(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0146112
(43) 공개일자 2024년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4523 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4523 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032533(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년08월15일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7041809
원출원일자(국제) 2013년08월15일
심사청구일자 2022년12월27일
(85) 번역문제출일자 2024년09월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/067050
(87) 국제공개번호 WO 2014/027056
국제공개일자 2014년02월20일
(30) 우선권주장
61/684,673 2012년08월17일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
브레이 고르돈
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
찬 이리스 티
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
(74) 대리인
제일특허법인(유)

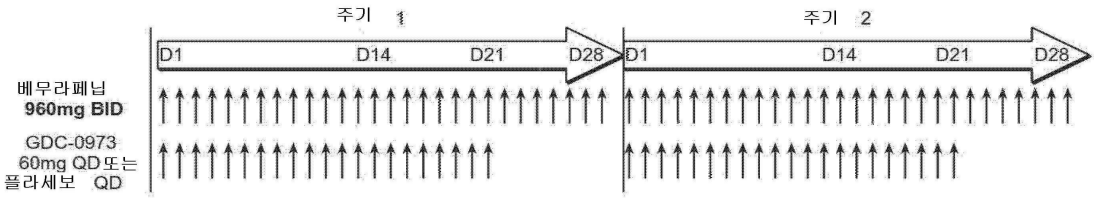
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **코비메티닙 및 베무라피닙을 투여함을 포함하는 흑색종의 조합 치료법**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 분자생물학 및 성장인자 조절의 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 병리학적 상태, 예컨대, 암의 치료를 위한 치료법에 관한 것이다. 보다 더 구체적으로, 본 발명은 코비메티닙(cobimetinib) 및 베무라페닙(vemurafenib)을 포함하는 조성물, 및 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/04 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(30) 우선권주장
61/705,575 2012년09월25일 미국(US)
61/706,026 2012년09월26일 미국(US)
61/722,725 2012년11월05일 미국(US)
61/780,708 2013년03월13일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(i) [3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]페닐][3-하이드록시-3-[(2S)-2-피페리디닐]-1-아제티디닐]메탄온(화합물 II) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및

(ii) 프로판-1-설폰산 {3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-다이플루오로-페닐}-아미드(화합물 I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물

을 포함하는,

절제불가능한 또는 전이성 흑색종에 대해 이전에 치료받지 않은 환자에서 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료에 동시적으로 또는 순차적으로 사용되는 조합된 제제로서의 경구 투여용 약품으로서, 이때 상기 화합물 II가 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여되고, 상기 화합물 I이 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여되는, 경구 투여용 약품.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 분자생물학 및 신호전달도입의 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 병리학적 상태, 예컨대, 암의 치료를 위한 치료법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] **관련 출원에 대한 교차참조**

[0003] 본원은 2012년 8월 17일자로 출원된 미국 특허출원 제61/684,673호, 2012년 9월 25일자로 출원된 미국 특허출원 제61/705,575호, 2012년 9월 26일자로 출원된 미국 특허출원 제61/706,026호, 2012년 11월 5일자로 출원된 미국 특허출원 제61/722,725호 및 2013년 3월 13일자로 출원된 미국 특허출원 제61/780,708호(이들은 온전히 그대로 참고로 도입됨)를 우선권 주장한다.

[0004] **배경기술**

[0005] 암은 인간 건강에 대한 가장 치명적인 위협들 중 하나로 남아있다. 전세계적으로 흑색종 사례의 수는 임의의 다른 인간 암의 속도보다 더 빠른 속도로 증가하고 있다(Roberts et al., Br. J. Dermatol (2002) 146:7-17, Boyle et al., Ann oncol (2004) 15:5-6). 연간 발생률은 인종마다 상이하지만, 일반적으로 발생률의 상승은 피부가 흰 백인종에서 더 높았다(해마다 약 3% 내지 7%). 해마다 약 132,000건의 흑색종 사례가 전세계적으로 새로 발생하고 약 37,000명이 흑색종으로 인해 사망하는 것으로 추정된다. 미국에서 2009년에 68,720건의 흑색종 사례가 새로 발생하였고 8,650명이 흑색종으로 인해 사망하였다(Jemal et al., CA Cancer J Clin (2009) 59:225-49). 흑색종을 갖는 환자의 임상 결과는 증상발현 시 병기에 의해 주로 좌우된다. 전이성 흑색종은 가장 치명적인 암들 중 하나이다. 흑색종에 대한 신규 치료법의 개발에 있어서 최근의 성공에도 불구하고, 대다수의 환자들은 궁극적으로 그들의 질병에 항복하므로, 이 흑색종 환자 집단 부분에서 결과의 개선에 대한 상당한 충족되지 않은 필요성이 남아있다.

[0006] 베무라페닙은 코바스(cobas)® 4800 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 검사(젤보라프(ZELBORAF)®[베무라페닙] 포장 삽입물 참조)를 이용하였을 때 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이 양성을 나타내는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자의 치료용으로 FDA에 의해 승인받았다. 베무라페닙은 다카바진과 비교되었을 때 사망의 위험에 있어서 63%의 감소, 및 질환 진행 또는 사망의 위험에 있어서 74%의 감소와 관련되어 있었다(Chapman et al., NEJM (2011) 364(26):2507-16). 나아가, 베무라페닙 치료는 50%보다 일관적으로 더 높은 반응률 및 14개월 내지 16개월의 평균 OS를 이끌어내었다(Flaherty et al., NEJM (2010) 363:809-819; Chapman et al., id.; Sosman et al., NEJM (2012) 366(8):707).

발명의 내용

[0007] 본 발명은 병리학적 상태, 예컨대, 암의 치료를 위한 조합 치료법을 제공하는데, 이때 MEK 억제제가 BRAF 억제제와 조합되어 상당한 항종양 활성을 제공한다. 특히, 본 발명은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자에서 MEK 억제제와 조합된 BRAF 억제제의 임상 시험으로부터 수득된 데이터를 제공한다.

[0008] 한 양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 암을 갖는 환자(본원에서 "개체"와 상호교환적으로 사용됨)를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하는 방법으로서, (i) [3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]페닐][3-하이드록시-3-[(2S)-2-피페리디닐]-1-아제티디닐]메탄온(화합물 II) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및 (ii) 프로판-1-설폰산 {3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-다이플루오로-페닐}-아미드(화합물 I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0009] 한 양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량(예를 들면, 1개 60 mg 정제)으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0010] 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 비결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 비결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 그의 비결정질 형태로 고정되도록 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트로 형성된 고체 분자 복합체에 함유된다. 일부 실시양태에서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMC-AS)의 양은 각각 약 1:9 내지 약 5:5의 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양은 각각 약 2:8 내지 약 4:6의 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양은 각각 약 3:7의 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 블렌드를 포함하고, 이때 상기 블렌드의 약 97 중량%는 전술된 고체 분자 복합체이고, 상기 블렌드의 약 3 중량%는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 중에 전술된 고체 분자 복합체의 현탁액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 HPMC-AS로 구성된 고체 분자 복합체를 포함하는 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 240 mg 정제(즉, 240 mg의 화합물 I을 포함하는 정제)로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 젤보라프®로서 시판되는 정제로서 제공된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 화합물 II를 포함하는 제1 조성물은 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 정제는 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석을 포함하는 정제 코팅제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 20 mg 정제, 40 mg 정제 또는 60 mg 정제(즉, 60 mg의 화합물 II를 포함하는 정제)로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 60 mg 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 60 mg 정제는 환제 카드 또는 블리스터 팩 내에 제공된다.

[0012] 일부 실시양태에서, 투약은 동시적 또는 순차적 투약일 수 있고, 투여는 조합된 제제 또는 별개의 제제로서의 투여일 수 있다. 일부 실시양태에서, (화합물 II를 포함하는) 제1 조성물은 (화합물 I을 포함하는) 제2 조성물과 순차적으로 투여된다(화합물 I을 포함하는 하나 이상의 정제를 투여한 후, 하나 이상의 화합물 II 정제를 투여하는 방식; 및 하나 이상의 화합물 I 정제를 투여한 후, 하나 이상의 화합물 II 정제를 투여한 후, 하나 이상의 화합물 I 정제를 투여하는 방식을 포함하나 이들로 한정되지 않음). 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2

조성물 투여 전 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 제1 조성물 투여 전 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2 조성물과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2 조성물과 동시에 투여된 후, 제1 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 조합된 제제로서(일부 실시양태에서, 정제로서) 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 (예를 들면, 약학 제제로서) 공제제화된다(co-formulated). 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제2 960 mg 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)이 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제1 960 mg 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)의 투여로부터 약 12시간 후 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 각각 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 음식물과 함께 각각 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 음식물 없이 각각 경구 투여된다.

[0013] 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 전이성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 절제불가능한 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0014] 일부 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이는 (a) 환자의 흑색종 샘플로부터 추출된 핵산(예를 들면, DNA, 예를 들면, 게놈 DNA)에 대한 PCR 또는 서열결정을 수행하는 단계; 및 (b) 상기 샘플에서 $BRAF^{V600}$의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 확인된다. 일부 실시양태에서, 흑색종 샘플은 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된다. 일부 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이는 (a) 환자의 흑색종 샘플로부터 DNA(예를 들면, 게놈 DNA)를 단리하는 단계; (b) 환자의 흑색종 샘플로부터 추출된 핵산(예를 들면, DNA)에 대한 PCR 또는 서열결정을 수행하는 단계; 및 (c) 상기 샘플에서 $BRAF^{V600}$의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 확인된다. 일부 실시양태에서, 흑색종 샘플은 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된다.

[0015] 또 다른 양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종(예를 들면, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)을 갖는 환자에서 치료(예를 들면, 치유적 치료)에 대한 반응의 지속시간을 연장하는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0016] 또 다른 양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종(예를 들면, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)을 갖는 환자에서 치료에 대한 내성(예를 들면, BRAF 억제제 치료에 대한 내성)의 발생을 지연시키거나 예방하는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0017] 또 다른 양태에서, (i) [3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]페닐]][3-하이드록시-3-[(2S)-2-피페리디닐]-1-아제티디닐]메탄온(화합물 II) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및 (ii) 프로판-1-설폰산 {3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-다이플루오로-페닐}-아미드(화합물 I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 포함하는, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료에 동시적으로 또는 순차적으로 사용되는 조합된 제제로서의 약품을 제공하는데, 이때 화합물 II는 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여되고, 화합물 I는 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여된다.

[0018] 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 비결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 비결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양

태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 그의 비결정질 형태로 고정되도록 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트로 형성된 고체 분자 복합체에 함유된다. 일부 실시양태에서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양은 각각 약 1:9 내지 약 5:5의 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양은 각각 약 2:8 내지 약 4:6의 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양은 각각 약 3:7의 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 블렌드를 포함하고, 이때 상기 블렌드의 약 97 중량%는 전술된 고체 분자 복합체이고 상기 블렌드의 약 3 중량%는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 중에 전술된 고체 분자 복합체의 현탁액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 HPMC-AS로 구성된 고체 분자 복합체를 포함하는 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 240 mg 정제(즉, 240 mg의 화합물 I을 포함하는 정제)로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 젤보라프®로서 시판되는 정제로서 제공된다.

[0019] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 정제는 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석을 포함하는 정제 코팅제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 20 mg 정제, 40 mg 정제 또는 60 mg 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 60 mg 정제로서 제공된다.

[0020] 일부 실시양태에서, 투약은 동시적 또는 순차적 투약일 수 있고, 투여는 조합된 제제 또는 별개의 제제로서의 투여일 수 있다. 일부 실시양태에서, (화합물 II를 포함하는) 제1 조성물은 (화합물 I을 포함하는) 제2 조성물과 순차적으로 투여된다(화합물 I을 포함하는 하나 이상의 정제를 투여한 후, 하나 이상의 화합물 II 정제를 투여하는 방식; 및 하나 이상의 화합물 I 정제를 투여한 후, 하나 이상의 화합물 II 정제를 투여한 후, 하나 이상의 화합물 I 정제를 투여하는 방식을 포함하나 이들로 한정되지 않음). 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2 조성물 투여 전 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 제1 조성물 투여 전 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2 조성물과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2 조성물과 동시에 투여된 후, 제1 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 조합된 제제로서(일부 실시양태에서, 정제로서) 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 (예를 들면, 약학 제제로서) 공제제화된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제2 960 mg 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)이 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제1 960 mg 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)의 투여로부터 약 12시간 후 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 각각 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 음식물과 함께 각각 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 음식물 없이 각각 경구 투여된다.

[0021] 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이 양성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 전이성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 절제불가능한 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0022] 일부 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이는 (a) 환자의 흑색종 샘플로부터 추출된 핵산(예를 들면, DNA)에 대한 PCR 또는 서열결정을 수행하는 단계; 및 (b) 상기 샘플에서 $BRAF^{V600}$의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 확인된다. 일부 실시양태에서, 흑색종 샘플은 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된 샘플이다.

[0023] 또 다른 양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 위한 치료법을 선택하는 방법으로서, 상기 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 샘플에서 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재를 확인하는 단계, 및 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재를 기초로 암 약제를 선택하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 샘플은

$BRAF^{V600}$ 돌연변이를 발현하는 것으로 확인되고, 화합물 I을 포함하는 조성물과 함께 화합물 II를 포함하는 조성물을 사용한 치료가 선택된다. 일부 실시양태에서, 환자는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료받는다.

[0024] 또 다른 양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 샘플에서 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재를 확인하는 단계, 및 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재를 기초로 암 약제를 선택하는 단계를 포함하는, 치료 효능을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 샘플은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이를 발현하는 것으로 확인되고, 화합물 I을 포함하는 제2 조성물과 함께 화합물 II를 포함하는 제1 조성물을 사용한 치료가 선택된다. 일부 실시양태에서, 환자는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료받는다.

[0025] 본원에 기재된 발명들 중 임의의 발명의 일부 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재(일부 실시양태에서, 존재 또는 부재)는 BRAF 핵산의 평가에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재는 중합효소 연쇄 반응(PCR)(정량 실시간 PCR 및 대립형질 특이적 PCR을 포함하나 이들로 한정되지 않음), 서열결정(생거 서열결정 및/또는 피로서열결정을 포함하나 이들로 한정되지 않음), 대립형질 특이적 올리고뉴클레오티드를 사용한 혼성화, 프라이머 연장, 대립형질 특이적 결찰; 전기영동 분리 기법(단일 가닥 입체구조 다형성(SSCP) 및 이종이중체 분석을 포함하나 이들로 한정되지 않음), 및 5' 핵산분해효소 분석으로부터 선택된 방법을 이용함으로써 확인된다. 일부 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재는 PCR 또는 서열결정을 이용함으로써 확인된다. 일부 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재는 (a) 환자의 흑색종 샘플로부터 추출된 게놈 DNA에 대한 PCR을 수행하는 단계; 및 (b) PCR 증폭된 핵산을 서열결정함으로써 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재는 (a) 제1 올리고뉴클레오티드 및 제2 올리고뉴클레오티드를 BRAF 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 혼성화시키는 단계로서, 이때 상기 제1 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 제2 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 표적 서열의 1개 변이체에만 상보적인 하나 이상의 내부 선택적 뉴클레오티드를 갖는, 단계; (b) 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 핵산 중합효소로 연장시키는 단계로서, 이때 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성할 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 우선적으로 연장시킬 수 있고 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성하지 않을 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 실질적으로 덜 연장시킬 수 있는, 단계; 및 (c) 상기 올리고뉴클레오티드 연장의 생성물을 검출하는 단계로서, 이때 상기 연장이 상기 올리고뉴클레오티드의 선택적 뉴클레오티드에 상보적인 표적 서열의 변이체의 존재를 표시하는, 단계를 포함하는 방법에 의해 확인된다. 일부 실시양태에서, 샘플(흑색종 샘플)은 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된 샘플이다. 상기 샘플은 암 약제를 사용한 환자의 치료 전 수득될 수 있다. 상기 샘플은 일차 종양 또는 전이성 종양으로부터 수득될 수 있다. 상기 샘플은 암이 먼저 진단될 때, 및/또는 예를 들면, 종양이 전이된 후 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전이된 종양 샘플은 폐, 피부, 림프절, 골, 간, 결장, 갑상선 및/또는 난소의 샘플이다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 방법은 추가 치료제를 사용한 치료를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 암 약제이다.

[0027] 또 다른 양태에서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 본원에 기재된 방법들 중 임의의 방법을 수행하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 설명서는 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을

28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 대한 설명서이다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료에 사용되는 키트이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다. 일부 실시양태에서, 화합물 II를 포함하는 제1 조성물은 정제이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I을 포함하는 제2 조성물은 정제이다. 일부 실시양태에서, 화합물 II를 포함하는 제1 조성물 및 화합물 I을 포함하는 제2 조성물은 정제로서 각각 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I을 포함하는 제1 조성물 및 화합물 II를 포함하는 제2 조성물은 단일 제형으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II를 포함하는 제1 조성물 및 화합물 I을 포함하는 제2 조성물은 (예를 들면, 약학 제제로서) 공제제화된다.

