

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0148867

(43) 공개일자 2022년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/513 (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 31/513 (2013.01)

A61K 39/395 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7033740

(22) 출원일자(국제) 2021년03월01일

심사청구일자 2022년09월28일

(85) 번역문제출일자 2022년09월28일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/051693

(87) 국제공개번호 WO 2021/176330

국제공개일자 2021년09월10일

(30) 우선권주장

62/984,458 2020년03월03일 미국(US)

63/133,501 2021년01월04일 미국(US)

(71) 출원인

어레이 바이오파마 인크.

미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200

(72) 발명자

부하나, 캐린 수

미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200 어

레이 바이오파마 인크. 내

웡, 짐 욱-파이

미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200 어

레이 바이오파마 인크. 내

(74) 대리인

양영준, 김영

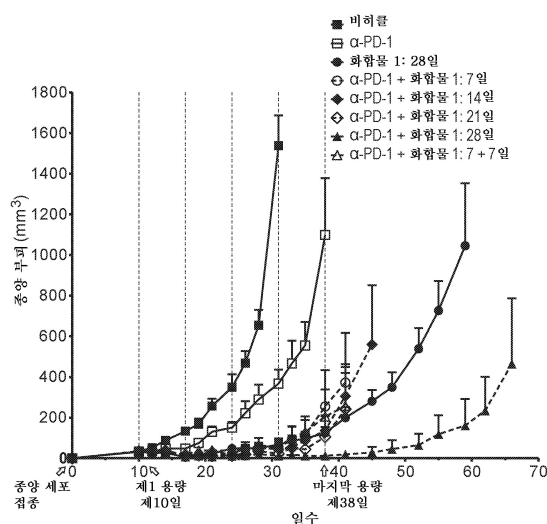
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드를 사용하여 암을 치료하는 방법

(57) 요약

본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 포함하는 치료제를 간헐적 투여 스케줄로 투여함으로써 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(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 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드 (화합물 1) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 투여 주기가 21일 주기인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 각각의 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 상기 21일 주기의 제1일 내지 제14일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 상기 휴지 기간은 제15일-제21일인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 투여 주기가 28일 주기인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 각각의 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일-제14일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제15일-제28일인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 각각의 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일-제7일 및 제15일-제21일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제8일-제14일 및 제22일-제28일인 방법.

청구항 7

암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 투여 주기가 28일 주기인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 상기 휴지 기간은 제16

일 내지 제28일인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제14일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제16일 내지 제28일인 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제21일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제22일 내지 제28일인 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일 및 제15일 내지 제21일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제8일 내지 제14일 및 제22일 내지 제28일인 방법.

청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 니볼루맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 니볼루맵 또는 그의 바이오시밀러가 30분에 걸쳐 약 3 mg/kg의 용량으로 또는 약 240 mg의 균일 용량으로 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 사산리맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

청구항 16

제7항에 있어서, 각각의 투여 주기가 21일 주기인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제8일 내지 제21일인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제14일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제15일 내지 제21일인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일 및 제15일 내지 제21일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간

은 제8일 내지 제14일인 방법.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 펩트올리주맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 펩트올리주맵 또는 그의 바이오시밀러가 30분에 걸쳐 약 2 mg/kg의 용량으로 또는 약 200 mg의 균일 용량으로 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 투여 주기가 28일 주기인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일에 투여되고 상기 PD-L1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제16일 내지 제28일인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제14일에 투여되고 상기 PD-L1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제16일 내지 제28일인 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제21일에 투여되고 상기 PD-L1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제22일 내지 제28일인 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 각각의 상기 투여 주기가 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일 및 제15일 내지 제21일에 투여되고 상기 PD-L1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하며, 여기서 휴지 기간은 제8일 내지 제14일 및 제22일 내지 제28일인 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1 억제제가 아테졸리주맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 아테졸리주맵 또는 그의 바이오시밀러가 30분 또는 60분에 걸쳐 약 840 mg의 용량으로

정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여로 인한 안구 독성의 발생률이 감소되는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 안구 독성이 망막의 외부 핵 층의 위축, 간상체 및 원추체 층의 변성 및 과립-적재 대식세포에 의한 간상체 및 원추체 층의 조직구성 침윤 중 적어도 하나로부터 선택된 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 TAM-연관 암인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 암이 위장 기질 종양 (GIST), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), B-세포 만성 골수성 백혈병 (B-CLL), 폐암, 교모세포종, 유방암, 결장직장암, 위암, 신경교종, 췌장암, 식도암, 외투 세포 림프종, 흑색종, 편평 세포 피부암, 전립선암, 자궁내막암, 난소암, 구강 편평 세포 암종, 갑상선암, 방광암, 신암, 슈반세포종, 중피종, 카포시 육종, 골육종, 횡문근육종, 적백혈병, 결장암, 간암, 신세포 암종, 뇌하수체 선종, 요로암, 신장암, 결장암, 두경부암, 뇌암 및 비소세포 폐암으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, TAM-연관 암이 급성 골수성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 폐암, 흑색종, 전립선암, 자궁내막암, 갑상선암, 슈반세포종, 췌장암 및 뇌암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 자궁경부암, 위암, 식도암, 간세포성 암종, 흑색종 (예를 들어, 점막 또는 피부), 메르켈 세포 암종, 미소위성체 불안정성-높은 (MSI-H) 종양, 비소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 신세포 암종 또는 요로상피 암종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 소정 기간 전에, 환자를 항암 요법으로 치료하였으며, 여기서 상기 항암 요법은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 원발성 종양의 감소, 종양-관련 증상의 경감, 종양 분비 인자의 억제, 원발성 또는 속발성 종양의 출현 지연, 원발성 또는 속발성 종양의 발생 둔화, 원발성 또는 속발성 종양의 발생 감소, 질환의 속발성 효과의 중증도 둔화 또는 감소, 종양 성장 정지 및 종양의 퇴행, 진행까지의 시간 (TTP) 증가, 무진행 생존 (PFS) 증가, 전체 생존 (OS) 증가 또는 반응 지속기간 (DOR) 증가 중 하나 이상을 결정함으로써 소정 기간 동안의 치료 효능을 평가하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 38

암을 갖는 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여함으로써 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여로 인한 안구 독성을 감소시키는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약상 허

용되는 염이 경구 투여를 위한 캡슐 또는 정제로서 제제화되는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 각각의 투여 기간 동안 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 또는 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 매일 투여하는 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 1이 유리 염기로서 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2020년 3월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 62/984,458 및 2021년 1월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 63/133,501을 우선권 주장하며, 이들의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 TAM 키나제 억제제 및/또는 MET 키나제 억제제로 치료될 수 있는 암을 포함한 증식성 질환의 치료에 유용한 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복시아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 간헐적 투여 스케줄로 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 수용체 티로신 키나제 (RTK)는 세포외 환경으로부터 세포 세포질 및 핵으로 신호를 전달하여 세포 사멸, 예전대 생존, 성장, 증식, 분화, 부착 및 이동을 조절하는 세포 표면 단백질이다.

[0006] TAM 서브패밀리는 TYRO3, AXL 및 Mer을 포함한 3종의 RTK로 이루어진다 (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). TAM 키나제는 2개의 이뮤노글로불린-유사 도메인 및 2개의 피브로넥틴 유형 III 도메인으로 이루어진 세포외 리간드 결합 도메인을 특징으로 한다. 2종의 리간드인 성장 정지 특이적 6 (GAS6) 및 단백질 S (PROS1)가 TAM 키나제에 대해 확인되었다. GAS6은 모든 3종의 TAM 키나제에 결합하여 그를 활성화시킬 수 있는 반면, PROS1은 Mer 및 TYRO3에 대한 리간드이다 (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785).

[0007] AXL (UFO, ARK, JTK11 및 TYRO7로도 공지됨)은 원래 만성 골수 백혈병을 갖는 환자의 DNA로부터 형질전환 유전자로서 확인되었다 (O'Bryan et al., 1991, Mol Cell Biol 11, 5016-5031; Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). GAS6은 AXL에 결합하고, AXL 티로신 키나제의 후속 자가-인산화 및 활성화를 유도한다. AXL은 PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-PKC를 포함한 여러 하류 신호전달 경로를 활성화시킨다 (Feneyrolles et al., 2014, Molecular Cancer Therapeutics 13, 2141-2148; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83).

[0008] MER (MERTK, EYK, RYK, RP38, NYK 및 TYRO 12로도 공지됨)은 원래 림프모구성 발현 라이브러리로부터 인-단백질로서 확인되었다 (Graham et al., 1995, Oncogene 10, 2349-2359; Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). GAS6 및 PROS1 둘 다 Mer에 결합하여 Mer 키나제의 인산화 및 활성화를 유도할 수 있다 (Lew et al., 2014). AXL과 같이, MER 활성화는 또한 PI3K-Akt 및 Raf-MAPK를 포함한 하류 신호전달 경로를 전달한다 (Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83).

[0009] TYRO3 (DTK, SKY, RSE, BRT, TIF, ETK2로도 공지됨)은 원래 PCR-기반 클로닝 연구를 통해 확인되었다 (Lai et al., Neuron 6, 691-70, 1991; Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). 리간드 GAS6 및 PROS1 둘 다 TYRO3에 결합하여 그를 활성화시킬 수 있다. TYRO3 활성화의 하류 신호전달 경로가 TAM RTK 중에서 가장 적게 연구되어 있지만, PI3K-Akt

및 Raf-MAPK 경로 둘 다가 수반되는 것으로 보인다 (Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). AXL, MER 및 TYRO3은 암 세포에서 과다발현되는 것으로 밝혀졌다.

[0010] MET 패밀리는 다양한 상피 세포의 표면 상에서 발현되는 단일 통과 티로신 키나제 수용체인 중간엽-상피 이행 인자 (c-Met)를 포함하며; 그의 리간드는 간세포 성장 인자/산란 인자 (HGF/SF)이다 (Nakamura et al., Nature 342:440-443, 1989). c-Met에 대한 HFG의 결합은 배아발생을 매개하고 정상 세포에서 치유되는 일련의 세포내 신호를 개시한다 (Organ, Ther. Adv. Med. Oncol. 3(1 Supply):S7-S19, 2011). 그러나, 암 세포에서, c-Met 유전자 돌연변이, 과다발현 및 증폭과 밀접하게 관련된 이상 HGF/c-Met 축 활성화는, 예를 들어 PI3K/AKT, Ras/MAPK, JAK/STAT, SRC 및 Wnt/ β -카테닌 신호 경로를 자극함으로써 종양 발생 및 진행을 촉진한다 (Zhang et al., Mol. Cancer 17:45, 2018; Mizuno et al., Int. J. Mol. Sci. 14:888-919, 2013). 상기 언급된 c-Met-의존성 신호전달 경로의 구성적 활성화는 정상 세포에 비해 암 세포에 경쟁적 성장 이점을 부여하며, 예를 들어 혈액 공급에 대한 접근을 가능하게 하고 조직으로부터 해리되는 능력을 부여함으로써 전이의 가능성을 증가시킨다 (Comoglio et al., Nat. Rev. Drug Discov 7:504-516, 2008; Birchmeier et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 4:915-925, 2003).

[0011] PD-L1은 많은 암에서 과다발현되고, 종종 불량한 예후와 연관된다 (Okazaki T et al., Intern. Immun. 2007 19(7):813) (Thompson RH et al., Cancer Res 2006, 66(7):3381). PD-1/PD-L1 경로를 표적화하는 항체는 종양 미세환경 내에서 PD-L1의 발현에 의해 비기능적이 된 (소진된) 항종양 CD8 T 세포를 재활성화시킴으로써 작용한다. 그러나, 이러한 접근법의 효능 및 지속성은 종양 특이적 T 세포를 생성하는 면역계의 능력 (T 세포 프라이밍) 및 종양 내에 존재하는 면역 억제성 골수 세포에 의해 제한된다.

[0012] 암 환자 또는 특정한 암 환자 집단을 치료하기 위한, 및 잠재적으로는 안전성 프로파일을 임의로 개선시키는 특정한 투여 스케줄을 갖는, 조합 요법을 포함한 유리한 요법에 대한 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0013] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카복사미드 (이하 "화합물 1") 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염기로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 히드로클로라이드 염 (이하 "화합물 1 HCl")으로서 투여된다.

[0014] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염기로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1 HCl로서 투여된다.

[0015] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염기로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1 HCl로서 투여된다.

[0016] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 제1 투여 주기 전에 (즉, "기간" 전에) 적어도 1종의 항암 요법 또는 작용제 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 항암제)로 치료되었다. 한 실시양태에서, 적어도 1종의 항암제를 사용한 이전 치료는 성공적이지 않았다 (예를 들어, 환자는 이전에 적어도 1종의 추가의 항암제 중 1종 이상에 대한 저항성이 발생하였음).

[0017] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 제1 투여 기간 전에 (즉, 상기 기간 전에) 또 다른 항

암 요법 또는 작용제를 사용한 치료에 대해 나이브이다.

[0018] 한 실시양태에서, 암을 갖는 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여함으로써 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여로 인한 안구 독성을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0019] 한 실시양태에서, 암을 갖는 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여함으로써 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여로 인한 안구 독성을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 화합물 1을 단독으로 또는 항-PD-1 항체와 조합하여 투여한 후의 종양 부피를 보여주는 그래프이다.

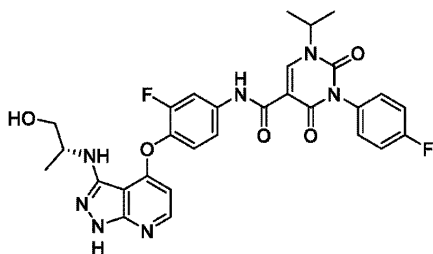
도 2는 화합물 1 HCl:HMPAS-MG, 25%:75% w/w를 포함하는 분무-건조 분산물의 XRPD 스캔이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 암을 치료하는 데 있어서 효능을 보장하지만 동시에 특정 유해 사건, 예를 들어 안구 독성의 발생 위험을 감소시키는 용량의 투여를 가능하게 하는 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 스케줄이 발견되었다.

[0022] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는 투여 기간 및 (b) 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염 기로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1-HCl로서 투여된다.

[0023] 화합물 1은 화학 명칭 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드로 공지되어 있고, 하기 구조를 갖는다:



[0024]

[0025] 화합물 1 및 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는 방법은 PCT/US2019/048701 (2020년 3월 5일에 WO 2020/047184 A1로서 공개됨)에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염기이다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 제약상 허용되는 염의 형태이다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1 HCl이다.

[0026] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염기로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1 HCl로서 투여된다.

[0027] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염기로서 투여된다.

서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1 HCl로서 투여된다.

- [0028] 암의 치료를 위한 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 위한 특정 간헐적 투여 스케줄의 사용이 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여로 인해 발생할 수 있는 안구 독성을 감소시킨다는 것이 또한 발견되었다. 특히, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 간헐적 투여는 항종양 효능에 대한 부정적 영향 없이 망막 독성의 발생률 및 중증도를 제거 및/또는 감소시킬 수 있는 것으로 발견되었다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염기로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1 HCl로서 투여된다.
- [0029] 한 실시양태에서, 암을 갖는 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여함으로써 상기 환자에 대한 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여로 인한 안구 독성을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염기로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1 HCl로서 투여된다.
- [0030] 한 실시양태에서, 암을 갖는 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 PD-1 억제제와 조합하여 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여함으로써 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여로 인한 안구 독성을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0031] 한 실시양태에서, 암을 갖는 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 PD-L1 억제제와 조합하여 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여함으로써 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여로 인한 안구 독성을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0032] 일반적 정의
- [0033] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 기술 과학 용어가 하기에 구체적으로 정의된다. 본 명세서의 다른 곳에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 다른 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.
- [0034] 수치적으로 정의된 파라미터 (예를 들어, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제의 용량 또는 본원에 기재된 조합 요법을 사용한 치료 시간 길이)를 수식하는데 사용되는 경우에 "약"은 파라미터가 그 파라미터에 대해 언급된 수치 값의 많게는 10% 미만 또는 초과만큼 달라질 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 약 5 mg/kg의 용량은 4.5 mg/kg와 5.5 mg/kg 사이에서 달라질 수 있다. "약"은 파라미터의 목록 처음에 사용되는 경우에 각각의 파라미터를 수식하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg은 약 0.5 mg, 약 0.75 mg 또는 약 1.0 mg을 의미한다. 마찬가지로, 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상은 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상 및 약 25% 이상을 의미한다.
- [0035] 용어 "투여 스케줄"은 각각의 치료제의 용량 및 투여 시기를 지칭한다.
- [0036] 용어 "간헐적 투여 스케줄"은 1종 이상의 약물이 연속 1일 이상에 투여되는 1종 이상의 약물의 투여기 ("투여 기간"), 이어서 1종 이상의 약물이 투여되지 않는 연속 1일 이상의 휴지기 ("휴지 기간")의 반복 투여 주기를 지칭한다. 주기는 투약일 및 휴약일의 패턴이 각각의 주기에서 동일하다는 점에서 규칙적일 수 있거나 또는 주기는 불규칙할 수 있다.
- [0037] 용어 "투여 주기"는 투여 (투약) 일 및 이 치료 계획이 다시 반복되기 전의 휴지 일을 포함하는 하나의 치료 계획을 형성하는 일의 수 및 순서를 나타낸다.
- [0038] 본원에 사용된 "투여 기간"은 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 투여하는 1일 이상의 기간을 지칭한다. 환자는 그 날에 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1회의 단일 용량으로서 복용할 수 있거나 또는 1일 용량을 보다 적은 부분으로, 예를 들어 아침에 1일 용량의 절반 및 저녁에 다른 절반으로 분할할 수 있다.
- [0039] 본원에 사용된 "휴지 기간"은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단독으로 투여되는 경우에 환자가 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받지 않는 날, 또는 투여 스케줄이 각각 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합된 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는 경우에 환자가 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제를 투여받지 않는 날을 지칭한다.
- [0040] 어구 "기간"은 환자가 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 사용하여 치료되는 1회 이상의 투여 주기를 지칭한다.

- [0041] 어구 "소정 기간 전에" 또는 "소정 기간 이전에"는 (1) 본원에 기재된 방법에 따라 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 제1 투여하기 전에 대상체에게 수술 및/또는 방사선 치료의 실시를 완료하는 것 및/또는 (2) 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 제1 투여하기 전에 대상체에게 1종 이상의 치료제 (예를 들어, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 단독 이외의 다른 1종 이상의 항암제)를 투여하는 것을 지칭한다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 이전에 투여된 치료제는 본원에 기재된 방법에 따라 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 제1 투여하는 것이 수행되는 시점에 대상체에서 치료 수준 미만 및/또는 검출불가능한 수준으로 존재한다.
- [0042] 어구 "제약상 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제제를 구성하는 다른 성분 및/또는 그로 치료되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 상용성이어야 함을 나타낸다. 일부 실시양태는 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 특정 경우에, 제약상 허용되는 염은 화합물 1을 산, 예컨대 염산과 반응시킴으로써 수득된다.
- [0043] "투여", "투여하는", "치료하는" 및 "치료"는, 환자, 개체, 동물, 인간, 실험 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 적용되는 경우에, 동물, 인간, 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 대한 외인성 제약, 치료제, 진단제 또는 조성물의 접촉을 지칭한다. 세포의 치료는 세포에 대한 시약의 접촉, 뿐만 아니라 유체가 세포와 접촉하는 경우에 유체에 대한 시약의 접촉을 포괄한다. "투여" 및 "치료"는 또한, 예를 들어 세포의 시약, 진단, 결합 화합물에 의한 또는 또 다른 세포에 의한 시험관내 및 생체의 치료를 의미한다.
- [0044] 임상 세팅에 사용된 "치료" 및 "치료하는"은 유익한 또는 목적하는 임상 결과를 얻기 위해 의도된다. 본 발명의 목적상, 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 신생물성 또는 암성 세포의 증식의 감소 (또는 파괴), 신생물성 세포의 전이의 억제, 종양의 크기의 축소 또는 감소, 질환 (예를 들어, 암)의 완화, 질환 (예를 들어, 암)으로 인한 증상의 감소, 질환 (예를 들어, 암)을 앓고 있는 자의 삶의 질의 증가 (예를 들어, FACT-G 또는 EORTC-QLQC30을 사용하여 평가됨), 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 데 요구되는 다른 의약의 용량의 감소, 질환 (예를 들어, 암)의 진행의 지연 및/또는 질환 (예를 들어, 암)을 갖는 환자의 생존 연장. 예를 들어, 치료는 장애, 예컨대 암의 하나 또는 여러 증상의 감소일 수 있다. 본 발명의 의미 내에서, 용어 "치료하다"는 또한 발병 (즉, 질환의 임상 징후 전의 기간)을 정지, 지연시키고/거나 질환의 발생 또는 악화의 위험을 감소시키는 것을 나타낸다. "치료"는 또한 치료를 받지 않은 경우에 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 치료를 받지 않은 대상체와 비교하여 전체 생존 (OS)의 증가, 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 치료를 받지 않은 대상체와 비교하여 무진행 생존 (PFS)의 증가를 의미할 수 있다. 용어 "치료하는"은 또한 암을 갖는 대상체의 상태의 개선, 예를 들어 대상체에서 1개 이상의 종양(들)의 크기의 감소, 대상체에서 1개 이상의 종양(들)의 성장 속도의 감소 또는 실질적인 변화 없음, 대상체에서 전이의 감소 및 대상체에 대한 완화 기간의 증가 (예를 들어, 치료를 받지 않거나 또는 상이한 치료를 받는 유사한 암을 갖는 대상체에서의 1개 이상의 측정기준(들)과 비교하여 또는 치료 전 동일한 대상체에서의 1개 이상의 측정기준(들)과 비교하여)를 의미할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들어 암의 치료를 지칭하는 경우에 절대 용어인 것으로 의도되지 않는다. 예를 들어, 임상 세팅에 사용된 "암의 치료" 및 "암을 치료하는"은 유익한 또는 목적하는 임상 결과를 수득하는 것을 포함하는 것으로 의도되고, 암을 갖는 대상체의 상태의 개선을 포함할 수 있다. 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 신생물성 또는 암성 세포의 증식의 감소 (또는 파괴), 신생물성 세포의 전이의 억제, 대상체에서의 전이의 감소, 종양의 크기의 축소 또는 감소, 대상체에서의 1개 이상의 종양(들)의 성장 속도의 변화, 대상체에 대한 완화 기간의 증가 (예를 들어, 치료를 받지 않거나 또는 상이한 치료를 받는 유사한 암을 갖는 대상체에서의 1개 이상의 측정기준(들)과 비교하여 또는 치료 전 동일한 대상체에서의 1개 이상의 측정기준(들)과 비교하여), 질환으로 인한 증상의 감소, 질환을 앓고 있는 대상체의 삶의 질의 증가 (예를 들어, FACT-G 또는 EORTC-QLQC30을 사용하여 평가됨), 질환을 치료하는 데 요구되는 다른 의약의 용량의 감소, 질환의 진행의 지연 및/또는 질환을 갖는 대상체의 생존 연장. "치료"는 또한 치료를 받지 않은 경우에 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 치료를 받지 않은 대상체와 비교하여 전체 생존 (OS)의 증가, 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 치료를 받지 않은 대상체와 비교하여 무진행 생존 (PFS)의 증가를 의미할 수 있다.
- [0045] 용어 "대상체"는 임의의 유기체, 바람직하게는 동물, 보다 바람직하게는 포유동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 개, 고양이 및 토끼), 가장 바람직하게는 인간을 포함한다.
- [0046] 본 발명에 따라 치료될 "환자"는 임의의 온혈 동물, 예컨대 비제한적으로 인간, 원숭이 또는 다른 하등 영장류,

말, 개, 토끼, 기니 피그 또는 마우스를 포함한다. 한 실시양태에서, 환자는 인간이다. 한 실시양태에서, 환자는 소아 환자이다. 의학 기술분야의 통상의 기술자는 암을 앓고 치료를 필요로 하는 개체를 용이하게 확인할 수 있다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "소아 환자"는 진단 또는 치료 시에 16세 미만의 환자를 지칭한다. 용어 "소아"는 신생아 (출생시부터 생후 1개월까지); 영유아 (1개월부터 2세까지); 아동 (2세부터 12세까지); 및 청소년 (12세부터 21세까지 (22세 생일까지이나 이를 포함하지는 않음))을 포함한 다양한 하위집단으로 추가로 나뉠 수 있다. 문헌 [Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 및 Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[0048] "호전시키는 것"은 치료를 투여하지 않은 것과 비교하여 1종 이상의 증상의 경감 또는 개선을 의미한다. "호전시키는 것"은 또한 증상의 지속기간의 단축 또는 감소를 포함한다.

[0049] 용어 "규제 기관"은 국가에 의한 제약 작용제의 의학적 사용의 승인을 위한 국가 기관이다. 예를 들어, 규제 기관의 비제약적 예는 미국 식품 의약품국 (FDA)이다.

[0050] "항체"는 이뮤노글로불린 분자의 가변 영역 내에 위치하는 적어도 1개의 항원 인식 부위를 통해 표적, 예컨대 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩티드 등에 특이적으로 결합할 수 있는 이뮤노글로불린 분자이다. 본원에 사용된 용어는 무손상 폴리클로날 또는 모노클로날 항체뿐만 아니라, 그의 항원 결합 단편 (예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일 체 (scFv) 및 도메인 항체 (예를 들어, 상어 및 낙타류 항체 포함) 및 항체를 포함하는 융합 단백질 및 항원 인식 부위를 포함하는 이뮤노글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 형태를 포괄한다. 항체는 임의의 부류, 예컨대 IgG, IgA 또는 IgM (또는 그의 하위부류)의 항체를 포함하고, 항체는 임의의 특정한 부류일 필요는 없다. 중쇄의 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라, 이뮤노글로불린은 상이한 부류로 배정될 수 있다. 5가지 주요 부류의 이뮤노글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류 (이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 나뉠 수 있다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 불린다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 형상은 널리 공지되어 있다.

[0051] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원 결합 단편" 또는 "항원 결합 부분"은 주어진 항원 (예를 들어, PD-1)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 무손상 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 무손상 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 용어 항체의 "항원 결합 단편" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 Fab; Fab'; F(ab')₂; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; 단일 도메인 항체 (dAb) 단편 (Ward et al., Nature 341:544-546, 1989) 및 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다.

[0052] 표적 (예를 들어, PD-1 단백질)에 "우선적으로 결합" 또는 "특이적으로 결합" (본원에서 상호교환가능하게 사용됨)하는 항체, 항체 접합체 또는 폴리펩티드는 관련 기술분야에서 널리 이해되는 용어이고, 이러한 특이적 또는 우선적 결합을 결정하는 방법 또한 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 분자는 그것이 대안적 세포 또는 물질보다 특정한 세포 또는 물질과 더 빈번하게, 더 신속하게, 더 긴 지속기간으로 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 회합하는 경우에 "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"을 나타내는 것으로 언급된다. 항체는 그것이 다른 물질에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 더 용이하게 및/또는 더 긴 지속기간으로 결합하는 경우에 표적에 "특이적으로 결합"하거나 "우선적으로 결합"한다. 예를 들어, PD-1 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체는 다른 PD-1 에피토프 또는 비-PD-1 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 더 용이하게 및/또는 더 긴 지속기간으로 이러한 에피토프에 결합하는 항체이다. 또한, 이 정의를 읽음으로써, 예를 들어 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체 (또는 모이어티 또는 에피토프)는 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있거나 또는 결합하지 않을 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 배타적 결합을 (포함할 수 있지만) 반드시 필요로 하는 것은 아니다. 일반적으로, 반드시 아니지만, 결합에 대한 언급은 우선적 결합을 의미한다.

[0053] 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭한다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역으로도 공지된 3개의 상보성 결정 영역 (CDR)에 의해 연결된 4개의 프레임워크 영역 (FR)으로 이루어진다. 각각의 체 내의 CDR은 FR에 의해 매우 근접하게 함께 유지되고, 다른 체로부터의 CDR과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위한 적어도 2가지 기술이 존재한다: (1) 교차-중 서열 가변성에 기초한 접근법 (즉, 문헌 [Kabat et

al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구에 기초한 접근법 (문헌 [Al-lazikani et al., 1997, J. Molec. Biol. 273:927-948]). 본원에 사용된 CDR은 어느 하나의 접근법에 의해 또는 둘 다의 접근법의 조합에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다.

[0054] 가변 도메인의 "CDR"은 카바트, 코티아의 정의, 카바트 및 코티아 둘 다의 축적, AbM, 접촉 및/또는 입체형태적 정의 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 임의의 CDR 결정 방법에 따라 확인되는 가변 영역 내의 아미노산 잔기이다. 항체 CDR은 카바트 등에 의해 최초로 정의된 초가변 영역으로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Kabat et al., 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C.] 참조. CDR의 위치는 또한 코티아 등에 의해 최초로 기재된 구조적 루프 구조로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989]을 참조한다. CDR 확인에 대한 다른 접근법은 카바트와 코티아 사이의 절충안이고 옥스포드 몰레큘라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어 (현재 엑셀리스(Accelrys®))를 사용하여 유래된 "AbM 정의" 또는 문헌 [MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996]에 제시된, 관찰된 항원 접촉에 기초한 CDR의 "접촉 정의"를 포함한다. 본원에서 CDR의 "입체형태적 정의"로 지칭되는 또 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 엔탈피 기여를 하는 잔기로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166, 2008]을 참조한다. 또 다른 CDR 경계 정의는 상기 접근법 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있지만, 그럼에도 불구하고 카바트 CDR의 적어도 한 부분과 중첩될 것이지만, 이들은 특정한 잔기 또는 잔기의 군 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 유의하게 영향을 미치지 않는다는 예측 또는 실험적 발견에 비추어 단축되거나 연장될 수 있다. 본원에 사용된 CDR은 접근법의 조합을 포함한다, 관련 기술분야에 공지된 임의의 접근법에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 방법은 임의의 이들 접근법에 따라 정의된 CDR을 이용할 수 있다. 1개 초과 CDR을 함유하는 임의의 주어진 실시양태에 대해, CDR은 카바트, 코티아, 연장, AbM, 접촉 및/또는 입체형태적 정의 중 임의의 것에 따라 정의될 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 "모노클로날 항체" 또는 "mAb" 또는 "Mab"는 실질적으로 동종인 항체의 집단을 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 항체 분자는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열이 동일하다. 대조적으로, 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제는 전형적으로 종종 상이한 에피토프에 특이적인 그의 가변 도메인, 특히 그의 CDR에 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 획득되는 바와 같은 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되지는 않을 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. (Nature (1975) 256:495)]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조)에 의해 제조될 수 있다. "모노클로날 항체"는 또한, 예를 들어 문헌 [Clackson et al. (Nature 352:624-628 (1991))] 및 [Marks et al. (J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991))]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 또한 문헌 [Presta (J. Allergy Clin. Immunol. 116:731 (2005))]을 참조한다.

[0056] "키메라 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 한 부분이 특정한 종 (예를 들어, 인간)으로부터 유래되거나 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 그에 대해 상동이고,쇄(들)의 나머지는 또 다른 종 (예를 들어, 마우스)으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 그에 대해 상동인 항체, 뿐만 아니라 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체의 단편을 지칭한다.

[0057] "인간 항체"는 인간 이뮤노글로불린 단백질 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다. 인간 항체는 마우스, 마우스 세포 또는 마우스 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생산되는 경우에 무린 탄수화물쇄를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체" 또는 "랫트 항체"는 각각 마우스 또는 랫트 이뮤노글로불린 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다.

[0058] "인간화 항체"는 비-인간 (예를 들어, 무린) 항체, 뿐만 아니라 인간 항체로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 지칭한다. 이러한 항체는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유한다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 또한 임의로 전형적으로 인간 이뮤노글로불린의 것인 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 한 부분을 포함할 것이다. 접두어 "hum", "hu" 또는 "h"는 인간화 항체를 모 설치류 항체와 구별하기 위해 필요한 경우에 항체 클론 명칭에 추가된다. 설치류 항체의 인간화 형태

는 일반적으로 모 설치류 항체의 동일한 CDR 서열을 포함할 것이지만, 친화도를 증가시키거나, 인간화 항체의 안정성을 증가시키거나 또는 다른 이유로 특정 아미노산 치환이 포함될 수 있다.

[0059]

"보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 단백질의 생물학적 활성 또는 다른 목적하는 특성, 예컨대 항원 친화도 및/또는 특이성을 변경하지 않으면서 변화가 빈번하게 이루어질 수 있도록 단백질 내의 아미노산을 유사한 특징 (예를 들어 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 백본 입체형태 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로 치환하는 것을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 일반적으로 폴리펩티드의 비-필수 영역에서의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인식한다 (예를 들어, 문헌 [Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 추가로, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 파괴할 가능성이 더 적다. 예시적인 보존적 치환이 하기 표 A에 제시된다.

[0060]

표 A. 예시적인 보존적 아미노산 치환

원래 잔기	보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0061]

[0062]

본원에 사용된 용어 "PD-1 억제제"는 PD-1에 특이적으로 결합하고 PD-1과 그의 결합 파트너 중 1종 이상, 예컨대 PD-L1 및/또는 PD-L2와의 상호작용을 감소시키는 분자를 지칭한다. 예를 들어, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체, 그의 항원 결합 단편, 이뮤노어드헤신, 압타머, 융합 단백질 및 올리고펩티드를 포함한다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 기능이상적 T-세포가 보다 덜 기능이상적이 되도록 PD-1을 통한 T 림프구 매개 신호전달 시에 발현되는 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개되는 음성 공동-자극 신호를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 캄브롤리주맙 (키트루다 (Keytruda)®), 캄브롤리주맙의 바이오시밀러인 니볼루맙 (옵디보(Opdivo)®), 니볼루맙의 바이오시밀러인 세미플리맙 (리브타요(Libtayo)®), 피딜리주맙 또는 1141PDCA-170이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙, 캄브롤리주맙, 사산리맙, 니볼루맙의 바이오시밀러, 캄브롤리주맙의 바이오시밀러 및 사산리맙의 바이오시밀러로부터 선택된 항-PD-1 항체이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 캄브롤리주맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 사산리맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0063]

본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체는 또한 니볼루맙 또는 그의 바이오시밀러의 항원-결합 항체 단편, 또는 캄브롤리주맙 또는 그의 바이오시밀러의 항원-결합 항체 단편, 또는 사산리맙 (또한 RN888로도 공지됨) 또는 그의 바이오시밀러의 항원-결합 항체 단편일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙의 바이오시

밀러 또는 캄브롤리주맙의 바이오시밀러 또는 사산리맙의 바이오시밀러일 수 있다.

[0064] 하기 표 B는 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에 사용하기 위한 예시적인 PD-1 억제제의 아미노산 서열의 목록을 제공한다. CDR은 mAb7 및 mAb15에 대해 밑줄표시되어 있다. mAb7은 또한 RN888 또는 PF-6801591로도 공지되어 있다. mAb7 (일명 RN888) 및 mAb15는 국제 특허 공개 번호 WO2016/092419에 개시되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0065] 표 B

니볼루맙, MDX1106, 전장 중쇄 WO 2006/121168	QVQLVESGGGWQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPG KGLEWVAVrWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNS LRAEDTAVYYCATNDDYWGGTGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESYGGP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSQE DPEVQFNWYYDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPEKNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID NO: 1)
니볼루맙, MDX1106, 전장 경쇄 WO 2006/121168	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQ QSSNWPRTFGQGTKEIRTVAAPSVFIFPPSDEQLSGTASVCL LNNFYPREAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC (SEQ ID NO: 2)
캄브롤리주맙, MK3475, 전장 중쇄 WO 2009/114335	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYYMYWVRQA PGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYM ELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNQKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID NO: 3)

[0066]

헨브롤리주맵, MK3475, 전장 경쇄 WO 2009/114335	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQ KPGQAPRLLIYLASYLESQVPAFSGSGSGTDFTLTISSELEPE DFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 4)
mAb1 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNF LTWYQQKPGQPPKLLIYWTSTRESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYFYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 5)
mAb1 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEQMGNIYPGSSLTNYNEKFKNRVMTTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARLLTGTFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 6)
mAb2 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNFLTWYQ QKPGQPPKLLIYWTSYRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAE DVAVYYCQNDYFYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 7)
mAb2 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYPGSSLTNYNEKFKNRVMTTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARLLTGTFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 8)
mAb3 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNFLTWYQ QKPGQPPKLLIYWTSYRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAE DVAVYYCQNDYFYPHTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 9)
mAb3 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYPGSSLTNYNEKFKNRVMTTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARLLTGTFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 10)

[0067]

mAb4 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSTNQKNFLTWYQ QKPGQPPKLLIYW WTSTRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYC QNDYFYPL TFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 11)
mAb4 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYP GSSLTNYNEKF KNRVTMTRDTSTSTVY MELSS LRSEDTAVYYCARLL TGTFAYWGQ GLTVVSS (SEQ ID NO: 12)
mAb5 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	DIVTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWD SGNQKNFLT WYQQ KPGQPPKLLIYW WTSTRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE D VAVYYC QNDYFYPL TFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 13)
mAb5 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	QVQLVWSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYP GSSLTNYNEKF KNRVTMTRDTSTSTVY MELSS LRSEDTAVYYCAR STGTFAYWGQ GLTVVSS (SEQ ID NO: 14)
mAb6 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWD SGNQKNFLT WYQ QKPGQPPKLLIYW TSYRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYC QNDYFYPL TFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 15)
mAb6 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 밑줄표시 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEQMGN IYPGSSLTNYNEKF KNRVTMTRDTSTSTVY MELSS LRSEDTAVYYCAR STGTFAYWGQ GLCTVSS (SEQ ID NO: 16)
mAb7(또한 RN888로도 공지됨) 또는 mAb15 전장 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYP GSSLTNYNEKF KNRVTMTRDTSTSTVY MELSS LRSEDTAVYYCAR STGTFAYWGQ GLTVVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQV

[0068]

	YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 17)
mAb7 또는 mAb 15 전장 중쇄, C-말단 리신 부재	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMEISS LRSEDTAVYYCARLSTGTFAYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 18)
mAb7 전장 경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNFLTWYQ QKPGQPPKLLIYWTSYRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQNDYFYPHTFGGGTKVEIKRGTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 19)
mAb7 경쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMEISS LRSEDTAVYYCARLSTGTFAYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 20)
mAb7 및 mAb15 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPG QGLEWMGNIWPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMEIS SLRSEDTAVYYCARLLTGTFAYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 21)

[0069]

mAb8 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	DIVTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSTNQKNFLTWYQQ KPGQPPKLLIYW TSTRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED VAVYYC QNDYFYPL TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)
mAb8 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYP GSSLTNYNEKF KNRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAR LSTGTFAYWGQ TLTVSS (SEQ ID NO: 23)
mAb9 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNF L TWYQQKPGQPPKLLIYW TSTRES GVDPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYC QNDYFYPL TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 24)
mAb9 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYP GSSITNYNEKF KNRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAR TTGTFAYWGQ TLTVSS (SEQ ID NO: 25)
mAb10 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNFLTWYQ QKPGQPPKLLIYW TSYRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYC QNDYFYPL TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
mAb10 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYP GSSITNYNEKF KNRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAR TTGTFAYWGQ TLTVSS (SEQ ID NO: 27)
mAb11 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNFLTWYQ QKPGQPPKLLIYW TSYRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYC QNDYFYPH TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
mAb11 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYP GSSITNYNEKF KNRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAR TTGTFAYWGQ TLTVSS (SEQ ID NO: 29)

[0070]

mAb12 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSNQNFLT WYQ QKPGQPPKLLIY WTSTRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQNDYFYPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 30)
mAb12 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYWINWVRQAPG QGLEWMGNIYPGSSITNYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARLTTGTFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 31)
mAb13 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQNFLT WYQ QKPGQPPKLLIY WTSTRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQNDYFYPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 32)
mAb13 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYWINWVRQAPG QGLEWMGNIWPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARLLTGTFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 33)
mAb14 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQNFLT WYQ QKPGQPPKLLIY WTSYRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQNDYFYPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 34)
mAb14 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYWINWVRQAPG QGLEWMGNIWPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARLLTGTFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 35)
mAb15 경쇄 가변 영역	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQNFLT WYQ QKPGQPPKLLIY WTSYRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQNDYFYPHTFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 36)
mAb16 경쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSNQNFLT WYQ QKPGQPPKLLIY WTSTRES GVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQNDYFYPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 37)

mAb16 중쇄 가변 도메인, 여기서 CDR은 볼드체 (WO 16/92419)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYWINWVRQAPG QGLEWMGNIWPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARLLTGTFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 38)
AMP224, 신호 서열 부재 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342	LFTVTVPKELYIIHGHSNVTLECNFDTGSHVNLGAIASLQKVEN DTSPHRERATLLEEQLPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCIIYGVA WDYKYLTLKVKASYRKINTHILKVPETDEVELTCQATGYPLAEVS WPNVSPANTSHSRTPEGLYQVTSVLRLKPPPGRNFSVFWN THVRELTLASIDLQSQMEPRTHPTWEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 39)

항-PD-1 항체의 추가의 예는 CT-011 (피딜리주맙, 이는 WO 09/101611에 기재됨), IBI-308, mDX-400, BGB-108,

MEDI-0680, SHR-1210, PF-06801591, PDR-001, GB-226, STI-1110, MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, BGB-108 및 BGB-A317 또는 임의의 이들 항체의 바이오시밀러를 포함한다.

