



공개특허 10-2022-0123743



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0123743
(43) 공개일자 2022년09월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4406 (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 31/4406 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7029535(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월11일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2018-7035903
원출원일자(국제) 2017년05월11일
심사청구일자 2020년05월08일
- (85) 번역문제출일자 2022년08월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/032218
- (87) 국제공개번호 WO 2017/197153
국제공개일자 2017년11월16일
- (30) 우선권주장
62/335,044 2016년05월11일 미국(US)
62/436,361 2016년12월19일 미국(US)

- (71) 출원인
후야 바이오사이언스 인터내셔널 엘엘씨
미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 138 하이
블러프 드라이브 12531
- (72) 발명자
비소네트, 레이드, 피.
미국 캘리포니아주 92009 칼스배드 플라자 데 라
스 플로레스 2206
롤랜드, 알랭
미국 캘리포니아주 92131 샌디에이고 이든오크스
스트리트 10696
길링스, 미례일리
미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 하이 블러프
드라이브 12531 스위트 138

- (74) 대리인
특허법인 광장리앤고

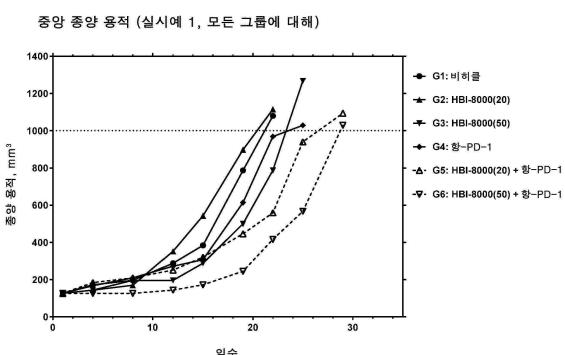
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 HDAC 억제제와 PD-1 억제제의 병용 요법

(57) 요 약

암 전이의 감소 및/또는 예방을 포함하여 암을 치료하는데 유용한 HDACi 및 PD-1 억제제를 포함하는 조합물이 본 명세서에 제공된다. 상기 조합물은 또한 PD-L1 억제제로 이전에 치료되었던 암을 치료하는데 유용하다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

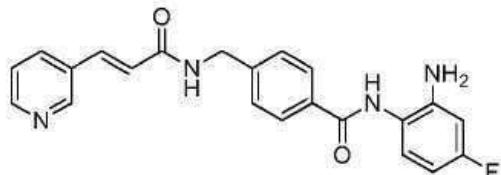
명세서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 하기 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함하는, 고형 종양의 치료가 필요한 대상체에서 고형 종양을 치료하기 위한 조합물:

〈식 I〉



청구항 2

제1항에 있어서,

대상체가 이전에 면역 관문 억제제로 치료되지 않은, 조합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

조합물은 레지멘으로 투여되고,

식 I의 화합물은 경구 투여되고, PD-1 억제제는 정맥내 투여되는 것인,

조합물

청구항 4

제3항에 있어서,

식 I의 화합물은 1일 1회(QD), 매일 2회(BID), 1주 1회(QW), 매주 2회(BIW), 매주 3회(TIW), 또는 매월(QM) 투여되는 것인, 조합물.

청구항 5

제3항에 있어서,

PD-1 억제제는 1주 1회(QW), 2주마다 1회(Q2W), 또는 3주마다 1회(Q3W) 투여되는 것인, 조합물.

청구항 6

제3항에 있어서,

식 I의 화합물은 대상체의 체중에 대해 약 1 mg/kg 내지 200 mg/kg의 양으로 매주 2회(BIW) 투여되는 것인, 조합물.

청구항 7

제3항에 있어서,

식 I의 화합물은 대상체의 체중에 대해 약 10 mg/kg 내지 60 mg/kg의 양으로 매주 2회(BIW) 투여되는 것인, 조합물.

청구항 8

제3항에 있어서,

식 I의 화합물은 대상체의 체중에 대해 약 20 mg/kg 내지 40 mg/kg의 양으로 매주 2회(BIW) 투여되는 것인, 조합물.

청구항 9

제3항에 있어서,

식 I의 화합물은 대상체의 체중에 대해 약 30 mg/kg의 양으로 매주 2회(BIW) 투여되는 것인, 조합물.

청구항 10

제3항에 있어서,

PD-1 억제제는 대상체의 체중에 대해 약 0.1mg/kg 내지 10 mg/kg의 양으로 투여되는 것인, 조합물.

청구항 11

제3항에 있어서,

PD-1 억제제는 약 30분에 걸쳐 정맥내 투여되는 것인, 조합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

고형 종양은 흑색종, 비-소세포 폐 암종 또는 신장 세포 암종을 포함하는 것, 조합물.

청구항 13

제12항에 있어서,

흑색종은 II, III 또는 IV기 흑색종인, 조합물.

청구항 14

제12항에 있어서,

흑색종은 내성(resistant)/난치성(refractory) 흑색종인, 조합물.

청구항 15

제12항에 있어서,

흑색종은 전이성(metastatic)인, 조합물.

청구항 16

제1항에 있어서,

PD-1 억제제는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 페딜리주맙, REGN2810(SAR-439684로도 공지됨), PDR001, SHR-1210 또는 MEDI0680인, 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

본 발명은 U.S. 가출원 번호 62/335,044 (2016년 5월 11일 출원) 및 U.S. 가출원 번호 62/436,361 (2016년 12월 19일 출원)을 우선권으로 주장하며, 이들은 모든 표들, 도면 및 청구항들을 포함하여 그 전체가 본 명세서에

통합되어 있다.

발명의 분야

본 발명은 HDACi와 PD-1 억제제의 조합물 및 암의 치료에서 상기 조합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

암은 전세계적인 이환율 및 사망률의 유의미한 원인이다. 많은 상이한 암 유형의 관리 기준이 수년에 걸쳐 크게 개선했던 한편, 현행 관리 기준은 암의 치료를 개선하기 위해 효과적인 요법에 대한 필요성을 여전히 충족시키지 못하고 있다. 세포독성 T-림프구-관련된 단백질 4 (CTLA-4) 및 프로그래밍된 세포사 수용체-1 (PD-1) 및 그 것의 리간드 PD-L1을 표적하는 면역-종양학 제제의 임상 용도는 많은 암 유형의 치료에서 관리 기준에 대해 개선을 초래하였다. 이들 관문 억제제가 그와 같은 특정 암에서 개선된 임상 반응을 생산하였던 한편, 내구성 임상 반응은 환자의 대략 10-45%에서 발생할 뿐이다. 또한, 상당한 수의 종양은 어느 한쪽 저항성이거나 난치성이 된다. 후성유전적 개질제 예컨대 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 (HDACi)는 일부 혈액성 악성종양의 치료에서 성공적이었지만, 고형 종양에 대한 활성을 실증하는 전임상 데이터에도 불구하고, 이 결과는 단일요법으로서 임상에 옮겨지지 않았다. 따라서, 암의 치료를 위하여, 예를 들어 병용 요법을 포함하는, 신규한 요법에 대하여 당해 분야에서 필요성이 있다. 당해 분야에서 이들 및 다른 문제에 대한 해결책이 본 명세서에서 제공된다.

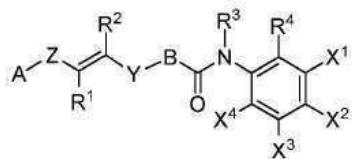
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

특히, HDAC 억제제 (HDACi) 및 PD-1 억제제를 포함하는 조합물이 본 명세서에 제공된다. 상기 조합물은 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 특정 사례에서 상기 PD-1 억제제는 PD-1 항체이다.

제1 양태는 치료적 유효량의 PD-1 억제제 및 치료적 유효량의 식 I의 화합물을 포함하는 조합물이다:



I.

A는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 폐닐, 및 복소환형 기로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환된 폐닐 또는 복소환형 기이다. B는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 및 폐닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 폐닐이다. Y는, 선형이고, 상기 고리 B의 중심 (W1), 상기 고리 A의 중심 (W2) 및 모이어티 Y 중 수소 결합 수용체로서의 산소 원자 (W3) 사이의 거리는 하기인, 선형인 -CO- 포함 모이어티이고: W1-W2=약 6.0 Å, W1-W3=약 3.0 Å 내지 약 6.0 Å, 및 W2-W3=약 4.0 Å 내지 약 8.0 Å, 각각. Z는 결합 또는 C₁-C₄ 알킬렌, -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO-, 또는 -SO₂-이다. R¹ 및 R²는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. R³는 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. R⁴는 수소 또는 -NH₂이다. X¹, X², X³, 또는 X⁴ 중 하나는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, 또는 C₁-C₄ 알콕시카보닐이고, 이는 할로겐 또는 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치

환되고, 한편 상기 X^1 , X^2 , X^3 , 또는 X^4 중 나머지는 독립적으로 수소이고, 그러나, 단, R^4 가 수소일 때, X^1 , X^2 , X^3 , 또는 X^4 중 하나는 $-NH_2$, 아미노알킬기 또는 알킬아미노 기이다.

[0010] 일 구현예에서, 식 I의 화합물은 N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-4-[[[(2E)-1-옥소-3-(3-페리디닐)-2-프로펜-1-일]아미노]메틸]벤즈아미드, 본 명세서에서 일명 HBI-8000, 또는 차이다마이드이다.

[0011] 또 다른 구현예에서, PD-1 억제제는 소분자 화합물, 핵산, 웨타이드, 단백질, 항체, 웨티바디, 디아바디, 미니바디, 단일-사슬 가변성 단편 (ScFv), 또는 이의 단편 또는 변이체이다.

[0012] 또 다른 구현예에서, PD-1 억제제는 항체이다.

[0013] 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR001, SHR-1210 또는 MEDI0680 으로부터 선택된다.

[0014] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성을이다.

[0015] 또 다른 양태에서 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조합물 또는 약제학적 조성을 포함하는 키트이다.

[0016] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량 또는 약제학적 조성을 그것이 필요한 환자에게 투여하여 암을 치료하는 방법이다.

[0017] 일 구현예에서, 본 방법 내에 포함된 조합물은 식 I의 화합물 및 PD-1 항체를 포함한다. PD-1 항체는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR001, SHR-1210 또는 MEDI0680일 수 있다.

[0018] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물 또는 약제학적 조성을 치료적 유효량을 투여함으로써 감소가 필요한 환자에서 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)의 수준을 감소시키는 방법이다.

[0019] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물 또는 약제학적 조성을 치료적 유효량을 투여함으로써 감소가 필요한 환자에서 조절 T 세포 (Treg 세포)의 수준을 감소시키는 방법이다.

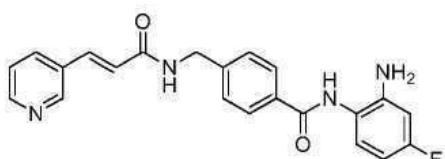
[0020] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물 또는 약제학적 조성을 치료적 유효량을 투여함으로써 암 환자에서 생체내 자연 살해 (NK) 또는 세포독성 T-세포 활성의 활성을 향상시키는 방법이다.

[0021] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물 또는 약제학적 조성을 치료적 유효량을 투여함으로써 암 환자에서 항체-의존적 세포-매개된 세포독성을 향상시키는 방법이다.

[0022] 또 다른 양태에서 치료가 필요하고 암이 이전에 PD-L1 억제제으로 치료되었던 환자에게 대상체에게 투여된 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 (HDAC 억제제) 및 PD-1 억제제의 조합물의 치료적 유효량을 사용하여 질환, 장애를 치료하거나, 질환 및 장애 예방, 예를 들어, 암의 증상을 경감 또는 제거하는 방법이다.

[0023] 다른 양태에서, 본 명세서에서 개시된 방법은 대상체에서 원발성 종양의 전이를 감소 또는 예방한다.

[0024] 본 명세서에서 기재된 방법은 치료적 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 및 PD-1 억제제의 조합물을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 구현예의 다른 양태에서 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는 하나 이상의 식 I의 화합물이다. 본 구현예의 일부 양태에서, 식 I의 화합물을 하기 구조를 갖는다:



[0025]

[0026] 또 다른 양태에서, 식 I의 화합물은 N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-4-[[[(2E)-1-옥소-3-(3-페리디닐)-2-프로펜-1-일]아미노]메틸]벤즈아미드이다. 일부 양태에서 식 I의 화합물은 약 5 mg 초과 또는 약 5 내지 50 mg 범위의 양으로 투여된다.

[0027] 일부 양태에서, PD1 억제제는 소분자 화합물, 핵산, 웨타이드, 단백질, 항체, 웨티바디, 디아바디, 미니바디, 단일-사슬 가변성 단편 (ScFv), 또는 이의 단편 또는 변이체이다. 일부 양태에서 PD-1 억제제는 AMP-24, 또는

항체, 예컨대 단클론성 항체이되, 이는 인간 항체 또는 인간화된 항체 예컨대 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MED10680을 포함한다. 일부 양태에서 PD-1 항체는 약 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 또는 5 mg/kg의 양으로 투여된다.

[0028] 일부 양태에서, 치료된 암은 전립선, 피부, 난소암; 심장, 태반, 골격 근육 및 폐를 포함하는 비-림프양 실질 기관의 암; 유방암; 하기를 포함하는 두경부의 암 다양한 림프종, 예컨대 외투 세포 림프종, 비-호지킨 B 세포 림프종, PTCL, 샘종, 편평상피 세포 암종, 후두 암종, 타액 암종, 흉선종 및 흉선 암종; 백혈병; 망막의 암; 식도의 암; 다발성 골수종; 흑색종; 결장직장암; 폐암; 자궁경부암; 자궁내막 암종; 담낭암; 간암; 갑상선 여포성 암; 위암; 비-소세포 폐 암종; 신경아교종; 요상피 암; 방광암; 전립선암; 신장 세포 암; 침윤 유관 암종; 및 다형상 교모세포종 중 하나 이상이다.

[0029] 또 특정 다른 양태에서 HDAC 억제제 및 PD-1 억제제의 조합물을 사용하여 전이를 감소 또는 예방하는 방법이되, 상기 조합물은 원발성 종양의 치료 전에, 동시에, 후속적으로, 또는 전, 동시 및 후속적의 조합으로 투여된다. 원발성 종양의 치료은 방사선, 수술, 화학요법, 면역요법, 표적 요법, 호르몬 요법, 줄기 세포 이식, 한랭요법, 레이저 요법, 및 정밀 의약 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 원발성 종양은 비제한적으로, 유방, 폐, 방광, 피부, 장, 결장, 신장, 난소, 췌장, 전립선, 뇌, 위, 갑상선, 두경부, 위식도관, 연결 또는 다른 비상피성 조직, 림프 세포, 또는 자궁의 암을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 원발성 종양은 삼중 음성일 수 있는 전이성 유방암인 유방암이다. 일부 양태에서, HDACi는 단독으로 사용되어 일정한 기간 동안 종양을 프라임한 후 조합물을 사용하여 치료한다. 프라이밍 기간은 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 1 주, 1주 초파, 2 주, 2주 초파, 3 주, 또는 3주 초파일 수 있다. 프라이밍의 일부 양태에서, HDACi는 일정한 기간 동안 격주 또는 3주 마다 투여된 후 조합물을 사용하여 치료한다.

[0030] 추가의 양태에서 본 개시내용은 하기를 위한 키트를 포함한다: (i) 원발성 종양의 존이의 감소시에 사용함; (ii) 암의 재발의 예방 또는 지연; (iii) 질환- 또는 종양 없는 생존 시간의 연장; (iv) 전체적인 생존 시간의 증가; (v) 치료의 빈도의 감소; (vi) 암의 하나 이상의 증상의 경감, 및 (vii) 종양 부담의 감소. 키트는 HDACi 및 PD-1 억제제를 포함한다. 키트의 일부 양태에서, HDACi 및 PD-1 억제제는 별개의 제형을 포함한다. 일부 양태에서, PD-1 억제제 및 HDACi는 상이한 용기 내에 있다. 키트는 사용 지침 및/또는 투여용 시약 및 의료 기기를 포함할 수 있다.

[0031] 또 다른 양태에서, 본 명세서의 개시내용은 원발성 암을 가지고 있는 대상체를 HDACi와 PD-1 억제제의 조합물로 치료함으로써, 상기 치료가 하기 중 하나 이상을 초래하는 방법을 제공한다: (i) 종양 전이의 감소 또는 느리게 함; (ii) 암의 재발의 예방 또는 지연; (iii) 질환- 또는 종양 없는 생존 시간의 연장; (iv) 전체적인 생존 시간의 증가; (v) 치료의 빈도의 감소; (vi) 암 또는 상기 언급된 것의 조합의 하나 이상의 증상의 경감, 및 (vii) 종양 부담의 감소. 본 방법의 일부 구현예에서 환자는 PD-L1 관문 억제제로 이전에 치료되었다.

[0032] 본 명세서에서 개시된 방법의 일부 양태에서, 감소된 전이는 부신, 뇌 및/또는 척수, 뼈, 폐, 간 및/또는 흉막, 위장관, 복막, 근육, 림프절 및 피부 중 하나 이상의 전이이다.

[0033] 본 명세서에서 개시된 방법의 또 특정 다른 양태에서는 전이를 감소 또는 예방하는 방법이되, 상기 조합물로 치료된 대상체의 원발성 종양 또는 2차 종양은 유방, 폐, 방광, 피부, 장, 결장, 신장, 난소, 췌장, 전립선, 간, 뇌, 위, 갑상선, 두경부, 위식도관, 골수, 림프양, 연결 또는 다른 비상피성 조직, 및 자궁의 암이다. 본 방법의 일부 양태에서, 상기 암은 삼중 음성 유방암이다.

[0034] 본 방법의 일부 양태에서, 본 방법은 추가로 상기 대상체를 E-셀렉틴 억제제, 또는 플레릭사포르, 또는 E-셀렉틴 억제제와 플레릭사포르의 조합물로 치료하는 것을 포함한다. 본 방법의 일부 양태에서 E-셀렉틴 억제제 및/또는 플레릭사포르는 HDACi 및 PD-1 조합 전에, 동시에, 또는 후속적으로, 또는 전, 동시 또는 후속적의 조합으로 주어진다.

[0035] 본 방법의 일부 양태에서 상기 치료는 추가로 상기 대상체를 αv 인테그린 억제제, 또는 에타라시주맙, 인테투무맙, 또는 아비투주맙를 포함하는 군으로부터 선택된 항체 또는 αv 인테그린 억제제와 에타라시주맙의 조합물, 에타라시주맙, 인테투무맙, 또는 아비투주맙을 포함하는 군으로부터 선택된 항체로 치료하는 것을 포함한다. 본 구현예의 다른 양태에서, 상기 치료는 추가로 상기 대상체를 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제로 치료하는 것을 포함하되, 상기 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제는 HDACi 및 PD-1 억제제 전에, 동시에, 또는 후속적으로, 또는 전, 동시 또는 후속적의 조합으로 주어진다.

도면의 간단한 설명

[0036]

도 1은 본 명세서의 실시예 1에서 기재된 연구에서 기재된 연구에서 모든 그룹에 대하여 경시적으로 (일, x-축) 중앙 종양 용적 (mm^3 , y-축)으로서 그룹 종양 성장을 설명한다.

도 2는 본 명세서의 실시예 1에서 기재된 연구에서 50 mg/kg에 화합물 (HBI-8000)으로 처리된 마우스에 대하여 경시적으로 (일, x-축) 중앙 종양 용적 (mm^3 , y-축)으로서 그룹 종양 성장을 설명한다.

도 3은 본 명세서의 실시예 1에서 기재된 연구에서 시험된 모든 그룹에 대하여 생존 (카플란-마이어)를 설명한다.

도 4는 본 명세서의 실시예 1에서 기재된 연구에서 50 mg/kg에 화합물 (HBI-8000)으로 처리된 마우스에 대하여 생존 (카플란-마이어)를 설명한다.

도 5는 본 명세서의 실시예 2에서 기재된 연구에서 모든 그룹에 대하여 경시적으로 (일, x-축) 중앙 종양 용적 (mm^3 , y-축)으로서 그룹 종양 성장을 설명한다.

도 6은 본 명세서의 실시예 2에서 기재된 연구에서 시험된 모든 그룹에 대하여 생존 (카플란-마이어)를 설명한다.

도 7은 본 명세서의 실시예 2에서 각각의 동물에 대하여 연구 종점까지의 개별 시간을 도시한다.

도 8은 본 명세서의 실시예 3에서 기재된 연구에서 생존 (카플란-마이어)를 설명한다.

도 9는 본 명세서의 실시예 3에서 각각의 동물에 대하여 연구 종점까지의 개별 시간을 도시한다.

도 10은 본 명세서의 실시예 4에서 기재된 연구에 대하여 전이성 폐 병소의 수를 도시한다.

도 11은 모든 연그 그룹에 대한 중앙 종양 성장 곡선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037]

정의

[0038]

모든 특허, 출원, 공개 출원 및 다른 공보는 참고로 그 전문이 편입된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 제시된 화학 구조 및 식은 화학 기술분야에서 공지된 화학적 원자가의 표준 규칙에 따라 작성되었다. 그 구조에 대하여 주어진 명칭과 묘사된 구조 사이 차이가 실제할 수 있다면, 묘사된 구조는 가중치가 주어지다. 구조의 입체화학 또는 구조의 부분이 묘사된 구조 또는 묘사된 구조의 부분에서 표시되는 경우, 묘사된 구조는 그것의 가능한 입체이성질체의 모두를 포함하는 것으로서 해석되어야 한다.

[0039]

본 명세서에서 기재된 것에 유사한 또는 동등한 임의의 방법, 디바이스 및 물질은 본 발명의 실시에서 사용될 수 있다. 하기 정의는 본 명세서에서 빈번하게 사용된 특정 용어들 이해를 용이하게 하기 위해 제공되고 본 개시내용의 범위를 제한하는 의미는 아니다. 본 명세서에서 용어에 대하여 복수의 정의가 있는 사례에서, 이 부문에서의 것이 달리 언급되지 않는 한 우세하다. 본 명세서에서 사용된 제목은 단지 조직상의 목적을 위한 것이고 본 명세서에서 기재된 본 발명을 결코 제한하지 않는다.

[0040]

용어 "PD-1 억제제"는, 인간 PD-1 (예를 들어, 마우스)의 변이체, 동형체, 종 동족체 및 PD-1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함하는, PD-1 (예를 들어, 프로그래밍된 세포사 단백질 1; PD-1 (CD279); GI: 145559515)의 발현 또는 활성을 감소, 억제, 차단, 폐지 또는 방해하는 모이어티 (예를 들어, 화합물, 핵산, 폴리펩타이드, 항체, 웨티바디, 디아바디, 미니바디, 단일-사슬 가변성 단편 (ScFv), 및 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 따라서, 본 명세서에서 사용된 바와 같은 PD-1 억제제는 PD-1 활성 또는 발현을 길항시키는 임의의 모이어티를 지칭한다. PD-1 억제제 효능은, 예를 들어, 50%에서 그것의 억제제 농도 (반-최대 억제제 농도 또는 IC_{50})에 의해, 측정될 수 있다. PD-1 억제제는 본 명세서에 기재된 예시적인 화합물 및 조성물을 포함한다. PD-1 항체는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 단클론성 또는 다클론성 항체인 PD-1 억제제를 지칭한다.

[0041]

용어들 "니볼루맙", "웹브롤리주맙", "피딜리주맙", "AMP-224", "REGN2810", "PDR 001", "SHR-1210", "SAR-

439684" 및 "MEDI0680"은 당해 분야에서 이해되는 바와 그것의 평범하고 통상적인 의미에 따라 사용된다.

[0042] 용어들 "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고 적어도 2 이상 아미노산을 포함하는 임의의 문자를 지칭한다.

[0043] 용어 "유효량"은 언급된 목적을 성취하는데 또는 달리 투여되는 것에 대하여 효과를 달성하는데 충분한 요법 (예를 들어, 본 명세서에 제공된 조합물 또는 본 명세서에서 기재된 또 다른 활성제 예컨대 본 명세서에 기재된 항암제)의 양을 지칭한다. 유효량은 주어진 질환, 장애 또는 병태 및/또는 거기에 관련된 증상의 진행, 발달, 재발, 중증도 및/또는 지속기간을 감소 및/또는 완화시키는데 충분할 수 있거나, 또는 폴리펩타이드 (예를 들어, PD-1)의 활성의 수준을 감소시키는데 충분할 수 있다. 유효량은 치료 이점 예컨대, 예를 들어, 주어진 질환, 장애 또는 병태의 진전 또는 진행의 감소 또는 완화, 주어진 질환, 장애 또는 병태의 재발, 발달 또는 개시의 감소 또는 완화를 제공하는데, 및/또는 또 다른 요법의 예방적 또는 치료적 효과(들)을 개선 또는 향상시키는데 충분한 양을 지칭하는 "치료적 유효량"일 수 있다. 본 명세서에 기재된 조성물의 치료적 유효량은 또 다른 치료제의 치료 효능을 향상시킬 수 있다.

[0044] 용어 "레지멘"은 본 명세서에 기재된 질환, 장애, 또는 병태 치료를 위하여 하나 이상의 요법 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 조합물 또는 또 다른 활성제 예를 들어 본 명세서에 기재된 항암제)의 투여 타이밍 그리고 투약용 프로토콜을 지칭한다. 레지멘은 당해 분야에서 공지된 바와 같이 활성 투여 및 휴지기의 기간을 포함할 수 있다. 활성 투여 기간은 본 명세서에 기재된 조합물 및 조성물의 투여 및 그와 같은 조합물 및 조성물의 효능의 지속기간을 포함한다. 본 명세서에 기재된 레지멘의 휴지기는 화합물이 활동적으로 투여되지 않는 기간을 포함하고, 특정 사례에서, 그와 같은 화합물의 효능이 최소일 수 있는 기간을 포함한다. 본 명세서에 기재된 레지멘에서 활성 투여 및 휴지의 조합은 본 명세서에 기재된 조합물 및 조성물의 투여의 효능 및/또는 지속기간을 증가시킬 수 있다.

[0045] 용어들 "요법들" 및 "요법"은 질환, 장애, 또는 병태 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 및/또는 완화에서 사용될 수 있는 임의의 프로토콜(들), 방법(들), 및/또는 제제(들)을 지칭한다. 특정 사례에서 상기 용어는 다른 활성제 예컨대 본 명세서에 기재된 항암제를 지칭한다. 용어들 "요법" 및 "요법"은 항-바이러스성 요법, 항균 요법, 항진균 요법, 항-암 요법, 생물학적 요법, 지지적 요법, 및/또는 당해 분야의 숙련가, 예를 들어, 의료 전문가 예컨대 의사에 공지된 질환, 장애, 또는 병태 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료, 관리, 예방, 또는 완화에서 유용한 다른 요법을 지칭할 수 있다.

