



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0125323
(43) 공개일자 2022년09월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/53 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C12Q 1/6886 (2018.01) G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/53 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7027399
- (22) 출원일자(국제) 2021년01월08일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년08월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/012571
- (87) 국제공개번호 WO 2021/142180
국제공개일자 2021년07월15일
- (30) 우선권주장
62/959,246 2020년01월10일 미국(US)
63/128,465 2020년12월21일 미국(US)

- (71) 출원인
이케나 온콜로지, 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 썸머 스트리트
645 스위트 101
- (72) 발명자
산체스-마틴 마르타
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
이케나 온콜로지, 인코포레이티드
왕 레이
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
이케나 온콜로지, 인코포레이티드
장 샤오옌 미셸
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
이케나 온콜로지, 인코포레이티드
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 **AHR 억제제 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 AHR 핵이 양성인 암 환자를 선택하는 방법, 및 AHR 핵이 양성인 암 환자를 선택하는 단계 및 AHR 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C12Q 1/6886 (2022.01)

G01N 33/57423 (2019.01)

G01N 33/5743 (2019.01)

G01N 33/57449 (2013.01)

G01N 33/57496 (2013.01)

C12Q 2600/106 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

명세서

청구범위

청구항 1

암을 치료하는 방법으로서, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계 및 치료학적 유효량의 AHR 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 암은 방광암, 흑색종, 난소암, 및 HNSCC로부터 선택되는 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계는 환자의 종양 생검 코어를 IHC 염색하는 것을 포함하는 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계는 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어에서 약 5% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 것을 포함하는 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계는 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어에서 약 20% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계는 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어에서 약 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 것을 포함하는 방법.

청구항 7

청구항 4 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양 생검 코어는 종양 생검 코어의 종양 영역인 방법.

청구항 8

청구항 4 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양 생검 코어는 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역인 방법.

청구항 9

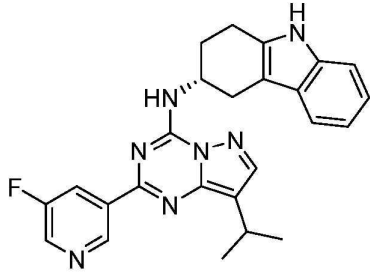
청구항 4 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 염색이 양성이라는 것은 CTA 스코어링에 의한 모든 염색 강도(1+, 2+ 및 3+ 강도 포함)를 지칭하는 방법.

청구항 10

청구항 4 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 염색이 양성이라는 것은 CTA 스코어링에 의한 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도를 지칭하는 방법.

청구항 11

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 AHR 억제제는 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



청구항 12

환자에서 방광암을 치료하는 방법으로서,

환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;

CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 5%, 20%, 또는 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및

치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 13

환자에서 HNSCC를 치료하는 방법으로서,

환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;

CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 5%, 20%, 또는 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및

치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

환자에서 난소암을 치료하는 방법으로서,

환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;

CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 5%, 20%, 또는 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및

치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 15

환자에서 흑색종을 치료하는 방법으로서,

환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;

CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 5%, 20%, 또는 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및

치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

AHR 핵이 양성인 암 환자를 확인 또는 선택하는 방법으로서, 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계 및 AHR 핵 염색이 양성인 환자를 선택하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, AHR 핵 염색이 양성인 환자를 선택하는 단계는 양성으로 염색되는 종양 생검 코어에서 약 5% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 것을 포함하는 방법.

청구항 18

청구항 16에 있어서, AHR 핵 염색이 양성인 환자를 선택하는 단계는 양성으로 염색되는 종양 생검 코어에서 약 20% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 것을 포함하는 방법.

청구항 19

청구항 16에 있어서, AHR 핵 염색이 양성인 환자를 선택하는 단계는 양성으로 염색되는 종양 생검 코어에서 약 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 것을 포함하는 방법.

청구항 20

청구항 17 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양 생검 코어는 종양 생검 코어의 종양 영역인 방법.

청구항 21

청구항 17 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양 생검 코어는 상기 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역인 방법.

청구항 22

청구항 17 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 양성으로 염색되는 것은 CTA 스코어링에 의한 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함)를 지칭하는 방법,

청구항 23

청구항 17 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 양성으로 염색되는 것은 CTA 스코어링에 의한 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도를 지칭하는 방법.

청구항 24

청구항 16에 있어서, 상기 종양 조직은 방광 종양 조직, 흑색종 조직, 난소 종양 조직, 또는 HNSCC 종양 조직인 방법.

청구항 25

환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 방법으로서, AHR 모노클로날 항체 FF3399를 사용하여 종양 조직 절편을 염색하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 종양 생검 코어에서 염색 강도를 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

암을 치료하는 방법으로서, AHR 유전자 증폭을 갖는 환자를 선택하는 단계 및 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, AHR 유전자 증폭을 갖는 환자를 선택하는 단계는 차세대 시퀀싱(NGS: Next Generation Sequencing), RNAscope 또는 형광 동일반응계 혼성화(FISH: fluorescent in situ hybridization)를 사용하여 AHR 유전자 증폭을 확인하는 것을 포함하는 방법.

청구항 29

청구항 27 또는 28에 있어서, 상기 AHR 유전자 증폭은 중앙 샘플로부터의 세포를 검정함으로써 결정되는 방법.

청구항 30

청구항 27 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중앙 샘플로부터의 세포의 약 10%는 AHR의 적어도 약 3개의 카피를 갖는 방법.

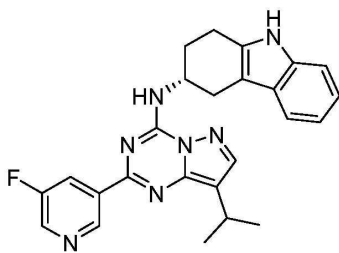
청구항 31

청구항 27 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 방광암, 흑색종, 난소암, 및 HNSCC로부터 선택되는 방법.

청구항 32

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AHR 길항제는,

(i) 하기 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 또는



(ii) 화합물 A의 대사산물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭인 방법.

청구항 33

AHR 유전자 증폭을 갖는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 환자의 중앙 샘플로부터의 세포의 약 10%는 AHR의 적어도 약 3개의 카피를 갖는 방법.

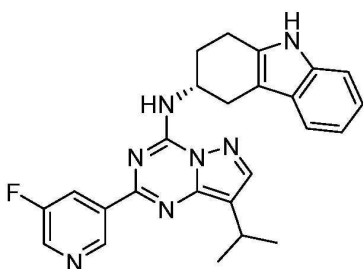
청구항 35

청구항 33 또는 34에 있어서, 상기 암은 방광암, 흑색종, 난소암, 및 HNSCC로부터 선택되는 방법.

청구항 36

청구항 33 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AHR 길항제는,

(i) 하기 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 또는



(ii) 화합물 A의 대사산물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭인 방법.

청구항 37

AHR 핵이 양성인 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

청구항 37에 있어서, AHR 핵 염색이 양성인 환자는 AHR 핵 염색이 양성인 종양 샘플에서 약 5% 이상의 세포를 갖는 방법.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 상기 종양 샘플은 환자의 종양 생검 코어인 방법.

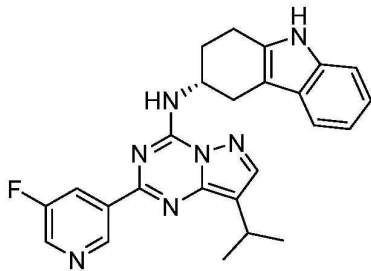
청구항 40

청구항 37 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 방광암, 흑색종, 난소암, 및 HNSCC로부터 선택되는 방법.

청구항 41

청구항 37 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AHR 길항제는,

(i) 하기 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 또는



(ii) 화합물 A의 대사산물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2020년 1월 10일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/959,246; 및 2020년 12월 21일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/128,465의 이득을 주장하며 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 기술 분야

[0004] 본 발명은 AHR 핵이 양성인 암 환자를 치료하기 위한 AHR 억제제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 아릴 탄화수소 수용체(AHR)는 리간드-활성화 핵 전사 인자로, 리간드에 결합 시, 세포질로부터 핵으로 전위되어 아릴 탄화수소 수용체 핵 전위자(ARNT)와 이종이량체를 형성한다(Stevens, 2009). AHR-ARNT 복합체는 다이옥신 반응 요소(DRE)를 포함하는 유전자에 결합하여 전사를 활성화한다. 수많은 유전자가 AHR에 의해 조절되며; 가장 잘 문서화된 유전자는 사이토크롬 P450(CYP) 유전자, CYP1B1 및 CYP1A1을 포함한다(Murray, 2014).

[0006] 다중 내인성 및 외인성 리간드는 AHR에 결합하고 이를 활성화할 수 있다(Shinde 및 McGaha, 2018; Rothhammer, 2019). AHR에 대한 하나의 내인성 리간드는 전구체 트립토판으로부터 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1(IDO1) 및 트립토판 2,3-디옥시게나제(TDO2)에 의해 생성되는 키누레닌이다. 많은 암이 IDO1 및/또는 TDO2를 과발현하여 높은 수준의 키누레닌을 유발한다. 키누레닌 또는 다른 리간드에 의한 AHR의 활성화는 선천 및 후천 면역계 둘 모두 내에서 면역억제를 유도하는 다중 면역 조절 유전자의 유전자 발현을 변경한다(Opitz, 2011). AHR의 활성화

화는 이펙터 T 세포에 비해 조절 T 세포(Tregs)를 향한 순수한 T 세포의 분화를 유도한다(Funatake, 2005; Quintana 2008). 최근에, 활성화된 AHR이 CD8+ T 세포에서 프로그램된 세포 사멸 단백질 1(PD-1)을 상향 조절하여 이들의 세포독성 활성을 감소시키는 것으로 나타났다(Liu, 2018). 골수 세포에서, AHR 활성화는 수지상 세포에서 관용성 표현형을 유도한다(Vogel, 2013). 또한, AHR 활성화는 종양 대식세포에서 NF-κB를 억제하고 CD8+ T 세포 기능을 차단하는 CD39 발현을 촉진하는 KLF4의 발현을 유도한다(Takenaka, 2019).

[0007] AHR-매개 면역 억제는 암의 활성이 성장하는 종양에 대한 면역 세포 인식과 공격을 방지하기 때문에 암에서 역할을 한다(Murray, 2014; Xue, 2018; Takenaka, 2019).

발명의 내용

[0008] **발명의 요약**

[0009] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명자들은 AHR 핵 국소화 및/또는 AHR 유전자 증폭이 AHR 억제제 또는 AHR 길항제를 사용한 치료에 대한 환자의 반응성을 나타낸다는 것을 발견하였다. 놀랍게도, AHR 핵이 양성인 환자의 비율은 상이한 암 유형에 걸쳐 유의하게 다르다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 다른 암 유형보다 AHR 핵이 양성인 방광암 환자의 비율이 더 높은 것으로 결정되었다. (R)-N-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8-이소프로필피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(화합물 **A**)과 같은 일부 AHR 억제제는 리간드의 존재 하에 AHR이 세포질로부터 핵으로 전위하는 것을 차단할 수 있으며 생체 내 종양 모델에서 다운스트림 신호전달을 차단할 수 있다. 따라서, (예를 들어, 방광암과 같은) 특정 암 유형의 경우, AHR 핵 양성 및/또는 AHR 유전자 증폭을 결정하는 것은 AHR 길항제를 사용하는 치료의 효능을 결정 또는 예측하기 위해, 그리고 환자 선택 목적으로 사용될 수 있다.

