



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0052331
(43) 공개일자 2020년05월14일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 39/395 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7009866</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년09월11일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년04월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/056928</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/053591
국제공개일자 2019년03월21일</p> <p>(30) 우선권주장
62/557,929 2017년09월13일 미국(US)
62/647,088 2018년03월23일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 4002 바젤</p> <p>(72) 발명자
음포푸, 세파드
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아
게 내</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상영</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 알코올성 간염의 치료를 위한 IL-1B 결합 항체의 용도

(57) 요약

본 발명은 게보키주맙 또는 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맙을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 방법에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맙(canakinumab)을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전에 $80 \mu\text{mol}/\ell$ 초과 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 80 g/일 초과 또는 여성의 경우 60 g/일 초과 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 이력을 갖는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(Maddrey discriminant function; mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(Model for End-Stage Liver Disease; MELD) 스코어를 갖는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 카나키누맙의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 체중 kg 당 약 2 내지 5 mg의 카나키누맙의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 체중 kg 당 3 mg의 카나키누맙이 투여되는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 카나키누맙이 비경구, 적합하게는 정맥내 투여되는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 카나키누맙이 10 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누맙, 수크로스, 히스티딘 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 재구성된 제형으로 투여되고, 제형의 pH가 6.1 내지 6.9인 방법.

청구항 9

게보키주맙(gevokizumab)을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 대상체가 게보키주맙의 투여 전에 $80 \mu\text{mol}/\ell$ 초과 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 대상체가 게보키주맙의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 80 g/일 초과 또는 여성의 경우 60 g/일 초과 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 이력을 갖는 방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 게보키주맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수

(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 방법.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 게보키주맙의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 게보키주맙의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 방법.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙이 비경구 투여되는 방법.

청구항 15

체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맙을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누맙의 용도.

청구항 16

체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맙을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 카나키누맙의 용도.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전에 $80 \mu\text{mol}/\ell$ 초과와 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 용도.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 80 g/일 초과 또는 여성의 경우 60 g/일 초과와 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 이력을 갖는 용도.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 용도.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 카나키누맙의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 체중 kg 당 약 2 내지 5 mg의 카나키누맙의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 용도.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 체중 kg 당 3 mg의 카나키누맙이 대상체에 투여되는 용도.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 카나키누맙이 비경구, 적합하게는 정맥내 투여되는 용도.

청구항 23

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 카나키누맙이 10 내지 200 mg/mL 농도의 카나키누맙, 수크로스, 히스티딘 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 제구성된 제형으로 투여되고, 제형의 pH가 6.1 내지 6.9인 방법.

청구항 24

게보키주맙을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서

게보키주맵의 용도.

청구항 25

게보키주맵을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 게보키주맵의 용도.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 대상체가 게보키주맵의 투여 전에 $80 \mu\text{mol}/\ell$ 초과 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 용도.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 게보키주맵의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 $80 \text{ g}/\text{일}$ 초과 또는 여성의 경우 $60 \text{ g}/\text{일}$ 초과 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 이력을 갖는 용도.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 게보키주맵의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수 (mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 용도.

청구항 29

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 게보키주맵의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 게보키주맵의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 용도.

청구항 30

제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맵이 비경구 투여되는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 개시는 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 IL-1 β 결합 항체 카나키누맵(canakinumab) 및 게보키주맵(gevokizumab)의 신규한 용도 및 투여 요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 과도한 알코올 사용은 서방 세계에서 간 질환의 주요 원인이다. 알코올이 간을 손상시키는 기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, 만성 알코올 소비가 전염증성 사이토카인의 분비, 산화 스트레스, 지질 과산화 및 아세트알데히드 독성을 야기하여, 염증, 아폽토시스 및 결국 간 세포의 섬유증을 발생시킨다. 가장 널리 인지된 알코올성 간 질환 3단계는 알코올성 지방간 또는 알코올성 간 지방증, 알코올성 간염 및 알코올성 간경변이다. 폭음자의 적어도 80%는 지방증이 발생하고, 10 내지 35%는 알코올성 간염이 발생하고, 대략 10%는 간경변이 발생한다. 알코올성 지방간으로도 불리는 알코올성 간 지방증은, 영향을 받은 간세포 세포질의 대부분이 단일의 거대 크리클리 세라이드 폐색에 의해 큰 비울로 점유되어 있다는 특징이 있다. 이러한 상태는 급주로 되돌릴 수 있으나, 과도한 알코올 섭취가 지속되면 간경변으로 진행될 수 있다. 알코올성 간염은 알코올성 간 질환의 두 번째 주요 단계이며, 과도한 알코올 섭취로 인해 염증 및 괴사와 함께 지방증과 연관되며, 심각한 사망 위험을 갖는다. 알코올성 간경변은 알코올성 간 질환의 가장 심한 말기 단계이며, 섬유증을 특징으로 하며, 간 기능의 점진적인 상실을 초래한다.

[0003] IL-1 β 는 손상, 감염 및 염증에 반응하여 다양한 세포 유형, 특히 단핵구성 식세포에 의해 생성되는 전염증성 사이토카인이다. 알코올성 간 질환에서, IL-1 β 는 간 염증의 주요 원인인 것으로 나타났으며, 이는 대사 장애, 섬유발생, 별세포 활성화 및 문맥 고혈압을 유발한다. 따라서, IL-1 β 는 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 잠재적 치료 표적이다.

[0004] 현재, 알코올성 간염에 대한 권장된 치료 옵션은 프레드니솔론을 포함하나, 이러한 옵션은 높은 감염 발생의 위험이 있어 90일에 생존 이점을 발생시키지 않는다.

[0005] 따라서, 알코올성 간염의 결과를 예방하고/하거나 개선시키는 새로운 방법이 시급히 요구된다.

발명의 내용

[0006] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맵을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

[0007] 또 다른 양태에서, 본 발명은 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맵을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 카나키누맵에 관한 것이다.

[0008] 또 다른 양태에서, 본 발명은 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맵을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 카나키누맵의 용도에 관한 것이다.

[0009] 본 발명은 또한 대상체에 게보키주맵을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 발명은 게보키주맵을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제로서 사용하기 위한 게보키주맵에 관한 것이다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 게보키주맵을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 게보키주맵의 용도에 관한 것이다.

[0012] 본 발명의 추가 특징 및 장점은 하기 설명으로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 알코올성 간염은 비정상적인 실험실 검사가 질병의 유일한 지표인 가벼운 간염으로부터 황달(빌리루빈 축적으로 인한 황색 피부), 간성 뇌병증(간 부전으로 인한 신경계 기능장애), 복수(복부에 체액 축적), 출혈 식도 정맥류(식도의 정맥류), 비정상적인 혈액 응고 및 혼수상태와 같은 합병증을 갖는 중증 간 기능이상에 이를 수 있다. 환자가 음주를 중단하면 알코올성 간염은 되돌릴 수 있으나, 간염은 일반적으로 해결하는 데 몇 개월이 걸린다. 알코올성 간염은 간 손상형성 및 간경변을 유발할 수 있다. 간 조직학에 대한 전형적인 발견은 간세포 괴사 및 풍선모양 변성, 및 알코올성 맬로리 히알린 소체(섬유증을 나타내는 세포성 중간 필라멘트 단백질의 비정상적인 응집)를 포함한다. 담즙정체가 두드러진다. 질병의 중증도는 매드레이 판별 함수(Maddrey's discriminant function; mDF)(빌리루빈 및 프로트롬빈 시간을 기초로 함), 글래스고(Glasgow) 알코올성 간염 스코어(연령, 백혈구 수, 우레아, 프로트롬빈 시간 및 빌리루빈을 기초로 함) 또는 말기 간 질환 모델(Model for End Stage Liver Disease; MELD) 스코어(크레아티닌, 빌리루빈 및 INR을 기초로 함)에 따라 분류될 수 있다(Lucey *et al.* (2009) *N.Engl.J.Med.*, 360(26), 2758-2769; Vergis *et al.* (2017) *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1068-1077.e4). 알코올성 간염은 mDF가 32 이상인 경우 중증으로 분류된다.