[0046] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 포유동물, 예컨대 인간, 소, 뗏트, 마우스, 개, 원숭이, 유인원, 염소, 양, 소, 또는 사슴을 지칭한다. 일반적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 환자는 인간이다.

[0047] 용어들 "억제", "억제한다", "억제하는"은 폴리펩타이드의 활성 또는 발현에서 감소 혹은 질환, 장애, 또는 병태 또는 이의 증상의 감소 또는 완화를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 억제하는은 부분적으로 또는 전적으로 자극 차단, 활성화 감소, 예방 또는 지연, 또는 단백질 또는 효소 활성 비활성화, 탈감지화, 또는 다운-조절을 포함할 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 기재된 항체는 다클론성 또는 단클론성일 수 있고 이종발생성, 동종이계, 또는 동계의 형태 및 이의 변형된 버전 (예를 들어, 인간화된 또는 키메라성)을 포함한다. "항체"는 특정 분자 항원에 결합할 수 있는 그리고 폴리펩타이드 사슬의 2 동일한 쌍으로 구성되는 폴리펩타이드의 면역글로불린 부류 내에서 B 세포의 폴리펩타이드 생성물을 의미하도록 의도되고, 여기서 각각의 쌍은 하나의 중쇄 (약 50-70 kDa) 및 하나의 경쇄 (약 25 kDa)를 갖고 각각의 사슬의 각각의 아미노-말단부는 약 100 내지 약 130 또는 그 초과 아미노산의 가변 영역을 포함하고 각각의 사슬의 각각의 카복시-말단부는 불변 영역을 포함한다 (참조 Borrebaeck (ed.) (1995) *Antibody Engineering*, Second Edition, Oxford University Press.; Kuby (1997) *Immunology*, Third Edition, W.H. Freeman 및 Company, New York). 본 명세서에서 기재된 항체에 의해 결합될 수 있는 특정 분자 항원은 PD-1 및 그것의 애피토프를 포함한다.

[0049] 용어 "단클론성 항체(들)"은 항원의 특정 애피토프와 면역반응할 수 있는 항원 결합 부위의 1 종을 함유하는 항체 분자의 모집단을 지칭하고, 반면에 용어 "다클론성 항체(들)"은 특정 항원과 상호작용할 수 있는 항원 결합 부위의 다중 종을 함유하는 항체 분자의 모집단을 지칭한다. 단클론성 항체는, 전형적으로 면역-반응하는 특정 항원에 대하여 단일 결합 친화도를 표시한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되어야 하는 단클론성 항체는, 예를 들어, 하기를 포함하는, 여러 가지의 기술에 의해 제조될 수 있다: 하이브리도마 방법 (예를 들어, Kohler and Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo 등, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow 등,

Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling 등: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), 재조합 DNA 방법 (참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567), 파아지-디스플레이 기술 (참조, 예를 들어, Clackson 등, *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks 등, *J Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu 등, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee 등, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee 등, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004), 및 모든 인간 면역글로불린 서열을 인코딩하는 인간 면역글로불린 병소 또는 유전자의 일부 또는 전부를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체의 생산 기술 (참조, 예를 들어, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits 등, *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann 등, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); 미국 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016; Marks 등, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg 등, *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild 등, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); 및 Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995).

[0050] 본 명세서에서 단클론성 항체는 또한, 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 중쇄 및/또는 경쇄의 한 부분이 특정 종으로부터 유래된 또는 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일한 또는 상기에 상동성이고, 한편 사슬(들)의 나머지가 또 다른 종으로부터 유래된 또는 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체, 뿐만 아니라 그와 같은 항체의 단편에서 상응하는 서열과 동일한 또는 상기에 상동성인 "키메라성" 항체 (면역글로불린)을 포함한다 (미국 특허 번호 4,816,567; Morrison 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, pp.6851-6855 (1984)). "인간화된 항체(들)"은 본 명세서에서 기재된 키메라성 항체의 서브셋으로서 간주될 수 있다.

[0051] 항체 또는 이의 기능적 단편 (예를 들어, "인간화된 항체(들)")에 관련하여 사용될 때 용어 "인간"은 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 상응하는 인간 가변 영역 또는 이의 부분을 갖는 항체 또는 이의 기능적 단편을 지칭한다. 그와 같은 인간 생식계열 면역글로불린 서열은 하기의 의해 기재된다: Kabat 등 (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242. 인간 항체는, 본 발명의 문맥에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 PD-1 또는 이의 변이체에 결합하는 항체를 포함할 수 있다.

[0052] 특정 사례에서 인간 항체는 본 명세서에서 개시된 바와 같이 인간 항체의 임의의 제조 기술을 사용하여 제조된 및/또는 인간에 의해 생산된 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 소유하는 항체이다. 인간 항체는, 파아지-디스플레이 라이브러리를 포함하는, 당해 분야에서 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.*, 222 :581 (1991). 하기에서 기재된 방법은 인간 단클론성 항체의 제조에 또한 이용가능하다: Cole 등, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boemer 등, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). 또한 하기를 참조한다: van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2: 368-74 (2001). 인간 항체는 항원성 공격에 반응하여 그와 같은 항체를 생산하도록 변형된, 그러나 내인성 병소가 고장난 유전자도입 동물, 예를 들어, 면역화된 제노마우스에 항원 투여에 의해 제조될 수 있다 (참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584 XENOMOUSE 기술에 관하여). 또한 하기를 참조한다: 예를 들어, Li 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관하여.

[0053] "인간화된 항체"는 인간 세포에 의해 만들어질 항체를 더욱 밀접하게 닮도록 변경된 가변성 또는 가변성 및 불변 영역을 갖는 비-인간 세포에 의해 만들어진 항체를 지칭한다. 예를 들어, 인간 생식계열 면역글로불린 서열에서 발견된 아미노산을 편입시키기 위해 비-인간 항체 아미노산 서열의 변경에 의해. 본 발명의 인간화된 항체는, 예를 들어 CDR에서, 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않은 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함한다. 인간화된 항체는 또한 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 그라프팅된 항체를 포함할 수 있다.

[0054] 비-인간 (예를 들어, 젖과) 항체의 인간화된 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 항체이다. 일 구현예에서, 인간화된 항체는 수령체의 초가변성으로부터 잔기가 원하는 특이성, 친화성, 및/또는 수용력을 갖는 비인간 종 (공여체 항체) 예컨대 마우스, 랙트, 토끼 또는 비-인간 영장류의 초가변 영역으로부터 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린 (수령체 항체)이다. 일부 사례에서, 인간 면역글로불린의 프레

임워크 ("FR") 잔기는 상응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 게다가, 인간화된 항체는 수령체 항체에서 또는 공여체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능, 예컨대 결합 친화도를 추가로 개량하기 위해 실시될 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 적어도 1, 및 전형적으로 2, 가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기에서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변성 루프는 비-인간 면역글로불린 서열의 것에 상응하고, FR 영역이 항체 성능, 예컨대 결합 친화도, 이성질체화, 면역원성, 등을 개선하는 하나 이상의 개별 FR 잔기 치환을 포함할 수 있어도, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. FR에서 이들 아미노산 치환의 수는 전형적으로 H 사슬에서 6 이하, 그리고 L 사슬에서, 3 이하이다. 인간화된 항체는 선택적으로 또한, 인간 면역글로불린일 수 있는, 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 예시적인 방법 및 인간화된 항체는 하기에 의해 기재된 것을 포함한다: Jones 등 *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann 등 *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992); Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy. Asthma & Immunol.* 1: 105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Burle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 및 미국 특허 번호 6,982,321 및 7,087,409.

[0055]

항체에 관련하여 사용될 때 용어 "기능적 단편"은 단편이 유래된 것으로부터 항체로서 결합 활성의 일부 또는 모두를 유지하는 중쇄 또는 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항체의 부분을 지칭한다. 그와 같은 기능적 단편은, 예를 들어, Fd, Fv, Fab, F(ab'), F(ab)₂, F(ab')₂, 단일 사슬 Fv (ScFv), 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 및 미니바디를 포함할 수 있다. 다른 기능적 단편은, 예를 들어, 그와 같은 기능적 단편이 결합 활성을 유지하는 한 중쇄 또는 경쇄 폴리펩타이드, 가변 영역 폴리펩타이드 또는 CDR 폴리펩타이드 또는 이의 부분을 포함할 수 있다. 그와 같은 항체 결합 단편은, 예를 들어, 하기 기재된 것에서 발견될 수 있다: Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989); Myers (ed.), *Molec. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference*, New York: VCH Publisher, Inc.; Huston et al., *Cell Biophysics*, 22:189-224 (1993); Pluckthun and Skerra, *Meth. Enzymol.*, 178:497-515 (1989) and in Day, E.D., *Advanced Immunoochemistry*, Second Ed., Wiley-Liss, Inc., New York, NY (1990). *Antibody Engineering*, Second Edition, Oxford University Press, 1995.

[0056]

항체에 관련하여 사용될 때 용어 "중쇄"는, 아미노-말단부가 약 120 내지 130 또는 그 초과 아미노산의 가변 영역을 포함하고 카복시-말단부가 불변 영역을 포함하는, 약 50-70 kDa의 폴리펩타이드 사슬을 지칭한다. 불변 영역은, 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열에 기반하여, 알파 (α), 델타 (δ), 엡실론 (ϵ), 감마 (γ) 및 뮤 (μ)로서 지칭된, 5개의 구별되는 유형 중 하나일 수 있다. 구별되는 중쇄는 크기가 상이하다: α , δ 및 γ 는 대략 450 아미노산을 함유하고, 한편 μ 및 ϵ 은 대략 550 아미노산을 함유한다. 경쇄와 조합된 경우, 중쇄의 이들 구별되는 유형은, IgG의 4 하위부류, 즉 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하여, 항체, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 각각의 5개의 잘 알려진 부류를 생기게 한다. 중쇄는 인간 중쇄일 수 있다.

[0057]

항체에 관련하여 사용될 때 용어 "경쇄"는 아미노-말단부가 약 100 내지 약 110 또는 그 초과 아미노산의 가변 영역을 포함하고 카복시-말단부가 불변 영역을 포함하는, 약 25 kDa의 폴리펩타이드 사슬을 지칭한다. 경쇄의 근사치 길이는 211 내지 217 아미노산이다. 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반되는 람다 ($\ddot{\epsilon}$)의 카파 ($\hat{\epsilon}$)로서 지칭된, 2개의 구별되는 유형이 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당해 기술에 공지되어 있다. 경쇄는 인간 경쇄일 수 있다.

[0058]

용어 "가변 도메인" 또는 "가변 영역"은 경쇄 또는 중쇄의 아미노-말단에서 일반적으로 위치하고 중쇄에서 약 120 내지 130 아미노산 및 경쇄에서 약 100 내지 110 아미노산의 길이를 갖고, 그것의 특정 항원에 대하여 각각의 특정 항체의 결합 및 특이성에서 사용되는 항체의 경쇄 또는 중쇄의 부분을 지칭한다. 가변 도메인은 상이한 항체 사이 광범위하게 순차적으로 상이할 수 있다. 가변성은 순차적으로 CDR에서 놓축되고 한편 가변 도메인에서 덜 가변성 부분은 프레임워크 영역 (FR)로서 지칭된다. 경쇄 및 중쇄의 CDR는 주로 항원과 항체의 상호작용을 책임진다. 본 명세서에서 사용된 아미노산 위치의 넘버링은, 하기에서처럼, EU 지수에 따른 것이다: Kabat 등 (1991) *Sequences of proteins of immunological interest*. (U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) 5th ed. 가변 영역은 인간 가변 영역일 수 있다.

[0059]

CDR은 면역글로불린 (Ig 또는 항체) VH β -시트 프레임워크의 비-프레임워크 영역 이내 3개의 초가변 영역 (H1, H2 또는 H3) 중 하나, 또는 항체 VL β -시트 프레임워크의 비-프레임워크 영역 이내 3개의 초가변 영역 (L1, L2 또는 L3) 중 하나를 지칭한다. 따라서, CDR는 프레임워크 영역 서열 이내 산재된 가변 영역 서열이다. CDR 영역

은 당해 분야의 숙련가에 잘 알려지고, 예를 들어, 항체 가변성 (V) 도메인 이내 가장 초가변성의 영역으로서 Kabat에 의해 정의되었다 (Kabat 등, *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977); Kabat, *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75 (1978)). CDR 영역 서열은 또한 보존된 β -시트 프레임워크의 일부가 아닌 잔기들로서 Chothia에 의해 구조적으로 정의되었고, 따라서 상이한 형태를 적응시킬 수 있다 (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). 양쪽 용어는 당해 분야에서 널리 인식된다. 표준적 항체 가변 도메인 이내 CDR의 위치는 수많은 구조의 비교에 의해 결정되었다 (Al-Lazikani 등, *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); Morea 등, *Methods* 20:267-279 (2000)). 초가변 영역 이내 잔기의 수가 상이한 항체에서 다양하기 때문에, 표준적 위치에 비해 추가의 잔기는 표준적 가변 도메인 넘버링 체계에서 잔기 수 옆에 a, b, c 등으로 종래에 넘버링된다 (Al-Lazikani 등, 상동 (1997)). 그와 같은 명명법은 당해 분야의 숙련가에 유사하게 잘 알려진다.

[0060]

예를 들어, 아래의 표 1에서 제시된 바와 같이, 어느 한쪽 Kabat (초가변성), Chothia (구조적), 또는 MacCallum (*J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)) 지정에 따라 정의된 CDR:

표 1: CDR 정의

| | Kabat ¹ | Chothia ² | MacCallum ³ | 루프 위치 |
|---------------------|--------------------|----------------------|------------------------|----------------|
| V _H CDR1 | 31-35 | 26-32 | 30-35 | B 및 C 가닥 연결 |
| V _H CDR2 | 50-65 | 53-55 | 47-58 | C' 및 C'' 가닥 연결 |
| V _H CDR3 | 95-102 | 96-101 | 93-101 | F 및 G 가닥 연결 |
| V _L CDR1 | 24-34 | 26-32 | 30-36 | B 및 C 가닥 연결 |
| V _L CDR2 | 50-56 | 50-52 | 46-55 | C' 및 C'' 가닥 연결 |
| V _L CDR3 | 89-97 | 91-96 | 89-96 | F 및 G 가닥 연결 |

¹ 잔기 넘버링은 Kabat 등의 명명법을 따른다, 상동

² 잔기 넘버링은 Chothia 등 명명법을 따른다, 상동

[0061]

용어 "암"은 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서 임의의 생리적 형태를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 암은 고형 종양 및 혈액 (혈액) 암을 포함한다. "혈액 암"은 임의의 혈액 매개 암을 지칭하고, 예를 들어, 골수종, 림프종 및 백혈병을 포함한다. "고형 종양" 또는 "종양"은, 악성 또는 양성이든, 병변 및 신생물성 세포 성장 및 증식, 그리고 비정상 조직 성장을 초래하는 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. "신생물성"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 비정상 조직 성장을 초래하는, 악성 또는 양성이든, 이상 조절된 또는 조절되지 않은 세포 성장의 임의의 형태를 지칭한다.

[0063]

용어들 "치료하는" 또는 "치료"는, 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터 예컨대 저감; 차도; 증상 또는 환자에 더욱 내성있는 손상, 병리 또는 병태 발생의 감소; 퇴행 또는 쇠퇴의 속도 둔화; 퇴행의 최종점을 덜 쇠약하게 만듬; 또는 환자의 물리적 또는 정신적 행복 개선을 포함하는, 질환, 병리 또는 병태의 진행, 중증도, 및/또는 지속기간의 성공 또는 완화의 임의의 증상을 지칭한다.

[0064]

용어 "향상시킨다"는 그와 같은 투여 또는 접촉에 앞서 단백질 또는 세포에 비교하여 본 명세서에 기재된 조합물의 투여 또는 접촉 후 단백질 또는 세포의 기능 또는 활성에서 증가 또는 개선을 지칭한다.

[0065]

용어 "투여하는"은 경구, 점막, 국소, 좌약, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병소내, 척추강내, 비강내 또는 피하 투여 같은 경로에 의해 대상체에 본 명세서에서 기재된 조합물 또는 조성물의 전달의 행위를 지칭한다. 비경구 투여는 정맥내, 근육내, 동맥내, 진피내, 피하, 복강내, 심실내, 및 두개내 투여를 포함한다. 투여는 일반적으로 질환, 장애, 또는 병태, 또는 그것의 증상의 개시 후 발생 후 발생하지만, 특정 사례에서, 질환, 장애, 또는 병태, 또는 그것의 증상의 개시 (예를 들어, 그와 같은 질환, 장애, 또는 병태에 걸리기 쉬운 환자에 투여) 전 발생할 수 있다.

[0066]

용어 "공투여"는 2종 이상의 제제 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 조합물 및 또 다른 활성제 예컨대 본 명세서에 기재된 항암제)의 투여를 지칭한다. 공투여의 타이밍은 투여된 조합물 및 조성물에 부분적으로 의존하고 하나 이상의 추가의 요법, 예를 들어 암 요법 예컨대 화학요법, 호르몬 요법, 방사선요법, 또는 면역요법의 투여

와 동시에, 직전에, 또는 직후에 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 환자에 공투여될 수 있다. 공투여는 개별적으로 또는 조합으로 (1 초과 화합물 또는 제제) 화합물의 동시 또는 순차적인 투여를 포함하는 의미이다. 따라서, 제제는 또한, 원할 때, (예를 들어, 대사 분해를 감소시키기 위해) 다른 활성 서브스턴스와 조합될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 서로와, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 특정 키나제를 발현시키는 세포와 관련된 질환 치료에 유용한 것으로 공지된 다른 활성제와, 또는 단독으로 효과적일 수 없는 부속 제제와 함께 사용될 수 있지만, 활성제의 효능에 기여할 수 있다.

[0067] 용어 "항암제"는 그것의 명백한 통상적인 의미에 따라 사용되고 항-신생물성 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 능력을 갖는 조성물을 지칭한다. 구현예들에서, 항암제는 화학요법제이다. 구현예들에서, 항암제는 암을 치료하는 방법에서 유용한, 본 명세서에서 확인된 제제이다. 구현예들에서, 항암제는 암을 치료하기 위해 FDA 또는 USA 이외의 국가의 유사한 관리 기관에 의해 승인된 제제이다.

[0068] 용어 "화학요법적" 또는 "화학치료제"는 그것의 명백한 통상적인 의미에 따라 사용되고 항-신생물성 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 능력을 갖는 화학 조성물 또는 화합물을 지칭한다. "화학요법"은 본 명세서에 기재된 화학요법제 또는 항암제의 투여르르 포함하는 요법 또는 레지멘을 지칭한다.

[0069] 용어들 "할로," "할로겐," 및 "할라이드"는 -F, -Cl, -Br, 및 -I를 지칭한다.

[0070] 용어 "알킬"은, 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 불포화를 갖지 않는 칙체형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 탄소 사슬 (또는 탄소), 또는 이들의 조합을 지칭하고, 모노-, 디- 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬은 그것의 탄소 원자의 수에 의해 지정될 수 있다 (즉, C_1-C_{10} 은 1 내지 10개의 탄소를 의미함). 본 명세서의 알킬은 C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , 및 C_1-C_4 길이를 포함할 수 있다. "페플루오로알킬"은 알킬 사슬 중 모든 수소가 플루오로로 대체된 알킬을 지칭한다.

[0071] 용어 "알콕시"는 산소 링커 (-O-)를 통해 분자의 나머지에 부착된 알킬기 (예를 들어, C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , 및 C_1-C_4 알킬)를 지칭한다. 예시적인 알콕시 기는 식 -OR (여기서 R은 분지형 또는 선형 알킬임)를 갖는 기를 포함한다. "페플루오로알콕실"은, 알킬 사슬 중 모든 수소가 플루오로로 대체된 알콕시를 지칭한다.

[0072] 용어 "아미노알킬"은 알킬기 (예를 들어, C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , 및 C_1-C_4 알킬)를 지칭하되, 하나 이상의 수소 원자는 아미노 기로 대체된다.

[0073] 용어 "알킬아미노"는 질소 링커 (-NR-)를 통해 분자의 나머지에 부착된 알킬기 (예를 들어, C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , 및 C_1-C_4 알킬)를 지칭한다. 예시적인 알킬아미노 기는 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N-이소프로필아미노, 및 기타 동종의 것을 포함한다.

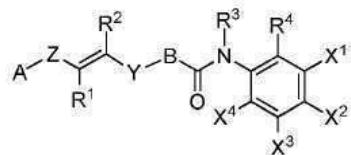
[0074] 용어 "아실"은 식, -C(O)R (여기서 R은 치환된 또는 비치환된 알킬, 할로알킬, 또는 아미노 기임)를 갖는 모이어티를 지칭한다. 용어 "아실아미노"는 부착된 아미노 기를 갖는 아실 모이어티를 지칭하고, 예를 들어, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노, 부티릴아미노, 이소부티릴아미노, 및 기타와 같은 모이어티를 포함한다.

[0075] 용어 "알킬티오"는 황 링커 (-S-)를 통해 분자의 나머지에 부착된 알킬기 (예를 들어, C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , 및 C_1-C_4 알킬)를 지칭한다. 예시적인 알킬티오 기는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 및 기타를 포함한다.

[0076] 용어 "복소환" 또는 "헥테로사이클릴"은 포화 또는 불포화되고 하나 이상의 헥테로원자 (예를 들어, N, O, 또는 S)를 포함하는 안정한 3- 내지 15-원 단환형 기를 지칭한다. 예시적인 헥테로사이클는, 비제한적으로 모폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피라닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 및 기타를 포함한다.

조성물

[0078] 예를 들어 암을 포함하는 여러 가지의 질환, 장애, 및 이의 증상을 치료하는데 유용한 조합물 (예를 들어, 병용요법 및 조성물)이 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 기재된 조합물은 식 I의 벤즈아미드 HDAC 억제제 및 PD-1 억제제 예컨대 아래에 기재된 것들을 포함한다. 일 양태에서 치료적 유효량의 PD-1 억제제 및 치료적 유효량의 식 I의 화합물을 포함하는 조합물이다:



I

[0079]

식 중:

[0081]

A는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 페닐, 및 복소환형 기로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐 또는 복소환형 기이고;

[0082]

B는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0083]

Y는, 선형이고, 상기 고리 B의 중심 (W1), 상기 고리 A의 중심 (W2) 및 모이어티 Y 중 수소 결합 수용체로서의 산소 원자 (W3) 사이의 거리는 하기인, 선형인 -CO- 포함 모이어티이고: W1-W2=약 6.0 Å, W1-W3=약 3.0 Å 내지 약 6.0 Å, 및 W2-W3=약 4.0 Å 내지 약 8.0 Å, 각각;

[0084]

Z는 결합 또는 C₁-C₄ 알킬렌, -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO-, 또는 -SO₂-o]고;

[0085]

R¹ 및 R²는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0086]

R³는 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0087]

R⁴는 수소 또는 -NH₂o]고; 그리고

[0088]

X¹, X², X³, 또는 X⁴ 중 하나는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, 또는 C₁-C₄ 알콕시카보닐이고, 이는 할로겐 또는 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환되고, 한편 상기 X¹, X², X³, 또는 X⁴ 중 나머지는 독립적으로 수소이고,

[0089]

그러나, 단, R⁴가 수소일 때, X¹, X², X³, 또는 X⁴ 중 하나는 -NH₂ 아미노알킬기 또는 알킬아미노 기이다.

[0090]

특정 사례에서 A는 페닐, 또는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 페닐, 또는 복소환형 기로 선택적으로 치환된 페닐이다. A는 -N-, -S-, 또는 -O- 모이어티를 함유하는 복소환형 기 (예를 들어, 5 내지 10-원 복소환형 기)일 수 있다. 특정 사례에서 A는 1, 2, 3, 4, 또는 그 초과 개의 질소 혜테로원자를 갖는 5 내지 10-원 N-복소환형 모이어티, 예를 들어, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피페리지닐, 디아지닐, 테트라졸릴, 트리아지닐, 테트라지닐, 아제피닐, 디아제피닐, 아조카닐, 또는 아조시닐이다. A는 포화 또는 불포화된 5 내지 10 원 N-복소환형 모이어티일 수 있다. 특정 사례에서 A는 6-원 N-복소환형 모이어티, 예를 들어, 피리딘이다.

[0091]

특정 구현예에서, B는 페닐이다. B는 작은 모이어티 예컨대, 예를 들어, 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, 또는 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서 B는 할로겐으로 치환된 페닐이다. 다른 구현예에서, B는 전자 공여 그룹 (EDG)로 치환된다. 또 다른 구현예에서, B는 전자 끄는 기 (EWG)로 치환된 페

널이다. 또 다른 구현예에서, B는로 치환된 페닐이다 C_1 - C_4 알킬이다. B는 메틸-, 에틸-, 또는 프로필-치환된 페닐일 수 있다. B는 메톡시-, 에톡시-, 또는 프로폭시-치환된 페닐일 수 있다.

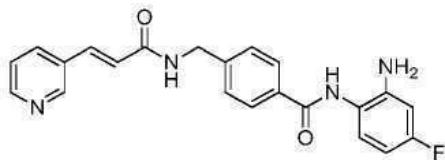
[0092] 특정 사례에서 Y는 $-C(O)NH-CH_2-$ 이다. 특정 구현예에서, Z는 결합이다. Z는 메틸렌, 에틸렌, 또는 프로필렌 모이어티일 수 있다. 일부 구현예에서, Z는 $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-CO-$, $-CS-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ 이다.

[0093] R^1 및 R^2 둘 모두는 특정 사례에서 수소이다. R^1 및 R^2 둘 모두는 C_1 - C_4 알킬일 수 있고, 예를 들어, R^1 및 R^2 둘 모두는 메틸, 에틸, 또는 프로필일 수 있다. 특정 사례에서 R^1 또는 R^2 중 하나가 수소이면, 다른 것은 C_1 - C_4 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. R^3 는 수소이다. 다른 구현예에서, R^3 는 C_1 - C_4 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸)이다.

[0094] R^4 는 $-NH_2$ 일 수 있다. 특정 사례에서 R^4 는 $-NH_2$ (여기서 X^1 , X^2 , X^3 , 또는 X^4 중 하나는 할로겐임)이다. R^4 가 $-NH_2$ 일 때, X^2 또는 X^3 는 할로겐일 수 있다. 일부 구현예에서 R^4 는 $-NH_2$ 이고 X^2 는 할로겐이다. 그와 같은 사례에서 X^2 는 $-F$ 일 수 있다.