- [0074] 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 융합 단백질 (예를 들어, 이뮤노어드헤신, 예를 들어 WO 10/027827 및 WO 11/066342에 기재된, B7-DCIg로도 불리는 AMP-224)일 수 있다. 예를 들어, 이뮤노어드헤신은 항체 불변 영역 (예를 들어, 이뮤노글로불린 (예를 들어, 인간 이뮤노글로불린) 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함할 수 있다.
- [0075] 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 압타머일 수 있다. 압타머인 PD-1 억제제의 비제한적 예는, 예를 들어 US 2017/0218369에 기재되어 있다. PD-1 억제제인 압타머의 추가의 예는 문헌 [Prodeus et al., Mol. Ther. Nucleic Acids 4:e237, 2015; Wang et al., doi: 10.1016/j.biochi.2017.09.006 Biochimie]에 기재되어 있다. 예를 들어, 압타머인 PD-1 억제제는 하기 중 하나의 서열을 포함할 수 있다: GCTACTGTACATCACGCCTCTCCCC (서열 식별번호: 40), CTACTGTACATCACGCCTCTCCCC (서열식별번호: 41), GTACAGTTCCTCCCTGCACTACA (서열식별번호: 42), 또는 GTACAGTTCCTGCACTACA (서열식별번호: 43).
- [0076] 본원에 사용된 용어 "PD-L1 억제제"는 PD-L1과 그의 결합 파트너 중 1종 이상, 예컨대 PD-1, B7-1과의 상호작용으로부터 생성된 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 제거 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 PD-L1의 그의 결합 파트너에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적 측면에서, PD-L1 억제제는 PD-L1의 PD-1 및/또는 B7-1에 대한 결합을 억제한다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체, 그의 항원 결합 단편, 이뮤노어드헤신, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 PD-L1과 그의 결합 파트너 중 1종 이상, 예컨대 PD-1, B7-1과의 상호작용으로부터 생성된 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 제거 또는 방해하는 다른 분자를 포함한다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 기능이상적 T-세포가 보다 덜 비-기능이상이 되도록 PD-L1을 통한 T 림프구 매개 신호전달 시에 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개되는 음성 공동-자극 신호를 감소시킨다.
- [0077] 본원에 사용된 항-인간 PD-L1 항체는 성숙 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 성숙 인간 PD-L1 분자는 하기 서열의 아미노산 19-290으로 이루어진다: MRIFAVFIFMTYVHLLNAFTVTVPKDLVYVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKNI IQFVHGEECLKVQHSSYRQRARLLKDKLSLGNALQIT DVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVTSEHETLCAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTN EIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET (서열식별번호: 44).
- [0078] 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵 (테센트릭(Tecentriq)®) 또는 그의 바이오시밀러, 또는 두르발루맵 (임핀지(Imfinzi)™) 또는 그의 바이오시밀러이다.
- [0079] "바이오시밀러"는 참조 항체 (예를 들어, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 아테졸리주맵 또는 두르발루맵)와 비교하여 동일한 1차 아미노산 서열을 갖고, 임의로 참조 항체 (예를 들어, 상이한 당형태)와 비교하여 번역후 변형 (예를 들어, 글리코실화 및/또는 인산화)에서 검출가능한 차이를 가질 수 있는 항체 또는 항원-결합 단편을 의미한다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 바이오시밀러는 참조 항체 (예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)와 비교하여 동일한 1차 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 참조 항체와 비교하여 동일한 1차 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 예에서, 바이오시밀러는 참조 항체 (예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)와 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 포함하는 경쇄 및 참조 항체와 동일한 중쇄 가변 도메인 서열을 포함하는 중쇄를 갖는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 바이오시밀러는 참조 항체 (예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)와 비교하여 유사한 글리코실화 패턴을 가질 수 있다. 다른 실시양태에서, 바이오시밀러는 참조 항체 (예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)와 비교하여 상이한 글리코실화 패턴을 가질 수 있다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "암"은 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 상태를 지칭하거나 기재한다. 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 암은 TAM-연관 암이다. 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 암은 c-Met 연관 암이다.
- [0082] 한 실시양태에서, 암은 TAM-연관 암이다. 본원에 사용된 용어 "TAM-연관 암"은 (예를 들어, 대조군, 예를 들어 비-암성 조직 또는 세포, 또는 암을 갖지 않는 대조군 대상체로부터의 상응하는 조직 또는 세포와 비교하여) 암

세포 또는 면역 세포에서 TAM 키나제 중 1종 이상의 증가된 발현 및/또는 활성화와 연관되거나 또는 이를 갖는 암을 지칭한다. TAM-연관 암의 비제한적 예는 본원에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 TMEM87B-MERTK 융합 단백질 (예를 들어, TMEM87B의 아미노산 1-55 및 MERTK의 아미노산 433-1000) 또는 AXL-MBIP 융합 단백질의 발현을 유발하는 염색체 전위를 갖는 암이다. TMEM87B-MERTK 융합 단백질의 발현을 유발하는 예시적인 염색체 전위에 대한 설명은 문헌 [Shaver et al. (Cancer Res. 76(16):4850-4860, 2016)]에 제공되어 있다. AXL-MBIP 융합 단백질의 발현을 유발하는 예시적인 염색체 전위에 대한 설명은 문헌 [Seo et al. (Genome Res. 22:2109-2119, 2012)]에 제공되어 있다. TMEM87B-MERTK 또는 AXL-MBIP 융합 단백질의 발현을 유발하는 염색체 전위는 계내 혼성화 (예를 들어, 형광 계내 혼성화 (FISH))를 사용하여 검출될 수 있다. TMEM87B-MERTK 또는 AXL-MBIP의 발현을 유발하는 염색체 전위는 대상체로부터 수득된 샘플 (예를 들어, 대상체로부터 수득된 혈액, 혈장, 소변, 뇌척수액, 타액, 객담, 기관지폐포 세척액, 담즙, 림프액, 낭액, 대변 복수 또는 종양 생검)로부터의 DNA를 서열분석함으로써 검출될 수 있다. DNA를 서열분석하는 데 사용될 수 있는 예시적인 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 차세대 서열분석 (NGS), 전통적인 PCR, 디지털 PCR 및 마이크로어레이 분석을 포함한다. TMEM87B-MERTK 또는 AXL-MBIP 융합 단백질의 발현 또는 TMEM87B-MERTK 또는 AXL-MBIP 융합 단백질의 발현을 유발하는 염색체 전위를 검출하는 데 사용될 수 있는 추가의 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0083] 수용체 티로신 키나제 (RTK)는 세포의 환경으로부터 세포 세포질 및 핵으로 신호를 전달하여 세포 사멸, 예컨대 생존, 성장, 증식, 분화, 부착 및 이동을 조절하는 세포 표면 단백질이다. 모든 RTK는 세포의 리간드 결합 도메인 및 세포질 단백질 티로신 키나제 도메인을 함유한다. 리간드 결합은 RTK의 이량체화를 유도하며, 이는 세포질 키나제의 활성화를 촉발하고 하류 신호 전달 경로를 개시한다. RTK는 그의 서열 유사성에 기초하여 별개의 서브패밀리로 분류될 수 있다.

[0084] TAM 수용체 티로신 키나제 (TYRO3, AXL (또한 UFO로도 공지됨) 및 MER)는 항종양 면역의 주요 단계에 참여하는 선천성 면역 체크포인트의 신생 부류이다 (Akalu, T, et al., Immunological Reviews 2017; 276:165-177). TAM 키나제는 2개의 이류노글로불린-유사 도메인 및 2개의 피브로넥틴 유형 III 도메인으로 이루어진 세포의 리간드 결합 도메인을 특징으로 한다. 2종의 리간드인 성장 정지 특이적 6 (GAS6) 및 단백질 S (ProS)가 TAM 키나제에 대해 확인되었다. GAS6은 모든 3종의 TAM 키나제에 결합하여 그를 활성화시킬 수 있는 반면, ProS는 MER 및 TYRO3에 대한 리간드이다 (Graham et al., 2014, Nature reviews Cancer 14, 769-785).

[0085] TAM 키나제는 유방, 결장, 신장, 피부, 폐, 간, 뇌, 난소, 전립선 및 갑상선 악성종양을 포함한 매우 다양한 암에서 이소성 발현 또는 과다발현되고 (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; 및 Linger et al., 2008, Oncogene 32, 3420-3431), 종양 개시 및 유지에서 중요한 역할을 한다. 활성화되는 경우에, AXL 및 MER은 종양 세포 생존, 증식, 이동 및 침습, 혈관신생 및 종양-숙주 상호작용을 조절할 수 있다 (Schoumacher, M. et al., Curr. Oncol. Rep. 2017; 19(3):19). 따라서, TAM 신호전달을 차단하는 것은 적응 면역의 관여를 촉진하고 T-세포 체크포인트 차단을 보완할 수 있다 (Akalu, T, et al., Immunological Reviews 2017; 276:165-177). 따라서, TAM 억제는 또 다른 부류의 종양원성 RTK를 표적화하기 위한 매력적인 접근법을 나타낸다 (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; 및 Linger et al., 2008, Oncogene 32, 3420-3431).

[0086] AXL은 원래 만성 골수 백혈병을 갖는 환자의 DNA로부터 형질전환 유전자로서 확인되었다 (O'Bryan et al., 1991, Molecular and Cellular Biology 11, 5016-5031). GAS6은 AXL에 결합하고, AXL 티로신 키나제의 후속 자가-인산화 및 활성화를 유도한다. AXL은 PI3K-AKT, RAF-MAPK, PLC-PKC를 포함한 여러 하류 신호전달 경로를 활성화시킨다 (Feneyrolles et al., 2014, Molecular Cancer Therapeutics 13, 2141-2148; Linger et al., 2008, Oncogene 32, 3420-3431). AXL 단백질의 과다발현 또는 과다활성화는 다중 종양발생 과정의 촉진과 상관관계가 있다. 높은 수준의 AXL 발현은 상이한 암, 예컨대 다형성 교모세포종 (Hutterer, M., et al., Clin. Cancer Res. 2008, 14, 130-138), 유방암 (Wang, X., Cancer Res. 2013, 73, 6516-6525), 폐암 (Niederst, M. et al., Sci. Signaling, 2013, 6, re6), 골육종 (Han, J., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2013, 435, 493-500) 및 급성 골수성 백혈병 (Ben-Batalla, L., et al., Blood 2013, 122, 2443-2452)에서 불량한 예후와 연관되었다. AXL은 폐암, 전립선암, 결장암, 유방암, 흑색종 및 신세포 암종을 포함한 다양한 악성종양에서 과다발현되거나 증폭되고 (Linger et al., 2008, Oncogene 32, 3420-3431), AXL의 과다발현은 불량한 예후와 상관관계가 있다 (Linger et al., 2008, Oncogene 32, 3420-3431). AXL 활성화는 암 세포 생존, 증식, 혈관신생, 전이, 및 화학요법 및 표적화 요법에 대한 저항성을 촉진한다. AXL 녹다운 또는 AXL 항체는 시험관내에서 유방암 및 NSCLC 암의 이동을 억제할 수 있고, 이종이식 종양 모델에서 종양 성장을 차단하였다 (Li et al., 2009,

Oncogene 28, 3442-3455). 췌장암 세포에서, AXL의 억제제는 세포 증식 및 생존을 감소시켰다 (Koorstra et al., 2009, Cancer Biology & Therapy 8, 618-626). 전립선암에서, AXL 억제제는 세포 이동, 침습 및 증식을 감소시켰다 (Tai et al., 2008, Oncogene 27, 4044-4055). 삼중-음성 유방암에서, 환자는 RTK 활성화의 명백한 결여로 인해 다양한 표적화된 암 요법에 반응하지 않기 때문에 전형적으로 유의한 임상 도전을 제시한다. 그러나, 삼중-음성 유방암을 갖는 환자는 타산-기반 화학요법에 대한 일부 반응을 나타내고, 연구는 항유사분열 약물 (예를 들어, 도세탁셀)을 AXL 억제제와 조합하는 것이 암 세포를 항유사분열 약물에 대해 감작화시키고, 항유사분열 약물과 조합된 AXL이 이 질환 세팅에서 적절한 조합 요법일 수 있다는 것을 시사하였다 (Wilson, et al., Cancer Res. 2014, 74(20), 5878-5890).

[0087] TAM 키나제는 적어도 3가지 메카니즘: 종양 세포에서의 내인성 생존 신호전달, 종양유전자-표적화 작용제로 치료된 종양에 대한 회피 메카니즘으로서의 TAM 키나제의 유도 및 종양 미세환경에서의 면역억제에 의해 치료 저항성에 기여할 수 있다 (Graham, et al., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 769-785).

[0088] TAM 키나제는 백혈병 세포 및 고형 종양 세포에서 세포독성 화학요법에 대한 저항성 (화학요법저항성)을 촉진하는 것으로 밝혀졌다 (Graham, et al., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 769-785). MER을 이소성 발현하는 트랜스제닉 림프구는 야생형 림프구보다 텍사메타손에 대해 더 저항성인 것으로 밝혀졌고 (Keating, A.K., et al., Oncogene, 2006, 25, 6092-6100), GAS6에 의한 B-ALL 세포의 자극은 시타라빈에 대한 저항성을 증가시켰다 (Shiozawa, Y., et al., Neoplasia, 2010, 12, 116-127). AXL은 세포독성 화학요법으로 치료된 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포에서 유도되고, 증가된 화학요법저항성을 매개한다 (Hong, C.C., et al., Cancer Lett., 2008, 268, 314-324). 화학요법-저항성 만성 골수성 백혈병 (CML) 세포주는 AXL의 상향조절된 수준을 갖고, AXL의 shRNA-매개 녹다운은 CML 세포 및 이중이식편 모델에서 화학감수성을 증가시킨다 (Zhao, Y., et al., Cancer Invest. 2012, 30, 287-294). 유사하게, shRNA-매개된 MER 녹다운은 B-세포 급성 림프모구성 백혈병 (B-ALL) 및 T-계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL) 세포를 다양한 화학요법에 대해 감작화시킨다 (Linger, R.M., et al., Blood, 2013, 122, 1599-1609; Brandao, L.N., et al., Blood Cancer J., 2013, 3, e101). 고형 종양, 예컨대 비소세포 폐암, 췌장관 선암종, 성상세포종, 폐 선암종, 난소암, 흑색종 및 다형성 교모세포종에서, AXL 또는 MER의 과다발현은 화학요법저항성을 촉진하고, shRNA-매개 억제는 세포를 세포독성 화학요법에 의한 치료에 대해 감작화시킨다 (Linger, R.N., et al., Oncogene, 2013, 32, 3420-3431; Song, X., et al., Cancer, 2011, 117, 734-743; Keating, A.K., et al., Mol. Cancer Ther. 2010, 9, 1298-1307; Lay, J.D., et al., Cancer Res. 2007, 67, 3878-3887; Zhao, Y., et al., Cancer Invest, 2012, 30, 287-294; Macleod, K., Cancer Res. 2005, 65, 6789-6800; Zhu, S., et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2009, 106, 17025-17030; Wang, Y., et al., Oncogene 2013, 32, 872-882).

[0089] 화학요법저항성과 대조적으로, TAM 키나제에 대한 획득 저항성의 예는 현재 AXL로 제한된다. AXL은 이마티닙-저항성 CML 및 위장 기질 종양 (GIST) 세포주 및 종양 샘플에서 상향조절되고 (Mahadevan, D., et al., Oncogene, 2007, 26, 3909-3919; Dufies, M., et al., Oncotarget 2011, 2, 874-885; Gioia, R., et al., Blood, 2011, 118, 2211-2221), AXL의 siRNA-매개 녹다운은 저항성 세포주에 대한 이마티닙 감수성을 회복시켰다 (Dufies, M., et al.). 유사하게, AXL은 라파티닙-저항성 HER2 (또한 ERBB2로도 공지됨)-양성 유방암 세포주에서 유도되고, AXL 억제제는 라파티닙 감수성을 회복시켰다 (Liu, L., et al., Cancer Res. 2009, 69, 6871-6878). AXL은 삼중-음성 유방암 (Meyer, A.S. et al., Sci. Signal 2013, 6, ra66), 결장직장암 (Brand, et al., Cancer Res. 2014, 74:5152-5164), 두경부암 (Kiles, K.M, et al., Mol. Cancer Ther. 2013, 12, 2541-2558) 세포주 및 비소세포 폐암 (Zhang, Nat. Genet. 2013, 44(8), 852-860)에서 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 라파티닙 및 에를로티닙) 및 치료 항체 (예를 들어, 세툽시맵)에 대한 획득 저항성과 연관되었다. AXL은 또한 PI3K α 억제제, 예컨대 두경부 및 식도 편평 세포 암종에서의 알펠리십 (BYL719) (Elkabets, et al., Cancer Cell 2015, 27:533-546), 삼중-음성 유방암 세포주 및 흑색종 세포주에서의 MEK 억제제 (예를 들어, U0126 (1,4-디아미노-2,3-디시아노-1,4-비스(o-아미노페닐메르캅토)부타디엔) 및 PD 325901 (1,4-디아미노-2,3-디시아노-1,4-비스(o-아미노페닐메르캅토)부타디엔) (Miller, et al., Cancer Discovery 2016, 6:382-39), 섬유모세포 성장 인자 (FGFR) (Ware, K.E., Oncogenesis 2013, 2, e39), 역형성 림프종 키나제 (ALK) (Kim, H.R., et al., Mol. Oncol. 2013, 7, 1093-1102) 및 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체 (IGF1R) (Huang, R., Cancer Res. 2010, 70, 7221-7231)를 포함한 다른 키나제 표적화 억제제에 대한 획득 저항성과 연관되었고, AXL 억제제는 이들 억제제에 대한 저항성을 극복하거나 지연시키는 것으로 입증되었다. AXL은 EGFR 티로신 키나제 억제제 (에를로티닙) 및 항체 약물 (세툽시맵)에 대해 저항성인 NSCLC 세포주 및 이중이식편에서 상향조절되고 (Brad, T.M., et al., Cancer Res. 2014, 74, 5152-5164; Zhang, Z., et al., Nature Genet. 2012, 44, 852-860), EGFR 억제제인 에를로티닙에 대한 저항성의 발생 후에 NSCLC 환자로부터

취한 매칭되는 종양 샘플의 20%에서 유도된다.

- [0090] MER 및 AXL 이중 억제제와 관련하여, 선천성 면역-매개 염증 및 자연 킬러 (NK) 세포 반응을 예방 또는 종결하는 데 있어서의 MER 및 AXL의 정상 역할은 종양 미세환경에서 파괴된다. MER 및 AXL은 NK 세포 항종양 활성을 감소시키며, 이는 증가된 전이를 가능하게 한다.
- [0091] MER은 원래 림프모구성 발현 라이브러리로부터 포스포-단백질로서 확인되었다 (Graham et al., 1995, Oncogene 10, 2349-2359). GAS6 및 ProS 둘 다는 MER에 결합하여 MER 키나제의 인산화 및 활성화를 유도할 수 있다 (Lew et al., 2014, eLife, 3:e03385). AXL과 같이, MER 활성화는 또한 PI3K-Akt 및 Raf-MAPK를 포함한 하류 신호전달 경로를 전달한다 (Linger et al., 2008, Oncogene 32, 3420-3431). MER은 다발성 골수종, 위암, 전립선암, 유방암, 흑색종 및 횡문근육종을 포함한 많은 암에서 과다발현된다 (Linger et al., 2008, Oncogene 32, 3420-3431). MER 녹다운은 시험관내 및 이종이식 모델에서 다발성 골수종 세포 성장을 억제한다 (Waizenegger et al., 2014, Leukemia, 1-9). 급성 골수성 백혈병에서, MER 녹다운은 마우스 모델에서 아폽토시스를 유도하고, 콜로니 형성을 감소시키고, 생존을 증가시켰다 (Lee-Sherick et al., 2013, Oncogene 32, 5359-5368). MER 억제는 NSCLC에서 아폽토시스를 증가시키고, 콜로니 형성을 감소시키고, 화학감수성을 증가시키고, 종양 성장을 감소시켰다 (Linger et al., 2013, Oncogene 32, 3420-3431). 흑색종 (Schlegel et al., 2013) 및 교모세포종 (Wang et al., 2013, Oncogene 32, 872-882)에서 MER 녹다운에 대해 유사한 효과가 관찰된다.
- [0092] TYRO3은 원래 PCR-기반 클로닝 연구를 통해 확인되었다 (Lai and Lemke, 1991, Neuron 6, 691-704). 리간드인 GAS6 및 ProS 둘 다는 Tyro3에 결합하여 그를 활성화시킬 수 있다. TYRO3은 또한 암 성장 및 증식에서 소정 역할을 한다. TYRO3은 흑색종 세포에서 과다발현되고, TYRO3의 녹다운은 이들 세포에서 아폽토시스를 유도한다 (Demarest et al., 2013, Biochemistry 52, 3102-3118).
- [0093] TAM 키나제는 잠재적 면역-종양학 표적으로 부상하였다. 암 환자에서 관찰된 면역 체크포인트 차단에 대한 지속적인 임상 반응은 면역계가 종양 개시 및 유지에서 중요한 역할을 한다는 것을 명확히 나타낸다. 암 세포로부터의 유전자 돌연변이는 면역 세포가 종양 세포를 그의 정상 대응물과 구별하는 데 사용할 수 있는 다양한 세트의 항원을 제공할 수 있다. 그러나, 암 세포는 숙주 면역 감시를 피하기 위해 다중 메커니즘을 진화시켰다. 실제로, 인간 암의 한 특징은 면역 파괴를 피하는 그의 능력이다. 암 세포는 M2 종양 연관 대식세포, 골수 유래 억제 세포 (MDSC) 및 조절 T 세포의 형성을 촉진함으로써 면역-억제성 미세환경을 유도할 수 있다. 암 세포는 또한 높은 수준의 면역 체크포인트 단백질, 예컨대 PD-L1을 생산하여 T 세포 무반응 또는 소진을 유도할 수 있다. 종양이 면역 저항성의 주요 메커니즘으로서 특정 면역-체크포인트 경로를 채택한다는 것은 이제 명확하다 (Pardoll, 2012, Cancer 12, 252-264). T-세포 기능의 이들 음성 조절제를 항체로 길항하는 것은 진행성 흑색종, 비소세포 폐암 및 방광암을 포함한 다수의 악성종양의 임상 시험에서 놀라운 효능을 나타냈다. 이들 요법이 고무적인 결과를 나타냈지만, 모든 환자가 항종양 반응을 탑재하지는 않았으며, 이는 다른 면역-억제성 경로가 또한 중요할 수 있다는 것을 시사한다.
- [0094] TAM 키나제는 종양 환경에서 면역 활성화를 위한 체크포인트로서 기능하는 것으로 제시되었다. 모든 TAM 키나제는 NK 세포에서 발현되고, TAM 키나제는 NK 세포의 항종양 활성을 억제한다. 소분자 TAM 키나제 억제제인 LDC1267은 NK 세포를 활성화시키고, 상이한 조직학을 갖는 종양 모델에서 전이를 차단한다 (Paolino et al., 2014, Nature 507, 508-512). 추가로, MER 키나제는 면역 억제성 시토카인, 예컨대 IL10 및 IL4의 증가된 분비 및 면역 활성화 시토카인, 예컨대 IL12의 감소된 생산을 통해 종양 연관 대식세포의 활성을 감소시킨다 (Cook et al., 2013, The Journal of Clinical Investigation 123, 3231-3242). MER 억제는 이러한 효과를 역전시키는 것으로 제시되었다. 그 결과, MER 녹아웃 마우스는 PyVmT 종양 형성에 대해 저항성이다 (Cook et al., 2013, Journal of Clinical Investigation 123, 3231-3242). 면역 반응에서의 TAM 키나제의 역할은 또한 녹아웃 마우스 연구에 의해 지지된다. TAM 삼중 녹아웃 마우스 (TKO)는 생존가능하다. 그러나, 이들 마우스는 비장 및 림프절 비대, 자가항체 생산, 발바닥 및 관절 종창, 피부 병변 및 전신 홍반성 루푸스를 포함한 자가면역 질환의 징후를 나타냈다 (Lu and Lemke, 2001, Science 293, 306-311). 이는 승인된 면역-종양학 표적, 예컨대 CTLA4 및 PD-1에 대한 녹아웃 표현형과 일치한다. CTLA-4 및 PD-1 녹아웃 마우스 둘 다는 자가면역 질환의 징후를 나타냈고, 이들 마우스는 출생 후 몇주 내에 사망하였다 (Chambers et al., 1997, Immunity 7, 885-895; 및 Nishimura et al., 2001, Science 291, 319-322). 따라서, TAM 키나제를 단독으로 또는 다른 면역 요법과 조합하여 억제하는 것은 암에 대해 치료상 유익한 면역 반응을 일으키는 면역계의 능력을 증가시킬 수 있다.

[0095] 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 암은 c-Met-연관 암이다. MET 수용체 티로신 키나제 (예를 들어, c-Met)는 암 세포에서 성장, 침습 및 전이를 제어한다. c-Met는 인간 암에서 다양한 상이한 분자 메커니즘에 의해 활성화된다 (예를 들어, 문헌 [Zhang et al., *Carcinogenesis* 4:345-355, 2016] 참조). 예를 들어, c-Met-연관 질환 또는 상태 (예를 들어, c-Met-연관 암)는 다음을 포함한다: (i) 서열을 변경시키고 c-Met 키나제의 활성을 증가시키는 돌연변이; (ii) c-Met 발현을 제어하는 조절 서열 또는 c-Met의 증가된 발현을 부여하는 c-Met 발현의 조절제 내의 돌연변이; (iii) 증가된 c-Met 키나제 반감기를 부여하도록 c-Met 폴리펩티드 서열을 변경시키는 돌연변이 (예를 들어, 포유동물 세포에서 c-Met의 증가된 수준을 유발하는, mRNA 스플라이싱 동안 엑손 14 스킵핑을 유발하는 MET 유전자 내의 돌연변이); (iv) MET 유전자의 메틸화 (예를 들어, 문헌 [Nones et al., *Int. J. Cancer* 135:1110-8, 2014] 참조); (v) 엑손 2와 엑손 3 사이의 MET 인트론에 존재하는 긴 산재된 핵 요소 (L1)의 메틸화 (Weber et al., *Oncogene* 29:5775-5784, 2010); (vi) MET 유전자 증폭; 또는 (vii) 암 세포의 자가분비 자극을 유발하는 수용체 및 리간드의 동시 발현에 의한 것 (Birchmeier et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4:915-925, 2003).

[0096] c-Met 키나제의 서열을 변경하고 c-Met 키나제의 활성을 (예를 들어, 야생형 c-Met 키나제와 비교하여) 증가시키는 MET 유전자 내의 예시적인 돌연변이는 표 D에 열거된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0097] 표 D. c-Met 키나제의 서열을 변경시키고 c-Met 키나제의 활성을 증가시키는 MET 유전자 내의 돌연변이의 예시적인 목록

MET 이소형 1 돌연변이	MET 이소형 2 돌연변이	참고문헌
V1092I	V1110I	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
H1094L	H1112L	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
H1094R	H1112R	Schmidt et al., <i>Cancer Research</i> 58:1719-1722, 1998
H1094Y	H1112Y	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
H1106D	H1124D	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
D1228H	D1246H	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
D1228N	D1246N	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
Y1230C	Y1248C	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
Y1230D	Y1248D	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
Y1230H	Y1248H	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
M1250T	M1268T	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002

[0098]

[0099] (야생형 c-Met 키나제와 비교하여) 증가된 c-Met 키나제 반감기를 부여하도록 c-Met 폴리펩티드 서열을 변경시키는 예시적인 돌연변이는 mRNA 스플라이싱 동안 MET 엑손 14의 스킵핑을 촉진하는 표 E에 열거된 돌연변이를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. mRNA 스플라이싱 동안 MET 엑손 14의 스킵핑을 촉진할 것으로 예측되는 다른 예시적인 돌연변이는 문헌 [Frampton et al., *Cancer Discovery* 5(8):850-9, 2015; 및 Heist et al., *Oncologist* 21(4):481-6, 2016]에 개시된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 엑손 14에 의해 코딩되는 c-Met 단백질의 부분, 가장 우세하게는 DpYR 모티프 내의 Y1003은 유비퀴틴-매개 분해를 위해 MET를 표적화하는 E3 유비퀴틴-단백질 리가제 CBL의 효율적인 동원에 요구된다 (Lee et al., *J. Biol. Chem.* 269:19457-61, 1994; Lee et al., *Exp. Mol. Med.* 38:565-73, 2006; Lee et al., *Oncogene* 33:34-43, 2014). mRNA 스플라이싱에서 MET 엑손 14의 스킵핑은 리딩 프레임을 유지하고 HGF 자극 시에 증가된 c-Met 단백질 안정성 및 연장된 신호전달을 나타내어 증가된 종양원성 잠재력을 유도하는 c-Met 키나제를 생성한다 (Peschard et al., *Mol. Cell* 8:995-1004, 2001; Abella et al., *Mol. Cell. Biol.* 25:9632-45, 2005). 증가된 c-Met 키나제 반감기를 부여하도록 c-Met 폴리펩티드 서열을 변경시키는 다른 예시적인 돌연변이는 Y1003에서의 아미노산 치환 (예를 들어, Y1003F 아미노산 치환)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다 (Peschard et al., *Mol. Cell* 8:995-1004, 2001).

[0100] 표 E. MET 엑손 14의 스킵핑을 부여하는 돌연변이의 예시적인 목록

염색체 위치	참조 서열	변경된 서열 ('-'는 결실을 나타냄)	참고문헌
chr7:11641187 5-116411897	AAGCTCTTTC TTTCTCTCTG TT (SEQ ID NO: 45)	-	Kong-Beltran et al., <i>Cancer Res.</i> 66(1):283-289, 2006
chr7:11641202 2-116412050	ACCGAGCTAC TTTCCAGAA GGTATATT (SEQ ID NO: 46)	-	Kong-Beltran et al., <i>Cancer Res.</i> 66(1):283-289, 2006
chr7:11641204 3-116412044	G	T	Kong-Beltran et al., <i>Cancer Res.</i> 66(1):283-289, 2006
chr7:11641185 4-116411874	CCCATGATAG CCGTCTTTAA (SEQ ID NO: 47)	-	Onozato et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:11641188 4-116411895	CTTTCTCTCT G (SEQ ID NO: 48)	-	Onozato et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:11641188 6-116411905	TTCTCTCTGT TTTAAGATC (SEQ ID NO: 49)	-	Onozato et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:11641204 3-116412044	G	A	Onozato et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:11641204 3-116412044	G	T	Asaoka et al., <i>Biochem. Biophys.</i> <i>Res. Comm.</i> 394:1042-6, 2010.
chr7:11641188 4-116411896	CTTTCTCTCT GT (SEQ ID NO: 50)	-	Jenkins et al., <i>Clin. Lung Cancer</i> 16:e101-e104, 2015.

chr7:11641204 2-116412043	G	C	Waqar et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 10:e29-31, 2015.
chr7:11641204 2-116412043	G	C	Mendenhall et al., <i>J. Thorac.</i> <i>Oncol.</i> 10:e23-34, 2015.

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 종양 및 암 (예를 들어, TAM-연관 암 및/또는 c-Met-연관 암)의 치료에 유용하다. 치료되는 TAM-연관 암 및/또는 c-Met-연관 암은 원발성 종양 또는 전이성 종양일 수 있다. 한 측면에서, 본원에 기재된 방법은 특히, 고형 TAM-연관 종양, 예를 들어 흑색종, 폐암 (폐 선암종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 대세포 암종, 세기관지폐포 암종, 기관지원성 암종, 비소세포 암종, 소세포 암종, 중피종 포함); 유방암 (관 암종, 소엽성 암종, 염증성 유방암, 투명 세포 암종, 점액성 암종, 장막강 유방 암종 포함); 결장직장암 (결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 항문암; 췌장암 (췌장 선암종, 도세포 암종, 신경내분비 종양 포함); 전립선암; 전립선 선암종; 요로암; 난소암 또는 암종 (난소 상피 암종 또는 표면 상피-기질 종양, 예컨대 장액성 종양, 자궁내막암 종양 및 점액성 낭선암종); 간 및 담관 암종 (간세포성 암종, 담관암종, 혈관종 포함); 식도 암종 또는 암 (식도 선암종 및 편평 세포 암종 포함); 구강 및 구인두 편평 세포 암종; 타액선 선암종; 방광암; 방광 암종; 자궁 암종 (자궁내막암 또는 자궁내막 선암종, 안구, 자궁 유두상 장액성 암종, 자궁 투명-세포 암종, 자궁 육종 및 평활근육종, 혼합 필러 종양 포함); 신경교종, 교모세포종, 수모세포종 및 뇌의 다른 종양; 신장암 (신암, 신세포 암종, 투명 세포 암종, 윌름스 종양 포함); 뇌하수체 선종; 두경부암

(편평 세포 암종 포함); 위암 (위암, 위 선암종, 위장 기질 종양 (GIST)); 고환암; 배세포 종양; 신경내분비 종양; 자궁경부암; 위장관, 유방 및 다른 기관의 카르시노이드; 인환 세포 암종; 중간엽 종양, 예컨대 육종 (예를 들어, 카포시 육종), 섬유육종, 혈관종, 혈관종증, 혈관주위세포종, 가성혈관종성 기질 증식증, 근섬유모세포종, 섬유종증, 염증성 근섬유모세포성 종양, 지방종, 혈관지방종, 과립 세포 종양, 신경섬유종, 슈반세포종, 혈관육종, 지방육종, 횡문근육종, 골육종, 평활근종, 평활근육종, 피부암 (예를 들어, 편평 세포 피부암), 예컨대 흑색종, 자궁경부암, 망막모세포종, 두경부암, 췌장암, 뇌암, 갑상선암, 고환암, 신암, 방광암, 연부 조직암, 부신암, 요도암, 음경암, 점액육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 악성 섬유성 조직구종, 림프관육종, 중피종, 편평 세포 암종; 표피양 암종, 악성 피부 부속기 종양, 선암종, 간세포암, 간세포성 암종, 신세포 암종, 부신종, 담관암종, 이행 세포 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 세포 암종, 역형성 신경교종; 다형성 교모세포종, 신경모세포종, 수모세포종, 악성 수막종, 악성 슈반세포종, 신경섬유육종, 부갑상선 암종, 갑상선의 수질성 암종, 기관지 카르시노이드, 크롬친화세포종, 도세포 암종, 악성 카르시노이드, 악성 부신경절종, 흑색종, 메르켈 세포 신생물, 엽상 낭육종, 타액선암, 흉선 암종 및 질암을 치료하는 데 사용된다.

[0104] 본원에 기재된 바와 같은 방법은 또한 림프종 또는 림프구성 또는 골수구성 증식 장애 또는 이상 (예를 들어, TAM-연관 림프종 또는 림프구성 또는 골수구성 증식 장애 또는 이상)을 치료하는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, TAM-연관 암은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 TAM-연관 비-호지킨 림프종, 예컨대 비제한적으로: AIDS-관련 림프종; 역형성 대세포 림프종; 혈관면역모세포성 림프종; 모구성 N-세포 림프종; 버킷 림프종; 버킷-유사 림프종 (소 비분화 세포 림프종); 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종; 피부 T-세포 림프종; 미만성 대 B-세포 림프종; 장병증-유형 T-세포 림프종; 여포성 림프종; 간비장 감마-델타 T-세포 림프종; 림프모구성 림프종; 외투 세포 림프종; 변연부 림프종; 비장 T-세포 림프종; 소아 림프종; 말초 T-세포 림프종; 원발성 중추 신경계 림프종; T-세포 백혈병; 형질전환된 림프종; 치료-관련 T-세포 림프종; 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 앓고 있을 수 있다.

[0105] 본원에 기재된 바와 같은 방법은 또한 TAM-연관 호지킨 림프종, 예컨대 비제한적으로 결절성 경화성 전형적 호지킨 림프종 (CHL); 혼합 세포종실성 CHL; 림프구-고갈 CHL; 림프구-풍부 CHL; 림프구 우세형 호지킨 림프종; 또는 결절성 림프구 우세형 HL을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0106] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법은 특이적 TAM-연관 T-세포, B-세포 또는 NK-세포 기반 림프종, 증식성 장애 또는 이상을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 환자는 특이적 TAM-연관 T-세포 또는 NK-세포 림프종, 예를 들어 비제한적으로 말초 T-세포 림프종, 예를 들어 말초 T-세포 림프종 및 상세포형의 말초 T-세포 림프종 (PTCL-NOS); 역형성 대세포 림프종, 예를 들어 역형성 림프종 키나제 (ALK) 양성, ALK 음성 역형성 대세포 림프종, 외투 세포 림프종 또는 원발성 피부 역형성 대세포 림프종; 혈관면역모세포성 림프종; 피부 T-세포 림프종, 예를 들어 균상 식육종, 세자리 증후군, 원발성 피부 역형성 대세포 림프종, 원발성 피부 CD30+ T-세포 림프증식성 장애; 원발성 피부 공격성 표피지향성 CD8+ 세포독성 T-세포 림프종; 원발성 피부 감마-델타 T-세포 림프종; 원발성 피부 소/중 CD4+ T-세포 림프종 및 림프종성 구진증; 성인 T-세포 백혈병/림프종 (ATLL); 모구성 NK-세포 림프종; 장병증-유형 T-세포 림프종; 간비장 감마-델타 T-세포 림프종; 림프모구성 림프종; 비장 NK/T-세포 림프종; 치료-관련 T-세포 림프종; 예를 들어 실질 기관 또는 골수 이식 후에 나타나는 림프종; T-세포 전림프구 백혈병; T-세포 거대 과립 림프구성 백혈병; NK-세포의 만성 림프증식성 장애; 공격성 NK 세포 백혈병; 소아기의 전신 EBV+ T-세포 림프증식성 질환 (만성 활성 EBV 감염과 연관됨); 우두모양물집증-유사 림프종; 성인 T-세포 백혈병/림프종; 장병증-연관 T-세포 림프종; 간비장 T-세포 림프종; 또는 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종을 앓고 있을 수 있다.

