

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0012585
(43) 공개일자 2025년01월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4985 (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 31/4985 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7040965
(22) 출원일자(국제) 2023년05월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/066920
(87) 국제공개번호 WO 2023/220703
국제공개일자 2023년11월16일
(30) 우선권주장
63/341,361 2022년05월12일 미국(US)
- (71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
앵웡 제니퍼
미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내
라로차 파블로 사엔츠-로페즈
미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

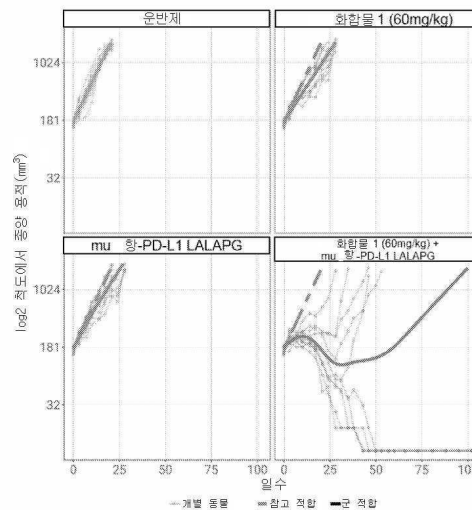
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 SHP2 억제제와 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 방법 및 조성물

(57) 요약

본원에는 SHP2 억제제(예: 화합물 1)와 PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맵)를 포함하는 병용 요법 및 이러한 병용 요법을 이용하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

라우 제프리

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내

소디르 니콜

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내

아담케비츠 조안 아이린

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내

마달로 다닐로

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내

머천트 마크 앤드류

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내

파트리아 가우라브

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내

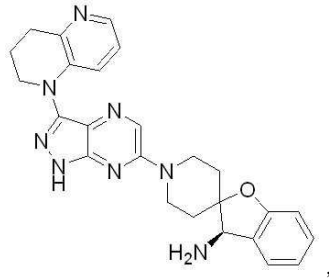
명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 병용 요법:

(a) 화합물 1



또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

(b) PD-L1 결합 길항제.

청구항 2

제1항에 있어서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체인 병용 요법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙인 병용 요법.

청구항 4

제3항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고; 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 5

제3항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 BID로 투여되고; 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg - 100 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 9

제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 아테졸리주맙은 약 800 mg 내지 약 1400 mg의 양으로 Q3W로 투여되

는 것인 병용 요법.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 아테졸리주맙은 각 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 첫 번째 21일 주기를 시작하기 전에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 투여되고, 이어서 아테졸리주맙이 840 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 병용 요법은 이를 필요로 하는 환자에게 투여되며, 환자는 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 앓고 있는 것인 병용 요법.

청구항 13

제12항에 있어서, 환자는 PD-L1 양성인 병용 요법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 환자는 PD-L1이 높은 것인 병용 요법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 PD-L1이 낮은 것인 병용 요법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, PD-L1 양성은 PD-L1 면역조직화학(IHC) 분석법에 의해 결정되는 것인 병용 요법.

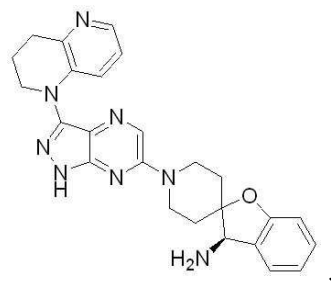
청구항 17

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 비소세포 폐암(NSCLC), 두경부 편평세포 암종(HNSCC) 또는 BRAF WT 흑색종을 앓고 있는 것인 병용 요법.

청구항 18

치료가 필요한 환자에서 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하는 방법으로서, 치료 기간 동안 다음을 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는 방법:

(a) 화합물 1



또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

(b) PD-L1 결합 길항제.

청구항 19

제18항에 있어서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 치료 기간은 다음을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법:

- (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및
- (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙.

청구항 22

제20항에 있어서, 치료 기간은 다음을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법:

- (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 BID로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및
- (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg - 100 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 아테졸리주맙은 약 800 mg 내지 약 1400 mg의 양으로 Q3W로 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 아테졸리주맙은 각 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 첫 번째 주기의 시작 전에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하고, 이어서 아테졸리주맙을 840 mg의 양으로 투여하는 것을 포함하는 런인 기간을 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 런인 기간은 1-14일을 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 런인 기간은 14일이고, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 런인 기간의 1일 차에 투여되는 것인 방법.

청구항 31

제28항 또는 제29항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 런인 기간의 8일 차에 시작하여

QD로 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제18항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 PD-L1 양성인 방법.

청구항 33

제18항 내지 제28항 또는 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 PD-L1이 높은 것인 방법.

청구항 34

제18항 내지 제28항 또는 제32항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 PD-L1이 낮은 것인 방법.

청구항 35

제18항 내지 제28항 또는 제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, PD-L1 양성은 PD-L1 면역조직화학(IHC) 분석법에 의해 결정되는 것인 방법.

청구항 36

제18항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)인 방법.

청구항 37

제18항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)인 방법.

청구항 38

제18항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종은 BRAF WT 흑색종인 방법.

청구항 39

치료가 필요한 환자에서 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하는 방법으로서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제의 효과량을 포함하는 치료 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체인 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

(a) 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5 mg - 100 mg의 양으로 QD로 투여되고;

(b) 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 1200 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)인 방법.

청구항 45

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)인 방법.

청구항 46

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종인 방법.

청구항 47

본원에 기술된 바와 같이 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 용도.

청구항 48

제47항에 있어서, 다음을 포함하는 투약 요법을 추가로 포함하는 것인 용도:

- (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함;
- (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙을 투여함.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 것인 용도:

- (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 50 mg - 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여함;
- (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 아테졸리주맙을 투여함.

청구항 50

폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 용도.

청구항 51

제50항에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 것인 용도:

- (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함;
- (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 아테졸리주맙을 투여함.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 것인 용도:

- (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함;
- (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙을 투여함.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 것인 용도:

- (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 50 mg - 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여함;
- (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 아테졸리주맙을 투여함.

청구항 54

제50항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법은 2회 이상의 주기를 포함하는 것인 용도.

청구항 55

제47항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 약 5 mg - 100 mg의 양으로 투여되는 것인 용도.

청구항 56

제47항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 용도.

청구항 57

제47항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)인 용도.

청구항 58

제47항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)인 용도.

청구항 59

제47항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종인 용도.

청구항 60

폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료에 이용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맵을 포함하는 병용 요법.

청구항 61

제60항에 있어서,

(a) 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고;

(b) 아테졸리주맵은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서,

(a) 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고;

(b) 아테졸리주맵은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 약 50 mg - 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고;

(b) 약 1200 mg의 아테졸리주맵은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 64

제60항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법은 2회 이상의 주기를 포함하는 것인 병용 요법.

청구항 65

제60항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 약 5 mg-100 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 66

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

청구항 67

제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)인 병용 요법.

청구항 68

제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)인 병용 요법.

청구항 69

제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종인 병용 요법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 기술 분야
- [0002] 본원에는 SHP2 억제제(예: 화합물 1)와 PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맙)를 포함하는 병용 요법 및 이러한 병용 요법을 이용하는 방법이 제공된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 제출된 ASCII 텍스트 형식의 서열 목록의 컴퓨터 판독 가능 양식(CRF)을 참조로 통합한다. EFS-Web을 통해 제출된 서열 목록 텍스트 파일은 제목이 P37266_SEQ_LISTING_ST26.txt이고, 파일 크기가 18 킬로바이트이며, 2023년 4월 25일에 생성되었다.

배경 기술

- [0005] 배경
- [0006] 단백질 티로신 인산화는 암 발병 기전에서 중심적인 역할을 한다. SSHP2(Src 상동성-2 도메인 함유 단백질 티로신 포스파타아제-2)는 *PTPN11* 유전자에 의해 인코딩된 단백질 티로신 포스파타아제이다; 이는 RAS/Raf/MAPK, PI3K/AKT, Jak/STAT 및 PD-1/PDL-1 경로와 같은 여러 세포내 종양원성 신호전달 경로의 중심 노드 역할을 한다(*J Med Chem.* 2020; 63: 11368-11396). 기능 획득 돌연변이 및/또는 SHP2의 과발현은 유전적 발달 질환(예: 누난 증후군) 및 다양한 유형의 암(예: 유방암, 흑색종, 비소세포 폐 선암종(NSCL) 등)과 관련이 있다(*Eur J Med Genet.* 2015; 58(10): 509-25; *Pharmacol Res.* 2020; 152: 104595-104605). 기저 조건에서 SHP2는 SHP2의 촉매 활성이 억제된 자동 억제 형태로 존재한다. 백혈병에서 그리고 드물게 고형 종양에서 검출되는 SHP2의 체세포 오류 돌연변이는 SHP2의 자동 억제 형태를 불안정화시켜 비정상적인 과활성화를 초래한다.
- [0007] 따라서 폐암, 두경부암 및 기타 고형 종양 등의 암을 치료하기 위한 효과적인 요법과 병용 요법이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 발명의 요약
- [0009] 본원에는 당해 분야의 이러한 문제점에 대한 해결책이 제공된다.
- [0010] 한 양상에서, 본원에는 (a) 본원에 기술된 바와 같은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 (b) 본원에 기술된 바와 같은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 병용 요법이 제공된다.
- [0011] 다른 양상에서 치료가 필요한 환자에서 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같이, 치료 기간 동안 (a) 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 (b) PD-L1 결합 길항제를 포함하는 효과량의 병용 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 실시형태에서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다. 일부 실시형태에서, 흑색종은 BRAF 야생형(WT) 흑색종이다.
- [0012] 다른 양상에서, 치료가 필요한 환자에서 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같이, 효과량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 실시형태에서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다. 일부 실시형태에서, 흑색종은 BRAF 야생형(WT) 흑색종이다.

[0013] 또 다른 양상에서 본원에 기술된 바와 같이, 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하기 위한, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 용도(U1)가 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 실시형태에서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다. 일부 실시형태에서, 흑색종은 BRAF 야생형(WT) 흑색종이다.

[0014] 또 다른 양상에서 폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한, 본원에 기술된 바와 같이, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 용도(U5)가 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 실시형태에서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다. 일부 실시형태에서, 흑색종은 BRAF 야생형(WT) 흑색종이다.

[0015] 또 다른 양상에서 폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료에 이용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같이, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 실시형태에서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다. 일부 실시형태에서, 흑색종은 BRAF 야생형(WT) 흑색종이다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도면의 여러 관점에 대한 간단한 설명

특정 요소나 행위에 대한 논의를 쉽게 식별하기 위해 참조 번호의 가장 중요한 숫자 또는 숫자들은 해당 요소가 처음 소개된 도면 번호를 참조한다.

도 1은 BALB/c 생쥐에서 EMT6 유방암에 대한 화합물 1과 항-PD-L1 병용 요법의 개별 종양 용적에 미치는 효과를 보여준다.

도 2는 BALB/c 생쥐에서 EMT6 유방암에 대한 화합물 1과 항-PD-L1 병용 요법에 대한 성장 대비 분석을 보여준다.

도 3은 BALB/c 생쥐에서 EMT6 유방암에 대한 화합물 1과 항-PD-L1 병용 요법에 대한 개별 종양 AUC 기반 성장을 보여준다.

도4a는 7일간의 치료 후 EMT6 개별 종양 용적과 MHC-I 발현을 보여준다.

도4b는 화합물 1 +/- 항-PD-L1 군 치료가 7일간 치료 후 종양에서 MHC-I 및 PD-L1의 MFI를 운반제 군과 비교하여 증가시킨다는 것을 보여준다(MHC-I(p=0.0354, p=0.0044) PD-L1(p=0.0127, p=0.0018)).

도5a는 종양 미세환경에서 TAM 집단이 운반제 군과 비교하여 화합물 1 +/- 항-PD-L1 군 치료에서 감소했음을 보여준다(P = 0.0072, P = 0.0098). 운반제 군과 비교하여 화합물 1 +/- 항-PD-L1 군 치료를 받은 생쥐의 종양 미세환경에서 MDSC가 감소했다(p = 0.0058, p = 0.0083).

도5b는 CD8 T 세포 집단의 빈도가 화합물 1 +/- 항-PD-L1 군 치료를 받은 생쥐의 종양 미세환경에서 운반제 군과 비교하여 증가했음을 보여준다(P=0.0058, p=0.008). CD4 T 세포 집단과 NK 세포의 빈도는 화합물 1 +/- 항-PD-L1 치료를 받은 생쥐의 종양 미세환경에서 운반제 군과 비교하여 증가했다(CD4(p=0.0067, p=0.002) 및 NK(p=0.013, p=0.024).

도6a는 화합물 1 +/- 항-PD-L1 군 치료에서 IFN γ 또는 TNF α 를 발현하는 CD8 집단의 빈도가 운반제 군과 비교하여 증가했음을 보여준다(IFN γ (p=0.0002, p=0.0001), TNF α (p=0.0016, p=0.0035)). 화합물 1 + 항-PD-L1 군 치료를 받은 생쥐에서 운반제와 비교하여 GZMB를 발현하는 CD8의 빈도가 증가했다(p=0.0137). 운반제 군과 비교하여 화합물 1 +/- 항-PD-L1 군에서 CD8 집단의 다기능성(IFN γ 와 TNF α 의 공동발현)의 증가가 관찰되었다(P=0.0008, P=0.0011).

도6b는 화합물 1 + 항-PD-L1 치료를 받은 생쥐가 운반제 군과 비교하여 활성화 마커를 발현하는 CD8 T 세포 집단의 총 수를 증가시킨다는 것을 보여준다(KI-67(p=0.0127), CD69(p=0.0009), ICOS(p=0.001)).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 상세한 설명

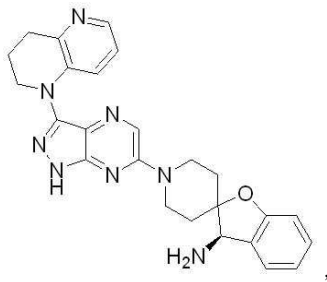
[0018] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본원 발명이 속하는 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 참조: 예를 들면, Singleton et al., DICTIONARY OF

MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994); Sambrook et al., MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989). 본원에 설명된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법, 장치 및 재료가 본원 발명의 실시예에 이용될 수 있다.

[0019] 다음 정의는 본 명세서에서 빈번하게 이용되는 특정 용어의 이해를 돕기 위해 제공되며, 본원 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다. 본원에 언급된 모든 참고문헌은 그 전체가 참고로 포함된다.

[0020] 본원에서 이용된 바와 같이, 달리 명시하지 않는 한, 조성물 또는 약형의 성분의 용량, 양 또는 중량 백분율을 언급할 때 용어 "약" 및 "대략"은 특정 용량, 양 또는 중량 백분율로부터 얻은 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자에 의해 인정된 용량, 양 또는 중량 백분율을 의미한다. 등가 용량, 양 또는 중량 백분율은 지정된 용량, 양 또는 중량 퍼센트의 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 또는 그 미만일 수 있다.

[0021] "화합물 1"은 다음과 같은 구조를 갖는 화합물을 의미한다:



[0022]

[0023] 화학명 (R)-1'-(3-(3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-일)-3H-스피로[벤조푸란-2,4'-피페리딘]-3-아민이다.

[0024] "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 예를 들면 인간과 같은 동물에게 적절하게 투여될 때 유해한 반응, 알레르기 반응 또는 기타 부적절한 반응을 일으키지 않는 분자 실체 및 조성물을 의미한다.

[0025] 본원 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염과 같은 염의 형태일 수 있다. "약학적으로 허용되는 염"에는 산과 염기 부가염이 모두 포함된다. "약학적으로 허용되는 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성과 특성을 유지하고 생물학적으로 바람직하지 않거나 달리 바람직하지 않은 경우가 아닌, 무기산 예컨대 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등, 그리고 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로고리형, 카르복실산 및 술폰산 부류의 유기산 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 유산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 주석산, 구연산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루타민산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등에서 선택될 수 있는 유기산으로 형성된 염을 의미한다.

[0026] "약학적으로 허용되는 염기 부가염"이라는 용어에는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등과 같은 무기 염기로부터 유래된 염이 포함된다. 특정 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유래된 염에는 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 자연 발생 치환 아민을 포함한 치환 아민, 고리형 아민 및 염기성 이온 교환 수지(예: 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트로메타민, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등이 포함된다. 특정 유기 비독성 염기에는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트로메타민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인 포함된다.

[0027] 일부 실시형태에서, 염은 염산염, 브롬화수소산염, 트리플루오로아세트산염, 황산염, 인산염, 아세트산염, 푸마르산염, 말레산염, 주석산염, 유산염, 구연산염, 피루브산염, 숙신산염, 옥살산염, 메탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 중황산염, 벤젠술폰산염, 에탄술폰산염, 말론산염, 크시나포에이트, 아스코르브산염, 올레산염, 니코틴산염, 사카리네이트, 아디페이트, 포름산염, 글리콜산염, 팔미트산염, L-유산염, D-유산염, 아스파르트산염, 말산염, L-주석산염, D-주석산염, 스테아르산염, 푸로에이트(예: 2-푸로에이트 또는 3-푸로에이트), 나프디실레이트(나프탈렌-1,5-디술폰산염 또는 나프탈렌-1-(술폰산)-5-술폰산염), 에디실레이트(에탄-1,2-디술폰산염 또는 에탄-1-(술폰산)-2-술폰산염), 이소티오네이트(2-히드록시에틸술폰산염), 2-메시틸렌술폰산염, 2-나프탈렌술폰산염, 2,5-디클로로벤젠술폰산염, D-만델레이트, L-만델레이트, 신나메이트, 벤조산염, 아디페이트, 에실레이트,

말론산염, 메시틸레이트(2-메시틸렌술폰산염), 나프실레이트(2-나프탈렌술폰산염), 캄실레이트(캄포르-10-술폰산염, 예를 들면 (1S)-(+)-10-캄포르술폰산염), 글루타민산염, 글루타르산염, 마노산염(2-(벤조일아미노)아세트이트), 오로테이트, 자일레이트(p-자일렌-2-술폰산염) 및 팜산(2,2'-디히드록시-1,1'-디나프틸메탄-3,3'-디카르복실레이트)이다.

[0028] "억제" 및 "감소"라는 용어 또는 이러한 용어의 변형에는 원하는 결과를 달성하기 위한 측정 가능한 감소 또는 완전한 억제가 포함된다. 예를 들어, 정상에 비해 활성의 약, 최대 약, 또는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과, 또는 그 안에서 도출 가능한 모든 범위의 감소가 있을 수 있다.

[0029] 용어 "PD-L1 결합 길항제", "PD-L1 억제제" 및 "PD-L1 차단 항체"는 본원에서 상호교환적으로 이용되며 PD-L1과의 결합 파트너 중 하나 이상, 예컨대 PD-1 및/또는 B7-1의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 제거하거나 간섭하는 분자를 의미한다. 일부 경우에, PD-L1 결합 길항제는 결합 파트너에 대한 PD-L1의 결합을 억제하는 분자이다. 특정한 양상에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-1 및/또는 B7-1에 대한 PD-L1의 결합을 억제한다. 일부 경우에, PD-L1 결합 길항제에는 PD-L1과 이의 결합 파트너 중 하나 이상, 예컨대 PD-1 및/또는 B7-1의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 제거하거나 간섭하는 항-PD-L1 항체, 이들의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자가 포함된다. 한 경우에, PD-L1 결합 길항제는 기능장애성 T 세포를 더 적게 기능장애성이 되도록 만들기 위해(예를 들면, 항원 인식에 대한 이펙터 반응을 향상시키기 위해), PD-L1을 통한 T 림프구 매개 신호전달 시 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이것을 통해 매개되는 음성 공동자극성 신호를 감소시킨다. 일부 경우에, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1에 결합한다. 일부 경우에, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체(예를 들면, 항-PD-L1 길항제 항체)이다. 예시적인 항-PD-L1 길항제 항체에는 아테졸리주맙, MDX-1105, MEDI4736(터발루맙), MSB0010718C(아벨루맙), SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맙, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맙, 로다폴리맙, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007 및 HS-636이 포함된다. 바람직한 양상에서, PD-L1 결합 길항제는 아테졸리주맙이다.

