



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월10일  
(11) 등록번호 10-2623130  
(24) 등록일자 2024년01월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/402 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C12Q 1/6886 (2018.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/402 (2013.01)  
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7037620(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년10월10일  
심사청구일자 2022년10월28일
- (85) 번역문제출일자 2022년10월27일
- (65) 공개번호 10-2022-0151017
- (43) 공개일자 2022년11월11일
- (62) 원출원 특허 10-2021-7023829  
원출원일자(국제) 2017년10월10일  
심사청구일자 2021년08월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/055970
- (87) 국제공개번호 WO 2018/093484  
국제공개일자 2018년05월24일
- (30) 우선권주장  
62/406,859 2016년10월11일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20120052508 A1  
US20150258099 A1

- (73) 특허권자  
듀크 유니버시티  
미국, 노스캐롤라이나 27705, 더럼, 스위트 406,  
2812 에르윈 로드
- (72) 발명자  
안드레아노, 케이틀린  
미국, 노스캐롤라이나 27705, 더럼, 박스 90083,  
슈트 306, 에르윈 로드 2812, 듀크 유니버시티 내  
창, 칭-이  
미국, 노스캐롤라이나 27705, 더럼, 박스 90083,  
슈트 306, 에르윈 로드 2812, 듀크 유니버시티 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
김영철, 김 순 영

전체 청구항 수 : 총 8 항

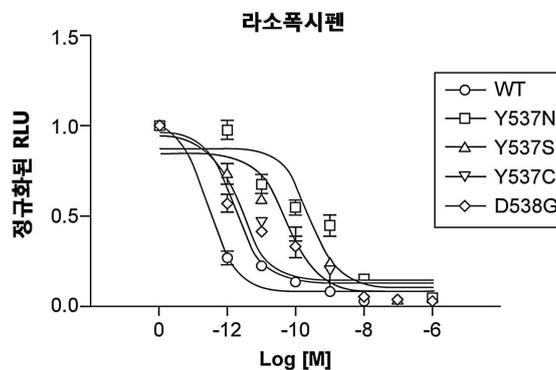
심사관 : 강태현

(54) 발명의 명칭 ER+ 유방암의 라소폭시펜 치료

(57) 요약

본 개시는 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그로 여성에서 에스트로겐 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시는 또한 내분비 내성을 유발하는 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자 돌연변이의 검출 및 내분비 내성 ER<sup>+</sup> 암의 치료를 포함한다.

대표도 - 도2b



(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*C12Q 1/6886* (2022.01)

*C12Q 2600/112* (2013.01)

*C12Q 2600/156* (2013.01)

(72) 발명자

**맥도넬, 도날드, 피.**

미국, 노스캐롤라이나 27705, 더럼, 박스 90083,  
슈트 306, 에르윈 로드 2812, 듀크 유니버시티 내

**게일라드, 스테파니, 엘.**

미국, 노스캐롤라이나 27705, 더럼, 박스 90083,  
슈트 306, 에르윈 로드 2812, 듀크 유니버시티 내

(30) 우선권주장

62/457,759 2017년02월10일 미국(US)

62/502,299 2017년05월05일 미국(US)

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

환자에서 에스트로겐 수용체 양성(ER<sup>+</sup>) 유방암의 진행 감소용 조성물로서,

상기 암은 에스트로겐 수용체 1 (Estrogen Receptor 1)(*ESR1*) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 가지며,

상기 조성물은 유효성분으로서 라소폭시펜(lasofoxifene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고,

상기 조성물은 CDK4/6 억제제의 유효량과 함께 투여되며, 상기 CDK4/6 억제제는 팔보시클립(palbociclib), 아베마시클립(abemaciclib), 및 리보시클립(ribociclib)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 라소폭시펜 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 CDK4/6 억제제는 순차적으로 제공되는, 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 라소폭시펜 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 CDK4/6 억제제는 동시에 제공되는, 조성물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 라소폭시펜 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)인, 조성물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 팔보시클립인, 조성물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 아베마시클립인, 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 리보시클립인, 조성물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 mTOR 억제제, PI3K 억제제, HSP90 억제제 또는 HDAC 억제제의 유효량을 추가적으로 함께 투여하는, 조성물.

**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

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 1. 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2017년 5월 5일에 출원된 미국 가출원 62/502,299; 2017년 2월 10일에 출원된 미국 가출원 62/457,539; 및 2016년 10월 11일에 출원된 미국 가출원 62/406,859의 이득을 주장하며, 이들의 내용은 각각 그 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0003] 2. 서열 목록

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 제출되고, 본 명세서에서 참고로 그 전문이 편입된 서열 목록을 함유한다. 2017년 10월 9일에 작성된 상기 ASCII 사본은 33498PCT\_CRF\_sequencelisting.txt로 명명되고, 2,199 바이트 크기이다.

**배경 기술**

[0005] 3. 발명의 배경 기술

[0006] 에스트로겐 수용체 양성(estrogen receptor positive, ER<sup>+</sup>) 유방암은 에스트로겐 수용체 α(estrogen receptor α, ERα)를 발현하는 유방암의 집단이다. 유방암의 약 70%는 ER<sup>+</sup>이며, 따라서, 내분비 요법으로 치료된다. 내분비 요법은 에스트로겐의 수치를 낮추거나 에스트로겐 신호를 차단함으로써 ER<sup>+</sup> 유방암에 걸린 여성의 결과에서 중요한 개선을 이끌었다. 그러나, 그 효과는 내인성 및 획득된 내분비 내성에 의해 제한된다.

[0007] 최근 연구는 ER<sup>+</sup> 유방암 진행 중 내분비 내성의 잠재적 동인으로서 기능적 에스트로겐 수용체 1 (Estrogen Receptor 1, ESR1) 유전자 돌연변이의 일시적 선택에 대한 증거를 보여주었다. Jeselsohn *et al.*, *Clinical Cancer Research* 20(7): 1757-1767 (2014)를 참조한다. ERα를 인코딩하는 유전자인, ESR1에서의 돌연변이는, ERα 단백질의 구조를 변화시키고, 그의 공동-활성제와의 상호작용을 증가시키며, 호르몬이 없는 상태에서 수용체의 활성 형태를 촉진하며, 종양 세포가 호르몬 치료를 피하는 것을 돕는다. Thomas 및 Gustafsson, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 26(9): 467-476 (2015)를 참조한다.

[0008] 따라서 ESR1에서 돌연변이를 일으키는 종양을 치료하는 데 효과적이고, 따라서 내분비 내성이 발달했거나 내분

비 내성이 발달할 위험이 있는 유방암 환자를 치료하는 데에 사용될 수 있는 새로운 치료 전략을 개발할 필요성이 남아있다.

**발명의 내용**

**4. 발명의 요약**

- [0009] 4. 발명의 요약
- [0010] 본 발명자는 ER $\alpha$  단백질의 리간드 결합 도메인(LBD)에서의 4종의 ESR1 돌연변이, Y537S, Y537N, Y537C, 및 D538G를 발현하도록 ER $\alpha$  발현 작제물을 설계하고, 배양에서 이러한 발현 작제물을 세포에 도입하였다. 이러한 돌연변이들은 내분비 요법으로 치료받은 ER<sup>+</sup> 전이성 유방암 환자들에게서 발견된다. Jeselsohn *et al.*, *Nature Reviews Clinical Oncology* 12(10): 573-583 (2015); Jeselsohn *et al.*, *Clinical Cancer Research* 20(7): 1757-1767 (2014); Robinson *et al.*, *Nature Genetics* 45(12): 1446-1451(2013); Thomas and Gustafsson, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 26(9): 467-476 (2015); 및 Toy *et al.*, *Nature Genetics* 45(12): 1439-1445 (2013)을 참조한다.
- [0011] 에스트로겐 수용체-반응 리포터 작제물을 사용하여, 난소 세포 라인 및 유방암 세포 라인에서 모든 돌연변이가 야생형 ER $\alpha$ 와 비교하여 기본적으로 활성(constitutively active) 상태임을 확인하였다. 그런 다음 선택적 ER 조절제 (selective ER modulator)(SERM)인 라소폭시펜으로 세포를 치료했고, 임상적으로 달성 가능한 농도에서 라소폭시펜이 투여량-반응 방식으로 ER $\alpha$  LBD 돌연변이의 전사 활성을 효과적으로 억제하는 것을 발견했다.
- [0012] 두 번째 일련의 실험에서, 임상적으로 달성 가능한 농도에서 라소폭시펜이 Y537S 또는 D538G ESR1 돌연변이 수용체로 안정적으로 형질도입된 유방암 세포 라인 MCF7의 생존성을 감소시킬 수 있음을 확인하였다.
- [0013] 따라서, 첫 번째 측면에서, 여성의 국소 진행성 유방암 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 치료를 위해 에스트로겐 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 국소 진행성 유방암 또는 전이성 유방암으로 진단받은 환자를 선택하는 것, 및 유효량의 라소폭시펜(lasofixifene), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그(prodrug)를 상기 선택된 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0014] 다양한 구체예에서, 상기 선택된 환자는 이전에 하나 이상의 내분비 요법 라인(line)으로 치료받았다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 이전에 복수의 내분비 요법 라인(line)으로 치료받았다.
- [0015] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 선택적 ER 조절제 (selective ER modulator)(SERM)이다. 특정 구체예에서, 상기 SERM은 타목시펜(tamoxifen), 라록시펜(raloxifene), 바제독시펜(bazedoxifene), 토레미펜(toremifene) 또는 오스페미펜(ospemifene)이다.
- [0016] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 선택적 ER 분해제 (selective ER degrader)(SERD)이다. 특정 구체예에서, 상기 SERD는 풀베스트란트(fulvestrant), RAD1901, ARN-810 (GDC-0810), 또는 AZD9496이다.
- [0017] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 아로마타제(aromatase) 억제제이다. 특정 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 엑세메스탄(exemestane) (Aromasin<sup>®</sup>), 레트로졸(letrozole) (Femara<sup>®</sup>), 또는 아나스트로졸(anastrozole) (Arimidex<sup>®</sup>)이다.
- [0018] 일부 구체예에서, 상기 환자는 내분비 요법 이후에 질병 진행(disease progression)을 갖는다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 내분비 요법에 내성이 있다.
- [0019] 다양한 구체예에서, 상기 환자의 암은 에스트로겐 수용체 1 (Estrogen Receptor 1)(ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 것으로 이전에 결정되었다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자가 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 것을 결정하는: 초기 단계를 추가로 포함한다.
- [0020] 일부 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 D538, Y537, L536, P535, V534, S463, V392, 또는 E380에 있는 것이다.
- [0021] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 D538에 있는 것이다.

일부 바람직한 구체예에서 상기 돌연변이는 D538G이다.

- [0022] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 Y537에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 Y537S, Y537N, Y537C, 또는 Y537Q이다. 일부 바람직한 구체예에서 상기 돌연변이는 Y537C 이다.
- [0023] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 L536에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 L536R 또는 L536Q이다.
- [0024] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 P535에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 P535H이다.
- [0025] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 V534에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 V534E이다.
- [0026] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 S463에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 S463P이다.
- [0027] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 V392에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 V392I이다.
- [0028] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 E380에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 E380Q이다.
- [0029] 일부 구체예에서, 상기 환자의 혈청 에스트라디올(estradiol) 수준은 적어도 0.35 ng/dL이다. 일부 구체예에서, 상기 환자의 혈청 에스트라디올 수준은 약 0.30 ng/dL 내지 약 about 0.35 ng/dL이다. 일부 구체예에서, 상기 환자의 혈청 에스트라디올 수준은 약 0.25 ng/dL 내지 약 0.30 ng/dL이다.
- [0030] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 선택된 ER+ 국소 진행성 유방암 또는 전이성 유방암 환자에게 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여된다. 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리(vaginal ring) 투여에 의해 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 경구로 (per os)(p.o.) 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 1달에 1회 투여된다.
- [0031] 특정 구체예에서, 상기 방법은 적어도 하나 이상의 추가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 원래 투여량(original doses)으로 추가 내분비 요법으로 치료된다. 일부 다른 구체예에서, 상기 환자는 원래 투여량보다 더 높은 투여량으로 상기 추가 내분비 요법으로 치료된다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 라소폭시펜 이외의 선택적 ER 조절제로 치료하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제로 치료하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 아로마타제 억제제로 치료하는 것이다.
- [0032] 다양한 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 국소 진행성 유방암 환자 또는 전이성 유방암 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6)(CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립(palbociclib), 아베마시클립(abemaciclib), 또는 리보시클립(ribociclib)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적(mammalian target of rapamycin)(mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스(Everolimus)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제(phosphoinositide 3-kinase)(PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90(heat shock protein 90)(HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2)(HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맙(trastuzumab) (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의

히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)(HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트(vorinostat) (Zolinza<sup>®</sup>), 로미덱신(romidepsin) (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드(chidamide) (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트(panobinostat) (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트(belinostat) (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산(valproic acid) (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트(mocetinostat) (MGCD0103), 아벡시토스타트(abexinostat) (PCI-24781), 엔티노스타트(entinostat) (MS-275), 프라시노스타트(pracinostat) (SB939), 레스미노스타트(resminostat) (4SC-201), 지비노스타트(givinostat) (ITF2357), 퀴시노스타트(quisinostat) (JNJ-26481585), 케베트린(kevetrin), CUDC-101, AR-42, 테피노스타트(tefinostat) (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트(rocilinostat) (ACY-1215), 또는 설프라판(sulfuraphane)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 체크포인트(checkpoint) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1(programmed cell death protein 1)(PD-1), 예정된 죽음-리간드 1(programmed death-ligand 1) (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) (CTLA-4)에 특이적인 항체이다. 특정 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 펌브롤리주맵(pembrolizumab) (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맵(nivolumab) (Opdivo<sup>®</sup>)이다. 특정 구체예에서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맵(ipilimumab) (Yervoy<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

- [0033] 일부 구체예에서, 상기 환자는 폐경 전이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2-유방암을 가진다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행하였다.
- [0034] 일부 구체예에서, 상기 환자는 갱년기이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2-유방암을 가진다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행하였다.
- [0035] 일부 구체예에서, 상기 환자는 폐경 후이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2-유방암을 가진다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행하였다.
- [0036] 또 다른 양태에서, 여성에서 원발성 유방암을 치료하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 치료를 위해 에스트로젠 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 원발성 유방암으로 진단받은 환자를 선택하는 것, 및 상기 선택된 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다.
- [0037] 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 상기 선택된 ER<sup>+</sup> 원발성 유방암 환자에게 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리(vaginal ring) 투여에 의해 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여된다.
- [0038] 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 경구로 (per os) 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 1달에 1회 투여된다.
- [0039] 다양한 구체예에서, 상기 ER<sup>+</sup> 원발성 유방암 치료 방법은 적어도 하나 이상의 추가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 원래 투여량(original doses)으로 추가 내분비 요법으로 치료된다. 일부 다른 구체예에서, 상기 환자는 원래 투여량보다 더 높은 투여량으로 상기 추가 내분비 요법으로 치료된다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 라소폭시펜 이외의 선택적 ER 조절제 (SERM)로 치료하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제 (SERD)로 치료하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 아로마타제 억제제로 치료하는 것이다.

