



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0110254  
(43) 공개일자 2023년07월21일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/7084 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)<br/>A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)<br/>A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 31/7084 (2013.01)<br/>A61K 39/39541 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7015686</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년11월18일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년05월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/060679</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/107027<br/>국제공개일자 2022년05월27일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>63/115,398 2020년11월18일 미국(US)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤<br/>일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1</p> <p>(72) 발명자<br/>쇼, 마이클 에이치.<br/>미국 02139 매사추세츠 케임브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파마슈티컬스 인코포레이티드 (내)<br/>사토, 요스케<br/>일본 541-0045 오사카 오사카시 주오구 도쇼마찌 4초메 1-1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 (내)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인 남앤남</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 63 항

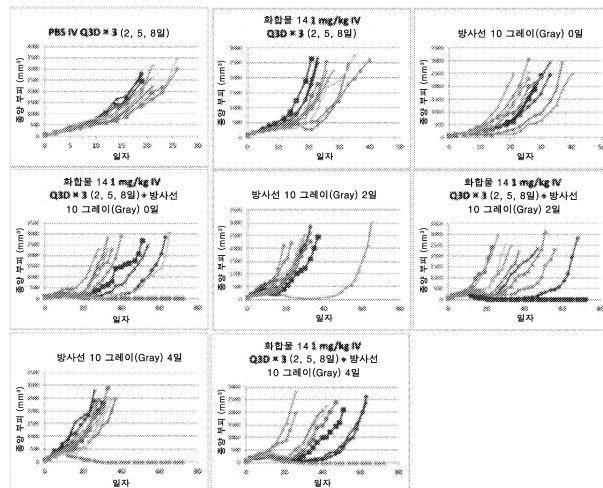
(54) 발명의 명칭 STING 작용제, 관문 저해제, 및 방사선의 투여

(57) 요약

본 개시내용은 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하기 위한 방법, 약학적 조성물, 및 키트를 제공한다. 방법은 상세한 설명에 정의된 화합물 번호 14와 같은 STING (인터페론 유전자 촉진제) 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 관문 저해제 및 방사선과 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 또한 암 치료에 사용하기 위한 약제도 제공된다.

대표도

연구 1의 EMT6 동계 종양 모델에서 비허클, 화합물 14, 방사선 단독 및 조합 치료군의 종양 성장 곡선.



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 16/2818* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

(30) 우선권주장

63/140,125 2021년01월21일 미국(US)

63/184,295 2021년05월05일 미국(US)

63/275,480 2021년11월04일 미국(US)

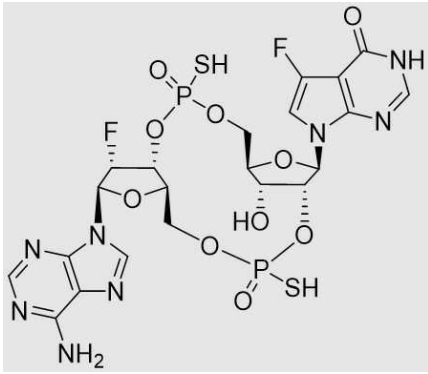
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

암에 걸린 환자를 치료하는 방법으로서,

상기 치료를 필요로 하는 환자에게 하기 구조를 갖는 화합물 번호 14:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 방사선을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 관문 저해제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 상기 관문 저해제는 항-PD-1 항체인, 방법.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펄브롤리주맙, 람브롤리주맙, 피딜리주맙, BMS-936559 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 5**

제2항에 있어서, 상기 관문 저해제는 항-PD-L1 항체인, 방법.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙, YW243.55.S70, MEDI-4736, MSB-0010718C, LY3300054, BMS-936559, MPDL3280A 및 MDX-1105로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 7**

제2항에 있어서, 상기 관문 저해제는 항-CTLA-4 항체인, 방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선은 입자 방사선인, 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선은 외부 빔 방사선에 의해 투여되는, 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 경구 투여되는, 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정맥 내 투여되는, 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정맥 내 주입에 의해 투여되는, 방법.

**청구항 14**

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14 및 관문 저해제가 동시에 투여되는, 방법.

**청구항 15**

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14 및 관문 저해제가 별도의 약학적 조성물로 순차적으로 투여되는, 방법.

**청구항 16**

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선, 화합물 번호 14 및 관문 저해제가 순차적으로 투여되는, 방법.

**청구항 17**

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선은 화합물 번호 14 및 관문 저해제 전에 투여되는, 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 PD-1 양성 암, PD-L1 양성 암 또는 CTLA-4 양성 암인, 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 흑색종, 폐암, 신장암, 림프종, 두경부암, 요로상피암, 전립선암, 방광암, 유방암, 위암, 대장암, 백혈병, 자궁경부암, 미세부수체 고-불안정성 암, 간세포암종, 또는 머켈세포암종인, 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 흑색종은 전이성 흑색종, 절제 불가능한 흑색종 또는 피부 흑색종인, 방법.

**청구항 21**

제19항에 있어서, 상기 폐암은 비소세포폐암 또는 소세포폐암인, 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 비소세포폐암은 전이성 비소세포폐암, 전이성 편평 비소세포폐암, 또는 전이성 비편평 비소세포폐암인, 방법.

**청구항 23**

제19항에 있어서, 상기 신장암은 신세포암종인, 방법.

**청구항 24**

제19항에 있어서, 상기 림프종은 전형적 호지킨 림프종 또는 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종인, 방법.

**청구항 25**

제19항에 있어서, 상기 두경부암은 두경부편평세포암종인, 방법.

**청구항 26**

제19항에 있어서, 상기 요로상피암은 요로상피암종인, 방법.

**청구항 27**

제19항에 있어서, 상기 전립선암은 호르몬-불응성 전립선암인, 방법.

**청구항 28**

제19항에 있어서, 상기 위암은 위식도 접합부 선암종인, 방법.

**청구항 29**

제19항에 있어서, 상기 암은 미세부수체 고-불안정성 암인, 방법.

**청구항 30**

제19항에 있어서, 상기 유방암은 삼중 음성 유방암인, 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 전이성 고형 종양인, 방법.

**청구항 32**

제2항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관문 저해제는 매12주 1회, 매4주 1회, 매3주 1회, 매2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 매일 투여되는, 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 상기 관문 저해제는 매2주 1회 투여되는, 방법.

**청구항 34**

제32항에 있어서, 상기 관문 저해제는 매3주 1회 투여되는, 방법.

**청구항 35**

제32항에 있어서, 상기 관문 저해제는 매4주 1회 투여되는, 방법.

**청구항 36**

제32항에 있어서, 상기 관문 저해제는 매12주 1회 투여되는, 방법.

**청구항 37**

제2항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자 또는 2 일자에 투여되는, 방법.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여되는, 방법.

**청구항 39**

제37항 또는 제38항에 있어서, 상기 치료 주기는 14일, 21일, 28일 또는 84일인, 방법.

**청구항 40**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되는, 방법.

**청구항 41**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자, 4 일자, 8 일자 및 11 일자에 투여되는, 방법.

**청구항 42**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자 및 8 일자에 투여되는, 방법.

**청구항 43**

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 주기는 14일, 21일, 28일 또는 84일인, 방법.

**청구항 44**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선은 치료 주기의 -8 일자 내지 -1 일자 사이에 투여되는, 방법.

**청구항 45**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선은 치료 주기의 1 일자에 투여되는, 방법.

**청구항 46**

제44항 또는 제45항에 있어서, 상기 치료 주기는 14일, 21일, 28일 또는 84일인, 방법.

**청구항 47**

제2항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여되는, 방법.

**청구항 48**

제2항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여되고, 상기 방사선은 치료 주기의 -8 일자 내지 -1 일자 사이에 투여되는, 방법.

**청구항 49**

제2항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여되고, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 40시간 전에 투여되는, 방법.

**청구항 50**

제37항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 주기는 21일인, 방법.

**청구항 51**

제2항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 40 시간 전에 투여되는, 방법.

**청구항 52**

제2항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관문 저해제는 200 mg의 양으로 투여되는, 방법.

**청구항 53**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14는 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg, 0.8 mg, 1.2 mg, 1.6 mg, 2.0 mg 또는 2.5 mg의 양으로 투여되는, 방법.

**청구항 54**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 번호 14는 0.05 mg 내지 3.5 mg의 양으로, 또는 0.1 mg 내지 3.5 mg의 양으로, 또는 0.2 mg 내지 2.5 mg의 양으로, 또는 0.05 mg 내지 1.2 mg의 양으로, 또는 0.1 mg 내지 1.2 mg의 양으로, 또는 0.2 mg 내지 1.2 mg의 양으로 투여되는, 방법.

**청구항 55**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선은 약 5 Gy 내지 약 20 Gy, 또는 약 6 Gy 내지 약 18 Gy, 또는 약 8 Gy 내지 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여되는, 방법.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 상기 방사선은 약 5 Gy 내지 약 10 Gy, 또는 약 15 Gy 내지 약 20 Gy의 분할 선량으로 투여되는, 방법.

**청구항 57**

제55항에 있어서, 상기 방사선은 약 8 Gy 또는 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여되는, 방법.

**청구항 58**

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선은 1회 분할로, 또는 2회 분할로, 또는 3회 분할로, 또는 4회 분할로, 또는 5회 분할로 투여되는, 방법.

**청구항 59**

제58항에 있어서, 상기 방사선은 1회 분할로 또는 3회 분할로 투여되는, 방법.

**청구항 60**

제55항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사선은 1회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 3회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 1회 분할에 대해 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여되는, 방법.

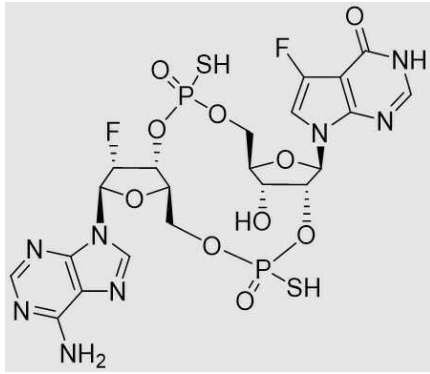
**청구항 61**

제2항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관문 저해제는 200 mg의 양으로 투여되고;  
 화합물 번호 14는 0.05 mg 내지 2.5 mg의 양으로, 또는 0.2 mg 내지 1.2 mg의 양으로 투여되고;  
 상기 방사선은 1회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 3회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 1회 분할에 대해 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여되는, 방법.

**청구항 62**

암에 걸린 환자를 치료하는 방법으로서,

방사선 요법을 받은 환자에게 하기 구조를 갖는 화합물 번호 14:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

관문 저해제를 투여하는 것을 포함하는, 방법:

**청구항 63**

제62항에 있어서, 상기 화합물 번호 14 및 상기 관문 저해제는 환자가 방사선으로 치료를 받은 지 1일 내지 3개월 후에 환자에게 투여되는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 하나 이상의 관문 저해제 및 방사선과 조합하여 STING (인터페론 유전자 촉진제) 작용제를 투여함으로써 다양한 암을 치료하는 방법을 제공한다.

**배경 기술**

[0002] 2012년에, 전 세계적으로 14백만 건의 암이 진단되고, 약 8.2백만 명이 사망한 것으로 추정되었다. 세계적인 암 부담은 놀라운 속도로 증가하고 있다; 2030년에만, 단순히 개체군의 성장과 노화로 인해, 약 21.3백만 건의 새로운 암 사례 및 13.1백만 건의 암 사망이 발생할 것으로 예상된다. 암은 미국에서 두 번째로 가장 흔한 사망 원인이며, 심장병 다음으로 4명의 사망 중 거의 1명을 차지한다. 국립 암 연구소는 2014년에 대략 14.5백만 명의 미국인이 암의 이력을 갖고 살았을 것이라고 추정한다. 이들 개체 중에서 일부는 암에서 자유롭지만, 다른 개체는 여전히 암을 증거를 갖고 치료를 계속 받고 있을 수 있었다. 비록 의학적 발전으로 인해 암 생존율이 향상되긴 했지만, 새롭고 더욱 효과적인 치료가 계속 요구된다.

[0003] 암 치료는 주로 수술, 방사선 요법, 세포독성 화학 요법 및 이들의 조합에 의존해 왔다. 그러나 지난 10년 동안 표적 암 치료법은 종양학 분야에서 새로운 시대를 열었다. 표적 암 치료법은 종양 성장 및 진행에 필요한 특정 분자를 방해하도록 설계된 약물이며, 단일클론 항체 (mAbs)와 같은 작은 분자 및 더 큰 화학 물질을 포함할 수 있다.

[0004] STING은 고리형 디뉴클레오티드를 인식하고 결합하는 ER에 국소화된 막관통 수용체이다. STING에 의해 인식되는 천연 리간드는 박테리아/원생동물 유래 고리형 디뉴클레오티드(CDN), 업스트림 cGAS (고리형 GMP-AMP 합성효소)에 의해 합성되는 2',3'-cGAMP 등을 포함한다. *Trends in Immunology* 35:88-93 (2014)를 참조한다. 천연 리간드 중 하나인 2',3'-cGAMP는 피로포스파타제/포스포디에스테라제인 ENPP1 (엑토-뉴클레오티드-피로포스파타제/포스포디에스테라제)에 의해 분해되고, CDN은 다른 포스포디에스테라제에 의해 분해되는 것으로 보고되고 있다. *Nat Chem Biol* 10:1043-1048 (2014); *Cell Res* 25:539-550 (2015); *Biochemistry* 55:837-849 (2016)를 참조한다. 이러한 천연 리간드에 의한 STING 활성화는 TBK1 (TANK 결합 키나제 1) 및 IRF3 (인터페론 조절 인자 3)의 인산화를 유도하여, 각각 NFκB 및 I형 인터페론 (IFN) 반응의 활성화를 유발한다. *Trends in Immunology* 35:88-93 (2014)을 참조한다.

[0005] 암 세포 성장 조절에 대한 STING의 효과는 유전자 변형 마우스를 이용하여 입증되었다. STING-결핍 및 IRF3-결핍 마우스는 야생형 마우스와 비교하여 제어되지 않는 종양 성장을 나타내는 것으로 보고되었다. *Immunity* 41:830-842 (2014)를 참조한다. 또한, 종양 동종이식 마우스의 암세포 성장은 방사선 요법에 의해 억제되었으나 유



전적으로 STING 및 IFNAR1 (다운스트림 신호에 의해 생성된 I형 IFN 수용체인 인터페론 (알파 및 베타) 수용체 1)이 결핍된 마우스에서는 방사선 요법의 효과가 감소되었다. *Immunity* 41:843-852 (2014)를 참조한다. 상기 언급된 증거를 종합하면, STING은 암세포 성장을 억제하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 간주된다. 따라서, STING 작용제는 항암제로 사용될 수 있다. 또한, STING의 활성화는 선천 면역 및 후천 면역을 모두 활성화하는 STING의 능력으로 인해 기존 백신의 면역 효과를 더욱 강화할 수 있다. *Ther Adv 백신s* 1:131-143 (2013)을 참조한다. 따라서, STING 작용제는 다양한 백신의 보조제로도 사용될 수 있다.

[0006] 소분자 이외에, 표적 요법에는 단일클론 항체가 포함될 수 있다. 예를 들어, 알려진 많은 단일클론 항체 표적 요법 중에는 PD-1에 대한 단일클론 항체 (예컨대, 니볼루맙/옵디보<sup>®</sup> (Opdivo<sup>®</sup>), 및 켈브롤리주맙/키트루다<sup>®</sup> (Keytruda<sup>®</sup>)), PD-L1에 대한 단일클론 항체 (예컨대, 아테졸리주맙/티센트릭<sup>®</sup> (Tecentriq<sup>®</sup>), 두르발루맙/임핀지<sup>®</sup> (Imfinzi<sup>®</sup>), 및 아벨루맙/바벤시오<sup>®</sup> (Bavencio<sup>®</sup>)), 및 CTLA-4에 대한 단일클론 항체 (예컨대, 이필리무맙/여보이<sup>®</sup> (Yervoy<sup>®</sup>))가 있다. 따라서, 일부 암은 PD-1 매개 장애, PD-L1 매개 장애 및 CTLA-4 매개 장애일 수 있다. 추가의 단일클론 항체 표적 요법에는 CD20 (예컨대, 리투시맙/리투산<sup>®</sup> (Rituxan<sup>®</sup>)), CD52 (예컨대, 알렘 투주맙/캄파트<sup>®</sup> (Campath<sup>®</sup>)), VEGF (예컨대, 베바시주맙/아바스틴<sup>®</sup> (Avastin<sup>®</sup>)), HER2 (예컨대, Her2+ 유방암 및 위암 치료용 트라스트주맙/허셉틴<sup>®</sup> (Herceptin<sup>®</sup>)) 및 EGFR (예컨대, 대장암 치료용 세톡시맙/얼비투스<sup>®</sup> (Erbix<sup>®</sup>))에 대한 단일클론 항체가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0007] 다른 요법은 방사선 또는 방사선 요법을 포함할 수 있다. 방사선 요법은 암 환자의 대략 50%가 이들의 질병 경과 중 어느 시점에서 방사선 요법을 받는 암 치료의 기둥이다. *Cancer*, 104(6):1129-37 (2005). 비소세포폐암 (NSCLC), 삼중 음성 유방암(TNBC), 두경부편평세포암종(SCCHN)을 포함하는 고형 종양의 전이성 질환 환경에서, 방사선 요법은 완화 목적으로 자주 사용된다. 기술 발전으로 인해 3차원 입체조형 방사선 요법, 이미지-유도 강도 변조 방사선 요법 및 정위적 절제 방사선 요법(SABr)과 같은 기술로 보다 정밀하게 전달되도록 허용하였다. *BMJ*, 345: e7765(2012).

[0008] 높은 삶의 질을 유지하면서 환자의 생명을 연장하기 위해서는 암 치료에 유의한 효과를 제공하는 치료제의 새로운 조합이 바람직하다. 새로운 조합은 각각의 제제 단독에 비해 증가된 이점을 제공할 수 있다. 특히, 병용 치료 요법은 증식성 질환, 자가 면역 질환, 염증성 질환, 섬유성 질환 및 신장 질환을 포함하는 질병 상태로 고통 받는 환자에게 도움이 될 수 있고, 잠재적으로 재발율을 감소시키거나 이러한 환자에서 가끔 볼 수 있는 특정 항암제에 대한 내성을 극복할 수도 있다. 이는 암이 현재 이용 가능한 치료 요법에 내성이 있거나 또는 불응성일 수 있는 경우에 특히 그렇다.

[0009] 따라서, 조합 요법을 포함하는 새로운 암 치료 요법이 필요하다.

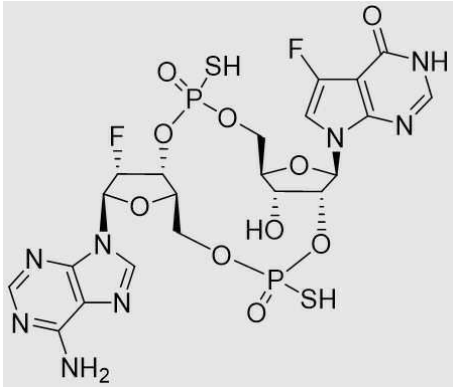
### 발명의 내용

[0010] 요약

[0011] 일 측면에서, 본 발명은 STING 작용제 및 방사선을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 조합하여 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법에 관한 것이다.

[0012] 일 측면에서, 본 발명은 STING 작용제, 관문 저해제 및 방사선을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 조합하여 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법에 관한 것이다.

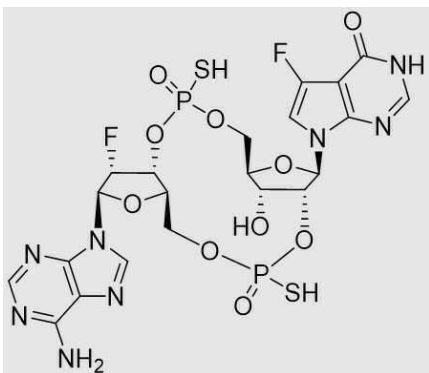
[0013] 일 측면에서, 본 발명은 암에 걸린 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 하기 구조를 갖는 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 방사선의 조합을 투여하는 것을 포함한다.



[0014]

[0015]

일 측면에서, 본 발명은 암에 걸린 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 하기 구조를 갖는 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 관문 저해제 및 방사선의 조합을 투여하는 것을 포함한다.



[0016]

[0017]

또 다른 측면에서, 본 발명은 암에 걸린 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 화합물 번호 14 및 관문 저해제를 방사선 요법을 받은 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 환자가 방사선으로 치료를 받은 1일 내지 3개월 후에 환자에게 투여된다.

[0018]

하기 구체예는 본 발명의 두 측면을 모두 언급한다.

[0019]

일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 및 항-CTLA-4 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0020]

일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 항-PD-1 항체이다.

[0021]

일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 람브롤리주맙, 피딜리주맙, BMS-936559 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0022]

일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 항-PD-L1 항체이다.

[0023]

일부 구체예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙, YW243.55.S70, MEDI-4736, MSB-0010718C, LY3300054, BMS-936559, MPDL3280A 및 MDX-1105로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0024]

일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 항-CTLA-4 항체이다.

[0025]

일부 구체예에서, 상기 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0026]

일부 구체예에서, 상기 방사선은 입자 방사선이다.

[0027]

일부 구체예에서, 상기 방사선은 외부 빔 방사선에 의해 투여된다.

[0028]

일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 경구 투여된다.

[0029]

일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정맥 내 투여된다.

[0030]

일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정맥 내 주입에 의해 투여된다.