[0095] 또 다른 구현예에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 는 수소이되, 여기서 Z는 결합이고, R^4 는 $-NH_2$ 이고 Y는 $-C(O)NH-CH_2-$ 이다. 그와 같은 구현예에서, A는 상기에 기재된 바와 같은 복소환형 모이어티일 수 있고 B는 페닐일 수 있다. X^1 , X^2 , X^3 , 또는 X^4 는 할로겐 (예를 들어, $-F$) 또는 $-NH_2$ 일 수 있다.

[0096] 식 I의 화합물은 U.S. 특허 번호: 7,244,751 및 7,550,490 (이 둘 모두는 모든 목적을 위해 그것의 전체에 본 명세서에 편입되어 있음)에 의해 실질적으로 기재된 화합물일 수 있다. 일부 구현예에서 식 I의 화합물은 N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-4-[[[(2E)-1-옥소-3-(3-파리디닐)-2-프로펜-1-일]아미노]메틸]벤즈아미드이다. 또 다른 구현예에서 식 I의 화합물은 아래에 제시된 바와 같은 식 Ia를 갖는다:



Ia

[0097]

[0098] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식 I의 화합물은 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 입체이성질체, 전구약물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 수화물, 공-결정, 및 다형체를 포함한다.

[0099]

특정 사례에서, 상기 조합물은 하기 초과의 양으로 존재하는 식 I의 화합물 (예를 들어, Ia)을 포함한다: 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 또는 200 mg. 조합물은 하기 초과의 양으로 존재하는 식 I의 화합물을 포함할 수 있다: 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 또는 10 mg. 특정 사례에서 식 I의 화합물은 약 5 mg 초과 또는 약 10 mg의 양으로 존재한다. 조합물은 하기 초과의 양으로 존재하는 식 I의 화합물을 포함할 수 있다: 약 1 mg 내지 약 10 mg, 1 mg 내지 약 25 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 5 mg 내지 약 10 mg, 5 mg 내지 약 25 mg, 5 mg 내지 약 50 mg, 10 mg 내지 약 25 mg, 10 mg 내지 약 50 mg, 50 mg 내지 약 100 mg, 또는 100 mg 내지 약 200 mg.

[0100]

본 조합물은 적어도 하기의 양으로 존재하는 화합물을 포함할 수 있다: 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 또는 200 mg. 본 조합물은 적어도 하기의 양으로 존재하는 식 I의 화합물을 포함할 수 있다: 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 또는 10 mg. 특정 사례에서 식 I의 화합물은 적어도 약 5 mg 또는 약 10 mg의 양으로 존재한다. 본 조합물은 적어도 하기의 양으로 존재하는 식 I의 화합물을 포함할 수 있다: 약 1 mg 내지 약 10 mg, 1 mg 내지 약 25 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 5 mg 내지 약 10 mg, 5 mg 내지 약 25 mg, 5 mg 내지 약 50 mg, 10 mg 내지 약 25 mg, 10 mg 내지 약 50 mg, 50 mg 내지 약 100 mg,

또는 100 mg 내지 약 200 mg.

[0101] 본 조합물은 하기의 양으로 존재하는 화합물을 포함할 수 있다: 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 또는 200 mg. 본 조합물은 하기의 양으로 존재하는 식 I의 화합물을 포함할 수 있다: 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 또는 10 mg. 특정 사례에서 식 I의 화합물은 약 5 mg 또는 약 10 mg의 양으로 존재한다. 본 조합물은 하기의 양으로 존재하는 식 I의 화합물을 포함할 수 있다: 약 1 mg 내지 약 10 mg, 1 mg 내지 약 25 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 5 mg 내지 약 10 mg, 5 mg 내지 약 25 mg, 5 mg 내지 약 50 mg, 10 mg 내지 약 25 mg, 10 mg 내지 약 50 mg, 50 mg 내지 약 100 mg, 또는 100 mg 내지 약 200 mg.

[0102] 식 I의 화합물은 환자의 체중 (즉, mg/kg)에 대해 본 명세서에 기재된 조합물 내에 존재할 수 있다. 일부 사례에서, 식 I의 화합물은 하기에 상응하는 양으로 존재한다: 약 0.0001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 다른 사례에서 식 I의 화합물은 하기에 상응하는 양으로 존재한다: 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg.

[0103] 본 명세서에 기재된 조합물에 유용한 PD-1 억제제는 PD-1의 활성 또는 발현을 억제, 차단, 폐지 또는 방해할 수 있는 임의의 분자를 포함한다. 특히, PD-1 억제제는 소분자 화합물, 핵산, 폴리펩타이드, 항체, 웨티바디, 디아바디, 미니바디, 단일-사슬 가변성 단편 (ScFv), 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체일 수 있다. 일 사례에서 PD-1 억제제는 소분자 화합물 (예를 들어, 약 1000 Da 미만의 분자량을 갖는 화합물)이다. 다른 사례에서, 본 명세서에 기재된 조합물에서 유용한 PD-1 억제제는 핵산 및 폴리펩타이드를 포함한다. PD-1 억제제는 폴리펩타이드 (예를 들어, 거대환형 폴리펩타이드) 예컨대 하기에서 예시된 것일 수 있다: 미국 특허 출원 공개 번호: 2014/0294898 (이는 참고로 그리고 모든 목적을 위해 본 명세서에 편입되어 있음). 일 예에서, PD-1 억제제는 항체, 웨티바디, 디아바디, 미니바디, ScFv, 또는 이의 기능적 단편이다. 일 예에서, PD-1 억제제는 AMP-224 (GSK)이다.

[0104] AMP-224는 PD-1 리간드 프로그래밍된 세포사 리간드 2 (PD-L2)의 세포외 도메인 및 인간 IgG의 Fc 영역을 포함하는 재조합 융합 단백질이다. 특정 암은, 부분적으로, 및 PD-1과 B7-H1 사이 상호작용에 의한 임의의 특정 이론에 구속됨 없이 면역계를 피할 수 있고 억제시킬 수 있다. AMP-224는 이러한 상호작용을 차단하는 것처럼 보이고 따라서 면역 억제를 극복하는 것처럼 보인다.

[0105] 또 다른 예에서, PD-1 억제제는 PD-1 항체이다. PD-1 항체는 단클론성 또는 다클론성 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, PD-1 항체는 단클론성 항체이다.

[0106] PD-1 항체는, 비제한적으로, 본 명세서에서 예시된 것들 예컨대, 예를 들어, 인간 항체, 마우스 항체, 키메라성 항체, 인간화된 항체, 또는 키메라성 인간화된 항체를 포함하는, 항체 및 이의 기능적 단편의 모든 공지된 유형을 포함한다.

[0107] 일 구현예에서, PD-1 항체는 인간 항체이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 마우스 항체이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 키메라성 항체이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 인간화된 항체이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 키메라성 인간화된 항체이다. PD-1 항체는 인간 항체 또는 인간화된 항체일 수 있다. PD-1 항체는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810, PDR 001, 또는 MEDI0680일 수 있다. 일부 구현예에서, 2종 이상의 PD-1 항체는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0108] PD-1 항체는 니볼루맙일 수 있다. (OPDIVO로서 시판되는) 니볼루맙은 면역강화작용 활성을 가진 PD-1에 관한 완전 인간 단클론성 항체이다. 임의의 특정 이론에 구속됨 없이, 니볼루맙은 그것의 동족 리간드에 의해 PD-1의 활성화를 차단하고 상기에 결합하여, 종양 세포 또는 병원체에 대한 T-세포 및 세포-매개된 면역 반응의 활성화를 초래한다.

- [0109] PD-1 항체는 펨브롤리주맙일 수 있다. 펨브롤리주맙 (KEYTRUDA로서 시판되는, MK-3475)는 잠재적인 면역-잠재화 활성을 가진 인간 세포 표면 수용체 PD-1에 관한 인간화된 단클론성 IgG4 항체이다. 임의의 특정 이론에 구속됨 없이, 펨브롤리주맙은, 활성화된 T 세포의 표면에서 발현된 억제성 신호전달 수용체인, PD-1에 결합하고, 그것의 동족 리간드에 의한 PD-1의 활성화 그리고 상기에 결합을 차단시킨다. 결합 및 활성의 차단은 종양 세포에 대한 T-세포-매개된 면역 반응의 활성화를 초래한다.
- [0110] PD-1 항체는 피딜리주맙일 수 있다. 피딜리주맙 (CT-011)은 면역조절 및 항종양 활성을 가진 인간 PD-1에 관한 인간화된 단클론성 항체이다. 임의의 특정 이론에 구속됨 없이, 피딜리주맙은 그것의 리간드와 수용체 PD-1 사이 상호작용을 차단시켜, 림프구, 주로 효과기/메모리 T 세포에서 세포자멸적 공정의 감소, 및 NK 세포의 항종양 활성화의 확대를 초래한다.
- [0111] PD-1 항체는 REGN2810일 수 있다. REGN2810은, 잠재적인 면역 관문 억제성 및 항-신생물성 활성을 가진, PD-1에 관한 인간 단클론성 항체이다. 임의의 특정 이론에 구속됨 없이 REGN2810은 PD-1에 결합하고, 그것의 동족 리간드에 결합을 억제시키고, 그것의 다운스트림 신호전달 경로의 활성화를 예방한다. 이것은 세포독성 T-세포의 활성화를 통해 면역 기능을 회복시킬 수 있다.
- [0112] PD-1 항체는 PDR 001일 수 있다. PDR 001은, 면역 관문 억제성 및 항-신생물성 활성을 가진, PD-1에 관한 완전 인간화된 단클론성 항체이다. 임의의 특정 이론에 구속됨 없이, PDR 001은 활성화된 T-세포에서 발현된 PD-1에 결합하고 그것의 동족 리간드와 상호작용을 차단시킨다. 리간드 결합의 억제는 PD-1-매개된 신호전달을 예방하고 종양 세포에 대한 T-세포-매개된 면역 반응의 T-세포 활성화 및 유도 양쪽을 초래한다.
- [0113] PD-1 항체는 MEDI0680일 수 있다. MEDI0680 (AMP-514)는, 잠재적인 면역조절 및 항-신생물성 활성을 가진, PD-1에 관한 단클론성 항체이다. 임의의 특정 이론에 구속됨 없이, MEDI0680은 PD-1 및 그것의 다운스트림 신호전달 경로의 활성화를 억제시키는 것처럼 보인다. 이러한 억제는 PD-1 과발현 종양 세포에 대한 T-세포 및 세포-매개된 면역 반응의 활성화 양쪽을 통해 면역 기능을 회복시킬 수 있다.
- [0114] PD-1 항체는 임의의 항체 아이소타입일 수 있다. 용어 아이소타입은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 인코딩되는 항체 부류를 지칭한다. 주어진 항체 또는 기능적 단편의 중쇄는 그 항체 또는 기능적 단편의 부류: IgM, IgG, IgA, IgD 또는 IgE를 결정한다. 각각의 부류는 어느 한쪽 κ 또는 λ 경쇄를 가질 수 있다. 용어 하위부류는 하위부류를 분화시키는 중쇄의 아미노산 서열에서 소수의 차이를 지칭한다. 인간에 있어서 IgA의 2개의 하위부류 (하위부류 IgA1 및 IgA2)가 있고 IgG의 4개의 하위부류 (하위부류 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)가 있다. 그와 같은 부류 및 하위부류는 기술분야에서 숙련된 이들에 잘 알려진다.
- [0115] 유용한 PD-1 항체는 PD-1의 활성을 억제시키기 위해 충분한 강도로 PD-1에 결합한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 결합은 복합체를 형성하기 위해 문자 사이 상호작용을 지칭한다. 상호작용은, 예를 들어, 수소 결합, 이온 결합, 소수성 상호작용, 및/또는 반데르발스 상호작용을 포함하는 비-공유 상호작용일 수 있다. 복합체는 또한 공유 또는 비-공유결합, 상호작용 또는 힘에 의해 함께 유지된 2종 이상의 문자의 결합을 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 기능적 단편의 결합은, 예를 들어, 효소-결합 면역흡착 검정 또는 당해 분야의 숙련가에 잘 알려진 수많은 방법 중 어느 하나를 사용하여 검출될 수 있다.
- [0116] PD-1 항체 또는 기능적 단편에서 단일 항원-결합 부위와 표적 문자, 예컨대 PD-1의 단일 에피토프 사이 총 비-공유 상호작용의 강도는 그 에피토프에 대하여 항체 또는 기능적 단편의 친화성이다. 1가 항원에 항체 또는 이의 기능적 단편의 결합 (k_1) 대 해리 (k_{-1})의 비 (k_1 / k_{-1})은, 친화성의 측정치인, 결합 상수 K 이다. K 의 값은 항체 또는 기능적 단편 및 항원의 상이한 복합체에 대하여 다양하고 양쪽 k_1 및 k_{-1} 에 좌우된다. 본 발명의 항체 또는 기능적 단편에 대하여 결합 상수 K 는 본 명세서에서 제공된 임의의 방법 또는 당해 분야의 숙련가에 잘 알려진 임의의 다른 방법을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0117] 1개의 결합 부위에서 친화성은 항체 또는 기능적 단편과 항원 사이 상호작용의 진정한 강도를 항상 반영하지 않는다. 다중, 반복 항원 결정기를 함유하는 복합 항원이 다중 결합 부위를 함유하는 항체와 접촉하는 경우, 하나의 부위에서 항원과 그와 같은 항체 또는 기능적 단편의 상호작용은 제2 부위에서 반응의 개연성을 증가시킬 것이다. 다가 항체와 항원 사이 그와 같은 다중 상호작용의 강도는 결합능으로 불린다. 항체 또는 기능적 단편의 결합능은 그것의 개별 결합 부위의 친화성보다 그것의 결합능의 더 나은 측정치일 수 있다. 예를 들어, 높은 결합능은, IgG보다 더 낮은 친화성을 가질 수 있는, 오량체 IgM 항체에 대하여 때때로 발견되는 바와 같이 저 친화도를 보상할 수 있지만, 그것의 다중원자가에서 비롯하는, IgM의 높은 결합능은 항원을 효과적으로 결합시킬

수 있다.

[0118] PD-1 항체 또는 이의 기능적 단편의 특이성은 단 하나의 항원 (예를 들어, PD-1의 단일 에피토프)와 반응하기 위한 개별 항체 또는 이의 기능적 단편의 능력을 지칭한다. 항체 또는 기능적 단편은 항원의 1차, 2차 또는 3차 구조에서 차이 또는 항원의 이성질체 형태를 식별할 수 있는 경우 특이적으로 간주될 수 있다.

[0119] PD-1 항체는 그것이 필요한 환자의 체중에 관해 측정된 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, PD-1 항체는 하기의 양으로 존재할 수 있다: 약 0.1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 약 7.5 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg. PD-1 항체는 하기의 양으로 존재할 수 있다: 약 0.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 7.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 1 mg/kg. PD-1 항체는 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 양으로 존재할 수 있다. PD-1 항체는 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 양으로 존재할 수 있다.

[0120] 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 대략적인 하기의 양으로 존재할 수 있다: 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg 또는 30 mg/kg. PD-1 항체는 대략적인 하기의 양으로 존재할 수 있다: 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 또는 5 mg/kg.

[0121] PD-1 항체는 대략적인 하기의 양으로 상기 조합물 내에 존재할 수 있다: 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 1900 mg, 또는 2000 mg. PD-1 항체는 대략적인 하기의 양으로 상기 조합물 내에 존재할 수 있다: 1 mg 내지 약 10 mg, 10 mg 내지 약 20 mg, 25 mg 내지 약 50 mg, 30 mg 내지 약 60 mg, 40 mg 내지 약 50 mg, 50 mg 내지 약 100 mg, 75 mg 내지 약 150 mg, 100 mg 내지 약 200 mg, 200 mg 내지 약 500 mg, 500 mg 내지 약 1000 mg, 1000 mg 내지 약 1200 mg, 1000 mg 내지 약 1500 mg, 1200 mg 내지 약 1500 mg, 또는 1500 mg 내지 약 2000 mg.

[0122] PD-1 항체는 대략적인 하기의 양으로 존재할 수 있다: 0.1 mg/mL, 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 150 mg/mL, 200 mg/mL, 250 mg/mL, 300 mg/mL, 400 mg/mL, 또는 500 mg/mL. 일 구현예에서, PD-1 항체는 대략적인 하기의 양으로 상기 조합물 내에 존재한다: 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 5 mg/mL 내지 약 15 mg/mL, 10 mg/mL 내지 약 25 mg/mL; 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL; 25 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 또는 50 mg/mL 내지 약 100 mg/mL.

[0123] 특정 사례에서 치료적 유효량의 PD-1 항체는 PD-1 항체가 제공된 포장 삽입물 내에 제공된 양으로서 결정된다. 용어 포장 삽입물은, 예를 들어, 용법, 투약량, 투여, 사용금지사유, 및/또는 그와 같은 약제의 사용에 관한 경고에 대하여 정보를 함유하는, FDA 또는 미국 이외의 국가의 유사한 관리 기관에 의해 승인된 약제의 상업적 패키지에서 관례상 포함된 지침을 지칭한다.

[0124] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식 I의 화합물은 PD-1 억제제의 양과 상승작용인 양으로 제공될 수 있다. 용어 상승작용은 본 명세서에 기재된 조합물 (예를 들어, 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제 - 또 다른 활성제 예컨대 본 명세서에 기재된 항암제와 공투여 포함) 또는 레지멘의 조합물 예컨대 각각의 개별 요법 또는 레지멘의 부가적 효과보다 더 효과적인 본 명세서에서 기재된 것을 지칭한다.

[0125] 본 명세서에 기재된 조합물의 상승작용 효과는 조합물의 성분 중 하나 이상 (예를 들어, 식 I의 화합물 또는 PD-1 억제제)의 더 낮은 투약량의 사용을 허용할 수 있다. 상승작용 효과는 본 명세서에 기재된 질환, 장애, 또는 병태를 가진 대상체에 투여된 요법 중 적어도 하나 (예를 들어, 식 I의 화합물 또는 PD-1 억제제)의 덜 빈번한 투여를 허용할 수 있다. 그와 같은 더 낮은 투약량 및 감소된 투여 빈도는 치료의 효능 감소 없이 대상체에 요법 중 적어도 하나 (예를 들어, 식 I의 화합물 또는 PD-1 억제제)의 투여와 관련된 독성을 감소시킬 수 있다. 본 명세서에서 기재된 바와 같이 상승작용 효과는 임의의 요법의 사용과 관련된 부정적인 또는 원치않는 부작용을 회피 또는 감소시킨다.

약제학적 조성물

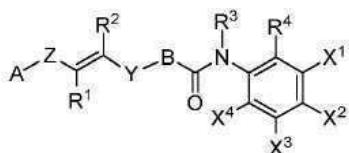
- [0127] 본 명세서에 기재된 조합물은 비체한적으로 하기를 포함하는 본 명세서에서 기재된 환자에 임의의 경로를 통해 투여에 적합한 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다: 환자에 경구, 점막 (예를 들어, 비강, 흡입, 폐, 설하, 질, 불, 또는 직장), 비경구 (예를 들어, 피하, 정맥내, 볼러스 주사, 근육내, 또는 동맥내), 국소 (예를 들어, 안약 또는 다른 안과용 약제), 경피 또는 경피 투여.
- [0128] 예시적인 투약 형태는 하기를 포함한다: 정제; 타원형 당의정; 캡슐 (예를 들어, 젤라틴 캡슐); 카세; 로젠지; 좌약; 분말; 젤; 환자에 비경구 투여에 적합한 액체 투약 형태; 및 환자에 비경구 투여에 적합한 액체 투약 형태를 제공하기 위해 재구성될 수 있는 멸균된 고체 (예를 들어, 결정성 또는 비정질 고체).
- [0129] 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물 및 투약 형태는 전형적으로는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 조제실의 당해 분야의 숙련가에 잘 알려진다. 특정 부형제가 약제학적 조성물 또는 투약 형태에 편입에 적합한지 여부는 여러 가지의 인자 예컨대, 예를 들어, 환자에 의도된 투여 경로에 좌우된다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 활성 성분이 특정 제형에서 분해시킬 수 있는 속도를 감소시킬 수 있는 다른 제제 예컨대 안정화제, 윤활제, 완충제, 및 봉해제를 포함할 수 있다.
- [0130] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 특정 사례에서 본 명세서에서 제공된 양으로 본 명세서에 기재된 조합물 (예를 들어, 항암제 예컨대 본 명세서에서 기재된 것) 이외 추가의 활성제를 포함할 수 있다.
- [0131] 일 구현예에서, 식 I의 화합물은 경구 투약 형태 예컨대 정제 또는 캡슐로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 식 I의 화합물은 비경구 투여에 적합한 액체에서 재현탁될 수 있는 분말 (예를 들어, 동결건조된 분말)로서 공급된다.
- [0132] 본 명세서에 기재된 PD-1 억제제는 환자에 그것의 투여에 편리한 형태로 제공될 수 있거나 상기 투여를 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, PD-1 억제제가 본 명세서에서 기재된 바와 같이 PD-1 항체인 경우, PD-1 억제제는 비경구 투여용 용액을 사용하기 위한 준비로서 제형화될 수 있다. 다른 예에서, 예를 들어 PD-1 항체를 포함하는, PD-1 억제제는 비경구 투여에 적합한 액체에서 재현탁될 수 있는 분말 (예를 들어, 동결건조된 분말)로서 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 조합물은 정맥내 투여를 위하여 제형화된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 구현예에서 상기 조합물은 경구 투약 형태 (예를 들어, 정제 또는 캡슐)로서 제형화된 식 I의 화합물 및 정맥내 투여를 위하여 제형화된 PD-1 억제제를 포함한다.
- [0133] 본 명세서에 기재된 조합물은, 그것의 비-제어된 대응물에 의해 달성하였던 것보다 약물 요법 개선의 목표를 갖는, 조절 방출 의약품으로서 제공될 수 있다. 조절 방출 제형은 약물의 활성을 연장시킬 수 있고, 투약 빈도를 감소시킬 수 있고, 대상체 순응도를 증가시킬 수 있다. 또한, 조절 방출 제형은 작용 또는 다른 특징, 예컨대 약물의 혈중 농도의 개시의 시간에 영향을 주는데 사용될 수 있고, 따라서 부 (예를 들어, 부정적인) 작용의 발생에 영향을 줄 수 있다.
- [0134] **키트**
- [0135] 본 명세서에 기재된 조합물 및 약제학적 조성물은 키트의 일부로서 제공될 수 있다. 그와 같은 키트는, 예를 들어, 환자 순응을 개선시킬 수 있거나 조합물 투여용 제조의 정확도 또는 편의성을 개선시킬 수 있다. 키트는 본 화합물이 본 명세서에서 기재된 바와 같이 제형으로 공급되는 식 I의 화합물을 포함한다. 키트는 또한 본 명세서에서 기재된 바와 같이 PD-1 억제제를 포함한다. 키트는 AMP-224를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는, 본 명세서에서 기재된 바와 같이, PD-1 항체, 예를 들어, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680을 포함한다. 키트는 그것이 필요한 환자, 예컨대 본 명세서에서 기재된 암 환자에 조합물의 투여에 유용한 포장 삽입물 또는 다른 정보 (예를 들어, 처방 정보)를 포함할 수 있다.
- [0136] 본 발명의 키트는 동일한 또는 상이한 제형을 갖는 본 명세서에 기재된 조합물 (예를 들어, 식 I의 화합물 및 PD-1 항체)를 포함할 수 있다. 키트에서 본 명세서에 기재된 조합물의 각각의 성분은 별도의, 개별 용기에서 공급될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 본 명세서에 기재된 조합물의 성분은 단일 용기에서 공급될 수 있다. 그와 같은 사례에서, 용기는 그것이 필요한 환자에 투여를 위하여 준비된 용기, 예를 들어, 4 백, 앰풀, 또는 주사기일 수 있다. 일 구현예에서, 키트에서 식 I의 화합물은 경구 투여용으로 제형화된다 (예를 들어, 정제, 캡슐, 또는 샤크트). PD-1 억제제는, 예를 들어, 분말 (예를 들어, 동결건조된 분말)로서 또는 비경구 투여용 용액으로서 공급될 수 있다. 특정 사례에서 PD-1 억제제는, 예를 들어, 정맥내 투여에 의해 비경구 투여용으로 제형화된 본 명세서에서 기재된 바와 같이 PD-1 항체이다.

[0137] 본 명세서에 기재된 키트의 내용물은 멸균된 형태로 제공될 수 있다. 키트 및 그것의 내용물은 필요로 하는 상기 대상체에 투여를 위하여 준비된 형태로 제공될 수 있다. 그와 같은 사례에서, 키트의 조합의 성분은 투여가 사용자에 의한 추가 작용을 거의 요구하지 않도록 제형으로서 및 선택적으로 투여 디바이스에서 공급된다. 키트가 투여 디바이스를 포함하는 경우, 그와 같은 디바이스는 본 명세서에서 기재된 투여 경로에 대하여 당해 분야의 숙련가에 의해 이해된 및 공지된 디바이스, 예컨대 비제한적으로, 주사기, 펌프, 백, 컵, 흡입기, 점액기, 패치, 크림, 또는 주사기를 포함한다.

[0138] **방법**

[0139] 본 명세서에 기재된 조합물, 약제학적 조성물, 및 키트는 질환, 장애를 치료하거나, 질환 및 장애의 증상 예컨대, 예를 들어, 암을 경감시키거나 제거하는데 유용하다. 본 명세서에서 기재된 방법은 본 명세서에 기재된 조합물 및 약제학적 조성물의 투여에 관한 것이고 그와 같은 조합물 및 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 키트의 형태로 제공될 수 있음을 이해해야 한다. 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 그것이 필요한 환자에게 투여하여 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 그것이 필요한 환자에게 투여하여 암을 관리하는 방법이 또한 제공된다.

[0140] 본 명세서에서 기재된 방법에서 유용한 조합물은 식 I의 화합물을 포함한다:



[0141] .

