



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0018436  
(43) 공개일자 2020년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/04 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 39/3955 (2013.01)  
A61K 31/454 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7036164  
(22) 출원일자(국제) 2018년05월09일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2019년12월06일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/031876  
(87) 국제공개번호 WO 2018/208968  
국제공개일자 2018년11월15일  
(30) 우선권주장  
62/503,879 2017년05월09일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인  
테사로, 인코포레이티드  
미국 매사추세츠 02451 월섬 스위트 3300 윈터 스트리트 1000  
머크 샤프 앤 도메 비.브이.  
네덜란드 하아렘 2031 비엔 와더웨그 39  
(72) 발명자  
보빌레브, 드미트리  
미국 02451 매사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 1000 테사로, 인코포레이티드 내  
테주베, 브루스  
미국 02451 매사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 1000 테사로, 인코포레이티드 내  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 심미성

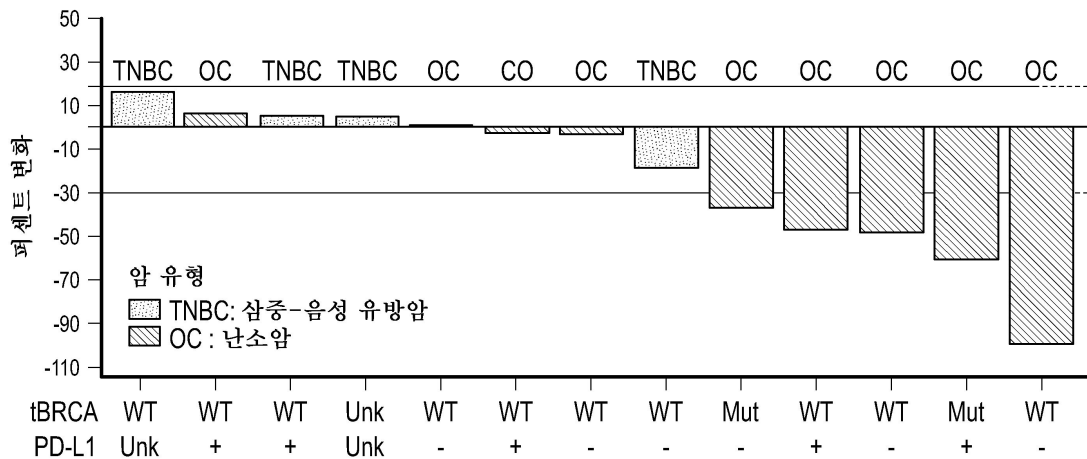
전체 청구항 수 : 총 208 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 조합 요법

(57) 요약

본 발명은 프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 신호전달을 억제하는 작용제 및 폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제 (PARP) 신호전달을 억제하는 작용제에 의한 조합 요법을 통해 재발성 암(들)을 치료하는 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)  
**A61P 35/04** (2018.01)  
**C07K 16/2818** (2013.01)  
**A61K 2039/505** (2013.01)  
**A61K 2039/545** (2013.01)  
**A61K 2039/55** (2013.01)  
**A61K 2300/00** (2013.01)

(72) 발명자

**선, 펙**

미국 02451 매사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 1000  
 테사로, 인코포레이티드 내

**퍼거슨, 앤드류 알.**

미국 02451 매사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 1000  
 테사로, 인코포레이티드 내

(30) 우선권주장

62/508,359	2017년05월18일	미국(US)
62/556,255	2017년09월08일	미국(US)
62/634,789	2018년02월23일	미국(US)
62/646,332	2018년03월21일	미국(US)
62/648,327	2018년03월26일	미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

프로그래밍된 사멸-1 단백질 (PD-1) 신호전달을 억제하는 요법 ("항-PD-1 요법") 및 폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 요법 ("항-PARP 요법") 중 하나 또는 둘 다를 대상체에게 투여하여 대상체가 둘 다의 요법에 의한 치료를 제공받도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 암은 백금 저항성이고, 대상체는 BRCA 음성인 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 대상체가 gBRCA 음성, tBRCA 음성 또는 sBRCA 음성인 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 tBRCA 음성인 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 부인과암 또는 유방암인 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암 및 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 PD-L1 음성인 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 요법이 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제의 투여를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소인 방법.

#### 청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 항-PD-1 항체 작용제인 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 항-PD-1 항체 작용제가 BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, 니볼루맙, PDR001, 펌브롤리주맙, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체인 방법.

#### 청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 항-PD-1 항체가 펌브롤리주맙 또는 그의 유도체인 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 요법이 항-PD-L1/L2 작용제의 투여를 포함하는 것인 방법.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 항-PD-L1/L2 작용제가 항-PD-L1 항체인 방법.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 항-PD-L1 항체 작용제가 아테졸리주맙, 아벨루맙, CX-072, 두르발루맙, FAZ053, LY3300054, PD-L1 밀라몰레쿨 또는 그의 유도체인 방법.

### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PARP 요법이 PARP를 억제하는 작용제의 투여를 포함하는 것인 방법.

### 청구항 16

제15항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소인 방법.

### 청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, 플루조파립 (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, 모노클로날 항체 B3-LysPE40 접합체, MP 124, 니라파립 (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, 올라파립 (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, 루카파립 (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, 심미파립, 탈라조파립 (BMN-673), 벨리파립 (ABT-888), WW 46, 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-4-올, 및 그의 염 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

### 청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 소분자인 방법.

### 청구항 19

제18항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립 및 벨리파립, 또는 그의 염 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

### 청구항 20

제19항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 니라파립 또는 그의 염 또는 유도체인 방법.

### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법이 적어도 1회의 2-12 주 치료 사이클을 포함하는 용법에 따라 투여되는 것인 방법.

### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법이 21 일의 반복 사이클로 투여되는 것인 방법.

### 청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 항-PD-1 요법이 사이클 1의 제1 일에 투여되는 것인 방법.

### 청구항 24

제23항에 있어서, 항-PD-1 요법이 후속 사이클의 제1 일에 투여되는 것인 방법.

### 청구항 25

제23항에 있어서, 항-PD-1 요법이 후속 사이클의 제1 일의 1 일 내지 3 일 이전 또는 이후에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 요법이 200 mg의 캄브롤리주맙 또는 2 mg/kg의 캄브롤리주맙과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 요법이 정맥내로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 28

제21항 및 제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 요법이 3 mg/kg 또는 240 mg의 니볼루맙과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 항-PD-1 요법이 약 60 분에 걸쳐 정맥내로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PARP 요법이 FDA-승인된 용량보다 적은 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PARP 요법이 1일 1회 200 mg의 니라파립과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PARP 요법이 경구로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 소정 퍼센트의 환자에서 임상적 이익을 달성하는 것으로 입증된 것인 방법.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 임상적 이익이 안정한 질환 ("SD"), 부분 반응 ("PR") 및/또는 완전 반응 ("CR")인 방법.

#### 청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 백금 불응성인 방법.

#### 청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 상이한 암 치료 방식으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 37

제36항에 있어서, 대상체가 이전에 방사선요법, 화학요법 또는 면역요법 중 1종 이상으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 대상체가 1, 2, 3, 4 또는 5 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 39

제38항에 있어서, 대상체가 1 또는 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 40

제38항에 있어서, 대상체가 1 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 41

제38항에 있어서, 대상체가 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 선행 요법이 세포독성 요법인 방법.

#### 청구항 43

제38항에 있어서, 대상체가 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 여기서 암이 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 6 개월 이내에 진행된 것인 방법.

#### 청구항 44

제38항에 있어서, 대상체가 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 여기서 암이 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 30 일 이내에 진행된 것인 방법.

#### 청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법 둘 다를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 46

프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 신호전달을 억제하는 작용제 및 폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 작용제 중 하나 또는 둘 다를 대상체에게 투여하여 대상체가 둘 다에 의한 치료를 제공받도록 하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이며,

여기서 PARP를 억제하는 작용제는 FDA-승인된 용량보다 적은 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 1일 200 mg의 니라파립과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제의 용량이 경구로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소인 방법.

#### 청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, 플루조파립 (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, 모노클로날 항체 B3-LysPE40 접합체, MP 124, 니라파립 (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, 올라파립 (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, 루카파립 (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, 심미파립, 탈라조파립 (BMN-673), 벨리파립 (ABT-888), WW 46, 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-4-올, 및 그의 염 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 51

제46항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 소분자인 방법.

#### 청구항 52

제51항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립 및 벨리파립, 또는 그의 염 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 53

제52항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 니라파립 또는 그의 염 또는 유도체인 방법.

#### 청구항 54

제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소인 방법.

#### 청구항 55

제46항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 항-PD-1 항체 작용제인 방법.

#### 청구항 56

제46항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, 니블루맙, PDR001, 펌브롤리주맙, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-PD-1 항체 작용제인 방법.

#### 청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, 항-PD-1 항체가 펌브롤리주맙 또는 그의 유도체인 방법.

#### 청구항 58

제46항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 항-PD-L1/L2 작용제인 방법.

#### 청구항 59

제58항에 있어서, 항-PD-L1/L2 작용제가 항-PD-L1 항체 작용제인 방법.

#### 청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 아테졸리주맙, 아벨루맙, CX-072, 두르발루맙, FAZ053, LY3300054, PD-L1 밀라몰레클 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-PD-L1 항체 작용제인 방법.

#### 청구항 61

제46항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 및 PARP를 억제하는 작용제가 적어도 1회의 2-12 주 치료 사이클을 포함하는 용법에 따라 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 62

제46항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 및 PARP를 억제하는 작용제가 21 일의 반복 사이클로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 사이클 1의 제1 일에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 64

제63항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 후속 사이클의 제1 일에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 65

제63항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 후속 사이클의 제1 일의 1 일 내지 3 일 이전 또는 이후에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 66

제46항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 200 mg의 펌브롤리주맙 또는 2 mg/kg의 펌브롤리주맙과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 67

제66항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 약 30 분에 걸쳐 정맥내로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 68

제46항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 3 mg/kg 또는 240 mg의 니볼루맙과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 69

제67항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 약 60 분에 걸쳐 정맥내로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 70

제21항 내지 제45항 및 제61항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 사이클이 적어도 2 주, 적어도 3 주 또는 적어도 4 주인 방법.

#### 청구항 71

제21항 내지 제45항 및 제61항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 용법이 적어도 3회의 치료 사이클을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 72

제21항 내지 제45항 및 제61항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 1회 이상의 사이클 동안에 수행된 모든 실험실에서 대상체의 헤모글로빈  $\geq 9$  g/dL, 혈소판  $\geq 100,000$ 개/ $\mu$ L 및 호중구  $\geq 1500$ 개/ $\mu$ L인 경우에 PARP를 억제하는 작용제의 용량이 증가되는 것인 방법.

#### 청구항 73

제72항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제의 용량이 2회 사이클 이후에 증가되는 것인 방법.

#### 청구항 74

제72항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 300 mg의 니라파립과 동등한 증가된 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 75

제45항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 자궁내막암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암, 결장암, 항문성기 부위의 편평 세포 암종, 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 편평 세포 암종, 위암, 방광암, 담낭암, 간암, 갑상선암, 후두암, 타액선암, 식도암, 두경부암, 두경부의 편평 세포 암종, 전립선암, 췌장암, 중피종, 육종 및 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 갖는 것인 방법.

#### 청구항 76

제46항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암 및 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.



**청구항 77**

제46항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 백금 저항성인 방법.

**청구항 78**

제46항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 백금 불응성인 방법.

**청구항 79**

제46항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 BRCA 음성인 방법.

**청구항 80**

제79항에 있어서, 대상체가 gBRCA 음성, tBRCA 음성 또는 sBRCA 음성인 방법.

**청구항 81**

제79항 또는 제80항에 있어서, 대상체가 tBRCA 음성인 방법.

**청구항 82**

제46항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 PD-L1 음성인 방법.

**청구항 83**

제82항에 있어서, 대상체가 BRCA 음성이고, 암이 PD-L1 음성인 방법.

**청구항 84**

제46항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 상이한 암 치료 방식으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

**청구항 85**

제84항에 있어서, 대상체가 이전에 방사선요법, 화학요법 또는 면역요법 중 1종 이상으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

**청구항 86**

제84항 또는 제85항에 있어서, 대상체가 1, 2, 3, 4 또는 5 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

**청구항 87**

제86항에 있어서, 대상체가 1 또는 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

**청구항 88**

제86항에 있어서, 대상체가 1 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

**청구항 89**

제86항에 있어서, 대상체가 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

**청구항 90**

제86항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 선행 요법이 세포독성 요법인 방법.

**청구항 91**

제86항에 있어서, 대상체가 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 여기서 암이 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 6 개월 이내에 진행된 것인 방법.

#### 청구항 92

제86항에 있어서, 대상체가 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 여기서 암이 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 30 일 이내에 진행된 것인 방법.

#### 청구항 93

제46항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 및 PARP를 억제하는 작용제 둘 다를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 94

프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 항체 작용제 및 니라파립 중 하나 또는 둘 다를 대상체에게 투여하여 대상체가 둘 다에 의한 치료를 제공받도록 하는 것을 포함하는, 재발성 암을 치료하는 방법이며,

여기서 암은 부인과암 또는 유방암이고, 치료는 소정 퍼센트의 환자에서 임상적 이익을 달성하는 것으로 입증되었고, 임상적 이익은 안정한 질환 ("SD"), 부분 반응 ("PR") 및/또는 완전 반응 ("CR")이거나 또는 그를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 95

제94항에 있어서, 암이 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암 및 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 96

제94항 또는 제95항에 있어서, 암이 백금 저항성인 방법.

#### 청구항 97

제94항 또는 제95항에 있어서, 암이 백금 불응성인 방법.

#### 청구항 98

제94항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 BRCA 음성인 방법.

#### 청구항 99

제98항에 있어서, 대상체가 gBRCA 음성, tBRCA 음성 또는 sBRCA 음성인 방법.

#### 청구항 100

제98항 또는 제99항에 있어서, 대상체가 tBRCA 음성인 방법.

#### 청구항 101

제94항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 PD-L1 음성인 방법.

#### 청구항 102

제101항에 있어서, 대상체가 BRCA 음성이고, 암이 PD-L1 음성인 방법.

#### 청구항 103

제94항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계가 니라파립을 제공받았거나 또는 제공받을 것인 대상체에게 PD-1 항체 작용제를 전달하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 104

제103항에 있어서, 투여 단계가 PD-1 항체 작용제를 제공받았거나 또는 제공받을 것인 대상체에게 니라파립을 전달하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 105

제94항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 퍼센트가 적어도 10%인 방법.

#### 청구항 106

제105항에 있어서, 임상적 이익이 SD이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 적어도 10%가 SD를 달성하는 것인 방법.

#### 청구항 107

제105항에 있어서, 임상적 이익이 PR이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 적어도 10%가 적어도 PR을 달성하는 것인 방법.

#### 청구항 108

제105항에 있어서, 임상적 이익이 CR이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 적어도 10%가 적어도 CR을 달성하는 것인 방법.

#### 청구항 109

제94항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 퍼센트가 적어도 20%인 방법.

#### 청구항 110

제109항에 있어서, 임상적 이익이 SD이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 적어도 20%가 SD를 달성하는 것인 방법.

#### 청구항 111

제109항에 있어서, 환자의 적어도 20%가 적어도 PR을 달성하는 것인 방법.

#### 청구항 112

제94항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 임상적 이익이 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST)에 따라 결정되는 것인 방법.

#### 청구항 113

제94항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 항체 작용제 및 니라파립 둘 다를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 114

프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 항체 작용제 및 니라파립 중 하나 또는 둘 다를 대상체에게 투여하여 대상체가 둘 다에 의한 치료를 제공받도록 하는 것을 포함하는, 재발성 부인과암 또는 유방암을 치료하는 방법이며, 여기서 치료는 적어도 30%의 전체 반응물을 달성하는 것으로 입증된 것인 방법.

#### 청구항 115

제114항에 있어서, 반응이 적어도 SD로서 평가되는 것인 방법.

#### 청구항 116

제114항에 있어서, 반응이 혈청 CA-125 농도에서의 감소로서 평가되는 것인 방법.

#### 청구항 117

제114항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 재발성 암이 난소암, 난관암, 원발성 복막암 및 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 118

제117항에 있어서, 재발성 암이 높은 등급의 장액성이거나 또는 높은 등급의 우세하게 장액성인 조직학을 갖는 재발성 암인 방법.

#### 청구항 119

제117항 또는 제118항에 있어서, 재발성 암이 치료의 시작시에 백금 저항성인 방법.

#### 청구항 120

제117항 또는 제118항에 있어서, 재발성 암이 치료의 시작시에 백금 불응성인 방법.

#### 청구항 121

제117항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 적어도 6 개월 지속된 백금-기반 요법에 대한 반응을 경험한 것인 방법.

#### 청구항 122

제117항에 있어서, 재발성 암이 난소암인 방법.

#### 청구항 123

제122항에 있어서, 난소암이 높은 등급의 장액성이거나 또는 높은 등급의 우세하게 장액성인 조직학을 갖는 난소암인 방법.

#### 청구항 124

제122항 또는 제123항에 있어서, 난소암이 치료의 시작시에 백금 저항성인 방법.

#### 청구항 125

제122항 또는 제123항에 있어서, 난소암이 치료의 시작시에 백금 불응성인 방법.

#### 청구항 126

제117항에 있어서, 재발성 암이 삼중 음성 유방암인 방법.

#### 청구항 127

제46항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 적어도 1개의 돌연변이를 갖는 것인 방법.

#### 청구항 128

제46항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 BRCA1 및 BRCA2에서 돌연변이의 부재를 특징으로 하는 것인 방법.

#### 청구항 129

제114항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 BRCA 음성인 방법.

#### 청구항 130

제129항에 있어서, 대상체가 gBRCA 음성, tBRCA 음성 또는 sBRCA 음성인 방법.

#### 청구항 131

제129항 또는 제130항에 있어서, 대상체가 tBRCA 음성인 방법.

#### 청구항 132

제114항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 PD-L1 음성인 방법.

#### 청구항 133

제132항에 있어서, 대상체가 BRCA 음성이고, 암이 PD-L1 음성인 방법.

#### 청구항 134

제114항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 항체 작용제 및 니라파립 둘 다를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 135

폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 작용제 및 프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 신호전달을 억제하는 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이며,

여기서 대상체는 BRCA 음성이고, 암은 PD-L1 음성인 방법.

#### 청구항 136

폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 작용제 및 프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 신호전달을 억제하는 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이며,

여기서 작용제는 DNA 복구 상태와 무관하게, 임의적으로 BRCA 상태와 무관하게 대상체에게 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 137

폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 작용제 및 프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 신호전달을 억제하는 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이며,

여기서 대상체에게 작용제의 투여는 대상체의 DNA 복구 상태 또는 대상체의 BRCA 상태를 결정하기 전에 시작되는 것인 방법.

#### 청구항 138

폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 작용제 및 프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 신호전달을 억제하는 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이며,

여기서 대상체에게 작용제의 투여는 대상체의 DNA 복구 상태 또는 대상체의 BRCA 상태를 결정하지 않고 시작되는 것인 방법.

#### 청구항 139

제135항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 gBRCA 음성, tBRCA 음성 또는 sBRCA 음성인 방법.

#### 청구항 140

제135항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 tBRCA 음성인 방법.

#### 청구항 141

제135항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제의 용량이 경구로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 142

제135항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소인 방법.

#### 청구항 143

제135항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, 플루조파립 (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, 모노클로날 항체 B3-LysPE40 접합체, MP 124, 니라파립 (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076,

NU1085, 올라파립 (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, 루카파립 (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, 심미파립, 탈라조파립 (BMN-673), 벨리파립 (ABT-888), WW 46, 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-4-올, 및 그의 염 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 144

제135항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 소분자인 방법.

#### 청구항 145

제144항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립 및 벨리파립, 또는 그의 염 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 146

제145항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 니라파립 또는 그의 염 또는 유도체인 방법.

#### 청구항 147

제146항에 있어서, 니라파립 또는 그의 염 또는 유도체가 1일 200 mg 또는 300 mg의 니라파립과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 148

제135항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소인 방법.

#### 청구항 149

제135항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 항-PD-1 항체 작용제인 방법.

#### 청구항 150

제135항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, 니볼루맵, PDR001, 펌브롤리주맵, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-PD-1 항체 작용제인 방법.

#### 청구항 151

제149항 또는 제150항에 있어서, 항-PD-1 항체 작용제가 펌브롤리주맵 또는 그의 유도체인 방법.

#### 청구항 152

제135항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 항-PD-L1/L2 작용제인 방법.

#### 청구항 153

제152항에 있어서, 항-PD-L1/L2 작용제가 항-PD-L1 항체 작용제인 방법.

#### 청구항 154

제152항 또는 제153항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 아테졸리주맵, 아벨루맵, CX-072, 두르발루맵, FAZ053, LY3300054, PD-L1 밀라몰레클 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-PD-L1 항체 작용제인 방법.

#### 청구항 155

제135항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 및 PARP를 억제하는 작용제가

적어도 1회의 2-12 주 치료 사이클을 포함하는 용법에 따라 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 156

제135항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 및 PARP를 억제하는 작용제가 21 일의 반복 사이클로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 157

제155항 또는 제156항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 사이클 1의 제1 일에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 158

제157항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 후속 사이클의 제1 일에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 159

제157항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 후속 사이클의 제1 일의 1 일 내지 3 일 이전 또는 이후에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 160

제135항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 200 mg의 캄브롤리주맙 또는 2 mg/kg의 캄브롤리주맙과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 161

제160항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 약 30 분에 걸쳐 정맥내로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 162

제135항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 3 mg/kg 또는 240 mg의 니볼루맙과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 163

제161항에 있어서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제가 약 60 분에 걸쳐 정맥내로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 164

제155항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 사이클이 적어도 2 주, 적어도 3 주 또는 적어도 4 주인 방법.

#### 청구항 165

제155항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서, 용법이 적어도 3회의 치료 사이클을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 166

제155항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 1회 이상의 사이클 동안에 수행된 모든 실험실에서 대상체의 헤모글로빈  $\geq 9$  g/dL, 혈소판  $\geq 100,000$ 개/ $\mu$ L 및 호중구  $\geq 1500$ 개/ $\mu$ L인 경우에 PARP를 억제하는 작용제의 용량이 증가되는 것인 방법.

#### 청구항 167

제166항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제의 용량이 2회 사이클 이후에 증가되는 것인 방법.

#### 청구항 168

제166항에 있어서, PARP를 억제하는 작용제가 300 mg의 니라파립과 동등한 증가된 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 169

제135항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 자궁내막암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암, 결장암, 항문성기 부위의 편평 세포 암종, 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 편평 세포 암종, 위암, 방광암, 담낭암, 간암, 갑상선암, 후두암, 타액선암, 식도암, 두경부의 편평 세포 암종, 전립선암, 췌장암, 중피종, 육종 또는 혈액암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 170

제135항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암 및 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 171

제135항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 재발성 암인 방법.

#### 청구항 172

제135항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 백금 저항성인 방법.

#### 청구항 173

제135항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 백금 불응성인 방법.

#### 청구항 174

제135항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 상이한 암 치료 방식으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 175

제174항에 있어서, 대상체가 이전에 방사선요법, 화학요법 또는 면역요법 중 1종 이상으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 176

제174항 또는 제175항에 있어서, 대상체가 1, 2, 3, 4 또는 5 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 177

제176항에 있어서, 대상체가 1 또는 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 178

제176항에 있어서, 대상체가 1 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 179

제176항에 있어서, 대상체가 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있는 것인 방법.

#### 청구항 180

제176항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 선행 요법이 세포독성 요법인 방법.

#### 청구항 181

제176항에 있어서, 대상체가 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 여기서 암이 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 6 개월 이내에 진행된 것인 방법.

#### 청구항 182



제176항에 있어서, 대상체가 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 여기서 암이 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 30 일 이내에 진행된 것인 방법.

#### 청구항 183

제1항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

#### 청구항 184

제1항 내지 제3항, 제6항 내지 제74항, 제77항 내지 제93항, 제135항 내지 제168항 및 제171항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 하기인 방법:

- i) 높은 종양 돌연변이 부담 (TMB)과 연관된 암;
- ii) 현미부수체 안정성 (MSS)인 암,
- iii) 현미부수체 불안정성을 특징으로 하는 암,
- iv) 높은 현미부수체 불안정성 상태 (MSI-H)를 갖는 암,
- v) 낮은 현미부수체 불안정성 상태 (MSI-L)를 갖는 암,
- vi) 높은 TMB 및 MSI-H와 연관된 암,
- vii) 높은 TMB 및 MSI-L 또는 MSS와 연관된 암,
- viii) 결함있는 DNA 미스매치 복구 시스템을 갖는 암,
- ix) DNA 미스매치 복구 유전자에서 결함을 갖는 암,
- x) 과다돌연변이성 암,
- xi) 폴리머라제 델타 (POLD)에서의 돌연변이를 포함하는 암,
- xii) 폴리머라제 엡실론 (POLE)에서의 돌연변이를 포함하는 암,
- xiii) 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD")을 갖거나 또는 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실을 특징으로 하는 암;
- xiv) 선암종, 자궁내막암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 난관암, 고환암, 원발성 복막암, 결장암, 결장직장암, 소장암, 항문의 편평 세포 암종, 음경의 편평 세포 암종, 자궁경부의 편평 세포 암종, 질의 편평 세포 암종, 외음부의 편평 세포 암종, 연부 조직 육종, 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평 세포 암종, 위암, 방광암, 담낭암, 간암, 갑상선암, 후두암, 타액선암, 식도암, 두경부암, 두경부의 편평 세포 암종, 전립선암, 췌장암, 중피종, 메르켈 세포 암종, 육종, 교모세포종, 혈액암, 다발성 골수종, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종/원발성 종격동 B-세포 림프종, 만성 골수 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 신경모세포종, CNS 종양, 미만성 내재성 뇌교 신경교종 (DIPG), 유잉 육종, 배아성 횡문근육종, 골육종, 또는 윌름스 종양; 또는
- xv) xiv)의 암이며, MSS 또는 MSI-L이거나, 현미부수체 불안정성을 특징으로 하거나, MSI-H이거나, 높은 TMB를 갖거나, 높은 TMB를 갖고 MSS 또는 MSI-L이거나, 높은 TMB를 갖고 MSI-H이거나, 결함있는 DNA 미스매치 복구 시스템을 갖거나, DNA 미스매치 복구 유전자에서 결함을 갖거나, 과다돌연변이성 암이거나, HRD 또는 HRR 암이거나, 폴리머라제 델타 (POLD)에서의 돌연변이를 포함하거나, 또는 폴리머라제 엡실론 (POLE)에서의 돌연변이를 포함하는 암.

#### 청구항 185

제184항에 있어서, 암이 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 타액선암, 전립선암, 췌장암, 자궁내막암, 난소암 또는 메르켈 세포 암종인 방법.

#### 청구항 186

제184항에 있어서, 암이 비소세포 폐암, 자궁내막암, 신세포 암종, 자궁경부암, 위암, 결장직장암 또는 삼중 음성 유방암 (TNBC)인 방법.

#### 청구항 187

제184항에 있어서, 암이 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD")을 갖거나 또는 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실을 특징으로 하는 암인 방법.

#### 청구항 188

제184항에 있어서, 암이 자궁내막암, 임의적으로 MSI-H 또는 MSS/MSI-L 자궁내막암인 방법.

#### 청구항 189

제184항에 있어서, 암이 POLE 또는 POLD에서의 돌연변이를 포함하는 MSI-H 암, 임의적으로 POLE 또는 POLD에서의 돌연변이를 포함하는 MSI-H 비-자궁내막암인 방법.

#### 청구항 190

제184항에 있어서, 암이 유방암, 임의적으로 삼중 음성 유방암 (TNBC)인 방법.

#### 청구항 191

제184항에 있어서, 암이 난소암, 임의적으로 상피성 난소암인 방법.

#### 청구항 192

제184항에 있어서, 암이 폐암, 임의적으로 비소세포 폐암인 방법.

#### 청구항 193

제184항에 있어서, 암이 흑색종인 방법.

#### 청구항 194

제184항에 있어서, 암이 결장직장암인 방법.

#### 청구항 195

제184항에 있어서, 암이 항문의 편평 세포 암종, 음경의 편평 세포 암종, 자궁경부의 편평 세포 암종, 질의 편평 세포 암종, 또는 외음부의 편평 세포 암종인 방법.

#### 청구항 196

제184항에 있어서, 암이 급성 골수성 백혈병인 방법.

#### 청구항 197

제184항에 있어서, 암이 급성 림프모구성 백혈병인 방법.

#### 청구항 198

제184항에 있어서, 암이 비-호지킨 림프종인 방법.

#### 청구항 199

제184항에 있어서, 암이 호지킨 림프종인 방법.

#### 청구항 200

제184항에 있어서, 암이 신경모세포종인 방법.

#### 청구항 201

제184항에 있어서, 암이 CNS 종양인 방법.

#### 청구항 202

제184항에 있어서, 암이 미만성 내재성 뇌교 신경교종 (DIPG)인 방법.

#### 청구항 203

제184항에 있어서, 암이 유잉 육종인 방법.

#### 청구항 204

제184항에 있어서, 암이 배아성 횡문근육종인 방법.

#### 청구항 205

제184항에 있어서, 암이 골육종인 방법.

#### 청구항 206

제184항에 있어서, 암이 윌름스 종양인 방법.

#### 청구항 207

제184항에 있어서, 암이 연부 조직 육종인 방법.

#### 청구항 208

제184항에 있어서, 암이 평활근육종인 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 5월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 62/503,879, 2017년 5월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/508,359, 2017년 9월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 62/556,255, 2018년 2월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 62/634,789, 2018년 3월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 62/646,332 및 2018년 3월 26일에 출원된 미국 가출원 번호 62/648,327을 우선권으로 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] ASCII 텍스트 파일로 서열 목록의 제출

[0004] ASCII 텍스트 파일 상의 하기 제출 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독 형태 (CRF) (파일명: 757822000140SEQLIST.TXT, 기록된 날짜: 2018년 5월 9일, 크기: 10 KB).

### 배경 기술

[0005] 암은 심각한 공중 보건 문제이며, [American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2016]에 따르면 미국에서 2016년도에만 약 595,690명의 사람이 암으로 사망한 것으로 예측되었다 (<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>).

### 발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 신호전달을 억제하는 작용제 및 폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 작용제에 의한 조합 요법이 특정한 암을 치료하는데 유용하다는 인식을 포괄한다. 한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 PD-1 신호전달을 억제하는 요법 ("항-PD-1 요법") 및 PARP를 억제하는 요법 ("항-PARP 요법") 중 하나 또는 둘 다를 대상체에게 투여하여 대상체가 둘 다의 요법에 의한 치료를 제공받도록 하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암은 백금 저항성이고, 대상체는 BRCA 음성이다.

[0007] 무엇보다도, 본 개시내용은 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 및 PARP를 억제하는 작용제 둘 다에 의한 조합 요법이 하나의 또는 둘 다의 작용제의 유효한 용량을 감소시킬 수 있다는 관점을 제공한다.

[0008] PD-1 신호전달을 억제하는 작용제에는 억제 신호 변환을 촉발시키지 않고 T 세포 상의 PD-1 수용체에 결합하여

그를 차단하는 작용제, PD-1 리간드에 결합하여 PD-1과의 결합을 방지하는 작용제, 이들 둘 다를 수행하는 작용제, 및 PD-1 또는 PD-1의 천연 리간드를 코딩하는 유전자의 발현을 방지하는 작용제가 포함된다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 항체 작용제이다. 항-PD-1 항체 작용제에는 특이적 결합을 부여하기에 충분한 이뮤노글로불린 구조적 요소를 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체가 포함될 수 있다. 예시적인 항체 작용제에는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 단편, 예컨대 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 그의 세트; 단일쇄 Fv; 폴리펩티드-Fc 융합제; 단일 도메인 항체 (예를 들어, 상어 단일 도메인 항체, 예컨대 IgNAR 또는 그의 단편); 낙타류 항체; 마스킹된 항체 (예를 들어, 프로바디즈(Probodies)<sup>®</sup>); 소형 모듈 면역의약 (Small Modular Immunopharmaceuticals, "SMIPs"<sup>™</sup>); 단일쇄 또는 직렬형 디아바디 (TandAb)<sup>®</sup>; VHH; 안티칼린스(Anticalins)<sup>®</sup>; 나노바디즈(Nanobodies)<sup>®</sup> 미니바디; BiTE<sup>®</sup>; 안키린 반복 단백질 또는 DARPINS<sup>®</sup>; 아비머즈(Avimers)<sup>®</sup>; DART; TCR-유사 항체; 아드넥틴즈(Adnectins)<sup>®</sup>; 아필린즈(Affilins)<sup>®</sup>; 트랜스-바디즈(Trans-bodies)<sup>®</sup>; 아피바디즈(Affibodies)<sup>®</sup>; 트리머엑스(TrimerX)<sup>®</sup>; 미세단백질; 피노머스(Fynomers)<sup>®</sup>, 센티린스(Centyrins)<sup>®</sup>; 및 칼비터(KALBITOR)<sup>®</sup>가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 항체 작용제는 모노클로날 항체 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 항체 작용제는 PD-1 항체, PD-L1 항체, 또는 그의 유도체이다. PD-1 및 PD-L1 항체에는 예를 들어 아테졸리주맙, 아벨루맙, BGB-A317, BI 754091, CX-072, 두르발루맙, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, LY3300054, MEDI-0680, MGA-012, 니볼루맙, PD-L1 밀라몰레쿨(millamolecule), PDR001, 펌브롤리주맙, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, WO2014/179664에 개시된 임의의 항체, 및 임의의 그의 유도체가 포함된다. 일부 특정한 실시양태에서, PD-1 항체는 펌브롤리주맙 또는 그의 유도체이다. 일부 특정한 실시양태에서, 작용제에는 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제들의 조합물이 포함된다.

[0009] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제에는 PARP-1 및/또는 PARP-2를 억제하는 작용제가 포함된다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제에는 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, 플루조파립 (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, 모노클로날 항체 B3-LysPE40 접합체, MP 124, 니라파립 (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, 올라파립 (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, 루카파립 (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, 심미파립, 탈라조파립 (BMN-673), 벨리파립 (ABT-888), WW 46, 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-4-올, 및 그의 염 또는 유도체가 포함된다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 소분자이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 항체 작용제이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 니라파립 ((3S)-3-[4-{7-(아미노카르보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘) 또는 그의 염 또는 유도체이다. 일부 특정한 실시양태에서, 작용제는 PARP를 억제하는 작용제들의 조합물을 포함한다.

[0010] 일부 실시양태에서, 경구 활성 PARP 억제제인 니라파립에 의한 치료를 제공받고 있거나, 제공받은 적이 있거나 또는 제공받을 것인 대상체에게 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제를 투여한다. 일부 특정한 실시양태에서, 니라파립에 의한 치료를 제공받고 있거나, 제공받은 적이 있거나 또는 제공받을 것인 대상체에게 펌브롤리주맙을 투여한다. 일부 특정한 실시양태에서, 펌브롤리주맙에 의한 치료를 제공받고 있거나, 제공받은 적이 있거나 또는 제공받을 것인 대상체에게 니라파립을 투여한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암에는 자궁내막암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암, 결장암, 항문성기 부위의 편평 세포 암종, 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 편평 세포 암종, 위암, 방광암, 담낭암, 간암, 갑상선암, 후두암, 타액선암, 식도암, 두경부의 편평 세포 암종, 전립선암, 췌장암, 중피종, 메르켈 세포 암종, 육종, 및 혈액암, 예컨대 다발성 골수종, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종/원발성 종격동 B-세포 림프종, 및 만성 골수 백혈병이 포함된다. 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 다른 암에는 고환암 및 위장관의 암 (즉, 소장암, 직장암)이 포함될 수 있다.