- [0031] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 정맥 내 투여된다.
- [0032] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 정맥 내 주입에 의해 투여된다.
- [0033] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 피하 주사로 투여된다.
- [0034] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 피하로 투여된다.
- [0035] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 동시에 투여된다.
- [0036] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 별도의 약학적 조성물로 순차적으로 투여된다.
- [0037] 일부 구체예에서, 상기 방사선, 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 순차적으로 투여된다.
- [0038] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 화합물 번호 14 및 관문 저해제 전에 투여된다.
- [0039] 일부 구체예에서, 상기 암은 PD-1 양성 암, PD-L1 양성 암 또는 CTLA-4 양성 암이다.
- [0040] 일부 구체예에서, 상기 암은 고형 종양 또는 혈액 악성 종양이다. 일부 구체예에서, 상기 암은 전이성 고형 종양이다. 일부 구체예에서, 상기 암은 진행성 고형 종양이다.
- [0041] 일부 구체예에서, 상기 암은 흑색종, 폐암, 신장암, 림프종, 두경부암, 요로상피암, 전립선암, 방광암, 유방암, 위암, 대장암, 백혈병, 자궁경부암, 미세부수체 고-불안정성 암, 간세포암종, 또는 머켈세포암종이다.
- [0042] 일부 구체예에서, 상기 흑색종은 전이성 흑색종, 절제 불가능한 흑색종 또는 피부 흑색종이다.
- [0043] 일부 구체예에서, 상기 폐암은 비소세포폐암 또는 소세포폐암이다.
- [0044] 일부 구체예에서, 상기 비소세포폐암은 전이성 비소세포폐암, 전이성 편평 비소세포폐암, 또는 전이성 비편평 비소세포폐암이다.
- [0045] 일부 구체예에서, 상기 신장암은 신세포암종이다.
- [0046] 일부 구체예에서, 상기 림프종은 전형적 호지킨 림프종 또는 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종이다.
- [0047] 일부 구체예에서, 상기 두경부암은 두경부편평세포암종이다.
- [0048] 일부 구체예에서, 상기 요로상피암은 요로상피암종이다.
- [0049] 일부 구체예에서, 상기 전립선암은 호르몬-불응성 전립선암이다.
- [0050] 일부 구체예에서, 상기 위암은 위식도 접합부 선암종이다.
- [0051] 일부 구체예에서, 상기 암은 미세부수체 고-불안정성 암이다.
- [0052] 일부 구체예에서, 상기 암은 삼중 음성 유방암이다.
- [0053] 일부 구체예에서, 상기 암은 전이성 고형 종양이다.
- [0054] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 매12주 1회, 매4주 1회, 매3주 1회, 매2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 매일 투여된다.
- [0055] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 매2주 1회 투여된다.
- [0056] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 매3주 1회 투여된다.
- [0057] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 매4주 1회 투여된다.
- [0058] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 매12주 1회 투여된다.
- [0059] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자 또는 2 일자에 투여된다.
- [0060] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여된다.
- [0061] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 매일 투여된다.
- [0062] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 주 2회 투여된다.

- [0063] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매주 1회 투여된다.
- [0064] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여된다.
- [0065] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 치료 주기의 1 일자, 4 일자, 8 일자 및 11 일자에 투여된다.
- [0066] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 치료 주기의 1 일자 및 8 일자에 투여된다.
- [0067] 하기 구체예는 방사선이 투여되는 본 발명의 측면에 관한 것이다.
- [0068] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 -8 일자 내지 -1 일자 사이에 투여된다.
- [0069] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 -7 일자 내지 -1 일자 사이에 투여된다.
- [0070] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 1 일자에 투여된다.
- [0071] 일부 구체예에서, 상기 치료 주기는 14일, 21일, 28일 또는 84일이다.
- [0072] 일부 구체예에서, 상기 치료 주기는 21일이다.
- [0073] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여된다.
- [0074] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여되고, 상기 방사선은 치료 주기의 -8 일자 내지 -1 일자 사이에 투여된다.
- [0075] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여되고, 상기 방사선은 치료 주기의 -7 일자 내지 -1 일자 사이에 투여된다.
- [0076] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여되고, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 40시간 전에 투여된다.
- [0077] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 40시간 전에 투여된다.
- [0078] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 5 Gy 내지 약 20 Gy, 또는 약 6 Gy 내지 약 18 Gy, 또는 약 8 Gy 내지 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여된다.
- [0079] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 5 Gy 내지 약 10 Gy, 또는 약 15 Gy 내지 약 20 Gy의 분할 선량으로 투여된다.
- [0080] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 8 Gy 또는 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여된다.
- [0081] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1회 분할로, 또는 2회 분할로, 또는 3회 분할로, 또는 4회 분할로, 또는 5회 분할로 투여된다.
- [0082] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1회 분할로 또는 3회 분할로 투여된다.
- [0083] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 3회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 1회 분할에 대해 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여된다.
- [0084] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 200 mg의 양으로 투여되고; 화합물 번호 14는 0.05 mg 내지 2.5 mg의 양으로, 또는 0.2 mg 내지 1.2 mg의 양으로 투여되고; 상기 방사선은 1회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 3회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 1회 분할에 대해 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여된다.
- [0085] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 매일, 21일 주기의 1 일자, 4 일자, 8 일자 및 11 일자에, 또는 21일 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고; 상기 관문 저해제는 매12주 1회, 매4주 1회, 매3주 1회, 매2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 매일 별도로 투여되고; 상기 방사선은 21일 주기의 -8 일자 내지 -1 일자 사이에, 21일 주기의 -7 일자 내지 -1 일자 사이에, 21일 주기의 1 일자에, 또는 상기 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 40

시간 전에 투여된다.

- [0086] 하기 구체예는 본 발명의 두 측면 모두에 관한 것이다.
- [0087] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 200 mg의 양으로 투여된다.
- [0088] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg, 0.8 mg, 1.2 mg, 1.6 mg, 2.0 mg 또는 2.5 mg의 양으로 투여된다.
- [0089] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 0.05 mg 내지 3.5 mg의 양으로, 또는 0.1 mg 내지 3.5 mg의 양으로, 또는 0.2 mg 내지 2.5 mg의 양으로, 또는 0.05 mg 내지 1.2 mg의 양으로, 또는 0.1 mg 내지 1.2 mg의 양으로, 또는 0.2 mg 내지 1.2 mg의 양으로 투여된다.
- [0090] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 상기 관문 저해제는 매12주 1회, 매4주 1회, 매3주 1회, 매2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 매일, 21일 주기의 1 일자, 4 일자, 8 일자 및 11 일자에, 또는 21일 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 동시에 투여된다.
- [0091] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 매일, 21일 주기의 1 일자, 4 일자, 8 일자 및 11 일자에, 또는 21일 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고; 상기 관문 저해제는 매12주 1회, 매4주 1회, 매3주 1회, 매2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 매일 별도로 투여된다.
- [0092] 일 측면에서, 본 발명은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제를 포함하는 키트에 관한 것이다. 상기 키트는 STING 작용제를 포함하는 약제, 및 STING 작용제 및 하나 이상의 관문 저해제를 투여하기 위한 지침서를 포함하거나; 또는 상기 키트는 STING 작용제를 포함하는 약제, 및 STING 작용제, 하나 이상의 관문 저해제 및 방사선을 투여하기 위한 지침서를 포함하거나; 또는 상기 키트는 하나 이상의 관문 저해제를 포함하는 약제, 및 하나 이상의 관문 저해제 및 STING 작용제를 투여하기 위한 지침서를 포함하거나, 또는 상기 키트는 하나 이상의 관문 저해제를 포함하는 약제, 및 하나 이상의 관문 저해제, STING 작용제 및 방사선을 투여하기 위한 지침서를 포함한다. 상기 키트는 STING 작용제를 포함하는 약제 및 하나 이상의 관문 저해제를 포함하는 약제, 및 STING 작용제, 하나 이상의 관문 저해제 및 방사선을 투여하기 위한 지침서를 모두 포함할 수 있다. 상기 키트는 또한 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다.
- [0093] 일 측면에서, 본 발명은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제에 관한 것이다. 상기 약제는 STING 작용제 및 하나 이상의 관문 저해제를 포함한다. 상기 약제는 또한 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0094] 도 1은 연구 1의 EMT6 동계 종양 모델에서 비히클, 화합물 번호 14, 방사선 단독 및 조합 치료군에 대한 시간의 함수로서 종양 성장 곡선을 보여준다. 화합물 번호 14를 매3일 3회 (Q3D x 3) 1.0 mg/kg으로 투여하였다. 방사선은 단일 선량으로 10 Gy로 투여하였다.
- 도 2는 연구 2의 EMT6 동계 종양 모델에서 비히클, 화합물 번호 14, 방사선 단독 및 조합 치료군에 대한 시간의 함수로서 종양 성장 곡선을 보여준다. 화합물 번호 14를 매3일 3회 (Q3D x 3) 1.0 mg/kg으로 투여하였다. 방사선은 단일 선량으로 10 Gy로 투여하였다.
- 도 3a는 연구 3의 EMT6 동계 종양 모델에서 비히클, 화합물 번호 14, 방사선 단독, 항-mPD-1 항체 단독 및 조합 치료에 대한 시간의 함수로서의 생존 곡선을 보여준다. 화합물 번호 14를 매3일 3회 (Q3D x 3) 0.25 mg/kg 또는 1.0 mg/kg으로 투여하였다. 항-mPD-1 항체 또는 아이소타입 대조군을 매3일 3회 (Q3D x 3) 10 mg/kg으로 투여하였다. 방사선을 3회 선량에 대해 8 Gy로 투여하였다. 그룹 1은 비히클 (PBS), 아이소타입 대조군 및 모의 방사선의 투여를 나타낸다. 그룹 2는 화합물 번호 14 (1 mg/kg), 아이소타입 대조군 및 모의 방사선의 투여를 나타낸다. 그룹 3은 화합물 번호 14 (0.25 mg/kg), 아이소타입 대조군 및 모의 방사선의 투여를 나타낸다. 그룹 4는 비히클, 항-mPD-1 항체 및 모의 방사선의 투여를 나타낸다. 그룹 5는 비히클, 아이소타입 대조군 및 방사선 (8 Gy x 3)의 투여를 나타낸다. 그룹 6은 화합물 번호 14 (1 mg/kg), 아이소타입 대조군 및 방사선 (8 Gy x 3)의 투여를 나타낸다. 그룹 7은 비히클, 항-mPD-1 항체 및 방사선 (8 Gy x 3)의 투여를 나타낸다. 그룹 8은 화합물 번호 14 (1 mg/kg), 항-mPD-1 항체 및 방사선 (8 Gy x 3)의 투여를 나타낸다. 그룹 9는 화합물 번호 14 (0.25 mg/kg), 항-mPD-1 항체 및 방사선 (8 Gy x 3)의 투여를 나타낸다.

도 3b는 연구 3의 EMT6 동계 종양 모델에서 비히클, 화합물 번호 14, 방사선 단독, 항-mPD-1 항체 단독, 아이소타입 대조군 단독 및 조합 치료군에 대한 시간의 함수로서 종양 성장 곡선을 보여준다. 비히클 (PBS) 또는 화합물 번호 14를 매3일 3회 (Q3D x 3) 0.25 mg/kg 또는 1.0 mg/kg으로 투여하였다. 항-mPD-1 항체 또는 아이소타입 대조군을 매3일 3회 (Q3D x 3) 10 mg/kg으로 투여하였다. 방사선을 3회 선량에 대해 8 Gy로 투여하였다.

도 4a는 연구 4의 CT26 종양 모델에서 비히클, 화합물 번호 14, 항-mPD-1 항체 단독, 방사선 단독 및 조합 치료에 대한 시간의 함수로서 종양 성장 곡선을 보여준다.

도 4b는 연구 4의 CT26 종양 모델에서 비히클, 화합물 번호 14, 항-mPD-1 항체 단독, 방사선 단독 및 조합 치료군에 대한 시간의 함수로서 종양 성장 곡선을 보여준다.

도 5a는 연구 5의 B16F10 ova 종양 모델에서 비히클, 화합물 번호 14, 방사선 단독 및 조합 치료에 대한 시간의 함수로서 생존 곡선을 보여준다.

도 5b는 연구 5의 B16F10 ova 종양 모델에서 비히클, 화합물 번호 14, 방사선 단독 및 조합 치료군에 대한 시간의 함수로서 종양 성장 곡선을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0095] 정의 및 약어
- [0096] 본 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 약어, 용어 및 어구가 하기에 정의된다.
- [0097] AUC 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적
- [0098] BSA 체표면적
- [0099] CR 완전한 반응
- [0100] MTD 최대내약용량
- [0101] STING 인터페론 유전자 촉진제
- [0102] PR 부분적인 반응
- [0103] BIW 주 2회
- [0104] QW 주 1회
- [0105] Q2W 매2주 1회
- [0106] Q3D 매3일
- [0107] QD 매일 1회
- [0108] Q 매(every)
- [0109] NSCLC 비소세포폐암
- [0110] SCLC 소세포폐암
- [0111] CPI 관문 저해제
- [0112] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용에 속하는 기술 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허 및 간행물은 그 전체가 참조로 포함된다.
- [0113] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 조절되지 않거나 조절되지 않는 세포 증식, 감소된 세포 분화, 주변 조직을 침범하는 부적절한 능력 및/또는 이소성 부위에서 새로운 성장을 확립하는 능력을 특징으로하는 세포 장애를 지칭한다. 용어 "암"은 예컨대, 혈액 종양과 같은 고형 종양 및 비-고형 종양을 포함한다. 용어 "암"은 피부, 조직, 기관, 뼈, 연골, 혈액 및 혈관의 질병을 포함한다. 용어 "암"은 원발성 및 전이성 암을 추가로 포함한다.
- [0114] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "자가 면역 질환"은 정상 신체 부위에 대한 비정상적인 면역 반응으로부터 발생하는 장애를 지칭한다. 용어 "자가 면역 질환"은 류마티스 관절염 (RA), 다발 혈관염을 동반한 육아종증 (GPA)

(베게너 육아증), 및 현미경적 다발혈관염 (MPA)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 장애를 포함한다.

- [0115] 용어 "방사선" 및 용어 "방사선 요법"은 본 발명 전반에 걸쳐 상호교환적으로 사용된다.
- [0116] 용어 "PD-1" (프로그램된 세포 사멸 단백질 1, PDCD1, CD279, SLEB2 또는 SLE1로도 알려짐)은 달리 지시되지 않는 한 임의의 천연 PD-1을 지칭한다. 용어 "PD-1"은 "전장", 처리되지 않은 PD-1 뿐만 아니라 세포 내 처리로 인한 임의의 형태의 PD-1을 포함한다. 상기 용어는 또한 PD-1의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체, 대립형질의 변이체, 및 동형체를 포함한다.
- [0117] 용어 "PD-L1" (프로그램된 세포 사멸 1 리간드로도 알려짐)은 달리 지시되지 않는 한 임의의 천연 PD-L1을 지칭한다. 용어 "PD-L1"은 "전장", 처리되지 않은 PD-L1 뿐만 아니라 세포 내 처리로 인한 임의의 형태의 PD-L1을 포함한다. 상기 용어는 또한 PD-L1의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체, 대립형질의 변이체 및 동형체를 포함한다.
- [0118] 용어 "CTLA-4" (세포 독성 T-림프구-연관 항원 4로도 알려짐)는 달리 명시되지 않는 한 임의의 천연 CTLA-4를 지칭한다. 용어 "CTLA-4"는 "전장", 처리되지 않은 CTLA-4 뿐만 아니라 세포 내 처리로 인한 임의의 형태의 CTLA-4를 포함한다. 상기 용어는 또한 CTLA-4의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체, 대립형질의 변이체 및 동형체를 포함한다.
- [0119] 용어 "항체"는 표적, 예컨대 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 또는 전술한 것들의 조합을, 면역글로불린 분자의 가변 영역 내에 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 인식하고 이에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 온전한 다클론 항체, 온전한 단일클론 항체, 항체 단편 (예컨대, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편), 단일 사슬 Fv (scFv) 돌연변이체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 생성된 다중특이적 항체, 예컨대 이중특이적 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체의 항원 결정 부분을 포함하는 융합 단백질, 및 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포괄한다. 항체는 각각, 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로서 지칭되는 이들의 중쇄 불변 도메인의 정체에 기초하여, 면역글로불린의 5가지 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 중에서 한 가지, 또는 이들의 하위부류 (아이소타입) (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)일 수 있다. 상이한 부류의 면역글로불린은 상이하고 널리 공지된 서브유닛 구조 및 3차원 구조를 갖는다. 항체는 나이키드이거나 또는 다른 분자, 예컨대 독소, 방사성 동위원소 등에 접합될 수 있다.
- [0120] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 그것이 결합하는 예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4와 같은 항원의 생물학적 활성을 저해하거나 또는 감소시키는 항체이다. 특정 구체예에서, 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전하게 저해한다. 바람직하게는, 생물학적 활성은 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 심지어 100%까지 감소된다.
- [0121] 용어 "항-PD-1 항체" 또는 "PD-1에 결합하는 항체"는 항체가 PD-1 표적화에서 진단 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 PD-1에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 관련되지 않은 비-PD-1 단백질에 대한 항-PD-1 항체의 결합 정도는 예컨대, 방사성 면역 분석 (RIA)에 의해 측정된 PD-1에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구체예에서, PD-1에 결합하는 항체는  $\leq 1 \mu\text{M}$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ , 또는  $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (Kd)를 갖는다.
- [0122] 용어 "항-PD-L1 항체" 또는 "PD-L1에 결합하는 항체"는 항체가 PD-L1 표적화에서 진단 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 PD-L1에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 관련되지 않은 비-PD-L1 단백질에 대한 항-PD-L1 항체의 결합 정도는 예컨대, 방사성 면역 분석 (RIA)에 의해 측정된 PD-L1에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구체예에서, PD-L1에 결합하는 항체는  $\leq 1 \mu\text{M}$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ , 또는  $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (Kd)를 갖는다.
- [0123] 용어 "항-CTLA-4 항체" 또는 "CTLA-4에 결합하는 항체"는 항체가 CTLA-4 표적화에서 진단 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 CTLA-4에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 관련되지 않은 비-CTLA-4 단백질에 대한 항-CTLA-4 항체의 결합 정도는 예컨대, 방사성 면역 분석 (RIA)에 의해 측정된 CTLA-4에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구체예에서, CTLA-4에 결합하는 항체는  $\leq 1 \mu\text{M}$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ , 또는  $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (Kd)를 갖는다.
- [0124] "단일클론 항체"는 단일 항원 결정인자, 또는 에피토프의 고도로 특이적인 인식과 결합에 관련된 균질한 항체 개체군을 지칭한다. 이것은 상이한 항원 결정인자에 대해 지향된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다클론 항

체와 대조적이다. 용어 "단일클론 항체"는 온전한 및 전장의 단일클론 항체 둘 다 뿐만 아니라 항체 단편 (예컨대, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv), 단일 사슬 (scFv) 돌연변이체, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포괄한다. 또한, "단일클론 항체"는 하이브리도마, 파지 선별, 재조합 발현, 및 유전자도입 동물이 포함되지만 이들에 한정되지 않는 수많은 방식으로 만들어진 이와 같은 항체를 지칭한다.

[0125] 용어 "키메라 항체"는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열이 2개 이상의 종으로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 전형적으로, 경쇄와 중쇄 둘 다의 가변 영역은 원하는 특이성, 친화성 및 수용력을 갖는 포유동물의 한 가지 종 (예컨대, 마우스, 랫트, 토끼 등)로부터 유래된 항체의 가변 영역에 상응하고, 한편 불변 영역은 상기 종에서 면역 반응을 유도하는 것을 방지하기 위해 다른 종 (통상적으로 인간)으로부터 유래된 항체에서 서열에 상동하다.

[0126] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 (순차적으로 또는 동시에) 투여될 때, 예컨대, 표적 암 세포를 파괴하거나 환자의 암 진행을 늦추거나 정지시키는, 원하는 생물학적 또는 의약 반응을 유도하는 화합물의 양, 또는 하나 이상의 화합물의 조합을 지칭한다. 치료적 유효량은 의도된 적용 (시험관내 또는 생체내) 또는 치료되는 환자 및 질병 상태, 예컨대, 환자의 체중 및 연령, 질병 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 상기 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응, 예컨대 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 감소를 유도할 용량에도 적용된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 본원에 사용된 바와 같이 "치료적 유효량"은 개별적으로 또는 조합하여 투여될 때 유의한 효과를 가지는 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양, 및 관문 저해제의 양을 지칭한다. 일부 구체예에서, 조합된 효과는 부가적이다. 일부 구체예에서, 조합된 효과는 상승작용적이다. 또한, 조합 요법의 경우, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양 및/또는 관문 저해제의 양은 "보조-치료량", 즉, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 관문 저해제 단독의 치료적 유효량 보다 적은 양으로 사용될 수 있음을 당업자는 인식할 것이다.

[0127] 임의의 형태 또는 조성물에서, 투여된 용량(들) 또는 치료적으로 효과적인 (총) 양은 (i) 예컨대, mg/m<sup>2</sup> 로서 BSA, 또는 (ii) 예컨대, mg로서 양 중에서 어느 한 가지에 근거하여, 환자당 치료 물질(들)의 양(들)으로서 표현될 수 있다.

[0128] 용어 "약"은 대략, 정도, 거의, 또는 대체로 지칭한다. 용어 "약"이 숫자 또는 수치 범위와 함께 사용될 때, 이것은 지칭된 숫자 또는 수치 범위가 실험 가변성 내에 (또는 통계학적 실험 오차 내에) 근사치임을 의미하고, 따라서, 상기 숫자 또는 수치 범위는 예컨대, 명시된 숫자 또는 수치 범위의 1%와 15% 사이에서 달라질 수 있다. 일반적으로, 용어 "약"은 본원에서 ±10%의 분산에 의해 명시된 값의 위 및 아래의 수치를 변형하기 위해 사용된다.

[0129] 본원에서 사용된 바와 같이, "환자"는 일반적으로, 질병, 장애 또는 병태 (예컨대, 암)으로 진단되었거나, 이의 증상을 나타내거나, 또는 그렇지 않으면 고통받는 것으로 여겨지는 포유동물 (예컨대, 인간)을 의미한다.

[0130] 본원에서 사용된 바와 같이, "체표면적" (BSA)은 표준 계산도표, 예컨대,

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}} \quad \text{또는} \quad BSA = \sqrt{\frac{Ht (in) \times Wt (lb)}{3131}}$$

를 사용하여 계산된다.

