



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0063127
(43) 공개일자 2018년06월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
G01N 33/6869 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7010308
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월16일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년04월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/052060
- (87) 국제공개번호 WO 2017/049035
국제공개일자 2017년03월23일
- (30) 우선권주장
62/220,062 2015년09월17일 미국(US)

- (71) 출원인
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우천드 오크, 원
암젠 센터 드라이브
메디뮨 엘엘씨
미국 20878 메릴랜드주 게이티스버그 원 메디뮨
웨이
- (72) 발명자
조간타스, 로버트, 더블유., 3세
미국 20878 메릴랜드주 게이티스버그 원 메디뮨
웨이
모어하우스, 크리스
미국 20878 메릴랜드주 게이티스버그 원 메디뮨
웨이
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

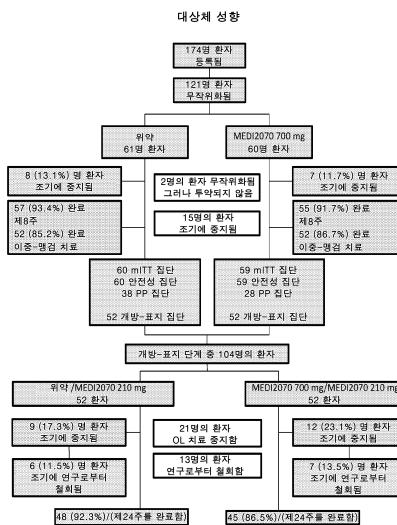
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 IL23 경로 바이오마커를 사용한, IL23-길항체에 대한 임상 반응의 예측

(57) 요약

본 발명은 항-IL23 길항체 (예를 들어, 항-IL23 항체를 포함하는)를 사용한 치료에 반응하는 IL23-매개된 질환 (예를 들어, 크론병)을 앓는 환자 집단을 계층화하거나 식별하기 위한, 바이오마커, 예컨대, IL22, LCN2로서의 IL23 경로의 성분, 및 이의 조합물의 용도에 관한 것이다. 소정의 역치 초과 또는 미만의 IL23 경로 바이오마커의 수준은 예를 들어, (i) 크론병과 같은 IL23-매개된 질환 또는 장애를 갖는 환자가 치료제 (예컨대, 항(ant)-IL23 항체)를 사용한 치료에 적격성이나 비적격성인지를 결정하기 위해, (ii) 특정 제제를 사용한 치료가 개시되어야만 하는지, 지연되어야 하는지 또는 변형되어야 하는지를 결정하기 위해, (iii) IL23-매개된 질환이 특정 치료제로 치료할 수 있는지 또는 치료할 수 없는지를 진단하기 위해, 또는 (iv) 특이적 치료제로 IL-23 매개된 질환을 치료하는 결과를 예측하기 위해 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
G01N 2333/54 (2013.01)
G01N 2800/065 (2013.01)

(72) 발명자
힉스, 브랜든

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

라네이드, 코우츠브

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

슈트라이허, 케이티

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

리스, 윌리엄

미국 91320-1799 캘리포니아주 사우전드 오크스 원 암젠 센터 드라이브 엠에스-28-2-씨

리양, 메이나

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

파기오니, 라파엘라

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

리, 징

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

베인슈타인, 인나

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

리, 엔-와

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

챈, 징징

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

가세르, 로버트, 에이., 주니어

미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨이

명세서

청구범위

청구항 1

환자에서 인터류킨-23 (IL23)-매개된 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 (i) 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)를 갖는 것으로 계측될 경우, 환자에게 IL23 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

IL23-매개된 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 낮거나 감소된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 낮거나 감소된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)을 갖는 것으로 계측될 경우, 환자에게 IL23 길항제의 투여를 중지하거나 이를 개시하지 않는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

환자에서 인터류킨-23 (IL23)-매개된 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)을 갖는 것으로 계측될 경우, 상기 환자에게 IL23 길항제를 투여하는 단계를 포함하여, 상기 환자는 항-TNF 제제로의 치료에 대해 실패하였거나, 비-반응성이었거나, 또는 불내성이었던, 방법.

청구항 4

IL-23 길항제로 IL23-매개 질환을 갖는 환자를 치료할지 여부를 결정하는 방법으로서, 상기 환자가 하나 이상 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)을 갖는 것으로 계측될 경우, 상기 환자를 치료할 것을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 5

IL23 길항제로의 치료를 위하여 후보로서 IL23-매개 질환으로 진단된 환자를 선택하는 방법으로서, 상기 환자가 하나 이상 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)을 갖는 것으로 계측될 경우, 치료에 대해서 상기 환자를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자로부터 수득된 상기 하나 이상의 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 계측하거나, 상기 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하도록 임상 실험실 또는 건강돌봄 제공기관에게 지시하는 단계, 및/또는 상기 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하도록 임상 실험실 또는 건강돌봄 제공기관에 상기 환자로부터 수득된 상기 하나 이상의 샘플을 제출하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자로부터 수득된 상기 하나 이상의 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 계측하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법: 상기 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 샘플의 하나 이상 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 LCN2 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 LCN2를 갖는 것으로 계측되는 경우, 건강돌봄 제공기관에 상기 환자에게 IL23 길항제를 투여하는 것을 권고하거나, 또는 상기 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 샘플의 하나 이상 중 (i) 보다 낮거나 감소된 수준의 LCN2 및/또는 (ii) 보다 낮거나 감소된 수준의 LCN2를 갖는 것으로 계측되는 경우, 건강돌봄 제공기관에 IL23 길항제의 투여를 중지하거나 상기 투여를 거부할 것을 권고하는 단계.

청구항 9

IL23-매개된 질환으로 진단된 환자에서 IL23 길항제의 효능 또는 약동학을 측정하는 방법으로서, 하기를 포함하는, 방법: (a) 환자로부터 취한 제1 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하는 단계; (b) IL23 길항제를 투여하는 단계; (c) 상기 환자로부터 취한 제2 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하는 단계로서, 상기 제1 샘플에서의 상기 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여 상기 제2 샘플에서의 상기 IL22 및/또는 LCN2의 수준의 감소는, 상기 환자가 치료에 반응하는 것을 표지하는, 상기 측정 단계.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 제2 샘플은 상기 IL23 길항제를 투여한 후 1, 2, 4, 8, 12, 또는 28주 또는 개재 시점 (intervening times)에 취해지는, 방법.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL23 길항제가 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기에 결합하는, 방법: IL23의 p19 하부 단위 (서열 번호: 13), IL23의 p40 하부단위 (서열 번호: 14), 또는 둘 모두.

청구항 13

청구항 11 또는 12에 있어서, 상기 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 우스테카누맙, 브리아키누맙, 구셀쿠맙, BI-655066, 텔드라키누맙, LY-3074828, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 14

청구항 11에 있어서, 상기 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함하는, 방법: (i) 서열 번호: 5를 포함하거나 이로 이루어진 가변 영역 (VH) 및/또는 서열 번호: 6을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역 (VL), 또는 (ii) 서열 번호: 43을 포함하거나 이로 이루어진 가변 영역 (VH) 및/또는 서열 번호: 44를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역 (VL).

청구항 15

청구항 11에 있어서, 상기 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 1개의 상보성 결정 영역을 포함하는, 방법: 서열 번호: 31 내지 36 또는 서열 번호 45 내지 50.

청구항 16

청구항 14 또는 15에 있어서, 상기 항체가 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 고정 용량은 10 내지 1000 mg/용량인, 방법.

청구항 18

청구항 16에 있어서, 상기 고정 용량은 약 210 mg/용량 또는 약 700 mg/용량인, 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는, 상기 IL23-매개 질환 또는 장애의 치료를 위하여 하나 이상의 추가 치료제로, IL23 길항체 또는 항-IL23 항체 또는 항원-결합 단편의 투여 이전에, 상기 동안에, 또는 상기의 대안으로 치료된 것인, 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자로부터 취한 상기 하나 이상의 샘플 및/또는 상기 하나 이상의 대조군 샘플이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 것인, 방법: 전혈, 혈청, 혈장, 침, 객담, 기관지폐포액, 뇌척수액, 흉수액, 심장막액, 복수액, 활액, 상피 세포, 뇨, 분변, 피부, 조직 생검, 또는 이들의 조합물.

청구항 21

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 대조군 샘플은 (i) 정상의 건강한 개체로부터 수득된 샘플 또는 샘플들; (ii) 비-IL-23-매개된 질환을 갖는 환자로부터 수득된 샘플 또는 샘플들; 또는 (iii) 이들의 조합물인, 방법.

청구항 22

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, IL22 및/또는 LCN2의 상기 환자의 수준이 면역검정에서 측정되는, 방법.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, CCL20, IL17F, IL17A/F, IL23R, IL12B, IL6, IL21, TNF, CCR6, CCL22, IL1R1, IFN- γ , S100A12, DEFB-2, DEFB-4, IL1, SERPINB3, PI3/엘라핀, LL37, ROR γ , ROR γ T, IL26, S100A7, DEFB103B, 및 GM-CSF로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 IL23 경로 바이오마커의 수준을 계측하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 24

청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL22 및/또는 LCN2의 소정의 역치 수준이

- (a) IL22 및/또는 LCN2 수준의 대략적 평균값;
- (b) IL22 및/또는 LCN2 수준의 대략적 중앙값; 및
- (c) 표 4 또는 5에 기술된 IL22 및/또는 LCN2의 1번째, 2번째, 3번째, 4번째, 5번째, 6번째, 7번째, 8번째, 또는 9번째 십분위수 기준 수준

으로 이루어진 그룹으로부터 선택되되,

상기는 정상의 건강한 환자, 비-IL23-매개 질환을 갖는 환자, 및/또는 IL23-매개 질환을 갖는 환자 중 복수의 것으로부터의 면역검정을 사용하여 혈청 내 측정시의 것인, 방법.

청구항 25

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL23-매개된 질환 또는 장애는 폐 질환, 염증성 장 질환, 만성 염증 피부 질환, 염증 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 질환, 감염, 또는 암인, 방법.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL23-매개된 질환 또는 장애가 하기로 이루어진 그룹으로부터

선택되는, 방법: 천식, IPF, COPD, 크론병, 궤양성 대장염 (UC), 셀리악병, 아토피성 피부염, 알레르기 접촉성 피부염, 습진, 건선, 원형 탈모증, 수장족저농포증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 관절염, 류마티스 관절염 (RA), 류마티스 장애, ANCA 혈관염, 베체트 질환, 자가면역 갑상선염, 1형 당뇨병, 다발성 경화증 (MS), 쇼그렌 증후군 (SS), 전신 홍반 루프스 (SLE), 알츠하이머 질환, 마이코박테리아 질환, 리슈마니어증, 진균류 감염, 바이러스 감염, 위암, 결장직장암, 식도암, 백혈병, B형 간염 바이러스 (HBV)-관련 간세포 암종, 유방암, 폐암, 및 비인두암.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 염증성 장 질환은 크론병, UC 또는 셀리악병인, 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 환자는 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플에서 5mg/L 이상(\geq)의 CRP 수준 및 /또는 250 $\mu\text{g/g}$ 이상(\geq)의 FCP 수준, 200 $\mu\text{g/g}$ 이상(\geq)의 FCP 수준, 150 $\mu\text{g/g}$ 이상(\geq)의 FCP 수준, 100 $\mu\text{g/g}$ 이상(\geq)의 FCP 수준, 또는 적어도 약 100 $\mu\text{g/g}$ 내지 적어도 약 250 $\mu\text{g/g}$ 의 FCP 수준을 갖는 것으로 계측되는, 방법.

청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 면역검정을 사용하여 측정 시, 상기 소정의 IL22 역치 수준은 적어도 약 7.9 pg/mL 내지 적어도 약 31.4 pg/mL이고/이거나; 및/또는

(b) 면역검정을 사용하여 측정 시, 상기 소정의 LCN2 역치 수준은 적어도 약 143 ng/mL 내지 적어도 약 261 ng/mL인, 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서,

(a) 면역검정을 사용하여 측정 시, 상기 소정의 IL22 역치 수준은 약 15.6 pg/mL이고/이거나; 및/또는

(b) 면역검정을 사용하여 측정 시, 상기 소정의 LCN2 역치 수준은 약 215 ng/mL인, 방법.

청구항 31

청구항 27 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL23 길항제 또는 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 적어도 100점의 크론병 활성 지수 (CDAI) 반응 스코어 감소 및/또는 상기 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1 투여 후 150점 미만으로의 총 CDAI 스코어의 감소를 유도하는, 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 적어도 100점의 상기 CDAI 반응 스코어 감소 또는 총 CDAI 스코어에서 150점 미만으로의 감소가 상기 IL23 길항제 또는 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1 투여 후 1, 2, 4, 8, 12, 16 또는 24주 또는 그 이후 이내에 일어나는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

전자 파일로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0002]

본 출원과 함께 제출된 하기 전자 파일로 제출된 서열 목록: ASCII 텍스트 파일 (명칭: 49653_Seqlisting.txt; 크기: 70,851 바이트; 및 생성 일자: 2016년 9월 8일 목요일)은, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 편입된다.

[0003]

분야

[0004]

본원의 개시내용은 IL 23 길항제 (예를 들어, 항-IL 23 항체 또는 이의 단편을 포함하는)를 사용한 치료에 적합

한 IL 23-매개된 질환 또는 장애를 갖는 환자 집단을 계층화하고/하거나 식별하기 위한 IL23 경로 바이오마커, 예컨대, 인터류킨-22, 리포칼린-2, 및 이의 조합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

인터류킨 (IL)-23은 크론병 (CD), 궤양성 대장염 (UC), 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 및 강직성 척추염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 염증 병태의 발병에 연루된 전염증(proinflammatory) 시토카인이다. IL23은 T-세포가 IL17A, IL17A 수용체, TNF- α , 및 GM-CSF를 포함하는 다수의 염증 유전자들을 발현하도록 유도한다. IL-23의 주요 공지된 효과는 마크로파아지, 천연 킬러 (NK) 세포, 수지상 세포, 및 IL17, IL22, TNF α , GMCSF, 및 IFN- γ 의 상향 조절 및 IL-10의 하향 조절을 유도하는 선천적 램프성 세포뿐만 아니라 T 헬퍼 Th17 세포의 분화를 유도하는 것이다.

[0006]

인터류킨 (IL)-23은 2개 하부단위: p40 및 p19로 이루어진 이종이량체성 시토카인이다. p40 하부 단위는 공통 하부 단위로서 IL12 및 IL23에 의해 공유되고, IL12/23의 억제제, 예를 들어, 우스테키누맙/Stelara[®] (Janssen Biotech, Inc, Horsham, PA) 및 브리아키누맙/ABT-874 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)에 의해 표적화된다.

