



등록특허 10-2510996



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월16일

(11) 등록번호 10-2510996

(24) 등록일자 2023년03월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/454 (2006.01) **A61K 31/4985** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7002633
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월29일
 심사청구일자 2020년06월25일
- (85) 번역문제출일자 2019년01월25일
- (65) 공개번호 10-2019-0029618
- (43) 공개일자 2019년03월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/040039
- (87) 국제공개번호 WO 2018/005818
 국제공개일자 2018년01월04일
- (30) 우선권주장
 62/356,461 2016년06월29일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20150344968 A1*
 WO2015108986 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
테사로, 인코포레이티드
 미국 델라웨어 (우편번호 19808) 월명턴 리틀 폴
 스 드라이브 251 코포레이션 서비스 컴퍼니
- (72) 발명자
헤들리, 메리 린
 미국 02451 매사추세츠 월섬 윈터 스트리트 노스
 1000 스위트 3300 테사로, 인코포레이티드 (내)
- 마텔, 로버트**
 미국 02451 매사추세츠 월섬 윈터 스트리트 노스
 1000 스위트 3300 테사로, 인코포레이티드 (내)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 이형준

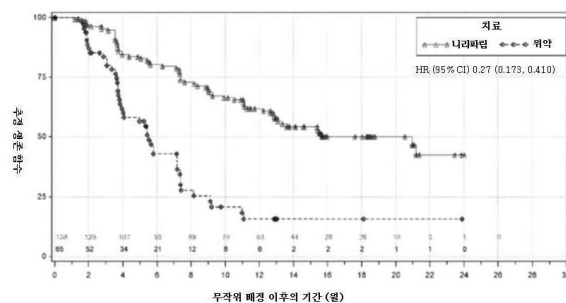
(54) 발명의 명칭 **난소암의 치료 방법**

(57) 요약

본 발명은 암환자에게 PARP 억제제를 투여하는 방법을 제공한다.

대표도

무진행 생존 gBRCAmut 코호트



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/402,427 2016년09월30일 미국(US)

62/470,141 2017년03월10일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한, 폴리 [ADP-리보스] 폴리머라제(PARP)를 억제하는 치료제로서, 상기 환자는 백금계 요법으로 이전에 치료를 받고, BRCA1, BRCA2, 또는 BRCA1 및 BRCA2에서의 생식세포주 또는 산발성 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하며, 상기 환자는 상동성 재조합 결핍(HRD)이 없는 것을 추가로 특징으로 하고, 치료제가 니라파립(niraparib)인, 치료제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자는 음성 HRD 상태인 종양을 갖는, 치료제.

청구항 3

제1항에 있어서, 치료제가 토실레이트 일수화물의 형태로 제조되는 니라파립인, 치료제.

청구항 4

제1항에 있어서, 니라파립은 적어도 하나의 백금계 요법에 대한 완전 또는 부분 반응 이후에 유지 요법으로서 투여되는, 치료제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 난소암(ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 복막암(peritoneal cancer), 및 유방암(breast cancer)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 치료제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 암은 재발암(recurrent cancer)인, 치료제.

청구항 7

제5항에 있어서, 난소암, 난관암, 또는 복막암은 치료 개시 시점에 백금에 대해 감수성인, 치료제.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001]

암(cancer)은 심각한 공중 보건 문제로, 2009년 한 해 동안 미국에서는 562,340 명이 암으로 사망했다. 미국 암 협회(American Cancer Society), 2009년 암 현황 및 수치 자료(미국 암 협회 웹사이트로부터 입수함). 암 치료에서 주요한 과제 중 하나는 환자 자신의 암과 관련성이 있고, 임상적으로 유용한 특성을 발견한 다음, 이러한

특성에 기초하여 환자의 암에 가장 적합한 치료 계획을 수립하는 것이다.

[0002] 난소암은 여성의 전체 암 사망 원인 중 5위에 해당하며, 여성의 전체 암 사망률의 5%를 차지한다. 2014년의 신규 난소암 발병 건수는 21,980 건으로 예상되며, 이 중 14,270 명의 여성이 이러한 질환으로 사망하게 될 것이다. 2012년 미국에서 여성 상피성 난소암의 예상 발생 건수는 약 22,280 건이며 (15,500 명 사망), 2012년 유럽에서의 추정 환자 사례는 65,538 건이었다(42,704 명 사망). 상피암(epithelial carcinoma) 난소암의 85% 내지 90%를 차지한다. 과거에는, 상피암이 난소의 표면에서 발생하는 것으로 여겨진 반면, 새로운 증거가 시사하는 바는 일부 난소암이 난관 일부분에서의 특수한 세포에서 시작된다는 것이다. 여성의 난소와 자궁을 연결하는 작은 관인 난관(fallopian tubes)은 여성의 생식기관의 일부분이다. 정상적인 여성의 생식기관에는 자궁의 좌우측에 하나씩 위치한 2 개의 난관이 있다. 난관에서 시작하는 암세포는 조기에 난소 표면으로 옮겨갈 수 있다. 용어 '난소암(ovarian cancer)'은 종종 난소(ovary), 난관(fallopian tube), 및 복막(peritoneum)으로 지칭되는 복강(abdominal cavity) 내벽에서 시작되는 상피암(epithelial cancers)을 기술하는 데 사용된다. 진단시, 대부분의 여성에게는 진행 질환이 존재하는데, 이는 높은 사망률의 원인이 된다.

[0003] 진행된 난소암에 대한 표준 치료는 일반적으로 외과적 용적축소(surgical debulking) 및 화학 요법 처방으로 이루어진다. 초기 화학 요법은 타산(taxane)이나 백금 화학 요법, 또는 이들의 조합으로 이루어진다. 환자의 약 75%가 일차 요법에 반응하지만, 이들 반응 환자 중 70%는 1 내지 3 년 이내에 원래의 상태로 돌아간다. 원상태로 돌아간 후, 환자는 후속 화학 요법에 적당하게 또는 미약하게 반응한다. 또한, 지속적인 치료 과정에 걸쳐 누적되는 독성의 위험이 증가함에 따라 백금 제제에 대한 과민성(intolerance)을 임상적으로 걱정해야 한다. 초기의 높은 반응률에도 불구하고, 높은 재발률로 인해 충족되지 못한 요구가 상당히 많다. 제3 세포독성 약물(토포테칸, 젠시타빈, 또는 독실)을 첨가하여 표준 2 약물 화학 요법(카보플라틴 및 파크리탁셀)을 개선하려는 시도는 실패했다(du Bois 등, 2006 및 Pfisterer 등, 2006). 가까운 미래를 대비하기 위한 가장 큰 과제는, 일차 치료 또는 유지 환경에서 특정 표적화 제제의 혜택을 가장 많이 보게 될 진행성 난소암 환자를 선정하는 것이다. 초기 화학 요법으로부터 반응을 이끌어낸 후의 유지 요법은, 질환 진행의 부작용을 지연시키고, 독성 화학 요법에 대한 필요성을 지연시키며, 전반적인 생존 기간을 연장시킴으로써 임상적 혜택을 제공하는 대표적인 접근 방법일 수 있다.

[0004] 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP)는 DNA 손상에 대응하여 다양한 활동에 관여하는 효소 계열이다. PARP-1은 염기 절제 복구(BER) 경로를 통해 단일 가닥 파열(SSB)의 복구를 매개하는 주요 DNA 복구 효소이다. PARP 억제제는 BRCA1 및 BRCA2 돌연변이가 있는 종양 세포를 선택적으로 죽이는 것으로 입증되었다. 또한, 사전 임상 데이터 및 예비 임상 데이터는 PARP 억제제가 BRCA1 또는 BRCA2 이외의 유전자의 기능 장애에 기인하는 상동성 재조합 복구 결핍을 갖는 종양에 대해 선택적으로 세포 독성이 있다는 것을 시사한다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은, PARP 억제제가 야생형 또는 돌연변이 BRCA1 및/또는 BRCA2("BRCA 유전자")를 특징으로 하는 암을 치료하는 데, 예를 들어, BRCA 유전자에서 돌연변이의 유무와 무관하게 사용될 수 있다는 발견에 부분적으로 기초한다. 따라서, 본 발명의 양태는 암환자를 치료하는 방법으로서, BRCA 상태와 독립적으로 또는 환자나 암의 DNA 복구 상태와 독립적으로 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 요법은 환자나 암의 BRCA 상태 또는 HRD 상태를 결정하기 전에 개시되는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 요법은 환자나 암의 BRCA 상태 또는 DNA 복구 상태를 결정하지 않고 개시되는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, BRCA1 및/또는 BRCA2에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, 상동성 재조합에 관여하는 유전자에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, BRCA1 또는 BRCA2에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 암을 가진 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, 상동성 재조합에 관여하는 유전자에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 암을 가진 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0006] 구현예에서, 항-PARP 요법은 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 니라파립(niraparib), 또는 이의 염 또

는 유도체와 동등한 투여량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-PARP 요법은 약 100 mg의 니라파립, 또는 이의 염 또는 유도체와 동등한 투여량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-PARP 요법은 약 200 mg의 니라파립, 또는 이의 염 또는 유도체와 동등한 투여량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-PARP 요법은 약 300 mg의 니라파립, 또는 이의 염 또는 유도체와 동등한 투여량으로 투여된다.

[0007] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 i) 대조군과 비교해 무진행 생존 기간의 연장, ii) 대조군과 비교해 질환 진행 또는 사망에 대한 위험 비율의 감소, iii) 대조군과 비교해 전체 생존 기간의 연장, 또는 iv) 적어도 30%의 전체 반응률을 달성하도록 결정된 처방에 따라 투여된다.

[0008] 구현예에서, 항-PARP 요법은 PARP-1 및/또는 PARP-2를 억제하는 제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소(toxin)이다. 관련 구현예에서, 상기 제제는 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 9722, E7016, E7449, 플루조파립(fluzoparib), INO1001, JPI 289, MP 124, 니라파립(niraparib), 올라파립(olaparib), ONO2231, 루카파립(rucaparib), SC 101914, 탈라조파립(talazoparib), 벨리파립(veliparib), WW 46, 또는 이들의 염 또는 유도체이다. 일부 관련 구현예에서, 상기 제제는 니라파립, 올라파립, 루카파립, 벨리파립, 또는 이들의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 니라파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 올라파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 루카파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 탈라조파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 벨리파립 또는 이의 염 또는 유도체이다.

[0009] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 무진행 생존 기간을 연장시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 질환 진행 또는 사망에 대한 위험 비율을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 전체 생존 기간을 연장시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 적어도 30%의 전체 반응률을 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 개선된 무진행 생존 기간 2를 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 개선된 무화학 요법 기간을 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 제1 후속 요법까지의 개선된 기간을 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 제2 후속 요법까지의 개선된 기간을 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 FOSI 및/또는 EQ-5D-5L에 의해 결정된 바와 같은 삶의 질(Quality of Life)에 유해한 영향을 미치지 않는 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학 요법제(예: 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 페난트리플라틴(phenanthriplatin), 피코플라틴(picoplatin), 또는 사트라플라틴(satraplatin)을 포함하되 이들로 한정되지 않는 백금 제제)를 사용하는 후속 치료의 효과에 영향을 미치지 않는 것으로 결정되었다.

[0010] 일부 구현예에서, 이러한 암은 부인성 암(즉, 여성 생식기관의 암)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 여성 생식기관 암은 난소암, 난관암, 복막암 및 유방암을 포함하되 이들로 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD") 및/또는 BRCA1/2 돌연변이(들)와 관련된다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금 감수성이다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금계 요법에 반응하였다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금계 요법에 대한 내성을 나타냈다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금계 요법에 대한 부분적 또는 완전한 반응을 한 번 보였다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 이제 백금계 요법에 내성이 있다.

[0011] 특정 구현예에서, 암은 난소암, 난관의 암, 또는 복막암이다. 특정 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0012] 일부 구현예에서, 암은 재발암이다.

[0013] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 양성 HRD 상태를 나타내는 암환자의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 양성 HRD 상태를 나타내는 암환자의 치료에 유용하며, 상기 환자는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 돌연변이가 없는 것을 더 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 양성 HRD 상태를 나타내는 암환자의 치료에 유용하며, 상기 환자는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 생식계열 돌연변이가 없는 것을 더 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 양성 HRD 상태는 환자 샘플 내에서 다수의 지표 염색체 이상("CA") 영역을 정량화함으로써 결정된다. 일부 구현예에서, 환자의 종양 샘플은 양성 HRD 상태를 갖는다.

[0014] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 BRCA1 및 BRCA2에서 생식계열 돌연변이가 없는 암환자의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 백금 감수성 종양을 가지고 BRCA1 및 BRCA2에서 생식계열 돌연변이도 없는 암환자의 치료에 유용하다.

[0015] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 HRD가 없는 암환자의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 백

금 감수성 재발성 난소암 환자의 치료에 유용하며, 상기 환자는 HRD가 없거나 상기 환자는 HRD가 없는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, HRD가 없는 것은 "염색체 이상" 또는 "CA"가 없는 것을 더 특징으로 한다. CA는 샘플의 염색체 DNA에서 검출 가능한 변이를 지칭한다. 일부 구현예에서, CA는 3 개의 중첩 범주: 이중접합체 상실(LOH), 대립 유전자 불균형(예: 종말체 대립 유전자 불균형(TAI)), 또는 대규모 전이(LST) 중 적어도 하나에 포함될 수 있다.

[0016] 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암 중에서 선택된 재발성 및/또는 백금 감수성 암을 갖는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 방법으로서, 대조군과 비교해 연장된 무진행 생존 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따라 상기 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0017] 무엇보다도, 본 발명은 니라파립(niraparib)의 현저한 임상적 효능, 예를 들어 특정 환자 개체군(예: 특정 종양을 앓고 있거나 발생 가능성이 높은 개체군; 예를 들어 HRD 상태 및/또는 BRCA1/2 돌연변이 등과 같은 특정 마커의 존재 또는 이의 레벨을 특징으로 하는 개체군; 다른 치료를 받았거나, 받지 않았거나, 받는 중일 수 있는 개체군)에 투여되었을 때 및/또는 특정 처방에 따라 투여되었을 때의 임상적 효능을 입증한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암 중에서 선택된 재발성 및/또는 백금 감수성 암을 갖는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 방법으로서, 대조군과 비교해 질환 진행 또는 사망에 대해 감소된 위험 비율을 달성하도록 결정된 처방에 따라 상기 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0018] 일부 구현예에서, 본 발명은 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암 중에서 선택된 재발성 및/또는 백금 감수성 암을 갖는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 방법으로서, 대조군과 비교해 연장된 전체 생존 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따라 상기 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0019] 일부 구현예에서, 본 발명은 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암 중에서 선택된 재발성 및/또는 백금 감수성 암을 갖는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 방법으로서, 대조군과 비교해 적어도 30%의 전체 반응률을 달성하도록 결정된 처방에 따라 상기 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 전체 반응률은 RECIST v1.1 가이드라인에 따라 평가된다.

[0020] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법을 투여하는 방법은 대조군과 비교해 연장된 무진행 생존 기간 2를 달성하도록 결정된 처방에 따른다.

[0021] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법을 투여하는 방법은 대조군과 비교해 연장된 무화학 요법 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따른다.

[0022] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법을 투여하는 방법은 대조군과 비교해 제1 후속 요법까지의 연장된 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따른다.

[0023] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법을 투여하는 방법은 대조군과 비교해 제2 후속 요법까지의 연장된 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따른다.

[0024] 일부 구현예에서, 재발성 및/또는 백금 감수성 암은 난소암이다. 일부 구현예에서, 난소암은 항-PARP 요법 투여의 개시 시점에 백금 감수성 난소암이다. 일부 구현예에서, 난소암은 항-PARP 요법 투여의 개시 시점에 재발성, 백금 감수성 난소암이다. 일부 구현예에서, 난소암은 항-PARP 요법 투여를 개시하기 전에 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 반응하였다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 완전 반응이다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 부분 반응이다. 일부 구현예에서, 난소암은 항-PARP 요법 투여를 개시하기 전에 끝에서 두 번째의 백금계 화학 요법 처방에 반응하였다.

[0025] 일부 구현예에서, 재발성 및/또는 백금 감수성 암은 난관암이다. 일부 구현예에서, 난관암은 항-PARP 요법 투여의 개시 시점에 백금 감수성이다. 일부 구현예에서, 재발성 난관암은 항-PARP 요법 투여의 개시 시점에 백금 감수성이다. 일부 구현예에서, 난관암은 항-PARP 요법 투여를 개시하기 전에 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 반응하였다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 완전 반응이다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 부분 반응이다. 일부 구현예에서, 난관암은 항-PARP 요법 투여를 개시하기 전에 끝에서 두 번째의 백금계 화학 요법 처방에 반응하였다.

[0026] 일부 구현예에서, 재발성 및/또는 백금 민감성 암은 난소암이다. 일부 구현예에서, 원발성 복막암은 항-PARP 요법 투여의 개시 시점에 백금 감수성이다. 일부 구현예에서, 재발성, 원발성 복막암은 항-PARP 요법 투여의 개시 시점에 백금 감수성이다. 일부 구현예에서, 원발성 복막암은 항-PARP 요법 처방의 투여를 개시하기 전에 가장

최근의 백금계 화학 요법 처방에 반응하였다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 완전 반응이다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 부분 반응이다. 일부 구현예에서, 원발성 복막암은 항-PARP 요법 투여를 개시하기 전에 끝에서 두 번째의 백금계 화학 요법 처방에 반응하였다.

- [0027] 일부 구현예에서, 환자는 (i) BRCA1 및/또는 BRCA2에서의 생식세포주 돌연변이, 또는 (ii) BRCA1 및/또는 BRCA2에서의 산발성 돌연변이로부터 선택된 적어도 하나의 돌연변이를 갖는다.
- [0028] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 생식계열 돌연변이를 갖는다.
- [0029] 일부 구현예에서, 처방은 약 0.5 미만의 질환 진행에 대한 위험 비율을 달성하도록 결정된다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.4 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3 미만이다.
- [0030] 일부 구현예에서, 처방은 적어도 9 개월의 연장된 무진행 생존 기간을 달성하도록 결정된다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 12 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 15 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 21 개월이다.
- [0031] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 산발성 돌연변이를 갖는다.
- [0032] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 또는 BRCA2에서 생식계열 돌연변이가 없는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 환자는 HRD가 없는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 또는 BRCA2에서 생식계열 돌연변이가 없거나, HRD가 없는 것을 특징으로 한다.
- [0033] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 또는 BRCA2에서 산발성 돌연변이가 없는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 환자는 HRD가 없는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 또는 BRCA2에서 산발성 돌연변이가 없거나, HRD가 없는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, HRD가 없는 것은 "염색체 이상" 또는 "CA"가 없는 것을 더 특징으로 한다. CA는 샘플의 염색체 DNA에서 검출 가능한 변이를 지칭한다. 일부 구현예에서, CA는 3 개의 중첩 범주: 이종접합체 상실(LOH), 대립 유전자 불균형(예: 종말체 대립 유전자 불균형(TAI)), 또는 대규모 전이(LST) 중 적어도 하나에 포함될 수 있다.
- [0034] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 또는 BRCA2에서 돌연변이가 없는 것(예: 생식계열 BRCA1/2 돌연변이 및 산발성 BRCA1/2 돌연변이 모두가 없는 것)을 특징으로 한다.
- [0035] 일부 구현예에서, 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다.
- [0036] 일부 구현예에서, 본 발명은 생식계열 BRCA1/2 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다.
- [0037] 일부 구현예에서, 본 발명은 BRCA1 또는 BRCA2에서 산발성 돌연변이를 갖는 환자에게 항-PARP를 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다.
- [0038] 일부 구현예에서, 본 발명은 BRCA1/2에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 (즉, BRCA^{wt} 환자에게) 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다.
- [0039] 일부 구현예에서, 환자는 음성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는, BRCA1 또는 BRCA2에서의 생식계열 돌연변이에 대해 음성인 것을 더 특징으로 하는 종양을 갖는다.
- [0040] 일부 구현예에서, 본 발명은 BRCA1 또는 BRCA2에서의 생식계열 돌연변이(gBRCA^{mut})를 특징으로 하는 환자에게, 질환 진행에 대한 약 0.4 미만의 위험 비율을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공한다. 일부 이러한 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3 미만이다.
- [0041] 일부 구현예에서, 본 발명은 BRCA1 또는 BRCA2에서의 생식계열 돌연변이(gBRCA^{mut})를 특징으로 하는 환자에게, 적어도 9 개월의 연장된 무진행 생존 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공한다. 일부 이러한 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 12 개월 또는 적어도 21 개월이다.
- [0042] 일부 구현예에서, 본 발명은 생식계열 BRCA1/2 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게, 질환 진행에 대한 약 0.5 미만의 위험 비율을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다. 일부 이러한 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율

은 약 0.4 미만이다.

- [0043] 일부 구현예에서, 본 발명은 생식계열 BRCA1/2 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게, 적어도 12 개월의 연장된 무진행 생존 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다.
- [0044] 일부 구현예에서, 본 발명은 생식계열 BRCA1/2 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게, 질환 진행에 대한 약 0.5 미만의 위험 비율을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공한다.
- [0045] 일부 구현예에서, 본 발명은 생식계열 BRCA1/2 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게, 적어도 9 개월 또는 적어도 12 개월의 연장된 무진행 생존 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공한다.
- [0046] 일부 구현예에서, 본 발명은 BRCA1 또는 BRCA2에서 산발성 돌연변이를 가진 환자에게, 질환 진행에 대한 약 0.4 미만의 위험 비율을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3 미만이다.
- [0047] 일부 구현예에서, 본 발명은 BRCA1 또는 BRCA2에서 산발성 돌연변이를 가진 환자에게, 적어도 20 개월의 연장된 무진행 생존 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다.
- [0048] 일부 구현예에서, 본 발명은 BRCA1/2 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 (즉, BRCA^{wt} 환자), 질환 진행에 대한 약 0.5 미만의 위험 비율을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.4 미만이다.
- [0049] 일부 구현예에서, 본 발명은 생식계열 BRCA1/2 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 (즉, BRCA^{wt} 환자에게), 적어도 9 개월 또는 적어도 12 개월의 연장된 무진행 생존 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따라 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다.
- [0050] 일부 구현예에서, 본 발명은 생식계열 BRCA1/2 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 방법을 제공하되, 상기 환자는 음성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다.
- [0051] 일부 구현예에서, 상기 환자는 높은 등급의 장액성 난소암(high grade serous ovarian cancer) 또는 높은 등급의 우세한 장액성 조직학 난소암(predominantly serous histology ovarian cancer)을 갖는다.
- [0052] 일부 구현예에서, 상기 방법은 질환의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 지속적으로 치료하는 것을 포함한다.
- [0053] 일부 구현예에서, 상기 방법은 독성에 대응하여 항-PARP 요법의 투여량을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 관련 구현예에서, 상기 방법은 항-PARP 요법의 투여량을 약 300 mg과 동등한 투여량에서 약 200 mg과 동등한 투여량까지 감소시키는 것을 포함한다.
- [0054] 일부 구현예에서, 상기 처방은 복수의 경구 투여량을 포함한다.
- [0055] 일부 구현예에서, 상기 처방은 일일 일회 (QD) 투여하는 것을 포함한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 상기 처방은 적어도 한 번의 28 일 주기 항-PARP 요법의 투여를 포함한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 경구 투여량은 하나 이상의 단위 투여 형태로 투여된다.
- [0058] 일부 구현예에서, 하나 이상의 단위 투여 형태는 캡슐이다.
- [0059] 일부 구현예에서, 경구 투여량은 약 5 내지 약 400 mg 범위의 니라파립과 동등한 양의 항-PARP 요법이다. 일부 구현예에서, 항-PARP 요법의 양은 약 5, 약 10, 약 25, 약 50, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 또는 약 400 mg의 니라파립과 동등하다. 일부 구현예에서, 항-PARP 요법의 양은 약 300 mg의 니라파립과 동등하다. 일부 구현예에서, 항-PARP 요법의 양은 약 200 mg의 니라파립과 동등하다.
- [0060] 일부 구현예에서, 각각의 단위 투여 형태는 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 니라파립과 동등하다.

- [0061] 일부 구현예에서, 각각의 QD 투여량은 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 니라파립과 동등하다. 일부 구현예에서, 각각의 QD 투여량은 약 100 mg의 니라파립과 동등한 3 개의 단위 투여량으로서 투여된다.
- [0062] 일부 구현예에서, 무진행 생존은 하나 이상의 표적 종양의 완전 반응을 특징으로 한다.
- [0063] 일부 구현예에서, 무진행 생존은 하나 이상의 표적 종양의 부분 반응을 특징으로 한다.
- [0064] 일부 구현예에서, 환자는 공복 상태에 있다.
- [0065] 일부 구현예에서, 환자는 섭취 상태에 있다.
- [0066] 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 9 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 12 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 18 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 21 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 24 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 27 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 30 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 33 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 36 개월이다.
- [0067] 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.45이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.5이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.5 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.45 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.4 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.35 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3 미만이다.
- [0068] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 유지 요법으로서 투여된다.
- [0069] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법의 유지 요법은 다음 차례의 요법(예: 후속 치료)의 효능에 상당한 영향을 미치지 않는다. 일부 구현예에서, 다음 차례의 요법은 화학 요법제의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학 요법제는 백금 제제이다. 일부 구현예에서, 백금 제제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 페난트리플라틴(phenanthriplatin), 피코플라틴(picoplatin), 또는 사트라플라틴(satraplatin)으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

- [0070] **도 1**은 니라파립 또는 위약(placebo)으로 치료할 때, 게놈 BRCA 돌연변이(gBRCA^{mut})를 보유하는 환자의 무진행 생존의 그래프를 도시한다. y-축은 예상 생존 기능 값을 나타내고 x-축은 무작위 배정(randomization) 이후의 시간(월)을 나타낸다. 질환 진행에 대한 위험 비율은 HR (95% CI) 0.27 (0.173, 0.410)로서 그래프 상에 도시된다.
- 도 2**는 니라파립 또는 위약으로 치료할 때, 게놈 BRCA 돌연변이가 없지만(non-BRCA) HRD-양성 종양을 갖는 환자의 무진행 생존의 그래프를 도시한다. y-축은 예상 생존 기능 값을 나타내고 x-축은 무작위 배정 이후의 시간(월)을 나타낸다. 질환 진행에 대한 위험 비율은 HR (95% CI) 0.38 (0.243, 0.586)로서 그래프 상에 도시된다.
- 도 3**은 니라파립 또는 위약으로 치료할 때, 게놈 BRCA 돌연변이가 결핍된(non-gBRCA) 환자의 무진행 생존의 그래프를 도시한다. 이러한 개체군에는 HRD를 갖거나 갖지 않는 환자가 포함된다. y-축은 예상 생존 기능 값을 나타내고 x-축은 무작위 배정 이후의 시간(월)을 나타낸다. 질환 진행에 대한 위험 비율은 HR (95% CI) 0.45 (0.338, 0.607)로서 그래프 상에 도시된다.
- 도 4**는 니라파립 또는 위약으로 치료할 때, 게놈 BRCA 돌연변이가 없으며(non-BRCA) HRD-음성 종양을 갖는 환자의 무진행 생존의 그래프를 도시한다. y-축은 예상 생존 기능 값을 나타내고 x-축은 무작위 배정 이후의 시간(월)을 나타낸다. 질환 진행에 대한 위험 비율은 HR (95% CI) 0.58 (0.361, 0.922)로서 그래프 상에 도시된다.
- 도 5**는 니라파립 또는 위약으로 치료할 때, gBRCAmut 및 non-gBRCAmut 개체군으로 이루어진 조합된 연구 개체군의 무진행 생존의 그래프를 도시한다. y-축은 예상 생존 기능 값을 나타내고 x-축은 무작위 배정 이후의 시간(월)을 나타낸다.
- 도 6**은 니라파립 또는 위약으로 치료할 때, 비-gBRCAmut 코호트의 하위군인 HRDpos/BRCAwt에서의 무진행 생존의 그래프를 도시한다. y-축은 예상 생존 기능 값을 나타내고 x-축은 무작위 배정 이후의 시간(월)을 나타낸다.

도 7은 니라파립 또는 위약으로 치료할 때, 비-gBRCAmut 코호트의 하위군인 HRDpos/체세포 BRCAmut에서의 무진행 생존의 그래프를 도시한다. y-축은 예상 생존 기능 값을 나타내고 x-축은 무작위 배정 이후의 시간(월)을 나타낸다.

도 8은 시간 경과에 따른 베이스라인으로부터 혈소판의 평균 변화 값($\pm$ SE)의 그래프를 도시한다: 모든 환자 코호트.

도 9는 가장 오랫동안 니라파립 투여량을 투여한 후의 IRC 평가에 기초한 gBRCAmut 코호트에서의 무진행 생존의 그래프를 도시한다(안전 개체군에서의 니라파립 환자).

도 10은 가장 오랫동안 니라파립 투여량을 투여한 후의 IRC 평가에 기초한 비-gBRCAmut 코호트에서의 무진행 생존의 그래프를 도시한다(안전 개체군에서의 니라파립 환자).

도 11은 1차 효능 개체군(primary efficacy populations)에서의 2차 유효성 평가 변수(secondary endpoints)를 나타낸다.

도 12는 gBRCAmut 코호트(도 12a), 비-gBRCAmut, HRDpos 하위군(도 12b), 및 전체 비-gBRCAmut 코호트(도 12c)에서의 무진행 생존의 분석 그래프를 도시한다.

도 13은 gBRCAmut 코호트(좌측 패널), 전체 비-gBRCAmut 코호트(중앙), 및 비-gBRCAmut, HRDpos 하위군(우측 패널)에서의 무화학 요법 생존 기간 분석 그래프를 도시한다.

도 14는 gBRCAmut 코호트(좌측 패널), 전체 비-gBRCAmut 코호트(중앙), 및 비-gBRCAmut, HRDpos 하위군(우측 패널)에서의 제1 후속 치료까지의 기간의 분석 그래프를 도시한다.

도 15는 종합 gBRCA^{mut} 및 비-gBRCA^{mut} 코호트에서의 다음 차례 치료의 효능 분석 그래프를 도시한다.

도 16은 백금계 요법의 마지막 투여 후 6 개월 차에 진행성 질환의 추정 확률 그래프를 도시한다.

도 17은 백금계 화학 요법 gBRCAmut 코호트 (A), 백금계 화학 요법 비-gBRCAmut 코호트 (B), 총 화학 요법 gBRCAmut 코호트 (C), 및 총 화학 요법 비-gBRCAmut 코호트(D)에 대해 도시된, 화학 요법의 선수(number of lines)가 환자의 비율 및 질환 진행까지의 기간에 미치는 영향의 그래프를 도시한다.

도 18은 암 치료의 기능 평가 - 난소 증상 지수(FOSI) 및 EQ-5D-5L을 사용하여 환자가 보고한 결과의 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여(administration)"는 대상 또는 계통에 조성물을 투여하는 것을 일반적으로 지칭한다. 당업자는, 적절한 환경에서, 대상(예: 인간 대상)에게 투여하기 위해 이용할 수 있는 다양한 경로를 알 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여는 안구, 경구, 비경구, 국소 투여 등일 수 있다. 일부 특정 구현예에서, 투여는 기관지(예: 기관지 점적 주입에 의함) 투여, 구강 내 투여, 피내 투여(예를 들어, 진피에 대한 국소 투여, 피내 투여, 피부 간 투여, 및 경피 투여 등 중의 하나 이상이거나 이를 포함함), 장 투여, 동맥내 투여, 피내 투여, 위내 투여, 척수내 투여, 근육내 투여, 비강내 투여, 복강내 투여, 척추강내 투여, 특정 기관내(예: 간내) 투여, 점막 투여, 비강 투여, 구강 투여, 직장 투여, 피하 투여, 설하 투여, 국소 투여, 기관 투여(예: 기관내 점적 주입에 의함), 질 투여, 초자체 투여 등일 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 간헐적(예: 시간 상으로 분리된 복수의 투여량) 및/또는 주기적(예: 공통 주기에 의해 분리된 개별 투여량) 투약(dosing)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 적어도 선택된 기간 동안의 지속 투약(예: 관류(perfusion))을 포함할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여 형태(dosage form)" 또는 "단위 투여 형태(unit dosage form)"는 대상에게 투여하기 위한 활성 제제의 물리적으로 이산된 단위를 지칭한다. 일반적으로, 각각의 이러한 단위는 소정량의 활성 제제를 함유한다. 일부 구현예에서, 이러한 양은, 관련 개체군에 (치료 처방으로) 투여할 때, 바람직한 또는 유익한 결과와 상관되도록 결정된 처방에 따라 투여하기에 적합한 단위 투여량 (또는 이의 전체 분획)이다. 당업자는 특정 대상에게 투여된 치료 조성물 또는 제제의 총량이 하나 이상의 주치의에 의해 결정되고, 다중 투여 형태의 투여를 포함할 수 있다는 것을 이해한다.