[0014] 본 발명은 특히 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맵을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공한다.

[0015] 카나키누맵(국제일반명(INN) 번호 8836)은 W002/16436호에 개시되어 있으며, 이의 전체내용은 참조로서 본원에 포함된다. 카나키누맵은 IgG1/k 동형의 완전한 인간 모노클로날 항-인간 IL-1 β 항체이고, 이는 IL-1 β 유도 염증성 질병의 치료를 위해 상표명 Ilaris®로 승인되어 있다. 이는 인간 IL-1 β 에 결합하여 사이토카인과 이의 수용체의 상호작용을 차단하도록 설계된다. 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 및 기타 염증성 마커 수준을 낮추는 데 카나키누맵을 사용한 IL-1 β 매개 염증의 길항작용은 크리오피린-관련 주기적 증후군(Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome; CAPS) 및 류마티스 관절염을 갖는 환자에서 급성기 반응을 나타내었다.

[0016] 대상체에 게보키주맵을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법이 또한 제공된다.

[0017] 게보키주맵(XOMA-052)은 IL-1 β 유도 염증성 질병의 치료를 위해 개발된 인터루킨-1 β 에 대한 IgG2 동형의 고 친화성 인간화 모노클로날 항체이다. 게보키주맵은 신호전달 수용체에 대한 IL-1 β 결합을 조절한다. 게보키주

map은 W02007/002261호에 개시되어 있으며, 이의 전체내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0018] 알코올성 간염은 담도 폐쇄의 부재하에서 간의 손상된 대사 기능을 반영하는 상승된 빌리루빈을 특징으로 한다. 따라서, 일 구현예는 카나키누마의 투여 전에 $80 \mu\text{mol}/\ell$ 초과 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누마의 용도이다. 또 다른 구현예는 게보키주마의 투여 전에 $80 \mu\text{mol}/\ell$ 초과 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주마의 용도이다.

[0019] 따라서, 혈청 빌리루빈 수준의 감소는 간의 대사 기능의 회복을 나타낸다. 일 구현예는 카나키누마의 투여 전에 $80 \mu\text{mol}/\ell$ 초과 혈청 빌리루빈 기준선 수준을 갖고, 카나키누마의 첫 번째 투여로부터 적어도 7일 후에 기준선에 비해 혈청 빌리루빈이 25% 넘게 감소되는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누마의 용도이다. 또 다른 구현예는 게보키주마의 투여 전에 $80 \mu\text{mol}/\ell$ 초과 혈청 빌리루빈 기준선 수준을 갖고, 게보키주마의 첫 번째 투여로부터 적어도 7일 후에 기준선에 비해 혈청 빌리루빈이 25% 넘게 감소되는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주마의 용도이다.

[0020] 수 년에 걸친 과도한 알코올 섭취는 알코올성 간 질환 및 알코올성 간염을 초래할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 과량의 알코올 섭취는 남성의 경우 $80 \text{ g}/\text{일}$ 초과 또는 여성의 경우 $60 \text{ g}/\text{일}$ 초과 알코올 섭취를 특징으로 한다. 따라서, 일 구현예는 과량의 알코올을 소비하는 남성 또는 여성 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누마의 용도이며, 상기 남성 대상체는 하루에 80 g 초과 알코올을 소비하거나, 상기 여성 대상체는 하루에 60 g 초과 알코올을 소비한다. 또 다른 구현예는 과량의 알코올을 소비하는 남성 또는 여성 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주마의 용도이며, 상기 남성 대상체는 하루에 80 g 초과 알코올을 소비하거나, 상기 여성 대상체는 하루에 60 g 초과 알코올을 소비한다.

[0021] 말기 간 질환 모델(MELD)은 만성 간 질환의 중증도를 평가하기 위한 스코어링 시스템이다. MELD는 생존을 예측하기 위해 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌에 대한 환자의 값, 및 프로트롬빈 시간에 대한 국제 표준화 비율(INR)을 이용하며, 하기 식에 따라 계산된다:

$$\text{MELD} = 3.78 \times \ln[\text{혈청 빌리루빈}(\text{mg}/\text{dL})] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{혈청 크레아티닌}(\text{mg}/\text{dL})] + 6.43$$

[0023] [표 1]

[0024] MELD 스코어를 기초로 한 3개월 사망률:

MELD 스코어	사망률 확률
40	71.3% 사망률
30~39	52.6% 사망률
20~29	19.6% 사망률
10~19	6.0% 사망률
9 이하	1.9% 사망률

[0025] .

[0026] 따라서, 일 구현예는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누마의 용도이며, 상기 대상체는 카나키누마의 투여 전에 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 특징으로 한다. 또 다른 구현예는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주마의 용도이며, 상기 대상체는 게보키주마의 투여 전에 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 특징으로 한다.

[0027] 매드레이 판별 함수(mDF)는 알코올성 간염의 중증도 및 예후를 평가하기 위한 모델이며, 알코올성 간염에서 스테로이드 치료의 효능을 평가한다. mDF 스코어는 대상체의 단기 예후, 특히 30일 또는 90일 내의 사망률을 예측하는 데 유용한 통계 모델이다. 32 이상의 스코어는 30일 사망률이 35% 내지 45% 범위인 불량한 결과를 의미한

다. mDF는 하기 식에 따라 계산된다:

[0028]
$$mDF = 4.6 \times (\text{프로트롬빈 시간}(PT_{\text{환자}} - PT_{\text{대조군}}) + \text{혈청 빌리루빈}(\mu\text{mol}/\ell))/17.1$$

[0029] 따라서, 일 구현예는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누맙의 용도이며, 상기 대상체는 카나키누맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어를 특징으로 한다. 또 다른 구현예는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주맙의 용도이며, 상기 대상체는 게보키주맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어를 특징으로 한다.

[0030] 따라서, 일 구현예에서, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누맙의 용도가 제공되며, 상기 대상체는 카나키누맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주맙의 용도가 제공되며, 상기 대상체는 게보키주맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 특징으로 한다.

[0031] 일 구현예에서, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 카나키누맙이 제공되며, 상기 대상체는 카나키누맙을 투여받지 않은 대상체와 비교하여 카나키누맙의 첫 번째 투여로부터 90일 후에 사망 위험이 감소된다. 일 구현예에서, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 게보키주맙이 제공되며, 상기 대상체는 게보키주맙을 투여받지 않은 대상체와 비교하여 게보키주맙의 첫 번째 투여로부터 90일 후에 사망 위험이 감소된다.

[0032] 글래스고 알코올성 간염 스코어(GAHS)는 사망 위험이 있는 환자를 확인하는 데 사용될 수 있다(Forrest *et al.* (2007) Gut, 56:1743-1746). 스코어는 하기 표에 따라 각각의 파라미터에 대해 제공되며, 전체 스코어가 계산된다. 9 이상의 스코어는 사망 위험이 가장 높은 환자로 식별된다.

