(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0000627
(43) 공개일자 2025년01월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39541 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0082599
(22) 출원일자 2023년06월27일
심사청구일자 2023년06월27일

(71) 출원인
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
(72) 발명자
탁은영
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 서울아산병원 아산생명과학연구소
김정은
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 서울아산병원 종양내과
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이명진

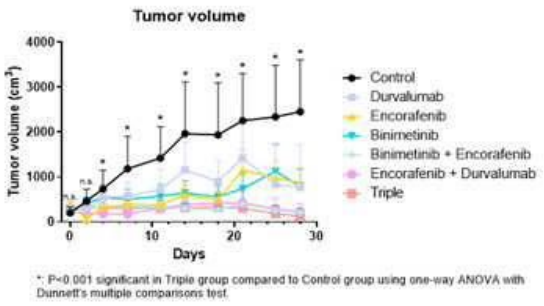
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **면역관문 억제제, 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방, 개선, 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 면역관문 억제제, 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방, 개선, 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명자들은 면역관문 억제제와 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 병용 투여했을 때 약물을 단독 투여한 것에 비해 종양의 크기가 유의적으로 감소되는 것을 확인하였다. 따라서, 면역관문 억제제와 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제의 병용 사용은 예후가 불량하고 치료제에 대해 반응이 낮은 BRAF-돌연변이 암 치료에 다양하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

대 표 도





(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자
김태원
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 서울아산병원 종양내과
김형돈
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 서울아산병원 종양내과
안혜인
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 서울아산병원 아산생명과학연구소
이신영
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 서울아산병원 아산생명과학연구소

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711168504
과제번호	2020R1G1A1099822
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	BRAF 돌연변이를 동반한 대장암에서 면역관문억제제와BRAF 또는 MEK 억제제의 병합요법의 효용성 평가
기 여 율	1/1
과제수행기관명	울산대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 유효성분으로 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물은,

(ⅰ) 면역관문 억제제; 및

(ii) BRAF 억제제 및 MEK 억제제 중 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 BRAF-돌연변이 암은 폐암, 흑색종, 결장암, 대장암, 유방암, 췌장암, 갑상선암, 전립선암, 선양낭성 암종, 충수암, 소장암, 두경부 편평세포 암종, 혈관 육종, 방광 암종, 형질 세포 종양(neoplasm), 간-췌장-담관 암종, 난소 암종, 신경내분비암, 담관 암종, 간암, 및 중추신경계(CNS) 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 BRAF-돌연변이 암은 대장암인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 BRAF-돌연변이 암은 전이성 암인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 면역관문 억제제는 PD-L1 억제제 또는 PD-1 억제제인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두발루맙(durvalumab), 엔바폴리맙(envafolimab), 코시벨리맙(cosibelimab), AUNP12, CA-170 및 BMS-986189로 이루어진 군으로부터 선택되는 하

나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 PD-1 억제제는 니볼루맙(nivolumab), 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 세미플리맙(cemiplimab), 스파탈리주맙(spartalizumab), 캄렐리주맙(camrelizumab), 신틸리맙(sintilimab), 티슬렐리주맙(tislelizumab), 토리팔리맙(toripalimab), 도스탈리맙(dostarlimab), INCMGA00012, AMP-224 및 AMP-514로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 BRAF 억제제는 베무라페닙(Vemurafenib), 다브라페닙(Dabrafenib), GDC-0879, PLX-4720, 소라페닙 토실레이트(sorafenib tosylate), LGX818, 및 엔코라페닙(Encorafenib)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 MEK 억제제는 트라메티닙(Trametinib), 셀루메티닙(selumetinib), RO5068760, MEK162, PD-325901, 코비메티닙(cobimetinib), CI-1040, 및 비니메티닙(binimetinib) 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 면역관문 억제제; 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방, 개선, 또는 치료용 조성물을 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] BRAF는 정상적으로 성장인자와 호르몬의 조절 하에 세포 증식과 생존을 조절하는 Ras-Raf-MEK-MAPK 신호전달경로에서 작용하는 Ser/Thr이지만, 변이된 BRAF 유전자는 암 발생의 원인이 된다. 가장 일반적인 돌연변이는 활성 분절에서 V600E이다. 이 돌연변이는 유두갑상선암(PTC), 대장암(CRC), 흑색종 및 비소세포폐암(NSCLC)에서 광범위하게 관찰되어 왔다. BRAF 돌연변이는 약 50%의 흑색종, 약 30%의 난소암, 약 10%의 대장암 및 약 10%의 전립선암에서 발생한다.