[0010] 따라서, AHR 길항제를 사용한 치료의 효능을 결정 또는 예측하고/하거나 AHR 길항제, 예컨대 화합물 **A**를 포함하는 치료의 적용 또는 투여를 위해 환자를 선택하는 방법이 본원에 제공된다. 그러한 방법은 부분적으로, AHR 핵 양성 및/또는 AHR 유전자 증폭을 갖는 환자를 확인하는 방법, 및 화합물 **A**와 같은 AHR 길항제를 사용하여 AHR 핵 양성 및/또는 AHR 유전자 증폭을 갖는 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

[0011] AHR 핵이 양성인 암 환자를 확인하는 방법, 및 AHR 핵이 양성인 암 환자를 치료하기 위한 AHR 억제제의 용도가 본원에서 제공된다.

[0012] 한 양태에서, 본 발명은 환자의 종양 조직을 면역조직화학(IHC) 염색하는 단계 및 AHR 핵 염색이 양성인 환자를 선택하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 암 환자를 확인 또는 선택하는 방법을 제공한다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 발명은 AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계 및 치료학적 유효량의 AHR 억제제를 환자에게 투여하는 단계 포함하여, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0014] 일부 양태 및 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계 및 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 IHC 염색 방법을 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 핵이 양성인지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0015] 일부 양태 및 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 유전자 증폭을 갖는 환자를 선택하는 단계 및 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 방법, 예를 들어, NGS, RNAscope 또는 FISH를 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 유전자 증폭을 갖는지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0016] 일부 양태 및 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 환자는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 핵이 양성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 IHC 염색 방법을 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 핵이 양성인지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0017] 일부 양태 및 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, AHR 유전자 증폭을 갖는 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을

제공한다. 일부 구현예에서, 환자는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 유전자 증폭을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 방법, 예를 들어, NGS, RNAscope 또는 FISH를 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 유전자 증폭을 갖는지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0018] 일부 구현예에서, 암은 본원에 기재된 바와 같은 것들로부터 선택된다. 일부 구현예에서, AHR 억제제는 본원에 기재된 바와 같은 것들로부터 선택된다. 이들 방법의 일부 구현예에서, AHR 길항제는 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 이들 방법의 일부 구현예에서, AHR 길항제는 화합물 A의 대사산물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭이다. 일부 구현예에서, 화합물 A의 대사산물은 화합물 B 또는 화합물 C이다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 모든 강도(A) 및 폴링된 2+ 3+ 강도(B)에서 AHR 핵 염색의 방광암 CTA 스코어링을 도시한다.
 도 2는 모든 강도(A) 및 폴링된 2+ 3+ 강도(B)에서 AHR 핵 염색의 흑색종 TMA(811) CTA 스코어링을 도시한다.
 도 3은 모든 강도(A) 및 폴링된 2+ 3+ 강도(B)에서 AHR 핵 염색의 흑색종 TMA(804b) CTA 스코어링을 도시한다.
 도 4는 모든 강도(A) 및 폴링된 2+ 3+ 강도(B)에서 AHR 핵 염색의 난소암 CTA 스코어링을 도시한다.
 도 5는 모든 강도(A) 및 폴링된 2+ 3+ 강도(B)에서 AHR 핵 염색의 HNSCC CTA 스코어링을 도시한다.
 도 6은 방광암, 흑색종, 난소암, 및 HNSCC의 H-스코어를 도시한다. 선은 평균 값을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 1. 본 발명의 특정 구현예의 일반적인 설명

[0021] 본원에 기재된 바와 같이, AHR 핵 국소화 및/또는 AHR 유전자 증폭은 임상적 혜택을 받거나 (R)-N-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8-이소프로필피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (화합물 A)과 같은 AHR 억제제를 사용한 치료에 반응할 수 있는 암 환자를 확인하고 선택하기 위한 예측 바이오마커로서 사용될 수 있음이 밝혀졌다.

[0022] AHR 억제제 (R)-N-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8-이소프로필피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (화합물 A)은 생체내 종양 모델에서 리간드 및 다운스트림 신호전달의 존재 하에 AHR이 세포질로부터 핵으로 전위되는 것을 효과적으로 차단하는 것으로 밝혀졌다. 화합물 A는 AHR을 표적으로 하고 선택적으로 억제하도록 설계된 새로운 합성 소분자 억제제이며 경구 투여 치료제로서 개발되고 있다. AHR-유전자 시그니처에 의해 결정되는 바와 같이 높은 수준의 AHR 신호전달을 갖는 다중 종양 유형이 있는 것으로 밝혀졌다. 상승된 수준의 키누레닌 및 기타 리간드에 의해 야기된 높은 수준의 AHR 활성화뿐만 아니라 면역 억제 종양 미세환경(TME)을 구동하는 이의 역할은 AHR을 다중 암 유형에서 매력적인 치료 표적으로 만든다.

[0023] 화합물 A는 인간 및 설치류 세포주(~35-150 nM 최대 억제 농도의 절반 [IC50])에서 AHR 활성을 강력하게 억제하고 다른 수용체, 수송체 및 키나제에 비해 AHR에 대해 매우 선택적이다. 인간 T 세포 검정에서, 화합물 A는 활성화된 T 세포 상태를 유도한다. 화합물 A는 CYP1A1 및 인터루킨(IL)-22 유전자 발현을 억제하고 IL-2 및 IL-9와 같은 전염증성(pro-inflammatory) 사이토카인을 증가시킨다.

[0024] 화합물 A의 비임상 안전성은 래트 및 원숭이에서 28일 우수 실험실 관리기준(GLP: Good Laboratory Practice) 연구를 포함하여 설치류 및 비설치류 중에서 일련의 약리학적, 단일 용량 및 반복 용량 독물학적 연구에서 평가되었다. 인간과의 잠재적 관련성에 대한 이러한 연구에서 주목할 만한 발견은 다음을 포함한다: 구토, 묽은 대변, 탈수, 체중 감소, 비전형 위 궤양 및 부종(래트), 정세관 변성 및 부고환 내강(래트)의 파편, 최대 11% QTc 연장(원숭이) 및 감소된 흉선 중량 및 피질 림프구(원숭이). 래트의 고환 변화를 제외하고 모든 변화는 투여 중단 2주 후에 해결되었거나 해결되고 있다. 이들 연구의 비임상 안전성 평가는 인간에서 화합물 A의 임상 평가를 뒷받침한다. 화합물 A의 200 mg, 400 mg, 800 mg, 및 1200 mg 1일 1회(QD)의 용량은 단독요법으로서 심각한 부작용(SAE)이 없는 인간 환자에서 시험되었다.

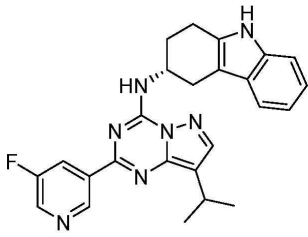
[0025] 또한, 면역조직화학(IHC) 염색이 AHR 핵이 양성인 암 환자를 식별할 수 있다는 것을 발견하였다. 다양한 종양 조직은 면역조직화학(IHC) 염색을 사용하여 분석되었다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이 방광암, 흑색종, 난소암 및 두경부의 편평 세포 암종(HNSCC)의 IHC 염색 데이터를 참조한다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고

AHR 핵이 양성인 암 환자는 AHR 억제제 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 더 높다.

- [0026] 놀랍게도, AHR 핵이 양성인 환자의 비율은 상이한 암 유형에 걸쳐 유의하게 다르다는 것을 발견하였다. 예를 들어, IHC 염색에 기반하여, 다른 암 유형보다 AHR 핵이 양성인 방광암 환자의 비율이 더 높다. 따라서, 특정 암 유형(예를 들어, 방광암)의 경우, AHR 핵이 양성인 환자의 사전 선택이 AHR 억제제 치료의 효과를 크게 향상시킬 수 있다.
- [0027] 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계 및 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 IHC 염색 방법을 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 핵이 양성인지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0028] 일부 양태에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 유전자 증폭을 갖는 환자를 선택하는 단계 및 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 방법, 예를 들어, NGS, RNAscope 또는 FISH를 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 유전자 증폭을 갖는지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0029] 일부 양태에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 환자는, 예를 들어, 본원에 기재된 방법을 사용하여 AHR 핵이 양성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 IHC 염색 방법을 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 핵이 양성인지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0030] 일부 양태에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, AHR 유전자 증폭을 갖는 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 환자는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 유전자 증폭을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 방법, 예를 들어, NGS, RNAscope 또는 FISH를 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 유전자 증폭을 갖는지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0031] 따라서, 한 양태에서, 본 발명은 AHR 모노클로날 항체를 사용하여 종양 조직 절편을 염색하는 단계를 포함하여, 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 IHC 염색을 사용하는 단계를 포함하여, 암 환자를 확인 또는 선택하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 IHC 염색을 사용하여 암 환자를 선택하는 단계 및 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 억제제를 투여하는 단계를 포함하여, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

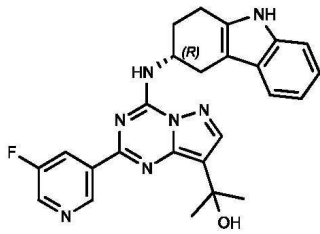
2. 정의

- [0033] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "AHR 억제제"는 생물학적 샘플 또는 환자에서 AHR 활성을 억제하는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 지칭한다. 본원에서 AHR 길항제로도 지칭되는 AHR 억제제는 AHR 폴리펩타이드 또는 AHR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 결합할 수 있지만 활성화하지 않으며, 결합은 상호작용을 방해하고, AHR 작용제를 대체하고/하거나 AHR 작용제의 기능을 억제한다. AHR 억제제 또는 AHR 길항제는 소분자 (유기 또는 무기), 단백질, 예컨대 길항 항-AHR 항체, 핵산, 아미노산, 펩타이드, 탄수화물, 또는 세포에 존재하는 AHR의 양을 감소시키거나, AHR의 결합 또는 신호전달 활성 또는 생물학적 활성을 감소시킴으로써, 예를 들어, 리간드의 존재 하에 AHR이 세포질로부터 핵으로 전위되는 것을 차단하고/하거나 다운스트림 신호전달 활성을 차단함으로써 AHR의 활성을 감소시키는 임의의 다른 화합물 또는 조성물을 포함할 수 있다. 다양한 AHR 길항제는, 예를 들어, WO2017202816A1, WO2018085348A1, WO2018195397, WO2019101642A1, WO2019101643A1, WO2019101641A1, WO2019101647A1, WO2019036657A1, US10570138B2, US10689388B1, US10696650B2, WO2020051207A2, WO2020081636A1, 및 WO2020081840A1에 이전에 기재되어 있으며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함되고 다른 것들은 본원에 기재되어 있다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "화합물 A"는 하기 화학식의 AHR 억제제, (R)-N-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8-이소프로필피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민을 지칭한다:

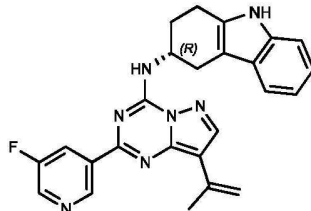


[0035] 일부 구현예에서, 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 결정 형태이다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "화합물 A의 대사산물"은 대사 후 화합물 A의 중간체 또는 최종 생성물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 화합물 A의 대사산물은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0037] (화합물 B). 일부 구현예에서, 화합물 A의 대사산물은 하기 화학식의 화합물 또



는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. (화합물 C).