[0033] [표 2]

[0034] 글래스고 알코올성 간염 스코어링(GAHS) 시스템

스코어 부여	1	2	3
연령	<50	≥50	—
백혈구 수 (WCC) (10 ⁹ /L)	<15	≥15	—
우레아 (mmol/L)	<5	≥5	—
프로트롬빈 시간 (PT) 비율 또는 국제 표준화 비율 (INR)	<1.5	1.5~2.0	>2.0
빌리루빈 (μmol/L)	<125	125~250	>250

[0035]

[0036] 글래스고 알코올성 간염 스코어(GAHS)는 하기 표에 상술된 대로 생존율과 관련이 있다:

[0037] [표 3]

[0038] GAHS 및 생존율

	28 일 생존 (%)	84 일 생존 (%)
1 일 스코어		
GAHS <9	87	79
GAHS ≥9	46	40
6~9 일 스코어		
GAHS <9	93	86
GAHS ≥9	47	37

[0039]

[0040] 따라서, GAHS 스코어를 개선시키는 것이 본 발명의 일 양태이다. 일 구현예는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누말의 용도이며, 상기 대상체는 카나키누말의 첫 번째 투여 전에 비해 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 42일 또는 적어도 90일에서 감소된 GAHS 스코어를 특징으로 한다. 또 다른 구현예는 대상체의 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누말을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누말의 용도이며, 상기 대상체는 카나키누말의 첫 번째 투여 전에 비해 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 42일 또는 적어도 90일에서 감소된 GAHS 스코어를 특징으로 한다. 또 다른 구현예는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주말의 용도이며, 상기 대상체는 게보키주말의 첫 번째 투여 전에 비해 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 42일 또는 적어도 90일에서 감소된 GAHS 스코어를 특징으로 한다.

[0041] 릴(Lille) 스코어는 1차 스테로이드 요법에 반응하지 않는 알코올성 간염을 갖는 환자의 사망률을 예측한다. 릴 스코어는 하기 식에 따라 계산된다:

[0042] $\text{Exp}(-R)/[1+\text{exp}(-R)]$

[0043] 상기 식에서,

[0044] R은 $[3.19 - (0.101 \times \text{연령})] + (1.47 \times \text{g/dl 단위의 기준선의 알부민}) + [0.28215 \times (\text{기준선의 빌리루빈} - \text{mg/dl 단위의 8일에서의 빌리루빈})] - [0.206 \times (\text{기준선에서 크레아티닌이 } 1.3 \text{ mg/dl 이상인 경우})] - [0.11115 \times \text{mg/dl 단위의 빌리루빈 기준선}] - (0.0096 \times \text{기준선에서 초 단위의 프로트롬빈 시간})$ 이다.

[0045] 따라서, 릴 스코어를 개선시키는 것이 본 발명의 일 양태이다. 일 구현예는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누말의 용도이며, 상기 대상체는 카나키누말의 첫 번째 투여 전과 비교하여 적어도 7일에서 감소된 릴 스코어를 특징으로 한다. 또 다른 구현예는 대상체의 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누말을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누말의 용도이며, 상기 대상체는 카나키누말의 첫 번째 투여 전과 비교하여 적어도 7일에서 감소된 릴 스코어를 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 게보키주말을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주말의 용도가 제공되며, 상기 대상체는 게보키주말의 첫 번째 투여 전과 비교하여 적어도 7일에서 감소된 릴 스코어를 특징으로 한다.

[0046] 신장 기능장애는 간 손상의 흔한 합병증이며, 급성 신장 손상(AKI)으로 이어질 수 있다. 급성 신장 손상은 다음과 같이 정의된다:

[0047] ● 48시간 이내에 리터 당 26 마이크로몰 이상만큼의 혈액 크레아티닌의 상승

[0048] ● 지난 7일 이내에 50% 이상만큼의 시간 경과에 따른 혈액 크레아티닌의 상승, 또는

[0049] ● 6시간 초과 동안 시간 당 kg 당 0.5 mL의 소변 배출

[0050] 알코올성 간염을 갖는 대상체에서 급성 신장 손상의 위험을 감소시키는 것이 본 발명의 일 양태이다. 따라서, 일 구현예는 환자에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누말의 용도이며, 상기

대상체는 카나키누마의 첫 번째 투여 90일 이내에 급성 신장 손상으로 고통받을 위험이 감소된다. 또 다른 구현예에는 대상체의 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누마를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누마의 용도이며, 상기 대상체는 카나키누마의 첫 번째 투여 90일 이내에 급성 신장 손상으로 고통받을 위험이 감소된다. 또 다른 구현예에서, 대상체에 게보키주마를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주마의 용도가 제공되며, 상기 대상체는 게보키주마의 첫 번째 투여 90일 이내에 급성 신장 손상으로 고통받을 위험이 감소된다.

[0051] 간 손상은 환자의 응고 상태에 따라 경피 또는 경정맥 경로를 통해 획득될 수 있는 간 생검에 의해 평가될 수 있다. 소엽 염증이 평가될 수 있다. 다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증에 대해 문맥로 또는 등가물이 평가될 수 있다. 간 생검으로부터 조직학을 평가하는 스코어링 시스템을 사용하여 알코올성 간염 환자의 예후, 특히 90일 사망률을 평가할 수 있다. 적합한 스코어링 시스템은 알코올성 간염 조직학 스코어(AHHS)(Altamirano *et al.*, (2014) *Gastroenterology*, 146(5), 1231-9.e1-6) 및 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 활성 스코어(NAS)이다.

[0052] 알코올성 간염을 갖는 대상체에서 간의 염증을 감소시키는 것이 본 발명의 일 양태이다. 일 구현예에서, 알코올성 간염의 조직학적 개선은 카나키누마의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 소엽 염증의 감소를 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 알코올성 간염의 조직학적 개선은 게보키주마의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 소엽 염증의 감소를 특징으로 한다. 본 발명의 특정 양태에서, 알코올성 간염의 조직학적 개선은 간세포에서 다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증과 같은 알코올성 간염의 개별 구성요소의 해소를 특징으로 하며, 카나키누마의 첫 번째 투여 또는 게보키주마의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 간 생검에 의해 검출된다. 일 구현예에서, 대상체의 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누마를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 카나키누마가 제공되며, 상기 대상체는 카나키누마의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 간의 조직학적 개선을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 대상체에 게보키주마를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 게보키주마가 제공되며, 상기 대상체는 게보키주마의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 간의 조직학적 개선을 갖는다. 상기 조직학적 개선은 소엽 염증의 감소를 포함할 수 있다. 대안적 또는 추가 구현예에서, 상기 조직학적 개선은 또한 다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증과 같은 알코올성 간염의 개별 구성요소의 해소를 포함할 수 있다.

[0053] TNF- α 시스템을 표적으로 하는 알코올성 간염에서 항-사이토카인 요법을 이용한 이전 연구는 증가된 감염 위험 및 아마도 TNF- α 에 의해 제공된 재생 신호의 제거로 인해 생존 이점을 나타내는 데 실패하였다(Boetticher *et al.*, (2008) *Gastroenterology*, 135(6):1953-60). 알코올성 간염에서 감염의 전반적인 위험은 20 내지 30%이지만, 이는 혈액에서 전처리 박테리아 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)가 18.5 pg/ml 초과인 경우 프레드니솔론과 같은 면역억제 약물로 처리된 환자에서 3 내지 4배 증가된다(Vergis *et al.*, 2017). 따라서, 박테리아 감염의 위험이 높은 대상체는 예방 항생제를 투여받을 수 있다. 본원에서, 박테리아 감염의 높은 위험은 18.5 pg/ml 초과인 혈액에서의 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)의 수준을 특징으로 한다.