- [0040] 다양한 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 원발성 유방암 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6)(CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립(palbociclib), 아베마시클립(abemaciclib), 또는 리보시클립(ribociclib)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적(mammalian target of rapamycin)(mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스(Everolimus)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제(phosphoinositide 3-kinase)(PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90(heat shock protein 90)(HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2)(HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맙(trastuzumab) (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)(HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트(vorinostat) (Zolinza<sup>®</sup>), 로미덱신(romidepsin) (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드(chidamide) (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트(panobinostat) (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트(belinostat) (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산(valproic acid) (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트(mocetinostat) (MGCD0103), 아벡시토스타트(abexinostat) (PCI-24781), 엔티노스타트(entinostat) (MS-275), 프라시노스타트(pracinostat) (SB939), 레스미노스타트(resminostat) (4SC-201), 지비노스타트(givinostat) (ITF2357), 퀴시노스타트(quisinostat) (JNJ-26481585), 케벳트린(kevetrin), CUDC-101, AR-42, 테피노스타트(tefinostat) (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트(rocilinostat) (ACY-1215), 또는 설했포라판(sulforaphane)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1(programmed cell death protein 1)(PD-1), 예정된 죽음-리간드 1(programmed death-ligand 1) (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) (CTLA-4)에 특이적인 항체이다. 특정 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 펌브롤리주맙(pembrolizumab) (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맙(nivolumab) (Opdivo<sup>®</sup>)이다. 특정 구체예에서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙(ipilimumab) (Yervoy<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0041] 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 전이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 갱년기이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 후이다.
- [0042] 또 다른 양태에서, 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암에 대한 보조 치료 방법이 제시된다. 상기 방법은 ER+ 유방암에 대해 1차 치료를 받은 환자에게 아로마타제 억제제와 조합하여, 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다.
- [0043] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제의 투여 중에 연속적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제의 투여 중에 주기적으로 투여된다. 특정 구체예에서, 상기 라소폭시펜의 투여 요법은 아로마타제 억제제의 투여 요법과 상이하다.
- [0044] 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 엑세메스탄(exemestane) (Aromasin<sup>®</sup>), 레트로졸(letrozole) (Femara<sup>®</sup>), 또는 아나스트로졸(anastrozole) (Arimidex<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리(vaginal ring) 투여에 의해 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 경구로(per os) 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 1달에 1회 투여된다.
- [0045] 다양한 구체예에서, 상기 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암에 대한 보조 치료 방법은 적어도 하나 이상의 추

가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제로 치료하는 것이다.

[0046] 다양한 구체예에서, 상기 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암에 대한 보조 치료 방법은 상기 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6)(CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립(palbociclib), 아베마시클립(abemaciclib), 또는 리보시클립(ribociclib)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적(mammalian target of rapamycin)(mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스(Everolimus)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제(phosphoinositide 3-kinase)(PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90(heat shock protein 90)(HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2)(HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맙(trastuzumab) (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)(HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트(vorinostat) (Zolinza<sup>®</sup>), 로미덱신(romidepsin) (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드(chidamide) (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트(panobinostat) (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트(belinostat) (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산(valproic acid) (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트(mocetinostat) (MGCD0103), 아벡시토스타트(abexinostat) (PCI-24781), 엔티노스타트(entinostat) (MS-275), 프라시노스타트(pracinostat) (SB939), 레스미노스타트(resminostat) (4SC-201), 지비노스타트(givinostat) (ITF2357), 퀴시노스타트(quisinostat) (JNJ-26481585), 케베트린(kevetrin), CUDC-101, AR-42, 테피노스타트(tefinostat) (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트(rocilinostat) (ACY-1215), 또는 설폴라판(sulforaphane)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 체크포인트(checkpoint) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1(programmed cell death protein 1)(PD-1), 예정된 죽음-리간드 1(programmed death-ligand 1) (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) (CTLA-4)에 특이적인 항체이다. 특정 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 펌브롤리주맙(pembrolizumab) (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맙(nivolumab) (Opdivo<sup>®</sup>)이다. 특정 구체예에서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙(ipilimumab) (Yervoy<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0047] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 골량(bone mass)을 개선시키기에 충분한 양 및 일정으로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 VVA의 증상을 개선시키기에 충분한 양 및 일정으로 투여된다.

[0048] 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 전이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 갱년기이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 후이다.

[0049] 또 다른 양태에서, 여성에서 유방암 이외의 암을 치료하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 치료를 위해 유방암 이외에, 에스트로겐 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 암으로 진단받았고, 에스트로겐 수용체 1 (Estrogen Receptor 1)(ESR1) 유전자의 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 환자를 선택하는 것, 및 상기 선택된 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 ER<sup>+</sup> 난소암으로 진단받았다. 일부 다른 구체예에서, 상기 환자는 ER<sup>+</sup> 폐암으로 진단받았다.

[0050] 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 유방암 이외에, ER<sup>+</sup> 암을 가진 상기 선택된 환자에게, 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리(vaginal ring) 투여에 의해 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 경구로 (per os) 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 다양한 구체예에서, 라소

폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 1달에 1회 투여된다.

[0051] 다양한 구체예에서, 유방암 이외에, ER<sup>+</sup> 암을 치료하는 상기 방법은 적어도 하나 이상의 추가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 원래 투여량(original doses)으로 추가 내분비 요법으로 치료된다. 일부 다른 구체예에서, 상기 환자는 원래 투여량보다 더 높은 투여량으로 상기 추가 내분비 요법으로 치료된다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 라소폭시펜 이외의 선택적 ER 조절제 (SERM)로 치료하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제 (SERD)로 치료하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 아로마타제 억제제로 치료하는 것이다.

[0052] 다양한 구체예에서, 상기 방법은 유방암 이외에, ER<sup>+</sup> 암 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6)(CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립(palbociclib), 아베마시클립(abemaciclib), 또는 리보시클립(ribociclib)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적(mammalian target of rapamycin)(mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스(Everolimus)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제(phosphoinositide 3-kinase)(PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90(heat shock protein 90)(HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2)(HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맙(trastuzumab) (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)(HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트(vorinostat) (Zolinza<sup>®</sup>), 로미덱신(romidepsin) (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드(chidamide) (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트(panobinostat) (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트(belinostat) (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산(valproic acid) (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트(mocetinostat) (MGCD0103), 아벡시토스타트(abexinostat) (PCI-24781), 엔티노스타트(entinostat) (MS-275), 프라시노스타트(pracinostat) (SB939), 레스미노스타트(resminostat) (4SC-201), 지비노스타트(givinostat) (ITF2357), 퀴시노스타트(quisinostat) (JNJ-26481585), 케벳트린(kevetrin), CUDC-101, AR-42, 테피노스타트(tefinostat) (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트(rocilinostat) (ACY-1215), 또는 설포라판(sulforaphane)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 체크포인트(checkpoint) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1(programmed cell death protein 1)(PD-1), 예정된 죽음-리간드 1(programmed death-ligand 1) (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) (CTLA-4)에 특이적인 항체이다. 특정 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 펌브롤리주맙(pembrolizumab) (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맙(nivolumab) (Opdivo<sup>®</sup>)이다. 특정 구체예에서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙(ipilimumab) (Yervoy<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0053] 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 전이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 갱년기이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 후이다.

[0054] 또 다른 양태에서, 에스트로겐 수용체 1 (Estrogen Receptor 1)(ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 획득의 위험성이 있는 유방암을 앓는 여성 환자를 치료하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 상기 여성 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다.

[0055] 또 다른 양태에서, 내분비 요법에 대한 내성 획득의 위험성이 있는 유방암을 앓는 여성 환자를 치료하는 방법이 제시된다. 선택적으로 상기 내분비 요법은 (i) 선택적 ER 조절제 (selective ER modulator)(SERM) 요법, (ii) 선택적 ER 분해제 (selective ER degrader)(SERD) 요법, (iii) 아로마타제 억제제 (AI) 요법, 또는 (iv) (i), (ii) 및/또는 (iii)의 임의의 조합이다. 상기 방법은 상기 여성 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다.

- [0056] 일부 구체예에서, 상기 환자는 원발성 유방암을 가진다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 원발성 유방암은 국소 진행성이다.
- [0057] 다양한 구체예에서, 상기 환자는 내분비 요법으로 치료받았고, 선택적으로 상기 내분비 요법은 (i) 선택적 ER 조절제 (selective ER modulator)(SERM) 요법, (ii) 선택적 ER 분해제 (selective ER degrader)(SERD) 요법, (iii) 아로마타제 억제제 (AI) 요법, 또는 (iv) (i), (ii) 및/또는 (iii)의 임의의 조합이다.
- [0058] 또 다른 양태에서, 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 원발성 유방암을 앓는 여성 환자를 치료하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 여성 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다.
- [0059] 일부 구체예에서, 상기 환자는 내분비 요법에 대한 내성 획득의 위험성이 있고, 선택적으로 상기 내분비 요법은 (i) 선택적 ER 조절제 (selective ER modulator)(SERM) 요법, (ii) 선택적 ER 분해제 (selective ER degrader)(SERD) 요법, (iii) 아로마타제 억제제 (AI) 요법, 또는 (iv) (i), (ii) 및/또는 (iii)의 임의의 조합이다.
- [0060] 특정 구체예에서, 상기 원발성 유방암은 국소 진행성이다.
- [0061] 일부 구체예에서, 상기 환자는 내분비 요법으로 치료받았고, 선택적으로 상기 내분비 요법은 (i) 선택적 ER 조절제 (selective ER modulator)(SERM) 요법, (ii) 선택적 ER 분해제 (selective ER degrader)(SERD) 요법, (iii) 아로마타제 억제제 (AI) 요법, 또는 (iv) (i), (ii) 및/또는 (iii)의 임의의 조합이다.
- [0062] 또 다른 양태에서, 에스트로겐 수용체 양성 (ER+) 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 앓는 여성 환자를 치료하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 여성 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다.
- [0063] 다양한 구체예에서, 상기 선택된 환자는 이전에 하나 이상의 내분비 요법 라인(line)으로 치료받았다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 이전에 복수의 내분비 요법 라인으로 치료 받았다.
- [0064] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 선택적 ER 조절제 (selective ER modulator)(SERM) 요법이다. 특정 구체예에서, 상기 SERM은 타목시펜(tamoxifen), 라록시펜(raloxifene), 바제독시펜(bazedoxifene), 토레미펜(toremifene), 또는 오스페미펜(ospemifene)이다.
- [0065] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 선택적 ER 분해제 (selective ER degrader)(SERD)이다. 특정 구체예에서, 상기 SERD는 풀베스트란트(fulvestrant), RAD1901, ARN-810 (GDC-0810), 또는 AZD9496이다.
- [0066] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 아로마타제 억제제이다. 특정 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 엑세메스탄(exemestane) (Aromasin<sup>®</sup>), 레트로졸(letrozole) (Femara<sup>®</sup>), 또는 아나스트로졸(anastrozole) (Arimidex<sup>®</sup>)이다.
- [0067] 일부 구체예에서, 상기 환자는 내분비 요법 이후에 질병 진행을 갖는다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 내분비 요법에 내성이 있다.
- [0068] 다양한 구체예에서, 상기 환자의 암은 에스트로겐 수용체 1 (Estrogen Receptor 1)(ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 것으로 이전에 결정되었다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자가 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 것을 결정하는: 초기 단계를 추가로 포함한다.
- [0069] 일부 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 D538, Y537, L536, P535, V534, S463, V392, 또는 E380에 있는 것이다.
- [0070] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 D538에 있는 것이다. 일부 바람직한 구체예에서 상기 돌연변이는 D538G이다.
- [0071] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 Y537에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 Y537S, Y537N, Y537C, 또는 Y537Q이다. 일부 바람직한 구체예에서 상기 돌연

변이는 Y537C 이다.

- [0072] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 L536에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 L536R 또는 L536Q이다.
- [0073] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 P535에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 P535H이다.
- [0074] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 V534에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 V534E이다.
- [0075] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 S463에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 S463P이다.
- [0076] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 V392에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 V392I이다.
- [0077] 특정 구체예에서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 E380에 있는 것이다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 E380Q이다.
- [0078] 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 상기 선택된 ER<sup>+</sup> 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에게 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여된다. 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리(vaginal ring) 투여에 의해 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 경구로 (per os)(p.o.) 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 1달에 1회 투여된다.
- [0079] 특정 구체예에서, 상기 방법은 적어도 하나 이상의 추가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 원래 투여량(original doses)으로 추가 내분비 요법으로 치료된다. 일부 다른 구체예에서, 상기 환자는 원래 투여량보다 더 높은 투여량으로 상기 추가 내분비 요법으로 치료된다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 라소폭시펜 이외의 선택적 ER 조절제로 치료하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제로 치료하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 추가 내분비 요법은 아로마타제 억제제로 치료하는 것이다.
- [0080] 다양한 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6)(CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립(palbociclib), 아베마시클립(abemaciclib), 또는 리보시클립(ribociclib)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적(mammalian target of rapamycin)(mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스(Everolimus)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제(phosphoinositide 3-kinase)(PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90(heat shock protein 90)(HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2)(HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맙(trastuzumab) (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)(HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트(vorinostat) (Zolinza<sup>®</sup>), 로미덱신(romidepsin) (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드(chidamide) (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트(panobinostat) (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트(belinostat) (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산(valproic acid) (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트(mocetinostat) (MGCD0103), 아벡시토스타트(abexinostat) (PCI-24781), 엔티노스타트(entinostat) (MS-275), 프라시노스타트

(pracinostat) (SB939), 레스미노스타트(resminostat) (4SC-201), 지비노스타트(givinostat) (ITF2357), 퀴시노스타트(quisinostat) (JNJ-26481585), 케벤텐(kevetrin), CUDC-101, AR-42, 테피노스타트(tefinostat) (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트(rocilinostat) (ACY-1215), 또는 설향(sulforaphane)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 체크포인트(checkpoint) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1(programmed cell death protein 1)(PD-1), 예정된 죽음-리간드 1(programmed death-ligand 1) (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) (CTLA-4)에 특이적인 항체이다. 특정 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 펌브롤리주맙(pembrolizumab) (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맙(nivolumab) (Opdivo<sup>®</sup>)이다. 특정 구체예에서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙(ipilimumab) (Yervoy<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0081] 일부 구체예에서, 상기 환자는 폐경 전이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2-유방암을 가진다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행하였다.

[0082] 일부 구체예에서, 상기 환자는 갱년기이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2-유방암을 가진다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행하였다.

[0083] 일부 구체예에서, 상기 환자는 폐경 후이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2-유방암을 가진다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행하였다.

**도면의 간단한 설명**

[0084] **5. 도면의 간단한 설명**

본 발명의 이들 및 다른 특징, 양태, 및 장점은 하기 설명, 및 다음의 첨부 도면과 관련하여 더 잘 이해될 것이다:

도 1a 및 도 1b는 Caov2 난소 암종 세포에서 ESR1 리간드 결합 도메인("LBD") 돌연변이에 대한 라소폭시펜의 효과를 나타내며, 도 1a는 상기 돌연변이 수용체가 기본적으로 활성(constitutively active)이고 17-β 에스트라디올("E2")에 반응하지 않는다는 것을 보여주고, 도 1b는 라소폭시펜이 투여량-반응 방식으로 상기 돌연변이 수용체 활성을 억제하는 것을 보여준다.

도 2a 및 도 2b는 SKBR3 유방 선암 세포에서 ESR1 LBD 돌연변이에 대한 라소폭시펜의 효과를 나타내며, 도 2a는 상기 돌연변이 수용체가 기본적으로 활성이고 17-β 에스트라디올(E2)에 반응하지 않는다는 것을 보여주고, 도 2b는 라소폭시펜이 투여량-반응 방식으로 상기 돌연변이 수용체 활성을 억제하는 것을 보여준다.

도 3a 및 도 3b는 안정적으로 형질도입된 MCF7 유방암 세포에서 ESR1 LBD 돌연변이에 대한 라소폭시펜의 효과를 나타내며, 도 3a는 라소폭시펜이 투여량 적정을 증가시킴에 따라 Y537S 돌연변이 수용체 활성을 억제하는 것을 보여주고, 도 3b는 라소폭시펜이 투여량 적정을 증가시킴에 따라 D538G 돌연변이 수용체 활성을 억제하는 것을 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0085] **6. 발명의 상세한 설명**

[0086] 내분비 요법은 종종 ER<sup>+</sup> 유방암의 치료 및 예방에 사용된다. 내분비 요법의 다른 유형에는 타목시펜(tamoxifen)과 같은, 선택적 ER 조절제 (SERMs); 풀베스트란트(fulvestrant)과 같은, 선택적 ER 분해제 (SERDs); 아로마타제 억제제 (AIs)를 포함한다. 내분비 요법은 ER<sup>+</sup> 유방암 여성에서 결과의 유의한 개선을 이끌었지만, 이의 효과는 고유한 및 획득된 내분비 재성에 의해 제한된다. 내분비 내성의 메커니즘에 대한 최근 연구는 어떤 경우에 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자 돌연변이가 ERα 단백질의 기본적 활성 상태로의 구조적 변화를 유도하고

타목시펜, 풀베스트란트, 및 에스트로겐 결합에 상대적으로 내성이 있는 리간드-비의존적 활성을 초래하는 것을 입증하였다. Jeselsohn *et al.*, *Clinical Cancer Research* 20(7): 1757-1767 (2014)을 참조한다.

