



등록특허 10-2760684



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월24일
(11) 등록번호 10-2760684
(24) 등록일자 2025년01월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/39541 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7011965
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월28일
심사청구일자 2021년09월28일
- (85) 번역문제출일자 2020년04월24일
- (65) 공개번호 10-2020-0061382
- (43) 공개일자 2020년06월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/053443
- (87) 국제공개번호 WO 2019/067913
국제공개일자 2019년04월04일
- (30) 우선권주장
62/565,819 2017년09월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
Cancer Research, 2017.7.1., 77(13_supp): CT116*
Cell Chemical Biology, 24, 2017.9.21., pp.1148-1160*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스크립스 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로비анс 라인 로드
- (72) 발명자
바시아노, 폴 앤드류
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로비анс 라인 로드 내
워커, 저스틴 카밀라
미국 92106 캘리포니아주 샌디에고 브라우닝 스트리트 3136
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준

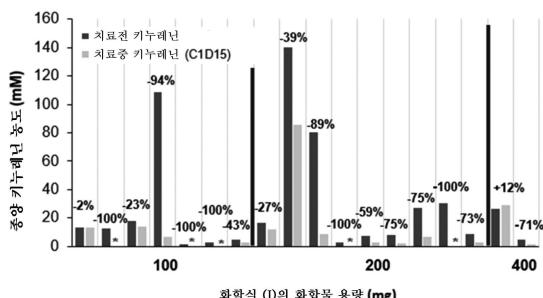
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 개시내용은 모노클로날 항체와 (R)-N-(4-클로로페닐)-2-(시스-4-(6-플루오로퀴놀린-4-일)시클로헥실)프로판아미드 또는 그의 염의 조합물로 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61P 13/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

필립스, 폐니 이.

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 내

주, 리

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 내

번스타인, 스티븐 에이치.

미국 08648 뉴저지주 로렌스빌 메인 스트리트 2739
캐시디, 제임스

미국 06931 뉴저지주 파 힐스 올드 체스터 로드
1027

시몬센, 케이티 린

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 내

아즈릴레비치, 알렉산더

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 내

스리바스타바, 시바니

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 내

(30) 우선권주장

62/569,766	2017년10월09일	미국(US)
62/580,219	2017년11월01일	미국(US)
62/609,210	2017년12월21일	미국(US)
62/642,711	2018년03월14일	미국(US)
62/678,490	2018년05월31일	미국(US)

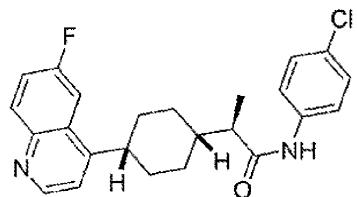
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 이들의 조합을 포함하는 제약 조성물로서, 대상체에서 니볼루맙과 조합하여 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 대상체에게 투여되는 화합물의 양은 1일에 100 mg 내지 1일에 200 mg이고, 니볼루맙은 3주마다 80 mg의 용량; 2주마다 240 mg의 용량; 3주마다 360 mg의 용량; 또는 4주마다 480 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여되고,

여기서 암은 흑색종, 두경부 평평 세포 암종, 방광암, 또는 자궁경부암인, 제약 조성물.



(I)

청구항 2

제1항에 있어서, 암이 악성 고형 종양인 제약 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 (i) 전이성인 것, (ii) 절제불가능한 것, 또는 (iii) 전이성이고 절제불가능한 것인 제약 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 재발성인 제약 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 활성 뇌 전이를 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 암 치료를 위한 적어도 1종의 선행 요법, 또는 방광내 바실루스 칼메테-게랭 (BCG) 요법을 받은 것인 제약 조성물.

청구항 7

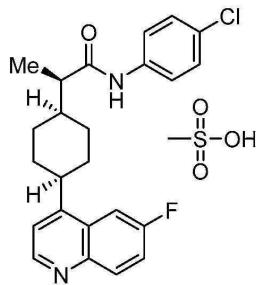
제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 이전에 암 치료를 위한 선행 요법을 투여받지 않은 것인 제약 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 투여 후 1 이하, 2 이하 또는 3 이하의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 나타내는 것인 제약 조성물.

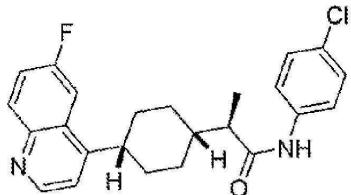
청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이



이거나 또는

화합물이



의 유리 염기 형태인 제약 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 인간 또는 성인 인간인 제약 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료가 등급 4 또는 등급 5 유해 사건을 유발하지 않거나 또는 치료가 등급 1 이하의 유해 사건을 유발하거나 또는 치료가 등급 2 이하의 유해 사건을 유발하거나 또는 치료가 등급 3 이하의 유해 사건을 유발하는 것인 제약 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 방법이 추가의 화학요법제, 백금-기반 화학요법제, 또는 백금-기반 이중 화학요법제의 투여를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 객관적 반응률, 반응 지속기간, 및 무진행 생존율에 의해 측정시 개선된 항종양 활성을 나타내는 것인 제약 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

본 출원은 2017년 9월 29일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/565,819, 2017년 10월 9일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/569,766, 2017년 11월 1일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/580,219, 2017년 12월 21일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/609,210, 2018년 3월 14일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/642,711, 및 2018년 5월 31일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/678,490을 우선권 주장하며, 이들 출원의 전문은 본원에

참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시내용은 모노클로날 항체와 (R)-N-(4-클로로페닐)-2-(시스-4-(6-플루오로퀴놀린-4-일)시클로헥실)프로판아미드 또는 그의 염의 조합물로 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

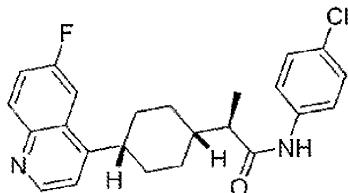
배경기술

[0005] 체크포인트 억제제가 암 치료에 전환을 가져왔지만, 보다 많은 환자에게 이익을 확대하는 것은 추가의 접근법을 필요로 할 수 있다. 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO; 또한 IDO1로 공지됨)는 키누레닌 생성을 통해 종양이 빠져나가도록 하며, 이는 면역 세포 종양 침윤/기능을 감소시키고 조절 T 세포 수를 증가시킨다. 암 이외에도, IDO는 다른 상태들 중에서도 특히 면역억제, 만성 감염 및 자가면역 질환 또는 장애 (예를 들어 류마티스 관절염)에 연루되어 왔다. 따라서, IDO 활성의 억제에 의한 트립토판 분해의 억제는 엄청난 치료 가치를 갖는다. 더욱이, IDO의 억제제는 T 세포가 임신, 악성종양 또는 바이러스 (예를 들어 HIV)에 의해 억제되는 경우에 T 세포 활성화를 증진시키기 위해 사용될 수 있다.

[0006] 새로운 암 치료 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용은 특히 대상체에게 모노클로날 항체와 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 조합물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체에게 투여되는 화합물의 양은 1일에 약 100 mg 내지 1일에 약 200 mg인, 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.



(I)

[0008]

[0009] (R)-N-(4-클로로페닐)-2-(시스-4-(6-플루오로퀴놀린-4-일)시클로헥실)프로판아미드

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1a는 100 mg, 200 mg 또는 400 mg의 화학식 (I)의 화합물에서의 종양내 키누레닌 농도를 예시한다.

도 1b는 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 또는 400 mg의 화학식 (I)의 화합물에서의 퍼센트 혈청 키누레닌 감소를 예시한다.

도 2는 본 개시내용의 실시양태를 사용하는 치료전 및 치료중 종양 샘플의 바이오마커 분석을 예시한다.

도 3은 본 개시내용의 실시양태를 사용하는 치료중 종양 샘플의 바이오마커 분석을 예시한다.

도 4a는 100 mg의 화학식 (I)의 화합물 플러스 니볼루맙이 투여된 PD-L1 양성 및 PD-L1 음성 진행성 방광암 환자에 대한 시간 경과에 따른 표적 병변 종양 부담 (%)의 기준선으로부터의 변화를 예시한다.

도 4b는 200 mg의 화학식 (I)의 화합물 플러스 니볼루맙이 투여된 PD-L1 양성 및 PD-L1 음성 진행성 방광암 환자에 대한 시간 경과에 따른 표적 병변 종양 부담 (%)의 기준선으로부터의 변화를 예시한다.

도 5a는 100 mg의 화학식 (I)의 화합물 플러스 니볼루맙에 반응한 IL-나이브 진행성 방광암을 갖는 진행성 방광암 환자에서의 반응까지의 시간 및 반응 지속기간을 예시한다.

도 5b는 200 mg의 화학식 (I)의 화합물 플러스 니볼루맙에 반응한 IL-나이브 진행성 방광암을 갖는 진행성 방광암 환자에서의 반응까지의 시간 및 반응 지속기간을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 개시내용은 본 개시내용의 일부를 형성하는, 첨부 도면 및 실시예와 관련하여 이루어진 하기 상세한 설명을

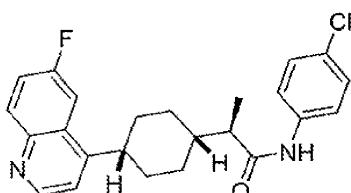
참조함으로써 보다 용이하게 이해될 수 있다. 본 발명은 본원에 기재되고/거나 제시된 특정 장치, 방법, 적용, 조건 또는 파라미터에 제한되지 않으며, 본원에 사용된 용어는 단지 예로서 특정한 실시양태의 설명을 목적으로 하는 것이지 청구된 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않음을 이해하여야한다. 또한, 첨부된 청구범위를 비롯하여 명세서에서 사용된 단수 형태는 복수를 포함하고, 특정한 수치에 대한 언급은 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 적어도 그 특정한 값을 포함한다.

명세서 및 청구범위에서 사용된 용어 "포함하는"은 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 실시양태를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "포함하다," "포괄하다," "갖는," "갖다," "가능하다," "함유하다" 및 그의 변형은 명명된 성분/단계의 존재를 필요로 하고 다른 성분/단계의 존재를 허용하는 개방형 과도 어구, 용어 또는 단어인 것으로 의도된다. 그러나, 이러한 기재는, 임의의 제약 단체와 함께 명명된 화합물만의 존재만을 가능하게 하고 다른 화합물을 배제하는, 열거된 화합물로 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 것으로 조성물 또는 방법을 기재하는 것으로 또한 해석되어야 한다.

본원에 개시된 모든 범위는 언급된 종점과 함께 독립적으로 조합 가능하다 (예를 들어 "100 mg 내지 200 mg"의 범위는 종점인 100 mg 및 200 mg 및 모든 중간 값과 함께 포함함). 본원에 개시된 범위의 종점 및 임의의 값은 정확한 범위 또는 값에 제한되지 않으며; 이들은 이를 범위 및/또는 값에 근사한 값을 포함하기에 충분히 부정확하다.

본원에 사용된 근사한이라는 용어는 그것이 관련된 기본 기능에 변화를 일으키지 않고 달라질 수 있는 임의의 양적 표현을 수식하기 위해 적용될 수 있다. 따라서, 용어 또는 용어들, 예컨대 "약" 및 "실질적으로"로 수식된 값은 일부 경우에 명시된 정확한 값에 제한되지 않을 수 있다. 적어도 일부 경우에, 근사한이라는 용어는 값을 측정하기 위한 기기의 정밀도에 상응할 수 있다. 수식어 "약"은 또한 두 종점의 절대 값에 의해 정의되는 범위를 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 표현 "약 100 내지 약 200"은 또한 "100 내지 200" 범위를 개시한다. 용어 "약"은 표시된 숫자의 플러스 또는 마이너스 10%를 지칭할 수 있다. 예를 들어, "약 10%"는 9% 내지 11% 범위를 나타낼 수 있고, "약 1"은 0.9 내지 1.1을 의미할 수 있다. "약"의 다른 의미는 문맥으로부터 명백할 수 있고, 예컨대 반올림일 수 있으며, 예를 들어 "약 1"은 또한 0.5 내지 1.4를 의미할 수 있다.

본 개시내용은 대상체에게 모노클로날 항체와 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 조합물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체에게 투여되는 화합물의 양은 1일에 약 100 mg 내지 1일에 약 200 mg일 수 있는 것인, 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.



(I)

(R)-N-(4-클로로페니)-2-(시소-4-(6-프로오로퀴노린-4-이)시클로헥시)프로파이미드

예를 들어, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 1일에 약 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200 mg의 숲 있다.

특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 양은 1일에 약 25 mg 내지 1일에 약 400 mg, 1일에 약 50 mg 내지 1일에 약 400 mg, 1일에 약 75 mg 내지 1일에 약 400 mg, 1일에 약 100 mg 내지 1일에 약 400 mg, 1일에 약 200 mg 내지 1일에 약 400 mg, 1일에 25 mg 내지 1일에 약 200 mg, 1일에 약 50 mg 내지 1일에 약 200 mg, 1일에 약 75 mg 내지 1일에 약 200 mg, 1일에 약 100 mg 내지 1일에 약 200 mg, 1일에 약 25 mg 내지 1일에 약 100 mg, 1일에 약 50 mg 내지 1일에 약 100 mg, 1일에 약 75 mg 내지 1일에 약 100 mg, 1일에 약 25 mg 내지 1일에 약 75 mg, 1일에 약 50 mg 내지 1일에 약 75 mg, 또는 1일에 약 25 mg 내지 1일에 약 50 mg일 수 있다.

특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 양은 1일에 약 25 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 양은 1일에 약 50 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 양은 1일에 약 75 mg일 수 있다. 특정 실

시양태에서, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 양은 1일에 약 100 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 양은 1일에 약 125 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 양은 1일에 약 150 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 양은 1일에 약 200 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 양은 1일에 약 400 mg일 수 있다.

[0021] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 양은 화학식 I의 화합물의 유리 형태, 즉 비-염 형태를 기준으로 한다. 염이 투여되는 경우에, 양은 염과 유리 형태 사이의 분자량 비의 함수로서 계산될 필요가 있다.

[0022] "제약상 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국이 아닌 국가에서의 해당 기관에 의해 승인되거나 또는 승인가능한 것, 또는 동물 및 보다 특히 인간에서 사용하기 위한 것으로 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 열거된 것을 의미한다.

[0023] "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되고 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 본 개시내용의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 비-독성이고, 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 사용하여 형성되거나; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄솔폰산, 에탄솔폰산, 1,2-에탄-디솔폰산, 2-히드록시에탄솔폰산, 벤젠솔폰산, 4-클로로벤젠솔폰산, 2-나프탈렌솔폰산, 4-톨루엔솔폰산, 카포르솔폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵تون산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등을 사용하여 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 함께 배위되는 경우에 형성된 염을 포함한다. 염은 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우에는, 비독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 염은 염산 염이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 염은 브로민화수소산 염이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 염은 푸마르산 염이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 염은 숙신산 염이다. 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 염은 메탄솔폰산 (MSA) 염이다.

[0024] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 유리 염기의 형태이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 유리 염기와 제약상 허용되는 염의 혼합물이다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 유리 염기일 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 화합물은 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있다.

[0025] "제약상 허용되는 담체"는 본 개시내용의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 아주반트, 부형제 또는 담체를 지칭한다. "제약상 허용되는 부형제"는 약리학적 조성물에 첨가되거나 또는 달리 비히클, 담체 또는 희석제로서 사용되어 작용제의 투여를 용이하게 하고 그와 상용성인, 대상체에 대한 투여를 위한 비-독성이거나, 생물학적으로 허용되거나 또는 달리 생물학적으로 적합한 물질을 지칭한다. 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당 및 전분 유형, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일, 스테아레이트, 이산화규소, 폴리비닐 알콜, 활석, 이산화티타늄, 산화제2철, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0026] "대상체"는 인간을 포함한다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0027] 임의의 질환 또는 장애를 "치료하는" 또는 그의 "치료"는 한 실시양태에서 질환 또는 장애를 호전시키는 것 (즉, 질환 또는 그의 임상 증상 중 적어도 1종의 발생을 정지시키거나 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 의해 식별되지 않을 수 있는 적어도 1종의 물리적 파라미터를 호전시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 물리적으로 (예를 들어 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다로 조정하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.

[0028] 용어 "항체" 및 유사 용어는 넓은 의미로 의도되고, 모노클로날 항체 (예컨대 뮤린, 인간, 인간-적응된, 인간화 및 키메라 모노클로날 항체), 항체 단편, 이중특이적 또는 다중특이적 항체, 이량체, 사량체 또는 다량체 항체, 및 단일쇄 항체를 포함한 이뮤노글로불린 분자를 포함한다. 이뮤노글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라 5가지 주요 부류, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM에 배정될 수 있다. IgA 및 IgG는 이소형 IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 추가로 하위-분류된다. 임의의 척추동물 종의 항체 경쇄는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 2가지 명확하게 구분되는 유형, 즉 카파 (κ) 및 람다 (λ) 중 하나로 배정될 수 있다.

[0029] "모노클로날 항체"는 단일 분자 조성의 항체 분자의 집단을 지칭한다. 모노클로날 항체 조성물은 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타내거나, 또는 이중특이적 모노클로날 항체의 경우, 2개의 별개의 에피토프에 대한 이중 결합 특이성을 나타낸다. 따라서, 모노클로날 항체는 항체 중쇄로부터의 C-말단 리신의 제거와 같은 가능한 널리 공지된 변경을 제외하고는, 각각의 중쇄 및 각각의 경쇄 내 단일 아미노산 조성을 갖는 항체 집단을 지칭한다. 모노클로날 항체는 항체 집단 내에서 불균질 글리코실화를 가질 수 있다. 모노클로날 항체는 단일특이적 또는 다중특이적이거나, 또는 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 이중특이적 항체는 용어 모노클로날 항체에 포함된다.

