(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0130689
(43) 공개일자 2023년09월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/768 (2015.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/768 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7026908
(22) 출원일자(국제) 2022년01월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년08월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/011994
(87) 국제공개번호 WO 2022/150769
국제공개일자 2022년07월14일
(30) 우선권주장
63/135,914 2021년01월11일 미국(US)

(71) 출원인
세네카 세라퓨틱스, 인크.
미국 19422 펜실베니아주 블루 벨 세인트 앤드류스 코트 202
(72) 발명자
할렌벡, 폴, 엘.
미국 19422 펜실베니아 블루 벨 세인트 앤드류스 코트 202
차다, 수닐
미국 19422 펜실베니아 블루 벨 세인트 앤드류스 코트 202
(74) 대리인
양영준, 이상남

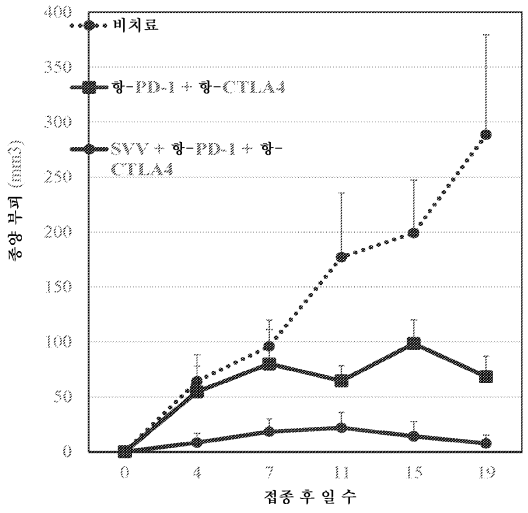
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 **체크포인트 억제제에 불응성인 암을 치료하기 위한세네카 밸리 바이러스 조합 요법**

(57) 요 약

체크포인트 억제제에 의한 치료에 불응성인 암을 치료하기 위해 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 체크포인트 억제제와 조합하여 사용하는 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 또한, 체크포인트 억제제에 의한 치료에 불응성인 암을 치료하기 위한, 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제를 함유하는 키트가 본원에 제공된다.

대 표 도 - 도2b



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C12N 7/00 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/21 (2013.01)
C12N 2770/32032 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체 및 유효량의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 암이 또한 SVV를 사용한 단독요법에 불응성인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제 또는 그의 조합인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, PD-L1 억제제 및 CTLA-4 억제제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, SVV 유도체가 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제, 또는 둘 다를 코딩하는 것인 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 추가의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 체크포인트 억제제가 항체 또는 나노바디인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 체크포인트 억제제가 항-PD-1 항체인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 체크포인트 억제제가 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체가 종양내로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 체크포인트 억제제가 전신으로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체가 종양내로 투여되고, 체크포인트 억제제가 전신으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체 또는 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법과 비교하여 개선되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제가 동일한 투여 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제가 매주 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신경모세포종 또는 흑색종인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신경내분비암 또는 소세포 폐암 (SCLC) 종양인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

체크포인트 억제제, SVV 또는 SVV 유도체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물로서, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 제약 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 암이 또한 SVV를 사용한 단독요법에 불응성인 제약 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 CTLA-4 억제제인 제약 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 체크포인트 억제제가 항체 또는 나노바디인 제약 조성물.

청구항 25

제21항에 있어서, 체크포인트 억제제가 항-PD-1 항체인 제약 조성물.

청구항 26

제21항에 있어서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, SVV 유도체가 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제, 또는 둘 다를 코딩하는 것인 제약 조성물.

청구항 28

제21항에 있어서, 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4를 포함하는 제약 조성물.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신경모세포종 또는 흑색종인 제약 조성물.

청구항 30

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신경내분비암 또는 소세포 폐암 (SCLC) 종양인 제약 조성물.

청구항 31

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 32

체크포인트 억제제와 조합된 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 키트로서, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 키트.

청구항 33

제32항에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 CTLA-4 억제제인 키트.

청구항 34

제32항에 있어서, 체크포인트 억제제가 항체 또는 나노바디인 키트.

청구항 35

제32항에 있어서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체를 포함하는 키트.

청구항 36

제32항에 있어서, SVV 유도체가 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제, 또는 둘 다를 코딩하는 것인 키트.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신경모세포종, 흑색종, 신경내분비암 또는 소세포 폐암 (SCLC) 종양인 키트.

청구항 38

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함하는 것인 키트.

청구항 39

암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 체크포인트 억제제와 조합된 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체로서, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 SVV 또는 SVV 유도체.

청구항 40

제39항에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 CTLA-4 억제제인 조합물.

청구항 41

제39항에 있어서, 체크포인트 억제제가 항체 또는 나노바디인 조합물.

청구항 42

제39항에 있어서, SVV 유도체가 체크포인트 억제제를 코딩하는 것인 조합물.

청구항 43

제42항에 있어서, SVV 유도체가 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제, 또는 둘 다를 코딩하는 것인 조합물.

청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신경모세포종, 흑색종, 신경내분비암 또는 소세포 폐암(SCLC) 종양인 조합물.

청구항 45

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함하는 것인 조합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] <관련 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2021년 1월 11일에 출원된 미국 가출원 번호 63/135,914를 우선권 주장하며, 그의 개시내용은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] <기술분야>

[0004] 개시된 발명은 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 개시된 발명은 종양용해 바이러스, 특히 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 체크포인트 억제제와 조합하여 사용하여 대상체에서 암을 치료하는 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 암은 미국에서 두 번째로 가장 흔한 사망 원인이다. 매 4명의 개체 중 1명이 그로부터 사망하고, 매년 1백만명 초과의 새로운 암 진단이 이루어진다. 질환은 비정상적인 형질전환된 세포의 비제어된 증식 및 성장으로 시작된다. 그러나, 상기 정의는 하나의 질환에 대한 설명으로 끝나는 것이 아니라 수백 가지 상이한 질환에 대한 설명으로 끝난다. 2개의 암은 동일하지도 않고 클론성도 아니다. 세포 형질전환 동안 유도되고 획득된 돌연변이는 유사할 수 있지만, 결코 동일하지 않다. 이 난제는 환자에서 발생하는 병리상태의 복잡성 및 이질성을 더한다. 화학요법제 및 방사선을 비롯한 현행 암 요법은 항종양 미세환경을 생성하고 증진시키기 위해 면역조정제와 조합되는 경우에 가장 효과적이다. 많은 악성종양은 이들 전통적인 방법을 통한 치료에 저항성일 수 있다.

[0006] 종양용해 바이러스는 항암제로서 막대한 잠재력을 나타낸다. 피코르나바이러스 세네카 밸리 바이러스 (SVV)는 종양용해 요법으로서 조사된 단일 가닥 (+) RNA 바이러스이다. SVV는 소세포 및 비소세포 폐암 및 소아 고형 종양을 포함한 많은 난치성 악성종양을 표적화하고 그의 퇴행을 용이하게 할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0007] 암 치료와 연관된 빈번한 문제는 암이 특정 암 요법에 불응성일 수 있다는 것이다. 용어 "불응성"은 일반적으로 번거롭거나 난치성을 의미하며, 의약에서 치료에 반응하지 않는 질환에 구체적으로 적용된다. 불응성 암은 치료 시작 시에 저항성일 수 있거나 또는 치료 동안 저항성이 되는 암을 지칭한다. 예를 들어, 체크포인트 억제제 (항암제의 부류)는 신경내분비암 및 소세포 폐암 (SCLC) 종양에 불응성인 것으로 공지되어 있다.

[0008] 따라서, 예를 들어 체크포인트 억제제에 의한 단독요법 암 치료에 불응성이 되었거나 불응성인 암을 치료하기 위해 종양용해 바이러스, 특히 SVV를 사용하기 위한 개선된 치료 접근법이 요구된다.

발명의 내용

[0009] 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 체크포인트 억제제와 조합하여 사용하여 암을 치료하기 위한 개

선된 방법, 조성물, 키트 및 제약 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다. 특히, 암은 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함한다. 암은 또한 신경모세포종, 흑색종, 신경내분비암 또는 소세포 폐암 (SCLC) 종양일 수 있다. 특정 실시양태에서, SVV 유도체는 체크포인트 억제제를 코딩한다. 다른 실시양태에서, SVV 유도체는 체크포인트 억제제를 코딩한다.

[0010] 본 발명의 한 실시양태는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 투여하는 것을 포함하는 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 여기서 대상체는 또한 유효량의 적어도 1종의 체크포인트 억제제를 투여받고, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 실시양태는 암을 갖는 대상체에게 유효량의 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 투여하는 것을 포함하는 종양용해 암 바이러스 치료의 성공을 개선하는 방법으로서, 여기서 대상체는 또한 유효량의 적어도 1종의 체크포인트 억제제를 투여받고, 여기서 암 치료는 유효량의 세네카 밸리 바이러스 또는 SVV 유도체만을 받는 대상체와 비교하였을 때 개선되고, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다.

[0012] 본 방법에서, 체크포인트 억제제는 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여된다.

[0013] 체크포인트 억제제, SVV 또는 SVV 유도체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이 또한 본원에 제공되며, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다.

[0014] 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 적어도 1종의 체크포인트 억제제와 조합하여 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 키트가 본원에 추가로 제공되며, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다.

[0015] 추가적으로, 암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 적어도 1종의 체크포인트 억제제와 조합된 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체가 본원에 제공되며, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다.

[0016] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 CTLA-4 억제제이다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-PD1-항체, 항-PD-L1 항체 또는 항-CTLA-4 항체이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 암 세포 상의 다음 체크포인트 단백질 중 1종 이상을 차단한다: PD-1, PD-L1, CTLA-4, B7-1, B7-2. 체크포인트 억제제는 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체) 또는 나노바디일 수 있다. 특정 실시양태에서, SVV 유도체는 체크포인트 억제제를 코딩한다. 다른 실시양태에서, SVV 유도체는 체크포인트 억제제를 코딩한다.

[0017] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 실시예로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 본 발명을 예시할 목적으로, 본 발명의 특정 실시양태가 도면에 도시되어 있다. 그러나, 본 발명은 도면에 도시된 실시양태의 정확한 배열 및 수단으로 제한되지 않는다.

도 1은 Pan02 종양 모델 치료 스케줄을 나타낸다.

도 2a는 접종 후 일 수의 함수로서 종양 부피 (mm^3)에 기초한 원발성 종양에서의 SVV, 체크포인트 억제제, 및 SVV 및 체크포인트 억제의 투여 효과를 나타낸다.

도 2b는 접종 후 일 수의 함수로서 종양 부피 (mm^3)에 기초한 반대측 종양에서 SVV, 체크포인트 억제제, 및 SVV 및 체크포인트 억제의 투여 효과를 나타낸다.

도 3a, 도 3b, 및 도 3c는 SVV, 체크포인트 억제제 또는 그의 조합을 사용한 치료 후 시간의 함수로서 세포의 생존 백분율을 도시하는 카플란 마이어 플롯을 나타낸다.

도 4는 접종 후 일 수 (연구 일 수)의 함수로서 종양 부피 (mm^3)에 기초한 SVV, 체크포인트 억제제 또는 그의 조합 치료 후의 종양 부피를 나타낸다. SVV-001 치료를 제12일에 중단하였다. 항-PD1/항-CTLA4 치료를 제23일

에 중단하였다.

도 5a 및 도 5b는 접종 후 일 수 (연구 일 수)의 함수로서 종양 부피 (mm^3)에 기초한 SVV, 체크포인트 억제제 또는 그의 조합 치료 후의 종양 부피를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 일반적 설명 및 하기 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적이며, 첨부된 청구범위에 정의된 바와 같이 본 발명을 제한하지 않는다. 본 발명의 다른 측면은 본원에 제공된 바와 같은 본 발명의 상세한 설명을 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0020] 본 발명은 대상체에서 암을 치료하기 위해 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 그의 유도체를 사용하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. SVV 또는 SVV 유도체는 암의 치료, 암 세포 성장의 감소 또는 억제, 및 암을 앓고 있는 대상체의 생존의 증가와 같은 다양한 적용에 유용하다. 특히, 본 발명은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 암을 갖는 환자에서 SVV 또는 SVV 유도체를 체크포인트 억제제와 조합하여 사용하는 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0021] 본 발명은 체크포인트 억제제에 의한 치료에 불응성인 암을 치료하기 위한 체크포인트 억제제와 조합된 SVV 또는 SVV 유도체의 사용이 암 치료의 성공을 개선시킨다는 놀라운 발견에 기초한다. 본 발명은 또한, 암을 SVV 및 체크포인트 억제제 단독으로 치료하는 경우에는 암의 동물 (마우스) 모델에서 높은 치유율 또는 우수한 압스코팔 효과 (전신 항종양 면역 반응)가 도출되지 않지만, 2종이 함께 사용되는 경우에는 높은 치유율 및 전신 항종양 효과 둘 다가 관찰된다는 놀라운 발견에 기초한다.

[0022] 정의

[0023] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 시험을 위한 실시에 사용될 수 있지만, 바람직한 물질 및 방법이 본원에 기재된다. 본 발명을 기재하고 청구하는 데 있어서, 하기 용어가 사용될 것이다.

[0024] 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 기재할 목적을 위한 것이며, 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.

[0025] 본원에 사용된 단수 형태는 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)의 그 문법적 대상을 지칭하기 위해 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0026] 측정가능한 값, 예컨대 양, 시간적 지속기간 등을 지칭하는 경우에 본원에 사용된 용어 "약"은 명시된 값으로부터 ± 20% 또는 ± 10%, 보다 바람직하게는 ± 5%, 보다 더 바람직하게는 ± 1%, 보다 더 바람직하게는 ± 0.1%의 변동을 포괄하는 것으로 의도되며, 이는 이러한 변동이 개시된 방법을 수행하는 데 적절하기 때문이다.