[0004] 한편, 기존 항암제에는 암세포에게 약물로 독성을 주어 공격하는 제1세대 항암제로 불리는 화학 항암제(세포독성 항암제) 또는 암세포의 특정 표적인자만을 선택적으로 공격하는 치료제로서, 제2세대 항암제로 불리는 표적 항암제가 있다. 이러한 기존 항암제는 암세포뿐만 아니라 정상세포도 공격하거나 내성이 생겨 약효가 떨어지는 등의 부작용이 있다.

[0005] 최근에는 이러한 문제점을 해결하고 암을 효과적으로 치료하는 방법으로, 화학적 약물로 직접 암세포를 공격하기보다는 환자 면역세포가 암세포를 공격하도록 유도하는 등의 면역체계의 조절을 통해 암 치료의 한계를 극복하려는 연구들이 진행되고 있다. 이러한 연구를 기반으로 개발된 면역항암제는 암세포가 획득한 면역억제 또는 면역회피 기전을 극복하기 위하여 면역체계의 종양 인지능력 또는 파괴능력을 회복 또는 강화시키는 기전의 치료약제이다. 이들 면역항암제에는 면역관문 억제제, 면역세포치료제, 면역바이러스치료제 등이 있다.

[0006] 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)는 기존 항암제를 대신할 면역 항암제로, 인체가 가진 면역세포의 면역기능을 활성화 또는 비활성화 시키는 등 일정시간 동안 면역기능을 최대한 활성화시켜 인체의 방어기능을 최고로 작동하게 한다. 예를 들어, PD-1은 CD8 T 세포의 면역관문 또는 면역 체크포인트(immune checkpoint) 단백질로, T 세포의 면역 활성을 조절한다. PD-1의 리간드인 PD-L1은 많은 종류의 상피암에서 과발현되어 있고, PD-L1이 CD8 T 세포의 수용체 PD-1과 결합하게 되면 CD8 T 세포의 암세포에 대한 공격 능력을 떨어뜨리게 되는데, 이때 면역관문 억제제를 투여하면 CD8 T 세포가 다시 활성화되어 암세포의 사멸을 유도할 수 있게 된다.