[0030] 용어 "예정된 사멸 리간드 1" 및 "PD-L1"은 본원에서 천연 서열 인간 PD-L1 폴리펩티드를 지칭한다. 천연 서열 PD-L1 폴리펩티드는 Uniprot 수탁 번호 Q9NZQ7 하에 제공된다. 예를 들어, 천연 서열 PD-L1은 Uniprot 수탁 번호 Q9NZQ7-1(동종형 1)에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 가질 수 있다. 다른 예에서, 천연 서열 PD-L1은 Uniprot 수탁 번호 Q9NZQ7-2(동종형 2)에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 가질 수 있다. 또 다른 예에서, 천연 서열 PD-L1은 Uniprot 수탁 번호 Q9NZQ7-3(동종형 3)에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 가질 수 있다. PD-L1은 또한, 당해 분야에서 "예정된 세포 사멸 1 리간드 1", "PDCD1LG1", "CD274", "B7-H" 및 "PDL1"로 지칭된다.

[0031] 가변 도메인 내에 잔기(대략, 경쇄의 잔기 1-107 및 중쇄의 잔기 1-113)를 언급할 때, Kabat 넘버링 시스템이 일반적으로 이용된다(예를 들면, Kabat et al., *Sequences of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). "EU 넘버링 시스템" 또는 "EU 인덱스"는 일반적으로, 면역글로불린 중쇄 불변 영역에서 잔기를 언급할 때 이용된다(예를 들면, Kabat et al., *위와* 같음에 보고된 EU 인덱스). "Kabat에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 의미한다.

[0032] 본원에서 목적상, "아테졸리주맙"은 PD-L1에 결합하는 Fc 조각, 인간화, 비글리코실화 IgG1 카파 면역글로불린 이고 서열 번호: 1의 중쇄 서열 및 서열 번호: 2의 경쇄 서열을 포함한다. 아테졸리주맙은 Fc 영역 아미노산 잔기의 EU 넘버링을 이용하여 중쇄의 위치 297에서 단일 아미노산 치환(아스파라긴에서 알라닌으로)(N297A)을 포함하는데, 이로 인해 Fc 수용체에 대해 최소 결합을 갖는 비글리코실화 항체가 생성된다. 아테졸리주맙은 또한, 2015년 1월 16일에 출판된 WHO Drug Information (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances), Proposed INN: List 112, Vol. 28, No. 4(485 페이지 참조)에 기술되어 있다.

[0033] 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 (a) 서열 번호: 1의 서열을 포함하거나 상기 서열과 적어도 95% 서열 동일성(예를 들면, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; (b) 서열 번호: 2의 서열을 포함하거나 상기 서열과 적어도 95% 서열 동일성(예를 들면, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 및 (b)에서와 같은 VL을 포함한다.

[0034] 한 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙을 포함하고, 이는 다음을 포함한다:

- [0035] (a) 중쇄(VH) 아미노산 서열:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
GGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVKDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열 번호: 1) 및
- [0036] (b) 경쇄(VL) 아미노산 서열:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT
KVEIKRTVAAPSFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열 번호: 2).
- [0037] "암"이라는 용어는 신체 일부에서 비정상 세포의 조절되지 않는 분열로 인해 발생하는 질병을 의미한다. 한 경
우에, 암은 폐암이다. 다른 경우에, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 한 경우에, 암은 두경부암이다. 다른 경
우에, 암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다. 한 경우에, 암은 흑색종이다. 다른 경우에, 암은 BRAF 야생형(WT)
흑색종이다.
- [0038] 본원에서 이용되는 "치료"는 효과량의 치료제(예: 아테졸리주맵 또는 화합물 1) 또는 치료제의 조합(예: 아테졸
리주맵 및 화합물 1)을 이용한 효과적인 암 치료를 포함한다. 치료는 일선 치료(예를 들면, 환자가 이전에 치료
받지 않았거나 이전 전신 치료를 받지 않았을 수 있음)이거나 이선 또는 그 후의 치료일 수 있다. 예를 들어,
암 세포의 증식 감소(또는 파괴), 질병으로 인한 증상 감소, 질병으로 고통받는 사람들의 삶의 질 향상, 질병
치료에 필요한 다른 약물의 용량 감소 및/또는 환자의 생존 연장을 포함하지만 이들에 국한되지 않는, 본원에
설명된 암과 관련된 하나 이상의 증상이 완화되거나 제거되면 환자는 성공적으로 "치료"된 것이다.
- [0039] 질병의 "진행 지연"이라는 용어는 본원에 설명된 암의 발달을 지연, 방해, 둔화, 지체, 안정화 및/또는 연기하
는 것을 의미한다. 이러한 지연은 본원에 설명된 암의 병력 및/또는 치료받는 환자에 따라 다양한 시간 길이일
수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분하거나 상당한 지연은 실제로 환자에서 암이 발병하지 않는다는 점
에서 예방을 포함할 수 있다.
- [0040] 본원에서, "효과량"은 치료 결과를 달성하는 본원에 기술된 치료제(예: 아테졸리주맵 및/또는 화합물 1)의 양을
의미한다. 일부 예에서, 치료제 또는 치료제 조합의 효과량은 본원에 제공된 바와 같은 임상적 종료점을 달성하
는 작용제 또는 작용제 조합의 양이다. 본원에서 효과량은 환자의 질병 상태, 연령, 성별, 체중, 그리고 환자에
서 원하는 반응을 이끌어내는 작용제의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 효과량은 또한 치료의 독성
또는 유해한 효과보다 치료적으로 유익한 효과가 더 큰 양이다. 일부 실시형태에서, 약물의 효과량은 암 세포의
수를 감소시키는; 종양 크기를 감소시키는; 주변 장기로의 암 세포 침윤을 억제(즉, 둔화 또는 중지)하는; 종양
전이를 억제(즉, 둔화 또는 중지)하는; 종양 성장을 억제(즉, 둔화 또는 중지)하는; 및/또는 질병과 관련된 증
상 중 하나 이상을 완화하는 효과를 가질 수 있다. 효과량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본원에 기술된
약물, 화합물, 약학 조성물 또는 병용 요법의 효과량은 직접적으로 또는 간접적으로 치료적 처치를 달성하기에
충분한 양일 수 있다.
- [0041] "객관적 반응률" 또는 "ORR"은 RECIST v1.1에 따라 조사자가 결정한 대로 ³ 4주의 간격을 두고 2회 연속으로 완
전 반응 또는 부분 반응이 확인된 환자의 비율을 나타낸다.
- [0042] "반응 기간" 또는 "DOR"은 문서화된 객관적 반응의 최초 발생부터 RECIST v1.1에 따라 조사자가 결정한 질병 진
행 또는 모든 원인으로 인한 사망(어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간을 나타낸다.
- [0043] "무진행 생존율" 또는 "PFS"는 등록부터 RECIST v1.1을 이용하여 조사가 결정한 질병 진행의 처음 기록된 발생
또는 모든 원인으로 인한 사망(어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)의 날짜까지의 시간을 의미한다.
- [0044] 본원에서 이용된 "완전 반응" 및 "CR"은 모든 표적 병변의 소멸 및 (해당되는 경우) 종양 마커 수준의 정상화를
의미한다.
- [0045] 본원에서 이용된 "부분 반응" 및 "PR"은 하나 이상의 비표적 병변의 지속성 및/또는 (해당되는 경우) 종양 마커
수준이 정상 한계를 초과하여 유지되는 것을 의미한다. PR은 또한 CR이 없고 새로운 병변이 없으며 비표적 병변
의 명백한 진행이 없는 상태에서 표적 병변의 직경 합계의 ³ 30% 감소를 의미할 수 있다.
- [0046] "투여 기간" 또는 "주기"는 본원에 기술된 하나 이상의 작용제(예: 화합물 1 및 아테졸리주맵)의 투여를 포함하

는 기간 및 본원에 기술된 하나 이상의 작용제의 투여를 포함하지 않는 선택적인 기간을 의미한다. 예를 들어, 주기는 총 21일일 수 있으며 주기의 각 날짜에 본원에 기술된 하나 이상의 작용제(예: 화합물 1 및 아테졸리주맵)의 투여를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 주기는 전체 길이가 28일일 수 있으며 21일 동안 본원에 기술된 하나 이상의 작용제(예: 화합물 1 및 아테졸리주맵)의 투여 및 7일의 휴지기를 포함할 수 있다. "휴지기"는 본원에 기술된 작용제(즉, 화합물 1 및 아테졸리주맵) 중 적어도 하나가 투여되지 않는 기간을 의미한다. 한 실시형태에서, 휴지기는 본원에 기술된 작용제(즉, 화합물 1 및 아테졸리주맵) 중 어느 것도 투여되지 않는 기간을 의미한다. 본원에 제공된 휴지기에는 일부 경우 화합물 1 또는 아테졸리주맵이 아닌 다른 제제의 투여가 포함될 수 있다. 이러한 경우, 휴지기 동안 다른 작용제의 투여는 본원에 기술된 작용제의 투여를 방해하거나 해롭게 해서는 안 된다. 한 예에서, 본원에서 이용된 주기는 휴지기가 없는 21일 주기를 의미한다.

- [0047] "투약 요법"은 1회 이상의 주기를 포함하는 본원에 기술된 작용제의 투여 기간을 지칭하며, 여기서 각 주기는 본원에 기술된 작용제를 서로 다른 시간 또는 서로 다른 양으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0048] "QD"는 본원에 기술된 작용제를 하루에 한 번 투여하는 것을 의미한다.
- [0049] "BID"는 본원에 기술된 작용제를 하루에 두 번 투여하는 것을 의미한다.
- [0050] "Q3W"는 본원에 기술된 작용제를 3주에 한 번 투여하는 것을 의미한다.
- [0051] "PO"는 본원에 기술된 작용제의 경구 투여를 의미한다.
- [0052] "IV"는 본원에 기술된 임의의 작용제의 정맥내 투여를 의미한다.
- [0053] 등급별 이상사례는 NCI CTCAE에 의해 확립된 중증도 등급 척도를 의미한다. 한 실시형태에서, 이상사례는 아래 표에 따라 등급이 매겨진다.

등급	중증도
1	경증도; 무증상 또는 경미한 증상; 임상적 또는 진단적 관찰만; 또는 개입이 필요하지 않음
2	중증도; 최소, 국소 또는 비침습적 개입이 필요함; 또는 연령에 맞는 도구적 일상생활 활동 제한 ^a
3	중증 또는 의학적으로 중요하지만 즉시 생명을 위협하지는 않음; 입원 또는 입원 연장이 필요함; 불능화; 또는 자가 치료 일상생활 활동 제한 ^{b, c}
4	치명적인 결과 또는 긴급 개입이 필요함 ^d
5	이상사례와 관련된 사망 ^d

- [0054]
- [0055] "환자"라는 용어는 인간 환자를 지칭한다. 환자는 성인일 수 있다.
- [0056] 용어 "항체"는 단일클론 항체(전장 단일클론 항체 포함), 다중클론 항체, 다중특이적 항체(예를 들면, 이중특이적 항체), 그리고 항체 단편(이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한)을 특정적으로 커버한다. 한 경우에, 항체는 전장 단일클론 항체이다.
- [0057] 본원에서 이용되는 용어 IgG "아이소타입" 또는 "하위부류"는 그들의 불변 영역의 화학적 및 항원성 특징에 의해 정의되는 면역글로불린의 임의의 하위부류인 것으로 의미된다.
- [0058] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체(면역글로불린)는 상이한 부류에 배정될 수 있다. 면역글로불린의 5가지 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 있고, 이들 중 몇몇은 하위부류(아이소타입), 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 더욱 세분될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 해당하는 중쇄 불변 도메인은 각각, α , γ , ϵ , γ 및 μ 로 불린다. 면역글로불린의 상이한 부류의 이들 아단위 구조 및 3차원 입체형상은 잘 알려져 있고, 예를 들면, Abbas et al. *Cellular and Mol. Immunology*, 4th ed. (W.B. Saunders, Co., 2000)에 전반적으로 기술되어 있다. 항체는 항체 및 하나 이상의 다른 단백질 또는 펩티드의 공유 또는 비공유 연관에 의해 형성되는, 더 큰 융합 분자의 부분일 수 있다.
- [0059] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 아래에 정의된 바와 같은 항체 단편이 아닌, 실질적으로 온전한 형태에서 항체를 의미하기 위해 본원에서 상호교환적으로 이용된다. 이들 용어는 Fc 영역을 포함하는 항체

를 의미한다.

- [0060] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는, 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 정의하는 데 이용된다. 상기 용어에는 천연 서열 Fc 영역 및 변형 Fc 영역이 포함된다. 한 양상에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 중쇄의 Cys226으로부터, 또는 Pro230으로부터 카르복실 말단까지 걸쳐 있다. 그러나 숙주 세포에 의해 생산되는 항체는 중쇄의 C 말단으로부터 하나 이상, 특히 하나 또는 두 개의 아미노산의 번역후 절단을 겪을 수 있다. 이러한 이유로, 전장 중쇄를 인코딩하는 특이적 핵산 분자의 발현에 의해 숙주 세포에 의해 생산되는 항체는 전장 중쇄를 포함할 수 있거나, 전장 중쇄의 절단된 변이체를 포함할 수 있다. 이것은 중쇄의 최종 2개의 C 말단 아미노산이 글리신(G446) 및 리신(K447)인 경우에 그러할 수 있다. 이러한 이유로, Fc 영역의 C 말단 리신(K447), 또는 C 말단 글리신(G446) 및 리신(K447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 Fc 영역을 포함하는 중쇄의 아미노산 서열은 달리 명시되지 않는 한, C 말단 리신(K447) 없이 표시된다. 한 양상에서, 본원에 개시된 항체 내에 포함된, 본원에 특정된 바와 같은 Fc 영역을 포함하는 중쇄는 추가 C 말단 글리신-리신 디펩티드(G446 및 K447)를 포함한다. 한 양상에서, 본원에 개시된 항체 내에 포함된, 본원에 특정된 바와 같은 Fc 영역을 포함하는 중쇄는 추가 C 말단 글리신 잔기(G446)를 포함한다. 한 양상에서, 본원에 개시된 항체 내에 포함된, 본원에 특정된 바와 같은 Fc 영역을 포함하는 중쇄는 추가 C 말단 리신 잔기(K447)를 포함한다. 한 실시형태에서, Fc 영역은 중쇄의 단일 아미노산 치환 N297A를 포함한다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에 설명된 바와 같이, EU 인덱스로도 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다.
- [0061] "나신 항체"는 이중성 모이어티(예를 들면, 세포독성 모이어티) 또는 방사성 라벨에 접합되지 않은 항체를 의미한다. 나신 항체는 약학 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0062] "항체 단편"은 온전한 항체의 일부를 포함한다, 바람직하게는 이의 항원 결합 영역을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 설명된 항체 단편은 항원 결합 단편이다. 항체 단편의 예로는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일 사슬 항체 분자(예: scFv); 그리고 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체가 포함된다.
- [0063] 본원에서 이용되는 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 획득된 항체를 의미한다, 다시 말하면, 상기 집단을 구성하는 개별 항체는 예를 들면, 자연 발생 돌연변이를 포함하거나 단일클론 항체 제조물의 생산 동안 발생하는 가능한 변이체 항체(이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다)를 제외하고, 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합한다. 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다중클론 항체 제조물과는 대조적으로, 단일클론 항체 제조물의 각 단일클론 항체는 항원 상에서 단일 결정인자에 대해 지향된다. 따라서, 수식어 "단일클론"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 획득되는 항체의 특성을 표시하고, 임의의 특정 방법에 의한 항체 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들어, 본원 발명에 따른 단일클론 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지 디스플레이 방법, 그리고 인간 면역글로불린 유전자좌 중 전부 또는 일부를 포함하는 유전자도입 동물을 활용하는 방법이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다.
- [0064] 본원에서 이용되는 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열에서 초가변성이고 항원 결합 특이성을 결정하는 항체 가변 도메인의 각 영역, 예를 들면 "상보성 결정 영역"("CDR")을 의미한다.
- [0065] 일반적으로, 항체는 6개의 CDR을 포함한다: VH에서 3개(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3), 그리고 VL에서 3개(CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). 본원에서 예시적인 CDR은 다음을 포함한다:
- [0066] (a) 아미노산 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 91-96(L3), 26-32(H1), 53-55(H2), 그리고 96-101(H3)에서 발생하는 초가변 루프(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));
- [0067] (b) 아미노산 잔기 24-34(L1), 50-56(L2), 89-97(L3), 31-35b(H1), 50-65(H2), 그리고 95-102(H3)에서 발생하는 CDR(Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)); 그리고
- [0068] (c) 아미노산 잔기 27c-36(L1), 46-55(L2), 89-96(L3), 30-35b(H1), 47-58(H2), 그리고 93-101(H3)에서 발생하는 항원 접촉(MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)).
- [0069] 달리 명시되지 않는 한, CDR은 Kabat et al., 위와 같음에 따라 결정된다. 당업자는 CDR 지정이 Chothia, 위와

같음, McCallum, 위와 같음, 또는 임의의 다른 과학적으로 용인된 명명법 시스템에 따라 또한 결정될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

- [0070] "프레임워크" 또는 "FR"은 상보성 결정 영역(CDR) 이외의 가변 도메인 잔기를 의미한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인: FR1, FR2, FR3 및 FR4로 구성된다. 따라서, CDR과 FR 서열은 일반적으로 VH(또는 VL)에서 아래의 순서로 나타난다: FR1-CDR-H1(CDR-L1)-FR2- CDR-H2(CDR-L2)-FR3- CDR-H3(CDR-L3)-FR4.
- [0071] 용어 "Kabat에서와 같은 가변 도메인 잔기 넘버링" 또는 "Kabat에서와 같은 아미노산 위치 넘버링", 그리고 이들의 변이는 Kabat et al., 위와 같음에서 항체의 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 이용되는 넘버링 시스템을 의미한다. 이러한 넘버링 시스템을 이용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축, 또는 이것 내로 삽입에 상응하는 더 적은 또는 추가 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입물(Kabat에 따라 잔기 52a), 그리고 중쇄 FR 잔기 82 뒤에 삽입된 잔기(예를 들면, Kabat에 따라 잔기 82a, 82b 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 항체의 서열 및 "표준" Kabat 넘버링된 서열의 상동성의 영역에서 정렬에 의해 소정의 항체에 대해 결정될 수 있다.
- [0072] "포장 삽입물"이라는 용어는 해당 치료 제품의 이용과 관련된 적응증, 용법, 용량, 투여, 병용 요법, 금기 사항 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는, 치료 제품의 상업용 포장에 관례적으로 포함된 지침을 지칭하는 데 이용된다.
- [0073] 본원에서 이용된 "병용으로"는 다른 치료 양식 이외에 한 가지 치료 양식의 투여, 예를 들면, PD-1 축 결합 길항제(예를 들면, 아테졸리주맵) 및 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는 치료 요법을 의미한다. 따라서, "병용으로"는 환자에게 다른 치료 양식의 투여 전, 투여 동안 또는 투여 후, 한 가지 치료 양식을 투여하는 것을 의미한다.
- [0074] 하나 이상의 다른 약물과 "동시에" 투여되는 약물은 하나 이상의 다른 약물과 동일한 치료 주기 동안, 동일한 치료 일자에, 그리고 선택적으로 하나 이상의 다른 약물과 동시에 투여된다. 예를 들어, 3주마다 제공되는 암 요법의 경우, 동시 투여되는 약물은 각각 3주 주기의 1일 차에 투여된다.
- [0075] **병용 요법**
- [0076] 본원에는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 병용 요법(조성물)이 제공된다.
- [0077] 일부 경우에, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 다양한 항-PD-L1 항체가 본원에서 고려되고 기술된다. 본원에서 임의의 경우에, 단리된 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1, 예를 들면, UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호 Q9NZQ7-1에 나타나 있는 바와 같은 인간 PD-L1, 또는 이의 변이체에 결합할 수 있다. 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 PD-L1 및 PD-1 사이의 및/또는 PD-L1 및 B7-1 사이의 결합을 억제할 수 있다. 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 단일클론 항체이다. 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv 및 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택된 항체 단편이다. 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 인간화 항체이다. 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 인간 항체이다. 예시적인 항-PD-L1 항체에는 아테졸리주맵, MDX-1105, MEDI4736(더발루맵), MSB0010718C(아벨루맵), SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맵, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맵, 로다폴리맵, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007 및 HS-636이 포함된다. 본원 발명의 방법에서 유용한 항-PD-L1 항체 및 이들을 만드는 방법의 예는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2010/077634 및 미국 특허 번호 8,217,149에 기술되는데, 이들은 각각 본원에 그 전체가 참고로 포함된다. 바람직한 실시형태에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체를 포함한다. 더 바람직한 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵이다.
- [0078] 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 다음을 포함한다:
- [0079] (a) 각각 GFTFSDSWIH(서열 번호: 3), AWISPYGGSTYYADSVKG(서열 번호: 4) 및 RHWPGGFDY(서열 번호: 5)의 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 서열, 그리고
- [0080] (b) 각각 RASQDVSTAVA(서열 번호: 6), SASFLYS(서열 번호: 7) 및 QQYLYHPAT(서열 번호: 8)의 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 서열.
- [0081] 한 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 다음을 포함한다:

