



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0162030  
(43) 공개일자 2023년11월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/5377 (2013.01)  
A61K 39/39558 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7036562
- (22) 출원일자(국제) 2022년03월25일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년10월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2022/057895
- (87) 국제공개번호 WO 2022/200557  
국제공개일자 2022년09월29일
- (30) 우선권주장  
63/166,295 2021년03월26일 미국(US)  
63/208,728 2021년06월09일 미국(US)

- (71) 출원인  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
- (72) 발명자  
스미스, 시몬 앤드류  
영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지  
케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭  
애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드  
던, 엠마 제인  
영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지  
케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭  
애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드  
이지연  
서울특별시 강남구 일원로 115 성균관 유니버시티  
스쿨 오브 메디슨 삼성 메디컬 센터 빌딩 에이-5  
디파트먼트 오브 메디슨 디비전 오브 헤마톨로지  
-온콜로지
- (74) 대리인  
장덕순, 류현경

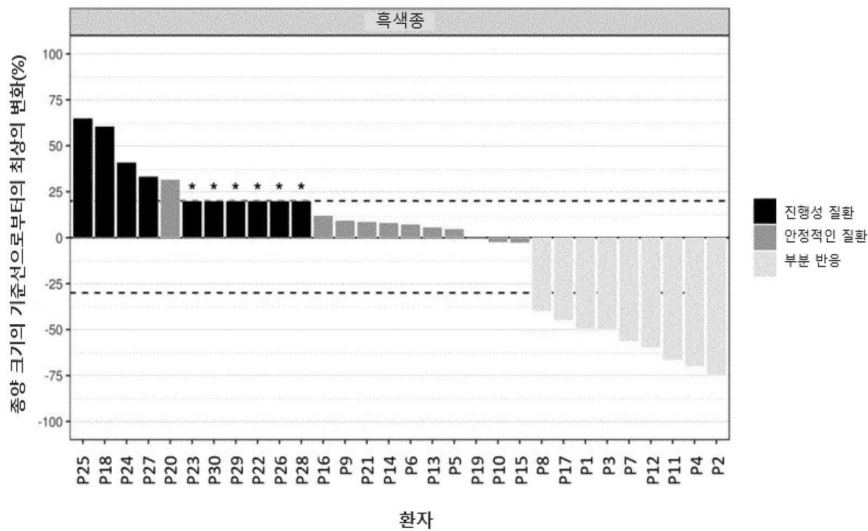
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **흑색종의 병용 치료법**

(57) 요약

흑색종의 병용 치료법. 본 명세서는 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자의 흑색종의 치료를 위한 면역관문 저해제와 병용한 ATR 저해제의 사용을 개시한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 16/2827* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자의 흑색종 치료에 사용하기 위한 ATR 저해제 및 면역관문 저해제의 병용물.

#### 청구항 2

이전에 면역요법을 받은 적이 있고 흑색종 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자의 흑색종을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 ATR 저해제를 유효량의 면역관문 저해제와 병용하여 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 3

환자의 흑색종 치료용 의약의 제조에서, 면역관문 저해제와 병용한 ATR 저해제의 용도로서, 환자는 이전에 면역요법을 받은 적이 있는, 용도.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, ATR 저해제는 AZD6738, M6620(버조서팁(berzosertib)), BAY-1895344, EPT-46464, VE-821 및 VX-970으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, ATR 저해제는 AZD6738인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 면역관문 저해제는 PD-1 저해제, PD-L1 저해제 또는 CTLA-4 저해제인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 면역관문 저해제는 PD-L1 저해제인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, PD-L1 저해제는 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종은 피부, 말단 및 점막 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종은 진행된 흑색종인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종은 전이성 흑색종인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

#### 청구항 12

제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, AZD6738은 28일 주기의 제15일 내지 제28일에 투여되는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 13**

제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, AZD6738은 28일 주기의 제1일 내지 제7일에 투여되는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 14**

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, AZD6738의 총 1일 용량은 30 mg 내지 500 mg인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 15**

제14항에 있어서, AZD6738의 총 1일 용량은 240 mg 용량으로 1일 2회 투여되는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 16**

제14항에 있어서, AZD6738의 총 1일 용량은 160 mg 용량으로 1일 2회 투여되는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 17**

제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 더발루맵은 주기 1의 제1일부터 4주마다 1회 1500 mg의 양으로 투여되는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 이전의 면역요법은 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함하는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 이전의 면역요법은 PD-1 저해제, PD-L1 저해제 및 CTLA-4 저해제로부터 선택된 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함하는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 이전의 면역요법은 캄브롤리주맵, 니볼루맵, 세미플리맵, 스파르탈리주맵, 캄렐리주맵, 신틸리맵, 티스렐리주맵, 토리팔리맵, AMP-224, AMP-514, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 더발루맵, KN035, CK-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, 이필리무맵 및 트레멜리무맵으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함하는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 이전의 면역요법은 캄브롤리주맵 또는 니볼루맵에 의한 치료를 포함하는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 면역요법에 대해 1차 내성을 갖는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 23**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 면역요법에 대해 획득 내성(acquired resistance)을 갖는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 24**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 보조 요법으로서 면역요법을 받았던, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 30% 초과, 객관적 반응을 달성하는, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존은 3개월 초과, 바람직하게는 4개월 초과, 바람직하게는 5개월 초과, 바람직하게는 6개월 초과, 더욱 바람직하게는 7개월 초과인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 전체 생존은 10개월 초과, 바람직하게는 11개월 초과, 바람직하게는 12개월 초과, 바람직하게는 13개월 초과, 더욱 바람직하게는 14개월 초과인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 반응의 지속 기간은 적어도 3개월, 바람직하게는 적어도 4개월, 바람직하게는 적어도 5개월, 더욱 바람직하게는 적어도 6개월인, 병용물 또는 방법 또는 용도.

**청구항 29**

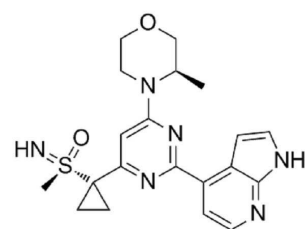
키트로서,

- a. ATR 저해제 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제1 약제학적 조성물;
- b. 면역관문 저해제 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제2 약제학적 조성물; 및
- c. 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자의 흑색종의 치료에서 제1 및 제2 약제학적 조성물의 사용을 위한 지침을 포함하는 키트.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 명세서는 흑색종 치료에 사용하기 위한 4-{4-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]-6-[1-((R)-S-메틸설폰이미도일)사이클로프로필]피리미딘-2-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(AZD6738, 세랄라셀팁(ceralasertib), 아래의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 및 면역관문 저해제, 예컨대 더발루맙의 병용물에 관한 것으로, 이 병용물은 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여된다. 본 명세서는 또한 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 면역관문 저해제와 병용하여 ATR 저해제를 투여하는 것을 포함하는 흑색종의 치료 방법, 이전에 면역요법을 받은 환자의 흑색종 치료용 의약 제조를 위한 면역관문 저해제와 병용한 ATR 저해제의 용도에 관한 것이다.



[0002]  
[0003] [화학식 I]

**배경 기술**

[0004] ATR은 세린/트레오닌 단백질 키나제이며 포스파티딜이노시톨 3-키나제 관련 키나제(PIKK) 패밀리의 구성원이다. 정상 DNA 복제 동안, ATR은, 수선되지 않고 남아있는 경우에 이중 가닥 파손으로 진행될 수 있는 중단된 복제 분기점(stalled replication fork)에서 보충된다(recruited). ATR은 또한 단일 가닥 DNA 손상 또는 이

중 가닥 파손의 절제 후 복제 단백질 A(RPA)로 코팅된 단일 가닥 DNA에 보충된다. ATR의 보충 및 활성화는, DNA가 수선되고 중단된 복제 분기점이 해결되는 동안 S-기에서의 세포 주기 저지, 또는 핵 단편화 및 세포 예정사(세포자멸사)로의 진입으로 이어진다.

- [0005] [003] 그 결과, ATR 저해제는 DNA 수선을 위해 ATR에 의존하는 종양 세포, 예를 들어, ATM-결핍 종양에서 성장 저해를 야기하는 것으로 예상된다. 이러한 단일요법 활성화에 추가로, ATR 저해제는 또한 병용하여 사용될 때 (ATR-의존적 DNA 수선 과정의 저해를 통해) 세포독성 DNA 손상제 및 방사선요법의 활성을 강력하게 하는 것으로 예측된다.
- [0006] [004] 예시적인 ATR 저해제에는 WO2011/154737에 처음 개시된 다른 PIKK 패밀리 구성원에 대해 양호한 선택성을 갖는 ATR의 강력한 저해제인 AZD6738이 포함된다. 이 화합물은 DNA 수선에 대해 ATR 기능에 의존하는 질환, 예를 들어, 세린/트레오닌-특이적 단백질 키나제인 ATM이 결핍된 종양을 갖는 환자에서의 경구 항-종양제로서 개발 중에 있다. AZD6738은 다양한 형태의 암에 대한 임상 시험에서 조사 중에 있다.
- [0007] [005] 흑색종은 피부 내 멜라닌 세포로서 알려진 색소-생성 세포로부터 발생되며, 가장 위험한 피부암 형태이다. 2015년에, 활성 흑색종을 갖는 활성 310만명의 사람이 있으며, 59,800건의 사망이 야기되었지만(Vos *et al.*, *Lancet* 388, 1545-1602); 2020년에 미국 암학회(American Cancer Society)는 약 100,000건의 신규한 사례가 지역적으로 진단되고, 대략 7,000건의 사망이 있을 것으로 추정한다.
- [0008] [006] 흑색종에 대한 현재의 치료 표준은, 예를 들어, 면역관문 저해제, 예컨대, 니볼루맙 또는 펠브롤리주맙을 이용하여, 일선 면역요법에 기반한다. 활성화 가능한 돌연변이를 갖는 환자, 예컨대, BRAF 돌연변이를 갖는 환자는 표적화된 제제를 받을 수 있다. 환자는 여러 상이한 계통의 면역요법을 받을 수 있지만, 일단 이것이 더 이상 효과적이지 않다면, 표준 화학요법 유사 더블렛(doublet)인 카보플라틴과 파클리탁셀 또는 단일 제제인 파클리탁셀이 치료를 계속하기 위해 사용될 수 있다. 그러나, 화학요법에 대한 반응은 종종 불량하며, 약 20%가 더블렛 화학요법에 반응하고 환자의 대략 5%만이 탁산에 반응한다. 따라서, 더 이상 면역요법을 받을 수 없는 내성 흑색종 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 추가적인 접근에 대한 긴급한 요구가 있다.

**발명의 내용**

- [0009] [007] 놀랍게도, 그리고 예상 외로, 2상 임상 시험 데이터 분석을 통해 더발루맙 등의 면역관문 저해제와 조합한 AZD6738 등의 ATR 저해제가 이전에 면역요법 치료를 받은 적이 있는 흑색종 환자에서 효과가 있으며, 후속 ATR 저해 및 면역요법에 반응하는 개체의 비율이 높은 것으로 밝혀졌다. 특히, 이 병용물은 개선된 무진행 생존, 전체 생존 및 개선된 반응의 지속 기간을 제공한다. 등록된 모든 흑색종 아형에서 반응이 관찰되었으며, 치료가 더 어려운 것으로 알려진 말단 및 점막 흑색종에서도 반응이 관찰되었다. 또한, 이 병용물은 일반적으로 치료가 어려운 1차 내성(및 2차 내성)이 있는 환자에서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 따라서 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 흑색종 환자는 AZD6738과 같은 ATR 저해제와 PD-L1 저해제 더발루맙과 같은 면역관문 저해제의 병용 치료법의 표적 집단으로 확인되었다.
- [0010] [008] 이론에 구애됨을 바라지 않고, ATR 저해제는 흑색종의 면역 프로파일을 재설정하여 흑색종을 면역요법을 통한 추가 치료에 감작시키는 것으로 여겨진다.
- [0011] [009] 본 명세서의 목적은 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자의 흑색종 치료를 위해 AZD6738과 같은 ATR 저해제와 더발루맙과 같은 면역관문 저해제의 병용물을 제공하는 것이다.
- [0012] [0010] 본 명세서의 일 양상에서, 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자의 흑색종 치료에 사용하기 위한 ATR 저해제 및 면역관문 저해제를 포함하는 병용물이 제공된다.
- [0013] [0011] 본 명세서의 추가 양상에서, 이전에 면역요법을 받은 적이 있고 흑색종 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자의 흑색종을 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 상기 환자에게 유효량의 ATR 저해제를 유효량의 면역관문 저해제와 병용하여 투여하는 것을 포함한다.
- [0014] [0012] 본 명세서의 추가 양상에서, 흑색종 치료용 의약의 제조에서, 면역관문 저해제와 병용한 ATR 저해제의 용도가 제공되며, 여기서 환자는 이전에 면역요법을 받은 적이 있다.
- [0015] [0013] 본 명세서의 추가 양상에서, 흑색종 치료에 사용하기 위해, 면역요법을 받은 적이 있는, 치료적 처치를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 유효량의 면역관문 저해제와 병용하여, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 유효량의 ATR 저

해제를 투여하는 것을 포함하는 병용 치료법이 제공된다.

