	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2019-0089005 (43) 공개일자 2019년07월29일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 31/436</i> (2006.01) <i>A61K 31/4745</i> (2006.01) <i>A61P 1/02</i> (2006.01) <i>A61P 11/00</i> (2006.01) <i>A61P 13/02</i> (2006.01) <i>A61P 31/00</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01) <i>A61P 31/16</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>A61K 31/436</i> (2013.01) <i>A61K 31/4745</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7017560 (22) 출원일자(국제) 2017년11월22일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년06월19일 (86) 국제출원번호 PCT/IB2017/001579 (87) 국제공개번호 WO 2018/096402 국제공개일자 2018년05월31일</p> <p>(30) 우선권주장 62/425,766 2016년11월23일 미국(US) (뒷면에 계속)</p>		<p>(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 4002 바젤</p> <p>(72) 발명자 마닉, 조안 미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 매사추세츠 애 비뉴 250</p> <p>모리스, 멜로디 미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 매사추세츠 애 비뉴 250</p> <p>(74) 대리인 양영준, 이상영</p>

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 에베롤리무스, 닥톨리십 또는 둘 다를 사용하여 면역 반응을 증진시키는 방법

(57) 요약

본 발명은 대상체에서 면역 반응을 증진시키는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 1/02 (2018.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 13/02 (2018.01)
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 31/16 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/476,160 2017년03월24일 미국(US)
 62/576,511 2017년10월24일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이며, 여기서 환자는 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합을 투여하지 않은 환자보다 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자의 선천성 면역이 증진되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항원-특이적 면역이 증진되지 않는 것인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 적어도 1종의 인터페론-유도 유전자 (ISG)가 상향조절되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 감염이 요로 감염인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 감염이 호흡기도 감염인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 감염이 치주 감염을 포함한 구강 감염인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 감염이 바이러스 감염인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 고령인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 적어도 65세인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 적어도 75세인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 적어도 85세인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합이 환자에게 최대 연속 약 6주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 환자가 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는

그의 조합의 투여 후 약 1일에서 약 1년까지 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 환자가 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 적어도 1개월 동안 내지 약 1년까지 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 환자가 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 적어도 3개월 동안 내지 약 1년까지 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 환자가 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 적어도 6개월 동안 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 단독요법으로서 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 단독요법으로서 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 조합 요법으로서 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 둘 다 투여받는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제18항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 환자의 약동학적 AUC 가변성이 더 고용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 환자보다 더 낮은 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제17항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염이 중성 형태인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제18항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염이 모노토실레이트 염인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제17항 및 제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 0.01 - 0.2 mg의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제18항 및 제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 1 - 20 mg의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 면역손상된 대상체인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 손상된 면역 반응을 갖는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 면역노쇠된 대상체인 방법.

청구항 29

(a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 적어도 1종의 인터페론-유도 유전자 (ISG)를 상향조절하는 방법.

청구항 30

(a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 세포외 매트릭스 재형성에 수반되는 적어도 1종의 단백질을 상향조절하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 세포외 매트릭스 재형성에 수반되는 단백질이 적어도 약 3주 동안의 치료 후 유의하게 상향조절되는 것인 방법.

청구항 32

(a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이상 세포외 매트릭스 재형성과 연관된 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 이상 세포외 매트릭스 재형성과 연관된 질환 또는 상태가 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전, 만성 심부전, 사구체신병증, 피부 노화, NASH, 간염 섬유증/간경변증, 특발성 폐 섬유증을 포함한 폐 섬유증, 노화-관련 건 기능장애/강직, 골관절염을 포함한 관절염, 근육감소증, 골수섬유증, 골수이형성증, 혈액 뇌 장벽의 노화-관련 기능장애, 당뇨병성 신병증, 아테롬성동맥경화증, 또는 상처 치료로부터 선택된 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 특허 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 11월 23일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/425,766; 2017년 3월 24일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/476,160; 및 2017년 10월 24일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/576,511을 우선권 주장하며, 이들 각각의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 발명은 대상체에서의 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합; 상기 조합을 포함하는 제약 조성물; 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 필요로 하는 대상체에게 상기 RAD001 또는 BEZ235 또는 조합을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는 방법; 대상체에서의 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 위한 의약의 제조를 위한 그의 용도; 및 그에 대한 상업용 패키지

에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] mTOR은 성장 인자, 아미노산 및 에너지 형태의 환경적 신호를 통합하는데 중추적 역할을 하는 진화적으로 보존된 세린/트레오닌 키나제이다. 면역계의 연구에서, mTOR은 면역 미세환경으로부터의 신호를 감지하고 통합하는데 있어서의 그의 역할로 인해 면역 기능의 중요 조절자로서 나타나고 있다. mTOR은 면역 세포 기능의 중요한 조절자로서 세포 대사를 보다 잘 인지하면서, 면역 기능과 대사 사이의 필수적인 연결로인 것으로 입증되고 있다. mTOR은 적응 면역 반응을 유도하는 능력을 가지며, 예를 들어 T 세포, B 세포 및 항원-제시 세포에서의 분화, 활성화 및 기능을 촉진한다.

발명의 내용

- [0006] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이며, 여기서 환자는 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합을 투여하지 않은 환자보다 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 방법에 관한 것이다.
- [0007] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에서의 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합에 관한 것이다.
- [0008] 한 측면에서, 본 발명은 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대상체에서 면역 반응, 예컨대 선천성 면역을 촉진 및/또는 증진시키는데 효과적이다. 일부 실시양태에서, 조합은 대상체에서 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는데 연합 치료상 효과적이다.
- [0009] 한 측면에서, 본 발명은 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 필요로 하는 대상체에게 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을, 상기 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는데 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는 방법을 제공한다.
- [0010] 한 측면에서, 본 발명은 또한 연령-관련 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 투여하여 상기 연령-관련 상태를 치료하는 것을 포함하는, 연령-관련 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0011] 한 측면에서, 본 발명은 대상체에서의 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 위한 및 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 위한 의약의 제조를 위한 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합의 용도를 제공한다.
- [0012] 한 측면에서, 본 발명은 대상체에서의 연령-관련 상태의 치료를 위한 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합의 용도를 제공한다.
- [0013] 한 측면에서, 본 발명은 활성 성분으로서 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을, 대상체에서의 면역 반응의 촉진 및/또는 증진에 있어서의 그의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서와 함께 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0014] 한 측면에서, 본 발명은 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 대상체에서의 면역 반응의 촉진 및/또는 증진에 있어서의 (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염과의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서를 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 RAD001 및/또는 BEZ235-치료 대 위약 코호트에서의 인플루엔자 백신 군주에 대한 항체 역가의 증가를 보여준다. 위약 코호트에 비해 RAD001 및/또는 BEZ235-치료 코호트에서 각각의 3종의 인플루엔자 백신 군주(A/H1N1 [A/캘리포니아/7/2009], A/H3N2 [A/텍사스/50/2012], 또는 B [B/매사추세츠/2/2012])에 대한 기하 평균 역가(GMT)의 비(백신접종 4주 후/기준선)의 증가가 제시되어 있다. 흑색 굵은 선은 연구의 1차 종점을 충족시키기 위해 3종의 인플루엔자 백신 군주 중 2종에서 요구되는 위약 대비 GMT 비의 1.2배 증가를 나타낸다.

별표는 위약 대비 GMT의 증가가 1.0을 초과할 확률이 100%라는 것을 나타낸다.

도 2는 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합이 대상체를 연구 약물로 치료한 6주 동안 호흡기도 감염의 발생률 및 중증도를 감소시킨다는 것을 나타낸다. BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합은 대상체를 연구 약물로 치료한 6주 동안 호흡기도 감염의 발생률 및 중증도를 감소시킨다. (상단) 연구 약물로 치료한 6주 동안 1회 이상의 호흡기도 감염을 갖는 것으로 보고된 각각의 코호트 내 대상체의 백분율이 제시된다. (하단) 연구 약물로 치료한 6주 동안 중간 중증도의 호흡기도 감염을 경험한 대상체의 백분율이 제시된다. 연구에서 어떠한 대상체도 중증으로 평가된 호흡기도 감염을 경험하지 않았다. 각각의 막대의 상단에 있는 숫자는 위약 대비 퍼센트 변화를 나타낸다.

도 3은 BEZ235 및 RAD001 + BEZ235가 면역계의 상향조절 및 인터페론-유도된 유전자 발현을 일으키지만 위약 치료는 그렇지 않다는 것을 보여준다. 6주의 연구 약물 치료 전 대 후 전혈에서의 유전자 발현 변화의 경로 강화 분석이 제시된다. 이 분석은 BEZ235 단독요법 및 BEZ235 + RAD001 조합 코호트에서 면역계 및 인터페론 신호전달과 관련된 경로의 고도로 유의한 강화가 존재하지만 위약 코호트에서는 그렇지 않다는 것을 밝혀냈다. X축은 각각의 경로에서의 유전자의 발현의 평균 log2 배수 변화를 나타낸다. y축은 경로 상향조절의 p 값의 $-\log_{10}$ 을 나타내고, 여기서 6 초과 값은 0.05 미만의 본페로니 오류 발견율로 통계적 유의성을 나타낸다. 각각의 도트는 구체적인 생물학적 경로를 나타낸다.

도 4는 BEZ235가 10 mg 초과 용량에서 허용불가능하게 높은 PK 가변성을 갖는다는 것을 보여준다. 용량 (mg) 대 AUClast가 제시된다. 각각의 도트는 각각의 코호트 내 각각의 개별 환자에 대한 투여 제1일 또는 제8일에서의 BEZ235 AUClast를 나타낸다.

도 5는 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합이 세포외 매트릭스 재형성 단백질을 상향조절한다는 것을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 한 측면에서, 본 발명은 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 동시, 개별 또는 순차적 투여에 의해 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는 방법을 제공한다.
- [0017] 본원에 사용된 일반적 용어는 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 하기 의미로 정의된다:
- [0018] 용어 "포함하는" 및 "포함한"은 달리 나타내지 않는 한, 개방형 및 비제한적 의미로 본원에 사용된다.
- [0019] 본 발명을 기재하는 문맥 (특히 하기 청구범위의 문맥)에서의 단수 용어 및 유사한 언급은, 본원에 달리 나타내거나 또는 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 복수 형태가 화합물, 염 등에 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 간주된다.
- [0020] 용어 "조합물" 또는 "제약 조합물"은 하나의 투여 단위 형태의 고정 조합물, 비-고정 조합물, 또는 조합 투여하기 위한 부분들의 키트이며, 여기서 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염은 동시에 독립적으로 투여될 수 있거나, 또는 조합 파트너들이 협동 효과, 예를 들어 상승작용적 효과를 나타내도록 하는 시간 간격 내에서 개별적으로 투여될 수 있는 것을 지칭하는 것으로 본원에 정의된다.
- [0021] 용어 "고정 조합물"은 활성 성분 또는 치료제, 예를 들어 RAD001 및 BEZ235가 단일 개체 또는 투여 형태의 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다.
- [0022] 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분 또는 치료제, 예를 들어 RAD001 및 BEZ235가 둘 다 개별 개체 또는 투여 형태로서 특정 시간 제한 없이 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 환자에게 투여되며, 여기서 이러한 투여가 2종의 화합물의 치료 유효 수준을 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 포유동물 또는 인간의 신체 내에 제공하는 것을 의미한다.
- [0023] 용어 "제약 조성물"은 대상체, 예를 들어 포유동물 또는 인간을 이환시키는 특정한 질환 또는 상태를 치료하기 위해 이러한 대상체에게 투여될 적어도 1종의 치료제를 함유하는 혼합물 또는 용액을 지칭하는 것으로 본원에 정의된다.
- [0024] 용어 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 부합하게 과도한 독성, 자극 알레르기 반응 및 다른 문제 합병증 없이, 대상체, 예를 들어 포유동물 또는 인간 조직과의 접촉에 적합한

화합물, 생물학적 작용제, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 정의된다.

- [0025] 본원에 사용된 용어 "조합 투여"는 선택된 치료제를 단일 대상체, 예를 들어 포유동물 또는 인간에게 투여하는 것을 포괄하는 것으로 정의되고, 치료제를 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여하지 않아도 되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0026] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에서 적어도 1종의 증상을 경감, 감소 또는 완화시키거나, 또는 질환, 상태 및/또는 장애의 진행의 지연을 일으키는 치료를 포함한다. 예를 들어, 치료는 장애의 하나 또는 여러 증상의 감소 또는 장애의 완전한 근절일 수 있다. 본 발명의 의미 내에서, 용어 "치료하다"는 또한 발병 (즉, 질환의 임상 징후 전의 기간)을 저지, 지연시키고/거나 질환의 발생 또는 악화의 위험을 감소시키는 것을 나타낸다.
- [0027] 본원에 사용된 용어 "연합 치료상 활성" 또는 "연합 치료 효과"는 치료제가 개별적으로 (시차를 둔 방식으로, 예를 들어 순서-특이적 방식으로) 제공되어 치료될 온혈 동물 (예를 들어, 인간)이 여전히 상호작용, 예컨대 상승작용적 상호작용 (연합 치료 효과)을 나타내도록 하는 것을 의미한다. 이러한 경우인지의 여부는, 특히 혈액 수준에 따라 결정될 수 있으며, 이는 두 치료제가 적어도 특정 시간 간격 동안 치료될 인간의 혈액 내에 존재한다는 것을 제시한다.
- [0028] 치료제의 "유효량", "제약 유효량" 또는 "치료 유효량"은 면역 반응의 촉진 및/또는 증진에 대해 기준선에서 임상적으로 관찰가능한 징후 및 증상에 비해 관찰가능한 개선을 제공하기에 충분한 양이다.
- [0029] 본원에 사용된 용어 "상승작용적 효과"는 2종의 작용제, 예컨대, 예를 들어 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염이, 그 자체로 투여되는 각각의 약물의 효과의 단순 부가보다 더 큰 효과, 예를 들어 대상체에서의 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 가져오는 작용을 지칭한다. 상승작용적 효과는, 예를 들어 적합한 방법, 예컨대 S_상-Emax 방정식 (Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), 로에베 상가작용의 방정식 (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) 및 중앙-효과 방정식 (Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))을 사용하여 계산될 수 있다. 상기 언급된 각각의 방정식을 실험 데이터에 적용하여 상응하는 그래프를 생성함으로써 약물 조합물의 효과를 평가하는데 보조할 수 있다. 상기 언급된 방정식과 연관된 상응하는 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 이소볼로그그램 곡선 및 조합 지수 곡선이다.
- [0030] 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키고/거나 연령-관련 상태를 가질 수 있는 동물을 포함한다. 대상체의 예는 포유동물, 예를 들어 인간, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트 및 트랜스제닉 비-인간 동물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간, 예를 들어 연령-관련 상태를 앓고 있거나, 앓을 위험이 있거나, 또는 잠재적으로 앓을 수 있는 인간이다.
- [0031] 용어 "약" 또는 "대약"은 주어진 값 또는 범위의 10% 이내, 예를 들어 5% 이내라는 의미를 가질 것이다.
- [0032] 면역 반응의 문맥에서의 용어 "촉진하다" 또는 "증진시키다"는 면역 반응의 증가, 예컨대 특히, 암 세포를 표적화 및/또는 사멸시키고, 병원체 및 병원체 감염된 세포를 표적화 및/또는 사멸시키는 면역 세포의 능력, 및 백신접종 후의 보호 면역의 증가를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 보호 면역은 동일한 항원을 발현하는 병원체에 의한 후속 감염에 대해 보호하기에 또는 새로운 병원체에 대한 보호에 충분한 면역 반응 (예컨대 항체 역가)의 존재를 지칭한다.
- [0033] 용어 "면역노쇠" 또는 "면역노쇠된"은, 예를 들어, 특히 암, 백신접종, 감염성 병원체에 대한 손상된 면역 반응을 초래하는 면역 기능의 감소를 지칭한다. 이는 감염에 반응하는 숙주의 능력 및 특히 백신접종에 의한 장기 면역 기억의 발달 둘 다를 수반한다. 이러한 면역 결핍은 편재성이고, 긴 수명 중 및 짧은 수명 중 둘 다에서 실제 수명보다는 기대 수명에 대한 그의 연령의 함수로서 발견된다. 이는 고령자 사이에서 이환율 및 사망률의 빈도 증가에 대한 주요 기여 인자로 간주된다. 면역노쇠는 무작위적인 악화 현상이 아니라, 그보다는 진화 패턴을 역으로 반복하는 것으로 보이고, 면역노쇠에 의해 영향을 받는 파라미터의 대부분이 유전적 제어 하에 있는 것으로 보인다. 또한 면역노쇠는 때때로 다양한 항원, 예컨대 바이러스 및 박테리아에 대한 피할 수 없는 노출의 연속적인 공격의 결과로서 고찰될 수 있다.
- [0034] 면역노쇠는, 예를 들어 고령 집단에서 다수의 병리학적으로 유의한 건강 문제에 이르는 다인성 상태이다. 연령-의존성 생물학적 변화, 예컨대 조혈 줄기 세포의 기능의 감소, PD1+ 림프구의 증가, 식세포, 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, T 세포, B 세포 및 NK 세포의 기능의 감소, 및 선천성, 세포-매개 또는 체액성 면역의 감소는 면역노쇠의 개시에 기여한다. 한 측면에서, 면역노쇠는 면역 세포에서의 텔로미어 길이를 측정함으로써 개체에서

측정될 수 있다 (예를 들어, US 5,741,677 참조). 면역노쇠는 또한 정상보다 낮은 수의 나이브 CD4 및/또는 CD8 T 세포, 초기 프로-B 세포 및 프리-B 세포의 감소, T 및 B 세포 레퍼토리의 감소, PD1-발현 T 세포의 수의 증가, 예를 들어 정상보다 낮은 수의 PD-1 음성 T 세포, CD8+CD28neg T 세포의 증가, CD57+ 및/또는 KLRG1+ CD8+ T 세포의 증가, LAG-3-양성 T 세포의 수의 증가, T 세포 표면 당단백질의 변화, 항체 글리코실화의 변화, 세포내에서 또는 면역 세포의 표면 상에서 발현되는 단백질의 글리코실화의 변화, CD4 T 세포를 발현하는 ICOS, CTLA-4, Tim-3 및/또는 LAG-3의 증가, 또는 노화하는 대상체에서의 백신접종에 대한 감소된 반응을 개체에서 기록함으로써 결정될 수 있다.