[0038] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이의 프로드럭"은 대사 후에 인용된 화합물(들)을 생성하는 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 화합물 A의 대사산물의 프로드럭은 대사 후에 화합물 A의 대사산물을 생성하는 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물 A의 대사산물의 프로드럭은 대사 후에 화합물 B 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 생성하는 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물 A의 대사산물의 프로드럭은 대사 후에 화합물 C 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 생성하는 화합물이다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 이들 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 약제학적으로 허용되는 염을 문헌(J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19)에 자세히 설명하고 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가염의 예는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산으로 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이셀레이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로오다이트, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0040] 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허

용되는 염은 적절한 경우 무독성 암모늄, 4차 암모늄 및 할로젠화물, 수산화물, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

- [0041] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 이성질체(예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하학적 (또는 형태적)) 형태를 포함하는 것을 의미하며; 예를 들어, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, Z 및 E 이중 결합 이성질체, Z 및 E 배열 이성질체이다. 따라서, 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하학적 (또는 형태적) 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부 탄소에 의한 탄소의 대체를 포함하는 본 발명의 구조를 갖는 화합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 그러한 화합물은, 예를 들어, 분석 도구로서, 생물학적 검정에서 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.
- [0042] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 20% 이내의 의미를 갖는다. 일부 구현예에서, 용어 "약"은 주어진 값의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이내를 지칭한다.
- [0043] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "증가하다", "상승하다" 또는 "향상되다"는 상호교환적으로 사용되며 생물학적 기능 및/또는 생물학적 활성 및/또는 농도 및/또는 양의 임의의 측정 가능한 증가, 예를 들어, AHR 핵이 양성의 증가를 포함한다. 예를 들어, 증가는 기능 또는 활성 또는 농도의 대조군 또는 기준선 양에 비해 적어도 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배, 약 10배, 약 20배, 약 25배, 약 50배, 약 100배 또는 그 이상일 수 있다.
- [0044] 본원에 사용된 바와 같이, 종양 생검과 같은 샘플에서 물질(예를 들어, 핵 AHR)의 "증가된 농도" 또는 "증가된 수준" 또는 "증가된 양"이라는 용어는 당업계에 알려진 기술에 의해 결정된 바와 같이, 질환 또는 장애(예를 들어, 암) 또는 내부 대조군으로부터 고통받지 않는 개체 또는 개체의 군과 같은 대조군 샘플 또는 대조군 샘플들에서 물질의 양에 비해 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배, 약 10배, 약 20배, 약 25배, 약 50배, 약 100배 또는 그 이상의 물질 양의 증가를 지칭한다. 대상체는 또한, 물질의 농도가 1 표준 편차, 2 표준 편차, 3 표준 편차, 4 표준 편차, 5 표준 편차만큼 증가하거나, 대조군 샘플 또는 기준선 샘플 군 또는 환자 샘플의 후향적 분석에서 물질의 평균(mean) (평균(average)) 또는 중간 양에 비해 그 이상 증가하는 경우, 물질의 "증가된 농도" 또는 "증가된 양"을 갖는 것으로 결정될 수 있다. 당업계에서 실시되는 바와 같이, 그러한 대조군 또는 기준선 수준은 사전에 결정되거나 샘플에서 측정하기 전에 측정될 수 있거나, 그러한 대조군 샘플의 데이터베이스에서 얻을 수 있다. 즉, 대조군과 대상체 샘플을 동시에 시험할 필요는 없다. 유사하게, "감소된 농도", "감소된 농도", "감소된 양", "낮은 수준" 또는 "감소된 수준"은 대조군에 비해 샘플에서 농도 또는 수준이 적어도 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100% 감소함을 지칭한다.
- [0045] 본원에 사용된 바와 같이, "예방이 필요한", "치료가 필요한" 또는 "이를 필요로 하는" 대상체는 적절한 의료 종사자(예를 들어, 인간의 경우, 의사, 간호사 또는 개업 간호사; 인간이 아닌 포유류의 경우, 수의사)의 판단에 의해 주어진 치료 또는 요법으로부터 합리적으로 이익을 얻을 수 있는 대상체를 지칭한다.
- [0046] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 발병을 지연시키거나, 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 실시될 수 있다. 다른 구현예에서, 치료는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 이력에 비추어 및/또는 유전적 또는 기타 감수성 인자에 비추어) 증상의 발병 전에 감수성인 개체에게 실시될 수 있다. 예를 들어, 증상의 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 증상이 해결된 후에도 치료가 계속될 수도 있다.

- [0047] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0048] 본원에 사용된 바와 같이, "예방이 필요한", "치료가 필요한" 또는 "이를 필요로 하는" 환자 또는 대상체는 적절한 의료 종사자(예를 들어, 인간의 경우, 의사, 간호사 또는 개업 간호사; 인간이 아닌 포유류의 경우, 수의사)의 판단에 의해 주어진 치료 또는 요법으로부터 합리적으로 이익을 얻을 수 있는 환자 또는 대상체를 지칭한다.
- [0049] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "의 치료학적 유효량"은 생물학적 샘플 또는 환자에서 AHR 활성을 억제하는데 효과적인 AHR 억제제(예를 들어, 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, "의 치료학적 유효량"은 리간드의 존재 하에 AHR이 세포질로부터 핵으로 전위되는 것을 측정 가능하게 차단하는 AHR 억제제(예를 들어, 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, "의 치료학적 유효량"은 핵에서 AHR에 결합하는 내인성 리간드를 측정 가능하게 대체하는 AHR 억제제(예를 들어, 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 양을 지칭한다.
- [0050] "암 퇴행을 촉진하는"이라는 용어는 유효량의 약물을 단독으로 또는 하나 이상의 추가 항신생물제와 조합하여 투여하여 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 하나의 질환 증상의 중증도 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 기간 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 초래하는 것을 의미한다. 또한, 치료에 관한 "효과적인" 및 "효과"라는 용어는 약리학적 효과 및 생리학적 안전성을 둘 모두 포함한다. 약리학적 효과는 환자의 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 독성 수준 또는 약물 투여로부터 초래되는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서 기타 생리학적 악영향(부작용)을 지칭한다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같이, "치료 효능" 또는 "치료에 대한 반응성" 또는 "치료 이점" 또는 "치료로부터의 이점"이라는 용어는 전체 생존, 무진행 생존, 부분 반응, 완전 반응 및 전체 반응 비율 중 하나 이상의 개선을 지칭하며, 또한 암 또는 종양 성장 또는 크기의 감소, 질환 증상의 중증도 감소, 질환 증상의 중증도 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 포함할 수 있다.
- [0052] **3. 예시적인 방법 및 용도에 대한 설명**
- [0053] 일부 양태 및 구현예에서, 본 발명은 AHR 핵이 양성이고/이거나 AHR 길항제를 사용한 치료를 위한 AHR 유전자 증폭을 갖는 암 환자를 확인 또는 선택하는 방법을 제공한다. 일부 양태 및 구현예에서, 상기 방법은 AHR 핵이 양성인 암 환자를 확인 또는 선택하는 단계를 포함한다. 그러한 방법은, 예를 들어, IHC 염색과 같은 당업계에 알려진 이용 가능한 방법을 사용하여 환자가 AHR 핵이 양성인지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 양태 및 구현예에서, 상기 방법은 AHR 유전자 증폭을 갖는 암 환자를 확인 또는 선택하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 AHR 핵이 양성인 환자에게 AHR 길항제, 예컨대 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 AHR 핵이 양성인 환자에게 AHR 길항제, 예컨대 화합물 A의 대사산물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0054] 일부 구현예에서, 본 발명은 AHR 모노클로날 항체를 사용하여 종양 조직 절편을 염색하는 단계를 포함하여, 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, AHR 모노클로날 항체는 FF3399이다.
- [0055] 일부 구현예에서, 종양 조직 절편은 양으로 하전된 유리 슬라이드 상에서 약 4 μm 두께의 조직 절편이다. 일부 구현예에서, 종양 조직 절편은 양으로 하전된 유리 슬라이드 상에서 약 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.5, 5.0, 5.5, 또는 6.0 μm 두께이다. 일부 구현예에서, 종양 조직 절편은 약 pH 6.0에서 염색된다. 일부 구현예에서, 종양 조직 절편은 약 pH 5.0, 5.5, 6.5, 또는 7.0에서 염색된다. 일부 구현예에서, 종양 조직 절편은 약 40분 동안 염색된다. 일부 구현예에서, 종양 조직 절편은 약 20, 25, 30, 35, 45, 50, 55, 또는 60분 동안 염색된다.
- [0056] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자의 종양 조직을 IHC로 염색하는 단계 및 AHR 핵 염색이 양성인 환자를 선택하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 암 환자를 확인 또는 선택하는 방법을 제공한다.
- [0057] 본원에 사용된 바와 같이, "AHR 핵이 양성"이라는 용어는 핵에서 검출 가능한 양의 AHR을 갖는 샘플, 예컨대 종양 샘플에서 세포의 특정 백분율을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 핵이 양성이라는 것은 샘플에서 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100%의 세포가 핵에서 검출 가능한 양의 AHR을 갖는다는 것을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "AHR 핵이 양성"이라는 용어는 종양 생검

코어에서 세포의 특정 백분율이 핵에서 검출 가능한 양의 AHR을 갖는다는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 핵이 양성이라는 것은 중앙 생검 코어에서 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100%의 세포가 핵에서 검출 가능한 양의 AHR을 갖는다는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 핵이 양성이라는 것은 중앙 생검 코어에서 약 5% 이상의 세포가 핵에서 검출 가능한 양의 AHR을 갖는다는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 핵이 양성이라는 것은 중앙 생검 코어에서 약 20% 이상의 세포가 핵에서 검출 가능한 양의 AHR을 갖는다는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 핵이 양성이라는 것은 중앙 생검 코어에서 약 50% 이상의 세포가 핵에서 검출 가능한 양의 AHR을 갖는다는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 중앙 생검 코어는 중앙 생검 코어의 중앙 영역을 지칭한다. 일부 구현예에서, 중앙 생검 코어는 중앙 생검 코어의 중앙 미세환경 (또는 기질) 영역을 지칭한다.

