

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0071097

(43) 공개일자 2020년06월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/5025 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)**A61K 39/395** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)**C07K 16/28** (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/5025 (2013.01)**A61K 39/395** (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7013511

(22) 출원일자(국제) 2018년10월10일

심사청구일자 2020년05월12일

(85) 번역문제출일자 2020년05월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/055174

(87) 국제공개번호 WO 2019/075032

국제공개일자 2019년04월18일

(30) 우선권주장

62/572,024 2017년10월13일 미국(US)

62/697,587 2018년07월13일 미국(US)

(71) 출원인

메르크 파텐트 게엠베하독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세
250**화이자 인코포레이티드**미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트
235

(72) 발명자

블레이크-하스킨스 존 앤드류미국 캘리포니아주 92078 산 마르코스 게노아 웨
이 828**보쇼프 크리스토펬 헨드릭**미국 뉴욕주 10016 뉴욕 렉싱턴 애비뉴 90 아파트
먼트 5비

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 134 항

(54) 발명의 명칭 **PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제의 조합****(57) 요약**

본 발명은 PARP 억제제를 PD-1 축 결합 길항제와 조합으로 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/3955 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

체사리 로사노

이탈리아 40121 볼로냐 비아 갈리에라 60

나위텐 디미트리 세르히 안토인

미국 텍사스주 75205 달라스 맥키니 애비뉴 4646

아파트먼트 635

스튜어트 로스 앤서니

영국 캠브리지 씨비21 6지피 그레이트 아빙턴 그랜
타 파크 지피4

조렌 파비안

미국 매사추세츠주 02459 뉴턴 아놀드 로드 262

명세서

청구범위

청구항 1

소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하되, 소정량이 함께 암의 치료에 효과적인, 암의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

PD-1 축 결합 길항제가 PD-L1 항체인, 치료 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

PD-L1 항체가 아벨루맙인, 치료 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

PARP 억제제가 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

PARP 억제제가 탈라조파립 토실레이트인, 치료 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

PD-1 축 결합 길항제가 아벨루맙이고, PARP 억제제가 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 암이 비-소세포 폐암, 삼중 음성 유방암, 호르몬 수용체 양성 유방암, 난소암, 요로상피암 및 거세-저항성 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

PARP 억제제가 탈라조파립 토실레이트인, 치료 방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DNA 손상 반응(DDR) 유전자에서 DDR 결합 양성인, 치료 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2 또는 ATM에서 생식계열 또는 체세포 유전자 결함을 갖는, 치료 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

암이 파운데이션 원(Foundation One) 유전 프로파일 검정에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정되는, 치료 방법.

청구항 11

제6항에 있어서,

환자가 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

HRD 점수가 미리어드 HRD 플러스(Myriad HRD Plus) 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 13

제6항에 있어서,

환자가 약 5% 이상, 10% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 20% 이상 또는 25% 이상의 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

환자의 이형접합 손실(LOH) 점수가 파운데이션 메디슨(Foundation Medicine) 유전 프로파일 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 15

제6항에 있어서,

환자가 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 16

제6항에 있어서,

소정량의 아벨루맵이 약 10 mg/kg Q2W 또는 약 800 mg Q2W로 정맥내 투여되고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 17

소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 아벨루맵을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법으로서, PARP 억제제가 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 소정량의 아벨루맵이 12주 동안 약 10 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W, 이어서 12주 동안 약 10 mg/kg Q2W, 800 mg Q2W, 1,200 mg Q2W 또는 약 800 mg Q1W, 이어서 약 800 mg Q2W로 정맥내 투여되고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

PARP 억제제가 탈라조파립 토실레이트인, 치료 방법.

청구항 19

제17항에 있어서,

암이 비-소세포 폐암인, 치료 방법.

청구항 20

제17항에 있어서,

암이 비-소세포 폐암이고, 환자가 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 21

제17항에 있어서,

암이 난소암인, 치료 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

암이 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 파운데이션 원 검정에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정되는, 치료 방법.

청구항 26

제21항에 있어서,

환자가 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 HRD 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 27

제24항에 있어서,

HRD 점수가 미리어드 HRD 플러스 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 28

제21항에 있어서,

환자가 약 5% 이상, 10% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 20% 이상 또는 25% 이상의 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

환자의 이형접합 손실(LOH) 점수가 파운테이션 메디슨 유전 프로파일 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 30

제17항에 있어서,

암이 거세-저항성 전립선암인, 치료 방법.

청구항 31

제30항에 있어서,

암이 거세-저항성 전립선암이고, 암이 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 33

제32항에 있어서,

암이 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 파운테이션 원 검정에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정되는, 치료 방법.

청구항 35

제30항에 있어서,

환자가 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 HRD 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

HRD 점수가 미리어드 HRD 플러스 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 37

제30항에 있어서,

환자가 약 5% 이상, 10% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 20% 이상 또는 25% 이상의 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,

환자의 이형접합 손실(LOH) 점수가 파운테이션 메디슨 유전 프로파일 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 39

제17항에 있어서,

암이 유방암인, 치료 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

유방암이 삼중 음성 유방암 또는 호르몬 수용체 양성 유방암이고, 암이 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

암이 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 파운데이션 원 검정에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정되는, 치료 방법.

청구항 44

제39항에 있어서,

암이 TNBC이고, 환자가 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 HRD 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 45

제44항에 있어서,

HRD 점수가 미리어드 HRD 플러스 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 46

제39항에 있어서,

암이 TNBC이고, 환자가 약 5% 이상, 10% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 20% 이상 또는 25% 이상의 이형접합 손실 (LOH) 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 47

제46항에 있어서,

환자의 이형접합 손실(LOH) 점수가 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 48

제17항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

소정량의 화학요법제 또는 방사선요법을 환자에게 투여함을 추가로 포함하되, 소정량이 함께 암의 치료에 효과적인, 치료 방법.

청구항 50

제1항에 있어서,

PD-1 축 결합 길항제가 RN888이고, PARP 억제제가 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 암이 비-소세포 폐암, 삼중 음성 유방암, 호르몬 수용체 양성 유방암, 난소암, 요로상피암 및 거세-저항성 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료 방법.

청구항 51

제50항에 있어서,

PARP 억제제가 탈라조파립 토실레이트인, 치료 방법.

청구항 52

제50항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DNA 손상 반응(DDR) 유전자에서 DDR 결합 양성인, 치료 방법.

청구항 53

제50항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2 또는 ATM에서 생식계열 또는 체세포 유전자 결함을 갖는, 치료 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서,

암이 파운테이션 원 유전 프로파일 검정에 의해 DDR 결합 양성인 것으로 측정되는, 치료 방법.

청구항 55

제50항에 있어서,

환자가 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 56

제55항에 있어서,

HRD 점수가 미리어드 HRD 플러스 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 57

제50항에 있어서,

환자가 약 5% 이상, 10% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 20% 이상 또는 25% 이상의 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 58

제57항에 있어서,

환자의 이형접합 손실(LOH) 점수가 파운테이션 메디슨 유전 프로파일 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 59

제50항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 60

제59항에 있어서,

소정량의 PD-1 축 길항제 RN888이 약 300 mg Q4W로 피하 투여되고, 소정량의 PARP 억제제가 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 61

소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법으로서, PD-1 축 길항제가 RN888이고, PARP 억제제가 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 소정량의 PD-1 축 길항제 RN888이 약 300 mg Q4W로 피하 투여되고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 62

제61항에 있어서,

PARP 억제제가 탈라조파립 토실레이트인, 치료 방법.

청구항 63

제61항에 있어서,

암이 비-소세포 폐암인, 치료 방법.

청구항 64

제61항에 있어서,

암이 비-소세포 폐암이고, 환자가 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 65

제61항에 있어서,

암이 난소암인, 치료 방법.

청구항 66

제65항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성인, 치료 방법.

청구항 67

제66항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성인, 치료 방법.

청구항 68

제67항에 있어서,

암이 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 69

제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 파운데이션 원 검정에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정되는, 치료 방법.

청구항 70

제65항에 있어서,

환자가 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 HRD 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 71

제70항에 있어서,

HRD 점수가 미리어드 HRD 플러스 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 72

제65항에 있어서,

환자가 약 5% 이상, 10% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 20% 이상 또는 25% 이상의 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 73

제72항에 있어서,

환자의 이형접합 손실(LOH) 점수가 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 74

제61항에 있어서,

암이 거세-저항성 전립선암인, 치료 방법.

청구항 75

제74항에 있어서,

암이 거세-저항성 전립선암이고, 암이 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 76

제75항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 77

제76항에 있어서,

암이 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 78

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 파운데이션 원 검정에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정되는, 치료 방법.

청구항 79

제74항에 있어서,

환자가 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 HRD 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 80

제79항에 있어서,

HRD 점수가 미리어드 HRD 플러스 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 81

제74항에 있어서,

환자가 약 5% 이상, 10% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 20% 이상 또는 25% 이상의 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 82

제80항에 있어서,

환자의 이형접합 손실(LOH) 점수가 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 83

제61항에 있어서,

암이 유방암인, 치료 방법.

청구항 84

제83항에 있어서,

암이 삼중 음성 유방암 또는 호르몬 수용체 양성 유방암이고, 암이 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 85

제84항에 있어서,

암이 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 86

제85항에 있어서,

암이 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 87

제84항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 파운데이션 원 검정에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정되는, 치료 방법.

청구항 88

제83항에 있어서,

암이 TNBC이고, 환자가 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 HRD 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 89

제88항에 있어서,

HRD 점수가 미리어드 HRD 플러스 검정에 의해 측정되는, 치료 방법.

청구항 90

제61항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는, 치료 방법.

청구항 91

제61항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,

소정량의 화학요법제 또는 방사선요법을 환자에게 투여함을 추가로 포함하되, 소정량이 함께 암의 치료에 효과적인, 치료 방법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서,

PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제가 투여된 환자의 객관적인 반응률이 약 20% 이상인, 치료 방법.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,

PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제가 투여된 환자의 객관적인 반응률이 약 30% 이상인, 치료 방법.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,

PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제가 투여된 환자의 객관적인 반응률이 약 40% 이상인, 치료 방법.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서,

PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제가 투여된 환자의 객관적인 반응률이 약 50% 이상인, 치료 방법.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,

PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제가 투여된 환자의 중앙 전체 생존 시간이 약 8개월 이상인, 치료 방법.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서,

PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제가 투여된 환자의 중앙 전체 생존 시간이 약 9개월 이상인, 치료 방법.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서,

PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제가 투여된 환자의 중앙 전체 생존 시간이 약 11개월 이상인, 치료 방법.

청구항 99

제1항 내지 제20항, 제49항 내지 제64항 및 제91항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 국소 진행성 또는 전이성 비-소세포 폐암이고, 환자가 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대한 플래티넘-기반 화학요법 치료의 0, 1 또는 2회의 사전 라인을 수용하고, 상기 화학요법 치료 중에 진행을 갖지 않고, 암이 EGFR, ALK 또는 ROS-1 게놈성 종양 이상을 갖지 않는, 치료 방법.

청구항 100

제99항에 있어서,

플래티넘-기반 화학요법이 플래티넘-기반 더블릿(doublet) 또는 도세탁셀인, 치료 방법.

청구항 101

제1항 내지 제18항, 제21항 내지 제29항, 제49항 내지 제62항, 제65항 내지 제73항 및 제91항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 국소 진행성 또는 전이성 난소암이고, 환자가 플래티넘-기반 화학요법의 마지막 용량을 수용하는 동안 또는 수용한 후 6개월 내에 질병 진행이 없이 플래티넘-기반 화학요법의 1 또는 2회의 사전 라인을 수용하는, 치료 방법.

청구항 102

제101항에 있어서,

플래티넘-기반 화학요법이 시스플라틴 또는 카보플라틴이고, 둘 다 탁산과 조합되는, 치료 요법.

청구항 103

제1항 내지 제18항, 제30항 내지 제38항, 제49항 내지 제62항, 제74항 내지 제82항 및 제91항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 국소 진행성 또는 전이성 거세-저항성 전립선암이고, 환자가 1회 이상의 라인의 사전 신규한 호르몬 요법 치료에 대한 진행 후에 1회 이상의 탁산-기반 화학요법 치료를 포함하는 1 또는 2회의 사전 화학요법 치료를 수용하는, 치료 방법.

청구항 104

제103항에 있어서,

탁산-기반 화학요법 치료가 도세탁셀 또는 카마지탁셀이고, 호르몬 요법이 엔잘루타미드 및 프레드니손의 조합, 또는 아비라테론 아세테이트 및 프레드니손의 조합인, 치료 방법.

청구항 105

제1항 내지 제18항, 제39항 내지 제62항 및 제83항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 국소 진행성 또는 전이성 삼중 음성 유방암이고, 환자가 국소 진행성 또는 전이성 TNBC에 대한 0, 1 또는 2회의 사전 라인의 화학요법 치료를 수용하고; (a) 사전 화학요법 치료가 플래티넘-기반 화학요법일 때, 사전 화학요법 치료 중에 진행이 없거나, (b) 사전 화학요법 치료가 보강 또는 신-보강 플래티넘-기반 화학요법일 때, 사전 화학요법 치료 중에, 또는 사전 화학요법 치료의 중단 후 6개월 내에 진행이 없는, 치료 방법.

청구항 106

제105항에 있어서,

사전 화학요법 치료가 안트라사이클린, 탁산, 겐시타빈, 카페시타빈, 비노렐빈 또는 플래티넘-기반 화학요법인, 치료 방법.

청구항 107

제1항 내지 제18항, 제39항 내지 제62항 및 제83항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 국소 진행성 또는 전이성 HR+ 유방암이고, 환자가 표준 호르몬 요법으로부터의 진행 후 국소 진행성 또는 전이성 HR+ 유방암에 대한 0, 1 또는 2회의 사전 라인의 화학요법 치료를 수용하는, 치료 방법.

청구항 108

제107항에 있어서,

화학요법 치료가 안트라사이클린, 탁산, 겐시타빈, 카페시타빈, 비노렐빈 또는 플래티늄-기반 화학요법인, 치료 방법.

청구항 109

제1항 내지 제18항, 제49항 내지 제62항 및 제91항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암이고, 환자가 플래티늄-기반 화학요법에 의한 사전 치료 중에 진행 없이 0, 1 또는 2회의 사전 전신 라인의 플래티늄-기반 화학요법을 수용하는, 치료 방법.

청구항 110

제109항에 있어서,

플래티늄-기반 화학요법이 시스플라틴 또는 카보플라틴과 조합되는 겐시타빈인, 치료 방법.

청구항 111

소정량의 화학요법 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 제1 치료 섭생법; 및 이어서 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 제2 치료 섭생법을 포함하되, 소정량이 함께 암의 치료에 효과적인, 암의 치료 방법.

청구항 112

제111항에 있어서,

제1 치료 섭생법이, 제1 치료 주기의 1회 이상의 주기 동안 소정량의 화학요법 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 치료 방법.

청구항 113

제112항에 있어서,

제1 치료 주기가 3주 주기이고, 환자가 제1 치료 주기의 6회 이상의 주기 동안 치료되는, 치료 방법.

청구항 114

제111항에 있어서,

제2 치료 섭생법이 제2 치료 주기의 1회 이상의 주기 동안 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 치료 방법.

청구항 115

제114항에 있어서,

제2 치료 주기가 6주 주기인, 치료 방법.

청구항 116

제111항에 있어서,

암이 국소 진행성 또는 전이성 난소암인, 치료 방법.

청구항 117

제111항에 있어서,
암이 III 내지 IV 기 상피성 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암인, 치료 방법.

청구항 118

제117항에 있어서,
환자가 암에 대한 어떠한 사전 전신 항암 요법 또는 방사선요법도 수용하지 않은, 치료 방법.

청구항 119

제118항에 있어서,
암이 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 120

제118항에 있어서,
암이 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 121

제111항에 있어서,
화학요법이 플래티넘-기반 화학요법이고, 제1 치료 섭생법의 PD-1 축 결함 길항제가 아벨루맙이고, 제2 치료 섭생법의 PD-1 축 결함 길항제가 아벨루맙이고, 제2 치료 섭생법의 PARP 억제제가 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 치료 방법.

청구항 122

제121항에 있어서,
PARP 억제제가 탈라조파립 토실레이트인, 치료 방법.

청구항 123

제121항에 있어서,
플래티넘-기반 화학요법이 플래티넘-기반 더블릿인, 치료 방법.

청구항 124

제123항에 있어서,
플래티넘-기반 더블릿이 파클리탁셀 및 카보플라틴인, 치료 방법.

청구항 125

제111항에 있어서,
화학요법이 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 제1 치료 섭생법의 PD-1 축 결함 길항제가 아벨루맙이고, 제2 치료 섭생법의 PD-1 축 결함 길항제가 아벨루맙이고, 제2 치료 섭생법의 PARP 억제제가 탈라조파립 토실레이트인, 치료 방법.

청구항 126

제111항에 있어서,
화학요법이 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 파클리탁셀이 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 약 110 내지

약 175 mg/m^2 의 양으로 정맥내 투여되고, 카보플라틴이 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 대략적으로 계산된 AUC 3 용량 내지 대략적으로 계산된 AUC 6 용량의 양으로 정맥내 투여되고,

제1 치료 섭생법의 PD-1 측 결합 길항제가 아벨루맙이고, 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 약 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg 또는 900 mg의 양으로 정맥내 투여되고,

제1 치료 주기가 3주 주기이고;

제2 치료 섭생법의 PARP 억제제 및 PD-1 측 결합 길항제가 제2 치료 주기에 투여되는,

치료 방법.

청구항 127

제126항에 있어서,

PARP 억제제가 탈라조파립 토실레이트이고, 제2 치료 주기에 1일 1회 약 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg의 양으로 경구 투여되고,

제2 치료 섭생법의 PD-1 측 결합 길항제가 아벨루맙이고, 각각의 제2 치료 주기의 1일, 15일 및 29일에 약 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg 또는 900 mg의 양으로 정맥내 투여되고,

제2 치료 주기가 6주 주기인,

치료 방법.

청구항 128

제126항에 있어서,

파클리탁셀이 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 약 175 mg/m^2 의 양으로 투여되고, 카보플라틴이 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 대략적으로 계산된 AUC 6 용량 또는 계산된 AUC 5 용량의 양으로 투여되고,

제1 치료 섭생법의 PD-1 측 결합 길항제가 아벨루맙이고, 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 약 800 mg의 양으로 정맥내 투여되는,

치료 방법.

청구항 129

제127항에 있어서,

PARP 억제제가 탈라조파립 토실레이트이고, 제2 치료 주기에 1일 1회 약 1.0 mg의 양으로 경구 투여되고,

제2 치료 섭생법의 PD-1 측 결합 길항제가 아벨루맙이고, 각각의 제2 치료 주기의 1일, 15일 및 29일에 약 800 mg의 양으로 정맥내 투여되는,

치료 방법.