[0035] 용어 "손상된 면역 반응"은 대상체가, 예를 들어, 특히 암, 백신접종, 병원체 감염에 대한 적절한 면역 반응을 갖지 않는 상태를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 손상된 면역 반응을 갖는 대상체는 예방적 백신접종 후 보호 항체 역가 수준을 얻지 않을 것으로 예측되거나, 또는 대상체는 치료적 백신접종 후 세포-매개 면역 또는 질환 부담의 감소를 갖지 않는다. 대상체는 또한 대상체가 선천성 면역 반응 유전자의 손상된 발현을 갖는 경우에 손상된 면역 반응을 가질 수 있다. 대상체가 감소된 면역 기능을 갖는 것으로 공지되어 있거나 감소된 면역 기능의 이력을 갖는 집단의 구성원, 예컨대 고령자, 화학요법 치료를 받고 있는 대상체, 무비장 대상체, 면역손상된 대상체 또는 HIV/AIDS를 갖는 대상체인 경우에, 대상체는 또한 손상된 면역 반응을 가질 수 있다. 본원에 기재된 방법은 면역을 증진시키는 저용량의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예컨대 RAD001의 투여에 의해 손상된 면역 반응의 치료를 가능하게 한다.

[0036] 용어 "면역을 증진시키는 저용량"이 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 RAD001 또는 라파마이신, 또는 촉매 mTOR 억제제와 함께 사용된 경우에, 이는 예를 들어 P70 S6 키나제 활성의 억제에 의해 측정된 바와 같이 전적으로가 아니라 부분적으로 mTOR 활성을 억제하는 mTOR 억제제의 용량을 지칭한다. 예를 들어 P70 S6 키나제의 억제에 의해 mTOR 활성을 평가하는 방법이 본원에서 논의된다. 용량은 완전한 면역 억제를 일으키기에는 불충분하지만 면역을 증진시키기에는 충분하다. 한 실시양태에서, 면역을 증진시키는 저용량의 mTOR 억제제는 PD-1 양성 T 세포의 수 또는 백분율의 감소 및/또는 PD-1 음성 T 세포의 수 또는 백분율의 증가, 또는 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비 증가를 가져온다. 한 실시양태에서, 면역을 증진시키는 저용량의 mTOR 억제제는 나이브 T 세포의 수의 증가를 가져온다. 한 실시양태에서, 면역을 증진시키는 저용량의 mTOR 억제제는 하기 중 1개 이상을 가져온다:

[0037] 혈액 세포에서의 인터페론-γ 유전자의 발현의 증가

[0038] 마커 LAG-3, CTLA-4, ICOS 또는 Tim-3을 발현하는 T 세포의 백분율의 감소;

[0039] 하기 마커 중 1종 이상의 발현의 증가: 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상에서의 CD62Lhigh, CD127high, CD27+ 및 BCL2;

[0040] 예를 들어 나이브 또는 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상에서의 KLRG1 또는 CD57의 발현의 감소; 및

[0041] 기억 T 세포 전구체의 수의 증가, 예를 들어 하기 특징 중 어느 하나 또는 조합을 갖는 세포: 증가된 CD62Lhigh, 증가된 CD127high, 증가된 CD27+, 감소된 KLRG1 및 증가된 BCL2

[0042] (여기서 상기 기재된 임의의 변화는, 예를 들어 비-치료 대상체와 비교하여, 예를 들어 적어도 일시적으로 발생함).

[0043] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상 내지 내지 90% 이하, 10% 이상 내지 내지 90% 이하, 15% 이상 내지 90% 이하, 20% 이상 내지 90% 이하, 30% 이상 내지 90% 이하, 40% 이상 내지 90% 이하, 50% 이상 내지 90% 이하, 60% 이상 내지 90% 이하, 또는 70% 이상 내지 90% 이하의 mTOR 억제제와 연관되거나 또는 이를 제공한다.

[0044] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상 내지 80% 이하, 10% 이상 내지 80% 이하, 15% 이상 내지 80% 이하, 20% 이상 내지 80% 이하, 30% 이상 내지 80% 이하, 40% 이상 내지 80% 이하, 50% 이상 내지 80% 이하, 또는 60% 이상 내지 80% 이하의 mTOR 억제제와 연관되거나 또는 이를 제공한다.

[0045] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상 내지 70% 이하, 10% 이상 내지 70% 이하, 15% 이상 내지 70% 이하, 20% 이상 내지 70% 이하, 30% 이상 내지 70% 이하, 40% 이상 내지 70% 이하, 또는 50% 이상 내지 70% 이하의 mTOR 억제제와 연관되거나 또는 이를 제공한다.

[0046] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상 내지 60% 이하, 10% 이상 내지 60% 이하, 15% 이상 내지 60%

이하, 20% 이상 내지 60% 이하, 30% 이상 내지 60% 이하, 또는 40% 이상 내지 60% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이를 제공한다.

[0047] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상 내지 50% 이하, 10% 이상 내지 50% 이하, 15% 이상 내지 50% 이하, 20% 이상 내지 50% 이하, 30% 이상 내지 50% 이하, 또는 40% 이상 내지 50% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이를 제공한다.

[0048] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상 내지 40% 이하, 10% 이상 내지 40% 이하, 15% 이상 내지 40% 이하, 20% 이상 내지 40% 이하, 30% 이상 내지 40% 이하, 또는 35% 이상 내지 40% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이를 제공한다.

[0049] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 5% 이상 내지 30% 이하, 10% 이상 내지 30% 이하, 15% 이상 내지 30% 이하, 20% 이상 내지 30% 이하, 또는 25% 이상 내지 30% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이를 제공한다.

[0050] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상 내지 20% 이하, 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상 내지 30% 이하, 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상 내지 35% 이하, 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상 내지 40% 이하, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상 내지 45% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이를 제공한다.

[0051] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 1, 2, 3, 4 또는 5% 이상 내지 90% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 이를 제공한다.

[0052] 본원에서 논의된 바와 같이, mTOR 억제의 정도는 P70 S6K 억제의 정도로서 표현될 수 있으며, 예를 들어 mTOR 억제의 정도는 P70 S6K 활성의 감소의 수준에 의해, 예를 들어 P70 S6K 기질의 인산화의 감소에 의해 결정될 수 있다. mTOR 억제의 수준은 본원에 기재된 방법에 의해, 예를 들어 블레이 검정에 의해 평가될 수 있다.

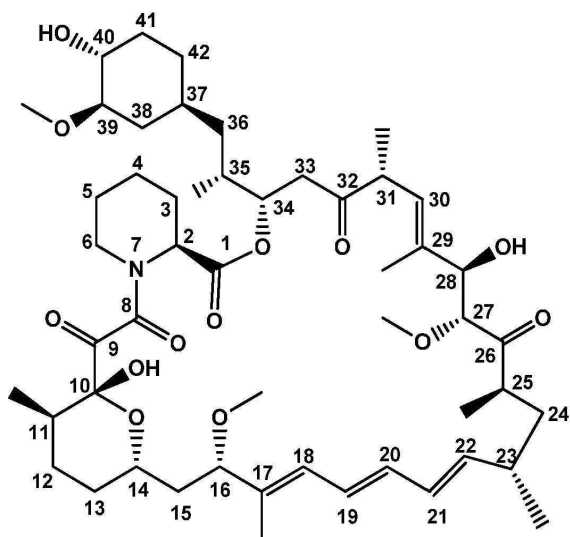
[0053] 면역 반응의 문맥에서의 용어 "촉진하다" 또는 "증진시키다"는 면역 반응의 증가, 예컨대 특히, 암 세포를 표적화 및/또는 사멸시키고, 병원체 및 병원체 감염된 세포를 표적화 및/또는 사멸시키는 면역 세포의 능력, 및 백신접종 후의 보호 면역의 증가를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 보호 면역은 동일한 항원을 발현하는 병원체에 의한 후속 감염에 대해 보호하기에 충분한 면역 반응 (예컨대 항체 역가)의 존재를 지칭한다.

[0054] mTOR 억제제

[0055] 본원에 사용된 용어 "mTOR 억제제"는 세포에서 mTOR 키나제를 억제하는 화합물 또는 리간드, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 지칭한다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 알로스테릭 억제제이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 촉매 억제제이다.

[0056] 알로스테릭 mTOR 억제제는 중성 트리스클릭 화합물인 라파마이신 (시롤리무스), 라파마이신-관련 화합물, 즉 라파마이신과 구조적 및 기능적 유사성을 갖는 화합물, 예를 들어 라파마이신 유도체, 라파마이신 유사체 (라파로그로도 지칭됨) 및 mTOR 활성을 억제하는 다른 마크롤리드 화합물을 포함한다.

[0057] 라파마이신은 화학식 A에 제시된 구조를 갖는 스트렙토미세스 히그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생산된 공지된 마크롤리드 항생제이다.



(A)

[0058]

[0059]

예를 들어, 문헌 [McAlpine, J.B., et al., J. Antibiotics (1991) 44: 688; Schreiber, S.L., et al., J. Am. Chem. Soc. (1991) 113: 7433]; 미국 특허 번호 3,929,992를 참조한다. 라파마이신에 대해 다양한 넘버링 스킴이 제안되어 있다. 혼동을 피하기 위해, 특정 라파마이신 유사체가 본원에서 명명되는 경우에, 명칭은 화학식 A의 넘버링 스킴을 사용하는 라파마이신과 관련하여 주어진다.

[0060]

본 발명에 유용한 라파마이신 유사체는, 예를 들어 라파마이신의 시클로헥실 고리 상의 히드록실 기가 OR_1 (여기서 R_1 은 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아실아미노알킬 또는 아미노알킬임)에 의해 대체된 0-치환된 유사체; 예를 들어 US 5,665,772 및 W094/09010 (이의 내용은 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 에베롤리무스로도 공지된 RAD001이다. 다른 적합한 라파마이신 유사체는 26- 또는 28-위치에서 치환된 것을 포함한다. 라파마이신 유사체는 상기 언급된 유사체의 에피머, 특히 위치 40, 28 또는 26에서 치환된 유사체의 에피머일 수 있고, 예를 들어 US 6,015,815, W095/14023 및 W099/15530 (이의 내용은 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이 임의로 추가로 수소화될 수 있다 (예를 들어 US 7,091,213, W098/02441 및 W001/14387 (이의 내용은 참조로 포함됨)에 기재된 조타롤리무스로도 공지된 ABT578 또는 라파마이신 유사체, 예를 들어 리다포롤리무스로도 공지된 AP23573).

[0061]

본 발명에서 사용하기에 적합한 US 5,665,772로부터의 라파마이신 유사체의 예는 40-O-벤질-라파마이신, 40-O-(4'-히드록시메틸)벤질-라파마이신, 40-O-[4'-(1,2-디히드록시에틸)]벤질-라파마이신, 40-O-알릴-라파마이신, 40-O-[3'-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4(S)-일)-프로프-2'-엔-1'-일]-라파마이신, (2'E,4'S)-40-O-(4',5'-디히드록시펜트-2'-엔-1'-일)-라파마이신, 40-O-(2-히드록시)에톡시카르보닐메틸-라파마이신, 40-O-(2-히드록시)에틸-라파마이신, 40-O-(3-히드록시)프로필-라파마이신, 40-O-(6-히드록시)헥실-라파마이신, 40-O-[2-(2-히드록시)에톡시]에틸-라파마이신, 40-O-[(3S)-2,2-디메틸디옥솔란-3-일]메틸-라파마이신, 40-O-[(2S)-2,3-디히드록시프로프-1-일]-라파마이신, 40-O-(2-아세톡시)에틸-라파마이신, 40-O-(2-니코티노일옥시)에틸-라파마이신, 40-O-[2-(N-모르폴리노)아세톡시]에틸-라파마이신, 40-O-(2-N-이미다졸릴아세톡시)에틸-라파마이신, 40-O-[2-(N-메틸-N'-피페라지닐)아세톡시]에틸-라파마이신, 39-O-데스메틸-39,40-O-에틸렌-라파마이신, (26R)-26-디히드로-40-O-(2-히드록시)에틸-라파마이신, 40-O-(2-아미노에틸)-라파마이신, 40-O-(2-아세트아미노에틸)-라파마이신, 40-O-(2-니코티나미도에틸)-라파마이신, 40-O-(2-(N-메틸-이미다조-2'-일카르보에톡사미도)에틸)-라파마이신, 40-O-(2-에톡시카르보닐아미노에틸)-라파마이신, 40-O-(2-톨릴술폰아미도에틸)-라파마이신, 및 40-O-[2-(4',5'-디카르보에톡시-1',2',3'-트리아졸-1'-일)-에틸]-라파마이신을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0062]

본 발명에 유용한 다른 라파마이신 유사체는 라파마이신의 시클로헥실 고리 상의 히드록실 기 및/또는 28 위치의 히드록실 기가 히드록시에스테르 기로 대체된 유사체이고, 예를 들어 US RE44,768에서 발견되는 라파마이신 유사체, 예를 들어 템시롤리무스가 공지되어 있다.

[0063]

본 발명에 유용한 다른 라파마이신 유사체는 16 위치의 메톡시 기가 또 다른 치환기, 예를 들어 (임의로 히드록시-치환된) 알킬닐옥시, 벤질, 오르토메톡시벤질 또는 클로로벤질에 의해 대체되고/거나 39 위치의 메톡시 기가

39 탄소와 함께 결실되어 라파마이신의 시클로헥실 고리가 39 위치 메톡시 기 결여 시클로펜틸 고리로 된 것; 예를 들어 W095/16691 및 W096/41807 (이의 내용은 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 것을 포함한다. 유사체는 라파마이신의 40-위치의 히드록시가 알킬화되고/거나 32-카르보닐이 환원되도록 추가로 변형될 수 있다.

[0064] W095/16691로부터의 라파마이신 유사체는 16-데메톡시-16-(펜트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-(부트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-(프로파르길)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-(4-히드록시-부트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-벤질옥시-40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 16-데메톡시-16-벤질옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-오르토-메톡시벤질-라파마이신, 16-데메톡시-40-0-(2-메톡시에틸)-16-펜트-2-이닐)옥시-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-포르밀-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-히드록시메틸-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-카르복시-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-(4-메틸-피페라진-1-일)카르보닐-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-(모르폴린-4-일)카르보닐-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-[N-메틸, N-(2-피리딘-2-일-에틸)]카르바모일-42-노르-라파마이신 및 39-데메톡시-40-데스옥시-39-(p-톨루엔술폰닐히드라조노메틸)-42-노르-라파마이신을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0065] W096/41807로부터의 라파마이신 유사체는 32-데옥소-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-데옥소-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-데옥소-40-0-(2-히드록시-에틸)-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-S(-)-디히드로-40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 32(S)-디히드로-40-0-(2-메톡시)에틸-라파마이신 및 32(S)-디히드로-40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

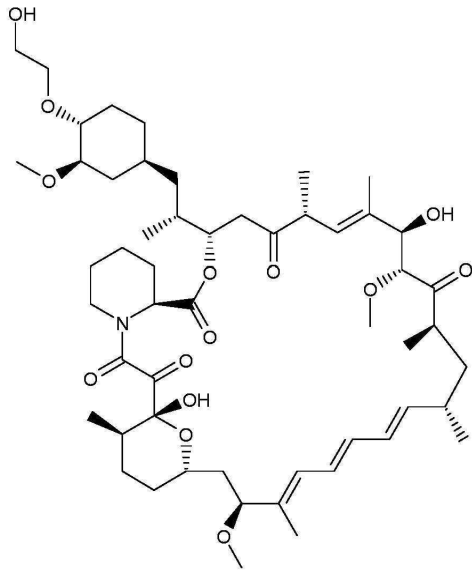
[0066] 또 다른 적합한 라파마이신 유사체는 US 2005/0101624 (이의 내용은 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 우미롤리무스이다.

[0067] 포유동물 세포에서, 라파마이신 표적 (mTOR) 키나제는 mTORC1 복합체 또는 mTORC2 복합체로서 설명되는 다중단백질 복합체로서 존재하며, 이는 영양소 및 에너지의 이용가능성을 감지하고, 성장 인자 및 스트레스 신호전달로부터의 입력을 통합한다. mTORC1 복합체는 알로스테릭 mTOR 억제제, 예컨대 라파마이신에 대해 감수성이고, mTOR, GβL 및 mTOR의 조절 연관 단백질 (래터)로 구성되며, 펩티딜-프롤릴 이소머라제 FKBP12 단백질 (FK506-결합 단백질 1A, 12 kDa)에 결합한다. 대조적으로, mTORC2 복합체는 mTOR, GβL 및 mTOR의 라파마이신-비감수성 동반 단백질 (릭터)로 구성되고, 시험관내에서 FKBP12 단백질에 결합하지 않는다.

[0068] mTORC1 복합체는 단백질 번역 제어에 수반되어, 성장 및 증식 조절을 위한 성장 인자 및 영양소 감수성 기구로서 작동하는 것으로 나타났다. mTORC1은 다음 2가지 주요 하류 기질을 통해 단백질 번역을 조절한다: P70 S6 키나제 (이는 차례로 리보솜 단백질 P70 S6을 인산화시킴), 및 진핵생물 번역 개시 인자 4E 결합 단백질 1 (4EBP1) (이는 eIF4E 조절 cap-의존성 번역의 조절에서 주요 역할을 함). mTORC1 복합체는 세포의 에너지 및 영양소 항상성에 반응하여 세포 성장을 조절하고, mTORC1의 탈조절은 매우 다양한 인간 암에서 통상적이다. mTORC2의 기능은 Akt의 인산화를 통한 세포 생존의 조절 및 액틴 세포골격 역학의 조절을 수반한다.

[0069] mTORC1 복합체는 대부분 FKBP12와의 세포내 복합체의 형성 및 mTOR의 FKBP12-라파마이신 결합 (FRB) 도메인에 대한 결합을 수반하는 라파마이신의 작용 방식으로 인해 라파마이신 및 유도체와 같은 알로스테릭 mTOR 억제제에 감수성이다. 이것은 mTORC1의 입체형태적 변화를 일으키며, 이는 그의 스캐폴딩 단백질인 래터와의 상호작용을 변경 및 약화시켜, 차례로 기질, 예컨대 P70 S6K1이 mTOR에 접근하고 인산화되는 것을 방해하는 것으로 여겨진다. 라파마이신 및 라파로그, 예컨대 RAD001은 양성 및 악성 증식 장애 둘 다와 연관된 mTOR의 과다활성화를 억제함으로써 임상 관련성을 획득하였다.