[0007] 하지만, 면역관문 억제제 단독요법의 형태로 사용할 경우 내인성 내성 또는 선천성 내성의 원인으로 많은 환자가 치료에 반응하지 않거나, 초반에는 효과를 보이나 이후 획득 내성이 강해지는 문제 등이 발생한다. 일부 대장암에서도 이런 면역관문 억제제에 대한 치료 저항성이 나타나 종양에 CD8 T 세포의 침윤이 감소되어 있는 등의 문제점이 발생하고 있으며, 저항성을 극복하기 위한 다양한 방법의 개발이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2023-0066249호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명자들은 예후가 불량하며 기존 치료제에 대한 반응이 낮은 BRAF-돌연변이 암을 치료하기 위해 예의 연구한 결과, 면역관문 억제제; 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 병용 투여하였을 때, 각 약물을 단독 투여하였을 때에 비해 종양의 크기가 효과적으로 감소하는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0011] 이에, 본 발명의 목적은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 유효성분으로 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 유효성분으로 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명의 일 구현예로, 상기 조성물은, (ⅰ) 면역관문 억제제; 및 (ii) BRAF 억제제 및 MEK 억제제 중 하나 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0017] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 BRAF-돌연변이 암은 폐암, 흑색종, 결장암, 대장암, 유방암, 췌장암, 갑상선암, 전립선암, 선양낭성 암종, 충수암, 소장암, 두경부 편평세포 암종, 혈관 육종, 방광 암종, 형질 세포 종양(neoplasm), 간-췌장-담관 암종, 난소 암종, 신경내분비암, 담관 암종, 간암, 및 중추신경계(CNS) 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0018] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 BRAF-돌연변이 암은 대장암일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0019] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 BRAF-돌연변이 암은 전이성 암일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0020] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 면역관문 억제제는 PD-L1 억제제 또는 PD-1 억제제일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0021] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두발루맙(durvalumab), 엔바폴리맙(envafolimab), 코시벨리맙(cosibelimab), AUNP12, CA-170 및 BMS-986189로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0022] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 PD-1 억제제는 니볼루맙(nivolumab), 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 세미플리맙(cemiplimab), 스파탈리주맙(spartalizumab), 캄렐리주맙(camrelizumab), 신틸리맙(sintilimab), 티슬렐리주맙(tislelizumab), 토리팔리맙(toripalimab), 도스탈리맙(dostarlimab), INCMGA00012, AMP-224 및 AMP-514로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0023] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 BRAF 억제제는 베무라페닙(Vemurafenib), 다브라페닙(Dabrafenib), GDC-0879, PLX-4720, 소라페닙 토실레이트(sorafenib tosylate), LGX818, 및 엔코라페닙(Encorafenib)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0024] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 MEK 억제제는 트라메티닙(Trametinib), 셀루메티닙(selumetinib), RO5068760, MEK162, PD-325901, 코비메티닙(cobimetinib), CI-1040, 및 비니메티닙(binimetinib) 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0025] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 약학적 조성물을 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료용 키트를 제공한다.

[0026] 또한, 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0027] 또한, 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 이를 필요로 하는 개체에 병용 투여하는 단계를 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0028] 또한, 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 유효성분으로 포함하는 조성물의 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[0029] 또한, 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 포함하는 조성물의 BRAF-돌연변이 암 치료제 제조를 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

[0031] 본 발명은 면역관문 억제제; 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방, 개선, 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명자들은 면역관문 억제제와 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 병용 투여했을 때 약물을 단독 투여한 것에 비해 종양의 크기가 유의적으로 감소되는 것을 확인하였다. 따라서, 면역관문 억제제와 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제의 병용 사용은 예후가 불량하고 치료제에 대해 반응이 낮은 BRAF-돌연변이 암 치료에 다양하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 인간화 마우스 모델에 BRAF 돌연변이 대장암 세포주를 이식한 후 4주 동안 면역관문 억제제; 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 병용 투여하며 종양 크기 변화를 관찰한 결과를 나타낸 도면이다 (control: 대조군, Durv: 면역관문 억제제, Enco: BRAF 억제제, Bini: MEK 억제제, Triple: 면역관문 억제제 + BRAF 억제제 + MEK 억제제, 이하 동일)

도 2는 인간화 마우스 모델에 BRAF 돌연변이 대장암 세포주를 이식한 후 4주 동안 면역관문 억제제; 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 병용 투여한 뒤, 투여 마지막 날에 각 그룹별 마우스의 종양 크기를 비교한 결과를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명자들은 예후가 불량하며 기존 치료제에 대한 반응이 낮은 BRAF-돌연변이 암을 치료하기 위해 예의 연구

