



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0040892
(43) 공개일자 2020년04월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/704 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 33/24 (2019.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01) A61K 39/12 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01) A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/704 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7009744
(22) 출원일자(국제) 2018년09월05일
심사청구일자 2020년04월03일
- (85) 번역문제출일자 2020년04월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/049518
(87) 국제공개번호 WO 2019/050926
국제공개일자 2019년03월14일
- (30) 우선권주장
62/554,742 2017년09월06일 미국(US)
- (71) 출원인
난트셀, 인크.
미국 90232 캘리포니아 켈버 시티 제퍼슨 블러바드 9920
- (72) 발명자
순-시웅, 패트릭
미국 90232 캘리포니아 켈버 시티 제퍼슨 블러바드 9920
이, 존, 에이치.
미국 90232 캘리포니아 켈버 시티 제퍼슨 블러바드 9920
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이대호, 박건홍

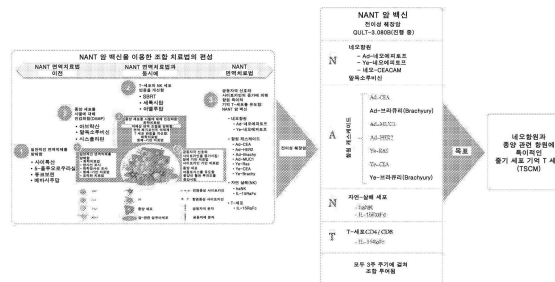
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 알독소루비신 조합 치료 및 방법 (ALDOXORUBICIN COMBINATION TREATMENTS AND METHODS)

(57) 요약

고려되는 암 치료법은 면역 치료 조성물의 치료 효과를 증가시키기 위한 종양 미세환경의 면역조절제로서 알독소루비신을 사용한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 33/24 (2019.01)
A61K 39/0002 (2013.01)
A61K 39/02 (2013.01)
A61K 39/12 (2013.01)
A61K 47/643 (2017.08)
A61K 47/6803 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

라비자데, 샤루즈

미국 90232 캘리포니아 컬버 시티 제퍼슨 블러바드
9920

니아지, 케이반

미국 90232 캘리포니아 컬버 시티 제퍼슨 블러바드
9920

명세서

청구범위

청구항 1

산성 및 저산소 종양 미세환경 내의 종양 세포를 종양 미세환경에서 면역 억제를 감소시키는 적어도 제1 약학 조성물로 치료함으로써 종양 세포의 탈출상을 복원하는 단계; 및

종양 세포를 백신 성분 및 세포-기반 성분을 포함하는 면역 치료 조성물로 치료함으로써 종양 세포의 제거상을 유도하는 단계;

를 포함하는, 종양을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 면역 반응을 T_H1 반응으로 편향시키는 적어도 제2 약학 조성물을 투여함으로써 종양 세포의 평형상을 유지하는 단계;

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 제1 약학 조성물은 알부민 또는 알부민에 결합되는 약물의 티올 기에 결합하는 약물을 포함하며, 알부민은 나노입자 알부민인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 티올 기에 결합하는 약물이 알독소루비신인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 알부민에 결합된 항체 또는 이의 단편을 추가로 포함하는 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 약물은 벤다무스틴, 보르테조미, 카바지탁셀, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 다사티닙, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에를로티닙, 에토포시드, 에베롤리무스, 게피티닙, 이다루비신, 하이드록시우레아, 이마티닙, 라파티닙, 멜팔란, 미톡산트론, 닐로티닙, 옥시플라틴, 파클리탁셀, 파조파닙, 페메트렉시드, 라파마이신, 로미덱신, 소라페닙, 베무라페닙, 수니티닙, 테니포시드, 빈블라스틴, 비노렐빈, 또는 빈크리스틴인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 제1 약학 조성물은 T-reg 세포, 골수 유래 억제 세포, 및 M2 대식구 중 적어도 하나를 억제하는 약물을 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 약물은 시스플라틴, 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 알독소루비신, 독소루비신, 테모졸로미드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 트라벡테딘, 및 RP-182로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 제1 약학 조성물은 혈관 투과도 증강제를 포함하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 제1 혈관 투과도 증강제는 IL2의 적어도 일부를 포함하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 백신 성분이 재조합 박테리아 백신, 재조합 바이러스 백신, 또는 재조합 효모 백신을 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 재조합 박테리아 백신, 재조합 바이러스 백신, 또는 재조합 효모 백신은 암 관련 항원, 암 특이적 항원, 및 환자-특이적 및 종양-특이적 네오에피토프 중 적어도 하나를 발현하도록 유전적으로 조작되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 암 관련 항원은 MUC1, CEA, HER2, 브라큐리(Brachyury), 및 발암성 Ras 돌연변이체 단백질로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 세포-기반 성분은 자연 살해 세포를 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 자연 살해 세포는 aNK 세포, haNK 세포, 또는 taNK 세포인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 면역 자극 사이토카인을 투여하는 단계;를 추가로 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 면역 자극 사이토카인은 IL-2, IL-7, IL-15, IL-17, IL-21, 및 IL-15 수퍼작용제로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 체크포인트 억제제를 투여하는 단계;를 추가로 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제 또는 CTLA4 억제제인 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 종양에 저선량 방사선을 투여하는 단계;를 추가로 포함하는 방법.

청구항 21

종양 치료의 용도를 갖는 제1 약학 조성물 및 면역 치료 조성물로서,
제1 약학 조성물은 산성 및 저산소 종양 미세환경 내에서 면역 억제를 감소시키는 제제를 포함하며;
면역 치료 조성물은 백신 성분 및 세포-기반 성분을 포함하는 것을 특징으로 하고,
종양 세포의 탈출상을 복원하기 위해 제1 약학 조성물이 먼저 투여되고;
이후 종양 세포의 제거상을 유도하기 위해 면역 치료 조성물이 투여되는, 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 종양 세포의 평형상을 유지하기 위해 면역 반응을 T_H1 반응으로 편향시키는 제2 약학 조성물을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 제1 약학 조성물은 알부민 또는 알부민에 결합되는 약물의 티올 기에 결합하는 약물을 포함하며, 알부민은 나노입자 알부민인 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 티올 기에 결합하는 약물이 알독소루비신인 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, 항체 또는 이의 단편이 알부민에 결합되는 조성물.

청구항 26

제23항에 있어서, 약물은 벤다무스틴, 보르테조미, 카바지탁셀, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 다사티닙, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에를로티닙, 에토포시드, 에베롤리무스, 게피티닙, 이다루비신, 하이드록시우레아, 이마티닙, 라파티닙, 멜팔란, 미톡산트론, 닐로티닙, 옥시플라틴, 파클리탁셀, 파조파닙, 페메트렉시드, 라파마이신, 로미테신, 소라페닙, 베무라페닙, 수니티닙, 테니포시드, 빈블라스틴, 비노렐빈, 또는 빈크리스틴인 조성물.

청구항 27

제21항에 있어서, 제1 약학 조성물은 T-reg 세포, 골수 유래 억제 세포, 및 M2 대식구 중 적어도 하나를 억제하는 약물을 포함하는 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 약물은 시스플라틴, 잼시타빈, 5-플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 알독소루비신, 독소루비신, 테모졸로미드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 트라벡테딘, 및 RP-182로 구성되는 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 29

제21항에 있어서, 제1 약학 조성물은 혈관 투과도 증강제를 포함하는 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 제1 혈관 투과도 증강제는 IL2의 적어도 일부를 포함하는 조성물.

청구항 31

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 백신 성분이 재조합 박테리아 백신, 재조합 바이러스 백신, 또는 재조합 효모 백신을 포함하는 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 재조합 박테리아 백신, 재조합 바이러스 백신, 또는 재조합 효모 백신은 암 관련 항원, 암 특이적 항원, 및 환자-특이적 및 종양-특이적 네오에피토프 중 적어도 하나를 발현하도록 유전적으로 조작되는 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 암 관련 항원은 MUC1, CEA, HER2, 브라큐리(Brachyury), 및 발암성 Ras 돌연변이체 단백질로 구성되는 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 34

제21항에 있어서, 세포-기반 성분이 자연 살해 세포를 포함하는 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 자연 살해 세포는 aNK 세포, haNK 세포, 또는 taNK 세포인 조성물.

청구항 36

제21항에 있어서, 상기 용도는 면역 자극 사이토카인을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 면역 자극 사이토카인은 IL-2, IL-7, IL-15, IL-17, IL-21, 및 IL-15 수퍼작용제로 구성되는 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 38

제21항에 있어서, 상기 용도는 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제 또는 CTLA4 억제제인 조성물.

청구항 40

제21항에 있어서, 상기 용도는 종양에 저선량 방사선을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 41

종양 미세환경에서 면역 억제를 감소시키기 위한 유효량으로 알독소루비신을 종양 미세환경에 투여하는 단계;를 포함하는, 종양 미세환경에서 면역 억제를 복원하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 종양 미세환경은 저산소인 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 종양 미세환경은 산성인 방법.

청구항 44

제41항에 있어서, 면역 억제의 복원은 종양 미세환경에서 MDSC 또는 M2 대식구 중 적어도 하나의 감소 또는 제거를 포함하는 방법.

청구항 45

제41항에 있어서, 면역 억제의 복원은 CD40 리간드 또는 4-1BB 중 적어도 하나의 증가된 발현을 포함하는 방법.

청구항 46

제41항에 있어서, 면역 억제의 복원은 종양 미세환경에서 Stat1-의존적 항 종양 면역 반응을 포함하는 방법.

청구항 47

종양 미세환경에서 면역 억제를 복원하기 위한 알독소루비신을 포함하는 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 종양 미세환경은 저산소인 조성물.

청구항 49

제47항에 있어서, 종양 미세환경은 산성인 조성물.

청구항 50

제47항에 있어서, 면역 억제의 복원은 종양 미세환경에서 MDSC 또는 M2 대식구 중 적어도 하나의 감소 또는 제거인 조성물.

청구항 51

제47항에 있어서, 면역 억제제의 복원은 CD40 리간드 또는 4-1BB 중 적어도 하나의 증가된 발현인 조성물.

청구항 52

제47항에 있어서, 면역 억제제의 복원은 종양 미세환경에서의 Stat1-의존적 항 종양 면역 반응인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2017년 9월 6일에 출원된 일련 번호 62/554,742의 미국 가출원에 대한 우선권을 주장한다.

발명 분야

[0003] 본 발명의 분야는 암 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이며, 특히 본 발명이 독소루비신의 표적화된 형태와 조합된 면역 치료 약물에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 하기 설명에는 본 발명을 이해하는 데 유용할 수 있는 정보가 포함된다. 이는 본원에서 제공되는 임의의 정보가 본원에서 청구되는 발명에 대한 선행 기술이거나 이와 관련된다는, 또는 명시적이거나 묵시적으로 나타내는 임의의 간행물이 선행 기술이라는 점을 인정하는 것이 아니다.

[0005] 알독소루비신(독소루비신의 (6-말레이미도카프로일)하이드라존)은 다양한 단백질의 티올 기에, 그리고 특히 개체에 주사되는 경우 알부민의 C34의 티올기에 컨쥬게이션될 수 있는 독소루비신의 전구약물 형태이다. 하이드라진기의 산 불안정형 성질로 인해, 독소루비신-알부민 컨쥬게이트가 암 미세환경에서 종종 확인되는 바와 같은 산성 환경에 직면하는 경우, 독소루비신은 알부민으로부터 가수분해적으로 절단된다. 따라서, 알독소루비신은 자유 독소루비신을 종양 미세환경에서 특이적으로 방출할 것으로 예상된다. 유리하게는, 순환성 알부민은 또한 가장 가능성 높게는 종양 신혈관계의 내피를 통한 gp60-매개 세포통과배출(transcytosis)로 인해, 종양에 우선적으로 축적되는 경향이 있다. 결과적으로, 알독소루비신은 종양 미세환경을 특이적으로 표적화하기 위한, 그리고 DNA 토포이소머라제 II에 대해 그 약리 효과를 발휘하여 빠르게 분열 중인 암 세포를 손상시키기 위한 매력적인 치료 방식을 제시하는 것으로 여겨진다.

[0006] 그 목적을 위해, 교모세포종에 대한 2선 치료(임상 시험 식별자 NCT02014844), 카포시 육종에 대한 치료(임상 시험 식별자 2029430), 진행성 또는 전이성 췌장관 선암종(임상 시험 식별자 NCT01580397), 및 전이성 소세포 폐암(임상 시험 식별자 NCT02200757)을 포함하는 다양한 임상 시험이 수행되었다. 알독소루비신이 또한 전이성 또는 국소 진행성 육종(임상 시험 식별자 NCT02235701)의 치료를 위해 이포스파미드와의 조합으로 보고되었다. 특히, 알독소루비신은 아마도 독소루비신에 노출된 다양한 세포에서의 DNA 손상 반응, 및 후성 그리고 트랜스크립토 조절이상으로부터 추정되는 부작용로 인해, 면역 치료제와 병용되지 않았다. 또한, 독소루비신은 면역 억제제로도 보고되었다(예컨대, 문헌[Ann Plast Surg. 2012 Feb;68(2):215-21] 참고).

[0007] 본원에서 확인되는 모든 간행물은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 참조로 포함됨을 구체적이고 개별적으로 나타낸 것과 같은 정도로 참조로 포함된다. 포함되는 참고문헌에서의 용어의 정의 또는 사용이 본원에서 제공되는 상기 용어의 정의와 불일치하거나 반대인 경우, 본원에서 제공되는 상기 용어의 정의가 적용되며 참고문헌에서의 상기 용어의 정의는 적용되지 않는다.

[0008] 따라서, 당분야에 알려진 암 치료에서 알독소루비신의 제한된 조합에도 불구하고, 특히 면역 치료 조성물과의 조합으로, 개선된 조합 치료법을 제공할 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0009] 본 발명의 주제는 전형적으로 백신 성분 및/또는 세포-기반 성분을 포함하며 암 면역 편집의 탈출상을 역전시키고 암 면역 편집의 평형 및/또는 제거상을 확립하는 것을 돕기 위한 시공간적 치료 요법 하에 투여되는 면역 치료 조성물과 알독소루비신이 공동-투여되는 다양한 조성물 및 암 치료 방법을 제공한다.