- [0074] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "처방(regimen)"은 대상에게 개별적으로 투여되고, 일반적으로는 하나 이상의 기간에 의해 분리된 한 세트의 단위 투여량(일반적으로 둘 이상)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 주어진 치료제는 처방에 따라 투여되는데, 이에 는 하나 이상의 투여량이 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 처방은 각각 다른 투여량과 시간 상으로 분리되는 복수의 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 개별 투여량은 동일 길이의 기간에 의해 서로 분리되며, 일부 구현예에서, 처방은 상이한 길이의 기간에 의해 분리되는 복수의 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 처방은 동일한 양의 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 처방은 상이한 양의 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 처방은 치료제의 하나의 단위 투여량을 포함하는 적어도 하나의 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 처방은 치료제의 둘 이상의 단위 투여량을 포함하는 적어도 하나의 투여량을 포함한다. 예를 들어, 250 mg의 투여량은 250 mg의 단위 투여량으로서 한 번 투여되거나 125 mg의 단위 투여량으로서 두 번 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 처방은, 관련 개체군 전체에 투여될 때 (즉, 치료를 위한 처방일 경우), 원하는 결과 또는 유익한 결과와 상관되거나 이를 유도한다.
- [0075] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "환자(patient)", "대상(subject)" 또는 "시험 대상(test subject)"은 본원에 기술된, 제공된 화합물(들)이, 예를 들어, 실험, 진단, 예방 및/또는 치료를 목적으로 본 발명에 따라 투여되는 임의의 유기체(organism)을 지칭한다. 일반적인 대상은 동물(예: 마우스, 랫트, 토끼, 비인간 영장류, 및 인간과 같은 포유류; 곤충; 벌레; 등)을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 대상은 인간이다. 일부 구현예에서, 대상은 질환, 장애, 및/또는 병태(예: 난소암, 난관암, 복막암 및 유방암과 같은 암)를 앓고 있고/있거나 이에 쉽게 걸릴 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 하나 이상의 여성 생식 기관을 보유한 인간이다. 일부 구현예에서, 환자는 부인성 암(예: 난소암, 난관암, 복막암 및 유방암과 같은 암) 진단을 받은 인간 여성(즉, 여자)이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "환자 개체군(patient population)" 또는 "대상의 개체군(population of subjects)"은 복수의 환자 또는 대상을 지칭한다.
- [0076] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 치료제가 투여되는 대상에 대해 원하는 효과를 생성하는 치료제의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있거나 이에 쉽게 걸릴 수 있는 개체군에게 처방에 따라 투여하는 경우, 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생 및/또는 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 발병을 지연시키는 것이다. 당업자는 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"이 실제로 특정 개체에서 성공적인 치료가 이루어지는 것을 요구하는 것은 아님을 이해할 것이다. 오히려, 치료적 유효량은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여할 때 유의한 수의 대상에서 특정 바람직한 약제학적 반응을 제공하는 양일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량에 대한 기준은 하나 이상의 특정 조직(예: 질환, 장애 또는 병태에 의해 영향을 받은 조직) 또는 체액(예: 혈액, 타액, 혈청, 땀, 눈물, 소변 등)에서 측정된 양에 대한 기준일 수 있다. 당업자는, 특정 제제 또는 요법의 치료적 유효량이, 일부 구현예에서는, 단일 투여량으로 제형되고/되거나 투여될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 유효 치료제는, 예를 들어, 처방의 일부분으로서 복수의 투여량으로 제형되고/되거나 투여될 수 있다.
- [0077] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화학 요법제(chemotherapeutic agent)"는 암세포의 증식, 성장, 수명(life-span) 및/또는 전이 활성(metastatic activity)을 억제하는 화학 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 화학 요법제는 백금 제제이다. 일부 구현예에서, 백금 제제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 페난트리플라틴(phenanthriplatin), 피코플라틴(picoplatin), 또는 사트라플라틴(satraplatin)으로부터 선택된다.
- [0078] 본원에서 사용되는 바와 같이, "CA-125"는 암항원 125를 의미한다. CA-125 시험은 환자 혈액 중의 단백질 CA-125의 양을 측정하는 데 사용된다. CA-125 시험은, 무진행 생존의 연장을 평가하는 용도를 포함하여, 치료하는 동안 및 치료 후에 특정 암을 모니터링하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, CA-125 시험은 질환에 걸릴 위험이 매우 높은 여성에서 난소암의 조기 징후를 발견하는 데 사용될 수 있다.
- [0079] 본원에서 사용되는 바와 같이, "상동성 재조합(homologous recombination)"은 구별되는 DNA 가닥 사이의 뉴클레오타이드 서열이 교환되는 과정을 지칭한다. 상동성 재조합은 다수의 상이한 생물학적 과정에 관여하는데, 예를 들어, 상동성 재조합은 DNA 복구 과정의 일부분으로서 발생하고 (예: 두 가닥 파손 복구 경로 및 합성-의존성 가닥 어닐링 경로) 감수분열/진핵 생물의 배우자형성의 과정 중에 발생한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "상동성 재조합 결핍(homologous recombination deficiency)", "상동성 재조합 복구 결핍(homologous recombination repair deficiency)", "상동성 복구 결핍(homologous repair deficiency 또는 HRD)"은 상동성 재조합 과정의 감소 또는 장애를 지칭한다. 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 상동성 재조합이 DNA 복구

에 관여하므로, 상동성 재조합 결핍 샘플은 두 가닥 파손과 같은 DNA 손상을 복구할 수 없거나 이에 대한 능력이 감소될 것이라 믿었다. 이와 같이, HRD인 샘플은 게놈 오차를 누적시키게 되거나, HRD에 대한 바이오마커로서 염색체 이상이 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "염색체 이상(chromosomal aberration 또는 CA)"은 샘플의 염색체 DNA에서 검출 가능한 변이를 지칭한다. 일부 구현예에서, CA는 3 개의 중첩 범주: 이종접합체 상실(LOH), 대립 유전자 불균형(예: 종말체 대립 유전자 불균형(TAI)), 또는 대규모 전이(LST) 중 적어도 하나에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, "HRD 상태"는 환자로부터 얻은 샘플(예: 종양 샘플)에서 CA를 검출함으로써 결정된다. 일부 구현예에서, 양성 HRD 상태는, 환자로부터 얻은 샘플이 특정 수의 염색체 표시 영역에서 CA의 임계 개수 또는 레벨을 충족할 때를 지칭한다. 일부 구현예에서, HRD 상태는 샘플(예: 종양 샘플)에서 염색체 이상을 검출하고/하거나 샘플이 두 가닥 DNA 절단을 복구할 수 없는지 여부를 평가하기 위한, 상업적으로 이용 가능한 진단을 사용해 결정된다. HRD 상태를 평가하기 위한, 상업적으로 이용 가능한 진단에는 myChoiceTM 진단 키트가 포함된다.

[0080] 본원에서 사용되는 바와 같이, 이형 상실(loss of heterozygosity, LOH)은 관심 다형성 유전자위가 이형접합성에서 동형접합성으로 바뀌는 것을 지칭한다. 일반적으로 개체는 생물학적 부(father)로부터 하나의 카피를 받고 생물학적 모(mother)로부터 하나의 카피를 받기 때문에, 인간 게놈 내의 다형성 유전자위(예: 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNPs))는 일반적으로 해당 개체의 생식세포 내에서 이형접합적(heterozygous)이다. 그러나, 신체적으로 이러한 이형접합성은 동형접합성으로 (돌연변이를 통해) 변화할 수 있는데, 이는 본원에서 LOH로서 지칭된다. LOH는 여러 가지 메커니즘으로부터 발생할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 한 염색체의 유전자위가 체세포에서 결실될 수 있다. 영향을 받은 세포의 게놈 내에 존재하는 유전자위는 (두 개의 카피가 아니라) 단 하나의 카피이므로, 다른 염색체(남성의 경우 다른 비-성염색체) 상에 남아있는 유전자위는 LOH 유전자위이다. 이러한 유형의 LOH 이벤트는 카피 수를 감소시킨다. 다른 경우에, 체세포 내의 하나의 염색체(예: 남성의 경우 하나의 비-성염색체)의 유전자위는 다른 염색체 유래의 해당 유전자위의 카피와 교체되어, 교체된 유전자위 내에 존재할 수도 있었던 임의의 이형접합성이 제거될 수 있다. 이러한 경우에, 각각의 염색체에 남아있는 유전자위는 LOH 유전자위이며, 카피 중립 LOH 유전자위로서 지칭될 수 있다. LOH, 및 HRD 결정에서 이의 용도는 국제 출원 번호 제PCT/US2011/040953호(WO/2011/160063으로서 공개됨)에 상세하게 기술되어 있으며, 이의 내용 전체는 본원에 참조로서 통합된다.

[0081] LOH를 포함하는 염색체 이상의 더 넓은 분류는 대립 유전자 불균형이다. 대립 유전자 불균형은, 체세포 내 특정 유전자위에서의 관련 카피 수(카피 비율)가 생식세포와 상이할 경우에 발생한다. 예를 들어, 생식세포가 대립 유전자 A의 1 카피와 대립 유전자 B의 1 카피를 갖고 체세포가 A의 2 카피와 B의 2 카피를 갖는 경우, 체세포의 카피 비율(2:1)이 생식세포의 카피 비율(1:1)과 상이하기 때문에 유전자위에서는 대립 유전자 불균형이 존재한다. 체세포가 생식세포(1:1)와 상이한 카피 비율(1:0 또는 2:0)을 가지므로, LOH는 대립 유전자 불균형의 일 예이다. 그러나, 대립 유전자 불균형은 더 많은 유형의 염색체 이상(예: 2:1 생식세포 대 1:1 체세포; 1:0 생식세포 대 1:1 체세포; 1:1 생식세포 대 2:1 체세포 등)을 포함한다. 염색체의 종말체(telomere)를 포함하는 대립 유전자 불균형의 영역을 분석하는 것은 본 발명에서 특히 유용하다. 따라서, "종말체 대립 유전자 불균형 영역(telomeric allelic imbalance region)" 또는 "TAI 영역"은 (a) 아종말체(subtelomere) 중 하나까지 연장되고, (b) 동원체(centromere)를 교차하지 않는 대립 유전자 불균형을 갖는 영역으로서 정의된다. TAI, 및 HRD 결정에서 이의 용도는 국제 출원 번호 제PCT/US2011/048427호(WO/2012/027224로서 공개됨)에 상세하게 기술되어 있으며, 이의 내용 전체는 본원에 참조로서 통합된다.

[0082] LOH 및 TAI를 포함하는, 염색체 이상의 여전히 더 넓은 분류는 본원에서 대규모 전이(large scale transition; "LST")로서 지칭된다. LST는 염색체의 길이를 따르는 임의의 체세포 카피 수 전이(변곡점)를 지칭하며, 이는 임의의 최대 길이(예: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 또는 4 이상의 메가염기)보다 짧은 영역을 걸러낸 후 적어도 임의의 최소 길이(예: 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 이상의 메가염기)의 두 영역 사이에 존재한다. 예를 들어, 3 메가염기보다 짧은 영역을 걸러낸 후에, 체세포가 예를 들어 적어도 10 메가염기에 대해 1:1의 카피 수를 가지고, 이어서, 예를 들어, 카피 수가 2:2인 적어도 10 메가염기의 영역까지 변곡점 전이를 가지는 경우, 이는 LST이다. 동일한 현상을 정의하는 대안적인 방법은 LST 영역으로서 정의하는 것인데, LST 영역은 변곡점(전이)에 의해 경계가지어진 적어도 임의의 최소 길이(예: 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 메가염기)에 걸쳐 안정한 카피 수를 갖는 게놈 영역이며, 상기 변곡점에서의 카피 수는 또 다른 영역에 대해서 변화하고 적어도 이러한 최소 길이에 대해서도 변화한다. 예를 들어, 3 메가염기보다 짧은 영역을 걸러낸 후에 체세포가 1:1의 카피 수를 갖는 적어도 10 메가염기의 영역을 가지되, 상기 영역의 일측이 2:2의 카피 수를

갖는 예를 들어 적어도 10 메가염기의 영역에 대해 변곡점 전이에 의해 경계를 이루고, 타측이 1:2의 카피 수를 갖는 예를 들어 적어도 10 메가염기의 영역에 대해 변곡점 전이에 의해 경계를 이루는 경우, 이는 2 LST이다. 주지할 것은 이것이 대립 유전자 불균형보다 더 광범위하다는 것인데, (카피 비율 1:1과 2:2는 동일하고, 카피 비율에 변화가 없기 때문에) 이러한 카피 수 변화가 대립 유전자 불균형으로 간주되지 않기 때문이다. LST, 및 HRD의 결정에 있어서 이의 용도는 Popova 등, Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation, CANCER RES. (2012) 72:5454-5462에 상세하기 기술되어 있다.

[0083] 본원에서 사용되는 바와 같이, "BRCA 돌연변이" 또는 "BRCA의 돌연변이"는 적절한 기준 서열(예: 야생형 기준 서열 및/또는 대상의 비암종(non-cancerous) 세포에 존재하는 서열)에 대해 상대적으로 BRCA1 또는 BRCA2 유전자 중 하나 또는 둘 모두의 적어도 하나의 카피의 서열의 변화 또는 차이를 지칭한다. BRCA1/2 유전자에서의 돌연변이는, 예를 들어 BRCA 유전자 및/또는 암호화된 단백질의 발현이나 기능의 상실 또는 감소를 포함할 수 있는 BRCA1/2 결핍을 야기할 수 있다. 또한, 이러한 돌연변이는 "유해한 돌연변이(deleterious mutation)"로서 지칭되거나, 유해한 돌연변이로 의심될 수 있다. BRCA 돌연변이는 "생식세포 BRCA 돌연변이"일 수 있는데, 이는 돌연변이가 부모 중 한쪽 또는 양쪽 모두로부터 유전되었음을 나타낸다. 생식세포 돌연변이는 유기체의 모든 세포에 영향을 미치고 자손에게 전이된다. BRCA 돌연변이 또한 개체의 평생 동안 발생할 수 있고, 환자의 일생 동안 임의의 시점에 신체("체세포(soma)") 내 임의의 세포에서 자연 발생(비-유전적)할 수 있는데, 이는 본원에서 "산발적 BRCA 돌연변이" 또는 "체세포 BRCA 돌연변이"로서 상호 교환 가능하게 지칭된다. 유전자 검사를 이용할 수 있고, 이는 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, BRACAnalysis CDx® 키트는 BRCA1/2 변이체의 검출과 분류를 위한 체외 진단 키트이다. BRACAnalysis CDx는 분리된 게놈 DNA를 사용하여 BRCA1 및 BRCA2 유전자의 단백질 코딩 영역과 인트론/엑손 경계에서 돌연변이를 동정한다. 단일 뉴클레오타이드 변이체 및 작은 삽입-결실(indel)은 중합효소 연쇄 반응(PCR)과 뉴클레오타이드 시퀀싱에 의해 동정될 수 있다. BRCA1 및 BRCA2에서의 큰 결실과 복제(duplications)는 멀티플렉스 PCR을 이용해 검출할 수 있다. "BRCA 상태"의 표시는, 적어도 일부 경우에, BRCA1 또는 BRCA2의 적어도 1 카피에 돌연변이가 존재하는지 여부를 나타내는 것이다. 일부 구현예에서, BRCA 상태의 표시는 BRCA1 및 BRCA2 중 하나 또는 둘 모두의 mRNA 발현 레벨, 메틸화 레벨 또는 다른 유전외적 변형을 나타내는 것일 수 있다. 일부 구현예에서, "양성 BRCA 상태"를 가진 환자는, 샘플이 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 돌연변이를 함유하는 것으로 결정된 환자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 양성 BRCA 상태란 생식세포 BRCA 돌연변이(gBRCA^{mut}) 또는 체세포 BRCA 돌연변이(sBRCA^{mut})가 존재하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, "양성 BRCA 상태"를 가진 환자는, 샘플이 BRCA1 및/또는 BRCA2의 발현이 감소된 것으로 결정된 환자를 지칭한다. 일부 구현예에서, BRCA 상태는 생식세포 BRCA 돌연변이(예: gBRCA^{mut})에 대해 결정되며, 이는 대상의 혈액에서 수행된다. 일부 구현예에서, BRCA 상태는 체세포 BRCA 돌연변이(sBRCA^{mut}) 또는 총 BRCA 돌연변이(tBRCA^{mut}; 체세포 및 생식세포 BRCA 돌연변이 모두를 포함함)에 대해 결정된다.

[0084] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "DNA 복구 관여 유전자(genes involved in DNA repair)"는 세포에서 DNA의 복구에 관여하는 임의의 유전자를 의미한다. 표 8에는 일단의 대표적인 DNA 복구 관여 유전자가 나열되어 있다. 이에는 상동성 재조합("HR")에 관여하는 유전자가 포함되는데, 상동성 재조합은 2 개의 유사하거나 동일한 DNA 분자 간에 뉴클레오타이드 서열이 교환되는 유전자 재조합이다. HR은 DNA의 양 가닥에서 발생하는 유해한 파열(두 가닥 파열로서 알려짐)을 정확하게 복구하기 위해 세포에 의해 가장 널리 사용된다. 예를 들어, BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, DMC1, EME1(MMS4L), EME2, GEN1, GYD2(SLX1B), MRE11A, MUS81, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, RAD51B, RD51C, RAD51D, RAD52, RAD54B, RAD54L, RBBP8, SHFM1 (DSS1), XRCC2, XRCC3이 HR에 관여하는 것으로 알려진 유전자들이다. 당업자는 유전자가 DNA 복구 또는 상동성 재조합에 관여하는지 여부를 결정할 수 있을 것이다. DNA 복구 상태란 DNA 복구에 관여하는 유전자 중 하나 이상에서 돌연변이의 유무를 지칭하는 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 암환자를 치료하기 위해 DNA 복구 상태와 무관하게 PARP 억제제를 사용하는 것을 포함한다.

[0085] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "PARP 억제제(PARP inhibitor)"는 단백질의 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 단백질 군 중 어느 하나의 활성을 억제하거나 기능을 감소시키는 제제를 의미한다. 이에는, 세포 사이클 조절, 전사, 및 DNA 손상의 복구를 포함하는 다양한 세포 기능에 관여하는, PARP 군의 15 가지 이상의 상이한 효소 중 임의의 하나 이상의 억제제가 포함될 수 있다.

[0086] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "무진행 생존(progression free survival)"은 질환(예: 암)을 갖는 환자가 질환 상태의 상당한 악화없이 생존하는 기간을 의미한다. 무진행 생존은, 종양 성장의 진행이 없고/없거나 환자

의 질환 상태가 진행성 질환으로 결정되지 않는 기간으로서 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 암환자의 무진행 생존은 종양(병변) 크기, 종양(병변) 수, 및/또는 전이를 검토함으로써 평가된다.

[0087] 본원에서 사용되는 바와 같이, "무진행 생존 2(progression free survival 2; PFS2)"는 치료의 무작위 배정에서부터 연구 치료 또는 임의의 원인에 의한 사망에 이어지는 다음 항암 요법에 대한 초기 평가 진행일까지의 기간으로서 정의된다. 일부 구현예에서, 진행의 결정은 임상적 평가 및/또는 방사선 사진 평가에 의해 평가될 수 있다.

[0088] 암 상태와 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 종양 성장의 "진행(progression)" 또는 "진행성 질환(progressive disease; PD)"은 표적 병변(종양) 직경의 합의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 종양 성장의 진행은, 연구 상의 가장 작은 합을 기준으로 할 때 (베이스라인 합이 연구 상의 가장 작은 합인 경우, 이를 포함함) 표적 병변 직경의 합의 적어도 20% 증가하는 것을 지칭한다. 또한, 일부 구현예에서, 표적 병변 직경의 합은, 20%의 상대 증가에 추가하여, 적어도 5 mm 절대 증가를 반드시 나타내야 한다. 하나 이상의 새로운 병변의 출현 또한 종양 성장의 진행의 결정의 인자로서 고려될 수 있다. 무진행 생존의 결정을 위한 진행(progression)은 다음의 기준 중 적어도 하나가 충족되는 경우에도 결정될 수 있다: 1) CT/MRI에 의한 종양 평가가 RECIST 1.1 기준에 따른 진행성 질환을 명백히 나타내는 경우; 2) 추가 진단 시험(예: 조직학/세포학, 초음파 기술, 내시경, 양전자 방사 단층 촬영)에 의해 새로운 병변이 식별되거나, 기존의 병변이 명백한 진행성 질환 및 Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) 기준에 따른 CA-125-진행에 부합하는 것으로 결정되는 경우(그 전체가 본원에 참조로서 통합된 Rustin 등의 Int J Gynecol Cancer 2011;21: 419-423 참조); 또는 3) 비-악성(non-malignant) 또는 의원성(iatrogenic) 원인과 무관한 PD의 확실한 임상적 징후와 증상([i] 암-관련 만성적인 통증; [ii] 악성 장 폐색/기능 장애의 악화; 또는 [iii] 복수 또는 흉막삼출 악화의 명백한 증상)이 있고 GCI-기준에 따른 CA-125 진행이 있는 경우.

[0089] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "부분 반응(partial response 또는 PR)"은, 베이스라인 총 직경을 기준으로 삼을 때, 표적 병변 직경의 합의 감소되는 것으로 나타나는 바와 같이, 환자에서의 종양 진행이 감소하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, PR은 베이스라인 총 직경을 기준으로 삼을 때, 표적 병변 총 직경이 적어도 30% 감소하는 것을 지칭한다. 부분 반응을 평가하는 예시적인 방법은 RECIST 가이드라인에 의해 확인된다. E.A. Eisenhauer 등의 "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (버전 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)을 참조한다.

[0090] 본원에서 사용되는 바와 같이, 종양 성장의 "안정화(stabilization)" 또는 "안정한 질환(stable disease; SD)"은 PR에 부합하는 충분한 수축이 없거나 PD에 부합하는 충분한 증가가 없는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 안정화는 베이스라인 총 직경을 기준으로 삼을 때, 표적 병변 직경의 합의 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 미만으로 변화(증가 또는 감소)하는 것을 지칭한다. 종양 성장의 안정화 또는 안정한 질환을 평가하는 예시적인 방법은 RECIST 가이드라인에 의해 확인된다. E.A. Eisenhauer 등의 "New response evaluation criteria in solid tumors: 개정된 RECIST 가이드라인 (버전 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)을 참조한다.

[0091] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "완전 반응(complete response 또는 CR)"은 모든 또는 실질적으로 모든 표적 병변의 소멸을 의미하도록 사용된다. 일부 구현예에서, CR은 베이스라인 총 직경을 기준으로 삼을 때, 표적 병변 직경의 합의 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 감소하는 것(병변 상실)을 지칭한다. 일부 구현예에서, CR은 치료 후 총 병변 직경의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이하가 남는 것을 나타낸다. 완전 반응을 평가하는 예시적인 방법은 RECIST 가이드라인에 의해 확인된다. E.A. Eisenhauer 등의 "New response evaluation criteria in solid tumors: 개정된 RECIST 가이드라인 (버전 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)을 참조한다.

[0092] 본원에서 사용되는 바와 같이, "위험 비율(hazard ratio, 또는 HR (HR 0.38과 같이 니라피람 치료 효과 계산의 맥락에서 사용되는 경우))"은 대조군(control arm)에서 발생하는 이벤트의 비율로서 치료군(treatment arm)에서 발생하는 이벤트의 위험 또는 확률을 표현하는 것이다. 위험 비율은 생존 데이터에 대한 회귀분석 방법인 Cox 모형에 의해 결정될 수 있는데, 이는 위험 비율의 추정치 및 이의 신뢰성 구간을 제공한다. 위험 비율은 치료군 대 대조군의 위험율의 비율의 추정치이다. 위험율은, 해당 이벤트가 아직 발생하지 않은 경우, 다음 시간 구간에서 발생할 확률을 동 구간의 길이로 나눈 것이다. 위험 회귀가 비례한다는 것은 시간의 경과에 따라 위험률이 일정하다는 가정에 기초한다.

[0093] 일부 구현예에서, 본 발명은 둘 이상의 제제, 엔티티, 상황, 일단의 병태, 개체군 등에 대해 달성된 결과를 비

교하는 것을 포함한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 이러한 제제, 엔티티, 상황, 일단의 병태, 개체군 등이 서로 동일하지 않지만 이들 사이의 비교가 가능할 정도로 충분히 유사하고, 따라서 관찰된 차이 또는 유사도에 기초하여 결론이 합리적으로 도출될 수 있는 경우, 이들은 서로 "비슷한(comparable)" 것으로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, 비슷한 병태, 환경, 개체, 또는 개체군의 집합은 복수의 실질적으로 동일한 특성 및 하나 또는 소수의 다른 특성을 특징으로 한다. 당업자는 임의의 주어진 상황에서, 둘 이상의 이러한 제제, 엔티티, 상황, 일단의 병태가 비슷한 것으로 간주되기 위해 어느 정도의 동일성이 요구되는지를 상황에 맞게 이해할 것이다. 예를 들어, 일단의 환경, 개체, 또는 개체군이 충분한 수 및 유형의 실질적으로 동일한 특성을 특징으로 하고, 이에 의해, 상이한 일단의 환경, 개체, 또는 개체군으로부터 얻은 결과와의 차이 또는 이들로부터 또는 이들을 이용해 관찰된 현상과의 차이는 달라진 이러한 특성의 편차에 의해 야기되거나 이를 나타내는 것이 확실히 알 수 있는 경우, 당업자는 상기 일단의 환경, 개체, 또는 개체군이 서로 비슷하다고 이해할 것이다.

[0094] 본원에서 기술된 바와 같은 비교는 종종 적절한 "기준(reference)"에 대해서 이루어진다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기준(reference)"은 비교가 상대적으로 수행되는 표준 또는 대조군을 지칭한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 관심 제제, 동물, 개체, 개체군, 샘플, 서열, 또는 값은 기준 또는 대조 제제, 동물, 개체, 개체군, 샘플, 서열 또는 값과 비교된다. 일부 구현예에서, 기준 또는 대조군의 시험 및/또는 결정은 관심 대상의 시험 또는 결정과 실질적으로 동시에 이루어진다. 일부 구현예에서, 기준 또는 대조군은 유형의 매체로 선택적으로 구현된 과거의 기준 또는 대조군이다. 일반적으로, 당업자가 이해하는 바와 같이, 기준 또는 대조군은 평가 중인 것들과 비슷한 조건이나 환경 하에서 결정되거나 특성화된다. 당업자는 가능한 특정 기준 또는 대조군에 대한 의존 및/또는 비교를 정당화하기에 충분한 유사성이 존재하는 때를 이해할 것이다.

[0095] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료(treatment, treat 또는 treating)"는 특정 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상, 특징, 및/또는 원인을 부분적으로 또는 완전히 완화(alleviates, ameliorates)시키거나, 경감(relieves)시키거나, 억제하거나, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 발생을 감소시키는 요법을 임의로 투여하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태의 초기 징후만을 나타내는 대상에 대한 것일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상에 대한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있는 것으로 진단된 대상에 대한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태가 전개될 증가된 위험과 통계적으로 상관되는 하나 이상의 감수성 인자(susceptibility factors)를 가진 것으로 알려진 대상에 대한 것일 수 있다.

[0096] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공복 상태(fasted state)"는 특정 기간 동안 음식을 섭취하지 않는 대상의 상태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 공복 상태는 대상의 위 속에 실질적으로 잔여 음식물이 없음을 나타낸다. 일부 구현예에서, 공복 상태는 음식 섭취 후 약 2 시간 이상이 지난 다음부터 다음 음식 섭취 전 약 30 분까지의 기간 동안 대상의 상태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 대상의 공복 상태는 음식 섭취 후 약 2 시간, 음식 섭취 후 약 3 시간, 음식 섭취 후 약 3.5 시간, 음식 섭취 후 약 4 시간, 음식 섭취 후 약 6 시간, 음식 섭취 후 약 8 시간, 또는 음식 섭취 후 약 12 시간부터 다음 음식 섭취 전 약 30 분까지의 시간, 또는 중단점 사이의 임의의 시간을 포함한다((중단점 포함)).

[0097] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "섭취 상태(fed state)"는 치료제(예: 니라파립)의 투여 시점에 대상의 위 속에 음식이 있는, 대상의 상태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 섭취 상태는 음식의 섭취 시작 시점으로부터 음식 섭취 후 약 2 시간까지의 시간 동안(예: 음식을 섭취하는 동안, 음식 섭취 직후, 음식 섭취 후 약 30 분, 음식 섭취 후 약 1 시간, 음식 섭취 후 약 1.5 시간, 또는 음식 섭취 후 약 2 시간 동안), 또는 중단점을 포함하는 임의의 2 가지 시간 사이의 임의의 시간 동안 대상의 상태를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 음식 섭취(food consumption)는 부피 또는 총 섭취 칼로리를 기준으로 대상의 정상적인 식사량의 적어도 3분의 1과 같은, 상당량의 음식을 섭취하는 것을 지칭한다.

[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다형체(polymorph)"는 화합물의 결정 구조를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용매 화합물(solvate)"은 결정 구조에 혼입된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 갖는 결정 형태를 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "수화물(hydrate)"은 결정 구조에 혼입된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 물을 갖는 결정 형태를 지칭한다.

[0099] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은, 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉

된 상태로 사용하기에 적합하며, 합리적인 유익함/위험 비율에 상응하는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등의 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19(참조로서 본원에 통합됨)에는 약제학적으로 허용 가능한 염이 상세하게 기술되어 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적절한 무기산, 무기염기, 유기산, 및 유기염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 예시적인 약제학적으로 허용 가능한 비독성 산 첨가염은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산을 사용해 형성되거나, 당업계에서 사용되는 이온 교환과 같은 다른 방법을 사용해 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 염은 아디판산염(adipate), 알긴산염(alginate), 아스코르브산염(ascorbate), 아스파르트산염(aspartate), 벤젠술폰산염(benzenesulfonate), 벤조산염(benzoate), 중황산염(bisulfate), 붕산염(borate), 낙산염(butyrate), 캄페레이트(camphorate), 캄페술폰산염(camphorsulfonate), 구연산염(citrate), 시클로펜탄 프로피온산염(cyclopentanepropionate), 디글루코네이트(digluconate), 도데실황산염(dodecylsulfate), 에탄술폰산염(ethanesulfonate), 포름산염(formate), 푸마르산염(fumarate), 글루코헵톤산염(glucoheptonate), 글리세로인산염(glycerophosphate), 글루콘산염(gluconate), 반황산염(hemisulfate), 헵타노에이트(heptanoate), 헥사노에이트(hexanoate), 하이드로요오드화물(hydroiodide), 2-히드록시-에탄술폰산염(2-hydroxy-ethanesulfonate), 락토비온산염(lactobionate), 젖산염(lactate), 라우린산염(laurate), 라우릴 황산염(lauryl sulfate), 말산염(malate), 말레인산염(maleate), 말론산염(malonate), 메탄술폰산염(methanesulfonate), 2-나프탈렌술폰산염(2-naphthalenesulfonate), 니코틴산염(nicotinate), 질산염(nitrate), 올레산염(oleate), 옥살산염(oxalate), 팔미트산염(palmitate), 파모에이트(pamoate), 펙틴산염(pectinate), 과황산염(persulfate), 3-페닐프로피온산염(3-phenylpropionate), 인산염(phosphate), 피발산염(pivalate), 프로피온산염(propionate), 스테아르산염(stearate), 숙신산염(succinate), 황산염(sulfate), 타르타르산염(tartrate), 티오시안산염(thiocyanate), p-톨루엔술폰산염(p-toluenesulfonate), 운데카노산염(undecanoate), 및 발레르산염(valerate salts) 등을 포함한다.