[0016] [0014] 본 명세서의 추가 양상에서, ATR 저해제 및 적어도 하나의 억제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 억제학적 조성물, 및 면역관문 저해제를 포함하는 억제학적 조성물, 및 흑색종의 치료에서 억제학적 조성물의 사용을 위한 지침을 포함하는 키트가 제공되며, 여기서 억제학적 조성물은 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여된다.

**도면의 간단한 설명**

[0017] [0015] 도 1: AZD6738과 더발루맙 병용 치료에 대한 흑색종 환자의 반응을 보여주는 막대 차트.  
 [0016] 도 2: 흑색종 환자에 대한 AZD6738 및 더발루맙 치료의 지속 기간과 환자 반응을 보여주는 스위머 플롯 (Swimmer plot). 막대의 "x"는 첫 번째 반응 날짜에 해당하며, 반응의 지속 기간은 x로부터 계산된다. 환자 P30은 진행성 질환(PD)이 있었고, 10일 후에 환자에서 질환이 진행된 이래로 막대가 표시되지 않았으므로 투여 시작일과 최종 투여일이 동일했다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0018] [0017] 본 명세서에서 상세하게 설명되는 발명은 임의의 열거된 실시형태 또는 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 다른 실시형태는 당업계의 숙련된 독자에게 용이하게 분명할 것이다.

[0019] [0018] 단수 형태는 "적어도 하나"를 의미한다. 주어진 구성요소를 나타내기 위해 단수가 사용되는 임의의 실시형태에서, 단수는 하나를 의미할 수 있다. 주어진 구성요소를 나타내기 위해 단수가 사용되는 임의의 실시형태에서, 단수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개를 의미할 수 있다.

[0020] [0019] 실시형태가 단수의 구성요소 X를 포함할 때, "그" 구성요소 X에 대한 후속 언급이 구성요소 중 하나만이 존재한다는 것을 의미하지는 않는다. 대신에 단수에 대한 위의 해석이 계속 적용되고, 따라서 또한 "그"는 "적어도 하나"를 의미한다. 다시 말해서, "구성요소 X가 ...인, 구성요소 X"를 포함하는 실시형태는 "적어도 하나의 구성요소 X가...인 적어도 하나의 구성요소 X"로서 해석되어야 한다.

[0021] [0020] "포함하는"은 주어진 물질 또는 구성요소가 다른 물질 또는 구성요소를 함유할 수 있다는 것을 의미한다. "포함하는"이 언급된 임의의 실시형태에서, 주어진 물질 또는 구성요소는 적어도 10% w/w, 적어도 20% w/w, 적어도 30% w/w 또는 적어도 40% w/w의 물질 또는 구성요소(또는 물질 또는 구성요소의 조합)으로 형성될 수 있다. "포함하는"이 언급된 임의의 실시형태에서, "포함하는"은 또한 주어진 물질 또는 구성요소로 "이루어진"(또는 "이루어진다") 또는 "본질적으로 이루어진"(또는 "본질적으로 이루어진다")을 의미할 수 있다.

[0022] [0021] "이루어진" 또는 "이루어진다"는 주어진 물질 또는 구성요소가 물질 또는 구성요소(또는 물질 또는 구성요소의 조합)로 전적으로 형성된다는 것을 의미한다. "이루어진" 또는 "이루어진다"가 언급된 임의의 실시형태에서, 주어진 물질 또는 구성요소는 100% w/w의 물질 또는 구성요소로 형성될 수 있다.

[0023] [0022] "본질적으로 이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진다"는 주어진 물질 또는 구성요소가 물질 또는 구성요소(또는 물질 또는 구성요소의 조합)로 거의 전적으로 이루어진다는 것을 의미한다. "본질적으로 이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진다"가 언급된 임의의 실시형태에서, 주어진 물질 또는 구성요소는 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w, 적어도 90% w/w, 적어도 95% w/w 또는 적어도 99% w/w의 물질 또는 구성요소로 형성될 수 있다.

[0024] [0023] 물질 또는 구성요소를 정의하기 위해 "이다" 또는 "일 수 있다"가 사용되는 임의의 실시형태에서, "이다" 또는 "일 수 있다"는 물질 또는 구성요소가 물질 또는 구성요소로 "이루어진다" 또는 "본질적으로 이루어진다"는 것을 의미할 수 있다.

[0025] [0024] "일부 실시형태에서..." 특정 구성요소가 존재할 수 있다는 것이 언급될 때, 구성요소는 본 명세서의 동일한 부분 또는 텍스트 영역에서의 적절한 실시형태만이 아니라 본 명세서의 임의의 부분에서 적합한 실시형태에 존재할 수 있다.

[0026] [0025] 특징이 특정 목록"으로부터 선택될 때", 특징은 명시된 대안(즉, 해당 대안의 목록 및 다른 대안 없음)으로 이루어진 목록으로부터 선택될 수 있다.

[0027] [0026] 청구범위는 실시형태이다.

- [0028] 치료 용도
- [0029] [0027] 일 실시형태에서 흑색종의 치료에 사용하기 위한 ATR 저해제와 면역관문 저해제의 병용물이 제공되며, 여기서 병용물은 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여된다.
- [0030] [0028] 일 실시형태에서 흑색종 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자의 흑색종 치료 방법이 제공되며, 방법은 상기 환자에게 유효량의 ATR 저해제를 유효량의 면역관문 저해제와 병용하여 투여하는 것을 포함하고, 여기서 환자는 이전에 면역요법을 받은 적이 있다.
- [0031] [0029] 일 실시형태에서, 흑색종 치료용 의약의 제조에서 면역관문 저해제와 병용한 ATR 저해제의 용도가 제공되며, 여기서 의약은 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여된다.
- [0032] [0030] 용어 "병용"이 사용되는 경우, 이는 동시, 개별 또는 순차적 투여를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.
- [0033] [0031] 일부 실시형태에서, 병용물은 동시, 개별적 및/또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0034] [0032] 일부 실시형태에서, 병용물은 동시에 투여될 수 있다.
- [0035] [0033] 일부 실시형태에서, 병용물은 개별적으로 투여될 수 있다.
- [0036] [0034] 일부 실시형태에서, 병용물은 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0037] [0035] 병용물의 투여가 순차적 또는 개별 투여인 경우, 두 번째 성분을 투여하는 데 있어서의 지연이 병용의 이로운 효과를 상실하도록 하는 것이 아니어야 한다.
- [0038] [0036] 일 실시형태에서, ATR 저해제는 면역관문 저해제 전에 투여될 수 있다. 예를 들어, ATR 저해제는 면역관문 저해제 투여 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 16시간, 24시간 또는 48시간 전에 투여될 수 있다.
- [0039] [0037] 일 실시형태에서, ATR 저해제는 면역관문 저해제 후에 투여될 수 있다. 예를 들어, ATR 저해제는 면역관문 저해제 투여 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 16시간, 24시간 또는 48시간 후에 투여될 수 있다.
- [0040] 면역요법
- [0041] [0038] 환자가 "이전에 면역요법을 받은" 경우, 이는 면역요법에 의해 성공적으로 치료된 적이 있거나 또는 성공적으로 치료되지 않아서, 암이 각각 치료에 반응하였거나 또는 반응하지 않은 환자를 포함한다. 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자는 치료 실패로 인해 이전의 치료가 중단되었을 수 있고, 이 경우 암 성장 또는 질환의 건강 영향이 면역요법에 의해 긍정적으로 관리되지 않거나, 더 이상 관리되지 않는다. 이러한 치료가 실패한 경우에, 암은 면역요법에 내성이 있는 것으로 설명될 수 있다. 1차 내성은 암의 일부 고유 특징이 면역요법이 작동하는 것을 방지할 때 발생하는 반면, 2차 내성으로도 알려진 획득 내성(acquired resistance)은 면역요법 치료 동안 암이 내성으로 될 때 발생된다. 일부 환자는 보조 요법으로서 면역요법을 받을 수 있다. 보조 면역요법에서 재발된 환자는 또한 면역요법에 대한 1차 내성을 갖는 것으로 간주될 수 있다.
- [0042] [0039] 일부 실시형태에서, 환자의 암은 면역요법에 대해 내성이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서 환자의 암은 PD-1 저해제, PD-L1 저해제 또는 CTLA-4 저해제 면역요법에 대해 내성이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자의 암은 PD-1 저해제 면역요법에 대해 내성이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자의 암은 PD-L1 저해제 면역요법에 대해 내성이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자의 암은 CTLA-4 저해제 면역요법에 대해 내성이 있을 수 있다.
- [0043] [0040] 일부 실시형태에서, 환자는 면역요법에 대해 1차 내성을 갖는다. 일부 실시형태에서 환자는 PD-1 저해제, PD-L1 저해제 또는 CTLA-4 저해제 면역요법에 대해 1차 내성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 PD-1 저해제 면역요법에 대해 1차 내성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 PD-L1 저해제 면역요법에 대해 1차 내성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 CTLA-4 저해제 면역요법에 대해 1차 내성을 갖는다. 일 실시형태에서, 1차 내성은 면역항암학회(Society for Immunotherapy of Cancer: SITC) 권장사항에 따라 6주 이상의 면역요법 약물 노출, 및 진행성 질환 또는 진행 전 6개월 미만 동안 안정적인 질환의 최상의 반응을 갖는 것으로 정의된다.
- [0044] [0041] 일부 실시형태에서, 환자는 면역요법에 대해 획득(또는 2차) 내성을 갖는다. 일부 실시형태에서 환자는 PD-1 저해제, PD-L1 저해제 또는 CTLA-4 저해제 면역요법에 대해 획득 내성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자

는 PD-1 저해제 면역요법에 대해 획득 내성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 PD-L1 저해제 면역요법에 대해 획득 내성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 CTLA-4 저해제 면역요법에 대해 획득 내성을 갖는다. 일 실시형태에서, 획득 내성은 SITC 권장사항에 따라 6주 이상의 면역요법 약물 노출, 및 완전 반응, 부분 반응 또는 진행 전 6개월 초과 동안 안정 질환의 최상의 반응을 갖는 것으로 정의된다.

- [0045] [0042] "면역요법"은 질환, 예를 들어, 암을 치료하기 위한 환자 자신의 면역계의 사용이다. 이는 신체에 해로운 종(예를 들어, 암 세포)을 더 잘 찾고 공격하도록 환자 면역계의 자연적 방어를 자극할 뿐만 아니라 면역계가 신체를 방어하는(예를 들어, 암 세포를 찾고 공격하도록) 작용을 하는 방법을 회복 또는 개선시키기 위해 면역계 성분처럼 작용하는 약물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0046] [0043] 일부 실시형태에서, 환자는 본원에 기재된 병용물로 치료하기 전 최소 6주 동안 적어도 하나의 형태의 면역요법을 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 면역요법은 면역관문 저해제에 의한 치료, 키메라 항원 수용체 T-세포 요법, 사이토카인에 의한 치료, 면역조절제에 의한 치료, 암 백신에 의한 치료, 단클론성 항체에 의한 치료 및/또는 중앙용해 바이러스에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0047] [0044] "관문 저해제"에는 자극을 받으면 면역학적 자극에 대한 면역 반응을 약화시킬 수 있는 면역계의 주요 조절자인 면역관문을 차단하는 임의의 물질이 포함된다. 일부 암은 면역관문 표적을 자극함으로써 이들 자체를 공격으로부터 보호할 수 있고, 따라서 저해 관문을 차단하여, 면역계 기능을 회복할 수 있는 관문 요법이 사용된다.
- [0048] [0045] 예시적인 관문 저해제는 PD-1 저해제(예를 들어, 캄브롤리주맙[Keytruda®], 니볼루맙[Opdivo®], 세미플리맙[Libtayo®], 스파르탈리주맙[PDR001], 캄렐리주맙[SHR1210], 신틸리맙[IBI308], 티스렐리주맙[BGB-A317], 토리팔리맙[JS 001], AMP-224 또는 AMP-514), PD-L1 저해제(예를 들어, 아테졸리주맙[Tecentriq®], 아벨루맙[Bavencio®], 더발루맙[MEDI4736, Imfinzi®], KNO35, CK-301, AUNP12, CA-170 또는 BMS-986189) 및 CTLA-4 저해제(예를 들어, 이필리무맙[Yervoy®] 또는 트레멜리무맙)를 포함한다.
- [0049] [0046] 일부 실시형태에서, 면역요법은 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0050] [0047] 일부 실시형태에서, 면역요법은 PD-1 저해제, PD-L1 저해제 및 CTLA-4 저해제로부터 선택된 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0051] [0048] 일부 실시형태에서, 면역요법은 PD-1 저해제인 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0052] [0049] 일부 실시형태에서, 면역요법은 PD-L1 저해제인 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0053] [0050] 일부 실시형태에서, 면역요법은 CTLA-4 저해제인 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0054] [0051] 일부 실시형태에서, 면역요법은 캄브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티스렐리주맙, 토리팔리맙, AMP-224, AMP-514, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, KNO35, CK-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, 이필리무맙 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0055] [0052] 일부 실시형태에서, 면역요법은 캄브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙 및 이필리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0056] [0053] 일부 실시형태에서, 면역요법은 캄브롤리주맙 및 니볼루맙으로부터 선택된 면역관문 저해제에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0057] [0054] 일부 실시형태에서, 면역요법은 키메라 항원 수용체 T-세포 요법을 포함할 수 있다.
- [0058] [0055] "키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 요법"은 환자의 혈액으로부터 일부 T-세포를 취하고, T-세포가 어떻게 중앙 세포에 부착하는지를 학습시키는 특별한 바이러스와 이들을 혼합하고, 이어서, 세포가 암을 찾아내고, 부착하여, 사멸시킬 수 있도록 세포를 다시 환자에게 제공한다.
- [0059] [0056] 일부 실시형태에서, 면역요법은 사이토카인에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0060] [0057] "사이토카인"은 세포 사이에서 메시지를 운반하고 암을 공격하기 위해 면역 세포를 자극하는 작은 단백질이다.
- [0061] [0058] 일부 실시형태에서, 면역요법은 면역조절자에 의한 치료를 포함할 수 있다.