[0131] 용어 "조합 투여", "조합하여 투여되는" 및 "조합 투여하는"은 하나 이상의 약학적 활성 성분 (본원에 개시된 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 관문 저해제 및 방사선을 포함하나, 이에 제한되지 않음)을 환자에게 투여하는 것을 지칭한다. 조합 투여는 본원에 개시된 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 관문 저해제 및 방사선의 동시 투여를 지칭하거나 또는 순차적 투여를 지칭할 수 있다.

[0132] 용어 "동시" 및 "동시에"는 환자에게 동시에, 또는 2시간 이내로 떨어진 2개 또는 3개의 상이한 시점에 본원에 개시된 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 관문 저해제의 투여, 또는 본원에 개시된 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 관문 저해제, 및 방사선, 또는 이들의 임의의 조합의 투여를 지칭한다. 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 관문 저해제의 동시 투여는 단일 투여 형태 또는 개별 투여 형태일 수 있다.

[0133] 용어 "순차적" 및 "순차적으로"는 환자에게 2시간 이상 예컨대, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 8시간, 약 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 이상 떨어진 2개 또는 3개의 상이한 시점에 본원에 개시된 화합물



번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 관문 저해제의 투여, 또는 본원에 개시된 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 관문 저해제, 및 방사선, 또는 이들의 임의의 조합의 투여를 지칭한다.

[0134] 용어 "중지기"는 간헐적 요법에서 환자에게 하나 이상의 특정 약학적 활성 성분의 투여에 뒤따르는 기간을 지칭한다. 중지기는 특정 약학적 활성 성분이 적어도 하루 동안 투여되지 않는 휴지기를 지칭한다.

[0135] 용어 "상승작용적 효과"는 2개 이상의 작용제의 조합이 개별 작용제 각각의 효과의 합보다 더 큰 효과를 생성하는 상황을 지칭한다. 상기 용어는 치료되는 장애의 증상 감소 뿐만 아니라 개선된 부작용 프로파일, 개선된 내약성, 개선된 환자 순응도, 개선된 효능, 또는 임의의 다른 개선된 임상 결과를 포괄한다.

[0136] 용어 "분할 선량"은 각각의 개별 분할에 투여된 방사선의 선량을 지칭한다.

[0137] 본원에서 사용된 바와 같이, 예시적인 용어 "포함한다", "예컨대", "예를 들어" 등 (및 이들의 변형, 예컨대, "포함하다" 및 "포함하는", "예시")은 달리 명시되지 않는 한, 비제한적인 것으로 의도된다. 즉, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 이러한 용어는 "그러나 이에 제한되지 않는"을 암시하는 것으로 의도되며, 예를 들어, "포함하는"은 포함하지만 이에 제한되지 않음을 의미한다.

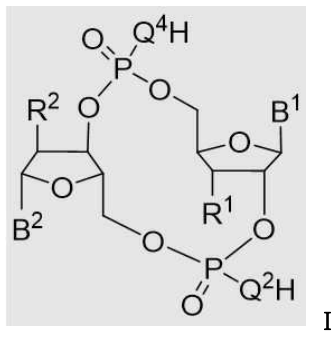
[0138] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 묘사된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재에서만 다른 화학적 실체를 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소 원자의 대체, 또는 <sup>13</sup>C- 또는 <sup>14</sup>C-농축된 탄소에 의한 탄소 원자의 대체를 제외하고, 본 발명의 구조를 갖는 화학적 실체는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0139] 입체화학적 배열이 표시되지 않는 한, 본원에 기술된 구조는 이들 구조의 모든 입체화학적 형태; 즉, 각 비대칭적 중심에 대한 R과 S 배열을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화학적 실체의 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 거울상이성질체, 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 입체화학적 배열이 화합물에 대해 표시되는 경우, 상기 화합물의 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 과잉은 적어도 99.0%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%이다.

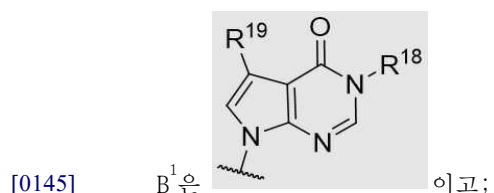
[0140] **STING 작용제**

[0141] 본 발명은 암 또는 자가 면역 질환을 가진 환자에 대한 조합 치료를 제공한다. 조합 치료는 그 중에서도 특히, 적어도 하나의 STING 작용제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0142] 일부 구체예에서, STING 작용제는 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며:

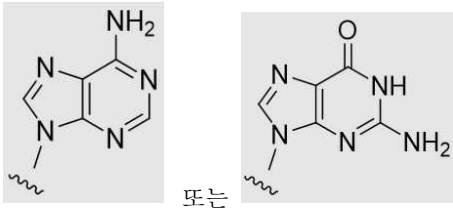


[0143] 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 히드록시기 또는 할로젠 원자이고;



[0146] R<sup>18</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

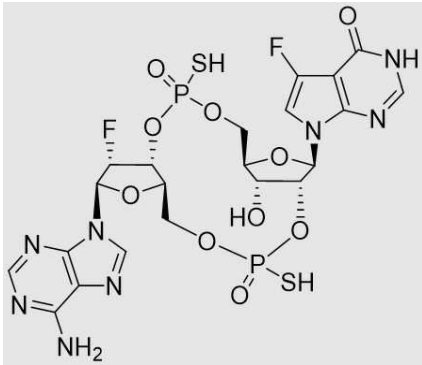
[0147] R<sup>19</sup>는 할로젠 원자이고;



[0148] B<sup>2</sup>는 또는 이고;

[0149] Q<sup>2</sup> 및 Q<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 산소 원자 또는 황 원자이다.

[0150] 일부 구체예에서, STING 작용제는 하기 구조를 갖는 화합물 번호 14, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0151] 화합물 번호 14

[0152] 일부 구체예에서, STING 작용제는 화합물 번호 14, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0153] 일부 구체예에서, STING 작용제는 화합물 번호 14이다.

[0154] 본원에 개시된 바와 같이, 특정 STING 작용제는 예를 들어, PCT 출원 공개번호 WO 2018/100558호에 기술되어 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 의해 및/또는 WO 2018/100558호에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0155] 일부 구체예에서, STING 작용제는 화합물 번호 14 또는 이의 결정형이다.

[0156] **관문 저해제**

[0157] 본 발명은 특히 적어도 하나의 관문 저해제 (예컨대, 니블루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙 및 이필리주맙)의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 조합 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 항-PD-1 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 항-CTLA-4 항체이다.

[0158] PD-1은 주요 면역 관문 분자 중 하나인 I형 막관통 단백질이다 (Blank 등, 2005, Cancer Immunotherapy, 54:307-314). PD-1은 주로 활성화된 T 세포에서 발현되며, 리간드 PD-L1 (B7-H1 또는 CD274) 및 PD-L2 (B7-DC 또는 CD273)와 상호작용하여 억제 신호를 유도함으로써 T 세포 증식, 사이토카인 생산 및 세포독성 활성을 감소시킨다 (Freeman 등, 2000, J. Exp. Med., 192:1027-34).

[0159] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 완전한 인간 단일클론 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 인간화된 IgG 단일클론 항체이다.

[0160] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 전장 (온전한) 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편, 단일 사슬 Fv 단편 및 단일 사슬 도메인 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는 항-PD-1 결합 단편으로 구성된다.

[0161] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 유도체화된 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화 및 아미드화에 의해 유도체화된다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 공지된 보호/차단기, 단백질분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결에 의해 유도체화된다. 일부 구체예에서, 유도체화된 항-PD-1 항체는 예를 들어 앰브릭스 기술을 사용하여 하나 이상의 비-천연 아미노산을 함유할 수 있다 (예컨대, Wolfson, 2006, Chem. Biol. 13(10):1011-2 참조).

[0162] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙이다.

- [0163] 니블루맵은 PD-1과 이의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 인간 단일클론 항체이다. 니블루맵은 146 kDa의 계산된 분자량을 갖는 IgG4 카파 면역글로불린이다. 이는 재조합 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포주에서 발현된다. 니블루맵은 절제 불가능한 또는 전이성 흑색종, 흑색종, 전이성 비소세포폐암, 진행성 신세포암종, 전형적 호지킨 림프종, 두경부편평세포암종, 요로상피암종, 미세부수체 고-불안정성 (MSI-H) 또는 불일치-복구 결핍 (dMMR) 전이성 대장암 및 간세포암종 치료를 위해 FDA의 승인을 받았다. 니블루맵은 옵디보<sup>®</sup> (Opdivo<sup>®</sup>)로 상업적으로 이용 가능하다.
- [0164] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맵이다.
- [0165] 펌브롤리주맵은 PD-1과 이의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 인간화 단일클론 항체이다. 펌브롤리주맵은 대략 149 kDa의 분자량을 갖는 IgG4 카파 면역글로불린이다. 펌브롤리주맵은 재조합 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 생산된다. 펌브롤리주맵은 흑색종, 비소세포폐암, 두경부암, 전형적 호지킨 림프종, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 요로상피암종, 미세부수체 고-불안정성 암, 위암, 및 자궁경부암 치료를 위해 FDA의 승인을 받았다. 펌브롤리주맵은 키트루다<sup>®</sup> (Keytruda<sup>®</sup>)로 상업적으로 이용 가능하다.
- [0166] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 세미플리맵이다.
- [0167] 세미플리맵은 PD-1에 결합하고 PD-L1 및 PD-L2와의 상호작용을 차단하는 인간 단일클론 항체이다. 세미플리맵은 대략 146 kDa의 분자량을 갖는 IgG4 면역글로불린이다. 세미플리맵은 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 현탁액에서 재조합 DNA 기술로 생산된다. 세미플리맵은 근치 수술 또는 근치 방사선에 대한 후보가 아닌 전이성 피부편평세포암종 (CSCC) 또는 국소 진행성 CSCC 치료에 대해 FDA의 승인을 받았다. 세미프리맵은 리브타요<sup>®</sup> (Libtayo<sup>®</sup>)로 상업적으로 이용 가능하다.
- [0168] 추가의 항-PD-1 항체들은 예컨대, 피딜리주맵 (Medivation), BMS-936559 (Bristol-Meyers Squibb), 및 AMP-224를 포함한다.
- [0169] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법 (및 키트)에 사용된 상기 항-PD-1 항체는 니블루맵 또는 니블루맵과 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-1 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맵이다.
- [0170] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법 (및 키트)에 사용된 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맵 또는 펌브롤리주맵과 동일한 에피토프에 결합하는 상기 항-PD-1 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맵이다.
- [0171] PD-L1은 세포외 Ig-V 유사 도메인, Ig-C 유사 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 C-말단 도메인을 포함하는 I형 막관통 단백질이다. PD-L1은 종양 세포 및/또는 종양 침윤 면역 세포를 비롯하여 광범위한 암에서 높은 빈도로 발현되며 종양 미세 환경에서 항-종양 면역 반응의 억제에 기여할 수 있다. 일부 암에서, PD-L1의 발현은 감소된 생존 및 불리한 예후와 관련이 있다. PD-L1은 T 세포, B 세포, 내피 세포, 상피 세포 및 항원 제시 세포를 포함하는 많은 세포 유형, 폐, 간 및 심장 조직의 세포, 및 여러 유형의 종양 세포에서 발현된다. 세포 표면 상의 PD-L1의 발현은 또한 IFN- $\gamma$  자극을 통해 상향 조절되는 것으로 나타났다. (i) 엑손 2, (ii) 엑손 3, (iii) 엑손 2 및 3 또는 (iv) 엑손 2 내지 4가 결여된 전사체를 포함하여 활성화된 인간 T 세포로부터 클로닝된 PD-1의 적어도 4 개의 변이체가 있다. Nielsen 등, *Cell. Immunol.* 235: 109-16 (2005). 인간 PD-L1의 아미노산 서열은 GenBank 수탁번호 NP 054862.1에 표시된다.
- [0172] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 전장 (온전한) 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fd, Fv 및 dAb 단편, 단일 사슬 Fv 단편, 및 PD-L1-결합 도메인 면역글로불린 융합 단백질을 포함하나, 이에 제한되지 않는 항-PD-L1 결합 단편으로 구성된다.
- [0173] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵이다.
- [0174] 아테졸리주맵은 프로그래밍된 세포 사멸 리간드 1 (PD-L1) 차단 항체이다. 아테졸리주맵은 145 kDa의 계산된 분자량을 갖는 Fc-조작된, 인간화, 비-글리코실화된 IgG1 카파 면역글로불린이다. 아테졸리주맵은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암종 및 전이성 비소세포폐암을 치료하기 위해 FDA의 승인을 받았다. 아테졸리주맵은 테센트릭<sup>®</sup> (Tecentriq<sup>®</sup>)으로 상업적으로 이용 가능하다.
- [0175] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 두르발루맵이다.
- [0176] 두르발루맵은 프로그래밍된 세포 사멸 리간드 1 (PD-L1) 차단 항체이다. 두르발루맵은 중국 햄스터 난소 (CHO)

세포 현탁액 배양에서 재조합 DNA 기술에 의해 생산되는 인간 면역글로불린 G1 카파 (IgG1 $\kappa$ ) 단일클론 항체이다. 두르발루맵은 요로상피암종 및 비소세포폐암 치료를 위해 FDA의 승인을 받았다. 두르발루맵은 임핀지<sup>®</sup> (Imfinzi<sup>®</sup>)로 상업적으로 이용 가능하다.

- [0177] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 아벨루맵이다.
- [0178] 아벨루맵은 프로그램된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 차단 항체이다. 아벨루맵은 대략 147 kDa의 분자량을 갖는 인간 IgG1 램다 단일클론 항체이다. 아벨루맵은 전이성 머켈세포암종 및 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암종 치료를 위해 FDA의 승인을 받았다. 아벨루맵은 바벤시오<sup>®</sup> (Bavencio<sup>®</sup>)로 상업적으로 이용 가능하다.
- [0179] 추가의 항-PD-L1 항체는 예컨대 YW243.55.S70 (미국특허 제8,217,149호), MEDI-4736, MSB-0010718C, LY3300054 (Eli Lilly and Co.), BMS-936559 (Bristol-Meyers Squibb), MPDL3280A 및 MDX-1105를 포함한다.
- [0180] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법 (및 키트)에 사용된 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵 또는 아테졸리주맵과 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵이다.
- [0181] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법 (및 키트)에 사용된 상기 항-PD-L1 항체는 두르발루맵 또는 두르발루맵과 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 두르발루맵이다.
- [0182] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법 (및 키트)에 사용된 상기 항-PD-L1 항체는 아벨루맵 또는 아벨루맵과 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 아벨루맵이다.
- [0183] CTLA-4는 CTLA-4 유전자에 의해 인간에서 암호화된 I형 막관통 단백질이다. CTLA-4는 면역 반응에서 부정적인 역할로 인해 암 성장 및 발달과 상관관계를 갖는 것으로 밝혀졌다. CTLA-4는 활성화된 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 세포 표면에서 발현되며, T 세포 기능의 중요한 음성 조절자이다. CTLA-4는 내인성 및 외인성 메커니즘 둘 다를 통해 면역 활성화를 부정적으로 조절하는 것으로 나타났다 (Grosso 및 Kunkel, Cancer Immunity (2013) 13:5). CTLA-4에 의한 음성 조절의 역할은 적응 면역 반응 및 T 세포 활성화의 자극을 촉진하는 것으로 나타났다. 인간 CTLA-4의 대표적인 아미노산 서열은 GenBank 수탁번호 AAL07473.1에서 찾을 수 있고, 인간 CTLA-4를 암호화하는 대표적인 mRNA 핵산 서열은 GenBank 수탁번호 AF414120.1에서 찾을 수 있다.
- [0184] 일부 구체예에서, 상기 항-CTLA-4 항체는 전장 (온전한) 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-CTLA-4 항체는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, 및 단일 사슬 단편, 디아바디, 이황화 안정화 Fv 단편 (dsFv), (dsFv)<sub>2</sub>, 이중특이적 dsFv (dsFv-dsFv'), 이황화 안정화 디아바디 (ds diabody), 단일 사슬 항체 분자 (scFv), scFv 이량체 (2가 디아바디), 다중특이적 항체, 낙타화된 단일 도메인 항체, 나노바디, 도메인 항체, 및 2가 도메인 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는 항-CTLA-4 결합 단편으로 구성된다.
- [0185] 일부 구체예에서, 상기 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵이다.
- [0186] 이필리무맵은 세포독성 T-림프구-관련 항원 4 (CTLA-4)에 결합하는 재조합 인간 단일클론 항체이다. 이필리무맵은 대략 148 kDa의 분자량을 갖는 IgG1 카파 면역글로불린이다. 이필리무맵은 포유류 (중국 햄스터 난소) 세포 배양에서 생산된다. 이필리무맵은 절제 불가능한 또는 전이성 흑색종 치료, 흑색종 보조제 치료 및 진행성 신세포암종 치료에 대해 FDA의 승인을 받았다. 이필리무맵은 여보이<sup>®</sup> (Yervoy<sup>®</sup>)로 상업적으로 이용 가능하다.
- [0187] 추가적으로 상기 항-CTLA-4 항체는 예컨대, 트레멜리무맵을 포함한다.
- [0188] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법 (및 키트)에 사용된 상기 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵 또는 이필리무맵과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CTLA-4 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵이다.
- [0189] **방사선**
- [0190] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 광자 방사선 (x-선 및 감마선)이다. 이러한 구체예에서, 광자는 코발트 또는 선행 가속기와 같은 방사성 선원으로부터 고에너지 광자 빔으로 생성된다.
- [0191] 일부 구체예에서, 방사선은 입자 방사선 (예컨대 전자, 양성자, 중성자, 탄소 이온, 알파 입자 및 베타 입자)이다. 입자 방사선은 선행 가속기에 의해 생성될 수 있다. 일부 구체예에서, 방사선은 전자빔이다. 일부 구체예에서, 방사선은 양성자 빔이다. 일부 구체예에서, 방사선은 중성자 빔이다.

- [0192] 일부 구체예에서, 방사선은 외부 빔 방사선에 의해 전달된다. 일부 구체예에서, 외부 빔 방사선은 3차원 입체조형 방사선 요법(3D-CRT)이다. 일부 구체예에서, 외부 빔 방사선은 강도 변조 방사선 요법(IMRT)이다. 일부 구체예에서, 외부 빔 방사선은 이미지-유도 방사선 요법(IGRT)이다. 일부 구체예에서, 외부 빔 방사선은 강도 변조 양성자 요법(IMPT)이다. 일부 구체예에서, 외부 빔 방사선은 정위적 방사선수술(SRS)이다. 일부 구체예에서, 외부 빔 요법은 분할 정위적 방사선 요법이다. 일부 구체예에서, 외부 빔 방사선은 정위적 체부 방사선 요법(SBRT)이다. SBRT를 전달하는 기계의 예는 감마 나이프® (Gamma Knife®), X-나이프® (X-Knife®), 사이버나이프® (CyberKnife®) 및 클리낙® (Clinac®)이 있다. 일부 구체예에서, 방사선은 3차원 입체조형 또는 정위적 체부 방사선 요법 전달을 사용하여 투여될 수 있다.
- [0193] 일부 구체예에서, 방사선은 내부 방사선 요법(근접치료)에 의해 전달된다. 이러한 구체예에서, 상기 내부 방사선 요법은 예를 들어, 암 또는 종양 부위에 근접하게 배치된 작은 펠릿(pellet), 시드(seed), 와이어 또는 튜브를 사용하는 조직내 방사선이다. 이러한 구체예에서, 내부 방사선 요법은 예를 들어, 체강 내에 배치되는 방사성 물질 용기를 사용하는 강내 방사선이다.
- [0194] **암을 치료하는 방법**
- [0195] 일부 구체예에서, 본 발명은 STING 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 방사선의 조합을 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0196] 일부 구체예에서, 본 발명은 STING 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 관문 저해제 및 방사선의 조합을 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0197] 일부 구체예에서, 본 발명은 STING 작용제, 관문 저해제 및 방사선의 조합을 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0198] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자의 암 치료를 위한 관문 저해제 및 방사선과 조합된 STING 작용제의 용도에 관한 것이다.
- [0199] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 암 치료에 사용하기 위한 STING 작용제를 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 환자는 또한 관문 저해제 및 방사선으로 치료된다. 일부 측면에서, 본 발명은 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 STING 작용제를 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 STING 작용제는 관문 저해제 및 방사선과 조합된다. 일부 구체예에서, STING 작용제는 관문 저해제, 방사선 및 이들의 조합과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0200] 일부 구체예에서, 본 발명은 STING 작용제, 관문 저해제 및 방사선 조합의 치료적 유효량을 해당 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0201] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 관문 저해제 및 방사선의 조합을 환자에게 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0202] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 치료를 위해 관문 저해제 및 방사선과 조합된 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0203] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 바와 같은 암을 치료하는 방법은 STING 작용제, 관문 저해제, 방사선 및 하나 이상의 추가 치료제의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 화학 요법제일 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 플루다라빈, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 메토트렉세이트 안트라사이클린-기반 화학요법제, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 글루코코르티코이드, 이브리투모맵 티우세탄, 아세트아미노펜, 항히스타민제, 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 다른 구체예에서, 관문 저해제는 인간 히알루로니다제와 공동 투여된다.
- [0204] 일부 구체예에서, 본 발명은 장애를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 장애는 암이다.
- [0205] 일부 구체예에서, 상기 암은 고형 종양이다. 일부 구체예에서, 상기 암은 전이성 고형 종양이다. 일부 구체예에서, 상기 암은 진행성 고형 종양이다. 고형 종양의 비-제한적인 예는 췌장암; 침습성 방광암을 포함하는 방광암; 미세부수체 고-불안정성 (MSI-H) 또는 불일치-복구 결핍 (dMMR) 전이성 대장암을 포함하는 대장암; 갑상선암; 위암; 전이성 유방암 및 삼중 음성 유방암을 포함하는 유방암; 안드로겐-의존성 및 안드로겐-비의존성 전립선암을 포함하는 전립선암; 예컨대, 전이성 신세포암종 및 진행성 신세포암종을 포함하는 신장암; 국소 진

행성 또는 전이성 요로상피암종을 포함하는 요로상피암종; 미세부수체 고-불안정성 암; 예컨대, 간세포암종 및 간내 담관암을 포함하는 간암; 비소세포폐암 (NSCLC), 편평폐암, 기관지폐포암종 (BAC), 폐선암 및 소세포폐암 (SCLC)을 포함하는 폐 및 기관지암; 예컨대, 진행성 상피암 및 원발성 복막암을 포함하는 난소암; 자궁경부암; 예컨대, 자궁체부 및 자궁경부를 포함하는 자궁암; 자궁내막암; 식도암; 예컨대, 두경부편평세포암종, 비인두관, 구강 및 인두를 포함하는 두경부암; 절제 불가능 또는 전이성 흑색종 및 흑색종의 보조 치료를 포함하는 흑색종; 전이성 머켈세포암종; 전이성 신경 내분비 종양을 포함하는 신경내분비암; 예컨대, 신경교종/교모세포종, 악성 뇌교종, 성체 다형성 아교모세포종, 및 성체 역형성 성상세포종을 포함하는 뇌암; 전이성 신경 내분비 종양을 포함하는 신경내분비암; 골암; 위-식도 접합부암, 및 연조직육종을 포함한다.