[0027] 용어 "생물학적" 또는 "생물학적 샘플"은 유기체로부터 또는 유기체의 성분 (예를 들어, 세포)으로부터 수득된 샘플을 지칭한다. 생물학적 샘플은 종양 세포 또는 종양 조직으로부터 수득될 수 있다. 샘플은 임의의 생물학적 조직 또는 유체의 것일 수 있다. 빈번하게, 샘플은 환자로부터 유래된 샘플인 "임상 샘플"일 것이다. 이러한 샘플은 골수, 심장 조직, 객담, 혈액, 림프액, 혈액 세포 (예를 들어, 백혈구), 조직 또는 미세 바늘 생검 샘플, 소변, 복막액 및 흉막액, 또는 그로부터의 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 생물학적 샘플은 또한 조직학적 목적을 위해 취한 조직의 절편, 예컨대 동결 절편을 포함할 수 있다.

[0028] 본원에 사용된 용어 "포함하는", "비롯한", "함유하는" 및 "특징으로 하는"은 교환가능하고, 포괄적이고, 개방형이며, 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 본원에서, 특히 조성물의 성분의 기재에서 또는 장치의 요소의 기재에서 용어 "포함하는"의 임의의 언급은 언급된 성분 또는 요소로 본질적으로 이루어진 및 그로 이루어진 조성물 및 방법을 포괄하는 것으로 이해된다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "이루어진"은 청구범위 요소에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다.

[0030] 본원에 사용된 용어 "세네카 밸리 바이러스" 또는 "SVV"는 야생형 SVV 또는 SVV 유도체를 포괄한다. 예시적인 적합한 SSV 균주는 SVV-001, NTX-010, 및 ATCC 특허 기탁 번호 PTA-5343을 갖는 SVV 균주를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "유도체"는 바이러스의 유도체가 주형 바이러스 핵산 또는 아미노산 서열과 관련하여 핵산 또는 아미노산 서열 차이를 가질 수 있음을 명시한다. 예를 들어, SVV 유도체는 ATCC 특허 기탁 번호 PTA-5343의 야생

형 SVV 핵산 또는 아미노산 서열과 상이한 핵산 또는 아미노산 서열을 갖는 SVV를 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, SVV 유도체는 SVV 돌연변이체, SVV 변이체 또는 변형된 SVV (예를 들어, 유전자 조작된 SVV)를 포함한다. 한 실시양태에서, SVV 유도체는 치료 단백질을 발현하도록 변형된 SVV 바이러스이다. 이러한 SVV 유도체의 예는 2021년 1월 19일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/138,999에서 찾아볼 수 있으며, 그의 개시내용은 무장된 SVV 구축물에 관한 정도로 본원에 포함된다. 예시적인 적합한 SVV 유도체는 하기 SVV 무장된 구축물이다: (1) SVV-001/증진된 IL-2 (SVV-024); (2) SVV-001/항-PD-L1 (SVV-012); (3) SVV-001/CXCL9 (SVV-037); (4) SVV-001/TGF 베타 디코이 (SVV-044); (5) SVV-001/니트로리덕타제 (SVV-058); (6) SVV-001/IL2-IL15 융합 단백질 (SVV-069); 및 (6) SVV-001/오브알부민 에피토프 (SVV-077). 이들 무장된 SVV 구축물은 세네카 세라퓨틱스, 인크.에 의해 설계되었다. 다른 실시양태에서, SVV 유도체는 ONCR-788일 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 SVV 유도체는 상이한 세포 수용체를 인식할 수 있도록 또는 여전히 관심 세포 (즉, 암 세포)를 침습, 복제 및 사멸시킬 수 있으면서 면역계를 회피할 수 있도록 변형된다. 다른 실시양태에서, SVV는 암을 치료하는 데 유용한 작용제를 발현하도록 변형된다. 일반적으로, SVV 또는 SVV 유도체는 더 많은 바이러스를 생산하기 위해 계대배양되는 기존 바이러스 스톡으로부터 유래될 수 있다. SVV 또는 SVV 유도체는 또한 플라스미드로부터 유래될 수 있다. SVV 유도체는 체크포인트 억제제, 예컨대 나노바디를 코딩할 수 있다.

[0031] 본원에 사용된 "더 높은"은 대조군 참조물보다 적어도 10% 또는 그 초과, 예를 들어 20%, 30%, 40%, 또는 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 더 높은, 및/또는 1.1배, 1.2배, 1.4배, 1.6배, 1.8배, 2.0배 또는 그 초과로 더 높은, 및 이들 사이의 임의의 및 모든 전체 또는 부분 증분인 발현 수준을 지칭한다. 본원에 개시된 참조 값보다 더 높은 발현 수준은 건강한 대상체에서 측정되거나 또는 관련 기술분야에서 정의 또는 사용된 발현 (mRNA 또는 단백질)으로부터의 정상 또는 대조군 수준보다 더 높은 발현 수준 (mRNA 또는 단백질)을 지칭한다.

[0032] 본원에 사용된 "더 낮은"은 대조군 참조물보다 적어도 10% 또는 그 초과로 더 낮은, 예를 들어 20%, 30%, 40%, 또는 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 더 낮은, 및/또는 1.1배, 1.2배, 1.4배, 1.6배, 1.8배, 2.0배 또는 그 초과로 더 낮은, 및 그 사이의 임의의 및 모든 전체 또는 부분 증분인 발현 수준을 지칭한다. 본원에 개시된 참조 값보다 더 낮은 발현 수준은 건강한 대상체에서 측정되거나 또는 관련 기술분야에서 정의 또는 사용된 발현 (mRNA 또는 단백질)으로부터의 정상 또는 대조군 수준보다 더 낮은 발현 수준 (mRNA 또는 단백질)을 지칭한다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "대조군" 또는 "참조물"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 비교 표준으로서 사용되는 값을 지칭한다.

[0034] 본원에 사용된 "조합 요법"은 제1 작용제가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 것을 의미한다. "와 조합하여" 또는 "와 함께"는 또 다른 치료 양식에 추가하여 하나의 치료 양식의 투여를 지칭한다. 따라서, "와 조합하여"는 개체에게 다른 치료 양식을 전달하기 전에, 전달하는 동안 또는 전달한 후에 하나의 치료 양식을 투여하는 것을 지칭한다. 이러한 조합은 단일 치료 요법 또는 요법들의 일부인 것으로 간주된다. 본원의 목적을 위해, 조합 요법은 각각 동일한 과다증식성 질환 또는 상태, 예컨대 동일한 종양 또는 암을 치료하기 위한 종양용해 바이러스 및 또 다른 항암제의 투여를 포함하는 치료 요법을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 조합 요법은 환자에서 1종 이상의 체크포인트 억제제와 함께 SVV 또는 SVV 유도체의 투여를 포함한다.

[0035] 본원에 사용된 용어 "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질"은 상호교환가능하게 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 함유해야 하고, 단백질 또는 펩티드의 서열을 구성할 수 있는 아미노산의 최대 수에 대한 제한은 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 상기 용어는, 예를 들어 관련 기술분야에서 통상적으로 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 지칭되는 단쇄, 및 관련 기술분야에서 일반적으로 많은 유형이 존재하는 단백질로 지칭되는 장쇄 둘 다를 지칭한다. "폴리펩티드"는 특히, 예를 들어 생물학적 활성 단편, 실질적으로 상동인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 합성 펩티드 또는 그의 조합을 포함한다.

[0036] 본원에 사용된 용어 "RNA"는 리보핵산으로서 정의된다.

[0037] 본 발명의 문맥 내에서 사용된 용어 "치료"는 질환 또는 장애에 대한 치유적 치료, 뿐만 아니라 예방적 또는 억제적 조치를 포함하도록 의도된다. 본원에 사용된 용어 "치료" 및 연관된 용어, 예컨대 "치료하다" 및 "치료하는"은 질환 상태 또는 그의 적어도 1종의 증상의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소를 의미한다. 따라서,

용어 "치료"는 대상체에게 유익할 수 있는 임의의 요법을 지칭한다. 치료는 기존 상태에 대한 것일 수 있거나 또는 예방적 (예방적 치료)일 수 있다. 치료는 치유, 완화 또는 예방적 효과를 포함할 수 있다. 본원에서 "치유적" 및 "예방적" 치료에 대한 언급은 그의 가장 넓은 맥락에서 고려되어야 한다. 용어 "치료적"은 대상체가 완전히 회복될 때까지 치료된다는 것을 반드시 의미하지는 않는다. 유사하게, "예방적"은 대상체가 결국 질환 상태에 걸리지 않을 것이라는 것을 반드시 의미하지는 않는다. 따라서, 예를 들어 용어 치료는 질환 또는 장애의 발병 전 또는 후에 작용제를 투여하여 질환 또는 장애의 모든 징후를 예방 또는 제거하는 것을 포함한다. 또 다른 예로서, 질환의 증상을 방지하기 위한 질환의 임상 징후 후의 작용제의 투여는 질환의 "치료"를 포함한다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "핵산"은 폴리뉴클레오티드, 예컨대 데옥시리보핵산 (DNA), 및 적절한 경우에 리보핵산 (RNA)을 지칭한다. 상기 용어는 또한 등가물로서 뉴클레오티드 유사체로부터 제조된 RNA 또는 DNA의 유사체, 및 기재된 실시양태에 적용가능한 바와 같이 단일 (센스 또는 안티센스) 및 이중-가닥 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. EST, 염색체, cDNA, mRNA 및 rRNA는 핵산으로 지칭될 수 있는 분자의 대표적인 예이다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 본 발명 내에서 유용한 적어도 하나의 화합물과 다른 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 아주반트, 분산제, 현탁화제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 제약 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 종양내, 정맥내, 흉막내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안과적, 폐 및 국소 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 화합물을 투여하는 다수의 기술이 관련 기술분야에 존재한다.

[0040] 용어 "제약상 허용되는 담체"는 본 발명의 화합물(들) (예를 들어, SVV 또는 SVV 유도체 및/또는 체크포인트 억제제)을 그의 의도된 기능을 수행할 수 있도록 대상체 내에 또는 대상체에게 운반 또는 수송하는 데 수반되는 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 담체, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 전형적으로, 이러한 화합물은 신체의 한 기관 또는 부분으로부터 신체의 또 다른 기관 또는 부분으로 운반 또는 수송된다. 각각의 염 또는 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 대상체에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용되는" 것이어야 한다. 제약상 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원-무함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜; 포스페이트 완충제 용액; 희석제; 과립화제; 윤활제; 결합제; 붕해제; 습윤제; 유화제; 착색제; 이형제; 코팅제; 감미제; 향미제; 퍼퓸제; 보존제; 항산화제; 가소제; 겔화제; 증점제; 경화제; 세팅제; 현탁화제; 계면활성제; 함습제; 담체; 안정화제; 및 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 또한 화합물의 활성과 상용성이고 대상체에게 생리학상 허용되는 임의의 및 모든 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은, 특정한 질환 상태를 예방하는 데 요구되거나, 또는 질환 상태 또는 그의 적어도 1종의 증상 또는 그와 연관된 상태의 중증도를 감소시키고/거나 그를 호전시키는, 본 발명의 벡터로부터 생성된 바이러스 입자 또는 감염 단위의 양을 의미한다.

[0042] 본원에 사용된 어구 체크포인트 억제제를 사용한 "단독요법에 불응성인 암"은 체크포인트 억제제 또는 SVV를 사용한 단독요법에 대한 치료 시작 시에 저항성일 수 있거나, 또는 치료 동안 체크포인트 억제제 또는 SVV를 사용한 단독요법에 대해 저항성이 될 수 있는 임의의 암을 지칭한다. 상기 어구는 체크포인트 억제제로 치료되었지만 반응하지 않은 (즉, 암 치료에 저항성인) 암을 포함한다. 상기 어구는 또한 체크포인트 억제제로 치료되고 처음에 치료에 반응하였으나, 후속적으로 종양이 재성장하는 (재발성/저항성) 암을 포함한다. 이러한 정의의 목적을 위해, 용어 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법은 유일한 항암제로서 체크포인트 억제제로 치료된 암을 지칭한다. 이러한 암의 예는 면역계에 의해 인식되지 않았거나 또는 강한 반응을 유발하지 않은 암인 콜드 종양을 포함한다. 콜드 종양은 체크포인트 억제제 및/또는 체크포인트 차단에 대해 저항성이다.

[0043] 본원에 사용된 "대상체" 또는 "환자"는 인간 또는 비-인간 포유동물일 수 있다. 비-인간 포유동물은, 예를 들

어 가축 및 애완동물, 예컨대 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 뮤린 포유동물을 포함한다. 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0044] 범위: 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 측면은 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편의성 및 간결성을 위한 것이며, 본 발명의 범주에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 기재는 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 범위, 예컨대 1 내지 6의 기재는 구체적으로 개시된 하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭과 상관없이 적용된다.

[0045] 체크포인트 억제제 단독요법에 불응성인 암을 치료하기 위한 SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제

[0046] 본 개시내용은 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 체크포인트 억제제와 조합하여 이용하여 암을 치료하기 위한 방법, 조성물, 키트 및 제약 조성물을 제공하며, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다.

[0047] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체를 이용하여 암을 치료하기 위한 방법, 조성물, 키트 및 제약 조성물을 제공하며, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 단독으로 또는 또 다른 체크포인트 억제제와 조합하여 사용된다.

[0048] 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 암은 SVV 및 체크포인트 억제제 둘 다에 불응성일 수 있다.

