
	(19) 대한민국특허청(KR)	(11) 공개번호 10-2016-0084438
	(12) 공개특허공보(A)	(43) 공개일자 2016년07월13일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인	
A61K 31/436 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)	노파르티스 아게	
A61K 31/519 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)	스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35	
A61K 39/09 (2006.01) A61K 39/145 (2006.01)	(72) 발명자	
A61K 39/39 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)	마닉, 조안	
C12N 7/00 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)	미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼리서치, 임크.	
(52) CPC특허분류	글래스, 레이비드, 조나단	
A61K 31/436 (2013.01)	미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼리서치, 임크.	
(21) 출원번호 10-2016-7015237	머피, 레온	
(22) 출원일자(국제) 2014년11월13일	미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼리서치, 임크.	
심사청구일자 없음	(74) 대리인	
(85) 번역문제출일자 2016년06월08일	양영준, 이상영	
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/065408		
(87) 국제공개번호 WO 2015/073644		
국제공개일자 2015년05월21일		
(30) 우선권주장		
61/903,636 2013년11월13일 미국(US)		
(뒷면에 계속)		

전체 청구항 수 : 총 90 항

(54) 발명의 명칭 면역 반응을 강화하기 위한 mTOR 억제제

(57) 요 약

본 발명은, 부분적으로, 부분적인 mTOR 억제, 예를 들어, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예컨대 RAD001로의 그러한 억제에 의한 면역 반응의 강화를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)
A61K 39/092 (2013.01)
A61K 39/145 (2013.01)
A61K 39/39 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C12N 7/00 (2013.01)
G01N 33/6854 (2013.01)
A61K 2039/55511 (2013.01)
C12N 2760/16034 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/027,121 2014년07월21일 미국(US)
62/052,629 2014년09월19일 미국(US)
62/076,142 2014년11월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 면역 반응을 촉진함으로써 면역 반응을 강화 또는 촉진하기 위한, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 용도.

청구항 2

제1항에 있어서, mTOR 억제제가 알로스테릭(allosteric) mTOR 억제제 또는 촉매성 억제제인 용도.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, mTOR 억제제가 RAD001 또는 라파마이신(rapamycin)인 용도.

청구항 4

제2항에 있어서, 촉매성 억제제가 키나제 억제제인 용도.

청구항 5

제4항에 있어서, 키나제 억제제가 mTOR에 대해 선택적이거나, 또는 BEZ235 및 CCG168로부터 선택된 것인 용도.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 알로스테릭 mTOR 억제제 및 촉매성 mTOR 억제제를 포함하는 것인 용도.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, mTOR 억제제가

- i) PD-1 양성 면역 이펙터 세포의 개수의 감소;
- ii) PD-1 음성 면역 이펙터 세포의 개수의 증가;
- iii) PD-1 음성 면역 이펙터 세포 / PD-1 양성 면역 이펙터 세포의 비의 증가;
- iv) 나이브(naive) T 세포의 개수의 증가;
- v) 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, 하기 마커 중 하나 이상의 발현의 증가: CD62L^{high}, CD127^{high}, CD27⁺, 및 BCL2;
- vi) 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, KLRG1의 발현의 감소; 또는
- vii) 기억 T 세포 전구체, 예를 들어, 하기 특징 중 어느 하나 또는 그의 조합을 가진 세포의 개수의 증가: 증가된 CD62L^{high}, 증가된 CD127^{high}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2

중 하나 이상이 발생하는데 충분한 양의 시간 동안 투여되고, i), ii), iii), iv), v), vi), 또는 vii)이 미치료 대상체와 비교하여 적어도 일시적으로 발생하는 것인 용도.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 PD-1과 PD-L1 또는 PD-L2의 맞물림에 의해 매개되는 음성 면역 반응을 억제하는 것을 포함하는 것인 용도.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 중식, 세포독성 기능, 사이토카인 분비, 또는 활성화가 가능한 T 세포의 개수를 증가시키는 것을 포함하는 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 1, 5, 10, 20, 30, 또는 60일 이상 동안 부분적이지만 전적 이지 않은 mTOR 억제를 발생시키는 것인 용도.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, p70 S6K 억제에 의해 측정 시, mTOR 억제제의 용량이 5% 이상이지 만 90% 이하인 mTOR 억제와 연관되는 것인 용도.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, mTOR 억제제가 RAD001을 포함하는 것인 용도.

청구항 13

대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 단계,
이에 의해 대상체에서 면역 반응을 강화 또는 촉진하는 단계
를 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, mTOR 억제제가 알로스테릭 mTOR 억제제 또는 촉매성 억제제인 방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, mTOR 억제제가 RAD001 또는 라파마이신인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 촉매성 억제제가 키나제 억제제인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 키나제 억제제가 mTOR에 대해 선택적이거나, 또는 BEZ235 및 CCG168로부터 선택된 것인 방법.

청구항 18

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 알로스테릭 mTOR 억제제 및 촉매성 mTOR 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, mTOR 억제제가

- i) PD-1 양성 면역 이펙터 세포의 개수의 감소;
 - ii) PD-1 음성 면역 이펙터 세포의 개수의 증가;
 - iii) PD-1 음성 면역 이펙터 세포 / PD-1 양성 면역 이펙터 세포의 비의 증가;
 - iv) 나이브 T 세포의 개수의 증가;
 - v) 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, 하기 마커 중 하나 이상의 발현의 증가: CD62L^{high}, CD127^{high}, CD27⁺, 및 BCL2;
 - vi) 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, KLRG1의 발현의 감소; 또는
 - vii) 기억 T 세포 전구체, 예를 들어, 하기 특징 중 어느 하나 또는 그의 조합을 가진 세포의 개수의 증가: 증가된 CD62L^{high}, 증가된 CD127^{high}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2
- 중 하나 이상이 발생하는데 충분한 양의 시간 동안 투여되고, i), ii), iii), iv), v), vi), 또는 vii)이 미치

료 대상체와 비교하여 적어도 일시적으로 발생하는 것인 방법.

청구항 20

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1과 PD-L1 또는 PD-L2의 맞물림에 의해 매개되는 음성 면역 반응을 억제하는 것을 포함하는 방법.

청구항 21

제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 증식, 세포독성 기능, 사이토카인 분비, 또는 활성화가 가능한 T 세포의 개수를 증가시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 22

제12항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 1, 5, 10, 20, 30, 또는 60일 이상 동안 부분적이지만 전적이지 않은 mTOR 억제를 발생시키는 것인 방법.

청구항 23

제12항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, p70 S6K 억제에 의해 측정 시, mTOR 억제제의 용량이 5% 이상이지만 90% 이하인 mTOR 억제와 연관되는 것인 방법.

청구항 24

제12항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, mTOR 억제제가 RAD001을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 0.1 내지 20, 0.5 내지 10, 2.5 내지 7.5, 3 내지 6, 또는 약 5 mg의 RAD001, 또는 생물등가성(bioequivalent) 용량의 상이한 mTOR 억제제를 즉시 방출 투여 형태로, 1주일에 1번 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 약 5 mg의 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 즉시 방출 투여 형태로, 1주일에 1번 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 0.3 내지 60, 1.5 내지 30, 7.5 내지 22.5, 9 내지 18, 또는 약 15 mg의 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 지속 방출 투여 형태로 1주일에 1번 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 약 15 mg의 RAD001 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 지속 방출 투여 형태로 1주일에 1번 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 0.005 내지 1.5, 0.01 내지 1.5, 0.1 내지 1.5, 0.2 내지 1.5, 0.3 내지 1.5, 0.4 내지 1.5, 0.5 내지 1.5, 0.6 내지 1.5, 0.7 내지 1.5, 0.8 내지 1.5, 1.0 내지 1.5, 0.3 내지 0.6, 또는 약 0.5 mg의 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 즉시 방출 투여 형태로 하루에 1번 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 약 0.5 mg의 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 즉시 방출 투여 형태로 하루에 1번 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 0.015 내지 4.5, 0.03 내지 4.5, 0.3 내지 4.5, 0.6 내지 4.5, 0.9 내지 4.5, 1.2 내지 4.5, 1.5 내지 4.5, 1.8 내지 4.5, 2.1 내지 4.5, 2.4 내지 4.5, 3.0 내지 4.5, 0.9 내지 1.8, 또는 약 1.5 mg의 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 지속 방출 투여 형태로 하루에 1번 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 0.1 내지 30, 0.2 내지 30, 2 내지 30, 4 내지 30, 6 내지 30, 8 내지 30, 10 내지 30, 1.2 내지 30, 14 내지 30, 16 내지 30, 20 내지 30, 6 내지 12, 또는 약 10 mg의 RAD001 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 지속 방출 투여 형태로 1주일에 1번 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, mTOR 억제제가 RAD001이고, 용량이 약 0.1 내지 3 ng/ml, 0.3 이하 내지 3 ng/ml, 또는 0.3 이하 내지 1 ng/ml 범위의 RAD001의 최저 수준(trough level), 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 제공하는 것인 방법.

청구항 34

제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 암에 걸려 있고, 방법이 암에 대한 대상체의 면역 반응을 촉진하는 것을 포함하는 방법.

청구항 35

제12항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 암에 걸린 것을 기초로 선택된 것인 방법.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 암 세포가 PD-L1 또는 PD-L2를 발현하는 것인 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 암 미세환경 내의 세포가 PD-L1 또는 PD-L2를 발현하는 것인 방법.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고형 종양을 포함하는 것인 방법.

청구항 39

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 혈액암인 방법.

청구항 40

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 표 1로부터 선택된 것인 방법.

청구항 41

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 흑색종인 방법.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 제2 치료가 화학요법제, 방사선, 세포 요법, 또는 골수 이식인 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, T 세포를 사멸시키는 제2 치료를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 제2 치료가 방사선 또는 세포독성 화학요법인 방법.

청구항 46

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, mTOR 억제제를 제2 치료의 시작 전에, 제2 치료의 시작과 동시에, 또는 제2 치료의 시작 후에 투여하는 방법.

청구항 47

제34항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1로부터의 암을 치료하는 것, 및 이러한 암에 대한 표 1에 열거된 치료를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 48

제12항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 면역손상성인 방법.

청구항 49

제12항 내지 제33항 및 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 HIV+이거나 또는 AIDS에 걸린 것인 방법.

청구항 50

제12항 내지 제33항, 제48항 및 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 감염성 질환에 걸린 것인 방법.

청구항 51

제12항 내지 제33항 및 제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 면역 반응이 손상된 것인 방법.

청구항 52

제12항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 면역노화성인 방법.

청구항 53

제12항 내지 제33항, 제48항, 및 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 연령-관련 병태에 대해 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 연령-관련 병태가 근육감소증, 피부 위축, 근육 소모, 뇌 위축, 죽상경화증, 동맥경화증, 폐 기종, 콜다공증, 콜관질염, 고혈압, 발기 장애, 치매, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 백내장, 연령-관련 황반 변성, 전립선암, 뇌졸중, 여명 감소, 신장 기능 손상, 및 연령-관련 청력 상실, 노화-관련 운동성 장애 (예를 들어, 허약), 인지 저하, 연령-관련 치매, 기억력 손상, 힘줄 경직, 심장 기능장애 예컨대 심장 비대 및 수축기 및 확장기 기능장애, 면역노화, 암, 비만, 및 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 55

제12항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 강화하는 것을 포함하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 항원 또는 백신을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 투여 단계 이전에, 항원에 대한 면역 반응이 손상된 대상체를 확인하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58

제55항 또는 제56항에 있어서, 항원이 인플루엔자 항원인 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 항원이 H1N1, H2N3, 및 B 인플루엔자 하위유형으로 이루어진 인플루엔자 하위군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 60

제55항 또는 제56항에 있어서, 항원이 폐렴구균 항원인 방법.

청구항 61

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 및 mTOR 억제제가 공동-투여되는 것인 방법.

청구항 62

제55항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 및 mTOR 억제제가 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 63

제12항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

청구항 64

제12항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 백신이 제공되지 않으면서, mTOR 억제제가 면역 반응을 촉진하는 수준으로 존재하는 것인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 백신이 항암 백신 또는 감염체에 대한 백신인 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 백신이 신경학적 장애 또는 알츠하이머병에 대한 치료 백신인 방법.

청구항 67

제12항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 시작하기 전 또는 후의 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90일 이내에 대상체에게 백신이 제공되지 않는 것인 방법.

청구항 68

제12항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 저용량의 mTOR 억제제를 백신접종 시점에 또는 백신접종 후에 투여하는 방법.

청구항 69

항-인플루엔자 항체의 기준선 또는 면역화-전 수준을 결정하고,

항-인플루엔자 항체의 비교적 낮은 기준선 또는 면역화-전 수준이 인플루엔자 항원에 대한 항체 역가의 더 큰 mTOR 억제제-연관 증가를 예측하는 것인 단계,

이에 의해 대상체를 평가하는 단계

를 포함하는, 인플루엔자 백신 또는 항원에 대한 면역 반응을 촉진 또는 강화하기 위해, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제로의 치료에 대해 대상체를 평가하는 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 결정된 수준을 기준값과 비교하고, 기준값 이하의 값이 항체 역가의 더 큰 mTOR 억제제-연관 증가를 나타내는 것인 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 71

제69항 또는 제70항에 있어서, 결정된 항체 역가 수준에 대응하여, 대상체가 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제가 이로울 가능성에 관하여 분류되는 것인 방법.

청구항 72

제69항 또는 제70항에 있어서, 결정된 항체 역가 수준에 대응하여, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 방법.

청구항 73

제69항에 있어서, 결정 단계가

대상체의 항-인플루엔자 항체의 기준선 또는 면역화-전 역가가 1:40 이하인지 여부를 결정하는 단계; 및 상기 결정에 대응하여, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제가 이로울 가능성에 관하여 대상체를 분류하거나, 또는 상기 대상체에 대한 요법 과정을 선택하는 단계
를 포함하는 것인 방법.

청구항 74

제69항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, mTOR 억제제가 RAD001인 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 76

약 0.005 mg 내지 1.5 mg의 mTOR 억제제 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함하는 백신 아주반트.

청구항 77

제76항에 있어서, 세포 내의 P70 S6 키나제 활성을 80% 이하만큼 억제하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 포함하는 백신 아주반트.

청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서, 상기 mTOR 억제제가 라파마이신 또는 라팔로그(rapalog)인 백신 아주반트.

청구항 79

제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 0.01-1 mg, 0.01-0.7 mg, 0.01-0.5 mg, 또는 0.1-0.5 mg의 RAD001 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함하는 백신 아주반트.

청구항 80

제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 0.5 mg의 RAD001 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함하는 백신 아주반트.

청구항 81

(a) 백신 항원; 및

(b) 약 0.005 mg 내지 1.5 mg의 mTOR 억제제 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제

를 포함하는 조성물.

청구항 82

제81항에 있어서, 면역 반응 촉진을 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 촉진하기 위한 조성물.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, 약 0.01-1 mg, 약 0.01-0.7 mg, 약 0.01-0.5 mg, 또는 약 0.1-0.5 mg의 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함하는 조성물.

청구항 84

제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.5 mg의 RAD001 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함하는 조성물.

청구항 85

제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, P70 S6 키나제 활성을 상기 조성물이 투여되는 대상체에서 80% 이하만큼 억제하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 포함하는 조성물.

청구항 86

제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 위약과 비교하여 상기 조성물이 투여되는 대상체에서 면역 반응의 1.2배 이상의 증가를 일으키는 조성물.

청구항 87

제81항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 mTOR 억제제가 라파마이신 또는 라팔로그인 조성물.

청구항 88

제81항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 항원이 인플루엔자로부터 유래된 것인 조성물.

청구항 89

제81항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 항원이 H1N1, H2N3, 및 B 인플루엔자 하위유형으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 90

제81항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 항원이 폐렴구균으로부터 유래된 것인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 미국 일련 번호 61/903,636 (2013년 11월 13일 출원), 미국 일련 번호 62/027,121 (2014년 7월 21일 출원), 미국 일련 번호 62/052,629 (2014년 9월 19일 출원), 및 미국 일련 번호 62/076,142 (2014년 11월 6일 출원)를 우선권 주장하고, 이러한 출원 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0002] 기능적이고 효과적인 T-세포 반응은, 예를 들어, 감염성 질환 및 암에 대해, 효과적인 면역 반응에서 중요한 역할을 한다. 그러나, 만성 감염 또는 암과 같은 특정 조건 하에, 이펙터 T 세포가 프로그래밍된 사멸 리간드-1 (PD-L1)/프로그래밍된 사멸-1 (PD-1) 상호작용을 포함하는 다양한 면역억제 메커니즘에 의해 억제되어, T-세포 고갈에 이를 수 있다 (Pen et al. Gene Therapy 21, 262-271, 2014). PD-L1은 대부분의 세포 유형에서 정상적으로 발현되는 한편, 이의 수용체 PD-1은 특정 면역 세포, 예컨대 활성화된 T 세포 및 조절형 T (Treg) 세포 상에만 존재하는 것으로 생각된다. PD-L1/PD-1 결합은 말초 T-세포 내성의 유지에서 중요하여, 자가 면역 반응을 방지하는 것으로 또한 생각된다. 반면에, 고수준의 PD-1 발현은 일반적으로 T 세포 기능의 상실과 상호관련되

어, 바이러스 감염의 경우에 바이러스 로드 증가에 이른다 (Pen et al. Gene Therapy 21, 262-271, 2014).

발명의 내용

- [0003] 적어도 부분적으로, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 부분적인 mTOR 억제, 예를 들어, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭(allosteric) mTOR 억제제, 예컨대 RAD001로의 억제가 대상체에서 면역 기능을 개선하는데 효과적이라는 것을 기초로 한다. 이론에 한정되는 것을 원치 않으면서, 면역을 강화하는 저용량(예를 들어, 면역계를 완전히 억제하는데 불충분하지만, 면역 기능을 개선하는데 충분한 용량)의 mTOR 억제제로의 치료에 PD-1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 감소, PD-1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 증가, 또는 PD-1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포 / PD-1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 비의 증가가 수반되는 것으로 여겨진다. PD-1 리간드, 예를 들어, PD-L1 또는 PD-L2를 발현하는 세포와의 맞물림에 의해 PD-1 양성 T 세포가 고갈될 수 있지만, PD-1 음성 T 세포는 그렇지 않다. 따라서, 적어도 부분적으로, 본 발명의 실시양태들은 부분적인 mTOR 억제, 예를 들어, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제로의 억제가 프로그래밍된 사멸(PD)-1 양성 CD4 및 CD8 T 림프구의 백분율의 감소와 연관된다는 인식을 기초로 한다.
- [0004] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은
- [0005] 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001 또는 라파마이신(rapamycin)을 투여하는 단계,
- [0006] 이에 의해 대상체에서 면역 반응을 강화 또는 촉진하는 단계
- [0007] 를 포함하는, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법에 관한 것이다.
- [0008] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001 또는 라파마이신 및 항원이 백신으로서 투여된다.
- [0009] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001 또는 라파마이신이 아주반트 조성물 또는 화합물로서 투여된다.
- [0010] 예시적인 mTOR 억제제가 본원에서, 예를 들어, 제목이 "mTOR 억제제"인 하기 섹션에서 기술된다.
- [0011] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 알로스테릭 mTOR 억제제이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 라파마이신이다.
- [0012] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 촉매성 억제제, 예를 들어, 키나제 억제제이다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 mTOR에 대해 선택적이다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 BEZ235 및 CCG168로부터 선택된다.
- [0013] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량은 복수의 mTOR 억제제를 포함한다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량은 알로스테릭 mTOR 억제제 및 촉매성 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0014] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는
- [0015] i) PD-1 양성 면역 이펙터 세포의 개수의 감소;
- [0016] ii) PD-1 음성 면역 이펙터 세포의 개수의 증가;
- [0017] iii) PD-1 음성 면역 이펙터 세포 / PD-1 양성 면역 이펙터 세포의 비의 증가;
- [0018] iv) 나이브(naive) T 세포의 개수의 증가;
- [0019] v) 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, 하기 마커 중 하나 이상의 발현의 증가: CD62L^{high}, CD127^{high}, CD27⁺, 및 BCL2;
- [0020] vi) 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, KLRG1의 발현의 감소; 또는
- [0021] vii) 기억 T 세포 전구체, 예를 들어, 하기 특징 중 어느 하나 또는 그의 조합을 가진 세포의 개수의 증가: 증가된 CD62L^{high}, 증가된 CD127^{high}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2
- [0022] 중 하나 이상이 발생하는데 충분한 양의 시간 동안 투여되고, i), ii), iii), iv), v), vi), 또는 vii)은, 예를 들어, 미치료 대상체와 비교하여, 예를 들어, 적어도 일시적으로 발생한다.

- [0023] 한 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료하는, 예를 들어, 이러한 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법은 PD-1과 PD-L1 또는 PD-L2의 맞물림에 의해 매개되는 음성 면역 반응을 억제하는 것을 포함한다.
- [0024] 한 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료하는, 예를 들어, 이러한 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법은 증식이 가능한 T 세포의 개수를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0025] 한 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료하는, 예를 들어, 이러한 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법은 세포독성 기능, 사이토카인 분비, 또는 활성화가 가능한 T 세포의 개수를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0026] 한 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료하는, 예를 들어, 이러한 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법은 B 세포에 T 세포 도움을 제공할 수 있는 T 세포의 개수를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0027] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1, 5, 10, 20, 30, 또는 60일 이상 동안 부분적이지만 전적이지 않은 mTOR 억제를 발생시킨다.
- [0028] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 면역 반응의 강화가 필요한 만큼 부분적이지만 전적이지 않은 mTOR 억제를 발생시킨다.
- [0029] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는, 예를 들어, p70 S6K 억제에 의해 측정 시, 5% 이상이지만 90% 이하인 mTOR 억제와 연관된다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001을 포함한다. (mTOR 억제 수준을 평가하는 방법은 본원에서, 예를 들어, 제목이 "mTOR 억제의 평가"인 하기 섹션에서 기술된다.)
- [0030] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는, 예를 들어, p70 S6K 억제에 의해 측정 시, 10% 이상이지만 80% 이하인 mTOR 억제와 연관된다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001을 포함한다.
- [0031] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는, 예를 들어, p70 S6K 억제에 의해 측정 시, 10% 이상이지만 40% 이하인 mTOR 억제와 연관된다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001을 포함한다.
- [0032] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 즉시 방출 투여 형태로, 0.1 내지 20, 0.5 내지 10, 2.5 내지 7.5, 3 내지 6, 또는 약 5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0033] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1주일에 1번, 즉시 방출 투여 형태로, 약 5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0034] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 즉시 방출 투여 형태로, 1주일에 1번, 즉시 방출 투여 형태의 0.1 내지 20, 0.5 내지 10, 2.5 내지 7.5, 3 내지 6, 또는 약 5 mg의 RAD001과 생물등가성(bioequivalent)인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0035] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1주일에 1번, 즉시 방출 투여 형태로, 1주일에 1번, 즉시 방출 투여 형태의 약 5 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0036] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 0.3 내지 60, 1.5 내지 30, 7.5 내지 22.5, 9 내지 18, 또는 약 15 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0037] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1주일에 1번, 지속 방출 투여 형태로, 약 15 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0038] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 1주일에 1번, 지속 방출 투여 형태의 0.3 내지 60, 1.5 내지 30, 7.5 내지 22.5, 9 내지 18, 또는 약 15 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0039] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1주일에 1번, 지속 방출 투여 형태로 1주일에 1번, 지속 방출 투여 형태의 약 15 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

- [0040] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 하루에 1번, 예를 들어, 즉시 방출 투여 형태로, 0.005 내지 1.5, 0.01 내지 1.5, 0.1 내지 1.5, 0.2 내지 1.5, 0.3 내지 1.5, 0.4 내지 1.5, 0.5 내지 1.5, 0.6 내지 1.5, 0.7 내지 1.5, 0.8 내지 1.5, 1.0 내지 1.5, 0.3 내지 0.6, 또는 약 0.5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0041] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 하루에 1번, 즉시 방출 투여 형태로, 약 0.5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0042] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 하루에 1번, 예를 들어, 즉시 방출 투여 형태로, 하루에 1번, 즉시 방출 투여 형태의 0.005 내지 1.5, 0.01 내지 1.5, 0.1 내지 1.5, 0.2 내지 1.5, 0.3 내지 1.5, 0.4 내지 1.5, 0.5 내지 1.5, 0.6 내지 1.5, 0.7 내지 1.5, 0.8 내지 1.5, 1.0 내지 1.5, 0.3 내지 0.6, 또는 약 0.5 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0043] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 하루에 1번, 즉시 방출 투여 형태로, 하루에 1번, 즉시 방출 투여 형태의 약 0.5 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0044] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 하루에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 0.015 내지 4.5, 0.03 내지 4.5, 0.3 내지 4.5, 0.6 내지 4.5, 0.9 내지 4.5, 1.2 내지 4.5, 1.5 내지 4.5, 1.8 내지 4.5, 2.1 내지 4.5, 2.4 내지 4.5, 3.0 내지 4.5, 0.9 내지 1.8, 또는 약 1.5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0045] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 하루에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 하루에 1번, 지속 방출 투여 형태의 0.015 내지 4.5, 0.03 내지 4.5, 0.3 내지 4.5, 0.6 내지 4.5, 0.9 내지 4.5, 1.2 내지 4.5, 1.5 내지 4.5, 1.8 내지 4.5, 2.1 내지 4.5, 2.4 내지 4.5, 3.0 내지 4.5, 0.9 내지 1.8, 또는 약 1.5 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0046] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 0.1 내지 30, 0.2 내지 30, 2 내지 30, 4 내지 30, 6 내지 30, 8 내지 30, 10 내지 30, 1.2 내지 30, 14 내지 30, 16 내지 30, 20 내지 30, 6 내지 12, 또는 약 10 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0047] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 1주일에 1번, 지속 방출 투여 형태의 0.1 내지 30, 0.2 내지 30, 2 내지 30, 4 내지 30, 6 내지 30, 8 내지 30, 10 내지 30, 1.2 내지 30, 14 내지 30, 16 내지 30, 20 내지 30, 6 내지 12, 또는 약 10 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0048] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001이고, 용량은 약 0.1 내지 3 ng/ml, 0.3 이하 내지 3 ng/ml, 또는 0.3 이하 내지 1 ng/ml 범위의 RAD001의 최저 수준(trough level)을 제공한다.
- [0049] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001 이외의 것이고, 용량은 약 0.1 내지 3 ng/ml, 0.3 이하 내지 3 ng/ml, 또는 0.3 이하 내지 1 ng/ml 범위의 RAD001의 최저 수준을 제공하는 RAD001의 용량과 생물등가성이다.
- [0050] 한 실시양태에서, 대상체는 암에 걸려 있다. 예시적인 암이 본원에서, 예를 들어, 제목이 "장애 암"인 하기 섹션에서 기술된다. 한 실시양태에서, 대상체는 암에 걸려 있지만, 다른 면에서는 면역손상성이지 않고, 예를 들어, HIV+이지 않거나, AIDS에 걸려 있지 않거나, 또는 면역노화성이지 않다. 한 실시양태에서, 대상체는 암에 걸려 있지만, 임의의 항암 치료로 인한 것 이외에는 면역손상성이지 않고, 예를 들어, HIV+이지 않거나, AIDS에 걸려 있지 않거나, 또는 면역노화성이지 않다.
- [0051] 한 실시양태에서, 대상체는 암에 걸려 있고, 방법은 암에 대한 대상체의 면역 반응을 촉진하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 암에 걸린 것을 기초로 선택되었다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역 반응 촉진을 필요로 하거나 또는 면역 반응 촉진이 이로울 듯한 것을 기초로 선택되었다. 한 실시양태에서, 암 세포가 PD-L1 또는 PD-L2를 발현한다. 한 실시양태에서, 암 미세환경 내의 세포가 PD-L1 또는 PD-L2를 발현한다.
- [0052] 한 실시양태에서, 암은 고형 종양을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 암은 백

혈병이다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종이다.

[0053] 한 실시양태에서, 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 것은 대상체, 예를 들어, 암에 걸린 대상체를 면역계를 억제하거나 또는 T 세포를 사멸시키는 추가 치료, 예를 들어, 약물, 예를 들어, 화학요법제, 또는 방사선의 투여에 대해 준비시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001은 추가 치료와 연관된 면역 억제를 감소시킨다.

[0054] 한 실시양태에서, 방법은 추가 치료, 예를 들어, 화학요법제, 방사선, 세포 요법, 골수 이식을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 추가 치료는 본원에 기술된 바와 같은 약물 또는 치료의 조합을 포함하고, 예를 들어, 제목이 "조합 치료"인 하기 섹션을 참조한다. 한 실시양태에서, 방법은 T 세포를 사멸시키는 추가 치료, 예를 들어, 방사선 또는 세포독성 화학요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는 추가 치료의 시작 전에, 추가 치료의 시작과 함께, 또는 추가 치료의 시작 후에 투여된다. 한 실시양태에서, 방법은 암에 대한 추가 치료를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0055] 한 실시양태에서, 방법은 면역계를 억제하는 추가 치료를 투여하는 것, 예를 들어, 약물, 예를 들어, 화학요법제 또는 방사선의 투여를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001은 면역계를 억제하는 추가 치료의 시작 전에, 이의 시작과 함께, 또는 이의 시작 후에 투여된다. 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는 더 넓은 범위의 치료 선택권을 허용하는 것으로 여겨진다. 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 이는 대상체의 면역 반응성의 개선에 기인하는 것으로 여겨진다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는 추가 치료의 더욱 공격적인 투여를 허용할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 단위 투여량, 총 투여량, 투여 빈도, 또는 투여 횟수가 증가된다. 한 실시양태에서, 증가는 기준 투여, 예를 들어, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 부재 하에 제공되는 표준 진료(standard of care)에 대해 상대적이다. 한 실시양태에서, 증가는 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 부재 하에 최대의 허용가능하거나 수용가능한 수준의 면역 억제를 제공할 투여에 대해 상대적이다. 또 다른 실시양태에서, 면역을 강화하는 용량의 mTOR 억제제는 추가 치료의 덜 공격적인 투여를 허용할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 단위 투여량, 총 투여량, 투여 빈도, 또는 투여 횟수가 감소된다. 한 실시양태에서, 감소는 기준 투여, 예를 들어, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 부재 하에 제공되는 표준 진료에 대해 상대적이다. 한 실시양태에서, 감소는 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 부재 하에 최대의 허용가능하거나 수용가능한 수준의 면역 억제를 제공할 투여에 대해 상대적이다.

[0056] 한 실시양태에서, 대상체는 면역손상성이다. 한 실시양태에서, 대상체는 HIV+이거나 또는 AIDS에 걸려 있다.

[0057] 따라서, 한 실시양태에서, 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 것은 면역손상성 대상체, 예를 들어, 면역결핍, 예를 들어, 유전성 또는 후천성 면역결핍, 예를 들어, 바이러스-매개 면역결핍에 걸린 대상체, 예를 들어, HIV+인 대상체, 또는 AIDS에 걸린 대상체의 면역 반응을 촉진하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 면역결핍에 대한 추가 치료, 예를 들어, 항바이러스제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 HIV+이거나 또는 AIDS에 걸려 있고, 추가 치료는 항바이러스제, 예를 들어, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예를 들어, 아바카비어, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비어, 잘시타빈, 또는 지도부딘, 또는 이들의 조합물, 예를 들어 콤비비어 (지도부딘 및 라미부딘), 트리지비어 (지도부딘, 라미부딘 및 아바카비어), 앱지콤 (아바카비어 및 라미부딘) 및 트루바다 (테노포비어 및 라미부딘)를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 추가 치료는 프로테아제 억제제, 예를 들어, 암프레나비어, 아게네라제, 아타자나비어, 포스암프레나비어, 인디나비어, 로피나비어, 리토나비어, 또는 사퀴나비어, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001은 추가 치료의 시작 전에, 이의 시작과 함께, 또는 이의 시작 후에 투여된다. 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는 더 넓은 범위의 치료 선택권을 허용하는 것으로 여겨진다. 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 이는 대상체의 면역 반응성의 개선에 기인하는 것으로 여겨진다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는 추가 치료의 더욱 공격적인 투여를 허용할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 단위 투여량, 총 투여량, 투여 빈도, 또는 투여 횟수가 증가된다. 한 실시양태에서, 증가는 기준 투여, 예를 들어, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 부재 하에 제공되는 표준 진료에 대해 상대적이다. 한 실시양태에서, 증가는 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 부재 하에 최대의 허용가능하거나 수용가능한 수준의 면역 억제를 제공할 투여에 대해 상대적이다. 또 다른 실시양태에서, 면역을 강화하는 용량의 mTOR 억제제는 추가 치료의 덜 공격적인 투여를 허용할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 단위 투여량, 총 투여량, 투여 빈도, 또는 투여 횟수가 감소된다. 한 실시양태에서, 감소는 기준 투여, 예를 들어, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 부재 하에 제공되는 표준 진료에 대해 상대적이다. 한 실시양태에서, 감소는 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 부재 하에 제공되는 표준 진료에 대해 상대적이다.

의 mTOR 억제제의 부재 하에 최대의 허용가능하거나 수용가능한 수준의 부작용을 제공할 투여에 대해 상대적이다.

- [0058] 한 실시양태에서, 대상체는 감염성 질환, 예를 들어, 간염, 예를 들어, A형, B형 또는 C형 간염, 또는 기타 병원성 감염에 걸려 있다. 예시적인 병원성 감염이 본원에서, 예를 들어, 제목이 "장애 병원성 감염"인 하기 섹션에서 기술된다. 한 실시양태에서, 대상체는 감염성 질환에 걸려 있거나 또는 병원성 감염에 걸려 있지만, 다른 면에서는 면역손상성이지 않고, 예를 들어, 면역노화성이지 않다.
- [0059] 한 실시양태에서, 대상체의 면역 반응이 손상되어 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역노화성이다.
- [0060] 한 실시양태에서, 대상체는 연령-관련 병태에 걸려 있다. 한 실시양태에서, 연령-관련 병태는 근육감소증, 피부 위축, 근육 소모, 뇌 위축, 죽상경화증, 동맥경화증, 폐 기종, 골다공증, 골관절염, 고혈압, 발기 장애, 치매, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 백내장, 연령-관련 황반 변성, 전립선암, 뇌졸중, 여명 감소, 신장 기능 손상, 및 연령-관련 청력 상실, 노화-관련 운동성 장애 (예를 들어, 허약), 인지 저하, 연령-관련 치매, 기억력 손상, 힘줄 경직, 심장 기능장애 예컨대 심장 비대 및 수축기 및 확장기 기능장애, 면역노화, 암, 비만, 및 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0061] 한 실시양태에서, 방법은 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 강화하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001 또는 라파마이신을 아주반트 조성물 또는 화합물로서 제공 또는 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001 또는 라파마이신, 및 항원을 백신으로서 또는 백신과 조합하여 제공 또는 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 항원은 암 항원이다. 한 실시양태에서, 항원은 감염성 질환, 바이러스, 박테리아, 원충, 미생물, 병원체 또는 기생충 항원이다. 한 실시양태에서, 방법은 항원 또는 백신을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 투여 단계 전에, 방법은 항원에 대한 면역 반응이 손상된 대상체를 확인하는 단계를 포함한다.
- [0062] 한 실시양태에서, 항원에 대한 항체의 비교적 낮은 기준선 또는 면역화-전 수준 또는 역가는 항원에 대한 항체 역가의 더 큰 mTOR 억제제-, 예를 들어, RAD001-연관 증가의 전조가 된다. 한 실시양태에서, 항원 또는 백신의 투여 전에 항원에 대한 항체의 수준 또는 역가에 대해 대상체를 평가한다. 한 실시양태에서, 평가는 항체의 역가 또는 수준의 측정치를 취득하는 것, 예를 들어, 직접적으로 또는 간접적으로 취득하는 것을 포함한다. 항체의 역가 또는 수준을 기준값과 비교할 수 있다. 비교적 낮은 역가, 예를 들어, 기준값 이하의 역가는 항체 역가의 더 큰 mTOR 억제제-, 예를 들어, RAD001-연관 증가를 나타낸다. 따라서, 기준선 또는 면역화-전 역가가, 예를 들어, 면역 반응을 자극하기 위한 백신 접종 또는 항원 투여와 조합하여, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제에 대해 환자를 선택하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체의 결정된 수준 또는 역가에 대응하여, 예를 들어, 백신 또는 항원의 투여 전에 또는 투여와 함께, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것이 이로울 가능성에 관하여 대상체가 분류된다. 한 실시양태에서, 항체의 결정된 수준 또는 역가, 예를 들어, 기준값 이하인 수준 또는 역가에 대응하여, 백신 또는 항원의 투여 전에 또는 투여와 함께, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제에 대해 대상체를 선택하거나 또는 대상체에게 이를 투여한다. 한 실시양태에서, 항체의 결정된 수준 또는 역가, 예를 들어, 기준값을 초과하는 수준 또는 역가에 대응하여, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 투여 없이, 대안적인 요법, 예를 들어, 백신 또는 항원의 투여에 대해 대상체를 선택하거나 또는 대상체에게 이를 투여한다.
- [0063] 한 실시양태에서, 대상체는 인플루엔자 바이러스, 예를 들어, 인플루엔자 A 또는 B 바이러스에 감염되었거나, 또는 이러한 바이러스에 감염될 위험이 있다.
- [0064] 한 실시양태에서, 방법은 인플루엔자 바이러스, 예를 들어, 인플루엔자 A 또는 B 바이러스에 대한 면역 반응을 강화하는 것을 포함한다. 인플루엔자 A 바이러스는 2가지 당단백질인 헤마글루티닌 (HA) 폴리펩티드 및 뉴라미니다제 (NA) 폴리펩티드 중 하나 또는 양쪽 모두를 특징으로 하고, 이들은 바이러스의 표면 상에 디스플레이된다. H1-17로 표시되는 17가지의 HA 항원, 및 N1-9로 표시되는 9가지의 상이한 NA 항원이 있다.
- [0065] 이러한 실시양태에서, 항원 또는 백신은 인플루엔자 항원, 예를 들어, 인플루엔자 A 또는 B 항원을 포함한다. 한 실시양태에서, 항원은 HA 항원, 예를 들어, H1-17 중 임의의 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 항원은 H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3, H10N7, 또는 H7N9로부터 선택된다.
- [0066] 한 실시양태에서, 항원은 H1N1, H2N3, 및 B 인플루엔자 하위유형으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 항원은 폐렴구균 항원이다.

- [0067] 한 실시양태에서, 항원 및 mTOR 억제제는 공동-투여된다. 한 실시양태에서, 항원 및 mTOR 억제제는 순차적으로 투여된다. 한 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다.
- [0068] 한 실시양태에서, 인플루엔자 항체의 비교적 낮은 기준선 또는 면역화-전 수준 또는 역가는 인플루엔자 바이러스, 예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스에 대한 항체 역가의 더 큰 mTOR 억제제-, 예를 들어, RAD001-연관 증가의 전조가 된다. 한 실시양태에서, 항원 또는 백신의 투여 전에 항-인플루엔자 항체 역가에 대해 대상체를 평가한다. 한 실시양태에서, 평가는 항-인플루엔자 항체 역가의 측정치를 취득하는 것, 예를 들어, 직접적으로 또는 간접적으로 취득하는 것을 포함한다. 항체의 역가를 기준값과 비교할 수 있다. 비교적 낮은 역가, 예를 들어, 기준값 이하의 역가, 예를 들어, 1:40 (예를 들어, 본원에서 측정된 바와 같음)의 역가 이하의 역가는 항체 역가의 더 큰 mTOR 억제제-, 예를 들어, RAD001-연관 증가를 나타낸다. 따라서, 기준선 또는 면역화-전 역가가, 예를 들어, 인플루엔자, 예를 들어, 인플루엔자 A에 대해 보호하기 위한 백신 접종 또는 항원 투여와 조합하여, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제에 대해 환자를 선택하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정된 항체 역가 수준에 대응하여, 예를 들어, 백신 또는 항원의 투여 전에 또는 투여와 함께, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것이 이로울 가능성에 대해 대상체가 분류된다. 한 실시양태에서, 결정된 항체 역가, 예를 들어, 기준값 이하의 역가에 대응하여, 백신 또는 항원의 투여 전에 또는 투여와 함께, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제에 대해 대상체를 선택하거나 또는 대상체에게 이를 투여한다. 한 실시양태에서, 결정된 항체 역가, 예를 들어, 기준값을 초과하는 역가에 대응하여, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 투여 없이, 대안적인 요법, 예를 들어, 백신 또는 항원의 투여에 대해 대상체를 선택하거나 또는 대상체에게 이를 투여한다.
- [0069] 한 실시양태에서, 대상체에게 백신이 제공되지 않고, 예를 들어, 면역 반응을 촉진하는 수준으로 mTOR 억제제가 존재하는 동안 백신이 제공되지 않는다. 한 실시양태에서, 백신은 항암 백신 또는 감염체에 대한 백신이다. 한 실시양태에서, 백신은 신경학적 장애, 예를 들어, 알츠하이머병에 대한 치료용 백신이다.
- [0070] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 시작하기 전 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90일 이내에 대상체에게 백신, 예를 들어, 암 백신이 제공되지 않는다.
- [0071] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 시작한 후 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90일 이내에 대상체에게 백신, 예를 들어, 암 백신이 제공되지 않는다.
- [0072] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제가 백신접종 시점에 또는 백신접종 후에 투여된다. 한 실시양태에서, 백신접종 전의 24, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1시간 이내에, 백신 접종 시점에, 또는 백신 접종 후의 24, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1시간 이내에 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제가 투여된다.
- [0073] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0074] 대상체의 항-인플루엔자 항체의 기준선 또는 면역화-전 역가가 1:40 이하인지 여부를 결정하는 단계; 및
- [0075] 이러한 결정에 대응하여, 예를 들어, 면역을 강화하는 저용량의 RAD001이 이로울 가능성을 관하여, 대상체를 분류하거나, 또는 상기 대상체에 대한 요법 과정을 선택하는 단계
- [0076] 를 포함하는, 예를 들어, 인플루엔자 백신 또는 항원에 대한 면역 반응을 촉진 또는 강화하기 위해, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제로의 치료에 대해 대상체를 평가하는 방법을 특색으로 한다.
- [0077] 한 실시양태에서, 결정 단계는 항체 역가를 직접적으로 취득하는 것을 포함한다.
- [0078] 한 실시양태에서, 결정 단계는 항체 역가를 간접적으로 취득하는 것을 포함한다.
- [0079] 한 실시양태에서, 항체 역가는 1:40 이하이고, 면역을 강화하는 저용량의 RAD001이 이로울 것으로 대상체가 분류된다.
- [0080] 한 실시양태에서, 항체 역가는 1:40 이하이고, 면역을 강화하는 저용량의 RAD001이 대상체에게 투여된다.
- [0081] 한 실시양태에서, 대상체에게 인플루엔자 백신 또는 항원이 투여된다.
- [0082] 한 실시양태에서, 항체 역가는 1:40을 초과하고, 면역을 강화하는 저용량의 RAD001이 이롭지 않을 것으로 대상체가 분류된다.
- [0083] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001 또는 라파마이신, 및 항원을 포함하는 백신 또는 백신 조성물을 특색으로 한다.

- [0084] 한 실시양태에서, 백신 또는 백신 조성물은 백신 항원, 및 약 0.005 mg 내지 1.5 mg의 mTOR 억제제 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0085] 한 실시양태에서, 백신 또는 백신 조성물은 약 0.01-1 mg, 약 0.01-0.7 mg, 약 0.01-0.5 mg, 또는 약 0.1-0.5 mg의 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0086] 한 실시양태에서, 조성물은 약 0.5 mg의 RAD001 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0087] 한 실시양태에서, 조성물은 상기 조성물이 투여되는 대상체에서 P70 S6 키나제 활성을 80% 이하만큼 억제하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0088] 한 실시양태에서, 조성물은 상기 조성물이 투여되는 대상체에서 P70 S6 키나제 활성을 38% 이하만큼 억제하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0089] 한 실시양태에서, 조성물은 상기 조성물이 투여되는 대상체에서 위약과 비교하여 면역 반응의 1.2배 이상의 증가를 일으킨다.
- [0090] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 라파마이신이다.
- [0091] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 라팔로그(rapalog)이다.
- [0092] 한 실시양태에서, 백신 항원은 인플루엔자로부터 유래된다.
- [0093] 한 실시양태에서, 백신 항원은 H1N1, H2N3, 및 B 인플루엔자 하위유형으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0094] 한 실시양태에서, 백신 항원은 폐렴구균으로부터 유래된다.
- [0095] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001 또는 라파마이신을 포함하는 아주반트, 또는 아주반트 조성물 또는 화합물을 특색으로 한다.
- [0096] 한 실시양태에서, 백신 아주반트는 약 0.005 mg 내지 1.5 mg의 mTOR 억제제 RAD001, 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0097] 한 실시양태에서, 백신 아주반트는 세포 내의 P70 S6 키나제 활성을 80% 이하만큼 억제하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 백신 아주반트는 세포 내의 P70 S6 키나제 활성을 38% 이하만큼 억제하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0098] 한 실시양태에서, 백신 아주반트는 라파마이신인 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0099] 한 실시양태에서, 백신 아주반트는 라팔로그인 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0100] 한 실시양태에서, 백신 아주반트는 약 0.01-1 mg, 0.01-0.7 mg, 0.01-0.5 mg, 또는 0.1-0.5 mg의 RAD001 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0101] 한 실시양태에서, 백신 아주반트는 약 0.5 mg의 RAD001 또는 생물등가성 용량의 상이한 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0102] 한 측면에서, 본 발명은 대상체에서 면역 반응을 촉진하기 위한, 상기 및 본원에서 기술된 바와 같은 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 용도를 특색으로 한다. 한 측면에서, 본 발명은 대상체에서 면역 반응을 촉진하기 위한, 상기 및 본원에서 기술된 바와 같은 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 포함하는 조성물을 추가로 특색으로 한다. 적절한 투여량 및 mTOR 억제제가 본원에서 기술된다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0103] 한 측면에서, 본 발명은 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001, 또는 라파마이신을 포유동물, 예를 들어, 영장류, 예를 들어, 인간 또는 상기 포유동물로부터 수집된 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 제제에서 PD-1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 비율을 감소시키거나 또는 PD-1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 비율을 증가시키는데 충분한 양의 시간 동안 투여하는 것을 포함하는, 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포를 수집하거나 또는 상기 포유동물을 면역 이펙터 세포, T 세포의 제제를 형성시키기 위해 T 세포의 수집에 대해 준비시키는 방법을 특색으로 한다.
- [0104] 한 실시양태에서, 방법은 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포를 수집하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 면역 이펙터 세포 제제, 예를 들어, T 세포 제제를 형성시키는 것을 포함한다.

