(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0134591
(43) 공개일자 2019년12월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/704 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/704 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7020430
(22) 출원일자(국제) 2017년12월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년07월12일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2017/051402
(87) 국제공개번호 WO 2018/107244
국제공개일자 2018년06월21일
(30) 우선권주장
2016905199 2016년12월15일 오스트레일리아(AU)

(71) 출원인
프로젠 피지500 시리즈 피티와이 리미티드
오스트레일리아 퀸즐랜드 4076 브리즈번 다라 입스위치 로드 2806
(72) 발명자
드레지 케이스
오스트레일리아 빅토리아 3220 질롱 무라불 스트리트 184
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 21 항

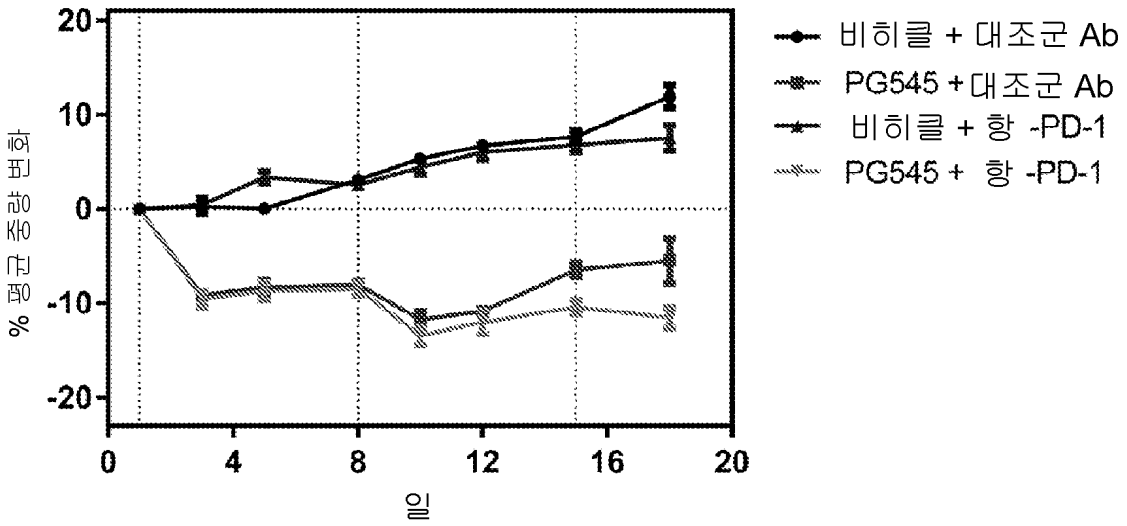
(54) 발명의 명칭 **조성물 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 특히 암의 예방 또는 치료를 위한 방법 및 용도, 및 암의 치료 또는 예방을 위한 조성물, 조합물 및 키트에 관한 것이다. 하나의 실시태양에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제, 예를 들어 PD-1 억제제 니볼루맵을 하기 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 PG-545(픽사티모드)와 함께 암의 치료 또는 예방이 필요한 환자

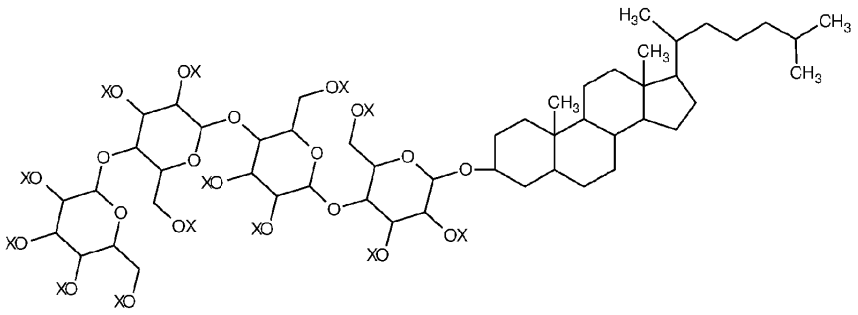
(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 SO_3M 또는 H이고;

M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

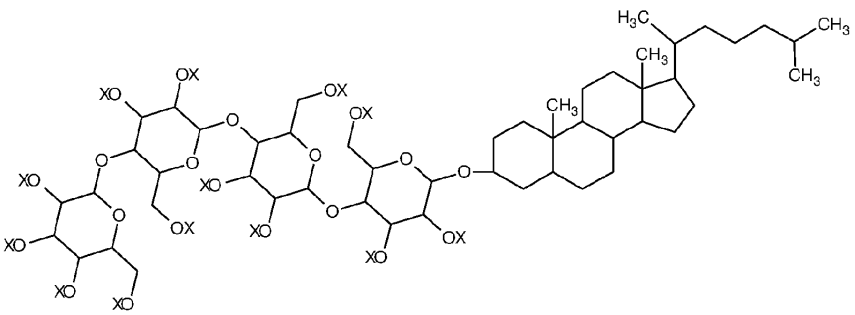
명 세 서

청구범위

청구항 1

면역 체크포인트 조절제를 하기 화학식 I의 화합물과 함께 암의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 SO_3M 또는 H이고;

M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

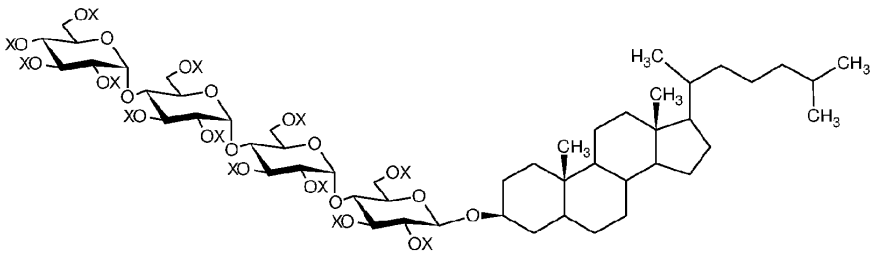
X 기의 90% 이상이 SO_3M인, 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

화학식 I의 화합물이 하기 화학식 VI의 화합물인, 방법:

[화학식 VI]



청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 면역 체크포인트 억제제인, 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 T 세포, 항원-제시 세포(APC)/종양 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T 세포(NKT), 감마 델타 T 세포, 불변 T 세포 및 불변 자연 살해 T 세포(NKT) 중 1종 이상을 표적화하는, 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 T 세포 면역 체크포인트 억제제인, 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 PD-1 억제제인, 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 니볼루맵(Nivolumab)인, 방법.

청구항 9

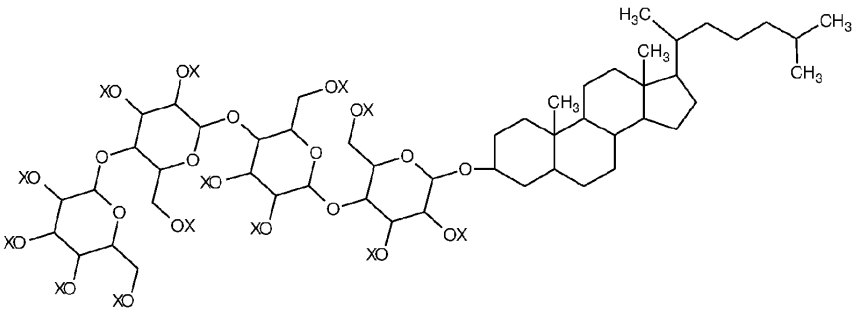
제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 고형 종양인, 방법.

청구항 10

암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서, 하기 화학식 I의 화합물의 용도로서, 상기 약제가 면역 체크포인트 조절제와 함께 투여되기 위해 제형화되는, 용도:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 SO_3M 또는 H이고;

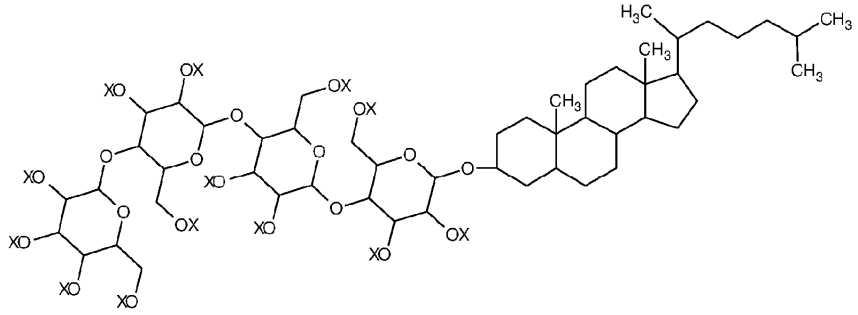
M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

청구항 11

암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서, 면역 체크포인트 조절제의 용도로서, 상기 약제가 하기 화학식 I의 화합물과 함께 투여되기 위해 제형화되는, 용도:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 SO_3M 또는 H이고;

M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서,

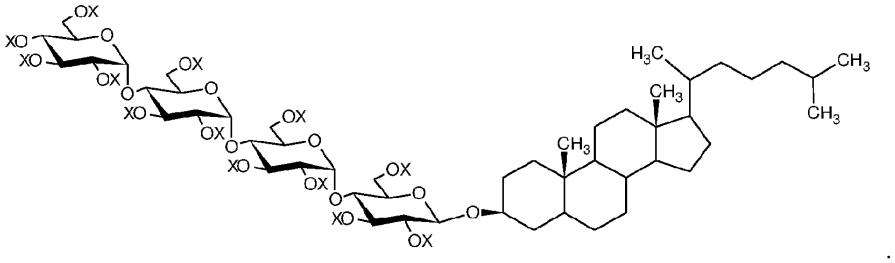
X 기의 90% 이상이 SO_3M인, 용도.

청구항 13

제 10 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 I의 화합물이 하기 화학식 VI의 화합물인, 용도:

[화학식 VI]



.

청구항 14

제 10 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 면역 체크포인트 억제제인, 용도.

청구항 15

제 10 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 T 세포, 항원-제시 세포(APC)/종양 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T 세포(NKT), 감마 델타 T 세포, 불변 T 세포 또는 불변 자연 살해 T 세포(NKT) 중 1종 이상을 표적화하는, 용도.

청구항 16

제 10 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 T 세포 면역 체크포인트 억제제인, 용도.

청구항 17

제 10 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 PD-1 억제제인, 용도.

청구항 18

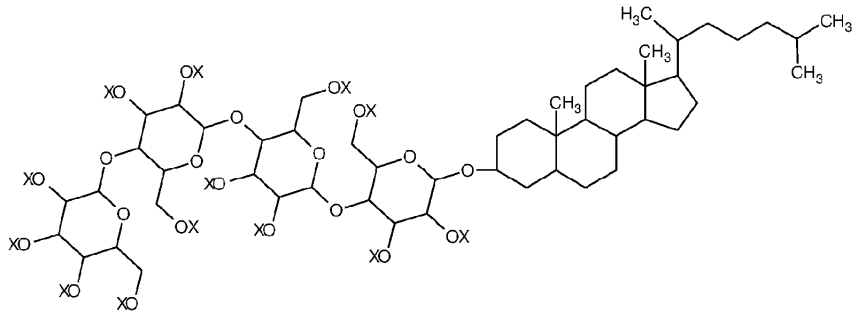
제 10 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 조절제가 니볼루맵인, 용도.

청구항 19

암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 면역 체크포인트 조절제 및 하기 화학식 I의 화합물:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 SO_3M 또는 H이고;

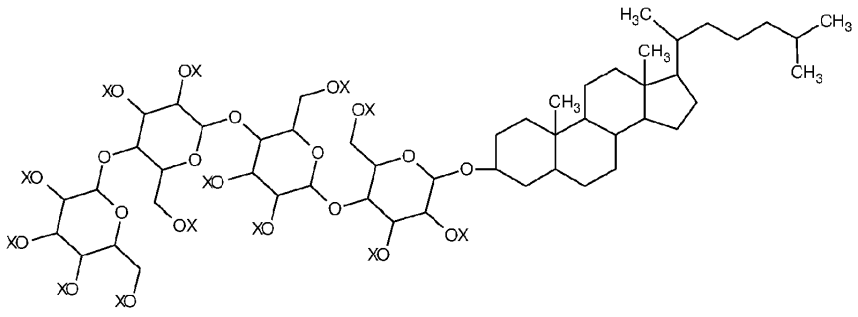
M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

청구항 20

하기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 포함하는 약학 조성물 또는 조합물:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 SO_3M 또는 H이고;

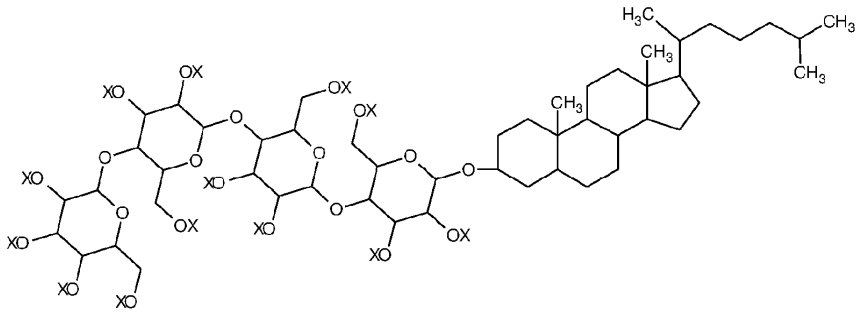
M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

청구항 21

하기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 포함하는 키트:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 SO_3M 또는 H이고;

M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 특히 암의 예방 또는 치료를 위한 방법 및 용도, 및 암의 치료 또는 예방을 위한 조성물, 조합물 및 키트에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 본 명세서에서 종래 기술 간행물을 언급하는 경우, 상기 언급이, 상기 간행물이 호주 또는 임의의 다른 나라에서 당해분야의 일반적인 공유 지식의 부분을 형성함을 시인하는 것으로 여기는 것이 아님을 분명히 알 것이다.

[0003] 면역계는 인체에서 발생하는 악성 종양세포에 대항함에 있어서 유효할 수 있다. 악성 종양세포가 상기 면역계를 피할 수 있다면 상기 세포는 증식하고 확산하여 생명을 위협하는 암으로 발달할 수 있다. 다수의 암은 상기 면역계를 피하는 능력이 발달하였으며, 이들 암 중 다수는, 건강에 영향을 미치고 세계적으로 많은 수의 사람들의 기대 수명을 감소시키는 매우 심각한 질병이다.

[0004] 암 치료에 있어서 상기 면역계를 피하기 위해 암세포에 의해 사용되는 과정들을 특이적으로 표적화하는 치료법들이 성공하였다. 하나의 핵심적인 과정은 체크포인트 표적(예를 들어 체크포인트 수용체 및 체크포인트 리간드)을 수반한다. 건강한 조직에서, 체크포인트 표적은 면역계의 자극에 대한 예방(그렇지 않으면 자가면역 질병에 이를 수 있다)에 중요하다. 그러나, 다수 유형의 암세포들은 이들 체크포인트 표적 중 하나 이상과 상호작용하며, 따라서 면역반응을 줄이거나 불활성화시킨다. 체크포인트 조절제는, 면역세포 표면상의 체크포인트 표적을 조절하여, 암세포가 이들 체크포인트 표적과 선택적으로 맞물려 상기 면역세포를 불활성화시키는 것을 방지하는 치료제이다.

[0005] 예를 들어 체크포인트 수용체 PD-1 및 CTLA-4를 표적화하는 약제들이 최근에 다양한 암의 치료에 승인되었다. 니볼루맵 및 펨브롤리주맵은 PD-1의 억제제들이고 이필리뮤맵은 CTLA-4를 억제한다. 이들 작용제가 승인된 암은 흑색종(이필리뮤맵, 니볼루맵, 펨브롤리주맵; 문헌[Franklin 2016]), 비-소세포 폐암(NSCLC)(니볼루맵, 펨브롤리주맵; 문헌[Chen 2016]), 신세포암(RCC)(니볼루맵; 문헌[Mennitto 2016]) 및 호지킨 림프종(니볼루맵; US FDA 2016)을 포함한다. 그러나, 이들 암에서조차, 치료로부터 제한된 이득을 얻거나 이득을 얻어내지 못하는 다수의 환자가 존재한다.

[0006] PG545는, 특히 암 치료용의 콜레스타놀-설포테트라사카라이드 접합된 소분자 화합물이다. PG545는 헤파라나제 억제제로서 기재되었으나(문헌[Dredge *et al*, 2010], 문헌[Hammond *et al*, 2013]), 또한 면역조절 성질을 갖는다. 상기 화합물의 사용은 췌장암의 전임상 모델(문헌[Ostapoff et al, 2013]) 및 피부암의 화학적으로-유도된 모델(문헌[Boyango et al, 2014])에 의해 입증된 바와 같이 면역억제성 전-암 면역세포, 예를 들어 종양-관련

대식세포(TAM) 및 종양 미세환경(TME)내 골수-유래된 억제 세포(MDSC)의 결실을 유도하는 것으로 입증되었다.

[0007] 그러나, PG545는 또한 MyD88-의존성 톨-형 수용체 9(TLR9) 경로를 통해 또 다른 골수-유래된 세포인 수지상 세포(DC)에 대한 강한 면역자극 활성 및 후속적인 자연 살해(NK) 세포의 활성화를 구동한다(문헌[Brennan et al, 2016]). 상기 저자들은 또한 PG545의 면역자극 효과가 헤파라나제 녹아웃 마우스에서 재현되지만 또 다른 헤파라나제 억제제, 뮤파르포스태트(PI-88)는 정상적인 마우스에서 상기 활성 프로파일을 갖지 않음을 발견하였다(공개되지 않은 데이터). 종합하여 볼 때, 이들 결과는 DC에 대한 PG545의 효과가 헤파라나제-독립적임을 입증한다. 더욱이, DC에 대한 PG545의 효과는 NK 세포의 효능있는 활성화를 도출하였지만 T 세포에 대해서는 그러지 못하였다(문헌[Brennan et al, 2016]). 문헌[Brennan et al, 2016]에 예시된 바와 같이 PG545 단독의 투여는 미경험 마우스에서도(도 3C를 참조하시오), A20 림프종 종양을 갖는 마우스에서도(보충 자료의 도 2C 및 E를 참조하시오) T 세포를 활성화시키지 않는다. 따라서, PG545의 면역조절 활성은 T 세포 또는 획득 면역에 대해 어떠한 상호작용이나 영향도 나타내지 않았다.