[0054] 따라서, 일 구현예에서, 카나키누마는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용되며, 여기서 항생제는 카나키누마의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여되고, 대상체는 18.5 pg/ml 초과인 혈액에서의 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)의 수준을 특징으로 하는 박테리아 감염의 높은 위험이 있다. 또 다른 구현예는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 카나키누마를 제공하며, 여기서 항생제는 카나키누마의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여된다. 또 다른 구현예에서, 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 게보키주마가 제공되며, 여기서 항생제는 게보키주마의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여되고, 대상체는 18.5 pg/ml 초과인 혈액에서의 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)의 수준을 특징으로 하는 박테리아 감염의 높은 위험이 있다. 또 다른 구현예는 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 게보키주마를 제공하며, 여기서 항생제는 게보키주마의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여된다. 적합한 항생제는 코-아목시클라브(co-amoxycylav) 또는 시프로플록사신(ciprofloxacin)을 포함할 수 있다.

[0055] 심각한 알코올성 간염은 높은 사망률을 가지며, 코르티코스테로이드는 수십년 동안 치료의 대들보였다. 간 이식은 환자, 예를 들어, 스테로이드 비-반응자인 환자에 장기적인 이점을 잠재적으로 제공할 수 있다. 본 발명의 일 양태에서, 카나키누마 또는 게보키주마는 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위해 사용되어 간 이식의 발생률을 감소시킨다.

- [0056] 본 발명의 일 양태에서, 카나키누마프는 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용된다. 특정 구현예에서, 카나키누마프는 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위해 체중 kg 당 약 2 내지 5 mg 또는 체중 kg 당 약 3 내지 5 mg 또는 체중 kg 당 약 2 내지 4 mg으로 대상체에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 카나키누마프는 대상체의 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누마프를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용된다. 또 다른 구현예에서, 카나키누마프는 대상체의 체중 kg 당 2 mg의 카나키누마프를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용된다. 또 다른 구현예에서, 카나키누마프는 대상체의 체중 kg 당 3 mg의 카나키누마프를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용된다. 또 다른 구현예에서, 카나키누마프는 대상체의 체중 kg 당 4 mg의 카나키누마프를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용된다. 또 다른 구현예에서, 카나키누마프는 대상체의 체중 kg 당 5 mg의 카나키누마프를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용된다. 본 발명의 상이한 구현예에서, 카나키누마프 또는 게보키주마프는 비경구, 예를 들어, 정맥내 또는 피하 투여될 수 있다. 적합하게는, 카나키누마프 또는 게보키주마프는 정맥내 투여되어 항체의 피크 혈청 수준에 도달하는 시간을 최소화한다. 대안적으로, 약 150 mg 내지 약 600 mg 또는 약 200 mg 내지 약 600 mg 또는 약 300 mg 내지 약 600 mg 또는 약 450 mg 내지 약 600 mg의 용량의 카나키누마프가 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위해 피하 투여될 수 있다. 대안적으로, 600 mg 이하의 용량의 카나키누마프가 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위해 피하 투여될 수 있다.
- [0057] 알코올성 간염을 갖는 대상체를 포함하는 알코올성 간 질환 환자에서, 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)의 수준은 일반적으로 상승되고, 간 세포 손상을 나타낸다. 따라서, 일 구현예에서, 환자가 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 상기 환자의 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누마프의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 카나키누마프의 용도가 제공되며, 카나키누마프의 초기 용량 및 추가 용량의 투여는 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리된다. 일 구현예는 환자가 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 상기 환자의 체중 kg 당 3 mg의 카나키누마프의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 것을 포함하며, 초기 용량 및 추가 용량의 투여는 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리된다. 카나키누마프의 상기 초기 및 추가 용량은 피하 투여될 수 있다. 카나키누마프의 상기 초기 용량은 정맥내 투여될 수 있고, 카나키누마프의 상기 추가 용량은 피하 투여될 수 있다. 카나키누마프의 상기 초기 및 추가 용량은 정맥내 투여될 수 있다.
- [0058] 또 다른 구현예는 환자가 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 게보키주마프의 적어도 하나의 추가 용량을 상기 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 있어서 게보키주마프의 용도를 제공하며, 게보키주마프의 초기 용량 및 추가 용량의 투여는 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리된다. 게보키주마프의 상기 초기 및 추가 용량은 피하 투여될 수 있다. 게보키주마프의 상기 초기 용량은 정맥내 투여될 수 있고, 게보키주마프의 상기 추가 용량은 피하 투여될 수 있다. 게보키주마프의 상기 초기 및 추가 용량은 정맥내 투여될 수 있다.
- [0059] 카나키누마프는 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누마프, 50 내지 300 mM 수크로스, 10 내지 50 mM 히스티딘, 및 0.01 내지 0.1% 계면활성제를 포함하는 재구성된 제형으로 투여될 수 있고, 제형의 pH는 5.5 내지 7.0이다. 카나키누마프는 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누마프, 270 mM 수크로스, 30 mM 히스티딘 및 0.06% 폴리소르베이트 20 또는 80을 포함하는 재구성된 제형으로 투여될 수 있고, 제형의 pH는 6.5이다.
- [0060] 카나키누마프는 또한 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누마프, 시트레이트, 히스티딘 및 소듐 숙시네이트로 구성된 군으로부터 선택되는 완충제 시스템, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 아르기닌 하이드로클로라이드로 구성된 군으로부터 선택되는 안정화제, 및 계면활성제를 포함하는 액체 제형으로 투여될 수 있고, 제형의 pH는 5.5 내지 7.0이다. 카나키누마프는 또한 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누마프, 50 내지 300 mM 만니톨, 10 내지 50 mM 히스티딘, 및 0.01 내지 0.1% 계면활성제를 포함하는 액체 제형으로 투여될 수 있고, 제형의 pH는 5.5 내지 7.0이다. 카나키누마프는 또한 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누마프, 270 mM 만니톨, 20 mM 히스티딘 및 0.04% 폴리소르베이트 20 또는 80을 포함하는 액체 제형으로 투여될 수 있고, 제형의 pH는 6.5이다.
- [0061] **추가 구현예:**
- [0062] A1. 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누마프를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.
- [0063] A2. 구현예 A1에 있어서, 대상체가 카나키누마프의 투여 전에 80 $\mu\text{mol/l}$ 초과 혈청 빌리루빈 수준을 갖는

방법.