- [0105] 한 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 한 실시양태에서, T 세포는 CD4-발현 (CD4+ 또는 CD4) T 세포이다. 한 실시양태에서, T 세포는 CD8-발현 (CD8+ 또는 CD8) T 세포이다. 한 실시양태에서, T 세포는 복수의 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포를 포함한다.
- [0106] 한 실시양태에서, 면역 이펙터 세포를 수집하는 방법은 대상체 또는 대상체로부터 취한 T 세포에서 PD1 음성 또는 PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 수준을 평가하는 것을 추가로 포함한다.
- [0107] 한 실시양태에서, 면역 이펙터 세포를 수집하는 방법은 T 세포의 제제를 형성시키기 위해 T 세포를 수집하는 것을 추가로 포함한다.
- [0108] 한 실시양태에서, 면역 이펙터 세포를 수집하는 방법은 T 세포의 제제를 제공하는 것을 추가로 포함한다.
- [0109] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 T 세포 수집으로부터 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30일 전에 시작된다.
- [0110] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 T 세포 수집으로부터 적어도 30, 60, 90 또는 120일 전에 시작된다.
- [0111] 한 실시양태에서, T 세포 수집은 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 최종 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 60, 또는 90일 이내에 수행된다.
- [0112] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 포유동물로부터의 T 세포의 제제를 형성시키기 위한 T 세포의 수집 이전의 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30일 이상 동안 부분적이지만 전적이지 않은 mTOR 억제를 발생시킨다.
- [0113] 한 실시양태에서, T 세포 수집은 대상체에서 mTOR의 부분적인 억제가 있다는 결정이 이루어진 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 60, 또는 90일 이내에 수행된다.
- [0114] 한 실시양태에서, T 세포 수집은 대상체에서의 mTOR의 부분적인 억제의 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 60, 또는 90일 이내에 수행된다.
- [0115] 한 실시양태에서, T 세포의 제제는 PD-1 음성 T 세포를 포함한다.
- [0116] 한 실시양태에서, 수집된 T 세포의 80-90% 이상이 PD-1 음성이다.
- [0117] 한 실시양태에서, 수집된 T 세포의 10-20% 이하가 PD-1 양성이다.
- [0118] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 알로스테릭 mTOR 억제제이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 라파마이신이다.
- [0119] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 촉매성 억제제, 예를 들어, 키나제 억제제이다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 mTOR에 대해 선택적이다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 BEZ235 및 CCG168로부터 선택된다.
- [0120] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량은 복수의 mTOR 억제제를 포함한다. 한 실시양태에서, 용량은 알로스테릭 mTOR 억제제 및 촉매성 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0121] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는
- [0122] i) PD-1 양성 면역 이펙터 세포의 개수의 감소;
- [0123] ii) PD-1 음성 면역 이펙터 세포의 개수의 증가;
- [0124] iii) PD-1 음성 면역 이펙터 세포 / PD-1 양성 면역 이펙터 세포의 비의 증가;
- [0125] iv) 나이브 T 세포의 개수의 증가;
- [0126] v) 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, 하기 마커 중 하나 이상의 발현의 증가: CD62L^{high}, CD127^{high}, CD27⁺, 및 BCL2;
- [0127] vi) 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, KLRG1의 발현의 감소; 또는
- [0128] vii) 기억 T 세포 전구체, 예를 들어, 하기 특징 중 어느 하나 또는 그의 조합을 가진 세포의 개수의 증가: 증가된 CD62L^{high}, 증가된 CD127^{high}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2

- [0129] 중 하나 이상이 발생하는데 충분한 양의 시간 동안 투여되고, i), ii), iii), iv), v), vi), 또는 vii)은, 예를 들어, 미치료 대상체와 비교하여, 예를 들어, 적어도 일시적으로 발생한다.
- [0130] 한 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료하는, 예를 들어, 이러한 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법은 PD-1과 PD-L1 또는 PD-L2의 맞물림에 의해 매개되는 음성 면역 반응을 억제하는 것을 포함한다.
- [0131] 한 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료하는, 예를 들어, 이러한 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법은 증식이 가능한 T 세포의 개수를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0132] 한 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료하는, 예를 들어, 이러한 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법은 세포독성 기능, 사이토카인 분비, 또는 활성화가 가능한 T 세포의 개수를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0133] 한 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료하는, 예를 들어, 이러한 대상체에서 면역 반응을 촉진하는 방법은 B 세포에 T 세포 도움을 제공할 수 있는 T 세포의 개수를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0134] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1, 5, 10, 20, 30, 또는 60일 이상 동안 부분적이지만 전적이지 않은 mTOR 억제를 발생시킨다
- [0135] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 면역 반응의 강화가 필요한 만큼 부분적이지만 전적이지 않은 mTOR 억제를 발생시킨다.
- [0136] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는, 예를 들어, p70 S6K 억제에 의해 측정 시, 5% 이상이지만 90% 이하인 mTOR 억제와 연관된다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001을 포함한다.
- [0137] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는, 예를 들어, p70 S6K 억제에 의해 측정 시, 10% 이상이지만 80% 이하인 mTOR 억제와 연관된다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001을 포함한다.
- [0138] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는, 예를 들어, p70 S6K 억제에 의해 측정 시, 10% 이상이지만 40% 이하인 mTOR 억제와 연관된다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001을 포함한다.
- [0139] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 즉시 방출 투여 형태로, 0.1 내지 20, 0.5 내지 10, 2.5 내지 7.5, 3 내지 6, 또는 약 5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0140] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1주일에 1번, 즉시 방출 투여 형태로, 약 5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0141] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 즉시 방출 투여 형태로, 1주일에 1번, 즉시 방출 투여 형태의 0.1 내지 20, 0.5 내지 10, 2.5 내지 7.5, 3 내지 6, 또는 약 5 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0142] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1주일에 1번, 즉시 방출 투여 형태로, 1주일에 1번, 즉시 방출 투여 형태의 약 5 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0143] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 0.3 내지 60, 1.5 내지 30, 7.5 내지 22.5, 9 내지 18, 또는 약 15 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0144] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1주일에 1번, 지속 방출 투여 형태로, 약 15 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0145] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 1주일에 1번, 지속 방출 투여 형태의 0.3 내지 60, 1.5 내지 30, 7.5 내지 22.5, 9 내지 18, 또는 약 15 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0146] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 1주일에 1번, 지속 방출

투여 형태로 1주일에 1번, 지속 방출 투여 형태의 약 15 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

- [0147] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 하루에 1번, 예를 들어, 즉시 방출 투여 형태로, 0.005 내지 1.5, 0.01 내지 1.5, 0.1 내지 1.5, 0.2 내지 1.5, 0.3 내지 1.5, 0.4 내지 1.5, 0.5 내지 1.5, 0.6 내지 1.5, 0.7 내지 1.5, 0.8 내지 1.5, 1.0 내지 1.5, 0.3 내지 0.6, 또는 약 0.5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0148] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 하루에 1번, 즉시 방출 투여 형태로, 약 0.5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0149] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 하루에 1번, 예를 들어, 즉시 방출 투여 형태로, 하루에 1번, 즉시 방출 투여 형태의 0.005 내지 1.5, 0.01 내지 1.5, 0.1 내지 1.5, 0.2 내지 1.5, 0.3 내지 1.5, 0.4 내지 1.5, 0.5 내지 1.5, 0.6 내지 1.5, 0.7 내지 1.5, 0.8 내지 1.5, 1.0 내지 1.5, 0.3 내지 0.6, 또는 약 0.5 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0150] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은 하루에 1번, 즉시 방출 투여 형태로, 하루에 1번, 즉시 방출 투여 형태의 약 0.5 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0151] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 하루에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 0.015 내지 4.5, 0.03 내지 4.5, 0.3 내지 4.5, 0.6 내지 4.5, 0.9 내지 4.5, 1.2 내지 4.5, 1.5 내지 4.5, 1.8 내지 4.5, 2.1 내지 4.5, 2.4 내지 4.5, 3.0 내지 4.5, 0.9 내지 1.8, 또는 약 1.5 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0152] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 하루에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 하루에 1번, 지속 방출 투여 형태의 0.015 내지 4.5, 0.03 내지 4.5, 0.3 내지 4.5, 0.6 내지 4.5, 0.9 내지 4.5, 1.2 내지 4.5, 1.5 내지 4.5, 1.8 내지 4.5, 2.1 내지 4.5, 2.4 내지 4.5, 3.0 내지 4.5, 0.9 내지 1.8, 또는 약 1.5 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0153] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 0.1 내지 30, 0.2 내지 30, 2 내지 30, 4 내지 30, 6 내지 30, 8 내지 30, 10 내지 30, 1.2 내지 30, 14 내지 30, 16 내지 30, 20 내지 30, 6 내지 12, 또는 약 10 mg의 RAD001을 투여하는 것을 포함한다.
- [0154] 한 실시양태에서, 대상체에게 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 투여하는 것은, 예를 들어, 1주일에 1번, 예를 들어, 지속 방출 투여 형태로, 1주일에 1번, 지속 방출 투여 형태의 0.1 내지 30, 0.2 내지 30, 2 내지 30, 4 내지 30, 6 내지 30, 8 내지 30, 10 내지 30, 1.2 내지 30, 14 내지 30, 16 내지 30, 20 내지 30, 6 내지 12, 또는 약 10 mg의 RAD001과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0155] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001이고, 용량은 약 0.3 이하 내지 3 ng/ml, 또는 0.3 이하 내지 1 ng/ml 범위의 RAD001의 최저 수준을 제공한다
- [0156] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 RAD001 이외의 것이고, 용량은 약 0.3 이하 내지 3 ng/ml, 또는 0.3 이하 내지 1 ng/ml 범위의 RAD001의 최저 수준을 제공하는 RAD001의 용량과 생물등가성이다
- [0157] 한 실시양태에서, 대상체는 암에 걸려 있고, 방법은 암에 대한 대상체의 면역 반응을 촉진하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 암에 걸린 것을 기초로 선택되었다. 한 실시양태에서, 암 세포가 PD-L1 또는 PD-L2를 발현한다. 한 실시양태에서, 암 미세환경 내의 세포가 PD-L1 또는 PD-L2를 발현한다.
- [0158] 한 실시양태에서, 암은 고형 종양을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 한 실시양태에서, 암은 표 1로부터 선택된다.
- [0159] 한 실시양태에서, 대상체는 면역순상성이다. 한 실시양태에서, 대상체는 HIV+이거나 또는 AIDS에 걸려 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 감염성 질환에 걸려 있다.
- [0160] 한 실시양태에서, 대상체는 감염성 질환, 예를 들어, 간염, 예를 들어, A형, B형 또는 C형 간염에 걸려 있다.

한 실시양태에서, 대상체는 감염성 질환에 걸려 있지만, 다른 면에서는 면역손상성이지 않고, 예를 들어, 면역노화성이지 않다.

[0161] 한 실시양태에서, 대상체의 면역 반응이 손상되어 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역노화성이다.

[0162] 한 실시양태에서, 대상체는 바이러스, 박테리아, 원충, 미생물, 병원체 또는 기생충으로 감염되어 있다.

[0163] 한 실시양태에서, 대상체는 연령-관련 병태에 걸려 있다.

[0164] 한 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다.

[0165] 한 실시양태에서, 대상체에게 백신이 제공되지 않고, 예를 들어, 면역 반응을 촉진하는 수준으로 mTOR 억제제가 존재하는 동안 백신이 제공되지 않는다. 한 실시양태에서, 백신은 항암 백신 또는 감염체에 대한 백신이다. 한 실시양태에서, 백신은 신경학적 장애, 예를 들어, 알츠하이머병에 대한 치료용 백신이다.

[0166] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 시작하기 전 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90일 이내에 대상체에게 백신, 예를 들어, 암 백신이 제공되지 않는다.

[0167] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 시작한 후 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90일 이내에 대상체에게 백신, 예를 들어, 암 백신이 제공되지 않는다.

[0168] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제가 백신접종 시점에 또는 백신접종 후에 투여된다.

[0169] 한 측면에서, PD-1 음성 T 세포에 대해 강화된, 예를 들어, 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 바와 같은, 인간 T 세포의 제제가 본원에서 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체는 암에 걸려 있거나 또는 면역손상성이다.

[0170] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 방법의 실행에 의해 달성가능하거나 또는 이러한 실행에 의해 제조될 수 있는 T 세포, 예를 들어, 인간 T 세포의 제제를 특색으로 한다.

[0171] 또 다른 측면에서, 본 발명은 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001의 단위 투여 형태, 조성물, 또는 제형, 예를 들어, 경구 투여에 적절한 투여 형태를 특색으로 한다. 예를 들어, 제목이 "저용량 mTOR 억제제"인 하기 섹션에서, 실시양태들이 본원에서 기술된다. 단위 투여 형태 또는 조성물은 즉시 방출 또는 지속 방출 제형으로서 제공될 수 있고, 예를 들어, 제목이 "제약 조성물" 및 "지속 방출"인 하기 섹션을 참조한다.

도면의 간단한 설명

[0172] 도 1a 및 1b는 위약과 비교하여 인플루엔자 백신 균주에 대한 역가의 증가를 나타내는 그래프이다. 도 1a에서, 백신 접종 4주 후의 위약 코호트에서의 증가에 대해 상대적인 3가지 인플루엔자 백신 균주 (H1N1 A/캘리포니아/07/2009, H3N2 A/빅토리아/210/2009, B/브리즈번/60/2008) 각각에 대한 인플루엔자 기하 평균 역가의 기준선을 초과하는 증가가 치료 의도 집단 내의 각각의 RAD001 투약 코호트에서 제시된다. 진한 흑색 선은 연구의 1차 종점을 충족시키기 위해 3가지 인플루엔자 백신 중 2가지에 대해 충족될 것이 요구되는 위약에 대해 상대적인 역가의 1.2배 증가를 가리킨다. 별표 "*"는 위약에 대해 상대적인 GMT 역가의 증가가 80% 이상의 사후 확률로 1을 초과한다는 것을 가리킨다. 도 1b는 기준선 인플루엔자 역가가 <= 1:40인 대상체의 하위세트에 대한 도 1a에서와 동일한 데이터의 그래프이다.

도 2는 RAD001 농도 대 백신 접종 4주 후의 각각의 인플루엔자 백신 균주에 대한 기하 평균 역가의 배수 증가의 산점도를 나타낸다. 대상체에게 4주 동안 투약한 후 RAD001 농도 (투약 1시간 후)를 측정하였다. 약동학 측정치가 있는 모든 대상체가 분석 세트에 포함되었다. 기준선에 대해 상대적인 백신 접종 4주 후의 기하 평균 역가의 배수 증가가 y 축에서 제시된다.

도 3은 위약과 비교하여 이종성 인플루엔자 백신에 대한 역가의 증가를 나타내는 그래프 표현이다. 백신 접종 4주 후의 위약 코호트에서의 증가에 대해 상대적인 인플루엔자 백신 내에 함유되지 않은 2가지 이종성 인플루엔자 균주 (A/H1N1 균주 A/뉴저지/8/76 및 A/H3N2 균주 A/빅토리아/361/11)에 대한 인플루엔자 기하 평균 역가의 기준선을 초과하는 증가가 치료 의도 집단 내의 각각의 RAD001 투약 코호트에 대해 제시된다. *는 위약에 대해 상대적인 역가의 증가가 80% 이상의 사후 확률로 1을 초과한다는 것을 가리킨다.

도 4a 및 4b는 인플루엔자 백신 접종 전 및 후의 IgG 및 IgM 수준의 그래프 표현이다. 항-A/H1N1/캘리포니아/07/2009 인플루엔자 IgG 및 IgM의 수준을 인플루엔자 백신 접종 전 및 4주 후에 대상체로부터 수득한 혈청에서 측정하였다. RAD001 코호트와 위약 코호트 사이에서 항-H1N1 인플루엔자 IgG 및 IgM 수준에서의 기준선으로부터 백신 접종 4주 후까지의 변화에서의 유의한 차이가 검출되지 않았다 (크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 순위

합 테스트에 의해 모든 p 값 > 0.05).

도 5a, 5b, 및 5c는 RAD001 치료 후의 PD-1-양성 CD4 및 CD8의 백분율의 감소 및 PD-1-음성 CD4 T 세포의 증가의 그래프 표현이다. PD-1-양성 CD4, CD8 및 PD-1-음성 CD4 T 세포의 백분율을 PBMC 샘플의 FACS 분석에 의해 기준선, 6주의 연구 약물 치료 후 (제6주), 및 연구 약물 중단 6주 후 및 인플루엔자 백신 접종 4주 후 (제12주)에 결정하였다. 도 5a는 0.5 mg/일 (n=25), 5 mg/주 (n=29) 및 20 mg/주 (n=30)의 용량 수준의 RAD001이 제공된 코호트에서 위약 코호트 (n=25)와 비교하여 각각 p=0.002 (0.02), p=0.003 (q=0.03), 및 p=0.01 (q=0.05)로 제12주에 PD-1-양성 CD4 T 세포의 유의한 감소 (-37.1 - -28.5%)가 있었음을 나타낸다. 도 5b는 0.5 mg/일 (n=25), 5 mg/주 (n=29) 및 20 mg/주 (n=30)의 용량 수준의 RAD001이 제공된 코호트 (n=109)에서 위약 코호트 (n=25)와 비교하여 각각 p=0.01 (0.05), p=0.007 (q=0.04), 및 p=0.01 (q=0.05)로 제12주에 PD-1-양성 CD8 T 세포의 유의한 감소 (-43.3 - -38.5%)가 있었음을 나타낸다. 도 5c는 0.5 mg/일 (n=25), 5 mg/주 (n=29) 및 20 mg/주 (n=30)의 용량 수준의 RAD001이 제공된 코호트 (n=109)에서 위약 코호트 (n=25)와 비교하여 각각 p=0.0007 (0.02), p=0.03 (q=0.07), 및 p=0.03 (q=0.08)로 제12주에 PD-1-음성 CD4 T 세포의 유의한 증가 (3.0 - 4.9%)가 있었음을 나타낸다.

도 6a 및 6b는 기준선 PD-1 발현에서의 차이에 대해 조정된 RAD001 치료 후의 PD-1-양성 CD4 및 CD8의 백분율의 감소 및 PD-1-음성 CD4 T 세포의 증가의 그래프 표현이다. PD-1-양성 CD4, CD8 및 PD-1-음성 CD4 T 세포의 백분율을 PBMC 샘플의 FACS 분석에 의해 기준선, 6주의 연구 약물 치료 후 (제6주), 및 연구 약물 중단 6주 후 및 인플루엔자 백신 접종 4주 후 (제12주)에 결정하였다. 도 6a는 p=0.03 (q=0.13)으로 위약 코호트 (n=25)와 비교하여 풀링된(pooled) RAD 코호트 (n=84)에서의 제6주의 PD-1+ CD4 T 세포의 30.2%의 유의한 감소를 나타낸다. 위약 코호트와 비교하여 풀링된 RAD에서의 제12주의 PD-1-양성 CD4 T 세포의 감소는 p=0.05 (q=0.19)로 32.7%이다. 도 6b는 p=0.008 (q=0.07)로 위약 코호트 (n=25)와 비교하여 풀링된 RAD001 코호트 (n=84)에서의 제6주의 PD-1-양성 CD8 T 세포의 37.4%의 유의한 감소를 나타낸다. 위약 코호트와 비교하여 풀링된 RAD001에서의 제12주의 PD-1-양성 CD8 T 세포의 감소는 p=0.066 (q=0.21)으로 41.4%이다. 도 6a 및 6b는 도 5a, 5b, 및 5c에서의 데이터를 나타내지만, 도 5a, 5b, 및 5c의 상이한 RAD001 투여량 군들이 도 6a 및 6b에서 단일 RAD001-치료 군으로 풀링되었다.

도 7은 RAD001에 반응한 노인 대상체에서의 운동 및 에너지의 증가를 도시한다.

도 8a 및 8b는 세포에서의 P70 S6K 활성에 대한 RAD001의 예상 효과를 도시한다. 도 8a는 더 높은 용량의 매주 및 매일 RAD001로의 P70 S6 키나제 억제를 도시하고, 도 8b는 더 낮은 용량의 매주 RAD001로의 P70 S6 키나제 억제를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0173]

정의

[0174]

달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미이다.

[0175]

용어 "단수형"은 하나의 또는 하나를 초과하는 (즉, 하나 이상의) 이러한 관사의 문법적인 대상을 지칭한다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 하나를 초과하는 요소를 의미한다.

[0176]

측정가능한 값 예컨대 양, 기간 등을 지칭할 때의 용어 "약"은 특정된 값으로부터의 ±20% 또는 일부 경우에는 ±10%, 또는 일부 경우에는 ±5%, 또는 일부 경우에는 ±1%, 또는 일부 경우에는 ±0.1%의 변동을 지칭하는데, 이러한 변동이 개시된 방법을 수행하는데 적합하기 때문이다.

[0177]

용어 "아주반트"는 제형에서 특정 면역원, 예를 들어, 백신 면역원과 조합되어 사용되는 경우에 결과적인 면역 반응을 증진시키거나 또는 다른 방식으로 변경, 변형 또는 강화시키는 화합물을 지칭한다.

[0178]

용어 "항-종양 효과"는 종양 부피의 감소, 종양 세포의 수의 감소, 전이 수의 감소, 여명 증가, 종양 세포 증식의 감소, 종양 세포 생존의 감소, 또는 암 병태와 연관된 다양한 생리학적 증상의 개선을 예를 들어 포함하지만 이에 한정되지 않는, 다양한 수단에 의해 구현될 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항-종양 효과"는 1차 장소에서의 종양 발생의 방지에서의 본 발명의 화합물 (예를 들어, mTOR 억제제), 웨티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 또한 구현될 수 있다.

[0179]

용어 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자로부터 유래된 단백질 또는 폴리펩티드 서열을 지

칭한다. 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날, 다중 또는 단일 쇄, 또는 무손상 면역글로불린일 수 있고, 천연 공급원 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 항체는 면역글로불린 분자의 사량체일 수 있다.

[0180] 용어 "항체 단편"은 무손상 항체의 적어도 일부분, 또는 이의 재조합 변이체를 지칭하고, 표적, 예컨대 항원에 대한 항체 단편의 인식 및 특이적 결합을 수여하는데 충분한 항원 결합 도메인, 예를 들어, 무손상 항체의 항원 결정 가변 영역을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2, 및 Fv 단편, scFv 항체 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체 예컨대 sdAb (VL 또는 VH), 낙타류 VHH 도메인, 및 항체 단편들로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 용어 "scFv"는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 항체 단편 하나 이상 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 항체 단편 하나 이상을 포함하는 융합 단백질을 지칭하고, 여기서 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 짧은 가요성 폴리펩티드 링커를 통해 인접하게 연결되고, 단일 쇄 폴리펩티드로서 발현될 수 있으며, scFv는 자신이 유래된 무손상 항체의 특이성을 유지한다. 달리 특정되지 않는 한, 본원에서 사용될 때 scFv에 VL 및 VH 가변 영역이 임의 순서로 있을 수 있고, 예를 들어, 폴리펩티드의 N-말단 및 C-말단 끝부분과 관련하여, scFv는 VL-링커-VH를 포함할 수 있거나 또는 VH-링커-VL를 포함할 수 있다.

[0181] 용어 "항체 중쇄"는 천연 발생 입체 형상으로 항체 분자 내에 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 쇄 중 더 큰 것을 지칭하고, 이는 일반적으로 항체가 속하는 클래스를 결정한다.

[0182] 용어 "항체 경쇄"는 천연 발생 입체 형상으로 항체 분자 내에 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 쇄 중 더 작은 것을 지칭한다. 카파 (κ) 및 람다 (λ) 경쇄는 2가지 주요 항체 경쇄 아이소형을 지칭한다.

[0183] 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발하는 분자를 지칭한다. 이러한 면역 반응은 항체 생산, 또는 특이적인 면역 적격 세포의 활성화, 또는 양쪽 모두를 수반할 수 있다. 통상의 기술자는 실질적으로 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로서의 역할을 할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 항원은 재조합 또는 계놈 DNA로부터 유래될 수 있다. 통상의 기술자는 면역 반응을 도출하는 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 부분적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 DNA가 따라서 "항원" (이러한 용어는 본원에서 사용된 바와 같음)을 코딩한다는 것을 이해할 것이다. 더욱이, 통상의 기술자는 항원이 유전자의 전장 뉴클레오티드 서열에 의해서만 코딩될 필요가 없다는 것을 이해할 것이다. 본 발명이 1개를 초과하는 유전자의 부분적인 뉴클레오티드 서열의 사용을 포함하지만 이에 한정되지 않는다는 것과 원하는 면역 반응을 도출하는 폴리펩티드를 코딩하도록 이러한 뉴클레오티드 서열들이 다양한 조합으로 배열된다는 것이 쉽게 명백하다. 또한, 통상의 기술자는 항원이 "유전자"에 의해 코딩될 필요가 전혀 없다는 것을 이해할 것이다. 항원이 합성으로 생성될 수 있거나 또는 생물학적 샘플로부터 유래될 수 있거나, 또는 폴리펩티드 이외의 거대분자일 수 있다는 것이 쉽게 명백하다. 이러한 생물학적 샘플은 다른 생물학적 성분이 있는 조직 샘플, 종양 샘플, 또는 세포 또는 유체를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0184] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 주요 조직적합성 복합체 (MHC)와 복합체를 이룬 외래 항원을 자신의 표면상에 디스플레이하는 면역계 세포 예컨대 보조 세포 (예를 들어, B-세포, 수지상 세포 (DC) 등)를 지칭한다. T-세포는 자신의 T-세포 수용체 (TCR)를 사용하여 이러한 복합체를 인식할 수 있다. APC는 항원을 프로세싱하고, 이를 T-세포에 제시한다.

[0185] 용어 "생물등가성"은 기준 용량 또는 기준량의 기준 화합물 (예를 들어, RAD001)에 의해 생산된 효과와 등가성인 효과를 생산하는데 요구되는 기준 화합물 (예를 들어, RAD001) 이외의 작용제의 양을 지칭한다. 한 실시양태에서, 이러한 효과는 mTOR 억제 수준이고, 이는, 예를 들어, P70 S6 키나제 억제 (예를 들어, 생체-내 또는 시험관-내 검정법에서 평가된 바와 같고, 예를 들어, 본원에 기술된 검정법, 예를 들어, 불레이(Boulay) 검정법, 또는 웨스턴 블로트에 의한 인산화된 S6 수준의 측정치에 의해 측정된 바와 같음)에 의해 평가된 바와 같다. 한 실시양태에서, 이러한 효과는 세포 분류에 의해 측정된 바와 같은 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포의 비의 변경이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 생물등가성 양 또는 용량은 기준 용량 또는 기준량의 기준 화합물과 동일한 수준의 P70 S6 키나제 억제를 달성하는 양 또는 용량이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 생물등가성 양 또는 용량은 기준 용량 또는 기준량의 기준 화합물과 동일한 수준의 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포의 비의 변경을 달성하는 양 또는 용량이다.

[0186] 용어 "암"은 이상 세포의 급속하고 제어되지 않은 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예가 본원에서 기술되고, 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신장암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 암은 암 세포 상에서 또는 종양 미세환경에서의 PD-1 리간드, 예를 들어, PD-L1 또는 PD-L2의 발현을 특징으로 한다. 용어 "암"은 조직병리학적 유형 또는 침

습 단계와 관계 없이, 모든 유형의 암성 성장 또는 종양발생성 프로세스, 전이성 조직 또는 악성으로 변환된 세포, 조직, 또는 기관을 지칭한다.

- [0187] 본원에서 이용된 바와 같은 용어 "공동-투여" 또는 "조합 투여" 등은 선택된 치료제들을 단일 환자에게 투여하는 것을 포함하도록 의도되고, 작용제들이 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동일한 시간에 투여되지는 않는 치료 요법을 포함하도록 의도된다. 본원에 기술된 방법의 한 측면에서, mTOR 억제제 및 항원이 공동-투여될 수 있다.
- [0188] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 특정한 생물학적 결과를 달성하는데 효과적인 본원에서 기술된 바와 같은 화합물, 제형, 물질 또는 조성물의 양을 지칭한다.
- [0189] 용어 "코딩"은 규정된 서열의 뉴클레오티드 (예를 들어, rRNA, tRNA 및 mRNA) 또는 규정된 서열의 아미노산 및 이로부터 발생된 생물학적 성질이 있는 생물학적 프로세스 내의 다른 중합체 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로서의 역할을 하는, 폴리뉴클레오티드, 예컨대 유전자, cDNA, 또는 mRNA 내의 특정 서열의 뉴클레오티드의 고유의 성질을 지칭한다. 따라서, 유전자, cDNA, 또는 RNA는 이러한 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 기타 생물학적 시스템에서 단백질을 생산하면 단백질을 코딩한다. 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로서 사용된, 코딩 가닥 (이의 뉴클레오티드 서열은 mRNA 서열과 동일하고, 일반적으로 서열 목록에서 제공됨), 및 비-코딩 가닥 양쪽 모두 이러한 유전자 또는 cDNA의 단백질 또는 기타 생성물을 코딩하는 것으로서 지칭될 수 있다.
- [0190] 용어 "내인성"은 생물, 세포, 조직 또는 시스템으로부터의 것이거나 또는 이의 내부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0191] 용어 "외인성"은 생물, 세포, 조직 또는 시스템의 외부로부터 도입되거나 또는 이의 외부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0192] 용어 "발현"은 프로모터에 의해 구동된 특정 뉴클레오티드 서열의 전사 및/또는 번역을 지칭한다.
- [0193] 용어 "완전히 인간형인"은 전체 분자가 인간 기원이거나 또는 전체 분자가 인간 형태의 항체 또는 면역글로불린과 동일한 아미노산 서열로 이루어진 면역글로불린, 예컨대 항체 또는 항체 단편을 지칭한다.
- [0194] 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 2개의 중합체성 분자, 예를 들어, 2개의 핵산 분자, 예컨대 2개의 DNA 분자 또는 2개의 RNA 분자, 또는 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 지칭한다. 비교되는 2개의 분자 양쪽 모두 내의 서브유닛 위치가 동일한 단량체성 서브유닛으로 점유되었을 때, 예를 들어, 2개의 DNA 분자 각각 내의 위치가 아데닌으로 점유되면, 이들이 이러한 위치에서 상동성이거나 동일하다. 2개의 서열 사이의 상동성은 매칭되거나 상동성인 위치의 개수의 직접적인 함수이다; 예를 들어, 2개의 서열 내의 위치의 절반 (예를 들어, 서브유닛 10개 길이의 중합체 내의 5개의 위치)이 상동성이면, 2개의 서열은 50% 상동성이다; 위치의 90% (예를 들어, 10개 중 9개)가 매칭되거나 상동성이면, 2개의 서열은 90% 상동성이다.
- [0195] "인간화" 형태의 비-인간 (예를 들어, 뮤런) 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇄 또는 이의 단편 (예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')2, 또는 항체의 기타 항원-결합 하위서열)이다. 대부분에 대해, 인간화 항체 및 이의 항체 단편은 수용자의 상보성-결정 영역 (CDR)이 원하는 특이성, 친화력 및 능력이 있는 비-인간 종 (공여자 항체) 예컨대 마우스, 래트 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 교체된 인간 면역글로불린 (수용자 항체 또는 항체 단편)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기가 상응하는 비-인간 잔기로 교체된다. 또한, 인간화 항체/항체 단편은 수용자 항체 또는 수입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 또는 항체 단편 성능을 추가로 정련 및 최적화할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체 또는 이의 항체 단편은 하나 이상, 전형적으로는 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, 모든 FR 영역 또는 FR 영역의 실질적인 부분은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체 또는 항체 단편은 면역글로불린 불변 영역 (Fc), 전형적으로는 인간 면역글로불린의 것의 적어도 일부분을 또한 포함할 수 있다. 추가적인 상세사항에 대해, 문헌 [Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986]; [Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988]; [Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992]를 참조한다.
- [0196] 용어 "면역노화 또는 면역노화성"은 손상된 면역 반응, 예를 들어, 특히 암, 백신 접종, 감염성 병원체에 대한 손상된 면역 반응을 초래하는 면역 기능의 감소를 지칭한다. 이는 감염에 반응하는 숙주의 능력 및 장기 면역 기억의 발달, 특히 백신 접종에 의한 발달 양쪽 모두를 수반한다. 이러한 면역 결핍은 편재성이고, 수명이 긴

종 및 수명이 짧은 종 양쪽 모두에서 연대기적인 시간보다는 여명에 대해 상대적인 이들의 나이의 함수로서 발견된다. 이는 노인들 사이에서의 증가된 빈도의 이환율 및 사망률에 대한 주요 기여 요인으로 간주된다. 면역노화는 무작위적인 악화 현상이지 않고, 그보다는 진화 패턴을 역으로 반복하는 것으로 보이며, 면역노화에 의해 영향을 받는 파라미터의 대부분은 유전적 제어 하에 있는 것으로 보인다. 또한 면역노화는 때때로 다양한 항원 예컨대 바이러스 및 박테리아에 대한 피할 수 없는 노출의 연속적인 공격의 결과로서 고찰될 수 있다. 면역노화는, 예를 들어, 노령 집단에서, 다수의 병리학적으로 유의한 건강 문제에 이르는 다인성 병태이다. 연령-의존적 생물학적 변화 예컨대 조혈 줄기 세포의 고갈, PD1+ 림프구의 증가, 식세포 및 NK 세포의 총 개수의 하락, 및 체액 면역의 하락이 면역노화의 개시에 기여한다. 한 측면에서, 면역 세포에서 텔로미어(telomere) 길이를 측정함으로써 개체에서 면역노화를 측정할 수 있다 (예를 들어, 미국 5741677 참조). 65세 이상의 대상체에서 나이브 CD4 및/또는 CD8 T 세포의 정상 개수보다 낮은 것, T 세포 레퍼토리, PD1-발현 T 세포의 개수, 예를 들어, PD-1 음성 T 세포의 정상 개수보다 낮은 것, 또는 백신 접종에 대한 반응을 개체에서 문서화함으로써 면역노화를 또한 결정할 수도 있다.

[0197] 용어 "손상된 면역 반응"은 대상체에 적합한 면역 반응, 예를 들어, 특히 암, 백신 접종, 병원체 감염에 대한 반응이 없는 상태를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 면역 반응이 손상된 대상체는 예방성 백신 접종 후에 보호적인 항체 역가 수준을 얻지 않을 것으로 예상되거나, 또는 치료성 백신 접종 후에 대상체에서 질환 부하가 감소되지 않는다. 대상체가 면역 기능이 감소된 것으로 알려졌거나 또는 면역 기능 감소의 이력이 있는 집단의 구성원 예컨대 노인, 화학요법 치료를 받고 있는 대상체, 무비증 대상체, 면역손상 대상체, 또는 HIV/AIDS에 걸린 대상체인 경우에, 또한 대상체에서 면역 반응이 손상되었을 수 있다. 본원에 기술된 방법은 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예컨대 RAD001의 투여에 의해 손상된 면역 반응의 치료를 허용한다.

[0198] 용어 "단리된"은 천연 상태로부터 변경되거나 제거된 것을 지칭한다. 예를 들어, 살아 있는 동물 내에 천연적으로 존재하는 핵산 또는 웨티드는 "단리된" 것이 아니지만, 이의 천연 상태의 공존 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 웨티드는 "단리된" 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있거나, 또는 비-천연 환경, 예를 들어, 숙주 세포 내에 존재할 수 있다.

[0199] 용어 "면역을 강화하는 저용량"은, mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001 또는 라파마이신, 또는 촉매성 mTOR 억제제와 함께 사용될 때, 부분적이지만 전적이지는 않게 mTOR 활성 (예를 들어, P70 S6 키나제 활성의 억제에 의해 측정된 바와 같음)을 억제하는 mTOR 억제제의 용량을 지칭한다. 예를 들어, P70 S6 키나제의 억제에 의해, mTOR 활성을 평가하는 방법이 본원에서 논의된다. 이러한 용량은 완전한 면역 억제를 발생시키는데는 불충분하지만, 면역 반응을 강화하는데 충분하다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는 PD-1 양성 T 세포의 개수의 감소 및/또는 PD-1 음성 T 세포의 개수의 증가, 또는 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비의 증가를 발생시킨다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는 나이브 T 세포의 개수의 증가를 발생시킨다. 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제는

[0200] 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, 하기 마커 중 하나 이상의 발현의 증가: CD62L^{high}, CD127^{high}, CD27+, 및 BCL2;

[0201] 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, KLRG1의 발현의 감소; 및

[0202] 기억 T 세포 전구체, 예를 들어, 하기 특징 중 어느 하나 또는 그의 조합을 가진 세포의 개수의 증가: 증가된 CD62L^{high}, 증가된 CD127^{high}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2

[0203] 중 하나 이상을 발생시키고, 임의의 상기 기술된 변화는, 예를 들어, 미치료 대상체와 비교하여, 예를 들어, 적어도 일시적으로 발생한다.

[0204] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상이지만 90% 이하이거나, 10% 이상이지만 90% 이하이거나, 15% 이상이지만 90% 이하이거나, 20% 이상이지만 90% 이하이거나, 30% 이상이지만 90% 이하이거나, 40% 이상이지만 90% 이하이거나, 50% 이상이지만 90% 이하이거나, 60% 이상이지만 90% 이하이거나, 또는 70% 이상이지만 90% 이하인 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이러한 mTOR 억제를 제공한다.

[0205] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상이지만 80% 이하이거나, 10% 이상이지만 80% 이하이거나, 15% 이상이지만 80% 이하이거나, 20% 이상이지만 80% 이하이거나, 30% 이상이지만 80% 이하이거나, 40%

이상이지만 80% 이하이거나, 50% 이상이지만 80% 이하이거나, 또는 60% 이상이지만 80% 이하인 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이러한 mTOR 억제를 제공한다.

[0206] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상이지만 70% 이하이거나, 10% 이상이지만 70% 이하이거나, 15% 이상이지만 70% 이하이거나, 20% 이상이지만 70% 이하이거나, 30% 이상이지만 70% 이하이거나, 40% 이상이지만 70% 이하이거나, 또는 50% 이상이지만 70% 이하인 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이러한 mTOR 억제를 제공한다.

[0207] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상이지만 60% 이하이거나, 10% 이상이지만 60% 이하이거나, 15% 이상이지만 60% 이하이거나, 20% 이상이지만 60% 이하이거나, 30% 이상이지만 60% 이하이거나, 또는 40% 이상이지만 60% 이하인 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이러한 mTOR 억제를 제공한다.

[0208] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상이지만 50% 이하이거나, 10% 이상이지만 50% 이하이거나, 15% 이상이지만 50% 이하이거나, 20% 이상이지만 50% 이하이거나, 30% 이상이지만 50% 이하이거나, 또는 40% 이상이지만 50% 이하인 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이러한 mTOR 억제를 제공한다.

[0209] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상이지만 40% 이하이거나, 10% 이상이지만 40% 이하이거나, 15% 이상이지만 40% 이하이거나, 20% 이상이지만 40% 이하이거나, 30% 이상이지만 40% 이하이거나, 또는 35% 이상이지만 40% 이하인 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이러한 mTOR 억제를 제공한다.

[0210] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상이지만 30% 이하이거나, 10% 이상이지만 30% 이하이거나, 15% 이상이지만 30% 이하이거나, 20% 이상이지만 30% 이하이거나, 또는 25% 이상이지만 30% 이하인 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이러한 mTOR 억제를 제공한다.

[0211] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상이지만 20% 이하이거나, 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상이지만 30% 이하이거나, 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상이지만 35% 이하이거나, 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상이지만 40% 이하이거나, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상이지만 45% 이하인 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이러한 mTOR 억제를 제공한다.

[0212] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상이지만 90% 이하인 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이러한 mTOR 억제를 제공한다.

[0213] 본원에서 논의된 바와 같이, mTOR 억제 정도는 P70 S6K 억제 정도에 의해 표현될 수 있고, 예를 들어, mTOR 억제 정도가 P70 S6K 활성의 감소 수준에 의해, 예를 들어, P70 S6K 기질의 인산화의 감소에 의해 결정될 수 있다. mTOR 억제 수준이 본원에 기술된 방법에 의해, 예를 들어, 불레이 검정법에 의해 평가될 수 있다.

[0214] 달리 특정되지 않는 한, "아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열"은 서로의 축퇴성 베전이고 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 모든 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 단백질 또는 RNA를 코딩하는 뉴클레오티드 서열이라는 구절은 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열이 일부 베전에서 인트론(들)을 함유할 수 있다는 점에서 인트론을 또한 포함할 수 있다.

[0215] 본 발명의 문맥에서, 통상적으로 발생하는 핵산 염기에 대한 하기의 약어가 사용된다. "A"는 아데노신을 지칭하고, "C"는 시토신을 지칭하고, "G"는 구아노신을 지칭하며, "T"는 티미딘을 지칭하고, "U"는 우리딘을 지칭한다.

[0216] 본원에서 사용된 경우에, 용어 "취득하다" 또는 "취득함"은 물리적 실체 (예를 들어, 샘플), 또는 값, 예를 들어, 수치, 또는 영상의 소유를 이러한 물리적 실체 또는 값을 "직접적으로 취득함" 또는 "간접적으로 취득함"에 의해 수득하는 것을 지칭한다. "직접적으로 취득함"은 물리적 실체 또는 값을 수득하기 위해 공정을 수행하는 것 (예를 들어, 합성 또는 분석 방법을 수행하거나, 샘플을 검출 시약과 접촉시키거나, 또는 샘플로부터 신호를 포착하는 것)을 의미한다. "간접적으로 취득함"은 물리적 실체 또는 값을 또 다른 단체 또는 공급원 (예를 들어, 이러한 물리적 실체 또는 값을 직접적으로 취득한 제3자 실험실)으로부터 제공받는 것을 지칭한다. 물리적 실체를 직접적으로 취득하는 것은 물리적 물질의 물리적 변화를 포함하는 공정을 수행하는 것을 포함한다. 예시적인 변화는 2개 이상의 출발 물질로부터 물리적 실체를 제조하는 것, 물질을 전단 또는 단편화하는 것, 물질을 분리 또는 정제하는 것, 2개 이상의 별도의 실체를 혼합물로 조합하는 것, 공유 또는 비-공유 결합을 파괴하거나 형성시키는 것을 포함하는 화학 반응을 수행하는 것을 포함한다. 값을 직접적으로 취득하는 것은 샘플 또는 또 다른 물질에서의 물리적인 변화를 포함하는 공정을 수행하는 것, 예를 들어, 물질, 예를 들어, 샘플, 분석물 또는 시약에서의 물리적인 변화를 포함하는 분석 공정 (때때로 본원에서 "물리적 분석"으로 지칭됨)을 수

행하는 것, 분석 방법, 예를 들어, 하기 중 하나 이상을 포함하는 방법을 수행하는 것을 포함한다: 물질, 예를 들어, 분석물, 또는 이의 단편 또는 기타 유도체를 또 다른 물질로부터 분리 또는 정제함; 분석물, 또는 이의 단편 또는 기타 유도체를 또 다른 물질, 예를 들어, 완충제, 용매 또는 시약과 조합함; 또는 분석물, 또는 이의 단편 또는 기타 유도체의 구조를 변화시킴, 예를 들어, 분석물의 제1 원자와 제2 원자 사이의 공유 또는 비-공유 결합을 파괴하거나 형성시킴으로써 변화시킴; 신호, 예를 들어, 빛을 기초로 하는 신호, 예를 들어, 형광 신호를 유도하거나 수집함; 또는 시약 또는 이의 단편 또는 기타 유도체의 구조를 변화시킴, 예를 들어, 시약의 제1 원자와 제2 원자 사이의 공유 또는 비-공유 결합을 파괴하거나 형성시킴으로써 변화시킴. 직접적으로 값을 취득하는 것은, 예를 들어, 검출기 상에서의 광자의 충돌에 반응한 전자 상태의 변화의 경우에, 컴퓨터 또는 검출 장치, 예를 들어, 스캐너가 사용되는 방법을 포함한다. 직접적으로 값을 취득하는 것은 샘플로부터 신호를 포착하는 것을 포함한다.

[0217]

용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오티드"는 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA) 및 이의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 한정되지 않는 한, 이러한 용어는 기준 핵산과 결합 성질이 유사하고 천연 발생 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오티드의 공지된 유사체를 함유하는 핵산을 포함한다. 달리 지시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 명시적으로 지시된 서열뿐만 아니라, 이의 보존적으로 변형된 변이체 (예를 들어, 축퇴성 코돈 치환), 대립유전자, 오르토로그, SNP, 및 상보적 서열을 또한 묵시적으로 포함한다. 구체적으로, 하나 이상의 선택된 (또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성시킴으로써 축퇴성 코돈 치환이 달성될 수 있다 (문헌 [Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)]; [Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)]; 및 [Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)]).