[0007]

환자에서의 연구는 IL 23이 크론병 (CD) 및 궤양성 대장염 (UC)의 세포 및 표적 조직에서 상향조절되지만 IL 12는 그렇지 않음을 입증하였다 (Schmidt et al. Inflamm Bowel Dis. 11(1):16-23 (2005)). 유사한 관찰은 다발성 경화증 (MS; Vaknin et al. J of Immunol. 176:7768 74 (2006))을 앓는 환자, 건선을 앓는 환자 기원의 수지상 세포(Lee et al. J Exp Med 199:125-30 (2004)), 및 MS를 앓는 환자로부터의 활동 병변에서 보고되었다 (Li et al. Brain. 130(2):490-501 (2007)). IL23은 또한 류마티스 관절염 (RA), 강직성 척추염 (AS), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 및 시신경척수염을 포함하는 다른 질환에서 상승된다. CD 및 건선 (PsO) 환자에서의 전개 놈 연관 연구는 고유 IL23 수용체 성분 (IL-23R)과 질환 사이에 유의미한 연관성을 보여주었다 (Cargill et al. Am J of Human Gen. 80:273-90 (2007); Duerr et al. Science 314:1461-63 (2006)). 더욱이, IL23R의 대립유전자 변이체는 하기의 빈도수와의 유의미한 상관관계를 보여주었다: UC (Cargill et al. Am. J. Hum. Gen. 80:273-90 (2007)), RA (Farago et al. Ann. Rheum. Dis. 67:248-50 (2008)), AS (Burton et al. Nature Gen. 39:1329-37 (2007)), 및 MS (Illes et al. Neuro Letters. 431:36-38 (2008)). 따라서, IL23 및 이의 수용체들 다는 약물 개발을 위해 매우 매력적인 표적이다.

[0008]

하기의 전임상 모델에서: 염증성 장 질환 (IBD) (Ahern et al. Immun Rev. 226:147-59 (2008)), PsO 염증성 관절염 (Yago et al. Arthritis Res and Ther. 9:R96 (2007)), 및 MS (Cua et al. Nature 421:744-48 (2003), 항-IL12/23p40 항체의 유익한 효과는, IL12는 보존하면서 IL23 단독의 봉쇄를 통해 재현되었다. 임상에서, 항-IL12/23p40 항체 (예를 들면, 우스테키누맙 및 브리아키누맙)는 하기에서 임상 반응을 유도하는 것으로 나타났다: CD (2상 연구; Toedter et al. Am J Gastroenterol. 104(11):2768-73 (2009); Sandborn et al. Gastroenterol. 135:1130-41 (2008); Mannon et al. N Eng J of Med. 351(20):2069-79 (2004) 및 PsO (2상 및 3상 연구; Gordon et al. J. Invest. Dermatol. 132:304-314 (2012); Kimball et al. Br J Dermatol. 167(Suppl. 1):64 (Abstract P94) (2012); Langley et al. J Am Acad Dermatol. 66:AB195 (Abstract 4779) (2012); Gottlieb et al. Br. J. Dermatol. 165:652-660 (2011); Reich et al. N Engl J Med. 365:1586-1596 (2011); Strober et al. Br J Dermatol. 165:661-668 (2011); Leonardi et al. Lancet. 371(9625):1665-74 (2008); Papp et al. Lancet. 371(9625):1675-84 (2008)). PsO를 갖는 대상체에서 항-IL23 항체 MEDI2070 (NCT01094093) 및 CNT0 1959 (Sofen et al. Drugs Dermatol. 10(8):885-92 (2011))를 사용한 단계 1 임상 연구는 IL12 및 IL23을 표적화하는 항체에 필적하는 임상 효능을 입증하였고 이는 항-IL12/23p40 항체의 치료학적 효과가 단독의 IL23의 중화로 인한 것일 수 있음을 지적한다.

[0009]

IL23 경로의 상이한 요소들을 표적화하는 여러 제제는 현재 승인되었거나 개발 중에 있지만, IL23-매개된 질환의 이환율, 합병증 및 내재 이종성은 IL23 길항제를 사용한 치료에 적합한 환자의 특이적 집단을 식별하는 새로운 치료요법 및/또는 개선된 방법을 계속 요구한다. 참고: 예를 들어, Gaffo et al. Nature Revs. Immunol. 14:585-600 (2014).

발명의 내용

[0010]

본 개시내용은 환자에서 인터류킨-23 (IL23)-매개된 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는, 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 또는 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여,

환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)을 갖는 것으로 계측되거나 식별될 경우, 환자에게 IL23 길항체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 또한, IL23-매개 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 하기를 포함한다: 하기의 경우 환자에의 IL23 길항체의 투여를 중지하거나 개시하지 않는 단계: 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 또는 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 낮거나 감소된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 낮거나 감소된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)을 갖는 것으로 계측되거나 식별될 경우.

[0012] 또한, 하기를 포함하는, 환자에서 인터류킨-23 (IL23)-매개 질환을 치료하는 방법이 제공된다 (여기서 상기 환자는 항-TNF 제제로의 치료에 실패하였거나, 비-반응성이었거나, 또는 불내성이었음): 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 또는 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)을 갖는 것으로 계측되거나 식별될 경우, 환자에게 IL23 길항체를 투여하는 단계.

[0013] 본 개시내용은 또한 하기를 포함하는, IL23 길항체로 IL23-매개 질환을 갖는 환자를 치료할지 여부를 계측하는 방법이 제공된다: 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 또는 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)을 갖는 것으로 계측되거나 식별될 경우, 상기 환자를 치료할 것으로 결정하는 단계.

[0014] 또한, 본 개시내용은 IL23-매개 질환으로 진단된 환자를 IL23 길항체로의 치료에 대한 후보로서 선택하는 방법이 제공되며, 이는 하기를 포함한다: 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 또는 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)을 갖는 것으로 계측되거나 식별될 경우, 상기 치료에 대해 상기 환자를 선택하는 단계.

[0015] 일부 양태에서, 본원에 개시된 방법은 추가로 하기를 포함한다: 환자로부터 수득된 샘플 중 하나 이상 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 계측하거나, 상기 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하도록 임상 실험실 또는 건강돌봄 제공기관에게 지시하는 단계, 및/또는 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하도록 임상 실험실 또는 건강돌봄 제공기관에 환자로부터 수득된 하나 이상의 샘플을 제출하는 단계.

[0016] 일부 양태에서, 본원에 개시된 방법은 환자로부터 수득된 하나 이상의 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 계측하는 단계를 추가로 포함한다.

[0017] 일부 양태에서, 본원에 개시된 방법은 하기를 추가로 포함한다: 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 샘플의 하나 이상 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 LCN2 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 LCN2를 갖는 것으로 계측되거나 식별되는 경우, 건강돌봄 제공기관에 IL23 길항체를 투여하는 것을 권고하거나, 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 샘플의 하나 이상 중 (i) 보다 낮거나 감소된 수준의 IL22 및/또는 LCN2 및/또는 (ii) 보다 낮거나 감소된 수준의 IL22 및/또는 LCN2를 갖는 것으로 계측되거나 식별되는 경우, 건강돌봄 제공기관에 IL23 길항체의 투여를 중지하거나 거부할 것을 권고하는 단계.

[0018] 본원의 개시내용은 또한 IL23-매개된 질환으로 진단된 환자에서 IL23 길항체의 효능 또는 약동학을 측정하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 환자로부터 취한 제1 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하고; (b) IL23 길항체를 투여하고; (c) 환자로부터 취한 제2 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하고, 이때 제1 샘플에서 환자의 수준 IL22 및/또는 LCN2와 비교하여 제2 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준의 감소가 환자가 치료에 반응하는지를 지적한다. 일부 양태에서, 제2 샘플은 IL23 길항체를 투여한 후 1, 2, 4, 8, 12, 또는 28주 또는 개재 시점에 취한다.

[0019] 일부 양태에서, IL23 길항체는 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기에 결합한다: IL23의 p19 하부단위 (서열 번호: 13), IL23의 p40 하부단위 (서열 번호: 14), 또는 둘 모두. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 우스테키누맙,

브리아키누맙, 구셀쿠맙, BI-655066, 틸드라키누맙, LY-3074828, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: MEDI2070의 가변 영역 (VH) (서열 번호: 5) 및/또는 경쇄 가변 영역 (VL) (서열 번호: 6). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: MEDI2070 (서열 번호: 31-36). 일부 양태에서, 항체는 고정 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 고정 용량은 10 내지 1000 mg/용량이다. 일부 양태에서, 고정 용량은 약 210 mg/용량 또는 약 700 mg/용량이다.

[0020] 일부 양태에서, 환자는, IL23-매개 질환 또는 장애의 치료를 위하여 하나 이상의 추가 치료제로 IL23 길항제 또는 항-IL23 항체 또는 항원-결합 단편의 투여 이전에, 상기 동안에, 또는 상기의 대안으로 치료되었다. 일부 양태에서, 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 및/또는 하나 이상의 대조군 샘플은 하기로부터 선택된 하나 이상의 것이다: 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 기관지폐포 세척액, 뇌척수 유체, 흉수, 심낭액, 복수, 활액, 상피 세포, 뇨, 분변, 피부, 조직 생검, 또는 이의 조합. 일부 양태에서, 하나 이상의 대조군 샘플은 (i) 정상의 건강한 개체로부터 수득된 샘플 또는 샘플들; (ii) 비-IL-23-매개된 질환을 앓는 환자로부터 수득된 샘플 또는 샘플들; 또는 (iii) 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 환자의 IL22 및/또는 LCN2의 수준은 실시에 3에 기술된 면역검정 중 측정된다.

[0021] 일부 양태에서, 상기 개시된 방법은, IL17F, IL17A/F, IL23R, IL12B, IL6, IL21, TNF, CCR6, CCL22, IL1R1, IFN- γ , S100A12, DEFB-2, DEFB-4, IL1, SERPINB3, PI3/엘라핀, LL37, ROR γ T, ROR γ T, IL26, S100A7, DEFB103B, 및 GM-CSF으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 IL23 경로 바이오마커의 수준을 계측하는 단계를 추가로 포함한다.

[0022] 일부 양태에서, IL22 및/또는 LCN2의 소정의 역치 수준은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: (a) IL22 및/또는 LCN2 수준의 대략적 평균값; (b) IL22 및/또는 LCN2 수준의 대략적 중앙값; 및 (c) 실시에 4 중 도 6 또는 표 4 또는 5에 기술된 IL22 및/또는 LCN2의 1번째, 2번째, 3번째, 4번째, 5번째, 6번째, 7번째, 8번째, 또는 9번째 십분위수 기준 수준 ((i) 정상의 건강한 환자, (ii) 비-IL23-매개 질환을 갖는 환자, 또는 (iii) IL23-매개 질환을 갖는 환자 중 복수의 것으로부터의 면역검정을 사용하여 혈청 내 측정시).

[0023] 일부 양태에서, IL23-매개된 질환 또는 장애는 폐 질환, 염증 장 질환, 만성 염증 피부 질환, 염증 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 질환, 또는 암이다. 일부 양태에서, IL23-매개된 질환 또는 장애는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 천식, IPF, COPD, 크론병, 궤양성 대장염 (UC), 셀리악병, 아토피성 피부염, 알레르기 접촉성 피부염, 습진, 건선, 원형 탈모증, 수장족저농포증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 관절염, 류마티스 관절염 (RA), 류마티스 장애, ANCA 혈관염, 베체트 질환, 자가면역 갑상선염, 1형 당뇨병, 다발성 경화증 (MS), 쇼그렌 증후군 (SS), 전신 홍반 루프스 (SLE), 알츠하이머 질환, 위암, 결장직장암, 식도암, 백혈병, B형 간염 바이러스 (HBV)-관련 간세포 암종, 유방암, 폐암, 및 비인두암. 일부 양태에서, 염증성 장 질환은 크론병, UC 또는 셀리악병이다.

[0024] 일부 양태에서, 환자는 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플에서 $\geq 5\text{mg/L}$ 의 높은 CRP 수준 및/또는 $\geq 250 \mu\text{g}/\text{g}$ 의 높은 FCP 수준, $\geq 200 \mu\text{g/g}$ 의 높은 FCP 수준, $\geq 150 \mu\text{g/g}$ 의 높은 FCP 수준, $\geq 100 \mu\text{g/g}$ 높은 FCP 수준, 또는 적어도 약 $100 \mu\text{g/g}$ 내지 적어도 약 $250 \mu\text{g/g}$ 의 높은 FCP 수준을 갖는 것으로 계측된다. 일부 양태에서, (a) 면역검정을 사용하여 측정 시, 소정의 IL22 역치 수준은 적어도 약 7.9 pg/mL 내지 적어도 약 31.4 pg/mL 이고/이거나; 및/또는, (b) 면역검정을 사용하여 측정 시, 소정의 LCN2 역치 수준은 적어도 약 143 ng/mL 내지 적어도 약 261 ng/mL 이다. 일부 양태에서, (a) 면역검정을 사용하여 측정 시, 소정의 IL22 역치 수준은 약 15.6 pg/mL 이고/이거나; 및/또는, (b) 면역검정을 사용하여 측정 시, 소정의 LCN2 역치 수준은 약 215 ng/mL 이다. 일부 양태에서, 상기 환자는 하기를 갖는 것으로 계측된다: (a) 5mg/L 이상(\geq)의 CRP의 수준 및/또는 $250 \mu\text{g/g}$ 이상(\geq)의 FCP의 수준, $200 \mu\text{g/g}$ 이상(\geq)의 FCP의 수준, $150 \mu\text{g/g}$ 이상(\geq)의 FCP의 수준, $100 \mu\text{g/g}$ 이상(\geq)의 FCP의 수준, 또는 적어도 약 $100 \mu\text{g/g}$ 내지 적어도 약 $250 \mu\text{g/g}$ 의 FCP 수준; (b) (i) 소정의 IL22 역치 수준은 적어도 약 7.9 pg/mL 내지 적어도 약 31.4 pg/mL 임 (면역검정을 사용하여 측정시); 및/또는, (ii) 소정의 LCN2 역치 수준은 적어도 약 143 ng/mL 내지 적어도 약 261 ng/mL 임 (면역검정을 사용하여 측정시); 및/또는 (c) (i) 소정의 IL22 역치 수준은 약 15.6 pg/mL 임 (면역검정을 사용하여 측정시); 및/또는, (ii) 소정의 LCN2 역치 수준은 약 215 ng/mL 임 (면역검정을 사용하여 측정시) (환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중).

[0025] 일부 양태에서, IL23 길항제 또는 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1 투여 후 적어도 100점의 크론병 활성 지수 (CDAI) 반응 스코어 감소 및/또는 항-IL23 항체

또는 이의 항원-결합 단편의 제1 투여 후 150점 미만으로의 총 CDAI 스코어의 감소를 유도한다. 일부 양태에서, 적어도 100 포인트의 상기 CDAI 반응 스코어 감소 또는 총 CDAI 스코어에서 150 포인트 미만으로의 감소가 IL23 길항체 또는 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 먼저 투여한 후 1, 2, 4, 8, 12, 16 또는 24주 또는 그 이후 이내에 발생한다.

도면의 간단한 설명

[0026]

도 1은 24주까지의 환자 성향을 보여준다. 차트는 온건한 또는 중증 CD를 앓는 환자에서 MEDI2070, mITT, 변형된 의도-대-치료 (Intent-to-Treat) 집단; 프로토콜 당 PP; OL, 개방 표지를 평가하는 단계 2a 연구 (임상시험 (clinicaltrials).gov 식별자: NCT01714726)에서 입회되고 무작위화된 환자의 수 및 성향을 요약한다.