- [0062] [0059] "면역조절자"는 특정 유형의 암을 치료하기 위해 일반적으로 면역계의 부분을 부스팅하는 약물이다.
- [0063] [0060] 일부 실시형태에서, 면역요법은 암 백신에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0064] [0061] "암 백신"은 암에 대한 면역 반응을 시작하기 위해 신체에 주입되는 물질이다. 이들은 예방적으로 사용되거나, 신체의 면역 반응을 증가시켜, 보다 효과적인 치료를 가능하게 할 수 있다.
- [0065] [0062] 일부 실시형태에서, 면역요법은 단클론성 항체에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0066] [0063] "단클론성 항체"(mAb 또는 MoAb)는 면역계 단백질의 인공 형태이다. 단클론성 항체는 암 세포의 매우 특이적인 부분을 공격하도록 설계될 수 있다.
- [0067] [0064] 일부 실시형태에서, 면역요법은 종양용해 바이러스에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0068] [0065] "종양용해 바이러스" 치료는 특정 종양 세포를 감염 및 사멸하기 위해 연구실에서 변형된 바이러스를 사용한다.
- [0069] [0066] 일부 실시형태에서, 면역요법은 1종의 면역요법제에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0070] [0067] 일부 실시형태에서, 면역요법은 1종 초과 면역요법제, 예를 들어, CTLA-4 항체와 병용한 PD-L1 또는 PD-1 항체, 예컨대 이필리무맙과 병용한 니볼루맙에 의한 치료를 포함할 수 있다.
- [0071] *ATR 저해제*
- [0072] [0068] "ATR 저해제"는 시험관내 또는 생체내에서 ATR 효소의 활성을 약화시키는 임의의 화합물이다. ATR 저해제는 선택적 또는 비선택적, 소분자 또는 생체분자일 수 있다.
- [0073] [0069] 예시적인 ATR 저해제는 AZD6738, M6620(버조서팁(berzosertib)), BAY-1895344, EPT-46464, VE-821 및 VX-970을 포함한다.
- [0074] [0070] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 AZD6738, M6620, BAY-1895344, EPT-46464, VE-821 및 VX-970으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0075] [0071] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 AZD6738일 수 있다.
- [0076] [0072] 일부 실시형태에서, AZD6738은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0077] [0073] 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 물체(예를 들어, 염, 투약 형태 또는 부형제)가 환자에 사용하기에 적합하고/하거나 임상적 또는 상업적 전례를 갖는 것을 명시하기 위해 사용된다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예시적인 목록은 (문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VFiCA, 2002 또는 후속판])에서 확인할 수 있다.
- [0078] [0074] 일부 실시형태에서, AZD6738은 무염 형태의(예를 들어, 중성 또는 양쪽성 형태로, 또는 예를 들어, 유리 염기 또는 유리 산 형태의) 화합물 I일 수 있다.
- [0079] [0075] 일부 실시형태에서, AZD6738은 화합물 I의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0080] [0076] 화합물 I의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 산부가염이다. 화합물의 산부가염은 당업자에게 공지된 조건 하에서 화합물을 적합한 무기산 또는 유기산과 접촉시킴으로써 형성될 수 있다.
- [0081] [0077] 산부가염은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택되는 무기산을 이용하여 형성될 수 있다. 산부가염은 또한 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 메탄 설폰산으로부터 선택된 유기산을 이용하여 형성될 수 있다.
- [0082] [0078] 화합물 I의 추가적인 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 상기 인간 또는 동물 신체에 대한 화합물 I의 투여 후 인간 또는 동물 신체 내에서 형성된 염이다.
- [0083] [0079] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 2주 온(on)/2주 오프(off)(14일 온/14일 오프) 스케줄에 따라 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0084] [0080] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 14연속일 동안 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0085] [0081] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기의 제1일 내지 제14일에 투여되는 AZD6738일 수 있다.

- [0086] [0082] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기의 제15일 내지 제28일에 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0087] [0083] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 1주 온/3주 오프(7일 온/21일 오프) 스케줄에 따라 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0088] [0084] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 7연속일 동안 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0089] [0085] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기의 제1일 내지 제7일에 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0090] [0086] "28일 주기"는 주어진 환자에 대해 계속해서 반복될 수 있거나, 별개의 주기 사이에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 30 또는 60일의) 치료 갭을 두고 반복될 수 있는 단일 치료 기간이다.
- [0091] [0087] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 30 mg 내지 500 mg의 총 1일 용량으로 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0092] [0088] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 40 mg, 60 mg, 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg 또는 480 mg의 총 1일 용량으로 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0093] [0089] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 480 mg의 총 1일 용량으로 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0094] [0090] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 240 mg 용량으로 1일 2회 투여되는(즉, 480 mg 총 1일 용량으로, 총 1일 용량의 50%로 각각 이루어진 두 별개의 트랜치(tranch)로 투여되는, 240 mg BID로도 지칭되는) AZD6738일 수 있다.
- [0095] [0091] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 320 mg의 총 1일 용량으로 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0096] [0092] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 160 mg 용량으로 1일 2회 투여되는(즉, 160 mg 총 1일 용량으로, 총 1일 용량의 50%로 각각 이루어진 두 별개의 트랜치로 투여되는, 160 mg BID로도 지칭되는) AZD6738일 수 있다.
- [0097] [0093] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 2주 온/2주 오프 스케줄에 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0098] [0094] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 2주 온/2주 오프 스케줄에 240 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0099] [0095] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 14연속일 동안 240 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0100] [0096] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기의 제1일 내지 제14일에 240 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0101] [0097] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기의 제15일 내지 제28일에 240 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0102] [0098] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 2주 온/2주 오프 스케줄에 160 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0103] [0099] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 14연속일 동안 160 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0104] [00100] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기의 제1일 내지 제14일에 160 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0105] [00101] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기의 제15일 내지 제28일에 160 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0106] [00102] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 1주 온/3주 오프(7일 온/21일 오프) 스케줄에 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0107] [00103] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 1주 온/3주 오프 스케줄에 240 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0108] [00104] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 7연속일 동안 240 mg 용량으로 1일 2회 투여되는

AZD6738일 수 있다.

- [0109] [00105] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기의 제1일 내지 제7일에 1일 2회 240 mg 용량으로 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0110] [00106] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 1주 온/3주 오프 스케줄에 160 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0111] [00107] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기 내에 7연속일 동안 160 mg 용량으로 1일 2회 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0112] [00108] 일부 실시형태에서, ATR 저해제는 28일 주기의 제1일 내지 제7일에 1일 2회 160 mg 용량으로 투여되는 AZD6738일 수 있다.
- [0113] *면역관문 저해제*
- [0114] [00109] "관문 저해제"는 단락 [0044] 및 [0045]에 정의되어 있다.
- [0115] [00110] 일부 실시형태에서, ATR 저해제와 병용하여 투여되는 면역관문 저해제는 PD-1 저해제, PD-L1 저해제 및 CTLA-4 저해제로부터 선택된다.
- [0116] [00111] 일부 실시형태에서 면역관문 저해제는 PD-1 저해제일 수 있다.
- [0117] [00112] 일부 실시형태에서 면역관문 저해제는 PD-L1 저해제일 수 있다.
- [0118] [00113] 일부 실시형태에서 면역관문 저해제는 CTLA-4 저해제일 수 있다.
- [0119] [00114] 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 펌브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티스렐리주맙, 토리팔리맙, AMP-224, AMP-514, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, KN035, CK-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, 이필리무맙 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0120] [00115] 일부 실시형태에서 면역관문 저해제는 PD-L1 저해제 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서 면역관문 저해제는 더발루맙일 수 있다.
- [0121] [00116] 더발루맙은 PD1 및 CD80 수용체 모두에 대한 PD-L1의 결합을 차단할 수 있는 인간 PD-L1에 대한 인간 단클론 항체이다. 더발루맙에 관한 개시내용은 본원에 참조로 포함되는, 미국 특허 제8,779,108호 및 제9,493,565호에서 확인할 수 있다.
- [0122] [00117] 본원에 제공되는 치료법에서 사용하기 위한 더발루맙 및 이의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공되는 치료법에서 사용하기 위한 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공되는 치료법에서 사용하기 위한 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 이때 중쇄 가변 영역은 Kabat 정의된 서열번호 3 내지 서열번호 5의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 Kabat 정의된 서열번호 6 내지 서열번호 8의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함한다. 당업자라면 Chothia 정의된 CDR 정의, Abm 정의된 CDR 정의, 또는 당업자에게 공지된 기타 CDR 정의를 용이하게 식별할 수 있을 것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공되는 치료법에서 사용하기 위한 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편은 전체가 본원에서 참고로 포함되는 미국 특허 제8,779,108호 및 제9,493,565호에 개시된 바와 같은 2.14H90PT 항체의 가변 중쇄 및 가변 경쇄 CDR 서열을 포함한다.
- [0123] [00118] 일부 실시형태에서 면역관문 저해제는 주기 1의 제1일부터 4주마다 투여되는 더발루맙일 수 있다.
- [0124] [00119] 일부 실시형태에서 면역관문 저해제는 1500 mg의 양으로 투여되는 더발루맙일 수 있다.
- [0125] [00120] 일부 실시형태에서 면역관문 저해제는 주기 1의 제1일부터 4주(28일)마다 1회(Q28D) 1500 mg의 양으로 투여되는 더발루맙일 수 있다.
- [0126] [00121] 일부 실시형태에서 CTLA-4 저해제는 트레멜리무맙 또는 이의 항원 결합 단편이다. 본원에 제공되는 치료법에서 사용하기 위한 트레멜리무맙 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공되는 치료법에서 사용하기 위한 트레멜리무맙 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 10의 아미노산 서열을

포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공되는 치료법에서 사용하기 위한 트레멜리 무맵 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 이때 중쇄 가변 영역은 Kabat 정의된 서열번호 11 내지 서열번호 13의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 Kabat 정의된 서열번호 14 내지 서열번호 16의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함한다. 당업자라면 Chothia 정의된 CDR 정의, Abm 정의된 CDR 정의, 또는 당업자에게 공지된 기타 CDR 정의를 용이하게 식별할 수 있을 것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공되는 치료법에서 사용하기 위한 트레멜리 무맵 또는 이의 항원 결합 단편은 전체가 본원에서 참고로 포함되는 US 제6,682,736호에 개시된 바와 같은 11.2.1 항체의 가변 중쇄 및 가변 경쇄 CDR 서열을 포함한다.

[0127] [00122] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항체"는 항원을 인식하고 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질을 지칭한다. 보통의 또는 통상적인 포유동물 항체는 전형적으로 폴리펩티드 쇠의 2개의 동일한 쌍으로 구성된 사량체를 포함하며, 각각의 쌍은 하나의 "경" 쇠(전형적으로 분자량이 약 25 kDa임) 및 하나의 "중" 쇠(전형적으로 분자량이 약 50 내지 70 kDa임)로 이루어진다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "중쇄" 및 "경쇄"는 표적 항원에 대한 특이성을 부여하는 충분한 가변 도메인 서열을 갖는 임의의 면역글로불린 폴리펩티드를 지칭한다. 각각의 경쇄 및 중쇄의 아미노-말단 부분은 전형적으로 항원 인식에 관여하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 도메인을 전형적으로 포함한다. 각각의 쇠의 카복실-말단 부분은 전형적으로 효과기 기능에 관여하는 불변 도메인을 정한다. 따라서, 자연 발생적 항체에서, 전장 중쇄 면역글로불린 폴리펩티드는 가변 도메인( $V_H$ ) 및 3개의 불변 도메인( $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ , 및  $C_{H3}$ ) 및  $C_{H1}$ 과  $C_{H2}$  사이의 힌지 영역을 포함하며, 여기서  $V_H$  도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 있고,  $C_{H3}$  도메인은 카복실-말단에 있으며, 전장 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드는 가변 도메인( $V_L$ ) 및 불변 도메인( $C_L$ )을 포함하고,  $V_L$  도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 있으며,  $C_L$  도메인은 카복실-말단에 있다.

[0128] [00123] 전장 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 도메인은 전형적으로 약 12개 이상의 아미노산으로 구성된 "J" 영역에 의해 연결되며, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산으로 구성된 "D" 영역을 포함한다. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 전형적으로 항원 결합 부위를 형성한다. 자연 발생적 항체의 가변 도메인은 전형적으로 상보성 결정 영역 또는 CDR로도 불리는 3개의 초가변 영역에 의해 결합된 상대적으로 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반적 구조를 나타낸다. 각각의 쌍의 2개의 쇠로부터의 CDR은 전형적으로 특정 에피토프에 대한 결합을 가능하게 할 수 있는 프레임워크 영역에 의해 정렬된다. 아미노-말단으로부터 카복실-말단까지, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두는 전형적으로 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다.