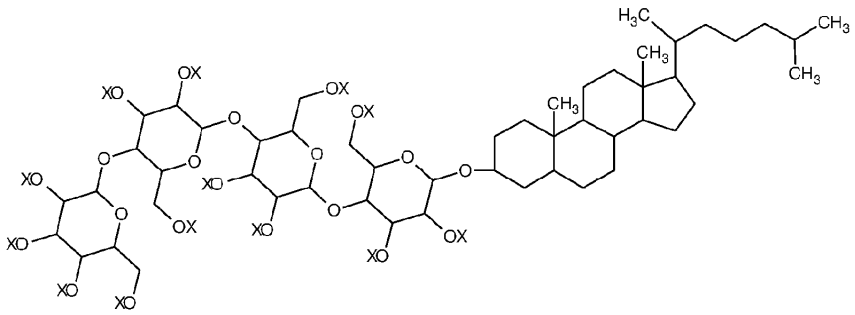
발명의 내용

[0008] 본 발명은 특히 암세포에 대한 면역 반응을 개선시키거나 소비자에게 유용한 또는 상업적인 선택을 제공할 수 있는 방법, 조성물 또는 키트에 관한 것이다.

[0009] 상기에 비추어, 본 발명은 일부 형태에서 광범위하게 암의 치료 또는 예방을 위한 방법, 용도, 조합물, 키트 및 조성물에 있다.

[0010] 첫 번째 태양에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 하기 화학식 I의 화합물과 함께 면역 체크포인트 조절제를 투여함을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다:

[0011] [화학식 I]

[0012] 

[0013] 상기 식에서,

[0014] X는 SO_3M 또는 H이고;

[0015] M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

[0016] X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

[0017] 유리하게, 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제, 특히 T 세포 면역 체크포인트 억제제는 종양에서 T 세포를 축적시키는데 상승작용적 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 상기 효과는, 화학식 I의 화합물이 T 세포에 대해 상호작용이나 영향을 미치지 않는 것으로 입증되었기 때문에(문헌[Brennan et al, 2016]) 특히 놀라운 것이다. 더욱 또한, 일부 연구에서 상기 면역 체크포인트 조절제는 단독으로 투여시 종양에서 T 세포의 축적에 제한된 효과를 제공하는 것으로 입증되었다(예를 들어 문헌[Spranger 2016]을 참조하시오). 이러한 상승작용적 효과는 환자의 면역계가 특별히 암세포에 대해 증대된 면역 반응을 제공할 수 있게 하는 것으로 여겨진다.

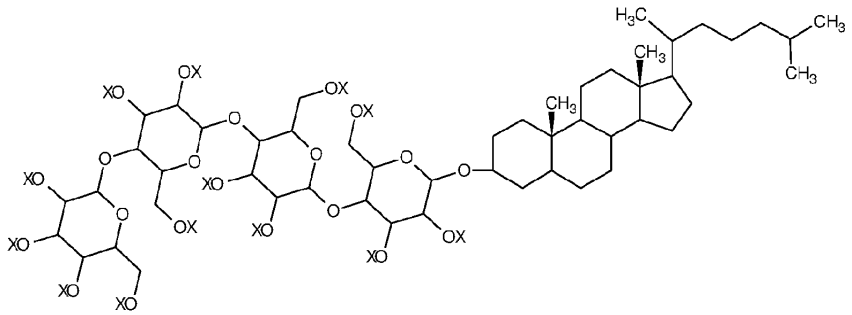
[0018] 하나의 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물에서 X 기 중 9개 이상은 SO_3M이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물에서 X 기 중 10개 이상은 SO_3M이고; 특히 상기 화학식 I의 화합물에서 X 기 중 11개 이상은 SO_3M이고; 보다 특히 상기 화학식 I의 화합물에서 X 기 중 12개 이상은 SO_3M이고; 가장 특히 상기 화학식 I의 화합물에서 X 기 13개 또는 전부는 SO_3M이다. 하나의 실시태양에서, 상기 X 기 중 75% 이상은 SO_3M이고; 특히 상기 X 기 중 80% 이상은 SO_3M이고; 보다 특히 상기 X 기 중 90% 이상은 SO_3M이고; 가장 특히 상기 X 기 100%는

SO_3M이다.

[0019] 상기 화학식 I의 화합물에서, M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온일 수 있다. 예시적인 양이온은 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘 또는 암모늄; 특히 나트륨 또는 칼륨; 보다 특히 나트륨을 포함한다.

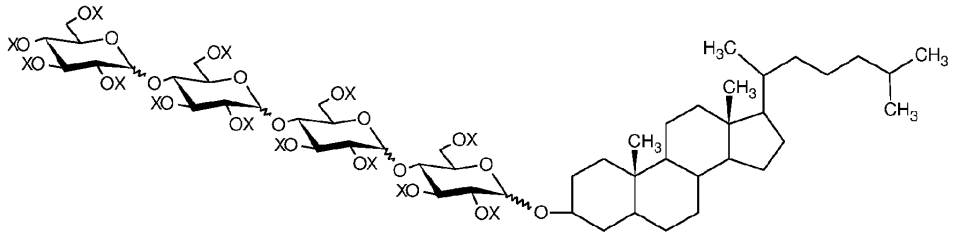
[0020] 하나의 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물일 수 있다:

[0021] [화학식 II]

[0022] 

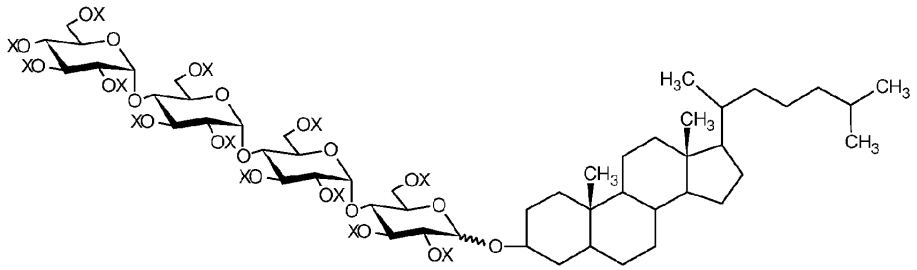
[0023] 또 다른 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III의 화합물일 수 있다:

[0024] [화학식 III]

[0025] 
.

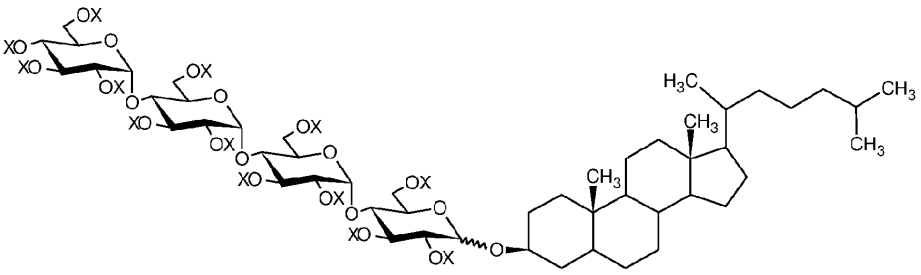
[0026] 또 다른 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물일 수 있다:

[0027] [화학식 IV]

[0028] 
.

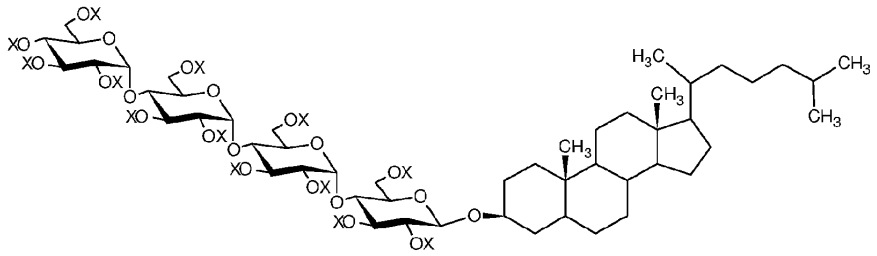
[0029] 또 다른 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 V의 화합물일 수 있다:

[0030] [화학식 V]

[0031] 
.

[0032] 또 다른 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물일 수 있다:

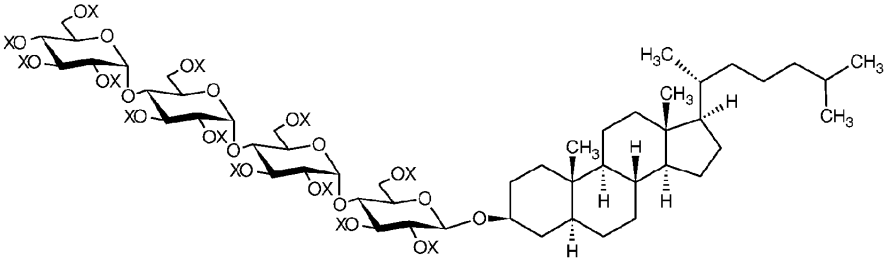
[0033] [화학식 VI]



[0034] .

[0035] 또 다른 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 VII의 화합물일 수 있다:

[0036] [화학식 VII]



[0037] .

[0038] 상기 화학식 II 내지 VII의 화합물들은 비대칭 중심을 갖는다. 이들 화합물은 상기 중심들 중 하나 이상에서 실질적으로 순수한 이성질체 형태로, 예를 들어 약 90% 초과의 거울상이성질체 과잉(ee) 또는 부분입체이성질체 과잉(de), 예를 들어 95% 초과의 ee 또는 de, 또는 97% 초과의 ee 또는 de, 또는 99% 초과의 ee 또는 de로 존재할 수 있다. 상기와 같은 이성질체를 비대칭 합성에 의해, 예를 들어 키랄 출발 물질 또는 중간체를 사용하여, 또는 키랄 분리에 의해 제조할 수 있다.

[0039] 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 VII의 화합물이고 X가 SO_3Na인 경우, 상기 화합물은 PG545이다. 하나의 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 PG545이다. PG545는 3β5α-콜레스타닐 2,3,4,6-테트라-O-나트륨 설포네이토-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-나트륨 설포네이토-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-나트륨 설포네이토-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-나트륨 설포네이토-β-D-글루코피라노사이드이며, WO2009/049370에 기재되어 있다.

[0040] 하나의 실시태양에서, 상기 면역 체크포인트 조절제는 면역 체크포인트 억제제 또는 면역 체크포인트 활성제; 특히 면역 체크포인트 억제제이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 면역 체크포인트 조절제는 T 세포, 항원-제시 세포(APC)/종양 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T 세포(NKT), 감마 델타 T 세포, 불변 T 세포, 또는 불변 자연 살해 T 세포(NKT) 중 1종 이상을 표적화한다. 상기 면역 체크포인트 조절제는 특히 T 세포를 표적화하며; 특히 T 세포 면역 체크포인트 억제제이다. 상기 면역 체크포인트 조절제는 CD8 T 세포, 특히 효과기 기억 CD8 T 세포 또는 중추 기억 CD8 T 세포를 표적화할 수 있다. 상기 면역 체크포인트 조절제는 CD4 T 세포를 표적화할 수 있다.

[0041] 상기 면역 체크포인트 조절제는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG3, B7-H3, B7-H4, TIM3, 갈렉틴(Galectin)9, BTLA, HVEM, A2aR, VISTA, KIR, TIGIT, IDO, CD47, CD28, ICOS, CD137 (4-1BB), CD137L, CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITR 및 CD27 중 1종 이상을 표적화할 수 있다. 상기 면역 체크포인트 조절제는 CTLA-4, PD-1, LAG3, TIM3, BTLA, A2aR, CD28, ICOS, CD137 (4-1BB), CD40L, OX40, GITR 및 CD27 중 1종 이상을 표적화할 수 있다. 상기 면역 체크포인트 조절제는 PD-1, CTLA-4 또는 PD-L1 중 1종 이상을 표적화할 수 있다. 상기 면역 체크포인트 조절제는 PD-1을 표적화할 수 있다. 상기 면역 체크포인트 조절제는 PD-1 억제제일 수 있다.

[0042] 상기 면역 체크포인트 조절제는 이필리뮤맵, 트레멜리뮤맵, 니볼루맵, 펨브롤리주맵, 피딜리주맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 듀르발루맵, 에노블리투주맵, 리릴루맵, 에파카도스태트, 인독시모드, 유렐루맵, 유토밀루맵, 루카투뮤맵, 다세투주맵, 옥셀루맵, 및 발릴루맵 중 하나 이상일 수 있다. 상기 면역 체크포인트 조절제는 특히 니볼루맵, 펨브롤리주맵 또는 피딜리주맵일 수 있다.

[0043] 예시적인 면역 체크포인트 표적, 세포 유형 및 작용제를 표 1에 제공한다.

표 1

[0044]

면역 체크포인트 표적 및 작용제				
표적	**세포 유형**	**억제/활성화**	**작용제**	**유의어**
CTLA-4	T 세포	억제	이필리뮤맵	-
	T 세포	억제	트레멜리뮤맵	CP-675,206
PD-1	T 세포	억제	니볼루맵	MDX-1106 (BMS-936558)
	T 세포	억제	펨브롤리주맵	MK-3475 (람브롤리주맵)
	T 세포	억제	피딜리주맵	CT-011
	T 세포	억제		AMP-224
PD-L1	APC/종양 세포	억제	아테졸리주맵	MDPL3280 (RG7446)
	APC/종양 세포	억제	아벨루맵	MSB0010718C
	APC/종양 세포	억제	듀르발루맵	MEDI-4736
	APC/종양 세포	억제	N/A	MDX-1105 (BMS-936559)
LAG3	T 세포	억제	N/A	IMP321
	T 세포	억제	N/A	IMP701
	T 세포	억제	N/A	LAG525
B7-H3	APC/종양 세포	억제	에노블리투주맵	MGA271
B7-H4	APC/종양 세포	억제	N/A	아스트라제네카 (AstraZeneca)에 의해 개발됨
TIM3	T 세포	억제	N/A	MGB453
	T 세포	억제	N/A	CA-327
갈렉틴9	APC/종양 세포	억제	N/A	글리코미메틱스 (GlycoMimetics)에 의해 개발됨
BTLA	T 세포	억제	N/A	
HVEM	APC/종양 세포	억제	N/A	
A2aR	T 세포	억제	N/A	CPI-444
VISTA	APC/종양 세포	억제	N/A	JNJ 61610588
	APC/종양 세포	억제	N/A	CA-170
KIR	NK 세포	억제	리릴루맵	BMS-986015 (IPH2102)
TIGIT	NK 세포	억제	N/A	MTIG7192A, RG6058
IDO	APC/종양 세포	억제	에파카도스태트	INCB024360
	APC/종양 세포	억제	인독시모드	NLG-8189
CD47	APC/종양 세포	억제	N/A	Hu5F9-G4
CD28	T 세포	활성화	N/A	TGN1412
ICOS	T 세포	활성화	N/A	JTX-2011
CD137 (4-1BB)	T 세포	활성화	유렐루맵	BMS-663513
	T 세포	활성화	유토밀루맵	PF-05082566 (PF-2566)
CD137L	APC/종양 세포	활성화	N/A	
CD40	APC/종양 세포	활성화	N/A	SEA-CD40
	APC/종양 세포	활성화	루카투뮤맵	HCD120
	APC/종양 세포	활성화	다세투주맵	SGN-40, huS2C6
CD40L	T 세포	활성화	N/A	
OX40	T 세포	활성화	N/A	항-OX40 mAb (9B12)
OX40L	APC/종양 세포	활성화	옥셀루맵	
GITR	T 세포	활성화	N/A	TRX518, INCAGN1876
	T 세포	활성화	N/A	MK-4166
CD27	T 세포	활성화	발릴루맵	CDX-1127
APC - 항원-제시 세포 NK - 자연 살해 세포 N/A - 입수할 수 없음				

[0045] 상기 환자는 포유동물, 특히 인간일 수 있다. 그러나, 상기 환자는 영장류 또는 수의학적 환자, 예를 들어 개, 고양이 또는 말일 수 있다.

[0046] 상기 암은 악성 또는 양성암, 특히 악성암일 수 있다. 상기 암은 고형 종양 또는 혈액 종양일 수 있다. 상기 혈액 종양은 혈액암, 예를 들어 림프종, 골수종 또는 백혈병일 수 있다. 상기 고형 종양은 흑색종, 결장암, 유

방암, 전립선암, 간암, 폐암(비-소세포, 소세포 또는 중피종 포함), 두경부암, 피부암, 신장암, 췌장암, 식도암, 담관암종, 위암, 요로상피 또는 방광암, 육종, 자궁암, 자궁내막암, 난소암, 경부암 및 뇌암(신경교종 및 성상세포종 포함)으로 이루어지는 군 중에서 선택될 수 있다. 상기 암은 유방암일 수 있다.