도 2a는 CDAI 임상 효과, CDAI 관해 (remission), 및 CR100에 의해 지적된 바와 같이 변형된 의도-대-치료 집단에서 8주에 임상 효능을 보여준다. 8주에 CDAI 임상 효과의 비율 (150 미만의 CDAI 스코어 또는 적어도 100 포인트의 CDAI 스코어에서 기준선으로부터의 감소로서 정의됨)은 위약 그룹에 비해 MEDI2070 그룹에서 유의적으로 높았다 (각각 49.2 % 대 26.7 %, P=0.01). CDAI 관해 (150 미만의 CDAI 스코어로서 정의됨) 비율은 MEDI2070을 사용하여 27.1 %였고 위약을 사용하여 15.0 %였다 (P=0.10). CR100 비율 (적어도 하나의 100-포인트 CDAI 스코어 감소로 정의됨)은 MEDI2070 및 위약 그룹, 각각 (P=0.02)에서 45.8% 및 25.0%이었다.

도 2b는 혼성 종점에 의해 표시된 바와 같이 변형된 의도-대-치료 집단에서 8주에 임상 효능을 보여준다. MEDI2070을 투여받은 환자의 유의적으로 보다 큰 비율은 CDAI 효과의 혼성 종점 및 기준선에 비해 FCP 또는 CRP에서 50 % 감소 (P <0.001), 및 기준선에 비해 CDAI 관해 및 FCP 또는 CRP에서 50 % 감소 (P=0.02)를 달성하였다. CDAI, 크론병 활성 지수; CI, 신뢰 간격; CRP, C-반응성 단백질; FCP, 분변 칼프로테린; p, p-값.

도 3a는 크론병 활성 지수 효과 비율 (기준선에서 24주까지)에 의해 지적된 바와 같이 비반응자 대체 (nonresponder imputation)를 사용하는 개방-표지 집단에서 24주에 걸쳐 다양한 시점에서 효능을 보여준다. 개방-표지 기간의 샘플 크기: 위약/MEDI2070 그룹 (n=52); MEDI2070 그룹 (n=52).

도 3b는 크론병 활성 지수 관해 비율 (기준선에서 24주까지)에 의해 지적된 바와 같이 비반응자 대체 (nonresponder imputation)를 사용하는 개방-표지 집단에서 24주에 걸쳐 다양한 시점에서 효능을 보여준다. 개방-표지 기간의 샘플 크기: 위약/MEDI2070 그룹 (n=52); MEDI2070 그룹 (n=52).

도 4는 기준선 IL22 수준에 의한 시간 경과에 따른 CDAI-100 반응을 갖는 환자의 %를 보여준다. IL22 LO, 기준선 IL22 <15.6 pg/mL; IL22 HI, 기준선 IL22 ≥15.6 pg/mL. CI, 신뢰 간격. 연구 집단에 걸친 중앙값 IL22 농도: 15.6 pg/mL. 116명의 환자들은 평가할 수 있는 기준선 IL22 값을 가졌다. 15.6 pg/mL 이상(≥)의 기준선 혈청 IL22 수준을 갖는 환자는 제8주에 위약과 비교하여 통계학적으로 유의미하게 증가된 CDAI-100 반응을 가졌다.

도 5는 기준선 LCN2 수준에 의한 시간 경과에 따른 CDAI-100 반응을 갖는 환자의 %를 보여준다. LCN2 LO, 기준선 LCN2 <215 ng/mL; LCN2 HI, 기준선 LCN2 ≥215 ng/mL. CI, 신뢰 간격. 연구 집단에 걸친 중앙값 LCN2 농도: 215 ng/mL. 215 ng/mL 이상(≥)의 기준선 혈청 LCN2 수준을 갖는 환자는 제8주에 위약과 비교하여 통계학적으로 유의미하게 증가된 CDAI-100 반응을 가졌다.

도 6a-c는 측정시 위약과 비교하여 MEDI2070으로 치료받은 대상체들 간의 차등적 임상 반응율을 보여준다: (도 6a) CDAI 스코어 <150 또는 CDAI 스코어 >100 감소를 달성하는 대상체의 백분율 (%) 간의 차이; (도 6b) CDAI 스코어에 있어서 100 포인트 개선을 달성하는 대상체의 백분율 (%) 간의 차이; 또는 (도 6c) 기준선 IL22 및 LCN2 수준의 함수로서 제8주에서 CDAI 스코어 150 미만(<) 또는 CDAI 스코어 100 초과(>) 감소를 달성하고, 그리고 또한 MEDI2070 및 위약으로 치료된 대상체 간의 기준선 FCP 또는 CRP과 비교하여 FCP 또는 CRP에서의 50% 초과(>)의 감소를 달성하는, 대상체의 백분율 (%) 간의 차이. 임상 반응율은 MEDI2070 처리된 대상체에 대해 관찰된 비율과 위약으로 처리된 대상체에 대해 관찰된 비율 간의 엘타 또는 차이 ("반응율 미분값")로서 보고한다. 전체 연구 집단에 걸친 IL22 또는 LCN2의 기준 값의 세트에 대하여, 각각의 분포는 10 수준 또는 십분위수로 나누어, 11개 분석물 컷-오프 각각 (도 6a-c에서 "사분위수"로서 주지되는)이 점진적으로 연구 집단을 총 연구 집단보다 10 % 적은 그룹으로 분할했다. 예를 들어, 제4의 십분위수에서 (0.4의 사분위수로서 보여지는), 총 연구 집단의 40 %는 특정 분석물 수준 보다 적은 기준선 IL22 또는 LCN2 혈청 수준을 가졌고 총 연구 집단의 60 %는 특정 분석물 수준 이상의 기준선 IL22 또는 LCN2 혈청 수준을 가졌다. 도 6a-c에 도시된 바와 같이, 증가적으로 보다 높은 수준의 기준선 IL22 또는 LCN2를 갖는 MEDI2070으로 처리된 CD 환자는 위약과 비교하여 보다 높은 임상 반응율 (3개의 상이한 임상 반응 측정을 사용하여 측정된 바와 같은)을 달성하였고, 이는

MEDI2070이 8주에 높은 기준선 IL22 또는 LCN2 혈청 수준을 갖는 환자에서 보다 양호한 임상 반응을 유도하였음을 설명한다. 높은 수준의 IL22 또는 LCN2를 갖는 대상체 (예를 들어, 제5, 제6 또는 제7 십분위수 (0.5, 0.6 또는 0.7 사분위수)에서 IL22 또는 LCN2 수준을 갖는 대상체를 포함하는)는 IL22 또는 LCN2 낮은 대상체 (예를 들어, 제1 및 제2 십분위수 (0.1 또는 0.2 사분위수)에서 IL22 또는 LCN2 수준을 갖는 대상체를 포함하는)와 비교하여 위약 (이와 상관 없이 3개의 상이한 임상적 반응 측정을 사용하였다)으로부터 보다 큰 임상 반응을 차이를 가졌다. 이들 결과는 MEDI2070을 사용한 처리에 반응하는 환자를 식별하는데 있어서 높거나 상승된 IL22 및/또는 LCN2 혈청 수준의 예측 값에 밀줄을 그었다. 십분위수 각각에 상응하는 기준선 IL22 또는 LCN2 혈청 수준의 요약이 하기에 기재된다: 도 6a-c는 실시예 4에 제공된다 (표 4 (IL22) 또는 표 5 (LCN2)를 참조한다).

도 7은 MEDI2070 및 위약 그룹에서 혈청 IL22 수준에서 기준선으로부터의 % 감소를 보여준다. 오차 막대는 중앙 값 절대 편차 (MAD)를 나타낸다. 위약을 사용한 치료와 비교하여, MEDI2070을 사용한 치료는 8주까지 혈청 IL-22 수준에서 상당히 큰 하강과 연관되어 있었다. “N”은 0주에 대상체의 수에 상응한다.

도 8은, 도시된 4 내지 10주 동안 투여된 다양한 분자로 치료된 환자에 대한, 임상적 반응 비율 미분값 (치료 및 위약 (“CDAI 반응 엘타 대(vs.) 위약”) 간의 CDAI-100 반응을 달성하는 대상체의 백분율(%)의 차이로 정의됨) (y 축) 및 임상적 관해율 미분값 (치료 및 위약 (“CDAI 관해 엘타 대(vs.) 위약”) 간의 150 미만의 총 CDAI 스코어를 달성하는 대상체의 백분율(%)의 차이로 정의됨) (x 축)을 비교한다. 기준선 CRP \geq 5 mg/L (n=85); 기준선 IL-22 \geq 11.3 pg/mL (n=81); 기준선 IL-22 \geq 15.6 pg/mL (n= 58); 또는 기준선 IL-22 \geq 11.3 pg/mL + CRP \geq 5 mg/L (n= 62) (실시예 3에 기재된 IL22 면역검정을 사용하여 측정된 바와 같이)를 갖는 8주 동안의 MEDI2070으로 처리된 환자는 증가된 CDAI-100 반응율 및/또는 CDAI 관해율을 가졌다. 5mg/L 이상(\geq)의 기준선 CRP; 11.3pg/mL 이상(\geq)의 기준선 IL-22; 15.6 pg/mL 이상(\geq)의 기준선 IL-22; 또는 11.3 pg/mL 이상(\geq)의 기준선 IL-22 + 5mg/L 이상(\geq)의 CRP (실시예 3에 기술된 IL22 면역검정을 사용하여 측정 시)를 갖는, MEDI2070로 치료된 환자의 CDAI-100 반응율 및/또는 CDAI 관해율 둘 모두는 하기를 포함하는, CD 환자를 치료하기 위하여 현재 허가된, 또는 개발 중인 기타 분자에 대한 보고된 CDAI-100 반응율 및/또는 CDAI 관해율 보다 크다: 우스테키누맙 (문헌 (Sandborn et al., N Engl J Med. 2012 Oct 18;367(16):1519-28.)의 도 1에 보고된 바와 같은 6 mg/kg 용량을 사용한 처리 6주 또는 8주 후); 베돌리주맙 ((문헌 (Sands et. al., Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):618-627)의 도 3에 보고된 바와 같은 처리 6주 또는 10주 후); 또는 아달리무맙 (문헌 (Sandborn et. al, Ann Intern Med. 2007;146:829-838)에서 보고된 바와 같은 인플릭시맙에 대해 2차 실패한 환자에서 처리 4주 후). 바이오마커 상태 (mITT (n=119))와 상관없이 단계 2a 연구에서 MEDI2070으로 처리된 모든 환자에 대한 전체 임상 반응 및 임상 관해율은 현재 승인되었거나 개발 중에 있는 다른 분자의 반응율과 유사하였다. 표 6은 하기에 플롯팅된 MEDI2070-처리된 서브그룹 각각에 대해 CDAI-100 반응율 차이 및 CDAI 관해율 차이를 요약한다: 도 8.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027]

본원의 개시내용은 인터류킨 23 (IL23)-매개된 질환을 앓고 예를 들어, IL-12 및 IL23의 p40 하부단위 (예를 들어, 우스테키누맙에 의해 표적화됨), 또는 IL23의 p19 하부 단위 (예를 들어, 텔드라키누맙, 구셀쿠맙, MEDI2070, BI-655066, 및 LY-3074828에 의해 표적화됨)를 표적화하는 IL23 길항체로 처리된 환자에서 임상 결과를 예측하기 위한 하나 이상의 IL23 경로 단백질 (비제한적으로 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 리포칼린-2 (LCN2)을 포함)의 용도에 관한 것이다.

[0028]

본원에 개시된 방법에 따라 바이오마커로서 사용될 수 있는 IL23 경로에서 유전자 또는 단백질은 예를 들어, 인터류킨-22 (IL22), 리포카인-2 (LCN2), 케모카인 (CC 모티프) 리간드 20 (CCL20, MIP-3 α), IL23R, IL12B, IL6, IL21, TNF, CCR6, CCL22, IL1R1, IFN 감마, S100 칼슘-결합 단백질 A12 (S100A12), 데펜신 B2 (DEFB-2, DEFB-4), 인터류킨-1 베타 (IL1 β , 세린 (또는 시스테인) 프로테이나제 억제제 구성원 3 (SERPINB3), 웨티다제 억제제 3 (PI3)/엘라핀 (Elafin), 인간 카텔리시딘 (LL37), 레티노이드-관련 오르판 수용체- γ (ROR γ 및 ROR γ T), 인터류킨-26 (IL26), 프소리아신(S100A7), 데펜신 베타 103B (DEFB103B), 또는 GM-CSF를 포함한다. 다음을 참조한다: Haider et al. J. Immunol. 180: 1913-1920 (2008); Nakae et al. J. Leukocyte Biol. 81: 1258-1268 (2007); Guttman-Yassky et al. J Immunol. 181(10): 7420-7427 (2008); El-Behi Nature Immunol. 12:568-75 (2011), Wilson, et al., Nature Immunology 8:950-7 (2007) (이 모두는 전문이 본원에 참조로 인용됨).

[0029]

본 개시내용은, 예를 들어, IL22 및/또는 LCN2를 포함하는 1개, 2개, 3개 이상의 IL23 경로 바이오마커의 발현 수준을 계측함을 기반으로 IL23에 의하여 매개된 특정 질환 또는 장애를 앓는 환자 집단을 층화하거나, 또는 치

료에 대해 환자를 선택하거나, 또는 임상 결과를 예측하기 위하여, IL23-매개 질환을 치료하고/하거나, 예방하고/하거나, 및/또는 완화시키는 방법을 제공한다. 따라서, 일 양태에서, 본원의 개시내용은 IL23-매개된 질환을 갖는 대상체로부터 수득된 샘플에서 하나 이상의 IL23 경로 바이오마커의 발현 수준(예를 들어, IL22의 수준, LCN2의 수준, 또는 이의 조합)을 계측하여 적당한 처리 과정을 계측하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0030] CD는 가장 통상적으로 회장원위부 및 결장에 영향을 주고 위장 (GI)관의 임의의 부분에서 일어날 수 있는 미지의 병인의 만성 경변 염증 질환이다. CD를 갖는 환자는 장관 점막에 직접적인 또는 부차적인 손상을 유발하는 조절되지 않는 염증을 갖는다. 주요 현재 가설은 유전학적으로 취약한 개체에서, 상기 염증이 손상된 소화된 장벽 기능으로 인해 염증 자극의 지속성으로부터 비롯되거나 조절이상 염증 반응으로부터 비롯될 수 있다는 것이다 (Sandborn et al. Gastroenterol. 135:1130-41 (2008); Rutgeerts et al. Aliment Pharmacol Ther. 17(12):1435-50 (2003)). CD는, 비록 어느 연령의 환자에게도 걸릴 수 있지만, 가장 통상적으로 15세 내지 35세 사이에 발생한다.

[0031] 통상적으로 사용되는 의학적 치료요법은 아미노살리실레이트, (설파실라진 및 메살라민을 포함하는), 전신 코르티코스테로이드, 면역억제제 (예를 들어, 아자티오프린 및 메토트랙세이트); 항미생물제; 및 생물학적 제제, 예를 들어, 아달리무맙/Humira® (Abbott laboratories, IL) (서열 번호: 21, 22), 인플릭시맙/Remicade® (Janssen Biotech, Inc), 세르톨리주맙/Cimzia® (UCB, Inc, Smyrna, GA) (서열 번호: 23, 24), 베돌리주맙/ENTYVIO® (Takeda Pharmaceuticals America, Inc., Deerfield, IL), 및 나탈리주맙/Tysabri™ (Biogen Idec Inc, Cambridge, MA)을 포함한다. 고도로 이종성 질환이기 때문에 환자가 특정 치료요법에 호전적으로 반응할지를 예측하기가 어렵다.