[0218]

면역원성 조성물의 용어 "비경구" 투여는, 예를 들어, 피하 (s.c.), 정맥내 (i.v.), 근육내 (i.m.), 또는 흉골내 주사, 종양내, 또는 주입 기술을 포함한다.

[0219]

용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 상호교환가능하게 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유결합으로 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 2개 이상의 아미노산을 함유하여야 하고, 단백질 또는 펩티드의 서열을 이를 수 있는 아미노산의 최대 개수는 제한되지 않는다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용된 경우에, 이러한 용어는 짧은 쇄 (관련 기술 분야에서, 예를 들어, 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고미로 또한 통상적으로 지칭됨), 및 더 긴 쇄 (일반적으로 관련 기술 분야에서 단백질로 지칭되고, 이의 다수의 유형이 있음) 양쪽 모두를 지칭한다. "폴리펩티드"는, 예를 들어, 생물학적으로 활성인 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 특히 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 또는 이의 조합물을 포함한다.

[0220]

"전구약물" 또는 "전구-약물"은 대상체의 신체 내에서 약물로 프로세싱되는 화합물을 지칭한다. 한 실시양태에서, 프로세싱은 결합, 예를 들어, 공유 결합의 파괴 또는 형성을 포함한다. 전형적으로, 공유 결합의 파괴는 약물을 방출한다.

[0221]

면역 반응의 맥락에서의 용어 "촉진하다" 또는 "강화하다"는 면역 반응의 증가, 예를 들어, 암 세포를 표적화하고/하거나 사멸시키고, 병원체 및 병원체에 감염된 세포를 표적화하고/하거나 사멸시키는 면역 세포의 능력, 및 백신 접종 후의 보호 면역의 증가를 특히 지칭한다. 일부 실시양태에서, 보호 면역은 동일한 항원을 발현하는 병원체에 의한 후속 감염에 대해 보호하기 위한 충분한 면역 반응 (예컨대 항체 역가)의 존재를 지칭한다.

[0222]

용어 "예방"은 질환 또는 질환 상태의 방지 또는 이에 대한 보호 치료를 지칭한다. 예방은 완전할 수 있고, 예를 들어, 질환 또는 질환 상태가 완전히 부재할 수 있다. 예방은 부분적일 수도 있어서, 대상체에서 질환 또는 질환 상태가 발생할 가능성이 예방 치료를 받지 않은 대상체보다 덜 발생할 것이다.

[0223]

본원에서 사용된 경우에, 용어 "라파마이신"은 라파마이신의 소형 분자 유사체를 지칭한다.

[0224]

용어 "재조합 항체"는 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체, 예를 들어, 박테리오파지 또는 효모 발현 시스템에 의해 발현된 항체를 지칭한다. 이러한 용어는 항체를 코딩하고 항체 단백질을 발현하는 DNA 분자 또는 항체를 특정하는 아미노산 서열로서, 관련 기술 분야에서 이용가능하고 주지되어 있는 재조합 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 수득된 DNA 또는 아미노산 서열의 합성에 의해 생성된 항체를 의미하는 것으로 또한 해석되어야 한다.

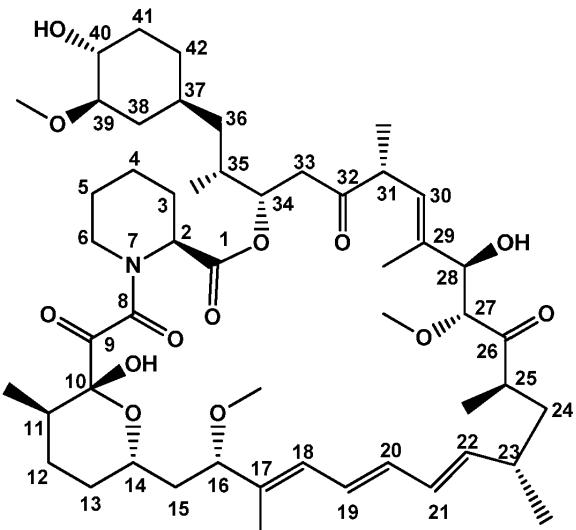
- [0225] 용어 "신호 전달 경로"는 세포의 한 부분으로부터 세포의 또 다른 부분으로의 신호 전송에서 역할을 하는 다양한 신호 전달 분자들 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. "세포 표면 수용체"라는 구절은 신호를 수신할 수 있고 세포막을 가로질러 신호를 전송할 수 있는 분자 및 분자 복합체를 포함한다.
- [0226] 용어 "특이적으로 결합한다"는 샘플 내에 존재하는 동족 결합 파트너 (예를 들어, T 세포 상에 존재하는 분자) 단백질을 인식하고 이와 결합하는 항체 또는 리간드를 지칭하지만, 이러한 항체 또는 리간드는 실질적으로 샘플 내의 다른 분자를 인식하거나 이와 결합하지 않는다.
- [0227] 용어 "대상체"는 면역 반응이 도출될 수 있는 임의의 살아 있는 생물 (예를 들어, 포유동물, 인간)을 지칭한다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 대상체는 임의의 연령일 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 노인 인간 대상체, 예를 들어, 65세 이상일 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 노인이 아닌 인간 대상체, 예를 들어, 65세 미만이다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간 소아 대상체, 예를 들어, 18세 이하이다. 한 실시양태에서, 대상체는 성인 대상체, 예를 들어, 18세 초과이다.
- [0228] 용어 "치료적"은 치료를 지칭한다. 치료적 효과는 질환 상태의 감소, 억제, 경감, 또는 근절에 의해 수득된다.
- [0229] 용어 "종양 항원" 또는 "과증식성 장애 항원" 또는 "과증식성 장애와 연관된 항원"은 특정한 과증식성 장애에 통상적인 항원을 지칭한다. 특정 측면에서, 본 발명의 과증식성 장애 항원은 원발성 또는 전이성 흑색종, 흉선종, 림프종, 육종, 폐암, 간암, 비-호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 백혈병, 자궁암, 자궁경부암, 방광암, 신장암 및 선암종 예컨대 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 암으로부터 유래된다.
- [0230] 본원에서 사용된 용어 "단위 투여 형태"는 1회 투여에 적절한 투여량을 지칭한다. 예를 들어, 단위 투여 형태는 정제, 캡슐, 또는 전달 장치, 예를 들어, 주사기 또는 정맥내 드립 백(drip bag) 내에 배치된 치료제의 양일 수 있다. 한 실시양태에서, 단위 투여 형태는 단일 투여로 투여된다. 한 실시양태에서, 1개를 초과하는 단위 투여 형태, 예를 들어, 2개의 정제가 동시에 투여될 수 있다. 용어 "백신"은 활성 면역을 일으키도록 신체 내로 주사되거나 또는 다른 방식으로 도입되는 항원 (예를 들어, 특히, 불활성화된 감염체, 또는 감염체의 일부분, 종양 항원)을 일반적으로 함유하는 항원 또는 항원성 모이어티의 조성물, 예컨대 혼탁액 또는 용액을 지칭한다. 백신을 구성하는 항원 또는 항원성 모이어티는 살아 있는 미생물 또는 죽은 미생물, 또는 미생물 또는 기타 세포 (종양 세포를 포함하지만 이에 한정되지 않음)로부터 정제된 천연 생성물, 합성 생성물, 유전자 조작 단백질, 웹티드, 다당류 또는 유사 생성물 또는 알레르기 항원일 수 있다. 항원 또는 항원성 모이어티는 단백질, 웹티드, 다당류 또는 유사 생성물의 서브유닛일 수도 있다.
- [0231] 범위: 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 측면이 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식으로 기술하는 것은 단지 편리 및 간결함을 위한 것이고, 본 발명의 범주에 대한 불변성 제한으로 해석되지 않아야 함을 이해하여야 한다. 따라서, 범위를 기술하는 것은 이러한 범위 내의 모든 가능한 하위 범위, 뿐만 아니라 개별적인 수치를 명확하게 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위를 기술하는 것은 하위 범위 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 뿐만 아니라 이러한 범위 내의 개별적인 수치, 예를 들어, 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 명확하게 개시한 것으로 간주되어야 한다. 또 다른 예로서, 95-99% 동일성과 같은 범위는 동일성이 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인 것을 포함하고, 96-99%, 96-98%, 96-97%, 97-99%, 97-98% 및 98-99% 동일성과 같은 하위 범위를 포함한다. 이는 범위의 폭을 불문하고 적용된다.
- [0232] 용어 "T 세포의 제제"는 하나 이상의 T 세포를 포함하는 제제를 지칭한다. 한 실시양태에서, 이는 말초혈과 비교하여 T 세포에 대해 강화된다.
- [0233] 용어 "실질적으로 정제된" 세포는 다른 세포 유형이 본질적으로 없는 세포를 지칭한다. 실질적으로 정제된 세포는 정상적으로는 이의 천연 발생 상태에서 회합되는 다른 세포 유형으로부터 분리된 세포를 지칭할 수도 있다. 일부 경우에, 실질적으로 정제된 세포의 집단은 세포의 균질한 집단을 지칭한다. 다른 경우에, 이러한 용어는 이의 천연 상태에서 천연적으로 회합되는 세포로부터 분리된 세포를 단순히 지칭한다. 일부 측면에서, 세포는 시험관 내에서 배양된다. 다른 측면에서, 세포는 시험관 내에서 배양되지 않는다.
- [0234] mTOR 억제제
- [0235] 본원에서 사용된 경우에, 용어 "mTOR 억제제"는 세포 내의 mTOR 키나제를 억제하는 화합물 또는 리간드, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 지칭한다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 알로스테릭 억제제이다. 한 실시양태

에서, mTOR 억제제는 촉매성 억제제이다.

[0236] 알로스테릭 mTOR 억제제는 중성 삼환식 화합물인 라파마이신 (시룰리무스), 라파마이신-관련 화합물 (라파마이신과 구조적 및 기능적으로 유사한 화합물이고, 예를 들어, 라파마이신 유도체, 라파마이신 유사체 (라팔로그로 또한 지칭됨)를 포함함), 및 mTOR 활성을 억제하는 기타 마크롤리드 화합물을 포함한다.

[0237] 라파마이신은 화학식 A에서 제시된 구조의 스트렙토미세스 히그로스코피쿠스 (*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생산된 공지된 마크롤리드 항생제이다.

[0238] [화학식 A]



[0239]

[0240] 예를 들어, 문헌 [McAlpine, J.B., et al., *J. Antibiotics* (1991) 44: 688]; [Schreiber, S.L., et al., *J. Am. Chem. Soc.* (1991) 113: 7433]; 미국 특허 번호 3,929,992를 참조한다. 다양한 번호매김 체계가 라파마이신에 대해 제안되어 있다. 혼동을 피하기 위해, 특정 라파마이신 유사체가 본원에서 명명될 때, 이러한 명칭은 화학식 A의 번호매김 체계를 사용하는 라파마이신과 관련하여 제공된다.

[0241] 본 발명에서 유용한 라파마이신 유사체는, 예를 들어, 라파마이신의 시클로헥실 고리 상의 히드록실 기가 OR₁ [식 중, R₁은 히드록시알킬, 히드록시알콕실알킬, 아실아미노알킬 또는 아미노알킬이다]로 교체된 0-치환 유사체; 예를 들어, RAD001 (미국 5,665,772 및 WO94/09010 (이의 내용은 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같이 에버롤리무스로 또한 공지됨)이다. 기타 적절한 라파마이신 유사체는 26번 또는 28번 위치에서 치환된 것들을 포함한다. 예를 들어 미국 6,015,815, WO95/14023 및 WO99/15530 (이의 내용은 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같이, 라파마이신 유사체는 상기 언급된 유사체의 에피머, 특히 40번, 28번 또는 26번 위치에서 치환된 유사체의 에피머일 수 있고, 임의적으로 추가로 수소화될 수 있으며, 예를 들어 ABT578 (조타롤리무스로 또한 공지됨) 또는 미국 7,091,213, WO98/02441 및 WO01/14387 (이의 내용은 참고로 포함됨)에 기술된 라파마이신 유사체, 예를 들어 AP23573 (리다포롤리무스로 또한 공지됨)이다.

[0242] 미국 5,665,772로부터의 본 발명에서 사용하기에 적절한 라파마이신 유사체의 예는 40-0-벤질-라파마이신, 40-0-(4'-히드록시메틸)벤질-라파마이신, 40-0-[4'-(1,2-디히드록시에틸)]벤질-라파마이신, 40-0-알릴-라파마이신, 40-0-[3'-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4(S)-일)-프로프-2'-엔-1'-일]-라파마이신, (2'E,4'S)-40-0-(4',5'-디히드록시펜트-2'-엔-1'-일)-라파마이신, 40-0-(2-히드록시)에톡시카르보닐메틸-라파마이신, 40-0-(2-히드록시)에틸-라파마이신, 40-0-(3-히드록시)프로필-라파마이신, 40-0-(6-히드록시)헥실-라파마이신, 40-0-[2-(2-히드록시)에톡시]에틸-라파마이신, 40-0-[3(S)-2,2-디메틸디옥솔란-3-일]메틸-라파마이신, 40-0-[2(S)-2,3-디히드록시프로프-1-일]-라파마이신, 40-0-(2-아세톡시)에틸-라파마이신, 40-0-(2-니코티노일옥시)에틸-라파마이신, 40-0-[2-(N-모르폴리노)아세톡시]에틸-라파마이신, 40-0-(2-N-이미다졸릴아세톡시)에틸-라파마이신, 40-0-[2-(N-메틸-N'-페페라지닐)아세톡시]에틸-라파마이신, 39-0-데스메틸-39,40-0,0-에틸렌-라파마이신, (26R)-26-디히드로-40-0-(2-히드록시)에틸-라파마이신, 40-0-(2-아미노에틸)-라파마이신, 40-0-(2-아세트아미노에틸)-라파마이신, 40-0-(2-니코틴아미도에틸)-라파마이신, 40-0-(2-(N-메틸-이미다조-2'-일카르브에톡스아미도)에틸)-라파마이신, 40-0-(2-에톡시카르보닐아미노에틸)-라파마이신, 40-0-(2-톨릴술폰아미도에틸)-라파마이신 및 40-0-[2-

(4', 5'-디카르보에톡시-1', 2', 3'-트리아졸-1'-일)-에틸]-라파마이신을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0243] 본 발명에서 유용한 기타 라파마이신 유사체는 라파마이신의 시클로헥실 고리 상의 히드록실 기 및/또는 28번 위치의 히드록실 기가 히드록시에스테르 기로 교체된 유사체이고, 예를 들어, 미국 RE44,768에서 확인되는 라파마이신 유사체, 예를 들어 템시롤리무스가 공지되어 있다.

[0244] 본 발명에서 유용한 기타 라파마이신 유사체는, 예를 들어, W095/16691 및 W096/41807 (이의 내용은 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같이, 16번 위치의 메톡시 기가 또 다른 치환체, 바람직하게는 (임의적으로 히드록시-치환된) 알카닐옥시, 벤질, 오르토메톡시벤질 또는 클로로벤질로 교체되고/되거나 39번 위치의 메톡시 기가 39번 탄소와 함께 결실되어 라파마이신의 시클로헥실 고리가 39번 위치의 메톡시 기가 결여된 시클로펜틸 고리가 된 것을 포함한다. 이러한 유사체는 라파마이신의 40번 위치의 히드록시가 알킬화되고/되거나 32번 카르보닐이 환원되도록 추가로 변형될 수 있다.

[0245] W095/16691로부터의 라파마이신 유사체는 16-데메톡시-16-(펜트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-(부트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-(프로파르길)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-(4-히드록시-부트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-벤질옥시-40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 16-데메톡시-16-벤질옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-오르토-메톡시벤질-라파마이신, 16-데메톡시-40-0-(2-메톡시에틸)-16-펜트-2-이닐)옥시-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-포르밀-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-히드록시메틸-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-카르복시-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-(4-메틸-페페라진-1-일)카르보닐-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-[N-메틸, N-(2-피리딘-2-일-에틸)]카르바모일-42-노르-라파마이신 및 39-데메톡시-40-데스옥시-39-(p-톨루엔솔포닐히드라조노메틸)-42-노르-라파마이신을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0246] W096/41807로부터의 라파마이신 유사체는 32-데옥소-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-데옥소-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-데옥소-40-0-(2-히드록시-에틸)-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-(S)-디히드로-40-0-(2-히드록시-에틸)-라파마이신, 32(S)-디히드로-40-0-(2-메톡시)에틸-라파마이신 및 32(S)-디히드로-40-0-(2-히드록시-에틸)-라파마이신을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0247] 또 다른 적절한 라파마이신 유사체는 미국 2005/0101624 (이의 내용은 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같은 우미롤리무스이다.

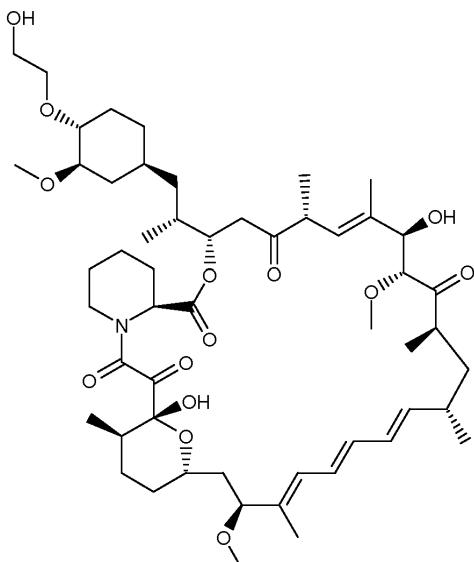
[0248] 포유동물 세포에서, 라파마이신의 표적인 (mTOR) 키나제는 mTORC1 복합체 또는 mTORC2 복합체로 기술되는 다중 단백질 복합체로서 존재하고, 이는 영양소 및 에너지의 이용가능성을 감지하고, 성장 인자 및 스트레스 신호전달로부터의 입력을 통합한다. mTORC1 복합체는 알로스테릭 mTOR 억제제 예컨대 라파마이신에 대해 민감성이고, mTOR, G β L, 및 mTOR의 조절 관련 단백질 (랩터(raptor))로 구성되며, 웨티딜-프롤릴 이소머라제 FKBP12 단백질 (FK506-결합 단백질 1A, 12 kDa)에 결합한다. 대조적으로, mTORC2 복합체는 mTOR, G β L, 및 mTOR의 라파마이신-불감성 동반 단백질 (릭터(rictor))로 구성되고, 시험관 내에서 FKBP12 단백질에 결합하지 않는다.

[0249] mTORC1 복합체는 단백질 번역 제어에서 수반되어, 성장 및 증식 조절을 위한 성장 인자 및 영양소 민감성 기구로서 작동하는 것으로 나타났다. mTORC1은 하기의 2가지 주요 하류 기질을 통해 단백질 번역을 조절한다: P70 S6 키나제 (이는 차례로 리보솜 단백질 P70 S6을 인산화시킨다), 및 진핵생물 번역 개시 인자 4E 결합 단백질 1 (4EBP1) (이는 eIF4E 조절 캡(cap)-의존적 번역의 조정에서 핵심 역할을 한다). mTORC1 복합체는 세포의 에너지 및 영양소 항상성에 대응하여 세포 성장을 조절하고, mTORC1의 탈조절이 광범위한 인간 암에서 통상적이다. mTORC2의 기능은 Akt의 인산화를 통한 세포 생존의 조절 및 액틴 세포골격 동역학의 조정을 수반한다.

[0250] mTORC1 복합체는 대부분 라파마이신의 작용 방식에 기인하여 알로스테릭 mTOR 억제제 예컨대 라파마이신 및 유도체에 민감성인데, 이러한 작용 방식은 FKBP12와의 세포내 복합체의 형성 및 mTOR의 FKBP12-라파마이신 결합 (FRB) 도메인에 결합하는 것을 수반한다. 이는 mTORC1의 형상 변화를 초래하고, 이러한 변화는 이의 스캐폴드 단백질인 랩터와의 상호작용을 변경 및 약화시켜, 차례로 기질 예컨대 P70 S6K1이 mTOR에 접근하여 인산화되는 것을 방해하는 것으로 여겨진다. 라파마이신 및 라팔로그 예컨대 RAD001은 양성 및 악성 증식 장애 양쪽 모두와 연관된 mTOR의 과다활성화를 억제함으로써 임상적 타당성을 획득하였다.

[0251] RAD001 (다르게는 에버롤리무스 (아피니토르(Afinitor)®로 공지됨)은 화학명이 (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-12-{(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-히드록시-에톡시)-3-메톡시시클로헥실]-1-메틸에틸}-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-11,36-디

옥사-4-아자-트리시클로[30.3.1.04,9]헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-2,3,10,14,20-펜타논이고, 이의 화학 구조는 하기와 같다:



[0252]

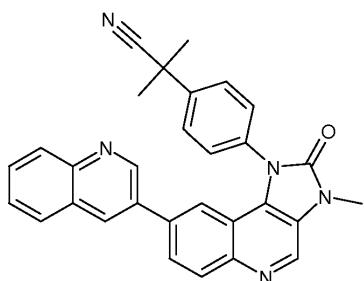
[0253] 에버롤리무스는 진행성 신장암의 치료를 위한 FDA 승인 약물이고, 종양학에서의 몇몇 다른 III상 임상 실험에서 연구 중이다. 전임상 연구는 에버롤리무스가, 아마도 라파마이신 민감성 mTORC1 기능의 억제를 통해, 시험관내 및 생체 내 양쪽 모두에서 광범위한 종양 세포주의 증식을 억제할 수 있다는 것을 나타냈다. 에버롤리무스는, 라파마이신의 유도체로서, mTORC1 기능의 일부, 즉 P70 S6 키나제 (P70 S6K) 및 하류 P70 S6K 기질 P70 S6을 억제하는 것에서 고도로 강력한 알로스테릭 mTOR 억제제이다. 에버롤리무스 (및 기타 라파마이신 유사체)와 같은 알로스테릭 mTOR 억제제는 mTORC2 경로, 또는 이의 결과적인 Akt 신호전달의 활성화를 억제하는 것에서 거의 효과가 없거나 효과가 없다. 알로스테릭 mTOR 억제제의 추가적인 예는 시룰리무스 (라파마이신, AY-22989), 40-[3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신 (템시룰리무스 또는 CCI-779로도 칭해짐) 및 리다포롤리무스 (AP-23573/MK-8669)를 포함한다. 알로스테릭 mTOR 억제제의 기타 예는 조타롤리무스 (ABT578) 및 우미롤리무스를 포함한다.

[0254]

대안적으로 또는 추가적으로, 촉매성인 ATP-경쟁적 mTOR 억제제는 mTOR 키나제 도메인을 직접적으로 표적화하고, mTORC1 및 mTORC2 양쪽 모두를 표적화하는 것으로 발견되었다. 또한 이들은 라파마이신과 같은 알로스테릭 mTOR 억제제보다 더욱 완전한 mTORC1의 억제제인데, 이들이 라파마이신-저항성 mTORC1 출력물 예컨대 4EBP1-T37/46 인산화 및 캡-의존적 번역을 조절하기 때문이다.

[0255]

BEZ235는 화학명이 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디하드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴인 하기의 화학 구조의 촉매성 mTOR 억제제이다:



[0256]

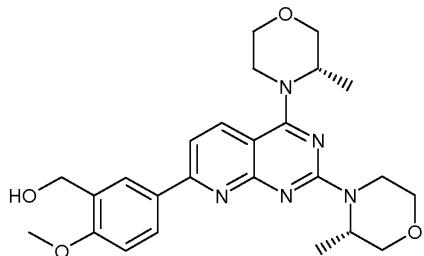
[0257] BEZ235는 이의 모노토실레이트 염 형태로도 사용될 수 있다. BEZ235의 합성이 WO2006/122806에 기술되어 있다.

[0258]

촉매성 mTOR 억제제로서, BEZ235는 라파마이신 민감성 기능 (P70 S6K의 인산화, 및 후속적으로 P70 S6의 인산화) 및 라파마이신 불감성 기능 (4EBP1의 인산화) 양쪽 모두를 포함하여, mTORC1 복합체의 완전한 기능을 폐쇄시킬 수 있다. BEZ235는 사용된 약물 농도에 따라 효과가 차별적이어서, 낮은 농도 (100 nmol/L 미만)에서는 mTOR 억제가 우세하지만, 상대적으로 더 높은 농도 (약 500 nmol/L)에서는 이중 PI3K/mTOR 억제가 우세하다

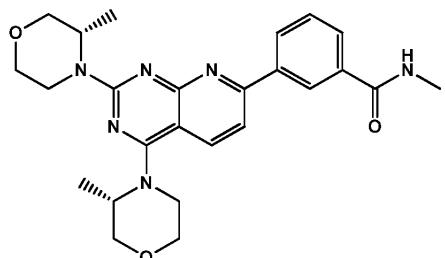
(Serra et al., 2008).

- [0259] 문헌에 기술된 또 다른 촉매성 mTOR 억제제는 화학명이 {5-[2,4-비스-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메톡시-페닐}-메탄올인 하기 화학 구조의 CCG168 (다르게는 AZD-8055로 공지됨, 문헌 [Chresta, C.M., et al., Cancer Res, 2010, 70(1), 288-298])이다:



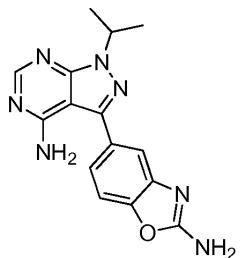
[0260]

- [0261] 문헌에 기술된 또 다른 촉매성 mTOR 억제제는 하기 화학 구조의 3-[2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸벤즈아미드 (W009104019)이다:



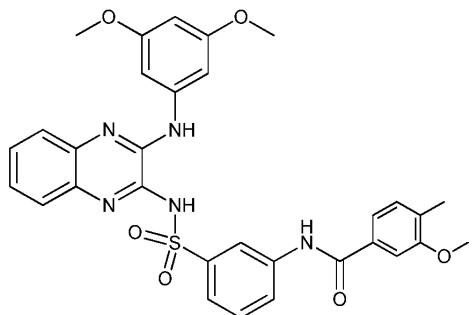
[0262]

- [0263] 문헌에 기술된 또 다른 촉매성 mTOR 억제제는 하기 화학 구조의 3-(2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (WO10051043 및 WO2013023184)이다:



[0264]

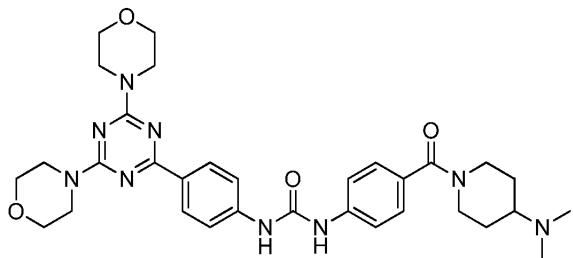
- [0265] 문헌에 기술된 또 다른 촉매성 mTOR 억제제는 하기 화학 구조의 N-(3-(N-(3-((3,5-디메톡시페닐)아미노)퀴녹살린-2-일)슬파모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드 (W007044729 및 W012006552)이다:



[0266]

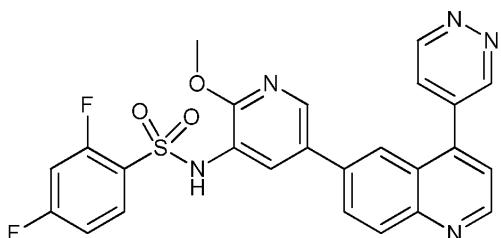
- [0267] 문헌에 기술된 또 다른 촉매성 mTOR 억제제는 화학명이 1-[4-[4-(디메틸아미노)페리딘-1-카르보닐]페닐]-3-[4-(4,6-디모르폴리노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아인 하기 화학 구조의 PKI-587 (Venkatesan, A.M., J.

Med. Chem., 2010, 53, 2636-2645)이다:



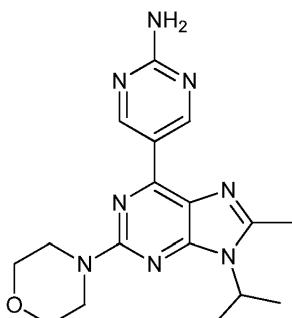
[0268]

문현에 기술된 또 다른 촉매성 mTOR 억제제는 화학명이 2,4-디플루오로-N-{2-메톡시-5-[4-(4-페리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-페리디닐}벤젠솔폰아미드인 하기 화학 구조의 GSK-2126458 (ACS Med. Chem. Lett., 2010, 1, 39-43)이다:



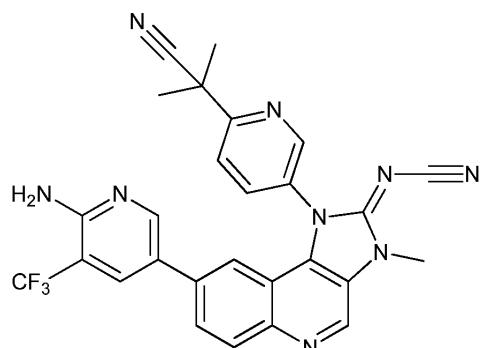
[0270]

문현에 기술된 또 다른 촉매성 mTOR 억제제는 하기 화학 구조의 5-(9-이소프로필-8-메틸-2-모르폴리노-9H-퓨린-6-일)페리미딘-2-아민 (WO10114484)이다:



[0272]

문현에 기술된 또 다른 촉매성 mTOR 억제제는 하기 화학 구조의 (E)-N-(8-(6-아미노-5-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-1-(6-(2-시아노프로판-2-일)페리딘-3-일)-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2(3H)-일리텐)시안아미드 (WO12007926)이다:



[0274]

촉매성 mTOR 억제제의 추가적인 예는 8-(6-메톡시-페리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-페라진-1-일)-3-트리플루오로메틸

-페닐)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온 (WO2006/122806) 및 Ku-0063794 (문헌 [Garcia-Martinez JM, et al., Biochem J., 2009, 421(1), 29-42]. Ku-0063794는 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR)의 특이적 억제제이다.)를 포함한다. WYE-354는 촉매성 mTor 억제제의 또 다른 예이다 (Yu K, et al. (2009). Biochemical, Cellular, and In vivo Activity of Novel ATP-Competitive and Selective Inhibitors of the Mammalian Target of Rapamycin. Cancer Res. 69(15): 6232-6240).

[0276] 본 발명에 따라 유용한 mTOR 억제제는 상기의 것들 중 임의의 것의 전구약물, 유도체, 제약상 허용되는 염, 또는 이의 유사체를 또한 포함한다.

[0277] mTOR 억제제, 예컨대 RAD001은 본원에 기술된 특정 투여량을 기초로 관련 기술 분야에 잘 확립되어 있는 방법을 기초로 전달용으로 제형될 수 있다. 특히, 미국 특허 6,004,973 (본원에 참고로 포함됨)은 본원에 기술된 mTOR 억제제와 함께 사용할 수 있는 제형의 예를 제공한다.

하류 억제제

[0278] 다수의 본원에 기술된 방법은, 예를 들어, PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 수준을 증가시키기 위해, PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 수준을 감소시키기 위해, PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 비를 증가시키기 위해, 나이브 T 세포의 수준을 증가시키기 위해, 또는 기억 T 세포 전구체의 개수 또는 기억 T 세포 전구체 마커의 발현 수준을 증가시키기 위해, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제의 사용에 의존적이다. 임의의 이러한 방법은, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제 대신에, 경로의 하류 요소, 예를 들어, P70 S6K 또는 mTORC1의 억제제의 투여로 또한 실행될 수 있다. P70 S6K의 억제제의 예는 PF-4708671 (화이자(Pfizer)) 또는 LY2584702 토실레이트 (일라이 릴리(Eli Lilly))를 포함한다. mTORC1의 억제제의 예는 mTORC1을 특이적으로 억제하지만 mTORC2는 억제하지 않는 알로스테릭 mTOR 억제제를 포함한다. 한 실시양태에서, 하류 억제제는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 수준을 증가시키거나, PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 수준을 감소시키거나, PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 비를 증가시키거나, 나이브 T 세포의 수준을 증가시키거나, 또는 기억 T 세포 전구체의 개수 또는 기억 T 세포 전구체 마커의 발현 수준을 증가시키는데 효과적인 용량으로 투여된다.

mTOR 억제의 평가

[0279] mTOR는 키나제 P70 S6을 인산화시킴으로써, P70 S6K를 활성화시키고, P70 S6K가 이의 기질을 인산화시키는 것을 허용한다. mTOR 억제 정도가 P70 S6K 억제 정도로서 표현될 수 있고, 예를 들어, mTOR 억제 정도가 P70 S6K 활성의 감소 수준에 의해, 예를 들어, P70 S6K 기질의 인산화의 감소에 의해 결정될 수 있다. 억제제의 부재 하에, 예를 들어, 억제제의 투여 전에, 그리고 억제제의 존재 하에 또는 억제제의 투여 후에 P70 S6K 활성 (기질을 인산화시키는 P70 S6K의 능력)을 측정함으로써 mTOR 억제 수준을 결정할 수 있다. P70 S6K 억제 수준이 mTOR 억제 수준을 제공한다. 따라서, P70 S6K가 40%만큼 억제되면, P70 S6K 활성에 의해 측정된 바와 같은 mTOR 활성이 40%만큼 억제된다. 본원에서 언급된 억제 정도 또는 수준은 투약 간격에 걸친 평균 억제 수준이다. 예를 들어, 억제제가 1주일에 1번 제공되면, 억제 수준은 이러한 간격, 즉 1주일에 걸친 평균 억제 수준에 의해 제공된다.

[0280] 문헌 [Boulay et al., Cancer Res, 2004, 64:252-61] (이에 의해 참고로 포함됨)에 mTOR 억제 수준을 평가하는데 사용될 수 있는 검정법 (본원에서 불레이 검정법으로 지칭됨)이 교시되어 있다. 한 실시양태에서, 이러한 검정법은 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001의 투여 전 및 후의 생물학적 샘플로부터의 P70 S6 키나제 활성의 측정에 의존적이다. mTOR 억제제로의 치료 후의 미리 선택된 시간에, 예를 들어, 치료하고 나서 24, 48, 및 72시간 후에 샘플을 취할 수 있다. 생물학적 샘플, 예를 들어, 피부 또는 말초혈 단핵 세포 (PBMC)로부터의 샘플을 사용할 수 있다. 전체 단백질 추출물을 샘플로부터 제조한다. P70 S6 키나제를 특이적으로 인식하는 항체를 사용하는 면역침전에 의해 단백질 추출물로부터 P70 S6 키나제를 단리한다. 단리된 P70 S6 키나제의 활성을 시험관내 키나제 검정법에서 측정할 수 있다. 단리된 키나제를 40S 리보솜 서브유닛 기질 (P70 S6K의 내인성 기질임) 및 감마-³²P와 함께 기질의 인산화를 허용하는 조건 하에 인큐베이션할 수 있다. 그 후, 반응 혼합물을 SDS-PAGE 겔 상에서 해상시킬 수 있고, 포스포르이미저(PhosphorImager)를 사용하여 ³²P 신호를 분석할 수 있다. 40S 리보솜 서브유닛의 크기에 상응하는 ³²P 신호가 인산화된 기질 및 P70 S6K의 활성을 나타낸다. 인산화된 기질의 ³²P 신호의 면적 및 강도를 정량하고 (예를 들어, 몰래큘러 다이나믹스(Molecular Dynamics)의 이

미지퀀트(ImageQuant)를 사용함), 정량된 신호에 임의의 단위값을 할당하고, 투여 후로부터의 값을 투여 전으로부터의 값 또는 기준값과 비교함으로써 키나제 활성의 증가 및 감소를 계산할 수 있다. 예를 들어, 하기 식으로 키나제 활성의 억제 백분율을 계산할 수 있다: $1 - (\text{투여 후에 수득된 값}/\text{투여 전에 수득된 값}) \times 100$. 상기 기술된 바와 같이, 본원에서 언급된 억제 정도 또는 수준은 투약 간격에 걸친 평균 억제 수준이다.

[0283] 키나제 활성, 예를 들어, P70 S6 키나제 활성의 평가 방법이 미국 7,727,950 (이에 의해 참조로 포함됨)에서 또한 제공된다.

[0284] PD1 음성 대 PD1 양성 T 세포의 비의 변화에 의해 mTOR 억제 수준을 또한 평가할 수 있다. 관련 기술 분야에 공지된 방법에 의해 말초혈로부터의 T 세포가 PD1 음성 또는 양성으로서 확인될 수 있다.

저용량 mTOR 억제제

[0285] 본원에 기술된 방법은 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제 (라팔로그 예컨대 RAD001을 포함함)를 사용한다. 대조적으로, mTOR 경로를 전적으로 또는 거의 전적으로 억제하는 수준의 억제제는 면역억제성이고, 예를 들어, 장기 이식 거부를 방지하기 위해 사용된다. 추가적으로, mTOR를 전적으로 억제하는 고용량의 라팔로그는 또한 종양 세포 성장을 억제하고, 다양한 암을 치료하는데 사용된다 (예를 들어, 문헌 [Antineoplastic effects of mammalian target of rapamycin inhibitors. Salvadori M. World J Transplant. 2012 Oct 24;2(5):74-83]; [Current and Future Treatment Strategies for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Role of mTOR Inhibition. Finn RS. Liver Cancer. 2012 Nov;1(3-4):247-256]; [Emerging Signaling Pathways in Hepatocellular Carcinoma. Moeini A, Cornellia H, Villanueva A. Liver Cancer. 2012 Sep;1(2):83-93]; [Targeted cancer therapy - Are the days of systemic chemotherapy numbered? Joo WD, Visintin I, Mor G. Maturitas. 2013 Sep 20.]; [Role of natural and adaptive immunity in renal cell carcinoma response to VEGFR-TKIs and mTOR inhibitor. Santoni M, Berardi R, Amantini C, Burattini L, Santini D, Santoni G, Cascinu S. Int J Cancer. 2013 Oct 2]을 참조 한다).

[0286] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 현재의 임상 환경에서 사용되는 것보다 꽤 낮은 용량의 mTOR 억제제가 대상체에서의 면역 반응을 증가시키는 것 및 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비를 증가시키는 것에서 우수한 효과가 있었다는 놀라운 발견을 기초로 한다. mTOR 활성의 단지 부분적인 억제를 일으키는 저용량의 mTOR 억제제가 효과적으로 인간 대상체에서의 면역 반응을 개선할 수 있고 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비를 증가시킬 수 있었다는 것은 뜻밖이었다.

[0287] 대안적으로, 또는 추가적으로, 어떠한 이론에 의해서도 한정되기를 원치 않으면서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제가, 예를 들어, 미치료 대상체와 비교하여, 예를 들어, 적어도 일시적으로, 나이브 T 세포 개수를 증가시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 대안적으로 또는 추가적으로, 또다시 이론에 의해서 한정되기를 원치 않으면서, 충분한 양의 시간 또는 충분한 투약 후의 mTOR 억제제로의 치료가

[0288] 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, 하기 마커 중 하나 이상의 발현의 증가: CD62L^{high}, CD127^{high}, CD27⁺, 및 BCL2;

[0289] 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의, KLRG1의 발현의 감소; 및

[0290] 기억 T 세포 전구체, 예를 들어, 하기 특징 중 어느 하나 또는 그의 조합을 가진 세포의 개수의 증가: 증가된 CD62L^{high}, 증가된 CD127^{high}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2

[0291] 중 하나 이상을 발생시키고, 상기 기술된 변화 중 임의의 것이, 예를 들어, 미치료 대상체와 비교하여, 예를 들어, 적어도 일시적으로 발생하는 것으로 여겨진다 (Araki, K et al. (2009) Nature 460:108-112). 기억 T 세포 전구체는 분화 프로그램에서 초기인 기억 T 세포이다. 예를 들어, 기억 T 세포는 하기 특징 중 하나 이상이 있다: 증가된 CD62L^{high}, 증가된 CD127^{high}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및/또는 증가된 BCL2.

[0292] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001을 약 0.005-1.5 mg, 약 0.005-1.5 mg, 약 0.01-1 mg, 약 0.01-0.7 mg, 약 0.01-0.5 mg, 또는 약 0.1-0.5 mg의 농도로 포함하는 조성물을 제공하고, 예를 들어, 이를 포함하는 단위 투여 형태로서 제공한다. 추가적인 측면에서, 본 발명은 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.005-1.5 mg, 0.005-1.5 mg, 0.01-1 mg, 0.01-0.7 mg, 0.01-0.5 mg, 또는 0.1-0.5 mg의 농도로 포함하는 조성물을 제공한다. 더욱 특히, 한 측면에서, 본 발명은 mTOR 억제제,

예를 들어, RAD001을 약 0.005 mg, 0.006 mg, 0.007 mg, 0.008 mg, 0.009 mg, 0.01 mg, 0.02 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 또는 1.0 mg의 용량으로 포함하는 조성물을 제공한다. 한 측면에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001의 용량은 0.5 mg 이하이다. 더욱 추가적인 측면에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001의 용량은 약 0.5 mg이다. 추가적인 측면에서, 본 발명은 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.005 mg, 0.006 mg, 0.007 mg, 0.008 mg, 0.009 mg, 0.01 mg, 0.02 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 또는 1.0 mg의 용량으로 포함하는 조성물을 제공한다. 한 측면에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001의 용량은 0.5 mg 이하이다. 더욱 추가적인 측면에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001의 용량은 0.5 mg이다.

[0294] 추가적인 측면에서, 본 발명은 RAD001에 대해 특정된 특정한 양 또는 용량과 생물등가성인 양의 RAD001이 아닌 mTOR 억제제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0295] 추가적인 측면에서, 본 발명은 80% 이하만큼 P70 S6 키나제를 억제하는데 충분한 양으로 mTOR 억제제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 추가적인 측면에서, 본원에 기술된 조성물은 38% 이하만큼 P70 S6 키나제를 억제하는데 충분한 양으로 mTOR 억제제를 포함한다.

[0296] 한 실시양태에서, 본 발명은 선택된 투약 요법, 예를 들어, 하루에 1번 또는 1주일에 1번 투여되었을 때, 완전한 또는 유의한 면역 억제와 연관되지 않지만 면역 반응의 강화와 연관되는 mTOR 억제 수준과 연관되는, mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라팔로그, 라파마이신, 또는 RAD001, 또는 촉매성 mTOR 억제제의 조성물, 또는 투여 형태에 관한 것이다.

[0297] 추가적인 측면에서, 본 발명은 대상체에게 mTOR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 면역 반응을 강화하는, 예를 들어, 면역노화를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이 약 매일 0.005-1.5 mg, 약 매일 0.01-1 mg, 약 매일 0.01-0.7 mg, 약 매일 0.01-0.5 mg, 또는 약 매일 0.1-0.5 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 추가적인 측면에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이 약 매주 0.1-20 mg, 약 매주 0.5-15 mg, 약 매주 1-10 mg, 또는 약 매주 3-7 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이 매일 0.005-1.5 mg, 매일 0.01-1 mg, 매일 0.01-0.7 mg, 매일 0.01-0.5 mg, 또는 매일 0.1-0.5 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이 약 매주 0.1-20 mg, 매주 0.5-15 mg, 매주 1-10 mg, 매주 3-7 mg, 또는 매주 5 mg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0298] 추가적인 측면에서, 본 발명은 RAD001에 대해 본원에 기술된 특정한 양 또는 용량과 생물등가성인 양의 RAD001이 아닌 mTOR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 면역 반응을 강화하는, 예를 들어, 면역노화를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0299] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이 약 매일 0.005 mg, 매일 0.006 mg, 매일 0.007 mg, 매일 0.008 mg, 매일 0.009 mg, 매일 0.01 mg, 매일 0.02 mg, 매일 0.03 mg, 매일 0.04 mg, 매일 0.05 mg, 매일 0.06 mg, 매일 0.07 mg, 매일 0.08 mg, 매일 0.09 mg, 매일 0.1 mg, 매일 0.2 mg, 매일 0.3 mg, 매일 0.4 mg, 매일 0.5 mg, 매일 0.6 mg, 매일 0.7 mg, 매일 0.8 mg, 매일 0.9 mg, 또는 매일 1.0 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, RAD001이 24시간 기간 내에 약 0.7 mg 이하의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이 24시간의 기간 내에 약 0.5 mg 이하의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, RAD001이 매일 0.5 mg 이하의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, RAD001이 매일 0.5 mg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0300] 추가적인 측면에서, 본 발명은 RAD001에 대해 특정된 특정한 양 또는 용량과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 사용할 수 있다.

[0301] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이 매주 0.1 mg, 매주 0.2 mg, 매주 0.3 mg, 매주 0.4 mg, 매주 0.5 mg, 매주 0.6 mg, 매주 0.7 mg, 매주 0.8 mg, 매주 0.9 mg, 매주 1 mg, 매주 2 mg, 매주 3 mg, 매주 4 mg, 매주 5 mg, 매주 6 mg, 매주 7 mg, 매주 8 mg, 매주 9 mg, 매주 10 mg, 매주 11 mg, 매주 12 mg, 매주 13 mg, 매주 14 mg, 매주 15 mg, 매주 16 mg, 매주 17 mg, 매주 18 mg, 매주 19 mg, 또는 매주 20 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이 매주 5 mg 이하의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR

억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이 매주 5 mg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0302] 일부 실시양태에서, 본 발명은 RAD001에 대해 특정된 특정한 양 또는 용량과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 사용할 수 있다.

[0303] mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라팔로그, 라파마이신, 또는 RAD001, 또는 촉매 성 mTOR 억제제는 지속 방출 제형으로 제공될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 단위 투여 형태 중 임의의 것이 지속 방출 제형으로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 지속 방출 제형은 즉시 방출 제형보다 생체이용률이 낮을 것이다. 예를 들어, 실시양태들에서, 즉시 방출 제형과 유사한 치료 효과를 달성하기 위해, 지속 방출 제형에는 즉시 방출 제형에서 제공되는 억제제의 양의 약 2 내지 약 5, 약 2.5 내지 약 3.5, 또는 약 3배가 있을 것이다.