[0142] 식 중:

[0143] A는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 페닐, 및 복소환형 기로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐 또는 복소환형 기이고;

[0144] B는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0145] Y는, 선형이고, 상기 고리 B의 중심 (W1), 상기 고리 A의 중심 (W2) 및 모이어티 Y 중 수소 결합 수용체로서의 산소 원자 (W3) 사이의 거리는 하기인, 선형인 -CO- 포함 모이어티이고: W1-W2=약 6.0 Å, W1-W3=약 3.0 Å 내지 약 6.0 Å, 및 W2-W3=약 4.0 Å 내지 약 8.0 Å, 각각;

[0146] Z는 결합 또는 C₁-C₄ 알킬렌, -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO-, 또는 -SO₂-이고;

[0147] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0148] R³는 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0149] R⁴는 수소 또는 -NH₂이고; 그리고

[0150] X¹, X², X³, 또는 X⁴ 중 하나는 할로겐, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -COOH, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 아미노알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₂-C₄ 아실, C₂-C₄ 아실아미노, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬, C₁-C₄ 퍼플루오로알킬옥시, 또는 C₁-C₄ 알콕시카보닐이고, 이는 할로겐 또는 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환되고, 한편 상기 X¹, X², X³, 또는 X⁴ 중 나머지는 독립적으로 수소이고,

[0151] 그러나, 단, R^4 가 수소일 때, X^1 , X^2 , X^3 , 또는 X^4 중 하나는 $-NH_2$, 아미노알킬기 또는 알킬아미노 기이다.

[0152] 본 명세서에서 기재된 방법에서 유용한 식 I의 화합물은 위에서 실질적으로 기재된 화합물을 포함한다. 특정 사례에서, 본 명세서에서 제공된 방법으로 암을 치료하기 위해 사용된 식 I의 화합물은 화합물 (여기서 R^1 , R^2 , 및 R^3 는 수소임)을 포함한다. 특정 사례에서 Y는 $-C(O)NH-CH_2-$ 이다. 특정 사례에서, R^3 는 상기에 기재된 바와 같은 C_1-C_4 알킬일 수 있다. 식 I의 A는 5 내지 10-원 복소환형 모이어티일 수 있다. 특히, 및 상기에 기재된 바와 같이, 식 I의 화합물의 유용한 구현예는, A가 N-복소환, 예를 들어, 5 또는 6 원 복소환형 모이어티인 화합물을 포함한다. A는 특정 사례에서, 피리디닐일 수 있다.

[0153] 본 명세서에서 기재된 방법에서 유용한 식 I의 화합물은, R^4 는 $-NH_2$ 이고, X^1 , X^2 , X^3 , 또는 X^4 는 중 적어도 하나는 $-NH_2$ 또는 할로겐인 화합물일 수 있다. 특정 사례에서, 본 명세서에서 기재된 방법에서 사용되는 식 I의 화합물은, R^4 는 $-NH_2$ 이고, X^1 , X^2 , X^3 , 또는 X^4 중 적어도 하나는 할로겐 (예를 들어, -F) 인 화합물을 포함한다. 일 구현예에서, 식 I의 화합물은 상기에 제시된 바와 같은 식 Ia의 화합물이다.

[0154] 본 명세서에서 기재된 방법에 사용되는 PD-1 억제제는 본 명세서에 기재된 PD-1 억제제들이다. 예를 들어, PD-1 억제제는 소분자 화합물, 핵산, 폴리펩타이드, 항체, 펩티바디, 디아바디, 미니바디, 단일-사슬 가변성 단편 (ScFv), 또는 기능적 이의 단편 또는 변이체일 수 있다. 일 예에서, PD-1 억제제는 AMP-224이다. 다른 예에서, PD-1 억제제는 상기에 제시된 PD-1 항체일 수 있다. 일 사례에서, 본 명세서에서 기재된 방법에 사용되는 PD-1 항체는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680이다.

[0155] 그와 같은 방법에서 사용되는 조합물을 구성하는 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제가 본 명세서에서 기재된 바와 같은 양으로 각각의 요법을 포함하고 본 명세서에서 기재된 바와 같이 투여되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 약 5 mg 내지 약 50 mg 또는 약 5 mg 내지 약 100 mg의 양으로 그것이 필요한 환자에게 투여된 조합물 내에 존재할 수 있다. 또 다른 예로서, PD-1 억제제는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 양으로 존재하는 PD-1 항체일 수 있다. 이들 양은 단지 예시적이고, 어떤 식으로든 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조합물 내에 존재할 수 있는 각 요법의 양을 제한하지는 않는다.

[0156] 본 명세서에서 기재된 방법에 사용되는 조합물은 상기에 제시된 바와 같은 키트로서 제공될 수 있는 것으로 또한 이해된다. 그와 같은 키트는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조합물의 각 성분 및 선택적으로 예를 들어, 용기 및 투여 디바이스 예컨대 상기에 기재된 것들을 포함하는 추가의 키트 구성요소를 포함한다.

[0157] 암은 고형 종양일 수 있다. 암은 혈액 암일 수 있다. 특정 사례에서, 상기 암은 편평상피 세포 암종, 비편평상피 세포 암종, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 소세포 폐암, 흑색종, 간세포 암종, 신장 세포 암종, 난소암, 두경부암, 요상피 암, 유방암, 전립선암, 교모세포종, 결장직장암, 췌장암, 럼프종, 평활근육종, 지방육종, 활막육종, 또는 악성 주변 외피 종양 (MPNST)로 구성된 군으로부터 선택된 고형 종양이다.

[0158] 특정 구현예에서, 상기 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC), 간세포 암종, 흑색종, 난소암, 유방암, 췌장암, 신장 세포 암종, 또는 결장직장암으로부터 선택된 고형 종양이다. 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)일 수 있다. 암은 간세포 암종. 암은 흑색종일 수 있다. 암은 난소암일 수 있다. 암은 유방암일 수 있다. 암은 췌장암일 수 있다. 암은 신장 세포 암종일 수 있다. 암은 결장직장암일 수 있다.

[0159] 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 NSCLC를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되어, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 NSCLC를 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, NSCLC는 2A기 또는 2B기이다. NSCLC는 IIIA기 또는 IIIB기 암일 수 있다. NSCLC는 IV기 암일 수 있다. 본 명세서에서 기재된 바와 같은 암의 병기결정은 당해 분야에서 잘 이해되는 바와 같이 악성 종양 암 병기결정 표기법의 American Joint Committee on Cancer TNM 분류에 의해 기재된다. 당해 분야의 숙련가는, 다른 단계 분류 시스템이 이용가능하고 본 명세서에서 기재된 방법에 적용가능함을 쉽게 이해할 것이다. 특정 사례에서, 본 방법은 식 I의 화합물 및 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 조합물을 투여하여 IIIA 또는 IIIB기 NSCLC

를 치료하는 방법이다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IIIA 또는 IIIB기 NSCLC를 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 식 I의 화합물 및 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 조합물을 투여하여 IV기 NSCLC를 치료하는 방법이다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IV기 NSCLC를 치료하는 것을 포함한다.

[0160] 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 간세포 암종을 치료하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 간세포 암종을 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서 간세포 암종은 II기 암이다. 또 다른 구현예에서, 간세포 암종은 IIIA기, IIIB기, 또는 IIIC기 암이다. 또 다른 구현예에서, 간세포 암종은 IVA 또는 IVB기기 암이다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 III기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 간세포 암종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 III기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 간세포 암종을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 IV기 (예를 들어, IVA 또는 IVB기기) 간세포 암종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IV기 (예를 들어, IVA 또는 IVB기기) 간세포 암종을 치료하는 것을 포함한다.

[0161] 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 흑색종을 치료하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 흑색종을 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서 흑색종은 IIA, IIB, 또는 IIC기 암이다. 또 다른 구현예에서, 흑색종은 IIIA기, IIIB기, 또는 IIIC기 암이다. 또 다른 구현예에서, 흑색종은 IV기 암이다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 II기 (예를 들어, IIA, IIB, 또는 IIC기) 흑색종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 II기 (예를 들어, IIA, IIB, 또는 IIC기) 흑색종을 치료하는 것을 포함한다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 III기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 흑색종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 III기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 흑색종을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 IV기 흑색종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IV기 흑색종을 치료하는 것을 포함한다.

[0162] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 난소암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 난소암을 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서 난소암은 FIGO 난소 암 병기결정 표준에 의해 정의된 바와 같은 I기 암이다. 난소암은 IA, IB, 또는 IC기 (예를 들어, IC1, IC2, 또는 IC3) 암일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 난소암은 II기 암이다. 난소암은 IIA 또는 IIB기 암일 수 있다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 I기 (예를 들어, IA, IB, IC1, IC2, 또는 IC3기) 난소암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를

포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 I기 (예를 들어, IA, IB, IC1, IC2, 또는 IC3기) 난소암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 II기 (예를 들어, IIA 또는 IIB기) 난소암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 II기 (예를 들어, IIA 또는 IIB기) 난소암을 치료하는 것을 포함한다.

[0163] 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 유방암을 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 유방암을 치료하는 것을 포함한다. 유방암은 HER2 음성 유방암. 유방암은 HER2 양성 유방암일 수 있다. 유방암은 삼중-음성 유방암일 수 있다. 일부 구현예에서 유방암은 IA기 또는 IB기 암이다. 또 다른 구현예에서, 유방암은 2A기 또는 2B기 암이다. 또 다른 구현예에서, 유방암은 IIIA기, IIIB기, 또는 IIIC기 암이다. 또 다른 구현예에서, 유방암은 IV기 암이다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 I기 (예를 들어, IA 또는 IB기) 유방암을 치료하는 방법이 되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 I기 (예를 들어, IA 또는 IB기) 유방암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 II기 (예를 들어, IIA 또는 IIB기) 유방암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 II기 (예를 들어, IIA 또는 IIB기) 유방암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 III기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 유방암을 치료하는 방법이 되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 III기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 유방암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 IV기 유방암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IV기 유방암을 치료하는 것을 포함한다.

[0164] 췌장암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일 양태에서 상기 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 췌장암을 치료하는 것을 포함하되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 췌장암을 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 췌장암은 국소적으로 진전된, 수술로 절제된 또는 절제되지 않은 췌장암 또는 전이성 췌장 선암종이다. 일부 구현예에서 췌장암은 IA기 또는 IB기 암이다. 또 다른 구현 예에서, 췌장암은 2A기 또는 2B기 암이다. 또 다른 구현예에서, 췌장암은 III기 암이다. 또 다른 구현예에서, 췌장암은 IV기 암이다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 I기 (예를 들어, IA 또는 IB기) 췌장암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 I기 (예를 들어, IA 또는 IB기) 췌장암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 II기 (예를 들어, IIA 또는 IIB기) 췌장암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 II기 (예를 들어, IIA 또는 IIB기) 췌장암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 III기 췌장암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙,

REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 III기 결장암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 IV기 결장암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IV기 결장암을 치료하는 것을 포함한다.

[0165] 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 신장 세포 암종을 치료하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 신장 세포 암종을 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서 신장 세포 암종은 I기 암이다. 또 다른 구현예에서, 신장 세포 암종은 II기 암이다. 또 다른 구현예에서, 신장 세포 암종은 III기 암이다. 또 다른 구현예에서, 신장 세포 암종은 IV기 암이다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 I기 신장 세포 암종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 I기 신장 세포 암종을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 II기 신장 세포 암종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 II기 신장 세포 암종을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 III기 신장 세포 암종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 III기 신장 세포 암종을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 IV기 신장 세포 암종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IV기 신장 세포 암종을 치료하는 것을 포함한다.

[0166] 조합물이 식 I의 화합물 및 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 결장직장암을 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공된다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 결장직장암을 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서 결장직장암은 I기 암이다. 또 다른 구현예에서, 결장직장암은 2A기, 2B기, 또는 2C기 암이다. 또 다른 구현예에서, 결장직장암은 IIIA기, IIIB기, 또는 IIIC기 암이다. 또 다른 구현예에서, 결장직장암은 IVA 또는 IVB기기 암이다. 특정 사례에서 결장직장암은 암의 등급을 추가로 특정으로 한다. 결장직장암은 본 명세서에 제공된 기들 중 임의의 것에서 등급 1, 등급 2, 등급 3, 또는 등급 4 암일 수 있다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 I기 결장직장암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 I기 결장직장암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 II기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 결장직장암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 II기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 결장직장암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 III기 (예를 들어, IIIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 결장직장암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식

I의 화합물과 함께 투여하여 III기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기) 결장직장암을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 IV기 (예를 들어, IVA 또는 IVB기) 결장직장암을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IV기 (예를 들어, IVA 또는 IVB기) 결장직장암을 치료하는 것을 포함한다.

[0167] 다른 구현예에서, 상기 암은 림프종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 호지킨 림프종, 리드-슈테른베르트 질환, 다발성 골수종 (MM), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 림프구성 백혈병, (ALL), 또는 만성 림프구성 백혈병 (CLL)으로부터 선택된 혈액 암이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 호지킨 림프종 또는 리드-슈테른베르트 질환이다.

[0168] 특정 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 NHL을 치료하는 방법을 포함하되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 NHL을 치료하는 것을 포함한다. NHL는 예를 들어, Ann Arbor 병기 시스템에 따른 그것의 기를 특징으로 할 수 있다. NHL는 하기일 수 있다: 무통성 NHL (예를 들어, 여포성 림프종 (FL); 림프형질세포 림프종 (LL); 변연부 림프종 (MZL) 또는 원발성 피부 역형성 대세포 림프종) 또는 공격성 NHL (예를 들어, 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL); 여포성 대세포 림프종 III기; 역형성 대세포 림프종; 결절외 NK-/T-세포 림프종; 림프종모양 육아종증; 혈관면역모세포 T-세포 림프종; 주변 T-세포 림프종; 혈관내 큰 B-세포 림프종; 버켓 림프종; 림프아구성 림프종; 성인 T-세포 백혈병/림프종; 또는 외투 세포 림프종). 일부 구현예에서, NHL는 I기 (예를 들어, I(I)기 (가슴샘) 또는 I(E)기 (림프 시스템)) 암이다. 또 다른 구현예에서, NHL는 II기 (예를 들어, II(I)기 (림프절) 또는 II(E)기 (인근 기관)) 암이다. 또 다른 구현예에서, NHL는 III기 (예를 들어, III(I)(I) (림프절), III(I)(E) (인근 기관), III(I)(들) (비장), 또는 III(I)(ES) (인근 기관 및 비장)) 암이다. 또 다른 구현예에서, NHL는 IV기 암이다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 I기 (예를 들어, I(I) 또는 I(E)기) NHL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 I기 (예를 들어, I(I) 또는 I(E)기) NHL을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 II기 (예를 들어, II(I) 또는 II(E)기) NHL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 II기 (예를 들어, II(I) 또는 II(E)기) NHL을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 III기 (예를 들어, III(I), III(E), III(S), 또는 III(ES)기) NHL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 III기 (예를 들어, III(I), III(E), III(S), 또는 III(ES)기) NHL을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 IV기 NHL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IV기 NHL을 치료하는 것을 포함한다.

[0169] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 호지킨 림프종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 호지킨 림프종을 치료하는 것을 포함한다. 호지킨 림프종은 고전적 또는 결절성 림프구-우세할 수 있다. 일부 구현예에서 호지킨 림프종은 리드-슈테른베르트 세포를 포함하고, 리드-슈테른베르트 질환을 야기할 수 있다. 일부 구현예에서 호지킨 림프종은 I기 암이다. 또 다른 구현예에서, 호지킨 림프종은 II기 암이다. 또 다른 구현예에서, 호지킨 림프종은 III기 암이다. 또 다른 구현예에서, 호지킨 림프종은 IV기 암이다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 I기 호지킨 림프종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다.

리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 I기 호지킨 림프종을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 II기 호지킨 림프종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 II기 호지킨 림프종을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 III기 호지킨 림프종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 III기 호지킨 림프종을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 IV기 호지킨 림프종을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 IV기 호지킨 림프종을 치료하는 것을 포함한다.

[0170]

또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 CLL을 치료하는 것을 포함한다. CLL는 Rai 시스템 또는 Binet 시스템에 따라 단계적일 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, CLL는 Rai I기 암이다. 또 다른 구현예에서 CLL는 Rai II기 암이다. 또 다른 구현예에서 CLL는 Rai III기 암이다. 또 다른 구현예에서 CLL는 Rai IV기 암이다. 더욱 또 다른 구현예에서, CLL는 Binet A기 암이다. CLL는 Binet B기 암일 수 있다. CLL는 Binet C기 암일 수 있다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 Rai I기 CLL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 Rai I기 CLL을 치료하는 것을 포함한다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 Rai II기 CLL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 Rai II기 CLL을 치료하는 것을 포함한다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 Rai III기 CLL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 Rai III기 CLL을 치료하는 것을 포함한다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 Rai IV기 CLL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 Rai IV기 CLL을 치료하는 것을 포함한다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 Binet A기 CLL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 Binet A기 CLL을 치료하는 것을 포함한다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 Binet B기 CLL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 Binet B기 CLL을 치료하는 것을 포함한다. 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 Binet C기 CLL을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 Binet C기 CLL을 치료하는 것을 포함한다.

- [0171] 또 다른 양태는 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 급성 림프아구성 백혈병 (ALL)을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 페브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 ALL을 치료하는 것을 포함한다. ALL은 세계보건기구 (WHO) 분류에 따라 특성규명될 수 있다. ALL은 T-세포 림프아구성 백혈병일 수 있다. ALL은 B-세포 림프아구성 백혈병일 수 있다. ALL은 하기로부터 선택된 재발성 유전적 비정상을 갖는 B-세포 림프아구성 백혈병일 수 있다:
- [0172] t(9;22)(q34;q11.2), BCR-ABL1을 갖는 B 림프아구성 백혈병/림프종;
- [0173] t(v;11q23)을 갖는 B 림프아구성 백혈병/림프종; 재배열된 MLL;
- [0174] t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)을 갖는 B 림프아구성 백혈병/림프종;
- [0175] 고이배수성을 갖는 B 림프아구성 백혈병/림프종;
- [0176] 저이배수성을 갖는 B 림프아구성 백혈병/림프종;
- [0177] t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH을 갖는 B 림프아구성 백혈병/림프종; 또는
- [0178] t(1;19)(q23;p13.3) TCF3-PBX1을 갖는 B 림프아구성 백혈병/림프종.
- [0179] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 만성 골수성 백혈병 (CML)을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 페브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 CML을 치료하는 것을 포함한다. CML는 질환의 기를 특징으로 할 수 있다. 일 구현예에서, CML는 만성기에 있다 (예를 들어, 환자는 그것의 혈액 또는 골수에서 약 10% 미만의 모세포를 갖는다). 또 다른 구현예에서, CML는 가속 단계에 있다 (예를 들어, 환자는 (1) 그것의 혈액 또는 골수에서 10% 초과 모세포이지만 20% 미만 모세포; (2) 백혈구 (WBC) 수의 적어도 약 20%를 포함하는 호염기수; (3) 고 WBC 수; (4) 높거나 낮은 혈소판 수; 또는 (5) 백혈병 세포에서의 염색체 변화를 갖는다). 또 다른 구현예에서, CML는 급성기에 있다 (예를 들어, 환자는 그것의 혈액 또는 골수에서 20% 초과의 모세포를 갖는다). 일 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 만성기의 CML을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 페브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 만성기의 CML을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 가속 단계의 CML을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 페브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 가속 단계의 CML을 치료하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서 본 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 급성기의 CML을 치료하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 페브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 급성기의 CML을 치료하는 것을 포함한다.
- [0180] 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 AML을 치료하는 방법이 또한 제공되며, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 페브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서 상기 방법은 AMP-224를 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물과 함께 투여하여 AML을 치료하는 것을 포함한다. AML은 예를 들어, WHO 분류 시스템을 특징으로 할 수 있다. 일 구현예에서, AML는 아래에서 제공된 것들을 포함하는 특정 유전적 비정상을 갖는 것을 특징으로 한다:
- [0181] 염색체 8 및 21 사이의 전좌를 갖는 AML;
- [0182] 염색체 16에서 전좌 또는 역전을 갖는 AML;
- [0183] 염색체 9 및 11 사이의 전좌를 갖는 AML;
- [0184] 염색체 15 및 17 사이의 전좌를 갖는 APL (M3);

- [0185] 염색체 6 및 9 사이의 전좌를 갖는 AML;
- [0186] 염색체 3에서 전좌 또는 역전을 갖는 AML; 또는
- [0187] 염색체 1 및 22 사이에 전좌를 갖는 AML (거핵모구성).
- [0188] AML는 골수이형성증-관련된 변화를 갖는 특징으로 할 수 있다. AML는 이전의 항-암 요법 (예를 들어, 화학요법 또는 방사선요법)과 관련되는 것을 특징으로 할 수 있다. AML는 상기 WHO 그룹 내에 있지 않는 것으로 간주되는 AML을 특징으로 할 수 있고, 예를 들어 하기를 포함한다:
- [0189] 최소 분화 (M0)를 갖는 AML;
- [0190] 성숙 (M1)이 없는 AML;
- [0191] 성숙 (M2)를 갖는 AML;
- [0192] 급성 골수단핵구성 백혈병 (M4);
- [0193] 급성 단구성 백혈병 (M5);
- [0194] 급성 적혈구 백혈병 (M6);
- [0195] 급성 거핵모구성 백혈병 (M7);
- [0196] 급성 호염기 백혈병; 또는
- [0197] 섭유증을 갖는 급성 범골수증.
- [0198] 본 명세서에 기재된 조합물은 진단 다음의 임의의 시간에 암 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 암 환자는 치료 경험 없을 수 있다 (즉, 진단된 암에 대해 암 요법을 수용하지 않았다). 암 환자는 하나의 암에 대해 치료 미접촉일 수 있지만, 예를 들어, 전이 또는 악성종양으로 인한 하나 이상의 다른 암으로 진단될 수 있다. 암 환자는 하나 이상의 암에 대해 면역 관문 미접촉일 수 있다. 암 환자는 난치성인 암을 가질 수 있다. 특정 사례에서, 본 명세서에 기재된 조합물은 1차 요법 (예를 들어, 치료 경험 없는 암 환자에게 투여된 제1 요법)으로서 그것이 필요한 환자에게 투여된다.
- [0199] 그러나, 암 이환율 및 사망률은 하나 이상의 암 요법에 대해 내성을 갖거나 난치인 암과 종종 관련된다. 본 명세서에 기재된 조합물은, 따라서, 필요한 환자에게 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 또는 그 초과의 치료 라인으로서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 조합물은 적어도 하나의 항-암 요법 또는 항암제로 치료되었던 환자에게 투여될 수 있다. 특정 사례에서 환자는 예를 들어, 화학요법, 방사선요법, 수술, 표적 요법, 면역요법, 또는 이들의 조합을 포함하는 적어도 하나의 항-암 요법을 수용했다. 환자는 적어도 하나의 항암제에 의한 치료에 내성/난치성인 암을 가질 수 있다.
- [0200] 본 명세서의 암을 치료하는 방법은 PD-L1 관문 억제제로 처리하였고 치료에 무 반응, 또는 부분적인 반응, 또는 안정한 질환을 경험하였지만, 그 다음 질환의 진행에 따라 치료에 저항을 발생시키는 또는 치료에 완전한 반응을 경험하였지만, 그 다음 (RECIST 또는 다른 기준에 의해 정의된 바와 같이) 질환의 진행에 따라 치료에 저항을 발생시키는 대상체의 치료를 포함한다. 저항은 치료 동안 질환 진행 또는 치료에 반응의 부족으로서 정의된다. 그와 같은 PD-L1 억제제 항체 치료 실패는 HDAC1, HDAC2, 또는 HDAC3 중 하나 이상으로부터 선택된 암-관련된 부류 I HDAC를 억제시키는 HDAC 억제제, 예컨대, 비제한적으로, HBI-8000 또는 HDAC 억제제와 조합으로 PD-1로 치료될 수 있다. 일부 사례에서 HDAC 억제제는 또한 부류 IIb HDAC10을 억제시킨다. HBI-8000은 낮은 나노몰 농도에서 HDAC 1, 2, 3, 및 10을 억제시킨다고 보고된다 (참조 Zhi-Qiang Ning 등, *Cancer Chemother Pharmacol* (2012) 69:901-909). HDAC 8 및 11에서 활성을 또한 갖는다. Ning 등은 또한 HBI-8000이 HDAC 1, 2, 3, 8, 10 및 11에서 엔티노스타트보다 더욱 활성임을 보고한다. 또한 HBI-8000은 연속 투약- 경구 투여 pK ($t_{1/2}$ 약 17 시간)을 허용하는 양호한 약동학적 프로파일 및 안전성 프로파일을 갖는다.
- [0201] 반응 기준
- [0202] RECIST:
- [0203] RECIST는, 임상시험에서 및 임상 실시에서 환자 반응, 안정성 및 진행 평가를 위하여 국제적으로 인식된, 일련의 확립된 기준 또는 표준이다. 2000년에 본래 공개된, 및 2009년에 개정된 (Eisenhauer EA, 등; *New response criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1)*; *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47), 유럽

암 연구 및 치료 기구, 미국 국립 암 연구소 및 캐나다 임상 시험 그룹의 국립 암 연구소의 합동 노력으로서, RECIST는 화학요법에 반응의 평가에서 종래에 이용되었다.

[0204] 표적 병변의 평가:

완전한 반응 (CR): 모든 표적 병변의 사라짐; 부분적인 반응 (PR): 기준선 합계 LD를 참조로서 하여, 표적 병변의 LD (최장 직경)의 합계에서 적어도 30% 감소; 안정한 질환 (SD): 개시된 치료로부터 최소 합계 LD를 참조로서 하여, PD를 위하여 정성화하기에 충분한 증가도 PR을 위하여 정성화하기에 충분한 수축도 없음; 진행성 질환 (PD): 개시된 치료 또는 하나 이상의 신규한 병변의 외관으로부터 기록된 최소 합계 LD를 참조로서 하여, 표적 병변의 LD의 합계에서 적어도 20% 증가율.

[0205] 비-표적 병변의 평가

완전한 반응 (CR): 모든 비-표적 병변의 사라짐 및 종양 마커 수준의 정규화; 불완전한 반응/ 안정한 질환 (SD): 하나 이상의 비-표적 병변(들)의 지속됨 또는/및 정상 한계 초과 종양 마커 수준의 유지; 진행성 질환 (PD): 하나 이상의 신규한 병변의 외관 및/또는 현존하는 비-표적 병변의 명백한 진행.

[0206] 다른 반응 기준

다른 반응 기준은 2009년, Wolchok 등에 의해 정의된 바와 같이, 면역-관련된 반응 기준 또는 iRECIST (Wolchok JD, 등; Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23):7412-20) 및 개정 국제 노동 그룹 반응 기준 (Cheson BD 등, Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25:579-586)을 포함한다.

[0207] 암을 치료하는 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 세포 성장을 억제하는 방법을 제공하되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일 예에서, PD-1 억제제는 AMP-224이다. 또 다른 예에서, 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 세포 성장을 억제하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다.

[0208] 또한 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 억제가 필요한 환자에서 암의 전이를 억제하는 방법이 본 명세서에서 제공되되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일 예에서 PD-1 억제제는 AMP-224이다. 또 다른 예에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 암의 전이를 억제하는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 전이는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%까지 억제된다.