[0030] 본 발명에 유용한 항-PD-1 항체

[0031] 관련 기술분야에 공지된 임의의 항-PD-1 항체가 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 특히, PD-1에 고친화도로 특이적으로 결합하는 다양한 인간 모노클로날 항체가 미국 특허 번호 8,008,449에 개시되었다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 각각의 항-PD-1 인간화 항체는 하기 특징들 중 1개 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어(Biacore) 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정시, $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 이하의 K_d 로 인간 PD-1에 결합함; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에 실질적으로 결합하지 않음; (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 인터페론- γ 생성을 증가시킴; (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (f) 인간 PD-1 및 시노몰구스 원숭이 PD-1에 결합함; (g) PD-1에 대한 PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 억제함; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극함; (i) 항체 반응을 자극함; 및 (j) 생체내에서 종양 세포 성장을 억제함. 본 발명에 사용가능한 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 상기 특징들 중 적어도 1개, 일부 실시양태에서는 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0032] 다른 항-PD-1 모노클로날 항체는, 예를 들어 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 미국 공개 번호 2016/0272708, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061에 기재되었으며, 이를 각각은 그전문이 참조로 포함된다.

[0033] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙 (또한 "옵디보(OPDIVO)"로 공지됨; 이전에 5C4, BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538로 지정됨), 펨브롤리주맙 (머크(Merck), 또한 "키트루다(KEYTRUDA)", 람브롤리주맙 및 MK-3475로 공지됨; WO2008156712A1 참조), PDR001 (노파르티스(Novartis); WO 2015/112900 참조), MEDI-0680 (아스트라제네카(Astrazeneca); AMP-514; WO 2012/145493 참조), REGN-2810 (레게네론(Regeneron); WO 2015/112800 참조), JS001 (타이조우 준시 파마(TAIZHOU JUNSHI PHARMA); 문현 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), BGB-A317 (베이진(Beigene); WO 2015/35606 및 US 2015/0079109 참조), INC SHR1210 (SHR-1210; 지양수 행루이 메디신(Jiangsu Hengrui Medicine); WO 2015/085847; 문현 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), TSR-042 (ANB011; 테사로 바이오파마슈티칼

(Tesaro Biopharmaceutical); WO2014/179664 참조), GLS-010 (WBP3055; 옥시/할빈 클로리아 파마슈티칼스 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals); 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), AM-0001 (아르모(Armo)), STI-1110 (소렌토 테라퓨틱스(Sorrento Therapeutics); WO 2014/194302 참조), AGEN2034 (아제누스(Agenus); WO 2017/040790 참조), 및 MGD013 (마크로제닉스(Macrogenics))으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0034] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방지하여 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; 문헌 [Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56]).

[0035] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펜브롤리주맙이다. 펜브롤리주맙은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1)에 대해 지시된 인간화 모노클로날 IgG4 항체이다. 펜브롤리주맙은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,354,509 및 8,900,587에 기재되어 있으며; 또한 www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789 (마지막 접근: 2014년 12월 14일)를 참조한다. 펜브롤리주맙은 재발성 또는 치료 불응성 흑색종의 치료를 위한 것으로 FDA에 의해 승인되었다.

[0036] 개시된 방법에 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체, 예를 들어 니볼루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다 (예를 들어 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105; WO 2013/173223 참조). 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 임의의 항-PD-1 항체, 예를 들어 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 항체의 능력은 이들 모노클로날 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 다른 교차-경쟁 항체가 상기 특정한 에피토프 영역에 결합하는 것을 입체적으로 방해함을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 그의 PD-1의 동일한 에피토프 영역에 대한 결합에 있어서 참조 항체, 예를 들어 니볼루맙의 것과 매우 유사한 기능적 특성을 가질 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 니볼루맙과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어 WO 2013/173223 참조).

[0037] 특정 실시양태에서, 인간 PD-1에의 결합에 대해 인간 PD-1 항체인 니볼루맙과 교차-경쟁하거나 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

[0038] 개시된 발명의 방법에 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분이 입증되었다.

[0039] 개시된 방법 또는 조성물에 사용하기 적합한 항-PD-1 항체는, PD-1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 항-PD-1 "항체"는 PD-1 수용체에 결합하며, 리간드 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는데 있어서 전체 항체의 것과 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁한다.

[0040] 본 발명에 유용한 항-PD-L1 항체

[0041] 임의의 항-PD-L1 항체가 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다. 본 개시내용의 방법에 유용한 항-PD-L1 항체의 예는 미국 특허 번호 9,850,507에 개시된 항체를 포함한다. 미국 특허 번호 9,850,507에 개시된 각각의 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체는 하기 특징들 중 1개 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정시, $1 \times 10^{-7} M$ 이하의 K_D 로 인간 PD-L1에 결합함; (b) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (c) MLR 검정에서 인터페론-γ 생성을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (e) 항체 반응을 자극함; 및 (f) T 세포 이펙터 세포 및/또는 수지상 세포에 대한 T 조절 세포의 효과를 역전시킴. 본 발명에 사용가능한 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고 상기 특징들 중 적어도 1개, 일부 실시양태에서는 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0042] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (이전에 12A4 또는 MDX-1105; 예를 들어 미국 특허 번호 7,943,743 및 WO 2013/173223 참조), MPDL3280A (또한 RG7446, 아테졸리주맙 및 테센트릭(TECENTRIQ)으로 공지

됨; US 8,217,149; 또한 문헌 [Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000] 참조), 두르발루맙 (임핀지(IMFINZI); MEDI-4736; 아스트라제네카; WO 2011/066389 참조), 아벨루맙 (화이자(Pfizer); MSB-0010718C; 바벤시오(BAVENCIO); WO 2013/079174 참조), STI-1014 (소렌토(Sorrento); WO2013/181634 참조), CX-072 (시톰엑스(Cytomx); WO2016/149201 참조), KN035 (3D 메드/알파맙(3D Med/Alphamab); 문헌 [Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017)] 참조), LY3300054 (일라이 릴리 캄파니(Eli Lilly Co.); 예를 들어 WO 2017/034916 참조), 및 CK-301 (체크포인트 테라퓨틱스(Checkpoint Therapeutics); 문헌 [Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)] 참조)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 아테졸리주맙 (테센트릭)이다. 아테졸리주맙은 완전 인간화 IgG1 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.

[0044] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 두르발루맙 (임핀지)이다. 두르발루맙은 인간 IgG1 카파 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.

[0045] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 아벨루맙 (바벤시오)이다. 아벨루맙은 인간 IgG1 람다 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.

[0046] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 28-8, 28-1, 28-12, 29-8, 5H1 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0047] 개시된 방법에 사용가능한 항-PD-L1 항체는 또한 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-L1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-L1 항체, 예를 들어 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 임의의 항-PD-L1 항체, 예를 들어 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 항체의 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 다른 교차-경쟁 항체가 상기 특정한 에피토프 영역에 결합하는 것을 입체적으로 방해함을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 그의 PD-L1의 동일한 에피토프 영역에 대한 결합에 있어서 참조 항체, 예를 들어 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙의 것과 매우 유사한 기능적 특성을 가질 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-L1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어 WO 2013/173223 참조).

[0048] 특정 실시양태에서, 인간 PD-L1에의 결합에 대해 인간 PD-L1 항체인 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하거나 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

[0049] 개시된 발명의 방법에 사용가능한 항-PD-L1 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분이 입증되었다.

[0050] 개시된 방법 또는 조성물에 사용하기 적합한 항-PD-L1 항체는, PD-L1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-1의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 항-PD-L1 "항체"는 PD-L1에 결합하며, 수용체 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는데 있어서 전체 항체의 것과 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-L1에의 결합에 대해 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁한다.

[0051] 본 발명에 유용한 항-CTLA-4 항체

[0052] 관련 기술분야에 공지된 임의의 항-CTLA-4 항체가 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다. 본 발명의 항-CTLA-4 항체는 CTLA-4와 인간 B7 수용체의 상호작용을 방해하도록 인간 CTLA-4에 결합한다. CTLA-4와 B7의 상호작용은 CTLA-4 수용체를 보유하고 있는 T-세포의 불활성화를 일으키는 신호를 전달하기 때문에, 상호작용의 방해는 이러한 T 세포의 활성화를 효과적으로 유도하거나, 증진시키거나 또는 연장시킴으로써, 면역 반응을 유도하거나, 증진시키거나 또는 연장시킨다.

[0053] CTLA-4에 고친화도로 특이적으로 결합하는 인간 모노클로날 항체는 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 개시되었다. 다른 항-CTLA-4 모노클로날 항체는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,977,318, 6,051,227, 6,682,736

및 7,034,121, 및 국제 공개 번호 WO 2012/122444, WO 2007/113648, WO 2016/196237 및 WO 2000/037504에 기재되었으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 개시된 항-CTLA-4 인간 모노클로날 항체는 하기 특징들 중 1개 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 분석에 의해 결정시, 적어도 약 10^7 M^{-1} , 또는 약 10^9 M^{-1} , 또는 약 10^{10} M^{-1} 내지 10^{11} M^{-1} 또는 그 초과의 평형 회합 상수 (K_a)에 의해 반영되는 결합 친화도로 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합함; (b) 적어도 약 10^3 , 약 10^4 , 또는 약 $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 동역학적 회합 상수 (k_a); (c) 적어도 약 10^3 , 약 10^4 , 또는 약 $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 동역학적 해리 상수 (k_d); 및 (d) CTLA-4의 B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86)에 대한 결합을 억제함. 본 발명에 유용한 항-CTLA-4 항체는 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하고 상기 특징들 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0054] 특정 실시양태에서, CTLA-4 항체는 이필리무맙 (예르보이(YEROVY); 미국 특허 번호 6,984,720), MK-1308 (머크), AGEN-1884 (아제누스 인크.; WO 2016/196237) 및 트레멜리무맙 (이전에 티실리무맙, CP-675,206; 아스트라제네카; 예를 들어 WO 2000/037504 및 문헌 [Ribas, Update Cancer Ther. 2(3): 133-39 (2007)] 참조)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.

[0055] 특정한 실시양태에서, CTLA-4 항체는 미국 특허 번호 6,984,720에 개시된 바와 같은 인간 모노클로날 항체 10D1 (현재 이필리무맙으로 공지되어 있고 예르보이로서 시판됨)이다. 이필리무맙은 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 항-CTLA-4 항체이다. 이필리무맙은 CTLA-4의 그의 B7 리간드에 대한 결합을 차단하여, 진행성 흑색종을 갖는 환자에서 T 세포 활성화를 자극하고 전체 생존 (OS)을 개신시키는 완전 인간 IgG1 모노클로날 항체이다.

[0056] 특정한 실시양태에서, CTLA-4 항체는 트레멜리무맙 (또한 CP-675,206으로 공지됨)이다. 트레멜리무맙은 인간 IgG2 모노클로날 항-CTLA-4 항체이다. 트레멜리무맙은 WO/2012/122444, 미국 공개 번호 2012/263677 또는 WO 공개 번호 2007/113648 A2에 기재되어 있다.

[0057] 특정한 실시양태에서, CTLA-4 항체는 머크에 의해 개발 중인 항-CTLA-4 항체인 MK-1308이다.

[0058] 특정한 실시양태에서, CTLA-4 항체는 아제누스 인크.에 의해 개발된 인간 CTLA-4에 대한 재조합 인간 모노클로날 항체인 AGEN-1884이다.

[0059] 개시된 방법에 사용가능한 항-CTLA-4 항체는 또한 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하고 인간 CTLA-4에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙 및/또는 트레멜리무맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 본원에 기재된 임의의 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙 및/또는 트레멜리무맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 항체의 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 다른 교차-경쟁 항체가 상기 특정한 에피토프 영역에 결합하는 것을 입체적으로 방해함을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 그의 CTLA-4의 동일한 에피토프 영역에 대한 결합에 있어서 참조 항체, 예를 들어 이필리무맙 및/또는 트레멜리무맙의 것과 매우 유사한 기능적 특성을 가질 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 CTLA-4 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 이필리무맙 및/또는 트레멜리무맙과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어 WO 2013/173223 참조).

[0060] 특정 실시양태에서, 인간 CTLA-4에의 결합에 대해 인간 CTLA-4 항체인 이필리무맙 및/또는 트레멜리무맙과 교차-경쟁하거나 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

[0061] 개시된 발명의 방법에 사용가능한 항-CTLA-4 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분이 입증되었다.

[0062] 개시된 방법 또는 조성물에 사용하기 적합한 항-CTLA-4 항체는 CTLA-4에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, CTLA-4의 활성을 차단하고, CTLA-4와 인간 B7 수용체의 상호작용을 방해하는 항체이다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 항-CTLA-4 "항체"는 CTLA-4에 결합하며, CTLA-4와 인간 B7 수용체의 상호작용을 억제하고 면역계를 상향-조절하는데 있어서 전체 항체의 것과 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 CTLA-4에의 결합에 대해

이필리무맙 및/또는 트레멜리무맙과 교차-경쟁한다.

[0063] 본 발명에 유용한 항-Lag-3 항체

임의의 항-LAG-3 항체가 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다. 본 개시내용의 방법에 유용한 LAG-3 항체의 예는, 예를 들어 WO2010/019570 및 WO2014/008218에 기재된 렐라틀리맙 (BMS-986016 또는 MDX-1408), 또는 US2011/007023, WO08/132601 및 WO09/44273에 기재된 IMP-731 또는 IMP-321을 포함한다. 이들 항체 중 임의의 것과 경쟁하고/거나 그와 동일한 에피토프에 결합하는 항-LAG-3 항체는 조합 치료에 사용될 수 있다.

[0065] 특정 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 렐라틀리맙 (BMS-986016 또는 MDX-1408)이다.

[0066] 특정 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 인간 LAG-3에 5×10^{-8} M 이하의 K_D 로 결합하거나, 인간 LAG-3에 1×10^{-8} M 이하의 K_D 로 결합하거나, 인간 LAG-3에 5×10^{-9} M 이하의 K_D 로 결합하거나, 또는 인간 LAG-3에 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-10} M 이하의 K_D 로 결합한다.

[0067] 개시된 방법에 사용가능한 항-LAG-3 항체는 또한 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하고 인간 LAG-3에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-LAG-3 항체, 예를 들어 렐라틀리맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 본원에 기재된 임의의 항-LAG-3 항체, 예를 들어 렐라틀리맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 항체의 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 다른 교차-경쟁 항체가 상기 특정한 에피토프 영역에 결합하는 것을 입체적으로 방해함을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 그의 LAG-3의 동일한 에피토프 영역에 대한 결합에 있어서 참조 항체, 예를 들어 렐라틀리맙의 것과 매우 유사한 기능적 특성을 가질 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 LAG-3 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 렐라틀리맙과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다.

[0068] 특정 실시양태에서, 인간 LAG-3에의 결합에 대해 인간 LAG-3 항체인 렐라틀리맙과 교차-경쟁하거나 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

[0069] 개시된 발명의 방법에 사용가능한 항-LAG-3 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분이 입증되었다.

[0070] 개시된 방법 또는 조성물에 사용하기 적합한 항-LAG-3 항체는 LAG-3에 높은 특이성 및 친화도로 결합하는 항체이다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 항-LAG-3 "항체"는 LAG-3에 결합하며 전체 항체의 것과 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 LAG-3에의 결합에 대해 렐라틀리맙과 교차-경쟁한다.

조합 요법

[0072] 본원에 사용된 "조합"은 개별적으로 투여될 수 있는, 예를 들어 개별 투여를 위해 개별적으로 제제화될 수 있는 (예를 들어 키트에 제공될 수 있는 바와 같은) 요법 및 단일 제제 (즉 "공동-제제")로 함께 투여될 수 있는 요법을 포함하는 것으로 의도된다. 특정 측면에서, 모노클로날 항체 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 순차적으로 투여되거나 적용되며, 예를 들어 여기서 하나의 작용제는 1종 이상의 다른 작용제 전에 투여된다. 다른 실시양태에서, 모노클로날 항체 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 동시에 투여되며, 예를 들어 여기서 2종 이상의 작용제는 동시에 또는 거의 동시에 투여되고; 2종 이상의 작용제는 2종 이상의 개별 제제로 존재하거나 또는 단일 제제 (즉 공동 제제)로 조합될 수 있다. 2종 이상의 작용제가 순차적으로 투여되는지 동시에 투여되는지에 관계없이, 이들은 본 개시내용의 목적을 위해 조합되어 투여되는 것으로 간주된다.

[0073] 일부 측면에서, 항체는 이필리무맙이다. 이필리무맙은 3주마다 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어 이필리무맙은 3주마다 약 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg 또는 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직한 측면에서, 이필리무맙은 3주마다 약 3 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.