[0058] 일부 구현예에서, 본 발명은 중앙 샘플과 같은 환자로부터의 샘플에서 AHR 유전자 카피를 측정하는 단계 및 AHR 길항제를 사용한 치료를 위해 AHR 유전자 증폭을 갖는 환자를 선택하는 단계를 포함하여, AHR 유전자 증폭을 갖는 암 환자를 확인 또는 선택하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 AHR 핵 유전자 증폭을 갖는 환자에게 AHR 길항제, 예컨대 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 AHR 핵 유전자 증폭을 갖는 환자에게 AHR 길항제, 예컨대 화합물 A의 대사 산물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "AHR 유전자 증폭"은 검출 가능한 양의 AHR 유전자 증폭을 갖는 샘플, 예컨대 중앙 샘플에서 세포의 특정 백분율을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 유전자 증폭은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100%의 세포, 예컨대 중앙 세포가 AHR의 적어도 약 3개의 카피, AHR의 적어도 약 4개의 카피, AHR의 적어도 약 5개의 카피, AHR의 적어도 약 6개의 카피, AHR의 적어도 약 7개의 카피, AHR의 적어도 약 8개의 카피, AHR의 적어도 약 9개의 카피, AHR의 적어도 약 10개의 카피, AHR의 적어도 약 11개의 카피, AHR의 적어도 약 12개의 카피, AHR의 적어도 약 9개의 카피, AHR의 적어도 약 10개의 카피, AHR의 적어도 약 11개의 카피, AHR의 적어도 약 12개의 카피, AHR의 적어도 약 13개의 카피, AHR의 적어도 약 14개의 카피, AHR의 적어도 약 15개의 카피, AHR의 적어도 약 20개의 카피 또는 그 이상을 갖는다는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 유전자 증폭은 샘플에서 약 10% 중앙 세포가 AHR의 적어도 약 15개의 카피를 갖는다는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 유전자 증폭은 샘플에서 약 40% 중앙 세포가 AHR의 적어도 약 4개의 카피를 갖는다는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 유전자 증폭은 샘플에서 약 10% 중앙 세포가 AHR의 적어도 약 4개의 카피를 갖는다는 것을 지칭한다.

[0060] 핵에서 AHR의 과발현 또는 AHR 핵 염색 양성을 포함하는, 샘플에서 AHR 유전자 증폭 및 AHR 과발현을 측정 또는 결정하는 방법 및 검정은 당업계에 알려져 있으며 본원에 기재된 방법과 함께 사용될 수 있다. 리간드에 결합 시 세포질로부터 핵으로 전위되는 AHR의 양을 검출하는 다양한 방법이 있다. 그러한 검정 및 방법의 비제한적 예에는 면역조직화학, 차세대 시퀀싱(NGS), RNAscope 및 형광 동일반응계 혼성화(FISH)와 같은 면역검정이 포함된다.

[0061] 일부 구현예에서, 차세대 서열(NGS)은 AHR 유전자 증폭을 검출하거나 리간드에 결합 시 세포질로부터 핵으로 전위되는 AHR의 양을 검출하는 데 사용된다. 차세대 시퀀싱(NGS)은 표적 패널을 사용한 DNA 시퀀싱을 포함하며, 전체 엑솜 시퀀싱 및 전체 게놈 시퀀싱은 관심 유전자의 카피 수 변이(CNV)의 결정을 허용하는 방법이다(Zhao, BMC bioinformatics 2012). 카피 수 변경에는 유전자의 결실 또는 증폭이 포함된다. CNV를 검출하기 위해, 다른 조직 중에서 생검 및 혈액과 같은 신선한 또는 FFPE 조직일 수 있는 관심 샘플로부터 DNA가 단리된다. DNA는 증폭되고 표지화되어 라이브러리를 형성한 다음 NGS 서열로 실행된다. 이어서, 서열로부터의 결과는 CNV를 추론하도록 특별히 설계된 계산 알고리즘을 사용하여 분석된다.

[0062] 일부 구현예에서, RNAscope는 AHR 유전자 증폭을 검출하거나 리간드에 결합 시 세포질로부터 핵으로 전위되는 AHR의 양을 검출하는 데 사용된다. RNAscope는 포르말린-고정, 파라핀-포매 조직에서 동일반응계에서 RNA 분석 검출 및 정량화를 허용하는 방법이다(Wand J Mol Diagn. 2012). RNA ISH 및 특히 RNAscope는 세포에서 주어진 유전자의 발현을 정량화하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, RNAscope는 중앙 마이크로어레이에서 10개 중앙 유형으로부터 암 세포주 및 면역 세포에서 AHR mRNA 발현을 평가하기 위해 본원에 사용되었다(Pancreas, Colon, Kidney, Head & Neck, Melanoma, Prostate, Lung, Ovary, Bladder and Breast). 컴퓨터 소프트웨어 (HALO)를 사용하여 이미지를 스캔하고 분석하였다. 이 방법은 H-SCORE에 의해 중앙 세포 및 중앙 미세환경에서

AHR 발현을 결정하는 데 적합했다.

- [0063] 일부 구현예에서, 형광 동일반응계 혼성화(FISH)는 AHR 유전자 증폭을 검출하거나 리간드에 결합 시 세포질로부터 핵으로 전위되는 AHR의 양을 검출하는 데 사용된다. 예를 들어, 세포는 FFPE 샘플과 같은 생물학적 샘플로부터 얻어지고 AHR에 특이적인 프로브 세트와 혼성화된다. 프로브 신호가 캡처되고 반전된 DAPI 이미지가 검출된다. 다양한 기준이 충족되는 경우 샘플은 AHR 증폭에 대해 양성으로 간주될 수 있다. 예를 들어, $\geq 10\%$ 종양 세포 \geq AHR의 15개 카피, $\geq 40\%$ 종양 세포 \geq AHR의 4개 카피, 및/또는 $\geq 10\%$ 종양 세포 \geq AHR의 4개 카피(클러스터).
- [0064] 일부 구현예에서, 면역조직화학(IHC) 염색 검정은 리간드에 결합 시 세포질로부터 핵으로 전위하는 AHR의 양을 검출하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 면역조직화학(IHC) 염색 검정은 AHR 유전자 증폭을 검출하는 데 사용된다. IHC는 항체를 사용하여 조직 샘플에서 AHR과 같은 특정 항원(마커)을 확인하는 방법이다. 항체는 일반적으로 효소 또는 형광 염료에 연결된다. 항체가 조직 샘플의 항원에 결합한 후, 효소 또는 염료가 활성화되고 이어서 항원은 현미경으로 볼 수 있다.
- [0065] 일부 구현예에서, IHC 염색 검정은 본원의 실시예 1에 기재된 바와 같다. 따라서, 일부 구현예에서, AHR 핵이 양성이라는 것은 IHC 염색 검정에서 AHR 핵 염색이 양성인 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 핵 염색이 양성이라는 것은 종양 생검 코어에서 검출 가능한 수의 세포가 IHC 염색 검정에서 양성으로 염색되는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, AHR 핵 염색이 양성이라는 것은 종양 생검 코어에서 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100%의 세포가 IHC 염색 검정에서 양성으로 염색되는 것을 지칭한다.
- [0066] 일부 구현예에서, 종양 생검 코어는 종양 생검 코어의 종양 영역을 지칭한다. 일부 구현예에서, 종양 생검 코어는 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역을 지칭한다.
- [0067] 일부 구현예에서, IHC 염색 검정은 종양 생검 코어에서 염색 강도를 측정하는 것을 포함한다. IHC 염색 검정에서 염색 강도를 측정하는 다양한 방법이 있다. 일부 구현예에서, 염색 강도는 본원의 실시예 1에 기재된 바와 같은 방법에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 염색 강도는 시각적 스코어링, 예를 들어, 통상적인 광학 현미경을 사용한 수동 스코어링에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 염색 강도는 컴퓨터 조직 분석(CTA) 스코어링에 의해 측정된다. 염색 강도 수준은 염색 없음(0), 약한 염색(1+), 중간 염색(2+) 또는 강한 염색(3+)일 수 있다. 일부 구현예에서, 양성으로 염색되는 것은 모든 염색 강도(1+, 2+ 및 3+ 강도 포함)를 지칭한다. 일부 구현예에서, 양성으로 염색되는 것은 폴링된 2+ 및 3+ 염색 강도(2+ 및 3+ 강도 포함)를 지칭한다. 일부 구현예에서, 염색 강도는 종양 생검 코어의 종양 영역에서 측정된다. 일부 구현예에서, 염색 강도는 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역에서 측정된다.
- [0068] 본원에 기재된 바와 같이, IHC 염색은 AHR 핵이 양성인 환자의 백분율이 상이한 유형의 암에 걸쳐 유의하게 변한다는 것을 나타내었다. 따라서, AHR 억제제 치료 전에 AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 것은 특정 유형의 암에 특히 유의할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명은 특정 암 유형의 AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 특정 암 유형은 방광암, 흑색종, 난소암 및 HNSCC로부터 선택된다.
- [0069] 일부 구현예에서, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 방법은 방광암 환자를 선택하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 아래 표 1 및 6에 나타난 바와 같이 방광암의 특정 퍼센트가 AHR 핵이 양성임을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 방광암 환자의 약 58%가 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함)에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 5% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 방광암 환자의 약 46%가 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 20% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 방광암 환자의 약 36%가 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 50% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 방광암 환자의 약 51%가 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 5% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 방광암 환자의 약 36%가 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 20% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 방광암 환자의 약 10%가 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 50% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다.

- [0073] 일부 구현예에서, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 방법은 HNSCC 환자를 선택하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 하기 표 5 및 10에 나타낸 바와 같이 HNSCC의 특정 퍼센트가 AHR 핵이 양성임을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 28%가 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 5% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 21%가 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 20% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 8%가 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 50% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 29%가 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 5% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 13%가 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 20% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 1%가 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 50% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 25%가 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 5% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 13%가 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 20% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 3%가 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 50% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 21%가 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역에서 CTA 스코어링에 의해 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색 양성인 약 5% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 HNSCC 환자의 약 4%가 종양 생검 코어의 종양 미세환경 (또는 기질) 영역에서 CTA 스코어링에 의해 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색 양성인 약 20% 이상의 세포를 갖는다는 것을 나타낸다.
- [0074] 일부 구현예에서, 본 발명은 H-스코어가 암 유형의 평균 값 이상인 암 환자를 선택하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 방광암, 흑색종, 난소암, 및 HNSCC에 대한 IHC 염색으로부터의 H-스코어 및 평균 값은 도 6에 나타낸 바와 같다. 일부 구현예에서, 본 발명은 도 6에 나타낸 바와 같이 방광암의 평균 H-스코어 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선택하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 도 6에 나타낸 바와 같이 흑색종의 평균 H-스코어 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선택하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 도 6에 나타낸 바와 같이 난소암의 평균 H-스코어 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선택하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 도 6에 나타낸 바와 같이 HNSCC의 평균 H-스코어 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선택하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계 및 치료학적 유효량의 AHR 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 암은 방광암이다. 일부 구현예에서, 방광암은 이행 세포 암종(TCC)이다. 일부 구현예에서, 암은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 암은 난소암이다. 일부 구현예에서, 암은 HNSCC이다.
- [0075] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 IHC 염색 검정에 의해 AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계 및 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0076] 일부 구현예에서, 본 발명은 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 5% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계 및 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0077] 일부 구현예에서, 본 발명은 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 20% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계 및 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0078] 일부 구현예에서, 본 발명은 종양 생검 코어의 종양 영역에서 CTA 스코어링에 의해 모든 강도 또는 풀링된 2+

및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 약 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계 및 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0079] 일부 구현예에서, AHR 억제제는 WO2017202816A1, WO2018085348A1, WO2018195397, WO2019101642A1, WO2019101643A1, WO2019101641A1, WO2019101647A1, WO2019036657A1, US10570138B2, US10689388B1, US10696650B2, WO2020051207A2, WO2020081636A1, 및 WO2020081840A1에 기재된 바와 같은 화합물로부터 선택된다.
- [0080] 일부 구현예에서, AHR 억제제는 WO2018195397, US20180327411, WO2019036657, 및 WO2020081636A1에 기재된 바와 같은 화합물로부터 선택되며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0081] 일부 구현예에서, AHR 억제제는 WO2018195397, US20180327411, 및 PCT/US2019/056455에 기재된 바와 같은 화합물로부터 선택되며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0082] 일부 구현예에서, AHR 억제제는 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, AHR 억제제는 화합물 A의 대사산물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭이다. 일부 구현예에서, AHR 억제제는 화합물 B 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭이다. 일부 구현예에서, AHR 억제제는 화합물 C 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭이다.
- [0083] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 방광암을 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0084] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0085] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 5% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0086] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0087] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 방광암을 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0088] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0089] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 20% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0090] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0091] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 방광암을 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0092] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0093] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0094] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0095] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 HNSCC를 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0096] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0097] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 5% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0098] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0099] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 HNSCC를 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0100] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0101] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 20% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0102] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.

