



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0165795
(43) 공개일자 2023년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/4523 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7036682
(22) 출원일자(국제) 2022년04월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/023496
(87) 국제공개번호 WO 2022/216719
국제공개일자 2022년10월13일
(30) 우선권주장
63/171,461 2021년04월06일 미국(US)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
한미약품 주식회사
경기도 화성시 팔탄면 무하로 214
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
앤더슨, 마리아 수하디
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
돌튼, 마이클 존
오스트레일리아 2000 뉴 사우스 웨일즈 시드니 허
슨 로드 30-34 레벨 8 로슈 프로덕츠 피티와이 리
미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

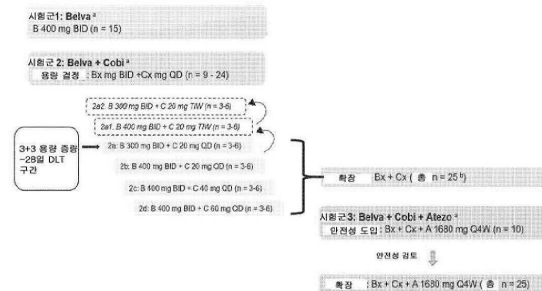
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 벨바라페넵 및 코비메티넵 또는 벨바라페넵, 코비메티넵 및 아테졸리주맵을 이용한 병용 요법

(57) 요약

NRAS 돌연변이를 보유한 흑색종의 치료를 위해 벨바라페넵 및 코비메티넵을 포함하는 그리고 벨바라페넵, 코비메티넵 및 아테졸리주맵을 포함하는 병용 요법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 39/39558 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

말레크, 시바

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

세갈, 에후드

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

말히, 비크람

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

앵-웡, 제니퍼

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

얀, 이빙

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

옌, 이바나 옌 옌

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

백, 승재

서울특별시 송파구 위례성대로 14 한미약품 주식회
사 내

명세서

청구범위

청구항 1

NRAS 돌연변이체 흑색종을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

- (i) 상기 대상체에게 본질적으로
 - (ii) 치료적 유효량의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및
 - (iii) 치료적 유효량의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염
- 으로 구성된 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 흑색종은 NRAS^{G61K} 돌연변이, NRAS^{G61R} 돌연변이, NRAS^{G12C} 돌연변이, NRAS^{G61L} 돌연변이, NRAS^{G13D} 돌연변이, 또는 이들의 임의의 조합을 보유하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 흑색종은 NRAS^{G12D} 돌연변이, NRAS^{G12C} 돌연변이, 또는 이들의 조합을 보유하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종은 전이성이거나 절제 불가능한 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 1일 약 200 mg 내지 약 1300 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 800 mg 내지 약 1000 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 1일 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 또는 약 1300 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 대상체에게 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 또는 약 500 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1일 2회 투여하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 대상체에게 약 300mg 또는 약 400mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1일 2회 투여하는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 28일 치료 주기의 연속 28일 동안 매일 투여하는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 음식과 함께 투여

하는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 1일 약 20mg 내지 약 100mg의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 대상체에게 1일 약 20mg, 약 40mg 또는 약 60mg의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 28일 치료 주기의 연속 21일 동안 매일 투여하는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 28일 치료 주기의 1 내지 21일차에 투여하는 것인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 28일 치료 주기의 3 내지 23일차에 투여하는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 항-PD-1 약물 또는 항-PD-L1 약물을 사용한 치료 과정을 투여받은 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 면역요법, BRAF V600E 요법, 또는 면역요법과 BRAF V600E 요법의 병용요법으로 치료한 후 질병 진행을 경험했던 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암 치료 방법은 인간 대상체에서 편평 세포 암종을 발생시키지 않음을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 19

NRAS 돌연변이체 흑색종을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

- (i) 상기 대상체에게 본질적으로
- (ii) 치료적 유효량의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염,
- (iii) 치료적 유효량의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및
- (iv) 치료적 유효량의 아테졸리주맙

으로 구성된 요법을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 흑색종은 NRAS^{Q61K} 돌연변이, NRAS^{Q61R} 돌연변이, NRAS^{G12C} 돌연변이, NRAS^{Q61L} 돌연변이, NRAS^{G13D} 돌연변이, 또는 이들의 임의의 조합을 보유하는 것인 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 흑색종은 NRAS^{G12D} 돌연변이, NRAS^{G12C} 돌연변이, 또는 이들의 조합을 보유하는 것인 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종은 전이성이거나 절제 불가능한 것인 방법.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 1일 약 200 mg 내지 약 1300 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 800 mg 내지 약 1000 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것인 방법.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 1일 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 또는 약 1300 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 대상체에게 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 또는 약 500 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1일 2회 투여하는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 대상체에게 약 300mg 또는 약 400mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1일 2회 투여하는 것인 방법.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 28일 치료 주기의 연속 28일 동안 매일 투여하는 것인 방법.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 음식과 함께 투여하는 것인 방법.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 1일 약 20mg 내지 약 100mg의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 대상체에게 1일 약 20mg, 약 40mg 또는 약 60mg의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 대상체에게 1일 약 60mg의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것인 방법.

청구항 32

제19항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 28일 치료 주기의 연속 21일 동안 매일 투여하는 것인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 28일 치료 주기의 1 내지 21일차에 투여하는 것인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 28일 치료 주기의 3 내지 23일차에 투여하는 것인 방법.

청구항 35

제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 2000 mg, 약 1000 mg 내지 약 2000 mg, 약 1500 mg 내지 약 1750 mg의 아테졸리주맙을 투여하는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 대상체에게 약 840 mg의 아테졸리주맙을 투여하는 것인 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 대상체에게 약 1680 mg의 아테졸리주맙을 투여하는 것인 방법.

청구항 38

제19항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 28일 치료 주기의 14일마다 아테졸리주맙을 투여하는 것인 방법.

청구항 39

제19항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 28일 치료 주기의 1일차 및 15일차에 아테졸리주맙을 투여하는 것인 방법.

청구항 40

제19항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 28일 치료 주기의 4주마다 아테졸리주맙을 투여하는 것인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 대상체에게 28일 치료 주기의 1일차에 아테졸리주맙을 투여하는 것인 방법.

청구항 42

제19항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 28일 치료 주기의 1일차에 약 1680 mg의 아테졸리주맙을 투여하는 것인 방법.

청구항 43

제19항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 항-PD-1 약물 또는 항-PD-L1 약물을 사용한 치료 과정을 투여받은 것인 방법.

청구항 44

제19항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 면역요법, BRAF V600E 요법, 또는 면역요법과 BRAF V600E 요법의 병용요법으로 치료한 후 질병 진행을 경험했던 것인 방법.

청구항 45

제19항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암 치료 방법은 인간 대상체에서 편평 세포 암종을 발생시키지 않음을 특징으로 하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 4월 6일에 출원된 미국 가출원 제 63/171,461호에 대한 우선권을 주장한다. 해당 가출원의 전체 내용은 본 출원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명의 분야는 일반적으로 NRAS 돌연변이체 흑색종의 치료를 위한 벨바라페닙과 코비메티닙의 병용요법 및 벨바라페닙, 코비메티닙과 아테졸리주맙의 병용요법을 이용한 암 요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 배경

[0006] 흑색종은 멜라닌 세포에서 유래한 잠재적으로 치명적인 형태의 피부암이다. 지체없이 진단된 표재성 종양의 결과는 좋지만, 전이성 환경의 흑색종은 높은 사망률 및 질병 관련 이환율과 관련이 있다.

[0007] RAS/RAF/MEK/ERK 미토젠 활성화 단백질 키나제(MAPK) 신호 전달 캐스케이드는 세포 성장과 분화를 활성화하기 위해 세포외 환경으로부터 세포 핵으로 여러 신호를 전달하는 핵심적인 세포내 신호 전달 네트워크이다(Johnson GL, Lapadat R. *Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases*. Science 2002;298:1911-2; Roberts PJ, Der CJ. *Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer*. Oncogene 2007;26:3291-310). 이 경로는 흑색종의 발병과 매우 관련이 있다. 흑색종의 대략 40% 내지 50%는 BRAF에 활성화 돌연변이를 보유하고 있으며(Davies H, Bignell GR, Cox C, 외, *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. Nature 2002, 417:949-54; Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, 외, *Distinct sets of genetic alterations in melanoma*. N Engl J Med 2005, 353:2135-47; Jakob JA, Bassett Jr RL, Ng CS, 외, *NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma*. Cancer 2012, 118:4014-23), 흑색종의 29%는 NRAS에 돌연변이를 가지고 있다(Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, 외, *RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged?* Nat Rev Drug Discov 2020;19:533-52).

[0008] 흑색종 세포는 매우 면역원성이므로 면역요법에 적합한 표적이다(Zhu F., Liang Yu, Chen D, 외, *Melanoma antigen gene family in the cancer immunotherapy*. Cancer Transl Med 2016;2:85-9.). 이 면역요법의 출현으로 흑색종 환자의 결과가 극적으로 바뀌었다. 지난 10년 동안 면역요법제의 영향으로 인해 진행성 흑색종 환자의 전체 생존 기간(OS)은 9개월에서 5년 이상으로 향상되었다. 다수의 3상 시험에서 단일 제제 항-PD-1 억제제를 항-CTLA4 억제제 또는 화학요법과 비교했으며 객관적 반응률(ORR), 무진행 생존율(PFS) 및 OS가 개선되는 것으로 나타났는데, OS는 대략 3년, PFS율은 4 내지 7개월 범위였다(Robert C, Schachter J, Long G, 외, *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med 2015, 372:2521-32; Schachter J, Ribas A, Long GV. *Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study*. Lancet 2017, 390, 1853-62). 병용 면역요법은 훨씬 더 강력한 이점을 제공한다. 1,296명의 환자를 대상으로 한 3상 시험에서, 니볼루맙과 이필리무맙에 무작위 배정된 환자들은 니볼루맙 단독 투여 환자에 비해 PFS와 OS가 모두 증가했다. PFS는 니볼루맙과 이필리무맙 병용 시험군에서 11.5개월, 니볼루맙 단일요법군에서 6.9개월이었고 위험비(HR)는 0.42였다(95% CI: 0.35 내지 0.51). 최소 5년 추적 조사에서, OS 중앙값에는 도달하지 못했으며 니볼루맙과 이필리무맙의 병용요법의 경우 >60.0개월이고(95% CI: 38.2 내지 “도달되지 않음”) 니볼루맙 단일요법의 경우 36.9 개월(95% CI: 28.2 내지 58.7)이고, HR은 0.052(95% CI: 0.42 내지 0.64)이다(Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, 외, *Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma*. N Engl J Med 2019; 381:1535-46). 주목할 만한 점은 환자의 >50%이 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법에서 등급 ≥3의 이상반응을 경험했으며, 치료를 완료하기 어려웠고, 36.4%의 환자가 이상반응으로 인해 치료를 중단했다는 점이다.

[0009] 항-PD-1 제제로 치료 후 질병이 진행된 환자만을 대상으로 한 3상 임상시험은 실시되지 않았다. 흑색종에서 PD-1 항체에서 진행이 있는 직후 저용량 이필리무맙과 펌브롤리주맙을 투여받은 환자들은 2상 임상시험에서 유의한

항 종양 활성을 보였다. 이전에 항-PD-1 치료를 받은 환자의 경우, 면역요법의 반복 사용에 따른 반응률은 이필리무맙의 경우 대략 15%(Robert C, Ribas A, Schachter J, 외, *Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study*. Lancet Oncol 2019;20:1239-51) 내지 펄브롤리주맙과 이필리무맙 병용 요법의 경우 27%(면역 관련 반응 기준) 범위이며, PFS는 5개월이다(Olson D, Luke J, Poklepovic AS, 외, *Significant antitumor activity for low-dose ipilimumab (IPI) with pembrolizumab (PEMBRO) immediately following progression on PD1 Ab in melanoma (MEL) in a phase II trial*. J Clin Oncol 2020;38:10004).

[0010] 흑색종 환자는 BRAF^{V600}의 돌연변이에 의해 적절한 치료가 필요한 것으로 추가로 확인된다. BRAF 돌연변이가 없는 환자는 BRAF 야생형(WT)으로 통칭되며; 이러한 암에는 NRAS 돌연변이, NF1 돌연변이가 있는 흑색종, 확인된 돌연변이가 없거나 “3중 WT”가 없는 흑색종이 포함될 수 있다. BRAF WT 흑색종 환자에 대해 승인된 치료법에는 면역요법제, 화학요법제 및 T-VEC가 포함된다. BRAF WT 흑색종 환자에 대한 표적 요법은 확인되지 않았다. BRAF 돌연변이체 흑색종 환자에 대해 승인된 치료법에는 표적 요법(BRAF 억제제 단독 또는 MEK 억제제와 병용), 면역요법 및 화학요법이 포함된다. BRAF 돌연변이체 종양 환자에 대한 최적의 치료 순서(즉, 표적 요법 후 면역요법 또는 그 반대)는 알려져 있지 않다.

[0011] BRAF WT 하위 집합 내에서, 모든 흑색종 환자의 약 29%에서 발생하는 NRAS 돌연변이를 포함하여 여러 가지 일반적인 돌연변이가 설명된 바 있다(Moore 외, 2020). NRAS의 돌연변이는 글리신 12(G12), 글리신 13(G13) 또는 글루타민 61(Q61) 잔기에서 나타난다. NRAS 돌연변이체 흑색종의 대략 85%는 NRAS Q61(Q61R, Q61K, Q61L, Q61H가 농축됨)에 돌연변이가 있으며(Moore 외, 2020), NRAS G12 또는 G13에 돌연변이를 보유한 흑색종의 비율은 훨씬 적다. 가장 흔한 NRAS 비-Q61 돌연변이는 NRAS G12D, G13R 및 G13D이다(Li S, Balmain A, Counter CM. *A 모델 for RAS mutation patterns in cancers: finding the sweet spot*. Nat Rev Cancer 2018;18:767-7). 흑색종의 조직 특이적 조건부 녹인 마우스 모델에서 NRAS Q61R의 발현은 흑색종 형성을 촉진하는 것으로 나타났으며, 기계론적 연구에서는 NRAS Q61R 돌연변이가 뚜렷한 뉴클레오티드 결합 능력, 안정성 및 GTPase 내성을 보여 흑색종유발 특성을 초래할 수 있다는 사실이 입증되었다(Burd CE, Liu W, Huynh MV, 외, *Mutation-specific RAS oncogenicity explains NRAS codon 61 selection in melanoma*. Cancer Discov 2014;4:1418-29). MAPK 신호전달, 특히, NRAS 돌연변이체 흑색종에서 RAS 하류의 BRAF 및 CRAF 키나제의 중요성은 NRAS^{Q61K}-유발 흑색종 마우스 모델에서도 검증되었는데, 여기서 BRAF 및 CRAF 유전자의 조건부 절제로 인해 종양 성장이 완전히 차단되었다(Dorard C, Estrada C, Barbotin C, 외, *RAF proteins exert both specific and compensatory functions during tumour progression of NRAS-driven melanoma*. Nat Commun 2017;8:1-13).

[0012] NRAS 돌연변이의 빈도와 그에 따른 질병의 중증도에도 불구하고 이용 가능한 치료 옵션은 거의 없다.

[0013] 항-PD-1 제제로 치료 중 또는 치료 후에 질병이 진행된 환자의 NRAS 돌연변이체 흑색종 치료는 유의미하게 충족되지 않은 의학적 요구를 나타낸다. 확인된 활성화 MAPK 경로 돌연변이를 가지는 이들 환자에게는 새로운 표적 치료 접근법이 필요하다.

발명의 내용

[0014] 간단한 설명

[0015] 본 발명은 NRAS 돌연변이체 흑색종을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0016] 일부 양상에서, 상기 방법은 (i) 상기 대상체에게 본질적으로 (ii) 치료적 유효량의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 (iii) 치료적 유효량의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 치료법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0017] 일부 양상에서, 대상체에게: (i) 1일 약 200 mg 내지 약 1300 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 800 mg 내지 약 1000 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 (ii) 1일 약 20 mg 내지 약 100 mg의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 투여된다.

[0018] 일부 양상에서, 상기 방법은 (i) 대상체에게 본질적으로 (ii) 치료적 유효량의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, (iii) 치료적 유효량의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 (iv) 치료적 유효량의 아테졸리주맙으로 구성된 치료법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 일부 양상에서, 대상체에게: (i) 1일 약 200 mg 내지 약 1300 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지

약 1200 mg, 또는 약 800 mg 내지 약 1000 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; (ii) 1일 약 20 mg 내지 약 100 mg의 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (iii) 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 2000 mg, 약 1000 mg 내지 약 2000 mg, 약 1500 mg 내지 약 1750 mg의 아테졸리주맙이 투여된다.

도면의 간단한 설명

도면의 간단한 설명

도 1은 (i) 벨바라페닙 및 코비메티닙, 그리고 (ii) 벨바라페닙, 코비메티닙 및 아테졸리주맙을 병용한 NRAS 돌연변이체 흑색종의 치료에 관한 본 발명의 양상에 대한 설계 연구의 다이어그램이다. 도 1에서: A는 아테졸리주맙을 의미하고; B는 벨바라페닙을 의미하고; BID는 1일 2회를 의미하고; C는 28일 중 21일간 투약된 코비메티닙을 의미하고; DLT는 용량 제한 독성을 의미하고; QD는 매일을 의미하고; Q4W는 4주마다를 의미하고; x는 결정될 용량(및 일정)을 의미한다. 점선은 감량 군들을 나타낸다. 추가: ^a는 스크리닝 시; 1주기 1일차 후 약 6주; 및 질병 진행(안전하다고 간주되는 경우) 필수 연속 생검에 동의한 5명의 환자가 포함되었음을 나타낸다. 추가: ^b는 동일한 용량의 벨바라페닙과 코비메티닙을 투여하는 시험군 2에 최대 25명의 환자가 등록되었다는 것을 나타낸다.

도 2A는 SK-MEL-30(NRAS^{Q61K}) 돌연변이체 흑색종 세포주에서 벨바라페닙(BeIv), 코비메티닙(Cobi) 또는 이들의 병용요법에 의한 시험관 내 MEK/ERK/RSK 신호 전달 경로 억제에 대한 웨스턴 블롯을 도시한 것이다.