[0129] [00124] 용어 "항원 결합 단편"은 무손상 항체의 일부분을 지칭하고/하거나, 무손상 항체의 항원 결정 가변 도메인을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있음이 공지되어 있다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편, 선형 항체, 단일 쇠 항체, 디아바디(diabody), 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0130] **흑색종**

[0131] [00125] "암"은 본 명세서에서 종양 및 병변과 동의어로 사용된다. 암은 원발성 암뿐만 아니라 2차 암 및 전이를 포함할 수 있다. 종양은 검출 가능한 또는 검출 불가능한, 예를 들어, 마이크로 전이일 수 있다.

[0132] [00126] "흑색종의 치료", "흑색종 치료" 및 유사한 용어는 기존 흑색종 암을 치료하고/하거나 흑색종 암을 예방하는 것을 포괄한다. 일부 실시형태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생된 후에 수행될 수 있다. 다른 실시형태에서, 치료는 증상이 존재하지 않을 때 수행될 수 있다. 예를 들어, 영향받기 쉬운 개체의 치료는 (예를 들어, 질환 병력으로 인해 그리고/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자를 고려하여) 증상의 발병 전에 시작될 수 있다. 치료는, 예를 들어, 재발을 예방 또는 지연시키기 위해 증상이 해결된 후에도 계속될 수 있다.

[0133] [00127] 일부 실시형태에서, 흑색종의 치료 또는 흑색종 치료는 흑색종 치료 및 예방을 의미할 수 있다.

[0134] [00128] 일부 실시형태에서 흑색종의 치료 또는 흑색종 치료는 흑색종 치료를 의미할 수 있다.

[0135] [00129] 일부 실시형태에서 흑색종의 치료 또는 흑색종 치료는 흑색종 예방을 의미할 수 있다.

[0136] [00130] 점막 및 말단 흑색종은 치료하기가 특히 어려운 흑색종의 조직학적 아형으로 알려져 있다. 그러나, 이들 아형의 반응은 본 명세서에 기재된 치료로 치료된 환자에서 관찰되었다.

[0137] [00131] 일부 실시형태에서, 흑색종은 피부 흑색종일 수 있다.

- [0138] [00132] 일부 실시형태에서, 흑색종은 피부 항문 흑색종일 수 있다.
- [0139] [00133] 일부 실시형태에서, 흑색종은 말단 흑색종일 수 있다.
- [0140] [00134] 일부 실시형태에서, 흑색종은 점막 흑색종일 수 있다.
- [0141] [00135] 일부 실시형태에서, 흑색종은 초기, 활발하게 진행성, 진행된(예를 들어, 국소적으로 진행된), 침습성, 전이성 및/또는 약물-내성 흑색종일 수 있다.
- [0142] [00136] 일부 실시형태에서, 흑색종은 국소적으로 진행된 흑색종일 수 있다.
- [0143] [00137] 일부 실시형태에서, 흑색종은 진행된 흑색종 및/또는 전이성 흑색종일 수 있다.
- [0144] [00138] 일부 실시형태에서, 흑색종은 진행된 흑색종일 수 있다.
- [0145] [00139] 일부 실시형태에서, 흑색종은 국소적으로 진행된 흑색종 및/또는 전이성 흑색종일 수 있다.
- [0146] [00140] 일부 실시형태에서, 흑색종은 전이성 흑색종일 수 있다.
- [0147] [00141] 일부 실시형태에서, 흑색종은 침습성 흑색종일 수 있다.
- [0148] [00142] 일부 실시형태에서, 흑색종은 IV기 흑색종일 수 있다.
- [0149] [00143] 일부 실시형태에서, 흑색종은 절제 불가능한 흑색종일 수 있다. 일부 실시형태에서, 흑색종은 III기 절제 불가능한 흑색종일 수 있다.
- [0150] 환자 선택
- [0151] [00144] 일부 실시형태에서, 흑색종 암은 ATM 결핍일 수 있다.
- [0152] [00145] 흑색종 암이 "ATM 결핍"일 때, 암 세포는 동일한 유형의 정상, 비암성 세포보다 더 적은 ATM 단백질을 발현시킨다. 예를 들어, 암 세포는 IHC 단백질 염색에 의해 분석될 때 동일한 유형의 정상 세포에 의해 전형적으로 발현되는 총 ATM 단백질의 5% 이하, 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 50% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 90% 이하 또는 100% 이하를 발현시킬 수 있다. ATM 결핍 흑색종 암 세포는 또한 이들의 ATM 유전자에서 이대립유전자(biallelic) 해로운 돌연변이(deleterious mutation)를 포함할 수 있다.
- [0153] [00146] 일부 실시형태에서, 흑색종 암은 ARID1A 결핍일 수 있다.
- [0154] [00147] 흑색종 암이 "ARID1A 결핍"일 때, 암 세포는 동일한 유형의 정상, 비암성 세포보다 더 적은 ARID1A 단백질을 발현시킨다. 예를 들어, 암 세포는 IHC 단백질 염색에 의해 분석될 때 동일한 유형의 정상 세포에 의해 전형적으로 발현되는 총 ARID1A 단백질의 5% 이하, 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 50% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 90% 이하 또는 100% 이하를 발현시킬 수 있다. ARID1A 결핍 흑색종 암 세포는 또한 ARID1A 유전자에서의 돌연변이(예를 들어, 넌센스 돌연변이와 같은 기능상실 돌연변이)를 포함할 수 있다.
- [0155] [00148] 일부 실시형태에서, 흑색종은 ATM 결핍 흑색종일 수 있다.
- [0156] [00149] 일부 실시형태에서, 흑색종은 ARID1A 결핍 흑색종일 수 있다.
- [0157] [00150] 흑색종에 대한 현재의 치료 표준은 제1선 면역요법이므로, 본원에 기재된 병용물은 제2선 또는 제3선 치료법으로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0158] [00151] 일부 실시형태에서, 병용물은 제2선 치료법으로서, 즉, 환자가 이전의 면역요법에 실패한 후에, 환자에게 투여된다.
- [0159] [00152] 일부 실시형태에서, 병용물은 제3선 치료법으로서 환자에게 투여된다. 제3선 치료법으로서 병용물을 받는 환자는 면역요법에 의한 치료 전에 BRAF 및 MEK 저해제, 예컨대, 다브라페닙 및 트라메티닙에 의한 치료를 받았을 수 있다.
- [0160] 임상 특성
- [0161] [00153] 일 실시형태에서, 흑색종의 치료에서 사용하기 위한, 면역관문 저해제, 예컨대 더발루맙과 병용한 ATR 저해제, 예컨대, AZD6738이 제공되며, 여기서 ATR 저해제 및 면역관문 저해제는 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여되고, 병용물에 의한 치료는 10% 내지 50%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 20% 내지 35%, 25% 내지 40%, 30% 내지 35%, 10% 초과, 20% 초과, 30% 초과, 40% 초과, 50% 초과, 60% 초과 또는 70% 초과

객관적 반응률을 달성한다.

- [0162] [00154] "객관적 반응률"은 기준선에서 측정 가능한 질환이 있고 적어도 1개의 반응, 즉 RECIST에 따른 치료에 대한 완전 또는 부분 반응을 달성한 환자의 백분율이다.
- [0163] [00155] "RECIST 기준"(예를 들어, RECIST 1.1 기준)은 <https://recist.eortc.org/> 사이트에 명시되어 있으며 문헌[Eur. J. Cancer 2016, 62, Pages 132-137]에 기재되어 있다.
- [0164] [00156] 일 실시형태에서, 흑색종의 치료에서 사용하기 위한, 면역관문 저해제, 예컨대 더발루맙과 병용한 ATR 저해제, 예컨대, AZD6738이 제공되며, 여기서 ATR 저해제 및 면역관문 저해제는 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여되고, 병용물에 의한 치료는 25% 내지 100%, 25% 내지 90%, 40% 내지 80% 또는 50% 내지 70%의 임상적 유익률을 달성한다.
- [0165] [00157] "임상적 유익률"은 첫 번째 스캔에서 최상의 반응이 안정적인 질환인 환자, 즉, 첫 번째 스캔에서 질환 진행이 부재했던 (완전 반응 + 부분 반응 + 안정적인 질환) 환자의 %에 추가된 객관적 반응률이다.
- [0166] [00158] 일 실시형태에서, 흑색종의 치료에서 사용하기 위한, 면역관문 저해제, 예컨대 더발루맙과 병용한 ATR 저해제, 예컨대, AZD6738이 제공되며, 여기서 ATR 저해제 및 면역관문 저해제는 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여되고, 병용물에 의한 치료는 3개월 초과, 4개월 초과, 5개월 초과, 6개월 초과, 바람직하게는 7개월 초과와 무진행 생존을 달성한다.
- [0167] [00159] "무진행 생존" 또는 "PFS"는 질환 악화 없이 환자가 생존하는 치료 동안 및 치료 후의 시간 길이이다. PFS는 카플란-마이어 방법(Kaplan-Meier method)을 이용하여 결정될 수 있다.
- [0168] [00160] 일 실시형태에서, 흑색종의 치료에서 사용하기 위한, 면역관문 저해제, 예컨대 더발루맙과 병용한 ATR 저해제, 예컨대, AZD6738이 제공되며, 여기서 ATR 저해제 및 면역관문 저해제는 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여되고, 병용물에 의한 치료는 10개월 초과, 11개월 초과, 12개월 초과, 13개월 초과, 바람직하게는 14개월 초과와 전체 생존을 달성한다.
- [0169] [00161] "전체 생존" 또는 "OS"는 환자가 여전히 생존하는 치료 시작으로부터의 시간 길이이다.
- [0170] [00162] 일 실시형태에서, 흑색종의 치료에서 사용하기 위한, 면역관문 저해제, 예컨대 더발루맙과 병용한 ATR 저해제, 예컨대, AZD6738이 제공되며, 여기서 ATR 저해제 및 면역관문 저해제는 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여되고, 병용물에 의한 치료는 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 바람직하게는 적어도 6개월의 반응의 지속 기간을 달성한다.
- [0171] [00163] "반응의 지속 기간" 또는 "DoR"은 암 성장 또는 확산 없이 종양이 계속해서 치료에 반응하는 시간의 길이이다.
- [0172] [00164] 일 실시형태에서 흑색종의 치료에 사용하기 위한 ATR 저해제, 예컨대 AZD6738과 면역관문 저해제, 예컨대 더발루맙의 병용물이 제공되며, 여기서 병용물은 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자에게 투여되고, 병용물에 의한 치료는 흑색종 환자에서 심각한 부작용을 야기하지 않는다.
- [0173] [00165] 일부 실시형태에서, 심각한 부작용은 등급 4 또는 5의 이상반응으로서 정의될 수 있다.
- [0174] [00166] "등급 4 또는 5의 이상반응"은 이상반응에 대한 공통 용어 기준(common terminology criteria for adverse event: CTCAE)에 따라 분류될 수 있다.
- [0175] **키트**
- [0176] [00167] 일 양태에서 하기를 포함하는 키트가 제공된다:
- [0177] a) ATR 저해제 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제1 약제학적 조성물;
- [0178] b) 면역관문 저해제 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제2 약제학적 조성물; 및
- [0179] c) 이전에 면역요법을 받은 적이 있는 환자의 흑색종의 치료에서 제1 및 제2 약제학적 조성물의 사용을 위한 지침.
- [0180] [00168] 일 실시형태에서, ATR 저해제는 AZD6738일 수 있다.
- [0181] [00169] 일 실시형태에서, 면역관문 저해제는 PD-1 저해제, PD-L1 저해제 및 CTLA-4 저해제로부터 선택될 수 있

다.