- [0074] 다른 측면에서, 이필리무맙은 5 내지 10주마다 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어 이필리무맙은 5, 6, 7, 8, 9 또는 10주마다 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직한 측면에서, 이필리무맙은 6주마다 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 다른 바람직한 측면에서, 이필리무맙은 8주마다 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.
- [0075] 본 개시내용의 일부 측면에서, 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 3주마다 약 80 mg 내지 360 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어 니볼루맙은 3주마다 약 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg 또는 약 360 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직한 측면에서, 니볼루맙은 3주마다 약 80 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 다른 바람직한 측면에서, 니볼루맙은 3주마다 약 360 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 이 단락에 개시된 니볼루맙 농도는 본원에 개시된 이필리무맙 농도와 조합되어 본원에 개시된다. 따라서, 이 단락에 개시된 니볼루맙 농도는 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 이필리무맙 농도와 조합되어 본원에 개시된다. 간결성을 위해, 모든 조합이 분석되지는 않는다.
- [0076] 다른 측면에서, 니볼루맙은 2주마다 약 200 mg 내지 300 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 니볼루맙은 2주마다 약 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg 또는 약 300 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직한 측면에서, 니볼루맙은 2주마다 약 240 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 이 단락에 개시된 니볼루맙 농도는 본원에 개시된 이필리무맙 농도와 조합되어 본원에 개시된다. 따라서, 이 단락에 개시된 니볼루맙 농도는 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 이필리무맙 농도와 조합되어 본원에 개시된다. 간결성을 위해, 모든 조합이 분석되지는 않는다.
- [0077] 추가 측면에서, 니볼루맙은 4주마다 약 400 mg 내지 500 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 니볼루맙은 4주마다 약 400 mg, 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 480 mg, 490 mg 또는 약 500 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직한 측면에서, 니볼루맙은 4주마다 약 480 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 이 단락에 개시된 니볼루맙 농도는 본원에 개시된 이필리무맙 농도와 조합되어 본원에 개시된다. 따라서, 이 단락에 개시된 니볼루맙 농도는 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 이필리무맙 농도와 조합되어 본원에 개시된다. 간결성을 위해, 모든 조합이 분석되지는 않는다.
- [0078] 일부 측면에서, 니볼루맙은 이필리무맙과 함께 추가로 투여되며, 여기서 이필리무맙은 3주마다 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어 이필리무맙은 3주마다 약 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg 또는 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직한 측면에서, 이필리무맙은 3주마다 약 3 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.
- [0079] 본 개시내용의 일부 측면에서, 항체는 렐라틀리맙이다. 렐라틀리맙은 치료 유효 용량으로 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 개시된 렐라틀리맙 농도는 본원에 개시된 이필리무맙 및 니볼루맙 농도와 조합되어 본원에 개시된다.
- [0080] 추가 측면에서, 이필리무맙은 5 내지 10주마다 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어 이필리무맙은 5, 6, 7, 8, 9 또는 10주마다 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직한 측면에서, 이필리무맙은 6주마다 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 다른 바람직한 측면에서, 이필리무맙은 8주마다 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.
- [0081] 예를 들어, 1일 1회 100 또는 200 mg의 용량으로 경구로 투여되는 화학식 I의 화합물은, 2주마다 약 240 mg 또는 4주마다 480 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여되는 니볼루맙과 조합되어 투여될 수 있고, 임의로 추가로 8주마다 1 mg/kg의 용량으로 투여되는 이필리무맙과 조합되어 투여될 수 있다. 이러한 치료 요법은, 예를 들어 대상체에서 암을 치료하는데 사용될 수 있으며, 여기서 암은 자궁경부암, 미만성 대 B-세포 림프종, 비소세포 폐암, 신세포 암종, 두경부 편평 세포 암종, 방광암, 췌장암, 흑색종, ASST, 육종, 또는 자궁내막암 및 유방암이다. 바람직한 실시양태에서, 암은 흑색종이다.

- [0082] 추가의 예로서, 1일 1회 100 또는 200 mg의 용량으로 경구로 투여되는 화학식 I의 화합물은, 3주마다 약 360 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여되는 니볼루맙과 조합되어 투여될 수 있고, 임의로 추가로 6주마다 1 mg/kg의 용량으로 투여되는 이필리무맙과 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어 이러한 치료 요법은 대상체에서 암을 치료하는데 사용될 수 있으며, 여기서 암은 비소세포 폐암 (NSCLC)이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 IV기 또는 재발성 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 이전 비치료 IV기 또는 재발성 NSCLC이다.
- [0083] 추가의 예로서, 1일 1회 100 또는 200 mg의 용량으로 경구로 투여되는 화학식 I의 화합물은, 3주마다 약 80 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여되는 니볼루맙과 조합되어 투여될 수 있고, 추가로 총 4회 치료에 대해 3주마다 3 mg/kg의 용량으로 투여되는 이필리무맙에 이어서 4주마다 480 mg의 니볼루맙의 정맥내 주입에 의한 투여와 조합되어 투여될 수 있다. 이러한 치료 요법은, 예를 들어 대상체에서 암을 치료하는데 사용될 수 있으며, 여기서 암은 방광암이다.
- [0084] 추가의 예로서, 1일 1회 100 또는 200 mg의 용량으로 경구로 투여되는 화학식 I의 화합물은, 치료 유효 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여되는 벨라틀리맙과 조합되어 투여될 수 있고, 추가로 2주마다 240 mg, 3주마다 80 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg의 용량으로 투여되는 니볼루맙과 조합되어 투여될 수 있다. 이러한 치료 요법은, 예를 들어 대상체에서 암을 치료하는데 사용될 수 있으며, 여기서 암은 전이성 및/또는 절제불가능한 불치 고형 악성종양이다.
- [0085] 본원에 사용된 "대상체에게 투여되는" 및 유사한 용어는 대상체의 신체의 표적 세포, 조직 또는 절편이 화합물과 접촉하도록 환자에게 화합물을 주사하는 절차를 나타낸다. 본원에서 고려되는 투여 방법은 경구, 국부, 흡입 또는 비경구 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 비경구 투여 방법은 정맥내, 근육내, 피하 및 피내 비경구 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0086] 화학식 I의 화합물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어 정제, 캡슐, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽, 용액, 마이크로비드 또는 엘릭시르로서 사용될 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 제약 조성물은 제약 조성물의 제조에 대하여 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 1종 이상의 작용제, 예컨대, 예를 들어 감미제, 향미제, 착색제 및 보준제를 함유할 수 있다. 정제, 캡슐 등을 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유한다. 이들 부형제의 예는, 예를 들어 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다.
- [0087] 일부 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 모노클로날 항체와 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물은 암을 갖는 대상체에게 투여될 수 있으며, 여기서 대상체는 암의 치료를 위한 적어도 1종의 선행 요법이 이전에 투여되었을 수 있다. 이러한 대상체는 "치료 경험된" 또는 "비-치료-나이브"로 지칭될 수 있다. 일부 측면에서, 선행 요법은 진행중이다. 다른 측면에서, 선행 요법은 중단되었다. 이들 대상체에서, 선행 요법은 약 12시간 또는 24시간 동안 중단되었을 수 있다. 다른 측면에서, 선행 요법은 약 2, 3, 4, 5 또는 6일 동안 중단되었을 수 있다. 다른 측면에서, 선행 요법은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 이상 동안 중단되었을 수 있다. 일부 측면에서, 선행 요법은 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 약 11개월 동안 중단되었을 수 있다. 다른 측면에서, 선행 요법은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 약 10년 동안 중단되었을 수 있다.
- [0088] 일부 측면에서, 암은 암의 치료를 위한 적어도 1종의 선행 요법에 대해 불응성이거나 비반응성이다. 바람직한 실시양태에서, 암은 방광내 바실루스 칼메테-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육-침습성 방광암 (NMIBC)이다. BCG-비반응성 NMIBC는 다음으로 정의된다: (I) 단독 BCG 유도 대략 3개월 후 제1 평가에서 고등급 T1 질환 또는 임의의 병기 또는 등급 진행 (초기 Ta 후 T1기 또는 CIS, 임의의 등급의 고등급으로의 진행)을 비롯하여, 적절한 BCG 치료를 받았음에도 불구하고 6개월에 지속적인 고위험 NMIBC (CIS, 임의의 T1, 고등급 Ta)가 존재하는 BCG 불응성; 또는 (II) 적절한 BCG 치료 과정의 마지막 치료의 6개월 이내에, 무질환 상태 달성 후 고위험 NMIBC 재발이 존재하는 초기 재발. 본원에 사용된 "적절한 BCG 치료"는 2회의 유도 과정 (6회의 매주 투여 중 적어도 5회 x 2) 또는 1회의 유도 과정 (6회의 매주 유도 투여 중 적어도 5회) 및 유지 주기의 3회의 투여 중 2회 ("5+2")를 포함할 수 있는 적어도 2회의 BCG 과정으로 정의된다.
- [0089] 선행 요법의 예는 수술, 방사선요법, 화학요법, 면역요법, 표적화 요법, 호르몬 요법, 줄기 세포 이식 또는 정밀 의약 치료를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0090] 본원에 사용된 "화학요법"은 정맥내, 경구, 근육내, 복강내, 방광내, 피하, 경피, 협측, 흡입 또는 좌제의 형태를 비롯한 다양한 방법에 의해 암 환자에게 1종 이상의 화학요법 약물 및/또는 다른 작용제를 투여하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 화학요법은 백금-기반 화학요법, 예를 들어 백금-기반 이중 화학요법이다.
- [0091] 본원에 사용된 "수술"은 암성 조직을 제거하는데 사용되는 수술 방법을 지칭하며, 이는 종양 생검 또는 일부 또는 모든 결장 제거 (결장조루술), 방광 제거 (방광절제술), 비장 제거 (비장절제술), 담낭 제거 (담낭절제술), 위 제거 (위절제술), 간 제거 (부분 간절제술), 췌장 제거 (췌장절제술), 난소 및 난관 제거 (양측 난관난소절제술), 망 제거 (망절제술) 및/또는 자궁 제거 (자궁절제술)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0092] 일부 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 모노클로날 항체와 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물은 암을 갖는 대상체에게 투여될 수 있으며, 여기서 대상체는 치료 나이브이다. 본원에 사용된 "치료 나이브"는 대상체가 이전에 암 치료를 위한 선행 요법을 투여받지 않았음을 의미한다.
- [0093] 특정 측면에서, 모노클로날 항체 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상황에 따라 적절한 임의의 방식으로 추가의 치료제와 추가로 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 개시된 암을 치료하기 위한 조합물에 사용될 수 있는 치료제의 예는 방사선, 면역조정제 또는 화학요법제, 또는 진단제를 포함한다. 본 발명에 사용될 수 있는 적합한 면역조정제는 CD40L, B7 및 B7RP1; 자극 수용체에 대한 활성화 모노클로날 항체 (mAb), 예컨대 항-CD40, 항-CD38, 항-ICOS 및 4-IBB 리간드; 수지상 세포 항원 로딩 (시험관내 또는 생체내); 항암 백신, 예컨대 수지상 세포 암 백신; 시토카인/케모카인, 예컨대 IL1, IL2, IL12, IL18, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFNa/b, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13 및 항-IL-10; 박테리아 리포풀리사카라이드 (LPS); 면역-자극 올리고뉴클레오티드; 및 방광내 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)을 포함한다.
- [0094] 화학요법제의 예는 알킬화제, 예컨대 티오텐파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칙티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스탈놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라تون; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 웬토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 라족산; 시조페란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 (Ara-C); 시클로포스파미드; 티오텐파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 클로람부실; 쟈시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 및 백금 배위 치물, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나멜빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포이소마라제 억제제; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 및 임의의 상기의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0095] 또한, 화학요법제는 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐, 예를 들어 타목시펜, 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, 오나프리스톤 및 토레미펜; 및 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드

및 고세렐린; 및 임의의 상기의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합 요법은 호르몬 또는 관련 호르몬 작용제의 투여를 포함한다.

[0096] 화학요법제는 또한 신호 전달 억제제 (STI)를 포함한다. 용어 "신호 전달 억제제"는 신호전달 경로에서 1개 이상의 단계를 선택적으로 억제하는 작용제를 지칭한다. 본 발명의 신호 전달 억제제 (STI)는 (i) bcr/abl 키나제 억제제 (예를 들어 글리벡(GLEEVEC)TM); (ii) 표피 성장 인자 (EGF) 수용체 억제제, 예컨대 키나제 억제제 및 항체; (iii) her-2/neu 수용체 억제제 (예를 들어 헤르셉틴(HERCEPTIN)TM); (iv) Akt 패밀리 키나제 또는 Akt 경로의 억제제 (예를 들어 라파마이신); (v) 세포 주기 키나제 억제제 (예를 들어 플라보피리돌); 및 (vi) 포스파티딜 이노시톨 키나제 억제제를 포함한다.

[0097] 바람직한 실시양태에서, 1종 이상의 화학요법제는 화학식 I의 화합물 및 임의로 니볼루맙 또는 이필리무맙 또는 그의 조합과 조합되어 투여된다.

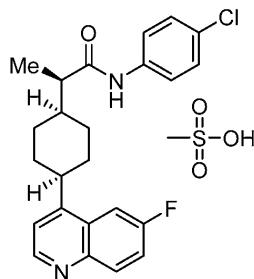
[0098] 모노클로날 항체 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어 사용될 수 있는 추가의 치료 양식은 시토카인 또는 시토카인 길항제, 예컨대 IL-12, IFN 또는 항-표피 성장 인자 수용체, 방사선요법, 또 다른 종양 항원에 대한 모노클로날 항체, 모노클로날 항체와 독소의 복합체, T-세포 아주반트, 골수 이식, 또는 항원 제시 세포 (예를 들어 수지상 세포 요법)를 포함한다. 백신 (예를 들어 가용성 단백질로서 또는 단백질을 코딩하는 핵산으로서)이 또한 본원에 제공된다.

[0099] 일부 측면에서, 암은 악성 고형 종양이다. 일부 측면에서, 암은 액상 종양이다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 암의 예는 비소세포 폐암 (NSCLC), 신세포 암종; 두경부 편평 세포 암종 (SCCHN), 방광암 (근육-침습성 방광암 및 비-근육-침습성 방광암 포함), 췌장암, 전립선암, 자궁경부암, 결장직장암, 위암, 자궁내막암, 뇌암, 간암, 난소암, 고환암, 두부암, 경부암, 피부암 (흑색종 및 기저 암종 포함), 중피 내충암, 백혈구암 (림프종, 예컨대 미만성 대 B-세포 림프종 및 백혈병 포함) 식도암, 유방암, 근육암, 결합 조직암, 폐암 (소세포 폐 암종 및 비소세포 암종 포함), 부신암, 갑상선암, 신장암 또는 골암; 교모세포종, 중피종, 위암, 육종, 융모암암종, 피부 기저세포 암종, 및 고환 정상피종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다. 바람직한 측면에서, 암은 자궁경부암, 미만성 대 B-세포 림프종, 비소세포 폐암, 신세포 암종; 두경부 편평 세포 암종, 방광암, 췌장암, 흑색종, 림프종 또는 위암이다. 보다 바람직한 측면에서, 암은 흑색종, 비소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 방광암, 신세포 암종, 자궁경부암 또는 위 암종이다. 다른 바람직한 측면에서, 암은 림프종이다.

[0100] 일부 측면에서, 본원에 열거된 암은 진행성이거나 퍼졌다. 진행성이거나 퍼진 암은 전이성 암, 절제불가능한 암, 재발성 암 또는 IV기 암, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 진행성이거나 퍼진 암의 바람직한 예는 IV기 NSCLC, 재발성 NSCLC, 전이성 SCCHN, 재발성 SCCHN, 전이성 흑색종, 전이성 NSCLC, 방광암 및 자궁경부암을 포함한다. 일부 측면에서, 암은 흑색종 또는 NSCLC로부터의 뇌 전이이다.

[0101] 본 개시내용의 일부 측면에서, 대상체는 임의의 개시된 방법에 따른 치료 후 그의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태에서의 개선을 나타낸다. 일부 측면에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 치료 후 1 이하의 ECOG 수행 상태를 나타낸다. 다른 측면에서, 대상체는 치료 후 2 이하의 ECOG 수행 상태를 나타낸다. 다른 측면에서, 대상체는 치료 후 3 이하의 ECOG 수행 상태를 나타낸다. 다른 측면에서, 대상체는 치료 후 4 이하의 ECOG 수행 상태를 나타낸다. 동부 협동 종양학 그룹에 의해 개발된 ECOG 수행 상태는 하기 등급에 따른 상태 설명을 제공한다: 등급 0은 완전히 활동성이고, 제한 없이 모든 질환전 기능을 수행할 수 있고; 등급 1은 신체적으로 격렬한 활동이 제한되지만, 보행하고, 가벼운 또는 주로 앉아서 하는 성질의 작업, 예를 들어 가벼운 집안일, 사무실 업무를 수행할 수 있고; 등급 3은 보행하고, 모든 자기-관리를 할 수 있지만, 깨어있는 시간의 약 50% 초과까지 임의의 작업 활동을 수행할 수는 없다.

[0102] 바람직한 측면에서, 암을 갖는 대상체에게 투여하기 위한 제약상 허용되는 염은 MSA 염, 즉 하기이다:



[0103]

[0104] 다른 측면에서, 투여되는 화합물은 (R)-N-(4-클로로페닐)-2-(시스-4-(6-플루오로퀴놀린-4-일)시클로헥실)프로판아미드의 유리 염기이다.

[0105] 일부 측면에서, 대상체는 성인이다. 예를 들어 성인 집단은 18세 이상의 대상체를 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 대상체는 노인 대상체이다. 예를 들어, 노인 집단은 64세 이상의 대상체를 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 대상체는 소아 대상체이다. 예를 들어, 소아 대상체는 조산 신생아 (신생아가 전체 임신 기간 전에 출생되는 경우 출생시 기간), 만삭 신생아 (출생에서 27일까지), 영아 (28일에서 12개월까지), 토들러 (13개월에서 2세까지), 유아 (2세에서 5세까지), 아동 (6세에서 11세까지), 초기 청소년 (12세에서 18세까지), 또는 후기 청소년 (19세에서 21세까지)일 수 있다.

[0106] 일부 측면에서, 본원에 개시된 치료 방법은 미국 보건복지부에 의해 공개된 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 (CTCAE)에 의해 확립된 치료 관련 유해 사건 (TRAE)을 유발할 수 있다. 유해 사건 (AE)은 의료 치료 또는 절차와 관련된 것으로 간주되거나 간주되지 않을 수 있는, 의료 치료 또는 절차의 사용과 일시적으로 연관된 임의의 불리하고 의도하지 않은 징후 (비정상적 실험실 소견 포함), 증상 또는 질환이다. AE는 의료 기록 및 과학적 분석에 사용되는 특수한 사건의 고유한 표시인 용어이다. CTCAE에 의해 확립된 일반적인 가이드라인은 하기와 같다: 등급은 AE의 중증도를 지칭하고, 여기서 등급 1은 경도; 무증상 또는 경도 증상; 임상 또는 진단 관찰만; 개입이 지시되지 않는 것으로 정의된다. 등급 2는 중등도; 최소, 국부 도는 비침습적 개입이 지시됨; 제한적인 연령-적절한 수단적 일상 생활 활동 (ADL)으로 정의된다. 등급 3은 중증 또는 의학적으로 유의하지만 즉각적으로 생명을 위협하는 것은 아님; 입원 또는 입원의 연장이 지시됨; 장애; 제한적인 자기-관리 ADL이다. 등급 4는 생명-위협 결과; 긴급한 개입이 지시되는 것이다. 등급 5는 AE와 관련된 사망이다. 2 이상의 TRAE의 예는 포도막염, 감소된 식욕, 발열, 빈혈, 자가면역 간염, 피로, 두통, 오심 및/또는 구토를 포함한다. "심각한 TRAE"로도 지칭되는 등급 3/4 TRAE의 예는 증가된 리파제, 저인산혈증, 발진, 증가된 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 증가된 알라닌 아미노트랜스퍼라제, 간염, 고혈압, 체장염 및/또는 자가면역 간염을 포함한다.