[0010] 본 발명의 주제의 일 양태에서, 본 발명자들은 산성 및 저산소 종양 미세환경 내의 종양 세포를 종양 미세환경

에서 면역 억제제를 감소시키는 적어도 제1 약학 조성물로 치료함으로써 종양 세포의 탈출상을 복원하는 단계를 포함하는 종양을 치료하는 방법을 고려한다. 또 다른 단계에서, 종양 세포는 백신 성분 및 세포-기반 성분을 포함하는 면역 치료 조성물로 치료됨으로써 종양 세포의 제거상을 유도한다. 요망되는 경우, 고려되는 방법은 면역 반응을 T_H1 반응으로 편향시키는 적어도 제2 약학 조성물을 투여함으로써 종양 세포의 평형상을 유지하는 추가 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0011] 제1 약학 조성물은 바람직하게는 알부민 또는 알부민에 결합되는 약물의 티올 기에 결합하는 약물을 포함하며, 여기서 알부민은 선택적으로 나노입자 알부민이고, 특히 바람직한 약물에는 알독소루비신이 포함된다. 다른 양태에서, 약물에는 또한 벤다무스틴, 보르테조미, 카바지탁셀, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 다사티닙, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에를로티닙, 에토포시드, 에베롤리무스, 게피티닙, 이다루비신, 하이드록시우레아, 이마티닙, 라파티닙, 멜팔란, 미톡산트론, 닐로티닙, 옥시플라틴, 파클리탁셀, 파조파닙, 페메트렉시드, 라파마이신, 로미테신, 소라페닙, 베무라페닙, 수니티닙, 테니포시드, 빈블라스틴, 비노렐빈, 또는 빈크리스틴이 포함되고/되거나 이의 항체 또는 단편이 알부민에 결합될 수 있다. 따라서, 상이한 관점에서 보면, 제1 약학 조성물은 T-reg 세포, 골수 유래 억제 세포, 및 M2 대식구 중 적어도 하나를 억제하는 약물을 포함할 수 있고, 특히 적합한 약물에는 시스플라틴, 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 테모졸로미드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 트라벡테딘, 및 RP-182가 포함된다. 또한, 제1 약학 조성물은 혈관 투과도 증강제(예컨대, IL2의 일부)를 포함할 수도 있다.

[0012] 적합한 백신 성분은 전형적으로 암 관련 항원, 암 특이적 항원, 및/또는 환자-특이적 및 종양-특이적 네오에피토프를 발현하도록 유전적으로 조작된, 재조합 박테리아 백신, 재조합 바이러스 백신, 또는 재조합 효모 백신을 포함할 수 있다. 예를 들어, 적합한 암 관련 항원에는 MUC1, CEA, HER2, 브라큐리(Brachyury), 및 발암성 Ras 돌연변이체 단백질이 포함된다. 세포-기반 성분은 여러 세포독성 세포를 포함할 수 있지만, 일반적으로 세포-기반 성분이 자연 살해 세포, 특히 aNK 세포, haNK 세포, 또는 taNK 세포를 포함하는 것이 바람직하다.

[0013] 또한, 고려되는 방법에는 면역 자극 사이토카인(예컨대, IL-2, IL-7, IL-15, IL-17, IL-21, IL-15 수퍼작용제), 체크포인트 억제제(예컨대, PD-1 억제제 또는 CTLA4 억제제)를 투여하는 추가 단계, 및/또는 종양에 저선량 방사선을 투여하는 단계가 포함될 수도 있다.

[0014] 따라서, 본 발명의 주제의 또 다른 양태에서, 본 발명자들은 알독소루비신의 용도 및 종양 미세환경을 면역조절하기 위한 유효량으로 알독소루비신을 종양 미세환경에 투여하는 단계를 포함하는 종양 미세환경의 면역조절 방법을 또한 고려한다.

[0015] 가장 전형적으로, 종양 미세환경은 저산소이고/이거나 산성이다. 면역조절에 관해, 면역조절이 종양 미세환경에서 MDSC 및/또는 M2 대식구의 감소 또는 제거, CD40 리간드 및/또는 4-1BB의 증가된 발현, 및/또는 종양 미세환경에서 Stat1-의존적 항 종양 면역 반응임이 고려된다.

[0016] 본 발명의 주제의 다양한 목적, 특징, 양태 및 장점은 첨부되는 도면과 함께, 바람직한 구현예의 하기 상세한 설명으로부터 보다 자명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 전이성 췌장암의 치료를 위한 본 발명의 주제에 따른 치료 요법의 개략도이다.

도 2는 도 1의 치료를 위한 선택 치료 시험 및 방식을 도시한다.

도 3은 도 1의 치료(3.070)에 대한 한 명의 환자 대상체에서의 예시적인 결과를 도시한다.

도 4는 도 1의 치료(3.070)에 대한 또 다른 환자 대상체에서의 예시적인 결과를 도시한다.

도 5는 도 1의 치료(3.070)에 대한 추가 환자 대상체에서의 예시적인 결과를 도시한다.

도 6은 도 1의 치료(3.070)에 대한 또 다른 환자 대상체에서의 예시적인 결과를 도시한다.

도 7은 전이성 삼중 음성 유방암(TNBC)의 치료를 위한 본 발명의 주제에 따른 치료 요법의 개략도이다.

도 8은 도 7의 치료에 대한 반응 요약을 도시한다.

도 9는 도 7의 치료에 대한 한 명의 환자 대상체에서의 예시적인 결과를 도시한다.

도 10은 전이성 편평상피세포 암종의 치료를 위한 본 발명의 주제에 따른 치료 요법의 개략도이다.

도 11은 도 10의 치료를 위한 선택 치료 시험 및 방식을 도시한다.

도 12는 도 10의 치료에 대한 한 명의 환자 대상체에서의 예시적인 결과를 도시한다.

도 13은 도 10의 치료에 대한 또 다른 환자 대상체에서의 예시적인 결과를 도시한다.

도 14는 도 10의 치료에 대한 추가 환자 대상체에서의 예시적인 결과를 도시한다.

도 15는 본원에서 고려되는 선택 치료에 대한 예시적인 결과 요약을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본 발명자들은 이제 알독소루비신이 백신 성분 및/또는 세포-기반 성분을 포함하는 면역 치료 조성물과 공동-투여되는 다양한 조성물 및 암 치료 방법을 발견하였다. 보다 구체적으로, 알독소루비신은 DNA 토포이소머라제 II 상에서 독소루비신의 알려진 효과와 상이한, 면역치료법에서의 적어도 2가지 구별되는 장점을 제공할 수 있다.
- [0019] 첫 번째로, 알독소루비신의 산 촉매화된 가수분해를 통해 산성 종양 미세환경으로의 독소루비신의 전달이 선호되며, 두 번째로, 종양 미세환경에서 이렇게 전달된 독소루비신에 의한 MDSC/M2 대식구가 억제된다. 또한, 독소루비신은 CD40 리간드 및 4-1BB의 발현을 유도함으로써 CD4⁺ T-세포 면역 반응을 증강시키는 것으로 보고되었고 (*Int Immunopharmacol.* 2009;9:1530-9), Stat1-의존적 항 종양 면역 반응을 증강시키는 것으로도 나타났다(*Eur J Immunol.* 2013;43:2718-29). 유리하게는, 알독소루비신은 산성 및 저산소 미세환경에서 이러한 기능을 수행할 수 있고 이에 따라 산성 및 저산소 미세환경의 면역 억제 성질에 반작용할 것으로 여겨진다. 이러한 기능 및 종양 미세환경에 대한 특이성은 암 치료가 시공간적 치료인 경우 특히 유익하다. 또 다른 관점에서 보면, 알독소루비신이 저산소 및 산성 종양 미세환경에 특이적인 면역조절제로서 사용됨이 인식되어야 한다.
- [0020] 따라서, 본 발명의 주제의 일 양태에서, 암에 대한 환자의 항종양 적응 및 선천성 반응을 유지하고 강화하면서 면역원성 세포 사멸(ICD)을 최대화하는 암 치료법을 위한 조성물 및 방법이 제시된다. 그 목적을 위해, 본원에서 제시되는 특정 화합물 및 조성물의 치료 방법 및 용도는 적어도 일부 경우에 면역계의 억제를 최소화하면서 손상 관련 분자 패턴(DAMP) 신호 및 종양 세포 사멸을 유도하기 위해 세포독성 화학치료법 및 방사선 치료법 둘다의 더 낮은, 규칙적 용량의 장점을 이용한다. 또한, 고려되는 방법에는 환자의 적응 및 선천성 면역 반응을 강화하고 자극하기 위한 다양한 면역조절제, 백신, 체크포인트 억제제, 세포-기반 조성물, 및 융합 단백질의 사용도 포함된다.
- [0021] 특히, 아래 제시된 바와 같은 알독소루비신 및 다른 약물에 의해 면역억제 종양 미세환경을 극복함으로써, 암의 제거상이 바람직하게는 융합 단백질, 아데노바이러스 및 효모 벡터 백신, 및/또는 자연 살해 세포를 사용하는 조합 치료법에 의해 활성화되는, 효과기 세포(예컨대, 성숙 수지상 세포, NK 세포, 세포독성 T-세포, 기억 T-NK 세포)를 통해 복원될 수 있다. 또한 이러한 조합이(예컨대, 환자-특이적 및 종양-특이적 네오에피토프의 표적화를 통해) 환자에게 특이적인 돌연변이 패턴에 대해 표적화될 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 다른 이점 중에서도, 면역 반응의 표적을 벗어난 자극의 위험이 크게 감소된다.
- [0022] 가장 바람직하게는, 고려되는 화합물 및 조성물은 종양 미세환경을 면역조절하고, 선천성 적응 면역계를 활성화시키고, 면역원성 세포 사멸(ICD)을 유도하기 위한 다양한 면역치료 제품 조합의 시공간적 편성으로 투여될 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명자들은 이러한 접근이 특히 하기 경우, 조율되는 효과를 일으킬 것임을 고려한다:
- [0023] (1) 바람직하게는 종양 면역억제 상태의 극복에 의한, 암 면역 편집의 탈출상 파괴에서, 알독소루비신의 투여에 부가하여, 이러한 치료는 바람직하게는 조직 및/또는 액체 생검에 의해 정보를 얻으며, 바람직하게는 T-Reg, MDSC, 및 M2 대식구를 억제할 수 있는 저-용량의 규칙적 화학치료제를 사용하고/하거나 면역억제를 증강시키는 사이토카인(예컨대, TGFβ, IL-6, IL-8)의 작용 억제 또는 차단에 의해 수행된다;
- [0024] (2) 바람직하게는 손상 관련 분자 패턴(DAMP) 신호의 상향조절 및/또는 유도, 종양 관련 MHC 제한 항원 및 스트레스 수용체(NKG2D)의 상향조절, 종양 특이적 수용체, 예컨대 PD-L1의 상향조절에 의해 및/또는 저선량 방사선, 면역조절 약물(IMiD) 및 히스톤 탈아세틸라제(HDAC) 제제의 투여, 및/또는 아데노바이러스, 박테리아, 및/또는 효모 벡터 백신, 사이토카인 융합 단백질 투여, 체크포인트 억제제, 및/또는 NK 세포 치료법 주입을 통한 수지상 세포, 자연 살해 세포, 세포독성 T-세포, 기억 T 및/또는 자연 살해(NK) 세포의 활성화를 통해 수행되는, 암 면역 편집의 제거상 유도에서; 및

- [0025] (3) 백신 부스터, 사이토카인 융합 단백질 유지, 및/또는 규칙적인 외인성 NK 주입을 이용한 환자 면역계의 T_H1 상태 유지에 의해 달성될 수 있는, 암 면역 편집의 평형상 복원에서.
- [0026] 그 목적을 위해, 다른 고려되는 옵션 중에서도, 바람직한 치료 성분에는 (a) 종양에서의 억제 환경을 극복하기 위해 종양 미세환경에 들어가기 위한 알부민 결합 화학치료법 조합(특히 알부민 결합 알독소루비신 포함), (b) 적응 면역 반응을 유도하고/하거나 증강시키기 위해 미성숙 수지상 세포를 활성화시키는 면역 적격 세포에 종양 관련 항원 및/또는 환자-특이적 및 종양-특이적 네오에피토프를(예컨대, 네오에피토프를 사용하여 환자 및 종양 특이적 방식으로 또는 암 관련 항원을 사용하여 일반적 방식으로) 직접적으로 또는 간접적으로 전달하는 항원 생성 백신체(예컨대, 재조합 아데노바이러스, 박테리아, 및/또는 효모), (c) 선천성 면역 반응을 유도하고/하거나 증강시키기 위해 (예컨대, IL-15 또는 IL-15 수퍼작용제로의 자극에 의한) 내인성 및/또는 외인성(예컨대, 유전적으로 개질된 NK 세포, 예컨대 aNK, haNK, taNK 세포)일 수 있는, 자연 살해 세포, 및 (d) 장기 완화를 지속하기 위한, 바람직하게는 요망되는 경우 백신, 세포 치료법, 및 융합 단백질(예컨대, 유전적으로 조작된 융합 단백질 사이토카인 자극제 및/또는 체크포인트 억제제)을 통해 활성화된, 내인성 활성화 기억 T-세포 및/또는 NK-세포가 포함된다.
- [0027] 따라서, 알독소루비신이 결합되는 알부민의 세포통과배출(gp60-매개)을 사용해서 알독소루비신이 종양 미세환경으로 전달되는 특이적 방식으로 종양 면역 편집의 탈출상에서 파괴를 개시하기 위해 종양 미세환경이 알독소루비신으로 조절될 수 있음이 이해되어야 한다. 일단 알부민 컨쥬게이트가 종양 미세환경에 있게 되면, 독소루비신이 방출되고 면역 억제의 중요 기여인자인 MDSC 및 M2 대식구를 감소시킨다.
- [0028] 이러한 맥락에서, 알독소루비신이 DNA 토포이소머라제 II 억제제로서의 그 이전에 알려진 기능으로 이용되는 것이 아니라 저산소 및 산성 종양 미세환경을 면역조절하기 위한 제제로서 이용됨이 지지되어야 한다. 다른 경우에는 백신-기반 및 세포-기반 면역치료제가 종양의 저산소 환경에 노출되는 경우 상당히 덜 효과적일 수 있으므로 이러한 사용이 특히 바람직하다.
- [0029] 당연히 알독소루비신은 종양 미세환경에서 면역 억제제를 감소시키거나 제거하기 위해 바람직한 제제지만, 당분야에 널리 알려진 투여량 및 치료 요법을 사용하여 사이토산, 5-플루오로우라실, 류코보린, 및/또는 베바시주맙을 포함하는 다양한 다른 약물이 또한(부가적으로 또는 대안적으로) 이용될 수 있음이 이해되어야 한다. 알독소루비신은 전형적으로 약 1 mg/m² 내지 500 mg/m², 및 보다 전형적으로 10 mg/m² 내지 100 mg/m², 및 가장 전형적으로 20 mg/m² 내지 80 mg/m²의 투여량으로 투여될 것이다. 따라서 적합한 알독소루비신 투여량은 10 mg/m² 내지 20 mg/m², 20 mg/m² 내지 30 mg/m², 30 mg/m² 내지 60 mg/m², 50 mg/m² 내지 80 mg/m², 또는 60 mg/m² 내지 100 mg/m²일 것이다. 선택되는 특정 용량과 무관하게, 감소된 면역 억제제의 생물학적 효과는 종양 생검 및 면역 세포 분석, 순환 면역 세포 분석, 및/또는 하나 이상의 특정 면역 세포 유형으로부터의 순환 자유 핵산의 분석을 포함하는 다양한 방식에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0030] 면역 치료법에는 바람직하게는 적어도 백신 성분 및 세포-기반 성분이 포함될 것이다. 다른 적합한 옵션 중에서도, 면역 치료 조성물이 아래에 보다 상세히 기재된 바와 같은 박테리아 백신, 효모 백신, 및 (아데노)바이러스 백신 중 적어도 하나에 기반하는 암 백신인 것이 전형적으로 바람직하다. 암 백신이 바람직하게는 세포내 공간에 하나 이상의 종양 관련 항원 및/또는 종양 네오에피토프를 발현한 재조합체이거나, 재조합체가 하나 이상의 종양 관련 항원 및/또는 종양 네오에피토프를 인코딩하는 재조합 바이러스 발현 벡터임이 이해되어야 한다. 바람직한 추가 양태에서, 백신 조성물이 순차적으로(예컨대, 먼저 박테리아, 이후 효모, 이후 바이러스) 투여될 수 있거나, 하나 또는 2개의 백신 조성물만(예컨대, 아데노바이러스 또는 박테리아 백신만) 사용됨이 또한 지지되어야 한다. 당연히, 재조합 단백질(들) 또는 단백질(들)을 인코딩하는 핵산(들)이 모든 백신 조성물에서 동일하거나, 중첩되거나, 상이할 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0031] 제거상에서의 선천성 면역 반응의 증강에 관해, 선천성 면역 반응이 환자의 고유 면역계로부터 나오거나 외인성 면역 적격 세포를 통해 이루어질 수 있는 것이 일반적으로 바람직하다. 예를 들어, 환자의 선천성 면역 반응이 증강되는 경우, 자연 살해 세포 및 활성화 T-세포의 증식 및 활성화는 아래에서 보다 상세히 논의된 바와 같이 하나 이상의 면역 자극 사이토카인을 사용하여 부스팅될 수 있다. 대안적으로 또는 부가적으로, 환자는 또한 동종 이형 NK 세포, 및 가장 바람직하게는 활성화 NK 세포(예컨대 aNK 세포, haNK 세포, 또는 taNK 세포) 및/또는 키메라 T 세포 수용체를 갖는 재조합 T-세포를 수여받을 수 있다. NK 주입, 특히 aNK 및 haNK 주입은 TME(전형적으로 규칙적인 저용량 화학 치료법, 저선량 방사선, 및/또는 내분비 방해에 의해 유도됨)에서 종양 세포 상에 존재하는 사전 스트레스 신호를 유리하게 증폭시킨다. 추가로, haNK 세포는 종양 관련 항원 또는 네오에피토프에 결합하는 하나 이상의 항체에 고친화도 CD16 수용체를 통해 커플링될 수 있다. 이와 같이, 선천성 면역 반응