- [0064] A3. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누말의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 80 g/일 초과 또는 여성의 경우 60 g/일 초과와 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 섭취 이력을 갖는 방법.
- [0065] A4. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누말의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어를 갖는 방법.
- [0066] A5. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누말의 투여 전에 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 방법.
- [0067] A6. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누말의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 방법.
- [0068] A7. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누말의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일)에 평가된 감소된 소염 염증을 갖는 방법.
- [0069] A8. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 간 세포에서 다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증과 같은 알코올성 간염의 개별 구성요소의 해소를 가지며, 상기 해소가 카나키누말의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 간 생검에 의해 검출되는 방법.
- [0070] A9. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 항생제가 카나키누말의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 상기 환자에 투여되는 방법.
- [0071] A10. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 18.5 pg/ml 초과와 혈액에서의 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)의 수준을 특징으로 하는 박테리아 감염의 위험이 높고, 항생제가 카나키누말의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여되는 방법.
- [0072] A11. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 상기 환자가 카나키누말의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 체중 kg 당 약 2 내지 5 mg의 카나키누말의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 방법.
- [0073] A12. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 2 mg의 카나키누말이 대상체에 투여되는 방법.
- [0074] A13. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 3 mg의 카나키누말이 대상체에 투여되는 방법.
- [0075] A14. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 4 mg의 카나키누말이 대상체에 투여되는 방법.
- [0076] A15. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 5 mg의 카나키누말이 대상체에 투여되는 방법.
- [0077] A16. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누말이 비경구 투여되는 방법.
- [0078] A17. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누말이 정맥내 또는 피하 투여되는 방법.
- [0079] A18. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누말이 10 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누말, 수크로스, 히스티딘 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 재구성된 제형으로 투여되고, 제형의 pH가 6.1 내지 6.9인 방법.
- [0080] A19. 상기 구현예 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누말이 정맥내 투여되는 방법.
- [0081] A20. 구현예 A1 내지 A18 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누말이 피하 투여되는 방법.
- [0082] B1. 게보키주말을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.
- [0083] B2. 구현예 B1에 있어서, 대상체가 게보키주말의 투여 전에 80 $\mu\text{mol}/\ell$ 초과와 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 방법.
- [0084] B3. 구현예 B1 또는 B2에 있어서, 대상체가 게보키주말의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 80 g/일 초과 또는 여성의 경우 60 g/일 초과와 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 이력을 갖는 방법.
- [0085] B4. 구현예 B1 내지 B3 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주말의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어를 갖는 방법.
- [0086] B5. 구현예 B1 내지 B4 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주말의 투여 전에 25 이하의 말기 간 질환

모델(MELD) 스코어를 갖는 방법.

- [0087] B6. 구현예 B1 내지 B5 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 방법.
- [0088] B7. 구현예 B1 내지 B6 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주맙의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일)에 평가된 감소된 소염 염증을 갖는 방법.
- [0089] B8. 구현예 B1 내지 B7 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 간 세포에서 다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증과 같은 알코올성 간염의 개별 구성요소의 해소를 가지며, 상기 해소가 게보키주맙의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 간 생검에 의해 검출되는 방법.
- [0090] B9. 구현예 B1 내지 B8 중 임의의 구현예에 있어서, 항생제가 카나키누맙의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 상기 환자에 투여되는 방법.
- [0091] B10. 구현예 B1 내지 B9 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 18.5 pg/ml 초과와 혈액에서의 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)의 수준을 특징으로 하는 박테리아 감염의 위험이 높고, 항생제가 게보키주맙의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여되는 방법.
- [0092] B11. 구현예 B1 내지 B10 중 임의의 구현예에 있어서, 상기 환자가 게보키주맙의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 게보키주맙의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 방법.
- [0093] B12. 구현예 B1 내지 B11 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맙이 비경구 투여되는 방법.
- [0094] B13. 구현예 B1 내지 B12 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맙이 정맥내 또는 피하 투여되는 방법.
- [0095] B14. 구현예 B1 내지 B13 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맙이 정맥내 투여되는 방법.
- [0096] B15. 구현예 B1 내지 B13 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맙이 피하 투여되는 방법.
- [0097] C1. 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맙을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 카나키누맙.
- [0098] C2. 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맙을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 카나키누맙의 용도.
- [0099] C3. 구현예 C1 또는 C2에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전에 80 $\mu\text{mol/l}$ 초과와 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 용도.
- [0100] C4. 구현예 C1 내지 C3 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 80 g/일 초과 또는 여성의 경우 60 g/일 초과와 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 섭취 이력을 갖는 용도.
- [0101] C5. 구현예 C1 내지 C4 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어를 갖는 용도.
- [0102] C6. 구현예 C1 내지 C5 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전에 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 용도.
- [0103] C7. 구현예 C1 내지 C6 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 용도.
- [0104] C8. 구현예 C1 내지 C7 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맙의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일)에 평가된 감소된 소염 염증을 갖는 용도.
- [0105] C9. 구현예 C1 내지 C8 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 간 세포에서 다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증과 같은 알코올성 간염의 개별 구성요소의 해소를 가지며, 상기 해소가 카나키누맙의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 간 생검에 의해 검출되는 용도.
- [0106] C10. 구현예 C1 내지 C9 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누맙의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 항생제를

투여하는 것을 포함하는 용도.

- [0107] C11. 구현예 C1 내지 C10 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 18.5 pg/ml 초과와 혈액에서의 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)의 수준을 특징으로 하는 박테리아 감염의 위험이 높고, 항생제가 카나키누마의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여되는 용도.
- [0108] C12. 구현예 C1 내지 C11 중 임의의 구현예에 있어서, 상기 환자가 카나키누마의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 체중 kg 당 약 2 내지 5 mg의 카나키누마의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 용도.
- [0109] C13. 구현예 C1 내지 C12 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 2 mg의 카나키누마가 대상체에 투여되는 용도.
- [0110] C14. 구현예 C1 내지 C13 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 3 mg의 카나키누마가 대상체에 투여되는 용도.
- [0111] C15. 구현예 C1 내지 C14 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 4 mg의 카나키누마가 대상체에 투여되는 용도.
- [0112] C16. 구현예 C1 내지 C15 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 5 mg의 카나키누마가 대상체에 투여되는 용도.
- [0113] C17. 구현예 C1 내지 C16 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마가 비경구 투여되는 용도.
- [0114] C18. 구현예 C1 내지 C17 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마가 정맥내 또는 피하 투여되는 용도.
- [0115] C19. 구현예 C1 내지 C18 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마가 10 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누마, 수크로스, 히스티딘 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 재구성된 제형으로 투여되고, 제형의 pH가 6.1 내지 6.9인 용도.
- [0116] C20. 구현예 C1 내지 C19 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마가 정맥내 투여되는 용도.
- [0117] C21. 구현예 C1 내지 C19 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마가 피하 투여되는 용도.
- [0118] D1. 게보키주마를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 게보키주마.
- [0119] D2. 게보키주마를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 게보키주마의 용도.
- [0120] D3. 구현예 D1 또는 D2에 있어서, 대상체가 게보키주마의 투여 전에 80 $\mu\text{mol}/\ell$ 초과와 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 용도.
- [0121] D4. 구현예 D1 내지 D3 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주마의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 80 g/일 초과 또는 여성의 경우 60 g/일 초과와 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 이력을 갖는 용도.
- [0122] D5. 구현예 D1 내지 D4 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주마의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어를 갖는 용도.
- [0123] D6. 구현예 D1 내지 D5 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주마의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 용도.
- [0124] D7. 구현예 D1 내지 D6 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주마의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 용도.
- [0125] D8. 구현예 D1 내지 D7 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주마의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일)에 평가된 감소된 소염 염증을 갖는 용도.
- [0126] D9. 구현예 D1 내지 D8 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 간 세포에서 다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증과 같은 알코올성 간염의 개별 구성요소의 해소를 가지며, 상기 해소가 게보키주마의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 간 생검에 의해 검출되는 용도.