[0028] 또 다른 양태에서, 암(예컨대, $BRAF^{V600}$ 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)을 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하는데 사용되는 제품이 제공된다. 상기 제품은 용기, 및 용기 위에 있거나 용기와 회합되어 있는 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 용기는 예를 들면, 병, 바이알, 주사기, 환제 팩, 블리스터 팩, 다이얼 팩 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제품은 용기, 및 60 mg의 화합물 II를 포함하는 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제품은 용기, 및 20 mg 또는 40 mg의 화합물 II를 포함하는 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제품은 (a) 정제로서 제공된 화합물 II(예를 들면, 60 mg의 화합물 II)를 포함하는 제1 조성물, 및 (b) 정제로서 제공된 화합물 I(예를 들면, 960 mg의 화합물 I)을 포함하는 제2 조성물을 포함하는 용기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용기는 환제 팩 또는 블리스터 팩이다. 일부 실시양태에서, (예를 들면, 환제 팩 또는 블리스터 팩으로서 제공된) 제품은 화합물 II(예를 들면, 60 mg의 화합물 II)를 포함하는 조성물의 21개 정제; 및 화합물 I(예를 들면, 960 mg의 화합물 I(예를 들면, 4개 240 mg 정제))을 포함하는 조성물의 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표지는 본원에 기재된 치료 방법들 중 임의의 치료 방법에 대한 설명서를 제공한다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본원에서 확인된 생체마커(들) 중 어느 하나 이상의 생체마커를 검출하는 데에 유용한 진단 키트를 제공한다. 따라서, 암 환자의 샘플에서 BRAF의 발현, 예컨대, $BRAF^{V600}$ 생체마커의 발현을 확인하기 위한 하나 이상의 시약을 포함하는 진단 키트를 제공한다. 임의적으로, 상기 키트는 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 $BRAF^{V600}$을 발현하는 경우 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위해 화합물 I과 함께 화합물 II를 선택하도록 상기 키트를 사용하는 것에 대한 설명서를 추가로 포함하고, 이때 치료는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0030] 또 다른 양태에서, 본 발명은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위한 베무라페닙과 화합물 II의 병용을 표적 청중에게 홍보하는 단계를 포함하는, 암 약제를 홍보하거나 광고하는 방법을 제공하는데, 이때 상기 치료는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0031] 또 다른 양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위한 화합물 I과 화합물 II의 병용을 마케팅하는 단계를 포함하는 사업 방법을 제공하는데, 이때 상기 치료는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일

부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0032] 본 발명의 이들 양태 및 이점, 및 다른 양태 및 이점은 하기 상세한 설명 및 첨부된 특허청구범위로부터 자명해질 것이다. 본원에 기재된 다양한 실시양태의 성질들 중 하나, 일부 또는 전부가 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 하기 28일 일정들 중 하나로 투여된 베무라페닙과 GDC-0973을 병용한 치료를 포함하는 Ib 기 임상 시험에 대한 용량 상승 계획을 보여준다: 연구 약물의 14일 연속 투약에 이어서 14일 휴약기(14/14), 연구 약물의 21일 연속 투약에 이어서 7일 휴약기(21/7), 또는 연속 매일 투약(28/0). 각각의 치료 주기는 28일이었다.

도 2는 베무라페닙 및 GDC-0973 또는 플라세보에 대한 투약 계획을 보여준다. 2회 투약 주기가 도시되어 있다.

도 3은 환자 특성을 보여준다.

도 4는 모든 환자들에서 베무라페닙 또는 GDC-0973에 기인한 부작용을 보여준다.

도 5는 투약 중단, 감소 및 영구적인 중지를 유발하는 부작용을 보여준다.

도 6은 이전에 베무라페닙으로 치료받은 환자에서 기준부터 가장 우수한 반응까지 종양 크기의 변화를 보여준다.

도 7은 베무라페닙으로 치료받은 경험이 없는 환자에서 기준부터 가장 우수한 반응까지 종양 크기의 변화를 보여준다.

도 8a는 이전에 베무라페닙으로 치료받은 후 베무라페닙 + GDC-0973으로 치료받은 환자에서 PET 스캔 반응을 보여준다. 도 8b는 이전에 베무라페닙으로 치료받은 후 베무라페닙 + GDC-0973(GDC)으로 치료받은 환자에서 PET 반응의 추가 예를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 1. (i) [3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]페닐][3-하이드록시-3-[(2S)-2-피페리디닐]-1-아제티디닐]메탄온(화합물 II) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및 (ii) 프로판-1-설폰산 {3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-다이플루오로-페닐}-아미드(화합물 I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 포함하는, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료에 동시적으로 또는 순차적으로 사용되는 조합된 제제로서의 약품으로서, 이때 화합물 II가 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여되고, 화합물 I이 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여되는, 약품을 제공한다.

[0035] 2. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1에 따른 약품으로서, 제1 조성물이 제2 조성물과 순차적으로 투여되는, 약품을 제공한다.

[0036] 3. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1에 따른 약품으로서, 제1 조성물이 제2 조성물과 동시적으로 투여되는, 약품을 제공한다.

[0037] 4. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1에 따른 약품으로서, 제1 조성물 및 제2 조성물이 공제제화되어 있는, 약품을 제공한다.

[0038] 5. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 실질적으로 비결정질 형태로 존재하는, 약품을 제공한다.

[0039] 6. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 비결정질 형태로 존재하는, 약품을 제공한다.

[0040] 7. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 그의 비결정질 형태로 고정되도록 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트로 형성된 고체 분자 복합체에 함유되어 있는, 약품을 제공한다.

[0041] 8. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 7에 따른 약품으로서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허

용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양이 각각 약 1:9 내지 약 5:5의 비로 존재하는, 약품을 제공한다.

[0042] 9. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 7에 따른 약품으로서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양이 각각 약 2:8 내지 약 4:6의 비로 존재하는, 약품을 제공한다.

[0043] 10. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 7에 따른 약품으로서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양이 각각 약 3:7의 비로 존재하는, 약품을 제공한다.

[0044] 11. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 7에 따른 약품으로서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양이 각각 약 3:7의 비로 존재하는, 약품을 제공한다.

[0045] 12. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 제2 조성물이 블렌드를 포함하고, 이때 상기 블렌드의 약 97 중량%가 실시양태 7에 따른 고체 분자 복합체이고, 상기 블렌드의 약 3 중량%가 이산화규소인, 약품을 제공한다.

[0046] 13. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 제2 조성물이 약학적으로 허용가능한 담체 중에 실시양태 7에 따른 고체 분자 복합체의 현탁액을 포함하는, 약품을 제공한다.

[0047] 14. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 제2 조성물이 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 HPMC-AS로 구성된 고체 분자 복합체를 포함하는 정제를 포함하는, 약품을 제공한다.

[0048] 15. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 14 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 제1 조성물이 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트 중 하나 이상을 포함하는, 약품을 제공한다.

[0049] 16. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 14 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 화합물 II가 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제로서 제공되는, 약품을 제공한다.

[0050] 17. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 16에 따른 약품으로서, 정제가 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석을 포함하는 정제 코팅제를 포함하는, 약품을 제공한다.

[0051] 18. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 17 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 화합물 II가 20 mg 정제, 40 mg 정제 또는 60 mg 정제로서 제공되는, 약품을 제공한다.

[0052] 19. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제2 960 mg 용량이 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제1 960 mg 용량의 투여로부터 약 12시간 후 투여되는, 약품을 제공한다.

[0053] 20. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 19 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 음식물과 함께 또는 음식물 없이 각각 경구 투여되는, 약품을 제공한다.

[0054] 21. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 20 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이 양성 흑색종인, 약품을 제공한다.

[0055] 22. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 전이성 흑색종인, 약품을 제공한다.

[0056] 23. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 22 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이가 (a) 환자의 흑색종 샘플로부터 추출된 핵산(예를 들면, DNA)에 대한 PCR 또는 서열결정을 수행하는 단계; 및 (b) 상기 샘플에서 $BRAF^{V600}$의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 확인되는, 약품을 제공한다.

[0057] 24. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 23에 따른 약품으로서, 흑색종 샘플이 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된 샘플인, 약품을 제공한다.

[0058] 25. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 24 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 이전에 치료받지 않은, 약품을 제공한다.

[0059] 26. 또 다른 양태에서, 실시양태 1 내지 25 중 어느 한 실시양태에 따른 약품으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는 약품을 제공한다.

[0060] 27. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 26에 따른 약품으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 이전에 치료받지 않은, 약품을 제공한다.

[0061] 28. 또 다른 실시양태에서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 포함하는 키트를 제공한다.

[0062] 29. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 28에 따른 키트로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료에 사용되는 키트를 제공한다.

[0063] 30. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 29에 따른 키트로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 이전에 치료받지 않은, 키트를 제공한다.

[0064] 31. 한 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자에서 치료에 대한 반응의 지속시간을 연장시키는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0065] 32. 한 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자에서 치료에 대한 내성(예를 들면, BRAF 치료에 대한 내성)의 발생을 지연시키거나 예방하는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0066] 33. 한 실시양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0067] 34. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 33 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 제1 조성물이 제2 조성물과 순차적으로 투여되는, 방법을 제공한다.

[0068] 35. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 33 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 제1 조성물이 제2 조성물과 동시적으로 투여되는, 방법을 제공한다.

[0069] 36. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 35에 따른 방법으로서, 제1 조성물 및 제2 조성물이 공제제화되는, 방법을 제공한다.

[0070] 37. 또 다른 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 위한 치료법을 선택하는 방법으로서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 샘플에서 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재를 확인하는 단계, 및 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재를 기초로 암 약제를 선택하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0071] 38. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 37에 따른 방법으로서, 샘플이 $BRAF^{V600}$ 돌연변이를 발현하는 것으로 확인되고 화합물 I과 함께 화합물 II를 사용한 치료가 선택되는, 방법을 제공한다.

[0072] 39. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 38에 따른 방법으로서, 환자가 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용

가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료받는, 방법을 제공한다.

[0073] 40. 또 다른 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 샘플에서 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재를 확인하는 단계, 및 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재를 기초로 암 약제를 선택하는 단계를 포함하는, 치료 효능을 최적화하는 방법을 제공한다.

[0074] 41. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 40에 따른 방법으로서, 샘플이 $BRAF^{V600}$ 돌연변이를 발현하는 것으로 확인되고 화합물 I과 함께 화합물 II를 사용한 치료가 선택되는, 방법을 제공한다.

[0075] 42. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 41에 따른 방법으로서, 환자가 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료받는, 방법을 제공한다.

[0076] 43. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 37 내지 42 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재가 BRAF 핵산의 평가에 의해 확인되는, 방법을 제공한다.

[0077] 44. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 37 내지 43 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재가 중합효소 연쇄 반응(PCR)(정량 실시간 PCR 및 대립형질 특이적 PCR을 포함하나 이들로 한정되지 않음), 서열결정(생거 서열결정 및/또는 피로서열결정을 포함하나 이들로 한정되지 않음), 대립형질 특이적 올리고뉴클레오티드를 사용한 혼성화, 프라이머 연장, 대립형질 특이적 결찰; 전기영동 분리 기법(단일 가닥 입체구조 다형성(SSCP) 및 이종이중체 분석을 포함하나 이들로 한정되지 않음), 및 5' 핵산분해효소 분석으로부터 선택된 방법을 이용함으로써 확인되는, 방법을 제공한다.

[0078] 45. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 37 내지 43 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재가 PCR 또는 서열결정을 이용함으로써 확인되는, 방법을 제공한다.

[0079] 46. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 37 내지 43 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재가 (a) 제1 올리고뉴클레오티드 및 제2 올리고뉴클레오티드를 BRAF 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 혼성화시키는 단계로서, 이때 상기 제1 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 제2 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 표적 서열의 1개 변이체에만 상보적인 하나 이상의 내부 선택적 뉴클레오티드를 갖는, 단계; (b) 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 핵산 중합효소로 연장시키는 단계로서, 이때 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성할 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 우선적으로 연장시킬 수 있고 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성하지 않을 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 실질적으로 덜 연장시킬 수 있는, 단계; 및 (c) 상기 올리고뉴클레오티드 연장의 생성물을 검출하는 단계로서, 이때 상기 연장이 상기 올리고뉴클레오티드의 선택적 뉴클레오티드에 상보적인 표적 서열의 변이체의 존재를 표시하는, 단계를 포함하는 방법에 의해 확인되는, 방법을 제공한다.

[0080] 47. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 46에 따른 방법으로서, 샘플이 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된 샘플인, 방법을 제공한다.

[0081] 48. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 1 내지 47 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 추가 치료제를 사용한 치료를 추가로 포함하는 방법을 제공한다.

[0082] 49. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 48 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 이전에 치료받지 않은, 방법을 제공한다.

[0083] 50. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 49 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 화합물 I 또는 이의

약학적으로 허용가능한 염이 실질적으로 비결정질 형태로 존재하는, 방법을 제공한다.

[0084] 51. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 49 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 비결정질 형태로 존재하는, 방법을 제공한다.

[0085] 52. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 51 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 그의 비결정질 형태로 고정되도록 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트로 형성된 고체 분자 복합체에 함유되어 있는, 방법을 제공한다.

[0086] 53. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 52에 따른 방법으로서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양이 각각 약 1:9 내지 약 5:5의 비로 존재하는, 방법을 제공한다.

[0087] 54. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 52에 따른 방법으로서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양이 각각 약 2:8 내지 약 4:6의 비로 존재하는, 방법을 제공한다.

[0088] 55. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 52에 따른 방법으로서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양이 각각 약 3:7의 비로 존재하는, 방법을 제공한다.

[0089] 56. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 52에 따른 방법으로서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 양이 각각 3:7의 비로 존재하는, 방법을 제공한다.

[0090] 57. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 51 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 제2 조성물이 블렌드를 포함하고, 이때 상기 블렌드의 약 97 중량%가 실시양태 7에 따른 고체 분자 복합체이고, 상기 블렌드의 약 3 중량%가 이산화규소인, 방법을 제공한다.

[0091] 58. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 51 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 제2 조성물이 약학적으로 허용가능한 담체 중에 실시양태 7에 따른 고체 분자 복합체의 현탁액을 포함하는, 방법을 제공한다.

[0092] 59. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 51 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 제2 조성물이 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 HPMC-AS로 구성된 고체 분자 복합체를 포함하는 정제를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0093] 60. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 59 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 제1 조성물이 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트 중 하나 이상을 포함하는, 방법을 제공한다.

[0094] 61. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 60 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 화합물 II가 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제로서 제공되는, 방법을 제공한다.

[0095] 62. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 60에 따른 방법으로서, 정제가 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석을 포함하는 정제 코팅제를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0096] 63. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 60 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 화합물 II가 20 mg 정제, 40 mg 정제 또는 60 mg 정제로서 제공되는, 방법을 제공한다.

[0097] 64. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 63 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제2 960 mg 용량이 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제1 960 mg 용량의 투여로부터 약 12시간 후 투여되는, 방법을 제공한다.

[0098] 65. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 64 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 음식물과 함께 또는 음식물 없이 각각 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0099] 66. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 65 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 절제불가능한 또는

전이성 흑색종이 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이 양성 흑색종인, 방법을 제공한다.

[0100] 67. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 65 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 전이성 흑색종인, 방법을 제공한다.

[0101] 68. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 67 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이가 (a) 환자의 흑색종 샘플로부터 추출된 핵산(예를 들면, DNA)에 대한 PCR 또는 서열결정을 수행하는 단계; 및 (b) 상기 샘플에서 $BRAF^{V600}$의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 확인되는, 방법을 제공한다.

[0102] 69. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 68에 따른 방법으로서, 흑색종 샘플이 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된 샘플인, 방법을 제공한다.

[0103] 70. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 69 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 이전에 치료받지 않은, 방법을 제공한다.

[0104] 71. 또 다른 실시양태에서, 실시양태 31 내지 70 중 어느 한 실시양태에 따른 방법으로서, 추가 치료제를 사용한 치료를 추가로 포함하는 방법을 제공한다.

[0105] **I. 정의**

[0106] 본원에서, "환자"("개체"와 상호교환적으로 사용됨)는 인간 환자이다. 환자는 "암 환자", 즉 암의 하나 이상의 증상을 앓고 있거나 앓을 위험에 있는 환자일 수 있다. 환자는 "흑색종 환자", 즉 흑색종의 하나 이상의 증상을 앓고 있거나 앓을 위험에 있는 환자일 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 "절제불가능한 또는 전이성 흑색종 환자", 즉 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 하나 이상의 증상을 앓고 있거나 앓을 위험에 있는 환자일 수 있다.

[0107] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 표시되어 있지 않은 한, 용어 "BRAF"는 임의의 천연 또는 변이체(천연 또는 합성) BRAF 폴리펩티드를 지칭한다. 용어 "야생형 BRAF"는 일반적으로 천연 BRAF 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0108] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "BRAF 변이체"는 천연 BRAF 서열에서 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함하는 BRAF 폴리펩티드를 지칭한다. 임의적으로, 하나 이상의 돌연변이는 아미노산 치환(들)을 포함한다.

[0109] 본원에서 사용된 바와 같이, "$BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 흑색종"은 $BRAF^{V600}$을 발현하는 것으로 확인된 환자의 흑색종(예를 들면, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)을 지칭한다.