[0209] 또 다른 양태에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 감소가 필요한 암 환자에서 기존의 종양 전이를 감소시키는 방법이되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일 예에서 PD-1 억제제는 AMP-224이다. 또 다른 예에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 감소가 필요한 암 환자에서 기존의 종양 전이를 감소시키는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 기존의 종양 전이는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%까지 감소된다.

[0210] 또 다른 양태에서 암을 치료하는 방법은 또한, 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 개체에서 종양 부담을 감소시키는 방법을 제공하되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일 예에서 PD-1 억제제는 AMP-224이다. 또 다른 예에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 개체에서 종양 부담을 감소시키는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물 및 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680으로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 부담은 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%까지 감소된다.

[0211] 또 다른 양태에서 암을 치료하는 방법은 또한, 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 대상체에서 종양 부담을 감소시키는 방법을 제공하되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일 예에서 PD-1 억제제는 AMP-224이다. 또 다른 예에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효

효량을 투여하여 개체에서 종양 부담을 감소시키는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 부담은 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%까지 감소된다.

[0215] 본 명세서에 기재된 암을 치료하는 방법은 또한, 특정 단계 (암의 진전된 단계 예컨대 본 명세서에 기재된 III 및 IV기 암 포함)의 질환 진행까지의 시간을 증가시키거나 달리 늘리는 방법을 제공한다. 질환 진행까지의 시간은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여함으로써 환자에서 지속될 수 되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일 예에서 PD-1 억제제는 AMP-224이다. 또 다른 예에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 환자에서 질환 진행까지의 시간을 증가시키는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 증가는 본 명세서에 기재된 조합물에 의한 의한 치료가 없는 질환 진행까지의 시간과 있는 것 사이의 비교이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 적어도 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 1 년, 또는 그 초과(본 명세서의 값들 포함)까지의 질환 진행까지의 시간을 늘린다.

[0216] 본 명세서에 기재된 암을 치료하는 방법은 또한, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 암으로 진단된 환자의 생존(전체적인 생존 포함)을 증가시키거나 달리 늘리는 방법을 제공한다. 환자 생존은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여함으로써 지속될 수 되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일 예에서 PD-1 억제제는 AMP-224이다. 또 다른 예에서 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여하여 환자 생존을 늘리는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 증가는 생존 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조합물에 의한 치료가 없는 생존과 있는 것 사이의 비교이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 적어도 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 1 년, 2 년, 또는 그 초과(본 명세서의 값들 포함)까지 생존을 늘린다.

[0217] 본 명세서에 기재된 암을 치료하는 방법은 또한, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 암으로 진단된 환자의 무진행 생존을 증가시키는 방법을 제공한다. 환자 무진행 생존은 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여함으로써 환자에서 지속될 수 되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일 예에서 PD-1 억제제는 AMP-224이다. 또 다른 예는 본 명세서에 기재된 조합물의 치료적 유효량을 투여함으로써 암으로 진단된 환자의 무진행 생존을 증가시키는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물과, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 증가는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조합물에 의한 치료가 없는 무진행 생존과 치료가 있는 무진행 생존 사이의 비교이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 적어도 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 1 년, 2 년, 또는 그 초과(본 명세서의 값들 포함)까지 무진행 생존을 증가시킨다.

[0218] 또한 본 명세서에 기재된 조합물의 유효량을 투여하여 감소가 필요한 환자에서 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)의 수준을 감소시키는 방법이 본 명세서에 제공되되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 또 다른 예에서 본 명세서에 기재된 조합물의 유효량을 투여하여 감소가 필요한 환자에서 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)의 수준을 감소시키는 방법이되, 상기 조합물은 식 I의 화합물 또는 PD-1 억제제 단독의 투여와 비교하여 식 I의 화합물 및 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함한다. MDSC의 감소는 본 명세서에 기재된 암의 치료를 유익하게 할 수 있다. 인간 환자에서의 MDSC의 수준은 본 명세서에 기재된 조합물의 투여 전, 동안 및 그 후에 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자에서 MDSC의 투여 전 및 후의 양을 비교하는데 유용할 수 있다. 투여 다음의 MDSC의 양, 수준, 또는 수의 감소는 예를 들어, 본 명세서에 기재된 암을 치료할 때 조합물의 유효성을 나타낼 수 있다. MDSC 수준은 본 명세서에 기재된 조합물에 의한 본 명세서에 기재된 치료 또는 레지멘의 과정에 대해 모니터링될 수 있다. 그와 같은 사례에서, 투여의 과정 동안의 다양한 시점에서의 MDSC 수준의 결정은 레지멘의 유효성을 나타낼 수 있다.

[0219] 감소가 필요한 환자에서 Treg 세포의 백분율 또는 수준을 감소시키는 방법은 또한 본 명세서에 제공된다. 그와 같은 방법은 본 명세서에 기재된 조합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하되, 상기 조합물은 본 명세서에 기재

된 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제를 포함한다. 일 예에서 PD-1 억제제는 AMP-224이다. 또 다른 예에서 본 명세서에 기재된 조합물의 유효량을 투여하여 감소가 필요한 환자에서 Treg 세포의 백분율 또는 수준을 감소시키는 방법이되, 상기 조합물은 환자에 대한 식 I의 화합물 및 니볼루맙, 펠브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체를 포함하되, wherein 상기 투여는 투여 전의 수준과 비교하여 환자에서 Treg 세포의 백분율 또는 수준을 감소시킨다. Treg 세포의 감소는 본 명세서에 기재된 암의 치료를 유익하게 할 수 있다. 인간 환자에서의 Treg 세포의 수준은 본 명세서에 기재된 조합물의 투여 전, 동안 및 그 후에 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자에서 Treg 세포의 투여 전 및 후의 양을 비교하는데 유용할 수 있다. 투여 다음의 Treg 세포의 양, 수준, 또는 수의 감소는 예를 들어, 본 명세서에 기재된 암을 치료할 때 조합물의 유효성을 나타낼 수 있다. Treg 세포 수준은 본 명세서에 기재된 조합물에 의한 본 명세서에 기재된 치료 또는 레지멘의 과정에 대해 모니터링될 수 있다. 그와 같은 사례에서, 투여의 과정 동안 다양한 시점에서의 Treg 세포 수준의 결정은 레지멘의 유효성을 나타낼 수 있다.

[0220] 본 명세서에 기재된 조합물은 자연 살해 (NK) 세포의 활성을 향상시키는 방법에서 유용할 수 있다. 본 명세서에 기재된 조합물은 또한 세포독성 T-세포의 활성을 향상시키는 방법에서 유용할 수 있다. 향상 방법은 NK 세포 또는 세포독성 T-세포를 본 명세서에 기재된 조합물과 접촉시키는 것을 포함하되, 조합물은 접촉 전의 그것의 활성에 대해 NK 세포 또는 세포독성 T-세포의 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, NK 세포 또는 세포독성 T-세포의 향상된 활성은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조합물이 투여되었던 암 환자에서이다. NK 세포 또는 세포독성 T-세포의 활성을 향상시키는데 유용한 그와 같은 조합물은 AMP-224를 포함할 수 있다. 다른 예에서, NK 세포 또는 세포독성 T-세포의 활성을 향상시키는 방법에서 유용한 본 명세서에 기재된 조합물은 니볼루맙, 펠브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 을 포함한다.

[0221] 본 명세서에 기재된 조합물은 또한 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조합물의 투여시 암 환자에서 항체-의존적 세포-매개된 세포독성을 향상시킬 수 있다.

[0222] 본 명세서에 기재된 조합물은 각각의 요법 (예를 들어, 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제)의 투여를 포함할 수 있되, 상기 투여는 동시에 또는 순차적으로 (어떤 순서로든) 수행된다. 일 구현예에서, 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제는 동시에 (예를 들어, 서로 적어도 1 내지 5분 내에) 투여된다. 또 다른 구현예에서, 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제는 순차적으로 (예를 들어, 서로 적어도 10 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 5 h, 10 h, 12 h, 1 일, 2 일, 5 일, 7 일, 14 일, 또는 21일 내에) 투여된다.

[0223] 일 예에서 식 I의 화합물은 니볼루맙, 펠브롤리주맙, 피딜리주맙, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨), PDR 001, SHR-1210 또는 MEDI0680로부터 선택된 PD-1 항체와 동시에 투여된다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 니볼루맙의 투여 전에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 펠브롤리주맙의 투여 전에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 피딜리주맙의 투여 전에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)의 투여 전에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 PDR 001의 투여 전에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 MEDI0680의 투여 전에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 니볼루맙의 투여 후에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 펠브롤리주맙, 아테졸리주맙 또는 SHR-1210의 투여 후에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 피딜리주맙, 아테졸리주맙 또는 SHR-1210의 투여 후에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)의 투여 후에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 PDR 001의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 MEDI0680의 투여 후에 투여될 수 있다.

[0224] 또 다른 예에서 식 I의 화합물은 AMP-224 와 동시에 투여된다. 또 다른 예에서 식 I의 화합물은 AMP-224의 투여 전에 투여된다. 또 다른 예에서 식 I의 화합물은 AMP-224의 투여 후에 투여된다.

[0225] 식 I의 화합물은 be, 예를 들어, 1일 1회 (QD), 매일 2회 (BID), 1주 1회 (QW), 매주 2회 (BIW), 매주 3회 (TIW), 또는 매월 (QM) 투여될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 BID 투여될 수 있다. 식 I의 화합물은 TIW 투여될 수 있다. 특정 사례에서, 식 I의 화합물은 매주 2 내지 3회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 식 I의 화합물은 QD 투여된다. 화합물은 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지 대략적인 하기 동안 QD 투여될 수 있다: 1 일 내지 약 7 일, 1 일 내지 약 14 일, 1 일 내지 약 21 일, 1 일 내지 약 28 일, 또는 매일. 식 I의 화합물의 투여는, 부분적으로, 더 큰 내성이 더 큰 또는 그 초과 빈번한 투여를 허용하는 환자에 내성에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 환자가 식 I의 화합물에 대한 열악한 내성을 보여주는 경우, 더 적은 양의 화합물 또는 덜 빈번한 투약이 수행될 수 있다. 화합물의 투여는, 또한 최대 치료 효과는 달성될 때 중단될 수 있고, 그 다음 추

가 투여가 보증될 때 대안적인 스케줄 및 용량으로도 재개될 수 있다. 식 I의 화합물은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 임의의 레지멘으로 투여될 수 있다.

[0226]

예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 QD 투여될 수 있다: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 또는 200 mg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 BIW 투여될 수 있다: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 또는 200 mg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 TIW 투여될 수 있다: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 또는 200 mg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 QW 투여될 수 있다: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 또는 200 mg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 Q2W 투여될 수 있다: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 또는 200 mg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 약 5 mg 또는 약 10 mg의 양으로 QD 투여될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 약 5 mg 또는 약 10 mg의 양으로 BIW 투여될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 약 5 mg 또는 약 10 mg의 양으로 TIW 투여될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 약 5 mg 또는 약 10 mg의 양으로 QW 투여될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 약 5 mg 또는 약 10 mg의 양으로 Q2W 투여될 수 있다. 식 I의 화합물의 투여는 연속적일 수 있다. 식 I의 화합물의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0227]

예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 QD 투여될 수 있다: 1 mg 내지 약 10 mg, 1 mg 내지 약 25 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 5 mg 내지 약 10 mg, 5 mg 내지 약 25 mg, 5 mg 내지 약 50 mg, 10 mg 내지 약 25 mg, 10 mg 내지 약 50 mg, 50 mg 내지 약 100 mg, 또는 100 mg 내지 약 200 mg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 BIW 투여될 수 있다: 1 mg 내지 약 10 mg, 1 mg 내지 약 25 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 5 mg 내지 약 10 mg, 5 mg 내지 약 25 mg, 5 mg 내지 약 50 mg, 10 mg 내지 약 25 mg, 10 mg 내지 약 50 mg, 50 mg 내지 약 100 mg, 또는 100 mg 내지 약 200 mg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 TIW 투여될 수 있다: 1 mg 내지 약 10 mg, 1 mg 내지 약 25 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 5 mg 내지 약 10 mg, 5 mg 내지 약 25 mg, 5 mg 내지 약 50 mg, 10 mg 내지 약 25 mg, 10 mg 내지 약 50 mg, 50 mg 내지 약 100 mg, 또는 100 mg 내지 약 200 mg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 QW 투여될 수 있다: 1 mg 내지 약 10 mg, 1 mg 내지 약 25 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 5 mg 내지 약 10 mg, 5 mg 내지 약 25 mg, 5 mg 내지 약 50 mg, 10 mg 내지 약 25 mg, 10 mg 내지 약 50 mg, 50 mg 내지 약 100 mg, 또는 100 mg 내지 약 200 mg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 Q2W 투여될 수 있다: 1 mg 내지 약 10 mg, 1 mg 내지 약 25 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 5 mg 내지 약 10 mg, 5 mg 내지 약 25 mg, 5 mg 내지 약 50 mg, 10 mg 내지 약 25 mg, 10 mg 내지 약 50 mg, 50 mg 내지 약 100 mg, 또는 100 mg 내지 약 200 mg. 식 I의 화합물의 투여는 연속적일 수 있다. 식 I의 화합물의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0228]

예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 QD 투여될 수 있다: 0.0001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 BIW 투여될 수 있다: 0.0001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 TIW 투여될 수 있다: 0.0001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 QW 투여될 수 있다: 0.0001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg.

100 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 Q2W 투여될 수 있다: 0.0001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 식 I의 화합물의 투여는 연속적일 수 있다. 식 I의 화합물의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0229] 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 QD 투여될 수 있다: 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 BIW 투여될 수 있다: 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 TIW 투여될 수 있다: 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 QW 투여될 수 있다: 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 Q2W 투여될 수 있다: 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg. 예를 들어, 식 I의 화합물은 대략적인 하기의 양으로 15 mg/kg 내지 약 75 mg/kg의 양으로 QD 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 약 20 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 식 I의 화합물은 약 0.001 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, 또는 200 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 식 I의 화합물의 투여는 연속적일 수 있다. 식 I의 화합물의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0230] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 매일은, 본 명세서에 기재된 조합물의 치료 화합물, 예컨대 식 I의 화합물이 일정한 기간 동안 매일 1 회 또는 1 회 초과 투여됨을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 연속은, 본 명세서에 기재된 조합물의 치료 화합물, 예컨대 식 I의 화합물이 적어도 10 일 내지 52 주의 중단되지 않은 기간 동안 매일 투여됨을 의미하는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 간헐적 또는 간헐적으로는 규칙적 또는 불규칙한 간격으로 중단 또는 개시를 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조합물의 치료 화합물, 예컨대 식 I의 화합물의 간헐적 투여는 주당 1 내지 6 일 동안 (예를 들어, 주당 2 내지 3 회 또는 QD) 투여, 주기적 투여 (예를 들어, 2 내지 8 연속적인 주 동안 매일 투여, 그 다음 적어도 1일 투여없는 휴지기), 또는, 예를 들어, 격일 투여를 포함한다.

[0231] PD-1 억제제가 PD-1 항체일 때, 확립된 레지멘 예컨대 포장 삽입물 내에 제공된 것들에 따라 투여될 수 있다. PD-1 항체는 본 명세서에서 기재된 양으로 투여될 수 있고, QW, 2주마다 1회 (Q2W), 또는 3주마다 1회 (Q3W) 투여될 수 있다. 일 구현예에서, PD-1 항체는 2 또는 3주마다 1회 투여된다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 Q2W로 투여된다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 Q3W로 투여된다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 적어도 3 주 동안 BIW로 투여된다.

[0232] 예를 들어, 니볼루맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 10 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg 포함), QW. 예를 들어, 니볼루맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 10 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg 포함), Q2W. 예를 들어, 니볼루맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 10 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg 포함), Q4W. 예를 들어, 니볼루맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 10 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg 포함), B4W (4주마다 2회). 예를 들어, 니볼루맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 10 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg 포함), Q3W. 니볼루맙의 투여는 연속적일 수 있다. 니볼

루맙의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0233] 니볼루맙은 약 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60 또는 그 초과 분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 니볼루맙은 약 60 분에 걸쳐 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 니볼루맙은 약 60 분에 걸쳐 2주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 니볼루맙은 약 60 분에 걸쳐 3주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 니볼루맙은 약 60 분에 걸쳐 4주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 니볼루맙은 포장 삽입물에 따라 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 니볼루맙의 투여는 연속적일 수 있다. 니볼루맙의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0234] 예를 들어, 펜브롤리주맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 20 mg/kg (예를 들어, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg 포함). 예를 들어, 펜브롤리주맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 20 mg/kg (예를 들어, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg 포함) QW. 예를 들어, 펜브롤리주맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 20 mg/kg (예를 들어, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg 포함) Q2W. 예를 들어, 펜브롤리주맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 20 mg/kg (예를 들어, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg 포함) Q3W. 예를 들어, 펜브롤리주맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 20 mg/kg (예를 들어, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg 포함) Q4W. 펜브롤리주맙의 투여는 연속적일 수 있다. 펜브롤리주맙의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0235] 펜브롤리주맙은 약 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60 또는 그 초과 분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 펜브롤리주맙은 약 60 분에 걸쳐 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 펜브롤리주맙은 약 60 분에 걸쳐 2주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 펜브롤리주맙은 약 60 분에 걸쳐 3주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 펜브롤리주맙은 약 60 분에 걸쳐 4주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 펜브롤리주맙은 제공된 포장 삽입물에 따라 투여될 수 있다. 펜브롤리주맙의 투여는 연속적일 수 있다. 펜브롤리주맙의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0236] 예를 들어, 피딜리주맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), QW. 예를 들어, 피딜리주맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q2W. 예를 들어, 피딜리주맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q3W. 예를 들어, 피딜리주맙은 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q4W. 피딜리주맙의 투여는 연속적일 수 있다. 피딜리주맙의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0237] 피딜리주맙은 약 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60 또는 그 초과 분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 피딜리주맙은 약 60 분에 걸쳐 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 피딜리주맙은 약 60 분에 걸쳐 2주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 피딜리주맙은 약 60 분에 걸쳐 3주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 피딜리주맙은 약 60 분에 걸쳐 4주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 피딜리주맙의 투여는 연속적일 수 있다. 피딜리주맙의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0238] 예를 들어, AMP-224는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 1 내지 약 50 mg/kg (예를 들면 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg 포함), QW. 예를 들어, AMP-224는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 1 내지 약 50 mg/kg (예를 들면 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg 포함), Q2W. 예를 들어, AMP-224는 하기의 양으로 (예를 들어 피하 투여에) 투여될 수 있다: 약 1 내지 약 50 mg/kg (예를 들면 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg 포함), Q3W. 예를

들어, AMP-224는 하기의 양으로 (예를 들어 피하 투여에) 투여될 수 있다: 약 1 내지 약 50 mg/kg (예를 들면 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg 포함), Q4W. AMP-224의 투여는 연속적일 수 있다. AMP-224의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0239] AMP-224는 약 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60 또는 그 초과 분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. AMP-224는 약 60 분에 걸쳐 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. AMP-224는 약 60 분에 걸쳐 2주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. AMP-224는 약 60 분에 걸쳐 3주마다 2회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. AMP-224는 약 60 분에 걸쳐 6주마다 3회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. AMP-224의 투여는 연속적일 수 있다. AMP-224의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0240] 예를 들어, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q2W. 예를 들어, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q4W. 예를 들어, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), B4W. 예를 들어, REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.1 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), QW. REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)의 투여는 연속적일 수 있다. REGN2810의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0241] REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)는 약 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60 또는 그 초과 분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)는 약 60 분에 걸쳐 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)는 약 60 분에 걸쳐 2주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)는 약 60 분에 걸쳐 3주마다 2회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)는 약 60 분에 걸쳐 6주마다 3회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)의 투여는 연속적일 수 있다. REGN2810 (SAR-439684로도 공지됨)의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0242] 예를 들어, PDR 001는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), QW. 예를 들어, PDR 001는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q2W. 예를 들어, PDR 001는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q3W. 예를 들어, PDR 001는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q4W. PDR 001의 투여는 연속적일 수 있다. PDR 001의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0243] PDR 001는 약 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60 또는 그 초과 분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. PDR 001는 약 60 분에 걸쳐 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. PDR 001는 약 60 분에 걸쳐 2주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. PDR 001는 약 60 분에 걸쳐 3주마다 2회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. PDR 001는 약 60 분에 걸쳐 3주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. PDR 001의 투여는 연속적일 수 있다. PDR 001의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0244] 예를 들어, MEDI0680는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), QW. 예를 들어, MEDI0680는 하기의 양으로

투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q2W. 예를 들어, MEDI0680는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q3W. 예를 들어, MEDI0680는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg 포함), Q4W. MEDI0680의 투여는 연속적일 수 있다. MEDI0680의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0245] MEDI0680는 약 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60 또는 그 초과 분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. MEDI0680는 약 60 분에 걸쳐 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. MEDI0680는 약 60 분에 걸쳐 2주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. MEDI0680는 약 60 분에 걸쳐 3주마다 2회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. MEDI0680는 약 60 분에 걸쳐 3주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. MEDI0680의 투여는 연속적일 수 있다. MEDI0680의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0246] 예를 들어, SHR-1210는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 20 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg 포함), QW. 예를 들어, SHR-1210는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 20 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg 포함), Q2W. 예를 들어, SHR-1210는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 20 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg 포함), Q3W. 예를 들어, SHR-1210는 하기의 양으로 투여될 수 있다: 약 0.5 내지 약 20 mg/kg (예를 들어 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg, 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, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg 포함), Q4W. SHR-1210의 투여는 연속적일 수 있다. SHR-1210의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0247] SHR-1210는 약 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60 또는 그 초과 분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. SHR-1210는 약 60 분에 걸쳐 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. SHR-1210는 약 60 분에 걸쳐 2주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. SHR-1210는 약 60 분에 걸쳐 3주마다 2회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. SHR-1210는 약 60 분에 걸쳐 3주마다 1회 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. SHR-1210의 투여는 연속적일 수 있다. SHR-1210의 투여는 간헐적일 수 있다.

[0248] 본 명세서에 기재된 조합물은 레지멘으로 투여될 수 있다. 레지멘은 구조화되어 예정된 기간 (예를 들어, 투여 시간)에 걸쳐 식 I의 화합물 및 PD-1 억제제 (예를 들어, PD-1 항체)의 치료적 유효량을 제공할 수 있다. 레지멘은 구조화되어 본 명세서에 기재된 조합물의 각 성분의 부작용 또는 원하지 않는 합병증을 제한 또는 예방할 수 있다. 레지멘은 조합물의 요법 둘 모두에 대한 증가된 효과 (예를 들어, 동반상승효과)를 초래하는 방식으로 구조화될 수 있다. 암을 치료하는데 유용한 레지멘은 필요에 따라 반복될 수 있는 임의의 투여 일수를 포함할 수 있다. 투여 기간은 적어도 하나의 요법의 투여를 포함하지 않는 휴지기에 의해 중단될 수 있다. 예를 들어, 레지멘은 2, 3, 5, 7, 10, 15, 21, 28, 또는 그 초과 일을 포함하는 투여 기간을 포함할 수 있다. 이들 기간은 반복될 수 있다. 예를 들어, 레지멘은 이전에 기재된 바와 같은 설정된 일수를 포함할 수 있되, 상기 레지멘은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 그 초과의 횟수로 반복된다.

[0249] 레지멘은 적어도 1, 2, 3, 5, 7, 10, 또는 그 초과 일의 휴지기를 포함할 수 있고, 적어도 하나의 요법는 환자에게 더 이상 투여되지 않는다. 휴지기는 예를 들어, 약물에 대한 환자의 반응을 모니터링하거나 치료의 효능을 측정함으로써 결정될 수 있다. 휴지기는 단일 요법에 적용가능하고, 이로써 본 명세서에 기재된 조합물의 단 하나의 요법은 휴지기에 중단되지만, 다른 요법(들)은 여전히 투여된다. 휴지기는 상기 대상체에게 투여된 모든 요법에 적용될 수 있고, 이로써 상기 대상체는 휴지기 동안 설정 기간 동안 요법을 수용하지 않는다.

[0250] 본 명세서에 기재된 조합물을 사용하여 암의 치료를 위한 본 명세서에 기재된 레지멘은 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지 계속될 수 있다.

[0251] 본 명세서에 기재된 조합물의 투여에 대한 레지멘은, 예를 들어 식 I의 화합물의 BIW 또는 TIW 투여 및 PD-1 억제제의 투여를 포함한다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 약 21일 동안 QD로 투여될 수 있고 본 명세서에 기재된

PD-1 항체는 Q2W 또는 Q4W로 투여될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 BIW 또는 TIW로 투여될 수 있고 본 명세서에 기재된 PD-1 항체는 Q2W 투여될 수 있다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 식 I의 화합물은 BIW 또는 TIW로 투여될 수 있고 PD-1 항체는 2 또는 3 주 동안 BIW로 투여될 수 있다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 식 I의 화합물은 BIW 또는 TIW로 투여될 수 있고 PD-1 항체는 Q3W로 투여될 수 있다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 식 I의 화합물은 BIW로 투여될 수 있고 본 명세서에 기재된 PD-1 억제제는 QW, Q2W, 또는 Q3W로 투여될 수 있다. 특정 사례에서, 그와 같은 레지멘은 QW, Q2W, 또는 Q3W로 투여된 PD-1 항체의 투여를 포함한다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 식 I의 화합물은 투여된 TIW로 투여될 수 있고 본 명세서에 기재된 PD-1 억제제는 QW, Q2W, 또는 Q3W로 투여될 수 있다. 특정 사례에서, 그와 같은 레지멘은 QW, Q2W, 또는 Q3W로 투여된 PD-1 항체의 투여를 포함한다. 특정 사례에서, 그와 같은 레지멘은 QD로 투여된 식 I의 화합물의 투여를 포함한다. 특정 사례에서, 그와 같은 레지멘은 적어도 21일 동안 QD로 투여된 식 I의 화합물의 투여를 포함한다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 식 I의 화합물은 QD 또는 QW로 투여될 수 있고 PD-1 억제제 (예를 들어, PD-1 항체)는 QW, Q2W, 또는 Q3W로 투여된다.