은 구체적으로 종양세포에 관한 것일 수 있다. 제거상은 아래에서 보다 상세히 추가로 논의되는 바와 같이, 하나 이상의 사이토카인, 융합 단백질, 및/또는 케모카인의 투여에 의해 추가 증강되거나 뒷받침될 수 있다.

[0032] 예를 들어, 재조합 효모 및 바이러스가 특히 적합한 것으로 간주되며, 감소된 항원성을 갖는 재조합 아데노바이러스 시스템(예컨대 Ad5형)이 WO 2017/143092, WO 2018/005973, WO 2017/161360, 및 WO 2016/164833(그리고 대응하는 이의 국내 단계 간행물)에 기재되어 있다. 이러한 바이러스는, 예를 들어, 환자의 암-관련 네오에피토프를 확인하는 하나의 단계, 환자의 HLA-유형에 대한 네오에피토프의 결합을 결정하고 네오에피토프의 발현 수준을 결정하는 추가 단계, 적어도 하나의 공동-자극 분자를 선택하는 추가 단계, 및 적어도 하나의 공동-자극 분자 및 암-관련 네오에피토프를 인코딩하는 핵산을 포함하도록 바이러스를 유전적으로 개질하는 단계를 포함하는 방법에서 제조될 수 있다. 바이러스에 관해, 바이러스가 아데노바이러스 또는 복제 결합 바이러스인 것이 일반적으로 바람직하다. 또한, 바이러스가 비-면역원성인 것이 더욱 바람직하다. 따라서, 특히 바람직한 바이러스에는 아데노바이러스, 특히 Ad5 [E1⁻E2b⁻]가 포함된다.

[0033] 환자의 암-관련 네오에피토프가 항원으로 이용되는 경우, 이러한 (네오)항원이 바람직하게는 종양 및 매칭되는 정상 샘플의 오믹스 데이터의 위치-가이드 동기 정렬에 의해 인실리코로(*in silico*) 확인되는 것이 고려되며, 고려되는 방법은 인실리코로 환자의 HLA 유형을 예측하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 결과적으로, HLA 매칭 에피토프가 특히 바람직하다. 본 발명의 주제를 제한하는 것은 아니지만, 네오에피토프의 발현 수준이 매칭되는 정상 샘플 대비 적어도 20%인 것이 바람직하다.

[0034] 재조합체(예컨대, 박테리아, 효모, 바이러스)에 B7.1(CD80), B7.2(CD86), CD30L, CD40, CD40L, CD48, CD70, CD112, CD155, ICOS-L, 4-1BB, GITR-L, LIGHT, TIM3, TIM4, ICAM-1, 및 LFA3(CD58)의 군으로부터 선택된 것을 포함하는 하나 이상의 공동-자극 분자를 인코딩하는 하나 이상의 서열이 또한 포함될 수 있음이 추가로 고려된다. 또한, 핵산에는 사이토카인(예컨대, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-15 수퍼작용제(IL-15N72D), 및/또는 IL-15 수퍼작용제/IL-15R α Sushi-Fc 융합 복합체)을 인코딩하는 서열이 추가로 포함될 수 있다. 대안적으로 또는 부가적으로, 핵산에는 추가로 SMAC 중 적어도 하나의 성분(예컨대, CD2, CD4, CD8, CD28, Lck, Fyn, LFA-1, CD43, 및/또는 CD45 또는 이들 각각의 결합 대응물)을 인코딩하는 서열이 또한 포함될 수 있다. 요망되는 경우, 핵산은 STING 경로의 활성화제, 예컨대, EBV의 LMP1의 막통과 도메인이 IPS-1의 신호전달 도메인에 융합되는 키메라 단백질을 인코딩하는 서열을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 개질은 적응 면역 반응의 활성화를 위한 추가 신호를 제공함으로써 적응 면역 반응의 전개를 더욱 더 증강시키는 것으로 여겨진다.

[0035] 면역 치료 조성물의 세포 기반 성분에 관해, 세포가 NK 세포, T 세포, 및 이의 재조합 버전임이 고려된다. 예를 들어, 본 발명의 주제의 하나의 특히 바람직한 양태에서, NK 세포는 NK-92 유도체이며 바람직하게는 적어도 하나의 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR)의 발현이 감소되거나 제거되도록 유전적으로 개질되고, 이는 이러한 세포가 (억제의 제거 또는 감소를 통해) 구성적으로 활성화되도록 할 것이다. 따라서, 적합한 개질 세포는 MHC 클래스 I 분자와의 상호작용을 감소시키거나 제거하기 위해 돌연변이된 하나 이상의 개질된 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체를 가질 수 있다. 당연히, 하나 이상의 KIR이 또한 결실될 수 있거나 발현이 (예컨대, miRNA, siRNA 등을 통해) 억제될 수 있음이 주지되어야 한다. 가장 전형적으로, 하나를 초과하는 KIR이 돌연변이되거나, 결실되거나, 침묵화될 것이며, 특히 고려되는 KIR에는 짧은거나 긴 세포질 꼬리를 갖는, 2개 또는 3개의 도메인을 갖는 것들이 포함된다. 상이한 관점에서 보면, 개질되거나, 침묵화되거나, 결실된 KIR에는 KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR3DL3, 및 KIR3DS1이 포함될 것이다. 이러한 개질 세포는 당분야에 널리 알려진 프로토콜을 사용해서 제조될 수 있다. 대안적으로, 이러한 세포는 또한 NantKwest(URL www.nantkwest.com 참고)에서 aNK 세포('활성화된 자연 살해 세포')로 상업적으로 획득될 수 있다.

[0036] 다른 예에서, 유전적으로 조작된 NK 세포는 또한 고친화도 Fcγ 수용체(CD16)를 발현하도록 개질된 NK-92 유도체일 수 있다. Fcγ 수용체의 고친화도 변이체에 대한 서열은 당분야에 널리 알려져 있고, 모든 생성 및 발현 방식이 본원에서의 사용을 위해 적합한 것으로 간주된다. 이러한 수용체의 발현은 환자의 종양 세포(예컨대, 네오에피토프), 특정 종양 유형(예컨대, her2neu, PSA, PSMA 등)에 특이적이거나, 암과 관련되는(예컨대, CEA-CAM) 항체를 사용하여 종양 세포의 특이적 표적화를 허용하는 것으로 여겨진다. 유리하게는, 이러한 항체는 시판되고 세포와 함께(예컨대, Fcγ 수용체에 결합되어) 사용될 수 있다. 대안적으로, 이러한 세포는 또한 NantKwest에서 haNK 세포('고친화도 자연 살해 세포')로 상업적으로 획득될 수 있다.

[0037] 본 발명의 주제의 추가 양태에서, 유전적으로 조작된 NK 세포는 또한 키메라 T-세포 수용체를 발현하도록 유전적으로 조작될 수 있다. 특히 바람직한 양태에서, 키메라 T-세포 수용체는 종양 관련 항원, 종양 특이적 항원,

및 암 네오에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 부분 또는 다른 엑토도메인을 가질 것이다. 앞서 주지된 바와 같이, 이러한 키메라 T-세포 수용체를 발현하기 위해 NK 세포를 유전적으로 조작하는 여러 방식이 존재하며, 모든 방식은 본원에서의 사용을 위해 적합한 것으로 간주된다. 대안적으로, 이러한 세포는 또한 NantKwest에서 taNK 세포('표적-활성화된 자연 살해 세포')로 상업적으로 수득될 수 있다.

[0038] 마찬가지로, T 세포가 면역 치료 조성물의 일부로서 사용되는 경우, T 세포가 가능하게는 환자 특이적 (네오)항원의 존재 하에, 생체의 증식되거나 (재)활성화될 수 있는 자가 T 세포인 것이 일반적으로 바람직하다. 대안적으로, T 세포는 또한 전형적으로 환자 및 종양 특이적 항원에 대해 친화도를 갖는 엑토도메인을 갖는, 키메라 항원 수용체를 발현하는 CAR-T 세포일 수 있다.

[0039] 추가로 고려되는 양태에서, 면역 기능, 특히 활성화된 T 세포 및 K 세포의 증식을 뒷받침하는 하나 이상의 사이토카인 또는 사이토카인 유사체가 투여될 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 특히 바람직한 사이토카인 및 유사체에는 IL-2, IL-15, 및 IL-21, 특히 ALT-803(예컨대 문헌[Cytokine 2011; 56(3):804-10] 참고) 및 IL-15 작용제 및 수용체 부분을 갖는 TxM 작제물(예컨대, URL: altorbioscience.com/our-science/il-15-protein-superagonist-and-scaffold-technology/#TxM 참고)이 포함된다. 이러한 자극은 T 기억 세포 형성, 특히 T_{SCM} 세포 형성을 보조하는 것으로 고려된다.

[0040] 실시예

[0041] 다발성 골수종을 갖는 대상체에서의 조합 면역치료법:

[0042] 사용되는 치료 조성물 및 방식에는 아래의 표 1에 나타난 바와 같은 다양한 생물학적 분자 및 조성물이 포함된다.

표 1

ALT-803	재조합 인간 수퍼작용제 인터류킨-15(IL-15) 복합체, IL-15N72D:IL-15RαSu/IgG1 Fc 복합체(Altor Bioscience Corp., 2810 N Commerce Pkwy, Miramar, FL 33025)
ETBX-061	감염된 세포에서 MUC1의 발현을 위해 MUC1을 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-MUC1)
GI-4000	돌연변이된 RAS 종양단백질을 발현하는 열-사멸된 에스. 세레비시에 효모
NK-92 [CD16.158V, ER IL-2]	고친화도 CD16 변이체 및 IL-2의 재조합 세포내 발현을 갖는 NK92 유도체 세포(고친화도 활성화 자연 살해 세포, [haNK™], NantKwest, 9920 Jefferson Blvd. Culver City, CA 90232)
알독소루비신	독소루비신 유도체(독소루비신의 (6-말레이미도카프로일)하이드라존).
보르테조미	벨케이드([(1R)-3-메틸-1-({(2S)-3-페닐-2-[(피라진-2-일카보닐)아미노]프로파노일}아미노)부틸]보론산)
레날리도미드	레블리미드((RS)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온)
엘로투주맙	임플리시티(CD319를 표적화하는 인간화 면역자극 항체)
덱사메타손	1-데하이드로-9α-플루오로-16α-메틸하이드로코르티손
아벨루맙	바벤시오(완전 인간 항-PD-L1 IgG1 램다 모노클로날 항체)
사이클로포스파미드	2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라하이드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 1수화물
오메가-3-산 에틸 에스테르	로바자(오메가-3-산 에틸 에스테르)
방사선	입체정위 신체 방사선 치료법(SBRT); 최대 8 Gy(정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정함)

[0043]

[0044] 치료는 후술되는 바와 같이, 유도상 및 유지상의 2개 상으로 수행될 것이다. 대상체는 6주기 동안 유도 치료를 계속할 것이다. 6회 치료 주기 후, 대상체는 CT 또는 MRI를 거쳐 CR, PR, 및 PD 비율을 결정할 것이다. 국소영역 부위에서 pCR 및 전이성 질병의 CR을 보인 환자는 유지상으로 들어갈 것이다. 국소영역 질병의 pCR을 갖지 않는 대상체는 3주기 더 네오애주번트 치료법(SBRT 비포함)을 계속한 후 유지상으로 들어갈 것이다. 대상체는

최대 1년 동안 유지상을 유지할 수 있다. 치료는 대상체가 PD 또는 허용 불가능한(용량 감소로 교정 불가능한) 독성을 경험하기 전까지 유지상에서 계속할 것이다.