[0110] 본원에서 사용된 바와 같이, "$BRAF^{V600E}$ 돌연변이 양성 흑색종"은 $BRAF^{V600E}$를 발현하는 것으로 확인된 환자의 흑색종(예를 들면, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)을 지칭한다.

[0111] 본원에서 사용된 바와 같이, BRAF의 "V600" 돌연변이("$BRAF^{V600}$"과 상호교환적으로 사용됨)는 BRAF의 잔기 위치 600에서 발린 아미노산 잔기가 또 다른 아미노산 잔기로 교체되는, BRAF 단백질 내의 돌연변이를 지칭한다. "V600"은 종래 넘버링 시스템(Kumar et al., Clin. Cancer Res. 9:3362-3368, 2003) 하에서 "V599"로서도 공지되어 있다.

[0112] 본원에서 사용된 바와 같이, "V600E" 돌연변이는 BRAF의 잔기 위치 600에서 발린 잔기가 글루탐산으로 교체되는, BRAF 단백질 내의 돌연변이를 지칭한다. "V600E"는 종래 넘버링 시스템(Kumar et al., Clin. Cancer Res. 9:3362-3368, 2003) 하에서 "V599E"로서도 공지되어 있다.

[0113] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "돌연변이"는 특정 단백질 또는 핵산(유전자, RNA)의 아미노산 또는 핵산 서열과 각각 야생형 단백질 또는 핵산의 아미노산 또는 핵산 서열 사이의 차이를 의미한다. 돌연변이된 단백질 또는 핵산은 유전자의 1개 대립형질(이형접합) 또는 2개 대립형질(동형접합)로부터 발현될 수 있거나 이러한 대립형질 상에서 발견될 수 있고, 체세포 또는 생식세포주 단백질 또는 핵산일 수 있다. 본 발명에서, 돌연변이는 일반적으로 체세포 돌연변이이다. 돌연변이는 서열 재배열, 예컨대, 삽입, 결실 및 점 돌연변이(단일 뉴클레오티드/아미노산 다형성을 포함함)를 포함한다.

[0114] "억제한다"는 것은 기준물에 비해 활성, 기능 및/또는 양을 감소시키거나 경감시킨다는 것이다.

[0115] 단백질 "발현"은 유전자에 암호화된 정보를 메신저 RNA(mRNA)로 전환한 후 단백질로 전환하는 것을 지칭한다.

[0116] 본원에서, 관심있는 단백질(예컨대, $BRAF^{V600}$, 예를 들면, $BRAF^{V600E}$)을 "발현하는" 샘플 또는 세포는 상기 단백질을 암호화하는 핵산(예를 들면, DNA 또는 mRNA) 또는 상기 단백질(이들의 단편을 포함함)이 샘플 또는 세포에 존재하는 것으로 확인된 샘플 또는 세포이다. 관심있는 단백질(예컨대, $BRAF^{V600}$, 예를 들면, $BRAF^{V600E}$)을 "발현하는" 암(예를 들면, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)은 상기 단백질을 암호화하는 핵산(예를 들면, DNA 또는 mRNA) 또는 상기 단백질(이들의 단편을 포함함)이 암(예를 들면, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)의 샘플에 존재하는 것으로 확인된 암이다.

[0117] 환자 "집단"은 암을 갖는 환자 군, 예컨대, 임상 시험에서의 암 환자 군 또는 특정 증상, 예컨대, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 암 치료를 위한 FDA 승인 후 종양학자들에 의해 관찰된 암 환자 군을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 상기 증상은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이다.

[0118] 본 발명의 방법의 경우, 용어 환자에게 "지시하는"은 임의의 수단, 바람직하게는 문서, 예컨대, 포장 삽입물 또는 다른 작성된 홍보 자료의 형태로 적용가능한 치료법, 약물, 치료, 치료 요법 등에 대한 설명서를 제공하는 것을 의미한다.

[0119] 본 발명의 방법의 경우, 용어 "홍보"는 문서, 예컨대, 포장 삽입물의 형태를 포함하는 임의의 수단으로 특정 약물, 약물의 조합 또는 치료 방식을 제공하거나, 광고하거나, 판매하거나 기술하는 것을 의미한다. 본원에서 홍보는 증상, 예컨대, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료를 위한 치료제(들), 예컨대, MEK 억제제 및/또는 BRAF 억제제의 홍보를 지칭하고, 이때 이러한 홍보는 피험체 집단에서 통계적으로 유의한 치료 효능 및 허용가능한 안전성과 관련되어 있다고 입증된 것으로서 식품의약청(FDA)에 의해 허가받는다.

[0120] 용어 "마케팅"은 제품(예를 들면, 약물)의 홍보, 판매 또는 배포를 기술하기 위해 본원에서 사용된다. 마케팅은 구체적으로 포장, 광고, 및 제품의 상업화를 목적으로 하는 임의의 사업 활동을 포함한다.

[0121] 본원의 목적상, "이전에 치료받은" 암 환자는 선행 암 치료법을 제공받았다. "이전에 치료받은" 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 환자는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 위한 선행 치료법을 제공받았다.

[0122] "암 약제"는 암을 치료하는 데에 효과적인 약물이다.

[0123] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "생체마커" 또는 "마커"는 일반적으로 유전자, mRNA, 단백질, 탄수화물 구조물 또는 당지질을 비롯한 분자를 지칭하고, 조직 또는 세포 내에서 또는 상에서의 이의 발현 또는 분비된 이의 발현은 공지된 방법(또는 본원에 개시된 방법)에 의해 검출될 수 있고 치료 요법에 대한 세포, 조직 또는 환자의 반응성을 예측하거나 이러한 반응성을 예측하는(또는 예측을 보조하는) 데에 사용될 수 있다.

[0124] "환자 샘플"은 암 환자로부터 수득된 유사한 세포들의 채취물을 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 새로운, 동결된 및/또는 보존된 장기 또는 조직 샘플 또는 생검 또는 흡입물로부터의 고체 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 성분; 체액, 예컨대, 뇌척수액, 양수, 복수 또는 간질액; 또는 피험체의 임신 또는 발생 동안 임의의 시점에서 수득된 세포일 수 있다. 조직 샘플은 천연 상태에서 조직과 천연적으로 혼합되어 있지 않은 화합물, 예컨대, 보존제, 항응고제, 완충제, 고정제, 영양분, 항생제 등을 함유할 수 있다. 본원에서 종양 샘플의 예에는 종양 생검, 순환 종양 세포, 혈청 또는 혈장, 순환 혈장 단백질, 복수, 종양으로부터 유래되었거나 종양 유사 성질을 나타내는 일차 세포 배양물 또는 세포주뿐만 아니라, 보존된 종양 샘플, 예컨대, 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된 종양 샘플 또는 동결된 종양 샘플도 포함되나, 이들로 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 샘플은 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 샘플이다.

[0125] 약제를 사용한 치료에 대한 환자의 "효과적인 반응" 또는 환자의 "반응성" 및 유사한 용어는 암 약제의 투여 시 암(예를 들면, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)을 앓을 위험에 있거나 앓고 있는 환자에게 부여된 임상적 또는 치료적 이익을 지칭한다. 이러한 이익은 생존의 연장(전체 생존 및 무진행 생존을 포함함); 객관적인 반응(완전한 반응 또는 부분적인 반응을 포함함)의 발생; 및 암의 징후 또는 증상의 개선 중 어느 하나 이상을 포함한다.

[0126] "생존"은 살아남은 환자를 지칭하고, 전체 생존 및 무진행 생존을 포함한다.

[0127] "전체 생존"은 진단 또는 치료 시점부터 정해진 기간 동안 살아남은 환자를 지칭한다.

[0128] "무진행 생존"은 암이 진행되거나 악화되지 않으면서 살아남은 환자를 지칭한다.

[0129] "생존의 연장"은 치료받은 환자의 전체 또는 무진행 생존이 치료받지 않은 환자에 비해 상대적으로(즉, 약제로 치료받지 않은 환자에 비해 상대적으로), 또는 지정된 수준으로 생체마커를 발현하지 않는 환자에 비해 상대적으로, 및/또는 승인된 암 약제, 예컨대, 베무라페닙으로 치료받은 환자에 비해 상대적으로 증가하는 것을 의미한다.

[0130] "객관적인 반응"은 완전한 반응(CR) 또는 부분적인 반응(PR)을 비롯한 측정가능한 반응을 지칭한다.

[0131] "완전한 반응" 또는 "CR"은 치료에 반응하여 암의 모든 징후들이 사라지는 것을 의미한다. 이것은 항상 암이 치유되었다는 것을 의미하지는 않는다.

[0132] "부분적인 반응" 또는 "PR"은 치료에 반응하여 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기가 감소되거나 체내의 암의 정도가 감소되는 것을 지칭한다.

[0133] "치료"는 치유적 치료 및 예방적 또는 방지적 조치 둘다를 지칭한다.

[0134] 용어 "치료 유효량"은 포유동물에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 치료제의 양을 지칭한다. 암의 경우, 치료 유효량의 치료제는 암세포의 수를 감소시킬 수 있고/있거나; 일차 종양 크기를 감소시킬 수 있고/있거나; 말초 장기 내로의 암세포 침윤을 억제할 수 있고/있거나(즉, 어느 정도까지 늦출 수 있고 바람직하게는 정지시킬 수 있고/있거나); 종양 전이를 억제할 수 있고/있거나(즉, 어느 정도까지 늦출 수 있고 바람직하게는 정지시킬 수 있고/있거나); 종양 성장을 어느 정도까지 억제할 수 있고/있거나; 상기 장애와 관련된 증상들 중 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 경감시킬 수 있다. 약물은 기존 암세포의 성장을 예방할 수 있고/있거나 기존 암세포를 사멸시킬 수 있는 정도까지 세포증식억제성 및/또는 세포독성을 나타낼 수 있다. 암 치료법의 경우, 생체내 효능은 예를 들면, 생존 지속시간, 질환 진행까지의 시간(TTP), 반응률(RR), 반응 지속시간 및/또는 삶의 질을 평가함으로써 측정될 수 있다.

[0135] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 비조절된 세포 생장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 상태를 지칭하거나 기술한다. 양성 암 및 악성 암이 이 정의에 포함된다. 일부 실시양태에서, 암은 $BRAF^{V600}$을 발현하거나 발현하는 것으로 확인된 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이다.

[0136] 단수형 또는 복수형으로 사용될 때 용어 "폴리뉴클레오티드"는 일반적으로 비변경된 RNA 또는 DNA, 또는 변경된 RNA 또는 DNA일 수 있는 임의의 폴리리보뉴클레오티드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오티드를 지칭한다. 따라서, 예를 들면, 본원에서 정의된 폴리뉴클레오티드는 단일 가닥 DNA 및 이중 가닥 DNA; 단일 가닥 영역 및 이중 가닥 영역을 포함하는 DNA; 단일 가닥 RNA 및 이중 가닥 RNA; 단일 가닥 영역 및 이중 가닥 영역을 포함하는 RNA; 및 단일 가닥 또는 보다 전형적으로 이중 가닥일 수 있거나 단일 가닥 영역 및 이중 가닥 영역을 포함할 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 혼성체 분자를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 추가로, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오티드"는 RNA 또는 DNA, 또는 RNA 및 DNA 둘다를 포함하는 삼중 가닥 영역을 지칭한다. 이러한 영역에서 가닥들은 동일한 분자 또는 상이한 분자로부터 유래될 수 있다. 상기 영역은 하나 이상의 분자들 전부를 포함할 수 있으나, 보다 전형적으로 일부 분자들의 영역만을 포함할 수 있다. 삼중 나선 영역의 분자들 중 하나는 종종 올리고뉴클레오티드이다. 용어 "폴리뉴클레오티드"는 구체적으로 cDNA를 포함한다. 상기 용어는 하나 이상의 변경된 염기를 함유하는 DNA(cDNA를 포함함) 및 RNA를 포함한다. 따라서, 안정성 또는 다른 이유로 변경된 골격을 갖는 DNA 또는 RNA는 상기 용어가 본원에서 의도된 바와 같이 "폴리뉴클레오티드"이다. 나아가, 비천연 염기, 예컨대, 이노신 또는 변경된 염기, 예컨대, 삼중수소-첨가된 염기를 포함하는 DNA 또는 RNA도 본원에서 정의된 용어 "폴리뉴클레오티드" 내에 포함된다. 일반적으로, 용어 "폴리뉴클레오티드"는 비변경된 폴리뉴클레오티드의 모든 화학적으로, 효소적으로 및/또는 대사적으로 변경된 형태뿐만 아니라, 단순한 세포 및 복잡한 세포를 비롯한 바이러스 및 세포의 DNA 및 RNA 특징의 화학적 형태도 포함한다.

[0137] "표적 청중"은 특정 약제가 마케팅 또는 광고에 의해, 특히 특정 용도, 치료 또는 증상에 대해 홍보되거나 홍보되고자 하는 일군의 인간들 또는 기관, 예컨대, 환자, 환자들, 환자 집단, 신문, 의학 문헌 및 잡지의 구독자, 텔레비전 또는 인터넷 시청자, 라디오 또는 인터넷 청취자, 의사, 제약 회사 등이다.

[0138] "포장 삽입물"은 치료 제품의 상업적 포장물 내에 통상적으로 포함되는 설명서로서, 증상, 용법, 용량, 투여, 사용금지사유, 포장된 제품과 병용될 다른 치료 제품 및/또는 이러한 치료 제품의 사용에 관한 경고 등에 대한 정보를 함유하는 설명서를 지칭하기 위해 사용된다.

[0139] 용어 "약학 제제"는 약제의 생물학적 활성이 효과적이게 하는 형태로 존재하고 제제가 투여될 피험체에게 허용

불가능한 독성을 나타내는 추가 성분을 함유하지 않는 멸균 제제를 지칭한다.

[0140] "멸균" 제제는 무균 제제 또는 모든 살아있는 미생물들 및 이들의 포자를 갖지 않는 제제이다.

[0141] "키트"는 하나 이상의 시약, 예를 들면, 암(예를 들면, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)의 치료용 약제, 또는 생체마커 유전자 또는 단백질을 특이적으로 검출하는 시약(예를 들면, 프라이머)을 포함하는 임의의 제품(예를 들면, 포장물 또는 용기)이다. 제품은 바람직하게는 본 발명의 방법을 수행하기 위한 유닛으로서 홍보되거나, 배포되거나 판매된다.

[0142] "약학적으로 허용가능한 담체"는 대상체에게 독성을 나타내지 않는, 약학 제제 중의 활성 성분 이외의 성분을 지칭한다. 예시적인 약학적으로 허용가능한 담체의 비한정적 목록은 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제이다.

[0143] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 화합물의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다.

[0144] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 비결정질" 물질은 약 10% 이하의 결정도를 갖는 물질을 의미하고; "비결정질" 물질은 약 2% 이하의 결정도를 갖는 물질을 의미한다.

[0145] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "분자적으로 분산된"은 화합물(예를 들면, 화합물 I)과 중합체의 무작위 분포를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 최종 세분 상태로 중합체에 존재한다. 예를 들면, 문헌(M G, Vachon et al., J Microencapsulation, 14: 281-301 (1997)) 및 문헌(Vandelli et al,. J Microencapsulation, 10: 55-65 (1993))을 참조한다. 일부 실시양태에서, 화합물(예를 들면, 화합물 I)은 이 화합물이 그의 비결정질 형태로 고정되도록 그의 고체 상태로 중합체에 의해 형성된 매트릭스 내에 분산될 수 있다. 화합물이 중합체에 분자적으로 분산되어 있는지는 다양한 방식으로, 예를 들면, 단일 유리 전이 온도를 갖는 발생된 고체 분자 복합체에 의해 입증될 수 있다.

[0146] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고체 분자 복합체"는 중합체 매트릭스 내에 분자적으로 분산된 화합물 I을 포함하는 고체 분산액을 의미한다.

[0147] 중합체 매트릭스에서의 활성 화합물의 고정과 관련하여 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고정한다"는 화합물의 분자가 전술된 매트릭스에서 유지되고 이동성의 결여로 인해 결정 핵형성으로부터 방해받는 방식으로 중합체의 분자와 상호작용한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 화합물 I의 2개 이상의 약물 분자들 사이의 분자간 수소결합 또는 약한 분산력을 방해할 수 있다. 예를 들면, 문헌(Matsumoro and Zografi, Pharmaceutical Research, Vol. 16. No. 11, p 1722-1728, 1999)을 참조한다.

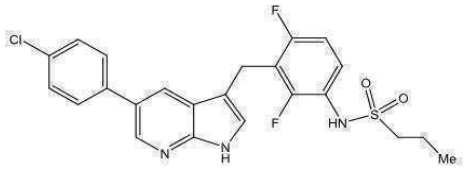
[0148] **II. 암 약제**

[0149] 한 양태에서, 본 발명은 환자에서 병리학적 상태, 예컨대, 암을 치료하기 위한 조합 치료법에서 MEK 억제제 및 BRAF 억제제의 사용을 특징으로 한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 생체마커들 중 하나 이상의 생체마커의 발현을 기초로 MEK 억제제 및 BRAF 억제제로 치료될 수 있는 환자를 선택하는 것에 관한 것이다.