[0252] 레지멘은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식 I의 화합물과 함께 펨브롤리주맙의 투여에 대한 레지멘일 수 있다. 펨브롤리주맙을 포함하는 일 예시적인 레지멘에서, 식 I의 화합물은 BIW 또는 TIW로 투여될 수 있고 펨브롤리주맙은 예를 들어, 포장 삽입물에서 제공된 처방 정보에 따라 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 펨브롤리주맙은 레지멘의 1일째에 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 양으로 투여되고, 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지 그 후 적어도 3주 동안 BIW로 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 BIW 또는 TIW로 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 펨브롤리주맙은 레지멘의 1일째에 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 양으로 투여되고, 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지 그 후 적어도 3주 동안 BIW로 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 Q3W로 1회 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 BIW 또는 TIW로 투여된다. 펨브롤리주맙은 식 I의 화합물과 함께 3주 동안 BIW로 투여될 수 있고, 식 I의 화합물은 그와 같은 레지멘의 과정 동안에 예를 들어, BIW 또는 TIW로 투여된다. 펨브롤리주맙은 식 I의 화합물과 함께 3주 동안 QW로 투여될 수 있고, 식 I의 화합물은 그와 같은 레지멘의 과정 동안에 예를 들어, BIW 또는 TIW로 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 펨브롤리주맙은 식 I의 화합물과 함께 3주 동안 QW로 투여될 수 있고, 식 I의 화합물은 그와 같은 레지멘의 과정 동안에, 예를 들어, QD 또는 QW로 투여된다. 그와 같은 레지멘은 상기에 기재된 바와 같이 반복될 수 있다 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 그 초과의 횟수).

[0253] 펨브롤리주맙을 포함하는 또 다른 예시적인 레지멘에서, 식 I의 화합물은 QD로 투여될 수 있고 펨브롤리주맙은 예를 들어, 포장 삽입물에서 제공된 처방 정보에 따라 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 펨브롤리주맙은 레지멘의 1일째에 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 양으로 투여되고, 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지 그 후 적어도 3주 동안 BIW로 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 QD로 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 펨브롤리주맙은 레지멘의 1일째에 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 양으로 투여되고, 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지 그 후 적어도 3주 동안 BIW로 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 Q3W로 1회 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 QD로 투여된다. 펨브롤리주맙은 식 I의 화합물과 함께 3주 동안 BIW로 투여될 수 있고, 상기 식 I의 화합물은 그와 같은 레지멘의 과정 동안에 예를 들어, QD로 투여된다. 펨브롤리주맙은 식 I의 화합물과 함께 3주 동안 QW로 투여될 수 있고, 상기 식 I의 화합물은 그와 같은 레지멘의 과정 동안에 예를 들어, QD로 투여된다. 그와 같은 레지멘은 상기에 기재된 바와 같이 반복될 수 있다 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 그 초과의 횟수).

[0254] 레지멘은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식 I의 화합물과 함께 니볼루맙의 투여에 대한 레지멘일 수 있다. 니볼루맙을 포함하는 일 예시적인 레지멘에서, 식 I의 화합물은 BIW 또는 TIW로 투여될 수 있고 니볼루맙은 예를 들어, 포장 삽입물에서 제공된 처방 정보에 따라 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 니볼루맙은 1일째에 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 양으로 투여되고 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지, 그 후 3주 동안 BIW로 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 BIW 또는 TIW로 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 니볼루맙은 1일째에 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 양으로 투여되고 그 후에 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지 Q2W로 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 BIW 또는 TIW로 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 니볼루맙은 Q2W로 투여될 수 있으며, 상기 식 I의 화합물은 그와 같은 레지멘의 과정 동안에 예를 들어, BIW 또는 TIW로 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 니볼루맙은 Q2W로 투여될 수 있으며, 상기 식 I의 화합물은 그와 같은 레지멘의 과정 동안에 예를 들어, QD 또는 QW로 투여된다. 그와 같은 레지멘은 상기에 기재된 바와 같이 반복될 수 있다 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 그 초과의 횟수).

[0255] 니볼루맙을 포함하는 또 다른 예시적인 레지멘에서, 식 I의 화합물은 QD로 투여될 수 있고 니볼루맙은 예를 들

어, 포장 삽입물에서 제공된 처방 정보에 따라 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 니볼루맙은 1일째에 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 양으로 투여되고 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지, 그 후 3주 동안 BIW로 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 QD로 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 니볼루맙은 1일째에 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 양으로 투여되고 그 후에 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지 Q2W로 투여되고 식 I의 화합물은 동일한 기간에 걸쳐 QD로 투여된다. 또 다른 예시적인 레지멘에서, 니볼루맙은 Q2W로 투여될 수 있어, 상기 식 I의 화합물은 그와 같은 레지멘의 과정 동안에 예를 들어, QD로 투여된다. 그와 같은 레지멘은 상기에 기재된 바와 같이 반복될 수 있다 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 그 초과의 횟수).

[0256]

암을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 조합물은 본 명세서에 기재된 조합물 내에 존재하는 것 이외의 다른 활성제 (예를 들어, 항암제)와 함께 공투여될 수 있는 것으로 또한 인정되어야 한다. 상기에 제시된 예시적인 레지멘을 포함하는, 본 명세서에 기재된 조합물의 투여에 대한 레지멘은 그와 같은 활성제의 투여를 포함하기 위해 필요에 따라 변형될 수 있다. 그와 같은 활성제, 예를 들어, 항암제의 투여는 QD, QW, QM, BID, BIW, TIW, Q2W, Q3W, 또는 Q4W, 또는 예를 들어, 포장 삽입물에서 제시된 그와 같은 항암제에 대한 처방 정보에 따라 수행될 수 있다. 예시적인 항암제는 하기와 비제한적으로 포함한다: 아브락산; 아비라테론; ace-11; 아클라루비신; 아시비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 악티노마이신; 아실풀벤; 아데사이펜올; 아도젤레신; 아드리아마이신; 알데스류킨; 모든 트랜스-레틴산 (ATRA); 알트레타민; 암바무스틴; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미녹스; 아미포스틴; 아미노글루테티미드; 아미노레벨린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라풀라이드; 안타렐릭스; 안트라마이신; 아파이디콜린 글리시네이트; 아퓨린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; ARRY-162; ARRY-300; ARRY-142266; AS703026; 아스파라기나제; 아스페를린; 아셀라크라인; 아타메스틴; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 아자시티딘; AZD8330; 아제테파; 아조토마이신; 빌라놀; 바티마스테이트; BAY 11-7082; BAY 43-9006; BAY 869766; 벤다무스틴; 벤조클로린; 벤조데파; 벤조일스타우로스포린; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베타루린산; b-FGF 억제제; 바이칼루타마이드; 비스안트렌; 비스아지리디닐스페르민; 바이스나파이드; 바이스나파이드 디메실레이트; 비스트라텐 A; 비스안트렌 하이드로클로라이드; 블레오마이신; 블레오마이신 설피이트; 부설판; 바이젤레신; 브레플레이트; 보르테조맙; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부도티테인; 부티오닌 설피시민; 브리오스타틴; 캉티노마이신; 칼루스테론; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카페시타빈; 카복사미드-아미노-트리아졸; 카복시아미도트리아졸; 카레스트 M3; CARN 700; 카라세마이드; 카르베티며; 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카르젤판신; 카스타노스페리민; 세크로핀 B; 세데핀골; 셀레콕십; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴녹살린 설폰아미드; 시카프로스트; 클로르암부실; 클로로푸신; 사이룰레마이신; 시스플라틴; CI-1040; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로마이펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베스시딘 816; 크리스나톨; 크리스나톨 메실레이트; 크립토파이신 8; 크립토파이신 A 유도체; 큐라신 A; 사이클로펜트안트라퀴논; 사이클로플라탐; 사이페마이신; 사이클로포스파마이드; 사이타라빈; 사이타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 다카바진; 닥티노마이신; 다우노루비신; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데카바진; 다클릭시맙; 다사티닙; 데시타빈; 데하이드로디템닌 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파마이드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 텍소르파플라틴; 테자구아닌; 테자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 디템닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디하이드로 5 아자시티딘; 디하이드로탁솔; 9-디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도코사놀; 돌라세트론; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스 타놀론 프로피오네이트; 드로나비놀; 두아조마이신; 듀오카르마이신 SA; 앱셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 테다트렉세이트; 애플로니틴 하이드로클로라이드; 애플로니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 애피프로페딘; 애피루비신; 애피루비신 하이드로클로라이드; 애프리스테라이드; 애르불로졸; 애리불린; 애소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 애타니다졸; 애토포시드; 애토포시드 포스페이트; 애토프린; 엑세메스탄; 파드로졸; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스팀; 피나스테라이드; 플라보피리돌; 플레즈엘라스틴; 플루아스테론; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 하이드로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스탄; 플루오로우라실; 플록소우리딘; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사파이린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 쟈시타빈; 젤다나마이신; 고씨풀; GDC-0973; GSK1120212/트라메티닙; 헤르셉틴; 하이드록시우레아; 헵설팜; 헤레굴린; 혼사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신; 이반드론산; 이브루티닙; 이다루비신; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파마이드; 칸포스파마이드; 일모포신; 이프로플라틴; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미

다조아크리도네스; 이마티닙 (예를 들어, 글리벡); 이미퀴모드; 아이오벤구안; 아이오도독소루비신; 아이포메아놀; 이리노테칸; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 아이르소글라딘; 아이소벤가졸; 아이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 이모포신; 인터류킨 IL-2 (재조합 인터류킨 II; 또는 rIL.sub.2 포함); 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 자스플라키놀라이드; 카할라리드 F; 라멜라린 N 트리아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 설레이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 류프로렐린; 레바미솔; 레날리도마이드; 렌바티닙; 리아로졸; 리쏘클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로소크산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사파이린; 라이소필린; 란레오타이드 아세테이트; 라파티닙; 레트로졸; 류코보린; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로소크산트론 하이드로클로라이드; 포말리도마이드; LY294002; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴라이신 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나제; 메토클로프라마이드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 미토구아준; 미토락톨; 미토나파이드; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 모피다몰; 마이카페옥사이드 B; 마이리아포론; 메이탄신; 메클로르에타민 하이드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 마이코페놀산; 나파렐린; 나그레스트립; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 닐루타마이드; 니사마이신; 산화질소 모듈레이터; 산화질소 산화방지제; 니트롤린; 노코다졸; 노갈라마이신; 오블리메르센 (제나센스); 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도물질; 오르마플라틴; 옥시수란; 옥살로플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일라이족신; 팔미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤텁틴; 페가스파르가스; 펜데신; 펜토산 폴리설레이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 페르포스파마이드; 페릴릴 알코올; 펜아지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 하이드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로스탁글란дин J2; 피라졸로아크리딘; 파클리탁셀; PD035901; PD184352; PD318026; PD98059; 펠리오마이신; 웬타무스틴; 페플로마이신 설레이트; PKC412; 피포브로만; 피포설판; 파이록산트론 하이드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포도필로톡신; 폴리페놀 E; 포르피며 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바진; 프로카바진 하이드로클로라이드; 퓨로마이신; 퓨로마이신 하이드로클로라이드; 피라조퓨린; 랄티트렉세드; 라모세트론; 레텔립틴 데메틸화된; 라이족신; 리톡시맙; RII 레틴아미드; 로글레티마이드; 로히투카인; 로무르타이드; 로퀴니벡스; 부비기논 B1; 루복실; 리보프린; 로미헵신; 사핀콜; 사핀콜 하이드로클로라이드; 사인토핀; 사르코파이톨 A; 사르그라모스팀; 세무스틴; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로캅테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소네르민; 소라페닙; 수니티닙; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스폰지스타틴 2; 스폰지스타틴 3; 스폰지스타틴 4; 스폰지스타틴 5; 스폰지스타틴 6; 스폰지스타틴 7; 스폰지스타틴 8; 및 스폰지스타틴 9; 스쿠알라민; 스티피아미드; 스트로멜라이신 억제제; 설피노신; 수리다스타; 수라민; 스와인소닌; SB239063; 셀루메티닙/AZD6244; 심트라젠; SP600125; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스파로게르마늄 하이드로클로라이드; 스파로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 설피페누르; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 테모포르핀; 테모졸로마이드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 효능제; 티모트리난; 티라파자민; 티타노센 이염화물; 탑센틴; 토레미펜; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토렐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 타이르포스틴; 탈리소마이신; TAK-733; 탁소테르; 테가푸르; 텔록산트론 하이드로클로라이드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오텐파; 티아조퓨린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트라스투주맙; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토렐린; 투불로졸 하이드로클로라이드; 종양피사 인자-관련된 세포자멸사-유도 리간드 (TRAIL); UBC 억제제; 우베니벡스; U0126; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오타이드; 바리울린 B; 벨라레솔; 베라민; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈크살틴; 비탁신; 빈블라스틴; 빈블라스틴 설레이트; 빈크리스틴 설레이트; 빈데신; 빈데신 설레이트; 비네피딘 설레이트; 빈글리시네이트 설레이트; 빈류로신 설레이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설레이트; 빈졸리딘 설레이트; 보로졸; 보르트만닌; XL518; 조노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 지노스타틴 스티말라마; 지노스타틴; 및 조루비신 하이드로클로라이드.

[0257] 다른 예시적인 항암제는 하기를 포함한다: 에르불로졸 (예를 들어, R-55104); 돌라스타틴 10 (예를 들어, DLS-10 및 NSC-376128); 미보불린 이세티오네이트 (예를 들어, CI-980); NSC-639829; 디스코데르몰라이드 (예를 들

어, NVP-XX-A-296); ABT-751 (Abbott; 예를 들어, E-7010); 알토리르틴 A; 알토리르틴 C; 세마도틴 하이드로클로라이드 (예를 들어, LU-103793 및 NSC-D-669356); 에포틸론 A; 에포틸론 B; 에포틸론 C; 에포틸론 D; 에포틸론 E; 에포틸론 F; 에포틸론 B N-산화물; 에포틸론 A N-산화물; 16-아자-에포틸론 B; 21-아미노에포틸론 B; 21-하이드록시에포틸론 D; 26-플루오로에포틸론; 아우리스타틴 PE (예를 들어, NSC-654663); 소블리도틴 (예를 들어, TZT-1027); LS-4559-P (Pharmacia; 예를 들어, LS-4577); LS-4578 (Pharmacia; 예를 들어, LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia); LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); DZ-3358 (Daiichi); FR-182877 (Fujisawa; 예를 들어, WS-9265B); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences); BSF-223651 (BASF; 예를 들어, ILX-651 및 LU-223651); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); 크립토파이신 52 (예를 들어, LY-355703); AC-7739 (Ajinomoto; 예를 들어, AVE-8063A 및 CS-39.HC1); AC-7700 (Ajinomoto; 예를 들어, AVE-8062; AVE-8062A; CS-39-L-Ser.HC1; 및 RPR-258062A); 비틸레부아미드; 투불라이신 A; 카나덴솔; CA-170 (Curis, Inc.); 센타우레이딘 (예를 들어, NSC-106969); T-138067 (Tularik; 예를 들어, T-67; TL-138067 및 TI-138067); COBRA-1 (Parker Hughes Institute; 예를 들어, DDE-261 및 WHI-261); H10 (Kansas State University); H16 (Kansas State University); 온코시딘 A1 (예를 들어, BTO-956 및 DIME); DDE-313 (Parker Hughes Institute); 퍼지아놀리드 B; 라울리말라이드; SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute; 예를 들어, SPIKET-P); 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; 예를 들어, MF-569); 나르코신 (예를 들어, NSC-5366); 나스카핀; D-24851 (Asta Medica); A-105972 (Abbott); 헤미아스테를린; 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; 예를 들어, MF-191); TMPN (Arizona State University); 바나도센 아세틸아세토네이트; T-138026 (Tularik); 몬사트롤; 이나노신 (예를 들어, NSC-698666); 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott); T-607 (Tularik; 예를 들어, T-900607); RPR-115781 (Aventis); 엘류테로빈 (예를 들어, 데스메틸엘류테로빈; 데사에틸엘류테로빈; 이소엘류테로빈 A; 및 Z-엘류테로빈); 카리바에오시드; 카리바에올린; 할리콘드린 B; D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); 디아존아민드 A; A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); 타칼로놀리드 A; TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); 디오조스타틴; (-)-페닐라히스틴 (예를 들어, NSCL-96F037); D-62638 (Asta Medica); D-62636 (Asta Medica); 미오세베린 B; D-43411 (Zentaris; 예를 들어, D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (예를 들어, SPA-110; 트리플루오로아세테이트 염) (Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI); 레스베라스타틴 포스페이트 나트륨; BPR-OY-007 (National Health Research Institutes); 및 SSR-250411 (Sanofi)); 고세렐린; 류프롤라이드; 트립톨라이드; 호모하링토닌; 토포테칸; 이트라코나졸; 테옥시아데노신; 세르트알린; 피타바스타틴; 클로파지민; 5-노닐옥시트립트아민; 베무라페닙; 다브라페닙; 게피티닙 (이레싸); 에를로티닙 (타르세바); 세툭시맙 (어비툭스); 라파티닙 (타이커브); 파니투무맙 (벡티빅스); 반데타닙 (CAPRELSA); 아파티닙/BIBW2992; CI-1033/카네르티닙; 네라티닙/HKI-272; CP-724714; TAK-285; AST-1306; ARRY334543; ARRY-380; AG-1478; 다코미티닙/PF299804; OSI-420/데스메틸 에를로티닙; AZD8931; AEE726; 펠리티닙/EKB-569; CUDC-101; WZ8040; WZ4002; WZ3146; AG-490; XL647; PD153035; 5-아자티오프린; 5-아자-2'-데옥시시티딘; 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신 (17-AAG); 20-에파-1,25 디하이드록시비타민 D3; 5 에티닐우라실; 및 BMS-599626.

[0258] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조합물은 상기에 기재된 항암제와 공투여되고, 여기에서 상기 항암제 (예를 들어, 췌장암 치료를 위하여 본 명세서에 기재된 조합물과 공투여된 켐시티빈)은 특정 암에 대해 공지된 활성을 갖는다. 상기 항암제는 당해 분야에서 공지된 농도, 양, 및 치료 레지멘 사용에서 특정 정후 (예를 들어, 특정 암) 치료에 사용을 위하여 승인될 수 있다.

[0259] 본 발명의 다양한 구현예의 활성에 실질적으로 영향을 주지 않는 변형이 본 명세서에서 제공된 본 발명의 정의 내에 또한 포함되는 것이 이해된다. 따라서, 하기 그 예는 본 발명을 설명하지만 제한하는 의도는 아니다.

[0260] 실시예:

[0261] 실시예 1:

[0262] 본 실시예에서, HBI-8000은 5 mg/kg에서 항-PD-1과 조합으로 그리고 단일요법으로서 시험되었다. 실험은 비히클-처리된 그룹, 및 PD-1 억제제 항체 단일요법 그룹을 포함하였고, 이들은 효능의 분석용 대조군 그룹으로서 기능하였다. 종양은 연구가 일 47에서 종료된 때까지 매주 2회 측정되었다. 각각의 동물은 그것의 종양이 1000 mm³의 종점 종양 용적을 획득하였던 때 또는 연구의 최종 일에서, 어느 것이 먼저든, 안락사되었고 각각의 마우스에 대하여 종점 시간 (TTE)은 계산되었다. 치료 반응은, 처리된 대 대조군 마우스에 대하여 중앙 종점 시간

(TTE)에서 퍼센트 증가로서 정의된, 퍼센트 종양 성장 지연 (%TGD)의 분석으로부터; 그리고 그룹 및 퇴행 반응 중에 생존에서 차이의 로그 순위 유의성에 의해 결정되었다.

[0263] 마우스: 암컷 C57BL/6 마우스 (Charles River Laboratories)는, 연구의 일 1에서 15.4 내지 22.0 그램의 체중 (BW) 범위를 가진, 8 주령이었다. 동물은 18.0% 미정제 단백질, 5.0% 미정제 지방, 및 5.0% 미정제 섬유로 구성되는 NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet® 그리고, 물 (역삼투법, 1 ppm C1)이 선택적으로 공급되었다. 마우스는 20-22 °C (68-72 °F) 및 40-60% 습도에서 12-시간 광 사이클로 정적 마이크로아이솔레이터내 조사된 Enrich-o'cobs™ Laboratory Animal Bedding에서 하우징되었다.

[0264] 종양 세포: MC38 젖과 결장 암종 세포는 10% 태아 소 혈청 및 2 mM 글루타민, 100 units/mL 페니실린 G 나트륨, 100 µg/mL 스트렙토마이신 세페이트, 및 25 µg/mL 젠타마이신으로 보충된 둘베코 변형된 이글 배지 (DMEM)에서 유지되었다. 세포 배양률은 5% CO₂ 및 95% 공기의 분위기에서, 37 °C에 가습된 인큐베이터내 조직 배양 플라스크에서 유지되었다.

[0265] 종양 이식: 세포는 급격한 성장 동안 수확되었고, 차가운 DMEM에서 재현탁되었다. 각각의 마우스는 1 x 10⁶ 세포 (0.1 mL의 세포 혼탁액)으로 오른쪽 옆구리에서 피하로 접종되었다. 종양은 그것의 평균 용적이 원하는 100-150 mm³ 범위에 접근하는 경우 성장을 모니터링하기 위해 2차원으로 캘리퍼스로 재었다. 종양 부담은 하기 식을 사용하여 계산되었다:

$$\text{종양 용적 (mm}^3\text{)} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

[0266]

[0267] 식중 종양의 mm로, w = 폭 및 l = 길이. 종양 중량은 1 mg이 종양 용적의 1 mm³에 상당하다는 가정으로 추정될 수 있다. 연구의 일 1로서 지정된, 종양 이식 14 일 후, 75 내지 221 mm³의 개별 종양 용적을 가진 동물은 130 - 133 mm³의 그룹 평균 종양 용적을 가진 11 그룹 (n=10/그룹)으로 분류되었다.

[0268] 시험품: HUYA Bioscience International 제공된 HBI-8000 (로트 번호 1384:0033). 항체 항-PD-1 RMP1-14 (로트 번호 5611-10/0615)는 BioXcell로부터 구매되었다.

[0269] 투약 용액: 항체 투약 용액은 매일 신선하게 제조되었고 4 °C에서 저장되었다. HBI-8000은 0.1% Tween 80과 0.2% CMC (카복시 메틸 셀룰로스)에 용해되었다. 항-PD-1 항체 투약 용액은 10 mL/kg 투약 용적내 5 mg/kg 투약량을 초래하는 멸균된 PBS에서 0.5 mg/mL까지 스톡의 분취액 (6.48 mg/mL)를 희석시킴으로써 제조되었다.

[0270] C57BL/6 마우스의 6 그룹은 표 2에서 보여진 프로토콜에 따라 투약되었다. 모든 용량은 상기에 기재된 바와 같이 제조되었다. HBI-8000은 21 일 동안 1일 1회 (qd x 21), 경구로 (p.o.) 투여되었다. 투약은 동물 체중에 따라 조정되었다. 항체 레지멘은 3 주 동안 매주 2회 (biwk x 3), 복강내로 (i.p.), 5 mg/kg에서 투여되었고, 투약은 동물 체중에 따라 조정되었다.

표 2:

| 그룹 | 처리 | 빈도 |
|------|--|---------------------------------|
| 그룹 1 | 비히클 (2% CMC : 0.1% Tween 80) | p.o., qd x 21 |
| 그룹 2 | 20 mg/kg에서 HBI-8000 | p.o., qd x 21 |
| 그룹 3 | 50 mg/kg에서 HBI-8000 | p.o., qd x 21 |
| 그룹 4 | 5 mg/kg에서 PD-1 억제제 항체 | i.p., biwk x 3 |
| 그룹 5 | 20 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 5 mg/kg에서 PD-1 억제제 항체 | p.o., qd x 21 i.p., biwk x 3 |
| 그룹 6 | 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 5 mg/kg에서 PD-1 억제제 항체 | p.o., qd x 21 i.p., biwk x 3 |

[0271]

[0272] 종양 성장 지연: 종양은 매주 2회 캘리퍼스를 사용하여 측정되었고, 어느 것이 먼저 왔든, 그것의 종양이 1000 mm³의 용적에 도달한 경우 또는 연구의 마지막 (D47)에 각각의 동물은 안락사되었다. 종양 용적 종점에 대하여 연구를 종료하였던 동물은, 안락사의 날짜로, 종양 진행 (TP)에 대하여 안락사된 경우 문서로 기록되었다. 분석

을 위하여 종점 시간 (TTE)는 하기 방정식에 의해 각각의 마우스에 대하여 계산되었다:

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{종점 용적}) - b}{m}$$

[0273]

[0274] 식중 TTE는 일수로 표현되고, 종점 용적은 mm^3 로 표현되고, b는 절편이고, m은 로그 변환 종양 성장 데이터 세트의 선형 회귀에 의해 수득된 라인의 기울기이다. 데이터 세트는 분석에서 사용된 종점 용적을 초과하였던 제1 관찰 및 이러한 종점 용적의 성과를 즉시 앞섰던 3 연속적인 관찰로 구성되었다. 계산된 TTE는, 동물에 종양 부담에 대하여 안락사된 일자인, TP 날짜보다 일반적으로 더 적다. 종점 용적에 도달하지 못했던 종양을 가진 동물은 연구의 마지막 일과 같은 TTE 값으로 배정되었다. 로그 변환 계산된 TTE가 종점 도달에 앞서 일자를 앞섰던 또는 종양 용적 종점의 일자를 초과하였던 사례에서, 선형 보간은 TTE를 근사하기 위해 수행되었다. 사고 (NTRA)로 인해 또는 미공지된 병인 (NTRu)으로 인해 NTR (비-치료-관련된) 원인으로부터 죽은 것으로 분류된 임의의 동물은 TTE 계산 (및 모든 추가 분석)으로부터 배제되었다. TR (치료-관련된) 사망 또는 NTRm (전이로 인한 비-치료-관련된 사망)으로서 분류된 동물은 사망의 일자에 동일한 TTE 값으로 배정되었다.

[0275]

치료 결과 : 치료 결과는, 대조군 그룹에 비교하여 처리 그룹에서 중앙 종점 시간 (TTE)에서 증가로서 정의되는, 종양 성장 지연 (TGD)로부터 평가되었다:

$$TGD = T - C$$

[0276]

[0277] 대조군 그룹의 중앙 TTE의 일로, 또는 백분율로서 표현됨:

$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

[0278]

[0279] 식중 T = 처리 그룹용 중앙 TTE, 및 C = 지정된 대조군 그룹용 중앙 TTE.