- [0103] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 HNSCC를 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0104] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0105] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0106] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0107] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 난소암을 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0108] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0109] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 5% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0110] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0111] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 난소암을 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0112] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0113] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 20% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0114] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0115] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 난소암을 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0116] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0117] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0118] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0119] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0120] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0121] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 5% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0122] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0123] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0124] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0125] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 20% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0126] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0127] 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공하는 것으로,
- [0128] 환자의 종양 조직을 IHC 염색하는 단계;
- [0129] CTA 스코어링에 의해 모든 염색 강도(1+, 2+, 및 3+ 강도 포함) 또는 풀링된 2+ 및 3+ 염색 강도에서 AHR 핵 염색이 양성인 종양 생검 코어의 종양 영역에서 약 50% 이상의 세포를 갖는 환자를 선택하는 단계; 및
- [0130] 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 제공한다.
- [0131] **4. 제형 및 투여**
- [0132] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 바와 같은 AHR 억제제, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물 중

AHR 억제제의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 리간드의 존재 하에 AHR이 세포질로부터 핵으로 전위되는 것을 측정 가능하게 차단하는데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, AHR 억제제 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제형화된다.

- [0133] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클"은 그것이 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 보조제 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은 이온 교환기, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프토탄민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스 기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0134] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다.
- [0135] 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유지성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다.
- [0136] 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 온화한 고정 오일이 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글리세리드 유도체와 같은 지방산은 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 버전의 올리브유 또는 피마자유와 같은 약제학적으로 허용되는 천연 오일과 마찬가지로 주사제의 제조에 유용하다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 카복시메틸 셀룰로오스 또는 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여 형태의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 기타 일반적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 Tweens, Spans 및 기타 유화제 또는 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타 투여 형태의 제조에 일반적으로 사용되는 생체이용률 향상제도 제형화 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0137] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 경구 허용되는 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미료, 향미료 또는 착색제가 첨가될 수도 있다.
- [0138] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서 용해되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 제제를 혼합하여 제조할 수 있다. 그러한 재료는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0139] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함하는 국소 적용에 의해 쉽게 접근할 수 있는 영역 또는 기관을 포함하는 경우 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이러한 영역 또는 기관 각각에 쉽게 제조된다.
- [0140] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제형 (상기 참조) 또는 적합한 관장 제형으로 수행될 수 있다. 국소 경피 패치가 사용될 수 있다.
- [0141] 국소 적용을 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담

체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0142] 안과적 용도를 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 등장성 pH 조정된 멸균 식염수 중의 미분화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제와 함께 또는 보존제 없이 등장성 pH 조정된 멸균 식염수의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과적 용도를 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.
- [0143] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 약제학적 제형 분야에 잘 알려진 기술에 따라 제조되며 벤질 알코올 또는 기타 적절한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 기타 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0144] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 그러한 제형은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식 없이 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식과 함께 투여된다.
- [0145] 단일 투여 형태의 조성물을 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 억제제의 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 투여량이 이러한 조성물을 투여받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다. 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 용법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이라는 것을 이해해야 한다. 조성물 중 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 중 특정 화합물에 따라 달라질 것이다.
- [0146] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 100 - 2000 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 150 - 1800 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 200 - 1600 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다.
- [0147] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 200 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 400 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 600 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 800 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 1000 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 1200 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 1400 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 1600 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 화합물 A의 제형 또는 단위 투여 형태를 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 화합물 A의 제형 또는 단위 투여 형태를 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 화합물 A의 제형 또는 단위 투여 형태를 1일 3회 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 화합물 A의 제형 또는 단위 투여 형태를 1일 4회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0148] 일부 구현예에서, 환자에게 약 1200 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 매일 투여하는 경우, 투여는 1일 2회 또는 BID, 즉 2회의 개별 약 600 mg 용량이다. 일부 구현예에서, 환자에게 약 1200 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 매일 투여하는 경우, 투여는 1일 3회 또는 TID, 즉 3회의 개별 약 400 mg 용량이다. 일부 구현예에서, 환자에게 약 1200 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 매일 투여하는 경우, 투여는 1일 4회 또는 QID, 즉 4회의 개별 약 300 mg 용량이다.
- [0149] 일부 구현예에서, 환자에게 약 1600 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 매일 투여하는 경우,

투여는 1일 2회 또는 BID, 즉 2회의 개별 약 800 mg 용량이다. 일부 구현예에서, 환자에게 약 1600 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 매일 투여하는 경우, 투여는 1일 3회 또는 TID, 즉 3회의 개별 약 533 mg 용량이다. 일부 구현예에서, 환자에게 약 1600 mg의 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 매일 투여하는 경우, 투여는 1일 4회 또는 QID, 즉 4회의 개별 약 400 mg 용량이다.

[0150] **5. 용도**

[0151] 일부 양태 및 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 핵이 양성인 환자를 선택하는 단계 및 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 IHC 염색 방법을 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 핵이 양성인지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0152] 일부 양태 및 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 유전자 증폭을 갖는 환자를 선택하는 단계 및 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 방법, 예를 들어, NGS, RNAscope 또는 FISH를 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 유전자 증폭을 갖는지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0153] 일부 양태 및 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, AHR 핵이 양성인 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 환자는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 핵이 양성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 IHC 염색 방법을 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 핵이 양성인지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0154] 일부 양태 및 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 AHR 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, AHR 유전자 증폭을 갖는 환자에서 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 환자는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 AHR 유전자 증폭을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 방법, 예를 들어, NGS, RNAscope 또는 FISH를 사용하여 환자로부터의 종양 샘플이 AHR 유전자 증폭을 갖는지를 측정 또는 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0155] 이들 방법의 일부 구현예에서, AHR 길항제는 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 이들 방법의 일부 구현예에서, AHR 길항제는 화합물 A의 대사산물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭이다. 일부 구현예에서, 화합물 A의 대사산물은 화합물 B 또는 화합물 C이다.

[0156] **암**

[0157] 본원에 기재된 방법 및 용도를 사용하여 치료될 암 또는 증식성 장애 또는 종양은 혈액암, 림프종, 골수종, 백혈병, 신경암, 피부암, 유방암, 전립선암, 결장직장암, 폐암, 두경부암, 위장관암, 간암, 췌장암, 비뇨기암, 뼈암, 신장암, 및 혈관암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0158] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법을 사용하여 치료될 암은 방광암, 흑색종, 난소암 및 HNSCC로부터 선택될 수 있다.

[0159] 본원에 기재된 방법을 사용하여 치료될 암은 결장직장암, 예컨대 진행성(advanced 또는 progressive) 미세부수체-안정성(MSS) CRC를 포함하는 미세부수체-안정성(MSS) 전이성 결장직장암; 비소세포 폐암(NSCLC), 예컨대 진행성 및/또는 전이성 NSCLC; 난소암; 유방암, 예컨대 염증성 유방암; 자궁내막암; 자궁경부암; 두경부암; 위암; 위식도 접합부 암; 및 방광암으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 결장직장암은 미세부수체-안정성(MSS) 전이성 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 암은 진행성(advanced 또는 progressive) 미세부수체-안정성(MSS) CRC이다. 일부 구현예에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 암은 진행성 및/또는 전이성 NSCLC이다. 일부 구현예에서, 암은 난소암이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 암은 염증성 유방암이다. 일부 구현예에서, 암은 자궁내막암이다. 일부 구현예에서, 암은 자궁내막암이다. 일부 구현예에서, 암은 두경부암이다. 일부 구현예에서, 암은 위암이다. 일부 구현예에서, 암은 위식도 접합부 암이다. 일부 구현예에서, 암은 방광암이다.

- [0160] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법을 사용하여 치료될 암은 방광암, 흑색종, 난소암 및 HNSCC로부터 선택될 수 있다.
- [0161] 일부 구현예에서, 암은, 제한 없이, 백혈병(예를 들어, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 림프성 백혈병), 진성 적혈구증가증, 림프종(예를 들어, 호지킨병 또는 비호지킨병), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 중쇄병, 및 고형 종양, 예컨대 육종 및 암종(예를 들어, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활액종, 중피종, 유잉종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선 암종, 수질 암종, 기관지 암종 기관지 암종, 신세포 암종, 간암, 담관 암종, 융모막 암종, 정상피종, 배아 암종, 빌름 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 다형성 교모세포종(GBM, 교모세포종으로도 알려져 있음), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막종, 송과체 종, 혈관모세포종, 청신경종, 희소돌기아교종, 신경초종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종)을 포함한다.
- [0162] 일부 구현예에서, 암은 신경교종, 성상세포종, 다형성 교모세포종(GBM, 교모세포종으로도 알려져 있음), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 희소돌기아교종, 신경초종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 또는 망막모세포종이다.
- [0163] 일부 구현예에서, 암은 청신경종, 성상세포종(예를 들어, 등급 I - 모양세포성 성상세포종, 등급 II - 저등급 성상세포종, 등급 III - 역형성 성상세포종, 또는 등급 IV - 교모세포종(GBM)), 척삭종, CNS 림프종, 두개인두종, 뇌간 신경교종, 뇌실막종, 혼합 신경교종, 시신경 신경교종, 뇌실막하종, 수모세포종, 수막종, 전이성 뇌종양, 희소돌기아교종, 뇌하수체 종양, 원시 신경외배엽(PNET) 종양, 또는 신경초종이다. 일부 구현예에서, 암은 뇌간 신경교종, 두개인두종, 뇌실막종, 청소년 모양세포성 성상세포종(JPA), 수모세포종, 시신경 신경교종, 송과체 종양, 원시 신경외배엽 종양(PNET), 또는 횡문근 종양과 같이 성인보다 어린이에게 더 흔히 발견되는 유형이다. 일부 구현예에서, 환자는 성인 인간이다. 일부 구현예에서, 환자는 어린이 또는 소아 환자이다.
- [0164] 또 다른 구현예에서, 암은, 제한 없이, 중피종, 간담도(간 및 담도), 뼈암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 난소암, 결장암, 직장암, 항문 부위 암, 위암, 위장관(위, 대장 및 십이지장), 자궁암, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 고환암, 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 콩팥암 또는 요관암, 신세포 암종, 신우 암종, 비호지킨 림프종, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 부신피질암, 담낭암, 다발성 골수종, 담관암종, 섬유육종, 신경모세포종, 망막모세포종, 또는 하나 이상의 상기 암의 조합을 포함한다.
- [0165] 일부 구현예에서, 암은 간세포 암종, 난소암, 난소 상피암, 또는 나팔관암; 유두상 장액 낭선암종 또는 자궁 유두상 장액 암종(UPSC); 전립선암; 고환암; 담낭암; 간담관암종; 연조직 및 뼈 활액 육종; 횡문근육종; 골육종; 연골육종; 유잉 육종; 역형성 갑상선암; 부신피질 선종; 췌장암; 췌장관 암종 또는 췌장 선암종; 위장관/위(GIST) 암; 림프종; 두경부의 편평 세포 암종(SCCHN); 침샘암; 신경교종, 또는 뇌암; 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST); 발덴스트롬 거대글로불린혈증; 또는 수모세포종으로부터 선택된다.
- [0166] 일부 구현예에서, 암은 간세포 암종(HCC), 간모세포종, 결장암, 직장암, 난소암, 난소 상피암, 나팔관암, 유두상 장액 낭선암종, 자궁 유두상 장액 암종(UPSC), 간담관암종, 연조직 및 뼈 활액 육종, 횡문근육종, 골육종, 역형성 갑상선암, 부신피질 선종, 췌장암, 췌장관 암종, 췌장 선암종, 신경교종, 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 또는 수모세포종으로부터 선택된다.
- [0167] 일부 구현예에서, 암은 고형 종양, 예컨대 육종, 암종, 또는 림프종이다. 고형 종양은 일반적으로 전형적으로 낭종 또는 액체 영역을 포함하지 않는 비정상적인 조직 덩어리를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 신세포 암종, 또는 콩팥암; 간세포 암종(HCC) 또는 간모세포종, 또는 간암; 흑색종; 유방암; 결장직장 암종, 또는 결장직장암; 결장암; 직장암; 항문암; 폐암, 예컨대 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 소세포 폐암(SCLC); 난소암, 난소 상피암, 난소 암종, 또는 나팔관암; 유두상 장액 낭선암종 또는 자궁 유두상 장액 암종(UPSC); 전립선암; 고환암; 담낭암; 간담관암종; 연조직 및 뼈 활액 육종; 횡문근육종; 골육종; 연골육종; 유잉 육종; 역형성 갑상선암; 부신피질 암종; 췌장암; 췌장관 암종 또는 췌장 선암종; 위장관/위(GIST) 암; 림프종; 두경부의 편평 세포 암종(SCCHN); 침샘암; 신경교종, 또는 뇌암; 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST); 발덴스트롬 거대