[0047] 상기 암은 T 세포가 풍부한 종양일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 상기 암은 T 세포가 실질적으로 없는 종양, 또는 T 세포의 축적에 대해 내성인 종양일 수 있다. T 세포가 실질적으로 없는 종양, 또는 T 세포의 축적 또는 침윤에 대해 내성인 종양을 때때로 "차가운(cold)" 또는 "염증이 발생하지 않은(non-inflamed)" 종양이라 칭하며, 상기와 같은 용어는 숙련가에게 공지되어 있을 것이다(예를 들어 문헌[Spranger 2016], 문헌[Woo 2015]을 참조하시오). 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제는 염증을 발생시키거나 상기와 같은 "차가운" 종양을 T 세포가 풍부한 "뜨거운(hot)" 또는 "염증이 발생한(inflamed)" 종양으로 전환시킬 수 있으며, 이에 의해 상기 종양에 대한 면역 반응을 개선시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

[0048] 상기 면역 체크포인트 조절제 및 화학식 I의 화합물의 투여 결과로서, 암이 보다 유효하게 치료되거나 예방될 수 있고/거나, 종양에 대한 의학적으로 이로운 효과가 제공될 수 있다. 상기 면역 체크포인트 조절제 및 화학식 I의 화합물의 투여는 암에 대한 면역세포의 활성을 개시시키거나 가능하게 하거나 증가시키거나 증대시키거나 연장시킬 수 있고/거나, 항-종양 획득 면역 반응을 제공할 수 있다.

[0049] 상기 면역 체크포인트 조절제 및 화학식 I의 화합물의 투여는 상기 종양 중에 축적되는 면역세포의 수를 증가시킬 수 있다. 상기 면역 체크포인트 조절제 및 화학식 I의 화합물의 투여는 종양 중 림프구; 특히 T 세포; 보다 특히 효과기 기억 $CD8^+$ T 세포, 중추 기억 $CD8^+$ T 세포 및 $CD4^+$ T 세포의 축적을 유도할 수 있다.

[0050] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료"(또는 "치료하는") 및 "예방"(또는 "예방하는")이란 용어는 이들의 가장 광범위한 맥락으로 고려되어야 한다. 예를 들어, "치료"란 용어는 환자가 완전히 회복할 때까지 치료됨을 반드시 의미할 필요는 없다. "치료"란 용어는 질병 또는 상태의 증상의 개선, 또는 질병 또는 상태의 중증도의 감소를 포함한다. 유사하게, "예방"은 피실험자가 질병 또는 상태에 결코 걸리지 않을 것임을 반드시 의미할 필요는 없다. "예방"은 질병 또는 상태의 개시 가능성을 감소시키거나, 질병 또는 상태의 발생 위험성을 예방하거나, 달리 감소시키는 것으로서 간주될 수 있다.

[0051] 상기 방법은 유효량의 상기 면역 체크포인트 조절제 및/또는 유효량의 상기 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 "유효량"은 목적하는 반응을 적어도 부분적으로 획득하거나 암의 개시 또는 진행을 지연시키기에 필요한 양을 의미한다. 상기 양은 상기 화합물이 투여되는 개인의 건강 및 신체 조건, 상기 화합물이 투여되는 개인의 분류학적 군, 목적하는 치료/예방의 정도, 상기 조성물의 제형 및 의학적 상황의 평가와 같은 인자들에 따라 변할 수 있다. 상기 "유효량"은 통상적인 시험을 통해 측정될 수 있는 넓은 범위내에 있을 것다. 예를 들어 인간 환자와 관련하여 유효량은 투여량당 약 0.1 ng/체중 kg 내지 1 g/체중 kg의 범위, 또는 투여량당 약 100 ng 내지 100 mg/체중 kg의 범위에 놓일 수 있다. 투여량 섭생을 최적의 치료학적 반응을 제공하도록 조절할 수 있다. 예를 들어, 수회 용량을 매일, 격주로 또는 매주, 또는 다른 적합한 시간 간격으로 투여하거나, 상기 용량을 상황에 의해 지시되는 대로 비례적으로 감소시킬 수도 있다. 투여량 등에 대한 결정은 환자를 돌볼 책임이 있는 의료 종사자 또는 수의학자의 기술 내에 있을 것이다.

[0052] 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 연속적으로, 동시에 또는 실질적으로 동시에 투여할 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물을 상기 면역 체크포인트 조절제에 앞서, 또는 상기 조절제 다음에 투여할 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제 중 어느 하나 또는 둘 다를 치료 섭생 또는 주기적 투여량의 부분으로서 투여할 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제는 시간이 지남에 따라 상기 환자 중에 축적될 수 있으며, 결과적으로 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제는 수일 또는 수 시간 떨어져 투여되어도 여전히 상승작용적으로 작용할 수 있다.

[0053] 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 순수한 화학물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 이들을 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물의 부분으로서 투여할 수도 있다. 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 함께 단일의 약학 조성물 중에 제공할 수 있다. 한편으로, 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 별도의 약학 조성물 중에 제공할 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 상이한 시간에, 또는 다양한 투여량으로 투여해야 하는 경우, 상기 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 별도의 약학 조성물 중에서 제공하는 것이 유리할 수 있다.

[0054] 임의의 상기 약학 조성물은 활성제(즉 화학식 I의 화합물 및/또는 면역 체크포인트 조절제) 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 임의의 약학적으로 허용 가능함 담체(들) 또는 부형제(들)는, 상

기 조성물 중의 다른 성분들과 양립성이고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 허용 가능해야 한다.

[0055] 상기 약학 조성물의 유형은 활성제의 흡수, 분배, 대사 및 분비(ADME) 프로파일에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 및/또는 면역 체크포인트 억제제를 비경구로, 특히 정맥내로 투여하는 것이 가장 적합할 수 있으며, 결과적으로 상기 약학 조성물을 비경구 또는 정맥내 투여용으로 제형화할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 가능하다면 상기 약학 조성물은 경구 또는 직장 투여, 또는 비-정맥내 경로에 의한 투여에 적합한 것들을 포함할 수 있다.

[0056] 비경구 투여는 하기의 경로들 중 하나 이상에 의한 투여를 포함할 수 있다: 정맥내, 경막내, 피부, 피하, 코, 근육내, 안내, 경상피, 질내, 복강내 및 국소. 국소 투여는 구강, 설하, 피부, 눈, 직장, 코뿐만 아니라 흡입 또는 에어로졸 수단에 의한 투여를 포함한다. 정맥내, 피부 또는 피하 주사, 또는 치료가 필요한 부위에의 주사의 경우, 상기 활성제는, 발열원이 없으며 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구적으로 허용 가능한 수용액의 형태로 존재할 수 있다. 당해 분야의 숙련가들은 적합한 용액을 제조할 수 있을 것이다.

[0057] 상기 약학 조성물 및 담체 또는 부형제의 성질은 투여 경로 및 치료되는 상태 및 환자의 성질에 따라 변할 것이다. 특정한 담체, 부형제 또는 전달 시스템, 및 투여 경로의 선택은 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있을 것으로 여겨진다. 일부 상황에서 상기 활성제를 당해 분야에 공지된 수단에 의해, 예를 들어 미세 캡슐화에 의해 보호할 필요가 있을 수 있다. 상기 투여 경로는 또한 상기 활성제가 그의 작용 부위에 도달하도록 선택되어야 한다. 상기 약학 조성물은 사용되는 의도된 투여량 범위와 비례하는 임의의 적합한 유효량의 활성제를 포함할 수 있다.

[0058] 상기 약학 조성물은 고체(정제, 충전된 캡슐, 분말, 사쉐, 캡슐, 트로키제, 좌약, 웨이퍼, 분산성 과립 및 페서리 포함), 또는 액체(용액, 현탁액, 시럽, 유화액, 콜로이드, 엘릭서, 크림, 젤 및 폼 포함)의 형태로 존재할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 비경구용 멸균 주사성 용액의 형태로 존재할 수 있다.

[0059] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제는 고체 또는 액체일 수 있다. 상기 담체 또는 부형제는 희석제, 완충제, 안정제, 등장화제, 풍미제, 산화방지제, 용해제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있다. 적합한 담체 및 부형제는 숙련가에게 공지되어 있을 것이다. 완충제에 관하여, 수성 조성물은 상기 조성물을 생리학적 pH에 가깝거나 적어도 약 pH 6.0 내지 9.0의 범위내에서 유지시키기 위해 완충제를 포함할 수 있다.

[0060] 상기 약학 조성물이 분말인 경우, 상기 활성제 및 담체 또는 부형제는 모두 함께 혼합될 수 있는 미분된 분말일 수 있다.

[0061] 상기 약학 조성물이 정제인 경우, 상기 활성 성분을 목적하는 모양 및 크기의 정제로 압착시키기 전에 필요한 결합 능력을 갖는 적합한 양의 담체 또는 부형제와 혼합할 수 있다.

[0062] 분말 또는 정제는 임의의 적합한 양의 활성제를 포함할 수 있으며, 분말 또는 정제 중의 상기 활성제의 예시적인 양은 약 5 또는 10 % 내지 약 70 %의 범위일 수 있다. 분말 및 정제에 대한 예시적인 담체 또는 부형제는 예를 들어 마그네슘 카보네이트, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 저융융 왁스, 코코아 버터 등을 포함할 수 있다.

[0063] 액체 형태 제제는 예를 들어 물, 염수, 수-덱스트로스, 수-프로필렌 글리콜, 석유, 또는 오일(동물, 식물성 무기 또는 합성 오일) 용액을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비경구 주사 액체 제제를 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액으로서 제형화할 수 있다. 상기와 같은 액체 형태 제제는 0.1 중량% 이상의 활성 화합물을 함유할 수 있다.

[0064] 액체 약학 조성물을 단위 용량 형태로 제형화할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물을 앰풀, 사전-충전된 주사기, 소분량 주입 또는 수회-용량 용기 중에서 제공할 수 있다. 상기와 같은 조성물은 보존제를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 또한 제형화제, 예를 들어 현탁제, 안정제 및/또는 분산제를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 또한 사용 전에 적합한 비히클(예를 들어 멸균수)로 조성되는 분말 형태로 존재할 수 있다. 액체 담체 및 부형제는 착색제, 풍미제, 안정제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 용해제, 현탁제 등을 포함할 수 있다.

[0065] 경구용 수용액을, 활성제를 수 중에 용해시키고 필요에 따라 착색제, 증점제, 풍미제 및 안정제를 가함으로써 제조할 수 있다. 경구용 수성 현탁액은 활성제를 점성 물질, 예를 들어 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸 셀룰로스 또는 다른 현탁제와 함께 수 중에 분산시킴으로써 제조할 수 있다.

[0066] 표피에의 국소 투여를 위해서 상기 화합물을 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피 패치로서 제형화할 수 있다.

[0067] 상기 조성물을 또한, 추진제, 예를 들어 이산화탄소 가스, 다이클로로다이플루오로메탄, 질소, 프로판 또는 다른 적합한 가스 또는 가스 조합물을 함유하는 가압된 분배기 또는 용기로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 흡입에 의해 투여할 수 있다. 상기 약학 조성물은 흡입 또는 취입에 의한 투여에 적합한 형태로 존재할 수 있다.

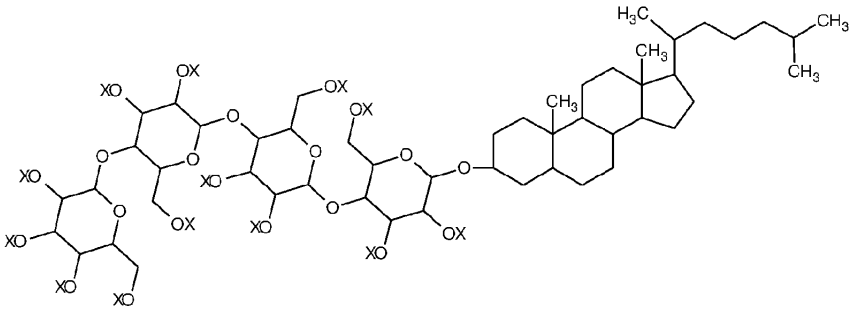
[0068] 상기 약학 조성물을 활성제의 서방성을 제공하기 위해 맞출 수 있다.

[0069] 상기 약학 조성물은 단위 투여형으로 존재할 수 있다. 상기와 같은 형태에서, 상기 약학 조성물을 적합한 양의 활성제를 함유하는 단위 용량으로서 제조할 수 있다. 상기 단위 투여형은 포장된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰풀 중의 분말과 같은 패키징된 제제일 수 있으며, 상기 패키지는 개별량의 제제를 함유한다. 또한, 상기 단위 투여형은 캡슐, 정제, 사쉐 또는 로젠지 자체이거나, 적합한 수의 이들 중 어느 하나가 패키징된 형태일 수 있다.

[0070] 상기 약학 조성물은 상기 화학식 I의 화합물 및/또는 면역 체크포인트 조절제 외에, 하나 이상의 추가의 활성 성분을 또한 포함할 수 있다. 상기와 같은 성분은 항암, 혈관형성 방지, 전이 방지, 염증 방지, 응고 방지, 항균 또는 혈전 방지제, 및 상승된 혈액 트라이글리세라이드 수준 및 심혈관 질병에 유효한 작용제로서 효능을 가질 수 있다. 그러나, 상기 약학 조성물은 임의의 적합한 추가적인 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0071] 두 번째 태양에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서, 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하며, 여기에서 상기 화학식 I의 화합물은 하기와 같고, 상기 약제는 면역 체크포인트 조절제와 함께 투여되기 위해 제형화된다:

[0072] [화학식 I]

[0073] 

[0074] 상기 식에서,

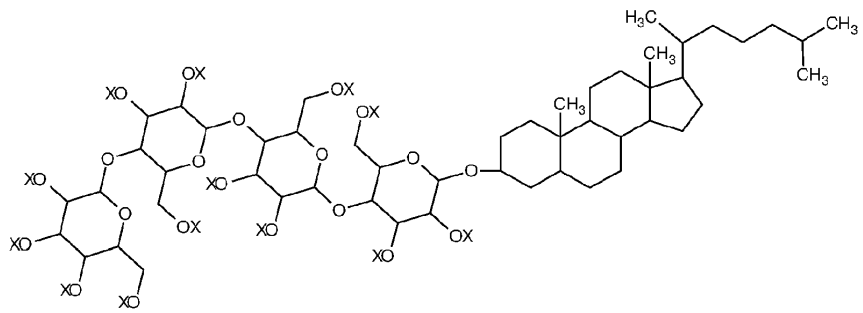
[0075] X는 SO_3M 또는 H이고;

[0076] M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

[0077] X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

[0078] 세 번째 태양에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서 면역 체크포인트 조절제의 용도를 제공하며, 여기에서 상기 약제는 하기 화학식 I의 화합물과 함께 투여되기 위해 제형화된다:

[0079] [화학식 I]

[0080] 

[0081] 상기 식에서,

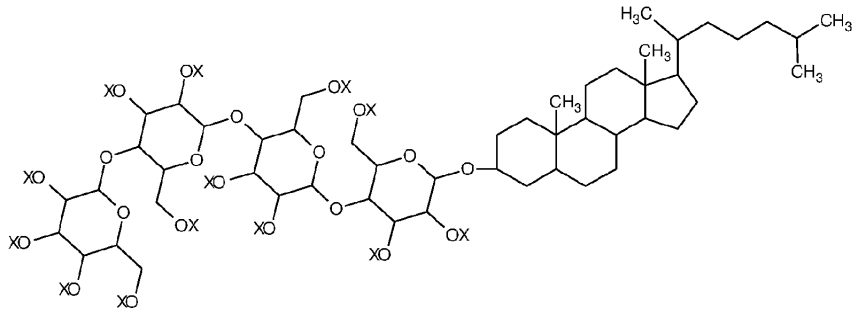
[0082] X는 SO_3M 또는 H이고;

[0083] M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

[0084] X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

[0085] 네 번째 태양에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서 면역 체크포인트 조절제 및 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하며, 여기에서 상기 화학식 I의 화합물은 하기와 같다:

[0086] [화학식 I]

[0087] 

[0088] 상기 식에서,

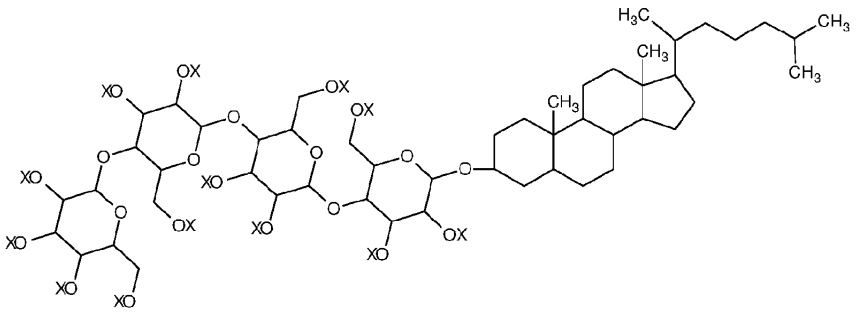
[0089] X는 SO_3M 또는 H이고;

[0090] M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

[0091] X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

[0092] 다섯 번째 태양에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 면역 체크포인트 조절제 및 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기에서 상기 화학식 I의 화합물은 하기와 같다:

[0093] [화학식 I]

[0094] 

[0095] 상기 식에서,

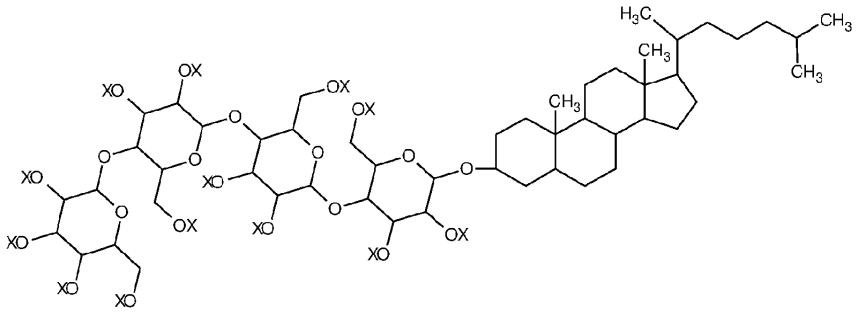
[0096] X는 SO_3M 또는 H이고;

[0097] M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

[0098] X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

[0099] 여섯 번째 태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 포함하는 약학 조성물을 제공하며; 여기에서 상기 화학식 I의 화합물은 하기와 같다:

[0100] [화학식 I]



[0101]

[0102] 상기 식에서,

[0103] X는 SO_3M 또는 H이고;

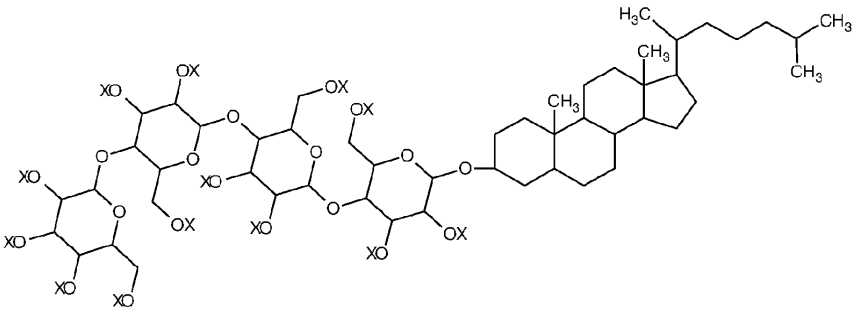
[0104] M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

[0105] X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

[0106] 본 발명의 두 번째 내지 여섯 번째 태양의 특징들은 본 발명의 첫 번째 태양에 대해 기재된 바와 같을 수 있다. 본 발명의 두 번째 내지 네 번째 태양의 약제는 상술한 바와 같은 약학 조성물일 수 있다.