[0012] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암에는 여성 생식계의 암이 포함된다. 일부 실시양태에서, 여성 생식계의 암에는 난소암, 난관(들)의 암, 복막암 및 유방암이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 암은 삼중 음성 유방암이다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 저항성이다. 일부

실시양태에서, 대상체는 BRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 gBRCA 음성, tBRCA 음성 또는 sBRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 tBRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 저항성 및 대상체는 BRCA 음성이다.

[0014] 일부 실시양태에서, 방법은 프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 신호전달을 억제하는 요법 ("항-PD-1 요법") 및 폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 요법 ("항-PARP 요법") 중 하나 또는 둘 다를 대상체에게 투여하여 대상체가 둘 다의 요법에 의한 치료를 제공받도록 하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료하기 위한 암은 부인과암 또는 유방암이다. 일부 실시양태에서, 치료하기 위한 암은 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암 및 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 치료하기 위한 암은 PD-L1 음성이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 항-PD-1 항체 작용제이다. 일부 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 작용제는 동물 대상체에게 투여하기 위한 대용물 항-PD-1 항체 (예를 들어, 마우스 또는 래트에게 투여하기 위한 뮤린 항체)이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 작용제는 인간 대상체에게 투여하기 위한 것이다.

[0016] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 작용제는 BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, 니볼루맙, PDR001, 캄브롤리주맙, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 작용제는 캄브롤리주맙 또는 그의 유도체이다.

[0017] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 항-PD-L1/L2 작용제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1/L2 작용제는 항-PD-L1 항체 작용제이다. 일부 특정한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 작용제는 동물 대상체에게 투여하기 위한 대용물 항-PD-1 항체 (예를 들어, 마우스 또는 래트에게 투여하기 위한 뮤린 항체)이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 작용제는 인간 대상체에게 투여하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 작용제는 아테졸리주맙, 아벨루맙, CX-072, 두르발루맙, FAZ053, LY3300054, PD-L1 밀라몰레클 또는 그의 유도체이다.

[0018] 일부 실시양태에서, 항-PARP 요법은 PARP를 억제하는 작용제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, 플루조파립 (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, 모노클로날 항체 B3-LysPE40 접합체, MP 124, 니라파립 (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, 올라파립 (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, 루카파립 (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, 심미파립, 탈라조파립 (BMN-673), 벨리파립 (ABT-888), WW 46, 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-4-올, 및 상기 중 임의의 것의 염 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 소분자이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 항체 작용제이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 니라파립 또는 그의 염 또는 유도체이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 작용제들의 조합물이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법 중 하나 또는 둘 다를 투여하여 대상체가 둘 다를 제공받도록 하는 것을 포함하며, 여기서 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법 중 하나 또는 둘 다는 적어도 1회의 2-12 주 치료 사이클을 포함하는 용법에 따라 투여된다. 치료 지속기간은 의사에 의해 결정되어야 한다. 실시양태에서, 치료는 질환 진행 또는 독성이 있을 때까지 계속될 수 있다. 일부 실시양태에서 치료 사이클은 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주 또는 8 주이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법은 21 일의 반복 사이클로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 사이클 1의 제1 일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 후속 사이클의 제1 일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 후속 사이클의 제1 일의 1 일 내지 3 일 이전 또는 이후에 투여된다.

[0020] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 200 mg의 캄브롤리주맙 또는 2 mg/kg의 캄브롤리주맙과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 정맥내로 투여된다. 관련된 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 약 30 분에 걸쳐 정맥내로 투여된다.

- [0021] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 3 mg/kg 또는 240 mg의 니볼루맵과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 정맥내로 투여된다. 관련된 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 약 60 분에 걸쳐 정맥내로 투여된다.
- [0022] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 FDA-승인된 용량보다 적은 용량으로 투여된다. 관련된 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 상기 작용제를 단일 작용제로서 사용하기 위해 FDA-승인된 용량보다 적은 용량으로 투여될 수 있다. 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 니라파립이고, 니라파립은 FDA-승인된 용량보다 적은 용량으로 투여된다. 관련된 실시양태에서, 니라파립은 단일 작용제로서 사용하기 위해 FDA-승인된 용량보다 적은 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 300 mg 미만인 용량으로 투여된다.
- [0023] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 1일 1회 200 mg의 니라파립과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 100 mg 또는 200 mg의 니라파립의 용량은 1일 1회 투여된다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법은 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법 중 하나 또는 둘 다를 투여하여 대상체가 둘 다를 제공받도록 하는 것을 포함하고, 1일 1회 200 mg의 니라파립과 동등한 용량에 의한 치료를 포함한다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의한 치료는 소정 퍼센트의 환자에서 임상적 이익을 달성하는 것으로 입증되었다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 치료는 환자의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90%에서 임상적 이익을 달성하는 것으로 입증되었다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 치료는 하한 및 상한에 의해 경계를 이룬 범위에서 임상적 이익을 달성하는 것으로 입증되었고, 상한은 하한보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 하한은 환자의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상한은 환자의 약 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 85% 또는 90%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 안정한 질환 ("SD"), 부분 반응 ("PR") 및/또는 완전 반응 ("CR")이다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 치료를 위한 암은 백금 불응성이다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 1종 이상의 상이한 암 치료 방식으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 방사선요법, 화학요법 또는 면역요법 중 1종 이상으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1, 2, 3, 4 또는 5 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 또는 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 세포독성 요법이다. 일부 실시양태에서, 세포독성 요법에는 화학요법이 포함된다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 암은 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 6 개월 이내에 진행되었다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 암은 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 30 일 이내에 진행되었다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법 둘 다를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0031] 한 측면에서, 본 개시내용은 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 및 PARP를 억제하는 작용제 중 하나 또는 둘 다를 대상체에게 투여하여 대상체가 둘 다에 의한 치료를 제공받도록 하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 FDA-승인된 용량보다 적은 용량으로 투여되는 PARP를 억제하는 작용제에 의한 치료를 제공받는다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 PARP를 억제하는 작용제 및 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 BRCA 음성이고, 암은 PD-L1 음성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 재발성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 저항성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 불응성이다.
- [0032] 한 측면에서, 본 개시내용은 PARP를 억제하는 작용제 및 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제의 치료 유효량을 대



상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 작용제는 DNA 복구 상태와 무관하게, 임의적으로 BRCA 상태와 무관하게 대상체에게 투여된다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 PARP를 억제하는 작용제 및 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체에게 작용제의 투여는 대상체의 DNA 복구 상태 또는 대상체의 BRCA 상태를 결정하기 전에 시작된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 재발성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 저항성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 불응성이다.

[0033] 한 측면에서, 본 개시내용은 PARP를 억제하는 작용제 및 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체에게 작용제의 투여는 대상체의 DNA 복구 상태 또는 대상체의 BRCA 상태를 결정하지 않고 시작된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 재발성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 저항성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 불응성이다.

[0034] 일부 실시양태에서, 대상체는 BRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 gBRCA 음성, tBRCA 음성 또는 sBRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 tBRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 치료하기 위한 암은 PD-L1 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 BRCA 음성이고, 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 PD-L1 음성이다.

[0035] 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 1종 이상의 상이한 암 치료 방식으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 방사선요법, 화학요법 또는 면역요법 중 1종 이상으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1, 2, 3, 4 또는 5 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 또는 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 세포독성 요법이다. 일부 실시양태에서, 세포독성 요법에는 화학요법이 포함된다.

[0036] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 암은 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 6 개월 이내에 진행되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 암은 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 30 일 이내에 진행되었다.

[0037] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 1일 200 mg의 니라파립과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 경구로 투여된다.

[0038] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, 플루조파립 (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, 모노클로날 항체 B3-LysPE40 접합체, MP 124, 니라파립 (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, 올라파립 (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, 루카파립 (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, 심미파립, 탈라조파립 (BMN-673), 벨리파립 (ABT-888), WW 46, 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-4-올, 및 상기 중 임의의 것의 염 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 소분자이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 소분자 작용제는 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립, 벨리파립, 및 그의 염 또는 유도체이다.

[0039] 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들어, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 항-PD-1 항체 작용제이다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, 니볼루맙, PDR001, 펌브롤리주맙, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙 또는 그의 유도체이다.

[0040] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 항-PD-L1/L2 작용제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1/L2 작용제는 항-PD-L1 항체 작용제이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 항체 작용제는 아테졸리주맙, 아벨루맙, CX-

072, 두르발루맙, FAZ053, LY3300054, PD-L1 밀라몰레클 또는 그의 유도체이다.

- [0041] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법 중 하나 또는 둘 다를 투여하여 대상체가 둘 다를 제공받도록 하는 것을 포함하며, 여기서 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법 중 하나 또는 둘 다는 적어도 1회의 2-12 주 치료 사이클을 포함하는 용법에 따라 투여된다. 치료 지속기간은 의사에 의해 결정되어야 한다. 실시양태에서, 치료는 질환 진행 또는 독성이 있을 때까지 계속될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주 또는 8 주이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법은 21 일의 반복 사이클로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 사이클 1의 제1 일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 후속 사이클의 제1 일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 후속 사이클의 제1 일의 1 일 내지 3 일 이전 또는 이후에 투여된다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 적어도 2 주, 적어도 3 주 또는 적어도 4 주이다. 일부 실시양태에서, 용법은 적어도 3, 4, 5, 6회 또는 그 초과 치료 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 적어도 3회의 치료 사이클을 포함한다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 200 mg의 펌브롤리주맙 또는 2 mg/kg의 펌브롤리주맙과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 정맥내로 투여된다. 관련된 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 약 30 분에 걸쳐 정맥내로 투여된다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 3 mg/kg 또는 240 mg의 니볼루맙과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 정맥내로 투여된다. 관련된 실시양태에서, 항-PD-1 요법은 약 60 분에 걸쳐 정맥내로 투여된다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 1회 이상의 사이클 동안에 수행된 모든 실험실에서 대상체의 헤모글로빈  $\geq 9$  g/dL, 혈소판  $\geq 100,000$ 개/ $\mu$ L 및 호중구  $\geq 1500$ 개/ $\mu$ L인 경우에 대상체가 PARP를 억제하는 작용제의 증가된 용량을 제공받도록 하는 치료를 포함한다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제의 용량은 2회 사이클 이후에 증가된다. 일부 관련된 실시양태에서, 증가된 PARP를 억제하는 작용제의 용량은 FDA-승인된 용량이다. 일부 실시양태에서, 증가된 PARP를 억제하는 작용제의 용량은 상기 작용제를 단일 작용제로서 사용하기 위해 FDA-승인된 용량이다. 일부 실시양태에서, 증가된 PARP를 억제하는 작용제의 용량은 300 mg의 니라파립과 동등하다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 대상체가 1일 100 mg, 200 mg 또는 300 mg의 니라파립과 동등한 용량을 제공받도록 하는 치료를 포함한다.
- [0047] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료되는 대상체는 다음으로부터 선택된 암을 갖는다: 자궁내막암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암, 결장암, 항문성기 부위의 편평 세포 암종, 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 편평 세포 암종, 위암, 방광암, 담낭암, 간암, 갑상선암, 후두암, 타액선암, 식도암, 두경부의 편평 세포 암종, 전립선암, 췌장암, 중피종, 메르켈 세포 암종, 육종, 및 혈액암, 예컨대 다발성 골수종, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종/원발성 종격동 B-세포 림프종, 및 만성 골수 백혈병. 다른 암에는 고환암 및 위장관의 암 (즉, 소장암, 직장암)이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료를 위한 암은 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암 및 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 재발성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 저항성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 백금 불응성이다.
- [0048] 일부 실시양태에서, 대상체는 BRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 gBRCA 음성, tBRCA 음성 또는 sBRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 tBRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 치료하기 위한 암은 PD-L1 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 BRCA 음성이고, 조합 요법에 의해 치료하기 위한 암은 PD-L1 음성이다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 1종 이상의 상이한 암 치료 방식으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 방사선요법, 화학요법 또는 면역요법 중 1종 이상으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1, 2, 3, 4 또는 5 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 또는 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2 라인의 선행 요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 세포독성 요법이다. 일부 실시양태에서, 세포독성 요법에는 화학요법이 포함된다. 일부



실시양태에서, 대상체는 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 암은 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 6 개월 이내에 진행되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 2 라인의 선행 백금-기반 요법으로 치료받은 적이 있고, 암은 선행 백금-기반 요법의 마지막 라인의 30 일 이내에 진행되었다.

[0050] 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 및 PARP를 억제하는 작용제 둘 다를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0051] 한 측면에서, 본 개시내용은 PD-1 항체 작용제 및 니라파립 중 하나 또는 둘 다를 대상체에게 투여하여 대상체가 둘 다에 의한 치료를 제공받도록 하는 것을 포함하는, 재발성 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암은 부인과암 또는 유방암이고, 치료는 소정 퍼센트의 환자에서 임상적 이익을 달성하는 것으로 입증되었고, 임상적 이익은 안정한 질환 ("SD"), 부분 반응 ("PR") 및/또는 완전 반응 ("CR")이거나 또는 그를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료하기 위한 재발성 암은 난소암, 자궁경부암, 난관암, 원발성 복막암 및 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 재발성 암은 백금 저항성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 재발성 암은 백금 불응성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 대상체는 BRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 gBRCA 음성, tBRCA 음성 또는 sBRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 tBRCA 음성이다. 일부 실시양태에서, 치료하기 위한 재발성 암은 PD-L1 음성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료하기 위한 대상체는 BRCA 음성이고, 조합 요법에 의해 치료하기 위한 재발성 암은 PD-L1 음성이다.

[0052] 일부 실시양태에서, 재발성 암을 치료하는 방법은 니라파립을 제공받았거나 또는 제공받을 것인 대상체에게 PD-1 항체 작용제를 전달하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 단계는 PD-1 항체 작용제를 제공받았거나 또는 제공받을 것인 대상체에게 니라파립을 전달하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 환자의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%에서 입증되었다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 환자의 10%에서 입증되었다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 SD이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%는 SD를 달성한다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 SD이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 적어도 10%는 SD를 달성한다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 PR이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%는 적어도 PR을 달성한다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 PR이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 10%는 적어도 PR을 달성한다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 CR이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%는 적어도 CR을 달성한다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 CR이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 10%는 적어도 CR을 달성한다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 환자의 20%에서 입증되었다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 SD이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 적어도 20%는 SD를 달성한다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 PR이거나 또는 그를 포함하고, 환자의 20%는 적어도 PR을 달성한다. 일부 실시양태에서, 임상적 이익은 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)에 따라 결정된다.

[0053] 일부 실시양태에서, 재발성 암을 치료하는 방법은 PD-1 항체 및 니라파립 둘 다를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 재발성 부인과암 또는 유방암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 60%의 전체 반응률을 달성하는 것으로 입증되었다. 일부 실시양태에서, 치료는 적어도 30%의 전체 반응률을 달성하는 것으로 입증되었다.

[0054] 한 측면에서, 본 개시내용은 프로그램화된 사멸-1 단백질 (PD-1) 항체 작용제 및 니라파립 중 하나 또는 둘 다를 대상체에게 투여하여 대상체가 둘 다에 의한 치료를 제공받도록 하는 것을 포함하는, 재발성 부인과암 또는 유방암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 치료는 적어도 30%의 전체 반응률을 달성하는 것으로 입증되었다. 일부 실시양태에서, 반응은 적어도 SD로서 평가된다. 일부 실시양태에서, 반응은 혈청 CA-125 농도에서의 감소로서 평가된다. 일부 실시양태에서, 재발성 암은 난소암, 난관암, 원발성 복막암 또는 삼중 음성 유방암으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 재발성 암은 높은 등급의 장액성이거나 또는 높은 등급의 우세하게 장액성인 조직학을 갖는 재발성 암이다. 일부 실시양태에서, 재발성 암은 치료의 시작시에 백금 저항성이다. 일부 실시양태에서, 재발성 암은 치료의 시작시에 백금 불응성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 적어도 6 개월 지속된 백금-기반 요법에 대한 반응을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 재발성 암은 난소암이다. 일부 실시양태에서, 난소암은 높은 등급의 장액성이거나 또는 높은 등급의 우세하게 장액성인 조직학을 갖는 난소암이다. 일부 실시양태에서, 난소암은 치료의 시작시에 백금 저항성이다. 일부 실시양태에서, 난소암은 치료의 시작시

에 백금 불응성이다. 일부 실시양태에서, 재발성 암은 삼중 음성 유방암이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 임의의 방법에 의해 치료되는 대상체는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 적어도 1개의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 임의의 방법에 의해 치료되는 대상체는 BRCA1 및 BRCA2에서 돌연변이의 부재를 특징으로 한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 임의의 방법에 의해 치료되는 대상체는 인간이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 암은 i) 높은 종양 돌연변이 부담 (TMB)과 연관된 암; ii) 현미부수체 불안정성 (MSS)인 암; iii) 현미부수체 불안정성을 특징으로 하는 암; iv) 높은 현미부수체 불안정성 상태 (MSI-H)를 갖는 암; v) 낮은 현미부수체 불안정성 상태 (MSI-L)를 갖는 암; vi) 높은 높은 TMB 및 MSI-H와 연관된 암; vii) 높은 TMB 및 MSI-L 또는 MSS와 연관된 암; viii) 결합있는 DNA 미스매치 복구 시스템을 갖는 암; ix) DNA 미스매치 복구 유전자에서 결함을 갖는 암; x) 과다돌연변이성 암; xi) 폴리머라제 델타 (POLD)에서의 돌연변이를 포함하는 암; xii) 폴리머라제 엡실론 (POLE)에서의 돌연변이를 포함하는 암; xiii) 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD")을 갖거나 또는 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실을 특징으로 하는 암; xiv) 선암종, 자궁내막암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 난관암, 고환암, 원발성 복막암, 결장암, 결장직장암, 소장암, 항문의 편평 세포 암종, 음경의 편평 세포 암종, 자궁경부의 편평 세포 암종, 질의 편평 세포 암종, 외음부의 편평 세포 암종, 연부 조직 육종, 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평 세포 암종, 위암, 방광암, 담낭암, 간암, 갑상선암, 후두암, 타액선암, 식도암, 두경부암, 두경부의 편평 세포 암종, 전립선암, 췌장암, 증피종, 메르켈 세포 암종, 육종, 교모세포종, 혈액암, 다발성 골수종, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종/원발성 종격동 B-세포 림프종, 만성 골수 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 신경모세포종, CNS 종양, 미만성 내재성 뇌교 신경교종 (DIPG), 유잉 육종, 배아성 횡문근육종, 골육종, 또는 xlv) xiv)의 암이며, MSS 또는 MSI-L이거나, 현미부수체 불안정성을 특징으로 하거나, MSI-H이거나, 높은 TMB를 갖거나, 높은 TMB를 갖고 MSS 또는 MSI-L이거나, 높은 TMB를 갖고 MSI-H이거나, 결합있는 DNA 미스매치 복구 시스템을 갖거나, DNA 미스매치 복구 유전자에서 결함을 갖거나, 과다돌연변이성 암이거나, HRD 또는 HRR 암이거나, 폴리머라제 델타 (POLD)에서의 돌연변이를 포함하거나, 또는 폴리머라제 엡실론 (POLE)에서의 돌연변이를 포함하는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 타액선암, 전립선암, 췌장암, 자궁내막암, 난소암, 또는 메르켈 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암, 자궁내막암, 신세포 암종, 자궁경부암, 위암, 결장직장암, 또는 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD")을 갖거나 또는 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실을 특징으로 하는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 자궁내막암, 임의적으로 MSI-H 또는 MSS/MSI-L 자궁내막암이다. 일부 실시양태에서, 암은 POLE 또는 POLD에서의 돌연변이를 포함하는 MSI-H 암, 임의적으로 POLE 또는 POLD에서의 돌연변이를 포함하는 MSI-H 비-자궁내막암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 임의적으로 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암, 임의적으로 상피성 난소암이다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 임의적으로 비소세포 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 암은 결장직장암이다. 일부 실시양태에서, 암은 항문의 편평 세포 암종, 음경의 편평 세포 암종, 자궁경부의 편평 세포 암종, 질의 편평 세포 암종, 또는 외음부의 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 급성 림프모구성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암은 호지킨 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암은 신경모세포종이다. 일부 실시양태에서, 암은 CNS 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 미만성 내재성 뇌교 신경교종 (DIPG)이다. 일부 실시양태에서, 암은 유잉 육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 배아성 횡문근육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 골육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 윌름스 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 연부 조직 육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 평활근육종이다.

## 도면의 간단한 설명

[0058] 도 1은 비히클, 항-PD-1 (5mg/kg, BIW), 니라파립 (50 mg/kg, QD), 또는 항-PD-1 (5mg/kg, BIW)과 조합된 니라파립 (50 mg/kg, QD)으로 처리된 마우스의 종양 성장 곡선을 도시한다. 조합물 종점은 화살표로 표시하였다.

도 2는 비히클, 항-PD-1 (5mg/kg, BIW), 니라파립 (25 mg/kg, QD), 또는 항-PD-1 (5mg/kg, BIW)과 조합된 니라파립 (25 mg/kg, QD)으로 처리된 마우스의 종양 성장 곡선을 도시한다. 조합물 종점은 화살표로 표시하였다.

도 3은 임상 연구 설계를 도시한다.

도 4는 임상 연구의 1 상에 등록된 환자에서 병변 크기에서의 최상의 % 변화를 도시한다.

도 5a 및 도 5b는 각각 재발성 백금-저항성 난소암 (OC) 및 진행된 또는 전이성 삼중-음성 유방암 (TNBC)을 갖는, 2 상에 등록된 환자에서 병변 크기에서의 예비적인 최상의 퍼센트 변화를 도시한다.

도 6은 백금-기반 요법의 가장 최근 라인으로부터 백금 무함유 기간(platinum free interval, PFI)을 기준으로 하여 환자의 백금 반응성 상태를 도시한다.

도 7은 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR) 또는 안정한 질환을 나타내는 환자에 대한 치료의 지속기간을 도시한다.

도 8은 바이오마커 상태에 의해 분류되는 난소암을 갖는 환자에서 관찰된 치료 반응을 도시한다.

도 9는 각각의 백금-저항성 환자에서 관찰되는 치료 반응을 도시한다.

도 10은 백금-기반 요법의 마지막 (가장 최근의) 라인의 30 일 이내에 질환의 진행을 나타내는 각각의 환자 (백금 불응성)에서 관찰되는 치료 반응을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 정의

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "투여"는 전형적으로 대상체 또는 시스템에 조성을물을 투여하는 것을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 대상체, 예를 들어 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)에게 투여하기 위해 적절한 상황에서 이용될 수 있는 다양한 경로를 알고 있을 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 투여는 안구, 경구, 비경구, 국소 등일 수 있다. 일부 특정한 실시양태에서, 투여는 기관지 (예를 들어, 기관지 점적주입에 의해), 협측, 피부 (예를 들어, 피부, 피부내, 피부간, 경피 등으로 국소 투여 중 하나 이상일 수 있거나 또는 그를 포함할 수 있음), 장관, 동맥내, 피부내, 위내, 척수내, 근육내, 비내, 복강내, 경막내, 정맥내, 심실내, 특정한 기관 내로 (예를 들어, 간내), 점막, 비측, 경구, 직장, 피하, 설하, 국소적, 기관 (예를 들어, 기관내 점적주입에 의해), 질, 유리체 등일 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 간헐적인 투여 (예를 들어, 시간상 분리된 다수개의 용량) 및/또는 주기적인 투여 (예를 들어, 공통된 기간에 의해 분리된 개별 용량)를 수반할 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 적어도 선택된 기간 동안 연속적인 투여 (예를 들어, 관류)를 수반할 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "투여 형태" 또는 "단위 투여 형태"는 대상체에게 투여하기 위한 활성 작용제 (예를 들어, 치료제 또는 진단제)의 물리적으로 구별된 단위를 지칭한다. 전형적으로, 이러한 각각의 단위는 예정된 양의 활성 작용제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 이러한 양은 관련 집단에 (즉, 치료적 용법에 의해) 투여될 때 원하는 또는 유익한 결과와 상관관계가 있는 것으로 결정된 용법에 따라 투여하기에 적절한 단위 투여량 (또는 그의 전체 분획)이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정한 대상체에게 투여되는 치료적 조성물 또는 작용제의 총량이 1명 이상의 담당의에 의해 결정되고, 다중 투여 형태의 투여를 수반할 수 있음을 이해한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "용법"은 개별적으로 대상체에게 투여되는, 전형적으로 하나 이상의 기간에 의해 분리된 단위 용량의 세트 (전형적으로 1개 초과)를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 주어진 치료제는 하나 이상의 용량을 수반할 수 있는 용법에 따라 투여된다. 일부 실시양태에서, 용법은 다수개의 용량을 포함하며, 이들 각각은 다른 용량과 시간적으로 분리된다. 일부 실시양태에서, 개별 용량은 동일한 길이의 시간에 의해 서로 분리되고; 일부 실시양태에서, 용법은 다수개의 용량을 포함하고, 여기서 상기 용량은 상이한 길이의 시간에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 용법은 동일한 양의 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 상이한 양의 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 적어도 하나의 용량을 포함하고, 여기서 상기 용량은 1 단위 용량의 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 적어도 하나의 용량을 포함하고, 여기서 상기 용량은 2 이상의 단위 용량의 치료제를 포함한다. 예를 들어, 250 mg의 용량을 단일의 250 mg 단위 용량으로서 또는 2개의 125 mg 단위 용량으로서 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용법은 관련 집단에 걸쳐 투여될 때 원하는 또는 유익한 결과와 상관관계가 있거나 또는 그러한 결과를 일으킨다 (즉, 치료적 용법이다).

본원에서 사용된 바와 같이, 문구 "FDA-승인된 용량"은 판매 승인을 위한 미국 식품의약국 ("FDA")의 요건을 충족시키기 위해 FDA에 의해 충분한 안전성 및 효과를 입증하는 것으로 결정된 작용제의 용량 또는 투약 용법을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 작용제의 용량 또는 투약 용법의 안전성 및 효과는 하나 이상의 임상 실험을 수

행함으로써 평가되었다. 일부 실시양태에서, FDA 판매 승인은 하나 이상의 징후에 대한 작용제에 대해 발행되었다. 일부 특정한 실시양태에서, FDA 판매 승인은 암의 치료를 위한 작용제에 대해 발행되었다.

[0064] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자", "대상체" 또는 "시험 대상체"는 본원에 기재된 화합물 또는 화합물들이 예를 들어, 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적을 위해 본 발명에 따라 투여되는 임의의 유기체를 지칭한다. 예시적인 대상체에는 동물 (예를 들어, 포유동물 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 사슴, 비-인간 영장류, 및 인간; 곤충; 벌레; 조류; 파충류; 양서류 등)이 포함된다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환, 장애 및/또는 상태 (예를 들어, 암)로 고통받고 있고/거나 그에 걸리기 쉬울 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 암으로 진단된 적이 있는 인간이다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 여성 생식 기관을 갖는 인간이다. 일부 실시양태에서, 환자는 부인과암 또는 유방암 (예를 들어, 난소암, 난관(들)의 암, 복막암 및 유방암과 같은 암)으로 진단된 적이 있는 인간 여성 (즉, 여자)이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "환자 집단" 또는 "대상체의 집단"은 여러 명의 환자 또는 대상체를 지칭한다.

[0065] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료 유효량"은 원하는 효과를 생성하기 위해 투여되는 치료제의 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 상기 용어는 용법에 따라 질환, 장애 및/또는 상태로 고통받거나 또는 그에 걸리기 쉬운 집단에게 투여될 때 질환, 장애 및/또는 상태를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 질환, 장애 및/또는 상태의 하나 이상 증상의 발병률 및/또는 중증도를 감소시키고/거나, 그의 개시를 방지하거나 지연시키는 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 용어 "치료 유효량"이 실제로 특정한 개체에서 질환, 장애 및/또는 상태를 해결하는 것을 필요로 하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 오히려, 치료 유효량은 이러한 치료가 필요한 환자에게 투여될 때 유의한 수의 대상체에서 특정한 원하는 약리학적 반응을 제공하는 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량에 대한 기준은 하나 이상의 특정한 조직 (예를 들어, 질환, 장애 또는 상태가 발병한 조직) 또는 유체 (예를 들어, 혈액, 타액, 혈청, 땀, 눈물, 소변 등)에서 측정되는 양을 기준으로 할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 일부 실시양태에서, 특정한 작용제 또는 요법의 치료 유효량이 단일 용량으로 제형화되고/거나 투여될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 치료적으로 유효한 작용제는 예를 들어 용법의 일부로서 다수개의 용량으로 제형화되고/거나 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 요법 및 항-PARP 요법의 조합물은 치료적으로 유효하다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 및 PARP를 억제하는 작용제의 조합물은 치료적으로 유효하다.

[0066] 본원에서 사용된 바와 같이, "CA-125"는 암 항원 125를 의미한다. CA-125 시험을 이용하여 환자의 혈액에서 단백질 CA-125의 양을 측정한다. CA-125 시험을 이용하여 무진행 생존의 연장을 평가하는 것을 비롯하여 이를 이용하여 치료하는 동안에 및 이후에 특정한 암을 모니터링할 수 있다. 일부 경우에, CA-125 시험을 이용하여 질환의 위험이 매우 높은 여성에서 난소암의 초기 징후를 관찰할 수 있다.

[0067] 본원에서 사용된 바와 같이, "화학요법제"는 암 세포의 증식, 성장, 수명 및/또는 전이 활성을 억제하는 화학적 작용제를 지칭한다. 화학요법제의 예에는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이톡산(CYTOXAN)<sup>®</sup> 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민 (예를 들어, 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸올로멜라민); 아세토게닌; 델타-9-테트라히드로칸나비놀 (예를 들어, 드로나비놀, 마리놀(MARINOL)<sup>®</sup>); 베타-라파론; 라파롤; 콜히친; 베틀린산; 캄프토텐신 (예컨대, 합성 유사체 토포테칸 (하이캄틴(HYCAMTIN)<sup>®</sup>), CPT-11 (이리노테칸, 캄프토사르(CAMPTOSAR)<sup>®</sup>), 아세틸캄프토텐신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토텐신); 브리오스타틴; 칼리스트아틴; CC-1065 (예컨대, 그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토포신 (예를 들어, 크립토포신 1 및 크립토포신 8); 둘라스타틴; 듀오카르마이신 (예컨대, 합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰기스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라남누스틴; 항생제, 예컨대 엔딘 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신); 다이네미신, 예컨대 다이네미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오킴지노스타틴 발색단 및 관련된 색소 단백질 엔딘 항생제 발색단), 아칼라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마시니신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마



이신(ADRIAMYCIN)<sup>®</sup> 독소루비신 (예컨대, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 향대사물, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 디테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-아드레날, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미딘; 엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸 히드라지드; 프로카르바진; PSK<sup>®</sup> 폴리사카라이드 복합체 (제이에이치에스 내츄럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오리건주 유진); 라죽산; 리죽신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (예를 들어, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신 (엘디신(ELDISINE)<sup>®</sup>, 필데신(FILDESIN)<sup>®</sup>); 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁산, 예를 들어 탁솔(TAXOL)<sup>®</sup> 파클리탁셀 (브리스톨-마이어스 스킵 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABRAXAN E)<sup>™</sup> 파클리탁셀의 크레모포어-무함유, 알부민-조작된 나노입자 제형 (어메리칸 파마슈티컬 파트너즈(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샤움버그), 및 탁소테레(TAXOTERE)<sup>®</sup> 도세탁셀 (롱-프랑 로아(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니); 클로란부실; 겐시타빈 (겐자르(GEMZAR)<sup>®</sup>); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토크세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴 (벨반(VELBAN)<sup>®</sup>); 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴 (온코빈(ONCOVIN)<sup>®</sup>); 옥살리플라틴; 류코보빈; 비노렐빈 (나벨빈(NAVELBINE)<sup>®</sup>); 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 크셀로다; 이반드로네이트; 토포아 이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 상기 중 임의의 것의 제약상 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중 2종 이상의 조합물, 예컨대 CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손의 조합된 요법의 약어), 및 FOLFOX (5-FU 및 류코보빈과 조합된 옥살리플라틴 (엘록산틴(ELOXATIN)<sup>™</sup>)에 의한 치료 용법에 대한 약어)가 포함된다.

[0068] 또한 이 정의에는 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 또는 억제하기 위해 작용하는 항-호르몬성 작용제, 예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM), 예를 들어 타목시펜 (예컨대, 놀바덱스(NOLVADEX)<sup>®</sup> 타목시펜), 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 파레스톤(FARESTON)<sup>®</sup> 토레미펜; 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게이스(MEGACE)<sup>®</sup> 메게스트롤 아세테이트, 아로마신(AROMASIN)<sup>®</sup> 엑세메스탄, 포르메스타니, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)<sup>®</sup> 보로졸, 페마라(FEMARA)<sup>®</sup> 레트로졸, 및 아리미덱스(ARIMIDEX)<sup>®</sup> 아나스트로졸; 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서의 유전자 발현을 억제하는 것들, 예를 들어 PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신, 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어 알로벡틴(ALLOVECTIN)<sup>®</sup> 백신, 류벡틴(LEUVECTIN)<sup>®</sup> 백신, 및 박시드(VAXID)<sup>®</sup> 백신; 프로류킨(PROLEUKIN)<sup>®</sup> rIL-2; 루르토테칸(LURTOTECAN)<sup>®</sup> 토포아 이소머라제 1 억제제; 아바렐릭스(ABARELIX)<sup>®</sup> rmRH; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용가능한 염, 산 또는 유도체가 포함된다.

[0069] "향대사물 화학요법제"는 대사물과 구조적으로 유사하지만, 생산 방식으로 신체에 의해 사용될 수 없는 작용제이다. 여러 향대사물 화학요법제는 핵산, RNA 및 DNA의 생산을 방해한다. 향대사물 화학요법제의 예에는 겐시

타빈 (젬자르<sup>®</sup>), 5-플루오로우라실 (5-FU), 카페시타빈 (크셀로다<sup>™</sup>), 6-머캅토피린, 메토티렉세이트, 6-티오구아닌, 페메트렉세드, 팔티트렉세드, 아라비노실시토신 ARA-C 사이타라빈 (사이토사르-유(CYTOSAR-U)<sup>®</sup>), 다카르바진 (DTIC-DOMED), 아조시토신, 테옥시시토신, 피리드미덴, 플루다라빈 (플루다라(FLUDARA)<sup>®</sup>), 클라드라빈, 2-테옥시-D-글루코스 등이 포함된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 화학요법제는 젬시타빈이다. 젬시타빈 HCl 은 일라이 릴리(Eli Lilly)에 의해 상표명 젬자르<sup>®</sup>로 판매된다.

[0070] 본원에서 사용된 바와 같이, "백금-기반 화학요법제"는 분자의 일체 부분으로서 백금을 함유하는 유기 화합물을 포함하는 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 백금 작용제이다. 이러한 일부 실시양태에서, 백금 작용제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴으로부터 선택된다.