[0087] 라소폭시펜은 비스테로이드성 선택적 ER 조절제 (SERM)이다. 그것은 에스트로겐 수용체에 대한 높은 결합 친화도를 가지며 조직-선택적 에스트로겐 작용제(agonist) 또는 길항제(antagonist)로서 작용한다. 이중-맹검, 위약-대조, 무작위 Postmenopausal Evaluation and Risk-Reduction with Lasofoxifene (PEARL) 시험에서, 라소폭시펜이 골다공증 위험을 감소시키는 것을 발견하였다. Cummings *et al.*, *The New England Journal of Medicine* 326(8): 686-696 (2010)을 참조한다. PEARL 시험에서, 라소폭시펜이 골다공증이 있는 갱년기 여성에서 유방암의 위험을 감소시키는 것으로 나타났다. LaCroix *et al.*, *Journal of the National Cancer Institute* 102(22): 1706-1715 (2010)을 참조한다. 그러나, 유방암 치료제로서 라소폭시펜의 상기 효과, 및 내분비 내성이 있는 암에서의 효과는, 이전에 결정된 바 없다.

[0088] *ESR1* 유전자에서 설계된 돌연변이를 가진 세포주를 사용하여, 라소폭시펜이 임상적으로 달성될 수 있는 농도에서 투여량-반응 방식으로 돌연변이 수용체 활성을 억제한다는 것을 발견하였고, 그 효과가 내분비 내성에 의해 배제되지 않는 라소폭시펜을 사용하여, ER<sup>+</sup> 국소 진행성 또는 전이성 유방암, ER<sup>+</sup> 원발성 유방암, 및 *ESR1* 돌연변이를 갖는 암을 포함하는, 다른 ER<sup>+</sup> 암을, 치료할 수 있는 방법을 새롭게 만들었다.

[0089] **6.1 치료 방법**

[0090] 따라서, 제 1 양태에서, 치료를 위해 에스트로겐 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 암으로 진단된 환자를 선택하는 것을 포함하는, 여성에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 상기 선택된 환자는 유효량의 라소폭시펜(lasofoxifene), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그(prodrug)로 치료된다.

[0091] **6.1.1. ER+ 암을 가진 환자**

[0092] 다양한 구체예에서, 상기 환자는 상기 환자의 샘플에서 수행된 면역조직화학법 (IHC)에 의해 ER<sup>+</sup> 암으로 진단되었다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup> 유방암으로 진단되었다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 ER<sup>+</sup> 원발성 유방암으로 진단되었다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 유방암 외의 ER<sup>+</sup> 암으로 진단되었다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 ER<sup>+</sup> 난소암으로 진단되었다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 ER<sup>+</sup> 폐암으로 진단되었다.

[0093] 일부 구체예에서, 상기 환자의 암의 세포는 에스트로겐 수용체 1 (*ESR1*) 유전자의 리간드 결합 도메인 (LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 획득을 획득하였다.

[0094] 일부 구체예에서, 상기 환자는 내분비 요법에 내성을 획득할 위험이 있다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체의 증가된 발현으로 인해 내분비 요법에 내성을 획득할 위험이 있다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체의 공동-활성제의 증가된 발현으로 인해 내분비 요법에 내성을 획득할 위험이 있다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐의 증가된 인산화 정도 및 활성 및 그의 공동-활성제로 인해 내분비 요법에 내성을 획득할 위험이 있다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 종양 미세환경 및 다른 숙주 관련 인자들의 변화로 인해 내분비 요법에 내성을 획득할 위험이 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체 1 (*ESR1*) 유전자의 돌연변이로 인해 내분비 요법에 내성을 획득할 위험이 있다.

[0095] 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자가 내성을 획득하는 내분비 요법은 (i) 선택적 ER 조절제 (SERM) 요법, (ii) 선택적 ER 분해제 (SERD) 요법, (iii) 아로마타제 억제제 요법 (AI), 또는 (iv) (i), (ii) 및/또는 (iii)의 임의의 조합이다.

[0096] **6.1.2. 내분비 요법으로 이전의 치료**

[0097] 다양한 구체예에서, 상기 ER+ 암 환자는 이전에 하나 이상의 내분비 요법 라인(line)으로 치료받았다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 이전에 하나의 내분비 요법 라인으로 치료받았다. 특정 다른 구체예에서, 상기 환자는 이전에 복수의 내분비 요법 라인으로 치료받았다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 이전에 두 가지 내분비 요법 라인으로 치료받았다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 이전에 세 가지 내분비 요법 라인으로 치료받았다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 이전에 네 가지 이상의 내분비 요법 라인으로 치료받았다.

[0098] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 선택적 ER 조절제 (selective ER

modulator)(SERM) 요법이다. 일부 구체예에서, 상기 선택적 ER 조절제는 타목시펜(tamoxifen), 라록시펜(raloxifene), 바제독시펜(bazedoxifene), 토레미펜(toremifene), 및 오스페미펜(ospemifene)으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 선택적 ER 조절제는 타목시펜이다.

[0099] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 선택적 ER 분해제(selective ER degrader)(SERD)이다. 다양한 구체예에서, 상기 선택적 ER 분해제는 에스트로겐 수용체에 결합하고 상기 수용체의 프로테아좀(proteasomal) 분해를 유도한다. 일부 구체예에서, 상기 선택적 ER 분해제는 SERD는 풀베스트란트(fulvestrant), RAD1901, ARN-810 (GDC-0810), 및 AZD9496으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 선택적 ER 분해제는 풀베스트란트이다.

[0100] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 아로마타제 억제제(AI)이다. 다양한 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 에스트로겐의 생성을 차단한다. 일부 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 엑세메스탄(exemestane) (Aromasin<sup>®</sup>), 레트로졸(letrozole) (Femara<sup>®</sup>), 및 아나스트로졸(anastrozole) (Arimidex<sup>®</sup>)로부터 선택된다.

[0101] 일부 구체예에서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 난소 억제(ovarian suppression)이다. 특정 구체예에서, 난소 억제는 난소 절제술(oophorectomy)에 의해 달성된다. 특정 구체예에서, 난소 억제는 GnRH 길항제의 투여에 의해 달성된다.

[0102] 특정 구체예에서, 상기 환자의 암은 이전의 내분비 요법 치료 후에 재발하거나 진행되었다. 일부 구체예에서, 상기 환자의 암은 타목시펜 치료 후에 재발하거나 진행되었다. 일부 구체예에서, 상기 환자의 암은 풀베스트란트 치료 후에 재발하거나 진행되었다. 일부 구체예에서, 상기 환자의 암은 아로마타제 억제제 치료 후에 재발하거나 진행되었다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자의 암은 다양한 내분비 요법 라인 치료 후에 재발하거나 진행되었다.

[0103] 일부 구체예에서, 상기 ER<sup>+</sup> 암 환자는 이전에 내분비 요법으로 치료받지 않았다.

[0104] 특정 구체예에서, 상기 환자는 라소폭시펜 외의 내분비 요법에 내성이 있다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 내재한 내분비 내성을 가진다. 일부 구체예에서, 상기 환자는 내분비 내성을 획득하였다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체의 증가된 발현으로 인해 내분비 요법에 내성이 있다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체의 공동-활성제의 증가된 발현으로 인해 내분비 요법에 내성이 있다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체의 증가된 인산화 정도 및 활성 및 그의 공동-활성제로 인해 내분비 요법에 내성이 있다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 종양 미세환경 및 다른 숙주 관련 인자의 변화로 인해 내분비 요법에 내성이 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 유전자 돌연변이로 인해 내분비 요법에 내성이 있다.

[0105] 다양한 구체예에서, 상기 환자는 라소폭시펜 외의 하나 이상의 SERMs의 임상 투여량에 내성이 있다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 타목시펜의 임상 투여량에 내성이 있다. 다양한 구체예에서, 상기 환자는 하나 이상의 SERDs의 임상 투여량에 내성이 있다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 풀베스트란트의 임상 투여량에 내성이 있다. 다양한 구체예에서, 상기 환자는 하나 이상의 아로마타제 억제제의 임상 투여량에 내성이 있다. 다양한 구체예에서, 상기 환자는 라소폭시펜 외의 하나 이상의 SERMs의 임상 투여량보다 것에 내성이 있다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 타목시펜의 임상 투여량보다 높은 것에 내성이 있다. 다양한 구체예에서, 상기 환자는 하나 이상의 SERDs의 임상 투여량보다 높은 것에 내성이 있다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 환자는 풀베스트란트의 임상 투여량보다 높은 것에 내성이 있다. 다양한 구체예에서, 상기 환자는 하나 이상의 아로마타제 억제제의 임상 투여량보다 높은 것에 내성이 있다.

[0106] 특정 구체예에서, 상기 ER<sup>+</sup> 암 환자는 내분비 내성을 갖는 것으로 입증되지 않았다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 검출 방법의 한계로 인해 내분비 내성을 갖는 것으로 입증되지 않았다.

[0107] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 암 치료 완료 후 ER<sup>+</sup> 암 환자에게 투여되었다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 환자에게 투여되어 잠재된 미세전이(occult micrometastasis)를 치료한다.

[0108] **6.1.3. 폐경 상태**

[0109] 일부 구체예에서, 상기 ER<sup>+</sup> 암 환자는 폐경 전이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 전이고 국소 진행성 또

는 전이성 ER<sup>+</sup> 암을 갖는다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 전이고 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup> 유방암을 갖는다.

[0110] 특정 구체예에서, 상기 ER<sup>+</sup> 암 환자는 갱년기이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 갱년기이고 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup> 암을 갖는다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 갱년기이고 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup> 유방암을 갖는다.

[0111] 전형적인 구체예에서, 상기 ER<sup>+</sup> 암 환자는 폐경 후이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 후이고 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup> 암을 갖는다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 폐경 후이고 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup> 유방암을 갖는다.

[0112] 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 유방암을 가진 폐경 전 여성에게 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 유방암을 가진 폐경 전 여성에게 투여되며, 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트로 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 하는 동안 진행된다.

[0113] 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 유방암을 가진 갱년기 여성에게 투여된다. 특정 구체예에서 라소폭시펜은 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 유방암을 가진 갱년기 여성에게 투여되며, 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트로 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 하는 동안 진행된다.

[0114] 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 유방암을 가진 폐경 후 여성에게 투여된다. 특정 구체예에서 라소폭시펜은 국소 진행성 또는 전이성 ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 유방암을 가진 폐경 후 여성에게 투여되며, 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트로 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 하는 동안 진행된다.

[0115] **6.1.4. ESR1 유전자의 돌연변이**

[0116] 다양한 구체예에서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체 α (ERα) 단백질을 코딩하는, 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 적어도 하나 이상의 돌연변이를 갖는 세포인, ER<sup>+</sup> 암을 가진다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 에스트로겐 수용체의 리간드-독립적 활성을 유도한다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 에스트로겐 수용체의 강화된 리간드 자극 활성을 유도한다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 내분비 요법에 내성을 유도한다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 종양 성장을 촉진시킨다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 암의 전이 활성을 증가시킨다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 돌연변이는 ER<sup>+</sup> 전이성 유방암의 전이 활성을 증가시킨다.

[0117] 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 희귀하고 검출할 수 없는 선-존재 클론으로부터 발생한다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 내분비 요법 치료 과정 중에 새롭게(*de novo*) 획득된다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 돌연변이는 유방암의 내분비 요법 치료 과정 중에 새롭게 획득된다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 내분비 요법 치료의 다수의 라인(line) 후에 새롭게 획득된다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 전이성 유방암의 내분비 요법 치료의 다수의 라인 후에 새롭게 획득된다. 다양한 구체예에서, 상기 돌연변이 클론은 확장하여 내분비 요법의 연속 라인의 과정에서보다 더 우세한 클론이 된다.

[0118] 일부 구체예에서, ESR1 유전자의 돌연변이는 미스센스 점 돌연변이(missense point mutation)이다. 일부 구체예에서, ESR1 유전자의 돌연변이는 절단 돌연변이(truncating mutation)이다. 일부 구체예에서, ESR1 유전자의 돌연변이는 유전자 증폭(gene amplification)이다. 일부 구체예에서, ESR1 유전자의 돌연변이는 게놈 재배치(genomic rearrangement)이다.

[0119] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 환자는 ESR1 유전자의 리간드 결합 도메인 (LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 ER<sup>+</sup> 암을 갖는다. 다양한 구체예에서, 상기 돌연변이의 적어도 하나는 D538, Y537, L536, P535, V534, S463, V392, 및 E380 로부터 선택된 아미노산에 있다. (상기 아미노산은 NCBI accession number NP\_000116.2인 ESR1 단백질에 따라 번호가 매겨져 있다.)

- [0120] 특정 구체예에서, 상기 돌연변이는 ER $\alpha$  단백질의 헬릭스(Helix) 12의 작용제(agonist) 형태의 안정성을 증가시킨다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 돌연변이는 에스트로겐 수용체의 그의 공동-활성제에의 결합을 증가시킨다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 돌연변이는 에스트로겐 수용체의 호르몬 독립적 활성을 유도한다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 돌연변이는 타목시펜, 풀베스트란트, 및/또는 아로마타제 억제제에 내성을 유도한다.
- [0121] 특정 구체예에서, 상기 돌연변이는 아미노산 D538에 있다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 돌연변이는 D538G이다.
- [0122] 특정 구체예에서, 상기 돌연변이는 아미노산 Y537에 있다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 돌연변이는 Y537S, Y537N, Y537C, 또는 Y537Q이다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 돌연변이는 Y537C이다.
- [0123] 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 아미노산 L536에 있다. 특정 구체예에서, 상기 돌연변이는 L536R 또는 L536Q이다.
- [0124] 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 아미노산 P535에 있다. 특정 구체예에서, 상기 돌연변이는 P535H이다.
- [0125] 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 아미노산 V534에 있다. 특정 구체예에서, 상기 돌연변이는 V534E이다.
- [0126] 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 아미노산 S463에 있다. 특정 구체예에서, 상기 돌연변이는 S463P이다.
- [0127] 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 아미노산 V392에 있다. 특정 구체예에서, 상기 돌연변이는 V392I이다.
- [0128] 일부 구체예에서, 상기 돌연변이는 아미노산 E380에 있다. 특정 구체예에서, 상기 돌연변이는 E380Q이다.
- [0129] **6.1.4.1. ESR1 유전자 돌연변이의 검출**
- [0130] 다양한 구체예에서, 상기 환자는 ESR1 유전자의 적어도 하나 이상의 돌연변이를 갖는 것으로 이전에 결정되었다. 본원에 기재된 방법의 일부 구체예는 ESR1 유전자의 돌연변이를 검출하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0131] 일부 구체예에서, 대규모 병렬식 차세대 시퀀싱 (next generation sequencing)(NGS)이 상기 환자의 암에서 에스트로겐 수용체 돌연변이를 검출하는데 사용된다. 특정 구체예에서, 전체 게놈이 서열화된다. 특정 구체예에서, 암-관련 유전자의 선택된 유전자 패널이 서열화된다. 특정 구체예에서, 주어진 유전자 세트 내에서 모든 코딩 엑손이 서열화된다. 특정 구체예에서, 주어진 유전자 세트 내에서 알려진 "핫스팟(hot spot)" 영역이 서열화된다. 그러나, 현재의 차세대 시퀀싱 기술의 내재적 오류율은 최대 1%이고, 탐지의 민감도 및 특이성을 제한한다. 일부 구체예에서, 표적 시퀀싱은 ESR1 돌연변이의 존재를 검출하는데 사용된다. 표적 시퀀싱은 더 깊은 시퀀싱을 허용하지만, 그것은 또한 현재 1% 오류율에 의해 제한된다. 일부 구체예에서, 감소된 시퀀싱 오류율을 갖는 방법이 사용된다. 특정 구체예에서, Safe-Sequencing System (Safe-SeqS)이 사용되며, 이는 최소 변이체의 확실한 식별을 허용하기 위해 각 주형 분자를 표지한다. Kinde *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(23): 9530-9535 (2011)을 참조한다. 특정 구체예에서, 초민감성 Duplex sequencing이 사용되며, 이는 DNA 이합체의 두 가닥 각각을 개별적으로 표지하고 서열화한다. Schmitt *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109(36): 14508-14513 (2012)을 참조한다. 일부 구체예에서, 디지털 액적(droplet) PCR이 사용되며, 이는 돌연변이 특이적 프라이머로 설계된, 단일 DNA 분자를 캡슐화하기 위해 수천 내지 수백만의 액적에서 DNA를 유화시킨다. Vogelstein and Kinzler, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96(16): 2322-2326 (1999) 및 Huggett *et al.*, *Clinical Chemistry* 61(1): 79-88 (2014)을 참조한다.
- [0132] 일부 구체예에서, ESR1 돌연변이의 검출은 초기 진단 시에 일어난다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이의 검출은 질병 진행, 재발(relapse), 또는 재발(recurrence) 시에 일어난다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이의 검출은 질병 진행 시에 일어난다. 일부 구체예에서, 상기 돌연변이의 검출은 질병이 안정적일 때 일어난다.
- [0133] 일부 구체예에서, 돌연변이 검출을 위해 하나 이상의 조직 표본이 획득된다. 특정 구체예에서, 상기 조직 표본은 종양 생검이다. 특정 구체예에서, 상기 조직 표본은 전이(metastases)의 생검이다. 일부 다른 구체예에서, 돌연변이 검출을 위해 액체 생검이 획득된다. 특정 구체예에서, 상기 액체 생검은 순환 종양 세포(CTCs)이다. 특정 다른 구체예에서, 상기 액체 생검은 혈액 샘플로부터의 무-세포 DNA이다.
- [0134] 특정 구체예에서, 상기 ESR1 돌연변이는 순환 종양 DNA(ctDNA) 분석에 의해 모니터링된다. 일부 구체예에서, 상기 ctDNA 분석은 치료 과정 전체에 걸쳐 수행된다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 ctDNA는 환자 혈액 샘플로부터 추출된다. 특정 구체예에서, 상기 ctDNA는 ESR1 돌연변이의 디지털 PCR 분석에 의해 평가된다.