[0107] 일곱 번째 태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 포함하는 키트를 제공하며, 여기에서 상기 화학식 I의 화합물은 하기와 같다:

[0108] [화학식 I]



[0109]

[0110] 상기 식에서,

[0111] X는 SO_3M 또는 H이고;

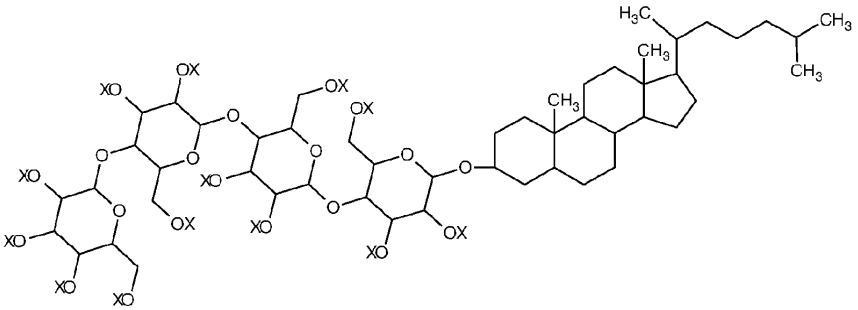
[0112] M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

[0113] X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

[0114] 본 발명의 일곱 번째 태양의 특징은 본 발명의 첫 번째 내지 여섯 번째 태양에 대해 기재된 바와 같을 수 있다. 상기 키트는 단일의 약학 조성물 또는 2개 이상의 약학 조성물을 포함할 수 있다. 상기 키트는 동일한 약학 조성물 중에 또는 별도의 약학 조성물 중에 면역 체크포인트 조절제 및 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0115] 여덟 번째 태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 면역 체크포인트 조절제를 포함하는 약학 조합물을 제공하며, 여기에서 상기 화학식 I의 화합물은 하기와 같다:

[0116] [화학식 I]



[0117]

[0118] 상기 식에서,

[0119] X는 SO_3M 또는 H이고;

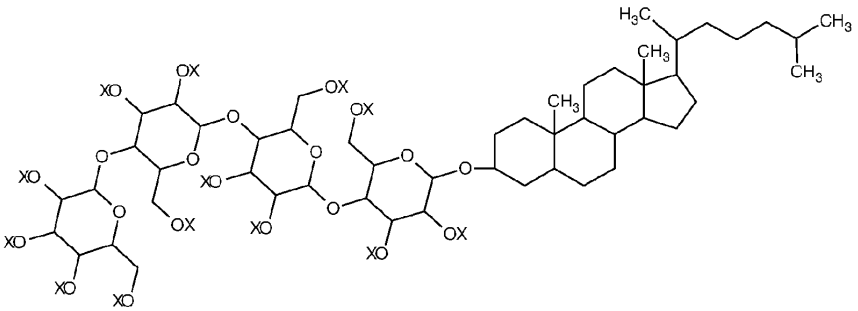
[0120] M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

[0121] X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

[0122] 본 발명의 여덟 번째 태양의 특징은 본 발명의 첫 번째 내지 일곱 번째 태양에 대해 기재된 바와 같을 수 있다. 상기 약학 조합물은 약학 조성물이거나, 상기 약학 조합물은 2개 이상의 약학 조성물을 포함할 수 있다. 상기 약학 조합물은 동일한 약학 조성물 중에 또는 별도의 약학 조성물 중에 면역 체크포인트 조절제 및 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0123] 아홉 번째 태양에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제를 하기 화학식 I의 화합물과 함께 면역 반응의 증대가 필요한 환자에게 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 상기 면역 반응을 증대시키는 방법을 제공한다:

[0124] [화학식 I]



[0125]

[0126] 상기 식에서,

[0127] X는 SO_3M 또는 H이고;

[0128] M은 임의의 약학적으로 허용 가능한 양이온이되,

[0129] X 기 중 70% 이상은 SO_3M이다.

[0130] 본 발명의 아홉 번째 태양의 특징은 본 발명의 첫 번째 내지 여덟 번째 태양에 대해 기재된 바와 같을 수 있다.

[0131] 본 명세서에 기재된 특징들 중 어느 하나를 본 발명의 범위내에서 본 명세서에 기재된 다른 특징들 중 임의의 하나 이상과 임의의 조합으로 병용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0132] 이제 본 발명의 실시예들을 첨부된 도면을 참조하여 예로서 기재할 것이다.

도 1은 4T1.2 종양 함유 마우스 체중에 대한 치료의 효과를 도시한다. PG545를 1, 8 및 15일째에(수직선), 항체를 1, 4, 8, 11 및 15일째에 복강내로 투여하였다.

도 2는 생체내에서 4T1.2 종양에 대한 PD-1 항체 및 PG545 단독 및 조합의 항-종양 활성을 도시한다.

도 3은 실시예 2의 연구 과정에 걸쳐 마우스의 평균 종양 부피 및 평균 중량 변화를 도시한다.

도 4는 각각의 처리군으로부터의 벌크 종양 배양물의 유식 세포측정 분석을 도시한다.

도 5는 4T1.2 종양 중 치료법-유도된 변화 및 비장 관련된 CD8 T 세포 빈도를 도시한다.

도 6a 및 6b는 4T1.2 유방 종양에서 치료법에 대한 CD8 T 반응을 분석하기 위한 게이팅 전략을 도시한다.

도 7은 각각의 처리군에서 종양-관련된 효과기 및 중추 기억 CD8 T 세포 집단 모두에 대한 그랜자임 B 상태를 설명하는 히스토그램을 도시한다.

도 8은 4T1.2 종양 중 치료법-유도된 변화 및 비장 관련된 CD4 T 세포 빈도를 도시한다.

도 9는 각각의 처리군내에서 CD4 T 세포 구획 중 종양-관련된 변화를 설명하는 유식 세포측정 분석을 도시한다(각각의 처리군(4 종양/군)에 대해서 연관된 결과들을 도시한다).

도 10은 4T1.2 종양 중 치료법-유도된 변화 및 비장 관련된 NK 세포 빈도를 도시한다.

도 11a 및 11b는 4T1.2 유방 종양에서 치료법에 대한 NK 세포 반응을 분석하기 위한 게이팅 전략을 도시한다.

도 12는 4T1.2 종양 골수 세포 빈도에서 치료법-유도된 변화를 도시한다.

도 13a는 4T1.2 유방 종양에서 치료법(군 1 - 비히클 + 대조용 항체)에 대한 골수 세포 반응을 분석하기 위한 게이팅 전략을 도시한다.

도 13b는 4T1.2 유방 종양에서 치료법(군 2 - PG545 + 대조용 항체)에 대한 골수 세포 반응을 분석하기 위한 게이팅 전략을 도시한다.

도 13c는 4T1.2 유방 종양에서 치료법(군 3 - 비히클 + 항-PD-1)에 대한 골수 세포 반응을 분석하기 위한 게이팅 전략을 도시한다.

도 13d는 4T1.2 유방 종양에서 치료법(군 4 - PG545 + 항-PD-1)에 대한 골수 세포 반응을 분석하기 위한 게이팅 전략을 도시한다.

도 14는 4T1.2 종양 관련된 골수 세포에 대한 치료법-유도된 PD-L1 발현의 변화를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

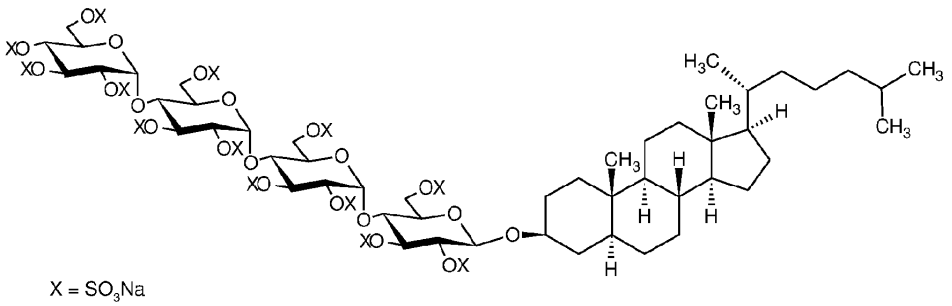
[0133] 본 발명의 바람직한 특징, 실시태양 및 변화들을, 본 발명을 수행하기에 충분한 정보를 당해 분야의 숙련가들에게 제공하는 하기의 실시예들로부터 확인할 수 있다. 하기의 실시예들을, 본 발명의 선행 요약의 범위를 임의의 방식으로 제한하는 것으로서 간주해서는 안 된다.

[0134] **실시예**

[0135] 이제 본 발명의 실시예들을 도 1 내지 14를 참조하여 기재할 것이다.

[0136] 사용된 화합물

[0137] PG545(또는 3β5α-콜레스타닐 2,3,4,6-테트라-O-나트륨 설포네이토-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-나트륨 설포네이토-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-나트륨 설포네이토-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-나트륨 설포네이토-β-D-글루코피라노사이드)는 하기의 구조를 갖는다. PG545는 국제보건기구에 의해 픽사티모드(산에 대한)의 국제일반명(INN)이 배정되었다. 상기 화합물은 WO2009/049370에 기재되어 있다. PG545를 문헌[Ferro *et al* 2012] 또는 WO2009/049370에 제공된 바와 같이 합성할 수 있다:

[0138] 

[0139] 항-PD-1 항체(RMP1-14)를 바이오-엑스-셀(Bio-X-Cell)(미국 뉴햄프셔주 소재)로부터 구입하였다.

[0140] 아이소타입 대조용 항체(2A3)를 바이오-엑스-셀(미국 뉴햄프셔주 소재)로부터 구입하였다.

[0141] 실시예 1 - 4T1.2 종양 모델에서의 연구

[0142] 암컷 Balb/c 마우스(8주령된 것; 호주 빅토리아주 소재의 월터 앤드 엘리자 홀 의학 연구소(Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research)(WEHI))를 포스페이트 완충된 염수 중의 1 x 10^5 4T1.2 세포로 유방내 지방체에 접종하였다. 4T1.2는 마우스 유방 종양 모델이다.

[0143] 마우스를 칭량하고 종양을 전자 캘리퍼스를 사용하여 매주 2 내지 3회 측정하였다. 종양 부피(㎣)를 길이(㎜)/2 x 너비(㎜)^{2}로서 계산하였다. 이식 후 1주일째에 유사한 크기의 종양(평균 종양 부피 56 ㎣)을 갖는 마우스들을 6마리씩 4개의 동물 군으로 무작위 분할하였다(제1일). 처리군은 염수+대조용 항체, PG545+대조용 항체, 염수+항-PD-1 및 PG545+항-PD-1이었다.

[0144] PG545를 3주 동안 매주 15 ㎎/㎏(0.1 ㎖/10 g 체중)으로 제공하고 항-PD-1 또는 대조용 항체(200 ㎍; 100 ㎕의 2 ㎎/㎖ 용액)를 1, 4, 8, 11 및 15일째에 복강내 제공하였다. 마우스는 매일 식품 보충제(음식물 가루가 혼합된 엔슈어(Ensure))를 함유하는 작은 접시를 받았다. 상기 마우스에서 20 ㎎/㎏ PG545에서 관찰된 체중 문제에 비추어 15 ㎎/㎏ PG545의 투여량이 선택되었다(즉 20 ㎎/㎏ PG545에서 최대 허용 용량이 갖는 문제. 상기 최대 허용 약물 용량(MTD)은 10% 체중 손실을 야기하는 용량으로서 정의되며 상기 동물들은 7 내지 10일이내에 상기 손실로부터 기준선 수준으로 중량을 회복하였다).

[0145] 상기 실험을 18일째에 또는 윤리적 종점이 충족되는 경우 더 일찍 종료하였다. 심장 채혈을 통해 혈액을 수집하고 혈청을 제조하고 -80 ℃에서 동결시켰다.

[0146] 상기 처리에 따른 평균 체중 변화를 도 1에 도시한다. 도 1에서, 데이터는 각 군에 대한 1일째로부터의 평균 중량 변화 %를 나타내고; 막대는 평균의 표준 오차(SEM)이다. 15일째에, 염수+대조용 항체 군에서 한 마리의 마우스가 죽은 것으로 밝혀졌다. 18일째에: (i) PG545+항-PD-1 군에서 한 마리의 마우스가 죽은 것으로 밝혀졌고, 나머지 마우스는 고통의 징후(헝클어진 털)를 보였으며; (ii) PG545+대조용 항체 군에서 6마리의 마우스 중 4마리는 배가 부풀었고 고통의 징후(헝클어진 털)를 보였다. 18일째에 상기 실험 데이터를 수확하기로 결정하였다.

[0147] 종양 성장 억제 %를 하기 식에 따라 측정하였다: 100 x (1-ΔT/ΔC)(여기에서 ΔC 및 ΔT는 처리 1일째의 각 군의 평균 종양 부피를 분석일의 평균 종양 부피로부터 감하여 계산되었다). 그래프 패드 프리즘 버전 6.0(그래프 패드(Graph Pad), 미국 캘리포니아주 라호야 소재)을 사용하여 생체내 데이터의 통계학적 분석을 수행하였다. ANOVA 분석을 수행한 다음 듄네트의 사후 검정을 수행하여 처리된 군의 종양 성장을 비히클 대조용과 비교하였다.

[0148] 도 2는 4T1.2 종양 성장에 대한 처리의 효과를 요약한다. PG545+대조용 항체, 염수(또는 비히클)+항-PD-1 및 PG545+항-PD-1 군들의 종양 성장은 18일째에 각각 68%, 44% 및 84%까지 억제되었다. 상기 PG545+대조용 항체 및 PG545+항-PD-1 군의 종양 성장은 상기 염수(또는 비히클)+대조용 항체 군에 비해 현저하게 억제되었다(상기 두 경우 모두 P<0.01). 임의의 다른 군들간에 유의수준 차이는 없었다. 도 2에서, 종양 부피를 비히클+대조용 항체와 비교된 평균 종양 부피(±SEM)로서 나타낸다; ** = 비히클+대조용 항체와 비교된 P<0.01.

[0149] 실시예 2 - 종양 침윤성 백혈구를 평가하기 위한 연구

[0150] 상기 실시예 1에서 이식된 코호트로부터의 16마리의 마우스를 접종 1주일 후에 실시예 1에서와 같이 4마리씩 4

개의 마우스 군으로 무작위 분할하였다(평균 종양 부피 = 77 ㎣). PG545를 1일 및 8일째에 15 ㎎/㎏(0.1 ㎖/10 g 체중)으로 복강내 제공하고 항-PD-1 또는 대조용 항체(100 ㎍)를 1, 4 및 8일째에 복강내 제공하였다.

[0151] 11일째에, 마우스를 안락사시키고 종양을 채집하였다. 상기 종양을 기계적으로 해체하고 이어서 콜라게나제 IV 및 DNase 1로 절단한 후에 세포 스트레이너를 통해 여과하여 단세포 현탁액을 생성시켰다. 비장을 또한 제거하고 배경 염색 대조용으로서 사용하였다. 적합한 경우, 상기 세포를 고정시키고 투과성으로 만들었다[이바이오사이언스(Ebioscience) 또는 비디 파밍겐(BD Pharmingen) 고정/투과화 키트; 또한 웹사이트 [www.bdbiosciences.com]로부터 입수할 수 있는 비디 사이토픽스/사이토펌(Cytofix/Cytoperm)(상표)에 대한 기술 데이터 시트에 제공된 과정을 참조하시오]. 이어서 상기 세포를 표 2에 요약된 항체 칵테일과 함께 배양하였다. 유식 세포측정 분석을 LSR II 분석기(비디 바이오사이언시즈)상에서 수행하였다.

표 2

[0152]

면역 염색 칵테일			
염색제 1	**염색제 2**	**염색제 3**	**염색제 4**
CD45.2-eFluor450	CD45.2-APC	CD45.2-PEcy7	CD45.2-eFluor450
TCRb-APC-cy7	TCRb-PE	CD49b-APC	Ly6C-PEcy7
CD8b-PEcy7	CD4-eFluor450	CD27-PE	CD11b-APCcy7
CD44-FITC	FoxP3-FITC	CD11b-APCcy7	Ly6G-BV711
CD62L-BV510	CD8-PEcy7	CD69-FITC	CD11c-FITC
CD69-PE	NO DAPI	CD335-eFluor450	MHCII-APC
그랜자임 B		DAPI	PD-L1-PE
NO DAPI			DAPI

[0153] 염색 세트 요약:

[0154] - 염색제 1(그랜자임 B 세포내 염색제로 인한 고정된 군). 수집을 위한 정지 게이트를 모든 군에 대해서 CD45.2 상에 설정하여 종양 크기와 관련된 임의의 편향을 제거하였다.