- [0182] [00170] 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 펙브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티스렐리주맙, 토리팔리맙, AMP-224, AMP-514, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, KN035, CK-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, 이필리무맙 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0183] [00171] 일부 실시형태에서 면역관문 저해제는 더발루맙일 수 있다.
- [0184] [00172] 일 실시형태에서 ATR 저해제는 AZD6738이고 면역관문 저해제는 더발루맙이다.
- [0185] *구체적 실시형태*
- [0186] [00173] 일 실시형태에서, 흑색종의 치료에서 사용하기 위한 ATR 저해제가 제공되며, ATR 저해제는 면역관문 저해제에 의한 요법을 이전에 받은 적이 있는 환자에게 면역관문 저해제와 병용하여 투여되는 AZD6738이다.
- [0187] [00174] 일 실시형태에서, 흑색종의 치료에서 사용하기 위한 ATR 저해제가 제공되며, ATR 저해제는 펙브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티스렐리주맙, 토리팔리맙, AMP-224, AMP-514, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, KN035, CK-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, 이필리무맙 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역관문 저해제에 의한 요법을 이전에 받은 적이 있는 환자에게 PD-L1 저해제와 병용하여 투여되는 AZD6738이다.
- [0188] [00175] 일 실시형태에서, 흑색종의 치료에서 사용하기 위한 ATR 저해제가 제공되며, ATR 저해제는 펙브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티스렐리주맙, 토리팔리맙, AMP-224, AMP-514, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, KN035, CK-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, 이필리무맙 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역관문 저해제에 의한 요법을 이전에 받은 적이 있는 환자에게 더발루맙과 병용하여 투여되는 AZD6738이다.
- [0189] [00176] 일 실시형태에서, 흑색종의 치료에서 사용하기 위한 ATR 저해제가 제공되며, ATR 저해제는 펙브롤리주맙 및 니볼루맙으로부터 선택된 면역관문 저해제에 의한 요법을 이전에 받은 적이 있는 환자에게 더발루맙과 병용하여 투여되는 AZD6738이다.
- [0190] **실시예**
- [0191] *약어*
- [0192] [00177] AE -이상반응
- [0193] ATM - 변이혈관확장성 운동실조증
- [0194] ATR - 무세관확장실조 및 Rad3-관련 단백질
- [0195] BD - 1일 2회
- [0196] CRF - 증례기록서(전자/서면)
- [0197] CTCAE - 이상반응에 대한 공통 용어 기준
- [0198] ctDNA - 순환 종양 DNA
- [0199] DNA - 데옥시리보핵산
- [0200] ECG - 심전도
- [0201] MSI - 미세부수체 불안정 종양
- [0202] MSS - 미세부수체 안정 종양
- [0203] SAE -중대한 이상반응
- [0204] *임상 시험 프로토콜*
- [0205] [00178] **서론:** 이 연구는 난치성 고형 종양 환자를 대상으로 더발루맙과 병용한 AZD6738의 다기관 2상 연구였다. 연구한 종양 유형은 다음과 같다. 위암 제2선 이후의 치료(본 명세서의 범위 밖); 및 표준 치료법 후 진행된 전이성 흑색종. 환자들은 AZD6738과 더발루맙 병용 요법을 받았다. 이 연구는 총 60명의 환자(각 종양 유형별로 30명)까지 충분히 모집되었지만, 추적 조사가 진행 중이다. AZD6738은 28일 주기의 제15일 내지 제28

일에 240 mg BD로 투여되었다. 더발루맵은 주기 1의 제1일부터 4주마다 1500 mg의 고정 용량으로 투여되었다. 변형된 RECIST 1.1을 사용한 종양 평가는 스크리닝 시(제1 용량 전 28일 이내) 및 제1 투약일을 기준으로 8주마다, 최대 40주까지, 그 다음에는 객관적인 질환 진행까지 12주마다 수행하였다(예정된 일자의 +/- 7일의 창 이내). 객관적인 질환 진행까지 연구 치료를 계속하였다(치료 중단의 다른 기준이 충족되지 않는 한). 환자가 치료로 인해 임상적으로 혜택을 받고 있으며 임의의 다른 중단 기준을 충족하지 않는 경우 조사자의 재량에 따라(변형된 RECIST 1.1에 따라) 질환 진행 이후 AZD6738과 더발루맵 병용 요법을 계속할 수 있다. 그러나 AZD6738 또는 더발루맵을 단일요법으로 계속하는 것은 허용되지 않았다. 환자가 질환 진행 전에 연구 치료를 중단한 경우, 질환 진행까지 변형된 RECIST 1.1을 사용하여 계속 평가한 후 생존에 대해 추적 관찰해야 한다. 생존에 대한 평가는 객관적인 질환 진행 후 8주마다 이루어졌다. 치료 중단 후 암에 대한 첫 번째 및 후속 치료법에 대한 세부 사항을 수집하였다. 변형된 RECIST 1.1 평가에 사용된 영상화 방식은 흉부, 복부 및 골반의 CT 또는 MRI 스캔이었다. 변형된 RECIST 1.1 스캔은 현장 조사자에 의해 분석되었다. 환자들은 또한 진행중인 원발성 또는 전이성 종양의 종양 샘플을 제공하도록 요청받았다. 샘플 제공은 선택 사항이 아니며 구체적인 동의가 있어야 하며 내성 기전을 이해하는 데 도움이 된다. 그러나 생검 부위가 가능하지 않은 경우 프로토콜에서는 재생검 절차를 생략하는 것을 허용하였다.

[0206]

[00179] 1차 목적 및 결과 척도:

1 차 목적	결과 척도
<b>더발루맵과 조합한 약물 AZD6738 의 안전성 및 내약성을 평가한다</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE/SAE</li> <li>• 활력 징후</li> <li>• 임상 화학/혈액학 파라미터의 수집</li> </ul>
<b>난치성 고형 종양 환자에서 더발루맵과 병용 투여 시 AZD6738 의 효능을 조사한다</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 변형된 RECIST 1.1 에 의한 객관적 반응률(ORR)</li> </ul>

[0207]

[0208] [00180] 2차 목적 및 결과 척도:

2차 목적	결과 척도
<p>임상 효능의 2차 척도를 평가한다</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상적 유익률(CR+PR+SD)</li> <li>• 반응의 지속 기간</li> <li>• 전체 생존(OS) 및 무진행 생존</li> <li>• 카플란-마이어 방법(Kaplan-Meier method)으로 계산한 (PFS)</li> </ul>
<p>계획된 하위군 분석</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR, PFS, OS 의 측면에서 ATM 결핍 및 ATM 능숙</li> <li>• RR, PFS, OS 의 측면에서 MSI 높음 및 MSS</li> <li>• RR, PFS, OS 의 측면에서 PDL1 높음 및 낮음</li> <li>• 기타 탐색적 분석; 종양 샘플, ctDNA(내성 기전)</li> </ul>
<p>하위군에서 AZD6738 의 효능을 조사한다</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 계획된 하위군을 포함한 전체 집단에서 변형된 RECIST 1.1 에 의한 객관적 반응률(ORR) .</li> </ul>

[0209]

[0210] [00181] 3차 목적 및 결과 척도:

3차 목적	결과 척도
<b>종양</b>	
<p>치료에 대한 민감도 또는 내성을 예측할 수 있는 임의의 다른 바이오마커가 있는지를 결정하기 위해 더발루맙과 병용하여 AZD6738 로 치료된 환자로부터의 종양(기록보관(archival) 및/또는 신선 냉동)에서 관찰될 수 있는 더발루맙과 병용한 AZD6738 에 대한 민감도 또는 내성에 대한 예측 마커를 연구한다. 치료에 대한 획득 내성의 기전을 결정하기 위해 탐색적 분석을 위한 진행 종양 표본을 또한 수집할 것이다.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 더발루맙과 병용한 AZD6738에 대한 개발 및/또는 반응에 영향을 미칠 수 있는 인자에 잠재적인 장래의 탐색적 연구를 위해 진단적 및/또는 기록보관 종양 샘플 및 임의의 신선한 종양 생검(전처리 및 진행 시)을 수집하고 보관한다. 이들 샘플 및/또는 다른 단백질 기반 탐색적 분석으로부터 차세대 서열분석을 수행할 것이다. 기준선의 신선한 생검은 필수이다.</li> </ul>
<b>cfDNA</b>	
<p>더발루맙과 병용하여 AZD6738 로 치료된 환자로부터의 혈액 샘플의 혈장 제제로부터 추출한 순환 유리 DNA(cfDNA)에서 관찰될 수 있는 AZD6738 및/또는 더발루맙에 대한 예측 마커 및 획득 내성을 연구한다.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 더발루맙과 병용한 AZD6738 에 대한 민감도를 예측할 수 있는 인자에 대한 장래의 탐색적 연구를 위해 차세대 서열분석 및 PCR 을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 게놈 접근법을 사용할 것이다. 치료에 대한 내성 기전을 설명하기 위해 치료 과정 동안 수집한 샘플을 사용할 수 있다.</li> </ul>
<b>사이토카인</b>	
<p>AZD6738 및/또는 더발루맙에 대한 약력학적 종점으로서 말초 혈액 내 사이토카인 또는 기타 순환 가용성 인자를 조사한다</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 분석 방법, 예를 들어, SIMOA, Singulex, Luminex, MSD 에 의한 분석을 위해 혈장 및/또는 PBMC 샘플을 수집하고 보관한다. 용량/PK/PD 관계를 확립하기 위해 약동학 대비 임상시험용 의약품의 약력학적 효과를 평가할 수 있다.</li> </ul>

[0211]

[0212] [00182] **표적 대상체 집단:** 코호트 A는 본 명세서의 범위를 벗어났지만 본 연구에는 2개의 코호트가 있었다:

[0213] [00183] **코호트 A:** 진행된 질환에 대한 2차 화학요법 치료에 실패한 난치성 위암 환자가 등록되었다. 환자는 변형된 RECIST 1.1에 따라 적어도 하나의 측정 가능한 병변이 있는 위암 치료를 위한 이전의 화학요법에서 영상으로 확인된 진행이 있었어야 했다. 제1선 치료를 시작하기 6개월 이상 전에 완료한 경우 이전의 보조/신보조 화학요법이 허용되었다. AZD6738에 대한 사전 노출은 허용되지 않았다.

[0214] [00184] **코호트 B:** 이전에 항-PD(L)1에 실패한 전이성 흑색종 환자가 등록되었다. 항-PD(L)1 치료법은 연구 시작 전의 바로 이전 요법이었어야 한다.

[0215] [00185] **치료의 지속 기간:** 환자들은 객관적인 질환 진행(변형된 RECIST 1.1에 따라 결정됨)을 입증하거나 임의의 기타 중단 기준을 충족할 때까지 연구 치료를 계속 받았다. AZD6738과 더발루맙에 의한 치료의 최대 지속 기간은 없었다. 환자가 치료로 인해 임상적으로 혜택을 받고 임의의 다른 중단 기준을 충족하지 않는 경우 조사자의 재량에 따라 (변형된 RECIST 1.1에 의해 결정된) 객관적인 질환 진행 이후 AZD6738 및 더발루맙을 계속할 수

있었다. 환자들은 치료가 내약성이 있고 (조사자의 판단에 따라) 임상적 혜택의 증거가 있고 약물 공급이 확보된다는 조건 하에 AZD6738과 더발루맵에 의한 치료를 계속 받았다. 객관적인 질환 진행이 확인되거나 치료 중단 기준을 충족하면, 더발루맵과 AZD6738을 모두 중단했다. (조사자의 판단에 따라) 더발루맵 및/또는 AZD6738 중 하나가 내약성이 없는 것으로 간주되어 용량 중단, 용량 변경 및 보조 치료의 개시에도 불구하고 두 약물 중 하나를 중단하는 것이 환자에게 최선인 것으로 간주되는 경우, 더발루맵과 AZD6738을 모두 중단하였고 해당 환자를 연구에서 탈퇴시켰다. 환자들은 더발루맵이나 AZD6738을 단일요법으로 계속 투여하는 것이 허용되지 않았다. AZD6738과 더발루맵에 의한 치료의 최대 지속 기간은 없었다.

- [0216] [00186] **치료의 지속 기간 임상시험용 의약품, 투여량 및 투여 방식**
- [0217] AZD6738은 28일 주기의 제15일 내지 제28일에 240 mg BD로 투여되었다. 더발루맵은 주기 1의 제1일부터 4주마다 1500 mg으로 투여되었다.
- [0218] [00187] **통계적 방법**
- [0219] [00188] **코호트 A(위암):** 연구의 1차 종점은 ORR(코호트 A와 코호트 B에 대해 독립적으로 분석됨)이었다. 샘플 크기는 아암(arm)의 경우 참 반응이 15% 이하이고 참 반응이 40% 이상인 경우 90%의 검정력을 갖는다는 귀무 가설에 대해 제1종 오류를 5%로 제어하기 위하여 2단계 미니맥스 Simon의 설계를 사용하여 계산하였다. 16명의 평가 가능한 환자가 1단계에서 치료를 받을 예정이었다. 1단계에서 2건 이하의 반응이 관찰된 경우, 해당 아암은 중지되었을 것이다. 1단계에서 적어도 3건의 반응이 관찰된 경우, 추가로 평가 가능한 11명의 환자가 2단계에 진입하게 될 예정이었다. 최종 분석에서는 평가 가능한 환자 27명에서 적어도 8건의 반응이 관찰된 경우 해당 귀무 가설이 기각될 예정이었다. RR은 정확한 95% CI로 보고되었다.
- [0220] [00189] **코호트 B(흑색종):** 샘플 크기는 아암(arm)의 경우 참 반응이 15% 이하이고 참 반응이 40% 이상인 경우 90%의 검정력을 갖는다는 귀무 가설에 대해 제1종 오류를 5%로 제어하기 위하여 2단계 미니맥스 Simon의 설계를 사용하여 계산하였다. 16명의 평가 가능한 환자가 1단계에서 치료를 받을 예정이었다. 1단계에서 2건 이하의 반응이 관찰된 경우, 해당 아암은 중지될 예정이었다. 1단계에서 적어도 3건의 반응이 관찰된 경우, 추가로 평가 가능한 11명의 환자가 2단계에 진입하게 될 예정이었다. 최종 분석에서는 평가 가능한 환자 27명에서 적어도 8건의 반응이 관찰된 경우 해당 귀무 가설이 기각될 예정이었다. RR은 정확한 95% CI로 보고되었다.
- [0221] [00190] **포함 기준:** 다음 포함 기준이 모두 적용되고 어떠한 제외 기준도 적용되지 않는 경우에만 환자가 연구에 포함될 자격이 있었다:
  - [0222] 1. 임의의 연구 특이적 절차 전에 완전한 사전 동의서의 제공.
  - [0223] 2. 18세 이상의 환자
  - [0224] 3. IHC를 통한 ATM 결핍 또는 ATM 능숙 환자. 전향적으로 ATM 발현 상태를 평가하였다. 분석에는 각 환자군(ATM 능숙 및 결핍)의 최소 수가 필요했기 때문에 이를 확실히 달성하기 위해 중심 전향적 스크리닝을 사용해야 했다.
  - [0225] 4. 체중 >30kg
  - [0226] 5. 코호트 A: 2차 화학요법 치료에 실패한 후 진행된 진행 단계의 위 선암종(GEJ 포함)의 조직학적 또는 세포학적 진단 확인(영상으로 확인)
  - [0227] 6. 코호트 B: 이전 항-PD(L)1 치료법(바로 이전의 요법)으로 진행한 확인된 흑색종(전이성)
  - [0228] 7. 정확한 반복 측정에 적합한 고형 종양의 반응 평가 기준(변형된 RECIST) 버전 1.1에 정의된 측정 가능한 질환이 존재했다.
  - [0229] 8. ATM IHC 및 기타 탐색적 바이오마커를 위한 (절제 또는 생검으로부터의) 종양 샘플 제공
  - [0230] 9. 환자는 치료를 받는 것 및 예정된 방문 및 검사를 포함하여 연구 기간동안 프로토콜을 준수할 용의가 있고 준수할 수 있었다.
  - [0231] 10. 스크리닝과 연구 치료의 제1 용량 사이에 악화가 없는 ECOG 수행 상태 0~1
  - [0232] 11. 환자는 제안된 제1 투약일로부터 3개월 이상의 기대수명을 가졌다.
  - [0233] 12. 환자들은 연구 약물 시작 전 임의의 이전 치료에 대해 3주의 휴약 기간을 가졌다. 이전 치료 종료와 연구