[0070] RAD001 (다르게는 에베롤리무스 (아피니토르(Afinitor)®)로 공지됨)은 화학 명칭 (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-히드록시에톡시)-3-메톡시시클로헥실]-1-메틸에틸]-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-11,36-디옥사-4-아자-트리시클로[30.3.1.04,9]헥사트리아코타-16,24,26,28-테트라엔-2,3,10,14,20-펜타온 및 하기 화학 구조를 갖는다:



[0071]

[0072]

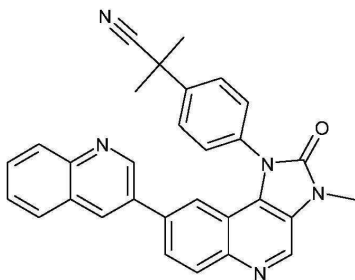
에베롤리무스는 진행성 신장암의 치료를 위한 것으로 FDA 승인된 약물이고, 종양학에서의 여러 다른 III상 임상 시험에서 조사되고 있다. 전임상 연구는 에베롤리무스가 아마도 라파마이신 감수성 mTORC1 기능의 억제제를 통해 시험관내 및 생체내 둘 다에서 매우 다양한 종양 세포주의 증식을 억제할 수 있다는 것을 제시하였다. 에베롤리무스는, 라파마이신의 유도체로서, mTORC1 기능의 일부, 즉 P70 S6 키나제 (P70 S6K) 및 하류 P70 S6K 기질 P70 S6을 억제하는데 고도로 강력한 알로스테릭 mTOR 억제제이다. 알로스테릭 mTOR 억제제, 예컨대 에베롤리무스 (및 다른 라파마이신 유사체)는 mTORC2 경로의 억제 또는 그에 따른 Akt 신호전달의 활성화에 대해 효과가 거의 또는 전혀 없다. 알로스테릭 mTOR 억제제의 추가의 예는 시롤리무스 (라파마이신, AY-22989), 40-[3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신 (템시롤리무스 또는 CCI-779로도 불림) 및 리다포롤리무스 (AP-23573/MK-8669)를 포함한다. 알로스테릭 mTOR 억제제의 다른 예는 조타롤리무스 (ABT578) 및 우미롤리무스를 포함한다.

[0073]

대안적으로 또는 추가적으로, 촉매 ATP-경쟁적 mTOR 억제제는 mTOR 키나제 도메인을 직접적으로 표적화하고, mTORC1 및 mTORC2 둘 다를 표적화하는 것으로 밝혀졌다. 이들은 또한 이들이 라파마이신-저항성 mTORC1 산물, 예컨대 4EBP1-T37/46 인산화 및 cap-의존성 번역을 조정하기 때문에, 라파마이신과 같은 이러한 알로스테릭 mTOR 억제제보다 더 완전한 mTORC1의 억제제이다.

[0074]

BEZ235는 화학 명칭 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 및 하기 화학 구조를 갖는 촉매 mTOR 억제제이다:



[0075]

[0076]

BEZ235는 그의 모노토실레이트 염 형태로도 사용될 수 있다. BEZ235의 합성은 WO2006/122806에 기재되어 있으며, 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0077]

촉매 mTOR 억제제로서, BEZ235는 라파마이신 감수성 기능 (P70 S6K의 인산화 및 후속적으로 P70 S6의 인산화) 및 라파마이신 비감수성 기능 (4EBP1의 인산화) 둘 다를 포함한, mTORC1 복합체의 전체 기능을 중지시킬 수 있다. BEZ235는 사용된 약물 농도에 따라 차등 효과를 가지며, 여기서 mTORC1 억제는 매우 낮은 농도 (10 nmol/L 이하)에서 우세하고, mTORC1 및 mTORC2 억제는 낮은 농도 (200 nmol/L 미만)에서 우세하지만 비교적 더 높은 농도 (대략 500 nmol/L)에서도 이중 PI3K/mTOR 억제제를 나타낸다.

- [0078] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인된 활성 성분의 구조는 표준 일람 "더 머크 인덱스"의 현행판으로부터, 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이턴츠 인터내셔널 (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션즈)로부터 취할 수 있다. 그의 상응하는 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서의 면역 반응의 증진 또는 촉진을 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합을 제공한다.
- [0080] 일부 실시양태에서, RAD001은 중성 형태이다. 일부 실시양태에서, BEZ235는 모노토실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, RAD001은 0.01 - 0.2 mg의 투여량 범위, 예를 들어 0.1 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BEZ235는 1 - 20 mg의 투여량 범위, 예를 들어 10 mg으로 투여된다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 화합물(들) 또는 그의 조합은 즉시 방출 투여 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물(들) 또는 그의 조합은 1주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물(들) 또는 그의 조합은 1일에 1회 투여된다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 대상체는 면역손상된 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 HIV+이거나 또는 AIDS를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 감염성 질환을 갖는다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 대상체는 손상된 면역 반응을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 면역노쇠된 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 연령-관련 상태, 즉 면역노쇠를 갖는다.
- [0084] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명은 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0085] 치료 방법
- [0086] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이며, 여기서 환자는 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합을 투여하지 않은 환자보다 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 방법을 제공한다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 환자의 선천성 면역이 증진된다.
- [0088] 일부 실시양태에서, 항원-특이적 면역은 증진되지 않는다.
- [0089] 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 인터페론-유도 유전자 (ISG)가 상향조절된다.
- [0090] 일부 실시양태에서, 감염은 요로 감염이다.
- [0091] 일부 실시양태에서, 감염은 치아 또는 잇몸의 감염이다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 감염은 호흡기도 감염이다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 감염은 바이러스 감염이다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 환자는 고령이다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 환자는 적어도 65세이다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 환자는 적어도 75세이다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 환자는 적어도 85세이다.
- [0098] 일부 실시양태에서, 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합은 환자에게 최대 연속 약 6주; 최대 연속 약 8주; 최대 연속 약 10주; 최대 연속 약 12주; 최대 연속 약 16주; 최대 연속 약 20주; 최대 연속 약 6개월; 최대 약 1년 동안; 또는 장기 치료 (무기한)의 일부로서 투여된다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염은 환자에게 최대 연속 약 3주; 최대 연속 약 6주; 최대 연속 약 8주; 최대 연속 약 10주; 최대 연속 약 12주; 최대 연속 약 16주; 최대 연속 약 20주; 최대 연속 약 24주; 또는 최대 연속 약 6개월 동안 투여된다.

- [0100] 일부 실시양태에서, 환자는 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 약 1일에서 약 1년까지 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험한다.
- [0101] 일부 실시양태에서, 환자는 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 적어도 1개월 동안 내지 약 1년까지 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험한다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 환자는 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 적어도 3개월 동안 내지 약 1년까지 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험한다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 환자는 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 적어도 6개월 동안 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험한다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 환자는 단독요법으로서 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 환자는 단독요법으로서 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 환자는 조합 요법으로서 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염 둘 다를 투여받는다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 환자의 약동학적 AUC 가변성은 더 고용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 환자보다 더 낮다.
- [0108] 일부 실시양태에서, RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염은 중성 형태이다.
- [0109] 일부 실시양태에서, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염은 모노토실레이트 염이다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 방법은 0.01 - 0.2 mg의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 방법은 1 - 50 mg의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 대상체는 면역손상된 대상체이다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 대상체는 손상된 면역 반응을 갖는다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 대상체는 면역노쇠된 대상체이다.
- [0115] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 적어도 1종의 인터페론-유도 유전자 (ISG)를 상향조절하는 방법을 제공한다.
- [0116] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 세포의 매트릭스 재형성에 수반되는 적어도 1종의 단백질을 상향조절하는 방법을 제공한다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 세포의 매트릭스 재형성에 수반되는 단백질은 적어도 1일, 약 1주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 12주, 약 16주, 약 20주, 약 24주 또는 약 6개월 동안의 치료 후에 유의하게 상향조절된다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 본 발명은 (a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이상 세포의 매트릭스 재형성과 연관된 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 이상 세포의 매트릭스 재형성과 연관된 질환 또는 상태는 심부전, 예컨대 보존된 박출 계수를 갖는 심부전, 만성 심부전, 사구체신병증, 피부 노화, NASH, 간염 섬유증/간경변증, 특발성 폐 섬유증을 포함한 폐 섬유증, 노화-관련 건 기능장애/강직, 골관절염을 포함한 관절염, 근육감소증, 골수섬유증, 골수이형성증, 혈액 뇌 장벽의 노화-관련 기능장애, 당뇨병성 신경증, 아테롬성동맥경화증, 또는 상처 치유로부터 선택된다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을, 면역 반응을 촉진 또는 증진시키는데 치료상 유효하거나 또는 연합 치료상 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 촉진 또는 증진시키는 방법을 제공한다.

- [0121] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을, 연령-관련 상태, 예를 들어 면역노쇠를 치료, 예방 또는 개선시키는데 치료상 유효하거나 또는 연합 치료상 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 연령-관련 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 본 발명은 면역 반응의 촉진 또는 증진을 위한 의약의 제조를 위한 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합의 용도를 제공한다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 본 발명은 연령-관련 상태, 예를 들어 면역노쇠의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합의 용도를 제공한다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 본 발명은 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역 반응의 촉진 또는 증진에 있어서의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염과의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서를 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 본 발명은 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 연령-관련 상태의 치료에 있어서의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염과의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서를 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 조합의 사용의 이익은, 조합되어 사용될 때 보다 저용량의 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다는 것, 예를 들어 투여량이 종종 보다 적을 뿐만 아니라 보다 덜 빈번하게 적용되거나, 또는 보다 많은 용량에서 또는 조합 파트너 중 하나 단독에서 관찰되는 경우보다 감소된 부작용 발생률을 나타낸다는 것이다. 이것은 치료될 환자의 요구 및 요건에 따른다.
- [0127] 확립된 시험 모델에 의해, (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합이 본원 상기에 기재된 유익한 효과를 가져온다는 것이 밝혀질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 유익한 효과를 입증하기 위한 적절한 시험 모델을 충분히 선택할 수 있다. 화합물 또는 조합물의 약리학적 활성은, 예를 들어 임상 연구 또는 관련 기술분야에 공지되거나 하기에 기재된 바와 같은 생체내 또는 시험관내 시험 절차에서 입증될 수 있다.
- [0128] 한 측면에서, 본 발명은 대상체에서 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는데 연합 치료상 유효한 양의 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 이러한 조성물에서, 조합 파트너 (a) 및 (b)는 임의의 적합한 경로에 의해 단일 제제 또는 단위 투여 형태로 투여된다. 단위 투여 형태는 또한 고정 조합물일 수 있다.
- [0129] 추가의 측면에서, 본 발명은 공동으로 그러나 개별적으로 투여되거나 또는 순차적으로 투여되는, 대상체에서 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는데 연합 치료상 유효한 양의 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 개별적으로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0130] 조합 파트너의 개별 투여 또는 고정 조합물로의 투여를 위한 제약 조성물, 즉 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 단일 생약 조성물은 관련 기술분야에 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 대상체에게의 경장 (예컨대 경구 또는 직장) 및/또는 비경구 투여에 적합하며 치료 유효량의 예를 들어 상기 나타난 바와 같은 적어도 1종의 조합 파트너 단독을 포함하거나 이를 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 것이다.
- [0131] 신규 제약 조성물은 약 0.1% 내지 약 99.9%, 예를 들어 약 1% 내지 약 60%의 활성 성분(들)을 함유할 수 있다.
- [0132] 상기 실시양태 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 65세이다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 대상체는 울혈성 심부전을 갖는다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 대상체는 당뇨병을 갖는다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 대상체는 만성 신부전을 갖는다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 대상체는 현재 흡연자이다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 대상체는 COPD를 갖는다.

- [0138] 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)은 정상적인 호흡을 방해하고 완전히 가역적이지 않은 폐 기류의 만성 폐쇄를 특징으로 하는 폐 질환이다. 보다 친숙한 용어 "만성 기관지염" 및 "기종"은 더 이상 사용되지 않지만, 여기서는 COPD 진단 내에 포함된다. COPD는 단순히 "흡연자의 기침" 뿐만 아니라 하위-진단된 생명 위협 폐 질환이다. COPD 진단은, 사람이 얼마나 깊게 호흡할 수 있는지 및 공기가 얼마나 빨리 폐 내부 및 외부로 이동할 수 있는지를 측정하는, 폐활량측정으로 불리는 간단한 시험에 의해 확인된다. 이러한 진단은 기침, 객담 생성 또는 호흡곤란 (곤란한 또는 힘든 호흡)의 증상 및/또는 질환에 대한 위험 인자에의 노출 이력을 갖는 임의의 환자에서 고려되어야 한다. 폐활량측정이 이용가능하지 않을 경우, COPD의 진단은 모든 이용가능한 도구를 사용하여 이루어져야 한다. 임상 증상 및 징후, 예컨대 비정상적 숨가쁨 및 증가된 강제 호기 시간이 진단을 돕는데 사용될 수 있다. 낮은 피크 유동은 COPD와 일치하지만, 그것이 다른 폐 질환 및 시험 동안의 불량한 수행에 의해 야기될 수 있기 때문에 COPD에 특이적이지 않을 수 있다. 만성 기침 및 객담 생성은, 기침 및 객담 생성을 갖는 모든 개체에서 항상 COPD가 발생하는 것으로 진행되는 않더라도 종종 기류 제한의 발생에 수년 선행한다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 대상체는 요양원 시설에 거주한다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 대상체는 생활 지원 시설에 거주 중이다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 대상체는 전문 요양 시설에 거주한다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 대상체는 재활 시설에 거주한다.
- [0143] 일부 실시양태에서, 대상체는 1가지 이상의 일상 생활 활동에 보조를 필요로 한다.
- [0144] 일상 생활 활동 (ADL)은 사람이 보조를 필요로 하지 않으면서 매일 수행하는 경향이 있는 일상적인 활동이다. 다음 6가지 기본적인 ADL이 존재한다: 식사, 목욕, 옷입기, 화장실가지, 이동하기 (걷기) 및 자제. ADL을 수행하는 개체의 능력은 장기 관리의 유형이 무엇인지 (예를 들어 요양원 관리 또는 가정 관리) 및 개체가 필요로 하는 범위가 무엇인지 (즉 메디케어, 메디케이드 또는 장기 관리 보험)를 결정하는데 중요하다.
- [0145] ADL (일상 생활 활동): 우리가 자기-관리를 위해 수행하는 임의의 일상 활동을 포함한, 우리가 일상 생활에서 통상적으로 행하는 것, 예컨대 조리, 급식, 목욕, 옷입기, 몸단장, 업무, 가사 및 여가. ADL을 수행하는 능력 또는 불능은 많은 장애에서의 능력/장애의 매우 실용적인 척도로서 사용될 수 있다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 대상체는 이동 장애를 갖는다.
- [0147] 이동 불능 또는 이동 장애는 사람이 그/그녀의 사지 중 하나 이상을 사용할 수 있는 능력이 손상된 것, 또는 걷기, 물체 움켜잡기 또는 물체 들어올리기에 필요한 강도의 감소를 지칭한다. 휠체어, 목발 또는 위커의 사용이 이동을 보조하는데 이용될 수 있다. 이동 장애는 노화-관련 근육감소증, 질환, 사고 또는 선천성 장애와 같은 다수의 인자에 의해 야기될 수 있고, 근육, 신경-근육 또는 정형외과 장애로부터의 결과일 수 있다.
- [0148] 경장 또는 비경구 투여를 위한, 고정 조합물 또는 비-고정 조합물을 포함한, 개시된 화합물 또는 조합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 단위 투여 형태의 것, 예컨대 당-코팅 정제, 정제, 캡슐 또는 좌제, 또는 앰플이다. 달리 나타내지 않는 한, 이들은 관련 기술분야에 공지된 방식으로, 예를 들어 다양한 통상적인 혼합, 분쇄, 파쇄, 당-코팅, 용해, 동결건조 공정, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명한 제작 기술에 의해 제조된다. 복수의 투여 단위를 투여함으로써 필요한 유효량에 도달할 수 있기 때문에, 각각의 투여 형태의 개별 용량에 함유된 조합 파트너의 단위 함량이 그 자체로 유효량을 구성할 필요는 없다는 것이 인지될 것이다. 추가로, 비경구 투여를 위한 조합 파트너의 단위 함량은 조합 파트너의 보다 높은 투여량을 함유할 수 있으며 이것이 투여 전에 유효 투여량으로 회석된다는 것이 추가로 인지될 것이다.
- [0149] 작용제의 조합물 또는 작용제의 조합물의 개별 작용제를 함유하는 단위 투여 형태는 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐 내부에 봉입된 마이크로-정제의 형태일 수 있다. 이러한 경우, 제약 제제에 사용되는 젤라틴 캡슐제, 예컨대 화이자(Pfizer)로부터 입수가 가능한 캡슐겔(CAPSUGEL)TM로서 공지된 경질 젤라틴 캡슐제가 사용될 수 있다.
- [0150] 본 발명의 단위 투여 형태는 임의로, 제약에 사용되는 추가의 통상적인 담체 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 담체의 예는 봉해제, 결합제, 윤활제, 활택제, 안정화제, 및 충전제, 희석제, 착색제, 향미제 및 보존제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험에 의해 및 임의의 과도한 부담 없이 투여 형태의 특정 목적하는 특성과 관련하여 상기 언급된 담체 중 1종 이상을 선택할 수 있다. 사용된 각각의 담체의 양은 관련 기술분야에 통상적인 범위 내에서 달라질 수 있다. 모두 본원에 참조로 포함되는 하기 참고문헌은 경구 투여 형태를 제제화하는데 사용되는 기술 및 부형제를 개시한다. 예를 들어, 문헌 [The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals

Association (2003); 및 Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003)]을 참조한다.