- [0082] (a) 아미노산 서열:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
GGFDYWGGTLTVTSS(서열 번호: 9)를 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 그리고
- [0083] (b) 아미노산 서열:
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT
KVEIKR(서열 번호: 10)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).
- [0084] 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 (a) 서열 번호: 9의 서열을 포함하거나 상기 서열과 적어도 95% 서열 동일성(예를 들면, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; (b) 서열 번호: 10의 서열을 포함하거나 상기 서열과 적어도 95% 서열 동일성(예를 들면, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 및 (b)에서와 같은 VL을 포함한다.
- [0085] 한 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙을 포함하고, 이는 다음을 포함한다:
- [0086] (a) 중쇄 아미노산 서열:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
GGFDYWGGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFPLY
SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열 번호: 1) 및
- [0087] (b) 경쇄 아미노산 서열:
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT
KVEIKRTVAAPSFIPTPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNREGC(서열 번호: 2).
- [0088] 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 아벨루맙(CAS 등록 번호: 1537032-82-8)이다. MSB0010718C로도 알려져 있는 아벨루맙은 인간 단일클론 IgG1 항-PD-L1 항체(Merck KGaA, Pfizer)이다.
- [0089] 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 더발루맙(CAS 등록 번호: 1428935-60-7)이다. MEDI4736으로도 알려져 있는 더발루맙은 WO 2011/066389 및 US 2013/034559에 기술된 Fc 최적화 인간 단일클론 IgG1 카파 항-PD-L1 항체(MedImmune, AstraZeneca)이다.
- [0090] 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 MDX-1105(Bristol Myers Squibb)이다. BMS-936559로도 알려져 있는 MDX-1105는 WO 2007/005874에 기술된 항-PD-L1 항체이다.
- [0091] 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 LY3300054(Eli Lilly)이다. 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 STI-A1014(Sorrento)이다. STI-A1014는 인간 항-PD-L1 항체이다. 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 KN035(Suzhou Alphamab)이다. KN035는 낙타 파지 디스플레이 라이브러리로부터 생성된 단일 도메인 항체(dAB)이다.
- [0092] 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 절단될 때(예를 들면, 중앙 미세환경에서 프로테아제에 의해), 항체 항원 결합 도메인을 활성화하여, 예를 들면, 비결합 입체 모이어티를 제거함으로써 이것이 항원에 결합할 수 있도록 하는 절단가능 모이어티 또는 링커를 포함한다. 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 CX-072 (CytomX Therapeutics)이다.
- [0093] 일부 경우에, 항-PD-L1 항체는 US 20160108123, WO 2016/000619, WO 2012/145493, 미국 특허 번호 9,205,148, WO 2013/181634, 또는 WO 2016/061142에 기술된 항-PD-L1 항체로부터 6개의 HVR 서열(예를 들면, 3개의 중쇄 HVR 및 3개의 경쇄 HVR) 및/또는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0094] 다른 추가의 특정한 양상에서, 항-PD-L1 항체는 감소되거나 최소 이펙터 기능을 갖는다. 다른 추가의 특정한 양상에서, 최소 이펙터 기능은 "이펙터 결여 Fc 돌연변이" 또는 글리코실화 돌연변이로부터 발생한다. 다른 추가의 경우에, 이펙터 결여 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 또는 D265A/N297A 치환이다. 다른 추가의 경우에, 이펙터 결여 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 치환이다. 일부 경우에, 단리된 항-PD-L1 항체는 글리코실화된 항체의 글리코실화는 전형적으로, N-연결되거나 O-연결된다. "N-연결된"은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 모이어티의 부착을 의미한다. 삼중펩티드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌(여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 아스파라긴 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩티드 내에 이러한 삼중펩티드 서열 중 하나가 존재하면 잠재적인 글리코실화 부위가

생성된다. O-연결된 글리코실화는 비록 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시리신 또한 이용될 수 있긴 하지만, 히드록시아미노산, 가장 흔하게는 세린 또는 트레오닌에 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토오스, 또는 자일로오스 중 한 가지의 부착을 의미한다. 항체로부터 글리코실화 부위의 제거는 전술한 삼중펩티드 서열(N-연결된 글리코실화 부위의 경우) 중 하나가 제거되도록, 아미노산 서열을 변경함으로써 편의하게 달성된다. 변경은 글리코실화 부위 내에 아스파라긴, 세린 또는 트레오닌 잔기의 다른 아미노산 잔기로의 치환(예를 들면, 글리신, 알라닌 또는 보존적 치환)에 의해 만들어질 수 있다.

- [0095] 한 양상에서, 본원에는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 제공된다. 한 실시형태에서, 본원에 설명된 병용 요법은 본원에 기술된 바와 같이 특정 유형의 폐암, 두경부암 및/또는 흑색종의 치료에 유용하다. 한 실시형태에서, 폐암은 NSCLC이다. 한 실시형태에서, 두경부암은 HNSCC이다. 한 실시형태에서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종이다. 한 실시형태에서, 화합물 1은 유리 염기이다. 다른 실시형태에서, 화합물 1은 화합물 1의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0096] 한 양상에서 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 항-PD-L1 항체를 포함하는 병용 요법(예: 조성물)이 본원에 제공된다.
- [0097] 한 양상에서 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 투여되는 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공된다.
- [0098] 한 양상에서 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q2W로 투여되는 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공된다. 이러한 한 실시형태에서, 아테졸리주맙은 840 mg의 양으로 Q2W로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, 아테졸리주맙은 포장 삼입물에 따라 Q2W로 투여된다.
- [0099] 본원에 기술된 병용 요법의 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 고정 용량 QD 투여로 투여된다. 한 실시형태에서, 투여는 경구(PO)이며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 제제화된다. 이러한 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 필름 코팅 정제로 제제화 (및 투여)된다. 이러한 다른 실시형태에서, 화합물 1은 캡슐로 투여된다.
- [0100] 본원에 기술된 병용 요법의 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg - 250 mg, 5 mg - 200 mg, 5 mg - 150 mg, 5 mg - 125 mg, 5 mg - 120 mg, 5 mg - 110 mg, 5 mg - 100 mg, 5 mg - 80 mg, 5 mg - 75 mg, 5 mg - 60 mg, 5 mg - 50 mg, 5 mg - 40 mg, 5 mg - 20 mg, 5 mg - 10 mg, 20 mg - 250 mg, 20 mg - 200 mg, 20 mg - 150 mg, 20 mg - 100 mg, 20 mg - 80 mg, 20 mg - 75 mg, 20 mg - 60 mg, 20 mg - 40 mg, 40 mg - 250 mg, 40 mg - 200 mg, 40 mg - 150 mg, 40 mg - 100 mg, 40 mg - 80 mg, 40 mg - 60 mg, 60 mg - 250 mg, 60 mg - 200 mg, 60 mg - 150 mg, 60 mg - 100 mg, 또는 60 mg - 80 mg의 양으로 QD로 투여된다.
- [0101] 본원에 기술된 병용 요법의 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg - 250 mg, 5 mg - 200 mg, 5 mg - 150 mg, 5 mg - 125 mg, 5 mg - 120 mg, 5 mg - 110 mg, 5 mg - 100 mg, 5 mg - 80 mg, 5 mg - 75 mg, 5 mg - 60 mg, 5 mg - 50 mg, 5 mg - 40 mg, 5 mg - 20 mg, 5 mg - 10 mg, 20 mg - 250 mg, 20 mg - 200 mg, 20 mg - 150 mg, 20 mg - 100 mg, 20 mg - 80 mg, 20 mg - 75 mg, 20 mg - 60 mg, 20 mg - 40 mg, 40 mg - 250 mg, 40 mg - 200 mg, 40 mg - 150 mg, 40 mg - 100 mg, 40 mg - 80 mg, 40 mg - 60 mg, 60 mg - 250 mg, 60 mg - 200 mg, 60 mg - 150 mg, 60 mg - 100 mg, 또는 60 mg - 80 mg의 양으로 BID로 투여된다.
- [0102] 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg 또는 150 mg의 양으로 QD로 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg 또는 150 mg의 양으로 BID로 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 20 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 또는 80 mg의 양으로 QD로 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 20 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 또는 80 mg의 양으로 BID로 투여된다.
- [0103] 본원에 기술된 병용 요법의 한 실시형태에서, PD-L1 결합 길항제는 포장 삼입물에 따라 투여된다. 바람직한 실시형태에서, PD-L1 결합 길항제는 아테졸리주맙이다.
- [0104] 일반적인 명제로서, 인간에게 투여되는 PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맙)의 치료 효과량은 1회 이상의 투여

여부에 상관없이 환자 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 범위 안에 있을 것이다.

- [0105] 일부 예시적인 실시형태에서, PD-L1 결합 길항제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 용량으로 예를 들면 매일, 매주, 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 투여된다.
- [0106] 한 경우에, PD-L1 결합 길항제는 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg 또는 약 1500 mg의 용량으로 인간에게 투여된다. 일부 경우에, PD-L1 결합 길항제는 3주마다 약 1000 mg 내지 약 1400 mg(예를 들면, 3주마다 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예를 들면, 3주마다 약 1150 mg 내지 약 1250 mg)의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0107] 바람직한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법은 본원에 기술된 바와 같은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하며, 여기서 아테졸리주맙은 환자에게 2주마다 약 840 mg, 3주마다 약 1200 mg, 또는 4주마다 약 1680 mg의 용량으로 정맥내 투여된다. 바람직한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법은 본원에 기술된 바와 같은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하며, 여기서 아테졸리주맙은 환자에게 약 1200 mg의 용량으로 Q3W로 정맥내 투여된다.
- [0108] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법은 폐암을 치료하는 데 이용된다. 특정 실시형태에서, 병용 요법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하며, 여기서 병용 요법은 폐암을 치료하기 위한 것이다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC)이다. 이러한 한 실시형태에서, NSCLC는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, NSCLC는 EGFR 또는 ALK 변형이 없다.
- [0109] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법은 두경부암을 치료하는 데 이용된다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다. 특정 실시형태에서, 병용 요법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하며, 여기서 병용 요법은 HNSCC를 치료하기 위한 것이다. 이러한 한 실시형태에서, HNSCC는 구인두, 구강, 후두 또는 하인두를 침범하는 재발성 또는 전이성 HNSCC이다.
- [0110] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법은 흑색종을 치료하는 데 이용된다. 특정 실시형태에서, 병용 요법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하며, 여기서 병용 요법은 흑색종을 치료하기 위한 것이다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 국소 진행성 또는 전이성(예를 들면, 재발성 또는 신생 4기) 흑색종이다. 이러한 다른 실시형태에서, 흑색종은 절제 불가능한 국소 진행성(예를 들면, 3기) 피부 흑색종이다. 이러한 실시형태에서, 흑색종은 BRAF WT 흑색종이다.
- [0111] 또 다른 양상에서 본원에 기술된 바와 같은 폐암 치료에 유용한 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하고, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 폐암은 NSCLC이다.
- [0112] 또 다른 양상에서 본원에 기술된 바와 같은 두경부암 치료에 유용한 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하고, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 두경부암은 HNSCC이다.
- [0113] 또 다른 양상에서 본원에 기술된 바와 같은 흑색종 치료에 유용한 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하고, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 흑색종은 BRAF WT 흑색종이다.
- [0114] 또 다른 양상에서 본원에 기술된 바와 같은 폐암 치료에 유용한 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하고, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5 mg - 100 mg의 양으로 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 Q3W로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다.

- [0115] 또 다른 양상에서 본원에 기술된 바와 같은 두경부암 치료에 유용한 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하고, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5 mg - 100 mg의 양으로 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 두경부암은 HNSCC이다.
- [0116] 또 다른 양상에서 본원에 기술된 바와 같은 흑색종 치료에 유용한 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하고, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5 mg - 100 mg의 양으로 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0117] 또 다른 양상에서 폐암 치료에 이용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 폐암은 NSCLC이다.
- [0118] 또 다른 양상에서 두경부암 치료에 이용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 두경부암은 HNSCC이다.
- [0119] 또 다른 양상에서 흑색종 치료에 이용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0120] 또 다른 양상에서 폐암 치료에 이용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5 mg - 100 mg의 양으로 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 Q3W로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다.
- [0121] 또 다른 양상에서 두경부암 치료에 이용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5 mg - 100 mg의 양으로 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 두경부암은 HNSCC이다.
- [0122] 또 다른 양상에서 흑색종 치료에 이용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5 mg - 100 mg의 양으로 QD로 투여되고 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 Q3W로 투여된다. 한 실시형태에서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0123] **치료 방법**
- [0124] 치료가 필요한 환자에서 폐암(예: NSCLC), 두경부암(예: HNSCC), 또는 흑색종(예: BRAFT WT 흑색종)을 치료하는 방법 역시 본원에 제공된다. 한 실시형태에서, 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0125] 한 양상에서 치료가 필요한 환자에서 폐암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 양상에서 치료가 필요한 환자에서 폐암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, 폐암은 NSCLC이다.
- [0126] 한 양상에서 치료가 필요한 환자에서 두경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 화합물 1 또는

이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 양상에서 치료가 필요한 환자에서 두경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, 두경부암은 HNSCC이다.

[0127] 한 양상에서 치료가 필요한 환자에서 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 양상에서 치료가 필요한 환자에서 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종이다.

[0128] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 고정 용량 QD 투여로 투여된다. 본원에 기술된 방법의 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 고정 용량 BID 투여로 투여된다. 한 실시형태에서, 투여는 경구(PO)이며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 제제화된다. 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg - 250 mg, 5 mg - 200 mg, 5 mg - 150 mg, 5 mg - 125 mg, 5 mg - 120 mg, 5 mg - 110 mg, 5 mg - 100 mg, 5 mg - 80 mg, 5 mg - 75 mg, 5 mg - 60 mg, 5 mg - 50 mg, 5 mg - 40 mg, 5 mg - 20 mg, 5 mg - 10 mg, 20 mg - 250 mg, 20 mg - 200 mg, 20 mg - 150 mg, 20 mg - 100 mg, 20 mg - 80 mg, 20 mg - 75 mg, 20 mg - 60 mg, 20 mg - 40 mg, 40 mg - 250 mg, 40 mg - 200 mg, 40 mg - 150 mg, 40 mg - 100 mg, 40 mg - 80 mg, 40 mg - 60 mg, 60 mg - 250 mg, 60 mg - 200 mg, 60 mg - 150 mg, 60 mg - 100 mg, 또는 60 mg - 80 mg의 양으로 QD로 투여된다.

[0129] 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제로 제제화되고 약 5 mg - 100 mg의 양으로 QD로 투여된다. 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 10 mg의 양으로 QD로 투여된다. 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 20 mg의 양으로 QD로 투여된다. 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 40 mg의 양으로 QD로 투여된다. 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 60 mg의 양으로 QD로 투여된다. 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 80 mg의 양으로 QD로 투여된다.

[0130] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg - 250 mg, 5 mg - 200 mg, 5 mg - 150 mg, 5 mg - 125 mg, 5 mg - 120 mg, 5 mg - 110 mg, 5 mg - 100 mg, 5 mg - 80 mg, 5 mg - 75 mg, 5 mg - 60 mg, 5 mg - 50 mg, 5 mg - 40 mg, 5 mg - 20 mg, 5 mg - 10 mg, 20 mg - 250 mg, 20 mg - 200 mg, 20 mg - 150 mg, 20 mg - 100 mg, 20 mg - 80 mg, 20 mg - 75 mg, 20 mg - 60 mg, 20 mg - 40 mg, 40 mg - 250 mg, 40 mg - 200 mg, 40 mg - 150 mg, 40 mg - 100 mg, 40 mg - 80 mg, 40 mg - 60 mg, 60 mg - 250 mg, 60 mg - 200 mg, 60 mg - 150 mg, 60 mg - 100 mg, 또는 60 mg - 80 mg의 양으로 BID로 투여된다.

[0131] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 아테졸리주맙은 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 용량으로 예를 들면 매일, 매주, 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 투여된다.

[0132] 한 경우에, 아테졸리주맙은 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg 또는 약 1500 mg의 용량으로 인간에게 투여된다. 일부 경우에, 아테졸리주맙은 3주마다 약 1000 mg 내지 약 1400 mg(예를 들면, 3주마다 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예를 들면, 3주마다 약 1150 mg 내지 약 1250 mg)의 용량으로 투여될 수 있다.

[0133] 본원에 기술된 방법의 바람직한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 대로 투여되고 아테졸리주맙은 환자에게 약 1200 mg의 용량으로 Q3W로 정맥내 투여된다.

[0134] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 런인 기간을 추가로 포함한다. 런인 기간은 길이가 약 1-14일일 수 있다. 이러한 한 실시형태에서, 런인 기간은 14일을 포함한다. 이러한 다른 실시형태에서, 런인 기간은 14일이고, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 아테졸리주맙은 런인 기간의 1일 차에 투여된다. 이러한 한 실

시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 런인 기간의 8일 차에 단독으로 투여되고 그 후 QD로 투여된다.

[0135] 본원에 제공된 방법은 투약 요법의 일부로서 본원에 기술된 병용 요법의 투여를 포함할 수 있다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 1회 이상의 주기를 포함한다. 다른 실시형태에서, 투약 요법은 적어도 2회 주기를 포함한다. 또 다른 양상에서, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66 또는 72회 주기를 포함하는 투약 요법이 본원에 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 투약 요법은 약 2-72, 2-66, 2-60, 2-54, 2-48, 2-42, 2-36, 2-30, 2-24, 2-18, 2-12, 또는 2-6회 주기를 포함한다. 한 실시형태에서, 투약 요법은 원하는 반응(예를 들면 PFS, OS, ORR 및/또는 DOR)이 원하는 결과(예를 들면 본원에 기술된 대조와 비교하여 PFS, OS, ORR 및/또는 DOR의 증가)에 도달할 때까지 임의의 수의 주기로 본원에 기술된 병용 요법의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 투약 요법은 독성이 발생하거나 환자가 추가 투여를 방해하는 하나 이상의 이상사례(AE)를 경험할 때까지 임의의 수의 주기로 본원에 기술된 병용 요법의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 투약 요법은 질병이 진행될 때까지 임의의 수의 주기로 본원에 기술된 병용 요법의 투여를 포함한다.

[0136] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 환자는 총 1 내지 50회 용량, 예를 들면 1 내지 50회 용량, 1 내지 45회 용량, 1 내지 40회 용량, 1 내지 35회 용량, 1 내지 30회 용량, 1 내지 25회 용량, 1 내지 20회 용량, 1 내지 15회 용량, 1 내지 10회 용량, 1 내지 5회 용량, 2 내지 50회 용량, 2 내지 45회 용량, 2 내지 40회 용량, 2 내지 35회 용량, 2 내지 30회 용량, 2 내지 25회 용량, 2 내지 20회 용량, 2 내지 15회 용량, 2 내지 10회 용량, 2 내지 5회 용량, 3 내지 50회 용량, 3 내지 45회 용량, 3 내지 40회 용량, 3 내지 35회 용량, 3 내지 30회 용량, 3 내지 25회 용량, 3 내지 20회 용량, 3 내지 15회 용량, 3 내지 10회 용량, 3 내지 5회 용량, 4 내지 50회 용량, 4 내지 45회 용량, 4 내지 40회 용량, 4 내지 35회 용량, 4 내지 30회 용량, 4 내지 25회 용량, 4 내지 20회 용량, 4 내지 15회 용량, 4 내지 10회 용량, 4 내지 5회 용량, 5 내지 50회 용량, 5 내지 45회 용량, 5 내지 40회 용량, 5 내지 35회 용량, 5 내지 30회 용량, 5 내지 25회 용량, 5 내지 20회 용량, 5 내지 15회 용량, 5 내지 10회 용량, 10 내지 50회 용량, 10 내지 45회 용량, 10 내지 40회 용량, 10 내지 35회 용량, 10 내지 30회 용량, 10 내지 25회 용량, 10 내지 20회 용량, 10 내지 15회 용량, 15 내지 50회 용량, 15 내지 45회 용량, 15 내지 40회 용량, 15 내지 35회 용량, 15 내지 30회 용량, 15 내지 25회 용량, 15 내지 20회 용량, 20 내지 50회 용량, 20 내지 45회 용량, 20 내지 40회 용량, 20 내지 35회 용량, 20 내지 30회 용량, 20 내지 25회 용량, 25 내지 50회 용량, 25 내지 45회 용량, 25 내지 40회 용량, 25 내지 35회 용량, 25 내지 30회 용량, 30 내지 50회 용량, 30 내지 45회 용량, 30 내지 40회 용량, 30 내지 35회 용량, 35 내지 50회 용량, 35 내지 45회 용량, 35 내지 40회 용량, 40 내지 50회 용량, 40 내지 45회 용량, 또는 45 내지 50회 용량의 아테졸리주맵이 투여된다. 바람직한 실시형태에서, 용량은 정맥내 투여된다.