[0280]

치료 효능: 치료 효능은 마지막 날에 연구에서 잔존하는 동물의 종양 용적으로부터 결정될 수 있다. MTV (n)은 종양이 종점 용적을 획득하지 못했던 잔존하는 동물의 수 (n)에서 연구의 마지막 날에 중앙 종양 용적으로서 정의되었다. 치료 효능은 또한 연구 동안 관측된 퇴행 반응의 발병률 및 규모로부터 결정될 수 있다. 치료는 동물 내 종양의 부분적인 퇴행 (PR) 또는 완전한 퇴행 (CR)을 야기시킬 수 있다. PR 반응에서, 종양 용적은 연구의 과정 동안 3 연속적인 측정에 대하여 그것의 일 1 용적의 50% 이하, 그리고 이들 3 측정 중 하나 이상에 대하여 13.5 mm^3 상당 또는 그 초과이었다. CR 반응에서, 종양 용적은 연구의 과정 동안 3 연속적인 측정에 대하여 13.5 mm^3 미만이었다. 연구의 종결에서 CR 반응을 가진 동물은 종양-없는 생존자 (TFS)로서 추가로 분류된다. 동물은 퇴행 반응에 대하여 모니터링되었다.

[0281]

통계: 윈도우 6.07용 Prism (GraphPad)는 그래픽 제시 및 통계 분석에 사용되었다. 전체적인 생존 경험을 평가하는, 로그 순위 시험은 2 그룹의 TTE 값 사이 차이의 유의성을 분석하는데 사용되었다. 로그 순위 분석은 NTR 사망으로서 평가된 것을 제외한 그룹내 모든 동물용 데이터를 포함한다. 2-테일드 통계 분석은 유의 수준 P = 0.05에서 수행되었다. 그룹 중앙 종양 용적은 시간의 함수로서 플로팅되었다. 동물이 종양 부담으로 인해 연구를 종료하였던 경우, 동물에 대하여 기록된 최종 종양 용적은 후속적인 시점에서 중앙 용적을 계산하는데 사용된 데이터와 포함되었다. 카플란-마이어 플롯은 시간에 대한 연구에서 잔존하는 각각의 그룹내 동물의 백분율을 보여준다.

[0282]

실시예 1에서 동물은 표 1에서 기재된 프로토콜에 따라 치료되었다. 도 1은 모든 연구 그룹에 대하여 중앙 종양 성장 곡선을 도시하고 도 2는 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 PD-1 억제제 항체의 조합 대 단일 제제 및 비허를 대조군에 대하여 중앙 종양 용적을 도시한다. 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 PD-1 억제제 항체의 조합은 통계적으로 유의미한 종양 성장 억제를 생산하였다. 도 3은 모든 그룹에 대하여 카플란 마이어 플롯을 도시하고, 도 4는 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 PD-1 억제제 항체의 조합 대 단일 제제 대조군에 대하여 카플란 마이어 플롯을 도시한다. 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 PD-1 억제제 항체의 조합은 통계적으로 유의미한 생존 이점을 생산하였다. 표 3은 TTE 및 %TGD에 대하여 계산된 값을 기재한다.

표 3: 중앙 TTE 및 %TGD (실시예 1)

| 그룹 | n | 치료 레지멘 | | 중앙 TTE | %TGD |
|----|----|-------------------|--------|--------|------|
| | | 제제 1 | 제제 2 | | |
| 1 | 10 | 비히클 | - | 20.5 | - |
| 2 | 10 | HBI-8000 (20 mpk) | - | 18.9 | -8 |
| 3 | 10 | HBI-8000 (50 mpk) | - | 22.8 | 11 |
| 4 | 10 | 항-PD-1 | - | 22.0 | 7 |
| 5 | 10 | HBI-8000 (20 mpk) | 항-PD-1 | 26.1 | 27 |
| 6 | 10 | HBI-8000 (50 mpk) | 항-PD-1 | 28.7 | 40 |

[0283]

[0284]

실시예 2:

[0285]

본 실시예에서, HBI-8000은 5 mg/kg에서 PD-1 억제제 항체와 조합으로 그리고 단일요법으로서 시험되었다. 실험은 비히클-처리된 그룹 및 PD-1 억제제 항체 단일요법 그룹을 포함하였고, 효능의 분석용 대조군 그룹으로서 가능하였다. 종양은 연구가 일 50에서 종료된 때까지 매주 2회 측정되었다. 각각의 동물은 그것의 종양이 1000 mm³의 종점 종양 용적을 획득하였던 때 또는 연구의 최종 일에서, 어느 것이 먼저든, 안락사되었고 각각의 마우스에 대하여 종점 시간 (TTE)은 계산되었다. 치료 반응은, 처리된 대 대조군 마우스에 대하여 중앙 종점 시간 (TTE)에서 퍼센트 증가로서 정의된, 퍼센트 종양 성장 지연 (%TGD)의 분석으로부터; 그리고 그룹 및 퇴행 반응 중에 생존에서 차이의 로그 순위 유의성에 의해 결정되었다.

[0286]

마우스: 이 실시예에서 사용된 동물의 세부사항은 단락 [00216]에서 알아낼 수 있다.

[0287]

종양 세포 배양: 이 실시예에서 사용된 종양 세포의 세부사항은 단락 [00217]에서 알아낼 수 있다.

[0288]

종양 이식 및 측정: 이 실시예에서 사용된 종양 성장의 측정 및 종양 이식의 세부사항은 단락 [00218]에서 알아낼 수 있다. 이 실시예에서, 각각의 마우스는 5×10^5 세포 (0.1 mL의 세포 혼탁액)으로 오른쪽 옆구리에서 피하로 접종되었다.

[0289]

시험품: 이 실시예에서 사용된 시험품의 세부사항은 단락 [00219]에서 알아낼 수 있다.

[0290]

투약 용액: 이 실시예에서 사용된 투약 용액의 세부사항은 단락 [00220]에서 알아낼 수 있다.

[0291]

치료: C57BL/6 마우스의 4 그룹 (n = 10)은 표 4에서 프로토콜에 따라 투약되었다. 투약은 달리 지적되지 않는 한 일 1에서 시작하였다. HBI-8000은 50 mg/kg에서 p.o. 투여되었다. PD-1 억제제 항체는 5 mg/kg에서 i.p. 투여되었다. 비히클 (0.2% 카복시메틸 셀룰로스: 탈이온수내 0.1% Tween 80)은 p.o. 투여되었다. 모든 제제는 개별 동물의 체중당 조정된 10 mL/kg의 투약 용적으로 전달되었다.

[0292]

표 4:

| 그룹 | 처리 | 빈도 |
|------|---|---------------------------------|
| 그룹 1 | 비히클 (2% CMC : 0.1% Tween 80) | p.o., qd x 21 |
| 그룹 2 | 50 mg/kg에서 HBI-8000 | p.o., qd x 21 |
| 그룹 3 | 5 mg/kg에서 PD-1 억제제 항체 | i.p., biwk x 3 |
| 그룹 4 | 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 5 mg/kg에서 PD-1 억제제 항체 | p.o., qd x 21 i.p., biwk x 3 |

[0293]

종양 성장 지연: 종양 성장 지연 측정 및 계산의 세부사항은 단락 [00223]에서 알아낼 수 있다.

[0294]

치료 결과: 치료 결과 측정 및 계산의 세부사항은 단락 [00224]에서 알아낼 수 있다.

[0295]

치료 효능: 치료 효능 측정 및 계산의 세부사항은 단락 [00225]에서 알아낼 수 있다.

[0296]

통계: 이 연구에서 사용된 통계 및 소프트웨어의 세부사항은 단락 [00226]에서 알아낼 수 있다. 도 5는 모든 그룹에 대하여 중앙 종양 용적 측정을 도시하고, 도 6은, 시간에 대한 연구에서 잔존하는 각각의 그룹에서 동물의

백분율을 묘사하는, 카플란-마이어 플롯을 도시한다. 표 6은 각각의 치료 그룹용 TTE 및 %TGD에 대하여 계산된 값을 기재한다.

[0297]

실시예 2에서 동물은 표 4에서 기재된 프로토콜에 따라 치료되었다. 도 5는 모든 연구 그룹에 대하여 중앙 종양 성장 곡선을 도시하고; 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 PD-1 억제제 항체의 조합은 종양 성장 억제에 관하여 통계적 유의도를 접근하였다. 도 6은 모든 그룹에 대하여 카플란 마이어 플롯을 도시하고; 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 PD-1 억제제 항체의 조합은 비히클 뿐만 아니라 단일 제제에 대하여 통계적으로 유의미한 생존 이점을 생산하였다. 도 7은 실시예 7에서 모든 그룹에 대하여 개별 종점 시간을 도시한다. 표 5는 TTE 및 %TGD에 대하여 계산된 값을 기재한다.

표 5: 중앙 TTE 및 %TGD (실시예 2)

| 그룹 | n | 치료 레지멘 | | 중앙 TTE | %TGD |
|----|----|-------------------|--------|--------|------|
| | | 제제 1 | 제제 2 | | |
| 1 | 10 | 비히클 | - | 16.3 | - |
| 2 | 10 | HBI-8000 (50 mpk) | - | 19.4 | 19 |
| 3 | 10 | 항-PD-1 | - | 18.0 | 11 |
| 4 | 10 | HBI-8000 (50 mpk) | 항-PD-1 | 28.5 | 75 |

[0298]

실시예 3

[0300]

이 모델에서, PD-L1 관문 억제제 항체로 1차 치료된 동물의 부분은 완전한 종양 퇴화를 경험한다. 그러나, PD-L1 억제제 항체로 1차 치료된 동물의 유사한 부분은 신속 종양 진행을 경험한다. 이런 식으로 치료된 동물의 밸런스는 느린 종양 진행 또는 안정한 질환을 경험하고, 이는 PD-L1 억제제 항체 요법을 받는 수많은 인간 암 환자에서 상황에 근사하는 결과이다, 즉, 이들은, 안정한 질환을 포함하는, 일시적 부분적인 반응을 경험하지만, 그 다음 저항이 발생하고 빠르게 진행하여, PD-1 억제제 항체 요법을 하지 못한다. 이 실시예에서, 단독으로 및 PD-1 억제제 항체 RMPI-14와 조합으로, 2차 요법으로서 HBI-8000의 효능은 종양이 면역적격 C57BL/6 마우스내 MC38 젖과 결장 암종 동계의 모델에서 PD-L1 억제제 항체 1차 요법 이후 진행하는 동물에서 종양 성장 지연 (TGD)를 야기시키는 능력에 대하여 평가되었다. 그러므로, PD-L1 억제제 항체 요법이 실패한 인간 환자에 대하여 임상에서 필요성을 다룬다.

[0301]

피하 MC38 종양 (평균 종양 용적: 치료가 시작된 경우 114 mm³)을 갖는 암컷 C57BL/6 마우스는 PD-L1 억제제 항체 치료의 1차의 요법으로 처리되었고, 2 주 동안 매주 2회 (biwk x 2), 5 mg/kg에서 복강내로 (i.p.) 투여되었다. 종양이 실패 기준을 충족시켰고 종양 용적에서 2 연속적인 증가를 보여주었고 종양 용적이 < 500 mm³이었던 경우, 이들은, 마우스의 6 그룹 (n = 10 / 그룹)으로 구성된, 2차의 요법 효능 연구에서 후속적으로 재등록되었다. 투약은 D1에서 시작하였고, 이는 동원의 일을 나타내고 마우스 중에서 다양하였다 (이것은 각각의 그룹에 대하여 정규화되었다). 2차 요법은 아래와 같았다. 비히클은 경구로 (p.o.) 투여되었다. HBI-8000은 50 mg/kg에서 p.o. 투여되었다. PD-1 억제제 항체 및 항-PDL-1은 5 mg/kg에서 복강내로 (i.p) 투여되었다. 그룹 1 마우스는 대조군으로서 기능하였고 0.2% 카복시메틸 셀룰로스: 21 일 동안 1일 1회 (qd x 21) 탈이온수 (비히클)내 0.1% Tween 80을 받았다. 그룹 2는 HBI-8000 qd x 21을 받았다. 그룹 3은 biwk x 2 PD-L1 억제제 항체의 제2 과정을 받았다. 그룹 4는 qd x 21 HBI-8000 및 biwk x 2 PD-L1 억제제 항체를 받았다. 그룹 5는 biwk x 2 항-PD-1을 받았다. 그룹 6은 qd x 21 HBI-8000 및 biwk x 2 항-PD-1을 받았다. 연구 종점은, 어느 것이 먼저 오든, 1500 mm³의 종양 용적 또는 45 일이었다. 종양 측정은 종양 용적 종점에 도달시 연구를 종료하는 개별 동물로 D44까지 매주 2회 실시되었다.

[0302]

마우스: 초기 PD-1 억제제 항체 치료의 개시에서, 암컷 C57BL/6 마우스 (Charles River)는 8주령이었고 18.1 - 24.1 g 범위의 BW를 가졌다. 동물은 18.0% 미정제 단백질, 5.0% 미정제 지방, 및 5.0% 미정제 섬유로 구성되는 NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet® 그리고, 물 (역삼투법, 1 ppm C1)이 선택적으로 공급되었다. 마우스는 20-22 °C (68-72 °F) 및 40-60% 습도에서 12-시간 광 사이클로 정적 마이크로아이솔레이터내 조사된 Enrich-o'cobsTM bedding에서 하우징되었다.

[0303]

종양 이식 및 측정: 이 실시예에서 사용된 종양 성장의 측정 및 종양 이식의 세부사항은 단락 [00203]에서 알아

낼 수 있다. 이 실시예에서, 각각의 마우스는 5×10^5 세포 (0.1 mL의 세포 혼탁액)으로 오른쪽 옆구리에서 피하로 접종되었다.

[0304] 시험품: HUYA Bioscience International 제공된 HBI-8000 (로트 번호 1384:0033), PD-1 억제제 항체 RMPI-14 (로트 번호 5611-10/0615) 및 PDL-1 항체 10F.9G2 (항-PDL-1, 로트 번호 5786-7-8/0815)는 Bio X 세포 (West Lebanon, NH)로부터 구매되었다. 모든 제제는 프로토콜 지침에 따라 제조되었다.

[0305] 투약 용액: HBI-8000은 5 mg/mL 투약 용액을 산출하기 위해 0.2% CMC: 0.1% Tween 80에서 희석시킴으로써 제조되었다. 투약 용액은 매일 신선하게 제조되었고 4 °C에서 저장되었다. PD-1 억제제 항체 투약 용액은 멸균된 PBS내 0.5 mg/mL까지 스톡의 분취액 (8.62 mg/mL)를 희석시킴으로써 제조되었다. 투약 용액은 매주 2회 제조되었고 4 °C에서 저장되었다. 항-PDL-1 항체 투약 용액은 멸균된 PBS내 0.5 mg/mL까지 스톡의 분취액 (5.37 mg/mL)를 희석시킴으로써 제조되었다. 항-PDL-1 항체 투약 용액은 매주 2회 제조되었고 4 °C에서 저장되었다.

[0306] 치료: 이 연구의 초기 PD-L1 억제제 항체 실패 일부에 대하여, 150 C57BL/6 마우스는 biwk x 2, 5 mg/kg에서 1차 PD-L1 억제제 항체로 i.p. 투약되었다. 재등록용 기준을 충족시켰던 동물은 효능 연구를 포함하였고; 이것은 500 mm³ 미만의 종양 용적 및 종양 용적들에서 2 연속적인 증가를 가진 동물을 포함하였다. 이용가능해진 1차 60마리 동물은 모든 그룹이 채워진 때까지 6 효능 그룹으로 순차적으로 배치되었고; 이것은 1차 투약의 개시 이후 어느 한쪽 16 또는 22 일 발생하였다. 효능 연구를 위하여, C57BL/6 마우스의 6 그룹 (n = 10)은 표 6에서 프로토콜에 따라 투약되었다. 2차 요법은 일 1에서 시작하였고, 이는 각각의 개별 동물의 등록의 일자이었다.

표 6:

| 그룹 | 처리 | 빈도 |
|------|---|---------------------------------|
| 그룹 1 | 비히클 (2% CMC : 0.1% Tween 80) | p.o., qd x 21 |
| 그룹 2 | 50 mg/kg에서 HBI-8000 | p.o., qd x 21 |
| 그룹 3 | 5 mg/kg에서 PD-L1 억제제 항체 | i.p., biwk x 3 |
| 그룹 4 | 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 5 mg/kg에서 PD-L1 억제제 항체 | p.o., qd x 21 i.p., biwk x 3 |
| 그룹 5 | 5 mg/kg에서 PD-1 억제제 항체 | i.p., biwk x 3 |
| 그룹 6 | 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 5 mg/kg에서 PD-1 억제제 항체 | p.o., qd x 21 i.p., biwk x 3 |

[0307]

[0308] 종양 성장 지연: 연구를 위하여 사용된 종양 성장 지연 측정 및 계산의 세부사항은 단락 [00223]에서 알아낸다.

[0309]

치료 결과: 연구에서 사용된 치료 결과 측정 및 계산의 세부사항은 단락 [00224]에서 알아낸다.

[0310]

치료 효능: 연구를 위하여 사용된 치료 효능 측정 및 계산의 세부사항은 단락 [00225]에서 알아낸다.

[0311]

통계: 이 연구에서 사용된 통계 및 소프트웨어의 세부사항은 단락 [00226]에서 알아낼 수 있다. 받았던 요법에 대해, 무 반응 (NR), 부분적인 반응 (PR) 및 완전한 반응 (CR)로서 분류된, 각각의 그룹의 반응은 표로 작성되었다. 모든 그룹에 대하여 평균 종양 용적 측정은 수득되었고, 시간에 대한 연구에서 잔존하는 각각의 그룹내 동물의 백분율을 보여주는, 카플란-마이어 플롯용 데이터는 수득되었다.

[0312]

실시예 3에서 동물은 표 6에서 기재된 프로토콜에 따라 치료되었다. 도 8은 모든 연구 그룹에 대하여 종양 성장 곡선을 도시한다. 도 8은 모든 그룹에 대하여 카플란 마이어 플롯을 도시하고; 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 PD-1 억제제 항체의 조합은 비히클 뿐만 아니라 단일 제제에 대한 통계적으로 유의미한 생존 이점을 생산하였다. 도 9는 실시예 3에서 모든 그룹에 대하여 개별 종점 시간을 도시한다. 표 7은 TTE 및 %TGD에 대하여 계산된 값을 기재한다.

표 7:

| 처리 그룹 | 중앙 TTE | 평균 T-C | % TGD | NR | PR | CR |
|---------------------|--------|--------|-------|----|----|----|
| 비히클 | 9.8 | 0.0 | 0.0 | 8 | 2 | 0 |
| HBI-8000 | 11.4 | 3.0 | 31.8 | 8 | 1 | 1 |
| PD-1 Ab | 13.8 | 10.4 | 106.3 | 6 | 2 | 2 |
| PD-1 Ab + HBI-8000 | 24.2 | 10.1 | 103.3 | 3 | 1 | 6 |
| PD-L1 Ab | 17.7 | 8.5 | 86.7 | 5 | 3 | 2 |
| PD-L1 Ab + HBI-8000 | 14.7 | 3.8 | 39.2 | 6 | 4 | 0 |

[0313]

[0314] 실시예 4

[0315]

이 실시예 4에서, 단독 및 항-PD-1 RMP1-14 (항-PD-1)과 조합으로 투여된, HBI-8000에 의해 유도된 항종양 반응은 BALB/c 마우스내 4T1 젖과 유선 암종 이종이식 모델에서 특징으로 하였다. 폐 전이에 관한 이들 요법의 영향은 평가되었다.

[0316]

치료는 확립된 4T1 종양을 갖는 BALB/c 마우스에서 일 (D) 1에 시작하였다. HBI-8000은 경구로 (p.o.) 투여되었고 항-PD-1은 단일 용량 수준에서 복강내로 (i.p.) 투여되었다. 시험 제제는 단독 및 HBI-8000과 조합으로 투여되었다. 대조군 동물은 비히클을 받았다. 연구는 전이성 병소용 종점이 도달된 경우 D14에서 끝났다. 치료 반응은 D14에서 잔존하는 동물로부터 취득된 전이 카운트에 기반하여 결정되었다.

[0317]

마우스: 암컷 BALB/c 마우스 (BALB/c AnNcr1, Charles River)는 연구의 D1에서 7 주령이었고 14.7 내지 20.7 g의 체중 (BW) 범위를 가졌다. 동물은 18.0% 미정제 단백질, 5.0% 미정제 지방, 및 5.0% 미정제 섬유로 구성되는 NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet® 그리고, 물 (역삼투법, 1 ppm CI)이 선택적으로 공급되었다. 마우스는 20-22 °C (68-72 °F) 및 40-60% 습도에서 12-시간 광 사이클로 정적 마이크로아이솔레이터내 조사된 Enrich-o'cobs™ bedding에서 하우징되었다.

[0318]

종양 세포 배양: 4T1 유선 암종 세포주는 10% 우태 혈청, 2 mM 글루타민, 100 units/mL 나트륨 페니실린 G, 25 µg/mL 젠타마이신, 및 100 µg/mL 스트렙토마이신 세로토인트를 함유하는 RPMI 배지에서 중간-로그 증식으로 성장되었다. 세포는 5% CO₂ 및 95% 공기의 분위기에서, 37 °C에 가습된 인큐베이터내 조직 배양 플라스크에서 배양되었다.

[0319]

생체내 이식 및 종양 성장: 4T1 종양 세포는 급격한 성장 동안 수확되었고 PBS에서 재현탁되었다. 각각의 시험 마우스는 1 x 10⁶ 세포 (0.1 mL 세포 혼탁액)을 가진 유선 지방 패드에서 동소이식으로 주사되었다. 종양 성장은 종양의 평균 크기가 80 - 120 mm³의 표적 범위를 접근하는 경우 모니터링되었다.

[0320]

시험 제제: HUYA Bioscience International, LLC 제공된 HBI-8000 (로트 번호 1384:0033). 항-PD-1 RMP-14 (항-PD-1, 로트 번호 5792-599016J1)은 Bio X 세포 (West Lebanon, NH)로부터 구매되었다. 모든 제제는 프로토콜 지침에 따라 제조되었다. 이 연구에서 사용된 비히클은 DI 수내 0.2% 카복시메틸 셀룰로스: 0.1% Tween 80이었다. HBI-8000은 5 mg/mL 투약 용액을 산출하기 위해 0.2% CMC: 0.1% TW80에 희석시킴으로써 제조되었다. 투약 용액은 매주 신선하게 제조되었고 4 °C에서 저장되었다. 항-PD-1 항체 투약 용액은 멸균된 PBS내 0.5 mg/mL까지 스톡의 분취액 (6.37 mg/mL)을 희석시킴으로써 제조되었다. 투약 용액은 투약의 매일 제조되었고 4 °C에서 저장되었다.

[0321]

치료: 연구의 D1에서, 확립된 4T1 종양을 갖는 마우스는 아래에 요약된 치료 계획에 따라 투약을 시작하였다. 모든 제제는 10 mL/kg의 투약 용적으로 투여되었고; 용적은 개체의 BW에 따라 조정되었다.

[0322]

그룹 1은 효능 대조군으로서 기능하였고 13 일 동안 매일(qd x 13), p.o., 비히클을 받았다.

[0323]

그룹 2는 qd x 13, p.o., 50 mg/kg에서 HBI-8000을 받았다.

[0324]

그룹 3은 2 주 동안 매주 2회 (biwk x 2), i.p., 5 mg/kg에서 항-PD-1을 받았다.

[0325]

그룹 4는 qd x 13, p.o., 50 mg/kg에서 HBI-8000, 및 biwk x 2, i.p., 5 mg/kg에서 항-PD-1을 받았다.

[0326] 종점: 전이 카운트

[0327] 결과는, 연구의 마지막 날인, D14에서 폐 전이성 병소를 카운팅함으로써 분석되었다. 동물은 이소플루란 마취를 사용하여 종점에서 희생되었고 부검은 전이를 확인하기 위해 수행되었다. 총 카운트는 좌측 폐에서 카운트된 병소의 수에 우측 폐의 우월한, 중간, 열등한, 및 후대정맥 엽에서 카운트된 병소의 수를 첨가함으로써 수득되었다. 퍼센트 억제는, 지정된 대조군 그룹의 전이성 병소의 수의 백분율로서 표현된, 지정된 대조군 그룹의 전이성 병소의 수와 약물-처리된 그룹의 전이성 병소의 수 사이 차이로서 정의되었다:

[0328] (#병소 약물-처리됨

$$\text{억제율 \%} = \frac{(\# \text{병소 약물-처리된}}{\# \text{병소 대조군}) \times 100$$

[0329]

[0330] 결과: 그룹 1 대조군 동물에 대하여 일 14 폐 전이성 병소 카운트는 35.0 ± 2.17 이었다 (도 10). HBI-8000 단일요법은 -26%의 비-상당한 억제를 생산하였다. 항-PD-1로 단일요법 치료는 30%의 억제를 초래하였다. HBI-8000 및 항-PD-1로 병용 요법은 72%의 병소 억제를 생산하였고, 이는 통계적으로 유의미하였다. 결과는 도 10에서 도시된다.

[0331] 실시예 5

[0332] 본 실시예에서, HBI-8000은 어느 한쪽 10 mg/kg 에서 항-PD-1 항체 또는 10 mg/kg 에서 PD-L1 항체와 조합으로 그리고 단일요법으로서 시험되었다. 사용된 모델은 신장 세포 암종 (RCC)의 RENCA 동계의 모델이었다. 실험은 비히클-처리된 그룹, 및 양쪽 PD-1 억제제 항체 및 PD-1 억제제 항체 단일요법 그룹을 포함하였고, 이들은 효능의 분석용 대조군 그룹으로서 기능하였다. 종양은 연구가 일 25에서 종료된 때까지 매주 2회 측정되었다. 치료 반응은 퍼센트 종양 성장 지연 (%TGD)의 분석으로부터 결정되었다.

[0333] 마우스: 이 실시예에서 사용된 동물의 세부사항은 단락 [00216]에서 알아낼 수 있다.

[0334] 종양 세포 배양: 이 실시예에서 사용된 종양 세포의 세부사항은 단락 [00217]에서 알아낼 수 있다.

[0335] 종양 이식 및 측정: 이 실시예에서 사용된 종양 성장의 측정 및 종양 이식의 세부사항은 단락 [00218]에서 알아낼 수 있는 것에 유사하다. 이 실시예에서, 각각의 마우스는 1×10^6 RENCA 세포 (0.1 mL 의 세포 혼탁액)으로 오른쪽 옆구리에서 피하로 접종되었다.

[0336] 시험품: 이 실시예에서 사용된 시험품의 세부사항은 단락 [00219]에서 알아낼 수 있다.

[0337] 투약 용액: 이 실시예에서 사용된 투약 용액의 세부사항은 단락 [00220]에서 알아낼 수 있다.