[0071] 본원에서 사용된 바와 같이, "BRCA 돌연변이" 또는 "BRCA의 돌연변이"는 적절한 기준 서열 (예를 들어, 야생형 기준 및/또는 대상체에서 비-암성 세포에 존재하는 서열)과 비교하여 BRCA1 또는 BRCA2 유전자 중 하나 또는 둘 다의 적어도 1개 카피의 서열에서의 변화 또는 차이를 지칭한다. BRCA1/2 유전자에서의 돌연변이는 BRCA1/2 결핍을 일으킬 수 있고, 여기에는 예를 들어 BRCA 유전자 및/또는 코딩된 단백질의 발현 또는 기능에서의 손실 또는 감소가 포함될 수 있다. 이러한 돌연변이는 또한 "유해성 돌연변이"로 지칭될 수 있거나 또는 유해성 돌연변이로 의심될 수 있다. BRCA 돌연변이는 "배선 BRCA 돌연변이"일 수 있고, 이는 부모 중 한명 또는 둘 다를로부터 그를 물려받았음을 나타낸다. 배선 돌연변이는 유기체의 모든 세포에 영향을 미치고, 자손에게 넘어간다. BRCA 돌연변이는 또한 일생 동안에 획득될 수 있고, 즉, 환자의 생애 중 임의의 시점에서 (즉, 비-유전성) 신체의 임의의 세포에서 ("체세포") 자발적으로 발생할 수 있고, 이는 본원에서 "산발성 BRCA 돌연변이" 또는 "체세포성 BRCA 돌연변이"로 상호교환적으로 지칭된다. 유전자 검사가 이용가능하며, 관련 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> 키트는 배선 BRCA1/2 변이체의 검출 및 분류를 위한 시험관내 진단법이다. 단리된 게놈 DNA를 이용하여, BRACAnalysis CDx는 BRCA1 및 BRCA2 유전자의 단백질 코딩 영역 및 인트론/엑손 경계에서 돌연변이를 확인한다. 단일 뉴클레오타이드 변이체 및 작은 삽입 및 결실 (indel)이 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 및 뉴클레오타이드 서열분석에 의해 확인될 수 있다. BRCA1 및 BRCA2에서 큰 결실 및 복제는 멀티플렉스 PCR을 이용하여 검출될 수 있다. "BRCA 상태"의 표시는 적어도 일부 경우에 돌연변이가 BRCA1 또는 BRCA2 중 적어도 1개 카피에 존재하는지 여부를 나타낸다. 일부 실시양태에서, BRCA 상태의 표시는 BRCA1 및 BRCA2 중 하나 또는 둘 다의 mRNA 발현 수준, 메틸화 수준 또는 다른 후생성 변형을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, "양성 BRCA 상태", "BRCA+" 또는 "BRCA-돌연변이성"을 갖는 환자는 그로부터의 샘플이 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 돌연변이를 함유하는 것으로 결정된 것인 환자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, "양성 BRCA 상태"를 갖는 환자는 그로부터의 샘플이 BRCA1 및/또는 BRCA2의 감소된 발현을 갖는 것으로 결정된 것인 환자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, "음성 BRCA 상태", "BRCA-", "BRCA-야생형"을 갖는 환자는 그로부터의 샘플이 야생형 BRCA1 및/또는 BRCA2 서열 (예를 들어, BRCA<sup>wt</sup>)을 갖는 것으로 결정된 것인 환자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, BRCA 상태는 배선 BRCA 돌연변이 (예를 들어, gBRCA<sup>mut</sup>)의 존재에 대해 결정된다. 일부 실시양태에서, BRCA 상태는 순환 종양 DNA BRCA 돌연변이 (예를 들어, ctBRCA<sup>mut</sup>) 및/또는 무세포 DNA BRCA 돌연변이 (예를 들어, cfBRCA<sup>mut</sup>)의 존재에 대해 결정된다. 일부 실시양태에서, BRCA 돌연변이 상태는 대상체의 혈액 샘플에 대해 수행된다. 일부 실시양태에서, BRCA 상태는 체세포성 BRCA 돌연변이 (sBRCA<sup>mut</sup>) 및/또는 종양 BRCA 돌연변이 (tBRCA<sup>mut</sup>)의 존재에 대해 결정된다. 일부 실시양태에서, BRCA 상태는 sBRCA<sup>mut</sup>, tBRCA<sup>mut</sup>, gBRCA<sup>mut</sup>, ctBRCA<sup>mut</sup> 및 cfBRCA<sup>mut</sup> 중 하나 이상의 존재에 대해 결정된다.

[0072] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "무진행 생존"은 질환 (예를 들어, 암)을 가진 대상체가 질환 상태의 유의한 악화없이 생존하는 기간을 의미한다. 무진행 생존은 종양 성장의 진행이 없고/거나 환자의 질환 상태가 진행성 질환이 아닌 것으로 결정된 기간으로서 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암을 가진 대상체의 무진행 생존은 종양 (병변) 크기, 종양 (병변) 개수 및/또는 전이를 평가함으로써 평가된다.

[0073] 암 상태와 관련하여 본원에서 사용된 용어 종양 성장의 "진행" 또는 "진행성 질환" (PD)은 표적 병변 (종양)의 직경의 합계에서의 증가를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 종양 성장의 진행은 연구에서 가장 적은 합계를 기준으로 하여 (이는 연구에서 가장 적은 경우에 기준선 합계를 포함함) 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 20% 증가를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 20%의 상대적인 증가 외에도, 표적 병변의 직경의 합계는 또한 적어도 5

mm의 절대적인 증가를 입증해야 한다. 1개 이상의 새로운 병변의 출현은 또한 종양 성장의 진행을 결정하는데 고려될 수 있다. 무진행 생존을 결정하기 위해서는 또한 하기 기준 중 적어도 1개를 충족시키는 경우에 진행인 것으로 결정될 수 있다: 1) CT/MRI에 의한 종양 평가는 명백하게 RECIST 1.1 기준에 따라 진행성 질환을 나타냄; 또는 2) 추가의 진단 검사 (예를 들어 조직학/세포학, 초음파 기술, 내시경, 양전자 방출 단층촬영)는 새로운 병변을 확인하거나 또는 기존 병변이 [Gynecologic Cancer Intergroup] (GCIG)-기준에 따라 명백한 진행성 질환 및 CA-125-진행임을 결정함 (Rustin et al., *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 419-423을 참조하며, 그 전문에 본원에 포함됨); 3) 비-악성 또는 의원성 원인과 관련이 없는 PD의 결정적인 임상적 징후 및 증상 ([i] 난치성 암-관련 통증; [ii] 악성 장 폐색/악화중인 기능부전; 또는 [iii] 복수 또는 흉막 삼출의 명백한 증상 악화) 및 GCIG-기준에 따라 CA-125-진행.

[0074] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "부분 반응" 또는 "PR"은 기준선 함께 직경을 기준으로 하여 표적 병변의 직경의 합계에서의 감소에 의해 표시되는 대상체에서 종양 진행에서의 감소를 지칭한다. 일부 실시양태에서, PR은 기준선 함께 직경을 기준으로 하여 직경 또는 표적 병변의 합계에서의 적어도 30% 감소를 지칭한다. 부분 반응을 평가하기 위한 예시적인 방법은 RECIST 지침에 의해 확인된다. [E.A. Eisenhauer, *et al.*, "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)]를 참조한다.

[0075] 본원에서 사용된 바와 같이, 종양 성장의 "안정화" 또는 "안정한 질환" (SD)은 PR에 적합하도록 충분한 감소를 갖지도 않고 PD에 적합하도록 충분한 증가를 갖지 않는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 안정화는 기준선 함께 직경을 기준으로 하여 표적 병변의 직경의 합계에서의 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 미만의 변화 (증가 또는 감소)를 지칭한다. 종양 성장의 안정화 또는 안정한 질환을 평가하기 위한 예시적인 방법은 RECIST 지침에 의해 확인된다. [E.A. Eisenhauer, *et al.*, "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)]를 참조한다.

[0076] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "완전 반응" 또는 "CR"은 모든 또는 실질적으로 모든 표적 병변의 소멸을 의미하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, CR은 기준선 함께 직경을 기준으로 하여 표적 병변의 직경의 합계에서 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 감소 (즉, 병변의 소실)를 나타낸다. 일부 실시양태에서, CR은 치료후에 총 병변 직경의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만 또는 그 미만이 남아있는 것을 나타낸다. 완전 반응을 평가하기 위한 예시적인 방법은 RECIST 지침에 의해 확인된다. [E. A. Eisenhauer, *et al.*, "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)]를 참조한다.

[0077] 본원에서 사용된 바와 같이, "위험 비율"은 대조군 아암에서 발생하는 사건의 비로서 치료 아암에서 발생하는 사건의 위험 또는 변화의 표현이다. 위험 비율은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 위험 비율의 추정치 및 그의 신뢰 구간을 제공하는, 생존 데이터에 대한 회귀 방법인 Cox 모델에 의해 결정될 수 있다. 위험 비율은 대조군 그룹에 대한 처리 그룹의 위험률 비의 추정치이다. 위험률은, 해당 사건이 아직 일어나지 않은 경우에 그것이 다음번 시간 간격으로 일어날 것이고, 상기 간격의 길이로 나눈 확률이다. 비례적인 위험 회귀의 추정은 위험 비율이 시간에 걸쳐 일정하다는 것이다.

[0078] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료" (또는 "치료하다" 또는 "치료하는")는 특정한 질환, 장애 및/또는 상태의 하나 이상의 증상, 특색 및/또는 원인을 부분적으로 또는 완전히 완화시키고, 개선시키고, 경감시키고, 억제하고, 그의 개시를 지연시키고, 그의 중증도를 감소시키고/거나, 그의 발병을 감소시키는 요법의 임의의 투여를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 상태의 징후를 나타내지 않는 대상체 및/또는 질환, 장애 및/또는 상태의 초기 징후만을 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 상태의 하나 이상의 수립된 징후를 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 일부 실시양태에서, 관련 질환, 장애 및/또는 상태로 고통받는 것으로 진단된 대상체를 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 관련 질환, 장애 및/또는 상태의 발병 위험 증가와 통계적으로 상관관계가 있는 1개 이상의 민감성 인자를 가진 것으로 공지된 대상체를 치료할 수 있다.

[0079] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "다형체"는 화합물의 결정 구조를 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 화학량론적인 또는 비-화학량론적인 양의 용매가 결정 구조체에 도입된 결정 형태를 지칭한다. 유사하게, 용어 "수화물"은 화학량론적인 또는 비-화학량론적인 양의 물이 결정 구조체에 도입된 결정 형태를 지칭한다.

[0080] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 염"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성,

자극, 알러지 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 이들 염을 지칭한다. 제약상 허용가능한 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, [S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19]를 참조하며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용가능한 염에는 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들이 포함된다. 제약상 허용가능한 무독성 산 부가염의 예는 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기 산과 함께 또는 이온 교환과 같이 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법을 이용하여 형성된 아미노기 기의 염이다. 다른 제약상 허용가능한 염에는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운테카노에이트, 발레레이트 염 등이 포함된다.

[0081] 적절한 염기로부터 유래된 염에는 알칼리 금속, 알칼리토 금속, 암모늄 및  $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$  염이 포함된다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염에는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등이 포함된다. 추가로 제약상 허용가능한 염에는 적절한 경우 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술포네이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 이용하여 형성된 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온이 포함된다.

[0082] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 활성 작용제가 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체와 함께 제형화된 조성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 활성 작용제는 관련 집단에 투여할 때 통계적으로 유의하게 예정된 치료 효과를 달성할 가능성을 나타내는 치료적 용법에서 투여에 적절한 단위 용량으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은, 경구 투여에 적합화된 것들, 예를 들어 드렌치 (수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어 캡슐, 설하 및 전신 흡수를 위해 표적화된 것들, 불루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트를 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 투여를 위해 특정하게 제형화될 수 있다. 제약 조성물은 또한 의약으로 지칭될 수 있다.

[0083] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 특정한 표적 항원과의 특정한 결합을 부여하기에 충분한 정규 이뮤노글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 천연적으로 생산되는 무손상 항체는 흔히 "Y-형태의" 구조체로서 지칭되는, 서로 회합된 2개의 동일한 중쇄 폴리펩티드 (각각 약 50 kD) 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩티드 (각각 약 25 kD)로 구성된 대략 150 kD 사합체성 작용제이다. 각각의 중쇄는 적어도 4개의 도메인 (각각 약 110개 아미노산 길이) - 아미노-말단 가변 (VH) 도메인 (Y 구조체의 끝에 위치함), 이어서 3개의 불변 도메인: CH1, CH2 및 카르복시-말단 CH3 (Y' 줄기의 맨 아래에 위치함)으로 구성된다. "스위치"로 공지된 짧은 영역은 중쇄 가변 및 불변 영역을 연결한다. "힌지"는 CH2 및 CH3 도메인을 항체의 나머지 부분에 연결한다. 이 힌지 영역에서 2개의 디설피드 결합은 무손상 항체에서 2개의 중쇄 폴리펩티드를 서로 연결한다. 각각의 경쇄는 또 다른 "스위치"에 의해 서로 분리된 2개의 도메인 - 아미노-말단 가변 (VL) 도메인, 이어서 카르복시-말단 불변 (CL) 도메인으로 구성된다. 관련 기술분야의 기술자는 항체 구조 및 서열 요소에 대해 매우 친숙하고, 제공된 서열에서 "가변" 및 "불변" 영역을 인식하며, 이러한 도메인 사이의 "경계"의 정의에서 다소 유연성이 있을 수 있어서, 동일한 항체 채 서열의 상이한 제시가 예를 들어 동일한 항체 채 서열의 상이한 제시에 비해 1개 또는 몇개의 잔기가 이동된 위치에서 이러한 경계를 나타낼 수 있음을 이해한다. 무손상 항체 사합체는 2개의 중쇄-경쇄 이합체로 구성되며, 중쇄 및 경쇄는 단일 디설피드 결합에 의해 서로 연결되고; 2개의 다른 디설피드 결합은 중쇄 힌지 영역을 서로 연결시켜서, 이합체를 서로 연결시키고, 사합체가 형성된다. 천연으로 생산된 항체는 또한 전형적으로 CH2 도메인 상에서 글리코실화된다. 천연 항체에서 이러한 도메인은 압축된 역평행 베타 배럴에서 서로에 대해 패키징된 2개의 베타 시트로부터 형성된 "이뮤노글로불린 폴드" (예를 들어, 3-, 4- 또는 5-가닥 시트)를 특징으로 하는 구조를 갖는다. 각각의 가변 도메인은 "상보성 결정 영역"으로 공지된 3개의 추가변 루프 (CDR1, CDR2 및 CDR3) 및 4개의 다소 변함없는 "프레임워크" 영역 (FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 함유한다. 천연 항체가 접힐 때, FR 영역은 도메인에 대한 구조적 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하고, 중쇄 및 경쇄 둘 다로부터의 CDR 루프 영역은 삼차원 공간에서 함께



만나서, 이들은 Y 구조체의 끝에 위치한 단일 추가변 항원 결합 부위를 생성한다. 천연 발생 항체의 Fc 영역은 보체계의 요소에 결합하고, 또한, 예를 들어 세포독성을 매개하는 이펙터 세포를 포함한 이펙터 세포 상의 수용체에 결합한다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 친화도 및/또는 다른 결합 기여는 글리코실화 또는 다른 변형을 통해 조정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 따라 생산된 및/또는 이용되는 항체는 글리코실화 Fc 도메인, 예컨대 변형된 또는 조작된 이러한 글리코실화를 갖는 Fc 도메인을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 특정한 실시양태에서, 천연 항체에서 발견되는 충분한 이뮤노글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드의 복합체는, 이러한 폴리펩티드가 천연에서 생산되건 (예를 들어, 항원에 대해 반응하는 유기체에 의해 생성됨) 또는 재조합 조작, 화학적 합성 또는 다른 인공 시스템 또는 방법론에 의해 생산되건 간에, "항체"로 지칭되고/거나 그로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 폴리클로날이고; 일부 실시양태에서, 항체는 모노클로날이다. 일부 실시양태에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징인 불변 영역 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체 서열 요소는 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 인간화, 영장류화, 키메라 등이다. 더욱이, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 적절한 실시양태에서 (달리 명시되지 않거나 문맥으로부터 명백하지 않는다면) 대안적인 제시에서 항체의 구조적 및 기능적 특색을 이용하기 위해 관련 기술분야에 공지되거나 개발된 임의의 구축물 또는 포맷을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용되는 항체는 무손상 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중- 또는 다중-특이적 항체 (예를 들어, 자이바디즈(Zybodies)<sup>®</sup> 등); 항체 단편, 예컨대 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 그의 세트; 단일쇄 Fv; 폴리펩티드-Fc 융합체; 단일 도메인 항체 (예를 들어 상어 단일 도메인 항체, 예컨대 IgNAR 또는 그의 단편); 낙타류 항체; 마스킹된 항체 (예를 들어, 프로바디즈<sup>®</sup>); 소형 모듈 면역의약 ("SMIPs"<sup>™</sup>); 단일쇄 또는 직렬형 디아바디 (TandAb<sup>®</sup>); VHH; 안티칼린스<sup>®</sup>; 나노바디즈<sup>®</sup> 미니바디; BiTE<sup>®</sup>; 안키린 반복 단백질 또는 DARPINs<sup>®</sup>; 아비머즈<sup>®</sup>; DART; TCR-유사 항체; 아드넥틴즈<sup>®</sup>; 아필린즈<sup>®</sup>; 트랜스-바디즈<sup>®</sup>; 아피바디즈<sup>®</sup>; 트리머엑스<sup>®</sup>; 미세단백질; 피노머스<sup>®</sup>, 센티린스<sup>®</sup>; 및 칼비터<sup>®</sup>로부터 선택되나 이에 제한되지는 않는 포맷을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체에는 천연에서 생산되는 경우에 갖게 되는 공유적인 변형 (예를 들어, 글리칸의 부착)이 결합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 공유적인 변형 (예를 들어, 글리칸의 부착, 페이로드 [예를 들어, 검출가능한 모이어티, 치료적 모이어티, 촉매적 모이어티 등], 또는 다른 펜던트 기 [예를 들어, 폴리-에틸렌 글리콜 등])을 함유할 수 있다.

[0084]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체 작용제"는 특정한 항원에 특이적으로 결합하는 작용제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 상기 용어는 특이적 결합을 부여하기에 충분한 이뮤노글로불린 구조적 요소를 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 포괄한다. 예시적인 항체 작용제에는 모노클로날 항체 또는 폴리클로날 항체가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 항체 작용제는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징을 갖는 하나 이상의 불변 영역 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 작용제는 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 인간화, 영장류화, 키메라 등인 하나 이상의 서열 요소를 포함할 수 있다. 여러 실시양태에서, 용어 "항체 작용제"는 대안적인 제시에서 항체의 구조적 및 기능적 특색을 이용하기 위해 관련 기술분야에 공지되거나 개발된 임의의 구축물 또는 포맷 중 하나 이상을 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들어, 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용되는 항체 작용제는 무손상 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중- 또는 다중-특이적 항체 (예를 들어, 자이바디즈<sup>®</sup> 등); 항체 단편, 예컨대 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 그의 세트; 단일쇄 Fv; 폴리펩티드-Fc 융합체; 단일 도메인 항체 (예를 들어, 상어 단일 도메인 항체, 예컨대 IgNAR 또는 그의 단편); 낙타류 항체; 마스킹된 항체 (예를 들어, 프로바디즈<sup>®</sup>); 소형 모듈 면역의약 ("SMIPs"<sup>™</sup>); 단일쇄 또는 직렬형 디아바디 (TandAb<sup>®</sup>); VHH; 안티칼린스<sup>®</sup>; 나노바디즈<sup>®</sup> 미니바디; BiTE<sup>®</sup>; 안키린 반복 단백질 또는 DARPINs<sup>®</sup>; 아비머즈<sup>®</sup>; DART; TCR-유사 항체; 아드넥틴즈<sup>®</sup>; 아필린즈<sup>®</sup>; 트랜스-바디즈<sup>®</sup>; 아피바디즈<sup>®</sup>; 트리머엑스<sup>®</sup>; 미세단백질; 피노머스<sup>®</sup>, 센티린스<sup>®</sup>; 및 칼비터<sup>®</sup>로부터 선택되나 이에 제한되지는 않는 포맷을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체에는 천연에서 생산되는 경우에 갖게 되는 공유적인 변형 (예를 들어, 글리칸의 부착)이 결합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 공유적인 변형 (예를 들어, 글리칸의 부착, 페이로드 (예를 들어, 검출가능한 모이어티, 치료적 모이어티, 촉매적 모이어티 등), 또는 다른 펜던트 기 (예를 들어, 폴리-에틸렌 글리콜 등))을 함유할 수 있다. 여러 실시양태에서, 항체 작용제는 아미노산 서열이 관련 기술분야의 기술자에 의해 상보성 결정 영역 (CDR)으로 인식되는 하나 이상의 구조적 요소를 포함하는 것인 폴리펩티드이거나 또는 그를 포함하고; 일부 실시양태에서, 항체 작용제는 아미노산 서열이 기준 항체에서 발견되는 것과 실질적으로 동일한 적어도 하나의 CDR (예를 들어, 적어도 하나의 중쇄

CDR 및/또는 적어도 하나의 경쇄 CDR)을 포함하는 것인 폴리펩티드이거나 또는 그를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포함된 CDR은 기준 CDR과 비교하여 서열이 동일하거나 또는 1 내지 5개 아미노산 치환을 함유한다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 포함된 CDR은 기준 CDR과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 포함된 CDR은 기준 CDR과 적어도 96%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 기준 CDR에 비해 결실되거나, 부가되거나 또는 치환되지만, 그 외에는 포함된 CDR이 기준 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 포함된 CDR은 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 포함된 CDR 내의 1 내지 5개 아미노산이 기준 CDR에 비해 결실되거나, 부가되거나 또는 치환되지만, 그 외에는 포함된 CDR이 기준 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 포함된 CDR은 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 기준 CDR에 비해 치환되지만, 그 외에는 포함된 CDR이 기준 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 포함된 CDR은 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 포함된 CDR 내의 1 내지 5개 아미노산이 기준 CDR에 비해 결실되거나, 부가되거나 또는 치환되지만, 그 외에는 포함된 CDR이 기준 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 포함된 CDR은 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 항체 작용제는 아미노산 서열이 관련 기술분야의 기술자에 의해 이뮤노글로불린 가변 도메인으로 인식되는 구조적 요소를 포함하는 것인 폴리펩티드이거나 또는 그를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 작용제는 이뮤노글로불린-결합 도메인과 상동성이거나 또는 대체로 상동성인 결합 도메인을 갖는 폴리펩티드 단백질이다.

[0085] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상동성"은 중합체성 분자들 사이의, 예를 들어 핵산 분자들 사이의 (예를 들어, DNA 분자들 및/또는 RNA 분자들) 및/또는 폴리펩티드 분자들 사이의 전반적인 관련성을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 중합체성 분자는 그들의 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 경우에 서로 "상동성"인 것으로 고려된다. 일부 실시양태에서, 중합체성 분자는 그들의 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 유사한 경우에 (예를 들어, 상응하는 위치에서 관련된 화학적 성질을 갖는 잔기를 함유함) 서로 "상동성"인 것으로 고려된다. 예를 들어, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 바와 같이, 특정한 아미노산은 전형적으로 "소수성" 또는 "친수성" 아미노산으로서 및/또는 "극성" 또는 "비극성" 측쇄를 가짐으로써 서로 유사한 것으로 분류된다. 한 아미노산의 또 다른 동일한 유형으로의 치환은 종종 "상동성" 치환으로 고려될 수 있다.

[0086] 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 예컨대 잔기들이 상이한 서열에서 서로 "상응하는" 것으로 고려될 때 또 다른 서열과 비교하여 한 서열에서 지정된 길이의 갭을 허용함으로써, 상동성의 정도를 결정하기 위해 서열의 비교를 허용하는 다양한 알고리즘이 이용가능하다. 두 핵산 서열 사이의 퍼센트 상동성의 계산은 예를 들어 최적의 비교 목적을 위해 두 서열을 정렬시킴으로써 수행될 수 있다 (예를 들어, 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 갭이 도입될 수 있고, 비교 목적을 위해 상응하지 않는 서열은 무시될 수 있음). 특정한 실시양태에서, 비교 목적을 위해 정렬된 서열의 길이는 기준 서열의 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 실질적으로 100%이다. 이어서, 상응하는 뉴클레오타이드 위치에서 뉴클레오타이드를 비교한다. 제1 서열에서의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치와 동일한 뉴클레오타이드로 점유된 경우, 분자는 해당 위치에서 동일하며; 제1 서열에서의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치와 유사한 뉴클레오타이드로 점유된 경우, 분자는 해당 위치에서 유사하다. 두 서열 사이의 퍼센트 상동성은 두 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 개수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유된 동일한 및 유사한 위치의 개수의 함수이다. 두 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 상동성을 결정하는데 유용한 대표적인 알고리즘 및 컴퓨터 프로그램에는 예를 들어 PAM120 중량 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티 및 4의 갭 패널티를 이용하는 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 도입된 메이어즈 (Meyers) 및 밀러 (Miller)의 알고리즘 (CABIOS, 1989, 4: 11-17)이 포함된다. 두 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 상동성은 대안적으로 예를 들어 NWSgapdna.CMP 매트릭스를 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지에서 GAP 프로그램을 이용하여 결정될 수 있다.

[0087] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조합 요법"은 대상체가 2종 이상의 치료적 용법 (예를 들어, 2종 이상의 치료제)에 동시에 노출되는 것인 임상적 개입을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 치료적 용법은 동시에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 치료적 용법은 순차적으로 투여될 수 있다 (예를 들어, 제1 용법은 임의의 용량의 제2 용법을 투여하기 전에 투여됨). 일부 실시양태에서, 2종 이상의 치료적 용법은 겹치는 투약 용법으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조합 요법의 투여는 다른 작용제(들) 또는 방식을 제공받는

대상체에게 1종 이상의 치료제 또는 방식을 투여하는 것을 수반할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 개별 작용제가 단일 조성물 중에서 함께 (또는 심지어 반드시 동일한 시점에서) 투여되는 것을 반드시 필요로 하지는 않는다. 일부 실시양태에서, 조합 요법의 2종 이상의 치료제 또는 방식은 대상체에게 별도로, 예를 들어 별도의 조성물로, 별도의 투여 경로를 통해 (예를 들어, 한 작용제는 경구로 및 또 다른 작용제는 정맥내로), 및/또는 상이한 시점에서 투여된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 치료제는 조합 조성물로, 또는 심지어 조합 화합물로 (예를 들어, 단일 화학적 복합체 또는 공유적 개체의 일부로서), 동일한 투여 경로를 통해, 및/또는 동일한 시점에서 투여될 수 있다.

[0088] **암**

[0089] 암은 조절되지 않는 방식으로 증식하며 일부 경우에 전이 (전파)하는 경향이 있는 세포의 비정상적인 성장이다. 암은 1가지 질환이 아니다. 이는 100가지가 넘는 상이한 독특한 질환의 그룹이다. 암은 임의의 신체 조직을 수반할 수 있고, 각각의 신체 영역에서 여러 상이한 형태를 가질 수 있다. 대부분의 암은 그가 시작한 세포 또는 기관의 유형에 대해 명명된다. 종양은 양성 또는 양성일 수 있다. 양성 종양은 종양이 성장할 수 있지만 전파하지는 않는 것을 의미한다. 양성 종양은 악성이며, 그가 성장하여 신체의 다른 부분으로 전파될 수 있음을 의미한다. 암이 전파 (전이)하는 경우에는, 새로운 종양이 원래의 (원발성) 종양과 동일한 명칭을 갖는다. 특정한 암의 빈도는 성별에 따라 좌우될 수 있다. 피부암은 남성 및 여성 둘 다에서 가장 흔한 유형의 악성종양이지만, 남성에서 두번째로 가장 흔한 유형은 전립선암이고, 여성에서는 유방암이다.

[0090] 본 개시내용의 방법을 이용하여 관련 기술분야에 공지된 임의의 유형의 암을 치료할 수 있다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암의 비제한적인 예에는 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신암 (예를 들어 투명 세포 암종), 전립선암 (예를 들어 호르몬 불응성 전립선 선암종), 췌장 선암종, 유방암, 결장암, 폐암 (예를 들어 비소세포 폐암), 식도암, 편평 세포 암종, 간암, 난소암, 자궁경부암, 갑상선암, 교모세포종, 신경교종, 백혈병, 림프종, 중피종, 육종 및 다른 신생물 악성종양이 포함될 수 있다. 추가로, 본 발명은 그의 성장이 본 발명의 방법을 이용하여 억제될 수 있는 불응성 또는 재발성 악성종양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암에는 예를 들어 암종, 편평 세포 암종 (예를 들어, 자궁경관, 눈꺼풀, 결막, 질, 폐, 구강, 피부, 방광, 두경부, 혀, 후두 및 식도), 및 선암종 (예를 들어, 전립선, 소장, 자궁내막, 자궁경관, 대장, 폐, 췌장, 식도, 직장, 자궁, 위, 유선 및 난소)이 포함된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암에는 육종 (예를 들어, 근육 육종), 백혈증, 신경종, 흑색종 및 림프종이 추가로 포함된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료되는 환자 또는 환자 집단은 고형 종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 타액선암, 전립선암, 췌장암, 중피종, 육종 또는 메르켈 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 치료되는 환자 또는 환자 집단은 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암, 예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종 ("DLBCL"), 호지킨 림프종 ("HL"), 비-호지킨 림프종 ("NHL"), 여포성 림프종 ("FL"), 급성 골수성 백혈병 ("AML"), 또는 다발성 골수종 ("MM")을 갖는다.

[0092] 실시양태에서, 암은 진행된 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 II 기, III 기 또는 IV 기 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 II 기 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 III 기 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 IV 기 암이다.

[0093] 실시양태에서, 암은 전이성 암이다.

[0094] 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체에서 종양을 감소시키거나 또는 종양 세포의 성장을 억제하는데 유용하다.

[0095] 실시양태에서, 암은 재발성 암이다.

[0096] 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 수 있는 암에는 또한 높은 종양 돌연변이 부담 (TMB)과 연관된 암, 현미부수체 안정성 (MSS)을 갖는 암, 현미부수체 불안정성을 특징으로 하는 암, 높은 현미부수체 불안정성 상태 (MSI-H)를 갖는 암, 낮은 현미부수체 불안정성 상태 (MSI-L)를 갖는 암, 높은 TMB 및 MSI-H와 연관된 암, 높은 TMB 및 MSI-L 또는 MSS와 연관된 암, 결함있는 DNA 미스매치 복구 시스템을 갖는 암, DNA 미스매치 복구 유전자에서 결함을 갖는 암, 과다돌연변이성 암, 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD")을 갖거나 또는 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실을 특징으로 하는 암, 폴리머라제 델타 (POLD)에서의 돌연변이를 포함하는 암, 및 폴리머라제 엡실론 (POLE)에서의 돌연변이를 포함하는 암이 포함된다. 실시양태에서, 암은 상

동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실, DNA 손상 복구 (DDR) 경로에서의 돌연변이, BRCA 결핍, 이소시트레이트 데히드로게나제 (IDH) 돌연변이, 및/또는 염색체 전좌를 특징으로 하는 암이다. 실시양태에서, 암은 과다돌연변이성 암, MSI-H 암, MSI-L 암, 또는 MSS 암이다. 실시양태에서, 암은 이들 특징 중 하나 이상을 특징으로 한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 치료되는 종양은 현미부수체 불안정성을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 종양은 높은 현미부수체 불안정성 상태 (MSI-H)를 특징으로 한다. 현미부수체 불안정성 ("MSI")은, 현미부수체의 반복부 (DNA의 짧은 반복된 서열)의 개수가 그가 물려받은 DNA에 함유된 반복부의 개수와 상이한 것인 특정한 세포 (예컨대, 종양 세포)의 DNA에서의 변화이거나 또는 그를 포함한다. 산발적인 결장직장암 (CRC)의 약 15%는 현미부수체 (MS) 서열의 길이에서의 광범위한 변형을 보유했으며, 이는 현미부수체 불안정성 (MSI)으로 공지되어 있다 (Boland and Goel, 2010). 산발적인 MSI CRC 종양은 근접-이배체 핵형, 고령 집단 및 여성에서 보다 높은 빈도, 및 보다 양호한 예후를 비롯한 독특한 임상병리학적 특색을 나타낸다 (de la Chapelle and Hampel, 2010; Popat et al., 2005). MSI는 다른 종양, 예컨대 가장 흔한 부인과 악성종양인 자궁의 자궁내막암 (EC)에도 존재한다 (Duggan et al., 1994). 유전된 유전자 장애 (린치 증후군)를 스크리닝하기 위해 원래 개발된 동일한 기준 베데스다(Bethesda) 패널 (Umar et al., 2004)이 현재 CRC 및 EC에 대해 MSI를 시험하기 위해 적용된다. 그러나, CRC 계통에서 MSI에 의해 흔히 표적화되는 유전자는 EC 계통에서 DNA 미끄러짐(slippage) 현상을 거의 갖지 않는다 (Gurin et al., 1999).

[0098] 현미부수체 불안정성은 결함있는 DNA 미스매치 복구 (MMR) 시스템으로 인한 복제-연관된 오류를 복구하는데 실패하여 발생한다. 이러한 실패는 계통 전체에 걸쳐, 그러나 특히 현미부수체로 공지된 반복되는 DNA의 영역에서 미스매치 돌연변이의 지속을 가능하게 하여, 증가된 돌연변이 부하를 유도한다. MSI-H를 특징으로 하는 적어도 일부 종양이 특정한 PD-1 작용제에 대해 개선된 반응을 갖는다는 것이 입증되었다 (Le et al., (2015) *N. Engl. J. Med.* 372(26):2509-2520; Westdorp et al., (2016) *Cancer Immunol. Immunother.* 65(10):1249-1259). 일부 실시양태에서, 암은 높은 현미부수체 불안정성 (예를 들어, MSI-H 상태)의 현미부수체 불안정성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 암은 낮은 현미부수체 불안정성 (예를 들어, MSI-낮음)의 현미부수체 불안정성 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 암은 현미부수체 안정성 (예를 들어, MSS 상태)의 현미부수체 불안정성 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 현미부수체 불안정성 상태는 차세대 서열분석 (NGS)-기반 검정, 면역조직화학 (IHC)-기반 검정, 및/또는 PCR-기반 검정에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 현미부수체 불안정성은 NGS에 의해 검출된다. 일부 실시양태에서, 현미부수체 불안정성은 IHC에 의해 검출된다. 일부 실시양태에서, 현미부수체 불안정성은 PCR에 의해 검출된다.

[0099] 실시양태에서, 환자는 MSI-L 암을 갖는다.

[0100] 실시양태에서, 환자는 MSI-H 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 MSI-H 고형 종양을 갖는다. 실시양태에서, MSI-H 암은 MSI-H 자궁내막암이다. 실시양태에서, MSI-H 암은 고형 종양이다. 실시양태에서, MSI-H 암은 전이성 종양이다. 실시양태에서, MSI-H 암은 자궁내막암이다. 실시양태에서, MSI-H 암은 비-자궁내막암이다. 실시양태에서, MSI-H 암은 결장직장암이다.

[0101] 실시양태에서, 환자는 MSS 암을 갖는다. 실시양태에서, MSS 암은 MSS 자궁내막암이다.

[0102] 실시양태에서, 암은 POLE (DNA 폴리머라제 엡실론) 돌연변이와 연관된다 (즉, 암은 POLE-돌연변이성 암이다). 실시양태에서, POLE 돌연변이는 엑소뉴클레아제 도메인에서의 돌연변이이다. 실시양태에서, POLE 돌연변이는 배선 돌연변이이다. 실시양태에서, POLE 돌연변이는 산발적인 돌연변이이다. 실시양태에서, MSI 암은 또한 POLE 돌연변이와 연관된다. 실시양태에서, MSS 암은 또한 POLE 돌연변이와 연관된다. 실시양태에서, POLE 돌연변이는 서열분석을 이용하여 확인된다. 실시양태에서, POLE-돌연변이성 암은 자궁내막암이다. 실시양태에서, POLE-돌연변이성 암은 결장암이다. 실시양태에서, POLE-돌연변이성 암은 췌장암, 난소암, 또는 소장암의 암이다.