한 결과, 면역관문 억제제, 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 병용 투여하였을 때, 각 약물을 단독 투여하였을 때에 비해 종양의 크기가 효과적으로 감소하는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0036] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0038] 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 유효성분으로 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0039] 본 발명에서, 상기 조성물은 (ⅰ) 면역관문 억제제; 및 (ⅱ) BRAF 억제제 및 MEK 억제제 중 하나 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0040] 본 발명의 일 실시예에서 ⅰ) 면역관문 억제제 및 BRAF 억제제, ⅱ) BRAF 억제제 및 MEK 억제제, ⅲ) 면역관문 억제제 및 MEK 억제제, ⅳ) 면역관문 억제제 BRAF 억제제, 및 MEK 억제제를 병용 투여한 결과, 각 약물을 단독 투여한 것에 비해 종양의 크기가 효과적으로 작아진 것을 확인하였으며, 약물의 단일 투여군, 두 가지 약물의 병용 투여군, 세 가지 약물의 병용 투여군 순서로 종양 크기가 감소한 것을 확인하였다.

[0041] 본 발명에 있어서, 상기 조성물이 면역관문 억제제 및 BRAF 억제제를 포함하는 경우, 상기 면역관문 억제제 : BRAF 억제제는 1:0.1 내지 1, 1:0.1 내지 0.8, 1:0.1내지 0.5, 1:0.1 내지 0.3, 1:0.3 내지 0.5, 1:0.4 내지 0.6, 1:0.5 내지 0.6, 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 또는 1:0.6 의 비율로 포함할 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 1:0.5의 비율로 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 면역관문 억제제 및 BRAF 억제제는 상기 비율로 개별적으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0042] 본 발명에 있어서, 상기 조성물이 BRAF 억제제 및 MEK 억제제를 포함하는 경우, 상기 BRAF 억제제 : MEK 억제제는 1:0.1 내지 1, 1:0.3 내지 1, 1:0.5 내지 1, 1:0.6 내지 1, 1:0.6 내지 0.8, 1:0.5 내지 0.6, 1:0.5 내지 0.7, 1:0.5, 1:0.6, 또는 1:0.7 의 비율로 포함할 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 1:0.6의 비율로 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 면역관문 억제제 및 MEK 억제제는 상기 비율로 개별적으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0043] 본 발명에 있어서, 상기 조성물이 면역관문 억제제 및 MEK 억제제를 포함하는 경우, 상기 면역관문 억제제 : MEK 억제제는 1:0.1 내지 1, 1:0.1 내지 0.8, 1:0.1내지 0.5, 1:0.1 내지 0.3, 1:0.2 내지 0.4, 1:0.3 내지 0.4, 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 또는 1:0.4 의 비율로 포함할 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 1:0.3의 비율로 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, BRAF 억제제 및 MEK 억제제는 상기 비율로 개별적으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0044] 본 발명에 있어서, 상기 조성물이 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제를 포함하는 경우, 상기 면역관문 억제제 : BRAF 억제제 : MEK 억제제는 1:0.1 내지 1: 0.1 내지 1, 1:0.1 내지 0.8: 0.1 내지 0.5, 1:0.1 내지 0.5: 0.1 내지 0.3, 1:0.3 내지 0.5: 0.1 내지 0.3, 1:0.4 내지 0.6: 0.2 내지 0.4, 1:0.5 내지 0.6: 0.3 내지 0.4, 또는1:0.5:0.3 의 비율로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제는 상기 비율로 개별적으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0045] 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상의 약물의 병용 투여를 통해 각 약물의 효능을 극대화시키고, 각 약물의 과도한 투여량은 감소시킴으로써 독성 등의 부작용을 최소화시키는 것을 특징으로 한다.

[0046] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상의 약물이 약학적 유효량이 혼합된 혼합제를 포함하는 것으로, 약물의 동시(simultaneous) 투여를 위한 형태일 수 있다.

[0047] 본 발명에서, 상기 조성물은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상의 약물을 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것일 수 있다. 이 때, 순차적 투여의 경우 투여 순서에 제한되지 않으며, 환자의 상태 등에 따라 투여 요법은 적절하게 조절될 수 있다.