[0107] 특정 측면에서, 본원에 기재된 치료는 등급 4 또는 등급 5 유해 사건을 유발하지 않을 수 있다. 다른 측면에서, 본원에 기재된 치료는 등급 1 이하의 유해 사건을 유발할 수 있다. 추가 측면에서, 본원에 기재된 치료는 2 등급 이하의 유해 사건을 유발할 수 있다. 추가 측면에서, 본원에 기재된 치료는 등급 3 이하의 유해 사건을 유발할 수 있다.

[0108] 본원에 개시된 방법의 측면에서, 대상체는 객관적 반응률 (ORR), 반응 지속기간 및 무진행 생존 (PFS)율에 의해 측정시 개선된 항종양 활성을 나타낼 수 있다.

[0109] 객관적 반응률 (ORR)은 유럽 암 연구 치료 기구 (EORTC), 국립 암 연구소 (NCI), 및 미국 및 캐나다 임상 시험 그룹의 국립 암 연구소 사이의 협력에 의해 개발된 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) v1.1을 사용하여 반응을 평가하기 위해 연구자 및/또는 의사에 의해 정량화될 수 있다. 임의로, ORR은 임의로 중앙기관 영상화 실험실에 의해 검토될 수 있다.

[0110] 본원에 기재된 암과 관련하여 사용된 "무진행 생존 (PFS)"은 암의 치료 동안 및 치료 후 객관적 종양 진행 또는 사망까지의 시간의 길이를 지칭한다. 치료는 신체 검사, 신경학적 검사 또는 정신 평가의 결과를 포함한 객관적 또는 주관적 파라미터에 의해 평가될 수 있다. 바람직한 측면에서, PFS는 맹검 영상화 중앙기관 검토에 의해 평가될 수 있고, 추가로 임의로 ORR에 의해 또는 맹검 독립적 중앙기관 검토 (BICR)에 의해 확인될 수 있다.

[0111] 하기 실시예는 단지 예시적인 것이며, 본 개시내용을 그 안에 제시된 물질, 조건 또는 공정 파라미터에 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0112] 실시예

[0113] 실시예 1. 진행성 악성 종양에서 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물

[0114] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙의 조합물을 포함하는, 진행성이거나 퍼진 암에서의 임상 시험의 비제한적 예가 하기 기재된다.

[0115] 목적: 본 연구의 목적은 특히 진행성 종양을 갖는 환자에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙의 조합 요법에 대한 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.

[0116] 개입: 환자에게 화학식 I의 화합물을 명시된 간격으로 명시된 용량으로 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 화학식 I의 화합물에 추가로 제2 치료제를 또한 투여할 것이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 니볼루맙이고, 이는 명시된 간격으로 투여된다.

[0117] 1차 결과 척도:

[0118] ● 15개월의 시간 프레임에서 유해 사건의 발생률.

[0119] ● 15개월의 시간 프레임에서 심각한 유해 사건의 발생률.

[0120] ● 15개월의 시간 프레임에서 사망의 발생률.

[0121] ● 15개월의 시간 프레임에서 실험실 이상의 발생률.

[0122] ● 1년 이하의 시간 프레임에서 중단을 야기하는 유해 사건.

[0123] 2차 결과 척도:

[0124] ● 단독으로 및 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 약동학 (PK)을 특징화하기 위한 최대 관찰된 혈장 농도 (Cmax). 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0125] ● 단독으로 및 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 PK를 특징화하기 위한 최대 관찰된 혈장 농도의 시간 (Tmax). 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0126] ● 단독으로 및 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 PK를 특징화하기 위한 하나의 투여 간격에서의 혈장 농도-시간 곡선하 면적 [AUC(TAU)]. 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0127] ● 단독으로 및 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 PK를 특징화하기 위한 투여 간격의 종료 시 최저 관찰된 혈장 농도 (C최저). 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0128] ● 단독으로 및 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 PK를 특징화하기 위한 걸보기 총 신체 클리어런스 (CLT/F). 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0129] ● 단독으로 및 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 PK를 특징화하기 위한 정상-상태에서의 걸보기 분포 부피 (Vss/F). 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0130] ● 단독으로 및 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 PK를 특징화하기 위한 24시간에 걸친 퍼센트 소변 회수율 (%UR24). 시간 프레임은 24시간 이하이다.

[0131] ● 단독으로 및 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 약역학적 활성을 특징화하기 위한 바이오마커 이용가능성. 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0132] ● 화학식 I의 화합물과 조합되어 투여되는 경우 니볼루맙의 면역원성을 특징화하기 위한 항-약물 항체 (ADA)의 발생률. 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0133] ● 진행성 악성 종양에서 니볼루맙과 조합되어 투여되는 경우 화학식 I의 화합물의 예비 항종양 활성을 조사하기 위한 최상의 전체 반응 (BOR). 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0134] ● 진행성 악성 종양에서 니볼루맙과 조합되어 투여되는 경우 화학식 I의 화합물의 예비 항종양 활성을 조사하기 위한 반응 지속기간 (DOR). 시간 프레임은 1년 이하이다.

[0135] 실험 치료 부문

[0136] 단독요법 및 조합 요법 (용량 증량): 참가자는 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙을 명시된 간격으로 명시된

용량으로 투여받았다.

[0137] 적격성

[0138] 포함 기준 (모든 성별, 20세 이상에 대해 개방된 연구):

● 참가자는 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST v1.1)에 따른 측정가능한 질환을 갖는 진행성 (전이성 및/또는 절제불가능)인 악성종양의 조직학적 또는 세포학적 확인을 가져야 한다.

● 참가자는 진행성 또는 전이성 상황에서 표준 치료 요법을 받고 난 다음에 진행되거나 불내성이어야 한다.

● ≤ 1의 동부 협동 종양학 그룹 수행 상태.

[0142] 배제 기준:

● 공지되거나 의심되는 CNS 전이, 비치료 CNS 전이, 또는 유일한 질환 부위로서 CNS를 갖는 참가자는 배제된다.

● 선천성 또는 자가면역 용혈 장애의 병력.

● 메틸렌 블루에 대한 과민성 또는 특이 반응의 병력 또는 존재.

[0146] 실시예 2. 진행성 악성 종양에서 니볼루맙과 조합되어 및 니볼루맙 및 이필리무맙 둘 다와 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물

[0147] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙의 조합물 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙 및 이필리무맙의 조합물을 포함하는, 진행성이거나 퍼진 암에서의 임상 시험의 비제한적 예가 하기 기재된다.

[0148] 목적: 연구의 목적은 특히 진행성이거나 퍼진 암을 갖는 환자에서 니볼루맙과 조합된 경우 및 니볼루맙 및 이필리무맙 둘 다와 조합된 경우 화학식 I의 화합물 (또는 그의 염)의 안전성 및 유효성을 결정하는 것이다. 이러한 환자 집단에서 니볼루맙과 조합된 경우 및 니볼루맙 및 이필리무맙과 조합된 경우 화학식 I의 화합물의 약동학 및 약역학 (면역조정 검정 포함)이 또한 평가될 것이다.

[0149] 개입: 환자에게 화학식 I의 화합물을 명시된 간격으로 명시된 용량으로 투여한다. 환자에게 화학식 I의 화합물에 추가로 제2 치료제를 투여할 것이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 니볼루맙이고, 이는 명시된 간격으로 투여된다. 일부 환자에게는 또한 화학식 I의 화합물 및 니볼루맙에 추가로 제3 치료제를 투여할 것이다. 일부 실시양태에서, 제3 치료제는 이필리무맙이고, 이는 명시된 간격으로 투여된다.

[0150] 1차 결과 척도:

● 유해 사건 (AE), 심각한 유해 사건 (SAE), 중단을 야기하는 AE, 사망 및 임상 실험실 시험 이상의 발생률을 종합하여 측정된 화학식 I의 화합물의 안전성 및 내약성. 시간 프레임은 연구 요법의 마지막 용량 100일 후이다.

● 유해 사건 (AE), 심각한 유해 사건 (SAE), 중단을 야기하는 AE, 사망 및 임상 실험실 시험 이상의 발생률을 종합하여 측정된 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙의 안전성. 시간 프레임은 연구 요법의 마지막 용량 100일 후이다.

● 유해 사건 (AE), 심각한 유해 사건 (SAE), 중단을 야기하는 AE, 사망 및 임상 실험실 시험 이상의 발생률을 종합하여 측정된 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙 및 이필리무맙 둘 다의 안전성. 시간 프레임은 연구 요법의 마지막 용량 100일 후이다.

● CT 스캔에 의해 측정된 최상의 전체 반응 (BOR)에 의해 측정된 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 항종양 활성. 시간 프레임은 대략 3년이다.

● CT 스캔에 의해 측정된 반응 지속기간 (DOR)에 의해 측정된 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 항종양 활성. 시간 프레임은 대략 3년이다.

● CT 스캔에 의해 측정된 무진행 생존율 (PFSR)에 의해 측정된 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 항종양 활성. 시간 프레임은 대략 3년이다.

- [0157] ● CT 스캔에 의해 측정된 최상의 전체 반응 (BOR)에 의해 측정된 니볼루맙 및 이필리무맙 둘 다와 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 항종양 활성. 시간 프레임은 대략 3년이다.
- [0158] ● CT 스캔에 의해 측정된 반응 지속기간 (DOR)에 의해 측정된 니볼루맙 및 이필리무맙 둘 다와 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 항종양 활성. 시간 프레임은 대략 3년이다.
- [0159] ● CT 스캔에 의해 측정된 무진행 생존율 (PFSR)에 의해 측정된 니볼루맙 및 이필리무맙 둘 다와 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 항종양 활성. 시간 프레임은 대략 3년이다.
- [0160] 2차 결과 척도
- [0161] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 최대 관찰된 혈장 농도 (Cmax).
- [0162] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 최대 관찰 혈장 농도의 시간 (Tmax).
- [0163] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 시간 0으로부터 무한 시간 까지 외삽된 농도-시간 곡선하 면적 [AUC(INF)].
- [0164] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 시간 0으로부터 마지막 정량화 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 [AUC(0-T)].
- [0165] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 1개 투여 간격에서의 농도-시간 곡선하 면적 [AUC(TAU)].
- [0166] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 투여 간격의 종료시 최저 관찰된 혈장 농도 (C최저).
- [0167] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 24시간에서의 관찰된 혈장 농도 (C24).
- [0168] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 걸보기 말기 반감기 (T-HALF).
- [0169] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 걸보기 총 신체 클리어런스 (CLT/F).
- [0170] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 걸보기 신장 클리어런스 (CLR/F).
- [0171] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 말기 분포 부피 (Vz/F).
- [0172] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 정상 상태에서의 걸보기 분포 부피 (Vss/F).
- [0173] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 축적 지수 (AI).
- [0174] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 소변 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 퍼센트 소변 회수율 (%UR).
- [0175] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 소변 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 24시간에 걸친 퍼센트 소변 회수율 (%UR24).
- [0176] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 분자량에 대해 보정된 모 Cmax에 대한 대사율 Cmax의 비 (MR_Cmax).
- [0177] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 분자량 (임상 약리학 하위 연구에서의 단일 용량단)에 대해 보정된 모 AUC(0-T)에 대한 대사율 AUC(0-T)의 비 [MR_AUC(0-T)].
- [0178] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 분자량에 대해 보정된 모 AUC(TAU)에 대한 대사율 AUC(TAU)의 비 [MR_AUC(TAU)].
- [0179] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 분자량 (임상 약리학 하위

연구에서의 단일 용량만)에 대해 보정된 모 AUC(INF)에 대한 대사율 AUC(INF)의 비 [MR_AUC(INF)].

[0180] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 면역검정 및 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법에 의해 측정된 화학식 I의 화합물과 조합된 니볼루맙에 대한 항-약물 항체 (ADA) 반응.

[0181] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 면역검정 및 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법에 의해 측정된 화학식 I의 화합물과 조합된 이필리무맙에 대한 항-약물 항체 (ADA) 반응.

0182] 실험 치료 부문

[0183] 1. 조합 요법 (용량 증량). 진행성 암을 갖는 참가자는 화학식 I의 화합물을 2주 도입단계 기간에 걸쳐 모든 진행성 암에 대해 25 mg, 50 mg, 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여받았다. 이어서 참가자에게 또한 니볼루맙을 2주마다 1회 240 mg의 용량으로 정맥내로 투여하였다.

[0184] 2. 조합 요법 (용량 확장). 선택된 이전에 치료된 진행성 악성종양을 갖는 총 219명의 참가자는 1일 1회 경구로 100 또는 200 mg의 용량의 화학식 I의 화합물 플러스 2주마다 1회 (Q2W) 정맥내로 240 mg의 용량 또는 4주마다 1회 (Q4W) 정맥내로 480 mg의 용량의 니볼루맙을 투여받았다. 진행성 악성종양은 자궁경부암 (21명의 환자), 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) (4명의 환자), 비소세포 폐암 (NSCLC) (7명의 환자), 신세포 암종 (RCC) (0명의 환자); 두경부 편평 세포 암종 (SCCHN) (16명의 환자), 방광암 (18명의 환자), 췌장암 (18명의 환자), 흑색종 (21명의 환자), 및 ASST, 즉 육종, 자궁내막암 및 유방암으로 이루어진 혼합 종양 유형 코호트 (19명의 환자)를 포함하였다. 총 219명의 참가자 중에서, 174명이 선행 수술을 받았고, 129명이 선행 방사선요법을 받았고, 항-PD-L1(1) 억제제를 사용한 선행 치료를 받은 24명을 포함하여 202명이 선행 전신 요법을 받았다. ID01 억제제 요법은 허용되지 않는다. 면역 체크포인트 억제제 또는 T-세포 공동자극을 표적화하는 요법에 대한 선행 노출은 > 4주의 휴약 기간을 필요로 한다.

[0185] 3. 조합 요법 2 (용량 확장). 진행성 암을 갖는 참가자는 명시된 간격으로 명시된 용량의 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙 및 이필리무맙 둘 다를 투여받았다.

0186] 적격성

[0187] 포함 기준 (모든 성별, 18세 내지 100세에 대해 개방된 연구):

[0188] ● 용량 증량 동안, 적어도 1종의 표준 요법 후 진행된 진행성 고형 종양을 갖는 대상체.

[0189] ● 코호트 확장 동안, 명시된 종양 유형에 따라 적어도 1종의 선행 요법을 받았거나 또는 치료 나이브인 진행성 암을 갖는 대상체.

[0190] ● 대상체는 측정가능한 질환을 가져야 한다.

[0191] ● 대상체는 이전에 수집된 종양 조직 및 스크리닝 동안 종양 생검을 제공하는데 동의해야 한다.

[0192] ● 임의의 이전 암 치료 이후 적어도 4주 경과.

[0193] ● 환제 또는 캡슐을 삼킬 수 있어야 한다.

[0194] ● 0-1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태.

0195] 배제 기준:

[0196] ● 활성 또는 만성 자가면역 질환.

[0197] ● 비제어된 또는 유의한 심혈관 질환.

[0198] ● 임의의 만성 간염, 활성 B형 또는 C형 간염, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 또는 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)의 병력.

[0199] ● 만성 간염: B형 간염 바이러스 표면 항원 또는 C형 간염 항체에 대한 시험 양성 (간세포성 암종을 갖는 대상체 제외).

[0200] ● 활성 중추 신경계 (CNS) 전이 및 질환의 유일한 부위로서 CNS 전이.

[0201] ● 활성 감염.

[0202] 결과: 연구에 걸쳐 216명의 환자에 대해 안전성 데이터가 이용가능하였다. 증량 동안 최대 허용 용량은 200 mg

이었고; 400 mg에서, 2명/4명 환자는 용량-제한 독성을 경험하였다 (등급 3 AST/ALT; 등급 2 빈혈, 피로). 용량 증량 상 결과가 표 1에 요약되어 있다.

표 1: 용량 증량 최종 결과

	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
DLT ¹ 의 # / 평가가능한 DLT의 #	0/7	0/8	1/9	3/12	2/4
DLT			등급 3 자가면역 간염	1. 용량 감소를 야기하는 등급 3 피로 및 등급 3 빈혈 2. 등급 3 AST ² 및 ALT ³ 상승 3. 용량 감소를 야기하는 등급 3 빈혈	1. 등급 3 AST 및 ALT 상승 2. >25%의 화학식 I의 화합물 용량 상실을 야기하고 용량 감소를 필요로 하는 등급 2 피로 및 빈혈

[0204]

[0205]

¹DLT = 용량 제한 독성

[0206]

²AST = 아스파르테йт 아미노트랜스퍼라제

[0207]

³ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제

[0208]

치료-관련 유해 사건은 환자의 47% (11% 등급 3/4)에서 발생하였고, 4명의 환자 (2%)는 연구 약물 독성으로 인해 중단하였다. 안전성 프로파일은 일반적으로 니볼루맙 단독요법에 대해 보고된 것과 일치하였다 (Siu L, et al. AACR 2017). 방광암 코호트에서, 15명의 고도로 사전치료된 환자 (39%는 ≥2종의 선행 요법을 받았음) 중, 5명의 부분 반응 (PR), 3명의 안정 질환 (SD) 및 6명의 진행성 질환 (PD, 선행 항-PD-[L]1 요법을 받은 환자 포함)이 보고되었으며, 1명은 평가 전에 사망하였다. 자궁경부암 코호트에서, 17명의 고도로 사전치료된 환자 (52%는 ≥2종의 선행 요법을 받았음) 중, 3명의 PR, 5명의 SD 및 7명의 PD가 보고되었으며, 2명은 평가 전에 사망하였다. 화학식 I의 화합물 및 니볼루맙을 사용한 치료에 대한 관찰된 반응이 표 2에 요약되어 있다.