[0103] 실시양태에서, 암은 POLD (DNA 폴리머라제 델타) 돌연변이와 연관된다 (즉, 암은 POLD-돌연변이성 암이다). 실시양태에서, POLD 돌연변이는 엑소뉴클레아제 도메인에서의 돌연변이이다. 실시양태에서, POLD 돌연변이는 체세포성 돌연변이이다. 실시양태에서, POLD 돌연변이는 배선 돌연변이이다. 실시양태에서, POLD-돌연변이성 암은 서열분석을 이용하여 확인된다. 실시양태에서, POLD-돌연변이성 암은 자궁내막암이다. 실시양태에서, POLD-돌연변이성 암은 결장직장암이다. 실시양태에서, POLD-돌연변이성 암은 뇌암이다.

[0104] 실시양태에서, 암은 결함있는 DNA 미스매치 복구 시스템을 갖는다 (예를 들어, 미스매치 복구 결핍성 (MMRd) 암



이다). 실시양태에서, 암은 DNA 미스매치 복구 유전자에서 결함을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 미스매치 복구 결핍성 암을 갖는다.

[0105]

실시양태에서, MMRd 암은 결장직장암이다.

[0106]

실시양태에서, 암은 과다돌연변이성 암이다.

[0107]

실시양태에서, 암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD")을 갖거나 또는 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실을 특징으로 한다.

[0108]

실시양태에서, 암 (예를 들어, MMRd 암)은 높은 종양 돌연변이 부담을 특징으로 한다 (즉, 암은 높은 TMB 암이다). 일부 실시양태에서, 상기 암은 높은 TMB 및 MSI-H와 연관된다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 높은 TMB 및 MSI-L 또는 MSS와 연관된다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 높은 TMB와 연관된 자궁내막암이다. 일부 관련 실시양태에서, 자궁내막암은 높은 TMB 및 MSI-H와 연관된다. 일부 관련 실시양태에서, 자궁내막암은 높은 TMB 및 MSI-L 또는 MSS와 연관된다. 실시양태에서, 높은 TMB 암은 결장직장암이다. 실시양태에서, 높은 TMB 암은 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC), 예컨대 편평세포 NSCLC 또는 비-편평세포 NSCLC)이다. 실시양태에서, 높은 TMB 암은 흑색종이다. 실시양태에서, 높은 TMB 암은 요로상피암이다.

[0109]

실시양태에서, 환자는 종양-침윤 림프구 (TIL)의 상승된 발현을 가진 암을 갖고, 즉, 환자는 높은-TIL 암을 갖는다. 실시양태에서, 높은-TIL 암은 유방암 (예를 들어, 삼중 음성 유방암 (TNBC) 또는 HER2-양성 유방암)이다. 실시양태에서, 높은-TIL 암은 전이성 암 (예를 들어, 전이성 유방암)이다.

[0110]

본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암의 비제한적인 예에는 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신암 (예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암 (예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 췌장 선암종, 유방암, 결장암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암), 식도암, 두경부암, 편평 세포 암종, 간암, 난소암, 자궁경부암, 갑상선암, 교모세포종, 신경교종, 백혈병, 림프종, 중피종, 육종 및 다른 신생물성 악성종양이 포함될 수 있다. 추가로, 본 발명에는 불응성 또는 재발성 악성종양이 포함되며, 그의 성장을 본 발명의 방법을 이용하여 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암에는 예를 들어 암종, 편평 세포 암종 (예를 들어, 자궁경관, 눈꺼풀, 결막, 질, 폐, 구강, 피부, 방광, 두경부, 혀, 후두, 및 식도), 및 선암종 (예를 들어, 전립선, 소장, 자궁내막, 자궁경관, 대장, 폐, 췌장, 식도, 직장, 자궁, 위, 유선, 및 난소)이 포함된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암에는 육종 (예를 들어, 근육 육종), 백혈증, 신경종, 흑색종, 및 림프종이 추가로 포함된다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 타액선암, 전립선암, 췌장암, 또는 메르켈 세포 암종이다 (예를 들어, Bhatia et al., *Curr. Oncol. Rep.*, 13(6): 488-497 (2011) 참조).

[0111]

실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병 ("AML"), 급성 림프모구성 백혈병 ("ALL"), 선암종, 폐의 선암종, 부신 피질 암종, 향문암 (예를 들어, 향문의 편평 세포 암종), 충수암, B-세포 유래된 백혈병, B-세포 유래된 림프종, 방광암, 뇌암, 유방암 (예를 들어, 삼중 음성 유방암 (TNBC) 또는 비-삼중 음성 유방암), 난관(들)의 암, 고환의 암, 뇌암, 자궁경부암 (예를 들어, 자궁경부의 편평 세포 암종), 담관암종, 응모암종, 만성 골수 백혈병, CNS 종양, 결장 선암종, 결장암 또는 결장직장암 (예를 들어, 결장 선암종), 미만성 내재성 뇌교 신경교종 (DIPG), 미만성 거대 B 세포 림프종 ("DLBCL"), 배아성 횡문근육종 (ERMS), 자궁내막암, 상피성 암, 식도암 (예를 들어, 식도의 편평 세포 암종), 유잉 육종, 안암 (예를 들어, 포도막 흑색종), 여포성 림프종 ("FL"), 담낭암, 위암, 위장암, 다형성 교모세포종, 신경교종 (예를 들어, 저등급 신경교종), 두경부암 (예를 들어, 두경부의 편평 세포 암종 (SCHNC)), 혈액암, 간세포성암, 호지킨 림프종 (HL)/원발성 종격동 B-세포 림프종, 신암 (예를 들어, 신장 투명 세포암, 신장 유두상 암, 또는 신장 험색소세포암), 거대 B-세포 림프종, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC), 소세포 폐암, 폐 선암종, 또는 폐의 편평 세포 암종), 림프종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 단핵구성 백혈병, 다발성 골수종, 골수종, 신경모세포-유래된 CNS 종양 (예를 들어, 신경모세포종 (NB)), 비-호지킨 림프종 (NHL), 비소세포 폐암 (NSCLC), 구강암, 골육종, 난소암, 난소 암종, 췌장암, 복막암, 크롬친화세포종, 원발성 복막암, 전립선암, 재발성 또는 불응성의 전형적인 호지킨 림프종 (cHL), 신암 (예를 들어, 신세포 암종), 직장암 (직장 암종), 타액선암 (예를 들어, 타액선 종양), 육종, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 음경의 편평 세포 암종, 연부 조직 육종, 식도의 편평 세포 암종, 두경부의 편평 세포 암종 (SCHNC), 폐의 편평 세포 암종, 위암, T-세포 유래된 백혈병, T-세포 유래된 림프종, 고환 종양, 흉선암, 흉선종, 갑상선암 (갑상선 암종), 포도막 흑색종, 요로상피 세포 암종, 자궁암 (예를 들어, 자궁내막암 또는 자궁 육종, 예컨대 자궁 암육종), 질암 (예를 들어, 질의 편평 세포 암종), 외음부암 (예를 들어, 외음부의 편평 세포 암종), 또는 윌름스 종양이다.

- [0112] 실시양태에서, 암은 선암종, 자궁내막암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 난관암, 고환암, 원발성 복막암, 결장암, 결장직장암, 위암, 소장암, 항문의 편평 세포 암종, 음경의 편평 세포 암종, 자궁경부의 편평 세포 암종, 질의 편평 세포 암종, 외음부의 편평 세포 암종, 연부 조직 육종, 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평 세포 암종, 위암, 방광암, 담낭암, 간암, 갑상선암, 후두암, 타액선암, 식도암, 두경부암, 두경부의 편평 세포 암종, 전립선암, 췌장암, 중피종, 메르켈 세포 암종, 육종, 교모세포종, 혈액암, 다발성 골수종, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종/원발성 종격동 B-세포 림프종, 만성 골수 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 신경모세포종, CNS 종양, 미만성 내재성 뇌교 신경교종 (DIPG), 유잉 육종, 배아성 횡문근육종, 골육종, 또는 윌름스 종양이다. 실시양태에서, 상기 암은 MSS 또는 MSI-L이거나, 현미부수체 불안정성을 특징으로 하거나, MSI-H이거나, 높은 TMB를 갖거나, 높은 TMB를 갖고 MSS 또는 MSI-L이거나, 높은 TMB를 갖고 MSI-H이거나, 결합있는 DNA 미스매치 복구 시스템을 갖거나, DNA 미스매치 복구 유전자에서 결함을 갖거나, 과다돌연변이성 암이거나, HRD 또는 HRR 암이거나, 폴리머라제 델타 (POLD)에서의 돌연변이를 포함하거나, 또는 폴리머라제 엡실론 (POLE)에서의 돌연변이를 포함한다.
- [0113] 실시양태에서, 암은 거대 B-세포 림프종, 흉선종, 급성 골수성 백혈병, 고환 종양, 폐 선암종, 비소세포 폐암, 신장 투명 세포암, 유방암, 삼중 음성 유방암 (TNBC), 비-삼중 음성 유방암 (비-TNBC), 위암, 폐 편평 세포암, 중피종, 췌장암, 자궁경부암, 두경부암, 흑색종, 간세포성 암종, 비인두암, 식도암, 결장 선암종, 결장직장암, 직장 암종, 담관암종, 자궁내막암, 육종, 방광암, 갑상선 암종, 신장 유두상 암, 다형성 교모세포종, 간암, 자궁 암육종, 크롬친화세포종, 저등급 신경교종, 신장 혈색소세포암, 부신피질암, 또는 포도막 흑색종이다.
- [0114] 다른 실시양태에서, 암은 두경부암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 자궁암, 자궁내막암, 난소암, 난관암, 유방암, 전립선암, 타액선 종양, 흉선종, 부신피질 암종, 식도암, 위암, 결장직장암, 충수암, 요로상피 세포 암종, 또는 편평 세포 암종 (예를 들어, 폐; 항문성기 부위, 예컨대 항문, 음경, 자궁경부, 질, 또는 외음부; 또는 식도)이다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 맥락에서 치료하기 위한 암은 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 타액선암, 전립선암, 췌장암, 또는 메르켈 세포 암종이다.
- [0116] 실시양태에서, 암은 림프종, 예컨대 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린 혈증, 중쇄 질환 및 다혈구증이다.
- [0117] 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종이다. 실시양태에서, 암은 폐의 편평 세포 암종이다. 실시양태에서, 암은 식도의 편평 세포 암종이다. 실시양태에서, 암은 항문성기 부위 (예를 들어, 항문, 음경, 자궁경부, 질, 또는 외음부)의 편평 세포 암종이다. 실시양태에서, 암은 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)이다.
- [0118] 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암 (예를 들어, 삼중 음성 유방암 (TNBC)), 난관(들)의 암, 담관암종, 결장 선암종, 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종, 위암, 신장 투명 세포암, 폐암 (예를 들어, 폐 선암종 또는 폐 편평 세포암), 중피종, 난소암, 췌장암, 복막암, 전립선암, 자궁내막암, 또는 포도막 흑색종이다. 실시양태에서, 암은 난소암, 난관(들)의 암, 또는 복막암이다. 실시양태에서, 암은 유방암 (예를 들어, TNBC)이다. 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암)이다. 실시양태에서, 암은 전립선암이다.
- [0119] 실시양태에서, 암은 CNS 또는 뇌암, 예컨대 신경모세포종 (NB), 신경교종, 미만성 내재성 뇌교 신경교종 (DIPG), 털모양 성상세포종, 성상세포종, 역형성 성상세포종, 다형성 교모세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핏지교종, 수막종, 청신경초종, 선종, 전이성 뇌 종양, 수막종, 척추 종양, 또는 수모세포종이다. 실시양태에서, 암은 CNS 종양이다.
- [0120] 다른 실시양태에서, 암은 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 타액선암, 전립선암, 췌장암, 또는 메르켈 세포 암종이다 (예를 들어, Bhatia et al., Curr. Oncol. Rep., 13(6): 488-497 (2011) 참조).
- [0121] 일부 실시양태에서, 환자 또는 환자 집단은 혈액암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 혈액암, 예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종 ("DLBCL"), 호지킨 림프종 ("HL"), 비-호지킨 림프종 ("NHL"), 여포성 림프종 ("FL"), 급성 골수성 백혈병 ("AML"), 급성 림프모구성 백혈병 ("ALL"), 또는 다발성 골수종 ("MM")을 갖는다. 실시양태에서, 암은 혈액-유래 암, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병 ("ALL"), 급성 림프모구성 B-세포 백혈병, 급성 림프모구성 T-세포 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병 ("AML"), 급성 림프모구성 백혈병 ("ALL"), 급성 전골수성 백혈병 ("APL"), 급성 단핵모구성 백혈병, 급성 적백혈구성 백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 급성 골수단핵구성

백혈병, 급성 비립프구성 백혈병, 급성 미분화된 백혈병, 만성 골수구성 백혈병 ("CML"), 만성 림프구성 백혈병 ("CLL"), 모양 세포 백혈병 및 다발성 골수증; 급성 및 만성 백혈병, 예컨대 림프모구성, 골수, 림프구성 및 골수구성 백혈병이다. 실시양태에서, 혈액암은 림프종 (예를 들어, 호지킨 림프종 (예를 들어, 재발성 또는 불응성의 전형적인 호지킨 림프종 (cHL)), 비-호지킨 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 또는 전구체 T-림프모구성 림프종), 림프상피성 암종, 또는 악성 조직구증이다.

[0122] 일부 실시양태에서, 환자 또는 환자 집단은 고형 종양을 갖는다. 실시양태에서, 암은 고형 종양, 예컨대 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관 내피육종, 윤활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 골육종, 결장암, 결장직장암, 신암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암, 구강암, 코암, 인후암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질 암종, 기관지 암종, 신세포 암종, 간암, 담관 암종, 용모암종, 정상피종, 배아성 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 소세포 폐 암종, 방광 암종, 폐암, 상피성 암종, 피부암, 흑색종, 신경모세포종 (NB), 또는 망막아종이다. 일부 실시양태에서, 종양은 진행된 상태의 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 종양은 전이성 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 환자는 MSI-H 고형 종양을 갖는다. 실시양태에서, 고형 종양은 MSS 고형 종양이다. 실시양태에서, 고형 종양은 POLE-돌연변이성 고형 종양이다. 실시양태에서, 고형 종양은 MSS 고형 종양이다. 실시양태에서, 고형 종양은 POLD-돌연변이성 고형 종양이다.

[0123] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 의해 치료되는 환자 또는 환자 집단은 암, 예컨대 두경부암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 자궁암, 자궁내막암, 난소암, 난관암, 유방암, 전립선암, 타액선 종양, 흉선종, 부신피질 암종, 식도암, 위암, 결장직장암, 충수암, 요로상피 세포 암종, 또는 편평 세포 암종 (예를 들어, 폐; 항문성기 부위, 예컨대 항문, 음경, 자궁경부, 질, 또는 외음부; 또는 식도)을 갖거나 또는 그에 걸리기 쉽다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 의해 치료되는 환자 또는 환자 집단은 폐암 (예를 들어, NSCLC), 신암, 흑색종, 자궁경부암, 결장직장암, 또는 자궁내막암 (예를 들어, MSS 자궁내막암 또는 MSI-H 자궁내막암)을 갖거나 또는 그에 걸리기 쉽다.

[0124] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 의해 치료되는 환자 또는 환자 집단은 비소세포 폐암 (NSCLC), 간세포성 암, 신암, 흑색종, 자궁경부암, 결장직장암, 항문성기 부위의 편평 세포 암종 (예를 들어, 항문, 음경, 자궁경부, 질 또는 외음부의 편평 세포 암종), 두경부암, 삼중 음성 유방암, 난소암 또는 자궁내막암을 갖거나 또는 그에 걸리기 쉽다. 일부 실시양태에서, 환자는 진행된 상태의 고형 종양, 예컨대 비소세포 폐암 (NSCLC), 간세포성암, 신암, 흑색종, 자궁경부암, 결장직장암, 항문성기 부위의 편평 세포 암종 (예를 들어, 항문, 음경, 자궁경부, 질 또는 외음부의 편평 세포 암종), 두경부암, 삼중 음성 유방암, 난소암 또는 자궁내막암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 현미부수체 불안정성을 가진 진행된 상태의 고형 종양을 갖는다.

[0125] 일부 실시양태에서, 암은 부인과암 (즉, 여성 생식계의 암, 예컨대 난소암, 난관암, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 자궁암, 또는 원발성 복막암, 또는 유방암)이다. 일부 실시양태에서, 여성 생식계의 암에는 난소암, 난관 (들)의 암, 복막암, 및 유방암이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

[0126] 실시양태에서, 암은 난소암 (예를 들어, 장액 또는 투명 세포 난소암)이다. 실시양태에서, 암은 난관암 (예를 들어, 장액 또는 투명 세포 난관암)이다. 실시양태에서, 암은 원발성 복막암 (예를 들어, 장액 또는 투명 세포 원발성 복막암)이다.

[0127] 일부 실시양태에서, 난소암은 상피성 암종이다. 상피성 암종은 난소암의 85% 내지 90%를 차지한다. 조직학적으로 난소의 표면 상에서 시작하는 것으로 고려되지만, 새로운 증거는 적어도 일부의 난소암이 난관의 일부에 있는 특정한 세포에서 시작함을 시사한다. 난관은 여성 생식계의 일부분인 자궁에 여성의 난소를 연결시키는 작은 관이다. 정상 여성 생식계에서는, 자궁의 한측에 하나씩 위치하는 2개의 난관이 있다. 난관에서 시작하는 암 세포는 초기에 난소의 표면으로 이동할 수 있다. "난소암"은 종종 난소에서, 난관에서, 및 복막으로 불리는 복강 내벽으로부터 시작하는 상피성 암을 기재하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 생식 세포 종양이거나 또는 그를 포함한다. 생식 세포 종양은 난소의 난자-생산 세포에서 발달하는 유형의 난소암이다. 일부 실시양태에서, 암은 간질 종양이거나 또는 그를 포함한다. 간질 종양은 난소를 함께 지탱하는 결합 조직 세포에서 발달하며, 때때로 에스트로겐으로 불리는 여성 호르몬을 제조하는 조직이다. 일부 실시양태에서, 암은 과립막 세포 종양이거나 또는 그를 포함한다. 과립막 세포 종양은 에스트로겐을 분비하여 진단시에 비정상적인 질 출혈을 일으킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 부인과암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD"), 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실, 및/또는 BRCA1/2 돌연변이

(들)과 연관된다. 일부 실시양태에서, 부인과암은 백금-민감성이다. 일부 실시양태에서, 부인과암은 백금-기반 요법에 대해 반응하였다. 일부 실시양태에서, 부인과암은 백금-기반 요법에 대한 저항성이 발달하였다. 일부 실시양태에서, 부인과암은 백금-기반 요법에 대한 부분적인 또는 완전 반응 (예를 들어, 마지막 백금-기반 요법에 대한 또는 마지막에서 두번째 백금-기반 요법에 대한 부분적인 또는 완전 반응)을 한번에 나타낸다. 일부 실시양태에서, 부인과암은 이제 백금-기반 요법에 대해 저항성이다.

[0128] 실시양태에서, 암은 유방암이다. 보통 유방암은 유선으로 공지된 젖 생산 샘의 세포에서 또는 유선관에서 시작한다. 덜 흔하게는 유방암이 간질 조직에서 시작할 수 있다. 이들에는 유방의 지방성 및 섬유성 결합 조직에 포함된다. 시간에 걸쳐, 유방암 세포는 전이로 공지된 과정에서 거드랑이 림프절 또는 폐와 같은 근처 조직을 수반할 수 있다. 유방암의 단계, 종양의 크기 및 그의 성장 속도는 모두 제공되는 치료의 유형을 결정하는 인자이다. 치료 옵션에는 종양을 제거하기 위한 수술, 화학요법 및 호르몬 요법을 비롯한 약물 치료, 방사선 요법 및 면역요법이 포함된다. 예후 및 생존율은 광범위하게 달라지며; 5년 상대 생존율은 발생한 유방암의 유형에 따라 98% 내지 23%로 달라진다. 유방암은 전세계에서 2번째로 가장 흔한 암으로서 2012년도에 대략 170만 건의 사례가 있었고, 5번째로 가장 흔한 암 사망 원인으로서 대략 521,000 건의 사망이 있었다. 이들 사례 중에서, 대략 15%는 삼중 음성 유방암 (TNBC)은 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 (PR) 또는 HER2를 발현하지 않는다. 일부 실시양태에서, 삼중 음성 유방암 (TNBC)은 에스트로겐 수용체 발현 음성 (세포의 <1%), 프로게스테론 수용체 발현 음성 (세포의 <1%), 및 HER2-음성인 유방암 세포를 특징으로 한다.

[0129] 실시양태에서, 암은 ER-양성 유방암, ER-음성 유방암, PR-양성 유방암, PR-음성 유방암, HER2-양성 유방암, HER2-음성 유방암, BRCA1/2-양성 유방암, BRCA1/2-음성 암, 또는 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다. 실시양태에서, 암은 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 진행된 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 II 기, III 기 또는 IV 기 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 IV 기 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다. 실시양태에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 실시양태에서, 유방암은 MSI-H 유방암이다. 실시양태에서, 유방암은 MSS 유방암이다. 실시양태에서, 유방암은 POLE-돌연변이성 유방암이다. 실시양태에서, 유방암은 POLD-돌연변이성 유방암이다. 실시양태에서, 유방암은 높은 TMB 유방암이다. 실시양태에서, 유방암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD")과 연관되거나, 또는 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실을 특징으로 한다.

[0130] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 환자 또는 환자 집단은 자궁내막암 ("EC")을 갖거나 또는 가진 것으로 의심된다. 자궁내막 암종은 여성 생식기에서 가장 흔한 암이며, 매년 100,000 명당 10-20 명을 차지한다. 자궁내막암 (EC)의 새로운 사례의 연간 건수가 전세계에 걸쳐 약 325,000 건수로 추정된다. 추가로, EC는 폐경후 여성에서 가장 흔히 발생하는 암이다. 자궁내막암 사례의 약 53%는 선진국에서 발생한다. 2015년도에, EC 중 대략 55,000 건은 미국에서 진단되었고, EC에 사용하기 위해 현재 승인된 표적화된 요법이 없다. 1L 및 2L 세팅에서 진행된 및 재발성 EC에 대한 생존을 개선시키는 작용제 및 용법이 요구된다. 미국에서 2016년에 대략 10,170명의 사람이 EC로 인해 사망한 것으로 예상된다. 가장 흔한 조직학적 형태는 자궁내막 모양 선암종이며, 진단된 사례의 약 75-80%를 나타낸다. 다른 조직학적 형태에는 자궁 유두상 장액성 (10% 미만), 투명 세포성 4%, 뮤신성 1%, 편평세포성 1% 미만 및 혼합된 형태 약 10%가 포함된다.

[0131] 병인론적 관점에서, EC는 2종의 상이한 유형, 소위 유형 I 및 II로 분류된다. 유형 I 종양은 낮은 등급의 에스트로겐-관련된 자궁내막모양 암종 (EEC)인 반면에, 유형 II는 비-자궁내막모양 (NEEC) (주로 장액 및 투명 세포) 암종이다. 세계보건기구는 최근에 EC의 병리학적 분류를 업데이트하였으며, EC의 9종의 상이한 하위 유형을 인식하였지만, EEC 및 장액 암종 (SC)이 대부분의 사례를 차지한다. EEC는 에스트로겐-연관된 암종이고, 폐경전후 환자에서 발생하며, 전구체 병변 (자궁내막 증식증/자궁내막모양 상피내 신생물)이 선행된다. 현미경적으로, 낮은 등급 EEC (EEC 1-2)는 관상 선을 함유하고, 증식성 자궁내막과 다소 닮았으며, 선과 사상 패턴이 융합된 건축학적 구조를 갖는다. 높은 등급 EEC는 고체 패턴의 성장을 나타낸다. 대조적으로, SC는 고에스트로겐 상태가 없이 폐경후 환자에서 발생한다. 현미경에서, SC는 종양 세포가 현저히 계층화된 두꺼운, 섬유형 또는 부종성 돌기, 세포 발아, 및 큰 호산구성 세포질을 갖는 역형성 세포를 나타낸다. 대부분의 EEC는 낮은 등급 종양 (등급 1 및 2)이고, 이들이 자궁에 제한될 때 양호한 예후와 연관된다. 등급 3 EEC (EEC3)는 공격적인 종양이며, 림프절 전이의 증가된 빈도를 갖는다. SC는 매우 공격적이며, 에스트로겐 자극과 관련이 없고, 고령의 여성에서 주로 발생한다. EEC 3 및 SC는 높은 등급 종양으로 고려된다. SC 및 EEC3을 1988년도부터 2001년도까지 감시, 역학 및 최종 결과(surveillance, epidemiology and End Results, SEER) 프로그램 데이터를 이용하여 비교하였다. 이들은 각각 EC의 10% 및 15%를 나타내었지만, 각각 암 사망의 39% 및 27%를 차지하였다. 자궁내막암은 또한 4종의 분자 하위 그룹으로 분류될 수 있다: (1) 초돌연변이성/POLE-돌연변이성; (2)



과다돌연변이성 MSI+ (예를 들어, MSI-H 또는 MSI-L); (3) 카피 개수 낮은/현미부수체 안정성 (MSS); 및 (4) 카피 개수 높은/장액-유사. 사례 중 대략 28%는 MSI-높음이다. (Murali, *Lancet Oncol.* (2014)). 일부 실시양태에서, 환자는 2L 자궁내막암의 미스매치 복구 결핍성 서브세트를 갖는다. 실시양태에서, 자궁내막암은 전이성 자궁내막암이다. 실시양태에서, 환자는 MSS 자궁내막암을 갖는다. 실시양태에서, 환자는 MSI-H 자궁내막암을 갖는다. 실시양태에서, 자궁내막암은 MSI-L 자궁내막암이다. 실시양태에서, 자궁내막암은 MSS 자궁내막암이다. 실시양태에서, 자궁내막암은 POLE-돌연변이성 자궁내막암 (예를 들어, POLE 돌연변이를 포함하는 MSI-H 자궁내막암)이다. 실시양태에서, 자궁내막암은 POLD-돌연변이성 자궁내막암 (예를 들어, POLD 돌연변이를 포함하는 MSI-H 자궁내막암)이다. 실시양태에서, 자궁내막암은 높은 TMB 자궁내막암이다. 실시양태에서, 자궁내막암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD")과 연관되거나, 또는 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실을 특징으로 한다.

[0132] 실시양태에서, 암은 생식선 종양이다.

[0133] 실시양태에서, 암은 비-자궁내막암 (예를 들어, 비-자궁내막 고형 종양)이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 진행된 암이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 전이성 암이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 MSI-H 암이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 MSI-L 자궁내막암이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 MSS 암이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 POLE-돌연변이성 암 (예를 들어, POLE 돌연변이를 포함하는 MSI-H 비-자궁내막암)이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 POLD-돌연변이성 암 (예를 들어, POLD 돌연변이를 포함하는 MSI-H 비-자궁내막암)이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 고형 종양 (예를 들어, MSS 고형 종양, MSI-H 고형 종양, POLD 돌연변이성 고형 종양, 또는 POLE-돌연변이성 고형 종양)이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 높은 TMB 암이다. 실시양태에서, 비-자궁내막암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍 ("HRD")과 연관되거나 또는 상동성 재조합 복구 (HRR) 유전자 돌연변이 또는 결실을 특징으로 한다.

[0134] 실시양태에서, 암은 폐암이다. 실시양태에서, 폐암은 폐의 편평 세포 암종이다. 실시양태에서, 폐암은 소세포 폐암 (SCLC)이다. 실시양태에서, 폐암은 비소세포 폐암 (NSCLC), 예컨대 편평세포 NSCLC이다. 실시양태에서, 폐암은 ALK-전위성 폐암 (예를 들어, ALK-전위성 NSCLC)이다. 실시양태에서, 암은 확인된 ALK 전위를 갖는 NSCLC이다. 실시양태에서, 폐암은 EGFR-돌연변이성 폐암 (예를 들어, EGFR-돌연변이성 NSCLC)이다. 실시양태에서, 암은 확인된 EGFR 돌연변이를 갖는 NSCLC이다.

[0135] 실시양태에서, 암은 결장직장 (CRC) 암 (예를 들어, 고형 종양)이다. 실시양태에서, 결장직장암은 진행된 결장직장암이다. 실시양태에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 실시양태에서, 결장직장암은 MSI-H 결장직장암이다. 실시양태에서, 결장직장암은 MSS 결장직장암이다. 실시양태에서, 결장직장암은 POLE-돌연변이성 결장직장암이다. 실시양태에서, 결장직장암은 POLD-돌연변이성 결장직장암이다. 실시양태에서, 결장직장암은 높은 TMB 결장직장암이다.

[0136] 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 실시양태에서, 흑색종은 진행된 흑색종이다. 실시양태에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다. 실시양태에서, 흑색종은 MSI-H 흑색종이다. 실시양태에서, 흑색종은 MSS 흑색종이다. 실시양태에서, 흑색종은 POLE-돌연변이성 흑색종이다. 실시양태에서, 흑색종은 POLD-돌연변이성 흑색종이다. 실시양태에서, 흑색종은 높은 TMB 흑색종이다.

[0137] 실시양태에서, 암은 재발성 암 (예를 들어, 재발성 부인과암, 예컨대 재발성 상피성 난소암, 재발성 난관암, 재발성 원발성 복막암, 또는 재발성 자궁내막암)이다.

# [0138] 부인과암

[0139] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법을 이용하여 부인과암, 예컨대 난소암, 난관암, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 자궁암, 또는 원발성 복막암을 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 난소암은 상피성 암종이다. 상피성 암종은 난소암의 85% 내지 90%를 차지한다. 조직학적으로 난소의 표면 상에서 시작하는 것으로 고려되지만, 새로운 증거는 적어도 일부의 난소암이 난관의 일부에 있는 특정한 세포에서 시작함을 시사한다. 난관은 여성 생식계의 일부인 자궁에 여성의 난소를 연결시키는 작은 관이다. 정상 여성 생식계에서는, 자궁의 한측에 하나씩 위치하는 2개의 난관이 있다. 난관에서 시작하는 암 세포는 초기에 난소의 표면으로 이동할 수 있다. 용어 "난소암"은 종종 난소에서, 난관에서, 및 복막으로 불리는 복강 내벽으로부터 시작하는 상피성 암을 기재하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 생식 세포 종양이거나 또는 그를 포함한다. 생식 세포 종양은 난소의 난자-생산 세포에서 발달하는 유형의 난소암이다. 일부 실시양태에서, 암은 간질 종양이거나 또는 그를 포함한다. 간질 종양은 난소를 함께 지탱하는 결합 조직 세포에서 발달하며, 때때로 에스트로겐으로 불리는 여

성 호르몬을 제조하는 조직이다. 일부 실시양태에서, 암은 과립막 세포 종양이거나 또는 그를 포함한다. 과립막 세포 종양은 에스트로겐을 분비하여 진단시에 비정상적인 질 출혈을 일으킬 수 있다.

[0140] 일부 실시양태에서, 부인과암 (예를 들어, 난소암)은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 부인과암 (예를 들어, 난소암)은 진행된 부인과암 (예를 들어, 난소암)이다. 일부 실시양태에서, 암은 II 기, III 기 또는 IV 기 부인과암 (예를 들어, 난소암)이다.

[0141] 2012년도에 미국 여성에서 상피성 난소암의 예상 발병률은 대략 22,280 건 (15,500 명 사망)이었고, 2012년도에 유럽에서는 65,538 명의 환자 사례 (42,704 명 사망)로 추정되었다. 진단시에, 대부분의 여성은 진행된 질환을 나타내고, 이는 높은 사망률을 설명한다. 진행된 난소암에 대한 표준 요법은 전형적으로 수술적 감량 및 화학요법 용법으로 이루어진다. 초기 화학요법은 탁산 또는 백금 화학요법, 또는 그의 조합으로 이루어진다. 환자가 최전선 요법에 대해 초기에 반응성인 것으로 보고되었지만, 초기에 반응성인 이들 여러 환자는 1 내지 3 년 이내에 결국에 재발한다. 재발 이후, 환자는 후속적인 화학요법에 대해 적당하게 또는 불량하게 반응한다. 추가로, 누적 독성의 위험이 계속된 치료 과정에 걸쳐 증가하기 때문에, 백금 작용제에 대한 저항성이 임상적으로 우려된다. 초기의 높은 반응률에도 불구하고 높은 재발률로 인해 충족되지 않는 상당한 요구가 있다. 제3의 세포독성 약물 (토포테칸, 겐시타빈 또는 독실)을 첨가하여 표준 2-약물 화학요법 (카르보플라틴 및 파클리탁셀)을 개선시키고자 하는 시도는 실패하였다 (du Bois et al., 2006 및 Pfisterer et al., 2006).

[0142] **유방암**

[0143] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법을 이용하여 유방암을 치료할 수 있다. 일반적으로 유방암은 소엽으로 공지된 젖을 생산하는 선의 세포에서 또는 유관에서 시작한다. 덜 흔한 유방암은 간질 조직에서 시작할 수 있다. 이들에는 유방의 지방성 및 섬유성 결합 조직이 포함된다. 시간에 걸쳐 유방암 세포는 전이로 공지된 과정으로 겨드랑이 림프절 또는 폐와 같은 인근 조직으로 침범할 수 있다. 유방암의 단계, 종양의 크기 및 그의 성장률 모두 제공되는 치료 유형을 결정하는 인자이다. 치료 옵션에는 종양을 제거하기 위한 수술, 화학요법 및 호르몬 요법을 포함하는 약물 치료, 방사선 요법 및 면역요법이 포함된다. 예후 및 생존율은 광범위하게 다르며, 5년 상대 생존율은 발생한 유방암의 유형에 따라 98% 내지 23%로 달라진다. 유방암은 두번째로 가장 흔한 암으로서 2012년도에 대략 170만 건의 새로운 사례가 있었고, 다섯번째로 가장 흔한 암 사망 원인으로서 대략 521,000 명의 사망이 있었다. 이들 사례 중에서, 대략 15%는 삼중-음성이며, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 (PR) 또는 HER2를 발현하지 않는다. 일부 실시양태에서, 삼중 음성 유방암 (TNBC)은 에스트로겐 수용체 발현 음성 (세포의 <1%), 프로게스테론 수용체 발현 음성 (세포의 <1%), 및 HER2-음성인 유방암 세포를 특징으로 한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 진행된 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 II 기, III 기 또는 IV 기 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 IV 기 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다.

[0145] **재발성 암**

[0146] 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 화학요법으로 치료된 적이 있는 재발성 암이다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 백금 작용제이다. 이러한 일부 실시양태에서, 백금 작용제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 또는 사트라플라틴으로부터 선택된다.

[0147] 일부 실시양태에서, 암은 "백금 저항성"인 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 백금 저항성 암은 백금-기반 화학요법 용법을 완료한 후에 3 년 이내에 (예를 들어, 30 개월 이내에, 24 개월 이내에, 18 개월 이내에, 12 개월 이내에, 6 개월 이내에) 진행된 암이다. 일부 실시양태에서, 백금 저항성 암은 환자가 백금-기반 화학요법을 제공받는 동안에 진행된 암이다 (즉, 환자는 "백금 불응성"이다). 일부 실시양태에서, 암은 "백금 불응성"을 특징으로 한다.