- [0045] 종양 생검 및 탐색적 종양 분자 프로파일링을 스크리닝 시, 최초 유도상 말기에(치료 시작 18주 후), 그리고 유지상 동안(반응에 따라) 수행할 것이다. 개별 혈액 튜브를 유도상에서 4주마다 그리고 유지상에서 8주마다 탐색적 면역학 및 ctDNA/ctRNA 분석을 위한 일상적 채혈 동안 수집할 것이다.
- [0046] 스크리닝 시 종양을 평가할 것이며, 유도상 동안 8주마다 그리고 유지상 동안 12주마다, 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1 및 면역-관련 반응 기준(irRC)에 따라 표적 및 비-표적 병소의 전산화 단층촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI), 또는 양전자 방출 단층촬영-전산화 단층촬영(PET CT)에 의해 종양 반응을 평가할 것이다.
- [0047] 전향적 종양 분자 프로파일링: 전향적 종양 분자 프로파일링을 수행하여 RAS 돌연변이 상태에 대한 정보를 확인할 것이고, GI-4000이 투여될 것인지 여부를 결정하기 위해 사용할 것이다. 모든 대상체는 이들의 종양 분자 프로파일과 무관하게 모든 다른 제제를 수여받을 것이다. 전향적 종양 분자 프로파일링을 스크리닝 시 수집된 FFPE 종양 조직 및 전혈(종양 조직에 대해 대상체-매칭된 일반 비교인자)에 대해 수행할 것이다. 대상체는 이들의 종양이 전체 게놈 서열분석에 의해 결정된 바와 같이, 특정 RAS 돌연변이에 대해 양성인 경우 GI-4000을 수여받을 것이다. GI-4000은 GI-4000 시리즈로부터의 4개의 별도 제품(GI-4014, GI-4015, GI-4016, 및 GI-4020)이다; 이들 각각은 돌연변이된 RAS 종양단백질의 조합을 발현한다. 특정 RAS 돌연변이는 어느 GI-4000 제품이 치료를 위해 사용될 것인지를 결정할 것이다(G12V에 대해 GI-4014, G12C에 대해 GI-4015, G12D에 대해 GI-4016, G12R 또는 Q61H에 대해 GI-4020, 그리고 Q61L 또는 Q61R에 대해 GI-4014, GI-4015, 또는 GI-4016).
- [0048] 유도상: 유도상은 반복되는 3주 주기를 포함한다. ALT-803, Ad5 기반 MUC1 백신(ETBX-061), 효모-기반 KRAS 백신(GI-4000), haNK 세포, 알독소루비신, 아벨루맙, 사이클로포스파미드, 보르테조밐, 레날리도미드, 텍사메타손, 및 오메가-3-산 에틸 에스테르의 치료 요법을 3주마다 반복할 것이다. 동시적 SBRT를 처음 4주기 동안 제공할 것이다. 방사선은 SBRT를 사용하여 5개 미만의 타당한 종양 부위로 적용될 것이다. 유도상은 하기 투여 요법에 따라 수행될 것이다:
- [0049] 매일: 오메가-3-산 에틸 에스테르(구강을 통해[PO] 1일 2회[BID][3 × 1 g 캡슐 및 2 × 1 g 캡슐]); 아스피린(81 mg).
- [0050] 1일, 8일, 3주마다: 알독소루비신(40 mg/m²).
- [0051] 1일 내지 14일, 3주마다: 레날리도미드(1일 25 mg 정제).
- [0052] 1일 내지 5일, 8일 내지 12일, 15일 내지 19일, 3주마다: 사이클로포스파미드(50 mg PO BID).
- [0053] 1일, 8일, 15일, 3주마다: 텍사메타손(10 mg IV).
- [0054] 1일, 4일, 8일, 11일, 3주마다: 보르테조밐(1.0 mg/m² IV)
- [0055] 5일(3개 용량에 대해서는 3주마다, 이어서 이후 8주마다): ETBX-061(5×10^{11} 개 바이러스 입자[VP]/백신/용량, 피하[SC]); GI-4000(40 효모 단위[YU]/백신/용량, SC), Ad5-기반 백신 투여 2시간 후. 전향적 종양 분자 프로파일링으로 상술된 바와 같이 GI-4000이 투여될 것인지 여부를 결정할 것이다.
- [0056] 8일 및 15일, 3주마다: 엘로루주맙(10 mg/kg, IV).
- [0057] 8일, 15일(총 4개 용량에 대해 처음 2주기 동안): SBRT(8 Gy 이하, 정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정함).
- [0058] 9일, 및 16일, 3주마다: ALT-803(haNK 주입 30분 전 10 µg/kg SC).
- [0059] 9일, 11일, 16일, 및 18일, 3주마다: haNK(2×10^9 개 세포/용량 IV).
- [0060] 유지상: 유지상의 기간은 유도상에서의 마지막 치료 완료 후 최대 1년일 것이다. 유지상에는 반복되는 3주 주기가 포함될 것이다. ALT-803, Ad5 기반 MUC1 백신(ETBX-061), 효모-기반 KRAS 백신(GI-4000), haNK 세포, 알독소루비신, 아벨루맙, 사이클로포스파미드, 보르테조밐, 레날리도미드, 텍사메타손, 및 오메가-3-산 에틸 에스테르의 치료 요법을 3주마다 반복할 것이다. 유지상은 하기 투여 요법에 따라 수행될 것이다:
- [0061] 매일: 오메가-3-산 에틸 에스테르(구강을 통해[PO] 1일 2회[BID][3 × 1 g 캡슐 및 2 × 1 g 캡슐]); 아스피린(81 mg).

- [0062] 1일, 3주마다: 알독소루비신(20 mg/m²); 엘로투주맙(10 mg/kg, IV); 텍사메타손(10 mg IV).
- [0063] 1일 내지 14일, 3주마다: 레날리도미드(매일 15 mg 정제).
- [0064] 1일 내지 5일, 8일 내지 12일, 15일 내지 19일, 3주마다: 사이클로포스파미드(50 mg PO BID).
- [0065] 1일, 8일, 3주마다: 보르테조밐(0.7 mg/m² IV)
- [0066] 2일, 3주마다: ALT-803(haNK 주입 30분 전 10 µg/kg SC); haNK(2×10^9 개 세포/용량 IV).
- [0067] 5일(3개 용량에 대해서는 3주마다, 이어서 이후 8주마다): ETBX-061(5×10^{11} 개 바이러스 입자[VP]/백신/용량, 피하[SC]); GI-4000(40 효모 단위[YU]/백신/용량, SC), Ad5-기반 백신 투여 2시간 후. 전향적 종양 분자 프로파일링으로 상술된 바와 같이 GI-4000이 투여될 것인지 여부를 결정할 것이다.
- [0068] **TNBC를 갖는 대상체에서의 조합 면역치료법:**
- [0069] 사용되는 치료 조성물 및 방식에는 아래의 표 2에 나타난 바와 같은 다양한 생물학적 분자 및 조성물이 포함된다.

표 2

ALT-803	재조합 인간 슈퍼작용제 인터류킨-15(IL-15) 복합체, IL-15N72D:IL-15RαSu/IgG1 Fc 복합체(Altor Bioscience Corp., 2810 N Commerce Pkwy, Miramar, FL 33025)
ETBX-011	감염된 세포에서 CEA의 발현을 위해 CEA를 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-CEA)
ETBX-051	감염된 세포에서 브라큐리(Brachyury)의 발현을 위해 브라큐리(Brachyury)를 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-브라큐리(Brachyury))
ETBX-061	감염된 세포에서 MUC1의 발현을 위해 MUC1을 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-MUC1)
GI-6207	CEA를 발현하는 열-사멸된 에스. 세레비시애 효모
GI-6301	인간 브라큐리(hBrachyury) 종양단백질을 발현하는 열-사멸된 에스. 세레비시애 효모
NK-92 [CD16.158V, ER IL-2]	고친화도 CD16 변이체 및 IL-2의 재조합 세포내 발현을 갖는 NK92 유도체 세포(고친화도 활성화 자연 살해 세포, [haNK™], NantKwest, 9920 Jefferson Blvd. Culver City, CA 90232)
알독소루비신	독소루비신 유도체(독소루비신의 (6-말레이미도카프로일)하이드라존).
아스피린	아세틸살리실산
아벨루맙	바벤시오(완전 인간 항-PD-L1 IgG1 램다 모노클로날 항체)
사이클로포스파미드	2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라하이드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 1수화물
파클리탁셀	(2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린과의 5β,20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사하이드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13 에스테르
오메가-3-산 에틸 에스테르	로바자(오메가-3-산 에틸 에스테르)
방사선	입체정위 신체 방사선 치료법(SBRT); 최대 8 Gy(정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정함)

[0070]

- [0071] 치료는 후술되는 바와 같이, 네오애쥬번트상 및 수술-후 상의 2개 상으로 투여될 것이다. 대상체는 6주기 동안 네오애쥬번트상을 치료를 수여받을 것이다. 6주기 후, 대상체는 CT 또는 MRI를 거쳐 이의 현재 반응 상태(즉, CR, PR, SD 또는 PD)를 결정할 것이다. 이어서 대상체는 적절한 유방 수술 및 절절 절개를 거칠 것이며 이후 pCR을 평가할 것이다. pCR은 네오애쥬번트 전신 치료법의 완료 후 완벽한 절제 유방 시편 및 모든 샘플링된 영역의 림프절의 헤마톡실린 및 에오신 평가 상에서 잔여 침습암의 부재로 정의될 것이다. 이어서 대상체는 수술-

후 상으로 들어갈 것이며 여기서 최대 6주 동안 유지할 수 있다. 치료는 이들이 허용 불가능한 독성을 경험하지 않는 한, 수술-후 상에서 계속할 것이다. 치료 최대 시간은 네오애주번트상에서 18주 및 유지상에서 6주이다.

- [0072] 종양 생검 및 탐색적 종양 분자 프로파일링을 스크리닝 시, 네오애주번트상 말기에(치료 시작 18주 후), 그리고 수술-후 상 동안 수행할 것이다. 개별 혈액 튜브를 네오애주번트상에서 4주마다 그리고 수술-후 상에서 8주마다 탐색적 면역학 및 ctDNA/ctRNA 분석을 위한 일상적 채혈 동안 수집할 것이다. 스크리닝 시 종양을 평가할 것이며, 네오애주번트상 동안 8주마다 그리고 수술-후 상 동안 12주마다 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1 및 면역-관련 반응 기준(irRC)에 따라 표적 및 비-표적 병소의 전산화 단층촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI)에 의해 종양 반응을 평가할 것이다.
- [0073] 네오애주번트상: 네오애주번트상에는 6주기가 포함될 것이다. 각각의 주기는 3주이다. ALT-803, Ad5 기반 백신(ETBX-011, ETBX-051, 및 ETBX-061), 효모-기반 백신(GI-6207 및 GI-6301), haNK 세포, 알독소루비신, 아스피린, 아벨루맙, 사이클로포스파미드, 냅(nab)-파클리탁셀, 및 오메가-3-산 에틸 에스테르의 치료 요법을 3주마다 반복할 것이다. 동시적 SBRT를 처음 4주기 동안 제공할 것이다. 방사선은 SBRT를 사용하여 5개 미만의 타당한 종양 부위로 투여될 것이다.
- [0074] 치료의 네오애주번트상은 하기 투여 요법에 따라 수행될 것이다:
- [0075] 매일: 아스피린(81 mg PO - 수술 2주 전에 중단함); 오메가-3-산 에틸 에스테르(구강을 통해[PO] 1일 2회[BID][3 × 1 g 캡슐 및 2 × 1 g 캡슐]).
- [0076] 1일, 3주마다: 사이클로포스파미드(500 mg/m² PO).
- [0077] 1일 및 8일, 3주마다: 냅-파클리탁셀(100 mg/m² IV); 알독소루비신(65 mg/m²).
- [0078] 5일(3개 용량에 대해서는 3주마다, 이어서 이후 8주마다): ETBX-011, ETBX-051, ETBX-061(1×10^{11} 개 바이러스 입자[VP]/백신/용량, 피하[SC]); GI-6207, GI-6301(40 효모 단위[YU]/백신/용량, SC), Ad5-기반 백신 투여 2시간 후.
- [0079] 8일, 3주마다: 아벨루맙(1시간에 걸쳐 10 mg/kg IV).
- [0080] 8일, 15일, 22일, 29일: SBRT(8 Gy 이하, 정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정함).
- [0081] 9일 및 16일, 3주마다: ALT-803(haNK 주입 30분 전 10 µg/kg SC).
- [0082] 9일, 11일, 16일, 및 18일, 3주마다: haNK(2×10^9 개 세포/용량 IV).
- [0083] 수술-후 상: 수술-후 상의 기간은 네오애주번트상의 마지막 치료 완료 후 6주일 것이며 하기 투여 요법이 포함될 것이다:
- [0084] 1일, 매주: 파클리탁셀(100 mg IV)
- [0085] 이어서 대상체는 수술-후 상에 들어가며 여기서 최대 6주 동안 유지할 수 있다. 치료는 이들이 허용 불가능한 독성을 경험하지 않는 한, 수술-후 상에서 계속할 것이다. 치료 최대 시간은 네오애주번트상에서 18주 그리고 수술-후 상에서 6주이다.
- [0086] 1일, 8주 동안 2주마다: 알독소루비신(65 mg/m²); 사이클로포스파미드(600 mg/m² IV)
- [0087] 이어서: 1일, 10주 동안 매주: 파클리탁셀(80 mg/m²)
- [0088] 18주 후, 대상체는 CT 또는 MRI를 거쳐 이의 현재 반응 상태(즉, CR, PR, SD 또는 PD)를 결정할 것이다. 이어서 대상체는 적절한 유방 수술 및 결절 절개를 거칠 것이며, 이후 pCR을 평가할 것이다.
- [0089] **전립샘암을 갖는 대상체에서의 조합 면역치료법**
- [0090] 사용되는 치료 조성물 및 방식에는 아래의 표 3에 나타난 바와 같은 다양한 생물학적 분자 및 조성물이 포함된다.

표 3

ALT-803	재조합 인간 슈퍼작용제 인터류킨-15(IL-15) 복합체, IL-15N72D:IL-15RαSu/IgG1 Fc 복합체(Altor Bioscience Corp., 2810 N Commerce Pkwy, Miramar, FL 33025)
ETBX-051	감염된 세포에서 브라큐리(Brachyury)의 발현을 위해 브라큐리(Brachyury)를 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-브라큐리(Brachyury))
ETBX-061	감염된 세포에서 MUC1의 발현을 위해 MUC1을 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-MUC1)
ETBX-071	감염된 세포에서 PSA의 발현을 위해 PSA를 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-PSA)
GI-4000	RAS 돌연변이체 단백질을 발현하는 열-사멸된 에스. 세레비시애 효모
GI-6301	인간 브라큐리(hBrachyury) 종양단백질을 발현하는 열-사멸된 에스. 세레비시애 효모
NK-92	고친화도 CD16 변이체 및 IL-2의 재조합 세포내 발현을 갖는 NK92 [CD16.158V, ER IL-2]
알독소루비신	독소루비신 유도체(독소루비신의 (6-말레이미도카프로일)하이드라존).
베바시주맵	아바스틴(VEGF 항체)
5-FU	5-플루오로우라실
아벨루맵	바벤시오(완전 인간 항-PD-L1 IgG1 램다 모노클로날 항체)
사이클로포스파미드	2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라하이드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 1수화물
카페시타빈	XELODA® 정제, 경구용
류코보린	주사용 류코보린 칼슘, IV 또는 근육내(IM)용
아브락산	냅-파클리탁셀(알부민 결합 파클리탁셀)
오메가-3-산 에틸 에스테르	로바자(오메가-3-산 에틸 에스테르)
방사선	입체정위 신체 방사선 치료법(SBRT); 최대 8 Gy(정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정함)

[0091]

[0092]

치료는 후술되는 바와 같이, 유도상 및 유지상의 2개 상으로 투여될 것이다. 대상체는 최대 1년 동안 또는 이들이 진행성 질병(PD) 또는 허용 불가능한(용량 감소로 교정 불가능한) 독성을 경험하기 전까지 유도 치료를 계속할 것이다. 유도상에서 완전 반응(CR)을 갖는 대상체는 유지상으로 들어갈 것이다. 대상체는 최대 1년 동안 유지상을 유지할 수 있다. 치료는 대상체가 PD 또는 허용 불가능한 독성을 경험하기 전까지 유지상에서 계속할 것이다. 유도상 및 유지상 둘 모두를 포함하는 치료 상 최대 시간은 2년이다.