글로불린혈증; 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

- [0168] 일부 구현예에서, 암은 신세포 암종, 간세포 암종(HCC), 간모세포종, 결장직장 암종, 결장직장암, 결장암, 직장암, 항문암, 난소암, 난소 상피암, 난소 암종, 나팔관암, 유두상 장액 낭선암종, 자궁 유두상 장액 암종(UPSC), 간담관암종, 연조직 및 뼈 활액 육종, 횡문근육종, 골육종, 연골육종, 역형성 갑상선암, 부신피질 암종, 췌장암, 췌장관 암종, 췌장 선암종, 신경교종, 뇌암, 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 또는 수모세포종으로부터 선택된다.
- [0169] 일부 구현예에서, 암은 간세포 암종(HCC), 간모세포종, 결장암, 직장암, 난소암, 난소 상피암, 난소 암종, 나팔관암, 유두상 장액 낭선암종, 자궁 유두상 장액 암종(UPSC), 간담관암종, 연조직 및 뼈 활액 육종, 횡문근육종, 골육종, 역형성 갑상선암, 부신피질 암종, 췌장암, 췌장관 암종, 췌장 선암종, 신경교종, 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 또는 수모세포종으로부터 선택된다.
- [0170] 일부 구현예에서, 암은 간세포 암종(HCC)이다. 일부 구현예에서, 암은 간모세포종이다. 일부 구현예에서, 암은 결장암이다. 일부 구현예에서, 암은 직장암이다. 일부 구현예에서, 암은 난소암, 또는 난소 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 난소 상피암이다. 일부 구현예에서, 암은 나팔관암이다. 일부 구현예에서, 암은 유두상 장액 낭선암종이다. 일부 구현예에서, 암은 자궁 유두상 장액 암종(UPSC)이다. 일부 구현예에서, 암은 간담관 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 연조직 및 뼈 활액 육종이다. 일부 구현예에서, 암은 횡문근육종이다. 일부 구현예에서, 암은 골육종이다. 일부 구현예에서, 암은 역형성 갑상선암이다. 일부 구현예에서, 암은 부신피질 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암, 또는 췌장관 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장 선암종이다. 일부 구현예에서, 암은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 암은 악성 말초 신경초 종양(MPNST)이다. 일부 구현예에서, 암은 신경섬유종증-1 관련 MPNST이다. 일부 구현예에서, 암은 발덴스트롬 거대글로불린혈증이다. 일부 구현예에서, 암은 수모세포종이다.
- [0171] 일부 구현예에서, 암은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 비정형 기형/횡문근 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 뼈암, 뇌종양, 성상세포종, 뇌 및 척수 종양, 뇌간 신경교종, 중추신경계 비정형 기형/횡문근 종양, 중추신경계 배아 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 원발성 불명의 암종, 중추신경계암, 자궁경부암, 소아암, 척삭종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 관내상피내암(DCIS), 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 뇌실막종, 식도암, 피부신경모세포종, 유잉 육종, 두개의 생식 세포 종양, 생식선의 생식 세포 종양, 간의담관암, 안암, 골섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 임신성 용모성 종양, 신경교종, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포암, 조직구종, 랑게르한스 세포암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 카포시 육종, 콩팥암, 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암, 백혈병, 입술 및 구강암, 간암, 상피내 소엽암종(LCIS), 폐암, 림프종, AIDS-관련 림프종, 거대글로불린혈증, 남성 유방암, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 잠재성 원발성을 동반한 전이성 편평 경부암, NUT 유전자를 포함하는 정중선 암종, 구강암, 다발성 내분비종양 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신 생물, 식육종 균상, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신 생물, 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 골수종, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 장애, 비강암, 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암(Oral Cancer), 구강암(Oral Cavity Cancer), 입술암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암, 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체종, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신 생물, 흉막 폐모세포종, 유방암, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포암, 투명 세포 신세포 암종, 신우암, 요관암, 이행 세포암, 망막모 세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 잠복원발성 편평 경부암, 두경부의 편평 세포 암종(HNSCC), 위암, 천막상 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 삼중 음성 유방암(TNBC), 임신성 용모성 종양, 원발부위 불명, 소아기의 비정상적인 암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증 또는 윌름스 종양이다.
- [0172] 특정 구현예에서, 암은 방광암, 유방암(TNBC 포함), 자궁경부암, 결장직장암, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 식도 선암종, 교모세포종, 두경부암, 백혈병(급성 및 만성), 저등급 신경교종, 폐암(선암종, 비소세포 폐암, 및 편평 세포 암종 포함), 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(NHL), 흑색종, 다발성 골수종(MM), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암(투명 세포 암종 및 콩팥 유두 세포 암종 포함), 및 위암으로써

터 선택된다.

- [0173] 일부 구현예에서, 암은 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 골수성 백혈병(ALL), 췌장암, 간암, 간세포암, 신경모세포종, 기타 고형 종양 또는 기타 혈액암이다.
- [0174] 일부 구현예에서, 암은 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 다발성 골수종, 또는 AML이다.
- [0175] 본 발명은 추가로, 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 관련 고형 종양, 인간 유두종 바이러스(HPV)-16 양성 난치성 고형 종양, 및 인간 T-세포 백혈병 바이러스 I형(HTLV-I)에 의해 야기되고 백혈병 세포에서 HTLV-I의 클론 통합을 특징으로 하는 매우 공격적인 형태의 CD4+ T-세포 백혈병인 성인 T-세포 백혈병 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746> 참조);뿐만 아니라 위암, 비인두 암종, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 두경부의 편평 세포 암종, 및 메르켈 세포 암종의 바이러스-관련 종양 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759> 참조; 또한 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892> 참조)을 포함하는, 바이러스-관련 암의 진단, 예후 및 치료를 위한 방법 및 조성물을 특징으로 한다.
- [0176] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 또는 용도는 암 또는 종양의 성장 또는 확산을 억제 또는 감소 또는 저지한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 또는 용도는 암 또는 종양의 추가 성장을 억제 또는 감소 또는 저지한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 또는 용도는 치료 전 암 또는 종양의 크기에 비해 암 또는 종양의 크기(예를 들어, 부피 또는 질량)를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 90% 또는 적어도 99% 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 또는 용도는 치료 전 암 또는 종양의 양에 비해 환자의 암 또는 종양의 양을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 90% 또는 적어도 99% 감소시킨다.
- [0177] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 암 또는 종양의 치료 또는 중증도 감소에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상체의 종, 연령 및 일반적인 병태, 질환 또는 병태의 중증도, 특정 제제, 이의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다르다. 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 바람직하게는 투여 단위 형태로 제형화된다. 본원에 사용된 표현 "투여 단위 형태"는 치료될 환자에 적절한 물리적으로 분리된 제제 단위를 지칭한다. 그러나, 화합물 및 조성물의 총 1일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정됨을 이해할 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 특정 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식단; 사용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 조합 또는 동시에 사용되는 약물 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라진다. 본원에 사용된 용어 "환자" 또는 "대상체"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.
- [0178] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료되는 질환 또는 장애의 중증도에 따라 인간 및 다른 동물에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적제), 구강, 경구 또는 비강 스프레이 등으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 1일당 대상체 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량 수준으로 1일 1회 초과로 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 하기 실시예는 예시적인 목적으로만 제공되는 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0179] **예시**
- [0180] 화합물 A는, 예를 들어, W02018195397 및 US20180327411에 기재된 바와 같이 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있으며, 그 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0181] **약어:**
- [0182] **CTA:** 컴퓨터 조직 분석.
- [0183] **TME:** 종양 미세환경, 또는 기질 영역으로, 이는 종양 영역과 별도의 영역임.
- [0184] **TMA:** 조직 마이크로어레이. 실시예 1에서, 모든 TMA는 인간 종양 생검이다.
- [0185] **염색 강도**
- [0186] · 1+: 약한 염색