- [0151] 이들의 임의적인 추가의 통상적인 담체는, 용융 과립화 전 또는 동안에 1종 이상의 통상적인 담체를 초기 혼합물 내로 혼입시킴으로써, 또는 1종 이상의 통상적인 담체를 경구 투여 형태의 과립과 조합함으로써, 경구 투여 형태 내로 혼입될 수 있다. 후자의 실시양태에서, 조합된 혼합물은, 예를 들어 V-블렌더를 통해 추가로 블렌딩될 수 있고, 후속적으로 정제, 예를 들어 단일체 정제로 압축 또는 성형되거나, 캡슐에 의해 캡슐화되거나, 또는 사체 내로 충전될 수 있다.
- [0152] 제약상 허용되는 봉해제의 예는 전분; 점토; 셀룰로스; 알기네이트; 검; 가교 중합체, 예를 들어 가교 폴리비닐 피롤리돈 또는 크로스포비돈, 예를 들어 인터내셔널 스페셜티 프로덕츠(International Specialty Products; 뉴저지주 웨인)로부터의 폴리플라스돈(POLYPLASDONE) XL™; 가교 소듐 카르복시메틸셀룰로스 또는 크로스카르멜로스 소듐, 예를 들어 FMC로부터의 AC-DI-SOL™; 및 가교 칼슘 카르복시메틸셀룰로스; 대두 폴리사카라이드; 및 구아 검을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 봉해제는 조성물의 약 0 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 봉해제는 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0153] 제약상 허용되는 결합제의 예는 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 FMC (펜실베이니아주 필라델피아)로부터의 아비셀(AVICEL) PH™, 히드록시프로필 셀룰로스 히드록시에틸 셀룰로스 및 히드록실프로필메틸 셀룰로스는인 다우 케미칼 코퍼레이션(Dow Chemical Corp.; 미시간주 미들랜드)으로부터의 메토셀(METHOCEL)™; 수크로스; 텍스트로스; 옥수수 시럽; 폴리사카라이드; 및 젤라틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 결합제는 조성물의 약 0 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 2-20 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0154] 제약상 허용되는 윤활제 및 제약상 허용되는 활택제의 예는 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 전분, 활석, 삼염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 분말화 셀룰로스 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 윤활제는 조성물의 약 0 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 윤활제는 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 1.5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 활택제는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0155] 제약상 허용되는 충전제 및 제약상 허용되는 희석제의 예는 분당, 압축 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 소르비톨, 수크로스 및 활석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 충전제 및/또는 희석제는, 예를 들어 조성물의 약 0 중량% 내지 약 80 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0156] 독성 없이 효능을 가져오는 치료제 또는 치료제들의 최적 비, 개별 및 합한 투여량, 및 농도는 표적 부위에 대한 치료제의 이용가능성의 동역학을 기준으로 하고, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정된다.
- [0157] 본 발명에 따라, 치료 유효량의 각각의 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합은 동시에 또는 순차적으로 및 임의의 순서로 투여될 수 있고, 성분은 개별적으로 또는 고정 조합물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 한 측면에서 본 발명은 본 발명에 따른 감염 또는 연령-관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하며, 이는 (i) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1 작용제 (a)의 투여, 및 (ii) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 작용제 (b)의 투여를 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 연합 치료상 유효량으로, 일부 실시양태에서는 상승작용적 유효량으로, 예를 들어 본원에 기재된 양에 상응하는 1일 또는 간헐적 투여량으로 수행하는 것을 포함할 수 있다. 개별 치료제는 요법 과정 동안 상이한 시간에 개별적으로, 또는 분할 또는 단일 조합물 형태로 공동으로 투여될 수 있다. 추가로, 용어 "투여하는"은 또한 생체내에서 치료제로 전환되는 치료제의 전구약물의 사용을 포괄한다. 따라서, 본 발명은 모든 이러한 동시 또는 교대 치료 요법을 포괄하는 것으로 이해되어야 하고, 이에 따라 용어 "투여하는"이 해석되어야 한다.
- [0158] 각각의 치료제 또는 그의 조합의 유효 투여량은 사용되는 특정한 치료제 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료될 상태, 및 치료될 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 투여 요법은 투여 경로 및 환자의 신장 및 간 기능을 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 기술을 갖는 임상의 또는 의사는 상태의 진행을 완화, 대응 또는 저지시키기 위해 필요한 단일 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

- [0159] 2종의 치료제가 조합되어 사용되는 실시양태에서, 유효 투여량의 각각의 치료제는 치료제(들) 중 하나가 조합 중 다른 치료제(들)와 비교하여 더 빈번하게 투여될 것을 필요로 할 수 있다. 따라서, 적절한 투여를 허용하기 위해, 포장된 제약 제품은 화합물의 조합을 함유하는 1종 이상의 투여 형태, 및 치료제(들)의 조합 중 하나를 함유하지만 조합 중 다른 치료제(들)는 함유하지 않는 1종 이상의 투여 형태를 함유할 수 있다.
- [0160] 치료제의 조합, 예컨대 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합이 단일 약물로서 시판되는 형태로 적용되는 경우, 그의 투여량 및 투여 방식은 본원에 달리 언급되지 않는 한 각각의 시판되는 약물의 패키지 삽입물 상에 제공된 정보에 따라 수행될 수 있다.
- [0161] 일부 실시양태에서, RAD001, 예를 들어 그의 유리 형태는 매일 및/또는 매주 약 0.01 mg 내지 약 1 mg 범위의 용량으로 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, RAD001, 특히 그의 유리 형태의 투여량은 성인에게 매일 0.1 mg의 투여량으로 경구로 투여된다.
- [0162] 일부 실시양태에서, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 그의 p-톨루엔술포네이트 염은 매일 약 1 mg 내지 약 20 mg, 또는 매일 및/또는 매주 약 1 mg 내지 약 50 mg 범위의 용량으로 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 그의 p-톨루엔술포네이트 염의 투여량은 성인, 예컨대 65세 이상의 사람에게 매일 약 10 mg의 투여량으로, 예를 들어 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량은 약 2 mg 내지 약 19 mg, 약 3 mg 내지 약 17 mg, 약 4 mg 내지 약 16 mg, 약 5 mg 내지 약 15 mg, 약 6 mg 내지 약 14 mg, 약 7 mg 내지 약 13 mg, 약 8 mg 내지 약 12 mg, 또는 약 9 mg 내지 약 11 mg이다. 일부 실시양태에서, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 또는 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, BEZ235는 그의 p-톨루엔술포네이트 염으로서 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 2회, 1일 1회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회, 1주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 1개월 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 6개월마다 1회 또는 1년에 1회 투여된다.
- [0163] 대상체에서의 면역 반응의 촉진 및/또는 증진 및/또는 대상체에서의 연령-관련 상태의 치료를 위한 각각의 치료제의 최적 투여량은 공지된 방법을 사용하여 각각의 개체에 대해 실험적으로 결정될 수 있고, 질환의 진행 정도; 개체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간 및 경로; 및 개체가 취하는 다른 의약을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 인자에 좌우될 것이다. 최적 투여량은 관련 기술분야에 널리 공지된 상용 시험 및 절차를 사용하여 확립될 수 있다.
- [0164] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 각각의 치료제의 양은 치료받는 개체 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 치료제의 조합을 함유하는 단위 투여 형태는 조합의 각각의 치료제를 치료제가 단독으로 투여될 때 전형적으로 투여되는 양으로 함유할 것이다.
- [0165] 투여량의 빈도는 사용된 치료제 및 치료될 특정한 상태에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 효과적인 요법을 제공하는데 충분한 최소의 투여량을 사용하는 것이 바람직하다. 환자는 치료될 상태에 적합한 검정을 사용하여 치료 유효성에 대해 모니터링될 수 있으며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙할 것이다.
- [0166] 한 측면에서, 본 발명은 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 필요로 하는 대상체에게 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을, 대상체에서 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는데 치료상 유효하거나 또는 연합 치료상 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는 방법을 제공한다.
- [0167] 또 다른 측면에서, 본 발명은 연령-관련 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을, 연령-관련 상태, 예컨대 면역 노쇠를 치료하는데 치료상 유효하거나 또는 연합 치료상 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 연령-관련 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0168] 또 다른 측면에서, 본 발명은 면역 반응의 촉진 및/또는 증진을 필요로 하는 대상체에게 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 대상체에서 면역 반응, 예컨대 선천성 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는데 치료상 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 촉진 및/또는 증진시키는 방법을 제공한다.

- [0169] 또 다른 측면에서, 본 발명은 연령-관련 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 연령-관련 상태, 예컨대 면역노쇠를 치료하는데 치료상 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 연령-관련 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0170] 또 다른 측면에서, 본 발명은 면역 반응의 증진 및/또는 촉진을 위한, 및/또는 면역 반응의 증진 및/또는 촉진을 위한 의약의 제조를 위한, (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합의 용도를 제공한다.
- [0171] 또 다른 측면에서, 본 발명은 연령-관련 상태의 치료를 위한, 및/또는 연령-관련 상태, 예컨대 면역노쇠의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합의 용도를 제공한다.
- [0172] 또 다른 측면에서, 본 발명은 면역 반응의 증진 및/또는 촉진을 위한, 및/또는 면역 반응, 예컨대 선천성 면역 반응의 증진 및/또는 촉진을 위한 의약의 제조를 위한, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0173] 또 다른 측면에서, 본 발명은 연령-관련 상태의 치료를 위한, 및/또는 연령-관련 상태, 예컨대 면역노쇠의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0174] 한 측면에서, 본 발명은 활성 성분으로서 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을, 면역 반응의 증진 및/또는 치료에 있어서의 그의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서와 함께 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0175] 또 다른 측면에서, 본 발명은 활성 성분으로서 (a) RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을, 연령-관련 상태, 예컨대 면역노쇠의 치료에 있어서의 그의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서와 함께 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0176] 한 측면에서, 본 발명은 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역 반응의 증진 및/또는 촉진에 있어서의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염과의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서를 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0177] 또 다른 측면에서, 본 발명은 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 연령-관련 상태, 예컨대 면역노쇠의 치료에 있어서의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염과의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서를 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0178] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역 반응, 예컨대 선천성 면역 반응의 증진 및/또는 촉진에 있어서의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염과의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서를 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0179] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 연령-관련 상태, 예컨대 면역노쇠의 치료에 있어서의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염과의 동시, 개별 또는 순차적 사용에 대한 지침서를 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0180] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 면역 반응, 예컨대 선천성 면역 반응의 증진 및/또는 촉진에 있어서의 사용에 대한 지침서를 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0181] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 연령-관련 상태, 예컨대 면역노쇠의 치료에 있어서의 사용에 대한 지침서를 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0182] 병원체 감염
- [0183] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 방법은 대상체에서 병원체에 의한 감염을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 면역결핍 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 면역노쇠된 대상체이다. 일부 실시양태에서, 병원체는 바이러스 병원체, 예를 들어 바이러스 병원체, 예를 들어 HIV, 수막염 야기 바이러스, 뇌염 야기 바이러스, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 광견병 바이러스, 소아마비 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스, 리노바이러스, 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스, 풍진, 백일해, 유두종 바이러스, 황열 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 파르보바이러스, 노위크 바이러스, 치쿤군야 바이러스, 출혈열 바이러스, 예를 들어 에볼라 바이러스, 탕기 바이러스, 지카 바이러스, 및 포진 바이러스, 예를 들어 수두, 시토메갈로바이러스 및 엡스타인-바르 바이러스이다. 일부 실시양태에서, 감염

은 바이러스 감염, 예컨대 만성 바이러스 감염이다. 일부 실시양태에서, 만성 바이러스 감염은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 엡스타인-바르 바이러스, HIV, 시토메갈로바이러스, 단순 포진 바이러스 1, 단순 포진 바이러스 2, 인간 유두종바이러스, 아데노바이러스, 및 카포시 육종-연관 헤르페스바이러스로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 만성 바이러스 감염은 HIV를 포함한다.

[0184] 예를 들어, 리히터펠트(Lichterfeld) 및 동료들은 HIV-특이적 CD8+ T-세포가 감소된 텔로미어 길이 및 PD-1 억제 시의 텔로미어 길이 및 텔로머라제 활성의 증가를 나타냈다는 것을 관찰하였다 (예를 들어, 문헌 [Lichterfeld, M et al. (2008) Blood 112(9):3679-3687] 참조). 또 다른 예에서, PD-1이 C형 간염 (HVC)-특이적 CD8+ 세포독성 T 림프구에서 유의하게 상향조절되었다 (예를 들어, 문헌 [Golden-Mason, L (2007) J. Virol. 81(17): 9249-9258] 참조).

[0185] 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 바이러스 호흡기도 감염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 호흡기도 감염은 상부 바이러스 호흡기도 감염이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 호흡기도 감염은 하부 바이러스 호흡기도 감염이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 호흡기도 감염은 리노바이러스, 코로나바이러스, 인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 아데노바이러스, 메타뉴모바이러스, 엔테로바이러스, 보카바이러스, 파라믹소바이러스 및/또는 파라인플루엔자 바이러스에 의해 야기된다. 일부 실시양태에서, 바이러스 호흡기도 감염은 폐렴이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 호흡기도 감염은 폐 농양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 호흡기도 감염은 기관지염을 포함한다.

[0186] 일부 실시양태에서, 병원체는 박테리아 병원체, 예를 들어, 특히 메닝고코쿠스(Meningococcus), 헤모필루스(Haemophilus), 뉴모코쿠스(Pneumococcus), 스태필로코쿠스(Staphylococcus), 스트렙토코쿠스(Streptococcus), 네이세리아(Neisseria), 모락셀라(Moraxella), 에스케리키아 콜라이(Escherichia coli), 클레브시엘라(Klebsiella), 슈도모나스(Pseudomonas), 엔테로박터(Enterobacter), 프로테우스(Proteus), 세라티아(Serratia), 레지오넬라(Legionella), 살모넬라(Salmonella), 시겔라(Shigella), 아시네토박터(Acinetobacter), 리스테리아(Listeria), 클라미디아(Chlamydia), 미코박테리움(Mycobacterium)으로부터 선택된 박테리아 병원체이다.

[0187] 일부 실시양태에서, 병원체는 기생 병원체, 예를 들어 톡소플라스마(Toxoplasma), 리슈마니아(Leishmania) 및 말라리아, 티. 크루지이(T. cruzii), 헬민쓰(Helminth), 예를 들어 쉬스토소마(Schistosoma)이다.

[0188] 일부 실시양태에서, 병원체는 효모 또는 진균 병원체, 예를 들어, 칸디다(Candida), 크립토코쿠스(Cryptococcus), 콕시디오이데스(Coccidioides), 블라스토미세스(Blastomyces), 아스페르길루스(aspergillus) 또는 뮤코르미세테스(mucormycetes)이다.

[0189] 노쇠 및 다른 장애

[0190] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 방법은 대상체에서 노쇠를 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "노쇠"는 모든 유형의 노화를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 노쇠는 면역결핍, 예를 들어 면역노쇠를 포함한다. 면역노쇠는 연령에 따른 감염에 대한 감소된 면역 반응을 포함하고, T-세포 계통에서의 흥진 쇠퇴로부터 초래되어, 감소된 T 세포 생산 및 유출을 초래한다 (예를 들어, 문헌 [Shimatani, K et al. (2009) PNAS 106 (37):15807-15812] 참조). 일부 실시양태에서, PD-1의 지속적인 발현에 의해 규정되는 진짜 연령-의존성 CD4+ 또는 CD8+ T 세포 집단의 증가가 존재하며, 이는 항원에 대한 T 세포 반응을 억제한다 (예를 들어, 문헌 [Shimatani, K et al. (2009) PNAS 106 (37):15807-15812; Nunes, C et al. (2012) Clinical Cancer Research 18(3):678-687] 참조). 일부 실시양태에서, 노쇠는 세포가 더 이상 분열하지 않는 세포 노쇠를 포함한다. 일부 실시양태에서, 연령-관련 면역노쇠는 조혈 줄기 세포에 의한 나이브 림프구의 감소된 생산을 포함한다 (Chen, Science Signalling, ra75, 2009). 세포 노쇠는 각각의 세포 분열과 함께 일어나는 텔로미어의 점진적인 단축 또는 p16의 세포내 발현과 상관관계가 있다. 일부 실시양태에서 노쇠는 호중구, 림프구, NK 세포, 대식세포 및/또는 수지상 세포의 기능의 연령-관련 감소를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Boraschi D et al. (2013) Sci Transl Med 5(185):ps8; Kumar R and Burns EA. (2008) Expert Rev. Vaccines 7(4): 467-479] 참조).

[0191] 실시예

[0192] 하기 실시예는 상기 기재된 본 발명을 예시하지만; 본 발명의 범주를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지는 않는다. 본 발명의 제약 화합물, 조합물 및 조성물의 유익한 효과는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 시험 모델에 의해 결정될 수 있다.

[0193] 실시예 1: BEZ235가 항원 특이적 면역을 증진시키지는 않지만 인터페론-유도된 유전자 (ISG)의 상향조절을 통해 선천성 면역을 증진시킴으로써 감염률을 감소시킨다는 주장을 지지하는 데이터

[0194] 불안정한 의학적 상태를 갖지 않는 총 264명의 ≥ 65 세 고령 지원자를 무작위화 이중 맹검 위약-대조 시험에 등록하였다. 대상체를 위약 또는 다음 4가지 경구 mTOR 억제제 투여 요법 중 하나를 받도록 무작위로 배정하였다: 매일 0.5 mg RAD001, 매일 0.1 mg RAD001, 매일 10 mg BEZ235, 또는 매일 0.1 mg RAD001과 10 mg BEZ235의 조합. 대상체를 연구 약물로 6주 동안 치료하고, 2주 약물-부재 기간 후, 2014 계절성 인플루엔자 백신 (플루박스(Fluvax)®, 씨에스엘 바이오테라피스(CSL Biotherapies))을 제공하였다. 인플루엔자 백신에서의 3종의 인플루엔자 균주에 대한 적혈구응집 억제 (HI) 항체 역가를 기준선 및 인플루엔자 백신접종 4주 후에 수집한 혈청에서 측정하였다. 혈청 HI 역가를 퀘스트 다이아그노스틱스(Quest Diagnostics)에서 측정하였다. 이어서 대상체를 연구 약물을 중단한 후 추가 9개월 동안 추적하였다. 연구의 1차 종점은 3종의 인플루엔자 백신 균주 중 적어도 2종에 대한 적혈구응집 억제 (HI) 기하 평균 역가 (GMT) 비 (백신접종 4주 후 GMT/기준선에서의 GMT)의 위약 대비 1.2배 증가였다. 이러한 종점은 MF-59 백신 아주반트에 의해 유도된 인플루엔자 GMT 비의 대략 1.2배 증가가 인플루엔자 질병의 감소와 연관되었기 때문에 선택되었다 (1).