[0338] 치료: 피하 RENCA 종양 (평균 종양 용적: 치료가 시작된 경우 62 mm^3)를 갖는 암컷 BALB/c 마우스의 6 그룹은 표 8에서 프로토콜에 따라 치료되었다. 투약은 달리 지적되지 않는 한 일 1에서 시작하였다. HBI-8000은 50 mg/kg 에서 p.o. 투여되었다. PD-1 및 PD-L1 억제제 항체는 10 mg/kg 에서 i.p. 투여되었다. 비히클 (0.2% 카복시메틸 셀룰로스: 탈이온수내 0.1% Tween 80)은 p.o. 투여되었다. 모든 제제는 개별 동물의 체중당 조정된 10 mL/kg 의 투약 용적으로 전달되었다.

표 8:

| 그룹 | 처리 | 반도 |
|------|--|---------------------------------|
| 그룹 1 | 비히클 (2% CMC : 0.1% Tween 80) | p.o., qd x 21 |
| 그룹 2 | 50 mg/kg 에서 HBI-8000 | p.o., qd x 21 |
| 그룹 3 | 10 mg/kg 에서 PD-L1 억제제 항체 | i.p., biwk x 3 |
| 그룹 4 | 50 mg/kg 에서 HBI-8000 플러스 10 mg/kg 에서 PD-L1 억제제 항체 | p.o., qd x 21 i.p., biwk x 3 |
| 그룹 5 | 10 mg/kg 에서 PD-1 억제제 항체 | i.p., biwk x 3 |
| 그룹 6 | 50 mg/kg 에서 HBI-8000 플러스 10 mg/kg 에서 PD-1 억제제 항체 | p.o., qd x 21 i.p., biwk x 3 |

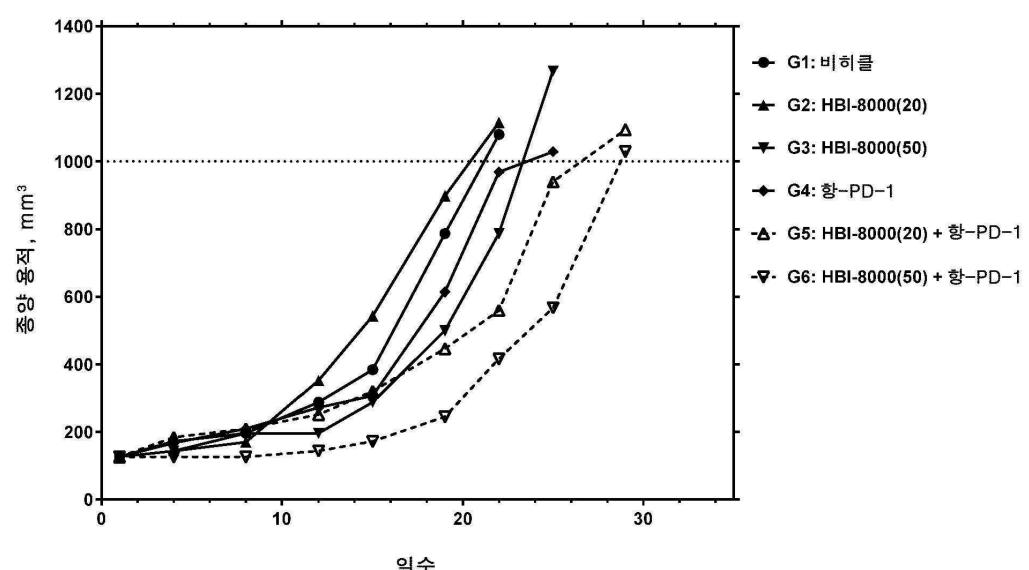
[0339]

- [0340] 종양 성장 지연: 연구를 위하여 사용된 종양 성장 지연 측정 및 계산의 세부사항은 단락 [00223]에서 알아낸다.
- [0341] 치료 결과: 연구에서 사용된 치료 결과 측정 및 계산의 세부사항은 단락 [00224]에서 알아낸다.
- [0342] 치료 효능: 연구를 위하여 사용된 치료 효능 측정 및 계산의 세부사항은 단락 [00225]에서 알아낸다.
- [0343] 통계: 이 연구에서 사용된 통계 및 소프트웨어의 세부사항은 단락 [00226]에서 알아낼 수 있다. 받았던 요법에 대한, 무 반응 (NR), 부분적인 반응 (PR) 및 완전한 반응 (CR)로서 분류된, 각각의 그룹의 반응은 표로 작성되었다. 모든 그룹에 대하여 평균 종양 용적 측정은 수득되었고, 시간에 대한 연구에서 잔존하는 각각의 그룹에서 동물의 백분율을 보여주는, 카풀란-마이어 플롯용 데이터는 수득되었다.
- [0344] 실시예 5에서 동물은 표 8에서 기재된 프로토콜에 따라 치료되었다. 도 11은 모든 연구 그룹에 대하여 종양 종양 성장 곡선을 도시하고; 50 mg/kg에서 HBI-8000 플러스 PD-1 억제제 항체의 조합은 통계적으로 유의미하였고 종양 성장 억제에 관하여 어느 한쪽 비히클 (P = 0.026) 또는 PD-1 항체 단일요법 (P = 0.036)과 상이하였다.
- [0345] 실시예 6
- [0346] 실시예 6- HDAC 효소 억제 검정
- [0347] HDAC 아이소타입의 차이다마이드 억제의 선택성 및 효력 검정은 인간 재조합 HDAC 단백질을 사용하고 그리고 Ning 등에 기재된 바와 같이 수행된다. 모든 효소적 반응은 17시간 동안 실온에서 HDAC 검정 완충액 (BPS 카탈로그 번호 50031), 5 μ g BSA, HDAC 기재, 정제된 재조합 HDAC 효소 및 사전규정된 농도의 시험 화합물을 함유하는 50 μ l의 반응 혼합물에서 인큐베이션된다. 효소적 반응 후, 50 μ l의 29 HDAC 현상액 (BPS 카탈로그 번호 50030)은 각 웰에 첨가되고 플레이트는 실온에서 추가 20분 동안 인큐베이션된다. 형광 강도는 SynergyTM 2개의 마이크로플레이트 판독기(BioTek; Winooski, VT, USA)를 사용하여 360 nm의 여기 및 460 nm의 방출에서 측정된다. 각각의 화합물 농축은 반복하여 수행된다. IC50 값은 농도-반응 억제 곡선을 분석함으로써 결정된다.
- [0348] 본 발명이 개시된 구현예와 관련하여 기재되었어도, 당해 분야의 숙련가는 상기 상세한 연구 및 특정 예가 본 발명의 단지 실례가 되는 것을 쉽게 인정할 것이다. 다양한 변형이 본 발명의 사상으로부터 이탈 없이 실시될 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명은 하기 청구항에 의해서만 제한된다.

도면

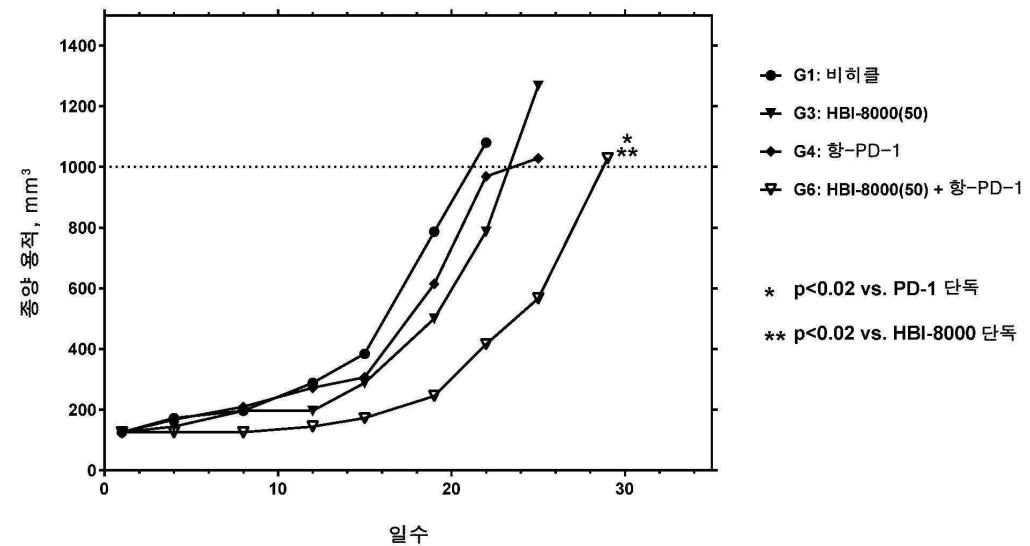
도면1

중앙 종양 용적 (실시예 1, 모든 그룹에 대해)



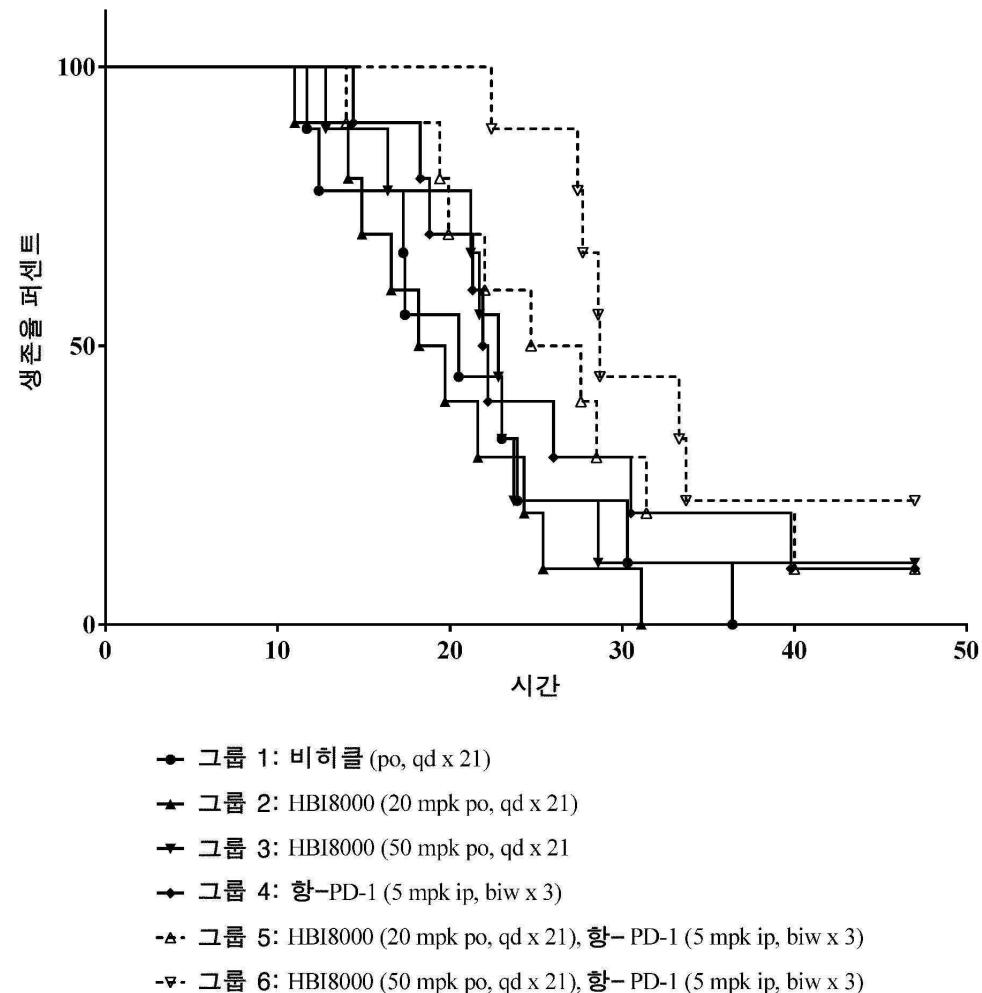
도면2

중앙 종양 용적 (실시예 1, HBI-8000, 50 mpk 그룹)



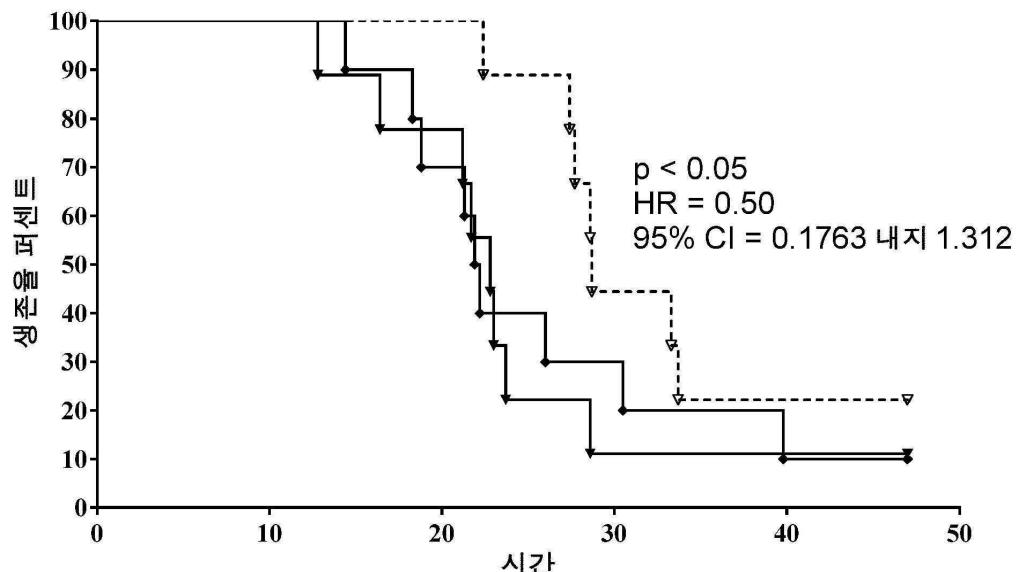
도면3

카플란-マイ어 생존 플랏 (실시예 1, 모든 그룹)



도면4

카플란-마이어 생존 플랏 (실시예 1, HBI-8000, 50 mpk 그룹)

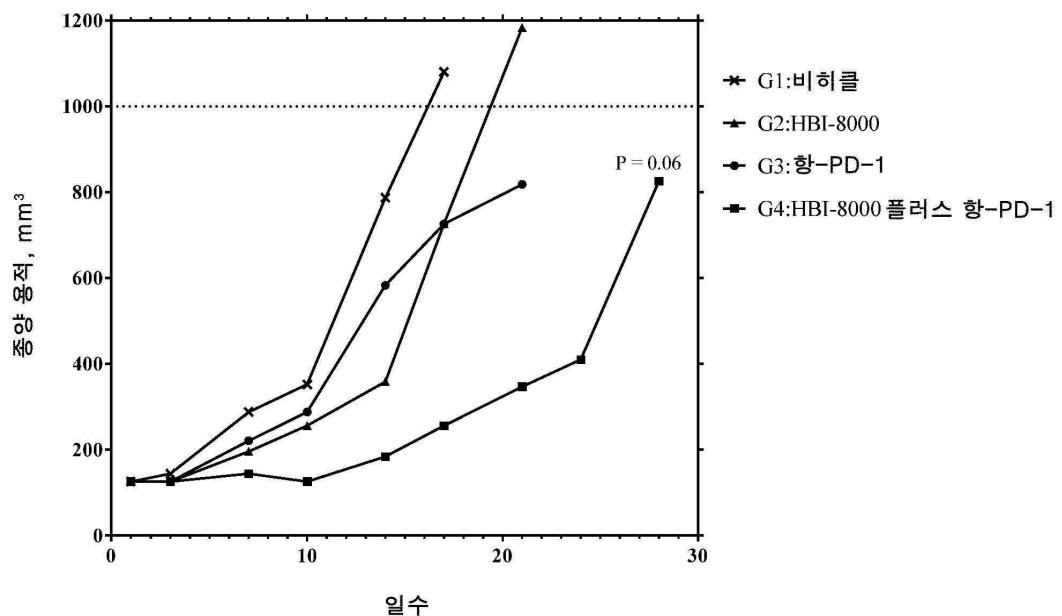


중앙 생존 (d)

- 22.8 ■ 그룹 3:HBI8000 (50 mpk)
- 22.1 ▲ 그룹 4: 항-PD-1 (5 mpk)
- 28.7 ▽ 그룹 6:HBI8000 (50 mpk), 항-PD-1 (5 mpk)

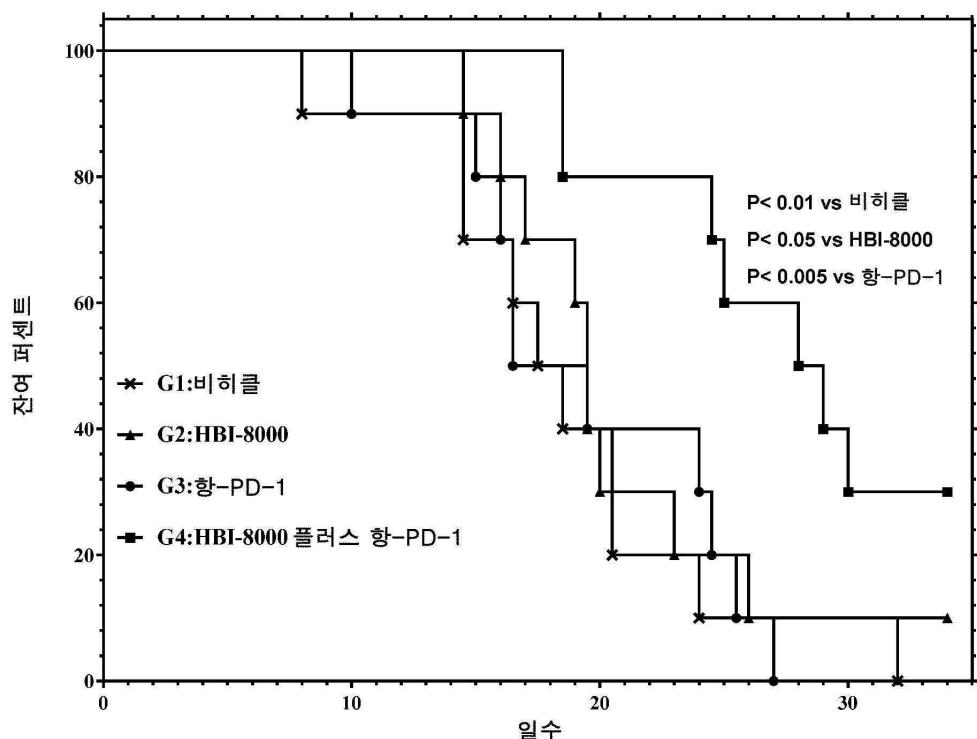
도면5

중앙 종양 용적 (실시예 2, 모든 그룹)



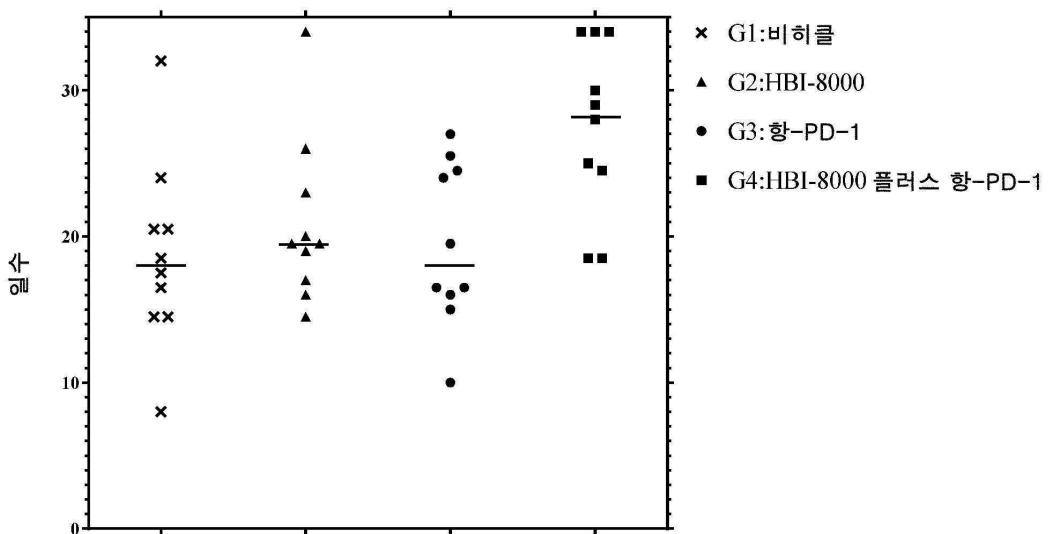
도면6

카플란-마이어 생존 플랏 (실시예 2, 모든 그룹)



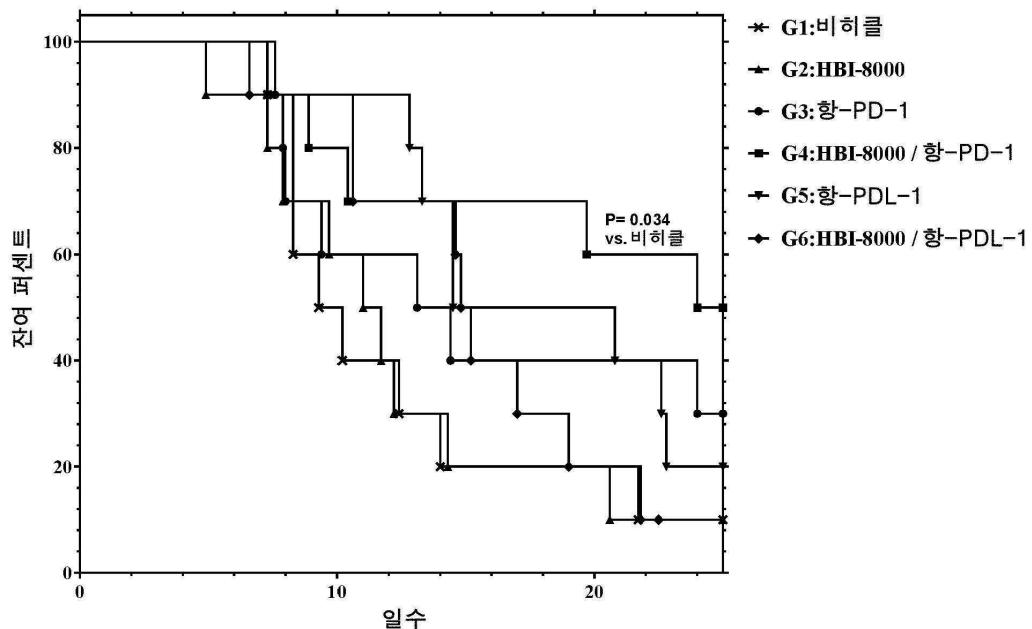
도면7

각 동물에 대한 종점을 연구하는 위한 개별 시간 (실시예 2, 모든 그룹)



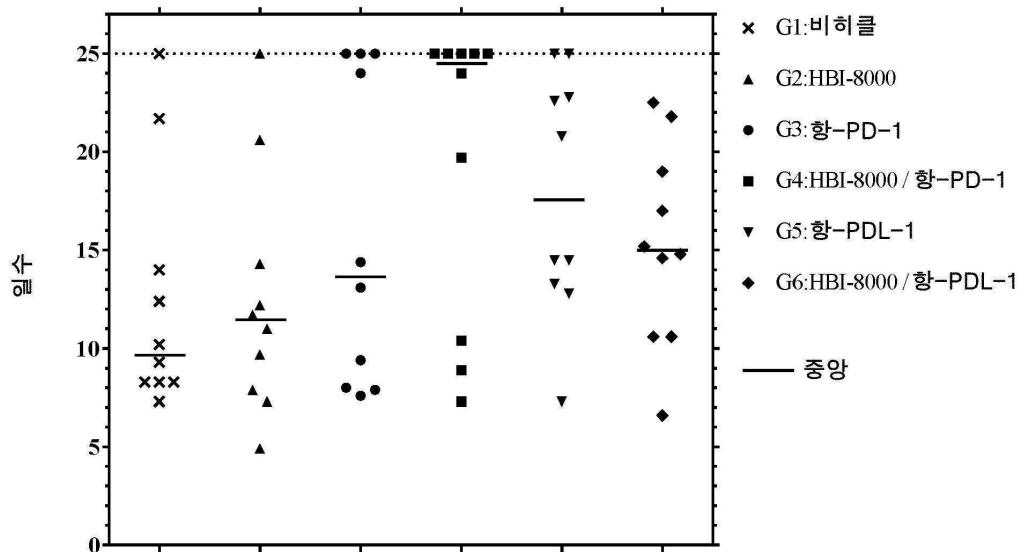
도면8

카플란-마이어 생존 플랏 (실시예 3, 모든 그룹)



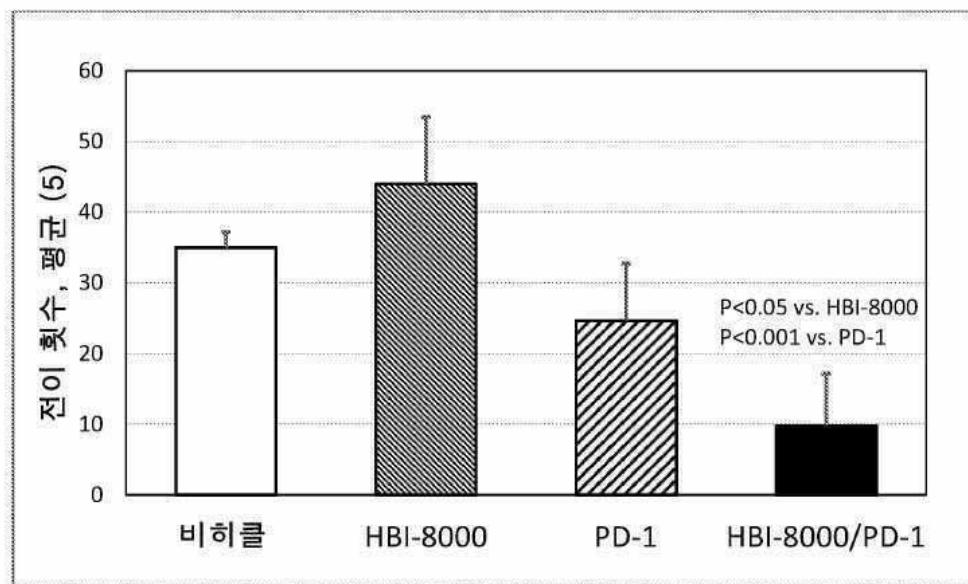
도면9

각 동물에 대한 종점을 연구하는 위한 개별 시간 (실시예 3, 모든 그룹)



도면10

전이성 폐 병소의 수 (실시예 4, 모든 그룹)



도면11

중앙 종양 용적 (실시예 5, 모든 그룹)