[0137] 특정 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법의 치료제(예: 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맵)는 당해 분야에 알려진 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 아테졸리주맵은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 순차적으로(다른 일자에) 또는 동시에(동일자에 또는 동일한 치료 주기 동안) 투여될 수 있다. 한 실시형태에서, 아테졸리주맵은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여한 후에 투여된다. 일부 경우에, 아테졸리주맵은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여한 후 투여되고, 동일자에 투여될 수 있다. 일부 경우에, 아테졸리주맵은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여한 후, 동일자에 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1일 차에 아테졸리주맵을 투여하기 전에 각 주기의 1일 차에 투여될 수 있으며, 여기서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 21일 주기의 다음 20일 동안 QD로 투여된다.

[0138] 바람직한 실시형태에서, 아테졸리주맵은 정맥내 투여된다. 한 예에서, 아테졸리주맵은 60분에 걸쳐 정맥내 투여될 수 있다; 첫 번째 주입이 내약성이면, 모든 후속 주입은 30분에 걸쳐 전달될 수 있다. 일부 예에서, PD-1 억제제 길항제는 정맥내 푸시 또는 일시 주사로 투여되지 않는다.

[0139] 한 실시형태에서, 아테졸리주맙은 다음 표에 따라 투여된다:

첫 번째 주입	후속 주입
● 아테졸리주맙 주입 전 예비투약은 허용되지 않는다. ● 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 체온)를 주입 전 60분 이내에 측정해야 한다. ● 아테졸리주맙은 60(±15)분에 걸쳐 주입해야 한다. ● 임상적으로 필요한 경우, 주입 중 15(± 5)분마다, 주입 후 30(± 10)분에 활력 징후를 측정해야 한다. ● 주입 후 증상이 지연될 가능성에 대해 환자에게 알리고 이러한 증상이 나타날 경우 연구 담당 의사에게 연락하도록 지시해야 한다.	● 환자가 이전 주입에서 주입 관련 반응을 경험한 경우, 조사자의 재량에 따라 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 이용한 예비투약을 후속 용량으로 실시할 수 있다. ● 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 측정해야 한다. ● 이전 주입에서 주입 관련 반응 없이 내약성이 있었던 경우 아테졸리주맙을 30(± 10)분에 걸쳐 주입해야 하며, 환자가 이전 주입에서 주입 관련 반응을 경험한 경우 60(± 15)분에 걸쳐 주입해야 한다. ● 환자가 이전 주입에서 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 필요한 경우, 주입 중 및 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 측정해야 한다.

[0140]

[0141] 치료가 필요한 환자에서 폐암(예: NSCLC), 두경부암(예: HNSCC), 또는 흑색종(예: BRAFT WT 흑색종)을 치료하기 위한 방법이 또한 본원에 제공되며, 이 방법은 환자에게 효과량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맙)를 포함하는 치료 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 이런 방법의 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 바와 같이 QD로, 본원에 기술된 바와 같은 양(예: 5 mg-100 mg)으로 투여된다. 이런 방법의 또 다른 실시형태에서, 아테졸리주맙은 본원에 기술된 바와 같이 Q3W로, 본원에 기술된 바와 같은 양(예: 1200 mg)으로 투여된다. 이러한 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 치료 요법을 시작하기 전에 본원에 기술된 바와 같은 런인 기간의 구성요소로서 투여된다. 이런 방법에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 본원에서 기술된 대로 투여될 수 있다.

[0142] 치료가 필요한 환자에서 폐암을 치료하기 위한 방법이 본원에서 추가로 제공되며, 이 방법은 환자에게 효과량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맙)를 포함하는 치료 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 이런 방법의 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 바와 같이 QD로, 본원에 기술된 바와 같은 양(예: 5 mg-100 mg)으로 투여된다. 이런 방법의 또 다른 실시형태에서, 아테졸리주맙은 본원에 기술된 바와 같이 Q3W로, 본원에 기술된 바와 같은 양(예: 1200 mg)으로 투여된다. 이러한 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 치료 요법을 시작하기 전에 본원에 기술된 바와 같은 런인 기간의 구성요소로서 투여된다. 이런 방법에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 본원에서 기술된 대로 투여될 수 있다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다.

[0143] 본원에 기술된 바와 같이 치료가 필요한 환자에서 두경부암을 치료하기 위한 방법이 본원에서 추가로 제공되며, 이 방법은 환자에게 효과량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맙)를 포함하는 치료 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 이런 방법의 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 바와 같이 QD로, 본원에 기술된 바와 같은 양(예: 5 mg - 100 mg)으로 투여된다. 이런 방법의 또 다른 실시형태에서, 아테졸리주맙은 본원에 기술된 바와 같이 Q3W로, 본원에 기술된 바와 같은 양(예: 1200 mg)으로 투여된다. 이러한 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 치료 요법을 시작하기 전에 본원에 기술된 바와 같은 런인 기간의 구성요소로서 투여된다. 이런 방법에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 본원에서 기술된 대로 투여될 수 있다. 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다.

[0144] 본원에 기술된 바와 같이 치료가 필요한 환자에서 흑색종을 치료하기 위한 방법이 또한 본원에 제공되며, 이 방법은 환자에게 효과량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맙)를 포함하는 치료 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 이런 방법의 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적

으로 허용되는 염은 본원에 기술된 바와 같이 QD로, 본원에 기술된 바와 같은 양(예: 5 mg - 100 mg)으로 투여된다. 이런 방법의 또 다른 실시형태에서, 아테졸리주맙은 본원에 기술된 바와 같이 Q3W로, 본원에 기술된 바와 같은 양(예: 1200 mg)으로 투여된다. 이러한 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 치료 요법을 시작하기 전에 본원에 기술된 바와 같은 런인 기간의 구성요소로서 투여된다. 이런 방법에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 본원에서 기술된 대로 투여될 수 있다. 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAF WT 흑색종이다.

[0145] 일부 경우에, 본원에 기술된 치료 요법은 하나 이상의 추가 요법의 투여를 포함하며, 여기서 추가 요법은 하나 이상의 부작용 제한제(예를 들면, 치료의 부작용의 발생 및/또는 중증도를 감소시키기 위한 작용제, 예를 들면, 구토방지제, 산 환원제, 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 또는 등가물, 예를 들면 1-2 mg/kg/일 용량으로), 호르몬 대체 약물(들) 등)이다.

[0146] 본원에 기술된 방법의 일부 실시형태에서, 환자는 PD-L1 양성 또는 PD-L1 상태에 대해 평가된다. 한 실시형태에서, PD-L1 양성 또는 PD-L1 상태는 IHC 기반 검사에 의해 평가된다. 한 실시형태에서, 환자는 PD-L1 양성이다. 한 실시형태에서, 환자는 PD-L1 높은 상태로 평가된 NSCLC를 앓는다. 다른 실시형태에서, 환자는 PD-L1 낮은 상태로 평가된 NSCLC를 앓는다. 이러한 한 실시형태에서, 환자는 EGFR 및 ALK 야생형 상태를 갖는 NSCLC를 앓는다.

[0147] PD-L1의 발현은 본원에 기술된 임의의 방법 및 이용을 위한 조성물에 따른 치료를 받은 환자에서 평가될 수 있다. 이들 방법 및 이용을 위한 조성물은 환자로부터 획득된 생물학적 샘플(예: 종양 샘플)에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다. 다른 예에서, 환자로부터 획득된 생물학적 샘플(예: 종양 샘플)에서 PD-L1의 발현 수준은 치료 시작 전 또는 치료 시작 후 결정되었다. PD-L1 발현은 임의의 적합한 접근법을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, PD-L1 발현은 미국 특허 출원 공개 번호 2018/0030138 및 2018/0037655에 설명된 대로 결정될 수 있다. 임의의 적합한 종양 샘플, 예를 들면, 포르말린 고정 및 파라핀 포매(FFPE) 종양 샘플, 보관 종양 샘플, 신선한 종양 샘플, 또는 냉동 종양 샘플이 이용될 수 있다.

[0148] 예를 들어, PD-L1 발현은 검출 가능한 발현 수준의 PD-L1을 발현하는 종양 침윤 면역 세포로 구성된 종양 샘플의 백분율로, 검출 가능한 발현 수준의 PD-L1을 발현하는 종양 샘플 내에 종양 침윤 면역 세포의 백분율로, 및/또는 검출 가능한 발현 수준의 PD-L1을 발현하는 종양 샘플 내에 종양 세포의 백분율로 결정될 수 있다. 임의의 선행하는 예에서, 종양 침윤 면역 세포로 구성된 종양 샘플의 백분율은 예를 들면, 항-PD-L1 항체(예: SP142 항체)를 이용한 IHC에 의해 평가될 때, 환자로부터 획득된 종양 샘플의 절편에서 종양 침윤 면역 세포로 덮인 종양 영역의 백분율로 표시될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, SP142(Ventana), SP263(Ventana), 22C3(Dako), 28-8(Dako), E1L3N(Cell Signaling Technology), 4059(ProSci, Inc.), h5H1(Advanced Cell Diagnostics) 및 9A11를 포함한, 임의의 적합한 항-PD-L1 항체가 이용될 수 있다. 일부 예에서, 항-PD-L1 항체는 SP142이다. 다른 예에서, 항-PD-L1 항체는 SP263이다.

[0149] 일부 예에서, 환자로부터 획득된 종양 샘플은 종양 샘플 내에 1% 미만의 종양 세포에서, 종양 샘플 내에 1% 이상의 종양 세포에서, 종양 샘플 내에 1% 내지 5% 미만의 종양 세포에서, 종양 샘플 내에 5% 이상의 종양 세포에서, 종양 샘플 내에 5% 내지 50% 미만의 종양 세포에서, 또는 종양 샘플 내에 50% 이상의 종양 세포에서 검출 가능한 발현 수준의 PD-L1을 갖는다.

[0150] 일부 예에서, 환자로부터 획득된 종양 샘플은 종양 샘플의 1% 미만, 종양 샘플의 1% 초과, 종양 샘플의 1% 내지 5% 미만, 종양 샘플의 5% 초과, 종양 샘플의 5% 내지 10% 미만, 또는 종양 샘플의 10% 초과를 구성하는 종양 침윤 면역 세포에서 검출 가능한 발현 수준의 PD-L1을 갖는다.

[0151] 일부 예에서, 종양 샘플은 각각 표 A 및/또는 표 B에 제시된 진단 평가 기준에 따라 종양 침윤 면역 세포에서 및/또는 종양 세포에서 PD-L1 양성에 대해 채점될 수 있다.

[0152] 표 A. 종양 침윤 면역 세포(IC) IHC 진단 기준

PD-L1 진단 평가	IC 점수
임의의 식별 가능한 PD-L1 염색의 부재 또는 종양 세포, 연관된 종양내 간질, 그리고 인접한 종양주위 결합조직형성 간질에 의해 점유된 종양 면적 중 <1%를 커버하는 종양 침윤 면역 세포에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	IC0
종양 세포, 연관된 종양내 간질, 그리고 인접한 종양주위 결합조직형성 간질에 의해 점유된 종양 면적 중 $\geq 1\%$ 내지 <5%를 커버하는 종양 침윤 면역 세포에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	IC1
종양 세포, 연관된 종양내 간질, 그리고 인접한 종양주위 결합조직형성 간질에 의해 점유된 종양 면적 중 $\geq 5\%$ 내지 <10%를 커버하는 종양 침윤 면역 세포에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	IC2
종양 세포, 연관된 종양내 간질, 그리고 인접한 종양주위 결합조직형성 간질에 의해 점유된 종양 면적 중 $\geq 10\%$ 를 커버하는 종양 침윤 면역 세포에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	IC3

[0153]

[0154] 표 B. 종양 세포(TC) IHC 진단 기준

PD-L1 진단 평가	TC 점수
임의의 식별 가능한 PD-L1 염색의 부재 또는 종양 세포 중 <1%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC0
종양 세포 중 $\geq 1\%$ 내지 <5%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC1
종양 세포 중 $\geq 5\%$ 내지 <50%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC2
종양 세포 중 $\geq 50\%$ 에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC3

[0155]

[0156] 또한, 본원에 기술된 병용 요법을 투여함으로써 본원에 설명된 환자에서 종양 성장을 억제하거나 종양 퇴행을 생성하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시형태에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 본원에 기술된 바와 같이 1회 이상의 21일 주기로 투여하는 것을 포함하는 병용 요법을 투여함으로써, 필요한 환자에서 종양 성장을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[0157] 한 실시형태에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 본원에 기술된 바와 같이 1회 이상의 21일 주기로 투여하는 것을 포함하는 병용 요법을 투여함으로써, 폐암(예: NSCLC), 두경부암(예: HNSCC), 또는 흑색종(예: BRAFT WT 흑색종)을 앓는 환자에서 종양 퇴행을 생성하거나 개선하는 방법이 본원에 제공된다.

[0158] 본원에 기술된 바와 같이 폐암(예: NSCLC), 두경부암(예: HNSCC), 또는 흑색종(예: BRAFT WT 흑색종)의 치료를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법(조성물)의 용도가 본원에서 추가로 제공된다.

[0159] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같이 폐암의 치료를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법(조성물)의 용도(U1)이다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 NSCLC이다. 일부 실시형태에서, NSCLC은 본원에 설명된 바와 같은 국소 진행성 NSCLC 또는 전이성 NSCLC이다.

[0160] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같이 두경부암의 치료를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법(조성물)의 용도(U2)이다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다.

[0161] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같이 흑색종의 치료를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법(조성물)의 용도(U3)이다. 한 실시형태에서, 흑색종은 본

원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.

- [0162] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맵을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법의 용도(U4)가 본원에서 추가로 제공되며, 이는 본원에 기술된 바와 같이 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하기 위한 것으로, (i) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맵을 Q3W로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 용도는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 본원에 설명된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0163] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맵을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법의 용도(U5)가 본원에서 추가로 제공되며, 이는 본원에 기술된 바와 같이 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하기 위한 것으로, (i) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5-100 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 아테졸리주맵을 Q3W로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 본원에 기술된 바와 같은 2회 이상의 주기를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 용도는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 본원에 설명된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0164] 본원에 기술된 바와 같이 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맵을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법의 용도(U6)가 본원에서 추가로 제공된다. 이러한 한 실시형태에서, 용도는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 본원에 설명된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0165] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맵을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법의 용도(U7)가 본원에서 추가로 제공되며, 이는 본원에 기술된 바와 같이 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 것으로, (i) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맵을 Q3W로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 용도는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 본원에 설명된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0166] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맵을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법의 용도(U7)가 본원에서 추가로 제공되며, 이는 본원에 기술된 바와 같이 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 것으로, (i) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5-100 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 아테졸리주맵을 Q3W로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 본원에 기술된 바와 같은 2회 이상의 주기를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 용도는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 용도는 본원에 설명된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0167] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법(조성물)은 본원에 기술된 바와 같이 폐암의 치료에서 용도(U1)를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맵을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은

NSCLC이다. 일부 실시형태에서, NSCLC은 본원에 설명된 바와 같은 국소 진행성 NSCLC 또는 전이성 NSCLC이다.

- [0168] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법(조성물)은 본원에 기술된 바와 같이 두경부암의 치료에서 용도(U2)를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다.
- [0169] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법(조성물)은 본원에 기술된 바와 같은 흑색종의 치료에서 용도(U3)를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0170] (i) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙을 Q3W로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료에서 용도(U4)를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법이 본원에서 추가로 제공된다. 이러한 한 실시형태에서, 치료는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 본원에 설명된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0171] (i) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5-100 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 아테졸리주맙을 Q3W로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료에서 용도(U5)를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법이 본원에서 추가로 제공된다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 본원에 기술된 바와 같은 2회 이상의 주기를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 치료는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 본원에 설명된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0172] 본원에 설명된 바와 같은 폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료를 위한 약제의 제조에서 용도(U6)를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법이 본원에서 추가로 제공된다. 이러한 한 실시형태에서, 치료는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 본원에 설명된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0173] (i) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙을 Q3W로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료를 위한 약제의 제조에서 용도(U7)를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법이 본원에서 추가로 제공된다. 이러한 한 실시형태에서, 치료는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 본원에 설명된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.
- [0174] (i) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5-100 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여하는 것; 및 (ii) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 아테졸리주맙을 Q3W로 투여하는 것을 포함하는 투약 요법을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료를 위한 약제의 제조에서 용도(U7)를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 본원에 기술된 병용 요법이 본원에서 추가로 제공된다. 이러한 한 실시형태에서, 투약 요법은 본원에 기술된 바와 같은 2회 이상의 주기를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 치료는 폐암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 설명된 바와 같은 NSCLC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 두경부암의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 본원에 설명된 바와 같은 HNSCC이다. 이러한 다른 실시형태에서, 치료는 본원에 설명된

된 바와 같은 흑색종의 치료를 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 본원에 설명된 바와 같은 BRAFT WT 흑색종이다.

[0175] 병용 치료법의 개발은 예를 들면, 허용 가능한 독성을 유지하면서 효능을 향상시킬 수 있는 병용 요법을 위한 작용제의 선택을 비롯한 과제를 제기한다. 한 가지 특별한 과제는 병용의 증가하는 독성을 식별해야 한다는 것이다. 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 본원에 기술된 병용 요법(예: 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맵)은 시차를 두는 투약 일정을 포함하는 투약 요법으로 투여된다. 이러한 한 실시형태에서, 환자는 대조(예: SOC 요법, 본원에 기술된 하나의 작용제(예: 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 아테졸리주맵) 단독)를 이용한 치료와 비교하여 감소된 수 또는 등급의 이상사례(AE)를 갖는다.

[0176] 일반적으로 이상사례가 발생하면 네 가지 옵션이 존재하는 것으로 이해된다: (1) 선택적 동시 요법으로 현재 상태로 치료를 계속하거나; (2) 투약 요법에서 하나 이상의 작용제의 용량을 조정하거나; (3) 투약 요법에서 하나 이상의 작용제의 투여를 보류하거나; 또는 (4) 투약 요법에서 하나 이상의 작용제의 투여를 중단한다. 한 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 변경되지 않는다. 다른 실시형태에서, 투여되는 아테졸리주맵의 양은 변경되지 않는다. 한 실시형태에서, 아테졸리주맵의 투여가 중단되는 경우, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 다음 투여는 아테졸리주맵의 투여가 재개되는 일자와 동일자에 이루어진다.

[0177] 본원에 설명된 환자는 본원에 설명된 것과 같은 하나 이상의 이상사례(AE)를 경험할 수 있다. 한 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 말초 부종, 골수 억제(예: 혈소판감소증 및/또는 빈혈), 위장 독성(예: 설사, 메스꺼움 및/또는 구토), 발진, 간 트랜스아미나제 상승, 심근병증, 안구 독성 또는 광독성을 경험한다. 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 주입 관련 반응(IRR) 및 면역 매개 간염, 폐렴, 대장염, 췌장염, 당뇨병, 갑상선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증, 부신 기능부전, 뇌하수체염, 길랭 바레 증후군, 근무력증후군 또는 중증 근무력증, 수막뇌염, 심근염, 신염 및 근염 중 하나 이상을 경험한다. 면역 매개 반응은 모든 기관계를 침범할 수 있으며 혈구탐식성 림프조직구성중(HLH) 및 대식세포 활성화 증후군(MAS)으로 이어질 수 있다. 이러한 한 실시형태에서 환자는 심장, 폐, 신장, 혈전색전증 또는 안과 독성 중 하나 이상을 경험하지 않는다.

[0178] 일부 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 다음을 포함한 하나 이상의 동시 요법도 투여될 수 있다: (a) 경구 피임약; (b) 호르몬 대체 요법; (c) 예방적 또는 치료적 항응고 요법(예: 안정된 용량의 와파린 또는 저분자량 헤파린); 예방 접종(예: 인플루엔자, COVID-19), 그러나 약독화 생백신은 허용되지 않음; (d) 식욕 자극제로 투여되는 메게스트롤 아세테이트; (e) 미네랄코르티코이드(예: 플루드로코르티손); (f) 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식용으로 투여되는 흡입 또는 저용량 코르티코스테로이드; (g) 기립성 저혈압 또는 부신피질 부전증으로 투여되는 저용량 코르티코스테로이드; (h) 완화 방사선 요법(예: 알려진 뼈 전이 치료 또는 통증의 증상 완화); (i) 국소 치료(예: 수술, 정위 방사선수술, 방사선요법, 고주파 절제술); (j) 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제(예: 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민) 및/또는 H₂ 수용체 길항제(예: 파모티딘, 시메티딘)를 이용한 예비투약.