[0107] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법은 특이적 TAM-연관 B-세포 림프종 또는 증식성 장애, 예컨대 비제한적으로: 다발성 골수종; 미만성 대 B 세포 림프종; 여포성 림프종; 점막-연관 림프 조직 림프종 (MALT); 소세포 림프구성 림프종; 외투 세포 림프종 (MCL); 버킷 림프종; 중격 대 B 세포 림프종; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 결절성 변연부 B 세포 림프종 (NMZL); 비장 변연부 림프종 (SMZL); 혈관내 대 B-세포 림프종; 원발성 삼출 림프종; 또는 림프종성 육아종증; 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종; B-세포 전림프구 백혈병; 모발상 세포 백혈병; 분류불가능한 비장 림프종/백혈병; 비장 미만성 적색 속질 소 B-세포 림프종; 모발상 세포 백혈병-변이형; 림프형질세포성 림프종; 중쇄 질환, 예를 들어 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환, 뮤 중쇄 질환; 형질 세포 골수종; 골의 고립 형질세포종; 골의 형질세포종; 원발성 피부 여포 중심세포 림프종; 세포/조직구성 풍부 대 B-세포 림프종; 만성 염증과 연관된 DLBCL; 노인의 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)+ DLBCL; 원발성 중격 (흉선) 대 B-세포 림프종; 원발성 피부 DLBCL, 하지 유형; ALK+ 대 B-세포 림프종; 형질모구성 림프종; HHV8-연관 다중심성에서 발생하는 대 B-세포 림프종; 캐슬만병; 미만성 대 B-세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간

특색을 갖는 분류불가능한 B-세포 림프종; 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 분류불가능한 B-세포 림프종; 결절성 경화성 전형적 호지킨 림프종; 림프구-풍부 전형적 호지킨 림프종; 혼합 세포종실성 전형적 호지킨 림프종; 또는 림프구-고갈 전형적 호지킨 림프종을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0108] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법은 TAM-연관 백혈병을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 림프구성 또는 골수 기원의 급성 또는 만성 TAM-연관 백혈병, 예컨대 비제한적으로: 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 급성 골수 백혈병 (AML); 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 만성 골수 백혈병 (CML); 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML); 모발상 세포 백혈병 (HCL); 급성 전골수구 백혈병 (AML의 하위유형); T-세포 전림프구 백혈병 (TPLL); 거대 과립 림프구성 백혈병; 또는 성인 T-세포 만성 백혈병; 거대 과립 림프구성 백혈병 (LGL)을 앓고 있을 수 있다. 한 실시양태에서, 환자는 급성 골수 백혈병, 예를 들어 미분화 AML (M0); 골수모세포 백혈병 (ML; 최소 세포 성숙의 존재/부재); 골수모구성 백혈병 (M2; 세포 성숙의 존재); 전골수구성 백혈병 (M3 또는 M3 변이형 [M3V]); 골수단핵구성 백혈병 (M4 또는 호산구증가증을 동반한 M4 변이형 [M4E]); 단핵구성 백혈병 (M5); 적백혈병 (M6); 또는 거핵모구성 백혈병 (M7)을 앓고 있다.

[0109] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 방법은 환자에서 TAM-연관 암을 치료하는 데 유용하며, 여기서 암은, 예를 들어 대조군 비-암성 조직 또는 대조군 세포 (예를 들어, 동일한 또는 상이한 대상체로부터의 것)와 비교하여 AXL, MER 또는 TYRO3 또는 그의 조합을 과다발현한다. 한 실시양태에서, 암은 AXL을 과다발현한다. 한 실시양태에서, 암은 MER을 과다발현한다. 대안적 실시양태에서, 암은 MER을 이소성 발현한다. 한 실시양태에서, TAM-연관 암은 유방암, 결장암, 신암, 피부암, 폐암 (비소세포 폐암 포함), 간암, 위암, 뇌암 (교모세포종 포함), 난소암, 췌장암, 전립선암, 다형성 교모세포종, 골육종, 갑상선 악성종양, 횡문근육종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, T-세포 급성 림프성 백혈병, B-세포 급성 림프성 백혈병, 슈반세포종 및 외투 세포 림프종이다.

[0110] 한 실시양태에서, TAM-연관 암은 유방암, 결장암, 신암, 피부암, 폐암 (비소세포 폐암 포함), 간암, 위암, 뇌암 (교모세포종 포함), 난소암, 췌장암, 전립선암, 다형성 교모세포종, 골육종, 갑상선 악성종양, 횡문근육종 및 흑색종으로부터 선택된다.

[0111] 한 실시양태에서, TAM-연관 암은 백혈병 (급성 골수성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병, B-세포 골수성 백혈병 (B-CLL), B-세포 급성 림프모구성 백혈병, 적백혈병 및 T-계통 급성 림프모구성 백혈병 포함), 비소세포 폐암, 췌장관 선암종, 성상세포종, 폐 선암종, 난소암, 흑색종 및 다형성 교모세포종으로부터 선택된다.

[0112] 한 실시양태에서, TAM-연관 암은 만성 골수성 백혈병, 위장 기질 종양 (GIST), 유방암 (예를 들어, HER2 양성 유방암 및 삼중 음성 유방암), 두경부암 및 비소세포 폐암으로부터 선택된다.

[0113] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은, 예를 들어 동일한 환자 또는 상이한 대상체에서의 비-암성 조직 또는 세포와 비교하여 TAM 키나제의 과다발현을 갖는 암이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 TAM 키나제의 이소성 발현을 갖는 암이다.

[0114] 본원에 사용된 용어 "이소성 발현"은 유전자가 통상적으로 발현되지 않는 세포 유형, 조직 유형 또는 발생 단계에서의 비정상적 유전자 발현을 지칭한다.

[0115] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 TYRO3 단백질의 과다발현 또는 이소성 발현을 갖는 암이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 TYRO3의 발현을 유발하는 TYRO3 코딩 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 TYRO3의 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 유발하는 염색체 전위를 갖는다. TYRO3의 과다발현 또는 이소성 발현, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 TYRO3 또는 TYRO3 융합 단백질의 발현을 유발하는 TYRO3 유전자 내의 돌연변이를 갖는 TAM-연관 암의 비제한적 예는 AML, 다발성 골수종, 폐암, 흑색종, 전립선암, 자궁내막암, 갑상선암, 슈반세포종, 췌장암 및 뇌암을 포함한다. TYRO3의 증가된 발현 및/또는 활성을 갖는 TAM-연관 암의 비제한적 측면은 표 G에 열거된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 표 G에 열거된 암으로부터 선택된 암을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0116] 표 G. TYRO3의 증가된 발현 및/또는 활성을 갖는 TAM-연관 암

흑색종	Q67에서의 및/또는 R462Q 및/또는 W708fs*5의 아미노산 치환
폐암	TYRO3 내 E340에서의 또는 N615K의 아미노산 치환
췌장암	TYRO3 내 아미노산 치환 R514Q
결장암	TYRO3 내 아미노산 치환 G809D 및/또는 M592I
뇌암	TYRO3 내 아미노산 치환 A709T
AML, 다발성 골수종, 폐암, 흑색종, 전립선암, 자궁내막암, 갑상선암 및 슈반세포종	TYRO3의 과다발현 또는 이소성 발현

[0117]

[0118] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 AXL 단백질의 과다발현 또는 이소성 발현을 갖는 암이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 AXL의 발현을 유발하는 AXL 코딩 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 AXL의 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 유발하는 염색체 전위를 갖는다. AXL의 과다발현 또는 이소성 발현, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 AXL 또는 AXL 융합 단백질의 발현을 유발하는 AXL 유전자 내의 돌연변이를 갖는 TAM-연관 암의 비제한적 예는 AML, CML, B-CLL, 폐암, 교모세포종, 유방암, 결장직장암, 위암, 췌장암, 식도암, 흑색종, 편평 세포 피부암, 전립선암, 자궁내막암, 난소암, 구강 편평 세포 암종, 갑상선암, 방광암, 신암, 슈반세포종, 중피종, 카포시 육종, 골육종, 적백혈병, 결장암, 간암, 신세포 암종, 골육종, 신장암, PH+ CML, 비소세포 폐암, 삼중-음성 전이성 유방암 및 HER2+ 유방암을 포함한다. AXL의 증가된 발현 및/또는 활성을 갖는 TAM-연관 암의 비제한적 측면은 표 H에 열거된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 표 H에 열거된 암으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0119] 표 H. AXL의 증가된 발현 및/또는 활성을 갖는 TAM-연관 암

난소암	AXL 내 아미노산 치환 C24G 및/또는 A358V
흑색종	AXL 내 P36L, R236C, G413W, E431K, A451T, E535K, G829E, I610V, A666T, S685F 및 R784Q의 아미노산 치환 중 1개 이상
결장암	AXL 내 N43T, M580K 및 L684P의 아미노산 치환 중 1개 이상
폐암	AXL 내 P238L의 아미노산 치환
위암	AXL 내 V289M, R492C, S842F 및 P636H의 아미노산 치환 중 1개 이상
폐암	AXL 내 R295W, L423Q, K526N 및 S599F의 아미노산 치환 중 1개 이상
유방암	AXL 내 T343M, E745K 및 S747R의 아미노산 치환 중 1개 이상
전립선암	AXL 내 R368Q의 아미노산 치환
췌장암	AXL 내 E484D의 아미노산 치환
신장암	AXL 내 P742T의 아미노산 치환
AML, CML, B-CLL, 폐암, 교모세포종, 유방암, 결장직장암, 위암, 췌장암, 식도암, 흑색종, 편평 세포 피부암, 전립선암, 자궁내막암, 난소암, 구강 편평 세포 암종, 갑상선암, 방광암, 신암, 슈반세포종, 중피종, 카포시 육종 및 골육종	AXL의 과다발현 또는 이소성 발현

[0120]

[0121]

본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 MER 단백질의 과다발현 또는 이소성 발현을 갖는 암이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 MER의 발현을 유발하는 MER 코딩 유전자 내의 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, TAM-연관 암은 MER의 키나제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 유발하는 염색체 전위를 갖는다. MER의 과다발현 또는 이소성 발현, 또는 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 MER 또는 MER 융합 단백질의 발현을 유발하는 MER 유전자 내의 돌연변이를 갖는 TAM-연관 암의 비제한적 예는 AML, ALL (B-ALL, T-ALL), 폐암, 신경교종, 흑색종, 전립선암, 슈반세포종, 외투 세포 림프종, 횡문근육종, 췌장암, 유방암, 위암, 뇌하수체 선종, 요로암, 신장암, 간암, 결장암 및 유방암을 포함한다. MER의 증가된 발현 및/또는 활성을 갖는 MER-연관 암의 비제한적 측면은 표 I에 열거된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 표 I에 열거된 암으로부터 선택된 암을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0122] 표 I. MER의 증가된 발현 및/또는 활성을 갖는 TAM-연관 암

흑색종	MER 내 P40S, V861I, K923R 및 P802S 중 1개 이상의 아미노산 치환
폐암	MER 내 S159F, I431F, S905F, P672S, N718Y 및 M790V 중 1개 이상의 아미노산 치환
요로암	MER 내 E204K, L586F 및 S626C 중 1개 이상의 아미노산 치환
위암	MER 내 S428G의 아미노산 치환
신장암	MER 내 A446G 및/또는 P958L의 아미노산 치환
간암	MER 내 N454S, V873I 및 D983N 중 1개 이상의 아미노산 치환
림프종	MER 내 W485S/C의 아미노산 치환
결장암	MER 내 D990N, L688M 및 R722 중 1개 이상의 아미노산 치환
유방암	MER 내 G594R의 아미노산 치환
두경부암	MER 내 A708S의 아미노산 치환
AML, ALL, 폐암, 신경교종, 흑색종, 전립선암, 슈반세포종, 외투 세포 림프종 및 횡문근육종	MER의 과다발현 또는 이소성 발현

[0123]

[0124] 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 암은 TAM-연관 암이다.

[0125] 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 암은 TAM 키나제의 과다발현을 갖는 TAM-연관 암이다.

[0126] 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 암은 TAM 키나제의 이소성 발현을 갖는 TAM-연관 암이다.

[0127] 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 암은, 예를 들어 환자 또는 상이한 대상체로부터의 비-암성 조직 또는 세포와 비교하여, TAM 키나제 중 1종 이상의 비정상적 (예를 들어, 증가된) 발현, 수준 및/또는 활성과 연관되거나 또는 이를 갖는 TAM-연관 암이다.

[0128] 한 실시양태에서, TAM-연관 암은 위장 기질 종양 (GIST), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), B-세포 만성 골수성 백혈병 (B-CLL), 폐암, 교모세포종, 유방암, 결장직장암, 위암, 신경교종, 췌장암, 식도암, 외투 세포 림프종, 흑색종, 편평 세포 피부암, 전립선암, 자궁내막암, 난소암, 구강 편평 세포 암종, 갑상선암, 방광암, 신암, 슈반세포종, 중피종, 카포시 육종, 골육종, 횡문근육종, 적백혈병, 결장암, 간암, 신세포 암종, 뇌하수체 선종, 요로암, 신장암, 두경부암, 뇌암 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0129] 한 실시양태에서, TAM-연관 암은 급성 골수성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 폐암, 흑색종, 전립선암, 자궁내막암, 갑상선암, 슈반세포종, 췌장암 및 뇌암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0130] 한 실시양태에서, TAM-연관 암은 자궁경부암, 위암, 식도암, 간세포성 암종, 흑색종 (예를 들어, 점막 또는 피부), 메르켈 세포 암종, 미소위성체 불안정성-높은 (MSI-H) 종양, 비소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 신세포 암종 또는 요로상피 암종이다.

[0131] 한 실시양태에서, TAM-연관 암은 AXL 단백질의 과다발현 또는 이소성 발현을 갖는 암이다. 한 실시양태에서, TAM-연관 암은 위장 기질 종양 (GIST), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), B-세포 만성 골수성 백혈병 (B-CLL), 폐암, 교모세포종, 유방암, 결장직장암, 위암, 췌장암, 전립선암, 식도암, 흑색종, 편평 세포 피부암, 자궁내막암, 난소암, 구강 편평 세포 암종, 갑상선암, 방광암, 신

암, 슈반세포종, 중피종, 골육종, 적백혈병, 결장암, 간암, 신세포 암종, 신장암, 비소세포 폐암 및 삼중-음성 전이성 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0132] 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 암은 c-Met 연관 암이다. 한 실시양태에서, c-Met-연관 암은 표 F에 열거된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, c-Met-연관 암은 표 F에 열거된 암으로부터 선택된다.

[0133] 표 F. c-Met의 증가된 발현 및/또는 활성을 나타내는 예시적인 c-Met-연관 암

암 유형	유전자 변경의 유형	참고문헌
위장암 (GI); 위암	MET 유전자 증폭; 키나제 도메인 내 아미노산 치환 (예를 들어, 위치 1108 에서의 아미노산 치환, 예를 들어 A1108S 아미노산 치환); mRNA 스플라이싱 동안 MET 엑손 14 의 스킵핑을 부여하는 점 돌연변이 (예를 들어, chr7:116412043-116412044, G에서 T로의 돌연변이)	Mo et al., <i>Chronic Dis. Transl. Med.</i> 3(3):148-153, 2017; Tovar et al., <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017; Asaoka et al., <i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i> 394:1042-6, 2010.
결장직장 선암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환); 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환); 위치 1253 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, Y1253D 아미노산 치환); 및 위치 1248 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, Y1248H 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
결장직장 암종 (CRC)	MET 유전자 증폭; MET 과다발현; c-Met 키나제의 JM 도메인 내 아미노산 치환 (예를 들어, 위치	Zeng et al., <i>Cancer Lett.</i> 265:258-269, 2008; Kong-Beltran et al., <i>Cancer Res.</i> 66:283-9,

[0134]

	970 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R970C 아미노산 치환) 및 위치 992 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T992I 아미노산 치환))	2006; Tovar et al., <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017.
비소세포 폐암 (NSCLC)	mRNA 스플라이싱 동안 MET 엑손 14 의 스킵핑을 부여하는 점 돌연변이; MET 유전자 증폭; c-Met 키나제 도메인 내 아미노산 치환 (예를 들어, 위치 970 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R970C 아미노산 치환), 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환); 위치 1058 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, S1058P 아미노산 치환)); c-Met 키나제의 JM 도메인 내 아미노산 치환 (예를 들어, 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환), 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환), 위치 1058 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, S1058P 아미노산	Ichimura et al., <i>Jpn J. Cancer Res.</i> 87:1063- 1069, 1996; Ma et al., <i>Cancer Res.</i> 63:6272- 81, 2003; Kong-Beltran et al., <i>Cancer Res.</i> 66:283-9, 2006; Tovar et al., 2017, <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017

[0135]

	치환), 위치 970 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R970C 아미노산 치환) 및 위치 992 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T992I 아미노산 치환))	
간세포 암종 (HCC)	MET 과다발현; c-Met 의 키나제 도메인 내 아미노산 치환 (예를 들어, 위치 1191 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1191I 아미노산 치환), 위치 1262 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, J1262R 아미노산 치환) 또는 위치 1268 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, M1268T 또는 M1268I 아미노산 치환)); 위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환)	Goyal et al., <i>Clin. Cancer Res.</i> 19:2310- 2318, 2013; Tovar et al., <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017; Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015
유전성 유두상 신세포 암종 (HPRC)	c-Met 의 키나제 도메인 내 아미노산 치환 (예를 들어, 위치 112 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, H112R, H112L 또는 H112I 아미노산 치환), 위치 1230 으로서의 아미노산 위치에서의 아미노산 치환	Tovar et al., <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017

[0136]

	(예를 들어, Y1230C, Y1230H 또는 Y1230D 아미노산 치환), 위치 1246 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, D1246N 아미노산 치환), 위치 1248 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, Y1248C 아미노산 치환), 위치 1268 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, M1268T 아미노산 치환 또는 M1268I 아미노산 치환))	
유두상 신세포 암종	c-Met 의 키나제 도메인 내 아미노산 치환	Jeffers et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> 94(21):11445-11450, 1997; Schmidt et al., <i>Nat. Genet.</i> 16:68-73, 1997; Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-50, 1991.
흑색종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
위 선암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
충수 선암종	위치 375 에서의 아미노산 치환	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-

[0137]

	(예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환)	541, 2015.
십이지장 선암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
췌장 선암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
폐 선암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
갑상선 유두상 암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
갑상선 수질성 암종	위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
유잉 육종	위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
전립선 선암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.

[0138]

	치환)	
두경부 및 자궁경부의 편평 세포 암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533- 541, 2015.
신세포 암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 1092 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, V1092I 아미노산 치환); 위치 1094 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, H1094L, H1094R 또는 H1094Y 아미노산 치환); 위치 1106 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, H1106D 아미노산 치환); 위치 1228 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, D1228H 또는 D1228N 아미노산 치환); 위치 1230 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, Y1230C, Y1230D 또는 Y1230H 아미노산 치환); 위치 1250 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, M1250T 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533- 541, 2015; Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343- 2350, 1999; Schmidt et al., <i>Cancer Research</i> 58:1719-1722, 1998; Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379- 14383, 2002.
크롬친화세포종 및 복합	위치 375 에서의 아미노산 치환	Zenali et al.,

[0139]

크롬친화세포종	(예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환)	<i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
난소 장액성 암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, 1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
난소 투명 세포 암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
난소 혼합 암종	위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
복막 장액성 암종	위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
유방관 선암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
자궁 평활근육종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
자궁 자궁내막양 선암종	위치 375 에서의 아미노산 치환	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-

[0140]

	(예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	541, 2015.
자궁 악성 혼합 밀러 종양	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
교모세포종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
역형성 신경교종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
폐지교종	위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
결함조직형성 소 원형 세포 종양	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
직장의 편평 세포 암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
타액선 암종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
심장 혈관육종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환); 위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어,	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.

[0141]

	T1010I 아미노산 치환)	
위장 기질 종양 (GIST)	위치 1010 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, T1010I 아미노산 치환); 위치 988 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, R988C 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
침습성 흉선종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
방추 육종	위치 375 에서의 아미노산 치환 (예를 들어, N375S 아미노산 치환)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.

[0142]

- [0143] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 c-Met 억제제 (예를 들어, 유형 I c-Met 억제제)에 대해 저항성인 (예를 들어, 야생형 c-Met 키나제와 비교하여 적어도 어느 정도까지) c-Met 키나제를 발현하는 c-Met 연관 암을 치료하는 데 유용하다. c-Met 억제제 (예를 들어, 유형 I c-Met 억제제)에 대한 c-Met의 저항성을 유발하는 아미노산 치환의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 위치 1092에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 V1092I 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 V1110I 아미노산 치환); 위치 1094에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 H1094L 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 H1112L 아미노산 치환; c-Met의 이소형 1에서의 H1094Y 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 H1112Y 아미노산 치환); 위치 1155에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 V1155L 아미노산 치환 또는 이소형 2에서의 V1173L 아미노산 치환); 위치 1163에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 G1163R 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 G1181R 아미노산 치환); 위치 1195에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 L1195F 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 L1213F 아미노산 치환; c-Met의 이소형 1에서의 L1195V 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 L1213V 아미노산 치환); 위치 1200에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 F1200I 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 F1218I 아미노산 치환); 위치 1211에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 M1211L 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 M1229L 아미노산 치환); 위치 1228에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 D1228A 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 D1246A 아미노산 치환; c-Met의 이소형 1에서의 D1228G 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 D1246G 아미노산 치환; c-Met의 이소형 1에서의 D1228H 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 D1246H 아미노산 치환; c-Met의 이소형 1에서의 D1228N 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 D1246N 아미노산 치환; c-Met의 이소형 1에서의 D1228V 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 D1246V 아미노산 치환; 또는 c-Met의 이소형 1에서의 D1228Y 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 D1246Y 아미노산 치환); 위치 1230에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 Y1230C 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 Y1248C 아미노산 치환; c-Met의 이소형 1에서의 Y1230H 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 Y1248H 아미노산 치환; 또는 c-Met의 이소형 1에서의 Y1230S 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 Y1248S 아미노산 치환); 또는 위치 1250에서의 아미노산 치환 (예를 들어, c-Met의 이소형 1에서의 M1250T 아미노산 치환 또는 c-Met의 이소형 2에서의 M1268T 아미노산 치환). 유형 I 억제제의 비제한적 예는 크리조티닙 (PF-02341066), 캅마티닙, NVP-BVU972, AMG 337, 보지티닙, 글루메티닙, 사볼리티닙 및 테포티닙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유형 1 c-Met 억제제에 대한 c-Met의 저항성을 유발하는 아미노산 치환은 L1195V, F1200I, D1228H, D1228N, Y1230C, Y1230H 및 Y1230S를 포함한다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 c-Met 키나제 도메인을 포함하는 융합 단백질을 생성하는 염색체 전위를 갖는 c-Met 연관 암을 치료하는 데 유용하며, 여기서 융합 단백질은 야생형 c-Met 키나제 (예를 들어, Met-TPR 융합 단백질 (Rodrigues et al., Mol. Cell. Biol. 13:6711-6722, 1993)) 및 문헌 [Cooper et al., Nature 311(5981):29-33, 1984]에 기재된 융합 단백질/염색체 전위와 비교하여 증가된 c-Met 활성을 갖는다.
- [0145] 한 실시양태에서, c-Met 연관 암은 위장암 (GI), 위암, 결장직장 선암종, 결장직장 암종 (CRC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 간세포성 암종 (HCC), 유전성 유두상 신세포 암종 (HPRC), 유두상 신세포 암종, 흑색종, 위 선암종, 충수 선암종, 십이지장 선암종, 췌장 선암종, 폐 선암종, 갑상선 유두상 암종, 갑상선 수질성 암종, 유방 육종, 전립선 선암종, 두경부 편평 세포 암종, 신세포 암종, 크롬친화세포종 및 복합 크롬친화세포종, 난소 장액성 암종, 난소 투명 세포 암종, 난소 혼합 암종, 복막 장액성 암종, 유방 관 선암종, 자궁 평활근육종, 자궁 자궁내막양 선암종, 자궁 악성 혼합 윌러 종양, 교모세포종, 역형성 신경교종, 핍지교종, 결합조직형성 소 원형 세포 종양, 직장의 편평 세포 암종, 타액선 암종, 심장 혈관육종, 위장 기질 종양, 침습성 흉선종 및 방추 육종의 군으로부터 선택된다.
- [0146] 한 실시양태에서, 암은 진행성 또는 전이성 고형 종양이다.
- [0147] 한 실시양태에서, 암은 면역요법에 대해 반응성인 암이다.
- [0148] 한 실시양태에서, 암은 표준 요법에 대해 저항성인 암이다.
- [0149] 한 실시양태에서, 암은 표준 요법이 이용가능하지 않은 암이다.
- [0150] 한 실시양태에서, 암은 RECIST 버전 1.1에 의해 정의된 바와 같은, 이전에 방사선조사되지 않은 측정가능한 병변 또는 비-측정가능한 병변이다.
- [0151] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 TAM-연관 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의

TAM-연관 암, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 예시적인 TAM 돌연변이를 갖는 암)을 갖는 것으로 확인되거나 진단된다.

[0152] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 c-Met-연관 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 c-Met-연관 암, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 예시적인 c-Met 돌연변이를 갖는 암)을 갖는 것으로 확인되거나 진단된다.

[0153] 본원에 사용된 용어 "조합 요법"은 소정 기간 동안의 2종의 상이한 치료 활성제, 즉 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제의 투여 스케줄을 지칭하며, 여기서 치료 활성제는 의료 관리인에 의해 처방된 방식으로 또는 본원에 정의된 바와 같은 규제 기관에 따라 함께 또는 개별적으로 투여된다. 한 실시양태에서, 조합 요법은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제의 조합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 조합 요법은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 니볼루맙 또는 그의 바이오시밀러인 PD-1 억제제의 조합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 조합 요법은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 펨브롤리주맙 또는 그의 바이오시밀러인 PD-1 억제제의 조합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 조합 요법은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제의 조합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 조합 요법은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 사산리맙 또는 그의 바이오시밀러인 PD-1 억제제의 조합물을 포함한다.

[0154] 본원에 개시된 임의의 방법에 따른 조합 요법은 소정 기간 동안 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기간은 환자에게 상이한 암 치유적 치료/작용제 또는 암 치유적 치료/작용제의 상이한 조합물을 투여한 후에 발생한다. 일부 실시양태에서, 기간은 환자에게 상이한 암 치유적 치료/작용제 또는 암 치유적 치료/작용제의 상이한 조합물을 투여하기 전에 발생한다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제의 투여 및 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여는 실질적으로 동시에 일어난다. 일부 실시양태에서, 환자에 대한 PD-1 억제제의 투여는 투여 기간 동안 환자에 대한 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 전에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 환자에 대한 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여는 투여 기간 동안 환자에 대한 PD-1 억제제의 투여 전에 이루어진다.

[0155] 본원에 사용된 바와 같이, 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 "유효 투여량" 또는 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 임의의 1종 이상의 유익한 또는 목적하는 결과를 달성하기에 충분한 양이다. 예방적 사용의 경우에, 유익한 또는 목적하는 결과는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 그의 합병증 및 질환의 발생 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형을 포함한 질환의 위험을 제거 또는 감소시키거나, 그의 중증도를 경감시키거나 또는 그의 발병을 지연시키는 것을 포함한다. 치료적 사용의 경우, 유익한 또는 목적하는 결과는 다양한 질환 또는 상태 (예컨대, 예를 들어 암)의 1종 이상의 증상의 발생을 감소 또는 호전, 질환을 치료하는 데 요구되는 다른 의학의 용량 감소, 또 다른 의학의 효과 증진 및/또는 질환의 진행 지연과 같은 임상 결과를 포함한다. 유효 투여량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적상, 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 유효 투여량은 예방적 또는 치유적 치료를 직접적으로 또는 간접적으로 달성하기에 충분한 양이다. 임상 상황에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 유효 투여량은 또 다른 약물, 화합물 또는 제약 조성물과 함께 달성될 수 있다. 따라서, "유효량"은 1종 이상의 치료제의 투여와 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제는 1종 이상의 다른 작용제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우에 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다. 암의 치료와 관련하여, 유효량은 또한 (1) 종양의 크기를 감소시키고/거나, (2) 종양 전이 출현을 억제하고/거나 (즉, 어느 정도까지 둔화시키고/거나, 바람직하게는 정지시킴), (3) 종양 성장 또는 종양 침습성을 어느 정도까지 억제하고/거나 (즉, 어느 정도까지 둔화시키고/거나, 바람직하게는 정지시킴), (4) 암과 연관된 1종 이상의 징후 또는 증상을 어느 정도까지 경감시키는 (또는 바람직하게는 제거하는) 효과를 갖는 양을 지칭할 수 있다. 용량 및 투여 요법의 치료적 또는 약리학적 유효성은 또한 이들 특이적 종양을 갖는 환자에서 질환 제어 및/또는 전체 생존을 유도, 증진, 유지 또는 연장시키는 능력을 특징으로 할 수 있으며, 이는 질환 진행 전의 시간의 연장으로서 측정될 수 있다.

[0156] 암으로 진단되었거나 암에 걸린 것으로 의심되는 대상체에 적용될 때의 "종양"은 임의의 크기의 악성 또는 잠재적으로 악성인 신생물 또는 조직 덩어리를 지칭하고, 원발성 종양 및 속발성 신생물을 포함한다. 고형 종양은 통상적으로 낭 또는 액상 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적 성장물 또는 덩어리이다. 상이한 유형의 고형 종양이 이들을 형성하는 세포 유형에 대해 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종 및 림프종이다. 백혈병 (혈액암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다 (국립 암 연구소, 암 용어 사전).

[0157] 본원에 사용된 용어 "진행성"은, 고형 종양과 관련하여, 국부 진행성 (비-전이성) 질환 및 전이성 질환을 포함

한다. 치유 의도로 치료될 수 있거나 또는 치료될 수 없는 국부 진행성 고형 종양 및 치유 의도로 치료될 수 없는 전이성 질환은 본 발명에 사용된 "진행성 고형 종양의 범주 내에 포함된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 환자에서 진행성 고형 종양을 인식하고 진단할 수 있을 것이다.

- [0158] "종양 부하"로도 지칭되는 "종양 부담"은 신체 전반에 걸쳐 분포된 종양 물질의 총량을 지칭한다. 종양 부담은 림프절 및 골수를 포함한, 신체 전반에 걸친 암 세포의 총수 또는 종양(들)의 총 크기를 지칭한다. 종양 부담은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해, 예컨대, 예를 들어 대상체로부터 제거 시에는, 예를 들어 캘리퍼를 사용하여, 또는 신체 내에 있는 동안에는 영상화 기술, 예를 들어 초음파, 골 스캔, 컴퓨터 단층촬영 (CT) 또는 자기 공명 영상화 (MRI) 스캔을 사용하여 종양(들)의 치수를 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0159] 용어 "종양 크기"는 종양의 길이 및 폭으로서 측정될 수 있는 종양의 총 크기를 지칭한다. 종양 크기는 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해, 예컨대, 예를 들어 대상체로부터 제거 시에는, 예를 들어 캘리퍼를 사용하여, 또는 신체 내에 있는 동안에는 영상화 기술, 예를 들어 골 스캔, 초음파, CT 또는 MRI 스캔을 사용하여 종양(들)의 치수를 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0160] "개별 반응" 또는 "반응"은 비제한적으로 (1) 질환 진행 (예를 들어, 암 진행)의 어느 정도까지의 억제, 예컨대 둔화 또는 완전 정지; (2) 종양 크기의 감소; (3) 인접한 말초 기관 및/또는 조직 내로의 암 세포 침윤의 억제 (즉, 감소, 둔화 또는 완전 정지); (4) 전이의 억제 (즉, 감소, 둔화 또는 완전 정지); (5) 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)와 연관된 1종 이상의 증상의 어느 정도까지의 완화; (6) 전체 생존 및 무진행 생존을 포함한 생존 기간의 증가 또는 연장; 및/또는 (7) 치료 후 주어진 시점에서의 사망률 감소를 포함한, 개체에게 이익을 나타내는 임의의 종점을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0161] 의약을 사용한 치료에 대한 환자의 "유효 반응" 또는 환자의 "반응성" 및 유사한 단어는 질환 또는 장애, 예컨대 암에 걸릴 위험이 있거나 또는 이를 앓고 있는 환자에게 부여되는 임상 또는 치료 이익을 지칭한다. 한 실시양태에서, 이러한 이익은 생존 (전체 생존 및/또는 무진행 생존 포함) 연장; 객관적 반응 (완전 반응 또는 부분 반응 포함) 생성; 완전 반응 생성; 지속 반응 생성; 또는 암의 징후 또는 증상 개선 중 어느 1종 이상을 포함한다.
- [0162] "객관적 반응" 또는 "OR"은 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 포함한 측정가능한 반응을 지칭한다. "객관적 반응률" (ORR)은 최소 기간 동안 미리 규정된 양의 종양 크기 감소를 갖는 환자의 비율을 지칭한다. 일반적으로, ORR은 완전 반응 (CR) 비율 및 부분 반응 (PR) 비율의 합계를 지칭한다.
- [0163] 본원에 사용된 "완전 반응" 또는 "CR"은 치료에 반응하여 암의 모든 징후의 소멸 (예를 들어, 모든 표적 병변의 소멸)을 의미한다. 이것은 항상 암이 치유되었다는 것을 의미하지는 않는다.
- [0164] 본원에 사용된 "부분 반응" 또는 "PR"은 치료에 반응하여 1개 이상의 종양 또는 병변의 크기 또는 신체 내 암의 정도의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, PR은 기준선 가장 긴 직경의 합계 (SLD)를 참조하여 표적 병변의 SLD의 적어도 30% 감소를 지칭한다.
- [0165] "지속 반응"은 치료 중지 후 종양 성장을 감소시키는 것에 대한 지속 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 의약 투여 단계의 시작 시의 크기와 비교하여 동일한 크기이거나 더 작을 수 있다. 일부 실시양태에서, 지속 반응은 치료 지속기간과 적어도 동일한 지속기간, 치료 지속기간의 적어도 1.5x, 2x, 2.5x 또는 3x 길이 또는 그 초과를 지속기간을 갖는다.
- [0166] 본원에 사용된 "무진행 생존" (PFS)은 치료 중인 질환 (예를 들어, 암)이 악화되지 않는, 치료 동안의 및 치료 후의 시간 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 환자가 완전 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양, 뿐만 아니라 환자가 안정 질환을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다.
- [0167] 본원에 사용된 "전체 생존" (OS)은 특정한 지속기간 후에 살아 있을 가능성이 있는 군 내의 개체의 백분율을 지칭한다.
- [0168] 본 발명의 목적상 "반응 지속기간"은 약물 치료로 인한 종양 모델 성장 억제의 기록으로부터 치료전 성장 속도와 유사한 회복된 성장 속도의 획득 시간까지의 시간을 의미한다.
- [0169] "생존 연장"은 비치료 환자에 비해 (즉, 의약으로 치료되지 않은 환자에 비해) 치료된 환자에서의 전체 또는 무진행 생존의 증가를 의미한다.
- [0170] 용어 "상승작용" 또는 "상승작용적"은 조합 요법의 2종의 치료제의 조합의 효과가 단독으로 투여되는 경우의 각

각의 작용제의 효과의 합계보다 더 크다는 것을 의미하는 것으로 본원에 사용된다. "상승작용적 양" 또는 "상승작용적 유효량"은, "상승작용적"이 본원에 정의된 바와 같이, 상승작용적 효과를 유발하는 2종의 조합 파트너의 조합의 양이다. 2종의 조합 파트너 사이의 상승작용적 상호작용, 효과를 위한 최적 범위 및 효과를 위한 각각의 성분의 절대 용량 범위를 결정하는 것은 치료를 필요로 하는 환자에게 상이한 w/w (중량/중량) 비 범위 및 용량에 걸친 조합 파트너를 투여함으로써 명확히 측정될 수 있다. 그러나, 시험관내 모델 또는 생체내 모델에서의 상승작용의 관찰은 인간 및 다른 종에서의 효과를 예측할 수 있고, 시험관내 모델 또는 생체내 모델은 본원에 기재된 바와 같이 상승작용적 효과를 측정하기 위해 존재하며, 이러한 연구의 결과는 또한 약동학적/약역학적 방법의 적용에 의해 인간 및 다른 종에서 요구되는 유효 용량 및 혈장 농도 비 범위 및 절대 용량 및 혈장 농도를 예측하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 암의 관련 기술분야에서 허용되는 시험관내 및 동물 모델은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 실시예에 기재되어 있다. 예시적인 상승작용적 효과는 증진된 치료 효능, 동등하거나 증가된 수준의 효능에서의 감소된 투여량, 감소되거나 지연된 약물 저항성 발생 및 동시 증진 또는 동등한 치료 작용 및 원치않는 부작용의 감소를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0171] 예를 들어, 2종의 치료제의 상승작용적 비는 본원에 기재된 임의의 암의 관련 기술분야에서 허용되는 시험관내 (예를 들어, 암 세포주) 또는 생체내 (동물 모델) 모델에서 상승작용적 효과를 결정함으로써 확인될 수 있다. 본원에 기재된 암의 암 세포주 및 생체내 동물 모델의 비제한적 예는 실시예에 기재되어 있다. 관련 기술분야에서 허용되는 암 세포주 및 생체내 동물 모델의 추가의 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0172] 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 "상승작용적 효과"는 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제의 조합물이 효과, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 임상 결과를 포함한 임의의 유익한 또는 목적하는 결과, 예를 들어 증식성 질환, 특히 암 또는 그의 증상의 증후성 진행의 둔화를 가져오며, 이것이 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제가 단독으로 투여되는 경우에 관찰된 효과의 합계보다 더 큰 것을 지칭한다.