[0150] 베무라페닙

[0151] 베무라페닙은 $BRAF^{V600E}$를 비롯한 BRAF 세린/쓰레오닌 인산화효소(kinase)의 일부 돌연변이된 형태의 경구 이용가능한 억제제이다. 베무라페닙은 경구 사용을 위해 240 mg 정제로서 입수가능하다. 본원에서 "화합물 I"로서도 지칭되는 베무라페닙은 화학명 프로판-1-설폰산 {3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-다이플루오로-페닐}-아미드를 갖는다. 이 화합물은 국제 특허출원 공개 제WO 2007/002325호(예를 들면, 제80면, 및 제82면 상의 상응하는 화학식 참조)에 개시되어 있다. 화합물 I은 하기 화학 구조를 갖는다:

[0152] [화학식 I]



[0153]

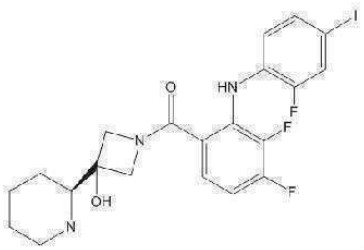
[0154] 화합물 I은 결정질 형태에서 그의 천연, 즉 열역학적으로 안정한 상태로 존재한다. 그러나, 상기 화합물의 비

결정질 형태는 결정질 형태에 비해 물에서 더 높은 가용성을 가지므로, 결정질 형태에 비해 개선된 해리 속도 및 이에 따라 개선된 생체이용성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 일부 실시양태에서, 화합물 I은 실질적으로 비결정질 형태로 존재하고 일부 실시양태에서 비결정질 형태로 존재한다.

[0155] GDC-0973

[0156] (본원에서 "코비메티닙" 또는 "화합물 II"로서도 지칭되는) GDC-0973은 RAS/RAF 경로의 중심 성분인 MEK1 및 MEK2의 경구 이용가능한 강력한 고도 선택적 억제제이다. GDC-0973은 화학명 [3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]페닐][3-하이드록시-3-[(2S)-2-피페리디닐]-1-아제티디닐]메탄온을 갖는다. GDC-0973은 하기 화학 구조를 갖는다:

[0157] [화학식 II]

[0158] 

[0159] 화합물 II는 미국 특허출원 공개 제2009/0156576호(이의 내용은 본원에 참고로 도입됨)에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물 II는 CAS 등록번호 934660-93-2를 갖는다.

[0160] 추가 치료제

[0161] 본 발명의 조합 치료법은 하나 이상의 치료제(들)를 사용한 치료를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 치료제는 하나 이상의 암 약제(들)이다. 조합 투여는 별개의 제제들 또는 단일 약학 제제를 사용한 동시적인 투여, 및 임의의 순서로의 순차적인 투여를 포함하고, 이때 바람직하게는 두(또는 모든) 활성 물질들이 그들의 생물학적 활성을 동시적으로 발휘하는 시간이 존재한다. 투여되는 경우 치료제는 통상적으로 그에 대해 공지된 용량, 또는 임의적으로 약물들의 조합 작용으로 인해 낮아진 용량으로 투여된다. 이러한 치료제의 제조 및 투약 일정은 제조자의 설명서에 따라 또는 당업자에 의해 실험적으로 결정된 바와 같이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 화학치료제이다.

[0162] **III. 조합 치료법**

[0163] 한 양태에서, 유효량(예를 들면, 치료 유효량)의 BRAF 억제제(예를 들면, 베무라페닙) 및 MEK 억제제(예를 들면, GDC-0973)를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 본원의 임의의 치료 방법을 포함한다.

[0164] 한 양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 암을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하는 방법으로서, (i) [3,4-다이플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]페닐][3-하이드록시-3-[(2S)-2-피페리디닐]-1-아제티디닐]메탄온(화합물 II) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및 (ii) 프로판-1-설폰산{3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-다이플루오로-페닐}-아미드(화합물 I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0165] 한 양태에서, $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0166] 한 양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자에서 치료에 대한 반응의 지속시간을 연장시키는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하

는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조합 치료에 대한 반응의 지속시간은 화합물 1 치료(예를 들면, 화합물 I 단일치료법 치료)에 대한 반응의 지속시간에 비해 상대적으로 연장된다.

[0167] 한 양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자에서 치료에 대한 내성(예를 들면, BRAF 억제제 치료에 대한 내성)의 발생을 지연시키거나 예방하는 방법으로서, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조합 치료에 대한 내성의 발생은 화합물 1 치료(예를 들면, 화합물 I 단일치료법 치료)에 대한 내성의 발생에 비해 상대적으로 지연된다.

[0168] 또 다른 양태에서, 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 포함하는, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하는 데에 사용되는 조성물을 제공하는데, 이때 상기 사용은 화합물 I을 포함하는 제2 조성물의 동시적인 또는 순차적인 투여를 포함하고, 화합물 II를 포함하는 제1 조성물은 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여되고, 화합물 I을 포함하는 제2 조성물은 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여된다.

[0169] 본원의 치료 방법들 중 임의의 치료 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종에 대한 선행 치료를 제공받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다. 일부 실시양태에서, 환자는 Raf 경로 억제제를 사용한 선행 치료를 제공받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자는 MEK 경로 억제제를 사용한 선행 치료를 제공받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자는 Raf 경로 억제제 또는 MEK 경로 억제제를 사용한 선행 치료를 제공받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자는 선행 보조 치료를 제공받았다. 일부 실시양태에서, 환자는 Raf 경로 억제제를 사용한 선행 치료를 제공받지 않았고, 선행 보조 치료를 제공받았다. 일부 실시양태에서, 환자는 MEK 경로 억제제를 사용한 선행 치료를 제공받지 않았고, 선행 보조 치료를 제공받았다. 일부 실시양태에서, 환자는 Raf 경로 억제제 또는 MEK 경로 억제제를 사용한 선행 치료를 제공받지 않았고, 선행 보조 치료를 제공받았다.

[0170] 암 병기분류 시스템은 암이 얼마나 멀리 해부학적으로 퍼져 있는지를 기술하고 유사한 예후 및 치료를 갖는 환자를 동일한 병기분류 군에 배정한다. 암 병기분류를 돕기 위해 생검 및 특정 영상화 검사, 예컨대, 흉부 x-선, 마모그램, 골 스캔, CT 스캔 및 MRI 스캔을 비롯한 여러 검사들을 수행할 수 있다. 혈액 검사 및 임상 평가도 환자의 전체적인 건강을 평가하고 암이 특정 장기까지 퍼져 있는지를 검출하는 데에 이용된다.

[0171] 암을 병기분류하기 위해, 미국 암 연합회는 먼저 TNM 분류 시스템을 이용하여 암, 특히 고형 종양을 문자 카테고리에 배정한다. 암은 문자 T(종양 크기), N(촉진가능한 결절) 및/또는 M(전이)으로 표기된다. T1, T2, T3 및 T4는 일차 병변의 증가하는 크기를 기술하고, N0, N1, N2 및 N3은 점진적으로 진행하는 결절 침습을 표시하고, M0 및 M1은 원거리 전이의 부재 또는 존재를 반영한다.

[0172] 전체 병기분류 또는 로마 숫자 병기분류로서도 공지되어 있는 제2 병기분류 방법에서, 암은 일차 병변의 크기뿐만 아니라 결절 퍼짐 및 원거리 전이의 존재도 도입하는 병기 0 내지 IV로 나누어진다. 이 시스템에서, 사례는 로마 숫자 I 내지 IV로 표시된 4개의 병기들로 나누어지거나 "재발"로서 분류된다. 일부 암들의 경우, 병기 0은 "제자리" 또는 "Tis", 예컨대, 유방암의 경우 제자리 관내 암종 또는 제자리 소엽 암종으로서 지칭된다. 고등급 선종은 병기 0으로서 분류될 수도 있다. 일반적으로, 병기 I 암은 통상적으로 치유될 수 있는 작은 편재화된 암인 반면, 병기 IV는 통상적으로 수술불가능한 또는 전이성 암을 나타낸다. 병기 II 암 및 병기 III 암은 통상적으로 국소적으로 진행되고/되거나 국소 림프절의 침습을 나타낸다. 일반적으로, 보다 높은 병기 숫자는 보다 큰 종양 크기, 및/또는 인접 림프절 및/또는 일차 종양에 인접한 장기로의 암의 퍼짐을 포함하는 보다 광범위한 질환을 표시한다. 이들 병기들은 정확히 정의되지만, 정의는 암의 종류마다 상이하고 당업자에게 공지되어 있다.

[0173] 많은 암 등록소들, 예컨대, NCI의 감시, 역학 및 최종 결과 프로그램(SEER)은 요약 병기분류를 사용한다. 이 시스템은 모든 종류의 암들에 대해 사용된다. 이것은 암 사례를 5개의 주요 카테고리로 나눈다.

[0174] 제자리 암은 암이 시작된 세포 층에만 존재하는 초기 암이다.

[0175] 편재화된 암은 퍼짐의 증거 없이 암이 시작된 장기로만 한정된 암이다.

[0176] 국부적 암은 원래의 (일차) 부위를 넘어 인접 림프절 또는 장기 및 조직으로 퍼진 암이다.

[0177] 원거리 암은 일차 부위로부터 원거리 장기 또는 원거리 림프절로 퍼진 암이다.

[0178] "미공지된"은 병기를 표시하기에 충분한 정보가 없는 사례를 기술하는 데에 사용된다.

[0179] 미국 암 연합회(AJCC)의 흑색종에 대한 TNM 병기분류는 흑색종을 병기분류하기 위한 시스템이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 절제불가능한 병기 IIIC의 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 병기 M1a의 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 병기 M1b의 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 병기 M1c의 흑색종이다.

[0180] 추가로, 일차 종양의 제거로부터 수개월 또는 수년 후 암이 재발하는 것이 통상적이다. 모든 가시적인 종양이 제거된 후 재발하는 암은 재발성 질환으로서 지칭된다. 일차 종양의 영역에서 재발하는 질환은 국소적 재발성 질환이고, 전이로서 재발하는 질환은 원거리 재발로서 지칭된다.

[0181] 한 양태에서, 암 환자는 추가 암 약제로 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)된다. 일부 실시양태에서, 추가 암 약제는 화학치료제이다.

[0182] 본 발명에서 사용되는 치료제는 우수한 의학적 관행과 일치하는 방식으로 제제화될 것이고 투약될 것이고 투여될 것이다. 이와 관련하여 고려할 인자는 치료되는 구체적인 장애, 치료되는 구체적인 환자, 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 약제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 조합될 약제들의 약물-약물 상호작용, 및 의사에게 공지되어 있는 다른 인자를 포함한다.

[0183] 치료 제제는 원하는 순도를 갖는 활성 성분을 임의적인 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제(Remington's Pharmaceutical Sciences (20th edition), ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA)와 혼합하여 당분야에서 공지되어 있는 표준 방법을 이용함으로써 제조될 수 있다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 잘 공지되어 있고 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 수팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등을 포함한다. 사용되는 구체적인 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물을 적용하는 수단 및 목적에 의해 좌우될 것이다. 용매는 일반적으로 포유동물에게 투여되기에 안전한 것으로서 당업자에 의해 인식된 용매를 기초로 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 무독성 수성 용매, 예컨대, 물; 및 물에서 용해될 수 있거나 혼화될 수 있는 다른 무독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, PEG 400, PEG 300) 등 및 이들의 혼합물을 포함한다. 조성물은 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤화제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제, 풍미제, 및 약물(즉, 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 훌륭한 외관을 제공하거나 약품(즉, 약제)의 제조를 보조하는 다른 공지된 첨가제도 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 제제화된다.

[0184] 활성 성분은 예를 들면, 코아세르베이션 기법 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들면, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들면, 리포좀, 알부민 마이크로스피어, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀젼 중의 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 포획될 수도 있다. 이러한 기법들은 상기 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences)에 개시되어 있다.

[0185] 약학적으로 허용가능한 염은 본원에 기재되어 있고 당분야에서 공지되어 있다. 예시적인 염은 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, "메실레이트", 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 약학적으로 허용가능한 염은 또 다른 분자, 예컨대, 아세테이트 이온, 석시네이트 이온 또는 다른 반대 이온의 포함을 수반할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 더욱이, 약학적으로 허용가능한 염은 그의 구조에서 1개 초과의 하전된 원자를 가질 수 있다. 다수의 하전된 원자들이 존재하는 경우 약학적으로 허용가능한 염의 일부는 다수의 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다. 화합물이 염기인 경우, 원하는 약학적으로 허용가능한 염은 당분야에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 무기 산, 예컨대, 염화수

소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄설폰산, 인산 등, 또는 유기 산, 예컨대, 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대, 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 하이드록시산, 예컨대, 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대, 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대, 벤조산 또는 신남산, 설폰산, 예컨대, p-톨루엔설폰산 또는 에탄설폰산 등을 사용한 자유 염기의 처리에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로 염기성 약학 화합물로부터 약학적으로 유용한 또는 허용가능한 염의 형성에 적합한 것으로 간주되는 산은 예를 들면, 문헌(P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH); 문헌(S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19); 문헌(P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217); 문헌(Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York); 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton Pa.); 및 문헌(The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website))에 논의되어 있다. 화합물이 산인 경우, 원하는 약학적으로 허용가능한 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 무기 또는 유기 염기, 예컨대, 아민(일차, 이차 또는 삼차 아민), 알칼리 금속 하이드록사이드 또는 알칼리성 토금속 하이드록사이드 등을 사용한 자유 산의 처리에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염기의 예시적인 예에는 아미노산, 예컨대, 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 일차 아민, 이차 아민, 삼차 아민, 및 환형 아민, 예컨대, 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유도된 유기 염; 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기 염이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 베무라페닙의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 다른 고체 형태, 예를 들면, 다형체는 국제 특허출원 제PCT/US2012/025965호에 개시되어 있다.

[0186] 일부 실시양태에서, 화합물 II는 20 mg 정제, 40 mg 정제 및/또는 60 mg 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 60 mg 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 정제 코어를 위한 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트 중 하나 이상을 포함하는 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 정제 코팅제는 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 정제 코어를 위한 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트; 및 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석을 포함하는 정제 코팅제를 포함하는 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 (a) 60 mg의 화합물 II(활성 성분); 및 (b) 정제 코어를 위한 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트, 및 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석을 포함하는 정제 코팅제를 포함하는 정제로서 제공된다.

[0187] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물 I은 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMC-AS)로 형성된 고체 분자 복합체에 함유되어 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 I은 최종 세분 상태로 중합체에 존재한다. 특정 실시양태에서, 화합물 I은 그의 비결정질 형태로 고정되도록 HPMC-AS 매트릭스 내에 분자적으로 분산되어 있다. 일부 실시양태에서, 중합체는 화합물 I의 2개 이상의 분자들 사이의 분자내 수소결합 또는 약한 분산력을 방해할 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분자 복합체 내에서 HPMC-AS의 중량 기준 양에 대한 화합물 I의 중량 기준 양의 비는 약 1:9 내지 약 5:5이다. 한 실시양태에서, 상기 비는 약 2:8 내지 약 4:6이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 비는 약 3:7이다.

[0188] 특정 실시양태에서, 화합물 I은 콜로이드성 이산화규소와 블렌딩된 화합물 I 및 HPMC-AS로 구성된 전술된 고체 분자 복합체로 제공된다. 특정 실시양태에서, 블렌드는 0.5 중량% 이상의 이산화규소를 함유한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 블렌드는 약 97%의 복합체 및 약 3%의 이산화규소를 함유한다.

[0189] 다른 실시양태에서, 화합물 I은 전술된 바와 같이 이산화규소와 블렌딩되거나 블렌딩되지 않은 전술된 고체 분자 복합체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물로서 제공된다. 특정 실시양태에서, 전술된 복합체 또는 이를 포함하는 블렌드는 담체에 현탁된다. 담체의 일례는 하이드록시프로필셀룰로스(HPC)이다. 한 실시양태에서, 비히클은 약 2 중량%의 HPC를 함유한다. 상기 조성물은 추가 물질, 예컨대, 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤화제, 유화제, 감미제, 착색제, 풍미제, 삼투압 변경용 염, 완충제, 코팅제 및 항산화제도 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 I은 콜로이드성 이산화규소, 하이드록시프로필셀룰로스, 크로스포비돈(붕해제), 마그네슘 스테아레이트(정제 및 캡슐화 작업에서 사용될 수 있는 윤활제) 및/또는 크로스카멜로스 나트륨(붕해제)과 블렌딩된 화합물 I 및 HPMC-AS로 구성된 고체 분자 복합체를 포함하는 조성물로서 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 I은 콜로이드성 이산화규소, 하이드록시프로필셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트 및 크로

스카멜로스 나트륨과 블렌딩된 화합물 I 및 HPMC-AS로 구성된 고체 분자 복합체를 포함하는 경질 젤라틴 캡슐로서 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 I은 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 정제로서 제공된다. 한 실시양태에서, 정제는 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 HPMC-AS로 구성된 고체 분자 복합체를 포함한다. 상기 복합체는 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소, 하이드록시프로필셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트 및 크로스카멜로스 나트륨과 블렌딩될 수 있다. 정제는 예를 들면, 필름 코팅제로 코팅될 수 있다. 필름 코팅제는 예를 들면, 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 활석 및 산화철 레드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 240 mg 정제로서 제공된다. 화합물 I을 포함하는 조성물 및 이러한 조성물의 제조 방법은 국제 특허출원 공개 제WO2010/114928호(온전히 그대로 본원에 참고로 도입됨)에 기재되어 있다.