[0179] 본원에 설명된 환자는 특정 실시형태에서 다음을 포함한 동시 요법을 받을 수 없다: (a) 강한/중간 정도의 CYP3A4 억제제(예: 아타자나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 에리트로마이신, 트롤레안도마이신, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 아프레피탄트, 코니밤탄, 플루복사민, 딜티아젠펜, 네파조돈, 미베프라딜, 베라파밀 및 자몽 주스 또는 자몽 보충제); (b) 강한/중간 정도의 CYP3A4 유도제(예: 리팜핀, 카르바마제핀, 페니토인, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 에파비렌즈, 네비라핀, 에트라비린, 모다피닐, 하이퍼포린(세인트 존스 워트) 및 시프로테론); (c) 화학 요법; (d) 호르몬 요법; (e) 면역 요법; (f) 방사선 요법; (g) 약초 요법; (h) 약독화 생백신; 전신 면역자극제(예: 인터페론 및 IL-2); (i) 양성자 펌프 억제제; (j) 칸나비디올 제품; 또는 (k) H₂ 차단제 및 제산제.

[0180] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양(예: 본원에 설명된 NSCLC, HNSCC, 흑색종)을 앓고 있으며, 해당 종양은 다음 중 하나를 나타낸다: (a) 적어도 하나의 이용 가능한 표준 요법을 시행한 후 진행된 경우, 또는 (b) 승인된 표준 요법이 효과가 없거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나 부적절한 것으로 간주되는 경우.

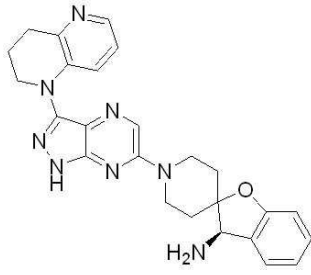
[0181] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 환자는 폐암을 앓고 있으며 이전에 전신 치료를 받지 않았다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 본원에 기술된 바와 같이 국소 진행성 또는 전이성 폐암이다.

[0182] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 환자는 NSCLC를 앓고 있으며 이전에 전신 치료를 받지 않았다. 이러한

한 실시형태에서, NSCLC는 본원에 기술된 바와 같이 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC이다.

- [0183] 본원에 기술된 방법의 또 다른 실시형태에서, 환자는 본원에 기술된 바와 같이 NSCLC를 앓고 있으며 EGFR 및/또는 ALK 변형이 없다. 이러한 한 실시형태에서, 환자 샘플(예: 종양 조직의 생검)은 EGFR 및/또는 ALK 변형의 부재 또는 존재에 대해 검사된다. 이러한 또 다른 실시형태에서, 환자는 PD-L1 양성이다. 이러한 실시형태에서, 환자는 본원에 설명된 대로 IHC 분석을 수행하여 PD-L1 양성으로 결정된다.
- [0184] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 조직학적으로 확인된 재발성 또는 전이성 두경부암을 앓고 있다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 구인두, 구강, 후두 또는 하인두를 침범한다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 치유 요법에 적합하지 않은 것으로 간주되는 구인두, 구강, 후두 또는 하인두를 침범한다. 본원에 기술된 방법의 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 본원에 기술된 바와 같이 두경부암을 앓고 있으며 두경부암 치료를 위한 이전 전신 치료를 받지 않았다. 본원에 기술된 방법의 또 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 두경부암을 앓고 있으며 구인두암에 대한 국소 인간 유두종 바이러스(HPV)의 존재/부재에 대한 검사를 받았다.
- [0185] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 조직학적으로 확인된 재발성 또는 전이성 HNSCC를 앓는다. 이러한 한 실시형태에서, HNSCC는 구인두, 구강, 후두 또는 하인두를 침범한다. 이러한 한 실시형태에서, HNSCC는 치유 요법에 적합하지 않은 것으로 간주되는 구인두, 구강, 후두 또는 하인두를 침범한다. 본원에 기술된 방법의 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 본원에 기술된 바와 같이 HNSCC를 앓고 있으며 HNSCC 치료를 위한 이전 전신 치료를 받지 않았다. 본원에 기술된 방법의 또 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 HNSCC를 앓고 있으며 구인두암에 대한 국소 인간 유두종 바이러스(HPV)의 존재/부재에 대한 검사를 받았다.
- [0186] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 본원에 기술된 바와 같이 흑색종을 앓고 있으며 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 포함하는 이전 치료 중 또는 그 이후에 질병이 진행되었다.
- [0187] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 본원에 기술된 바와 같이 BRAF WT 흑색종을 앓고 있으며 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 포함하는 이전 치료 중 또는 그 이후에 질병이 진행되었다.
- [0188] 한 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 알려지지거나 치료되지 않았거나 활동성 중추 신경계(CNS) 전이(진행 중이거나 증상 조절을 위해 항경련제 또는 코르티코스테로이드가 필요함)가 없다. 환자는 본원에 기술된 방법을 이용하여 치료를 받을 수 있고, 이러한 환자는 치료된 CNS 전이의 병력이 있으며, 여기서 이러한 환자는 다음과 같다: (1) CNS 외부에 측정 가능하거나 평가 가능한 질병이 있음; (2) 두개내 출혈 또는 척수 출혈의 병력이 없음; (3) CNS 전이에 대한 치료로서 코르티코스테로이드에 대한 지속적인 요구가 없으며, 본원에 기술된 바와 같은 병용 요법을 투여하기 전 2주 동안 코르티코스테로이드가 중단되고 CNS 전이에 기인하는 지속적인 증상이 없음; (4) 본원에 기술된 바와 같이 주기 1의 1일 전 7일 이내에 정위 방사선 또는 14일 이내에 전뇌 방사선이 없음; (5) CNS 지향 요법 완료와 스크리닝 방사선촬영 연구 사이에 중간 진행의 증거가 없음.
- [0189] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 연수막 질환 또는 암종성 수막염이 없다. 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 조절되지 않는 고혈압이 없다. 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 활동성 결핵 감염이 없다. 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 HBV에 대해 적극적으로 치료를 받지 않는다.
- [0190] 본원에 기술된 방법의 또 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 선별 안과 검사에서 망막 정맥 폐쇄(RVO), 중심 장액성 망막병증(CSR), RVO 또는 CSR에 대한 소인, 또는 망막병증을 포함한 안과 질환이 없다.
- [0191] 본원에 기술된 방법의 한 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 본원에 기술된 바와 같이 치료를 시작하기 전 4주 이내에 진단을 위한 것이 아닌 주요 수술 절차를 받지 않았다.
- [0192] 본원에 기술된 방법의 또 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 중증 근무력증, 근염, 자가면역성 간염, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질 항체 증후군, 베케너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭 바레 증후군 또는 다발성 경화증을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 자가면역 질환 또는 면역 결핍의 활동성 또는 병력이 없다. 일부 실시형태에서, 이러한 자가면역 질환이 있는 환자는 다음의 경우 본원에 기술된 방법에 따라 치료를 받을 수 있다:
- [0193] ● 이런 환자는 자가면역 관련 갑상선 기능 저하증의 병력이 있으며 갑상선 대체 호르몬으로 치료를 받고 있다;

- [0194] ● 이러한 환자는 1형 당뇨병이 조절되고 있으며 인슐린 요법으로 치료를 받고 있다;
- [0195] ● 이러한 환자는 피부과적 증상만 있는 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 백반증을 앓고 있으며(예: 건선성 관절염 환자는 제외), (i) 발진이 환자의 체표면적의 < 10%를 덮고 있고, (ii) 치료에 저효능 국소 코르티코스테로이드만 이용하고 있으며, (iii) 지난 12개월 동안 소랄렌과 자외선 A 방사선, 메토티렉세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구용 칼시뉴린 억제제, 또는 고효능 또는 경구용 코르티코스테로이드가 필요한 기저 질환의 급성 악화가 발생하지 않았다.
- [0196] 본원에 기술된 방법의 또 다른 실시형태에서, 환자는 특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴(예: 폐쇄성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 특발성 폐렴의 병력이 없거나, 선별 흉부 컴퓨터 단층촬영 검사에서 활동성 폐렴의 증거가 없다.
- [0197] 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 본원에 기술된 병용 요법을 투여하기 전 3주 이내에 항암 요법으로서 화학 요법, 면역 요법 또는 생물학적 요법, 또는 본원에 기술된 병용 요법을 투여하기 전 2주 이내에 내분비 요법으로 치료를 받은 적이 없으며, 다만 내분비에 민감한 암(예: 전립선암, 자궁내막암, 호르몬 수용체 양성 유방암)에 대한 생식선 자극 호르몬 방출 호르몬(GnRH) 효현제 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법은 예외이다.
- [0198] 본원에 기술된 방법의 또 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 본원에 기술된 바와 같이 치료를 시작하기 전 14일 또는 5회 약물 제거 반감기(어느 쪽이든 더 긴 것) 이내에 H₂ 차단제 또는 제산제를 이용한 이전 치료를 받지 않았다. 본원에 기술된 방법의 또 다른 실시형태에서, 본원에 설명된 환자는 본원에 기술된 바와 같이 치료를 시작하기 전 14일 또는 5회 약물 제거 반감기(어느 쪽이든 더 긴 것) 이내에 경미하거나 중간 정도의 CYP3A4 억제제 또는 경미하거나 중간 정도의 CYP3A4 유도제를 이용한 이전 치료를 받지 않았다.
- [0199] **키트**
- [0200] 본원에 기술된 병용 요법은 투여를 위해 본원에 기술된 하나 이상의 작용제를 포함하는 키트로 제공될 수 있다. 한 실시형태에서, 키트는 본원에 기술된 바와 같이 아테졸리주맙과의 병용 투여를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 실시형태에서, 키트는 아테졸리주맙과 함께 포장된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하며, 여기서 키트는 각 작용제의 별도의 제제화된 용량을 포함한다.
- [0201] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맙)를 포함하는 제조품 또는 키트 역시 본원에 제공된다. 일부 경우에, 제조품은 본원에 기술된 바와 같이 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하기 위해 PD-L1 결합 길항제를 이용하기 위한 지침을 포함하는 포장 삽입물을 추가로 포함한다. 이러한 한 실시형태에서, 폐암은 NSCLC이다. 이러한 한 실시형태에서, 두경부암은 HNSCC이다. 이러한 한 실시형태에서, 흑색종은 BRAF WT 흑색종이다. 한 실시형태에서, 제조품은 본원에 설명된 환자에서 본원에 기술된 바와 같이 NSCLC, HNSCC 또는 BRAF WT 흑색종을 치료하기 위해 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 아테졸리주맙을 이용하기 위한 지침을 포함하는 포장 삽입물을 추가로 포함한다.
- [0202] 일부 경우에, PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맙)와 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 동일한 용기 또는 별도의 용기에 들어 있다. 적합한 용기에는 예를 들면 병, 바이알, 백 및 주사기가 포함된다. 용기는 유리, 플라스틱(예: 폴리에틸렌비닐 또는 폴리에틸렌) 또는 금속 합금(예: 스테인레스강 또는 하스텔로이)과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 어떤 경우에는 용기가 제제를 담고 용기에 부착되거나 용기와 관련된 라벨이 사용 지침을 표시할 수 있다. 제조품 또는 키트에는 기타 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기 및 사용 지침이 포함된 포장 삽입물을 포함하여 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 기타 재료가 추가로 포함될 수 있다. 일부 경우에, 제조품에는 하나 이상의 다른 작용제(예: 추가 화학요법제 또는 항신생물제)가 추가로 포함된다. 하나 이상의 작용제에 적합한 용기에는 예를 들면 병, 바이알, 백 및 주사기가 포함된다.
- [0203] 본원에 기술된 임의의 제조품 또는 키트에는 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 본원에 설명된 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 PD-L1 결합 길항제(예: 아테졸리주맙)를 투여하기 위한 지침이 포함될 수 있다.
- [0204] **실시형태**
- [0205] 본원 발명의 예시적인 실시형태가 아래에 제공된다.
- [0206] 실시형태 1. 다음을 포함하는 병용 요법:
- [0207] (a) 화합물 1



[0208]

[0209]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0210]

(b) PD-L1 결합 길항제.

[0211]

실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체인 병용 요법.

[0212]

실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙인 병용 요법.

[0213]

실시형태 4. 실시형태 3에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고, 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 투여되는 것인 병용 요법.

[0214]

실시형태 5. 실시형태 3에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 BID로 투여되고, 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 투여되는 것인 병용 요법.

[0215]

실시형태 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 병용 요법.

[0216]

실시형태 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg - 100 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0217]

실시형태 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0218]

실시형태 9. 실시형태 3 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 아테졸리주맙은 약 800 mg 내지 약 1400 mg의 양으로 Q3W로 투여되는 것인 병용 요법.

[0219]

실시형태 10. 실시형태 3 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 아테졸리주맙은 각 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0220]

실시형태 11. 실시형태 5 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 첫 번째 21일 주기를 시작하기 전에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 투여되고, 이어서 아테졸리주맙이 840 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.

[0221]

실시형태 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 병용 요법은 이를 필요로 하는 환자에게 투여되며, 환자는 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 앓고 있는 것인 병용 요법.

[0222]

실시형태 13. 실시형태 12에 있어서, 환자는 PD-L1 양성인 병용 요법.

[0223]

실시형태 14. 실시형태 12 또는 13에 있어서, 환자는 PD-L1이 높은 것인 병용 요법.

[0224]

실시형태 15. 실시형태 12 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 환자는 PD-L1이 낮은 것인 병용 요법.

[0225]

실시형태 16. 실시형태 13 내지 15 중 어느 하나에 있어서, PD-L1 양성은 PD-L1 면역조직화학(IHC) 분석법에 의해 결정되는 것인 병용 요법.

[0226]

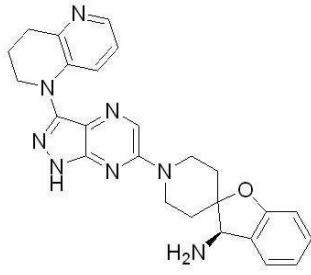
실시형태 17. 실시형태 12 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 환자는 비소세포 폐암(NSCLC), 두경부 편평세포 암종(HNSCC) 또는 BRAF WT 흑색종을 앓고 있는 것인 병용 요법.

[0227]

실시형태 18. 치료가 필요한 환자에서 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하는 방법으로서, 치료 기간 동안 다음을 포함하는 병용 요법의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는 방법:

[0228]

(a) 화합물 1



[0229]

[0230]

[0231]

[0232]

[0233]

[0234]

[0235]

[0236]

[0237]

[0238]

[0239]

[0240]

[0241]

[0242]

[0243]

[0244]

[0245]

[0246]

[0247]

[0248]

[0249]

[0250]

[0251]

[0252]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

(b) PD-L1 결합 길항제.

실시형태 19. 실시형태 18에 있어서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체인 방법.

실시형태 20. 실시형태 18에 있어서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙인 방법.

실시형태 21. 실시형태 20에 있어서, 치료 기간은 다음을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법:

(a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

(b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙.

실시형태 22. 실시형태 20에 있어서, 치료 기간은 다음을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법:

(a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 BID로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

(b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙.

실시형태 23. 실시형태 18 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되는 것인 방법.

실시형태 24. 실시형태 18 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg - 100 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

실시형태 25. 실시형태 18 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

실시형태 26. 실시형태 20 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 아테졸리주맙은 약 800 mg 내지 약 1400 mg의 양으로 Q3W로 투여되는 것인 방법.

실시형태 27. 실시형태 20 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 아테졸리주맙은 각 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

실시형태 28. 실시형태 20 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 첫 번째 주기의 시작 전에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하고, 이어서 아테졸리주맙을 840 mg의 양으로 투여하는 것을 포함하는 런인 기간을 추가로 포함하는 방법.

실시형태 29. 실시형태 28에 있어서, 런인 기간은 1-14일을 포함하는 것인 방법.

실시형태 30. 실시형태 28 또는 29에 있어서, 런인 기간은 14일이고, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙은 런인 기간의 1일 차에 투여되는 것인 방법.

실시형태 31. 실시형태 29항 또는 제30항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 런인 기간의 8일 차에 시작하여 QD로 투여되는 것인 방법.

실시형태 32. 실시형태 18 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 환자는 PD-L1 양성인 방법.

실시형태 33. 실시형태 18 내지 28 또는 32 중 어느 하나에 있어서, 환자는 PD-L1이 높은 것인 방법.

실시형태 34. 실시형태 18 내지 28 또는 32 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 환자는 PD-L1이 낮은 것인 방법.

실시형태 35. 실시형태 18 내지 28 또는 32 내지 34 중 어느 하나에 있어서, PD-L1 양성은 PD-L1 면역조직화학(IHC) 분석법에 의해 결정되는 것인 방법.

- [0253] 실시형태 36. 실시형태 18 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)인 방법.
- [0254] 실시형태 37. 실시형태 18 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)인 방법.
- [0255] 실시형태 38. 실시형태 18 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 흑색종은 BRAF WT 흑색종인 방법.
- [0256] 실시형태 39. 치료가 필요한 환자에서 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하는 방법으로서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 PD-L1 결합 길항제의 효과량을 포함하는 치료 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0257] 실시형태 40. 실시형태 39에 있어서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체인 방법.
- [0258] 실시형태 41. 실시형태 39 또는 40에 있어서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙인 방법.
- [0259] 실시형태 42. 실시형태 41에 있어서,
- [0260] (a) 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 5 mg - 100 mg의 양으로 QD로 투여되고;
- [0261] (b) 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 1200 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.
- [0262] 실시형태 43. 실시형태 39 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.
- [0263] 실시형태 44. 실시형태 39 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)인 방법.
- [0264] 실시형태 45. 실시형태 39 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)인 방법.
- [0265] 실시형태 46. 실시형태 39 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 흑색종은 BRAF WT 흑색종인 방법.
- [0266] 실시형태 47. 본원에 기술된 바와 같이 폐암, 두경부암 또는 흑색종을 치료하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 용도(U1).
- [0267] 실시형태 48. 실시형태 47에 있어서, 다음을 포함하는 투약 요법을 추가로 포함하는 것인 용도: (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함; (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙을 투여함.
- [0268] 실시형태 49. 실시형태 47 또는 48에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 것인 용도: (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 50 mg - 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여함; (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 아테졸리주맙을 투여함.
- [0269] 실시형태 50. 폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법의 용도(U5).
- [0270] 실시형태 51. 실시형태 50에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 것인 용도: (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함; (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 아테졸리주맙을 투여함.
- [0271] 실시형태 52. 실시형태 50 또는 51에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 것인 용도: (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함; (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 아테졸리주맙을 투여함.
- [0272] 실시형태 53. 실시형태 50 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 것인 용도: (a) 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 약 50 mg - 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 QD로 투여함; (b) 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 약 1200 mg의 아테졸리주맙을 투여함.
- [0273] 실시형태 54. 실시형태 50 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 투약 요법은 2회 이상의 주기를 포함하는 것인 용도.
- [0274] 실시형태 55. 실시형태 47 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1은 약 5 mg - 100 mg의 양으로 투여되는 것인 용도.
- [0275] 실시형태 56. 실시형태 47 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg,

80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 용도.