- [0127] D10. 구현예 D1 내지 D9 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맵의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 항생제를 투여하는 것을 포함하는 용도.
- [0128] D11. 구현예 D1 내지 D10 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 18.5 pg/ml 초과와 혈액에서의 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)의 수준을 특징으로 하는 박테리아 감염의 위험이 높고, 항생제가 게보키주맵의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여되는 용도.
- [0129] D12. 구현예 D1 내지 D11 중 임의의 구현예에 있어서, 상기 환자가 게보키주맵의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 게보키주맵의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 용도.
- [0130] D13. 구현예 D1 내지 D12 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맵이 비경구 투여되는 용도.
- [0131] D14. 구현예 D1 내지 D13 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맵이 피하 또는 정맥내 투여되는 용도.
- [0132] D15. 구현예 D1 내지 D14 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맵이 정맥내 투여되는 용도.
- [0133] D16. 구현예 D1 내지 D14 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맵이 피하 투여되는 용도.
- [0134] E1. 체중 kg 당 2 내지 5 mg의 카나키누맵을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 카나키누맵 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0135] E2. 구현예 E1에 있어서, 대상체가 카나키누맵의 투여 전에 80 $\mu\text{mol}/\ell$ 초과와 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 약학적 조성물.
- [0136] E4. 구현예 E1 내지 E3 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맵의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 80 g/일 초과 또는 여성의 경우 60 g/일 초과와 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 섭취 이력을 갖는 약학적 조성물.
- [0137] E5. 구현예 E1 내지 E4 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맵의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어를 갖는 약학적 조성물.
- [0138] E6. 구현예 E1 내지 E5 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맵의 투여 전에 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 약학적 조성물.
- [0139] E7. 구현예 E1 내지 E6 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맵의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 약학적 조성물.
- [0140] E8. 구현예 E1 내지 E7 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 카나키누맵의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일)에 평가된 감소된 소엽 염증을 갖는 약학적 조성물.
- [0141] E9. 구현예 E1 내지 E8 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 간 세포에서 다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증과 같은 알코올성 간염의 개별 구성요소의 해소를 가지며, 상기 해소가 카나키누맵의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 간 생검에 의해 검출되는 약학적 조성물.
- [0142] E10. 구현예 E1 내지 E9 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누맵의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 항생제를 투여하는 것을 포함하는 약학적 조성물.
- [0143] E11. 구현예 E1 내지 E10 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 18.5 pg/ml 초과와 혈액에서의 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)의 수준을 특징으로 하는 박테리아 감염의 위험이 높고, 항생제가 카나키누맵의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여되는 약학적 조성물.
- [0144] E12. 구현예 E1 내지 E11 중 임의의 구현예에 있어서, 상기 환자가 카나키누맵의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 체중 kg 당 약 2 내지 5 mg의 카나키누맵의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 약학적 조성물.
- [0145] E13. 구현예 E1 내지 E12 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 2 mg의 카나키누맵이 대상체에 투여되는 약학적 조성물.

- [0146] E14. 구현예 E1 내지 E13 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 3 mg의 카나키누마피 대상체에 투여되는 약학적 조성물.
- [0147] E15. 구현예 E1 내지 E14 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 4 mg의 카나키누마피 대상체에 투여되는 약학적 조성물.
- [0148] E16. 구현예 E1 내지 E15 중 임의의 구현예에 있어서, 체중 kg 당 5 mg의 카나키누마피 대상체에 투여되는 약학적 조성물.
- [0149] E17. 구현예 E1 내지 E16 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마피 비경구 투여되는 약학적 조성물.
- [0150] E18. 구현예 E1 내지 E17 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마피 정맥내 또는 피하 투여되는 약학적 조성물.
- [0151] E19. 구현예 E1 내지 E18 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마피 10 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누마피, 수크로스, 히스티딘 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 재구성된 제형으로 투여되고, 제형의 pH가 6.1 내지 6.9인 약학적 조성물.
- [0152] E20. 구현예 E1 내지 E19 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마피 정맥내 투여되는 약학적 조성물.
- [0153] E21. 구현예 E1 내지 E19 중 임의의 구현예에 있어서, 카나키누마피 피하 투여되는 약학적 조성물.
- [0154] F1. 게보키주마피를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 알코올성 간염의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 사용하기 위한 게보키주마피 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0155] F2. 구현예 F1에 있어서, 대상체가 게보키주마피의 투여 전에 $80 \mu\text{mol}/\ell$ 초과 혈청 빌리루빈 수준을 갖는 약학적 조성물.
- [0156] F3. 구현예 F1 또는 F2에 있어서, 대상체가 게보키주마피의 투여 전 6주 이내에 남성의 경우 80 g/일 초과 또는 여성의 경우 60 g/일 초과 알코올 섭취를 특징으로 하는 과량의 알코올 이력을 갖는 약학적 조성물.
- [0157] F4. 구현예 F1 내지 F3 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주마피의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어를 갖는 약학적 조성물.
- [0158] F5. 구현예 F1 내지 F4 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주마피의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 약학적 조성물.
- [0159] F6. 구현예 F1 내지 F5 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주마피의 투여 전에 32 이상의 매드레이 판별 함수(mDF) 스코어 및 25 이하의 말기 간 질환 모델(MELD) 스코어를 갖는 약학적 조성물.
- [0160] F7. 구현예 F1 내지 F6 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 게보키주마피의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일)에 평가된 감소된 소염 염증을 갖는 약학적 조성물.
- [0161] F8. 구현예 F1 내지 F7 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 간 세포에서 다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증과 같은 알코올성 간염의 개별 구성요소의 해소를 가지며, 상기 해소가 게보키주마피의 첫 번째 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 간 생검에 의해 검출되는 약학적 조성물.
- [0162] F9. 구현예 F1 내지 F8 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주마피의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 항생제를 투여하는 것을 포함하는 약학적 조성물.
- [0163] F10. 구현예 F1 내지 F9 중 임의의 구현예에 있어서, 대상체가 $18.5 \text{ pg}/\text{ml}$ 초과 혈액에서의 16S 리보솜 DNA(16S rDNA)의 수준을 특징으로 하는 박테리아 감염의 위험이 높고, 항생제가 게보키주마피의 첫 번째 투여 후 적어도 14일 동안 투여되는 약학적 조성물.
- [0164] F11. 구현예 F1 내지 F10 중 임의의 구현예에 있어서, 상기 환자가 게보키주마피의 초기 투여로부터 적어도 4주(28일) 후에 평가된 정상 상한(ULN)의 2배보다 큰 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)를 갖는 경우 게보키주마피의 적어도 하나의 추가 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 초기 용량 및 추가 용량의 투여가 적어도 4주(28일)만큼 시간적으로 분리되는 약학적 조성물.
- [0165] F12. 구현예 F1 내지 F11 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주마피 비경구 투여되는 약학적 조성물.
- [0166] F13. 구현예 F1 내지 F12 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주마피 피하 또는 정맥내 투여되는 약학적 조성물.