[0190] 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 비결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 비결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 그의 비결정질 형태로 고정되도록 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트로 형성된 고체 분자 복합체에 함유된다. 일부 실시양태에서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트는 각각 약 1:9 내지 약 5:5의 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 복합체에서 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트는 각각 약 3:7의 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 블렌드에 포함되고, 이때 상기 블렌드의 약 97 중량%는 고체 분자 복합체이고, 상기 블렌드의 약 3 중량%는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 약학적으로 허용가능한 담체 중의 고체 분자 복합체의 현탁액에 포함된다. 일부 실시양태에서, 제1 성분은 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 HPMC-AS로 구성된 고체 분자 복합체를 포함하는 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 240 mg 정제(즉, 240 mg의 화합물 I을 포함하는 정제)로서 제공된다.

[0191] 치료제들의 조합 투여는 전형적으로 정해진 기간(선택된 조합에 따라 통상적으로 수분, 수시간, 수일 또는 수주)에 걸쳐 수행된다. 조합 치료법은 이들 치료제들을 순차적인 방식으로 투여하는 것을 포함하기 위한 것이다(즉, 각각의 치료제는 상이한 시간에 (임의의 순서로) 투여될 뿐만 아니라 치료제들이 병행(동시적인) 방식으로도 투여된다). 병행 투여는 별개의 약학 제제로서 또는 단일 제형(예를 들면, 단일 약학 제제)으로서의 투여일 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 1일 1회, 예를 들면, 아침에 또는 저녁에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 하루의 임의의 시간에 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 제2 960 mg 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)은 화합물 I의 제1 960 mg 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)의 투여로부터 약 12시간 후 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 아침에 1회 및 저녁에 1회 투여된다.

[0192] 따라서, 단일 제형으로의 화합물 I 및 II의 제공이 고려된다(예를 들면, 2개 이상의 활성 성분들의 공제제화). 따라서, 한 실시양태에서, 본원의 약학 조성물은 하나 초과의 활성 화합물을 포함할 수 있다(즉, 제1 활성 성분을 포함하는 제1 조성물이 제2 활성 성분을 포함하는 제2 조성물과 공제제화될 수 있다). 이러한 분자들은 적합하게는 의도된 목적에 효과적인 양으로 함께 존재한다.

[0193] 또 다른 양태에서, 2개(또는 그 이상)의 활성 성분들 각각은 별개의 제형으로서 끈기있게 제제화되어 투여된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 약품은 (활성 성분으로서) 화합물 II를 포함하는 제1 조성물; 및 (활성 성분으로서) 화합물 I을 포함하는 제2 조성물을 포함하고, 이때 상기 제1 조성물은 제1 제형으로 투여되고, 상기 제2 조성물은 제2 제형으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2 조성물 다음에 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2 조성물 투여 전 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2 조성물의 투여 후 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제2 조성물과 동시에 투여된다.

[0194] 치료제들은 공지된 방법에 따라, 예컨대, 볼루스로서의 정맥내 투여에 의해, 또는 일정 시간에 걸쳐 근육내, 복강내, 뇌척수내, 피하, 관절내, 활막내, 경막내, 경구, 국소 또는 흡입 경로에 의한 연속 관주에 의해 인간 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여는 (일부 실시양태에서, 음식물의 존재 또는 부재 하에서의) 경구 투여이다. 일부 실시양태에서, 경구 투여는 음식물의 존재 하에서의 경구 투여이다. 일부 실시양태에서, 경구 투여는 음식물의 부재 하에서의 경구 투여이다.

[0195] 치료제들은 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 조합되는 한 치료제는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있는 반면, 조합되는 또 다른 치료제 억제제는 경구 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들면, 구체적인 치료제들에 따라 치료제들 둘다가 경구 투여될 수 있거나, 치료제들 둘다가 정맥내 주사에 의해

투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 II 및 화합물 I은 경구 투여된다. 화합물 II 및 화합물 I은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 경구 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 음식물과 함께 또는 음식물 없이 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 경구 투여된다.

[0196] **III. 진단 방법**

[0197] 일부 실시양태에서, 본원의 환자는 예를 들면, 치료 전, 치료 동안 및/또는 치료 후 진단 검사를 받는다.

[0198] 일부 양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 위한 치료법을 선택하는 방법으로서, 상기 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 샘플에서 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재(일부 실시양태에서, 존재 또는 부재)를 확인하는 단계, 및 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재(일부 실시양태에서, 존재 또는 부재)를 기초로 암 약제를 선택하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 샘플은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이(예를 들면, $BRAF^{V600E}$ 돌연변이)를 발현하는 것으로 확인되고, 이때 (예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이) 화합물 I과 함께 화합물 II를 사용한 치료(예를 들면, 치유적 치료)가 선택된다. 일부 실시양태에서, 환자는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)받는다. 치료 방법은 본원의 임의의 치료 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0199] 다른 양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 샘플에서 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재(일부 실시양태에서, 존재 또는 부재)를 확인하는 단계, 및 $BRAF^{V600}$ 돌연변이의 존재(일부 실시양태에서, 존재 또는 부재)를 기초로 암 약제를 선택하는 단계를 포함하는, 치료 효능을 최적화하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 샘플은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이(예를 들면, $BRAF^{V600E}$ 돌연변이)를 발현하는 것으로 확인되고, 이때 (예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이) 화합물 I과 함께 화합물 II를 사용한 치료가 선택된다. 일부 실시양태에서, 환자는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 환자에게 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료받는다. 치료 방법은 본원의 임의의 치료 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0200] BRAF 및 돌연변이체 BRAF를 검출하는 방법은 당분야에서 공지되어 있고 상업적으로 입수가능하다. 예를 들면, 문헌(Hailat et al, Diagn Mol Pathol. 2012 Mar;21(1):1-8)을 참조한다. 일부 실시양태에서, $BRAF^{V600E}$ 돌연변이(V599E(T1796A)로서도 공지되어 있음)는 엑손 15의 코돈 600 내의 뉴클레오티드 위치 1799에서 단일 염기 돌연변이(T에서 A로의 돌연변이)의 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 검출된다. 이 돌연변이는 뉴클레오티드 위치 1799 및 1800에서 2개의 염기 돌연변이(TG에서 AA로의 돌연변이)로부터 발생될 수도 있다. 다른 돌연변이도 BRAF 단백질 잔기 600에서 일어날 수 있다. 이들은 V600K, V600D 및 V600R을 포함한다.

[0201] 일부 실시양태에서, V600 돌연변이의 존재는 위치 1799에서의 염기 치환의 존재에 대해 BRAF 핵산, 예를 들면, 게놈 DNA 또는 mRNA를 평가함으로써 확인될 수 있다. 일부 실시양태에서, 하기 V600 돌연변이가 검출된다: V600K(GTG에서 AAG로의 돌연변이), V600R(GTG에서 AGG로의 돌연변이), V600E(GTG에서 GAA로의 돌연변이) 및/또는 V600D(GTG에서 GAT로의 돌연변이)(모든 경우에서 가로안의 뉴클레오티드는 BRAF의 뉴클레오티드 위치 1798부터 1800까지 존재하는 뉴클레오티드를 지칭한다). 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드는 T1799A 돌연변이를 포함한다.

[0202] DNA(예컨대, 게놈 DNA 또는 cDNA)를 분석하는 다양한 방법들이 당분야에서 공지되어 있고, 유전자 발현 프로파일링, 중합효소 연쇄 반응(PCR)(정량 실시간 PCR(qRT-PCR) 및 대립형질 특이적 PCR을 포함함), 서열결정, RNA-Seq, FISH 및/또는 마이크로어레이 분석을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분석

방법은 하기 방법들 중 하나 이상이다: 대립형질 특이적 올리고뉴클레오티드를 사용한 혼성화, 프라이머 연장, 대립형질 특이적 결찰, 서열결정(생거 서열결정 및 피로서열결정을 포함하나 이들로 한정되지 않음) 또는 전기영동 분리 기법, 예를 들면, 단일 가닥 입체구조 다형성(SSCP) 및 이종이중체 분석, 5' 핵산분해효소 분석, 대립형질 특이적 PCR, 주형-유도된 염료-종결자 도입, 분자 비콘(beacon) 대립형질 특이적 올리고뉴클레오티드 분석, 및 단일 염기 연장 분석.

[0203] 증폭된 핵산 서열의 분석은 다양한 기술, 예컨대, 마이크로칩, 형광 분극화 분석, 및 매트릭스-보조된 레이저 탈착 이온화(MALDI) 질량 분광측정을 이용함으로써 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 증폭된 핵산은 서열결정에 의해 분석된다. 이용될 수 있는 2종의 추가 방법은 Flap 핵산분해효소를 사용한 침습적 절단에 기초한 분석 및 패드락(padlock) 프로브를 사용하는 방법이다.

[0204] 코바스® 4800 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 검사는 상업적으로 입수가능하고 실시간 PCR 기술을 이용한다. 반응에서 각각의 표적 특이적 올리고뉴클레오티드 프로브는 레포터로서 작용하는 형광 염료, 및 온전한 프로브 내의 레포터 염료로부터의 형광 방사를 흡수하는(소광시키는) 소광제 분자로 표지된다. 각각의 증폭 주기 동안 앰플리콘 내의 단일 가닥 DNA 서열에 상보적인 프로브는 결합한 후 Z05 DNA 중합효소의 5'에서 3'으로의 핵산분해효소 활성에 의해 절단된다. 일단 레포터 염료가 이 핵산분해효소 활성에 의해 소광제로부터 분리되면, 레포터 염료가 적절한 광 스펙트럼에 의해 여기될 때 특징적인 파장의 형광이 측정될 수 있다. 2개의 상이한 레포터 염료들이 표적 특이적 BRAF 야생형(WT) 프로브 및 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이(MUT) 프로브를 표지하는 데에 사용된다. 상기 2개의 BRAF 서열들의 증폭은 전용 광학 채널에서 2개의 특징적인 파장들에서 형광을 측정함으로써 단일 반응 웰에서 독립적으로 검출될 수 있다.

[0205] 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드(예를 들면, DNA)는 (a) 환자 암 샘플(예컨대, FFPE 환자 암 샘플)로부터 추출된 핵산(예를 들면, 게놈 DNA)에 대한 PCR을 수행하는 단계; 및 (b) 상기 샘플에서 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 검출된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드 발현은 (a) 제1 올리고뉴클레오티드 및 제2 올리고뉴클레오티드를 BRAF 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 혼성화시키는 단계로서, 이때 상기 제1 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 제2 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 표적 서열의 1개 변이체에만 상보적인 하나 이상의 내부 선택적 뉴클레오티드를 갖는, 단계; (b) 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 핵산 중합효소로 연장시키는 단계로서, 이때 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성할 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 우선적으로 연장시킬 수 있고 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성하지 않을 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 실질적으로 덜 연장시킬 수 있는, 단계; 및 (c) 상기 올리고뉴클레오티드 연장의 생성물을 검출하는 단계로서, 이때 상기 연장이 상기 올리고뉴클레오티드의 선택적 뉴클레오티드에 상보적인 표적 서열의 변이체의 존재를 표시하는, 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 검출된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드(예를 들면, DNA)는 (a) 환자 암 샘플(예컨대, FFPE 고정된 환자 암 샘플)로부터 추출된 핵산(예를 들면, 게놈 DNA)에 대한 PCR을 수행하는 단계; 및 (b) 상기 샘플에서 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 검출된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드(예를 들면, DNA)는 (a) 환자 암 샘플(예컨대, FFPE 환자 암 샘플)로부터 DNA(예를 들면, 게놈 DNA)를 단리하는 단계; (b) 환자 암 샘플로부터 추출된 DNA에 대한 PCR을 수행하는 단계; 및 (c) 상기 샘플에서 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 검출된다.

[0206] 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드 발현은 (a) 환자 암 샘플(예컨대, FFPE 환자 암 샘플)로부터 DNA(예를 들면, 게놈 DNA)를 단리하는 단계; (b) 제1 올리고뉴클레오티드 및 제2 올리고뉴클레오티드를 상기 DNA 내의 BRAF 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 혼성화시키는 단계로서, 이때 상기 제1 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 제2 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 표적 서열의 1개 변이체에만 상보적인 하나 이상의 내부 선택적 뉴클레오티드를 갖는, 단계; (c) 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 핵산 중합효소로 연장시키는 단계로서, 이때 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성할 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 우선적으로 연장시킬 수 있고 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성하지 않을 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 실질적으로 덜 연장시킬 수 있는, 단계; 및 (d) 상기 올리고뉴클레오티드 연장의 생성물을 검출하는 단계로서, 이때 상기 연장이 상기 올리고뉴클레오티드의 선택적 뉴

클레오티드에 상보적인 표적 서열의 변이체의 존재를 표시하는, 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 검출된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드 발현은 (a) 제1 올리고뉴클레오티드 및 제2 올리고뉴클레오티드를 BRAF 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 혼성화시키는 단계로서, 이때 상기 제1 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 제2 올리고뉴클레오티드가 상기 표적 서열의 하나 이상의 변이체에 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 표적 서열의 1개 변이체에만 상보적인 하나 이상의 내부 선택적 뉴클레오티드를 갖는, 단계; (b) 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 핵산 중합효소로 연장시키는 단계로서, 이때 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성할 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 우선적으로 연장시킬 수 있고 상기 선택적 뉴클레오티드가 표적과 염기쌍을 형성하지 않을 때 상기 중합효소가 상기 제2 올리고뉴클레오티드를 실질적으로 덜 연장시킬 수 있는, 단계; 및 (c) 상기 올리고뉴클레오티드 연장의 생성물을 검출하는 단계로서, 이때 상기 연장이 상기 올리고뉴클레오티드의 선택적 뉴클레오티드에 상보적인 표적 서열의 변이체의 존재를 표시하는, 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 검출된다.

[0207] 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드(예를 들면, DNA)는 (a) 환자 암 샘플(예컨대, FFPE 환자 암 샘플)로부터 추출된 핵산(예를 들면, 게놈 DNA)에 대한 PCR을 수행하는 단계; 및 (b) PCR 증폭된 핵산을 서열결정하여 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드의 발현을 확인하는 단계를 포함하는 방법을 이용함으로써 검출된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 폴리뉴클레오티드(예를 들면, DNA)는 서열결정(예를 들면, 생거 서열결정 또는 피로서열결정)을 이용함으로써 검출된다.

[0208] 일부 실시양태에서, BRAF(예를 들면, $BRAF^{V600}$) 단백질 발현이 분석된다. 이러한 단백질 분석은 예를 들면, 환자 종양 샘플에 대한 면역조직화학(IHC) 또는 프로테오믹 방법을 이용함으로써 수행될 수 있다.

[0209] 본원의 생체마커들 중 하나 이상의 생체마커의 발현에 대해 환자의 샘플을 시험한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 새로운, 동결된 및/또는 보존된 장기 또는 조직 샘플 또는 생검 또는 흡입물로부터의 고체 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 성분; 체액, 예컨대, 뇌척수액, 양수, 복수 또는 간질액; 또는 환자의 임신 또는 발생 동안 임의의 시점에서 수득된 세포일 수 있다. 조직 샘플은 천연 상태에서 조직과 천연적으로 혼합되어 있지 않은 화합물, 예컨대, 보존제, 항응고제, 완충제, 고정제, 영양분, 항생제 등을 함유할 수 있다. 본원에서 종양 샘플의 예에는 종양 생검, 종양 세포, 혈청 또는 혈장, 순환 혈장 단백질, 복수, 종양으로부터 유래되었거나 종양 유사 성질을 나타내는 일차 세포 배양물 또는 세포주뿐만 아니라, 보존된 종양 샘플, 예컨대, 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된 종양 샘플 또는 동결된 종양 샘플도 포함되나, 이들로 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 환자 샘플은 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된(FFPE) 암 샘플(예를 들면, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 암 샘플)이다. 샘플은 암 약제를 사용한 환자의 치료 전 수득될 수 있다. 샘플은 일차 종양 또는 전이성 종양으로부터 수득될 수 있다. 샘플은 암이 먼저 진단될 때, 및/또는 예를 들면, 종양이 전이된 후 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전이된 종양 샘플은 폐, 피부, 림프절, 골, 간, 결장, 갑상선 및/또는 난소의 전이된 종양 샘플이다.