- [0276] 실시형태 57. 실시형태 47 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)인 용도.
- [0277] 실시형태 58. 실시형태 47 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)인 용도.
- [0278] 실시형태 59. 실시형태 47 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종인 용도.
- [0279] 실시형태 60. 폐암, 두경부암 또는 흑색종의 치료에 이용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 아테졸리주맙을 포함하는 병용 요법.
- [0280] 실시형태 61. 실시형태 60에 있어서, (a) 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고; (b) 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 Q3W로 투여되는 것인 병용 요법.
- [0281] 실시형태 62. 실시형태 60 또는 61에 있어서, (a) 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고; (b) 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 투여되는 것인 병용 요법.
- [0282] 실시형태 63. 실시형태 60 내지 62 중 어느 하나에 있어서, (a) 약 50 mg - 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 첫 번째 21일 주기의 1-21일 차에 QD로 투여되고; (b) 약 1200 mg의 아테졸리주맙은 첫 번째 21일 주기의 1일 차에 투여되는 것인 병용 요법.
- [0283] 실시형태 64. 실시형태 60 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 투약 요법은 2회 이상의 주기를 포함하는 것인 병용 요법.
- [0284] 실시형태 65. 실시형태 60 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1은 약 5 mg -100 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.
- [0285] 실시형태 66. 실시형태 60 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1은 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg의 양으로 투여되는 것인 병용 요법.
- [0286] 실시형태 67. 실시형태 60 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)인 병용 요법.
- [0287] 실시형태 68. 실시형태 60 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)인 병용 요법.
- [0288] 실시형태 69. 실시형태 60 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 흑색종은 BRAFT WT 흑색종인 병용 요법.
- [0289] 다음 실시예는 제한이 아닌 예시의 방식으로 제시된다.
- [0290] **실시예**
- [0291] 실시예 1: 시험관내 및 생체내 특성화
- [0292] 작용제. 화합물 1은 50mM 구연산나트륨 완충액, pH3.0에서 60 mg/kg의 농도로 제제화되었다. 항-PD-L1 mAb(Mu IgG2a 항-PD-L1, 이하 항-PD-L1로 지칭) 및 항-gp120 아이소타입 대조(Mu IgG1 항-gp120; 이하 아이소타입 대조로 지칭)은 20 mM 히스티딘 아세테이트, 240mM 수크로오스, 0.02% Tween 20TM, pH 5.5의 완충액 용액으로 제제화되었다. 경구 투여 운반제 대조는 50mM 구연산나트륨 완충액, pH3.0이었다.
- [0293] 세포주. EMT6 유방암 세포주는 시험관내에서 배양하고, 대수기 성장에서 수확한 다음, 생체내 접종을 위해 용적 기준으로 1:1 비율로 Matrigel™(BD Biosciences; San Jose, CA)이 포함된 Hank의 균형 염 용액에 재현탁했다. 동물은 각각 유선(5, 왼쪽)에 100 mL의 용적으로 0.1×10^6 개의 세포를 접종했다.
- [0294] 생쥐 종양 모델. 141-196 mm³ 범위의 종양을 가진 10.6주령 Balb/c 생쥐를 각각 10마리씩 4개의 연구 군으로 균등하게 분배했다. 모든 군의 평균 종양 용적은 투여 시작 시 165 mm³이었다. 평균 시작 체중은 19.94g이었다. 모든 농도는 평균 체중 20g을 기준으로 계산되었으며 10% 체중 감소 또는 증가에 맞게 조정되었다. 다양한 군의 생쥐는 표 1에 설명된 치료 요법을 받았다. 생쥐는 총 28일 동안 또는 질병의 첫 징후가 나타나거나 체중 감소가 투여 시작 시 체중의 $\geq 20\%$ 일 때 안락사될 때까지 투여되었다. 연구는 28일을 넘어 치료를 중단한 후 반응의 지속성을 확인하기 위해 연장되었고 102일 차에 종료되었으며, 이때 나머지 생쥐가 모두 안락사되었다.

[0295] 표 1. 치료 요법

표 1

[0296]

군 #	치료	용량 수준(mg/kg)	용량 용적(ul)	루트	일정	투약 범위(일)
1	운반제; 아이소타입 gp120 mAb	0, 10/5	200/100	PO, IV/IP	QD, BIW	0-21
2	화합물 1	60	100	PO	QD, BIW	0-27
3	항-PD-L1(6E11.1.9 LALAPG)	10/5	100	IV/IP	BIW	0-24
4	화합물 1 + 항-PD-L1	60, 10/5	200/100	PO, IV/IP	QD, BIW	0-27

[0297]

종양 및 체중 측정. 종양 용적은 Ultra Cal-IV 캘리퍼스(모델 54 - 10 - 111; Fred V. Fowler Co.; Newton, MA)를 이용하여 두 개의 수직 치수(길이 및 너비)에서 측정되었으며 종양 용적은 다음 공식에 따라 계산되었다:

[0298]

종양 크기(mm^3) = (긴 치수 x 짧은 치수²) x 0.5

[0299]

연구 기간 동안 시작 용적에 비해 >50% 퇴행한 종양은 부분 반응자(PR)로 분류했고, 최종 종양 용적이 완전 퇴행에 해당하는 종양은 완전 반응자(CR)로 분류했다. 동물 체중은 Adventura Pro AV812 저울(Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ)을 이용하여 측정했고 각 군의 체중 변화 백분율을 계산하여 플로팅했다(도 4 참조). 체중 변화 백분율은 다음 공식을 이용하여 계산했다:

[0300]

체중 변화(%) = [(현재 체중/초기 체중)-1] x 100]

[0301]

성장 분석 및 군 비교. 종양은 일반적으로 기하급수적 성장을 보이기 때문에 분석 전에 종양 용적을 자연 로그 변환했다. 종양 성장의 분석 및 비교는 R(버전 3.6.2); R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria의 사용자 정의 함수 패키지를 이용하여 수행했으며, 여기에는 오픈 소스 패키지(예: lme4, mgcv, gamm4, multcomp, settings 및 plyr)로부터의 소프트웨어와 tidyverse로부터의 여러 패키지(예: magrittr, dplyr, tidyr 및 ggplot2)가 통합되어 있다(Forrest et al.; Cancer Res 2020; 80(22):5089-97). 0(최솟값)에서 8 mm^3 (최댓값)까지의 모든 원시 종양 용적 측정값은 종양이 완전히 없는 것으로 판단되어 자연 로그 변환 전에 8 mm^3 으로 전환되었다. 그런 다음 일반화 부가 혼합 모델(GAMM)을 적용하여 자동 생성된 스플라인 기반이 있는 회귀 스플라인을 이용하여 시간에 따른 변환된 종양 용적의 변화를 설명했다. 이 접근법은 동일한 연구 대상자의 반복 측정과 연구 종료 전 중간 탈락을 모두 다룬다.

[0302]

종양 성장 억제 백분율(TGI)은 종양 용적을 원래 규모로 역변환하고, 시작 종양 부담을 보정하고, 공통 기간에 걸쳐 평균화한 후 치료군과 참조군 적합도의 곡선 아래 면적(AUC) 간의 백분율 차이를 나타낸다. 양의 값은 항 종양 효과를 나타내고, 100%는 정체를 나타내며, 값 > 100%는 퇴행을 나타낸다(음의 값은 종양 촉진 효과를 나타냄). 95% 신뢰 구간은 매개변수 부트스트래핑을 이용하여 적합 모델과 데이터의 변동성 척도를 기반으로 한다. 성장 대비는 치료군과 참조군 적합도 간의 곡선 아래 면적(AUC) 기반 성장률(종료점 이득 시간 통합(eGalT))의 차이를 나타낸다. AUC 기반 성장률을 계산하기 위해 군 AUC 값을 시작 종양 부담에 대해 보정하고 기울기 증가 정규화를 적용했다. 종양이 로그-선형 성장을 보이는 경우(즉, 적합도가 자연 로그 척도의 선인 경우), AUC의 기울기 증가 정규화는 적합도의 기울기를 계산하는 결과를 낳는다. 종양이 비-로그-선형 성장을 보이는 경우(즉, 적합도가 자연 로그 척도에서 곡선인 경우), 기울기 증가 정규화는 적합도에 대한 관찰된 기준선 교정 AUC를 산출하는 데 필요한 일정한 로그-선형 성장률을 계산하는 결과를 낳는다. 수학적으로, 이 정규화는 각 추정 기준선 교정 AUC 값을 공통 연구 기간의 제곱의 절반으로 나누어서 달성되며, 그 결과 하루당 자연 로그 단위가 된다. 운반제 대조는 성장 대비(GR) 값 0에 해당한다. GR 값이 더 음수일수록 항종양 효과가 더 크다. 95% 신뢰 구간은 적합 모델과 데이터의 변동성 척도를 기반으로 한다.

[0303]

선택된 첫째 날 AUC에서 최종 측정 시점까지의 각 개별 종양의 성장률은 먼저 종양 용적을 자연 로그 변환한 후 이 시간 범위에서 종양 용적 프로파일의 AUC로부터 계산된다. AUC로부터 성장률을 얻으려면 이 기간과 관련된 시작 종양 부담에 대해 AUC를 교정한 다음 기울기 증가 정규화를 적용한다. 이 정규화 단계에서 기준선 교정 AUC 값을 지정된 기간의 제곱의 절반으로 나눈다. 이 측정항목의 기본 단위는 원래 척도에서 지수 성장이 자연 로그 척도에서 선형이기 때문에 하루당 자연 로그 단위이다. 양의 값은 성장을 나타내고, 음의 값은 퇴행을 나타내며, 0은 정체를 나타낸다. 값이 더 양수일수록 종양이 더 빨리 성장한다. 값이 더 음수일수록 종양이 더

빨리 퇴행한다. 개별 AUC 기반 성장률은 군 비교 목적으로 계산되지 않는다.

[0304] EMT6 유방암을 가진 Balb/c 생쥐에서 단일 작용제 화합물 1(60 mg/kg, PO, QD), 항-PD-L1(10 mg/kg, IV, 첫 번째 투여, 그 다음 5 mg/kg, IP, 주 2회), 또는 화합물 1과 항-PD-L1의 조합으로 치료한 후 항종양 효능을 평가했다. 단일 작용제 치료는 효능이 없었고 화합물 1은 운반제 대조에 비해 47% TGI와 -0.033 GR을, 항-PD-L1은 30% TGI와 -0.022 GR을 나타냈다. 대조적으로, 화합물 1과 항-PD-L1의 조합은 투여 20일 후 종양 정체에 가까운 향상된 항종양 반응을 나타냈고 운반제 대조에 비해 92% TGI와 -0.098 GR을 나타냈다. 또한, 28일 투여 치료를 중단한 후에도 1/10 PR 및 5/10 CR의 지속적인 항종양 효능이 관찰되었다(도 1, 도 2, 도 3 참조). 체중 변화 백분율로 결정된 대로 모든 치료는 내약성이 양호하였다.

[0305] 표 2. BALB/c 생쥐에서 EMT6 유방암에 대한 화합물 1과 항-PD-L1 병용 요법의 효과 요약

표 2

숫자	군 명칭	성장 대비, LN(하위, 상위)	레저시 %TGI(하위, 상위)	PR	EOS CR
1	운반제	0.000 (0.000, 0.000)	0 (0, 0)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	화합물 1	-0.033 (-0.075, 0.009)	47 (14, 67)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3	항-PD-L1	-0.018 (-0.061, 0.024)	30 (-8, 55)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
4	화합물 1 + 항-PD-L1	-0.098 (-0.142, -0.054)	92 (81, 103)	1 (10.0%)	5 (50.0%)

[0307] CI = 신뢰 구간; CR = 완전 반응자; PR = 부분 반응자; EOS = 연구 종료; TGI = 종양 성장 억제; % TGI = AUC에 따른 종양 성장 억제 백분율(방정식은 데이터 분석 섹션 참조). 운반제 대조는 50mM 구연산나트륨 완충액, PH3.0이다.

[0308] 종양 면역 프로파일링. 항종양 면역은 EMT6 유방 종양에서 종양 세포와 종양 침윤 면역 세포의 유세포 측정 면역 프로파일링을 통해 평가되었으며, 7일 동안 운반제 및 아이소타입 대조 항체인 단일 작용제 화합물 1(60 mg/kg, PO, QD), 항-PD-L1 항체(10 mg/kg, IV, 첫 번째 투여, 그 다음 5 mg/kg, IP, 주 2회), 또는 화합물 1과 항-PD-L1의 조합으로 치료한 후 종양에서 측정되었다.

[0309] 종양 세포(CD45 음성 세포)의 MHC-I 및 PD-L1 발현을 평가한 결과, 화합물 1을 단독으로 처리한 군과 항-PD-L1과 병용하여 처리한 군에서 MHC-I(각각 p=0.0354 및 p=0.0044)와 PD-L1(각각 p=0.0127 및 p=0.0018) 발현의 평균 형광 강도(MFI)가 운반제 군에 비해 유의미하게 증가한 것으로 나타났다(도 4 참조).

[0310] 화합물 1을 단독으로 또는 항-PD-L1 항체와 병용하여 처리한 생쥐로부터의 종양에서는 운반제 군에 비해 MDSC(각각 p=0.0058 및 p=0.0083)와 TAM(각각 p=0.0072 및 p=0.0098)의 빈도가 감소했다(도 5a). 또한 화합물 1을 단독으로 또는 항-PD-L1과 병용하여 처리한 생쥐의 종양 미세환경에서 운반제 군에 비해 대식세포의 M1 집단의 빈도가 증가(각각 p=0.0033 및 p=0.0162)했고, 대식세포의 M2 집단이 보상적으로 감소(각각 p=0.0036 및 p=0.0007)했으며, 병용 투여 시 M1/M2 비율이 증가(p=0.0033)했다. 골수 유래 수지상 세포(DC)는 어떤 치료군에서도 변화를 보이지 않았다. 이들 데이터는 화합물 1에 의한 SHP2 억제자가 종양 MDSC를 감소시키고 TAM의 표현형을 더욱 친염증성으로 편중시킨다는 것을 보여준다.

[0311] CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포뿐만 아니라 NK 세포 집단을 포함한 종양 침윤 림프구(TIL)를 평가하여 SHP2 억제자가 T 세포 및 NK 세포 활성화에 미치는 영향을 확인했다. 화합물 1과 항-PD-L1 병용 군에서 화합물 1을 단독으로 또는 항-PD-L1 항체와 병용하여 처리한 생쥐는 운반제 군에 비해 증가했다(각각, CD8, p=0.0058 및 p=0.008; CD4, p=0.0067 및 p=0.002; NK, p=0.013 및 p=0.024)(도 5b).

[0312] TIL의 활성화 상태는 PMA/이오노마이신을 이용하여 재자극 조건하에 종양 유래 T 세포로부터의 인터페론 감마(IFN γ), 종양 괴사 인자 알파(TNF α) 및 그랜자임 B(GZMB)를 포함한 사이토카인 및 이펙터 분자의 발현을 평가하여 평가했다(도 6a). 화합물 1을 단독으로 또는 항-PD-L1 항체와 병용하여 처리한 생쥐로부터의 종양 유래 CD8⁺ T 세포에서 IFN γ 와 TNF α 둘 모두의 발현이 운반제 군에 비해 증가(각각, IFN γ , p=0.0002 및 p=0.0001; TNF α , p=0.0016 및 p=0.0035)했으며(도 6a), 이는 이러한 T 세포가 더 활성화적이라는 것과 일치한다. 또한, 화합물 1과 항-PD-L1로 처리한 생쥐로부터의 종양에서 GZMB를 발현하는 CD8⁺ T 세포의 빈도가 운반제 군에 비해 증가했다

($p=0.0137$). (도 6a). 종양 침윤 $CD8^+$ T 세포(IFN γ 및 TNF α 발현)의 다기능성은 화합물 1을 단독으로 또는 항-PD-L1 항체와 병용하여 처리한 생쥐에서 운반체 군에 비해 증가했다(각각, $p=0.0008$ 및 $p=0.0011$).

[0313] 단독으로 또는 항-PD-L1 항체와 병용된 화합물 1에 의한 SHP2 억제제 종양에서 $CD8^+$ T 세포의 표현형을 변화시키는 지 확인하기 위해 T 세포 활성화 및 소진 마커를 또한 평가했다. 화합물 1과 항-PDL1 항체로 처리한 생쥐로부터의 종양은 활성화 마커 Ki-67($p=0.0127$), CD69($p=0.0009$) 및 ICOS($p=0.001$)를 발현하는 $CD8^+$ T 세포의 총 수가 증가했다(도 6b). 이 데이터는 단독으로 또는 항-PD-L1과 병용된 화합물 1에 의한 SHP2 억제제 종양에서 NK 세포와 CD4+ 및 CD8+ T 세포 활성화를 상당히 증가시킨다는 것을 보여준다.

[0314] 이들 연구는 항-PD-L1 항체와 병용된 60 mg/kg, QD의 화합물 1에 의한 SHP2 억제제 종양 모델에서 상당한 항종양 활성을 보인다는 것을 집합적으로 입증한다. 28일의 투여 간격 동안 관찰된 항종양 활성의 증가 외에도 연구 종료 시(102일 차) 6/10(60%) ORR 및 5/10(50%) CR로 지속적 반응자 수도 증가했다. 이러한 데이터는 SHP2 억제제 화합물 1을 항-PD-L1 항체와 병용하는 것이 EMT6 동계 종양 모델에서 내약성이 양호하고 활성적인 병용 요법임을 입증했다.

[0315] 이러한 데이터는 SHP2 억제제 화합물 1을 항-PD-L1 항체와 병용하는 것이 종양 세포와 종양 미세환경에서 관찰되는 약력학적 변화를 통해 항종양 면역 반응을 촉진하며, 이러한 변화가 단일 작용제 단독에 비해 상당수의 동물에서 깊고 지속적인 종양 억제를 집합적으로 촉진한다는 것을 입증한다.

[0316] 실시예 2:

[0317] 화합물 1은 재조합 인간 SHP2의 강력한 알로스테릭 억제제로, 억제 농도가 0.7 nM에서 50%(IC50)이다. 이 화합물은 수많은 비임상 암 모델에서 특성화되었다. 화합물 1은 또한 세포 기반 분석에서 SHP2의 강력한 억제제로 입증되었다. 세포에서의 SHP2 억제는 *EGFR*- 증폭 KYSE-520 세포에서 Thr202/Tyr204에서 ERK1/2 인산화 수준을 측정하여 IC50 값이 1.3 nM인 것으로 확인되었다. 키나아제, 수용체, 이온 통로 및 수송체의 패널에 대한 선택성에 대한 포괄적인 평가는 화합물 1이 SHP2를 선택적으로 억제한다는 것을 입증하였다.

[0318] 화합물 1의 항증식 효과는 2D 및 앵커리지 독립 3D 형식을 이용하여 여러 암 세포주에서 평가되었다. 2D 또는 3D 분석에서 검사된 NSCLC, 식도 편평세포 암종, 대장 암종, 췌장관 선암종, 담관암 및 기타 종양 세포주의 패널 중에서 화합물 1은 1 nM 미만의 IC50 값에서 수많은 세포주의 증식을 억제했다. RAS/MAPK 신호전달 경로에서 다양한 이상을 품은 세포주에서 항증식 효과가 나타났다. 이러한 시험관내 결과는 화합물 1이 다양한 종양 유형에 걸쳐 광범위한 항종양 효과를 나타낼 수 있는 잠재력이 있음을 시사한다.

[0319] 화합물 1은 또한 여러 이중억제 모델에서 생체내 항종양 활성에 대해 검사되었다. 단일 작용제 화합물 1의 경구 투여는 예를 들면 *KRAS* 돌연변이 NSCLC(NCI-H358) 및 *EGFR* 증폭 식도 편평세포 암종(KYSE-520)의 인간 종양 이중억제 모델에서 상당한 항종양 효능을 입증했다. 용량 의존적 항종양 활성은 내약성이 양호한 용량 수준에서 관찰되었다. 약동학, 약력학 및 효능 비교 결과 SHP2 억제제의 정도와 지속 시간은 항종양 활성 수준과 직접적인 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 종합적으로, 이러한 시험관내 및 생체내 연구는 항종양제로서 화합물 1의 임상 평가를 뒷받침한다.

[0320] 아테졸리주맵은, PD-L1을 표적으로 하고 PD-L1과 그 수용체인 PD-1 및 B7-1(CD80이라고도 함)(이들 둘 모두 T 세포에서 발현되는 억제 수용체로 기능함) 간의 상호작용을 억제하는 인간화 IgG1 단일클론 항체이다. 아테졸리주맵에 의한 PD-L1 결합의 치료적 차단은 종양 특이적 T 세포 반응의 크기와 질을 향상시켜 항종양 활성을 개선하는 것으로 나타났다. 아테졸리주맵은 Fc 수용체에 대한 결합이 최소이므로 검출 가능한 Fc 이펙터 기능과 활성화된 이펙터 T 세포의 관련 항체 매개 청소를 제거한다.

[0321] 아테졸리주맵은 비임상 모델과 암 환자 모두에서 항종양 활성을 보이며 광범위한 악성 종양에서 잠재적인 요법으로 조사되고 있다. 아테졸리주맵은 진행성 암 및 보조 치료 환경에서 단일 작용제로 연구되고 있으며, 화학 요법, 표적 요법 및 암 면역 요법과 병용하여 연구되고 있다. 아테졸리주맵은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암, NSCLC, 소세포 폐암, 삼중 음성 유방암, 흑색종 및 간세포암의 치료용으로 승인되었다(단일 작용제 및/또는 다른 항암 요법과 병용).

[0322] 아테졸리주맵을 이용한 병용 요법의 이론적 근거. 종양 면역 요법 분야에서 급부상하고 있는 고무적인 임상 데이터는 암에 대한 T 세포 반응을 향상시키는 데 초점을 맞춘 요법이 진행성 악성 종양 환자에게 상당한 생존 이익성을 가져올 수 있음을 입증했다. PD-L1 경로는 만성 감염이나 암과 같은 만성 항원 자극 상태에서 면역 반응을 일시적으로 약화시키는 면역 관문 역할을 한다. PD-L1 경로의 중단은 종양 특이적 T 세포 면역을 회복하기

위한 한 가지 경로를 나타낸다.