[0049] 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제 또는 그의 조합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-PD1-항체, 항-PD-L1 항체, 또는 항-CTLA-4 항체이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 암 세포 상의 다음 체크포인트 단백질 중 1종 이상을 차단한다: PD-1, PD-L1, CTLA-4, B7-1, B7-2. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 다음 체크포인트 단백질 중 1종 이상을 차단한다: LAG-3; TIM-3; TIGIT; VISTA, B7-H3, BTLA 및 Siglec-15. 문헌 [Qin, S. et al. Mol Cancer 18, 155 (2019); Gaynor et al. Semin Cancer Biol. 2020 Jul 2; S1044-579X(20)30152-8]을 참조한다. 체크포인트 억제제는 항체, 예컨대 예를 들어 모노클로날 항체일 수 있다.

[0050] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 1종 초과의 체크포인트 억제제를 코딩한다. 특정의 대안적 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제 또는 그의 조합을 코딩한다. 구체적 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 항-CTLA4 항체를 코딩하는 핵산, 항-PDL1 항체를 코딩하는 핵산, 또는 둘 다를 포함한다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 항-CTLA4 나노바디를 코딩하는 핵산, 및 항-PDL1 나노바디를 코딩하는 핵산, 또는 둘 다를 포함한다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 2021년 1월 19일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/138,999에 개시된 SVV 유도체이다.

[0051] 추가의 예시적인 적합한 체크포인트 억제제는 이필리무맙 (예르보이(Yervoy)®), 펨브롤리주맙 (키트루다(Keytruda)®), 니볼루맙 (옵디보(Opdivo)®) 및 아테졸리주맙 (테센트릭(Tecentriq)®)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-1 항체 또는 나노바디이다. 또 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-CTLA4 항체 또는 나노바디이다.

[0052] SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제의 조합에 의해 치료되는 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다. 1종 초과의 체크포인트 억제제가 사용되는 경우, 암은 체크포인트 억제제 중 적어도 1종을 사용한 단독요법에 불응성이다.

[0053] 본원에 제공된 암의 치료는 고형 종양의 치료 또는 전이의 치료를 포함할 수 있다. 전이는 형질전환된 또는 악성 세포가 이동하여 암을 한 부위에서 또 다른 부위로 확산시키는 암의 형태이다. 이러한 암은 피부, 유방, 뇌, 자궁경부, 고환 등의 암을 포함한다. 보다 특히, 암은 다음 기관 또는 계를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다: 심장, 폐, 위장, 비뇨생식관, 간, 골, 신경계, 부인과, 혈액, 피부 및 부신. 보다 특히, 본원의 방법은 신경교종 (슈반세포종, 교모세포종, 성상세포종), 신경모세포종, 크롬친화세포종, 부신경절종, 수막종, 부신피질 암종, 신장암, 다양한 유형의 혈관암, 골모세포성 골암종, 전립선암, 난소암, 자궁 평활근종, 타액선암, 맥락총 암종, 유방암, 췌장암, 결장암 및 거핵모구성 백혈병을 치료하는 데 사용될 수 있다. 피부암은 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이

드, 횡문근육종, 수모세포종 및 건선을 포함한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 암은 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함한다.

[0055] 다른 실시양태에서, 암은 신경모세포종 또는 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 신경내분비암 또는 소세포 폐암 (SCLC) 종양이다.

[0056] 특정 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제의 조합은 SVV를 단독으로 사용하는 것과 비교하여 개선된 암 치료를 일으킨다. 다른 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제의 조합은 SVV 또는 SVV 유도체 또는 체크포인트 억제제를 단독으로 사용하는 것과 비교하여 개선된 암 치료를 일으킨다.

[0057] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 SVV를 단독으로 사용하는 것과 비교하여 개선된 암 치료를 일으킨다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 SVV 또는 체크포인트 억제제를 단독으로 사용하는 것과 비교하여 개선된 암 치료를 일으킨다.

[0058] 조합 요법

[0059] 본원에 기재된 SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제를 사용하여 대상체에서 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법은 암을 치료하는 데 유용한 적어도 하나의 추가의 화합물과 조합할 수 있다. 본원에 기재된 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체를 사용하여 대상체에서 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법은 암을 치료하는 데 유용한 적어도 하나의 추가의 화합물과 조합할 수 있다. 추가의 화합물은 암 및/또는 전이의 증상을 치료, 예방 또는 감소시키는 것으로 공지된 상업적으로 입수가능한 화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 화합물은 또 다른 체크포인트 억제제일 수 있다.

[0060] 한 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 mTOR 억제제, SVV 또는 SVV 유도체 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 제약 조성물은 치료제, 예컨대 화학요법제, 항세포 증식제 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항종양제와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 다음의 비제한적인 예시적인 부류의 임의의 통상적인 화학요법제가 본 발명에 포함된다: 알킬화제; 니트로소우레아; 항대사물; 항종양 항생제; 식물 알킬로이드; 탁산; 호르몬제; 및 기타 작용제. 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 방사선 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0061] 대부분의 알킬화제는 세포 주기 비-특이적이다. 구체적 측면에서, 이들은 DNA 이중-나선 가닥에서 구아닌 염기를 가교시킴으로써 종양 성장을 중지시킨다. 비제한적 예는 부술판, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 이포스파미드, 메클로레타민 히드로클로라이드, 멜팔란, 프로카르바진, 티오테파 및 우라실 머스타드를 포함한다.

[0062] 항대사물은 세포 주기의 합성 (S) 단계 동안 염기의 DNA로의 혼입을 방지하여, 정상 발생 및 분열을 방해한다. 항대사물의 비제한적 예는 5-플루오로우라실, 6-메르캅토퓨린, 카페시타빈, 시토신 아라비노시드, 플록수리딘, 플루다라빈, 겜시타빈, 메토트렉세이트 및 티오구아닌과 같은 약물을 포함한다.

[0063] 항종양 항생제는 일반적으로 세포 분열에 필요한 효소를 방해함으로써 또는 세포를 둘러싸는 막을 변경함으로써 세포 분열을 방지한다. 이러한 부류에는 안트라시클린, 예컨대 독소루비신이 포함되며, 이는 DNA의 구조를 파괴함으로써 세포 분열을 방지하고 그의 기능을 종결시키는 작용을 한다. 이들 작용제는 세포 주기 비-특이적이다. 항종양 항생제의 비제한적 예는 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신,이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴 및 조루비신을 포함한다.

[0064] 식물 알칼로이드는 유사분열을 억제 또는 중지시키거나, 또는 세포가 세포 성장에 필요한 단백질을 제조하는 것을 방지하는 효소를 억제한다. 빈번하게 사용되는 식물 알칼로이드는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈을 포함한다. 그러나, 본 발명은 이들 식물 알칼로이드에만 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0065] 탁산은 세포 기능에 중요한 미세관으로 불리는 세포 구조에 영향을 미친다. 정상 세포 성장에서, 미세관은 세포가 분열하기 시작할 때 형성되지만, 세포가 분열을 중지하면 미세관은 분해되거나 파괴된다. 탁산은 미세관

이 파괴되는 것을 저해하여 암 세포가 미세관으로 막혀 성장 및 분열할 수 없게 한다. 비제한적인 예시적인 탁산은 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함한다.

[0066] 호르몬제 및 호르몬-유사 약물은, 예를 들어 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종을 비롯한 특정 유형의 암에 사용된다. 이들은 종종 그의 유효성을 증진시키기 위해 다른 유형의 화학요법 약물과 함께 사용된다. 성 호르몬은 여성 또는 남성 호르몬의 작용 또는 생산을 변경하키는 데 사용되고, 유방암, 전립선암 및 자궁내막암의 성장을 늦추는 데 사용된다. 이들 호르몬의 생산 (아로마타제 억제제) 또는 작용 (타목시펜)을 억제하는 것은 종종 요법에 대한 보조로 사용될 수 있다. 일부 다른 종양도 호르몬 의존성이다. 타목시펜은 유방암 세포의 성장을 촉진하는 에스트로겐의 활성을 방해하는 호르몬제의 비제한적인 예이다.

[0067] 다양한 작용제는 화학요법제, 예컨대 블레오마이신, 히드록시우레아, L-아스파라기나제 및 프로카르바진을 포함한다.

[0068] 화학요법제의 다른 예는 하기 및 그의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: MEK 억제제, 예컨대 비제한적으로, 레파메티닙, 셀루메티닙, 트라메티닙 또는 코비메티닙; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로마파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 에플로르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 폴리사카라이드-K (PSK); 라족산; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 (탁솔(TAXOL), 브리스톨-마이어스 스퀍 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴) 및 도세탁셀 (탁소테레(TAXOTERE), 롱-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니), 클로람부실, 겜시타빈, 6-티오구아닌, 메르캅토퓨린, 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 및 카페시타빈.

[0069] 항세포 증식제는 아폽토시스-유도제 또는 세포독성제로서 추가로 정의될 수 있다. 아폽토시스-유도제는 그랜자임, Bcl-2 패밀리 구성원, 시토크롬 C, 카스파제 또는 그의 조합일 수 있다. 예시적인 그랜자임은 그랜자임 A, 그랜자임 B, 그랜자임 C, 그랜자임 D, 그랜자임 E, 그랜자임 F, 그랜자임 G, 그랜자임 H, 그랜자임 I, 그랜자임 J, 그랜자임 K, 그랜자임 L, 그랜자임 M, 그랜자임 N 또는 그의 조합을 포함한다. 다른 구체적 측면에서, Bcl-2 패밀리 구성원은, 예를 들어 Bax, Bak, Bcl-Xs, Bad, Bid, Bik, Hrk, Bok 또는 그의 조합이다.

[0070] 추가의 측면에서, 카스파제는 카스파제-1, 카스파제-2, 카스파제-3, 카스파제-4, 카스파제-5, 카스파제-6, 카스파제-7, 카스파제-8, 카스파제-9, 카스파제-10, 카스파제-11, 카스파제-12, 카스파제-13, 카스파제-14 또는 그의 조합이다. 구체적 측면에서, 세포독성제는 TNF-α, 겔로닌, 프로디지오신, 리보솜-억제 단백질 (RIP), 슈도모나스 외독소, 클로스트리디움 디피실레 독소 B, 헬리코박터 필로리 VacA, 예르시니아 엔테로콜리티카 YopT, 비올라세인, 디에틸렌트리아민펜타아세트산, 이로풀벤, 디프테리아 독소, 미토길린, 리신, 보툴리눔 독소, 콜레라 독소, 사포린 6 또는 그의 조합이다.

[0071] 면역요법제는 인터류킨-2 또는 다른 시토카인, 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1) 신호전달의 억제제, 예컨대 PD-1에 결합하는 모노클로날 항체, 이필리무맙일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 면역요법제는 또한 세포독성 T 림프구 연관 항원 A-4 (CTLA-4) 신호전달을 차단할 수 있고, 이는 또한 암 백신 및 수지상 세포-기반 요법에 관한 것일 수 있다.

[0072] 한 실시양태에서, 암을 앓고 있는 대상체에게 또한 체크포인트 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, 시토카인, 성장 인자, 광감작제, 독소, siRNA 분자, 신호전달 조정제, 항암 항생제, 항암 항체, 혈관신생

억제제, 화학요법 화합물, 항전이성 화합물, 면역요법 화합물, CAR 요법, 수지상 세포-기반 요법, 암 백신, 종양용해 바이러스, 조작된 항암 바이러스 또는 바이러스 유도체 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 항암 치료제가 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 하나의 항암 치료제는 SVV 또는 SVV 유도체의 투여 이전에, 그와 동시에, 또는 후속적으로 투여된다.

[0073] 한 실시양태에서, 대상체는 또한 IFN-I 억제제를 투여받는다. 본원에 사용된 IFN-I 억제제는 부분적으로 또는 완전히 및 일시적으로 또는 영구적으로 IFN 유형 I 경로를 억제, 억압 또는 감소시키기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 작용제를 포괄한다. 일부 실시양태에서, IFN-I 억제제의 억제 효과는 가역적일 수 있다. 다른 실시양태에서, IFN-I의 억제는 역전된다.

[0074] 억제제는 siRNA, 리보자임, 안티센스 분자, 압타머, 펩티드모방체, 소분자, mTOR 억제제, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 야누스 키나제 (JAK) 억제제, IFN 억제제, IFN 항체, IFN-α 수용체 1 항체, IFN-α 수용체 2 항체 및 바이러스 펩티드 및 그의 임의의 조합을 포함한다. 바이러스 펩티드는 인플루엔자 바이러스로부터의 NS1 단백질 또는 뎅기 바이러스로부터의 NS2B3 프로테아제 복합체일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0075] mTOR 경로 및 그의 억제는 다양한 질환, 예컨대 암에 연루된 것으로 공지되어 있다. 라파마이신은 그의 세포내 수용체 FK-506 결합 단백질 12 (FKBP12)와의 회합을 통해 mTOR을 억제할 수 있는 박테리아 스트렙토미세스 히그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생산된 천연 생성물이다. FKBP12-라파마이신 복합체는 mTOR의 FKBP12-라파마이신 결합 도메인에 직접 결합한다. mTOR은 2개의 별개의 분자 복합체, 즉 mTOR 복합체 1 (mTORC1) 및 mTOR 복합체 2 (mTORC2)에 대한 촉매 서브유닛으로서 기능한다. mTORC1은 mTOR의 조절 연관 단백질 (Raptor) 및 포유동물 LST8/G-단백질 β-서브유닛 유사 단백질 (mLST8/GβL)로 구성된다. 이러한 복합체는 영양소/에너지/산화환원 센서로서 기능하고, 단백질 합성을 조절하는 역할을 한다. mTORC1의 활성은 인슐린, 성장 인자, 혈청, 포스파티드산, 아미노산 (특히 류신) 및 산화성 스트레스에 의해 자극된다 (문헌 [Hay and Sonenberg, Genes Dev. 18(16):1926-1945, 2004; Wullschleger et al., Cell 124(3):471-484]). 대조적으로, mTORC1은 낮은 영양소 수준, 성장 인자 박탈, 환원성 스트레스, 카페인, 라파마이신, 파르네실티오살리실산 및 쿠르쿠민에 의해 억제되는 것으로 공지되어 있다 (문헌 [Beevers et al., Int. J. Cancer 119(4):757-764, 2006; McMahon et al., Mol. Endocrinol. 19(1):175-183]). mTORC2의 성분은 mTOR의 라파마이신-비감수성 동반자 (Rictor), GβL, 포유동물 스트레스-활성화 단백질 키나제 상호작용 단백질 1 및 mTOR이다. mTORC2는 F-액틴 스트레스 섬유, 팍실린, RhoA, Rac1, Cdc42 및 단백질 키나제 C 알파의 자극을 통해 세포골격의 중요한 조절제로서 기능하는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Sarbassov et al., Curr. Biol. 14(14): 1296-302, 2004; Sarbassov et al., Science 307(5712): 1098-101, 2005]). mTORC1과 달리, mTORC2는 라파마이신에 민감하지 않다.