[0173] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 (예를 들어, 치료 전 환자에서의 1종 이상의 고형 종양의 크기와 비교하여) 약 1일 내지 2년 (예를 들어, 1일 내지 22개월, 1일 내지 20개월, 1일 내지 18개월, 1일 내지 16개월, 1일 내지 14개월, 1일 내지 12개월, 1일 내지 10개월, 1일 내지 9개월, 1일 내지 8개월, 1일 내지 7개월, 1일 내지 6개월, 1일 내지 5개월, 1일 내지 4개월, 1일 내지 3개월, 1일 내지 2개월, 1일 내지 1개월, 1주 내지 2년, 1주 내지 22개월, 1주 내지 20개월, 1주 내지 18개월, 1주 내지 16개월, 1주 내지 14개월, 1주 내지 12개월, 1주 내지 10개월, 1주 내지 9개월, 1주 내지 8개월, 1주 내지 7개월, 1주 내지 6개월, 1주 내지 5개월, 1주 내지 4개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 2개월, 1주 내지 1개월, 2주 내지 2년, 2주 내지 22개월, 2주 내지 20개월, 2주 내지 18개월, 2주 내지 16개월, 2주 내지 14개월, 2주 내지 12개월, 2주 내지 10개월, 2주 내지 9개월, 2주 내지 8개월, 2주 내지 7개월, 2주 내지 6개월, 2주 내지 5개월, 2주 내지 4개월, 2주 내지 3개월, 2주 내지 2개월, 2주 내지 1개월, 1개월 내지 2년, 1개월 내지 22개월, 1개월 내지 20개월, 1개월 내지 18개월, 1개월 내지 16개월, 1개월 내지 14개월, 1개월 내지 12개월, 1개월 내지 10개월, 1개월 내지 9개월, 1개월 내지 8개월, 1개월 내지 7개월, 1개월 내지 6개월, 1개월 내지 5개월, 1개월 내지 4개월, 1개월 내지 3개월, 1개월 내지 2개월, 2개월 내지 2년, 2개월 내지 22개월, 2개월 내지 20개월, 2개월 내지 18개월, 2개월 내지 16개월, 2개월 내지 14개월, 2개월 내지 12개월, 2개월 내지 10개월, 2개월 내지 9개월, 2개월 내지 8개월, 2개월 내지 7개월, 2개월 내지 6개월, 또는 2개월 내지 5개월, 2개월 내지 4개월, 3개월 내지 2년, 3개월 내지 22개월, 3개월 내지 20개월, 3개월 내지 18개월, 3개월 내지 16개월, 3개월 내지 14개월, 3개월 내지 12개월, 3개월 내지 10개월, 3개월 내지 8개월, 3개월 내지 6개월, 4개월 내지 2년, 4개월 내지 22개월, 4개월 내지 20개월, 4개월 내지 18개월, 4개월 내지 16개월, 4개월 내지 14개월, 4개월 내지 12개월, 4개월 내지 10개월, 4개월 내지 8개월, 4개월 내지 6개월, 6개월 내지 2년, 6개월 내지 22개월, 6개월 내지 20개월, 6개월 내지 18개월, 6개월 내지 16개월, 6개월 내지 14개월, 6개월 내지 12개월, 6개월 내지 10개월, 또는 6개월 내지 8개월)의 기간 동안 조합 요법을 사용한 치료 후 환자에서의 1종 이상의 고형 종양의 부피의 약 1% 내지 99% (예를 들어, 1% 내지 98%, 1% 내지 95%, 1% 내지 90%, 1% 내지 85%, 1% 내지 80%, 1% 내지 75%, 1% 내지 70%, 1% 내지 65%, 1% 내지 60%, 1% 내지 55%, 1% 내지 50%, 1% 내지 45%, 1% 내지 40%, 1% 내지 35%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 20%, 1% 내지 15%, 1% 내지 10%, 1% 내지 5%, 2% 내지 99%, 2% 내지 90%, 2% 내지 85%, 2% 내지 80%, 2% 내지 75%, 2% 내지 70%, 2% 내지 65%, 2% 내지 60%, 2% 내지 55%, 2% 내지 50%, 2% 내지 45%, 2% 내지 40%, 2% 내지 35%, 2% 내지 30%, 2% 내지 25%, 2% 내지 20%, 2% 내지 15%, 2% 내지 10%, 2% 내지 5%, 4% 내지 99%, 4% 내지 95%, 4% 내지 90%, 4% 내지 85%, 4% 내지 80%, 4% 내지 75%, 4% 내지 70%, 4% 내지 65%, 4% 내지 60%, 4% 내지 55%, 4% 내지 50%, 4% 내지 45%, 4% 내지 40%, 4% 내지 35%, 4% 내지 30%, 4% 내지 25%, 4% 내지 20%, 4% 내지 15%, 4% 내지 10%, 6% 내지 99%, 6% 내지 95%, 6% 내지 90%, 6% 내지 85%, 6% 내지 80%, 6% 내지 75%, 6%

내지 70%, 6% 내지 65%, 6% 내지 60%, 6% 내지 55%, 6% 내지 50%, 6% 내지 45%, 6% 내지 40%, 6% 내지 35%, 6% 내지 30%, 6% 내지 25%, 6% 내지 20%, 6% 내지 15%, 6% 내지 10%, 8% 내지 99%, 8% 내지 95%, 8% 내지 90%, 8% 내지 85%, 8% 내지 80%, 8% 내지 75%, 8% 내지 70%, 8% 내지 65%, 8% 내지 60%, 8% 내지 55%, 8% 내지 50%, 8% 내지 45%, 8% 내지 40%, 8% 내지 35%, 8% 내지 30%, 8% 내지 25%, 8% 내지 20%, 8% 내지 15%, 10% 내지 99%, 10% 내지 95%, 10% 내지 90%, 10% 내지 85%, 10% 내지 80%, 10% 내지 75%, 10% 내지 70%, 10% 내지 65%, 10% 내지 60%, 10% 내지 55%, 10% 내지 50%, 10% 내지 45%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 10% 내지 15%, 15% 내지 99%, 15% 내지 95%, 15% 내지 90%, 15% 내지 85%, 15% 내지 80%, 15% 내지 75%, 15% 내지 70%, 15% 내지 65%, 15% 내지 60%, 15% 내지 55%, 15% 내지 50%, 15% 내지 55%, 15% 내지 50%, 15% 내지 45%, 15% 내지 40%, 15% 내지 35%, 15% 내지 30%, 15% 내지 25%, 15% 내지 20%, 20% 내지 99%, 20% 내지 95%, 20% 내지 90%, 20% 내지 85%, 20% 내지 80%, 20% 내지 75%, 20% 내지 70%, 20% 내지 65%, 20% 내지 60%, 20% 내지 55%, 20% 내지 50%, 20% 내지 45%, 20% 내지 40%, 20% 내지 35%, 20% 내지 30%, 20% 내지 25%, 25% 내지 99%, 25% 내지 95%, 25% 내지 90%, 25% 내지 85%, 25% 내지 80%, 25% 내지 75%, 25% 내지 70%, 25% 내지 65%, 25% 내지 60%, 25% 내지 55%, 25% 내지 50%, 25% 내지 45%, 25% 내지 40%, 25% 내지 35%, 25% 내지 30%, 30% 내지 99%, 30% 내지 95%, 30% 내지 90%, 30% 내지 85%, 30% 내지 80%, 30% 내지 75%, 30% 내지 70%, 30% 내지 65%, 30% 내지 60%, 30% 내지 55%, 30% 내지 50%, 30% 내지 45%, 30% 내지 40%, 30% 내지 35%, 35% 내지 99%, 35% 내지 95%, 35% 내지 90%, 35% 내지 85%, 35% 내지 80%, 35% 내지 75%, 35% 내지 70%, 35% 내지 65%, 35% 내지 60%, 35% 내지 55%, 35% 내지 50%, 35% 내지 45%, 35% 내지 40%, 40% 내지 99%, 40% 내지 95%, 40% 내지 90%, 40% 내지 85%, 40% 내지 80%, 40% 내지 75%, 40% 내지 70%, 40% 내지 65%, 40% 내지 60%, 40% 내지 55%, 40% 내지 50%, 40% 내지 45%, 45% 내지 99%, 45% 내지 95%, 45% 내지 90%, 45% 내지 85%, 45% 내지 80%, 45% 내지 75%, 45% 내지 70%, 45% 내지 65%, 45% 내지 60%, 45% 내지 55%, 45% 내지 50%, 50% 내지 99%, 50% 내지 95%, 50% 내지 90%, 50% 내지 85%, 50% 내지 80%, 50% 내지 75%, 50% 내지 70%, 50% 내지 65%, 50% 내지 60%, 50% 내지 55%, 55% 내지 99%, 55% 내지 95%, 55% 내지 90%, 55% 내지 85%, 55% 내지 80%, 55% 내지 75%, 55% 내지 70%, 55% 내지 65%, 55% 내지 60%, 60% 내지 99%, 60% 내지 95%, 60% 내지 90%, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 60% 내지 75%, 60% 내지 70%, 60% 내지 65%, 65% 내지 99%, 60% 내지 95%, 60% 내지 90%, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 60% 내지 75%, 60% 내지 70%, 60% 내지 65%, 70% 내지 99%, 70% 내지 95%, 70% 내지 90%, 70% 내지 85%, 70% 내지 80%, 70% 내지 75%, 75% 내지 99%, 75% 내지 95%, 75% 내지 90%, 75% 내지 85%, 75% 내지 80%, 80% 내지 99%, 80% 내지 95%, 80% 내지 90%, 80% 내지 85%, 85% 내지 99%, 85% 내지 95%, 85% 내지 90%, 90% 내지 99%, 90% 내지 95%, 또는 95% 내지 100%) 감소를 유발할 수 있다.

[0174] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법은 암을 갖는 환자에서 전이가 발생할 위험 또는 추가의 전이가 발생할 위험의 약 1% 내지 99% (예를 들어, 1% 내지 98%, 1% 내지 95%, 1% 내지 90%, 1 내지 85%, 1 내지 80%, 1% 내지 75%, 1% 내지 70%, 1% 내지 65%, 1% 내지 60%, 1% 내지 55%, 1% 내지 50%, 1% 내지 45%, 1% 내지 40%, 1% 내지 35%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 20%, 1% 내지 15%, 1% 내지 10%, 1% 내지 5%, 2% 내지 99%, 2% 내지 90%, 2% 내지 85%, 2% 내지 80%, 2% 내지 75%, 2% 내지 70%, 2% 내지 65%, 2% 내지 60%, 2% 내지 55%, 2% 내지 50%, 2% 내지 45%, 2% 내지 40%, 2% 내지 35%, 2% 내지 30%, 2% 내지 25%, 2% 내지 20%, 2% 내지 15%, 2% 내지 10%, 2% 내지 5%, 4% 내지 99%, 4% 내지 95%, 4% 내지 90%, 4% 내지 85%, 4% 내지 80%, 4% 내지 75%, 4% 내지 70%, 4% 내지 65%, 4% 내지 60%, 4% 내지 55%, 4% 내지 50%, 4% 내지 45%, 4% 내지 40%, 4% 내지 35%, 4% 내지 30%, 4% 내지 25%, 4% 내지 20%, 4% 내지 15%, 4% 내지 10%, 6% 내지 99%, 6% 내지 95%, 6% 내지 90%, 6% 내지 85%, 6% 내지 80%, 6% 내지 75%, 6% 내지 70%, 6% 내지 65%, 6% 내지 60%, 6% 내지 55%, 6% 내지 50%, 6% 내지 45%, 6% 내지 40%, 6% 내지 35%, 6% 내지 30%, 6% 내지 25%, 6% 내지 20%, 6% 내지 15%, 6% 내지 10%, 8% 내지 99%, 8% 내지 95%, 8% 내지 90%, 8% 내지 85%, 8% 내지 80%, 8% 내지 75%, 8% 내지 70%, 8% 내지 65%, 8% 내지 60%, 8% 내지 55%, 8% 내지 50%, 8% 내지 45%, 8% 내지 40%, 8% 내지 35%, 8% 내지 30%, 8% 내지 25%, 8% 내지 20%, 8% 내지 15%, 10% 내지 99%, 10% 내지 95%, 10% 내지 90%, 10% 내지 85%, 10% 내지 80%, 10% 내지 75%, 10% 내지 70%, 10% 내지 65%, 10% 내지 60%, 10% 내지 55%, 10% 내지 50%, 10% 내지 45%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 10% 내지 15%, 15% 내지 99%, 15% 내지 95%, 15% 내지 90%, 15% 내지 85%, 15% 내지 80%, 15% 내지 75%, 15% 내지 70%, 15% 내지 65%, 15% 내지 60%, 15% 내지 55%, 15% 내지 50%, 15% 내지 45%, 15% 내지 40%, 15% 내지 35%, 15% 내지 30%, 15% 내지 25%, 15% 내지 20%, 20% 내지 99%, 20% 내지 95%, 20% 내지 90%, 20% 내지 85%, 20% 내지 80%, 20% 내지 75%, 20% 내지 70%, 20% 내지 65%, 20% 내지 60%, 20% 내지 55%, 20% 내지 50%, 20% 내지 45%, 20% 내지 40%, 20% 내지 35%, 20% 내지 30%, 20% 내지 25%, 25% 내지 99%, 25% 내지 95%, 25% 내지 90%, 25% 내지

85%, 25% 내지 80%, 25% 내지 75%, 25% 내지 70%, 25% 내지 65%, 25% 내지 60%, 25% 내지 55%, 25% 내지 50%, 25% 내지 45%, 25% 내지 40%, 25% 내지 35%, 25% 내지 30%, 30% 내지 99%, 30% 내지 95%, 30% 내지 90%, 30% 내지 85%, 30% 내지 80%, 30% 내지 75%, 30% 내지 70%, 30% 내지 65%, 30% 내지 60%, 30% 내지 55%, 30% 내지 50%, 30% 내지 45%, 30% 내지 40%, 30% 내지 35%, 35% 내지 99%, 35% 내지 95%, 35% 내지 90%, 35% 내지 85%, 35% 내지 80%, 35% 내지 75%, 35% 내지 70%, 35% 내지 65%, 35% 내지 60%, 35% 내지 55%, 35% 내지 50%, 35% 내지 45%, 35% 내지 40%, 40% 내지 99%, 40% 내지 95%, 40% 내지 90%, 40% 내지 85%, 40% 내지 80%, 40% 내지 75%, 40% 내지 70%, 40% 내지 65%, 40% 내지 60%, 40% 내지 55%, 40% 내지 50%, 40% 내지 45%, 45% 내지 99%, 45% 내지 95%, 45% 내지 90%, 45% 내지 85%, 45% 내지 80%, 45% 내지 75%, 45% 내지 70%, 45% 내지 65%, 45% 내지 60%, 45% 내지 55%, 45% 내지 50%, 50% 내지 99%, 50% 내지 95%, 50% 내지 90%, 50% 내지 85%, 50% 내지 80%, 50% 내지 75%, 50% 내지 70%, 50% 내지 65%, 50% 내지 60%, 50% 내지 55%, 55% 내지 99%, 55% 내지 95%, 55% 내지 90%, 55% 내지 85%, 55% 내지 80%, 55% 내지 75%, 55% 내지 70%, 55% 내지 65%, 55% 내지 60%, 60% 내지 99%, 60% 내지 95%, 60% 내지 90%, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 60% 내지 75%, 60% 내지 70%, 60% 내지 65%, 65% 내지 99%, 60% 내지 95%, 60% 내지 90%, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 60% 내지 75%, 60% 내지 70%, 60% 내지 65%, 70% 내지 99%, 70% 내지 95%, 70% 내지 90%, 70% 내지 85%, 70% 내지 80%, 70% 내지 75%, 75% 내지 99%, 75% 내지 95%, 75% 내지 90%, 75% 내지 85%, 75% 내지 80%, 80% 내지 99%, 80% 내지 95%, 80% 내지 90%, 80% 내지 85%, 85% 내지 99%, 85% 내지 95%, 85% 내지 90%, 90% 내지 99%, 90% 내지 95%, 또는 95% 내지 100%) 감소를 제공할 수 있다.

[0175] 어구 "생존 시간"은 의료 전문가에 의한 포유동물에서의 암 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암)의 확인 또는 진단과 (암에 의해 유발된) 포유동물의 사망 시간 사이의 시간 길이를 의미한다. 암을 갖는 포유동물에서 생존 시간을 증가시키는 방법이 본원에 기재된다.

[0176] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법은 (예를 들어, 유사한 암을 갖고 상이한 치료를 투여받거나 치료를 받지 않은 환자와 비교하여) 환자의 생존 시간의 증가 (예를 들어, 약 1% 내지 400%, 1% 내지 380%, 1% 내지 360%, 1% 내지 340%, 1% 내지 320%, 1% 내지 300%, 1% 내지 280%, 1% 내지 260%, 1% 내지 240%, 1% 내지 220%, 1% 내지 200%, 1% 내지 180%, 1% 내지 160%, 1% 내지 140%, 1% 내지 120%, 1% 내지 100%, 1% 내지 95%, 1% 내지 90%, 1% 내지 85%, 1% 내지 80%, 1% 내지 75%, 1% 내지 70%, 1% 내지 65%, 1% 내지 60%, 1% 내지 55%, 1% 내지 50%, 1% 내지 45%, 1% 내지 40%, 1% 내지 35%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 20%, 1% 내지 15%, 1% 내지 10%, 1% 내지 5%, 5% 내지 400%, 5% 내지 380%, 5% 내지 360%, 5% 내지 340%, 5% 내지 320%, 5% 내지 300%, 5% 내지 280%, 5% 내지 260%, 5% 내지 240%, 5% 내지 220%, 5% 내지 200%, 5% 내지 180%, 5% 내지 160%, 5% 내지 140%, 5% 내지 120%, 5% 내지 100%, 5% 내지 90%, 5% 내지 80%, 5% 내지 70%, 5% 내지 60%, 5% 내지 50%, 5% 내지 40%, 5% 내지 30%, 5% 내지 20%, 5% 내지 10%, 10% 내지 400%, 10% 내지 380%, 10% 내지 360%, 10% 내지 340%, 10% 내지 320%, 10% 내지 300%, 10% 내지 280%, 10% 내지 260%, 10% 내지 240%, 10% 내지 220%, 10% 내지 200%, 10% 내지 180%, 10% 내지 160%, 10% 내지 140%, 10% 내지 120%, 10% 내지 100%, 10% 내지 90%, 10% 내지 80%, 10% 내지 70%, 10% 내지 60%, 10% 내지 50%, 10% 내지 40%, 10% 내지 30%, 10% 내지 20%, 20% 내지 400%, 20% 내지 380%, 20% 내지 360%, 20% 내지 340%, 20% 내지 320%, 20% 내지 300%, 20% 내지 280%, 20% 내지 260%, 20% 내지 240%, 20% 내지 220%, 20% 내지 200%, 20% 내지 180%, 20% 내지 160%, 20% 내지 140%, 20% 내지 120%, 20% 내지 100%, 20% 내지 90%, 20% 내지 80%, 20% 내지 70%, 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 20% 내지 40%, 20% 내지 30%, 30% 내지 400%, 30% 내지 380%, 30% 내지 360%, 30% 내지 340%, 30% 내지 320%, 30% 내지 300%, 30% 내지 280%, 30% 내지 260%, 30% 내지 240%, 30% 내지 220%, 30% 내지 200%, 30% 내지 180%, 30% 내지 160%, 30% 내지 140%, 30% 내지 120%, 30% 내지 100%, 30% 내지 90%, 30% 내지 80%, 30% 내지 70%, 30% 내지 60%, 30% 내지 50%, 30% 내지 40%, 40% 내지 400%, 40% 내지 380%, 40% 내지 360%, 40% 내지 340%, 40% 내지 320%, 40% 내지 300%, 40% 내지 280%, 40% 내지 260%, 40% 내지 240%, 40% 내지 220%, 40% 내지 200%, 40% 내지 180%, 40% 내지 160%, 40% 내지 140%, 40% 내지 120%, 40% 내지 100%, 40% 내지 90%, 40% 내지 80%, 40% 내지 70%, 40% 내지 60%, 40% 내지 50%, 50% 내지 400%, 50% 내지 380%, 50% 내지 360%, 50% 내지 340%, 50% 내지 320%, 50% 내지 300%, 50% 내지 280%, 50% 내지 260%, 50% 내지 240%, 50% 내지 220%, 50% 내지 200%, 50% 내지 180%, 50% 내지 160%, 50% 내지 140%, 50% 내지 120%, 50% 내지 100%, 50% 내지 90%, 50% 내지 80%, 50% 내지 70%, 50% 내지 60%, 60% 내지 400%, 60% 내지 380%, 60% 내지 360%, 60% 내지 340%, 60% 내지 320%, 60% 내지 300%, 60% 내지 280%, 60% 내지 260%, 60% 내지 240%, 60% 내지 220%, 60% 내지 200%, 60% 내지 180%, 60% 내지 160%, 60% 내지 140%, 60% 내지 120%, 60% 내지 100%, 60% 내지 90%, 60% 내지 80%, 60% 내지 70%, 70% 내지 400%, 70% 내지 380%, 70% 내지 360%, 70% 내지 340%, 70% 내지 320%, 70% 내지 300%, 70% 내지 280%, 70% 내지 260%, 70% 내지 240%, 70% 내지 220%, 70% 내지 200%, 70%

내지 180%, 70% 내지 160%, 70% 내지 140%, 70% 내지 120%, to 100%, 70% 내지 90%, 70% 내지 80%, 80% 내지 400%, 80% 내지 380%, 80% 내지 360%, 80% 내지 340%, 80% 내지 320%, 80% 내지 300%, 80% 내지 280%, 80% 내지 260%, 80% 내지 240%, 80% 내지 220%, 80% 내지 200%, 80% 내지 180%, 80% 내지 160%, 80% 내지 140%, 80% 내지 120%, 80% 내지 100%, 80% 내지 90%, 90% 내지 400%, 90% 내지 380%, 90% 내지 360%, 90% 내지 340%, 90% 내지 320%, 90% 내지 300%, 90% 내지 280%, 90% 내지 260%, 90% 내지 240%, 90% 내지 220%, 90% 내지 200%, 90% 내지 180%, 90% 내지 160%, 90% 내지 140%, 90% 내지 120%, 90% 내지 100%, 100% 내지 400%, 100% 내지 380%, 100% 내지 360%, 100% 내지 340%, 100% 내지 320%, 100% 내지 300%, 100% 내지 280%, 100% 내지 260%, 100% 내지 240%, 100% 내지 220%, 100% 내지 200%, 100% 내지 180%, 100% 내지 160%, 100% 내지 140%, 100% 내지 120%, 120% 내지 400%, 120% 내지 380%, 120% 내지 360%, 120% 내지 340%, 120% 내지 320%, 120% 내지 300%, 120% 내지 280%, 120% 내지 260%, 120% 내지 240%, 120% 내지 220%, 120% 내지 200%, 120% 내지 180%, 120% 내지 160%, 120% 내지 140%, 140% 내지 400%, 140% 내지 380%, 140% 내지 360%, 140% 내지 340%, 140% 내지 320%, 140% 내지 300%, 140% 내지 280%, 140% 내지 260%, 140% 내지 240%, 140% 내지 220%, 140% 내지 200%, 140% 내지 180%, 140% 내지 160%, 160% 내지 400%, 160% 내지 380%, 160% 내지 360%, 160% 내지 340%, 160% 내지 320%, 160% 내지 300%, 160% 내지 280%, 160% 내지 260%, 160% 내지 240%, 160% 내지 220%, 160% 내지 200%, 160% 내지 180%, 180% 내지 400%, 180% 내지 380%, 180% 내지 360%, 180% 내지 340%, 180% 내지 320%, 180% 내지 300%, 180% 내지 280%, 180% 내지 260%, 180% 내지 240%, 180% 내지 220%, 180% 내지 200%, 200% 내지 400%, 200% 내지 380%, 200% 내지 360%, 200% 내지 340%, 200% 내지 320%, 200% 내지 300%, 200% 내지 280%, 200% 내지 260%, 200% 내지 240%, 200% 내지 220%, 220% 내지 400%, 220% 내지 380%, 220% 내지 360%, 220% 내지 340%, 220% 내지 320%, 220% 내지 300%, 220% 내지 280%, 220% 내지 260%, 220% 내지 240%, 240% 내지 400%, 240% 내지 380%, 240% 내지 360%, 240% 내지 340%, 240% 내지 320%, 240% 내지 300%, 240% 내지 280%, 240% 내지 260%, 260% 내지 400%, 260% 내지 380%, 260% 내지 360%, 260% 내지 340%, 260% 내지 320%, 260% 내지 300%, 260% 내지 280%, 280% 내지 400%, 280% 내지 380%, 280% 내지 360%, 280% 내지 340%, 280% 내지 320%, 280% 내지 300%, 300% 내지 400%, 300% 내지 380%, 300% 내지 360%, 300% 내지 340%, 또는 300% 내지 320%)를 유발할 수 있다.

[0177] 본원에 사용된 용어 "시토카인"은 일반적으로 세포간 매개체로서 또 다른 세포에 대해 작용하거나 또는 단백질을 생산하는 세포에 대해 자가분비 효과를 갖는 한 세포 집단에 의해 방출된 단백질을 지칭한다. 이러한 시토카인의 예는 림포카인; 모노카인; 인터류킨 ("IL"), 예컨대 IL-1, IL-1a, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A-F, IL-18 내지 IL-29 (예컨대 IL-23), IL-31, 예컨대 프로류킨(PROLEUKIN)® rIL-2; 종양-괴사 인자, 예컨대 TNF- α 또는 TNF- β , TGF-1-3; 및 다른 폴리펩티드 인자, 예컨대 백혈병 억제 인자 ("LIF"), 섬모 신경영양 인자 ("CNTF"), CNTF-유사 시토카인 ("CLC"), 카디오프로틴 ("CT") 및 kit 리간드 ("L")를 포함한다.

[0178] 본원에 사용된 용어 "케모카인"은 백혈구의 화학주성 및 활성화를 선택적으로 유도하는 능력을 갖는 가용성 인자 (예를 들어, 시토카인)를 지칭한다. 이들은 또한 혈관신생, 염증, 상처 치유 및 종양발생의 과정을 촉발한다. 케모카인의 예는 류린 각질세포 화학유인물질 (KC)의 인간 상동체인 IL-8을 포함한다.

[0179] 방법, 용도 및 의약

[0180] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 투여 주기는 21일이다. 한 실시양태에서, 투여 주기는 28일이다.

[0181] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적어도 1회의 21일 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일-제14일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제15일-제21일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0182] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약

상 허용되는 염을 단독요법으로서 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적어도 1회의 28일 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일-제14일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제15일-제28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0183] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적어도 1회의 28일 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일-제7일 및 제15-21일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제8-14일 및 제22-28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0184] 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 간헐적 투여 스케줄로 투여하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구로 투여된다.

[0185] 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 간헐적 투여 스케줄로 투여하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회 (QD) 투여된다. 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 간헐적 투여 스케줄로 투여하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단일 용량은 2개의 하위-용량으로 분할되고, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 2회 (BID) 투여된다. 용량이 제1 및 제2 용량으로 분할되는 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 용량의 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 용량은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 용량과 거의 동시에 투여된다. 용량이 제1 및 제2 용량으로 분할되는 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 용량의 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 용량은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 용량의 약 12시간 후에 투여된다.

[0186] 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 간헐적 투여 스케줄로 투여하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구 투여를 위한 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 캡슐 또는 정제는 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 또는 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡슐 또는 정제는 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg 또는 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0187] 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독요법으로서 간헐적 투여 스케줄로 투여하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 각각의 투여 기간 동안 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 또는 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 매일 투여받는다. 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 또는 300 mg의 단일 용량으로서 투여되거나 또는 거의 동시에 또는 시간 간격을 두고 투여될 수 있는 분할 용량으로서 (예를 들어, 12시간 간격으로 투여되는 2개의 하위-용량으로서) 투여될 수 있다.

[0188] 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 간헐적 투여 스케줄로 투여하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 캡슐 또는 정제는 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg 또는 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0189] 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 간헐적 투여 스케줄로 투여하기 위한 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 각각의 투여 기간 동안 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 또는 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 매일 투여받는다. 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 또는 300 mg의 단일 용량으로서 투여되거나 또는 거의 동시에 또는 시간 간격을 두고 투여될 수 있는 분할 용량으로서 (예를 들어, 12시간 간격으로 투여되는 2개의 하위-용량으로서) 투여될 수 있다.

[0190] 한 실시양태에서, 암을 포함한 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간 동안 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제를 포함하는 조합 요법을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 간헐적 투여 스케줄로 투여되고, 여기서 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제는 연합 치료 유효량으로 (예를 들어 상승작용적 유효량으로)

투여되는 것인, 암을 포함한 증식성 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 본 발명의 이러한 조합 요법의 개별 성분은 투여 기간 동안 상이한 시간에 및 임의의 순서로 개별적으로 투여될 수 있다.

- [0191] 본원에 사용된 용어 "연합 치료 유효량"은 본원에 기재된 조합물의 치료제가 상호작용 (예를 들어, 연합 치료 효과, 예를 들어 상승작용적 효과)을 나타내도록 하는 시간 간격으로 환자에게 동시에 또는 개별적으로 (예를 들어, 시차를 둔 방식으로, 예를 들어 순서-특이적 방식으로) 주어지는 경우를 의미한다. 이러한 경우인지의 여부는, 특히, 혈액 수준을 추적하고 조합 성분이 적어도 특정 시간 간격 동안 치료될 인간의 혈액에 존재함을 보여줌으로써 결정될 수 있다.
- [0192] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 투여 주기는 28일이다. 한 실시양태에서, 투여 주기는 21일이다.
- [0193] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 28일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제16일 내지 제28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 사산리맙 또는 그의 바이오시밀러이다.
- [0194] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 28일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제14일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제16일 내지 제28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 사산리맙 또는 그의 바이오시밀러이다.
- [0195] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 28일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제21일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제22일 내지 제28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 사산리맙 또는 그의 바이오시밀러이다.
- [0196] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 28일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일 및 제15일 내지 제21일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제8일 내지 제14일 및 제22일 내지 제28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 사산리맙 또는 그의 바이오시밀러이다.
- [0197] 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 니볼루맙인 PD-1 억제제를 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 니볼루맙은 30분에 걸쳐 약 3 mg/kg의 용량으로 또는 약 240 mg의 균일 용량으로 정맥내로 투여된다.
- [0198] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약

상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 21일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제8일 내지 제21일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 펩트올리주맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 사산리맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0199] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 21일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제14일에 투여되고 상기 PD-1 억제제가 제1일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제15일 내지 제21일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 펩트올리주맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 사산리맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0200] 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 펩트올리주맙인 PD-1 억제제를 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 펩트올리주맙은 30분에 걸쳐 약 2 mg/kg의 용량으로 또는 약 200 mg의 균일 용량으로 정맥내로 투여된다.

[0201] 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구 투여를 위한 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 캡슐 또는 정제는 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg 또는 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 상기 실시양태 중 일부에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 투여 기간 동안 1일 1회 투여된다. 상기 실시양태 중 일부에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단일 용량은 2개의 하위-용량으로 분할되고, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 2회 (BID) 투여된다. 용량이 제1 및 제2 용량으로 분할되는 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 용량의 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 용량은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 용량의 약 12시간 후에 투여된다.

[0202] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하는 것인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 투여 주기는 28일 주기이다.

[0203] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 28일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일에 투여되고 상기 PD-L1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제16일 내지 제28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0204] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 28일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제14일에 투여되고 상기 PD-L1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제16일 내지 제28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0205] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약

상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 28일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제21일에 투여되고 상기 PD-L1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제22일 내지 제28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0206] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제를 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 투여 주기는 28일 주기이고, (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제1일 내지 제7일 및 제15일 내지 제21일에 투여되고 상기 PD-L1 억제제가 제1일 및 제15일에 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함하고, 여기서 휴지 기간은 제8일 내지 제14일 및 제22일 내지 제28일인, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0207] 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아테졸리주맙인 PD-L1 억제제를 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 아테졸리주맙은 30 또는 60분에 걸쳐 약 840 mg의 용량으로 정맥내로 투여된다.

[0208] 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 소정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-L1 억제제를 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구 투여를 위한 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 캡슐 또는 정제는 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg 또는 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 상기 실시양태 중 일부에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 투여 기간 동안 1일 1회 투여된다. 상기 실시양태 중 일부에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단일 용량은 2개의 하위-용량으로 분할되고, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 2회 (BID) 투여된다. 용량이 제1 및 제2 용량으로 분할되는 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 1일 용량의 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 용량은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 용량의 약 12시간 후에 투여된다.

[0209] 본원에 기재된 바와 같은 조합 요법의 임의의 투여 스케줄의 한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제가 투여 기간 동안 투여되는 날에, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여로부터 적어도 30분 후에 투여된다. 본원에 사용된 어구 "적어도 30분 후"는 PD-1 억제제가 투여 기간 동안 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 후 적어도 5분 또는 적어도 10분 또는 적어도 15분 또는 적어도 20분 또는 적어도 25분 또는 적어도 30분 또는 적어도 35분 또는 적어도 40분 또는 적어도 45분 또는 적어도 50분 또는 적어도 55분 또는 적어도 60분 또는 적어도 65분 또는 적어도 70분 또는 적어도 75분 또는 적어도 80분 또는 적어도 85분 또는 적어도 90분에 투여 기간 동안 투여되는 것을 의미한다.

[0210] 본원에 기재된 바와 같은 조합 요법의 임의의 투여 스케줄의 한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제가 투여 기간 동안 투여되는 날에, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 투여 기간 동안 치료 유효량의 치료 유효 용량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 적어도 30분 전에 투여된다. 본원에 사용된 어구 "적어도 30분 후"는 PD-1 또는 PD-L1 억제제가 투여 기간 동안 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량의 투여 적어도 5분 또는 적어도 10분 또는 적어도 15분 또는 적어도 20분 또는 적어도 25분 또는 적어도 30분 또는 적어도 35분 또는 적어도 40분 또는 적어도 45분 또는 적어도 50분 또는 적어도 55분 또는 적어도 60분 또는 적어도 65분 또는 적어도 70분 또는 적어도 75분 또는 적어도 80분 또는 적어도 85분 또는 적어도 90분 전에 투여 기간 동안 투여되는 것을 의미한다.

[0211] 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 투여 기간 동안 최대 허용 투여량에 도달될 때까지 증량되고, PD-1 억제제는 투여 기간 동안 고정 용량으로서 투여된다. 대안적으로, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 투여 기간 동안 고정 용량으로서 투여될 수 있고, PD-1 억제제의 용량은 투여 기간 동안 최대 허용 투여량에 도달될 때까지 증량될 수 있다.

[0212] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 조합 요법은 투여 기간 동안 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여 전에 1종 이상의 예비-의약의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 예비-의약(들)은 화합물 1

또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 후 1시간 이내의 투여 기간 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 예비의약(들)은 투여 기간 동안 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여 30-60분 전에 투여된다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 예비의약(들)은 투여 기간 동안 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여 30분 전에 투여된다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 예비-의약은 H₁ 길항제 (예를 들어, 항히스타민제, 예컨대 디펜히드라민) 및 아세트아미노펜 중 1종 이상으로부터 선택된다.

[0213] 본원에 개시된 임의의 투여 주기의 한 실시양태에서, 적어도 2회의 투여 주기가 완료된다. 본원에 개시된 임의의 투여 주기의 한 실시양태에서, 적어도 5회의 투여 주기가 완료된다. 본원에 개시된 임의의 투여 주기의 한 실시양태에서, 적어도 10회의 투여 주기가 완료된다. 본원에 개시된 임의의 투여 주기의 한 실시양태에서, 적어도 20회의 투여 주기가 완료된다.

[0214] 일부 실시양태에서, 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 의약은 단독요법으로서 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여되며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함한다.

[0215] 일부 실시양태에서, 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 의약은 PD-1 억제제와 조합되어 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 사용되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함한다.

[0216] 일부 실시양태에서, 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 의약은 PD-L1 억제제와 조합되어 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 사용되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함한다.

[0217] 일부 실시양태에서, 암의 치료에 사용하기 위한 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트가 본원에 제공되며, 여기서 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 단독요법으로서 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 투여되며, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되지 않는 휴지 기간을 포함한다.

[0218] 일부 실시양태에서, 암의 치료에 사용하기 위한 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트가 본원에 제공되며, 여기서 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PD-1 억제제와 조합되어 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 사용되고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함한다.

[0219] 일부 실시양태에서, 암의 치료에 사용하기 위한 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트가 본원에 제공되며, 여기서 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PD-L1 억제제와 조합되어 적어도 1회의 투여 주기의 간헐적 투여 스케줄에 따라 사용될 것이고, 여기서 각각의 투여 주기는 (a) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되는 투여 기간 및 (b) 상기 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 PD-L1 억제제가 투여되지 않는 휴지 기간을 포함한다.

[0220] 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 상기 기간 전에 (즉, 상기 제1 투여 주기 전에) 적어도 1종의 항암제 또는 요법으로 치료받았다. 상기 적어도 1종의 이전 항암제 또는 요법의 예는 화합물 1 이외의 다른 키나제 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 면역요법, 화학요법, 방사선 요법 및/또는 수술을 포함한다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 소정 기간 전에 환자에게 투여된 적어도 1종의 항암제 또는 요법은 성공적이지 않았다 (예를 들어, 의사에 의해 결정 시 치료상 성공적이지 않았음). 일부 실시양태에서, 환자는 적어도 1종의 항암제에 대해 저항성인 암을 갖는다.

[0221] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 항암제는 화학요법제, PI-3 키나제 억제제, EGFR 억제제, HER2/neu 억제제, FGFR 억제제, ALK 억제제, IGF1R 억제제, VEGFR 억제제, PDGFR 억제제, 글루코코르티코이드, BRAF 억제제, MEK 억제제, HER4 억제제, MET 억제제 (예를 들어, 유형 I c-Met 키나제 억제제),

RAF 억제제, Akt 억제제, FTL-3 억제제, MAP 키나제 경로 억제제의 군으로부터 선택된다.

[0222] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 항암제는 키나제 억제제를 포함할 수 있고, 환자는 이전에 키나제 억제제에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 항암제는 크리조티닙, 캅마티닙, NVP-BVU972, AMG 337, 보지티닙, 글루메티닙, 사볼리티닙, 테포티닙, 포레티닙, 보지티닙, 1-(6,7-디히드로-5H-벤조[6,7]시클로헵타[1,2-c]피리다진-3-일)-N3-[7(S)-(1-피롤리딘)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조시클로헵텐-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-3,5-디아민 (BGB324), (N-[4-(2-아미노-3-클로로피리딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐]-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (BMS-777607), 아부바티닙, BMS-796302, 카보잔티닙, 글레사니티닙 (MGCD265), 2-(4-플루오로페닐)-N-[3-플루오로-4-(3-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일옥시)페닐]-1,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-카르복사미드 (NPS-1034), N-[4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3-플루오로페닐]-4-에톡시-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드 히드로클로라이드 (LDC1267), 길테리티닙, [3-(2-[[3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미노]-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페닐]아세트니트릴 (SGI-7079), 두베르마티닙 (TP-0903), 트랜스-4-[2-(부틸아미노)-5-[4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로헥산올 (UNC2025), 3-[3-[4-(모르폴린-4-일메틸)-1H-피롤-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일메틸]티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드 (S49076), 수니티닙, 12A11, Mab173, YW327.6S2, D9, E8, 메레스티닙, [3-(2-[[3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미노]-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페닐]아세트니트릴 (SGI-7079) 및 N-[4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3-플루오로페닐]-4-에톡시-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드 히드로클로라이드의 군으로부터 선택된 키나제 억제제를 포함한다. 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 환자는 암의 치료를 위한 상기 키나제 억제제를 투여받았고, 암은 상기 적어도 1종의 항암제에 대해 저항성이 되었다.

[0223] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 텍사메타손을 포함하고, 환자는 이전에 텍사메타손에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 시타라빈을 포함하고, 환자는 이전에 시타라빈에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 이마티닙을 포함하고, 환자는 이전에 이마티닙에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 라파티닙을 포함하고, 환자는 이전에 라파티닙에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 세톡시마를 포함하고, 환자는 이전에 세톡시마에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 에를로티닙을 포함하고, 환자는 이전에 에를로티닙에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 알렐리십을 포함하고, 환자는 이전에 알렐리십에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 시스플라틴을 포함하고, 환자는 이전에 시스플라틴에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 수니티닙을 포함하고, 환자는 이전에 수니티닙에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 메트포르민을 포함하고, 환자는 이전에 메트포르민에 대한 저항성이 발생하였다.