- [0206] 일부 구체예에서, 암은 혈액암이다. 혈액암의 비-제한적인 예는 급성 골수성 백혈병 (AML); 가속화된 CML과 CML 모세포 단계 (CML-BP)를 포함하는 만성 골수성 백혈병 (CML); 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 만성 림프성 백혈병 (CLL); 전형적 호지킨 림프종을 포함하는 호지킨 림프종 (HL); B-세포 림프종, T-세포 림프종, 여포성 림프종 (FL), 변연대 림프종 (MZL), 외부세포 림프종 (MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종 및 버킷 림프종을 포함하는 비호지킨 림프종 (NHL); 다발성 골수종 (MM); 아밀로이드증; 발덴 스트롬 마크로글로불린혈증; 불응성 빈혈 (RA), 고리철적혈모구를 동반한 불응성 빈혈 (RARS), (과잉 모구를 동반한 불응성 빈혈 (RAEB), 및 전환 중인 RAEB (RAEB-T)를 포함하는 골수형성이상 증후군 (MDS); 및 골수증식성 증후군을 포함한다. 일부 구체예에서, 암은 만성 림프성 백혈병 (CLL), 호지킨 림프종, 또는 여포성 림프종 (FL), 변연대 림프종 (MZL), 외부 세포 림프종 (MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 버킷 림프종을 포함하는 비호지킨 림프종이다.
- [0207] 일부 구체예에서, 상기 암은 흑색종, 폐암, 신장암, 림프종, 두경부암, 요로상피암, 전립선암, 방광암, 유방암, 위암, 대장암, 백혈병, 자궁경부암, 미세부수체 고-불안정성 암, 간세포암종, 또는 머켈세포암종이다.
- [0208] 일부 구체예에서, 상기 흑색종은 전이성 흑색종, 절제 불가능한 흑색종, 또는 피부 흑색종이다.
- [0209] 일부 구체예에서, 상기 폐암은 비소세포폐암 또는 소세포폐암이다.
- [0210] 일부 구체예에서, 상기 비소세포폐암은 전이성 비소세포폐암, 전이성 편평 비소세포폐암, 또는 전이성 비편평 비소세포폐암이다.
- [0211] 일부 구체예에서, 상기 신장암은 신세포암종이다.
- [0212] 일부 구체예에서, 상기 림프종은 전형적 호지킨 림프종 또는 원발 가슴세로칸 거대 B-세포 림프종이다.
- [0213] 일부 구체예에서, 상기 두경부암은 두경부편평세포암종이다.
- [0214] 일부 구체예에서, 상기 요로상피암은 요로상피암종이다.
- [0215] 일부 구체예에서, 상기 전립선암은 호르몬-불응성 전립선암이다.
- [0216] 일부 구체예에서, 상기 위암은 위식도 접합부 선암종이다.
- [0217] 일부 구체예에서, 상기 암은 미세부수체 고-불안정성 암이다.
- [0218] 일부 구체예에서, 상기 암은 삼중 음성 유방암이다.
- [0219] 일부 구체예에서, 상기 암은 전이성 고형 종양이다.
- [0220] 일부 구체예에서, 상기 암은 재발성이다. 일부 구체예에서, 재발성 암은 암이 검출되지 않은 일정 기간 후에 재발한 암이다.
- [0221] 일부 구체예에서, 암은 불응성이다. 일부 구체예에서, 불응성 암은 암 치료에 반응하지 않으며; 이는 또한 내성 암으로도 알려져 있다. 일부 구체예에서, 암은 리톡시맵에 내성이다. 일부 구체예에서, 암은 리톡시맵의 치료에 반응하지 않는다. 일부 구체예에서, 암은 리톡시맵-내성 재발암이다. 일부 구체예에서, 환자는 리톡시맵-함유 요법에 대해 불응성이 되었다. 일부 구체예에서, 종양은 절제불가능하다. 일부 구체예에서, 절제불가능한 종양은 수술에 의해 제거될 수 없다. 일부 구체예에서, 암은 이전에 치료되지 않았다. 일부 구체예에서, 암은 국소 진행된다. 일부 구체예에서, "국소 진행된"은 다소간 광범위하지만 여전히 한 구역에만 국한되는 암을 지칭한다. 일부 사례에서, "국소 진행된"은 확산하진 않았지만 인근 장기 또는 조직에 침입하여 수술 단독으로는 제거하기가 어려운 작은 종양을 지칭할 수 있다. 일부 구체예에서, 암은 전이성이다. 일부 구체예에서, 전이성 암은 자신이 시작된 신체의 부분 (일차 부위)으로부터 다른 신체 부위로 확산된 암이다.

- [0222] 일부 구체예에서, 본 발명은 장애를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 장애는 자가 면역 질환이다.
- [0223] 일부 구체예에서, 상기 장애는 STING-매개 장애이다.
- [0224] 일부 구체예에서, 상기 장애는 PD-1-양성 암이다. PD-1-양성 암은 PD-1이 암세포에서 발현되는 암을 포함한다.
- [0225] 일부 구체예에서, 상기 장애는 PD-L1-양성 암이다. PD-L1-양성 암은 PD-L1이 암세포에서 발현되는 암을 포함한다.
- [0226] 일부 구체예에서, 상기 장애는 CTLA-4-양성 암이다. CTLA-4-양성 암은 CTLA-4가 암세포에서 발현되는 암을 포함한다.
- [0227] **약제**
- [0228] 일부 구체예에서, 본 발명은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 약제는 STING 작용제를 포함하고, 이는 단일 투여 형태 또는 개별 투여 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 약제는 STING 작용제 및 관문 저해제를 포함하고, 이는 단일 투여 형태 또는 개별 투여 형태로 존재한다.
- [0229] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 바와 같은 약제는 STING 작용제, 관문 저해제, 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제의 조합을 포함할 수 있다.
- [0230] 일부 구체예에서, 본 발명은 암 치료용 약제의 제조에서 STING 작용제의 용도에 관한 것이며, 상기 STING 작용제는 관문 저해제 및 방사선과 함께 투여되며, 상기 약제는 단일 투여 형태 또는 개별 투여 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 STING 작용제는 관문 저해제, 방사선 및 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다.
- [0231] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 암을 치료하는 약제의 제조를 위한 STING 작용제의 용도에 관한 것이며, 상기 환자는 또한 관문 저해제, 방사선 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제로 치료된다. 일부 구체예에서, 상기 STING 작용제는 관문 저해제, 방사선, 또는 이들의 조합과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 본 발명은 환자에서 암을 치료하는 약제의 제조를 위한 STING 작용제의 용도에 관한 것이며, 상기 STING 작용제는 관문 저해제, 방사선 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 조합된다. 일부 구체예에서, 상기 STING 작용제는 관문 저해제와 동일한 조성물로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 STING 작용제는 관문 저해제로서 별도의 조성물로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 STING 작용제는 하나 이상의 추가 치료제와 동일한 조성물로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 STING 작용제는 관문 저해제 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 동일한 조성물로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 STING 작용제는 관문 저해제 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제로서 별도의 조성물로 존재한다.
- [0232] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 관문 저해제와 조합된 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 관문 저해제 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 조합된 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0233] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 치료용 약제의 제조에 있어서 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것으로, 상기 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 관문 저해제, 방사선 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다.
- [0234] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 화학요법제일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 하나 이상의 추가 치료제는 플루다라빈, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 메토티렉세이트 안트라사이클린-기반 화학요법제, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 글루코코르티코이드, 이브리투모맙 티우세탄, 아세트아미노펜, 항히스타민제 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 구체예에서, 상기 관문 저해제는 인간 히알루로니다제와 공동 투여된다.
- [0235] **조합 투여**
- [0236] 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 방사선 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여, 단일 투여 형태로 또는 별도의 투여 형태로서 투여될 수 있다.
- [0237] 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 관문 저해제, 방사선 및 임의로 하나 이상의 추가 치료

제와 조합하여 단일 투여 형태로 또는 별도의 투여 형태로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 별도의 투여 형태로 투여되는 경우, 상기 관문 저해제는 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 전, 동시에 또는 후에, 및 방사선의 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 별도의 투여 형태로 투여되는 경우, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 하나 이상의 용량이 상기 관문 저해제 및 방사선 전에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 전에, 및 방사선 전에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 관문 저해제 이전에 또는 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이전에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 적어도 40시간 전에 투여된다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 관문 저해제, 방사선 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제의 "조합"된 투여는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 제제의 동시 투여 또는 순차적 투여 뿐만 아니라 단일 치료 주기 동안 제제 및 방사선의 투여를 의미한다. 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 상기 관문 저해제, 방사선 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여되는 경우, 조합의 치료적 유효량이 투여된다.

[0238] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 방사선 후에 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 이전에 방사선 치료를 받은 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 환자가 방사선 치료를 받은 1일 내지 3개월 후에 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 환자가 방사선 치료를 받은 1일 내지 3개월, 또는 1일 내지 2개월, 또는 1일 내지 1개월, 또는 1일 내지 2주, 또는 1일 내지 1주일 후에 환자에게 투여된다.

[0239] 상기 STING 작용제는 당업자에게 공지된 임의의 방법으로 투여될 수 있다. 예컨대, 일부 구체예에서, 상기 STING 작용제는 본원에 기재된 것과 같은 상기 STING 작용제 및 약학적으로 허용가능한 담체의 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여에 적합하다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 정제 또는 캡슐이다. 일부 다른 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 액체 투여 형태이다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 비경구 투여에 적합하다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 정맥 내 투여에 적합하다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 정맥 내 주입에 적합하다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 주사에 적합하다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 정맥 내 주사에 적합하다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 피하 주사에 적합하다. 일부 구체예에서, 이러한 조성물은 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0240] 상기 관문 저해제는 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 정맥 내 (i.v.)로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 피하 (s.c.)로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 경구 투여된다. 예컨대, 상기 관문 저해제는 제2 조성물, 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제의 약학적 조성물 및 본원에 기재된 것과 같은 약학적으로 허용가능한 담체의 형태로 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여에 적합하다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 정제 또는 캡슐이다. 일부 다른 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 액체 투여 형태이다. 일부 구체예에서, 이러한 조성물은 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0241] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 흡입 스프레이에 의해 경구, 비경구, 국소, 직장, 비강, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "비경구"는 피하, 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 관절 내, 활액 내, 흉골 내, 척수강 내, 간 내, 병변 내 및 두개 내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 경구, 정맥 내 또는 피하로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 경구 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 정맥 내 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 정맥 내 투여는 정맥 내 주입 또는 정맥 내 주사일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 정맥 내 주입에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 정맥 내 주사로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 피하 주사에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 정맥 내 주입에 의해 투여되고 후속적으로 피하 주사에 의해 투여된다. 다른 구체예에서, 상기 관문 저해제는 인간 히알루로니다제와 함께 피하로 공동 투여된다. 이러한 투여 방법은 단기 작용, 빠른 방출, 또는 장기 작용으로 설계될 수 있다. 또한, 상기 관문 저해제는 중앙 부위의 투여 (예컨대, 주사에 의해)와 같은 전신 수단이 아닌 국소 수단으로 투여될 수 있다.

[0242] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수도 있다. 상기 관문 저해제는 당업계에 잘 알려진 기술에 따라 제조될 수 있고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체 이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 생리식염수 용



액으로 제조될 수 있다.

- [0243] 본 발명의 방법의 양 또는 적합한 투여량은 치료될 병태의 중증도, 특정 저해제, 투여 경로 및 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 및 개별 환자의 반응을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라진다. 일부 구체예에서, 적합한 용량 수준은 중앙 퇴행, 또는 질환 진행, 무진행 생존 또는 전체 생존의 다른 표준 측정에 의해 측정된 바와 같은 치료 반응을 달성하는 것이다. 일부 구체예에서, 적합한 용량 수준은 이러한 치료 반응을 달성하고 또한 치료제의 투여와 관련된 임의의 부작용을 최소화하는 수준이다. 적절한 용량 수준은 치료 반응 연장 및/또는 수명 연장하는 수준일 수 있다.
- [0244] 상기 STING 작용제, 관문 저해제 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제의 적절한 용량을 낮 또는 밤 중 어느 때라도 복용할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일부 구체예에서, 각 제제의 적절한 용량은 아침에 복용한다. 일부 다른 구체예에서, 각 제제의 적절한 용량은 저녁에 복용한다. 일부 구체예에서, 각 제제의 적절한 용량은 아침 및 저녁 모두에 복용한다. 각 제제의 적절한 용량은 음식과 함께 또는 음식없이 복용할 수 있다. 일부 구체예에서 적절한 용량의 제제는 식사와 함께 복용한다. 일부 구체예에서 적절한 용량의 제제는 단식 중에 복용한다.
- [0245] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매일 일정으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 격일로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매3일 1 회 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 3가지 용량에 대해 매3일 1 회 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 주 2회 일정으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 주 3회 일정으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매주 일정으로 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매2주 1회 일정으로 투여된다.
- [0246] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매일 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일 2회 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일 3회 투여된다.
- [0247] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 7-일 주기 내 격일로 적어도 3회 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 7-일 주기의 1 일자 및 4 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 7-일 주기의 연속 일에 투여된 후 중지된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 7-일 주기 동안 연속 2일 투여된 후 연속 5일 중지된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 7-일 주기 동안 연속 3일 투여된 후 연속 4일 중지된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 7-일 주기 동안 연속 4일 투여된 후 연속 3일 중지된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 7-일 주기 동안 연속 5일 투여된 후 연속 2일 중지된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 7-일 치료 주기 사이에 휴식 기간이 있을 것이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 7-일 치료 주기 사이에 7일의 휴식이 있을 것이다.
- [0248] 본 발명은 하나 이상의 치료 주기, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 이상의 치료 주기 동안 상기 STING 작용제의 투여를 고려한다. 일부 구체예에서, 치료 주기는 약 7일 내지 약 56일, 또는 그 이상이다. 일부 구체예에서, 치료 주기는 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 또는 56일이다. 일부 구체예에서, 치료 주기는 21일 또는 28일이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 치료 주기 내에 또는 그 사이에 휴식 기간이 있을 수 있다. 예컨대, 일부 구체예에서, 치료 주기 말에 휴식 기간이 있을 수 있다. 일부 구체예에서, 제2 및 제3 치료 주기 사이에 휴식 기간이 있을 수 있으나 제1 및 제2 치료 주기에는 없을 수 있다. 또 다른 구체예에서, 제1 및 제2 치료 주기 사이에 휴식 기간이 있을 수 있으나 제2 및 제3 치료 주기에는 없을 수 있다. 투여 일정은 예를 들어, 치료 일정 동안 1회, 예컨대 21일 주기의 1 일자, 치료 주기 동안 2회, 예컨대, 21일 주기의 1 일자 및 15 일자 또는 28일 주기의 1 일자 및 15 일자, 치료 주기 동안 3회, 예컨대, 21일 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자 또는 28일 주기의 1 일자, 8 일자, 및 15 일자, 및 치료 주기 동안 4회, 예컨대, 21일 주기의 1 일자, 4 일자, 8 일자, 및 11 일자 또는 28일 주기의 1 일자, 4 일자, 8 일자, 및 11 일자에 STING 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 다른 투여 일정은 본 발명에 포함된다.
- [0249] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 21-일 주기 내에 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 21-일 주기 내에 적어도 4회 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 21-일 주기 내에 1 일자에 투여된다. 일부 구







부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 매12주 일정으로 1회 투여된다.

- [0259] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 7-일 주기 내에 적일로 적어도 3회 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 치료 주기의 1 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 7-일 주기의 1 일자 및 4 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 7-일 주기의 연속 일에 투여된 후 중지된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 하나 이상의 7-일 주기 동안 연속 2일 투여된 후 연속 5일 중지된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 하나 이상의 7-일 주기 동안 연속 3일 투여된 후 연속 4일 중지된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 하나 이상의 7-일 주기 동안 연속 4일 투여된 후 연속 3일 중지된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 하나 이상의 7-일 주기 동안 연속 5일 투여된 후 연속 2일 중지된다.
- [0260] 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 21-일 치료 주기의 1 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 21-일 치료 주기의 2 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 제1의 21-일 치료 주기의 2 일자 및 각 후속 21-일 치료 주기의 1 일자에 투여된다.
- [0261] 본 발명은 하나 이상의 치료 주기, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 이상의 치료 주기 동안 관문 저해제의 투여를 고려한다. 일부 구체예에서, 치료 주기는 약 7일 내지 약 84일, 또는 그 이상이다. 일부 구체예에서, 치료 주기는 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 또는 84일이다. 일부 구체예에서, 치료 주기는 21 일 또는 28일이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 치료 주기 내에 또는 그 사이에 휴식 기간이 있을 수 있다. 예컨대, 일부 구체예에서, 치료 주기의 끝에서 휴식 기간이 있을 수 있다. 일부 구체예에서, 제2 및 제3 치료 주기 사이에 휴식이 기간 있을 수 있지만 제1 및 제2 치료 주기에는 아닐 수 있다. 또 다른 구체예에서, 제1 및 제2 치료 주기 사이에 휴식 기간이 있을 수 있지만 제2 및 제3 치료 주기에는 아닐 수 있다. 투약 일정은 예컨대 치료 일정, 예컨대, 21 일주기의 1 일자, 치료 주기 동안 2회, 예컨대, 21일 주기의 1 일자 및 15 일자 또는 28 일 주기의 1 일자 및 15 일자, 치료 주기 동안 3회, 예컨대, 21일 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자 또는 28일 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자, 및 치료 주기 동안 4회, 예컨대, 21일 주기의 1 일자, 4 일자, 8 일자, 및 11 일자 또는 28일 주기의 1 일자, 4 일자, 8 일자, 및 11 일자 중에 관문 저해제를 1회 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 다른 투여 일정을 포함한다.
- [0262] 일부 구체예에서, 관문 저해제는 피하 주사에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 관문 저해제는 정맥 내 주입에 이어 1회 이상의 후속 피하 주사에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 정맥 내 주입 및 하나 이상의 후속 피하 주사는 본원에 개시된 투여 일정 및 방법에 따라 투여된다.
- [0263] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 모두 21-일 치료 주기의 1 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 21-일 치료 주기의 1 일자에 먼저 투여되고 이어서 관문 저해제가 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 21-일 치료 주기의 1 일자에 투여되고 상기 관문 저해제는 화합물 번호 14 투여 1시간 후 21-일 치료 주기의 1 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 관문 저해제는 21-일 치료 주기의 1 일자에 먼저 투여되고 이어서 화합물 번호 14가 투여된다.
- [0264] 일부 구체예에서, 방사선은 치료 주기에서 제1 투여되고, 관문 저해제는 치료 주기에서 제2 투여되고, 화합물 번호 14는 치료 주기에서 제3 투여된다. 일부 구체예에서, 방사선은 치료 주기에서 제1 투여되고, 화합물 번호 14는 치료 주기에서 제2 투여되고, 관문 저해제는 치료 주기에서 제3 투여된다. 일부 구체예에서, 방사선은 치료 주기에서 제1 투여되고 이어서 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 동시 투여된다. 일부 구체예에서, 방사선은 치료 주기에서 제1 투여되고 이어서 화합물 번호 14 및 관문 저해제는 순차적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 방사선은 치료 주기 전에 투여되고, 관문 저해제 및 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 방사선은 치료 주기 전에 투여되고, 화합물 번호 14는 치료 주기의 1 일자에 투여되고, 관문 저해제는 매3주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 방사선은 치료 주기 21일 전에 투여되고, 화합물 번호 14는 21일 치료 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되고, 관문 저해제는 매3주 1회 투여된다.
- [0265] 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 60±10-분의 정맥 내 주입으로 투여된다.
- [0266] 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-PD-1 항체의 양은 약 0.5 mg 내지 약 1000 mg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-PD-1 항체의 양은 약 0.5 mg 내지 약 900 mg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-PD-1 항체의 양은 약 0.5 mg 내지 약 800 mg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-PD-1 항체의 양은 약 0.5 mg 내지 약 700 mg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-PD-1 항체의 양은 약 0.5 mg 내지 약 600 mg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-PD-1 항체의 양은 약 0.5 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-PD-1 항체











서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 1 mg/kg 내지 약 16 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 1 mg/kg 내지 약 14 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 1 mg/kg 내지 약 12 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 1 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 2 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 3 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 4 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 5 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 6 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 7 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 8 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 9 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 10 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각각의 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 11 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 12 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각각의 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 13 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 14 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 15 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 16 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 17 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 18 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 19 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 각 투약 일에 투여되는 상기 항-CTLA-4 항체의 양은 약 20 mg/kg이다.