[0100] 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속염, 암모늄염, 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼라인 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘 등을 포함한다. 추가 약제학적으로 허용 가능한 염은, 필요한 경우, 할로겐화물, 수산화물, 카복실산염, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 술폰산염 및 아릴 술폰산염과 같은 반대 이온을 사용해 형성된 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0101] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물(pharmaceutical composition)"은 활성제(active agent)가 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형된 조성물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 활성제는 관련 개체군에 투여될 때 소정의 치료 효과를 달성하는 통계적으로 유의한 확률을 나타내는 치료 처방으로 투여하기에 적합한 단위 투여량으로 존재한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 투여를 위해 고체 또는 액체 형태로 특별히 제형될 수 있으며, 물약(수성 또는 비-수성 용액이나 현탁액) 및 정제와 같이 경구 투여에 적합한 것들, 구강, 설하, 및 전신 흡수를 목적으로 하는 것들, 및 혀에 도포하기 위한 환약(boluses), 분말, 과립, 페이스트 등이 이에 포함된다. 약제학적 조성물은 약(medicament)을 지칭할 수도 있다.

[0102] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "니라파립(niraparib)"은 무염기 화합물 ((3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘), (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘의 염(약제학적으로 허용 가능한 염을 포함함) (예: (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘 토실레이트, 또는 이들의 용매화 또는 수화 형태 (예: (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘 토실레이트 일수화물) 중 임의의 하나를 의미한다. 일부 구현예에서, 이러한 형태는 각각 "니라파립 무염기", "니라파립 토실레이트" 및 "니라파립 토실레이트 일수화물"로서 개별적으로 지칭될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "니라파립"은 화합물 (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘의 모든 형태를 포함한다.

[0103] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유지 요법(maintenance therapy)" 또는 "유지 치료(maintenance treatment)"는 질환의 재발을 예방하기 위해 주어지는 치료이다. 예를 들어, 유지 요법은 초기 요법(암 치료) 후에 암이 실질적으로 감소되거나 제거된 후에 암의 성장을 예방하거나 최소화시킬 수 있다. 유지 요법은 다수의 투여량이 이격된 간격으로 (예: 매일, 2 일마다, 매주, 매 2 주마다, 매 3 주마다, 매 4 주마다, 또는 매 6 주마다) 투여되는 연속 치료일 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 요법은 소정 길이의 기간 동안 계속될 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 요법은 허용할 수 없는 독성이 발생하고/하거나 질환 진행이 발생할 때까지 계속될 수 있다. 유지 치료의 과정 중에, 부작용(adverse event)으로 나타나는 독성의 발생 시 치료가 일시 중단될 수 있다. 독성이 28 일 이내에 베이스라인까지 또는 1 급 미만으로 적절히 해결되는 경우에 환자는 니라파립 치료를 재개할 수 있는데, 예방 조치를 취할 수 없다고 여겨지는 경우에는 투여 수준을 감소시키는 것이 상기 치료 제

개에 포함될 수 있다.

- [0104] 본원에서 사용되는 바와 같이, 전체 생존 기간(overall survival; "OS")은 치료의 시작에서부터 임의의 원인으로 사망하기까지의 기간으로서 정의된다. 임상 시험의 종단점으로서 사용하는 것과 관련하여, 전체 생존 기간은 무작위 배정에서부터 임의의 원인으로 사망하기까지의 시간으로서 정의되며, 이는 개체군을 치료하려는 의도로 측정된다.
- [0105] 본원에서 사용되는 바와 같이, "객관적 반응률(objective response rate; ORR)"은 최소의 기간 동안 소정량만큼 종양 크기가 감소된 환자의 비율로서 정의된다. 반응 기간은 일반적으로 초기 반응의 시점에서부터 문서화된 종양 진행이 나타날 때까지의 기간으로서 측정된다. 일반적으로, ORR은 부분 반응에 완전 반응을 더한 합으로서 정의될 수 있다.
- [0106] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제1 후속 요법까지의 기간(TFST)"은 본 연구에서의 무작위 배정 일자로부터 제1 후속 치료 처방(예: 항암 요법)의 시작 일자까지의 기간으로서 정의된다.
- [0107] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제2 후속 요법까지의 기간(TSST)"은 본 연구에서의 무작위 배정 일자로부터 제2 후속 치료 처방(예: 항암 요법)의 시작 일자까지의 기간으로서 정의된다.
- [0108] 본원에서 사용되는 바와 같이, "무화학 요법 기간(chemotherapy-free interval; CFI)"은 마지막 항암 요법(예: 백금계 화학 요법)의 마지막 투여 일자로부터 다음 투여의 시작 일자까지의 기간으로서 정의된다.
- [0109] **난소암(ovarian cancer)**
- [0110] 난소암은 난소의 건강한 세포가 변화하고 통제할 수 없게 성장할 때 시작하여, 종양(tumor)이라 불리는 덩어리를 형성한다. 종양은 암(cancerous) 종양이거나 양성(benign) 종양일 수 있다. 암 종양은 악성이며, 이는 암 종양이 성장하고 신체의 다른 부분으로 퍼질 수 있다는 것을 의미한다. 양성 종양은 종양이 성장할 수 있지만 퍼지지 않을 것임을 의미한다. 종양이 위치한 난소 또는 난소의 일부를 제거하면 비암성(noncancerous) 난소 종양을 치료할 수 있다. 난소 표면에 형성되는 난소 낭종(ovarian cyst)는 비암성 종양과는 상이하며, 대개는 치료 없이도 사라진다. 단순 난소 낭종은 암이 아니다. 이는 정상적인 월경 주기 동안 종종 발생한다. 난소암의 유형에는 상피암(epithelial carcinoma), 생식세포 종양(germ cell tumors), 또는 간질 종양(stromal tumors)이 포함된다.
- [0111] 상피암(epithelial carcinoma) 난소암의 85% 내지 90%를 차지한다. 과거에는, 상피암이 난소의 표면에서 발생하는 것으로 여겨진 반면, 새로운 증거가 시사하는 바는 일부 난소암이 난관 일부분에서의 특수한 세포에서 시작된다는 것이다. 난관(fallopian tubes)은 여성의 생식기관의 일부분인 여성의 난소와 자궁을 연결하는 작은 관이다. 모든 여성은 자궁의 양쪽에 하나씩 위치한 두 개의 난관을 가진다. 난관에서 시작하는 암세포는 조기에 난소 표면으로 옮겨갈 수 있다. 용어 '난소암(ovarian cancer)'은 난소(ovary), 난관(fallopian tube), 및 복막(peritoneum)으로 지칭되는 복강(abdominal cavity) 내벽에서 시작되는 상피암(epithelial cancers)을 기술하는 데 종종 사용된다. 생식세포 종양(germ cell tumor) 이와 같은 드문 유형의 난소암은 난소의 난자 생성 세포에서 발생한다. 이러한 유형의 종양은 10 세 내지 29 세의 여성에서 더 흔하다. 간질 종양(stromal tumor) 이러한 희귀한 형태의 난소암은 난소를 함께 고정시키는 결합 조직 세포에서 발생하는데, 상피 조직은 종종 에스트로젠이라 불리는 여성 호르몬을 만들어내는 조직이다. 이러한 종양의 90%가 넘는 것이 성인 또는 아동의 과립막세포 종양이다. 과립막세포 종양은 에스트로젠을 분비하여 진단 시점에 비정상적인 질 출혈을 일으킬 수 있다.
- [0112] 2012년 미국에서 여성 상피성 난소암의 예상 발생 건수는 약 22,280 건이며 (15,500 명 사망), 2012년 유럽에서의 추정 환자 사례는 65,538 건이었다(42,704 명 사망). 진단시, 대부분의 여성에게는 진행 질환이 존재하는데, 이는 높은 사망률의 원인이 된다. 초기 화학 요법은 타산(taxane)이나 백금계 화학 요법, 또는 이들 모두의 조합으로 이루어진다. 환자의 약 75%가 일차 요법에 반응하지만, 이들 중 70%는 1 내지 3 년 이내에 원래의 상태로 돌아간다. 초기의 높은 반응률에도 불구하고, 높은 재발률로 인해 충족되지 못한 요구가 상당히 많다. 제3 세도 독성 약물(토포테칸, 젠티타빈, 또는 독실)을 첨가하여 표준 2 약물 화학 요법(카보플라틴 및 파크리탁셀)을 개선하려는 시도는 실패했다(du Bois 등, 2006 및 Pfisterer 등, 2006). 가까운 미래를 대비하기 위한 가장 큰 과제는, 일차 유지 환경에서 특정 표적화 제제의 혜택을 가장 많이 보게 될 진행성 난소암 환자를 선정하는 것이다. 초기 화학 요법으로부터 반응을 이끌어낸 후의 유지 요법은, 질환 진행의 부작용을 지연시키고, 독성 화학 요법에 대한 필요성을 지연시키며, 전반적인 생존 기간을 연장시킴으로써 임상적 혜택을 제공하는 대표적 접근 방법일 수 있다. 그러나, 현재로서는 난소암 유지 환경에서 광범위하게 허용되는 치료의 표준이 존재하지 않는

다.

[0113] 성공적인 치료 전략이 부족하였기 때문에, The Cancer Genome Atlas(TCGA) 연구원들은 임상적으로 주석이 달린 HGS-OvCa 샘플에 대한 계층 이상 및 후생 유전학적 이상을 포괄적으로 측정하여, 병리 생리학에 영향을 미치고, 결과에 영향을 미치고, 치료 표적을 구성하는 분자 인자를 동정하게 되었다(TCGA, 2011). 난소 종양은 BRCA 돌연변이와 같은 DNA 복구 결핍을 특징으로 한다. 처음에 BRCA 1 및 2는, 손상되는 경우에 난소암을 비롯한 특정 악성 종양 발생의 증가와 관련되는 종양 억제 유전자로서 확인되었다. BRCA 결핍은 난소암의 34 %에서 나타났는데, 이는 생식세포와 산발적인 돌연변이의 조합 및 프로모터 과메틸화로 인한 것이다. BRCA는 상동성 재조합을 포함하여 DNA 복구에서 핵심적인 역할을 한다. 본 연구는 높은 등급의 장액성 난소암의 절반 이상이 DNA 복구 손상으로 인한 것으로 추정하였다. BRCA 결핍/상동성 재결합 결핍(HRD)을 갖는 종양 세포는, DNA 손상 경로를 억제하고 암 치료의 합성 치사 메커니즘을 이용하는 체제를 이용하여 치료적으로 개입할 수 있는 기회를 제공할 수 있다. 최근의 연구는 상피성 난소암(EOC)에서의 HR 결핍이 전적으로 생식세포 BRCA1 및 BRCA2 돌연변이에 의한 것은 아니라는 점을 시사하였다(Hennessy, 2010; TCGA, 2011; Byler Dann, 2012). The Cancer Genome Atlas Research Network는 ~500 EOC의 대략 절반에서 적어도 하나의 HR 경로 유전자에 손상이 있음을 데이터 세트를 통해 보고하였다.

[0114] **폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARPs)의 역할**

[0115] 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP)는 니코틴아미드(nicotinamide)를 방출하는 NAD⁺를 절단하고, ADP-리보스 단위를 성공적으로 첨가하여 ADP-리보스 중합체를 형성하는 효소의 군이다. 따라서, PARP 효소의 활성화는 세포 NAD⁺ 레벨(예: NAD⁺ 소모자로서의 PARP)의 고갈을 유도할 수 있고, 하루 표적의 ADP-리보실화를 통해 세포 신호 전달을 매개한다. PARP-1은 DNA 두 가닥 파열 또는 단일 가닥 파열에 결합함으로써 활성화되는 아연-핑거(zinc-finger) DNA-결합 효소이다. 항알킬화제(anti-alkylating agent)가 종양 세포의 NAD⁺ 함량을 고갈시킬 수 있고, 이러한 현상이 PARP의 발현에 의해 설명되었음이 알려져 있다. (Parp Inhibitors and Cancer Therapy. Curtin N. *in* Poly ADP Ribosylation. ed. Alexander Burke, Lands Bioscience and Springer Bioscience, 2006: 218-233). 항알킬화제는 DNA 가닥의 파열을 유도하는데, 이는 DNA 복구 경로의 일부인 PARP-1을 활성화한다. PARP-1에 의한 핵 단백질의 폴리 ADP-리보실화는 DNA 손상을 세포내 신호로 전환시켜, (베이스 절단 복구(BER) 경로에 의한) DNA 복구를 활성화하거나; 너무 광범위하고 효율적으로 복구될 수 없는 DNA 손상이 존재하는 경우, 세포 사멸을 유도할 수 있다.

[0116] DNA 손상 반응에 있어서 PARP 효소의 역할(예: 유전자독성 스트레스에 대한 DNA 복구)은 PARP 억제제가 유용한 항암제일 수 있다는 설득력있는 제안을 이끌었다. 암치료제로서 PARP 억제제의 단독 활성 또는 다른 제제와 조합했을 때의 활성을 조사하는 수 많은 연구가 존재한다. PARP 억제제는 생식세포에 기인하는 암 또는 상동성 재조합 DNA 복구 경로의 산발성 결핍으로 인한 암, 예컨대 BRCA-1, BRCA-2 및/또는 ATM 결핍암의 치료에 특히 효과적일 수 있다. 또한, 유전자 독성 화학 요법을 PARP 억제제와 동시 투여하는 경우, BER이 억제됨으로써 이러한 화학 요법의 살해 효과가 강화될 수 있다.

[0117] 체외 및 체내 사전 임상 실험은 PARP 억제제가 상동성 재조합 (HR) DNA 복구 경로에 있어서 중요한 것으로 알려진 BRCA-1 또는 BRCA-2 유전자가 동형 불활성화 상태인 종양에 대해 선택적으로 세포 독성이 있음을 시사한다. HR에서 손상이 있는 암에서 단일 체제로서 PARP-1 억제제를 사용하는 생물학적 근거는 손상된 DNA의 염기 절단 복구(BER)를 위한 PARP-1 및 PARP-2의 요구 사항이다. 단일 가닥 DNA 파열이 형성될 때, PARP-1 및 PARP-2는 병반 부위에 결합하고, 활성화되며, 히스톤(histones), PARP 자체, 및 다양한 DNA 복구 단백질이 포함된 염색질(chromatin)과 관련된 여러 가지 단백질에 대해 ADP-리보스의 장 중합체(PAR 사슬)를 추가로 축적한다. 이는 염색질 풀림(chromatin relaxation)을 야기하고, DNA 파열에 접근하여 이를 복구하는 DNA 복구 인자의 신속한 보강(recruitment)을 유도한다. 정상 세포는 매일 10,000 DNA 손상을 복구하는데, DNA 손상의 가장 흔한 형태는 단일 가닥 파열이다. BER 경로에서 손상이 있는 세포는 복구되지 않은 단일 세포 파열이 있는 S기(S phase)에 들어간다. 원래 존재하던 단일 가닥 파열은, 복제 기계가 파열부를 관통함에 따라 두 가닥 파열로 전환된다. S기 동안 존재하는 두 가닥 파열은 무오류(error-free) HR 경로에 의해 바람직하게 복구된다. (HR에 요구되는 유전자, 예컨대 BRCA-1 또는 BRCA-2의 불활성화로 인해) HR을 사용할 수 없는 세포는 S기 동안 지연된 복제포크(replication fork)를 추적하고, 오류 경향성 비-상동성 말단 접합(NHEJ)을 사용해 손상된 DNA를 복구할 수 있다. (지연된 복제 포크 때문에) S기를 완료할 수 없는 것, 및 NHEJ에 의한 오류 경향성 복구 둘 다는 세포 사멸에 기여하는 것으로 여겨진다.

[0118] 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, PARP 억제제를 이용하는 치료는 DNA 복구 경로의 결핍을 통해 암세포의

하위 집합(subset)을 선별적으로 죽일 수 있는 신규한 기회를 제공한다고 가정한다. 예를 들어, 생식세포 BRCA 돌연변이를 갖는 환자에서 발생하는 종양은 결함이 있는 상동성 재조합 DNA 복구 경로를 가지며, 게놈의 무결성 유지를 위해 PARP 억제제에 의해 차단된 경로인 BER에 점점 더 의존하게 될 것이다. 또한, 상동성 재조합 DNA 복구 유전자에서의 비-BRCA 결핍이 PARP 억제제에 대한 종양 세포 감수성(sensitivity)을 강화할 수 있을 것이다. PARP 억제제를 사용해, 상보성 DNA 복구 경로에서 결핍이 원래 존재하는 종양에서 하나의 DNA 복구 경로를 차단하여 살해를 유도하는 개념을 합성 치사(synthetic lethality)라 한다.

[0119] BRCA-1 및 BRCA-2 유전자의 생식세포 돌연변이는 유전성 유방암이나 난소암을 갖는 대부분의 환자에서 발견된다. 체세포 BRCA-1/2 돌연변이, 및/또는 프로모터 과메틸화에 의한 유전자 침묵을 포함하는 다른 메커니즘에 의한 BRCA-1 및 BRCA-2 유전자의 불활성화는 여러 가지 산발성 암의 상당 부분에서 발생한다. 특히, 난소암의 경우, 체세포 BRCA-1 또는 BRCA-2 돌연변이는 모든 상피 난소암(EOCs) 중 10%~15%에서 발견되며, BRCA-1의 강한 발현 감소는 산발적 난소암의 상당 부분에서 관찰되었다. 종합적으로, 난소암의 40%~60% 이하는 BRCA-HR 경로에서의 결함으로 인해 PARP 억제제에 대해 반응할 수 있었는데, 이는 난소암 치료에 있어서 이러한 접근법의 큰 잠재력을 나타내는 것이다.

[0120] HR은 복합 경로이며, HR 경로를 통해 DNA 두 가닥 과열을 감지하거나 복구하기 위해서는 BRCA-1과 BRCA-2를 제외한 여러 유전자가 필요하다. 따라서, 당연히게도, PARP 억제제는 RecA 상동체 (RAD51 및 RAD54)를 포함하는 BRCA-1 및 BRCA-2 이외의 DNA 복구 단백질 결핍, 차이나이즈 햄스터 세포에서 손상 복구를 보완하는 X-선 복구 (XRCC2 및 XRCC3), DSS1, 복제 단백질 A1(RPA1), 돌연변이된 모세혈관확장성 실조(ataxia telangiectasia mutated; ATM), ATM 및 Rad3와 관련된 것(ATR), 면역 관문 키나아제(CHK1, CHK2), 나이메헨(Nijmegen) 과열 증후군 1(NBS1), 및 판코니 빈혈(Fanconi anemia) 복구 경로의 성분을 갖는 암세포에 대해서도 선택적 세포 독성이 있다. 이들 유전자 중 일부는 상이한 산발성 종양에서 돌연변이되거나 하향 조절되는 것으로 알려져 있는데, 이들은 따라서 HR-에 "중독(addicted)"될 수 있지만 가능하게는 HR이 매개하지 않는 DNA 복구일 수도 있으므로, PARP 억제제에 반응할 수 있다. 보다 최근에는, PTEN-유전자가 결실된 종양 세포가 PARP 억제제에 대해 실제로 감수성이라는 것이 입증되었는데, 이는 HR 결함에 의한 결과일 수 있다.

[0121] PARP 억제제의 치료 잠재력은, PARP-1 억제제가 HR-결핍 종양에서 단일 치료 활성을 가질 뿐만 아니라, 시스플라틴, 카보플라틴, 알킬화제 및 메틸화제, 방사선 요법, 및 국소이성화효소(topoisomerase) I 억제제와 조합된 사전 임상 모델에서도 효과적이라는 것을 관찰함으로써 더 확장된다. (내인성 DNA 손상으로 인한) HR-결핍 암에서의 세포 사멸에는 PARP 억제제 단독으로도 충분하다는 단일 요법에 대한 이론적 해석과 대조적으로, PARP는 표준 세포 독성 화학 요법에 의해 유도된 DNA 손상의 치료에 필요하다. 일부 경우에, PARP의 특이적 역할이 알려지지 않았지만, PARP-1은 갇힌 국소 이성화 효소 I/이리노테칸 복합체를 DNA로부터 방출하기 위해 필요한 것으로 알려져 있다. 테모졸로미드(temozolomide)에 의해 유도된 DNA 손상은 BER 경로에 의해 복구되며, 이에 PARP가 복구 단백질 보강을 위해 요구된다. 세포 독성을 상당히 증가시키지 않고도 세포 독성제를 강화시키거나, 함께 상승효과를 나타내는 병용 요법은 난소암 환자는 물론이고 다른 유형의 암환자에게 실질적인 이점을 제공할 것이다.

[0122] PARP 억제제(예: PART-1/2 억제제)를 이용한 치료는 DNA 복구에 이들의 결핍을 활용함으로써 암세포류의 하위 집합을 선별적으로 죽일 수 있는 새로운 기회를 제시한다. 인간의 암은 DNA 복구에서의 기저 결함으로 인해 게놈 불안정성 및 돌연변이율의 증가를 나타낸다. 이러한 결핍은 암세포가 남아있는 DNA 복구 경로에 더욱 의존적이게 하며, 이들 경로를 표적화하는 것은 정상 세포보다는 종양 세포의 생존에 훨씬 더 큰 영향을 미칠 것으로 예상된다. PARP 억제제가 잠재적인 암 치료제의 유망한 부류를 대표하고 있지만, 이들 화합물의 임상적 효능은 명확하지 않다. 구체적으로, 암 치료제로서 상이한 PARP 억제제(예: PARP-1/2 억제제)의 임상적 결과물과 관련된 결과는 일부 경우에 명확하지 않으며, 잠재적으로는 상충되기도 한다. 예를 들어, PARP 억제제 올라파립(olaparib)을 시험한 임상 실험 결과의 분석에서는, 난소암 환자의 전체 생존율의 경우 장기적인 결과가 상충되는 것으로 나타났다. 예를 들어, 3 가지 임상 실험의 분석에서는, 종래 치료에 올라파립을 추가한 경우, 생식세포 BRCA 돌연변이를 갖는 여성에서는, 위약으로 치료하거나 치료하지 않는 경우와 비교하여 백금-민감성 상피성 난소암의 진행이 느려졌지만, 환자의 전체 생존율에 있어서는 유의할만한 변화가 관찰되지 않았다. 또한, 올라파립의 임상 실험에서는 대조군과 비교하여 올라파립군에서 심각한 부작용이 더 흔한 것으로 밝혀졌다. 참조: Wiggins 등의 (2015) "Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer." Cochrane Database of Systematic Reviews, 5 호. 품목 번호: CD007929. PARP 억제제 벨리파립(veliparib)을 이용한 또 다른 임상 실험에서는 비교적 작은 샘플 크기가 사용되었는데, 난소암의 진행에 벨리파립이 미치는 아무런 효과도 보여줄 수 없었다. 따라서, 당업계는 이들 PARP 억제제에 대한 임상적 효능을 정

립하지 못하였으며, 효과적인 암 치료제로서 PARP 억제제를 동정하고, 특성화하고/하거나 개발해야 할 지속적인 필요성이 남아 있다. 본 개시는 이러한 필요성을 만족한다. 무엇보다도, 본 개시는 나라파립 조성물 및 효과적인 암 치료를 달성하는 방법을, 특히 여성 생식 기관의 암(예: 난소암)에 대한 요법으로서 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 나라파립 조성물, 및/또는 무진행 생존률 및/또는 본원에 기술된 바와 같은 위험 비율을 달성하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 및/또는 방법을 사용하여 이러한 효과를 달성하는 경우의 전체 치료 창발성 부작용률(treatment emergent adverse event; TEAE)은 비슷한 위약 치료에서 관찰된 것보다 약 3 배 더 높거나, 일부 구현예에서는 2 배 더 높다. 제공된 조성물 및/또는 방법을 사용하여 이러한 효과를 달성하는 경우의 TEAE율은 비슷한 위약 치료에서 관찰된 것보다 약 5 배 이하로 더 높거나, 약 4.5 배이거나, 약 4 배 더 높다.

[0123] 백금 민감성 재발성 난소암은 충족되지 못한 의학적 요구로 남아 있다. 미국 종합 암 네트워크(The National Comprehensive Cancer Network; NCCN)와 유럽 종양학회(European Society of Medical Oncology; ESMO) 둘 모두의 지침에 따르면, 최초 백금계 치료에 반응한 후 6 개월이 지나서 재발하는 경우에는 백금계 결합 화학요법으로 환자를 재치료할 것을 권고하고 있다. 파클리탁셀(paclitaxel)과 카보플라틴(carboplatin)의 조합은 백금 민감성 재발 환자에 대해 가장 빈번하게 사용되는 처방이다. 재발 환자이면서 2 차 백금계 화학 요법으로 치료를 받은 대부분의 환자는 화학 요법에 반응을 보인 후 아무런 치료도 받지 않는데, 이는 화학 요법 이후에 유지 치료용으로 승인된 제품이 미국에는 없기 때문이다. 미국에서의 치료 표준은 "대기 관찰(watchful waiting)"이다.

[0124] 불행히도, 백금계 화학 요법의 유용성은 시간이 갈수록 줄어들고; 각각의 후속 치료 이후에는 PFS 및 무-백금(platinum-free) 기간이 짧아지며, 종양은 극단적으로 백금 저항성 또는 백금 내성이 된다. 또한, 일반적으로 환자는 백금 제제와 탁산에 의한 독성 누적 때문에, 매 치료 과정마다 6 사이클을 초과하여 백금계 화학요법을 받지 않는다. 백금계 화학 요법의 반응을 연장하고, 재발이나 사망의 위험을 감소시키고, 무-백금 기간을 늘리기 위해서는 새로운 제제가 필요하다.

[0125] 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 단백질 군은 세포 주기 조절 및 DNA 손상의 복구를 포함하는 다양한 세포 기능에 관여하는 15 가지가 넘는 상이한 효소로 구성된다. BRCA1, BRCA2 및 PALB2는 무오류 상동성 재조합 복구(homologous recombinational repair, 또는 HRR) 경로에 의한 두 가닥 DNA 파열의 복구를 위해 중요한 단백질이다. 각 단백질에 대한 유전자가 돌연변이되는 경우, 이러한 변화는 궁극적으로 암(예: 유방암이나 난소암 포함)을 유발할 수 있는 DNA 복구 오류로 이어질 수 있다.

[0126] PARP-1은 이러한 군에서 가장 풍부하고 가장 잘 특성화된 단백질이며, 염기 절제 복구 경로를 통한 단일 가닥 DNA 파열의 복구에 매우 중요하다. DNA가 복제될 때까지 (세포 분열보다 선행함) 이러한 파열이 복구되지 않은 상태로 지속되는 경우, 복제 자체로 인해 두 가닥 파열이 형성될 수 있다. PARP-1의 효과적인 억제를 통해 단일 가닥 파열이 누적되고, 이는 궁극적으로는 두 가닥 파열을 형성한다. 일반적으로 이러한 두 가닥 파열은 상동성 재조합(HR)에 의해 복구되지만, HR이 손상된 세포에서는 PARP 억제제가 염색체 불안정, 세포주기 정지, 및 이어지는 세포사멸(apoptosis)을 야기할 수 있다. DNA는 각 세포주기 동안 수천 번씩 손상되며, 이러한 손상은 반드시 복구되어야 한다. 한꺼번에 충분한 손상이 유전자에 가해진 경우, 변경된 유전자가 해당 세포를 사멸시킬 수 있다. 암세포만큼 자주 DNA를 복제하지 않고, 임의의 돌연변이된 BRCA1 또는 BRCA2가 없는 정상 세포는 여전히 상동성 복구 동작을 하는데, 이를 통해 정상 세포는 PARP의 억제로부터 생존한다. PARP 억제제는, DNA 손상의 복구를 방해하고 궁극적으로는 세포를 사멸시킬 수 있는 PARP 효소 활성을 차단함으로써 기능한다. 이들은 또한, DNA 손상 부위에 PARP 단백질을 국부화시킴으로써 기능하는 것으로 여겨지며, 이는 이들의 항종양 활성과 관련성을 갖는다. 갇힌 PARP 단백질-DNA 복합체는 DNA 복제를 차단하기 때문에 세포에 대해 고도로 독성이 있다.

[0127] 일반적으로 PARP 단백질은 DNA 결합 및 복구 프로세스가 시작되면 DNA로부터 방출된다. 단백질이 PARP 억제제에 결합되면 DNA에 갇히게 된다는 것을 입증하는 증거가 있다. 갇힌 PARP-DNA 복합체는, PARP 활성이 없을 때 축적되는 복구되지 않은 단일 가닥 DNA 파열보다 세포에 더 독성이 있다. 따라서, 이론에 한정됨이 없이, PARP 억제제의 적어도 2 가지 메커니즘(복구 억제 및 PARP 가둠)이 존재한다.

[0128] 정상 HR 기능에 필수적인 단백질을 코딩하는 유방암 관련 유전자 BRCA1 및 BRCA2에 돌연변이를 가진 종양에서는 HR이 두 가닥 파열을 교정할 수 없다는 것이 관찰되었다. 이러한 유전적 취약성을 이용하기 위해 DNA 손상 복구에 소분자 PARP 억제제를 사용하는 것은, 2 개 경로의 동시 억제가 세포 사멸로 이어지는 합성 치사의 하나의 예이다(2 개 경로 중 하나만을 차단하는 것은 치명적이지 않음). BRCA가 돌연변이된 종양 세포의 치료에서 PARP 억제제에 대한 임상전 결과를 유도함으로써, 유방암이나 난소암에서의 돌연변이와 같은 이러한 돌연변이를 가질

가능성이 가장 높은 환자 개체군에 대해 이들 제제를 임상 시험하는 것에 대한 강력한 이론적 근거가 마련되었다. 이제, 이러한 치료 전략은 BRCA-돌연변이 진행 난소암 환자를 치료하기 위한 단일 요법으로서 PARP 억제제 올라파립(olaparib)과 루카파립(rucaparib)에 대한 최근의 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration; FDA)의 가속 승인에 의해 입증되었다. 놀랍게도, 본 발명은 BRCA1이나 BRCA2에서의 돌연변이 유무와 무관하게 인간 암환자에서 무진행 생존을 연장시키는 데 PARP 억제제가 효과적임을 입증한다. 니라파립은 이러한 능력을 입증하는 첫 번째 PARP 억제제이지만, 다른 PARP 억제제로도 같은 결과를 달성할 수 있다. 니라파립과 기타 이러한 PARP 억제제들이 아래에 논의된다.