[0093]

종양 생검 및 탐색적 종양 분자 프로파일링을 스크리닝 시, 최초 유도상 말기에(치료 시작 8주 후), 그리고 가능한 연장 유도상 및 유지상 동안(반응에 따라) 수행할 것이다. 개별 혈액 튜브를 유도상에서 4주마다 그리고 유지상에서 8주마다 탐색적 면역학 및 ctDNA/ctRNA 분석을 위한 일상적 채혈 동안 수집할 것이다.

[0094]

스크리닝 시 종양을 평가할 것이며, 유도상 동안 8주마다 그리고 유지상 동안 12주마다 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1 및 면역-관련 반응 기준(irRC)에 따라 표적 및 비-표적 병소의 전산화 단층촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI), 또는 양전자 방출 단층촬영-전산화 단층촬영(PET CT)에 의해 종양 반응을 평가할 것이다.

[0095]

전향적 종양 분자 프로파일링: 전향적 종양 분자 프로파일링을 수행하여 RAS 돌연변이 상태에 대한 정보를 확인할 것이고, GI-4000이 투여될 것인지 여부를 결정하기 위해 사용할 것이다. 모든 대상체는 이들의 종양 분자 프로파일과 무관하게 모든 다른 제제를 수여받을 것이다. 전향적 종양 분자 프로파일링을 스크리닝 시 수집된 FFPE 종양 조직 및 전혈(종양 조직에 대해 대상체-매칭된 일반 비교인자)에 대해 수행할 것이다.

[0096]

대상체는 이들의 종양이 전체 게놈 서열분석에 의해 결정된 바와 같이, 특정 RAS 돌연변이에 대해 양성인 경우 GI-4000을 수여받을 것이다. GI-4000은 GI-4000 시리즈로부터의 4개의 별도 제품(GI-4014, GI-4015, GI-4016,

및 GI-4020)이다; 이들 각각은 돌연변이된 RAS 종양단백질의 조합을 발현한다. 특정 RAS 돌연변이는 어느 GI-4000 제품이 치료를 위해 사용될 것인지를 결정할 것이다(G12V에 대해 GI-4014, G12C에 대해 GI-4015, G12D에 대해 GI-4016, G12R 또는 Q61H에 대해 GI-4020, 그리고 Q61L 또는 Q61R에 대해 GI-4014, GI-4015, 또는 GI-4016).

- [0097] 유도상: 유도상에는 반복되는 2주 주기가 포함될 것이다. 알독소루비신, ALT-803, Ad5 기반 백신(ETBX-051, ETBX-061, 및 ETBX-071), 효모-기반 백신(GI-4000 및 GI-6301), haNK 세포, 아벨루맙, 베바시주맙, 사이클로포스파미드, 5 FU/류코보린, 넵-파클리탁셀, 및 오메가-3-산 에틸 에스테르의 치료 요법을 2주마다 반복할 것이다. 동시적 SBRT를 처음 4회 2주 주기 동안 제공할 것이다. 방사선은 SBRT를 사용하여 5개 미만의 타당한 종양 부위로 투여될 것이다. 유도상은 하기 투여 요법에 따라 수행될 것이다:
- [0098] 매일: 오메가-3-산 에틸 에스테르(구강을 통해[PO] 1일 2회[BID][3 × 1 g 캡슐 및 2 × 1 g 캡슐]).
- [0099] 1일, 2주마다: 베바시주맙(5 mg/kg IV).
- [0100] 1일 내지 5일 및 8일 내지 12일, 2주마다: 사이클로포스파미드(50 mg PO BID).
- [0101] 1일, 3일, 5일, 8일, 10일 및 12일, 2주마다: 5-FU(24시간에 걸친 연속 IV 주입으로 400 mg/m²); 류코보린(20 mg/m² IV 볼루스).
- [0102] 1일 및 8일, 2주마다: 넵-파클리탁셀(100 mg IV); 알독소루비신 (20 mg/m²).
- [0103] 5일, 19일, 33일(3개 용량에 대해서는 2주마다, 이어서 이후 8주마다): ETBX-051, ETBX-061, ETBX-071(5 × 10¹¹개 바이러스 입자[VP]/백신/용량, 피하[SC]); GI-4000, GI-6301(40 효모 단위[YU]/백신/용량, SC), Ad5-기반 백신 투여 2시간 후.
- [0104] 전향적 종양 분자 프로파일링으로 상술된 바와 같이 GI-4000이 투여될 것인지 여부를 결정할 것이다.
- [0105] 8일, 2주마다: 아벨루맙(1시간에 걸쳐 10 mg/kg IV).
- [0106] 8일, 22일, 36일, 50일(4개 용량에 대해 2주마다): SBRT(8 Gy 이하, 정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정함).
- [0107] 9일, 2주마다: ALT-803(haNK 주입 30분 전 10 μg/kg SC).
- [0108] 9일 및 11일, 2주마다: haNK(2 × 10⁹개 세포/용량 IV).
- [0109] 유지상: 유지상의 기간은 유도상에서의 마지막 치료 완료 후 최대 1년일 것이다. 유지상에는 반복되는 2주 주기가 포함될 것이다. ALT-803, Ad5 기반 백신(ETBX 051, ETBX 061, 및 ETBX-071), 효모-기반 백신(GI-4000 및 GI-6301), haNK 세포, 아벨루맙, 베바시주맙, 카페시타빈, 사이클로포스파미드, 넵-파클리탁셀, 및 오메가-3-산 에틸 에스테르의 치료 요법을 2주마다 반복할 것이다. 유지상은 하기 투여 요법에 따라 수행될 것이다:
- [0110] 매일: 오메가-3-산 에틸 에스테르(PO BID[3 × 1 g 캡슐 및 2 × 1 g 캡슐]).
- [0111] 1일, 2주마다: 베바시주맙(5 mg/kg IV); 넵-파클리탁셀(100 mg IV); 아벨루맙(1시간에 걸쳐 10 mg/kg IV).
- [0112] 1일 내지 5일 및 8일 내지 12일, 2주마다: 사이클로포스파미드(50 mg PO BID); 카페시타빈(650 mg/m² PO BID).
- [0113] 2일, 2주마다: ALT-803(haNK 주입 30분 전 10 μg/kg SC); haNK(2 × 10⁹개 세포/용량 IV).
- [0114] 5일, 이후 8주마다: ETBX-051, ETBX-061, ETBX-071(5 × 10¹¹개 VP/백신/용량, SC); GI-4000, GI-6301(40 YU/용량, SC), Ad5-기반 백신 투여 2시간 후.
- [0115] 전향적 종양 분자 프로파일링으로 상술된 바와 같이 GI-4000이 투여될 것인지 여부를 결정할 것이다.
- [0116] **재발 또는 전이성 육종을 갖는 대상체에서의 조합 면역치료법**
- [0117] 사용되는 치료 조성물 및 방식에는 아래의 표 4에 나타난 바와 같은 다양한 생물학적 분자 및 조성물이 포함된다.

표 4

ALT-803	재조합 인간 슈퍼작용제 인터류킨-15(IL-15) 복합체, IL-15N72D:IL-15RαSu/IgG1 Fc 복합체(Altos Bioscience Corp., 2810 N Commerce Pkwy, Miramar, FL 33025)
ETBX-051	감염된 세포에서 브라큐리(Brachyury)의 발현을 위해 브라큐리(Brachyury)를 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-브라큐리(Brachyury))
ETBX-061	감염된 세포에서 HER2의 발현을 위해 HER2를 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-HER2)
ETBX-021	감염된 세포에서 PSA의 발현을 위해 PSA를 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-PSA)
GI-4000	RAS 돌연변이체 단백질을 발현하는 열-사멸된 에스. 세레비시애 효모
GI-6301	인간 브라큐리(hBrachyury) 중앙단백질을 발현하는 열-사멸된 에스. 세레비시애 효모
NK-92	고친화도 CD16 변이체 및 IL-2의 재조합 세포내 발현을 갖는 NK92 [CD16.158V, ER IL-2]
알독스루비신	독소루비신 유도체(독소루비신의 (6-말레이미도카프로일)하이드라존).
베바시주맵	아바스틴(VEGF 항체)
트라벡테딘	주사용 Yondelis®, IV용
아벨루맵	바벤시오(완전 인간 항-PD-L1 IgG1 램다 모노클로날 항체)
사이클로포스파미드	2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라하이드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 1수화물
아브락산	넵-파클리탁셀(알부민 결합 파클리탁셀)
오메가-3-산 에틸 에스테르	로바자(오메가-3-산 에틸 에스테르)
방사선	입체정위 신체 방사선 치료법(SBRT); 최대 8 Gy(정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정함)

[0118]

[0119]

치료는 후술되는 바와 같이, 유도상 및 유지상의 2개 상으로 투여될 것이다. 대상체는 최대 1년 동안 유도 치료를 계속할 것이다. 치료는 대상체가 진행성 질병(PD) 또는 허용 불가능한(용량 감소로 교정 불가능한) 독성을 경험하는 경우 중단될 것이다. 유도상에서 완전 반응(CR)을 갖는 대상체는 유지상으로 들어갈 것이다. 대상체는 최대 1년 동안 유지상을 유지할 수 있다. 치료는 대상체가 PD 또는 허용 불가능한(용량 감소로 교정 불가능한) 독성을 경험하기 전까지 유지상에서 계속할 것이다. 유도상 및 유지상 둘 모두를 포함하는 치료 상 최대 시간은 2년이다.

[0120]

종양 생검 및 탐색적 종양 분자 프로파일링을 스크리닝 시, 최초 유도상 말기에(치료 시작 8주 후), 가능한 연장 유도상 동안(반응에 따라), 그리고 유지상 동안 수행할 것이다. 개별 혈액 튜브를 유도상에서 4주마다 그리고 유지상에서 8주마다 탐색적 면역학 및 ctDNA/ctRNA 분석을 위한 일상적 채혈 동안 수집할 것이다.

[0121]

스크리닝 시 종양을 평가할 것이며, 유도상 동안 8주마다 그리고 유지상 동안 12주마다 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1 및 면역-관련 반응 기준(irRC)에 따라 표적 및 비-표적 병소의 전산화 단층촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI), 또는 양전자 방출 단층촬영(PET)-CT에 의해 종양 반응을 평가할 것이다.

[0122]

전향적 종양 분자 프로파일링: 전향적 종양 분자 프로파일링을 수행하여 HER2 발현 및 RAS 돌연변이 상태에 대한 정보를 확인할 것이고, ETBX-021 및/또는 GI-4000이 투여될 것인지 여부를 결정하기 위해 사용할 것이다. 모든 대상체는 이들의 종양 분자 프로파일과 무관하게 모든 다른 제제를 수여받을 것이다. 전향적 종양 분자 프로파일링을 스크리닝 시 수집된 FFPE 종양 조직 및 전혈(종양 조직에 대해 대상체-매칭된 일반 비교인자)에 대해 수행할 것이다. 대상체는 이들의 종양이 HER2를 과발현하는 경우(질량 분광측정과 함께 정량적 프로테오믹스에 의해 결정된 바와 같이, 종양 조직 1 μg 당 750 아토몰 이상) ETBX-021을 수여받을 것이다. 대상체는 이들의 종양이 전체 게놈 서열분석에 의해 결정된 바와 같이, 특정 RAS 돌연변이에 대해 양성인 경우 GI-4000을 수여받을 것이다. GI-4000은 GI-4000 시리즈로부터의 4개의 별도 제품(GI-4014, GI-4015, GI-4016, 및 GI-4020)이다; 이

들 각각은 돌연변이된 RAS 종양단백질의 조합을 발현한다. 특정 RAS 돌연변이는 어느 GI-4000 제품이 치료를 위해 사용될 것인지를 결정할 것이다(G12V에 대해 GI-4014, G12C에 대해 GI-4015, G12D에 대해 GI-4016, G12R 또는 Q61H에 대해 GI-4020, 그리고 Q61L 또는 Q61R에 대해 GI-4014, GI-4015, 또는 GI-4016).