[0076] 다수의 mTOR 억제제가 관련 기술분야에 공지되어 있고, 강력한 면역억제 및 항종양 활성을 갖는다. mTOR의 억제제, 예컨대 라파마이신 또는 라파마이신 유사체 또는 유도체는 면역억제 및 항증식 특성을 나타내는 것으로 공지되어 있다. 다른 mTOR 억제제는 에베롤리무스, 타크롤리무스, 조타롤리무스 (ABT-578), 피메크롤리무스, 비올리무스, FK-506, PP242 (2-(4-아미노-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1H-인돌-5-올), Ku-0063794 (re1-5-[2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]-4-(4-모르폴리닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메톡시벤젠메탄올), PI-103 (3-(4-(4-모르폴리닐)피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀), PKI-179 (N-[4-[4-(4-모르폴리닐)-6-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-1,3,5-트리아진-2-일]페닐]-N'-4-피리디닐 우레아 히드로클로라이드), AZD8055 (5-[2,4-비스[(3S)-3-메틸-4-모르폴리닐]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메톡시벤젠메탄올), WYE-132/WYE-125132 (1-{4-[1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-8-일)-4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]-페닐}-3-메틸-우레아), WYE-23 (4-{6-[4-(3-시클로프로필-우레이도)-페닐]-4-모르폴린-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르), WYE-28 (4-(6-{4-[3-(4-히드록시메틸-페닐)-우레이도]-페닐}-4-모르폴린-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르), WYE-354 (4-[6-[4-[(메톡시카르보닐)아미노]페닐]-4-(4-모르폴리닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1피페리딘카르복실산 메틸 에스테르), C20-메트알릴라파마이신 및 C16-(S)-부틸술폰아미도라파마이신, C16-(S)-3-메틸인돌라파마이신 (C16-iRap), C16-(S)-7-메틸인돌라파마이신 (AP21967/C16-AiRap), CCI-779 (템시롤리무스), RAD001 (40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신), AP-23575, AP-23675, AP-23573, 20-티아라파마이신, 15-데옥소-19-술폭실라파마이신, WYE-592, ILS-920, 7-에피-라파마이신, 7-티오메틸-라파마이신, (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-헥사데카히드로-9,27-디히드록시-3-[(1R)-2-[(-1S,3R,4R)-3-메톡시-4-테트라졸-1-일)시클로헥실]-1-메틸에틸]-10,21-디메톡시-6,8,12,14,20,26-헥사메틸-23,27-에폭시-3H-피리도[2,1-

c][1,4]옥사아자시클로헨트리아콘틴-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-펜톤) 23,27-에폭시-3H-피리도[2,1-c][1,4]옥사아자시클로헨트리아콘틴-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-펜톤 (미국 특허 번호 6,015,815), A-94507, 데포롤리무스, AP-23675, AP-23841, 조타롤리무스, CCI779/템시롤리무스, RAD-001/에베롤리무스, 7-에피-트리메톡시-라파마이신, 2-데스메틸-라파마이신, 및 42-O-(2-히드록시)에틸-라파마이신, AP-23841, 7-에피-라파마이신, 7-티오메틸-라파마이신, 7-에피-트리메톡시페닐-라파마이신, 7-에피-티오메틸-라파마이신, 7-데메톡시-라파마이신, 32-데메톡시-라파마이신, 2-데스메틸-라파마이신, 42-O-(2-히드록시)에틸 라파마이신, 리다포롤리무스, ABI-009, MK8669, TOP216, TAFA93, 토리셀(TORISEL)™ (전구약물), 세르티칸(CERTICAN)™, Ku-0063794, PP30, 토린1, 토린2, ECO371, AP23102, AP23573, AP23464, AP23841; 40-(2-히드록시에틸)라파마이신, 40-[3-히드록시(히드록시메틸)메틸프로파노에이트]-라파마이신 (CC1779로도 불림), 32-데옥소라파마이신, 및 16-펜티닐옥시-32(S)-디히드로라파마이신을 들 수 있다. 비-라파마이신 유사체 mTOR 억제 화합물은 LY294002, 워트만닌, 퀘르세틴, 미리센틴, 스타우로스포린 및 ATP 경쟁적 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 mTOR 억제제의 다른 예는 미국 특허 번호 6,329,386, 미국 공개 2003/129215 및 미국 공개 2002/123505에서 찾아볼 수 있다.

[0077] 일부 실시양태에서, 개시된 mTOR 억제제는 mTORC1 및 mTORC2 중 적어도 하나를 억제한다. 다른 실시양태에서, 개시된 mTOR 억제제는 토린 1 또는 토린 2이다.

[0078] 많은 HDAC 억제제가 관련 기술분야에 공지되어 있고 사용된다. 가장 흔한 HDAC 억제제는 HDAC의 아연-함유 촉매 도메인에 결합한다. 이들 HDAC 억제제는 그의 화학 구조 및 아연 이온에 결합하는 화학적 모이어티에 따라 명명된 여러 군으로 분류될 수 있다. 일부 예는 히드록삼산 또는 히드록사메이트 (예컨대, 트리코스타틴 A (TSA) 또는 보리노스타트/SAHA (FDA 승인됨)), 아미노벤즈아미드 엔티노스타트 (MS-275), 타세디날린 (CI994) 및 모세티노스타트 (MGCD0103), 시클릭 펩티드 (아피시딘, 로미뎁신 (FDA 승인됨)), 시클릭 테트라펩티드 또는 에폭시케톤 (예컨대, 트라폭신 B), 뎁시펩티드, 벤즈아미드, 친전자성 케톤 및 지방족 카르복실산 화합물 (예컨대, 부티레이트, 페닐부티레이트, 발프로에이트 및 발프로산)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 HDAC 억제제는 벨리노스타트 (PXD101), LAQ824, 및 파노비노스타트 (LBH589)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 임상 시험에서 HDCA 억제제의 예는 파노비노스타트 (LBH-589), 벨리노스타트 (PXD101), 엔티노스타트 (MS275), 모세티노스타트 (MGCD01030), 기비노스타트 (ITF2357), 프락티노스타트 (SB939), 키다미드 (CS055/HBI-8000), 퀴시노스타트 (JNJ-26481585), 아벡시노스타트 (PCI-24781), CHR-3996 및 AR-Z2를 포함한다. 한 실시양태에서, HDAC 억제제는 트리코스타틴 A이다.

[0079] JAK 억제제 (JAK/SAT 억제제로도 지칭됨)는 야누스 키나제 패밀리의 효소 (예를 들어, JAK1, JAK2, JAK3 및/또는 TYK2) 중 1종 이상의 활성을 억제함으로써, JAK-STAT 신호전달 경로를 방해한다. 다양한 JAK 억제제가 관련 기술분야에 공지되어 있고, 염증성 질환 또는 암의 치료를 위해 사용된다. JAK 억제제의 비제한적 예는 룩솔리티닙 (자카피/자카비), 토파시티닙 (자크비누스, 이전에 타소시티닙 및 CP-690550으로 공지됨), 오클라시티닙 (아포쿠엘), 바리시티닙 (올루미안트, LY3009104), 데세르노티닙 (VX-509)을 포함한 FDA 승인된 화합물이다. 다른 JAK 억제제는 임상 시험 중이고/거나 실험 약물로서 사용된다. 이들은 예를 들어 필고티닙 (G-146034, GLPG-0634), 세르둘라티닙 (PRT062070), 간도티닙 (LY-2784544), 레스타우르티닙 (CEP-701), 모멜로티닙 (GS-0387, CYT-387), 파크리티닙 (SB1518), PF-04965842, 우파다시티닙 (ABT-494), 페피시티닙 (ASP015K, JNJ-54781532), 페드라티닙 (SAR302503), 쿠쿠르비타신 I, CHZ868, ABT-494, 디메틸 푸마레이트 (DMF, 텍피데라), GLPG0634 및 CEP-33779를 포함한다. 한 실시양태에서, JAK/STAT 억제제는 단백질 키나제 C (PKC)의 억제제인 스타우로스포린 (STS; 항생제 AM-2282)이다.

[0080] 한 실시양태에서, 대상체는 HDAC 억제제, JAK/STAT 억제제, IFN 억제제, IFN 항체, IFN-α 수용체 1 항체, IFN-α 수용체 2 항체 및 바이러스 펩티드 및 그의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 IFN-I 억제제를 추가로 투여받는다. 또 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 IFN-I 억제제는 SVV 또는 SVV 유도체의 투여 이전에, 그와 동시에, 또는 후속적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 IFN-I 억제제는 SVV 또는 SVV 유도체가 종양 세포에서 복제되면 항암 치료제 (예를 들어, 체크포인트 억제제)의 첨가 전에 후속적으로 제거된다.

[0081] 한 실시양태에서, 항암 치료제는 적어도 하나의 IFN-I 억제제의 투여 이전에, 그와 동시에, 또는 후속적으로투여된다. 한 실시양태에서, 항암 치료제는 적어도 하나의 IFN-I 억제제의 투여에 후속적으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항암 치료제는 적어도 하나의 IFN-I 억제제 및 SVV 또는 SVV 유도체의 투여에 후속적으로 투여된다.

[0082] 한 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제를 사용한 치료는 IFN-I 억제제의 투여에

선행한다. 한 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 복제 및 암 세포 사멸이 확인되면, IFN-I 억제제의 투여가 종결된다. 예를 들어, 암 세포를 SVV 또는 SVV 유도체 치료 24시간 전에 IFN-I 억제제 (예를 들어, (5-(테트라데실옥시)-2-푸로산), 아세틸-CoA 카르복실라제 억제제: TOFA)로 치료할 수 있고, 이어서 두 치료 모두 강건한 SVV 또는 SVV 유도체 복제가 관찰되고 세포 사멸의 마커가 검출될 때까지 수주 동안 계속될 수 있다. 이어서, IFN-I 억제제를 사용한 치료를 종결할 수 있고, 항암 치료제를 개시할 수 있다. SVV 또는 SVV 유도체 복제 시, 면역 세포 (예를 들어, T-세포, NK, 세포, APC 등) 유입의 활성화를 촉발하여 암 세포의 억제, 감소 및/또는 제거/사멸을 진행할 수 있는 다양한 핵산 및 세포 파편이 생성된다. 이러한 면역 반응 과정은 IFN-I 억제의 종결에 의해 추가로 증진된다.

[0083] 제약 조성물

[0084] 특정 실시양태에서, 본 발명은 SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 SVV 또는 SVV 유도체를 포함하는 제약 조성물 및 체크포인트 억제제를 포함하는 개별 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 체크포인트 억제제를 임의로 포함할 수 있는, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0085] 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 제약 조성물은 체크포인트 억제제, SVV 또는 SVV 유도체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하며; 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다.

[0086] 또한, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 제약 조성물은 체크포인트 억제제, SVV 또는 SVV 유도체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하며; 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성이다.

[0087] 이러한 제약 조성물은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태이거나, 또는 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 1종 이상의 추가의 성분, 또는 이들의 일부 조합을 추가로 포함할 수 있다. 제약 조성물의 다양한 성분은 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같이 생리학상 허용되는 염의 형태로, 예컨대 생리학상 허용되는 양이온 또는 음이온과 조합하여 존재할 수 있다.

[0088] 본원에 제공된 한 실시양태에서, 본 발명의 방법을 실시하는 데 유용한 제약 조성물은 1 ng/kg/일 내지 100 mg/kg/일의 용량을 전달하도록 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명을 실시하는 데 유용한 제약 조성물은 1 ng/kg/일 내지 500 mg/kg/일의 용량을 전달하도록 투여될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물 내의 활성 성분, 제약상 허용되는 담체 및 임의의 추가의 성분의 상대량은 치료되는 대상체의 정체, 크기 및 상태에 따라, 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w) 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0089] 본 발명의 방법에 유용한 제약 조성물은 흡입, 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 경피, 폐, 비강내, 협측, 안과적, 척수강내, 정맥내 또는 또 다른 투여 경로를 위해 적합하게 개발될 수 있다. 다른 고려되는 제제는 투영된 나노입자, 리포솜 제제, 활성 성분을 함유하는 재밀봉된 적혈구, 및 면역학적 기반 제제를 포함한다. 투여 경로(들)는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백하며, 치료될 질환의 유형 및 중증도, 치료될 수의학적 또는 인간 환자의 유형 및 연령 등을 포함한 임의의 수의 인자에 따라 달라진다.