[0210] **IV. 제품**

[0211] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 암(예컨대, $BRAF^{V600}$ 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종)의 치료에 사용되는 제품이 제공된다. 상기 제품은 용기, 및 용기 위에 있거나 용기와 회합되어 있는 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 용기는 예를 들면, 병, 바이알, 주사기, 환제 팩, 블리스터 팩, 다이얼 팩 등을 포함한다. 상기 용기는 다양한 물질, 예컨대, 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 상기 용기는 활성 물질로서 암 약제(예를 들면, 화합물 II)를 포함하는 조성물을 보유하거나 함유한다. 일부 실시양태에서, 암 약제를 포함하는 조성물은 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 제품은 용기, 및 60 mg의 화합물 II를 포함하는 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제품은 용기, 및 20 mg 또는 40 mg의 화합물 II를 포함하는 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제품은 (a) 정제로서 제공된 화합물 II(예를 들면, 60 mg의 화합물 II)를 포함하는 제1 조성물, 및 (b) 정제(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)로서 제공된 화합물 I(예를 들면, 960 mg의 화합물 I)을 포함하는 제2 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용기는 환제 팩 또는 블리스터 팩이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I을 포함하는 제1 조성물 및 화합물 II를 포함하는 제2 조성물은 단일 제형으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II를 포함하는 제1 조성물 및 화합물 I을 포함하는 제2 조성물은 (예를 들면, 약학 제제로서) 공제제화된다. 일부 실시양태에서, (예를 들면, 환제 팩 또는 블리스터 팩으로서 제공된) 제품은 예를 들면, 화합물 II를 포함하는 조성물의 21개 정제(예를 들면, 60 mg의 화합물 II를 포함하는 정제); 및 화합물 I을 포함하는 조성물의 정제(예를 들면, 240 mg의 화합물 I을 포함하는 정제)를

포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 60 mg 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 정제 코어를 위한 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트 중 하나 이상을 포함하는 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 정제 코팅제는 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 정제 코어를 위한 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트; 및 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석을 포함하는 정제 코팅제를 포함하는 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II는 (a) 60 mg의 화합물 II(활성 성분); 및 (b) 정제 코어를 위한 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트, 및 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석을 포함하는 정제 코팅제를 포함하는 정제로서 제공된다.

[0212] 제품은 상업적 및 사용자 관점에서 볼 때 바람직한 제2 용기 및/또는 다른 물질(다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 포함함)을 추가로 포함할 수 있다.

[0213] 또한, 본 발명의 제품은 예를 들면, 화합물 I과 함께 화합물 II가 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위해 사용된다는 것을 표시하는 정보를 예를 들면, 포장 삽입물의 형태로 포함하고, 이때 상기 치료는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)으로 투여하는 단계를 포함한다. 치료는 예를 들면, 환자의 생존을 증가시킬 수 있고/있거나, 환자의 암 재발 위험을 감소시킬 수 있고/있거나 환자의 생존 확률을 증가시킬 수 있다. 상기 삽입물 또는 표지는 임의의 형태, 예컨대, 종이 또는 전자 매체, 예컨대, 자기적으로 기록된 매체(예를 들면, 플로피 디스크) 또는 CD-ROM 형태를 취할 수 있다. 상기 표지 또는 삽입물은 키트 또는 제품 내의 약학 조성물 및 제형에 관한 다른 정보도 포함할 수 있다. 치료 방법은 본원에 개시된 방법들 중 임의의 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0214] 또한, 본 발명은 화합물 II을 포함하는 약학 조성물; 및 상기 약학 조성물이 베무라페닙과 함께 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위해 사용된다는 것을 표시하는 포장 삽입물을 포장물 내에 함께 포함하는 제품의 제조 방법에 관한 것으로서, 이때 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물은 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여되고; (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물은 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여된다. 상기 치료는 예를 들면, 환자의 생존을 증가시킬 수 있고/있거나, 환자의 암 재발 위험을 감소시킬 수 있고/있거나, 치료에 대한 반응의 지속시간을 증가시킬 수 있고/있거나 환자의 생존 확률을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 이전에 치료받지 않았다(즉, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종에 대해 이전에 치료받지 않았다). 치료 방법은 본원에 개시된 방법들 중 임의의 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0215] 제품은 상업적 및 사용자 관점에서 볼 때 바람직한 다른 물질(다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 포함함)을 추가로 포함할 수 있다.

[0216] **V. 키트**

[0217] 본 발명은 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료에 사용되는, (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물, 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 포함하는 키트에 관한 것으로서, 이때 상기 화합물 II는 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여되고, 화합물 I은 28일 주기의 날마다 1일 2회 960 mg의 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)으로 투여된다. 상기 키트는 약학 조성물이 베무라페닙과 함께 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위해 사용된다는 것을 표시하는 포장 삽입물을 추가로

포함할 수 있고, 이때 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물은 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여되고; (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물은 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여된다. 상기 치료는 예를 들면, 환자의 생존을 증가시킬 수 있고/있거나, 환자의 암 재발 위험을 감소시킬 수 있고/있거나, 치료에 대한 반응의 지속시간을 증가시킬 수 있고/있거나 환자의 생존 확률을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 이전에 치료받지 않았다(즉, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종에 대해 이전에 치료받지 않았다). 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다. 일부 실시양태에서, 화합물 II를 포함하는 제1 조성물은 정제이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I을 포함하는 제2 조성물은 정제이다. 일부 실시양태에서, 화합물 II를 포함하는 제1 조성물 및 화합물 I을 포함하는 제2 조성물은 각각 정제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I을 포함하는 제1 조성물 및 화합물 II를 포함하는 제2 조성물은 단일 제형으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 II를 포함하는 제1 조성물 및 화합물 I을 포함하는 제2 조성물은 (예를 들면, 약학 제제로서) 공제제화된다. 치료 방법은 본원에 개시된 방법들 중 임의의 방법을 포함한다.

[0218] 또한, 본 발명은 본원에서 확인된 생체마커(들) 중 어느 하나 이상의 생체마커를 검출하는 데에 유용한 진단 키트에 관한 것이다. 따라서, 암 환자의 샘플에서 BRAF의 발현, 예컨대, $BRAF^{V600}$ 생체마커의 발현을 확인하기 위한 하나 이상의 시약을 포함하는 진단 키트가 제공된다. 임의적으로, 상기 키트는 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종이 $BRAF^{V600}$을 발현하는 경우 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위해 화합물 I을 포함하는 조성물과 함께 화합물 II를 포함하는 조성물을 선택하도록 상기 키트를 사용하는 것에 대한 설명서를 추가로 포함하고, 이때 치료는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다. 치료 방법은 본원에 개시된 방법들 중 임의의 방법을 포함한다.

[0219] **VI. 광고 방법**

[0220] 본 발명은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위한 베무라페닙과 화합물 II의 병용을 표적 청중에게 홍보하는 단계를 포함하는, 암 약제를 홍보하거나 광고하는 방법에 관한 것으로서, 이때 상기 치료는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 치료는 예를 들면, 환자의 생존을 증가시킬 수 있고/있거나, 환자의 암 재발 위험을 감소시킬 수 있고/있거나, 치료에 대한 반응의 지속시간을 증가시킬 수 있고/있거나 환자의 생존 확률을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다. 광고는 일반적으로 후원자가 확인되고 메시지가 조절되는 비-개인적 매체를 통해 통신하는 것이다. 본원의 목적을 위한 광고는 선전, 홍보, 간접광고, 협찬, 보험업 및 판매 촉진을 포함한다. 이 용어는 유리한 패턴의 행위, 즉 본원의 발명을 구입하거나, 지지하거나 승인하는 쪽으로 설득하거나, 정보를 제공하거나 홍보하거나, 동기를 부여하거나, 또는 다른 방식으로 행동을 변경시키기 위해 대중에게 호소하도록 디자인된 인쇄물 통신 매체들 중 임의의 인쇄물 통신 매체로 등장하는 후원된 정보제공 공고문도 포함한다.

[0221] 본원의 진단 방법의 광고 및 홍보는 임의의 수단에 의해 달성될 수 있다. 이들 메시지를 전달하는 데에 사용되는 광고 매체의 예에는 텔레비전, 라디오, 영화, 잡지, 신문, 인터넷, 및 게시판(방송 매체에서 등장하는 메시지인 광고판을 포함함)이 포함된다. 광고는 쇼핑 카트의 의자, 공항 보도의 벽 및 버스의 측면 상의 광고; 또는 전화 보류 메시지 또는 상점내 PA 시스템, 또는 시각적 또는 청각적 통신이 배치될 수 있는 임의의 장소에서 들려지는 광고도 포함한다.

[0222] 홍보 또는 광고 수단의 보다 구체적인 예에는 텔레비전, 라디오, 영화, 인터넷, 예컨대, 온라인방송 및 온라인 회의, 동시적인 사용자에 도달하기 위한 상호작용 컴퓨터 네트워크, 고정된 또는 전자적 게시판 및 다른 공용

간판, 포스터, 전통적 또는 전자적 문헌, 예컨대, 잡지 및 신문, 다른 매체 아울렛, 예를 들면, 이-메일, 전화, 즉석 메시지, 우편, 택배, 대량 또는 운반 메일, 직접 방문 등에 의한 제시 또는 환자 접촉이 포함된다.

[0223] 사용되는 광고의 종류는 많은 인자들, 예를 들면, 도달될 표적 청중의 성질, 예를 들면, 병원, 보험 회사, 진료실, 의사, 간호사 및 환자뿐만 아니라 비용 고려, 및 약제 및 진단제의 광고를 규제하는 관련 사법적 법률 및 규정에 의해 좌우될 것이다. 광고는 서비스 상호작용 및/또는 다른 데이터, 예컨대, 사용자 인구통계 및 지형적 위치에 의해 정의된 사용자 특성을 기초로 제작될 수 있거나 맞춤제작될 수 있다.

[0224] 일부 실시양태에서, 홍보는 포장 삽입물에 의해 달성되고, 이때 상기 포장 삽입물은 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위해 화합물 I과 함께 화합물 II를 사용한 치료를 제공받으라는 지시를 제공하고, 이때 상기 치료는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 홍보 후 화합물 I과 함께 또는 화합물 I 없이 화합물 II를 사용한 환자의 치료가 수행된다. 일부 실시양태에서, 포장 삽입물은 환자의 절제불가능한 또는 재발성 흑색종 샘플이 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성을 나타내는 경우 화합물 II가 환자를 치료하기 위해 사용되어야 한다는 것을 표시한다. 치료는 예를 들면, 환자의 생존을 증가시킬 수 있고/있거나, 환자의 암 재발 위험을 감소시킬 수 있고/있거나, 치료에 대한 반응의 지속시간을 증가시킬 수 있고/있거나 환자의 생존 확률을 증가시킬 수 있다. 치료 방법은 본원에 개시된 방법들 중 임의의 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0225] 본 발명은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자를 치료(예를 들면, 치유적으로 치료)하기 위한 화합물 I과 화합물 II의 병용을 마케팅하는 단계를 포함하는 사업 방법도 제공하는데, 이때 상기 치료는 (i) 화합물 II 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 21일째 날까지 60 mg의 용량으로 투여하는 단계; 및 (ii) 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 28일 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 1일 2회 960 mg의 용량(예를 들면, 4개의 240 mg 정제)으로 투여하는 단계를 포함한다. 치료는 예를 들면, 환자의 생존을 증가시킬 수 있고/있거나, 환자의 암 재발 위험을 감소시킬 수 있고/있거나, 치료에 대한 반응의 지속시간을 증가시킬 수 있고/있거나 환자의 생존 확률을 증가시킬 수 있다. 치료 방법은 본원에 개시된 방법들 중 임의의 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (예를 들면, 베무라페닙 또는 BRAF 억제제로) 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자의 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 (일부 실시양태에서, BRAF 억제제를 사용한 선행 치료 없이) 이전에 치료받았다.

[0226] **실시예**

[0227] 하기 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물의 예이다. 상기 제공된 일반적인 설명을 고려할 때 다양한 다른 실시양태들이 실시될 수 있다는 것이 이해된다.

[0228] **실시예 1**

[0229] 연구 NO25395(BRIM-7)는 (a) GDC-0973을 사용한 MEK 억제와 (b) 베무라페닙을 사용한 BRAF 억제의 조합의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위해 디자인된 Ib 기 연구이다. 이 다중심 연구는 2개의 단계를 갖는다: 용량 상승 단계 및 코호트 확장 단계.

[0230] 이 연구는 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 절제불가능한 국소적으로 진행된 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자들 중에서 베무라페닙으로 치료받은 경험이 없거나(이전에 치료받지 않았거나 BRAF 치료법에의 사전 노출 없이 이전에 치료받았거나) 이 연구에 등록하기 직전에 베무라페닙 치료를 경험한 환자들에서 수행된다. 핵심 포함 기준은 코바스® 4800 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 검사를 이용하였을 때 흑색종 종양 조직에서의 V600E 돌연변이의 존재, 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST) v1.1에 따라 평가될 때 측정가능한 질환, 1 이하의 ECOG PS, 및 핵심 실험실 방법을 통해 평가되었을 때 적절한 혈액학적 및 말단 장기 기능을 포함한다. 환자들이 안 질환을 갖거나 망막 정맥 폐쇄에 취약한 위험 인자를 갖거나; 450 ms 초과의 QTc를 갖거나; 활성 CNS 전이를 갖는 경우 이러한 환자들은 배제되었다. 입체공간적 방사선치료법 또는 수술로 치료받은 환자들은 치료 전 3주 이상 동안 안정한 경우 자

격을 가졌다.

[0231] 용량 상승 단계에서 모든 환자들은 하기 28일 일정들 중 하나에 따라 매일 투여된 GDC-0973과 함께 베무라페닙을 1일 2회 제공받았다: 연구 약물의 14일 연속 투약에 이어서 14일 휴약기(14/14), 연구 약물의 21일 연속 투약에 이어서 7일 휴약기(21/7), 또는 연속 매일 투약(28/0). 각각의 치료 주기는 28일이었다.

[0232] 코호트 당 3명 내지 6명의 환자들로 구성된 10개의 용량 상승 코호트들이 있었다(도 1). 코호트 1의 환자들은 조합 투약의 28일 주기의 연속 14일 동안 720 mg BID의 용량으로 베무라페닙을 제공받았고 1일 1회(QD) 60 mg의 용량으로 GDC-0973을 제공받았다(14/14). 용량 상승은 표준 3 + 3 디자인을 이용하였고 조합의 안전성 및 내약성을 고려하면서 점진적으로 진행되었다.

[0233] 결과

[0234] 2012년 9월 20일, 총 92명의 환자들이 베무라페닙 및 GDC-0973을 사용한 조합 치료를 1회 이상의 용량으로 제공받았다. 하기 용량 수준은 안전성 및 내약성을 갖는 것으로서 간주되었다:

[0235] 베무라페닙 720 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 14/14(코호트 1)

[0236] 베무라페닙 720 mg BID + GDC-0973 80 mg QD 14/14(코호트 2)

[0237] 베무라페닙 960 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 14/14(코호트 3)

[0238] 베무라페닙 720 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 21/7(코호트 1A)

[0239] 베무라페닙 960 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 21/7(코호트 1B)

[0240] 베무라페닙 720 mg BID + GDC-0973 60 mg QD 28/0(코호트 1C)

[0241] 베무라페닙 960 mg BID + GDC-0973 80 mg QD 14/14(코호트 4)

[0242] 베무라페닙 720 mg BID + GDC-0973 100 mg QD 14/14(코호트 2A)

[0243] (BID = 1일 2회; QD = 1일 1회)

[0244] 적격 환자들은 $BRAF^{V600}$이 돌연변이된 절제불가능한 또는 전이성 흑색종, 및 0 또는 1의 ECOG PS를 가졌다. 환자들은 베무라페닙으로 치료받은 경험을 갖지 않았거나 베무라페닙으로 질환을 치료받은 경험을 가졌다. 상기 연구는 용량 상승 단계 및 확장 단계로 구성되었다. 환자들은 28일 주기의 날마다 720 mg 또는 960 mg BID(1일 2회)로 베무라페닙을 제공받았다. GDC-0973은 14일 투약기/14일 휴약기(14/14)의 일정으로, 21일 투약기/7일 휴약기의 일정으로, 또는 28일 주기의 날마다 60 mg, 80 mg 또는 100 mg QD(1일 1회)의 용량으로 투여되었다. 일차 종점은 최대 내약 용량(MTD), 두 약물들의 용량 제한 독성(DLT), 안전성 및 PK이었다.

[0245] 도 3은 2012년 7월 6일 당시 환자 특성을 보여준다. 70명의 환자들(70% 남성; 평균 연령: 57.5세[범위: 19세 내지 76세]; 74.3% 병기 IV M1c, 54.5%가 이전에 베무라페닙으로 치료받은 경험을 가짐)은 GDC-0973 + 베무라페닙을 1회 이상의 용량으로 제공받았다. 주기의 평균 수는 3이었다.

[0246] 2012년 9월 18일, 용량 제한 독성이 3명의 환자들에서 관찰되었다: 베무라페닙의 중지를 초래하는, 베무라페닙과 관련된 등급 3 QT 연장(코호트 1B), 베무라페닙 및 GDC-0973과 관련된 등급 3 점막염(코호트 1D), 및 베무라페닙과 관련된 등급 3 관절통(코호트 1D).