[0224] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 항-PD1 항체를 포함하고, 환자는 이전에 항-PD1 항체에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 도세탁셀을 포함하고, 환자는 이전에 도세탁셀에 대한 저항성이 발생하였다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 항암제는 EGFR 억제제를 포함하고, 환자는 이전에 EGFR 억제제에 대한 저항성이 발생하였다.

[0225] 본원에 개시된 임의의 방법의 한 실시양태에서, 소정 기간 전에 환자에게 투여되는 1종 이상의 치료제는 화학요법이거나 또는 이를 포함한다. 한 실시양태에서, 소정 기간 전에 환자에게 투여되는 1종 이상의 치료제는 백금-기반 화학요법이거나 또는 이를 포함한다. 한 실시양태에서, 소정 기간 전에 환자에게 투여되는 1종 이상의 치료제는 플루오로피리미딘-함유 화학요법이거나 또는 이를 포함한다. 한 실시양태에서, 소정 기간 전에 환자에게 투여되는 1종 이상의 치료제는 폴피리녹스(FOLFIRINOX) (폴린산 (류코보린), 플루오로우라실 (5-FU), 이리노테칸 및 옥살리플라틴의 화학치료 요법)이거나 또는 이를 포함한다. 한 실시양태에서, 소정 기간 전에 환자에게 투여되는 1종 이상의 치료제는 폴폭시리(FOLFOXIRI) (이리노테칸 및 옥살리플라틴 플러스 5-플루오로우라실의 화학치료 요법)이거나 또는 이를 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 백금-기반 화학요법으로의 치료 후에

진행되었다.

- [0226] 한 실시양태에서, 환자는 소정 기간 전에 수술을 받았다. 수술의 비제한적 예는, 예를 들어 개방 수술 또는 최소 침습 수술을 포함한다. 수술은, 예를 들어 대상체에서 전체 종양을 제거하는 것, 종양을 용적축소하는 것 또는 통증 또는 압박을 유발하는 종양을 제거하는 것을 포함할 수 있다. 암을 갖는 대상체에 대해 개방 수술 및 최소 침습 수술을 수행하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0227] 한 실시양태에서, 환자는 소정 기간 전에 방사선요법을 받았다. 방사선 요법의 비제한적 예는 외부 방사선 빔 요법 (예를 들어, 킬로전압 X선 또는 메가전압 X선을 사용하는 외부 빔 요법) 또는 내부 방사선 요법을 포함한다. 내부 방사선 요법 (또한 근접요법으로도 불림)은, 예를 들어 저-선량 내부 방사선 요법 또는 고-선량 내부 방사선 요법의 사용을 포함할 수 있다. 저-선량 내부 방사선 요법은, 예를 들어 작은 방사성 펠릿 (또한 시드로도 불림)을 대상체의 암 조직 내로 또는 그에 근접하게 삽입하는 것을 포함한다. 고-선량 내부 방사선 요법은, 예를 들어 대상체 내의 암 조직 내로 또는 그에 근접하게 얇은 튜브 (예를 들어, 카테터) 또는 이식물을 삽입하는 것 및 방사선 기계를 사용하여 얇은 튜브 또는 이식물에 고 선량의 방사선을 전달하는 것을 포함한다. 암을 갖는 대상체에 대해 방사선 요법을 수행하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0228] 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 투여 전에 제제화될 수 있다. 제제는 바람직하게는 특정한 투여 방식에 적합화될 것이다. 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화될 수 있고, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 매우 다양한 투여 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물의 제조에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상적으로 제약상 허용되는 담체와 혼합되거나 또는 담체에 의해 희석되거나 또는 담체 내에 봉입될 것이다. 이러한 담체는 고체 희석제 또는 충전제, 부형제, 멸균 수성 매질 및 다양한 비-독성 유기 용매를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 투여 단위 형태 또는 제약 조성물은 정제, 캡슐, 예컨대 젤라틴 캡슐, 환제, 분말, 과립, 수성 및 비수성 경구 용액 및 현탁액, 로젠지, 트로키, 하드 캔디, 스프레이, 크림, 살브, 좌제, 젤리, 겔, 페이스트, 로션, 연고, 주사액, 엘릭시르, 시럽 및 개별 용량으로 세분되도록 적합화된 용기에 포장된 비경구 용액을 포함한다.
- [0229] 본원에 개시된 임의의 상기 방법의 한 실시양태에서, 화합물 1은 유리 염기로서 투여된다. 본원에 개시된 임의의 상기 방법의 한 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1 HCl로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 캡슐로서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 캡슐 제제는 약 5 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 5 mg 내지 약 45 mg, 약 5 mg 내지 약 40 mg, 약 5 mg 내지 약 35 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 5 mg 내지 약 20 mg, 약 5 mg 내지 약 18 mg, 약 5 mg 내지 약 16 mg, 약 5 mg 내지 약 14 mg, 약 5 mg 내지 약 12 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 5 mg 내지 약 8 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 45 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 35 mg, 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 10 mg 내지 약 18 mg, 약 10 mg 내지 약 16 mg, 약 10 mg 내지 약 14 mg, 약 10 mg 내지 약 12 mg, 약 12 mg 내지 약 50 mg, 약 12 mg 내지 약 45 mg, 약 12 mg 내지 약 40 mg, 약 12 mg 내지 약 35 mg, 약 12 mg 내지 약 30 mg, 약 12 mg 내지 약 25 mg, 약 12 mg 내지 약 20 mg, 약 12 mg 내지 약 18 mg, 약 12 mg 내지 약 16 mg, 약 12 mg 내지 약 14 mg, 약 14 mg 내지 약 50 mg, 약 14 mg 내지 약 45 mg, 약 14 mg 내지 약 40 mg, 약 14 mg 내지 약 35 mg, 약 14 mg 내지 약 30 mg, 약 14 mg 내지 약 25 mg, 약 14 mg 내지 약 20 mg, 약 14 mg 내지 약 18 mg, 약 14 mg 내지 약 16 mg, 약 16 mg 내지 약 50 mg, 약 16 mg 내지 약 45 mg, 약 16 mg 내지 약 40 mg, 약 16 mg 내지 약 35 mg, 약 16 mg 내지 약 30 mg, 약 16 mg 내지 약 25 mg, 약 16 mg 내지 약 20 mg, 약 16 mg 내지 약 18 mg, 약 18 mg 내지 약 50 mg, 약 18 mg 내지 약 45 mg, 약 18 mg 내지 약 40 mg, 약 18 mg 내지 약 35 mg, 약 18 mg 내지 약 30 mg, 약 18 mg 내지 약 25 mg, 약 18 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 50 mg, 약 20 mg 내지 약 45 mg, 약 20 mg 내지 약 40 mg, 약 20 mg 내지 약 35 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 25 mg 내지 약 45 mg, 약 25 mg 내지 약 40 mg, 약 25 mg 내지 약 35 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg, 약 30 mg 내지 약 45 mg, 약 30 mg 내지 약 40 mg, 약 30 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 50 mg, 약 35 mg 내지 약 45 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 50 mg, 약 40 mg 내지 약 45 mg, 약 45 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg 또는 약 50 mg)의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0230] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 공지된 방법에 따라, 연령, 체중, 전반적 건강, 투여되는 화합물, 투여 경로, 치료가 요구되는 암의 성질 및 진행, 및 다른 의학의 존재와 같은 인자를 고려하여, 환자에게 투여하기 위한 본

발명의 조합물에 사용되는 바와 같은 각각의 화합물의 적절한 양, 용량 또는 투여량을 결정할 수 있을 것이다.

- [0231] 본원에 개시된 임의의 방법에 따른 치료는, 예를 들어 특히 질환 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 원발성 종양의 감소, 종양-관련 증상의 경감, 종양 분비 인자 (본원에서 확인된 바와 같은 체크포인트 단백질의 발현 수준 포함)의 억제, 원발성 또는 속발성 종양의 지연된 출현, 원발성 또는 속발성 종양의 둔화된 발생, 원발성 또는 속발성 종양의 감소된 발생, 질환의 속발성 효과의 둔화된 또는 감소된 중증도, 정지된 종양 성장 및 종양의 퇴행, 증가된 진행까지의 시간 (TTP), 개선된 종양 반응까지의 시간 (TTR), 증가된 반응 지속기간 (DR), 증가된 무진행 생존 (PFS), 증가된 전체 생존 (OS), 객관적 반응률 (ORR)에 의해 1종 이상의 임상 종점으로 평가될 수 있다. 본원에 사용된 OS는 치료 개시로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간을 의미한다. 본원에 사용된 TTP는 치료 개시로부터 종양 진행까지의 시간을 의미하며; TTP는 사망을 포함하지 않는다. 본원에 사용된 TTR은 확인된 객관적 반응 (CR 또는 PR)을 갖는 환자에 대해 무작위화 날짜 또는 연구 치료의 제1 용량의 날짜로부터 객관적 종양 반응의 제1 기록까지의 시간으로 정의된다. 본원에 사용된 DR은 종양 반응의 기록으로부터 질환 진행까지의 시간을 의미한다. 본원에 사용된 PFS는 치료 개시로부터 종양 진행 또는 사망까지의 시간을 의미한다. 본원에 사용된 ORR은 최소 기간 동안 미리 규정된 양의 종양 크기 감소를 갖는 환자의 비율을 의미하며, 여기서 반응 지속기간은 통상적으로 초기 반응 시간으로부터 기록된 종양 진행까지 측정된다. 극단적으로, 완전한 억제는 본원에서 예방 또는 화학예방으로 지칭된다.
- [0232] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법에 따라 치료된 대상체는 본원에 기재된 조합 요법으로 암을 치료하는 것과 연관된 1종 이상의 임상 종점에 따라 평가될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 환자는 본원에 기재된 조합물로의 치료 후에 양성 종양 반응, 예컨대 종양 성장의 억제 또는 종양 크기의 감소를 나타낼 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 환자는 유효량의 본원에 기재된 조합 요법의 투여 후에 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환의 고형 종양의 반응 평가 기준 (예를 들어, RECIST 1.1)을 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 환자는 종양 진행 없이 증가된 생존을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 환자는 특히 질환 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 원발성 종양의 감소, 종양-관련 증상의 경감, 종양 분비 인자 (종양 분비 호르몬, 예컨대 카르시노이드 증후군에 기여하는 것 포함)의 억제, 원발성 또는 속발성 종양의 지연된 출현, 원발성 또는 속발성 종양의 둔화된 발생, 원발성 또는 속발성 종양의 감소된 발생, 질환의 속발성 효과의 둔화된 또는 감소된 중증도, 정지된 종양 성장 및 종양의 퇴행, 감소된 종양 반응 시간 (TTR), 증가된 반응 지속기간 (DR), 증가된 무진행 생존 (PFS), 증가된 진행까지의 시간 (TTP) 및/또는 증가된 전체 생존 (OS)을 나타낼 수 있다.
- [0233] 확립된 시험 모델에 의해 본원에 기재된 요법이 상기 본원에 기재된 유익한 효과를 유발한다는 것이 제시될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 유익한 효과를 입증하기 위해 관련 시험 모델을 충분히 선택할 수 있다. 본원에 기재된 조합 요법의 약리학적 활성은, 예를 들어 동물 모델 및/또는 임상 연구에서 또는 시험 절차에서, 예를 들어 하기 기재된 바와 같이 입증될 수 있다.
- [0234] 적합한 임상 연구는, 예를 들어 증식성 질환을 갖는 환자에서의 개방 표지, 용량 증량 연구이다. 증식성 질환에 대한 유익한 효과는 이들 연구의 결과를 통해 직접 결정될 수 있다. 이러한 연구는, 특히, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 PD-1 억제제를 사용하는 단독요법의 효과 대 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PD-1 억제제를 포함하는 조합 요법의 효과를 비교하는 데 적합할 수 있다. 치료 효능은 이러한 연구에서, 예를 들어 6, 12, 18 또는 24주 후에 증상 점수의 평가에 의해, 예를 들어 6주마다 결정될 수 있다.
- [0235] 또한, 실시양태 1-34가 본원에 제공된다.
- [0236] 실시양태 1. 중합체 중에 분산된 무정형 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드 히드로클로라이드를 포함하는 고체 분산물.
- [0237] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 중합체가 셀룰로스가 중합체인 고체 분산물.
- [0238] 실시양태 3. 실시양태 2에 있어서, 셀룰로스가 중합체가 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히프로멜로스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 및 그의 공중합체로부터 선택된 것인 고체 분산물.
- [0239] 실시양태 4. 실시양태 3에 있어서, 셀룰로스가 중합체가 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)인 고체 분산물.
- [0240] 실시양태 5. 실시양태 4에 있어서, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트가 히드록시프로필 메

틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트-MG인 고체 분산물.

- [0241] 실시양태 6. 실시양태 2-5 중 어느 하나에 있어서, (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드 히드로클로라이드가 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 유리 염기로서 계산하여 고체 분산물의 총 중량을 기준으로 25% 내지 50% w/w의 농도 범위로 존재하는 것인 고체 분산물.
- [0242] 실시양태 7. 실시양태 6에 있어서, (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드가 약 25%, 37.5% 또는 50% w/w의 양으로 존재하는 것인 고체 분산물.
- [0243] 실시양태 8. 실시양태 6에 있어서, (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드가 약 25% w/w의 양으로 존재하는 것인 고체 분산물.
- [0244] 실시양태 9. 실시양태 2-8 중 어느 하나에 있어서, 분무-건조 분산물인 고체 분산물.
- [0245] 실시양태 10. 제약 조성물의 제조에서의 실시양태 2-8 중 어느 하나에 따른 고체 분산물의 용도.
- [0246] 실시양태 11. (i) 실시양태 2-9 중 어느 하나에 따른 고체 분산물, (ii) 1종 이상의 과립내 부형제 및 (iii) 1종 이상의 과립의 부형제를 포함하는 제약 조성물.
- [0247] 실시양태 12. (i) 실시양태 2-9 중 어느 하나에 따른 고체 분산물, (ii) 1종 이상의 과립내 부형제 (여기서 상기 과립내 부형제 중 적어도 1종은 pH 조절제임) 및 (iii) 1종 이상의 과립외 부형제를 포함하는 제약 조성물.
- [0248] 실시양태 13. 실시양태 11에 있어서, 1종 이상의 과립내 부형제가 pH 조절제, 충전제, 붕해제 및 유허제인 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0249] 실시양태 14. 실시양태 13에 있어서, pH 조절제가 중탄산나트륨인 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0250] 실시양태 15. 실시양태 13 또는 14에 있어서, 충전제가 만니톨인 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0251] 실시양태 16. 실시양태 13 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 붕해제가 크로스카르멜로스 소듐인 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0252] 실시양태 17. 실시양태 13 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 유허제가 스테아릴 푸마레이트 소듐인 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0253] 실시양태 18. 실시양태 13 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 과립의 부형제가 충전제 및 붕해제인 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0254] 실시양태 19. 실시양태 18에 있어서, 충전제가 만니톨인 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0255] 실시양태 20. 실시양태 18 또는 19에 있어서, 붕해제가 크로스카르멜로스 소듐인 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0256] 실시양태 21. 실시양태 11에 있어서, (i) HPMCAS-MG 중 무정형 화합물 1 HCl의 고체 분산물, (ii) pH 조절제, 충전제, 붕해제 및 유허제를 포함하는 과립내 부형제 및 (iii) 충전제 및 붕해제를 포함하는 과립외 부형제를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0257] 실시양태 22. 실시양태 21에 있어서, (i) 약 10% 내지 43% w/w의 양의 HPMCAS-MG 중 무정형 화합물 1 HCl의 고체 분산물, (ii) 1% 내지 4% w/w의 양의 pH 조절제, 약 6% 내지 25% w/w의 양의 충전제, 약 1.0% 내지 4% w/w의 양의 붕해제, 약 0.5% 내지 2% w/w의 양의 유허제를 포함하는 과립내 부형제 및 (iii) 약 20% 내지 75% w/w의 양의 충전제 및 약 2% 내지 8% w/w의 양의 붕해제를 포함하는 과립외 부형제를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0258] 실시양태 23. 실시양태 21에 있어서, (i) 약 10% 내지 43% w/w의 양의 HPMCAS-MG 중 무정형 화합물 1 HCl의 고체 분산물, (ii) 1% 내지 4% w/w의 양의 중탄산나트륨인 pH 조절제, 약 6% 내지 25% w/w의 양의 만니톨인 충전제, 약 1.0% 내지 4% w/w의 양의 크로스카르멜로스 소듐인 붕해제 및 약 0.5% 내지 2% w/w의 양의 소듐 스테

아릴 푸마레이트인 윤활제를 포함하는 과립내 부형제 및 (iii) 약 20% 내지 75% w/w의 양의 만니톨인 충전제 및 약 2% 내지 8% w/w의 양의 크로스카르멜로스 소듐인 봉해제를 포함하는 과립의 부형제를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.

- [0259] 실시양태 24. 실시양태 21에 있어서, (i) 11.1% w/w의 HPMCAS-MG 중 무정형 화합물 1 HCl의 고체 분산물, (ii) 1% w/w의 중탄산나트륨인 pH 조절제, 6.6% w/w의 만니톨인 충전제, 1% w/w의 크로스카르멜로스 소듐인 봉해제 및 0.5% w/w의 소듐 스테아릴 푸마레이트인 윤활제를 포함하는 과립내 부형제 및 (iii) 72.2%의 만니톨인 충전제 및 7.6% w/w의 크로스카르멜로스 소듐인 봉해제를 포함하는 과립의 부형제를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0260] 실시양태 25. 실시양태 24에 있어서, 유리 염기로서 계산하여 5 mg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.
- [0261] 실시양태 26. 실시양태 24 또는 25에 있어서, 고체 분산물이 25%:75% w/w 무정형 화합물 1 HCl:HPMCAS-MG를 포함하는 것인 제약 조성물.
- [0262] 실시양태 27. 실시양태 21에 있어서, (i) 28.5% w/w의 HPMCAS-MG 중 무정형 화합물 1 HCl의 고체 분산물, (ii) 2.6% w/w의 중탄산나트륨인 pH 조절제, 16.9% w/w의 만니톨인 충전제, 2.6% w/w의 크로스카르멜로스 소듐인 봉해제 및 1.3% w/w의 소듐 스테아릴 푸마레이트인 윤활제를 포함하는 과립내 부형제 및 (iii) 43.5%의 만니톨인 충전제 및 4.6% w/w의 크로스카르멜로스 소듐인 봉해제를 포함하는 과립의 부형제를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0263] 실시양태 28. 실시양태 27에 있어서, 유리 염기로서 계산하여 25 mg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.
- [0264] 실시양태 29. 실시양태 27 또는 28에 있어서, 고체 분산물이 25%:75% w/w 무정형 화합물 1 HCl:HPMCAS-MG를 포함하는 것인 제약 조성물.
- [0265] 실시양태 30. 실시양태 21에 있어서, (i) 42.1% w/w의 HPMCAS-MG 중 무정형 화합물 1 HCl의 고체 분산물, (ii) 3.8% w/w의 중탄산나트륨인 pH 조절제, 24.9% w/w의 만니톨인 충전제, 3.8% w/w의 크로스카르멜로스 소듐인 봉해제 및 1.9% w/w의 소듐 스테아릴 푸마레이트인 윤활제를 포함하는 과립내 부형제 및 (iii) 21.3%의 만니톨인 충전제 및 2.2% w/w의 크로스카르멜로스 소듐인 봉해제를 포함하는 과립의 부형제를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0266] 실시양태 31. 실시양태 30에 있어서, 유리 염기로서 계산하여 50 mg의 화합물 1을 포함하는 제약 조성물.
- [0267] 실시양태 32. 실시양태 30 또는 31에 있어서, 고체 분산물이 25%:75% w/w 무정형 화합물 1 HCl:HPMCAS-MG를 포함하는 것인 제약 조성물.
- [0268] 실시양태 33. 실시양태 11-32 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 캡슐 형태인 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물.
- [0269] 실시양태 34. 치료 유효량의 실시양태 11-33 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법.
- [0270] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함할 것이고, 복수 용어는 단수를 포함할 것이다. 본원에 사용된 단수 형태는 달리 나타내지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 부형제는 1종 이상의 부형제를 포함한다.
- [0271] 예시적인 방법 및 물질이 본원에 기재되지만, 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.
- [0272] 실시예
- [0273] 합성 실시예
- [0274] 실시예 A
- [0275] 무정형 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이

드의 제조

[0276] (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드 (14.4 g, 24.3 mmol)를 디클로로메탄 중 10% MeOH (200 mL) 중에 용해시키고, 염화수소 (4.87 mL, 24.3 mmol) (이소프로필 알콜 중 5-6 M)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 교반하면서 Et₂O (1.2 L)에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 생성된 고체를 여과에 의해 분리하고, 고진공 하에 밤새 건조시켜 무정형 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드 히드로클로라이드 (11.9 g, 18.9 mmol, 77.8% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0277] 실시예 B

[0278] 분무-건조 분산물

[0279] 무정형 (R)-N-(3-플루오로-4-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드 히드로클로라이드의 분무-건조 분산물을 하기 절차를 사용하여 제조하였다.

[0280] 표 X: 화합물 1 HCl의 분무-건조 분산물 제제

샘플	성분	화합물 1 HCl 함량 (w/w%)
1	HPMCAS-M 중 무정형 화합물 1 HCl	25
2	HPMCAS-M 중 무정형 화합물 1 HCl	37.5
3	HPMCAS-M 중 무정형 화합물 1 HCl	50

[0281]

[0282] 디클로로메탄 및 메탄올 (60:40 디클로로메탄:메탄올)을 스테인레스 스틸 혼합 용기에 첨가함으로써 분무 용액을 제조하였다. 중합체가 완전히 가용화될 때까지 탑 다운 믹서로 중간 볼텍스로 혼합하면서 중합체를 용매계에 첨가하였다. 이어서, 무정형 화합물 1 HCl을 중간 볼텍스로 용액에 첨가하고, 완전히 가용화될 때까지 혼합되도록 두었다. 분무 동안 분무 용액을 인라인 필터에 통과시켰다. 건조 후, 분무 건조 분산물을 오븐에서 건조시켰다. 분무 건조 분산물 입자는 5-20 마이크로미터의 붕괴된 구체였다.

[0283] 표 Y는 한 실시양태에 따른 무정형 화합물 1 HCl의 분무 건조 분산물의 제조에 대한 세부사항을 제공한다.

[0284] 표 Y

SDD 제조 요약			
SDD 제제	무정형 화합물 1 HCl:HPMCAS-M		
배치 크기 (g API / g 총 고체)	851 g 약물 물질 / 3252 g 총 고체		
수율 (%)	92.4%		
분무 건조 공정 요약			
분무 용매	60% (w/w) DCM, 40% (w/w) MeOH		
총 고체 함량	10 % (w/w)		
약물 물질 함량 (90.9% 유리 염기, 5.6% HCl 및 3.5% 불순물)	2.65% (w/w)		
중합체 함량	7.35% (w/w)		
지속기간 (용액 중 총 시간)	70시간		
분무 건조기 파라미터 요약			
분무 건조기	프로젝트 4M8TRX		
노즐 배위	0.6 mm 팁 / 0.6 mm 캡 / 캡 상에 원뿔 없음		
분무화 압력	3.00 bar		
용액 유량	평균: 121 rpm 0.91 L/분 (대략)	최소: 116 rpm	최대: 138 rpm
건조 기체 유량	0.70 mm³/분		
T _{in} (°C)	평균: 74.9	최소: 74.0	최대: 75.7
T _{out} (°C)	평균: 47.2	최소: 44.2	최대: 49.2
트레이 건조 요약			
온도 (°C)	40 °C		
시간	24 hr		
SDD 특징화 요약			

[0285]

사용 효력 *	22.9%		
순도	98.8%		
잔류 용매	DCM: 39.7ppm	MeOH: 57.5ppm	
Tg	124°C		
비 싱크 용해 프로파일			
용해도 증진 (API 대비)	3.90		
AUC - 360min 증진 (API 대비)	1.58		

[0286]

[0287] * 사용 효력은 키랄 순도를 설명하고, q-NMR 효력에 기초하여 효력 보정된 표준 농도에 기초하여 계산된다.

[0288] XRPD 및 SEM 분석을 샘플 1, 2 및 3에 대해 수행하였으며, 각각의 샘플에 대한 두 분석으로부터의 데이터는 분

무 건조 분산물이 무정형이고 3개월 후에 임의의 검출가능한 수준의 결정질 물질이 없음을 확인시켜 주었다. 샘플 1의 분무-건조 분산물의 XRPD 스캔이 도 2에 제시된다.

[0289] 실시예 C

[0290] 캡슐 제제

[0291] HPMCAS-M 중 무정형 화합물 1 HCl의 분무-건조 분산물을 포함하는 캡슐을 하기 절차를 사용하여 제조하였다.

[0292] 화합물 1 HCl 분무-건조 분산물 캡슐 5 mg의 조성

성분	기능	캡슐당 양 (mg)	함량 (% w/w)
과립내			
무정형 화합물 1 HCl 분무 건조 분산물	활성 성분	20.0	11.1
만니톨	충전제	11.8	6.6
크로스카르멜로스 소듐	붕해제	1.8	1.0
소듐 스테아릴 푸마레이트	윤활제	0.9	0.5
중탄산나트륨	pH 조절제	1.8	1.0
과립외			
만니톨	충전제	130.0	72.2
크로스카르멜로스 소듐	붕해제	13.6	7.6
총 목표 충전 중량		180 mg	100.00
HMPC 캡슐 셸			
캡슐 셸 (스웨디쉬 오렌지 HMPC 캡슐)	캡슐화	1 x 크기 "3" 캡슐	
히프로멜로스 (HMPC)	구조화	45.72	qs 100
이산화티타늄 (E171)	불투명화제	0.23	0.4916
산화철 레드 (E172)	착색제	0.55	1.187
캡슐 셸의 대략적 중량		46.50	N/A

[0293]

[0294] 화합물 1 HCl 분무-건조 분산물 캡슐 25 mg의 조성

성분	기능	캡슐당 양 (mg)	함량 (% w/w)
과립내			
무정형 화합물 1 HCl 분무 건조 분산물	활성 성분	99.9	28.5
만니톨	충전제	59.0	16.9
크로스카르멜로스 소듐	붕해제	9.1	2.6
소듐 스테아릴 푸마레이트	윤활제	4.5	1.3
중탄산나트륨	pH 조절제	9.1	2.6
과립외			
만니톨	충전제	152.4	43.5
크로스카르멜로스 소듐	붕해제	16.0	4.6
총 목표 충전 중량		350.0	100.0
HMPC 캡슐 셸			
캡슐 셸 (스웨디쉬 오렌지 HMPC 캡슐)	캡슐화	1 x 크기 "1" 캡슐	
히프로멜로스 (HMPC)	구조화	74.73	qs 100
이산화티타늄 (E171)	불투명화제	0.37	0.4916
산화철 레드 (E172)	착색제	0.90	1.187
캡슐 셸의 대략적 중량		76.00	N/A

[0295]

[0296] 화합물 1 HCl 분무-건조 분산물 캡슐 50 mg의 조성

성분	기능	캡슐당 양 (mg)	함량 (% w/w)
과립내			
무정형 화합물 1 HCl 분무 건조 분산물	활성 성분	199.9	42.1
만니톨	충전제	118.1	24.9
크로스카르멜로스 소듐	붕해제	18.2	3.8
소듐 스테아릴 푸마레이트	윤활제	9.1	1.9
중탄산나트륨	pH 조절제	18.2	3.8
과립외			
만니톨	충전제	101.0	21.3
크로스카르멜로스 소듐	붕해제	10.6	2.2
총 목표 충전 중량			
HMPC 캡슐 셸			
캡슐 셸 (스웨디쉬 오렌지 HMPC 캡슐)	캡슐화	1 x 크기 "0" 캡슐	
히프로멜로스 (HMPC)	구조화	91.93	qs 100
이산화티타늄 (E171)	불투명화제	0.46	0.4916
산화철 레드 (E172)	착색제	1.11	1.187
캡슐 셸의 대략적 중량		93.50	N/A

[0297]

[0298] 분무 건조 분산물을 실시예 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. 과립내 성분을 합하고, 블렌딩하고, 이어서 스크린을 통해 체질하였다. 체질된 물질을 건식 과립화 및 밀링하였다. 과립외 성분을 과립화 및 밀링된 성분과 합하고, 혼합물을 블렌딩하고, 이어서 스크린을 통해 체질하였다. 이어서, 체질된 물질을 캡슐화하였다.

[0299]

생물학적 실시예

[0300]

실시예 1

[0301]

동계 MC-38 결장 선암종 종양-보유 마우스에서 화합물 1의 용량-스케줄링, 활성 및 안구 독성을 평가하는 탐색적 연구

[0302]

목적 및 연구 설계

[0303]

본 연구는 결장 선암종의 면역-적격 모델에서 단독요법으로서 또는 가변 투여 스케줄로 항-PD-1과 조합되어 투여된 화합물 1의 내약성, 효능 및 안구 독성을 결정하기 위해 설계되었다.

[0304]

개요

[0305]

동계 MC-38 결장 선암종 종양을 보유하는 암컷 C57BL/6 (n = 8/군, 제0일에 이식됨)에게 제10일에 시작하여 시험 물질 화합물 1 또는 항-PD-1을 단독요법으로서 또는 조합하여 투여하였다. 단독요법으로서, 항-PD-1을 200 µg/마우스로 복강내 (IP) 주사에 의해 연속 2주 동안 매주 2회 (BIW) 투여하였다 (제10일, 제13일, 제17일 및 제20일). 단독요법으로서, 화합물 1을 연속 28일 (제10일-제37일) 동안 경구 위관영양 (PO)에 의해 50 mg/kg으로 1일 2회 (BID) 투여하였다. 항-PD-1 (상기 나타난 용량 및 스케줄로 투여됨)과의 조합 요법으로서, 화합물 1을 1) 연속 7일 (제10일-제16일); 2) 연속 14일 (제10일-제23일); 3) 연속 21일 (제10일-제30일); 4) 연속 28일 (제10일-제37일); 또는 5) 투여 제1 및 제3주에 연속 7일 (제10일-제16일 및 제24일-제30일) 동안 50 mg/kg PO로 BID 투여하였다. 이러한 세트의 코호트를 사용하여 투여 스케줄에 걸친 화합물 1 치료의 내약성 및 효능을 다, 뿐만 아니라 제66일에서의 회복 시 안구 독성을 결정하였다.

[0306]

추가로, 종양-나이프 암컷 C57BL/6 마우스 (n = 5/군)에게 상기 나타난 바와 동일한 용량 및 스케줄로 제10일에 시작하여 시험 물질 화합물 1 또는 항-PD-1을 단독요법으로서 또는 조합하여 투여하였다. 이러한 세트의 코호트를 사용하여 제38일에 화합물 1 처리의 투여 스케줄에 걸친 내약성 및 안구 독성을 결정하였다.

[0307]

본 연구에 사용된 용량 및 스케줄은 모든 군에서 잘 허용되었다. 종양-보유 코호트 중에서, 최대 체중 감소는 <5.2%였으며, 3건의 조기 사망은 가능하게는 시험 물질 투여에 기인하였을 것이다. 종양-나이프 코호트 중에서, 체중 감소는 관찰되지 않았으며, 2건의 사망은 가능하게는 시험 물질 투여에 기인하였을 것이다.

[0308]

종양 부피 및 체중 측정을 제66일 (임의의 코호트에 대해 제1 용량 56일 후)까지 수행하였다. 비히클 대조군 부분과 비교한 종양 성장 억제 (TGI)를 비히클 대조군 부분이 무손상인 마지막 날인 제32일에 계산하였다. 항-

PD-1 단독요법은 이 모델에서 최소로 효과적이었으며, 2주의 처리는 76.1% TGI, 45일 중앙 생존 (비히클 대조군의 경우 31일 중앙 생존 대비) 및 제66일에 0/8마리의 동물 치유 (비히클 대조군의 경우 0/8마리의 치유 대비)를 나타냈다. 연속 28일 동안 투여된 단독요법으로서의 화합물 1은 보다 효과적이었으며, 1일 2회 처리는 95.6% TGI, 66일 중앙 생존 및 0/6마리의 동물 치유를 나타냈다. 그러나, 모든 조합 요법 코호트에 걸쳐, 특히 치유율에서 동등한 최대 효능이 관찰되었다. 항-PD-1과 조합하여 7일 동안 투여된 화합물 1은 96.6% TGI 및 6/8마리의 치유를 나타낸 반면, 항-PD-1과 조합하여 간격 투여 스케줄 (제10일-제16일 및 제24일-제30일)로 투여된 화합물 1은 유사하게 96.2% TGI 및 4/8 치유를 유발하였다. 항-PD-1과 조합하여 14일, 21일 또는 28일 동안 투여된 화합물 1은 각각 97.1%, 98.5% 및 99.3% TGI를 나타냈고, 이들 3개의 코호트는 각각 3/8, 3/8 및 5/7마리의 치유율을 나타냈다. 최종적으로, 이들 조합 요법 코호트 중에서, 중앙 생존은 화합물 1로 14일 동안 투여되어 66일의 중앙 생존을 나타낸 것을 제외하고는 어떠한 군에서도 도달되지 않았다.

[0309] 조직병리학 평가를 위해 종양-나이트 군으로부터 말기 부검 코호트로서 28일 투여 기간의 마지막 날인 제38일에 눈을 수거하였다. 모든 말기 부검 군이 28일 투여 기간 전체 동안 투여되지는 않았기 때문에, 일부 군은 1-3주의 회복 기간을 효과적으로 경험하였다. 조직병리학 평가를 위해 종양-보유 군으로부터 회복 부검 코호트로서 28일 회복 기간의 마지막 날인 제66일에 눈을 수거하였다. 모든 회복 부검 군이 28일 투여 기간 전체 동안 투여되지는 않았기 때문에, 이들 군 중 일부는 추가의 1-3주의 28일 회복 기간을 넘어 연장된 회복 기간을 효과적으로 경험하였다. 말기 부검에서, 화합물 1-관련 현미경적 변화는 화합물 1을 (단독요법으로서 또는 항-PD-1과 조합하여) 28일 동안 투여한 마우스의 망막에서의 간상체 및 원추체 돌기의 다초점성 팽윤으로 제한되었다. 이러한 발견은 단지 에피형광 조명 하에서만 가시화되었고, 직경이 주위 돌기의 5배까지 증가된 산란된 개별 돌기 및 증가된 자가형광을 특징으로 하였다. 회복 희생 시, 명확히 화합물 1-관련된 변화는 관찰되지 않았으며, 이는 4주 동안 화합물 1로 처리된 동물로부터의 말기 부검 소견이 모두 28일 회복 기간 후에 해소되었다는 것을 나타내고, 3주의 화합물 1 처리 후 1주의 회복이 축적될 수 있는 임의의 현미경적 변화의 소멸을 가능하게 하기 위해 충분함을 시사한다. 퇴행성 변화가 관찰되지 않았으므로, 이들 소견이 유해한지 여부는 불명확하게 남아있었다. 물질이 시각에 영향을 미치는 경우, 이는 유해한 것으로 간주될 것이나; 이 연구가 시각 변형을 시험하도록 설계되지 않았기 때문에, 유해성을 결정할 수 없었다.

[0310] 종합하면, 이들 데이터는 화합물 1이 면역-적격 배경의 결장 선암종의 MC-38 무린 모델에서 단독요법으로서 및 항-PD-1과 조합되어 허용되고, 단독요법으로서 종양 제어를 제공하며, 항-PD-1과 조합되어 효능을 실질적으로 증가시킨다는 결론을 지지한다. 추가로, 이 연구는 항-PD-1과 조합된 화합물 1 처리의 7일 내지 28일의 용량 스케줄에 걸쳐 동등한 종양 성장 억제, 치유율 및 생존을 입증한다. 최종적으로, 망막의 조직병리학 평가는 화합물 1-관련 현미경적 변화가 1-4주의 회복 기간 내에 해소될 수 있음을 나타낸다.

[0311] 방법

[0312] 시험 물질

[0313] ● 경구 비히클 {0.5% 아피니솔(Affinisol)TM, pH 5 [히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 고온 용융 압출 (HME) 100LV 히프로멜로스, 다우 케미칼 캄파니(Dow Chemical Company) ID99015561, 로트 번호 INR477140, 물 중]}. 제조하기 위해, 50 mL 멸균 주사용수를 연속적으로 교반하면서 250 mg 아피니솔TM에 서서히 첨가하여 투명한 용액을 생성하였다.

[0314] ● 200 µg 항-무린 PD-1 (항-PD-1, 클론 RMP1-14, 래트 IgG2a, 바이오엑스셀(BioXCell) 카탈로그 번호 BP0146, 로트 번호 640517M1B) - 6.61 mg/mL 원액 농도. 6.05 mL 원액을 13.95 mL 멸균 주사용 염수 (비메다-MTC 애니멀 헬스 인크.(Bimeda-MTC Animal Health Inc.), VET ONETM)로 희석함으로써 RMP1-14를 제조하였다. 항체를 200 µg/동물 (2 mg/mL 용량 용액 100 µL)로 복강내 주사에 의해 투여하였다.

[0315] ● 50 mg/kg 화합물 1 [1:3 화합물 1 HCl:히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) 분무-건조 분산물 (SDD, 세란 바이오사이언스(Seran Bioscience) (오레곤주 벤드)에 의해 제조됨)]을 0.5% 아피니솔TM 중 황색 현탁액으로서 제조하였다. 제조하기 위해, 234.6 mL 0.5% 아피니솔TM을 8500 mg SDD에 서서히 첨가하고, 이어서 볼텍싱 및 초음파처리하였다. 후속적으로, 156.4 mL의 0.5% 아피니솔TM, 13.59 mM NaOH를 첨가하여 50 mg/kg의 투여 용액의 391 mL의 최종 부피로 pH 4로 조정하였다. 최종 용량 현탁액을 4°C에서 저장하고, 진탕/초음파처리하여 재현탁시킨 후에 용량 투여하였다.

[0316] 실험 동물

[0317] 2019년 7월 16일에 태어난 잭슨 래보라토리(Jackson Laboratory) (캘리포니아주 사크라멘토)로부터의 암컷

C57BL/6 마우스를 9주령에 입수하고, 4개의 군에 수용하여 5일 동안 순응시켰다.

[0318] 초기 종양 성장을 위해, 100 μ L 부피의 PBS 중 1×10^6 개 MC-38 세포의 현탁액을 겨드랑이 영역 근처의 동물의 우측 옆구리에 피하로 이식하였다. 이어서, 동물을 처리군에 무작위로 배정하였다. MC-38 종양 세포 접종 후 제10일에 처리를 개시하여 충분한 처리 윈도우를 허용하였다 (표 1).