청구항 130

제128항 또는 제129항에 있어서,

암이 국소 진행성 또는 전이성 난소암인, 치료 방법.

청구항 131

제128항 또는 제129항에 있어서,

암이 III 내지 IV 기 상피성 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암인, 치료 방법.

청구항 132

제128항 또는 제129항에 있어서,

환자가 암에 대한 어떠한 사전 전신 항암 요법 또는 방사선요법도 수용하지 않은, 치료 방법.

청구항 133

제132항에 있어서,

암이 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

청구항 134

제132항에 있어서,

암이 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성인, 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암의 치료를 위한 병용 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 PARP 억제제를 PD-1 측 결합 길항제와 조합으로 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 조합의 약학 용도가 또한 기술된다.

배경 기술

[0002] PD-L1은 많은 암에서 과발현되고, 종종 불량한 예후와 연관된다(문헌[Okazaki T et al., Intern. Immun. 2007 19(7):813])(문헌[Thompson RH et al., Cancer Res 2006, 66(7):3381]). 흥미롭게도, 대다수의 종양 침습 T 림프구는 정상 조직 및 말초 혈액의 T 림프구와 대조적으로 우세하게 PD-1을 발현한다. 종양-반응성 T 세포 상의 PD-1은 손상된 항종양 면역 반응에 기여할 수 있다(문헌[Ahmadzadeh et al, Blood 2009 114(8): 1537]). 이것은 PD-1 발현 T 세포와 상호작용하는 PD-L1 발현 종양 세포에 의해 매개된 PD-L1 신호전달의 이용에 기인하여 T 세포 활성화의 약화 및 면역 감시의 회피를 야기할 수 있다(문헌[Sharpe et al., Nat Rev 2002])(문헌[Keir ME et al., 2008 Annu. Rev. Immunol. 26:677]). 따라서, PD-L1/PD-1 상호작용의 억제는 종양의 CD8+ T 세포-매개된 살해를 강화시킬 수 있다.

[0003] 직접적인 리간드(예컨대, PD-L1, PD-L2)를 통한 PD-1 측 신호전달의 억제는 암의 치료를 위한 T 세포 면역(예컨대, 종양 면역)을 강화시키는 수단으로서 제안되었다. 또한, T 세포 면역에 대한 유사한 강화는 결합 파트너 B7-1에 대한 PD-L1의 결합을 억제함으로써 관찰되었다. 최적의 치료적 처치는 PD-1 수용체/리간드 상호작용의 봉쇄를 다른 항암제와 조합할 수 있다. 다양한 암의 치료, 안정화, 예방 및/또는 발생 지연을 위한 최적 요법에 대한 요구가 존재한다.

[0004] 아벨루맵은 프로그래밍 사멸-리간드 1(PD-L1)을 지향하는 인간 면역글로불린(Ig)G1 단클론 항체(mAb)이다. 아벨루맵은 PD-L1에 선택적으로 결합하고, 프로그래밍 사멸 수용체 1(PD1)과의 상호작용을 경쟁적으로 차단하여, 핵심 면역 체크포인트 억제 경로를 간섭한다. 아벨루맵은 항-PD-L1 단클론 항체 MSB0010718C에 대한 국제 일반명(INN)이고, 국제 특허공보 제WO 2013/079174호에 전장 중쇄 및 경쇄 서열에 의해 기술되고, A09-246-2로 지칭된다. 이의 중쇄에서 C-말단 리신의 당화 및 절두는 유럽 특허출원 제15198233.7호에 기술된다.

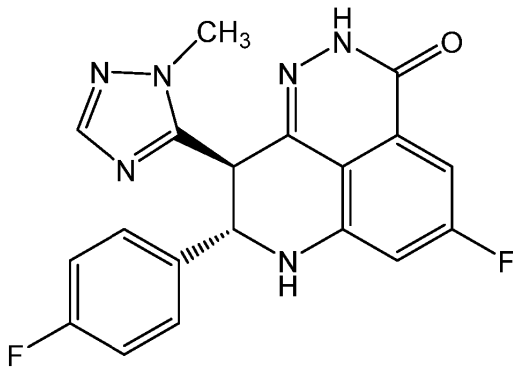
[0005] 2017년 3월에, 아벨루맵은 전이성 메르켈 세포 암종(MCC)을 위한 1차 치료로서 미국(US) 식품의약청(FDA)에 의해 우선 승인을 받았다. 2017년 5월에, 아벨루맵은 플래티넘-함유 화학요법 중에 또는 후에, 또는 신-보강 또는 보강 플래티넘-함유 화학요법의 12개월 내에 질병 진행을 갖는, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(UC)을 앓는 환자의 치료를 위해 US FDA에 의해 우선 승인을 받았다. 아벨루맵은 현재 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양 및 다양한 혈액학적 악성 종양을 앓는 환자에서 단일 약제로서 및 다른 항암 요법과의 조합으로 조사되고 있다.

[0006] 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(PARP)는 세포에서 DNA 수리의 천연 발생 과정에 관여한다. PARP 억제는 합성 치사성을 유도함으로써 이중-가닥 DNA 수리 유전자의 생식계열 돌연변이와 연관된 종양에 대한 효과적인 치료 전략인 것으로 나타났다(문헌[Sonnenblick, A., et al., Nat Rev Clin Oncol, 2015. 12(1), 27-4]). 하나의 PARP 억제제(PARPi), 올라파립은 생식계열 BRCA-돌연변이된(gBRCAm) 진행성 난소암의 치료를 위해 2014년에 US FDA에 의해 승인되었다. 더욱 최근에는, 다른 PARP 억제제 니라파립 및 루카파립이 또한 난소암의 치료를 위해

FDA에 의해 승인되었다.

[0007] 탈라조파립은 강력한 경구 이용가능한 PARP 억제제이고, 테옥시리보핵산(DNA) 수리, 합성 치사성으로 지칭되는 효과, DNA 상의 PARP 단백질 포획에 의한 DNA 수리, 복제 및 전사의 방해를 약화시키는 유전자 돌연변이를 갖는 인간 암 세포주에 대한 세포독성을 갖는다.

[0008] "(8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-다이하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온" 및 "(8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-2,7,8,9-테트라하이드로-3*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3-온" ("PF-06944076", "MDV3800" 및 "BMN673"으로도 지칭됨)인 화합물 탈라조파립은 하기 화학식을 갖는 PARP 억제제이다:



[0009]

[0010] 탈라조파립.

[0011] 탈라조파립, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 국제 특허공보 제WO 2010/017055호 및 제WO 2012/054698호에 개시되어 있다. 탈라조파립, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염의 추가적인 제조 방법은 국제 특허공보 제WO 2011/097602호, 제WO 2015/069851호 및 제WO 2016/019125호에 기술되어 있다. 탈라조파립, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염을 사용하는 암의 추가적인 치료 방법은 국제 특허공보 제WO 2011/097334호 및 제WO 2017/075091호에 개시되어 있다.

[0012] 단일 약제로서 탈라조파립은 DNA 수리 경로 이상을 갖는 다수 유형의 고형 종양을 앓는 환자에서 효능 및 허용 가능한 독성 프로파일을 나타냈다.

[0013] 특정 환자 집단에서 잠재적으로 최적화된 투약 섭생법으로 암을 치료하고, 단일 제제 치료와 비교하여 임상적인 항-종양 활성을 개선하고, 조합 안전성 프로파일을 최적화시키기 위한, 특정 PD-1 축 길항제 및 특정 PARP 억제제의 특정 조합의 발견에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0014] 후술된 각각의 양태는 조합되는 양태와 상반되지 않는 본원에 기술된 임의의 다른 양태와 조합될 수 있다. 또한, 본원에 기술된 각각의 양태는 이의 범주 내에 본원에 기술된 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 기대한다. 따라서, 어구 "또는 이의 약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기술된 모든 화합물의 기술을 함축한다. 후술된 양상 내의 양태는 동일한 양상 내에 상반되지 않는 임의의 다른 양태와 조합될 수 있다.

[0015] 한 양태에서, 본 발명은 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하되, 소정량이 함께 암의 치료에 효과적인, 암의 치료 방법에 관한 것이다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 항체이고, 일부 양태에서, PD-L1 항체는 아벨루맙이다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, PARP 억제제는 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 비-소세포 폐암(NSCLC), 삼중 음성 유방암(TNBC), 호르몬 수용체 양성 유방암(HR+ BC), 난소암, 바람직하게는 상피성 난소암, 요로상피암(UC), 바람직하게는 방광, 요도, 요관 또는 신우의 요로상피의 이행 세포 암종, 및 거세-저항성 전립선암(CRPC)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 소정량의 PD-1 축 길항제 아벨루맙은 정맥내로 12주 동안 약 10 mg/kg Q2W(2주마다 1회 투약), 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W, 이어서 12주 동안 10 mg/kg Q2W, 800 mg Q2W, 1,200 mg Q2W, 또는 약 800 mg Q1W(매주 1회 투약), 이어서 약 800 mg Q2W이고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는

염은 경구로 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD(매일 1회 투약)의 유리 염기 당량이고, 일부 양태에서, 아벨루맙의 양은 약 800 mg Q2W이다. 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다.

[0016] 다른 양태에서, 본 발명은 소정량의 PARP 억제제 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제 아벨루맙을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하되, 소정량이 함께 암의 치료에 효과적인, 암의 치료 방법에 관한 것이다. 이러한 양태의 한 양상에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로부터 선택되는 하나 이상의 DNA 손상 반응(DDR)에서 DDR 결합 양성이고, 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 또는 ATM에서 생식계열 또는 체세포 유전자 결함을 갖는다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 파운데이션 원(Foundation One, 등록상표) 유전 프로파일 검정에 의해 DDR 결합 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리의 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리의 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상이다. LOH 점수를 측정하는 예시적인 유전적 분석은, 비제한적으로, 파운데이션 원(등록상표), 파운데이션 메디슨(Foundation Medicine, 등록상표)(미국 매사추세츠주 캄브리지 소재) 게놈 프로파일 검정 및 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖는다. 일부 양태에서, HRD 점수는 미리어드 게네틱스 마이초이스(Myriad Genetics myChoice, 등록상표) HRD 또는 마이초이스(등록상표) HRD 플러스 검정에 의해 측정된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 소정량의 PD-1 축 길항제 아벨루맙은 정맥내로 12주 동안 약 10 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W, 이어서 12주 동안 약 10mg/kg Q2W, 800 mg Q2W, 1,200 mg Q2W, 또는 약 800 mg Q1W, 이어서 약 800 mg Q2W이고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여되고, 일부 양태에서, 아벨루맙의 양은 800 mg Q2W이다. 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다.

[0017] 다른 양태에서, 본 발명은 소정량의 PARP 억제제 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트임), 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제 아벨루맙을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이고, 이때 소정량은 함께 암의 치료에 효과적이고, 암은 비-소세포 폐암, 삼중 음성 유방암, 호르몬 수용체 양성 유방암, 난소암, 바람직하게는 상피성 난소암, 요로상피암, 바람직하게는 방광, 요도, 요관 또는 신우의 요로상피의 이행 세포 암종, 및 거세-저항성 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로부터 선택되는 하나 이상의 DNA 손상 반응(DDR)에서 DDR 결합 양성이고, 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 또는 ATM에서 생식계열 또는 체세포 유전자 결함을 갖는다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 유전 프로파일 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결합 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정, 및 추가의 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖는다. 이러한 양태의 일부 양상에서, HRD 점수는 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정될 수 있다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 소정량의 PD-1 축 길항제 아벨루맙은 정맥내로 12주 동안 약 10 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W, 이어서 12주 동안 약 10 mg/kg Q2W, 800 mg Q2W, 1,200mg Q2W, 또는 약 800 mg Q1W, 이어서 약 800 mg Q2W이고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여되고, 바람직하게는, 아벨루맙의 양은 약 800 mg Q2W이다. 한 양

태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다.

[0018] 다른 양태에서, 본 발명은 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 암의 치료 방법에 관한 것이고, 이때 PD-1 축 길항제는 아벨루맙이고, PARP 억제제는 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트이고, 소정량의 PD-1 축 길항제는 정맥내로 12주 동안 약 10 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W, 이어서 12주 동안 약 10 mg/kg Q2W, 800 mg Q2W, 1,200 mg Q2W 또는 약 800 mg Q1W, 이어서 약 800 mg Q2W이고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여되고, 바람직하게는, 아벨루맙의 양은 약 800 mg Q2W이다. 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다.

[0019] 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 비-소세포 폐암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC이고, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대한 0, 1 또는 2회의 사전 라인의 플래티넘-기반 화학요법 치료를 수용하였고, 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대한 이러한 화학요법 치료 중에 진행을 갖지 않았고, 상기 암은 EGFR, ALK 또는 ROS-1 게놈성 종양 이상을 갖지 않았다. 예시적인 플래티넘-기반 화학요법은, 비제한적으로, 플래티넘-기반 더블릿(doublet) 및 도세탁셀을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결합 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 난소암 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정을 포함하고, 더욱 바람직하게는 유전적 분석은 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 난소암 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 바람직하게는, HRD 점수는 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, NSCLC 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.

[0020] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 난소암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 상피성 난소암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 난소암이고, 환자는 플래티넘-기반 화학요법의 마지막 용량을 수용하는 동안 또는 수용한 후 6개월 내에 질병 진행이 없는 1 또는 2회의 사전 라인의 플래티넘-기반 화학요법을 수용하였다(플래티넘 민감성). 예시적인 플래티넘-기반 화학요법은, 비제한적으로, 시스플라틴 또는 카보플라틴(둘 다 탁산과 조합으로)을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결합 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 난소암 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정을 포함하고, 더욱 바람직하게는 유전적 분석은 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 난소암 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 바람직하게는, HRD 점수는 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 난소암 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.

[0021] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 요로상피암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암이고, 이때 환자는 플래티넘-기반 화학요법 중에 진행이 없는 0, 1 또는 2회의 사전 전신 라인의 플래티넘-기반 화학요법을 수용하였다. 예시적인 플래티넘-기

반 화학요법은, 비제한적으로, 시스플라틴 또는 카보플라틴과 조합되는 겐시타빈을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암이 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정, 및 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 일부 양태에서, HRD 점수는, 예를 들어 비제한적으로, 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정될 수 있다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.

[0022] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 거세-저항성 전립선암(CRPC)이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 CRPC이고, 환자는 1회 이상의 라인의 사전 신규한 호르몬 요법 치료에 대한 진행 후에, 1회 이상의 탁산-기반 화학요법 치료를 포함하는 1 또는 2회 사전 화학요법 치료를 수용하였다. 예시적인 탁산-기반 화학요법 치료는, 비제한적으로, 도세탁셀 또는 카바지탁셀을 포함한다. 예시적인 호르몬 요법 치료는, 비제한적으로, 엔잘루타미드 및 프레드니손의 조합, 및 아비라테론 아세테이트 및 프레드니손의 조합을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, CRPC 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정 및 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, CRPC 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 일부 양태에서, HRD 점수는, 예를 들어 비제한적으로, 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정될 수 있다. 이러한 양상의 일부 양태에서, CRPC 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.

[0023] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 유방암이다. 일부 양태에서, 암은 삼중 음성 유방암(TNBC) 또는 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이고, TNBC 환자는 사전 화학요법 치료가 플래티넘-기반 화학요법일 때, 사전 화학요법 치료 중에 진행이 없거나, 사전 화학요법 치료가 보강 또는 신-보강 플래티넘-기반 화학요법일 때, 사전 화학요법 치료 중에 또는 사전 화학요법 치료의 중단 후 6개월 내에 진행이 없는, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC에 대한 0, 1 또는 2회의 사전 라인의 화학요법 치료를 수용하였다. 예시적인 사전 화학요법 치료는, 비제한적으로 안트라사이클린, 탁산, 겐시타빈, 카페시타빈, 비노렐빈 및 플래티넘-기반 화학요법을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 HR+ 유방암이고, 환자는 표준 호르몬 요법으로부터의 진행에 이어서 국소 진행성 또는 전이성 HR+ 유방암에 대한 0, 1 또는 2회의 사전 라인의 화학요법 치료를 수용하였다. 예시적인 화학요법 치료는, 비제한적으로, 안트라사이클린, 탁산, 겐시타빈, 카페시타빈, 비노렐빈, 및 플래티넘-기반 화학요법을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로 파운데이션 원

검정에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정되었다. 이러한 양상의 일부 양태에서, TNBC 또는 HR+ BR 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정 및 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, TNBC 또는 HR+ BR 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 일부 양태에서, HRD 점수는, 예를 들어 비제한적으로, 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정될 수 있다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 중앙 비율 점수를 갖는다.

[0024] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-1 축 결함 길항제가 아벨루맙이고, PARP 억제제가 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트인, 전술된 모든 암의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 소정량의 화학요법제 또는 방사선요법을 환자에게 투여함을 포함하고, 소정량은 함께 암의 치료에 효과적이다.

[0025] 다른 양태에서, 본 발명은 제1 치료 섭생법 및 이어서 제2 치료 섭생법을 포함하는 암의 치료 방법에 관한 것이고, 이때 제1 치료 섭생법은 소정량의 화학요법 및 소정량의 PD-1 축 결함 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하고, 제2 치료 섭생법은 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결함 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다. 이러한 양태의 한 양상에서, 소정량은 함께 암의 치료에 효과적이다. 명확하게, 본원의 "소정량은 함께"는 제1 치료 섭생법의 화학요법의 소정량 및 PD-1 축 결함 길항제의 소정량, 제2 치료 섭생법의 PARP 억제제의 소정량 및 PD-1 축 결함 길항제의 소정량을 모두 함께 지칭한다. 이러한 양태의 다른 양상, 및 각각의 양상의 양태는 본 문단 직후의 (본 발명의) 양태와 동일할 것이다.

[0026] 다른 양태에서, 본 발명은 제1 치료 섭생법 및 이어서 제2 치료 섭생법을 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이고, 이때 제1 치료 섭생법은 소정량의 화학요법 및 소정량의 PD-1 축 결함 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하고, 제2 치료 섭생법은 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결함 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하고, 소정량은 함께 암의 치료에 효과적이다. 명확하게, 본원의 "소정량은 함께"는 제1 치료 섭생법의 화학요법의 소정량 및 PD-1 축 결함 길항제의 소정량, 제2 치료 섭생법의 PARP 억제제의 소정량 및 PD-1 축 결함 길항제의 소정량을 모두 함께 지칭한다.

[0027] 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 제1 치료 섭생법은 소정량의 화학요법 및 소정량의 PD-1 축 결함 길항제를 제1 치료 주기의 1회 이상의 주기를 위해 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 제1 치료 주기는 2주 주기 또는 3주 주기이고, 환자는 제1 치료 주기의 2회 이상의 주기, 3회 이상의 주기, 4회 이상의 주기, 5회 이상의 주기 또는 6회 이상의 주기 동안 치료된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 제1 치료 주기는 3주 주기이고, 환자는 제1 치료 주기의 6회 이상의 주기 동안 치료된다.