[0048] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하

는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0049] 본 발명에서, 상기 면역관문 억제제는 PD-L1 억제제 또는 PD-1 억제제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0050] 본 발명에서, 상기 PD-L1 억제제는 항 PD-L1 항체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0051] 본 발명에서, 상기 PD-1 억제제는 항 PD-1 항체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0052] 본 발명에서, 상기 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두발루맙(durvalumab), 엔바폴리맙(envafolimab), 코시벨리맙(cosibelimab), AUNP12, CA-170 및 BMS-986189로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 PD-L1 억제제는 두발루맙(durvalumab)일 수 있다.

[0053] 본 발명에서, 상기 PD-1 억제제는 니볼루맙(nivolumab), 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 세미플리맙(cemiplimab), 스파탈리주맙(spartalizumab), 캄렐리주맙(camrelizumab), 신틸리맙(sintilimab), 티슬렐리주맙(tislelizumab), 토리팔리맙(toripalimab), 도스탈리맙(dostarlimab), INCMGA00012, AMP-224 및 AMP-514로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0054] 본 발명에서, 상기 BRAF 억제제는 베무라페닙(Vemurafenib), 다브라페닙(Dabrafenib), GDC-0879, PLX-4720, 소라페닙 토실레이트(sorafenib tosylate), LGX818, 및 엔코라페닙(Encorafenib)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 BRAF 억제제는 엔코라페닙(Encorafenib)일 수 있으나, 이에 제한되지 않고, BRAF 유전자의 발현을 억제하거나, BRAF 단백질의 활성을 억제하는 물질이면 제한 없이 사용될 수 있다.

[0055] 본 발명에서, 상기 MEK 억제제는 트라메티닙(Trametinib), 셀루메티닙(selumetinib), RO5068760, MEK162, PD-325901, 코비메티닙(cobimetinib), CI-1040, 및 비니메티닙(binimetinib) 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으난, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 MEK 억제제는 비니메티닙(binimetinib)일 수 있으나, 이에 제한되지 않고, MEK 유전자의 발현을 억제하거나, MEK 단백질의 활성을 억제하는 물질이라면 제한 없이 사용될 수 있다.

[0056] 본 발명에서, "BRAF-돌연변이 암"이란 BRAF 유전자에 변이가 발생한 암 종류를 의미한다. BRAF 유전자는 세포의 성장, 분화, 생존 등을 조절하는 MAPK 신호 전달 경로에 관여하는 중요한 유전자로, BRAF-돌연변이는 BRAF 유전자 내의 돌연변이로 인해 이 신호 전달 경로가 비정상적으로 활성화되어 결과적으로 세포의 비정상적인 성장과 분열이 일어나는 것을 의미하며, 이와 같이, BRAF-돌연변이에 의해 발생한 암을 BRAF-돌연변이 암이라고 한다.

[0057] 본 발명에 있어서, 상기 BRAF-돌연변이 암은 폐암, 흑색종, 결장암, 대장암, 유방암, 췌장암, 갑상선암, 전립선암, 선양낭성 암종, 충수암, 소장암, 두경부 편평세포 암종, 혈관 육종, 방광 암종, 형질 세포 종양(neoplasm), 간-췌장-담관 암종, 난소 암종, 신경내분비암, 담관 암종, 간암, 및 중추신경계(CNS) 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 BRAF-돌연변이 암은 대장암일 수 있다.

[0058] 본 발명에서, 상기 BRAF-돌연변이 암은 전이성 암일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 전이성 암은 BRAF-돌연변이를 동반한 전이성 대장암일 수 있다.

[0059] 본 발명에서, "전이성 암"은 원발성 암(primary tumor) 조직에서 이탈한 암세포가 주위의 혈관이나 림프관으로 침투해 이를 통로로 하여 체내의 다른 부위로 원거리 이동하면서 형성된 새로운 종양을 의미한다.