[0032] 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커 (예컨대, IL22 및/또는 LCN2의 단독 또는 병용한, 발현 범위 및/또는 역치 수준, 예를 들어 CRP 및/또는 FCP를 포함하는 임상적 바이오마커의 상승되거나 높은 수준)는 IL23 길항제 (예를 들어, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는)를 사용한 처리에 적합한 CD와 같은 IL23-매개된 질환을 갖는 대상체의 집단을 계층화하고/하거나 식별하기 위해 사용될 수 있다. 계층 각각의 하나의 내에서, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커는 예를 들어 IL23 길항제 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체)를 사용하여 환자를 진단하거나, 환자를 치료하거나; 예를 들어, IL23 길항제 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체)로 치료하기 위해 환자를 선택하거나 선택하지 않거나; 예를 들어, IL23 길항제(예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체)를 사용하여 특정 치료를 선택하거나; 일시적으로 또는 영구적으로 치료를 중지하거나 변형시키거나; 환자의 예후를 결정하거나; 치료 효과를 모니터링하기 위해 사용될 수 있고, 여기서, 상기 방법은 예를 들어, 단독으로, 또는 기타 바이오마커와 병용한, IL22 및/또는 LCN2 단독의 발현 범위 및/또는 역치 수준을 계측하는 단계를 포함한다.

[0033] 일부 양태에서, IL23 길항제는 하기에 특이적으로 결합할 수 있는 항-IL23 항체이다: IL23의 p19 하부단위 (서열 번호: 13), IL23의 p40 하부단위 (서열 번호: 14), 또는 둘 모두. 일부 양태에서, IL23 길항제는 하기에 대한 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-IL23 항체 또는 기타 분자 (예컨대, 소분자, 앱타미, 스캐폴딩 분자 등)이다: IL23의 p19 하부단위 (서열 번호: 13), IL23의 p40 하부단위 (서열 번호: 14), 또는 둘 모두, (본 분야에서 공지된 MEDI2070 또는 또 다른 항-IL23 항체를 가짐).

[0034] 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: MEDI2070의 중쇄 (HC) (서열 번호: 15) 및/또는 경쇄 (서열 번호: 16), 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: MEDI2070의 가변 영역 (VH) (서열 번호: 5) 및/또는 경쇄 가변 영역 (VL) (서열 번호: 6). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: MEDI2070 (서열 번호: 31-36). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: 하기의 서열을 포함하는 VH 영역: 서열 번호: 43 및/또는 하기의 서열을 포함하는 VL 영역: 서열 번호: 44, 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: 서열 번호: 45-47 (하기의 VH의 CDR: 서열 번호: 43) 및/또는 서열 번호: 48-50 (하기의 VL의 CDR: 서열 번호: 44).

[0035] 기타 양태에서, IL23 길항제는, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부 단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 틸드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물로부터 선택된 항-IL23 항체이다. 기타 양태에서, IL23 길항제는 IL23에 결합하기 위해, 우스

테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 틸드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물과 경쟁하는 분자이다.

[0036] 본원에 개시된 방법은 IL23-결합 항체에만 적용될 수 있는 것은 아니다. 본원에 개시된 방법은 IL23의 p19 하부 단위의 임의의 억제제에 적용될 수 있고, 이는 예를 들어, 항체 및 이의 항원-결합 단편, 암타머, 스캐폴딩 분자, 소분자, 가용성 IL23 수용체 등을 포함한다.

[0037] 본 개시내용이 더욱 쉽게 이해될 수 있기 위해, 특정 용어들이 먼저 정의된다. 추가의 정의는 상세한 설명 전반에 걸쳐 설정된다.

I. 정의

[0039] 본 명세서에서 제공된 표제는 본 개시 내용의, 다양한 양태의 또는 양태의 제한이 아니며, 이들은 전체로서 본 명세서에 참조될 수 있다. 따라서, 바로 아래에 정의된 용어는 전체적으로 본 명세서를 참조함으로써 보다 더 충분하게 정의된다.

[0040] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태 "하나" (a, an) 및 "상기"(the)는 문맥상 별도로 명확한 언급이 없는 한 복수 참조를 포함한다. 용어 "a" (또는 "an"), 뿐만 아니라 "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0041] 추가로, "및/또는"는 본원에서 사용되는 경우, 다른 특징 또는 성분과 함께 또는 그것 없이 2 개의 명시된 특징 또는 성분 각각의 구체적인 개시 내용으로서 간주된다. 따라서, 본 명세서에서 구, 예컨대, "A 및/또는 B"에서 사용된 바와 같이 용어 "및/또는"은 "A와 B," "A 또는 B," "A(단독)", 그리고 "B"(단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 구, 예컨대 "A, B, 및/또는 C"에서 사용된 바와 같이 용어 "및/또는"은; 하기 양상 각각을 포괄하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(및); 및 C(단독).

[0042] 양상이 본 명세서에서 언어 "포함하는"으로 설명될 때는 언제나, "이루어진" 및/또는 "본질적으로 이루어진"과 관련하여 기술된 다른 유사한 양상이 또한 제공된다.

[0043] 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐 수치와 관련하여 사용된 바와 같은 용어 "약"은 당업자에게 친숙하고 수용가능한 정확도 간격을 지칭한다. 일반적으로, 상기 정확도 간격은 ± 15 %이다.

[0044] 달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본원 기재와 관련된 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌[참조: the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 당업자에게 본원에 사용된 많은 용어의 일반 사전적 의미를 제공한다.

[0045] 단위, 접두사, 그리고 부호는 그들의 국제 단위계(International de Unites: SI) 협용된 형태로 표시된다.

[0046] 수치적 범위는 상기 범위를 한정하는 숫자를 포함한다. 값의 범위가 열거되는 경우, 그 범위의 열거 상한치와 하한치 사이의 각각의 개체 정수값 및 이의 각각의 분수가 또한 상기 값 사이의 각각의 서브범위와 함께 구체적으로 개시됨이 이해되어야만 한다. 임의의 범위의 상한치와 하한치는 독립적으로 범위내에 포함될 수 있거나 이로부터 배제될 수 있고 상기 상한치 또는 하한치, 또는 둘 다 아니거나 둘 다가 포함된 각각의 범위가 또한 본 발명에 포함된다. 값이 명백히 열거된 경우, 열거된 값과 동일한 수량 또는 양인 값이 또한 본 발명의 범위내에 있는 것으로 이해되어야만 한다. 조합이 개시된 경우, 상기 조합 요소들의 각각의 서브조합이 또한 구체적으로 개시되어 있고 본 발명의 범위내에 있다. 역으로, 상이한 요소 또는 요소 그룹이 개별적으로 개시된 경우, 이의 조합이 또한 개시되어 있다. 본 발명의 임의의 요소가 복수의 대안을 갖는 것으로서 개시될 경우, 각 대안들은 단독으로, 또는 다른 대안들과 병용하여 제외된 본 발명의 예시는 또한 본원에 개시된 것이며; 본 발명의 1 초과 요소는 상기 제외를 가질 수 있고, 상기 제외를 갖는 요소의 전체 조합이 본원에 개시된 것이다.

[0047] 아미노산은 본원에서 기관[IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission]에 의해 추천되는 이들의 통상적으로 공지된 3문자 심볼 또는 1문자 심볼에 의해 지칭된다. 달리 지시되지 않는 한, 아미노산 서열은 아미노에서 카복시 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다.

- [0048] 뉴클레오티드는 이들의 통상적으로 수용되는 1문자 코드에 의해 지칭될 수 있다. 달리 지적되지 않는 경우, 핵산은 5'에서 3' 배향으로 좌측에서 우측으로 기재한다. 뉴클레오티드는 본원에서 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회에 의해 추천되는 통상적으로 공지된 1문자 기호로 언급된다. 따라서, A는 아데닌을 나타내고, C는 사이토신을 나타내고, G는 구아닌을 나타내고, T는 티민을 나타내고, U는 우라실을 나타낸다.
- [0049] 용어 "폴리뉴클레오티드", "올리고뉴클레오티드", "핵산", 및 "핵산 분자", 및 "유전자"는 본원에서 임의의 길이의 뉴클레오티드, 및 리보뉴클레오티드의 폴리머, 데옥시리보뉴클레오티드, 이의 유사체 또는 이의 혼합물을 언급하기 위해 상호교환적으로 사용된다.
- [0050] 용어 "DNA 서열"은 연속 핵산 서열을 지칭한다. 서열은 단일 가닥 또는 이중 가닥의 DNA 또는 RNA일 수 있지만 이중 가닥 DNA 서열이 바람직할 수 있다. 서열은 길이가 6 내지 20개 뉴클레오티드의 올리고뉴클레오티드 내지 수천개 또는 수십만개 염기쌍의 전장 계획 서열일 수 있다.
- [0051] 용어 "폴리펩티드," "펩티드," 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 교체 가능하게 이용된다. 중합체는 선형이거나 또는 분지될 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 그리고 비-아미노산이 끼어들 수 있다. 상기 용어는 또한 천연적으로 또는 삽입에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다: 예를 들어, 디설파이드 결합 형성, 당화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예를 들어, 표지화 성분을 사용한 접합. 예를 들면, 아미노산 (예를 들어, 비천연 아미노산 예컨대 호모시스테인, 오르니틴, p-아세틸페닐알라닌, D-아미노산, 및 크레아틴 포함)의 하나 이상의 유사체, 뿐만 아니라 당해기술에 공지된 다른 변형을 함유하는 폴리펩티드가 또한 상기 정의내에 포함된다.
- [0052] "단리"된 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 또는 조성물은 자연에서 발견되지 않는 형태인 폴리펩타이드, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물이다. 단리된 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 또는 조성물은 자연에서 발견되는 형태로 더 이상 존재하지 않는 정도로 정제된 것을 포함한다. 일부 양태에서, 단리된 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 또는 조성물은 실질적으로 순수하다.
- [0053] 용어 "아미노산 치환"은 모 서열에 존재하는 아미노산 잔기를 또 다른 아미노산 잔기로 대체함을 지칭한다. 아미노산은 예를 들어, 화학적 웨프티드 합성을 통해 또는 당업계에 공지된 재조합 방법을 통해 모 서열에서 치환될 수 있다. 따라서, "위치 X에서 치환" 또는 "위치 X에서 치환"에 대한 언급은 위치 X에 존재하는 아미노산의 대안적 아미노산 잔기로의 치환을 지칭한다. 일부 양태에서, 치환 패턴은 도식 AXYY에 따라 기재될 수 있고, 여기서, A는 위치 X에 천연적으로 존재하는 아미노산에 상응하는 1문자 코드이고, Y는 치환하는 아미노산 잔기이다. 기타 양태에서, 치환 패턴은 도식 XYX에 따라 기재될 수 있고, 여기서, Y는 위치 X에 천연적으로 존재하는 아미노산을 치환하는 아미노산 잔기에 상응하는 1문자 코드이다.
- [0054] "보존성 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 계통군은 본 분야에 정의되어 있으며, 이는 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루타민산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다. 따라서, 폴리펩타이드에서 아미노산이 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산으로 대체되면, 치환은 보존성인 것으로 고려된다. 또 다른 양태에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성이 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 보존성으로 대체될 수 있다.
- [0055] 비-보존성 치환은 (i) 전기양성 측쇄 (예를 들어, Arg, His 또는 Lys)를 갖는 잔기가 전기음성 잔기 (예를 들어, Glu 또는 Asp)를 치환하거나 이에 의해 치환되거나, (ii) 친수성 잔기 (예를 들어, Ser 또는 Thr)이 소수성 잔기 (예를 들어, Ala, Leu, Ile, Phe 또는 Val)를 치환하거나 이에 의해 치환되거나, (iii) 시스테인 또는 프롤린은 임의의 다른 잔기를 치환하거나 이에 의해 치환되거나, (iv) 별크 소수성 또는 방향족 측쇄를 갖는 잔기 (예를 들어, Val, His, Ile 또는 Trp)가 보다 작은 측쇄를 갖는 것 (예를 들어, Ala, Ser) 또는 어떠한 측쇄도 갖지 않는 것 (예를 들어, Gly)을 치환하거나 이에 의해 치환된 것들을 포함한다.
- [0056] 다른 치환은 당업자에 의해 용이하게 식별될 수 있다. 예를 들어, 아미노산 알라닌에 대해, 치환은 D-알라닌, 글라이신, 베타-알라닌, L-시스테인 및 D-시스테인 중 어느 하나로부터 취할 수 있다. 라이신에 대해, 대체는 D-라이신, 아르기닌, D-아르기닌, 호모-아르기닌, 메티오닌, D-메티오닌, 오르니틴 또는 D-오르니틴 중 어느 하나일 수 있다. 일반적으로, 단리된 폴리펩티드의 성질에서 변화를 유도하는 것으로 예상될 수 있는 기능적으로

중요한 영역에서의 치환은 (i) 극성 잔기, 예를 들어, 세린 또는 트레오닌이 소수성 잔기, 예를 들어, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 또는 알라닌을 치환하거나 (또는 이에 의해 치환된); (ii) 시스테인 잔기가 임의의 다른 잔기를 치환하거나 (또는 이에 의해 치환된); (iii) 전기양성 측쇄를 갖는 잔기, 예를 들어, 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘이 전기음성 측쇄를 갖는 잔기, 예를 들어, 글루탐산 또는 아스파르트산을 치환하거나 (또는 이에 의해 치환된); 또는 (iv) 벌크 측쇄를 갖는 잔기, 예를 들어, 페닐알라닌이 상기 측쇄를 갖는 것, 예를 들어, 글라이신을 치환하는 (또는 이에 의해 치환된) 것들이다. 이전의 비-보존 치환 중 하나가 단백질의 기능적 성질을 변화시킬 수 있는 가능성은 또한 단백질의 기능적으로 중요한 영역과 관련하여 치환의 위치와 서로 관련되고: 일부 비-보존 치환은 따라서 생물학적 성질에 거의 또는 어떠한 효과도 갖지 않을 수 있다.

[0057] 용어 "아미노산 삽입"은 모 서열에 존재하는 2개의 아미노산 잔기 사이에 새로운 아미노산 잔기를 도입함을 지칭한다. 아미노산은 예를 들어, 화학적 웨티드 합성을 통해 또는 당업계에 공지된 제조합 방법을 통해 친계 서열에서 삽입될 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "위치 X와 Y 사이에 삽입" (여기서, X 및 Y는 아미노산 위치에 상응한다)은 X와 Y 위치 사이에 아미노산의 삽입을 언급하고 또한 핵산 서열에서 위치 X 및 Y에서 아미노산을 암호화하는 코돈 사이에 아미노산을 암호화하는 코돈의 삽입을 지칭한다.

[0058] 용어 2개의 폴리펩ти드 또는 폴리뉴클레오티드 사이의 "서열 동일성"은 두 서열의 최적의 정렬을 위해서 도입되어야 하는 부가 또는 결손(즉, 캡)을 고려하여, 비교 원도우 전체에서 서열에 대해서 공유된 동일한 매칭된 위치의 수를 지칭한다. 매칭된 위치는 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산이 표적 및 참조 서열 둘 모두에 존재한다. 표적 서열에 존재하는 캡은 카운팅되지 않는데, 그 이유는 캡은 뉴클레오타이드 또는 아미노산이 아니기 때문이다. 마찬가지로, 참조 서열에 존재하는 캡은 카운팅되지 않는데, 그 이유는 참조 서열로부터의 뉴클레오타이드 또는 아미노산이 아닌 표적 서열 뉴클레오타이드 또는 아미노산이 카운팅되기 때문이다.