[0209]

표 2: 화학식 I의 화합물 및 니볼루맙을 사용한 치료에 대한 반응

화학식 I의 화합물 + 니볼루맙	자궁경부암 n = 21 n (%)	췌장암 n = 18 n (%)	DLBCL n = 4 n (%)	SCCHN n = 16 n (%)	방광암 n = 18 n (%)	MEL n = 21	NSCLC n = 19	ASST n = 19
평가가능하지 않음	4	5	4	7	3	16	18	12
평가가능한								
PR	3 (18)	0	0	2 (22)	5 (33)	2 (40)	0	0
SD	5 (29)	0	0	2 (22)	3 (20)	0	0	2 (29)
PD	7 (41)	11 (85)	0	2 (22)	6 (40)	3 (60)	1 (100)	5 (71)
사망	2 (12)	2 (15)	0	3 (33)	1 (7)	0	0	0

[0210]

^a는 영상화 평가에 도달하지 않은 대상체 및 이용가능한 영상화 데이터/조사자-보고 BOR을 갖지 않는 대상체를 포함한다.

[0211]

진행성 자궁경부암 또는 방광암을 갖는 환자에서 항종양 활성이 관찰되었다. 하기 표 3에 예시된 바와 같이, 고도로 사전치료된 진행성 자궁경부암에서 14%의 객관적 반응률 (ORR) 및 64%의 질환 제어율 (DCR)이 관찰되었다. 추가적으로, 진행성 방광암에서 32%의 ORR 및 44%의 DCR이 관찰되었다.

[0213] 표 3: 진행성 자궁경부암 또는 방광암을 갖는 환자에서의 항종양 활성

	모든 평가가능한 자궁경부암 환자 ^a	모든 평가가능한 유방암 환자 ^a
환자, n	20	24
환자, n (%)		
완전 반응	0	0
부분 반응	3 (13.6) ^b	8 (32.0) ^c
안정한 질환	11 (50.0)	3 (12.0)
진행 질환	6 (27.3)	13 (52.0)
객관적 반응률 ^d , % (95% CI)	3 (13.6) (2.9, 34.9)	8 (32.0) (14.9, 53.5)
질환 제어율 ^e , % (95% CI)	14 (63.6) (40.7, 82.8)	11 (44.0) (24.4, 65.11)
요법 지속기간 중앙값, 주 (95% CI)	13.3 (2-32)	8.0 (2-41)

[0214]

[0215] ^a는 적어도 1건의 보고된 치료중 종양 평가를 갖는 모든 환자를 포함한다.

[0216] ^b 1명의 환자는 확인된 부분 반응을 가졌다.

[0217] ^c 7명의 환자 (28%)는 확인된 부분 반응을 가졌다.

[0218] ^d 완전 반응 플러스 부분 반응.

[0219] ^e 완전 반응 플러스 부분 반응 플러스 안정 질환.

[0220] 도 1a에 도시된 바와 같이, 다양한 종양 유형에 걸친 39개의 쌍을 이룬 치료전 vs 치료중 종양 샘플 내에서, 비교적 높은 치료전 키누레닌 수준을 갖는 샘플 내를 비롯하여, 치료 후 모든 용량에 걸쳐 종양내 키누레닌이 감소하였다. 진한 막대는 치료전 키누레닌 상태를 나타내고, 밝은 막대는 치료중 키누레닌 (C1D15) 상태를 나타낸다. 별표 (*)는 정량화 하한 미만의 샘플을 나타낸다. 도 1b는 1일 1회 100 mg의 용량의 화학식 (I)의 화합물의 투여에 의한 혈청 키누레닌 수준의 대략 60% 감소를 나타낸다.

[0221] 도 2에 도시된 바와 같이, 다양한 종양 유형에 걸친 39개의 쌍을 이룬 치료전 vs 치료중 종양 샘플 내에서, 화학식 (I)의 화합물 플러스 니볼루맙은 Ki67+/CD8+ T 세포의 백분율을 증가시켰다. 부분 반응 (PR) 상태는 텍스트와 함께 상응하는 데이터 막대 위에 표시되어 있다. 도 3은 평가가능하지 않음 (NE), 진행성 사망 (PD), 안정 질환 (SD) 및 부분 반응 (PR) 상태로 표시된 치료중 종양 샘플의 경우, 화학식 (I)의 화합물 플러스 니볼루맙은 Ki67+/CD8+ T 세포의 백분율을 증가시켰음을 보여준다.

[0222] 결론

[0223] 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙은 내약성이 우수하고, 종양에서 증식성 CD8+ T 세포를 증가시켰으며, 예비 항종양 효능을 입증하였다.

[0224] 실시예 3. 진행성 신세포 암종을 갖는 환자에서 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물

[0225] 진행성 신세포 암종의 치료에 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙의 조합물을 포함하는, 진행성 신세포 암종을 갖는 환자에 대한 임상 시험의 비제한적 예가 하기 기재된다.

[0226] 개입: 환자에게 니볼루맙을 명시된 간격으로 명시된 용량으로 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 니볼루맙에 추가로 제2 치료제를 또한 투여할 것이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이고, 이는 명시된 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 이필리무맙이고, 이는 명시된 간격으로 투여된다.

[0227] 1차 결과 척도:

[0228] ● 24주 이하의 시간 프레임에서 객관적 반응률 (ORR).

[0229] ● 24주 이하의 시간 프레임에서 반응 지속기간 (DOR).

- [0230] ● 24주 이하의 시간 프레임에서 무진행 생존율 (PFSR).

[0231] 2차 결과 척도:

- [0232] ● 안전성이 268일 이하의 시간 프레임에서 유해 사건 (AE)의 발생률에 의해 측정된다.

- [0233] ● 안전성이 268일 이하의 시간 프레임에서 심각한 유해 사건 (SAE)의 발생률에 의해 측정된다.

- [0234] ● 내약성이 268일 이하의 시간 프레임에서 AE의 발생률에 의해 측정된다.

- [0235] ● 내약성이 268일 이하의 시간 프레임에서 SAE에 의해 측정된다.

[0236] 활성 비교자 부문: 니볼루맙 플러스 이필리무맙: 참가자는 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙 플러스 이필리무맙을 투여받을 것이다.

[0237] 실험 치료 부문: 니볼루맙 플러스 화학식 I의 화합물: 참가자는 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙 플러스 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 투여받을 것이다.

[0238] 적격성

[0239] 포함 기준 (모든 성별, 18세 이상에 대해 개방된 연구):

- [0240] ● 참가자는 진행성 신세포 암종을 가져야 한다.

- [0241] ● 참가자는 측정가능한 질환을 갖는 적어도 1개의 병변을 가져야 한다.

- [0242] ● 참가자는 적어도 3개월의 기대 수명을 가져야 한다.

[0243] 배제 기준:

- [0244] ● 적절하게 치료되지 않는 한 의심되거나 공지된 중추 신경계 전이를 갖는 참가자.

- [0245] ● 자가면역 질환을 갖는 참가자.

- [0246] ● 1일 산소 요법을 필요로 하는 참가자.

[0247] 실시예 4. 진행성 위암을 갖는 환자에서 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물

[0248] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙의 조합물을 포함하는, 진행성 위암을 갖는 환자에 대한 임상 시험의 비제한적 예가 하기 기재되어 있다.

[0249] 개입: 환자에게 니볼루맙을 명시된 간격으로 명시된 용량으로 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 니볼루맙에 추가로 제2 치료제를 또한 투여할 것이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이고, 이는 명시된 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 이필리무맙이고, 이는 명시된 간격으로 투여된다.

[0250] 1차 결과 척도:

- [0251] ● 24주 이하의 시간 프레임에서 객관적 반응률 (ORR).

- [0252] ● 24주 이하의 시간 프레임에서 반응 지속기간 (DOR).

- [0253] ● 24주 이하의 시간 프레임에서 무진행 생존율 (PFSR).

[0254] 2차 결과 척도:

- [0255] ● 38주 이하의 시간 프레임에서 유해 사건 (AE)의 발생률.

- [0256] ● 38주 이하의 시간 프레임에서 심각한 유해 사건 (SAE)의 발생률.

- [0257] ● 38주 이하의 시간 프레임에서 중단을 야기하는 AE.

- [0258] ● 38주 이하의 시간 프레임에서 사망을 야기하는 AE.

[0259] 연구 부문:

[0260] 활성 비교자 부문: 니볼루맙 플러스 이필리무맙: 참가자는 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙 플러스 이필리무맙을 투여받을 것이다.

- [0261] 실험 치료 부문: 니볼루맙 플러스 화학식 I의 화합물: 참가자는 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙 플러스 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 투여받을 것이다.
- [0262] 적격성:
- [0263] 포함 기준 (모든 성별, 18세 이상에 대해 개방된 연구):
- 참가자는 진행성 위암을 가져야 한다.
 - 참가자는 측정가능한 질환을 갖는 적어도 1개의 병변을 가져야 한다.
 - 참가자는 완전히 활동해야 하거나 또는 제한된 경우, 보행하고 가벼운 활동, 예컨대 가벼운 집안일 또는 사무실 업무를 수행할 수 있어야 한다.
- [0267] 배제 기준:
- 등록 전에 트라스투주맙으로 치료되지 않은 HER2 양성 종양을 갖는 참가자.
 - 적절하게 치료되지 않는 한 의심되거나 공지된 중추 신경계 전이를 갖는 참가자.
 - 자가면역 질환을 갖는 참가자.
 - 1일 산소 요법을 필요로 하는 참가자.
- [0272] 실시예 5. 이전 비치료 IV기 또는 재발성 비소세포 폐암 (NSCLC)을 갖는 환자에서 화학요법과 함께 또는 화학요법 없이 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물
- [0273] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙의 조합물을 화학요법과 함께 또는 화학요법 없이 포함하는, 이전 비치료 IV기 또는 재발성 비소세포 폐암을 갖는 환자에 대한 임상 시험의 비제한적 예가 하기 기재된다.
- [0274] 개입: 환자에게 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙을, 매일 100 mg으로 경구로 투여되는 화학식 I의 화합물과 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 또한 니볼루맙 및 화학식 I의 화합물에 추가로 백금-기반 이중 화학요법을 투여할 것이다. 다른 실시양태에서, 환자에게 니볼루맙 또는 화학식 I의 화합물 없이 백금-기반 이중 화학요법을 단독으로 투여한다.
- [0275] 1차 결과 척도:
- 24주 이하의 시간 프레임에서 확인된 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)의 최상의 전체 반응 (BOR)을 갖는 참가자의 수를 각각의 치료군에 대한 무작위화된 참가자의 수로 나누어 측정된 객관적 반응률 (ORR).
 - 맹검 독립적 중앙기관 검토에 의해 결정된, 무작위화 날짜와 최초 기록된 진행 날짜 사이의 시간, 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 쪽이든 24주 이하의 시간 프레임에서 먼저 발생한 것에 의해 측정된 무진행 생존 (PFS).
- [0278] 2차 결과 척도:
- 대략 5년의 시간 프레임에서 무작위화 날짜와 임의의 원인으로 인한 사망 날짜 사이의 시간에 의해 측정된 전체 생존 (OS).
 - 대략 5년의 시간 프레임에서 치료-관련 유해 사건 (AE)의 수.
 - 대략 5년의 시간 프레임에서 치료-관련 심각한 유해 사건의 수.
- [0282] 연구 부문:
- [0283] 활성 비교자 부문: 단독으로 투여된 화학요법. 참가자는 표준 투여 요법 후 백금-기반 이중 화학요법을 투여받을 것이다.
- [0284] 실험 치료 부문 A: 니볼루맙 플러스 화학식 I의 화합물. 참가자는 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙 플러스 1일 1회 경구로 100 mg의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 투여받을 것이다.
- [0285] 실험 치료 부문 B: 니볼루맙 플러스 화학식 I의 화합물 플러스 화학요법. 참가자는 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙 플러스 1일 1회 경구로 100 mg의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 플러스 표준 투여 요법

후 백금-기반 이중 화학요법을 투여받을 것이다.

[0286] 적격성

[0287] 포함 기준 (모든 성별, 18세 이상에 대해 개방된 연구):

● 참가자는 편평 또는 비-편평 조직학의 제8 IASLC에 따른 조직학적으로 확인된 IV기 NSCLC를 가져야 한다.

● 참가자는 화학방사선 요법 후 재발을 갖는 국부 진행성 질환을 가져야 한다 (IIIB기 질환, 구체적으로는 치유적 치료 옵션이 없는 환자를 지칭함).

● 참가자는 진행성 또는 전이성 질환에 대한 1차 요법으로서 제공되는 선행 전신 항암 요법 (EGFR 및 ALK/ROS1 억제제 포함)을 받지 않았어야 한다.

● 참가자는 무작위화에 이용가능한 바이오마커 시험 결과를 가져야 한다.

● 참가자는 ≤ 1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 가져야 한다.

● 참가자는 RECIST 1.1 기준에 따른 CT 또는 MRI에 의해 측정가능한 질환을 가져야 한다.

[0294] 배제 기준:

● 공지된 감작화 EGFR 돌연변이 또는 공지된 ALK/ROS1 재배열을 갖는 참가자.

● 중후성이거나 또는 의심되는 약물-관련 폐 독성의 검출 또는 관리를 방해할 수 있는 간질성 폐 질환을 갖는 참가자.

● 활성, 공지된 또는 의심되는 자가면역 질환을 갖는 참가자 (제I형 당뇨병, 호르몬 대체만을 필요로 하는 갑상선기능저하, 전신 치료를 필요로 하지 않는 피부 장애 (예컨대 백반증, 건선 또는 탈모증), 또는 외부 촉발인자의 부재 하에서는 재발할 것으로 예상되지 않는 상태를 갖는 참가자는 등록되도록 허용됨).

● 비치료 CNS 전이를 갖는 참가자는 배제된다 (참가자는 CNS 전이가 적절하게 치료되고 참가자가 최초 치료 전 적어도 2주 동안 기준선으로 신경학적으로 복귀되는 경우 (CNS 치료와 관련된 잔류 징후 또는 증상을 제외) 적격임).

[0299] 실시예 6. 1차 재발성/전이성 두경부 편평 세포 암종에서 표준 관리 요법과 비교한 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물

[0300] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙의 조합물을 포함하는, 초기 치료 후 되돌아가거나 처음 진단되었을 때 널리 퍼진 두경부암을 갖는 환자에 대한 임상 시험의 비제한적 예가 하기 기재된다.

[0301] 개입: 환자에게 최대 104주 동안 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙을, 1일 1회 경구로 100 mg으로 투여되는 화학식 I의 화합물과 조합하여 투여한다.

[0302] 1차 결과 척도:

● 대략 2년의 시간 프레임에서 RECIST 1.1을 사용하여 맹검 독립적 중앙기관 검토 (BICR)에 의해 결정된 객관적 반응률 (ORR).

● 대략 2년의 시간 프레임에서 RECIST 1.1을 사용하여 BICR에 의해 결정된 무진행 생존 (PFS).

● 대략 40개월의 시간 프레임에서 전체 생존 (OS).

[0306] 2차 결과 척도:

● 대략 2년의 시간 프레임에서 유해 사건 (AE)의 수.

● 대략 2년의 시간 프레임에서 심각한 유해 사건 (SAE)의 수.

● 대략 2년의 시간 프레임에서 의미있는 증후성 악화까지의 시간 (TTSD).

[0310] 연구 부문:

[0311] 활성 비교자 부문: 세툭시맙 플러스 시스플라틴/카르보플라틴 플러스 플루오로우라실: 참가자는 세툭시맙을 400

mg/m^2 로 단지 1회 정맥내 투여에 의해 투여받을 것이고, 이어서 질환 진행, 허용되지 않는 독성, 사전 동의의 철회 또는 다른 이유까지 매주 $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ 를 유지할 것이다. 참가자는 또한 최대 6주기 동안 3주마다 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 시스플라틴을 투여받을 것이다. 참가자는 또한 최대 6주기 동안 3주마다 분당 밀리리터당 5 mg AUC의 카르보플라틴을 투여받을 것이다. 최종적으로, 참가자는 또한 최대 6주기 동안 3주마다 4일 동안 1일에 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 플루오로우라실을 받을 것이다.