- [0129] (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]피페리딘인 니라파립은 효능이 뛰어난 경구 투여용의 폴리(아데노신 이인산염 [ADP]-리보스) 중합효소 (PARP)-1 및 -2 억제제이다. 각각의 전체 내용이 본원에 참조로서 통합된 WO 2008/084261 (2008년 7월 17일 공개) 및 WO 2009/087381 (2009년 7월 16일 공개)을 참조한다. 니라파립은 WO 2008/084261의 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.
- [0130] 일부 구현예에서, 니라파립은 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 제조될 수 있다. 당업자는 이러한 염 형태가 용매화되거나 수화된 다형성 형태로서 존재할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 니라파립은 수화물의 형태로 제조된다.
- [0131] 특정 구현예에서, 니라파립은 토실레이트 염(tosylate salt)의 형태로 제조된다. 일부 구현예에서, 니라파립은 토실레이트 일수화물의 형태로 제조된다.
- [0132] 니라파립의 결정성 토실레이트 일수화물 염은 상동성 재조합(HR) 디옥시리보핵산(DNA) 복구 경로에 결함이 있는 종양에 대한 단일 요법제로서 및 세포 독성제 및 방사선 요법과 조합하여 사용되는 감응제(sensitizing agent)로서 개발된다.
- [0133] 니라파립은 효능이 뛰어나고 선택적인 PARP-1 및 PARP-2 억제제로서 대조군의 50%에서의 억제 농도(IC₅₀)는 각각 3.8 및 2.1 nM이며, 다른 PARP군 구성원에 비해 적어도 100 배의 선택성을 갖는다. 니라파립은 다양한 세포주에서 과산화 수소의 첨가에 의해 야기된 DNA 손상의 결과로서 자극된 PARP 활성을 IC₅₀으로 및 (각각 약 4 및 50 nM인) 대조군의 90%에서의 억제 농도(IC₉₀)로 억제한다.
- [0134] 니라파립은, 야생형 대응자(wild type counterparts)와 비교하여, BRCA-1 또는 BRCA-2에 대해 침묵했거나 BRCA-1 또는 BRCA-2 돌연변이를 가지는 암세포주에 대해 선택적인 항-증식 활성을 나타낸다. BRCA-결함 세포 상에서 니라파립의 항-증식 활성은 G2/M에서의 세포주기 정지의 결과이며, 이어서 세포사멸이 발생한다. 니라파립은 ATM 유전자의 동형접합성 불활성화를 가진 종양 세포주에 대해서 뿐만 아니라, 선별된 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 급성 림프성 백혈병(acute lymphocytic leukemia; ALL) 세포주, 비소 세포 폐암(non-small cell lung cancer; NSCLC) 세포주, 및 소세포 폐암(SCLC) 세포주에 대해서도 선택적으로 세포 독성이 있다. 니라파립은 정상 인간 세포에서는 약한 활성을 나타낸다. 생체내 연구에서는, BRCA-1 돌연변이 유방암(MDA-MB-436), BRCA-2 돌연변이 췌장암(CAPAN-1), ATM-돌연변이 외투세포 림프종(GRANTA-519), 장액성 난소암(OVCAR3), 대장암(HT29 및 DLD-1), 유잉 육종 유래의 환자, 및 마우스의 TNBC 이중이식 모델에서 강력한 항종양 활성이 입증되었다.
- [0135] 종양 이중이식 연구 유래의 종양 균질액(homogenates)에서의 PARP 활성을 측정함으로써 표적 결합도 입증되었다. PARP 활성의 억제는 또한 니라파립이 투여된 마우스 유래의 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)에서 측정되었다. 니라파립은 세포 주기 정지, 특히 세포 주기 중 G2/M기에서의 정지를 유도하는 것으로 나타났다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 종양 세포의 세포 주기 정지를 유도하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 니라파립을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 종양 세포의 세포 주기 중 G2/M기의 정지를 유도하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 니라파립을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 BRCA-1 및/또는 BRCA-2-결함 세포의 세포 주기 중 G2/M기에서의 정지를 유도하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 니라파립을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0136] 올라파립(olaparib)은 효소 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP)의 억제제로서 작용하며, PARP 억제제로 불린다. 화학명은 4-[(3-{[4-(시클로프로필카보닐)피페라진-1-일]카보닐}-4-플루오로페닐)메틸]프탈라진-1(2H)-온 이다. 올라파립의 임상 시험은 유방암, 난소암, 및 대장암에서 시작하였다. 예비 활성은 난소암에서 나타났는데, BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 가진 17 명의 환자에서 7 번의 반응이 나타났고, 이들 돌연변이를 가지지 않은 46 명의 환자에서 11 번의 반응이 나타났다. 그러나, 백금계 화학 요법으로 성공한 후의 무진행 생존 또는 반응을

유지하기 위해 올라파립을 사용하는 것을 검토한 II 상 임상 연구의 중간 분석에 따르면, 보고된 무진행 생존의 이점이 개체군의 치료를 의도하는 전체 생존의 이점으로 전환될 가능성이 없는 것으로 나타났다. 그러나, BRCA 돌연변이를 가진 환자의 하위 집합에 대한 계획된 분석을 통해 올라파립의 명백한 장점을 밝혀냈다(Ledermann 등의 New England Journal of Medicine, 366:15 (2012); Lancet Oncol. 15 (8): 852-61). 올라파립은 3 차례 이상 화학 요법으로 선행 치료를 받은 생식세포 BRCA 돌연변이(gBRCAmut) 진행 난소암에서, 1 일 2 회 400 mg의 권장 투여량으로 승인된 단일 요법이다. BRCA1/2 돌연변이는 유전적으로 암의 일부 형태로 진행되기 쉽고, 다른 형태의 암 치료에 대한 내성을 가질 수 있다. 그러나, 이들 암은, 암세포가 스스로의 DNA를 복구하고 분열을 계속하기 위해 PARP에 더 의존함에 따라 가끔 독특한 취약성을 갖는다. 이는, PARP를 선택적으로 억제하는 약물에 암이 잘 반응하는 경우, 이러한 약물이 유리할 수 있다는 것을 의미한다. 따라서, 올라파립 임상 데이터는 BRCA1 또는 BRCA2에서의 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 암의 치료에서 PARP 억제제가 무진행 생존을 연장시키는 데 유리하지 않을 것임을 입증했다.

[0137] 마찬가지로, 루카파립(rucaparib)은 효소 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP)의 억제제로서 작용하며, 이 또한 PARP 억제제로 불린다. 화학명은 "8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 ((1S,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이시클로[2.2.1]헵트-1-일)메탄술폰산 염"이다. 이 또한 표시된 바와 같이, 유해 BRCA (생식세포 및/또는 체세포) 돌연변이와 관련된 진행 난소암을 가지고 2 회 이상의 화학 요법 치료를 받은 환자의 치료를 위한 단일 요법으로서 승인되었다. 진행 BRCA 돌연변이 난소암을 가지고 있고 2 회 이상의 선행 화학 요법 이후 진행이 나타난 환자 중 106 명의 환자에 대한 2 가지 다기관, 단일군(single-arm), 개방 표지 임상 시험(연구 1 및 연구 2)을 통해서 루카파립의 효능을 조사하였다. 모든 106 명의 환자는 질환 진행이나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매일 2 회씩 루카파립 600 mg을 단일 요법으로서 경구 투여받았다. 독립된 방사선학 검토에 의한 반응 평가는 42%(95% CI [32, 52])였고, 중앙 값 DOR은 6.7 개월이었다(95% CI [5.5, 11.1]). 검사자가 평가한 ORR은 백금 감수성 환자에서 66% (52/79; 95% CI [54, 76])였고, 백금 저항성 환자에서는 25% (5/20; 95% CI [9, 49])였으며, 백금 내성 환자에서는 0% (0/7; 95% CI [0, 41])였다. BRCA1 유전자 돌연변이나 BRCA2 유전자 돌연변이를 가진 환자의 경우 ORR은 유사했다. 따라서, 루카파립 임상 데이터는 BRCA1 또는 BRCA2에서의 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 암의 치료에서 PARP 억제제가 무진행 생존을 연장시키는 데 유리하지 않을 것임을 입증했다.

[0138] 마찬가지로, 탈라조파립(talazoparib)은 효소 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP)의 억제제로서 작용하며, 이 또한 PARP 억제제로 불린다. 현재, 탈라조파립은 gBRCA 유방암(생식세포 돌연변이를 함유하는 BRCA 유전자를 가진 환자에서의 진행 유방암)을 가진 환자의 치료를 위한 임상 연구에서 평가가 진행 중이다. 연구의 주된 목적은 단일 요법으로서의 탈라조파립을 이용해 치료한 환자의 PFS를 프로토콜 지정 의사의 선택으로 치료한 환자의 PFS와 상대적으로 비교하는 것이다.

[0139] 마찬가지로, 벨리파립(veliparib)은 효소 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP)의 억제제로서 작용하며, 이 또한 PARP 억제제로 불린다. 벨리파립의 화학명은 "2-[(R)-2-메틸피롤리딘-2-일]-1H-벤지미다졸-4-카복사미드"이다.

[0140] 난소암 진단시, 대부분의 여성에게는 진행 질환이 존재하는데, 이는 높은 사망률의 원인이 된다. 2 기, 3 기, 또는 4 기 질환 환자는, 질환이 잠재적으로 절제 가능한 경우에 종양 축소 수술을 받을 것이고, 이어서 4-8 사이클의 화학 요법을 받을 수 있다. 첫 화학 요법은 정맥내(IV) 화학 요법 또는 IV 및 복강내(IP) 화학 요법의 조합으로 구성될 수 있다. IV 화학 요법은 일반적으로 타산(파클리타산 또는 도세탁셀) 및 백금(시스플라틴 또는 카보플라틴)으로 구성된다. 대략 75%의 환자는 일차 요법에 반응하고, 백금 감수성으로 간주되며, 치료 후 재발이나 질환 진행이 없는 6 개월은 최소 지속 기간으로서 표준적으로 정의된다. 그러나, 약 70%의 환자는 1 내지 3 년 이내에 결국 재발한다. 제3 세포 독성 약물을 첨가하여 표준 백금제 2 약물 화학 요법을 개선하려는 시도는 무진행 생존이나 전체 생존에 영향을 미치지 못했고, 독성 효과를 증가시켰다(du Bois 등의 2006 및 Pfisterer, 2006 등). 초기의 높은 반응률에도 불구하고, 높은 재발률로 인해 충족되지 못한 요구가 많다.

[0141] The Cancer Genome Atlas(TCGA) 연구원들은 임상적으로 주석이 달린 HGS-OvCa 샘플을 시험하여 병리 생리학에 영향을 미치고, 결과에 영향을 미치고, 치료 표적을 구성하는 분자 인자를 동정하였다(TCGA, 2011). 난소 종양은 BRCA 돌연변이와 같은 DNA 복구 결핍을 특징으로 한다. BRCA 1 및 2는, 손상되는 경우에 난소암을 비롯한 특정 악성 종양 발생의 증가와 관련되는 종양 억제 유전자로서 확인되었다. BRCA는 상동성 재조합을 포함하여 DNA 복구에서 핵심적인 역할을 한다. BRCA 결핍/상동성 재조합 결핍(HRD)을 갖는 종양 세포는 DNA 손상에 특히 민감하다. 니라파립은 DNA 손상의 결과로서 자극된 PARP 활성을 억제하고, 야생형 대응자와 비교하여, BRCA1 또는 BRCA2에 대해 침묵했거나 BRCA-1 또는 BRCA-2 돌연변이를 가지는 암세포주에 대해 선택적인 항-증식 활성을 나타낸다. BRCA-결함 세포 상에서 니라파립의 항-증식 활성은 G2/M에서의 세포주기 정지의 결과이며, 이어서 세포

사멸이 발생한다. PARP 억제제는 alt-NHEJ 및 BER을 차단하여, BRCA 결핍 종양이 오류 경향성 NHEJ를 사용하여 두 가닥 파열을 복구하도록 강제한다. 또한, 상동성 재조합 DNA 복구 유전자에서의 비-BRCA 결핍이 PARP 억제제에 대한 종양 세포 감수성을 강화할 수 있을 것이다. 니라파립을 포함하는 PARP 억제제는, 난소암을 유발하는 생식세포 BRCA 돌연변이(gBRCAmut)를 가진 개체를 포함하여 DNA 복구 경로에 돌연변이가 있는 종양을 가진 개체를 치료하는 데 유용하다.

[0142] 높은 재발률을 다루기 위한 시도에 있어서, 난관암 및 복막암을 포함하는 재발성 및/또는 백금 감수성 난소암을 가진 환자의 치료에 항-PARP 요법이 유지 요법으로서 투여될 수 있으며, 일차 백금 요법과 관련된 높은 초기 반응률을 연장하기 위한 접근법으로서 투여될 수 있다(상기 투여는 무진행 생존 기간 및/또는 전체 생존 기간을 연장시킬). 무진행 생존 기간을 이렇게 연장시키면 질환 진행 또는 사망에 대한 위험 비율을 감소시킬 수 있다. 연장된 무진행 생존 기간은 질환 증상의 지연, 화학 요법의 독성 부담의 지연, 및 삶의 질 저하의 지연을 포함하는 여러 방법으로 임상적 이점을 제공할 잠재력을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 백금 감수성 난소암을 가진 환자는 BRCA 결핍 및/또는 HRD(예: 양성 HRD 상태)를 갖는 것을 더 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 재발성 및/또는 백금 감수성 난소암을 가진 환자는 유해하거나 유해성이 의심되는 생식세포 BRCA 돌연변이가 없는 것을 더 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 재발성 및/또는 백금 감수성 난소암을 가진 환자는 생식세포 또는 체세포 BRCA 돌연변이가 없는 것을 더 특징으로 한다.

[0143] 본 발명은, PARP 억제제가 야생형 또는 돌연변이 BRCA1 및/또는 BRCA2("BRCA 유전자")를 특징으로 하는 암을 치료하는 데, 예를 들어, BRCA 유전자에서 돌연변이의 유무와 무관하게 사용될 수 있다는 발견에 부분적으로 기초한다. 따라서, 본 발명의 양태는 암환자를 치료하는 방법으로서, BRCA 상태와 독립적으로 또는 환자나 암의 DNA 복구 상태와 독립적으로 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 요법은 환자나 암의 BRCA 상태 또는 HRD 상태를 결정하기 전에 개시되는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 요법은 환자나 암의 BRCA 상태 또는 DNA 복구 상태를 결정하지 않고 개시되는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, BRCA1 및/또는 BRCA2에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, DNA 복구에 관여하는 유전자에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, 상동성 재조합에 관여하는 유전자에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, BRCA1 또는 BRCA2에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 암을 가진 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 양태에서, 본 발명은 암환자를 치료하는 방법으로서, 상동성 재조합에 관여하는 유전자에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 암을 가진 환자에게 항-PARP 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0144] 구현예에서, 항-PARP 요법은 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 니라파립(niraparib), 또는 이의 염 또는 유도체와 동등한 투여량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-PARP 요법은 약 100 mg의 니라파립, 또는 이의 염 또는 유도체와 동등한 투여량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-PARP 요법은 약 200 mg의 니라파립, 또는 이의 염 또는 유도체와 동등한 투여량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-PARP 요법은 약 300 mg의 니라파립, 또는 이의 염 또는 유도체와 동등한 투여량으로 투여된다.

[0145] 일부 구현예에서, 항-PARP 요법은 i) 대조군과 비교해 무진행 생존 기간의 연장, ii) 대조군과 비교해 질환 진행 또는 사망에 대한 위험 비율의 감소, iii) 대조군과 비교해 전체 생존 기간의 연장, 또는 iv) 적어도 30%의 전체 반응률을 달성하도록 결정된 처방에 따라 투여된다.

[0146] 구현예에서, 항-PARP 요법은 PARP-1 및/또는 PARP-2를 억제하는 제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소(toxin)이다. 관련 구현예에서, 상기 제제는 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 9722, E7016, E7449, 플루조파립(fluzoparib), INO1001, JPI 289, MP 124, 니라파립(niraparib), 올라파립(olaparib), ONO2231, 루카파립(rucaparib), SC 101914, 탈라조파립(talazoparib), 벨리파립(veliparib), WW 46, 또는 이들의 염 또는 유도체이다. 일부 관련 구현예에서, 상기 제제는 니라파립, 올라파립, 루카파립, 벨리파립, 또는 이들의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 니라파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 올라파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 루카파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 탈라조파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는

벨리파립 또는 이의 염 또는 유도체이다.

- [0147] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 무진행 생존 기간을 연장시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 질환 진행 또는 사망에 대한 위험 비율을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 전체 생존 기간을 연장시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 적어도 30%의 전체 반응률을 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 개선된 무진행 생존 기간 2를 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 개선된 무화학 요법 기간을 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 제1 후속 요법까지의 개선된 기간을 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대조군과 비교해 제2 후속 요법까지의 개선된 기간을 달성한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 FOSI 및/또는 EQ-5D-5L에 의해 결정된 바와 같은 삶의 질(Quality of Life)에 유해한 영향을 미치지 않는 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학 요법제(예: 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 페난트리플라틴(phenanthriplatin), 피코플라틴(picoplatin), 또는 사트라플라틴(satraplatin)을 포함하되 이들로 한정되지 않는 백금 제제)를 사용하는 후속 치료의 효과에 영향을 미치지 않는 것으로 결정되었다.
- [0148] 일부 구현예에서, 이러한 암은 부인성 암(즉, 여성 생식기관의 암)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 여성 생식기관 암은 난소암, 난관암, 복막암 및 유방암을 포함하되 이들로 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD") 및/또는 BRCA1/2 돌연변이(들)와 관련된다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금 감수성이다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금계 요법에 반응하였다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금계 요법에 대한 내성을 나타냈다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금계 요법에 대한 부분적 또는 완전한 반응을 한 번 보였다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 이제 백금계 요법에 내성이 있다.
- [0149] 특정 구현예에서, 암은 난소암, 난관의 암, 또는 복막암이다. 특정 구현예에서, 암은 유방암이다.
- [0150] 일부 구현예에서, 암은 재발암이다.
- [0151] 일 구현예에서, 재발성 난소암(난관암 및 복막암을 포함함)을 가진 환자에게 유지 요법으로서 니라파립이 투여되며, 상기 니라파립의 투여는 무진행 생존 기간을 연장시킨다. 일 구현예에서, 재발성 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암을 가진 환자의 유지 치료를 위한 단일 요법으로서 니라파립이 투여되며, 상기 환자는 백금계 화학 요법에 반응한다. 일 구현예에서, 유해하거나 유해성이 의심되는 생식세포 또는 체세포 BRCA 돌연변이되었거나 상동상 재조합 결핍된 재발성 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암을 가진 환자의 유지 치료를 위한 단일 요법으로서 니라파립이 투여되며, 상기 환자는 백금계 화학 요법에 반응한다.
- [0152] 무진행 생존 기간을 이렇게 연장시키면 질환 진행 또는 사망에 대한 위험 비율을 감소시킬 수 있다. 유지 요법은 질환 진행의 지연을 목표로 하는 초기 요법의 중단 시점과 환자에게 내약성 문제를 일으킬 수 있는 후속 집중 요법 사이의 기간 동안 투여된다. 또 다른 구현예에서, 재발성 난소암을 가진 환자는 BRCA 결핍 또는 HRD를 갖는 것을 더 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 재발성 난소암을 가진 환자는 유해하거나 유해성이 의심되는 생식세포 BRCA 돌연변이가 없는 것을 더 특징으로 한다.
- [0153] 일 구현예에서, 다수의 백금계 화학 요법 이후에 완전 반응 또는 부분 반응이 나타난, 재발성 난소암(난관암 및 복막암을 포함함)을 가진 환자에게 유지 요법으로서 니라파립이 투여되며, 상기 니라파립의 투여는 무진행 생존 기간을 연장시킨다. 무진행 생존 기간을 이렇게 연장시키면 질환 진행 또는 사망에 대한 위험 비율을 감소시킬 수 있다. 유지 요법은 질환 진행의 지연을 목표로 하는 화학 요법의 중단 시점과 환자에게 내약성 문제를 일으킬 수 있는 후속 집중 요법 사이의 기간 동안 투여된다. 또 다른 구현예에서, 재발성 난소암을 가진 환자는 BRCA 결핍 또는 HRD를 갖는 것을 더 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 재발성 난소암을 가진 환자는 유해하거나 유해성이 의심되는 생식세포 BRCA 돌연변이가 없는 것을 더 특징으로 한다.
- [0154] 또 다른 구현예에서, 난소암의 높은 재발률을 다루기 위한 두 번째 접근법은 일차 요법이나 유지 환경에서 특정 표적화 제제로부터 가장 혜택을 보게 될 진행 난소암 환자를 선별하는 것이다. 따라서, 진행 난소암 환자에서 치료제로서 투여되며, 상기 투여는 전체 생존 기간을 늘리고, 상기 투여는 치료 (1~4 회의 선행 요법 이후에 질환이 지속되는 경우) 또는 유지 치료 (환자가 선행 요법에 대해 PR 또는 CR을 갖는 경우) 중 하나이다. 또 다른 구현예에서, 진행 난소암을 가진 환자는 BRCA 결핍 또는 HRD를 갖는 것을 더 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 재발성 난소암을 가진 환자는 유해하거나 유해성이 의심되는 생식세포 BRCA 돌연변이가 없는 것을 더 특징으로 한다.
- [0155] 일부 구현예에서, 본 발명은 재발성 또는 백금 감수성 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암을 갖는 환자에게 니

라파립을 투여하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 연장된 무진행 생존 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따라 니라파립을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은, 예를 들어 니라파립을 받지 않는 환자와 비교하여 니라파립을 받는 환자에서 더 길다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은, 예를 들어 상이한 PARP 억제제를 이용한 요법과 같은 대안적인 암 요법을 받는 환자에서보다 니라파립을 받는 환자에서 더 길다.

[0156] 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 9 개월이다. 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 적어도 12 개월이다. 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 적어도 15 개월이다. 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 적어도 18 개월이다. 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 적어도 21 개월이다. 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 적어도 24 개월이다. 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 적어도 27 개월이다. 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 적어도 30 개월이다. 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 적어도 33 개월이다. 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 적어도 36 개월이다.

[0157] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 생식세포 돌연변이(gBRCA^{mut})를 갖는다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 9 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 12 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 15 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 18 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 21 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 24 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 27 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 30 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 33 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 36 개월이다.

[0158] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 또는 BRCA2에서 생식세포 돌연변이가 없는 것을 특징으로 한다(무-gBRCA^{mut}). 일부 구현예에서, 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 음성 재조합 결핍 상태를 갖는다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 9 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 12 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 15 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 18 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 21 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 24 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 27 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 30 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 33 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 36 개월이다.

[0159] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 돌연변이가 없는 것을 특징으로 한다(BRCA^{wt}). 일부 구현예에서, 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 음성 상동성 재조합 결핍 상태를 갖는다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 9 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 12 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 15 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 18 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 21 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 24 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 27 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 30 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 33 개월이다. 일부 구현예에서, 연장된 무진행 생존 기간은 적어도 36 개월이다.

[0160] 일부 구현예에서, 본 발명은 재발성 또는 백금 감수성 난소암, 나팔관암, 또는 원발성 복막암을 갖는 환자에게 니라파립을 투여하는 방법으로서, 질환 진행 또는 사망에 대한 위험 비율을 달성하도록 결정된 처방에 따라 니라파립을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 위험 비율은, 예를 들어 니라파립을 받지 않는 환자와 비교하여 니라파립을 받는 환자에서 개선된다. 일부 구현예에서, 위험 비율은, 예를 들어 상이한 PARP 억제제를 이용한 요법과 같은 대안적인 암 요법을 받는 환자에서보다 니라파립을 받는 환자에서 개선된다.

[0161] 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.4이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.45이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.5이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.5 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.45 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.4 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.35 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한

위험 비율은 약 0.3 미만이다.

- [0162] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 및/또는 BRCA2에서 생식세포 돌연변이(gBRCA^{mut})를 갖는다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.4이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.45이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.5이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.5 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.45 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.4 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.35 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3 미만이다.
- [0163] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 또는 BRCA2에서 생식세포 돌연변이가 없는 것을 특징으로 한다(무-gBRCA^{mut}). 일부 구현예에서, 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태인 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 음성 재조합 결핍 상태를 갖는다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.4이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.45이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.5이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.5 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.45 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.4 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.35 미만이다. 일부 구현예에서, 질환 진행에 대한 위험 비율은 약 0.3 미만이다.
- [0164] 일부 구현예에서, 본 발명은 재발성 및/또는 백금 감수성 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암을 갖는 환자에게 니라파립을 투여하는 방법으로서, 연장된 전체 생존 기간을 달성하도록 결정된 처방에 따라 니라파립을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 연장된 전체 생존 기간은, 예를 들어 니라파립을 받지 않는 환자와 비교하여 니라파립을 받는 환자에서 더 길다. 일부 구현예에서, 연장된 전체 생존 기간은, 예를 들어 상이한 PARP 억제제를 이용한 요법과 같은 대안적인 암 요법을 받는 환자에서보다 니라파립을 받는 환자에서 더 길다.
- [0165] 일부 구현예에서, 환자는 적어도 (i) BRCA1 또는 BRCA2에서의 생식세포 돌연변이, 또는 (ii) BRCA1 또는 BRCA2에서의 산발적 돌연변이를 갖는다.
- [0166] 일부 구현예에서, 상기 환자는 높은 등급의 장액성 난소암(high grade serous ovarian cancer) 또는 높은 등급의 우세한 장액성 조직학 난소암(predominantly serous histology ovarian cancer)을 갖는다.
- [0167] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 또는 BRCA2에서 생식세포 돌연변이가 없는 것을 더 특징으로 한다.
- [0168] 일부 구현예에서, 환자는 BRCA1 또는 BRCA2에서 산발성 돌연변이가 없는 것을 더 특징으로 한다.
- [0169] 일부 구현예에서, 환자는 음성 BRCA1/2 상태를 더 특징으로 한다. 일부 구현예에서, BRCA1 또는 BRCA2에서의 생식세포 돌연변이는 환자로부터의 샘플에서 검출되지 않는다.
- [0170] 일부 구현예에서, 무진행 생존을 결정하기 위한 진행은 1) RECIST 1.1 기준에 따른 명백한 진행성 질환을 나타내는 CT/MRI에 의한 종양 평가; 및/또는 2) 새로운 병변을 식별하는 추가 진단 시험(예: 조직학/세포학, 초음파 기술, 내시경, 양전자 방사 단층 촬영)에 의해 결정된다.
- [0171] 일부 구현예에서, 환자는 상동성 재조합 결핍을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 환자는 양성 상동성 재조합 결핍 상태를 갖는다. 상동성 재조합 결핍 상태는 당업자에게 공지된 방법에 따라 수립될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 재조합 결핍 상태는 환자 샘플에서 인디케이터 CA 영역의 수를 결정함으로써 수립된다. 일부 구현예에서, 인디케이터 CA 영역은 암세포 중의 적어도 두 쌍의 인간 염색체에서의 인디케이터 LOH 영역, 인디케이터 TAI 영역, 또는 인디케이터 LST 영역으로부터 선택된 적어도 두 가지 유형을 포함한다. 일부 구현예에서, CA 영역(LOH 영역, TAI 영역, 또는 LST 영역을 불문함)은 그의 길이가 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 메가염기인 경우 인디케이터 CA 영역(인디케이터 LOH 영역, 인디케이터 TAI 영역, 또는 인디케이터 LST 영역을 불문함)이다. 일부 구현예에서, 인디케이터 LOH 영역은 약 1.5, 5, 12, 13, 14, 15, 16, 17 이상의 (바람직하게는 14, 15, 16 이상, 더 바람직하게는 15 이상) 메가염기보다 더 긴 LOH 영역이지만, LOH 영역이 위치한 각각의 염색체의 전체 길이보다는 짧다. 대안적으로 또는 추가적으로, 이러한 인디케이터 LOH 영역의 총 결합 길이가 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 인디케이터 TAI 영역은 대립 유전자 불균형을 갖는 TAI 영역으로서, (a) 아종말체 중 하나까지 연장되고, (b) 동원체(centromere)를 교차하지 않으며, (c) 1.5, 5, 12, 13, 14, 15, 16, 17 이상

의 (바람직하게는 10, 11, 12 이상, 더 바람직하게는 11 이상의) 메가염기보다 더 길다. 대안적으로 또는 추가적으로, 이러한 인디케이터 TAI 영역의 총 결합 길이가 결정될 수 있다. LST의 개념이 일부 최소 크기 영역을 이미 포함하고 있기 때문에 (이러한 최소 크기는 HRD를 HDR 온전한 샘플로부터 구별하는 능력에 기초하여 결정됨), 본원에서 사용되는 바와 같은 인디케이터 LST 영역은 LST 영역과 동일하다. 또한, LST 영역 점수는 전술한 바와 같은 LST를 나타내는 영역의 수 또는 LST 변곡점의 수로부터 유래한다. 일부 구현예에서, LST 변곡점과 경계를 이루는 안정한 카피 수 영역의 최소 길이는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 메가염기이고 (바람직하게는 8, 9, 10, 11 메가염기 이상, 더 바람직하게는 10 메가염기임) 필터링되지 않고 남은 최대 영역은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4 메가염기 이하이다(바람직하게는 2, 2.5, 3, 3.5, 또는 4 이하의 메가염기, 더 바람직하게는 3 메가염기 미만임). 본원에서 사용되는 바와 같이, 환자 유래의 샘플이 기준 값 또는 임계 값을 초과하는 인디케이터 CA 영역 또는 CA 영역 스코어(본원에서 정의된 바와 같음)의 수를 가질 때 상기 환자는 양성 HRD 상태를 갖는 것으로 결정된다.

- [0172] 일부 구현예에서, 본 발명은 나라파립을 수여하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0173] 다음 특징 중 하나 이상을 갖는 대상 개체군에게 연장된 무진행 생존을 달성하도록 결정된 처방에 따라 나라파립을 수여하는 단계를 포함한다:
- [0174] BRCA 돌연변이;
- [0175] 양성 상동성 재조합 결핍 상태; 또는
- [0176] 선행 요법에 대한 반응의 발현.
- [0177] 일부 구현예에서, 대상 개체군은 BRCA 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, BRCA 돌연변이는 생식세포 BRCA 돌연변이(gBRCA^{mut})이다. 일부 구현예에서, BRCA 돌연변이는 체세포 (또는 산발성) BRCA 돌연변이(sBRCA^{mut})이다.
- [0178] 일부 구현예에서, 대상 개체군은 양성 상동성 재조합 결핍 상태를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상 개체군은 비-돌연변이 BRCA1/2 "BRCA^{wt}" 또는 "BRCA^{wt}"를 나타낸다.
- [0179] **종양 반응의 측정**
- [0180] 종양 반응은, 예를 들어, RECIST v 1.1 가이드라인에 의해 측정될 수 있다. 상기 가이드라인은 E.A. Eisenhauer 등의 "New response evaluation criteria in solid tumors: 개정된 RECIST 가이드라인 (버전 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)에 의해 제공되며, 이의 전체는 본원에 참조로서 통합된다. 가이드라인은 우선, 베이스라인에서의 전체 종양 부담(tumor burden)의 추정치를 필요로 하는데, 이는 후속 측정치에 대한 비교자로서 사용된다. 종양은 당업계에 알려진 임의의 이미징 시스템을 사용하여, 예를 들어 CT 스캔이나 X-선에 의해 측정될 수 있다. 측정 가능한 질환은 적어도 하나의 측정 가능한 병변의 존재에 의해 정의된다. 1차 유효성 평가 변수가 종양 진행(진행까지의 기간 또는 정해진 날짜에서 진행의 비율)인 연구에 있어서, 프로토콜에는 측정 가능한 질환을 가진 환자들로 대상이 제한되는지, 또는 측정 불가능한 질환만을 갖는 환자도 적격한지가 반드시 명시되어야 한다.
- [0181] 베이스라인에서 둘 이상의 측정 가능한 병변이 존재하는 경우, 포함된 모든 기관을 대표하는 최대 총 5 병변 이하의 (및 기관당 최대 2 개의 병변) 모든 병변을 표적 병변으로 식별해야 하고, 이들을 베이스라인에서 기록하고 측정해야 한다 (이는, 예를 들어, 환자가 1 개 또는 2 개의 기관 부위만을 가지는 경우, 포함된 각각 2 개 및 4 개의 최대 병변이 기록됨을 의미한다).
- [0182] 표적 병변은 크기(직경이 가장 큰 병변)를 기준으로 선별되어야 하고, 포함된 모든 기관을 대표할 수 있어야 하지만, 추가적으로 재현 가능한 반복 측정에 적합한 것들이어야 한다.
- [0183] 림프절은 종양에 포함되지 않은 경우에도 활상에 의해 시인될 수 있는 정상적인 해부학적 구조체이므로 특별히 언급할 필요가 있다. 측정 가능한 것으로 정의되고 표적 병변으로서 식별될 수 있는 병리학적 절(node)은 CT 스캔에 의한 P15mm의 단축(short axis) 기준을 충족해야 한다. 베이스라인 합계에 기여할 것은 이러한 절의 단축뿐이다. 절의 단축은 절이 고형 종양에 포함되어 있는지 여부를 판단하기 위해 방사선과 의사가 일반적으로 사용하는 직경이다. 절의 크기는 일반적으로 이미지가 획득된 평면에서의 2 개의 치수로서 보고된다(CT 스캔의 경우에, 평면은 거의 모든 경우에 축면(axial plane)이고; MRI의 경우, 획득 평면은 축면, 시상면, 또는 관상면일 수 있음). 이들 측정 값 중 작은 것이 단축이다.