[0028] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 제2 치료 섭생법은 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결함 길항제를 제2 치료 주기의 1회 이상의 주기 동안 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 제2 치료 주기는 3주 주기, 4주 주기, 5주 주기 또는 6주 주기이고, 환자는 제2 치료 주기의 1회 이상의 주기, 2회 이상의 주기, 3회 이상의 주기 또는 4회 이상의 주기 동안 치료된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 제2 치료 주기는 6주 주기이고, 환자는 제2 치료 주기의 1회 이상의 주기 동안 치료된다.

[0029] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 난소암, 특히, 국소 진행성 또는 전이성 난소암이다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 상피성 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암, 특히, III 내지 IV 기 상피성 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암이다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 III 내지 IV 기 상피성 난소암이다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 암에 대한 어떠한 사전 전신 항암 요법 또는 방사선요법도 수용하지 않는다. 예시적인 전신 항암 요법은, 비제한적으로 화학요법, 항-VEGF 항체, PARP 억제제, 인터류킨-2, 인터페론 알파, PD-L1 축 결함 길항제, 항-CD137 항체, 항-세포독성 T-림프구 연관된 항원 4(항-CTLA4) 항체, VEGF 억제제, 암 백신 및 종양세포붕괴성 백신을 포함한다.

[0030] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 화학요법은 플래티넘-기반 화학요

법이고, 제1 치료 섭생법의 PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이고; 제2 치료 섭생법의 PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이고, 제2 치료 섭생법의 PARP 억제제는 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 플래티늄-기반 화학요법은 플래티늄-기반 더블릿이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 플래티늄-기반 더블릿은 파클리탁셀 및 카보플라틴이다.

[0031] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 화학요법은 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 제1 치료 섭생법의 PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이고; 제2 치료 섭생법의 PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이고, 제2 치료 섭생법의 PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다.

[0032] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 제1 치료 주기는 3주 주기이고, 화학요법은 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 파클리탁셀은 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 약 110 내지 약 175 mg/m^2 의 양으로 정맥내 투여되고, 카보플라틴은 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 대략적으로 계산된 AUC 3 용량 내지 대략적으로 계산된 AUC 6 용량의 양으로 정맥내 투여되고; 제1 치료 섭생법의 PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이고, 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 약 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg 또는 900 mg의 양으로 정맥내 투여되고, 제2 치료 섭생법의 PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제는 제2 치료 주기에 투여된다.

[0033] 이러한 양상의 일부 양태에서, 파클리탁셀은 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 약 175 mg/m^2 , 135 mg/m^2 또는 110 mg/m^2 의 양으로 정맥내 투여된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 카보플라틴은 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 대략적으로 계산된 AUC 3 용량, 계산된 AUC 4 용량, 계산된 AUC 5 용량 또는 계산된 AUC 6 용량의 양으로 정맥내 투여된다.

[0034] 이러한 양상의 일부 양태에서, 제2 치료 주기는 6주 주기이고, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이고, 매일 1회 약 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg의 양으로 경구 투여되고, 제2 치료 섭생법의 PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이고, 각각의 제2 치료 주기의 1일, 15일 및 29일에 약 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg 또는 900 mg의 양으로 정맥내 투여된다.

[0035] 이러한 양상의 일부 양태에서, 파클리탁셀은 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 약 175 mg/m^2 의 양으로 투여되고, 카보플라틴은 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 대략적으로 계산된 AUC 6 용량 또는 계산된 AUC 5 용량의 양으로 투여되고; 제1 치료 섭생법의 PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이고, 6회의 주기 동안 제1 치료 주기의 1일에 약 800 mg의 양으로 정맥내 투여된다.

[0036] 이러한 양상의 일부 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이고, 매일 1회 약 1.0 mg의 양으로 경구 투여되고, 제2 치료 섭생법의 PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이고, 각각의 제2 치료 주기의 1일, 15일 및 29일에 약 800 mg의 양으로 정맥내 투여된다.

[0037] 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 난소암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 III 내지 IV 기 상피성 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 III 내지 IV 기 난소암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 암에 대한 전신 항암 요법 또는 방사선요법의 어떠한 사전 치료도 수용하지 않았다. 예시적인 전신 항암 요법은, 비제한적으로 인터루킨-2, 인터페론 알파, PD-L1 축 결합 길항제, 항-CD137 항체, 항-세포독성 T-림프구 연관된 항원 4(항-CTLA4) 항체, VEGF 억제제, 암 백신 및 종양세포봉괴성 백신을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 DDR 결합 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성이다.

[0038] 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANCL로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결합 양성이고, 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2에서 생식계열 또는 체세포 유전자 결합을 갖는다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 유전 프로파일 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결합 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을

포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 더 바람직한 LOH 점수 약 16% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로, 파운테이션 메디슨 유전 프로파일 검정, 바람직하게는 파운테이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정, 더욱 바람직하게는 파운테이션 포커스 CDx BRCA LOH 시험을 포함한다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖는다. 이러한 양태의 일부 양상에서, HRD 점수는 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정될 수 있다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.

[0039] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-1 축 결합 길항제가 아벨루맙이고, PARP 억제제가 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트인, 전술된 임의의 암의 치료 방법에 관한 것이고, 치료는 비제한적으로 객관적인 반응률, 완전한 반응률, 무진행 생존, 반응의 지속시간, 안정한 질병의 지속시간, 면역-관련된 객관적인 반응률, 면역-관련된 완전한 반응률, 면역-관련된 무진행 생존, 면역-관련된 반응의 지속시간, 또는 면역-관련된 안정한 질병의 지속시간을 비롯한 종양 반응 평가 기준에 의해 표시되는 치료 효과를 제공한다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 치료 효과는 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이상의 객관적인 반응률 또는 면역-관련된 객관적인 반응률에 의해 표시된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 치료 효과는 약 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월 또는 2년 이상의 무진행 생존 또는 면역-관련된 무진행 생존에 의해 표시된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 치료 효과는 약 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월 또는 2년 이상의 반응의 지속시간 또는 면역-관련된 반응의 지속시간에 의해 표시된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 치료는 당업계의 다른 유사한 치료와 비교하여 등급 3 이상의 약물-관련된 독성 또는 면역-관련된 부작용 보고의 더 적은 발생, 또는 약물-관련된 독성 또는 면역-관련된 부작용 보고의 더 적은 발생에 의해 표시되는 이점을 추가로 제공한다.

[0040] 다른 양태에서, 본 발명은 소정량의 PARP 억제제 탈라조파립, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트, 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제 RN888을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이고, 이때 소정량은 함께 암의 치료에 효과적이다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DNA 손상 반응 결함 양성이고, 바람직하게는, 암은 BRCA1, BRCA2 또는 ATM에서 생식계열 또는 체세포 유전자 결함을 갖는다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운테이션 원 유전 프로파일 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은 비제한적으로 파운테이션 메디슨 유전 프로파일 검정 및 파운테이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 포함하고, 바람직하게는, HRD 점수는, 예를 들어 비제한적으로, 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 소정량의 PD-1 축 길항제 RN888은 피하로 약 300 mg Q4W(4주마다 1회 투약)이고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여된다. 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다.

[0041] 다른 양태에서, 본 발명은 소정량의 PD-1 축 결합 길항제 RN888, 및 소정량의 PARP 억제제 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트를 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이고, 이때 소정량은 함께 암의 치료에 효과적이다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 비-소세포 폐암, 삼중 음성 유방암, 호르몬 수용체 양성 유방암, 난소암, 요로상피암 및 거세-저항성 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로부터 선택되는 하나 이상의 DNA 손상 반

응(DDR)에서 DDR 결함 양성이다. 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 또는 ATM에서 생식계열 또는 체세포 유전자 결함을 갖는다. 일부 양태에서, DDR 결함 양성인 것으로 측정된 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 제네릭 프로파일 검정에 의해 측정될 수 있다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정 및 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 바람직하게는, HRD 점수는, 예를 들어 비제한적으로 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정으로 측정될 수 있다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 소정량의 PD-1 축 길항제 RN888은 피하로 약 300 mg Q4W이고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여된다. 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다.

[0042] 다른 양태에서, 본 발명은 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이고, 이때 PD-1 축 길항제는 RN888이고, PARP 억제제는 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트이고, 소정량의 PD-1 축 길항제 RN888은 피하로 약 250 mg, 300 mg, 350 mg 또는 400 mg(각각 Q3W 또는 Q4W)이지만, 바람직하게는 약 300 mg Q4W이고, 소정량의 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg QD의 유리 염기 당량으로 경구 투여된다. 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다.

[0043] 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 비-소세포 폐암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC이고, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대해 0, 1 또는 2회의 사전 라인의 플래티넘-기반 화학요법 치료를 수용하고, 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대한 상기 화학요법 치료 중에 진행을 갖지 않고, 암은 EGFR, ALK 또는 ROS-1 게놈성 종양 이상을 전혀 갖지 않는다. 예시적인 플래티넘-기반 화학요법은, 비제한적으로, 플래티넘-기반 더블릿 및 도세탁셀을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANCR로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 난소암 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정을 포함하고, 더욱 바람직하게는 유전적 분석은 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 난소암 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 바람직하게는, HRD 점수는 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, NSCLC 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.

[0044] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 난소암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 난소암이고, 환자는 플래티넘-기반 화학요법의 마지막 용량을 수용하는 중에 또는 수용한 후 6개월 내에 질병 진행이 없는 1 또는 2회의 사전 라인의 플래티넘-기반 화학요법을 수용하였다(플래티넘 민감성). 예시적인 플래티넘-기반 화학요법은, 비제한적으로, 시스플라틴 또는 카보플라틴(둘 다 탁산과 조합됨)을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANCR로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 검정에 의해 DDR 결함

양성인 것으로 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정 및 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 바람직하게는, HRD 점수는, 예를 들어 비제한적으로 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정될 수 있다.

[0045] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 요로상피암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 진행성 또는 전이성 요로상피암이고, 환자는 플래티넘-기반 화학요법에 의한 사전 치료 중에 진행이 없는 0, 1 또는 2회의 사전 전신 라인의 플래티넘-기반 화학요법을 수용하였다. 예시적인 플래티넘-기반 화학요법은, 비제한적으로, 시스플라틴 또는 카보플라틴과 조합되는 겐시타빈이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정 및 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 일부 양태에서, HRD 점수는, 예를 들어 비제한적으로, 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정될 수 있다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.

[0046] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 거세-저항성 전립선암(CRPC)이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 1회 이상의 라인의 신규한 호르몬 요법 치료가 진행된 후, 1회 이상의 탁산-기반 화학요법 치료를 비롯한 0, 1 또는 2회의 사전 화학요법 치료를 수용하였다. 예시적인 탁산-기반 화학요법 치료는, 비제한적으로, 도세탁셀 또는 카바지탁셀을 포함한다. 예시적인 호르몬 요법 치료는, 비제한적으로, 엔잘루타미드 및 프레드니손의 조합, 및 아비라테론 아세테이트 및 프레드니손의 조합을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 검정을 사용하는 유전적 분석에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, CRPC 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 예를 들어 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정 및 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, CRPC 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 일부 양태에서, HRD 점수는, 예를 들어 비제한적으로, 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정될 수 있다.

[0047] 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 암은 유방암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암 또는 호르몬 수용체 양성 유방암이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이고, TNBC 환자는 사전 화학요법 치료가 플래티넘-기반 화학요법일 때, 사전 화학요법 치료 중에 진행이 없거나, 사전 화학요법 치료가 보강 또는 신-보강 플래티넘-기반 화학요법일 때, 사전 화학요법 치료 중에 또는 사전 화학요법 치료의 중단 후 6개월 내에 진행이 없는 국소 진행성 또는 전이성 TNBC에 대한 0, 1 또는 2회의 사전 라인의 화학요법 치료를 수용하였다. 예시적인 사전 화학요법 치료는,

비제한적으로 안트라사이클린, 타산, 겐시타빈, 카페시타빈, 비노렐빈 및 플래티늄-기반 화학요법을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 국소 진행성 또는 전이성 HR+ 유방암이고, 환자는 표준 호르몬 요법으로부터의 진행 후 국소 진행성 또는 전이성 HR+ 유방암에 대한 0, 1 또는 2회의 사전 라인의 화학요법 치료를 수용하였다. 예시적인 화학요법 치료는, 비제한적으로, 안트라사이클린, 타산, 겐시타빈, 카페시타빈, 비노렐빈, 및 플래티늄-기반 화학요법을 포함한다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은 BRCA1, BRCA2 및 ATM으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, HR+ 또는 TNBC 환자는 BRCA1 및 BRCA2로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DDR 유전자에서 DDR 결함 양성이다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 암은, 예를 들어 비제한적으로, 파운데이션 원 검정에 의해 DDR 결함 양성인 것으로 측정된다. 이러한 양상의 일부 양태에서, 환자는 유전적 분석에 의해 DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 이형접합 손실(LOH) 점수를 갖는 것으로 측정된다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 바람직한 LOH 점수는 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상을 포함한다. DNA 손상 수리에서 결핍을 나타내는 더욱 바람직한 LOH 점수는 약 14% 이상을 포함한다. 예시적인 유전적 분석은 비제한적으로 파운데이션 메디슨 유전 프로파일 검정 및 파운데이션 메디슨 T5 차세대 서열결정 검정을 포함한다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 환자는 약 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 42 이상, 45 이상 또는 50 이상의 상동 재조합 결핍(HRD) 점수를 갖고, 바람직하게는, HRD 점수는, 예를 들어 비제한적으로 미리어드 HRD 또는 HRD 플러스 검정에 의해 측정될 수 있다.

[0048] 이러한 양상의 다른 양태에서, 이러한 양태의 임의의 다른 양상 중 하나와 조합으로, 환자는 PD-L1에 대해 약 1% 미만, 또는 약 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 80% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.

[0049] 다른 양태에서, 본 발명은 "발명의 내용"이라는 식변항목 하에 선행 문단에 기술된 모든 암의 치료 방법에 관한 것이고, 이때 PD-1 축 결함 길항제는 RN888이고, PARP 억제제는 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트이고, 상기 방법은 소정량의 화학요법제 또는 방사선요법을 환자에게 투여함을 추가로 포함하고, 이때 소정량은 함께 암의 치료에 효과적이다.

[0050] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-1 축 결함 길항제가 RN888이고, PARP 억제제가 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트인, 전술된 임의의 암의 치료 방법에 관한 것이고, 이때 치료는 비제한적으로 객관적인 반응률, 완전한 반응률, 무진행 생존, 반응의 지속시간, 안정한 질병의 지속시간, 면역-관련된 객관적인 반응률, 면역-관련된 완전한 반응률, 면역-관련된 무진행 생존, 면역-관련된 반응의 지속시간, 또는 면역-관련된 안정한 질병의 지속시간을 비롯한 종양 반응 평가 기준에 의해 표시되는 치료 효과를 제공한다. 이러한 양태의 한 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 치료 효과는 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% 또는 60% 이상의 객관적인 반응률 또는 면역-관련된 객관적인 반응률에 의해 표시된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 치료 효과는 약 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월 또는 2년 이상의 무진행 생존 또는 면역-관련된 무진행 생존에 의해 표시된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 치료 효과는 약 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월 또는 2년 이상의 반응의 지속시간 또는 면역-관련된 반응의 지속시간에 의해 표시된다. 이러한 양태의 다른 양상에서, 상반되지 않는 임의의 다른 양상과 조합으로, 치료는 당업계에서 다른 유사한 치료와 비교하여 등급 3 이상의 약물-관련된 독성 또는 면역-관련된 부작용 보고의 더 적은 발생, 또는 약물-관련된 독성 또는 면역-관련된 부작용 보고의 더 적은 발생에 의해 표시되는 이점을 추가로 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 본 발명은 본 발명의 바람직한 양태의 하기 상세한 설명 및 본원에 포함된 실시예를 참고하여 더욱 용이하게 이해될 수 있다. 본원에 사용된 용어는 단지 특정 양태를 기술하기 위함이고 제한하려는 의도가 아님이 이해되어야 한다. 본원에 구체적으로 정의되지 않은 한, 본원에 사용된 용어는 당업계에 공지된 전통적인 의미로 제공되는 것으로 또한 이해된다.

[0052] 일반적인 기술 및 정의

[0053] 본원에 기술되고 참고된 기술 및 과정은 일반적으로 잘 이해되고, 예를 들어 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring

Harbor, N.Y.]; 문헌[Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003))]; 문헌 [the series Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995))]; 문헌[Harlow and Lane, eds. (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed. (1987))]; 문헌[Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984)]; 문헌[Methods in Molecular Biology, Humana Press]; 문헌[Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press]; 문헌[Animal Cell Culture (R.I. Freshney), ed., 1987]; 문헌[Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press]; 문헌[Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons]; 문헌[Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.)]; 문헌[Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987)]; 문헌[PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994)]; 문헌 [Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan et al., eds., 1991)]; 문헌[Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)]; 문헌[Immunobiology (C.A. Janeway and P. Travers, 1997)]; 문헌 [Antibodies (P.Finch, 1997)]; 문헌[Antibodies: A Practical Approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989)]; 문헌[Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000)]; 문헌[Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999))]; 문헌[The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)]; 및 문헌[Cancer: Principles and Practice of Oncology (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993)]에 기술된 광범위하게 이용되는 방법론과 같은 통상적인 방법론을 사용하여 당업자에 의해 통상적으로 사용된다.

[0054] 본 발명이 더욱 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 기술 및 과학 용어가 구체적으로 이하 정의된다. 본 명세서에서 구체적으로 정의되지 않은 경우, 본원에 사용된 모든 다른 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.

[0055] "약"은, 수치적으로 정의된 파라미터(예컨대, PARP 억제제 또는 PD-1 측 결합 길항제의 용량, 또는 본원에 기술된 병용 요법에 의한 치료 시간의 길이)를 수식하도록 사용될 때, 파라미터가 그 파라미터에 대해 언급된 수치 값보다 10%만큼 크거나 적게 변할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 약 5 mg/kg의 용량은 4.5 내지 5.5 mg/kg으로 변할 수 있다. "약"은, 파라미터의 목록의 처음에 사용될 때, 각각의 파라미터를 수식하는 것을 의미한다. 예를 들어 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg은 약 0.5 mg, 약 0.75 mg 또는 약 1.0 mg을 의미한다. 마찬가지로, 약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상 및 25% 이상은 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상 및 약 25% 이상을 의미한다.