- [0167] F14. 구현예 F1 내지 F13 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맵이 정맥내 투여되는 약학적 조성물.
- [0168] F15. 구현예 F1 내지 F13 중 임의의 구현예에 있어서, 게보키주맵이 피하 투여되는 약학적 조성물.
- [0169] 당업자는 본문에 교시된 특징, 양태 및 구현예가 모두 서로 조합 가능하다는 것을 인지하며, 본문의 다양한 부분으로부터의 특징 및/또는 구현예를 조합하는 특징 양태가 당업자에게 적절하게 개시되는 것으로 간주될 것이다.
- [0170] 추가 구현예는 상기 기재된 용도의 약학적 조성물 및 방법을 포함하며, 각각의 구현예는 조합이 구현예의 설명과 일치하는 한 하나 이상의 다른 구현예와 조합될 수 있는 것이 이해되어야 한다. 상기 제공된 구현예는 구현예의 조합으로부터의 결과와 같은 상기 구현예를 포함하여 모든 구현예를 포함하는 것으로 이해되는 것이 추가로 이해되어야 한다.
- [0171] **총론:**
- [0172] 본원에 언급된 모든 특허, 공개 특허 출원, 간행물, 참고문헌 및 다른 자료는 이들의 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.
- [0173] 본 발명을 설명하는 문맥에서 본원에서 사용되는 단수 용어 및 유사한 언급은 본원에서 달리 나타내거나 문맥에 명백히 모순되지 않는 한 단수 및 복수 둘 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0174] 용어 "또는(or)"은 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한 용어 "및/또는(and/or)"을 의미하는 것으로 본원에서 사용되며, 이와 상호교환적으로 사용된다.
- [0175] "약(about)" 및 "대략(approximately)"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대해 허용 가능한 정도의 오차를 의미한다. 예시적인 오차의 정도는 제공된 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 전형적으로 10% 이내, 더욱 전형적으로 5% 이내이다. 본원에서 투여량을 "약(about)" 특정량으로 기재하는 경우, 실제 투여량은 언급된 양으로부터 최대 10%까지 변할 수 있으며; "약(about)"의 이러한 사용은 제공된 투여 형태의 정확한 양이 투여된 화합물의 생체 내 효과에 실질적으로 영향을 미치지 않고 다양한 이유로 의도된 양과 약간 상이할 수 있음을 인지한다.
- [0176] 본원에서 사용되는 용어 "4주(28일)"은 4주 전 3일 및 4주 후 3일(4주 +/- 3일 또는 28일 +/- 3일)까지 연장되는 기간을 포함한다.
- [0177] 본원에서 사용되는 용어 "포함하는(comprising)"은 "포함하는(including)" 뿐만 아니라 "구성되는(consisting)"을 포함하며, 예를 들어, X를 "포함하는" 조성물은 X만으로 구성될 수 있거나, 예를 들어, X + Y와 같이 추가적인 것을 포함할 수 있다.
- [0178] 화합물, 예를 들어, IL-1 β 결합 항체, 예를 들어, 카나키누맵 또는 게보키주맵과 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "투여하는(administering)"은 이를 필요로 하는 대상체로의 임의의 전달 경로, 예를 들어, 비경구, 예를 들어, 피하 또는 정맥내에 의한 상기 화합물의 전달을 나타내기 위해 사용된다.
- [0179] 본원에서 사용되는 용어 "환자(patient)" 및 "대상체(subject)"는 임의의 인간 환자 또는 인간 대상체를 포함하며, 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 대상체는 인간, 예를 들어, 알코올성 간염으로 고통받는 인간이다. 또 다른 구현예에서, 상기 대상체는 급성 알코올성 간염 및/또는 중증 알코올성 간염으로 고통받는 대상체이다. 상기 환자는 급성 알코올성 간염 및/또는 중증 알코올성 간염으로 입원했을 수 있다.
- [0180] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체(환자)가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 이익을 얻을 경우 대상체는 상기 치료를 "필요로 한다(in need of)".
- [0181] 본원에서 사용되는 용어 "기준선(baseline)"은 카나키누맵의 투여 전 또는 게보키주맵의 투여 전의 환자의 제공된 파라미터 또는 상태를 의미한다.
- [0182] 본원에서 사용되는 "치료하는(treating)" 또는 "치료하다(treat)"는 질병, 질환 또는 장애에 대항하기 위한 환자의 관리 및 간호를 설명하며, 질병, 질환 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나 질병, 질환 또는 장애를 제거하기 위한 카나키누맵 또는 게보키주맵의 투여를 포함한다.
- [0183] 본원에서 사용되는 용어 "완화시키다(alleviate)" 또는 "완화시키는(alleviating)"은 장애의 징후 또는 증상의 중증도가 감소되는 과정을 설명하는 것을 의미한다. 중요한 점은, 징후 또는 증상은 제거되지 않고 완화될 수 있다는 것이다. 카나키누맵 또는 게보키주맵의 투여는 징후 또는 증상의 제거로 이어질 것이거나 이어질 수 있다.

으나, 제거가 필요하지는 않다. 효과적인 투여량은 징후 또는 증상의 중증도를 감소시킬 것으로 예상된다.

- [0184] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제" 또는 "담체, 희석제 또는 부형제"는 조성물을 개선하거나 안정화시키거나, 조성물의 제조를 촉진하기 위해 사용될 수 있는 약학적 조성물의 제조 또는 사용에 유용한 물질을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 담체는 용매, 분산 매질, 코팅, 향균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함하고, 예를 들어, 당업자에게 공지된 바와 같이 생리학적으로 상용성이고, 동물 또는 인간에게 적절하게 투여되는 경우 유해한 반응, 알레르기 반응 또는 다른 성가신 반응을 발생시키지 않는 적합한 희석제, 계면활성제, 항산화제, 보존제, 완충제, 유화제, 염, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 봉쇄제, 윤활제, 습윤제, 감미제, 착향제, 염료, 및 이들의 조합물, 용매, 분산 매질, 코팅, 향균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다(예를 들어, 문헌[Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070] 참조). 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고, 본원에 기재된 조성물에서의 이의 사용이 고려된다.
- [0185] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 원하는 활성에 가장 적합한 물리적 위치로의 투여, 예를 들어, 전신 투여에 적합한 형태의 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 IL-1 β 결합 항체, 예를 들어, 카나키누맵 또는 게보키주맵을 나타낸다. 용어 "약학적 조성물"은 대상체에 영향을 미치는 특정 질병, 예를 들어, 알코올성 간염을 치료하기 위해 대상체, 예를 들어, 포유동물 또는 인간에게 투여되는 적어도 하나의 치료제, 바람직하게는 IL-1 β 결합 항체, 예를 들어, 카나키누맵 또는 게보키주맵을 함유하는 혼합물 또는 용액을 나타낸다.
- [0186] 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하고자 하는 것은 아니지만, 하기 실시예를 예시로 하여 추가로 설명된다.
- [0187] **실시예**
- [0188] **알코올성 간염을 갖는 환자에서의 카나키누맵의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하는 다기관, 이중 맹검, 무작위 (1:1), 위약 대조 시험**
- [0189] **포함 기준**
- [0190] 본 연구에 포함시키기에 적합한 알코올성 간염 환자는 하기 기준을 모두 충족해야 한다.
- [0191] ● 스크리닝시 18세 이상의 남성 및 여성 환자
- [0192] ● 스크리닝시 임상 알코올성 간염:
- [0193] ○ 80 μ mol/l 초과 혈청 빌리루빈
- [0194] ○ 스크리닝 방문 전 6주 이내에 과량의 알코올(남성의 경우 80 g/일 초과, 여성의 경우 60 g/일 초과)의 이력
- [0195] ● 기준선 방문시 병원 입원 후 4주 미만
- [0196] ● 기준선 방문시 32 이상의 mDF 및 25 이하의 MELD
- [0197] ● 임의의 평가가 수행되기 전에 서명 동의서가 획득되어야 한다.
- [0198] ● 가임기 여성은 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.
- [0199] **배제 기준**
- [0200] ● 무작위화/기준선 방문 전 6주 초과 알코올 금주
- [0201] ● 기준선 방문 전 3개월 초과 임상적으로 명백한 황달 기간
- [0202] ● 하기를 포함하는 간 질환의 다른 요인:
- [0203] ○ 만성 바이러스 간염(B형 또는 C형 간염)의 증거
- [0204] ○ 담관 폐쇄
- [0205] ○ 간세포 암종
- [0206] ● 현재 악성종양(비-멜라닌성 피부 암 제외)의 증거
- [0207] ● 이전의 연구 참가, 또는 입원 6주 이내의 프레드니솔론 또는 펜톡시필린(PTX)의 사용