- [0281] 일부 구체예에서, 상기 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0282] 일부 구체예에서, 이필리무맙의 투여는 FDA 또는 EMA에 의해 발행된 것과 같은 보건 당국에 의해 승인된 처방 정보에 따르며, 이는 전체적으로 본원에 포함된다.
- [0283] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 입자 방사선이다.
- [0284] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 외부 빔 방사선에 의해 투여된다.
- [0285] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 -15 일자 내지 2 일자 사이에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 -10 일자 내지 1 일자 사이에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 -10 일자 내지 0 일자 사이에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 -10 일자 내지 -1 일자 사이에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 -9 일자 내지 -1 일자 사이에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 -8 일자 내지 -1 일자 사이에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 치료 주기의 -7 일자 내지 -1 일자 사이에 투여된다. 일부 구체예에서, 치료 주기는 21일이다.
- [0286] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 5시간 전에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 10시간 전에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 20시간 전에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 40시간 전에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 관문 저해제 또는 화합물 번호 14의 투여 적어도 80시간 전에 투여된다.
- [0287] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 2 내지 8주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 각각에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 6 내지 8주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 각각에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 2주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 각각에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 3주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 각각에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 4주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 각각에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 5주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 각각에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 6주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 각각에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 7주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 각각에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 8주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 각각에 투여된다.
- [0288] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 5 내지 8주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 중 임의의 2일에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 6 내지 8주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 중 임의의 2일에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 5주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 중 임의의 2일에 투여된다. 일부

구체예에서, 상기 방사선은 6주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 중 임의의 2일에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 7주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 중 임의의 2일에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 8주 동안 반복되는 각 주의 1 내지 5일 중 임의의 2일에 투여된다.

[0289] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 1 Gy 내지 약 100 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 1 Gy 내지 약 50 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 1 Gy 내지 약 20 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 5 Gy 내지 약 20 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 6 Gy 내지 약 18 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 8 Gy 내지 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 5 Gy 내지 약 10 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 10 Gy 내지 약 15 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 15 Gy 내지 약 20 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 1 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 2 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 3 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 4 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 5 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 6 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 7 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 8 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 9 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 10 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 11 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 12 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 13 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 14 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 15 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 17 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 18 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 19 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 20 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 약 8 Gy 또는 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여된다.

[0290] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 분할로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1 내지 10회 분할로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1 내지 5회 분할로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1회 분할로, 또는 2회 분할로, 또는 3회 분할로, 또는 4회 분할로, 또는 5회 분할로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1회 분할로 또는 3회 분할로 투여된다.

[0291] 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1 내지 3회 분할에 대해 약 1 내지 5 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1 내지 3회 분할에 대해 약 5 내지 10 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1 내지 3회 분할에 대해 약 10 내지 15 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1 내지 3회 분할에 대해 약 15 내지 20 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1 내지 3회 분할에 대해 약 5 내지 10 Gy 또는 1 내지 3회 분할에 대해 약 15 내지 20 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1회 분할에 대해 약 8 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 3회 분할에 대해 약 8 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1회 분할에 대해 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방사선은 1회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 3회 분할에 대해 약 8 Gy, 또는 1회 분할에 대해 약 16 Gy의 분할 선량으로 투여된다.

[0292] **약학적 조성물**

[0293] 본원에 기술된 방법 및 키트에 사용되는 STING 작용제는 투여에 적합한 약학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0294] 본원에 기재된 방법 및 키트에 사용되는 STING 작용제 및 관문 저해제는 투여에 적합한 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 약학적으로 허용가능한 부형제는 원하는 특정 투여 형태에 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질 또는 기타 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 희석제, 과립화 및/또는 분산제, 표면 활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 방부제, 결합제, 윤활제 또는 오일, 착색제, 감미료 또는 향미제, 안정제, 항산화제, 항균제 또는 항진균제, 삼투압 조절제, pH 조절제, 완충제, 킬란트, 세포 보호제, 및/또는 증량제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 약학적 조성물을 제형화하기 위한 다양한 부형제 및 조성물을 제조하기 위한 기술이 당업계에 공지되어 있다 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD), 2006를 참조함; 그 전체가 참조로 포함됨).

- [0295] 본원에 기재된 임의의 치료제는 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유도된다. 적합한 염에 대한 리뷰는 예컨대, Berge 등, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*, 1-19 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000)를 참조한다.
- [0296] 적합한 산 부가염의 예는 아세트산염, 아디핀산염, 알긴산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 벤젠 술폰산염, 중황산염, 부티르산염, 구연산염, 캄포산염, 캄포르 술폰산염, 시클로펜탄프로피온산염, 디글루코네이트, 도데실 황산염, 에탄술폰산염, 푸마르산염, 루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술폰염, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-히드록시에탄술폰산염, 유산염, 말레인산염, 메탄술폰산염, 2-나프탈렌술폰산염, 니코틴산염, 옥살산염, 파모산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐-프로피온산염, 피크르산염, 피발레이트, 프로피온산염, 숙신산염, 주석산염, 티오시안산염, 토실레이트 및 운테카노에이트를 포함한다.
- [0297] 적합한 염기 부가염의 예는 암모늄 염; 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 및 칼륨 염; 알칼리성 토류 금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 유기 염기와 염, 예컨대 디시클로헥실아민 염, *N*-메틸-D-글루카민; 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 등을 포함한다.
- [0298] 예컨대, Berge는 음이온 아세트산염, 베실산염 (벤젠술폰산염), 벤조산염, 중탄산염, 중주석산염, 브롬화물, 칼슘 에테트산염 (에틸렌디아민테트라아세트레이트), 캄실산염 (캄포술폰산염), 탄산염, 염화물, 구연산염, 중염산염, 에테트산염 (에틸렌디아민테트라아세트레이트), 에디실레이트 (1,2-에탄디술폰산염), 에스톨레이트 (라우릴 황산염), 에실레이트 (에탄술폰산염), 푸마르산염, 글루셉테이트 (글루코헵토네이트), 글루콘산염, 글루타민산염, 글리콜릴아르사닐레이트 (글리콜라미도페닐아르소 네이트), 핵실레소르시네이트, 히드라바민 (*N,N'*-디(테히드로아비에틸)-에틸렌디아민), 브롬화수소산염, 염산염, 히드록시나프토에이트, 요오드화물, 이세티오네이트 (2-히드록시에탄술폰산염), 유산염, 락토비오네이트, 말산염, 말레인산염, 만델레이트, 메실레이트 (메탄술폰산염), 브롬화메틸, 질산메틸, 황산메틸, 뮤케이트, 납실레이트 (2-나프탈렌술폰산염), 질산염, 파모산염 (엠보네이트), 판토텐산염, 인산염/이인산염, 폴리갈락투 로네이트, 살리실산염, 스테아르산염, 아아세트산염, 숙신산염, 황산염, 탄닌산염, 주석산염, 테오클레이트 (8-클로로테오필리네이트) 및 트리에티오디드; 유기 양이온 벤자틴 (*N,N'*-디벤질에틸렌디아민), 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (*N*-메틸글루카민) 및 프로카인; 및 금속성 양이온 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연의 FDA-승인된 상업적으로 시판된 염을 열거한다.
- [0299] Berge는 음이온 아디핀산염, 알긴산염, 아미노살리실레이트, 안히드로메틸렌시트레이트, 아레콜린, 아스파르트산염, 중황산염, 브롬화부틸, 캄포산염, 디글루코네이트, 디히드로브로마이드, 디숙신산염, 글리세로포스페이트, 헤미술폰염, 플루오르화수소, 요오드화수소산염, 메틸렌비스(살리실레이트), 나파디실레이트 (1,5-나프탈렌디술폰산염), 옥살산염, 펙틴산염, 과황산염, 페닐에틸바르비투르산염, 피크르산염, 프로피온산염, 티오시안산염, 토실레이트 및 운테카노에이트; 유기 양이온 베타타민 (*N*-벤질펜에틸아민), 클레미졸 (1-*p*-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸), 디에틸아민, 피페라진 및 트로메타민 (트리스(히드록시메틸)아미노메탄); 및 금속성 양이온 바륨 및 비스무트의 비-FDA-승인된 상업적으로 시판된 (미국 이외) 염을 추가적으로 열거한다.
- [0300] 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체"는 수용자 대상체 (인간)와 양립하고, 활성제의 활성을 종결시키지 않으면서 상기 활성제를 표적 부위에 전달하는 데 적합한 물질을 지칭한다. 담체와 연관된 독성 또는 부정적인 효과 (만약 있다면)는 바람직하게는, 활성제의 의도된 용도에 대한 합리적인 위험/유익성 비율에 비례한다.
- [0301] 이들 조성물에서 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체는 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충액 물질, 예컨대 인산염 또는 탄산염, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화된 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분적인 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 황산염, 이나트륨 수소 인산염, 칼륨 수소 인산염, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함한다.
- [0302] 본 발명의 방법에서 이용을 위한 약학적 조성물은 당해 분야에서 널리 공지된 방법, 예컨대 그 중에서도 특히, 전통적인 제립화, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결 건조, 또는 유화 과정에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 과립, 침전물, 또는 미립자, 동결 건조된, 회전 건조된 또는 분무 건조된 분말을 비롯한 분말, 무정형 분말, 정제,

캡슐, 시럽, 좌약, 주사, 에멀션, 엘릭시르, 현탁액 또는 용액을 비롯한, 다양한 형태로 생산될 수 있다. 제제는 안정제, pH 조절제, 계면활성제, 가용화제, 생체이용률 조절제, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 이들 약학적 조성물은 인간에 약학적 투여용으로 조제된다. 이런 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 코, 협측, 질, 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비경구"는 피하, 정맥 내, 복막내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 경구, 정맥 내 또는 피하 투여된다. 일부 구체예에서, 조성물은 경구 투여된다. 일부 구체예에서, 조성물은 정맥 내 투여된다. 일부 구체예에서, 정맥 내 투여는 정맥 내 주입 또는 정맥 내 주사일 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 정맥 내 주입에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 조성물은 정맥 내 주사에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 조성물은 피하 주사에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 조성물은 정맥 내 주입에 의해 투여되고 후속적으로 피하 주사에 의해 투여된다. 또 다른 구체예에서, 관문 저해제는 인간 히알루로니다제와 피하에 공동 투여된다. 이들 제제는 단기 작용, 빠른 방출, 또는 장기 작용으로 설계될 수 있다. 또한, 조성물은 중앙 부위에의 투여 (예컨대, 주사에 의해)와 같은 전신 수단이 아닌 국소 수단으로 투여될 수 있다.

[0303] 약학적 제제는 액체 현탁액, 또는 액체, 예컨대 오일, 물, 알코올 및 이들의 조합을 이용하는 용액으로서 제조될 수 있다. 가용화제, 예컨대 시클로텍스트린이 포함될 수 있다. 약학적으로 적합한 계면활성제, 현탁제, 또는 유화제가 경구 또는 비경구 투여를 위해 첨가될 수 있다. 현탁액은 오일, 예컨대 낙화생유, 호마유, 면실유, 옥수수유 및 올리브유를 포함할 수 있다. 현탁 제조물은 또한, 지방산의 에스테르, 예컨대 에틸 올레산염, 이소프로필 미리스탄산염, 지방산 글리세리드 및 아세틸화된 지방산 글리세리드를 포함할 수 있다. 현탁 제제는 알코올, 예컨대 에탄올, 이소프로필 알코올, 헥사데실 알코올, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜; 에테르, 예컨대 폴리(에틸렌글리콜); 석유 탄화수소, 예컨대 광물성 오일 및 바셀린; 및 물을 포함할 수 있다.

[0304] 이들 약학적 조성물의 무균 주사가능 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 침윤제 및 현탁제를 이용하여, 당해 분야에서 공지된 기술에 따라서 조제될 수 있다. 무균 주사가능 제조물은 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올에서 용액으로서, 비독성 비경구 허용가능 희석제 또는 용매에서 무균 주사가능 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비희석과 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 또한, 무균, 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 전통적으로 이용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 블랜드 고정유가 이용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세리드 유도체가 주사가능물질의 제조에서 유용하고, 천연 약학적으로 허용가능한 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유가 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 버전에서 그러하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 에멀션 및 현탁액을 비롯한 약학적으로 허용가능한 투약 형태의 조제에서 통상적으로 이용되는 긴 사슬 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 유사한 분산제를 포함할 수 있다. 다른 통상적으로 이용되는 계면활성제, 예컨대 소르비탄 알킬 에스테르, 예컨대 Tweens 또는 Spans, 및 약학적으로 허용가능한 고체, 액체, 또는 다른 투약 형태의 제조에서 통상적으로 이용되는 다른 유화제 또는 생체이용률 향상제 또한, 조제의 목적으로 이용될 수 있다. 화합물은 주사에 의한, 예컨대 일시 주사에 의한 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 조제될 수 있다. 주사를 위한 단위 투약 형태는 앰플에 또는 다중 용량 용기에 존재할 수 있다.

[0305] 이들 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 비롯한 임의의 경구 허용가능 투약 형태로 경구 투여될 수 있다. 수성 현탁액이 경구 이용을 위해 필요할 때, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 원하는 경우에, 일정한 감미제, 풍미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 캡슐 형태에서 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 이용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 이용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또한, 전형적으로 첨가된다. 코팅이 다양한 목적으로, 예컨대, 맛을 감추거나, 용해 또는 흡수의 부위에 영향을 주거나, 또는 약물 작용을 연장하는 데 이용될 수 있다. 캡슐에서 이용을 위한 정제 또는 제립화된 입자에 코팅이 적용될 수 있다.

[0306] 대안적으로, 이들 약학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 작용제는 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 이러한 이유로, 직장에서 용해되어 약물을 방출할 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 해당 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0307] 이들 약학적 조성물은 또한, 특히 치료의 표적이 눈, 피부, 또는 하부 장관의 질환을 비롯하여, 국소 적용에 의해 쉽게 접근가능한 부위 또는 장기를 포함할 때, 국소 투여될 수 있다. 이들 부위 또는 장기 각각에 대해 적합한 국소 제제가 쉽게 제조된다.

- [0308] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제제 (상기 참조)에서 또는 적합한 관장 제제에서 달성될 수 있다. 국소-경피 패치 또한 이용될 수 있다. 국소 적용을 위해, 약학적 조성물은 하나 이상의 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 조제될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광물성 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함한다. 대안적으로, 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분(들)을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 조제될 수 있다. 적합한 담체는 광물성 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함한다.
- [0309] 안과적 이용을 위해, 약학적 조성물은 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 미소화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예컨대 벤질알코올 염화물과 함께 또는 이것 없이 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 용액으로서 조제될 수 있다. 대안적으로, 안과적 이용을 위해, 약학적 조성물은 연고, 예컨대 바셀린으로 조제될 수 있다.
- [0310] 약학적 조성물은 또한, 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적 제제의 분야에서 널리 공지된 기술에 따라서 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증가하기 위한 흡수 증진제, 탄화플루오르 및/또는 다른 전통적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여, 식염수에서 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0311] 일 구체예에서, 화합물 번호 14는 정맥 내 주입용 용액으로 제형화된다. 일부 구체예에서, 화합물 번호 14는 유리 염기로서 3 mg/3 mL의 화합물 번호 14를 함유하는 용액으로 제형화된다. 일 구체예에서, 상기 화합물 번호 14의 용액은 주입 전에 희석될 수 있다.
- [0312] **키트**
- [0313] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 STING 작용제 또는 관문 저해제는 키트에 포함시키기 위해 제조될 수 있다. "키트"는 적어도 하나의 시약 또는 화학요법제를 포함하는 임의의 제조 물품 (예컨대, 패키지 또는 용기)이다. 본원의 방법에 사용하기 위한 키트는 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 같은 STING 작용제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 키트는 관문 저해제 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 키트는 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 관문 저해제, 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 키트는 하나 이상의 STING 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 키트는 하나 이상의 관문 저해제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 키트는 방사선을 투여하기 위한 지침서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0314] 일부 구체예에서, 본 발명은 해당 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 약제를 포함하는 키트에 관한 것이다. 상기 키트는 STING 작용제를 포함하는 약제, 및 상기 STING 작용제 및 관문 저해제를 투여하기 위한 지침서를 포함하거나; 또는 상기 키트는 관문 저해제를 포함하는 약제, 및 상기 관문 저해제 및 STING 작용제를 투여하기 위한 지침서를 포함한다. 상기 키트는 또한 STING 작용제를 포함하는 약제, 상기 STING 작용제 및 관문 저해제를 투여하기 위한 지침서 및 방사선을 투여하기 위한 지침서를 포함하거나; 또는 상기 키트는 관문 저해제를 포함하는 약제, 상기 관문 저해제 및 STING 작용제를 투여하기 위한 지침서, 및 방사선을 투여하기 위한 지침서를 포함한다. 상기 키트는 STING 작용제 및 관문 저해제를 포함하는 약제, 및 상기 STING 작용제 및 상기 관문 저해제를 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있으며, 여기서 약제는 단일 투여 형태 또는 개별 투여 형태로 존재한다. 상기 키트는 또한 STING 작용제 및 관문 저해제를 포함하는 약제, 상기 STING 작용제 및 상기 관문 저해제를 투여하기 위한 지침서, 및 방사선을 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있으며, 여기서 약제는 단일 투여 형태 또는 개별 투여 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 키트는 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 포함한다.
- [0315] 일부 구체예에서, STING 작용제 및 관문 저해제를 포함하는 키트 또는 STING 작용제, 관문 저해제 및 방사선 투여를 위한 지침서를 포함하는 키트는 다른 성분 또는 시약을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 키트의 시약은 투여용 관문 저해제를 제조하기 위한 희석제일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 키트 내 성분은 STING 작용제 및 관문 저해제의 조합을 혼합하기 위한 용기 일 수 있다.
- [0316] 또 다른 측면에서, 본 발명은 적어도 1회 용량의 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하

는 적어도 하나의 약제, 및 적어도 1회 용량의 관문 저해제를 포함하는 적어도 하나의 약제를 포함하는 암 치료용 키트에 관한 것이며, 상기 암 치료용 키트는 이를 필요로 하는 것으로 인정되는 환자의 치료를 위한 약제를 투여하기 위한 투약 지침서를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 적어도 1회 용량의 화합물 번호 14 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 적어도 하나의 약제, 및 적어도 1회 용량의 관문 저해제를 포함하는 적어도 하나의 약제, 및 방사선 투여를 위한 지침서를 포함하는 암 치료용 키트에 관한 것이며, 상기 암 치료용 키트는 이를 필요로 하는 것으로 인정되는 환자의 치료를 위한 약제 및 방사선을 투여하기 위한 투약 지침서를 추가로 포함한다.

[0317] 본 발명을 보다 완전히 이해하기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시일 뿐이며 어떠한 방식이든 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

[0318] **실시예**

[0319] **약어**

[0320] H 시간

[0321] Min 분

[0322] HPLC 고압 액체 크로마토그래피

[0323] UPLC 초고압(Ultra-pressure) 액체 크로마토그래피

[0324] NMR 핵 자기 공명

[0325] THF 테트라히드로푸란

[0326] WFI 주사용수

[0327] TGI 종양 성장 저해

[0328] Mg 밀리그램

[0329] kg 킬로그램

[0330] mm<sup>3</sup> 입방 밀리미터

[0331] HPβCD 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린

[0332] CMC 카르복시메틸셀룰로오스

[0333] PO 경구

[0334] AE 이상반응

[0335] SC 피하

[0336] Gy 그레이(gray)

[0337] mL 밀리리터

[0338] mpk 킬로그램 당 밀리그램

[0339] PBS 인산완충생리식염수

[0340] GRI 성장률 저해

[0341] IP 복강내

[0342] SD 시작일

[0343] SA 단일 제제

[0344] Q3W 매3주 1회

[0345] Q3D 매3일

- [0346] BLRM 베이지안 로지스틱 회귀 모형
- [0347] MTD 최대내약용량
- [0348] PAD 약리 활성 용량
- [0349] IV 정맥 내
- [0350] DLT 용량 제한 독성
- [0351] PK 약동학
- [0352] TEAEs 치료 관련 응급 이상반응
- [0353] TESAE 치료 관련 응급 중증 이상반응
- [0354] DL 용량 수준
- [0355] RP2D 2상 권장 용량
- [0356] MABEL 최소 예측 생물학적 유효량
- [0357] SOE 반응 일정
- [0358] CR 완전관해
- [0359] cPR 확인된 부분관해
- [0360] NCI CTCAE 국립 암 연구소 이상반응 공통용어기준
- [0361] **실시예 1: 생체내 종양 효능**
- [0362] 마우스 종양 모델에서 항-종양 효능에 대한 일반적인 실험 조건
- [0363] 마우스 동계 종양 모델
- [0364] 하기 명시된 바와 같이, 각각의 연구 1-3에서 하기 동계 모델을 사용하였다.
- [0365] 연구 1 및 2: EMT6은 마우스 유방암종 세포주이다. EMT6 마우스 동계 종양 모델은 9 내지 10주령의 암컷 BALB/c 마우스 (Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., 베이징, 중국) 옆구리에  $0.2 \times 10^6$  EMT6 세포 (세포 현탁액)로 피하(sc) 접종하여 생성하였다. 평균 종양 부피가 연구 1에서  $60 \text{ mm}^3$ 에 도달하고 연구 2에서  $75 \text{ mm}^3$ 에 도달하면 동물을 1개의 비히클 대조군과 7개의 치료군 (n=10/군)으로 무작위 분류하였다. 이후, 마우스에 비히클 (인산완충생리식염수 (PBS)) 또는 화합물 번호 14 또는 10 Gy 방사선 또는 화합물 번호 14 + 10 Gy 방사선을 8일 동안 투약하였다. 종양 성장 및 체중은 치료 및 치료 후 기간 동안 주당 3회 측정되었다. 마우스가 이들의 인도적 종점에 도달하면 또는 72 일자 (연구 1)에 또는 60 일자 (연구 2)에 연구가 종료될 때까지 인도적으로 안락사되었다.
- [0366] 연구 3: EMT6은 마우스 유방암종 세포주이다. EMT6 마우스 동계 종양 모델은 7 내지 8주령의 암컷 BALB/c 마우스 (Envigo Corp., 인디애나폴리스, 인디애나주) 유선 지방 패드에  $1.0 \times 10^6$  EMT6 세포 (세포 현탁액)로 정위 (orthotopic) 접종하여 생성하였다. 평균 종양 부피가 대략  $110 \text{ mm}^3$ 에 도달하면 동물을 1개의 비히클 대조군과 8개의 치료군 (n=8/군)으로 무작위 분류하였다. 이후, 마우스에 화합물 번호 14, 항-마우스 PD-1 (항-mPD-1) (클론 RMP1-14), 및/또는 8 Gy의 3회 분할 선량의 방사선 (8 Gy x 3), 또는 각각의 대조군 제제 (PBS, 아이소타입 대조군 항체 및/또는 모의 방사선)를 하기 조합으로 11일 동안 처리하였다.
- [0367] 그룹 1: 비히클 (PBS) + 아이소타입 대조군 + 모의 방사선
- [0368] 그룹 2: 화합물 번호 14 (1 mg/kg) + 아이소타입 대조군 + 모의 방사선
- [0369] 그룹 3: 화합물 번호 14 (0.25 mg/kg) + 아이소타입 대조군 + 모의 방사선
- [0370] 그룹 4: 비히클 + 항-mPD-1 + 모의 방사선
- [0371] 그룹 5: 비히클 + 아이소타입 대조군 + 방사선 (8 Gy x 3)