[0059] 서열 동일성 백분율은 동일한 아미노산 잔기 또는 핵산 염기가 두 서열에서 발생하는 위치의 수를 측정하여 매칭된 위치의 수를 산출하고, 매칭된 위치의 수를 비교 창에서의 위치의 총 수로 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다. 서열의 비교 및 두 서열 간의 백분율을 서열 동일성의 측정은 온라인 사용 및 다운로드 둘 모두로 쉽게 입수 가능한 소프트웨어를 사용하여 성취될 수 있다. 적합한 소프트웨어 프로그램은 다양한 공급원으로부터 그리고 단백질 및 뉴클레오타이드 서열 둘 모두의 정렬에 대해서 입수 가능하다. 백분율 서열 동일성을 측정하기에 적합한 한 프로그램은 생명공학 정보를 위한 미국 정부의 국제센터(U.S. government's National Center for Biotechnology Information) BLAST 웹 사이트 (blast.ncbi.nlm.nih.gov)로부터 입수 가능한 프로그램의 BLAST 뮤음의 일부인 b12seq이다. B12seq는 BLASTN 또는 BLASTP 알고리즘 중 하나를 사용하여 두 서열 간의 비교를 수행한다. BLASTN은 핵산 서열을 비교하는데 사용되는 반면, BLASTP는 아미노산 서열을 비교하는 데 사용된다. 다른 적합한 프로그램은 예를 들어, Needle, Stretcher, Water, 또는 Matcher, 생물정보학 프로그램의 EMBOSS 뮤음의 일부 및 또한 www.ebi.ac.uk/Tools/psa의 유럽 생물정보학 연구소(European Bioinformatics Institute: EBI)로부터 입수 가능하다.

[0060] 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 참조 서열과 정렬된 단일 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 표적 서열 내의 상이한 영역은 각각 그 자신의 백분율 서열 동일성을 가질 수 있다. 백분율 서열 동일성 값은 가장 가까운 10번째 값으로 반올림됨이 주목된다. 예를 들어, 80.11, 80.12, 80.13, 및 80.14는 80.1로 반올림되는 반면, 80.15, 80.16, 80.17, 80.18, 및 80.19는 80.2로 반올림된다. 길이 값은 항상 정수일 것임이 또한 주목된다.

[0061] 특정 양태에서, 제1 아미노산 서열의 제2 서열 아미노산에 대한 동일성 백분율 "X"는 $100 \times (Y/Z)$ 로 계산되며, 식 중 Y는 제1 및 제2 서열의 정렬에서(시각 검사 또는 특정한 서열 정렬 프로그램에 의해 정렬됨) 동일한 매치로 스코어링된 아미노산 잔기의 수이며, Z는 제2 서열에서 잔기의 총 수이다. 제1 서열의 길이가 제2 서열보다 긴 경우, 제1 서열의 제2 서열에 대한 동일성 퍼센트는 제2 서열의 제1 서열에 대한 동일성 퍼센트보다 더 높을 것이다.

[0062] 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 백분율 서열 동일성의 계산을 위한 서열 정렬의 생성이 일차 서열 데이터에 대해서 배타적으로 구동되는 이진 서열-서열 비교에 제한되지 않는다는 것을 인식할 것이다. 서열 정렬은 다중 서열 정렬로부터 유래될 수 있다. 다중 서열 정렬을 생성하기에 적합한 다른 프로그램은 www.clustal.org로부터 입수 가능한 클러스탈(Clustal)W2이다. 또 다른 적합한 프로그램은 www.drive5.com/muscle/로부터 입수 가능한 MUSCLE이다. 클러스탈W2 및 MUSCLE은 대안적으로 예를 들어, EBI로부터 입수 가능하다.

[0063] 서열 정렬은 서열 데이터를 이종 소스, 예컨대 구조 데이터(예를 들어, 결정학적 단백질 구조), 기능 데이터(예

를 들어, 돌연변이의 위치) 또는 계통발생 데이터로부터의 데이터와 통합함으로써 생성될 수 있음이 또한 인식될 것이다. 이종 데이터를 통합하여 다중 서열 정렬을 생성하는 적합한 프로그램은 www.tcoffee.org에서 입수 가능하고, 대안적으로는 예를 들어, EBI로부터의 T-커피(Coffee)이다. 백분율 서열 동일성을 계산하는 데 사용되는 최종 정렬은 자동 방식으로 또는 수동 방식으로 선별될 수 있음이 또한 인식될 것이다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 B 세포에 의해 생성된 전형적 항체와 관련하여 중쇄 (VH)의 적어도 가변 도메인 및 경쇄 (VL)의 가변 도메인을 포함하는, 항원, 예를 들어, IL23에 결합할 수 있는 항체의 적어도 최소 부분을 지칭한다. 척추동물계에서의 기본적인 항체 구조는 상대적으로 잘 해명되어 있다. 예를 들어, 하기를 참고한다: Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988).

[0065] 항체 또는 이들의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체에는 다중클론, 단일클론, 인간, 인간화, 또는 키메라 항체, 단일 사슬 항체, 에피토프-결합 단편, 예를 들면, Fab, Fab' 및 F(ab')2, Fd, Fv, 단일 사슬 Fv (scFv), 단일 사슬 항체, 이황화-연결된 Fv (sdFv), VL 또는 VH 도메인을 포함하는 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 단편이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. ScFv 분자는 당분야에서 알려져 있고, 그리고 예로서, U.S. 특허 번호 5,892,019에서 설명된다. 본 개시내용에 의하여 포괄된 면역글로불린 또는 항체 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 유형 (가령, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA, 그리고 IgY), 부류 (가령, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류일 수 있다.

[0066] 따라서, 용어 "항체"의 이러한 정의의 관점에서, 항체, 예를 들어, 항-IL23 항체 MEDI2070에 대한 언급은 MEDI2070 항체를 언급하고 또한 항원-결합 단편, 이의 변이체 및 유도체를 지칭한다. 일부 양태에서, 항체는 하기에 특이적으로 결합할 수 있는 항-IL23 항체이다: IL23의 p19 하부단위 (서열 번호: 13), IL23의 p40 하부단위 (서열 번호: 14), 또는 둘 모두.

[0067] 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기로 이루어지거나 이로 본질적으로 이루어진다: MEDI2070의 중쇄 (HC) (서열 번호: 15) 및/또는 경쇄 (서열 번호: 16), 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기로 이루어지거나 이로 본질적으로 이루어진다: MEDI2070의 중쇄 가변 영역 (VH) (서열 번호: 5) 및/또는 경쇄 가변 영역 (VL) (서열 번호: 6). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: MEDI2070 (서열 번호: 31-36), 예를 들어, 이는 MEDI2070의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 상보성 결정 영역을 포함한다.

[0068] 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: 하기의 서열로 이루어지거나, 또는 이로 본질적으로 이루어진 VH 영역: 서열 번호: 43 및/또는 하기의 서열로 이루어지거나, 또는 이로 본질적으로 이루어진 VL 영역: 서열 번호: 44, 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: 서열 번호: 45-47 (하기의 VH의 CDR: 서열 번호: 43) 및/또는 서열 번호: 48-50 (하기의 VL의 CDR: 서열 번호: 44). 참고: 미국 특허 번호 8,722,033 (본원에서 전체적으로 참고로 편입됨).

[0069] 기타 양태에서, IL23 길항체는, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 텔드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물로부터 선택된 항-IL23 항체이다. 기타 양태에서, IL23 길항체는 IL23에 결합하기 위해, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부 단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 텔드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물과 경쟁하는 분자이다.

[0070] 일부 양태에서, 항체는 천연적으로 존재하는 항체, 예를 들어, 포유동물로부터 단리되고/되거나 정제되거나 포유동물 세포로부터 생성된 하이브리도마에 의해 생성된 항체이다. 일부 양태에서, 항체는 유전학적으로 조작된 항체, 예를 들어, 인간화된 항체, 키메라 항체, CDR-접목 항체, 인간화된 항체, 이특이적 항체, 삼특이적 항체 등이다. 유전학적 조작 기술은 또한 비-인간 공급원에서 완전한 인간 항체를 제조하는 능력을 제공한다. 일부 양태에서, 항체는 파아지 디스플레이를 사용하여 생산한다.

[0071] 일부 양태에서, 항체는 폴리머, 올리고머 또는 다량체 형태이다. 항체가 2개 이상의 구분된 항원 결합 영역 단편을 포함하는 특정 양태에서, 항체는 항체에 의해 인지되고 결합된 구분된 에피토프의 수에 의존하여 이특이적, 삼특이적, 또는 다중-특이적, 또는 2가, 3가 또는 다가인 것으로 고려된다.

[0072] 일부 양태에서, 결합체는 이전 문단의 임의의 항체의 항원 결합 단편이다. 항원 결합 단편(또한 본원에서 "항

원 결합 부분”으로서 언급됨)은 본원에 기재된 임의의 항체의 항원 결합 단편일 수 있다. 항원 결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')2, Fd, Fvs, dsFv, 디설파이드-연결된 Fvs (sdFv), 단일쇄 Fvs (scFVs), 경쇄 또는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 단편, 단일쇄 항체, 디아바디, 트리아바디, 비스-scFv, Fab 발현 라이브러리에 의해 발현된 단편, 도메인 항체, VH-H 도메인, V-NAR 도메인, VH 도메인, VL 도메인 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 적어도 하나의 항원 결합 부위를 갖는 항체의 임의의 부분일 수 있다.

[0073] 통상적인 항체는 이항화물 결합에 의해 서로 연결된 적어도 2개의 중(H) 쇄 및 2개의 경(L) 쇄를 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 VH, VH 영역, 또는 VH 도메인으로 약술됨) 및 중쇄 불변(CH) 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3 또는 4개의 불변 도메인 CH1, CH2, CH3, 및 CH4로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(VL, VL 영역, 또는 VL 도메인으로 약술됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다.

[0074] VH 및 VL 영역은 추가로, 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명되는 초가변 영역으로 세분될 수 있으며, 상기 초가변 영역은, 골격 영역(FW)으로 명명되는 보다 보존된 영역과 함께 배치된다. 각각의 VH 및 VL은, 하기 순서로 아미노-말단부터 카복시-말단까지, 3개의 CDR 및 4개의 FW로 구성된다: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. 골격 영역은 이를 각각의 VH 및 VL 영역에 따라 지정될 수 있다. 따라서, 예를 들어, VH-FW1은 VH의 제1 골격 영역을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들면, 효과기 세포) 및 전통적인 상보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0075] “특이적으로 결합한다”는 일반적으로 항체 (예컨대, 항-IL23 항체) 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체가 이의 항원 결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하고 결합이 항원 결합 도메인과 에피토프 사이의 약간의 상보성을 수반한다는 것을 의미한다. 이 정의에 따르면, 항체는 관련되지 않은 무작위의 에피토프에 결합하는 것보다 용이하게 이의 항원 결합 도메인을 통해 항체가 에피토프에 결합할 때 에피토프에 “특이적으로 결합한다”라고 말한다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “에피토프”는 항체 (예를 들어, 항-IL23 항체) 또는 본원에 개시된 바와 같이 결합하는 이의 단편, 변이체 또는 유도체에 결합할 수 있는 항원성 단백질 결정자를 지칭한다. 일부 양태에서, 용어 에피토프는 IL23의 p19 하부단위의 단백질 결정자 (예를 들어, 아미노산 서열)를 지칭한다. 일부 양태에서, 용어 에피토프는 IL23의 p40 하부단위의 단백질 결정자 (예를 들어, 아미노산 서열)를 지칭한다. 에피토프는 일반적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 군으로 이루어지며, 일반적으로 특이적 전하 특성뿐만 아니라 특정 3차원 구조적 특성을 갖는다. 에피토프를 인지하는 항체 또는 결합 분자의 부분은 파라토프로 불리운다. 단백질 항원의 에피토프는 파라토프내 이들의 구조 및 상호작용을 기준으로 2개의 카테고리, 형태적 에피토프 및 선형 에피토프로 분류된다. 형태적 에피토프는 항원의 아미노산 서열의 불연속 섹션으로 구성된다. 이를 에피토프는 항원의 3-D 표면 특정 및 형태 또는 3차 구조에 기반하여 파라토프와 상호작용한다. 대조적으로, 선형 에피토프는 이들의 1차 구조에 기반하여 파라토프와 상호작용한다. 선형 에피토프는 항원으로부터의 아미노산의 연속 서열에 의해 형성된다.

[0077] 용어 “항체 결합 부위”는 상보적 항체가 특이적으로 결합하는 연속 또는 불연속 부위 (즉, 에피토프)를 포함하는 항원 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위의 아미노산 서열, 또는 IL23의 p40 하부단위의 아미노산 서열) 내 영역을 지칭한다. 따라서, 항체 결합 부위는 에피토프를 벗어나는 범위에 있고 결합 친화성 및/또는 안정성과 같은 성질을 결정할 수 있거나 항원 효소 활성 또는 이량체화와 같은 성질에 영향을 주는 항원내 추가의 영역을 함유할 수 있다. 따라서, 2개의 항체가 항원내 동일한 에피토프에 결합하더라도, 항체 분자가 에피토프 외부 아미노산과 구분된 문자간 접촉을 확립하는 경우 상기 항체는 구분된 항체 결합 부위에 결합하는 것으로 고려된다.

[0078] 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체가 에피토프에 대한 기준 항체 또는 항원 결합 단편의 결합을 어느 정도 차단하는 정도로 에피토프에 우선적으로 결합하는 경우 항체가 소정의 에피토프에 대한 기준 항체 또는 항원 결합 단편의 결합을 “경쟁적으로 억제한다”라고 말한다. 예를 들면, 경쟁 ELISA 검정과 같은 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 경쟁적 억제를 결정할 수 있다. 결합 분자는 주어진 에피토프에 대한 참조 항체 또는 항원 결합 단편을 적어도 90%, 적어도 80%, 적어도 70%, 적어도 60%, 또는 적어도 50% 경쟁적으로 억제하는 것으로 불릴 수 있다.

[0079] 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체는 항원의 에피토프(들) 또는 일부(들), 예를 들어, 이들이 인지하거나 특이적으로 결합하는 표적 폴리사카라이드에서 기재되거나 특정될 수 있다. 예를

들어, 항-IL23 항체 (예를 들어, MEDI2070)의 항원-결합 도메인과 특이적으로 상호작용하는 IL23 부분은 "에피토프"이다.