[0304] 한 실시양태에서, 단위 투여 형태 당 0.1 내지 20, 0.5 내지 10, 2.5 내지 7.5, 3 내지 6, 또는 약 5 mg이 있는, 전형적으로 1회 투여/주를 위해 사용되는 즉시 방출 형태, 예를 들어 RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1회/주 투여에 대해, 이러한 즉시 방출 제형은 각각 0.3 내지 60, 1.5 내지 30, 7.5 내지 22.5, 9 내지 18, 또는 약 15 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 있는 지속 방출 형태에 상응한다. 실시양태들에서, 양쪽 형태가 1회/주를 기초로 투여된다.

[0305] 한 실시양태에서, 단위 투여 형태 당 0.005 내지 1.5, 0.01 내지 1.5, 0.1 내지 1.5, 0.2 내지 1.5, 0.3 내지 1.5, 0.4 내지 1.5, 0.5 내지 1.5, 0.6 내지 1.5, 0.7 내지 1.5, 0.8 내지 1.5, 1.0 내지 1.5, 0.3 내지 0.6, 또는 약 0.5 mg이 있는, 전형적으로 1회 투여/일을 위해 사용되는 즉시 방출 형태, 예를 들어 RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1회/일 투여에 대해, 이러한 즉시 방출 형태는 각각 0.015 내지 4.5, 0.03 내지 4.5, 0.3 내지 4.5, 0.6 내지 4.5, 0.9 내지 4.5, 1.2 내지 4.5, 1.5 내지 4.5, 1.8 내지 4.5, 2.1 내지 4.5, 2.4 내지 4.5, 3.0 내지 4.5, 0.9 내지 1.8, 또는 약 1.5 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 있는 지속 방출 형태에 상응한다. 1회/주 투여에 대해, 이러한 즉시 방출 형태는 각각 0.1 내지 30, 0.2 내지 30, 2 내지 30, 4 내지 30, 6 내지 30, 8 내지 30, 10 내지 30, 1.2 내지 30, 14 내지 30, 16 내지 30, 20 내지 30, 6 내지 12, 또는 약 10 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 있는 지속 방출 형태에 상응한다.

[0306] 한 실시양태에서, 단위 투여 형태 당 0.01 내지 1.0 mg이 있는, 전형적으로 1회 투여/일을 위해 사용되는 즉시 방출 형태, 예를 들어 RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1회/일 투여에 대해, 이러한 즉시 방출 형태는 각각 0.03 내지 3 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 있는 지속 방출 형태에 상응한다. 1회/주 투여에 대해, 이러한 즉시 방출 형태는 각각 0.2 내지 20 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 있는 지속 방출 형태에 상응한다.

[0307] 한 실시양태에서, 단위 투여 형태 당 0.5 내지 5.0 mg이 있는, 전형적으로 1회 투여/주를 위해 사용되는 즉시 방출 형태, 예를 들어 RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1회/주 투여에 대해, 이러한 즉시 방출 형태는 각각 1.5 내지 15 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 있는 지속 방출 형태에 상응한다.

[0308] 상기 기술된 바와 같이, mTOR 경로의 한 표적은 P70 S6 키나제이다. 따라서, 본원에 기술된 방법 및 조성물에서 유용한 mTOR 억제제의 용량은, 예를 들어, 본원에 기술된 검정법, 예를 들어, 불레이 검정법에 의해 측정되었을 때, mTOR 억제제의 부재 하의 P70 S6 키나제의 활성에 대해 상대적으로 P70 S6 키나제 활성의 80% 이하의 억제를 달성하는데 충분한 용량이다. 추가적인 측면에서, 본 발명은, 예를 들어, 본원에 기술된 검정법, 예를 들어, 불레이 검정법에 의해 측정되었을 때, mTOR 억제제의 부재 하의 P70 S6 키나제의 활성에 대해 상대적으로 P70 S6 키나제 활성의 38% 이하의 억제를 달성하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 제공한다. 한 측면에서, 본 발명의 방법 및 조성물에서 유용한 mTOR 억제제의 용량은, 예를 들어, 인간 대상체에게 투여된 경우에, 예를 들어, 본원에 기술된 검정법, 예를 들어, 불레이 검정법에 의해 측정되었을 때, P70 S6 키나제 활성의 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 또는 10% 이하의 억제를 달성하는데 충분하다.

- [0309] 한 측면에서, 본 발명의 방법 및 조성물에서 유용한 mTOR 억제제의 용량은, 예를 들어, 인간 대상체에게 투여된 경우에, 예를 들어, 본원에 기술된 검정법, 예를 들어, 불레이 검정법에 의해 측정되었을 때, P70 S6 키나제 활성의 90+/-5% (즉, 85-95%), 89+/-5%, 88+/-5%, 87+/-5%, 86+/-5%, 85+/-5%, 84+/-5%, 83+/-5%, 82+/-5%, 81+/-5%, 80+/-5%, 79+/-5%, 78+/-5%, 77+/-5%, 76+/-5%, 75+/-5%, 74+/-5%, 73+/-5%, 72+/-5%, 71+/-5%, 70+/-5%, 69+/-5%, 68+/-5%, 67+/-5%, 66+/-5%, 65+/-5%, 64+/-5%, 63+/-5%, 62+/-5%, 61+/-5%, 60+/-5%, 59+/-5%, 58+/-5%, 57+/-5%, 56+/-5%, 55+/-5%, 54+/-5%, 53+/-5%, 52+/-5%, 51+/-5%, 50+/-5%, 49+/-5%, 48+/-5%, 47+/-5%, 46+/-5%, 45+/-5%, 44+/-5%, 43+/-5%, 42+/-5%, 41+/-5%, 40+/-5%, 39+/-5%, 38+/-5%, 37+/-5%, 36+/-5%, 35+/-5%, 34+/-5%, 33+/-5%, 32+/-5%, 31+/-5%, 30+/-5%, 29+/-5%, 28+/-5%, 27+/-5%, 26+/-5%, 25+/-5%, 24+/-5%, 23+/-5%, 22+/-5%, 21+/-5%, 20+/-5%, 19+/-5%, 18+/-5%, 17+/-5%, 16+/-5%, 15+/-5%, 14+/-5%, 13+/-5%, 12+/-5%, 11+/-5%, 또는 10+/-5%의 억제를 달성하는데 충분하다.
- [0310] 관련 기술 분야에 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어, 미국 특허 7,727,950에 기술된 방법에 따라, 포스포P70 S6K 수준 및/또는 포스포P70 S6 수준의 면역블롯 분석에 의해 또는 시험관내 키나제 활성 검정법에 의해 대상체에서의 P70 S6 키나제 활성을 측정할 수 있다.
- [0311] 추가적인 측면에서, 본 발명은 mTOR 억제제 예컨대 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물 내의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001의 용량은 약 30 pM 내지 4 nM의 범위일 수 있다. 한 측면에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001의 용량은 약 50 pM 내지 2 nM, 약 100 pM 내지 1.5 nM, 약 200 pM 내지 1 nM, 또는 약 300 pM 내지 500 pM의 범위일 수 있다. 한 측면에서, RAD001의 용량은 50 pM 내지 2 nM, 100 pM 내지 1.5 nM, 200 pM 내지 1 nM, 또는 300 pM 내지 500 pM의 범위이다. 추가적인 측면에서, RAD001의 용량은 약 30 pM, 40 pM, 50 pM, 60 pM, 70 pM, 80 pM, 90 pM, 100 pM, 150 pM, 200 pM, 250 pM, 300 pM, 350 pM, 400 pM, 450 pM, 500 pM, 550 pM, 600 pM, 650 pM, 700 pM, 750 pM, 800 pM, 850 pM, 900 pM, 950 pM, 1 nM, 1.5 nM, 2 nM, 2.5 nM, 3 nM, 3.5 nM, 또는 4 nM이다.
- [0312] 추가적인 측면에서, 본 발명은 RAD001에 대해 특정된 특정한 양 또는 용량과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 사용할 수 있다.
- [0313] 추가적으로 본 발명은 mTOR 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 약 30 pM 내지 4 nM 범위의 mTOR 억제제 RAD001의 용량을 이용할 수 있다. 추가적인 측면에서, RAD001의 용량은 약 50 pM 내지 2 nM, 약 100 pM 내지 1.5 nM, 약 200 pM 내지 1 nM, 또는 약 300 pM 내지 500 pM의 범위일 수 있다. 한 측면에서, RAD001의 용량은 50 pM 내지 2 nM, 100 pM 내지 1.5 nM, 200 pM 내지 1 nM, 또는 300 pM 내지 500 pM의 범위이다. 추가적인 측면에서, RAD001의 용량은 약 30 pM, 40 pM, 50 pM, 60 pM, 70 pM, 80 pM, 90 pM, 100 pM, 150 pM, 200 pM, 250 pM, 300 pM, 350 pM, 400 pM, 450 pM, 500 pM, 550 pM, 600 pM, 650 pM, 700 pM, 750 pM, 800 pM, 850 pM, 900 pM, 950 pM, 1 nM, 1.5 nM, 2 nM, 2.5 nM, 3 nM, 3.5 nM, 또는 4 nM이다.
- [0314] 추가적인 측면에서, 본 발명의 방법은 RAD001에 대해 특정된 특정한 양 또는 용량과 생물등가성인 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 사용할 수 있다.
- [0315] 본원에서 사용된 경우에, mTOR 억제제의 용량과 관련된 용어 "약"은 mTOR 억제제의 양의 +/-10%까지의 가변성을 지칭하지만, 언급된 용량 주변의 가변성을 포함하지 않을 수 있다.
- [0316] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 표적 최저 수준 이내의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 최저 수준은 장기 이식 및 암 환자에서 사용되는 투약 요법과 연관된 최저 수준보다 유의하게 더 낮다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001, 또는 라파마이신이 면역억제 또는 항암 효과를 발생시키는 최저 수준의 1/2, 1/4, 1/10, 또는 1/20 미만인 최저 수준을 발생시키도록 투여된다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001, 또는 라파마이신이 면역억제 또는 항암 적응증에서 사용하기 위한 FDA 승인 포장 삽입물에서 제공된 최저의 1/2, 1/4, 1/10, 또는 1/20 미만인 최저 수준을 발생시키도록 투여된다.
- [0317] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.1 내지 3 ng/ml, 0.1 내지 2 ng/ml, 또는 0.1 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.

- [0318] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.02 내지 3 ng/ml, 0.2 내지 2 ng/ml, 또는 0.2 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0319] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.3 내지 3 ng/ml, 0.3 내지 2 ng/ml, 또는 0.3 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0320] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.4 내지 3 ng/ml, 0.4 내지 2 ng/ml, 또는 0.4 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0321] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.5 내지 3 ng/ml, 0.5 내지 2 ng/ml, 또는 0.5 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0322] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 1 내지 3 ng/ml, 또는 1 내지 2 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0323] 본원에서 사용된 경우에, 용어 "수준"은 다음 용량 직전의 혈장 내의 약물의 농도, 또는 2개의 용량 사이의 최저 약물 농도를 지칭한다.
- [0324] 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 약 0.1 내지 3 ng/ml의 범위이다. 한 실시양태에서, 표적 최저 수준은 3 ng/ml 미만이고, 예를 들어, 0.3 이하 내지 3 ng/ml이다. 한 실시양태에서, 표적 최저 수준은 3 ng/ml 미만이고, 예를 들어, 0.3 이하 내지 1 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 약 2.4 내지 3의 범위이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 약 0.1 내지 2.4 ng/ml의 범위이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 약 0.1 내지 1.5 ng/ml의 범위이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.1 내지 3 ng/ml의 범위이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.1 내지 2.4 ng/ml의 범위이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.1 내지 1.5 ng/ml의 범위이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.1 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.2 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.3 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.4 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.5 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.6 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.7 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.8 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 0.9 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 1.0 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 1.1 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 1.2 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 1.3 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 1.4 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 1.5 ng/ml이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 3 ng/ml 미만이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 2.5 ng/ml 미만이다. 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 3 ng/ml, 2 ng/ml, 1.9 ng/ml, 1.8 ng/ml, 1.7 ng/ml, 1.6 ng/ml, 1.5 ng/ml, 1.4 ng/ml, 1.3 ng/ml, 1.2 ng/ml, 1.1 ng/ml, 1.0 ng/ml, 0.9 ng/ml, 0.8 ng/ml, 0.7 ng/ml, 0.6 ng/ml, 0.5 ng/ml, 0.4 ng/ml, 0.3 ng/ml, 0.2 ng/ml, 또는 0.1 ng/ml 미만이다.
- [0325] 추가적인 측면에서, 본 발명은 RAD001에 대한 특정된 표적 최저 수준과 생물등가성인 표적 최적 수준과 연관된 양의 RAD001 이외의 mTOR 억제제를 사용할 수 있다. 한 실시양태에서, RAD001 이외의 mTOR 억제제에 대한 표적 최저 수준은 본원에 기술된 RAD001의 최저 수준과 동일한 수준의 mTOR 억제 (예를 들어, 본원에 기술된 방법, 예를 들어, P70 S6K의 억제에 의해 측정된 바와 같음)를 제공하는 수준이다.
- [0326] **장애**
- [0327] 암
- [0328] 본원에 기술된 방법은 임의의 암에 대해 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 암은 고형 종양을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 암은 암종, 육종, 골수종, 백혈병, 림프종 또는 혼합 유형일 수 있다.

- [0329] 일부 실시양태에서, 암은 대상체 내의 PD1+ T 세포의 상승된 백분율과 연관된다. 특정 실시양태에서, 암은 PD-1을 표적으로 하는 약물에 일반적으로 반응하는 암, 예컨대 흑색종이다. 특정 실시양태에서, 암은 T-세포에 대해 지시된 면역요법에 일반적으로 반응하는 암, 예컨대 신세포 암종이다. 한 실시양태에서, 암은 PD-1 음성 대 PD-1 양성 T 세포의 비를 증가시킴으로써 치료될 수 있는 것이다.
- [0330] 본원에 개시된 방법으로 치료될 수 있는 암의 예는 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부 암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병 (급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함함), 소아의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척수축 종양, 뇌간 교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양 암, 편평세포암, T-세포 림프종, 환경적으로 유도된 암 (석면에 의해 유발된 것을 포함함), 및 상기 암들의 조합을 포함한다.
- [0331] 본원에 개시된 방법으로 치료될 수 있는 고형 종양의 예는 다양한 기관계의 악성 종양, 예를 들어, 육종, 선암종 및 암종, 예컨대 간, 폐, 유방, 림프구, 위장 (예를 들어, 결장), 비뇨생식관 (예를 들어, 신장, 요로상피세포), 전립선 및 인두에 영향을 미치는 것을 포함한다. 선암종은 악성 종양 예컨대 대부분의 결장암, 신장암, 신세포 암종, 간암, 폐의 비-소세포 암종, 소장암 및 식도암을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 예를 들어, 진행성 단계의 흑색종이다. 상기 언급된 암의 전이성 병변 또한 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다.
- [0332] 본원에 기술된 방법은 하기 암 중 임의의 것을 치료하는데 사용될 수 있다:
- [0333] 소화계/위장 암 예컨대 항문암; 담관암; 간외 담관암; 충수암; 카르시노이드 종양, 위장암; 결장직장암 (소아 결장직장암 포함); 식도암 (소아 식도암 포함); 담낭암; 위암 (소아 위암 포함); 간세포암 (간암) (성인 (원발성) 간세포암 (간암) 및 소아 (원발성) 간세포암 (간암) 포함); 췌장암 (소아 췌장암 포함); 육종, 횡문근육종; 섬세포 췌장암; 직장암; 및 소장암;
- [0334] 내분비계 암 예컨대 섬세포 암종 (내분비 췌장); 부신피질 암종 (소아 부신피질 암종 포함); 위장 카르시노이드 종양; 부갑상선암; 크롬친화세포종; 하수체 종양; 갑상선암 (소아 갑상선암 포함); 소아 다발성 내분비 신생물 증후군; 및 소아 카르시노이드 종양;
- [0335] 안암 예컨대 안내 흑색종; 및 망막모세포종;
- [0336] 근골격계 암 예컨대 유잉 패밀리 종양; 골육종/뼈의 악성 섬유성 조직구종; 소아 횡문근육종; 연조직 육종 (성인 및 소아 연조직 육종 포함); 힘줄집의 투명 세포 육종; 및 자궁 육종;
- [0337] 유방암 예컨대 소아 및 남성 유방암 및 임신을 포함하는 유방암;
- [0338] 신경계 암 예컨대 소아 뇌간 교종; 뇌종양; 소아 소뇌 별아교세포종; 소아 대뇌 별아교세포종/악성 교종; 소아 뇌실막세포종; 소아 속질모세포종; 소아 송파선 및 천막위 원시 신경외배엽 종양; 소아 시각 경로 및 시상하부 교종; 기타 소아 뇌암; 부신피질 암종; 원발성 중추신경계 림프종; 소아 소뇌 별아교세포종; 신경모세포종; 두개인두종; 척수 종양; 중추신경계 비정형 기형/횡문근양 종양; 중추신경계 배아성 종양; 및 소아 천막위 원시 신경외배엽 종양 및 하수체 종양;
- [0339] 비뇨생식기 암 예컨대 방광암 (소아 방광암 포함); 신세포암 (신장암); 난소암 (소아 난소암 포함); 난소 상피암; 저악성 잠재적 난소 종양; 음경암; 전립선암; 신세포암 (소아 신세포암 포함); 신우 및 요관, 이행 세포암; 고환암; 요도암; 질암; 자궁경부암; 월류 종양 및 기타 소아 신장 종양; 자궁내막암; 및 임신성 영양막 종양;
- [0340] 생식세포암 예컨대 소아 두개외 생식 세포 종양; 고환외 생식 세포 종양; 난소 생식 세포 종양; 및 고환암;
- [0341] 두경부암 예컨대 입술 및 구강 암; 구강암 (소아 구강암 포함); 하인두암; 후두암 (소아 후두암 포함); 잠복 원발성 전이성 편평 경부 암; 입의 암; 비강 및 부비동 암; 코인두암 (소아 코인두암 포함); 입인두암; 부갑상선암; 인두암; 침샘암 (소아 침샘암 포함); 인후암; 및 갑상선암;
- [0342] 폐암 예컨대 비소세포 폐암; 및 소세포 폐암;
- [0343] 호흡기 암 예컨대 성인 악성 중피종; 소아 악성 중피종; 악성 흉선종; 소아 흉선종; 흉선 암종; 기관지 선종/카

르시노이드 (소아 기관지 선종/카르시노이드 포함); 흉막폐 모세포종; 비-소세포 폐암; 및 소세포 폐암;

[0344] 피부암 예컨대 카포시 육종; 메르켈 세포 암종; 흑색종; 및 소아 피부암;

[0345] AIDS-관련 악성 종양;

[0346] 기타 소아암, 소아의 희귀암 및 원발성 부위가 알려지지 않은 암;

[0347] 상기 언급된 암들의 전이물 또한 본원에 기술된 방법에 따라 치료 또는 예방될 수 있다.

[0348] 본원에 기술된 방법은 혈액암 또는 악성 종양 또는 전암성 병태, 예를 들어, 백혈병 또는 림프종을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 암은 본원에 기술된 바와 같은 암-연관 항원의 발현과 연관된 것일 수 있다. 혈액암 및 악성 종양은 1가지 이상의 급성 백혈병, 예를 들어, B-세포 급성 림프성 백혈병 ("BALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("TALL"), 급성 림프성 백혈병 (또는 급성 림프모구성 백혈병) (ALL) (성인 및 소아 급성 림프성 백혈병 포함); 급성 골수성 백혈병 (성인 및 소아 급성 골수성 백혈병 포함); 1가지 이상의 만성 백혈병, 예를 들어, 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 림프성 백혈병 (또는 만성 림프구성 백혈병) (CLL)을 포함한다. 본원에 개시된 방법으로 치료될 수 있는 추가적임 암 또는 혈액학적 병태는, 예를 들어, AIDS-관련 관련 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 베켓 림프종, 만성 골수증식성 장애; 피부 T-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 소포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 호지킨 림프종 (성인 및 소아 호지킨 림프종 및 임신 동안의 호지킨 림프종 포함), 소세포- 또는 대세포-소포성 림프종, 악성 림프구증식성 병태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연대 림프종, 다발성 골수종, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 골수형성이상증 및 골수형성이상 증후군, 골수형성이상/골수증식성 장애, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종 (성인 및 소아 비-호지킨 림프종 및 임신 동안의 비-호지킨 림프종 포함), 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 세자리 증후군, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 원발성 중추신경계 림프종, 및 골수 혈액 세포의 효과적이지 않은 생산 (또는 형성이상)에 의해 통합된 혈액학적 병태들의 광범위한 선집인 "전-백혈병" 등을 포함한다. 추가로, 본원에 기술된 바와 같은 암-연관 항원의 발현과 연관된 질환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 암-연관 항원의 발현과 연관된 비정형 및/또는 비-고전적 암, 악성 종양, 전암성 병태 또는 증식성 질환을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

병원체 감염

[0349] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공된 방법은 대상체에서 병원체에 의한 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 병원체는 바이러스 병원체, 예를 들어, 바이러스 병원체, 예를 들어 HIV, 수막염 야기 바이러스, 뇌염 야기 바이러스, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 광견병 바이러스, 소아마비 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스, 리노바이러스, 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스, 풍진, 백일해, 유두종 바이러스, 황열 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 파르보바이러스, 노르워크 바이러스, 치쿤구니야 바이러스, 출혈열 바이러스, 뎅기 바이러스, 및 헤르페스 바이러스, 예를 들어, 수두, 사이토메갈로바이러스 및 엡스타인-바르 바이러스이다. 일부 실시양태에서, 감염은 바이러스 감염, 예컨대 만성 바이러스 감염이다. 일부 실시양태에서, 만성 바이러스 감염은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 엡스타인 바르 바이러스, HIV, 사이토메갈로바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 1, 단순 헤르페스 바이러스 2, 인간 유두종 바이러스, 아데노바이러스, 및 카포시 육종-연관 헤르페스바이러스로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 만성 바이러스 감염은 HIV를 포함한다.

[0350] 예를 들어, 리히터펠트(Lichterfeld) 및 동료들은 HIV-특이적 CD8+ T-세포가 감소된 텔로미어 길이, 및 PD-1 억제 시의 텔로미어 길이 및 텔로머라제 활성의 증가를 나타냈음을 관찰하였다 (예를 들어, 문헌 [Lichterfeld, M et al. (2008) Blood 112(9):3679-3687] 참조). 또 다른 예에서, PD-1이 C형 간염 (HVC)-특이적 CD8+ 세포독성 T 림프구에서 유의하게 상향조절되었다 (예를 들어, 문헌 [Golden-Mason, L (2007) J. Virol. 81(17): 9249-9258] 참조).

[0351] 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 바이러스성 급성 하기도 감염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스성 급성 하기도 감염은 리노바이러스, 코로나바이러스, 인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 아데노바이러스, 및/또는 파라인플루엔자에 의해 야기된다. 일부 실시양태에서, 바이러스성 급성 하기도 감염은 폐렴이다. 일부 실시양태에서, 바이러스성 급성 하기도 감염은 폐 농양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스성 급성 하기도 감염은 기관지염을 포함한다.

[0352] 일부 실시양태에서, 병원체는 박테리아 병원체, 예를 들어, 특히 메닝고코쿠스(Meningococcus), 해모필루스(Haemophilus), 폐렴구균(Pneumococcus), 스타필로코쿠스(Staphylococcus), 스트렙토코쿠스(Streptococcus),

나이세리아(Neisseria), 모락셀라(Moraxella), 에쉐리키아 콜라이(Escherichia coli), 클레브시엘라(Klebsiella), 슈도모나스(Pseudomonas), 엔테로박터(Enterobacter), 프로테우스(Proteus), 세라티아(Serratia), 레지오넬라(Legionella), 살모넬라(Salmonella), 시겔라(Shigella), 아시네토박터(Acinetobacter), 리스테리아(Listeria), 클라미디아(Chlamydia), 미코박테리움(Mycobacterium)으로부터 선택된 박테리아 병원체이다.

[0354] 일부 실시양태에서, 병원체는 기생충 병원체, 예를 들어, 톡소플라즈마(Toxoplasma), 리슈마니아(Leishmania) 및 말라리아, 티. 크루지이(T. cruzii), 헬민쓰(Helminth), 예를 들어, 쉬스토소마(Schistosoma)이다.

[0355] 일부 실시양태에서, 병원체는 효모 또는 진균 병원체, 예를 들어, 칸디다(Candida), 크립토코쿠스(Cryptococcus) 또는 콕시디오이데스(Coccidioides)이다.

노화 및 기타 장애

또 다른 측면에서, 본원에서 제공된 방법은 대상체에서 노화를 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 경우에, 용어 "노화"는 모든 유형의 나이듦을 포함하도록 의도된다. 일부 실시양태에서, 노화는 면역노화를 포함한다. 면역노화는 연령에 따른 감염에 대한 감소된 면역 반응을 포함하고, T-세포 계통에서의 흥선 쇠퇴로부터 초래되어, 감소된 T 세포 생산 및 방출을 초래한다 (예를 들어, 문헌 [Shimatani, K et al. (2009) PNAS 106 (37):15807-15812] 참조). 일부 실시양태에서, 정규 T 세포에서는 활성화되었을 때 일시적으로만 유도되는 PD-1의 구성적인 발현에 의해 규정되는 성실한 연령-의존적 CD4+ T 세포 집단이 증가되고, 따라서 감염에 대한 면역 반응이 감소된다 (예를 들어, 문헌 [Shimatani, K et al. (2009) PNAS 106 (37):15807-15812] 참조). 일부 실시양태에서, CD8+ T 세포의 수용체-매개 활성화 시의 PD-1의 증가된 발현에 의해 규정되는 CD8+ T 세포 집단이 증가된다 (예를 들어, 문헌 [Nunes, C et al. (2012) Clinical Cancer Research 18(3):678-687] 참조). 일부 실시양태에서, 노화는 세포가 더 이상 분열되지 않는 세포성 노화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 연령-관련 면역노화는 조혈 줄기 세포에 의한 나이브 럼프구의 감소된 생산을 포함한다 (Chen, Science Signaling, ra75, 2009). 세포성 노화는 각각의 세포 분열과 함께 발생하는 텔로미어의 점진적인 단축과 상호관련된다.

[0358] 용어 "연령-관련 병태"는 집단에서의 발생률 또는 개체에서의 중증도가 연령의 진행과 상호관련되는 임의의 질환, 장애, 또는 병리를 지칭한다. 더욱 구체적으로, 연령-관련 병태는 30-40세이고 100,000명의 개체를 초과하는 선택된 집단에 속하는 인간 개체에 대해 상대적으로 60세를 초과하는 인간 개체에서 발생률이 1.5배 이상 더 높은 질환, 장애 또는 병리이다. 한 측면에서, 본 발명은 근육감소증, 피부 위축, 근육 소모, 뇌 위축, 죽상경화증, 동맥경화증, 폐 기종, 골다공증, 골관절염, 고혈압, 발기 장애, 치매, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 백내장, 연령-관련 황반 변성, 전립선암, 뇌졸중, 여명 감소, 신장 기능 손상, 및 연령-관련 청력 상실, 노화-관련 운동성 장애 (예를 들어, 허약), 인지 저하, 연령-관련 치매, 기억력 손상, 힘줄 경직, 심장 기능장애 예컨대 심장 비대 및 수축기 및 확장기 기능장애, 면역노화, 암, 비만, 및 당뇨병을 포함하지만 이에 한정되지 않는 병태의 치료에 관한 것이다.

항원 및 백신

[0360] 본원에 기술된 mTOR 억제제, 예컨대 RAD001은 항원과 함께 사용되어 대상체에서 이러한 항원에 대한 면역 반응을 강화할 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물에 대해 선택된 항원은 본 발명을 제한하지 않는다. 항원은, 비제한적으로, 전체 세포, 바이러스, 단백질, 단백질 서브유닛 또는 단편일 수 있다. mTOR 억제제의 투여로 강화될 수 있는 바이러스 항원의 예는, 비제한적으로, HIV, 수막염 및 뇌염-야기 바이러스, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 광견병 바이러스, 소아마비 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 홍역 바이러스, 불거리 바이러스, 풍진, 백일해, 유두종 바이러스, 황열 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 파르보바이러스, 치쿤구니야 바이러스, 출혈열 바이러스, 및 헤르페스 바이러스, 특히, 수두, 사이토메갈로바이러스 및 앰스타인-바르 바이러스부터 유래되고/되거나 이의 치료 또는 예방에서 유용한 것을 포함한다. 박테리아 및 미코박테리아 항원의 예는 특히 메泞고코쿠스, 해모필루스, 폐렴구균, 스타필로코쿠스, 나병 및 결핵으로부터 유래되고/되거나 이에 대해 유용한 것을 포함한다. 기생충 항원의 예는 톡소포자충증, 리슈만편모충증 및 말라리아와 같은 감염으로부터 유래되고/되거나 이에 대해 유용한 것을 포함한다. 또 다른 조성물 항원은 원충, 예를 들어, 티. 크루지이로부터 유래되거나 헬민스, 예를 들어, 쉬스토소마에 대한 것을 포함한다. 본원에 기술된 방법에서 유용한 또 다른 항원은 효모 또는 진균 예컨대 크립토코쿠스 또는 콕시디오이데스로부터 유래된 것을 포함한다. 본원에 기술된 방법에서 유용한 또 다른 항원은 병리학적 조직 예컨대 종양으로부터 유래된 것을 포함한다.

[0361] 특히, mTOR 억제제 예컨대 RAD001은 바이러스성 또는 병원성 작용제에 대한 백신, 예컨대 인플루엔자 백신, 폐

염구균 백신, 또는 HIV 백신과 조합되어 사용될 수 있다. 더욱 구체적으로, mTOR 억제제는 본원에 기술된 바와 같이 임의의 인플루엔자 균주, 예컨대 H1N1, H2N3, 및 B 인플루엔자 하위유형에 대한 백신에 대한 면역 반응을 강화하는데 또는 이러한 백신에 대한 아주반트로서 사용될 수 있다.

[0362] mTOR 억제제가 특정 암 및 고형 종양, 및 말라리아, HIV 및 인플루엔자를 비제한적으로 포함하는 감염성 질환에 대한 치료 백신에서 아주반트로서 사용될 수 있는 것으로 추가로 예상된다. 이러한 치료 백신은 병원성 미생물 또는 바이러스의 항원을 함유하는 백신에 대한 아주반트로서의 이의 사용에 대해 상기 개시된 것과 유사한 방식으로 사용된다. 특히, 종양 항원 자체가 특정 암에 대한 반응을 활성화시키는 것에서 성공하지 못한 경우에, 암 백신 또는 치료제에서 아주반트로서 mTOR 억제제를 사용하는 것이 본 발명에 포함된다. 전형적으로 암 백신은 암 세포 상에서 발현되고 이로부터 단리된 항원, 또는 선택된 항원으로 형질감염되고 이를 발현할 수 있는 암 세포를 포함한다. 예를 들어, 임의의 정제된 종양 항원이 병원성 백신에 대해 상기 기술된 바와 같이 mTOR 억제제 예컨대 RAD001와 함께 공동-투여될 수 있다. 관련된 암 항원의 확인은 이러한 백신의 개발을 허용할 것이다. 대안적으로, 정상적으로는 암 세포 상에서 발현되지 않는 항원을 사용하여 기타 암 치료제가 디자인된다. 예를 들어, 선택된 항원이 암 세포 내로 형질감염될 수 있고, 이러한 항원을 발현하는 형질감염된 세포 자체가 백신 또는 치료제로서 사용된다.

[0363] 백신에서 아주반트 효과를 제공하거나 또는 항원, 예컨대 백신 항원 (예를 들어, 인플루엔자)에 대한 면역 반응을 강화하는 mTOR 억제제의 능력을 ELISA 검정법 및 적혈구 응집 억제 검정법과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 관련 기술 분야에 주지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Lee et al. Pediatr Infect Dis J. 2004 Sep;23(9):852-6] 참조). 전형적으로, mTOR 억제제에 의한 항원에 대한 면역 반응의 강화를 대상체에서 항원에 대한 항체의 역가를 측정함으로써 결정할 수 있고, 여기서 특정 항원에 대해 지시된 항체의 역가의 증가는 mTOR 억제제가 항원에 대한 면역 반응을 강화시켰음을 나타낸다.

[0364] 선택된 항원에 대한 백신 아주반트로서 사용되는 경우, 또는 본원에 기술된 방법에 따라 사용된 경우, mTOR 억제제는 항원-함유 조성물 자체의 일부분으로서 혼합될 수 있다. 바람직하게는 이러한 조성물은 적절한 담체 및 임의적인 기타 원하는 성분을 함유하는 백신 조성물이다. 적합한 담체, 예를 들어, 포스페이트 완충 염수 등의 선택은 관련 분야의 기술 내에 속한다. 유사하게, 관련 기술의 통상의 기술자는 조성물에 포함하기 위한 적합한 안정화제, 방부제 등을 쉽게 선택할 수 있다. 관련 기술 분야에 공지된 임의의 투여 경로, 예를 들어, 피하, 복막내, 경구, 근육내, 비내 등을 항원 또는 백신의 투여에 사용할 수 있다.

[0365] 대안적으로, mTOR 억제제를 백신 조성물과 별도로 투여함으로써 mTOR 억제제의 면역자극 효과를 수득할 수 있다. 별도로 투여되는 경우, mTOR 억제제는 상기 기술된 바와 같은 제형으로 투여될 수 있다. mTOR 억제제는 백신 조성물과 동시에, 또는 백신 항원 투여 전 또는 후에, 백신 조성물과 동반적으로 투여될 수 있다. mTOR 억제제가 백신 조성물 전에 투여되는 경우, 이를 백신보다 1일 이상 전에 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 한 측면에서, mTOR 억제제는 항원 투여 이전의 일정 기간 동안 투여될 수 있다. 예를 들어, mTOR 억제제는 백신 투여 이전의 1-7일 동안, 항원 투여 이전의 1주일, 2주일, 3주일, 4주일, 5주일, 또는 6주일, 또는 그 초과 동안 투여될 수 있다. 한 측면에서, mTOR 억제제의 투여 직후에 항원이 투여된다. 또 다른 측면에서, mTOR 억제제 투여와 항원 투여 사이에 일정 기간이 있을 수 있다. 예를 들어, 항원이 mTOR 억제제를 투여하고 나서 1-7일 후에 투여될 수 있거나, 또는 mTOR 억제제를 투여하고 나서 1주일, 2주일, 3주일 또는 그 초과 후에 투여될 수 있다. 한 측면에서, mTOR 억제제가 6주 동안 대상체에게 투여된 후, 2주 기간 동안 대상체에게 mTOR 억제제 또는 항원이 제공되지 않고 나서, 항원이 투여된다. mTOR 억제제가 백신과 별도의 성분으로서 투여되는 경우, 이는 백신 항원과 동일한 투여 경로로 투여될 수 있거나, 또는 이는 상이한 경로, 또는 의사가 선택한 바와 같은 임의의 기타 경로로 투여될 수 있다. 상기 투약 일정의 추가적인 측면에서, 항원 투여 후에 mTOR 억제제의 투여가 계속될 수 있다. 예를 들어, 항원 이전에 투여되든지 또는 항원과 동시에 투여되든지, 항원 투여 후의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 또는 그 초과의 일수 동안 본원에 기술된 바와 같은 매주 또는 매일 투약 일정으로 mTOR 억제제가 계속 투여될 수 있다. 항원 투여 후에 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6주 또는 그 초과 동안 mTOR 억제제가 계속 투여될 수 있다.

mTOR 억제제를 사용하는 기타 방법

[0366] 한 측면에서, 본 발명은 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 강화하는 방법에서의 저용량의 mTOR 억제제의 용도에 관한 것이다. 한 측면에서, 항원 노출이 저용량의 mTOR 억제제와 조합되었을 때 항원에 대한 면역 반응이 1.2배만큼 강화된다. 추가적인 측면에서, 본원에 기술된 바와 같이 항원 노출이 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제와 조합되었을 때 항원에 대한 면역 반응이 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4,

또는 1.5배 또는 이를 초과하는 배수만큼 강화된다. 추가적인 측면에서, mTOR 억제제는 본원에 기술된 mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001이고, 본원에 기술된 용량, 예를 들어, 매일 0.005-1.5 mg, 매일 0.01-1 mg, 매일 0.01-0.7 mg, 매일 0.01-0.5 mg, 또는 매일 0.1-0.5 mg 또는 매주 0.1-20 mg, 매주 0.5-15 mg, 매주 1-10 mg, 또는 매주 3-7 mg의 용량으로 투여된다. 한 측면에서, mTOR 억제제 RAD001은 매일 0.5 mg 또는 매주 5 mg의 용량으로 투여된다. 각각의 상기 측면에서, RAD001 이외의 mTOR 억제제가 생물등가성 용량으로 투여될 수 있다.

[0368] 추가적인 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 양만큼, 예를 들어, 80% 이하만큼 P70 S6 키나제를 억제하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 투여함으로써 항원에 대한 면역 반응을 강화하는 방법에 관한 것이다. 추가적인 측면에서, mTOR 억제제는 38% 이하만큼 P70 S6 키나제를 억제하는데 충분하다. 한 측면에서, mTOR 억제제는 RAD001, 라파마이신, 라팔로그, 또는 관련 기술 분야에 공지된 기타 mTOR 억제제, 예컨대 리다포릴리무스, 엠시롤리무스이다. 추가적인 측면에서, mTOR 억제제는 2가지 이상의 mTOR 억제제의 조합물일 수 있다. 이러한 방법은 대상체에게 항원, 예를 들어, 백신 (예를 들어, 인플루엔자 백신) 및 mTOR 억제제 예컨대 RAD001을 투여하는 단계를 포함한다.

[0369] 한 측면에서, 항원은 백신 항원이고, 예를 들어, 인플루엔자, 폐렴구균, HIV, 또는 기타 백신 항원을 포함할 수 있다. 특히, 백신 항원은 인플루엔자 항원 예컨대 H1N1, H2N3, 및 B 인플루엔자 하위유형일 수 있다.

[0370] 항원에 대한 면역 반응을 강화하는 본 발명의 방법은 대상체에서의 항원에 대한 면역 반응이 증가되는 방법을 포함한다. 즉, 항원 투여과 함께 mTOR 억제제를 포함하는 것의 결과로서, 항원에 대한 노출 후 보호 면역이 증가되고, 여기서 보호 면역은 동일한 항원에 의한 후속 감염에 대해 보호하는 충분한 항체 역가가 존재하는 것을 지칭한다. 또한, mTOR 억제제로의 치료에 반응한 항원에 대한 강화된 면역 반응은 집단에서 항원 예컨대 백신에 대한 노출 후 보호 면역이 있는 개체의 백분율이 증가되는 것을 의미할 수 있다.

[0371] 한 측면에서, 억제 또는 손상된 면역 기능/반응의 지표는 감소된 림프구 개수 또는 감소된 림프구 기능, 예컨대 분열촉진성 자극에 대한 감소된 반응이다. 또한 인간 면역계는 (1) Th/Ts의 비가 약 1.0 미만일 때, (2) ConA에 대한 자극 지수가 "정상"보다 약 50% 미만일 때, 또는 (2) PHA에 대한 자극 지수가 "정상"보다 약 50% 미만일 때 손상된 것으로 간주될 수 있다 (예를 들어, EP0507872 참조). 대식세포 및 수지상 세포에 의한 항원 제시 및/또는 림프구 활성화가 40세 미만의 건강한 사람으로부터 유래된 세포에서 나타나는 것 미만일 때, 활성화 신호에 대한 림프구의 반응이 40세 미만의 건강한 사람으로부터 유래된 림프구에서 나타나는 것 미만일 때, 염증성 사이토카인의 분비가 40세 미만의 건강한 사람에서 나타나는 것을 초과할 때, 조혈 줄기 세포에 의한 림프구형성이 40세 미만의 사람으로부터의 조혈 줄기 세포의 것 미만일 때, 또는 PD1+ CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포의 백분율이 40세 미만의 사람에서의 PD1+ CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포의 백분율을 초과할 때 인간 면역계가 또한 손상된 것으로 간주될 수 있다.

[0372] 손상된 인간 면역 반응은 외상과 같은 병태의 2차 효과로서, 예를 들어, 사고 또는 대수술 절차를 받는 것으로부터, 쇠약화 질환, 예컨대 암 또는 HIV 바이러스 (AIDS) 감염으로부터, 또는 영양실조 또는 노령으로부터 빈번하게 관찰된다. 손상된 면역 반응의 결과로서, 환자는 감염체, 예컨대 박테리아, 바이러스 및 진균에 반응하여 자신의 신체로부터 이를 제거할 수 없다.

[0373] 한 측면에서, 대상체에서 면역 반응을 강화하는 방법은 먼저 면역 반응이 손상된 대상체를 확인하는 단계를 또한 포함한다. 면역 반응이 손상된 대상체는 예방성 백신 접종 후에 보호적인 항체 역가 수준을 얻지 않을 것으로 예상되거나, 또는 치료성 백신 접종 후에 대상체에서 질환 부하가 감소되지 않는 대상체를 지칭한다. 백신 접종 후 항체 역가를 결정하고/하거나 질환 부하를 측정하는 방법은 관련 기술 분야에 주지되어 있고, 의사 또는 기타 의료 전문가에 의해 일상적으로 수행될 수 있다.

[0374] 예를 들어, 항-인플루엔자 바이러스 항체의 역가를 적혈구 응집 억제 (HI) 검정법에 의해 측정할 수 있다. HI 검정법은 문헌 [Kendal, AP et al. (1982) Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention B17-B35] 및 하기에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 일정량의 적혈구 응집 항원 (HA)을 미량역가 플레이트의 각각의 웰에 첨가한다. 테스트 샘플, 예를 들어, 환자의 혈청을 제1 웰에 첨가하고, 연속적으로, 예를 들어, 2배로 원하는 희석도 또는 웰의 개수로 희석한다. RBC를 각각의 웰에 첨가한다. 플레이트를 적혈구 응집이 발생하는데 충분한 시간, 예를 들어, 1시간 동안 인큐베이션한다. 그 후, 플레이트를 응집된 RBC (적혈구 응집을 방지하는데 불충분한 항체가 존재함을 나타냄) 또는 응집되지 않은 RBC (적혈구 응집을 방지하는데 충분한 항체가 존재함을 나타냄)가 있는 웰에 대해 관찰한다. 적혈구 응집을 방지하는데 요구되는 테스트 샘플의 최고 희석도가 HI 역가를 나타낸다.

[0375]

대상체가 면역 기능이 감소된 것으로 공지된 집단의 구성원, 예컨대 노인, 면역억제성 또는 화학요법 치료를 받고 있는 대상체, 무비증 대상체, 면역순상 대상체, 또는 HIV/AIDS에 걸린 대상체인 경우에 또한 대상체를 면역 반응이 손상되었다고 할 수 있다. 즉, 손상된 면역 기능과 전형적으로 연관되는 대상체의 부류에 대상체가 포함되는 것을 기초로 대상체를 면역 반응이 손상되었다고 예측할 수 있다. 이러한 개체는 특정한 테스트 없이 또는 관련 기술 분야에서 일상적인 방법을 사용하여 손상된 면역 반응을 확인한 후에 면역 반응이 손상된 것으로 생각될 수 있다. 또한, 대상체가 감소된 면역 기능의 이력, 예컨대 백신 접종 또는 항원에 대한 노출 후에 보호 면역을 확립하지 못한 이력이 있는 경우에 대상체가 면역 반응이 손상된 것으로 생각될 수 있다.

[0376]

대상체가 면역 반응이 손상된 것으로 확인되었으면, 대상체를 본원에 기술된 바와 같이 백신 접종 및/또는 항원에 대한 노출의 상황에서 mTOR 억제제로 치료할 수 있다.

[0377]

또한, 추가적인 측면에서, 본 발명은 항원에 대한 보호성 항체 역할 또는 T 세포 반응이 달성되도록 항원 (예를 들어, 백신 항원)에 대한 면역 반응을 증가시키는데 효과적인 양의 mTOR 억제제를 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 면역노화를 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 측면에서, 본 발명은 저용량의 mTOR 억제제 예컨대 RAD001을 투여함으로써 대상체에서 면역노화를 치료하는 방법을 제공한다. mTOR 억제제 RAD001은 본원에 기술된 용량, 예를 들어, 약 매일 0.005-1.5 mg, 약 매일 0.01-1 mg, 약 매일 0.01-0.7 mg, 약 매일 0.01-0.5 mg, 또는 약 매일 0.1-0.5 mg 또는 약 매주 0.1-20 mg, 약 매주 0.5-15 mg, 약 매주 1-10 mg, 또는 약 매주 3-7 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 한 측면에서, RAD001은 매일 0.5 mg 또는 매주 5 mg의 용량으로 투여된다. 상기 방법의 추가적인 실시양태에서, mTOR 억제제는 상기 지시된 RAD001의 용량과 생물등가성인 용량으로 투여되는 RAD001 이외의 억제제일 수 있다. 추가적인 측면에서, 본 발명은 P70 S6 키나제를 80% 이하만큼 억제하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 투여함으로써 대상체에서 면역노화를 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가적인 측면에서, mTOR 억제제는 38% 이하만큼 P70 S6 키나제를 억제하는데 충분하다. 한 측면에서, mTOR 억제제는 RAD001, 라파마이신, 라팔로그, 또는 관련 기술 분야에 공지된 기타 mTOR 억제제이다. 추가적인 측면에서, mTOR 억제제는 2가지 이상의 mTOR 억제제의 조합물일 수 있다.