[0090] 본원에 기재된 제약 조성물의 제제는 약리학 분야에서 공지되거나 이후에 개발된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 담체 또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 회합시키는 단계, 및 이어서, 필요하거나 바람직한 경우, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 또는 포장하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체는 네이키드 RNA로서 천연 캡시드, 변형된 캡시드 내에 제제화되거나, 또는 보호 코트 내에 캡슐화될 수 있다.

[0091] 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다. 단위 투여 형태는 단일 1일 용량 또는 다중 1일 용량 (예를 들어, 1일에 약 1 내지 4회 이상) 중 하나에 대한 것일 수 있다. 다중 1일 용량이 사용되는 경우, 단위 투여 형태는 각각의 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.

[0092] 본원에 제공된 제약 조성물의 기재는 주로 인간에게 윤리적 투여하기에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게 투여하기에 적합하다는 것을 이해한다. 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물을 변형시켜 조성물을 다양한 동물에게 투여하기에 적합하게 하는 것은 널리 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의약리학자는 존재하는 경우 단지 통상의 실험으로 이러

한 변형을 설계하고 수행할 수 있다. 본 발명의 제약 조성물의 투여가 고려되는 대상체는 인간 및 다른 영장류, 상업적으로 관련된 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 고양이 및 개를 비롯한 포유동물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 포유동물, 예컨대 비제한적으로 말, 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 뮤린이다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0093] 한 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 사용하여 제제화된다. 한 측면에서, 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이 개시된다. 제약 조성물은 체크포인트 억제제, SVV 또는 SVV 유도체 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 유용한 제약상 허용되는 담체는 글리세롤, 물, 염수, 에탄올, 및 다른 제약상 허용되는 염 용액, 예컨대 유기 산의 포스페이트 및 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 그의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에 등장화제, 예를 들어 당, 염화나트륨, 또는 폴리알콜, 예컨대 만니톨 및 소르비톨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직하다. 주사 가능한 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0094] 제제는 통상적인 부형제, 즉 경구, 비경구, 비강, 정맥내, 피하, 경장, 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 적합한 투여 방식에 적합한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 담체 물질과 혼합하여 사용될 수 있다. 제약 제제는 멸균될 수 있고, 원하는 경우에 보조제, 예를 들어 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압 완충제에 영향을 미치는 염, 착색제, 향미제 및/또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 이들은 또한 원하는 경우에 다른 활성제, 예를 들어 다른 진통제와 조합할 수 있다.

[0095] 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.005% 내지 2.0%의 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는 환경 내 오염물에 노출되는 경우에 부패를 방지하는 데 사용된다. 본 발명에 따라 유용한 보존제의 예는 벤질 알콜, 소르브산, 파라벤, 이미드우레아 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 보존제는 약 0.5% 내지 2.0% 벤질 알콜 및 0.05% 내지 0.5% 소르브산의 조합물이다.

[0096] 조성물은 화합물의 분해를 억제하는 항산화제 및 킬레이트화제를 포함할 수 있다. 일부 화합물에 바람직한 항산화제는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01% 내지 0.3%의 바람직한 범위의 BHT, BHA, 알파-토코페롤 및 아스코르브산, 보다 바람직하게는 0.03% 내지 0.1%의 범위의 BHT이다. 바람직하게는, 킬레이트화제는 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01% 내지 0.5%의 양으로 존재한다. 특히 바람직한 킬레이트화제는 에데테이트 염 (예를 들어, 에데트산이나트륨) 및 시트르산을 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01% 내지 0.20%, 보다 바람직하게는 0.02% 내지 0.10%의 범위로 포함한다. 킬레이트화제는 제제의 보관 수명에 유해할 수 있는 조성물 중의 금속 이온을 킬레이트화하는 데 유용하다. BHT 및 에데트산이나트륨이 일부 화합물에 대해 각각 특히 바람직한 항산화제 및 킬레이트화제이지만, 다른 적합하고 동등한 항산화제 및 킬레이트화제가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 그에 따라 치환될 수 있다.

[0097] 본원에 개시된 제약 조성물은 추가의 치료제, 예컨대 화학요법제, 항세포 증식제 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항종양제와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 다음의 비제한적인 예시적인 부류의 임의의 통상적인 화학요법제가 본 발명에 포함된다: 알킬화제; 니트로소우레아; 항대사물; 항종양 항생제; 식물 알킬로이드; 탁산; 호르몬제; 및 기타 작용제. 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 방사선 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0098] 투여/투약

[0099] 본 발명의 특정 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제는 동시에 투여된다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 SVV 또는 SVV 유도체가 투여되기 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 SVV 또는 SVV 유도체 투여 후에 투여된다. 대안적 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 또 다른 체크포인트 억제제 없이 투여된다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체는 또 다른 체크포인트 억제제와 함께 투여되며, 이는 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체 전에, 후에 또는 그와 동시에 투여될 수 있다.

[0100] 투여 요법은 유효량을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 치료 제제는 암과 관련된 외과적 개입 전 또는 후에, 또는 환자가 암으로 진단된 직후에 환자 대상체에게 투여될 수 있다. 추가로, 여러 분할 투여량, 뿐만 아니라 교차 투여량이 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 또는 용량이 연속적으로 주입될 수 있거나 또는 볼루스 주사일 수 있다. 추가로, 치료 제제의 투여량은 치료적 또는 예방적 상황의 위급성에 의해 지시되는 바와 같이 비례적으로 증가 또는 감소될 수 있다.

[0101] 일반적으로, SVV 또는 SVV 유도체는 10^7 내지 $1x10^{11}$ vp/kg의 양으로 투여된다. 투여될 정확한 투여량은 환자의 연령, 체중 및 성별, 및 치료될 종양의 크기 및 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다.

[0102] SVV 또는 SVV 유도체는 전형적으로 치료 유효 용량으로 투여된다. 치료 유효 용량은 환자에서 증상의 개선 또는 생존의 연장을 일으키는 바이러스의 양을 지칭한다. 바이러스의 독성 및 치료 효능은 예를 들어 LD_{50} (동물 또는 세포의 집단의 50%에서 치사적인 용량; 바이러스의 경우, 용량은 vp/kg의 단위임) 및 ED_{50} (동물 또는 세포의 집단의 50%에서 치료상 유효한 용량, vp/kg), 또는 TC_{10} (종양 세포의 50%의 억제를 허용하는 치료 농도 또는 용량이며, PFU와 관련될 수 있음) 또는 EC_{50} (동물 또는 세포의 집단의 50%에서의 유효 농도, vp/세포)을 결정하기 위한 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이고, 이는 LD_{50} 및 ED_{50} 또는 EC_{50} 사이의 비로 표현될 수 있다. 바이러스의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED_{50} 또는 EC_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0103] SVV 또는 SVV 유도체는 약 $1x10^5$ 내지 $1x10^{12}$ pfu, $1x10^6$ 내지 $1x10^{10}$ pfu, 또는 $1x10^7$ 내지 $1x10^{10}$ pfu (각각 포함), 예컨대 적어도 또는 약 적어도 $1x10^5$, $1x10^6$, $1x10^7$, $1x10^8$, $1x10^9$, $2x10^9$, $3x10^9$, $4x10^9$, $5x10^9$, $6x10^9$, $7x10^9$, $8x10^9$, $9x10^9$, $1x10^{10}$, $1x10^{11}$, 또는 $1x10^{12}$ pfu를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다중용량 및 단일 투여량의 양으로 조성물에 존재할 수 있다.

[0104] 조성물의 부피는 임의의 부피일 수 있고, 단일 또는 다중 투여량 투여를 위한 것일 수 있으며, 약 0.01 mL 내지 100 mL, 0.1 mL 내지 100 mL, 1 mL 내지 100 mL, 10 mL 내지 100 mL, 0.01 mL 내지 10 mL, 0.1 mL 내지 10 mL, 1 mL 내지 10 mL, 0.02 mL 내지 20 mL, 0.05 mL 내지 5 mL, 0.5 mL 내지 50 mL, 또는 0.5 mL 내지 5 mL (각각 포함)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0105] SVV 또는 SVV 유도체의 감염성은, 예컨대 체액, 예컨대 혈액 또는 혈청에 노출된 경우에 종양용해 바이러스의 증가된 역가 또는 반감기에 의해 나타날 수 있다. 감염성은 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2.0배, 2.5배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 또는 10배를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 양만큼 증가될 수 있다.

[0106] 환자 대상체, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에 대한 본 발명의 조성물의 투여는 대상체에서 암을 치료하는 데 효과적인 투여량으로 및 시간 기간 동안 공지된 절차를 사용하여 수행될 수 있다. 치료 효과를 달성하는 데 필요한 치료 화합물의 유효량은 인자, 예컨대 사용되는 특정한 화합물의 활성; 투여 시간; 화합물의 배출 속도; 치료 지속기간; 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 또는 물질; 질환 또는 장애의 상태, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자에 따라 달라질 수 있다. 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 여러 분할 용량이 매일 투여될 수 있거나, 또는 치료 상황의 위급성에 따라 지시되는 바와 같이 용량이 비례적으로 감소될 수 있다. 치료 화합물에 대한 유효 용량 범위의 비제한적 예는 약 0.01 내지 약 50 mg/kg 체중/일이다.

[0107] SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제는 대상체에게 1일 수회만큼 빈번하게 투여될 수 있거나, 또는 보다 덜 빈번하게, 예컨대 1일 1회, 1주 1회, 2주마다 1회, 1개월 1회, 또는 훨씬 덜 빈번하게, 예컨대 수개월마다 1회 또는 심지어 1년 1회 또는 그 미만으로 투여될 수 있다. 1일에 투여되는 화합물의 양은 비제한적 예에서 매일, 격일로, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 또는 5일마다 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 격일 투여의 경우, 5 mg/일 용량이 월요일에 개시되고, 제1 후속 5 mg/일 용량이 수요일에 투여되고, 제2 후속 5 mg/일 용량이 금요일에 투여되는 등일 수 있다. 용량의 빈도는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백하며, 임의의 수의 인자, 예컨대 비제한적으로 치료될 질환의 유형 및 중증도, 및 동물의 유형 및 연령에 따라 달라진다. 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 아니면서 특정한 환자,

조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양이 되도록 달라질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖는 의사, 예를 들어 내과 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 내과 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서 시작하고, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

[0108] 특정한 실시양태에서, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 화합물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 환자에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 제약 비히클과 관련하여 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 치료 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태는 (a) 치료 화합물의 독특한 특징 및 달성될 특정한 치료 효과, 및 (b) 환자에서 암을 치료하기 위한 이러한 치료 화합물의 배합/제제화 분야에 내재된 제한사항에 의해 지시되고, 이에 직접적으로 의존한다.

[0109] 투여 경로

[0110] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하나 초과의 경로가 투여에 사용될 수 있지만, 특정한 경로가 또 다른 경로보다 더 즉각적이고 더 효과적인 반응을 제공할 수 있음을 인식할 것이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제는 동일한 투여 경로를 통해 투여된다. 다른 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제는 상이한 투여 경로를 통해 투여된다.

[0111] 한 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체는 종양내로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 전신으로 투여된다. 대안적 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체는 종양내로 투여되고, 체크포인트 억제제는 전신으로 투여된다.

[0112] 개시된 조성물 (SVV 또는 SVV 유도체 및/또는 체크포인트 억제제 함유)의 투여 경로는 흡입, 경구, 비강, 직장, 비경구, 설하, 경피, 경점막 (예를 들어, 설하, 설측, (경)협측, (경)요도, 질 (예를 들어, 질경유 및 질주위), 비강(내) 및 (경)직장), 방광내, 폐내, 십이지장내, 위내, 척수강내, 피하, 근육내, 피내, 동맥내, 정맥내, 기관지내, 흡입 및 국소 투여를 포함한다. 적합한 조성물 및 투여 형태는, 예를 들어 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 겔 캡, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 겔, 분말, 펠릿, 마그마, 로젠지, 크림, 페이스트, 플라스터, 로션, 디스크, 좌제, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸화 제제, 방광내 투여용 조성물 및 제제 등을 포함한다. 본 발명에 유용할 제제 및 조성물은 본원에 기재된 특정한 제제 및 조성물로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 한 실시양태에서, SVV 또는 SVV 유도체 치료 및/또는 체크포인트 억제제를 사용한 치료는 흡입, 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 경피, 폐, 비강내, 협측, 안과적, 간내 동맥, 흉막내, 척수강내, 종양내, 정맥내, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 경로를 포함한다.

[0113] 키트

[0114] 본 발명은 또한 SVV 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제를 함유하는 키트를 포함하며, 여기서 키트는 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 암을 치료하는 데 사용된다.

[0115] 추가 실시양태에서, 본원 다른 곳에 기재된 바와 같은 암을 치료 또는 호전시키기 위한 키트가 제공되며, 여기서 키트는 a) SVV 또는 SVV 유도체, 또는 SVV 또는 SVV 유도체를 포함하는 조성물; b) 체크포인트 억제제; 및 임의로 c) 본원에 기재된 바와 같은 추가의 작용제 또는 요법을 포함한다. 키트는 암을 치료 또는 호전시키기 위한 키트의 사용에 대한 지침서 또는 라벨을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 또한 암이 실제로 체크포인트 억제제에 불응성인지 확인하기 위한 검정을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같이 주어진 암 (예컨대, 비제한적으로 소세포 폐암 또는 삼중 음성 유방암)에 대한 키트 검정으로 확장된다. 이러한 키트는, 예를 들어 PCR 또는 다른 핵산 혼성화 기술 (마이크로어레이)로부터의 시약 또는 면역학적 기반 검출 기술 (예를 들어, ELISpot, ELISA)을 위한 시약을 함유할 수 있다.