- [0123] **유도상:** 유도상은 최대 1년의 치료 기간 동안 반복되는 2주 주기를 포함할 것이다. 알독소루비신, ALT-803, 아벨루맙, 베바시주맙, 사이클로포스파미드, Ad5 기반 백신(ETBX-021, ETBX-051, 및 ETBX-061), 효모-기반 백신(GI-4000 및 GI-6301), haNK 세포, 넵-파클리탁셀, 오메가-3-산 에틸 에스테르, SBRT, 및 트라벡테딘의 치료 요법을 2주마다 반복할 것이다. 동시적 SBRT를 처음 4회 2주 주기 동안 제공할 것이다. 방사선은 SBRT를 사용하여 처음 3명의 대상체에 대해 3개 미만의 타당한 종양 부위 및 이후 등록 대상체에 대해 5개 미만의 타당한 종양 부위로 투여할 것이다. 유도상은 하기 투여 요법에 따라 수행될 것이다:
- [0124] 매일: 오메가-3-산 에틸 에스테르(구강을 통해[PO] BID[3 × 1 g 캡슐 및 2 × 1 g 캡슐]);
- [0125] 1일, 2주마다: 베바시주맙(5 mg/kg IV).
- [0126] 1일 내지 5일 및 8일 내지 12일, 2주마다: 사이클로포스파미드(50 mg PO, 1일 2회[BID]).
- [0127] 1일 및 8일, 2주마다: 알독소루비신(20 mg/m² IV); 넵-파클리탁셀(100 mg IV); 트라벡테딘(0.2 mg/m² IV).
- [0128] 5일, 19일, 33일(3개 용량에 대해서는 2주마다, 이어서 이후 8주마다): ETBX-021, ETBX-051, ETBX-061(1 × 10¹¹개 바이러스 입자[VP]/백신/용량, 피하[SC]); GI-4000, GI-6301(40 효모 단위[YU]/백신/용량, SC), Ad5-기반 백신 투여 2시간 후. 전향적 종양 분자 프로파일링으로 상술된 바와 같이 ETBX-021 및/또는 GI-4000이 투여될 것인지 여부를 결정할 것이다.
- [0129] 8일, 2주마다: 아벨루맙(1시간에 걸쳐 10 mg/kg IV).
- [0130] 8일, 22일, 36일, 50일(4개 용량에 대해 2주마다): SBRT(최대 6 Gy 또는 8 Gy). SBRT는 최대 8 Gy의 선량으로 최대 5개 표적 병소로 투여될 것이다. 모든 대상체에 있어서, 투여할 방사선의 정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정할 것이다.
- [0131] 9일, 2주마다: ALT-803(haNK 주입 30분 전 10 µg/kg SC).
- [0132] 9일 및 11일, 2주마다: haNK(2 × 10⁹개 세포/용량 IV).
- [0133] **유지상:** 유지상의 기간은 유도상에서의 마지막 치료 완료 후 최대 1년일 것이다. 유지상에는 반복되는 2주 주기가 포함될 것이다. ALT-803, 아벨루맙, 베바시주맙, 사이클로포스파미드, Ad5 기반 백신(ETBX-021, ETBX-051, 및 ETBX-061), 효모-기반 백신(GI-4000 및 GI-6301), haNK 세포, 넵-파클리탁셀, 오메가-3-산 에틸 에스테르, 및 트라벡테딘의 치료 요법을 2주마다 반복할 것이다. 유지상은 하기 투여 요법에 따라 수행될 것이다:
- [0134] 매일: 오메가-3-산 에틸 에스테르(PO BID[3 × 1 g 캡슐 및 2 × 1 g 캡슐]).
- [0135] 1일, 2주마다: 아벨루맙(1시간에 걸쳐 10 mg/kg IV), 베바시주맙(5 mg/kg IV); 넵-파클리탁셀(100 mg IV); 트라벡테딘(0.2 mg/m² IV).
- [0136] 1일 내지 5일 및 8일 내지 12일, 2주마다: 사이클로포스파미드(50 mg PO BID).
- [0137] 2일, 2주마다: ALT-803(10 µg/kg SC)(haNK 주입 30분 전); haNK(2 × 10⁹개 세포/용량 IV).
- [0138] 5일, 이후 8주마다: ETBX-021, ETBX-051, ETBX-061(1 × 10¹¹개 VP/백신/용량, SC); GI-4000, GI-6301(40 YU/백신/용량, SC), Ad5-기반 백신 투여 2시간 후. 전향적 종양 분자 프로파일링으로 상술된 바와 같이 ETBX-021 및/또는 GI-4000이 투여될 것인지 여부를 결정할 것이다.
- [0139] **진행성 척삭종을 갖는 대상체에서의 조합 면역치료법**
- [0140] 사용되는 치료 조성물 및 방식에는 아래의 표 5에 나타난 바와 같은 다양한 생물학적 분자 및 조성물이 포함된다.

표 5

ALT-803	재조합 인간 슈퍼작용제 인터류킨-15(IL-15) 복합체, IL-15N72D:IL-15RαSu/IgG1 Fc 복합체(Altos Bioscience Corp., 2810 N Commerce Pkwy, Miramar, FL 33025)
ETBX-051	감염된 세포에서 브라큐리(Brachyury)의 발현을 위해 브라큐리(Brachyury)를 인코딩하는 재조합 아데노바이러스(Ad5 [E1-, E2b-]-브라큐리(Brachyury))
GI-6301	인간 브라큐리(hBrachyury) 종양단백질을 발현하는 열-사멸된 에스. 세레비시애 효모
NK-92 [CD16.158V, ER IL-2]	고친화도 CD16 변이체 및 IL-2의 재조합 세포내 발현을 갖는 NK92 유도체 세포(고친화도 활성화 자연 살해 세포, [haNK™], NantKwest, 9920 Jefferson Blvd. Culver City, CA 90232)
알독소루비신	독소루비신 유도체(독소루비신의 (6-말레이미도카프로일)하이드라존).
베바시주맵	아바스틴(VEGF 항체)
세톡시맵	ERBITUX® 주사, IV 주입용
트라벡테딘	주사용 Yondelis®, IV용
아벨루맵	바벤시오(완전 인간 항-PD-L1 IgG1 램다 모노클로날 항체)
사이클로포스파미드	2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라하이드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 1수화물
아브락산	냅-파클리탁셀(알부민 결합 파클리탁셀)
오메가-3-산 에틸 에스테르	로바자(오메가-3-산 에틸 에스테르)
방사선	입체정위 신체 방사선 치료법(SBRT); 최대 8 Gy(정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정함)

[0141]

[0142]

치료는 후술되는 바와 같이, 유도상 및 유지상의 2개 상으로 투여될 것이다. 대상체는 최대 1년 동안 또는 이들이 진행성 질병(PD) 또는 허용 불가능한(용량 감소로 교정 불가능한) 독성을 경험하기 전까지 유도 치료를 계속할 것이다. 유도상에서 완전 반응(CR)을 갖는 대상체는 유지상으로 들어갈 것이다. 대상체는 최대 1년 동안 유지상을 유지할 수 있다. 치료는 대상체가 PD 또는 허용 불가능한(용량 감소로 교정 불가능한) 독성을 경험하기 전까지 유지상에서 계속할 것이다. 유도상 및 유지상 둘 모두를 포함하는 치료 상 최대 시간은 2년이다.

[0143]

종양 생검 및 탐색적 종양 분자 프로파일링은 스크리닝 시, 최초 유도상 말기에(치료 시작 8주 후), 및 가능한 연장 유도상 그리고 유지상 동안(반응에 따라) 수행할 것이다. 개별 혈액 튜브를 유도상에서 4주마다 그리고 유지상에서 8주마다 탐색적 면역학 및 ctDNA/ctRNA 분석을 위한 일상적 채혈 동안 수집할 것이다. 스크리닝 시 종양을 평가할 것이며, 유도상 동안 8주마다 그리고 유지상 동안 12주마다 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1 및 면역-관련 반응 기준(irRC)에 따라 표적 및 비-표적 병소의 전산화 단층촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI), 또는 양전자 방출 단층촬영(PET)-CT에 의해 종양 반응을 평가할 것이다.

[0144]

유도상: 유도상은 최대 1년의 치료 기간 동안 반복되는 2주 주기로 구성될 것이다. 치료 요법은 ALT-803, 아벨루맵, 베바시주맵, 세톡시맵, 사이클로포스파미드, 알독소루비신, ETBX-051, GI-6301, haNK 세포, 냅-파클리탁셀, 오메가-3-산 에틸 에스테르, 트라벡테딘, 및 방사선 치료법으로 구성된다. 동시적 SBRT를 처음 4회의 2주 주기 동안 제공할 것이다. 방사선은 SBRT를 사용하여 5개 미만의 타당한 종양 부위로 투여될 것이다. 유도상은 하기 투여 요법에 따라 수행될 것이다:

[0145]

매일: 오메가-3-산 에틸 에스테르(구강을 통해[PO] 1일 2회[BID])(3 × 1 g 캡슐 및 2 × 1 g 캡슐).

[0146]

1일, 2주마다: 베바시주맵(5 mg/kg IV).

[0147]

1일 내지 5일 및 8일 내지 12일, 2주마다: 사이클로포스파미드(50 mg PO BID).

[0148]

1일 및 8일, 2주마다: 냅-파클리탁셀(75 mg IV); 알독소루비신(25 mg/m² IV); 트라벡테딘(0.2 mg/m² IV).

[0149]

5일, 19일, 33일(3개 용량에 대해서는 2주마다, 이어서 이후 8주마다): ETBX-051(5 × 10¹¹개 바이러스 입자

[VP]/백신/용량, 피하[SC]); GI-6301(40 효모 단위[YU]/백신/용량, SC), ETBX-051 투여 2시간 후.

[0150] 8일, 매주: 세특시맵(250 mg IV).

[0151] 8일, 2주마다: 아벨루맵(1시간에 걸쳐 10 mg/kg IV).

[0152] 8일, 22일, 36일, 50일(4개 용량에 대해 2주마다): SBRT(8 Gy 이하, 정확한 선량은 방사선 종양학자가 결정함).

[0153] 9일, 2주마다: ALT-803(haNK 주입 30분 전 10 µg/kg SC).

[0154] 9일 및 11일, 2주마다: haNK(2×10^9 개 세포/용량 IV).

[0155] 유지상: 유지상의 기간은 유도상에서의 마지막 치료 완료 후 최대 1년일 것이다. 유지상은 반복되는 2주 주기로 구성될 것이다. 치료 요법은 ALT-803, 아벨루맵, 베바시주맵, 세특시맵, 사이클로포스파미드, ETBX-051, GI-6301, haNK 세포, 냅-파클리탁셀, 오메가-3-산 에틸 에스테르, 및 트라백테딘으로 구성된다. 유지상은 하기 투여 요법에 따라 수행될 것이다:

[0156] 매일: 오메가-3-산 에틸 에스테르(PO BID[3×1 g 캡슐 및 2×1 g 캡슐]).

[0157] 1일, 2주마다: 베바시주맵(5 mg/kg IV); 냅-파클리탁셀(75 mg IV); 아벨루맵(1시간에 걸쳐 10 mg/kg IV); 세특시맵(250 mg IV); 트라백테딘(0.2 mg/m^2 IV).

[0158] 1일 내지 5일 및 8일 내지 12일, 2주마다: 사이클로포스파미드(50 mg PO BID).

[0159] 2일, 2주마다: ALT-803(10 µg/kg SC)(haNK 주입 30분 전); haNK(2×10^9 개 세포/용량 IV).

[0160] 5일, 이후 8주마다: ETBX-051(5×10^{11} 개 VP/백신/용량 SC); GI-6301(40 YU/백신/용량 SC), ETBX-051 투여 2시간 후.

[0161] **전이성 췌장 암종을 갖는 대상체에서의 조합 면역치료법**

[0162] 전이성 췌장암이 있는 대상체를 식별자 NCT03329248 및 NCT03387098을 갖는 미국 임상 시험에 기록된 방식으로 치료하였다. 도 1은 종양 미세환경에서의 면역 억제를 먼저 감소시키며(여기서, 알독소루비신 사용), 면역 치료법을 투여하여(여기서, 재조합 아데노바이러스/효모 백신과 개질 자연 살해 세포 사용) 항원 캐스케이드를 유발하고 기억 T 세포(특히 T_{SCM} 세포)의 형성을 자극하는 치료 전략 및 방식을 도식적으로 예시한다. 도 2는 췌장암 치료에서 사용된 방식(3.070/3.080/3.080B)을 보다 상세히 나타낸다. 도 2로부터 알 수 있듯이, 종양 미세환경에서 면역억제를 감소시키기/제거하기 위해 알독소루비신을 사용하며, 이어서 재조합 아데노바이러스(CEA 인코딩(3.070), 그리고 추가 종양 관련 항원 부가적 인코딩(3.080)) 및 재조합 효모(RAS 인코딩(3.070), 그리고 추가 종양 관련 항원 부가적 인코딩(3.080))의 투여가 뒤따른다. 면역 치료법에는 또한 개질 NK 세포(여기서, 저산소 종양 미세환경에서 활성이 있는, CD16의 고친화도 변이체를 갖는 NK 세포)의 사용이 포함되었다. ALT-803(IL-15 키메라 단백질, Altor Bioscience)을 사용하여 추가 치료 지원을 제공하였다. 선택 환자에 있어서 도 3 내지 도 6에서의 결과로부터 알 수 있듯이, 치료 반응은 유의미하였다.

[0163] **전이성 삼중 음성 유방암을 갖는 대상체에서의 조합 면역치료법**

[0164] 전이성 췌장암이 있는 대상체를 식별자 NCT03554109를 갖는 미국 임상 시험에 기록된 방식으로 치료하였다. 도 7은 종양 미세환경에서의 면역 억제를 먼저 감소시킨 후(여기서, 알독소루비신 사용), 면역 치료법을 투여하여(여기서, 재조합 아데노바이러스/효모 백신과 개질 자연 살해 세포 사용) 항원 캐스케이드를 유발하고 기억 T 세포(특히 T_{SCM} 세포)의 형성을 자극하는 치료 전략 및 방식을 도식적으로 예시한다. 도 8은 이러한 치료 전략에 대한 예시적인 결과를 도시하며, 도 9는 예시적인 환자 결과를 제공한다.

[0165] **전이성 편평상피세포 암종을 갖는 대상체에서의 조합 면역치료법**

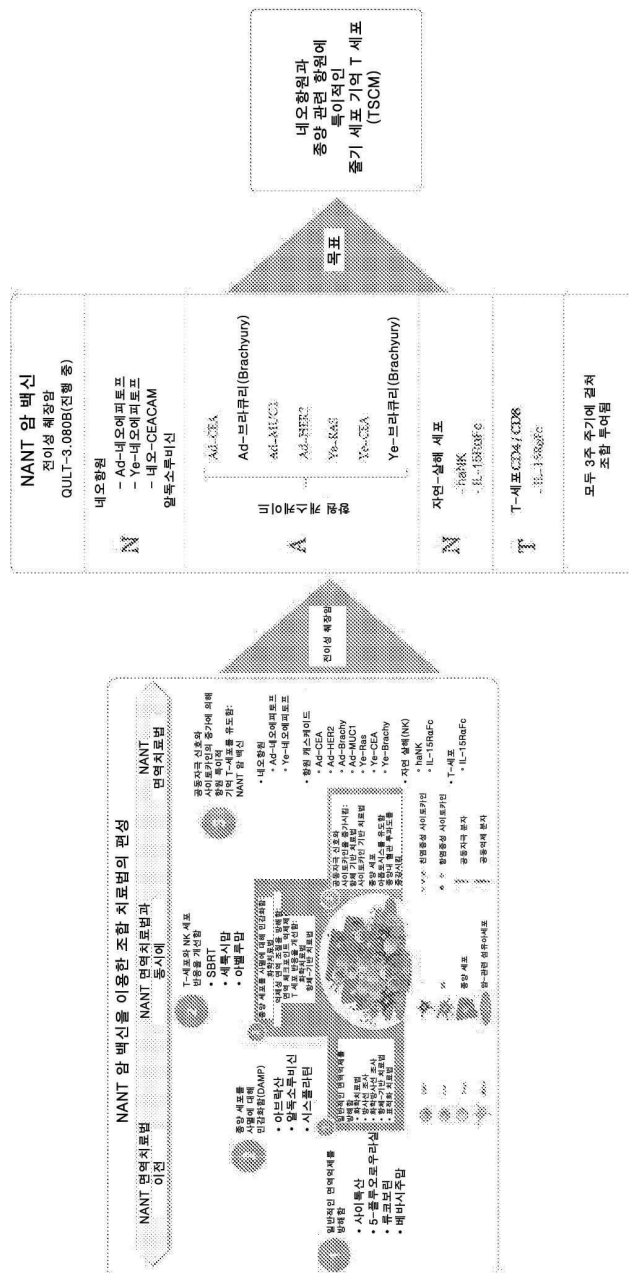
[0166] 전이성 췌장암이 있는 대상체를 식별자 NCT03387111을 갖는 미국 임상 시험에 기록된 방식으로 치료하였다. 도 10은 종양 미세환경에서의 면역 억제를 먼저 감소시킨 후(여기서, 알독소루비신 사용), 면역 치료법을 투여하여(여기서, 재조합 아데노바이러스/효모 백신과 개질 자연 살해 세포 사용) 항원 캐스케이드를 유발하고 기억 T 세포(특히 T_{SCM} 세포)의 형성을 자극하는 치료 전략 및 방식을 도식적으로 예시한다. 도 11은 상기 주지된 바와 같은 예시적인 치료 방식을 도시하며, 도 12 내지 도 14는 이러한 치료 전략에 대한 예시적인 결과를 도시한다.