- [0323] 비임상 약리학(PD) 및 효능 연구에서 SHP2 억제제인 화합물 1(60 mg QD)을 관문 억제제(항-PD-L1)와 병용하면 EMT6 유방암 동계 모델에서 종양 미세환경의 염증 상태가 증가하여 면역계가 종양에 효과적으로 관여하여 더 강력한 항종양 반응이 나타났다. (실시예 1 참조.) 종양 세포에서 화합물 1과 항-PD-L1을 병용 투여하면 종양 MHC I과 PD-L1 발현이 증가했다. 화합물 1을 단독으로 투여하거나 항-PD-L1과 병용 투여하면 MDSC와 TAM이 감소했다. 또한 나머지 TAM은 친염증성 M1 표현형으로 편중되었다. 화합물 1을 단독으로 투여하거나 항-PD-L1과 병용 투여하면 종양에 존재하는 $CD4^{+}$ 및 $CD8^{+}$ T 세포뿐만 아니라 NK 세포도 증가했다. 화합물 1과 항-PD-L1의 병용은 종양에서 $CD8^{+}$ T 세포의 활성화 상태를 증가시켰으며, 여기에는 증식 마커 Ki-67 및 CD69와 T 세포 성숙 마커 ICOS1의 증가가 포함된다. 화합물 1과 항-PD-L1은 EMT6 종양 모델에서 강력한 조합 효능을 보여 어느 한쪽 단일 작용제에 비해 더 깊고 지속 가능한 반응을 유발하였다.
- [0324] 높은 PD-L1 발현은 면역 관문 억제제(CPI) 요법에 대한 반응을 예측할 수 있다. PD-L1 발현 증가, 종양 세포에서의 항원 제시, $CD8^{+}$ T 세포의 향상된 침윤 및 활성화를 촉진하는 능력으로, SHP2 억제는 종양에서 PD-L1 차단과 상승효과를 낼 수 있다. 아테졸리주맵은 진행성 악성 종양 환자에서 활성을 보였다. 폐암(예: NSCLC), 요로상피암, RCC, 흑색종(예: BRAF WT 흑색종), 대장암, 두경부암(예: HNSCC), 위암, 유방암, 육종을 포함한 광범위한 악성 종양에서 객관적 반응이 관찰되었다.
- [0325] 항-PD-1/PD-L1 활성화에 반응하는 질병 특이적 악성 종양을 앓는 환자는 본원에 기술된 병용 요법으로부터 유익성을 얻을 가능성이 높다. 일선 치료 환경에서 PD-L1 양성 NSCLC 및 PD-L1 양성 전이성 두경부 편평세포 암종(HNSCC)은 항-PD-1/PD-L1 작용제에 반응하며 단일 작용제 항-PD-1/PD-L1 요법은 유익성을 제공하는 것으로 입증된 인정된 치료 표준 요법이다. 이러한 질병에 대해 여러 가지 치료 유형(예: 화학 요법, 면역 요법)이 이용 가능하지만, 이러한 환자는 충족되지 않은 요구가 높은 불치병을 앓고 있다.
- [0326] 이선 또는 그 후의 전이성 치료 환경에서 $BRAF^{V600}$ 야생형(BRAF WT) 흑색종을 앓고 있는 환자도 치료된다. 이러한 환자는 불치병을 앓으며 항-CTLA4 치료와 함께 또는 이것 없이 항-PD-L1 요법을 이용한 후에는 승인된 치료법이 없다. 전형적으로 이러한 환자는 추가 CPI 치료로 치료받을 수 있다. 연구에 따르면 다양한 반응률(4% 내지 36%)이 나타났으며, 이는 재치료가 일부 제한된 유익성을 제공할 수 있음을 나타낸다. 아테졸리주맵에 화합물 1을 추가하면 추가적인 항종양 활성을 제공할 수 있다.
- [0327] 아테졸리주맵은 일반적으로 내약성이 양호하였다. 발진, 인플루엔자 유사 질환, 내분비병, 간염 또는 트랜스아미네티스, 폐렴, 대장염 및 중증 근무력증을 포함하여 면역 치료제와 일치하는 잠재적으로 면역 매개 원인을 갖는 이상사례가 관찰되었다.
- [0328] 화합물 1과 아테졸리주맵은 방사선 데이터와 임상 상태(예: 질병에 따른 통증과 같은 증상 악화)를 통합 평가한 후 조사자가 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 유익성의 상실을 결정할 때까지 투여된다. 화합물 1과 아테졸리주맵을 이용한 치료는 방사선 질병 진행이 명백한 경우를 넘어 계속될 수 있다.
- [0329] 한 사례에서, 본원에 설명된 화합물 1과 아테졸리주맵 조합을 이용한 치료는 14일간의 런인 기간과 본원에 설명된 치료 기간으로 구성된다. 런인 기간 동안 환자는 아래에 설명된 대로 1일 차와 8일 차에 치료를 받는다:
- [0330] ● 1일 차: 화합물 1 정제 60 mg PO QD 투여 후 아테졸리주맵 840 mg IV
- [0331] ● 8일 차: 화합물 1 캡슐 60 mg PO QD
- [0332] 14일 런인 기간이 끝나면 환자는 치료 기간에 들어간다. 1차 주기의 1일 차부터 시작하여 환자는 아래에 설명된 대로 21일 주기로 치료를 받는다:
- [0333] ● 각 주기의 1-21일 차에 화합물 1 캡슐(지정된 용량 예를 들면 20 mg, 40 mg, 60 mg에서) PO QD
- [0334] ● 각 주기의 1일 차에 아테졸리주맵 1200 mg IV
- [0335] 아테졸리주맵과 병용된 화합물 1의 활성은 ORR, DOR, PFS, PFS 비율, OS 비율에 대해 RECIST v1.1에 따라 평가된다.
- [0336] 포함 기준: 환자는 본원에 설명된 대로 치료를 받기 위해 다음 기준을 충족해야 한다:
- [0337] ● 사전 동의서에 서명할 당시에 연령 $\geq$ 18세

- [0338] ● RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질병
- [0339] ● ECOG 성과 상태 0 또는 1
- [0340] ● 기대 수명 ≥ 12 주
- [0341] ● 치료 시작 전 14일 이내에 얻은 적절한 혈액학적 및 종말 기관 기능:
- [0342] ○ $ANC \geq 1.5 \times 10^9 /L (1500/mL)$
- [0343] ○ $WBC \geq 2,500/mL$
- [0344] ○ 림프구 수 $\geq 0.5 \times 10^9 /L (500/mL)$
- [0345] ○ 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9 /L (100,000/mL)$
- [0346] ○ 헤모글로빈 $\geq 90 \text{ g/L} (9 \text{ g/dL})$
- [0347] ○ 혈청 알부민 $\geq 25 \text{ g/L} (2.5 \text{ g/dL})$
- [0348] ○ AST, ALT 및 ALP $\leq 2.5 \times ULN$ (다음의 경우 제외):
- [0349] ■ 문서화된 간 전이가 있는 환자: AST 및 ALT $\leq 5 \times ULN$
- [0350] ■ 문서화된 간 또는 뼈 전이가 있는 환자: ALP $\leq 5 \times ULN$
- [0351] ○ 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times ULN$ (다음의 경우 제외):
- [0352] ■ Gilbert병이 있는 환자: 총 빌리루빈 $\leq 3 \times ULN$
- [0353] ○ 측정되거나 계산된 크레아티닌 청소율 $\geq 50 \text{ mL/분}$ (Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 계산됨):
- $$\frac{(140 - \text{연령}) \times (\text{체중}(kg)) \times (\text{여성의 경우 } 0.85)}{72 \times (\text{혈청 크레아티닌}(mg/dL))}$$
- [0354]
- [0355] ● 스크리닝 시 HIV 검사 음성
- [0356] ● 스크리닝 시 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 검사 음성
- [0357] ● 스크리닝 시 B형 간염 표면 항체(HBsAb) 검사 결과가 양성이거나, 스크리닝 시 HBsAb 검사 결과가 음성이고 다음 중 하나가 동반되는 경우:
- [0358] ○ 음성 총 B형 간염 코어 항체(HBcAb)
- [0359] ○ 양성 총 HBcAb 검사 후 정량적 B형 간염 바이러스(HBV) DNA $< 500 \text{ IU/mL}$
- [0360] ○ HBsAg 검사 결과가 음성, HBsAb 검사 결과가 음성, 총 HBcAb 검사 결과가 양성인 환자의 경우 HBV DNA 검사를 실시해야 한다.
- [0361] ● 스크리닝 시 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사 결과가 양성이거나, 스크리닝 시 HCV 항체 검사 결과가 양성이고 HCV RNA 검사 결과가 음성인 경우
- [0362] ○ HCV 항체 검사 결과가 양성인 환자의 경우 HCV RNA 검사를 실시해야 한다.
- [0363] ● 적어도 하나의 이용 가능한 표준 요법을 받은 후 진행되었거나 승인된 표준 요법이 효과가 없거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나 표준 요법이 부적절하다고 간주되거나 치료 시험약이 인정된 치료 표준인 조직학적으로 확인된 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양
- [0364] NSCLC암에 대한 추가 포함 기준
- [0365] ● 조직학적으로 확인된 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC
- [0366] ● 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대한 이전 전신 치료가 없음(보조 치료는 허용됨)
- [0367] ● 중앙 또는 지역 실험실 검사를 통해 평가된 *EGFR* 및 *ALK* 변형과 PD-L1 상태를 결정하는 데 적합한 대표적 중

양 표본의 가용성

- [0368] ● 환자가 표적 치료제에 접근할 수 있는 *EGFR* 및 *ALK* 변형 또는 기타 알려진 발암성 돌연변이가 없음
- [0369] ● PD-L1 양성
- [0370] HNSCC에 대한 추가 포함 기준
- [0371] ● 치유 요법이 적합하지 않은 것으로 간주되는 구인두, 구강, 후두 또는 하인두를 침범하는 조직학적으로 확인된 재발성 또는 전이성 HNSCC
- [0372] ● 구인두암에 대한 국소 인간 유두종 바이러스(HPV) 상태 검사로부터의 알려진 결과
- [0373] ● 재발성 또는 전이성 HNSCC에 대한 이전 전신 치료 없음
- [0374] ● 중앙 또는 지역 실험실 IHC 기반 검사를 통해 평가된 PD-L1 상태를 결정하는 데 적합한 대표적 중앙 표본의 가용성
- [0375] ● PD-L1 양성
- [0376] 흑색종에 대한 추가 포함 기준
- [0377] ● 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 포함하는 치료 중 또는 그 이후에 진행된, 미국 암 위원회 8판에서 정의한 조직학적으로 확인된 국소 진행성 또는 전이성(재발성 또는 신생 4기) 또는 절제 불가능한 국소 진행성(3기) 피부 *BRAF* WT 흑색종(임상 실험실 개선 수정안(CLIA) 또는 동등하게 인증된 실험실에서 지역적으로 검증된 검사로 기록됨)
- [0378] ● 환자는 연구 참여 시 진행성 질환을 앓고 있어야 한다.
- [0379] 제외 기준: 다음 기준 중 하나라도 충족하는 환자는 제외된다:
- [0380] ● 증상이 있거나 치료되지 않았거나 활발하게 진행되는 중추신경계(CNS) 전이
- [0381] ● 다음 기준을 모두 충족하는 경우, 치료된 CNS 병변이 있는 무증상 환자는 적격이다:
 - [0382] ○ RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질병이 중추신경계 외부에 존재해야 한다.
 - [0383] ○ 환자는 두개내 출혈이나 척수 출혈의 병력이 없다.
 - [0384] ○ 환자는 치료 전 7일 이내에 정위 방사선요법, 치료 전 14일 이내에 전뇌 방사선요법, 또는 치료 전 28일 이내에 신경외과적 절제술을 받지 않았다
 - [0385] ○ CNS 질환에 대한 요법으로 코르티코스테로이드에 대한 지속적인 요구가 없음.
 - [0386] ○ 환자가 항경련제 치료를 받고 있는 경우 용량은 안정적인 것으로 간주된다.
 - [0387] ○ 전이가 소뇌나 천막위 부위에 국한된다(즉, 중뇌, 뇌교, 수질 또는 척수로의 전이가 없다).
 - [0388] ○ CNS 지향 치료의 완료와 연구 치료 시작 사이에 중간 진행의 증거가 없다.
- [0389] ● 연수막 질환 또는 암종성 수막염
- [0390] ● 선별 안과 검사에서 망막 정맥 폐쇄(RVO), 중심 장액성 망막병증(CSR), RVO 또는 CSR에 대한 소인, 또는 망막병증을 포함한 안과 질환의 병력 또는 증거
- [0391] ● 조절되지 않는 고혈압
- [0392] ● 좌심실 박출물 < 기관 정상 하한치 또는 < 50%
- [0393] ● 키메라 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 심각한 알레르기성 아나필락시스 반응의 병력
- [0394] ● 중국 햄스터 난소 세포 제품 또는 아테졸리주맙 제제의 모든 성분에 대한 알려진 과민증
- [0395] ● 화합물 1 제제의 모든 성분에 대한 알려진 알레르기나 과민증
- [0396] ● 반복적인 배액 절차(월 1회 이상)가 필요한 조절되지 않는 흉막 삼출, 심낭 삼출 또는 복수
- [0397] ● 바이러스성 또는 기타 감염, 현재 알코올 남용 또는 간경변증을 포함한 간 질환의 임상적으로 중요한 병력

- [0398] ● 조절되지 않거나 증상이 있는 고칼슘혈증(이온화 칼슘 > 1.5 mmol/L, 칼슘 > 12 mg/dL 또는 교정된 칼슘 > ULN)
- [0399] ● 중증 근무력증, 근염, 자가면역성 간염, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질 항체 증후군, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭 바레 증후군, 또는 다발성 경화증을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 자가면역 질환 또는 면역 결핍의 활동성 또는 병력(다음의 경우 제외):
 - [0400] ○ 자가면역 관련 갑상선 기능 저하증의 병력이 있고 갑상선 대체 호르몬을 복용 중인 환자는 연구에 적격이다.
 - [0401] ○ 인슐린 요법을 받고 있는 1형 당뇨병이 조절된 환자는 연구에 적격이다.
 - [0402] ○ 피부과적 증상만 있는 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 백반증 환자(예를 들면, 건선성 관절염 환자 제외)는 다음 조건이 모두 충족되는 경우 연구에 적격이다:
 - [0403] ■ 발진이 신체 표면적의 < 10%를 덮고 있어야 한다
 - [0404] ■ 질병이 기준선에서 잘 조절되며 저효능 국소 코르티코스테로이드만 필요하다
 - [0405] ■ 지난 12개월 동안 소탈렌과 자외선 A 방사선, 메토타렉세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구용 칼시뉴린 억제제, 또는 고효능 또는 경구용 코르티코스테로이드가 필요한 기저 질환의 급성 악화가 발생하지 않았다.
- [0406] ● 특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴(예: 폐쇄성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 특발성 폐렴의 병력이 있거나 선별 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 검사에서 활동성 폐렴의 증거가 있는 경우
- [0407] ● 방사선장(섬유증)에서 방사선 폐렴의 병력은 허용된다.
- [0408] ● 활동성 결핵
- [0409] ● 치료 전 4주 이내에 진단을 위한 것이 아닌 주요 수술 절차
- [0410] ● 이전 동종 줄기 세포 또는 고형 장기 이식
- [0411] ● HBV에 대한 항바이러스 요법을 이용한 현재 치료
- [0412] ● 치료 전 3주 또는 5회 약물 제거 반감기(어느 쪽이든 더 짧은 것) 이내에 항암 요법으로서 화학 요법, 면역 요법, 생물학적 요법 또는 치료 시험약을 이용한 치료; 또는 치료 전 2주 이내에 내분비 요법, 다만 내분비에 민감한 암(예: 전립선암, 자궁내막암, 호르몬 수용체 양성 유방암)에 대한 생식선 자극 호르몬 방출 호르몬 억제제 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법은 예외이다.
- [0413] ● 치료 전 14일 또는 5회 약물 제거 반감기(어느 쪽이든 더 긴 것) 이내에 강력한 CYP3A4 억제제 또는 강력한 CYP3A4 유도제를 이용한 치료
- [0414] ● 연구 약물을 시작하기 전 2주 이내에 치료용 경구 또는 IV 항생제를 이용한 치료
- [0415] ● 본 연구에서 조사 중인 암과 전이 또는 사망 위험이 무시할 수 있을 만큼 낮은 악성 종양(예: 5년 OS 비율 > 90%)을 제외하고 스크리닝 전 5년 이내에 악성 종양의 병력(예: 적절히 치료된 자궁경부 상피내암, 비흑색종 피부암, 국소 전립선암, 관상피내암 또는 1기 자궁암)
- [0416] ● 비정상 ECG의 병력 또는 존재
- [0417] ● 치료 전 4주 이내에 약독화 생백신을 이용한 치료
- [0418] ● >30분 간격을 두고 적어도 2개의 ECG에 의해 입증된, Fridericia 공식(QTcF)을 이용하여 교정된 QT 간격 > 440ms
- [0419] ● 심실성 부정맥의 병력 또는 구조적 심장 질환(예: 심각한 좌심실 수축 기능 장애, 좌심실 비대), 관상 동맥 심장 질환(증상이 있거나 진단 검사에서 허혈이 입증됨), 임상적으로 중요한 전해질 이상(예: 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증) 또는 돌연사나 긴 QT 증후군의 가족력 등과 같은 심실성 부정맥의 위험 요인
- [0420] ● QT 간격을 연장하는 것으로 잘 알려진 약물을 이용한 현재 치료
- [0421] ● 연구 약물을 시작하기 전 14일 또는 5회 약물 제거 반감기(어느 쪽이든 더 긴 것) 이내에 H₂ 차단제 또는 제

산제를 이용한 치료

[0422] ● 치료 전 14일 또는 5회 약물 제거 반감기(어느 쪽이든 더 긴 것) 이내에 경미하거나 중간 정도의 CYP3A4 억제제 또는 경미하거나 중간 정도의 CYP3A4 유도제(섹션 4.4.2.4 참조)를 이용한 치료

[0423] ● 치료 전 14일 또는 5회 약물 제거 반감기(어느 쪽이든 더 긴 것) 이내에 약초 요법을 이용한 치료

[0424] 아래 표에 나열된 면역 결핍 또는 자가면역 질환의 병력이 있는 환자는 연구 참여에서 제외된다. 이러한 제외에 대한 가능한 예외는 아토피 질환이나 소아 관절통과 같은 병력이 있는 환자로, 자가면역 질환의 임상적 의심이 낮은 환자이다. 자가면역 관련 갑상선 기능 저하증의 병력이 있고 안정적인 용량의 갑상선 대체 호르몬을 복용 중인 환자는 본 연구에 적격일 수 있다. 또한, 감염원을 치료하면 해결되는 급성 감염성 질환의 일시적인 자가면역 증상(예: 급성 라임 관절염)은 제외되지 않는다.

자가면역 질환 및 면역 결핍		
급성 파종성 뇌척수염	후천성 포피수포증	오드의 갑상선염
애디슨병	임신성 유천포창	천포창
ANKA 양성 혈관염	거대 세포 동맥염	악성 빈혈
강직성 척추염	사구체신염	결절성 다발동맥염
항인지질 항체 증후군	굿파스처 증후군	다발관절염
재생불량성 빈혈	그레이브스병	다발연골염
자가면역성 용혈성 빈혈	길랭 바레 증후군	다선성 자가면역 증후군
자가면역성 간염	하시모토병	다발성근염
자가면역성 부갑상선기능저하증	IgA 신장병증	원발성 담즙 간경변증
자가면역성 뇌하수체염	염증성 장 질환	건선
자가면역성 심근염	간질성 방광염	라이트 증후군
자가면역성 난소염	가와사키병	피자성 농피증
자가면역성 고환염	람베르트 이튼 근무력증 증후군	반응성 관절염
자가면역 혈소판감소성 자반증	홍반성 루푸스	류마티스 관절염
베체트병	라임병 - 만성	유육종증
수포성 천포창	메니에르 증후군	경피증
셀라막병	혼합 결합 조직 질환	쇼그렌 증후군
만성 피로 증후군	무렌 제양	강직 인간 증후군
만성 염증성 탈수초성 다발신경병증	국소피부경화증	다카야스 동맥염
저그 스트라우스 증후군	다발성 경화증	제양성 대장염
크론병	중증 근무력증	백반증
피부근염	신경근긴장증	보그트 고양이하기 하라다 병
1형 당뇨병	안구간대경련 근간대경련 증후군	베게너 육아종증
자율신경기능장애	시신경염	

[0425]

[0426] 연구 치료 제제, 포장 및 취급. 화합물 1은 캡슐(10 mg 및 25 mg) 및 정제(20 mg)로 제공된다. 화합물 1은 캡슐 또는 정제 형태로 경구 투여된다. 치료 기간 동안 화합물 1은 각 21일 주기의 1-21일 차마다 거의 같은 시간에 복용해야 한다. 캡슐 또는 정제는 통째로 삼켜야 하며 씹거나, 으깨거나, 열면 안 된다. 놓친 용량은 계획된 투약 시간 후 최대 4시간까지 복용할 수 있다. 화합물 1 용량을 놓친 경우(예정된 투약 시간 후 4시간 이내에 복용하지 않은 경우) 또는 복용 시 구토가 발생한 경우 다음 예정된 용량에서 복용을 재개해야 한다.