약물의 제1 용량 사이에 다음의 간격이 준수되었어야 한다: 방사선 요법의 경우  $\geq 4$ 주(비표적 병변에 대해 완화 방사선을 받는 환자는 4주의 휴약 기간이 필요하지 않으며 즉시 등록할 수 있었음); 환자는 치료 전 적어도 4주 전에 시작했다면 안정적인 용량의 비스포스포네이트 또는 데누소맘을 투여받았을 수 있다; 대수술의 경우  $\geq 4$ 주; 경미한 수술의 경우  $\geq 7$ 일; 임의의 임상시험용 의약품의 경우  $\geq 14$ 일(또는 5반감기 중 가장 긴 것).

- [0234] 13. 환자는 아래에 정의된 바와 같이 연구 치료제 투여 전 28일 이내에 측정된 허용 가능한 골수, 간 및 신장 기능을 가졌다:
  - [0235] - 헤모글로빈  $\geq 9.0$  g/dL (연구 약물 투여 14일 이내에 수혈이 허용되지 않음)
  - [0236] - 절대 호중구 수(ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$
  - [0237] - 혈소판 수  $\geq 100 \times 10^9/L$  (연구 약물 투여 14일 이내에 수혈이 허용되지 않음)
  - [0238] - 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times$  기관의 정상 상한(ULN)
  - [0239] - 간 전이가 존재하지 않는 한(존재하는 경우  $\leq 5 \times$  ULN이어야 함), AST(SGOT)/ALT(SGPT)  $\leq 2.5 \times$  기관의 정상 상한
  - [0240] - 혈청 크레아티닌  $\leq 1.5 \times$  기관의 ULN
  - [0241] - 연구 센터에서 표준 방법에 의해 평가 시 사구체 여과율  $< 45$  mL/분
  - [0242] - 혈뇨: 현미경 또는 디스틱 상 +++
- [0243] 14. 가임기 여성 환자는 임신 검사(소변 또는 혈청)가 음성이었고 모유 수유를 하지 않고 있었으며 적절한 피임법을 사용하고 있었다. 여성 환자들은 스크리닝부터 약물의 마지막 용량 후 90일까지 매우 효과적인 피임법을 사용했다. 모든 피임 방법(완전 금욕 제외)은 남성 성 파트너가 성관계를 위해 콘돔을 사용하는 것과 함께 사용되었다. 여성 환자는 스크리닝 시 다음 기준 중 하나를 충족함으로써 임신 가능성이 없다는 증거를 가지고 있었다:
  - [0244] a. 50세 초과이며, 모든 외인성 호르몬 치료의 중단 후 적어도 12개월 동안 무월경으로 정의된 폐경 후 여성.
  - [0245] b. 자궁절제술, 양측 난소절제술 또는 양측 난관절제술(난관 결찰술은 아님)에 의한 비가역적 외과적 불임술의 기록.
  - [0246] c. 12개월 동안 무월경 및 기관에 대한 폐경 후 범위의 혈청 여포 자극 호르몬(FSH), 황체형성 호르몬(LH) 및 혈장 에스트라디올 수준
- [0247] 15. 연구 기간 동안 그리고 마지막 연구 약물 투여 후 1주 동안 성적으로 활동적인 남성 환자는 장벽 피임법, 즉 모든 성 파트너와 함께 콘돔을 사용할 용의가 있어야 했다. 성 파트너가 효과적인 피임을 사용하지 않는 '가임 여성'인 경우, 남성은 연구 기간 동안 그리고 연구 약물의 마지막 용량 후 6개월 동안 콘돔(살정제 포함)을 사용했다.
- [0248] 16. 투약 전 및 진행 시 스크리닝 기간 동안 필수 생검(임상적으로 가능한 경우 신전 냉동이 필수임)
- [0249] [00191] **제외 기준:** 다음의 제외 기준 중 임의의 것이 충족되었을 경우 환자는 연구에 참여하지 않았다:
  - [0250] 1. 모세혈관확장성 실조증의 진단.
  - [0251] 2. ATR 저해제, DNA 손상 복구 저해제를 사용한 임의의 이전 치료
  - [0252] 3. 경구 약물을 삼킬 수 없음, 난치성 메스꺼움 및 구토, 만성 위장 질환 또는 이전의 상당한 장 절제술, 등록 전 4주 이내의 장 폐색 또는 CTCAE 등급 3 또는 등급 4의 상부 GI 출혈을 포함하나 이에 제한되지 않는 AZD6738의 적절한 흡수를 방해하는 임의의 위장 상태.
  - [0253] 4. 치료 시작 전 지난 2년 이내의 활성 또는 이전에 문서화된 자가면역 또는 염증성 장애(IBD[예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염 또는 게실염], SLE, 유육종증 증후군, 결핵, 베게너 증후군, 중증근육무력증, 그레이브스병, 류마티스 관절염, 뇌하수체염, 포도막염, 원발성 면역결핍 또는 HIV 감염의 병력, 알려진 B형 간염 또는 C형 간염 감염, 면역억제제 사용이 필요한 장기 이식 병력, 사구체신염, 신증후군, 판코니 증후군 또는 신세뇨관 산증 포함. 다음은 이 기준에 대한 예외임:
    - [0254] - 백반증 또는 탈모증, 호르몬 대체 요법에 안정적인 갑상선 기능 저하증(예를 들어, 하시모토 증후군 후) 또는

전신 치료가 필요하지 않은 건선이 있는 대상체; 식이요법만으로 조절되는 복강 질환 환자 및 지난 5년 동안 활동성 질환이 없는 환자는 수석 조사관과의 상담 후 포함될 수 있다.

- [0255] 5. 치료되지 않은 중추신경계(CNS) 전이성 질환, 연수막 질환 또는 척수 압박. 주: 적어도 4주 동안 무증상이었고 방사선학적 및 신경학적으로 안정적이었으며 치료의 제1 용량 전에 적어도 4주 동안 증상 관리를 위해 (임의의 용량의) 코르티코스테로이드를 필요로 하지 않은, CNS 전이에 대해 이전에 치료된 임의의 대상체는 제외되지 않았다.
- [0256] 6. 적절하게 치료된 비-흑색종 피부암, 근치적으로 치료된 자궁경부의 제자리 암 또는 3년 이하 동안 질환 증가 없이 근치적으로 치료된 다른 고형 종양을 제외하고, 두 번째의 원발성 암을 갖는 환자.
- [0257] 7. 비강내, 국소 및 흡입용 코르티코스테로이드를 제외하고, 더발루맙의 제1 용량 전 4주 이내의 현재 또는 이전의 면역억제제 사용; 생리적 용량의 전신 코르티코스테로이드는 용량 > 10 mg 프레드니손/일 또는 이에 상응하는 용량을 초과하지 않음)
- [0258] 8. 연구 시작 전 30일 이내에 또는 연구 요법을 받은 후 30일 이내에 임의의 생 약독화 백신 접종을 받은 환자.
- [0259] 9. P450 3A4(CYP3A4) 또는 Pgp 활성(5반감기의 휴약 기간)을 유의하게 조절하는 병행 의약, 허브 보충제 및/또는 식품을 받고 있거나 받은 적이 있음. 여기에는 일반적인 아졸 항진균제, 마크로라이드 항생제 및 기타 약물이 포함됨에 유의한다.
- [0260] 10. 다음 심장 기준 중 임의의 것에 해당하는 환자:
  - [0261] - Friderecia 보정을 사용하여 3개의 전기도(ECG)에서 계산한  $\geq 470$  ms의 심박수(QTc)에 대해 보정된 평균 QT 간격
  - [0262] - 휴지 ECG의 리듬, 전도, 또는 형태의 임상적으로 중요한 이상, 예를 들어, 완전 좌각 차단, 3도 방실 차단, 2도 방실 차단.
  - [0263] - 심부전, 저칼륨혈증, 선천성 긴 QT 증후군, 긴 QT 증후군의 가족력 또는 40세 미만의 불명 급사와 같은 QTc 연장의 위험을 증가시키거나 부정맥 사례의 위험을 증가시키는 임의의 요인 또는 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 병행 의약
  - [0264] - 조절되지 않는 저혈압: 수축기 혈압 < 90 mmHg 및/또는 확장기 혈압 60 mmHg 또는 > 20 mmHg의 혈압 강하를 포함한 임상적으로 관련된 기립성 저혈압
  - [0265] - 휴식 시 ECG에서 심실 박동수가 >100 bpm인 심방 세동
  - [0266] - 증상이 있는 심부전(NYHA 등급 II~IV)
  - [0267] - 알려진 감소된 LVEF < 55%
  - [0268] - 이전 또는 현재의 심근병증
  - [0269] - 중증 판막 심장 질환
  - [0270] - 조절되지 않는 협심증(의학적 치료에도 불구하고 캐나다 심혈관 학회 등급 II~IV)
  - [0271] - 스크리닝 전 지난 6개월 이내의 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작
  - [0272] - 치료 시작 전 6개월 이내의 급성관상동맥증후군
- [0273] 11. 다음과 같은 안과적 상태: 안압 >21 mmHg 또는 조절되지 않는 녹내장(안압과 관계없음), 중심 장액 망막병증 또는 망막 정맥 폐색의 현재 또는 과거 병력
- [0274] 12. 활동성 감염(항생제, 항진균제 또는 항바이러스제 필요), 제1형 및 제2형 당뇨병, 조절되지 않는 발작, 출혈 체질, 중증 COPD, 중증 파킨슨병을 포함한 중증 또는 조절되지 않는 전신 질환의 증거.
- [0275] 13. IP의 제1 용량 전 28일 이내의, 탈모증, 백반증, 주요 외과적 수술(조사자가 정의한 바와 같음)을 제외한, 이전 항암 요법에서 해결되지 않은 모든 독성 NCI CTCAE 등급  $\geq 2$ . 주: 완화 목적을 위해 고립된 병변의 국소 수술은 허용되었다.
- [0276] 14. 임신 또는 수유 중인 여성 환자 또는 스크리닝 시부터 더발루맙 단일요법의 마지막 용량 후 90일까지 효과

적인 피임법을 사용할 용의가 없는 가임기 남성 또는 여성 환자.