- [0312] 실험 치료 부문 A: 니볼루맙 플러스 화학식 I의 화합물: 참가자는 최대 104주 동안 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙 플러스 1일 1회 경구로 100 mg 의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 투여받을 것이다.
- [0313] 적격성
- [0314] 포함 기준 (모든 성별, 18세 이상에 대해 개방된 연구):
- 참가자는 하기 원발성 부위: 구강, 구인두, 하인두 및 후두 중 임의의 것으로부터만 조직학적으로 확인된 두경부 편평 세포 암종 (SCCHN)을 가져야 한다.
 - 참가자는 치유 의도를 갖는 요법 (화학요법과 함께 또는 화학요법 없이 수술 또는 방사선 요법)에 적용 가능하지 않는 재발성 또는 전이성 질환을 가져야 한다.
 - 참가자는 프로토콜 명시된 기준이 충족되지 않는 한, SCCHN에 대한 전신 항암 요법을 사용한 선형 치료를 받지 않았어야 한다.
 - 참가자는 0-1의 ECOG 수행 상태를 가져야 한다.
 - 참가자는 RECIST 1.1 기준에 따른 CT 또는 MRI에 의해 측정가능한 질환을 가져야 한다.
- [0320] 배제 기준:
- 임신 또는 모유수유 중인 여성 참가자.
 - 비인두의 재발성 또는 전이성 암종, 원인불명 원발성의 편평 세포 암종, 피부 및 타액선으로부터 기원한 편평 세포 암종, 또는 부비동 비-편평 조직학 (예를 들어 점막 흑색종)을 갖는 참가자.
 - 비치료 CNS 전이를 갖는 참가자는 배제된다.
 - 암종성 수막염을 갖는 참가자.
 - 명백하게 치유된 국부로 치유가능한 암, 예컨대 기저 또는 편평 세포 피부암, 표재성 방광암, 또는 전립선, 자궁경부 또는 유방의 상피내 암종을 제외하고, 이전 3년 이내 활성인 선형 악성종양을 갖는 참가자.
- [0326] 실시예 7: 흑색종 및 비소세포 폐암 (NSCLC)으로부터의 활성 뇌 전이를 갖는 환자에서 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물
- [0327] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙의 조합물을 포함하는, 흑색종 및 NSCLC로부터의 활성 뇌 전이를 갖는 환자에 대한 II상, 병행 코호트, 단일 부문 임상 시험의 비제한적 예가 하기 기재된다.
- [0328] 개입: 환자에게 2년의 기간 동안 4주마다 (Q4W) 480 mg 으로 정맥내로 투여되는 니볼루맙을, 매일 100 mg 으로 경구로 투여되는 화학식 I의 화합물과 조합하여 투여한다.
- [0329] 1차 결과 척도:
- 변형된 RECIST 1.1에 의해 측정된 흑색종 또는 NSCLC 뇌 전이의 두개내 객관적 반응률 (IORR).
- [0331] 2차 결과 척도:
- 신경계 독성 및 전체 안전성 프로파일.
 - 두개외 객관적 반응률 (ORR)
 - 6개월, 12개월 및 2년의 시간 프레임에서 두개내 및 두개외 무진행 생존 (PFS)율 및 전체 생존 (OS)율 및 임상 이익률.
 - 신경-종양학 뇌 전이에서의 반응 평가 (RANO-BM) (5 mm 이상의 병변을 허용하도록 변형됨) 및 신경-종양학에 대한 면역요법 반응 평가 (iRANO)에 의한 IORR. RANO-BM은 적어도 하나의 치수에서, 2개 이상의 축방향

절편 상에서 가시적인 10 mm의 최소 크기로 측정된다. 측정 평면에서 가장 긴 직경이 기록되지만, 측정 평면에서 가장 긴 직경에 수직인 직경은 적어도 5 mm여야 한다.

[0336] ● 신경인지 평가 및 삶의 질 (QOL) 척도.

[0337] ● 전반적 임상 활성 (두개내 및 두개외 반응(들)을 측정하기 위한 ORR 및 6개월 PFS에 의함).

[0338] 탐색적 결과 척도

[0339] ● 다른 지표들 중에서 혈류 및 피사를 평가하기 위한 진보 MRI 영상화.

[0340] ● 하기에 대해 기준선, 치료중 및 진행 시에 수득된 두개내 및/또는 두개외 종양 조직의 이용가능한 평가:

[0341] ○ 종양 조직에서의 PD-L1 및 IDO의 발현, 다양성 및 클론성에 대한 T-세포 수용체 차세대 서열분석 (TCR NGS), mRNA 시그너처 (염증성, IPRES), IDO 대사 산물, 시토카인 발현, 종양 돌연변이 부담 및 드라이버 돌연변이/체세포 게놈 변경.

[0342] ○ 유동 세포측정법에 의해 면역 세포 하위세트를 평가하기 위한 말초 혈액 검정, 골수성 CD45+/CD11b/PDL1+, PD-1+, Ki67+, CD8+ T 세포, 다양성 및 클론성에 대한 TCR NGS, IDO 대사 산물, 시토카인 발현 및 cfDNA.

[0343] ● 면역 세포 하위세트를 평가하기 위한 뇌척수액 검정 및 cfDNA 분석.

[0344] 실험 치료 부문: 무증상 CNS 침범이 있는 전이성 흑색종을 갖는 참가자 (n = 40) 또는 무증상 CNS 침범이 있는 전이성 NSCLC를 갖는 환자 (n = 40)는, 2년 동안 또는 POD까지 매일 100 mg으로 경구로 투여되는 화학식 I의 화합물과 조합하여, 480 mg Q4W로 정맥내로 투여되는 니볼루맙을 투여받을 것이다. 참가자는 하나의 약물 주기 후 뇌 MRI를 받고, 이어서 최대 12주기까지 2주기마다 뇌 MRI 플러스 CT 스캔을 받을 것이고, 그 후 참가자는 PD까지 3주기마다 뇌 MRI 플러스 CT 스캔을 받을 것이다.

[0345] 적격성

[0346] 포함 기준:

[0347] ● 참가자는 무증상 뇌 전이를 갖는 조직학적으로 확인된 전이성 흑색종 또는 NSCLC를 가져야 한다.

[0348] ● 참가자는 ≥ 5 mm - ≤ 3 cm로 측정되는 적어도 1개의 비치료 및/또는 진행 CNS 병변, 및 방사선 조사되지 않은 적어도 1개의 측정가능한 CNS 병변에 의해 정의되는 측정가능한 질환을 가져야 한다.

[0349] ● 흑색종 참가자는 앞선 사례에서 체크-포인트 억제제 (CPI) 요법에 대해 나이브여야 하지만, NSCLC 참가자는 선행 CPI 요법을 받았을 수 있다.

[0350] ● 전뇌 방사선요법 (WBRT)은 NSCLC를 갖는 참가자에 대해 허용된다.

[0351] 배제 기준:

[0352] ● 전이성 상황에서 선행 항-PD-1/PD-L1 또는 IDO 억제제를 받은 흑색종을 갖는 참가자.

[0353] ● 기저 신경계 질환 (길랑-바레, 다발성 경화증 또는 기저 활성 발작 장애)을 갖는 참가자.

[0354] ● 경구 티로신 키나제 억제제 (TKI) 요법에 적격인, EGFR 돌연변이, 역형성 림프종 키나제 (ALK)/c-ros 종양유전자 (ROS) 융합체를 갖는 NSCLC를 갖는 참가자.

[0355] 통계적 방법: 무익성 및 독성의 연속 모니터링은 베이지안 방법을 사용하여 평가할 것이다. 반응을 경험한 환자의 비율 (즉, ORR 및 RR)은 연관된 95% 신뢰 구간으로 계산될 것이다. 6개월, 12개월 및 2년 두개내 및 두개외 PFS 및 OS율은 카플란-마이어 방법을 사용하여 결정할 것이다. 독성은 각각의 코호트에 대한 빈도 및 백분율에 의해 요약될 것이다.

[0356] 실시예 8: BCG-비반응성, 고위험, 비-근육 침습성 방광암을 갖는 참가자에서 니볼루맙과 조합되거나 또는 추가로 방광내 BCG와 조합된 화학식 I의 화합물

[0357] BCG-비반응성, 고위험, 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)을 갖는 참가자에서 니볼루맙과 조합되거나 또는 추가로 방광내 BCG와 조합된 화학식 I의 화합물의 II상 무작위화 연구의 비제한적 예가 하기 기재된다.

- [0358] 목적: 본 연구의 목적은, 특히, BCG-비반응성 NMIBC를 갖는 참가자에서 방광내 바실루스 칼메테-게랭 (BC)의 존재 또는 부재 하에 니볼루맙 단독 또는 니볼루맙과 BMS-986205와의 조합의 효능을 결정하는 것이다. 연구의 추가의 목적은 안전성 및 내약성, 약동학, 잠재적 예측 바이오마커, 및 삶의 질 평가를 위한 환자-보고 결과 (PRO)의 변화의 특징화를 포함한다.
- [0359] 개입: 환자에게 니볼루맙을 투여한다.
- [0360] 1차 결과 척도:
- 병리학 검토 위원회에 따른 완전 반응을 갖는 상피내 암종 참가자의 비율.
 - 완전 반응을 갖는 상피내 암종 참가자에서 병리학 검토 위원회에 따른 완전 반응 지속기간.
 - 모든 비-상피내 암종 참가자에 대한 병리학 검토 위원회에 따른 무사건 생존율.
- [0361] 2차 결과 척도:
- 모든 참가자에 대한 병리학 검토 위원회에 따른 무진행 생존.
 - 전체 안전성 및 내약성은 유해 사건 및 심각한 유해 사건, 중단을 야기하는 유해 사건, 면역-매개 유해 사건, 사망 및 실험실 이상의 발생률 및 기준선으로부터의 변화에 의해 측정될 것이다.
- [0362] 병행 치료 부문:
- [0363] 부문 A: 니볼루맙 단독요법. 환자는 니볼루맙을 최대 52주 (12개월) 동안 4주마다 1회 480 mg으로 정맥내로 투여받을 것이다.
- [0364] 부문 B: 니볼루맙 및 BCG. 환자는 니볼루맙을 최대 52주 (12개월) 동안 4주마다 1회 480 mg으로 정맥내로 투여받을 것이다. 환자는 또한 6주 동안 매주 방광내 BCG (유도)를 투여받고, 이어서 제1 방광내 투여한지 3개월, 6개월 및 12개월 후에 3주 동안 매주 유지 방광 BCG를 투여받을 것이다. 사용된 균주 및 용량은 참가자가 치료를 받고 있는 특정한 지리적 영역에 대한 현행 표준 관리 (SOC)에 기초할 것이다.
- [0365] 부문 C: 니볼루맙 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염. 환자는 최대 52주 동안 (12개월) 4주마다 1회 정맥내로 480 mg의 니볼루맙 플러스 매일 경구로 100 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받을 것이다.
- [0366] 부문 D: 니볼루맙 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 BCG. 환자는 최대 52주 동안 (12개월) 4주마다 1회 정맥내로 480 mg의 니볼루맙 플러스 매일 경구로 100 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받을 것이다. 환자는 또한 6주 동안 매주 방광내 BCG (유도)를 투여받고, 이어서 제1 방광내 투여한지 3개월, 6개월 및 12개월 후에 3주 동안 매주 유지 방광 BCG를 투여받을 것이다. 사용된 균주 및 용량은 참가자가 치료를 받고 있는 특정한 지리적 영역에 대한 현행 표준 관리 (SOC)에 기초할 것이다.
- [0367] 적격성
- [0368] 포함 기준 (모든 성별, 18세 이상에 대해 개방된 연구):
- 병리학적으로 입증된 BCG-비반응성, 고위험 NMIBC, 여기서 고위험 NMIBC는 유두상 성분 및 임의의 T1 또는 Ta 고등급 병변을 갖거나 갖지 않는 상피내 암종 (CIS)으로 정의되고, 여기서 진단은 치료 시작 전 8주 이내에 확립된다.
 - 우세한 조직학적 성분 (> 50%)은 요로상피 (이행 세포) 암종이어야 한다.
 - 참가자는 무작위화 8주 이내에 각각의 하기 절차를 겪었어야 한다:
 - 모든 유두상 질환 (T1/TaHG)의 완전 절제. T1 병변을 갖는 참가자의 경우, 병리학 시편이 PRC에 따른 침습성 종양이 없는 고유근을 함유한다는 것을 보장하기 위해 초기 TURBT 후 4주 이내에 재-병기결정 TURBT가 수행되어야 한다.
 - 실행가능한 경우, 모든 검출가능한 CIS의 절제 또는 방전요법. 형광-유도 방광경검사는 장려되지만 의무는 아니다.
 - 잠재 CIS의 검출을 위한 방광 점막의 무작위 샘플링. 방광은 삼각부, 우측 및 좌측 측벽, 후벽, 둠 및 전립선 요도로부터 취해진 육안 검사 및 무작위 생검에 의해 맵핑되어야 한다. 추가로, 임의의 의심

스런 병변의 존재가 기록되어야 하고, 이들 병변이 생검되어야 한다.

[0380] ○ 방광 세척에 의해 수득된 소변 세포검사. 잠재 CIS의 가능성을 인식하여, 스크리닝에서의 세포검사가 연구 참가를 위해 음성일 필요는 없다.

[0381] ○ 흉부의 컴퓨터 단층촬영 (CT) 스캔, 및 무작위화 전 90일 이내에 상부 요로 내의 국부 진행성 또는 전이성 방광암 또는 동기 UC를 배제하기 위한 복부 및 골반 및 의심되는 질환의 모든 다른 영역의 CT 또는 자기 공명 영상화 (MRI).

[0382] ○ 참가자는 근치적 방광절제술에 대해 의학적으로 부적합한 것으로 간주되어야 하거나, 또는 그의 비뇨기과전문의 또는 종양학자와의 상담 후 근치적 방광절제술을 거부했어야 한다. 참가자는 방광절제술에 대한 절차 용어 코드 51595 또는 51596을 사용하여 미국 외과의 학회 위험 계산기에 의해 추정시에, 근치적 방광절제술로부터의 사망률 >5%의 위험을 갖는 동반이환 상태로 인해 근치적 방광절제술에 대해 의학적으로 부적합한 것으로 간주될 수 있다.

[0383] 배제 기준:

[0384] ● 임신 또는 모유수유 중인 여성.

[0385] ● 시토크롬 b6 리덕타제 결핍 (이전에 메트헤모글로민 리덕타제 결핍으로 불림) 또는 이들을 메트헤모글로빈혈증 위험에 놓이게 하는 다른 질환의 개인 또는 가족 (즉, 1차 친척) 병력을 갖는 참가자. 모든 참가자는 무작위화 전에 메트헤모글로빈 수준에 대해 스크리닝될 것이다.

[0386] ● 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제 (G6PD) 결핍 또는 다른 선천성 또는 자가면역 용혈성 장애의 병력을 갖는 참가자. 모든 참가자는 무작위화 전에 G6PD 수준에 대해 스크리닝될 것이다.

[0387] ● 흉부, 복부 및 골반의 단면 영상화에서 볼 수 있는 바와 같은 국부 진행성 또는 전이성 방광암의 증거.

[0388] ● 등록 24개월 이내에 상부 비뇨생식관 (신장, 신장 수집 시스템, 수뇨관) 내의 UC

[0389] ● 등록 12개월 이내에 전립선 요도 내의 UC 및/또는 CIS

[0390] ● 바람직하게는 마취 하에서 수행된 골반 검사에 의해 입증된 국부 진행성 질환

[0391] ● 이전 또는 동시 근육 침습성 또는 파종성/전이성 방광암

[0392] ● 항-PD-1, 항-프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-L1), 항-PD-L2 또는 항-세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (항-CTLA-4) 항체, 또는 T-세포 공동-자극 또는 체크포인트 경로를 특이적으로 표적화하는 임의의 다른 항체 또는 약물을 사용한 선행 치료

[0393] ● 화학식 I의 화합물 또는 임의의 다른 ID01 억제제를 사용한 선행 치료

[0394] ● 선행 전신 화학요법 또는 면역요법. 종양 샘플 제출 날짜 이전에 투여된 방광내 화학요법 및/또는 인터페론은 허용된다.

[0395] ● 방광암에 대한 선행 방사선 요법

[0396] ● TURBT 및/또는 방광 생검 이외의 방광암에 대한 선행 수술

[0397] 연구 설계

[0398] BCG-함유 부문에서의 안전성-도입단계 후, 참가자는 4개의 병행 치료 부문 중 하나로 무작위화될 것이다. 경요도 방광 종양 절제술 (TURBT)에서 수득된 재발성 종양으로부터의 무작위화 전 8주 (56일) 이내에 수득된 충분한 최근의 종양 조직은 (1) 재발성 고위험 NMIBC의 진단을 확인하고 고유근의 종양 침습을 배제하기 위한 병리학 검토 위원회에 의한 검토를 위해 및 (2) PD-L1 발현에 대한 분석 시험 실험실에 제출되어야 한다. 충분한 조직이 이용가능하지 않으면, 그 부위로부터 추가의 조직이 요청될 것이거나 또는 반복 TURBT가 요구될 것이다.

[0399] 6-주 안전성 도입단계는 치료 단계 동안 투여될 안전 용량 수준을 결정하기 위해 BCG 및 니볼루맙을 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 함께 또는 그 없이 투여받도록 무작위화된 참가자에서 수행될 것이다 (부문 B 및 D).

[0400] 안전성 도입단계 후, 유두상 질환을 갖거나 갖지 않는 상피내 암종을 갖는 참가자는 연구 부문 A 내지 D에 1:1:2:2 비로 무작위화될 것이다. 연구 설계는 치료 부문을 전체 등록까지 계속할지 아닐지 여부에 관한 초기

결정이 각각의 부문 내 처음 27명의 CIS 참가자에서의 6개월 완전 반응률의 결과에 기초하여 이루어질 것이라는 점에서 사실상 적응 설계이다.

[0401] 6개월 표적 완전 반응률을 충족시킨 후에 확장을 위해 선택되는 부문은 추가의 상피내 암종 참가자 뿐만 아니라 비-상피내 암종 참가자 (고등급 Ta 또는 임의의 T1 NMIBC)를 포함하기 위해 전체 등록까지 진행될 것이다.

[0402] 모든 참가자에서의 연구중 방광경검사 및 소변 세포검사는 니볼루맙의 제1 용량 후 13주에 시작될 것이고, 그 후 13주마다 계속될 것이다. 방광 생검은 상피내 암종 참가자에서 니볼루맙의 제1 용량 후 26주 및 52주에 수득될 것이다.

[0403] 효능 평가는 병리학 검토 위원회에 따른 질환 재발 또는 진행, 또는 치료 중단 중 어느 쪽이든 나중에 발생한 것까지 이루어져야 한다. 질환 재발 이후의 치료는 저등급 Ta UC 재발의 경우만을 제외하고는 허용되지 않는다.