[0378]

면역노화는 백신접종 및 감염성 병원체에 대한 손상된 반응을 초래하는 연령과 연관된 면역 기능의 감소를 지칭한다. 이는 감염에 반응하는 숙주의 능력 및 장기 면역 기억의 발달, 특히 백신 접종에 의한 발달 양쪽 모두를 수반한다. 이러한 연령-연관 면역 결핍은 편재성이고, 수명이 긴 종 및 수명이 짧은 종 양쪽 모두에서 연대기적인 시간보다는 여명에 대해 상대적인 이들의 나이의 함수로서 발견된다. 이는 노인들 사이에서의 증가된 빈도의 이환율 및 사망률에 대한 주요 기여 요인으로 간주된다. 면역노화는 무작위적인 악화 현상이지 않고, 그보다는 진화 패턴을 역으로 반복하는 것으로 보이며, 면역노화에 의해 영향을 받는 파라미터의 대부분은 유전적 제어 하에 있는 것으로 보인다. 또한 면역노화는 때때로 다양한 항원 예컨대 바이러스 및 박테리아에 대한 피할 수 없는 노출의 연속적인 공격의 결과로서 고찰될 수 있다. 면역노화는 노령 집단에서 다수의 병리학적으로 유의한 건강 문제에 이르는 다인성 병태이다. 연령-의존적 생물학적 변화 예컨대 조혈 줄기 세포의 고갈, 식세포 및 NK 세포의 총 개수의 하락, 및 체액 면역의 하락이 면역노화의 개시에 기여하고, 면역노화의 개시 또는 존재의 지표로서 사용될 수 있다. 한 측면에서, 면역 세포에서 텔로미어 길이를 측정함으로써 개체에서 면역노화를 측정할 수 있다 (예를 들어, 미국 5741677 참조). 65세를 초과하는 대상체에서 나이브 CD4 및/또는 CD8 T 세포의 개수를 측정함으로써, T 세포 레퍼토리를 측정함으로써, PD1+ CD4 및 CD8 T 세포의 백분율을 측정함으로써, 또는 백신접종에 대한 반응을 측정함으로써 개체에서 면역노화를 또한 측정할 수 있다. 추가적인 측면에서, 본 발명은 대상체에게 mTOR 억제제 RAD001을 약 매일 0.005-1.5 mg, 약 매일 0.01-1 mg, 약 매일 0.01-0.7 mg, 약 매일 0.01-0.5 mg 또는 약 매일 0.1-0.5 mg, 또는 약 매주 0.1-20 mg, 약 매주 0.5-15 mg, 약 매주 1-10 mg, 또는 약 매주 3-7 mg의 용량으로 투여하는 것에 의한 대상체에서의 연령-관련 병태의 치료 방법에 관한 것이다. 한 측면에서, mTOR 억제제는 RAD001의 특정된 용량에 생물등가성인 용량으로 투여되는 RAD001 이외의 mTOR 억제제일 수 있다. 추가적인 측면에서, 본 발명은 P70 S6 키나제를 80% 이하만큼 억제하는데 충분한 양의 mTOR 억제제를 투여함으로써 대상체에서 연령-관련 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가적인 측면에서, mTOR 억제제는 38% 이하만큼 P70 S6 키나제를 억제하는데 충분하다. 한 측면에서, mTOR 억제제는 RAD001, 라파마이신, 라팔로그, 또는 관련 기술 분야에 공지된 기타 mTOR 억제제이다. 추가적인 측면에서, mTOR 억제제는 2가지 이상의 mTOR 억제제의 조합물일 수 있다.

[0379]

연령-관련 병태는 집단에서의 발생률 또는 개체에서의 중증도가 연령의 진행과 상호관련되는 임의의 질환, 장애, 또는 병리일 수 있다. 더욱 구체적으로, 연령-관련 병태는 30-40세이고 100,000명의 개체를 초과하는 선택된 집단에 속하는 인간 개체에 대해 상대적으로 60세를 초과하는 인간 개체에서 발생률이 1.5배 이상 더 높은

질환, 장애 또는 병리이다. 본 발명에 관련된 연령-관련 병태는 근육감소증, 피부 위축, 근육 소모, 뇌 위축, 죽상경화증, 동맥경화증, 폐 기종, 골다공증, 골관절염, 고혈압, 발기 장애, 치매, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 백내장, 연령-관련 황반 변성, 전립선암, 뇌졸중, 여명 감소, 신장 기능 손상, 및 연령-관련 청력 상실, 노화-관련 운동성 장애 (예를 들어, 허약), 인지 저하, 연령-관련 치매, 기억력 손상, 힘줄 경직, 심장 기능장애 예컨대 심장 비대 및 수축기 및 확장기 기능장애, 면역노화, 암, 및 당뇨병을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0380] 본원에 기술된 mTOR 억제제를 사용하는 연령-관련 병태의 치료는 완전할 수 있고, 예를 들어, 연령-관련 병태 또는 대사 장애가 완전히 부재할 수 있다. 예방은 부분적일 수도 있어서, 대상체에서 연령-관련 병태 또는 대사 장애가 발생할 가능성이 본 개시내용의 mTOR 억제제가 제공되지 않은 대상체보다 덜 발생할 것이다. 본원에 기술된 연령-관련 병태의 치료에서의 mTOR 억제제의 유효성을 측정하는 방법이 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 이러한 방법의 예를 미국 특허 8,420,088에서 확인할 수 있다.

조합 치료

[0382] 일부 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 mTOR 억제제를 하나 이상의 치료제과 함께 투여하는 것이 유리할 수 있다 (제약 조합물). 예를 들어, 상승작용성 효과가 다른 면역극성, 항-감염, 항-종양 또는 항-증식 작용제, 예를 들어, 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사산물, 삽입 (intercalating) 항생제, 성장 인자 억제제 (예를 들어, 트라스투주맙, 파니투무맙, 세톡시맙, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 소라페닙 등), 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소마리제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항체, 세포독소, 기관지확장제, 항-호르몬, 항-안드로겐, 항-형관형성제, 키나제 억제제, 통괄적 키나제 억제제 또는 성장 인자 억제제와 함께 달성될 수 있다. 기타 적절한 치료제가 문헌 [Physicians' Desk Reference]에 열거되어 있다. 본 발명의 화합물이 다른 요법과 함께 투여되는 경우, 공동-투여되는 화합물의 양은 당연히 사용된 공동-약물의 유형, 사용된 특정 약물, 치료되는 병태 등에 따라 변할 것이다.

[0383] 따라서, mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 mTOR 억제제는 면역을 강화하는 저용량으로 다른 공지된 작용제 또는 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 경우에, "조합되어" 투여되는 것은 대상체가 장애로 고통받는 동안에 2가지 (또는 그 초과)의 상이한 치료가 대상체에게 전달되는 것을 의미하고, 예를 들어, 대상체가 장애로 진단된 후 및 장애가 치유 또는 제거되거나 또는 치료가 기타 이유로 중단되기 전에 2가지 이상의 치료가 전달된다. 일부 실시양태에서, 1가지 치료의 전달이 제2 치료가 시작될 때 여전히 발생되고 있어서, 투여 기간이 중첩된다. 이는 때때로 본원에서 "동시" 또는 "동반 전달"로 지칭된다. 다른 실시양태에서, 1가지 치료의 전달이 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 끝난다. 양쪽 경우의 일부 실시양태에서, 조합 투여로 인해 치료가 더욱 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료가 더욱 효과적이고, 예를 들어, 더 적은 제2 치료로 등가의 효과가 나타나거나, 또는 제2 치료가 제1 치료의 부재 하에 제2 치료가 투여된 경우에 나타날 것보다 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 또는 유사한 상황이 제1 치료로 나타난다. 일부 실시양태에서, 증상 또는 장애와 관련된 기타 파라미터의 감소가 다른 치료의 부재 하에 전달된 1가지 치료로 관찰될 것보다 더 크도록 전달된다. 2가지 치료의 효과는 부분적으로 부가적이거나, 전체적으로 부가적이거나, 또는 부가적인 것보다 클 수 있다. 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출가능하도록 전달될 수 있다.

[0384] 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 mTOR 억제제, 및 하나 이상의 추가적인 치료제는 동시에, 동일한 조성물 또는 별도의 조성물에서, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여를 위해, mTOR 억제제가 먼저 투여될 수 있고, 추가적인 작용제가 다음으로 투여될 수 있거나, 또는 투여 순서가 뒤바뀔 수 있다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제가 예비 치료로서, 예를 들어, 하나 이상의 추가적인 치료제로 치료하기 1주일, 2주일, 3주일, 4주일, 5주일, 6주일, 7주일, 8주일, 9주일, 10주일, 11주일, 12주일 또는 그 초과 전에 투여된다.

[0385] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 mTOR 억제제는 면역을 강화하는 저용량으로 암, 예를 들어, 본원에 기술된 암에 걸린 대상체에게 투여된다. 대상체는 mTOR 억제제와 조합된 추가적인 치료제, 예컨대 이러한 유형의 암에 대한 승인된 약물로의 치료를 받을 수 있다. 예를 들어, 하기의 표 1은 다양한 암 및 이의 승인된 치료의 목록을 제공한다.

[0386]

<표 1>

암 및 승인된 치료(들)

암	치료(들)
급성 림프모구성 백혈병	아비트렉세이트(Abitrexate) (메토트렉세이트(Methotrexate)); 아드리아마이신(Adriamycin) PFS (독소루비신 히드로클로라이드(Doxorubicin Hydrochloride)); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 아라논(Arranon) (넬라라빈(Nelarabine)); 아스파라기나제 에르위니아 크리산테미(Asparaginase Erwinia chrysanthemi); 세루비딘(Cerubidine) (다우노루비신 히드로클로라이드(Daunorubicin Hydrochloride)); 클라펜(Clafen) (시클로포스파미드(Cyclophosphamide)); 클로파라빈(Clofarabine); 클로파렉스(Clofarex) (클로파라빈); 클로라르(Clolar) (클로파라빈); 시클로포스파미드; 시타라빈(Cytarabine); 시토사르(Cytosar)-U (시타라빈); 시톡산(Cytosan) (시클로포스파미드); 다사티닙(Dasatinib); 다우노루비신 히드로클로라이드; 독소루비신 히드로클로라이드; 에르위니아 크리산테미(Asparaginase Erwinaze) (아스파라기나제 에르위니아 크리산테미); 폴렉스(Folex) (메토트렉세이트); 폴렉스 PFS (메토트렉세이트); 글리벡(Gleevec) (이마티닙 매실레이트(Imatinib Mesylate)); 이클루시그(Iclusig) (포나티닙 히드로클로라이드(Ponatinib Hydrochloride)); 이마티닙 매실레이트; 마르퀴보(Marqibo) (빈크리스틴 술페이트(Vincristine Sulfate) 리포솜); 메르캅토피린(Mercaptopurine); 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트); 메세이트(Mexate) (메토트렉세이트); 매세이트-AQ (메토트렉세이트); 넬라라빈; 네오사르(Neosar) (시클로포스파미드); 온카스파르(Oncaspars) (페그아스파르가제(Pegasparagase)); 페그아스파르가제; 퓨리네톨(Purinethol) (메르캅토피린); 퓨릭산(Purixan) (메르캅토피린); 루비도마이신(Rubidomycin) (다우노루비신 히드로클로라이드); 스프리셀(Sprycel) (다사티닙); 타라빈(Tarabine) PFS (시타라빈); 빈카사르(Vincasar) PFS (빈크리스틴 술페이트); 빈크리스틴 술페이트; 또는 빈크리스틴 술페이트 리포솜. 약물 조합물 하이퍼-CVAD: 시클로포스파미드; 빈크리스틴 술페이트; 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 벡사메타손(Dexamethasone).

[0387]

급성 골수성 백혈병	아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 삼산화비소; 세루비딘 (다우노루비신 히드로클로라이드); 클라펜 (시클로포스파미드); 시클로포스파미드; 시타라빈; 시토사르-U (시타라빈); 시톡산 (시클로포스파미드); 다우노루비신 히드로클로라이드; 독소루비신 히드로클로라이드; 네오사르 (시클로포스파미드); 루비도마이신 (다우노루비신 히드로클로라이드); 타라빈 PFS (시타라빈); 트리세녹스(Trisenox) (삼산화비소); 빙카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트); 또는 빙크리스틴 술페이트.
	약물 조합물 ADE: 시타라빈; 다우노루비신 히드로클로라이드; 및 에토포시드(Etoposide).
AIDS-관련 카포시 육종	Dox-SL (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 독실(Doxil) (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 독소루비신 히드로클로라이드 리포솜; 에바세트(Evacet) (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 인트론(Intron) A (제조합 인터페론 알파(Alfa)-2b); 리포독스(LipoDox) (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 파클리탁셀(Paclitaxel); 제조합 인터페론 알파-2b; 탁솔(Taxol) (파클리탁셀); 벨반(Velban) (빈블라스틴 술페이트(Vinblastine Sulfate)); 벨사르(Velsar) (빈블라스틴 술페이트); 또는 빙블라스틴 술페이트.
기저 세포 암종	아드루실(Adrucil) (플루오로우라실(Fluorouracil)); 알다라(Aldara) (이미퀴모드(Imiquimod)); 에퓨렉스(Efudex) (플루오로우라실); 에리벳지(Erivedge) (비스모데기브(Vismodegib)); 플루오로플렉스(Fluoroplex) (플루오로우라실); 플루오로우라실; 이미퀴모드; 또는 비스모데기브.
방광암	아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 시스플라틴; 독소루비신 히드로클로라이드; 플라티놀(Platinol) (시스플라틴); 또는 플라티놀-AQ (시스플라틴).
골암	아비트렉세이트 (메토트렉세이트); 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 독소루비신 히드로클로라이드; 폴렉스 (메토트렉세이트); 폴렉스 PFS (메토트렉세이트); 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트); 메세이트 (메토트렉세이트); 또는 메세이트-AQ (메토트렉세이트).
뇌종양	아피니토르(Afinitor) (에버롤리무스(Everolimus)); 아피니토르 디스퍼즈(Afinitor Disperz) (에버롤리무스); 아바스틴(Avastin) (베마시주맙(Bevacizumab)); 베마시주맙; CeeNu (로무스틴(Lomustine)); 에버롤리무스; 로무스틴; 메타졸라스톤(Methazolastone) (테모졸로미드(Temozolomide)); 테모다르(Temodar) (테모졸로미드); 또는 테모졸로미드.

[0388]

유방암	<p>아비트렉세이트 (메토트렉세이트); 아브락산(Abraxane) (파클리탁셀 알부민-안정화 나노입자 제형); 아도-트라스투주맙 엠탄신(Ado-Trastuzumab Emtansine); 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 아드루실 (플루오로우라실); 아피나토르 (에버롤리무스); 아나스트로졸(Anastrozole); 아레디아(Aredia) (팔미드로네이트 디소듐(Pamidronate Disodium)); 아리미덱스(Arimidex) (아나스트로졸); 아로마신(Aromasin) (엑스메스탄(Exemestane)); 카페시타빈(Capecitabine); 클라펜 (시클로포스파미드); 시클로포스파미드; 시톡산 (시클로포스파미드); 도세탁셀(Docetaxel); 독소루비신 히드로클로라이드; 에퓨텍스 (플루오로우라실); 엘렌스(Ellence) (에피루비신 히드로클로라이드(Epirubicin Hydrochloride)); 에피루비신 히드로클로라이드; 에버롤리무스; 엑스메스탄; 파레스톤(Fareston) (토레미펜(Toremifene)); 파슬로넥스(Faslodex) (풀베스트란트(Fulvestrant)); 페마라(Femara) (레트로졸(Letrozole)); 플루오로플렉스 (플루오로우라실); 플루오로우라실; 폴렉스 (메토트렉세이트); 폴렉스 PFS (메토트렉세이트); 폴베스트란트; 챔시타빈 히드로클로라이드(Gemcitabine Hydrochloride); 챔자르(Gemzar) (챔시타빈 히드로클로라이드); 고세렐린 아세테이트(Goserelin Acetate); 헤셉틴(Herceptin) (트라스투주맙(Trastuzumab)); 익사베필론(Ixabepilone); 익셈프라(Ixempra) (익사베필론); 카드실라(Kadcyla) (아도-트라스투주맙 엠탄신); 라파티닙 디토실레이트(Lapatinib Ditosylate); 레트로졸; 메게이스(Megace) (메게스트롤 아세테이트(Megestrol Acetate)); 메게스트롤 아세테이트; 메토트렉세이트; 베토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트); 메세이트 (메토트렉세이트); 메세이트-AQ (메토트렉세이트); 네오사르 (시클로포스파미드); 놀바덱스(Nolvadex) (타목시펜 시트레이트(Tamoxifen Citrate)); 노발덱스(Novaldex) (타목시펜 시트레이트); 파클리탁셀; 파클리탁셀 알부민-안정화 나노입자 제형; 팔미드로네이트 디소듐; 퍼제타(Perjeta) (퍼투주맙); 퍼투주맙(Pertuzumab); 타목시펜 시트레이트; 탁솔 (파클리탁셀); 탁소티어(Taxotere) (도세탁셀); 트라스투주맙; 토레미펜; 타이커브(Tykerb) (라파티닙 디토실레이트); 젤로다(Xeloda) (카페시타빈); 또는 줄라덱스(Zoledex) (고세렐린 아세테이트).</p> <p>약물 조합물</p> <p>AC: 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신) 및 시클로포스파미드.</p> <p>AC-T: 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 시클로포스파미드; 및 파클리탁셀 (탁솔).</p> <p>CAF: 시클로포스파미드; 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 및 플루오로우라실.</p> <p>CMF: 시클로포스파미드; 메토트렉세이트; 및 플루오로우라실.</p> <p>FEC: 플루오로우라실; 에피루비신 히드로클로라이드; 및 시클로포스파미드.</p> <p>TAC: 도세탁셀 (탁소티어); 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 및 시클로포스파미드.</p>
자궁경부암	<p>블레녹산(Blenoxane) (블레오마이신(Bleomycin)); 블레오마이신; 시스플라틴; 하이캄틴(Hycamtin) (토포테칸 히드로클로라이드(Topotecan Hydrochloride)); 플라티놀 (시스플라틴); 플라티놀-AQ (시스플라틴); 또는 토포테칸 히드로클로라이드.</p> <p>약물 조합물</p> <p>챔시타빈-시스플라틴: 챔시타빈 히드로클로라이드 및 시스플라틴.</p>

만성 림프성 백혈병	<p>알렘투주맙(Alemtuzumab); 암보클로린(Ambochlorin) (클로람부실(Chlorambucil)); 암보클로린(Ambochlorin) (클로람부실); 아르제라(Arzerra) (오파투무맙(Ofatumumab)); 벤다무스틴 히드로클로라이드(Bendamustine Hydrochloride); 캄페스(Campath) (알렘투주맙); 클로람부실; 클라렌 (시클로포스파미드); 시클로포스파미드; 시톡산 (시클로포스파미드); 플루다라(Fludara) (플루다라빈 포스페이트(Fludarabine Phosphate)); 플루다라빈 포스페이트; 가지바(Gazyva) (오비누투주맙(Obinutuzumab)); 이브루티닙(Ibrutinib); 임브루비카(Imbruvica) (이브루티닙); 류케란(Leukeran) (클로람부실); 린폴리진(Linfolizin) (클로람부실); 네오사르 (시클로포스파미드); 오비누투주맙; 오페투무맙; 또는 트레안다(Treanda) (벤다무스틴 히드로클로라이드).</p> <p>약물 조합물 CHLORAMBUCIL-PREDNISONE: 클로람부실 및 프레드니손(Prednisone). CVP: 시클로포스파미드; 빙크리스틴 술페이트; 및 프레드니손.</p>
만성 골수형 성 백혈병	<p>보술리프(Bosulif) (보수티닙(Bosutinib)); 보수티닙; 부술판(Busulfan); 부술렉스(Busullex) (부술판); 클라렌; 시클로포스파미드; 시클로포스파미드; 시타라빈; 시토사르-U (시타라빈); 시톡산 (시클로포스파미드); 다사티닙; 글리벡 (이마티닙 메실레이트); 이클루시그 (포나티닙 히드로클로라이드); 이마티닙 메실레이트; 밀레란(Myleran) (부술판); 네오사르 (시클로포스파미드); 닐로티닙(Nilotinib); 오마세탁신 메페숙시네이트(Omacetaxine Mepesuccinate); 포나티닙 히드로클로라이드; 스프리셀 (다사티닙); 신리보(Synribo) (오마세탁신 메페숙시네이트); 타라빈 PFS (시타라빈); 또는 타시그나(Tasigna) (닐로티닙).</p>
결장암	<p>아드루실 (플루오로우라실); 아바스틴 (베바시주맙); 베마시주맙; 캄프토사르(Camptosar) (이리노테칸 히드로클로라이드(Irinotecan Hydrochloride)); 카페시타빈; 세톡시맙(Cetuximab); 에퓨텍스 (플루오로우라실); 엘록사틴(Eloxatin) (옥살리플라틴(Oxaliplatin)); 어비툭스(Erbtux) (세톡시맙); 플루오로플렉스 (플루오로우라실); 플루오로우라실; 이리노테칸 히드로클로라이드; 류코보린(Calcium); 옥살리플라틴; 파니투무맙(Panitumumab); 레고라페닙(Regorafenib); 스티바르가(Stivarga) (레고라페닙); 벡티빅스(Vectibix) (파니투무맙); 웰코보린(Wellcovorin) (류코보린 칼슘); 켈로다 (카페시타빈); 잘트랩(Zaltrap) (지브-아플리버셉트(Ziv-Aflibercept); 또는 지브-아플리버셉트.</p> <p>약물 조합물 CAPOX: 카페시타빈 및 옥살리플라틴. FOLFIRI: 류코보린 칼슘 (풀린산(Folinic Acid)); 플루오로우라실; 및 이리노테칸 히드로클로라이드. FOLFIRI-BEVACIZUMAB: 류코보린 칼슘 (풀린산); 플루오로우라실; 이리노테칸 히드로클로라이드; 및 베바시주맙. FOLFIRI-CETUXIMAB: 류코보린 칼슘 (풀린산); 플루오로우라실; 이리노테칸 히드로클로라이드; 및 세톡시맙. FOLFOX: 류코보린 칼슘 (풀린산); 플루오로우라실; 및 옥살리플라틴. XELOX: 카페시타빈 (켈로다) 및 옥살리플라틴.</p>
자궁내막암	메게이스 (메게스트롤 아세테이트) 또는 메게스트롤 아세테이트.
위암	<p>아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 아드루실 (플루오로우라실); 시람자(Cyramza) (라무시루맙(Ramucirumab)); 도세탁셀; 독소루비신 히드로클로라이드; 에큐백스 (플루오로우라실); 플루오로플렉스 (플루오로우라실); 플루오로우라실; 헤셉틴 (트라스투주맙); 미토마이신(Mitomycin) C; 미토지트렉스(Mitozytrex) (미토마이신 C); 뮤타마이신(Mutamycin) (미토마이신 C); 라무시루맙; 탁소티어 (도세탁셀); 또는 트라스투주맙.</p>

위장 간질 종양	글리벡 (이마티닙 매실레이트); 이마티닙 매실레이트; 레고라페닙; 스티바르가(레고라페닙); 수니티닙 말레이트(Sunitinib Malate); 수텐트(Sutent) (수니티닙 말레이트)
두경부암	아비트렉세이트 (메토트렉세이트); 아드루실 (플루오로우라실); 블레녹산 (블레오마이신); 블레오마이신; 세톡시맙; 시스플라틴; 도세탁셀; 에퓨텍스 (플루오로우라실); 어비툭스 (세톡시맙); 플루오로플렉스 (플루오로우라실); 플루오로우라실; 폴렉스 (메토트렉세이트); 폴렉스 PFS (메토트렉세이트); 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트); 메세이트 (메토트렉세이트); 메세이트-AQ (메토트렉세이트); 폴라티놀 (시스플라틴); 폴라티놀-AQ (시스플라틴); 또는 탁소티어 (도세탁셀).
호지킨 림프종	<p>에드세트리스(Adcetris) (브렌툭시맙 베도틴(Brentuximab Vedotin)); 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 암보클로린 (클로람부실); 암보클로린 (클로람부실); 블레녹산 (블레오마이신); 블레오마이신; 브렌툭시맙 베도틴; 클로람부실; 클라펜 (시클로포스파미드); 시클로포스파미드; 시톡산 (시클로포스파미드); 다카르바르진(Dacarbazine)); 독소루비신 히드로클로라이드; DTIC-돔(DTIC-Dome) (다카르바르진); 류케란 (클로람부실); 린폴리진 (클로람부실); 로무스틴; 마룰란(Matulane) (프로카르바진 히드로클로라이드(Procarbazine Hydrochloride)); 네오사르 (시클로포스파미드); 프로카르바진 히드로클로라이드; 벨반 (빈블라스틴 술페이트); 벨사르 (빈블라스틴 술페이트); 빈블라스틴 술페이트; 빈카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트); 또는 빈크리스틴 술페이트.</p> <p>약물 조합물:</p> <p>ABVD: 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 블레오마이신; 빈블라스틴 술페이트; 및 다카르바르진.</p> <p>ABVE: 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 블레오마이신; 빈블라스틴 술페이트; 및 에토포시드.</p> <p>ABV-PC: 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 블레오마이신; 빈블라스틴 술페이트; 에토포시드; 프레드니손; 및 시클로포스파미드.</p> <p>BEACOPP: 블레오마이신; 에토포시드; 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 시클로포스파미드; 빈크리스틴 술페이트 (온코빈(Oncovin)); 프로카르바진 히드로클로라이드; 및 프레드니손.</p> <p>COPP: 시클로포스파미드; 빈크리스틴 술페이트 (온코빈); 프로카르바진 히드로클로라이드; 및 프레드니손.</p> <p>COPP-ABV: 시클로포스파미드; 빈크리스틴 술페이트 (온코빈); 프로카르바진 히드로클로라이드; 프레드니손; 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 블레오마이신; 및 빈블라스틴 술페이트.</p> <p>ICE: 이포스파미드(Ifosfamide); 카르보플라틴(Carboplatin); 및 에토포시드.</p> <p>MOPP: 매클로르에타민 히드로클로라이드; 빈크리스틴 술페이트 (온코빈); 프로카르바진 히드로클로라이드; 및 프레드니손.</p> <p>OEPA: 빈크리스틴 술페이트 (온코빈); 에토포시드; 프레드니손; 및 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신).</p> <p>OPPA: 빈크리스틴 술페이트 (온코빈); 프로카르바진 히드로클로라이드; 프레드니손; 및 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신).</p> <p>STANFORD V: 매클로르에타민 히드로클로라이드; 독소루비신 히드로클로라이드; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 블레오마이신; 에토포시드; 및 프레드니손.</p> <p>VAMP: 빈크리스틴 술페이트; 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 및 메토트렉세이트; 및 프레드니손.</p>

[0391]

신장암 (신암)	아페니토르 (에버롤리무스); 알데슬류킨(Aldesleukin); 아바스틴 (베바시주맙); 악시티닙(Axitinib); 베바시주맙; 에버롤리무스; 인리타(Inlyta) (악시티닙); 넥사바르(Nexavar) (소라페닙 토실레이트(Sorafenib Tosylate)); 파조파닙 히드로클로라이드(Pazopanib Hydrochloride); 프로류킨(Proleukin) (알데슬류킨); 소라페닙 토실레이트; 수니티닙 말레이트; 수텐트 (수니티닙 말레이트); 템시롤리무스(Temsirolimus); 토리셀(Torisel) (템시롤리무스); 또는 보트리엔트(Votrient) (파조파닙 히드로클로라이드).
간암	넥사바르 (소라페닙 토실레이트) 또는 소라페닙 토실레이트.
흑색종	알데슬류킨; 다브라페닙(Dabrafenib); 다카르바르진; DTIC-돔 (다카르바르진); 인트론 A (제조합 인터페론 알파-2b); 이필리무맙(Ipilimumab); 메키니스트(Mekinist) (트라메티닙(Trametinib)); 페그인터페론(Peginterferon) 알파-2b; PEG-인트론 (페그인터페론 알파-2b); 프로류킨 (알데슬류킨); 제조합 인터페론 알파-2b; 실라트론(Sylatron) (페그인터페론 알파-2b); 타핀라르(Tafinlar) (다브라페닙); 트라메티닙; 베무라페닙(Vemurafenib); 예르보이(Yervoy) (이필리무맙); 또는 젤보라프(Zelboraf) (베무라페닙).
악성 중피종	알립타(Alimta) (페메트렉세드 디소듐(Pemetrexed Disodium)); 시스플라틴; 페메트렉세드 디소듐; 플라티놀 (시스플라틴); 또는 플라티놀-AQ (시스플라틴).
다발성 골수종	아레디아 (콜미드로네이트 디소듐); 보르테조맙(Bortezomib); 카르필조맙(Carfilzomib); 클라펜 (시클로포스파미드); 시클로포스파미드; 시톡산 (시클로포스파미드); 독실 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 독소루비신 히드로클로라이드 리포솜; Dox-SL (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 에바세트 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 키프롤리스(Kyprolis) (카르필조맙); 페날리도미드(Lenalidomide); 리포독스 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 모조빌(Mozobil) (플레릭사포르(Plerixafor)); 네오사르 (시클로포스파미드); 펠미드로네이트 디소듐; 풀레릭사포르; 포말리도미드(Pomalidomide) (포말리스트(Pomalyst)); 포말리스트; 레블리미드(Revlimid) (레날리도미드); 시노비어(Synovir) (탈리도미드(Thalidomide)); 탈리도미드; 탈로미드(Thalomid) (탈리도미드); 벨케이드(Velcade) (보르테조맙); 콜레드론산(Zoledronic Acid); 조메타(Zometa) (콜레드론산)
골수증식성 장애	아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 삼산화비소; 아자시티딘(Azacitidine); 세루비딘 (다우노루비신 히드로클로라이드); 클라펜 (시클로포스파미드); 시클로포스파미드; 시타라빈; 시토사르-U (시타라빈); 시타라빈; 시톡산 (시클로포스파미드); 다코젠(Dacogen) (데시타빈(Decitabine)); 다사티닙; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 독소루비신 히드로클로라이드; 글리백 (이마티닙 메실레이트); 이마티닙 메실레이트; 자카파(Jakafi) (룩솔리티닙 포스페이트(Ruxolitinib Phosphate)); 레날리도미드; 마일로사르(Mylosar) (아자시티딘); 네오사르 (시클로포스파미드); 닐로티닙; 레블리미드 (레날리도미드); 루비도마이신 (다우노루비신 히드로클로라이드); 룩솔리티닙 포스페이트; 스프리셀 (다사티닙); 타라빈 PFS (시타라빈); 타시그나 (닐로티닙); 트리세녹스 (삼산화비소); 비다자(Vidaza) (아자시티딘); 빙카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트); 또는 빙크리스틴 술페이트.
	약물 조합물 ADE: 시타라빈; 다우노루비신 히드로클로라이드; 및 에토포시드.
신경모세포종	아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 클라펜 (시클로포스파미드); 시클로포스파미드; 시톡산 (시클로포스파미드); 독소루비신 히드로클로라이드; 네오사르 (시클로포스파미드); 빙카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트); 또는 빙크리스틴 술페이트.

[0392]

비-호지킨 림프종	<p>아비트렉세이트 (메토트렉세이트); 애드세트리스 (브렌톡시맙 베도틴); 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 암보클로린 (클로람부실); 암보클로린 (클로람부실); 아라논 (넬라라빈); 벤다무스틴 히드로클로라이드; 벡사르(Bexxar) (토시투모맙(Tositumomab) 및 요오드 I 131 토시투모맙); 블레녹산 (블레오마이신); 블레오마이신; 보르테조립; 브렌톡시맙 베도틴; 클로람부실; 클라웬 (시클로포스파미드); 시클로포스파미드; 시톡산 (시클로포스파미드); 테닐류킨 디프티록스(Denileukin Diftitox); 테포사이트(DepoCyt) (리포솜형 시타라빈); 독소루비신 히드로클로라이드; DTIC-ды (다카르바르진); 폴렉스 (메토트렉세이트); 폴렉스 PFS (메토트렉세이트); 폴로틴(Folotyn) (프랄라트렉세이트(Pralatrexate)); 이브리투모맙 티وخ세탄(Ibritumomab Tiuxetan); 이브루티닙; 임브루비카 (이브루티닙); 인트론 A (제조합 인터페론 알파-2b); 이스토닥스(Istodax) (로미헵신(Romidepsin)); 레날리도미드; 류케란 (클로람부실); 린폴리진 (클로람부실); 리포솜형 시타라빈; 마ту란 (프로카르바진 히드로클로라이드); 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트); 메세이트 (메토트렉세이트); 메세이트-AQ (메토트렉세이트); 모조빌 (플레릭사포르); 벨라라빈; 네오사르 (시클로포스파미드); 온탁(Ontak) (데닐류킨 디프티록스); 플레릭사포르; 프랄라트렉세이트; 제조합 인터페론 알파-2b; 레블리미드 (레날리도미드); 리톡산(Rituxan) (리톡시맙(Rituximab)); 리톡시맙; 로미헵신; 토시투모맙 및 요오드 I 131 토시투모맙; 트레안다 (벤다무스틴 히드로클로라이드); 벨반 (빈블라스틴 술페이트); 벨케이드 (보르테조립); 벨사르 (빈블라스틴 술페이트); 빈블라스틴 술페이트; 빙카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트); 빈크리스틴 술페이트; 보리노스탯(Vorinostat); 제발린(Zevalin) (이브리투모맙 티وخ세탄); 또는 줄린자(Zolinda) (보리노스탯).</p> <p>약물 조합물</p> <p>CHOP: 시클로포스파미드; 독소루비신 히드로클로라이드 (히드록시다우노마이신(Hydroxydaunomycin)); 빈크리스틴 술페이트 (온코빈); 및 프레드니손.</p> <p>COPP: 시클로포스파미드; 빈크리스틴 술페이트 (온코빈); 프로카르바진 히드로클로라이드; 및 프레드니손.</p> <p>CVP: 시클로포스파미드; 빈크리스틴 술페이트; 및 프레드니손.</p> <p>EPOCH: 에토포시드; 프레드니손; 빈크리스틴 술페이트 (온코빈); 시클로포스파미드; 및 독소루비신 히드로클로라이드 (히드록시다우노마이신).</p> <p>하이페-CVAD: 시클로포스파미드; 빈크리스틴 술페이트; 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신); 및 맥사메타손.</p> <p>ICE: 이포스파미드; 카르보플라틴; 및 에토포시드.</p> <p>R-CHOP: 리톡시맙; 시클로포스파미드; 독소루비신 히드로클로라이드 (히드록시다우노마이신); 빈크리스틴 술페이트 (온코빈); 및 프레드니손.</p>
--------------	---

[0393]

비-소세포 폐암	<p>아비트렉세이트 (메토트렉세이트); 아브락산 (파클리탁셀 알부민-안정화 나노입자 제형); 아파티닙 디말레에이트(Afatinib Dimaleate); 알립타 (페메트렉세드 디소듐); 아마스틴 (베바시주맙); 베바시주맙; 카르보플라틴; 세리티닙(Ceritinib); 시스플라틴; 크리조티닙(Crizotinib); 도세탁셀; 에를로티닙 히드로클로라이드(Erlotinib Hydrochloride); 폴렉스 (메토트렉세이트); 폴렉스 PFS (메토트렉세이트); 제피티닙(Gefitinib); 질로트리프(Gilotrif) (아파티닙 디말레에이트); 챔시타빈 히드로클로라이드; 챔자르 (챔시타빈 히드로클로라이드); 이레사(Iressa) (제피티닙); 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트); 메세이트 (메토트렉세이트); 메세이트-AQ (메토트렉세이트); 파클리탁셀; 파클리탁셀 알부민-안정화 나노입자 제형; 파라플라트(Paraplat) (카르보플라틴); 파라플라틴(Paraplatin) (카르보플라틴); 페메트렉세드 디소듐; 플라티놀 (시스플라틴); 플라티놀-AQ (시스플라틴); 타르세바(Tarceva) (에를로티닙 히드로클로라이드); 탁솔 (파클리탁셀); 탁소티어 (도세탁셀); 젤코리(Xalkori) (크리조티닙); 또는 지카디아(Zykadia) (세리티닙).</p> <p>약물 조합물</p> <p>CARBOPLATIN-TAXOL: 카르보플라틴 및 파클리탁셀 (탁솔).</p> <p>챔시타빈-시스플라틴: 챔시타빈 히드로클로라이드 및 시스플라틴.</p>
난소암	<p>아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 카르보플라틴; 클라펜 (시클로포스파미드); 시스플라틴; 시클로포스파미드; 시톡산 (시클로포스파미드); 독소루비신 히드로클로라이드; Dox-SL (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); DOXIL (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 독소루비신 히드로클로라이드 리포솜; 에마세트 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 챔시타빈 히드로클로라이드; 챔자르 (챔시타빈 히드로클로라이드); 하이캄틴 (토포테칸 히드로클로라이드); 리포독스 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜); 네오사르 (시클로포스파미드); 파클리탁셀; 파라플라트 (카르보플라틴); 파라플라틴 (카르보플라틴); 플라티놀 (시스플라틴); 플라티놀-AQ (시스플라틴); 탁솔 (파클리탁셀); 또는 토포테칸 히드로클로라이드.</p> <p>약물 조합물</p> <p>BEP: 블레오마이신; 에토포시드; 및 시스플라틴 (플라티놀).</p> <p>CARBOPLATIN-TAXOL: 카르보플라틴 및 파클리탁셀 (탁솔).</p> <p>챔시타빈-시스플라틴: 챔시타빈 히드로클로라이드 및 시스플라틴.</p>
췌장암	<p>아드루실 (풀루오로우라실); 아피니토르 (에버롤리무스); 에퓨텍스 (풀루오로우라실); 에를로티닙 히드로클로라이드; 에버롤리무스; 풀루오로플렉스 (풀루오로우라실); 풀루오로우라실; 챔시타빈 히드로클로라이드; 챔자르 (챔시타빈 히드로클로라이드); 미토마이신 C; 미토지트렉스 (미토마이신 C); 뮤타마이신 (미토마이신 C); 수니티닙 말레이트; 수텐트 (수니티닙 말레이트); 또는 타르세바 (에를로티닙 히드로클로라이드).</p> <p>약물 조합물</p> <p>GEMCITABINE-OXALIPLATIN: 챔시타빈 히드로클로라이드 및 옥살리플라틴.</p>
음경암	블레녹산 (블레오마이신); 블레오마이신

직장암	아드루실 (플루오로우라실); 아바스틴 (베바시주맙); 베바시주맙; 캄프토사르 (이리노테칸 히드로클로라이드); 세툭시맙; 애피텍스 (플루오로우라실); 어비툭스 (세툭시맙); 플루오로플렉스 (플루오로우라실); 플루오로우라실; 이리노테칸 히드로클로라이드; 파니투무맙; 레고라페닙; 스티바르가 (레고라페닙); 백티빅스 (파니투무眇); 잘트랩 (지브-아플리버 셉트); 또는 지브-아플리버 셉트. 약물 조합물 CAPOX: 카페시타빈 및 옥살리플라틴. FOLFIRI: 류코보린 칼슘 (풀린산); 플루오로우라실; 이리노테칸 히드로클로라이드. FOLFIRI-BEVACIZUMAB: 류코보린 칼슘 (풀린산); 플루오로우라실; 이리노테칸 히드로클로라이드; 및 베바시주맙. FOLFIRI-CETUXIMAB: 류코보린 칼슘 (풀린산); 플루오로우라실; 이리노테칸 히드로클로라이드; 및 세툭시맙. FOLFOX: 류코보린 칼슘 (풀린산); 플루오로우라실; 및 옥살리플라틴. XELOX: 카페시타빈 (겔로다) 및 옥살리플라틴.
신세포 암종	아파니토르 (에버롤리무스); 알데슬류킨, 아바스틴 (베바시주맙); 악시티닙; 베바시주맙; 에버롤리무스, 인리타 (악시티닙); 넥사바르 (소라페닙 토실레이트); 수니티닙 말레이트; 수텐트 (수니티닙 말레이트); 템시롤리무스; 토리셀 (템시롤리무스); 보트리엔트 (파조파닙 히드로클로라이드)
망막모세포종	클라펜 (시클로포스파미드); 시클로포스파미드; 시톡산 (시클로포스파미드); 또는 네오사르 (시클로포스파미드).
횡문근육종	코스메겐(Cosmegen) (닥티노마이신(Dactinomycin)); 닥티노마이신; 민카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트); 또는 빈크리스틴 술페이트.
피부암 (기저 세포 암종)	아드루실 (플루오로우라실); 알다라 (이미퀴모드); 애피텍스 (플루오로우라실); 에리벳지 (비스모태김); 플루오로플렉스 (플루오로우라실); 플루오로우라실; 이미퀴모드; 또는 비스모태김.
피부암 (흑색종)	알데슬류킨; 다카르바르진; DTIC-돔 (다카르바르진); 이필리무맙; 프로류킨 (알데슬류킨); 베무라페닙; 애르보이 (이필리무맙); 또는 젤보라프 (베무라페닙).
소세포 폐암	아비트렉세이트 (메토트렉세이트); 에토포포스(Etopophos) (에토포시드 포스페이트(Etoposide Phosphate)); 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 폴렉스 (메토트렉세이트); 폴렉스 PFS (메토트렉세이트); 하이캄틴 (토포테칸 히드로클로라이드); 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트); 메세이트 (메토트렉세이트); 메세이트-AQ (메토트렉세이트); 토포사르(Toposar) (에토포시드); 토포테칸 히드로클로라이드; 또는 베페시드(VePesid) (에토포시드).
연조직 육종	아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 코스메겐 (닥티노마이신); 닥티노마이신; 또는 독소루비신 히드로클로라이드.
고환암	블레녹산 (블레오마이신); 블레오마이신; 시스플라틴; 코스메겐 (닥티노마이신); 시스포스(Cyfos) (이포스파미드); 닥티노마이신; 에토포포스 (에토포시드 포스페이트); 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 이펙스(Ifex) (이포스파미드); 이포스파미드; 이포스파미듐(Ifosfamidum) (이포스파미드); 플라티놀 (시스플라틴); 플라티놀-AQ (시스플라틴); 토포사르 (에토포시드; ; 벨반 (빈블라스틴 술페이트); 벨사르 (빈블라스틴 술페이트); 또는 베페시드 (에토포시드); 빈블라스틴 술페이트.

[0395]

갑상선암	아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 카보잔티닙-S-말레이트(Cabozantinib-S-Malate); 카프렐사(Caprelsa) (반테타닙(Vandetanib)); 코메트리크(Cometriq) (카보잔티닙-S-말레이트); 독소루비신 히드로클로라이드; 넥사바르 (소라페닙 토실레이트); 또는 소라페닙 토실레이트; 반테타닙.
질암	가다실(Gardasil) (재조합 HPV 4가 백신); 또는 재조합 인간 유두종 바이러스 (HPV) 4가 백신.
외음부암	블레녹산 (블레오마이신); 블레오마이신; 가다실 (재조합 HPV 4가 백신); 또는 재조합 인간 유두종 바이러스 (HPV) 4가 백신.
월를 종양 또는 기타 소아 신장암	아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드); 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드); 코스메겐 (닥티노마이신); 닥티노마이신; 독소루비신 히드로클로라이드; 민카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트); 또는 빈크리스틴 술페이트.

[0396]

추가적인 측면에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 mTOR 억제제는 수술, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 및 FK506, 항체, 또는 기타 면역제거

제 예컨대 CAMPATH, 항-CD3 항체 또는 기타 항체 요법, 세포독소, 시톡신, 플루다라빈, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 시토카인, 및 방사선, 웨티드 백신, 예컨대 문헌 [Izumoto et al. 2008 J Neurosurg 108:963-971]에 기술된 것과 조합되어 치료 요법에서 사용될 수 있다.

[0398]

한 실시양태에서, 본원에 기술된 mTOR 억제제는 화학요법제와 조합되어 사용될 수 있다. 예시적인 화학요법제는 안트라사이클린 (예를 들어, 독소루비신 (예를 들어, 리포솜형 독소루비신)). 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 빈데신, 비노렐빈), 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드, 테카르바진, 멜팔란, 이포스파미드, 테모졸로미드), 면역 세포 항체 (예를 들어, 알렘투주맙, 쟈투주맙, 리툭시맙, 토시투모맙), 항대 사산물 (예를 들어, 엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 테아미나제 억제제 (예를 들어, 플루다라빈)을 포함함), mTOR 억제제, TNFR 글루코코르티코이드-유도 TNFR 관련 단백질 (GITR) 효능제, 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 아클라시노마이신 A, 글리오톡신 또는 보르테조립), 면역조정제 예컨대 탈리도미드 또는 탈리도미드 유도체 (예를 들어, 레날리도미드)를 포함한다.