- [0208] ● 500 U/ℓ 초과인 AST 또는 300 U/ℓ 초과인 ALT(알코올성 간염과 양립되지 않음)
- [0209] ● 220 μmol/ℓ (2.5 mg/dℓ) 초과인 혈청 크레아티닌을 갖거나 신장 지원이 필요한 환자(올리고-무뇨증(oligo-anuric)이 있거나, 220 μmol/ℓ (2.5 mg/dℓ) 초과인 크레아티닌을 갖거나, 신장 지원을 필요로 하는 환자에게는 최대 1주 동안 적절한 소생 요법이 제공될 것이다. 이후, 이들 환자는 재스크리닝되고, 적격 기준을 충족하면 무작위화가 고려될 수 있다).
- [0210] ● 수축력 지원에 의존하는 환자(아드레날린 또는 노르아드레날린). 테리프레신(Terlipressin)은 허용된다.
- [0211] ● 입원시 정맥류 출혈
- [0212] ● 치료받지 않은 패혈증
- [0213] **패혈증**
- [0214] 표준 관리에 따라, 모든 환자는 무작위화 전에 감염에 대해 스크리닝된다. 감염의 진단은 Bajaj 등에 의해 개설된 기준을 기초로 하며, 이는 흉부 방사선촬영, 소변검사(소변검사가 양성인 경우 중간뇨(MSU) 배양), 복수 천자술(복수 존재시) 및 발열 존재시 혈액 배양을 포함한다. 임상적 또는 방사선학적 감염 징후뿐만 아니라 임상적 의심을 갖는 양성 배양 및 항생제의 개시는 패혈증으로 기록된다.
- [0215] 혈액 배양 음성 발열 및 백혈구증가증은 종종 알코올성 간염과 공존하는 발견이므로 이들 자체가 활성 패혈증의 징후로 간주되지 않는다. 패혈증의 증거를 갖는 환자는 재스크리닝 전에 적절한 항생제로 최소 2일 동안 치료된다. 지역 시험책임자(PI)가 패혈증이 통제하에 있다고 판단한 경우, 환자는 재스크리닝되고, 적절한 경우 무작위화될 수 있다. 기준선 감염을 갖는 환자는 치료 시작 후 2주 동안 항생제 치료를 계속해야 한다.
- [0216] 박테리아 DNA는 스크리닝시에 전혈 샘플(EDTA 튜브)에서 측정된다. 18.5 pg/ml 초과인 박테리아 DNA(16S rDNA)를 갖는 것으로 밝혀진 환자는 카나키누맙 또는 위약에 무작위화되는지의 여부에 관계 없이 최초 14일 치료 동안 예방 항생제(코-아목시클라브 또는 시프로플록사신)로 치료된다. 기준선에서 및 매주 기반으로 환자는 감염에 대해 스크리닝된다.
- [0217] **처리**
- [0218] 환자는 조직학 결과가 이용 가능하기 전에 포함되고, 무작위화되고, 치료된다. 조직학이 음성인 경우, 환자는 철회된다.
- [0219] 3 mg/kg의 카나키누맙 또는 동일한 위약의 단일 용량이 기준선(1일)에서 정맥내 투여된다.
- [0220] 28일에 $2 \times \text{ULN}$ 초과인 AST를 갖는 환자는 28일에 정맥내(i.v.) 투여되는 제2 용량의 3 mg/kg의 연구 약물을 투여받는다:
- [0221] ● 기준선에서 위약을 투여받은 환자는 위약을 투여받는다.
- [0222] ● 기준선에서 카나키누맙을 투여받은 환자는 카나키누맙을 투여받는다.
- [0223] **일차 종점**
- [0224] 기준선에 비한 카나키누맙의 초기 투여 28일 후 간 생검에서 알코올성 간염의 조직학적 개선. 조직학적 개선은 세포 유형에 관계없이 소엽 염증의 감소로 정의된다.
- [0225] **이차 종점**
- [0226] ● 기준선으로부터 28일까지 간 조직학에서 알코올성 간염의 개별 구성요소(다형핵 세포 침윤, 풍선모양 간세포 및/또는 지방증)의 해소
- [0227] ● 기준선으로부터 28일까지 알코올성 간염 조직학 스코어(AHHS)(Altamirano *et al* (2014) Gastroenterology., 146(5), 1231-9.e1-6)의 구성요소의 변화
- [0228] ● 기준선으로부터 28일까지 비알코올성 지방간 질환 활성 스코어(NAS) 스코어의 구성요소의 변화
- [0229] ● 기준선과 28일 사이의 간 정맥압 구배(HVPG)의 변화
- [0230] ● 기준선으로부터 7, 14, 21, 28, 42 및 90일까지의 혈청 CK18-M30/M65의 변화
- [0231] ● 기준선으로부터 7, 14, 28, 21, 42 및 90일까지의 혈청 빌리루빈의 변화

- [0232] ● 기준선으로부터 7, 14, 21, 28, 42 및 90일까지의 MELD 스코어의 변화
- [0233] ● 기준선으로부터 7, 14, 21, 28, 42 및 90일까지의 글래스고 알코올성 간염 스코어(GAHS)의 변화
- [0234] ● 기준선으로부터 7, 14, 21, 28, 42 및 90일까지의 mDF 스코어의 변화
- [0235] ● 7일에서의 림 스코어
- [0236] ● 기준선에서 SIRS를 갖는 환자에서 7, 14, 21, 28, 42 및 90일에서 전신 염증 반응 증후군(SIRS)의 해소
- [0237] 미국 흉부 의사 협회/중환자 의학 협회(American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference)의 권고에 따른 SIRS, 여기서 하기 중 2개 이상의 기준의 존재가 필요하다:
- [0238] 36℃ 미만 또는 38℃ 초과 온도
- [0239] 90 박동/분 초과 심박수
- [0240] 20 호흡/분 초과 호흡 속도 또는 32 mmHg 미만의 정맥 pCO₂
- [0241] 12,000/mm³ 초과 또는 4,000/mm³ 미만의 백혈구 수 또는 10% 초과 밴드 형태
- [0242] ● 기준선에서 SIRS가 없는 환자에서 7, 14, 21, 28, 42 및 90일에서의 SIRS의 발생
- [0243] ● 90일에서의 사망률
- [0244] ● 90일에 걸친 감염 및 패혈증의 발생
- [0245] ● 90일에 걸친 급성 신장 손상의 발생
- [0246] ● 90일에 걸친 정맥류 출혈, 복수 또는 뇌병증의 발생