[0195] 단지 저용량 RAD001 (매일 0.1 mg)과 BEZ235 (매일 10 mg)의 조합만이 연구의 1차 종점을 충족시켰고, 3종의 인플루엔자 백신 균주 중 3종에서 인플루엔자 GMT 비의 통계적으로 유의한 1.2배 초과 증가를 가져왔다 (도 1). RAD001 단독요법 (매일 0.1 mg 또는 0.5 mg)은 3종의 인플루엔자 백신 균주 중 단지 1종에서만 인플루엔자 GMT 비의 통계적으로 유의한 1.2배 초과 증가를 가져왔다. BEZ235 단독요법은 3종의 인플루엔자 백신 균주 중 어떠한 것에서도 인플루엔자 GMT 비의 증가를 가져오지 않았다. 이들 결과는 저용량 알로스테릭 (RAD001)과 촉매 (BEZ235) mTOR 억제제의 조합이 RAD001 또는 BEZ235 단독요법보다 인플루엔자 백신접종 반응에서 보다 큰 개선을 가져왔다는 것을 시사한다.

[0196] 면역 기능의 추가의 평가로서, 대상체로 하여금 연구 약물 치료의 개시 후 다음 해 동안 그들이 경험한 임의의 감염을 다이어리에 기록하게 하고 이를 각각의 연구 방문에서 연구 조사자에 의해 검토함으로써 각각의 치료군에서의 전체 감염률을 평가하였다. 1년에 인당 감염의 수는 RAD001 0.1 mg + BEZ235 10 mg 조합 및 BEZ235 단독요법 치료군에서의 대상체에서 위약에 비해 유의하게 감소하였다 (표 1). 추가로, 요로 감염률 (표 2) 및 치아 및 잇몸 감염률 (표 3)은 위약 또는 RAD001 단독요법 치료군에서보다 BEZ235 단독요법 및 RAD001 + BEZ235 치료군에서 더 낮았다.

[0197] 표 1: BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합은 연구 약물 투여 후 1년 동안 감염률의 유의한 감소와 연관되었다.

연구 약물 투여 후 1년 동안 감염률/인간				
RAD001 0.1 mg 매일	RAD001 0.5 mg 매일	BEZ235 10 mg 매일	RAD001 0.1 mg 및 BEZ235 10 mg 매일	위약
2.0	2.1	1.8*	1.7**	2.5

*p=0.015; **p=0.003

[0198]

[0199] 표 2: BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합은 연구 약물 투여 후 1년 동안 요로 감염을 갖는 대상체의 백분율의 감소와 연관되었다.

연구 약물 투여 후 1년 동안 요로 감염을 갖는 대상체의 퍼센트				
RAD001 0.1 mg 매일 N=51	RAD001 0.5 mg 매일 N=46	BEZ235 10 mg 매일 N=46	RAD001 0.1 mg 및 BEZ235 10 mg 매일 N=53	위약 N=48
10	11	4	0	12

[0200]

[0201] 표 3: BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합은 연구 약물 투여 후 1년 동안 치아 또는 잇몸 감염률의 감소와 연관

되었다.

연구 약물 투여 후 1년 동안 인당 치아 또는 잇몸 감염의 수

RAD001 0.1 mg 매일	RAD001 0.5 mg 매일	BEZ235 10 mg 매일	RAD001 0.1 mg 및 BEZ235 10 mg 매일	위약
.02	.02	.02	.04	.13

[0202]

[0203]

대상체를 연구 약물로 치료한 6주 동안의 감염률을 또한 검사하였다. 6주 연구 약물 치료 동안 발생한 주요 감염은 호흡기도 감염이었다. BEZ235 및 RAD001 + BEZ235 둘 다는 대상체를 연구 약물로 치료한 6주 동안 호흡기도 감염의 발생률 및 중증도의 감소를 가져왔다 (도 2).

[0204]

저용량 BEZ235 단독요법 또는 RAD001 + BEZ235 조합 요법의 조합이 고령자에서 감염률을 감소시키는 가능한 메카니즘을 탐구하기 위해, 기준선에서 및 위약, BEZ235 또는 RAD001 + BEZ235 6주 치료 후에 대상체로부터 수득한 전혈에서 RNAseq 유전자 발현 프로파일링을 수행하였다. 전혈의 RNAseq 분석은 인터페론 신호전달과 관련된 경로의 고도로 유의한 강화를 밝혀냈다 (도 3). 강화된 경로에서 발현이 가장 고도로 상향조절되는 유전자의 일부는 바이러스에 대한 면역 반응에서 중요 역할을 하는 유형 1 인터페론-유도된 유전자 (ISG)의 하위세트를 포함하였다 (표 4) (2). 이들 발견은 저용량 BEZ235 및/또는 BEZ235 + RAD001 조합 요법에 의한 면역계 및 인터페론-유도된 유전자의 하위세트의 상향조절이 면역 기능을 증진시킴으로써 고령자에서 감염률을 감소시킨다는 것을 시사한다.

[0205]

RNASeq에 의한 유전자 발현 프로파일링

[0206]

말초 정맥 혈액 샘플을 PAX진(PAXgene) 혈액 RNA 튜브 내로 수집하였다. 총 RNA를 PAX진 수집된 혈액으로부터 정제하고, 단리된 RNA의 품질 및 수율을 애질런트(Agilent) 2100 생물분석기 (애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies), 미국 캘리포니아주 산타 클라라)를 사용하여 평가하였다. RNA-Seq 라이브러리를 리보-제로 글로빈(Ribo-Zero Globin) 키트를 사용하여 일루미나(Illumina) TruSeq 가닥 총 RNA를 사용하여 RNA로부터 제조하였다. 이 키트는 단일 단계에서 리보솜 RNA 및 글로빈 mRNA의 제거를 수행하였다. 수득된 라이브러리를 일루미나 HiSeq2500 플랫폼을 사용하여 2x76 염기쌍 (bp)의 관독 길이에 대해 쌍-말단 방식으로 서열분석하였다. 기기로부터의 영상을 제조업체의 소프트웨어를 사용하여 프로세싱하여 FASTQ 서열 파일을 생성하였다.

[0207]

FASTQ 파일에 대해 패스트QC (버전 0.10)를 실행함으로써 관독 품질을 평가하였다. 서열분석 관독물은 모든 염기 위치에 대해 평균 30 초과의 Phred 점수로 우수한 품질을 나타냈다. 샘플당 평균 1억개의 76bp 쌍-말단 관독물을 호모 사피엔스 게놈 (버전 GRCh38)에 맵핑하고, RefSeq UCSC를 인간 유전자 및 전사체 주석에 사용하였다. 사내 유전자 정량화 파이프라인을 사용하여 각각의 유전자에 맵핑되는 카운트의 수를 결정하였다 (Schuierer, S. & Roma, G. The exon quantification pipeline (EQP): a comprehensive approach to the quantification of gene, exon and junction expression from RNA-seq data. Nucleic acids research (2016)). 평균적으로, 총 관독물의 88%를 게놈 또는 전사체에 맵핑하고, 정렬된 관독물의 30%를 발현된 서열에 맵핑하였다. 8백만개 미만의 발현된 관독물을 갖는 샘플, 뿐만 아니라 가닥 불균형을 나타내는 3개의 샘플을 추가의 분석에서 배제하였다.

[0208]

RNASeq 차등 유전자 발현 분석

[0209]

임의의 치료/시간 조건에서 백만개당 1 카운트 미만의 평균 발현을 갖는 임의의 유전자를 검출불가능한 것으로 간주하고, 추가의 분석에서 배제하였다. 이어서 남아있는 유전자에 대한 카운트 데이터를 림마(limma) 패키지에 위치한 붐(voom) 정규화 절차를 사용하여 R 통계 컴퓨팅 소프트웨어 (v3.1.3)에서 정규화하였다 (Law, CW, Chen, Y, Shi, W, and Smyth, GK (2014). Voom: precision weights unlock linear model analysis tools for RNA-seq read counts. Genome Biology 15, R29.).

[0210]

데이터의 기술적 품질을 평가할 때, 본 발명자들은 R에서의 prcomp 기능을 사용하여 주요 성분 분석을 수행하였다. 이러한 분석은 제1 주요 성분이 샘플 프로세싱의 다중 측면 (RNA 추출 배치, mRNA의 수율 등)을 반영하였다는 것을 나타냈다. 따라서, 본 발명자들은 이러한 주요 성분의 값을 후속 분석에서의 기술적 변화에 대한 조정으로서 포함하였다.

- [0211] 각각의 유전자에 대해, 하기 선형 혼합 모델을, SAS v9.3 소프트웨어를 사용하여 관련 공변량 (연령, 성별 및 BMI) 뿐만 아니라 PC1을 조정하면서 붐-정규화 발현 데이터에 피팅하였다.
- [0212] `proc mixed data=exprsData anovaf;`
- [0213] `class SubjID Day Trt Gender;`
- [0214] `model log2exprs = Day Trt Day*Trt PC1 Age Gender Bmi / solution DDFM=KenwardRoger;`
- [0215] `repeated Day / type=un subject=SubjID;`
- [0216] `by gene;`
- [0217] 여기서 log2exprs는 붐-정규화 발현 측정을 나타내고; Day는 샘플을 취한 시점 (투여전 또는 투여후)을 나타내고; Trt는 대상체의 치료군을 나타내고; PC1은 그 샘플에 대한 PC1의 값을 나타내고; Age는 대상체의 연령을 나타내고; Gender는 대상체의 성별을 나타내고; Bmi는 대상체의 체질량 지수를 나타내고; SubjID는 대상체의 ID를 나타낸다. SAS 추정 설명을 사용하여 차등 발현 배수 변화 및 p-값을 획득하였다. 이러한 분석은 각각의 치료 부문 (BEZ, RAD+BEZ 및 위약)에 대한 유전자 발현 반응 시그니처를 생성하였다. 이들 유전자 발현 시그니처는 각각의 치료에 대한 치료전 대비 치료후 배수 변화 및 p-값으로 이루어졌다.
- [0218] RNASeq 유전자 발현 경로 강화 분석
- [0219] 본 분석을 위해, 본 발명자들은 각각의 치료 반응 시그니처 내에서 규정된 생물학적 경로 내의 유전자의 상향-또는 하향조절된 편중을 조사하였다. 정규 경로 (c2.cp.v5.0.entrez.gmt)를 정규 시그니처 데이터베이스 (<http://software.broadinstitute.org/gsea/msigdb/>)로부터 다운로드하였다. 시그니처를 "RNASeq 차등 발현 분석" 섹션에 기재된 바와 같이 정의하였다. 각각의 경로 및 치료 반응 시그니처에 대해, 가중 KS 시험을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였으며 (Subramanian et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. Proc. Nat. Acad. Sci. vol 102. no 43. 15545-15550 2005), 생성된 $-\log_{10}(p\text{-값})$ 은 도 3에서 경로에서의 유전자의 평균 배수 변화의 함수로서 플롯팅되어 있다.
- [0220] RNASeq 유전자 발현 - 상향조절된 유전자의 지정
- [0221] 유전자는 그의 배수 변화가 터키(Tukey) 이상치 검출 방법을 사용하여 이상치인 것으로 결정된 경우에 상향조절된 것으로 간주하였다. 구체적으로, 상향조절된 유전자는 하기 기준을 충족시켰다: $Q3 + 1.5*(Q3-Q1)$ 을 초과하는 $\log_2(\text{치료전 대비 치료후 FC})$, 여기서 Q3은 각각의 치료에 대한 $\log_2(\text{FC})$ 의 상위 (즉 제3) 사분위수이고 Q1은 하위 (즉 제1) 사분위수이다.

표 4: BEZ235 단독요법 및 BEZ235 + RAD001 조합 요법 코호트에서의 상향조절된 경로 유전자

치료	경로	경로 에서의 유전자 평균 FC	상향조절 편중의 p-값	상향조절된 유전자
Baz	리액툼_인터페론_감마_신호전달	0.04	1e-15.8	FCGR1A,FCGR1B,HLA.DQA2
Baz	리액툼_인터페론_알파_베타_신호전달	0.03	1.00E-11	IFITM3
Baz	리액툼_인터페론_신호전달	0.03	1e-26.5	IFITM3,FCGR1A,FCGR1B,HLA.DQA2
Baz	리액툼_면역_계	0.01	1e-64.1	IFITM3,IL1RB4,IFITM9,FCGR1A,FCGR1B,CD274,HLA- DQA2,RAP1GAP,IL1B5,C10A,C10B,C3,CABPA,PCDD1L,G2,KHL13,CD80,CDK1
Baz	면역_계_내_리액툼_시토키인_신호전달	0.02	1e-36.1	IFITM3,FCGR1A,FCGR1B,HLA.DQA2,CDK1
조합	리액툼_인터페론_감마_신호전달	0.06	1e-16.4	GBP5,GBP6,FCGR1A,FCGR1B,GBP1,GBP2,HLA.DRB5,IRF7,OAS3,PML,STAT1,OASL,SOC33
조합	리액툼_인터페론_알파_베타_신호전달	0.09	1e-21.8	IFITM3,IF16,GBP2,IF127,IF172,IFIT1,IFIT3,IRF7,MYX,OAS3,XAF1,STAT1,STAT2,OASL,SOC33,ISG15
조합	리액툼_인터페론_신호전달	0.04	1e-39.9	IFITM3,GBP5,GBP6,FCGR1A,FCGR1B,DDX58,IF16,GBP1,GBP2,HLA- DRB5,IF127,IF172,IFIT1,IFIT3,IRF7,MYX,OAS3,HERC5,PML,XAF1,E1F2AK2,STAT1,STAT2,OASL, SOC33,UBE2L6,ISG15
조합	리액툼_면역_계	0.02	1e-77.5	IFITM3,IFITM9,GBP5,GBP6,FCGR1A,FCGR1B,IRF18,F2FOXO3,DDX58,KIF4A,IF16,GBP1,GBP2, UBE2S,CD274,HLA- DRB5,IF127,IF172,IFIT1,IFIT3,IL1RN,IRF7,MYX1,OAS3,HERC5,PML,XAF1,PPP2R5B,E1F2AK2,RA P1GAP,S100B,STAT1,STAT2,UBE2B,RIP,OASL,SOC33,UBE2L6,ANM2,KIF23,ISG15,CDK1,MR C2,CD34
조합	면역_계_내_리액툼_시토키인_신호전달	0.03	1e-48.5	IFITM3,GBP5,GBP6,FCGR1A,FCGR1B,DDX58,IF16,GBP1,GBP2,HLA- DRB5,IF127,IF172,IFIT1,IFIT3,IL1RN,IRF7,MYX1,OAS3,HERC5,PML,XAF1,E1F2AK2,STAT1,STAT2,ISG15, OASL,SOC33,UBE2L6,ISG15,CDK1

[0223]

[0224]

BEZ235 단독요법이 인플루엔자 백신접종에 대한 반응을 개선시키지 않았지만 감염률을 감소시켰다는 발견은 전적으로 예상치 못한 것이었다. 인플루엔자 백신접종 반응은 항원-특이적 적응 면역의 판독정보이다. 따라서, 이들 발견은 RAD001과 달리 BEZ235가 특이적 항원에 대한 면역 반응을 개선시키지 않는다는 것을 시사한다. 대신에, BEZ235 뿐만 아니라 BEZ235 + RAD001의 조합은 ISG 발현의 상향조절을 통해 다중 병원체에 대한 비-항원-특이적 선천성 면역 반응을 개선시킴으로써 감염률을 감소시킬 수 있다.

[0225]

실시에 2: RAD001 + BEZ235는 고령자에서의 백신접종 반응의 개선 (노화-관련 종점)에 대해 RAD001 또는 BEZ235 단독요법보다 더 큰 효능을 가질 수 있으며, 이는 조합이 어느 하나의 단독요법보다 더 선택적이고 완전한 TORC1 억제를 유발하기 때문이다.

[0226]

노화는 mTOR 경로를 포함한 여러 세트의 세포 신호전달 경로의 교란으로 인한 것일 수 있다. mTOR은 2종의 복합체: TORC1 및 TORC2를 통해 신호를 전달한다. 전임상 종에서의 노화에 대한 mTOR 억제제의 많은 유익한 효과는 TORC1의 억제에 의해 매개될 수 있다 (3, 4). 대조적으로, TORC2 억제는 수컷 마우스에서 고혈당증, 고콜레스테롤혈증 및 수명 감소와 연관되었다 (4, 5). 추가로, 여러 긴 수명 동물 모델은 TORC2 활성이 감소하기 보다는 증가하였다 (6). 따라서, TORC1-특이적 억제는 면역 기능 감소와 같은 인간에서의 노화-관련 상태의 치료에

최적일 수 있다. 라파로그, 예컨대 RAD001은 단지 TORC1 복합체 하류의 S6K 노드만을 일관되게 억제하는 알로스테릭 mTOR 억제제의 부류이다 (7). 매일 10 mg BEZ235를 투여한 고령 대상체의 혈청에서 달성된 것 (대략 10-20 nM)과 같은 저농도의 BEZ235는 또한 단지 TORC1 하류의 S6K 노드만을 일관되게 억제한다 (8). 보다 높은 용량에서, BEZ235는 TORC1을 완전히 억제하며, 또한 TORC2도 억제한다 (8, 9). 그러나, 저용량의 RAD001과 조합된 저용량의 촉매 억제제는 TORC2 활성을 억제하지 않으면서 TORC1 하류의 모든 노드는 아니지만 대부분의 노드를 상승작용적으로 억제한다 (8, 10). 본 발명자들의 임상 발견은 저용량 RAD001과 BEZ235의 조합으로 달성된 보다 완전하고 선택적인 TORC1 억제가 고령 대상체에서 저용량 RAD001 또는 BEZ235 단독요법보다 인플루엔자 백신 반응의 더 우수한 증진과 연관된다는 것을 시사한다. 저용량 RAD001과 BEZ235의 조합은 또한 상기 조합의 보다 완전하고 선택적인 TORC1 억제로 인해 RAD001 및/또는 BEZ235 단독요법보다 다른 노화-관련 상태에 대한 더 우수한 효능을 가질 수 있다.

[0227] 실시예 3: BEZ235 또는 BEZ235 + RAD001은 인터페론-유도된 유전자 (ISG)의 하위세트의 저수준 상향조절을 통해 고령자에서 면역 기능을 안전하게 증진시키고 감염률을 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0228] BEZ235 단독요법 또는 RAD001 + BEZ235 조합 치료 후 전혈에서의 ISG 상향조절의 크기는 작았다 (1-9%). ISG 발현의 저수준 증가는 ISG 유도의 훨씬 더 큰 증가를 갖는 인터페론으로 치료된 환자에서 발생하는 바람직하지 않은 유해 사건을 피하면서 고령자에서 면역 기능을 증진시키고 감염률을 감소시키기에 충분할 수 있다 (11). 따라서, 저수준 ISG 유도는 인터페론 요법으로 치료된 환자에서의 고수준 ISG 유도와 연관된 안전성 및 내약성 문제를 피하는 것으로 여겨진다.