도 2B는 IPC-298(NRASQ61L) 돌연변이체 흑색종 세포주에서 벨바라페닙(BeIv), 코비메티닙(Cobi) 또는 이들의 병용요법에 의한 시험관 내 MEK/ERK/RSK 신호 전달 경로 억제에 대한 웨스턴 블롯을 도시한 것이다.

도 3은 벨바라페닙, 코비메티닙 또는 이들의 병용요법으로 처리된 IPC-298(NRAS^{Q61L}) 흑색종 세포주에서의 콜로니 형성 분석 결과를 도시한 것이다.

도 4는 벨바라페닙, 코비메티닙 또는 이들의 병용요법으로 처리된 Mel-Juso(NRAS^{Q61L}) 흑색종 세포주에서의 콜로니 형성 분석 결과를 도시한 것이다.

도 5은 벨바라페닙, 코비메티닙 또는 이들의 병용요법으로 처리된 SK-MEL-30(NRAS^{Q61K}) 흑색종 세포주에서의 콜로니 형성 분석 결과를 도시한 것이다.

도 6은 SK-MEL-30 흑색종 암 세포주를 이종이식한 마우스에서 벨바라페닙(HM95573으로 표시됨) 또는 코비메티닙 단독 및 이들의 병용요법의 생체내 종양 부피 항 종양 활성을 14일 동안 상기 약물들을 경구 투여하는 요법에 대해 1, 4, 8, 11 및 15일차에 측정하여 도시한 것이다.

도 7은 SK-MEL-30 흑색종 암 세포주를 이종이식한 마우스에서 벨바라페닙(HM95573으로 표시됨) 또는 코비메티닙 단독 및 이들의 병용요법의 생체내 마우스 체중 변화 평가를 14일 동안 상기 약물들을 경구 투여하는 요법에 대해 1, 4, 8, 11 및 15일차에 측정하여 도시한 것이다.

도 8은 SK-MEL-30 흑색종 암 세포주를 이종이식한 마우스에서 벨바라페닙(HM95573으로 표시됨) 또는 비니메티닙(MEK 162로 표시됨) 단독 및 이들의 병용요법의 항 종양 활성을 21일 동안 상기 약물을 경구 투여하는 요법에 대해 1, 4, 7, 11, 14, 18 및 21일차에 측정하여 도시한 것이다.

도 9는 SK-MEL-30 흑색종 암 세포주를 이종이식한 마우스에서 벨바라페닙(HM95573으로 표시됨) 또는 비니메티닙(MEK 162로 표시됨) 단독 및 이들의 병용요법과 관련된 체중 변화를 21일 동안 상기 약물들을 경구 투여하는 요법에 대해 1, 4, 7, 11, 14, 18 및 21일차에 측정하여 도시한 것이다.

도 10은 calu-6 비소세포폐암 세포주를 이종이식한 마우스에서 벨바라페닙(HM95573으로 표시됨) 또는 셀루메티닙(AZD6244로 표시됨) 단독 또는 이들의 병용요법을 17일 동안 경구 투여하여 유도된 생체내 항 종양 활성을 도시한 것이다.

도 11은 calu-6 비소세포폐암 세포주를 이종이식한 마우스에서 벨바라페닙(HM95573으로 표시됨) 또는 셀루메티닙(AZD6244로 표시됨) 단독 또는 이들의 병용요법을 17일 동안 경구 투여하여 유도된 체중 변화를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 상세한 설명
- [0022] 한 양상에서, 본 발명은 벨바라페닙과 코비메티닙의 병용요법 투여에 의한 NRAS 돌연변이체 흑색종 암의 치료에 관한 것이다.
- [0023] 한 양상에서, 본 발명은 벨바라페닙, 코비메티닙 및 아테졸리주맙의 병용요법 투여에 의한 NRAS 돌연변이체 흑색종 암의 치료에 관한 것이다.
- [0024] 정의
- [0025] 본 명세서에 사용된 “NRAS 돌연변이체”는 DNA 서열에 변화(돌연변이)가 있는 NRAS(NRAS 원종양유전자 GTPase) 종양유전자를 의미한다. NRAS 유전자는 세포 분열 조절에 관여하는 N-Ras 단백질의 합성을 인코딩한다. 특정 이론에 얽매이지 않고, NRAS 돌연변이는 상류 RTK 활성화와 관계없이 GTPase 활성을 손상시키고 NRAS를 활성화된 (GTP 결합) 상태로 고정시키는 것으로 여겨진다(Normanno, N., OncologyPRO, 2015 참조). 흑색종의 NRAS 돌연변이는 공격성 질병 및 나쁜 예후와 관련이 있다. 코돈 61에서 주로 돌연변이된 NRAS는 모든 흑색종의 최대 30%와 관련이 있는 것으로 여겨진다. NRAS 종양유전자 돌연변이는 코돈 12와 13에서도 발생하는 것으로 여겨진다.
- [0026] 본 명세서에서 사용되는 용어 “환자” 및 “대상체”는 동물, 가령, 포유동물을 지칭하며, 영장류 (예컨대, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 양상에서, 환자 또는 대상체는 인간이다.
- [0027] 본 명세서에 사용된 용어 “치료”는 임상 병리 과정 동안 치료되는 개인 또는 세포의 자연 과정을 변경하도록 설계된 임상 개입을 지칭한다. 치료의 바람직한 효과에는 질병 진행률 감소, 질병 상태 개선 또는 완화, 관해 또는 예후 개선이 포함된다. 예를 들어, 암세포의 증식 (또는 파괴) 감소, 질병으로 인한 증상 감소, 질병을 앓고 있는 사람들의 삶의 질 증가, 질병 치료에 필요한 다른 약물의 용량 감소, 및/또는 개체의 생존 연장을 비롯하여 (그러나 이에 제한되는 것은 아님), 암과 관련된 하나 이상의 증상이 완화되거나 제거되는 경우, 개체는 성공적으로 “치료된다”
- [0028] 본 명세서에서 사용되는 “치료적 유효량”이라는 어구는 (i) 특정 질병, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방, (ii) 특정 질병, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 악화, 개선 또는 제거, 또는 (iii) 본 명세서에 기재된 특정 질병, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방하거나 지연시키는 하나 이상의 약물 화합물의 양을 지칭한다. 암의 경우, 약물의 치료적 유효량은 암 세포 수를 감소; 종양 크기를 감소; 주변 장기로의 암 세포 침윤을 억제 (즉, 어느 정도 지연 및 바람직하게는 중단); 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 지연 및 바람직하게는 중단); 종양 성장을 어느 정도 억제; 및/또는 암과 연관된 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 약물이 기존의 암 세포를 증식 및/또는 사멸시키는 것을 막을 수 있는 정도일 경우, 이는 세포 증식 억제 및/또는 세포독성이라 할 수 있다. 암 요법의 경우, 효능은, 예를 들어, 전체 반응률(ORR)을 결정함으로써 측정될 수 있다. 본원의 치료적 유효량은 개체의 질병 상태, 나이, 성별 및 체중과 같은 인자 및 환자에서 원하는 반응을 유도하는 제제의 능력에 따라 달라질 수 있다. 치료적 유효량은 또한 치료적으로 유의한 효과가 해당 치료의 독성 또는 유해 효과를 능가하는 양이다. 예방적 사용에 있어서, 유의한 또는 원하는 결과는 위험의 제거 또는 감소, 중증도 감소, 또는 질병의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동 증상, 질병의 발달 중 나타나는 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 비롯한, 질병의 발병 지연과 같은 결과를 포함한다. 치료적 사용에 있어서, 유의한 또는 원하는 결과는 임상 결과, 예컨대 질병에서 비롯되는 하나 이상의 증상 감소, 질병을 앓는 군의 삶의 질 증가, 질병을 치료하는데 필요한 다른 약제의 용량 감소, 및 예컨대 질병의 표적화, 질병 진행의 지연을 통한 기타 약제의 효과 증강, 및/또는 생존 연장을 포함한다. 암 또는 종양의 경우, 치료적 유효량의 약물은 암 세포수 감소; 종양 크기 감소; 말초 기관으로의 암 세포 침윤 억제 (즉, 어느 정도 둔화 또는 바람직하게는 정지); 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 느리게하고 바람직하게는 정지); 종양 성장을 어느 정도 억제; 및/또는 질병과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시키는 효과를 가질 수 있다. 치료적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적과 관련하여, 약물, 화합물, 약학 조성물 또는 약학 제형의 치료적 유효량은 직접 또는 간접적으로 예방 또는 치료적 치료를 달성하기에 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 치료적 유효량은 다른 약물, 화합물 또는 약학 조성물과 병용되어 달성되거나 달성되지 않을 수 있다. 따라서, 치료적 유효량은 하나 이상의 치료제 투여와 관련하여 고려될 수 있으며, 그리고 만약 하나 이상의 다른 제제와 병용하여 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되면 단일 제제는 치료적 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다.

- [0029] 본 명세서에서 사용되는 “~와 병용하여”는 또 다른 치료 방식에 더하여 하나의 치료 방식을 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, “~와 병용하여”는 개체에게 하나의 치료 방식을 기타 치료 방식의 투여 전, 동안, 또는 후에 투여하는 것을 지칭한다.
- [0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 “약학 제형(pharmaceutical formulation)”이란 이러한 형태 안에 포함된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과가 있도록 하기 위한 형태의 조제물을 지칭하며, 제제가 투여되는 대상체에게 허용 불가능한 독성을 주는 추가 성분들은 포함하지 않는다. 이러한 제형은 무균이다. “약학적으로 허용되는” 부형제 (비히클, 첨가제)는 사용된 활성 성분의 유효량을 제공하기 위해 대상체에게 합리적으로 투여 될 수 있는 것들이다.
- [0031] 최대, 최소 또는 기타 측정 기준과 관련하여 본 명세서에 사용된 “C”는 혈장 내 약물 농도를 의미한다.
- [0032] 본 명세서에서 사용된 “농도 곡선하 면적”(AUC)은 피팅된 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적을 의미한다. $AUC_{0-\infty}$ 은 기준선-무한대의 곡선하 면적을 지칭한다. AUC_{0-T} 는 총 노출이다.
- [0033] 본 명세서에 사용된 “억제하다”는 대상이 되는 효소 또는 다른 단백질의 활성이 억제제가 없는 경우의 효소 (또는 단백질)의 활성과 비교하여 감소하는 것을 의미한다. 일부 양상에서, 용어 “억제하다”는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%의 활성 감소를 의미한다. 다른 양상에서, 억제하다는 약 5% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 75%, 또는 약 75% 내지 약 100%의 활성 감소를 의미한다. 일부 양상에서, 억제하다는 약 95% 내지 약 100%의 활성 감소, 예를 들어 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 활성 감소를 의미한다. 이러한 감소는 당업자가 인식할 수 있는 다양한 기술을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0034] 본 명세서에서 사용된 “무진행 생존”(PFS)은 질병의 치료로부터 질병 진행 또는 재발의 최초 발생까지의 시간을 지칭한다.
- [0035] 본 명세서에 사용된 “부분 반응”(PR)은 기준선 직경 합을 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합의 적어도 30% 감소를 지칭한다.
- [0036] 본 명세서에서 사용되는 “완전 반응”(CR)은 모든 표적 병변들이 사라짐을 지칭한다.
- [0037] 본 명세서에 사용된 “진행성 질병”(PD)은 기준선 및 5 mm 이상의 절대 증가를 포함하여 연구에서 최소 합계(최저점)를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 20% 이상의 증가를 지칭한다. 하나 이상의 새로운 병변이 나타나는 것도 진행으로 간주된다.
- [0038] 본 명세서에 사용된 “전체 반응률”(ORR)은 무작위배정 후 발생하고 ≥ 28 일에 RECIST v1.1을 사용하여 조사자가 결정하여 확인된 PR 또는 CR의 비율을 지칭한다.
- [0039] 본 명세서에 사용된 “반응 기간”(DOR)은 RECIST v1.1을 사용하여 조사자가 결정한 바와 같이 문서화된 객관적 반응이 처음 발생한 시점부터 재발 시간 또는 연구 중 임의의 원인으로 인한 사망시(둘 중 먼저 발생하는 시점)까지를 지칭한다.
- [0040] 본 명세서에서 사용된 용어 “RAF 억제제(들)”은 RAS 하류의 MAPK 신호전달 경로에서 3가지 수용체 하위유형(A-RAF, B-RAF, C-RAF) 중 적어도 하나를 억제하는 분자를 지칭한다.
- [0041] 본 명세서에 사용된 용어 “MAPK”는 미토겐-활성화 단백질 키나제 경로 또는 신호전달 경로를 지칭한다. Ras-Raf-MEK-ERK 경로라고도 불리는 MAPK 경로는 세포 표면의 수용체로부터 세포 핵의 DNA로 신호를 전달하는 세포 내 단백질의 사슬 또는 경로이다. MAPK 경로에서 활성화된 RAS는 RAF 키나제의 단백질 키나제 활성을 활성화하고, RAF 키나제는 MEK(MEK1 및 MEK2)를 인산화 및 활성화하고, MEK는 미토겐 활성화 단백질 키나제(MAPK) ERK1 및 ERK2(MAPK3 및 MAPK1)를 인산화 및 활성화한다. MAPK는 리보솜 단백질 S6 키나제(RPS6KA1; RSK)를 인산화한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 용어 “PD-1 축 억제제”는 상기 PD-1 신호전달 축에서의 신호전달로 인한 T 세포 기능 이상을 제거하기 위하여, PD-1 축 결합 짝과 이의 하나 또는 그 이상의 결합 짝과의 상호작용을 억제하는 분자를 지칭하며, 그 결과 T-세포 기능 (예로써, 증식, 사이토카인 생산, 표적 세포 사멸)이 복원 또는 강화된다. 본 명세서에 사용된 PD-1 축 억제제에는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 및 PD-L2 억제제가 포함된다.
- [0043] 본 명세서에 사용된 용어 “PD-1 억제제”는 PD-1과 이의 하나 또는 그 이상의 결합 짝, 예를 들어, PD-L1 및

PD-L2와의 상호작용으로 인하여 신호전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 분자를 지칭한다. 일부 실시 형태들에 있어서, PD-1 억제제는 PD-1이 이의 결합 짝에 결합하는 것을 억제하는 분자다. 특정 양상에서, 상기 PD-1 억제제는 PD-1이 PD-L1 및/또는 PD-L2에 결합하는 것을 억제한다. 예를 들면, PD-1 억제제는 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2와의 상호작용으로 인하여 생성되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 단편들, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 한 실시 형태에서, PD-1 억제제는 PD-1을 통하여 T 림프구 매개된 신호생성에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통하여 매개된 음성 공동-자극 신호를 감소시켜, 이상기능 T-세포의 기능이상을 더 적게 한다(예로써, 항원 인지에 대한 효과가 반응을 강화). 일부 실시형태들에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체이다.

[0044] 본 명세서에서 사용된 용어 “PD-L1 억제제”는 PD-L1과 이의 하나 또는 그 이상의 결합 짝, 이를 테면 PD-1, B7-1과의 상호작용으로 인하여 신호전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 분자를 지칭한다. 일부 실시 형태들에 있어서, PD-L1 억제제는 PD-L1이 이의 결합 짝에 결합하는 것을 억제하는 분자다. 특정 양상에서, 상기 PD-L1 억제제는 PD-L1이 PD-1 및/또는 B7-1에 결합하는 것을 억제한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 PD-L1 억제제는 PD-L1과 하나 또는 그 이상의 이의 결합 짝, 이를 테면 PD-1, B7-1과의 상호작용으로 인하여 생성되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 항-PD-L1 항체, 이의 항원 결합 단편들, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 한 실시형태에서, PD-L1 억제제는 PD-L1을 통하여 T 림프구 매개된 신호생성에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통하여 매개된 음성 공동-자극 신호를 감소시켜, 이상기능 T-세포의 기능이상을 더 적게 한다(예로써, 항원 인지에 대한 효과가 반응을 강화). 일부 실시형태들에 있어서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다.

[0045] 본 명세서에서 사용된 용어 “PD-L2 억제제”는 PD-L2와 이의 하나 또는 그 이상의 결합 짝, 예를 들어, PD-1과의 상호작용으로 인하여 신호전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 분자를 지칭한다. 일부 실시형태에서, PD-L2 억제제는 PD-L2가 하나 또는 그 이상의 이의 결합 짝에 결합하는 것을 억제하는 분자다. 특정 양상에서, 상기 PD-L2 억제제는 PD-L2가 PD-1에 결합하는 것을 억제한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 PD-L2 억제제는 PD-L2와 하나 또는 그 이상의 이의 결합 짝, 이를 테면 PD-1과의 상호작용으로 인하여 생성되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 항-PD-L2 항체, 이의 항원 결합 단편들, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 한 실시형태에서, PD-L2 억제제는 PD-L2를 통하여 T 림프구 매개된 신호생성에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통하여 매개된 음성 공동-자극 신호를 감소시켜, 이상기능 T-세포의 기능이상을 더 적게 한다(예로써, 항원 인지에 대한 효과가 반응을 강화). 일부 실시형태들에 있어서, PD-L2 억제제는 면역접합체이다.

[0046] 용어 “약학적으로 허용되는 염”은, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것은 아닌 염들을 지칭한다. “약학적으로 허용되는 염”에는 산 및 염기 부가 염이 모두 포함된다. 문구 “약학적으로 허용되는”은 물질 또는 조성물이 제제를 포함하는 다른 성분들 및/또는 이것으로 치료되는 개체와 화학적 및/또는 독성학적으로 양립가능함을 나타낸다. 산 부가염은 무기산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산) 및 유기산(이는 유기산들의 지방족, 지환족, 방향족, 방향성 지방족, 헤테로고리, 카르복실 및 설폰계, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 젖산, 피루브산, 옥살산, 사과산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 계피산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산 “메실레이트”, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산에서 선택될 수 있음)으로 형성되는 염을 지칭한다. 염기 부가염은 유기 또는 무기 염기로 형성된다. 허용되는 무기 염기의 예로는 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염이 있다. 약학적으로 허용되는 유기 무독성 염기에서 유래한 염에는 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한 치환 아민, 예를 들어, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트리메타민, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염이 포함된다.

[0047] 본 명세서에서 용어 “항체”는 가장 넓은 의미로 사용되고, 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 구체적으로 단클론 항체 (전장 단클론 항체 포함), 다클론 항체, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포괄한다.