[0135] **6.1.5. 에스트라디올 수준**

[0136] 다양한 구체예에서, ESR1 유전자 돌연변이의 존재에 기초하여 치료를 위해 선택된 환자는 혈청 에스트라디올 수준에 기초하여 추가로 선택된다.

[0137] 특정 구체예에서, ESR1 유전자 돌연변이를 갖는 ER<sup>+</sup> 암을 가진 환자의 혈청 에스트라디올 수준은 적어도 0.20 ng/dL, 예를 들어 적어도 0.25 ng/dL, 적어도 0.30 ng/dL, 적어도 0.35 ng/dL, 적어도 0.40 ng/dL, 적어도 0.45 ng/dL, 적어도 0.50 ng/dL, 적어도 0.55 ng/dL, 적어도 0.60 ng/dL, 적어도 0.65 ng/dL, 적어도 0.70 ng/dL, 적어도 0.75 ng/dL, 적어도 0.80 ng/dL, 적어도 0.85 ng/dL, 적어도 0.90 ng/dL, 적어도 0.95 ng/dL, 또는 적어도 1.0 ng/dL이다.

[0138] 특정 구체예에서, ESR1 유전자 돌연변이를 갖는 환자의 혈청 에스트라디올 수준은 약 0.20 ng/dL 내지 약 1.0 ng/dL, 예를 들어 약 0.20 ng/dL 내지 약 0.25 ng/dL, 약 0.25 ng/dL 내지 약 0.30 ng/dL, 약 0.30 ng/dL 내지 약 0.35 ng/dL, 약 0.35 ng/dL 내지 약 0.40 ng/dL, 약 0.40 ng/dL 내지 약 0.45 ng/dL, 약 0.45 ng/dL 내지 약 0.50 ng/dL, 약 0.50 ng/dL 내지 약 0.55 ng/dL, 약 0.55 ng/dL 내지 약 0.60 ng/dL, 약 0.60 ng/dL 내지 약 0.65 ng/dL, 약 0.65 ng/dL 내지 약 0.70 ng/dL, 약 0.70 ng/dL 내지 약 0.75 ng/dL, 약 0.75 ng/dL 내지 약 0.80 ng/dL, 약 0.80 ng/dL 내지 약 0.85 ng/dL, 약 0.85 ng/dL 내지 약 0.90 ng/dL, 약 0.90 ng/dL 내지 약 0.95 ng/dL, 약 0.95 ng/dL 내지 약 1.0 ng/dL이다.

[0139] **6.1.6. 보조 치료**

[0140] 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 보조 치료로서 상기 환자에게 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 보조 치료로서 단독으로 상기 환자에게 투여된다. 특정 다른 구체예에서, 라소폭시펜은 다른 내분비 요법과 조합하여 보조 치료로서 상기 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 1차 치료 후에 상기 환자에게 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 암의 수술적 제거 또는 감소 후에 상기 환자에게 투여된다.

[0141] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제 (AI)와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 투여된다. 다양한 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 엑세메스탄(exemestane) (Aromasin<sup>®</sup>), 레트로졸(letrozole) (Femara<sup>®</sup>), 또는 아나스트로졸(anastrozole) (Arimidex<sup>®</sup>)이다.

[0142] 다양한 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 상기 환자에게 뼈-관련 독성 영향을 일으킨다. 일부 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 상기 환자에게 골다공증을 일으킨다. 일부 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 상기 환자에게 뼈 손실을 일으킨다. 일부 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 상기 환자에게 골절을 일으킨다. 일부 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 상기 환자에게 뼈 통증을 일으킨다.

[0143] 다양한 구체예에서, 상기 아로마타제 억제제는 상기 환자에게 외음부 위축(vulvovaginal atrophy) (VVA)을 일으킨다.

[0144] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 상기 아로마타제 억제제의 투여 동안 연속적으로 투여된다. 일부 다른 구체예에서, 라소폭시펜은 상기 아로마타제 억제제의 투여 동안 주기적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜 및 상기 아로마타제 억제제는 함께 (동시에) 투여된다. 일부 다른 구체예에서, 라소폭시펜 및 상기 아로마타제 억제제는 개별적으로 (순차적으로) 투여된다.

[0145] 특정 구체예에서, 라소폭시펜의 투여 요법은 아로마타제 억제제의 투여 요법과 상이하다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜의 투여량은 아로마타제 억제제의 투여량과 상이하다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜의 투여 스케줄은 아로마타제 억제제의 투여 스케줄과 상이하다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜의 투여 경로는 아로마타제 억제제의 투여 경로와 상이하다.

[0146] 특정 구체예에서, 라소폭시펜의 투여 요법은 아로마타제 억제제의 투여 요법과 동일하다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜의 투여량은 아로마타제 억제제의 투여량과 동일하다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜의 투여 스케줄은 아로마타제 억제제의 투여 스케줄과 동일하다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜의 투여 경로는 아로마타제 억제제의 투여 경로와 동일하다.

[0147] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 1년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 2년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 3년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 4

년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 5년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 6년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 7년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 8년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 9년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 10년 동안 투여된다. 일부 다른 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자에게 10년 이상 동안 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 상기 환자의 암이 치료로 진행될 때까지 투여된다.

[0148] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 투여되어 상기 유방암 환자의 무병 생존을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 투여되어 상기 반대측 유방암의 발병율을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 아로마타제 억제제와 조합하여 보조 요법으로서 투여되어 암의 재발 또는 진행을 예방한다.

[0149] **6.2. 라소폭시펜**

[0150] 다양한 구체예에서, 상기 선택된 환자는 유효량의 라소폭시펜(lasofixifene), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그(prodrug)로 치료된다. 일부 바람직한 구체예에서, 라소폭시펜은 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 상기 선택된 환자에게 투여된다.

[0151] 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"은 비-독성 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. Gould, *International Journal of Pharmaceutics* 33: 201-217 (1986) 및 Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66(1): 1-19 (1977)을 참조한다. 그러나, 당업자에게 공지된 다른 염이 사용될 수 있다. 대표적인 유기 또는 무기 산은 염산(hydrochloric), 브롬산(hydrobromic), 요오드화수소산(hydriodic), 과염소산(perchloric), 황산(sulfuric), 질산(nitric), 인산(phosphoric), 아세트산(acetic), 프로피온산(propionic), 글리콜산(glycolic), 젖산(lactic), 숙신산(succinic), 말레익산(maleic), 푸마르산(fumaric), 말산(malic), 타르타르산(tartaric), 시트르산(citric), 벤조산(benzoic), 만델산(mandelic), 메탄술폰산(methanesulfonic), 히드록시메탄술폰산(hydroxyethanesulfonic), 벤젠술폰산(benzenesulfonic), 옥살산(oxalic), 팜산(pamoic), 2-나프탈렌술폰산(2-naphthalenesulfonic), p-톨루엔술폰산(p-toluenesulfonic), 사이클로헥산술폰산(cyclohexanesulfamic), 살리실산(salicylic), 사카린산(saccharinic) 또는 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 유기 또는 무기 염기는 벤자틴(benzathine), 클로로프로카인(chloroprocaine), 콜린(choline), 디에탄올아민(diethanolamine), 에틸렌디아민(ethylenediamine), 메글루민(meglumine), 프로카인(procaine), 알루미늄(aluminum), 칼슘(calcium), 리튬(lithium), 마그네슘(magnesium), 칼륨(potassium), 나트륨(sodium) 및 아연과 같은 염기성 또는 양이온성 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0152] 구체예는 또한 본원에 개시된 화합물의 프로드러그(prodrug)를 포함한다. 일반적으로, 이러한 프로드러그는 *생체 내에서* 상기 요구되는 화합물로 쉽게 전환될 수 있는 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여"는 기재된 다양한 질병의 구체적으로 개시된 화합물 또는 구체적으로 기재되어 있지 않으나, 개체에 투여된 후에 *생체 내에서* 특정 화합물로 전환되는 화합물로 치료를 포함한다. 적합한 프로드러그 유도체의 선택 및 제조에 대한 통상적인 절차는, 예를 들어, "*Design of Prodrugs*", H. Bundgaard, Elsevier, 1985에 기재되어 있다.

[0153] 상기 화합물에 대한 결정질 형태의 일부는 다형체로 존재할 수 있으며, 그 자체로 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 화합물 일부는 물 (즉, 수화물) 또는 일반적인 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있으며, 이러한 용매화물은 일부 구체예에 의해 포함되도록 의도된다.

[0154] 본원에 개시된 화합물의 제조 방법이 입체이성질체의 혼합물을 발생시키는 경우, 이 이성질체는 분취용 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 다른 입체특이적 합성 또는 분리에 의해 라세미 형태로 또는 개별 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체로 제조될 수 있다. 화합물은, 예를 들어, 광학 활성 염기와 염 형성에 의한 입체이성질체의 형성, 이어서 유리산(free acid)의 분별 결정 및 재생과 같은, 표준 기술에 의해 그 성분 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체로 분리될 수 있다. 화합물은 또한 입체이성질체 에스테르 또는 마이드의 형성, 이어서 크로마토그래피 분리 및 카이랄(chiral) 보조제의 제거에 의해 분리될 수 있다. 대신에, 화합물은 카이랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수 있다. 이의 모든 입체이성질체, 라세

믹 혼합물, 부분 입체 이성질체, 시스-트랜스 이성질체, 및 거울상 이성질체는 일부 구체예에 의해 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0155] **6.3. 약학 조성물**

[0156] 에스트로겐 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 암의 치료 방법은 약학적으로 유효량의 라소폭시펜(lasofixifene), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그(prodrug)를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 상기 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그는 약학 조성물로 조제될 수 있다. 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그 외에, 상기 조성물은 당업자에게 잘 알려진 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 완충제, 안정제 또는 다른 물질을 추가로 포함한다. 그러한 물질은 비-독성이어야 하고 상기 유효성분의 효능을 간섭해서는 안된다. 담체 또는 다른 물질의 정확한 성질은 투여 경로, 예를 들어, 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리(vaginal ring)에 의존할 수 있다.

[0157] 경구 투여용 약학 조성물은 정제, 캡슐, 분말 또는 액체 형태일 수 있다. 정제는 젤라틴 또는 보조제 같은 고체 담체를 포함할 수 있다. 액체 약학 조성물은 일반적으로 물, 석유, 동물 오일, 식물 오일, 미네랄 오일 또는 합성 오일 같은 액체 담체를 포함한다. 생리학적 생리 식염수, 텍스트로스 또는 다른 당류 용액 또는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 또한 포함될 수 있다.

[0158] 비경구 투여를 위해, 라소폭시펜은 무-파이로젠(pyrogen)이고 적절한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구적으로 허용 가능한 수용액의 형태일 수 있다. 당업자는, 예를 들어, 염화나트륨 주사액(Sodium Chloride Injection), 링거 주사제(Ringer's Injection), 젖산 링거 주사제(Lactated Ringer's Injection)과 같은 등장 부형제를 이용하여, 적절한 용액을 제조할 수 있다. 필요에 따라, 보존제, 안정화제, 완충제, 항산화제 및/또는 다른 첨가제가 포함될 수 있다.

[0159] 질 국소 투여용 약학 조성물은 연고, 크림, 젤 또는 로션의 형태일 수 있다. 질 국소 투여용 약학 조성물은 보통 물, 알코올, 동물 오일, 식물 오일, 미네랄 오일 또는 합성 오일을 포함할 수 있다. 탄화수소 (파라핀), 울팻(wool fat), 밀랍(beeswax), 마크로골(macrogol), 이멀시파잉 왁스(emulsifying wax) 또는 세트리미드(cetrimide)가 또한 포함될 수 있다.

[0160] 조성물은 치료될 상태에 따라, 단독으로 또는 다른 치료와 병행하여, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0161] **6.4. 치료 요법**

[0162] ER<sup>+</sup> 암의 치료를 위해 전술한 바와 같와 같은 약학 조성물의 형태로 유효량의 라소폭시펜을 투여하는 방법에서, 용어 "치료", "치료하는" 등은 일반적으로 바람직한 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻을 의도로 본원에서 사용될 수 있다. 상기 효과는 질병, 상태, 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 관점에서 예방적일 수 있고, 및/또는 질병 또는 상태 및/또는 부작용, 예를 들어 질병 또는 상태의 증상, 또는 그에 기인하는 것에 대한 부분적 또는 완전한 치료의 관점에서 치료적일 수 있다. 본원에서 사용된 "치료"는 포유 동물, 특히 인간의 질병 또는 상태의 임의의 치료를 포함하고, (a) 질병 또는 상태에 걸리기 쉽지만, 아직 그것을 가지고 있다고 진단되지 않을 수 있는 개체가 질병 또는 상태를 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질병 또는 상태를 억제하는 것 (예를 들어, 그의 발달을 막는 것); 또는 (c) 질병 또는 상태를 완화시키는 것 (예를 들어, 질병 또는 상태의 퇴행을 일으키는 것, 하나 이상의 증상의 개선을 제공하는 것)을 포함한다. 임의의 조건에서의 개선은 당업계에서 공지된 표준 방법 및 기술에 따라 쉽게 평가될 수 있다. 질병의 방법에 의해 치료되는 개체의 집단은 바람직하지 않은 상태 또는 질병을 앓고 있는 개체뿐만 아니라, 상태 또는 질병의 발병 위험이 있는 개체를 포함한다.

[0163] 용어 "유효량"은 그것이 투여되는 목적하는 효과를 생성하는 투여량을 의미한다. 정확한 투여량은 치료 목적에 따라 달라질 수 있고, 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다. Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)를 참조한다.

[0164] **6.4.1. 투여 경로**

[0165] 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리로 투여된다.

[0166] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 환자에게 경구 투여로 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day per, 예를 들어 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day, 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day, 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day, 경구로 약 2 mg/day 내지

경구로 약 5 mg/day, 경구로 약 3 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day, 경구로 약 4 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day, 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 4 mg/day, 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 4 mg/day, 경구로 약 2 mg/day 내지 경구로 약 4 mg/day, 경구로 약 3 mg/day 내지 경구로 약 4 mg/day, 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 3 mg/day, 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 3 mg/day, 경구로 약 2 mg/day 내지 경구로 약 3 mg/day, 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 2 mg/day, 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 2 mg/day, 또는 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 1 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day per로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 1.5 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 2 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 2.5 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 3 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 3.5 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 4 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 4.5 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 6 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 7 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 8 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 9 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 10 mg/day로 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 경구로 약 10 mg/day 이상으로 투여된다.