[0155] - 염색제 2. 분명한 데이터 세트를 생성시키지 않았으며 추가의 실험으로부터 배제하였다.

[0156] - 염색제 3 및 4. 수집을 위한 정지 게이트를 모든 군에 대해서 DAPI 음성 세포(생육가능한 세포 수집 날짜)상에 설정하여 종양 크기와 관련된 임의의 편향을 제거하였다.

[0157] 상기 연구에서 통계학적 분석을 만 휘트니 U 검정을 사용하여 수행하였다.

[0158] 상기 연구에서 마우스의 평균 종양 부피 및 체중 변화를 도 3에 제공한다.

[0159] 림프구 빈도의 현저한 증가가, 단일제 및 대조용 처리된 종양에 비해 PG545+항-PD-1 처리된 종양내에서 관찰되었다(도 4). 이러한 4T1.2 종양-관련된 림프구 빈도의 증가는 PG545+항-PD-1 처리된 종양에서 CD45.2 음성 세포의 감소와 상관되었으며; 이는 종양 및/또는 기질 세포 생육성에 대한 병용 요법의 영향을 강조한다. 도 4에서, 데이터는 각 군의 4마리 마우스로부터의 연관된(합병된) 결과를 도시한다. 군 1 = 비히클(염수)+대조용 항체(CIg); 군 2 = PG545+대조용 항체; 군 3 = 비히클(염수)+항-PD-1; 군 4 = PG545+항-PD-1. 1열은 CD45.2 대 FSC에 대한 연관된 형광-활성화된 세포 분류(FAC) 블럿을 도시한다. 2열은 CD45+백혈구 게이트상의 SSC 대 FSC(형태학적 플롯)에 대한 연관된 FAC 블럿을 도시한다.

[0160] PG545+항-PD-1 처리에 대한 반응에서 종양-관련된 림프구의 증가는 CD8(TCRb+CD8+) 및 CD4(TCRb+CD8-) T 세포 모두의 현저한 증가와 상관되었다(도 5; 염색제 2에 대해 수집된 FACS 데이터는 중단할 수 없는 것으로 여겨졌으며, 따라서 CD4+ T 효과기 세포 및 T 조절 세포에 대한 처리-관련된 효과를 정확하게 정량분석하지 못했다). 염색제 1을 분석하는데 사용되는 게이팅 전략을 도 6에 도시한다(여기에서 각각의 처리군(4 종양/군)에 대해 연관된 결과들을 도시한다). 현저하게도 이들 치료법-유도된 T 세포 빈도의 변화는 비장에서 관찰되지 않았으며(도 5); 이는 이들 효과의 종양-특이성 성질을 강조한다. 도 5에서, 각각의 기호는 개별적인 종양을 나타낸다. 각각의 처리군에 도시된 수평선은 4마리 마우스의 군에 대한 종양-관련된 CD8 T 세포의 평균 빈도를 나타낸다. 각각의 처리군으로부터의 비장을 분석을 위해 합하였다. 각각의 수평 막대는 각각의 처리군에 대한 평균 비장 관련된 CD8 T 세포 빈도를 나타낸다.

[0161] 상기 종양-관련된 CD8+ T 세포 구획내에서, 중추 기억 $CD8^+$ T 세포(CD62L+CD44+ 세포)의 빈도의 현저한 증가가

관찰되었다(도 5). 상기 PG545+항-PD-1 처리된 종양내에서 효과기 기억 CD8+ T 세포의 빈도가 대조용 및 항-PD-1 처리군에 비해 상승되었다(도 5). 그러나, 상기 CD69+그랜자임 B+효과기 CD8+ T 세포의 빈도는 4개의 처리군에 걸쳐 필적할만한 것으로 보였다(도 6 및 7). 도 7에서, 각각의 처리군(4 종양/군)에 대해 연관된 결과를 도시한다.

[0162] 종양-관련된 $CD4^{+}CD44^{+}CD62L^{+}$ 및 $CD4^{+}CD44^{+}CD62L^{-}$ T 세포의 빈도가 단일제 및 대조군에 비해 PG545+항-PD-1 군에서 상승되었다(도 8, 도 9). 이러한 상기 PG545+항-PD-1 처리된 종양의 CD4 T 세포 구획에서의 변화는 이들 마우스의 비장내에서 분명하지 않았으며(도 8), 이는 다시 이들 효과의 종양-특이성 성질을 강조한다. 도 8에서, 각각의 기호는 개별적인 종양을 나타낸다. 각각의 처리군에 도시된 수평선은 4마리 마우스의 군에 대한 종양-관련된 CD4 T 세포의 평균 빈도를 나타낸다. 각각의 처리군으로부터의 비장을 분석을 위해 합하였다. 각각의 수평 막대는 각각의 처리군에 대한 평균 비장 관련된 CD4 T 세포 빈도를 나타낸다.

[0163] 상기 4T1.2 종양에서 NK 세포 빈도는 낮다. PG545+항-PD-1에 의한 동시-처리는 단일제 및 대조용 처리에 비해 종양-관련된 $CD69^{+}$ NK 세포의 빈도를 현저하게 증가시켰다(도 10, 도 11a 및 11b). 현저하게도 상기 PG545+항-PD-1 처리의 효과는 이들 마우스의 비장내에서 관찰되지 않았다. CD335 발현의 NK 세포 발현에서 치료법-관련된 변화는 검출되지 않았다(도 10, 도 11a 및 11b). 도 10에서, 각각의 기호는 개별적인 종양을 나타낸다. 각각의 처리군에 도시된 수평선은 4마리 마우스의 군에 대한 종양-관련된 NK 세포의 평균 빈도를 나타낸다. 각각의 처리군으로부터의 비장을 분석을 위해 합하였다. 각각의 수평 막대는 각각의 처리군에 대한 평균 비장 관련된 NK 세포 빈도를 나타낸다. 도 11a 및 11b에서, 각각의 처리군(4 종양/군)에 대해서 연관된 결과를 도시한다.

[0164] 상기 4T1.2 종양-관련된 골수 집단내 약물-관련된 변화는 오직 호중구 세포 부분집합($Ly6C^{int}CD11b^{+}CD11^{-}Ly6G^{+}$ 세포)에서만 관찰되었다(도 12; 도 13a 내지 13d(여기에서 각각의 처리군, 4 종양/군에 대해 연관된 결과를 도시한다)). 항-PD-1 처리는 종양-관련된 호중구에서 관찰된 감소의 주요 매개인자였다(도 12). 도 12에서, 각각의 기호는 개별적인 종양을 나타내고 각각의 처리군에 도시된 수평선은 4마리 마우스의 군에 대한 종양-관련된 골수 세포의 평균 빈도를 나타낸다.

[0165] 상기 4T1.2 종양-관련된 골수 구획내 PD-L1 발현의 약물-관련된 변화는 검출되지 않았다(도 14; 도 13a 내지 13d). 도 14에서, 각각의 기호는 개별적인 종양내 PD-L1 발현에 대한 평균 형광 강도(MFI)를 나타낸다. 각각의 처리군에 도시된 수평선은 PD-L1 발현에 대한 평균 MFI를 나타낸다.

[0166] 결론

[0167] PG545 및 항-PD-1 군에 대한 %TGI(84%)는 비히클+항-PD1 항체 군(44%)에 비해 거의 2배 더 높았고 PG545+대조용 항체 군(68%)보다 더 높았다.

[0168] 면역 분석은 절제된 4T1.2 유방 종양에서 PG545 및 항-PD-1의 현저한 상승작용을 밝혀내었다. 상기 4T1.2 종양에서 종양-관련된 림프구의 현저한 증가가, 효과기 기억 CD8+ T 세포, 중추 기억 CD8+ T 세포, 및 CD4+ T 세포의 축적과 함께 관찰되었다.

[0169] PG545 및 항-PD-1의 상승작용적 효과는 또한 상기 4T1.2 종양-관련된 NK 세포상에서 자명하였다. 종양 관련된 NK 세포 빈도 및 상기 NK 세포 구획내 CD69 발현의 현저한 증가가 PG545+항-PD-1 처리된 4T1.2 종양에서 관찰되었다.

[0170] 상기 PG545 및 항-PD-1 항체 조합은 상기 TGI를 항-PD1 단독에 비해 거의 2배 증대시켰다. 더욱이, 종양-관련된 CD8+ T, CD4+ T 및 NK 세포의 상승작용적 증가가 PG545 및 항-PD1 치료법 모두로 처리된 4T1.2 종양에서 확인되었다.

[0171] 본 명세서 및 청구항들(존재하는 경우)에서, "포함하는"이란 단어 및 "포함하다"를 포함한 그의 파생어들은 각각의 서술된 정수를 포함하지만, 하나 이상의 추가적인 정수의 포함을 제외하지는 않는다.

[0172] 본 명세서 전체를 통해 "하나의 실시태양" 또는 "실시태양"에 대한 언급은 상기 실시태양과 관련하여 기재된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 실시태양 중에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체를 통해 다양한 곳에서 "하나의 실시태양에서" 또는 "실시태양에서"란 어구의 출현은 반드시 모두 동일한 실시태양을 언급하는 것은 아니다. 더욱 또한, 상기 특정한 특징, 구조 또는 특성들을 임의의 적합한 방식으로 하나 이상의 조합으로 병용할 수 있다.

[0173] 규정에 따라, 본 발명을 구조적 또는 방법적 특징에 다소 특유한 언어로 기재하였다. 본 명세서에 기재된 수단들은 본 발명을 수행하는 바람직한 형태를 포함하기 때문에 본 발명이, 도시되거나 기재된 특정한 특징들로 제한되지 않음은 물론이다. 따라서, 본 발명은 당해 분야의 숙련가들에 의해 적절하게 해석되는 첨부된 청구범위(존재하는 경우)의 적합한 범위내에서 그의 형태 또는 변형 중 어느 하나로 청구된다.

[0174] 인용 목록

[0175] Boyango I, Barash U, Naroditsky I, Li JP, Hammond E, Ilan N, Vlodavsky I. (2014) Heparanase cooperates with Ras to drive breast and skin tumorigenesis. Cancer Res. 74(16): 4504-14.

Brennan TV, Lin L, Brandstadter JD, Rendell VR, Dredge K, Huang X, Yang Y. (2016) Heparan sulfate mimetic PG545-mediated antilymphoma effects require TLR9-dependent NK cell activation. J Clin Invest. 126(1): 207-19.

Chen YM. (2016) Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment. J Chin Med Assoc. doi: 10.1016/j.jcma.2016.08.005. [Epub ahead of print].

[0176] Dredge K, Hammond E, Davis K, Li CP, Liu L, Johnstone K, Handley P, Wimmer N, Gonda TJ, Gautam A, Ferro V, Bytheway I. (2010) The PG500 series: novel heparan sulfate mimetics as potent angiogenesis and heparanase inhibitors for cancer therapy. Invest New Drugs. 28(3): 276-83. doi: 10.1007/s10637-009-9245-5.

Ferro V, Liu L, Johnstone KD, Wimmer N, Karoli K, Handley P, Rowley J, Dredge K, Li CP, Hammond E, Davis K, Sarimaa L, Harenberg J, and Bytheway I (2012) Discovery of PG545: A Highly Potent and Simultaneous Inhibitor of Angiogenesis, Tumor Growth, and Metastasis. J. Med. Chem. 55(8): 3804-3813. doi: 10.1021/jm201708h.

Hammond E, Handley P, Dredge K, Bytheway I. (2013) Mechanisms of heparanase inhibition by the heparan sulfate mimetic PG545 and three structural analogues. FEBS Open Bio. 3: 346-51. doi: 10.1016/j.fob.2013.07.007.

Mennitto A, Grassi P, Ratta R, Verzoni E, Prisciandaro M, Procopio G. (2016) Nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma: clinical trial evidence and experience. Ther Adv Urol. 8(5): 319-326.

Ostapoff KT, Awasthi N, Cenik BK, Hinz S, Dredge K, Schwarz RE, Brekken RA. (2013) PG545, an angiogenesis and heparanase inhibitor, reduces primary tumor growth and metastasis in experimental pancreatic cancer. Mol Cancer Ther. 12(7): 1190-201.

[0177] Spranger S, Sivan A, Corrales L, Gajewski TF (2016) Tumor and Host Factors Controlling Antitumor Immunity and Efficacy of Cancer Immunotherapy. Adv Immunol. 130: 75-93.

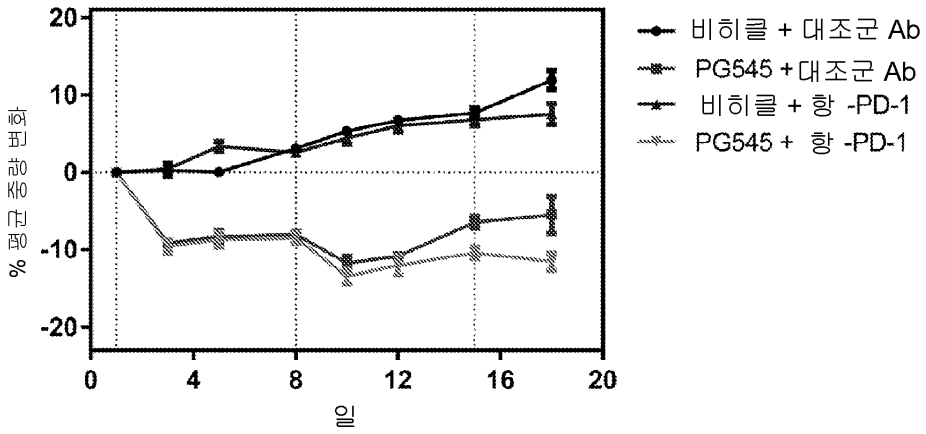
U.S. Food and Drug Administration (May 17, 2016). "Nivolumab (Opdivo) for Hodgkin Lymphoma". U.S. Food and Drug Administration. U.S. Food and Drug Administration.

Woo SR, Corrales L, Gajewski TF (2015) The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. Trends Immunol. 36(4): 250-256.

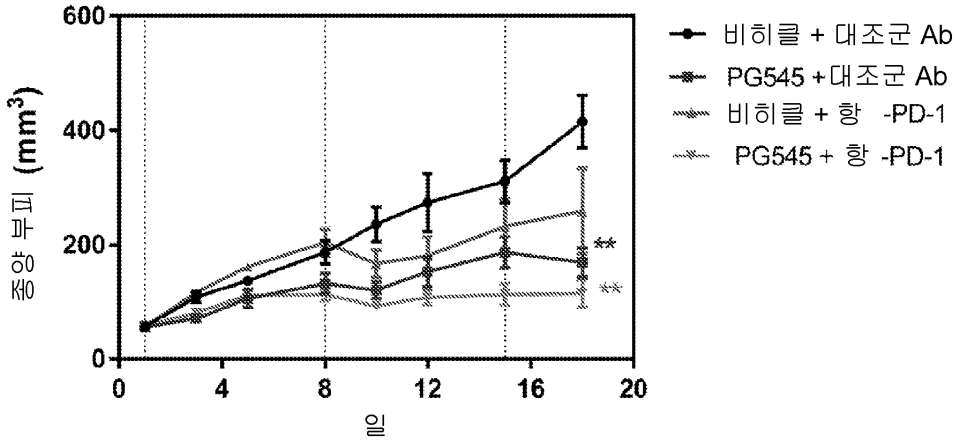
[0178]

도면

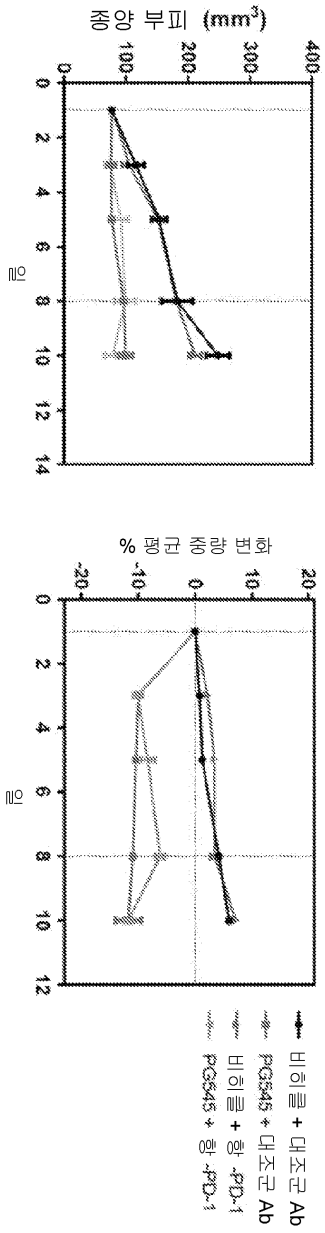
도면1


20
10
0
-10
-20
% 평균 중량 변화
0
4
8
12
16
20
일
비히클 + 대조군 Ab
PG545 +대조군 Ab
비히클 + 항 -PD-1
PG545 + 항 -PD-1