[0048] 용어 “검출”은 직접 및 간접 검출을 포함하는 검출 수단을 포함한다.

[0049] 치료제

[0050] 한 양상에서, 본 발명은 NRAS 돌연변이체 흑색종을 치료하기 위한 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 코비메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 병용요법에 관한 것이다.

[0051] 한 양상에서, 본 발명은 NRAS 돌연변이체 흑색종을 치료하기 위한 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 코비메티닙 또는 약학적으로 허용되는 염 및 아테졸리주맙의 병용요법에 관한 것이다.

[0052] 본 명세서에 개시된 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 화합물은 정맥내, 근육내, 피하, 국소, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식, 흡입, 척추강내, 뇌실내, 종양내 또는 비강내 투여된다.

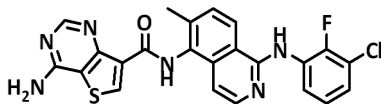
[0053] 활성 화합물의 적절한 용량은 통상의 숙련된 의사의 지식 내에서 다수의 요인에 따라 좌우되는 것으로 이해된다. 활성 화합물의 용량(들)은, 예를 들어, 대상체의 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별 및 식이 요법, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 임의의 약물 조합에 따라 달라질 것이다.

[0054] 치료에 사용되는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 대사산물 또는 이의 유도체의 유효 용량은 특정 치료 과정에 걸쳐 증가하거나 감소할 수 있음 또한 알려져 있을 것이다. 용량은 변화될 수 있으며 진단 분석 결과를 통해 명백해질 수 있다.

[0055] 벨바라페닙

[0056] 벨바라페닙은 PCT 출원 WO 2013/100632에 개시되어 있으며, 화학명은 4-아미노-N-(1-((3-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6-메틸이소퀴놀린-5-일)티에노[3,2-d]피리미딘-7-카르복스아미드(본 명세서에서는 화학식 (I)로 지칭됨)이고 다음 화학 구조를 갖는다:

[0057] 화학식(I)



[0058]

[0059] 벨바라페닙은 BRAF 및 CRAF 이소형을 선택적으로 억제하는 매우 강력하고 선택적인 유형 II RAF 이량체 억제제(범-RAF 억제제)이다. BRAF^{V600} 선택적 단량체 억제제와 달리 벨바라페닙은 비-BRAF V600 돌연변이체 세포에서 MAPK 경로를 활성화하지 않지만 대신 BRAF 및 CRAF 이량체를 억제함으로써 MAPK 신호 전달을 억제하여 세포 증식을 감소시키고 BRAF^{V600}-및 RAS-돌연변이체 종양 모두에서 항 종양 활성을 증가시킨다.

[0060] 벨바라페닙은 BRAF 또는 RAS 돌연변이체 흑색종, NSCLC 및 CRC 세포주의 MAPK 경로에서 MEK 및 ERK의 인산화를 억제한다. 벨바라페닙은 시험관 내에서 BRAF 또는 RAS 돌연변이체 흑색종, NSCLC, CRC 및 갑상선 암 세포주의 성장을 억제하는 것으로 입증되었다.

[0061] 벨바라페닙은 시험관 내에서 BRAF V600E 돌연변이체(IC₅₀ = 7 nM), BRAF 야생형(IC₅₀ = 41 nM) 및 WT RAF-1(CRAF)(IC₅₀ = 2 nM)을 포함한 RAF 키나제의 강력하고 선택적인 억제제이다. 벨바라페닙은 또한 활성화된 RAS 돌연변이의 하류에서 신호 전달을 전파하는 BRAF/CRAF 이중이량체를 억제할 수 있다. 189개 키나제 분석 패널에서 테스트했을 때, 벨바라페닙은 7개의 다른 수용체 티로신 키나제(RTK)(콜로니 자극 인자 1 수용체(CSF1R), 이전에는 McDonough 고양이 육종(FMS) 동족체, 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나제 1(DDR1), 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나제 2(DDR2), EPHA2, EPHA7, EPHA8 및 EPHB2)에 대해 억제 활성을 보여주었으며, 1 μM에서 >90% 억제하였다.

[0062] 벨바라페닙은 BRAF 또는 KRAS 돌연변이체 비소세포폐암(NSCLC), 대장암(CRC) 및 갑상선 암 세포주의 패널뿐만 아니라 NRAS 또는 BRAF 돌연변이체 흑색종 암 세포주의 패널 전체에서 종양 세포 성장을 유의하게 억제하는 것으로 나타났다. 벨바라페닙은 BRAF 및 NRAS 돌연변이 흑색종에서 세포 생존율에 대한 억제 효과를 나타냈으며, 절반 최대 억제 농도 중앙값(IC₅₀)은 각각 340nM 및 82nM이었다. 벨바라페닙은 NRAS 돌연변이체 흑색종 이중이식 모델 SK-MEL-30(NRAS^{G61K} 돌연변이체)에서 단일 제제로서 TGI 80%, 그리고 코비메티닙과 병용시에는 최대 TGI 89.8%의 최대 종양 성장 억제(TGI)를 모두 나타냈다.

[0063] 본 발명의 실험적 증거에 기초하여, 벨바라페닙은 다음과 같이 NRAS 돌연변이체 흑색종 환자 유래 이중이식 모델 패널에서 130%의 최대 TGI를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 환자 1 NRAS^{G61K} 돌연변이체 흑색종 세포의 마우스

유래 이중이식편은 최대 85%의 TGI를 제공했다. 환자 2 NRAS^{Q61R} 돌연변이체 흑색종 세포의 마우스 유래 이중이식편은 최대 107%의 TGI를 제공했다. 환자 3 NRAS^{G12C} 돌연변이체 흑색종 세포의 마우스 유래 이중이식편은 최대 90%의 TGI를 제공했다. 환자 4 NRAS^{Q61R} 돌연변이체 흑색종 세포의 마우스 유래 이중이식편은 최대 127%의 TGI를 제공했다. 환자 5 NRAS^{Q61R} 돌연변이체 흑색종 세포의 마우스 유래 이중이식편은 최대 130%의 TGI를 제공했다. 환자 6 NRAS^{Q61K} 돌연변이체 흑색종 세포의 마우스 유래 이중이식편은 최대 110%의 TGI를 제공했다. 환자 7 NRAS^{Q61R} 돌연변이체 흑색종 세포의 마우스 유래 이중이식편은 최대 124%의 TGI를 제공했다. 환자 8 NRAS^{Q61R} 돌연변이체 흑색종 세포의 마우스 유래 이중이식편은 최대 115%의 TGI를 제공했다. 환자 9 NRAS^{Q61K} 돌연변이체 흑색종 세포의 마우스 유래 이중이식편은 최대 125%의 TGI를 제공했다.

[0064] 벨바라페닙의 시험관 내 항 종양 효과는 다양한 마우스 이중이식 모델에서의 효능으로 해석되었다. 벨바라페닙은 BRAF- 및 NRAS 돌연변이체 흑색종, KRAS 돌연변이체 비소세포폐암(NSCLC), BRAF 돌연변이체 결장직장암(CRC) 마우스 이중이식 모델에 대하여 단일요법으로서 마우스 이중이식 모델에서 용량 의존적으로 종양 성장을 억제하는 것으로 나타났다.

[0065] 벨바라페닙은 여러 암에 대해 안전하고 효과적인 치료법을 제공하는 것으로 임상 시험에서 나타났다. 예를 들어, 완료된 공개 라벨 1a상 용량 증량 시험에서는 BRAF, KRAS 또는 NRAS 유전자에 돌연변이가 있는 고형 종양 환자를 대상으로 벨바라페닙의 여러 용량과 일정을 조사했다(임상 시험 NCT02405065). 기준선 이후 종양 평가를 1회 이상 받은 대상체 72명 중 67명에 대해 효능을 분석했다. 최적의 전체 반응률(BORR)은 8.96%(6/67명 대상체), 객관적 반응률(ORR)은 4.48%(3/67명 대상체)였으며 부분 반응(PR)은 최적의 전체 반응에서 확인되었다(흑색종 대상체 2명 및 위장관 간질 종양이 있는 대상체). 벨바라페닙 100mg QD 용량 수준 이상으로 치료받은 대상체의 50.57%(34/67)에서 질병 통제가 관찰되었다. 59명(88.06%)의 대상체에게 사건(질병의 진행 또는 사망)이 발생했으며, 이들 모두는 진행성 질병(PD)으로 보고되었다. 또한, 무진행 생존 기간 중앙값은 11.53주였으며, 중앙값에 대한 95% 신뢰 구간은 [7.12주, 13.38주]였다. 업데이트된 결과에서 BORR은 10.45%(7/67명의 대상체)였으며 정확한 95% 신뢰 구간은 [4.30%, 20.35%]였고; ORR은 4.48%(3/67명의 대상체)로 유지된다. 또한, BRAF 돌연변이체 흑색종 대상체에 대한 하위군 재분석 결과 전체 대상체에서 7.69%(1/13명의 대상체)의 BORR, DCR, PFS 중앙값 및 진행까지의 시간에서 변화가 없는 것으로 나타났다. DOR 중앙값은 800mg BID군에서 30.18주로 상승했고, 100.29주인 대상체의 DOR을 포함한 전체군에서는 23.99주로 상승했다.

[0066] 또 다른 공개 라벨, 1b상 용량 확장 연구에서는 BRAF, KRAS 또는 NRAS 유전자에 돌연변이가 있는 고형 종양 환자를 대상으로 벨바라페닙 450mg BID 용량을 평가했다. 등록 후 벨바라페닙을 적어도 1회 투여받았고 기준선 이후 적어도 1회의 종양 평가를 받은 대상체 63명 중 59명에 대해 효능이 분석되었다. BORR은 11.86%(7/59명의 대상체), ORR은 6.78%(4/59명의 대상체)였으며, PR은 최적의 전체 반응(흑색종 대상체 3명, CRC 대상체 1명)으로 확인되었다. 대상체의 35.59%(21/59명)에서 질병 통제가 관찰되었다. 59명의 대상체 중 50명(84.75%)에서 사건(질병의 진행 또는 사망)이 나타났고, 1명의 사망 사례를 제외하고 모두 PD로 보고되었다. 또한, 무진행 생존 기간 중앙값은 7.83주였으며, 중앙값에 대한 95% 신뢰 구간은 [7.26주, 8.26주]였다. 본 연구에서 전체 반응의 반응 기간(DOR) 중앙값은 7명의 반응자로부터 15.66주였다. 그 중, BRAF 돌연변이체 흑색종 반응자 2명의 DOR 중앙값은 22.49주로 나타났다.

[0067] 건강한 대상체를 대상으로 한 또 다른 1상, 단일 용량, 무작위배정, 교차 상대 생체 이용률 및 식품 효과 연구에서는 1상에서 2상 정제도의 제형 변경이 벨바라페닙 노출에 미치는 영향을 평가했다(임상 시험 GP41348). 총 18명의 건강한 대상체가 연구에 등록되었으며 다음과 같은 무작위배정 치료를 받았다: 섭식 상태에서 150mg 및 50mg 1상 정제(tablet) 1개, 섭식 상태에서 100mg 2상 정제 2개 또는 공복 상태에서 100mg 2상 정제 2개이며, 치료 사이에 18일 휴약 기간이 있다. 공복 상태와 비교하여 섭식 상태에서 벨바라페닙 노출에 대해 음식의 긍정적인 효과가 있었다. 벨바라페닙 노출, C_{max} 및 AUC_{0-inf}는 건강한 대상체의 공복 상태에 비해 섭식 상태에서 벨바라페닙 200mg을 단회 용량으로 투여했을 때 각각 대략 2.2배 및 2.8배 증가했다. 심각한 이상 반응, 특별한 관심을 끄는 이상 반응 또는 사망은 연구에서 보고되지 않았다.

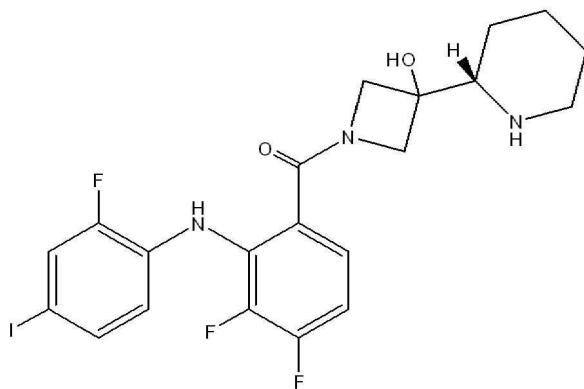
[0068] 벨바라페닙, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 적합하게는 활성 성분 기준으로 1일, 약 200 mg 내지 약 1300 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 800 mg 내지 약 1000 mg으로 투약된다. 일부 이러한 양상에서, 대상체에게 1일 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약

950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 또는 약 1300 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여한다. 일부 다른 이러한 양상들에서, 대상체에게 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 또는 약 500 mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1일 2회(“BID”) 투여한다. 일부 다른 이러한 양상에서, 대상체에게 약 300mg 또는 약 400mg의 벨바라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1일 2회 투여한다. 1일 3회 투여 또는 1일 4회 투여와 같은 다른 투약 요법을 사용하여 총 일일 용량을 달성할 수 있다. 1일 2회, 3회 또는 4회와 같은 임의의 투약 섭생에서, 각각의 용량은 적합하게는 거의 동일할 수 있다. 예를 들어 일일 용량이 900mg인 경우, 450mg을 일일 2회 투여하거나 300mg을 일일 3회 투여할 수 있다.

[0069] 일부 양상에서, 벨바라페닙은 28일 주기의 1일차 내지 21일차에 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 벨바라페닙은 28일 주기의 1일차 내지 28일차에 투여될 수 있다.

[0070] 코비메티닙

[0071] 코비메티닙의 화학명은 (S)-[3,4-디플루오로-2-(2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)[3-하이드록시-3-(피페리딘-2-일)아제티딘-1-일]메탄온이고, 아래의 구조식(II)를 갖는다:



[0072] (II).

[0073] Cotellic[®]은 코비메티닙의 푸마르산염이다. 코비메티닙은 미국 특허 번호 7,803,839 및 8,362,002에 기술되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참고로 포함된다. 코비메티닙은 MEK1 및 MEK2(RAS/RAF/MEK/ERK(MAPK)의 핵심 구성 요소) 경로에 대한 가역적이고 강력하며 매우 선택적인 억제제이며 여러 인간 암 모델에서 단일 제제 항-종양 활성을 나타낸다.

[0074] 코비메티닙은 정상 세포 성장을 촉진하기 위해 ERK를 통한 MAPK 경로 신호전달 하류의 핵심 구성요소인 MEK1과 MEK2의 강력하고 매우 선택적인 억제제이다. 이러한 경로의 상향조절은 항시적 신호전달 및 악성 형질전환을 가져오며, 종양의 큰 분획에서 발생하는데, 이는 빈번하게 RAS 및 BRAF에서의 발암성 활성화 돌연변이로 인한 것이다(Bamford S, Dawson E, Forbes S, 외, *The COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) database and website*. Br J Cancer 2004;91:355-8). BRAF^{V600}에 의해 형질전환된 암세포는 예외적으로 시험관 내에서 MEK 억제에 민감하다. 알로스테릭 MEK 억제제는 흑색종 세포에서 G1 단계 성장 정지를 초래할 수 있다(Solit DB, Garraway L, Pratilas C, 외, *BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition*. Nature 2006, 439:358-62; Haass NK, Sproesser K, Nguyen TK, 외, *The mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) induces growth arrest in melanoma cells and tumor regression when combined with docetaxel*. Clin Cancer Res 2008, 14:230-9).

[0075] 시험관 내에서 MEK 억제제는 BRAF^{V600} 돌연변이-양성 흑색종 세포의 세포 증식, 연성 한천 콜로니 형성 및 마트 리겔 침습을 감소시키고 BRAF^{V600} 돌연변이-양성 흑색종 이중이식편에 대해서도 효과적이다(Solit 외, 2006). NRAS 돌연변이체 흑색종은 MAPK 경로 신호 전달에 크게 의존하며 MAPK 신호 전달은 NRAS 돌연변이체 흑색종 마우스 모델에서 종양 진행에 필요하다(Dorard C, Estrada C, Barbotin C, 외, *RAF proteins exert both specific and compensatory functions during tumour progression of NRAS-driven melanoma*. Nat Commun 2017;8:1-13). 비임상 연구에서 CI-1040(MEK 억제제)은 SK-MEL-130(NRAS^{Q61R} 돌연변이체) 흑색종 세포에서 세포 생존력과 경로 신호 전달을 감소시켰으며(Solit 외, 2006), 비니메티닙(MEK 억제제)은 BRAF- 및 NRAS 돌연변이체 흑색종 세포주에서 세포 성장을 억제하였다(Winski L, Anderson D, Bouhana K, 외, *MEK162 (ARRY-162), a*

novel MEK 1/2 inhibitor, inhibits tumor growth regardless of KRas/Raf pathway mutations. EORTC-NCI-AACR, Berlin [poster]. 2010).

[0076] 단일 제제로 투여된 코비메티닙의 약동학(PK)은 BRAF, NRAS 또는 KRAS 돌연변이를 보유하는 환자에서 1일 60mg의 코비메티닙 용량 평가를 포함하는 1a상 용량 증량 연구 MEK4592g에서 단회 및 다회 투약으로 경구 투여 후 암 환자에서 특성화되었다. 전체 6명의 환자(모두 흑색종 보유, 6.2%)가 확인된 부분 반응(PR)을 보였고, 28명(28.9%)의 환자는 안정 질병(SD)을, 40명(41.2%)의 환자는 진행성 질병을 나타냈다. 14명의 결장직장암(CRC) 환자 중, 모든 환자가 진행성 질병(PD)을 경험했다. MEK4592g 연구의 3기에서는 18명의 환자가 발생했으며, 18명의 환자 중 14명에 대해 최적의 전반적인 반응이 평가되었다. 4명의 환자(22.2%)는 최적의 전반적인 반응으로 SD를 나타냈고, 2명의 환자(11.1%)는 확인되지 않은 중양 반응을 보였다.