[0060] 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 투여될 수 있으며, 다중 투여량 (multiple dose)이 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도 및/또는 목적에 따라 유효성분(본 발명의 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및/또는 MEK 억제제) 함량을 달리할 수 있으나, 통상적으로 1회 투여 시 0.01 ㎍ 내지 10000 mg, 바람직하게는 0.1 ㎍ 내 지 1000 mg의 유효 용량으로 하루에 수차례 반복 투여될 수 있다. 그러나 상기 약학적 조성물의 용량은 제제화 방법, 투여 경로 및 치료 횟수뿐만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설율 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정되는 것이므로, 이러한 점을 고려할 때 해당 분야의 통상적인 지식을 가진 자라면 본 발명의 조성물의 적절한 유효 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명

의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지 아니한다.

[0061] 본 발명에서 "약학적 조성물"은 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨데, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화활 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다.

[0062] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0063] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나아데제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캅셀제, 연질캅셀제, 서방캅셀제, 장용캅셀제, 환제, 틴크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.

[0064] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0065] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[0066] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC) 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제쉘락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 덱스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무(Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 붕해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에칠렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에칠렌글리콜 지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[0067] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에칠렌소르비톨지방산에스텔류(트윈에스텔), 폴리옥시에칠렌모노알킬에텔류, 라놀린에텔류, 라놀린에스텔류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[0068] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[0069] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용

될 수 있다.

[0070] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[0071] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9%염화나트륨주사액, 링겔주사액, 덱스트로스주사액, 덱스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이티드 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정틴산아미드, 헥사민, 디메칠아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모니움), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 아황산수소나트륨($NaHSO_3$) 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($Na_2S_2O_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에칠렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소디움비설파이드 0.1%, 소디움포름알데히드설폭실레이트, 치오우레아, 에칠렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소디움비설파이트와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0072] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위텝솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스판, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아뎁스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 태고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈 (Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈 (N, Es), 웨코비 (W, R, S, M ,Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제 (TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용될 수 있다.

[0073] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0074] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0075] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0076] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0077] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 볼점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.

[0078] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

[0079] 또한, 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0080] 또한, 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 포함하는 조성물의 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[0081] 또한, 본 발명은 면역관문 억제제, BRAF 억제제, 및 MEK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상을 포함하는 조성물의 BRAF-돌연변이 암 치료제 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0082] 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0083] 본 발명에서 “투여”란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[0084] 본 발명에서 "예방"이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, “개선"이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[0086] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 약학적 조성물을 포함하는 BRAF-돌연변이 암 예방 또는 치료용 키트를 제공한다.

[0087] 본 발명에 있어서 “키트 (kit)”란 BRAF-돌연변이를 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있는 물질 내지 기기 등의 조합을 의미하며, 면역관문 억제제; 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제를 병용 사용 내지 투여할 수 있는 형태이면 되고, 구체적인 형태에는 제한이 없다. 따라서, 본 발명에 따른 키트는 면역관문 억제제; 및 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제 뿐만 아니라 특정 질환의 치료를 위한 키트의 구성요소로서 당업계에 공지된 것이라면 제한 없이 포함할 수 있다.

[0089] 본 명세서에서 "유효성분"은 단독으로 목적으로 하는 활성을 나타내거나 또는 그 자체는 활성이 없는 담체 등과 함께 목적으로 하는 활성을 나타낼 수 있는 성분을 의미한다.