[0427] 달리 지시되지 않는 한, 화합물 1은 공복 상태(식사 또는 간식 1시간 전 또는 2시간 후)에 약 240mL의 물과 함께 복용해야 한다. 환자는 외래 기준으로 자가 투여한다. 환자는 방사선 데이터와 임상 상태를 통합 평가한 후 조사자가 허용할 수 없는 독성이나 임상적 유의성의 상실을 결정할 때까지 화합물 1을 투여받는다(자세한 내용은 섹션 3.1.3 참조).

[0428] 아테졸리주맵은 1200 mg/20 mL 바이알에 IV 제제로 공급된다. 아테졸리주맵은 화합물 1을 투여한 후 각 21일 주기의 1일 차에 고정 용량 1200 mg으로 IV 주입으로 투여된다. 아테졸리주맵 투여는 화합물 1을 경구 투여한 후 약 30분 후에 시작해야 한다. 아테졸리주맵 투여는 잠재적으로 심각한 반응을 관리하기 위해 숙련된 인력과 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 환경에서 수행된다. 아테졸리주맵 주입은 본원에 설명된 지침에 따라 투여된다. 아테졸리주맵의 용량 변경은 허용되지 않는다.

[0429] 본원에 설명된 환자가 본원에 설명된 14일 런인 기간에 참여하는 경우, 이러한 환자는 런인 기간의 1일 차에 고정 용량 840 mg으로 IV 주입으로 투여되는 아테졸리주맵을 제공받게 된다. 용량 확인 및 확장 단계의 치료 기간 동안 모든 환자는 허용할 수 없는 독성이나 임상적 유의성의 상실이 발생할 때까지 각 21일 주기의 1일 차에 고정 용량 1200 mg으로 IV 주입으로 투여되는 아테졸리주맵을 제공받게 된다.

[0430] 아테졸리주맵은 화합물 1 투여 후 투여된다. 아테졸리주맵 주입은 화합물 1 투여 후 30분 후에 시작해야 한다.

[0431] 아테졸리주맵 투여는 잠재적으로 심각한 반응을 관리하기 위해 숙련된 인력과 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 환경에서 수행된다. 아테졸리주맵 주입은 표 3에 설명된 지침에 따라 투여된다.

[0432] 첫 번째 및 후속 아테졸리주맵 주입 투여

첫 번째 주입	후속 주입
● 아테졸리주맵 주입 전 예비투약은 허용되지 않는다. ● 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 체온)를 주입 전 60분 이내에 측정해야 한다. ● 아테졸리주맵은 60(±15)분에 걸쳐 주입해야 한다. ● 임상적으로 필요한 경우, 주입 중 15(± 5) 분마다, 주입 후 30(± 10)분에 활력 징후를 측정해야 한다. ● 주입 후 증상이 지연될 가능성에 대해 환자에게 알리고 이러한 증상이 나타날 경우 연구 담당 의사에게 연락하도록 지시해야 한다.	● 환자가 이전 주입에서 주입 관련 반응을 경험한 경우, 조사자의 재량에 따라 항히스탐진제, 해열제 및/또는 진통제를 이용한 예비투약을 후속 용량으로 실시할 수 있다. ● 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 측정해야 한다. ● 이전 주입에서 주입 관련 반응 없이 내약성이 있었던 경우 아테졸리주맵을 30(± 10)분에 걸쳐 주입해야 하며, 환자가 이전 주입에서 주입 관련 반응을 경험한 경우 60(± 15)분에 걸쳐 주입해야 한다. ● 환자가 이전 주입에서 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 필요한 경우, 주입 중 및 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 측정해야 한다.

[0433]

[0434] 허용된 요법. 환자는 연구 기간 동안 다음 요법을 이용하는 것이 허용된다:

[0435] ● 경구 피임약

[0436] ● 호르몬 대체 요법

[0437] ● 예방적 또는 치료적 항응고 요법(예; 안정적인 용량의 와파린 또는 저분자량 헤파린 등)

[0438] ● 그러나 약독화 생백신의 예방 접종은 허용되지 않는다.

[0439] ● 메게스트롤 아세테이트

[0440] ● 미네랄코르티코이드(예: 플루드로코르티손)

[0441] ● 흡입 또는 저용량 코르티코스테로이드

[0442] ● 저용량 코르티코스테로이드

[0443] ● 아래에 설명된 바와 같은 완화 방사선요법(예: 알려진 뼈 전이 치료 또는 통증의 증상 완화):

- [0444] ● 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 이용한 예비투약은 조사자의 재량에 따라 두 번째 및 후속 아테졸리주맙 주입에 대해서만 실시될 수 있다.
- [0445] 주입 관련 증상을 경험하는 환자는 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민 및/또는 H₂ 수용체 길항제(예: 파모티딘, 시메티딘) 또는 지역 표준 관행에 따른 동등한 약물로 증상에 따라 치료할 수 있다. 호흡 곤란, 저혈압, 천명, 기관지 경련, 빈맥, 산소 포화도 감소 또는 호흡 곤란으로 나타나는 심각한 주입 관련 사건은 임상적으로 지시된 대로 보조 요법(예: 보충 산소 및 b₂-아드레날린 작용제)으로 관리해야 한다.
- [0446] 주의 요법. 전신성 코르티코스테로이드, 면역억제제 및 TNF- α 억제제는 아테졸리주맙 치료의 잠재적인 유익한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서 전신성 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 TNF- α 억제제가 일상적으로 투여되는 상황에서는 항히스타민제를 포함한 대안을 고려해야 한다.
- [0447] 금지된 요법. 다음 동시 요법의 이용은 아래에 설명된 대로 금지된다.
- [0448] ● 시험용 요법(프로토콜에 따른 연구 치료 제외)은 치료 시작 전 3주 또는 5회 약물 제거 반감기 이내에 금지된다.
- [0449] ● 보건 당국의 승인 또는 실험 여부에 관계없이, 암 치료를 위한 동시 요법(화학 요법, 호르몬 요법, 면역 요법, 방사선 요법, 약초 요법을 포함하지만 이들에 국한되지 않음)은 치료 전과 치료 중에 금지된다.
- [0450] ● 약독화 생백신
- [0451] ● 전신 면역자극제(인터페론 및 IL-2를 포함하지만 이들에 국한되지 않음)
- [0452] ● 양성자 펌프 억제제
- [0453] ● 칸나비디올 제품
- [0454] ● 강력한 CYP3A4 억제제 또는 강력한 CYP3A4 유도제
- [0455] 런인 기간 동안의 모든 환자의 경우, 런인 기간 전 14일 또는 5회 약물 제거 반감기(어느 쪽이든 더 긴 것) 이내에 다음 동시 요법을 이용하는 것은 금지된다:
- [0456] ● H₂ 차단제 및 제산제
- [0457] ● 경미하거나 중간 정도의 CYP3A4 억제제 또는 경미하거나 중간 정도의 CYP3A4 유도제
- [0458] ● 모든 약초 요법
- [0459] **화합물 1과 관련된 위험.** 화합물 1 투여는 다음을 포함한 가역적이고 모니터링 가능한 사건과 관련이 있다: 말초 부종, 골수 억제(예: 혈소판감소증, 빈혈), 위장 독성(예: 설사, 메스꺼움 및 구토), 간 트랜스아미나제 상승 및 발진.
- [0460] **MAPK 경로 계열 억제제와 관련된 위험.** MAPK 경로 억제제 투여는 심근병증, 망막병증, 심근병증, CPK 증가, 혈전색전증 사건, 광독성 및 생식 독성과 관련이 있다. 화합물 1을 이용한 비임상 안전성 연구에서는 심장, 폐, 신장, 혈전색전증 또는 안과 독성의 증거가 나타나지 않았다.
- [0461] **아테졸리주맙과 관련된 위험.** 아테졸리주맙은 다음과 같은 위험과 관련이 있다: 주입 관련 반응(IRR) 및 면역 매개 간염, 폐렴, 대장염, 췌장염, 당뇨병, 갑상선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증, 부신 기능부전, 뇌하수체염, 길랭 바레 증후군, 근무력증후군 또는 중증 근무력증, 수막뇌염, 심근염, 신염 및 근염. 면역 매개 반응은 모든 기관계를 침범할 수 있으며 혈구탐식성 림프조직구증(HLH) 및 대식세포 활성화 증후군(MAS)으로 이어질 수 있다.
- [0462] **이상사례.** 본원에 정의된 이상사례는 인과 귀인에 관계없이 본원에 기술된 병용 요법 dh에서 본원에 기술된 작용제를 투여한 임상 조사 대상자에서 임의의 예상치 못한 의학적 발생을 의미한다. "중증" 및 "심각한"이라는 용어는 동의어가 아니다. 중증도는 이상사례의 강도(예: 경등도, 중등도 또는 중증으로 평가되거나 NCI CTCAE에 따라 평가됨; 섹션 5.3.3 참조)를 의미한다; 사건 자체는 의학적 중요성이 비교적 사소할 수 있다(예: 추가 소견이 없는 심한 두통).
- [0463] 모니터링해야 할 이상사례로는 말초 부종, 설사, 호흡 곤란, 간염, ALT 또는 AST 상승, 폐렴, 혈전색전증 사건, 전신 홍반성 루푸스, 과민증을 시사하는 사건(예: IRR, CRS, HLH, MAS), 신염, 안구 독성(예: 포도막염,

망막염, 시신경염), 심장 질환(예: 심방 세동, 심근염, 심낭염), 혈관염, 자가면역성 용혈성 빈혈, 중증 피부 반응(예: 스티븐스-존슨 증후군, 수포성 피부염, 독성 표피 괴사용해)이 있다.

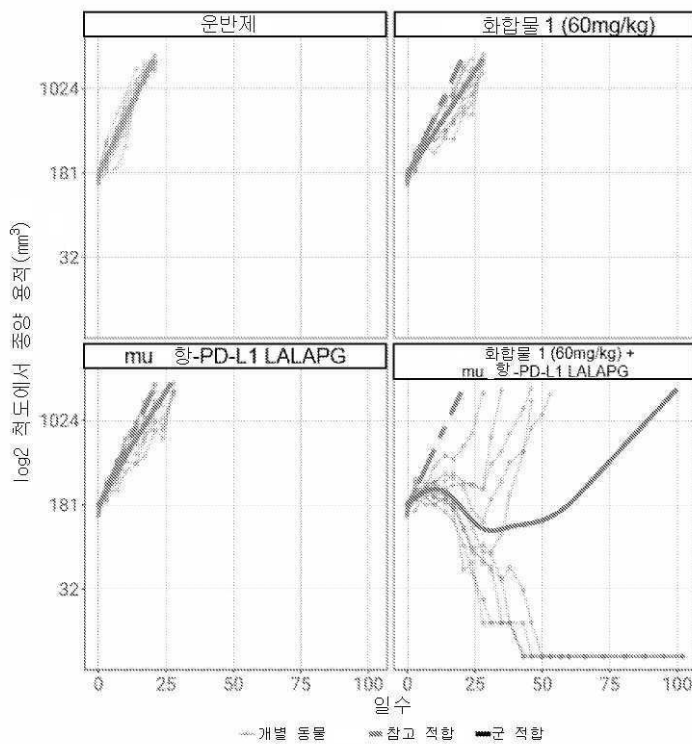
[0464] 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, "포함하다", "포함하다" 및 "포함하는"이라는 단어는 문맥상 달리 요구되는 경우를 제외하고, 비배타적인 의미로 이용된다. 본원에 기술된 실시형태는 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는" 실시형태를 포함하는 것으로 이해된다.

[0465] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥상 달리 명시되지 않는 한 해당 범위의 상한 및 하한과 언급된 범위 내에 다른 명시된 또는 개재성 값 사이에서 하한 단위의 10분의 1까지 각 개재성 값이 본원에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 특정적으로 배제된 임의의 한계에 따라 본원에 포함된다. 언급된 범위에 한계 중 하나 또는 둘 모두가 포함되는 경우, 포함된 한계 중 하나 또는 둘 모두를 제외하는 범위도 본원에 포함된다.

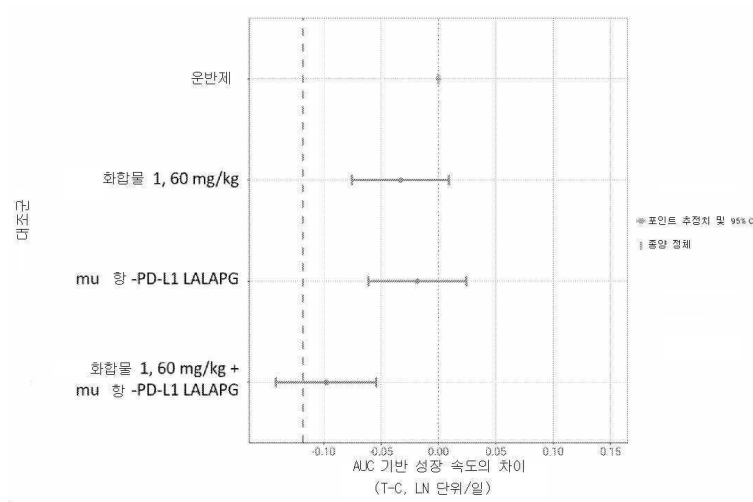
[0466] 본원에 설명된 발명의 많은 변형 및 다른 실시형태는 전술한 설명 및 관련 도면에 제시된 교시 내용의 이점을 가지면서 본원 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자에게 떠오를 것이다. 이러한 이유로, 본원 발명은 개시된 특정 실시형태로 제한되어서는 안 되며, 변형 및 다른 실시형태가 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되도록 의도되는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 특정 용어가 이용되긴 했지만, 이들은 일반적인 설명적인 의미로만 이용되었으며 제한의 목적으로 이용된 것은 아니다.

도면

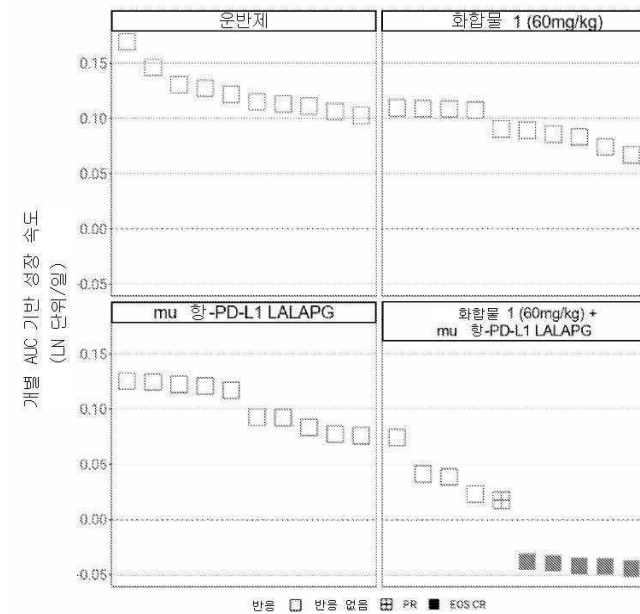
도면1



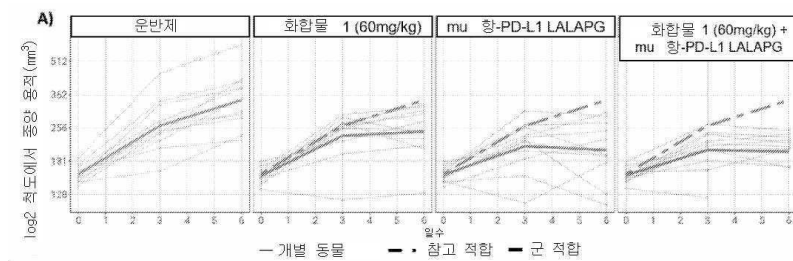
도면2



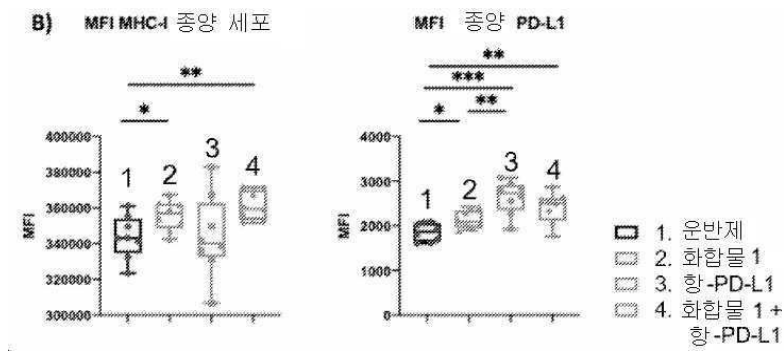
도면3



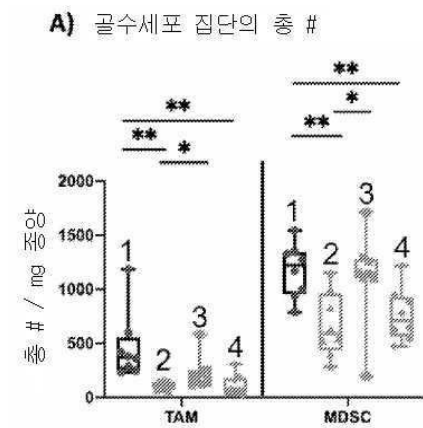
도면4a



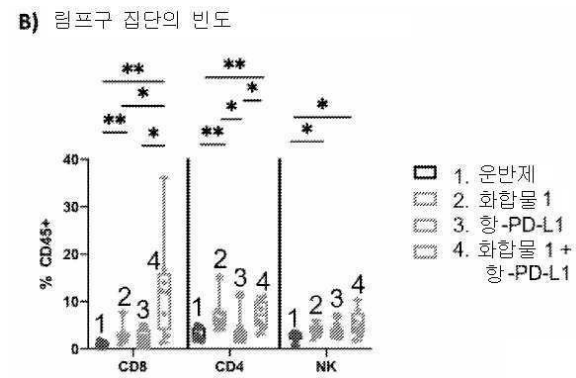
도면4b



도면5a

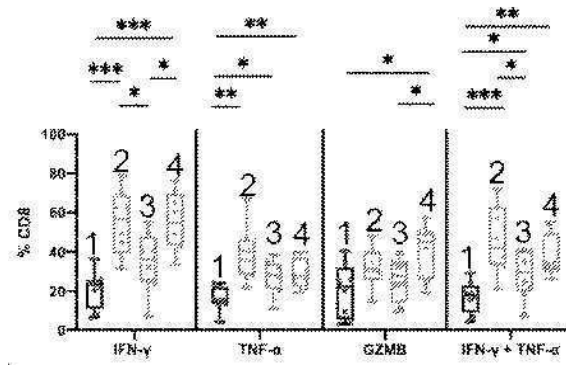


도면5b



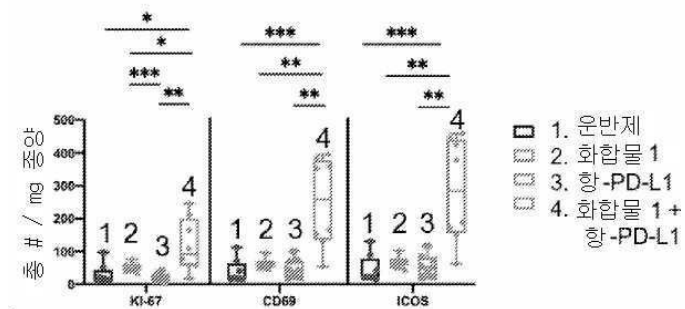
도면6a

A) CD8 사이토킨 발현의 빈도



도면6b

B) CD8 발현 활성화 마커의 총 #



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.