도 15는 본원에 제시된 치료 전략을 사용하는 다양한 암에 대한 예시적인 결과의 요약을 나타낸다.

- [0167] 일부 구현예에서, 본 발명의 소정 구현예를 설명하고 청구하기 위해 사용되는 성분, 특성, 예컨대, 농도, 반응 조건 등의 양을 표현하는 수는 일부 경우에서 용어 "약"으로 수식되고 있는 것으로 이해되어야 한다. 따라서 일부 구현예에서, 기재된 설명 및 첨부된 청구범위에 나타난 수치 파라미터는 특정 구현예에 의해 수득하고자 하는 요망되는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 일부 구현예에서, 수치 파라미터는 보고되는 유효 숫자의 수를 고려하고 일반적인 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다. 본 발명의 일부 구현예의 광의의 범위를 나타내는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 구체 실시예에 나타난 수치값은 실시 가능하도록 정확히 보고한다. 본 발명의 일부 구현예에서 제시되는 수치값은 이의 각 평가 측정에서 확인되는 표준 편차로부터 필연적으로 생기는 소정 오차를 포함할 수 있다.
- [0168] 본원에서의 설명 및 후술되는 청구범위 전반에 걸쳐 사용되는 바와 같이, 문맥 상 명확히 달리 나타내지 않는 한, 단수 용어의 의미에는 복수의 참조물이 포함된다. 또한, 본원의 설명에서 사용되는 바와 같이, "에서"의 의미에는 문맥 상 명확히 달리 나타내지 않는 한, "에서" 및 "상에서"가 포함된다. 본원에서 값의 범위의 언급은 단순히 그 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 나타내는 약식 방법으로 작용하려는 것이다. 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 범위 내의 각각의 개별 값은 본원에서 개별적으로 언급된 바와 같이 본 명세서에 포함된다.
- [0169] 본원에 기재되는 모든 방법은 본원에서 달리 나타내거나 문맥 상 달리 명확히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 소정 구현예에 관해 제공되는 임의의 모든 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단순히 본 발명을 더 잘 예시하기 위한 것이며 달리 청구되는 본 발명의 범위에 제한을 두려는 것이 아니다. 본 명세서의 어떤 언어도 본 발명의 실시예 필수적인 임의의 청구되지 않는 요소를 시사하는 것으로 간주되어서는 안 된다.
- [0170] 이미 기재된 것들 이외에 더 많은 개질이 본원에서 본 발명의 개념으로부터 벗어나지 않고 가능성이 당업자에게 자명해야 한다. 따라서, 본 발명의 주제는 첨부되는 청구범위의 정신을 제외하고는 제한되지 않아야 한다. 또한, 본 명세서 및 청구범위 둘 모두를 해석하는 데 있어서, 모든 용어는 문맥과 일치하는 가장 광의의 가능한 방식으로 해석되어야 한다. 특히, 용어 "포함한다" 및 "포함하는"은 비-배타적인 방식으로 요소, 성분, 또는 단계를 나타내어, 나타난 요소, 성분, 또는 단계가 존재하거나, 이용되거나, 명시적으로 나타내지 않는 다른 요소, 성분, 또는 단계와 조합될 수 있음을 시사하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서의 청구범위가 A, B, C ... 및 N으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것들 중 적어도 하나를 나타내는 경우, 텍스트는 A + N, 또는 B + N 등이 아닌 군으로부터의 하나의 요소만을 필요로 하는 것으로 해석되어야 한다.

도면

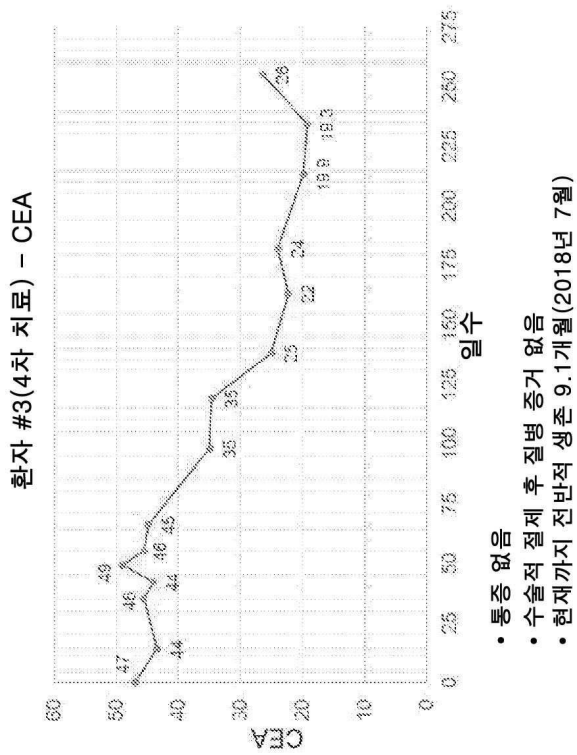
도면1



도면2

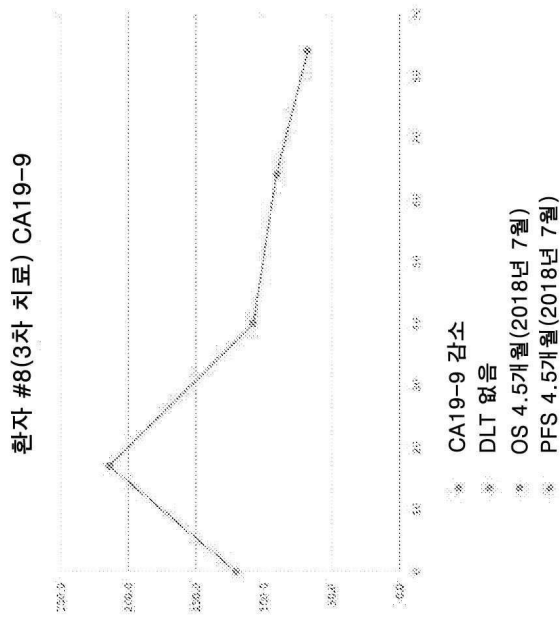
QUILT-3.070 2017년 12월 13일	QUILT-3.080 2018년 7월	QUILT-3.080B
NANT 암 백신 N 네오향원 - Ad-네오펜토프 - Ye-네오펜토프 알독소루비신 A 항원 캐스케이드 Ad-CEA Ad-브라큐리(Brachyury) Ad-MUC1 Ad-MER2 Ye-RAS Ye-CEA Ye-브라큐리(Brachyury) N 자연-살해 세포 - hαNK - IL-15RαFc T T-세포CD4/CD8 - IL-15RαFc 모두 3주 주기에 걸쳐 조합 투여됨	NANT 암 백신 N 네오향원 - Ad-네오펜토프 - Ye-네오펜토프 알독소루비신 A 항원 캐스케이드 Ad-CEA Ad-브라큐리(Brachyury) Ad-MUC1 Ad-MER2 Ye-RAS Ye-CEA Ye-브라큐리(Brachyury) N 자연-살해 세포 - hαNK - IL-15RαFc T T-세포CD4/CD8 - IL-15RαFc 모두 3주 주기에 걸쳐 조합 투여됨	NANT 암 백신 N 네오향원 - Ad-네오펜토프 - Ye-네오펜토프 - 네오-CEACAM 알독소루비신 A 항원 캐스케이드 Ad-CEA Ad-브라큐리(Brachyury) Ad-MUC1 Ad-MER2 Ye-RAS Ye-CEA Ye-브라큐리(Brachyury) N 자연-살해 세포 - hαNK - IL-15RαFc T T-세포CD4/CD8 - IL-15RαFc 모두 3주 주기에 걸쳐 조합 투여됨

도면3



- 1차 및 2차 화학치료법에 실패한 간 질병을 가진 63세 남성
- 2017년 10월 2일 NCV 최초 투여
 - 2018년 7월까지 11주기 수여받음
 - CEA는 최고 45에서 20으로 50% 초과 감소함
 - 현재까지 11주기에 걸쳐 DLT 없음
 - 8개월 동안 CEA 감소와 함께 안정한 질병 상태이며 현재까지 통증 없음.
 - PFS 9.1개월
 - OS 9.1개월
 - 수술로 절제 가능해짐(2018년 7월)
 - 수술적 절제로 인한 질병 증거 없음
 - NANT 헤징암 백신 치료 중

도면4

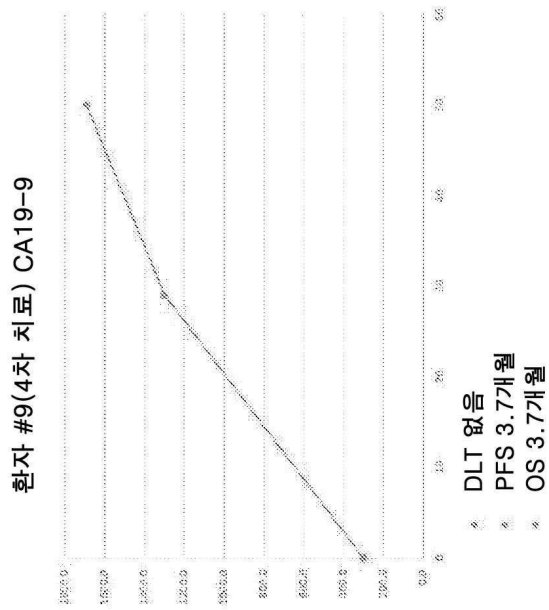


치료에 실패하여 간 및 폐에 전이를 가진
66세 여성:

- * Gem + 젤로다
- * 젤로다 단독

- * 2018년 2월 19일 최초 투여
- * 6주기 완료(2018년 7월)
- * CA 19-9 감소
- * DLT 없음
- * OS 4.5개월(2018년 7월)
- * PFS 4.5개월(2018년 7월)
- * 8주차에 RECIST 1.1에 따른 28% 감소
- * 현재 치료 중

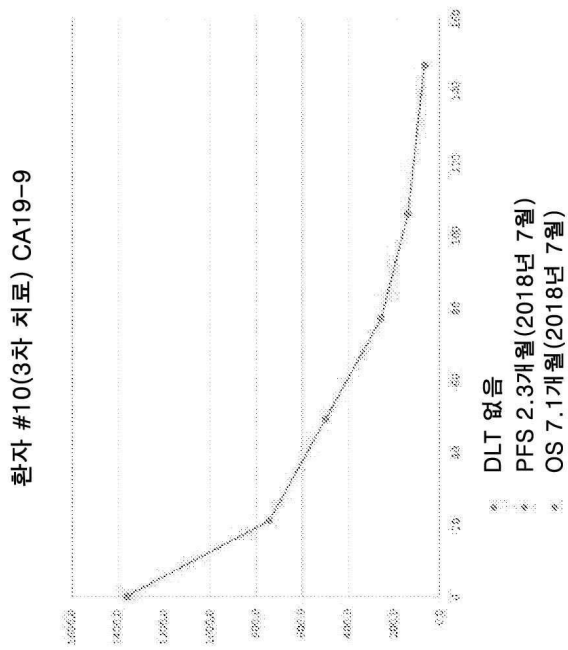
도면5



치료에 실패하여 국소 진행성 질병 및 복강 질병을 가진
56세 남성:

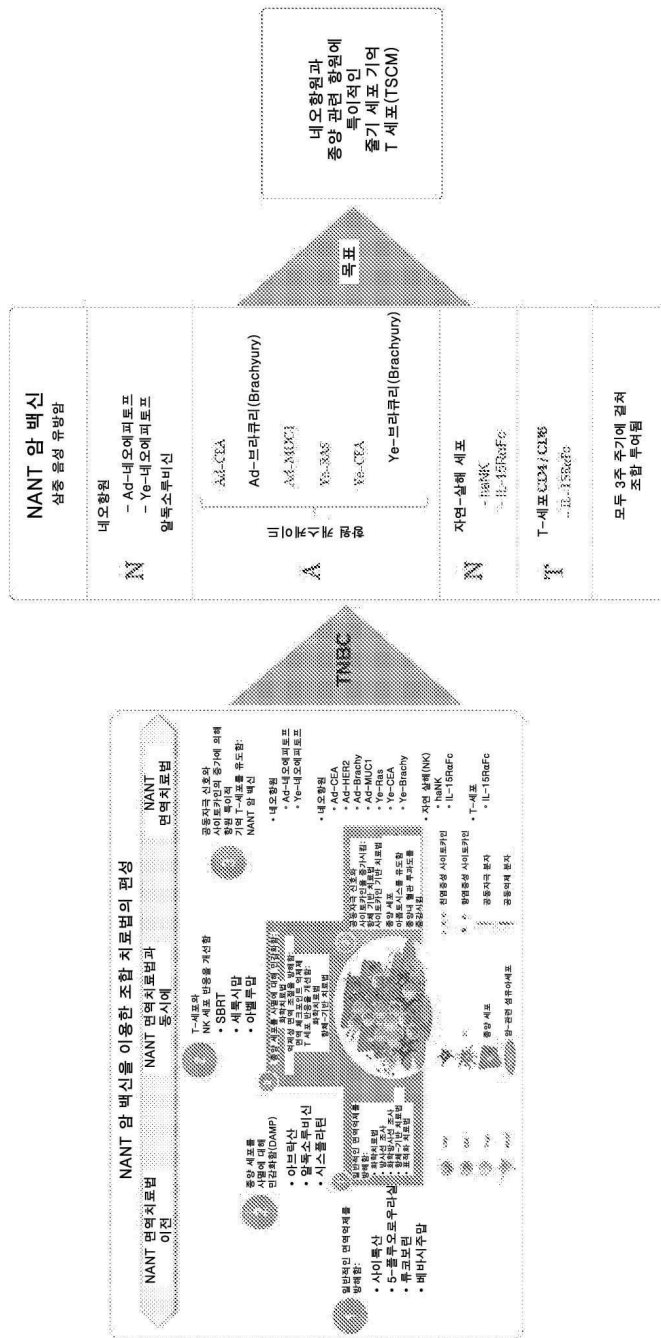
- 폴 프리녹스
- 폴페리
- Gem + 아브라산
- 2018년 3월 13일 치료 시작
- 현재까지 5주기 완료(2018년 7월)
- DLT 없음
- PFS 3.7개월
- OS 3.7개월
- 8주차 CT 스캔 시 안정한 질병 상태
- 현재 프로토콜에 따라 치료 중

도면6



- 치료에 실패하여 간 및 복강에 전이가 있고
BRCA2 돌연변이를 가진 40세 남성:
- * 풀피리독스 17주기
 - * 미토마이신 + 시스플라틴 + 5FU
 - * 2018년 4월 23일 치료 시작
 - * 현재까지 3주기 완료(2018년 7월)
 - * DLT 없음
 - * PFS 2.3개월(2018년 7월)
 - * OS 7.1개월(2018년 7월)