[0077] 코비메티닙은 중등도의 흡수율(최대 농도까지의 시간 중앙값[t_{max}] 1 내지 3시간)과 48.8시간(23.1 내지 80시간 범위)의 평균 최종 반감기($t_{1/2}$)를 가진다. 코비메티닙은 농도에 관계없이 혈장 단백질(95%)에 결합한다. 건강한 대상체를 대상으로 한 MEK4952g 연구에서 코비메티닙은 0.05mg/kg(70kg 성인의 경우 약 3.5mg/kg) 내지 80mg의 용량 범위에서 선형 약동학을 나타내며 절대 생체이용률은 45.9%(90% CI: 39.74%, 53.06%)로 측정되었다. 건강한 대상체에서 공복 상태에서 투여한 경우와 비교하여 섭식 상태에서 투여한 경우 코비메티닙 약동학은 변경되지 않는다. 음식은 코비메티닙의 약동학을 변화시키지 않으므로 코비메티닙은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여할 수 있다. 양성자 펌프 억제제 라베프라졸은 공복 상태에서 코비메티닙을 단독 투여한 경우에 비해 고지방 식사 유무에 관계없이 코비메티닙 약동학에 최소한의 영향을 미치는 것으로 보인다. 따라서 위장 pH의 증가는 코비메티닙 약동학에 영향을 미치지 않으며 이는 위장 pH 변화에 민감하지 않음을 나타낸다.

[0078] 코비메티닙 염, 결정질 형태 및 전구약물은 본 발명의 범위에 속한다. 코비메티닙, 제조 방법 및 치료 용도는 국제 특허 공개공보 WO 2007/044515, WO 2014/027056 및 WO 2014/059422에 개시되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. 예를 들어, 본 발명의 일부 양상에서, MEK 억제제는 결정질 헤미푸마레이트 코비메티닙 다형체 형태 A이다.

[0079] 본 발명의 범위에 속하는 코비메티닙, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 활성 성분 기준으로 1일 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 80 mg, 또는 약 60 mg이다. 일부 양상에서, 코비메티닙 용량은 약 60 mg, 약 40 mg, 또는 약 20 mg이다.

[0080] 코비메티닙은 1일 1회 투여하는 것이 적절하다. 일부 양상에서, 코비메티닙은 28일 치료 주기의 연속 21일 동안 매일 1회 투여된다. 일부 양상에서, 코비메티닙은 28일 치료 주기의 1 내지 21일차에 매일 1회 투여된다. 일부 양상에서, 코비메티닙은 28일 치료 주기의 3 내지 23일차에 매일 1회 투여된다.

[0081] 아테졸리주맙

[0082] 아테졸리주맙은 MPDL3280A(CAS 등록 번호: 1380723-44-3)로도 알려져 있다. 아테졸리주맙은 PD-L1을 표적하고 PD-L1과 그 수용체인 PD-1 및 B7-1(CD80으로도 알려짐)(둘 모두 T 세포에서 발현되는 억제 수용체로 기능함) 사이의 상호작용을 억제하는 인간화 IgG1 단클론 항체이다. 아테졸리주맙에 의한 PD-L1 결합의 치료학적 차단은 종양 특이적 T 세포 반응의 규모와 질을 향상시켜 항 종양 활성을 향상시키는 것으로 나타났다(Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, 외, *Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open label, phase 2 randomised controlled trial*. Lancet 2016, 387:1837-46; Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, 외, *Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. Lancet 2016, 387:1909-20). 아테졸리주맙은 Fc 수용체에 대한 결합이 최소화되어 검출 가능한 Fc 효과기 기능 및 활성화된 효과기 T 세포의 관련 항체 매개 제거를 제거한다.

[0083] 단일 제제로 투여된 아테졸리주맙의 약동학은 연구 PCD4989g의 임상 데이터를 기반으로 특성화되었으며 이는 TNBC의 1차 치료에 대해 현재 진행 중인 3상 연구 W029522와 일치한다. 아테졸리주맙의 항 종양 활성은 1 내지 20mg/kg의 용량에서 관찰되었다. 전반적으로, 아테졸리주맙은 3주 마다(q3w) ≥ 1 mg/kg 용량에 대해 선형적이고 일반적인 IgG1 항체와 일치하는 약동학을 나타낸다. 약동학 데이터(Bai S, Jorga K, Xin Y, 외, *A guide to rational dosing of monoclonal antibodies*, Clin Pharmacokinet 2012;51:11935, 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함됨)는 고정 용량 또는 체중에 맞게 조정된 용량에 따른 노출에서 임상적으로 의미 있는 차이를 시사하지 않는다. q3w 및 q2w의 아테졸리주맙 투약 일정이 테스트되었다. 2주 마다(q2w) 고정 용량의 아테졸리주맙

800mg(체중 기준 용량 10mg/kg q2w와 동일)은 3주마다(q3w) 투여되는 3상 용량 1200mg과 균등한 노출을 초래한다. q3w 일정은 다양한 종양 유형에 대한 아테졸리주맙 단일요법에 대한 여러 3상 연구에서 사용되고 있으며, q2w는 주로 화학요법과 병용하여 사용된다. PCD4989g 연구에서, 카플란 마이어 추정 전체 24주 무진행 생존율(PFS) 비율은 33%(95% CI: 12%, 53%)였다.

[0084] 본 발명의 아테졸리주맙 용량은 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 750 mg 내지 약 2000 mg, 약 1000 mg 내지 약 2000 mg, 약 1500 mg 내지 약 1750 mg이 적합하다. 일부 이러한 양상에서, 대상체에게 약 840mg의 아테졸리주맙을 투여한다. 일부 이러한 양상에서, 대상체에게 약 1680mg의 아테졸리주맙을 투여한다. 일부 양상에서, 대상체에게 28일 치료 주기의 14일마다 아테졸리주맙을 투여한다. 일부 다른 양상에서, 대상체에게 28일 치료 주기의 1일차 및 15일차에 아테졸리주맙을 투여한다. 다른 양상에서, 대상체에게 28일 치료 주기의 4주 마다 아테졸리주맙을 투여한다. 다른 양상에서, 대상체에게 28일 치료 주기의 1일차에 아테졸리주맙을 투여한다. 한 양상에서, 대상체에게 28일 치료 주기의 1일차에 약 1680 mg의 아테졸리주맙을 투여한다.

[0085] 흑색종

[0086] 본 발명의 범위에 속하는 NRAS 돌연변이를 보유한다. 일부 양상에서, 미국 암 연합회, 8차 개정판(Amin MB, Edge S, Greene F, 외, (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)*. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017)에 정의된 바와 같이, NRAS-활성화 돌연변이를 보유하고 있는 흑색종은 진행성이다. NRAS 돌연변이-양성 상태의 결정은, 예를 들어, 제한 없이, 미국 식품의약국(FDA), 미국 병리학회(College of American Pathologists)와 같은 국가 보건 당국이 승인한 임상 돌연변이 테스트 또는 EU 국가의 CE 마크가 표시된(유럽 적합성) 체외 진단을 사용하여 이루어질 수 있다. 일부 양상에서, NRAS 돌연변이-양성 상태는 NRAS 유전자 엑손 2의 코돈 12, 13 및 엑손 3의 코돈 61에서 발생하는 돌연변이로 정의된다.

[0087] 일부 양상에서, 흑색종은 NRAS^{Q61K} 돌연변이, NRAS^{Q61R} 돌연변이, NRAS^{G12C} 돌연변이, NRAS^{Q61L} 돌연변이, NRAS^{G13D} 돌연변이, 또는 이들의 임의의 조합을 보유한다. 일부 다른 양상에서, 흑색종은 NRAS^{G12D} 돌연변이, NRAS^{G12C} 돌연변이, 또는 이들의 조합을 보유한다.

[0088] 일부 양상에서, 흑색종은 전이성이거나 절제 불가능하다.

[0089] 일부 양상에서, 흑색종은 면역요법, BRAF V600E 요법, 또는 면역요법과 BRAF V600E 요법의 병용요법으로 치료한 후에도 대상체에서 계속 진행되었다.

[0090] 일부 양상에서, 흑색종은 이전에 항-PD-1 약물 또는 항-PD-L1 약물을 사용한 치료 과정을 투여받은 대상체에서 계속해서 진행된다.

[0091] 병용 요법

[0092] (i) 벨바라페닙 및 코비메티닙 및 (ii) 벨바라페닙, 코비메티닙 및 아테졸리주맙의 병용 요법은 도 1에 도시되고 본 명세서에 기술된 프로토콜에 따라 평가될 것이다.

[0093] 이 프로토콜은 항-PD-1/PD-L1 요법을 포함하여 최대 2가지 계통의 전신 항암 요법을 받은 NRAS 돌연변이체 전이성 또는 절제 불가능한 국소 진행성 피부 흑색종 환자를 대상으로 코비메티닙 또는 코비메티닙과 아테졸리주맙을 병용하여 단일 제제로서 벨바라페닙의 안전성, 약동학 및 예비 항 종양 활성을 평가하기 위한 1b상 공개 라벨 다기관 연구에 관한 것이다. 환자는 보조요법 환경에서 항-PD-1 또는 항-PD-L1으로 치료를 받았을 수 있다.

[0094] 이 연구는 3개의 각 시험군에서 세 가지 치료 요법을 평가할 것이다: 최대 15명의 환자를 대상으로 하는 벨바라페닙 단일요법 시험군(Belva 시험군); 최대 약 43명의 환자를 대상으로 하며, 초기 용량 결정 단계에 등록(9 내지 24명의 환자)한 후 최대 25명의 환자를 대상으로 선택된 용량의 확장 단계를 진행하는 벨바라페닙+코비메티닙 시험군; 및 대략 총 25명의 환자를 대상으로 하며, 안전성 도입 단계(환자 10명)와 이후 확장 단계를 수반하는 벨바라페닙 + 코비메티닙 + 아테졸리주맙 병용 시험군.

[0095] 일부 양상에서, 벨바라페닙은 음식과 함께 투여된다.

[0096] 일부 양상에서, 본 발명의 병용 요법은 인간 대상체에서 편평 세포 암종을 발생시키지 않음을 특징으로 한다.

[0097] 벨바라페닙 단일요법 시험군

[0098] 최대 15명의 환자가 Belva 시험군에 등록되며 각 28일 주기의 1 내지 28일차에 정제 형태의 벨바라페닙 400mg을 BID로 투여받게 된다.

[0099] 벨바라페닙의 PK 특성화를 위한 혈장 샘플은 표 1에 설명된 바와 같이 수집된다. 3개 시험군 모두에 대한 샘플링 일정은 비구획 분석 및/또는 집단 PK(popPK) 방법을 사용하여 벨바라페닙 약동학의 특성을 분석할 수 있도록 설계되었다. 병용 시험군(벨바라페닙을 코비메티닙 또는 코비메티닙 + 아테졸리주맙과 병용 투여하는 경우)의 벨바라페닙 PK 데이터를 벨바라페닙 단일요법군 또는 이전 1상 연구의 단일 제제 벨바라페닙과 비교하여 벨바라페닙 노출이 변경되는지 평가할 것이다. 표 1에서: “C”는 주기를 의미하고; “D”는 일차를 나타내며; “PBMC”는 말초 혈액 단핵 세포를 의미하며; “PK”는 약동학을 의미한다.

[0100] 표 1: 벨바라페닙 단일요법 시험군의 약동학, 면역원성 및 바이오마커 샘플에 관한 일정

방문	시점	샘플 유형	ECG 수집
C1D1	투약전	벨바라페닙 PK(혈장) 바이오마커 (WGS, 혈장 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 2 시간	벨바라페닙 PK(혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 4 시간	벨바라페닙 PK(혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 6 시간	벨바라페닙 PK(혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
C2D1	투약전	벨바라페닙 PK(혈장) 바이오마커 (혈장 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 2 시간	벨바라페닙 PK(혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 4 시간	벨바라페닙 PK(혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 6 시간	벨바라페닙 PK(혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
C3D1	투약전	벨바라페닙 PK(혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
주기 4, 8, 및 16, 1 일차	투약전	바이오마커 (혈장 및 PBMC 용 혈액)	
치료 중단 방문 (최종 투여 후 ≤30 일)		벨바라페닙 PK(혈장) 바이오마커 (혈장 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG

[0101]

[0102] 벨바라페닙 및 코비메티닙 시험군

[0103] 환자들은 Belva + Cobi 시험군에서 두 단계, 즉, 초기 용량 결정 단계와 확장 단계에 등록된다.

[0104] 벨바라페닙과 코비메티닙의 병용요법은 단일 제제 MEK 억제제 또는 RAF 억제제와 비교하여 MAPK 경로 의존성(예: KRAS, NRAS 또는 BRAF 돌연변이)을 나타내는 종양에서 ERK 생성을 더 많이 억제하고 TGI를 더 크게 할 것으로 여겨진다. 또한 RAF와 MEK 억제제 사이의 시너지 효과는 MEK 억제제 존재 시 RAF 키나제 신호 전달에 대한 RAS 돌연변이 종양의 의존성 증가로 인한 것이라 여겨진다.

[0105] 용량 결정 단계의 목적은 벨바라페닙과 코비메티닙을 병용하는 경우 권장 용량을 확인하는 것이다. 대략 9 내지 24명의 환자가 이 단계에 등록될 것이다. 3 내지 6명의 환자들의 투약군은 각각 치료 요법에 따라 치료를 받고, 각 28일 주기의 1 내지 28일차에 BID로 벨바라페닙 300 또는 400mg을, 각 치료 주기의 1 내지 21일차에 QD로 코비메티닙 20, 40 또는 60mg과 함께 투여받게 된다. 용량 결정 단계는 28일 용량 제한 독성(DLT) 평가 구간(1주기)의, 전통적인 3 x 3 스키마로 구성된다. 벨바라페닙은 강력한 RAF 억제제이고 코비메티닙은 강력한 MEK 억제제이므로, 벨바라페닙 + 코비메티닙 시험군에서 DLT 기준을 사용한 용량 결정을 시행하여 MAPK 경로 억제의 잠재적 복합 효과를 특성화할 것이다.

[0106] DLT는 결과와 관계없이 조사자가 벨바라페닙 및/또는 코비메티닙과 관련될 가능성이 있는 것으로 결정한 다음과 같은 이상 반응들 중 하나로 정의되며, 단, 이러한 사건은 조사자가 명확하게 확인할 수 있는 다른 원인(예: 문서화된 질병 진행, 현재 복용중인 또는 기존 약물 또는 병발성 질병)에 기인한 것으로 간주되지 않는다. 이러한 이상 반응들은 다음과 같다. ≥ 3일 동안 지속되는 최대 지지 약물에도 불구하고 등급 ≥ 3의 메스꺼움, 구토 또는 설사. 등급 ≥ 3의 출혈. 14일 이내에 기준선으로 해결되지 않는 등급 ≥ 2의 시각 장애(일상 생활의 도구 활동 제한). 휴식시 LVEF 39%-20% 또는 LVEF 40%-49% 및 기준선으로부터 ≥ 10점 이하로 정의되는, 등급 ≥ 3의 좌심실 박출률(LVEF) 감소. 등급 ≥ 4 빈혈. >7일 지속되는 등급 4의 호중구감소증 또는 혈소판감소증. 임상적으로 심각한 출혈이 있는 등급 3등급의 혈소판 감소증. 중증 간독성은 다음과 같이 정의된다: > 7일 지속되는 총 빌리루빈 또는 ALT/AST 또는 ALP의 등급 ≥ 3의 상승, 다음은 예외: 전이로 인해 기준선에서 등급 2의 간 트

랜스아미나제 또는 ALP가 있는 환자의 경우, 간 트랜스아미나제 또는 ALP $\geq 10 \times \text{ULN}$ 은 DLT로 간주되고; 담즙 울체 또는 다른 유발 요인(예를 들어, 전이성 질병의 악화, 알려진 간독성 물질에 대한 동시 노출 또는 문서화된 감염성 병인 등)이 없는 상태에서 직접 빌리루빈의 $> 2 \times$ 정상 상한치(ULN) 증가 또는 임상 황달과 함께 간 트랜스아미나제(ALT 또는 AST)의 $> 3 \times$ 기준치의 증가)(이는 (Hy의 법칙에 따라) 잠재적인 약물-유발 간 손상을 시사한다). 프리데리시아 방법을 사용하여 보정된 QTc 간격(QTcF)은 기준선(투약 전) 및/또는 절대 QTcF 값 $> 500\text{ms}$ 에 비해 $> 60\text{ms}$ 증가했다(반복 측정으로 확인). 기타 등급 ≥ 3 의 비-혈액학적/비-간 주요 장기 이상 반응, 다음은 예외: 적절한 지지 요법을 통해 7일 이내에 등급 ≤ 2 이하로 해결되는 등급 3 발진, 7일 이내에 등급 ≤ 2 로 해결되는 등급 ≥ 3 의 피로; ≤ 24 시간 동안의 등급 3 발열($> 40^\circ \text{C}$ 로 정의됨); 무증상이고 조사자가 임상적으로 유의하지 않다고 간주하는 등급 3 실험실 이상; 및 임의의 등급의 탈모증. 기저 질병이나 외부 원인으로 인한 것이 명확하지 않은 사망.

[0107] 벨바라페넌과 코비메티넌 병용요법에 대한 용량 결정 단계에서 벨바라페넌의 시작 용량은 제1 코호트에서 300mg PO BID가 된다. 후속 코호트에서는 벨바라페넌 용량을 400mg BID로 증량한다. 벨바라페넌과 병용되는 코비메티넌의 시작 용량은 용량 결정 단계의 처음 2개 코호트에서 각 28일 주기의 처음 21일 동안 매일 20mg이 된다. 코비메티넌 용량은 각 28일 주기의 첫 21일 동안 또는 안전성 역치가 관찰될 때까지 20mg씩 증량하여 최대 1일 60mg 용량까지 증량될 수 있다. 용량 결정 단계에서 벨바라페넌과 코비메티넌 용량을 선택한 후, 확장 단계 동안 벨바라페넌 + 코비메티넌 시험군에 등록된 최대 25명의 환자를 대상으로 해당 용량들을 추가로 평가한다.