[0404] 실시예 9: 진행성 악성 종양을 갖는 환자에서 렐라틀리맙 및 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물

[0405] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙 및 렐라틀리맙의 조합물을 포함하는, 진행성 악성 종양을 갖는 환자에 대한 I/II상 임상 시험의 비제한적 예가 하기 기재된다.

[0406] 개입: 환자에게 명시된 간격으로 명시된 용량의 렐라틀리맙을, 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙과 조합하여, 추가로 명시된 일로서 명시된 용량의 화학식 I의 화합물과 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 명시된 간격으로 명시된 용량의 렐라틀리맙을, 명시된 간격으로 명시된 용량의 니볼루맙과 조합하여, 추가로 명시된 간격으로 명시된 용량의 이필리무맙과 조합하여 투여한다.

1차 결과 척도:

[0408] ● 대략 4년의 시간 프레임에서 임상 실험실 시험 이상의 수.

[0409] ● 대략 4년의 시간 프레임에서 유해 사건 (AE)의 수.

[0410] ● 대략 4년의 시간 프레임에서 심각한 유해 사건 (SAE)의 수.

[0411] ● 6주 이하의 시간 프레임에서 프로토콜 정의된 용량-제한 독성 (DLT) 기준을 충족시키는 AE의 수.

[0412] ● 대략 4년의 시간 프레임에서 중단 및 사망을 야기하는 AE의 수.

[0413] ● 대략 4년의 시간 프레임에서 객관적 반응률 (ORR).

[0414] ● 대략 4년의 시간 프레임에서 질환 제어율 (DCR).

[0415] ● 대략 4년의 시간 프레임에서 반응 지속기간 중앙값 (mDOR).

2차 결과 척도:

[0417] ● 4년 이하의 시간 프레임에서 무진행 생존 (PFS).

연구 부문:

[0419] 실험 부문 A: 명시된 간격으로 명시된 용량의 렐라틀리맙 플러스 니볼루맙 플러스 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

[0420] 실험 부문 B: 명시된 간격으로 명시된 용량의 렐라틀리맙 플러스 니볼루맙 플러스 이필리무맙.

적격성:

[0422] 포함 기준 (모든 성별, 18세 이상에 대해 개방된 연구):

[0423] ● RECIST v1.1에 따른 측정가능한 질환을 갖는 진행성 (전이성 및/또는 절제불가능)인 불치 고형 악성종양의 조직학적 또는 세포학적 확인.

[0424] ● 바이오마커 분석을 위한 이용가능한 종양 조직.

[0425] ● 0 또는 1의 동부 협동 종양학 그룹 수행 상태 (ECOG).

배제 기준:

- [0427] ● 공지되거나 의심되는 비제어된 CNS 전이를 갖는 참가자.
- [0428] ● 간질성 폐 질환 (ILD) / 폐렴의 병력을 갖는 참가자.
- [0429] ● 치유된 국부로 치유가능한 암, 예컨대 기저 또는 편평 세포 피부암을 제외하고 이전 3년 이내 활성인 선행 악성종양.
- [0430] ● 1일 보충 산소에 대한 요건.
- [0431] 실시예 10. 진행성 방광암을 갖는 환자에서 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물
- [0432] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 니볼루맙의 조합물을 포함하는, 진행성 방광암을 갖는 환자에서의 임상 시험의 비제한적 예가 하기 기재된다.
- [0433] 목적: 연구의 목적은 특히 진행성 방광암을 갖는 환자에서 니볼루맙과 조합된 경우 화학식 I의 화합물 (또는 그의 염)의 안전성 및 유효성을 결정하는 것이다.
- [0434] 개입: 환자에게 화학식 I의 화합물을 명시된 간격으로 명시된 용량으로 투여하였다. 환자에게 또한 니볼루맙을 투여하였고, 이를 명시된 간격으로 투여하였다.
- [0435] 1차 결과 척도:
- [0436] ● 유해 사건 (AE), 심각한 유해 사건 (SAE), 중단을 야기하는 AE, 사망 및 임상 실험실 시험 이상의 발생률을 종합하여 측정된 화학식 I의 화합물의 안전성 및 내약성. 시간 프레임은 연구 요법의 마지막 용량 100일 후이다.
- [0437] ● 유해 사건 (AE), 심각한 유해 사건 (SAE), 중단을 야기하는 AE, 사망 및 임상 실험실 시험 이상의 발생률을 종합하여 측정된 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙의 안전성. 시간 프레임은 연구 요법의 마지막 용량 100일 후이다.
- [0438] ● CT 스캔에 의해 측정된 최상의 전체 반응 (BOR)에 의해 측정된 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 항종양 활성. 시간 프레임은 대략 3년이다.
- [0439] ● CT 스캔에 의해 측정된 반응 지속기간 (DOR)에 의해 측정된 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 항종양 활성. 시간 프레임은 대략 3년이다.
- [0440] ● CT 스캔에 의해 측정된 무진행 생존율 (PFSR)에 의해 측정된 니볼루맙과 조합되어 투여된 화학식 I의 화합물의 항종양 활성. 시간 프레임은 대략 3년이다.
- [0441] 2차 결과 척도
- [0442] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 최대 관찰된 혈장 농도 (C_{max}).
- [0443] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 최대 관찰 혈장 농도의 시간 (T_{max}).
- [0444] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 시간 0으로부터 무한 시간 까지 외삽된 농도-시간 곡선하 면적 [AUC(INF)].
- [0445] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 시간 0으로부터 마지막 정량화 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 [AUC(0-T)].
- [0446] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 1개 투여 간격에서의 농도-시간 곡선하 면적 [AUC(TAU)].
- [0447] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 투여 간격의 종료시 최저 관찰된 혈장 농도 (C최저).
- [0448] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 24시간에서의 관찰된 혈장 농도 (C24).
- [0449] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 걸보기 말기 반감기 (T_{1/2})

HALF).

[0450] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 곁보기 총 신체 클리어런스 (CLT/F).

[0451] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 곁보기 신장 클리어런스 (CLR/F).

[0452] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 말기 분포 부피 (Vz/F).

[0453] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 정상 상태에서의 곁보기 분포 부피 (Vss/F).

[0454] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 축적 지수 (AI).

[0455] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 소변 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 퍼센트 소변 회수율 (%UR).

[0456] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 소변 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 24시간에 걸친 퍼센트 소변 회수율 (%UR24).

[0457] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 분자량에 대해 보정된 모 Cmax에 대한 대사율 Cmax의 비 (MR_Cmax).

[0458] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 분자량 (임상 약리학 하위 연구에서의 단일 용량만)에 대해 보정된 모 AUC(0-T)에 대한 대사율 AUC(0-T)의 비 [MR_AUC(0-T)].

[0459] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 분자량에 대해 보정된 모 AUC(TAU)에 대한 대사율 AUC(TAU)의 비 [MR_AUC(TAU)].

[0460] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 혈장 농도에 의해 측정된 화학식 I의 화합물의 분자량 (임상 약리학 하위 연구에서의 단일 용량만)에 대해 보정된 모 AUC(INF)에 대한 대사율 AUC(INF)의 비 [MR_AUC(INF)].

[0461] ● 대략 3년의 시간 프레임에서 면역검정 및 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법에 의해 측정된 화학식 I의 화합물과 조합된 니볼루맙에 대한 항-약물 항체 (ADA) 반응.

[0462] 실험 치료 부문

[0463] 1. 조합 요법 (용량 증량). 진행성 암을 갖는 참가자는 화학식 I의 화합물을 2주 도입 기간에 걸쳐 모든 진행성 암에 대해 25 mg, 50 mg, 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여받았다. 이어서 참가자에게 또한 니볼루맙을 2주마다 1회 240 mg의 용량으로 정맥내로 투여하였다.

[0464] 2. 조합 요법 (용량 확장). 진행성 방광암을 갖는 30명의 참가자를 포함한 진행성 종양을 갖는 총 516명의 환자를 1일 1회 경구로 100 또는 200 mg의 용량의 화학식 I의 화합물 및 니볼루맙 플러스 2주마다 1회 (Q2W) 정맥내로 240 mg의 용량의 니볼루맙으로 치료하였다. 3명의 환자는 화학식 I의 화합물을 단독으로 투여받았다. ID01 억제제 요법은 허용되지 않는다. 면역 체크포인트 억제제 또는 T-세포 공동자극을 표적화하는 요법에 대한 선행 노출은 > 4주의 휴약 기간을 필요로 한다.

[0465] 적격성

[0466] 포함 기준 (모든 성별, 18세 내지 100세에 대해 개방된 연구):

[0467] ● 용량 증량 동안, 적어도 1종의 표준 요법 후 진행된 진행성 고형 종양을 갖는 대상체.

[0468] ● 코호트 확장 동안, 적어도 1종의 선행 요법을 받았거나 또는 치료 나이브인 진행성 방광암을 갖는 대상체.

[0469] ● 대상체는 측정가능한 질환을 가져야 한다.

[0470] ● 대상체는 이전에 수집된 종양 조직 및 스크리닝 동안 종양 생검을 제공하는데 동의해야 한다.

[0471] ● 임의의 이전 암 치료 이후 적어도 4주 경과.

[0472] ● 환제 또는 캡슐을 삼킬 수 있어야 한다.

[0473] ● 0-1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태.

[0474] 배제 기준:

[0475] ● 활성 또는 만성 자가면역 질환.

[0476] ● 비제어된 또는 유의한 심혈관 질환.

[0477] ● 임의의 만성 간염, 활성 B형 또는 C형 간염, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 또는 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)의 병력.

[0478] ● 만성 간염: B형 간염 바이러스 표면 항원 또는 C형 간염 항체에 대한 시험 양성 (간세포성 암종을 갖는 대상체 제외).

[0479] ● 활성 중추 신경계 (CNS) 전이 및 질환의 유일한 부위로서 CNS 전이.

[0480] ● 활성 감염.

[0481] 결과

[0482] 진행성 방광암을 갖는 30명의 환자 중 대다수는 1회의 선행 요법을 받았고 (57%), 이는 가장 흔히 시스플라틴-기반 요법이었으며 (77%); 3명의 환자는 선행 면역-종양학 (IO) 요법을 받았다. 대다수의 환자 (60%)는 1의 ECOG 수행 상태를 가졌다. 환자는 간 (33%) 및 다른 내장 (83%) 전이를 가졌고, 대부분의 환자 (73%)는 1 또는 2개의 벤문트 예후 점수 위험 인자를 가졌다. 환자의 대략 50%는 PD-L1-양성 종양을 가졌다. 질환 특징 및 선행 요법은 100-mg 및 200-mg 용량의 화학식 I의 화합물을 투여받은 진행성 방광암을 갖는 환자들 사이에서 유사하였다.

[0483] 표 4에 제시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물을 사용한 치료 지속기간 중앙값은 진행성 방광암을 갖는 환자에 대해 8주였고, 니볼루맙 치료 지속기간 중앙값은 각각 8.4주 및 8.5주였다. 또한 표 4에 제시된 바와 같이, 대부분의 환자는 질환 진행으로 인해 치료를 중단하였다. 추적 지속기간 중앙값은 진행성 방광암을 갖는 환자에 대해 22주였고, IO-나이브 진행성 방광암을 갖는 환자에 대해 24주였다 (n = 27).

[0484] 표 4: 진행성 방광암을 갖는 모든 환자에서의 치료 종료 배치

	방광암 확장 코호트				모든 치료된 환자 (n = 519) ^b
	모든 환자 (n = 30)	IO-나이브 환자 (n = 27)	화학식 I의 화합물 (100 mg) + 니볼루맙 ^a (n = 14)	화학식 I의 화합물 (200 mg) + 니볼루맙 ^a (n = 16)	
요법 지속기간 중앙값, 주 (min-max)					
화학식 I의 화합물	8.0 (2.6 - 65.0)	8.0 (3.0 - 65.0)	9.95 (4.1 - 65.0)	8.0 (2.6 - 54.1)	8.0 (0.1- 66.6) ^c
니볼루맙	8.5 (4.0 - 66.6)	10.0 (4.0 - 66.6)	9.45 (6.0 - 66.6)	8.1 (4.0 - 55.0)	8.35 (2.0- 68.0) ^d
추적 지속기간 중앙값, 주 (분- max)	22.0 (4.0 - 64.0)	24.0 (8.0 - 64.0)	22.0 (8.0 - 64.0)	23.0 (4.0 - 57.0)	16.0 (0.0- 83.0)
치료 계속, n (%) ^e	8 (27)	8 (29)	4 (29)	4 (25)	151 (29)
계획된 치료를 완료하지 못한 이유, n (%) ^f					
질환 진행	17 (57)	14 (52)	9 (64)	8 (50)	262 (50)
약물 비관련 AE	0	0	0	0	31 (6)
연구 약물 독성	3 (10)	3 (11)	1 (7)	2 (13)	19 (4)
동의 철회	0	0	0	0	6 (1)
환자 요청	1 (3)	1 (4)	0	1 (6)	5 (<1)
더 이상 기준 미충족	0	0	0	0	3 (<1)
사망	0	0	0	0	1 (<1) ^g
추적 소실	0	0	0	0	1 (<1)
불량한/비-순응	0	0	0	0	1 (<1)
기타	0	0	0	0	2 (<1)

[0485]

[0486] ^a니볼루맙 240 mg Q2W; ^b3명의 환자는 화학식 I의 화합물만을 투여받는다; ^c513명의 환자에 기초한 데이터; ^d516

명의 환자에 기초한 데이터; ^a환자는 24주의 계획된 초기 치료를 받고, 이어서 최대 96주까지 추가의 치료를 계속 받을 수 있다; ^b는 계획된 치료를 완료하지 못한 초기 또는 추가의 치료 내의 환자를 포함하고; 추가의 9명의 환자 (200 mg 화학식 I의 화합물로 치료된 IO-나이브 방광암을 갖는 1명의 환자 포함)는 계획된 치료를 완료하였다; ^c사망은 연구 약물과 관련이 없었다.

[0487] 표 5에 제시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 진행성 방광암을 갖는 환자에서 내약성이 우수하였다. 화학식 I의 화합물은 200-mg 용량보다 더 낮은 빈도 및 중증도의 TRAE 및 중단을 야기하는 TRAE와 연관되었다. 진행성 방광암을 갖는 환자에서는 치료-관련 사망이 발생하지 않았다.

[0488] 표 5: 진행성 방광암 및 모든 치료된 환자에서 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙에 의한 TRAE

모든 치료된 환자									
	모든 환자 (n=516) ^a			화학식 I의 화합물 (100 mg) + 니볼루맙 (n=420)			화학식 I의 화합물 (200 mg) + 니볼루맙 (n=70)		
	임의의 등급	등급 3-4	등급 5	임의의 등급	등급 3-4	등급 5	임의의 등급	등급 3-4	등급 5
임의의 TRAE, n (%)	294 (57)	61 (12)	3 (<1) ^b	230 (55)	41 (10)	3 (1) ^b	51 (73)	19 (27)	0
방광암 환자의 ≥ 10%에서의 TRAE, n (%)									
폐로	79 (15)	3 (<1)	0	60 (14)	1 (<1)	0	15 (21)	2(3)	0
오심	63 (12)	2 (<1)	0	47 (11)	1 (<1)	0	12 (17)	1 (1)	0
심각한 TRAE, n (%)	37 (7)	24 (5)	3 (<1) ^b	29 (7)	18 (4)	3 (<1) ^b	7 (10)	6 (9)	0
치료 중단을 야기하는 TRAE, n (%)	19 (4)	11 (2)	3 (<1) ^b	12 (3)	6 (1)	3 (<1) ^b	7 (10)	5 (7)	0
방광암 화장 코호트									
	모든 환자 (n=30)			화학식 I의 화합물 (100 mg) + 니볼루맙 (n=14)			화학식 I의 화합물 (200 mg) + 니볼루맙 (n=16) ^c		
	임의의 등급	등급 3-4	등급 5	임의의 등급	등급 3-4	등급 5	임의의 등급	등급 3-4	등급 5
임의의 TRAE, n (%)	21 (70)	11 (37) ^{d,e}	0	8 (57)	3 (21) ^d	0	13 (81)	8 (50) ^e	0
방광암 환자의 ≥ 10%에서의 TRAE, n (%)									
폐로	8 (27)	2 (7)	0	1 (7)	0	0	7 (44)	2 (13)	0
식욕 감소	5 (17)	1 (3)	0	0	0	0	5 (31)	1 (6)	0
자가면역 간염	4 (13)	4 (13)	0	1 (7)	1 (7)	0	3 (19)	3 (19)	0
오심	4 (13)	1 (3)	0	0	0	0	4 (25)	1 (6)	0
ALT 증가	3 (10)	1 (3)	0	1 (7)	1 (7)	0	2 (13)	0	0
AST 증가	3 (10)	1 (3)	0	1 (7)	1 (7)	0	2 (13)	0	0
발열	3 (10)	0	0	1 (7)	0	0	2 (13)	0	0
심각한 TRAE, n (%)	4 (13)	3 (10)	0	2 (14)	1 (7)	0	2 (13)	2 (13)	0
치료 중단을 야기하는 TRAE, n (%)	4 (13)	3 (10)	0	1 (7)	1 (7)	0	3 (19)	2 (13)	0

[0489] [0490] ^a는 ≥1회 용량의 화학식 I의 화합물 및 니볼루맙을 투여받은 모든 환자를 포함한다; ^b는 스티븐스-존슨 증후군 (n=1), 식혈성 조직구증 (n=1; 초기에 등급 5로서 보고되었으나, 이후 환자가 심지어 동시에 비관련 등급 5 (폐혈증) 및 심근염으로 인해 사망하였기 때문에 등급 4로 강등되었다 (n=1); ^c니볼루맙 240 mg Q2W; ^d표에 제시되지

않은 다른 등급 3-4 TRAE는 저인산혈증을 포함한다 ($n = 1$); ^e표에 제시되지 않은 다른 등급 3-4 TRAE는 증가된 리파제 ($n = 1$), 간독성 ($n = 1$), 빈혈 ($n = 1$) 및 반점구진성 발진 ($n = 1$)을 포함한다. ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제, AST = 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제.