[0148] 일부 실시양태에서, 이전에 백금-기반 화학요법으로 치료받은 적이 있는 재발성 암을 가진 환자는 백금-기반 요법에 대해 적어도 6 개월 (예를 들어, 적어도 6 개월, 8 개월, 10 개월, 12 개월, 14 개월, 16 개월, 18 개월, 24 개월) 지속되는 반응을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 환자는 제1선 백금-기반 요법에 대해 적어도 6 개월 지속되는 반응을 경험하였지만, 현재 백금-저항성인 것으로 고려된다. 일부 실시양태에서, 재발성 암을 가진 환자는 1, 2, 3, 4 또는 5 라인의 선행 화학요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 재발성 고등급 장액성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암을 갖고, 이전에 진행된/전이성 질환에 대한 화학요법으로 치료받은 적이 있고, 제1선 백금-기반 요법에 대해 적어도 6 개월 지속되는 반응을 경험하였지만, 현재 백금-저

항성인 것으로 고려된다.

- [0149] 일부 실시양태에서, 암을 가진 환자는 아주반트 요법을 제공받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 아주반트 요법은 암이 다시 발병할 위험을 낮추기 위해 일차 치료 이후에 제공되는 추가의 암 치료이다. 아주반트 요법에는 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 표적화 요법 또는 생물학적 요법이 포함된다. 일부 실시양태에서, 암을 가진 환자는 진행된/전이성 질환에 대한 적어도 1종의 이전의 용법으로 치료받은 적이 있고, 아주반트 화학요법 동안에 또는 그를 완료한지 1 개월 이내에 재발되었다/진행되었다. 일부 실시양태에서, 재발성 암을 가진 환자는 1, 2, 3, 4 또는 5 라인의 선행 화학요법으로 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 삼중-음성 유방암 (TNBC)을 갖고, 진행된/전이성 질환에 대한 적어도 1종의 이전의 용법으로 치료받은 적이 있고, 아주반트 화학요법 동안에 또는 그를 완료한지 1 개월 이내에 재발되었다/진행되었다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 환자는 마지막 (가장 최근의) 라인의 백금-기반 요법의 6 개월 이내에 질환의 진행을 갖고, "백금 저항성"인 것으로 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 마지막 (가장 최근의) 라인의 백금-기반 요법의 30 일 이내에 질환의 진행을 갖고, 이는 "백금 불응성"인 것으로 지칭될 수 있다. 이러한 일부 실시양태에서, 환자는 제1선 백금-기반 요법에 대해 적어도 6 개월 지속되는 반응을 경험하였다.
- [0151] **BRCA**
- [0152] 일부 실시양태에서, 암은 DNA 복구에서의 결핍, 예컨대 BRCA 돌연변이를 특징으로 한다. BRCA 1 및 2는 결함이 있을 때 특정한 악성종양의 증가된 발병과 연관된 종양 억제자 유전자로서 초기에 확인되었다. 일부 실시양태에서, 암은 배선 BRCA 돌연변이, 산발성 BRCA 돌연변이 및 BRCA 프로모터 과다메틸화 중 1종 이상을 갖는다. 일부 실시양태에서, 암은 배선 BRCA 돌연변이, 산발성 BRCA 돌연변이 및 BRCA 프로모터 과다메틸화 중 2종 이상의 조합을 갖는다. BRCA-1 및 BRCA-2 유전자의 배선 돌연변이는 유전성 유방암 또는 난소암을 가진 대부분의 환자에서 발견된다. 다른 메카니즘, 예컨대 체세포성 BRCA-1/2 돌연변이 및/또는 프로모터 과다메틸화에 의한 유전자 스플라이싱에 의한 BRCA-1 또는 BRCA-2 유전자의 비활성화는 몇몇 산발성 암의 유의한 부분에서 발생한다. 특히, 난소암의 경우, 체세포성 BRCA-1 또는 BRCA-2 돌연변이는 모든 상피성 난소 암종 (EOC)의 10%-15%에서 발견되고, BRCA-1의 강력하게 감소된 발현은 산발성 난소암의 유의한 부분에서 관찰되었다.
- [0153] BRCA는 상동성 재조합을 비롯하여 DNA 복구에서 핵심적인 역할을 한다. 높은 등급의 장액성 난소암의 절반 이상이 DNA 복구에서의 결함으로 고통받는 것으로 추정된다. BRCA 결핍을 갖는 종양 세포는 DNA 복구 경로를 억제하고 암 치료의 합성 치사 메카니즘을 이용하는 작용제에 의한 치료적 개입을 위한 기회를 제공할 수 있다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 대상체는 "양성 BRCA 상태", "BRCA+" 또는 "BRCA-돌연변이성"을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, "양성 BRCA 상태"를 갖는 환자는 그로부터의 샘플이 BRCA1 및/또는 BRCA2의 감소된 발현을 갖는 것으로 결정된 것인 환자를 지칭한다.
- [0155] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 대상체는 "음성 BRCA 상태", "BRCA-" 또는 "BRCA-야생형"을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 음성 BRCA 상태는 그로부터의 샘플이 야생형 BRCA1 및/또는 BRCA2 서열 (예를 들어, BRCA<sup>wt</sup>)을 갖는 것으로 결정된 것인 환자를 지칭한다.
- [0156] **상동성 재조합 결핍**
- [0157] 일부 측면에서 및 일부 실시양태에서, 상동성 재조합 결핍 (HRD)의 상태는 대상체에서 또는 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 대상체의 암에서 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, HRD는 하기 염색체 마커를 이용하여 평가될 수 있다: LOH (이형접합성의 손실), LST (대규모 상태 전이), 및 TAI (텔로머성 대립유전자 불균형).
- [0158] 상동성 재조합은 특히 이중-가닥 DNA 브레이크를 복구하는 관점에서 DNA 복구를 위한 필수 경로이다. 상동성 재조합에서의 결핍은 DNA 복구에 대한 다른 경로, 예컨대 비-상동성 말단-결합 (NHEJ)을 이용하게 할 수 있다. 그러나, NHEJ는 DNA 복구에서 상동성 재조합에 비해 오류를 더 많이 발생시켜, 수많은 돌연변이를 일으키고, 따라서 염색체 불안정성 및 종양 형질전환의 위험을 증가시킨다.
- [0159] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 환자는 HRD-음성일 수 있다. 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, HRD-음성 상태를 갖는 대상체는 대상체로부터의 생물학적 샘플의 검정에 따라 상동성 재조합 결핍을 갖지 않는 대상체를 지칭한다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 환자는 HRD-양성일 수 있다. 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, HRD-양성 상태를 갖는 대상체는 대상체로부터의 생물학적 샘플의 검정에 따라 결함있는 상동성 재조합을 갖는 대상체를 지칭한다.

[0160] **PD-L1 음성 암**

[0161] 일부 측면에서 및 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 암은 PD-L1 음성이다. 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, PD-L1 음성인 암을 갖는 대상체는 대상체의 암 세포에서 PD-L1의 발현이 감소하거나 없는 것을 의미한다. PD-L1 발현은 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 따라 측정될 수 있다. 예를 들어, PD-L1 발현은 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (아질런트(Agilent), 미국 캘리포니아주 카운테리아)를 이용하여 면역조직화학 (IHC)에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, IHC에 의해 면역 세포와 비교하여 암 세포에서의 발현이 1% 이하인 경우에 암은 PD-L1 음성이다.

[0162] **폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP)**

[0163] 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP)는 NAD<sup>+</sup>를 절단하여 니코틴아미드를 방출하고, 연속하여 ADP-리보스 단위를 첨가하여 ADP-리보스 중합체를 형성하는 효소의 패밀리아다. 따라서, PARP 효소의 활성화는 세포 NAD<sup>+</sup> 수준의 고갈을 유도할 수 있고 (예를 들어, NAD<sup>+</sup> 소모자로서 PARP), 표적의 하류에 있는 ADP-리보실화를 통해 세포 신호전달을 매개한다. PARP-1은 DNA 이중 또는 단일 가닥 브레이크에 결합함으로써 활성화되는 아연-핑거 DNA-결합 효소이다. 항-알킬화제가 종양 세포의 NAD<sup>+</sup> 함량을 고갈시킬 수 있음이 공지되었고, PARP의 발현은 이 현상을 설명하였다. (Parp Inhibitors and Cancer Therapy. Curtin N. in *Poly ADP Ribosylation*. ed. Alexander Burke, Lands Bioscience and Springer Bioscience, 2006: 218-233). 항-알킬화제는 DNA 가닥 브레이크를 유도하고, 이는 DNA 복구 경로의 일부인 PARP-1을 활성화시킨다. PARP-1에 의한 핵 단백질의 폴리 ADP-리보실화는, DNA 손상을 DNA 복구를 활성화시킬 수 있거나 (예를 들어, 염기 절단 복구 (BER) 경로에 의해) 또는 너무 광범위하여 효율적으로 복구될 수 없는 DNA 손상의 존재하에 세포 사멸을 촉발시키는 세포내 신호로 전환시킨다.

[0164] PARP-2는 촉매성 도메인을 함유하고, 폴리(ADP-리보실화) 반응을 촉매할 수 있다. PARP-2는 PARP-1과 유사하게 자가-조정 성질을 나타낸다. 단백질은 생체 내에서 핵에 국지화되고, 알킬화제 또는 과산화수소로 처리된 PARP-1-결핍 세포에서 관찰되는 잔류 폴리(ADP-리보스) 합성을 설명할 수 있다. PARP를 억제하는 일부 작용제 (예를 들어, 주로 PARP-1을 억제하는 것을 목적으로 하는 작용제)는 또한 PARP-2를 억제할 수 있다 (예를 들어, 니라파립).

[0165] DNA 손상 반응에서 PARP 효소의 역할 (예를 들어, 유전자 독성 스트레스에 반응하여 DNA의 복구)은 PARP 억제제가 유용한 항암제일 수 있다는 흥미진진한 제안을 이끌어 냈다. PARP 억제제는 배선으로부터 생성된 암 또는 상동성 재조합 DNA 복구 경로에서의 산발성 결핍, 예컨대 BRCA-1 및/또는 BRCA-2 결핍 암을 치료하는데 특히 효과적일 수 있다.

[0166] 임상전 생체외 및 생체내 실험은, PARP 억제제가 상동성 재조합 (HR) DNA 복구 경로에서 중요한 것으로 공지된 BRCA-1 및/또는 BRCA-2 유전자의 동형접합성 불활성화를 가진 종양에 대해 선택적으로 세포독성임을 시사한다. BRCA-1 및/또는 BRCA-2에서 결함을 갖는 암에서 단일 작용제로서 PARP 억제제의 사용에 대한 생물학적 기반은 손상된 DNA의 염기 절단 복구 (BER)에 대한 PARP-1 및 PARP-2의 필요성이다. 단일-가닥 DNA 브레이크의 형성시, PARP-1 및 PARP-2는 병변의 부위에 결합하고, 활성화되기 시작하고, 염색질과 회합된 몇몇 단백질, 예컨대 히스톤, PARP 자체, 및 다양한 DNA 복구 단백질 상에서 ADP-리보스 (PAR 쇠)의 긴 중합체의 부가를 촉매한다. 이는 염색질 이완, 및 DNA 브레이크에 접근하여 이를 복구시키는 DNA 복구 인자의 신속한 동원을 일으킨다. 정상 세포는 하루에 10,000 이하의 DNA 결함을 복구시키고, 단일 가닥 브레이크는 DNA 손상의 가장 흔한 형태이다. BER 경로에서 결함이 있는 세포는 복구되지 않은 단일 가닥 브레이크를 가지면서 S 상에 진입한다. 복제 기구가 브레이크를 통해 통과함에 따라 기존의 단일 가닥 브레이크가 이중 가닥 브레이크로 전환된다. S 상 동안에 존재하는 이중 가닥 브레이크는 오류-유발 HR 경로에 의해 우선적으로 복구된다. HR을 위해 필요한 유전자의 불활성화를 가진 세포, 예컨대 BRCA-1 및/또는 BRCA-2는 S 상 동안에 정지된 복제 포크를 축적하고, 오류-유발 비-상동성 말단 결합 (NHEJ)을 이용하여 손상된 DNA를 복구시킬 수 있다. S 상을 완료하지 못하는 능력 (정지된 복제 포크로 인해) 및 NHEJ에 의한 오류-유발 복구 둘 다는 세포 사멸에 기여하는 것으로 생각된다.

[0167] 이론에 구애되지를 바라지 않고, PARP 억제제에 의한 치료가 DNA 복구 경로에서의 결핍을 갖는 암 세포의 서브세트를 선택적으로 사멸시킬 수 있는 것으로 (예를 들어, BRCA-1 및/또는 BRCA-2의 불활성화) 가정된다. 예를 들어, 배선 BRCA 돌연변이를 가진 환자에서 발생하는 종양은 결함있는 상동성 재조합 DNA 복구 경로를 갖고, 게놈 온전성의 유지를 위해 PARP 억제제에 의해 차단된 경로인 BER에 점점 더 의존할 것이다. 상보적인 DNA 복구 경로에서 기존의 결핍을 갖는 종양에서 1개의 DNA 복구 경로를 차단하기 위해 PARP 억제제를 사용함으로써 사멸



을 유도하는 이러한 개념은 합성 치사로 불린다.

[0168] PARP 억제제가 HR-결합 중양에서 단일요법 활성을 가질 뿐만 아니라, 다른 작용제, 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴, 알킬화제 및 메틸화제, 방사선 요법, 및 토포아이소머라제 I 억제제와 조합된 임상전 모델에서 효과적이라는 관찰에 의해 PARP 억제제의 치료 잠재성이 추가로 확장된다. PARP 억제 단독이 (내인성 DNA 손상으로 인한) HR-결합 암에서의 세포 사멸에 충분하다는 단일요법에 대한 근거와는 대조적으로, PARP는 표준 세포독성 화학요법에 의해 유도된 DNA 손상의 복구를 위해 필요하다. 일부 경우에, PARP의 구체적인 역할을 공지되어 있지 않지만, PARP는 포획된 토포아이소머라제 I/이리노테칸 복합체를 DNA로부터 방출시키는데 필요한 것으로 공지되어 있다. 테모졸로미드-유도된 DNA 손상은 BER 경로에 의해 복구되고, 이는 PARP가 복구 단백질을 동원하는 것을 필요로 한다. 독성을 유의하게 증가시키지 않으면서 암 요법을 증진시키거나 상승작용시키는 조합 요법은 난소암 환자를 비롯한 암 환자에게 실질적인 이익을 제공할 것이다.

#### [0169] PARP 억제제

[0170] 이론에 구애되지 않는 바를 막아, PARP 억제제 (예를 들어, PARP-1/2 억제제)에 의한 치료는 DNA 복구에서의 그의 결함을 이용함으로써 암 세포 유형의 서브셋을 선택적으로 사멸시킬 수 있다. 인간 암은 DNA 복구에서의 근본적인 결함으로 인해 게놈 불안정성 및 증가된 돌연변이율을 나타낸다. 이들 결함은 암 세포가 나머지 DNA 복구 경로에 더욱 의존적이게 만들고, 이들 경로의 표적화는 정상 세포에 비해 종양 세포의 생존에 대해 훨씬 더 큰 영향을 미칠 것으로 예상된다.

[0171] 일부 실시양태에서, PARP 억제제는 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, 플루조파립 (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, 모노클로날 항체 B3-LysPE40 접합체, MP 124, 니라파립 (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, 올라파립 (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, 루카파립 (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, 심미파립, 탈라조파립 (BMN-673), 벨리파립 (ABT-888), WW 46, 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-4-올, 예컨대 그의 임의의 염 또는 유도체이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 소분자이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 항체 작용제이다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제는 작용제들의 조합물이다. 일부 특정한 실시양태에서, PARP 억제제는 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립, 벨리파립, 또는 그의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, PARP 억제제는 제약상 허용가능한 염으로 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 기술자는 이러한 염이 용매화된 또는 수화된 다형체 형태로서 존재할 수 있음을 이해할 것이다.

[0172] 표적 결합은 또한 종양 이종이식편 연구로부터의 종양 균질물에서 PARP 활성을 측정함으로써 입증될 수 있다. 니라파립은 세포 주기 정지, 특히 세포 주기의 G2/M 기에서의 정지를 유도하는 것으로 확인되었다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 니라파립을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 종양 세포의 세포 주기 정지를 유도하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 니라파립을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 종양 세포의 세포 주기의 G2/M 기에서의 정지를 유도하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 니라파립을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, BRCA-1 및/또는 BRCA-2-결합 세포의 세포 주기의 G2/M 기에서의 정지를 유도하는 방법을 제공한다.

[0173] 난소암의 진단에서, 대부분의 여성은 진행된 질환을 나타내고, 이는 높은 사망률을 설명한다. 2, 3 또는 4 기 질환을 갖는 환자는 상기 질환이 잠재적으로 절제가능한 경우에 종양 절제 수술을 겪을 것이고, 4-8회 사이클 동안 후속적인 화학요법을 겪을 것이다. 초기 화학요법은 IV 화학요법, 또는 IV 및 복강내 (IP) 화학요법의 조합물로 이루어진다. IV 화학요법은 일반적으로 탁산 (파클리탁셀 또는 도세탁셀) 및 백금 (시스플라틴 또는 카르보플라틴)으로 이루어진다. 대략 75%의 환자는 최전선 요법에 대해 반응하고, 백금 민감성인 것으로 고려되며, 표준적으로 재발 또는 질환 진행이 없이 치료후 6 개월의 최소 기간으로서 정의된다. 그러나, 70% 이하의 환자는 결국 1 내지 3년 내에 재발한다. 제3의 세포독성 약물을 첨가함으로써 표준 백금 기반 2-약물 화학요법을 개선시키려는 시도는 무진행 생존 또는 전체 생존에 영향을 미치는데 실패하였고, 독성 효과를 증가시켰다 (du Bois et al., 2006 및 Pfisterer, 2006 et al.). 초기의 높은 반응을 이후에도 높은 재발률로 인해 충족되지 않은 요구가 높다.

#### [0174] 니라파립

[0175] 니라파립, (3S)-3-[4-{7-(아미노카르보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘은 경구로 이용가능한 강력한 폴리 (아데노신 디포스페이트 [ADP]-리보스) 폴리머라제 (PARP)-1 및 -2 억제제이다. WO 2008/084261 (2008년 7월 17

일 공개) 및 WO 2009/087381 (2009년 7월 16일 공개) (이들 각각의 전문은 본원에 참고로 포함됨). 니라파립은 WO 2008/084261의 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "니라파립"은 임의의 유리 염기 화합물 ((3S)-3-[4-{7-(아미노카르보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘), (3S)-3-[4-{7-(아미노카르보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘의 염 형태, 예컨대 제약상 허용가능한 염 (예를 들어, (3S)-3-[4-{7-(아미노카르보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘 토실레이트), 또는 그의 용매화된 또는 수화된 형태 (예를 들어, (3S)-3-[4-{7-(아미노카르보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘 토실레이트 일수화물)을 의미한다. 일부 실시양태에서, 이러한 형태는 각각 "니라파립 유리 염기", "니라파립 토실레이트" 및 "니라파립 토실레이트 일수화물"로 개별적으로 지칭될 수 있다. 달리 명시하지 않는다면, 용어 "니라파립"에는 모든 형태의 화합물 (3S)-3-[4-{7-(아미노카르보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘이 포함된다.

[0176] 일부 실시양태에서, 니라파립은 제약상 허용가능한 염으로서 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 기술자는 이러한 염이 용매화된 또는 수화된 다형체 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 수화물의 형태로 제조된다.

[0177] 특정한 실시양태에서, 니라파립은 토실레이트 염의 형태로 제조된다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 토실레이트 일수화물의 형태로 제조된다.

[0178] 니라파립의 결정질 토실레이트 일수화물 염은 상동성 제조함 (HR) 데옥시리보핵산 (DNA) 복구 경로에서 결함을 가진 종양에 대한 단일요법제로서 및 세포독성제 및 방사선요법과 조합된 민감화제로서 개발되고 있다.

[0179] 니라파립은 강력하고 선택적인 PARP-1 및 PARP-2 억제제이며, 대조군의 50% 억제 농도 (IC<sub>50</sub>)가 각각 3.8 및 2.1 nM이고, 다른 PARP-패밀리 구성원에 비해 적어도 100배 선택적이다. 니라파립은 다양한 세포주에서 과산화수소의 첨가에 의해 초래된 DNA 손상의 결과로서 자극되는 PARP 활성을 억제하며, IC<sub>50</sub> 및 대조군의 90% 억제 농도 (IC<sub>90</sub>)가 각각 약 4 및 50 nM이다.

[0180] 니라파립은 그들의 야생형 대응물에 비해 BRCA-1 또는 BRCA-2에 대해 침묵되었거나 또는 BRCA-1 또는 BRCA-2 돌연변이를 보유하는 암 세포주에 대해 선택적인 항증식 활성을 입증한다. BRCA-결함있는 세포에 대한 니라파립의 항증식 활성은 G2/M에서 세포 주기 정지에 이어 아포토시스의 결과이다. 니라파립은 또한 선택된 유잉 육종, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 비소세포 폐암 (NSCLC), 및 소세포 폐암 (SCLC) 세포주에 대해, 뿐만 아니라 ATM 유전자의 동형접합성 불활성화를 보유하는 종양 세포주에 대해 선택적으로 세포독성이다. 니라파립은 정상 인간 세포에 대해서는 약한 활성을 입증한다. 생체내 연구는 마우스에서 BRCA-1 돌연변이성 유방암 (MDA-MB-436), BRCA-2 돌연변이성 췌장암 (CAPAN-1), ATM-돌연변이성 맨틀 세포 림프종 (GRANTA-519), 장액성 난소암 (OVCAR3), 결장직장암 (HT29 및 DLD-1), 환자 유래된 유잉 육종, 및 TNBC 이중이식편 모델에 의해 강력한 항종양 활성을 입증하였다.

#### [0181] 프로그램화된 사멸 1 (PD-1)

[0182] 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) (프로그램화된 세포 사멸 1로도 공지됨) (유전자 Pdcd1에 의해 코딩됨)은 아포토시스를 겪는 마우스 T 세포주의 감하는 혼성화에 의해 원래 확인되는 268개 아미노산을 갖는 유형 I 막경유 단백질이다 (Ishida et al., *Embo J.*, 11: 3887-95 (1992)). 건강한 상태에서 활성화된 T 세포의 세포 표면 상에서 발현되는 PD-1의 정상적인 기능은 원치않는 또는 과도한 면역 반응, 예컨대 자가면역 반응을 하향 조절하는 것이다.

[0183] PD-1은 T-세포 조절인자의 CD28/CTLA-4 패밀리의 구성원이고, 활성화된 T-세포, B-세포 및 골수성 계통 세포 상에서 발현된다 (Greenwald et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 23: 515-548 (2005); 및 Sharpe et al., *Nat. Immunol.*, 8: 239-245 (2007)). PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS 및 BTLA를 또한 포함하는 수용체의 CD28 패밀리의 억제성 구성원이다. PD-1은 활성화된 B 세포, T 세포 및 골수성 세포 상에서 발현된다 (Agata et al., *supra*; Okazaki et al. (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14:391779-82; Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8).

[0184] PD-1에 대한 2종의 리간드, PD 리간드 1 (PD-L1) 및 PD 리간드 2 (PD-L2)가 확인되었고, 이들 둘은 B7 단백질 슈퍼패밀리에 속한다 (Greenwald et al., *supra*). PD-1은 그의 리간드 (PD-L1 및/또는 PD-L2)와 결합시에 항원 수용체 신호전달을 음성으로 조절하는 것으로 확인되었다.

[0185] PD-L1은 폐, 심장, 흉선, 비장 및 신장의 세포를 비롯하여 다양한 세포 유형에서 발현된다 (예를 들어, Freeman et al., *J. Exp. Med.*, 192(7): 1027-1034 (2000); 및 Yamazaki et al., *J. Immunol.*, 169(10): 5538-5545 (2002) 참조). PD-L1 발현은 리포폴리사카라이드 (LPS) 및 GM-CSF 처리에 반응하여 대식세포 및 수지상 세포

(DC)를 상향조절하고, T-세포 및 B-세포 수용체를 통한 신호전달시에 T-세포 및 B-세포를 상향조절한다. PD-L1은 또한 다양한 무린 종양 세포주 (예를 들어, Iwai et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(9): 12293-12297 (2002); 및 Blank et al., *Cancer Res.*, 64(3): 1140-1145 (2004) 참조)에서 발현된다. 대조적으로, PD-L2는 더욱 제한된 발현 패턴을 나타내고, 항원 제시 세포 (예를 들어, 수지상 세포 및 대식세포), 및 일부 종양 세포주에 의해 주로 발현된다 (예를 들어, Latchman et al., *Nat. Immunol.*, 2(3): 261-238 (2001) 참조). 종양 미세환경 내에서 종양 세포, 간질 또는 다른 세포외간 간에, 종양에서 높은 PD-L1 발현은 아마도 이펙터 T 세포를 억제하고 조절성 T 세포 (Treg)를 상향조절함으로써 불량한 임상적 예후와 상관관계가 있다.

[0186] PD-1 및 패밀리 구성원은 리간드 결합을 담당하는 Ig 가변-유형 (V-유형) 도메인 및 신호전달 분자의 결합을 담당하는 세포질 꼬리를 함유하는 유형 I 막경유 당단백질이다. PD-1의 세포질 꼬리는 2개의 티로신-기반 신호전달 모티프, 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프 (ITIM) 및 면역수용체 티로신-기반 스위치 모티프 (ITSM)를 함유한다. PD-1은 T-세포 활성화를 음으로 조절하고, 이 억제 기능은 세포질 도메인에서 ITSM에 연결된다 (예를 들어, Greenwald et al., *supra*; 및 Parry et al., *Mol. Cell. Biol.*, 25: 9543-9553 (2005) 참조). T 세포 자극후에, PD-1은 티로신 포스파타제 SHP-1 및 SHP-2를 그의 세포질 꼬리 내의 ITSM 모티프로 동원하여, CD3 T 세포 신호전달 캐스케이드에 수반되는 이펙터 분자, 예컨대 CD3 $\zeta$ , PKC $\theta$  및 ZAP70의 탈인산화를 유도한다. PD-1이 T 세포 반응을 하향조절하는 메커니즘은 CTLA-4와 유사하지만 그와 구별된다. PD-1은 말초 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포, B 세포, Treg 및 천연 킬러 세포를 비롯하여 활성화된 림프구에서 발현되는 것으로 확인되었다. 또한 흉선 발달 동안에 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup> (이중-음성) T 세포, 뿐만 아니라 대식세포 및 수지상 세포의 서브세트에서 발현이 확인되었다. PD-1에 대한 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)는 구성적으로 발현되거나, 또는 다양한 세포 유형에서 유도될 수 있다. PD-L1은 다양한 비-조혈 조직에서, 가장 주목할만하게는 혈관 내피에서 낮은 수준으로 발현되는 반면에, PD-L2 단백질은 림프 조직 또는 만성 염증 환경에서 발견되는 항원-제시 세포에서 주로 발현된다. 두 리간드 모두 세포의 영역에서 IgV- 및 IgC-유사 도메인 둘 다 및 공지된 신호전달 모티프가 없는 짧은 세포질 영역을 함유하는 유형 I 막경유 수용체이다. PD-1 리간드와 PD-1의 결합은 T 세포 수용체를 통해 촉발된 T 세포 활성화를 억제한다. PD-L2는 림프 기관에서 면역 T 세포 활성화를 조절하는 것으로 생각되는 반면에, PD-L1은 말초 조직에서 부적절한 T 세포 기능을 약화시키는 기능을 한다. 건강한 기관이 매우 적은 (있다면) PD-L1을 발현하지만, 다양한 암이 이 T 세포 억제제를 풍부한 수준으로 발현하는 것으로 입증되었고, 이는 종양-특이적 T 세포 상의 PD-1 수용체와 그의 상호작용을 통해 종양에 의한 면역 회피에서 결정적인 역할을 한다.

[0187] PD-1 결핍은 자가면역을 유도할 수 있다. 예를 들어, C57BL/6 PD-1 녹아웃 마우스는 루푸스-유사 증후군을 발달시키는 것으로 확인되었다 (예를 들어, Nishimura et al., *Immunity*, 11: 141-1151 (1999) 참조). 인간에서, PD-1 유전자에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 높은 발병률의 전신 홍반성 루푸스, 제1형 당뇨병, 류마티스관절염, 및 다발성 경화증 진행과 연관이 있다 (예를 들어, Nielsen et al., *Tissue Antigens*, 62(6): 492-497 (2003); Bertsias et al., *Arthritis Rheum.*, 60(1): 207-218 (2009); Ni et al., *Hum. Genet.*, 121(2): 223-232 (2007); Tahoori et al., *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(5): 763-767 (2011); 및 Kroner et al., *Ann. Neurol.*, 58(1): 50-57 (2005)). 비정상적인 PD-1 발현은 또한 몇몇 병리학에서 T-세포 기능부전, 예컨대 종양 면역 회피 및 만성 바이러스 감염에 연루되어 있었다 (예를 들어, Barber et al., *Nature*, 439: 682-687 (2006); and Sharpe et al., *supra* 참조). PD-1은 다양한 암에서 비정상적으로 발현되고 (예를 들어, Brown et al., *J. Immunol.*, 170: 1257-1266 (2003); 및 Flies et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 84: 409-421 (2011) 참조), 일부 신세포 암종 환자에서 PD-L1 발현은 종양 공격성과 상관관계가 있다.

[0188] 최근의 연구는 PD-1에 의해 유도된 T-세포 저해가 또한 항-종양 면역의 저해에서 소정의 역할을 하는 것으로 입증되었다. 예를 들어, PD-L1은 다양한 인간 및 마우스 종양에서 발현되고, PD-1과 종양 상의 PD-L1의 결합은 T-세포 저해 및 종양 면역 회피 및 보호를 일으킨다 (Dong et al., *Nat. Med.*, 8: 793-800 (2002)). 종양 세포에 의한 PD-L1의 발현은 시험관 내에서 항-종양 T-세포에 의한 용해에 대한 그들의 저항성과 직접적인 연관이 있었다 (Dong et al., *supra*; 및 Blank et al., *Cancer Res.*, 64: 1140-1145 (2004)). PD-1 녹아웃 마우스는 종양 시험감염에 대해 저항성이고 (Iwai et al., *Int. Immunol.*, 17: 133-144 (2005)), PD-1 녹아웃 마우스로부터의 T-세포는 종양-보유 마우스에게 입양에 의해 전달될 때 종양 거부에서 매우 효과적이다 (Blank et al., *supra*). 모노클로날 항체를 사용하는 PD-1 억제 신호의 차단은 마우스에서 숙주 항-종양 면역을 강화시킬 수 있고 (Iwai et al., *supra*; 및 Hirano et al., *Cancer Res.*, 65: 1089-1096 (2005)), 종양에서 PD-L1 발현의 높은 수준은 여러 인간 암 유형에 대한 불량한 예후와 연관이 있다 (Hamanishi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 3360-3365 (2007), Brown et al., *J. Immunol.*, 170: 1257-1266 (2003); 및 Flies et al.,

*Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(4): 409-421 (2011)).

[0189] 상기한 측면에서, 다양한 유형의 암을 치료하기 위해 PD-1 활성을 억제하기 위한 그리고 면역강화시키기 위한 전략 (예를 들어, 감염성 질환을 치료하기 위해)이 개발되었다 (예를 들어, Ascierto et al., *Clin. Cancer. Res.*, 19(5): 1009-1020 (2013) 참조). 이와 관련하여, PD-1을 표적으로 하는 모노클로날 항체가 암 치료를 위해 개발되었다 (예를 들어, Weber, *Semin. Oncol.*, 37(5): 430-4309 (2010); 및 Tang et al., *Current Oncology Reports*, 15(2): 98-104 (2013) 참조). 예를 들어, 니볼루맵 (BMS-936558로도 공지됨)은 I 상 임상 시험에서 비소세포 폐암, 흑색종 및 신세포암에서 완전 또는 부분 반응을 생성하였고 (예를 들어, Topalian, *New England J. Med.*, 366: 2443-2454 (2012) 참조), 현재 III 상 임상 시험 중이다. MK-3575는 I 상 임상 시험에서 항종양 활성의 증거를 나타낸 PD-1에 대한 인간화 모노클로날 항체이다 (예를 들어, Patnaik et al., *2012 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting*, Abstract # 2512 참조). 또한, 최근의 증거는 PD-1을 표적으로 하는 요법이 병원체, 예컨대 HIV에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있음을 시사한다 (예를 들어, Porichis et al., *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 9(1): 81-90 (2012) 참조). 그러나, 이들 진보에도 불구하고, 인간에서 효과적인 요법 및 용법을 개발하는 것이 계속 요구된다.

[0190] **PD-1 신호전달을 억제하는 작용제**

[0191] 본 개시내용의 조합 요법에서 사용하기 위한 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제에는 억제 신호 변환을 촉발시키지 않고 T 세포 상의 PD-1 수용체에 결합하여 그를 차단하는 것들, PD-1 리간드에 결합하여 PD-1과 그의 결합을 억제하는 작용제, 둘 다를 수행하는 작용제, 및 PD-1 또는 PD-1의 천연 리간드를 코딩하는 유전자의 발현을 방지하는 작용제가 포함된다. PD-1의 천연 리간드에 결합하는 화합물에는 PD-1 자체, 뿐만 아니라 PD-1의 활성 단편, 및 B7-H1 리간드의 경우, B7.1 단백질 및 단편이 포함된다. 이러한 길항제에는 단백질, 항체, 안티센스 분자 및 소형 유기물이 포함된다.

[0192] 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 인간 PD-1에 결합한다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 인간 PD-L1에 결합한다.

[0193] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에서 사용하기 위한 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 항체 작용제이다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 PD-1의 에피토프에 결합하며, 이는 PD-1과 그의 추정 리간드 중 임의의 하나 이상과의 결합을 차단한다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 PD-1의 에피토프에 결합하며, 이는 PD-1과 그의 추정 리간드 중 2개 이상과의 결합을 차단한다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 PD-1 단백질의 에피토프에 결합하고, PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 차단한다. 본 개시내용의 PD-1 항체 작용제는 임의의 적합한 부류의 중쇄 불변 영역 (Fc)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 야생형 IgG1, IgG2 또는 IgG4 항체, 또는 그의 변이체를 기반으로 하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0194] 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 모노클로날 항체 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 항체 작용제는 PD-1 항체 또는 그의 단편이다. PD-1을 표적으로 하는 모노클로날 항체는 임상 연구에서 시험되었고/거나 미국에서 판매용으로 승인되었다. PD-1 신호전달을 표적으로 하는 항체 작용제의 예에는 예를 들어 하기 표 1에 열거된 임의의 항체 작용제가 포함된다:



[0195] 표 1: PD-1을 표적으로 하는 항체 작용제.