[0399]

조합 요법에서의 사용에 고려되는 일반적인 화학요법제는 아나스트로졸 (아리미덱스®), 비칼루타미드 (카소덱스(Casodex)®), 블레오마이신 슬레이트 (블레녹산®), 부술판 (밀레란®), 부술판 주사제 (부술렉스®), 카페시타빈 (젤로다®), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카르보플라틴 (파라플라틴®), 카르무스틴 (BiCNU®), 클로람부실 (류케란®), 시스플라틴 (플라티놀®), 클라드리빈 (류스타틴(Leustatin)®), 시클로포스파미드 (시톡산® 또는 네오사르®), 시타라빈, 시토신 아라비노시드 (시토사르-U®), 시타라빈 리포솜 주사제 (데포사이트®), 다카르바진 (DTIC-돔®), 닉티노마이신 (악티노마이신 D, 코스메간(Cosmegan)), 다우노루비신 히드로클로라이드 (세루비딘®), 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사제 (다우노솜(DaunoXome)®), 텍사메타손, 도세탁셀 (탁소티어®), 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신®, 루벡스(Rubex)®), 에토포시드 (베페시드(Vepesid)®), 플루다라빈 포스페이트 (플루다라®), 5-플루오로우라실 (아드루실®, 에퓨텍스®), 플루타미드 (유렉신(Eulexin)®), 테자시티빈, 쟈시타빈 (디플루오로데옥시시티딘), 히드록시우레아 (히드레아(Hydrea)®), 이다루비신(Idarubicin) (이다마이신(Idamycin)®), 이포스파미드 (IFEX®), 이리노테칸(캄프토사르®), L-아스파라기나제 (ELSPAR®), 류코보린 칼슘, 멜팔란 (알케란(Alkeran)®), 6-메르캅토퓨린 (퓨리네톨®), 메토트렉세이트 (폴렉스®), 미톡산트론 (노반트론(Novantrone)®), 밀로타르그, 파클리탁셀 (탁솔®), 피닉스 (이트륨90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 폴리페프로산 20 + 카르무스틴 이식 (글리아델(Gliadel)®), 타목시펜시트레이트 (놀바텍스®), 테니포시드 (부몬(Vumon)®), 6-티오구아닌, 티오텐파, 티라파자민 (티라존(Tirazone)®), 주사용 토포테칸 히드로클로라이드 (하이캄프틴(Hycamtin)®), 빈블라스틴 (벨반®), 빙크리스틴 (온코빈®), 및 비노렐빈 (나벨빈(Navelbine)®)을 포함한다.

[0400]

예시적인 알킬화제는, 비제한적으로, 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠); 우라실 머스타드 (아미노우라실 머스타드(Aminouracil Mustard)®, 클로르에타민아실 (Chlorethaminacil)®, 데메틸도판(Demethyldopan)®, 데스메틸도판(Desmethyldopan)®, 해만타민 (Haemanthamine)®, 노르도판(Nordopan)®, 우라실 질소 머스타드(Uracil nitrogen mustard)®, 우라실로스트 (Uracillost)®, 우라실모스타자(Uracilmostaza)®, 우라무스틴(Uramustine)®, 우라무스틴(Uramustine)®, 클로르메텐(chlormethine) (무스타르겐(Mustargen)®), 시클로포스파미드 (시톡산®, 네오사르®, 클라펜®, 엔독산(Endoxan)®, 프로시톡스(Procytox®), 레비뮨(Revimmune)™), 이포스파미드 (미톡사나(Mitoxana)®), 멜팔란 (알케란®), 클로람부실 (류케란®), 피포브로만 (아메델(Amede1)®, 베르사이트(Vercyte)®), 트리에틸렌멜라민 (헤멜(Heme1)®, 헥살렌(Hexalen)®, 헥사스탯(Hexastat)®), 트리에틸렌티오프스포르아민, 테모졸로미드 (테모다르®), 티오텐파 (티오플렉스(Thioplex)®, 부술판 (부실벡스(Busilvex)®, 밀레란®), 카르무스틴 (BiCNU®), 로무스틴 (CeeNU®), 스트렙토조신 (자노사르(Zanosar)®), 및 다카르바르진 (DTIC-돔®)을 포함한다. 추가적인 예시적인 알킬화제는, 비제한적으로, 옥살리플라틴 (엘록사틴®); 테모졸로미드 (테모다르® 및 테모달(Temodal)®); 닉티노마이신 (악티노마이신-D, 코스메겐®으로 또한 공지됨); 멜팔란 (L-PAM, L-사르코신린, 및 페닐알라닌 머스타드, 알케란®으로 또한 공지됨); 알트레타민(Altretamine) (헥사메틸멜라민 (HMM), 헥살렌®으로 또한 공지됨); 카르무스틴(Carmustine) (BiCNU®); 벤다무스틴(Bendamustine) (트레안다®); 부술판 (부술렉스® 및 밀레란®); 카르보플라틴 (파라플라틴®); 로무스틴 (CCNU, CeeNU®로 또한 공지됨); 시스플라틴 (CDDP, 플라티놀® 및 플라티놀-AQ로 또한 공지됨); 클로람부실 (류케란®); 시클로포스파미드 (시톡산® 및 네오사르®); 다카르바르진 (DTIC, DIC 및 이미다졸 카르복사미드, DTIC-돔®으로 또한 공지됨); 알트레타민 (헥사메틸멜라민 (HMM), 헥살렌®으로 또한 공지됨); 이포스파미드 (이펙스®); 프레드누무스틴 (Prednumustine); 프로카르바진(Procarbazine) (마툴란®); 메클로르에타민 (질소 머스타드, 무스틴 및 메클로로에타민 히드로클로라이드, 무스타르겐(Mustargen)®으로 또한 공지됨); 스트렙토조신(Streptozocin) (자노사르®); 티오텐파(Thiotepa) (티오플렉스®, TSPA 및 TSPA, 티오플렉스®로 또한 공지됨); 시클로포스파미드

(엔독산®, 시톡산®, 네오사르®, 프로시톡스®, 레비뮨®); 및 벤다무스틴 HC1 (트레안다®)을 포함한다.

- [0401] 예시적인 면역조정제는, 예를 들어, 아푸투주맙 (로슈(Roche)로부터 입수가능함); 폐그필그라스팀 (뉴라스타(Neulasta)®); 레날리도미드 (CC-5013, 래블리미드®); 탈리도미드 (탈로미드®), 악티미드 (CC4047); 및 IRX-2 (인터루킨 1, 인터루킨 2, 및 인터페론 γ을 포함하는 인간 시토카인의 혼합물, CAS 951209-71-5, IRX 씨라퓨틱스(IRX Therapeutics)로부터 입수가능함)를 포함한다.
- [0402] 예시적인 안트라사이클린은, 예를 들어, 독소루비신 (아드리아마이신® 및 루벡스®); 블레오마이신 (레녹산(Lenoxane)®); 다우노루비신 (다우로루비신 히드로클로라이드, 다우노마이신, 및 루비도마이신 히드로클로라이드, 세루비딘®); 리포솜형 다우노루비신 (다우노루비신 시트레이트 리포솜, 다우노솜®); 미톡산트론 (DHAD, 노반트론®); 에피루비신 (엘렌스™); 이다루비신 (이다마이신®, 이다마이신 PFS®); 미토마이신 C (뮤타마이신®); 젤다나마이신; 헤르비마이신; 라비도마이신; 및 테스아세틸라비도마이신을 포함한다.
- [0403] 예시적인 빙카 알칼로이드는, 예를 들어, 비노렐빈 타르트레이트 (나벨빈®), 빙크리스틴 (온코빈®), 및 빙데신 (엘디신(Eldisine)®)); 빙블라스틴 (빙블라스틴 술페이트, 빙카류코블라스틴 및 VLB, 알카반-AQ® 및 벨반®으로 또한 공지됨); 및 비노렐빈 (나벨빈®)을 포함한다.
- [0404] 예시적인 프로테오솜 억제제는 보르테조립 (벨케이드®); 카르필조립 (PX-171-007, (S)-4-메틸-N-((S)-1-(((S)-4-메틸-1-((R)-2-메틸옥시란-2-일)-1-옥소펜탄-2-일)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-2-((S)-2-(2-모르폴리노아세트아미도)-4-페닐부탄아미도)-펜탄아미드); 마리조립 (NPI-0052); 익사조립 시트레이트 (MLN-9708); 멜라조립 (CEP-18770); 및 0-메틸-N-[(2-메틸-5-티아졸릴)카르보닐]-L-세릴-0-메틸-N-[(1S)-2-[(2R)-2-메틸-2-옥시라닐]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-L-세린아미드 (ONX-0912)를 포함한다.
- [0405] 예시적인 GITR 효능제는, 예를 들어, GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체 (예를 들어, 2가 항-GITR 항체), 예를 들어, 미국 특허 번호: 6,111,090, 유럽 특허 번호 090505B1, 미국 특허 번호 8,586,023, PCT 공개 번호 WO 2010/003118 및 2011/090754에 기술된 GITR 융합 단백질, 또는 미국 특허 번호: 7,025,962, 유럽 특허 번호 1947183B1, 미국 특허 번호: 7,812,135, 미국 특허 번호: 8,388,967, 미국 특허 번호: 8,591,886, 유럽 특허 번호 EP 1866339, PCT 공개 번호 WO 2011/028683, PCT 공개 번호 WO 2013/039954, PCT 공개 번호 WO2005/007190, PCT 공개 번호 WO 2007/133822, PCT 공개 번호 WO2005/055808, PCT 공개 번호 WO 99/40196, PCT 공개 번호 WO 2001/03720, PCT 공개 번호 WO99/20758, PCT 공개 번호 WO2006/083289, PCT 공개 번호 WO 2005/115451, 미국 특허 번호: 7,618,632, 및 PCT 공개 번호 WO 2011/051726에 예를 들어 기술된 항-GITR 항체를 포함한다.
- [0406] 한 실시양태에서, 본원에 기술된 mTOR 억제제는 면역을 강화하는 저용량으로 단백질 타이로신 포스파타제 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 단백질 타이로신 포스파타제 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 단백질 타이로신 포스파타제 억제제는 SHP-1 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 SHP-1 억제제, 예를 들어, 소듐 스티보글루코네이트이다. 한 실시양태에서, 단백질 타이로신 포스파타제 억제제는 SHP-2 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 SHP-2 억제제이다.
- [0407] 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001, 또는 촉매성 억제제가 키나제 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0408] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 MNK 억제제, 예를 들어, CGP052088; 4-아미노-3-(p-플루오로페닐아미노)-피라졸로 [3,4-d] 피리미딘 (CGP57380); 세르코스포르아미드; ETC-1780445-2; 및 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로 [3,4-d] 피리미딘으로부터 선택된 MNK 억제제이다. MNK 억제제는, 예를 들어, MNK1a, MNK1b, MNK2a 및/또는 MNK2b 억제제일 수 있다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로 [3,4-d] 피리미딘이다.
- [0409] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리미딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복사미드 (LEE011로 또한 공지됨); 알로이신 A; 플라보피리돌 또는 HMR-1275, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(3S,4R)-3-히드록시-1-메틸-4-피페리디닐]-4-크로메논; 크리조티닙 (PF-02341066; 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(2R,3S)-2-(히드록시메틸)-1-메틸-3-피롤리디닐]-4H-1-벤조피란-4-온, 히드로클로라이드 (P276-00); 1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리디닐]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (RAF265); 인디술람 (E7070); 로스코비틴 (CYC202); 팔보시클립 (PD0332991); 디나시클립 (SCH727965); N-[5-[[5-tert-부틸옥사졸-2-일]메틸]티오]티아졸-2-일]피페리딘-4-카르복사미드 (BMS 387032); 4-[[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-

d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노]-벤조산 (MLN8054); 5-[3-(4,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1H-인다졸-5-일]-N-에틸-4-메틸-3-파리딘메탄아민 (AG-024322); 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-파라졸-3-카르복실산 N-(파페리딘-4-일)아미드 (AT7519); 4-[2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-일]-N-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-파리미딘아민 (AZD5438); 및 XL281 (BMS908662)로부터 선택된 CDK4 억제제이다.

[0410] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 CDK4 억제제, 예를 들어, CDK4/6 억제제, 예를 들어, 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-(파페라진-1-일)파리미딘-2-일)아미노)-7H-파롤로[2,3-d]파리미딘-6-카르복사미드 (LEE011로 또한 지칭됨) 또는 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-(5-파페라진-1-일-파리딘-2-일아미노)-8H-파리도[2,3-d]파리미딘-7-온, 히드로클로라이드 (팔보시클립 또는 PD0332991로 또한 지칭됨)이다.

[0411] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어, 팔보시클립 (PD0332991)이고, 팔보시클립은 약 매일 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg (예를 들어, 75 mg, 100 mg 또는 125 mg)의 용량으로 일정 기간 동안, 예를 들어, 28일 주기의 14-21일 동안 매일, 또는 21일 주기의 7-12일 동안 매일 투여된다. 한 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 또는 이를 초과하는 횟수의 주기의 팔보시클립이 투여된다.

[0412] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 이브루티닙 (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 예를 들어 선택된 BTK 억제제이다.

[0413] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어, 이브루티닙 (PCI-32765)이고, 이브루티닙은 약 매일 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, 600 mg (예를 들어, 250 mg, 420 mg 또는 560 mg)의 용량으로 일정 기간 동안, 예를 들어, 21일 주기 동안 매일, 또는 28일 주기 동안 매일 투여된다. 한 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 또는 이를 초과하는 횟수의 주기의 이브루티닙이 투여된다.

[0414] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제이다. mTOR 억제제는 제목이 mTOR 억제제인 본원의 다른 곳의 섹션으로부터 선택될 수 있다. 여기에서 언급되는 용량은 mTOR 억제제의 면역을 강화하는 저용량이 아니고, 그보다는 항암 효과를 제공하는데 충분한 용량이고, 본원에 기술된 면역을 강화하는 저용량, 예를 들어, 용량보다 더 높다. 따라서, 한 실시양태에서, 면역을 강화하는 저용량 (예를 들어, 면역 이펙터 세포 기능을 최적화하기 위한 것임), 및 항암 효과를 위해 제공되는 더 높은 용량으로 mTOR 억제제의 2가지 상이한 투여가 제공된다.

[0415] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신이고, 라파마이신은 항암 효과를 제공하는데 충분하고 본원에서 기술된 면역을 강화하는 저용량보다 높은 용량, 예를 들어, 약 매일 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg (예를 들어, 6 mg)의 용량으로 일정 기간 동안, 예를 들어, 21일 주기 동안 매일 또는 28일 주기 동안 매일 투여된다. 한 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 또는 이를 초과하는 횟수의 주기의 라파마이신이 투여된다.

[0416] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어, 에버롤리무스이고, 에버롤리무스는 항암 효과를 제공하는데 충분하고 본원에서 기술된 면역을 강화하는 저용량보다 높은 용량, 예를 들어, 약 매일 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg (예를 들어, 10 mg)의 용량으로 일정 기간 동안, 예를 들어, 28일 주기 동안 매일 투여된다. 한 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 또는 이를 초과하는 횟수의 주기의 에버롤리무스가 투여된다.

[0417] 또 다른 측면에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 mTOR 억제제가 면역을 강화하는 저용량으로 하나 이상의 억제성 분자, 예를 들어, PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타를 억제하는 추가적인 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 억제성 분자의 억제, 예를 들어, DNA, RNA 또는 단백질 수준에서의 억제에 의한 억제는 본원에 기술된 바와 같이 증가된 면역 기능에 이를 수 있다. 실시양태들에서, 억제성 핵산, 예를 들어, 억제성 핵산, 예를 들어, dsRNA, 예를 들어, siRNA 또는 shRNA가 억제성 분자의 발현을 억제하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 억제제는 shRNA이다. 한 실시양태에서, 억제성 신호의 억제제는, 예를 들어, 억제성 분자에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. 예를 들어, 이러한 작용제는 PD1, PD-L1, PD-L2 또는 CTLA4에 결합하는 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, 이필리무맙 (MDX-010 및 MDX-101로 또한 지칭되고, 예르보이® (브리스톨-마이어스 스큅(Bristol-Myers Squibb))로서 판매됨); 트레멜리무맙(Tremelimumab) (화이자로부터 입수가능한 IgG2 모노클로날 항체이고, 기존에는 티실리무맙, CP-675,206으로 알려짐))일 수 있다. 한 실시양태에서, 작용제는 TIM3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 한 실시양태

에서, 작용제는 LAG3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다.

[0418] 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 면역을 강화하는 저용량으로 PD1 억제제, 예를 들어, PD1과 이의 천연 리간드 중 하나의 상호작용의 억제제와 조합되어 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제가 먼저 투여되고, 예를 들어, PD1 양성 T 세포의 수준이 감소될 때까지 PD1 억제제가 투여되지 않는다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제가 PD1 억제제와 동시에 또는 PD1 억제제가 투여된 후에 투여된다.

[0419] PD1은 CD28, CTLA-4, ICOS, 및 BTLA를 또한 포함하는 CD28 수용체 패밀리의 억제성 구성원이다. PD1은 활성화된 B 세포, T 세포 및 골수성 세포 상에서 발현된다 (Agata et al. 1996 Int. Immunol 8:765-75). PD1에 대한 2가지 리간드인 PD-L1 및 PD-L2가 PD1에 결합 시 T 세포 활성화를 하향조절하는 것으로 나타났다 (Freeman et al. 2000 J Exp Med 192:1027-34; Latchman et al. 2001 Nat Immunol 2:261-8; Carter et al. 2002 Eur J Immunol 32:634-43). PD-L1은 인간 암에서 풍부하다 (Dong et al. 2003 J Mol Med 81:281-7; Blank et al. 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314; Konishi et al. 2004 Clin Cancer Res 10:5094). PD1과 PD-L1의 국소적인 상호작용을 억제함으로써 면역 억제가 역전될 수 있다. PD1, PD-L1 및 PD-L2의 항체, 항체 단편 및 기타 억제제가 관련 기술 분야에서 입수 가능하고, 본원에 기술된 mTOR 억제제와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 니볼루맙 (BMS-936558 또는 MDX1106로 또한 지칭됨; 브리스톨-마이어스 스냅)은 PD1을 특이적으로 차단하는 완전히 인간형 IgG4 모노클로날 항체이다. 니볼루맙 (클론 5C4) 및 PD1에 특이적으로 결합하는 기타 인간 모노클로날 항체가 미국 8,008,449 및 WO2006/121168에 개시되어 있다. 피딜리주맙 (CT-011; 큐어 테크(Cure Tech))은 PD1에 결합하는 인간화 IgG1k 모노클로날 항체이다. 피딜리주맙 및 기타 인간화 항-PD1 모노클로날 항체가 WO2009/101611에 개시되어 있다. 램브롤리주맙 (MK03475로 또한 지칭됨; 머크(Merck))은 PD1에 결합하는 인간화 IgG4 모노클로날 항체이다. 램브롤리주맙 및 기타 인간화 항-PD1 항체가 미국 8,354,509 및 WO2009/114335에 개시되어 있다. MDPL3280A (제넨테크(Genentech) / 로슈(Roche))는 PD-L1에 결합하는 Fc 최적화 인간 IgG1 모노클로날 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 기타 인간 모노클로날 항체가 미국 특허 번호: 7,943,743 및 미국 공개 번호 20120039906에 개시되어 있다. 기타 항-PD-L1 결합제는 YW243.55.S70 (중쇄 및 경쇄 가변 영역이 WO2010/077634의 서열 20 및 21에서 제시됨) 및 MDX-1 105 (BMS-936559로 또한 지칭되고, 예를 들어, WO2007/005874에 개시된 항-PD-L1 결합제)를 포함한다. AMP-224 (B7-DCIg; 앰플리뮨(Amplimmune); 예를 들어, WO2010/027827 및 WO2011/066342에 개시됨)는 PD1과 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다. 기타 항-PD1 항체는 특히 AMP 514 (앰플리뮨), 예를 들어, 미국 8,609,089, 미국 2010028330, 및/또는 미국 20120114649에 개시된 항-PD1 항체를 포함한다.

[0420] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 mTOR 억제제는 면역을 강화하는 저용량으로 바이러스 감염, 예를 들어, 본원에 기술된 바이러스 감염에 걸린 대상체에게 투여된다. 대상체는 mTOR 억제제와 조합하여 추가적인 치료제, 예컨대 바이러스 감염 유형에 대한 승인된 약물로의 치료를 받을 수 있다. 본 발명의 조성을 및 방법에서 사용될 수 있는 예시적인 항바이러스제는 아바카비어(Abacavir); 아시클로비어(Acyclovir); 아데포비어(Adefovir); 아만타딘(Amantadine); 암프레나비어(Amprenavir); 암플리젠클(Ampligen); 아르비돌(Arbidol); 아타자나비어(Atazanavir); 아트리플라(Atripla); 발라비어(Balavir); 보세프레비어에르테트(Boceprevirertet); 시도포비어(Cidofovir); 콤비비어(Combivir); 돌루테그라비어(Dolutegravir); 다루나비어(Darunavir); 델라비르딘(Delavirdine); 디다노신(Didanosine); 도코사놀(Docosanol); 에독수딘(Edoxudine); 에파비렌즈(Efavirenz); 엠트리시타빈(Emtricitabine); 엔푸비르티드(Enfuvirtide); 엔테카비어(Entecavir); 에콜리에버(Ecoliever); 팜시클로비어(Famciclovir); 포미비르센(Fomivirsen); 포스암프레나비어(Fosamprenavir); 포스카르네트(Foscarnet); 포스포네트(Fosfonet); 간시클로비어(Ganciclovir); 이바시타빈(Ibacitabine); 이무노비어(Imunovir); 이독수리딘(Idoxuridine); 이미퀴모드; 인디나비어(Indinavir); 이노신(Inosine); 인터페론; I형 인터페론; II형 인터페론; III형 인터페론; 라미부딘(Lamivudine); 로피나비어(Lopinavir); 로비리드(Loviride); 마라비록(Maraviroc); 모록시딘(Moroxydine); 메티사존(Methisazone); 넬피나비어(Nelfinavir); 네비라핀(Nevirapine); 넥사비어(Nexavir); 뉴클레오시드 유사체; 오셀타미비어(Oseltamivir) (타미플루(Tamiflu)); 페그인터페론 알파-2a; 펜시클로비어(Penciclovir); 페라미비어(Peramivir); 플레코나릴(Pleconaril); 포도필로톡신(Podophyllotoxin); 란테그라비어(Raltegravir); 리바비린(Ribavirin); 리만타딘(Rimantadine); 리토나비어(Ritonavir); 피라미딘(Pyramidine); 사퀴나비어(Saquinavir); 소포스부비어(Sofosbuvir); 스타부딘(Stavudine); 텔라프레비어(Telaprevir); 테노포비어(Tenofovir); 테노포비어 디소프록실(Tenofovir disoproxil); 티프라나비어(Tipranavir); 트리플루리딘(Trifluridine); 트리지비어(Trizivir); 트로만타딘(Tromantadine); 트루바다(Truvada); 트라포르베드(trapovred); 발라시클로비어(Valaciclovir); 발간시클로비어(Valganciclovir); 비크리비록(Vicriviroc); 비다라빈(Vidarabine); 비라미딘(Viramidine); 잘시타빈(Zalcitabine); 자나미비어(Zanamivir); 및 지도부딘

(Zidovudine)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0421] 한 실시양태에서, 방법은 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제를 항-박테리아, 항-미코박테리아, 항-진균 또는 항-기생충 또는 원충 작용제와 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함한다.

제약 조성을

[0423] 한 측면에서, 본 발명은 mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 mTOR 억제제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 예를 들어 본원에 기술된 바와 같은 또 다른 작용제와의 조합 투여용으로 제형된다.

[0424] 한 측면에서, 본 발명은, 잠재적으로 항원 예컨대 또는 백신 항원과 조합된, 본원에 기술된 바와 같은 mTOR 억제제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0425] 일반적으로, 본 발명의 화합물은, 단독으로 또는 하나 이상의 치료제 (예를 들어, 백신 또는 기타 항원)와 조합되어, 관련 기술 분야에 공지된 일반적이고 허용가능한 방식 중 임의의 것을 통해 상기 기술된 바와 같은 치료적 유효량으로 투여될 것이다.

[0426] 통상적인 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제약 제형을 제조할 수 있다. 예를 들어, 벌크 약물 물질 (예를 들어, mTOR 억제제 또는 안정화 형태의 화합물 (예를 들어, 시클로덱스트린 유도체 또는 기타 공지된 복합체 형성 작용제와의 복합체))이 본원에 기술된 부형제 중 하나 이상의 존재 하에 적절한 용매에 용해된다. 전형적으로 mTOR 억제제는 용이하게 제어가능한 투여량의 약물을 제공하도록, 그리고 환자에게 우아하고 쉽게 취급가능한 제품을 제공하도록 제약 투여 형태 내로 제형된다.

[0427] 본 발명의 화합물은 임의의 통상적인 경로에 의해, 특히 장으로, 예를 들어, 경구적으로, 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 비경구적으로, 예를 들어, 주사가능한 용액 또는 혼탁액의 형태로, 국소적으로, 예를 들어, 로션, 젤, 연고 또는 크림의 형태로, 또는 비강 또는 좌약 형태로 제약 조성물로서 투여될 수 있다. mTOR 억제제가 본원에 기술된 바와 같은 또 다른 작용제와 조합되어 (이와 동시에 또는 별도로) 투여되는 경우, 한 측면에서, 양쪽 성분이 동일한 경로에 의해 (예를 들어, 비경구적으로) 투여될 수 있다. 대안적으로, 또 다른 작용제가 mTOR 억제제와 관련하여 상이한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, mTOR 억제제는 경구적으로 투여될 수 있고, 다른 작용제는 비경구적으로 투여될 수 있다. 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 mTOR 억제제를 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물을 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 통상적인 방식으로 제작할 수 있다. 예를 들어, 경구 조성물은 활성 성분을 a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 유후제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우는 또한 c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및 또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우의 d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 밸포성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 풍미제 및 감미제와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐일 수 있다. 경구 제형은 20-60% 유드라짓(Eudragit) EPO, 히드록시프로필 셀룰로스 EF, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 또는 콜리돈(Kollidon) VA64, 및 5% 이하의 플루로닉(pluronic) F68, 크레모포르(Cremophor) EL, 또는 젤루시레(Gelucire) 44/14와 함께 활성 성분을 또한 포함할 수 있다. 주사가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 혼탁액일 수 있고, 좌약은 지방 에멀션 또는 혼탁액으로부터 제조될 수 있다. 조성물은 멸균될 수 있고/있거나 아주반트, 예컨대 방부제, 안정화제, 습윤화제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 추가적으로, 이는 치료적으로 유용한 기타 물질을 또한 함유할 수 있다. 경피 적용을 위한 적절한 제형은 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 담체는 숙주의 피부를 통과하는 것을 보조하기 위해 흡수가능한 액리학상 허용되는 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹(backing) 부재, 화합물을 임의적으로는 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의적인, 장기간에 걸쳐 화합물을 숙주 피부에 미리 정해진 제어된 속도로 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정하기 위한 수단을 포함하는 밴드이다. 매트릭스 경피 제형이 또한 사용될 수 있다. 추가적인 측면에서, 본원에 기술된 mTOR 억제제는 미세바늘 패치를 통해 투여될 수 있다. 미세바늘을 기초로 하는 약물 전달은 관련 기술 분야에 주지되어 있고 (예를 들어, 미국 특허 8,162,901 참조), 이러한 기술 및 방법이 본원에 기술된 바와 같은 mTOR 억제제의 투여를 위해 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 개조될 수 있다. 국소 적용, 예를 들어, 피부 및 눈으로의 적용을 위한 적절한 제형은 바람직하게는 관련 기술 분야에 주지된 수용액, 연고, 크림 또는 젤이다. 이러한 제형은 용해제, 안정화제, 정성 강화제, 완충제 및 방부제를 함유할 수 있다.

- [0428] 적용을 위한 제약 조성물 (또는 제형)은 약물을 투여하는데 사용된 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배용 물품은 적합한 형태의 제약 제형이 내부에 놓인 용기를 포함한다. 적절한 용기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 주지되어 있고, 병 (플라스틱 및 유리), 사쉐(sachet), 앰풀, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 또한 용기는 포장물의 내용물에 부주의하게 접근하는 것을 방지하기 위한 변조-방지 조립물을 포함할 수 있다. 추가적으로, 용기의 내용물을 기술하는 표지가 용기 상에 놓인다. 이러한 표지는 적합한 경고문을 또한 포함할 수 있다. 본 발명은 a) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의, 본원에 개시된 바와 같은 mTOR 억제제인 제1 작용제, 및 b) 하나 이상의 추가적인 작용제를 포함하는 제약 조합물, 예를 들어, 키트를 또한 제공한다. 키트는 이의 투여에 대한 설명서를 포함할 수 있다.
- [0429] 본원에서 사용된 경우의 용어 "제약 조합물"은 1가지를 초과하는 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하고, 활성 성분들의 고정 및 비-고정 조합물 양쪽 모두를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 mTOR 억제제 및 다른 작용제가 동시에 단일 실체 또는 투여량의 형태로 환자에게 양쪽 모두 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 mTOR 억제제 및 다른 작용제가 동시에, 동반적으로 또는 특정한 시간 제한 없이 순차적으로 별도의 실체로서 환자에게 양쪽 모두 투여되고, 이때 이러한 투여가 환자의 신체 내에서 2가지 화합물의 치료적 유효 수준을 제공하는 것을 의미한다. 후자는 각테일 요법, 예를 들어, 3가지 이상의 활성 성분의 투여에 또한 적용된다.
- [0430] **지속 방출**
- [0431] 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제 또는 촉매성 mTOR 억제제는 제품 안정성 요건을 만족시키고/시키거나, 즉시 방출 (IR) 정제에 비해 유리한 약동학 성질, 예컨대 감소된 평균 혈장 피크 농도, 약물 흡수 정도 및 혈장 피크 농도에서의 감소된 환자간 및 환자내 변동성, 감소된 $C_{\text{최대}}/C_{\text{최소}}$ 비, 및/또는 감소된 음식 효과가 있는, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 포함하는 경구 고체 투여 형태의 제약 제형으로서 제공될 수 있다. 제공된 제약 제형은 더욱 정확한 용량 조정을 허용할 수 있고/있거나, 유해 사례의 빈도를 감소시킬 수 있고, 따라서 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001로 환자에게 더욱 안전한 치료를 제공한다.
- [0432] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 다중-미립자 시스템이고 기능성 층 및 코팅물이 있을 수 있는, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정적인 장기 방출 제형을 제공한다.
- [0433] 본원에서 사용된 경우의 용어 "장기 방출, 다중-미립자 제형"은 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 장기간에 걸친, 예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6시간에 걸친 방출을 가능하게 하는 제형을 지칭한다. 장기 방출 제형은 매트릭스 및 코팅물 (예를 들어 본원에 기술된 바와 같은 특정 부형제로 제조됨)을 함유할 수 있고, 이들은 활성 성분을 섭취 후 장기간에 걸쳐 이용가능하게 만드는 방식으로 제형된다.
- [0434] 용어 "장기 방출"은 용어 "지속 방출" (SR) 또는 "장기간의 방출"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐의 경우는 약전 [Ph. Eur.] (제7판) 모노그래프, 제약 투여 형태의 경우는 USP 일반 챕터 <1151>의 정의에 따라, 용어 "장기 방출"은 활성 약물 물질을 경구 투약 후에 즉각적으로 방출하지 않고 장기간에 걸쳐 방출하는 제약 제형에 관한 것이다. 본원에서 사용된 경우의 용어 "즉시 방출" (IR)은 문헌 ["Guidance for Industry: "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms" (FDA CDER, 1997)]의 정의에 따라 활성 약물 물질의 85%를 60분 미만 이내에 방출하는 제약 제형을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어 "즉시 방출"은, 예를 들어, 본원에 기술된 용해 검정법에 의해 측정했을 때, 에버롤리무스가 정제로부터 30분 이내에 방출되는 것을 의미한다.
- [0435] 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정적인 장기 방출 제형은 관련 기술 분야에 공지된 검정법, 예컨대 본원에 기술된 바와 같은 용해 검정법을 사용하여 시험관내 방출 프로파일에 의해 특성화될 수 있다: 37°C에서 소듐 도데실 술페이트 0.2%를 함유하는 pH 6.8의 포스페이트 완충제 900 mL를 용해 용기에 채우고, USP에 따라 각각 USP 테스트 모노그래프 711, 및 [Ph. Eur.] 테스트 모노그래프 2.9.3.에 따라 75 rpm에서 패들 방법을 사용하여 용해를 수행한다.
- [0436] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정적인 장기 방출 제형은 시험관내 방출 검정법에서 하기 방출 내역에 따라 mTOR 억제제를 방출한다:
- [0437] 0.5h: <45%, 또는 <40, 예를 들어, <30%

- [0438] 1h: 20~80%, 예를 들어, 30~60%
- [0439] 2h: >50%, 또는 >70%, 예를 들어, >75%
- [0440] 3h: >60%, 또는 >65%, 예를 들어, >85%, 예를 들어, >90%.
- [0441] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정적인 장기 방출 제형은 시험관내 용해 검정법에서 45, 60, 75, 90, 105분 또는 120분 이후에 mTOR 억제제의 50%를 방출한다.
- [0442] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정적인 장기 방출 제형은 코팅물 중 하나 이상이 장기 방출 코팅물인 코팅물과 조합된 속용성 또는 속붕성 담체 매트릭스 내에 mTOR 억제제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정적인 장기 방출 제형은 추가적인 코팅물과 임의적으로 조합될 수 있는, 장기 방출 성질이 있는 비-붕해성 담체 매트릭스 내에 mTOR 억제제를 포함한다.
- [0443] 일부 실시양태에서, 담체 매트릭스는 매트릭스 형성제, 전형적으로는 매트릭스 형성 중합체를 포함하고, 추가적인 부형제, 예컨대 충전제, 예를 들어, 락토스, 만니톨, 말토덱스트린, 예비-젤라틴화 전분, 인산칼슘, 또는 미세결정질 셀룰로스, 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 크로스카멜로스, 소듐 스타치 글리콜레이트, 또는 크포스포비돈, 항산화제, 예를 들어, 부틸히드록시 아니솔, 부틸히드록시 톨루올, 아스코르빌 팔미테이트, 토코페롤, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, 및 가공 강화제, 예컨대 윤활제 및 화학제, 예를 들어, 콜로이드 성 이산화규소, 활석, 글리세릴 모노스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 또는 소듐 스테아릴 푸마레이트를 함유할 수 있다. 전형적으로 용어 "매트릭스 형성제"는 물리적 안정성, 예를 들어, 기계적 또는 결합 안정성을 제공하는 제약상 불활성인 물질에 관련된다.
- [0444] 담체 매트릭스를 신속하게 용해 또는 봉해시키는데 사용되는 적절한 매트릭스 형성 중합체는 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 셀룰로스 또는 전분, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스 ("MCC"), 예를 들어 아비셀 (Avicel) PH 101 (FMC 바이오폴리머(FMC BioPolymer)), 아카시아, 알긴산나트륨, 젤라틴, 전분, 예비-젤라틴화 전분, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 ("HPMC"), 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐피롤리돈 ("PVP"), 카라기난, 예컨대 겔카린(Gelcarin) GP 812 또는 이들의 조합물을 포함한다.
- [0445] 장기 방출 성질이 있는 비-붕해성 담체 매트릭스를 위한 적절한 매트릭스 형성 부형제는 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 아카시아, 알긴산나트륨, 젤라틴, 카르복스메틸셀룰로스 소듐, (또는 "CMC 소듐"), 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 또는 폴리아크릴레이트, 예를 들어, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유드라짓 RS/RL), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 ("HPMC"), 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐피롤리돈 ("PVP"), 예를 들어, 카라기난, 예컨대 겔카린 GP 812, 글리세릴 모노스테아레이트, 스테아릴알콜, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, 또는 이들의 조합물을 포함한다.
- [0446] 한 실시양태에서, 장기 방출 코팅물은 수불용성, 비-붕해성 중합체로 형성된 층이고, 이러한 층을 통한 약물의 침투에 의해 방출을 제어한다.
- [0447] 장기 방출 코팅물은 하나 이상의 세공 형성제, 가소제, 및 가공 강화제, 예컨대 윤활제 및 점착 방지제를 또한 함유할 수 있다. 확산 제어형 방출을 가능하게 하는 적절한 장기 방출 코팅 형성 중합체는 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 에틸셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 또는 폴리아크릴레이트, 예를 들어, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유드라짓 RS/RL), 폴리비닐아세테이트 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 장기 방출 코팅 형성 중합체는 에틸셀룰로스 또는 셀룰로스 아세테이트 또는 폴리아크릴레이트, 예를 들어, A형 암모니오메타크릴레이트 공중합체 (유드라짓 RS) 또는 B형 암모니오-메타크릴레이트 공중합체 (유드라짓 RL) 또는 이들의 조합물이다. 또한, 장기 방출 코팅물은 가소제, 예컨대 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트, 디부틸세바케이트, 폴리에틸렌 글리콜 3000, 4000 또는 6000, 아세틸트리에틸시트레이트, 아세틸트리부틸시트레이트, 또는 디에틸프탈레이트, 및/또는 점착방지제 예컨대 실로이드(Syloid) 244 FP, 활석, 글리세릴 모노스테아레이트, 또는 이산화티타늄을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 가소제의 양은 지속 방출 중합체의 양에 대해 상대적으로 5 내지 40%, 바람직하게는 10 내지 25%일 수 있다.
- [0448] 한 실시양태에서, 장기 방출 코팅물은 수불용성 코팅 형성 중합체 및 세공 형성제를 포함하는 세공 형성 시스템이다. 용어 "세공 형성제"는 세공이 도입되게 하거나 코팅물의 투과성이 증가되게 하는, 쉽게 가용성인

부형제, 및 활성 성분의 확산 제어형 방출에 관한 것이다. 적절한 세공 형성제는 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 히드록시프로필셀룰로스 (HPC, 예를 들어, 클루셀(Klucel)TM EF, EXF, LF), 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC, 예를 들어, 메토셀(Methocel)TM E3/E5, 파마코트(Pharmacoat) 603TM), 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 마크로골(Macrogol) 1500, 3500, 4000, 6000), 폴록사머 188 (플루로닉(Pluronic) F68TM) 또는 포비돈 (PVP, 예를 들어, 콜리돈 K25/K30), 당류, 예를 들어, 단당류, 예컨대 텍스트로스, 만노스, 프룩토스, 이당류, 예컨대 수크로스 또는 글루코디프룩토스 또는 이들의 조합물을 포함한다. 바람직하게는, 세공 형성제는 히드록시프로필셀룰로스 (HPC, 클루셀TM EF, EXF, LF), 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC, 메토셀TM E3/E5, 파마코트 603TM), 폴리에틸렌 글리콜 (마크로골 1500, 3500, 4000, 6000), 폴록사머 188 (플루로닉 F68TM) 또는 포비돈 (PVP, 콜리돈 K25/K30) 또는 이들의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 코팅물에 포함되는 세공 형성제의 적절한 양은 코팅 형성 중합체의 양에 대해 예를 들어 100:20 내지 100:50, 또는 100:20 내지 100:100의 코팅 중합체 대 세공 형성제의 비, 바람직하게는 100:35 내지 100:45의 비, 특히 바람직하게는 100:35 내지 100:50의 비와 같다. 일부 실시양태에서, 포함되는 코팅 형성 중합체의 적절한 양은 제약 제형의 총 중량의 예를 들어 4% 내지 15%, 5% 내지 15%, 바람직하게는 5% 내지 12%, 더욱 바람직하게는 6% 내지 12% (중량)의 중합체 중량 증가의 백분율과 같다.

[0449] 또 다른 실시양태에서, 비-봉해성 장기 방출 담체 매트릭스는 중합체의 수화에 의해 활성 성분의 확산 제어형 방출을 가능하게 하는 매트릭스 형성 중합체를 포함한다. 장기 담체 매트릭스는 추가적인 부형제, 예컨대 결합체 및 또는 충전제 및 가공 강화제, 예컨대 윤활제 및 활택제 등을 함유할 수 있다.

[0450] 하기의 예시적인 매트릭스 형성 중합체가 확산 제어형 방출을 위해 사용될 수 있다: 알긴산나트륨, 폴리아크릴산 (또는 "카르보머"), 카르복스메틸셀룰로스 소듐, (또는 "CMC 소듐"), 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 또는 폴리아크릴레이트, 예를 들어, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유드라짓 RS/RL), 여러 점도 등급 (즉, 평균 중합체 쇄 길이)의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 ("HPMC") 및 이들의 조합물, 예를 들어, 메토셀TM CR 등급, 히드록시프로필 셀룰로스, 예를 들어 클루셀TM HF/MF, 폴리옥시에틸렌, 예를 들어, 폴리옥스(Polyox)TM 또는 폴리비닐파리돈 ("PVP"), 예를 들어, PVP K60, K90, 카라기난, 예컨대 비스카린(Viscarin)TM GP-209/GP-379, 또는 이들의 조합물. 매트릭스 형성 중합체들을 조합하는 것은 필요에 따라 활성 성분의 용해 속도를 조정할 수 있게 한다.

[0451] 일부 실시양태에서, 제어형 침식에 의해 활성 성분의 방출을 가능하게 하는 부형제로 비-봉해성 장기 방출 매트릭스가 형성된다. 침식 제어형 매트릭스는 친지성 매트릭스 형성제를 함유할 수 있고, 또한 추가적인 부형제, 예컨대 충전제, 봉해제 및 가공 강화제, 예컨대 윤활제 및 활택제를 함유할 수 있다. 이러한 매트릭스 유형과 관련된 예시적인 친지성 매트릭스 형성 부형제는 글리세릴 모노스테아레이트, 예를 들어, 큐티나(Cutina) GMS, 글리세릴 베헤네이트, 예를 들어, 콤프리톨(Compritol) 888 ATO, 스테아릴 알콜, 스테아르산, 하트 지방(hart fat), 예를 들어, 겔루시레TM, 또는 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, 예를 들어, 스페지올(Speziol) TPGS 또는 이들의 조합물과 같은 친지성 부형제를 포함한다.

[0452] 예시적인 적절한 결합제, 충전제 또는 추가적인 분형제는 만니톨, 예비-겔라틴화 전분, 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 인산칼슘, 활석, 이산화티타늄, 트리에틸시트레이트, 에어로실(Aerosil), 항산화제, 예를 들어, BHT, 건조제 및 봉해제 예컨대 예를 들어, 크로스포비돈 또는 소듐 스타치 글리콜레이트, 전분 또는 크로스카르멜로스를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0453] 한 실시양태에서, 안정적인 장기 방출 제형은 기능성 층(들) 또는 코팅물(들) 중 하나 이상에 활성 성분의 장기 방출을 가능하게 하는 방출 제어 거동이 있는 기능성 층 또는 코팅물과 조합하여, 속용성/속봉성 매트릭스 내에, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 고체 분산액의 형태로, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 안정적인 장기 방출 제형은 기능성 층 또는 코팅물, 예컨대 보호성 또는 지속 방출 층 또는 코팅물을 임의적으로 추가로 함유할 수 있는 장기 방출 매트릭스 내에 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코팅물, 예를 들어, 장기 방출 코팅물은 두께가 10 내지 100 μm , 예를 들어, 10 내지 50 μm 범위일 수 있다 (공초점 RAMAN 분광법으로 평가됨).

[0454] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 제형은 다중-미립자 전달 시스템의 형태이다. 일부 실시양태에서, 다중-미립자 약물 전달 시스템은 다수의 별개의 소형 용량 단위로 이루어진 경구 투여 형태이다. 이러한 시스템에서, 약물 물질의 투여 형태 예컨대 캡슐, 정제, 사쉐 또는 스틱팩(stickpack)은 복수의 서브유닛을 함유할 수 있고, 이는 전형적으로 수십 개 내지 수백 개 또는 심지어 수

천 개까지의 직경이 0.05-2.00 mm인 구형 입자로 전형적으로 이루어진다. 크기가 1.5 - 3 mm인 제형, 예를 들어, 미니 정제가 또 다른 대안을 제시한다. 이러한 투여 형태는 위에서 신속하게 봉해되어 다중-미립자를 방출하도록 디자인될 수 있다. 특정 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 다중-미립자가 위장강에서 확산되고, 위로부터 점진적으로 비워지면서 제어 방식으로 약물 물질을 방출할 것으로 생각된다.

[0455] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 제형, 예를 들어, 다중-미립자 전달 시스템 형태의 제형은 예를 들어 입자의 코어(예를 들어, 비드, 펠릿, 과립 또는 미니정제) 내에 또는 입자의 불활성 코어를 둘러싼 층 내에 용해 또는 분산된 활성 성분으로서의 mTOR 억제제를 포함한다. 예를 들어 활성 성분은 장기 방출 매트릭스(바람직하게는 친수성 또는 친지성 매트릭스 형성 부형체를 포함함) 내에 매립될 수 있거나, 또는 기능성 층(들) 또는 상부의 코팅물(들) 중 하나 이상이 활성 성분의 확산 제어형 장기 방출을 가능하게 하는 코팅 형성 중합체를 포함하는 기능성 층(들) 및 상부 코팅물(들)과 조합된 속봉성 및/또는 속용성 매트릭스 내에 매립될 수 있다. 임의적으로, 활성 성분의 안정성을 개선하기 위한 보호층이 활성 성분을 함유하는 매트릭스를 기능성 층 또는 상부 코팅물로부터 분리하여, 약물 제품의 안정성을 확보한다.

[0456] 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 제형, 예를 들어, 다중-미립자 전달 시스템 형태의 제형은 활성 성분으로서의 mTOR 억제제, 및 세공 형성제로서의 가용성 성분 및 불용성 중합체를 포함하는 외부 코팅층, 및 임의적인 추가적인 기능성 층을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "외부층"은 입자의 외부를 향해 위치하는 층이고 추가적인 층(들)로 코팅될 수 있거나, 또는 상부 코팅물일 수 있다. 용어 "외부층", "코팅층" 또는 "상부층"은 이러한 용어들이 사용되는 맥락에 따라 상호교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0457] 한 실시양태에서, 입자는 활성 성분의 장기 방출을 가능하게 하는 하나의 상부 코트 또는 여러 상부 코트를 포함한다. 전형적으로 상부 코트는 방출 제어 거동이 있는 최종층이고, 이는 다중-미립자의 각각의 입자를 개별적으로 에워싼다.