- [0372] 그룹 6: 화합물 번호 14 (1 mg/kg) + 아이소타입 대조군 + 방사선 (8 Gy x 3)
- [0373] 그룹 7: 비히클 + 항-mPD-1 + 방사선 (8 Gy x 3)
- [0374] 그룹 8: 화합물 번호 14 (1 mg/kg) + 항-mPD-1 + 방사선 (8 Gy x 3)
- [0375] 그룹 9: 화합물 번호 14 (0.25 mg/kg) + 항-mPD-1 + 방사선 (8 Gy x 3)
- [0376] 종양 성장 및 체중은 치료 및 치료 후 기간 동안 주당 3회 측정되었다. 마우스가 이들의 인도적 종점에 도달하면 인도적으로 안락사되었다. 완전관해된 마우스를 74일 또는 108일까지 평가하였다.
- [0377] 연구 4: CT26은 무린 결장직장 암종 세포주이다. 8주령 암컷 Balb/c 마우스 (Jackson Labs, 메인주)에  $0.2 \times 10^6$  CT26 종양 세포를 피하 접종하고 종양 성장을 모니터링하였다. 종양이 100-125 mm<sup>3</sup>의 평균에 도달하면, 모의 조사(irradiation) 또는 8 Gy의 초점 빔 조사(연구 0일)로 동물을 조사하였다. 이후, 동물은 연구 1 일자에 시작하는 QWx3 일정에 따라 비히클 (PBS) 또는 0.25 mg/kg의 화합물 번호 14를 정맥 내 투약하였다. 항-mPD-1 항체 (클론 RMP1-14, BioXCell) 치료를 연구 1 일자에 시작하여 3주 동안 10 mg/kg의 농도로 주 2회 복강 내 투여하였다. 동물이 이들의 인도적 종점에 도달하면 연구 전반에 걸쳐 주 2회 종양 부피 및 체중 변화에 대해 동물을 모니터링하였다. GRI는 비히클군에 남아 있는 동물을 사용하여 마지막 일자에 계산하였다(연구 11일).
- [0378] 연구 5: B16F10-Ova는 닭 난백알부민을 발현하는 B16F10 흑색종으로부터 유래된 세포주이다. 7주령 암컷 C57Bl/6 마우스 (Jackson Labs, 메인주)에  $0.04 \times 10^6$  B16F10 ova 종양 세포를 피하 접종하고 종양 성장을 모니터링하였다. 종양이 100-250 mm<sup>3</sup>의 평균에 도달하면, 모의 조사 또는 16 Gy의 초점 빔 조사(연구 0일)로 동물을 조사하였다. 이후, 동물은 연구 1 일자에 시작하는 Q3Dx3 일정에 따라 비히클 (PBS) 또는 0.25 mg/kg의 화합물 번호 14를 정맥 내 투약하였다. 동물이 이들의 인도적 종점에 도달하면 연구 전반에 걸쳐 주 2회 종양 부피 및 체중 변화에 대해 동물을 모니터링하였다. GRI는 비히클군에 남아 있는 동물을 사용하여 마지막 일자에 계산하였다(연구 10일).
- [0379] 시험 제제
- [0380] 하기 명시된 바와 같이, 연구 1-3에서 하기 시험 제제를 사용하였다.
- [0381] 연구 1 및 2: 0.1 mg/mL의 화합물 번호 14 스톡 용액(stock solution)을 PBS로 제형화하고, 10 mL/kg 체중의 투여 부피를 사용하여, 각 치료 당일 정확한 동물 체중을 기준으로 정맥 내 (IV) 투여하였다. 최종 투여량은 1.0 mg/kg이었다. 화합물 번호 14에 대한 투여 부피는 0.2 mL를 초과하지 않았다. 화합물 번호 14는 단일 제제 치료군 및 조합 치료군에서 3회 용량에 대해 Q3D 일정(2일, 5일 및 8일)으로 투여하였다. 화합물 번호 14의 투약 제형을 1회 준비하고 2일, 5일 및 8일에 투약하기 위해 사용하였다.
- [0382] 연구 1 및 2에 대한 방사선 치료는 RadSource RS 2000 X-선 조사기(Rad Source Technologies)를 사용하여 수행하였다. 동물은 1.046 Gy/분의 방사선을 받았고, 대략 9.5분이 10 Gy 선량 전달에 도달하는 데 필요하였다. 동물은 이소플루란을 사용하여 조사 챔버에 배치하기 전에 마취하고 반사를 확인하였다. 방사선 빔은 수동 위치 지정으로 종양에 집중(focused)시켰다. 방사선은 연구 1의 0 일자, 2 일자 또는 4일자에, 그리고 연구 2의 0 일자, 1 일자, 2 일자, 3 일자 또는 4 일자에 수동 위치 지정을 통해 단일 10 Gy 선량으로 투여하였다.
- [0383] 연구 3: 0.1 mg/mL의 화합물 번호 14 스톡 용액을 PBS로 제형화하고, 10 mL/kg 체중의 투여 부피를 사용하여, 각 치료 당일 정확한 동물 체중을 기준으로 IV 투여하였다. 최종 투여량은 0.25 mg/kg 또는 1.0 mg/kg이었다. 화합물 번호 14는 단일 제제 치료군 및 조합 치료군에서 3회 용량에 대해 Q3D 일정(12일, 15일 및 18일)으로 투여하였다. 화합물 번호 14의 투약 제형을 1회 준비하고 모든 3회 투약일 동안 사용하였다.
- [0384] 항-mPD-1 항체(클론 RMP1-14) 및 mPD-1에 결합하지 않는 아이소타입 대조군 (mIgG2a, 클론 2A3) (둘 다 Bio X Cell로부터, 10 Technology Drive, Suite 2B, West Lebanon, NH 03784)은 12 일자에 PBS 중 1.0 mg/mL로 첫 번째 주사 전에 제형화하고, 0.01 mL/g의 투약 부피를 사용하여 결과적으로 10 mg/kg 용량으로, 각 치료 당일 정확한 체중을 기준으로 복강내(IP) 투여하였다. 제형화된 항-mPD-1 및 아이소타입 대조군은 15일 및 18일에 후속 투약시까지 섭씨 4도에서 보관하였다. 항-mPD-1 또는 아이소타입 대조군을 단일 제제 치료군 및 조합 치료군에서 3회 용량에 대해 Q3D 일정(12일, 15일 및 18일)으로 화합물 번호 14 또는 비히클 대조군과 동시에 투여하였다.
- [0385] 연구 3에 대한 방사선 치료는 컴퓨터 단층 촬영 스캔 SARRP(소형 동물 방사선 연구 플랫폼) 조사기 (Xstrahl

Inc. Suwanee, Ga)로부터 체적 이미지 유도과 함께 초점 빔 방사선을 사용하여 수행하였다. 동물은 2.42 Gy/분의 방사선을 받았고, 대략 3.3분이 8 Gy 선량 전달에 도달하는 데 필요하였다. 동물은 8 일자, 9 일자 및 10 일자에 8 Gy 방사선을 받았고, 이와 더불어 12 일자에 화합물 번호 14 및/또는 항-mPD-1 또는 관련 대조군을 투약의 개시 2일 전에 제공된 마지막 방사선 선량을 받았다. 동물을 1-2% 이소플루란을 사용하여 이미징 및 방사선 치료 동안 마취시켰다. 매일 반복되는 방사선 치료를 위해, 동일한 치료 계획이 적용되고 시간 경과에 따른 동물 위치 지정 또는 표적 변경의 변화에 대해 조정되었다. 모의 방사선을 받은 동물은 임의의 방사선도 받지 않았지만, 방사선을 받은 동물로서 절차의 비-방사선 측면에 대한 대조군을 위해 동일한 시간 동안 마취시켰다.

[0386] 연구 4: 화합물 번호 14의 5 mg/mL 스톡 용액을 0.0667 mg/mL의 최종 농도로 PBS에서 제형화하고 정맥 내(IV) 투여하였다. 최종 투여량은 0.25 mg/kg이었다. 화합물 번호 14에 대한 투여 부피는 0.2 mL를 초과하지 않았다. 화합물 번호 14는 1 일자에 시작하여 단일 제제 치료군 및 조합 치료군에서 3회 용량에 대해 Q3D 일정으로 투여하였다. 화합물 번호 14의 투약 제형을 1회 준비하고 각 치료일에 투약하기 위해 사용하였다.

[0387] 연구 5: 화합물 번호 14의 5 mg/mL 스톡 용액을 0.0667 mg/mL의 최종 농도로 PBS에서 제형화하고 정맥 내(IV) 투여하였다. 최종 투여량은 0.25 mg/kg이었다. 화합물 번호 14에 대한 투여 부피는 0.2 mL를 초과하지 않았다. 화합물 번호 14는 1 일자에 시작하여 단일 제제 치료군 및 조합 치료군에서 3회 용량에 대해 Q3D 일정으로 투여하였다. 화합물 번호 14의 투약 제형을 1회 준비하고 각 치료일에 투약하기 위해 사용하였다.

[0388] 연구 4 및 5: 항-mPD-1 항체(클론 RMP1-14) 및 mPD-1에 결합하지 않는 아이소타입 대조군 (mIgG2a, 클론 2A3) (둘 다 Bio X Cell로부터, 10 Technology Drive, Suite 2B, West Lebanon, NH 03784)은 PBS 중 2.1 mg/mL로 각 주사 전에 제형화하고, 0.1 mL/마우스의 투약 부피를 사용하여 결과적으로 10 mg/kg 용량으로, 복강내(IP) 투여하였다. 항-mPD-1 또는 아이소타입 대조군을 단일 제제 치료군 및 조합 치료군에서 3회 용량에 대해 BIW 일정으로 화합물 번호 14 또는 비히클 대조군과 동시에 투여하였다.

[0389] 연구 4 및 5: 연구 4 및 5에 대한 방사선 치료는 컴퓨터 단층 촬영 스캔 SmART(소형 동물 이미지-유도 방사선 요법) 플랫폼 (Precision XRay Inc., North Branford, CT)으로부터 체적 이미지 유도과 함께 초점 빔 방사선을 사용하여 수행하였다. 동물은 4.52 Gy/분의 방사선을 받았고, 대략 1.8분이 8 Gy 선량 전달 (연구 4)에 도달하는 데 필요하였으며, 또는 2.6분이 16 Gy 선량 전달 (연구 5)에 도달하는 데 필요하였다. 동물을 1-2% 이소플루란을 사용하여 이미징 및 방사선 치료 동안 마취시켰다.

[0390] 종양 측정

[0391] 버니어 캘리퍼스를 사용하여 매주 3회 종양을 측정하였다. 종양 부피는 표준 방정식을 사용하여 계산되었다:  $V = W^2 \times L/2$ , 여기서  $V$  = 종양의 부피,  $W$  = 종양의 너비, 및  $L$  = 종양의 길이이다. 평균 종양 부피가 연구 1의 경우 대략  $60 \text{ mm}^3$ , 연구 2의 경우  $75 \text{ mm}^3$  및 연구 3의 경우  $110 \text{ mm}^3$ 에 도달하면, 마우스를 연구 1 및 2에서 8개군 ( $n=10/\text{군}$ )으로, 그리고 연구 3에서 9개군 ( $n=8/\text{군}$ )으로 무작위 배정하였다. 이후, 이들 군에 비히클 (PBS), 화합물 번호 14, 방사선, 항-mPD-1, 또는 아이소타입 대조군, 또는 표 1a, 2a 및 3a에 기재된 바와 같은 이들 제제의 조합을 투여하였다. 종양 크기 및 체중은 각 연구 기간 동안 주 3회 측정되었다. 마우스는 연구 1 및 2를 위해 종양 부피가 체중의 10%를 초과한 경우 또는 개별 종양이 크기에 대한 인도적 종점(>2 cm)을 초과한 경우 또는 동물이 연구 시작에 비해 체중의 20%를 잃었거나 임의의 24시간 범위 내에 체중의 15%를 잃은 경우에 안락사시켰다. 마우스는 연구 3에서 종양 부피가  $2,000 \text{ mm}^3$ 를 초과하거나 동물이 연구 시작에 비해 체중의 20% 이상을 잃은 경우에 안락사시켰다.

[0392] 마우스 동계 종양 모델에서 상이한 치료를 비교하는 통계적 분석

[0393] 연구 1, 2, 4 및 5에서 하기 통계적 분석 방법을 사용하였다.

[0394] **성장률 저해:** 치료군의 쌍 간의 시간 경과에 따른 종양 성장 경향의 차이는 하기에 더 상세히 기술된 바와 같이 각 동물의 데이터를 단순한 지수 성장 모델에 맞추고, 두 그룹의 평균 성장률을 비교함으로써 평가하였다. 성장률의 차이는 GRI에 의해 요약되었으며, 이는 비히클 성장률의 일부로 표현된 참조군에 비해 치료군이 경험한 성장률의 감소이다.

$$\text{성장률 저해} = \frac{\mu_C - \mu_T}{\mu_V} \times 100\%$$

[0395]

[0396]  $\mu T$  및  $\mu C$ 는 각각 치료군 및 참조군에 대한 평균 종양 성장률이다.  $\mu V$ 는 비히클군의 평균 종양 성장률이며, 대부분의 경우는 참조군과 동일하다.

[0397] 양성 GRI는 치료군의 종양이 참조군에 비해 감소된 비율로 성장함을 나타낸다. 100%보다 큰 GRI는 비히클군이 참조군과 동일한 경우 종양 퇴행으로 해석된다. GRI의 음성 값은 치료군의 종양이 참조군의 종양보다 빠르게 성장함을 의미한다. 독립 표본 t-검정법(unpaired t-test)을 사용하여 통계적 유의성을 결정하였다. 통계적으로 유의미한 P 값은 두 치료군의 시간 경과에 따른 추세가 상이하다는 것을 시사한다.

[0398] **종양 성장률 계산:** 낮은 종양 부피는 데이터 분석에 문제를 일으킬 수 있으므로, 25 입방 mm 미만의 모든 측정 값 (0 값 포함)은 분석에서 제외되었다. 이 배제 단계 후에, 종양 부피는 지수 성장 모델을 따르는 것으로 가정하였다.

[0399] 보다 구체적으로, 주어진 동물 및 치료군의 경우,

[0400] 
$$\log_{10}(V_i) = a + b \times t_i + \varepsilon_i$$

[0401] 여기서  $V_i$ 는  $i$ 번째 시점의 종양 부피이다. 여기서  $a$ 는 초기 로그 부피이고,  $b$ 는 종양 성장률이고,  $t_i$ 는 수일 내 측정 시간이다.  $\varepsilon_i$ 는 상관관계가 없는 것으로 가정하고 정규 분포에서 추출한 잔류 오차 항이다.

[0402] 이 모델은 각각의 치료군 내의 각각의 동물에 대해 개별적으로 피팅(fitting) 되었다. 동물이 희생되거나 조기에 사망하였지만, 적어도 두 개의 고유한 시점이 측정된 경우(기준선 포함), 이후 그 시점까지의 데이터를 사용하여 성장률을 추정하였다. 동물이 2개 미만의 시점에서 측정된 경우, 동물을 자동적으로 분석에서 배제하였다.

[0403] 드문 경우지만, 하나 이상의 동물에 대한 추정된 성장률은 동일한 그룹 내의 다른 동물과 매우 다를 수 있다. 분석을 강력하게 하기 위해, 주어진 그룹에 대한 추정된 성장률의 중앙값 절대 편차의 30배 너비로 구간을 정의하였다. 그 간격은 그룹에 대한 성장률 중앙값에 집중되었다. 임의의 동물의 성장률이 이 간격을 벗어나면, 성장률을 간격의 경계에서 값으로 대체하였다.

[0404] **조합 분석:** 약물 치료를 조합하는 것으로부터 이점이 있는지 결정하기 위해 조합 분석을 수행하였다. 이러한 분석은 또한 추정된 종양 성장률을 기반으로 하였다. 시너지의 척도는 하기와 같이 정의하였다.

[0405] 
$$\text{시너지 점수} = \frac{\mu_{AB} - \mu_A - \mu_B + \mu_{\text{대조군}}}{\mu_V} \times 100\%$$

[0406] 여기서,  $\mu_{AB}$ ,  $\mu_A$ ,  $\mu_B$  및  $\mu_{\text{대조군}}$ 은 각각 조합, 약물 A, 약물 B 및 대조군의 평균 성장률이다. 이전과 마찬가지로,  $\mu V$ 는 비히클군의 평균 종양 성장률이며, 대부분의 경우 대조군과 동일하다. 시너지 점수의 표준 오차는 4개의 그룹에 걸쳐 표준 오차 제곱합의 제곱근으로 계산되었다. 자유도는 웰치-새터스웨이트(Welch-Satterthwaite) 방정식을 사용하여 추정되었다. 시너지 점수가 0이 아닌지 여부를 결정하기 위해 가설 검정을 수행하였다. P-값은 시너지 점수를 표준 오차로 나누어 계산하고 상기 계산된 자유도로 t-분포 (양측)에 대해 테스트하였다. 0.05 미만의 P 값은 통계적으로 유의미하다.

[0407] 조합 결과는 하기와 같이 해석될 수 있다. 통계적으로 유의미한 음성 시너지 점수는 상승작용적 조합을 나타낸다. 통계적으로 유의미한 양성 시너지 점수는 조합이 최고 성능의 단일 제제보다 더 나은 성능 (즉, 더 낮은 성장률을 가짐)일 때 서브-부가적인 조합을 나타낸다. 통계적으로 유의미한 양성 시너지 점수는 조합이 최고 성능의 단일 제제보다 성능이 더 나쁠 때 길항적 조합을 나타낸다. 통계적으로 유의미하지 않은 점수는 부가적인 것으로 간주되어야 한다.

[0408] 연구 3에서 하기 통계적 분석 방법을 사용하였다.

[0409] **비히클군에 대한 쌍별 비교:** 모든 종양 부피는 로그 변환 전에 추가된 5의 값을 가졌다. 변환 후, 선형 보간법을 사용하여 각 마우스의 종양 부피가 1000 mm<sup>3</sup>에 도달할 때 무작위화 이후 시간(일 단위)을 추정하였다. 본 발명자들은 마우스의 종양이 1000 mm<sup>3</sup>에 도달하는 이벤트를 "종양 진행" 이벤트로 간주하고, 전술한 추정된 시간을 진행시간(TTP)이라 지칭한다. 연구 종료시 마우스의 종양이 1000 mm<sup>3</sup>에 도달하지 않은 경우 마우스가 연구에 대한 마지막 일자를 기록하고 우측 중도절단하였다. 각각의 관심 치료의 쌍에 대해, TTP에 대한 와이블(Weibull) 분포를 가정하는 매개변수 생존 모형을 사용하여 두 치료 아암 간의 위험 비율(HR)을 추정하였다. HR

은 연구 전반에 걸쳐 임의의 시점에서 2가지 치료 아암의 마우스가 진행 이벤트를 경험하는 위험 비율을 반영한다. 치료 A와 B 사이의 HR이 1 미만인 것은 치료 B에 비해 A에서 효능이 우수함을 나타낸다. 또한, 추정된 HR의 불확실성을 설명하기 위해 표준오차(SE) 및 95% 신뢰구간(CI)을 계산하였다. 마지막으로, 2가지 치료간 차이의 통계적 유의성을 평가하기 위해 다음 두 가지 유형의 검정을 사용하여 P-값을 계산하였다: 1) 와이블(Weibull) 생존 모형에서 Wald 검정 p-값; 2) 비-모수 로그 순위 검정.

[0410] **조합 치료 효과:** 조합 이익은 또한 TTP를 기반으로 하였다. 시너지는 와이블(Weibull) 모델로부터 평가된다. 시너지 HR(위험 비율)은 하기와 같이 해석된다.

$$\lambda_{\text{시너지}} = \frac{\lambda_{AB|Ctrl}}{\lambda_{A|Ctrl} * \lambda_{B|Ctrl}}$$

[0411] 여기서,  $\lambda_{A|Ctrl}$  및  $\lambda_{B|Ctrl}$ 은 각각 치료 A 및 B를 비히클 대조군과 비교하기 위한 위험 비율이고,  $\lambda_{AB|Ctrl}$ 은 조합을 비히클군과 비교하는 위험 비율이다.  $\lambda_{\text{시너지}}$ 의 추정치가 1보다 현저히 작으면, 두 치료 아암 사이에 시너지가 존재함을 의미한다. 실제로, 3개의 개별적으로 추정된 위험 비율을 사용하여  $\lambda_{\text{시너지}}$ 를 계산하는 대신에, 와이블(Weibull) 회귀 모델은 치료 A 및 B에 대한 항과 이들의 상호작용을 사용하여 4개의 치료군 모두에 피팅된다. 따라서, 상호작용 항은  $\log(\lambda_{\text{시너지}})$ 로 해석될 수 있다. 따라서,  $\lambda_{\text{시너지}}$ 는 추정된 상호작용 항을 지수화하여 계산되며, 상기 p-값은 상호작용 항이 로그 스케일에서 0과 유의미하게 상이한지 여부를 테스트함으로써 획득된다.