[0116] 실시예

[0117] 본 발명은 이제 하기 실시예를 참조하여 기재된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 본 발명은 어떠한 방식으로도 이들 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 및 모든 변형을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0118] 추가의 설명 없이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 기재 및 하기 예시적인 실시예를 이용하여 본 발명의

화합물을 제조 및 이용하고 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 구체적으로 나타내고, 어떠한 방식으로도 본 개시내용의 나머지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0119] 실시예 1: 체크포인트 억제제에 불응성인 암에서 SVV 및 체크포인트 억제제를 사용하는 조합 요법.

[0120] 세네카 밸리 바이러스 (SVV-001)는 지금까지 신경내분비 특성을 갖는 암 (예를 들어, NET, NEC)을 갖는 환자의 초기 임상 시험에서 단일 용량 정맥내 단독요법으로서만 시험된 피코르나비리다에 과의 종양용해 바이러스이다. 종양용해 및 면역요법 분야에서의 최근 데이터는 종양용해 바이러스 작용제가 체크포인트 억제제 (CPI)의 전신 투여와 조합하여 종양내로 주사되었을 때 종양용해 바이러스가 전임상 모델에서 및 임상 시험에서 효능을 증진시킬 수 있다는 것을 입증하였다. CPI 요법에 저항성인 신경모세포종 및 흑색종 기원의 2가지 뮤린 동계 종양 모델을 시험하였다. 이들 면역 적격 동물 모델에서 종양내로 주사되는 경우, SVV-001은 CPI에 대한 저항성을 역전시켰고, 종양 모델 둘 다에서 체크포인트 억제제의 효능을 증진시켰다.

[0121] SVV-001은 인간 종양에 대한 극도로 종양 선택적인 강력한 종양용해 바이러스로 확인되었다. SVV에 대한 수용체는 고형 종양 내의 다중 세포 유형에서 고도로 및 특이적으로 발현되는 단백질인 TEM8인 것으로 최근에 발견되었다. 흥미롭게도, TEM8은 악성 암 세포 및 암 줄기 세포에서, 및 또한 혈관신생 내피 세포, 암 연관 섬유모세포 및 혈관주위세포를 포함한 종양 미세환경에서의 "정상" 세포에서 발현된다. SVV는 암 세포 및 암 줄기 세포를 감염시키지만, SVV가 종양 미세환경의 이들 추가의 중요한 세포 유형의 성장을 감염시키거나 또는 달리 억제하는지 여부는 알려져 있지 않다. SVV-001은 그를 예시적인 종양용해 바이러스로 만드는 다수의 특색, 즉, 그의 극도로 작은 (27 nM) 크기로 인해 고형 종양을 표적화하고 침투하는 그의 능력, TEM8 발현에 의해 매개되는 종양 세포에 대한 특이성, SVV-001을 용이하게 제조하고 그를 항종양 트랜스진으로 무장시키는 능력, 및 삽입 돌연변이유발에 대한 이 바이러스의 불능을 보유한다. SVV-001은 안전성을 보고하는 소아 및 성인 초기 연구 둘 다에서 연구되었고 (종양 통증으로 인해 76명의 환자에서 보고된 하나의 DLT), 환자에서 효능의 유망한 징후를 나타낸다.

[0122] 면역 체크포인트 억제제 (CPI) 요법의 추가는 다양한 암에서 항종양 효과를 실질적으로 증대시킬 수 있지만; 신경내분비암 및 소세포 폐암 (SCLC) 종양은 CPI 단독요법에 불응성인 것으로 입증되었다. TEM8 수용체를 발현하도록 조작된 뮤린 N1E-115 신경모세포종 및 B16F10 전이성 흑색종 모델을 사용하여, 체크포인트 억제제 (항-PD-1 항체)를 사용한 SVV-001 및 CPI 요법의 조합의 효과를 평가하였다. 두 뮤린 세포주는 항-PD-1 치료에 대해 저항성이다. N1E-115 세포는 고수준의 TEM8을 내인성으로 발현하는 반면에, B16F10은 이를 발현하지 않고, 따라서 SVV에 대해 저항성이다. TEM8을 B16F10 내로 형질감염시키는 것은 세포가 이제 SVV 감염에 감수성이 되도록 한다.

[0123] SVV-001을 단독요법으로서 또는 매주 2회 투여되는 뮤린 항-PD1과 조합하여 매주 2회 주사하였다. 감염된 세포의 유형, 면역 침윤물, SVV 복제 및 면역 반응을 효능과 함께 검사하였다. SVV는 조합 요법으로 치료된 동물에서 반응률을 CPI 단독에 비해 3-6배 ($p<0.01$) 또는 SVV-001 단독요법에 비해 6배 ($p<0.01$) 증가시켰고 생존을 개선시켰다. 따라서, SVV-001 면역요법에 대한 2종의 동계 뮤린 모델이 개발되었다.

[0124] 본 실시예는 또한 SVV-001 및 항-PD-1의 조합이 항종양 반응에서 유의한 개선을 제공한다는 것을 나타낸다. 본 실시예에서의 연구는 신경내분비 종양을 갖는 환자에서 항-PD-1 항체와 조합한 SVV-001 종양용해 바이러스요법을 번역하기 위한 토대로서의 역할을 할 수 있다. 따라서, 본 실시예는 SVV가 신경내분비 및 흑색종 뮤린 모델에서 체크포인트 억제제 요법에 대한 저항성을 극복한다는 것을 확립한다.

[0125] 실시예 2: SVV 및 체크포인트 억제제를 사용하는 조합 요법

[0126] SVV 및 다양한 체크포인트 억제제의 조합 요법을 조사하는 추가의 연구를 수행하였다. 본 연구를 위한 Pan02 종양 모델 치료 스케줄을 도 1에 나타낸다.

[0127] 연구 개요:

[0128] Pan02 췌장 동계 종양 세포를 동계 C57BL/6 마우스의 우측 측복부에 이식하였다. 종양이 100 mm^3일 때, 4회 주사 (제1일-제12일) 동안 SVV +/- 항-PD-1; 항-CTLA4로 치료를 개시하였다. 제26일에, Pan02 종양 세포를 좌측 측복부 주사하고, 및 또한 나이브 대조군 마우스에도 주사하였다. 종양 성장 및 생존을 모니터링하였다. 연구는 뮤린 항체 항-PD-1 (RMP1-14) 및 니볼루맙 및 이필리무맙 (BMS)의 항-CTLA-4 (9D9)-유사체를 사용하였다.

[0129] 본 연구의 결과를 도 2a, 2b, 3a, 3b, 3c 및 4에 나타낸다. 원발성 종양에서 SVV, 체크포인트 억제제 및 SVV

및 체크포인트 억제제를 투여하는 것의 효과를 도 2에 나타낸다. 5/6 치유가 SVV+aPD1+aCTLA4 군에서 관찰되었다.

[0130] 반대측 종양 종양에서 SVV, 체크포인트 억제제 및 SVV 및 체크포인트 억제제의 투여 효과를 도 2b에 나타냈다. 다시, 5/6 치유가 SVV+aPD1+aCTLA4 군에서 관찰되었다. 도 2b에 나타난 바와 같이, 반대측 종양에서, SVV, 항-PD-1 및 항-CTLA4의 조합은 83% 치유를 일으켰다. 단독으로 투여된 대조군 또는 체크포인트 억제제의 경우 치유는 없었다.

[0131] SVV, 체크포인트 억제제 또는 그의 조합을 사용한 치료 후 시간의 함수로서 세포의 생존 백분율을 도시하는 카플란 마이어 플롯을 도 3a 및 도 3b에 나타낸다. 도 3a는 115일까지의 결과를 나타낸다. 도 3b 및 도 3c는 165일까지의 결과를 나타낸다. 나머지 모든 동물을 제165일에 희생시켰다. 도 3a-3c에 나타난 바와 같이, SVV+aPD1+aCTLA4는 장기 치유를 생성한다.

[0132] 플롯으로부터 명백한 바와 같이, SVV + 항-PD-1 및 항-CTL4의 조합이 가장 긴 생존을 일으켰다. 시간의 함수로서 SVV, 체크포인트 억제제 또는 그의 조합을 사용한 치료 후 종양 부피를 도 4에 나타낸다. SVV-001 치료를 제12일에 중단하였다. 항-PD1/항-CTLA4 치료를 제23일에 중단하였다.

[0133] 관찰:

[0134] SVV 단독요법 및 SVV+항-PD1은 치료 기간 동안 (제13일까지) 효과를 나타내고; 그 후에, 이들 종양은 PBS-치료된 마우스와 유사하게 성장한다 (즉, 종양은 바이러스를 사용한 치료에 불응성이 됨).

[0135] 항-PD1+항-CTLA4 조합은 약 16-20일 동안 종양 성장 제어를 나타낸 다음, 종양이 성장하지만 PBS 대조군보다 느리게 성장한다. SVV+항-PD1+항-CTLA4 (S+P+C) 조합은 제20일까지 종양 퇴행 및 치유를 나타낸다. 4마리의 마우스는 제33일까지 종양 성장을 나타냈고, 이어서 3마리는 퇴행하여 치유되었다. 전체적으로, 5 또는 6마리의 마우스는 제120일에 지속적인 치유를 나타냈다. 항-PD1+항-CTLA4 (P+C) 군은 지연된 종양 성장을 나타냈지만, 장기간 치유는 없었다. 반대측 종양에서, 5 또는 6마리의 마우스는 S+P+C 군에서 완전 퇴행을 나타낸 반면에, 6마리 중 1마리만이 P+C 군에서 퇴행을 나타냈다. S+P+C 군 마우스는 제145+일에 여전히 살아있고 무종양이다.

[0136] 실시예 3: SVV 및 체크포인트 억제제를 사용하는 조합 요법

[0137] 실시예 2의 프로토콜을 사용한 추가의 연구를 수행하였다. 도 5a 및 도 5b는 치료 SVV, 체크포인트 억제제 또는 그의 조합 후의 종양 부피를 나타낸다. 도 5a는 제17일까지의 데이터를 나타낸다. 도 5b는 제34일까지의 데이터를 나타낸다.

[0138] 본 연구에 대한 효능은 실시예 2에 나타낸 연구와 유사하였다. S+P+C는 종양 퇴행/치유를 유발하지만, P+C는 단지 종양 감소를 나타낸다. SVV+항-CTLA4는 어떠한 치유도 생성하지 않았고, 항-CTLA4 단독과 유사한 효과를 갖는다. 항-PD1+항-CTLA4는 8개 중 2개의 치유를 생성하였다. S+P+C는 8개 중 5-7개의 치유를 생성한다 (치료군에 따라).

[0139] 예시적 실시양태

[0140] 개시된 기술의 예시적 실시양태가 본원에 제공된다. 이들 실시양태는 단지 예시적이며, 본 개시내용 또는 첨부된 청구범위의 범주를 제한하지 않는다.

[0141] 실시양태 1. 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체 및 유효량의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 방법.

[0142] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 암이 또한 SVV를 사용한 단독요법에 불응성인 방법.

[0143] 실시양태 3. 실시양태 1에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제 또는 그의 조합인 방법.

[0144] 실시양태 4. 실시양태 2에 있어서, PD-L1 억제제 및 CTLA-4 억제제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0145] 실시양태 5. 실시양태 1에 있어서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0146] 실시양태 6. 실시양태 4에 있어서, SVV 유도체가 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제, 또는 둘 다를 코딩하는 것인 방법.

[0147] 실시양태 7. 실시양태 4에 있어서, 추가의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0148] 실시양태 8. 실시양태 3에 있어서, 체크포인트 억제제가 항체 또는 나노바디인 방법.

[0149] 실시양태 9. 실시양태 1에 있어서, 체크포인트 억제제가 항-PD-1 항체인 방법.

[0150] 실시양태 10. 실시양태 1에 있어서, 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0151] 실시양태 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, 체크포인트 억제제가 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여되는 것인 방법.

[0152] 실시양태 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체가 종양내로 투여되는 것인 방법.

[0153] 실시양태 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, 체크포인트 억제제가 전신으로 투여되는 것인 방법.

[0154] 실시양태 14. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체가 종양내로 투여되고, 체크포인트 억제제가 전신으로 투여되는 것인 방법.

[0155] 실시양태 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, 치료가 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체 또는 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법과 비교하여 개선되는 것인 방법.

[0156] 실시양태 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제가 동일한 투여 간격으로 투여되는 것인 방법.

[0157] 실시양태 17. 실시양태 11에 있어서, 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체 및 체크포인트 억제제가 매주 투여되는 것인 방법.

[0158] 실시양태 18. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 암이 신경모세포종 또는 흑색종인 방법.

[0159] 실시양태 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 암이 신경내분비암 또는 소세포 폐암 (SCLC) 종양인 방법.

[0160] 실시양태 20. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함하는 것인 방법.

[0161] 실시양태 21. 체크포인트 억제제, SVV 또는 SVV 유도체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물로서, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 제약 조성물.

[0162] 실시양태 22. 실시양태 21에 있어서, 암이 또한 SVV를 사용한 단독요법에 불응성인 제약 조성물.

[0163] 실시양태 23. 실시양태 21 또는 22에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 CTLA-4 억제제인 제약 조성물.

[0164] 실시양태 24. 실시양태 23에 있어서, 체크포인트 억제제가 항체 또는 나노바디인 제약 조성물.

[0165] 실시양태 25. 실시양태 21에 있어서, 체크포인트 억제제가 항-PD-1 항체인 제약 조성물.

[0166] 실시양태 26. 실시양태 21-23 중 어느 하나에 있어서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체를 포함하는 제약 조성물.

[0167] 실시양태 27. 실시양태 26에 있어서, SVV 유도체가 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제, 또는 둘 다를 코딩하는 것인 제약 조성물.