[0319] 표 1 - 처리군

군	시험 물품	스케줄 (접종 후 일수)	경로	군 크기 종양-보유 / 종양-나이프
1	비히클	BID (10-37)	PO	8 / 5
2	200 μ g 항-PD-1	BIW (10, 13, 17, 20)	IP	8 / 5
3	50 mg/kg 화합물 1	BID (10-37)	PO	8 / 5
4	50 mg/kg 화합물 1 200 μ g 항-PD-1	BID (10-16) BIW (10, 13, 17, 20)	PO IP	8 / 5
5	50 mg/kg 화합물 1 200 μ g 항-PD-1	BID (10-23) BIW (10, 13, 17, 20)	PO IP	8 / 5
6	50 mg/kg 화합물 1 200 μ g 항-PD-1	BID (10-30) BIW (10, 13, 17, 20)	PO IP	8 / 5
7	50 mg/kg 화합물 1 200 μ g 항-PD-1	BID (10-37) BIW (10, 13, 17, 20)	PO IP	8 / 5
8	50 mg/kg 화합물 1 200 μ g 항-PD-1	BID (10-16/24-30) BIW (10, 13, 17, 20)	PO IP	8 / 5

[0320]

[0321] 항-PD-1을 200 μ g/마우스로 복강내 (IP) 주사에 의해 연속 2주 동안 매주 2회 (BIW) 투여하였다. 화합물 1을 10 mL/kg 용량 부피로 50 mg/kg으로 경구 위관영양 (PO)에 의해 연속 28일 동안 1일 2회 (BID) 투여하였다 (항-PD-1을 상기 나타난 용량 및 스케줄로 투여하거나 투여하지 않음). 대안적으로, 화합물 1을 항-PD-1과 조합하여 연속 7, 14 또는 21일 동안 또는 제10일-제16일 및 제24일-제30일에 BID 투여하였다. 병용으로, 종양-나이프 마우스를 포함하는 위성 코호트의 세트를 상기 나타난 바와 동일한 스케줄 및 용량으로 처리하였다.

[0322] 동물을 성장 동역학에 기초하여 1주에 2-3회 종양 성장 및 체중에 대해 모니터링하였다. 종양 직경을 디지털 캘리퍼로 측정하고, 종양 부피 (mm^3)를 식: 부피 = ((폭)² x 길이)/2에 의해 계산하였다. 빈사상태로 발견되거나 또는 종양 부피가 1500 mm^3 를 초과한 경우 동물을 연구로부터 제거하였다. 연구 결과는 종양 부피 및 체중 또는 생존의 평균 변화로서 제시된다. 음식물, 물, 온도 및 습도는 1996 실험 동물의 관리 및 사용에 대한 지침 (NRC) 및 AAALAC-인터내셔널에 따른 약리학 시험 시설 성능 표준 (SOP)에 따랐다.

[0323] 비-종양-보유 코호트로부터의 말기 부검은 투여의 시작으로부터 제28일에 발생하였고, 각각의 군에서 4-5마리의 동물로부터의 눈을 조직병리학 평가를 위해 수거하였다. 모든 말기 부검 군이 28일 투여 기간 전체 동안 투여되지는 않았기 때문에, 일부 군은 1-3주의 회복 기간을 효과적으로 경험하였다. 종양-보유 코호트로부터의 회복 희생은 28일 투여 기간 후 28일에 일어났고, 각각의 군에서 5마리의 동물로부터의 눈을 조직병리학 평가를 위해 수거하였다. 모든 회복 부검 군이 28일 투여 기간 전체 동안 투여되지는 않았기 때문에, 일부 군은 1-3주의 28일 회복 기간을 넘어 연장된 회복 기간을 효과적으로 경험하였다. 간략하게, 동물을 CO₂ 흡입에 의해 안락사시키고, 눈을 겹자로 수거하고, 1.5 mL 변형된 데이비드슨 고정제 (일렉트론 마이크로스코피 사이언스 (Electron Microscopy Science), 카탈로그 번호 64133-50, 로트 번호 190621-08)에 실온에서 최대 24시간 동안 넣어 두었다. 이어서, 조직을 실온에서 1.5 ml 10% 중성 완충 포르말린 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific), 카탈로그 번호 9400-5, 로트 번호 435456)으로 옮겼다. 고정된 조직을 조직학적 처리 및 현미경 평가를 위해 베트 패스 서비시즈, 인크.(Vet Path Services, Inc.) (오하이오주 마손)에 제출하였다.

[0324] 프로반티스(Provantis)TM 병리학 소프트웨어 v10.1.0.1을 데이터 캡처 및 표 작성에 이용하였다. 달리 명시되지 않는 한, 조직병리학 등급을 증가하는 변화 정도에 기초하여 등급 1 (최소), 등급 2 (경도), 등급 3

(중등도), 등급 4 (현저함) 또는 등급 5 (중증)로서 배정하였다. H&E 염색된 슬라이드를 표준 광 현미경검사 및 에피형광 (450-490 nm 여기)으로 평가하였다.

- [0325] 종양 모델
- [0326] C57BL/6 마우스에 디메틸히드라진의 피하 주사로 무린 MC-38 결장 선암종 세포주를 발생시켰다 (Corbett, T.H., Griswold, D.P., et al. (1975), Cancer Research 35, 2434-2439). 이 세포주에 대해 광범위한 이뮤노게놈, 트랜스크립토 및 치료 배경이 이용가능하다 (Yadav, M., Jhunjhunwala, S., et al. (2014) Nature, 515, 572-576; 및 Efremova, M., Rieder, D., et al. (2018) Nat. Commun. 9, 32). MC-38 세포주는 TP53, PTEN, SMAD2, SMAD4, ACVR2A, TGFB2, BRAF, AXIN, SOX9 및 ARID1A에 드라이버 돌연변이를 보유하는 것으로 보고되어 있다. 추가로, MMR 유전자 MSH3 내의 돌연변이는 이 세포주가 인간 MSI/파다돌연변이된 결장직장암의 모델이라는 것을 나타낸다. 전체 엑솜 서열분석은 또한 (참조 C57BL/6 계통과 비교하여) 1290개의 전사체 코딩 변이를 확인하였으며, 이 중 170개는 MHC 부류 I-제시된 네오-에피토프인 것으로 예측되었다.
- [0327] MC-38 (국립 암 연구소-프레드릭 종양 저장소(National Cancer Institute-Frederick Tumor Repository), 메릴랜드주 프레데릭) 세포를 10% 태아 소 혈청 (하이클론(HyClone) SH30071.03, 유타주 로간) 및 100 U/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신 (깁코 라이프 테크놀로지스(Gibco Life Technologies), 15140-122)으로 보충된 DMEM 성장 배지 (깁코 라이프 테크놀로지스, 11965-092)를 사용하여 5% CO₂의 가습 분위기에서 성장시켰다. 이식 전에 세포를 무린 바이러스 및 미코플라스마 음성 (아이텍스 래보러토리즈 인크(IDEXX Laboratories Inc), 미주리주 콜럼비아)으로 확인하였다.
- [0328] 연구 설명 및 프로토콜 일탈
- [0329] ● 비히클 대조군 부분이 무손상인 마지막 날인 제32일에 TGI를 계산하였다.
- [0330] ● 종양-보유 코호트 중에서, 군 3의 동물 4 및 8은 사망한 것으로 발견되었고, 군 7의 동물 8은 투여의 제1주 내에 빈사상태였으며; 이들 동물은 분석으로부터 삭제하였다.
- [0331] ● 종양-나이프 코호트 중에서, 군 5의 동물 5 및 군 6의 동물 5는 투여의 제1주 내에 사망한 것으로 발견되었다.
- [0332] ● 연구를 제66일에 종결하였다. 촉진성 종양이 없는 임의의 동물을 치유된 것으로 점수화하였다.
- [0333] 항종양 효능 및 내약성의 분석
- [0334] 데이터 분석: 각각의 실험군에 대한 연구 일별 종양 부피에 대한 평균 값 (도 1)을 플롯팅하였다 (오차 막대, SEM).
- [0335] 하기 연구 측정기준을 평가하였으며, 이는 표 2 및 표 3에 요약된다:
- [0336] ● 최대 % 체중 감소 (%BWL): $\%BWL = 100(1 - BW_t/BW_0)$; BW₀은 연구 시작 시의 군 평균 체중이고, BW_t는 최대 체중 감소가 관찰되는 날의 군 평균 또는 중앙 체중이다.
- [0337] ● % 종양 성장 억제 (%TGI): $\%TGI = 100(1 - W_t/W_c)$; W_t는 제X일의 처리군의 평균 종양 부피이고; W_c는 제X일의 대조군의 평균 종양 부피이며, 여기서 X는 대조군이 그 전체로 이용가능한 마지막 날이다.
- [0338] ● 종양 생존: 굽 한계 방법 (카플란-마이어)을 이용하는 프리즘 그래프 소프트웨어로 생존 분율을 계산하였다. 이환율, 사망률 또는 1500 mm³을 초과하는 종양 크기로 생존을 정의하였다. 종양 또는 연구 약물 투여와 관련되지 않은 이유 (예를 들어, 위관영양 외상 등)로 인해 빈사상태이거나 사망한 것으로 발견된 동물은 중도절단하였다.
- [0339] ● 치유: 제66일에 촉진성 종양이 없는 동물을 치유된 것으로 점수화하였다.

[0340] 표 2 - 중앙-보유 코호트에 대한 내약성 및 중앙 성장의 연구 측정기준

군	시험 물품	스케줄 (접종 후 일수)	최대 % 체중 감소	제32일 에서의 %TGI	중앙 생존 (일)	제66일 에서의 치유	사망 (임의의 원인)
1	비히클	10-37	1.24	-	31	0/8	0/8
2	200 µg 항- PD-1	10, 13, 17, 20	2.14	76.1	45	0/8	0/8
3	50 mg/kg 화합물 1	10-37	5.17	95.6	66	0/6	2/8
4	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항- PD-1	10-16 10, 13, 17, 20	0.00	96.6	도달되지 않음*	6/8	0/8
5	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항- PD-1	10-23 10, 13, 17, 20	0.00	97.1	66	3/8	0/8
6	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항- PD-1	10-30 10, 13, 17, 20	2.98	98.5	도달되지 않음*	3/8	0/8
7	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항- PD-1	10-37 10, 13, 17, 20	0.00	99.3	도달되지 않음*	5/7	1/8
8	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항- PD-1	10-16/24- 30 10, 13, 17, 20	0.23	96.2	도달되지 않음*	4/8	0/8

[0341]

[0342] * 동물의 50% 초과가 연구 종료 시에 살아있었다.

[0343] 표 3 - 중앙-나이프 코호트에 대한 내약성 및 중앙 성장의 연구 측정기준

군	시험 물품	스케줄 (접종 후 일수)	최대 % 체중 감소	사망 (임의의 원인)
1	비히클	10-37	0.00	0/5
2	200 µg 항-PD-1	10, 13, 17, 20	0.00	0/5
3	50 mg/kg 화합물 1	10-37	0.00	0/5
4	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항-PD-1	10-16 10, 13, 17, 20	0.00	0/5
5	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항-PD-1	10-23 10, 13, 17, 20	0.00	1/5
6	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항-PD-1	10-30 10, 13, 17, 20	0.00	1/5
7	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항-PD-1	10-37 10, 13, 17, 20	0.00	0/5
8	50 mg/kg 화합물 1 200 µg 항-PD-1	10-16/24-30 10, 13, 17, 20	0.00	0/5

[0344]

[0345] 결과

[0346] 내약성

[0347] 본 연구에 사용된 용량 및 스케줄은 모든 군에서 잘 허용되었다. 중앙-보유 코호트 중에서, 최대 체중 감소는 <5.2%였으며, 3건의 사망은 가능하게는 시험 물품 투여에 기인하였을 것이다. 중앙-나이프 코호트 중에서, 체중 감소는 관찰되지 않았으며, 2건의 사망은 가능하게는 시험 물품 투여에 기인하였을 것이다. 이들 데이터는 화합물 1이 결장 선암종의 MC-38 무린 모델에서 이들 용량 및 스케줄에서 허용된다는 결론을 지지한다.

[0348] 효능

[0349] 항-PD-1 단독요법은 이 모델에서 최소로 효과적이었으며, 2주의 처리는 76.1% TGI, 45일 중앙 생존 (비히클 대조군의 경우 31일 중앙 생존 대비) 및 제66일에 0/8마리의 동물 치유 (비히클 대조군의 경우 0/8마리의 치유 대비)를 나타냈다 (도 1). 연속 28일 동안 투여된 단독요법으로서의 화합물 1은 보다 효과적이었으며, 1일 2회 처리는 95.6% TGI, 66일 중앙 생존 및 0/6마리의 동물 치유를 나타냈다. 그러나, 모든 조합 요법 코호트에 걸쳐, 특히 치유율에서 동등한 최대 효능이 관찰되었다. 항-PD-1과 조합하여 7일 동안 투여된 화합물 1은 96.6% TGI 및 6/8마리의 치유를 나타낸 반면, 항-PD-1과 조합하여 간격 투여 스케줄 (제10일-제16일 및 제24일-제30일)로 투여된 화합물 1은 유사하게 96.2% TGI 및 4/8 치유를 유발하였다. 항-PD-1과 조합하여 14일, 21일 또는 28일 동안 투여된 화합물 1은 각각 97.1%, 98.5% 및 99.3% TGI를 나타냈고, 이들 3개의 코호트는 각각 3/8, 3/8 및 5/7마리의 치유율을 나타냈다. 최종적으로, 이들 조합 요법 코호트 중에서, 중앙 생존은 화합물 1로 14일 동안 투여되어 66일의 중앙 생존을 나타낸 것을 제외하고는 어떠한 군에서도 도달되지 않았다.

[0350] 병리학

[0351] 말기 부검은 투여 시작으로부터 28일에 이루어졌다. 모든 말기 부검 군이 28일 투여 기간 전체 동안 투여되지 않았기 때문에, 일부 군은 1-3주의 회복 기간을 효과적으로 경험하였다. 비히클 대조군 마우스에서, 멜라닌 과립 및 회귀 자가형광 과립이 망막 색소성 상피 세포 세포질 내에 존재하였다. 외부 핵 층 (ONL)의 두께는 8-10개 핵이었고, 내부 핵 층은 3-5개 핵이었다. 간상체 및 원추체는 450-490 nm에서의 에피형광 조명 하에 인접한 신경 망막보다 더 많이 자가형광을 발하지 않았다.

[0352] 말기 부검에서, 시험 물품-관련 현미경적 변화는 화합물 1을 단독요법으로서 또는 항-PD-1과 조합하여 4주 동안 투여한 마우스의 망막에서의 간상체 및 원추체 돌기의 다초점성 팽윤으로 제한되었다. 이러한 발견은 단지 에피형광 조명 하에서만 가시화되었고, 직경이 주위 돌기의 5배까지 증가된 산란된 개별 돌기 및 증가된 자가형광을 특징으로 하였다. 최소로 이환된 동물에서는 몇몇 이환된 돌기가 관찰된 반면, 정도로 이환된 동물에서는

팽윤된 축삭이 보다 흔하였다. 화합물 1을 단독요법으로서 4주 동안 치료한 군에서는, 3마리의 동물이 최소로 이환되었고, 2마리의 동물이 경도로 이환되었다. 화합물 1을 항-PD-1과 조합하여 4주 동안 처리한 군에서는, 5마리의 동물 중 4마리가 최소로 이환되었다. 망막 색소성 상피 내의 멜라닌의 존재가 모호한 소견을 가질 수는 있지만, 외부 핵 층, 내부 핵 층 또는 망막 색소성 상피에 대한 명백한 효과는 없었다.

[0353] 회복 희생은 28일 투여 기간 후 28일에 발생하였다. 모든 회복 부검 군이 28일 투여 기간 전체 동안 투여되지는 않았기 때문에, 일부 군은 1-3주의 28일 회복 기간을 넘어 연장된 회복 기간을 효과적으로 경험하였다. 회복 희생 시, 명확히 시험 물품-관련 변화는 관찰되지 않았다. 유일한 비정상적 관찰은 화합물 1을 항-PD-1과 조합하여 4주 동안 투여한 동물 4에서의 외부 핵 층의 일측 초점성 위축이었다. 이러한 발견은 주변 망막에 위치하였고, 외부 핵 층의 1-2개 핵으로의 감소를 특징으로 하였다. 이러한 변화의 초점성 및 일측 분포를 고려하면, 이는 시험 물품과 관련되었을 가능성이 없었다.

[0354] 실시예 2

[0355] 스프라그 돌리 래트에서 28일 회복 기간 하에 화합물 1의 28일 반복 용량 경구 독성 및 독성동태학적 연구

[0356] 본 연구의 목적은 연속 28일 동안 래트에게 QD 경구 위관영양에 의해 주어지는 경우 화합물 1의 독성학적 효과를 검사하고, 독성동태학적 프로파일을 평가하며, 화합물 1의 투여로부터의 회복을 평가하는 것이었다. 본 연구에서는, 190마리의 스프라그-돌리 래트 (성별당 95마리)를 이용하였다. 성별당 15마리의 동물의 4개 용량 군이 존재하였으며, 각각의 동물은 28일 동안 위약 (0.5% 아피니술™ 중 HPMCAS) 또는 30, 100 또는 300/200 mg/kg/일의 화합물 1 HCl의 경구 QD 용량을 받았다. 추가적으로, 10마리의 래트/성별/용량 수준 및 5마리의 래트/성별/위약 대조군은 독성동태학적 동물로서의 역할을 하였고, 위약 또는 화합물 1 HCl을 주요 연구군과 동일한 방식 및 투여 부피로 받았다.

[0357] 28일 투여 기간 후, 선택된 동물을 28일 회복 기간 동안 관찰하였다. 회복 동물을 평가하여, 화합물 1-유도된 변화의 가역성 (만약 관찰된다면)을 평가하였다. 평가된 파라미터는 임상 관찰, 사망률 및 빈사율 체크, 체중, 음식물 소비, 독성동태학, 눈 검사, 혈청 화학, 혈액학, 응고, 요분석, 육안 병리학, 기관 중량 및 현미경적 병리학을 포함한다.

[0358] 화합물 1 (30, 100 또는 300/200 mg/kg)의 28일의 1일 1회 경구 투여 후, 독성학적 반응은 특히 눈에서의 구조적/기능적 변화 (외부 망막 위축; ≥ 100 mg/kg 수컷 및 ≥ 30 mg/kg 암컷; 회복불가능)를 특징으로 하였다. 눈 및 고환에서의 변화를 유해한 것으로 간주하였다.

[0359] 실시예 3

[0360] 암컷 스프라그 돌리 래트에서 가변적 회복 기간 하에 화합물 1의 7일 또는 14일 안구 독성학 연구

[0361] 목적 및 연구 설계

[0362] 본 연구는 암컷 스프라그 돌리 래트에서 화합물 1의 스케줄-의존성 안구 독성을 평가하기 위해 및 각각 3주 및 2주 회복 하에 1주 또는 2주로 용량 투여를 제한하는 경우에 (제28일 독성 종점) 안구 독성 소견이 발생하고/거나 가역적인지를 결정하기 위해 설계되었다. 전체 내약성을 임상 관찰 및 체중에 의해 평가하고, 제56일까지의 추가의 회복 기간을 또한 눈의 조직병리학에 대해 평가하였다.

[0363] 개요

[0364] 암컷 스프라그 돌리 (N=68) 래트를 위약 또는 화합물 1 HCl이 10 mL/kg 용량 부피로 경구 위관영양을 통해 제공되는 4개의 처리군에 배정하였다. 위약, 100 mg/kg 또는 200 mg/kg 화합물 1 HCl을 7 또는 14일 동안 1일 1회 투여하고, 제28일 또는 제56일에 조직병리학 평가를 위해 눈을 수거하였다. 처리는 체중, 유해 임상 관찰 또는 시험 물품과 관련된 사망에 대한 효과 없이 잘 허용되었다.

[0365] 제28일에 100 또는 200 mg/kg 1일 1회 화합물 1의 7일 처리를 받는 동물의 눈에서는 조직병리학적 효과가 관찰되지 않았다. 제56일에, 5마리의 동물 중 1마리는 100 mg/kg 군에서 일측성의 모호한 변화를 가졌고, 200 mg/kg 군에서는 변화가 관찰되지 않았다. 이들 결과에 기초하여, 7일 동안 화합물 1의 1일 1회 투여에 대한 NOAEL은 200 mg/kg이다.

[0366] 화합물 1을 1일 1회 14일 받은 동물에서 용량-관련 안구 변화가 있었다. 100 mg/kg의 용량 투여로 1/9마리의 동물이 회복가능하지 않은 안구 변화를 가졌다 (제56일에 1/5마리). 고용량에서, 8/9마리의 동물은 회복가능하지 않은 안구 변화를 가졌다 (제56일에 3/5마리). 이들 결과에 기초하여, 14일 동안 1일 1회 용량 투여의

STD10은 100 mg/kg이다.

- [0367] 방법
- [0368] 시험 물품
- [0369] ● 비히클 - 0.5% HPMC, pH 5 (아피니슬 HPMC HME 100 LV 히프로멜로스 (HPMC, 다우 케미칼 캄파니 ID99015561, 로트 # INR477140)). 제조하기 위해, 멸균 주사용수를 연속적으로 교반하면서 HPMC에 서서히 첨가하여 투명한 용액을 생성하였다.
- [0370] ● 위약 - 비히클 중 9.6% HPMCAS-M. HPMCAS-M을 단독으로 분무-건조시켜 위약으로서 사용하였다 (오레곤주 벤드 소재의 세란 바이오사이언스(Seran BioScience), 로트 번호 DEV-009-037 위약). 백색 분말을 비히클 중에 현탁시킴으로써 용량 제제를 제조하였다. 용량 현탁액을 사용 1일 전에 제조하였다. pH를 사용 전에 체크하고, pH가 > 6인 경우에 1N HCl을 사용하여 하향 조정하였다.
- [0371] ● 시험 물품 화합물 1 HCl (오레곤주 벤드 소재의 세란 바이오사이언스에서 제조된 화합물 1 HCl 배치 28, 1:3 화합물 1 HCl:HPMCAS-M 분무-건조 분산물 (SDD), 세란 로트 번호 DEV-009-037, 22.9% (화합물 1 HCl 염으로서)). SDD를 비히클 중 황색 현탁액으로서 제조하였다. 용량 현탁액을 사용 1일 전에 제조하였다. pH를 사용 전에 체크하고, pH가 > 6인 경우에 1N HCl을 사용하여 하향 조정하였다.
- [0372] ● 200 mg/kg (20 mg/mL 활성 = 87 mg/mL SDD)
- [0373] ● 필요한 대략적인 양:
- [0374] ● 제1주 - 30마리의 암컷 래트 x 0.3 kg/래트 x 200 mg/kg x 1 QD x 7일 x 1.2 여분 / 0.23 활성 = 65.74 g 화합물 1-28
- [0375] ● 제2주 - 15마리의 암컷 래트 x 0.3 kg/래트 x 200 mg/kg x 1 QD x 7일 x 1.2 여분 / 0.23 활성 = 32.87 g 화합물 1-28
- [0376] ● 100 mg/kg 화합물 1 HCl SDD 용량 현탁액은 pH 5.3이다
- [0377] ● 100 mg/kg (10 mg/mL 활성 = 43.5 mg/mL SDD)
- [0378] ● 필요한 대략적인 양:
- [0379] ● 제1주 - 30마리의 암컷 래트 x 0.3 kg/래트 x 100 mg/kg x 1 QD x 7일 x 1.2 여분 / 0.23 활성 = 32.87 g 화합물 1-28
- [0380] ● 제2주 - 15마리의 암컷 래트 x 0.3 kg/래트 x 100 mg/kg x 1 QD x 7일 x 1.2 여분 / 0.23 활성 = 16.44 g 화합물 1-28
- [0381] ● 200 mg/kg 화합물 1 HCl SDD 용량 현탁액은 pH 4.97이다
- [0382] 실험 동물
- [0383] 2019년 7월 9일에 태어난 엔비고(Envigo) (인디애나주 그린필드)로부터의 암컷 스프라그 돌리 래트 (N=68)를 대략 7주령에 입수하고, 2-3개의 군에 수용하였다. 음식물, 물, 온도 및 습도는 1996 실험 동물의 관리 및 사용에 대한 지침 (NRC) 및 AAALAC-인터내셔널에 따른 약리학 시험 시설 성능 표준 (SOP)에 따른다. 동물을 1주 동안 순응시킨 다음, 프로토콜에 따라 용량 투여를 위한 군으로 무작위화하였다.
- [0384] 연구 설명 및 프로토콜 일탈
- [0385] 군 4 - 1마리의 동물을 수포염에 의해 입증된 바와 같이 위관영양 오류로 상실하였다. 군 5 - 1 세트의 눈을 조직학 실험실에서 상실하였다.
- [0386] 조직 준비
- [0387] 미리 결정된 시간에서, 눈을 종결 시 데이비드슨 고정제에 수집하고, 이어서 24시간 후에 중성 완충 포르말린으로 옮겼다. 눈을 절편화 및 H&E 염색을 위해 종결 후 베티 패스 서비스즈, 인크.에 제출하였다. 수의학 안과 의사는 절편을 검사하고, 유해 효과를 보고하였다.
- [0388] 결과

[0389] 내약성

[0390] 암컷 스프라그-돌리 래트에게 위약 또는 시험 물질인 화합물 1을 단일 작용제로서 1일 1회 경구 위관영양에 의해 투여하였다 (표 4).

[0391] 표 4 - 실험군

군	화합물	용량 (mg/kg) ^a	경로, 스케줄 ^b	동물 #	부검	회복 기간
1	위약	0	PO QD (1-14)	1-5	제28일	14
				6-8	제56일	42
2	화합물 1 HCl	100	PO QD (1-7)	1-10	제28일	21
				11-15	제56일	49
3	화합물 1 HCl	200	PO QD (1-7)	1-10	제28일	21
				11-15	제56일	49
4	화합물 1 HCl	100	PO QD (1-14)	1-10	제28일	14
				11-15	제56일	42
5	화합물 1 HCl	200	PO QD (1-14)	1-10	제28일	14
				11-15	제56일	42

[0392] ^a 100 mg/kg = '시험 물질 1'; 200 mg/kg = '시험 물질 2'

[0394] ^b QD (1-7) = '스케줄 1'; QD (1-14) = '스케줄 2'

[0395] 약물 요법은 잘 허용되었다. 어떠한 체중 효과 또는 유해 임상 관찰도 주목되지 않았고, 어떠한 약물-관련 사망도 관찰되지 않았다. 1마리의 동물은 수포음에 의해 입증된 바와 같이 위관영양 오류로 인해 조기에 종결되었다.

[0396] 병리학 결과

[0397] 말기 부검은 독성학 ('생애') 군에 대해 연구 제28일에 이루어졌다. 말기 부검으로부터, 군 1 (5마리의 대조군 래트), 군 2 (스케줄 1로 시험 물질 1을 투여한 10마리의 래트), 군 3 (스케줄 1로 시험 물질 2를 투여한 10마리의 래트), 군 4 (스케줄 2로 시험 물질 1을 투여한 9마리의 래트) 및 군 5 (스케줄 2로 시험 물질 2를 투여한 9마리의 래트)로부터 눈을 평가하였다. 대조군 래트에서, 소수의 산란된 작은 원형 자가형광 과립이 망막 색소 성 상피 세포 세포질 내에 존재하였다. 외부 핵 층 (ONL)의 두께는 8-10개 핵이었고, 내부 핵 층은 3-5개 핵이었다. 간상체 및 원추체는 450-490 nm에서의 에피형광 조명 하에 인접한 신경 망막보다 더 많이 자가형광을 발하지 않았다.

[0398] 스케줄 1로 시험 물질 1 (군 2) 또는 시험 물질 2 (군 3)를 투여한 래트에 대해서는 시험 물질-관련 관찰이 이루어지지 않았다.

[0399] 스케줄 2로 시험 물질 1을 투여한 동물 (군 4)에서, 1마리의 동물 (4F-7)은 간상체 및 원추체 돌기의 최소 미만성 변성 및 과립-적재 대식세포에 의한 간상체 및 원추체 돌기의 최소 다초점성 조직구성 침윤과 함께 망막의 외부 핵 층 (ONL)의 중등도 위축을 가졌다. ONL의 중등도 위축은 대략 4-5개 핵으로의 층의 박화를 특징으로 하였다. 간상체 및 원추체 층의 최소 변성은 광수용체 외부 절편의 증가된 직경을 특징으로 하고, 에피형광 조명 하에 가장 잘 가시화되었다. 과립이 적재된 대식세포에 의한 간상체 및 원추체 층의 최소 침윤은 자가형광 성인 연한 호산구성 물질의 과립으로 충전된 팽창된 세포질을 갖는 간상체 및 원추체 층 내의 개별 대식세포를 특징으로 하였다.

[0400] 스케줄 2로 시험 물질 2를 투여한 동물 (군 5)에서, 8마리의 동물에서 망막 변화가 관찰되었다. 이들 변화는 망막의 ONL의 최소 내지 중등도 위축, 간상체 및 원추체 돌기의 최소 또는 중등도 변성, 및 과립-적재 대식세포에 의한 간상체 및 원추체 층의 최소 내지 경도 조직구성 침윤으로 이루어졌다. ONL의 최소 위축이 2마리의 동물에서 발생하였고, 대략 7-8개의 핵으로의 층의 박화를 특징으로 하였다. ONL의 경도 위축이 1마리의 동물에서 발생하였고, 대략 6-7개의 핵으로의 층의 박화를 특징으로 하였다. ONL의 중등도 위축이 5마리의 동물에서

발생하였고, 이전에 기재된 바와 같았다. 6마리의 동물에서의 간상체 및 원추체 층의 최소 변성은 이전에 기재된 바와 같았다. 간상체 및 원추체 돌기의 중등도 변성이 2마리의 동물에서 관찰되었고, 간상체 및 원추체 층의 다초점성 부분 또는 완전 붕괴 및 해체 및 광수용체 외부 절편의 증가된 직경을 특징으로 하였다. 간상체 및 원추체 층의 최소 침윤은 이전에 기재된 바와 같았고, 경도 침윤은 간상체 및 원추체 층 내에 대략 2 내지 4 개의 대식세포의 축적을 특징으로 하였다.

- [0401] 회복 부검은 독성학 ('생애') 군에 대해 연구 제56일에 이루어졌다. 회복 부검으로부터, 군 1 (3마리의 대조군 래트), 군 2 (스케줄 1로 시험 물품 1을 투여한 5마리의 래트), 군 3 (스케줄 1로 시험 물품 2를 투여한 5마리의 래트), 군 4 (스케줄 2로 시험 물품 1을 투여한 5마리의 래트) 및 군 5 (스케줄 2로 시험 물품 2를 투여한 5마리의 래트)로부터 눈을 평가하였다. 회복 부검에서, 눈에서의 시험 물품-관련 변화는 망막으로 제한되었고, ONL의 위축, 간상체 및 원추체 돌기의 위축, 및 과립-적재 대식세포에 의한 망막의 조직구성 침윤으로 이루어졌다. 시험 물품-관련 망막 변화는 단지 스케줄 2로 시험 물품 1을 투여한 동물 (군 4) 및 스케줄 2로 시험 물품 2를 투여한 동물 (군 5)에서만 관찰되었다. 군 4의 5마리 동물 중 1마리 및 군 5의 5마리 동물 중 3마리에서 망막 변화가 관찰되었다. 중요하게는, 군 2로부터의 1마리 동물은 ONL의 일측성 최소 미만성 위축을 가졌으며, 이는 발견이 일측성이었다는 것을 고려하면 모호한 변화로 간주되었다.
- [0402] 스케줄 2로 시험 물품 1을 투여한 (군 4) 1마리 동물 (4F-11)에서, 양측 ONL의 중등도 미만성 중심 위축이 유일하게 관찰되었다.
- [0403] 스케줄 2로 시험 물품 2를 투여한 동물 (군 5)에서, 3마리 동물에서 ONL 또는 간상체 및 원추체의 최소 또는 경도 조직구성 침윤 및/또는 양측 망막의 중심 부분에서 간상체 및 원추체 돌기의 초점성 중등도 위축과 함께 또는 그 없이 양측 ONL의 중등도 미만성 중심 위축이 관찰되었다.
- [0404] 스케줄 2로의 시험 물품 1의 투여 (군 4)는 망막 변화를 낮은 발생률로 유발하였다. 이들 발견은 뒤집어지지 않았다.
- [0405] 스케줄 2로의 시험 물품 2의 투여 (군 5)는 망막 변화를 높은 발생률로 유발하였다. 이들 발견은 뒤집어지지 않았다.
- [0406] 실시예 4
- [0407] 선택된 진행성 또는 전이성 고형 종양 악성종양을 갖는 참가자에서의 화합물 1의 1상, 개방-표지, 다기관, 용량-설정, 약동학, 안전성 및 내약성 연구
- [0408] 근거
- [0409] 이는 표준 요법이 이용가능하지 않거나 또는 참가자 및 그의 치료 의사의 견해에서 표준 요법이 적절하지 않을 것이거나 또는 표준 요법을 거부한 적이 있는, 선택된 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 성인 참가자의 코호트에서의 화합물 1의 1상, 개방-표지, 다기관, 다중-용량, 용량-증량, 안전성, PK 및 바이오마커 연구이다. 참가자의 연속 코호트는 외래환자 기준으로 25 mg QD로부터 출발하여 화합물 1의 증량 용량을 받을 것이다.

[0410] 목적 및 중점

목적	중점
1 차:	1 차:
• MTD 를 추정하고 RP2D/스케줄을 선택하기 위해 선택된 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 참가자의 연속 코호트에서 화합물 1 의 증가하는 용량 수준의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함.	• 처음 2 주기 내의 DLT 의 발생률. • 유형, 빈도, 중증도 (NCI CTCAE 버전 5.0 에 의해 등급화된 바와 같음), 시기, 심각성 및 연구 요법에 대한 관계를 특징으로 하는 유해 사건. • 유형, 빈도, 중증도 (NCI CTCAE 버전 5.0 에 의해 등급화된 바와 같음) 및 시기를 특징으로 하는 실험실 이상.
2 차:	2 차:
• 화합물 1 및 그의 대사물 화합물 2*의 단일 및/또는 다중 용량 PK 를 특징화하기 위함.	• 화합물 1 및 그의 대사물 화합물 2*의 약동학적 파라미터: 단일 용량 (SD) - C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, 및 데이터가 허용하는 한, $t_{1/2}$, AUC_{inf}, AUC_{tau}, CL/F 및 V_d/F. • 화합물 1 및 그의 대사물 화합물 2*의 약동학적 파라미터: 다중 용량 (MD) (정상 상태가 달성된 것으로 가정함) - $C_{ss,max}$, $T_{ss,max}$, $AUC_{ss,tau}$, 및 데이터가 허용하는 한, CL/F, V_{ss}/F 및 R_{ac} ($AUC_{ss,tau} / AUC_{sd,tau}$).
• 화합물 1 의 예비 항-종양 활성을 평가하기 위함.	• 또는, RECIST 버전 1.1을 사용하여 평가된 바와 같음. • 사건까지의 시간 중점: 예를 들어, DOR 및 DCR.

[0411]

[0412] *N-(4-((3-아미노-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복시아미드 (WO 2020/047184 A1, 실시예 196에 개시됨)

[0413] 배경

[0414] 강한 T 세포-의존성 항종양 면역이 관찰된 다수의 동계 종양 모델 (실시예 1 및 2)을 사용하여 화합물 1이 면역 활성화에 대한 역치를 낮추고 항종양 면역을 촉진한다는 것이 입증되었다. 추가로, 화합물 1로의 처리 후에 치유된 종양-보유 마우스는 동일한 동계 종양으로의 후속 재-challenge에 대해 저항성인 것으로 나타났으며, 이는 AXL/MERTK 억제제가 장기간 항종양 T 세포 기억 이펙터의 생성을 유도한다는 것을 입증한다. 따라서, 화합물 1을 사용한 MERTK 및 AXL의 억제는 면역요법에 대해 반응성인 것으로 공지되어 있고 단일 작용제 활성을 갖는 고형 종양 유형에서 항종양 면역을 증가시키는 잠재력을 가지며, 이는 특정 조합 치료 요법에서 추가의 임상 이익을 입증할 수 있다.

[0415] 연구 설계

[0416] 본 최초 인간 대상 연구의 목적은 선택된 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 참가자에서 화합물 1의 안전성, 내약성, PK 및 예비 활성을 평가하는 것이다.

[0417] 참가자의 연속 코호트는 외래환자 기준으로 25 mg QD로부터 출발하여 화합물 1의 증량 용량을 받을 것이다.

[0418] MTD/RP2D 결정을 위해 평가가능한 대략 27명의 참가자가 등록될 것이다. 참가자의 총수는 MTD를 결정하는 데 필요한 용량 수준의 수 및 각각의 용량 수준에서 DLT에 대해 평가가능한 참가자의 수에 좌우될 것이다. 참가자는 그/그녀가 DLT를 경험한 경우 또는 그/그녀가 DLT의 부재 하에 각각의 제1주기 및 제2주기 동안 연구 개입의 계획된 용량의 적어도 75%를 받고 DLT 윈도우 동안 모든 스케줄링된 안전성 평가를 완료한 경우에 평가가능한 것으로 분류된다. 용량 증량의 목적을 위해, DLT 관찰 기간은 각각의 참가자에 대한 치료의 처음 2주기 (즉, 42일)를 포괄할 것이다.