- [0184] 예를 들어, 20 mm x 30 mm인 것으로 보고되는 복부절(abdominal node)은 20 mm의 단축을 가지며, 악성의 측정 가능한 절로서 분류된다. 본 예시에서, 20 mm가 절 측정치로서 기록되어야 한다. 모든 기타 병리학적 절(P10mm의 단축을 가지되 15 mm 미만임)은 비-표적 병변으로 간주되어야 한다. 10 mm 미만의 단축을 갖는 절은 비-병리학적인 것으로 간주되며, 기록되거나 추적되지 않아야 한다.
- [0185] 모든 표적 병변에 대한 직경(비절 병변의 경우 가장 긴 것, 절 병변의 경우 단축)의 합이 계산되어 베이스라인 합계 직경으로서 기록될 것이다. 림프절이 합계에 포함되는 경우, 전술한 바와 같이, 단축만 합계에 추가된다. 베이스라인 합계 직경은, 임의의 객관적인 중앙 퇴행을 질환의 측정 가능한 직경으로 더 특성화하기 위한 기준으로서 사용될 것이다.
- [0186] 병리학적 림프절을 포함하는 모든 다른 병변(또는 질환 부위)은 비-표적 병변으로서 식별되어야 하고, 또한 베이스라인에서 기록되어야 한다. 측정 값은 필요하지 않으며, 이러한 병변은 '유무'로서 기록되거나, 드물게는, '명백한 진행'으로서 기록되어야 한다. 또한, 동일한 기관에 관여하는 다수의 비표적 병변을 단일 항목으로서 사례 기록 양식에 기록할 수 있다 (예: '다수의 확장된 골반 림프절' 또는 '다수의 간 전이').
- [0187] **일반적인 프로토콜**
- [0188] 본원에서 기술된 바와 같이, 제공된 방법은, 무진행 생존 기간의 연장; 질환 진행 또는 사망에 대한 위험 비율의 감소; 및/또는 전체 생존 기간 또는 전체 반응률의 연장 중 어느 하나 또는 이들의 조합을 달성하는 처방에 따라 환자, 대상, 또는 대상 개체군에게 니라파립을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 니라파립은, 예를 들어, 화학 요법제(예: 백금계 제제)와 같은 추가 치료제와 동시에 투여되거나 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 니라파립은 화학 요법제의 투여 이전, 투여 중, 또는 투여 후에 투여된다.
- [0189] 니라파립을 추가 치료제(예: 화학 요법제)와 동시에 투여하거나 순차적으로 투여하는 것을 "병용 요법(combination therapy)"이라 지칭한다. 병용 요법에서, 화학 요법제를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하기 전에(예: 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 전에), 이와 동시에, 또는 후에(예: 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 후에) 니라파립을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 니라파립과 화학 요법제는 1 분 간격을 두고, 10 분 간격을 두고, 30 분 간격을 두고, 1 시간 미만의 간격을 두고, 1 시간 내지 2 시간 간격을 두고, 2 시간 내지 3 시간 간격을 두고, 3 시간 내지 4 시간 간격을 두고, 4 시간 내지 5 시간 간격을 두고, 5 시간 내지 6 시간 간격을 두고, 6 시간 내지 7 시간 간격을 두고, 7 시간 내지 8 시간 간격을 두고, 8 시간 내지 9 시간 간격을 두고, 9 시간 내지 10 시간 간격을 두고, 10 시간 내지 11 시간 간격을 두고, 11 시간 내지 12 시간 간격을 두고, 24 시간 이하의 간격을 두고, 또는 48 시간 이하의 간격을 두고 투여된다.
- [0190] 일부 구현예에서, 니라파립은 선행 요법에 반응을 나타낸 환자 또는 대상 개체군에 투여된다. 일부 구현예에서, 환자 또는 대상 개체군은 화학 요법제를 이용한 선행 요법에 반응을 나타냈다. 일부 이러한 구현예에서, 화학 요법제는 백금 제제이다.
- [0191] 일부 구현예에서, 니라파립은 적어도 하나의 백금계 요법에 대한 완전 또는 부분 반응 이후에 유지 요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 백금계 요법은 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 4질산 트리플라틴, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 또는 사트라플라틴으로부터 선택된 백금계 제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 완전 반응이다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 부분 반응이다.
- [0192] 일부 구현예에서, 상기 처방은 니라파립의 적어도 하나의 경구 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 처방은 복수의 경구 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 처방은 일일 일회 (QD) 투여하는 것을 포함한다.
- [0193] 일부 구현예에서, 상기 처방은 적어도 한 번의 28 일 주기를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 처방은 복수의 28 일 주기를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 처방은 한 번의 28 일 주기를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 처방은 2 번의 28 일 주기를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 처방은 3 번의 28 일 주기를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 처방은 연속적인 28 일 주기를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 처방은 질환 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 니라파립의 유효 투여량을 매일 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 처방은 질환 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 1 일 투여량으로서 적어도 100, 200 또는 300 mg의 니라파립을 매일 투여하는 것을 포함한다.

- [0194] 일부 구현예에서, 경구 투여량은 약 5 내지 약 400 mg 범위 이내의 니라파립의 양이다. 일부 구현예에서, 니라파립의 양은 약 5, 약 10, 약 25, 약 50, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 또는 약 400 mg이다. 일부 구현예에서, 니라파립의 양은 약 300 mg의 니라파립이다. 일부 구현예에서, 처방은 300 mg의 니라파립을 1 일 1 회 투여하는 것을 포함한다.
- [0195] 일부 구현예에서, 경구 투여량은 하나 이상의 단위 투여 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 단위 투여 형태는 캡슐이다. 일부 구현예에서, 각각의 단위 투여 형태는 약 5, 약 10, 약 25, 약 50, 또는 약 100 mg의 니라파립을 포함한다. 단위 투여 형태의 임의의 조합이 1 일 1 회(QD) 투여량을 형성하도록 조합될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 300 mg의 니라파립이 1 일 1 회 투여되도록 3 개의 100 mg 단위 투여량 형태가 1 일 1 회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 니라파립은 하나의 300 mg 단위 투여 형태로서 투여된다. 일부 구현예에서, 니라파립은 300 mg의 QD로서 투여된다. 일부 구현예에서, 니라파립은 3 x 100 mg QD로서 투여된다(즉, 니라파립이 100 mg의 단위 투여 형태 3 개로서 투여됨). 일부 구현예에서, 니라파립은 2 x 150 mg QD로서 투여된다(즉, 니라파립이 150 mg의 단위 투여 형태 2 개로서 투여됨).
- [0196] **약물 동력학(pharmacokinetics)**
- [0197] 약물 동력학 데이터는 당업계에서 알려진 기술에 의해 얻을 수 있다. 약물 동력학에서의 유전성 변이 및 인간 대상에서 약물 대사의 약력학적 파라미터로 인해, 특정 조성물을 기술하는 적절한 약물 동력학 및 약력학적 프로파일 구성 요소는 달라질 수 있다. 일반적으로, 약물 동력학 및 약력학적 프로파일은 대상군의 평균 파라미터를 결정하는 것에 기초한다. 대상군(group of subjects)은 대표적인 평균을 결정하기에 적절한 임의의 합리적인 수의 대상, 예를 들어 5 대상, 10 대상, 16 대상, 20 대상, 25 대상, 30 대상, 35 대상, 또는 더 많은 대상을 포함한다. 평균은 측정된 각 파라미터에 대한 모든 대상의 측정 값 평균을 계산하여 결정된다.
- [0198] 일부 구현예에서, 약물 동력학 파라미터(들)는 본 조성물을 기술하기에 적절한 임의의 파라미터일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, C_{max} 는 약 500 ng/ml 이상; 약 550 ng/ml 이상; 약 600 ng/ml 이상; 약 700 ng/ml 이상; 약 800 ng/ml 이상; 약 880 ng/ml 이상; 약 900 ng/ml 이상; 약 100 ng/ml 이상; 약 1250 ng/ml 이상; 약 1500 ng/ml 이상; 약 1700 ng/ml 이상이거나, 니라파립의 약물 동력학 프로파일을 기술하기에 적절한 임의의 다른 C_{max} 이다.
- [0199] 대상에게 약물을 투여한 후 생체내에서 활성 대사 산물이 형성되는 일부 구현예에서, C_{max} 는 약 500 pg/ml 이상; 약 550 pg/ml 이상; 약 600 pg/ml 이상; 약 700 pg/ml 이상; 약 800 pg/ml 이상; 약 880 pg/ml 이상; 약 900 pg/ml 이상; 약 1000 pg/ml 이상; 약 1250 pg/ml 이상; 약 1500 pg/ml 이상; 약 1700 pg/ml 이상이거나, 대상에게 니라파립을 투여한 후 생체내에서 형성된 조성물의 약물 동력학 프로파일을 기술하기에 적절한 임의의 다른 C_{max} 이다.
- [0200] 일부 구현예에서, T_{max} 는, 예를 들어, 약 0.5 시간 이하, 약 1.0 시간 이하, 약 1.5 시간 이하, 약 2.0 시간 이하, 약 2.5 시간 이하, 또는 약 3.0 시간 이하이거나, 니라파립의 약물 동력학 프로파일을 기술하기에 적절한 임의의 다른 T_{max} 이다.
- [0201] 일반적으로, 본원에 기술된 바와 같은 AUC는 치료제의 투여량을 투여한 후 선택된 기간에 걸친 분석물의 농도에 상응하는 곡선 아래 면적(area under the curve)의 측정 값이다. 일부 구현예에서, 이러한 기간은 투여량 투여 시점(투여량 투여 후 0 시간차)에서 시작하여 투여량 투여 후 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 14, 약 16, 약 18, 약 20, 약 22, 약 24, 약 30, 약 40 시간 동안 또는 그 이상 동안 연장된다. 일부 구현예에서, AUC는 본원에 기술된 투여량의 투여 후 0 시간 내지 12 시간에 달성되는 것이다. 일부 구현예에서, AUC는 본원에 기술된 투여량의 투여 후 0 시간 내지 18 시간에 달성되는 것이다. 일부 구현예에서, AUC는 본원에 기술된 투여량의 투여 후 0 시간 내지 24 시간에 달성되는 것이다. 일부 구현예에서, AUC는 본원에 기술된 투여량의 투여 후 0 시간 내지 36 시간에 달성되는 것이다.
- [0202] $AUC_{(0-inf)}$ 는, 예를 들어, 약 590 ng·hr/mL 이상, 약 1500 ng·hr/mL 이상, 약 2000 ng·hr/mL 이상, 약 3000 ng·hr/mL 이상, 약 3500 ng·hr/mL 이상, 약 4000 ng·hr/mL 이상, 약 5000 ng·hr/mL 이상, 약 6000 ng·hr/mL 이상, 약 7000 ng·hr/mL 이상, 약 8000 ng·hr/mL 이상, 약 9000 ng·hr/mL 이상이거나, 치료제(예: 니라파립)의 약물 동력학 프로파일을 기술하기에 적절한 임의의 다른 $AUC_{(0-inf)}$ 일 수 있다. 대상에게 치료제(예: 니라파립)를 투여한 후 생체내에서 활성 대사 산물이 형성되는 일부 구현예에서, $AUC_{(0-inf)}$ 는, 예를 들어, 약 590

pg·hr/mL 이상, 약 1500 pg·hr/mL 이상, 약 2000 pg·hr/mL 이상, 약 3000 pg·hr/mL 이상, 약 3500 pg·hr/mL 이상, 약 4000 pg·hr/mL 이상, 약 5000 pg·hr/mL 이상, 약 6000 pg·hr/mL 이상, 약 7000 pg·hr/mL 이상, 약 8000 pg·hr/mL 이상, 약 9000 pg·hr/mL 이상이거나, 대상에게 니라파립을 투여한 후 생체내에서 형성된 조성물의 약물 동력학 프로파일을 기술하기에 적절한 임의의 다른 $AUC_{(0-inf)}$ 일 수 있다.

[0203] 투여 후 약 1 시간 경과 시점의 니라파립의 혈장 농도(plasma concentration)는, 예를 들어, 약 140 ng/mL 이상, 약 425 ng/mL 이상, 약 550 ng/mL 이상, 약 640 ng/mL 이상, 약 720 ng/mL 이상, 약 750 ng/mL 이상, 약 800 ng/mL 이상, 약 900 ng/mL 이상, 약 1000 ng/mL 이상, 약 1200 ng/mL 이상이거나, 니라파립의 임의의 다른 혈장 농도일 수 있다.

[0204] 일부 구현예에서, 환자 개체군은 전이성 질환을 앓고 있는 하나 이상의 대상("대상 개체군")을 포함한다.

[0205] 일부 구현예에서, 환자 개체군은 암을 앓고 있거나 암에 걸리기 쉬운 하나 이상의 대상을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 암은 난소암, 난관암, 복막암 또는 유방암이다. 일부 구현예에서, 환자 개체군은 암을 앓고 있는 하나 이상의 대상을 포함하거나 이들로 구성된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 암을 앓고 있는 환자 개체군은 화학 요법(예를 들어, 백금계 제제와 같은 화학 요법제를 이용한 치료 등)으로 이전에 치료를 받았을 수 있다.

[0206] 일부 구현예에서, 본 개시는 놀랍게도 섭취 상태 또는 공복 상태의 환자에게 투여할 때 니라파립에 대해 실질적으로 동일한 PK 프로파일을 달성할 수 있는 방법론을 제공한다. 니라파립은 섭취 상태 또는 공복 상태인 환자에게 투여될 수 있다. 구체적으로는, 니라파립의 생체 이용률(bioavailability)은 니라파립이 투여되는 환자가 섭취 상태이거나 공복 상태인 경우에 실질적으로 유사하다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다. 일부 구현예에서, 섭취 상태이거나 공복 상태인 환자에게 니라파립을 투여하면 실질적으로 생물학적으로 등가인 니라파립 혈장 C_{max} 값이 생성된다. 일부 구현예에서, 섭취 상태이거나 공복 상태인 환자에게 투여하면 생물학적으로 등가인 니라파립 혈장 T_{max} 값이 생성된다. 일부 구현예에서, 섭취 상태이거나 공복 상태인 환자에게 투여하면 생물학적으로 등가인 니라파립 혈장 AUC 값이 생성된다. 따라서, 일부 구현예에서, 니라파립은 섭취 상태 또는 공복 상태에서 투여된다. 일부 구현예에서, 니라파립은 공복 상태에서 투여된다. 일부 구현예에서, 니라파립은 섭취 상태에서 투여된다.

[0207] 일부 구현예에서, 니라파립의 단위 투여량은 섭취 상태의 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 니라파립의 단위 투여량은 공복 상태의 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 섭취 상태 또는 공복 상태 중 하나에서 투여되는 것이 배제된다. 일부 구현예에서, 단위 투여량은 섭취 상태 또는 공복 상태에서 치료 목적으로 투여될 수 있고, 대상은 각각의 개별 투여량에 대해 음식과 함께 섭취할 것인지의 여부를 선택할 수 있다. 일부 구현예에서, 니라파립의 단위 투여량은 음식 섭취 직전에(예: 음식 섭취 전 30분 이내 또는 60 이내), 음식과 함께, 또는 음식 섭취 직후에(예: 음식 섭취 후 30 분, 60 분, 120 분 이내에) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서는, 예를 들어, 음식 섭취 후 적어도 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간 또는 그 이상 경과 후에 투여되거나, 그 사이의 임의의 시간에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 니라파립의 단위 투여량은 야간 공복(overnight fasting) 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물의 단위 투여량은 음식 섭취의 적어도 30 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간 또는 그 이상 전에 투여되거나, 그 사이의 임의의 시간에 투여될 수 있다.

[0208] **실시예**

[0209] 다음의 실시예는 청구된 발명을 예시하도록 제공되지만, 이를 한정하지 않는다.

[0210] **실시예 1. 백금 감수성 난소암의 치료(Treatment of Platinum Sensitive Ovarian Cancer)**

[0211] NOVA에서, 백금계 치료 후 반응을 보인 백금 감수성 재발성 난소암 환자를 전향적으로 무작위 배정하여 니라파립 또는 위약을 투여하였다. 2 개의 코호트를 치료하였다: 생식세포 BRCA 돌연변이 양성 코호트(gBRCA^{mut}), 및 비-생식세포 BRCA 코호트(비-gBRCA^{mut}). 따라서, NOVA의 gBRCA^{mut} 코호트를 설계하여 백금계 치료 후 반응을 보인 백금 감수성 재발성 난소암 환자에서 니라파립 대 위약의 치료 효과를 전향적으로 시험하였다. FDA 승인된 통합형 BRACAnalysis 시험(Integrated BRACAnalysis test)에 의해 평가된 바와 같이, 이러한 코호트 내의 환자는 생식세포 BRCA 돌연변이 보유자였다. 비-gBRCA^{mut} 내의 환자는 FDA-승인된 통합형 BRACAnalysis 시험에서 음성이

었다.

[0212] 2:1로 무작위 배정된 이중맹검(double-blind) 연구는 gBRCA^{mut} 또는 높은 수준의 장액성 조직구조를 가진 재발성 및/또는 백금 감수성 난소암 환자에서 유지 요법으로서의 니라파립을 평가하였다. 상기 연구는 니라파립을 이용한 유지 치료를 위약을 이용한 유지 치료와 비교하였고, 무진행 생존 기간(PFS)의 연장에 의해 평가된 바와 같이, 재발성 난소암을 가진 환자에서 유지 요법으로서 니라파립의 효능을 평가하고 있다. 이러한 목적은 생식세포 BRCA 돌연변이(gBRCA^{mut})를 가진 환자의 코호트 및 높은 등급의 장액성 조직구조 또는 높은 등급의 우세한 장액성 조직구조를 가지되 gBRCA 돌연변이(비-gBRCA^{mut})가 없는 환자의 코호트에서 독립적으로 평가된다. 비-gBRCA^{mut} 코호트 내의 일부 환자는 gBRCA^{mut} 보유자와 특이한 DNA 복구 결함을 공유하는 ("BRCAness"로서 광범위하게 기술된 현상임) 것으로 보고되었다. (참조: Turner, N., A. Tutt, 및 A. Ashworth, Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat. Rev. Cancer 4(10), 814-9, (2004)). 최근의 연구는 상피성 난소암(EOC)에서의 상동성 재조합 결핍(HRD)이 전적으로 생식세포 BRCA1 및 BRCA2 돌연변이에 의한 것은 아니라는 점을 시사하였다. (참조: Hennessy, B. T. 등의 Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 28, 3570-3576, (2010); TCGA "Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma." Nature 474(7353), 609-615, (2011); 및 Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD 2nd, Lanchbury JS, Krivak TC. BRCA 1/2 mutations and expression: Response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 125(3), 677-82, (2012)). 또한, 상동성 재조합 DNA 복구 유전자에서의 비-BRCA 결핍이 PARP 억제제에 대한 종양 세포 감수성을 강화할 수 있을 것이다. 따라서, HRD는 평가할 종양 바이오마커 분류기로서 사용된다.

[0213] 본 연구에 참여한 환자는 적어도 2 가지 백금계 처방을 받았고, 이들의 최종 처방에 반응(완전 또는 부분 반응)을 보였으며, 최종 치료 후에는 2 cm를 초과하는 측정 가능한 질환과 정상적인 암 항원 CA125가 없었다(또는 >90% 감소됨). 다음의 기준에 따라 환자를 2 개의 독립된 코호트 - 하나는 유해한 gBRCA 돌연변이(gBRCA^{mut})가 있는 코호트이고, 다른 하나는 높은 등급의 장액성 조직구조를 가지되 이러한 gBRCA 돌연변이가 없는(비-gBRCA^{mut}) 코호트임 - 중 하나에 배정하였다:

돌연변이 상태	무작위 배정 대상 코호트
유해 돌연변이에 대한 양성	gBRCA ^{mut} 코호트
유해성이 의심되는 유전자 변이	gBRCA ^{mut} 코호트
우호적 다형성 유전자 변이	비-gBRCA ^{mut} 코호트
불확실한 유의성을 갖는 유전자 변이	비-gBRCA ^{mut} 코호트
돌연변이 미검출	비-gBRCA ^{mut} 코호트

[0214]

[0215] HDR 상태에 대해서도 환자를 평가하여, 이들을 HRD 양성(HRDpos) 또는 HRD 음성(HRDneg)으로서 추가 분류하였다.

[0216] 1 일차에 연구 치료제를 환자에게 분배하였고, 그 이후 환자의 연구 치료가 중단될 때까지 매 주기(28 일)마다 분배하였다. 연구 치료제는 1 일 1 회 지속적으로 경구 투여하였다. 각 투여량을 투여할 때 100 mg 농도의 캡슐 3 개를 섭취시켰다. 진료소 방문은 각 주기마다 이뤄졌다(매 4 주 ±3 일). 고형 종양에서의 반응 평가 기준(response evaluation criteria in solid tumors; RECIST)을 사용해, 컴퓨터 단층 촬영(CT) 또는 복부/골반 및 임상적으로 표시된 영역의 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging; MRI) 스캔을 통한 종양을 평가하였는데, 14 주기까지는 매 2 주기의 종료 시점(방문일로부터 8 주 ±7 일 이내)에 평가하도록 하였고, 그 이후에는 진행이 나타날 때까지 매 3 주기의 종료 시점(방문일로부터 12 주 ±7 일 이내)에 평가하도록 하였다.

[0217] 무진행 생존 기간(PFS)의 연장에 의해 환자를 평가하였다. 보다 구체적으로는, 다음의 기준 중 적어도 하나가 충족되는 경우, 진행으로 결정하였다: 1) CT/MRI에 의한 종양 평가가 RECIST 1.1 기준에 따른 진행성 질환을 명백히 나타내는 경우; 2) 추가 진단 시험(예: 조직학/세포학, 초음파 기술, 내시경, 양전자 방사 단층 촬영)에 의해 새로운 병변이 식별되거나, 기존의 병변이 명백한 진행성 질환 및 Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG)

기준에 따른 CA-125 진행에 부합하는 것으로 결정되는 경우(참조: Rustin 등의 Int J Gynecol Cancer 2011;21: 419-423); 또는 3) 비-악성(non-malignant) 또는 의원성(iatrogenic) 원인과 무관한 PD의 확실한 임상적 징후와 증상([i] 암-관련 만성적인 통증; [ii] 악성 장 폐색/기능 장애의 악화; 또는 [iii] 복수 또는 흉막삼출 악화의 명백한 증상)이 있고 GCIG-기준에 따른 CA-125 진행이 있는 경우. 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST)을 사용해, 컴퓨터 단층 촬영(CT)이나 복부/골반 및 임상적으로 표시된 영역에 대한 자기 공명 영상(MRI) 스캔을 통한 종양을 평가하였는데, 14 주기(56 주)까지는 매 2 주기(8 주)의 종료 시점에 평가하도록 하였고, 그 이후에는 진행이 나타날 때까지 매 3 주기(12 주)의 종료 시점에 평가하도록 하였다.

[0218] 환자는 질환 진행, 허용할 수 없는 독성, 사망, 동의의 철회, 및/또는 추적 관찰의 상실이 나타날 때까지 예정된 치료를 계속 받았다. 환자가 참을 수 없다고 여기는 임의 등급의 독성이 나타난 경우, 언제라도 투여 일시 중단 및/또는 감소를 할 수 있었다.

[0219] 결과

[0220] 대조군에 비해 니라파립은, HRD 상태와 무관하게 생식세포 BRCA 돌연변이(gBRCA^{mut}) 보균자인 환자들, 비-생식세포 BRCA 돌연변이(비-gBRCA^{mut}) 보균자이지만 상동성 재결합 결핍(HRD) 종양을 가진 환자, 및 전체적으로 비-gBRCA^{mut}인 환자들 가운데서 PFS를 상당히 연장시켰다. 비-gBRCA^{mut} 코호트 중의 전체 개체군에는 HRDneg인 종양을 가진 환자들도 포함시켰다. 분석 결과 HRDneg 개체군도 니라파립 치료로 효과를 본 것이 입증되었다. gBRCA 상태 및 HRD 상태를 결정하는 것은 Myriad myChoice[®] HRD 시험과 같은 표준화된 연구소 시험에 의해 결정하는 것을 포함할 수 있으며, 이에는 관련 규제 기관에 의해 승인된 시험들도 포함된다.

[0221] 모든 개체군에 대해, 위약을 투여한 환자보다 니라파립을 투여한 환자의 경우 중앙 값 PFS가 상당히 더 길었다. 비-gBRCA^{mut} 코호트 중의 주 효능 개체군 모두에서(HRD 양성 및 전체) 위약과 비교해 니라파립의 상당한 치료 효과가 입증되었다(각각 HR 0.38 대 HR 0.45; HR= 위험 비율). 모든 개체군은 카플란 마이어 곡선(Kaplan Meyer curve)에서 증명된 바와 같이 일관되고 지속적인 니라파립 치료 효과를 나타냈다(도 1~4 참조). 중요한 것은, 이러한 코호트 내에서 시험한 모든 탐색 하위군에서 니라파립 치료와 동일한 일관되고 지속적인 혜택이 관찰되었다는 것이다. 비-gBRCA^{mut} 코호트 중에서, HRD 양성군에 체세포 종양 BRCA 돌연변이를 갖는 환자(HRDpos/sBRCA^{wt}) 및 BRCA가 야생형인 환자(HRDpos/BRCA^{wt})를 포함시켰다. 중요한 것은, HRDpos 군 내에서 관찰된 치료 혜택이 전적으로 HRDpos/sBRCA^{mut} 하위군에서의 효과에 의해서만 유도되지 않았다는 것이다. HRDpos/BRCA^{wt} 하위군도 HRDpos 전체 군과 비교하여 니라파립 치료로부터 일관되고 지속적인 혜택을 경험했으며, 위험 비율은 0.38이었다(도 6).

[0222] 생식세포 BRCA 돌연변이 보균자(gBRCA^{mut})인 환자 중에서, 니라파립군은 대조군에 비해 PFS의 1차 유효성 평가 변수에 있어서 통계적 유의성을 성공적으로 달성하였으며, 위험 비율은 0.27이었다. 니라파립으로 치료한 환자들에 대한 중앙 값 PFS는 21.0 개월이었으며, 이는 5.5 개월인 대조군의 경우와 비교된다(p < 0.0001). 도 1은 니라파립과 위약으로 치료한 gBRCA^{mut} 환자에 대한 PFS 곡선을 도시한다. 이러한 결과는, 연구 설계에서의 NOVA와 유사하고 비슷한 환자 개체군에서 위약에 대해 PARP 억제제 올라파립의 활성을 평가한 "연구 19"(N Engl J Med. 2012; 366(15):1382-1392)의 결과보다 현저하게 좋았다. 연구 19의 보고에 따르면 BRCA 돌연변이를 갖는 환자의 경우 올라파립군 대 대조군에서의 중앙 값 PFS는 11.2 개월 대 4.3 개월이었다. 생식세포 BRCA 돌연변이 보균자가 아니지만(비-gBRCA^{mut}) Myriad myChoice[®] HRD 시험을 사용하여 종양이 HRD 양성으로 결정된 환자의 경우, 니라파립군은 대조군에 비해 PFS의 1차 유효성 평가 변수에 있어서 통계적 유의성을 성공적으로 달성하였으며, 위험 비율은 0.38이었다. HRD 양성 종양이 있고 니라파립으로 치료한 환자에 대한 중앙 값 PFS는 12.9 개월이었으며, 이는 3.8 개월인 대조군의 경우와 비교된다(p < 0.0001). 도 2는 니라파립과 위약으로 치료한 비-gBRCA^{mut}/HRD 양성 환자에 대한 PFS 곡선을 도시한다.

[0223] 니라파립은 HRD 양성 및 HRD 음성 종양을 가진 환자가 포함된 전체 비-생식세포 BRCA 돌연변이 코호트(비-gBRCA^{mut})에서도 통계적 유의성을 나타냈다. 니라파립군은 대조군에 비해 PFS의 1차 유효성 평가 변수에 있어서 통계적 유의성을 성공적으로 달성하였으며, 위험 비율은 0.45였다. 니라파립으로 치료한 환자에 대한 중앙 값 PFS는 9.3 개월이었으며, 이는 3.9 개월인 대조군의 경우와 비교된다(p < 0.0001). 도 3은 니라파립과 위약으로

치료한 비-gBRCA^{mut} 환자(HRD 양성 환자 및 HRD 음성 환자 모두를 포함함)에 대한 PFS 곡선을 도시한다.

[0224] 니라파립은 HRD 음성 중양을 가진 비-생식세포 BRCA 돌연변이(비-gBRCA^{mut}) 환자에서도 통계적 유의성을 나타냈다. 니라파립군은 대조군에 비해 PFS의 1차 유효성 평가 변수에 있어서 통계적 유의성을 성공적으로 달성하였으며, 위험 비율은 0.58이었다. 니라파립으로 치료한 환자에 대한 중앙 값 PFS는 6.9 개월이었으며, 이는 3.8 개월인 대조군의 경우와 비교된다($p < 0.0226$). HRD 음성 중양을 가진 비-생식세포 BRCA 돌연변이(비-gBRCA^{mut}) 환자에 대한 PFS는 도 4에 도시된다.

[0225] 결합 연구 개체군(gBRCA^{mut}와 비-gBRCA^{mut}를 결합한 2 개의 코호트)을 조사한 종합 탐색 분석에서, PFS는 위약을 이용한 경우보다 니라파립을 이용한 경우가 더 길었다. 니라파립으로 치료한 모든 환자에 대한 중앙 값 PFS는, 위약으로 치료한 환자의 경우가 4.7 개월인 것과 비교해 11.3 개월이었고, HR은 0.38(95% CI, 0.303, 0.488)이었다 ($p < 0.0001$) (도 5). 또한, gBRCA^{mut} 및 비-gBRCA^{mut} 코호트, 비-gBRCA^{mut} 코호트 내의 하위군, 및 결합 코호트 분석에서 유래된 카플란 마이어(KM) 곡선에서 관찰된 바와 같이, 치료 효과는 실질적이고, 지속적이며, 일관성이 있었다.

[0226] 상이한 환자 코호트의 무진행 생존에 대한 요약은 아래의 표 1 내지 표 3에서 제공된다. "NR"은 "미도달(not reached)"을 의미한다. "95% CI"는 95% 신뢰성 구간을 의미한다. 비-gBRCA^{mut} 코호트 내의 바이오마커와 관련된 하위군에 대한 탐색 분석을 수행하였는데; 분석한 하위군은 HRDpos/체세포 BRCA^{mut}, HRDpos/BRCA^{wt}, 및 HRDneg였다.