- [0277] 15. 임의의 연구 약물 또는 임의의 연구 약물 부형제에 대해 알려진 알레르기 또는 과민증.
- [0278] 16. 제한
- [0279] 더발루맙의 경우:
  - [0280] - 환자는 본 연구에 참여하는 동안 또는 더발루맙의 마지막 주입 후 최소 90일 동안 헌혈을 해서는 안 된다.
  - [0281] - 10 mg/일의 프레드니손 또는 이에 상응하는 용량을 초과하는 용량의 전신 코르티코스테로이드, 메토트렉세이트, 아자티오프린 및 종양 괴사 인자 알파 차단제를 포함하나 이에 제한되지 않는 면역억제 약물은 금지되었다. 연구 약물 관련 AE 관리 및 조영제 알레르기 환자의 경우 면역억제 약물의 사용이 허용되었다. 또한, 흡입 및 비강 내 코르티코스테로이드 사용도 허용되었다.
  - [0282] - 더발루맙 투여 후 30일 이내(즉, 제1 용량 전 30일, 더발루맙에 의한 치료 중 및 더발루맙 중단 후 30일 동안)의 약독화 생백신. 인플루엔자 백신에 포함된 바이러스와 같은 비활성화된 바이러스는 허용된다.
  - [0283] - 환자가 연구 치료를 받는 동안과 그 전후의 지정된 기간 동안 다음 제한이 적용되었다:
    - [0284] - 가임기 여성 환자
      - [0285] 불임 수술을 하지 않은 남성 파트너와 성생활을 한 가임기 여성은 스크리닝 시점부터 적어도 1종의 매우 효과적인 피임 방법을 사용해야 했으며, 더발루맙 + 임의의 약물 병용요법의 마지막 용량 후 180일 동안 이러한 예방 조치를 계속 사용하는 데 동의했어야 한다. 여성 환자의 불임 수술을 하지 않은 남성 파트너는 이 기간 동안 남성 콘돔과 살정제를 사용해야 했다. 이 시점 이후의 피임 중단은 담당 의사와 논의해야 했다. 전체 약물 치료 기간 및 약물 휴약 기간 동안 성행위를 하지 않는 것은 허용되는 관행이었다. 그러나 주기적인 금욕, 리듬법, 질외사정법은 허용되는 피임법이 아니었다. 여성 환자들은 또한 이 기간 동안 모유 수유를 자제했다.
      - [0286] - 가임기 여성 파트너가 있는 남성 환자
        - [0287] 가임기 여성 파트너와 성생활을 한 불임 수술을 하지 않은 남성은 스크리닝부터 더발루맙 + 임의의 약물 병용요법의 마지막 용량의 투여 후 180일까지 남성 콘돔과 살정제를 사용해야 했다. 성행위를 하지 않는 것은 허용되는 관행이었다. 그러나 간헐적 금욕, 리듬법, 질외사정법은 허용되는 피임법이 아니었다. 남성 환자들은 이 기간 동안 정자 기증을 자제했다.
        - [0288] 남성 환자의 여성 파트너(가임기)도 이 기간 동안 매우 효과적인 피임법을 사용해야 했다.
        - [0289] - 가임기 여성은 수술적으로 불임 상태(예를 들어, 양측 난관 결찰술, 양측 난소절제술 또는 완전 자궁적출술)가 아니거나 폐경기 이후가 아닌 여성으로 정의되었다.
          - [0290] - 대안적인 의학적 원인 없이 12개월 동안 무월경 상태였던 여성은 폐경기 이후로 간주하였다. 다음의 연령별 요건이 적용된다:
            - [0291] 50세 미만의 여성은 외인성 호르몬 치료를 중단한 후 12개월 이상 무월경 상태인 경우, 및 황체형성호르몬과 난포자극호르몬 수준이 해당 기관에서 폐경기 이후 범위에 있거나 외과적 불임술(양측 난소절제술 또는 자궁적출술)을 받은 경우 폐경기 이후로 간주되었다.
            - [0292] 50세 이상의 여성은 모든 외인성 호르몬 치료를 중단한 후 12개월 이상 무월경 상태였거나, 마지막 월경이 1년 이상 전이었고 방사선 유발 폐경이 있었거나, 마지막 월경이 1년 이상 전이었고 화학요법 유발 폐경이 있었거나, 외과적 불임술(양측 난소절제술, 양측 난관절제술, 또는 자궁적출술)을 받은 경우 폐경기 이후로 간주되었다.
            - [0293] AZD6738의 경우:
              - [0294] 환자가 연구 치료를 받는 동안과 그 전후의 지정된 기간 동안 다음 제한이 적용되었다: 환자는 용량을 복용하기 전 적어도 2시간으로부터 모든 용량에 대해 용량 후 적어도 1시간까지 금식해야 한다(물만 음용함).
              - [0295] - AZD6738을 삼킨 직후 구토가 발생한 경우, 온전한 모든 정제를 셀 수 있는 경우에만 용량을 교체하고 다음 예정된 용량으로 치료를 재개해야 했다. 예정된 용량은 예정된 용량 시간으로부터 최대 2시간 후에 복용할 수 있다. 2시간을 초과하는 경우, 누락된 용량을 복용해서는 안 되며 환자는 할당된 시간에 다음 용량을 계속 복용해야 했다.

- [0296] - 단일 용량 후 임상적으로 유의한 혈압(BP) 변화가 관찰되지 않으면 운전에 대한 제한이 필요하지 않았다.
- [0297] - 모든 환자의 경우, 연구에 참여하는 동안 자몽 주스나 세비야 오렌지(마멀레이드, 주스 등 포함)를 섭취하는 것은 권장되지 않았다.
- [0298] 남성 환자:
- [0299] - 남성은 연구 기간 동안, 그리고 연구 약물의 마지막 용량 후 1주 동안 모든 성 파트너와 함께 콘돔(살정제 포함)을 사용해야 했다.
- [0300] - 남성 참가자의 성 파트너가 효과적인 피임을 사용하지 않는 '가임 여성'인 경우, 남성은 연구 기간 동안 및 연구 약물의 마지막 용량 후 6개월 동안 콘돔(살정제 포함)을 사용해야 했다.
- [0301] - 연구 약물의 마지막 용량 후 6개월 동안 정자를 기증해서는 안 된다
- [0302] 여성 환자:
- [0303] - 약물 간 상호작용이 발생하기 쉬운 피임약은 AZD6738과의 잠재적인 CYP3A4 상호작용으로 인해 효과적이지 않았을 수 있다. 따라서 사용된 피임에는 콘돔과 다음 중 하나가 포함되었어야 한다:
  - [0304] o 메드록시프로게스테론 주사(예: 데포프로베라)
  - [0305] o 자궁내 장치(IUD)
  - [0306] o 레보노르게스트롤 자궁내 시스템(예: 미레나)
  - [0307] o 난관 폐쇄
  - [0308] o 정관 수술한 파트너
- [0309] [00192] **효능 평가:** 본 연구는 제2선 요법으로서 진행된 위암 환자에서 더발루맙과 병용 투여 시 AZD6738의 효능을 평가하였다.
- [0310] [00193] PFS 및 ORR을 결정함으로써 치료에 대한 환자 반응을 평가하기 위해 변형된 RECIST 1.1 기준을 사용하였다. 측정 가능한, 비-측정 가능한, 표적 및 비-표적 병변 및 객관적 종양 반응 기준에 대한 변형된 RECIST 1.1 가이드라인(완전 반응, 부분 반응, 안정적인 질환 또는 질환의 진행). 각각의 후속 추적 평가 시 기준선에서 종양 부담의 평가 방법인 흉부, 복부 및 골반의 CT 또는 MRI 스캔을 사용해야 했다. 기준선 평가 후에, 변형된 RECIST 1.1에 의해 정의된 객관적인 질환 진행까지 12주마다 평가를 수행하여 제40주까지, 제1 용량 일자에 대해 8주마다 객관적 종양 평가에 의해 모든 환자에 대한 효능을 평가하였다.
- [0311] [00194] 환자가 진행 전 치료를 중단하는 경우(및/또는 후속적 암 요법을 받은 경우), 변형된 RECIST 1.1에 의해 정의된 바와 같이 객관적 질환 진행까지 환자를 계속해서 추적해야 했다.
- [0312] [00195] 객관적 종양 반응 평가의 범주화는 반응의 변형된 RECIST 1.1 기준에 기반하였다: CR(완전 반응), PR(부분 반응), SD(안정적인 질환) 및 PD(질환의 진행). 종양 부담이 최소였을 때(즉, 연구에서 이전에 기록한 직경의 합계가 가장 작음)에 비교하여 표적 병변(TL) 진행을 계산하였다. 진행의 부재 시, 치료 시작 전에 얻은 기준선 종양 측정에 비교하여 종양 반응(CR, PR, SD)을 계산하였다.
- [0313] [00196] 기준선에서만 측정 가능하지 않은 질환을 갖는 환자에 대해, 객관적 종양 반응 평가의 범주화는 반응의 변형된 RECIST 1.1 기준에 기반하였다: CR, PD 및 비 CR/비 PD. 조사자가 특히 NTL(비-표적 병변)에 대한 반응 또는 새로운 병변의 출현을 수반한 진행이 일어났는지에 관해 의문이 있는 경우, 다음의 예정된 평가까지 또는 임상적으로 지시된 경우 더 빨리 치료를 계속하고 환자의 상태를 재평가하도록 권장하였다. 반복 스캔으로 진행을 확인하는 경우, 초기 스캔 일자를 진행일로 선언하여야 한다.
- [0314] [00197] 새로운 질환이 의심되는 임의의 다른 부위도 적절하게 영상화해야 한다. 계획되지 않은 평가를 수행하였고 환자가 진행되지 않았다면, 이들의 예정된 방문에서 후속 평가를 수행하기 위해 모든 시도를 해야 했다. 비-표적 질환에 기반하여 '분명한 진행'을 달성하기 위해, 표적 질환에서 SD 또는 PR의 존재 중에도 전체 종양 부담이 요법을 중단할 만큼 충분히 증가하도록 하는, 비-표적 질환에서 전체 수준의 실질적인 악화가 있어야 했다. 하나 이상의 비-표적 병변 크기의 보통의 '증가'는 일반적으로 분명한 진행 상태로 간주되기에는 충분하지 않다.

- [0315] [00198] 안전성 평가
- [0316] [00199] 임상 화학, 혈액학 및 소변 검사의 결정을 위한 혈액 및 소변 샘플을 평가 일정에 명시된 시간에 임상적으로 지시된 대로 채취하였다. 혈청 임신 테스트를 포함한 임상 실험실 안전성 테스트는 현지 표준 절차에 따라 허가된 임상 실험실에서 수행해야 했다. 샘플 튜브와 샘플 크기는 사용된 실험실 방법과 현장의 일상적인 관행에 따라 다를 수 있다. 임신 테스트는 허가된 테스트(소변 또는 혈청 임신 테스트)를 사용하여 현장에서 수행할 수 있다. 임상적으로 유의미한 비정상적인 실험실 결과는 가능한 한 빨리(바람직하게는 24~48시간 이내) 반복되었어야 한다. 조사자의 재량에 따라 임상적으로 지시된 경우 추가 안전성 샘플을 수집했다. 수집 날짜, 시간 및 결과(값, 단위 및 참조 범위)를 적절한 CRF에 기록하였다. B형 간염 표면 항원, C형 간염 항체 및 HIV 항체에 대한 평가를 포함하여 스크리닝 시 기타 안전성 테스트를 수행하였다.
- [0317] [00200] 연구실 안전성 평가는 하기를 포함하였다:
- [0318] [00201] 전체 혈액 평가:
- [0319] (a) 헤모글로빈.
- [0320] (b) 적혈구(RBC).
- [0321] (c) 혈소판.
- [0322] (d) 평균 세포 용적(MCV).
- [0323] (e) 평균 세포 헤모글로빈 농도(MCHC).
- [0324] (f) 평균 세포 헤모글로빈(MCH).
- [0325] (g) WBC.
- [0326] (h) 절대 백혈구 분율수(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구 및 호염기구) 및 절대 호중구 수 또는 분절형 호중구(segmented neutrophil) 수 및 밴드 형태는 각 방문 시 및 임상적으로 지시될 때 수행되었다. 절대 분율수를 이용할 수 없는 경우에, 분율수%가 제공되었다.
- [0327] (i) 응고:
- [0328] - 활성화 부분 트롬보 플라스틴 시간(APTT)은 기준선에서 그리고 임상적으로 지시된 경우에 수행되었다.
- [0329] - 국제 표준화 비(International normalised ratio: INR)는, 환자가 와파린을 받는 중이 아니라면, 기준선에서 그리고 임상적으로 지시된 경우에 수행되었다. 와파린을 복용하고 있는 환자는 본 연구에 참여할 수 있지만; 그러나, 프로트롬빈 시간(INR 및 APTT)을 첫 달 동안 주당 적어도 1회 주의 깊게 모니터링하고, 이어서, INR이 안정적인 경우에, 매달 모니터링하는 것을 권장하였다.
- [0330] (j) 안전성에 대한 생화학적 평가:
- [0331] - 나트륨
- [0332] - 칼륨
- [0333] - 칼슘
- [0334] - 마그네슘
- [0335] - 크레아티닌
- [0336] - 총 빌리루빈
- [0337] - 감마 글루타밀 트랜스퍼라제(GGT)
- [0338] - ALP
- [0339] - AST
- [0340] - ALT
- [0341] - 소변 또는 혈액요소질소(BUN)