[0458] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 제형은 임의적으로 불용성 중합체 층 내의 세공의 형성에 의해 또는 대안적으로는 오직 불용성 중합체의 수화에 의해 투과성인 코팅층을 통한 약물의 확산에 의해 방출을 제어하거나, 또는 세공 형성제 및 불용성 중합체의 수화의 조합에 의해 방출을 제어하는 외부층 또는 상부 코팅물을 포함한다. 이러한 중합체는 pH와 독립적으로 불용성이고, 수용성 세공 형성제를 임의적으로 함유한다. 방출 속도는 세공 형성제가 용해된 후의 세공 형성의 정도에 영향을 받는다. 불용성 코팅 중합체는 셀룰로스 에테르 예컨대 에틸셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 또는 폴리아크릴레이트, 예를 들어, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체(유드라짓 RS/RL)일 수 있다. 적절한 세공 형성제는 수용성 셀룰로스 에테르, 예를 들어 히드록시프로필셀룰로스(HPC, 클루셀™ EF, EXF, LF) 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC, 메토셀™ E3/E5, 파마코트 603™), 폴리에틸렌 글리콜(마크로골 1500, 3500, 4000, 6000), 폴록사머 188(플루로닉 F68™) 또는 포비돈(PVP, 콜리돈 K12, K25, K30)을 포함한다. 예를 들어, 수용성 세공 형성제는 2:1 내지 1:10, 예를 들어 1:1 내지 1:5, 1:3 또는 1:5의 비로 불용성 중합체와 혼합될 수 있다. 한 실시양태에서, 세공 형성제 대 불용성 중합체 비는 1:1 내지 1:4, 예를 들어, 약 1:1, 1:1.2, 1:1.5 또는 1:2의 HPC, 예를 들어 클루셀™ EF, EXF, LF 또는 HPMC 3cP, 예를 들어, 메토셀™ E3이다. 예시적인 불용성 중합체는 세공 형성제와 조합된 에틸셀룰로스(EC, 아쿠알론(Aqualon) EC N10™)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 세공 형성제를 사용하지 않으면서, 불용성 중합체인 A형 암모니오메타크릴레이트 공중합체(유드라짓 RS) 및 B형 암모니오-메타크릴레이트 공중합체(유드라짓 RL)의 조합물이 1:2 내지 9:1, 바람직하게는 1:1 내지 4:1의 비로 존재할 수 있다.

[0459] 지속 방출 상부 코트(들)는 대부분의 활성 성분의 소장 내로의 방출을 달성할 수 있고, 위액으로부터의 활성 물질의 보호를 허용하고, 활성 물질이 입, 식도 및 위에 노출되는 것을 최소화한다.

[0460] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 제형은, 예를 들어, 출발물 코어 예컨대 비드, 펠릿 또는 과립 상에, 장기 방출 매트릭스 층 내의 약물 물질 함유 매트릭스, 예를 들어, 속봉성 및/또는 속용성 매트릭스 층을 포함하고, 이는 하나 이상의 성분으로 이루어질 수 있고 내부에 활성 성분이 분산 또는 용해된다. 예를 들어, 무정형 또는 결정질 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 매트릭스 내에 1:100 내지 100:1의 비, 예를 들어, (매트릭스 형성제에 대해) 중량 기준으로 1:50 내지 5:1; 또는 1:50 내지 1:1, 또는 중량 기준으로 1:5 내지 2:3, 또는 1:10 내지 1:5로 매트릭스 내에 용해 또는 분산될 수 있다.

[0461] 한 실시양태에서, 약물 물질 함유 매트릭스가 출발물 코어의 표면 상에 적층된다. 이러한 층은 유동층 공정에

서 매트릭스 성분 및 약물 물질의 분산액 또는 용액을 균일하고 규칙적인 크기 및 형태의 입자 상에 분무함으로 써 제작될 수 있다. 대안적으로, 매트릭스 성분의 분말 혼합물을 회전식 디스크 프로세서를 사용하여 적층시킬 수 있다. 출발물 코어는 평균 입자 크기가 0.1 내지 2.5 mm이다. 이는 단일 결정, 예를 들어, 수크로스, 또는 유동층 과립화, 로터 과립화, 압출 및 구형화, 또는 압축 공정에 의해 제작된 과립형 응집체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 미니정제가 출발물 코어로서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 출발물 코어는 구형 형상이고, 불활성 물질 예컨대 수크로스 및 전분 (슈가 스파이어스(Sugar Spheres), 슈글렛츠(Suglets)TM, 논-파레일스(Non-pareils)), 만니톨 (예를 들어 MCellTMs), 락토스 (예를 들어, 분무 건조 락토스) 또는 미세결정질 셀룰로스 (예를 들어, 셀렛츠(Cellets)TM)로 이루어진다.

[0462] 또 다른 실시양태에서, 약물 물질 함유 매트릭스가 입자의 코어 내에 혼입된다. 매트릭스 형성 부형제, 충전제, 및 공정을 강화하기 위한 기타 성분이 약물 물질과 함께 혼합된다. 수득된 분말 혼합물이 습식 압출 또는 용융 압출 및 이어지는 구형화를 사용함으로써, 또는 혼합물을 미니정제로 압축함으로써 입자로서 제형될 수 있다. 형성된 매트릭스는 속봉성/속용성 매트릭스, 또는 장기 방출 성질이 있는 비-봉해성 매트릭스 (친수성 또는 친지성 매트릭스 형성 부형제로 제작됨)일 수 있다.

[0463] 한 실시양태에서, 활성 성분, 충전제, 예를 들어, 락토스를 여러 가지 점도의 친수성 히드로겔 형성 중합체, 활택제, 및 윤활제와 함께 혼합함으로써 약물 물질 또는 이의 고체 분산액을 함유하는 친수성, 비-봉해성 매트릭스로 이루어진 다중-미립자가 제조된다. 일부 실시양태에서, 친수성 히드로겔 형성 중합체는, 예를 들어, 2 중량% 수용액에 대한 100 mPas를 초과하는 높은 점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 예를 들어, 메토셀 K100과 조합된 2 중량% 수용액에 대한 20 mPas 미만의 낮은 점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 예를 들어, 메토셀 E5일 수 있다. 그 후, 분말 혼합물을 타정기 상에서 압축하여 미니정제를 수득한다. 대안적으로, 분말 혼합물을 유기 용매, 예를 들어, 에탄올로 습윤화시킨 후, 다중-미립자를 수득하기 위해 압출하고 구형화시킬 수 있다.

[0464] 또 다른 실시양태에서, 활성 성분, 친지성의 용융가능한 매트릭스 형성 부형제, 및 충전제를 혼합함으로써 약물 물질 또는 이의 고체 분산액을 함유하는 친지성, 비-봉해성 매트릭스로 이루어진 다중-미립자가 제조된다. 압출기에서의 용융 및 혼합에 의해 이러한 혼합물을 가공한다. 수득된 압출물 가닥을 입자로 절단하고, 임의적으로 구형화한다. 사용된 친지성 부형제는, 예를 들어, 단독이거나 또는 글리세롤 모노스테아레이트 (GMS, 예를 들어, BASF의 콜리왁스(Kolliwax) GMS)와 9:1 내지 1:9의 비로 조합된 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트 (Vit E TPGS, 예를 들어, BASF의 콜리포르 TPGS 파마(Kolliphor TPGS Pharma))이다.

[0465] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 장기 방출 제형은, 즉시 방출 정제, 예를 들어, 환자가 이용가능한 라파마이신 또는 RAD001 즉시 방출 정제 (파이널 마켓 이미지(Final Market Image) 또는 "FMI" 정제)와 비교하여, 24명의 건강한 대상체에서 단일 용량 투여 후 피크 농도 ($C_{최대}$) 대 투약 24시간 후의 농도 (C_{24h}) 비를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, 약동학 모델 시뮬레이션에 의해 측정했을 때, $C_{최대}/C_{24h}$ 비가 감소된다. 감소된 $C_{최대}/C_{24h}$ 비의 장점은, FMI 제형에 대해 상대적인 mTOR 억제제의 생체이용률을 기초로 하는 적합한 용량으로, mTOR 억제제의 농도가 약물의 하한 치료 범위보다 높게 (충분한 효능을 위해), 그리고 동시에 약물의 상한 치료 범위 (독성 농도 영역)로부터 멀리 유지될 수 있다는 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 장기 방출 제형은 mTOR 억제제의 안전성 프로파일을 이의 효능에 영향을 미치지 않으면서 개선할 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 장기 방출 제형이 투여된 환자에서의 $C_{최대}/C_{24h}$ (이에 따른 $C_{최대}/C_{최소}$) 비는 < 5 또는 < 4, 예를 들어 3.5 ± 1 또는 3 ± 0.5 이다.

[0466] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001은 제형의 장기 방출 성질을 제어하는 기능성 층 또는 상부 코트와 별개의 층 내에 함유된다. 이러한 층은 mTOR 억제제를 분산 또는 용해시키는데 적절한 임의의 물질로 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제를 포함하는 층은 친수성 담체 매트릭스로 이루어진다. 담체 매트릭스에 활성 성분이 매립될 수 있고, 담체 매트릭스가 이를 분해에 대해 보호 할 수 있다. 적절한 매트릭스 형성체는 물에 용해되거나 신속하게 분산될 수 있는 친수성 중합체, 예를 들어 2910형 또는 2280형 HPMC, HPC, HEC, MEC, MHEC, 포비돈을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 예를 들어 WO97/03654 또는 WO03/028705 (각각의 전체 내용이 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같이, 매트릭스 층은 고체 분산액의 형태이다.

[0467] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001에 대한 속용성/속봉성 담체

매트릭스는 고체 분산액의 형태이다. 일부 실시양태에서, 이러한 고체 분산액은 담체, 예를 들어, 수용성 중합체를 포함하고, 예를 들어, 하기 중합체의 혼합물이 사용될 수 있다:

[0468] - 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 예를 들어, 2910형 히프로멜로스(Hypromellose) (다우 케미칼(Dow Chemicals)로부터 메토셀™ E로서 또는 신 에츠(Shin Etsu)로부터 파마코트™으로 입수가능함). 겉보기 점도가 낮은, 예를 들어 2 중량% 수용액에 대해 20°C에서 측정 시 100 cps 미만, 예를 들어 50 cps 미만, 바람직하게는 20 cps 미만인 HPMC, 예를 들어 HPMC 3 cps를 사용하여 양호한 결과를 수득할 수 있다;

[0469] - 폴리비닐피롤리돈 (포비돈, PVP), 예를 들어, PVP K25, K30 또는 PVP K12. PVP는, 예를 들어, BASF 사로부터 콜리돈®으로서 또는 ISP 사로부터 플라스돈(Plasdone)®으로서 시판된다. 평균 분자량이 약 8,000 내지 약 50,000 돌턴인 PVP, 예를 들어, PVP K30이 바람직하다;

[0470] - 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 예를 들어, 클루셀 EF/LF/JF 또는 이의 유도체. HPC 유도체의 예는 수성 매질, 예를 들어, 물에서의 동적 점도가 낮은 것, 예를 들어, 25°C에서 5% 수용액에서 측정 시 약 400 cps 미만인 것을 포함한다. 바람직한 HPC 유도체는 평균 분자량이 약 200,000 돌턴 미만, 예를 들어, 80,000 내지 140,000 돌턴이다. 시판되는 HPC의 예는 헤클리스 아쿠알론(Hercules Aqualon) 사로부터의 클루셀® LF, 클루셀® EF 및 클루셀® JF; 및 니폰 소다 리미티드(Nippon Soda Ltd)로부터의 니소(Nisso)® HPC-L을 포함한다;

[0471] - 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 예는 평균 분자량이 1000 내지 9000 돌턴, 예를 들어 약 1800 내지 7000인 PEG, 예를 들어 PEG 2000, PEG 4000, 또는 PEG 6000을 포함한다 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 355-361);

[0472] - 포화 폴리글리콜화 글리세리드 (예를 들어, 가뜨포세(Gattefosse) 사로부터 겔루시래®, 예를 들어, 겔루시래® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12, 또는 35/10로서 입수가능함); 또는

[0473] - 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린 또는 α -시클로덱스트린. 적절한 β -시클로덱스트린의 예는 메틸- β -시클로덱스트린; 디메틸- β -시클로덱스트린; 히드록시프로필- β -시클로덱스트린; 글리코실- β -시클로덱스트린; 말토실- β -시클로덱스트린; 술포- β -시클로덱스트린; β -시클로덱스트린의 술포-알킬에테르, 예를 들어 술포-C₁₋₄-알킬 에테르를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. α -시클로덱스트린의 예는 글루코실- α -시클로덱스트린 및 말토실- α -시클로덱스트린을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0474] 한 실시양태에서, mTOR 억제제-함유 층은 약물 물질의 양과 관련하여 1:1000 내지 1:1의 비로 항산화제를 함유 한다. 항산화제는, 예를 들어, 0.1 내지 10%, 바람직하게는 0.1 내지 1%의 농도로, 다른 기능성 층에 존재할 수도 있다. 적절한 항산화제는 부틸 히드록실 톨루올, 부틸 히드록시 아니솔, 아스코르빌 팔미테이트, 토코페롤, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 항산화제는 부틸 히드록실 톨루올이다.

[0475] 한 실시양태에서, 보호층은 활성 물질을 함유하는 층을 다른 기능성 층, 예를 들어, 상부 코팅물로부터 분리하여, 약물 제품의 안정성을 강화한다. 상부 코팅물과의 어떠한 직접적인 접촉도 배제함으로써 약물 물질이 안정화된다. 보호층은 층들을 통과하여 이동할 수 있는 상부 코팅물 내의 임의의 성분, 예를 들어, 중합체 부산물 또는 가소제가 활성 물질과 직접적으로 접촉하는 것을 방지하는 확산 장벽으로서의 역할을 할 수도 있다. 매트릭스 형성제로서 또한 사용되는 중합체 (예를 들어, 상기 기술된 매트릭스 형성제) 이외에, 고함량의 무기 안료 또는 점착방지제 예컨대 활석 및/또는 이산화티타늄, 예를 들어, 중합체 적용량에 대해 상대적으로 10 내지 100 %, 예를 들어, 20 내지 50%가 장벽 기능에 기여한다. 보호층 두께는 최적화된 약물 제품 안정성을 획득하도록 조정될 수 있다.

[0476] 또 다른 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 장기 방출 담체 매트릭스 내에 직접적으로 매립된다.

[0477] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 포함하는 제형은 제형 내에 동봉된 수분과 결합하여 내부 건조제로서 작용할 수 있는 강력하게 흡습성인 부형제를 함유한다. 흡착제, 예를 들어, 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 또는 전분이 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 크로스포비돈이, 예를 들어, 2% 내지 25% 크로스포비돈으로, 정제 붕해제로서 사용된다. 흡착제, 예를 들어, 크로스포비돈은 습식 및 용융 압출에 사용되는 분말 혼합물의 일부분, 미니정제를 압축하기 위한 분말 블렌드의 일부분, 다중-미립자를 타정하기 위한 분말 블렌드의 일부분일수 있고/있거나 사쉐 또는 캡슐 충전 공정에서 다중-미립자에 직접적으로 첨가될 수 있다.

- [0478] 한 측면에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001은 총 5% 미만, 예를 들어, 총 3 % 미만 또는 2.5% 미만의 낮은 물 함량으로 입자 (예를 들어, 0.1 내지 0.5 mm), 비드, 펠릿 (예를 들어, 0.2 내지 2 mm) 또는 미니-정제 (예를 들어, 1.5 내지 3 mm) 내에 존재한다.
- [0479] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 제약 조성물, 예를 들어, 다중-미립자 전달 시스템은 약물 제품, 예를 들어, 캡슐 (예를 들어, HPMC 또는 하트 젤라틴(Hart Gelatine) 캡슐)로 제형될 수 있거나, 또는 사쉐 또는 스틱-팩 내로 충전될 수 있거나, 또는 붕해 시 입자를 방출하는 정제로서 제형될 수 있다.
- [0480] 일부 실시양태에서, 1차 포장, 예컨대 사쉐, 스틱팩, 블리스터 또는 병은 유효 기간 보관 동안 및/또는 사용중 동안 약물 제품의 수분 함량을 감소시키거나 안정화시키는 물 흡수 성분, 예를 들어, 실리카겔을 포함할 수 있다.
- [0481] 제공된 제형은 다수의 펠릿, 과립 또는 미니정제를 포함하고/하거나 이를 방출할 수 있다.
- [0482] 일부 실시양태에서, 제공된 제형, 예를 들어, 다중-미립자 제형은 매트릭스 형성 부형제들의 혼합물을 약물 물질과 함께 열 또는 습윤화 액체의 보조로 압출하고 구형화함으로써, 또는 미니정제를 약물 함유 혼합물과 함께 압축함으로써, 또는 약물 함유 매트릭스 층을 유동층 또는 로터 과립화 공정에서 코어 상에 적층함으로써 제조될 수 있다.
- [0483] 일부 실시양태에서, 친수성 성분 및 활성 물질이 용해 또는 분산되어 있는 유기 용매로의 분무 분산액을 코어 물질 상에 분무하면서, 동시에 용매를 가열된 건조 공기의 보조에 의해 계속 제거하는 것에 의해 활성 물질을 함유하는 층이 제조될 수 있다. 이러한 공정에 의해, 코어를 둘러싼 매트릭스 층이 형성되고, 예를 들어, 형성된 층은 중합체, 예를 들어, HPMC, HPC, HEC 내의 활성 물질의 고체 분산액이다.
- [0484] 한 측면에서, 제공된 제약 제형이 하기와 같이 제조될 수 있다: 친수성 중합체가 콜로이드 방식으로 분산되고 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 용해 또는 분산된 분무용 유기 공급 혼합물이고, 이들은 변형된 방출 코트로 코팅될 수 있도록 용매의 제거 시 고체 분산액의 균일하고 매끄러운 층으로서 함께 침전된다. 일부 실시양태에서, 수득된 약물 함유 다중-미립자는 추가적인 기능성 층 및 상부 코팅물로 코팅될 수 있다. 유기 용매 및 이의 혼합물에 용해, 분산 및 혼탁된 코팅 중합체, 윤활제, 점착 방지제, 세공 형성제 및 및 가소제를 함유하는 분무 분산액이 약물 함유 다중-미립자 상에 분무된다. 가공하는 동안, 다중-미립자는 제어 모션 또는 유동화에서 계속 유지되는 한편, 다중-미립자의 표면으로부터 용매를 증발시키기 위해 건조한 가열 공정 기체가 생성물 층으로 적용되고, 이때 필름 층이 규정된 온도에서 형성된다. 분무된 코팅 분산액의 양에 의해 필름 층 두께가 제어될 수 있다. 적층 및 코팅된 다중-미립자 내의 잔류 용매 함량을 최소화하기 위해 최종 건조가 적용된다.
- [0485] 또 다른 측면에서, 장기 방출 제형의 약물 부하가 높은 부분의 일부로서 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001이 제형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 제형은 계면활성제를 추가로 포함한다. 용어 "계면활성제"는 "습윤화제" 또는 "세제"와 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 비이온성, 이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제, 예를 들어, 비이온성, 이온성, 음이온성 또는 양쪽성 계면활성제를 지칭한다. 적절한 계면활성제/습윤화제의 예는 예를 들어 상표명 플루로닉 또는 폴록사머(Poloxamer) (예를 들어 폴록사머 188 (플루로닉 F68)) 하에 공지된 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 블럭 공중합체, 폴리옥시에틸렌, 상표명 트윈(Tween) 하에 공지된 유형의 모노 및 트리 라우릴, 팔미틸, 스테아릴 및 올레일 에스테르를 포함하는 소르비탄 지방산 에스테르, 상표명 미르즈(Myrij) 하에 공지된 유형의 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르를 포함하는 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 상표명 브리즈(Brij) 하에 공지된 폴리-옥시에틸렌 알킬 에테르, 소듐 알킬 술페이트 예컨대 소듐 라우릴 술페이트 (SDS) 및 술포네이트, 및 소듐 알킬 아릴 술포네이트, 수용성 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙신산 에스테르 (TPGS), 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 알킬렌 폴리올 에테르 또는 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 글리세릴 지방산 에스테르, 스테롤 및 이의 유도체, 트랜스에스테르화, 폴리옥시에틸화 카프릴산-카프르산 글리세리드, 당 지방산 에스테르, PEG 스테롤 에테르, 인지질, 지방산의 염, 지방산 술페이트 및 술포네이트, 지방산의 염, 지방산 술페이트 및 술포네이트, 중쇄 또는 장쇄 알킬, 예를 들어, C₆-C₁₈ 암모늄 염, 담즙산 또는 이의 염; 예를 들어 콜산, 글리콜산 또는 염, 예를 들어, 콜산나트륨, 및 포화 C₁₀ 내지 C₂₂ 지방산의 폴리옥시에틸렌 모노 에스테르를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 또는 블럭 공중합체, 또는 수용성 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙신산 에스테르, 예를 들어, 수용성 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙신산 에스테르, 예

를 들어, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (TPGS)이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 제형 내의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 예를 들어, 폴록사며 188이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제형은 소듐 알킬 슬레이트, 예를 들어, 소듐 라우릴 슬레이트 계면활성제를 포함한다.

[0486] 계면활성제 또는 습윤화제는 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001에 대해 중량 기준으로 10:1 내지 1:200, 예를 들어, 중량 기준으로 1:1 내지 1:100, 중량 기준으로 1:2 내지 1:8, 중량 기준으로 1:4 내지 1:6의 비로 제형 내에 존재할 수 있다.

[0487] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001은 높은 약물 부하를 함유하는 제1층 내에 있고, 계면활성제는 제2층 내에 있으며, 여기서 제2층은 제1층의 아래에 있고, 임의적으로는 추가적인 장기 방출 코팅물이 있다. 일부 이러한 실시양태에서, 계면활성제는 폴록사며 188 및 TPGS가 아니다. 일부 실시양태에서, 제2층 내의 계면활성제 또는 습윤화제는 활성 성분을 함유하는 층을 제형을 덮는 코팅물로부터 분리하는 보호층을 형성할 수 있다. 제형을 덮는 코팅물은 장기 방출 코팅물일 수 있다.

기타 실시양태

[0489] 본 발명은, 예를 들어, 질환, 예를 들어, 림프구증식성 질환에 걸린 대상체를 치료하는 것에서 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제로 처리된 T 세포의 T 세포 제제를 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제가 투여된 대상체로부터 T 세포가 회수된다. 대상체로부터 T 세포를 회수하는 적절한 방법은 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 여과, 친화력 크로마토그래피, 또는 자기 표지 및 분리에 의한 말초혈 또는 골수로부터의 단리를 포함한다. 다른 실시양태에서, 대상체로부터 회수된 T 세포가 시험관 내에서, 예를 들어, 세포 배양에서, 본원에 기술된 바와 같은 면역을 강화하는 저용량의 mTOR 억제제로 처리된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 골수 또는 줄기 세포 이식이 제공되기 전에 림프구증식성 질환에 걸린 대상체로부터 T 세포 제제가 수득되고, 골수 또는 줄기 세포 이식 후에 T 세포 제제가 대상체에게 전달된다. T 세포 제제는 골수 또는 줄기 세포 이식의 효과, 예를 들어, 항암 세포 면역 기능을 증가시키는 것 및 면역계의 회복을 증가시키거나 개선할 수 있다. 림프구증식성 질환은 백혈병 또는 림프종, 예를 들어, 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 베킷 림프종, 미만성 큰세포 림프종, 소포성 림프종, 모발상 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 골수형성이상 증후군, 및 비-호지킨 림프종일 수 있다.

실시예

[0491] 하기의 실험 실시예를 참조로 본 발명이 추가로 상세하게 기술된다. 이러한 실시예는 설명의 목적으로만 제공되고, 달리 특정되지 않는 한 한정적인 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 어떠한 방식으로도 하기의 실시예에 한정되는 것으로 해석되지 않아야 하고, 그보다는 본원에서 제공된 교시 내용의 결과로서 명백해지는 임의의 모든 변경을 포함하도록 해석되어야 한다.

[0492] 추가적인 설명 없이, 관련 기술 분야의 통상의 기술자가 이전의 설명 및 하기의 설명적인 실시예를 사용하여 본 발명의 화합물을 제조 및 이용할 수 있고 청구된 방법을 실행할 수 있는 것으로 여겨진다. 하기의 실시예는 본 발명의 다양한 측면을 구체적으로 가리키고, 어떠한 방식으로도 나머지 개시내용을 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

실시예 1: 노인에서의 면역노화에 대한 mTOR 억제의 효과

[0494] 가장 명백하게 노화와 연관된 경로 중 하나는 mTOR 경로이다. mTOR 억제제 라파마이신은 마우스에서 수명을 연장하고 늙은 마우스에서 다양한 노화-관련 병태를 개선하는 것으로 나타났다 (문헌 [Harrison, DE et al. (2009) Nature 460:392-395]; [Wilkinson JE et al. (2012) Aging Cell 11:675-682]; 및 [Flynn, JM et al. (2013) Aging Cell 12:851-862]). 따라서, 이러한 발견들은 mTOR 억제제가 인간에서의 노화 및 노화-관련 병태들에 대한 이로운 효과가 있을 수 있다는 것을 가리킨다.

[0495] 짧은 임상 실험 시간틀 내에 연구될 수 있는 연령-관련 표현형은 면역노화이다. 면역노화는 노인에서 발생하는 면역 기능의 하락으로, 감염에 대한 감수성 증가 및 인플루엔자 백신 접종을 포함하는 백신 접종에 대한 반응 감소에 이른다. 나이에 따른 면역 기능의 하락은 나이브 림프구를 생성하는 조혈 줄기 세포 (HSC)의 능력의 감소 및 항원성 자극에 대한 반응이 결손된 소모된 PD-1 양성 림프구의 개수의 증가를 포함하는 면역 결함의 측적에 기인한다 (문헌 [Boraschi, D et al. (2013) Sci. Transl. Med. 5:185ps8]; [Lages, CS et al. (2010) Aging Cell 9:785-798]; 및 [Shimmatani, K et al., (2009) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106:15807-15812]). 노령 마우스에서의 연구는 mTOR 억제제 라파마이신으로의 6주 치료가 HSC 기능을 회춘시켜 나이브 림프구의 생

산 증가, 인플루엔자 백신 접종에 대한 반응 개선, 및 수명 연장에 이른다는 것을 나타냈다 (Chen, C et al. (2009) Sci. Signal. 2:ra75).

[0496] 인간의 노화-관련 표현형에 대한 mTOR 억제의 효과 및 mTOR 억제제 RAD001이 면역노화를 호전시키는지 여부를 평가하기 위해, RAD001 또는 위약이 제공된 노인 지원자에서의 인플루엔자 백신에 대한 반응을 평가하였다. 본 원에서 제시된 발견들은 잘 허용된 용량에서 RAD001이 노인 지원자에서 인플루엔자 백신에 대한 반응을 강화하였다는 것을 시사한다. RAD001은 나이에 따라 축적되는 프로그래밍된 사멸 (PD)-1 양성 CD4 및 CD8 T 럼프구의 백분율을 또한 감소시켰다. 이러한 결과들은 mTOR 억제가 노인 지원자에서 면역노화에 대한 이로운 효과가 있다는 것을 나타낸다.

[0497] 본원에서 기술된 바와 같이, 라파마이신의 유사체인 mTOR 억제제 RAD001로의 6주 치료가 노인 인간 지원자에서 인플루엔자 백신 접종에 대한 반응을 개선하였다.

[0498] 방법

[0499] 연구 집단

[0500] 불안정한 의학적 기저 질환이 없는 65세 이상의 노인 지원자들이 뉴질랜드 및 호주의 9개의 장소에서 등록되었다. 스크리닝 시의 배제 기준은 혜모글로빈 < 9.0 g/dL, 백혈구 카운트 < 3,500/mm³, 호중구 카운트 < 2,000/mm³, 또는 혈소판 카운트 < 125,000/mm³, 비-제어형 당뇨병, 불안정한 혀혈성 심장 질환, 임상적으로 유의한 기저 폐 질환, 면역결핍의 이력 또는 면역억제 요법이 수여된 이력, 응고병 또는 장기 항-응고를 요구하는 의학적 병태의 이력, 추정 사구체체 여과율 < 30 mL/분, 중증 미제어형 고콜레스테롤혈증 (> 350 mg/dL, 9.1 mmol/L) 또는 고트리글리세리드혈증 (> 500 mg/dL, 5.6 mmol/L)의 존재를 포함하였다.

[0501] 치료 병기들 사이의 기준선 인구 통계는 유사하였다 (표 2). 등록된 218명의 대상체 중에서, 211명이 연구를 완료하였다. 7명의 대상체가 연구를 취소하였다. 5명의 대상체는 유해 사례 (AE)로 인해 취소하였고, 1명의 대상체는 동의를 취소하였으며, 1명의 대상체는 프로토콜을 위반한 결과로서 연구를 그만두었다.

[0502] <표 2>

연구 환자의 인구 통계학 및 기준선 특징

집단		RAD001 매일 0.5 mg N=53	RAD001 매주 5 mg N=53	RAD001 매주 20 mg N=53	풀링된 위약 N=59	합계 N=218
나이 (연령)	평균 (SD)	70.8 (5.0)	72.0 (5.3)	71.4 (5.2)	71.1 (5.1)	71.3 (5.2)
성별	남성 - n (%)	34 (64%)	27 (51%)	32 (60%)	31 (53%)	124 (57%)
BMI* (kg/m ²)	평균 (SD)	27.4 (4.2)	28.8 (5.0)	28.0 (4.1)	28.0 (4.2)	28.0 (4.4)
인종 - n (%)	백인	48 (91%)	50 (94%)	46 (87%)	54 (92%)	198 (91%)
	기타	5(9%)	3 (6%)	7 (13%)	5 (8%)	20 (9%)

*신체 질량 지수는 체중 (킬로그램)을 신장 (미터)의 제곱으로 나눈 것이다

[0503]

[0504] 연구 디자인 및 수행

[0505] 2011년 12월부터 2012년 4월까지, 218명의 노인 지원자가 무작위, 관찰자-맹검, 위약-제어형 실험에 등록되었다. 인증된 자동 무작위화 시스템을 사용하여 각각의 치료 병기에 5:2의 RAD001 대 위약의 비로 대상체들이 치료 병기에 대해 무작위화되었다. 치료 병기는 하기와 같았다:

- [0506] RAD001 매일 0.5 mg 또는 위약
- [0507] RAD001 매주 5 mg 또는 위약
- [0508] RAD001 매주 20 mg 또는 위약
- [0509] RAD001 매일 0.5 mg 및 매주 20 mg 코호트에서의 위약이 이러한 코호트에서의 RAD001 정제와 약간 상이하였기 때문에 실험은 관찰자-맹검이었다. 대상체를 평가하는 연구원이 연구 의약을 보지 않았고, 따라서 충분히 맹검이었다. 모든 코호트에 대한 치료 기간은 6주였고, 이러한 기간 동안 2주마다 진료소에서 대상체가 안전성 평가를 받았다. 대상체에게 4주 동안 투약한 후, RAD001 항정 상태 수준을 투약 전 및 투약 1시간 후에 측정하였다. 6주의 연구 약물 과정을 완료한 후, 대상체에게 임의의 가능한 RAD001-유도 면역억제를 역전시키도록 약물이 없는 2주를 제공한 후, H1N1 A/캘리포니아/07/2009, H3N2 A/빅토리아/210/2009, B/브리즈번/60/2008 균주를 함유하는 2012년 계절형 인플루엔자 백신 (아그리팔(Agrippal)®, 노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 (Novartis Vaccines and Diagnostics), 이탈리아 시에나)을 접종하였다. 인플루엔자 백신을 접종하고 나서 4주 후에, 인플루엔자 역가 측정을 위해 대상체에서 혈청을 수집하였다. 3가지 인플루엔자 백신 균주, 뿐만 아니라 2가지 이종성 균주 (A/H1N1 균주 A/뉴저지/8/76 및 A/H3N2 균주 A/빅토리아/361/11)에 대한 항체 역가를 표준 적혈구 응집 억제 검정법 (Kendal, AP et al. (1982) Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention B17-B35)에 의해 측정하였다. A/H1N1/캘리포니아/07/2009에 대해 특이적인 IgG 및 IgM의 수준을 인플루엔자 백신 접종 전 및 4주 후에 취한 혈청 샘플에서 기준에 기술된 바와 같이 측정하였다 (Spensieri, F. et al. (2013) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110:14330-14335). 형광 강도로서 결과가 표현되었다.
- [0510] 모든 대상체가 사전 동의서를 제공하였다. 연구는 임상시험 관리 기준(Good Clinical Practice)의 원칙에 따라 수행되었고, 적합한 윤리 위원회 및 감독 기관에 의해 인가되었다.
- [0511] 안전성
- [0512] 유해 사례 평가, 및 혈액학적 및 생화학적 안전성 평가를 위한 혈액 수집을 연구 방문 동안 수행하였다. 연구 약물이 진행 중인 6주 동안 대상체가 가정에서 작성한 일지에서 유해 사례 정보를 또한 수집하였다. 모든 유해 사례에 대한 데이터를 사전 동의 시점부터 최종 연구 방문 30일 후까지 수집하였다. 사례는 조사자에 의해 경도, 중등도 또는 중증으로 분류되었다.
- [0513] 통계 분석
- [0514] 기하 평균 역가 비의 1차 분석을 비-정보적 사전 분포와 함께 일반적인 베이지언 회귀 모델을 사용하여 행하였다. 로그 척도의 각각의 항체 역가에 이러한 모델이 피팅되었다. 각각의 모델에서의 1차 결과는 제84일 측정치였다. 제63일 측정치가 결과 벡터에 포함되었다. 사전 진술과 혼합된 SAS 9.2 proc을 사용하여 모델이 피팅되었다. 행렬의 공분산 구조는 비구조적인 것으로 간주되었다 (옵션 유형 = UN). 무정보적 사전 분포(flat prior)가 사용되었다. 혈청전환율의 2차 분석에 대해서, 로지스틱 회귀가 사용되었다.
- [0515] 치료 의도 집단은 1회 이상의 전체 용량의 연구 약물이 제공되었고 효능 데이터에 영향을 미치는 주요 프로토콜 일탈이 없는 모든 대상체로서 정의되었다. 연구에 등록된 총 218명의 대상체 중 199명이 치료 의도 집단에 속했다.
- [0516] 면역표현형 결정
- [0517] 말초혈 단핵 세포를 3가지 시점에 수집된 전혈로부터 단리하였다: 기준선; 6주의 연구 약물 치료 후; 및 대상체가 6주 동안 연구 약물을 중단하였고 인플루엔자 백신을 접종하고 나서 4주 후인 연구 종료 시. 76개의 PBMC 하위세트가 기준에 기술된 바와 같이 미국 캘리포니아주의 스텐포드 대학교의 휴먼 이뮨 모니터링 센터(Human Immune Monitoring Center)에서 8색 면역표현형 결정 패널을 사용하여 유동 세포측정법에 의해 분석되었다 (Maecker, HT et al. (2012) Nat Rev Immunol. 12:191-200). 76개의 PBMC 하위세트가 8색 동결건조 면역표현형 결정 패널 (BD 라이오플레이트(BD Lyoplate), 캘리포니아주 샌디에고의 BD 바이오사이언시즈(BD Biosciences))을 사용하여 유동 세포측정법에 의해 분석되었다. 생육력이 $> 80\%$ 이고 수율이 2×10^6 개 이상의 세포인 PBMC 샘플이 분석에 포함되었다.
- [0518] 기준선으로부터 연구 약물 치료의 제6주까지 및 기준선으로부터 연구 종료 (제12주)까지의 면역표현형의 상대적인 변화를 각각의 RAD001 투약 코호트에 대해 계산하였다. 기준선으로부터 2가지 혈액 샘플 채취 시점까지의

면역표현형의 상대적인 변화가 각각의 투약 군에서 위약 효과에 대해 조정한 후에 각각 유의하게 0과 상이하였는지 여부를 시험하기 위해 스튜던트(Student) T 테스트를 수행하였다. 치료 효과 분석에서의 결실 데이터 대체는 수행하지 않았다. 따라서, 환자의 기준선에서의 표현형 데이터가 결실된 경우, 이러한 환자는 이러한 표현형에 대한 분석에 포함되지 않았다. 환자의 표현형 데이터가 제6주 또는 제12주에 결실된 경우에는, 이러한 환자는 영향을 받은 시점에 대해 이러한 표현형의 분석에 기여하지 않았다.

[0519] 3가지 투약 군 하의 76개의 표현형에서의 608회의 테스트를 수행하여, 치료 효과를 위약 효과에 대해 비교하였다. 다중 테스트와 연관된 거짓 양성의 발생을 제어하지만 상당히 더 양호한 파워를 제공하도록, 계층화된 오발견율(FDR) 제어 방법을 실행하였다. 세포 유형 군을 계층화 인자로 취하였고, 각각의 계층 내에서 FDR(q -값) 계산을 각각 수행하였다. 모든 귀무 가설은 상응하는 q -값 ≤ 0.1 로 0.05 유의 수준에서 기각되었다. 0.05 유의 수준 및 상응하는 $q < 0.1$ 에서 기각하는 것으로의 다중 테스트 조정 전략은 결과의 10% 미만이 거짓인 것을 확실하게 하였다.

[0520] 제2 분석에서, 풀링된 치료 및 위약 군 사이의 면역표현형 변화(3가지 RAD001 투약 군 모두가 조합됨). 어떤 면역표현형 변화가 치료 군과 위약 군 사이에서 상이하였는지를 결정하기 위해, 각각의 측정된 표현형에 대한 환자-내 세포 카운트 비를 기준선과 연구 약물 치료의 제6주 사이 및 기준선과 연구 종료(제12주) 사이에서 계산하였다. 이러한 비를 로그로 변환하고, 풀링된 치료 군과 위약 군 사이의 차이를 검출하기 위해 각각의 시점에서의 공분산의 분석에 의해 분석하였다. 76개의 표현형에서의 152회의 테스트를 수행하여 풀링된 치료의 효과를 위약 효과에 대해 비교하였다. 다중 테스트와 연관된 거짓 양성의 발생을 제어하지만 상당히 더 양호한 파워를 제공하도록, 계층화된 오발견율(FDR) 제어 방법을 실행하였다(문헌 [Benjamini, Y. et al. (1995) J. Roy. Statist. 57:289-300]; 및 [Sun, L. et al. (2006) Genet. Epidemiol. 30:519-530]). 세포 유형 군을 계층화 인자로 취하였고, 각각의 계층 내에서 FDR(q -값) 계산을 각각 수행하였다. 0.05 유의 수준 및 20% 미만의 q -값의 모든 귀무 가설이 기각되었다. 이는 P 값이 0.05 미만이고 각각의 관찰된 유의한 결과가 다중 테스트에 기인할 확률이 20% 미만인 가설들만 기각하는 것으로 해석될 수 있다.

5.2 결과

[0522] 일반적으로, RAD001, 특히 매일 0.5 mg 및 매주 5 mg 투약 요법이 잘 허용되었다. 연구 동안 사망이 발생하지 않았다. 3명의 대상체가 4가지 심각한 유해 사례(SAE)를 경험하였고, 이는 RAD001에 관련되지 않는 것으로 평가되었다. 이러한 4가지 SAE는 매주 5 mg RAD001의 6주 과정을 6주 전에 완료한, 혈소판 카운트가 정상인 대상체에서의 왼쪽 눈의 망막 출혈 및 이어진 실명, 위약으로 치료된 대상체에서의 중증 요통, 및 위약으로 치료된 대상체에서의 중증 위장염이었다. 임의의 치료 군에서의 발생률이 >2%인 치료-관련 유해 사례(AE)의 목록이 표 3에서 제공된다. 가장 통상적인 RAD001-관련 AE는 구강 궤양이었고, 이는 대부분의 사례에서 중증도가 경도였다. 전반적으로, RAD001이 제공된 대상체는 중증 AE의 발생률이 위약으로 치료된 대상체와 유사하였다. 오직 1회의 중증 AE가 매주 20 mg RAD001로 치료된 대상체에서 RAD001에 관련된 구강 궤양으로서 평가되었다.

[0523]

<표 3>

우선 용어에 의한 임의의 치료 군에서 >2% 인 치료-관련 AE의 발생률

	RAD001 매일 0.5 mg N=53 n (%)	RAD001 매주 5 mg N=53 n (%)	RAD001 매주 20 mg N=53 n (%)	풀링된 위약 N=59 n (%)	합계 N=218 n (%)
총 AE(들)	35	46	109	21	211
AE(들)가 있는 환자	22 (41.5%)	20 (37.7%)	27 (50.9%)	12 (20.3%)	81 (37.2%)
구강 채양화	6 (11.3%)	2 (3.8%)	9 (17.0%)	3 (5.1%)	20 (9.2%)
두통	0	2 (3.8%)	9 (17.0%)	1 (1.7%)	12 (5.5%)
혈액 콜레스테롤 증가	2 (3.8%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0	6 (2.8%)
설사	1 (1.9%)	4 (7.5%)	1 (1.9%)	0	6 (2.8%)
소화 불량	0	3 (5.7%)	2 (3.8%)	1 (1.7%)	6 (2.8%)
파로	0	2 (3.8%)	4 (7.5%)	0	6 (2.8%)
저밀도 지질단백질 증가	2 (3.8%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	0	5 (2.3%)
혀 채양화	3 (5.7%)	1 (1.9%)	0	1 (1.7%)	5 (2.3%)
불면증	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	0	4 (1.8%)
구내 건조	0	0	2 (3.8%)	1 (1.7%)	3 (1.4%)
호중구감소증	0	0	3 (5.7%)	0	3 (1.4%)
구강 통증	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)	0	3 (1.4%)
가려움	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)	0	3 (1.4%)
결막염	0	2 (3.8%)	0	0	2 (0.9%)
홍반	0	2 (3.8%)	0	0	2 (0.9%)
사지 불편	0	2 (3.8%)	0	0	2 (0.9%)
점막 염증	0	0	2 (3.8%)	0	2 (0.9%)
구강 감각이상	2 (3.8%)	0	0	0	2 (0.9%)
구내염	0	0	2 (3.8%)	0	2 (0.9%)
헬소판감소증	0	0	2 (3.8%)	0	2 (0.9%)
요로 감염	0	0	2 (3.8%)	0	2 (0.9%)

[0524]

[0525]

2012년 계절형 인플루엔자 백신에 대한 혈청학적 반응을 측정함으로써 노인 지원자에서 면역 기능을 개선하는 RAD001의 능력을 평가하였다. 기준선 및 인플루엔자 백신 접종 4주 후의 3가지 인플루엔자 백신 군주 각각에 대한 적혈구 응집 억제 (HI) 기하 평균 역가 (GMT)가 표 4에서 제공된다. 1차 분석 변수는 HI GMT 비 (백신 접종 4주 후/기준선)였다. 이러한 연구는 3가지 인플루엔자 백신 군주 중 2가지 이상에서 1) 위약에 대해 상대적으로 ≥ 1.2 배 GMT 증가; 및 2) 위약-보정 GMT 비가 1을 초과하는 사후 확률 80% 이상이 있었음을 실연할 수 있도록 작동되었다. MF-59 백신 아주반트에 의해 유도된 인플루엔자 GMT 비의 1.2배 증가가 인플루엔자 질병의 감소와 연관되었기 때문에 이러한 종점이 선택되었다 (Iob, A et al. (2005) Epidemiol Infect 133:687-693).

[0526]

<표 4>

기준선 및 인플루엔자 백신 접종 4주 후의 각각의 인플루엔자 백신 군주에 대한 HI GMT

인플루엔자 백신 군주		시간	RAD001 매일 0.5mg N=50	RAD001 매주 5mg N=49	RAD001 매주 20mg N=49	위약 N=55
A/H1N1	GMT (CV%)	기준선	102.8 (186.9)	84.2 (236.4)	90.1 (188.4)	103.2 (219.7)
		제 4 주	190.2 (236.9)	198.73(195.6)	129.7 (175.9)	169.4 (259.8)
A/H3N2	GMT 비 (CV%)	기준선	2.6 (302.5)	2.5 (214.3)	1.8 (201.5)	2.0 (132.7)
B	GMT (CV%)	기준선	106.8 (168.2)	126.04 (162.6)	137.1 (211.5)	131.7 (162.3)
		제 4 주	194.4 (129.1)	223.0 (118.8)	223.0 (163.6)	184.3 (153.2)
	GMT 비 (CV%)		2.1 (152.6)	2.0 (189.2)	2.1 (277.3)	1.6 (153.6)
	GMT 비 (CV%)	기준선	44.2 (96.6)	64.8 (87.3)	58.0 (156.0)	57.0 (112.6)
		제 4 주	98.4 (94.8)	117.3 (99.9)	99.2 (124.1)	114.6 (136.7)
	GMT 비 (CV%)		2.5 (111.2)	2.2 (112.8)	2.1 (126.5)	2.2 (109.2)

기준선은 인플루엔자 백신 접종 2주 전을 나타낸다

제 4 주는 인플루엔자 백신 접종 4주 후를 나타낸다

N은 코호트 당 대상체의 수이다.

GMT는 기하 평균 역가이다.

GMT 비는 백신 접종 후 제 4 주에서의 GMT / 기준선에서의 GMT 이다

CV%는 변동 계수를 나타낸다.

[0527]

[0528]

치료 의도 (ITT) 집단에서, 면역을 강화하는 저용량의 RAD001 (매일 0.5 mg 또는 매주 5 mg) 코호트는 연구의 1차 종점인 충족시켰지만, 더 높은 용량 (매주 20 mg)의 코호트는 그렇지 않았다 (도 1a). 이는 더 낮은 용량에서 RAD001의 독특한 면역조정 메커니즘이 있다는 것과 더 높은 용량에서는 mTOR 억제의 공지된 면역억제 효과가 일어날 수 있다는 것을 실연한다. 더욱이, 이러한 결과는 면역을 강화하는 저용량의 RAD001으로의 치료 후의 노인에서의 개선된 면역 기능을 향한 경향을 시사한다.