[0080] 본원에서 "IL23-매개된 질환"과 상호교환적으로 사용되는 용어 "IL23-매개된 질환 또는 장애" 및 이의 문법적 변형어구는 장애를 갖는 대상체에서 IL23의 비정상적 수준 또는 IL23 경로의 비정상적 활성화에 의해 (단독으로 또는 다른 매개인자와 연합하여) 유발되거나, 악화되거나, 이와 연합되거나 또는 연장되는 것으로 당업계에 공지된 임의의 병리를 지칭한다. 비제한적인 예는 IL23-매개된 염증 장 질환(예를 들어, 크론병), 및, 폐 질환, 만성 염증 피부 질환, 염증 질환, 자가면역 질환, 신경 퇴행성 질환 또는 암을 포함한다. 일부 양태에서, IL23-매개 염증성 장 질환은 CD, 궤양성 대장염 (UC), 베켓병, 또는 셀리악병이다. 일부 양태에서, IL23-매개된 폐 질환은 천식(예를 들어, 알레르기 천식, 아토피성 천식, 코르티코스테로이드 순수 천식, 만성 천식, 코르티코스테로이드 내성 천식, 코르티코스테로이드 난치성 천식, 흡연으로 인한 천식, 또는 코르티코스테로이드 상에 비조절된 천식), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 또는 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)이다. 일부 양태에서, IL23-매개 만성 염증 피부 질환은 아토피성 피부염, 알러지성 접촉 피부염, 습진, 건선, 탈모 탈모증, 또는 농포성 건선이다. 일부 양태에서, IL23-매개 염증 질환은 건선 관절염, 강직성 척추염, 관절염, 류마티스 관절염 (RA), 류마티스성 장애, ANCA 혈관염, 베켓병, 또는 자가면역 갑상선염이다. 일부 양태에서, IL23-매개 자가면역 질환은 다발성 경화증 (MS), 쇼그렌 증후군 (SS), 전신 홍반성 루프스 (SLE), 자가면역 뇌척수염, 콜라겐-유도된 관절염, 또는 유형 1 당뇨병이다. 일부 양태에서, IL23-매개된 신경퇴행성 질환은 알츠하이머 질환이다. 일부 양태에서, IL23-매개된 암은 흑색종, 결장직장암, 위암, 골수종, 전립선암, 대장암 관련 암, 난소암, 구강암, 식도암, 백혈병 B형 간염 바이러스 (HBV)-관련 간세포 암종, 유방암, 폐암, 및 비인두암이다. 일부 양태에서, IL23-매개된 질환 또는 장애는, 예컨대, 마이코박테리아 질환 또는 리슈마니아증을 포함하는 미생물 감염이다. 일부 양태에서, IL23-매개 질환 또는 장애는 진균 또는 바이러스 감염이다 (참고: 예컨대, Khader et al., *Mucosal Immunol* 2(5): 403-411 (2009)).

[0081] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료한다", "치료하는", "치료" 또는 "의 치료"는 하기를 목적으로 하는 방법을 지칭한다: (1) IL23-매개된 질환 또는 장애에 대한 잠재력을 감소시키는 것, 예를 들어, IL23-매개된 질환 또는 장애의 개시를 지연시키거나 예방하는 것, (2) IL23-매개된 질환 또는 장애의 발병을 감소시키는 것, 예를 들어, IL23-매개된 질환 또는 장애와 연합된 증상 또는 육체적 퇴화의 진행 또는 악화를 서행시키거나 중지시키는 것, (3) IL23-매개된 질환 또는 장애의 증상의 중증도를 감소시키거나 개선시키는 것, 바람직하게 대상체가 더 이상 불편 및/또는 이로 인한 변형된 기능 (예를 들어, 치료받지 않은 환자와 비교하는 경우 CD 악화 또는 질환 중증도의 상대적 감소)을 더 이상 앓지 않도록 하는 정도로, 및/또는 (4) IL23-매개된 질환 또는 장애를 치유하는 것.

[0082] 달리 특정되지 않는 경우, 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 또는 "의 치료" (또는 문법적으로 동등한 용어)는 예방학적 및 치료학적 치료 용법 둘 다를 지칭한다. 따라서, 치료는 예방적 또는 예방 작용을 위해, 질환의 개시 전 투여될 수 있다. 또한 치료학적 작용을 위해 IL23-매개된 질환 또는 장애의 개시 후 투여될 수 있다. 일부 양태에서, IL23-매개된 질환 또는 장애의 치료는 수술을 포함할 수 있다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상체" 또는 "환자"는 임의의 대상체, 특히, IL23-매개된 질환 또는 장애의 진단, 예후 또는 치료가 요망되는 포유동물 대상체를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물 및 비-포유동물, 예를 들어, 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 곰, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어, 예를 들어 "IL23-매개된 질환을 갖는 환자"는 대상체, 예를 들어, 상기 IL23-매개된 질환에 대한 치료요법, 이미지화 또는 다른 진단 과정 및/또는 예방적 치료의 적용으로부터 이로움을 받을 인간을 포함하는 포유류 대상체와 같은 대상체를 포함한다.

[0084] 일부 경우에, 대상체는 순수 대상체이다. "순수 대상체"는 치료요법, 예를 들어, 치료제를 투여받지 않은 대상체이다. 일부 양태에서, 비처리 대상체는 IL23-매개된 질환을 갖는 것으로서 진단되기 이전에 치료제로 치료받지 않았다. 일부 양태에서, 대상체는 IL23-매개된 질환을 갖는 것으로서 진단되기 전 치료요법을 받았고/받았거나 하나 이상 용량의 치료제 (예를 들어, IL23-매개된 질환을 조절할 수 있는 치료제)를 투여받았다.

[0085] 일부 양태에서, 용어 "IL23-매개된 질환 또는 장애를 갖는 환자", 예를 들어, 크론병과 같은 특이적 IL23-매개된 질환을 갖는 환자 (즉, "크론병 환자" 또는 "CD 환자")는 IL23-매개된 질환 또는 장애 (예를 들어, CD)를 지적하는 하나 이상의 증상을 제공하거나 특정 IL23-매개된 질환 또는 장애(예를 들어, CD)에 대해 스크리닝되는 대상체를 언급한다. 대안적으로 또는 추가로, 용어 "IL23-매개된 질환을 갖는 환자"는 또한 IL23-매개된 질환

또는 장애(예를 들어, CD)를 가질 것으로 의심되거나 하나 이상의 위험 인자 (예를 들어, 연령, 성별, 가족 병력 등)를 가질 수 있는 대상체를 포함한다. 상기 용어는 또한 IL23-매개된 질환 또는 장애에 대해 시험되지 않은 대상체, 및 초기 진단을 받은 대상체를 포함한다.

[0086] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료요법"은 예를 들어, 치료제, 장비, 지원 대책, 및 수술 또는 건강회복 과정을 포함하는, IL23-매개된 질환 또는 장애를 치유하거나, 완화시키거나, 예방하기 위한 임의의 수단을 포함한다. 이와 관련하여, 용어 치료요법은 IL23-매개된 질환 또는 장애의 예방, 관리, 치료 및/또는 개선에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜, 방법 및/또는 치료 또는 진단을 포함한다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료제"는 목적하는, 일반적으로 이로운 효과를 생성하기 위해, IL23-매개된 질환 또는 장애를 갖는 대상체에게 투여되는 임의의 치료학적 활성 물질을 지칭한다. 용어 치료제는 예를 들어, 소분자 약물로서 통상적으로 언급되는 전형적 저분자량의 치료제 및 항체 또는 이의 활성 단편, 웹타이드, 단백질 약물, 단백질 접합체 약물 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 생물학적 제제를 포함한다. 치료제는 또한 대상체에게 투여되는 경우 목적하는 치료학적 활성 물질로 대사되는 프로드러그일 수 있다. 일부 양태에서, 치료제는 예방적 제제이다. 추가로, 치료제는 약제학적으로 제형화될 수 있다.

[0088] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "약제학적 유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 대상체에게 투여될 때 목적하는 치료학적 및/또는 예방학적 효과를 성취하기에 충분한 제제에서 화합물(들)의 양 및/또는, 예를 들어, 치료될 장애 또는 병태에 대해 임상적으로 허용되는 표준에 따라 증상을 완화시키거나, 병태를 개선시키거나, 질환 병태의 발병을 서행시키는 양을 언급한다. 대상체에게 투여되는 조성물의 양은 질환 또는 IL23-매개 질환 또는 장애의 유형 및 중증도, 그리고 개체의 특성, 예컨대, 일반적 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성에 좌우될 것이다. 이것은 또한 질환 정도, 중증도 및 유형에 의존한다. 당업자라면 이를 및 기타 인자에 따라서 적절한 용량을 결정할 수 있을 것이다. 상기 조성물은 또한 하나 이상의 추가의 치료학적 화합물 및/또는 치료와 조합하여 투여될 수 있다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "생물학적 샘플"은 이의 가장 광범위한 의미로 사용된다. 본원에 개시된 방법은 개시된 IL23 경로 바이오마커, 예를 들어, IL22, LCN2 또는 이의 조합을 함유할 수 있는 임의의 샘플을 사용하여 수행될 수 있다. 생물학적 샘플은 일반적으로 대상체로부터 수득된다. 샘플은 이와 함께 본원의 개시내용의 바이오마커가 분석될 수 있는 임의의 생물학적 조직 또는 유체일 수 있다.흔히, 샘플은 "임상 샘플", 즉 환자로부터 유래된 샘플일 것이다.

[0090] 본원에 개시된 방법에 관하여, 대상체로부터 수득된 샘플의 비제한적 예시는 하기를 포함한다: 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 기관지폐포 세척액, 뇌척수 유체, 흉수, 심낭액, 복수, 활액, 상피 세포, 뇨, 분변, 피부, 조직, 핀치(pinch) 또는 미세 니들 생검 샘플, 및 공지된 진단이력을 갖는 보관 샘플, 치료 및/또는 결과 이력. 생물학적 샘플은 또한 조직학적 목적을 위해 취해진 동결된 섹션과 같은 조직 섹션 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 샘플은 당분야에 공지된 임의의 수단에 의해 수득될 수 있다.

[0091] 용어 "생물학적 샘플"은 또한 생물학적 샘플을 가공함으로써 유래된 임의의 물질을 포괄한다. 유래된 물질은 샘플로부터 추출된 단백질, 샘플로부터의 핵산 추출물, 또는 샘플로부터 PCR 증폭된 핵산 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 생물학적 샘플의 가공은 여과, 중류, 추출, 농축, 간접 성분의 불활성화, 시약의 첨가 등 중 하나 이상을 수반할 수 있다. 예를 들어, 혈액 샘플은 특정 세포 유형을 함유하는 혈청 또는 분획으로 분획화될 수 있다.

[0092] 일부 양태에서, 샘플은 개체로부터 샘플의 조합, 예컨대 조직 및 유체 샘플의 조합일 수 있다. 상기 샘플은 필요 만큼 적당한 완충액 중에서 희석함에 의해 전처리되거나 농축될 수 있다. 생리학적 pH에서 포스페이트, TRIS 등과 같은 임의의 다양한 완충제를 사용하는, 임의의 다수의 표준 수성 완충액 및/또는 프로테아제 억제제가 사용될 수 있다.

[0093] 특정 IL23-매개된 질환 또는 장애에 대한 바이오마커의 발현 수준을 진단하고/하거나 결정하기 위해 수득된 샘플은 당업계에 사용된 특정 방법에 의존하여 다양할 수 있다. 따라서, 샘플은, 예를 들어, 하기일 수 있다: 생물학적 샘플 (전혈, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 기관지폐포 세척액, 분변, 상피 세포, 조직 생검 샘플, 장관 조직 생검 샘플, 뇨, 피부, 폴립, 뇌척수 유체, 흉수, 심낭액, 복수, 활액 등), 신체 검사 데이터(예를 들어, 열, 통증 및/또는 복부 압통의 존재), 가족 병력, 실험실 시험으로부터의 결과 (예를 들어, 혈액 단백질 수준, 혈액 침강율, 신체 미네랄 수준, 적혈구 세포 계수, 백혈구 세포 계수, 분변 샘플 중 혈액 및/또는 감염성 미생물의 존재), 이미지와 연구 및 내시경 검사 (예를 들어, 바륨 X-선 및 다른 X-선, CT 스캔, 결장 내시경 검사, 구불

창자 내시경 검사, 비데오 캡슐 내시경 검사), 등.

[0094] 대상체를 특징화하기 위해 사용되는 경우 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대조군"은 건강한 대상체 또는 IL23-매개된 질환 또는 장애 이외의 특정 질환으로 진단된 환자를 지칭한다. 용어 "대조군 샘플"은 건강한 대상체로부터 또는 IL23-매개된 질환 또는 장애 이외의 질환으로 진단된 환자로부터 수득된 하나 또는 그 이상의 생물학적 샘플을 지칭한다.

[0095] 환자로부터 샘플은 IL23-매개된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 치료요법의 투여 전 또는 후에 수득될 수 있다. 일부 경우에, 연속 샘플은 치료요법이 개시된 후 또는 치료요법이 중단된 후 환자로부터 수득될 수 있다. 샘플은 예를 들어, 동일하거나 상이한 건강돌봄 제공자(예를 들어, 간호, 병원) 또는 임상 실험실에 의해 수득되고/되거나 가공된, 건강돌봄 제공자 (예를 들어, 의사) 또는 건강돌봄 이득 제공자에 의해 요구될 수 있고 프로세싱 후, 결과는 본래의 건강돌봄 제공자 또는 또 다른 건강돌봄 제공자, 건강돌봄 이득 제공자 또는 환자에 제공될 수 있다.

[0096] 유사하게, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커, 예컨대, IL22, LCN2, 또는 이의 조합의 발현 수준의 정량화; 바이오마커 유전자 또는 단백질 발현 수준 간의 비교 및/또는 비율; 바이오마커의 부재 또는 존재의 평가; 특정 역치와 관련하여 바이오마커 수준의 결정; 치료 결정; 또는 이의 조합은 하나 이상의 건강돌봄 제공기관, 건강돌봄 복지 제공자 및/또는 임상 실험실에 의해 수행될 수 있다.

[0097] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "건강돌봄 제공기관"은 생존 대상체, 예를 들어, 인간 환자와 직접 상호작용하고 이에 투여하는 개체 또는 기관을 언급한다. 건강돌봄 제공기관의 비제한적인 예는 의사, 간호사, 기술자, 치료사, 약사, 카운슬러, 대체 의학 종사자, 의료시설, 의원, 병원, 응급실, 클리닉, 긴급 치료 센터, 대체 의학 클리닉/시설, 및 일반 및/또는 특수 치료를 제공하는 임의의 다른 독립체, 평가, 유지, 치료요법, 약물치료, 및/또는 일반 의료, 특수 의료, 수술 및/또는 임의의 기타 유형의 치료, 평가, 유지, 치료요법, 약물치료 및/또는 조언을 포함하지만 이에 제한되지 않는 환자의 건강 상태의 모든 또는 임의의 부분과 관련된 조언을 포함한다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "임상 실험실"은 생존 대상체, 예를 들어, 인간으로부터 유래된 물질의 조사 또는 프로세싱을 위한 설비를 언급한다. 프로세싱의 비제한적인 예는 정보를 제공할 목적으로, 예를 들어, 생존 대상체, 예를 들어, 인간의 임의의 질환 또는 손상의 진단, 예방 또는 치료를 위해 또는 건강 평가를 위해 인간으로부터 유래된 물질의 생물학적, 생화학적, 혈청학적, 화학적, 면역혈액학적, 혈액학적, 생물리학적, 세포학적, 병리학적, 유전학적 조사 또는 다른 조사를 포함한다. 이들 조사는 또한 샘플을 수거하거나 다르게는 수득하거나, 생존 대상체, 예를 들어, 인간의 신체 또는 생존 대상체, 예를 들어, 인간의 신체로부터 수득된 샘플에서 다양한 물질을 제조하거나, 결정하거나, 측정하거나 다르게는 이의 존재 또는 부재를 기재하기 위한 과정을 포함한다.