표 1

무진행 생존(1 차)

	gBRCA ^{mut} 코호트		HRD-양성, 비-gBRCA		전체 비-gBRCA	
	니라파립 N=138	위약 N=65	니라파립 N=106	위약 N=56	니라파립 N=234	위약 N=116
PFS (월): 중간값 (95% CI)	21.0 (12.9, NR)	5.5 (3.8, 7.2)	12.9 (8.1, 15.9)	3.8 (3.5, 5.7)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
p-값	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
위험 비율, 니라파립: 위약 (95% CI)	0.27 (0.173, 0.410)		0.38 (0.243, 0.586)		0.45 (0.338, 0.607)	

[0227]

표 2

무진행 생존, 비-gBRCA

	체세포 BRCA ^{mut} , HRD 양성		BRCA ^{wt} , HRD 양성		HRD 음성	
	니라파립 N=35	위약 N=12	니라파립 N=71	위약 N=44	니라파립 N=92	위약 N=42
PFS (월): 중간값 (95% CI)	20.9 (9.7, NR)	11.0 (2.0, NR)	9.3 (5.8, 15.4)	3.7 (3.3, 5.6)	6.9 (5.6, 9.6)	3.8 (3.7, 5.6)
p-값	0.0248		0.0001		0.0226	
위험 비율, 니라파립: 위약 (95% CI)	0.27 (0.081, 0.903)		0.38 (0.231, 0.628)		0.58 (0.361, 0.922)	

[0228]

표 3

NOVA 환자 개체군에서 니라파립 대 위약의 치료 효과

치료	중간값 PFS (95% CI) (월)	위험 비율 (95% CI) p-값	시점 별 진행 또는 사망이 없는 환자의 %:		
			6 개월차	12 개월차	18 개월차
gBRCAmut 코호트					
니라파립 (N=138)	21.0 (12.9, NE)	0.27 (0.173, 0.410) p<0.0001	80%	62%	50%
위약 (N=65)	5.5 (3.8, 7.2)		43%	16%	16%
HRDpos 군					
니라파립 (N=106)	12.9 (8.1, 15.9)	0.38 (0.243, 0.586) p<0.0001	69%	51%	37%
위약 (N=56)	3.8 (3.5, 5.7)		35%	13%	9%
HRDneg 군					
니라파립 (N=92)	6.9 (5.6, 9.6)	0.58 (0.361, 0.922) p<0.0226	54%	27%	19%
위약 (N=42)	3.8 (3.7, 5.6)		31%	7%	7%
비-gBRCAmut 코호트					
니라파립 (N=234)	9.3 (7.2, 11.2)	0.45 (0.338, 0.607) p<0.0001	61%	41%	30%
위약 (N=116)	3.9 (3.7, 5.5)		36%	14%	12%

CI=신뢰성 구간; PFS=무진행 생존; NR= 미도달; sBRCA^{mut} = 체세포 BRCA 돌연변이; BRCA^{wt} = BRCA 야생형; HRD = 상동성 재조합 결핍

(1) 무진행 생존 기간은 무작위 배정 일자로부터 진행 또는 사망까지의 기간(개월)으로서 정의된다.

(2) 무작위 층화 인자(stratification factors)를 사용하는 층화식 Cox 비례 위험 모형에 기초한

니라파립:위약.

(3) 무작위 층화 인자를 사용하는 층화 로그-순위 시험에 기초함.

(4) 누적한계 추정법 유래의 추정치. 신뢰 구간은 로그-로그 치환을 사용해 구축함.

[0229]

[0230]

니라파립으로 치료한 모든 환자 가운데 가장 흔한(>10%) 치료 창발성 등급 3/4 부작용은 혈소판 감소(28.3%), 빈혈증(24.8%) 및 호중성 백혈구 감소(11.2%)였다. 부작용은 모든 환자들 가운데 투여량 변경을 통해 관리하였다. 니라파립군과 대조군에서의 MDS/AML 비율은 ITT 개체군에서 유사하였다(니라파립군 1.3%, 대조군 1.2%). 연구 치료 도중에 환자들 가운데 사망은 없었다.

- [0231] 본 연구에서, 비-gBRCA^{mut} 코호트 중의 주 효능 개체군 모두에서(HRD 양성 및 전체) 위약과 비교해 니라파립의 상당한 치료 효과가 입증되었다(각각 HR 0.38 대 HR 0.45)(표 3). 두 개체군 모두는 카플란 마이어 곡선에서 증명된 바와 같이 일관되고 지속적인 니라파립 치료 효과를 나타냈다. 이러한 코호트 내에서 시험한 모든 탐색 하위군에서 니라파립 치료와 동일한 일관되고 지속적인 혜택이 관찰되었다.
- [0232] 비-gBRCA^{mut} 코호트 중에서, HRDpos 군에 체세포 종양 BRCA 돌연변이를 갖는 환자(HRDpos/sBRCA^{mut}) 및 BRCA가 야생형인 환자(HRDpos/BRCA^{wt})를 포함시켰다. HRDpos 군 내에서 관찰된 치료 혜택은 전적으로 HRDpos/sBRCA^{mut} 하위군에서의 효과에 의해서만 유도되지는 않았다. HRDpos/BRCA^{wt} 하위군도 HRDpos 전체 군과 비교하여 니라파립 치료로부터 일관되고 지속적인 혜택을 경험했으며, 위험 비율은 0.38이었다(도 6).
- [0233] 주목할 것은, gBRCA^{mut} 코호트에서 관찰된 HR(0.27)이 HRDpos/sBRCA^{mut} 하위군에서 관찰된 HR과 동일했는데, 이는 니라파립 치료 효과의 일관성을 코호트 전체에서 및 유사한 종양 생물학을 가진 2 가지 독립적인 환자 개체군에서 입증한 것이다(도 7).
- [0234] 위험 비율에 대한 모든 점 추정치는 1 미만이었는 데, 이는 니라파립을 투여한 환자, gBRCA^{mut} 코호트(도 12a), 비-gBRCA^{mut} 코호트 p의 HRD 양성 군(도 12b), 및 전체 비-gBRCA^{mut} 코호트(도 12c)에 대한 무진행 생존 기간이 더 길다는 것을 나타낸다.
- [0235] 비 gBRCA^{mut} 코호트 내의 하위군 분석
- [0236] 앞서 상술한 바와 같이, 비-gBRCA^{mut} 코호트는 3 군의 환자를 포함한다: HRDpos, HRDneg, 및 종양 HRD 상태가 결정되지 못한 군(HRDnd). 또한, HRDpos 군은 2 개의 추가 하위군, 즉 체세포 BRCA 돌연변이 종양(sBRCA^{mut})을 갖는 여성, 및 HR 경로에서의 비-BRCA 관련 결합으로 인해 HRDpos 종양을 갖는 하위군(HRDpos/BRCA^{wt})을 포함한다.
- [0237] 비 gBRCA^{mut} 코호트의 HRDpos 군 내에서는, 47 명의 환자가 sBRCA^{mut} 종양을 가졌고 115 명의 환자는 BRCA^{wt} 종양을 가졌다. 이러한 2 개 하위군의 환자에 대한 PFS 분석 결과는 도 7 및 도 6에 제공된다.
- [0238] HRDpos/sBRCA^{mut}를 갖는 환자 중에서, 중앙값 PFS는 니라파립군에서 20.9 개월(95%CI: 9.7, NE) 대 위약군에서 11.0 개월(95%CI: 2.0, NE)이었다(11.0 개월). HR은 0.27이었다 (95% CI: 0.081, 0.903) (p=0.0248). (도 7 참조) sBRCA^{mut} 하위군에서의 0.27의 HR은 gBRCA^{mut} 코호트에서 관찰된 0.27 HR을 확인하는 것이다.
- [0239] HRDpos/sBRCA^{wt} 종양을 갖는 환자에서, 중앙값 PFS는 니라파립군에서 9.3 개월(95% CI: 5.8, 15.4) 대 위약군에서 3.7 개월(95%CI: 3.3, 5.6)이었다. 이에 대한 HR은 0.38 (95% CI: 0.231, 0.628) (p=0.0001)이었는 데, 이는 sBRCA 돌연변이가 없어도 HRD 환자에 대한 강력한 치료 효과가 있음을 나타낸다. (도 6 참조).
- [0240] 비-gBRCA^{mut} 코호트에서의 전체 개체군에도 HRDneg인 종양을 가진 환자를 포함시켜, 이러한 개체군이 니라파립 치료로부터 혜택을 경험하였음을 탐색 분석을 통해 입증하였다(HR 0.58). 카플란 마이어 곡선(도 4)은, 비록 작은 규모이긴 하지만, 위약에 대한 니라파립의 일관되고 지속적인 효과를 보여준다. 니라파립 효과의 효과와 지속성은 PFS의 혜택을 평가함에 있어서 중요하다. 예를 들어, 12 개월차에 무진행 상태로 남아있을 확률은 니라파립군에서 27%였고 위약군에서는 7%였다. 18 개월차에는, 무진행일 것으로 추정되는 니라파립 치료 환자가 무진행일 것으로 추정되는 위약 치료 환자의 2 배보다 많다(19% 대 7%; 표 3). 재발성 난소암 환자 중 이들 20~25%에 대한 혜택은 암 치료에 있어서 중요하고도 놀라운 진전이다.
- [0241] 환자가 참을 수 없다고 여기는 임의 등급의 독성이 나타난 경우, 언제라도 투여 일시 중단 및/또는 감소를 실시할 수 있었다. NCI CTCAE v.4.02에 따라 3 급 또는 4 급인 임의의 비-혈액학적 AE에 대해, 부작용이 연구 약물의 투여와 연관된 것으로 조사관이 간주한 경우, 치료를 일시 중단하도록 요구했다. 독성이 28 일 이내에 베이스라인까지 또는 1 급 미만으로 적절히 해결된 경우, 연구 약물로 환자의 치료를 재개하였지만, 예방 조치를 취할 수 없다고 여겨진 경우에는 표 4에 따라 투여 레벨을 감소시켰다. 부작용이 유사하거나 더 나쁜 등급에서 재발한 경우, 환자의 치료를 다시 일시 중단하였고; 부작용 해소시, 추가적인 투여량 감소를 요구하였으며; 임의의 환자에 대한 투여량 감소는 2 회를 넘지 않도록 하였다.

표 4

비-혈액학적 독성에 대한 투여량 감소

이벤트	투여량
최초 투여량	300 mg QD
예방 조치를 취할 수 없다고 여겨지는, 치료 관련 NCI-CTCAE 3 급 또는 4 급 SAE/AE 에 대한 1 차 투여량 감소	200 mg QD
예방 조치를 취할 수 없다고 여겨지는, 치료 관련 NCI-CTCAE 3 급 또는 4 급 SAE/AE 에 대한 2 차 투여량 감소	100 mg QD
치료 관련 NCI-CTCAE 3 급 또는 4 급 SAE/AE 가 28 일 이상 지속됨	연구 약물 중단

약어: AE=부작용; NCI-CTCAE=부작용에 대한 국립 암 연구소의 공통 용어 기준; QD=1 일 1 회;
SAE=심각한 부작용

(1) 환자가 참을 수 없다고 여기는 임의 등급의 독성이 나타난 경우, 언제라도 투여 일시 중단 및/또는 감소를 실시할 수 있다.

(2) 투여량은 100 mg QD 미만으로 감소시키지 않음

[0242]

[0243]

최대 28 일의 투여 일시 중단 기간 동안, 투여 일시 중단이 요구되는 독성이 완전히 해소되지 않았거나, NCI CTCAE 1 급까지 또는 그 이하로 해소되지 않았고/않았거나, 환자를 대상으로 (100 mg QD의 최소 투여량까지) 최대 2 회의 투여량 감소를 이미 시행한 경우, 환자에게 연구 약물을 이용하는 치료를 영구 중단할 것으로 요구하였다.

[0244]

연구가 진행되는 동안 치료 중 사망은 보고되지 않았다. 니라파립을 투여한 모든 환자 및 위약을 투여한 96%의 환자를 포함하여, 양 치료군 내 대부분의 환자는 적어도 1 회의 TEAE를 경험하였다. 위약군에서의 TEAE 비율이 높은 것은 선행 화학 요법과 환자의 기저 난소암의 지연 효과(lingering effects)를 나타내는 것이다.

[0245]

전반적으로, 치료 관련 TEAE의 발생은 니라파립군에서 98%였고 위약군에서는 71%였는데; 위약을 받는 환자에서의 치료 관련 TEAE의 비율이 높은 것은 부작용의 발생 원인이 연구 치료와 관련된 것임을 보여주며, 본 개체군에서의 안전성을 평가하는 데 위약을 포함시키는 것의 중요성을 확인하는 것이다.

[0246]

니라파립 치료 환자와 위약 투여 환자에서, TEAE의 발생은 다음과 같았다: CTCAE 등급 ≥ 3 TEAE, 74% 대 23%; SAE, 30% 대 15%; 치료 일시 중단으로 이어지는 TEAE, 69% 대 5%; 투여량 감소로 이어지는 TEAE, 67% 대 15%; 및 치료 중단으로 이어지는 TEAE, 15% 대 2%. 니라파립군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 니라파립 및 다른 PARP 억제제의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다. 흔한 TEAE의 대부분은 복통과 복부 팽만, 및 기타 통증 관련 증상(요통, 관절통 및 근육통을 포함함)을 포함하는 질환 관련 증상을 제외하고는 위약군에서보다 니라파립군에서 발생률이 높게 보고되었다.

[0247]

등급 3 또는 4의 TEAE가 빈번하였지만, 치료 기간 동안에는, 투여량을 변경하는 것이 이러한 부작용의 빈도를 감소시키는 데 효과적이었다. 시간의 경과에 따라 혈소판 감소가 발생하는 것은 투여량 변경이 효과가 있음을 예시하는 것이다. 도 8은 전체 니라파립 치료 개체군에 대한 평균 혈소판 수를 시간의 경과에 따라 도시한다. 제1 주기 동안 혈소판 수를 주별로 집계하였으므로, 첫 4 개의 시점에는 C1D1, C1D8, C1D15, 및 C1D21이 포함된다. 후속 시점들은 모든 잔여 주기의 1 일차였다. 평균 혈소판 수는 15 일차까지 실질적으로 감소하였지만, 이 시점 이후 혈소판 수는 지속적으로 증가하여 주기 4까지는 대체로 베이스라인 근처까지 돌아왔다.

[0248]

중요한 것은, 더 낮은 투여 수준까지 투여량을 조절한 환자에서 효능이 떨어지지 않았다는 것이다. 투여량 감소가 니라파립의 효능에 미칠 수 있는 영향을 평가하기 위해, 마지막으로 처방된 각 환자의 투여량 및 가장 오랫동안 이들이 받았던 투여량에 기초하여 PFS 분석을 수행하였다. 주목할 것은, 이러한 분석을 위해, 니라파립의 적어도 1 회 투여량을 투여한 환자들만을 포함시켰다는 것이다. 가장 오래 투여된 니라파립 투여량에 의한 KM 분석의 결과는 도 9에 제공된다.

[0249]

가장 오래 투여된 가장 흔한 투여량은 gBRCA^{mut} (136 명 중 74 명, 54%) 코호트 및 비-gBRCA^{mut} (231 명 중 107

명, 46%) 코호트 모두에서 200 mg이었고; 300 mg은 gBRCA^{mut} 코호트 및 비-gBRCA^{mut} 코호트에서 각각 25 명(18%) 및 73 명(32%)의 환자에게 가장 오래 투여된 투여량이었으며, 100 mg은 각각 37 명(27%) 및 51 명(22%)의 환자에게 가장 오래 투여된 투여량이었다.

[0250] **도 9 및 도 10**은 각각 gBRCA^{mut} 코호트 및 비 gBRCA^{mut} 코호트에 대해 가장 오래 투여된 니라파립 투여량에 의한 PFS에 대한 KM 플롯을 제공하는데; 도시된 바와 같이, 3 가지 투여량 모두에서의 PFS는 전체 개체군과 일치하였으며, 이는 시작 투여량인 300 mg을 유지하는 환자에 비해 투여량을 감소시켜야 했던 환자의 경우 효능 감소가 없었음을 나타낸다.

[0251] *니라파립의 보조 효능 분석*

[0252] 2차 효능 유효성 평가 변수(secondary efficacy endpoints)에는 제1 후속 치료까지의 기간(TFST), 제2 후속 치료까지의 기간(TSST), 무진행 생존 2(PFS2), 무-화학 요법 기간(CFI), 및 전체 생존 기간(OS)이 포함된다. 니라파립은 평가된 2차 효능 유효성 평가 변수 대부분에 걸쳐 위약보다 효능이 뛰어났다(**도 11**). PFS2, OS 및 CFI와 같은 2차 유효성 평가 변수(secondary endpoints)는 층화 로그-순위 시험(stratified log-rank test)을 사용해 분석하였다. 층화 Cox 비례 위험 모델을 사용해 치료 HR 및 이의 95% CI를 추정하였다. 니라파립을 이용하는 유지 치료는 두 코호트 모두의 환자에 대해 무-화학 요법 기간 및 제1 후속 치료까지의 기간을 상당히 개선하였으며; 위약을 투여한 환자는 바이오마커 상태와 무관하게 니라파립으로 치료한 환자보다 더 일찍 후속 치료를 개시해야 했다(**도 11, 13 및 14**). 두 코호트 모두에서 니라파립을 투여한 환자에 대한 무진행 생존 기간 2는 상당히 늘어났다. gBRCA^{mut} 코호트 내 환자의 경우, 무진행 생존 기간 2는 위약군에서 19.5 개월인 것과 비교해 니라파립군에서는 25.8 개월이었다(위험 비율, 0.48; 95% CI, 0.280 내지 0.821; P=0.0062). 전체 비-gBRCA^{mut} 코호트에서, 중앙값 PFS 2는 위약군의 경우 15 개월인 것과 비교해 니라파립군의 경우는 18.64 개월이었다; 위험 비율, 0.649; 95% CI 0.494, 0.964; P=0.0293). 제2 후속 치료까지의 기간도 2차 유효성 평가 변수이지만, 데이터 컷오프 시점에서는 너무 적은 환자가 제2 치료를 받았기에 본 분석을 수행할 수 없었다(gBRCA^{mut} 코호트에서는 니라파립 34/138 및 위약 26/65, 비-gBRCA^{mut} 코호트에서는 니라파립 90/234 및 위약 53/116 이었음).

[0253] 다음 치료의 효능에 대해 종합 분석을 통해 결합 연구 개체군(gBRCA^{mut} 코호트 및 비-gBRCA^{mut} 코호트 2 개를 결합)을 검토하였다. PFS2-PFS1은 니라파립 치료 환자와 위약 치료 환자에서 유사하였다. (**도 15** 참조).

[0254] gBRCA^{mut} 코호트, 비-gBRCA^{mut} 코호트 및 결합 환자 코호트의 보조 효능 분석에 대한 요약은 아래의 표 5에 제공된다. "HR"은 위험 비율을 나타내며, "95% CI"는 95% 신뢰성 구간을 의미한다.

표 5

부차적 효능 분석 - PFS2, 후속 치료까지의 기간 및 gBRCA^{mut}, 비-gBRCA^{mut} 및 결합된 환자 코호트에서의 전체 생존률.

PFS2 (데이터 미비, < 이벤트의 50%)	
- gBRCA ^{mut} :	HR 0.48 (95% CI: 0.280, 0.821)
- 비-gBRCA ^{mut} :	HR 0.69 (95% CI: 0.494, 0.964)
제 2 후속 치료까지의 기간(데이터 미비, < 이벤트의 40%)	
- gBRCA ^{mut} :	HR 0.48 (95% CI: 0.272, 0.851)
- 비-gBRCA ^{mut} :	HR 0.74 (95% CI: 0.519, 1.066)
전체 생존률(데이터 미비, 환자의 80% 검열됨)	
각각의 치료군에서 < 20% 환자 사망	
- 결합 코호트:	HR 0.73 (95% CI: 0.480, 1.125)

[0255]

[0256] CFI, TFST, TSST, 및 PFS2를 포함하는 2차 유효성 평가 변수는 $gBRCA^{mut}$ 코호트와 비- $gBRCA^{mut}$ 코호트 모두에서 니라파립 치료군에 유리한 지속적인 치료 효과를 입증하였다. 또한, 니라파립 치료가 OS에 미치는 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

[0257] 니라파립 치료 환자와 위약 투여 환자에서, TEAE의 발생은 다음과 같았다: MDS/AML은 니라파립을 투여한 환자의 1.4%(367 명 중 5 명)에서 발생하였고, 위약을 투여한 환자의 1.1%(179 명 중 2명)에서 발생하였다. 1 명의 환자에게 범혈구 감소증을 동반하는 등급 3의 점상 출혈과 혈중이 있었지만, 등급 3 또는 4의 출혈 부작용이 나타난 환자는 없었다. 등급 5의 부작용은 발생하지 않았다. 혈액학적 치료와 관련된 TEAE 등급 3 이상은 투여량 개별화를 통해 관리할 수 있었다.

[0258] 마지막 백금계 화학 요법 반응에 기초한 하위군 분석

[0259] 위약 치료를 받는 환자에서 백금 저항성 상태를 평가하였다. 백금 저항성 상태는 백금에 대한 반응 지속 기간이 가장 최근의 (궁극적인) 백금 처방에 대해 6 개월 미만인 것으로서 정의하였다. 카플란 마이어 방법론을 사용해 가장 최근의 백금 요법의 마지막 투여로부터 6 개월 후에 환자에게 질환 진행이 나타날 추정 확률을 계산하였다. 181 명의 환자를 위약에 대해 무작위 배정하였다($gBRCA^{mut}$ 65 명 및 비- $gBRCA^{mut}$ 116 명). $gBRCA^{mut}$ 코호트, 비- $gBRCA^{mut}$ 코호트, 및 종합 코호트에 대한 백금 저항성을 추정치는 각각, 42%, 53% 및 49%였다(도 16 참조). 따라서, 시험 중인 환자의 절반 가량이 이들의 마지막 화학 요법에 대한 백금 저항성을 나타냈다. 코호트의 각각에 대해 12 개월 후의 질환 진행도 평가하였다. 6 개월 이내 및 12 개월 이내의 질환 진행에 대한 요약은 표 6에 나타나 있다.

표 6

백금계 요법의 마지막 투여 이후 PD <6 또는 <12 개월인 위약 환자의 추정 백분율

결과물	$gBRCA^{mut}$ (n = 65)	비- $gBRCA^{mut}$ (n = 116)	종합 코호트 (n = 181)
PD <6 개월	42%	53%	49%
PD <12 개월	82%	78%	79%
gBRCA ^{mut} = 생식세포 유방암 취약성 유전자 돌연변이; PD = 질환의 진행			

[0260]

[0261] 환자들의 가장 최근 백금 치료(CR 또는 PR)에 대한 이들의 반응에 기초하여 이들 환자를 층화하였다. 가장 최근의 백금계 화학 요법 이후 PR이 나타난, $gBRCA^{mut}$ 코호트 내 환자의 49%(니라파립: 67/138; 위약: 32/65) 및 비- $gBRCA^{mut}$ 코호트 내 환자의 49% 이하(니라파립: 117/234 [50%]; 위약: 56/116 [48%])가 NOVA 임상 시험에 진입하였다. 맹검 해제(unblinding) 시점에, $gBRCA^{mut}$ 코호트에서 30 명(45%)의 니라파립 환자와 23 명(72%)의 위약 환자에서 PFS 이벤트가 나타났고, 비- $gBRCA^{mut}$ 코호트에서는 65 명(56%)의 니라파립 환자와 45 명(80%)의 위약 환자에서 PFS 이벤트가 나타났다. 가장 최근 백금 처방에 대한 PR이 나타난 환자에 대한 PFS 위험 비율(95% CI)은 $gBRCA^{mut}$ 코호트에서 0.24 (0.131-0.441)였고 비- $gBRCA^{mut}$ 코호트에서는 0.35 (0.230-0.532)였다. 가장 최근의 백금계 화학 요법 치료에서 부분 반응이 나타난 대상에서의 반응은 전술한 전체 NOVA 연구 결과와 필적할 만하다.

[0262] 위약 치료 환자를 마지막 2 회의 백금 치료에 대한 이들의 반응에 기초하여 더 층화시켰다. 이들 위약 치료 환자의 특성은 표 7에 나타나 있다. 비- $gBRCA^{mut}$ 코호트에서, PD ≥6 개월(백금 감수성)인 환자와 비교하여 PD <6 개월(백금 저항성)인 환자 중 더 많은 비율에서 끝에서 두 번째 및 마지막 화학 요법 둘 모두 이후에 PR이 나타났다(끝에서 두 번째의 경우 39.7% 대 14.6%, 마지막의 경우는 65.5% 대 22.9%임).

표 7

위약 치료 환자의 베이스라인에서의 특성

파라미터	gBRCAmut		비-gBRCAmut	
나이, 중간 값 (최소, 최대)	61.0 (42, 73)	58.0 (38, 73)	63.5 (41, 79)	59.0 (38, 82)
마지막 백금 요법 완료에서 무작위 배정까지의 시간, 중간 값 (최소, 최대), 일	38.5 (21, 60)	40 (11, 68)	42 (22, 63)	41.5 (20, 64)
끝에서 두 번째 백금계 투여 이후 PD까지의 시간, n (%)				
6 내지 <12 개월	12 (50.0)	10 (32.3)	29 (50.0)	10 (20.8)
≥12 개월	12 (50.0)	21 (67.7)	29 (50.0)	38 (79.2)
끝에서 두 번째 백금계 요법 ^a 에 대한 최고의 반응				
CR	19 (79.2)	22 (71.0)	35 (60.3)	40 (83.3)
PR	5 (20.8)	9 (29.0)	23 (39.7)	7 (14.6)
마지막 백금계 요법에 대한 최고의 반응				
CR	11 (45.8)	19 (61.3)	20 (34.5)	37 (77.1)
PR	13 (54.2)	12 (38.7)	38 (65.5)	11 (22.9)
^a 1 명의 환자는 이용 가능한 마지막 백금계 화학 요법 정보를 가지고 있지 않았음. CR = 완전 반응; gBRCAmut = 생식세포 유방암 취약성 유전자 돌연변이; PD = 질환의 진행; PR = 부분 반응				

[0263]

[0264]

위약 치료 환자도 이들이 받은 선행 치료 회수(2 회 대 3 회 이상)에 기초하여 층화하였고, 그 결과는 도 17에 도시되어 있다. 마지막 화학 요법 이후 PD <6 개월인 환자는 가장 최근의 백금계 화학 요법 이후 PD ≥6인 환자보다 더 많은 선행 백금계 치료를 받았고(도 17, 패널 A 및 B) 더 많은 총 회수의 화학 요법(도 17, 패널 C 및 D)을 받았다.

[0265]

환자가 보고한 결과

[0266]

암 요법의 기능 평가 - 난소암 증상 지수(FOSI) 및 EQ-5D-5L 건강 유용성 지수(HUI) 점수를 사용해 환자가 보고한 결과를 측정하였다. 환자가 보고한 결과(PRO) 설문자료는 임상 선별 방문시, 주기 14까지의 모든 주기마다, 및 진행발생 후에 수집하였다. 혼합-효과 성장 곡선 모델을 제작하여 각각의 측정치에 대한 치료와 PRO 점수 간의 관계를 모델링하였다. 응답자 비율은 최소한으로 중요한 차이 임계치 및 베이스라인 값으로부터의 차이를 사용해 평가하였다. 건강 상태와 환자가 보고한 건강 결과간의 관계는 조정된 EQ-5D-5L HUI 점수의 단면 분석을 통해 평가하였다. 일치율은 높았고 2 치료군 간에 유사하였다(나라파립: FOSI 완료 비율은 75.0% 내지 97.1% 범위였고, 위약: FOSI 완료 비율은 77.6% 내지 97.4% 범위였음). gBRCA^{mut} 코호트, 비-gBRCA^{mut} 코호트 모두에서의 연구 전반에 걸쳐 PRO는 나라파립과 위약에 대해 유사하였다. 도 18 참조. 각 코호트에서의 나라파립군과 위약군간의 평균 PRO 점수에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 응답자 비율 분석도, 주기 2에서의 비-gBRCA^{mut} 코호트를 제외하고는 유의한 차이를 입증하지 못했다. 조정된 HUI 점수는 베이스라인에서 양 치료군에서 유사하였지만, 조정된 HUI 진행전 점수는 나라파립군에서 더 높은 경향이 있었다(gBRCA^{mut} 코호트에서 0.812 대 0.803; 비-gBRCA^{mut} 코호트에서 0.845 대 0.828). 혈액학적 독성은 환자의 전반적인 건강 유용성에 유해한 영향을 미치지 않았다. 이러한 데이터는, 백금계 화학 요법에 대해 완전 반응 또는 부분 반응이 나타난 후 나라파립으로 치료한 재발성 난소암 환자는 나라파립으로 치료하는 동안 (예: 나라파립 유진 치료를 받는 동안) 삶의 질을 유지할 수 있다는 것을 뒷받침한다.

[0267] 결론

[0268] 본 연구는 백금 감수성에 의해 가장 잘 정의될 수 있는 환자 개체군에서 PARP 억제제가 결정적인 활성을 입증한 최초의 사례이다. 이러한 데이터는 BRCA 돌연변이가 있는 암을 넘어서는 PARP 억제제의 확장된 용도를 뒷받침하며, HRD 음성 난소암을 포함하여 HRD 양성 난소암 및 비-gBRCA 난소암 모두에서 니라파립의 효능을 보여준다. 니라파립을 1 일 1 회 투여함으로써 3 개의 1차 효능 개체군 모두에서 환자의 무진행 생존 기간이 상당히 연장되었다: gBRCAmut 코호트, 비-gBRCAmut 코호트 내에서 전향적으로 정의된 HRD 양성 종양이 있는 환자의 하위군, 및 전체 비-gBRCAmut 코호트. 카플란 마이어 곡선에서 나타난 바와 같이, 니라파립 치료의 효능은 모든 3 개의 1차 효능 개체군에 대해 임상적으로 유의미하고, 일관되며, 지속가능하였다. 또한, 무화학 요법 기간의 2차 유효성 평가 변수, 제1 후속 요법까지의 기간, 및 무진행 생존 2는 두 코호트 모두에서 니라파립 치료군에 대해 통계적으로 유의했고 임상적으로 유의미했다. 중요하게도, 환자가 보고한 결과는 니라파립의 유지 요법에 대한 결과가 적어도 위약보다 양호하였음을 보여주었다. 종합적으로, 이러한 데이터는 결국 달리 아무런 치료를 받지 않을 수도 있는 이러한 환자 개체군에서 니라파립의 사용을 강하게 지지하는 것이다.

[0269] 탐색 분석 및 이에 의해 생성된 카플란 마이어 곡선은, 위약과 비교하여 니라파립을 사용한 치료가 바이오마커 상태와 상관없이 모든 탐색 하위 그룹에서 일관되고 지속 가능한 혜택을 환자에게 제공한다는 것을 나타내고, 이는 1차 효능 개체군에 대해 관찰 결과와 일치한다. 바이오마커가 상이한 개체군 중에서는 니라파립에 대한 반응에 차이가 있지만, BRCA 돌연변이가 없고 상동성 재결합 결핍이 아닌(HRD 음성) 종양이 있는 환자의 경우 상당히 개선된 무진행 생존이 관찰되었다.

[0270] 유의하게 연장된 PFS2, CFI 및 TFST에 의해 입증된 바와 같이, 2 차 유효성 평가 변수는 니라파립으로 개선되었다. 또한, 니라파립은 다음 차례 요법의 효능에 영향을 미치지 않았으며, 이는 임상적 이점이 연장되었음을 시사한다. 니라파립은 BRCA 돌연변이 또는 HRD 상태와 상관없이, 백금계 화학 요법 처방에 대한 부분 또는 완전 반응이 나타난 후 재발성 난소암 환자의 결과를 유의하게 개선하였다.