[0529]

하위 군 분석에서, 기준선 인플루엔자 역가가 낮은 대상체 ($\leq 1:40$)의 하위세트가 ITT 집단보다 더 큰 역가의 RAD001-연관 증가를 경험하였다 (도 1b). 이러한 데이터는 RAD001이 기준선에서 보호성 ($>1:40$) 역가가 없었고, 따라서 인플루엔자 질병의 위험에 가장 높았던 대상체의 인플루엔자 백신 반응을 강화하는 것에서 특히 효과적임을 나타낸다.

[0530]

RAD001 농도 대 각각의 인플루엔자 백신에 대한 역가의 증가의 산점도는 역전된 노출/반응 관계를 나타낸다 (도 2). S6 키나제 (S6K)의 mTOR 매개 인산화를 기초로 하는 모델링 및 시뮬레이션에서, 투약 간격 동안 매주 20 mg 투약 요법은 mTOR-매개 S6K 활성을 거의 완전히 억제하고, 매주 5 mg 투약 요법은 S6K 활성을 50% 초과만큼 억제하며, 매일 0.5 mg 투약 요법은 S6K 인산화를 약 38% 만큼 억제하는 것으로 예측된다 (Tanaka, C et al.

(2008) J. Clin. Oncol 26:1596-1602). 따라서, 면역을 강화하는 저용량의 RAD001로의 부분적인 mTOR 억제, 예를 들어, mTOR-매개 S6K 인산화는 노인의 면역 반응을 강화하는 것에서, 더욱 효과적이지는 않더라도, 고용량의 RAD001로의 거의 완전한 mTOR 억제만큼 효과적일 수 있다.

[0531] 인플루엔자 백신 접종 4주 후의 혈청전환율을 또한 평가하였다. 혈청전환은 음성 백신접종-전 역가 (즉, HI 역가 <1:10)에서 백신접종-후 HI 역가 \geq 1:40로의 변화 또는 비-음성 (\geq 1:10) 백신접종-전 HI 역가로부터의 4배 이상의 증가로서 정의되었다. 치료 의도 집단에서, H3N2 및 B 균주에 대한 혈청전환율이 위약 코호트와 비교하여 RAD001에서 증가되었지만, 이러한 증가는 통계적 유의성을 충족시키지 않았다 (표 5). 기준선 인플루엔자 역자가 \leq 1:40인 대상체의 하위 집단에서, RAD001 치료는 H3N2 및 B 균주에 대한 혈청전환율을 또한 증가시켰고, 이러한 결과는 매일 0.5 mg 투약 코호트에서 B 균주에 대해 통계적 유의성에 도달하였다. 이러한 데이터는 RAD001이 노인에서 인플루엔자 백신 접종에 대한 혈청학적 반응을 강화하였음을 추가로 나타낸다.

[0532]

<표 5>

백신 접종 4 주 후 인플루엔자에 대한 혈청전환이 있는 대상체의 퍼센트

	위약 N=54	0.5 mg N=48	5 mg N=49	20 mg N=48
치료 의도 집단				
H1N1	24	27	27	17
H3N2	17	27	24	25
B	17	27	22	19
기준선 역자가 \leq 40 인 대상체				
H1N1	40	42	45	36
H3N2	42	64	53	71
B	16	40*	33	28

* 1 보다 유의하게 차이가 나는 RAD001과 위약 사이의 혈청전환에 대한 오즈비 (고정

효과로서의 처리로 로지스틱 회귀에 의해 수득된 양측 p-값 < 0.05)

[0533]

[0534]

현재의 계절형 인플루엔자 백신은 기존에 유행 중인 바이러스의 변이체로서 존재하는 계속되는 신생 인플루엔자 균주에 대해 종종 부적합한 보호를 제공한다. 그러나, 위약과 비교하여 mTOR 억제제 라파마이신의 존재 하에 인플루엔자에 대한 백신이 접종된 마우스에서 인플루엔자에 대한 더 넓은 혈청학적 반응이 발달되었다. 이러한 더 넓은 혈청학적 반응은 인플루엔자의 다중 하위유형에 의해 발현되는 보존된 에피토프에 대한 항체를 포함하였고, 이는 백신 내에 함유되지 않은 이종성 인플루엔자 균주로의 감염에 대한 보호를 제공하였다 (Keating, R et al. (2013) Nat Immunology 14:2166-2178). RAD001이 노인 지원자에서 인플루엔자에 대한 혈청학적 반응을 넓혔는지를 결정하기 위해, 인플루엔자 백신 내에 함유되지 않은 2가지 이종성 인플루엔자 균주 (A/H1N1 균주 A/뉴저지/8/76 및 A/H3N2 균주 A/빅토리아/361/11)에 대한 HI 역가를 측정하였다. 이종성 균주에 대한 HI GMT 비의 증가가 위약 코호트와 비교하여 RAD001에서 더 높았다 (도 3). 또한, 이종성 균주에 대한 혈청전환율이 위약 코호트와 비교하여 RAD001에서 더 높았다. H3N2 이종성 균주에 대해 매주 5 및 20 mg RAD001 투약 코호트에서의 혈청전환율의 증가가 통계적으로 유의하였다 (표 6). 위약 코호트에 대해 20%에 대해 풀링된 RAD001 코호트에 대한 H3N2 혈청전환율은 39%였다 ($p=0.007$). 본원에서 제시된 결과는 mTOR 억제가 인플루엔자 백신 접종에 대한 노인 지원자의 혈청학적 반응을 넓히고, 계절형 인플루엔자 백신 내에 함유되지 않은 이종성 인플루엔자 균주에 대한 항체 역가를 증가시킨다는 것을 시사한다.

[0535]

라파마이신으로 치료된 마우스에서의 이종성 인플루엔자 균주에 대한 넓어진 혈청학적 반응이 B 세포에서의 클래스 전환의 억제 및 항-인플루엔자 IgM 수준의 증가와 연관되었다 (Keating, R. et al. (2013) Nat Immunol 14:2166-2178). 그러나, 백신접종-후의 항-인플루엔자 IgM 및 IgG 수준이 RAD001 치료 코호트와 위약 치료 코호트 사이에서 상이하지 않았기 때문에, RAD001로 치료된 인간에서의 넓어진 혈청학적 반응에서는 클래스 전환의 억제가 수반되지 않을 수 있다 (도 4).

[0536]

<표 6>

계절형 인플루엔자 백신 접종 4주 후에 이종성 인플루엔자 균주에 대해 혈청전환된 대상체의 백분율

	풀링된 위약	RAD001 매일 0.5mg	RAD001 매주 5 mg	RAD001 매주 20 mg
A/H1N1 균주: A/뉴저지/8/76	7%	17%	16%	8%
A/H3N2 균주: A/빅토리아 /361/11	20%	38%	39%*	40% *

* 1 보다 유의하게 차이가 나는 RAD001과 위약 사이의 혈청 전환에 대한 오즈비 (고정 효과로서의 처리로 로지스틱 회귀에 의해 수득된 양측 p-값 < 0.05)

[0537]

[0538]

RAD001가 노인 지원자에서 면역 기능을 강화한 메커니즘을 다루기 위해, 면역표현형 결정을 기준선, 6주의 연구 약물 치료 후, 및 인플루엔자 백신 접종 4주 후 (연구 약물 중단 6주 후)에 대상체로부터 수득된 PBMC 샘플 상에서 수행하였다. 대부분의 PBMC 하위세트의 백분율의 RAD001과 위약 코호트 사이에서 상이하지 않았지만, PD-1 양성 CD4 및 CD8 세포의 백분율이 위약 코호트와 비교하여 RAD001에서 더 낮았다 (도 5). PD-1 양성 CD4 및 CD8 세포는 나이에 따라 축적되고, 항원 자극에 대한 반응이 결손되는데, 이는 PD-1이 T 세포 수용체-유도 T 세포 증식, 시토카인 생산 및 세포용해성 기능을 억제하기 때문이다 (Lages, CS et al. (2010) Aging Cell 9:785-798). 위약 코호트에서 경시적으로 PD-1 양성 T 세포의 백분율이 증가되었다. 제12주 (백신 접종 4주 후)에, 이러한 증가는 인플루엔자 백신 접종에 기인했을 수 있는데, 이는 인플루엔자 바이러스가 PD-1 양성 T 세포를 증가시키는 것으로 나타났기 때문이다 (Erikson, JJ et al. (2012) JCI 122:2967-2982). 그러나, 모든 RAD001 코호트에서는 CD4 PD-1 양성 T 세포의 백분율이 제6주 및 제12주에 기준선으로부터 감소되었다 (도 5a). 2개의 더 낮은 용량의 RAD001 코호트에서 CD8 PD-1 양성 세포의 백분율 또한 제6주 및 제12주에 기준선으로부터 감소되었다 (도 5b). PD-1 음성 CD4 T 세포의 백분율은 위약 코호트에 비교하여 RAD001 코호트에서 상승 및 증가되었다 (도 5c).

[0539]

RAD001 코호트로부터의 결과가 풀링되고 기준선 PD-1 발현에서의 차이에 대해 조정된 더욱 엄격한 통계 분석 하에, p=0.03 (q=0.13)으로 위약 코호트 (n=25)와 비교하여 풀링된 RAD 코호트 (n=84)에서 제6주에 PD-1 양성 CD4 T 세포의 30.2%의 통계적으로 유의한 감소가 있었다 (도 6a). 위약 코호트와 비교하여 풀링된 RAD에서의 제12주의 PD-1 양성 CD4 T 세포의 감소는 p=0.05 (q=0.19)으로 32.7%이다. 도 6b는 p=0.008 (q=0.07)로 위약 코호트 (n=25)와 비교하여 풀링된 RAD001 코호트 (n=84)에서의 제6주의 PD-1 양성 CD8 T 세포의 37.4%의 통계적으로 유의한 감소를 나타낸다. 위약 코호트와 비교하여 풀링된 RAD001에서의 제12주의 PD-1 양성 CD8 T 세포의 감소는 p=0.066 (q=0.21)으로 41.4%이다. 따라서, 종합적으로 도 5 및 6으로부터의 결과는 PD-1 양성 CD4 및 CD8 T 세포의 백분율의 RAD001-연관 감소가 강화된 면역 기능에 기여할 수 있다는 것을 시사한다.

[0540]

결론

[0541]

결론적으로, 본원에서 제시된 데이터는 mTOR 억제제 RAD001이 인플루엔자 백신 접종에 대한 반응에 의해 평가 시 노인의 면역학적 기능의 연령-관련 하락을 호전시킨다는 것과 이러한 호전이 허용가능한 위험/이익 균형으로 수득된다는 것을 나타낸다. 노령 마우스의 연구에서, mTOR 억제제 라파마이신으로의 6주 치료는 인플루엔자 백신 접종에 대한 반응을 강화하였을 뿐만 아니라, 수명을 또한 연장하였고, 이는 면역노화의 호전이 노화-관련 표현형에 대한 더욱 광범위한 효과의 마커일 수 있음을 시사한다.

[0542]

RAD001 투약이 백신 접종 2주 전에 중단되었기 때문에, 약물 치료의 중단 후에 지속되는 관련된 세포 집단에서의 변화에 의해 RAD001의 면역 강화 효과가 매개될 수 있다. 본원에서 제시된 결과는 위약과 비교하여 RAD001이 소모된 PD-1 양성 CD4 및 CD8 T 세포의 백분율을 감소시켰음을 나타낸다. PD-1 발현은 TCR 신호전달에 의해 유도되고, 만성 바이러스 감염을 포함하는 지속적인 항원 자극의 환경에서 높게 유지된다. 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, RAD001이 노인 지원자에서의 만성 면역 활성화를 감소시켰고, 이에 의해 PD-1 발현의 감소에 이를 것이 가능하다. 이뮤노필린 시클로스포린 A에 대해 보고된 바와 같이 (Oestreich, KJ et al. (2008) J Immunol. 181:4832-4839), RAD001은 또한 직접적으로 PD-1 발현을 억제할 수 있다. PD-1 양성 T 세포의 RAD001-유도 감소 (백분율)는 T 세포 반응의 품질을 개선시킬 것이다. 이는 mTOR 억제가 마우스 및 영장류에서

백신 접종에 대한 기억 CD8 T 세포 반응의 품질을 개선시킨 것을 나타낸 기존의 연구 (Araki, K et al. (2009) Nature 460:108–112)와 일관적이다. 나이든 마우스에서, mTOR 억제는 조혈 줄기 세포의 개수를 증가시켜, 나이브 램프구 생산 증가에 이르는 것으로 또한 나타났다 (Chen, C et al. (2009) Sci Signal 2:ra75). RAD001 대 위약 코호트에서의 나이브 램프구의 백분율의 유의한 차이가 이러한 예에서 검출되지 않았지만, 이러한 가능한 메커니즘이 추가로 조사될 수 있다.

[0543] RAD001이 이종성 인플루엔자 균주에 대한 혈청학적 반응을 넓힌 메커니즘을 추가로 조사할 수 있다. 라파마이신은 인플루엔자 백신 접종 후 B 세포에서의 클래스 전환을 억제하는 것으로 또한 나타났다. 결과적으로, 인플루엔자 백신 내에 함유되지 않은 인플루엔자 바이러스 하위유형으로의 치사성 감염에 대한 균주-교차 보호를 촉진한 항-인플루엔자 항체의 독특한 레퍼토리가 생성되었다 (Keating, R et al. (2013) Nat Immunol. 14:2166–2178). 본원에 기술된 결과는 인플루엔자 백신 접종 2주 전에 RAD001을 중단한 노인 대상체에서 RAD001이 B 세포 클래스 전환을 변경시켰음을 나타내지 않았다. 기저 메커니즘은 추가적인 해명을 필요로 하지만, 본원에 기술된 이종성 인플루엔자 균주에 대한 증가된 혈청학적 반응은 계절형 백신과 지역 사회의 유행 중인 인플루엔자 균주 사이의 매칭이 불량한 년도에 인플루엔자 질병에 대한 강화된 보호를 수여할 수 있다.

[0544] 인플루엔자 항체 역가에 대한 RAD001의 효과는 인플루엔자 백신 접종에 대한 노인의 반응을 강화하는 것으로 입증된 MF59 백신 아주반트의 효과에 필적하였다 (Podda, A (2001) Vaccine 19:2673–2680). 따라서, 인플루엔자 백신 접종에 대한 항체 반응의 RAD001-구동 강화는 노인에서 MF59를 아주반트로 하는 인플루엔자 백신으로 실연된 바와 같은 임상 이익으로 번역될 수 있다 (Iob, A et al. (2005) Epidemiol Infect. 133:687–693). 그러나, RAD001은 장기 이식 환자의 면역 반응을 억제하는데 또한 사용된다. 이러한 겉보기에 역설적인 발견은 mTOR 억제제의 면역조정 효과가 용량 및/또는 항원-의존적일 수 있다는 가능성을 제기한다 (Ferrer, IR et al. (2010) J Immunol. 185:2004–2008). 반비례하는 RAD001 노출/백신 접종 반응 관계를 향하는 경향이 본원에서 나타났다. 완전한 mTOR 억제는 정상적인 시클로필린-라파마이신 메커니즘을 통해 면역 기능을 억제하는 반면, 부분적인 mTOR 억제는, 적어도 노인에서, 독특한 노화-관련 표현형 억제에 기인하여 면역 기능을 강화하는 것이 가능하다. 흥미롭게, 노화 동물 모델에서 조혈 줄기 세포를 포함하는 다양한 조직에서 mTOR 활성이 증가된다 (문헌 [Chen C. et al. (2009) Sci Signal 2:ra75] 및 [Barns, M. et al. (2014) Int J Biochem Cell Biol. 53:174–185]). 따라서, mTOR 활성을 짚은 조직에서 보이는 수준으로 낮추는 것이, mTOR 활성의 더욱 완전한 억제와 반대로, 노화 적응증에서 임상적으로 이로울 수 있다.

[0545] 노화-관련 적응증의 치료에서의 mTOR 억제제 예컨대 RAD001의 안전성 프로파일이 우려되었다. 종양학 또는 장기 이식 적응증에서 사용된 용량의 RAD001의 독성은 다수의 노화-관련 적응증에서 허용불가능할 구내염, 설사, 구역, 혈구감소증, 고지질혈증 및 고혈당의 비율을 포함한다. 그러나, 이러한 AE들은 혈액 내의 RAD001의 최저 수준에 관련된다. 따라서, 이러한 연구에서 사용된 RAD001 투약 요법은 최저 수준을 최소화하도록 선택되었다. 매일 0.5 mg, 매주 5 mg 및 매주 20 mg 투약 코호트의 평균 RAD001 최저 수준은 각각 0.9 ng/ml, 0.3 ng/ml (정량 하한) 미만, 및 0.7 ng/ml였다. 이러한 최저 수준들은 장기 이식 및 암 환자에서 사용된 투약 요법과 연관된 최저 수준보다 유의하게 더 낮다. 또한, 제한된 6주 과정의 치료가 유해 사례의 위험을 감소시켰다. 이러한 발견들은 이러한 연구에서 사용된 투약 요법의 위험/이익이 노인의 일부 병태에 대해 허용가능하다는 것을 시사한다. 그럼에도 불구하고, 본원에서 기술된 실험 내의 유의한 수의 대상체에서 매일 0.5 mg만큼 낮게 투약 된 경우에도 구강 궤양이 발달되었다. 따라서, 면역을 강화하는 저용량의 RAD001의 안전성 프로파일은 추가적인 연구를 정당화한다. 현재 이용가능한 라팔로그보다 안전성 프로파일이 더욱 깨끗한 mTOR 억제제의 개발은 추후에 노화-연관 병태에 더욱 양호한 치료 선택권을 제공할 수 있다.

실시예 2: 노인 대상체에서의 백신에 대한 면역 반응의 강화

[0547] 노인에서 면역 기능 하락이 하락하여, 감염 발생률 증가 및 백신 접종에 대한 반응 감소에 따른다. mTOR 억제가 인간에서 노화 방지 효과가 있는지를 결정하는 것에서의 제1 단계로서, 노인 지원자에서의 백신 접종에 대한 반응에 의해 평가했을 때 mTOR 억제제 RAD001이 면역 기능에서의 노화-관련 하락을 역전시키는지를 결정하기 위해 무작위화 위약-제어형 실험을 수행하였다. 모든 경우에, 적합한 환자 동의서를 수득하였고, 국립 보건 기구에 의해 연구가 승인되었다.

[0548] RAD001의 하기의 3가지 투약 요법이 연구에서 사용되었다:

[0549] 매주 20 mg (최저 수준: 0.7 ng/ml)

[0550] 매주 5 mg (최저 수준이 검출 한계 미만이었다)

[0551] 매일 0.5 mg (최저 수준: 0.9 ng/ml)

[0552] 이의 최저 수준이 이식 및 종양학 적응증에 대해 승인된 RAD001의 용량보다 낮기 때문에 이러한 투약 요법들이 선택되었다. 최저 수준은 신체 내에서의 약물의 가장 낮은 수준이다. 매일 10 mg의 종양학 투약 요법과 연관된 RAD001의 최저 수준은 약 20 ng/ml이다. 하루에 2번 0.75-1.5 mg의 이식 투약 요법과 연관된 최저 수준은 약 3 ng/ml이다. 대조적으로, 본 발명의 면역화 연구에서 사용된 투약 요법과 연관된 최저 수준은 3-20배 더 낮았다.

[0553] RAD001-관련 AE는 최저 수준과 연관되기 때문에, 3가지 투약 요법은 정상적인 지원자에 대한 안전성이 적합할 것으로 예상되었다. 또한, 3가지 용량은 일정 범위의 mTOR 억제를 제공할 것으로 예상되었다. P70 S6 키나제 (P70 S6K)는 mTOR에 의해 인산화되는 하류 표적이다. P70 S6K 인산화의 수준이 mTOR 활성의 척도로서의 역할을 한다. RAD001의 전임상 및 임상 연구에서 수득된 P70 S6K 인산화 데이터의 모델링 및 시뮬레이션을 기초로, 매주 20 mg은 일주일 내내 동안 mTOR 활성을 거의 전적으로 억제할 것으로 예상된 반면, 매주 5 mg 및 매일 0.5 mg은 mTOR 활성을 부분적으로 억제할 것으로 예상되었다.

[0554] >= 65세의 노인 지원자를 3가지 RAD001 치료 군 중 하나 (병기 당 50명의 대상체) 또는 위약 (병기 당 20명의 대상체)으로 무작위화하였다. 대상체를 연구 약물로 6주 동안 치료하고, 2주 중단을 제공한 후, 인플루엔자 (아그리팔(Agrippal), 노바티스(Novartis)) 및 폐렴구균 (뉴모박스(Pneumovax) 23, 머크) 백신을 접종하였다. 백신 접종 4주 후 인플루엔자 백신 내의 3가지 인플루엔자 균주 (H1N1, H3N2 및 B 인플루엔자 하위유형)에 대해 적혈구 응집 억제 검정법에 의해 기하 평균 역가 (GMT)를 측정함으로써 인플루엔자 백신 접종에 대한 반응을 평가하였다. 연구의 1차 종점은 (1) 안전성 및 허용성, 및 (2) 백신 접종 4주 후 인플루엔자 백신 균주의 2/3에서의 위약과 비교하여 인플루엔자 역가의 1.2배 증가였다. 인플루엔자 역가의 1.2배 증가가 백신 접종 후 인플루엔자 질병의 감소와 연관되고, 따라서 임상적으로 관련되기 때문에 이러한 종점이 선택되었다. 매주 5 mg 및 매일 0.5 mg 용량이 잘 허용되었고, 매주 20 mg 용량과 달리, GMT 1차 종점을 충족시켰다 (도 1a). RAD001은 인플루엔자 백신 접종에 대한 반응을 개선했을 뿐만 아니라, 노인 지원자에서 위약과 비교하여 폐렴구균 백신 접종에 대한 반응을 또한 개선했다. 이러한 폐렴구균 백신은 23가지의 폐렴구균 혈청형으로부터의 항원을 함유한다. 이러한 혈청형 중 7가지에 대한 항체 역가를 본 발명의 대상체에서 측정하였다. 6/7 혈청형에 대한 항체 역가가 위약과 비교하여 3가지 모두의 RAD 코호트에서 증가되었다.

[0555] 조합된 인플루엔자 및 폐렴구균 역가 데이터는 부분적인 mTOR 억제 (80-100% 미만)가 더욱 완전한 mTOR 억제보다 면역 기능의 노화-관련 하락을 역전시키는데 더욱 효과적이라는 것을 시사한다.

실시예 3: 저용량 mTOR 억제가 에너지 및 운동을 증가시킨다

[0557] 전임상 모델에서, 라팔로그 라파마이신으로의 mTOR 억제는 늙은 마우스에서 자발적인 신체 활성을 증가시킨다 (Wilkinson et al. Rapamycin slows aging in mice. (2012) Aging Cell; 11:675-82). 흥미롭게, 실시예 2에서 기술된 매일 0.5 mg 투약 코호트 내의 대상체가 투약 1년 후에 관리된 질문서에서 위약과 비교하여 증가된 에너지 및 운동 능력을 또한 보고하였다 (도 7). 이러한 데이터는 라팔로그로의 부분적인 mTOR 억제가 면역 기능만을 넘어서는 노화-관련 이환율에 대한 이로운 효과가 있을 수 있다는 것을 시사한다.

실시예 4: RAD001로의 P70 S6 키나제 억제

[0559] mTOR 활성을 부분적으로 억제할 것으로 예상되는 RAD001의 매일 및 매주 용량 범위를 예측하기 위해 모델링 및 시뮬레이션을 수행하였다. 상기 언급된 바와 같이, P70 S6K는 mTOR에 의해 인산화되고, P70 S6K의 녹아웃 (knockout)이 수명을 증가시키기 때문에 노화와 가장 밀접하게 연관되는 mTOR의 하류 표적이다. 따라서, P70 S6K 활성을 부분적으로 억제하는 RAD001의 용량의 모델링을 행하였다. >= 0.1 mg 및 < 20 mg 범위의 매주 투약 이 P70 S6K 활성의 부분적인 억제를 달성할 것으로 예상된다 (도 8).

[0560] 매일 투약에 대해, 30 pM 내지 4 nM의 RAD001 농도가 세포주에서 P70 S6K 활성을 부분적으로 억제하였다 (표 7). 이러한 혈청 농도는 매일 >= 0.005 mg 내지 < 1.5 mg의 RAD001의 용량으로 달성될 것으로 예상된다.

<표 7>

시험관 내의 HeLa 세포에서의 P70 S6K 활성을 억제하는 퍼센트

RAD001 농도	0	6 pM	32 pM	160 pM	800 pM	4 nM	20 nM
% P70 S6K 억제	0	0	18	16	62	90	95

[0562]

[0563]

결론

[0564]

P70 S6K를 부분적으로만 억제하는 용량의 mTOR 억제제로 노화-연관 이환율을 치료하거나 또는 일반적으로 면역 반응을 강화하는 방법. 노화 적응증에서의 저용량의 RAD001로의 부분적인 mTOR 억제의 효능은 뜻밖의 발견이다. 매주 ≥ 0.1 mg 내지 < 20 mg 및 매일 ≥ 0.005 mg 내지 < 1.5 mg의 RAD001 용량 범위가 부분적인 mTOR 억제를 달성할 것이고, 따라서 노화-연관 이환율에서 또는 면역 반응의 강화에서 효능이 있을 것으로 예측된다.

[0565]

등가물

[0566]

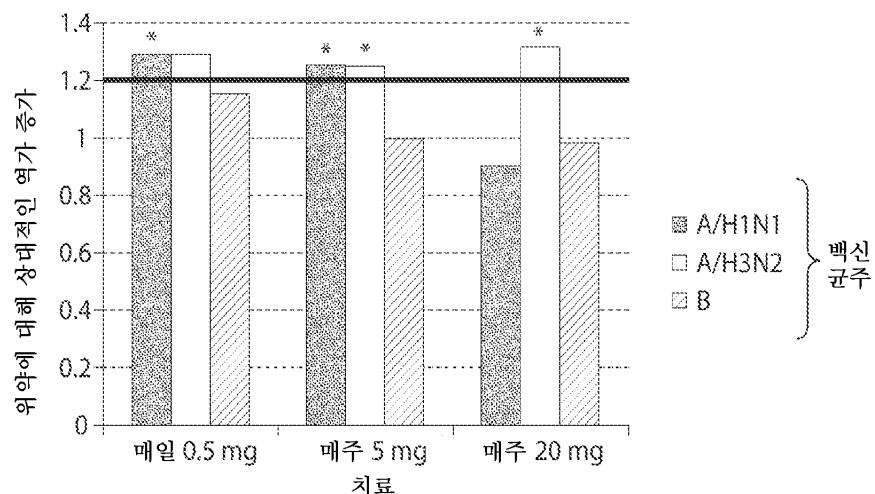
본원에서 인용된 각각의 모든 특허, 특히 출원 및 간행물의 개시내용은 이에 의해 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본 발명이 특정 측면에 관하여 개시되었지만, 본 발명의 진정한 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 본 발명의 기타 측면 및 변경이 고안될 수 있다는 것이 명백하다. 첨부된 청구항은 모든 이러한 측면 및 등가 변경을 포함하는 것으로 해석되도록 의도된다.

[0567]

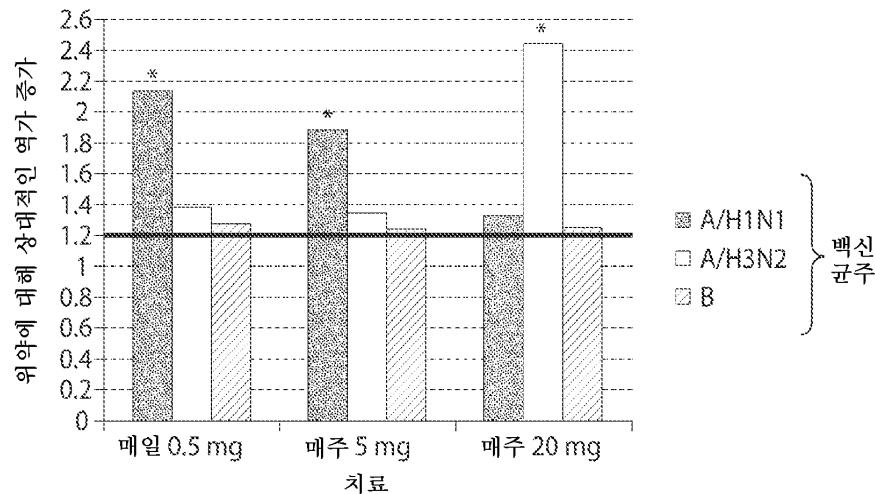
기타 실시양태가 하기 청구항 내에 속한다.

도면

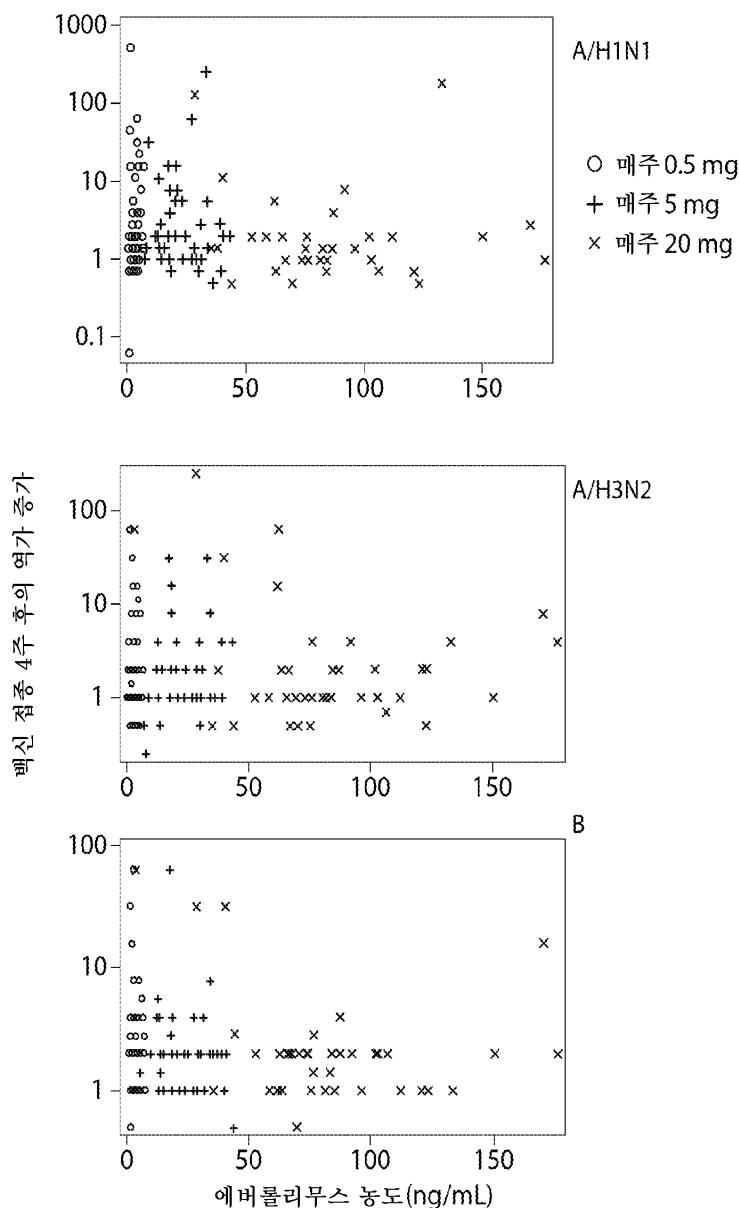
도면 1a



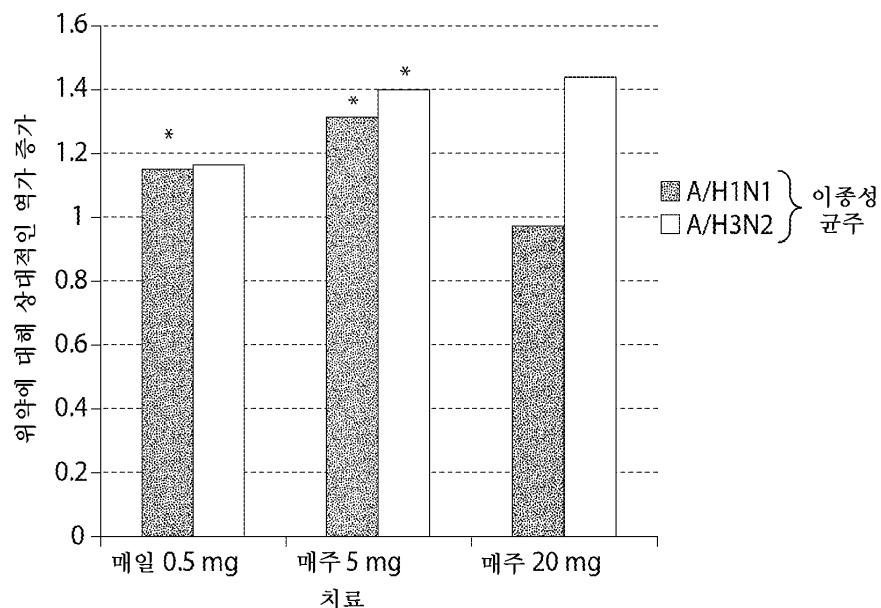
도면 1b



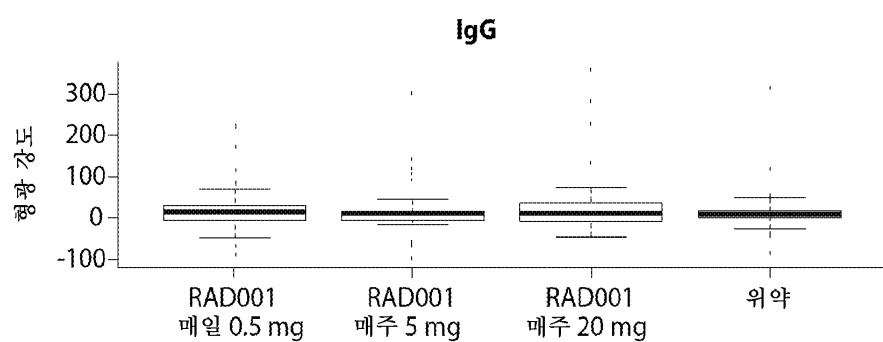
도면2



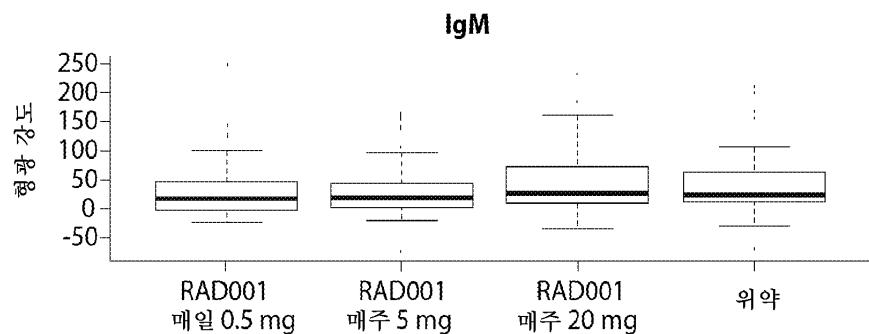
도면3



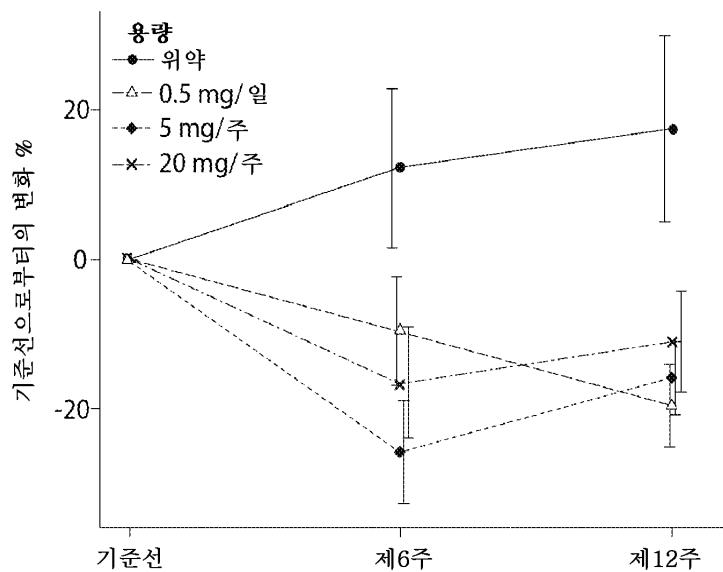
도면4a



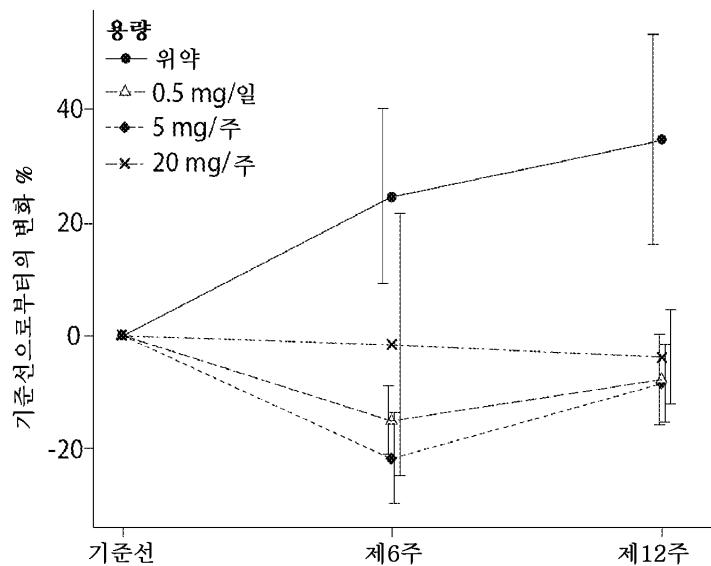
도면4b



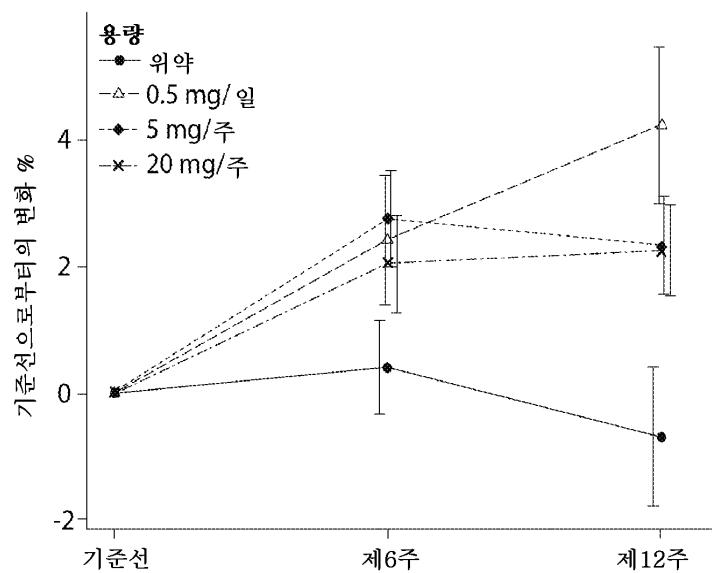
도면5a



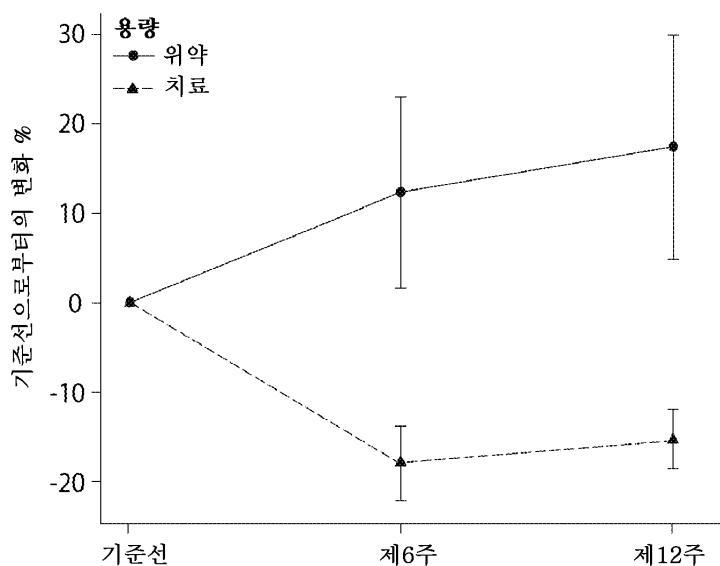
도면5b



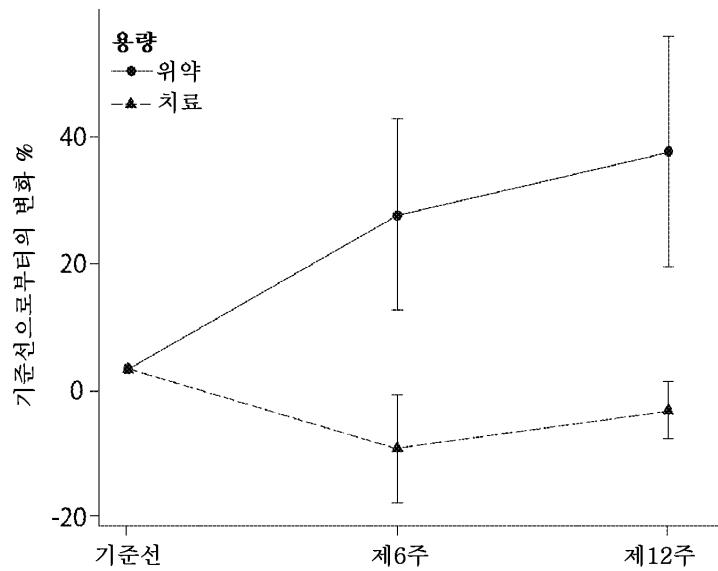
도면5c



도면6a

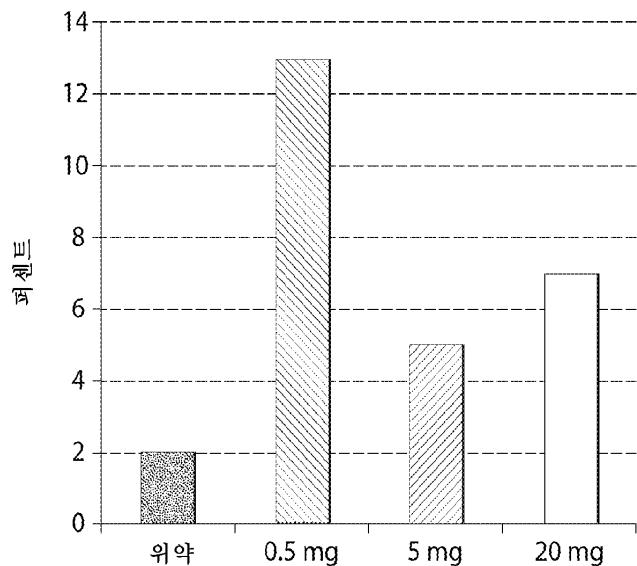


도면6b

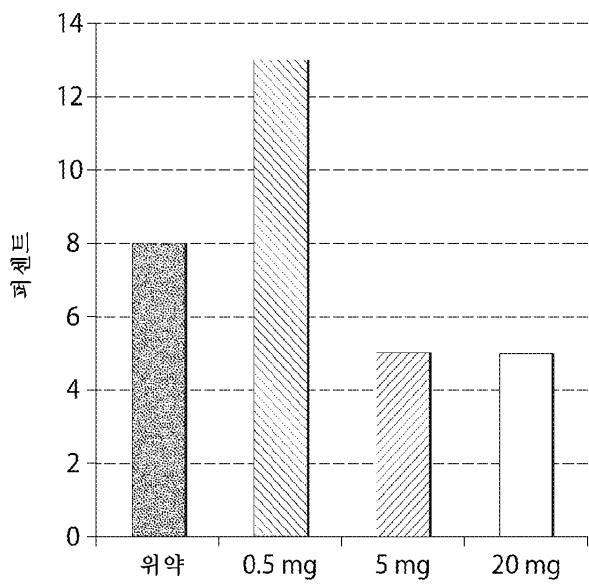


도면7

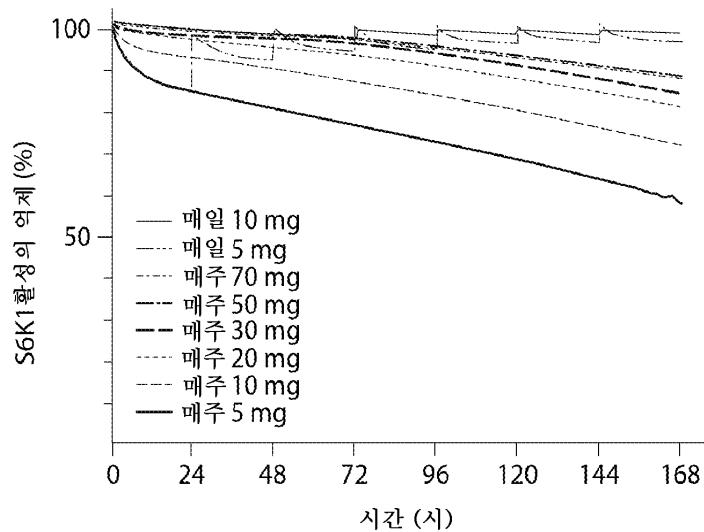
운동 능력의 증가를 보고한 대상체



에너지 증가를 보고한 대상체



도면8a



도면8b