항체 작용제 표적 (포맷)	개발업체
옵디보 니볼루맵 PD-1 (인간 IgG4)	브리스톨-마이어스 스텝 ONO
케이트루다 펩트롤리주맵 PD-1 (인간화 IgG4)	머크
테센트릭 아테졸리주맵 PD-L1 (인간 IgG1)	로슈
임핀지 두르발루맵 PD-L1 (인간 IgG1)	아스트라 제네카
바벤시오 아벨루맵 PD-L1 (인간 IgG1)	머크 카게아아/화이자
<b>PDR001</b> PD-1 (인간화 IgG4)	노바티스
<b>REGN2810 (SAR-439684)</b> PD-1 (완전 인간 IgG4)	사노피, 레제네론
<b>BGB-A317</b> FcγRI에 결합하지 않도록 조작된 PD-1 (인간화 IgG4)	바이진
<b>LY3300054</b> PD-L1	일라이 릴리
<b>BI 754091</b> (항-PD-1)	베링거 잉겔하임
<b>IBI308</b> (항-PD-1)	이노벤프 바이오로지스 (일라이 릴리)
<b>INCSHR-1210</b> (항-PD-1)	인사이트
<b>JNJ-63723283</b> (항-PD-1)	얀센 리서치 앤 디벨롭먼트, 엘엘씨

[0196]

<b>JS-001</b> (항-PD-1)	상하이 준췌 바이오사이언스 컴파니, 리미티드
<b>MEDI0680 (AMP-514)</b> 항-PD-1 (인간화 IgG4)	메드이문 인크.
<b>MGA-012</b> (항-PD-1)	마크로제닉스
<b>PF-06801591</b> (항-PD-1)	화이자
<b>REGN-2810</b> (항-PD-1)	레제네론
<b>TSR-042</b> 항-PD-1 (인간화 IgG4)	테사로
<b>CX-072</b> 항-PD-L1	사이툼엑스 테라퓨틱스
<b>FAZ053</b> 항-PD-L1	노바티스
PD-L1 밀라볼레클	브리스톨-마이어스 스텝

[0197]

[0198] 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 항체 작용제는 아테졸리주맵, 아벨루맵, BGB-A317, BI 754091, CX-072, 두르발루맵, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, 니볼루맵,

PDR001, 펌브롤리주맵, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, W02014/179664에 개시된 임의의 항체, 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 항체 작용제는 BGB-A317, BI 754091, CX-072, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, LY3300054, MEDI-0680, MGA-012, 니볼루맵, PD-L1 밀라몰레쿨, PDR001, 펌브롤리주맵, PF-06801591, REGN-2810, 및 TSR-042로 이루어진 군으로부터 선택된 PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 항체 작용제는 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 및 TSR-042로 이루어진 군으로부터 선택된 PD-1 항체이다.

[0199] 일부 실시양태에서, PD-1 결합제는 TSR-042, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, 아벨루맵, PDR-001, 티스텔리주맵 (BGB-A317), 세미플리맵 (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, 캄텔리주맵 (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CS1001, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, 게놀리주맵 (CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104, 또는 GLS-010, 또는 W02014/179664에 개시된 임의의 PD-1 항체이다. 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제이다. 실시양태에서, PD-1 억제제는 PD-1 결합제 (예를 들어, 항체, 항체 접합체, 또는 그의 항원-결합 단편)이다. 실시양태에서, PD-1 억제제는 PD-L1 또는 PD-L2 결합체이고, 두르발루맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, CK-301, 또는 PD-L1 밀라몰레쿨, 또는 그의 유도체이다.

[0200] 일부 실시양태에서, PD-1 항체는 펌브롤리주맵이다.

[0201] 펌브롤리주맵은 항-PD-1 모노클로날 항체 ("mAb") (MK-3475, SCH 9000475, 케이트루다로도 공지됨)이다. 펌브롤리주맵은 이뮤노글로불린 G4/카파 이소타입 인간화 mAb이다. 펌브롤리주맵의 메카니즘은 mAb가 림프구의 PD-1 수용체에 결합하여 PD-1과 신체의 다른 세포, 예컨대 특정한 암의 종양 세포에 의해 생산된 PD-L1 및 PD-L2 리간드와의 상호작용을 차단하는 것으로 이루어진다.

[0202] 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 서열식별번호:1과 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 서열식별번호:2와 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변 도메인 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 서열식별번호:1과 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호:2와 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0203] 서열식별번호:1 - 펌브롤리주맵 중쇄

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGGLEWMGGI  
NPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFD  
MGFDYWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV  
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKV  
DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQED  
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  
VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEAL  
HNHYTQKSLSLSLGK

[0204]

[0205] 서열식별번호:2 - 펌브롤리주맵 경쇄

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAS  
YLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPFTFGGGTKVEIKR  
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES  
VTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0206]

[0207] 펌브롤리주맵과 유사하게, 니볼루맵 (BMS-936558, 옵디보로도 공지됨)은 수술에 의해 제거될 수 없거나 또는 적절한 경우 이필리무맵 및 BRAF 억제제에 의한 치료 후에 전이한 흑색종을 치료하기 위해 2014년도에 FDA에 의해 처음 승인되었다.

[0208] 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 W02014/179664 (전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것과 같다. 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 국제 특허 출원 번호 PCT/US18/13029 (전문이 본원에 참

조로 포함됨)에 개시된 것과 같다. 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 국제 특허 출원 번호 PCT/US17/59618 (전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것과 같다.

[0209] 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 서열식별번호: 3과 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 서열식별번호: 4와 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 서열식별번호: 3과 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 4와 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0210] 서열식별번호: 3 - PD-1 항체 작용제 중쇄 가변 도메인

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGG  
GSYTTYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYW  
QGQTTTVTVSSA

[0211]

[0212] 서열식별번호: 4 - PD-1 항체 작용제 경쇄 가변 도메인

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTA VAWYQQKPGKAPKLLIYWASTL  
HTGVPSPRFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGKLEIKR

[0213]

[0214] 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 W02014/179664 (전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것과 같은 1개 이상의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 하기 서열과 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 1개 이상의 CDR 서열을 포함한다:

HC - CDR1	GFTFSSYDMS	서열식별번호: 5
HC - CDR2	TISGGGSYTY	서열식별번호: 6
HC - CDR3	PYYAMDY	서열식별번호: 7
LC - CDR1	KASQDVGTA VA	서열식별번호: 8
LC - CDR2	WASTLHT	서열식별번호: 9
LC - CDR3	QHYSSYPWT	서열식별번호: 10

[0215]

[0216] 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 상기 열거된 CDR 서열과 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 상기 열거된 CDR 서열과 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR 서열을 포함한다.

# [0217] 치료 반응의 평가

[0218] 종양 반응은 예를 들어 RECIST v 1.1 지침에 의해 측정될 수 있다. 상기 지침은 [E.A. Eisenhauer, *et al.*, "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)]에 의해 제공되며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. RECIST를 이용하여 치료에 대한 종양 반응, 질환 진행 날짜, 및 질환 상태와 관련된 모든 프로토콜 지침에 대한 기본 중 하나 이상을 평가할 수 있다. RECIST 지침은 먼저 기준선에서 전체 종양 부담의 추정을 요구하며, 이는 후속 측정을 위한 비교인자로 사용된다. 일부 실시양태에서, 환자 스크리닝 단계에서 초기 종양 영상화는 연구 처리의 첫 번째 투여 날짜 이전에 21 일 이내에 수행한다. 관련 기술분야에 공지된 임의의 영상화 시스템을 사용하여, 예를 들어 CT 스캔 또는 X-선에 의해 종양을 측정할 수 있다. 자기 공명 영상화 (MRI)는 예를 들어 CT가 모순될 때 또는 뇌의 영상화를 위해 이용될 수 있다. CT 영상화가 바람직한 영상화 기술이다. 일부 실시양태에서, 전체 연구에 걸쳐 환자에 대해 동일한 영상화 기술을 이용한다.

[0219] 일부 실시양태에서, 측정가능한 질환은 적어도 1개의 측정가능한 병변의 존재에 의해 정의된다. 일부 실시양태에서, 1개 초과 측정가능한 병변이 기준선에서 존재하는 경우, 모든 수반된 기관을 대표하는 최대 총 5개 이하의 병변 (및 기관당 최대 2개의 병변)의 모든 병변이 표적 병변으로 확인되어야 하고, 기준선에서 기록 및 측정될 것이다 (이는 환자가 각각 최대 2개 또는 4개의 병변을 수반한 1개 또는 2개의 기관 부위만을 갖는 경우에

기록될 것임을 의미한다).

- [0220] 일부 실시양태에서, 표적 병변은 그들의 크기를 기준으로 (가장 긴 직경을 가진 병변) 선택되고, 모든 수반된 기관을 대표하고/거나, 재현가능한 반복된 측정에 적합한 병변에 대한 선택이다.
- [0221] 림프절은 종양에 의해 수반되지 않는 경우에도 영상화에 의해 볼 수 있는 정상적인 해부학적 구조이기 때문에 특별한 언급이 필요하다. 측정가능한 것으로 정의되고 표적 병변으로 확인될 수 있는 병리학적 결절은 CT 스캔에 의해 >15mm의 단축을 갖는 것으로 확인될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 결절의 단축만이 기준선 합계에 기여한다. 결절의 단축은 결절이 고형 종양에 의해 수반되었는지를 판단하기 위해 방사선 전문의에 의해 일반적으로 사용되는 직경이다. 결절 크기는 일반적으로 영상이 수득되는 평면에서 2차원으로 보고된다 (CT 스캔의 경우, 이는 거의 항상 축 평면이고; MRI의 경우 획득 평면은 축, 시상 또는 관상일 수 있다). 이들 측정치 중 더 작은 것이 단축이다.
- [0222] 예를 들어, 20mm·30mm로 기록된 복부 결절은 20mm의 단축을 갖고, 악성의 측정가능한 결절이 된다. 이 예에서, 20mm가 결절 측정치로 기록되어야 한다. 다른 모든 병리학적 결절 (단축 >10mm를 갖지만 <15 mm인 것들)은 비-표적 병변으로 고려되어야 한다. 단축 <10mm를 갖는 결절은 비-병리학적인 것으로 고려되고, 기록되거나 추적되지 않아야 한다.
- [0223] 모든 표적 병변에 대한 직경 (비-결절 병변의 경우 가장 긴 직경, 결절 병변의 경우 단축)의 합계를 계산하고, 기준선 합계 직경으로 기록할 것이다. 림프절이 이 합계에 포함되는 경우, 상기 언급한 바와 같이, 단축만이 합계에 추가된다. 기준선 합계 직경은 임의의 객관적인 종양 퇴행을 질환의 측정가능한 치수로 추가로 특징화하기 위해 기준으로서 사용될 것이다.
- [0224] 병리학적 림프절을 비롯한 다른 모든 병변 (또는 질환 부위)은 비-표적 병변으로 확인되어야 하고, 또한 기준선에서 기록되어야 한다. 측정치는 필요하지 않고, 이들 병변은 "존재", "부재" 또는 드문 경우에 "명백한 진행"으로 나타내어야 한다. 또한, 사례 기록 형태에 대한 단일 항목으로서 동일한 기관을 수반하는 다중 비-표적 병변을 기록하는 것이 가능하다 (예를 들어, "다발성 확장형 골반 림프절" 또는 "다발성 간 전이").
- [0225] 일부 실시양태에서, 첫번째 연구중 영상화 평가는 연구 처리의 첫번째 투여 날짜로부터 9 주째에 (63 일 ± 7 일) 수행되어야 한다. 일부 실시양태에서, 진행성 질환 (PD)의 경우에는, 4 주 이후에 (91 일 ± 7 일) 확인 영상이 요구될 것이다.
- [0226] 일부 실시양태에서, 후속적인 영상화는 9 주마다 (63 일 ± 7 일) 또는 질환 진행이 의심되는 시점인 것으로 임상적으로 나타나는 경우에는 더욱 빈번하게 수행되어야 한다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 방사선촬영 평가 1 년 후에, 환자에 대해 12 주마다 (84 일 ± 7일) 영상화를 수행할 것이다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 영상화는 다음 중 하나가 일어날 때까지 계속될 것이다: 새로운 암 치료의 시작, 환자 철회 동의, 환자 사망, 또는 연구 종료에 도달하였음.
- [0229] 일부 실시양태에서, PD 이외의 이유로 연구 치료를 중단하는 환자는 연구에 의한 치료 기간에 따라 9 주마다 (63 일 ± 7일) 질환 상태 추적조사에 대한 치료후 영상화 연구를 다음이 일어날 때까지 계속할 것이다: 질환 진행, 환자가 연구 이외의 새로운 치료를 시작함, 환자 철회 동의, 환자가 추적조사를 빠지기 시작함, 환자 사망, 또는 연구 종료에 도달함.
- [0230] 일부 실시양태에서, irRECIST 지침은 또한 질환 진행의 경우에 펌브롤리주맵에 의한 치료 동안에 관찰된 독특한 종양 특징을 설명하기 위해, 그리고 진행이 확인될 때까지 임상적으로 안정한 환자에서 치료의 지속을 평가하기 위해 도입될 것이다. 일부 실시양태에서, 면역요법 시도에서 RECIST v1.1 단독의 사용은 진행성 질환 (PD)을 너무 일찍 선언하게 될 것이기 때문에, RECIST v1.1은 이들 특별한 지침을 도입하도록 적합화될 것이다. PD-1 신호전달을 억제하는 항체 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)는 내인성 암-특이적 면역 반응을 강화시킴으로써 항종양 효과를 생성할 수 있다. 이러한 접근 유형을 갖는 반응 패턴은 세포독성제에 의해 확인된 반응의 전형적인 시간 경과를 넘어 연장되는 경향이 있고, 종양 부담에서의 초기 증가 또는 새로운 병변의 출현 이후에 임상적 반응을 나타낼 수 있다.
- [0231] 따라서, 일부 실시양태에서, 반복 영상화가 (1) 최저의, 안정한 또는 개선된 이전에 나타난 새로운 병변 (초기 PD에 대한 원인으로 확인된 경우) 및 (2) 안정한/개선된 비-표적 질환 (초기 PD에 대한 원인으로 확인된 경우) 과 비교하여 종양 부담에서 <20% 증가를 나타내는 경우에는, 치료를 계속하거나 또는 재개할 수 있고, 다음번



영상화는 9 주 (63 일  $\pm$  7일)의 상기 프로토콜 스케줄에 따라, 또는 치료를 시작한 (처음 찍은 방사선촬영 영상) 이래로 1년이 지난 경우에는 12 주 (84 일  $\pm$  7일)에 따라 수행되어야 한다.

- [0232] 일부 실시양태에서, RECIST v1.1 + irRESIST v1.1 지침 둘 다를 도입하면, 반복 영상화에 의해 임의의 하기 이유로 PD가 확증되는 경우에는 환자가 연구를 중단할 것이다: 종양 부담이  $\geq 20\%$ 로 남아 있음, 초기 PD를 일으키는 최저의 비-표적 질환과 비교하여 종양 크기에서 적어도 5-mm 절대 증가가 악화됨, 초기 PD를 일으키는 새로운 병변이 악화됨, 마지막 평가 이래로 추가의 새로운 병변이 나타남, 및 마지막 평가 이래로 추가의 새로운 비-표적 진행이 관찰됨.
- [0233] 일부 실시양태에서, RECIST v1.1 + irRESIST v1.1 지침 둘 다를 도입하면, 환자는 임상적으로 안정한 경우에 PD의 확증을 기다리면서 펌브롤리주맙에 대해 남아있을 수 있으며, 이는 환자가 실험실 값의 악화를 비롯하여 임상적으로 유의한 질환 진행을 나타내는 징후 및 증상을 갖지 않고, 환자가 ECOG 상태 (0 = 무증상 내지 5 = 사망)에서 쇠퇴를 갖지 않고, 환자가 질환의 신속한 진행을 나타내지 않고, 환자가 결정적인 해부학적 부위에서 진행성 종양을 갖지 않는다는 것을 의미한다. 면역요법중인 환자가 처음 수개월의 치료에서 일시적인 종양 플레어(tumor flare)를 가질 수 있지만, 후속적인 질환 반응을 가질 수 있다. 따라서, 환자가 가능한 경우 PD의 확증을 기다리면서 계속 치료받는 것이 최상이다.
- [0234] 일부 실시양태에서, 연구에 대한 이차 효능 중점은 RECIST v1.1.에 의해 평가되는 바와 같이 CR 또는 PR을 달성하는 환자의 비율로서 정의되는 목적 반응률 (ORR)이다. irRESIST에 의한 ORR은 또한 이차 중점으로 평가될 것이다. 추가의 항암 요법을 개시한 후의 종양 평가는 최상의 전체 반응의 평가를 위해 배제된다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 반응의 지속기간 (DOR)은 이차 중점으로서 평가될 것이다. 일부 실시양태에서, DOR은 RESIST v1.1 지침에 의해 CR 또는 PR의 첫번째 문서화로부터 (1) RESIST v1.1에 따른 질환 진행의 첫번째 문서화 시간 및 (2) irRESIST에 따른 질환 진행의 첫번째 문서화 시간까지의 시간으로서 정의된다. 일부 실시양태에서, 연구 위원회에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 기준이 초기 진행을 나타내는 경우에는, OC를 갖는 환자에서 RESIST v1.1 또는 irRESIST를 기준으로 진행 날짜를 덮어쓸 수 있다.
- [0236] 일부 실시양태에서, 질환 조절률 (DCR)은 이차 중점으로서 평가될 것이고, RESIST v1.1 및 irRESIST에 의해 평가되는 바와 같이 CR, PR, 또는 SD를 달성하는 환자의 비율로서 정의된다.
- [0237] 일부 실시양태에서, 무진행 생존 (PFS)은 이차 중점으로서 평가될 것이고, (1) RESIST v1.1에 따른 질환 진행의 첫번째 문서화 시간 및 (2) irRESIST에 따른 질환 진행의 첫번째 문서화 시간까지의 시간을 기준으로 하여 등록 시부터 진행의 평가때까지 또는 진행이 없이 임의의 원인에 의한 사망의 평가때까지 중 더 이른 날짜까지로 정의된다. 일부 실시양태에서, 연구 위원회에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 기준이 초기 진행을 나타내는 경우에는, OC를 갖는 환자에서 RESIST v1.1 또는 irRESIST를 기준으로 진행 날짜를 덮어쓸 수 있다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 전체 생존 (OS)은 이차 중점으로 평가될 것이고, 연구 치료의 첫번째 투여 날짜에서부터 임의의 원인에 의한 사망 날짜까지의 시간으로 정의된다. 새로운 악성종양 정보 또한 이 평가의 일부로서 수집될 것이다.
- [0239] 일부 실시양태에서, 종양 마커 (CA-125)가 목적 반응 또는 질환 진행을 정의하는데 사용되지 않을 것이지만, 임상적 결정을 위해서는 사용될 수 있다.
- [0240] 일부 실시양태에서, 임상적 기준 GCIG는 질환 진행에 대한 방사선촬영 증거없이 임상적 사건 (예를 들어, 니라파립 장 폐색)을 갖는 OC 환자의 관리를 위해 이용될 것이다.
- [0241] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 2종 이상의 작용제, 실체, 상황, 상태의 세트, 집단 등에 대해 달성되는 결과의 비교를 포함한다. 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 이러한 작용제, 실체, 상황, 상태의 세트, 집단 등은 이들이 동일하지 않지만 관찰된 차이 또는 유사성을 기준으로 하여 합리적인 결론을 도출할 수 있도록 충분히 유사하여 이들 사이의 비교를 허용하는 경우에는 "필적하는" 것으로 고려될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상태, 상황, 개체 또는 집단의 필적하는 세트는 다수개의 실질적으로 동일한 특색 및 하나 또는 적은 개수의 상이한 특색을 특징으로 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 문맥상 동일성 정도가 필적한 것으로 고려되는 2종 이상의 이러한 작용제, 실체, 상황, 상태의 세트 등에 대해 주어진 임의의 상황에 필요한 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 상황, 개체 또는 집단의 세트가 충분한 개수 및 유형의 실질적으로 동일한 특색을 특징으로 하여, 상황, 개체 또는 집단의 상이한 세트하에서 또는 그에 의해 수득되는 결과 또는 관찰되는 현상에서의 차이가 변하는 이들 특색에서의 변화에 의해 초래되거나 또는 그의

지표라는 합리적인 결론을 보장할 때, 서로 필적한다는 것을 이해할 것이다.

[0242] 본원에 기재된 비교는 적절한 "기준"에 대해 종종 이루어진다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "기준"은 비교가 수행되는 것에 대한 상대적인 표준 또는 대조군을 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 관심 작용제, 동물, 개체, 집단, 샘플, 서열 또는 값을 기준 또는 대조군 작용제, 동물, 개체, 집단, 샘플, 서열 또는 값과 비교한다. 일부 실시양태에서, 기준 또는 대조군은 관심을 갖는 시험 또는 결정과 실질적으로 동시에 시험되고/거나 결정된다. 일부 실시양태에서, 기준 또는 대조군은 실재하는 매체로 임의적으로 구현되는 시간적 기준 또는 대조군이다. 전형적으로, 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 기준 또는 대조군은 평가하에 있는 것과 필적하는 조건 또는 상황하에서 결정되거나 또는 특징분석된다. 관련 기술분야의 기술자는 특정한 가능한 기준 또는 대조군에 대한 신뢰성 및/또는 그와의 비교를 정당화하기 위해 충분한 유사성이 존재하는 경우를 잘 알 것이다.

#### [0243] 약동학

[0244] 일부 실시양태에서, 환자는 약동학 정보에 대해 평가될 수 있다. 약동학 데이터는 투여에서부터 인간 신체로부터 제거까지 주어진 약물 (즉, 치료제)의 운명과 관련된 식견을 제공할 수 있다.

[0245] 약동학 데이터는 관련 기술분야에 공지된 기술에 의해 취득될 수 있다. 인간 대상체에서 약물 대사의 약동학 및 약력학 파라미터에 내재하는 변이성으로 인해, 특정한 조성물을 기재하는 적절한 약동학 및 약력학 프로파일 성분이 달라질 수 있다. 전형적으로, 약동학 및 약력학 프로파일은 대상체의 그룹의 평균 파라미터의 측정으로 기준으로 한다. 대상체의 그룹에는 대표적인 평균을 결정하기에 적합한 임의의 합리적인 대상체 수, 예를 들어 5명 대상체, 10명 대상체, 16명 대상체, 20명 대상체, 25명 대상체, 30명 대상체, 35명 대상체 또는 그 초과가 포함된다. 평균은 각각의 측정된 파라미터에 대한 모든 대상체의 측정치의 평균을 계산함으로써 결정된다.

[0246] 일부 실시양태에서, 환자 집단은 전이성 질환으로 고통받고 있는 1명 이상의 대상체 ("대상체 집단")를 포함한다.

[0247] 일부 실시양태에서, 환자 집단은 암으로 고통받고 있거나 또는 그에 걸리기 쉬운 1명 이상의 대상체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자 집단은 암으로 고통받고 있는 1명 이상의 대상체를 포함한다 (예를 들어, 대상체를 포함하거나 또는 그로 이루어진다). 예를 들어, 일부 실시양태에서, 암으로 고통받고 있는 환자 집단은 이전에 선행 요법, 예를 들어 방사선 및/또는 화학요법으로 치료받은 적이 있을 수 있다.

[0248] 일부 실시양태에서, 약동학 파라미터(들)은 본 발명의 조성물을 기재하기에 적합한 임의의 파라미터일 수 있다.

#### [0249] 투여를 위한 일반적인 프로토콜

[0250] 본원에서 기재된 바와 같이, 연장된 무진행 생존; 질환 진행 또는 사망에 대한 감소된 위험 비율; 및/또는 연장된 전체 생존 또는 양의 전체 반응률 중 임의의 하나 또는 그의 조합을 달성하는 용법에 따라 PARP를 억제하는 요법 및 PD-1 신호전달을 억제하는 요법을 조합하여 환자, 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0251] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)는 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제와 조합하여 (예를 들어, 동시에 또는 순차적으로) 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 단백질, 항체, 안티센스 분자, 또는 PD-1 신호전달의 소형 유기 분자 억제제이다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 PD-1에 결합한다. 일부 실시양태에서, PD-1 신호전달을 억제하는 작용제는 PD-1 항체 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)이다.

[0252] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)는 면역요법 (예를 들어, PD-1 항체 작용제)과 조합하여 (예를 들어, 동시에 또는 순차적으로) 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 특이적 항원 (예를 들어 PD-1)을 표적으로 하는 작용제의 투여이거나 또는 그를 포함하고; 일부 실시양태에서, 면역요법은 PD-1을 표적으로 하는 항체 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)의 투여이거나 또는 그를 포함한다.

[0253] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)의 1회 이상의 용량을 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)의 1회 이상의 투여 이전에, 동안에 또는 이후에 투여한다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립) 및 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)를 중첩 용법에 따라 투여한다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)의 적어도 1회 사이클을 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)에 의한 요법을 개시하기 전에 투여한다. 일부 실시양태에서, "조합하여" 투여하는 것은 PARP를 억제하는 작용제의 투여 (예를

들어, 니라파립) 및 동시에 또는 순차적으로 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 항체 작용제, 예컨대 펙트롤리주맙)의 투여를 포함한다.

[0254] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)의 특정한 용량 또는 사이클의 투여는 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펙트롤리주맙)의 특정한 용량 또는 사이클과 예를 들어, 1 분, 5 분, 30 분, 1 시간, 2 시간, 5 시간, 10 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주 또는 그 초과일 수 있는 길이를 갖는 기간에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 하한 및 상한에 의해 경계를 이룰 수 있고, 상한은 하한보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 하한은 약 1 분, 약 5 분, 약 15 분, 약 30 분, 약 45 분, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 48, 시간, 약 72 시간, 약 96 시간, 또는 약 1 주일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상한은 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 8 주 또는 약 12 주일 수 있다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)의 특정한 용량의 투여는 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펙트롤리주맙)의 특정한 용량의 투여와 약 1 분 내지 약 12 주의 범위내인 기간에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 8 주일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 6 주일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 4 주일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 2 주일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 1 주일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 96 시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 72 시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 48 시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 24 시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 12 시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 8 시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 4 시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 2 시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 1 시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 분 내지 약 11 분 일 수 있다.

[0255] 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립) 및 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펙트롤리주맙)에 의한 조합 요법은 선행 요법에 대한 반응을 나타내는 환자 또는 대상체 집단에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자 또는 대상체 집단은 화학요법제에 의한 선행 요법에 대한 반응을 나타낸다. 이러한 일부 실시양태에서, 화학요법제는 백금 작용제이다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 또는 사트라플라틴으로부터 선택된다.

[0256] 일부 실시양태에서, 용법은 PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)의 적어도 1회 경구 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 다수회의 경구 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 1일 1회 (QD) 투약을 포함한다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)는 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펙트롤리주맙)의 주입을 완료하였을 때 21-일 사이클의 첫번째 날에 투여된다. 일부 실시양태에서, PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)는 매일 동일한 시간에 용법 사이클에 걸쳐 매일 투여된다. 일부 실시양태에서 매일 동일한 시간은 바람직하게는 아침이다.

[0257] 일부 실시양태에서, 용법은 용법 사이클당 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펙트롤리주맙)의 1회 주입을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 용법 사이클당 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펙트롤리주맙)의 1회 30-분 주입을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 각각의 용법 사이클의 첫번째 날에 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펙트롤리주맙)의 1회 30-분 주입을 포함한다.

[0258] 일부 실시양태에서, 용법은 적어도 1회의 2 주 - 8 주 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 다수회의 2 주 - 8 주 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 1회의 2 주 - 8 주 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 2회의 2 주 - 8 주 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 3회 이상의 2 주 - 8 주 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 연속적인 2 주 - 8 주 사이클을 포함한다.

[0259] 일부 실시양태에서, 용법은 적어도 1회의 28 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 다수회의 28 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 1회의 28 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 2회의 28 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 3회 이상의 28 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 연속적인 28 일 사이클을 포함한다.

[0260] 일부 실시양태에서, 용법은 적어도 1회의 21 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 다수회의 21 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 1회의 21 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법



은 2회의 21 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 3회 이상의 21 일 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 연속적인 21 일 사이클을 포함한다.

[0261] 일부 실시양태에서, 용법은 질환 진행 또는 허용불가능한 독성이 일어날 때까지 PARP를 억제하는 작용제 (예를 들어, 니라파립)의 유효한 용량의 매일 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 질환 진행 또는 허용불가능한 독성이 일어날 때까지 투여되는 하루당 100 mg, 200 mg, 300 mg 또는 그 초과 PARP 억제제 (예를 들어, 니라파립)의 1일 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 하한 및 상한에 의해 경계를 이루고, 상한은 하한보다 크다. 일부 실시양태에서, 하한은 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상한은 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg 또는 약 500 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 경구 용량은 약 10 mg 내지 약 500 mg의 범위 내의 PARP 억제제 (예를 들어, 니라파립)의 양이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 25 mg 내지 약 400 mg의 범위내이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 50 mg 내지 약 300 mg의 범위내이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 150 mg 내지 약 350 mg의 범위내이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 50 mg 내지 약 250 mg의 범위내이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 50 mg 내지 약 100 mg의 범위내이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 100 mg 내지 약 300 mg의 범위내이다.

[0262] 일부 실시양태에서, 니라파립의 경구 용량은 1개 이상의 단위 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 단위 투여 형태는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 각각의 단위 투여 형태는 약 100 mg의 PARP 억제제 (예를 들어, 니라파립)를 포함한다. 단위 투여 형태의 임의의 조합물을 조합하여 1일 1회 (QD) 용량을 형성할 수 있다. 예를 들어, 300 mg의 PARP 억제제 (예를 들어, 니라파립)가 1일 1회 투여되도록, 3개의 100 mg 단위 투여 형태를 1일 1회 복용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 200 mg의 PARP 억제제 (예를 들어, 니라파립)가 1일 1회 투여되도록, 2개의 100 mg 단위 투여 형태를 1일 1회 복용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 100 mg의 PARP 억제제 (예를 들어, 니라파립)가 1일 1회 투여되도록, 1개의 100 mg 단위 투여 형태를 1일 1회 복용할 수 있다.

[0263] 일부 실시양태에서, 용법은 적어도 200 mg의 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)의 단일 주입을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용법은 적어도 25 분, 30 분, 35 분, 40 분 또는 그 초과 시간에 걸쳐 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)의 단일 주입을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 하한 및 상한에 의해 경계를 이루고, 상한은 하한보다 크다. 일부 실시양태에서, 하한은 약 25 분 또는 약 30 분일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상한은 약 35 분 또는 약 40 분일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 25 분 내지 약 40 분이다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 25 분 내지 약 35 분이다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 약 25 분 내지 약 30 분이다. 일부 실시양태에서 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)는 정맥내 (IV) 주입을 통해 투여된다. 일부 실시양태에서 PD-1 신호전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)의 정맥내 용량은 1개 이상의 단위 투여 형태로 투여된다.

[0264] 실시예

[0265] 하기 실시예는 청구된 발명을 설명하기 위해 제공되는 것이며, 그를 제한하지 않는다.

[0266] 실시예 1 - PD-1 신호전달을 억제하는 작용제와 조합된 저용량의 PARP를 억제하는 작용제는 상승작용적 항-종양 활성을 유도한다

[0267] 종양 접종 및 처리 스케줄

[0268] C57BL/6 마우스의 옆구리에 종양 발달을 위해  $Apc^{Min}/J$  이형접합성 백그라운드 (R2P4, 2-4 mm의 직경)로부터 개발된 원발성 무인 피부암 모델 mSK6005 단편을 피하 접종하였다. 마우스를 무작위화하고, 평균 종양 크기가  $148\text{ mm}^3$ 에 도달하였을 때 처리를 시작하였다.

[0269] 마우스를 6개의 그룹으로 분리하고, 니라파립, 항-PD-1 (바이오 엑스 셀(Bio X Cell), 뉴햄프셔), 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스를 포함함), 또는 PD-1 이소타입 (바이오 엑스 셀, 뉴햄프셔)으로 처리하였다. 구체적으로, 각각의 그룹에 대한 처리 스케줄을 표 2에 기재하였다.

[0270] 표 2: 각각의 그룹에 대한 처리 스케줄.

그룹	N	처리	용량 (mg/kg)	투여 경로	스케줄
1	5	비히클	-	경구 ( <i>p.o.</i> )	매일 (QD) × 19
		PD-1 이소형	5	복강내 ( <i>i.p.</i> )	주 2회 (BIW) × 3
2	5	니라파립	50	<i>p.o.</i>	QD × 19
3	5	항-PD-1	5	<i>i.p.</i>	BIW × 3
4	5	니라파립	50	<i>p.o.</i>	QD × 19
		항-PD-1	5	<i>i.p.</i>	BIW × 3
5	5	니라파립	25	<i>p.o.</i>	QD × 19
6	5	니라파립	25	<i>p.o.</i>	QD × 19
		항-PD-1	5	<i>i.p.</i>	BIW × 3

[0271]

[0272] 이 연구에서 동물 취급, 관리 및 처리에 관한 모든 절차는 [Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC)]의 안내에 따라 [Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC)]에 의해 승인된 지침에 따라 수행하였다. 일상적인 모니터링시에, 동물에 대해 정상적인 거동, 예컨대 이동성, 음식 및 물 소비 (보기만해서), 체중 증가/감소, 눈/털 형클어짐에 대한 종양 성장의 임의의 효과, 및 임의의 다른 비정상적인 효과를 검사하였다. 관찰된 임상적 징후는 각각의 서브세트 내에서 동물의 수를 기준으로 기록하였다.

[0273] 종양 크기를 캘리퍼스를 사용하여 주 2회 측정하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, 고용량 니라파립 (50 mg/kg, QD) 및 항-PD-1 (5 mg/kg, BIW) 조합물은 상승작용적 또는 상가적 효과를 나타내지 않았다. 대조적으로, 도 2에 도시된 바와 같이, 저용량 니라파립 (25 mg/kg, QD) 및 항-PD-1 (5 mg/kg, BIW) 조합물은 상승작용적 항-종양 활성을 유도하였다.

#### [0274] 실시예 2 - 항-PD-1 작용제와 조합된 PARP 억제제에 의한 암의 치료

[0275] 이 실시예는 항-PD-1 작용제 (렘브롤리주맙)와 조합된 PARP 억제제 (니라파립)에 의한 조합 치료의 안전성 및 효능을 평가하는 다중심 개방-표지 단일-아암 1/2 상 연구를 기재한다.

[0276] 포함 기준

[0277] 이 연구에 대해 적격이기 위해, 환자가 조직학적으로 증명된 진행된 (절제불가능한) 전이성 암을 가져야 하였다. 구체적으로, 예시적인 부인과암으로서 고등급 장액성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암을 갖는 환자, 재발성 질환을 가지며 이전에 진행된/전이성 질환에 대해 치료받은 적이 있는 환자, 및 제1선 백금-기반 요법에 대해 적어도 6 개월 지속되는 반응을 경험하였지만 현재 백금-저항성인 것으로 고려되는 환자가 본원에 기재된 조합 요법 치료에 대해 적격이었다.

[0278] PARP를 억제하는 예시적인 작용제의 투여

[0279] 니라파립은 100-mg 캡슐로서 공급되었고, 사이클 1의 제1 일에 시작하여 연속적으로 1일 1회 (QD) 경구로 투여되었다. 각각의 날에 투여되는 1일 용량은 연구의 상, 및 1 상에서 코호트 배정에 따라 달라진다. 니라파립의 1일 용량은 경구로 200 mg/일 또는 300 mg/일 (3 x 100-mg 캡슐로서 300 mg 또는 2 x 100-mg 캡슐로서 200 mg)이었다.

[0280] 임의의 치료-관련 비-혈액학적 CTCAE 등급 3 또는 4 사건의 경우에는 니라파립에 의한 처리가 중단되었다. 등급 ≤ 1로 해결되면, 환자는 용량 수준을 감소시켜 니라파립에 의한 처리를 재개할 수 있다.

[0281] PD-1을 억제하는 예시적인 작용제의 투여

[0282] 모든 절차 및 평가를 완료한 후에 각각의 21-일 치료 사이클의 제1 일에 렘브롤리주맙을 연구 부위에 투여하였

다. 관리상의 이유로 사이클 2 이후의 각각의 사이클의 계획된 제1 일 이전 또는 이후 3 일 이내에 펌브롤리주맵을 투여하였다.