[0056] 동물, 인간, 실험 대상, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 적용되는 "투여" 및 "치료"는 물, 인간, 대상, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 대한 외인성 약제, 치료제, 진단제 또는 조성물의 접촉을 지칭한다. 세포의 치료는 세포로의 시약의 접촉, 및 세포와 접촉하는 유체로의 시약의 접촉을 포괄한다. "투여" 및 "치료"는 또한 시약, 진단제, 결합 화합물 또는 다른 세포에 의한, 예컨대, 세포의 시험관내 및 생체의 치료를 의미한다. 용어 "대상"은 임의의 유기체, 바람직하게는 동물, 더욱 바람직하게는 포유동물(예컨대, 래트, 마우스, 개, 고양이 및 토끼), 가장 바람직하게는 인간을 포함한다. 임상적인 설정에 사용된 "치료"는 이로운 또는 바람직한 임상 결과의 수득을 목적으로 한다. 본 발명의 목적을 위하여, 이로운 또는 바람직한 임상 결과는, 비제한적으로, 다음 중 하나 이상을 포함한다: 신생물 또는 암성 세포의 증식의 감소(또는 파괴), 신생물 세포의 전이의 억제, 종양의 크기의 수축 또는 감소, 질병(예컨대, 암)의 소실, 질병(예컨대, 암)으로부터 야기된 증상의 감소, 질병(예컨대, 암)을 앓고 있는 자의 삶의 질의 증가, 질병(예컨대, 암)의 치료에 필요한 다른 의약품의 용량의 감소, 질병(예컨대, 암)의 진행 지연, 질병(예컨대, 암)의 치유, 및/또는 질병(예컨대, 암)을 갖는 환자의 연장된 생존.

[0057] "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한 하나 이상의 항원 인식 부위를 통해, 표적, 예컨대 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩티드 등에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자이다. 본원에 사용된 바와 같이, 상기 용어는 무손상 다클론 또는 단클론 항체, 및 이의 항원 결합 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일 체(scFv) 및 도메인 항체(예를 들어, 상어 및 낙타 항체), 및 항체를 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 배열을 포괄한다. 항체는 임의의 부류의 항체, 예컨대 IgG, IgA 또는 IgM(또는 이의 하위-부류)을 포함하고, 항체는 임의의 특정 부류일 필요는 없다. 이의 중쇄의 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라서, 면역글로불린은 상이한 부류로 할당될 수

있다. 5개의 주요 부류의 면역글로불린이 존재하고(IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM), 이들 중 몇 개는 하위-부류(이소타입), 예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분류될 수 있다. 상이한 부류의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 지칭된다. 상이한 부류의 면역글로불린의 아단위 구조 및 3-차원 배열은 주지되어 있다.

[0058] 항체의 "항원 결합 단편" 또는 "항원 결합 부분"이라는 용어는, 본원에 사용된 바와 같이, 소정 항원(예컨대, PD-L1)에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하는 무손상 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 무손상 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 항체의 "항원 결합 단편"이라는 용어에 포괄되는 결합 단편의 예는 Fab; Fab'; F(ab')₂; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; 단일 도메인 항체(dAb) 단편(문헌[Ward et al., Nature 341:544-546, 1989]), 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0059] 표적(예컨대, PD-L1 단백질)에 "우선적으로 결합"하거나 "특이적으로 결합"(본원에서 상호교환적으로 사용됨)하는 항체, 항체 접합체 또는 폴리펩티드는 당업계에서 잘 이해되는 용어이고, 이러한 특이적인 또는 우선적인 결합을 측정하는 방법은 또한 당업계에 주지되어 있다. 분자는 분자가 대안적인 세포 또는 물질과 결합하는 경우보다 큰 지속시간 동안 및/또는 큰 친화도로 더욱 빈번하게, 더욱 신속하게 반응하거나 회합하는 경우, "특이적인 결합" 또는 "우선적인 결합"을 나타내는 것으로 지칭된다. 항체는, 다른 물질에 결합하는 경우보다 큰 친화도, 어비더티(avidity)로 더욱 용이하게 및/또는 큰 지속시간 동안 결합하는 경우, 표적에 "특이적으로 결합"하거나 "우선적으로 결합"한다. 예를 들어, PD-L1 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체는 다른 PD-L1 에피토프 또는 비-PD-L1 에피토프에 결합하는 것보다 큰 친화도, 어비더티로 더 용이하게 및/또는 큰 지속시간으로 이러한 에피토프에 결합하는 항체이다. 이러한 정의를 읽음으로써, 예를 들어 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체(또는 모이어티 또는 에피토프)가 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있거나 결합할 수 없음이 또한 이해된다. 따라서, "특이적인 결합" 또는 "우선적인 결합"은 배타적인 결합을 (포함할 수 있지만) 필수적으로 요구하지 않는다. 일반적으로, 필수적이지는 않지만, 결합에 대한 언급은 우선적인 결합을 의미한다.

[0060] 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역(단독으로 또는 조합으로)을 지칭한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역으로도 공지된 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 골격 영역(FR)으로 이루어진다. 각각의 쇄의 CDR은 FR에 의해 매우 인접하게 함께 유지되고, 다른 쇄로부터의 CDR을 사용하는 경우, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위한 2개 이상의 기술이 존재한다: (1) 교차-종 서열 변이성에 기초하는 접근법(즉, 문헌[Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)]); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구에 기초하는 접근법(문헌[Al-lazikani et al., 1997, J. Molec. Biol. 273:927-948]). 본원에 사용된 바와 같이, CDR은 각각의 접근법에 의해 또는 접근법들 다의 조합에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다.

[0061] 가변 도메인의 "CDR"은 카바트(Kabat), 코티아(Chothia), 카바트 및 코티아 둘 다의 누적, AbM, 접촉, 및/또는 당업계에 주지된 형태적인 정의 또는 임의의 CDR 측정 방법의 정의에 따라 동정된 가변 영역 내의 아미노산 잔기이다. 항체 CDR은 카바트 등에 의해 원래 정의된 초가변 영역으로서 동정될 수 있다(예컨대, 문헌[Kabat et al., 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C.] 참고). CDR의 위치는 또한 코티아 등에 의해 원래 기술된 구조적인 루프 구조로서 동정될 수 있다(예컨대, 문헌[Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989] 참조). CDR 동정에 대한 다른 접근법은 카바트와 코티아 사이의 절충안이고 옥스퍼드 몰리클러(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어[현재 엑셀리스(Accelrys, 등록상표)]를 사용하여 유도된 "AbM 정의", 또는 문헌[MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996]에 제시된 관찰된 항원 접촉에 기초하는 CDR의 "접촉 정의"를 포함한다. CDR의 "형태적인 정의"로서 본원에 언급된 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 대한 엔탈피적 기여를 하는 잔기로서 동정될 수 있다(예컨대, 문헌[Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166, 2008] 참조). 또 다른 CDR 결합 정의는 상기 접근법 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있지만, 특정 잔기 또는 잔기의 기 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 상당히 영향을 주지 않는 예측 또는 실험적인 발견에 비추어 짧아지거나 길어질 수 있더라도, 카바트 CDR의 적어도 일부와 중첩될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, CDR은 접근법의 조합을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 접근법에 의해 정의된 CDR을 지칭한다. 본원에 사용된 방법은 임의의 접근법에 따라 정의된 CDR을 이용할 수 있다. 1개 초과 CDR을 함유하는 임의의 소정 양태의 경우, CDR은 임의의 카바트, 코티아, 확장, AbM, 접촉 및/또는 형태적인 정의에 따라 정의될 수 있다.

- [0062] "단리된 항체" 및 "단리된 항체 단편"은 정제 상태를 지칭하고, 이러한 맥락에서, 지칭된 분자는 핵산, 단백질, 지질, 탄수화물, 또한 세포 파편 및 성장 배지와 같은 다른 생물학적 분자를 실질적으로 포함하지 않는다. 일반적으로, 용어 "단리된"은, 본원에 기술된 결합 화합물의 실험 또는 치료 용도를 실질적으로 간섭하는 양으로 존재하지 않는 한, 이러한 물질의 완전한 부재 또는 물, 완충액 또는 염의 부재를 지칭하도록 의도되지 않는다.
- [0063] "단클론 항체" 또는 "mAb" 또는 "Mab"는, 본원에 사용된 바와 같이, 실질적으로 동종 항체의 집단을 지칭하고, 즉, 집단을 포함하는 항체 분자는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열이 동일하다. 대조적으로, 전통적인 (다클론) 항체 제제는 전형적으로 종종 상이한 에피토프에 대해 특이적인 이들의 가변 도메인, 특히 이들의 CDR에서 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 수식어 "단클론"은 항체의 실질적인 동종 집단으로부터 수득된 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 간주되지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용된 단클론 항체는 문헌[Kohler et al. (1975) Nature 256: 495]에 의해 최초로 기술된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다(예컨대, 미국 특허공보 제4,816,567호 참고). "단클론 항체"는 또한, 예를 들어, 문헌[Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628] 및 문헌[Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597]에 기술된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다(또한, 문헌[Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731] 참고).
- [0064] "키메라 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종(예컨대, 인간)으로부터 유도된 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이거나, 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 반면, 쇄의 나머지가 다른 종(예컨대, 마우스)으로부터 유도된 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이거나, 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체, 및 목적 생물학적 활성을 나타내는 한, 이러한 항체의 단편을 지칭한다.
- [0065] "인간 항체"는 인간 면역글로불린 단백질 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다. 인간 항체는 마우스, 마우스 세포, 또는 마우스 세포로부터 유도된 하이브리도마에서 생성되는 경우, 무인 탄수화물 쇄를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체" 또는 "랫 항체"는 각각 단지 마우스 또는 랫 면역글로불린 서열을 포함하는 항체를 지칭한다.
- [0066] "인간화된 항체"는 비-인간(예컨대, 무인) 항체 및 인간 항체로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 지칭한다. 이러한 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유도된 최소 서열을 함유한다. 일반적으로, 인간화된 항체는 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프가 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역이 인간 면역글로불린 서열의 것에 상응하는 하나 이상, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이다. 인간화된 항체는 또한 임의적으로 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다. 접두사 "hum", "hu" 또는 "h"는 인간화된 항체를 모 설치류 항체와 구별하는 데 필요할 때, 항체 클론 명칭에 추가된다. 설치류 항체의 인간화된 형태는, 특정 아미노산 치환이 친화도를 증가시키기 위해, 인간화된 항체의 안정성을 증가시키기 위해, 또는 다른 이유로 포함될 수 있지만, 일반적으로 모 설치류 항체의 동일한 CDR 서열을 포함할 것이다.
- [0067] "보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은, 단백질의 생물학적 활성 또는 다른 목적 특성, 예컨대 항원 친화도 및/또는 특이성을 변경시키지 않으면서 변화가 빈번하게 발생하도록 하는, 유사한 특징(예컨대, 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 공격 형성 및 강직성 등)을 갖는 다른 아미노산에 의한 단백질 내의 아미노산의 치환을 지칭한다. 당업자는, 일반적으로, 폴리펩티드의 비-본질적인 영역의 단일 아미노산 치환이 실질적으로 생물학적 활성을 변경하지 않음을 인식한다(예컨대, 문헌[Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참고). 또한, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 아마도 덜 방해한다. 예시적인 보존적 치환은 하기 표 1에 제시된다.

[0068] [표 1]

[0069] 예시적인 보존적 아미노산 치환

원래 잔기	보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0070]

[0071] 본원에 사용된 용어 "PD-1 축 결합 길항제"는 PD-1 신호전달 축 상의 신호전달로부터 야기된 T 세포 기능 이상을 제거하여, 결과적으로 T 세포 기능을 회복하거나 강화시키는, PD-1 축 결합 파트너와 하나 이상의 이의 결합 파트너의 상호작용을 억제하는 분자를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다.

[0072] 하기 표 2는 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도에 사용하기 위한 예시적인 PD-1 축 결합 길항제의 아미노산 서열의 목록을 제공한다. CDR은 mAb7 및 mAb15에 대해 밀줄친다. mAb7은 또한 RN888 또는 PF-6801591로 공지된다. mAb7(RN888로도 공지됨) 및 mAb15는 국제 특허공보 제WO 2016/092419호(이의 개시내용은 전체적으로 본원에 참조로 혼입됨)에 개시된다.

[0073]

[표 2]

mAb7(aka RN888) 또는 mAb15 전장 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPGQGLEWMGNIYPGSSLTNYNEK FKNRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLSTGTFAYWGQGLVTSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK (서열번호 1)
mAb7 또는 mAb 15 전장 중쇄 C-말단 리신 부재	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPGQGLEWMGNIYPGSSLTNYNEK FKNRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLSTGTFAYWGQGLVTSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG (서열번호 2)
mAb7 전장 경쇄	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNFLTWYQQKPGQPCKLLIYWTSYRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYFYPHTFGGGTKVEIKRGTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 3)
mAb7 경쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPGQGLEWMGNIYPGSSLTNYNEK FKNRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLSTGTFAYWGQGLVTSS (서열번호 4)
mAb7 및 mAb15 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPGQGLEWMGNIWPGSSLTNYNEK FKNRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLTGTFAYWGQGLVTSS (서열번호 5)
mAb15 경쇄 가변 영역	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNFLTWYQQKPGQPCKLLIYWTSYRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYFYPHTFGGGTKVEIK (서열번호 6)
니볼루맵, MDX1106,	QVQLVESGGGWQPGRLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVrWYDGSKRYYADSV

[0074]

전장 중쇄 WO 2006/121168	KGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCWVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTI SKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEKNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGK (서열번호 7)
니블루맵, MDX1106, 전장 경쇄 WO 2006/121168	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQSSNWPRITFGGKVEIRTVAAPSVFIFPPSDEQLSGT ASVCLLNFFYPREAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTSFNRGEC (서열번호 8)
웹브롤리주맵, MK3475, 전장 중쇄 WO 2009/114335	QVQLVQSGVEVKPGASVKVCKASGYFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF NEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGK (서열번호 9)
웹브롤리주맵, MK3475, 전장 경쇄 WO 2009/114335	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLIYLASYLES GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 10)
AMP224, 신호 서열 부제 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342	LFTVTVPKELYIIEHGSNTLECNFDTGSHVNLGAITASLQKVENDTSPHRERATLLEEQLPL GKASFHIPQVQRDEGQYQCII IYGVAWDYKYLTLKVKASYRKINTHILKVPETDEVELTCQA TGYPLAEVSWPNVSPANTSHSRITPEGLYQVTSVLRLLKPPGRNFSVFWNTHVRELTLASID LQSQMEPRTHPTWEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCWVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 11)

[0075]

YW243.55.S70 중쇄 가변 영역 WO 2010/077634	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHVVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTSA (서열번호 12)
YW243.55.S70 경쇄 가변 영역 WO 2010/077634	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQYLYH PATFGQGTKVEIKR (서열번호 13)
아벨루맵 중쇄 가변 영역 WO 13/079174	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSSGGITFYADKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTVDYWGQGLTVTSS (서열번호 14)
아벨루맵 경쇄 가변 영역 WO 13/079174	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSSTRVFGTGKVTVL (서열번호 15)

[0076]

[0077]

본원에 사용된 용어 "PD-1 결합 길항제"는 PD-1과 하나 이상의 이의 결합 파트너, 예컨대 PD-L1, PD-L2로부터 생성된 신호 형질도입을 감소시키거나 차단하거나 억제하거나 폐지하거나 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 양태에서, PD-1 결합 길항제는 이의 결합 파트너에 대한 PD-1의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L1 및/또는 PD-L2로의 PD-1의 결합을 억제한다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제는 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2의 상호작용으로부터 생성된 신호 형질도입을 감소시키거나 차단하거나 억제하거나 폐지하거나 방해하는 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 다른 분자를 포함한다. 한 양태에서, PD-1 결합 길항제는 기능이상 T 세포를 덜 비-기능이상하도록 만들기 위하여 PD-1을 통한 신호전달에 의해 매개된 T 림프구 상에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개된 음성 공동-자극 신호를 감소시킨다. 일부 양태에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 니볼루맙이다. 다른 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 펌브롤리주맙이다. 다른 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 피딜리주맙이다.

[0078]

본원에 사용된 용어 "PD-L1 결합 길항제"는 PD-L1과 하나 이상의 이의 결합 파트너, 예컨대 PD-1, B7-1의 상호작용으로부터 생성된 신호 형질도입을 감소시키거나 차단하거나 억제하거나 폐지하거나 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 이의 결합 파트너에 대한 PD-L1의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-1 및/또는 B7-1에 대한 PD-L1의 결합을 억제한다. 일부 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1과 하나 이상의 이의 결합 파트너, 예컨대 PD-1, B7-1의 상호작용으로부터 생성된 신호 형질도입을 감소시키거나 차단하거나 억제하거나 폐지하거나 방해하는 항-PD-L1 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 다른 분자를 포함한다. 한 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 기능이상 T 세포를 덜 비-기능이상하도록 만들기 위하여 PD-L1을 통한 신호전달에 의해 매개된 T 림프구 상에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개된 음성 공동-자극 신호를 감소시킨다. 일부 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 특정 양상에서, 항-PD-L1 항체는 아벨루맙이다. 다른 특정 양상에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙이다. 다른 특정 양상에서, 항-PD-L1 항체는 두르발루맙이다. 다른 특정 양상에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559(MDX-1105)이다.

[0079]

본원에 사용된 바와 같이, 항-인간 PD-L1 항체는 성숙한 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 성숙한 인간 PD-L1 분자는 하기 서열(서열번호 16)의 아미노산 19 내지 290으로 이루어진다: MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVYVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNI IQFVHGEECLKVQHSSYRQARLLKDKLSLGNALQIT DVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYKNINQRILVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSDDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTN EIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPLEPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET (서열번호 16).

[0080]

하기 표 3은 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도에 사용하기 위한 항-PD-L1 항체 아벨루맙의 서열을 제공한다. 아벨루맙은 국제 특허공보 제WO 2013/079174호(이의 개시내용은 전체적으로 본원에 참조로 혼입됨)에 A09-246-2

로서 개시된다.