[0413] **결과**

[0414] **연구 1:**

[0415] 연구 1의 치료군의 종양 성장률 저해는 표 1a에 나타내었다. 19일 전반에 걸친 기간 동안 조합 효과는 표 1b에 나타내었다. 각 그룹에 대한 종양 성장 곡선은 도 1에 나타내었다.

[0416] 모든 치료군은 비히클군과 비교하여 19 일자에 통계적으로 유의미한 GRI를 나타내었다. 19일 전반에 걸친 데이터를 사용하여 수행된 상승작용(synergy) 분석은 단일 제제 화합물 번호 14 및 일지된 방사선-단독군과 비교했을 때 3개의 모든 일정에서 화합물 번호 14 + 방사선 (0 일자, 2 일자 또는 4 일자에 10 Gy)의 부가적인 이점을 보여주었다. 이 19일 기간 동안 상승작용적 이점이 검출되지 않았지만, 72일 연구의 나머지 부분 동안, 방사선-단독군 또는 단일 제제 화합물 번호 14의 군에 비해 조합 치료군에서 더 완전한 회귀가 달성되었다. 화합물 번호 14를 0 일자, 2 일자 및 4 일자에 방사선과 조합하여 투여했을 때 각각 1 마리, 1 마리 및 2 마리의 완전관해(CR)가 검출되었다. 대조적으로, (각각 0 일자, 2 일자 또는 4 일자에 방사선을 받은) 방사선-단독군에서 0 마리, 0 마리 및 1 마리의 CR이 있었고, 단일 제제 화합물 번호 14의 군에서 0 마리의 CR이 있었다.

[0417] 표 1a: 연구 1 종양 성장률 저해 및 완전한 회귀

모델	연구번호	치료군	GRI (%) 19일	P 값	완전한 회귀의 수
EMT6	1	화합물 14	30	<0.001	0
EMT6	1	10Gy 방사선 (0일)	32	0.009	0
EMT6	1	화합물 14 + 10Gy 방사선 (0일)	82	<0.001	1
EMT6	1	10Gy 방사선 (2일)	36	0.001	0
EMT6	1	화합물 14 + 10Gy 방사선 (2일)	60	0.001	1
EMT6	1	10Gy 방사선 (4일)	27	0.007	1
EMT6	1	화합물 14 + 10Gy 방사선 (4일)	67	<0.001	2

[0418]

[0419] 표 1b: 연구 1 조합 평가

모델	연구번호	조합군	시너지 점수 %	P 값	조합평가
EMT6	1	화합물 14 + 방사선 (10 Gy) 0일	-20	0.176	부가적
EMT6	1	화합물 14 + 방사선 (10 Gy) 2일	7	0.654	부가적
EMT6	1	화합물 14 + 방사선 (10 Gy) 4일	-10	0.487	부가적

[0420]

[0421] 연구 2:

[0422] 연구 2의 치료군의 종양 성장률 저해는 표 2a에 나타내었다. 21일 전반에 걸친 기간 동안 조합 효과는 표 2b에 나타내었다. 각 그룹에 대한 종양 성장 곡선은 도 2에 나타내었다.

[0423] 모든 치료군은 비히클군과 비교하여 21 일자에 통계적으로 유의미한 GRI를 나타내었다. 연구 21일 전반에 걸친 데이터를 사용하여 수행된 조합 분석은 화합물 번호 14 + 방사선 (2 일자에 10 Gy)의 조합이 단일 제제 화합물 번호 14 및 방사선-단독 (2 일자에 10 Gy) 그룹과 비교시 상승작용적이었음을 나타내었다. 다른 일정 (0 일자, 1 일자, 3 일자 또는 4 일자에 10Gy)에서 화합물 번호 14 + 방사선의 조합은 단일 제제 화합물 번호 14 및 방사선-단독 아암(arm)과 비교할 때 부가적인 이점을 제공하였다. 60일간 연구의 나머지 부분 동안, 방사선-단독군 또는 단일 제제 화합물 번호 14의 군에 비해 3개의 조합 치료군에서 더 많은 CR이 달성되었다. 화합물 번호 14 를 2 일자, 3 일자 및 4 일자에 방사선과 조합하여 투여했을 때 각각 2 마리, 4 마리 및 2 마리의 CR이 검출되었다 (표 2a). 대조적으로, 방사선-단독군, 단일 제제 화합물 번호 14의 군 또는 방사선이 0 일자 또는 1 일자에 투여된 조합군에서는 CR이 없었다.

[0424] 표 2a: 연구 2 종양 성장률 저해 및 완전한 회귀

모델	연구번호	치료군	GRI (%) 21일	P 값	완전한 회귀
EMT6	2	방사선 (10Gy) (2일)	20	0.003	0
EMT6	2	화합물 14	20	0.011	0
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (0일)	60	<0.001	0
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (1일)	62	0.001	0
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (2일)	68	<0.001	2
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (3일)	64	<0.001	4
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (4일)	60	<0.001	2

[0425]

[0426] 표 2b: 연구 2 조합 평가

모델	연구번호	조합군	시너지 점수 %	P 값	조합평가
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (0일)	-20	0.124	부가적
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (1일)	-22	0.151	부가적
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (2일)	-28	0.04	상승적
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (3일)	-24	0.085	부가적
EMT6	2	화합물 14 + 방사선 (10Gy) (4일)	-20	0.124	부가적

[0427]

[0428] 연구 3:

[0429] 연구 3의 치료군의 진행시간(time-to-progression) 분석은 표 3a에 나타내었다. 조합 분석 결과를 표 3b에 나타내었다. 각 군에 대한 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선은 도 3a에 나타내었다. 종양 성장 곡선은 도 3b에 나타내었다.

[0430] 화합물 번호 14 (0.25 mg/kg 또는 1 mg/kg) 또는 8 Gy x 3 방사선을 포함하는 모든 치료군은 대조군에 비해 TTP (종양 부피가 1000 mm<sup>3</sup>에 도달하는 시간)에서 통계적으로 유의미한 증가를 입증하였다. 단일 제제로서 항-mPD1은 대조군에 비해 TTP를 유의미하게 증가시키지 않았다. 화합물 번호 14 (1 mg/kg) 및 항-mPD1 (그룹 8) 또는 아이소타입 대조군 (그룹 6)을 사용한 8 Gy x 3 방사선 간에 통계적으로 유의미한 상승작용이 입증되었다. 화합물 번호 14 (0.25 mg/kg) 및 8 Gy x 3 방사선 및 항-mPD1 (그룹 9) 간에 유의미한 상승작용적 활성이 또한 입증되었다. 대조적으로, 항-mPD1 및 8 Gy x 3 방사선의 조합은 본 실험에서 상승작용적이지 않았다(그룹 7).

[0431] 도 3a의 연구에 대한 생존 곡선은 주어진 연구일에 각 그룹에서 연구에 남아있는 마우스의 수를 나타낸다. 마우스는 종양 부피가 2,000 mm<sup>3</sup>를 초과하거나 연구의 시작에 비해 동물이 이들 체중의 20% 이상이 손실된 경우 연구에서 제거되었다. 생존 그래프는 그룹 6 [화합물 번호 14 (1 mg/kg) + 아이소타입 대조군 + 8 Gy x 3 방사선]에서 5 마리의 마우스 및 그룹 8 [화합물 번호 14 (1 mg/kg) + 항-mPD1 + 8 Gy x 3 방사선]에서 5 마리의 마우스가 연구 종료 시(108일)에 종양이 없는 생존자로 연구에 남아 있음을 보여준다. 대조적으로, 관련 비교 그룹 (Gr 2, 5, 7)의 마우스는 53일 이후 연구에 남아 있지 않았으며, 이는 이러한 조합의 지속적인 이점을 나타낸다.

[0432] 표 3a: 연구 3 시간 대 진행 분석

모델	연구 번호	비히클군에 대한 쌍별 비교 (Gr 1)	HR (와이블)	95% CI (와이블)	SE (와이블)	P-값 (와이블)	P-값 (로그-순위)
EMT6	3	Gr 2	0.485	(0.18, 1.3)	0.245	0.151	0.0312*
EMT6	3	Gr 3	0.37	(0.135, 1.02)	0.191	0.048	0.0251*
EMT6	3	Gr 4	2.74	(0.898, 8.38)	1.56	0.0473	0.309
EMT6	3	Gr 5	0.0313	(0.0069, 0.142)	0.0242	6.2e-12	0.000306*
EMT6	3	Gr 6	0.00091	(2.93e-05, 0.0283)	0.0016	3.72e-16	3.85e-05*
EMT6	3	Gr 7	0.0395	(0.00827, 0.189)	0.0315	1.06e-10	9.91e-05*
EMT6	3	Gr 8	0.00376	(0.000211, 0.0671)	0.00553	2.44e-15	3.85e-05*
EMT6	3	Gr 9	0.0174	(0.00234, 0.129)	0.0178	4.86e-15	3.69e-05*

[0433]

[0434] \* 로그-순위 시험을 기반으로 한 통계적으로 유의미한 위험 비율.

[0435] 표 3b: 연구 3 조합 평가

모델	연구 번호	조합군	비교군 A	비교군 B	시너지 위험비율 (와이블)	CI 95% (와이블)	S.E. (와이블)	P-값 (와이블)
EMT6	3	Gr 6 [화합물 14 (1 mg/kg) + 아이소타입 대조군 + 방사선 (8 Gy x 3)]	Gr 2 [화합물 14 (1 mg/kg) + 아이소타입 대조군 + 모의(mock) 방사선]	Gr 5 [비히클 + 아이소타입 대조군 + 방사선 (8 Gy x 3)]	0.00194	(0.000166, 0.0226)	0.00243	4.8e-11*
EMT6	3	Gr 9 [화합물 14 (0.25 mg/kg) + 항-mPD-1 + 방사선 (8 Gy x 3)]	Gr 3 [화합물 14 (0.25 mg/kg) + 아이소타입 대조군 + 모의(mock) 방사선]	Gr 7 [비히클 + 항-mPD-1 + 방사선 (8 Gy x 3)]	0.214	(0.0488, 0.938)	0.161	0.0322*
EMT6	3	Gr 8 [화합물 14 (1 mg/kg) + 항-mPD-1 + 방사선 (8 Gy x 3)]	Gr 2 [화합물 14 (1 mg/kg) + 아이소타입 대조군 + 모의(mock) 방사선]	Gr 7 [비히클 + 항-mPD-1 + 방사선 (8 Gy x 3)]	0.00993	(0.0013, 0.0758)	0.0103	6.15e-08*
EMT6	3	Gr 7 [비히클 + 항-mPD-1 + 방사선 (8 Gy x 3)]	Gr 4 [비히클 + 항-mPD1 + 모의(mock) 방사선]	Gr 5 [비히클 + 아이소타입 대조군 + 방사선 (8 Gy x 3)]	0.272	(0.061, 1.21)	0.207	0.0686

[0436]

[0437] \* 통계적으로 유의미한 상승작용 위험 비율

[0438] 연구 4:

[0439] 연구 4의 치료군의 중앙 성장률 저해는 표 4a에 나타내었다. 11일 전반에 걸쳐 기간 동안 조합 효과는 표 4b에

나타내었다. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선은 도 4a에 나타내었으며, 각 군에 대한 종양 성장 곡선은 도 4b에 나타내었다.

[0440] 항-종양 활성은 (비히클과 비교시) 화합물 번호 14 + 방사선 + 항-mPD-1 치료의 3중 조합으로 처리된 동물에서 가장 컸다 (101%의 GRI, p 값 < 0.001). 화합물 번호 14와 방사선의 조합은 또한 비히클과 비교시 유의미한 항-종양 활성을 나타내었지만, 3중 조합 (88%의 GRI, p 값 < 0.001) 보다 그 정도는 낮았으며, 방사선 치료 단독은 또한 비히클과 비교시 중간 정도의 항종양 활성이 나타내었지만, 2중 또는 3중 조합군 (63%, p 값 = 0.001) 보다 덜 강력하였다. 대조적으로, 화합물 번호 14 또는 항-PD-1 치료 단독으로 처리된 동물에서는 미미한 항-종양 활성이 관찰되었다 (각각 GRI 13%, p 값 0.698, 또는 GRI -2%, p 값 = 0.792). 이러한 치료는 20% 이상의 체중 감소에 대해 연구에서 제거된 동물 없이 모두 내약성이 우수하였다.

[0441] 표 4a: 연구 4 종양 성장률 저해 및 완전한 회귀

모델	연구 번호	치료군	GRI (%) (11일)	P 값	제거된 동물의 수
CT26	4	TG01 비히클 QW IV (참조군)	N/A	N/A	4
CT26	4	TG02 화합물 14 0.25 mg/kg QWx3 IV	13	0.069	0
CT26	4	TG03 항-PD-1 10 mg/kg BIWx3 IP	-2	0.792	3
CT26	4	TG04 비히클+ 방사선 8 Gy	63	0.001	0
CT26	4	TG05 화합물 14 0.25 mg/kg QWx3 IV + 방사선 8 Gy	88	<0.001	0
CT26	4	TG06 화합물 14 0.25 mg/kg QWx3 IV + 항-PD-1 10 mg/kg BIWx3 IP+ 방사선 8 Gy	101	<0.001	0

[0442]

[0443] 표 4b: 연구 4 조합 평가

모델	연구 번호	조합군	시너지 점수 %	P 값	조합평가
CT26	4	TG05 화합물 14 0.25 mg/kg QWx3 IV + 방사선 8 Gy	-12	0.448	부가적
CT26	4	TG06 화합물 14 0.25 mg/kg QWx3 IV + 항-PD-1 10 mg/kg BIWx3 IP+ 방사선 8 Gy	-16	0.393	부가적

[0444]

[0445] 연구 5:

[0446] 연구 5의 치료군의 종양 성장률 저해는 표 5a에 나타내었다. 10일 전반에 걸쳐 기간 동안 조합 효과는 표 5b에 나타내었다. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선은 도 5a에 나타내었으며, 각 군에 대한 종양 성장 곡선은 도 5b에 나타내었다.

[0447] 항-종양 활성은 (비히클과 비교시) 화합물 번호 14 + 방사선의 조합으로 처리된 동물에서 가장 컸다 (67%의 GRI, p 값 < 0.001). 방사선 및 화합물 번호 14 처리 단독은 또한 비히클과 비교시 중간 정도의 항종양 활성을 나타내었지만, 이는 2중 조합군 (각각 35%, p 값 = 0.009, GRI 11%, p 값 0.036)보다 덜 강력하였다. 이러한 치료는 20% 이상의 체중 감소에 대해 연구에서 제거된 동물 없이 모두 내약성이 우수하였다.



[0448] 표 5a: 연구 5 중앙 성장률 저해 및 완전한 회귀

모델	연구 번호	치료군	GRI (%) (10일)	P 값	제거된 동물의 수
B16F10-Ova	5	TG01 비히클 Q3Dx3 IV (참조군)	N/A	N/A	8
B16F10-Ova	5	TG02 화합물14 0.25 mg/kg Q3Dx3 IV	11	0.036	4
B16F10-Ova	5	TG03 비히클+ 방사선 16 Gy	35	0.009	2
B16F10-Ova	5	TG04 화합물14 0.25 mg/kg Q3Dx3 IV + 방사선16 Gy	67	<0.001	0

[0449]

[0450] 표 5b: 연구 5 조합 평가

모델	연구 번호	조합군	시너지 점수 %	P 값	조합평가
B16F10-Ova	5	TG04 화합물14 0.25 mg/kg Q3Dx3 IV + 방사선 16 Gy	-21	0.105	부가적

[0451]

[0452] 실시예 2: 전이성 고형 중앙 환자의 치료에서 항-PD-1 항체 및 방사선과 조합된 화합물 번호 14를 평가하는 임상 연구

[0453] 관문 저해제(CPI)로 진행되었거나 진행 중인 비소세포폐암(NSCLC), 삼중 음성 유방암(TNBC), 또는 두경부편평세포암종(SCCHN) 환자의 치료에서 방사선 요법 후 화합물 번호 14 및 펌브롤리주맙의 안전성, 내약성 및 예비 항-중앙 활성을 평가하기 위해 개방-표지(open-label), 1상, 용량 증량 연구가 수행될 것이다. 본 연구 중에 획득된 정보는 최대내약용량(MTD)을 추정하고 이 조합의 2상 권장 용량(RP2D)을 결정하는 데 사용될 것이다.

[0454] 최대 39명의 용량 제한 독성(DLT) 평가 가능한 환자를 달성하기 위해, 대략 46명의 전이성 NSCLC, TNBC 또는 SCCHN 환자가 본 연구에 등록될 것이다. 모든 환자는 8 Gy x 3 선량 (즉, 각각 8 Gy에서 3회 분할)의 이미지-유도 방사선 요법을 받은 후 펌브롤리주맙 및 화합물 번호 14의 정맥 내 (IV) 투여를 따를 것이다.

[0455] 펌브롤리주맙은 방사선 요법의 마지막 분할과 펌브롤리주맙의 IV 개시 사이에 최소 40시간 동안으로, 매 21일 주기의 1 일자에 200 mg IV로 투여될 것이다. 화합물 번호 14는 매 21일 주기의 1 일자, 8 일자 및 15 일자에 투여되는 0.2 내지 2.5 mg의 초기 탐색 가능한 용량 범위로, 베이저안 최적 구간(Bayesian Optimal INterval, BOIN) 설계에 따라 용량 증량 방식으로 투여될 것이다. 환자는 용량 탐색 1상 연구 TAK-676-1002에서 이전에 안전하다고 간주된 용량 수준으로 펌브롤리주맙과 함께 화합물 번호 14만을 투여받을 것이다.

[0456] 3명의 환자는 이전에 확인된 화합물 번호 14의 시작 용량 수준에서 초기 코호트에 등록될 것이다. 후속 코호트는 증량/감량 지침에 따라 2-3명의 환자를 등록할 것이다. 펌브롤리주맙 (매3주) 및 화합물 번호 14 (매주)의 투여는 질병 진행, 펌브롤리주맙 또는 화합물 번호 14에 대한 내약성 (적어도 펌브롤리주맙 또는 화합물 번호 14와 관련 가능성이 있고 용량 중단이 권장되는 치료 관련 응급 이상반응(TEAE)의 발달로 정의됨), 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 때까지 계속될 것이다.

[0457] 이상반응(AE)을 평가하고 실험실 값, 활력 징후, ECG 및 기타 임상적으로 지시된 검사는 방사선과 조합하여 연구 약물의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 획득될 것이다. 독성은 NCI CTCAE, 버전 5.0에 따라 평가될 것이다. 이상반응 공통용어기준 (CTCAE), 버전 4.03, 미국 보건 복지부, 국립 암 연구소, 2010년 6월 14일. DLT는 주기 1 동안 발생하는 안전성 평가에 기술된 임의의 치료 관련 응급 AE (TEAE)로 정의되며, 이는 조사자가 펌브롤리주맙 및 방사선과 조합된 화합물 번호 14와 적어도 관련 가능성이 있는 것으로 간주된다. 이후의 주기에서 발생하는 DLT 정의를 충족하는 TEAE는 화합물 번호 14의 RP2D 결정에서 고려될 것이다.

[0458] 방사선학적 평가 (임상적으로 표시된 CT 스캔 및/또는 자기 공명 영상(MRI))는 환자의 기저 질환 상태를 평가하

기 위해 사용될 것이다. 은행에 보관된 포르말린 고정된 파라핀-포매 종양 조직 또는 종양 조직의 염색되지 않은 최소 수의 슬라이드는, 가능한 경우, 모든 등록된 환자로부터 수집되어 유전자 돌연변이, 유전자 서명, 종양 돌연변이 부하, 면역 세포 함량 또는 향후 비임상 또는 임상 연구에서 나타날 수 있는 치료에 대한 반응 또는 내성의 바이오마커와 같은 기본 특징이 평가될 것이다. 방사선장 외부에서 안전하게 접근 가능한 병변을 가진 모든 환자와 약력학적 활성을 갖는 것으로 보여진 화합물 번호 14의 용량 수준에서 새로운 종양 생검 등록은 반응 일정 (SOE)에 따라 수행된 필수 종양 생검을 가질 것이다.

[0459] 일련의 혈액 샘플은 순환 바이오마커 (IP-10, IFN-유도성 케모카인을 비롯하여, 말초 단백질, 사이토카인 및 케모카인), 면역 표현형, mRNA 발현, 수용체 시퀀싱 및 무세포 DNA를 위해 수집될 것이다. 질병 반응의 평가는 RECIST 버전 1.1 (조사자에 의해 결정됨)을 사용하여 SOE에 따라 수행될 것이다. 화합물 번호 14의 대사 및 배설 메커니즘을 이해하기 위해 화합물 번호 14 및 관련 대사물의 혈장 농도를 결정하기 위한 일련의 혈액 샘플은 SOE에 기술된 바와 같이 미리 지정된 시점에서 획득될 것이다.

[0460] 1차 종점

[0461] 해당 1상 시험에 대한 1차 종점은 TEAE의 빈도 및 중증도; DLT를 갖는 환자의 수; 1개 이상의 치료 관련 응급 중증 이상반응(TEAE)이 있는 환자의 수/백분율; 및 용량 변경 및 치료 중단을 초래하는 1개 이상의 TEAE를 갖는 환자의 수/백분율을 포함할 수 있다.

[0462] 안전성 종점은 국립 암 연구소 이상반응 공통용어기준 (NCI CTCAE), 버전 5.0에 따라 평가될 것이다. 이상반응 공통용어기준 (CTCAE), 버전 5.0., 미국 보건 복지부, 국립 보건원, 국립 암 연구소(2017년 11월).

[0463] 2차 종점

[0464] 해당 1상 시험에 대한 2차 종점은 전체 반응률 (ORR) (즉, 확인된 완전관해 (cCR) + 확인된 부분관해 (cPR)); 전신 반응률 (ORRabscopal) (즉, 방사선장의 외부에 있는 종양 병변의 cCRabscopal + cPRabscopal); 국소 반응률 (ORRlocal) (즉, 방사선장 내에 있는 종양 병변의 cCRlocal + cPRlocal); 모든 종양 병변 (DOR), 방사선장 내에 있는 종양 (DORlocal) 및 방사선장 외부에 있는 종양 (DORabscopal)에 대한 반응 지속 시간; 및 모든 종양 병변 (TTR), 방사선장 내에 있는 종양 (TTRlocalized) 및 방사선장 외부에 있는 종양 (TTRabscopal)에 대한 반응 시간을 포함할 수 있다.