- [0419] 연구 개입에 의한 치료는 질환 진행, 참가자 거부 또는 허용되지 않는 독성 발생 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지 계속될 것이다.
- [0420] 하나의 초기 투여 스케줄이 탐구될 것이다. 각각의 주기는 지속기간이 21일일 것이며, 화합물 1의 QD 투여는 14일 스케줄 (제1일 내지 제14일)에 이어서 7일 휴약기 (제15일 내지 제21일; 즉, 2주 투약/1주 휴약)일 것이다.
- [0421] 제안된 용량, 스케줄 및 PK 시점은 신생 안전성 및 PK 데이터에 기초하여 연구 동안 재고려 및 수정될 수 있다.
- [0422] 이 임상 연구는 용량 증량으로 이루어진다. 데이터가 획득됨에 따라, 프로토콜은 용량-확장 부분을 포함하도록 수정될 수 있다. 용량 증량은 선택된 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 참가자에서의 용량-증량 코호트에서 단일-작용제 화합물 1의 MTD/RP2D를 추정할 것이다.
- [0423] 용량 증량에서, BLRM이 DLT 대 화합물 1의 용량의 관계를 모델링하는 데 사용될 것이다. 이 모델은, EWOC와 함께, 각각의 코호트의 DLT 관찰 기간의 완료 후에 MTD의 결정까지 화합물 1의 용량 증량을 안내할 것이다. 코호트 내의 모든 환자가 DLT 관찰 기간을 완료한 후에, 용량-증량 회의가 임상연구자와 의뢰자에 의해 스케줄링될 것이다. DLT는 안전성, PK 및 다른 관련 데이터와 함께 상세히 검토될 것이고, 다음 코호트에 대한 용량 결정이 이루어질 것이다. 최소 3명의 평가가능한 참가자의 코호트는 MTD의 결정까지 화합물 1의 각각의 용량 수준에서 치료될 것이다. MTD 코호트의 확대는 RP2D를 결정/확인할 것이며, 선택된 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 최소 6명의 참가자가 MTD/RP2D에서 치료될 것으로 예상된다.
- [0424] 독성은 단지 처음 2주기 (42일)의 DLT 윈도우 내에서 발생하는 경우에만 DLT로 간주될 것이지만; 후속 주기를 포함한 전체 안전성 및 PK 데이터가 RP2D 결정을 위해 평가될 것이다. MTD보다 더 낮은 용량이 RP2D에 대해 고려되는 경우에, 안전성 및 바이오마커/PK 데이터가 충분한 수의 참가자에서 평가되는 것을 보장하기 위해 추가의 참가자가 이 잠재적 RP2D로 투여될 수 있다.
- [0425] 바이오마커 연구는 연구된 작용제(들)의 생체내 작용 메카니즘뿐만 아니라 잠재적 저항성 메카니즘의 이해를 돕기 위해 사용될 것이다. 연구는 화합물 1의 단일 작용제로서의 또는 다른 화합물과의 조합의 향후 개발을 도울 수 있고, 연구 개입에 반응할 수 있는 종양 하위유형에 대한 정보를 제공할 수 있다.
- [0426] 연구 설계에 대한 과학적 근거
- [0427] AXL/MERTK를 통해 작용하는 화합물 1은 IO 증진제로서 기능한다. 골수 및 수지상 세포에 의한 MERTK 및 AXL의 발현을 통해, 화합물 1에 의한 이들 수용체의 억제에는 1) T 세포 프라이밍 (면역원성 세포 사멸)의 증가 및 2) 면역 억제성 종양 미세환경 (M2 대식세포 및 MDSC)의 역전을 통해 항종양 면역을 유도할 것으로 예상된다.
- [0428] 면역요법에 대한 공지된 반응성에 기초하여 자궁경부, 위, 식도, HCC, 흑색종 (점막 또는 피부), 메르켈 세포, MSI-H 종양, NSCLC, HNSCC, SCLC, RCC 및 요로상피의 종양 유형을 선택하였다. 화합물 1의 공지된 작용 메카니즘을 고려하면, 이들 종양 유형을 갖는 환자가 화합물 1로부터 이익을 받을 가능성이 가장 크다.
- [0429] 비임상 연구 (예를 들어, 실시예 1 및 2)는 용량 투여의 보다 짧은 간헐적 지속기간이 개, 래트 및 마우스에서 온-타겟 망막 독성의 발생률 및 중증도를 제거 및/또는 감소시킨다는 것을 입증하였고, 항종양 연구는 용량 투여의 보다 짧은 간헐적 지속기간이 동계 종양 모델에서 동등한 항종양 면역을 제공한다는 것을 제시하였다. 따라서, 본 최초 인간 대상 연구에서 화합물 1의 제안된 투여 지속기간 (2주 투약/1주 휴약의 간헐적 스케줄)은 최대 항종양 활성에 대한 잠재력을 유지하면서 안구 소견의 실질적으로 감소된 위험을 제공하는 것으로 의도된다.
- [0430] 화합물 1은 시험관내에서 CYP3A4 및 CYP2D6에 의해 주로 대사되는 것으로 확인되었다. CYP2D6 기질의 저-대사자 및 광범위-대사자를 확인하기 위한 CYP 유전자형결정은 사후 분석을 위해 본 연구에 포함될 것이다.
- [0431] 인간에서의 계획된 초기 용량보다 대략 12 내지 39배 더 큰 HED로 화합물 1의 연속 1일 투여를 받는 래트에서 외부 망막 위축이 발생하였다. 유사한 소견이 개에서 나타났지만, 중증도는 래트 데이터와 비교하여 보통이었다. 간헐적 투여 (1주의 회복 기간 하에 보다 짧은 용량 투여 간격 [1 내지 3주])를 사용한 경우에, 치료 배수는 25 mg QD의 출발 용량에서의 예상된 노출과 비교하였을 때 39-78이었다. 본 연구에서의 임상 고려를 위해, 참가자는 실외에 주광 하에 있을 때 눈을 보호하기 위해 UV-감소 코팅을 갖는 선글라스를 착용하도록 권고받을 것이다. 안과 검사는 규칙적 간격으로 수행될 것이다. 안과 평가는 임상적으로 지시되는 경우에 치료 기간 동안 임의의 시점에 반복되어야 한다. 참가자는 새로운 시각적 변화를 즉시 보고하도록 지시받을 것이다.

[0432] 용량 증량에 대한 기준

[0433] EWOC (과용량 제어 하의 증량) 원리에 의해 안내된 베이지안 로지스틱 회귀 모델 (BLRM)이 용량 증량에 사용될 것이다. 모든 시험된 용량 수준에서의 DLT 데이터 및 모델 파라미터의 사전-명시된 사전 분포를 사용하여, DLT가 3가지 투여 간격 (과소투여, 표적 투여, 과다투여)에 속할 확률의 사후 확률이 모든 용량 수준에 대해 계산될 것이다. 용량은 그 용량에서 과도한 독성, 즉 0.33 초과와 독성의 위험이 25% 미만인 경우에만 새로 등록된 참가자에 대해 사용될 수 있다.

[0434] 평가될 잠정 용량 수준이 표 5에 열거된다. 표 5에 열거된 것 이외의 용량 및 투여 스케줄은 의뢰자의 판단으로 허용될 수 있다. 용량 증량은 정지 기준이 충족될 때; 즉, 적어도 15명의 참가자가 치료되었고 MTD/RP2D에서 적어도 6명의 참가자가 치료되었을 때 정지될 것이다.

[0435] 표 5. 용량 증량에서의 잠정 용량 수준

코호트	화합물 1 용량 (mg, QD)	투여 스케줄 (주기 길이 = 21일)
1 (출발 용량)	25	2주 투약/1주 휴약
2	50	
3	100	
4	200	
5	300	

[0436]

[0437] 용량-제한 독성 (DLT) 정의

[0438] 참가자는 그/그녀가 DLT를 경험한 경우 또는 그/그녀가 달리 DLT의 부재 하에 각각의 제1주기 및 제2주기 동안 연구 개입의 계획된 용량의 적어도 75%를 받고 DLT 윈도우 동안 모든 스케줄링된 안전성 평가를 받은 경우에 DLT-평가가 가능한 것으로 분류된다. 참가자가 이들 기준을 충족시키지 못하면, 그/그녀는 대체될 수 있다. 용량 증량의 목적을 위해, DLT 관찰 기간은 각각의 참가자에서 치료의 처음 2주기 (즉, 42일) 동안일 것이다.

[0439] 진행중인 참가자로부터의 축적된 안전성 및 PK 데이터가 제안하는 경우에, DLT 관찰 기간은 1주기 (21일)로 감소될 수 있고, 그에 따라 DLT 평가가능성의 정의는 단지 제1주기에서 계획된 용량의 75% 요건의 변화와 함께 적합화될 것이다. 설계의 이러한 특색을 변화시키려는 의도는 참가자가 보다 높고 잠재적으로 보다 효과적인 용량으로 보다 신속하게 치료될 기회를 제공할 수 있을 것이다. 이러한 21일 DLT 관찰 기간으로의 이행 시, 제1주기를 완료하기 전에 치료를 중단하거나 또는 이러한 새로운 DLT 윈도우 동안 계획된 용량의 75% 미만을 받은 참가자는 대체될 것이다. 새로운 DLT 윈도우에 대한 이러한 잠재적 변화는 새로운 용량 증량 코호트의 초기에만 발생할 것이다.

[0440] 유사하게, DLT 관찰 기간 후에 발생하는 연구 개입 또는 임상연구 하의 치료와 관련된 것으로 간주되는 유의한 유해 사건 (AE)은 이용가능한 모든 안전성 데이터와 관련하여 검토될 것이다. 그 검토는 투여 수준 또는 요법의 재평가를 초래할 수 있다.

[0441] 두 상황에서, 의뢰자는 임상연구자와의 회의를 스케줄링하고, DLT 관찰 기간이 감소되어야 하는지 또는 후기 독성의 경우에 등록이 유지, 계속되어야 하는지 또는 용량 감소가 모든 진행중인 참가자에 대해 실행되어야 하는지를 결정할 것이다.

[0442] AE의 중증도는 CTCAE 버전 5.0에 따라 등급화될 것이다.

[0443] DLT는 하기와 같다:

[0444] 혈액학적:

[0445] ● >7일 지속되는 등급 4 호중구감소증;

[0446] ● 감염이 있는 등급 ≥3 호중구감소증;

[0447] ● 열성 호중구감소증 (ANC <1000개/mm³와 >38.3°C [101°F]의 단일 온도 또는 1시간 초과 동안 ≥38°C [100.4°F]의 지속 온도로 정의됨);

[0448] ● ≥ 등급 2 (임상적으로 유의한) 출혈이 있는 등급 3 혈소판감소증. 등급화가 이용가능하지 않은 출혈 사건의 경우, 임상적으로 유의한 출혈은 입원 또는 긴급한 의학적 개입이 요구되는 것으로 정의된다.

- [0449] ● 등급 2 임상적으로 유의한 출혈. 등급화가 이용가능하지 않은 출혈 사건의 경우, 임상적으로 유의한 출혈은 입원 또는 긴급한 의학적 개입이 요구되는 것으로 정의된다.
- [0450] ● 등급 4 혈소판감소증.
- [0451] 비-혈액학적:
- [0452] ● 최대치로 치료되지 않은 것 (예를 들어, 오심, 구토, 설사) 또는 용이하게 치료될 수 있는 것 (예를 들어, 전해질 이상)을 제외하고는 임상적으로 유의한 등급 ≥ 3 독성;
- [0453] ● 간 전이 또는 골 전이의 결과로서 기준선에서 등급 2 간 트랜스아미나제 또는 알칼리성 포스파타제 수준을 갖는 참가자의 경우, 간 트랜스아미나제 또는 알칼리성 포스파타제 수준 $>10\times$ ULN;
- [0454] ● 하이 범칙 기준 (ALT/AST $>3\times$ ULN과 또 다른 설명 (예를 들어, 담즙정체) 없이 빌리루빈 $>2\times$ ULN)을 충족하는 확인된 DILI;
- [0455] ● ≥ 5 일 지속되는 등급 3 피로;
- [0456] ● 항설사제 요법의 최적 사용에도 불구하고 ≥ 48 시간 동안의 등급 3 설사, 등급 4 설사, 항구토제 요법의 최적 사용에도 불구하고 ≥ 48 시간 동안의 등급 3 오심/구토 또는 등급 4 오심 및 구토;
- [0457] ● 최대 피부 독성 치료 (지역 실무에 따름) 또는 등급 4 발진 및/또는 수족 피부 반응에도 불구하고 연속 >14 일 동안 등급 3 피부 독성 (예를 들어, 발진, 피부염, 수족 피부 반응);
- [0458] ● 21일 내에 국부 요법에 대해 비가역적이거나 비반응성인 것으로 평가되고 안과 평가에 의해 확인된 등급 2 눈 장애, 또는 안과 평가에 의해 확인된 등급 ≥ 3 눈 장애;
- [0459] ● 무증상 참가자에서, 등급 3 QTc 연장은 먼저 반복 시험, 자격이 있는 사람에 의한 재평가 및 확인을 위한 가역적 원인, 예컨대 전해질 이상 또는 저산소증의 보정을 요구할 것이다. 임의의 가역적 원인의 보정 후에, 등급 3 QTc 연장은 지속된다.
- [0460] ● 상기 기준에 포함되지 않는 임상적으로 중요하거나 지속적인 독성 (예를 들어, ≥ 2 주 용량 지연을 담당하는 독성)은 또한 임상연구자 및 의뢰자에 의한 검토 후에 DLT로 간주될 수 있다. 모든 DLT는 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 이동을 나타낼 필요가 있다.
- [0461] 하기 AE는 DLT로서 판단되지 않을 것이다:
- [0462] ● 임상 후유증과 연관되지 않고 그의 발병 72시간 내에 보충/적절한 관리로 보정된 단리된 등급 3 또는 4 실험실 이상.
- [0463] DLT 후, 연구 치료로부터 임상 이익을 얻는 환자는 임상연구자와 의뢰자 사이의 논의 후에만, 등급 ≤ 1 또는 기준선으로의 AE의 회복 후 감소된 용량 (표 7 참조)으로 연구를 계속할 수 있다.
- [0464] 최대 허용 용량 (MTD) 정의
- [0465] MTD는 표적 독성 간격으로부터 DLT의 확률을 갖는 최고 용량으로 정의된다. DLT 비율에 대한 표적 간격은 (0.16, 0.33)으로 정의된다.
- [0466] 후속적으로 MTD 초과인 것으로 간주되는 용량 수준에서 치료 중인 임의의 주어진 참가자에 대해, 용량 감소에 대한 옵션이 논의될 것이다. 참가자가 상기 MTD 용량 수준을 견디고 요법으로부터 이익을 얻는 경우에, 상기 MTD 용량 수준에서의 치료의 계속은 재-동의를 요구할 것이다.
- [0467] 권장 2상 용량 정의
- [0468] RP2D는 1상 연구 결과에 기초하여 추가의 임상연구를 위해 선택된 용량이다. MTD가 합리적인 수의 참가자에서 장기간 투여에 대해 임상적으로 실행가능한 것으로 입증되면, 이 용량은 통상적으로 RP2D가 된다. MTD를 사용한 추가의 경험은 MTD보다 더 낮은 RP2D 용량을 생성할 수 있다. 증량 동안 및 MTD에 도달하기 전에, 의뢰자는 특히 (그러나 배타적이지는 않음) 잠재적 향후 조합 코호트를 고려할 때 RP2D로서 MTD보다 더 낮은 용량을 선택할 수 있다. 이러한 결정은 안전성, PK 및/또는 효능에 기초하여 이루어질 수 있다.
- [0469] 포함 기준
- [0470] 참가자는 하기 기준 모두가 적용되는 경우에만 연구에 포함되기에 적격이다:

- [0471] 1. 여성 및/또는 남성 참가자는 ≥ 16 세이다.
- [0472] 2. 표준 요법에 대해 저항성이 있거나 또는 표준 요법이 이용가능하지 않은 자궁경부암, 위암, 식도암, HCC, 흑색종 (점막 또는 피부), 메르켈 세포 암종, MSI-H 종양, NSCLC, HNSCC, SCLC, RCC 또는 요로상피 암종의 조직학적 또는 세포학적 진단.
- [0473] 3. RECIST 버전 1.1에 의해 정의된 바와 같은, 이전에 방사선조사되지 않은 측정가능한 또는 비-측정가능한 병변(들)을 갖는 참가자.
- [0474] 4. ECOG PS 0 또는 1.
- [0475] 5. 하기를 포함한 적절한 골수 기능:
- [0476] a. ANC $\geq 1,500$ 개/ mm^3 또는 $\geq 1.5 \times 10^9$ 개/L;
- [0477] b. 혈소판 $\geq 100,000$ 개/ mm^3 또는 $\geq 100 \times 10^9$ 개/L; HCC의 경우 $\geq 60 \times 10^9$ 개/L
- [0478] c. 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL (수혈 지원은 계획된 투여 시작 > 1개월 전에 완료된다면 허용됨).
- [0479] 6. 하기를 포함한 적절한 신장 기능:
- [0480] a. 임상시험을 위한 방법 표준을 사용하여 계산 시 추정된 크레아티닌 클리어런스 ≥ 60 mL/분. 모호한 경우에, 24시간 소변 수집 시험을 사용하여 크레아티닌 클리어런스를 보다 정확하게 추정할 수 있다.
- [0481] 7. 하기를 포함한 적절한 간 기능:
- [0482] b. 총 혈청 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (참가자가 Gilbert 증후군으로 기록되지 않은 한); HCC의 경우 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$;
- [0483] c. AST 및 ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$; $\leq 5.0 \times \text{ULN}$ (종양에 의한 간 침범이 존재하는 경우); HCC의 경우 $\leq 5.0 \times \text{ULN}$;
- [0484] d. 알칼리성 포스파타제 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (골 전이의 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$).
- [0485] 8. HCC 단독의 경우:
- [0486] a. 최대 점수 7인 차일드-피 간경변 상태 A 또는 B.
- [0487] b. 치료되지 않은 임상적으로 명백한 복수 또는 활성 뇌병증 및/또는 정맥류의 증거는 없다. 제어된 복수 또는 뇌병증을 갖는 참가자는 이들이 차일드-피 점수 기준을 충족하는 한 적격이다. 제어된 복수 및 뇌병증은 차일드-피 점수 계산 시 각각 점수 2가 요구된다.
- [0488] 9. 임상연구자 판단 및 의뢰자와의 논의에 의해 안전성 위험을 구성하지 않는 AE를 제외하고는 기준선 중증도 또는 CTCAE 등급 ≤ 1 로의 임의의 선행 요법의 해소된 급성 효과. 주: 해소될 것으로 예상되지 않는 안정한 만성 상태 ($\leq$ 등급 2) (예를 들어, 신경병증, 근육통, 탈모증, 선행 요법-관련 내분비병증)는 예외이고, 이들 상태를 갖는 참가자는 등록할 수 있다.
- [0489] 10. 모든 스케줄링된 방문, 치료 계획, 실험실 시험, 생활방식 고려사항 및 다른 연구 절차를 따를 의향이 있고 따를 수 있는 참가자.
- [0490] 11. 종양 실험실 시험을 위해 원발성 또는 전이성 병변으로부터 보관 종양 조직 (FFPE 종양 조직 블록 또는 10 개의 비염색 슬라이드)을 제공할 수 있다. 종양 조직이 이용가능하지 않은 경우에; 참가자는 의뢰자로부터의 승인 시 등록할 수 있다.
- [0491] 12. 화합물 1 캡슐을 삼킬 수 있다.
- [0492] 13. 부록 1에 기재된 바와 같은 서명된 사전 동의서를 제공할 수 있으며, 이는 ICD 및 이 프로토콜에 열거된 요건 및 제한의 준수를 포함한다.
- [0493] 배제 기준
- [0494] 참가자는 하기 기준 중 임의의 것이 적용되는 경우에 연구로부터 배제된다:
- [0495] 1. 스테로이드가 요구되는 알려진 중후성 뇌 전이를 갖는 참가자. 이전에 진단된 뇌 전이를 갖는 참가자는 이들이 그의 치료를 완료하였고, 연구 참가 전에 방사선 요법 또는 수술의 급성 효과로부터 회복되었고, 적어도 4 주 동안 이들 전이에 대한 코르티코스테로이드 치료를 중단하였고, 3개월 동안 신경학적으로 안정한 경우에

(MRI 확인이 요구됨) 적격이다.

- [0496] 2. 적절하게 치료된 기저 세포 또는 편평 세포 피부암 또는 상피내 암종을 제외한, 등록 전 2년 내에 임의의 다른 활성 악성종양을 갖는 참가자.
- [0497] 3. 연구 참가 전 6주 내의 대수술.
- [0498] 4. 연구 참가 전 4주 내의 방사선 요법.
- [0499] 5. 마지막 즉각적 항암 치료가 항체-기반 작용제(들) (승인된 것 또는 임상연구용)를 함유하지 않은 한, 2주 또는 5회 반감기 (어느 것이든 더 짧은 것) 내의 마지막 항암 치료는, 연구 개입을 받기 전 4주 또는 5회 반감기 (어느 것이든 더 짧은 것)의 기간이 요구된다. 연구 등록 전 4주 또는 5회 반감기 (어느 것이든 더 짧은 것) 내의 임상시험용 약물(들)을 수반하는 다른 연구에의 참가.
- [0500] 6. 골수의 >25%에 대한 선행 방사선조사.
- [0501] 7. 면역억제 치료가 요구되는 활성 자가면역 질환 또는 면역억제 요법이 요구되는 자가면역 질환의 병력 (예를 들어, >10 mg/일 프레드니손-등가물을 사용한 전신 요법에 대한 요구) 또는 면역억제 요법의 임의의 다른 공동 사용.
- [0502] 8. HBV, HCV, 알려진 HIV 또는 AIDS-관련 질병을 포함한 활성, 비제어된 박테리아, 진균 또는 바이러스 감염을 갖는 참가자. HBV, HCV, 알려진 HIV 또는 AIDS-관련 질병을 갖는 참가자는 하기 기준에 관하여 (이에 제한되지는 않음) 의뢰자의 의료 모니터와의 논의 후에 사례별 기준으로 허용된다:
 - [0503] a. 참가자의 전체 면역 상태; 예를 들어, HIV-양성 대상체의 경우, 현재 및 과거 CD4 및 T-세포 수, AIDS-정의 상태 (예를 들어, 기회 감염)의 병력 (존재하는 경우) 및 HIV 치료의 상태;
 - [0504] b. 참가자는 중간 정도의 또는 강한 CYP3A 및 CYP2D6 유도제/억제제인 항바이러스제를 받지 않아야 하고, 다른 약물-약물 상호작용에 대한 잠재력이 고려될 것이다.
- [0505] 9. 하기를 포함한, 하기 안과-관련 기준 중 임의의 것을 충족시키는 참가자:
 - [0506] a. 활성 망막 색소 상피/광수용체 장애 (예를 들어, 색소성 망막염, 추체-간체 이영양증, 황반 변성 등).
 - [0507] b. 알려진 이전 또는 현재의 심각한 안과 질환, <8일 내의 백내장 수술의 이력, 심각한 안구 외상, 굴절 교정 수술 이외의 안내 또는 안구 수술 (즉, 라식, 백내장).
 - [0508] c. 녹내장, 녹내장의 병력 또는 유전성 망막 또는 시신경 장애의 가족력을 갖는 참가자.
 - [0509] d. OCT에 영향을 미칠 수 있는 의약 (예를 들어, 클로로퀸 또는 축동제)을 받고 있다.
 - [0510] e. 최고 교정 시력은 어느 한쪽 눈에서 20/40보다 더 나쁘다.
 - [0511] f. + 6 D (구) 또는 + 2.5 D (원주)를 초과하는 어느 한쪽 눈에서의 굴절 이상.
 - [0512] g. 약시를 갖는 참가자.
 - [0513] h. 외부 눈 검사, 생체현미경검사, IOP >22 mm Hg, 안저검사, 안저 자가형광, OCT 또는 시야를 포함한 안과 평가 시 어느 한쪽 눈에서의 임상적으로 유의한 비정상적 소견. 소견이 불확실한 경우 임의의 시험을 반복한다.
- [0514] 10. 참가자 안전성 또는 연구 결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 임상적으로 유의미한 이상을 입증하는 기준선 12 리드 ECG (예를 들어, 기준선 QTc 간격 >470 msec, 완전 LBBB, 급성 또는 불확정 연령 심근경색의 징후, 활성 심근 허혈을 시사하는 ST-T 간격 변화, 2도 또는 3도 AV 차단, 또는 심각한 부정서맥 또는 부정빈맥). 기준선 비보정된 QT 간격이 >470 msec인 경우에, 이 간격은 프리데리시아 방법을 사용하여 속도 보정되어야 하고, 생성된 QTcF는 의사 결정 및 보고에 사용되어야 한다. QTc가 470 msec를 초과하거나 또는 QRS가 120 msec를 초과하는 경우에, ECG는 2회 더 반복되어야 하고, 3개의 QTc 또는 QRS 값의 평균이 참가자의 적격성을 결정하는데 사용되어야 한다. 컴퓨터 해석된 ECG는 참가자를 배제하기 전에 ECG 판독을 경험한 의사에 의해 과판독되어야 한다. 사례는 적격성을 판단하기 위해 의뢰자의 의료 모니터와 함께 상세히 논의되어야 한다.
- [0515] 11. 이전 6개월에서 하기 중 임의의 것: 심근경색, 긴 QT 증후군, 토르사드 드 포인트, 부정맥 (지속성 심실성 부정빈맥 및 심실 세동 포함), 심각한 전도계 이상 (예를 들어, 좌측 전방 반차단), 불안정형 협심증, 관상/말초 동맥 우회로 이식, 중후성 CHF, 뉴욕 심장 학회 부류 III 또는 IV, 뇌혈관 사고, 일과성 허혈 발작, 중후성

폐 색전증 및/또는 혈전색전성 질환의 다른 임상적으로 유의한 에피소드. NCI CTCAE $\geq$ 등급 2의 진행중인 심장 부정맥, 임의의 등급의 심방 세동 (무증상 고립성 심방세동의 경우 $\geq$ 등급 2). 참가자가 배치된 심장 리듬 장치/박동조율기 및 QTcF >470 msec를 갖는 경우에, 참가자는 적절한 것으로 간주될 수 있다. 심장 리듬 장치/박동조율기를 갖는 참가자는 적격성을 판단하기 위해 의뢰자의 의료 모니터와 함께 상세히 논의되어야 한다.

- [0516] 12. 비타민 K 길항제 또는 인자 Xa 억제제를 사용한 항응고는 허용되지 않는다. 피하 헤파린을 사용한 항응고가 허용된다.
- [0517] 13. 최적의 의료 요법에도 불구하고 의약에 의해 제어될 수 없는 고혈압 (즉, $>150/90$ mmHg).
- [0518] 14. 연구 치료의 임의의 성분 또는 부형제에 대한 알려진 또는 의심되는 과민성.
- [0519] 15. 임의의 금지된 병용 의약을 복용하는 참가자 또는 허용된 병용 의약으로 전환할 의향이 없거나/전환할 수 없는 참가자.
- [0520] 16. 활성 염증성 위장 질환, 만성 설사, 알려진 계실 질환 또는 이전의 위 절제 또는 랩 밴드 수술. 양성자 펌프 억제제를 사용한 치료 하에 위식도 역류 질환이 허용된다 (약물 상호작용 잠재력이 없다고 가정함).
- [0521] 17. 지난 6개월 내에 토혈, 유의한 객혈 또는 하혈에 의해 입증된 바와 같은 위장 출혈을 포함한 활동성 출혈 장애.
- [0522] 18. 연구 참여의 위험을 증가시킬 수 있거나 또는 임상연구자의 판단으로 참가자를 연구에 부적절하게 만들 수 있는 최근 (지난 1년 내) 또는 적극적 자살 관념/행동 또는 실험실 이상을 포함한 다른 의학적 또는 정신과적 상태.
- [0523] 19. 연구의 수행에 직접 관여하는 임상연구자 현장 직원 또는 화이자 종업원, 임상연구자에 의해 달리 감독되는 현장 직원 및 그의 각각의 가족 구성원.
- [0524] 생활방식 고려사항
- [0525] 참가자는 임의의 시각적 변화를 즉시 보고하도록 권고받을 것이다. 추가로, 태양광 및 고강도 UVB 광원, 예컨대 태닝 베드, 태닝 부스 및 선램프를 포함한 광에 대한 참가자의 노출을 최소화함으로써, 임의의 잠재적 눈 자극 효과를 제한하기 위한 특별한 예방조치가 취해질 것이다. 참가자는 실외에 주광 하에 있을 때 눈을 보호하기 위해 UV-감소 코팅을 갖는 선글라스를 착용하도록 장려되어야 한다.
- [0526] 피임
- [0527] 임상연구자 또는 그 또는 그녀의 피지명자는, 참가자와 협의하여, 참가자가 피임 방법의 허용된 목록으로부터 개별 참가자 및 그 또는 그녀의 파트너(들)에 대한 적절한 피임 방법을 선택하였음을 확인할 것이고, 참가자가 그의 일관되고 정확한 사용으로 지시받았음을 확인할 것이다. 시점에, 임상연구자 또는 피지명자는 참가자에게 고도로 효과적인 피임을 일관되게 및 정확하게 사용할 필요를 통지하고, 대화 및 참가자의 확인을 참가자의 차트에 기록할 것이다 (참가자는 선택된 피임 방법 중 적어도 1종의 그의 일관되고 정확한 사용을 확인할 필요가 있음). 추가로, 임상연구자 또는 피지명자는 선택된 피임 방법이 중단된 경우 또는 참가자 또는 파트너에서 임신이 알려지거나 의심되는 경우에 참가자를 즉시 호출하도록 지시할 것이다.
- [0528] 스크린 실패
- [0529] 스크린 실패는 참가자가 임상 연구에 참여하는 데 동의하지만 후속적으로 연구에 등록되지 않는 것으로 정의된다. CONSORT 공개 요건을 충족하고 규제 기관으로부터의 질의에 응답하는 스크린 실패 참가자의 투명한 보고를 보장하기 위해 스크린 실패 정보의 최소 세트가 요구된다. 최소 정보는 인구통계학, 스크린 실패 세부사항, 적격성 기준 및 임의의 SAE를 포함한다.
- [0530] 본 연구에 참여하기 위한 기준을 충족하지 않는 (스크린 실패) 개체는 임상연구자의 판단으로 1회 재스크리닝될 수 있고/거나 개별 스크리닝 평가가 적절한 경우에 반복될 수 있다. 특정한 스크리닝 평가가 반복되는 경우에, 연구 개입의 제1 용량에 가장 가깝게 수득된 결과가 적격성을 평가하는 데 사용되어야 한다.
- [0531] 연구 개입
- [0532] 연구 개입은 연구 프로토콜에 따라 연구 참가자에게 투여되는 것으로 의도된 임의의 임상연구 개입(들), 시판 제품(들), 위약, 의료 장치(들) 또는 연구 절차(들)로 정의된다.

[0533] 이 프로토콜의 목적상, 연구 개입은 화합물 1을 지칭한다.

[0534] 투여된 연구 개입(들)

개입 명칭	화합물 1
유형	약물
투여 제제	캡슐
단위 용량 함량(들)	5 mg, 25 mg, 50 mg
투여량 수준(들)	용량 수준 및 빈도에 대한 표 참조
투여 경로	경구
용도	실험
IMP 또는 NIMP	IMP
공급	화합물 1은 의뢰자에 의해 중앙기관에서 제공될 것이다.
포장 및 라벨링	화합물 1은 고밀도 폴리에틸렌 병에 오픈-라벨로 제공될 것이다. 각각의 병은 요구되는 경우 국가 요건에 따라 라벨링될 것이다.

[0535]

[0536] 화합물 1은 경구 투여를 위한 캡슐로서 제공될 것이다. 5 mg, 25 mg 및 50 mg 캡슐은 별개의 병에 공급되고 지역 규제 요건에 따라 라벨링될 것이다.

[0537] 투여

[0538] 참가자는 등록 시에 배정된 용량 코호트에 따라 화합물 1을 받을 것이다. 참가자는 치료 중단에 대한 프로토콜-정의된 기준을 충족할 때까지 화합물 1을 계속 받을 것이다. 개별 참가자에 대해, 연구 치료의 용량은 프로토콜-정의된 치료 변형에 기초하여 적절하게 감소 또는 중단될 수 있다.

[0539] ● 화합물 1 투여는 제1주기 제1일에 시작될 것이다.

[0540] ● 주기는 제1일 용량에서 다음 제1일 용량까지의 시간으로 정의된다. 치료 지연이 없는 경우, 주기는 21일일 것이다.

[0541] ● 참가자는 화합물 1을 14일 (2주) 동안 QD 복용한 후, 이어서 1주 휴약할 것이다.

[0542] ● 연구 방문일 및 PK 샘플이 채취될 날에, 화합물 1은 연구 현장에 있는 참가자에게 투여될 것이다.

[0543] ● 상기 언급된 연구 방문 이외에, 참가자는 화합물 1을 자기-투여할 것이다.

[0544] ● 참가자는 화합물 1 전체를 삼키고, 삼키기 전에 캡슐을 조작하거나 씹지 않도록 지시받아야 한다. 참가자는 캡슐을 열지 않도록 지시받아야 한다.

[0545] ● 경구 화합물 1은 비어있는 위에 적어도 8-oz (240 mL)의 물과 함께 QD 투여될 것이다. 연구 전반에 걸쳐 각각의 용량 전 ≥ 2 시간 (제1주기 및 제2주기에서 PK 일에 ≥ 8 시간 전) 및 각각의 용량 후 2시간 동안 물 이외의 음식물 또는 액체가 소비되지 않을 것이다. 화합물 1은 매일 거의 동일한 시간 (± 2 시간)에 아침에 매일 복용되어야 한다.

[0546] ● 참가자가 치료일을 놓친 경우에, 그/그녀는 "보상하도록" 지시받는 것이 아니라 처방된 바와 같은 다음 역일에 매일 투여를 재개하도록 지시받아야 한다.

[0547] ● 참가자가 용량을 복용한 후 임의의 시간에 구토하는 경우에, 그/그녀는 그 역일에 제2 용량을 복용하도록 지시받는 것이 아니라 처방된 바와 같은 다음 역일에 매일 투여를 재개하도록 지시받아야 한다.

[0548] ● 참가자가 무심코 1일 동안 1회 추가 용량을 복용하는 경우에, 참가자는 화합물 1의 다음 스케줄링된 용량을 복용하지 않아야 한다.

[0549] 병용 요법

[0550] 참가자의 웰빙에 필요한 것으로 간주되는 병용 치료는 치료하는 의사의 판단으로 제공될 수 있다.

[0551] 스크리닝으로부터 치료 종료 방문까지 참가자가 받는 모든 병용 치료, 혈액 제품, 뿐만 아니라 비약물 개입 (예를 들어, 천자술)은 CRF 상에 기록될 것이다.

[0552] 모든 병용 치료는 연구 참가 시 및 제1주기 동안 의뢰자에 의해 승인되어야 한다.

- [0553] CYP 기질 및 억제제
- [0554] CYP3A4/5 동종효소의 억제제 화합물 1 노출을 증가시켜 독성의 잠재적 증가로 이어질 수 있기 때문에, 공지된 강한 또는 중간 정도의 억제제의 사용은 연구 개입의 제1 용량 전 CYP3A4/5 억제제의 10일 또는 5회 반감기 중 어느 것이든 더 긴 기간 내에 허용되지 않는다. 강한 CYP3A4/5 억제제의 예는 자몽 주스 또는 자몽/자몽 관련 감귤류 과일 (예를 들어, 세빌 오렌지, 포멜로), 케토코나졸, 미코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 인디나비르, 사퀴나비르, 리토나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 네파조돈, 로피나비르, 트롤레안도마이신, 미베프라딜 및 코니밤탄을 포함한다. 중간 정도의 CYP3A4/5 억제제의 예는 아프레피탄트, 시프로플록사신, 코니밤탄, 크리조티닙, 시클로스포린, 딜티아젠프, 드로네다론, 에리트로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 토피소팜 및 베라파밀을 포함한다.
- [0555] CYP3A4/5 동종효소의 유도가 화합물 1 노출을 감소시켜 효능의 잠재적 감소로 이어질 수 있기 때문에, 강한 CYP3A4/5 유도제의 사용은 연구 개입의 제1 용량 전 CYP3A4/5 유도제의 28일 또는 5회 반감기 중 어느 것이든 더 긴 기간 내에 허용되지 않는다. 강한 CYP3A4/5 유도제의 예는 페노바르비탈, 리팜핀, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 리파펜틴, 클레비디핀 및 세인트 존스 워트를 포함한다.
- [0556] CYP2D6 동종효소의 억제제 화합물 1 노출을 증가시켜 독성의 잠재적 증가로 이어질 수 있기 때문에, 공지된 강한 또는 중간 정도의 억제제의 사용은 연구 개입의 제1 용량 전 CYP2D6 억제제의 10일 또는 5회 반감기 중 어느 것이든 더 긴 기간 내에 허용되지 않는다. 강한 CYP2D6 억제제의 예는 퀴니딘, 플루옥세틴, 파록세틴 및 부프로피온을 포함한다. 중간 정도의 CYP2D6 억제제의 예는 시메티딘, 시나칼세트, 돌록세틴, 플루복사민 및 미라베그론을 포함한다.
- [0557] 화합물 1 및 CYP2C9 기질의 병용 사용은 CYP2C9 기질의 노출을 증가시킬 수 있다. 좁은 치료 지수를 갖는 CYP2C9 기질의 예는 와파린, 페니토인, 글리메피리드, 글리피지드, 글리부리드, 이부프로펜, 디클로페낙, 인도메타신, 나프록센, 로시글리타존, 술파메톡사졸, 톨부타미드, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 및 발사르탄을 포함한다. 따라서, 이들 및 다른 CYP2C9 기질의 공투여에서 주의가 필요하다.
- [0558] 화합물 1 및 CYP3A4/5 기질의 병용 사용은 CYP3A4/5 기질의 노출을 증가시킬 수 있다. 좁은 치료 지수를 갖는 CYP3A4/5 기질의 예는 아스테미졸, 테르페나딘, 시사프리드, 피모지드, 퀴니딘, 타크롤리무스, 시클로스포린, 시롤리무스 (경피 패치를 제외한 알펜타닐 및 펜타닐) 및 에르고트 알칼로이드 (에르고타민, 디히드로에르고타민)를 포함한다. 따라서, 이들 CYP3A4/5 기질의 공투여에서 주의가 필요하다.
- [0559] 호르몬 피임제
- [0560] 화합물 1 및 CYP3A4/5 기질인 호르몬 피임제의 병용 사용은 호르몬 피임제에 대한 감소된 노출을 유발할 수 있고, 유효성을 감소시킬 수 있다. CYP3A4/5 기질인 호르몬 피임제의 예는 에티닐 에스트라디올 및 프로게스테인을 포함한다. 호르몬-기반 이식물 및 자궁내 장치를 포함한, 낮은 사용자 의존성을 갖는 호르몬-기반의 고도로 효과적인 피임 방법을 사용하는 참가자의 경우에, 효과적인 장벽 방법이 또한 사용되어야 한다.
- [0561] 제산제 의약
- [0562] 화합물 1의 수용해도는 pH 의존성이다. 따라서, 제산제 의약 (양성자 펌프 및 H₂ 길항제 포함)은 화합물 1의 흡수를 감소시킬 수 있다. 제산제 의약의 사용은 금지된다.
- [0563] 수송체 기질 및 억제제
- [0564] 화합물 1은 시험관내에서 P-gp 및 BCRP의 기질이다. 이들 수송체의 억제제 및 유도제는 주의깊게 사용되어야 한다. P-gp 억제제는 아미오다론, 카르베딜롤, 클라리트로마이신, 드로네다론, 이트라코나졸, 라파티닙, 로피나비르, 프로파페논, 퀴니딘, 라놀라진, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 티프라나비르 및 베라파밀을 포함한다. BCRP 억제제는 쿠르쿠민, 시클로스포린 A 및 엘트롬보팍을 포함한다. 화합물 1은 또한 P-gp의 억제제이며; 따라서, 감수성 P-gp 기질이 주의깊게 사용되어야 한다.
- [0565] 다른 항종양/항암 또는 실험 약물
- [0566] 참가자가 연구 치료를 받는 동안 추가의 항종양 치료는 허용되지 않을 것이다. 추가적으로, 선택된 비타민 또는 허브 보충제의 공동 사용은 허용되지 않는다.
- [0567] 조혈 성장 인자

- [0568] 콜로니 자극 인자의 1차 예방적 사용은 치료의 처음 2주기 (즉, 42일) 동안 허용되지 않지만, 이들은 현행 ASCO 가이드라인에 의해 지시된 바와 같이 치료-발현성 호중구감소증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 스크리닝 윈도우 (즉, 제1일 전 28일) 동안, 과립구 콜로니-자극 인자는 낮은 WBC 수를 갖는 참가자에게 자격을 부여하도록 허용되지 않는다.
- [0569] 에리트로포이에틴은 빈혈의 지지적 치료를 위해 임상연구자의 판단으로 사용될 수 있다.
- [0570] 항설사제, 항구토제 요법
- [0571] 제1 주기 이후의 1차 예방은 임상연구자의 판단에 따른다. 예방적 약물뿐만 아니라 치료 지속기간의 선택은, 공지된 또는 예상된 약물-약물 상호작용이 없다고 가정하고 약물이 본 실시예의 표제 "병용 요법" 하의 약물의 목록에 포함되지 않는다고 가정하여 의뢰자 승인 하에 임상연구자에게 달려있다.
- [0572] 항염증 요법
- [0573] 항염증 또는 마약성 진통제 사용은, 공지된 또는 예상된 약물-약물 상호작용이 없다고 가정하고 약물이 본 실시예의 표제 "병용 요법" 하의 약물의 목록에 포함되지 않는다고 가정하여 필요에 따라 제공될 수 있다.
- [0574] 코르티코스테로이드
- [0575] 완화적 또는 지지적 목적을 위한 만성 전신 코르티코스테로이드 사용 (프레드니손 >10 mg/일 또는 등가물)은 허용되지 않는다. 단기간의 저용량 코르티코스테로이드 (예를 들어, 2주 동안 5 mg QD의 프레드니손 또는 등가물) 사용은 개체 기준으로 및 의뢰자와의 논의 시 대중 치료로서 허용된다. 코르티코스테로이드의 급성 투여, 국소 적용, 흡입용 스프레이, 점안제 또는 국부 주사가 허용된다. 연구 개입의 유지가 요구되는 AE의 조건 하에, 스테로이드 사용은 필요한 경우 AE가 해소될 때까지 AE를 치료하도록 허용된다. 스테로이드 용량이 저용량으로 점감되거나 또는 중단되면, 표 7에 따라 허용되는 경우 연구 개입이 재개될 수 있다.
- [0576] 수술
- [0577] 연구 동안 임의의 외과적 절차에 대한 주의가 권고된다. 상처 치유 장애 및 출혈의 위험을 최소화하는 데 요구되는 수술과 화합물 1 투여 사이의 적절한 시간 간격은 결정되지 않았다. 화합물 1을 정지하는 것이 수술 적어도 7일 전에 권장된다. 수술후, 화합물 1 치료를 재개시키기 위한 결정은 만족스러운 상처 치유 및 수술로부터의 회복의 임상 평가를 기초로 하여야 한다.
- [0578] 용량 조절
- [0579] 계획된 용량 및 스케줄로 연구 개입을 투여하기 위해 모든 노력이 이루어져야 한다. 유의한 독성의 경우에, 투여는 하기 기재된 바와 같이 지연 및/또는 감소될 수 있다. 다수의 독성의 경우에, 용량 조절은 관찰된 최악의 독성에 기초하여야 한다. 참가자는 임의의 유해 증상의 최초 발생 시에 임상연구자에게 통지하도록 지시받아야 한다.
- [0580] 용량 조절은 하기 3가지 방식 중 하나로 이루어질 수 있다:
- [0581] ● 주기 내에서: 적절한 회복까지 투여 중단 및 필요한 경우 주어진 치료 주기 동안 용량 감소;
- [0582] ● 주기 사이: 다음 주기 투여는 새로운 주기가 시작으로 인한 것일 때 지속적인 독성으로 인해 지연될 수 있음;
- [0583] ● 다음 주기에서: 이전 주기에서 경험된 독성에 기초하여 후속 주기에서 용량 감소가 요구될 수 있다.
- [0584] 투여 중단
- [0585] 연구 개입과 관련하여, 표 7에서 AE를 경험한 참가자는 그에 따라 제공된 투여 가이드라인을 따라야 한다.
- [0586] 적절한 추적 평가는 임상연구자에 의해 평가 시 적절한 회복이 발생할 때까지 수행되어야 한다. 치료가 재개될 수 있기 전에 요구되는 기준은 용량 감소 섹션에 기재되어 있다.
- [0587] 용량은 독성이 해소될 때까지 최대 3주 유지될 수 있다. 유해 사건이 해소되는 시기에 따라, 치료 중단은 참가자가 그 동일한 주기 내의 모든 후속 계획된 용량을 누락하게 하거나 또는 심지어 후속 주기의 개시를 지연시키도록 할 수 있다. 투여 주기 (2주 투약/1주 휴약) 내의 ≥ 1 주의 용량 중단은 투여의 재개 시 후속 주기가 시작되도록 할 것이다.