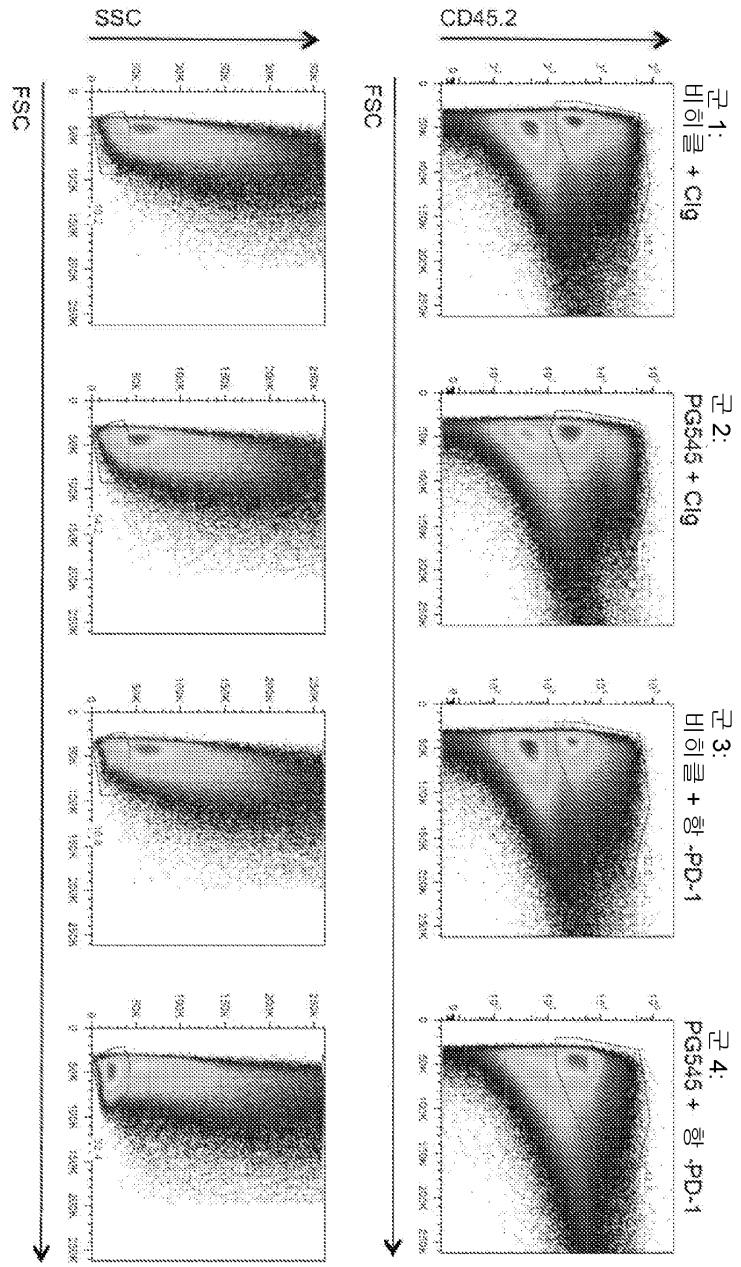
도면2


600
400
200
0
종양 부피 (mm3)
0
4
8
12
16
20
일
비히클 + 대조군 Ab
PG545 +대조군 Ab
비히클 + 항 -PD-1
PG545 + 항 -PD-1

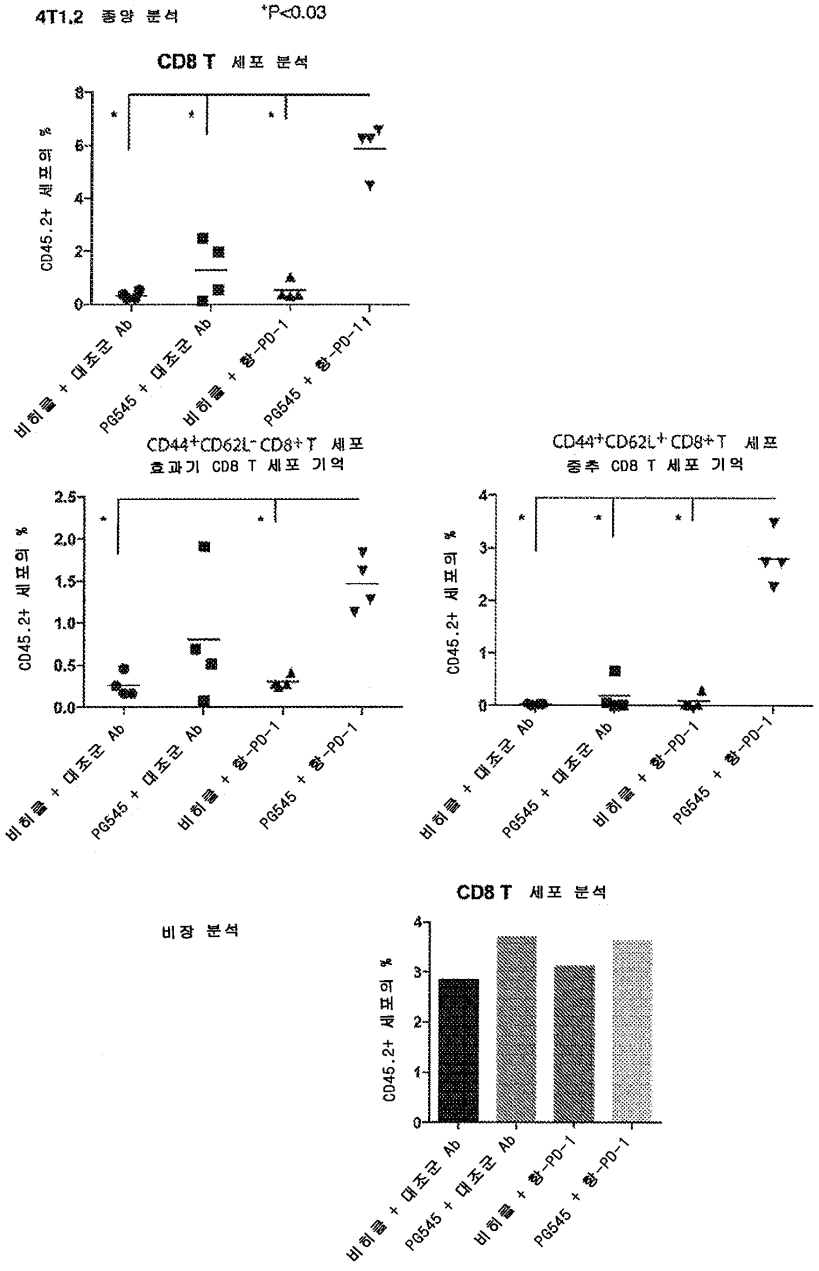
도면3


종양 부피 (mm3)
0
100
200
300
400
0
2
4
6
8
10
12
14
일
% 평균 중량 변화
-20
-10
0
10
20
0
2
4
6
8
10
12
일
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1

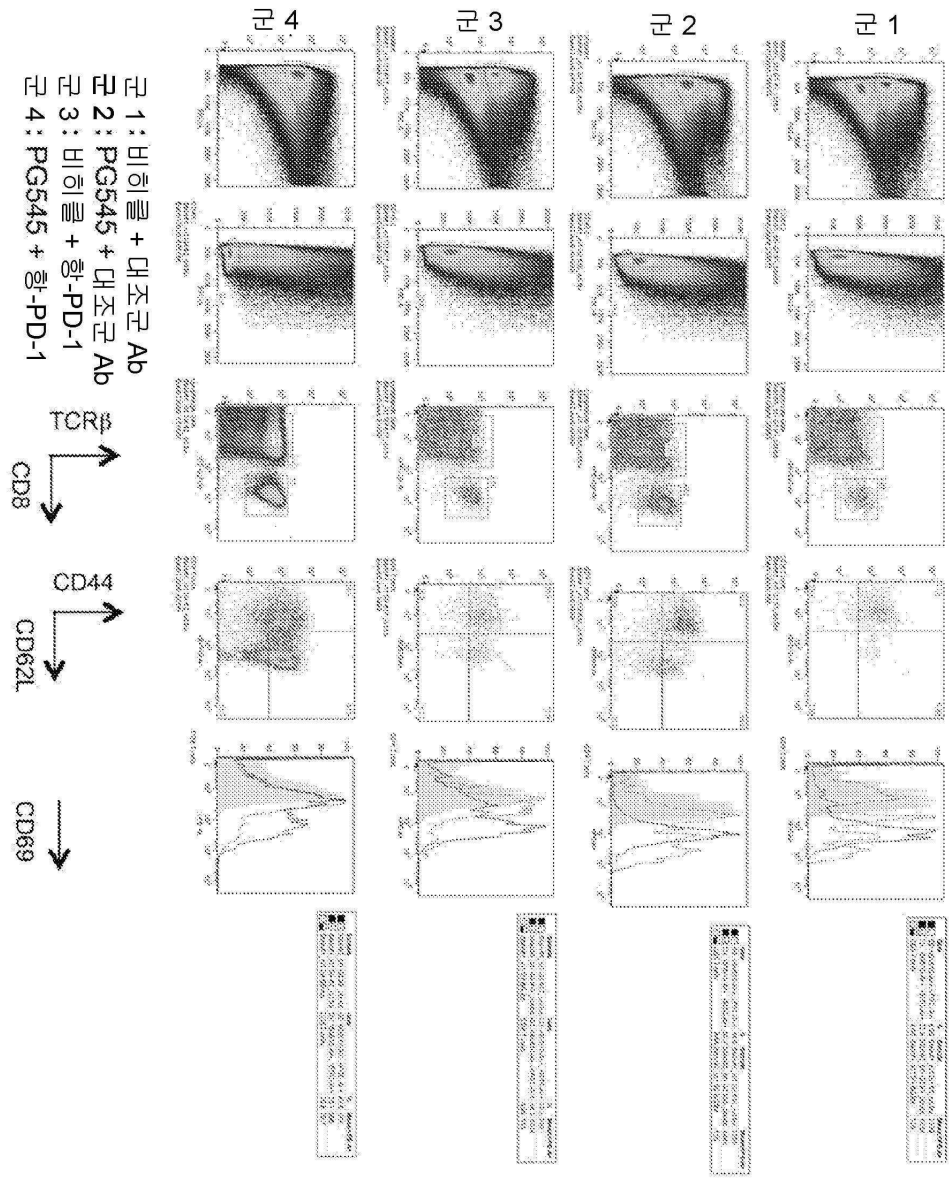
도면4


SSC
CD45.2
FSC
FSC
군 1: 비히클 + Clg
군 2: PG545 + Clg
군 3: 비히클 + 항-PD-1
군 4: PG545 + 항-PD-1

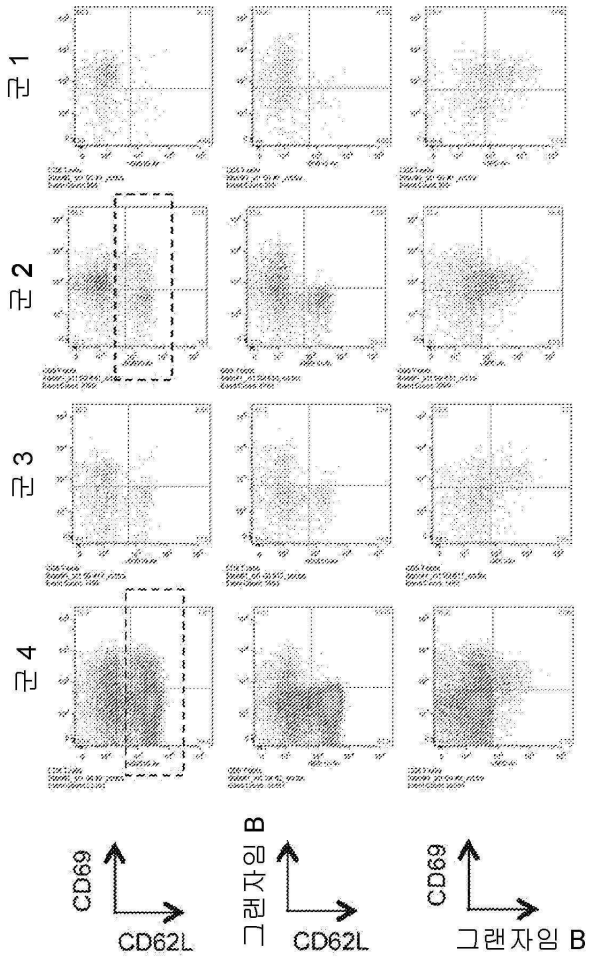
도면5


4T1.2 종양 분석
*P<0.03
CD8 T 세포 분석
CD45.2+ 세포의 %
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1
CD44+CD62L-CD8+T 세포
효과기 CD8 T 세포 기억
CD44+CD62L+CD8+T 세포
중추 CD8 T 세포 기억
비장 분석
CD8 T 세포 분석

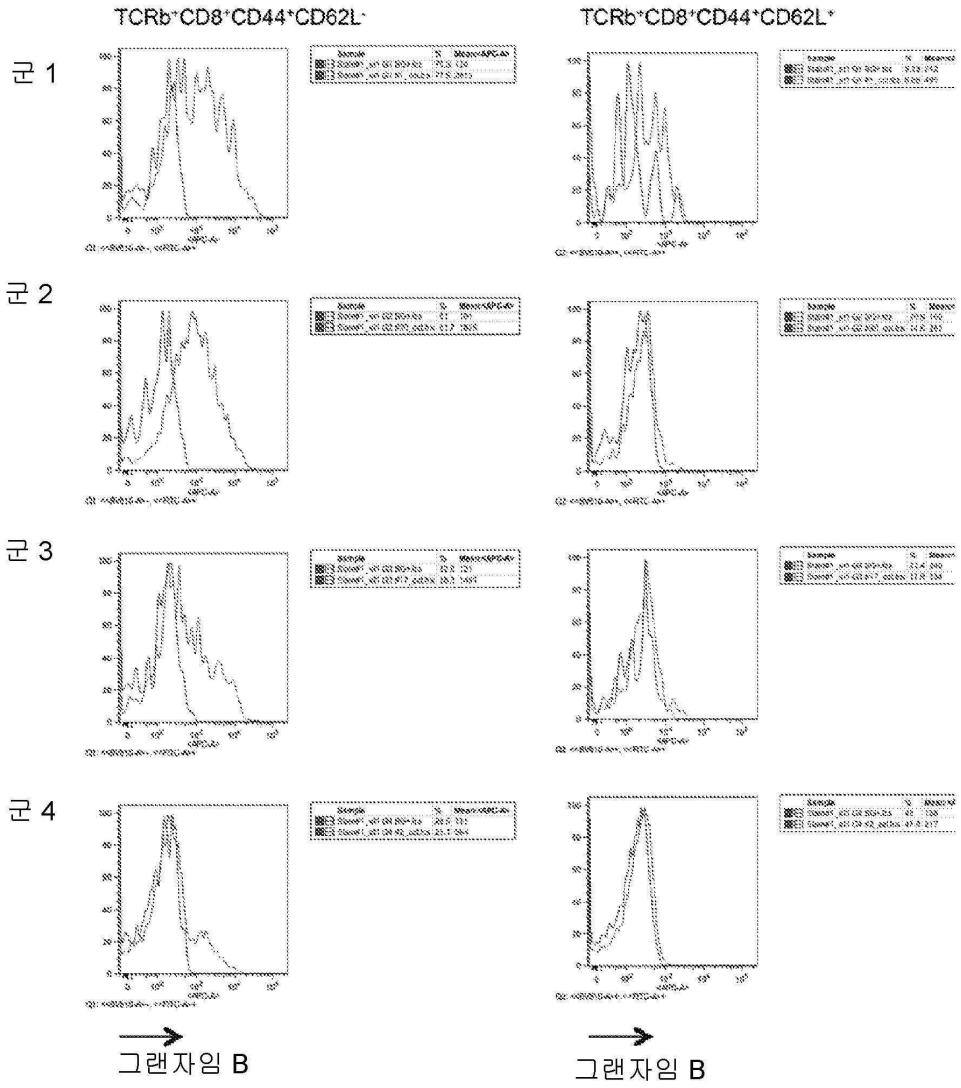
도면6a


군 1 : 비히클 + 대조군 Ab
군 2 : PG545 + 대조군 Ab
군 3 : 비히클 + 항-PD-1
군 4 : PG545 + 항-PD-1
군 1
군 2
군 3
군 4
TCRβ
CD8
CD44
CD62L
CD69