[0465] 반응 평가는 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) v.1.1에 따라 조사자에 의해 이루어질 것이다. *Eur. J. Cancer*, 45(2): 228-47 (2009). 가상 진행(pseudoprogression) 사례를 허용하기 위해, 후속 이미징에서 PD를 확인하지 못한다고 가정하면 PD의 초기 평가 후 환자가 치료를 계속할 수 있도록 허용된다.

[0466] 시험은 임상시험관리기준(Good Clinical Practices)에 따라 수행될 것이다.

[0467] 특정 구체예가 예시되고 기재되었으나, 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 광범위한 측면에서 기술을 벗어나지 않으면서 당업계의 통상적 기술에 따라 변화 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해해야 한다.

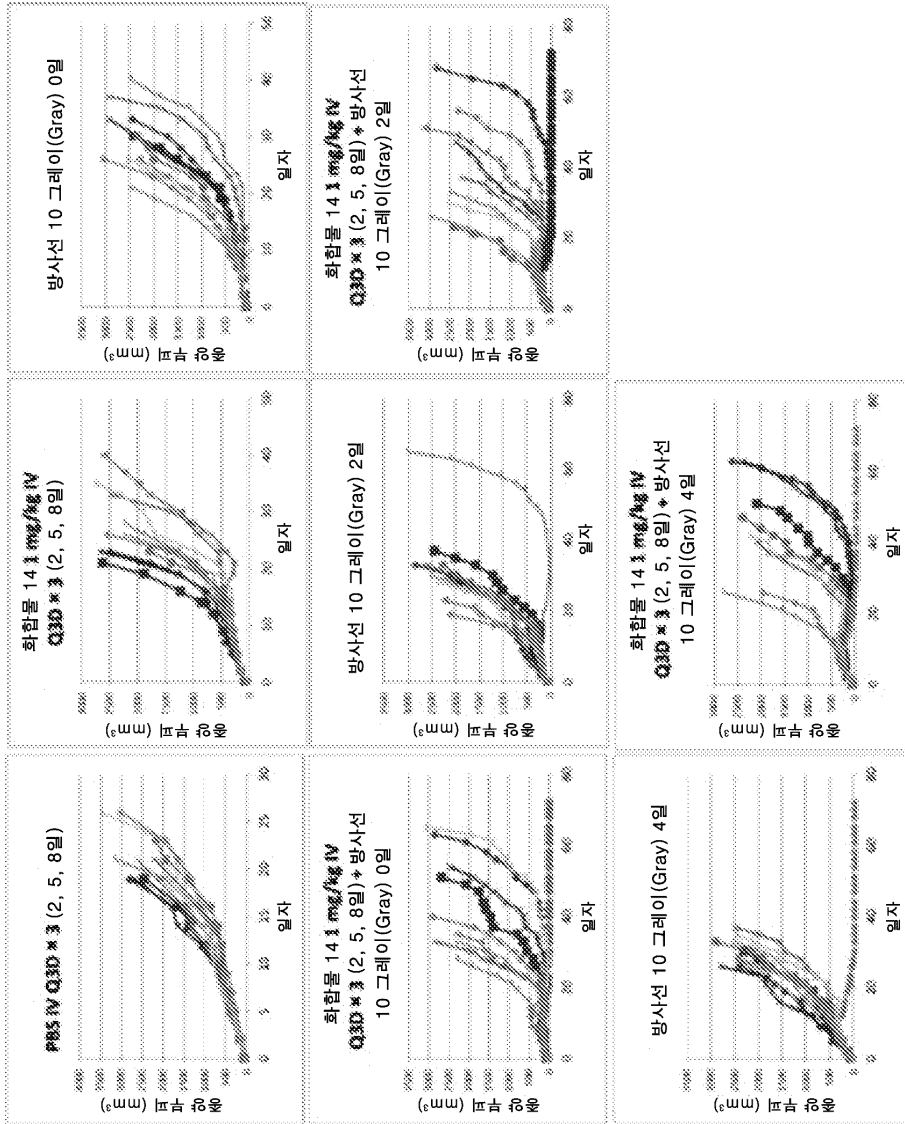
[0468] 본 발명은 본 출원에 기재된 특정 구체예의 관점에서 제한되지 않는다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 수정 및 변형이 이루어질 수 있다. 본 발명의 범주 내에서 기능적으로 동등한 방법 및 조성물은 본원에 나열된 것 외에 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백하다. 이러한 수정 및 변형은 첨부된 청구범위에 속하는 것으로 의도된다. 본 발명은 첨부된 청구범위의 조건에 의해서만 제한되며, 그러한 청구범위가 부여되는 동등물의 전체 범위와 함께 제한된다. 본 발명은 물론 변할 수 있는 특성의 방법, 시약, 화합물 조성물 또는 생물학적 시스템에 제한되지 않음을 이해한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특성의 구체예를 설명하기 위한 것이며, 제한하려는 의도가 아님을 이해한다.

[0469] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허출원, 등록된 특허 및 기타 문서는 각각의 개별 간행물, 특허출원, 등록된 특허 또는 기타 문서가 전체적으로 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 참조로 포함된 본문 내에 함유된 정의는 본 개시내용상 정의와 모순되는 범위에서 제외된다.

도면

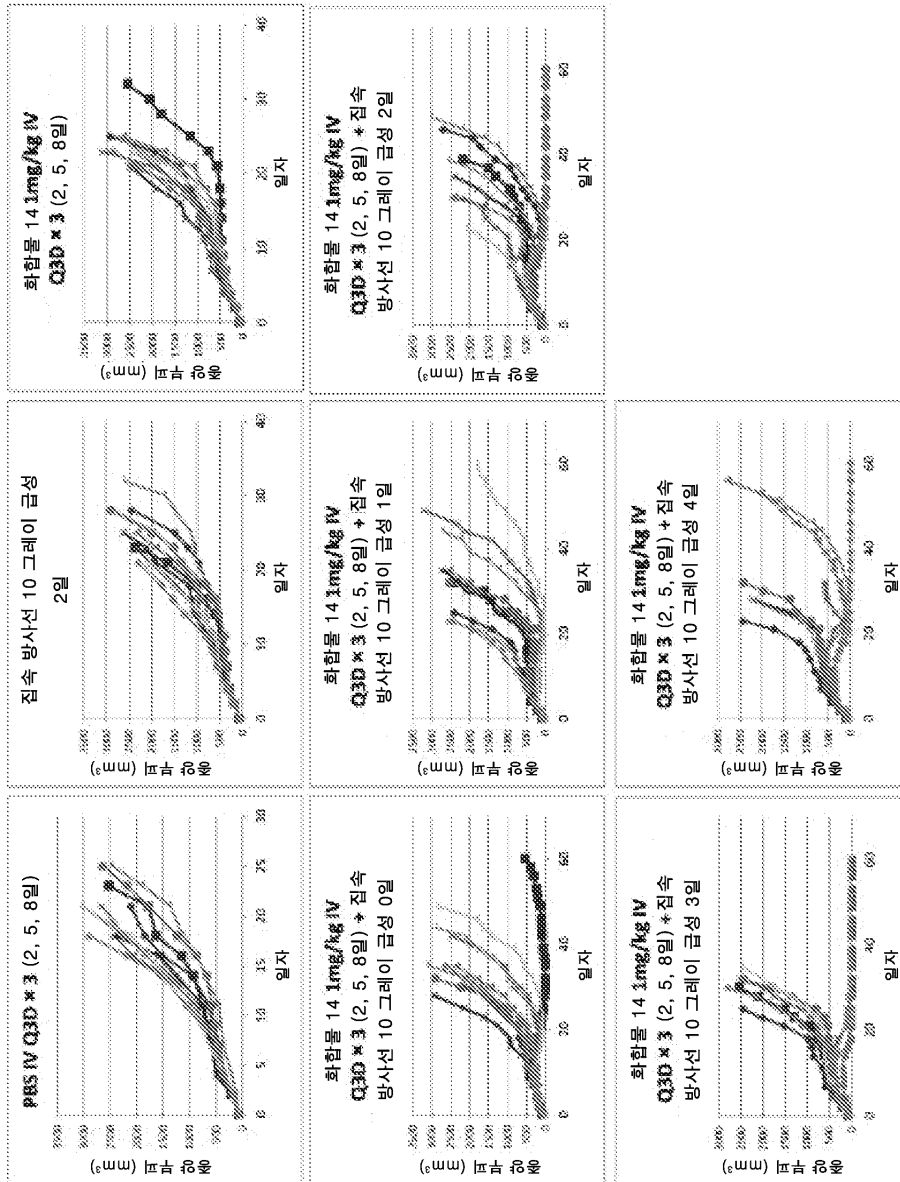
도면1

연구 1의 EMT6 동계 종양 모델에서 비히클, 화합물 14, 방사선 단독 및 조합 치료군의 종양 성장 곡선.



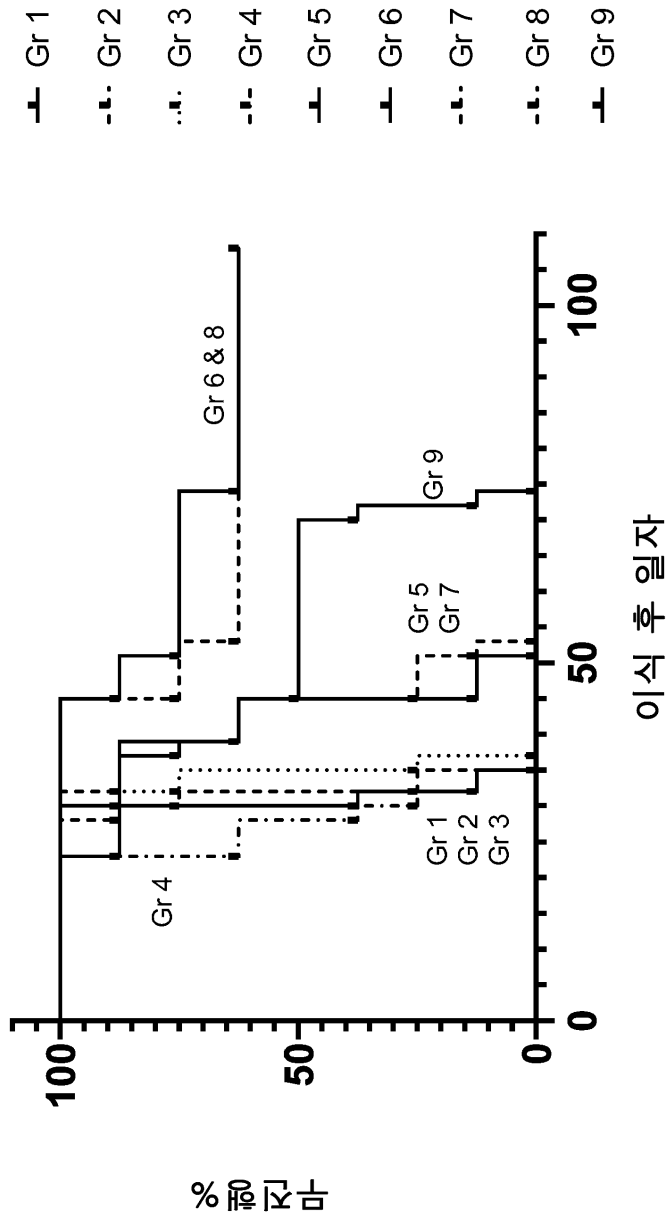
도면2

연구 2의 EMT6 동계 종양 모델에서 비히클, 화합물 14, 방사선 단독 및 조합 치료군의 종양 성장 곡선.



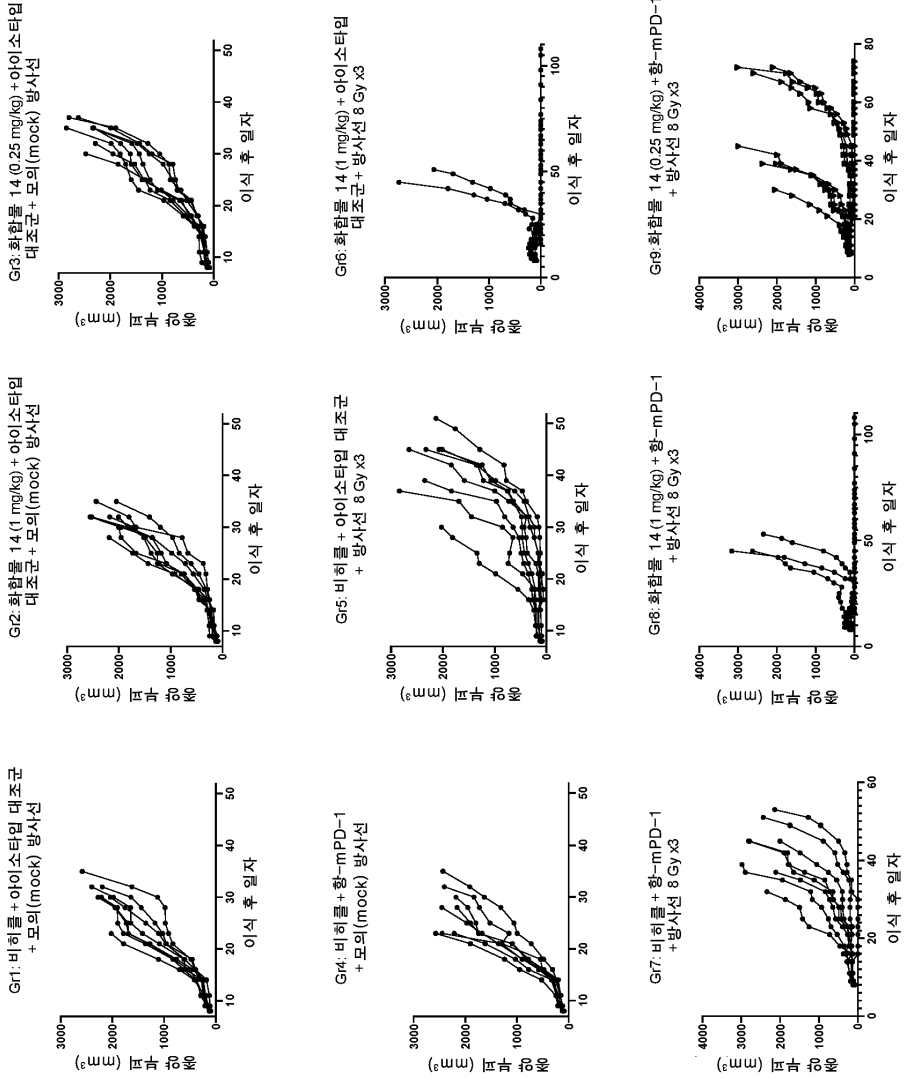
도면3a

연구 3의 EMT6 동계 종양 모델에서 비히클, 화합물 14, 방사선 단독, 항-mPD-1 항체 단독 및 조합 치료의 생존 곡선.



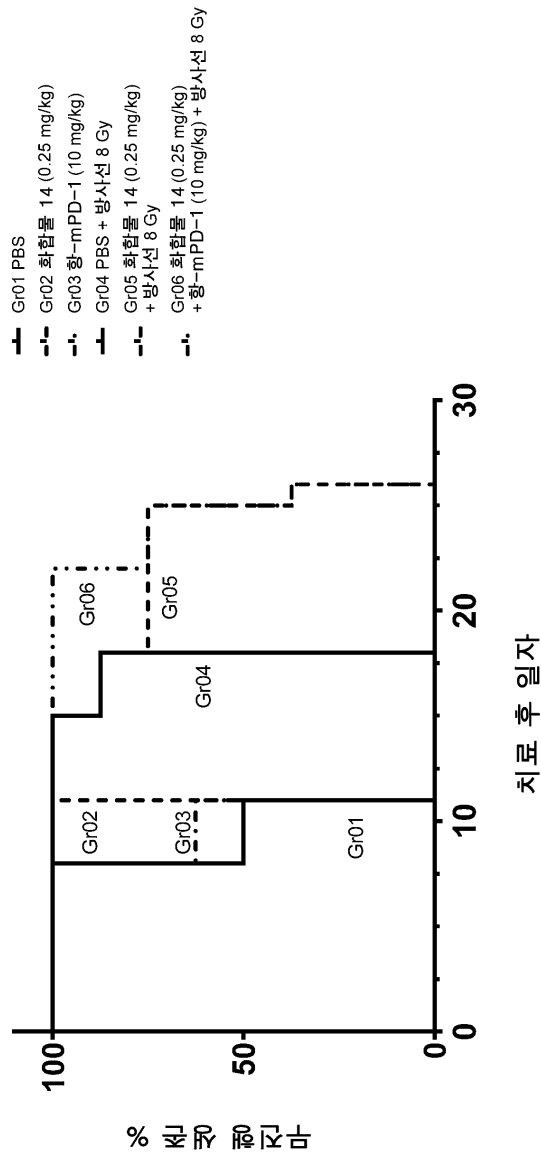
도면3b

연구 3의 EMT6 동계 증양 모델에서 비히클, 화합물 14, 방사선 단독, 항-mPD-1 항체 단독, 아이소타입 대조군 단독 및 조합 치료의 증양 성장 곡선.



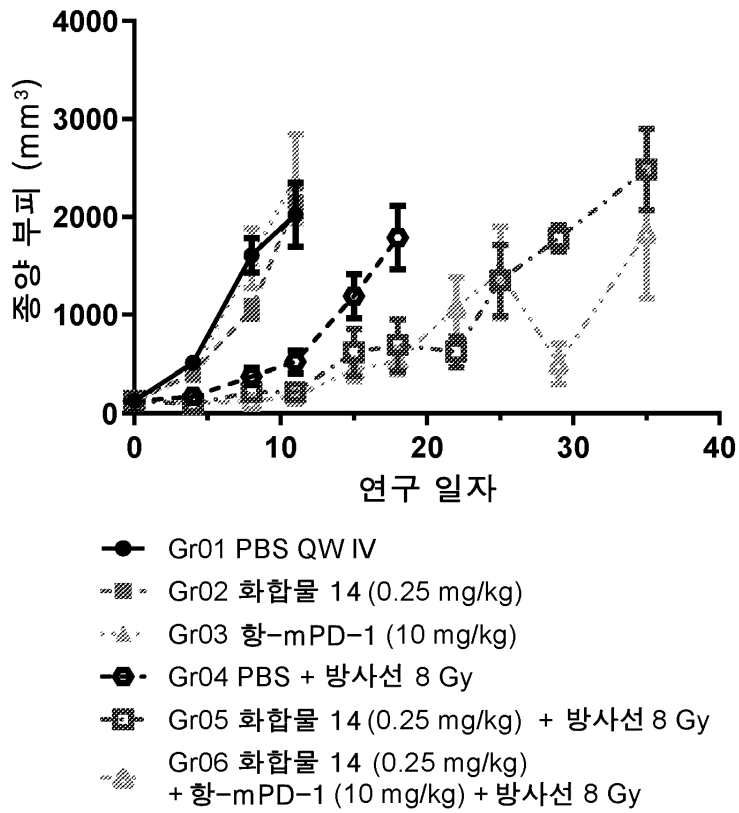
도면4a

연구 4의 CT26 종양 모델에서 비히클, 화합물 14, 방사선 단독, 항-mPD-1 항체 단독 및 조합 치료의 생존 곡선.



도면4b

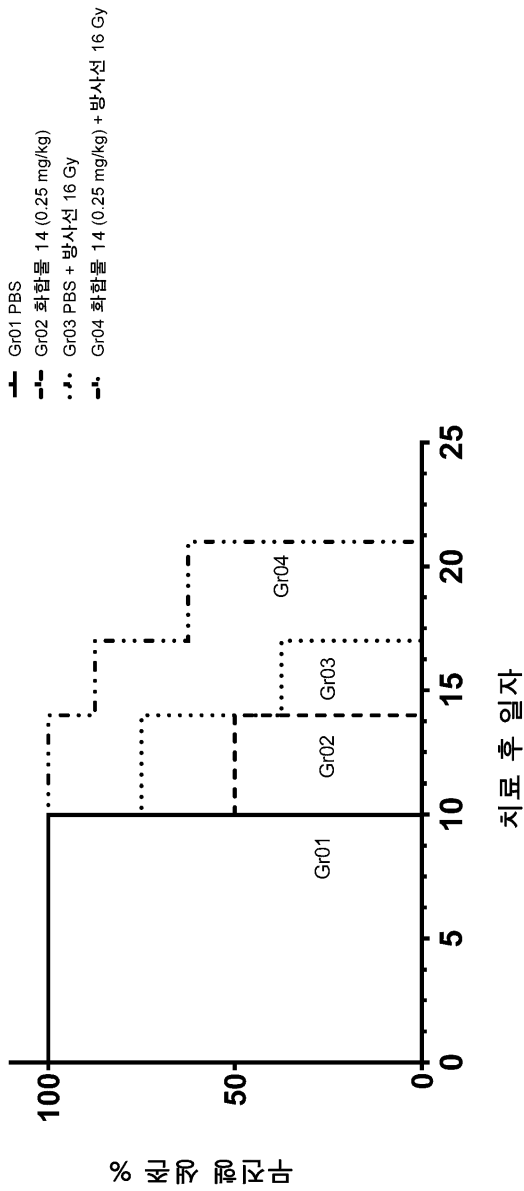
연구 4의 CT26 종양 모델에서 비히클, 화합물 14, 항-mPD-1 항체 단독, 방사선 단독 및 조합 치료의 종양 성장 곡선.





도면5a

연구 5의 B16F10 ova 증양 모델에서 비히클, 화합물 14, 방사선 단독 및 조합 치료의 생존 곡선.



도면5b

연구 5의 B16F10 ova 증양 모델에서 비히클, 화학물 14, 방사선 단독 및 조합 치료의 증양 성장 곡선.