[표 3]

항-인간 PD-L1 단클론 항체 아벨루맙 서열

중쇄 CDR1 (CDRH1)	SYIMM (서열번호 17)
중쇄 CDR2 (CDRH2)	SIYPSGGITFY (서열번호 18)
중쇄 CDR3 (CDRH3)	IKLGTVTTVDY (서열번호 19)
경쇄 CDR1 (CDRL1)	TGTSSDVGGYNYVS (서열번호 20)
경쇄 CDR2 (CDRL2)	DVSNRPS (서열번호 21)
경쇄 CDR3 (CDRL3)	SSYTSSSTRV (서열번호 22)
중쇄 가변 영역 (VR)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLVTVSS (서열번호 14)
경쇄 VR	QSALTQPASVSGSPGQSITIISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSSTRVFGTGKVTVL (서열번호 15)
중쇄	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 23)
경쇄	QSALTQPASVSGSPGQSITIISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSSTRVFGTGKVTVLGQPKANPTVILFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (서열번호 24)

본원에 사용된 용어 "PD-L2 결합 길항제"는 PD-L2와 하나 이상의 이의 결합 파트너, 예컨대 PD-1의 상호작용으로부터 생성된 신호 형질도입을 감소시키거나 차단하거나 억제하거나 폐지하거나 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 양태에서, PD-L2 결합 길항제는 이의 결합 파트너에 대한 PD-L2의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-1에 대한 PD-L2의 결합을 억제한다. 일부 양태에서, PD-L2 길항제는 PD-L2와 하나 이상의 이의 결합 파트너, 예컨대 PD-1의 상호작용으로부터 생성된 신호 형질도입을 감소시키거나 차단하거나 억제하거나 폐지하거나 방해하는 항-PD-L2 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 다른 분자를 포함한다. 한 양태에서, PD-L2 결합 길항제는 기능이상 T 세포를 덜 비-기능이상하도록 만들기 위하여 PD-L2를 통한 신호전달에 의해 매개된 T 림프구 상에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개된 음성 공동-자극 신호를 감소시킨다. 일부 양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2 면역접합체이다.

"PARP 억제제" 또는 "PARPi"는 DNA의 단일 가닥 브레이크(SSB)를 수리하는 폴리(아데노신 다이포스페이트[ADP]-리보스) 폴리머라제(PARP)의 기능을 억제하는 분자이다. 일부 양태에서, PARP 억제제는 900 돌턴 미만의 분자량을 갖는 유기 화합물인 소분자이다. 일부 양태에서, PARP 억제제는 900 돌턴 초과 분자량을 갖는 폴리펩티드이다. 일부 양태에서, PARP 억제제는 항체이다. 일부 양태에서, PARP 억제제는 올라파립, 니라파립, BGB-290, 탈라조파립, 또는 올라파립, 니라파립, BGB-290 또는 탈라조파립의 임의의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트이다. 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 토실레이트이다.

"DNA 손상 반응 결합 양성" 또는 "DDR 결합 양성"은, 본원에 사용된 바와 같이, 개인 또는 개인의 암 조직이, 유전적 분석에 의해 측정된 바와 같이, 하나 이상의 DDR 유전자에서 생식계열 또는 체세포 유전적 변형을 갖는 것으로 동정될 때의 상태이다. 본원에 사용된 바와 같이, DDR 유전자는 문헌[Pearl et al., Nature Reviews Cancer 15, 166-180 (2015)](이의 개시내용은 전체적으로 본원에 참조로 혼입됨)의 보충 물질의 표 3에 포함되

는 임의의 유전자를 지칭한다. 예시적인 DDR 유전자는, 비제한적으로, 하기 표 4에 기술된 것을 포함한다. 바람직한 DDR 유전자는, 비제한적으로, BRCA1, BRCA2, ATM, ATR 및 FANC를 포함한다. 예시적인 유전적 분석은, 비제한적으로, DNA 서열결정, 파운테이션 원 유전적 프로파일링 검정(문헌[Frampton et al, Nature Biotechnology, Vol 31, No.11, 1023-1030, 2013])을 포함한다.

[표 4]

예시적인 DDR 유전자

유전자	설명
MUTYH (MYH),	염기 절제 수선 (BER)
PARP1 (ADPRT), PARP2 (ADPRTL2), PARP3 (ADPRTL3)	DNA 에 결합하는 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(PARP) 효소
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2,	미스매치 절제 수선 (MMR)
RPA1, ERCC2 (XPD), ERCC4 (XPF)	뉴클레오티드 절제 수선 (NER)
RAD51, RAD51B, RAD51D, XRCC2, XRCC3, RAD52, RAD54L, BRCA1, RAD50, MRE11A, NBN (NBS1),	상동 재조합
FANCA, FANCC, BRCA2 (FANCD1), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG (XRCC9), FANCI (K1AA1794), FANCL, FANCM, PALB2 (FANCN), RAD51C (FANCO),	판코니 빈혈
NUDT1 (MTH1),	뉴클레오티드 풀의 조절
POLD1, POLE,	DNA 폴리머라제 (촉매적 아단위)
ATM	DNA 손상제에 대한 민감성과 연관된 질병에서 결합있는 유전자
ATR, CHEK1, CHEK2, TP53BP1 (53BP1)	다른 보존된 DNA 손상 응답 유전자

본원에 사용된 "이형접합 손실 점수" 또는 "LOH 점수"는 개인의 종양 조직 내의 게놈 LOH의 백분율을 지칭한다. 백분율 게놈 LOH 및 이의 계산은 문헌[Swisher et al, The Lancet Oncology, 18(1):75-87, January 2017])(이의 개시내용은 전체적으로 본원에 참조로 혼입됨)에 기술된다. 예시적인 유전적 분석은, 비제한적으로, DNA 서열결정, 파운테이션 메디슨의 NGS-기반 T5 검정을 포함한다.

본원에 사용된 "상동 재조합 결핍 점수" 또는 "HRD 점수"는 개인의 종양 조직에서 이형접합 손실("LOH"), 텔로머 대립형질 불균형("TAI") 및 대규모 상태 전이("LST")의 비가중 수치 합계를 지칭한다. HRD 점수와 LOH 및 LOH 점수, 및 이들의 계산은 문헌[Timms et al, Breast Cancer Res 2014 Dec 5; 16(6):475], 문헌[Telli et al Clin Cancer Res; 22(15); 3764-73.2016])(이들의 개시내용은 전체적으로 본원에 참조로 혼입됨)에 기술된다. 예시적인 유전적 분석은, 비제한적으로, DNA 서열결정, 미리어드의 HRD 또는 HRD 플러스 검정을 포함한다(문헌[Mirza et al N Engl J Med 2016 Dec 1; 375(22):2154-2164, 2016]).

본원에 사용된 용어 "종양 비율 점수" 또는 "TPS"는 샘플의 면역화학 시험에서 부분적인 또는 완전한 막 염색을 나타내는 생존가능한 종양 세포의 백분율을 지칭한다. 본원에 사용된 "PD-L1 발현의 종양 비율 점수"는 샘플의 PD-L1 발현 면역화학 시험에서 부분적인 또는 완전한 막 염색을 나타내는 생존가능한 종양 세포의 백분율을 지칭한다. 예시적인 샘플은, 비제한적으로, 생물학적 샘플, 조직 샘플, 포르말린-고정된 파라핀-함침된(FFPE) 인

간 조직 샘플 및 포르말린-고정된 파라핀-함침된(FFPE) 인간 종양 조직 샘플을 포함한다. 예시적인 PD-L1 발현 면역화학 시험은, 비제한적으로, PD-L1 IHC 22C3 PharmDx[FDA 승인됨, 다코(Daco)], 벤타나(Ventana) PD-L1 SP263 검정, 및 국제 특허출원 제PCT/EP2017/073712호에 기술된 시험을 포함한다.

[0093] 용어 "암", "암성" 또는 "악성"은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장에 의해 특징지어지는 포유동물의 생리학 적 상태를 지칭하거나 기술한다. 암의 예는 비제한적으로, 암종, 림프종, 백혈병, 아세포종 및 육종을 포함한다. 이러한 암의 더욱 구체적인 예는 편평상피 세포 암종, 골수종, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 신경교종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종, 위장(관)암, 신장암, 난소암, 간암, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 대장암, 자궁내막암, 콩팥암, 전립선암, 갑상선암, 흑색종, 연골육종, 신경모세포종, 췌장암, 다형성 교모세포종, 자궁경부암, 뇌암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장 암종 및 두경부암을 포함한다. 암의 다른 구체적인 예는 신세포 암종을 포함한다.

[0094] 용어 "치료하는"은, 본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, 이러한 용어가 적용되는 질환 또는 병태, 또는 이러한 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 진행을 반전시키거나 완화하거나 억제하거나 예방함을 의미한다.

[0095] 본 발명에 따라 치료되는 "환자"는 임의의 온혈 동물, 예컨대, 비제한적으로 인간, 원숭이 또는 다른 저위 영장류, 말, 개, 토끼, 기니아 피그 또는 마우스를 포함한다. 예를 들어, 환자는 인간이다. 의학 분야의 당업자는 비-소세포 폐암을 앓고 있고 치료를 필요로 하는 개별적인 환자를 용이하게 확인할 수 있다.

[0096] 용어 "치료 섭생법", "투약 프로토콜" 및 투약 섭생법은 본 발명의 조합으로 각각의 치료제의 투약 및 투여 시점을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다.

[0097] "개선하는"은 치료를 투여하지 않는 경우와 비교되는 하나 이상의 증상의 감소 또는 향상을 의미한다. "개선하는"은 또한 증상의 지속시간의 단축 또는 감축을 포함한다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 "효과적인 투여량" 또는 "효과량"은 임의의 하나 이상의 이로운 또는 바람직한 결과를 수행하는 데 충분한 양이다. 예방적 용도를 위하여, 이로운 또는 바람직한 결과는 질병의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 이의 합병증 및 질병의 발생 중에 존재하는 증상의 병리학 적 표현형을 비롯한 질병의 위험의 제거 또는 감축, 중증도의 감소 또는 발생의 지연을 포함한다. 치료적 용도를 위하여, 이로운 또는 바람직한 결과는 다양한 질병 또는 병태(예컨대, 암)의 하나 이상의 증상의 발생 감소 또는 개선, 질병의 치료에 요구되는 다른 약의 용량의 감소, 다른 약의 효과의 강화, 및/또는 질병 진행의 지연과 같은 임상적인 결과를 포함한다. 효과적인 투여량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 효과적인 투여량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 처치를 달성하기에 충분한 양이다. 임상적인 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 효과적인 투여량은 다른 약물, 화합물 또는 약학 조성물과 함께 달성될 수 있거나 달성될 수 없다. 따라서, "효과적인 투여량"은 하나 이상의 치료제의 투여의 맥락에서 간주될 수 있고, 단일 약제는, 하나 이상의 다른 약제와 함께, 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 효과량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다.

[0099] 암을 앓는 것으로 진단되거나 의심되는 대상에게 적용되는 "종양"은 임의의 크기의 악성 또는 잠재적 악성 신생물 또는 조직 덩어리를 지칭하고, 1차 종양 및 2차 신생물을 포함한다. 고형 조양은 통상적으로 낭종 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적인 성장 또는 덩어리이다. 상이한 유형의 고형 종양은 이를 형성하는 세포의 유형에 대해 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종 및 림프종이다. 백혈병(혈액의 암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다(문헌[National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms]).

[0100] "종양 부하"로도 지칭되는 "종양 부담"은 또한 신체 전반에 분포된 종양 물질의 총량을 지칭한다. 종양 부담은 림프절 및 골수를 비롯한 신체 전반에 걸친 암 세포의 총수 또는 종양의 총 크기를 지칭한다. 종양 부담은, 예컨대 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해, 예컨대, 캘리퍼를 사용하여, 또는 영상화 기술, 예컨대, 초음파, 뼈 스캔, 전산화 단층촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI) 스캔을 사용하여 신체에서, 대상으로부터 제거시 종양의 치수를 측정함으로써, 측정될 수 있다.

[0101] 용어 "종양 크기"는 종양의 길이 및 너비로서 측정될 수 있는 종양의 총 크기를 지칭한다. 종양 크기는, 예컨대, 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해, 예컨대 캘리퍼를 사용하여, 또는 영상화 기술, 예컨대, 뼈 스캔, 초음파, CT 또는 MRI 스캔을 사용하여 신체에서, 대상으로부터 제거시 종양의 치수를 측정함으로써, 측정될 수 있다.

- [0102] "개인 반응" 또는 "반응"은 개인에 대한 이익을 나타내는 임의의 종말점, 비제한적으로, (1) 질병 진행(예컨대, 암 진행)의 어느 정도까지의 억제, 예컨대 감속 또는 완전한 정지; (2) 종양 크기의 감소; (3) 인접한 말초 기관 및/또는 조직으로의 암 세포 침습의 억제(즉, 감소, 감속 또는 완전한 중지); (4) 전이의 억제(즉, 감소, 감속 또는 완전한 중지); (5) 질병 또는 질환(예컨대, 암)과 연관된 하나 이상의 증상의 어느 정도까지의 완화; (6) 전체 생존 및 무진행 생존을 비롯한 생존의 길이의 증가 또는 연장; 및/또는 (7) 치료 후 소정 시점에서 감소된 사망률을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0103] 약제에 의한 치료에 대한 환자의 "효과적인 반응" 또는 환자의 "반응성" 및 유사한 단어는 질병 또는 질환, 예컨대 암에 대한 위험이 있거나 이를 앓고 있는 환자에게 부여된 임상 또는 치료 이익을 지칭한다. 한 양태에서, 이러한 이익은 생존(예컨대, 전체 생존 및/또는 무-진행 생존)의 연장; 객관적인 반응(예컨대, 완전한 반응 또는 부분적인 반응)의 생성; 또는 암의 징후 또는 증상의 개선 중 임의의 하나 이상을 포함한다.
- [0104] "객관적인 반응"은 완전한 반응(CR) 또는 부분적인 반응(PR)을 비롯한 측정가능한 반응을 지칭한다. 일부 양태에서, "객관적인 반응률(ORR)"은 완전한 반응(CR) 비율 및 부분적인 반응(PR) 비율의 합계를 지칭한다.
- [0105] 본원에 사용된 "완전한 반응" 또는 "CR"은 치료에 반응하는 암의 모든 징후의 소멸(예컨대, 모든 표적 병변의 소멸)을 의미한다. 이것은 항상 암이 치유되었음을 의미하지는 않는다.
- [0106] 본원에 사용된 "부분적인 반응" 또는 "PR"은 치료에 반응하는 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기 또는 신체내 암의 정도의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 일부 양태에서, PR은 기준으로 취해지는 기준선 SLD인 표적 병변의 최장 직경(SLD)의 합계에서 30% 이상의 감소를 지칭한다.
- [0107] "지속적인 반응"은 치료 중단 후 종양 성장의 감소에 대한 지속적인 반응을 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 약제 투여 단계의 개시시 크기와 비교하여 동일하거나 작은 크기일 수 있다. 일부 양태에서, 지속적인 반응은 치료 지속시간과 적어도 동일한 지속시간, 치료 지속시간의 적어도 1.5x, 2x, 2.5x 또는 3x 길이 이상의 지속시간을 갖는다.
- [0108] 본원에 사용된 바와 같이, "무진행 생존"(PFS)은 치료되는 질병(예컨대, 암)이 악화되지 않는 치료 중 및 치료 후의 시간의 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 환자가 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 경험하는 시간의 양, 및 환자가 안정한 질병을 경험하는 시간의 양을 포함할 수 있다.
- [0109] 일부 양태에서, 본원에 사용된 "객관적인 반응", "완전한 반응", "부분적인 반응", "진행성 질병", "안정한 질병", "무진행 생존", "반응의 지속시간"을 비롯한, 암의 치료 방법의 항암 효과는 RECIST v1.1(문헌[Eisenhauer et al, Eur J of Cancer 2009; 45(2):228-47])(전이성 CRPC 이외의 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자), 및 RECIST v1.1 및 PCWG3(문헌[Scher et al, J Clin Oncol 2016 Apr 20; 34(12):1402-18])(전이성 CRPC를 갖는 환자)을 사용하여 정의되고 조사자에 의해 평가된다. 문헌[Eisenhauer et al, Eur J of Cancer 2009; 45(2):228-47] 및 문헌[Scher et al, J Clin Oncol 2016 Apr 20; 34(12):1402-18]의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 혼입된다. CRPC의 방사선사진 진행의 측정을 위해 요구되는 예시적인 기록은 하기 표 5에 제시된다.
- [0110] [표 5]

[0111] 방사선사진 진행의 증거에 대한 기준

검출된 진행	진행을 위한 기준	진행을 확인하는 기준	확인 스캔에 대한 질병 진행을 입증하는 기준
8 주	뼈 병변: PCWG3 에 의한 뼈 스캔의 선별과 비교하여, 2 이상의 새로운 병변	타이밍: 진행 확인 후 6 주 이상 또는 16 주 방문 시	8 주 스캔과 비교하여, 뼈 스캔 상의 2 이상의 새로운 병변
	연 조직 병변: RECIST v1.1 에 의한 CT 또는 MRI 상의 진행성 질병	연 조직 질병 진행에 요구되는 확증적인 스캔 부재	연 조직 질병 진행에 요구되는 확증적인 스캔 부재
16 주 또는 이후	뼈 병변: 8 주 뼈 스캔과 비교하여, 뼈 스캔 상의 2 이상의 새로운 병변	타이밍: 진행 확인 후 6 주 이상 또는 후속 영상화 시점 ^b	종래 스캔과 비교하여 뼈 스캔 상의 뼈 병변의 수의 지속 또는 증가
	연 조직 병변: RECIST v1.1 에 의한 CT 또는 MRI 상의 진행성 질병	연 조직 질병 진행에 요구되는 확증적인 스캔 부재	연 조직 질병 진행에 요구되는 확증적인 스캔 부재

[0112]

[0113]

일부 양태에서, 본원에 사용된 "면역-관련된 객관적인 반응"(irOR), "면역-관련된 완전한 반응"(irCR), "면역-관련된 부분적인 반응"(irCR), "면역-관련된 진행성 질병"(irPD), "면역-관련된 안정한 질병"(irSD), "면역-관련된 무진행 생존"(irPFS), "면역-관련된 반응의 지속시간"(irDR)을 비롯한 치료의 항암 효과는 전이성 CRPC를 갖는 환자 이외의 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자의 경우 면역-관련된 반응 기준에 의해 정의되고 평가된다(irRECIST, 문헌[Nishino et. al. J Immunother Cancer 2014; 2:17]). 문헌[Nishino et. al. J Immunother Cancer 2014; 2:17]은 이의 전문이 본원에 참조로 혼입된다.

[0114]

본원에 사용된 "전체 생존"(OS)은 특정 지속시간 후 살아있을 것 같은, 군 내의 개인의 백분율을 지칭한다.

[0115]

"생존 연장"은 비-처리된 환자와 비교되는(즉, 약제로 처리되지 않은 환자와 비교되는), 치료된 환자의 전체 또는 무진행 생존의 증가를 의미한다.

[0116]

본원에 사용된 "약물-관련된 독성", "주입-관련된 반응" 및 "면역-관련된 부작용 보고"(irAE), 및 이의 중증도 또는 등급은 문헌[National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0](NCI CTCAE v 4.0)에 예시되고 정의된다.

[0117]

본원에 사용된 "~와 조합으로" 또는 "~와 함께"는 다른 치료 양식에 추가되는 하나의 치료 양식의 투여를 지칭한다. 이와 같이, "~와 조합으로" 또는 "~와 함께"는 다른 치료 양식의 투여 전에, 중에 또는 후에 하나의 치료 양식의 개인으로의 투여를 지칭한다.