[0099] 임상 실험실은 예를 들어, 샘플을 수거하거나 수득할 수 있거나, 샘플을 프로세싱하거나, 샘플을 보내거나, 샘플을 수령하거나, 샘플을 전달하거나, 샘플을 분석하거나 측정하거나, 샘플을 정량화하거나, 샘플을 분석하고/측정하고/정량한 후 수득된 결과를 제공하거나, 샘플을 분석하고/측정하고/정량한 후 수득된 결과를 수령하거나, 하나 이상의 샘플을 분석하고/측정하고/정량한 후 수득된 결과를 비교하고/스코어링하거나, 하나 이상의 샘플로부터 비교/스코어를 제공하거나, 하나 이상의 샘플 또는 다른 관련 활성으로부터 비교/스코어를 수득할 수 있다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "건강돌봄 복지 제공자"는 개별 단체, 기관 또는 전반적으로 또는 부분적으로, 하나 이상의 건강돌봄 복지, 복리후생 제도, 건강 보험 및/또는 건강보호 비용 계좌 프로그램으로 환자의 접근을 제공하는 것과 연관하여 이를 제공하거나, 제시하거나, 부여하거나, 지불하는 그룹을 포함한다.

[0101] 일부 양태에서, 건강돌봄 제공기관은 IL23-매개된 질환 또는 장애를 치료하기 위해 치료요법을 투여할 수 있거나 또 다른 건강돌봄 제공기관이 이를 투여하도록 지시할 수 있다. 건강돌봄 제공기관은 또 다른 건강돌봄 제공기관 또는 환자에 예를 들어, 하기 행동을 수행하거나 지시할 수 있다: 샘플을 수득하고, 샘플을 가공하고, 샘플을 제출하고, 샘플을 수용하고, 샘플을 이동시키고, 샘플을 분석 또는 측정하고, 샘플을 정량화하고, 하나 이상의 샘플을 분석/측정/정량화한 후 수득한 결과를 제공하고, 샘플을 분석/측정/정량화한 후 수득한 결과를 수용하고, 하나 이상의 샘플을 분석/측정/정량화한 후 수득된 결과를 비교/스코어링하고, 하나 이상의 샘플로부터 비교/스코어링을 제공하고, 하나 이상의 샘플로부터 비교/스코어링을 수득하고, 요법 (예컨대, IL23-매개 질환 또는 장애를 치료하는 치료제)을 투여하고, 요법의 투여를 개시하고, 요법의 투여를 중지하고, 요법의 투여를 계속하고, 요법의 투여를 일시적으로 저해하고, 투여 치료제의 양을 증가시키고, 투여 치료제의 양을 감소시키

고, 치료제의 양의 투여를 계속하고, 치료제의 투여의 빈도를 증가시키고, 치료제의 투여의 빈도를 감소시키고, 치료제에 대한 동일 투여 빈도를 유지하고, 요법 또는 치료제를 적어도 또 다른 요법 또는 치료제로 대체하고, 요법 또는 치료제를 적어도 또 다른 요법 또는 추가 치료제와 조합함.

[0102] 일부 양태에서, 건강돌봄 복지 제공자는 예를 들어, 샘플의 수거, 샘플의 프로세싱, 샘플의 전송, 샘플의 수령, 샘플의 전달, 샘플의 분석 또는 측정, 샘플의 정량, 샘플을 분석하고/측정하고/정량한 후 수득된 결과의 제공, 샘플을 분석하고/측정하고/정량한 후 수득된 결과의 비교/스코어링, 하나 이상의 샘플로부터 비교/스코어의 전달, 치료요법 또는 치료제의 투여, 치료요법 또는 치료제의 투여 개시, 치료요법 또는 치료제의 투여 중단, 치료요법 또는 치료제의 투여 계속, 치료요법 또는 치료제의 투여의 일시적 중단, 투여된 치료제의 양의 증가, 투여된 치료제의 양의 감소, 치료제 양의 투여 계속, 치료제 투여의 빈도 증가, 치료제의 투여 빈도 감소, 치료제에 대한 동일한 투여 빈도의 유지, 치료요법 또는 치료제의 적어도 또 다른 치료요법 또는 치료제로의 대체, 또는 치료요법 또는 치료제와 적어도 또 다른 치료요법 또는 추가의 치료제의 조합을 승인하거나 거부할 수 있다.

[0103] 추가로, 건강돌봄 이점 제공자는 예를 들어, 치료요법의 처방을 승인하거나 거부할 수 있고, 치료요법을 위한 범위를 승인하거나 거부할 수 있고, 치료요법 비용의 상환을 승인하거나 거부할 수 있고, 치료요법에 대한 적격성 등을 결정하거나 거부할 수 있다.

II. 임상 반응 바이오마커로서 IL23 경로 성분

[0105] 새로운 CD4⁺ T 세포 서브세트인 Th17의 최근의 발견은 증가하는 수의 만성 면역-매개된 질환의 병원성 기반에 대한 본 발명자의 이해를 변화시켰다. 특히, 신체에서 Th17 세포 대부분이 거주하는 -장관 및 호흡관 및 피부와 같은-미생물 환경과 계면하는 조직에서, 자기에 대한 면역 조정 이상 (또는 이를 조직에 정상적으로 군집하는 연장된 자기의 다양한 미생물종)은 만성 염증 질환을 유도할 수 있다. 다양한 염증 병태는 IL23 경로를 따라 약리학적 개발을 위한 잠재적 표적을 갖는다. 이들은 예를 들어, Th17 세포의 분화에 영향을 주는 IL23을 포함한다.

[0106] 일부 IL23-매개된 질환 또는 장애, 예를 들어, CD 또는 건선은 광범위한 증상, 중증도 및 따라서 약물 반응성을 보여주는 이종성 질환이다. IL23-매개된 질환 및 장애의 임상 관리에서 문제점들 중 하나는 시기 적절하고 적당한 치료를 위한 증상의 조기 임상 플레이업 (flare-up)을 겪고 있는 환자의 특정 서브그룹을 식별하거나 특정 치료요법, 예를 들어, IL-23 길항제를 사용한 치료로부터 이득을 얻을 수 있거나 얻을 수 없는 환자의 특정 서브그룹을 식별하기가 어렵다는 것이다.

[0107] 여러 유전자들 및 단백질들은 IL23-매개된 질환 및 장애를 앓는 환자의 혈청에서 과발현되는 것으로 보고되었다. 예를 들어, IL22 및 LCN2의 상승된 수준은 CD 환자 또는 염증 장 증후군의 경우 모델에서 보고되었다. 문헌 (참조: Dige et al., Journal of Crohn's and Colitis 7:248-255 (2013))은 IL22-생산 CD45RO⁺CD4⁺ T 세포의 수준이 항-TNF α 항체를 사용한 CD의 치료를 위한 임상 반응의 예측자로서 작용할 수 있음을 시사하였다. 그러나, 문헌 (Dige)에 의해 제공된 실험 데이터는 IL22의 높은 기준선 혈장 수준이 CD 환자에서 항-TNF α 치료의 일반 반응을 예측하지 못함을 지적하였고, IL22의 유의성이 공지되어 있지 않지만, CD 환자에서 IL22 발현이 CD의 공지된 이종성을 지지하는 것으로 결론짓는다. 유사하게, 문헌 [참조: Schemmel et al. Inflamm. Bowel Dis. 14:204-212 (2008)]은 IL22가 건강한 대조군과 비교하여 CD 환자의 혈청에서 상승되었고 IL22 혈청 발현이 질환 활성과 상호 관련됨을 기재하였으나; 문헌 (Schemmel)은 단독으로 또는 다른 바이오마커와 조합되어 특정 치료에 대해 보다 높은 반응성을 갖는 CD 환자 집단을 계층화하거나 식별하기 위한 IL22의 잠재적 사용에 대해 기재하고 있지 않다. 추가로, 미국 공보 2011/0212104는 IL22 및 LCN2를 포함하는 다수의 분자의 수준이 CD 환자에서 상승되었음이 개시되어 있으며 IBD (CD 및 UC를 포함하는)에 대한 잠재적 바이오마커로서 IL22 및 LCN2를 제안하였다. 상기 인용된 참조문헌 어느 것도 IL23-매개된 질환을 갖는 환자의 집단을 계층화하거나 식별하기 위해, 그리고/또는 특이적 IL23 길항제 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체)를 사용한 치료를 위해 IL23-매개된 질환을 갖는 환자의 서브집단을 선택하기 위해 사용될 수 있는 상기 인용된 참조문헌 어느 것도 IL22 및/또는 LCN2를 포함하는 상기 IL23 경로 바이오마커에 대한 상기 역치, 수준, 또는 범위를 개시하지 않았다. 따라서, 특정 항-IL23 치료요법에 반응성인 IL23-매개된 질환을 갖는 환자의 그룹을 식별하고 치료하는 방법이 당업계에 여전히 필요하다.

[0108] 새로운 치료학적 옵션, 예를 들어, MEDI2070과 같이 IL23을 특이적으로 표적화하는 항체는 IL23-매개된 질환을 앓는 환자의 충족되지 않는 의학적 필요성을 해결하기 위한 잠재력을 갖는다. 따라서, 예를 들어, MEDI2070에

대해 양호한 임상 반응을 가질 가능성이 있는 환자 그룹을 식별하기 위한 수단 (예를 들어, 진단학적 바이오마커 또는 이의 조합) 및/또는 당업계에 공지된 다른 항-IL23 치료제는 이들의 유용성을 크게 증가시킬 수 있다.

[0109] 일반적으로, 본원에 개시된 방법은 IL23 길항제 (예를 들어, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 포함하는 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편)로의 치료에 대한 증가된 임상적 반응을 갖는 이러한 변화의 상관관계 및 IL23-매개 질환 또는 장애 (예컨대, CD)를 갖는 환자에서 특이적 IL23 경로 바이오마커 (예컨대, IL22 및/또는 LCN2 포함)의 수준에서의 변화의 검출을 기준으로 한다. 다른 말로, IL23 경로 바이오마커 (예를 들어, IL22 및/또는 LCN2를 포함하는)의 특정 수준은 치료요법의 임상적 효능과 상호 관련되고 IL23-매개된 질환 또는 장애, 예를 들어, CD를 앓는 환자의 특정 집단에서 임상 결과를 예측하기 위해 유용하다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "IL23 경로 바이오마커"는 예컨대, 인터류킨-22 (IL22), 리포칼린-2 (LCN2), 케모카인 (CC 모티프) 리간드 20 (CCL20, MIP-3 α), 인터류킨-17F (IL17F), IL17A/IL17F (IL17A/F), S100 칼슘-결합 단백질 A12 (S100A12), 인터류킨 23 수용체 (IL23R), 인터류킨 12B (IL12B), 인터류킨 23A (IL23A), 테펜신 B2 (DEFB-2, DEFB-4), IL1 β , 세린 (또는 시스테인) 프로테이나제 억제제 구성원 3 (SERPINB3), 종양 괴사 인자 알파 (TNF- α), CCL6, α 3 인테그린, 인터류킨-21 (IL21), CCR6, CCL22, IL1R1, IFN- γ , PI3/엘라빈, LL37, ROR γ , ROR γ T, IL26, S100A7, DEFB103B, GM-CSF, 또는 이의 조합물을 포함하는, IL23 경로에서의 단백질을 포함한다. 참고: 예컨대, Haider et al. J. Immunol. 180: 1913-1920 (2008); Nakae et al. J. Leukocyte Biol. 81: 1258-1268 (2007); Guttman-Yassky et al. J Immunol. 181(10): 7420-7427 (2008), Wilson, et al. Nature Immunology 8:950-7 (2007); 이 모두는 전문이 본원에 참조로 인용된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 사용되는 IL23 경로 바이오마커의 세트는 IL22 및/또는 LCN2를 포함한다.

[0111] 일부 양태에서, IL23 경로 바이오마커 IL22 및/또는 LCN2는 이어서 당업계에 공지된 다른 염증 경로에 존재하는 하나 이상의 분자 및/또는, 예를 들어, C-반응성 단백질 (CRP), 칼프로텍틴 (S100A8/S100A9 복합체), DMBT1, MIF, PAP/REG3 α , REG3 γ , 합토글로빈, 인터류킨-6 (IL6), 락토페린, GP-39 (YKL-40), GPX-2, GPX-3, 호중구 엘라스타제 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 당업계에 공지된 IL23-매개된 질환 또는 장애와 연관된 다른 바이오마커들로 치환되거나 이들과 조합될 수 있다.

[0112] 용어 "바이오마커"는 생물학적 공정, 생물학적 반응, 및/또는 병리학적 병태의 분명한 지시기, 예를 들어, IL23 길항제 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 사용한 치료에 대한 임상 반응의 예측자인 인자를 언급한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 바이오마커는 임상 마커 및 생물학적 마커 둘 다를 포함한다. 따라서, 본 발명과 관련하여, 용어 "바이오마커"는 예를 들어, IL23 경로 바이오마커 예컨대 IL22 및/또는 LCN2를 포함하는 "생물학적 바이오마커", IL23-매개된 질환 또는 장애와 연관된 기타 바이오마커 (예를 들어, CRP 또는 칼프로텍틴), 및 이의 조합물을 포함한다. 본원에 개시된 생물학적 마커는 또한 상기 단백질을 암호화하는 유전자 (DNA 및/또는 RNA) 및 대사 생성물을 포함한다.

[0113] 용어 "바이오마커"는 또한 생물학적 치료요법에 대한 반응을 예측할 수 있는 "임상적 바이오마커들" (또한 "임상 상태 마커"로서 언급된), 예를 들어, 성별, 연령, 수반되는 약물, 흡연 상태, 체질량 지수 (BMI) 등을 포함한다. 참고: 예를 들어, 미국 공보 번호 US20150065530, US20140141990, US20130005596, US20090233304, US 20140199709, US20130303398, US20110212104 (이들은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨).

[0114] 본원에 개시된 바이오마커 (예컨대, IL23 경로 구성요소 예컨대 IL22 및/또는 LCN2)는 또한 하기를 포함한다: 하기와 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 단백질: 이들 각각의 야생형 서열 (예컨대, 하기의 경우: 하기와 IL22, 및 LCN2: 서열 번호: 2 및 4, 각각), 및 하기와 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 핵산: 이들 각각의 야생형 서열 (예컨대, 하기의 경우: IL22, 및 LCN2: 서열 번호: 1 및 3, 각각).

[0115] 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커, 예를 들어, IL22, 및/또는 LCN2는 또한 이의 단편, 변이체 및 유도체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "변이체" 바이오마커는 상응하는 야생형 폴리펩ти드의 아미노산 서열과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 서열 변형을 함유한다. 아미노산 서열 변형은 예를 들어, 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 삽입, 바람직하게 보존성 치환일 수 있다. 변이체 바이오마커는 아미노산 치환, 결실 또는 삽입의 임의의 조합을 가질 수 있다. 일 양태에서, 바이오마커 변이체 폴리펩티드는 정수의 아미노산 변형을 가질 수 있어 이의 아미노산 서열은 상응하는 야생형 폴리펩티드의 아미노산 서열과 적어도 60, 70, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 99.5 또는 100 % 동일성을 공유한다.