[0167] 특정 구체예에서, 라소폭시펜이 암이 내분비 내성을 획득하지 않은 환자에게 투여될 때, 라소폭시펜은 내분비 내성의 예방을 위해 경구로 약 0.5 mg/day 미만으로 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜이 보조 치료로서 암 환자에게 투여될 때, 라소폭시펜은 내분비 내성의 예방을 위해 경구로 약 0.5 mg/day 미만으로 투여될 수 있다.

[0168] 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 1일에 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 2일에 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 3일에 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 4일에 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 5일에 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 6일에 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 1주에 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 2주에 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 3주에 1회 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 1달에 1회 투여된다.

[0169] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 환자에게 질 내 고리 투여로 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 2주에 1회 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 3주에 1회 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 1달에 1회 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 2달에 1회 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 3달에 1회 투여된다. 이러한 구체예의 일부에서, 라소폭시펜은 4달에 1회 투여된다.

[0170] 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 ER<sup>+</sup> 암 환자에게 1년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 상기 환자에게 2년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 상기 환자에게 3년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 상기 환자에게 4년 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜은 상기 환자에게 5년 동안 투여된다. 일부 다른 구체예에서, 라소폭시펜은 상기 환자에게 5년 이상 동안 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 환자의 암이 치료에 진행될 때까지 상기 환자에게 투여된다.

[0171] **6.4.2. 복합 요법**

[0172] 다양한 구체예에서, 라소폭시펜은 단독으로 또는 다른 요법과 함께 투여된다. 특정 구체예에서, 라소폭시펜은 단독으로 또는 적어도 하나 이상의 다른 요법과 함께 투여된다. 일부 구체예에서, 라소폭시펜 및 다른 요법은 함께 (동시에) 투여된다. 일부 다른 구체예에서, 라소폭시펜 및 다른 요법은 상이한 시간에 (순차적으로) 투여된다.

[0173] 특정 구체예에서, 환자가 치료받는 추가 요법은 내분비 요법이다. 다양한 구체예에서, 환자는 추가 내분비 요법의 적어도 하나 이상의 라인으로 치료된다. 일부 구체예에서, 환자는 추가 내분비 요법의 하나의 라인으로 치료된다. 일부 다른 구체예에서, 환자는 추가 내분비 요법의 다중 라인으로 치료된다.

[0174] 일부 구체예에서, 환자는 원래의 투여량으로 추가 내분비 요법으로 치료된다. 일부 다른 구체예에서, 환자는 원래의 투여량보다 높은 투여량으로 추가 내분비 요법으로 치료된다. 특정 구체예에서, 환자는 원래의 통량보다 낮은 투여량으로 추가 내분비 요법으로 치료된다.

[0175] 특정 구체예에서, 추가 내분비 요법은 라소폭시펜 외에 선택적 ER 조절제 (selective ER modulator)(SERM)로의

치료이다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 선택적 ER 조절제는 타목시펜(tamoxifen), 라록시펜(raloxifene), 바제독시펜(bazedoxifene), 토레미펜(toremifene) 및 오스페미펜(ospemifene)으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 선택적 ER 조절제는 타목시펜이다.

[0176] 특정 구체예에서, 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제 (selective ER degrader)(SERD)로의 치료이다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 선택적 ER 분해제는 풀베스트란트(fulvestrant), RAD1901, ARN-810 (GDC-0810), 및 AZD9496로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 선택적 ER 분해제는 풀베스트란트이다.

[0177] 특정 구체예에서, 추가 내분비 요법은 아로마타제(aromatase) 억제제로의 치료이다. 이러한 구체예의 일부에서, 상기 아로마타제 억제제는 엑세메스탄(exemestane) (Aromasin<sup>®</sup>), 레트로졸(letrozole) (Femara<sup>®</sup>), 및 아나스트로졸(anastrozole) (Arimidex<sup>®</sup>)로부터 선택된다.

[0178] 다양한 구체예에서, 추가 요법은 유효량의 세포 주기 억제제의 상기 환자에게 투여하는 것이다. 특정 구체예에서, 추가 요법은 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6)(CDK4/6) 억제제의 투여이다. 일부 구체예에서, 추가 요법은 팔보시클립(palbociclib), 아베마시클립(abemaciclib), 및 리보시클립(ribociclib)의 군으로부터 선택된 CDK4/6 억제제이다.

[0179] 일부 구체예에서, 추가 요법은 상기 환자에게 ER 전사 활성화와 교차-반응하고 활성화시키는 경로의 억제제의 투여하는 것이다. 특정 구체예에서, 추가 요법은 포유류 라파마이신 표적(mammalian target of rapamycin)(mTOR) 억제제이다. 구체적인 구체예에서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스(Everolimus)이다. 이러한 구체예의 일부에서, 에베로리무스와 함께 라소폭시펜은 단일 요법으로 또는 CDK4/6 억제제와 함께 비-스테로이드성 AI 및/또는 풀베스트란트로 진행된 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성에게 투여된다. 다양한 구체예에서, 추가 요법은 포스포이노시타이드 3-키나아제(phosphoinositide 3-kinase)(PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90(heat shock protein 90)(HSP90) 억제제이다.

[0180] 다양한 구체예에서, 추가 요법은 상기 환자에게 유효량의 성장 인자 억제제의 투여하는 것이다. 특정 구체예에서, 추가 요법은 인간 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2)(HER2) 억제제이다. 일부 구체예에서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맙(trastuzumab) (Herceptin<sup>®</sup>)이다. 일부 다른 구체예에서, 상기 HER2 억제제는 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla<sup>®</sup>)이다.

[0181] 일부 구체예에서, 추가 요법은 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)(HDAC) 억제제를 투여하는 것이다. 다양한 구체예에서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트(vorinostat) (Zolinza<sup>®</sup>), 로미렙신(romidepsin) (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드(chidamide) (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트(panobinostat) (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트(belinostat) (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산(valproic acid) (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트(mocetinostat) (MGCD0103), 아벡시토스타트(abexinostat) (PCI-24781), 엔티노스타트(entinostat) (MS-275), 프라시노스타트(pracinostat) (SB939), 레스미노스타트(resminostat) (4SC-201), 지비노스타트(givinostat) (ITF2357), 퀴시노스타트(quisinostat) (JNJ-26481585), 케벳트린(kevetrin), CUDC-101, AR-42, 테피노스타트(tefinostat) (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트(rocilinostat) (ACY-1215), 또는 설했라판(sulforaphane)이다. 특정 구체예에서, 상기 HDAC 억제제는 상기 환자가 HER2 억제제로 치료되지 않는다는 조건 하에 엔티노스타트 (MS-275)이다. 특정 다른 구체예에서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트 (Zolinza<sup>®</sup>)이다. 또 다른 특정 구체예에서, 상기 HDAC 억제제는 로미렙신 (Istodax<sup>®</sup>)이다.

[0182] 일부 구체예에서, 추가 요법은 상기 환자에게 유효량의 체크포인트(checkpoint) 억제제를 투여하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1(programmed cell death protein 1)(PD-1), 예정된 죽음-리간드 1(programmed death-ligand 1) (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) (CTLA-4)에 특이적인 항체이다. 일부 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 펌브롤리주맙(pembrolizumab) (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맙(nivolumab) (Opdivo<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙(ipilimumab) (Yervoy<sup>®</sup>)이다.

[0183] 특정 구체예에서, 추가 요법은 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것이다.

- [0184] 일부 구체예에서, 추가 요법은 상기 환자에게 유효량의 데노수맙(denosumab)을 투여하는 것이다.
- [0185] 일부 구체예에서, 추가 요법은 상기 환자에게 유효량의 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) (SNRI), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor) (SSIR), 또는 가바펜틴(gabapentin)을 투여하는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 SNRI는 벤라팍신(venlafaxine) (Effexor<sup>®</sup>)이다.
- [0186] **6.4.3. 임상 중점**
- [0187] **6.4.3.1. 1 차 임상 중점**
- [0188] 다양한 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 암 환자의 무병 생존을 증가시키기 위해 유효량의 라소폭시펜을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 암의 재발을 감소시키기 위해 유효량의 라소폭시펜을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 암의 재발까지의 시간을 증가시키기 위해 유효량의 라소폭시펜을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 암의 전이를 감소시키기 위해 유효량의 라소폭시펜을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 암 환자의 무-진행 생존 기간을 증가시키기 위해 유효량의 라소폭시펜을 투여하는 것을 포함한다.
- [0189] 다양한 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 유방암 환자의 무병 생존을 증가시킨다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 유방암의 재발을 감소시킨다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 유방암의 재발까지의 시간을 증가시킨다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 유방암의 뼈로의 전이를 감소시킨다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 유방암의 뼈 외의 조직으로의 전이를 감소시킨다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 ER<sup>+</sup> 유방암 환자의 무-진행 생존 기간을 증가시킨다.
- [0190] 다양한 구체예에서, 상기 방법은 내분비 내성이 있는 ER<sup>+</sup> 암 환자의 무병 생존을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 내분비 내성이 있는 환자에서 암의 재발을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 내분비 내성이 있는 환자에서 암의 재발까지의 시간을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 내분비 내성이 있는 환자에서 암의 전이를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 내분비 내성이 있는 ER<sup>+</sup> 암 환자의 무-진행 생존 기간을 증가시킨다.
- [0191] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 방법은 내분비 내성을 발달시키는 ER<sup>+</sup> 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 무병 생존을 증가시키거나, 재발을 감소시키거나, 재발까지의 시간을 증가시키거나, 전이를 감소시키거나, 및/또는 무-진행 생존 기간을 증가시킨다. 특정 구체예에서, 상기 유방암은 본원에서 논의된 하나 이상의 ESR1 돌연변이를 획득함으로써 내분비 내성을 발달시킨다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 선택적 압력을 감소시키고 치료 동안 ER<sup>+</sup> 국소 진행성 또는 전이성 유방암에서 내분비 내성 클론의 증가를 예방한다.
- [0192] **6.4.3.2. 2차 임상 중점**
- [0193] 일부 구체예에서, 상기 방법은 골다공증을 유발하거나 잘 걸리게 하는 하나 이상의 약물로 동시에 치료되는 여성의 골절 및 골 손실을 예방하는 데 효과적이다.
- [0194] 일부 구체예에서, 상기 방법은 외음부 위축 (VVA)를 유발하거나 잘 걸리게 하는 하나 이상의 약물로 동시에 치료되는 여성에서 질 pH를 감소시키고, 질 윤활을 증가시키고, 및/또는 질 세포 성숙 지수를 개선하는 데 효과적이다.
- [0195] 일부 구체예에서, 상기 방법은 성기능 장애를 유발하거나 잘 걸리게 하는 하나 이상의 약물로 동시에 치료되는 여성에서 성기능 장애의 하나 이상의 증상을 감소시킨다.
- [0196] 일부 구체예에서, 상기 방법은 일과성 홍조(hot flash)를 유발하거나 잘 걸리게 하는 하나 이상의 약물로 동시에 치료되는 여성에서 일과성 홍조를 치료한다.
- [0197] 일부 구체예에서, 상기 방법은 관절 통증, 비뇨 생식기 증상, 골 손실, 및 골절로부터 선택되는 하나 이상의 삶의 질 측정치를 증가시킨다.

- [0198] **6.5. 추가 구체예**
- [0199] 추가 구체예는 하기 번호가 매겨진 구체예에서 제공된다.
- [0200] 1. a) 치료를 위해 에스트로겐 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 국소 진행성 또는 전이성 유방암으로 진단받은 여성을 선택하는 것; 및
- [0201] b) 상기 선택된 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것:
- [0202] 을 포함하는, 여성에서 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법.
- [0203] 2. 구체예 1에 있어서, 상기 환자는 이전에 내분비 요법의 하나 이상의 라인(line)으로 치료받은, 방법.
- [0204] 3. 구체예 2에 있어서, 상기 환자는 이전에 내분비 요법의 복수의 라인으로 치료받은, 방법.
- [0205] 4. 구체예 2 또는 구체예 3에 있어서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 선택적 ER 조절제 (SERM)인, 방법.
- [0206] 5. 구체예 4에 있어서, 상기 SERM은 타목시펜(tamoxifen), 라록시펜(raloxifene), 바제독시펜(bazedoxifene), 토레미펜(toremifene) 또는 오스페미펜(ospemifene)인, 방법.
- [0207] 6. 구체예 2 또는 구체예 3에 있어서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비요법은 선택적 ER 분해제인, 방법.
- [0208] 7. 구체예 6에 있어서, 상기 SERM은 풀베스트란트(fulvestrant), RAD1901, ARN-810 (GDC-0810), 또는 AZD9496인, 방법.
- [0209] 8. 구체예 2 또는 구체예 3에 있어서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비요법은 아로마타제(aromatase) 억제제인, 방법.
- [0210] 9. 구체예 8에 있어서, 상기 아로마타제 억제제는 엑세메스탄(exemestane) (Aromasin<sup>®</sup>), 레트로졸(letrozole) (Femara<sup>®</sup>), 또는 아나스트로졸(anastrozole) (Arimidex<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0211] 10. 구체예 2 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 내분비 요법 후에 질병 진행(disease progression)을 갖는, 방법.
- [0212] 11. 구체예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자의 국소 진행성 또는 전이성 암은 라소폭시펜 외의 내분비 요법에 내성이 있는, 방법.
- [0213] 12. 구체예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자의 국소 진행성 또는 전이성 암은 에스트로겐 수용체 1 (Estrogen Receptor 1)(ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는, 방법.
- [0214] 13. 구체예 12에 있어서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 것으로 이전에 결정된, 방법.
- [0215] 14. 구체예 13에 있어서, 상기 환자가 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 것을 결정하는: 초기 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0216] 15. 구체예 12 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 D538, Y537, L536, P535, V534, S463, V392, 및 E380 중 임의의 하나에 있는 것인, 방법.
- [0217] 16. 구체예 15에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 D538에 있는 것인, 방법.
- [0218] 17. 구체예 16에 있어서, 상기 돌연변이는 D538G인, 방법.
- [0219] 18. 구체예 15에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 Y537에 있는 것인, 방법.
- [0220] 19. 구체예 18에 있어서, 상기 돌연변이는 Y537S, Y537N, Y537C, 또는 Y537Q인, 방법.