[0108] DLT 구간의 기간에 관계없이 다음 규칙에 따라 용량 결정이 이루어진다. 최소 3명의 환자가 초기에 각 용량 결정 코호트에 등록된다. 처음 3명의 DLT 평가 가능 환자 중 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 다음으로 가장 높은 용량 수준의 다음 코호트 등록이 진행될 수 있다. 처음 3명의 DLT 평가 가능 환자 중 1명이 DLT를 경험하는 경우, 코호트는 최소 6명의 환자로 확장된다. 처음 6명의 DLT 평가 가능 환자에게 추가 DLT가 없는 경우, 다음으로 가장 높은 용량 수준의 다음 코호트 등록이 진행될 수 있다. 코호트에서 처음 6명의 DLT 평가 가능 환자 중 2명 이상이 DLT를 경험하는 경우, MTD가 초과되었을 것이고 용량 증량이 중단될 것이다. 이전 코호트는 6명의 환자가 이미 해당 용량 수준에서 평가되지 않은 한 최소 6명의 환자로 확장될 것이다. MTD가 임의의 용량 수준에서 초과되는 경우, 처음 6명의 DLT 평가가능 환자들 중 2명 미만(즉, $< 33\%$)이 DLT를 경험하는 최고 용량이 MTD로 선언될 것이다. 어떤 용량 수준에서도 MTD가 초과되지 않는 경우, 본 연구에서 투여된 가장 높은 벨바라페넌과 코비메티넌 용량의 조합이 최대 투여 용량(MAD)으로 선언될 것이다. 임상시험 의뢰자 및 조사자의 비-DLT 이상 반응 평가에 기반하여 보증된다면 DLT가 없는 경우 모든 용량 수준을 확장할 수 있다.

[0109] 첫 번째 용량 결정 코호트의 처음 6명의 환자에서 2개의 DLT가 존재하는 경우(각 28일 주기의 처음 21일 동안 매일 벨바라페넌 300mg BID + 코비메티넌 20mg QD), 코비메티넌에 대해 QD 투약으로부터 TIW 투약으로 감량을 진행한다. 각 28일 주기 중 처음 21일 동안 벨바라페넌을 400mg BID로 증량하고 코비메티넌을 20mg TIW로 감량하는 감량 코호트가 등록을 위해 공개된다(도 4 참조).

[0110] 감량 코호트(벨바라페넌 400mg BID + 코비메티넌 20mg TIW)의 처음 6명의 환자에서 2번의 DLT가 존재하는 경우, 각 28일 주기 중 첫 21일 동안 벨바라페넌 300mg BID + 코비메티넌 20mg TIW의 새로운 코호트에서 벨바라페넌의 용량 감소가 허용된다. 그 시점 이후에는 더 이상 용량-감소 코호트를 고려하지 않을 것이다.

[0111] DLT 이외의 이유로 28일의 DLT 평가 구간을 완료하지 못한 용량 결정 단계의 모든 환자는 DLT 평가에 대해 평가할 수 없는 것으로 간주되며 동일한 용량 수준의 추가 환자로 대체될 수 있다. 또한, DLT를 경험하지 않았지만 >14 회 용량의 벨바라페넌, 20mg QD 일정에서 >5 회 용량의 코비메티넌 및/또는 20mg TIW 일정에서 >5 회 용량의 코비메티넌을 놓친 환자는 놓친 용량의 연속성과 관계없이 DLT 평가를 위해 평가할 수 없는 것으로 간주되며 동일한 용량 수준의 추가 환자로 대체될 수 있다. 의료 모니터와 상담하여 DLT 관리를 위한 DLT 평가 기간 동안 벨바라페넌 및/또는 코비메티넌의 용량 및/또는 빈도를 줄일 수 있다. DLT를 경험하지 않고 DLT 평가 구간 동안 DLT 평가를 혼란스럽게 하는 지지 치료를 받는 환자는 DLT 평가에 대해 평가할 수 없는 것으로 간주되어 의료 모니터의 재량에 따라 교체될 수 있다.

[0112] 코비메티넌의 PK 특성화를 위한 혈장 샘플은 표 2 및 3에 설명된 바와 같이 수집된다. 벨바라페넌 + 코비메티넌 시험군에서 용량 결정을 위한 샘플링 일정은 비구획 분석 및/또는 popPK 방법론을 사용하여 코비메티넌 약동학을 특성화할 수 있도록 설계된다. 샘플링 일정은 벨바라페넌 + 코비메티넌 확장 및 벨바라페넌 + 코비메티넌 + 아테졸리주맙 시험군에서 최소 샘플링 일정으로 이동하며 popPK 방법론을 사용하여 주요 코비메티넌 PK 매개변수를 추정할 수 있도록 설계되었다. 벨바라페넌 + 코비메티넌 시험군 및 벨바라페넌 + 코비메티넌 + 아테졸리주맙 시험군으로부터 얻은 코비메티넌 PK 데이터를 단일 제제 코비메티넌과 비교하여 코비메티넌 노출이 변경되

는지 평가할 것이다. 표 2 및 3에서: “C” 는 주기를 의미하고; “D” 는 일차를 나타내며; “PBMC” 는 말초 혈액 단핵 세포를 의미하며; “PK” 는 약동학을 의미한다.

[0113] 표 2: 벨바라페닙 + 코비메티닙 시험군(시험군 2), 용량 결정 코호트

방문	시점	샘플 유형	ECG 수집
C1D1	투약전	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장) 바이오마커(WGS, 혈장, 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 2 시간	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 4 시간	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 6 시간	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
C1D15	투약전	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 2 시간	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 4 시간	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 6 시간	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
C2D1	투약전	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장) 바이오마커(혈장 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
C3D1	투약전	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
주기 4, 8, 및 16, 1 일차	투약전	바이오마커(혈장 및 PBMC 용 혈액)	
치료 중단 방문 (최종 투여 후 ≤30 일)		벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장) 바이오마커(혈장 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG

[0114]

[0115] 표 3: 벨바라페닙 + 코비메티닙 시험군(시험군 2), 확장 단계

방문	시점	샘플 유형	ECG 수집
C1D1	투약전	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장) 바이오마커(WGS, 혈장, 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 2-4 시간	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
C2D1	투약전	바이오마커(혈장 및 PBMC 용 혈액)	
C2D15	투약전	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 2-4 시간	벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
주기 4, 8, 및 16, 1 일차	투약전	바이오마커(혈장 및 PBMC 용 혈액)	
치료 중단 방문 (최종 투여 후 ≤30 일)		벨바라페닙 PK(혈장) 코비메티닙 PK (혈장) 바이오마커(혈장 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG

[0116]

- [0117] 벨바라페닙, 코비메티닙, 아테졸리주맙 시험군
- [0118] 환자들은 2개 단계: 초기 안전성 도입 단계 이후 확장 단계에서 벨바라페닙 + 코비메티닙 + 아테졸리주맙 시험군에 등록될 것이다.
- [0119] 벨바라페닙, 코비메티닙, 아테졸리주맙의 병용요법은 단일요법에 비해 증가된 항-종양 활성을 제공할 것으로 여겨진다. 더욱 특히, 벨바라페닙과 아테졸리주맙의 병용요법은 RAF 이소형 및 PD-1 경로의 동시 억제를 제공하여 RAS 및 RAF에 돌연변이를 보유하는 종양에서 효능을 향상시킬 것으로 여겨진다.
- [0120] 벨바라페닙과 코비메티닙의 권장 용량이 결정된 후 약 10명의 환자가 안전성 도입 단계에 등록될 것이다. 이 시험군은 용량 결정이 이루어지고 벨바라페닙 + 코비메티닙 용량 결정 군으로부터 해당 안전성 데이터 평가가 완료된 후에만 활성화되며 모든 관련 데이터가 검토된다.
- [0121] 안전성 도입 단계의 모든 환자를 28일 동안 추적관찰한 후 임상시험 의뢰인 안전 위원회는 안전성 데이터를 검토하여 확장 단계를 개시해야 하는지 결정한다. 안전성 도입 단계에 있는 환자의 < 80%가 28일의 안전성 도입 기간 동안 등급 ≥ 3 의 이상 반응을 경험하는 경우, 확장 단계 등록이 시작된다.
- [0122] 확장 단계에 등록하는 동안 임상시험 의뢰자 안전 위원회는 초기 10명의 환자가 최소 90일의 연구 치료를 받은 후 안전성 데이터를 재평가하여, 시간 경과, 후기 발현 반응 및 가역성을 포함한 독성을 철저히 평가할 것이다. 확장 단계에는 최대 25명의 환자가 등록된다.
- [0123] 각 28일 주기에서, 환자는 1 내지 28일차에 권장 용량의 벨바라페닙을 BID로 투여받고, 1 내지 21일차에 권장 용량의 코비메티닙을 투여받고, 4주마다(Q4W) 아테졸리주맙 1680mg을 IV 주입으로 투여받게 된다.
- [0124] 아테졸리주맙의 PK 특성화를 위한 혈청 샘플은 표 4에 설명된 바와 같이 수집된다. 벨바라페닙 + 코비메티닙 + 아테졸리주맙 시험군의 샘플링 일정은 popPK 방법을 사용하여 주요 아테졸리주맙 PK 매개변수를 추정할 수 있도록 설계되었다. 벨바라페닙 + 코비메티닙 + 아테졸리주맙 시험군의 아테졸리주맙 PK 데이터를 단일 제제 아테졸리주맙과 비교하여 아테졸리주맙 노출이 변경되는지 평가할 것이다. 표 4에서: “C”는 주기를 의미하고; “D”는 일차를 나타내며; “PBMC”는 말초 혈액 단핵 세포를 의미하며; “PK”는 약동학을 의미한다. 아테졸리주맙 항-약물 항체(ADA) 평가를 위한 샘플 일정은 벨바라페닙 및 코비메티닙과 병용 투여 시 Q4W 일정에 따라 제공되는 아테졸리주맙의 면역원성을 평가할 수 있어야 한다고 여겨진다.

[0125] 표 4: 벨바라페닐 + 코비메티닐 + 아테졸리주맙 시험군(시험군 3), 안전성 도입 및 확장 단계

방문	시점	샘플 유형	ECG 수집
C1D1	투약전	벨바라페닐 PK(혈장) 코비메티닐 PK (혈장) 바이오마커(WGS, 혈장, 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	1 차 주입 전	아테졸리주맙 PK(혈청) 아테졸리주맙 ADA(혈청)	
	주입 후 30 + 10 분	아테졸리주맙 PK(혈청)	
	투약 후 2-4 시간	벨바라페닐 PK(혈장) 코비메티닐 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
C2D1	주입 전	아테졸리주맙 PK(혈청) 아테졸리주맙 ADA(혈청) 바이오마커(혈장 및 PBMC 용 혈액)	
	투약전	벨바라페닐 PK(혈장) 코비메티닐 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
C2D15	투약전	벨바라페닐 PK(혈장) 코비메티닐 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
	투약 후 2-4 시간	벨바라페닐 PK(혈장) 코비메티닐 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
C3D1	주입 전	아테졸리주맙 PK(혈청) 아테졸리주맙 ADA(혈청)	
	투약전	벨바라페닐 PK(혈장) 코비메티닐 PK (혈장)	일치하는 삼중 12-리드 ECG
주기 4, 8, 및 16, 1 일차	주입 전	아테졸리주맙 PK(혈청) 아테졸리주맙 ADA(혈청)	
주기 4, 8, 및 16, 1 일차	주입 전	바이오마커(혈장 및 PBMC 용 혈액)	
치료 중단 방문 (최종 투여 후 ≤30 일)		벨바라페닐 PK(혈장) 코비메티닐 PK (혈장) 아테졸리주맙 PK(혈청) 아테졸리주맙 ADA(혈청) 바이오마커(혈장 및 PBMC 용 혈액)	일치하는 삼중 12-리드 ECG

[0126]

[0127] PK 및 바이오마커 평가

[0128] 상기 명시된 다양한 시점에서 수집된 샘플로부터 벨바라페닐 농도를 분석할 것이다. 벨바라페닐 및 벨바라페닐 + 코비메티닐 시험군의 경우, 주기 1, 1일차 및 항정 상태에 적합한 경우 비구획 방법을 사용하여 벨바라페닐의 혈장 농도 대 투약으로부터의 시간으로부터 다음과 같은 PK 매개변수가 도출될 것이다: C_{max} , t_{max} , 공칭 시간 0 부터 시간 t 까지 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC)(AUC_{0-t}). 또한, 벨바라페닐의 혈장 농도는 모든 시험군에 대해 개별 값으로 보고되고, 적절하고 데이터가 허용하는 경우 치료 시험군 및 주기별로 요약된다. 개별 및 평균 벨바라페닐 농도는 치료 시험군 및 일자별로 플롯될 것이다. 벨바라페닐 농도 데이터는 확립된 집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구의 데이터와 폴링되어 데이터에 의해 보증될 때 청소율, 분포 부피, 및 AUC와 같은 PK 매개변수를 도출할 수 있다. 관련 PK 매개변수와 용량, 안전성, 효능 또는 바이오마커 결과의 잠재적 상관관계를 탐색할 수 있다.

[0129] 상기 명시된 다양한 시점에서 수집된 샘플로부터 코비메티닐 농도를 분석할 것이다. 벨바라페닐 + 코비메티닐 시험군의 경우, 주기 1, 1일차 및 항정 상태에 적합한 경우 비구획 방법을 사용하여 코비메티닐 혈장 농도로부터 다음과 같은 PK 매개변수가 도출될 것이다: C_{max} , t_{max} , 및 AUC_{0-t} . 벨바라페닐 + 코비메티닐 시험군 및 벨바라페닐 + 코비메티닐 + 아테졸리주맙 시험군의 경우, 코비메티닐의 혈장 농도는 개별 값으로 보고되고, 적절하고 데이터가 허용하는 경우 치료 시험군 및 주기별로 요약된다. 개별 및 평균 코비메티닐 농도는 치료 시험군 및

일자별로 플롯될 것이다. 코비메티닙 농도 데이터는 확립된 집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구의 데이터와 폴링되어 데이터에 의해 보증될 때 청소율, 분포 부피, 및 AUC와 같은 PK 매개변수를 도출할 수 있다. 관련 PK 매개변수와 용량, 안전성, 효능 또는 바이오마커 결과의 잠재적 상관관계가 탐색될 수 있다.

[0130] 아테졸리주맙 농도는 상기 설명된 바와 같이 측정된다. 아테졸리주맙의 혈청 농도는 데이터가 허용하는 대로 적절한 경우 치료 시험군 및 주기별로 개별 값으로 보고되고 요약된다(평균, 표준 편차, 변동 계수, 중앙값, 범위, 기하 평균 및 기하 평균 변동 계수). 혈청 아테졸리주맙 농도 개별값 및 중앙값은 치료 시험군 및 일자별로 플롯된다. 아테졸리주맙 농도 데이터는 확립된 집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구의 데이터와 폴링되어 데이터에 의해 보증될 때 청소율, 분포 부피, 및 AUC와 같은 PK 매개변수를 도출할 수 있다. 관련 PK 매개변수와 용량, 안전성, 효능 또는 바이오마커 결과의 잠재적 상관관계가 탐색될 수 있다.

[0131] ADA 분석은 벨바라페닙 + 코비메티닙 + 아테졸리주맙 시험군에 등록된 환자의 면역원성 분석 집단에 대해 수행된다. 면역원성 분석에는 아테졸리주맙에 대해 최소 1회 ADA 평가를 받은 모든 환자가 포함된다. 기준선(기준선 유병률) 및 약물 투여 후(기준선 이후 발생률)에서 ADA 양성 환자 및 ADA 음성 환자의 수와 비율을 치료군별로 요약한다. 기준선 유병률의 요약은 적어도 하나의 평가 가능한 기준선 ADA 평가를 받은 환자를 기반으로 할 것이며; 기준선 이후 발생률 요약은 평가 가능한 기준선 이후 ADA 평가를 적어도 한 번 받은 치료받은 환자를 기반으로 할 것이다. 기준선 이후 발생률을 결정할 때, 환자가 기준선에서 ADA 음성이거나 데이터가 누락되었지만 연구 약물 노출 후 ADA 반응을 발생시킨 경우(치료 유도 ADA 반응); 또는 기준선에서 ADA 양성이고 하나 이상의 기준선 이후 샘플의 역가가 기준선 샘플의 역가보다 0.60 역가 단위 이상 큰 경우(치료 강화 ADA 반응), 환자는 ADA 양성인 것으로 간주된다. 환자가 기준선에서 ADA 음성이거나 데이터가 누락되었고 기준선 이후의 모든 샘플들이 음성인 경우, 또는 기준선에서 ADA 양성이지만 역가가 기준선 샘플의 역가보다 0.60 역가 단위 이상 큰 기준선 이후 샘플들을 가지지 않는 경우(치료를 영향받지 않음), 환자는 ADA 음성으로 간주된다. ADA 상태와 안전성, 활성, PK 및 바이오마커 평가변수들 사이의 관계를 분석하고 기술 통계를 통해 보고할 수 있다.

[0132] 바이오마커 평가는 벨바라페닙의 작용 기전을 단일 제제로서 그리고 코비메티닙 및/또는 아테졸리주맙과 병용제제로서 이해하고 질병 진행 및 치료 반응을 평가하기 위한 예후 및 예측 바이오마커를 식별하기 위한 노력의 일환으로 수행될 것이다.

[0133] T 세포 활성화 및 림프구 하위 집단과 관련된 바이오마커와 같은 바이오마커의 변화를 평가하기 위해 기준선에서 그리고 연구 중에 혈액 샘플을 수집한다.

[0134] 향후 연구를 위한 벨바라페닙, 코비메티닙 및 아테졸리주맙의 최적 용량 조합을 확인하기 위해, 순환 종양 DNA(ctDNA)의 조절을 평가하여 치료 효과를 모니터링할 것이다. 암 환자의 혈액 표본에서 얻은 세포-유리 DNA에, 종양 내 세포의 DNA 및 돌연변이 상태를 나타내는 ctDNA가 포함되어 있다는 증거가 증가하고 있다(Diehl 외, 2008; Maheswaran 외, 2008). 치료 효과의 지표 또는 벨바라페닙 조합에 대한 내성 출현의 지표로서 ctDNA의 종양 돌연변이 상태의 변화를 평가하기 위해 기준선에서 그리고 연구 중에 혈액 샘플을 수집한다. 치료 전, 치료 중 다양한 시점, 그리고 환자가 연구를 진행한 후에 수집된 ctDNA 분석은 벨바라페닙에 대한 반응 메커니즘 그리고 이에 대해 획득된 내성을 확인하는 데 도움이 될 수 있다.

[0135] 바이오마커와 효능 평가변수들 사이의 상관관계를 조사하여 어떤 환자가 본 발명의 약물 조합으로부터 이익을 얻을 가능성이 더 높은지 예측할 수 있는 혈액 기반 바이오마커를 확인할 것이다.