[0090] 본 명세서에서 언급된 모든 문헌은 그 내용이 본 명세서에 기재된 것처럼 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 발명 또는 이의 바람직한 태양(들)의 요소를 도입할 때, 관사 "하나의(a)", "하나의(an)", "그(the)" 및 "상기(said)"는 하나 이상의 요소가 있는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "포함하는(comprising)", "포함하는(including)" 및 "갖는(having)"은 포괄적인 것으로 의도되고, 나열된 요소 이외의 추가적인 요소가 있을 수 있다는 것을 의미한다. 비록 본 발명이 특정 양태 또는 태양에 관하여 설명되었지만, 이들 양태의 세부 사항을 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0092] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0094] **[실시예]**

[0095] **실시예 1. 면역관문 억제제와 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제 병용 투여의 항암 효과 확인**

[0096] 본 발명자들은 면역관문 억제제와 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제 병용 투여의 실질적인 항암 효능을 검증하기 위해 인간의 면역 환경을 반영시킨 마우스 모델을 이용하여 약물 효과를 확인하였다. 구체적으로, 면역결핍 마우스인 NRG 마우스 (GEM-0006, JA BIO)에 BRAF 돌연변이 대장암 세포주 HT-29 (한국 세포주 은행)를 이식한 후, human PBMC(peripheral blood mononuclear cell, Zen bio)를 이식하였다. 그 후 28일 동안 경구 투여로

humanized-NRG 마우스에 면역관문 억제제 Durvalumab (Astrazeneca) 10mg/kg와 BRAF 억제제 Encorafenib (HY-15605, MedChemExpress) 5mg/kg 및/또는 MEK 억제제 Binimetinib (HY-15202, MedChemExpress) 3mg/kg를 병용 투여하며 일주일에 두 번씩 종양 크기를 측정하였다.

[0097] 그 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이, 대조군과 비교하여 면역관문 억제제와 BRAF 억제제, MEK 억제제를 병용 투여한 군에서 가장 큰 종양 크기의 감소가 나타났음을 확인할 수 있었다.

[0099] **실시예 2. 면역관문 억제제와 BRAF 억제제 및/또는 MEK 억제제 병용 투여의 항암 효과 확인**

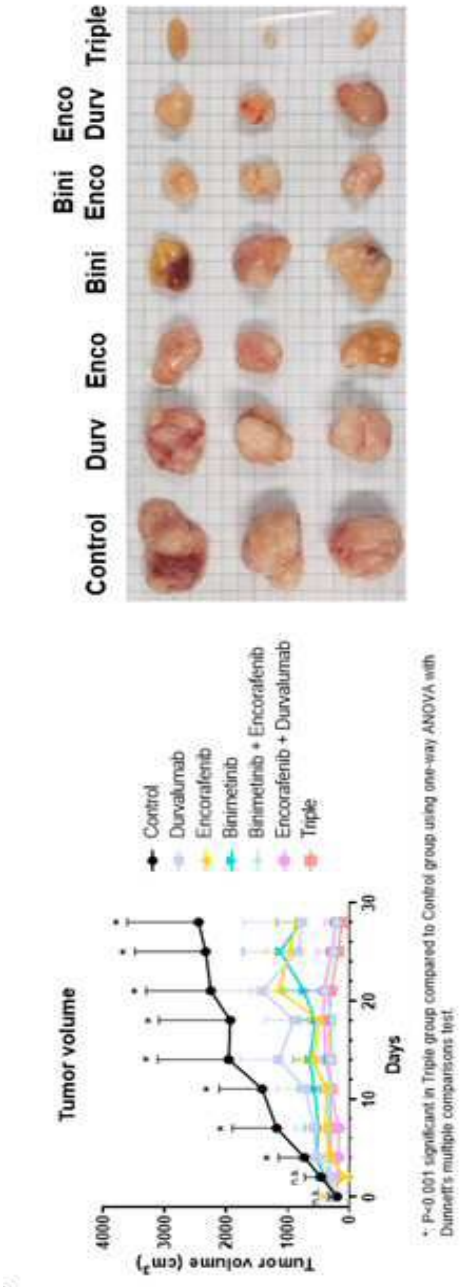
[0100] 본 발명자들은 상기 실시예 1과 동일하게 면역 결핍 마우스에 BRAF 돌연변이 대장암 세포주 HT-29(한국 세포주 은행)와 human PBMC(peripheral blood mononuclear cell, Zen bio)를 이식한 후 28일 동안 마우스에 면역관문 억제제 Durvalumab (Astrazeneca) 10mg/kg와 BRAF 억제제 Encorafenib (HY-15605, MedChemExpress) 5mg/kg 및/또는 MEK 억제제 Binimetinib (HY-15202, MedChemExpress) 3mg/kg를 병용 투여하였다. 투여 마지막 날, 각 그룹 별로 마우스의 종양 크기를 비교하기 위해 도 2의 좌측에 나타낸 바와 같이, 마우스의 종양을 촬영하였으며, 촬영 후, 마우스에 이식하였던 종양을 분리하여 그 크기를 비교하였다.