- [0221] 20. 구체예 19에 있어서, 상기 돌연변이는 Y537C인, 방법.
- [0222] 21. 구체예 15에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 L536에 있는 것인, 방법.
- [0223] 22. 구체예 21에 있어서, 상기 돌연변이는 L536R 또는 L536Q인, 방법.
- [0224] 23. 구체예 15에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 P535에 있는 것인, 방법.
- [0225] 24. 구체예 23에 있어서, 상기 돌연변이는 P535H인, 방법.
- [0226] 25. 구체예 15에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 V534에 있는 것인, 방법.
- [0227] 26. 구체예 25에 있어서, 상기 돌연변이는 V534E인, 방법.
- [0228] 27. 구체예 15에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 S463에 있는 것인, 방법.
- [0229] 28. 구체예 27에 있어서, 상기 돌연변이는 S463P인, 방법.
- [0230] 29. 구체예 15에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 V392에 있는 것인, 방법.
- [0231] 30. 구체예 29에 있어서, 상기 돌연변이는 V392I인, 방법.
- [0232] 31. 구체예 15에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 E380에 있는 것인, 방법.
- [0233] 32. 구체예 31에 있어서, 상기 돌연변이는 E380Q인, 방법.
- [0234] 33. 구체예 12 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자의 혈청 에스트라디올(estradiol) 수준은 적어도 0.35 ng/dL인, 방법.
- [0235] 34. 구체예 12 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자의 혈청 에스트라디올 수준은 약 0.30 ng/dL 내지 약 0.35 ng/dL인, 방법.
- [0236] 35. 구체예 12 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자의 혈청 에스트라디올 수준은 약 0.25 ng/dL 내지 약 0.30 ng/dL인, 방법.
- [0237] 36. 구체예 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여되는, 방법.
- [0238] 37. 구체예 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리(vaginal ring) 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0239] 38. 구체예 37에 있어서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0240] 39. 구체예 38에 있어서, 라소폭시펜은 경구로(per os)(p.o.) 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0241] 40. 구체예 39에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0242] 41. 구체예 40에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0243] 42. 구체예 40에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0244] 43. 구체예 40에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0245] 44. 구체예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 1달에 1회 투여되는, 방법.
- [0246] 45. 구체예 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나 이상의 추가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

- [0247] 46. 구체에 45에 있어서, 상기 환자는 원래 투여량(original doses)으로 추가 내분비 요법으로 치료되는, 방법.
- [0248] 47. 구체에 45에 있어서, 상기 환자는 원래 투여량보다 더 높은 투여량으로 상기 추가 내분비 요법으로 치료되는, 방법.
- [0249] 48. 구체에 45 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 라소폭시펜 이외의 선택적 ER 조절제(SERM)로 치료하는 것인, 방법.
- [0250] 49. 구체에 45 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제(SERD)로 치료하는 것인, 방법.
- [0251] 50. 구체에 45 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 아로마타제 억제제로 치료하는 것인, 방법.
- [0252] 51. 구체에 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6)(CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0253] 52. 구체에 51에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 팔보시클립(palbociclib), 아베마시클립(abemaciclib), 또는 리보시클립(ribociclib)인, 방법.
- [0254] 53. 구체에 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적(mammalian target of rapamycin)(mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0255] 54. 구체에 53에 있어서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스(Everolimus)인, 방법.
- [0256] 55. 구체에 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제(phosphoinositide 3-kinase)(PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90(heat shock protein 90)(HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0257] 56. 구체에 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2)(HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0258] 57. 구체에 56에 있어서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맙(trastuzumab) (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0259] 58. 구체에 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)(HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0260] 59. 구체에 58에 있어서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트(vorinostat) (Zolinza<sup>®</sup>), 로미덱신(romidepsin) (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드(chidamide) (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트(panobinostat) (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트(belinostat) (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산(valproic acid) (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트(mocetinostat) (MGCD0103), 아벡시토스타트(abexinostat) (PCI-24781), 엔티노스타트(entinostat) (MS-275), 프라시노스타트(pracinostat) (SB939), 레스미노스타트(resminostat) (4SC-201), 지비노스타트(givinostat) (ITF2357), 퀴시노스타트(quisinostat) (JNJ-26481585), 케베트린(kevetrin), CUDC-101, AR-42, 테피노스타트(tefinostat) (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트(rocilinostat) (ACY-1215), 또는 설폴라판(sulforaphane)인, 방법.
- [0261] 60. 구체에 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 체크포인트(checkpoint) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0262] 61. 구체에 60에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1(programmed cell death protein 1)(PD-1), 예정된 죽음-리간드 1(programmed death-ligand 1) (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) (CTLA-4)에 특이적인 항체인, 방법.
- [0263] 62. 구체에 61에 있어서, 상기 PD-1 항체는 펌브롤리주맙(pembrolizumab) (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맙(nivolumab) (Opdivo<sup>®</sup>)인, 방법.

- [0264] 63. 구체예 61에 있어서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙(ipilimumab) (Yervoy<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0265] 64. 구체예 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0266] 65. 구체예 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 전인, 방법.
- [0267] 66. 구체예 65에 있어서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 가진, 방법.
- [0268] 67. 구체예 65에 있어서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행한, 방법.
- [0269] 68. 구체예 1 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 갱년기인, 방법.
- [0270] 69. 구체예 68에 있어서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 가진, 방법.
- [0271] 70. 구체예 69에 있어서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행한, 방법.
- [0272] 71. 구체예 1 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 후인, 방법.
- [0273] 72. 구체예 71에 있어서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 가진, 방법.
- [0274] 73. 구체예 72에 있어서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행한, 방법.
- [0275] 74. a) 치료를 위해 에스트로겐 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 원발성 유방암으로 진단받은 환자를 선택하는 것; 및
- [0276] b) 상기 선택된 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것;
- [0277] 을 포함하는, 여성에서 원발성 유방암을 치료하는 방법.
- [0278] 75. 구체예 74에 있어서, 라소폭시펜은 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여되는, 방법.
- [0279] 76. 구체예 74 또는 구체예 75에 있어서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0280] 77. 구체예 76에 있어서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0281] 78. 구체예 77에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0282] 79. 구체예 78에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0283] 80. 구체예 79에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0284] 81. 구체예 79에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0285] 82. 구체예 79에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0286] 83. 구체예 74 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 1달에 1회 투여되는, 방법.
- [0287] 84. 구체예 74 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나 이상의 추가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0288] 85. 구체예 84에 있어서, 상기 환자는 원래 투여량(original doses)으로 추가 내분비 요법으로 치료되는, 방법.
- [0289] 86. 구체예 84에 있어서, 상기 환자는 원래 투여량보다 더 높은 투여량으로 상기 추가 내분비 요법으로 치료되는, 방법.
- [0290] 87. 구체예 84 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 라소폭시펜 이외의 선택적 ER 조절제

(SERM)로 치료하는 것인, 방법.

- [0291] 88. 구체에 84 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제(SERD)로 치료하는 것인, 방법.
- [0292] 89. 구체에 84 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 아로마타제 억제제로 치료하는 것인, 방법.
- [0293] 90. 구체에 74 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6 (CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0294] 91. 구체에 90에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 팔보시클립, 아베마시클립, 또는 리보시클립인, 방법.
- [0295] 92. 구체에 74 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적 (mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0296] 93. 구체에 92에 있어서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스인, 방법.
- [0297] 94. 구체에 74 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제 (PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90 (HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0298] 95. 구체에 74 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2 (HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0299] 96. 구체에 95에 있어서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맙 (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신 (Kadcyla<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0300] 97. 구체에 74 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0301] 98. 구체에 97에 있어서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트 (Zolinza<sup>®</sup>), 로미덱신 (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드 (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트 (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트 (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산 (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트 (MGCD0103), 아백시토스타트 (PCI-24781), 엔티노스타트 (MS-275), 프라시노스타트 (SB939), 레스미노스타트 (4SC-201), 지비노스타트 (ITF2357), 퀴시노스타트 (JNJ-26481585), 케베트린, CUDC-101, AR-42, 테피노스타트 (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트 (ACY-1215), 또는 셀포라판인, 방법.
- [0302] 99. 구체에 74 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0303] 100. 구체에 99에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1 (PD-1), 예정된 죽음-리간드 1 (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4 (CTLA-4)에 특이적인 항체인, 방법.
- [0304] 101. 구체에 100에 있어서, 상기 PD-1 항체는 펌브롤리주맙 (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맙 (Opdivo<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0305] 102. 구체에 100에 있어서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙 (Yervoy<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0306] 103. 구체에 74 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0307] 104. 구체에 74 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 전인, 방법.
- [0308] 105. 구체에 74 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 갱년기인, 방법.
- [0309] 106. 구체에 74 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 후인, 방법.
- [0310] 107. ER<sup>+</sup> 유방암에 대해 1차 치료를 받은 환자에게 아로마타제 억제제와 조합하여, 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것:

- [0311] 을 포함하는, 에스트로겐 수용체 양성(ER<sup>+</sup>) 유방암에 대한 보조 치료 방법.
- [0312] 108. 구체예 107에 있어서, 라소폭시펜은 라소폭시펜은 아로메타제 억제제의 투여 중에 연속적으로 투여되는, 방법.
- [0313] 109. 구체예 107에 있어서, 라소폭시펜은 아로메타제 억제제의 투여 중에 주기적으로 투여되는, 방법.
- [0314] 110. 구체예 107 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 상기 라소폭시펜의 투여 요법은 아로메타제 억제제의 투여 요법과 상이한, 방법.
- [0315] 111. 구체예 107 내지 110 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여되는, 방법.
- [0316] 112. 구체예 107 내지 111 중 어느 하나에 있어서, 상기 아로메타제 억제제는 엑세메스탄 (Aromasin<sup>®</sup>), 레트로졸 (Femara<sup>®</sup>), 또는 아나스트로졸 (Arimidex<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0317] 113. 구체예 107 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0318] 114. 구체예 113에 있어서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0319] 115. 구체예 114에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 (per os) 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0320] 116. 구체예 115에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0321] 117. 구체예 116에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0322] 118. 구체예 116에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0323] 119. 구체예 116에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0324] 120. 구체예 107 내지 119 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 1달에 1회 투여되는, 방법.
- [0325] 121. 구체예 107 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 추가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0326] 122. 구체예 121에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제 (SERD)로 치료하는 것인, 방법.
- [0327] 123. 구체예 107 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6 (CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0328] 124. 구체예 123에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 팔보시클립, 아베마시클립, 또는 리보시클립인, 방법.
- [0329] 125. 구체예 107 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적 (mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0330] 126. 구체예 125에 있어서, 상기 mTOR 억제제는 에베롤리무스(Everolimus)인, 방법.
- [0331] 127. 구체예 107 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제 (PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90 (HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0332] 128. 구체예 107 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2 (HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0333] 129. 구체예 128에 있어서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맙 (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신 (Kadcyla<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0334] 130. 구체예 107 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

- [0335] 131. 구체예 130에 있어서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트 (Zolinza<sup>®</sup>), 로미렙신 (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드 (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트 (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트 (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산 (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트 (MGCD0103), 아백시토스타트 (PCI-24781), 엔티노스타트 (MS-275), 프라시노스타트 (SB939), 레스미노스타트 (4SC-201), 지비노스타트 (ITF2357), 퀴시노스타트 (JNJ-26481585), 케베트린, CUDC-101, AR-42, 테피노스타트 (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트 (ACY-1215), 또는 설포라판인, 방법.
- [0336] 132. 구체예 107 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0337] 133. 구체예 132에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1 (PD-1), 예정된 죽음-리간드 1 (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4 (CTLA-4)에 특이적인 항체인, 방법.
- [0338] 134. 구체예 133에 있어서, 상기 PD-1 항체는 캄브롤리주맙 (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맙 (Opdivo<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0339] 135. 구체예 133에 있어서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙 (Yervoy<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0340] 136. 구체예 107 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0341] 137. 구체예 107 내지 136 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 골량(bone mass)을 개선시키기에 충분한 양 및 일정으로 투여되는, 방법.
- [0342] 138. 구체예 107 내지 136 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 VVA의 증상을 개선시키기에 충분한 양 및 일정으로 투여되는, 방법.
- [0343] 139. 구체예 107 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 전인, 방법.
- [0344] 140. 구체예 107 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 갱년기인, 방법.
- [0345] 141. 구체예 107 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 후인, 방법.
- [0346] 142. a) 치료를 위해 유방암 이외에, 에스트로겐 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 암으로 진단받았고, 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 환자를 선택하는 것; 및
- [0347] b) 상기 선택된 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것;
- [0348] 을 포함하는, 여성에서 유방암 이외의 암을 치료하는 방법.
- [0349] 143. 구체예 142에 있어서, 상기 환자는 ER<sup>+</sup> 난소암으로 진단받은, 방법.
- [0350] 144. 구체예 142에 있어서, 상기 환자는 ER<sup>+</sup> 폐암으로 진단받은, 방법.
- [0351] 145. 구체예 142 내지 144 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여되는, 방법.
- [0352] 146. 구체예 142 내지 145 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0353] 147. 구체예 146에 있어서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0354] 148. 구체예 147에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 (per os) 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0355] 149. 구체예 148에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0356] 150. 구체예 149에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0357] 151. 구체예 149에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여되는, 방법.

- [0358] 152. 구체예 149에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0359] 153. 구체예 142 내지 152 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 1달에 1회 투여되는, 방법.
- [0360] 154. 구체예 142 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나 이상의 추가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0361] 155. 구체예 154에 있어서, 상기 환자는 원래 투여량(original doses)으로 추가 내분비 요법으로 치료되는, 방법.
- [0362] 156. 구체예 154에 있어서, 상기 환자는 원래 투여량보다 더 높은 투여량으로 상기 추가 내분비 요법으로 치료되는, 방법.
- [0363] 157. 구체예 154 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 라소폭시펜 이외의 선택적 ER 조절제 (SERM)로 치료하는 것인, 방법.
- [0364] 158. 구체예 154 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제 (SERD)로 치료하는 것인, 방법.
- [0365] 159. 구체예 154 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 아로마타제 억제제로 치료하는 것인, 방법.
- [0366] 160. 구체예 142 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6 (CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0367] 161. 구체예 160에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 팔보시클립, 아베마시클립, 또는 리보시클립인, 방법.
- [0368] 162. 구체예 142 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적 (mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0369] 163. 구체예 162에 있어서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스(Everolimus)인, 방법.
- [0370] 164. 구체예 142 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제 (PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90 (HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0371] 165. 구체예 142 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2 (HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0372] 166. 구체예 165에 있어서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맵 (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맵 엠탄신 (Kadcyla<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0373] 167. 구체예 142 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0374] 168. 구체예 167에 있어서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트 (Zolinza<sup>®</sup>), 로미덱신 (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드 (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트 (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트 (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산 (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트 (MGCD0103), 아백시토스타트 (PCI-24781), 엔티노스타트 (MS-275), 프라시노스타트 (SB939), 레스미노스타트 (4SC-201), 지비노스타트 (ITF2357), 퀴시노스타트 (JNJ-26481585), 케베트린, CUDC-101, AR-42, 테피노스타트 (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트 (ACY-1215), 또는 설포라판인, 방법.
- [0375] 169. 구체예 142 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0376] 170. 구체예 169에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1 (PD-1), 예정된 죽음-리간드 1 (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4 (CTLA-4)에 특이적인 항체인, 방법.
- [0377] 171. 구체예 170에 있어서, 상기 PD-1 항체는 펌브롤리주맵 (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맵 (Opdivo<sup>®</sup>)인, 방법.

- [0378] 172. 구체예 170에 있어서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙 (Yervoy<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0379] 173. 구체예 142 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0380] 174. 구체예 142 내지 173 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 전인, 방법.
- [0381] 175. 구체예 142 내지 173 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 갱년기인, 방법.
- [0382] 176. 구체예 142 내지 173 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 후인, 방법.
- [0383] 177. 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 획득의 위험성이 있는 유방암을 앓는 여성 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 상기 여성 환자를 치료하는 방법.
- [0384] 178. 내분비 요법에 대한 내성 획득의 위험성이 있는 유방암을 앓는 여성 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는 상기 여성 환자를 치료하는 방법으로, 선택적으로 상기 내분비 요법은 (i) 선택적 ER 조절제 (SERM) 요법, (ii) 선택적 ER 분해제 (SERD) 요법, (iii) 아로마타제 억제제 (AI) 요법, 또는 (iv) (i), (ii) 및/또는 (iii)의 임의의 조합인, 방법.
- [0385] 179. 구체예 177 또는 구체예 178에 있어서, 상기 환자는 원발성 유방암을 가지는, 방법.
- [0386] 180. 구체예 179에 있어서, 상기 원발성 유방암은 국소 진행성인, 방법.
- [0387] 181. 구체예 177 내지 180 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 내분비 요법으로 치료받았고, 선택적으로 상기 내분비 요법은 (i) 선택적 ER 조절제 (SERM) 요법, (ii) 선택적 ER 분해제 (SERD) 요법, (iii) 아로마타제 억제제 (AI) 요법, 또는 (iv) (i), (ii) 및/또는 (iii)의 임의의 조합인, 방법.
- [0388] 182. 에스트로겐 수용체 양성(ER<sup>+</sup>) 원발성 유방암을 앓는 여성 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 여성 환자를 치료하는 방법.
- [0389] 183. 구체예 182에 있어서, 상기 환자는 내분비 요법에 대한 내성 획득의 위험성이 있고, 선택적으로 상기 내분비 요법은 (i) 선택적 ER 조절제 (SERM) 요법, (ii) 선택적 ER 분해제 (SERD) 요법, (iii) 아로마타제 억제제 (AI) 요법, 또는 (iv) (i), (ii) 및/또는 (iii)의 임의의 조합인, 방법.
- [0390] 184. 구체예 182 또는 구체예 183에 있어서, 상기 원발성 유방암은 국소 진행성인, 방법.
- [0391] 185. 구체예 182 내지 184 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 내분비 요법으로 치료받았고, 선택적으로 상기 내분비 요법은 (i) 선택적 ER 조절제 (SERM) 요법, (ii) 선택적 ER 분해제 (SERD) 요법, (iii) 아로마타제 억제제 (AI) 요법, 또는 (iv) (i), (ii) 및/또는 (iii)의 임의의 조합인, 방법.
- [0392] 186. 에스트로겐 수용체 양성 (ER<sup>+</sup>) 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 앓는 여성 환자에게 유효량의 라소폭시펜, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 여성 환자를 치료하는 방법.
- [0393] 187. 구체예 186에 있어서, 상기 환자는 이전에 하나 이상의 내분비 요법 라인(line)으로 치료받은, 방법.
- [0394] 188. 구체예 186에 있어서, 상기 환자는 이전에 복수의 내분비 요법 라인으로 치료받은, 방법.
- [0395] 189. 구체예 186 내지 188 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 내분비 요법 이후에 질병 진행을 갖는, 방법.
- [0396] 190. 구체예 186 내지 188 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 선택적 ER 조절제 (SERM) 요법인, 방법.
- [0397] 191. 구체예 190에 있어서, 상기 SERM은 타목시펜, 라록시펜, 바제독시펜, 토레미펜, 또는 오스페미펜인, 방법.
- [0398] 192. 구체예 186 내지 188 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 선택적 ER 분해제 (SERD)인, 방법.
- [0399] 193. 구체예 192에 있어서, SERD는 플베스트란트, RAD1901, ARN-810 (GDC-0810), 또는 AZD9496인, 방법.
- [0400] 194. 구체예 186 내지 188 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 이전에 치료받은 내분비 요법은 아로마타제 억

제제인, 방법.