[0118]

본원에 사용된 "저-용량"은 전형적으로 임상적인 설정에 사용된 양 또는 용량보다 적은 물질, 약제, 화합물 또는 조성물의 양 또는 용량을 지칭한다.

[0119]

고형 종양과 관련하여, 본원에 사용된 용어 "진행성"은 국소 진행성(비-전이성) 질병 및 전이성 질병을 포함한다. 치유 목적으로 치료될 수 있거나 치료될 수 없는 국소 진행성 고형 종양, 및 치유 목적으로 치료될 수 없는 전이성 질병은 본 발명에 사용된 "진행성 고형 종양"의 범주 내에 포함된다. 당업자는 환자에서 진행성 고형 종양을 인식하고 진단할 수 있을 것이다.

[0120]

본 발명의 목적을 위하여 "반응의 지속시간"은 사전치료 성장률과 유사한 회복된 성장률의 획득 시간까지의 약물 치료에 기인하는 종양 모델 성장 억제의 기록으로부터의 시간을 의미한다.

[0121]

용어 "추가적인"은 2개의 화합물, 성분 또는 표적화된 약제의 조합이 개별적인 각각의 화합물, 성분 또는 표적화된 약제의 합계보다 크지 않음을 의미하도록 사용된다. 용어 "추가적인"은 개별적인 각각의 화합물, 성분 또는

는 표적화된 약제의 사용보다 치료되는 질병 상태 또는 질환의 개선이 존재하지 않음을 의미한다.

[0122]

용어 "상승작용" 또는 "상승적인"은 2개의 화합물, 성분 또는 표적화된 약제의 조합이 모든 각각의 약제의 합계보다 큼을 의미하도록 사용된다. 용어 "상승작용" 또는 "상승적인"은 개별적인 각각의 화합물, 성분 또는 표적화된 약제의 사용보다 치료되는 질병 상태 또는 질환의 개선이 존재함을 의미한다. 치료되는 질병 상태 또는 질환의 개선은 "상승적인 효과"이다. "상승적인 양"은 본원에 정의되는 "상승적인" 상승적인 효과를 야기하는 2개의 화합물, 성분 또는 표적화된 약제의 조합의 양이다. 1 또는 2개의 성분 사이의 상승적인 상호작용을 측정하는 경우, 효과의 최적 범위 및 효과에 대한 각각의 성분의 효과 및 절대 용량에 대한 최적 범위는 치료를 필요로 하는 환자에 대한 상이한 w/w(중량/중량) 비 범위 및 용량에 걸친 성분의 투여에 의해 한정적으로 측정될 수 있다. 그러나, 시험관내 모델 또는 생체내 모델에서 상승작용의 관찰은 인간 및 다른 종에서 효과를 예측할 수 있고, 본원에 기술된 시험관내 모델 또는 생체내 모델은 상승적인 효과를 측정하도록 존재하고, 이러한 연구의 결과는 또한 약리학/약동학 방법의 적용에 의해 인간 및 다른 종에서 필요한 효과적인 용량 및 혈장 농도 비 범위 및 절대 용량 및 혈장 농도를 예측하는 데 사용될 수 있다.

[0123]

"화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적인 화합물이다. 화학요법제의 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로포스파미드[사이톡산(CYTOXAN, 등록상표)]; 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포라미드, 트라이에틸렌티오포스포라미드 및 트라이메틸올멜라민; 아세토게닌(특히, 불라타신 및 불라타시논); 델타-9-테트라하이드로칸나비놀[드로나비놀, 마리놀(MARINOL, 등록상표)]; 베타-라파곤; 라파콜; 콜치신; 베틀린산; 캄프토테신[예컨대, 합성 유사 토포테칸(하이캄틴(HYCAMTIN, 등록상표)), CPT-11(이리노테칸, 캄프토사르(CAMPTOSAR, 등록상표)), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴 및 9-아미노캄프토테신]; 브리오스타틴; 페메트렉시드; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체를 포함함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토포신(특히, 크립토포신 1 및 크립토포신 8); 둘라스타틴; 듀오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB 1-TM을 포함함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; TLK-286; CDP323, 경구 알파-4 인테그린 억제제; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노베헤민, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라님누스틴; 항생제, 예컨대 에네다이인 항생제(예컨대, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마 II 및 칼리케아미신 오메가 II(예컨대, 문헌[Nicolaou et al, Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33 : 183- 186 (1994)] 참조); 다인미신, 예컨대 다인미신 A; 에스페라미신; 및 네오카르지노스타틴 크로모포어 및 관련된 크로모프로테인 에네다이인 항생 크로모포어), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 테토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신[예컨대, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN, 등록상표), 모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 독소루비신 HC1 리포솜 주사(독실(DOXIL, 등록상표)) 및 테옥시독소루비신], 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사산물, 예컨대 메토트렉세이트, 겐시타빈[겐자르(GEMZAR, 등록상표)], 테가푸르[우프토랄(UFTORAL, 등록상표)], 카페시타빈[젤로다(XELODA, 등록상표)], 에포틸론 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 다이테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘 및 이마티닙(2-페닐아미노피리미딘 유사체), 및 다른 c-it 억제제; 항-아드레날, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 다이아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티움 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이인; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK(등록상표) 폴리사카라이드 복합체[제이에이치에스 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products, 미국 오레곤주 유진 소재)]; 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 트라이코테센(특히, T-2 독신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신[엘디신(ELDISINE, 등록상표), 필데신(FILDESIN, 등록상표)]; 다카바진; 만노무스틴;

미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 티오테파; 탁소이드, 예컨대, 파클리탁셀[탁솔(TAXOL, 등록상표)], 파클리탁셀 알부민-유전자조작된 나노입자 제형[아브락산(ABRAXANE, 상표)] 및 독세탁셀[탁소테레(TAXOTERE, 등록상표)]; 클로란부실; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이트; 플래티넘 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴[벨반(VELBAN, 등록상표)]; 플래티넘; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴[온코빈(ONCOVIN, 등록상표)]; 옥살리플라틴; 류코보빈; 비노렐빈[나벨빈(NAVELBINE, 등록상표)]; 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로네메틸로미딘(DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티산; 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유사체; 및 이들 중 2개 이상의 조합, 예컨대 CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 병용 요법에 대한 약어), 및 FOLFOX[5-FU 및 류코보빈과 조합되는 옥살리플라틴(엘록사틴(ELOXATIN, 상표))에 의한 치료 섭생법에 대한 약어]를 포함한다.

[0124] 화학요법제의 추가적인 예는 암의 성장을 촉진할 수 있는 호르몬의 효과를 조절하거나 감소시키거나 차단하거나 억제하고, 종종 전신 또는 온몸 치료의 형태인 항-호르몬제를 포함한다. 이들은 호르몬 자체일 수 있다. 예는 항-에스트로겐제 및 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 예를 들어 타목시펜[예컨대, 놀바덱스(NOLVADEX, 등록상표) 타목시펜], 랄록시펜[에비스타(EVISTA, 등록상표)], 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY 1 1 7018, 오나프리스톤 및 토레미펜[파레스톤(FARESTON, 등록상표)]; 항-프로게스테론제; 에스트로겐 수용체 하향-조절제(ERD); 에스트로겐 수용체 길항제, 예컨대 폴베스트란트[파슬로덱스(FASLODEX, 등록상표)]; 난소를 억제하거나 멈추게 하는 기능을 하는 약제, 예를 들어 류틴화(leutinizing) 호르몬-방출 호르몬(LHRF1) 작용제, 예컨대 류프롤라이드 아세테이트[루프론(LUPRON, 등록상표) 및 엘리가드(ELIGARD, 등록상표)], 고세렐린 아세테이트, 부세렐린 아세테이트 및 트라이프테렐린; 항-안드로겐제, 예컨대 피우타미드, 닐루타미드 및 비칼루타미드; 및 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트[메가제(MEGASE, 등록상표)], 엑세메스탄[아로마신(AROMASIN, 등록상표)], 포르메스타니, 파드로졸, 보로졸[알제이비저(RJVISOR, 등록상표)], 레트로졸[페마라(FEMARA, 등록상표)], 및 아나스트로졸[아리미덱스(ARIMIDEXX, 등록상표)]을 포함한다. 또한, 화학요법제의 정의는 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트[예를 들어, 보네포스(BONEFOS, 등록상표) 또는 오스탁(OSTAC, 등록상표)], 에티드로네이트[디드로칼(DIDROCAL, 등록상표)], NE-58095, 졸레드로논산/졸레드로네이트[조메타(ZOMETA, 등록상표)], 알렌드로네이트[포사맥스(FOSAMAX, 등록상표)], 파미드로네이트[아레디아(AREDIA, 등록상표)], 틸루드로네이트[스켈리드(SKELID, 등록상표)], 또는 리세드로네이트[악토넬(ACTONEL, 등록상표)]; 및 트록사시타빈(1,3-다이옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티-센스 올리고뉴클레오티드, 특히 비정상 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것, 예를 들어 PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 상피 성장 인자 수용체(EGF-R); 백신, 예컨대 테라토프(THERATOPE, 등록상표) 백신 및 유전자 치료 백신, 예를 들어 알로벡틴(ALLOVECTIN, 등록상표) 백신, 류벡틴(LEUVECTIN, 등록상표) 백신, 및 박시드(VAXID, 등록상표) 백신; 토포이소머라제 1 억제제[예컨대, 루르토테칸(LURTOTECAN, 등록상표)]; 항-에스트로겐제, 예컨대 폴베스트란트; 키트 억제제, 예컨대 이마티닙 또는 EXEL-0862(티로신 키나제 억제제); EGFR 억제제, 예컨대 에를로티닙 또는 세록시맵; 항-VEGF 억제제, 예컨대 베바시주맵; 아리노테칸; rmRH[예컨대, 아바렐릭스(ABARELIX, 등록상표)]; 라파티닙 및 라파티닙 다이토실레이트(GW572016으로도 공지된 ErbB-2 및 EGFR 이중 티로신 키나제 소분자 억제제); 17AAG(열 쇼크 단백질(Hsp) 90 포이즌인 겔다나마이신 유사체), 및 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유사체를 포함한다.

[0125] 본원에 사용된 "화학요법"은 암의 치료를 위한 상기 정의된 화학요법제, 또는 2, 3 또는 4개의 화학요법제의 조합을 포함한다. 화학요법이 1개 초과 화학요법제로 구성되는 경우, 화학요법은 동일한 치료 주기에서 동일한 날에 또는 상이한 날에 환자에게 투여될 수 있다.

[0126] 본원에 사용된 "플래티넘-기반 화학요법"은 하나 이상의 화학요법제가 플래티넘의 배위 착물인 화학요법을 지칭한다. 예시적인 플래티넘-기반 화학요법은, 비제한적으로, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 시스플라틴과 조합되는 겐시타빈, 페메트레메드와 조합되는 카보플라틴을 포함한다.

[0127] 본원에 사용된 "플래티넘-기반 더블릿"은 2개 및 2개 이하의 화학요법제를 포함하되, 하나 이상의 화학요법제가 플래티넘의 배위 착물인 화학요법을 지칭한다. 예시적인 플래티넘-기반 더블릿은, 비제한적으로, 시스플라틴과 조합되는 겐시타빈, 페메트렉시드와 조합되는 카보플라틴을 포함한다.

[0128] 본원에 사용된 용어 "전신 항암 요법"은, 암의 결과를 변화시킬 일반적인 목적으로, 세계의 임의의 국가의 관리 기관에 의해 승인된 또는 세계의 임의의 국가의 관리 기관에서 수행된 인간 임상 시험에서 승인된 약제의 전신 투여를 지칭한다. 전신 항암 요법은, 비제한적으로, 화학요법, 호르몬 요법, 표적화된 항암 요법, 암 백신, 중

양세포봉괴성 백신 및 입양 T 세포 요법을 포함한다.

- [0129] 본원에 사용된 바와 같이, 환자에게 투여된 카보플라틴의 양을 기술하는 경우, 용어 "계산된 AUC 3 용량", "계산된 AUC 4 용량", "계산된 AUC 5 용량", "계산된 AUC 6 용량" 등은, 문헌[National Comprehensive Cancer Network(등록상표)(NCCN) Chemotherapy Order Templates Appendix B as updated February 2018]에서 기술된 바와 같이, 각각 3, 4, 5 및 6 mg · 분/mL인 표적화된 곡선하 면적(AUC) 및 환자의 사구체 여과율(GFR, mL/분)에 기초하는 칼버트(Calvert) 방정식에 따라 계산된 카보플라틴의 양을 지칭한다: 카보플라틴 용량(mg) = 표적 AUC(mg · 분/mL) x (GFR + 25).
- [0130] 본원에 사용된 용어 "사이토카인"은 일반적으로 다른 세포 상에서 세포간 매개자로서 작용하거나 단백질을 생산하는 세포 상에서 자가분비 효과를 갖는 하나의 세포 집단에 의해 방출된 단백질을 지칭한다. 이러한 사이토카인의 예는 림포카인, 모노카인; 인터류킨("IL"), 예컨대 IL-1, IL-1a, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A-F, IL-18 내지 IL-29(예컨대, IL-23), IL-31, 예컨대 프로류킨(PROLEUKIN, 등록상표) rIL-2; 종양-괴사 인자, 예컨대 TNF-α 또는 TNF-β, TGF-1-3; 및 다른 폴리펩티드 인자, 예컨대 백혈병 억제 인자("LIF"), 섬유 항신경성 인자("CNTF"), CNTF-유사 사이토카인("CLC"), 카디오토로핀("CT"), 및 키트 리간드("L")를 포함한다.
- [0131] 본원에 사용된 용어 "케모카인"은 백혈구의 주화성 및 활성화를 선택적으로 유도하는 능력을 갖는 가용성 인자(예컨대, 사이토카인)를 지칭한다. 이들은 또한 혈관신생, 염증, 상처 치유 및 종양형성의 과정을 유발한다. 예시적인 케모카인은 IL-8, 무린 케라티노사이트 화학유인물질(KC)의 인간 동족체를 포함한다.
- [0132] 어구 "약학적으로 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 치료되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독물학적으로 상용성이어야 함을 나타낸다.
- [0133] 일부 양태는 본원에 기술된 화합물의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 투여되는 유기체에 상당한 자극을 야기하지 않거나 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐지하지 않는 화합물의 제형을 지칭한다. 특정한 경우, 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 화합물을 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리신산 등과 같은 산과 반응시킴으로써 수득된다. 일부 경우에, 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 산성 기를 갖는 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리토 금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 같은 유기 염기의 염, 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산에 의한 염을 형성하는 염기와 반응시킴으로써, 또는 사전 결정된 다른 방법에 의해 수득된다.
- [0134] 산 및 염기의 헤미염, 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염이 또한 형성될 수 있다.
- [0135] 적합한 염의 검토를 위하여, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]을 참고한다. 본원에 기술된 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0136] 용어 "용매화물"은 본원에 기술된 화합물 및 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예를 들어 물 및 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기술하기 위해 본원에 사용된다.
- [0137] 본원에 기술된 화합물은 또한 비용매화된 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 일부 양태는 본원에 기술된 화합물의 수화물 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0138] 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하는 본원에 기술된 화합물은 2개 이상의 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 본원에 기술된 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌 기를 함유하는 경우, 기하 시스/트랜스(또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 구조 이성질체가 저 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 경우, 호변 이성질체성 이성질성("호변 이성질성")이 발생할 수 있다. 이것은, 예를 들어 이미노, 케토 또는 옥심 기를 함유하는 본원에 기술된 화합물에서 양성자 호변 이성질성, 또는 방향족 모이더티를 함유하는 화합물에서 소위 원자가 호변 이성질성의 형태를 취할 수 있다. 단일 화합물은 1개 초과 유형의 이성질성을 나타낼 수 있다.
- [0139] 본원에 기술된 양태의 화합물은 모든 입체 이성질체(예컨대, 시스 및 트랜스 이성질체) 및 본원에 기술된 화합물의 모든 광학 이성질체(예컨대, R 및 S 거울상 이성질체), 및 라세미체, 부분입체 이성질체 및 이러한 이성질체의 다른 혼합물을 포함한다. 모든 입체 이성질체가 본 발명의 청구범위의 범주에 포괄되지만, 당업자는 특정 입체 이성질체가 바람직할 수 있음을 인식할 것이다.
- [0140] 일부 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 여러 호변 이성질체 형태, 예컨대 에놀 및 이민 형태, 및 케토 및 엔아

민 형태 및 기하 이성질체 및 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 이러한 모든 호변 이성질체 형태는 본 발명의 양태의 범주 내에 포함된다. 호변 이성질체는 용액 중의 호변 이성질체 집합의 혼합물로서 존재한다. 고체 형태에서, 통상적으로 하나의 호변 이성질체가 우세하다. 하나의 호변 이성질체가 기술될 수 있더라도, 본 발명의 양태는 본 발명의 화합물의 모든 호변 이성질체를 포함한다.

[0141] 1개 초과와 유형의 이성질성을 나타내는 화합물 및 이들 중 하나 이상의 혼합물을 비롯한, 본원에 기술된 화합물의 모든 입체 이성질체, 기하 이성질체 및 호변 이성질체 형태가 본 발명의 양태의 범주 내에 포함된다. 상대이온이 광학적으로 활성인 산 첨가 또는 염기 염, 예를 들어 d-락테이트 또는 l-리신, 또는 라세미체, 예를 들어 dl-타르트레이트 또는 dl-아르기닌이 또한 포함된다.

[0142] 본 발명의 양태는 또한 본원에 기술된 화합물의 회전장에 이성질체를 포함한다. 회전장에 이성질체는 회전적으로 제한된 이성질체로 분리될 수 있는 화합물을 지칭한다.

[0143] 시스/트랜스 이성질체는 당업자에게 주지된 통상적인 기술, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0144] 개별적인 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체의 키랄 합성, 또는, 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세미체(또는 염 또는 유사체의 라세미체)의 분해를 포함한다.

[0145] 다르게는, 라세미체(또는 라세미성 전구체)는 적합한 광학적 활성 화합물, 예를 들어 알코올, 또는, 본원에 기술된 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하는 경우, 1-페닐에틸아민 또는 타르타르산과 같은 염기 또는 산과 반응할 수 있다. 생성된 부분입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있고, 부분입체 이성질체 중 하나 또는 둘 다는 당업자에게 주지된 방법에 의해 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환될 수 있다.

[0146] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우, 정의를 비롯한 본 명세서가 지배할 것이다. 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 제외하지 않고, 언급된 정수 또는 정수의 군을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수형 용어는 복수형 용어를 포함하여야 하고, 복수형 용어는 단수형 용어를 포함하여야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 단수형 용어는 달리 지시되지 않는 한 복수의 언급을 포함한다. 예를 들어, 부형제는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 본원에 기술된 본 발명의 양상 및 변형은 양상 및 변형으로 "이루어진" 및/또는 "본질적으로 이루어진"을 포함한다.