[0283] 펌브롤리주맵을 30-분 IV 주입을 이용하여 200 mg IV의 용량으로 투여하였다. 부위마다 주입 펌프의 변동성을 고려하여, -5 분 내지 +10 분의 범위가 허용된다.

[0284] **결과**

[0285] 이 시험의 I 상 부분에서 지금까지 총 9명의 난소암 환자를 평가하였고, 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST) v1.1 결과를 표 3에 기재한다. 이들 결과를 기준으로 하여, 2 상 용량 (RP2D) 및 스케줄을 제1-21 일 에 경구로 니라파립 200 mg/일 및 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 정맥내로 펌브롤리주맵 200 mg으로 결정하였 으나, 단, 1회 이상의 사이클 동안에 수행된 모든 실험실에서 헤모글로빈  $\geq 9$  g/dL, 혈소판  $\geq 100,000$ 개/ $\mu$ L 및 호중구  $\geq 1500$ 개/ $\mu$ L인 경우에는 니라파립 용량을 1 일 200 mg에서 1 일 300 mg으로 증가시켰다.

[0286] **표 3: OC 환자에 대한 RECIST 결과.**

환자	종양 유형	반응	니라파립 용량	펌브롤리주맵 용량	연구 사이클에 대한 시간	BRCA 상태
1	난소	CR	300 mg, 200 mg 으로 감소됨	200 mg	9+	WT
2	난소	PR	200 mg	200 mg	9	돌연변이성
3	난소	PR	300 mg, 200 mg 으로 감소됨	200 mg	11+	돌연변이성
4	난소	PR	300 mg, 200 mg 으로 감소됨	200 mg	8+	WT
5	난소	SD	200 mg	200 mg	3	WT
6	난소	SD	200 mg	200 mg	6	WT
7	난소	SD	200 mg	200 mg	5	측정되지 않음
8	난소	SD	200 mg	200 mg	6	WT
9	난소	NE	200 mg	200 mg	-	WT

[0287]

[0288] 실시예 1에 기재된 데이터와 일치하게, 이 임상 연구는 저용량 PARP 억제제 (예를 들어, 니라파립)가 PD-1 신호 전달을 억제하는 작용제 (예를 들어, 펌브롤리주맵)와 조합하여 사용될 때 효능이 있음을 입증하였다. 또한, 이 연구는 놀랍게도 PD-1 신호전달 억제와 조합된 PARP 억제가 백금-저항성이고 부인과암을 가진 BRCA-야생형 환자를 치료하는데 효과적임을 입증하였다. 이전의 연구가 *BRCA1/2* 돌연변이를 갖는 백금-민감성인 재발성 장 액성 난소암을 가진 환자에서 개선된 무진행 생존을 입증하였지만, *BRCA1/2* 돌연변이가 없는 백금-저항성 코호 트에서는 이익이 관찰되지 않았다 (NCT00753545; D0810C00019; 연구 19 참고). 따라서, 본 출원인은 크게 충족 되지 않는 의학적 요구를 만족시키고 백금-저항성인 BRCA-야생형 환자에 대해 효능이 있는 조합 요법을 발견하 였다.

[0289] **실시예 3 - 암을 치료하기 위한 PARP 억제제 및 항-PD-1 작용제의 임상적 용량-결정 조합물 연구**

[0290] 하기 실시예는 니라파립 및 항-PD-1 작용제 (펌브롤리주맵)에 의한 조합 치료를 평가하기 위해 설계된 임상 연구의 1 상으로부터의 결과 및 2 상 (TOPACIO; NCT02657889)으로부터의 중간 결과를 기재한다.

[0291] **배경**

[0292] 진행된 또는 전이성 삼중-음성 유방암 (TNBC) 또는 재발성 백금-저항성 난소암 (OC)을 가진 환자에 대한 치료 옵션은 제한적이다. 단일-작용제 활성은 BRCA 야생형 TNBC (목적 반응률 (ORR): 0%) 및 백금-저항성 OC (ORR:  $\leq 16\%$ )에서 PARP 억제제에 의해 및 이전에 치료받은 TNBC (펌브롤리주맵 ORR: 4.7%) 및 OC (니볼루맵 ORR: 15%)에서 항-PD-1 작용제에 의해 보통이었다 (Gelmon KA, et al. Lancet Oncol. 2011;12:852-861; Sandhu SK,

et al. Lancet Oncol. 2013;14:882-892; Adams S, et al. J Clin Oncol. 2017;35 (suppl 15):1008; Hamanishi J, et al. J Clin Oncol. 2015;33:4015-4022).

[0293] PARP 억제제는 인터페론 유전자 경로의 자극인자 (STING)를 통해 T 세포를 활성화시키는 시토졸성 DNA를 생성하여 항-PD-1 요법으로 처리된 종양에서 면역 반응을 증진시킬 수 있으며, 침윤 림프구의 증가에 의해 종양을 면역학적으로 "뜨겁게(hot)" 만든다 (Erdal E, et al. Genes Dev. 2017;31:353-369; Mouw KW, et al. Cancer Discov. 2017;7:675-693). 임상전 데이터는 OC 및 TNBC에서 PARP 억제제와 PD-1 억제제 사이의 치료적 상승작용을 시사하였다 (Higuchi T, et al. Cancer Immunol Res. 2015;3:1257-1268; Huang J, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2015;463:551-556; Jiao S, et al. Clin Cancer Res. 2017;23:3711-3720).

[0294] 임상 연구 목적

[0295] 이 임상 연구의 1 상의 일차 목적은 니라파립 및 항-PD-1 작용제에 의한 조합 치료의 용량-제한 독성 (DLT)을 평가하고, 항-PD-1 작용제와 함께 투여되는 니라파립의 권장 2 상 용량 (RP2D)을 수립하는 것이었다. 2 상의 목적은 전이성 TNBC를 가진 환자 및 재발성 백금-저항성 OC를 가진 환자에 대해 별도로 니라파립 및 항-PD-1 작용제의 조합 치료의 임상적 활성을 추정하는 것이었다. 두 상 모두의 이차 목적에는 조합 치료의 안전성 및 관용성 평가가 포함되었고, 2 상에서는 조합 치료에 대한 반응의 지속기간의 평가가 포함되었다.

[0296] 방법

[0297] 포함 기준

[0298] 이 연구에 대해 적격이기 위해, 진행된 (절제불가능한) 또는 전이성 유방암 또는 난소암을 가진 환자가 하기 기준에 적용되었다. 1 상 집단의 경우, 에스트로겐 수용체 발현 음성 (세포의 <1%), 프로게스테론 수용체 발현 음성 (세포의 <1%), 및 HER2-음성인 진행된 또는 전이성 유방암 (즉, TNBC)을 가진 환자가 포함되었다. 최대 4 라인의 세포독성 요법이 허용되었다. 또한, 1 상에는 백금-저항성 질환 또는 백금-불응성 질환을 갖는 것으로 고려되지만 제1선 백금-기반 요법의 결과로서 적어도 6 개월 지속된 반응을 경험하였던, 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암을 가진 환자가 포함되었다. 5 라인 이하의 세포독성 요법을 제공받은 환자가 포함되었다.

[0299] 2 상 집단의 경우에는, 2 라인 이하의 선행 세포독성 요법을 제공받은 진행된 또는 전이성 TNBC를 가진 환자가 포함되었다. 아주반트 및/또는 네오아주반트 요법은 요법의 라인의 수로 카운트되지 않았다. 전이성 상황에서 이전에 백금 화학요법을 제공받았던 환자가 마지막 백금 투여 날짜로부터 8 주째에 또는 그 이내에 진행이 없는 경우에는 연구에 등록가능하였다. 추가로, 백금-저항성 질환을 가진 것으로 고려되는 고등급 장액성 또는 자궁 내막성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암을 가진 환자가 포함되었다. 최대 2 라인의 세포독성 요법이 허용되었다.

[0300] 연구에 대한 다른 주요 포함 기준에는 RECIST v1.1에 의한 측정가능한 병변 및 [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)] 성능 점수 0 또는 1이 포함되었다.

[0301] 배제 기준

[0302] 원발성 백금 불응성 OC, 예컨대 제1선 백금 요법 6 개월째에 또는 그 이내에 진행성 질환을 갖는 환자는 연구로부터 배제되었다. 추가로, 항-PD-1, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 작용제 또는 공지된 PARP 억제제에 의한 선행 치료를 제공받은 환자는 연구에 참여할 자격이 없었다.

[0303] 임상 연구 설계

[0304] 1 상에서, DLT는 6+6 용량 상승 설계에서 평가되었다 (도 3). 용량 수준 1에는 200 mg/일 경구 니라파립 및 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 200 mg 정맥내 (IV) 펌브롤리주맙이 포함되었다. 용량 수준 2에는 300 mg/일 경구 니라파립 및 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 200 mg IV 펌브롤리주맙이 포함되었다. RP2D는 다음을 기준으로 결정되었다: 처리의 제1 및 후속 사이클에서 DLT 비율, 비-DLT 유해 사건 (AE)의 비율, 용량 변경, 약동학, 니라파립 용량 강도, 및 임상적 효능의 징후. 종양 BRCA (tBRCA) 돌연변이 상태는 미리아드 제네틱스 리서치 (Myriad Genetics research) 상동성 제조법 결핍 검정을 이용하여 평가하였다. PD-L1 발현을 평가하였고, TNBC 및 OC 둘 다에 대한 PD-L1 상태는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (아질런트, 미국 캘리포니아주 카운테리아)의 조사 버전을 이용하여 면역조직화학 (IHC)에 의한 1% 임시 컷오프를 사용하여 결정하였다. "합한 양의 점수"는 종양 세포의 총 개수에 대한 염색된 종양 및 면역 세포의 개수로서 정의되었다.

[0305] 2 상에서, 진행된 TNBC 또는 OC를 가진 환자의 2개 코호트를 200 mg 니라파립의 RP2D를 이용하여 평가하였다

(도 3). 유의한 혈액학적 독성을 갖지 않는 환자에서 2회 사이클 이후에 니라파립을 300 mg으로 상승시키도록 연구를 중간에 수정하였다. 연구중 평가의 스케줄은 다음과 같았다. 첫번째 스캔은 치료의 첫번째 투여 날짜로부터 9 주째에 ( $\pm 7$  일) 수행하였다. 진행성 질환이 명백한 경우에는, 4 주후에 확증 스캔을 수행하였다. 9 주마다 및 진행시에 후속 스캔을 수행하였다. 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)이 관찰된 경우에는, 반응을 반복 영상화에 의해 확인하였다. 2 상에는 2-단계 설계가 포함되었다 (각각의 중앙 코호트에 대해 총  $n = 24+24$ ). 효능 집단에는 적어도 1회의 평가가능한 기준선-이후 중앙 스캔에 의해 임의의 양의 연구 약물을 제공 받은 환자가 포함되었다.

## 결과

### 환자 - 1 상

14명의 환자를 표 4에 나타낸 바와 같이 연구의 1 상에 등록하였다 (TNBC,  $n=5$ ; OC,  $n=9$ ). 1 상에서 OC 환자에 대한 가장 흔한 선행 치료는 백금-기반 요법 (모든 환자에 의해 제공됨) 및 탁산 (89%의 환자에 의해 제공됨)이었다. 전이성 TNBC에 대한 가장 흔한 선행 치료는 탁산 및 시클로포스파미드 (모든 환자에 의해 제공됨) 및 안트라시클린 (60%의 환자에 의해 제공됨)이었다.

표 4: 1 상 환자 인구통계 및 기준선 특징.

	OC (n = 9)	TNBC (n = 5)
나이 (년)		
중간 (min, max)	62.0 (48, 72)	56.0 (43, 71)
ECOG 성능 점수, n (%)		
0	7 (77.8)	2 (40.0)
1	2 (22.2)	3 (60.0)
진행된 질환에 대한 이전 라인의 요법의 수, 중간 (범위)	2 (1-4)	2 (1-4)
이전의 네오아주반트/아주반트 요법을 갖는 환자 n (%)	6 (66.7)	5 (100.0)

SD: 표준 편차; min: 최소; max: 최대

### 안전성 - 1 상

용량 수준 1을 투여한 7명의 환자 중에서, 1명의 환자가 DLT (호중구감소증, 빈혈 및 혈소판감소증)를 가졌고, 니라파립을 중단하였지만 캄브롤리주맵은 계속하였다. 용량 수준 2를 투여한 7명의 환자 중에서, 1명의 환자가 DLT를 가졌고, 1명이 DLT-등가성을 가졌으며 (둘 다 혈소판감소증); 니라파립을 중단한 후에, 두 환자 모두 200 mg 니라파립에서 재개하였고, 캄브롤리주맵은 계속하였다.

RP2D은 200 mg/일 경구 니라파립 및 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 캄브롤리주맵 200 mg IV로 결정되었다.

3 이상의 등급의 치료-유발 유해 사건 (TEAE)은 용량 수준 1에서 7명의 환자 중 6명에서 (85.7%) 및 용량 수준 2에서 7명의 환자 모두에서 보고되었다. 적어도 2 명의 환자에서 보고된 가장 흔한 치료 관련 유해 사건 (AE)을 표 5에 나타내었다.

표 5:  $\geq 2$ 명 환자에서 발생하는 1 상 치료-관련 등급  $\geq 3$  TEAE

AE 용어, n (%)	용량 수준 1 (n = 7)	용량 수준 2 (n = 7)	전체 (n = 14)
빈혈	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (35.7)
혈소판감소증	1 (14.3)	4 (57.1)	5 (35.7)
호중구감소증	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)
감소된 혈소판 카운트	0	2 (28.6)	2 (14.3)

### 효능 - 1 상

부분 (PR) 또는 완전 반응 (CR)이 적어도 1회 스캔을 갖는 OC로 평가된 9명의 환자 중 5명에서 관찰되었고; 반응자 중 3명은 야생형 tBRCA1/2로서 검사된 종양을 가졌고, 반응자 중 3명은 PD-L1 음성 (<1%)으로서 검사된 중



양을 가졌다 (도 4). 나머지 OC 환자 중 4명은 안정한 질환을 가졌다. 데이터 수집 시점에서, 2명의 환자에서 처리를 계속하였다 (각각 연구 48 및 54 주째).

[0319] 적어도 1회의 스캔을 갖는 4명의 TNBC 환자 중에서, 3명의 환자가 안정한 질환을 가졌다 (도 4). 1명의 추가의 TNBC 환자가 임상적 진행으로 인해 첫번째 연구중 스캔 이전에 연구에서 제외되었다.

[0320] 환자 - 2 상

[0321] 데이터 수집 시점에서, 36명의 OC 환자 및 47명의 TNBC 환자가 2 상에 등록하였다. TNBC의 경우, 27명의 환자는 적어도 1회의 스캔을 가졌고, 8명의 환자는 적어도 2회의 스캔을 가졌다. OC의 경우, 29명의 환자는 적어도 1회의 스캔을 가졌고, 13명의 환자는 적어도 2회의 스캔을 가졌다. 모든 환자는 여성이었다. 인구통계 및 기준선 특징이 표 6에 제공된다.

[0322] 표 6: 2 상 인구통계 및 기준선 특징.

	OC (n = 36)	TNBC (n = 47)
나이 (세)		
중간 (min, max)	60 (47, 83)	54 (32, 90)
ECOG 성능 점수, n (%)		
0	24 (66.7)	26 (55.3)
1	12 (33.3)	21 (44.7)
진행된 질환에 대한 이전 라인의 요법의 수, 중간 (범위)	3 (1-6)	1 (0-3)
이전의 네오아주반트/아주반트 요법을 갖는 환자 n (%)	26 (72.2)	36 (76.6)
이전의 백금 요법을 갖는 환자 n (%)	36 (97.2)	18 (38.3)

[0323]

[0324] 안전성 및 효능 - 2 상

[0325] 2 상의 경우 새로운 안전성 신호가 관찰되지 않았다. 추가로, 2 상 환자 중 7% 미만이 제1 치료 사이클 동안에 등급  $\geq 3$  혈소판감소증을 경험하였다. 2 상에 등록한 30명의 환자 (36.1%)가 치료-관련 등급  $\geq 3$  AE를 보고하였다 (표 7).

[0326] 프로토콜 수정에 이어서, 2회 사이클 이후에 200 mg에서 300 mg으로 니라파립을 상승시킨 2명의 환자는 등급  $\geq 3$  사건을 갖지 않았다.

[0327] 표 7:  $\geq 5\%$ 의 환자에서 발생하는 2 상 치료-관련 등급  $\geq 3$  TEAE.

	OC (n = 36)	TNBC (n = 47)	전체 (n = 83)
등급 $\geq 3$ TEAE를 갖는 환자, n (%)	16 (44.4)	14 (29.8)	30 (36.1)
빈혈	6 (16.7)	1 (2.1)	7 (8.4)
피로	2 (5.6)	3 (6.4)	5 (6.0)
감소된 혈소판 카운트	2 (5.6)	3 (6.4)	5 (6.0)
혈소판감소증	1 (2.8)	4 (8.5)	5 (6.0)

[0328]

[0329] 도 5a에 도시된 바와 같이, 안정한 질환, 부분 반응 (PR) 및 완전 반응 (CR)이 OC 환자에서 관찰되었다. 야생형 tBRCA1/2 및 PD-L1 음성으로서 검사된 환자에서 반응이 관찰되었다.

[0330] 도 5b에 도시된 바와 같이, 안정한 질환, 부분 반응 (PR) 및 완전 반응 (CR)이 TNBC 환자에서 관찰되었다. 야생형 tBRCA1/2 및 PD-L1 음성으로서 검사된 환자에서 반응이 관찰되었다.

[0331] 결론

[0332] 니라파립의 권장 2 상 용량은 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 200 mg IV 펌프플리주맙과 조합하여 200 mg 경구 니라파립 1일 1회로 (유의한 혈액학적 독성을 나타내지 않는 환자에서 사이클 2 이후에 300 mg으로 증가됨) 수립되었다. 추가로, 새로운 안전성 신호가 확인되지 않았다.

- [0333] 전반적으로, 난소 및 삼중-음성 유방암 둘 다에서 BRCA 야생형 및 PD-L1 음성 종양을 가진 환자에서 치료 반응이 관찰되었다. 이들 발견은 항-PD-1 요법에 민감한 다른 종양에서 조합 요법으로서 니라파립 및 펌브롤리주맙의 적용가능성을 뒷받침한다.
- [0334] **실시예 4 - TOPACIO 임상적 용량-결정 조합물 연구에서 추적조사 결과**
- [0335] 하기 실시예는 난소암 (OC)을 가진 환자에서 니라파립 및 항-PD-1 작용제 (펌브롤리주맙)에 의한 조합 치료를 평가하기 위해 설계된 상기 기재된 임상 연구의 1 상 및 2 상 (TOPACIO; NCT02657889)으로부터의 추적조사 결과를 기재한다.
- [0336] **임상 연구 목적**
- [0337] 실시예 3에 기재된 바와 같이, 이 임상 연구의 1 상의 일차 목적은 니라파립 및 항-PD-1 작용제에 의한 조합 치료의 용량-제한 독성 (DLT)을 평가하고, 항-PD-1 작용제와 함께 투여되는 니라파립의 권장 2 상 용량 (RP2D)을 수립하는 것이었다. 2 상의 목적은 재발성 백금-저항성 OC를 가진 환자에 대해 니라파립 및 항-PD-1 작용제의 조합 치료의 임상적 활성을 추정하는 것이었다. 2 상의 이차 목적에는 환자의 백금 반응성 상태 및 조합 치료에 대한 반응의 지속기간의 평가가 포함되었다.
- [0338] **방법**
- [0339] **포함 기준**
- [0340] 이 연구에 대해 적격이기 위해, 난소암을 가진 환자가 하기 기준에 적용되었다. 1 상 및 2 상 집단의 경우, 백금-저항성 질환을 갖는 것으로 고려되고 제1선 백금-기반 요법의 결과로서 적어도 6 개월 지속된 반응을 경험하였던, 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암을 가진 환자가 포함되었다. 5 라인 이하의 세독독성 요법을 제공받았던 환자가 포함되었다.
- [0341] 연구에 대한 다른 주요 포함 기준에는 RECIST v1.1에 의한 측정가능한 병변 및 [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)] 성능 점수 0 또는 1이 포함되었다.
- [0342] **배제 기준**
- [0343] 원발성 백금 불응성 OC, 예컨대 제1선 백금 요법 제30 일에 또는 그 이내에 진행성 질환을 갖는 환자는 연구로부터 배제되었다. 추가로, 항-PD-1, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 작용제 또는 공지된 PARP 억제제에 의한 선행 치료를 제공받은 환자는 연구에 참여할 자격이 없었다.
- [0344] **임상 연구 설계**
- [0345] 실시예 3에 기재된 바와 같이, 용량-제한 독성 (DLT)을 6+6 용량 상승 설계에서 평가하였다 (도 3). 권장 2 상 용량 (RP2D)은 하기 기준으로 결정되었다: 치료의 제1 및 후속 사이클에서 DLT 비율, 비-DLT 유해 사건 (AE)의 비율, 용량 변경, 약동학, 니라파립 용량 강도, 및 임상적 효능의 징후. 실시예 3에 기재된 바와 같이, RP2D는 200 mg/일 경구 니라파립 및 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 펌브롤리주맙 200 mg IV로 결정되었다. 종양 BRCA (tBRCA) 돌연변이 상태는 미리아드 제네틱스 리서치 상동성 제조합 결핍 검정을 이용하여 평가하였다. 상동성 제조합 결핍 (HRD) 상태는 하기 염색체 마커를 이용하여 평가하였다: LOH (이형접합성의 손실), LST (대규모 상태 전이), 및 TAI (텔로머성 대립유전자 불균형). PD-L1 발현을 평가하였고, PD-L1 상태는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (아질런트, 미국 캘리포니아주 카핀테리아)의 조사 버전을 이용하여 면역조직화학 (IHC)에 의한 1% 임시 컷오프를 사용하여 결정하였다. "합한 양의 점수"는 종양 세포의 총 개수에 대한 염색된 종양 및 면역 세포의 개수로서 정의되었다.
- [0346] 2 상에서, OC를 가진 환자를 200 mg/일 경구 니라파립 및 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 200 mg 정맥내 (IV) 펌브롤리주맙의 RP2D를 이용하여 평가하였다. 유의한 혈액학적 독성을 갖지 않는 환자에서 2회 사이클 이후에 니라파립을 300 mg으로 상승시키도록 연구를 중간에 수정하였다. 연구중 평가의 스케줄은 다음과 같다. 첫번째 스캔은 9 주째에 ( $\pm 7$  일) 수행하였다. 진행성 질환이 명백한 경우에는, 4 주후에 확증 스캔을 수행하였다. 9 주마다 및 진행시에 후속 스캔을 수행하였다. 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)이 관찰된 경우에는, 반응을 반복 영상화에 의해 확인하였다. tBRCA, HRD 및 PD-L1의 상태를 비롯하여 바이오마커 프로파일을 2 상 동안에 OC 환자에 대해 수립하였다.
- [0347] **결과**



[0348] 환자 - 1 상 및 2 상

[0349] 14명의 OC 환자가 연구의 1 상에 등록하였고, 9명의 환자를 평가하였다. 데이터 수집 시점에서, 53명의 OC 환자가 2 상에 등록하였고, 효능 집단에는 그들의 9 주째 스캔을 제공받은 환자가 포함되었다 (N=51). 1 상 및 2 상의 조합에 대한 환자 인구통계 및 기준선 특징이 표 8에 제공된다.

[0350] 표 8: 1 상 및 2 상 환자 인구통계 및 기준선 특징.

특징	1 상 및 2 상 (N=62 환자)
중간 나이 (세)	60.0
ECOG 수행 상태, n (%)	
0	44 (71%)
1	18 (29%)
중간 선행 요법 (범위)	2 (1-5%)
이전의 베바시주맙 요법, n (%)	39 (63%)
재발성 상황에서 이전의 화학요법, n (%)	
안트라시클린	38 (61%)
시클로포스파미드	5 (8%)
겜시타빈	28 (45%)
파클리탁셀	60 (97%)
백금	61 (98%)
토포테칸	3 (5%)

[0351]

[0352] OC 환자에 대한 가장 흔한 선행 치료는 백금-기반 요법 (98%의 환자에 의해 제공됨) 및 파클리탁셀 (97%의 환자에 의해 제공됨)이었다. 1 상 및 2 상의 조합의 경우, 환자의 중간 나이는 대략 60세였다. 이전의 라인의 화학요법의 중간 개수는 2였고, 환자의 18%가 1 라인의 선행 화학요법을 제공받았고, 환자의 37%가 2 라인의 선행 화학요법을 제공받았고, 환자의 45%가 적어도 3 라인의 선행 화학요법을 제공받았다 (표 8). ECOG 성능 상태와 관련하여, 1 상 및 2 상 환자의 대략 71%가 0의 점수를 가진 반면에, 환자의 대략 29%가 1의 점수를 가졌다.

[0353] 추가로, 1 상 및 2 상 환자의 백금 반응성 상태를 평가하였다 (도 6). 1 상 및 2 상 환자의 48%는 백금-저항성인 것으로 확인되었고, 선행 백금-기반 요법의 마지막 (가장 최근) 라인으로부터 6 개월 미만의 백금 무함유 기간 (PFI)을 가졌고, 이 기간 이내에 종양 진행을 나타내었다. 환자의 29%는 백금-불응성인 것으로 확인되었고, 선행 백금-기반 요법의 마지막 (가장 최근) 라인으로부터 30 일 미만의 PFI를 가졌고, 이 기간 이내에 종양 진행을 나타내었다. 환자의 23%는 백금-부적격성인 것으로 확인되었고, 선행 백금-기반 요법의 마지막 (가장 최근) 라인으로부터 적어도 6 개월의 백금 무함유 기간 (PFI)을 가졌지만, 다른 이유로 인해 백금 치료로부터 제외되었다.

[0354] 1 상 및 2 상 환자의 조합에 대한 바이오마커 프로파일을 평가하였고, 결과를 표 9에 나타내었다.

[0355] 표 9: 바이오마커 상태

바이오마커 상태	1 상 및 2 상 (N=62)*
<i>tBRCA</i>	
<i>BRCA1/2</i> 돌연변이성	11 (18%)
WT	45 (73%)
시험되지 않음	6 (9.7%)
HRD	
양성	22 (35%)
음성	31 (50%)
확정되지 않음	3 (4.8%)
시험되지 않음	6 (9.7%)
PD-L1	
양성	33 (53%)
음성	21 (34%)
시험되지 않음	8 (13%)

[0356]

[0357] \* N = 60 환자에 대해 평가된 바이오마커 상태. 2명의 *BRCA* 야생형 환자는 효능에 대해 평가가능하지 않았다.

[0358]

1 상 및 2 상 환자의 대략 73%가 *BRCA1/2* 야생형 종양을 갖는 것으로 확인된 반면에, 환자의 18%는 *BRCA1* 또는 *BRCA1*에서 돌연변이를 갖는 종양을 가졌다 (표 9). 1 상 및 2 상 환자의 대략 50%가 HRD-음성인 것으로 확인되었고, 야생형 상태를 나타내는 반면에, 환자의 35%가 HRD-양성이었고, 이는 상동성 재조합에서의 결핍을 나타낸다. 1 상 및 2 상 환자의 대략 53%가 PD-L1 양성 종양을 갖는 것으로 확인된 반면에, 환자의 34%는 PD-L1 음성 종양을 가졌다.

[0359]

환자의 적어도 10%에서 발생하는 치료-유발 유해 사건 (TEAE) 또한 1 상 및 2 상 둘 다에서 보고되었다 (표 10). 임의의 등급의 가장 흔한 TEAE는 피로 (1 상 및 2 상 환자의 45%)에 이어서 메스꺼움 (환자의 42%)인 것으로 확인되었다. 등급 3 이상의 가장 흔한 TEAE는 빈혈 사건 (1 상 및 2 상 환자의 19%)에 이어서 혈소판감소증 사건 (환자의 15%)인 것으로 보고되었다. (85.7%).

**표 10:**  $\geq 10\%$  환자에서 1 상 및 2 상 TEAE

치료-유발 유해 사건	임의의 등급 (N=53)	등급 $\geq 3$ (N=53)
피로	24 (45%)	2 (4%)
메스꺼움	22 (42%)	1 (2%)
변비	18 (34%)	1 (2%)
빈혈 사건 <sup>1</sup>	16 (30%)	10 (19%)
혈소판감소증 사건 <sup>2</sup>	20 (38%)	8 (15%)
감소된 식욕	11 (21%)	1 (2%)
구토	10 (19%)	1 (2%)
호중구감소증 사건 <sup>3</sup>	8 (15%)	3 (6%)
두통	7 (13%)	1 (2%)
불면증	7 (13%)	0
설사	6 (11%)	1 (2%)
호흡곤란	6 (11%)	1 (2%)

<sup>1</sup> 빈혈 사건: 빈혈 및 감소된 헤모글로빈 카운트

<sup>2</sup> 혈소판감소증 사건: 혈소판감소증 및 감소된 혈소판 카운트

<sup>3</sup> 호중구감소증 사건: 호중구감소증, 호중구감소성 폐혈증, 및 감소된 호중구 카운트

환자 반응

데이터 수집 시점에서 1 상 및 2 상 환자에서 조합 요법의 효능을 표 11에 나타내었다. 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 나타내는 환자를 포함하여 목적 반응률 (ORR)은 25%인 것으로 확인되었다. 부분 반응, 완전 반응 또는 안정한 질환을 나타내는 환자를 고려하여, 전체 질환 조절률이 68%인 것으로 입증되었다. 도 7에 도시된 바와 같이, 1 상 및 2 상 환자의 대략 33%는 전반적으로 데이터 수집 시점 이래로 조합 치료에 남아있었고, 환자의 18%는 적어도 6 개월의 치료를 제공받았다. 추가로, 부분 또는 완전 반응을 나타내는 1 상 및 2 상 환자의 대략 60% (9/15)는 데이터 수집 시점 이래로 조합 치료에 남아있었다. 1 상 및 2 상 환자에서 반응의 중간 지속기간은 대략 9.3 개월이었고, 중간 무진행 생존은 대략 3.5 개월이었다 (데이터는 도시되지 않음).

**표 11:** 1 상 및 2 상 환자에서 조합 치료의 효능.

환자 반응	1 상 및 2 상 (N=60)		
	환자의 수	환자의 퍼센트	치료에 남아있는 환자
완전 반응 (CR)	2	3%	1
부분 반응 (PR)	13	22%	8
안정한 질환 (SD)	26	43%	9
진행성 질환 (PD)	19	32%	2
목적 반응률 (ORR): CR + PR	15	25%	
질환 조절률 (DCR): CR+PR+SD	41	68%	

추가로, 특이적 바이오마커 상태를 갖는 1 상 및 2 상 환자에서 조합 요법의 효능을 평가하였고, 결과를 표 12

에 제공하였다.

**표 12:** 특이적 바이오마커 상태를 갖는 환자에서 치료의 효능.

백금 상태	반응	총	tBRCA- 돌연변이성	HRD-양성 <sup>1</sup>	tBRCA- 야생형	HRD-음성
모두	ORR (%)	15/60 (25%)	5/11 (45%)	7/22 (32%)	10/44 (23%)	8/33 (24%)
	DCR (%)	41/60 (68%)	8/11(73%)	17/22 (77%)	29/44 (66%)	20/33 (61%)
백금-저항 성및백금- 불응성	ORR (%)	11/46 (24%)	2/7 (29%)	4/15 (27%)	9/34 (26%)	7/24 (29%)
	DCR (%)	31/46 (67%)	4/7 (57%)	10/15 (67%)	23/34 (68%)	15/24 (63%)

<sup>1</sup> tBRCA-돌연변이성 유전자형을 포함함

tBRCA 및 HRD 바이오마커 상태 뿐만 아니라 백금 반응성과 무관하게 1 상 및 2 상 환자에서 반응이 관찰되었다 (도 8 및 표 12). 일반적으로, BRCA 야생형 종양을 가진 환자는 23%의 목적 반응률 (ORR) 및 66%의 질환 조절률을 나타내었다. HRD-음성 상태를 갖는 환자는 24%의 ORR 및 61%의 DCR을 갖는 것으로 확인되었다.

조합된 백금-저항성 및 백금-불응성 집단에서 보다 밀접한 평가는, BRCA 야생형 종양을 가진 환자는 26%의 ORR 및 68%의 DCR을 제시하는 것으로 나타난 반면에, HRD-음성 상태를 가진 환자가 각각 29% 및 63%의 ORR 및 DCR을 갖는 것으로 확인되었다.

백금-저항성 집단 단독의 분석은, 환자가 바이오마커 상태와 무관하게 24%의 ORR 및 72%의 DCR을 가짐을 나타내었다 (도 9). 추가로, BRCA 야생형 종양을 갖는 백금-저항성 환자는 29%의 ORR 및 76%의 DCR을 가졌다. 마찬가지로, HRD-음성 상태를 갖는 백금-저항성 환자는 각각 31% 및 69%의 ORR 및 DCR을 갖는 것으로 확인되었다. 부분 또는 완전 반응을 나타내는 백금-저항성 1 상 및 2 상 환자의 대략 57%는 데이터 수집 시점 이래로 조합 치료에 남아있었다.

백금-불응성 집단 내에서, 환자는 바이오마커 상태와 무관하게 24%의 ORR 및 59%의 DCR을 가졌다 (도 10). 대략 12%의 백금-불응성 환자가 BRCA1 또는 BRCA2에서 돌연변이를 가진 종양을 갖는 것으로 확인되었다. 최종적으로, 백금-불응성 환자의 65%가 적어도 3 라인의 선행 요법을 제공받은 적이 있고, 백금-불응성 환자의 대략 35%가 적어도 6 개월 동안 조합 치료를 제공받았다.

## 결론

니라파립의 권장 2 상 용량은 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 200 mg IV 펌브롤리주맵과 조합하여 200 mg 경구 니라파립 1일 1회인 것으로 수립되었다. 유의한 혈액학적 독성을 갖지 않는 환자에서 사이클 2 이후에 니라파립 용량을 임의적으로 300 mg으로 증가시킬 수 있는 것으로 결정되었다. 추가로, 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았다.

전반적으로, 지속적인 종양 퇴행 및 안정화가 BRCA 돌연변이 또는 PD-L1 수준과 무관하게 니라파립 및 펌브롤리주맵의 조합 치료를 제공받고 있는 난소암 환자에서 관찰되었다. 바이오마커 상태와 무관하게 백금-저항성 또는 백금-불응성 환자에서 니라파립 및 펌브롤리주맵 조합물의 효능은 치료하기 어려운 환자에게 이익을 제공한다. 더욱이, 니라파립 및 PD-1 억제제의 조합물은 연장된 치료 지속기간 (적어도 18 개월까지)이 관찰되었기 때문에 화학요법에 대한 가능한 대안을 제공한다. 1 상 및 2 상 데이터는 이러한 충족되지 않은 요구가 높은 환자 집단에 대해 니라파립 및 PD-1 억제제의 조합물의 이익을 제공한다.

## 실시예 5 - 진행된 또는 전이성 삼중-음성 유방암 (TNBC)을 가진 환자에 대해 TOPACIO 임상적 용량-결정 조합물 연구에서 추적조사 결과

하기 실시예는 진행된 또는 전이성 삼중-음성 유방암 (TNBC)을 가진 환자에서 니라파립 및 항-PD-1 작용제 (펌브롤리주맵)에 의한 조합 치료를 평가하기 위해 설계된 상기 기재된 임상 연구의 1 상 및 2 상 (TOPACIO; NCT02657889)으로부터의 추적조사 결과를 기재한다.