도면6b

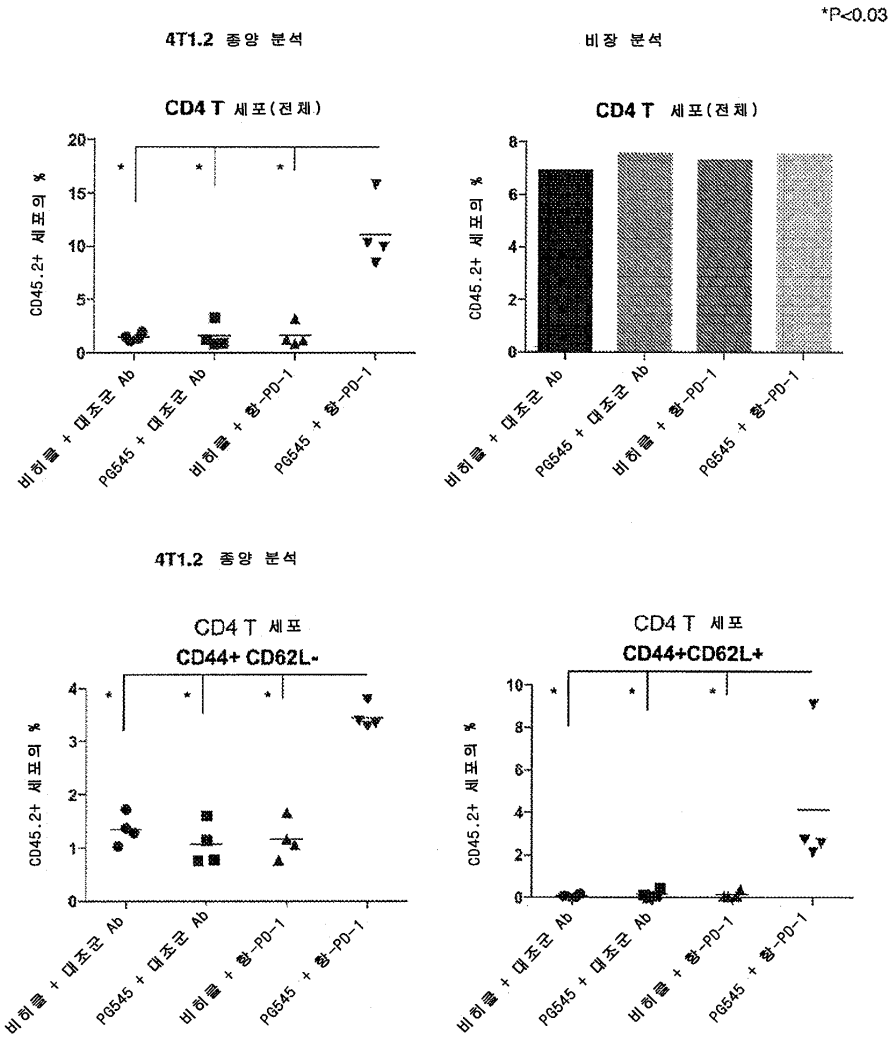


도면7

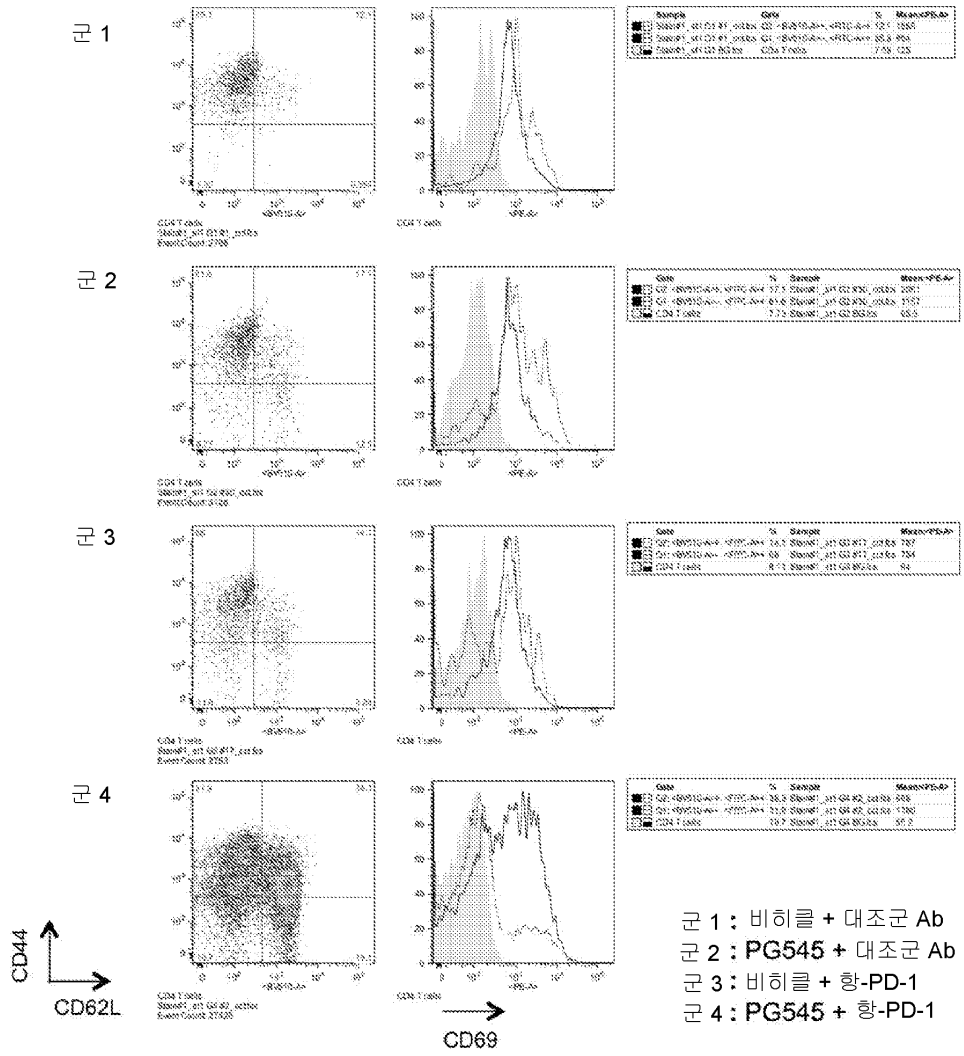


군 1 : 비히클 + 대조군 Ab
군 2 : PG545 + 대조군 Ab
군 3 : 비히클 + 항-PD-1
군 4 : PG545 + 항-PD-1

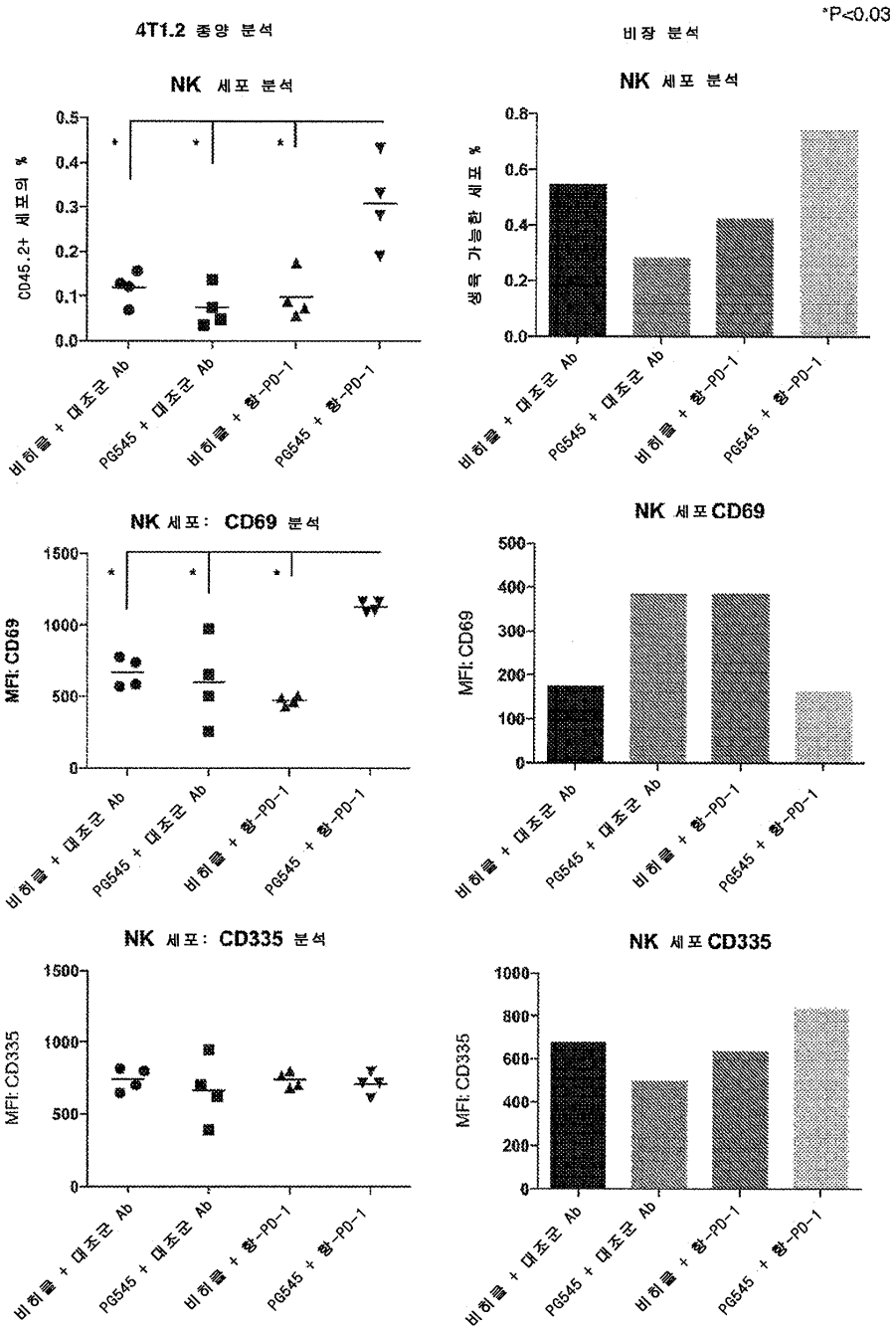
도면8


*P<0.03
4T1.2 종양 분석
비장 분석
CD4 T 세포(전체)
CD45.2+ 세포의 %
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1
4T1.2 종양 분석
CD4 T 세포
CD44+ CD62L-
CD4 T 세포
CD44+CD62L+

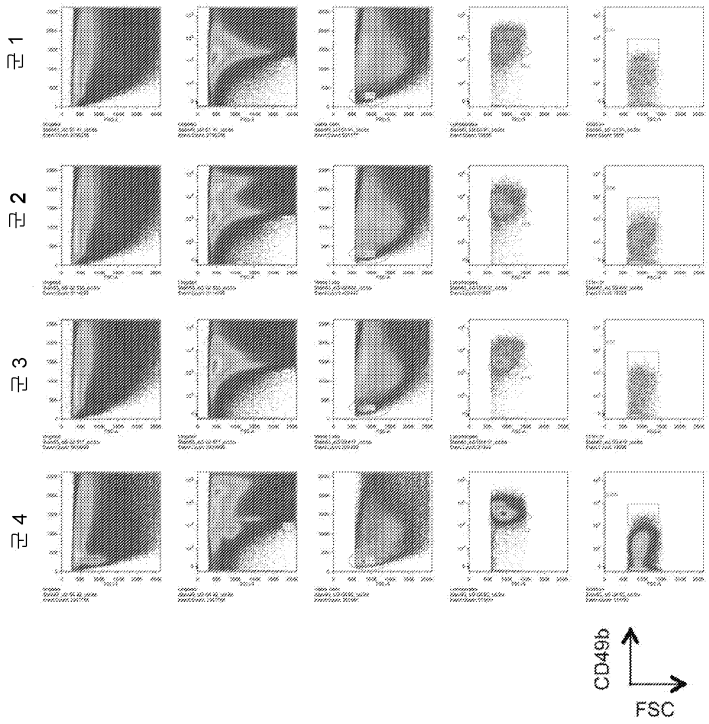
도면9


군 1
군 2
군 3
군 4
CD44
CD62L
CD69
군 1 : 비히클 + 대조군 Ab
군 2 : PG545 + 대조군 Ab
군 3 : 비히클 + 항-PD-1
군 4 : PG545 + 항-PD-1

도면10

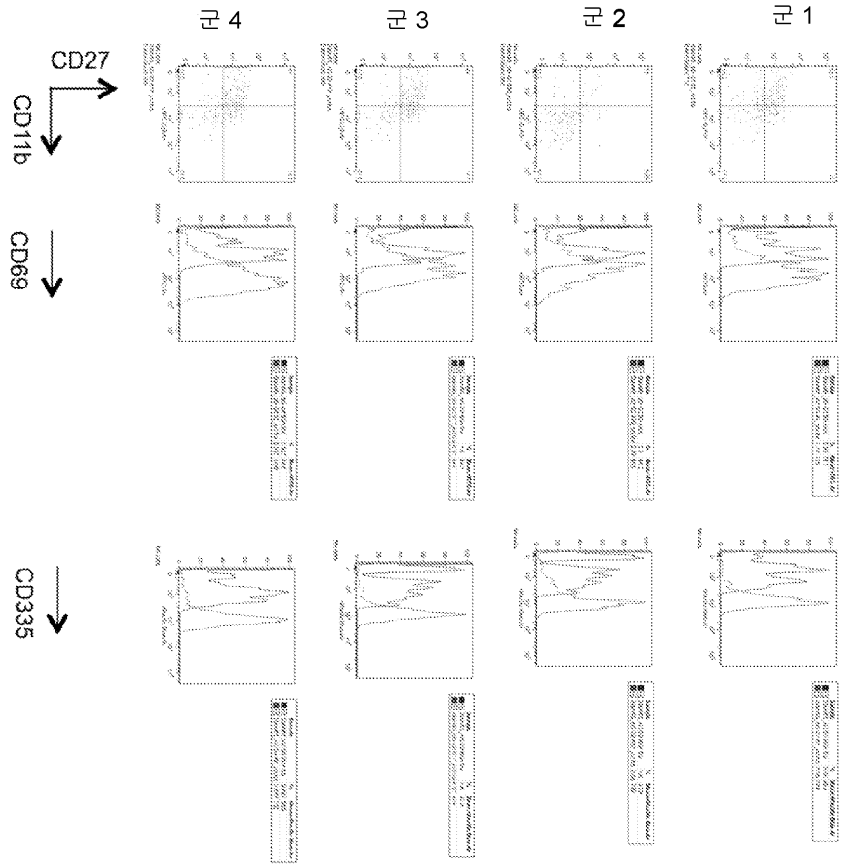

*P<0.03
4T1.2 종양 분석
비장 분석
NK 세포 분석
NK 세포 분석
CD45.2+ 세포의 %
생육 가능한 세포 %
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.8
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1
NK 세포: CD69 분석
NK 세포 CD69
MFI: CD69
0
500
1000
1500
100
200
300
400
NK 세포: CD335 분석
NK 세포 CD335
MFI: CD335
200
400
600
800

도면11a



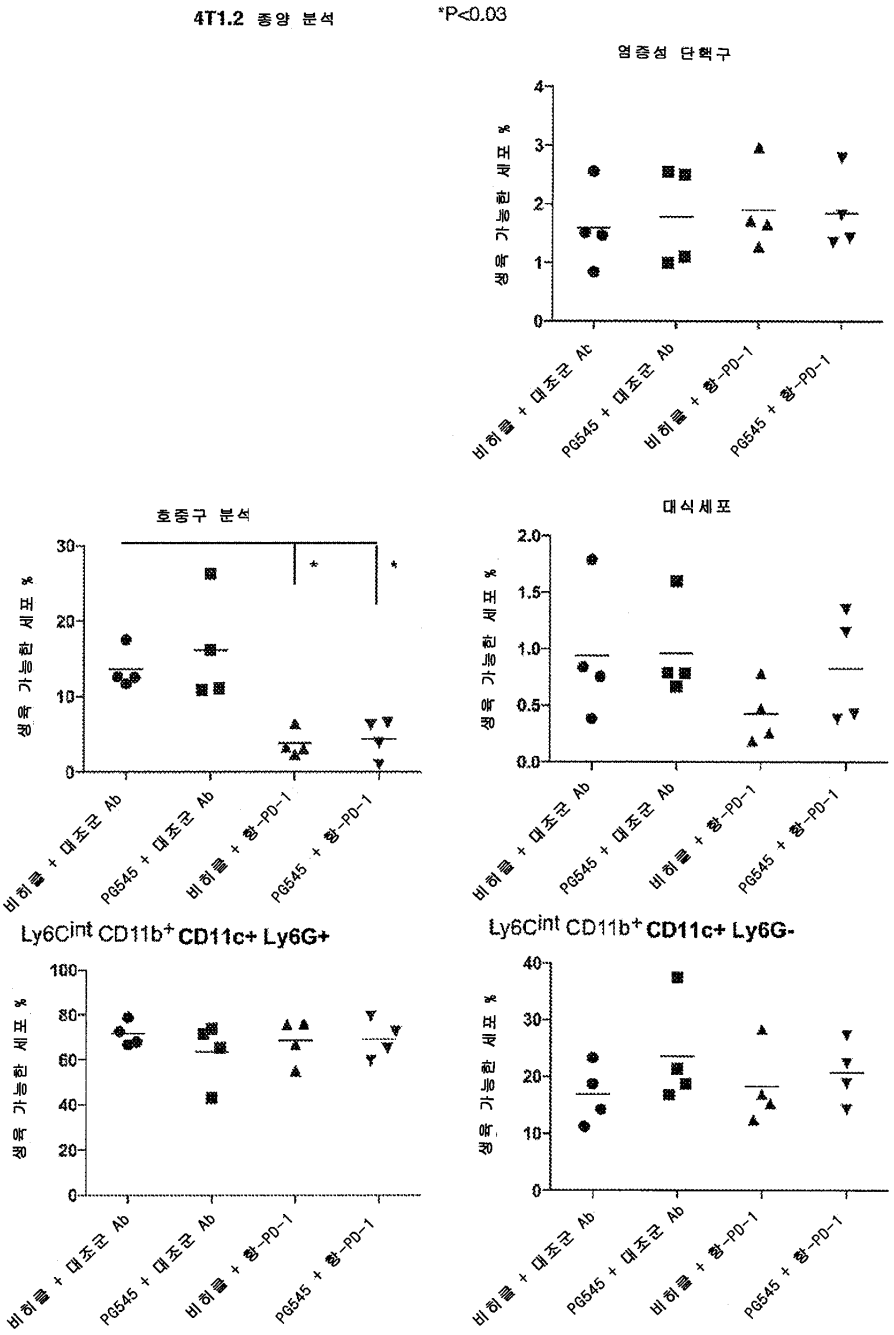
군 1 : 비히클 + 대조군 Ab
군 2 : PG545 + 대조군 Ab
군 3 : 비히클 + 항-PD-1
군 4 : PG545 + 항-PD-1