[0588] 치료 중단으로 이어진 유해 사건이 < 1주 내에 회복되면, 그 주기에서의 재투여가 허용된다. 독성으로 인해 생략된 용량은 동일한 주기 내에서 대체되지 않는다. 치료 재개 시점에 용량 감소에 대한 필요성은, 임상연구자와 의뢰자 사이의 논의 후에 달리 명백하게 동의되지 않는 한, 용량 감소 섹션에 정의된 기준에 기초하여야 한다. 용량 감소가 동일한 주기에서 적용되는 경우에, 참가자는 새로운 약물 공급을 받기 위해 클리닉으로 복귀할 필요가 있을 것이다.

[0589] >3주 지속되는 치료 관련 독성 이외의 다른 이유 (예를 들어, 선택적 수술)로 치료를 중단하는 경우에, 치료 재개는 의뢰자와 협의하여 결정될 것이다.

[0590] 용량 감소

[0591] 독성으로 인한 투여 중단 또는 주기 지연 후에, 화합물 1 용량은 치료가 재개될 때 감소될 필요가 있을 수 있다.

[0592] 임상연구자는 항상 특정한 임상 상황에 기초하여 그의 의학적 판단에 따라 그의 참가자를 관리하여야 한다.

[0593] 재발성 및 허용되지 않는 등급 2 독성을 경험하는 참가자는, 등급 ≤1 또는 기준선으로의 회복이 달성되면, 그 다음 더 낮은 용량 수준에서 투여를 재개할 수 있다.

[0594] 화합물 1의 1 용량 수준으로의 용량 감소 및 필요하고 허용되는 경우에, 2 용량 수준으로의 용량 감소 (표 6)는 직면하는 독성의 유형 및 중증도에 따라 허용될 것이다. 10 mg 미만의 용량 감소 (용량 수준 -1)는 허용되지 않는다. 임상연구자와 의뢰자 사이에 달리 동의되지 않는 한, 2회 초과 용량 감소 또는 10 mg 미만의 용량 감소 (용량 수준 -1)가 요구되는 참가자는 치료를 중단하고, 추적 단계에 진입할 것이다. 모든 용량 조절/조정은 참가자의 소스 노트 및 CRF에 명확히 기록되어야 한다.

[0595] 용량이 주어진 참가자에 대해 감소되면, 추가의 용량 감소가 요구되지 않는 한, 모든 후속 주기는 그 용량 수준에서 투여되어야 한다. 참가자내 용량 재증량은 허용되지 않는다.

[0596] 표 6. 이용가능한 용량 수준

용량 수준	PF-07265807 용량 (mg, QD)*	투여 스케줄 (주기 길이 = 21일)
5	300	2주 투약/1주 휴약
4	200	
3	100	
2	50	
1 (출발)	25	
-1	10	

[0597]

[0598] * PF-07265807의 용량 감량은 또한 의뢰자와의 논의 후 5 내지 50 mg의 범위 내에서 이루어질 수 있다. 10 mg QD 미만의 PF-07265807 용량 감량은 허용되지 않는다.

[0599] DLT를 경험하는 참가자는, 적절한 회복이 달성되고 임상연구자 및 의뢰자의 견해에서 참가자가 요법으로부터 이익을 얻는다면, (적용가능한 경우) 다음 더 낮은 용량 수준에서 투여를 재개할 수 있다.

[0600] 연구 개입을 위한 권장 용량 조절이 표 7에 기재된다.

[0601] 표 7. 연구 개입-관련 독성에 대한 용량 조절

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
피부 및 피하 조직 장애			
발진	등급 1 (즉, < 10% BSA 포함)	임상시험 표준 관리에 따라 대증 요법을 개시함	프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함
	등급 2 (즉, 10 내지 30% BSA 포함)	임상시험 표준 관리에 따라 대증 요법을 개시함	≤ 등급 1로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 현재 용량에서 연구 개입을 재개한다.
	등급 3-4 (즉, > 30% BSA 포함; 생명 위협)	- 임상시험 표준 관리에 따라 대증 요법을 개시함 - 피부과 상담을 고려함	- 연구 개입을 유지함 < 연속 14 일 내에 ≤ 등급 1로 개선되는 등급 3 사건: - 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개할 수 있음 - 재발하는 경우 참가자는 연구 개입으로부터 영구적으로 중단되어야 함 - 최대 치료에도 불구하고 등급 3 독성 > 연속 14 일이거나 또는 임의의 등급 4 독성의 경우 연구 개입을 영구적으로 중단함
위장 장애			
설사	등급 1 (즉, 기준선에 비해 1 일에 < 4 회의 대변)	- 임상시험 표준 관리에 따라 항설사제 및 대증 치료를 개시함 - 증상 악화에 대해 면밀히 모니터링함	프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함

[0602]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
	등급 2 (즉, 기준선 대비 1 일에 4-6 회의 대변)	임상시험 표준 관리에 따라 항설사제 및 대증 치료를 개시함	- 최적 항설사제 치료를 3 일 초과 동안 지속하는 경우 ≤ 등급 1 로 해소될 때까지 연구 개입을 유지함 - 등급 1 로 개선되는 경우 현재 용량에서 연구 개입을 재개함 3-5 일 동안 연구 개입을 유지한 후에 개선 또는 악화가 없는 경우에, 설사의 다른 원인 (감염, 면역 관련 등)을 고려하고 임상시험 표준 관리에 따라 치료함
	등급 3-4 (즉, 기준선에 비해 1 일에 ≥ 7 회의 대변; 생명 위협)	- 임상시험 표준 관리에 따라 항설사제 및 대증 치료를 개시함 - GI 상담을 고려함	- 연구 개입을 유지함 3-5 일 동안 연구 개입을 유지한 후에 개선 또는 악화가 없는 경우에, 설사의 다른 원인 (감염, 면역 관련 등)을 고려하고 임상시험 표준 관리에 따라 치료함 - 등급 3 설사가 48 시간 내에 ≤ 등급 1 로 개선된다면, 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함 - 등급 3 설사가 최대 항설사제 치료 후 48 시간 내에 ≤ 등급 1 로 개선되지 않는 경우에, 연구 개입을 영구적으로 중단함 - 임의의 등급 4 독성에 대한 연구

[0603]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
			개입을 영구적으로 중단함
오심 및 구토	등급 1-2	임상시험 표준 관리에 따라 항오심 및 구토 치료를 개시함	- 프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함 - 최적 항오심/구토 요법에도 불구하고 3일 초과 동안 지속되는 등급 2 사건의 경우, ≤ 등급 1로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 현재 용량 또는 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함
	등급 3-4	임상시험 표준 관리에 따라 항오심 및 구토 치료를 개시함	- 최적 항오심/구토 요법에도 불구하고 > 48 시간 동안 지속되는 등급 3 사건의 경우, ≤ 등급 1로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함 - 임의의 등급 4 독성에 대한 연구 개입을 영구적으로 중단함
호흡기 장애			
간질성 폐/ 폐장염	등급 1 (즉, 방사선촬영에서의 변화만)	- 임상시험 표준 관리에 따라 증상을 모니터링함 - 임상시험 표준 관리에 따라 재영상화함 - 폐 상담을 고려함	- 연구 개입을 유지함 - 해소되었을 때, 현재 용량 또는 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함
	등급 2 (즉, 정도 내지 중등도 증상)	폐 상담을 고려함	연구 개입을 유지함

[0604]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
		- 증상을 매일 모니터링하고, 임상시험 표준 관리에 따라 임원을 고려함 - 임상시험 표준 관리에 따라 전신 스테로이드를 시작함 - 연구 개입의 유지가 요구되는 조건 하에, 스테로이드 사용은 기준선 또는 < 등급 1로 해소될 때까지 허용됨. 스테로이드 용량이 저용량으로 점감되거나 또는 휴약되면, 연구 개입이 재개될 수 있음 - 임상시험 표준 관리에 따라 재영상화함	해소되었을 때, 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함
	등급 3-4 (즉, 중증 증상, 새로운 또는 악화된 저산소증; 생명-위협)	- 참가자를 입원시킴 - 폐 상담을 고려함 - 임상시험 표준 관리에 따라 전신 스테로이드 및 항생제를 시작함 - 임상시험 표준 관리에 따라 재영상화함 48 시간 후에 개선되지 않는 경우 추가의 면역억제제를 첨가하는 것을 고려함	연구 개입을 영구적으로 중단함
간 유해 사건			

[0605]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
AST/ALT 상승	등급 1 (AST 또는 ALT) > ULN - 3.0 x ULN (기준선이 정상인 경우); 1.5 - 3.0 x 기준선 (기준선이 비정상인 경우))	프로토콜에 따라 모니터링을 계속함	프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함
	등급 2 (AST 또는 ALT) > 3.0 - 5.0 x ULN (기준선이 정상인 경우); >3.0 - 5.0 x 기준선 (기준선이 비정상인 경우)	임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	- 프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함 ≤ 14 일 내에 ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소되는 경우에, 연구 개입의 용량 수준을 유지함 ≤ 14 일 내에 ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소되지 않는 경우에, ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 현재 용량 수준에서 연구 개입을 재개함 - 추가 발생의 경우: ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함
	등급 3: AST 또는 ALT (> 5.0 - 8.0 x ULN (기준선이 정상인 경우); > 5.0 - 8.0 x 기준선 (기준선이 비정상인 경우))	임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	- 프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함 7-10 일 내에 ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소된 경우에, 연구 개입의 용량 수준을 유지함 7-10 일 내에 ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소되지

[0606]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
			않는 경우에, 연구 개입을 중단하거나 또는 연구 의료 모니터와 상담해야 함 • 추가의 발생의 경우: ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 다음 더 낮은 용량 수준에서 치료를 재개함
	등급 3: • AST 또는 ALT > 8.0 - 20 x ULN (기준선이 정상인 경우); • > 8.0 - 20.0 x 기준선 (기준선이 비정상인 경우)	• 임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	• ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소될 때까지 연구 개입을 유지함 • 7-10 일 내에 ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소된 경우에, 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함 • 7-10 일 내에 ≤ 등급 1 또는 기준선으로 해소되지 않는 경우에, 연구 개입을 영구적으로 중단함
	등급 3: • 임의의 등급 3 AST/ALT 및 총 빌리루빈 ≥ 등급 2	• 임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	• 연구 개입을 영구적으로 중단함
	등급 4 (AST 또는 ALT) > 20.0 x ULN (기준선이 정상인 경우); > 20 x 기준선 (기준선이 비정상인 경우))	• 임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	• 연구 개입을 영구적으로 중단함

[0607]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
ALT/AST 상승이 없는 총 빌리루빈 상승 (ALT/AST 가 또한 상승되는 경우에, AST/ALT 상승 참조)	등급 1 (> ULN - 1.5 x ULN (기준선이 정상인 경우); > 1.0 - 1.5 x 기준선 (기준선이 비정상인 경우))	임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	- 프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함 ≤ 14 일 내에 < 등급 1 또는 기준선으로 해소되는 경우에, 연구 개입의 용량 수준을 유지함 ≤ 14 일 내에 < 등급 1 또는 기준선으로 해소되지 않는 경우에, 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 현재 용량 수준에서 연구 개입을 재개함 - 추가 발생의 경우: < 등급 1 또는 기준선으로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함
	등급 2 (> 1.5 - 3.0 x ULN (기준선이 정상인 경우); > 1.5 - 3.0 x 기준선 (기준선이 비정상인 경우))	임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	- 등급 ≤ 1 또는 기준선으로 해소될 때까지 연구 개입을 유지함 7-10 일 내에 등급 ≤ 1 또는 기준선으로 해소된 경우에, 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함 7-10 일 내에 등급 ≤ 1 또는 기준선으로 해소되지 않는 경우에, 연구 개입을 영구적으로 중단함
	등급 3 (> 3.0 x ULN (기준선이 정상인 경우); > 3.0 x 기준선	임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을	연구 개입을 영구적으로 중단함

[0608]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
	(기준선이 비정상인 경우))	증가시키고 치료를 개시함	
	등급 4 (> 10.0 x ULN (기준선이 정상인 경우); >10.0 x 기준선 (기준선이 비정상인 경우))	임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	연구 개입을 영구적으로 중단함
신장장애			
혈청 크레아티닌 증가	등급 1 (>1 - 1.5 x 기준선; > ULN - 1.5 x ULN)	프로토콜에 따라 모니터링을 계속함	프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함
	등급 2 (> 1.5 - 3.0 x 기준선; >1.5 - 3.0 x ULN)	- 임상시험 표준 관리에 따라 혈청 크레아티닌의 모니터링을 증가시킴 - 연구 개입을 계속하거나 유지하기로 하는 결정은 연구 의료 모니터와의 협의 하에 기저 병인 및 최상의 의학적 판단에 기초하여 임상연구자의 판단에 따를 것임	≤등급 1 또는 기준선으로 해소될 때까지 프로토콜에 따라 연구 개입을 계속하거나 또는 연구 개입을 유지하고, 이어서 연구 개입을 재개함
	등급 3 (> 3.0 x 기준선; > 3.0 - 6.0x ULN)	- 임상시험 표준 관리에 따라 혈청 크레아티닌의 모니터링을 증가시킴 - 신장학 상담을 고려함	≤등급 1 또는 기준선으로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함 - 해소되지 않거나 또는 악화되는 경우에, 신장학 상담을 고려함
	등급 4 (> 6.0 x ULN)	임상시험 표준 관리에 따라 혈청 크레아티닌의 모니터링을 증가시킴	연구 개입을 영구적으로 중단함

[0609]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
		신장학 상담을 고려함	
심장 장애			
QTcF 연장	등급 3 (즉, $QTc \geq 501 \text{ ms}$; 적어도 2 개의 별개의 ECG 에서의 기준선으로부터의 $>60 \text{ ms}$ 변화	- 적어도 5 분 간격으로 취한 2 개의 별개의 ECG 에서 연장된 QTcF 가 관찰되었다는 것을 검증함 - 임상시험 표준 관리에 따라 심장 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함 - 심장전문의 상담을 고려함	연구 개입을 영구적으로 중단함
	등급 4 (토르사드 트 포인트; 다형성 심실성 빈맥; 심각한 부정맥의 징후/증상)	- 참가자를 입원시킴 - 임상시험 표준 관리에 따라 심장 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함 - 심장전문의 상담을 고려함	연구 개입을 영구적으로 중단함
혈액 및 림프계 장애			
	등급 3	임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	$\leq$등급 1 로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함
	등급 4	임상시험 표준 관리에 따라 모니터링을 증가시키고 치료를 개시함	실험실 변화가 AE 와 연관된 경우에 연구 개입을 영구적으로 중단함
안구 독성			

[0610]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
망막 사건	등급 1	7-10 일 내에 프로토콜에 따라 약술된 바와 같이 안과 모니터링 평가를 반복함 - 참가자가 즉시 임의의 새로운 시각적 증상을 보고하도록 상담함	- 프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함 - 참가자가 무증상인 경우에, 용량 수준을 유지하고, 프로토콜에 따라 약술된 바와 같이 시각적 평가를 계속함 - 참가자가 증후성이 되거나 (흐린 시각, 광선공포증 등) 또는 시력 평가에서 시각 악화를 나타내는 경우에, 등급 2 지침을 참조함
	등급 2	7-10 일 내에 프로토콜에 따라 약술된 바와 같이 안과 모니터링 평가를 반복함 - 환자가 즉시 임의의 새로운 시각적 증상을 보고하도록 상담함	- 연구 개입을 유지함 - 기준선 또는 등급 ≤ 1 로 해소되지 않는 경우에, 연구 개입을 계속 유지하고, 7- 10 일 내에 안과 평가를 반복함 - 기준선 또는 등급 ≤ 1 로 해소되고 가역적 망막 효과와 연관된 경우에, 연구 개입을 다음 더 낮은 용량 수준으로서 재개하고, 프로토콜에 따라 요약된 바와 같이 시각적 평가를 계속함 - 등급 2 이상으로 유지되거나 비가역적 망막 효과와 연관된 경우에, 연구 개입을 영구적으로 중단함
	등급 3	7-10 일 내에 프로토콜에 따라 약술된 바와 같이	연구 개입을 유지함

[0611]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
		안과 모니터링 평가를 반복함 • 참가자가 즉시 임의의 새로운 시각적 증상을 보고하도록 상담함	• 기준선 또는 등급 ≤ 1 로 해소되지 않는 경우에, 연구 개입을 계속 유지하고, 7- 10 일 내에 안과 평가를 반복함 • 기준선 또는 등급 ≤ 1 로 해소되고 가역적 망막 효과와 연관된 경우에, 연구 개입을 다음 더 낮은 용량 수준에서 재개하고, 프로토콜에 따라 요약된 바와 같이 시각적 평가를 계속함 • 등급 3 이상으로 유지되거나 비가역적 망막 효과와 연관된 경우에, 연구 개입을 영구적으로 중단함
	등급 4	• 7-10 일 내에 프로토콜에 따라 약술된 바와 같이 안과 모니터링 평가를 반복함	• 연구 개입을 영구적으로 중단함 • 안정화 또는 해소까지 안과 모니터링으로 추적함
모든 다른 유해 사건			
	등급 1 (경도)	• 임상시험 표준 관리에 따라 치료를 개시하고 모니터링함	• 프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함
	등급 2 (중등도)	• 임상시험 표준 관리에 따라 치료를 개시하고 모니터링함 • 적용가능한 경우 적절한 전문 상담을 고려함 • 현재 용량 또는 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개하는 것은 연구 의료	• 제 1 발생: 프로토콜에 따라 연구 개입을 계속함 • 제 2 발생: ≤ 등급 1 로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 현재 용량 또는 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함

[0612]

사건	중증도 또는 등급 (CTCAE v5.0)	관리	연구 치료 및 추적
		모니터와의 협의 하에 기저 병인 및 최상의 의학적 판단에 기초하여 임상연구자의 판단에 따름	
	등급 3 (중증)	- 임상시험 표준 관리에 따라 치료를 개시하고 모니터링함 - 적용가능한 경우 적절한 전문 상담을 고려함	- 제 1 발생: ≤ 등급 1로 해소될 때까지 연구 개입을 유지하고, 이어서 다음 더 낮은 용량 수준에서 연구 개입을 재개함 - 임상연구자 및 어레이 의료 모니터의 승인에 의한 것을 제외하고는, 독성이 마지막 용량의 28일 내에 ≤ 등급 1 또는 기준선 수준으로 해소되지 않는 경우에 연구 개입을 영구적으로 중단함 - 이전에 해소된 등급 3 AE의 제 2 발생의 경우 연구 개입을 영구적으로 중단함
	등급 4 (생명 위협)	- 임상시험 표준 관리에 따라 치료를 개시하고 모니터링함 - 적용가능한 경우 적절한 전문 상담을 고려함	연구 개입을 영구적으로 중단함

[0613]

[0614]

종양 반응 평가

[0615]

종양 평가는 모든 알려진 또는 의심되는 질환 부위를 포함할 것이다. 영상화는 조영-증강 흉부, 복부 및 골반 컴퓨터 단층촬영 또는 MRI 스캔; 알려진 또는 의심되는 뇌 전이를 갖는 참가자에 대한 뇌 컴퓨터 단층촬영 또는 MRI 스캔; 알려진 또는 의심되는 골 전이를 갖는 참가자에 대한 골 스캔 및/또는 골 X선을 포함할 것이다. 알려진 컴퓨터 단층촬영 조영 알레르기를 갖는 참가자의 경우, 조영 증강 복부 및 골반 MRI를 동반한 흉부의 비-조영 컴퓨터 단층촬영이 사용될 수 있다. 기준선에서 각각의 확인 및 보고된 병변을 특징화하는 데 사용된 동일한 영상화 기술이 하기 종양 평가에 사용될 것이다.

[0616]

항종양 활성은 기준선에서, 치료 동안, 질환 진행이 의심될 때마다 (예를 들어, 증상 악화) 및 치료로부터 철회 시에 (이전 6주에 수행되지 않은 경우) 수행되는 방사선학적 종양 평가를 통해 평가될 것이다.

[0617]

반응의 평가는 RECIST 버전 1.19 (표 8 및 표 9)를 사용하여 이루어질 것이다.

[0618]

모든 참가자의 파일 및 방사선학적 영상은 소스 검증 및 잠재적 동료심사 검토를 위해 이용가능해야 한다.

[0619]

표 8. 기준선에서 측정가능한 질환을 갖는 참가자에 대한 각각의 평가에서의 객관적 반응 상태 (RECIST 버전 1.1)

표적 병변	비-표적 병변	새로운 병변	객관적 상태
CR	CR	아니오	CR
CR	비-CR/비-PD 또는 모두 평가되지 않음	아니오	PR
PR	비-PD* 또는 모두 평가되지 않음	아니오	PR
SD	비-PD* 또는 모두 평가되지 않음	아니오	SD
모두 평가되지 않음	비-PD	아니오	NE
PD	임의의 것	예 또는 아니오	PD
임의의 것	PD	예 또는 아니오	PD
임의의 것	임의의 것	예 **	PD

*비-PD는 CR 및 비-CR/비-PD를 포함한다.

**새로운 병변은 명백해야 한다.

표 9. 비-표적 질환만을 갖는 참가자에 대한 각각의 평가에서의 객관적 반응 상태 (RECIST 버전 1.1)

비-표적 질환	새로운 병변	객관적 상태
CR	아니오	CR
비-CR/비-PD	아니오	비-CR/비-PD
모두 평가되지 않음	아니오	NE
명백한 진행	예 또는 아니오	PD
임의의 것	예*	PD

**새로운 병변은 명백해야 한다.

안과 평가

안과 검사 (최고-교정 시력, 생체현미경검사, 안내압, 안저검사, 안저 촬영, 안저 자가형광 촬영 및 OCT 포함) 는 안과의사, 바람직하게는 각각의 시점에서 각각의 개별 참가자에 대해 동일한 안과의사에 의해 수행될 것이다. 안과 평가는 연구 등록을 위한 적격성 기준에 명시된 바와 같은 스크리닝 시의 파라미터를 충족시켜야 한다. 안과 평가는 임상적으로 지시되는 경우 치료 기간 동안 임의의 시점에 반복되어야 한다. 참가자는 새로운 시각적 변화를 즉시 보고하고 다음 스케줄링된 클리닉 방문까지 기다리지 않도록 지시받을 것이다. 모든 영상 및 결과는 의뢰자에게 이용가능하게 될 것이다.

안과의사에 추가로, 독립적 중앙기관 판독자가 OCT 영상에 이용될 것이다. OCT에 대해 지정된 중앙기관 판독자로부터 보고된 비정상적 소견은 안과의사, 임상연구자 및 의뢰자에 의한 검토에 기초하여 동의된 경우 AE로서 보고되어야 한다.

[0626] 안과 평가의 시기 및 정도는 신생 안전성 데이터에 기초하여 변형될 수 있다.

약어	용어
AE	유해 사건
AIDS	후천성 면역결핍 증후군
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
ANC	절대 호중구 수
ASCO	미국 임상 종양학 학회
AST	아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제
AUC _{last}	투여 시간으로부터 마지막 측정가능한 농도까지의 곡선하 면적
AUC _{tau}	투여 시간으로부터 후속 투여 시간까지의 곡선하 면적
AUC _{inf}	외삽된 투여 시간으로부터 무한대까지의 곡선하 면적
AV	방실
BCRP	유방암 저항성 단백질
BSA	신체 표면적
CHF	울혈성 심부전
CL/F	겔보기 구강 클리어런스
C _{max}	최대 관찰 농도
C _{ss,max}	최대 정상-상태 농도
CONSORT	임상시험 보고의 통합 표준
CR	완전 반응
CRF	사례 보고서
CTCAE	유해 사건에 대한 통상 용어 기준
DCR	질환 제어율
DLT	용량-제한 독성
DOR	반응 지속기간
ECG	심전도
ECOG	동부 협동 종양학 그룹
FFPE	포르말린-고정 파라핀-포매
GI	위장
HBV	B 형 간염 바이러스
HCC	간세포 암종
HCV	C 형 간염 바이러스
HIV	인간 면역결핍 바이러스
HNSCC	두경부 편평 세포 암종
IMP	임상시험용 의약품
IOP	안내압
LBBS	좌방실 다발 갈래 차단
MRI	자기 공명 영상화
MSI-H	미소위성체 불안정성-높은
MTD	최대 허용 용량
NCI	국립 암 연구소
NE	평가되지 않음
NIMP	비-임상시험용 의약품

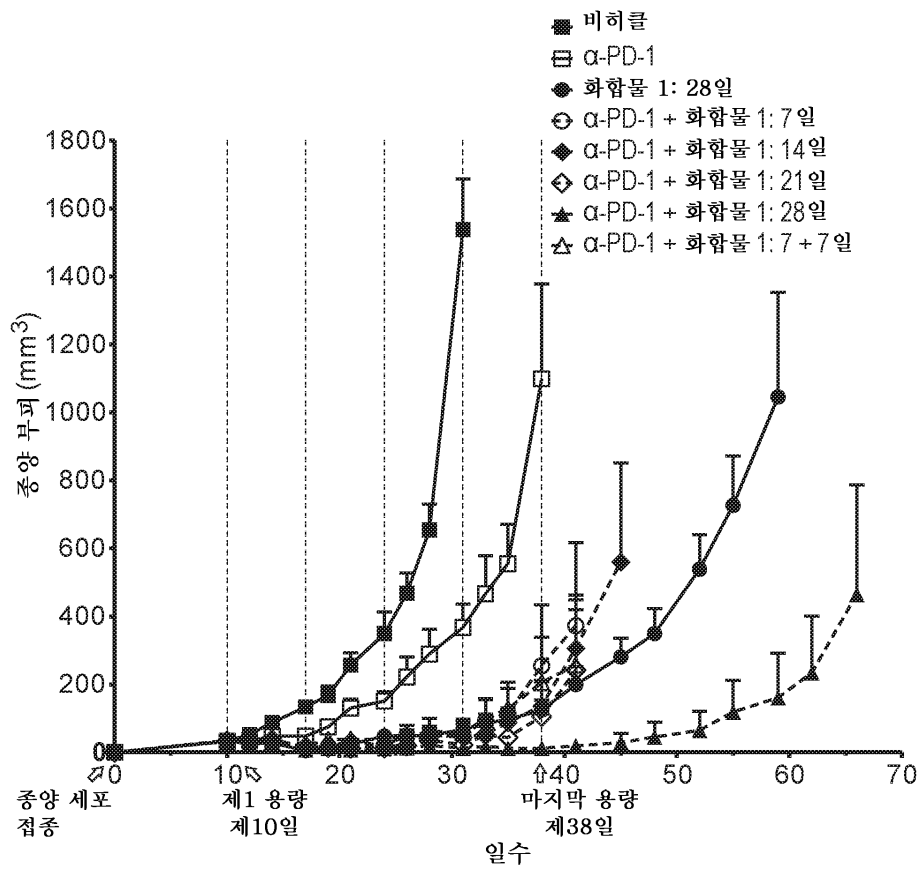
[0627]

약어	용어
NSCLC	비소세포 폐암
OCT	광 간섭 단층촬영
PD	진행성 질환
QD	1 일 1 회
QTc	보정된 QT
QTcF	보정된 QT (프리티리시아 방법)
R _{ac}	축적 비
RCC	신세포 암종
RECIST	고형 종양의 반응 평가 기준
RP2D	권장 2 상 용량
SAE	심각한 유해 사건
SCLC	소세포 폐암
SD	안정 질환
STD10	동물의 10%에서의 중증 독성 용량
t _{1/2}	말기 제거 반감기
T _{max}	최대 농도까지의 시간
T _{ss,max}	투여 간격 동안 정상 상태에서의 최대 농도까지의 시간
ULN	정상 상한치
V _{Z/F}	겔보기 말기 분포 부피

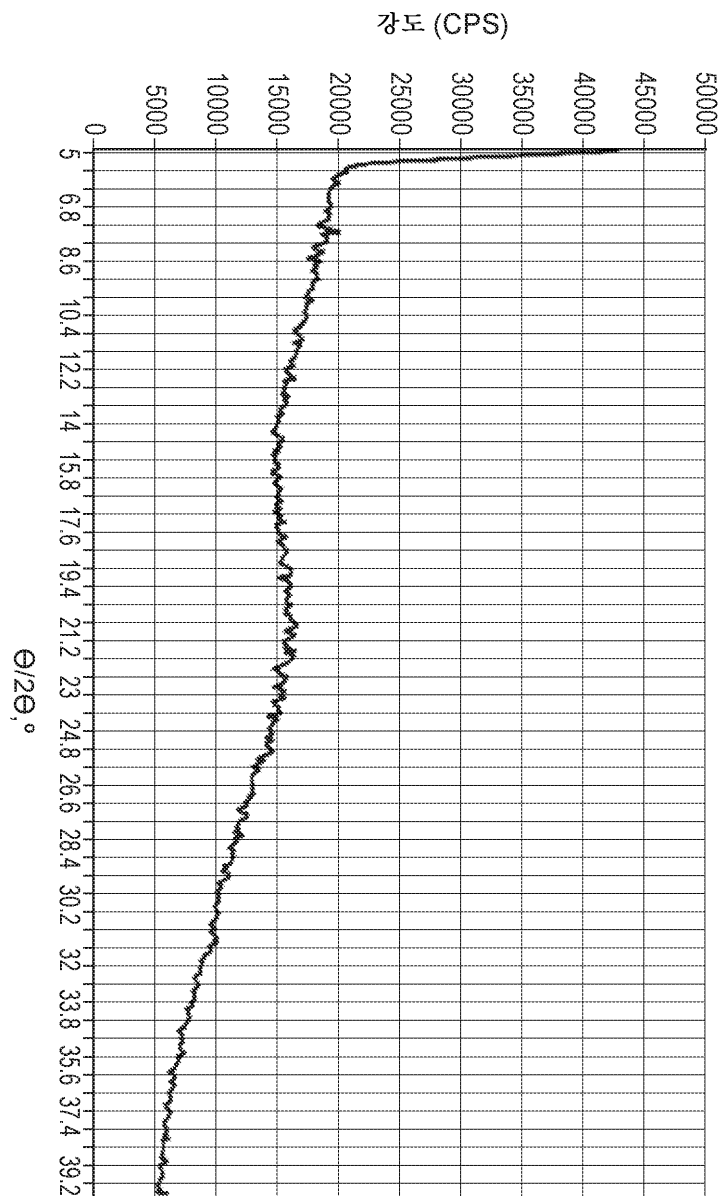
[0628]

도면

도면1



도면2



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Array BioPharma Inc.

Bouhana, Karyn Sue

Wong, Jim Yuk-Fai

<120> Methods To Treat Cancer

<130> PC072606A

<150> 63/133,501

<151> 2021-01-04

<150> 62/984,458

<151> 2020-03-03

<160> 50

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nivolumab full length heavy chain

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Gln Pro Gly Arg Ser

1 5 10 15

Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser Gly

20 25 30

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

35 40 45

Val Arg Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

115 120 125

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Asp Tyr Phe

130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Thr Tyr Thr
180 185 190

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Arg Val Glu
195 200 205

Ser Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Trp Val Asp Val Ser Gln Glu
245 250 255

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Tyr Asp Gly Val Glu Val His
260 265 270

Asn Ala Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
275 280 285

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
290 295 300

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
305 310 315 320

Thr Ile Ser Lys Ala Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
325 330 335

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
340 345 350

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
355 360 365

Asn Gly Gln Pro Glu Lys Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
370 375 380

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
385 390 395 400

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
405 410 415

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

420 425 430

<210> 2

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nivolumab full length light chain

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser

100 105 110

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Ser Gly Thr Ala Ser

115 120 125

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu

165 170 175

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr

180 185 190

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[illegible]

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 4

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> pembrolizumab light chain

<400> 4

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 5
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> humanized light chain variable domain sequence

<400> 5
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> humanized heavy chain variable domain sequence

<400> 6
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Gln Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Leu Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 7

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> humanized light chain variable domain sequence

<400> 7

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95
 Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 8

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Leu Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210

> 9

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 10

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65					70					75					80		
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
					85						90						95
Ala	Arg	Leu	Leu	Thr	Gly	Thr	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu		
					100						105						110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human light chain variable domain

<400> 11

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Trp	Asp	Ser
			20					25					30		
Thr	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40						45		

Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Thr	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
50						55					60				
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65					70					75				80	
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
				85					90					95	
Asp	Tyr	Phe	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
				100				105					110		

Lys

<210> 12

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human heavy chain variable domain

<400> 12

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Leu Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 13

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 13

Asp Ile Val Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu

1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser Gly

20 25 30

Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp
 85 90 95
 Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 14

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 14

Gln Val Gln Leu Val Trp Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 15

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 15

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 16

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 16

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Gln Met

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Cys Thr Val Ser Ser

115

<210> 17

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240

 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300

 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365

 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430

 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440
 <210> 18
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> humanized heavy chain
 <400> 18
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440
 <210> 19
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> humanized light chain
 <400> 19
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser
 20 25 30

 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95

 Asp Tyr Phe Tyr Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 115 120 125
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 130 135 140
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala

145 150 155 160

 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 165 170 175
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 180 185 190
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 195 200 205
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

 <210>
 20
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> humanized light chain variable domain
 <400> 20

 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 21

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 21

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Trp Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Leu Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 22

Asp Ile Val Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu

1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser Thr

20 25 30

Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp
 85 90 95
 Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 23

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 24

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> light chain variable domain

<400> 24

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 25

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 25

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Ile Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Thr Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 26

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 27

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Ile Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Thr Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 28

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser

20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Phe Tyr Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 29

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Ile Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Thr Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 30

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser

20 25 30

Thr Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 31

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 31

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Ile Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Thr Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 32

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 32

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95
 Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 33

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 33

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Ile Trp Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Leu Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 34

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 35

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Trp Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Leu Leu Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 36

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 36

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 37

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized light chain variable domain

<400> 37

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser

20 25 30

Thr Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized heavy chain variable domain

<400> 38

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Trp Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Leu Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-PD-1 fusion protein AMP-224

<400> 39

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly
 1 5 10 15
 Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn
 20 25 30
 Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser
 35 40 45

Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly
 50 55 60
 Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln
 65 70 75 80
 Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu
 85 90 95
 Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu
 100 105 110

Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
 115 120 125
 Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn

130	135	140	
Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val			
145	150	155	160
Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp			
	165	170	175
Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser			
	180	185	190
Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
	195	200	205
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
	210	215	220
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
225	230	235	240
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Trp Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	245	250	255
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	260	265	270
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Trp			
	275	280	285
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
290	295	300	
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
305	310	315	320
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
	325	330	335
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
	340	345	350
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
	355	360	365
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
370	375	380	

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 385 390 395 400
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 405 410 415
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 420 425 430

<210> 40

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PD-1 Binding antagonist Aptamer

<400> 40

gctactgtac atcacgcctc tcccc

25

<210> 41

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PD-1 Binding antagonist Aptamer

<400> 41

ctactgtaca tcacgcctct cccc

24

<210> 42

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PD-1 Binding antagonist Aptamer

<400> 42

gtacagttcc cgtccctgca ctaca

25

<210> 43

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PD-1 Binding antagonist Aptamer

<400> 43

gtacagttcc cgtcctgcac taca

24

<210> 44

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu

35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser

65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn

85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr

100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val

115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val

130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr

145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu

210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His

225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr

245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys

260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu

275 280 285

Glu Thr

290

<210> 45

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 45

aagctctttc tttctctctg tt 22

<210> 46

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 46

accgagctac tttccagaa ggtatatt 28

<210> 47

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 47

cccatgatag ccgtctttaa	20
<210> 48	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic oligonucleotide	
<400> 48	
ctttctctct g	11
<210> 49	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic oligonucleotide	
<400> 49	
ttctctctgt ttttaagatc	19
<210> 50	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> synthetic oligonucleotide	
<400> 50	
ctttctctct gt	12