- [0401] 195. 구체예 194에 있어서, 상기 아로마타제 억제제는 엑세메스탄 (Aromasin<sup>®</sup>), 레트로졸 (Femara<sup>®</sup>), 또는 아나스트로졸 (Arimidex<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0402] 196. 구체예 187 내지 195 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 내분비 요법 이후에 질병 진행을 갖는, 방법.
- [0403] 197. 구체예 186 내지 196 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자의 국소 진행성 또는 전이성 암은 라소폭시펜 이외에 내분비 요법에 내성이 있는, 방법.
- [0404] 198. 구체예 186 내지 197 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 암 세포를 가지는, 방법.
- [0405] 199. 구체예 198에 있어서, 상기 환자는 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 것으로 이전에 결정된, 방법.
- [0406] 200. 구체예 197에 있어서, 상기 환자가 에스트로겐 수용체 1 (ESR1) 유전자의 리간드 결합 도메인(LBD) 내에서 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득을 갖는 것을 결정하는:
- [0407] 초기 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0408] 201. 구체예 198 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 D538, Y537, L536, P535, V534, S463, V392, 또는 E380에 있는 것인, 방법.
- [0409] 202. 구체예 201에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 D538에 있는 것인, 방법.
- [0410] 203. 구체예 202에 있어서, 상기 돌연변이는 D538G인, 방법.
- [0411] 204. 구체예 201에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 Y537에 있는 것인, 방법.
- [0412] 205. 구체예 204에 있어서, 상기 돌연변이는 Y537S, Y537N, Y537C, 또는 Y537Q인, 방법.
- [0413] 206. 구체예 205에 있어서, 상기 돌연변이는 Y537C인, 방법.
- [0414] 207. 구체예 201에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 L536에 있는 것인, 방법.
- [0415] 208. 구체예 207에 있어서, 상기 돌연변이는 L536R 또는 L536Q인, 방법.
- [0416] 209. 구체예 201에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 P535에 있는 것인, 방법.
- [0417] 210. 구체예 209에 있어서, 상기 돌연변이는 P535H인, 방법.
- [0418] 211. 구체예 201에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 V534에 있는 것인, 방법.
- [0419] 212. 구체예 211에 있어서, 상기 돌연변이는 V534E인, 방법.
- [0420] 213. 구체예 201에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 S463에 있는 것인, 방법.
- [0421] 214. 구체예 213에 있어서, 상기 돌연변이는 S463P인, 방법.
- [0422] 215. 구체예 201에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 V392에 있는 것인, 방법.
- [0423] 216. 구체예 215에 있어서, 상기 돌연변이는 V392I인, 방법.
- [0424] 217. 구체예 201에 있어서, 상기 기능적 미스센스 돌연변이의 적어도 하나 이상의 획득은 아미노산 E380에 있는 것인, 방법.

- [0425] 218. 구체예 217에 있어서, 상기 돌연변이는 E380Q인, 방법.
- [0426] 219. 구체예 177 내지 218 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 라소폭시펜 타르타르산염(tartrate)으로 투여되는, 방법.
- [0427] 220. 구체예 177 내지 219 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 경구, 정맥 내, 경피, 질 국소, 또는 질 내 고리 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0428] 221. 구체예 220에 있어서, 라소폭시펜은 경구 투여에 의해 투여되는, 방법.
- [0429] 222. 구체예 221에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 (per os) 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 10 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0430] 223. 구체예 222에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 0.5 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0431] 224. 구체예 223에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day 내지 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0432] 225. 구체예 223에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 1 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0433] 226. 구체예 223에 있어서, 라소폭시펜은 경구로 약 5 mg/day로 투여되는, 방법.
- [0434] 227. 구체예 177 내지 226 중 어느 하나에 있어서, 라소폭시펜은 1일에 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 1달에 1회 투여되는, 방법.
- [0435] 228. 구체예 177 내지 227에 있어서, 적어도 하나 이상의 추가 내분비 요법으로 상기 환자를 치료하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0436] 229. 구체예 228에 있어서, 상기 환자는 원래 투여량(original doses)으로 추가 내분비 요법으로 치료되는, 방법.
- [0437] 230. 구체예 228에 있어서, 상기 환자는 원래 투여량보다 더 높은 투여량으로 추가 내분비 요법으로 치료되는, 방법.
- [0438] 231. 구체예 228 내지 230 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 라소폭시펜 이외의 선택적 ER 조절제 (SERM)로 치료하는 것인, 방법.
- [0439] 232. 구체예 228 내지 230 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 선택적 ER 분해제 (SERD)로 치료하는 것인, 방법.
- [0440] 233. 구체예 228 내지 230 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가 내분비 요법은 아로마타제 억제제로 치료하는 것인, 방법.
- [0441] 234. 구체예 177 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 사이클린-의존 키나아제 4/6 (CDK4/6) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0442] 235. 구체예 234에 있어서, 상기 CDK4/6 억제제는 팔보시클립, 아베마시클립, 또는 리보시클립인, 방법.
- [0443] 236. 구체예 177 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포유류 라파마이신 표적 (mTOR) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0444] 237. 구체예 236에 있어서, 상기 mTOR 억제제는 에베로리무스(Everolimus)인, 방법.
- [0445] 238. 구체예 177 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 포스포이노시타이드 3-키나아제 (PI3K) 억제제 또는 열 충격 단백질 90 (HSP90) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0446] 239. 구체예 177 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 인간 상피세포 성장인자 수용체 2 (HER2) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0447] 240. 구체예 239에 있어서, 상기 HER2 억제제는 트라스투주맵 (Herceptin<sup>®</sup>) 또는 아도-트라스투주맵 엠탄신 (Kadcyla<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0448] 241. 구체예 177 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

- [0449] 242. 구체예 241에 있어서, 상기 HDAC 억제제는 보리노스타트 (Zolinza<sup>®</sup>), 로미덱신 (Istodax<sup>®</sup>), 치다마이드 (Epidaza<sup>®</sup>), 파노비노스타트 (Farydak<sup>®</sup>), 벨리노스타트 (Beleodaq<sup>®</sup>, PXD101), 발프로산 (Depakote<sup>®</sup>, Depakene<sup>®</sup>, Stavzor<sup>®</sup>), 모세티노스타트, 아백시토스타트 (PCI-24781), 엔티노스타트 (MS-275), 프라시노스타트 (SB939), 레스미노스타트 (4SC-201), 지비노스타트 (ITF2357), 퀴시노스타트 (JNJ-26481585), 케베트린, CUDC-101, AR-42, 테피노스타트 (CHR-2835), CHR-3996, 4SC202, CG200745, 로실리노스타트 (ACY-1215), 또는 설포라판인, 방법.
- [0450] 243. 구체예 177 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0451] 244. 구체예 243에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 예정된 세포 죽음 단백질 1 (PD-1), 예정된 죽음-리간드 1 (PD-L1), 또는 세포 독성 T-림프구-연관 단백질 4 (CTLA-4)에 특이적인 항체인, 방법.
- [0452] 245. 구체예 244에 있어서, 상기 PD-1 항체는 캄브롤리주맙 (Keytruda<sup>®</sup>) 또는 니볼루맙 (Opdivo<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0453] 246. 구체예 244에 있어서, 상기 CTLA-4 항체는 이필리무맙 (Yervoy<sup>®</sup>)인, 방법.
- [0454] 247. 구체예 177 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자에게 유효량의 암 백신을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0455] 248. 구체예 177 내지 247 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 전인, 방법.
- [0456] 249. 구체예 248에 있어서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 갖는, 방법.
- [0457] 250. 구체예 249에 있어서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행한, 방법.
- [0458] 251. 구체예 177 내지 247 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 갱년기인, 방법.
- [0459] 252. 구체예 251에 있어서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 갖는, 방법.
- [0460] 253. 구체예 252에 있어서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행한, 방법.
- [0461] 254. 구체예 177 내지 247 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 폐경 후인, 방법.
- [0462] 255. 구체예 254에 있어서, 상기 환자는 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암을 갖는, 방법.
- [0463] 256. 구체예 255에 있어서, 상기 환자는 비-스테로이드 아로마타제 억제제(AI), 풀베스트란트, CDK4/6 억제제와 조합된 AI, 또는 CDK4/6 억제제와 조합된 풀베스트란트를 사용하는 동안 그녀의 첫번째 호르몬 치료를 진행한, 방법.
- [0464] 6.6. 실시예
- [0465] 하기는 본 발명을 수행하기 위한 특정 구체예들의 실시예이다. 상기 실시예들은 단지 예시적인 목적으로 제공되며, 어떤 방법으로도 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 확보하기 위한 노력이 이루어졌지만, 실험적 오차 및 편차가, 당연히, 허용되어야 한다.
- [0466] 본 발명의 실시는, 달리 지시되지 않는 한, 당해 기술 분야의 기술 내에서, 분자 생물학, 세포 생물학, 생화학, 유전학, 암 생물학 및 약리학의 통상적인 방법들을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌에서 충분히 설명되어 있다.
- [0467] 6.6.1. 실시예 1: ESR1 LBD 돌연변이에서의 라소폭시펜의 효능
- [0468] 6.6.1.1. 방법
- [0469] 6.6.1.1.1. 부위 특이적 돌연변이 유도 (Site-Directed Mutagenesis)
- [0470] Pfu ultra taq 폴리머라제를 사용하여 pENTR2B ER α WT 작제물에 대해 하기 표 1에 요약된 바와 같이 상응하는

프라이머를 사용하여 ExSite 돌연변이 유도를 수행하였다. 상기 프라이머는 인산화된 PNK였다. PCR 증폭 후, 생성물을 1 시간 동안 37 °C에서 DpnI로 분해한 다음, 37 °C에서 하룻밤 동안 결합(ligation)시켰다. 결합된 생성물을 DH5 α 박테리아 세포로 형질전환시키고 카나마이신 내성 플레이트에서 성장시켰다. 상기 pENTR 클론은 시퀀싱에 의해 검증된 다음 발현 분석을 위해 Gateway system (Invitrogen)을 사용하여 pcDNA-DEST 벡터로 교체되었다.

표 1 돌연변이 유도를 위한 프라이머		
ER Y537N For	AATGACCTGCTGCTGGAGATG	서열번호 1
ER Y537N Rev	GAGGGGCACCACGTTCTTGCA	서열번호 2
ER Y537S For	GACCTGCTGCTGGAGATGCTG	서열번호 3
ER Y537S Rev	GCTGAGGGGCACCACGTTCTT	서열번호 4
ER Y537C For	TGTGACCTGCTGCTGGAGATG	서열번호 5
ER Y537C Rev	GCTGAGGGGCACCACGTTCTT	서열번호 6
ER D538G For	GGTCTGCTGCTGGAGATGCTG	서열번호 7
ER D538G Rev	ATAGAGGGGCACCACGTTCTT	서열번호 8

[0471]  
[0472] **6.6.1.1.2. 세포 배양**

[0473] Caov2 난소 암종 세포(Caov2 ovarian carcinoma cells)를 8% 태아 소 혈청 (Fetal Bovine Serum)(FBS), 피루브산 나트륨 (NaPyr) 및 비-필수 아미노산(NEAA)가 첨가된 RPMI-1640 배지 (Gibco)에서 배양하고 2-3 일마다 계대하였다. SKBR3 유방 선암종 세포(SKBR3 vrest adenocarcinoma cells)를 8% 태아 소 혈청 (Fetal Bovine Serum)(FBS), 피루브산 나트륨 (NaPyr) 및 비-필수 아미노산(NEAA)가 첨가된 DMEM 배지 (Gibco)에서 배양하고 2-3일마다 계대하였다. 세포들을 실험을 위해 플레이팅(plating)하기 하루 전에 8% 숯을 제거한 소 태아 혈청 (charcoal stripped fetal bovine serum)(CFS), NaPyr, 및 NEAA가 첨가된 페놀-레드 무 RPMI-1640 배지로 바꾸었다. 그런 다음 세포들을 상기 페놀 레드-무 배지에서 실험하기 위해 96-웰 플레이트에서 형질도입 전 추가 날에 플레이팅하였다.

[0474] **6.6.1.1.3. 리포터 유전자 분석**

[0475] Caov2 세포를 Fugene 형질도입 시약(Promega)을 사용하여 7X-TK-ERE-TATA 루시페라제(luciferase) 리포터 유전자(Nagel *et al.*, *Endocrinology* 142(11): 4721-4728 (2001)) 및 다른 야생형 또는 돌연변이 수용체의 발현 작제물로 공동-형질도입하였다. SKBR3 세포들을 같은 조건에서 3X-TK-ERE-TATA 루시페라제(luciferase) 리포터 유전자로 공동-형질도입하였다. pCMV-β-gal은 형질도입 효율을 위한 대조군으로 사용되었고 pcDNA는 삼중(triplicate) 그룹 당 75ng의 최종 DNA 농도에 대해 첨가되었다. 형질도입 5 시간 후에 지시된 리간드로 세포를 처리하였다. 24 시간의 처리 후, 세포를 용해시키고 상기 루시페라제 및 β-gal 분석을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였으며 (Norris *et al.*, *J Biol Chem* 270(39): 22777-22782 (1995)) 상기 플레이트를 Fusion α-FP HT plate reader (PerkinElmer Life Sciences)로 판독하였다.

[0476] **6.6.1.2. 결과**

[0477] ERα 발현 작제물은 전이성 유방암 환자에서 발견되는 4종의 다른 ESR1 LBD 돌연변이인 Y537S, Y537N, Y537C, 및 D538G 중 하나를 발현하도록 설계되었다. Jeselsohn *et al.*, *Nature Reviews Clinical Oncology* 12(10): 573-583 (2015); Jeselsohn *et al.*, *Clinical Cancer Research* 20(7): 1757-1767 (2014); Robinson *et al.*,

*Nature Genetics* 45(12): 1446-1451(2013); Thomas and Gustafsson, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 26(9): 467-476 (2015); 및 Toy *et al.*, *Nature Genetics* 45(12): 1439-1445 (2013)를 참조한다. 이 돌연변이들의 활성은 Caov2 난소 암종 세포 및 SKBR3 유방 선암종 세포의 재구성된 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element)(ERE)-루시페라제 리포터 분석에서 평가되었다. 데이터 정규화는 야생형 수용체의 "0" 데이터 포인트 (리간드 없음)에 대해서 행해졌다. 종래 연구된 바와 같이(Jeselsohn *et al.*, 2014; Robinson *et al.*, 2013; Toy *et al.*, 2013), 연구된 모든 돌연변이는 리간드인: 17-β 에스트라디올 (E2)이 없는 야생형(WT) ER α의 활성과 비교하였을 때 상당한 기본 활성도(constitutive activity)를 보였다. WT ER α는 투여량-반응(dose-response) 물질에서 E2에 반응하는 반면, 돌연변이의 전사 활성은 E2 활성화에 반응하지 않는다 (도 1a 및 도 2a).