도면11b

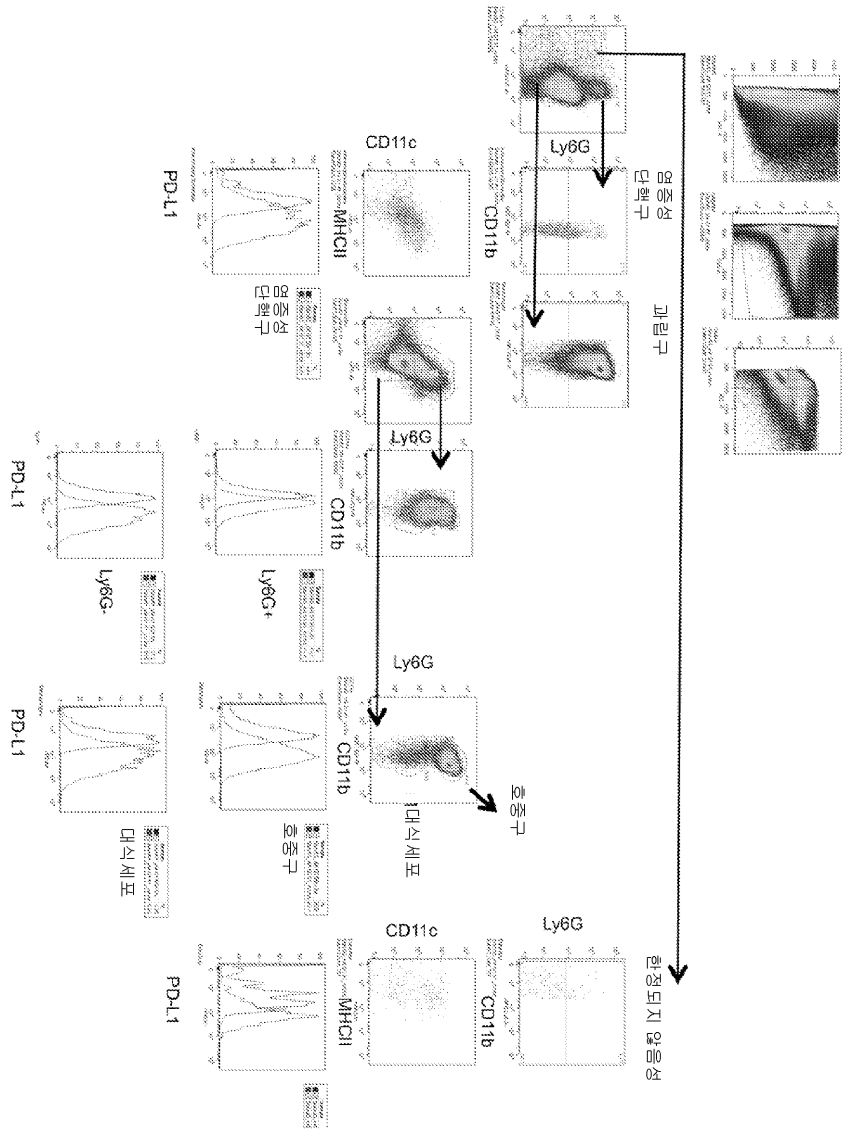


군 1 : 비히클 + 대조군 Ab
군 2 : PG545 + 대조군 Ab
군 3 : 비히클 + 항-PD-1
군 4 : PG545 + 항-PD-1

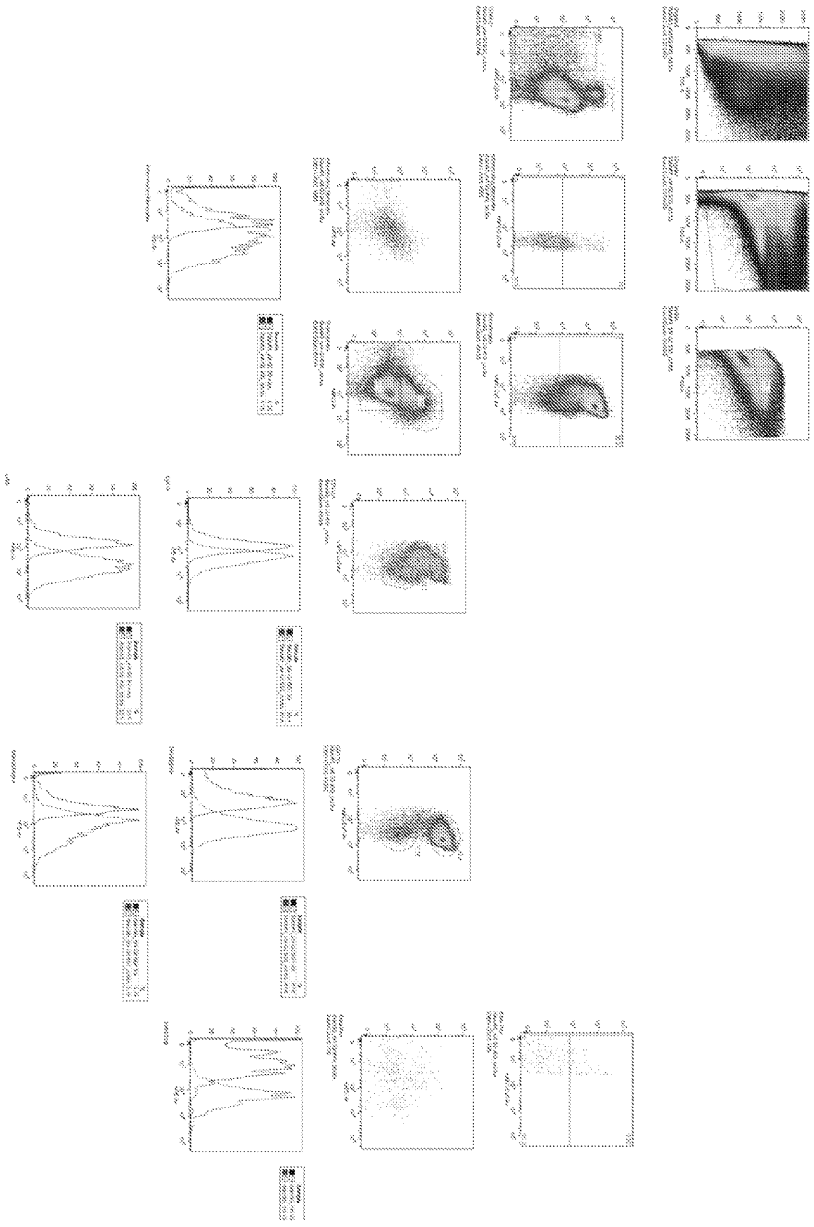
도면12


4T1.2 종양 분석
*P<0.03
염증성 단핵구
생육 가능한 세포 %
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1
호중구 분석
대식세포
Ly6Cint CD11b+ CD11c+ Ly6G+
Ly6Cint CD11b+ CD11c+ Ly6G-

도면13a

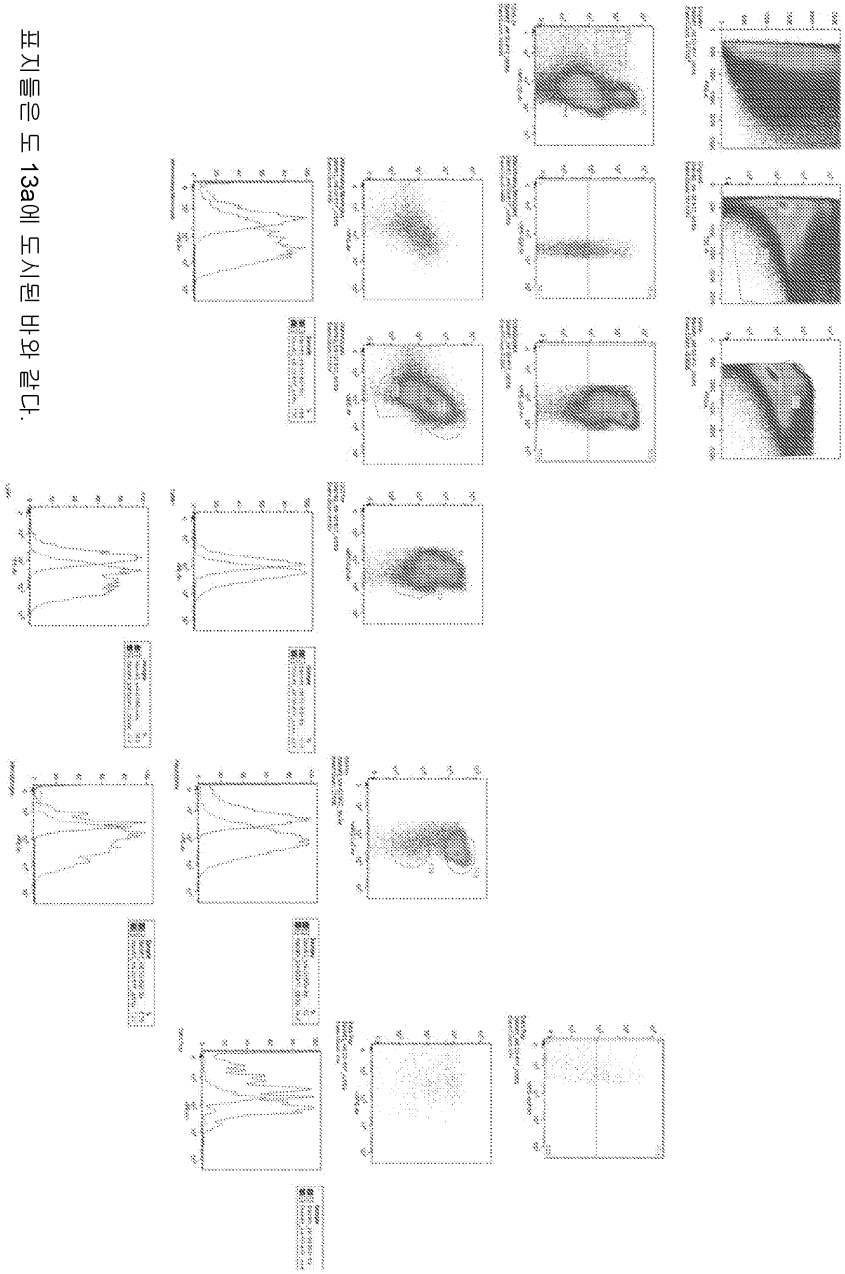


도면13b



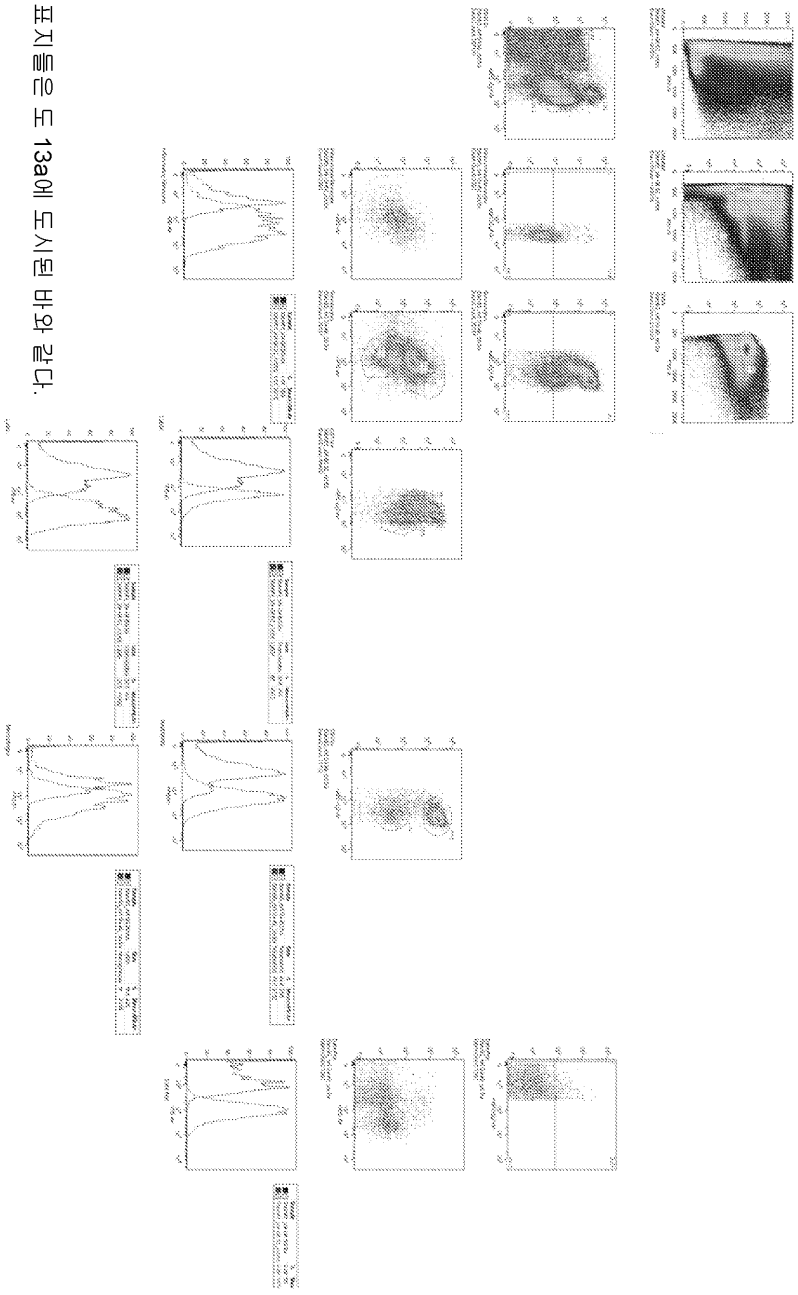
표지들은 도 13a에 도시된 바와 같다.

도면13c



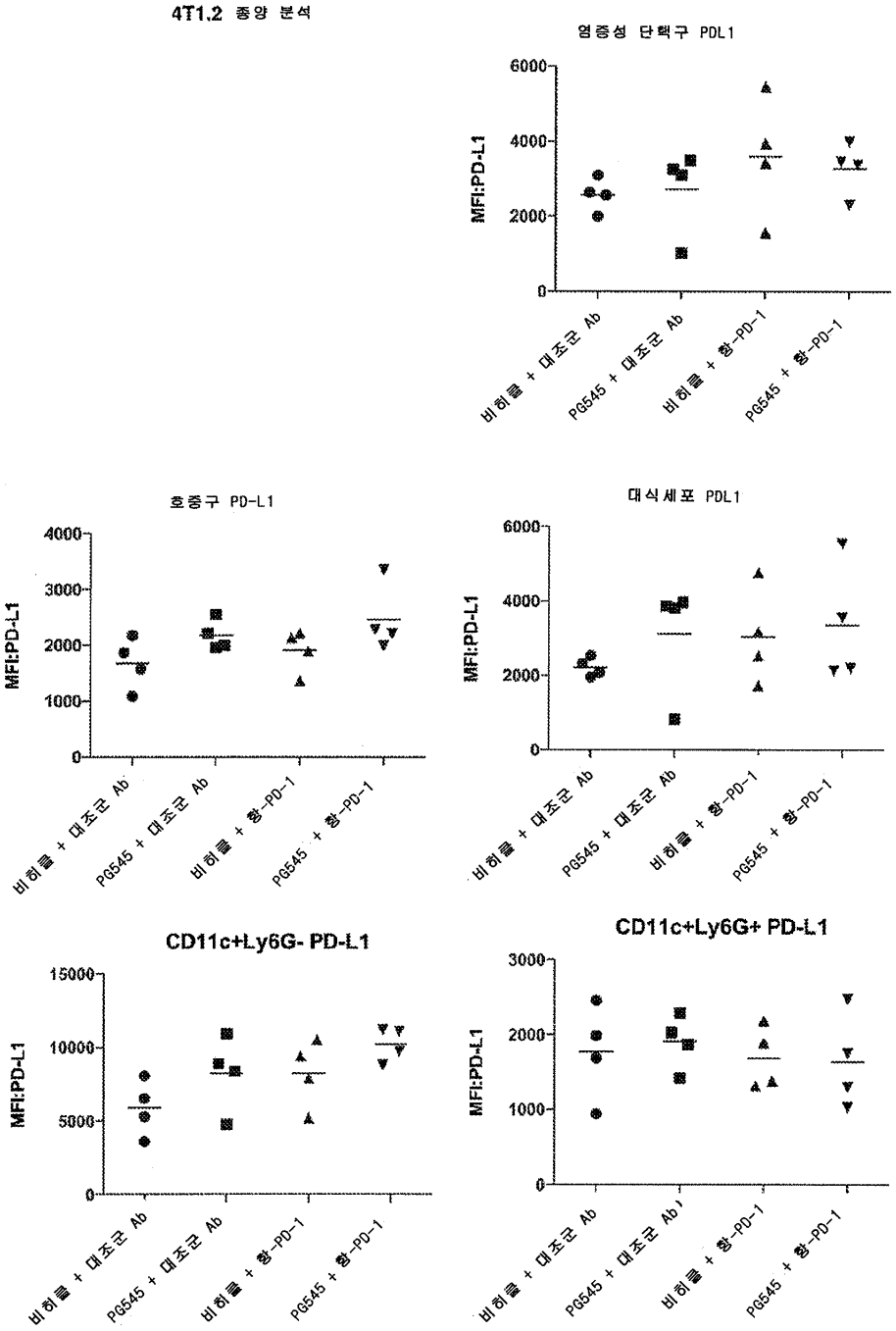
표지들은 도 13a에 도시된 바와 같다.

도면13d



표지들은 도 13a에 도시된 바와 같다.

도면14


4T1.2 종양 분석
염증성 단핵구 PDL1
MFI:PD-L1
6000
4000
2000
0
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1
호중구 PD-L1
MFI:PD-L1
4000
3000
2000
1000
0
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1
대식세포 PDL1
MFI:PD-L1
6000
4000
2000
0
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1
CD11c+Ly6G- PD-L1
MFI:PD-L1
15000
10000
5000
0
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1
CD11c+Ly6G+ PD-L1
MFI:PD-L1
3000
2000
1000
0
비히클 + 대조군 Ab
PG545 + 대조군 Ab
비히클 + 항-PD-1
PG545 + 항-PD-1