[0147] 예시적인 방법 및 물질이 본원에 기술되지만, 본원에 기술된 바와 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실시 및 시험에 사용될 수 있다. 이러한 물질, 방법 및 예는 단지 설명적이고, 제한적으로 의도되지 않는다.

[0148] 방법, 용도 및 약제

[0149] 본 발명에 따라서, 소정량의 제1 화합물 또는 성분(예를 들어, PARP 억제제)은 소정량의 제2 화합물 또는 성분(예를 들어, PD-1 축 결합 길항제)과 조합되고, 소정량은 함께 비-소세포 폐암의 치료에 효과적이다. 함께 효과적인 양은 치료되는 질환의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 암의 치료에 관하여, 효과적인 양은 (1) 종양 크기의 감소, (2) 종양 전이 발생의 억제(즉, 어느 정도까지 감속시키고, 바람직하게는 중지시킴), (3) 종양 성장 또는 종양 침습의 어느 정도까지의 억제(즉, 어느 정도까지 감속시키고, 바람직하게는 중지시킴), 및/또는 (4) 암과 연관된 하나 이상의 징후 또는 증상의 완화(또는, 바람직하게는, 제거)의 효과를 갖는 양을 지칭한다. 용량 또는 투여 섭생법의 치료적 또는 약리학적 효능은 또한 특정 종양을 갖는 환자에서 질병 조절 및/또는 전체 생존을 유도하거나 강화시키거나 유지하거나 연장하는 능력에 의해 특징지어질 수 있고, 이것은 질병 진행 전의 시간의 연장으로서 측정될 수 있다.

[0150] 한 양태에서, 본 발명은 암의 치료에 효과적인 소정량의 PARP 억제제를 소정량의 PD-1 축 결합 길항제와 조합으로 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 암의 치료 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하되, 소정량이 함께 암에 효과적인, 암의 치료 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암의 치료에 사용하기 위한, PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제의 조합에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 소정량의 PARP 억제제 및 소정량의 PD-1 축 결합 길항제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하되, 소정량은 함께 암

의 치료에서 상승적인 효과를 달성하는, 암의 치료 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암의 치료를 위한, PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제의 조합에 관한 것으로서, 조합은 상승적이다. 한 양태에서, 본 발명의 방법 및 용도는 표적화된 치료제, 구체적으로 PARP 억제제 및 PD-1 축 결합 길항제의 상승적인 조합에 관한 것이다. 본 문단의 모든 양태의 한 양상에서, PARP 억제제는 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트 염이고, PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이다.

[0151] 당업자는, 예컨대 연령, 체중, 일반적인 건강, 투여되는 화합물, 투여 경로, 치료를 필요로 하는 비-소세포 폐암의 성질 및 진행, 및 다른 약의 존재와 같은 인자를 고려하여, 환자에게 투여될 본 발명의 조합에 사용되는 각각의 화합물의 적절한 양, 용량 또는 투여량을 공지된 방법에 따라 결정할 수 있을 것이다.

[0152] 한 양태에서, 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트는 1일 1회 약 0.1 내지 약 2 mg, 바람직하게는 1일 1회 약 0.25 내지 약 1.5 mg, 더욱 바람직하게는 1일 1회 약 0.5 내지 약 1.0 mg의 일일 투여량으로 투여된다. 한 양태에서, 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트는 1일 1회 약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg의 일일 투여량으로 투여된다. 본원에 제공된 투여량은 탈라조파립의 유리 염기 형태의 용량을 지칭하거나, 투여된 탈라조파립 염 형태의 유리 염기 당량으로서 계산된다. 예를 들어, 탈라조파립의 투여량 또는 양, 예컨대 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg은 유리 염기 당량을 지칭한다. 이러한 투여 섭생법은 최적 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 용량은 치료 상황의 응급 사태에 의해 지시되는 바와 같이 비례적으로 감소하거나 증가할 수 있다.

[0153] 본 발명의 방법의 실시는 다양한 투여 또는 투약 섭생법을 통해 달성될 수 있다. 본 발명의 조합의 화합물은 간헐적으로, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 조합의 화합물은 동시 투약 섭생법으로 투여될 수 있다.

[0154] 투여 또는 투약 섭생법의 반복은 암 세포의 바람직한 감소 또는 축소를 달성하기 위해 필요한 대로 수행될 수 있다. 본원에 사용된 "연속적인 투약 계획"은 투약 중단 없는, 예컨대, 치료 휴일 없는 투여 또는 투약 섭생법이다. 치료 주기 사이에 투약 중단 없는 21일 또는 28일 치료 주기의 반복은 연속적인 투약 계획의 예이다. 한 양태에서, 본 발명의 조합의 화합물은 연속적인 투약 계획으로 투여될 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 조합의 화합물은 연속적인 투약 계획으로 동시에 투여될 수 있다.

[0155] 한 양태에서, PARP 억제제는 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트이고, 28일의 완전한 주기를 구성하도록 1일 1회 투여된다. 28일 주기의 반복은 본 발명의 조합에 의한 치료 중에 연속된다.

[0156] 한 양태에서, 탈라조파립 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 이의 토실레이트는 21일의 완전한 주기를 구성하도록 1일 1회 투여된다. 21일 주기의 반복은 본 발명의 조합에 의한 치료 중에 연속된다.

[0157] 일부 양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 아벨루맙이고, 치료 과정 전반에 걸쳐 약 14일(± 2일) 또는 약 21일(± 2일) 또는 약 30일(± 2일)의 간격으로 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여될 것이다. 일부 양태에서, 아벨루맙은 치료 과정 전반에 걸쳐 약 14일(± 2일) 또는 약 21일(± 2일) 또는 약 30일(± 2일)의 간격으로 약 80, 150, 160, 200, 240, 250, 300, 320, 350, 400, 450, 480, 500, 550, 560, 600, 640, 650, 700, 720, 750, 800, 850, 880, 900, 950, 960, 1,000, 1,040, 1,050, 1,100, 1,120, 1,150, 1,200, 1,250, 1,280, 1,300, 1,350, 1,360, 1,400, 1,440, 1,500, 1,520, 1,550 또는 1,600 mg, 바람직하게는 800 mg, 1,200 mg 또는 1,600 mg의 고른 용량으로 투여된다. 특정 양태에서, 대상은 본원에 기술된 임의의 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는 약제의 정맥내(IV) 주입이 투여될 것이다. 특정 양태에서, 대상은 본원에 기술된 임의의 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는 약제의 피하(SC) 주입이 투여될 것이다.

[0158] 일부 양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 RN888이고, 치료 과정 전반에 걸쳐 약 14일(± 2일) 또는 약 21일(± 2일) 또는 약 30일(± 2일)의 간격으로 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 mg/kg의 용량으로 피하 투여될 것이다. 일부 양태에서, RN888은 약 14일(± 2일) 또는 약 21일(± 2일) 또는 약 30일(± 2일)의 간격으로 약 80, 150, 160, 200, 240, 250, 300, 320, 350, 400, 바람직하게는 300 mg의 고른 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, RN888은 300 mg Q4W의 양으로 피하 투여된다.

[0159] 본 발명의 조합의 화합물의 투여는 작용 부위로의 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 이러한 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입), 국소 및 직장 투여를 포함한다.

- [0160] 본 발명의 방법 또는 조합의 화합물은 투여 전에 제형화될 수 있다. 제형은 바람직하게는 특정 투여 방식을 위해 적합화될 것이다. 이러한 화합물은 당업계에 공지된 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화될 수 있고, 당업계에 공지된 광범위한 다양한 투여 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 제조에서, 활성 성분은 통상적으로 약학적으로 허용되는 담체와 혼합되거나, 담체에 의해 희석되거나, 담체에 의해 둘러싸일 것이다. 이러한 담체는, 비제한적으로, 고체 희석제 또는 충전제, 부형제, 멸균 수성 매질 및 다양한 비-독성 유기 용매를 포함한다. 투여 단위 형태 또는 약학 조성물은 개별적인 용량으로 세분화하기에 적합화된 용기에 포장된 정제, 캡슐, 예컨대 젤라틴 캡슐, 환제, 분말, 과립, 수성 및 비-수성 경구 용액 및 현탁액, 로젠지, 트로치, 경질 캔디, 스프레이, 크림, 셀브(salve), 좌제, 젤리, 겔, 페이스트, 로션, 연고, 주사용 용액, 엘릭서, 시럽 및 비경구 용액을 포함한다.
- [0161] 비경구 제형은 이의 제조를 위한 약학적으로 허용되는 수성 또는 비-수성 용액, 분산액, 현탁액, 에멀전 및 멸균 분말을 포함한다. 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일 및 주사용 유기 에스터, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 유동성은 레시틴과 같은 코팅, 계면활성제의 사용에 의해 또는 적절한 입자 크기를 유지함으로써 유지될 수 있다. 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액 중 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 이러한 투여 형태는 필요에 따라 적절히 완충될 수 있다.
- [0162] 추가적으로, 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 로릴 설페이트 및 활석이 종종 타정 목적을 위해 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에 사용될 수 있다. 따라서, 바람직한 물질은, 락토스 또는 유당 및 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 또는 엘릭서가 경구 투여에 바람직한 경우, 본원의 활성 화합물은, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 조합과 같은 희석제와 함께, 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 및, 필요에 따라 에멀전화제 또는 현탁화제와 조합될 수 있다.
- [0163] 특정한 양의 활성 화합물을 갖는 다양한 약학 조성물의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 명백할 것이다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)]을 참고한다.
- [0164] 본 발명은 또한 본 발명의 조합의 치료제, 및 치료제의 투여를 위한 서면 설명서를 포함하는 키트에 관한 것이다. 한 양태에서, 서면 설명서는, 예를 들어 본 발명의 치료제의 동시 또는 순차 투여를 위한, 치료제의 투여 방식을 상술하고 한정한다. 한 양태에서, 서면 설명서는, 예를 들어 28일 주기 동안 각각의 치료제의 투여의 일을 특정함으로써, 치료제의 투여 방식을 상술하고 한정한다.
- [0165] 개시된 교시가 다양한 적용례, 방법, 키트 및 조성물을 참고하여 기술되지만, 다양한 변화 및 변경이 본원의 교시 및 하기 청구된 발명을 벗어남이 없이 수행될 수 있음이 인정될 것이다. 상기 예는 개시된 교시를 더욱 잘 설명하기 위해 제공되고, 본원에 제시된 교시의 범주를 제한하려는 의도가 아니다. 본 발명의 교시가 이의 예시적인 양태에 관해 기술되었지만, 당업자는 이러한 예시적인 양태의 수많은 변형 및 변경이 과도한 실험 없이도 가능함을 용이하게 이해할 것이다. 이러한 모든 변형 및 변경은 본 발명의 교시의 범주에 속한다.
- [0166] 특허, 특허출원, 논문, 교과서 등을 비롯한 본원에 인용된 모든 참조문헌, 및 이들이 이미 존재하지 않는 정도까지의 본원에 인용된 참조문헌은 이들의 전문이 본원에 참조로 혼입된다. 하나 이상의 혼입된 문헌 및 유사한 자료가 비제한적으로 정의된 용어, 용례, 기술된 기술 등을 비롯한 본원과 상이하거나 상충되는 경우, 본원이 지배한다.
- [0167] 상기 명세서 및 예는 본 발명의 특정한 구체적인 양태를 상술하고, 본 발명자들에 의해 고려된 최선의 방식을 기술한다. 그러나, 기술된 내용이 문단으로 얼마나 상세하게 나타날지라도, 본 발명은 많은 방식으로 실시될 수 있고, 본 발명은 첨부된 청구범위 및 이의 등가물에 따라 해석되어야 함이 인정될 것이다.
- [0168] **실시예**
- [0169] **실시예 1:** 탈라조파립 및 아벨루마의 조합의 임상적인 연구.
- [0170] 본 실시예는 NSCLC, TNBC, HR+ 유방암, 재발 플레티넘-민감성 난소암, 요로상피암(UC) 및 거세-저항성 전립선암(CRPC)을 비롯한 국소적으로 진행된(1차 또는 재발) 또는 전이성 고형 종양을 갖는 성인 환자에서 탈라조파립과 조합되는 아벨루마의 1b/2 상, 오픈 라벨, 다중심 임상 시험 연구를 설명한다. 총 296명까지의 환자가 연구에 등록할 수 있다.

[0171] 시험의 1b 상 부분 - 용량 수준 코호트

[0172] 본 연구의 1b 상 부분 동안, 자격 기준에 부합하는, 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자는 고정된 용량의 아벨루맙 800 mg IV Q2W와 조합으로 QD 경구 투여된 탈라조파립의 3개까지의 상이한 용량(0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg) 중 하나로 치료될 수 있고, 독성을 제한하는 용량(DLT)에 대해 평가될 수 있다. 아벨루맙 및 탈라조파립 조합은 28일 주기로 투여될 수 있다. DLT 평가 기간은 28일(즉, 주기 1)일 수 있다. 목표 등록 코호트 크기는 36명 환자이다.

[0173] 출발 용량 수준은 1.0 mg 탈라조파립 QD + 800 mg 아벨루맙 Q2W일 수 있다. 평가된 조합의 용량 수준은 표 6에 포함된다.

[0174] [표 6]

[0175] 상 1b를 위한 탈라조파립 및 아벨루맙 용량 수준

용량 수준	탈라조파립 용량 (경구)	아벨루맙 용량 (IV)
D-0	1 mg QD	800 mg Q2W
D-1	0.75 mg QD	800 mg Q2W
D-2	0.5 mg QD	800 mg Q2W

[0176]

[0177] D = 일; QD = 1일 1회; Q2W= 2주 1회; 아벨루맙은 1시간 IV 주입으로서 투여될 수 있다.

[0178] 1b 상에서, 치료-관련된 독성 이외의 이유로 주기 1에서 조사 제품의 계획된 용량의 75% 이상을 수용하기 전에 연구 치료에서 철수한, DLT가 없는 환자는 DLT에 대해 평가가능하지 않다. 추가적인 환자를 DLT-평가가능한 것으로 간주되지 않는 환자를 대체하여 특정 등록 코호트에 등록할 수 있다.

[0179] 12명 이상의 DLT-평가가능한 환자가 0.33 미만의 DLT 비율과 연관된 최고 용량으로 치료될 때, 1b 상 부분을 완료한다. 1b 상 부분의 조기 완료는, 0.33 미만의 DLT 비율이 부합하므로, 9명 이상의 DLT-평가가능한 환자가 DLT가 발생하지 않은 동일한 용량 수준으로 처리할 때, 도달할 수 있다. 1b 상 부분이 완료되고, 조합의 추천된 2 상 용량이 결정되면, 2 상 부분을 개시할 수 있다. 약 1,236명의 환자는 변형된 독성 확률 간격(mTPI) 방법을 사용하여 1b 상에 등록할 것으로 예상된다.

[0180] 시험의 2 상 부분 - 확장 코호트

[0181] 연구의 1b 상 부분으로부터 나타난 전체 이용가능한 데이터(예컨대, 안전성 및 예비 항종양 활성)를 연구의 2 상 부분에서 환자의 등록을 개시하기 전에 평가할 수 있다. 본 연구의 2 상 부분은 추천된 2 상 용량으로 아벨루맙 및 탈라조파립 조합의 안전성 및 예비 항종양 활성을 추가로 평가할 수 있고, 이것은 비제한적으로 표 6에 기술된 3개의 투약 섭생법 중 하나일 수 있다. 2 상 확장 코호트는 표 7에 더욱 상세히 기술된 바와 같이 국소 진행성(1차 또는 재발) 또는 전이성 NSCLC, TNBC, HR+ 유방암, 난소암, UC 및 CRPC를 갖는 환자를 포함할 수 있다. 약 260명까지의 환자가 2 상에 등록될 것으로 예상된다.

[0182] [표 7]

[0183] 아벨루맵 + 탈라조파립의 2 상 연구의 확장 코호트

코호트	종양 유형	환자 수
A1	NSCLC	40
A2	NSCLC, PD-L1 에 대한 50% 이상의 TPS	40
B1	TNBC	20
B2	HR ⁺ BC, DDR 결함 양성	20
C1	난소암, 재발 플래티넘 민감성	40
C2	난소암, 재발 플래티넘 민감성, BRCA 유전자 검출	20
D	요로상피암	40
E1	CRPC	20
E2	CRPC, DDR 결함 양성	20

[0184]

[0185] 연구의 핵심 환자 포함 기준

[0186] 연구에 등록된 환자는 치유 목적의 치료로 처리할 수 없는 국소 진행성(1차 또는 재발) 또는 전이성 고형 종양의 조직학적 진단을 받아야 한다. 추가적인 기준은 하기 더욱 상세히 기술된다.

[0187] 1b 상 및 2 상 코호트 A1 및 A2에서 NSCLC의 경우, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대한 0 내지 2회의 사전 플래티넘-기반 화학요법 섭생법을 수용하여야 한다. 플래티넘-기반 화학요법으로 사전 치료되는 경우, NSCLC 환자는 치료 중에 진행을 갖지 않아야 하고; 플래티넘-기반 화학요법의 중단 후 질병 진행은 허용된다. NSCLC 환자는 NSCLC에서 활성화 EGFR 돌연변이, ALK 전좌/재배열, 또는 c-ros 종양유전자 1(ROS1) 전좌/재배열을 갖지 않아야 한다. 비-편평상피 세포 조직학은 상태가 알려지지 않은 경우 시험을 필요로 한다.

[0188] NSCLC 코호트 A2의 경우, 환자는 또한 연구 등록 1년 전 이내(이러한 시간 동안, 환자는 어떠한 중간 전신 항암 치료도 수용하지 않았음)에 수행된 생검/수술로부터의 종양 조직에 대한 22C3 PD-L1 mAb 또는 SP263 PD-L1 mAb 기반 면역조직화학 검정을 사용하는 지방 연구실 시험을 통해 측정된, PD-L1에 대해 50% 이상의 사전 기록된 종양 비율 점수(TPS)를 가져야 한다.

[0189] 1b 상 TNBC 코호트의 경우, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대해 1회 이상의 사전 화학요법 섭생법을 수용하여야 한다. 라파마이신(mTOR) 또는 사이클린-의존성 키나제(CDK) 4/6 억제제, 또는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)의 포유동물 표적과 같은 사전 호르몬 요법 또는 표적화된 항암 요법의 수에는 제한이 없다. 신-보강/보강 플래티넘-기반 화학요법으로 사전 치료되는 경우, 1b 상 TNBC 환자는 치료 중에 또는 플래티넘-기반 화학요법의 중단 후 6개월 내에 진행을 갖지 않아야 한다. 진행성/전이성 설정에서 플래티넘-기반 화학요법으로 사전 치료되는 경우, 1b 상 TNBC 환자는 가장 최근의 플래티넘-기반 화학요법의 치료 중에 진행을 갖지 않아야 한다.