[0247] 도 4는 2012년 7월 6일 당시 환자들에서 베무라페닙 또는 GDC-0973에 기인하는 부작용을 보여준다. 모든 환자들에 대한 가장 흔한 부작용은 설사(51.4%), 비-여드름모양 발진(52.9%), 구토(28.6%), 피로(30.0%) 및 광민감성/화상(31.4%)이었다. GDC-0973을 베무라페닙에 첨가하였을 때 추가 독성은 관찰되지 않았다. 20%의 환자들이 주로 경미한(등급 1 또는 2) 간 기능 검사 상승을 보였다. 4.3%의 환자들만이 등급 3 또는 4 간 기능 검사 상승을 보였다. 관절통은 12.9%의 환자들에서 관찰되었고, 이것은 베무라페닙 치료 단독에서 관찰된 범위 내에 있다. 장액 맥락망막병증이 3명의 환자들에서 관찰되었는데, 모든 사례들이 경미하였다. 베무라페닙 및 GDC-0973으로 치료받은 70명의 환자들 중에서 1명의 환자만이 피부 편평세포암종을 발생시켰다. 따라서, 편평세포암종의 빈도는 베무라페닙만으로 치료되었을 때 관찰된 빈도보다 더 낮은 듯하였다. 이 발견은 MAPK 경로의 역설적 활성화를 통한 편평세포암종 병변의 발생 기작과 일치한다. 가장 흔한 치료 관련 등급 3 이상의 부작용은 설사(5.7%), 증가된 크레아틴 포스포키나제(4.5%), 알칼리성 포스파타제 상승(4.5%) 및 반구진 발진(4.5%)이었다.

[0248] 도 5는 2012년 7월 6일 당시 투약 중단, 감소 및 영구적인 중지를 초래한 부작용을 보여준다. 베무라페닙의 일시적인 중단에 대한 가장 흔한 이유는 발진(8명의 환자들), 간 기능 검사(LFT) 비정상(3명의 환자들) 및 관절통(3명의 환자들)이었다. GDC-0973의 일시적인 중단에 대한 가장 흔한 이유는 발진(5명의 환자들) 및 설사(3명의 환자들)이었다. 베무라페닙의 일차 투약 감소 중단에 대한 이유는 LFT 비정상(1명의 환자), 중심 장액 망막병증(1명의 환자) 및 발진(1명의 환자)이었다. GDC-0973의 일차 투약 감소 중단에 대한 이유는 중심 장액 망막병증(1명의 환자) 및 발진(1명의 환자)이었다. 베무라페닙의 중지에 대한 이유는 QT 간격 연장(1명의 환자)이었다. 소수의 환자들만이 투약 감소 또는 영구적인 중지를 요구하였다. 이들 결과는 상기 조합이 시험된 환자들에서 우수한 내약성을 나타내었다는 결론을 뒷받침한다.

[0249] 확장을 위해 2개의 용량 수준을 선택하였다: 베무라페닙(720 mg 및 960 mg BID) + GDC-0973 60 mg QD 21/7.

[0250] 도 6은 이전에 베무라페닙으로 치료받은 경험을 갖는 환자에서 기준부터 가장 우수한 반응까지 종양 크기의 변화를 보여준다. 이전에 베무라페닙 치료를 경험한 환자에서 조합 치료는 유의한 종양 반응과 관련되어 있지 않았다.

[0251] 도 7은 베무라페닙으로 치료받은 경험이 없는 환자에서 기준부터 가장 우수한 반응까지 종양 크기의 변화를 보여준다. 베무라페닙으로 치료받은 경험이 없는 25명의 환자들에서 예비 효능 데이터는 모든 25명의 환자들이 종양 감소를 가졌다는 것을 보여주었다. 베무라페닙으로 치료받은 경험이 없는 환자에서 RECIST 1.1 기준에 따라 확인된 반응률은 40%이고, 안정한 질환율은 60%이다.

[0252] 도 8a는 이전에 베무라페닙으로 치료받은 경험을 갖는 환자에서 베무라페닙 + GDC-0973을 사용한 치료 후 PET 스캔 반응을 보여준다. PET 활성의 유의한 감소는 조합 치료의 14일째 날에 관찰되었다. 이 결과는 베무라페닙 및 GDC-0973을 사용한 조합 치료가 베무라페닙 내성을 신속히 역전시킬 수 있었다는 것을 입증하였다. 도 8b는 이전에 베무라페닙으로 치료받은 경험을 갖는 환자들 중 베무라페닙(Vem) + GDC-0973(GDC)으로 치료받은 환자들에서 PET 반응의 추가 예를 보여준다.

[0253] 이들 결과는 베무라페닙과 조합된 GDC-0973이 내약성을 나타내었고 부작용이 관리될 수 있었다는 것을 입증하였다. 상기 조합은 베무라페닙(960 mg BID) 및 GDC-0973(60 mg 21/7)의 각각의 단일 약제 MTD에서 안전하게 전달되었다. 연구로부터 수득된 약동학적 데이터는 베무라페닙 및 GDC-0973 노출이 이전에 단일 약제 연구에서 관찰된 베무라페닙 및 GDC-0973 노출과 유사하였다는 것을 보여주었다. 베무라페닙과 GDC-0973 사이에 유의한 PK 상호작용은 관찰되지 않았다.

[0254] 최신 결과: 2013년 1월 25일 당시 확인된 반응은 다음과 같이 효능 평가가능한 환자에서 관찰되었다:

[0255]

목적 반응, n (%)	BRAF 억제제 무경험자(n=59)	베무라페닙 유경험자(n=49)
가장 우수한 전체 반응	43(73)	7(14)
- 완전한 반응	2(3)	0
- 부분적인 반응	41(70)	7(14)
- 안정한 질환	14(24)	24(49)
- 진행성 질환	1(2)	16(33)
- 평가할 수 없음/수행되지 않음	1(2)	2(4)

[0256] 환자 집단에 의한 공통된 관련된 및 선택된 부작용은 다음과 같았다:

부작용, %	BRAF 무경험자(n=62)		베무라페닙 유경험자(n=53)	
	등급 ≥3	모든 등급	등급 ≥3	모든 등급
비-여드름모양 발진	11	77*	2	36
설사	6	71	2	40
광민감성/화상	0	53	2	19
피로	6	52	2	21
간 기능 비정상	13	48	8	25
구토	2	47	0	17
CPK 상승	3	39	4	15
관절통	8	37	2	6
발열	2	34	0	6
여드름모양 발진	3	27*	0	13
구역	0	23	0	9
고혈압	2	15	0	2
선택된 부작용				
구내염/점막 염증	3	8	0	4
맥락망막병증	2	7	0	0
Cu SCC/KA	3	3	2	2

*비-여드름모양 발진 및 여드름모양 발진을 갖는 1 명의 환자는 등급화되지 않았다.

[0257]

[0258] 환자 집단에 의한 부작용으로 인한 치료 변경은 다음과 같았다:

치료 변경, n (%)	베무라페닙	코비메티닙	베무라페닙 + 코비메티닙
BRAF 억제제 무경험자(n=62)			
일시적인 중단*	33(53)	25(40)	23(37)
용량 감소	6(10)	4(7)	0
영구적인 중지	0	1(2)	0
베무라페닙 유경험자(n=53)			
일시적인 중단*	10(19)	11(21)	10(19)
용량 감소	3(6)	3(6)	3(6)
영구적인 중지	1(2)	0	0

*프로토콜에 따라, 연구 약물이 28 일 초과의 기간 동안 중단되는 경우 환자는 연구로부터 배제되었다.

[0259]

[0260] 결론: 베무라페닙과 코비메티닙은 그들 각각의 단일 약제 MTD에서 안전하게 조합될 수 있다. 가장 흔한 부작용은 발진, 설사, 광민감성 및 간 기능 검사 상승이었다. 대부분의 부작용들은 중증도에 있어서 경미한 또는 중등도의 부작용이었다. 대부분의 부작용들은 치료 중단 및 지지 요법에 의해 관리된 반면, 용량 감소는 흔하지 않았다.

[0261] **실시예 2**

[0262] 28일 치료 주기로 1일째 날부터 28일째 날까지 베무라페닙 960 mg BID(1일 2회) 및 GDC-0973 60 mg QD(1일 1회)를 사용한 치료는 안전하고 우수한 내약성을 나타내는 것으로 입증되었다. GO28141은 절제불가능한 국소적으로 진행된 또는 전이성 흑색종을 갖는, 이전에 치료받지 않은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 환자에서 GDC-0973과 조합된 베무라페닙의 안전성 및 효능을 베무라페닙 단독의 안전성 및 효능과 비교하여 평가하기 위한 다중심 무작

위배정 이중 맹검 플라세보-대조 III 기 임상 연구이다.

[0263] 절제불가능한 국소적으로 진행된 또는 전이성 흑색종을 갖는, 이전에 치료받지 않은 약 500명의 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 환자들은 하기 요법들 중 하나를 사용한 치료를 제공받도록 1:1 비로 무작위배정될 것이다:

[0264] - 아암(arm) A(대조군 아암): 각각 28일 치료 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 베무라페닙 960 mg 경구(PO) BID 및 1일째 날부터 21일째 날까지 플라세보 PO QD.

[0265] - 아암 B(연구용 아암): 각각 28일 치료 주기의 1일째 날부터 28일째 날까지 베무라페닙 960 mg PO BID 및 1일째 날부터 21일째 날까지 GDC-0973 60 mg PO QD.

[0266] BID = 1일 2회; QD = 1일 1회.

[0267] 등급화되고 순열된-블록 무작위배정 방식이 하기 등급화 인자를 기초로 치료 할당을 위해 이용될 것이다:

[0268] - 지리학적 지역(북아메리카, 유럽, 호주/뉴질랜드 등)

[0269] - 전이 분류(절제불가능한 병기 IIIc, M1a 및 M1b; 또는 M1c).

[0270] 도 2는 연구에서 베무라페닙 및 GDC-0973/플라세보에 대한 투약 계획을 보여준다.

[0271] 모든 치료 주기들 동안, 연구 치료 방문의 말기 및 추적조사 기간 동안 안전성 및 내약성에 대해 모든 환자들을 면밀히 모니터링한다. 처음 2회 주기 동안 2주마다 부작용에 대해 환자들을 평가한 후 각각의 후속 주기 전 및 필요한 경우 부작용에 대해 환자들을 평가한다.

[0272] 종양 반응을 RECIST v1.1에 따라 평가한다. 임의의 평가가능한 및 측정가능한 질환을 스크리닝 시 문서화하고 각각의 후속 종양 평가 시 재평가한다. 연구자는 반응을 8주 간격으로 평가한다. 진행성 질환이 의심되는 경우 연구자의 재량으로 CT/MRI 스캔을 임의의 시점에서 반복한다.

[0273] 부작용에 대한 NCI 공통 용어 기준(CTCAE) v4.0을 이용하여 모든 환자들에 대한 연구 치료의 독성 프로파일을 특징규명한다. ECG 평가를 처음 3회 주기의 15일째 날에 수행한 후 3회 치료 주기마다(주기 6, 9, 12 등) 15일째 날에 수행한다. 피부과 평가를 주기 2의 시작 시점(± 1주)에서 수행한 후 3회 치료 주기마다(± 1주)(주기 5, 8, 11 등) 수행한다. 임상적으로 표시된 경우 안과 검사를 반복한다.

[0274] 환자들은 질환 진행, 사망, 허용불가능한 독성 및 동의 철회(이들 중 가장 이른 시점)까지 치료받는다. 베무라페닙 및 플라세보 치료 아암의 환자들은 질환 진행 시 베무라페닙 및 GDC-0973 치료 아암 쪽으로 넘어갈 자격이 없고 생존에 대해 추적조사된다.

[0275] 본 연구의 일차 효능 목적은 연구 장소 연구자에 의해 평가되었을 때 절제불가능한 국소적으로 진행된 또는 전이성 흑색종을 갖는, 이전에 치료받지 않은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 환자들에서 베무라페닙 및 플라세보에 비해 GDC-0973과 조합된 베무라페닙의 효능(PFS의 연장에 의한 측정됨)을 평가하는 것이다.

[0276] 본 연구의 이차 효능 목적은 절제불가능한 국소적으로 진행된 또는 전이성 흑색종을 갖는, 이전에 치료받지 않은 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 환자들에서 베무라페닙 및 플라세보에 비해 GDC-0973과 조합된 베무라페닙의 효능(객관적인 반응률(ORR), 반응의 지속시간(DOR) 및 전체 생존율(OS)에 의해 측정됨)을 평가하는 것이다.

[0277] 본 연구의 안전성 목적은 베무라페닙 및 GDC-0973을 제공받은 환자의 독성 프로파일을 베무라페닙 및 플라세보를 제공받은 환자와 비교하여 특징규명하는 것이다. 본 연구의 약동학적 목적은 GDC-0973 및 베무라페닙의 약동학을 특징규명하는 것, 및 GDC-0973과 함께 투여되었을 때 베무라페닙의 약동학을 플라세보와 함께 투여되었을 때 베무라페닙의 약동학과 비교하는 것이다. 본 연구의 환자에 의해 보고된 결과 목적은 유럽 암 연구 및 치료 기구(EORTC)의 삶의 질에 대한 설문조사 및 EuroQol 5차원(EQ-5D) 설문조사에 의해 측정되었을 때 베무라페닙 및 GDC-0973을 제공받은 환자의 건강 관련 삶의 질을 베무라페닙 및 플라세보를 제공받은 환자와 비교하여 평가하는 것이다.

[0278] 환자

[0279] 본 연구를 위한 자격을 갖기 위해, 환자들은 절제불가능한 국소적으로 진행된 또는 전이성 흑색종에 대해 이전에 치료받지 않는다. 환자들은 그들의 흑색종 종양 조직에 대해 확인된 $BRAF^{V600}$ 돌연변이를 갖는다. 포함 기준 및 배제 기준의 비한정적 목록은 하기 기준들을 포함한다:

[0280] 질환 특이적 포함 기준:

[0281] - AJCC 제7판에 의해 정의될 때 절제불가능한 병기 IIIc 또는 병기 IV 전이성 흑색종인 조직학적으로 확인된 흑색종을 갖는 환자.

[0282] - 환자들은 국소적으로 진행된 절제불가능한 또는 전이성 질환에 대한 치료를 받은 경험이 없다(즉, 진행된 질환인 병기 IIIc 및 IV에 대한 선행 전신 항암 치료를 받지 않았다). 선행 보조 면역치료법(이필리무맙을 포함함)이 허용된다.

[0283] - 흑색종 종양 조직(보관된 또는 새로 수득된 종양 샘플)에서 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 양성 상태의 문서화.

[0284] - RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질환

[0285] 암 관련 배제 기준:

[0286] - 선행 RAF 또는 MEK 경로 억제제 치료의 이력.

[0287] - 연구 치료의 처음 용량 전 14일 이내에 완화 방사선치료법.

[0288] - 연구 치료의 처음 용량 전 14일 이내에 주요 수술 또는 외상성 손상.

[0289] - 효능 측정치의 해석을 잠재적으로 방해할 수 있는, 흑색종 이외의 활성 악성종양. 피부의 절제된 BCC 또는 SCC, 제자리 흑색종, 자궁경부의 제자리 암종 또는 유방의 제자리 암종을 갖는 환자를 제외한, 과거 3년 이내에 선행 악성종양을 갖는 환자는 배제된다.

[0290] - 전이성 전립선암의 방사선학적 증거의 부재 하에서 전립선 특이적 항원의 단리된 상승의 이력은 허용된다.

[0291] GDC-0973 및 플라세보

[0292] GDC-0973은 경구 사용을 위한 20 mg 정제로서 공급된다. GDC-0973은 블리스터 팩 내에 포장된다. GDC-0973 플라세보는 GDC-0973 팩과 동일한 블리스터 팩 내에 포장된다. GDC-0973에서 불활성 성분은 다음과 같다: 정제 코어를 위한 락토스 일수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트. 정제 코팅제는 부분 가수분해된 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 활석으로 구성된다. GDC-0973에 대한 플라세보는 상기 나열된 모든 불활성 성분들로 구성되고 외관 면에서 GDC-0973과 동일하다.

[0293] 베무라페닙

[0294] 베무라페닙은 경구 사용을 위한 240 mg 정제로서 공급된다. 베무라페닙은 병 내에 포장된다. 베무라페닙 정제에서 불활성 성분은 다음과 같다: 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 크로스카멜로스 나트륨, 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 스테아레이트, 하이드록시프로필 셀룰로스(정제 코어), 폴리비닐 알코올, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 활석 및 산화철 레드(정제 코팅제).