[0168] 실시양태 28. 실시양태 21-26 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4를 포함하는 제약 조성물.

[0169] 실시양태 29. 실시양태 21-28 중 어느 하나에 있어서, 암이 신경모세포종 또는 흑색종인 제약 조성물.

[0170] 실시양태 30. 실시양태 21-21 중 어느 하나에 있어서, 암이 신경내분비암 또는 소세포 폐암 (SCLC) 종양인 제약 조성물.

[0171] 실시양태 31. 실시양태 21-28 중 어느 하나에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0172] 실시양태 32. 체크포인트 억제제와 조합된 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 키트로서, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 키트.

[0173] 실시양태 33. 실시양태 32에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 CTLA-4 억제제인 키트.

[0174] 실시양태 34. 실시양태 32에 있어서, 체크포인트 억제제가 항체 또는 나노바디인 키트.

[0175] 실시양태 35. 실시양태 32에 있어서, 체크포인트 억제제를 코딩하는 SVV 유도체를 포함하는 키트.

[0176] 실시양태 36. 실시양태 32에 있어서, SVV 유도체가 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제, 또는 둘 다를 코딩하는 것인 키트.

[0177] 실시양태 37. 실시양태 32-36 중 어느 하나에 있어서, 암이 신경모세포종, 흑색종, 신경내분비암 또는 소세포 폐암 (SCLC) 종양인 키트.

[0178] 실시양태 38. 실시양태 32-36 중 어느 하나에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함하는 것인 키트.

[0179] 실시양태 39. 암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 체크포인트 억제제와 조합된 세네카 밸리 바이러스 (SVV) 또는 SVV 유도체로서, 여기서 암은 체크포인트 억제제를 사용한 단독요법에 불응성인 SVV 또는 SVV 유도체.

[0180] 실시양태 40. 실시양태 39에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 CTLA-4 억제제인 조합물.

[0181] 실시양태 41. 실시양태 39에 있어서, 체크포인트 억제제가 항체 또는 나노바디인 조합물.

[0182] 실시양태 42. 실시양태 39에 있어서, SVV 유도체가 체크포인트 억제제를 코딩하는 것인 조합물.

[0183] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, SVV 유도체가 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제, 또는 둘 다를 코딩하는 것인 조합물.

[0184] 실시양태 44. 실시양태 39-43 중 어느 하나에 있어서, 암이 신경모세포종, 흑색종, 신경내분비암 또는 소세포 폐암 (SCLC) 종양인 조합물.

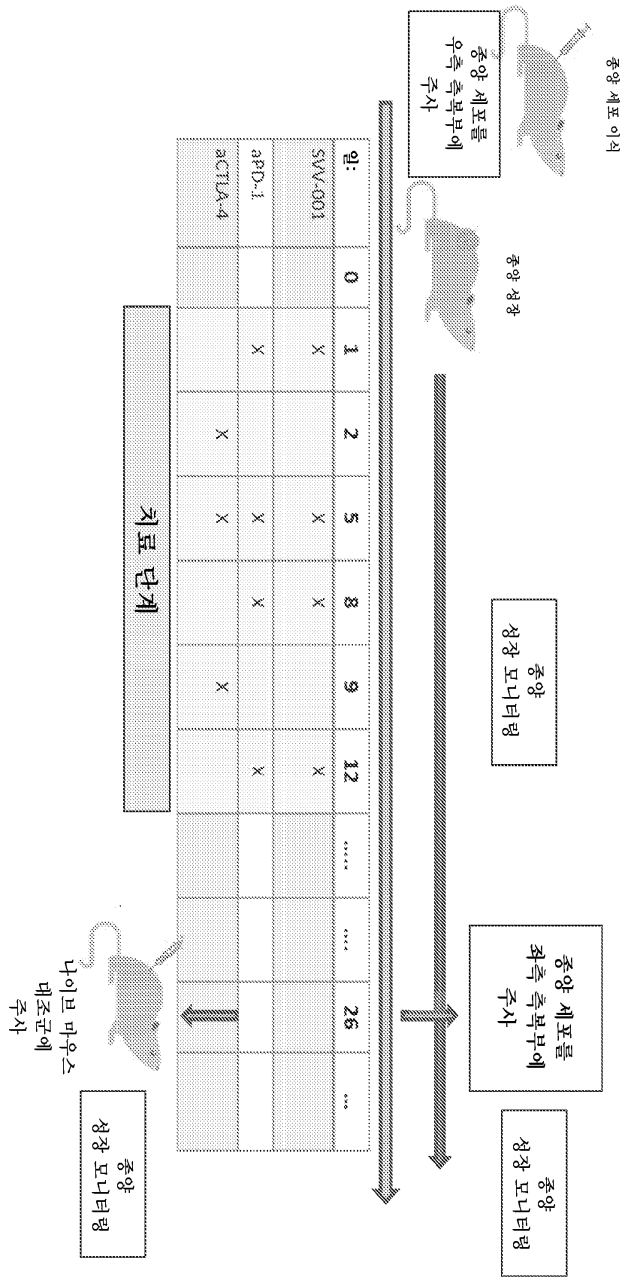
[0185] 실시양태 45. 실시양태 39-43 중 어느 하나에 있어서, 암이 삼중 음성 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 비소세포 편평세포 암종, 선암종, 교모세포종, 피부암, 간세포성 암종, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 신경내분비암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 골암, 식도암 또는 연부조직암을 포함하는 것인 조합물.

[0186] 본 개시내용이 그의 바람직한 구체적 실시양태와 함께 기재되었지만, 상기 기재 및 뒤이은 실시예는 본 개시내용을 예시하는 것으로 의도되며, 본 개시내용의 범주를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 개시내용의 범주를 벗어나지 않으면서 다양한 변화가 이루어질 수 있고 등가물이 대체될 수 있으며, 추가로 다른 측면, 이점 및 변형이 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 본원에 기재된 실시양태에 추가로, 본 개시내용은 본원에 인용된 개시내용의 특색과 본 개시내용의 특색을 보완하는 인용된 선행 기술 참고문헌의 특색의 조합으로부터 생성된 본 발명을 고려하고 청구한다. 유사하게, 임의의 기재된 물질, 특색 또는 물품은 임의의 기타 물질, 특색 또는 물품과 조합하여 사용될 수 있고, 이러한 조합은 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 간주된다는 것이 인지될 것이다.

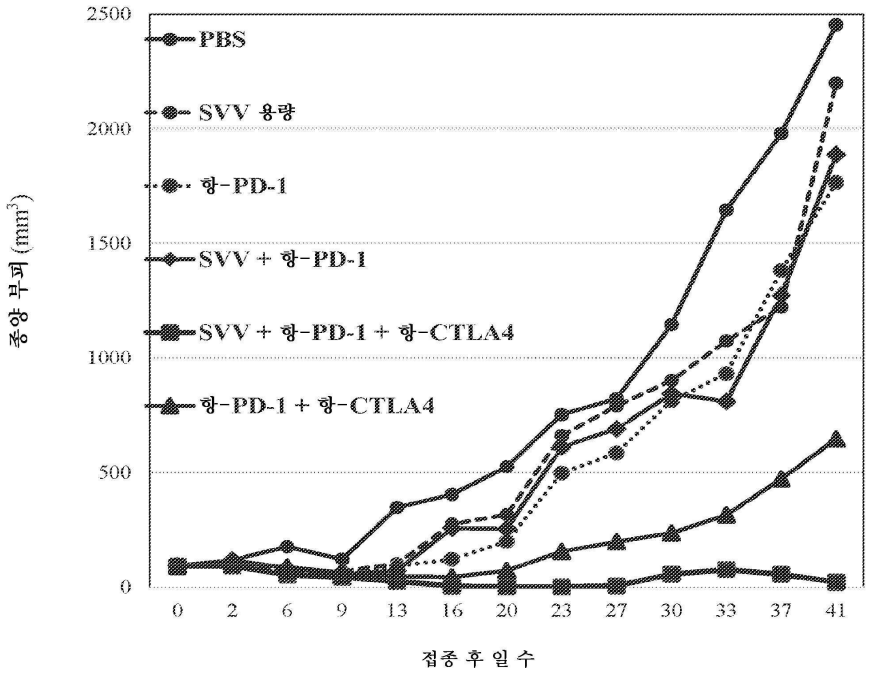
[0187] 본원에 인용되거나 기재된 각각의 특허, 특허 출원 및 공보의 개시내용은 모든 목적을 위해 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

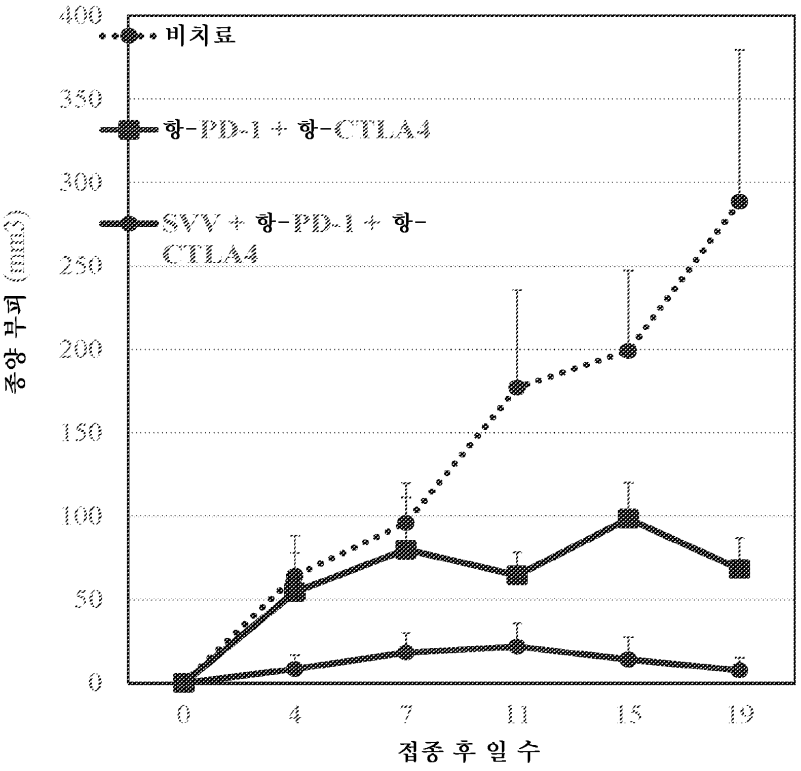
도면1


종양 세포 이식
종양 성장
종양 세포를 우측 측복부에 주사
종양 성장 모니터링
종양 세포를 좌측 측복부에 주사
종양 성장 모니터링
나이브 마우스 대조군에 주사
종양 성장 모니터링
치료 단계
일:
SVV-001
aPD-1
aCTLA-4
0
1
2
5
8
9
12
.....
.....
26
...

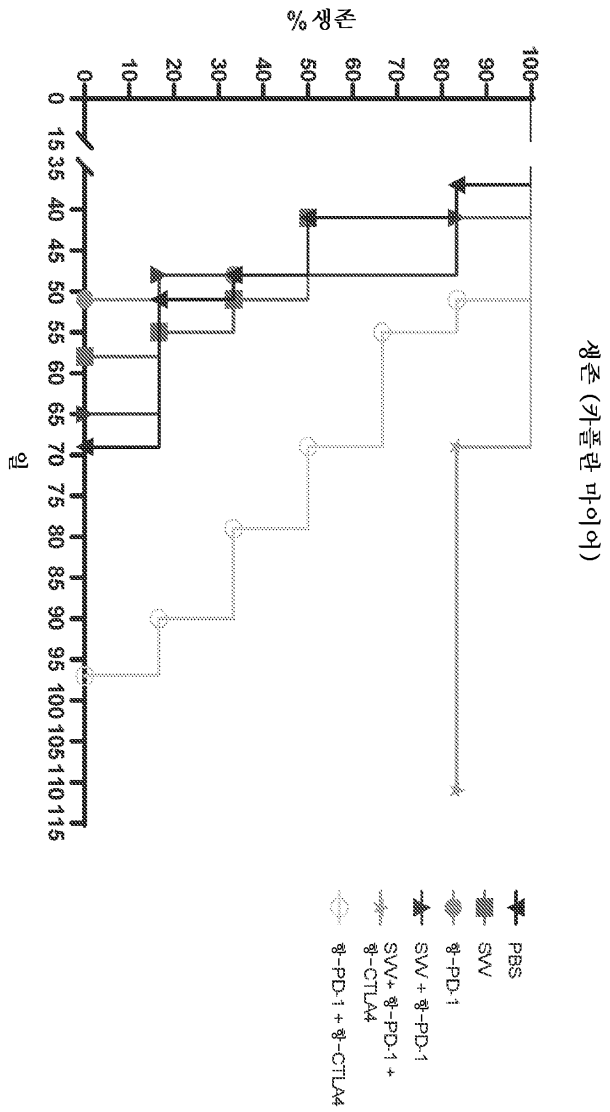
도면2a


2500
2000
1500
1000
500
0
PBS
SVV 용량
항-PD-1
SVV + 항-PD-1
SVV + 항-PD-1 + 항-CTLA4
항-PD-1 + 항-CTLA4
종양 부피 (mm3)
0 2 6 9 13 16 20 23 27 30 33 37 41
접종 후 일 수