[0190] 2 상 TNBC 코호트 B1의 경우, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대해 0 내지 2회의 사전 화학요법 섭생법을 수용해야 한다. 라파마이신(mTOR) 또는 사이클린-의존성 키나제(CDK) 4/6 억제제, 또는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)의 포유동물 표적과 같은 사전 호르몬 요법 또는 표적화된 항암 요법의 수에는 제한이 없다. 신-보강/보강 플래티넘-기반 화학요법으로 사전 치료되는 경우, 환자는 치료 중에 또는 플래티넘-기반 화학요법의 중단 후 6개월 내에 진행을 갖지 않아야 한다. 진행성/전이성 설정에서 플래티넘-기반 화학요법으로 사전 치료되는 경우, 환자는 가장 최근의 플래티넘-기반 화학요법의 치료 중에 진행을 갖지 않아야 한다.

[0191] 2 상 호르몬-수용체-양성(HR+) 유방암만의 코호트 B2의 경우, 환자는, 중앙 실험실에 제출된 FFPE 종양 조직으로부터의 파운데이션 메디슨의 파운데이션 원 검정에 의해 측정된 DDR 결함-양성 질병을 가져야 한다. 이러한 조직은 본 연구의 부분으로서 획득된 의무적인 종양 생검, 또는 연구 등록 1년 전 이내(이러한 시간 동안, 환자는 어떠한 중간 전신 항암 치료도 수용하지 않았음)에 수행된 생검/수술로부터의 기록 종양 조직으로부터 취해져야 한다. 환자는 표준 호르몬 요법에 이어서 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 0 내지 2회의 사전 화학요법 섭생법을 수용하여야 한다. mTOR 또는 CDK4/6 억제제, 또는 VEGF와 같은 사전 호르몬 요법 또는 표적화된 항암 요법에는 제한이 없다. 신-보강/보강 플래티넘-기반 화학요법으로 사전 치료되는 경우, 환자는 치료 중에 또는 플래티넘-기반 화학요법의 중단 후 6개월 내에 진행을 갖지 않아야 한다. 진행성 설정에서 플래티넘

-기반 화학요법으로 사전 치료되는 경우, 환자는 가장 최근의 플래티늄-기반 화학요법의 치료 중에 진행을 갖지 않아야 한다.

[0192] 1b 상의 재발 상피성 난소암 환자의 경우, 1회 이상의 사전 플래티늄-기반 화학요법 섭생법으로 사전 치료되어야 하고, 치료 중에 질병 진행이 없었고(플래티늄 난치성), 마지막 플래티늄-기반 화학요법의 중단 후 6개월 내에 질병 진행이 있었다(플래티늄 내성 재발).

[0193] 2 상 재발 상피성 난소암, 코호트 C1 및 C2의 경우, 환자는 1 또는 2회의 사전 플래티늄-기반 화학요법 섭생법으로 사전 치료되어야 하고, 마지막 치료로서 플래티늄-기반 화학요법을 수용하여야 하고; 치료 중에 또는 마지막 플래티늄-기반 화학요법의 중단 후 6개월 내에 질병 진행이 없어야 한다(또한, "플래티늄 민감성 재발 질병으로 지칭됨). 코호트 C2의 경우, 환자는 지방 실험실에서 FDA(또는 동등한 규제 당국)에 의해 승인된 임상 진단 시험으로부터 수득한 사전 시험 결과에 기초하여 생식계열 또는 체세포 BRCA1 또는 BRCA2 유전자 결함을 가져야 한다.

[0194] 1b 상에 방광, 요도, 요관 또는 신우 연구를 비롯한 요로상피(UC)의 이행 세포 암종의 경우, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 UC에 대한 1회 이상의 사전 전신 플래티늄-기반 화학요법 섭생법을 수용하거나 플래티늄-기반 화학요법에 대해 부적격이어야 한다. 플래티늄-기반 화학요법으로 사전 치료되는 경우, 환자는 치료 중에 진행을 갖지 않아야 하고; 플래티늄-기반 화학요법의 중단 후에 질병 진행이 요구된다.

[0195] 방광, 요도, 요관 또는 신우 연구 2 상, 코호트 D를 비롯한 요로상피(UC)의 이행 세포 암종의 경우, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 UC에 대한 0 내지 2회의 사전 전신 플래티늄-기반 화학요법 섭생법을 수용하여야 한다. 플래티늄-기반 화학요법으로 사전 치료되는 경우, 환자는 치료 중에 진행을 갖지 않아야 하고; 플래티늄-기반 화학요법의 중단 후에 질병 진행이 허용된다.

[0196] 신경내분비 분화, 시그넷 세포 또는 소세포 특징이 없는 CRPC의 경우, 1b 상 및 2 상 코호트 E1 및 E2의 연구에서, 환자는 전이성 질병을 가져야 한다. 국지적인 골반 림프절(대동맥분기 아래)로 제한된 질병 확산을 갖는 환자는 뼈 전이가 뼈 스캔에 존재하지 않는 한 부적격이다. 환자는 전이성 전립선암에 대한 1회 이상의 탁산-기반 섭생법을 비롯한 1 또는 2회의 사전 화학요법 섭생법을 수용하여야 한다. 환자는 전이성 CRPC의 치료를 위한 1회 이상의 라인의 신규한 호르몬 요법(엔잘루타미드 및/또는 아비라테론 아세테이트/프레드니손)에 대해 진행되어야 한다. 혈청 테스토스테론 ≤ 1.73 nmol/L(50 ng/dL). 양측 고환절제술 또는 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH) 작용제/길항제에 의한 진행성 안드로겐 박탈 요법(수술 또는 의학적 거세)이 요구된다. 환자는 하기 3개의 기준 중 1개 이상으로서 정의된 등록시 진행성 질병을 가져야 한다: (1) 측정 사이에 1주 이상의 간격으로 최소 3개의 상승하는 PSA 값(선별 PSA 값은, PSA 진행에 의해 유일하게 자격을 주는 경우, 2 μ g/L(2 ng/mL) 이상이어야 함); (2) RECIST v1.1에 의해 정의된 연조직 질병, 또는 (3) 뼈 스캔 상에 2개 이상의 새로운 전이성 병변을 갖는 전립선암 작업군 3(Prostate Cancer Working Group, PCWG3)에 의해 정의된 뼈 질병 진행.

[0197] 코호트 E2의 경우, 환자의 질병은 또한 중앙 실험실에 제출된 FFPE 종양 조직으로부터의 파운데이션 메디슨의 파운데이션 원 검정에 의해 측정된 DDR 결함-양성이어야 한다. 이러한 조직은 본 연구의 부분으로서 획득된 의무적인 종양 생검, 또는 연구 등록 1년 전 이내(이러한 시간 동안, 환자는 어떠한 중간 전신 항암 치료도 수용하지 않았음)에 수행된 생검/수술로부터의 기록 종양 조직으로부터 취해져야 한다. 뼈 외부에 생검가능한 병변이 없는 환자의 경우, 연구 등록 5년 내에 수행된 생검/수술로부터의 기록 종양 조직이 제출되어야 한다. 조직은 슬라이드 또는 블록으로서 보내질 수 있다.

[0198] 종양 반응 평가

[0199] 항-종양 활성은 모든 공지된 또는 의심되는 질병 부위, 예컨대 가슴, 복부, 골반, 뇌(뇌 전이가 확인되거나 임상적으로 의심되는 경우) 또는 전신에서 CT 또는 MRI에 의한 방사선학적 종양 평가를 통해 평가될 수 있다. CRPC를 갖는 환자를 제외한 모든 종양 유형의 경우, 이러한 평가는 기준선에서, 치료 중에 연구 개시로부터 1년 동안 8주마다, 및 이어서 후속 항암 요법의 개시에 무관한 질병 진행까지 16주마다 수행될 수 있다. 또한, 뼈 스캔(바람직한 방법) 또는 18 플루오로데옥시글루코스 위치 양전자 방출 단층촬영(18 F FDG PET)/CT가 기준선에서, 이어서 연구 치료의 첫 번째 해 동안 16주마다, 및 이어서 24주마다 요구될 수 있다(단지 뼈 전이가 기준선에서 존재하는 경우).

[0200] CRPC를 갖는 환자의 경우, 모든 공지된 또는 의심되는 질병 부위, 예컨대 가슴, 복부, 골반, 뼈, 뇌(뇌 전이가 확인되거나 임상적으로 의심되는 경우) 또는 전신에서 CT 또는 MRI 및 뼈 스캔이 기준선에서, 치료 중에 연구

개시로부터 24주 동안 8주마다, 및 이어서 후속 항암 요법의 개시에 무관한 질병 진행까지 12주마다 수행될 수 있다.

[0201] CRPC를 제외하는 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양에 대한 반응의 평가는 RECIST v1.1 및 irRECIST를 사용하여 수행될 수 있다. CRPC의 경우, 조사자는 RECIST v1.1에 의해 연조직 질병의 반응을 평가할 수 있다. 뼈 질병은 RECIST v1.1에 의해 평가된 비-표적 병변으로 간주되지 않을 수 있지만, PCWG3에 의해 진행성 질병으로 평가될 수 있다. CRPC의 방사선사진 진행의 측정에 필요한 기록은 "방사선사진 진행의 증거에 대한 기준"이라는 제목의 표 5에 제시된다.

[0202] 난소암을 갖는 환자의 경우, 혈액은 치료 종료 시까지 28일의 각각의 치료 주기의 제1일에 수집될 수 있고, 환자의 질병을 모니터링하는 암 항원 125(CA125) 시험에 대해 지방 실험실에서 분석될 수 있다. 증가된 CA125 시험 결과는 의심되는 질병 진행에 기인한 방사선학적 종양 평가를 유발하여야 한다.

[0203] CRPC를 갖는 환자의 경우, 혈액은 치료 종료 시까지 28일의 각각의 치료 주기의 제1일에 수집될 수 있고, 환자의 질병을 모니터링하는 전립선-특이적 항원(PSA)에 대해 지방 실험실에서 분석될 수 있다. 증가된 PSA 시험 결과는 의심되는 질병 진행에 기인한 방사선학적 종양 평가를 유발하여야 한다.

[0204] **실시예 2.** 사전에 치료되지 않은 진행성 난소암에서, 화학요법과 조합되는 아벨루맙의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 3 상 임상 연구 및 이어서 PARP 억제제 탈라조파립, 특히 탈라조파립 토실레이트와 조합되는 아벨루맙의 유지 요법.

[0205] DNA 손상 수리(DDR+)에서 결함을 갖는 종양을 갖는 최소 360명의 환자를 비롯한, 근본적인 암에 대해 치료하지 않은, 조직학적으로 확인된 III 내지 IV 기 상피성 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암(문헌[American Joint Committee on Cancer (AJCC)/UICC TNM and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Staging System 2014 edition]에 따름)을 갖는 약 720명의 환자가 표 8에 제시된 아암 중 하나로 무작위화될 수 있다.

[0206] [표 8]

[0207] 연구 디자인

	화학요법 치료	유지 치료
아암 A	3 시간에 걸친 파클리탁셀 175 mg/m ² IV, 및 이어서 15 내지 60 분에 걸친 카보플라틴 AUC 5 또는 6 IV 6 회 사이클 동안 각각의 3 주 사이클의 1 일에, 아벨루맙 800 mg IV	각각의 6 주 사이클의 1, 15 및 29 일에 IV 투여된 아벨루맙 800 mg 각각의 6 주 사이클의 매일 1 회 경구 투여된 탈라조파립 1 mg
아암 B	6 회 사이클 동안 각각의 3 주 사이클의 1 일에, 3 시간에 걸친 파클리탁셀 175 mg/m ² IV, 및 이어서 15 내지 60 분에 걸친 카보플라틴 AUC 5 또는 6 IV	각각의 6 주 사이클의 매일 1 회 경구 투여된 탈라조파립 1 mg 또는 0.75 mg
아암 C	6 회 사이클 동안 각각의 3 주 사이클의 1 일에, 3 시간에 걸친 파클리탁셀 175 mg/m ² IV, 및 이어서 15 내지 60 분에 걸친 카보플라틴 AUC 5 또는 6 IV 보강제 환자의 경우, 사이클 2 로 출발하여 각각의 3 주 사이클의 1 일에, 및 신보강제 환자의 경우, 사이클 1, 2, 5 및 6 동안 각각의 3 주 사이클의 1 일에 베바시주맙 15 mg/kg IV	각각의 6 주 사이클의 1 및 22 일에 IV 투여된 베바시주맙 15 mg/kg

[0208]

[0209] 칼버트 방정식에 따라, 카보플라틴 용량 = 표적화된 AUC x (GFR +25)

[0210] 상기 표 8의 유지 치료는 화학요법 치료에서 화학요법의 마지막 용량의 4주 내에 개시되어야 한다.

[0211] 유의한 독성의 경우, 연구의 각각의 약물의 투약은 표 9에 제시된 바와 같이 중단되거나 지연되거나 감소될 수 있다.

[0212] [표 9]

[0213] 용량 감소의 용량 수준

	출발 용량	감소된 용량
탈라조파립	1 mg 매일	0.75 mg 매일, 0.5 mg 매일
탈라조파립	0.75 mg 매일	0.50 mg 매일 또는 0.25 mg 매일
아벨루맵 *	800 mg Q3W	일시적 또는 영구적 불연속
아벨루맵 **	800 mg Q2W	일시적 또는 영구적 불연속
파클리탁셀	175 mg/m ² Q3W	135 mg/m ² Q3W 110 mg/m ² Q3W
카보플라틴	AUC 6 Q3W	AUC 5 Q3W 또는 AUC 4 Q3W
카보플라틴	AUC 5 Q3W	AUC 4 Q3W 또는 AUC 3 Q3W

[0214]

[0215] * 화학요법 치료에서 투여된 아벨루맵

[0216] ** 유지 치료에서 투여된 아벨루맵

[0217] 환자는 RECIST v1.1, 허용불가능한 독성 또는 동의의 철수에 따라 맹검 독립 중심 검토(Blinded Independent Central Review, "BICR")에 근거하여 진행성 질병까지 유지 치료를 계속 수용할 수 있다. 아암 A 유지 치료, 탈라조파립 및 아벨루맵의 경우, 유지 치료의 최대 지속시간은 24개월이다.

[0218] PFS를 비롯한 반응의 평가는 BICR 및 조사자에 의해 평가된 RECIST 버전 1.1 및 조사자에 의해 평가된 irRECIST를 사용하여 수행될 수 있다. 종양 조직 샘플 및 혈액 샘플은 치료 전에 및 치료 종료시 각각의 환자에 대해 취득될 수 있다. 환자의 혈액 샘플은 또한 치료 주기 중에 다양한 시간에 수집될 수 있다. 소급 적용되는 DDR 바이오마커 분석을 수행할 수 있다. PD-L1 발현, 종양 침습 CD8 + T 림프구의 존재/부재, 종양 돌연변이 부담 및 이형접합의 손실, 핵심 종양유전자에서 돌연변이의 존재, 임의의 프로테옴 또는 유전적 서명의 존재와 같은 추가적인 분석이 수행될 수 있다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MERCK PATENT GMBH

PFIZER INC.

<120> COMBINATION OF A PARP INHIBITOR AND A PD-1 AXIS BINDING

ANTAGONIST

<130> PC72390-02

<140> PCT/US2018/055174

<141> 2018-10-10

<150> US 62/572,024

<151> 2017-10-13

<150> US 62/697,587

<151> 2018-07-13

<160> 24

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala 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 Ser Tyr

20 25 30
Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Leu Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440
 <210> 2
 <211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala 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 Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255

 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320

 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380

 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440
 <210> 3
 <211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser

115 120 125

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn

130 135 140

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala

145 150 155 160

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys

165 170 175

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp

180 185 190

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu

195 200 205

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 4

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala 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 Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 5

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala 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 Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Trp Pro Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Trp Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Tyr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Phe Tyr Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 7

<211> 432

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Gln Pro Gly Arg Ser

1 5 10 15

Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser Gly

20 25 30

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

35 40 45

Val Arg Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

115 120 125

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Asp Tyr Phe

130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Thr Tyr Thr

180 185 190

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Arg Val Glu

195 200 205
Ser Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

210 215 220
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Trp Val Asp Val Ser Gln Glu
245 250 255

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Tyr Asp Gly Val Glu Val His
260 265 270

Asn Ala Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

275 280 285
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
290 295 300

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
305 310 315 320

Thr Ile Ser Lys Ala Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
325 330 335

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

340 345 350
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
355 360 365

Asn Gly Gln Pro Glu Lys Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
370 375 380

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
385 390 395 400

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

405 410 415
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
420 425 430

<210> 8

<211> 208

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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 Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser

100 105 110

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Ser Gly Thr Ala Ser

115 120 125

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu

165 170 175

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr

180 185 190

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

195 200 205

<210> 9

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

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> 10
<211> 218
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 10

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> 11

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly

1 5 10 15

Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn

20 25 30

Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser

35 40 45

Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly

50 55 60

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln

65 70 75 80

Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu

85 90 95

Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu

100 105 110

Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn

130 135 140

Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val

145 150 155 160

Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp

165 170 175

Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser

180 185 190

Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Glu Pro Lys Ser Cys Asp

195 200 205

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

210

215

220

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

225

230

235

240

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Trp Val Asp Val Ser His Glu Asp

245

250

255

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

260

265

270

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Trp

275

280

285

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

290

295

300

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

305

310

315

320

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

325

330

335

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

340

345

350

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

355

360

365

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

370

375

380

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

385

390

395

400

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

405

410

415

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

420

425

430

<210> 12

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

Glu Val Gln Leu Val 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 Asp Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 13

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser 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 Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 14

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

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
 Ile Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

35 40 45
 Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Lys Gly Arg
 50 55 60
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 65 70 75 80
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile
 85 90 95
 Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 15

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 16

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu

35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser

65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
 85 90 95
 Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
 100 105 110

 Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
 115 120 125
 Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
 130 135 140
 Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
 165 170 175

 Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
 180 185 190
 Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
 195 200 205
 Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
 210 215 220
 Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
 225 230 235 240

 Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
 245 250 255
 Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
 260 265 270
 Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
 275 280 285
 Glu Thr
 290
 <210> 17
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Ser Tyr Ile Met Met

1 5

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Arg Val

1 5 10

<210> 23

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

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

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr 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 Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
210	215	220	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
245	250	255	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
260	265	270	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
275	280	285	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
290	295	300	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
325	330	335	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
340	345	350	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
355	360	365	

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 24

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln

100	105	110	
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu			
115	120	125	
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr			
130	135	140	
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys			
145	150	155	160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr			
165	170	175	
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His			
180	185	190	
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys			
195	200	205	
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
210	215		