도면7



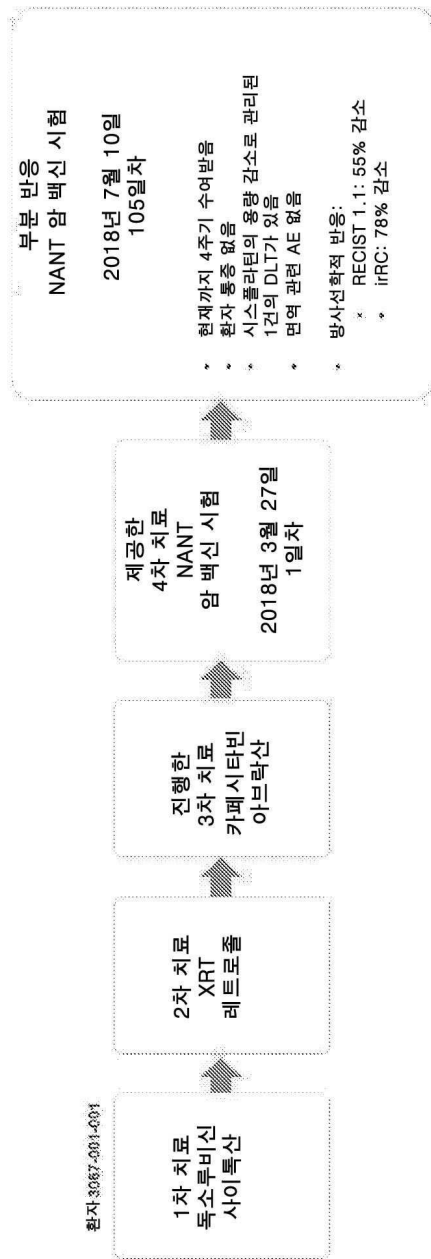
도면8

전이성 TNBC에서 4차 치료 및 6차 치료를 이용한
3명의 환자에서의 반응 요약

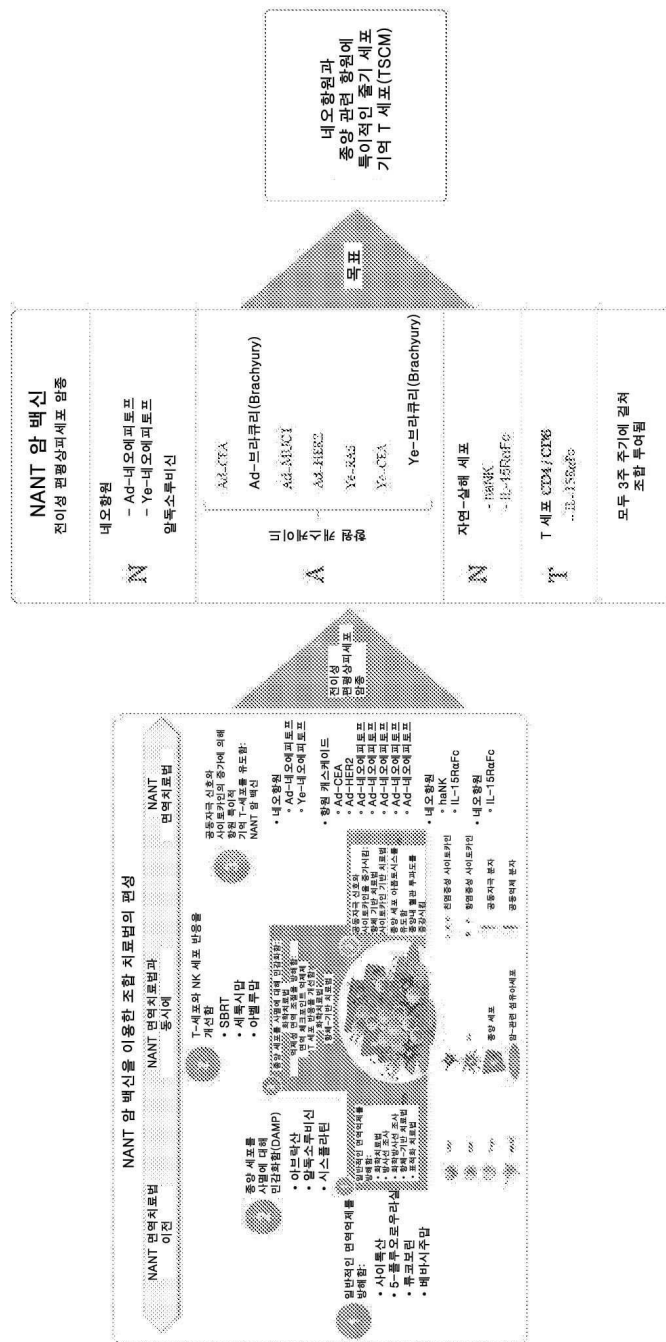
완전 반응	0
부분 반응 (irRC에 따른)	2
안정한 질병 상태 8주 초과	0
진행성 질병	1
질병 제어율	66%

현재(2018년 7월)까지 4차 치료 내지 6차 치료의
치료법에서 실패한 3명의 환자 중 2명(66%)에서의
질병 제어 및 부분 반응

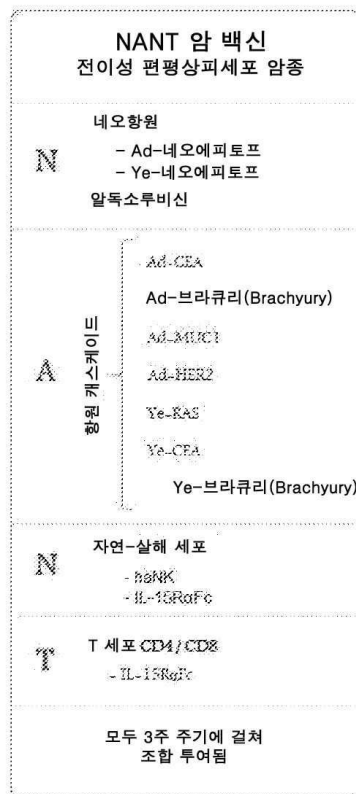
도면9



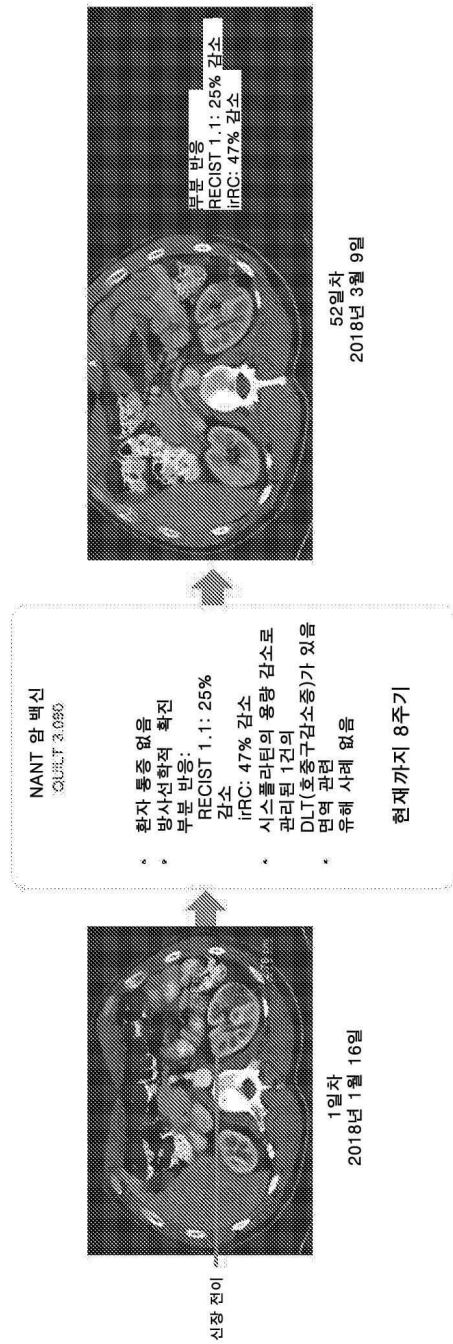
도면10



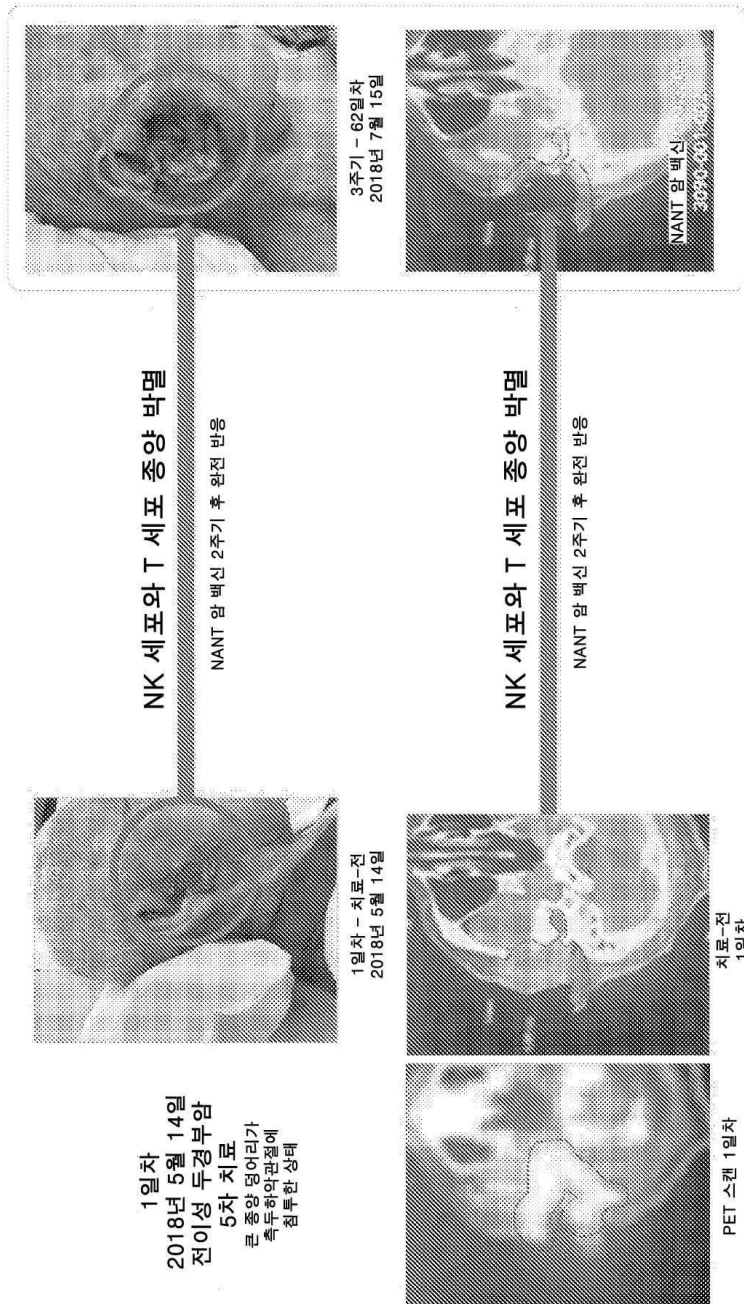
도면11



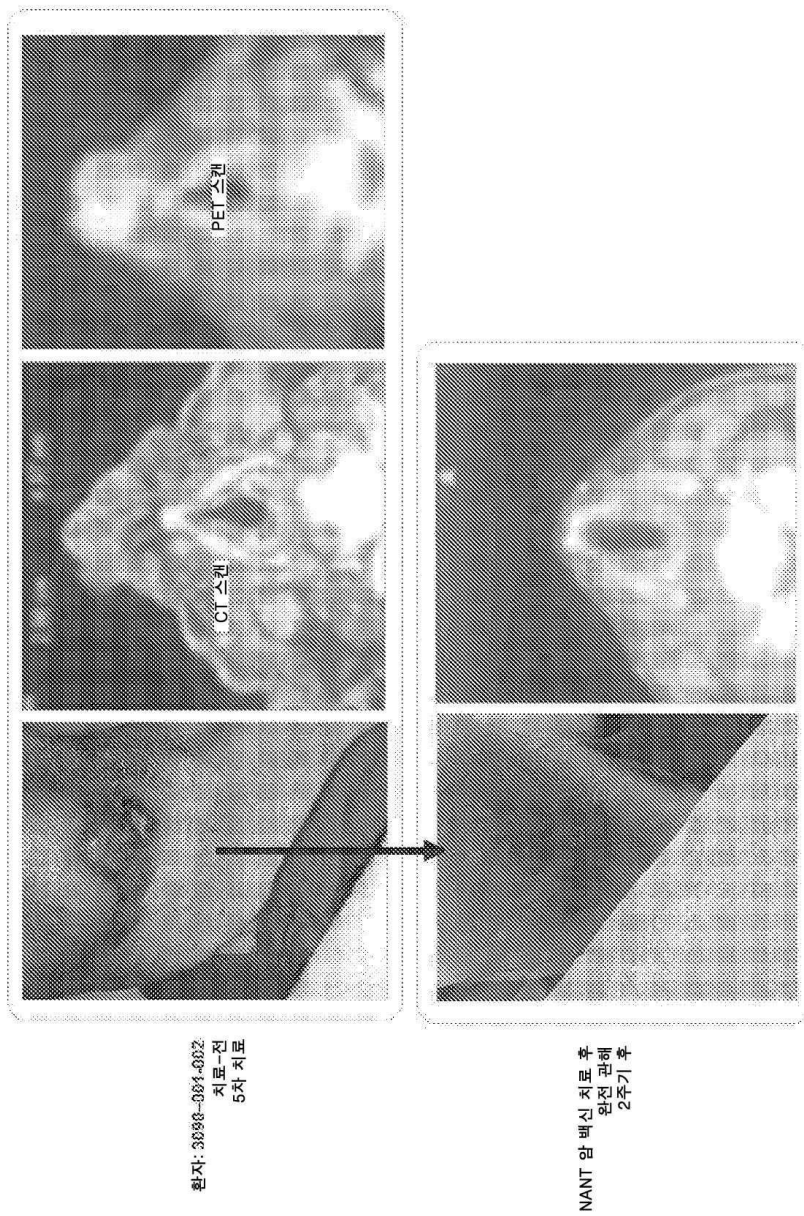
도면12



도면13



도면14



도면15

전이성 췌장암
2차 이상 치료

최고 반응	N=10
현재까지의 질병 제어율	80%
부분 반응을	0%
완전 반응을	0%
중양값 무진행 생존	8.5개월
중양값 전반적 생존	9.5개월

TNBC를 포함하는
편평상피세포 암종 암
3차 이상 치료

최고 반응	N=5
현재까지의 질병 제어율	80%
부분 반응을	60%
완전 반응을	20%
중양값 무진행 생존	n/a
중양값 전반적 생존(OS)	n/a