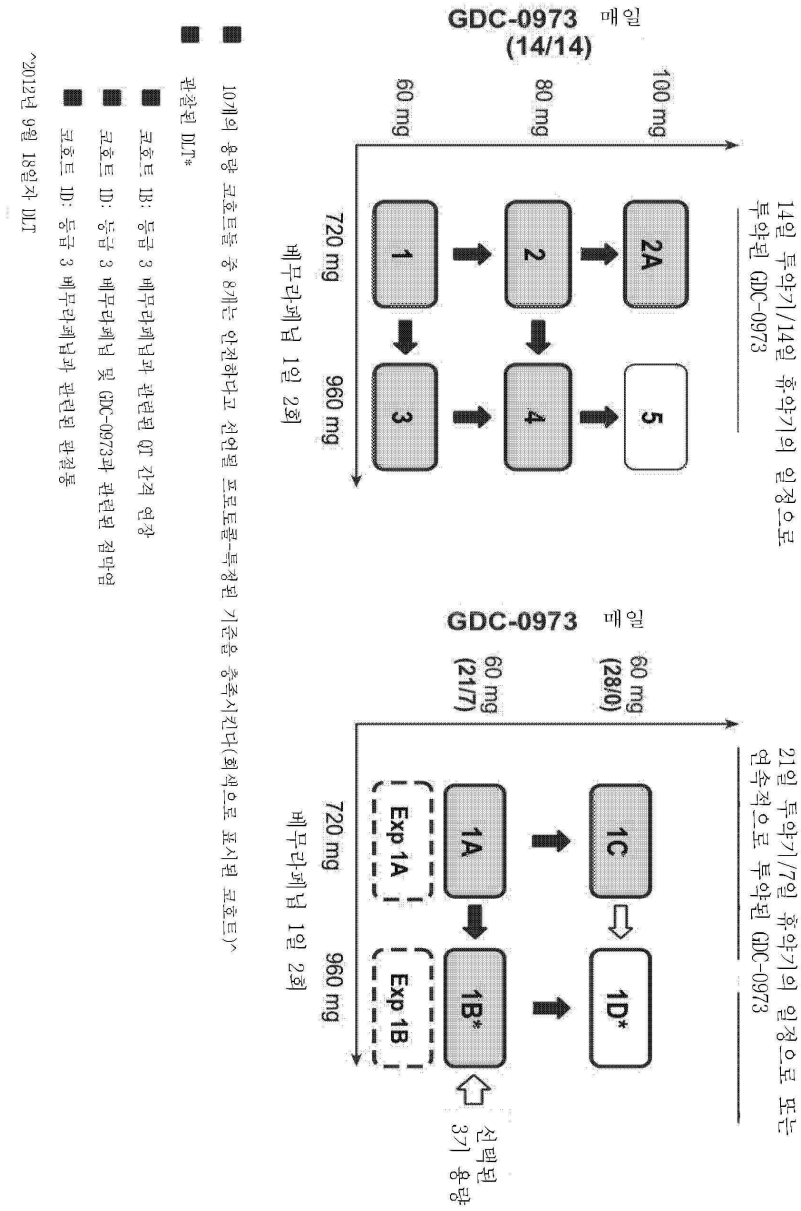
[0295] $BRAF^{V600}$ 돌연변이 검사

[0296] 코바스® 4800 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 검사 시 $BRAF^{V600}$ 돌연변이에 대한 양성을 나타내는 것으로 시험된 흑색종 종양을 갖는 환자는 다른 적격성 기준이 충족된 경우 임상 연구에 등록할 자격이 있다. 하기 요건이 충족되는 한, 종양 샘플은 일차 흑색종 종양 또는 임의의 전이 부위로부터 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코바스® 4800 $BRAF^{V600}$ 돌연변이 검사를 위해 보관된 또는 새로 수득된, 포르말린으로 고정되고 파라핀으로 포매된(FFPE) 종양 표본을 사용한다. 일부 실시양태에서, 종양 표본은 새로 동결된 조직으로서 수집되나, 미세한 바늘 흡입(FNA)으로부터 수득된 조직은 허용되지 않는다.

[0297] 상기 발명은 명료한 이해를 목적으로 예시 및 실시예에 의해 다소 상세히 기재되어 있지만, 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 한정하는 것으로서 해석되어서는 안 된다. 본원에서 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시 내용은 온전히 그대로 명확히 참고로 도입된다.

도면

도면1



■ 10개의 용량 코호트들 중 8개는 안전하다고 선언될 프로토콜-특정된 기준을 충족시킨다(회색으로 표시된 코호트)^

■ 관찰된 DLT*

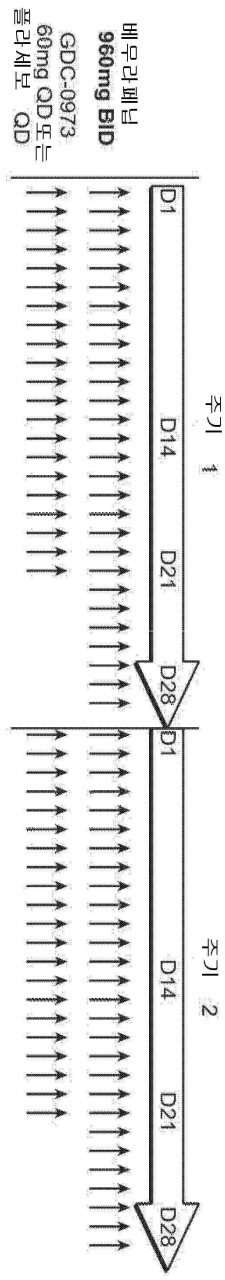
■ 코호트 1B: 등급 3 베무라페닙과 관련된 QT 간격 연장

■ 코호트 1D: 등급 3 베무라페닙 및 GDC-0973과 관련된 점막염

■ 코호트 1D: 등급 3 베무라페닙과 관련된 탈진통

~2012년 9월 18일자 DLT

도면2


베무라페닙
960mg BID
GDC-0973
60mg QD 또는
플라세닙 QD
주기 1
주기 2
D1
D14
D21
D28

도면3

치료받은 환자들(n=70)	
평균 연령, 세(범위)	57.5 세(19 내지 76)
성별, n(%)	
남성	49(70.0)
여성	21(30.0)
ECOG 수행 상태, n(%)	
PS 0	35(50.0)
PS 1	35(50.0)
스크리닝 시 또는 주기 1의 1일째 날 LDH, n(%)	
상승됨	44(63.0)
등록 시 흑색종 병기, n(%)	
절제불가능한 병기 **IIIc**	6(8.6)
병기 IV, M1a	2(2.9)
병기 IV, M1b	10(14.3)
병기 IV, M1c	52(74.3)
베무라페닙 유경험자, n(%)	38(54.3)
평균 치료 주기	3 주기(1 내지 13)

베무라페닙 또는 GDC-0973에 기인한 가장 흔한 부작용				
n=70	등급 3 또는 4		총계	
	n	%	n	%
부작용을 갖는 환자의 총 수	20	28.6	67	95.7
비-여드름모양 발진[a]	5	7.1	37	52.9
설사	4	5.7	36	51.4
광민감성/화상	0	0	22	31.4
피로	1	1.4	21	30.0
구토	1	1.4	20	28.6
베무라페닙 또는 GDC-0973에 기인한 선택된 부작용				
크레아틴 포스포키나제 상승	3	4.3	14	20.0
간 기능 검사 상승[b]	3	4.3	14	20.0
관절통	1	1.4	9	12.9
장액 맥락망막병증[c]	0	0	3	4.3
피부 편평세포암종	1	1.4	1	1.4

*각각의 부작용 일반 용어들(심지어 발생률이 0인 부작용도 포함함)을 보고하는 모든 환자들을 포함한다.

[a]비-여드름모양 발진은 MedDRA 용어인 발진, 범발진, 반구진 발진, 반점 발진, 구진 발진, 홍반 발진, 홍반, 소양성 발진, 피부염, 피부 박탈, 박탈성 피부염 및 흑청색화를 포함한다.

[b]LFT 상승은 MedDRA 용어인 증가된 알칼리성 포스파타제, 증가된 빌리루빈, 고빌리루빈혈증, 증가된 AST 및 ALT, 증가된 트랜스아미나제, 및 증가된 감마-글루타밀트랜스퍼라제를 포함한다.

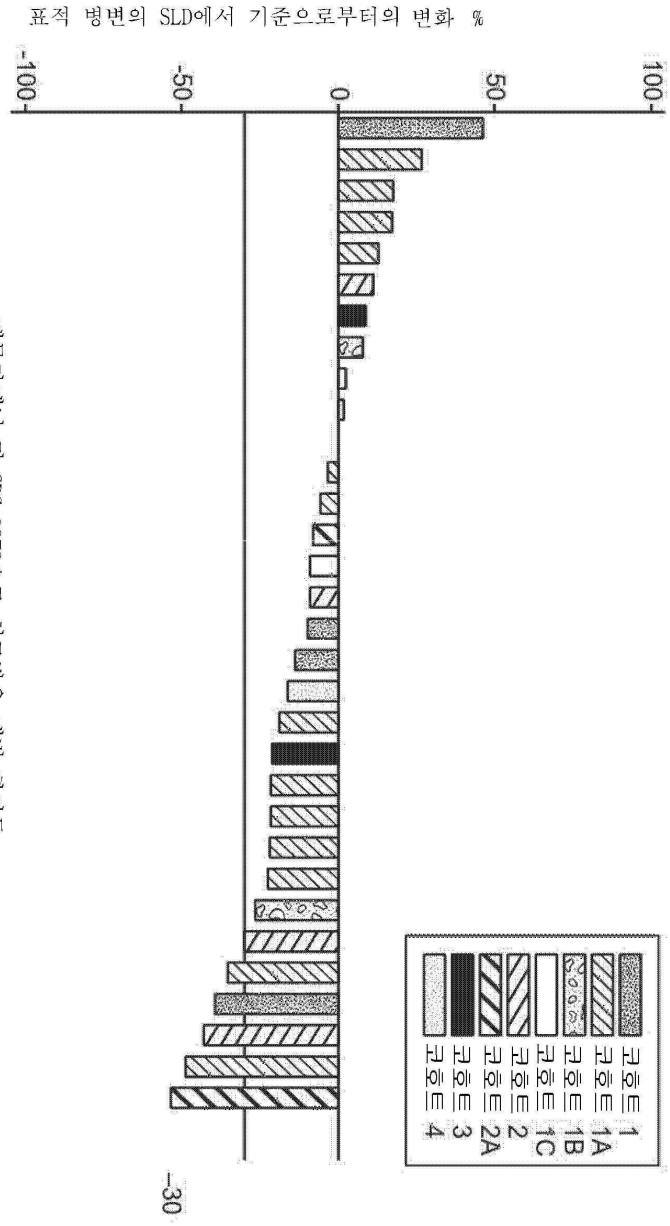
[c]장액 맥락망막병증은 MedDRA 용어인 맥락망막 장애 및 맥락망막병증을 포함하고, 1명의 환자는 나중에 장액 맥락망막병증으로서 진단된 흐릿한 시력을 가졌다.

도면4

도면5

모든 환자들(n=70)	베무라페닙	GDC-0973	베무라페닙 및 GDC-0973
일시적인 중단	17(24.3%)	15(21.4%)	13(8.6%)
용량 감소	3(4.3%)	2(2.9%)	2(2.9%)
부작용으로 인한 영구적인 중지	1(1.4%)	0(0%)	0(0%)

도면6



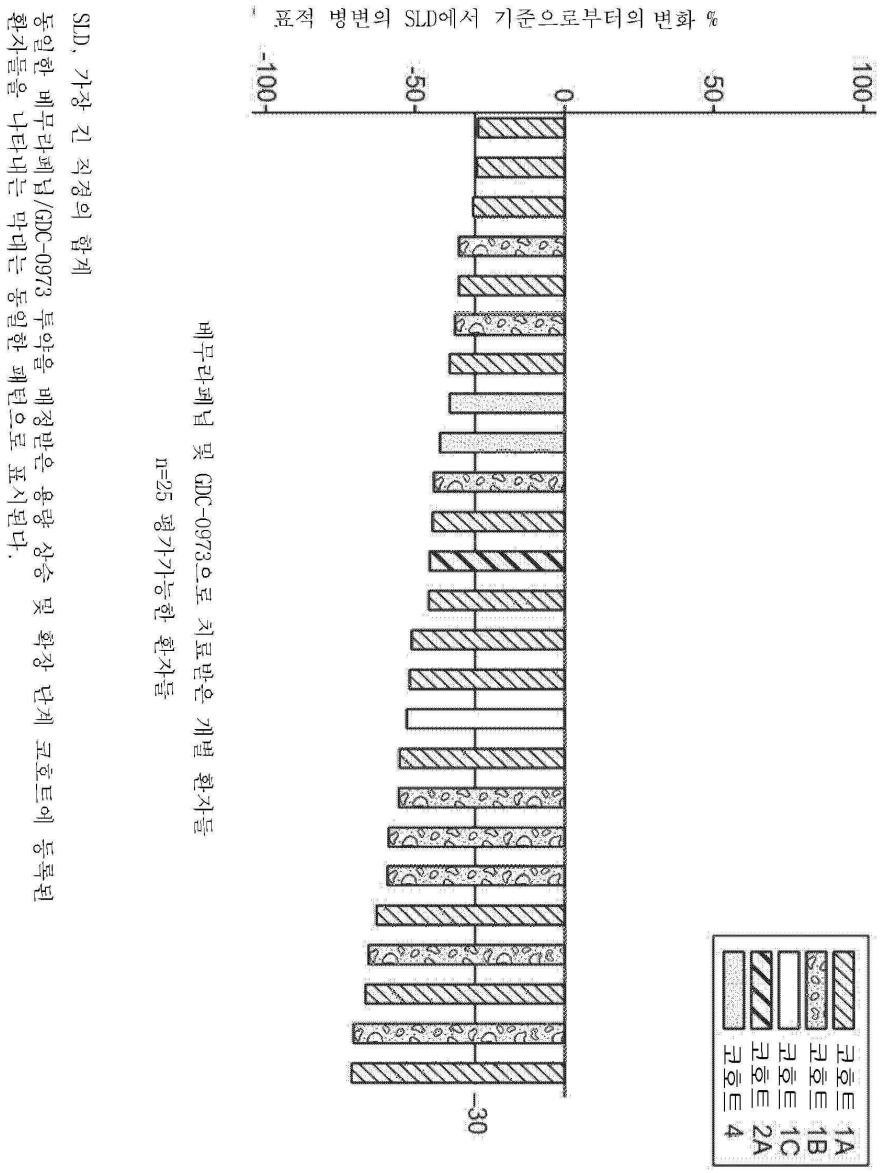
베무라페닙 및 GDC-0973으로 치료받은 개별 환자들

n=32 평가가능한 환자들

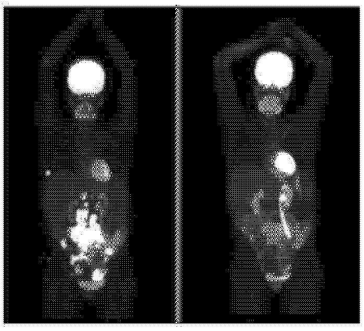
SLD, 가장 긴 직경의 합계

동일한 베무라페닙/GDC-0973 투약을 배정받은 용량 상승 및 확장 단계 코호트에 등록된 환자들을 나타내는 막대는 동일한 패턴으로 표시된다.

도면7

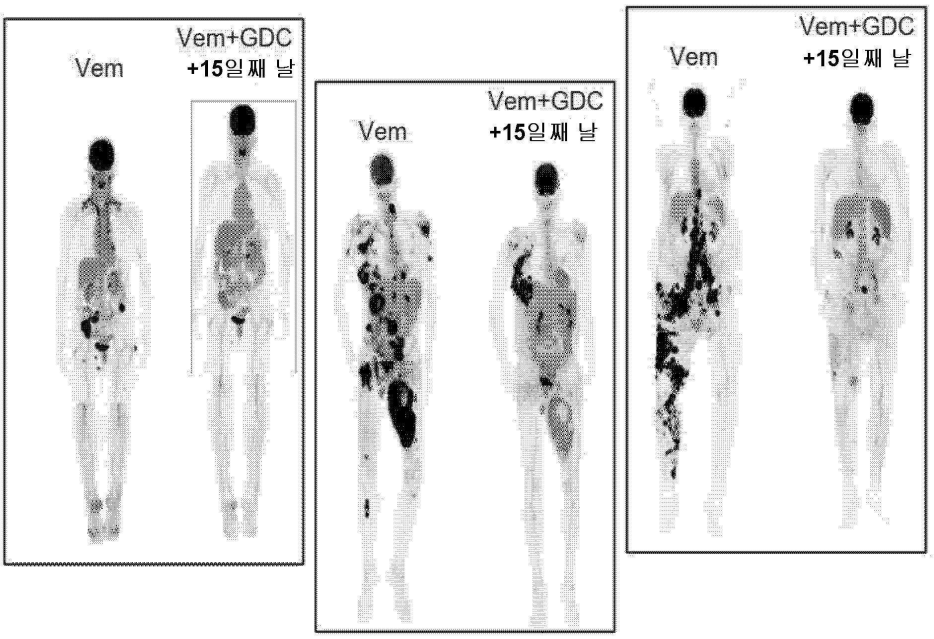


도면8a



베무라페닙으로 치료받은 경험을 갖는 환자에서 베무라페닙(Vem) + GDC-0973(GDC)에 대한 PET 반응의 예

도면8b



베무라페닙으로 치료받은 경험을 갖는 환자에서 베무라페닙(Vem) + GDC-0973(GDC)에 대한 PET 반응의 예