[0136] 조직 및 혈액 샘플은 RNA 서열 분석 및 DNA 추출을 위해 수집되며, 전체 게놈 시퀀싱(WGS) 또는 전체 엑솜 시퀀싱(WES)을 통해 연구 약물에 대한 반응을 예측하고 연구 약물에 대해 획득된 내성과 관련된 변이를 확인할 수 있거나, 또는 질병 생물학에 대한 지식과 이해를 높이고 반응에 대한 면역 체계의 기여를 이해할 수 있다. WGS와 WES는 각각 게놈과 엑솜의 포괄적인 특성 분석을 제공한다. 본 연구에서 수집된 임상 데이터와 함께, WGS와 WES는 효능과 안전성을 모니터링하거나 어떤 환자가 약물에 반응하거나 이상 반응이 발생할 가능성이 더 높은지 예측하기 위한 새로운 치료 접근법이나 새로운 방법을 개발할 수 있는 기회를 늘릴 수 있다.

[0137] 환자 간 종양의 이질성 및 임상 반응과의 관계를 특성화하기 위해, 종양 조직은 기준선에서(보존 조직 또는 치료 전 생검), 치료 도중 및 질병 진행 시(첫 번째 진행 증거가 있거나 또는 진행이 확인될 때(둘 중 연구 치료제 투여 마지막 일자에 가장 가까운 일자) 이루어지는 새로운 생검) 수집된다. 종양 조직은 PD-L1 발현과 같은 종양 면역 상황, 및 종양 면역의 기타 구성요소에 대해 평가될 것이다. 또한, DNA 및/또는 RNA는 이러한 종양 샘플로부터 추출되어 DNA 및/또는 RNA의 차세대 시퀀싱(NGS)을 가능하게 한다. 이러한 분자적 특성은 임상 반응과 관련하여 분석되어 치료로 더 많은 혜택을 받을 가능성이 있는 환자를 식별할 것이다. 이러한 바이오마커는

예후적 가치도 가질 수 있으므로, 질병 진행과의 잠재적 연관성도 조사될 것이다.

[0138] 연구 도중 후속 약물 치료의 내성, 질병 진행, 및 임상적 이점과 관련된 종양 조직 바이오마커들을 분석할 수 있도록 하기 위해 보관된 종양 조직 또는 신선한 종양 생검도 기준선에서 수집될 것이다. 환자 간 종양의 이질성 및 임상 반응과의 관계를 특성화하기 위해, 종양 조직은 기준선에서(보존 조직 또는 치료 전 생검), 치료 도중 및 질병 진행 시(첫 번째 진행 증거가 있거나 또는 진행이 확인될 때(둘 중 연구 치료제 투여 마지막 일자에 가장 가까운 일자) 이루어지는 새로운 생검) 수집된다. 종양 조직은 PD-L1 발현과 같은 종양 면역 상황, 및 종양 면역의 기타 구성요소에 대해 평가될 것이다. 또한, DNA 및/또는 RNA는 이러한 종양 샘플로부터 추출되어 DNA 및/또는 RNA의 차세대 시퀀싱(NGS)을 가능하게 한다. 이러한 분자적 특성은 임상 반응과 관련하여 분석되어 치료로 더 많은 혜택을 받을 가능성이 있는 환자를 식별할 것이다. 이들 바이오마커는 또한 본 발명의 약물 조합에 대한 반응 및 내성의 예측과 같은 예후 가치를 가질 수 있으므로, 질병 진행과의 잠재적 연관성도 조사될 것이다. 치료 전에 획득한 조직과 진행 시 획득한 조직 사이의 바이오마커를 비교하면 이 조합에 대한 획득 내성의 잠재적인 메커니즘이 더욱 명확해질 것이다. 질병 진행 시 채취한 생검에서 얻은 상세한 돌연변이 및 면역 프로파일은 후속 치료 옵션을 고려하기 위한 데이터를 제공할 수도 있다.

[0139] 표적 NGS 및 전체 엑솜, 게놈 또는 단일 핵 RNA 시퀀싱과 같은 DNA 및 RNA 시퀀싱 기술은 단독 투여 및 코비메티닙 및/또는 아테졸리주맙과의 병용 투여 시 벨바라페닙에 대한 반응 및/또는 내성의 바이오마커를 식별할 수 있는 독특한 기회를 제공할 수 있다. 암 관련 유전자의 시퀀싱은 벨바라페닙에 대한 새로운 및 획득된 내성 메커니즘을 식별할 수 있다. NGS 기술은 대량의 시퀀싱 데이터를 생성할 수 있다. 종양 DNA는 종양 형성 과정으로 인한 보고된 염색체 변경과 보고되지 않은 염색체 변경을 모두 포함할 수 있다. 이전에 보고되지 않은 게놈 변경에서 시퀀싱 쿨을 제어하는 데 도움이 되도록, 이러한 변경이 체세포인지 여부를 확인하기 위해 투여 전 혈액 샘플을 채취할 것이다. 또한 질병 생물학의 이해를 돕기 위해 종양 특이적 체세포 돌연변이 외에도 면역 및 기질 시그니처와 T 세포 수용체의 클론성을 식별하기 위해 종양 조직 샘플에서 NGS가 수행된다.

[0140] 실시예

[0141] 한미연구센터 동물관리이용위원회는 본 실시예의 동물연구 프로토콜을 승인했다.

[0142] 실시예 1

[0143] NCT03284502는 RAS 또는 RAF 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양 환자를 대상으로 벨바라페닙을 코비메티닙과 다양한 용량 수준으로 병용하여 조사하는 1a/b상 연구이다. 다음을 포함하여 총 67명의 대상체가 본 연구에 등록되었다: 28일 주기의 1 내지 28일차에 200 mg BID 벨바라페닙을 투여받고 28일 주기의 21일 동안 코비메티닙 40 mg QD를 투여받은 7명의 대상체; 28일 주기의 1 내지 28일차에 100 mg BID 벨바라페닙을 투여받고 28일 주기의 21일 동안 코비메티닙 20 mg QD를 투여받은 4명의 대상체; 28일 주기의 1 내지 28일차에 200 mg BID 벨바라페닙을 투여받고 28일 주기의 21일 동안 20 mg QD 코비메티닙을 투여받은 27명의 대상체; 28일 주기의 1 내지 28일차에 300 mg BID 벨바라페닙을 투여받고 28일 주기의 21일 동안 20 mg QD 코비메티닙을 투여받은 5명의 대상체; 및 28일 주기의 1 내지 28일차에 300mg BID 벨바라페닙을 투여받고, 28일 주기의 3주 동안 20mg QOD(주 3회) 코비메티닙을 투여받은 24명의 대상체.

[0144] 벨바라페닙 200mg BID + 코비메티닙 40mg QD 용량 수준으로 치료받은 DLT 평가 대상 3명 중 2명에서 용량 제한 독성(DLT)(3등급 대장염, 3등급 설사 및 3등급 메스꺼움 포함)이 보고되었다. 다른 용량 수준에서는 DLT가 보고되지 않았다.

[0145] 67명 중 61명의 대상체(91%)는 조사자의 인과관계 평가(TEAE)와 관계없이 이상 반응을 경험했다. $\geq 10\%$ 의 대상체에서 발생한 TEAE는 여드름성 피부염(26명의 대상체, 38.8%), 설사(24명의 대상체, 35.8%), 발진(22명의 대상체, 32.8%), 혈액 CPK 증가(18명의 대상체, 26.9%), 식욕 감소(15명의 대상체; 22.4%), 발열(14명의 대상체; 20.9%), 변비(13명의 대상체; 19.4%), 빈혈(11명의 대상체; 16.4%), 피로(10명의 대상체; 14.9%), 무력증(8명의 대상체; 11.9%), 및 맥락망막병증(7명의 대상체, 10.4%)이었다. TEAE의 대부분은 중증도가 1등급(5명의 대상체, 7.5%) 또는 2등급(31명의 대상체, 46.3%)이었다. 25명(37.3%)명의 대상체로부터 등급 ≥ 3 의 TEAE가 보고되었으며, 이 중 13명의 대상자에서 보고된 반응은 조사자가 벨바라페닙 및 코비메티닙 모두와 관련이 있는 것으로 간주하였다. 벨바라페닙과 코비메티닙 모두와 관련된 가장 흔한 등급 ≥ 3 의 치료 관련 이상 반응(TRA)은 혈액 CPK 증가, 피로(각각 3명의 대상체, 4.5%) 및 설사(2명의 대상체, 3.0%)였다. 연구 기간 중에 2명의 대상체(3.0%)가 5등급의 심장 마비 및 장기간의 식욕부진 반응으로 인해 사망했다. 벨바라페닙 200mg BID + 코비메티닙 40mg QD로 치료받은 대상체에서 5등급 심장 마비가 발생했으며; 치료 의사는 이러한 반응이 벨바라페닙 및

코비메티닙 둘 모두와 관련된 것으로 간주했다. 벨바라페닙 300mg BID + 코비메티닙 20mg QD로 치료받은 대상체에서 5등급의 장기간 식욕부진 반응이 발생했으며; 치료 의사는 이러한 반응이 연구 치료제와 관련이 없는 것으로 간주하였다.

[0146] 약동학 분석에 따르면 벨바라페닙은 코비메티닙과 병용하여 벨바라페닙 200mg 및 300mg BID 용량에서 중복되는 정상 상태 노출(AUC_{0-24})을 나타냈다. 벨바라페닙 노출은 단일 제제 노출 범위 내에 있었으며, 이는 벨바라페닙 노출에 영향을 미치는 코비메티닙과의 명백한 약물 간 상호 작용이 없음을 나타낸다. 코비메티닙 정상 상태 노출은 용량 표준화된 정상 상태 단일 제제 코비메티닙 노출과 일치했으며, 이는 코비메티닙 노출에 영향을 미치는 벨바라페닙과의 명백한 약물 간 상호 작용이 없음을 나타낸다.

[0147] 실시예 2

[0148] 실시예 2에서는, NRAS 돌연변이체 흑색종 세포에서 벨바라페닙, 코비메티닙 및 이들의 병용요법의 시험관내 신호전달을 평가했다. SK-MEL-30(NRAS^{Q61K}) 및 IPC-298(NRAS^{Q61L}) 흑색종 세포를 1 μ M 벨바라페닙(Belva), 250nM 코비메티닙(Cobi) 또는 두 화합물의 병용요법(Belva+Cobi)으로 처리하고 0, 3, 6, 24, 48시간에서 평가했다. 세포를 웨스턴 블롯으로 MAPK 신호전달 마커(인산화된 MEK, ERK 및 RSK)에 대해 분석했다. SK-MEL-30(NRAS^{Q61K})에 대한 결과를 도 2A에 나타내고 IPC-298(NRAS^{Q61L})에 대한 결과를 도 2B에 나타낸다. 결과는 벨바라페닙과 코비메티닙의 병용요법이 NRAS 돌연변이체 세포주에서 MAPK 경로 신호전달을 억제한다는 것을 보여준다.

[0149] 실시예 3

[0150] 실시예 3에서는 흑색종 세포에서 벨바라페닙, 코비메티닙 또는 이들의 병용요법의 시험관 내 콜로니 형성 성장 연구를 평가했다. 다음 병용요법이 평가되었다: 10 nM cobi + 비히클; 50 nM cobi + 비히클; 100 nM cobi + 비히클; 250 nM cobi + 비히클; 10 nM belv + 비히클; 100 nM belv + 비히클; 1000 nM belv + 비히클; 10,000 nM belv + 비히클; 10 nM cobi + 10 nM belv; 10 nM cobi + 100 nM belv; 10 nM cobi + 1000 nM belv; 10 nM cobi + 10,000 nM belv; 50 nM cobi + 10 nM belv; 50 nM cobi + 100 nM belv; 50 nM cobi + 1000 nM belv; 50 nM cobi + 10,000 nM belv; 100 nM cobi + 10 nM belv; 100 nM cobi + 100 nM belv; 100 nM cobi + 1000 nM belv; 100 nM cobi + 10,000 nM belv; 250 nM cobi + 10 nM belv; 250 nM cobi + 100 nM belv; 250 nM cobi + 1000 nM belv; 및 250 nM cobi + 10,000 nM belv. 다음 세포주를 평가했다: IPC-298(NRAS^{Q61L}) 흑색종 세포주; 벨바라페닙, 코비메티닙, 또는 이들의 조합으로 처리된 Mel-Juso(NRAS^{Q61L}) 흑색종 세포주; 및 SK-MEL-30(NRAS^{Q61K}) 흑색종 세포주. 세포를 표시된 농도의 벨바라페닙 및/또는 코비메티닙으로 8일 동안 처리한 후 크리스탈 바이올렛으로 염색했다. 결과는 도 3-5에 도시되어 있다. 결과는 벨바라페닙과 코비메티닙의 병용요법이 NRAS 돌연변이체 세포주에서 세포 콜로니 형성을 억제한다는 것을 보여준다.

[0151] 실시예 4

[0152] 범 RAF 억제제 벨바라페닙의 시험관 내 신호전달은 KRAS 돌연변이체 CRC 세포주 HCT116(KRAS^{G13D}) 및 Lovo(KRAS^{G13D}) 및 NSCLC 세포주 Calu-6(KRAS^{Q61K})에서 BRAF 억제제 베무라페닙 및 다브라페닙과 비교하여 평가되었다. IC₅₀(nM)을 결정하기 위해, 세포주를 농도 범위 전반에 걸쳐 벨바라페닙, 베무라페닙 및 다브라페닙에 노출시키고 노출 후 2시간에 평가했다.

[0153] 결과는 하기 표 5에 제시되어 있다. 표 5에서 보는 바와 같이, 베무라페닙과 다브라페닙이 아닌 벨바라페닙은 HCT116, Lovo 및 Calu-6 세포주에서 MEK와 ERK의 인산화에 대한 억제 효과를 나타내었다. MEK 및 ERK 인산화에 대한 벨바라페닙의 시험관 내 세포 IC₅₀ 값은 HCT116에서 각각 2,698 및 253 nM; >10 μ M(10 μ M에서 37% 억제) 및 Lovo에서 267 nM; Calu-6 세포주에서는 각각 367 및 590 nM이었다. 베무라페닙과 다브라페닙에 해당하는 IC₅₀ 값은 HCT116, Lovo 및 Calu-6 세포주에서 >10 μ M이었다.

[0154] 표 5: KRAS 돌연변이체 CRC 및 NSCLC 세포주에서 벨바라페닙, 베무라페닙 및 다브라페닙에 의한 MEK 및 ERK 인산화 억제

암	세포주	KRAS 돌연변이	화합물	IC ₅₀ (NM), 치료 후 2 시간	
				PMEK	PERK
CRC	HCT116	G13D	벨바라페닙	2,698	253
			베무라페닙	>10,000	>10,000
			다브라페닙	>10,000	>10,000
	LOVO	G13D	벨바라페닙	>10,000 ^A	267
			베무라페닙	>10,000	>10,000
			다브라페닙	>10,000	>10,000
NSCLC	CALU-6	Q61K	벨바라페닙	367	590
			베무라페닙	>10,000	>10,000
			다브라페닙	>10,000	>10,000

^a 벨바라페닙은 10 μ M에서 MEK의 인산화를 37% 억제했다.

실시예 5

벨바라페닙에 의한 BRAF 또는 KRAS 돌연변이체 CRC 및 KRAS 돌연변이체 NSCLC 세포주의 시험관 내 세포 성장 억제제는 다음에서 BRAF 억제제인 베무라페닙 및 다브라페닙과 비교하여 평가되었다: BRAF 돌연변이체 CRC 세포주 HT-29 및 Colo-205(둘 모두 BRAF^{V600E}); KRAS 돌연변이체 CRC 세포주 LS174T(KRAS^{G12D}), LS513(KRAS^{G12D}), HCT116(KRAS^{G13D}) 및 Lovo(KRAS^{G13D}); 및 KRAS 돌연변이체 NSCLC 세포주 Calu-6(KRAS^{Q61K}) 및 Calu-1(KRAS^{G12C}).

결과는 하기 표 6 및 7에 제시되어 있다. 벨바라페닙과 베무라페닙은 BRAF 돌연변이체 CRC 세포주인 HT-29 및 Colo-205(GI₅₀ 범위 = 47-118 nM)에서 세포 성장 억제에 대해 비등한 활성을 보인 반면, 다브라페닙은 이들 세포에서 GI₅₀ <0.1nM의 가장 강력한 세포 성장 억제 효과를 보였다. 벨바라페닙은 GI₅₀ 값이 각각 258, 62, 177 및 51 nM인 LS174T, LS513, HCT116 및 Lovo를 포함하는 시험관 내 테스트된 모든 KRAS 돌연변이체 CRC 세포주에서 세포 성장을 억제했다(표 6). KRAS 돌연변이체 NSCLC 세포주의 세포 성장 억제에 대한 벨바라페닙의 활성은 Calu-6 및 Calu-1에서도 관찰되었다(각각 GI₅₀, 179 및 749 nM)(표 7). 다브라페닙은 또한 Lovo(KRAS 돌연변이체, CRC) 세포주(GI₅₀ = 214 nM) 및 Calu-6 및 Calu-1(KRAS 돌연변이체, NSCLC) 세포주(각각 GI₅₀, 618 및 904 nM)에서 시험관 내 세포 성장 억제를 나타냈다. 그러나 다브라페닙의 활성은 Calu-1 세포를 제외하고는 벨바라페닙보다 약 3 내지 4배 더 약했다. 베무라페닙은 KRAS 돌연변이체 세포의 성장 억제에 대한 활성을 나타내지 않았다.