[0101] 그 결과, 도 2의 우측에 나타낸 바와 같이, 대조군과 비교하여 약물의 단일 투여군, 두 가지 약물의 병용 투여군, 세 가지 약물의 병용 투여군 순서로 종양 크기가 감소한 것을 확인할 수 있었다.

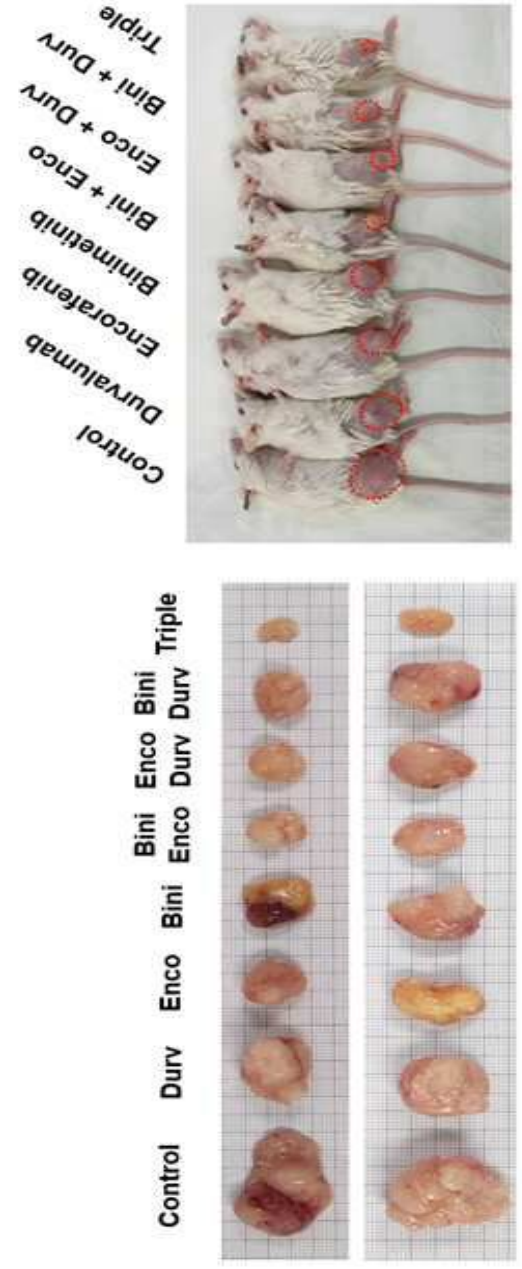
[0103] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

도면1


Control
Durv
Enco
Bini
Bini Enco
Enco Durv
Triple
Tumor volume
Tumor volume (cm³)
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
Days
Control
Durvalumab
Encorafenib
Binimetinib
Binimetinib + Encorafenib
Encorafenib + Durvalumab
Triple
*: P<0.001 significant in Triple group compared to Control group using one-way ANOVA with Dunnett's multiple comparisons test.

도면2


Control
Durvalumab
Encorafenib
Binimetinib
Bini + Enco
Enco + Durv
Bini + Durv
Triple
Control
Durv
Enco
Bini
Bini Enco
Enco Durv
Bini Durv
Triple