[0271] 니라파립의 부작용 프로파일은 감당할 수 있었으며, 백금계 화학 요법에 대한 반응 후의 장기 투여에 허용 가능한 수준이었다. 300 mg의 투여량은 대부분의 환자에게 적절하고, 생명을 위협하는 질환의 속성을 고려할 때 허용 가능하며; 이러한 투여량은 필요한 경우 개개의 환자에게 맞을 수 있으므로, 부작용으로 인해 약물을 중단하고자 하는 요구를 크게 감소시킨다. 전체적으로, 치료 도중에 사망한 경우는 없었고, 환자 중 약 85%는 연구가 진행되는 동안 니라파립 치료를 받고 있었으며, 이는 부작용이 허용 가능한 수준이었고 참을만했음을 더 나타낸다. 혈액학적 실험실 파라미터가 항암 요법 치료를 받는 환자에게 표준이므로, 이를 사용해 부작용을 정기적으로 모니터링할 수 있다. 골수형성이상 증후군 및/또는 급성 골수성 백혈병의 발생률은 매우 낮았으며(1%), 니라파립 치료군과 위약 치료군에서의 비율도 비슷했다.

[0272] 니라파립은 삶의 질을 떨어뜨리지 않으면서 무진행 생존의 실질적으로 개선함으로써 백금계 화학 요법의 효과를 연장시키는 매일 경구 치료제이며, 바이오마커 상태와 무관하게 재발성 난소암 환자에서 니라파립의 누적 독성과 관련된 추가 백금계 화학 요법에 대한 필요성을 지연시킨다. 니라파립 치료는 광범위한 환자 개체군에서 유의한 효능을 제공하였고, 이제 백금 화학 요법에 대한 반응 후 백금 감수성 재발성 난소암을 가진 비-BRCA 난소암 환자까지 PARP 억제제의 이점이 확대되고 있다.

[0273] 실시예 2. 니라파립의 식효(feed effect)

[0274] 니라파립 (단일 투여량) 노출에 고지방 식사가 미치는 효과를 14 일 동안의 개방 표지, 2 회 치료, 교차 하위 연구를 통해 평가하였다.

[0275] 백금 감수성 및 질환 부담에 관계없이 난소암 환자를 그룹 A 또는 그룹 B에 대해 무작위 배정하여, 각 그룹에는 6 명의 환자를 배정하였다. 그룹 A에서는, 단일 투여량으로 300 mg의 니라파립을 투여하기 전에 적어도 10 시간 동안 환자를 금식시켰고(물 외에는 먹거나 마시지 않음); 투여 후에는 적어도 2 시간 동안 금식을 지속시켰다. 그룹 B에서는, 고지방 식사를 하기전 적어도 10 시간 동안 환자를 금식시켰다. 식사 후 5 분 이내에, 단일 투여량으로 300 mg의 니라파립을 경구 투여하고, 적어도 4 시간 동안 환자에게 금식을 재개하도록 했다. 7 일 동안의 PK 평가 및 세척 기간 후, 8 일차에 반대 상황에서 모든 환자에게 두 번째 단일 복용량으로 니라파립을 투여하였는데: 그룹 A의 이전 6 명의 환자에게는 고지방 식사 후에 단일 투여량으로 니라파립을 투여하였고; 그룹 B의 환자에게는 공복 상태에서 단일 투여량으로 니라파립을 투여하였다. 14 일 동안의 식효 하위 연구가 끝난 후, 주기 1/1 일차에 (연구 시작 후 대략 2 주 후에) 환자에 대한 300 mg의 QD 니라파립 투여를 시작하였다.

[0276] 이렇듯, 본 발명의 여러 양태를 기술하였지만, 다양한 변경, 수정, 및 개선이 당업자에게 용이하게 명백해질 것

임을 이해해야 한다. 이러한 변경, 수정, 및 개선은 본 개시의 일부가 되도록 의도되고, 본 발명의 사상 및 범주 내에 있도록 의도된다. 따라서, 전술한 설명과 도면은 단지 예시에 불과하고, 본 발명은 이어지는 청구범위에 의해 상세하게 기술된다.

[0277] 실시예 3. DNA 복구 유전자

[0278] 표 8은 DNA 복구 유전자 목록이다.

표 8

[0279]

유전자 명칭	유전자 심볼
복제 인자 C (작용자 1) 2, 40kDa	RFC2
차이니스 햄스터 세포 6(Ku 자가 항원, 70kDa)에서 결합 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC6
중합효소(DNA 유도됨), 델타 2, 조절 서브유닛 50kDa	POLD2
증식세포 핵 항원	PCNA
복제 단백질 A1, 70kDa	RPA1
복제 단백질 A1, 70kDa	RPA1
복제 단백질 A2, 32kDa	RPA2
절제 복구 교차-상보성 설치류 복구 결핍, 상보성 집단 3 (색소성 건피증 집단 B 상보)	ERCC3
우라실-DNA 글리코실화효소	UNG
절제 복구 교차-상보성 설치류 복구 결핍, 상보성 집단 5 (색소성 건피증, 상보성 집단 G (코케인 중후군))	ERCC5
mutL 상동 1, 대장암, 비용종성 유형 2 (대장균)	MLH1
리가아제 I, DNA, ATP-의존적	LIG1
nibrin	NBN
nibrin	NBN
nibrin	NBN
mutS 상동 6 (대장균)	MSH6
중합효소 (DNA 유도됨), 델타 4	POLD4
복제 인자 C (작용자 1) 5, 36.5kDa	RFC5
복제 인자 C (작용자 1) 5, 36.5kDa	RFC5
손상-특이적 DNA 결합 단백질 2, 48kDa /// LIM 호메오 박스 3	DDB2 /// LHX3
중합효소(DNA 유도됨), 델타 1, 촉매 서브유닛 125kDa	POLD1
Fanconi 빈혈, 상보성 집단 G	FANCG
중합효소 (DNA 유도됨), 베타	POLB
차이니스 햄스터 세포 1에서 결합 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC1
N-메틸푸린-DNA 글리코실화효소	MPG
복제 인자 C (작용자 1) 2, 40kDa	RFC2
절제 복구 교차-상보성 설치류 복구 결핍, 상보성 집단 1 (중복된 안티센스 서열 포함)	ERCC1
절제 복구 교차-상보성 설치류 복구 결핍, 상보성 집단 1 (중복된 안티센스 서열 포함)	ERCC1
티민-DNA 글리코실화효소	TDG
티민-DNA 글리코실화효소	TDG
Fanconi 빈혈, 상보성 집단 A /// Fanconi 빈혈, 상보성 집단 A	FANCA
복제 인자 C (작용자 1) 4, 37kDa	RFC4
복제 인자 C (작용자 1) 3, 38kDa	RFC3
복제 인자 C (작용자 1) 3, 38kDa	RFC3
APEX 뉴클레아제 (애피리닉/애피리미디닉 엔도뉴클레아제) 2	APEX2
RAD1 상동 (S. 품배)	RAD1
RAD1 상동 (S. 품배)	RAD1
유방암 1, 조기 발병	BRCA1
엑소뉴클레아제 1	EXO1
플랩 구조-특이적 엔도뉴클레아제 1	FEN1

플랩 구조-특이적 엔도뉴클레아제 1	FEN1
mutL 상동 3 (대장균)	MLH3
O-6-메틸구아닌-DNA 메틸전달효소	MGMT
RAD51 상동 (RecA 상동, 대장균) (S. 세레비시아)	RAD51
RAD51 상동 (RecA 상동, 대장균) (S. 세레비시아)	RAD51
차이니즈 햄스터 세포 4에서 결함 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC4
차이니즈 햄스터 세포 4에서 결함 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC4
RecQ 단백질-유사 (DNA 나선효소 Q1-유사)	RECQL
절제 복구 교차-상보성 설치류 복구 결핍, 상보성 집단 8	ERCC8
Fanconi 빈혈, 상보성 집단 C	FANCC
8-옥소구아닌 DNA 글리코실화효소	OGG1
MRE11 감수분열 재조합 11 상동 A (S. 세레비시아)	MRE11A
RAD52 상동 (S. 세레비시아)	RAD52
베르너 증후군	WRN
색소성 건피증, 상보성 집단 A	XPA
블룸 증후군	BLM
8-옥소구아닌 DNA 글리코실화효소	OGG1
mutS 상동 3 (대장균)	MSH3
중합 효소 (DNA 유도됨), 엡실론 2 (p59 서브유닛)	POLE2
RAD51 상동 C (S. 세레비시아)	RAD51C
리가아제 IV, DNA, ATP-의존적	LIG4
절제 복구 교차-상보성 설치류 복구 결핍, 상보성 집단 6	ERCC6
리가아제 III, DNA, ATP-의존적	LIG3
RAD17 상동 (S. 폼페)	RAD17
차이니즈 햄스터 세포 2에서 결함 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC2
mutY 상동 (대장균)	MUTYH
복제 인자 C (작용자 1) 1, 145kDa /// 복제 인자 C (작용자 1) 1, 145kDa	RFC1
복제 인자 C (작용자 1) 1, 145kDa	RFC1
유방암 2, 조기 발병	BRCA2
RAD50 상동 (S. 세레비시아)	RAD50
손상-특이적 DNA 결합 단백질 1, 127kDa	DDB1
차이니즈 햄스터 세포 5(두 가닥 파열 재결합; Ku 자가 항원, 80kDa)에서 결함 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC5
차이니즈 햄스터 세포 5(두 가닥 파열 재결합; Ku 자가 항원, 80kDa)에서 결함 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC5
폴리 (ADP-리보스) 중합효소군, 구성원 1	PARP1
중합 효소 (DNA 유도됨), 엡실론 3 (p17 서브유닛)	POLE3
복제 인자 C (작용자 1) 1, 145kDa	RFC1
RAD50 상동 (S. 세레비시아)	RAD50
색소성 건피증, 상보성 집단 C	XPC
mutS 상동 2, 대장암, 비용종성 유형 1 (대장균)	MSH2
복제 단백질 A3, 14kDa	RPA3
메틸-CpG 결합 도메인 단백질 4	MBD4
메틸-CpG 결합 도메인 단백질 4	MBD4
nth 엔도뉴클레아제 III-유사 1 (대장균)	NTHL1
PMS2 감수분열 후 분리 증가 2 (S. 세레비시아) /// PMS2-C 말단-유사	PMS2 /// PMS2CL
RAD51 상동 C (S. 세레비시아)	RAD51C
우라실-DNA 글리코실화효소 2	UNG2
APEX 뉴클레아제 (다기능 DNA 복구 효소) 1	APEX1
절제 복구 교차-상보성 설치류 복구 결핍, 상보성 집단 4	ERCC4
RAD1 상동 (S. 폼페)	RAD1
RecQ 단백질-유사 5	RECQL5

mutS 상동 5 (대장균)	MSH5
RecQ 단백질-유사 (DNA 나선효소 Q1-유사)	RECQL
RAD52 상동 (S. 세레비시아)	RAD52
차이니스 햄스터 세포 4에서 결함 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC4
차이니스 햄스터 세포 4에서 결함 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC4
RAD17 상동 (S. 폼베)	RAD17
mutS 상동 3 (대장균)	MSH3
MRE11 감수분열 재조합 11 상동 A (S. 세레비시아)	MRE11A
mutS 상동 6 (대장균)	MSH6
mutS 상동 6 (대장균)	MSH6
RecQ 단백질-유사 5	RECQL5
유방암 1, 조기 발병	BRCA1
RAD52 상동 (S. 세레비시아)	RAD52
중합효소 (DNA-유도됨), 델타 3, 액세스리 서브유닛	POLD3
mutS 상동 5 (대장균)	MSH5
절제 복구 교차-상보성 설치류 복구 결핍, 상보성 집단 2 (색소성 건피증 D)	ERCC2
RecQ 단백질-유사 4	RECQL4
PMS1 감수분열 후 분리 증가 1 (S. 세레비시아)	PMS1
아연 핑거 단백질 276 상동 (마우스)	ZFP276
메틸-CpG 결합 도메인 단백질 4	MBD4
메틸-CpG 결합 도메인 단백질 4	MBD4
mutL 상동 3 (대장균)	MLH3
Fanconi 빈혈, 상보성 집단 A	FANCA
중합효소 (DNA 유도됨), 앵실론	POLE
차이니스 햄스터 세포 3에서 결함 복구를 보완하는 X-선 복구	XRCC3
mutL 상동 3 (대장균)	MLH3
nibrin	NBN
단일 가닥 선택적 단기능성 우라실 DNA 글리코실화효소	SMUG1
Fanconi 빈혈, 상보성 집단 F	FANCF
nei 엔도뉴클레아제 VIII-유사 1 (대장균)	NEIL1
Fanconi 빈혈, 상보성 집단 E	FANCE
mutS 상동 5 (대장균)	MSH5
RecQ 단백질-유사 5	RECQL5

[0280] 참조:

[0281] du Bois, A, Floquet A, Kim JW, Rau J, Del Campo JM, Friedlander M, Pignata S, Fujiwara K, Vergote I, Colombo, N, Mirza MR, Monk BJ, Wimberger P, Ray-Coquard I, Zang R, Padilla ID, Baumann KH, Kim JH, 및 Harter P. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC): Results of an international Intergroup trial (AGO-OVAR16).

[0282] Pfisterer, J., M. Plante, I. Vergote, A. du Bois, H. Hirte, A. J. Lacave, U. Wagner, A. Stahle, G. Stuart, R. Kimmig, S. Olbricht, T. Le, J. Emerich, W. Kuhn, J. Bentley, C. Jackisch, H. J. Luck, J. Rochon, A. H. Zimmermann, E. Eisenhauer, O. Ago, C. T. G. Neic 및 G. C. G. Eortc (2006). "Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG." J Clin Oncol 24(29): 4699-4707.

[0283] TCGA (2011). "Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma." Nature 474: 609-615.

[0284] 등가물

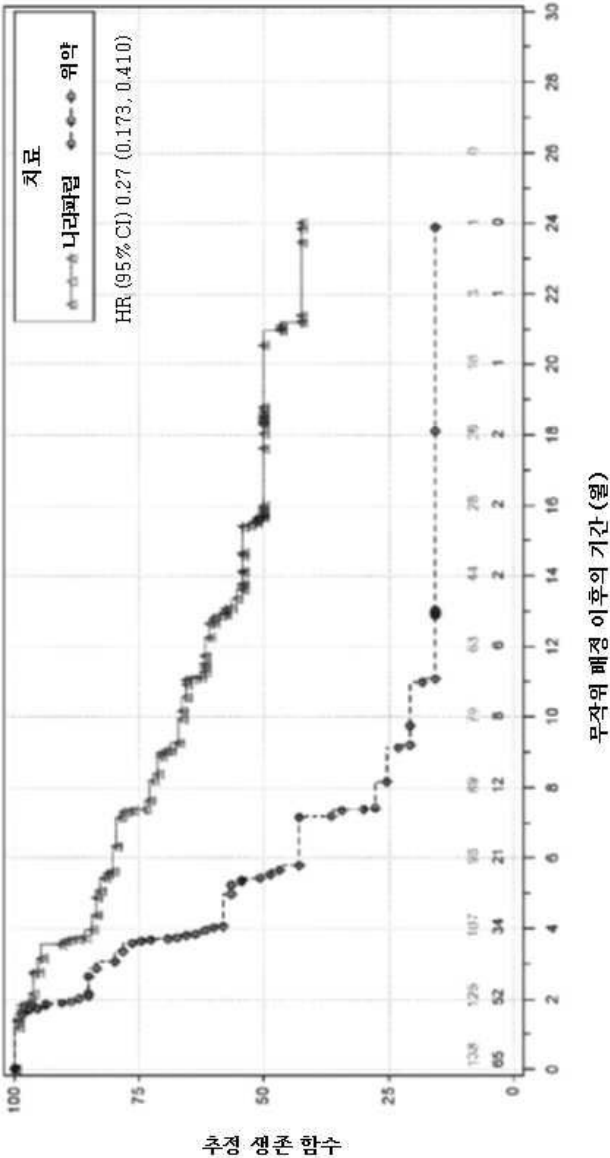
[0285] 본 명세서 및 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 용어 "하나(a 및 an)"는 명시적으로 반대로 표시되지 않는

한, 복수 대상을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는(or)"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 그룹 구성원 중 하나, 둘 이상, 또는 모두가 주어진 제품이나 방법에 존재하거나, 사용되거나, 달리 이들과 관련되는 경우, 달리 이와 반대로 표시되었거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확하게 일 구성원이 주어진 제품 또는 방법에 존재하거나, 사용되거나, 달리 이와 관련되는 구현예를 포함한다. 본 발명은 또한 둘 이상, 또는 전체 그룹 구성원이 주어진 제품 또는 방법에 존재하거나, 사용되거나, 달리 이와 관련되는 구현예를 포함한다. 또한, 달리 표시되지 않거나, 모순 또는 불일치가 발생할 것임이 당업자에게 명백하지 않는 한, 본 발명은 나열된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절, 서술적 용어 등이 동일한 기본 청구항(또는 관련된 임의의 다른 청구항)에 종속되는 또 다른 청구항 내에 도입되는 모든 변형, 조합, 및 순열을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 요소가 목록(예: 마쿠시 그룹 또는 유사한 형식)으로 제시되는 경우, 요소의 각 하위 그룹도 개시된 것이고, 임의의 요소(들)가 그룹에서 제거될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 양태가 특정 요소, 특징 등을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 특정 구현예 또는 본 발명의 양태는 이러한 요소, 특징 등으로 구성되거나, 이들로 필수적으로 구성된다는 것을 이해해야 한다. 간략화를 위해, 이들 구현예는 모든 경우에 아주 많은 단어로 구체적으로 본원에 설명되지는 않았다. 또한, 본 발명의 임의의 구현예 또는 양태는 청구범위로부터 명시적으로 배제될 수 있고, 이는 특정한 배제가 본 명세서에 인용되는지 여부에 무관하다는 것을 이해해야 한다. 본 발명의 배경을 설명하고 그 실시예에 관한 추가 세부 사항을 제공하기 위해 본원에서 참고한 출판물, 웹사이트 및 기타 참고 자료는 본원에 참고로서 통합된다.

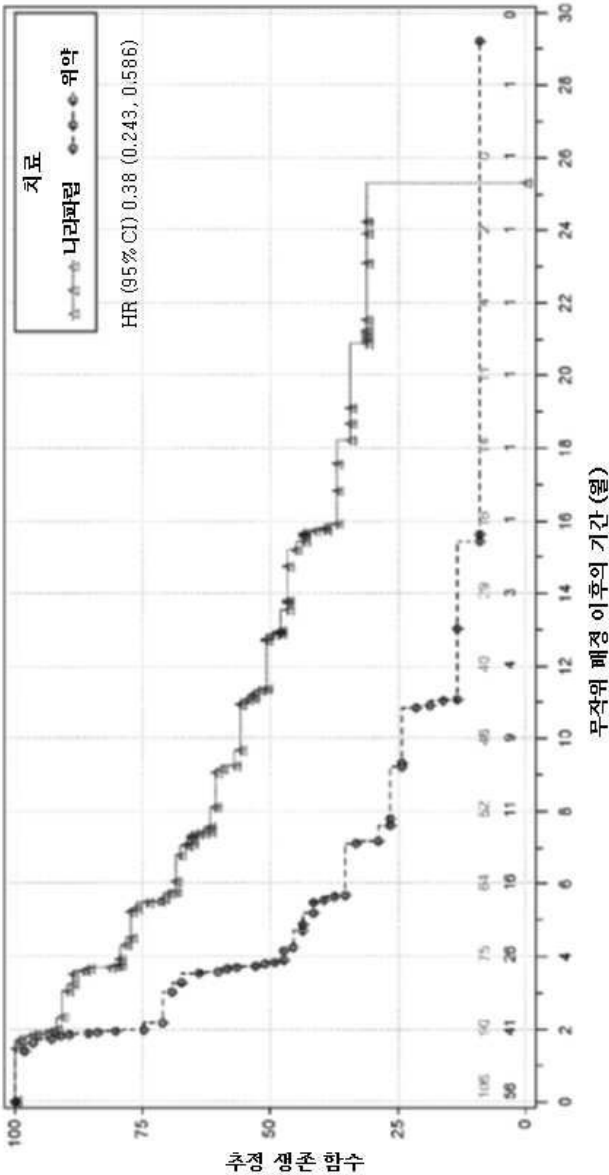
도면

도면1

무진행 생존 gBRCAmut 코호트

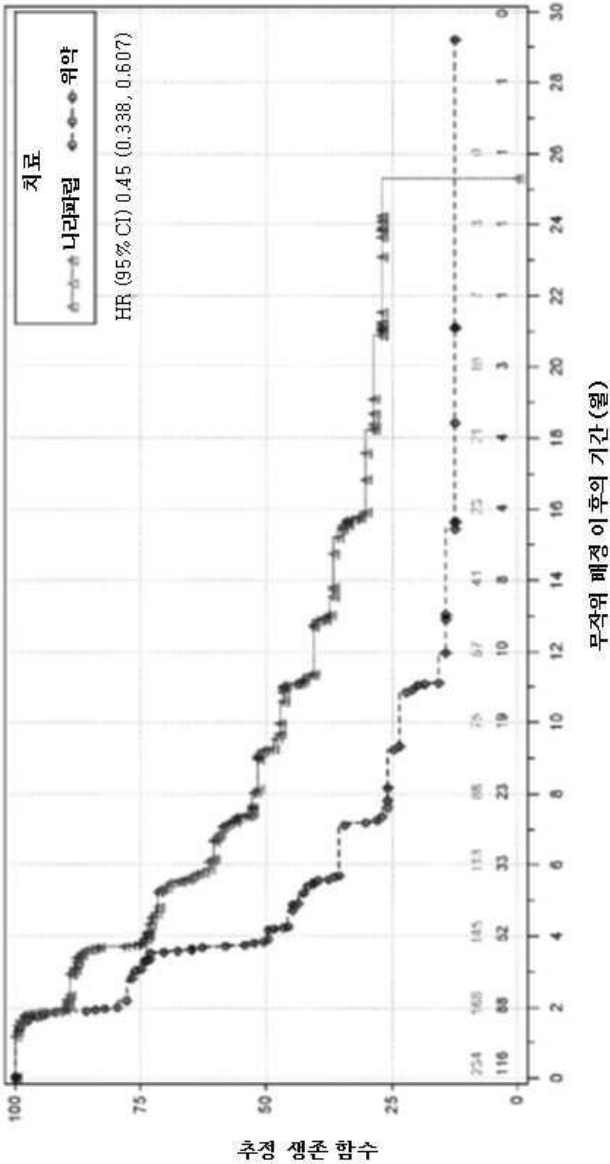


도면2
무진행 생존비-gBRCA - HRD 양성



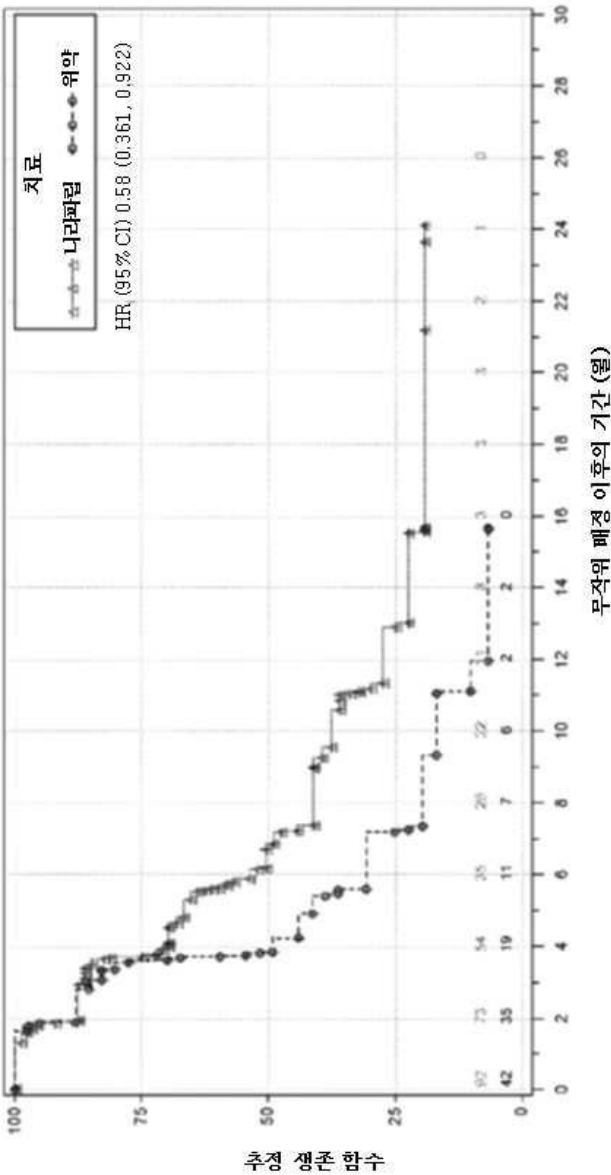
도면3

무진행 생존 비-gBRCA 전제



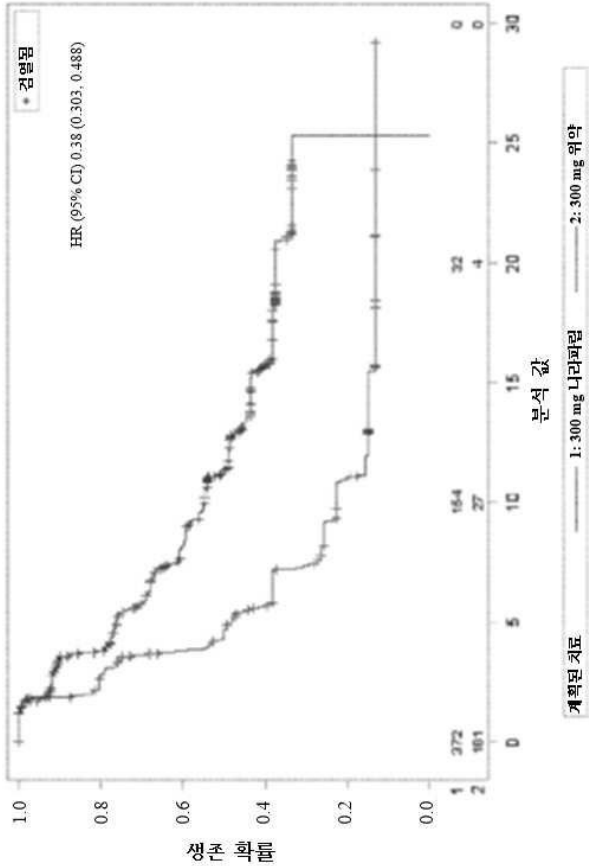
도면4

무진행 생존 비-gBRCA - HRD 음성



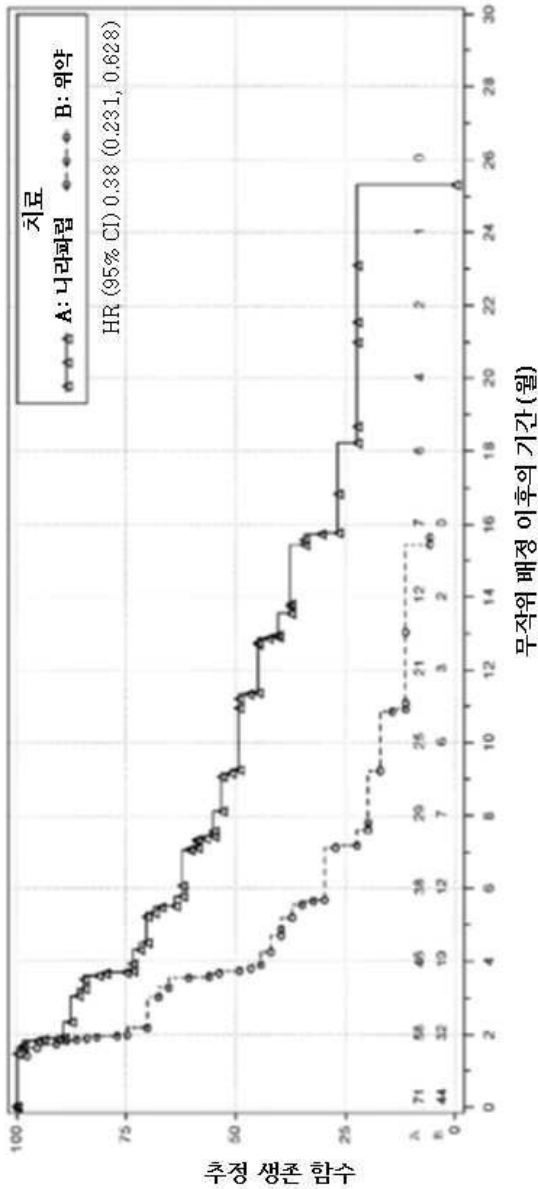
도면5

무진행 생존
결합 연구 개체군
(2 코호트 결합 - gBRCAmut 및 비-gBRCAmut)



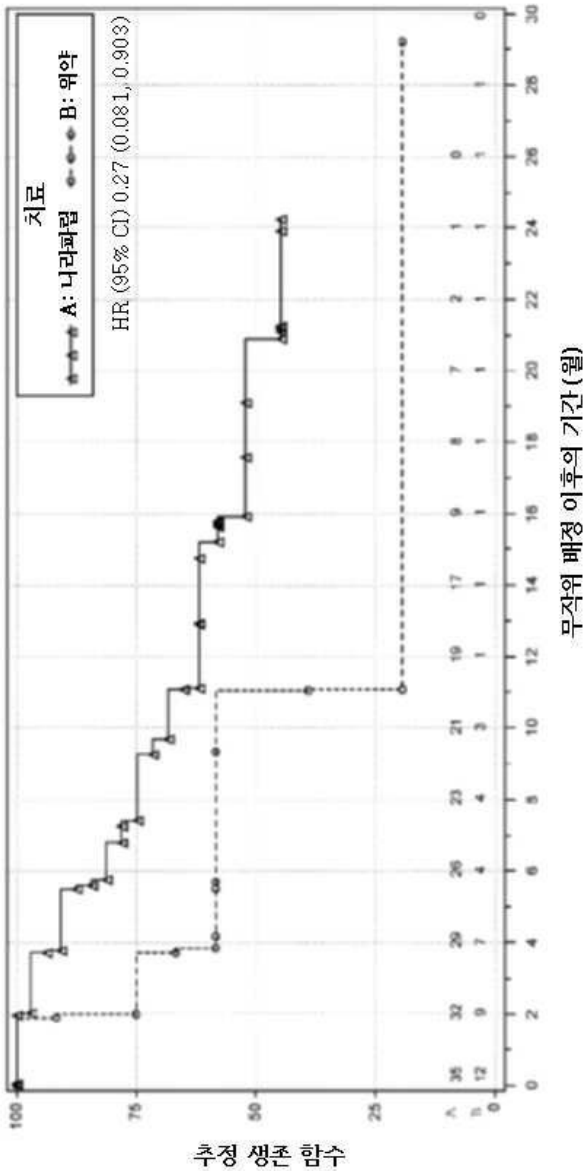
도면6

비-gBRCAmut 코호트의 HRD pos/BRCAwt 아군에서의 무진행 생존



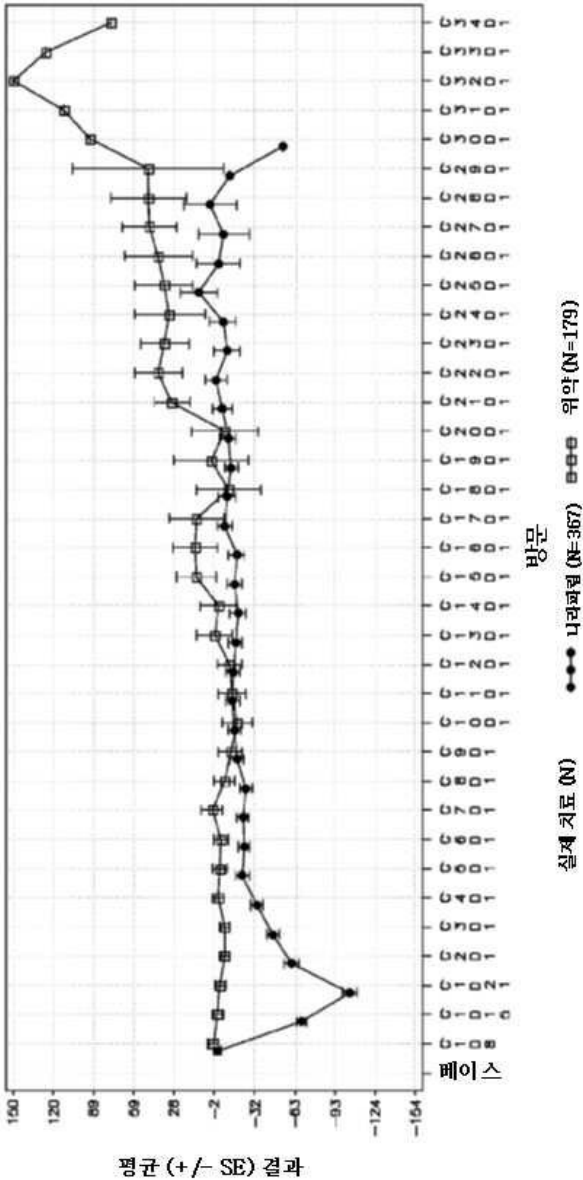
도면7

비-gBRCAmut 코호트의 HRDpos/체세포 BRCAmut 아군에서의 무진행 생존에 대한 카플란 마이어 플롯



도면8

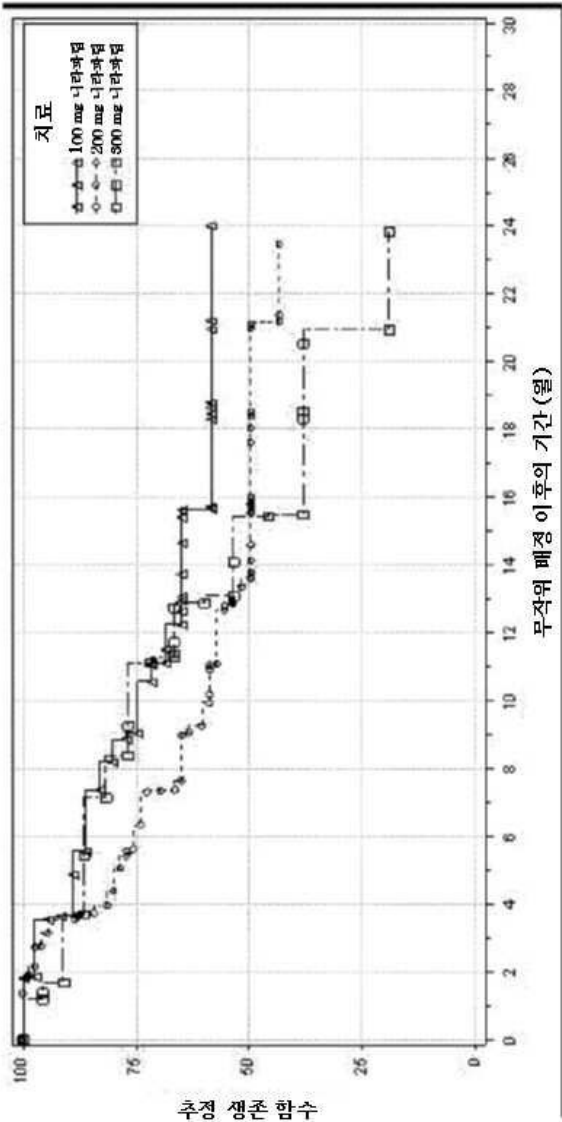
시간 경과에 따른 혈소판의 베이스라인(± SE)으로부터의 평균 변화: 전체 환자 코호트



주: 데이터는 주기 1 동안은 주단위로, 그 이후는 주기 단위(4 주)로 표시되어 있다.