- [0187] · 2+: 중간 염색
- [0188] · 3+: 강한 염색
- [0189] 모든 강도: 1+, 2+ 및 3+ 강도 포함
- [0190] 플링된 2+ 3+ 강도: 2+ 및 3+ 강도 포함
- [0191] 염색 및 염색 강도에 대해 양성인 "% 세포"로부터 계산된 H 스코어:
- [0192]
$$[((0 \times (0\text{에서 } \% \text{ 세포})) + ((1 \times (1\text{에서 } \% \text{ 세포})) + ((2 \times (2\text{에서 } \% \text{ 세포})) + ((3 \times (3\text{에서 } \% \text{ 세포})))]$$
- [0193] 코어당 양성인 세포 %: 생검 코어에서 AHR 핵 염색이 양성인 세포의 백분율
- [0194] TME+ 코어의 수: TME 영역에서 모든 강도에서 >50% (또는 20%, 5%) AHR 핵이 양성인 세포를 갖는 코어 수
- [0195] 종양+ 코어의 수: 종양 영역에서 모든 강도에서 >50% (또는 20%, 5%) AHR 핵이 양성인 세포를 갖는 코어 수
- [0196] TMA에서 총 코어 수: TMA(종양 마이크로어레이)에서 코어 수
- [0197] % TME+ 코어: TME 영역에서 >50% (또는 20%, 5%) AHR 핵이 양성인 코어의 백분율
- [0198] % 종양+ 코어: 종양 영역에서 >50% (또는 20%, 5%) AHR 핵이 양성인 코어의 백분율
- [0199] % 1+ 핵: 하나의 생검 코어에서 1+ 강도에서 AHR 핵 염색이 있는 양성 세포의 백분율
- [0200] % 2+ 핵: 하나의 생검 코어에서 2+ 강도에서 AHR 핵 염색이 있는 양성 세포의 백분율
- [0201] % 3+ 핵: 하나의 생검 코어에서 3+ 강도에서 AHR 핵 염색이 있는 양성 세포의 백분율
- [0202] 실시예 1. IHC 염색 프로토콜: FFPE에서 사용하기 위한 AHR 모노클로날
- [0203] 방광 암종의 포르말린-고정 파라핀 포매(FFPE) 조직 블록을 양으로 하전된 유리 슬라이드 상에 4 μm-두께의 조직 절편으로 절단했다. 슬라이드는 아릴 탄화수소 수용체(AHR) 모노클로날 항체 FF3399와 함께 Leica Bond RX 자동염색기 플랫폼을 사용하여 염색되었다. 염색 조건은 pH 6에서 40분, DAB에서 10분이었다. Leica BPRD 키트는 염소 항토끼 중합체와 마우스 항토끼 링커를 사용한다.
- [0204] 항체는 0.5 마이크로그램/밀리리터의 최종 농도로 조직 절편에 적용되었고; 이소형 및 농도 일치된 관련 없는 항체를 음성 대조군으로 사용하였다. 각 항체 실행에는 방광 이행 상피에서 강한 AHR 염색이 관찰되기 때문에 양성 대조군으로서 정상 인간 방광의 두 절편이 포함되었다.
- [0205] IHC 염색된 유리 슬라이드는 기존의 광학현미경을 사용하여 보드 인증 MD 병리학자가 수동 스코어링을 사용하여 해석하였다. 핵과 세포질 둘 모두에 대한 염색 강도는 다음 기준에 따라 0-3 척도로 등급이 매겨졌다: 0(염색이 관찰되지 않음), 1(약한 염색), 2(중간 염색) 및 3(강한 염색). 각 염색 강도의 빈도를 결정하였고, 그 결과를 하기 식에 따라 H 스코어를 사용하여 보고하였다:
- [0206]
$$[((0 \times (0\text{에서 } \% \text{ 세포})) + ((1 \times (1\text{에서 } \% \text{ 세포})) + ((2 \times (2\text{에서 } \% \text{ 세포})) + ((3 \times (3\text{에서 } \% \text{ 세포})))]$$
- [0207] 대안적으로 Flotilla 플랫폼을 통해 Flagship의 이미지 분석 서비스를 사용하여 샘플을 디지털 방식으로 분석했다(CTA 스코어링). 전체 슬라이드 스캔에서 각 세포를 특성화하고 모폴로지 또는 IHC 염색-관련 측정과 같은 각 세포에 대해 수많은 측정된 특징을 생성하는 알고리즘이 적용되었다. 종양 및 기질을 추가로 정의하는 알고리즘은 면역 종양 연구와 관련된 상황 데이터를 제공하기 위해 추가로 구현된다. 전체 조직 슬라이드 또는 조직 마이크로어레이(TMA) 슬라이드의 개별 종양 코어 및 AHR 발현의 종양/기질/마진 특이적 측정을 조사하였다. AHR 스코어링 패러다임은 디지털 방식으로 평가되었다. 수동 스코어링과 유사하게, 핵과 세포질 둘 모두에 대한 염색 강도는 다음 기준에 따라 0-3 척도로 등급이 매겨졌다: 0 (염색이 관찰되지 않음), 1 (약한 염색), 2 (중간 염색) 및 3 (강한 염색). 각 염색 강도의 빈도를 결정하였고, 그 결과를 하기 식에 따라 H 스코어를 사용하여 보고하였다:
- [0208]
$$[((0 \times (0\text{에서 } \% \text{ 세포})) + ((1 \times (1\text{에서 } \% \text{ 세포})) + ((2 \times (2\text{에서 } \% \text{ 세포})) + ((3 \times (3\text{에서 } \% \text{ 세포})))]$$
- [0209] 방광암, 흑색종, 난소암, 및 HNSCC 환자에서 AHR 핵 염색의 CTA 스코어링은 하기 표 1-10 및 도 1-5에 나타낸다. 방광암, 흑색종, 난소암, 및 HNSCC의 H-스코어를 도 6에 나타낸다.

[0210] [표 1] AHR 핵 염색의 방광암 CTA 스코어링.

방광 TMA, 모든 강도						
코어당 세포 %	양성 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어
>50%		8	29	80	10	36.25
>20%		29	37	80	36.25	46.25
>5%		41	46	80	51.25	57.5

[0211]

[0212] [표 2] AHR 핵 염색의 흑색종 TMA(811) CTA 스코어링.

흑색종 TMA (811), 모든 강도						
코어당 세포 %	양성 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어
>50%		0	2	80	0	2.5
>20%		4	10	80	5	12.5
>5%		9	16	80	11.25	20

[0213]

[0214] [표 3] AHR 핵 염색의 흑색종 TMA(804b) CTA 스코어링.

흑색종 TMA (804b), 모든 강도						
코어당 세포 %	양성 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어
>50%		0	1	80	0	1.25
>20%		2	4	80	2.5	5
>5%		7	9	80	8.75	11.25

[0215]

[0216] [표 4] AHR 핵 염색의 난소암 CTA 스코어링.

난소 TMA, 모든 강도						
코어당 세포 %	양성 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어
>50%		0	0	80	0	0
>20%		2	0	80	2.5	0
>5%		8	8	80	10	10

[0217]

[0218] [표 5] AHR 핵 염색의 HNSCC CTA 스코어링.

HNSCC TMA, 모든 강도						
코어당 세포 %	양성 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어
>50%		1	6	80	1.25	7.5
>20%		10	17	80	12.5	21.25
>5%		23	22	80	28.75	27.5

[0219]

[0220] [표 6] AHR 핵 염색의 방광암 CTA 스코어링.

방광 TMA, 풀링된 2+ 3+ 강도						
코어당 세포 %	양성 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어
>50%		1	17	80	1.25	21.25
>20%		16	28	80	20	35
>5%		34	36	80	42.5	45

[0221]

[0222] [표 7] AHR 핵 염색의 흑색종 TMA(811) CTA 스코어링.

흑색종 TMA (811), 풀링된 2+ 3+ 강도						
코어당 양성 세포 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어	
>50%	0	2	80	0	2.5	
>20%	2	6	80	2.5	7.5	
>5%	7	13	80	8.75	16.25	

[0223]

[0224] [표 8] AHR 핵 염색의 흑색종 TMA(804b) CTA 스코어링

흑색종 TMA (804b), 풀링된 2+ 3+ 강도						
코어당 양성 세포 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어	
>50%	0	0	80	0	0	
>20%	0	2	80	0	2.5	
>5%	4	5	80	5	6.25	

[0225]

[0226] [표 9] AHR 핵 염색의 난소암 CTA 스코어링.

난소 TMA, 풀링된 2+ 3+ 강도						
코어당 양성 세포 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어	
>50%	0	0	80	0	0	
>20%	2	0	80	2.5	0	
>5%	2	5	80	2.5	6.25	

[0227]

[0228] [표 10] AHR 핵 염색의 HNSCC CTA 스코어링.

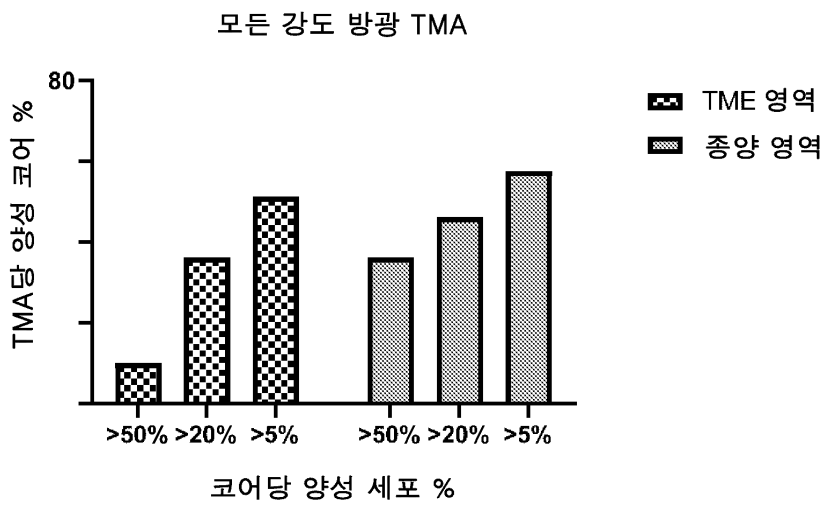
HNSCC TMA, 풀링된 2+ 3+ 강도						
코어당 양성 세포 %	TME+ 코어의 수	종양+ 코어의 수	TMA 에서 총 코어의 수	% TME+ 코어	% 종양+ 코어	
>50%	0	2	80	0	2.5	
>20%	3	10	80	3.75	12.5	
>5%	17	20	80	21.25	25	

[0229]

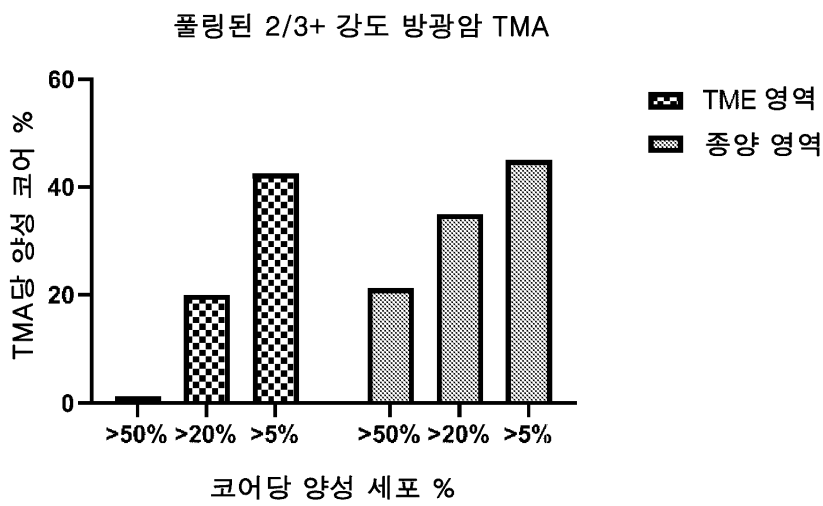
[0230] 본 발명의 다수의 구현예를 기술하였지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 구현예를 제공하기 위해 기본적인 실시예들이 변경될 수 있음은 자명하다. 따라서, 본 발명의 범위는 예로서 제시된 특정 구현예에 의해서가 아니라 출원 및 청구범위에 의해 정의되어야 함을 인식할 것이다.