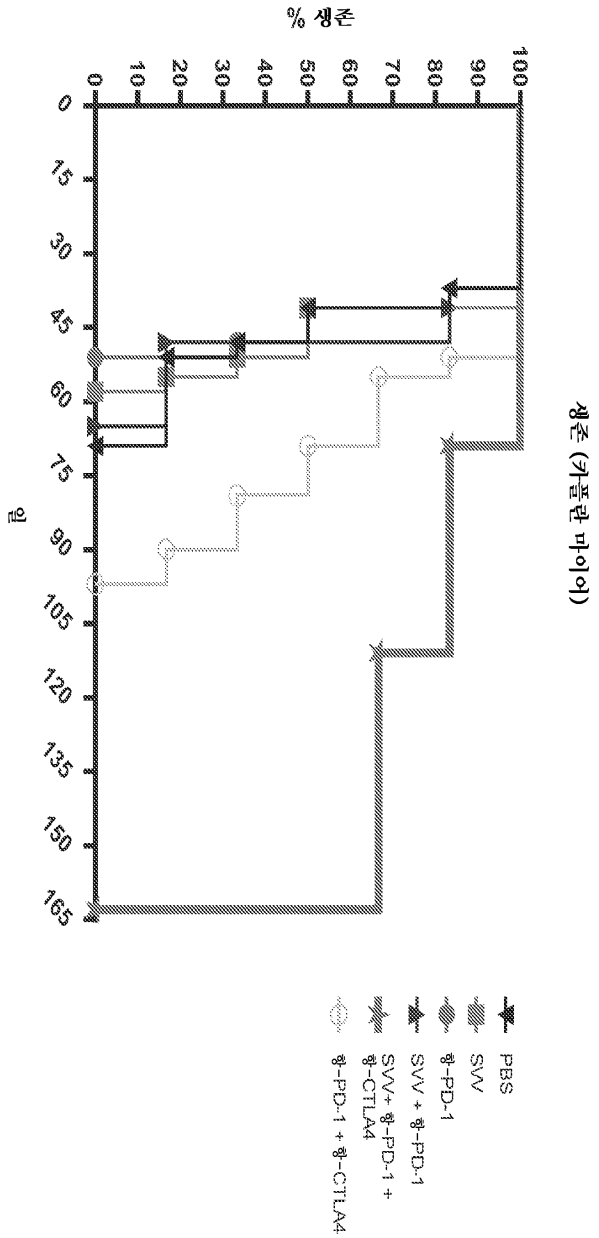
도면2b


400
350
300
250
200
150
100
50
0
비치료
항-PD-1 + 항-CTLA4
SVV + 항-PD-1 + 항-CTLA4
종양 부피 (mm3)
0 4 7 11 15 19
접종 후 일 수

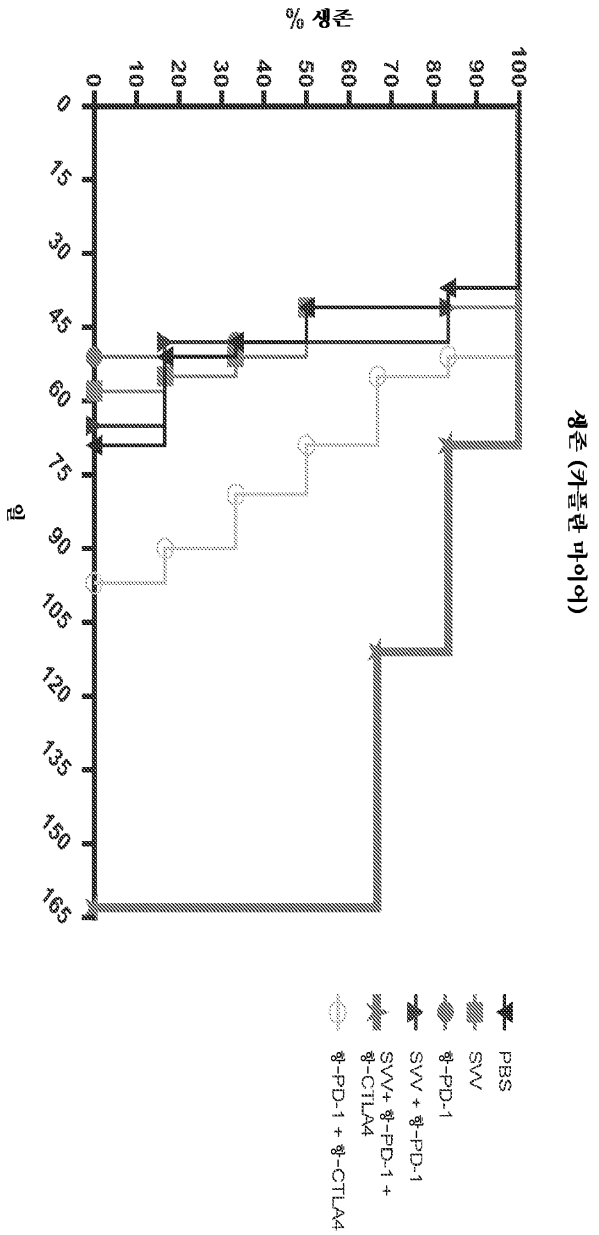
도면3a


% 생존
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 15 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115
일
생존 (카플란 마이어)
PBS
SVV
항-PD-1
SVV + 항-PD-1
SVV+ 항-PD-1 +
항-CTLA4
항-PD-1 + 항-CTLA4

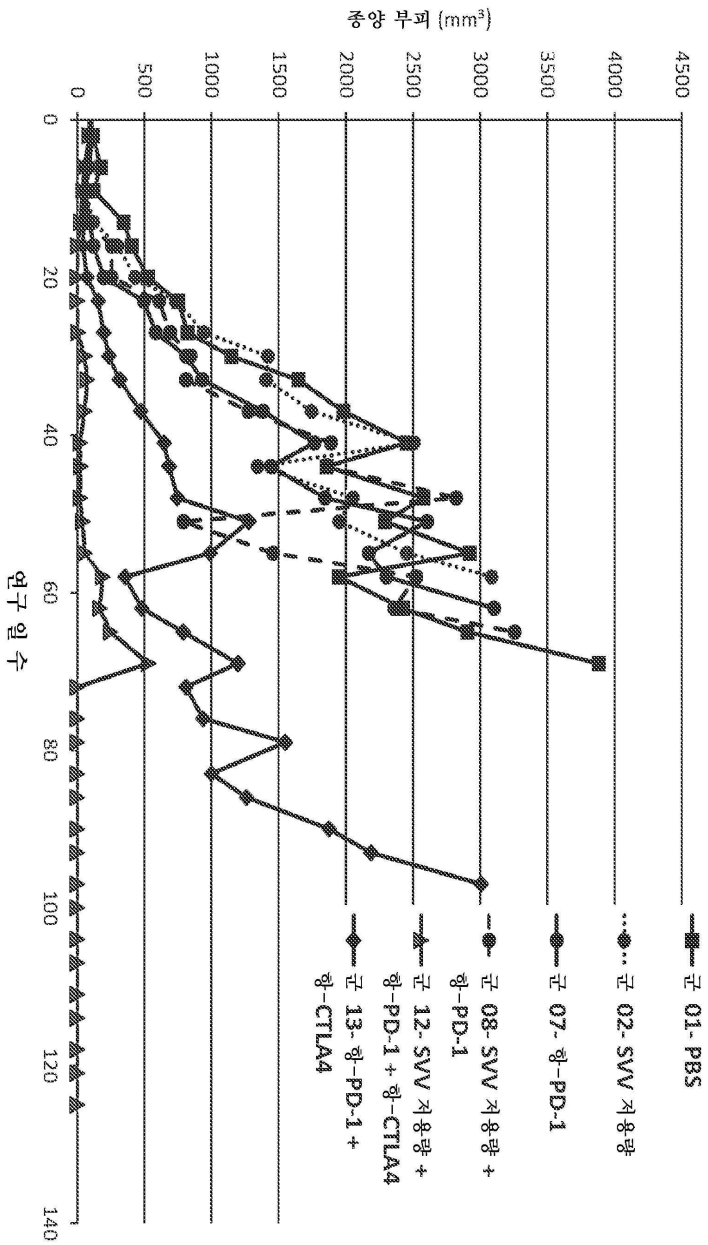
도면3b


% 생존
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
일
0
15
30
45
60
75
90
105
120
135
150
165
생존 (카플란 마이어)
PBS
SVV
항-PD-1
SVV + 항-PD-1
SVV+ 항-PD-1 + 항-CTLA4
항-PD-1 + 항-CTLA4

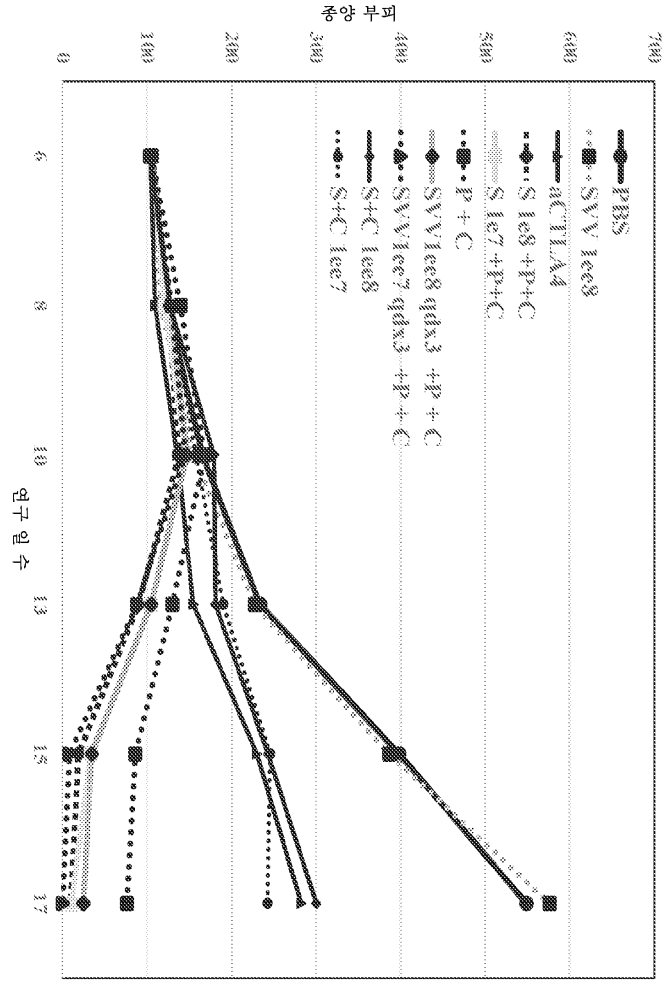
도면3c


% 생존
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
일
0
15
30
45
60
75
90
105
120
135
150
165
생존 (카플란 마이어)
PBS
SVV
항-PD-1
SVV + 항-PD-1
SVV+ 항-PD-1 + 항-CTLA4
항-PD-1 + 항-CTLA4

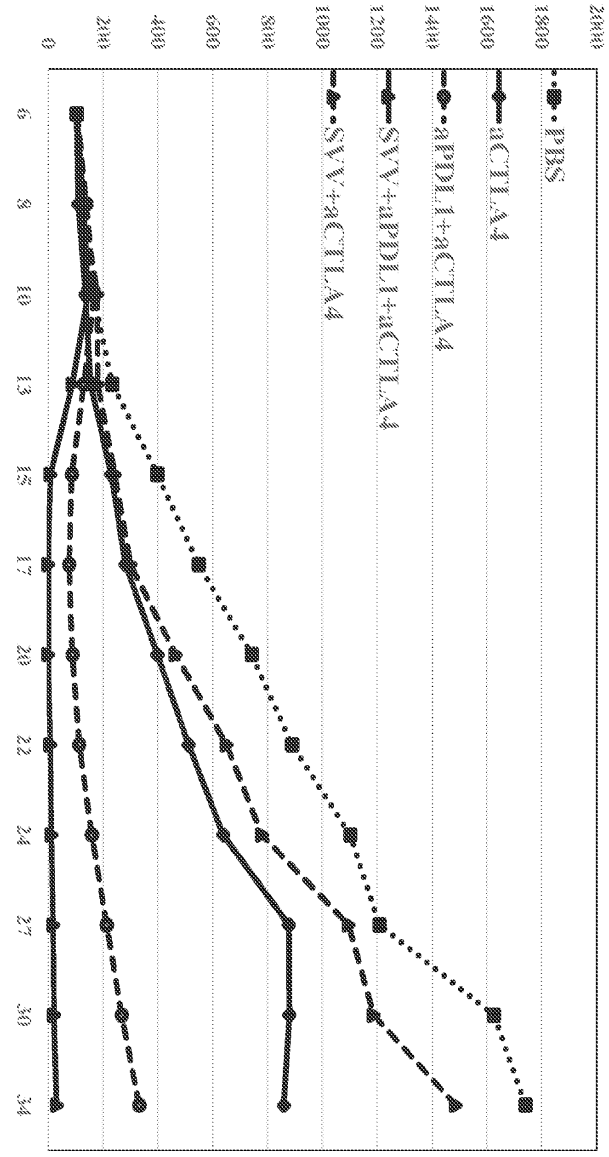
도면4


종양 부피 (mm³)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
100
120
140
연구 일 수
군 01- PBS
군 02- SVV 저용량
군 07- 항-PD-1
군 08- SVV 저용량 + 항-PD-1
군 12- SVV 저용량 + 항-PD-1 + 항-CTLA4
군 13- 항-PD-1 + 항-CTLA4

도면5a


종양 부피
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
연구 일 수
6
8
10
13
15
17
PBS
SVV 1e8
aCTLA4
S1e8+P+C
S1e7+P+C
P + C
SVV1e8 qdx3 +P + C
S+C 1e8
S+C 1e7

도면5b


aPBS
aCTLA4
aPDL1+aCTLA4
SVV+aPDL1+aCTLA4
SVV+aCTLA4
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
6
8
10
13
15
17
20
22
24
27
30
34