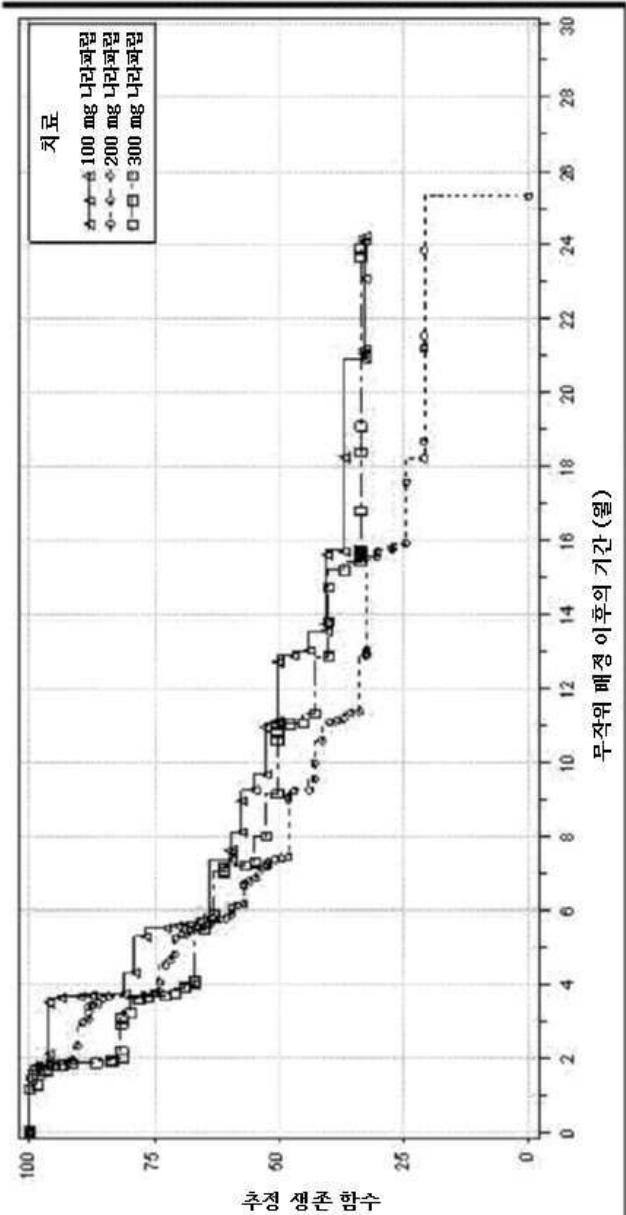
도면9

가장 오랫동안 투여된 니라파립 투여량에 의한 IRC 평가에 기초한 gBRCAmut 코호트에서의 무진행 생존에 대한 카플란 마이어 플롯(안전 개체군에서의 니라파립 환자)



도면10

가장 오랫동안 투여된 니라파립 투여량에 의한 IRC 평가에 기초한 비-gBRCAmut
코호트에서의 무진행 생존에 대한 카플란 마이어 플롯(안전 개체군에서의 니라파립 환자)



도면11

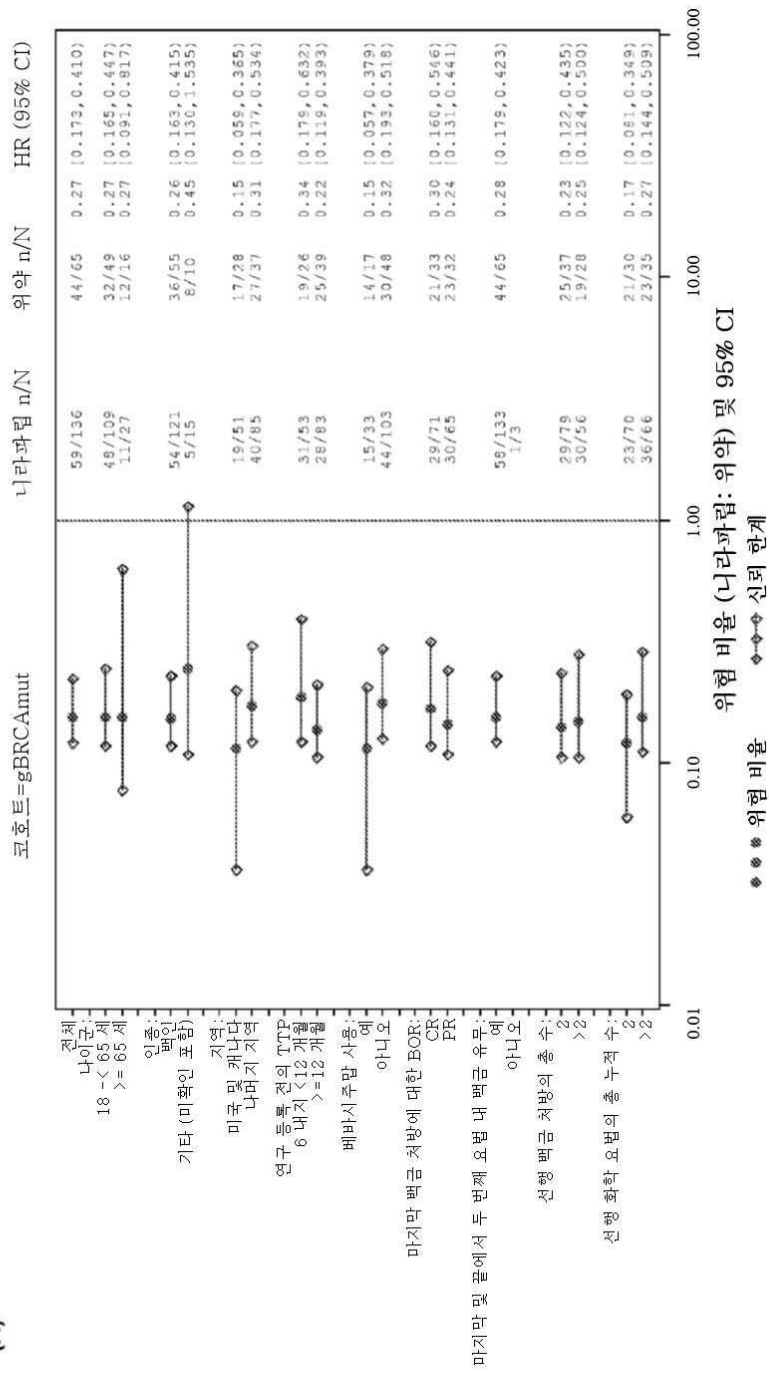
1 차 효능 개체군에서의 2 차 유효성 평가 변수

	gBRCAmut		비-gBRCAmut		비-gBRCAmut HRDpositive		비-gBRCAmut 전체	
유효성 평가 변수	비-파괴 (N=138)	위약 (N=65)	비-파괴 (N=106)	위약 (N=56)	비-파괴 (N=234)	위약 (N=116)		
무회색 요법 기간								
중간 (95% CI) - mo	228 (17.9, NR)	9.4 (7.9, 10.6)	182 (14.2, 24.3)	7.7 (6.3, 10.6)	127 (11.0, 14.7)	86 (6.9, 10.0)		
P 값	<0.0001		<0.0001		<0.0001			
위험 비율 (95% CI)	0.26 (0.169, 0.414)		0.31 (0.190, 0.493)		0.50 (0.370, 0.666)			
후속 요법을 찾기까지의 기간								
중간값 (95% CI) - mo	210 (17.5, NR)	8.4 (6.6, 10.6)	159 (12.4, NR)	6.0 (4.7, 9.8)	118 (9.9, 13.1)	7.2 (5.7, 8.5)		
P 값	<0.0001		<0.0001		<0.0001			
위험 비율 (95% CI)	0.31 (0.205, 0.481)		0.36 (0.232, 0.565)		0.54 (0.411, 0.719)			
무진행 생존 2								
중간값 (95% CI) - mo	258 (20.3, NR)	16.0 (10.8, 21.9)	223 (18.6, NR)	17.6 (11.8, NR)	184 (16.0, 21.1)	151 (12.2, 20.3)		
P 값	0.0005		0.0472		0.0078			
위험 비율 (95% CI)	0.41 (0.242, 0.687)		0.58 (0.340, 0.999)		0.64 (0.465, 0.892)			

도면12a

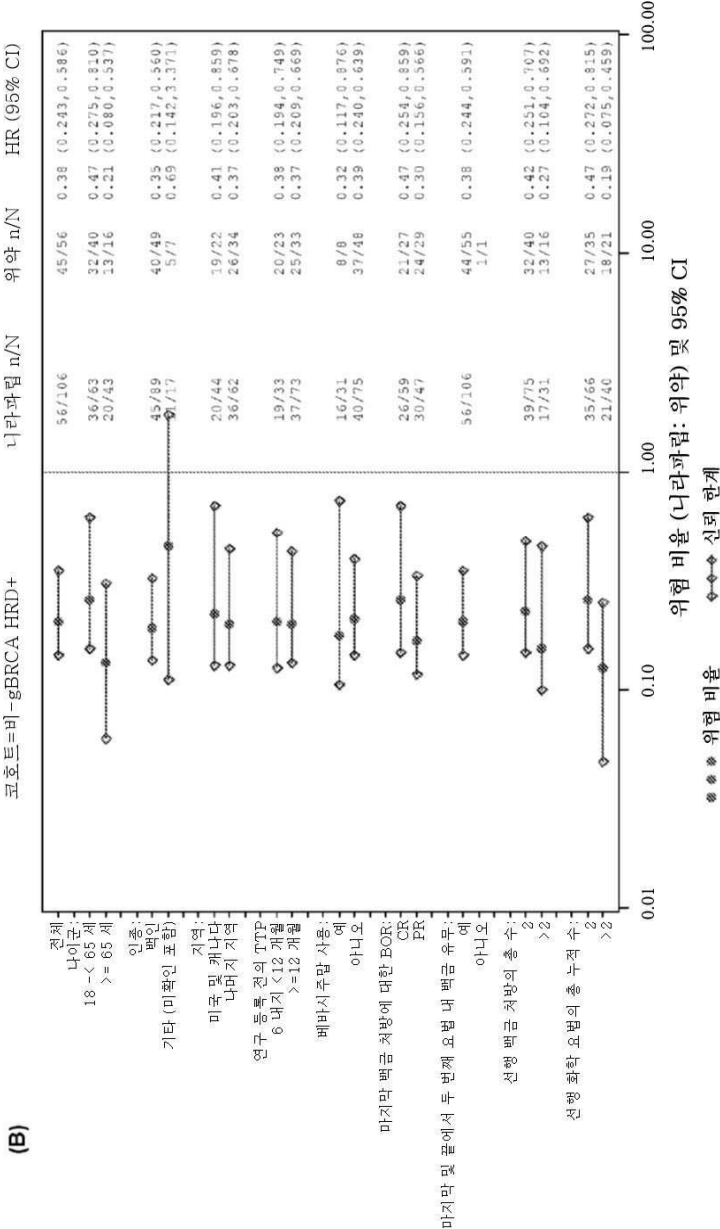
gBRCAmut 코호트에서의 무진행 생존 분석

(A)



도면12b

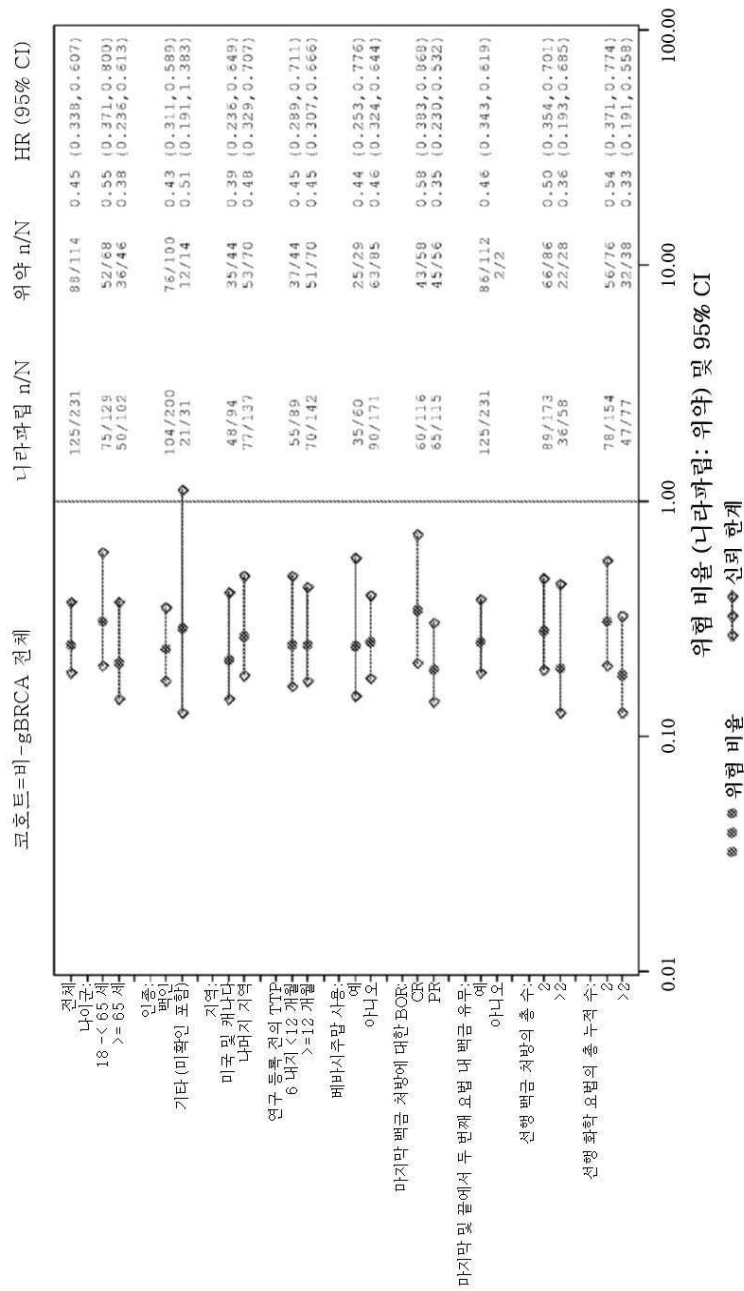
비-gBRCAmut, HRDpos 아군에서의 무진행 생존 분석



도면12c

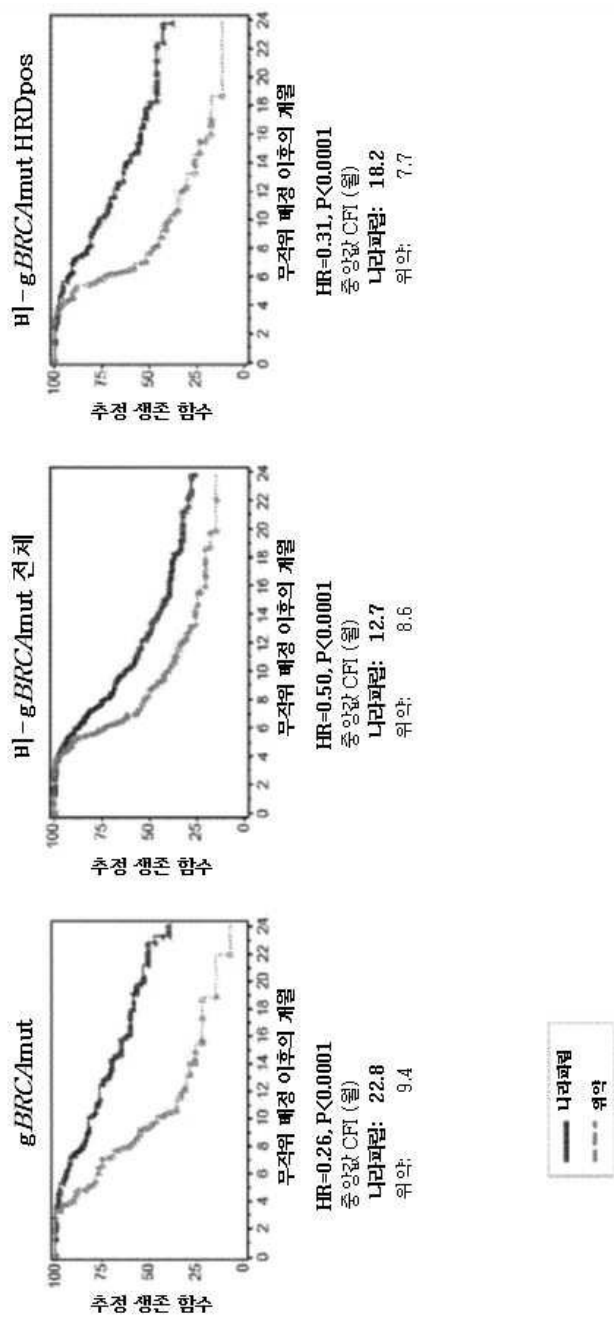
전체 gBRCAmut 코호트에서의 무진행 생존 분석

(C)



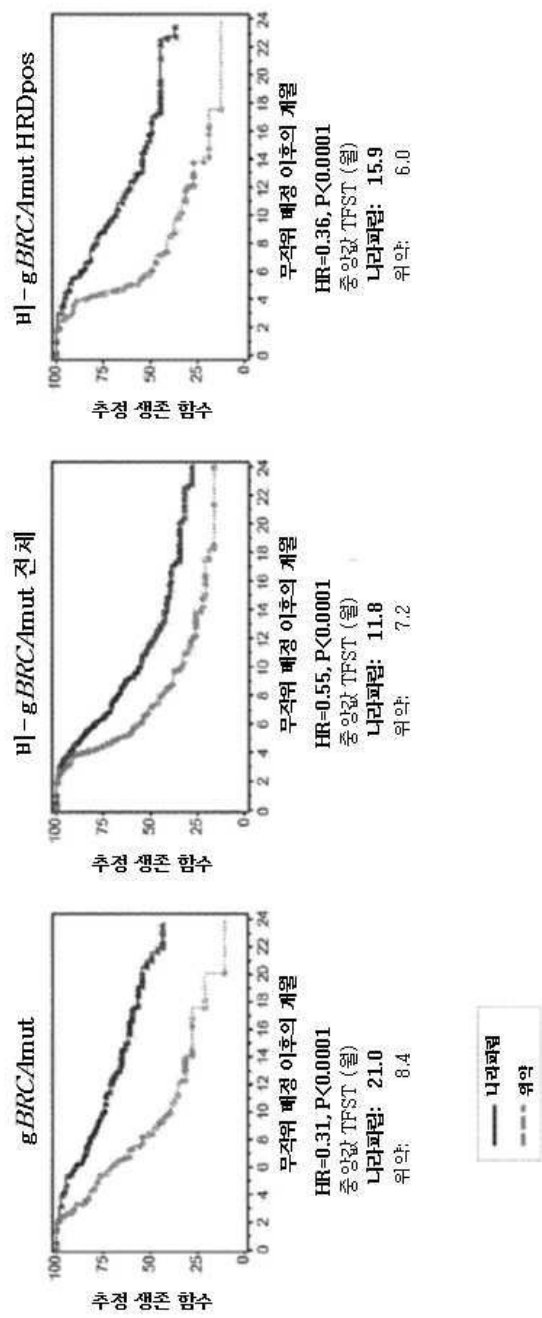
도면13

$gBRCA^{mut}$ 및 비- $gBRCA^{mut}$ 코호트에서의 무화학 요법 생존 기간 분석



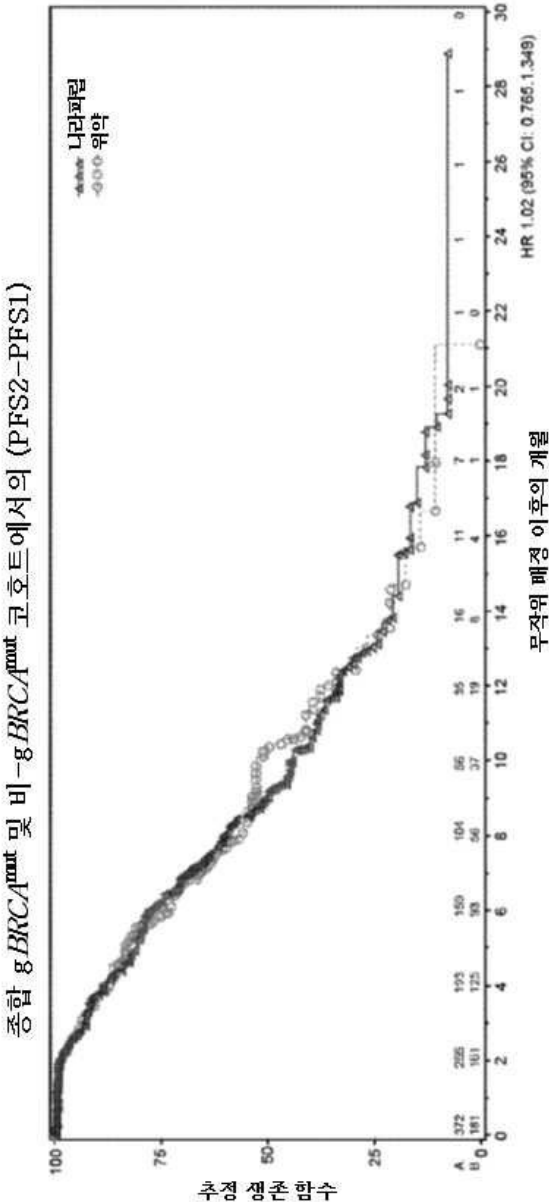
도면14

gBRCA^{mut} 및 비-gBRCA^{mut} 코호트에서 제 1 후속 치료까지의 기간 분석



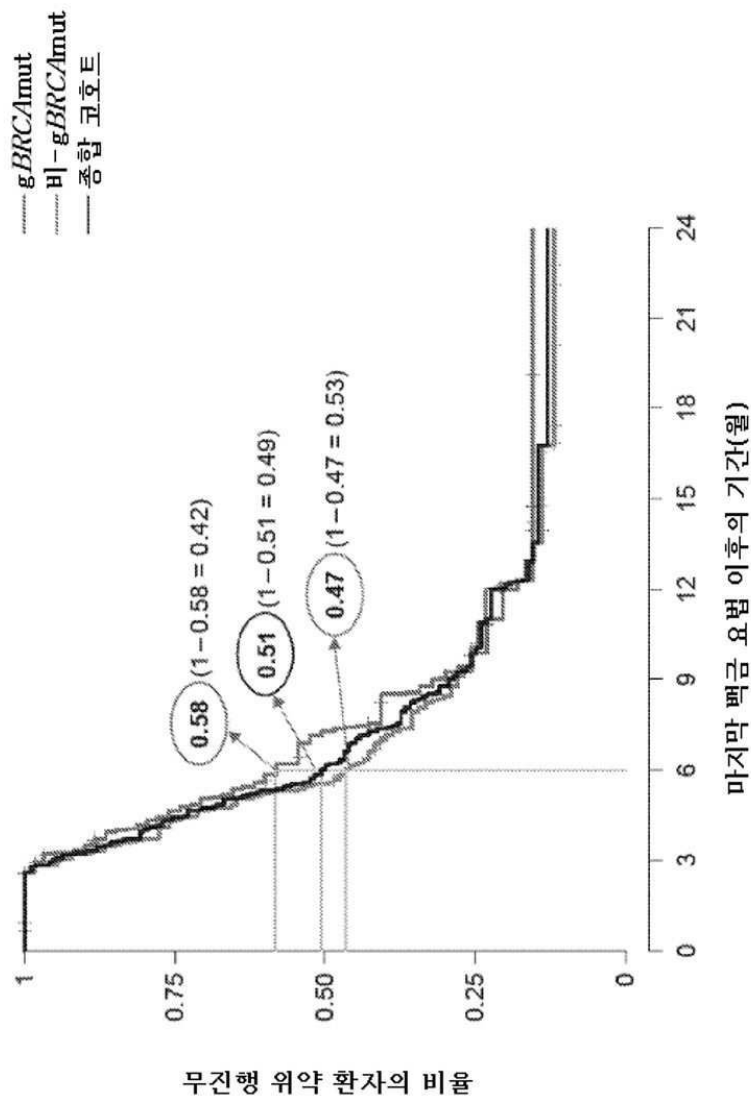
도면15

종합 gBRCA^{mut} 및 비-gBRCA^{mut} 코호트에서 다음차 치료의 효능 분석



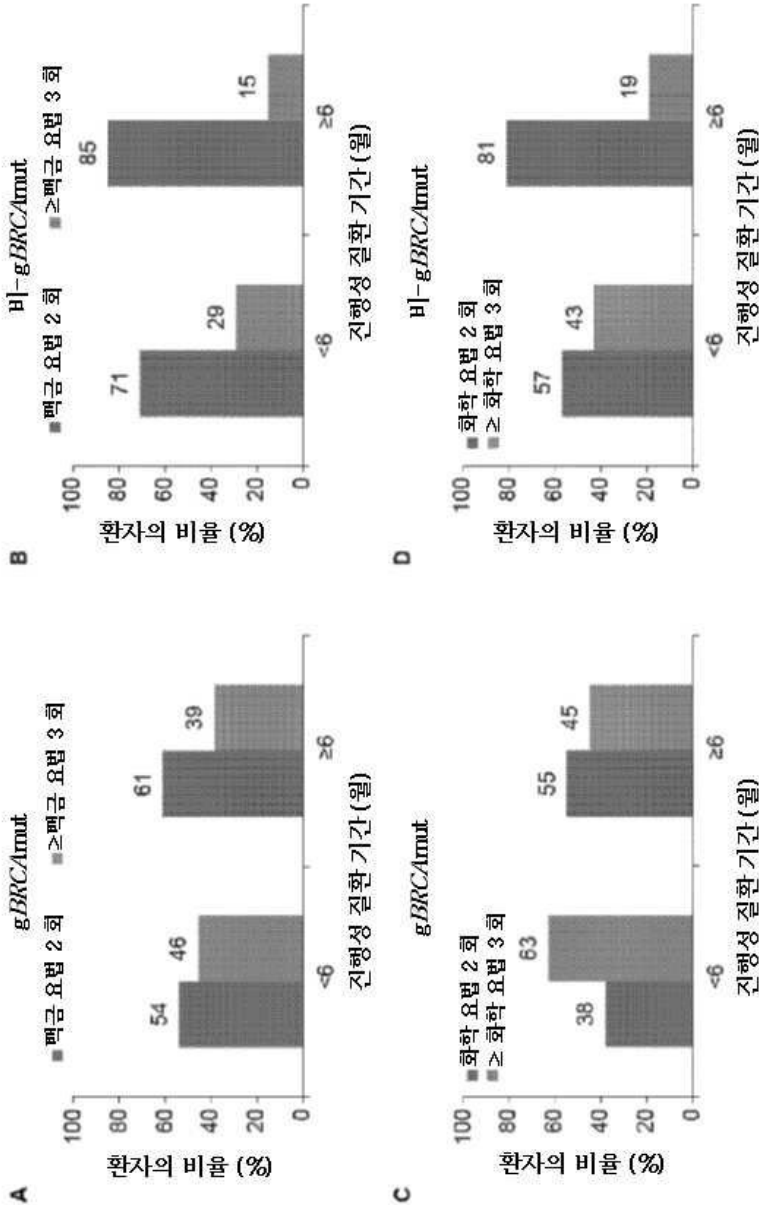
도면16

백금계 요법의 마지막 투여량 이후 6 개월 시점에서 PD 의 추정 확률



도면17

(A) gBRCAmut 및 (B) 비-gBRCAmut 코호트에서 백금계 화학 요법의 회수, 및 (C) gBRCAmut 및 (D) 비-gBRCAmut 코호트(위악군)에서의 총 화학 요법



도면18

나라파립과 위약에 대한 결과가 유사한 것으로 보고된 환자