[0478] ER α 돌연변이의 전사 활성을 억제하는 라소폭시펜의 능력을 동일 조건 하에서 다음에서 평가하였다. 모든 억제 곡선을  $10^{-9}$  (1 nM) 17-β 에스트라디올이 있는 상태에서 수행하였다. 데이터 정규화는 각 개별 수용체에 대해 "0" 데이터 포인트 (라소폭시펜 없음)에 대해서 행해졌다. 플롯은 5 개의 독립적인 실험 데이터를 포함하고 각각의 값은 각 실험에서의 3 배의 평균값이다. 특히, 라소폭시펜은 모든 테스트된 ER α LBD 돌연변이의 전사 활성을 투여량-반응 방식으로 효과적으로 억제하였다 (도 1b 및 도 2b).

[0479] 또한 라소폭시펜의 전사 IC90 값을 Caov2 난소 암종 세포 및 SKBR3 유방 선암종 세포에서 동일한 조건 하에서 평가하였다. Maximov *et al.*, *Current Clinical Pharmacology* 8(2): 135-155 (2013)을 참조한다. 평가된 라소폭시펜의 전사 IC90 값을 이전 임상 실험에서 사용되고 유럽에서 승인된 투여량에서 혈액 내 상기 화합물의 Cmax와 비교하였다. Assessment Report for Fablyn, 2009 (EMA)를 참조한다. 계산은 이론적 투여량인 0.5mg 및 1mg의 라소폭시펜의 Cmax를 포함하였다. 라소폭시펜의 추가 투여량 (1mg)은 라소폭시펜의 잠재적 임상 효능을 더 높은 농도에서 평가하기 위해 포함되었다. Gardner *et al.*, *J Clin Pharmacol* 46(1): 52-58 (2006)을 참조한다. Caov2 난소 암종 세포 및 SKBR3 유방 선암종 세포의 결과는 표 2에 요약되어 있다.

표 2 보고된 Cmax 값과 IC90 값의 비교						
WT						
화합물	보고된 Cmax	변환된 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90 비율	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90 비율
라소폭시펜 (0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	6.68E-12	1346.8	3.30E-09	2.73
라소폭시펜 (1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	6.68E-12	2320.4	3.30E-09	4.69
Y537N						
화합물	보고된 Cmax	변환된 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90 비율	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90 비율
라소폭시펜 (0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	7.45E-10	12.08	1.30E-08	0.69
라소폭시펜 (1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	7.45E-10	20.8	1.30E-08	1.19
Y537S						
화합물	보고된 Cmax	변환된 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90 비율	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90 비율
라소폭시펜 (0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	1.22E-08	0.74	8.00E-09	1.13
라소폭시펜 (1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	1.22E-08	1.27	8.00E-09	1.94
Y537C						
화합물	보고된 Cmax	변환된 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90 비율	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90 비율
라소폭시펜 (0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	2.04E-10	44.07	5.90E-09	1.53
라소폭시펜 (1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	2.04E-10	75.98	5.90E-09	2.63
D538G						

[0480]

표 2 보고된 Cmax 값과 IC90 값의 비교						
화합물	보고된 Cmax	변환된 (M) Cmax	Caov2 IC90	Caov2 Cmax/IC90 비율	SKBR3 IC90	SKBR3 Cmax/IC90 비율
라소폭시펜 (0.5mg)	3.6 ng/mL	9.00E-09	1.88E-09	4.80	7.10E-09	1.27
라소폭시펜 (1mg)	6.43 ng/mL	1.55E-08	1.88E-09	8.24	7.10E-09	2.18

[0481]

[0482]

예상대로, WT 수용체는 항-에스트로젠 치료에 가장 반응성이 높았으며, 각 돌연변이들은 라소폭시펜의 억제 작용에 대한 감소된 반응을 보여주었다. 중요한 것은, 각 돌연변이의 약리학은 다르고, 이는 환자와 가장 적절한 약을 연결시켜야 할 필요성을 부각하였다. 데이터는 1 mg의 투여량에서 라소폭시펜이 난소와 유방암 환경 둘 다

에서 돌연변이를 발현하는 종양을 가진 환자에게 가장 효과적이라는 것을 암시한다.

[0483] **6.6.2. 실시예 2: 안정된 형질도입체에서의 ESR1 LBD 돌연변이 Y537S 및 D538G에 대한 라소폭시펜의 효능**

[0484] MCF7 에스트로겐 수용체 알파 양성 (ER<sup>+</sup>) 유방암 세포를 리간드 결합 도메인 돌연변이 Y537S 및 D538G를 가진 독시사이클린(doxycycline)(DOX)-유도성 혈구응집소(hemagglutinin)(HA)-태그된 전체 길이 ER을 안정적으로 발현하도록 설계되었다. 돌연변이의 도입 및 발현은 Sanger 시퀀싱, RNA-시퀀싱 및 웨스턴 블랏에 의해 확인되었다.

[0485] 투여량 반응 연구는 완전 배지 조건에서 수행되었다. 세포는 HA-태그된 돌연변이 ER의 유도를 위해 DOX로 처리되거나 대조군으로서 부형제(vehicle)로 처리되었고, 3배로 플레이팅되었다. 그 후, 5일 후에는, Hoechst 염료 염색으로 Celigo 장치를 이용하여 세포 계수를 수행하고 살아있는 유핵 세포 및 프로피디움 요요드화물(propidium iodide)을 검출하여 죽은 세포를 정량화하였다. 치료는 부형제 및 10<sup>-12</sup> M부터 시작하여 최대 10<sup>-6</sup> M까지 10배 증가된 라소폭시펜의 증가 투여량을 포함하였다. 치료 효능은 세포 수에 반비례한다.

[0486] 실시예 1에서 확인한 ER 돌연변이 Y537S 및 D538G의 유방암 모델에서의 라소폭시펜의 항-에스트로겐 활성은 투여량 적정을 증가시켜 내성을 극복하고 안정적으로 형질도입된 세포를 죽이는 라소폭시펜의 능력에 의해 확인되었다 (도 3a 및 도 3b).

[0487] IC50 값은 PRISM을 사용하여 계산되었다. 그 결과는 표 3에 요약되어 있다.

표 3				
DOX 가 부존재 및 존재할 때 IC50 값의 비교				
처리	대립유전자	DOX 없음 (오직 wt)	DOX (ESR 돌연변이)	배수 변경
라소폭시펜	Y537S	3.6E-10	4.1E-9	11.4
라소폭시펜	D538G	1E-10	1E-9	10

[0488] Y537S 및 D538G 돌연변이는 내성을 극복하기 위해 고농도가 필요하지만, 결과는 라소폭시펜 치료가 Y537S 및 D538G 돌연변이에 효과적이라는 것을 확인하였다.

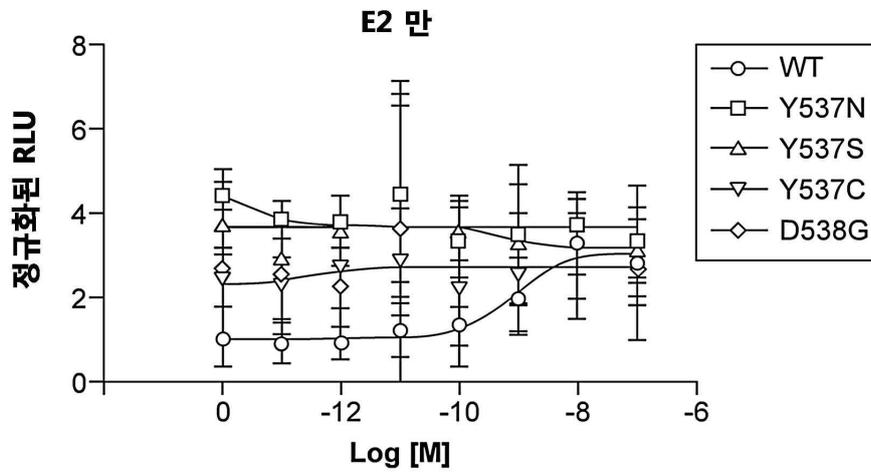
[0490] **7. 참조에 의한 균등물 및 포함**

[0491] 본 발명은 바람직한 구체예 및 다양한 대안적인 구체예를 참조하여 특별히 도시되고 설명되었지만, 관련 기술분야의 당업자는 본 발명의 사상 및 범주를 벗어나지 않고 형태 및 세부 사항의 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

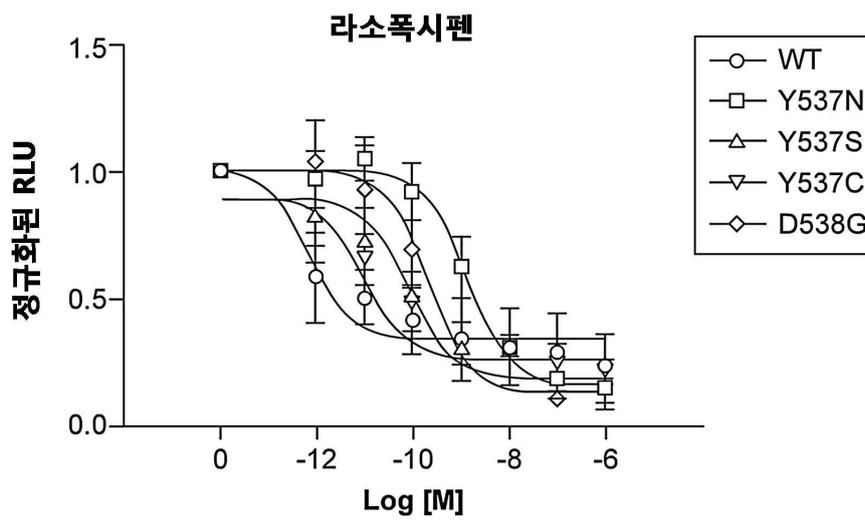
[0492] 본 명세서의 본문에서 인용된 모든 참고 문헌, 발행된 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해, 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

도면

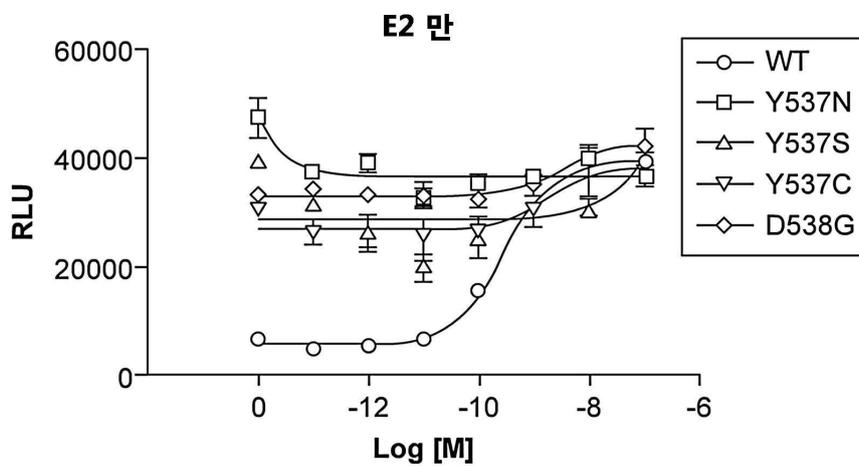
도면1a



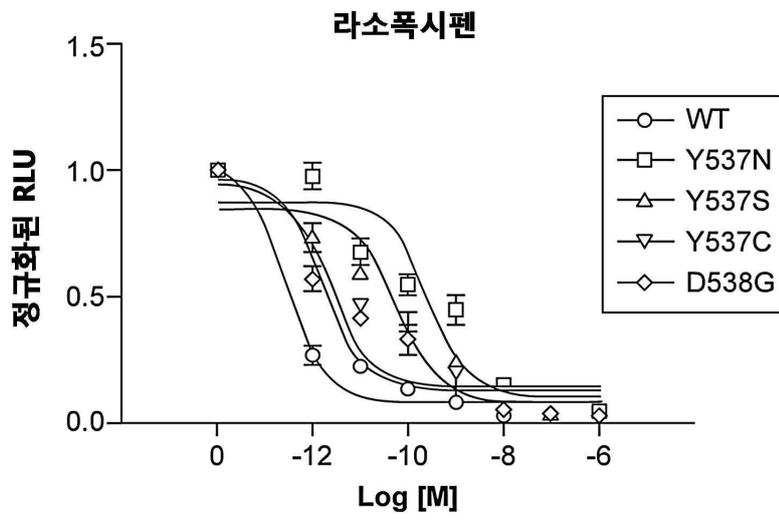
도면1b



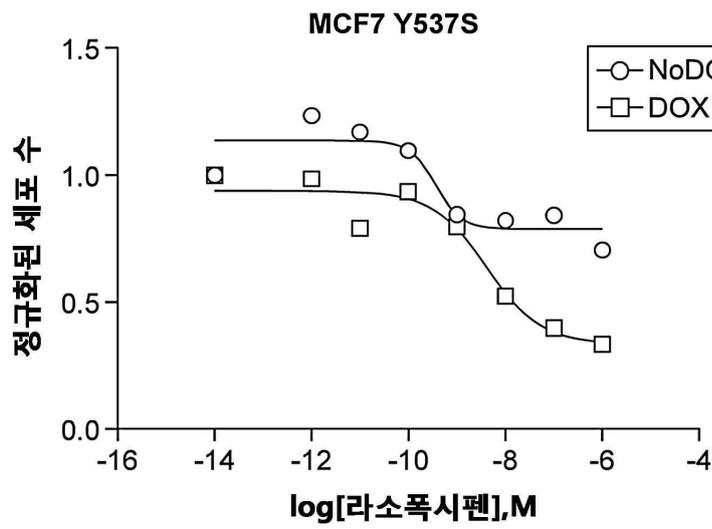
도면2a



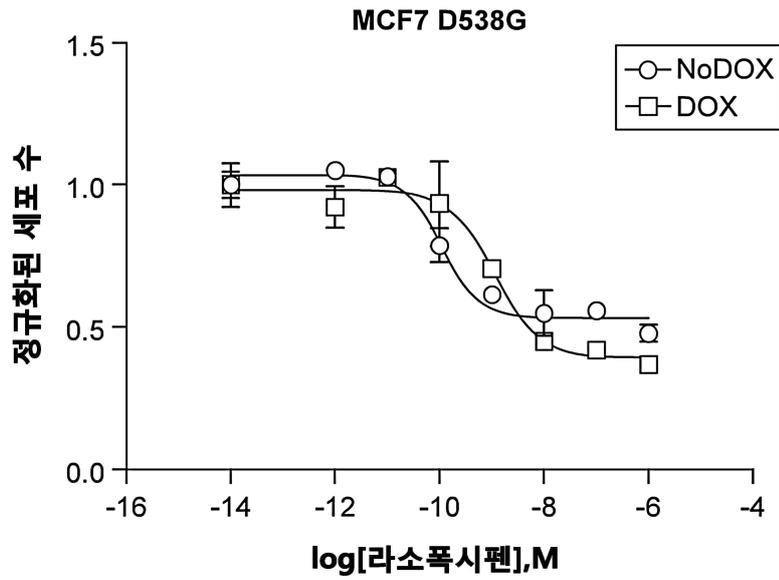
도면2b



도면3a



도면3b



서열 목록

- <110> DUKE UNIVERSITY
- <120> LASOFOXIFENE TREATMENT OF BREAST CANCER
- <130> IF19P062/US
- <150> US 62/502,299
- <151> 2017-05-05
- <150> US 62/457,759
- <151> 2017-02-10
- <150> US 62/406,859
- <151> 2016-10-11
- <160> 8
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 21
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
- <400> 1
- aatgacctgc tgctggagat g
- <210> 2
- <211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer  
 <400> 2  
 gaggggcacc acgttcttgc a 21  
 <210> 3  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer  
 <400> 3  
 gacctgctgc tggagatgct g 21  
 <210> 4  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer  
 <400> 4  
 gctgaggggc accacgttct t 21  
 <210> 5  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer  
 <400> 5  
 tgtgacctgc tgctggagat g 21  
 <210> 6  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer  
 <400> 6  
 gctgaggggc accacgttct t 21

<210> 7  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer  
 <400> 7  
 ggtctgctgc tggagatgct g 21  
 <210> 8  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer  
 <400> 8  
 atagaggggc accacgttct t 21