[0229] 실시예 4: 6주 과정의 BEZ235 또는 BEZ235 + RAD001은 약물 중단 후 면역 기능의 지속적인 개선을 가져온다.

[0230] BEZ235 단독요법 및 RAD001 + BEZ235의 조합은 연구 약물이 6주의 치료 후에 중단되었다는 사실에도 불구하고 1년 동안 전체 감염률의 유의한 감소를 가져왔다. 결과는 mTOR 억제제 요법이 약물 중단 후 수개월 동안 면역 기능의 지속적인 개선을 가져올 수 있다는 것을 시사한다. 단기 과정의 mTOR 억제제 라파마이신도 또한 마우스에서의 수명을 연장시키는 것으로 나타났으며, 이는 일시적 mTOR 억제의 유의한 효과가 약물 중단 후 수개월 동안 지속되었다는 개념을 지지한다 (12, 13).

[0231] 실시예 5: BEZ235의 PK 가변성은 저용량의 투여를 통해 완화될 수 있다.

[0232] BEZ235는 종양학 적응증을 위한 이중 PI3K-mTOR 촉매 억제제로서 개발되었다. 그러나, 종양학 적응증에 사용된 고용량의 BEZ235 (매일 1200 mg의 최대 허용 용량까지)는 허용불가능하게 높은 환자간 가변성과 연관되었다 (AUC_{tau,ss} 퍼센트 변동 계수 (%CV) = 113%). PK 가변성은 부분적으로는 pH 3 초과에서의 BEZ235의 낮은 용해도에 기인할 수 있다. 그러나, 매일 10 mg BEZ235의 환자간 가변성은 허용가능하였으며 (AUC_{last,ss} %CV = 39%), 이는 아마도 저용량의 BEZ235가 낮은 pH의 위에서 완전히 흡수될 수 있기 때문이다. 매일 10 mg 초과 용량에서의 BEZ235의 PK 가변성 증가가 도 4에 제시되어 있다.

[0233] 실시예 6: BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합은 세포외 매트릭스 재형성 단백질의 상향조절을 통해 광범위한 항-노화 효과를 가질 수 있다.

[0234] 세포외 매트릭스 재형성은 다양한 세트의 항-노화 개입의 기저가 되는 공통 메카니즘이다 (14). 이들 발견은 세포외 매트릭스의 교체의 결여가 노화에 기여한다는 것 및 세포외 매트릭스 재형성을 촉진하는 작용제가 노화-관련 상태에 유의한 효과를 가질 수 있다는 것을 시사한다. 혈청 단백질체학은 BEZ235 단독요법 또는 BEZ235 + RAD001 조합 요법이 세포외 매트릭스 재형성을 촉진한다는 것을 시사한다. 기준선에서 또는 위약, 매일 10 mg BEZ235 또는 매일 10 mg BEZ235 + 매일 0.1 mg RAD001의 조합을 사용한 6주 치료 후에 고령 대상체로부터 혈청 샘플을 수득하였다. 6주의 BEZ235 단독요법 또는 BEZ235 + RAD001의 조합 둘 다는 세포외 매트릭스 해체/재형성에 수반되는 단백질의 발현의 고도로 유의한 상향조절을 유도하였지만 위약은 그렇지 않았다 (neglog10 p 값: BEZ235의 경우 14.34 및 BEZ235 + RAD001 조합의 경우 13.32) (도 5). 이들 발견은 BEZ235 단독요법 또는 BEZ235 + RAD001의 조합이 세포외 매트릭스의 재형성을 자극함으로써 광범위한 항-노화 효과를 가질 수 있다는 것을 시사한다. BEZ235 단독요법 또는 BEZ235 + RAD001의 조합은 심부전, 만성 신부전 및 피부 노화를 포함한, 조직의 세포외 매트릭스에서의 노화-연관 이상과 연관된 노화-관련 상태의 치료에서 특히 효과적일 수 있다.

[0235] 실시예 7: BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합은 고령 대상체에서 호흡기도 감염 (RTI)을 감소시킬 수 있다.

[0236] 미국에서, 폐렴 및 인플루엔자는 85세 이상의 사람에서의 사망의 5번째 주요 원인이다 (National Vital Statistics Report, Deaths, Final Data for 2014, 2016). 더욱이, 호흡기 바이러스 (현재 효과적인 치료가 없음)는 이러한 집단에서 대다수의 지역사회 획득 폐렴을 야기한다 (Jain et al. 2015). 추가로, 미국에서 ≥

85세의 사람 중 7%는 매년 RTI로 응급실에 간다 (Goto et al. 2016). 마지막으로, RTI로 인한 입원은 ≥ 85 세의 대상체가 요양원에 입원하게 되는 위험을 증가시킨다. 미국에서, 85-95세의 사람 중 단지 10%만이 요양원에 거주하며, 입원한 ≥ 85 세의 대상체 중 36%는 요양원에서 퇴원한다 (The Older Population 2010 US Census Briefs, National Center for Health Statistics Data Brief 2015).

[0237] RTI의 예방은 또한 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 천식, 만성 기관지염, 제2형 당뇨병 (T2DM), 울혈성 심부전 (CHF) 및 현재 흡연과 같은 기저 위험 인자를 갖는 ≥ 65 세의 고령 대상체에 대한 미충족 의료 필요하다. 예를 들어, RTI는 COPD 및 천식 악화의 가장 흔한 원인이다 (Nicholson et al. BMJ, 2003; Sethi et al. 2008). RTI는 울혈성 심부전을 갖는 환자의 병원 입원 중 16%에 해당하는 기저 원인이다 (Chin and Goldman 1997). T2DM 환자는 또한 하기도 감염의 증가된 위험을 갖고 (Muller et al. 2005), 폐렴으로 인한 입원의 증가된 위험을 갖는다 (Kornum et al. 2008). 현재 흡연은 또한 지역사회 획득 폐렴의 발병 위험을 증가시킨다 (Almirall et al. 1999). 마지막으로, 이전에 폐렴을 앓았던 고령 대상체는 재발성 폐렴에 대한 증가된 위험을 갖는다 (Hedlund et al. 1992).

[0238] 따라서, 본 연구의 목적은 RTI-관련 이환율 또는 사망률의 증가된 위험을 갖는 고령 대상체에서 RTI의 발생률을 감소시키려는 추가의 개발을 위한 용량 선택을 지지하기 위해, BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합의 효능, 내약성 및 안전성을 평가하는 것이다.

[0239] 본 발명자들은 저용량 mTOR 억제제가 현재 흡연자이고/거나, 기저 COPD, 천식, 만성 기관지염, CHF 및/또는 T2DM을 갖고/거나, 지난 12개월 동안 RTI로 인해 병원에 입원하거나 응급실에 갔던 연령 ≥ 85 세 또는 연령 ≥ 65 세로 규정된 고위험 고령자 집단에서 RTI의 발생률 및 중증도를 감소시키는지 여부를 결정할 것이다.

[0240] 목적 및 관련 중점

[0241] 표 5. 목적 및 관련 중점

목적	중점
<p>1차 목적</p> <ul style="list-style-type: none"> • 치료 16 주 동안 1 회 이상의 RTI 를 경험한 고령 대상체의 퍼센트에 의해 측정된 바와 같은, 위약과 비교한 2 가지 상이한 용량의 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 용량-반응 관계를 평가하기 위함. 	<p>1차 목적에 대한 중점</p> <ul style="list-style-type: none"> • 사전명시된 진단 기준에 의해 평가된 바와 같은, 제 16 주까지 1 회 이상의 RTI 가 발생한 대상체의 백분율
<p>2차 목적</p> <ul style="list-style-type: none"> • 고령 대상체에서 2 가지 상이한 용량의 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함 • 24 주 동안 RTI 의 발생률을 감소시키는데 있어서의, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효능을 평가하기 위함 • 16 주 동안 실험실-확인된 바이러스 RTI 의 발생률을 감소시키는데 있어서의, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효능을 평가하기 위함 • 단독으로 또는 RAD001 과의 조합으로 제공된 2 가지 상이한 용량의 BEZ235 의 약동학 (PK) 을 평가하기 위함 	<p>2차 목적에 대한 중점</p> <ul style="list-style-type: none"> • 투여 후 8 주까지의 모든 안전성 중점 (유해 사건 및 안전성 실험 포함)을 포함함 • 사전명시된 임상 진단 기준에 의해 평가된 바와 같은, 제 24 주까지 1 회 이상의 RTI 가 발생한 대상체의 백분율 • 비인두 스왑의 호흡기 바이러스 PCR 에 의해 평가된 바와 같은 제 16 주까지의 실험실-확인된 바이러스 RTI 의 발생률 • 공변량 (예를 들어, 신체 크기, 연령, 성별, 인종, 기관 기능)이 BEZ225 에 대한 전신 노출에 영향을 미치는지 여부 및 이들 공변량이 향후 연구에서 투여를 조정하는데 사용되어야 하는지 여부를 결정하기 위함
<p>탐색적 목적</p> <ul style="list-style-type: none"> • 각각의 하기 고령 대상체의 하위세트에서의 RTI 의 발생률에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위함: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 85 세, • 다음을 갖는 ≥ 65 세: 	<p>탐색적 목적에 대한 중점</p> <ul style="list-style-type: none"> • 사전명시된 임상 진단 기준에 의해 평가된 바와 같은, 제 16 주 및 제 24 주까지 1 회 이상의 RTI 가 발생한 각각의 하위군 내 대상체의 백분율

[0242]

- 천식 또는
- COPD 또는 만성 기관지염 또는
- T2DM 또는
- CHF 또는
- 현재 흡연자 또는
- 지난 12 개월 이내에 RTI 로 인한 응급실 방문 또는 입원
- 16 또는 24 주 동안 총 감염률에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위한
- 16 또는 24 주 동안 요로 감염 (UTI)률에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위한
- 상기도 감염이 발생한 대상체의 하위세트에서 상기도 감염 증상의 중증도 또는 지속기간을 감소시키는데 있어서의, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위한
- 연구 동안 일상적인 건강 관리의 일부로서 인플루엔자 백신접종을 받은 대상체의 하위세트에서 인플루엔자 백신접종에의 반응에 대한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위한
- 감염에 대한 건강 관리 자원 이용에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위한
- 사전명시된 임상 진단 기준에 의해 평가된 바와 같은 제 16 주 또는 제 24 주까지 인당 감염의 총 수
- 사전명시된 임상 진단 기준에 의해 평가된 바와 같은 제 16 주 또는 제 24 주까지 인당 UTI 의 총 수
- 약식 위스콘신 상부 호흡기 증상 조사서 (WURSS-21)에 의해 평가된 바와 같은 상기도 증상의 중증도 및 지속기간
- 기준선으로부터 인플루엔자 백신접종 후 4 주까지의 적혈구응집 억제 (HI) 기하 평균 역가 (GMT)의 변화
- 의료 기록의 검토에 의해 평가된 바와 같은, 연구의 제 16 주 또는 제 24 주까지 감염 관련 증상으로 인한 건강 관리 제공자에의 방문 수; 감염을 평가하기 위해 수행된 CXR 의 총 수; 감염에 대해 처방된 항생제의 총 수; 감염으로 인한 ED 에의 방문 총 수; 및 감염으로 인한 입원의 총 수

[0243]

- 6 분 보행 시험 (GMWT)에 의해 평가된 바와 같은 신체 기능의 개선에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위함
- 악력에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위함
- 심장 기능에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위함
- 호흡곤란 지각에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위함
- 혈액 중 유전자 발현 및 순환 바이오마커에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001 과의 조합의 효과를 탐구하기 위함
- GMWT 의 기준선으로부터 제 16 주까지의 변화
- 악력계에 의해 평가된 바와 같은 악력의 기준선으로부터 제 16 주까지의 변화
- 심장초음파에 의해 평가된 바와 같은 심장 기능의 기준선으로부터 제 16 주까지의 변화.
- GMWT 전 및 후에 실시된 설문지에 의해 평가된 바와 같은 호흡곤란 지각의 기준선으로부터 제 16 주까지의 변화
- 전혈 중 유전자 발현 및 혈청 중 가용성 바이오마커의 기준선으로부터 제 16 주까지의 변화

[0244]

[0245]

연구 설계

[0246]

이는 불안정한 의학적 상태가 없는 고령 대상체에서 위약과 비교하여 2가지 용량의 BEZ235 단독 또는 RAD001과 의 조합의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한, 24주 무작위화, 맹검, 위약-대조, 병행-군, 용량 발견 2-단계 적응 설계 연구이다. 대상체는, 이들이 ≥ 85 세 또는 ≥ 65 세이고 현재 흡연자이거나 기저 COPD, 천식, 만성 기관지염, T2DM 또는 CHF를 갖는 것으로 정의된 바와 같은 호흡기도 감염의 증가된 위험을 갖고/거나, RTI 로 인해 지난 해에 입원하였거나 응급실에서 평가된 경우에 포함될 수 있다. 연구는 6주 스크리닝 기간, 4주 준비 기간, 16주 치료 기간 및 8주 추적 기간으로 구성될 것이다.

[0247]

연구 기간: 각각의 대상체에 대한 총 계획된 연구 지속기간은 무작위화로부터 마지막 추적 방문까지 최대 24주 이고 (도 3-1); 연구 치료는 16주 동안 이루어진다.

[0248]

스크리닝 기간: 스크리닝 방문 (기준선/무작위화 전 최대 6주) 동안, 대상체는 포함/배제 기준에 기초하여 시험에 참여하기 위한 적격성에 대해 평가될 것이다.

[0249]

준비 기간: 준비 기간 (기준선/무작위화 전 최대 4주) 동안, 스크리닝 방문 동안에 적격성 기준을 충족한 대상체가 연구에 등록될 것이며, 이들은 클리닉에 들어오고 대상체가 손 악력 시험 및 6-분 보행 시험 (GMWT)에 친숙해짐으로써 기준선 방문에서 시험 가변성을 감소시키기 위해 이러한 시험을 받을 것이다. 대상체는 또한 6 MWT 전후에 호흡곤란 설문지를 실시할 것이다. 추가로, 준비 기간 동안 대상체는 심장 기능을 평가하기 위해 기준선 심장초음파검사를 받을 것이다.

[0250]

맹검 치료 단계: 파트 1 (남반구 또는 북반구에서 수행됨)

[0251]

치료 단계 (16주): 기준선 방문 (방문 3)에서, 적격 대상체는 1:1:1의 비로 다음 3개의 치료군 중 1개로 무작위화될 것이다:

[0252]

(1) BEZ235 5 mg 매일

[0253]

(2) BEZ235 10 mg 매일

[0254]

(3) 매칭 위약 매일

- [0255] 대상체는 연구 약물로 16주 동안 치료될 것이다. 총 대략 168명의 대상체 등록을 위해 각각의 치료군에 대략 56명의 대상체가 등록될 것이다. 대략 10% 중퇴율이 존재할 것으로 가정되어, 대략 150명의 대상체가 연구의 파트 1을 완료하게 된다 (각각의 부문의 대략 50명의 대상체). 중퇴율이 10% 초과인 경우, 대체자가 등록될 수 있다.
- [0256] 기준선 방문에서, 대상체는 임상 평가를 받을 것이고, 기준선 안전성 평가, EAST (IgE 수준) 및 바이오마커 평가를 위해 혈액이 채취될 것이다. 아직 계절성 인플루엔자 백신을 받지 않은 대상체는 인플루엔자 역가가 채취될 것이다. 대상체는 또한 기준선 방문에서 악력, 6MWT 및 6 MWT 전후에 전체 호흡곤란 설문지를 실시할 것이다. 이어서, 대상체는 클리닉에서 연구 약물의 제1 용량을 제공받을 것이고, 연구 약물과 함께 가정으로 보내질 것이다. 대상체는 또한 기준선 방문으로부터 다이어리와 함께 가정에 보내질 것이다. 대상체는 매일 가정에서 투여된 연구 의약의 시간 및 캡슐 수를 다이어리에 기록하도록 지시받을 것이다. 대상체는 또한 방문 사이에 발생하는 임의의 감염 증상을 다이어리에 기록하도록 지시받을 것이다. 마지막으로, 대상체는 또한 약식 위스콘신 상부 호흡기 증상 조사서 (WURSS-21)와 함께 가정에 보내질 것이며, 이들이 상기도 감염의 증상이 발생한 경우 그 증상이 해소될 때까지 매일 작성하도록 지시받을 것이다.
- [0257] 대상체가 연구 약물을 1주 동안 취한 후, 제1 주의 연구 약물의 내약성이 우수하였는지를 확인하기 위해 대상체와 현장 사이에 전화 통화가 이루어져야 한다. 연구 약물이 제1 주의 연구 약물 치료 동안 내약성이 없는 경우, 조사자는 resTORbio 메디칼 모니터(Medical Monitor)와의 논의 후 연구 약물을 중단할 수 있다.
- [0258] 연구 약물이 계속 내약성이 우수한 경우, 대상체는 연구 약물로 16주 동안 치료될 것이며, 그 동안 이들은 처음 8주 동안은 2주마다 (제2주, 제4주, 제6주 및 제8주 방문), 이어서 마지막 8주 동안은 4주마다 (제12주 및 제16주 방문) 클리닉에 복귀하여 임상 평가를 받고 안전성 평가를 위해 혈액이 채취될 것이다. 혈액은 또한 제4주, 제6주 및 제8주 방문에서 PK 평가를 위해 채취될 것이다. 혈액은 기준선 및 제6주, 제16주 및 제24 방문에서 바이오마커 평가를 위해 채취될 것이다. 현장은 대상체가 지시받은 대로 연구 약물을 취하고 있는지 및 연구 약물이 계속 내약성이 우수한지를 확인하기 위해 연구 동안 매주 2회 전화로 또는 현장 방문으로 대상체와 접촉할 것이다. 현장은 또한 각각의 접촉 동안 호흡기도 감염 설문지를 실시하고, 2회 이상의 호흡기도 감염 증상 또는 1회 이상의 비-호흡기도 감염 증상이 발생한 대상체에게, 조사자가 이들을 평가할 수 있도록 가능한 한 빨리 예정에 없던 방문을 위해 들어올 것을 지시할 것이다.
- [0259] 감염 증상으로 인해 예정에 없던 방문을 위해 현장에 온 대상체는 조사자에 의해 평가될 것이며, 이는 연구 작업 매뉴얼에 기재된 바와 같이 감염 조사자 워크시트 상에 감염의 관련 징후 및 증상을 캡처할 것이다. RTI의 증상을 갖는 대상체는 클리닉에서 비인두 스왑이 취해질 것이다. 대상체가 예정에 없던 방문을 위해 현장으로 복귀할 수 없거나 그러할 의향이 없는 경우, 조사자는 대상체에게 통화하여, 전화로 감염 조사자 워크시트를 완성하고, 대상체가 그의 다음 방문을 위해 들어올 때 비인두 스왑을 수득할 수 있다. 모든 감염에 대해 적절한 의료 관리가 제공될 것이다. 추가의 의료 관리를 필요로 하는 대상체는 그의 건강관리 제공자 또는 지시된 경우 병원에 맡겨질 수 있다.
- [0260] 연구 동안 그의 일상적인 건강 관리의 일부로서 계절성 인플루엔자 백신을 투여받는 대상체는 인플루엔자 역가가 채취되도록 인플루엔자 백신접종 대략 4주 후 예정에 없던 방문을 위해 현장으로 복귀하도록 요청받을 것이다.
- [0261] 연구 약물 치료 16주 후에, 대상체는 안전성 실험 및 바이오마커 평가를 위해 혈액이 채취될 것이고, 반복적인 악력 평가, 6MWT를 받을 것이고, 제16주 방문에서 6MWT 전후에 호흡곤란 설문지를 완성할 것이다. 대상체는 또한 16주의 연구 약물 치료를 완료한 후 반복적인 심장초음파를 받을 것이다.
- [0262] 치료후 추적 기간 (8주): 모든 대상체는 그의 마지막 용량의 연구 약물 후 8주 동안 추적될 것이고, 이 시간 동안 이들은 발생하는 임의의 감염을 그의 다이어리에 계속 기록하도록 지시받을 것이다. 현장은 계속 매주 2회 대상체에게 통화하여 호흡기 증상 설문지를 위한 매주 2회 접촉을 실시할 것이다. 2회 이상의 호흡기도 감염 증상 또는 1회 이상의 비-호흡기도 감염 증상이 발생한 대상체는, 상기 기재된 바와 같이 조사자가 이들을 평가할 수 있도록 가능한 한 빨리 예정에 없던 방문을 위해 들어올 것을 지시받을 것이다. 호흡기도 감염 증상을 갖는 대상체는 호흡기 바이러스 PCR을 위해 비인두 스왑이 취해질 것이다. 추가의 세부사항은 연구 작업 매뉴얼에 제공된다.
- [0263] 연구 종료 제24주 방문에서, 대상체는 전체 신체 검사를 받을 것이고, 안전성 실험 및 바이오마커 평가를 위해 혈액이 채취될 것이고, 반복적인 악력 평가, 6MWT를 받을 것이고, 6MWT 전후에 호흡곤란 설문지를 완성할 것이