도면

도면1



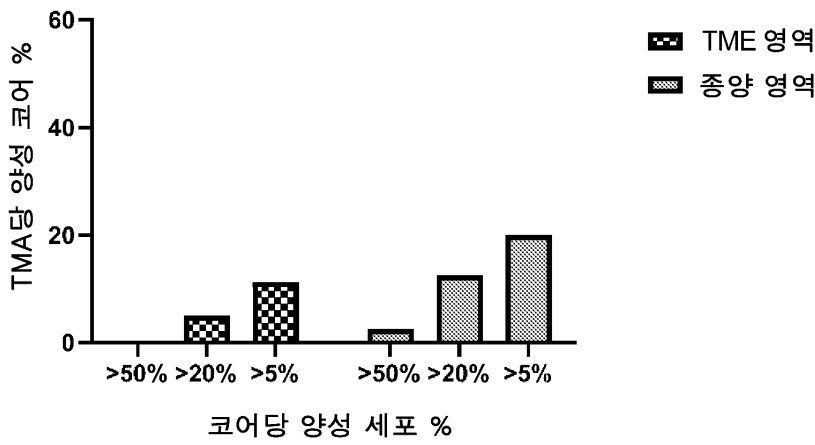
(A)



(B)

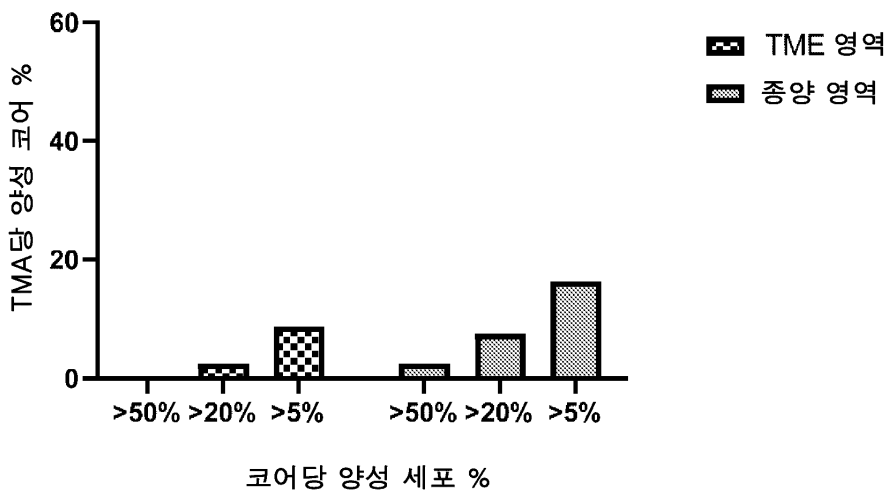
도면2

모든 강도 흑색종 811



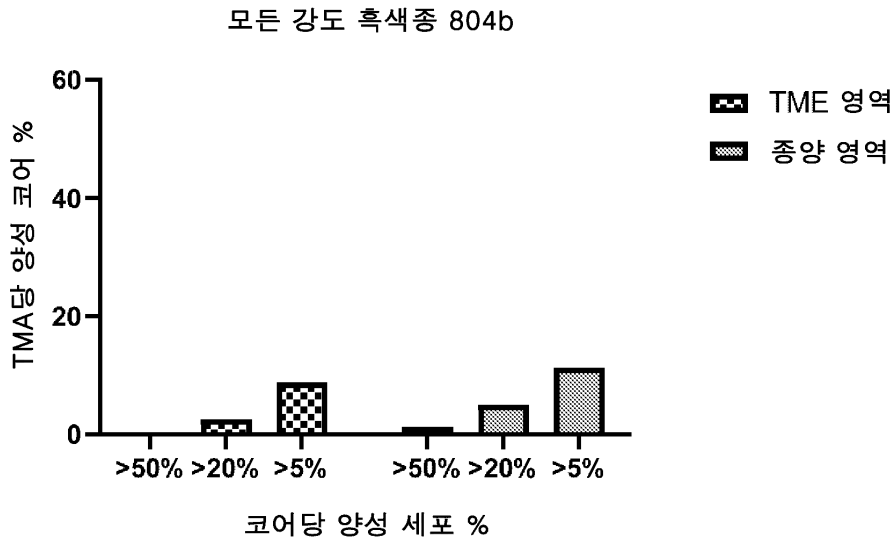
(A)

플링된 2/3+ 강도 흑색종 811

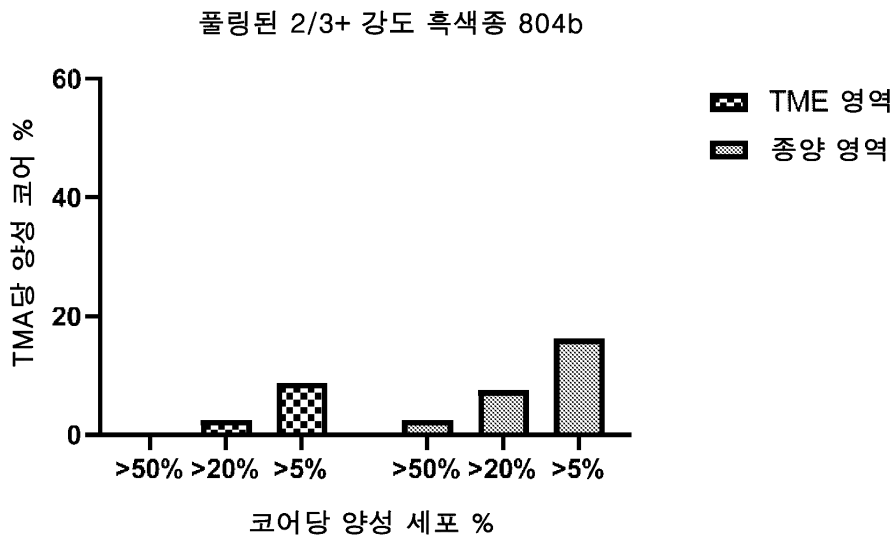


(B)

도면3

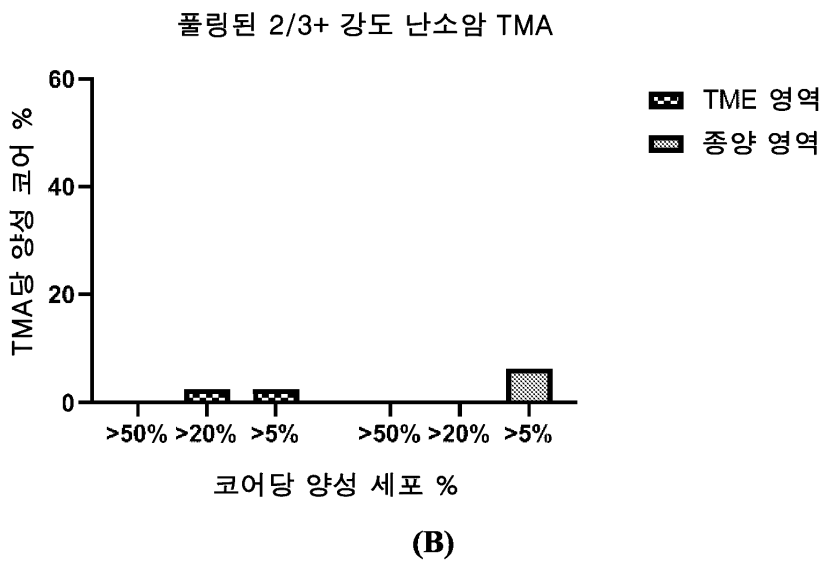
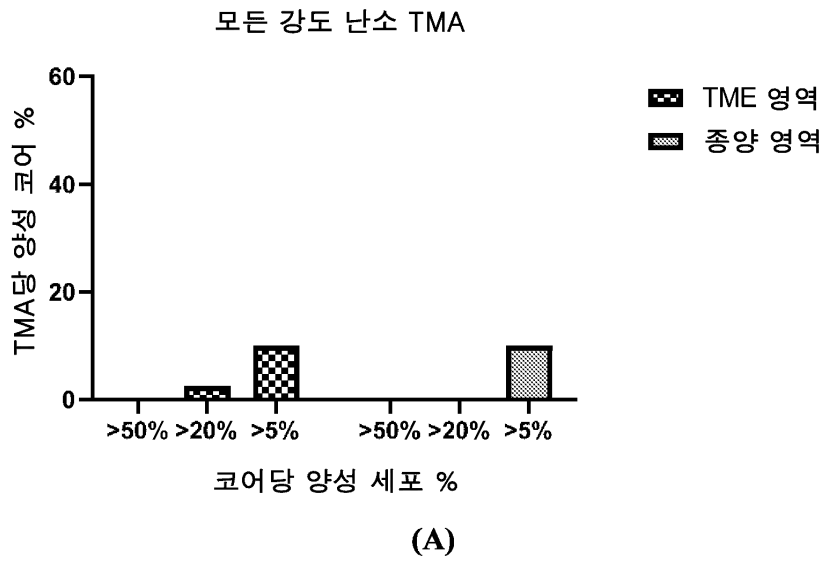


(A)

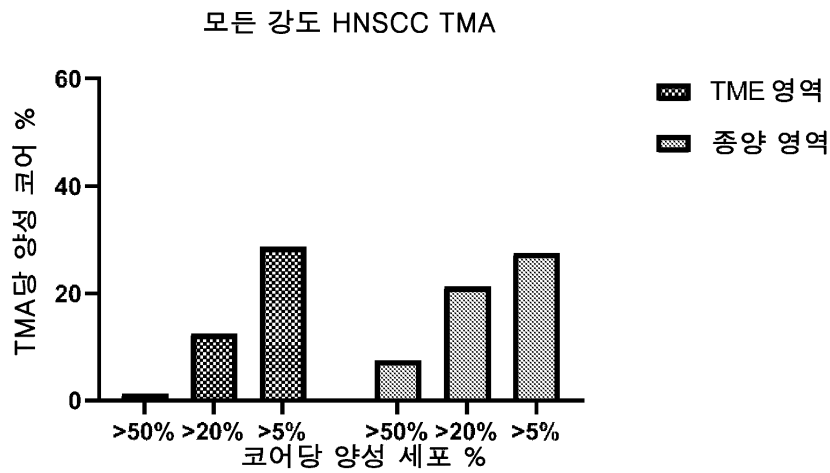


(B)

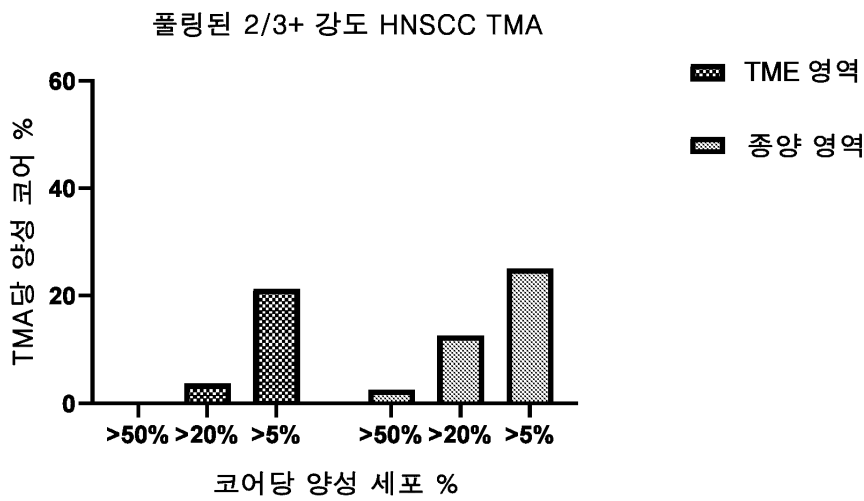
도면4



도면5



(A)



(B)

도면6