표 6: 베무라페닙 및 다브라페닙 대비 벨바라페닙에 의한 BRAF 또는 KRAS 돌연변이체 결장직장암(CRC) 세포주의 시험관내 세포 성장 억제

세포주	돌연변이	GI ₅₀ (NM)		
		벨바라페닙	베무라페닙	다브라페닙
HT-29	BRAF ^{V600E}	47	110	<0.1
COLO-205	BRAF ^{V600E}	118	65	<0.1
LS174T	KRAS ^{G12D}	258	>10,000	>10,000
LS513	KRAS ^{G12D}	62	>10,000	3,059
HCT116	KRAS ^{G13D}	177 ± 103	>10,000	>10,000
LOVO	KRAS ^{G13D}	51 ± 19	4,025 ± 117	214 ± 61

표 7: 베무라페닙 및 다브라페닙 대비 벨바라페닙에 의한 KRAS 돌연변이체 비소세포 폐암(NSCLC) 세포주의 시험관내 세포 성장 억제

세포주	KRAS 돌연변이	GI ₅₀ (NM)		
		벨바라페닙	베무라페닙	다브라페닙
CALU-6	Q61K	179 ± 103	>10,000	618 ± 252
CALU-1	G12C	749	7,476	904

실시예 6

BRAF 또는 KRAS 돌연변이체 세포주에서 다른 BRAF 억제제인 베무라페닙 및 다브라페닙 대비 벨바라페닙의 시험관 내 세포 성장 억제 활성을 BRAF 돌연변이체 갑상선 세포주: SNU790, FRO, B-CPAP, NPA, 8505C, ARO(모두 BRAF^{V600E}) 및 SNU80(BRAF^{G468R}); 및 KRAS 돌연변이 갑상선 암 세포주, CAL-62(KRAS^{G12R})에서 추가로 조사하였다. 결과는 표 8에 보고되어 있다.

벨바라페닙과 다브라페닙은 7개의 BRAF 돌연변이체 갑상선 암 세포주 모두에서 세포 성장 억제 활성을 나타냈다 (GI₅₀, <1 μM). 베무라페닙은 BRAF 돌연변이체 갑상선 암 세포주인 SNU790, B-CPAP 및 NPA에서 GI₅₀ 값 <1 μM 인 세포 성장 억제 효과를 나타냈다. 또한 베무라페닙이나 다브라페닙이 아닌 벨바라페닙만 CAL-62(KRAS^{G12R}) 갑상선 암 세포에서 세포 성장 억제 활성을 나타냈으며 GI₅₀ 값은 479nM이었다.

표 8: 베무라페닙 및 다브라페닙 대비 벨바라페닙에 의한 BRAF 또는 KRAS 돌연변이체 갑상선 암 세포주의 시험관내 세포 성장 억제

세포주	돌연변이	GI ₅₀ (NM)		
		벨바라페닙	베무라페닙	다브라페닙
SNU7890	BRAF ^{V600E}	27	190	0.1
FRO	BRAF ^{V600E}	30	1,763	23
B-CPAP	BRAF ^{V600E}	43	31	<0.1
NPA	BRAF ^{V600E}	45	44	<0.1
8505C	BRAF ^{V600E}	345	3,444	184
ARO	BRAF ^{V600E}	719	5,260	548
SNU80	BRAF ^{G468R}	163	2,848	51
CAL-62	KRAS ^{G12R}	479	>10,000	>10,000

실시예 7

NRAS^{Q61K} 돌연변이가 있는 SK-MEL-30 인간 흑색종 세포주를 이종이식한 마우스 모델에서 병용 요법으로서 벨바라페닙과 코비메티닙 병용의 생체 내 항 종양 활성을 조사했다. 한 군 당 5마리의 동물을 최대 14일 동안 경구 위관 영양법을 통해 비히클(대조군), 10 또는 30 mg/kg 용량의 벨바라페닙 단독으로 매일 1회, 10 mg/kg의 용량의 코비메티닙 단독으로 매일 1회, 이들의 병용 요법으로 매일 1회 치료했다. 종양 부피(mm³)와 체중 변화를 1, 4, 9 및 15일차에 측정했다.

도 6 및 7, 그리고 표 9에서 보는 바와 같이, 벨바라페닙을 경구투여한 결과, 10 및 30 mg/kg q.d.에서 각각 70.3%(15일차), 80.0%(15일차)의 최대 억제율로 용량 의존적 항 종양 활성을 나타냈다. 최대 억제율(max inhib(%))은 (1 - (치료군에서의 평균 상대 종양 중량/대조군의 평균 상대 종양 중량)) * 100으로 결정되었다. 10mg/kg q.d.로 투여된 코비메티닙 단독은 54.3%(15일차)의 최대 억제율을 나타냈다. 벨바라페닙과 코비메티닙을 사용한 치료는 모두 체중 감소 없이 내약성이 우수했다; 벨바라페닙 치료군에서는 등 부분에 모발 성장의 임상 징후가 관찰되었다. 벨바라페닙 10 또는 30 mg/kg q.d.와 코비메티닙 10 mg/kg q.d.의 병용 요법은 각각 최대 억제율 89.8%(15일차) 또는 89.1%(15일차)로 상가적인 항 종양 활성을 나타냈다. 사망 또는 유의한 체중 감소(>10%)도 관찰되었다. 벨바라페닙 10 또는 30 mg/kg q.d.와 코비메티닙 10 mg/kg q.d.의 병용 요법은 각각 최대 억제율 89.8%(15일차) 또는 89.1%(15일차)로 상가적인 항 종양 활성을 나타냈다. 사망 또는 유의한 체중

감소(>10%)도 관찰되었다.

[0172] 표 9: SK-MEL-30 흑색종 암 세포주를 이종이식한 마우스에서 14일 동안 경구 투여한 벨바라페닙 또는 코비메티닙 단독 또는 이들의 병용요법의 생체내 항 종양 활성

화합물	용량 (MG/KG)	요법	기간	최대 억제율(%)	최대 억제 일차	최대 체중 감소(%)
벨바라페닙	10	QD	14 일	70.3	15 일차	- - -
	30	QD	14 일	80.0	15 일차	- - -
코비메티닙	10	QD	14 일	54.3	15 일차	- - -
벨바라페닙 + 코비메티닙	10 + 10	QD, QD	14 일	89.8	15 일차	15.7
	30 + 10	QD,QD	14 일	89.1	15 일차	13.1

[0173]

[0174] 실시예 8

[0175] NRAS 돌연변이체 환자 유래 이종이식편(PDX)을 보유한 마우스에서 벨바라페닙의 생체 내 항 종양 활성을 조사했다. 하나의 군 당 10마리의 동물을 비히클(대조군) 또는 20 mg/kg QD 용량의 벨바라페닙으로 치료하였다. 종양 부피와 체중 변화를 3-4일마다 측정했다. 표 10 내지 12C에서 보는 바와 같이, 벨바라페닙의 경구 투여는 강력한 항 종양 활성을 가져왔고, 벨바라페닙 치료는 유의한(>10%) 체중 감소 없이 내약성이 우수하였다. 표 11A 내지 12C의 데이터는 그래픽 형식으로 변환되었으며 추정 오차는 +/- 10%(예를 들어, 표 11A 내지 11C의 경우 +/- 20 mm³)였다.

[0176] 실시예 8의 전체 결과를 하기 표 10에 나타내었다.

[0177] 표 10

PDX 모델#	NRAS 돌연변이	기간	최대 TGI
모델# 1	Q61K	28	85%
모델# 2	Q61R	20	107%
모델# 3	G12C	21	90%
모델# 4	Q61R	20	127%
모델# 5	Q61R	20	130%
모델# 6	Q61K	20	110%
모델# 7	Q61R	21	124%
모델# 8	Q61R	20	115%
모델# 9	Q61K	20	125%

[0178]

[0179] 표 11A-11C: NRAS PDX 흑색종 모델의 효능 연구에 대한 종양 부피 결과. 각 PDX 모델의 경우, 벨바라페닙 용량은 20mg/kg QD였다.

[0180] 표 11A

	PDX 모델# 1		PDX 모델# 2		PDX 모델# 3	
일차	벨바라페넵	비히클	벨바라페넵	비히클	벨바라페넵	비히클
0	240 MM ³	240 MM ³	210 MM ³	210 MM ³	200 MM ³	200 MM ³
2	250 MM ³	300 MM ³	220 MM ³	270 MM ³	240 MM ³	240 MM ³
6	320 MM ³	460 MM ³	230 MM ³	400 MM ³	300 MM ³	360 MM ³
9	-----	-----	200 MM ³	490 MM ³	300 MM ³	480 MM ³
10	350 MM ³	580 MM ³	-----	-----	-----	-----
13	-----	-----	160 MM ³	580 MM ³	-----	-----
14	320 MM ³	670 MM ³	-----	-----	240 MM ³	640 MM ³
16	-----	-----	120 MM ³	690 MM ³	-----	-----
17	300 MM ³	810 MM ³	-----	-----	220 MM ³	760 MM ³
20	290 MM ³	1050 MM ³	100 MM ³	1000 MM ³	-----	-----
21	-----	-----	-----	-----	200 MM ³	920 MM ³
23	280 MM ³	1300 MM ³	-----	-----	-----	-----
28	260 MM ³	1600 MM ³	-----	-----	-----	-----

[0181]

[0182] 표 11B

	PDX 모델# 4		PDX 모델# 5		PDX 모델# 6	
일차	벨바라페넵	비히클	벨바라페넵	비히클	벨바라페넵	비히클
0	220 MM ³	220 MM ³	200 MM ³	200 MM ³	200 MM ³	200 MM ³
2	180 MM ³	280 MM ³	-----	-----	210 MM ³	240 MM ³
3	-----	-----	180 MM ³	250 MM ³	-----	-----
6	160 MM ³	400 MM ³	160 MM ³	320 MM ³	200 MM ³	310 MM ³
9	140 MM ³	480 MM ³	-----	-----	195 MM ³	370 MM ³
10	-----	-----	130 MM ³	400 MM ³	-----	-----
13	120 MM ³	560 MM ³	110 MM ³	460 MM ³	190 MM ³	480 MM ³
16	110 MM ³	640 MM ³	-----	-----	185 MM ³	600 MM ³
17	-----	-----	90 MM ³	600 MM ³	-----	-----
20	90 MM ³	800 MM ³	80 MM ³	770 MM ³	185 MM ³	780 MM ³

[0183]

[0184] 표 11C

	PDX 모델# 7		PDX 모델# 8		PDX 모델# 9	
일차	벨바라페닙	비히클	벨바라페닙	비히클	벨바라페닙	비히클
0	200 MM ³	200 MM ³	200 MM ³	200 MM ³	200 MM ³	200 MM ³
2	190 MM ³	270 MM ³	-----	-----	195 MM ³	240 MM ³
3	-----	-----	180 MM ³	300 MM ³	-----	-----
6	140 MM ³	410 MM ³	-----	-----	180 MM ³	320 MM ³
7	-----	-----	160 MM ³	450 MM ³	-----	-----
9	100 MM ³	550 MM ³	-----	-----	160 MM ³	400 MM ³
10	-----	-----	150 MM ³	580 MM ³	-----	-----
13	-----	-----	-----	-----	120 MM ³	480 MM ³
14	70 MM ³	850 MM ³	140 MM ³	750 MM ³	-----	-----
16	-----	-----	-----	-----	100 MM ³	560 MM ³
17	50 MM ³	1050 MM ³	130 MM ³	890 MM ³	-----	-----
20	-----	-----	120 MM ³	1000 MM ³	80 MM ³	680 MM ³
21	50 MM ³	1300 MM ³	-----	-----	-----	-----

[0185]

[0186] 표 12A-12C: NRAS PDX 흑색종 모델의 효능 연구에 대한 체중 변화(%) 결과. 각 PDX 모델의 경우, 벨바라페닙 용량은 20mg/kg QD였다.

[0187] 표 12A

	PDX 모델# 1		PDX 모델# 2		PDX 모델# 3	
일차	벨바라페닙	비히클	벨바라페닙	비히클	벨바라페닙	비히클
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	-0.6%	-3.1%	-1.5%	-1.5%	1.6%	1.6%
6	-1.6%	-7.5%	-3.8%	-5.3%	4.3%	3.6%
9	-----	-----	-4%	-7.4%	6.1%	2.9%
10	-2.2%	-8.9%	-----	-----	-----	-----
13	-----	-----	-2.5%	-8.8%	-----	-----
14	-1.9%	-7.2%	-----	-----	8.2%	-0.4%
16	-----	-----	-6%	-8.2%	-----	-----
17	-1.2%	-5%	-----	-----	9.1%	-1.2%
20	-3%	-2.7%	2.6%	-5.6%	-----	-----
21	-----	-----	-----	-----	10%	0.2%
23	1.3%	-6%	-----	-----	-----	-----
28	4.1%	2.7%	-----	-----	-----	-----

[0188]

[0189] 표 12B

	PDX 모델# 4		PDX 모델# 5		PDX 모델# 6	
일차	벨바라페닙	비히클	벨바라페닙	비히클	벨바라페닙	비히클
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	-2.8%	-2.8%	----	----	-7.2%	-1.1%
3	----	----	-2.3%	-0.9%	----	----
6	-4.6%	-7.4%	0.3%	0%	-12.3%	-10.6%
9	-2.2%	-8.9%	----	----	-122.2%	-11.5%
10	----	----	-1.6%	-4%	----	----
13	3.3%	-8.1%	3.6%	-6.9%	-9.6%	-11.1%
16	4.8%	-5.9%	----	----	-9.6%	-10.2%
17	----	----	7.2%	-5.6%	----	----
20	1.9%	-1.9%	3.4%	-8.6%	-9.6%	-10.2%

[0190]

[0191] 표 12C

	PDX 모델# 7		PDX 모델# 8		PDX 모델# 9	
일차	벨바라페닙	비히클	벨바라페닙	비히클	벨바라페닙	비히클
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	1.4%	0.3%	----	----	-1.2%	0.2%
3	----	----	-0.8%	0.1%	----	----
6	4.3%	-0.1%	----	----	3.7%	0.6%
7	----	----	-1%	0.4%	----	----
9	5.7%	-1.7%	----	----	8.4%	-0.2%
10	----	----	-0.4%	0.6%	----	----
13	----	----	----	----	10.5%	-0.2%
14	7.1%	-5.4%	0.6%	1%	----	----
16	----	----	----	----	13.5%	-0.6%
17	7.6%	-6.9%	1.2%	1.15%	----	----
20	----	----	1.35%	1.3%	14.9%	2.1%
21	8.3%	-7.3%	----	----	----	----

[0192]

[0193] 실시예 9

[0194] SK-MEL-30 이중이식 모델에서 벨바라페닙과 MEK 억제제 MEK162(비니메티닙)의 생체내 병용 연구.

[0195] 단일요법으로서의 MEK 억제제는 이전에 BRAF 억제제로 치료받은 환자에게 최소한의 이점을 제공하는 것으로 보인다. NRAS 돌연변이체 종양에서 BRAF와 MEK 억제제의 병용은 단일 요법에 대한 내성을 예방하거나 극복할 수 있으며 잠재적으로 단일 제제 요법의 안전성 프로파일을 향상시킬 수 있다. 이와 관련하여, MEK1/2의 선택적 ATP-비경쟁적 억제제인 비니메티닙과의 병용 요법으로서 벨바라페닙의 생체 내 항 종양 활성을 NRAS^{G61K} 돌연변이를 보유한 SK-MEL-30 흑색종 세포주를 이중이식한 마우스 모델에서 조사했다. 한 군 당 5마리의 동물을 21일 동안 경구 위관 영양법을 통해 비히클(대조군), 10 또는 30mg/kg 용량의 벨바라페닙 단독으로 매일 1회, 10 또는 30mg/kg 용량의 비니메티닙 단독으로 매일 1회 또는 이들의 병용요법(벨바라페닙 10mg/kg + 비니메티닙 10mg/kg 또는 벨바라페닙 30mg/kg + 비니메티닙 30mg/kg)으로 매일 1회 치료했다.

[0196] 도 8, 및 9, 그리고 표 13에서 보는 바와 같이, 벨바라페닙을 경구투여한 결과 용량 의존적 항 종양 활성을 나

타내었으며, 최대 억제율은 10 및 30 mg /kg q.d. 각각에서 36.7%(21일차) 및 74.6%(21일차)였다. 또한, 10 및 30 mg/kg q.d.로 투여된 비니메티닙은 이 종양 모델에서 각각 13.6%(21일차) 및 27.1%(21일차)의 최대 억제율로 항 종양 활성을 나타냈다. 벨바라페닙과 비니메티닙 치료 모두 뚜렷한 체중 감소 없이 내약성이 우수했으며; 벨바라페닙 치료군의 경우 10 mg/kg 이상의 용량에서 등, 복부, 및 얼굴 부위에 모발 성장의 임상 징후가 관찰되었다.

[0197] 벨바라페닙 10mg/kg q.d.와 비니메티닙 10mg/kg q.d.의 병용요법은 21일차에 최대 억제율 74.2%로 향상된 항 종양 활성을 나타냈고, 부종 또는 얼굴 홍반의 독성은 두 단독 치료에서는 관찰되지 않았다. 벨바라페닙 30mg/kg q.d.을 비니메티닙 30mg/kg q.d.과 병용 투여하면 종양 수축이 유발되었지만(21일차에 77.7%) 내약성은 좋지 않았으며; 2/5마리의 동물이 10일차에 죽은 채 발견되었고, 다른 생존 동물들은 연구 기간 동안 단독 치료에서는 관찰되지 않은 부종 또는 얼굴 홍반과 같은 임상 징후를 나타냈다.

[0198] 표 13: SK-MEL-30 흑색종 세포주가 이종이식된 마우스에서 21일 동안 경구 투여된 벨바라페닙 또는 비니메티닙 단독 또는 벨바라페닙과 비니메티닙의 병용 요법의 생체 내 항 종양 활성

화합물	용량 (MG/KG)	요법	기간	최대 억제율(%)	최대 억제 일차	최대 체중 감소(%)
벨바라페닙	10	QD	21 일	36.7	21 일차	- - - -
	30	QD	21 일	74.6	21 일차	- - - -
비니메티닙	10	QD	21 일	13.6	21 일차	0.8
	30	QD	21 일	27.1	21 일차	- - - -
벨바라페닙 + 비니메티닙	10 + 10	QD, QD	21 일	74.2	21 일차	1.3
	30 + 30	QD, QD	21 일	77.7	21 일차	8.7

[0199]

[0200] 실시예 10

[0201] Calu-6 이종이식 모델에서 벨바라페닙과 AZD6244의 생체 내 병용 연구.