[0491] 표 6에 도시된 바와 같이, IO-나이브 진행성 방광암 환자 ($n = 27$)에서의 ORR 및 DCR은 각각 37% 및 56%였다. ORR은 100- 및 200-mg 용량 코호트에서 유사하였다. 추가적으로, ORR 및 DCR은 PD-L1-음성 종양에 비해 PD-L1-양성 종양을 갖는 환자에서 더 높았다. 선행 I-O 요법을 받은 3명의 환자 중에서, 2명의 환자는 진행성 질환을 가졌고, 1명의 환자는 질병 평가 전에 사망하였다.

[0492] 표 6: IO-나이브 진행성 방광암에서 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙에 의한 반응

	모든 IO-나이브 환자 ($n = 27$)	100 mg 플러스 니볼루맙 ($n = 13$) ^a	200 mg 플러스 니볼루맙 ($n = 14$) ^a	PD-L1 양성 ($n = 14$)	PD-L1 음성 ($n = 10$)
BOR, n (%)					
CR	3 (11)	0	3 (21)	2 (14)	1 (10)
PR	7 (26)	5 (38)	2 (14)	5 (36)	2 (20)
SD	5 (19)	1 (8)	4 (29)	2 (14)	2 (20)
PD	12 (44)	7 (54)	5 (36)	5 (36)	5 (50)
질환 평가 전 사망/결정 불가	0	0	0	0	0
ORR, % (95 % CI)	37 (19.4, 57.6)	38 (13.9, 68.4)	36 (12.8, 64.9)	50 (23.0, 77.0)	30 (6.7, 65.2)
DCR, % (95% CI)	56 (35.3, 74.5)	46 (19.2, 74.9)	64 (35.1, 87.2)	64 (35.1, 87.2)	50 (18.7, 81.3)

[0493]

[0494] ^a니볼루맙 240 mg Q2W; ^bDCR = CR + PR + SD; BOR = 최상의 전체 반응; CR = 완전 반응; DCR = 질환 제어율; PD = 진행성 질환; PR = 부분 반응; SD = 안정 질환.

[0495] 표 7은 IO-나이브 진행성 방광암을 갖는 환자에서의 선택된 환자 하위군에서의 반응 및 질환 제어를 제시한다. 임상 이익은 보다 적은 벨문트 예후 점수 위험 인자를 갖는 환자에서 더 높았지만; 간 전이를 갖는 환자의 대략 33% 및 내장 전이를 갖는 환자의 30%가 반응하였다.

[0496] 표 7: 선택된 환자 하위군에서의 IO-나이브 진행성 방광암에서의 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙에 의한 반응

	선행 요법의 차수		기준선 림프절만		기준선 내장 전이		기준선 간 전이		벨문트 위험 인자		
	≤ 1 $n = 17$	≥ 2 $n = 10$	예 $n = 3$	아니 $n = 24$	예 $n = 23$	아니 $n = 4$	예 $n = 9$	아니 $n = 18$	0 $n = 6$	1 $n = 11$	2 $n = 8$
ORR, % (95 % CI)	35 (14.2, 61.7)	40 (12.2, 73.8)	67 (9.4, 99.2)	33 (15.6, 55.3)	30 (13.2, 52.9)	75 (7.5, 70.1)	33 (17.3, 64.3)	39 (14.2, 61.7)	50 (11.8, 88.2)	36 (10.9, 69.2)	38 (8.5, 75.5)
DCR, % (95% CI)	47 (23.0, 72.2)	70 (34.8, 93.3)	67 (9.4, 99.2)	54 (32.8, 74.4)	52 (30.6, 73.2)	75 (19.4, 99.4)	44 (13.7, 78.8)	61 (35.7, 82.7)	67 (22.3, 95.7)	64 (30.8, 89.1)	38 (8.5, 75.5)

[0497]

[0498] 모든 IO-나이브 환자의 경우, 반응까지의 시간 중앙값은 7.8주 (범위: 7.0-23.3주)였고, 반응 지속기간 중앙값

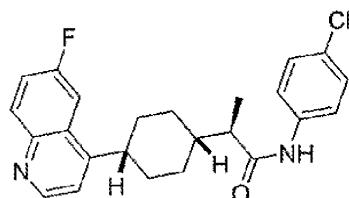
은 도달하지 않았으며 (범위: 16.1-51.7+주), 이러한 결과는 화학식 I의 화합물의 100- 및 200-mg 용량에서 유사하였다. 화학식 I의 화합물 및 니볼루맙을 사용한 시간 경과에 따른 종양 부담의 변화 및 반응까지의 시간 및 반응 지속기간이 도 4a-b 및 도 5a-b에 제시된다. 반응은 깊고 지속적이었으며, 일부는 치료 중단 이후에도 지속되었다. PD-L1-음성 종양에 비해 PD-L1-양성 종양을 갖는 환자가 보다 많이 지속적인 반응을 나타냈다.

[0499] 임상 시험 결과는 화학식 I의 화합물과 니볼루맙의 조합물이 반복적으로 선행 치료를 받은 환자에서 유리한 안전성 프로파일을 나타냈다는 것을 입증한다. 100 mg의 화학식 I의 화합물의 투여가 200-mg 용량에 비해 개선된 내약성과 연관된 것으로 관찰되었다. 추가적으로, 화학식 I의 화합물과 니볼루맙의 조합은 간 및 다른 내장 전이를 갖는 환자를 포함한, 진행성 방광암을 갖는 환자에서 예비 항종양 활성을 나타냈다. 모든 I0-나이브 환자에서 37%의 ORR 및 56%의 DCR이 관찰되었다. PD-L1-양성 I0-나이브 환자의 경우, 50%의 ORR 및 64%의 DCR이 관찰되었다. 기준선 간 전이를 갖는 I0-나이브 환자의 경우, 33%의 ORR 및 44%의 DCR이 관찰되었다. 이들 반응은 일반적으로 제1 영상화 평가 (8주)에 의해 관찰되었고, 지속적이었다. 최종적으로, 효능은 화학식 I의 화합물의 100-mg 및 200-mg 용량에 대해 유사한 것으로 보인다. 데이터는 요로상피 암종에서 화학식 I의 화합물 플러스 니볼루맙의 추가 개발을 지지한다.

[0500] 실시양태

[0501] 하기 목록의 실시양태는 상기 설명을 대체 또는 대신하기 보다는 보완하는 것으로 의도된다.

[0502] 실시양태 1. 대상체에게 모노클로날 항체와 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합의 조합물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체에게 투여되는 화합물의 양은 1일에 약 100 mg 내지 1일에 약 200 mg이고, 임의로 여기서 대상체는 객관적 반응률, 반응 지속기간 및 무진행 생존율에 의해 측정시 개선된 항종양 활성을 나타내는 것인, 대상체에서 암을 치료하는 방법.



(I)

[0503]

[0504] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 암이 악성 고형 종양 또는 액상 종양, 예를 들어 립프종인 방법.

[0505]

실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 암이 전이성 및/또는 절제불가능한 것인 방법.

[0506]

실시양태 4. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 암이 재발성인 방법.

[0507]

실시양태 5. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 암이 흑색종, 비소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 방광암, 신세포 암종, 자궁경부암, 췌장암, ASST, 미만성 대 B-세포 립프종 또는 위암인 방법.

[0508]

실시양태 6. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 암이 활성 뇌 전이를 갖는 것인 방법.

[0509]

실시양태 7. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 암 치료를 위한 적어도 1종의 선행 요법, 예를 들어 방광내 바실루스 칼메테-게랭 (BCG) 요법을 받은 것인 방법.

[0510]

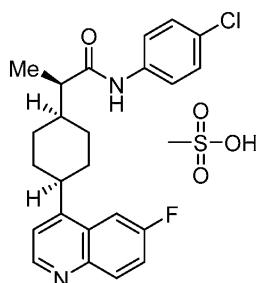
실시양태 8. 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 나이브인 방법.

[0511]

실시양태 9. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 투여 후 1 이하, 2 이하 또는 3 이하의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 나타내는 것인 방법.

[0512]

실시양태 10. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

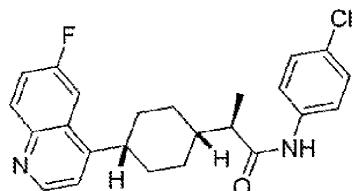


[0513]

이거나 또는

[0514]

화합물이



[0515]

의 유리 염기 형태인 방법.

[0516]

실시양태 11. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간, 바람직하게는 성인인 방법.

[0517]

실시양태 12. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 모노클로날 항체가 항-PD-1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-Lag-3 항체 또는 그의 조합이고, 예를 들어 모노클로날 항체가 니볼루맙, 니볼루맙과 이필리무맙, 또는 니볼루맙과 렐라틀리맙인 방법.

[0518]

실시양태 13. 실시양태 12에 있어서, 니볼루맙이 3주마다 약 80 mg; 2주마다 약 240 mg; 3주마다 약 360 mg; 또는 4주마다 약 480 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여되거나; 또는 이필리무맙이 3주마다 약 3 mg/kg; 6주마다 약 1 mg/kg; 또는 8주마다 약 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

[0519]

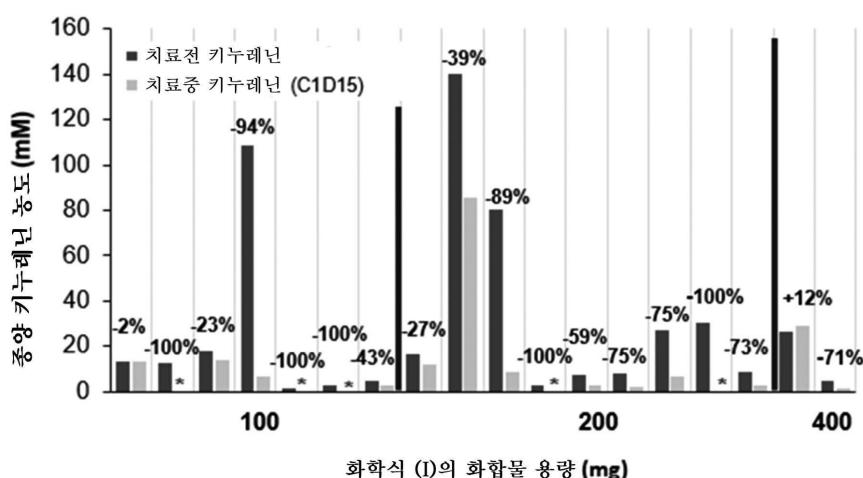
실시양태 14. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 치료가 등급 4 또는 등급 5 유해 사건을 유발하지 않거나 또는 치료가 등급 1 이하의 유해 사건을 유발하거나 또는 치료가 등급 2 이하의 유해 사건을 유발하거나 또는 치료가 등급 3 이하의 유해 사건을 유발하는 것인 방법.

[0520]

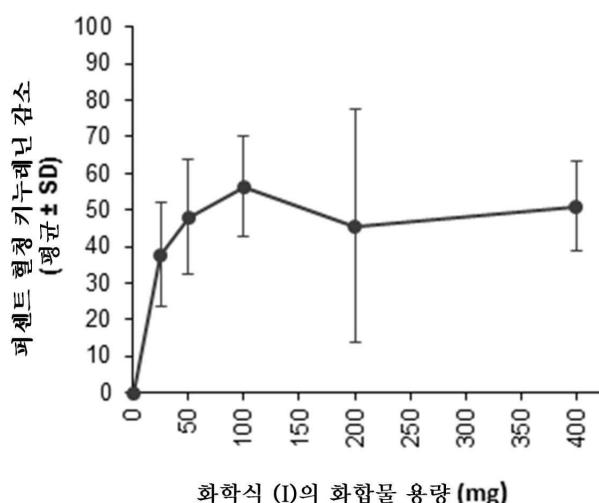
실시양태 15. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 추가의 화학요법제, 예를 들어 백금-기반 화학요법제, 예컨대 백금-기반 이중 화학요법제의 투여를 추가로 포함하는 방법.

도면

도면 1a

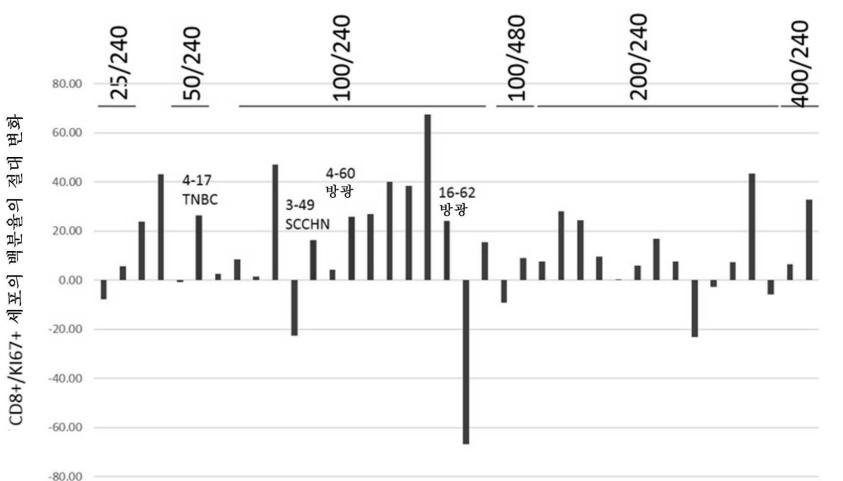


도면1b



도면2

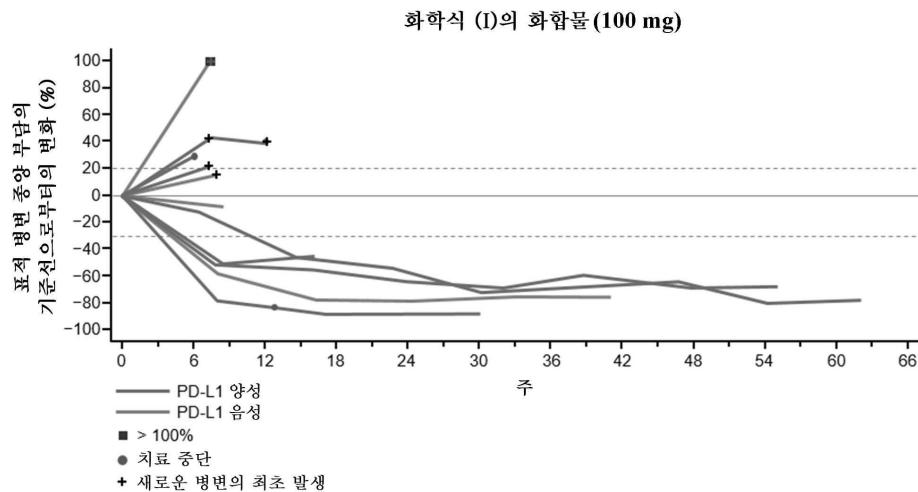
화학식 I의 화합물 + 니볼루맙은
Ki67+/CD8+ 세포를 증가시킨다



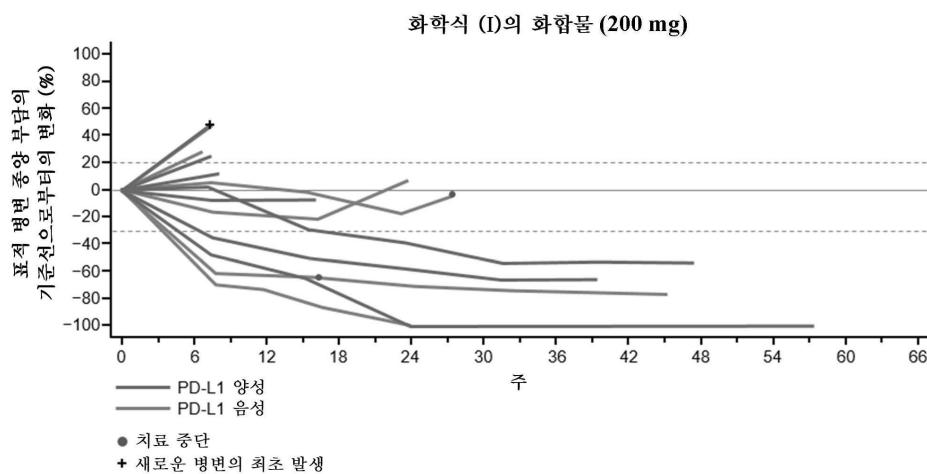
도면3



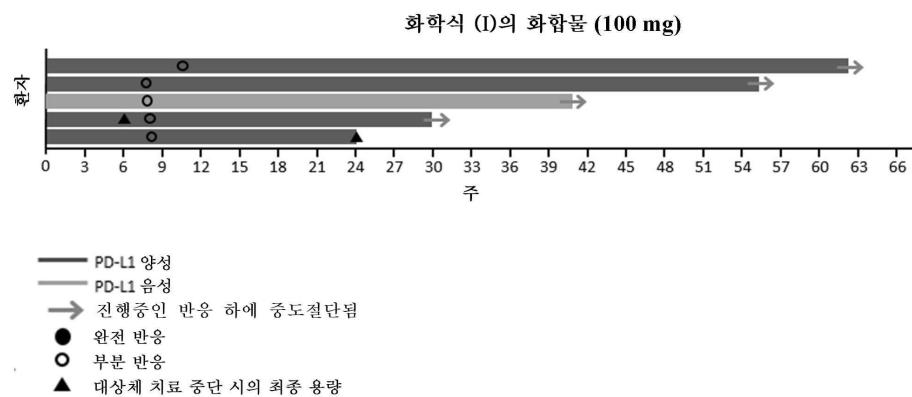
도면4a



도면4b



도면5a



도면5b