- [0342] - 총 단백질
- [0343] - 알부민
- [0344] - 락트산 탈수소효소(LDH).
- [0345] [00202] 소변검사: 스크리닝 시 및 임상적으로 지시되는 경우에 소변검사를 수행하였다. 필요한 경우 병원의 지역 연구실에서 현미경 분석을 수행하였다.
- [0346] [00203] 신체 검사: 단락 [00176]에 따름.
- [0347] [00204] ECG: ECG는 스크리닝, 기준선, 병용 치료 시 1회, 연구 전반에 걸쳐 임상적으로 지시된 대로 수행하였으며, 단락 [00178]에 기재된 바와 같았다.
- [0348] [00205] 활력 징후: 신장은 스크리닝 시에만 평가하였다. 체중은 스크리닝 시 및 임의의 다른 시점에 임상적으로 지시된 대로 평가하였다. 활력 징후의 임의의 변화는, 해당되는 경우, AE로 기록하였다. 환자가 적어도 10분 동안 휴식을 취한 후 적절한 커프 크기의 반자동 BP 기록 장치를 이용하여 양와위 BP 및 맥박수를 측정하고, 각 주기의 제1일에 평가하였다(예정된 일자의 +/- 7일의 창 이내). 제1 용량 전 7일 이내에 평가되고 언급된 자격 기준(해당되는 경우)을 충족하는 경우, 주기 1의 제1일에 반복할 필요가 없었다. 수집 및 측정 일자 및 시간을 적절한 eCRF 상에 기록하였다. 스크리닝 시 및 임의의 다른 시점에 임상적으로 지시된 대로 자동 온도계를 이용하여 섭씨로 체온을 측정하였다. 수집일 및 측정일을 적절한 eCRF 상에 기록하였다.
- [0349] [00206] 기타 안전성 평가: 연구 치료 시작 전 28일 이내에 가임기인 폐경 전 여성을 대상으로 혈액 또는 소변 샘플에 대한 두 가지 임신 테스트를 수행하였다. 병원의 지역 연구실에서 테스트를 수행하였다. 결과가 양성이었다면, 환자는 부적격이고/연구를 중단시켰다. 연구 중에 임신이 의심되는 경우에는 테스트를 반복해야 했다.
- [0350] [00207] **병행 의약:** 대상체의 복지에 필수적인 것으로 고려되고 시험 의약을 방해하지 않는 임의의 의약(임상 시험 프로토콜에 의해 제외된 것 이외)을 조사자의 재량으로 제공하였다. 조사자는 CRF의 적절한 부분에서 사전 동의서에 서명한 날짜로부터 시험 동안 대상체가 복용한 모든 병행 의약을 기록하였다.
- [0351] [00208] 다음은 시험 동안 허용하지 않았다:
- [0352] (a) 예방적 과립구 집락 자극 인자 또는 과립구 대식세포 집락 자극 인자.
- [0353] (b) 알려진 강력한 CYP3A4 저해제, 예컨대, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어, 인디나비어, 사퀴나비어, 테리스로마이신, 클래리스로마이신 및 넬피나비어의 병행 사용.
- [0354] (c) 약물 상호작용으로 인한 노출에서의 잠재적 감소를 피하기 위해, 다음의 CYP3A4 유도물질을 피하였다: 페니토인, 리팜피신, 리파펜틴, 리파부틴, 카바마제핀, 페노바르비톤, 네비라핀, 모다핀일 및 세인트존스워드.
- [0355] (d) 항암 적응증이 승인된 전통 중국 의학.
- [0356] **임상 시험 결과:** AZD6738과 더발루맙
- [0357] [00209] 30명의 흑색종 환자(피부 10명, 말단 10명, 점막 10명)가 상기 프로토콜에 따라 임상 시험에 등록되었으며 모두 PD-L1 저해제에 내성을 보였다. 30명의 환자를 효능에 대해 평가할 수 있었고, 다음의 결과가 관찰되었다: 9명의 확인된 부분 반응(30%), 11명의 안정적인 질환(37%) 및 10명의 질환 진행(33%). 전체 확인된 반응률은 30%(95% CI 15%~49%)였다. 질환 통제율(DCR)은 67%(환자 30명 중 20명; CI 47%~83%)였다. 6개월 초과 반응의 지속 기간(DoR)은 67%(95% CI 28%~88%)였으며, 중간값의 지속 기간은 10.0개월(95% CI 3.2~NA)이었다. 무진행 생존(PFS) 중간값은 7.0개월(95% CI 1.8~11.8; 67% 성숙)인 반면, 전체 생존(OS) 중간값은 14.0개월(95% CI 9.9~NA; 47% 성숙)이었다.
- [0358] [00201] 도 1과 2는 AZD6738과 더발루맙 병용요법의 임상 시험 데이터를 그래프 형태로 나타낸 것이다.
- [0359] [00211] 표 1과 2는 세랄라설팁(AZD6738)과 더발루맙 병용요법에 대한 임상 시험에서 환자들의 임상적 특성과 내성 상태를 기재한 것이다. 환자가 1차 내성 또는 2차 내성이 있는지에 관계없이 반응이 나타났다. 또한, 1차 내성이 있는 환자의 치료가 더 어려운 것으로 알려져 있지만, 2차 내성이 있는 환자에 비해 1차 내성이 있는 세랄라설팁과 더발루맙을 투여 받는 환자에서 반응 비율이 더 높았다. 치료된 모든 흑색종 하위 유형(말단, 점막 및 피부)에서 반응이 관찰되었다. 또한, 높은/낮은 기준선 LDH(락트산 탈수소효소) 및 낮은 PD-L1 발현을 갖는 환자에 걸쳐, 그리고 BRAF 돌연변이 또는 야생형에 관계없이 반응이 관찰되었다.

[0360] [00212] 표 1: 환자의 임상적 특성

	<b>세랄라셀립 + 더발루맵 (총 n=30; 반응자 n=9)</b>
IO 불응성 환자에서의 반응	4명은 사전 IO에 대해 최상의 반응으로서 PD를 가짐 4명은 사전 IO에 대해 최상의 반응으로서 SD를 가짐 1명은 사전 IO에 대해 최상의 반응으로서 PR를 가짐
사전 PD-(L)1 에 대한 내성 유형	1차 n=9 중 4명(44%)이 반응함 2차 n=18 중 2명(11%)이 반응함 보조제 환경 n=2 에서 조기 재발(이 중 2 명이 반응함(100%)) 평가 불가능(<6주 약물 노출): 반응자 1명(100%)
모두 3명의 흑색종 아형에서 반응	3명의 피부 2명의 말단 4명의 점막
불량한 예후 지표인 높은 기준선 LDH 를 갖는 환자에서의 반응	ULN 이하인 16명 중 6명 ULN 초과 ULN 이하인 11명 중 2명 2xULN 초과인 3명 중 1명
낮은 PD-L1 발현을 갖는 환자에서의 반응(조사자 평가)	6명이 PD-L1 발현을 가짐 = 0-1% 1명이 PD-L1 발현을 가짐 = 10% 1명이 PD-L1 발현을 가짐 = 50% 1명의 환자는 알려지지 않음
뇌 전이	1명의 PR은 뇌 전이가 있었고, 8명은 뇌 전이가 없었음
간 전이	9명 중 4명(44%)
BRAF, NRAS 또는 KRAS 상태와의 분명한 연관이 없음	3 명의 반응자(2 명의 점막)가 BRAF 돌연변이(V600E)를 가졌음

[0361]

[0362] IO: 면역요법; SD: 안정적인 질환; PD: 진행성 질환; PR: 부분 반응; LDH: 락트산 탈수소효소; ULN: 정상 상한

[0363] [00213] 표 2: 1차 및 2차 내성

	1차	2차	조기 재발	중단 후 PD	NE (평가 가능하지 않음)
세랄라셀립 + 더발루맵	<b>9(30%)</b>	<b>18(60%)</b>	<b>2(7%)</b>	<b>N/A</b>	<b>1(3%)</b>
ORR	4(44%)	2(11%)			
DCR	4(44%)	12(67%)			
PFS	3.6 mo	7.3 mo			
OS	9.9 mo	14.6 mo			

[0364]

[0365] ORR: 객관적 반응률; DCR: 질환 통제율; PFS: 무진행 생존; OS: 전체 생존

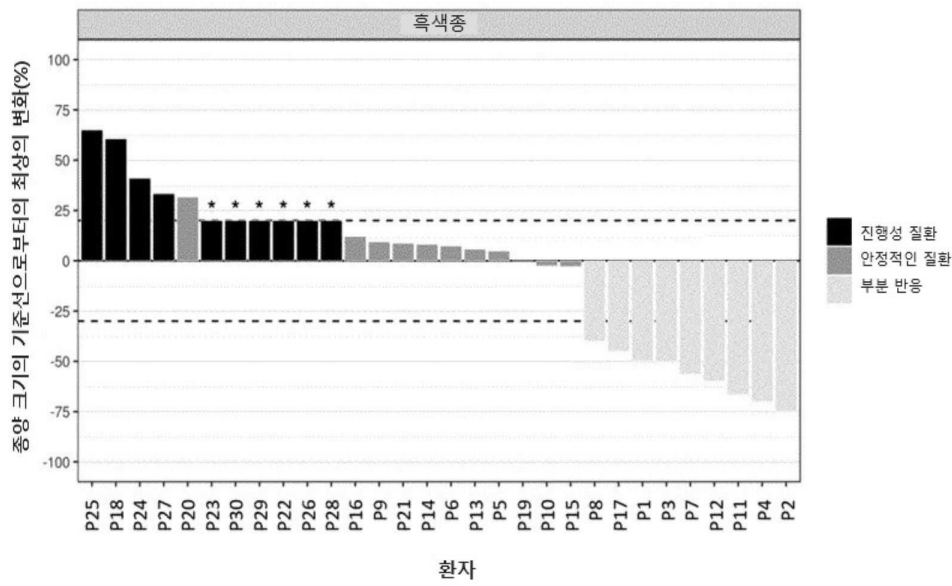
[0366] [00214] 표 3: 개시된 서열

서열번호	서열	설명
1	EIVLTQSPGTL SLS PGERATLSCRAS QRVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLI YDASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISLEPE DFAVYYCQQYGS LPWTFGGGTKVEIK	더발루맵의 경쇄 가변 도메인
2	EVQLVESGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLVTVSS	더발루맵의 중쇄 가변 도메인
3	GFTFSRYWMS	더발루맵의 CDRH1
4	NIKQDGSEKYYVDSVKG	더발루맵의 CDRH2
5	EGGWFGELAFDY	더발루맵의 CDRH3
6	RASQRVSSSYLA	더발루맵의 CDRL1
7	DASSRAT	더발루맵의 CDRL2
8	QQYGS LPWT	더발루맵의 CDRL3
9	PSLSASVGDRTITCRASQINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV	트레멜리 루맵의 경쇄 가변 도메인
10	GVVQPGESLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLA PCS RSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVH	트레멜리 루맵의 중쇄 가변 도메인
11	GFTFSYGMH	트레멜리 루맵의 CDRH1
12	VIWYDGSNKYYADSV	트레멜리 루맵의 CDRH2
13	TAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDV	트레멜리 루맵의 CDRH3
14	RASQSINSYLD	트레멜리 루맵의 CDRL1
15	AASSLQS	트레멜리 루맵의 CDRL2
16	QQYYS TPFT	트레멜리 루맵의 CDRL3

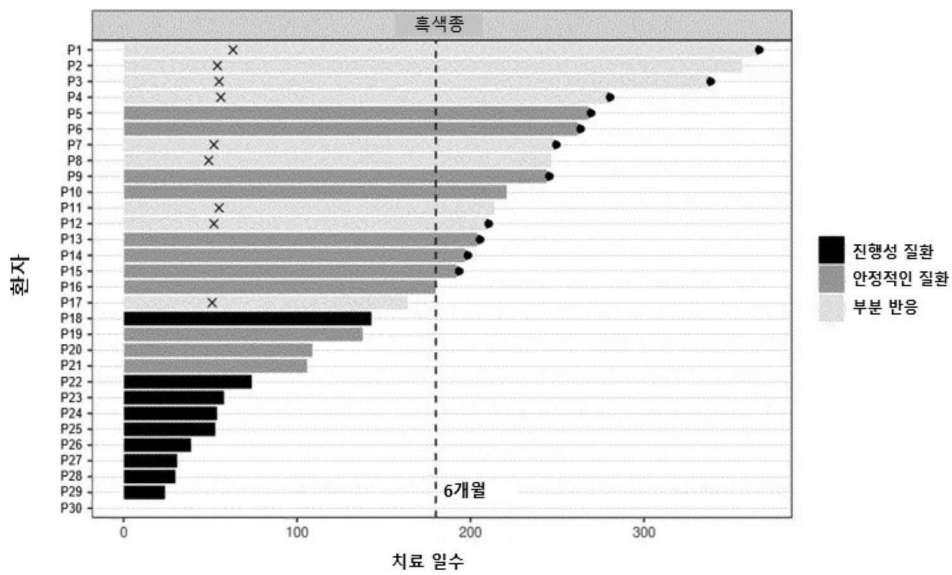
[0367]

도면

도면1



도면2



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AstraZeneca AB

<120> Combination Treatments for Melanoma

<130> 201126-WO-PCT

<150> US 63/208,728

<151> 2021-06-09

<150> US 63/166,295

<151> 2021-03-26

<160> 16

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain variable domain of durvalumab

<400> 1

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro

                  85                    90                    95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 2

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain variable domain of durvalumab

<400> 2

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 Arg Tyr  
  
                   20                    25                    30  
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45  
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
                   100                    105                    110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120

<210> 3  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> CDRH1 of durvalumab  
 <400> 3

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser  
 1                    5                    10

<210> 4  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213>  
 Artificial Sequence  
 <220><223> CDRH2 of durvalumab  
 <400> 4

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 5

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 of durvalumab

<400> 5

Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 of durvalumab

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1                    5                    10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 of durvalumab

<400> 7

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1                    5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 of durvalumab

<400> 8

Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr

1                    5

<210> 9

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain variable domain of tremelimumab

<400> 9

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

1                    5                    10                    15

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys

                  20                    25                    30

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln

                  35                    40                    45

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

                  50                    55                    60

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

65                    70                    75                    80

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

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

                  115                    120                    125

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val

                  130                    135

<210> 10

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain variable domain of tremelimumab

<400> 10

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

1                    5                    10                    15

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro



<400> 12

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

1                    5                    10                    15

<210> 13

<211>

> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 of tremelimumab

<400> 13

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu Tyr

1                    5                    10                    15

Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 of tremelimumab

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asp

1                    5                    10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 of tremelimumab

<400> 15

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1                    5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 of tremelimumab

<400> 16

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1

5