[0202] KRAS^{G61K} 돌연변이를 보유한 Calu-6 NSCLC 세포주가 이종이식된 마우스 모델에서 MEK1/2의 선택적 ATP-비경쟁 억제제인 셀루메티닙(AZD6244)과의 병용 요법으로서 벨바라페닙의 생체 내 항 종양 활성을 조사했다. 한 군 당 5 마리의 동물을 17일 동안 경구 위관 영양법을 통해 부형제(대조군), 벨바라페닙 단독을 3, 10 또는 30mg/kg 용량으로 매일 1회, 셀루메티닙 단독을 5mg/kg의 용량으로 매일 2회, 또는 이들의 병용 요법(벨바라페닙 3 또는 10mg/kg 매일 1회 + 셀루메티닙 5mg/kg 매일 2회)으로 치료하였다.

[0203] 도 10 및 11, 그리고 표 14에서 보는 바와 같이, 벨바라페닙을 경구 투여한 결과, 3, 10 및 30 mg/kg q.d. 각각에서 53.5%(18일차), 79.3%(15일차), 86.3%(12일차)의 최대 억제율로 용량 의존적 항 종양 활성을 나타냈다. 또한, 셀루메티닙 5 mg/kg b.i.d.로 투여한 경우 18일차에 최대 억제율 59.0%로 이 종양 모델에서 유의한 항 종양 활성을 나타냈다. 벨바라페닙 또는 셀루메티닙 치료는 최소한의 체중 감소로 또는 체중 감소 없이 내약성이 우수했으며; 벨바라페닙 치료군의 경우 10 mg/kg 이상의 용량에서 등, 복부, 및 얼굴 부위에 모발 성장의 임상 징후가 관찰되었다. 벨바라페닙과 셀루메티닙의 병용 요법은 단독 치료에서 관찰된 추가 독성 없이 향상된 항 종양 활성을 초래하였으며; 벨바라페닙 3 또는 10 mg/kg q.d. 및 셀루메티닙 5 mg/kg b.i.d.의 최대 억제율은 각각 71.8%(18일차) 및 85.5%(12일차)였다.

[0204] 표 14:

화합물	용량 (MG/KG)	요법	기간	최대 억제율(%)	최대 억제 일차	최대 체중 감소(%)
벨바라페닙	3	QD	17 일	53.5	18 일차	2.5
	10	QD	17 일	79.3	15 일차	3.0
	30	QD	17 일	86.3	12 일차	1.1
셀루메티닙	5	BID	17 일	59.0	18 일차	1.5
벨바라페닙 + 셀루메티닙	3 + 5	QD, BID	17 일	71.8	18 일차	4.5
	10 + 5	QD, BID	17 일	85.5	12 일차	4.7

[0205]

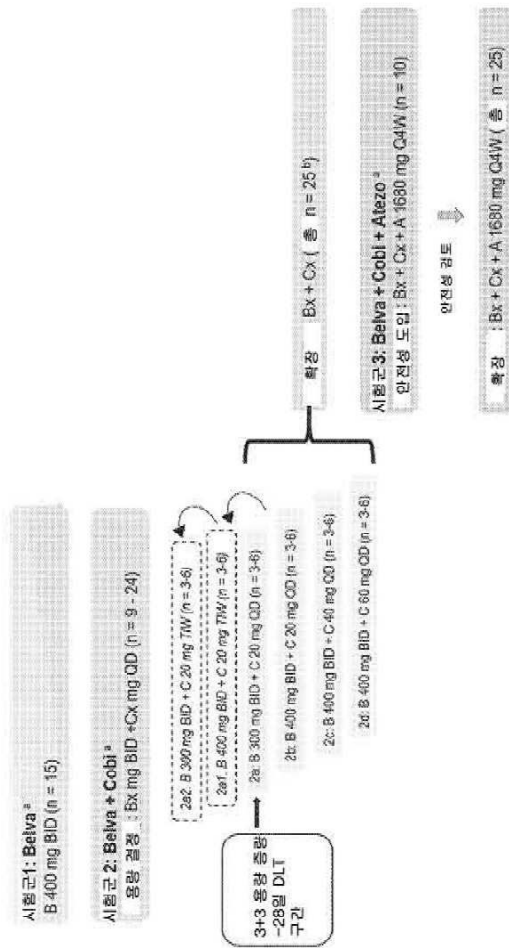
[0206] 실시예 11

[0207] (i) 벨바라페닙 및 코비메티닙 및 (ii) 벨바라페닙, 코비메티닙 및 아테졸리주맙의 병용 요법은 도 1에 도시되고 상기 설명한 프로토콜에 따라 임상 연구에서 평가될 것이다.

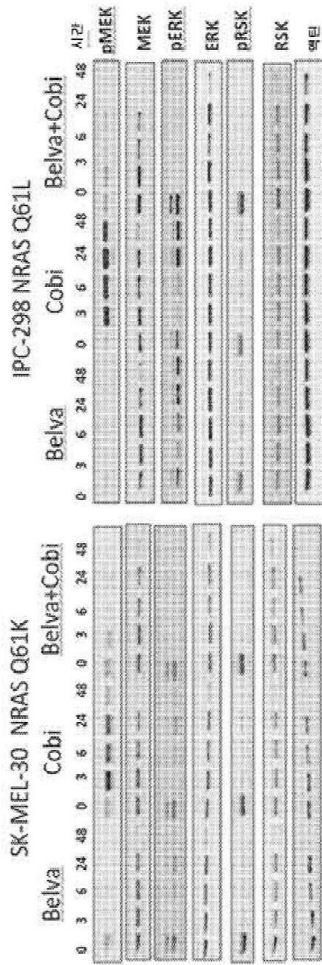
[0208] 본 명세서는 발명을 공개하기 위해 실시예들을 사용한다. 본 발명의 특허 가능한 범위는 청구범위에 의해 정의되며, 당업자에게 예상되는 다른 실시예들을 포함할 수 있다. 이러한 다른 실시예들은 청구범위의 문자 그대로의 언어와 다르지 않은 구조 요소를 갖고 있거나 청구범위의 문자 그대로의 언어와 실질적으로 다르지 않은 균등한 구조 요소를 포함하는 경우 청구범위에 속하는 것으로 한다.

도면

도면1



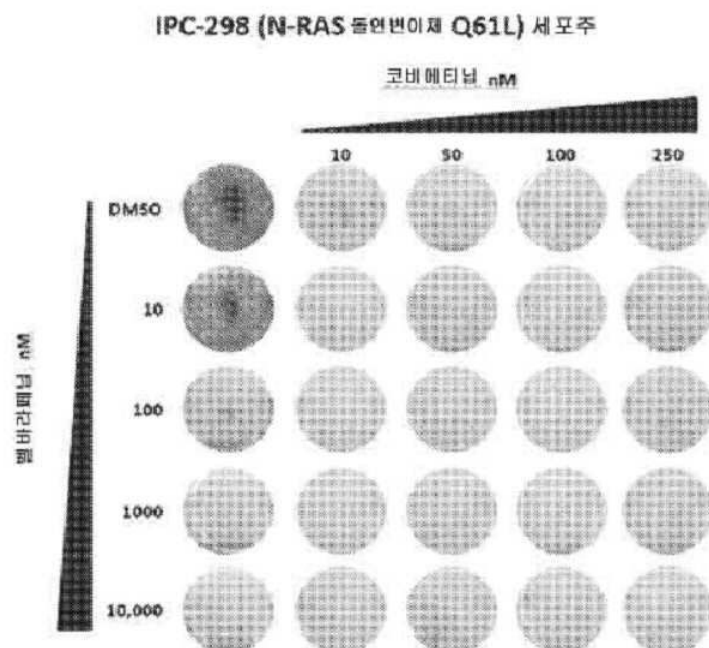
도면2



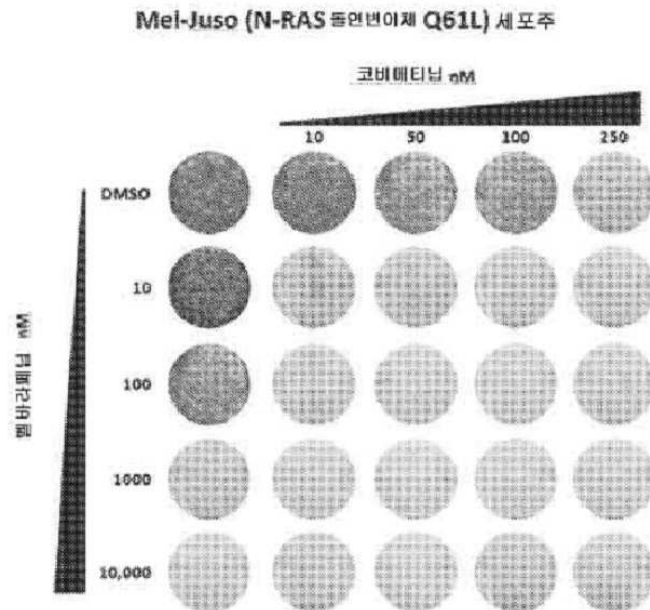
도 2B

도 2A

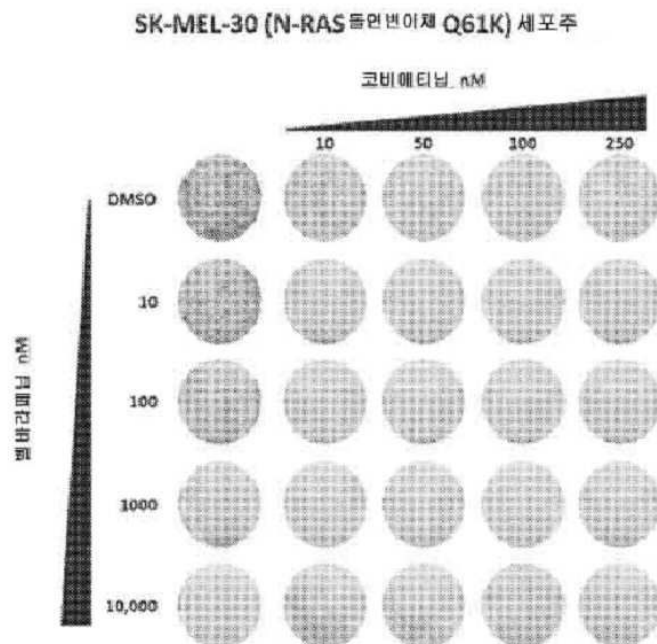
도면3



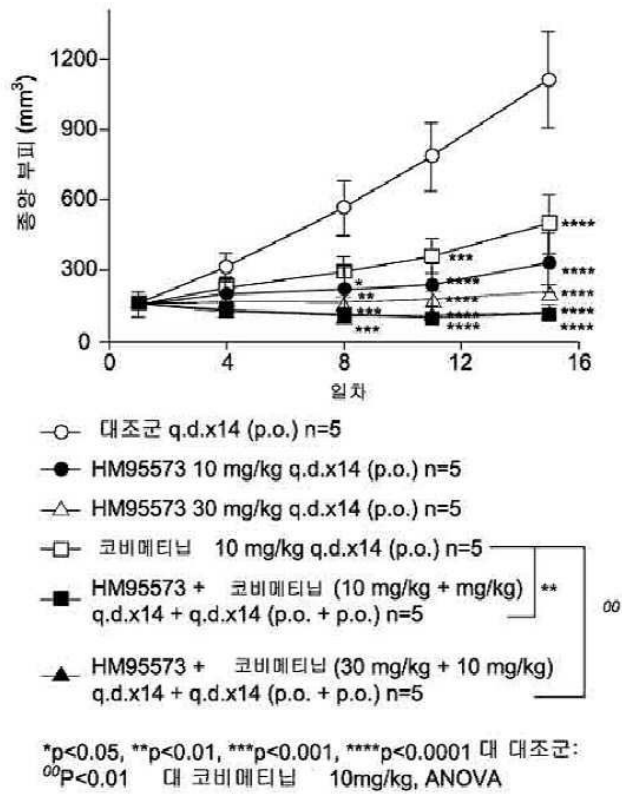
도면4



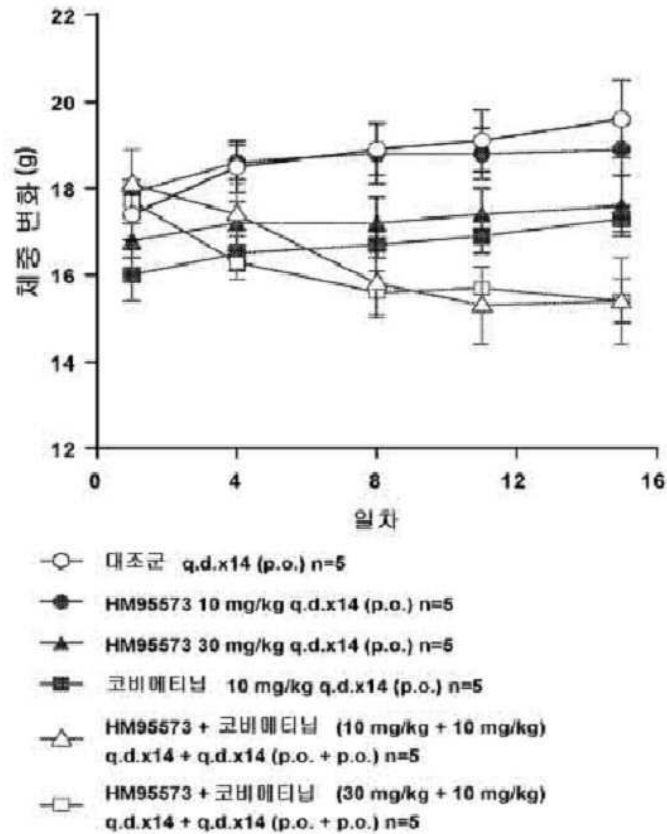
도면5



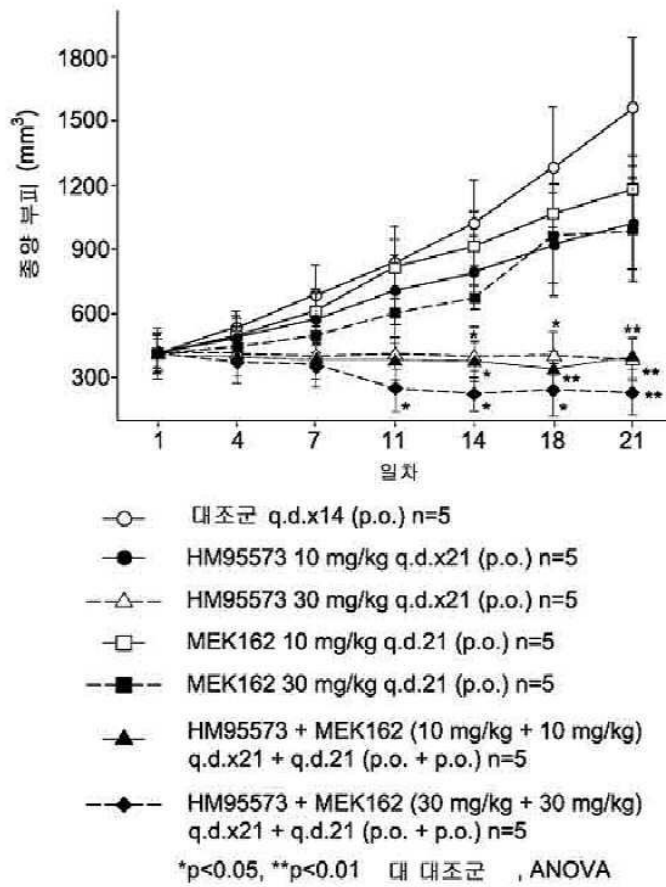
도면6



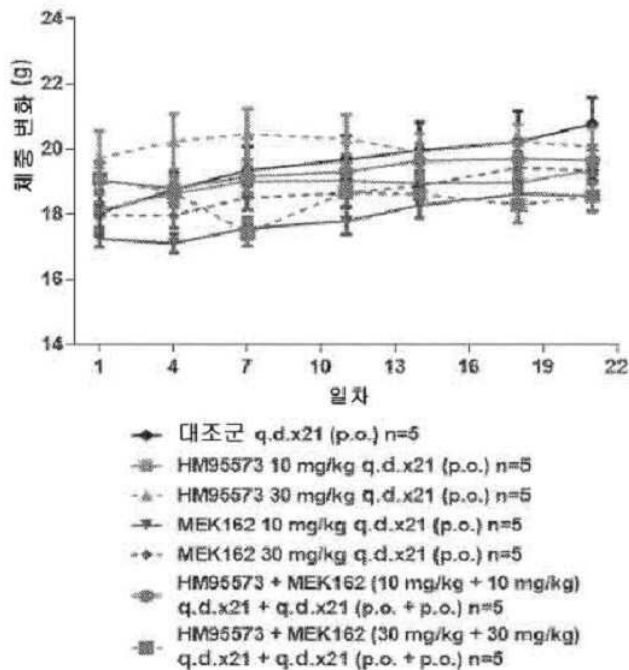
도면7



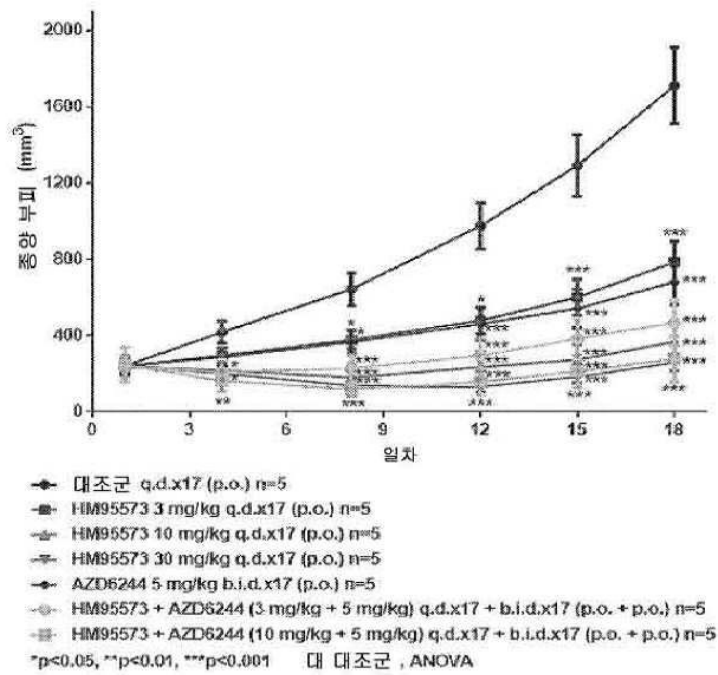
도면8



도면9



도면10



도면11