다.

- [0264] 제24주 방문에서 또는 그 후에, 조사자는 대상체의 의료 기록을 검토하여 연구 데이터베이스에 캡처되지 않은 추가의 감염이 발생하였는지 여부를 결정할 것이다. 캡처되지 않은 감염에 관한 정보는 적절한 조사자 감염 위크시트 상에 기록될 것이다.
- [0265] 연구 약물과 관련된 것으로 간주되고 추적 기간의 종료시에 해소 또는 안정화되지 않은 의학적으로 중요한 실험실 이상 또는 의학적으로 중요한 AE가 발생한 환자는, 이들 사건이 해소 또는 안정화될 때까지 계획된 치료후 추적 기간을 지나서도 추적될 것이다. 연구 완료 시에 이들 사건이 해소되지 않은 경우, 이들은 데이터베이스에 "진행중"으로 캡처되어야 한다.
- [0266] 중간 분석 (IA): IA는 파트 1에서 무작위화된 적어도 120명의 대상체가 제16주 방문을 완료하였을 때 수행될 것이다. 비-맹검 데이터 모니터링 위원회 (DMC)는 IA의 결과를 검토할 것이고, 연구에 대한 권고안을 만들 것이다. 중간 분석에서의 가능한 결정은 다음과 같다:
- [0267] - 무익성으로 인해 BEZ235 단독요법 투여 부문의 연구를 중지할지 또는 파트 2에서 1 또는 2개의 BEZ235 치료 부문으로 계속할지 여부;
- [0268] - 파트 1 동안의 호흡기도 감염률에 기초하여 연구를 크기조정할지 여부;
- [0269] - 파트 1로부터의 안전성 데이터 및 호흡기도 감염률 데이터에 기초하여 치료 지속기간을 변화시킬지 여부; 및/또는
- [0270] - 추가의 PK 샘플링이 필요한지 여부 및/또는 PK 샘플링 요법이 단순화될 수 있는지.
- [0271] 파트 2 (파트 1과 반대 반구에서 수행됨): 파트 2에서, 스크리닝 방문 동안 적격성 기준을 충족한 310-430명의 대상체가 연구에 등록될 것이다. 이들 대상체는 위약, 파트 1로부터 0, 1 또는 2가지 용량의 BEZ235, 및 5 mg 또는 10 mg BEZ235 + RAD001 0.1 mg으로 무작위화될 것이다. 파트 1에서의 경우와 동일한 절차가 파트 2에서 스크리닝, 준비, 치료 및 치료후 추적 기간 동안 적용될 것이다.

[0272] 도 3-1 연구 설계:

표 1. 파트 1

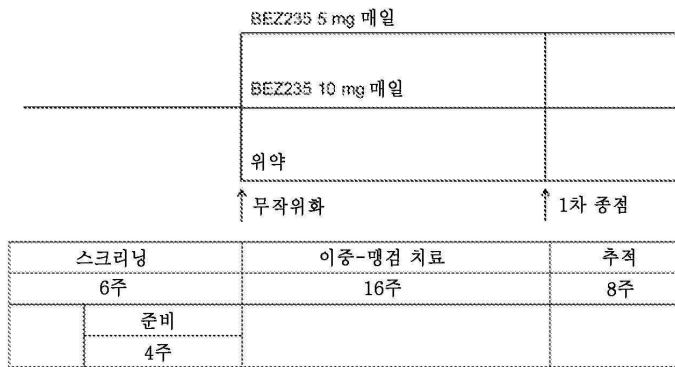
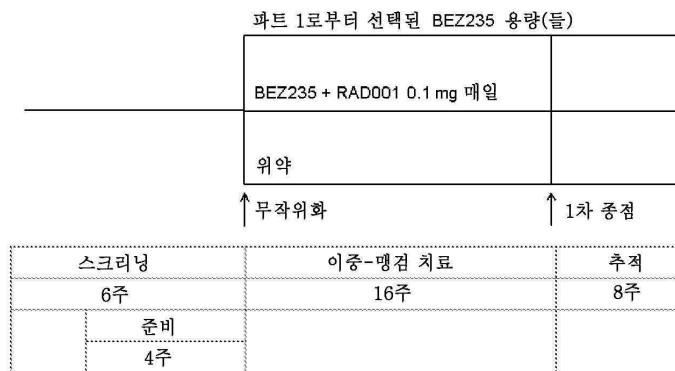


표 2. 파트 2



[0273]

[0274]

연구 설계에 대한 근거: 본 연구는 비편향 방식으로 효능, 내약성 및 안전성 데이터를 획득하고 조사된 약물의 용량-반응 특징을 결정하기 위한 표준 무작위화 맹검 위약-대조 병행-군 연구로서 설계된다. 준비 기간은 기준 선 심장초음파를 획득하고 대상체가 6MWT 및 손 악력 평가에 친숙해지도록 하기 위해 포함된다. 파트 1 및 2에서의 16주의 치료는 각각의 반구에서 겨울 감기 및 플루 계절 동안 RTI의 임상적으로 의미있는 감소를 일으키기에 충분한 것으로 간주된다. 마지막 8주의 연구는 대상체가 연구 약물 치료를 중단한 후에 RTI의 감소가 지속되는지 여부에 관한 정보를 제공할 것이다. PK 샘플은 연구 약물이 정상 상태 수준에 도달한 후 PK의 특징화를 가능하게 하기 위해 제4주, 제6주 및 제8주 방문에서의 모든 대상체에서 획득될 것이다.

[0275]

연구 집단: 노파르티스에 의해 수행된 2개의 이전 임상 시험 (CRAD002X2202 및 CBEZ235Y2201)으로부터의 데이터는 저용량의 BEZ235 및/또는 RAD001을 사용한 ≥ 65 세 고령 대상체의 6주 치료가 안정하고 RTI의 발생률을 감소시켰다는 것을 시사한다. BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합의 위험/이익은 RTI-관련 이환율 및 사망률의 증가된 위험을 갖는 고령 대상체에서 가장 유리할 수 있다. 따라서, 현행 연구에서, 본 발명자들은 하기 조건 중 하나를 갖는 것으로 규정되는, RTI-관련 이환율 및 사망률의 증가된 위험을 갖는 것으로 간주되는 고령 대상체를 등록할 것이다:

[0276]

- 연령 ≥ 85 세

[0277]

- 다음을 갖는 연령 ≥ 65 세:

[0278]

- 천식

[0279]

- COPD 골드 부류 I 또는 II

[0280]

o 기관지확장제후 $FEV_1/FVC < 0.70$ 및 $FEV_1 \geq 50\%$ 예측

[0281]

- 만성 기관지염

- [0282] - T2DM
- [0283] - CHF 뉴욕 심장 학회 기능성 분류 I-II
- [0284] o 무증상 또는 경도 증상 (숨가쁨 및/또는 험심증) 및 정상 활동 동안 약간의 제한
- [0285] - 현재 흡연자
- [0286] - 이전 12개월 동안 RTI로 인한 1회 이상의 응급실 방문 또는 입원
- [0287] 추가의 포함 기준:
- [0288] 여성은 폐경후여야 한다. 여성이 적절한 임상 프로파일 (예를 들어 적절한 연령, 혈관운동 증상의 이력)과 함께 12개월의 자연 (자발성) 무월경이 있었거나 또는 적어도 6주 전에 외과적 양측 난소절제술 (자궁절제술과 함께 또는 그 없이), 전체 자궁절제술 또는 난관 결찰을 받은 경우, 이들은 폐경후이고 가임이 아닌 것으로 간주된다. 난소절제술 단독의 경우에, 단지 여성의 생식 상태가 추적 호르몬 수준 평가에 의해 확인된 경우에만 그녀가 가임이 아닌 것으로 간주된다.
- [0289] 가임 파트너를 갖는 성적으로 활성인 남성 대상체는 연구 약물을 받고 있는 동안 및 연구 약물을 중지한 후 1주 동안 콘돔을 기꺼이 착용해야 하고, 이 기간에 아이의 아버지가 아니어야 한다. 콘돔은 또한 정액을 통한 약물의 전달을 방지하게 위해 정관수술한 남성에서도 사용이 요구된다.
- [0290] 스크리닝 및 기준선에서, 대상체가 적어도 3분 동안 휴식한 후 착석 위치에서 활력 징후 (수축기 및 확장기 혈압, 맥박수 및 호흡률)가 평가될 것이다. 활력 징후는 하기 범위 내에 있어야 한다:
- [0291] ● 35.0-37.5℃의 구강 또는 고막 체온
- [0292] ● 수축기 혈압, 90-160 mm Hg
- [0293] ● 확장기 혈압, 50-95 mm Hg
- [0294] ● 맥박수, 40 - 95 bpm
- [0295] 활력 징후가 이들 범위 밖에 있는 경우, 조사자는 최대 2개의 추가의 판독치를 취득하여, 최대 3회 연속 평가가 이루어지도록 할 수 있다. 적어도 마지막 세트의 판독치는 대상체가 자격을 얻기 위해 상기 제공된 범위 내에 있어야 한다.
- [0296] 대상체는 적어도 40 kg의 체중을 가져야 한다.
- [0297] 대상체는 조사자와 잘 통신할 수 있어야 하며, 연구 요건을 이해하고 따라야 한다.
- [0298] 연구 결과는 여러 방법을 사용하여 정량화될 수 있다. 예를 들어, 결과는 감염의 총 수를 대상체의 총 수로 나눴으로써 계산된 바와 같은 특정 기간 동안의 감염률을 조사함으로써 정량화될 수 있다. 대안적으로, 연구 결과는 특정 기간 동안 1회 이상의 감염을 갖는 대상체의 백분율을 조사함으로써 정량화될 수 있다.
- [0299] 1차 종점: 연구의 1차 종점은 RTI가 고령자에서 유의한 이환율 및 사망률을 유발하기 때문에 16주의 연구 약물 치료 동안 1회 이상의 RTI를 경험한 대상체의 백분율의 감소이다 (Millett et al. 2013).
- [0300] 2차 종점: 2차 종점으로서, 24주 (연구 약물 치료를 받는 16주, 이어서 연구 약물 치료를 중단한 8주) 동안 1회 이상의 RTI를 경험한 대상체의 백분율을 평가하여 고령 대상체가 연구 약물 중단 후에도 계속 감소된 호흡기도 감염률을 갖는지를 결정할 것이다.
- [0301] 고령자에서의 대부분의 호흡기도 감염이 바이러스에 의해 야기되기 때문에 (Jain et al. 2015), 실험실-확인된 바이러스 호흡기도 감염의 발생률 (비인두 스왑의 호흡기 바이러스 PCR에 의해 결정됨)에 대한 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합의 효과는 대상체가 연구 약물을 받는 16주 동안 평가될 것이다.
- [0302] 추가의 2차 종점으로서, 단독으로 또는 RAD001과의 조합으로 제공된 BEZ235의 약동학 (PK)이 평가될 것이다.
- [0303] 탐색적 종점: 탐색적 종점으로서, RTI의 발생률에 대한 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합의 효과를 고령자의 특정 하위세트에서 탐구하여 효능이 하위군들 사이에서 달라지는지를 결정할 것이다.
- [0304] 모든 감염의 발생률 뿐만 아니라 기준선으로부터 제16주 또는 제24주까지의 UTI의 발생률에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합의 효과가 또한 탐구될 것이며, 이는 임상 시험 CBEZ235Y2201에서 6주 동

안 매일 BEZ235 10 mg 또는 매일 BEZ235 10 mg 플러스 RAD001 0.1 mg의 조합으로 치료된 고령 대상체가 모든 감염률의 유의한 감소 뿐만 아니라 연구 약물 투여 후 다음 해에 걸쳐 UTI율의 감소를 나타냈기 때문이다.

[0305] 추가의 탐색적 종점으로서, 상기도 증상의 지속기간 및/또는 중증도에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합의 효과가 WURSS-21 조사서를 사용하여 평가될 것이다.

[0306] CBEZ235Y2201의 결과는 인플루엔자 백신접종에 대한 고령 지원자의 반응이 인플루엔자 백신을 투여받기 2주 전에 저용량 BEZ235와 RAD001과의 조합의 6주 과정을 받았을 때 증진되었다는 것을 나타냈다. 따라서, 탐색적 종점으로서, 인플루엔자 백신접종에 대한, 위약과 비교한 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합의 효과가, 연구 동안 그의 일상적인 건강 관리의 일부로서 인플루엔자 백신을 받은 대상체에서 평가될 것이다.

[0307] BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합에 의한 mTOR 억제제는 단지 면역 기능을 개선시키고 감염률을 감소시키는 것을 넘어서 항-노화 효과를 가질 수 있다. 본 발명자들의 이전 임상 시험에서, 6주 동안 매일 BEZ235 10 mg 및 RAD001 0.1 mg의 조합으로 치료된 대상체의 하위세트에서 연구 약물을 받는 동안 에너지의 증가를 자발적으로 보고하였지만, 위약으로 치료된 대상체는 그렇지 않았다. 추가로, mTOR 억제제인 라파마이신으로 처리된 고령 마우스는 위약-처리 대조군과 비교하여 증가된 신체 활동 및/또는 약력을 갖는 것으로 나타났다 (Flynn et al. 2013). 따라서, 추가의 탐색적 종점으로서, 본 발명자들은 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합이 약력 및/또는 6MWT에 의해 평가된 바와 같은 지구력을 증가시키는지 여부를 평가할 것이다.

[0308] 또한, mTOR 억제제는 고령 마우스에서 심장 기능을 개선시키는 것으로 보고되었다 (Flynn et al. 2013). 따라서, 추가의 탐색적 종점으로서, 본 발명자들은 위약과 비교하여 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합이 기준선에 비해 제16주에서 심장초음파검사에 의해 평가시 심장 기능을 개선시키는지 결정할 것이다.

[0309] 최종 탐색적 종점으로서, 전혈 중 유전자 발현 및 혈청 단백질체학에 대한 BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합의 효과를 평가하여, BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합이 면역 기능을 개선시킬 수 있고/거나 노화 생물학에 영향을 미칠 수 있는 메커니즘을 추가로 설명할 것이다.

[0310] 용량/요법, 투여 경로 및 치료 지속기간에 대한 근거: 노파르티스 임상 연구 CBEZ235Y2201에서, 모든 mTOR 억제제 투여 요법 (BEZ235 10 mg 매일, RAD001 0.5 mg 또는 0.1 mg 매일, 및 BEZ235 10 mg 매일 플러스 RAD001 0.1 mg 매일)은 내약성이 우수하였고, 고령 대상체가 연구 약물 치료를 받은 6주 동안 호흡기도 감염의 발생률을 50-60% 감소시켰다. 추가로, 매일 BEZ235 10 mg 및 RAD001 0.1 mg의 조합은 인플루엔자 백신접종에 대한 반응을 유의하게 개선시켰다. 현행 연구에서, 본 발명자들은 이들 발견을 확장시켜, BEZ235 단독 또는 RAD001과의 조합이 호흡기도 감염률이 가장 높을 때인 각각의 반구에서의 겨울 감기 및 플루 계절 동안 고령 대상체가 더 긴 16주 지속기간 동안 치료되는 경우에 호흡기도 감염의 발생률을 감소시키는지 결정할 것이다. 본 발명자들은 또한 매일 BEZ235 5 mg 대 10 mg의 안전성 및 효능을 비교함으로써 BEZ235에 대한 최소 유효 용량 수준을 조사할 것이다. 매일 BEZ235 10 mg은 임상 연구 CBEZ235Y2201에서 호흡기도 감염 및 총 감염 둘 다의 감소와 연관되었기 때문에 현행 연구에서의 용량으로서 선택되었다. 매일 BEZ235 5 mg은 모델링 및 시뮬레이션에 의해 S6K 인산화를 단지 10% 억제하는 것으로 예측되므로, 치료량 미만일 수 있고, 현행 연구에서 최소로 효과적인 용량으로 확립될 수 있다. 본 발명자들은 BEZ235 10 mg 초과 내지 BEZ235 10 mg 1일 2회까지의 용량을 시험할 것이며, 이는 이전 임상 연구에서의 BEZ235의 PK 가변성이 25 mg 이상의 용량에서 높았기 때문이다. 따라서, 본원에서 고려되는 특정 투여 요법은, 예를 들어 1일 2회 10 mg BEZ235의 투여를 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 투여 요법은, 예를 들어 1일 2회 10 mg BEZ235 단독 (즉, RAD001 부재) 또는 RAD001과의 조합, 예를 들어 1일 용량 0.1 mg RAD001과의 조합의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 고려되는 투여 요법은 약 0.015 mg 내지 약 0.1 mg 범위의 양의 RAD001을 매일 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 약 0.015 mg 내지 약 0.1 mg 범위의 양의 RAD001은 소정 양의 BEZ235와 조합되어 투여된다.