### 임상 연구 목적

실시예 3에 기재된 바와 같이, 이 임상 연구의 1 상의 일차 목적은 니라파립 및 항-PD-1 작용제에 의한 조합 치료의 용량-제한 독성 (DLT)을 평가하고, 항-PD-1 작용제와 함께 투여되는 니라파립의 권장 2 상 용량 (RP2D)을

수립하는 것이었다. 2 상의 목적은 진행된 또는 전이성 TNBC를 가진 환자에 대해 니라파립 및 항-PD-1 작용제의 조합 치료의 임상적 활성을 추정하는 것이었다. 2 상의 이차 목적에는 조합 치료에 대한 반응의 지속기간의 평가가 포함되었다. 조합 치료를 제공받고 있는 진행된 또는 전이성 TNBC를 가진 환자에 대해 무진행 생존 또한 평가하였다.

[0384] **방법**

[0385] **포함 기준**

[0386] 이 연구에 대해 적격이기 위해, TNBC를 가진 환자가 하기 기준에 적용되었다. 에스트로겐 수용체 발현 음성 (세포의 <1%), 프로게스테론 수용체 발현 음성 (세포의 <1%), 및 HER2-음성인 진행된 또는 전이성 유방암 (즉, TNBC)을 가진 환자가 포함되었다. 추가로, 네오아주반트 및/또는 아주반트 요법 이후에 질환 재발 또는 진행이 입증된 환자가 포함되었다. 2 상 시험 동안에 최대 2 라인의 선행 세포독성 요법이 허용되었다. 아주반트 및/또는 네오아주반트 요법은 요법의 라인 개수로 카운트되지 않았다. 전이성 상황에서 이전에 백금 화학요법을 제공받았던 환자는 마지막 백금 투여 날짜로부터 8 주째에 또는 그 이내에 진행이 없는 경우에 연구에 등록가능 하였다.

[0387] **배제 기준**

[0388] 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 항-PD-L2 작용제 또는 금지된 PARP 억제제에 의한 선행 치료를 제공받았던 진행된 또는 전이성 TNBC를 갖는 환자는 연구에 참여할 자격이 없었다.

[0389] **임상 연구 설계**

[0390] 실시예 3에 기재된 바와 같이, 용량-제한 독성 (DLT)을 6+6 용량 상승 설계에서 평가하였다 (도 3). 권장 2 상 용량 (RP2D)은 하기 기준으로 결정되었다: 처리의 제1 및 후속 사이클에서 DLT 비율, 비-DLT 유해 사건 (AE)의 비율, 용량 변경, 약동학, 니라파립 용량 강도, 및 임상적 효능의 징후. 실시예 3에 기재된 바와 같이, RP2D는 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 펌브롤리주맙 200 mg IV와 조합하여 200 mg/일 경구 니라파립으로 결정되었다. 종양 BRCA (tBRCA) 돌연변이 상태는 미리어드 제네틱스 리서치 상동성 재조합 결핍 검정을 이용하여 평가하였다. 상동성 재조합 결핍 (HRD) 상태는 하기 염색체 마커를 이용하여 평가하였다: LOH (이형접합성의 손실), LST (대규모 상태 전이), 및 TAI (텔로머성 대립유전자 불균형). PD-L1 발현을 평가하였고, PD-L1 상태는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (아질런트, 미국 캘리포니아주 카운테리아)의 조사 버전을 이용하여 면역조직화학 (IHC)에 의한 1% 임시 컷오프를 사용하여 결정하였다. "합한 양의 점수"는 종양 세포의 총 개수에 대한 염색된 종양 및 면역 세포의 개수로서 정의되었다.

[0391] 2 상에서, TNBC를 가진 환자를 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 200 mg 정맥내 (IV) 펌브롤리주맙과 조합하여 200 mg/일 경구 니라파립의 RP2D를 이용하여 평가하였다. 유의한 혈액학적 독성을 갖지 않는 환자에서 2회 사이클 이후에 니라파립을 300 mg으로 상승시키도록 연구를 중간에 수정하였다. 연구중 평가의 스케줄은 다음과 같았다. 첫번째 스캔은 9 주째에 ( $\pm 7$  일) 수행하였다. 진행성 질환이 명백한 경우에는, 4 주후에 확증 스캔을 수행하였다. 첫해에는 9 주마다 및 그 후에는 12 주마다, 및 진행시에 후속 스캔을 수행하였다. 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)이 관찰된 경우에는, 반응을 반복 영상화에 의해 확인하였다. tBRCA, HRD 및 PD-L1의 상태를 비롯하여 바이오마커 프로파일을 2 상 동안에 TNBC 환자에 대해 수립하였다. 효능 집단에는 적어도 1회의 평가가능한 기준선-이후 종양 스캔에 의해 임의의 양의 연구 약물을 제공받은 환자가 포함되었다.

[0392] **결론**

[0393] 니라파립의 권장 2 상 용량은 각각의 21-일 사이클의 제1 일에 200 mg IV 펌브롤리주맙과 조합하여 200 mg 경구 니라파립 1일 1회인 것으로 수립되었다. 유의한 혈액학적 독성을 갖지 않는 환자에서 사이클 2 이후에 니라파립 용량을 임의적으로 300 mg으로 증가시킬 수 있는 것으로 결정되었다. 추가로, 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았다.

[0394] 전반적으로, 지속적인 종양 퇴행 및 안정화가 BRCA 돌연변이, PD-L1 수준 또는 이전의 백금 노출과 무관하게 니라파립 및 펌브롤리주맙의 조합 치료를 제공받은 진행된 또는 전이성 TNBC를 갖는 환자에서 관찰되었다. 완전 또는 부분 반응 둘 다를 비롯하여 가장 높은 목적 반응률, 뿐만 아니라 무진행 생존이 tBRCA 돌연변이를 가진 TNBC 환자에서 관찰되었다. 바이오마커 상태와 무관하게 백금-저항성 또는 백금-불응성 환자에서 니라파립 및 펌브롤리주맙의 조합물의 효능은 치료하기 어려운 환자에게 이익을 제공한다. 더욱이, 니라파립 및 펌브롤리주맙의 조합물은 연장된 치료 지속기간 (적어도 12 개월까지)이 관찰되었기 때문에 화학요법에 대한 가능한 대안



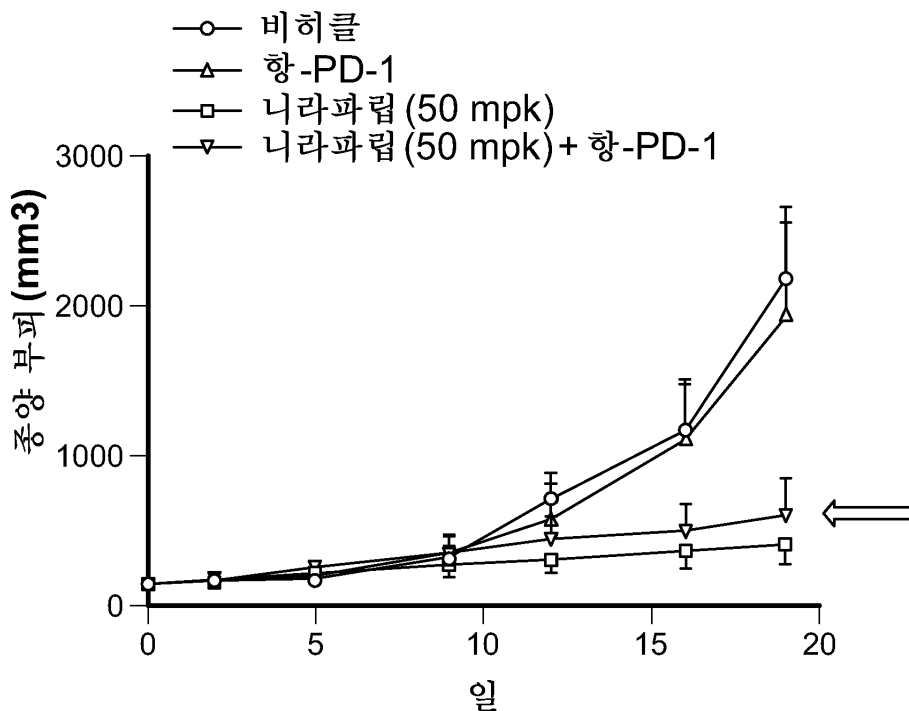
을 제공한다. 1 상 및 2 상 데이터는 이러한 충족되지 않은 요구가 높은 환자 집단에 대해 니라파립 및 PD-1 억제제의 조합물의 이익을 제공한다.

[0395] **등가물**

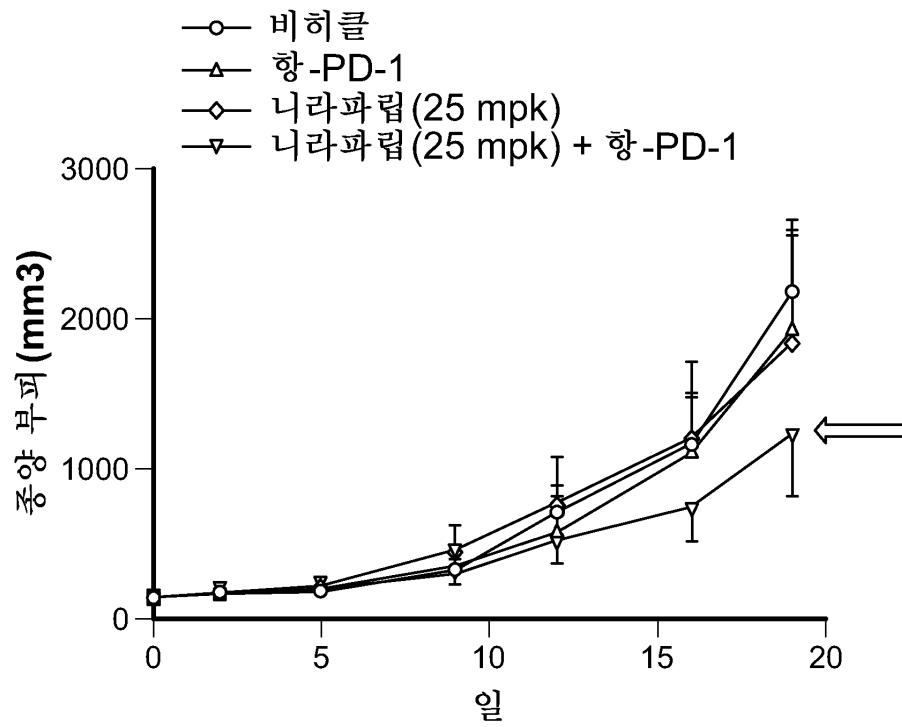
[0396] 본원에서 사용된 바와 같이, 명세서에서 및 청구항에서 단수형은 명백히 모순되지 않는다면 복수 지시대상을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 한 그룹의 1개 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 기재는, 모순되게 기재되지 않는다면 또는 문맥상 명백하지 않는다면 1개, 1개 초과 또는 모든 그룹 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 이용되거나 또는 달리 그와 관련이 있는 경우를 충족시키는 것으로 고려된다. 본 발명은 정확하게 그룹의 1개의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 이용되거나 또는 달리 그와 관련이 있는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 또한 1개 초과 또는 전체 그룹 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 이용되거나 또는 달리 그와 관련이 있는 실시양태를 포함한다. 추가로, 본 발명이 모든 변이, 조합 및 치환을 포괄함을 이해해야 하며, 달리 나타내지 않는다면 또는 모순 또는 불일치가 발생할 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하지 않는다면, 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 항목, 설명 용어 등이 동일한 기본 청구항 (또는 관련된 임의의 다른 청구항)을 인용하는 또 다른 청구항에 도입된다. 요소가 목록으로 제시된 경우 (예를 들어, 마쿠시 그룹 또는 유사한 형식), 상기 요소의 각각의 하위 그룹 또한 개시되며, 임의의 요소(들)이 상기 그룹으로부터 제거될 수 있음을 이해해야 한다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소, 특색 등을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 특정한 실시양태 또는 본 발명의 측면이 이러한 요소, 특색 등으로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진다는 것을 이해해야 한다. 명료함을 위해, 이들 실시양태가 모든 경우에 본원에서 너무 많은 단어로 구체적으로 기재되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 또한, 특정한 배제가 명세서에서 인용되었는지 여부와 무관하게, 본 발명의 임의의 실시양태 또는 측면이 청구항으로부터 명시적으로 배제될 수 있음을 이해해야 한다. 본 발명의 배경을 설명하고 그의 실시와 관련된 추가의 상세한 내용을 제공하기 위해 본원에서 언급된 공개, 웹사이트 및 다른 참고 자료는 본원에 참조로 포함된다.

## 도면

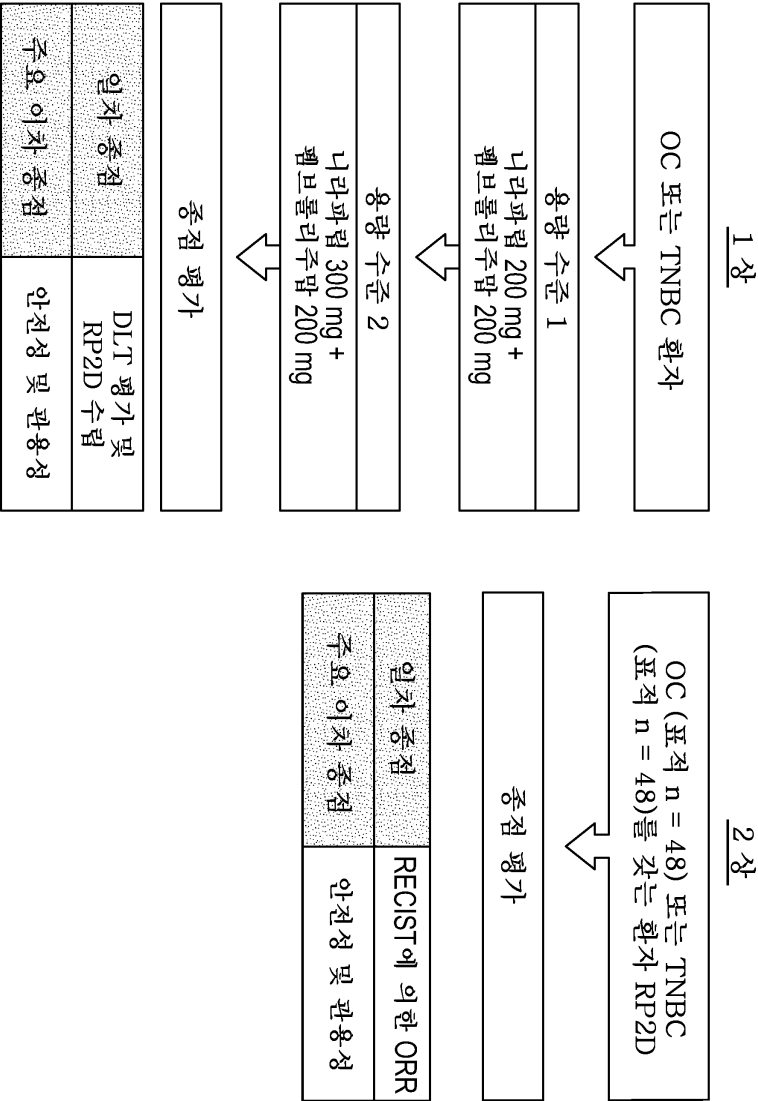
### 도면1



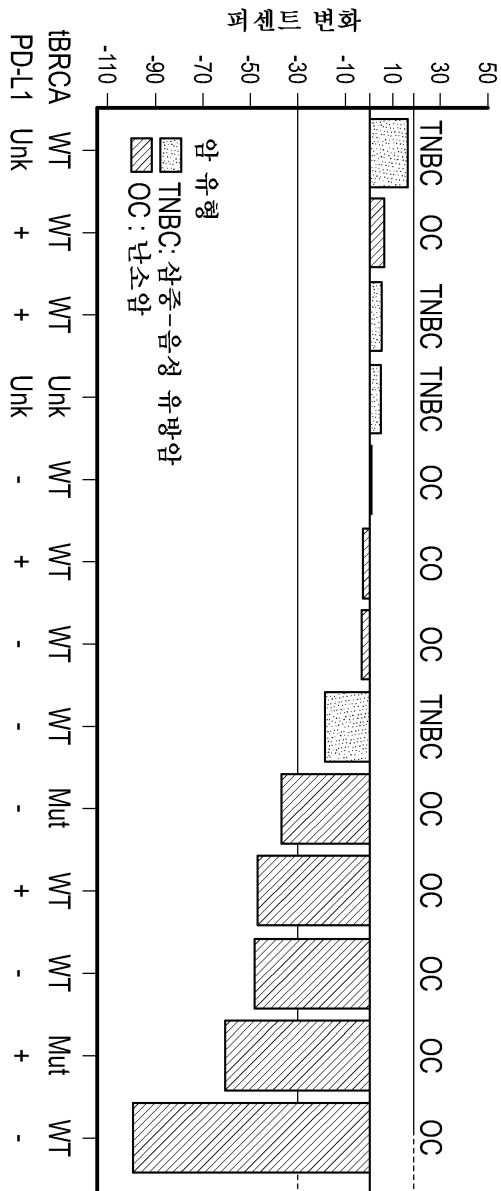
도면2



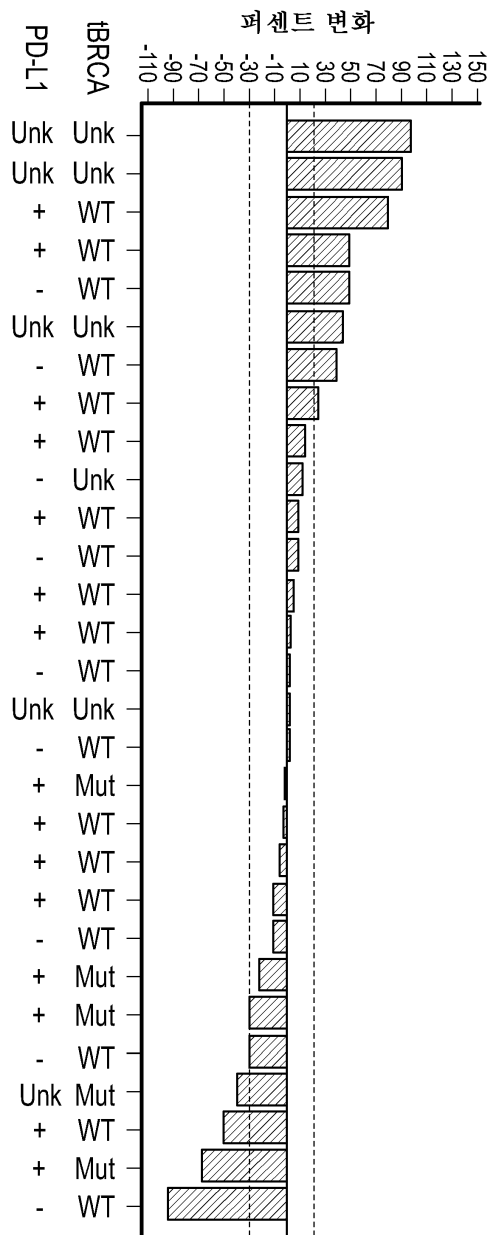
도면3



도면4



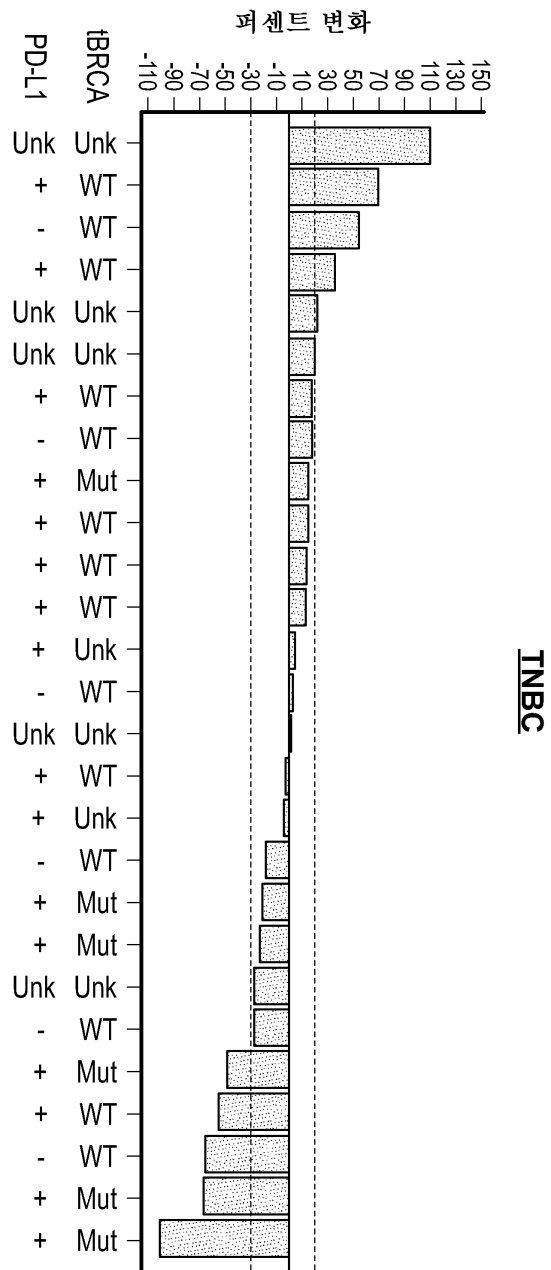
도면5a



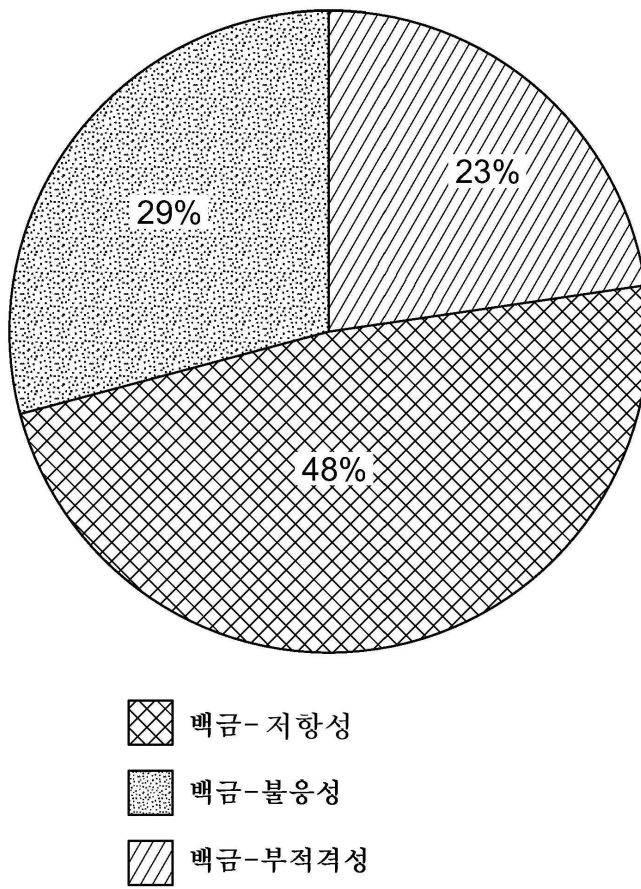
OC



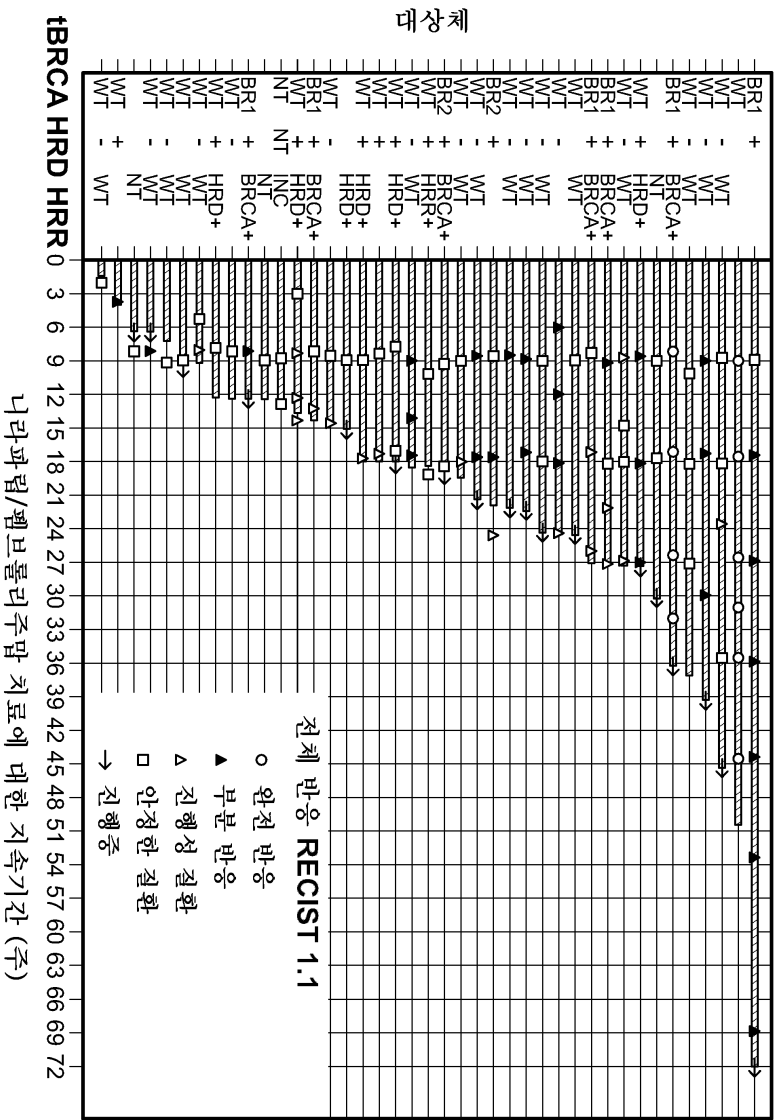
도면5b



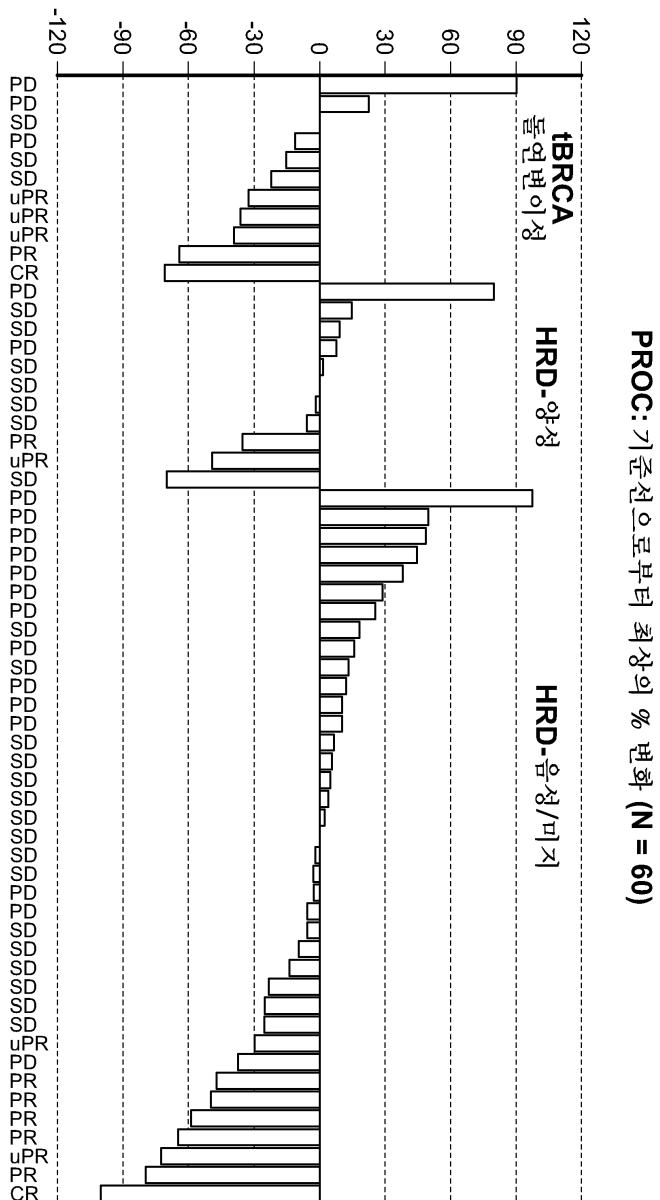
도면6



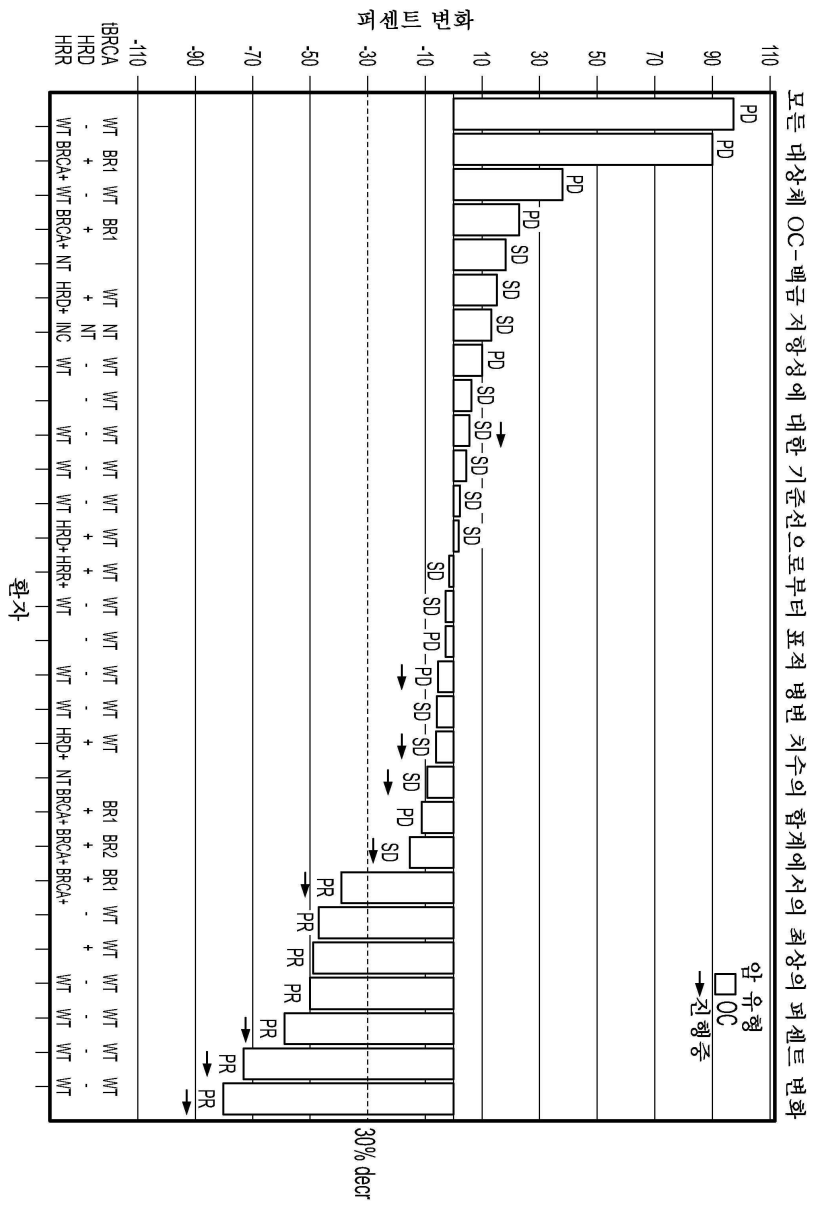
도면7



도면8

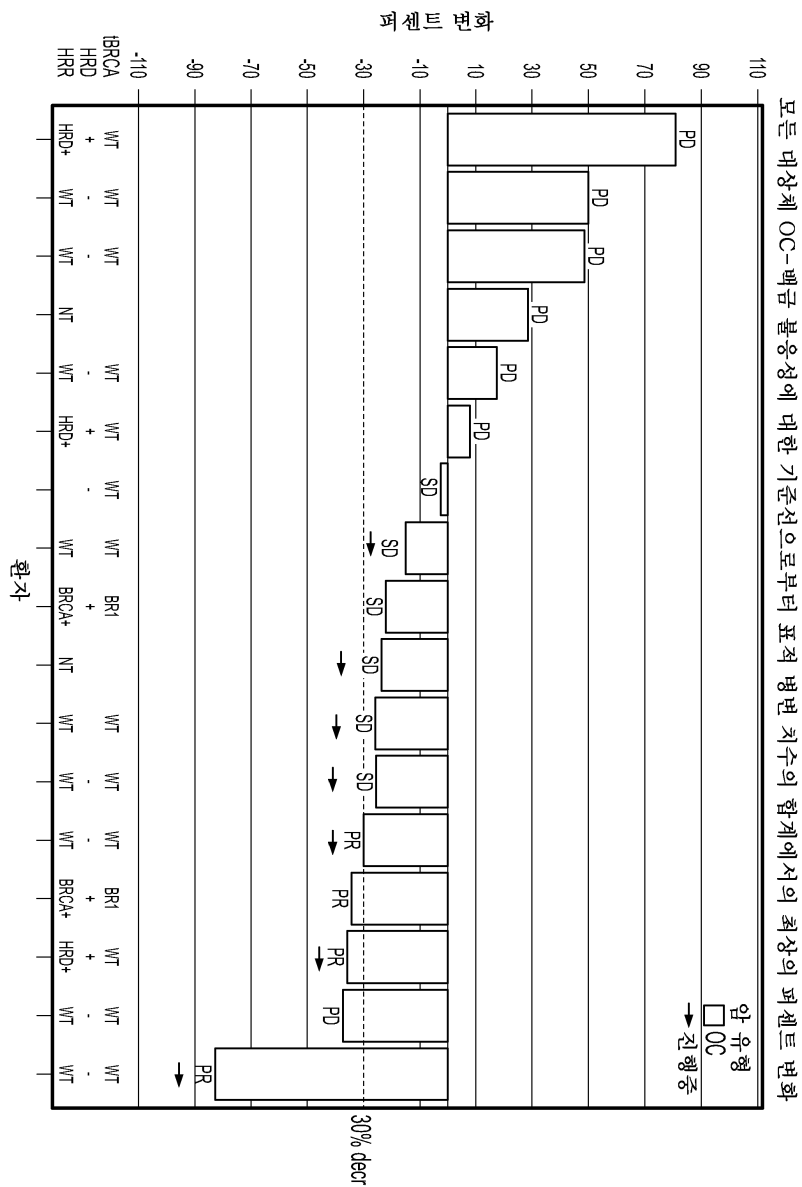


도면9





도면10



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> BOBILEV, Dmitri

DEZUBE, Bruce

SUN, Peng

FERGUSON, Andrew R.

<120> COMBINATION THERAPIES FOR TREATING CANCER

<130> 75782-20001.40

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/648,327

<151> 2018-03-26

<150> US 62/646,332

<151> 2018-03-21

<150> US 62/634,789

<151> 2018-02-23

<150> US 62/556,255

<151> 2017-09-08

<150> US 62/508,359

<151> 2017-05-18

<150> US 62/503,879

<151> 2017-05-09

<160> 10

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100	105	110	
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala			
130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
245	250	255	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu			
260	265	270	
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
290	295	300	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
325	330	335	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
340	345	350	

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

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

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

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

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
435 440 445

<210> 2

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser  
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala  
50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
85 90 95

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

100 105 110  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

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

<210> 3

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

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



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

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 4

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

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

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser

1 5 10

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 7

Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

Trp Ala Ser Thr Leu His Thr

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5