[0311] 참고문헌

1. Iob, A. *et al.* Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy, *Epidemiol. Infect.* 133, 687-693 (2005).
2. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 2015 Feb;15(2):87-103. doi: 10.1038/nri3787. Review.
3. Laplante M & Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 149, 274-93 (2012).
4. Lamming DW, *et al.* Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* 335 1638-43 (2012).
5. Lamming DW, *et al.* Depletion of Rictor, an essential protein component of mTORC2, decreases male lifespan. *Aging Cell.* 13, 911-7 (2014).
6. Dominick G, Berryman DE, List EO, Kopchick JJ, Li X, Miller RA, Garcia GG. Regulation of mTOR activity in Snell dwarf and GH receptor gene-disrupted mice. *Endocrinology.* 2015 Feb;156(2):565-75. doi: 10.1210/en.2014-1690. Epub 2014 Dec 2.
7. Feldman ME, Apsel B, Uotila A, Loewith R, Knight ZA, Ruggero D, Shokat KM. Active-site inhibitors of mTOR target rapamycin-resistant outputs of mTORC1 and mTORC2. *PLoS Biol.* 2009 Feb 10;7(2):e38.

[0312]

8. Nyfeler B, Chen Y, Li X, Pinzon-Ortiz M, Wang Z, Reddy A, Pradhan E, Das R, Lehár J, Schlegel R, Finan PM, Cao ZA, Murphy LO, Huang A. RAD001 enhances the potency of BEZ235 to inhibit mTOR signaling and tumor growth. *PLoS One.* 2012;7(11):e48548. doi: 10.1371/journal.pone.0048548. Epub 2012 Nov 14.
9. Serra V, Markman B, Scaltriti M, Eichhorn PJ, Valero V, Guzman M, Botero ML, Llonch E, Atzori F, Di Cosimo S, Maira M, Garcia-Echeverria C, Parra JL, Arribas J, Baselga J. NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations. *Cancer Res.* 2008 Oct 1;68(19):8022-30. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1385.
10. Nyfeler B, Bergman P, Triantafellow E, Wilson CJ, Zhu Y, Radetich B, Finan PM, Klionsky DJ, Murphy LO. Relieving autophagy and 4EBP1 from rapamycin resistance. *Mol Cell Biol.* 2011 Jul;31(14):2867-76. doi: 10.1128/MCB.05430-11. Epub 2011 May 16.
11. Harari D, Orr I, Rotkopf R, Baranzini SE, Schreiber G. A robust type I interferon gene signature from blood RNA defines quantitative but not qualitative differences between three major IFN β drugs in the treatment of multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2015 Jun 1;24(11):3192-205. doi: 10.1093/hmg/ddv071.
12. Bitto A, Ito TK, Pineda VV, LeTexier NJ, Huang HZ, Sutlief E, Tung H, Vizzini N, Chen B, Smith K, Meza D, Yajima M, Beyer RP, Kerr KF, Davis DJ, Gillespie CH, Snyder JM, Treuting PM, Kaeberlein M. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *Elife.* 2016 Aug 23;5. pii: e16351. doi: 10.7554/eLife.16351.
13. C. Chen, Y. Liu, Y. Liu, P. Zheng. mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells, *Sci. Signal.* 2, ra75 (2009).
14. Ewald CY, Landis JN, Porter Abate J, Murphy CT, Blackwell TK. Dauer-independent insulin/IGF-I-signalling implicates collagen remodelling in longevity. *Nature.* 2015 Mar 5;519(7541):97-101.

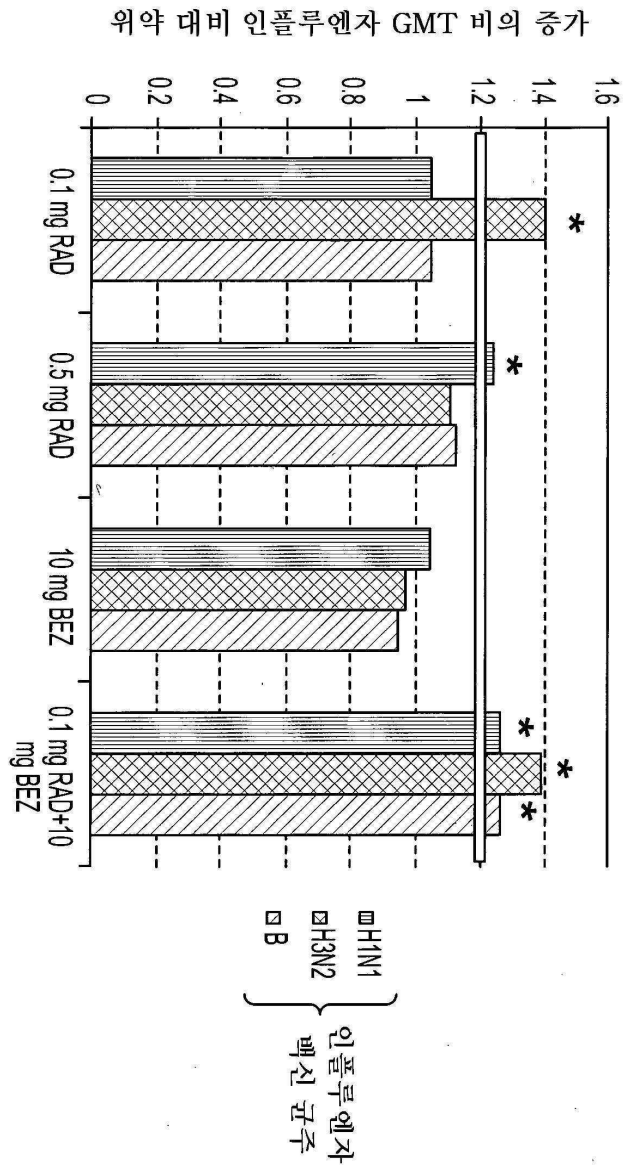
[0313]

- [0314] 열거된 실시양태
- [0315] 제1 실시양태에서, 본 발명은 (a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이며, 여기서 환자는 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합을 투여하지 않은 환자보다 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 방법이다.
- [0316] 제2 실시양태에서, 본 발명은 환자의 선천성 면역이 증진되는 것인 제1 실시양태에 따른 방법이다.
- [0317] 제3 실시양태에서, 본 발명은 항원-특이적 면역이 증진되지 않는 것인 제1 또는 제2 실시양태에 따른 방법이다.
- [0318] 제4 실시양태에서, 본 발명은 적어도 1종의 인터페론-유도 유전자 (ISG)가 상향조절되는 것인 제2 실시양태에 따른 방법이다.
- [0319] 제5 실시양태에서, 본 발명은 감염이 요로 감염; 또는 치아 또는 잇몸의 감염인 제1 내지 제4 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0320] 제6 실시양태에서, 본 발명은 감염이 호흡기도 감염인 제1 내지 제4 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0321] 제7 실시양태에서, 본 발명은 감염이 바이러스 감염인 제1 내지 제4 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0322] 제8 실시양태에서, 본 발명은 환자가 고령인 제1 내지 제7 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0323] 제9 실시양태에서, 본 발명은 환자가 적어도 65세인 제1 내지 제8 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0324] 제10 실시양태에서, 본 발명은 환자가 적어도 75세; 또는 적어도 85세인 제1 내지 제9 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0325] 제11 실시양태에서, 본 발명은 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합이 환자에게 최대 연속 약 6주 동안 투여되는 것인 제1 내지 제10 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0326] 제12 실시양태에서, 본 발명은 환자가 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 약 1일에서 약 1년까지 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 제11 실시양태에 따른 방법이다.
- [0327] 제13 실시양태에서, 본 발명은 환자가 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 적어도 1개월 동안 내지 약 1년까지 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 제11 실시양태에 따른 방법이다.
- [0328] 제14 실시양태에서, 본 발명은 환자가 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 적어도 3개월 동안 내지 약 1년까지 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 제11 실시양태에 따른 방법이다.
- [0329] 제15 실시양태에서, 본 발명은 환자가 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염, BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 조합의 투여 후 적어도 6개월 동안 계속 감염으로 인한 질병을 더 적게 경험하는 것인 제11 실시양태에 따른 방법이다.
- [0330] 제16 실시양태에서, 본 발명은 환자가 단독요법으로서 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 것인 제1 내지 제15 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0331] 제17 실시양태에서, 본 발명은 환자가 단독요법으로서 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 것인 제1 내지 제15 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0332] 제18 실시양태에서, 본 발명은 환자가 조합 요법으로서 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 둘 다 투여받는 것인 제1 내지 제15 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0333] 제19 실시양태에서, 본 발명은 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 환자의 약동학적 AUC 가변성이 더 고용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여받는 환자보다 더 낮은 것인 제1 내지 제16 또는 제18 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.

- [0334] 제20 실시양태에서, 본 발명은 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염이 중성 형태인 제1 내지 제15, 제17 또는 제18 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0335] 제21 실시양태에서, 본 발명은 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염이 모노토실레이트 염인 제1 내지 제16 또는 제18 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0336] 제22 실시양태에서, 본 발명은 0.01 - 0.2 mg의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는, 제1 내지 제15 또는 제17 내지 제21 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0337] 제23 실시양태에서, 본 발명은 1 - 50 mg의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는, 제1 내지 제16 또는 제18 내지 제22 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0338] 제24 실시양태에서, 본 발명은 대상체가 면역손상된 대상체인 제1 내지 제23 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0339] 제25 실시양태에서, 본 발명은 대상체가 손상된 면역 반응을 갖는 것인 제1 내지 제24 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0340] 제26 실시양태에서, 본 발명은 대상체가 면역노쇠된 대상체인 제1 내지 제25 실시양태 중 어느 하나에 따른 방법이다.
- [0341] 제27 실시양태에서, 본 발명은 (a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 적어도 1종의 인터페론-유도 유전자 (ISG)를 상향조절하는 방법이다.
- [0342] 제28 실시양태에서, 본 발명은 (a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 세포외 매트릭스 재형성에 수반되는 적어도 1종의 단백질을 상향조절하는 방법이다.
- [0343] 제29 실시양태에서, 본 발명은 세포외 매트릭스 재형성에 수반되는 단백질이 적어도 약 1주; 적어도 약 2주; 적어도 약 3주; 또는 적어도 약 6주 동안의 치료 후 유의하게 상향조절되는 것인 제28 실시양태의 방법이다.
- [0344] 제30 실시양태에서, 본 발명은 (a) 저용량의 RAD001 또는 그의 제약상 허용되는 염; (b) 저용량의 BEZ235 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는 (c) 그의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이상 세포외 매트릭스 재형성과 연관된 질환 또는 상태를 치료하는 방법이다.
- [0345] 제31 실시양태에서, 본 발명은 이상 세포외 매트릭스 재형성과 연관된 질환 또는 상태가 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전, 만성 심부전, 사구체신병증, 피부 노화, NASH, 간염 섬유증/간경변증, 특발성 폐 섬유증을 포함한 폐 섬유증, 노화-관련 건 기능장애/강직, 골관절염을 포함한 관절염, 근육감소증, 골수섬유증, 골수이형성증, 혈액 뇌 장벽의 노화-관련 기능장애, 당뇨병성 신병증, 아테롬성동맥경화증, 또는 상처 치유로부터 선택된 것인 제30 실시양태의 방법이다.

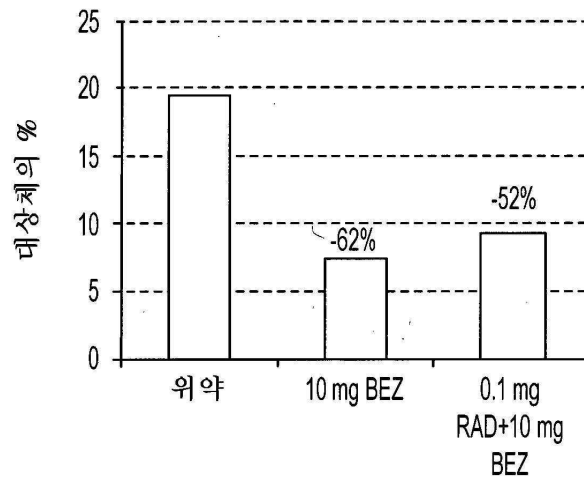
도면

도면1

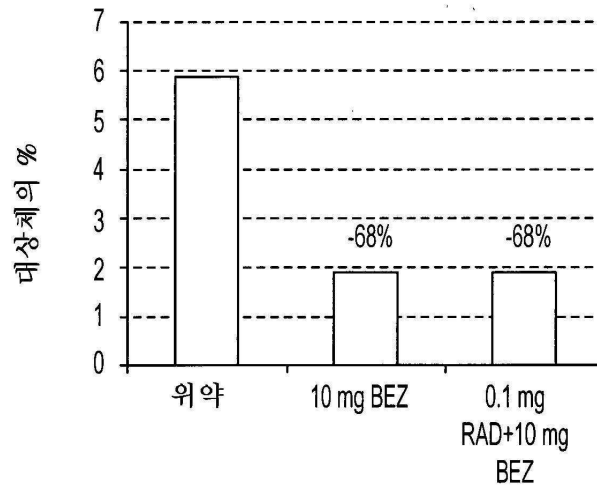


도면2

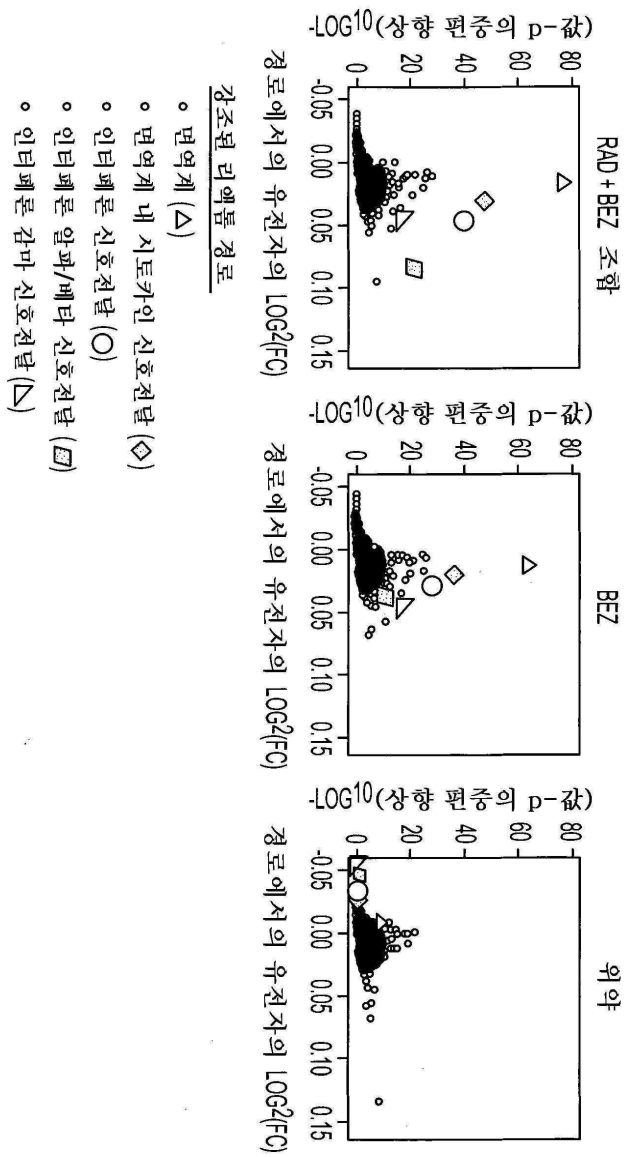
모든
호흡기도
감염



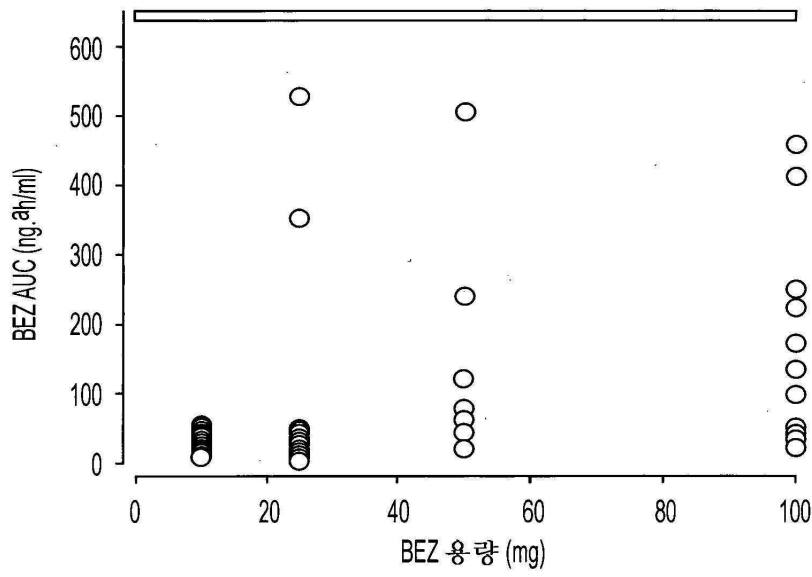
중간
중증도의
감염



도면3



도면4



도면5