- [0116] 본원에서 논의된 다른 IL23 경로 바이오마커들 중 일부에 대한 기재는 하기에 제공된다.
- [0117] a. 인터류킨 22 (IL22)
- [0118] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "IL22"는 인터류킨 22 단백질을 지칭한다 (NCBI 참조 서열 NP_065386.1; 서열 번호: 2) (하기에 의하여 암호화됨: *IL22* 유전자 (NCBI 참조 서열 NM_020525.4; 서열 번호: 1). 또한 참고: Uniprot Acc. No. Q9GZX6 (본원에 그 전체가 참고로 편입됨). IL22는 Th17 세포로부터 발현되는 것으로 공지된 전염증(pro-inflammatory) 시토카인이다. Wilson et al. *Nature Immunol.* 8:950 (2007). IL22의 증가된 혈청 수준은 또한 IBD와 관련되어 있다. 예를 들면, 참고: Schmeichel et al. *Inflamm. Bowel Dis.* 14:204 (2008); 및 Brand et al. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 290:G827-G838 (2006). IL22는 하기인 것으로 나타났다: 간 세포에서 합토글로빈 발현을 유도하여(문헌참조: Dumoutier et al. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 97:10144 (2000)) 결장 상피 세포에서 REG3 α , REG3 γ , S100A8, S100A9 및 합토글로빈의 발현을 상향조절하고 (문헌참조: Zheng et al. *Nature Medicine* 14:282 (2008)) 각질세포에서 S100A8 및 S100A9의 발현을 상향조절 한다 (문헌참조: Boniface et al. *J. Immunol.* 174:3695 (2005)).
- [0119] IL22는 하기를 갖는다: 33개 아미노산 신호 서열, 즉, 하기의 잔기 34-179: 서열 번호: 2는 성숙 IL22에 상응한다. Xie et al. *J. Biol. Chem.* 275:31335 (2000).
- [0120] 용어 IL22는 또한 하기를 포함한다: 단편, 변이체 (예컨대, 본 분야에서 공지된 S158G), 및 이의 유도체 (예컨대, IL22 단백질의 글리코실화 또는 탈글리코실화 형태, 또는 달리는 단백질의 화학적 변형 형태). 일부 양태에서, 용어 IL22는 게놈 DNA, cDNA, mRNA, 및 이의 단편을 포함하는, IL22 유전자를 언급한다. 일부 양태에서, 용어 IL22는 또한 염증 조건하에 IL22 유전자에 특이적으로 하이브리드화할 수 있는 올리고뉴클레오타이드를 언급한다.
- [0121] b. 리포칼린 -2 (LCN2)
- [0122] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "LCN2"는, *LCN2* 유전자 (NCBI 참조 서열 NM_005564.3; 서열 번호: 3)에 의하여 암호화된 리포칼린-2 단백질 (NCBI 참조 서열 NP_005555.2; 서열 번호: 4)을 지칭한다. 또한 참고: Uniprot Acc. No. P80188 (본원에 그 전체가 참고로 편입됨). LCN2 (또한 24p3 및 호중구 젤라티나제-연합된 리포칼린 (NGAL)으로서 공지됨) (Kjeldsen et al. *J. Biol. Chem.* 268:10425-10432 (1993))는, 마우스 신장 세포 및 인간 호중구 과립에서 본래 식별되었던 25 kDa 분비 당단백질이다. 이것은 20개 초파의 작은 분비 단백질, 예를 들어, RBP4, 지방산 결합 단백질 (FABP), 주요 뇨 단백질 (MUP), 아포지단백질 D (apoD) 및 프로스타글란딘 D 신타제 (PODS)를 포함하는 리포칼린 슈퍼페밀리에 속한다. 다음을 참조한다: Akerstrom et al. *Biochim Biophys Acta.* 1482:1-8 (2000). 단백질 패밀리의 통상적인 특징은 작은 친지성 물질, 예를 들어, 유리된 지방산, 레티노이드, 아라키돈산 및 다양한 스테로이드에 결합하고 이를 수송하는 이들의 능력이다 (Flower, *Biochem J.* 318:1-14 (1996)). LCN2는 클론 질환 결장에서 결장 상피 세포 및 백혈구에서 발현된다.
- [0123] LCN2는 하기를 갖는다: 20개 아미노산 신호 서열, 하기의 잔기 21-198: 서열 번호: 4은 성숙 LCN2에 상응한다. 다음을 참조한다: Bundgaard et al. *Biochem. Biophys. Spectra*를 사용하여 Comm. 202:1468 (1994); 국제 출원 공개 번호 WO 2006/091035 및 미국 공보 App. 공보 번호 20050261191 (본원에서 전체적으로 참고로 편입됨).
- [0124] 용어 LCN2는 또한 단편들, 이소형 (예를 들어, 이소형 2, 여기서, 잔기 193과 198 사이의 서열 DQCIDG (서열 번호: 37)는 서열 GNGQSG (서열 번호: 38)로 대체되어 있다), 변이체 (예를 들어, G9R, L13S, K82N, I155V, S178Y, 및 당업계에 공지된 다른 변이체), 및 이의 유도체 (예를 들어, 당화되거나 당화되지 않은 형태의 LCN2 단백질, 또는 다른 화학적으로 변형된 형태의 단백질)를 포함한다. 일부 양태에서, 용어 LCN2는 게놈 DNA, cDNA, mRNA, 및 이의 단편을 포함하는, LCN2 유전자를 언급한다. 일부 양태에서, 용어 LCN2는 또한 염증 조건하에 LCN2 유전자에 특이적으로 하이브리드화할 수 있는 올리고뉴클레오타이드를 언급한다.
- [0125] c. C-반응성 단백질 (CRP)
- [0126] 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커들, 예를 들어, IL22 및/또는 LCN2는 진단, 예측 또는 모니터링 목적을 위해 다른 IL23 경로 바이오마커들, 치료학적 중재 지점으로부터 다운스트림 바이오마커들(예를 들어, IL23), 또는 특정 IL23-매개된 질환 또는 장애에 특이적인 바이오마커들과 조합될 수 있다. 예를 들어, 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들어, CD 또는 UC를 포함하는)에 대해, 상기 특이적 바이오마커들은 하기된 C-반응성 단백질 (CRP) 및/또는 칼프로텍틴을 포함한다.
- [0127] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CRP"는 C-반응성 단백질을 지칭한다 (NCBI 참조 서열 NP_000558.2; 서열 번호:

8) (하기에 의하여 암호화됨: CRP 유전자 (NCBI 참조 서열 NM_000567.2; 서열 번호: 7). 또한 참고: Uniprot Acc. No. P02741 (본원에 그 전체가 참고로 편입됨). CRP (또한 PTX1로서 공지됨)는 오랫동안 조직 손상 또는 염증 후 농도가 급격히 상승하는 급성 단계 반응물로서 인지되어 왔다. 상승된 CRP 수준은 관상 동맥 질환과 관련되어 있다. CRP는 오랫동안 염증성 장 질환, 특히 크론병에 대한 마커로서 사용되어 왔다. 참고: 예컨대, Vermerie et al. (2004) Inflamm. Bowel Dis. 10:661 및 Keshet et al. (2009) Am. J. Med. Sci. 337:248. 인간에서 바이오마커로서 사용하기 위해, CRP 수준은 커스텀-디자인된 ELISA 검정을 사용하거나, 예를 들어, Quantikine® 인간 CRP 면역검정 키트(제조원: R&D Systems (Minneapolis, Minnesota, USA) 및 AssayMax® 인간 락토페린 ELISA 키트 (제조원: AssayPro, St. Charles, Missouri, USA)와 같은 상업적으로 시판되는 ELISA 키트를 사용하여 결정될 수 있다.

[0128] CRP는 하기를 갖는다: 18개 아미노산 신호 서열, 즉, 하기의 잔기 19-224: 서열 번호: 8은 성숙 CRP에 상응한다.

[0129] 용어 CRP는 또한 단편, 변이체(예를 들어, K1G, T1G, L170V, 위치 16에서 개시하는 서열 YSIFSYATKRQDNEIL (서열 번호: 39)의 서열 TVFSRMPPRDKTMRFF (서열 번호: 40)로의 대체, 위치 80 내지 98의 서열 결실, 및 당업계에 공지된 다른 변이체), 및 이의 유도체 (예를 들어, 잔기 1 내지 19번 신호 웨타이드의 절단 후 생성된 피롤리딘 N-말단 카복실산 변형된 형태의 CRP 및 다른 화학적으로 변형된 형태의 단백질)를 포함한다. CRP의 이소형 2에서, 위치 67 내지 199번의 서열은 소실되어 있다. 일부 양태에서, 용어 CRP는 계놈 DNA, cDNA, mRNA, 및 이의 단편을 포함하는, CRP 유전자를 지칭한다. 일부 양태에서, 용어 CRP는 또한 염증 조건하에 CRP 유전자에 특이적으로 하이브리드화할 수 있는 올리고뉴클레오타이드를 언급한다.

d. 칼프로텍틴 (S100A8/S100A9)

[0131] 칼프로텍틴은 염증 병태하에 호중구, 단핵구 및 상피 세포에 의해 생성된 포유동물 단백질 S100A8 및 S100A9의 복합체이다 (문헌참조: Foell et al. J. Leukocyte Biol. 81:28 (2007)). 칼프로텍틴은 영양소 Mn²⁺ 및 Zn²⁺의 칼레이트화에 의해 농양에서 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)의 성장을 억제할 수 있다. Corbin et al. Science 319:962 (2008). 칼프로텍틴은 오랫동안 장 염증과 관련되어 있고 IBD에 대한 마커로서 제안되었다. 예를 들면, 참고: Lugering et al. Digestion 56:406 (1995); von Roon et al. Am. J. Gastroenterol. 102:803 (2007); Leach et al. Scand. J. Gastroenterol. 42:1321(2007); Langhorst et al. Am. J. Gastroenterol. 103:162 (2008). 분변에서 이의 측정은 활성 IBD를 검출하고 질환의 재발을 예측하는데 유용한 것으로 나타났다. Angriman et al. Clinica Chimica Acta 381:63 (2007). 2006년에, 미국 식품 의약품 안정청 (FDA)은 PhiCal® 분변 칼프로텍틴 면역검정 (Genova Diagnostics, Inc., Asheville, NC, USA)을 IBD를 진단하는데 사용하기 위해 승인하였다. 참고: 미국 특허 번호 US4833074; US5455160; 및 US6225072. 상기 시험은 비색측정 판독과 함께 ELISA 검정을 포함한다. 다른 인간 칼프로텍틴 검출 키트는 또한 시판되고 있다. 참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 6,225,072. 분변의 100 µg/g 초과의 수준에서 분변 칼프로텍틴의 검출은 IBD에 대해 진단성이다. von Roon et al. Am. J. Gastroenterol. 102:803 (2007). 문헌에 따르면 50 µg/g 초과의 PHICAL® 시험 분변 칼프로텍틴 수준이 제공되면 IBD 환자 및 25 µg/g의 정상 건강한 대상체에서 1700 µg/g 초과 (예를 들어, 200 - 20.000 µg/g)의 중앙값 분변 칼프로텍틴 수준을 기준으로 “양성” 결과로서 간주된다.

[0132] S100A8 (S100 칼슘-결합 단백질 A8) (NCBI 참조 서열 NP_002955.2; 서열 번호: 10) (또한 칼그라눌린 A, 낭성 섬유증 항원, 골수-관련 단백질 8, 과립구 L1 단백질, 칼프로텍틴 L1L 하부 단위, CFAG, 백혈구 L1 복합체 경쇄, 이동 억제 인자-관련 단백질 8, MRP-8, S100 칼슘-결합 단백질 A8, 및 요로 결석 단백질 밴드 A로서도 공지됨)는 또한 하기에 의하여 암호화된다: S100A8 유전자 (NCBI 참조 서열 NM_002964.3; 서열 번호: 9). 또한 참고: Uniprot Acc. No. P05109 (본원에 그 전체가 참고로 편입됨).

[0133] S100A9 (S100 칼슘-결합 단백질 A9) (NCBI 참조 서열 NP_002956.1; 서열 번호: 12) (또한 칼그라눌린 B, 낭성 섬유증 항원 B, 골수-관련된 단백질 14, 칼프로텍틴 L1H 하부 단위, 백혈구 L1 복합체 중쇄, 이동 억제 인자-관련된 단백질 14, 및 MRP-14로서도 공지됨)은 하기에 의하여 암호화된다: S100A9 유전자 (NCBI 참조 서열 NM_002965.3; 서열 번호: 11).

[0134] S100A8과 S100A9는 전형적 신호 서열을 갖지 않는다. Rammes et al. J. Bio. Chem. 272:9496 (1997). 또한 참고: Uniprot Acc. No. P06702 (본원에 그 전체가 참고로 편입됨). 용어 칼프로텍틴은 또한 단편, S100A8 및 S100A9 단백질의 변이체를 포함한다. 예를 들어, S100A8의 개시자 메티오닌은 제거되어 아미노산 잔기 2번 내지 93번을 포함하는 N-말단 프로세싱된 S100A8 단백질을 생성할 수 있다. 또한, S100A8 단백질에서 위치 42에서 시

스테인 아미노산은 S-니트로실화되어 S-니트로소시스테인을 생성할 수 있다. S100A8 단백질의 변이체에서, 아미노 위치 80번 내지 93번의 서열, VAAHKKKSHEESHKE (서열 번호: 41)은 하기로 대체된다: WQPTKKAMKKATKSS (서열 번호: 42). 칼프로텍틴의 S100A9 하부단위의 공지된 변이체는 C3A, E36Q, M63A, E78Q, M81A, M83A, S6H, K25F, H28L, 및 H20R을 포함한다. S100A9의 개시자 메티오닌은 제거되어 아미노산 잔기 2번 내지 114번을 포함하는 N-말단 프로세싱된 S100A9 단백질을 생성할 수 있다. N-말단 Met의 제거 후, N-말단 Thr은 차단될 수 있다. 또한, S100A9에서 위치 3에서 시스테인 아미노산은 일시적으로 S-니트로실화되어 S-니트로소시스테인을 생성할 수 있다. Cys-3의 S-니트로실화는 iNOS-S100A8/S100A9 복합체를 포함하는 트랜스니트로실라제 기작을 통해 Cys-247에서 GAPDH의 LDL(ox)-유도된 S-니트로실화에 연루되어 있다. S100A9의 위치 105에서 히스티딘은 또한 프로스-메틸히스티딘으로 변형될 수 있다. 추가로, S100A9의 위치 113에서 트레오닌은 MAPK14에 의해 인산화되어 포스포트레오닌을 생성할 수 있다.

[0135] 일부 양태에서, 용어 칼프로텍틴은 게놈 DNA, cDNA, mRNA, 및 이의 단편을 포함하는, S100A8 및/또는 S100A9를 암호화하는 유전자를 지칭한다. 일부 양태에서, 용어 칼프로텍틴은 또한 염증 조건하에 S100A8 또는 S100A9를 암호화하는 유전자에 특이적으로 하이브리드화할 수 있는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.

[0136] 본 개시내용의 일부 양태에서, 본원에 개시된 방법은, IL22 및/또는 LCN2 및 임의의 추가 바이오마커 예컨대 CRP 및/또는 칼프로텍틴, 뿐만 아니라 이의 임의의 조합 또는 서브세트를 포함하는 바이오마커 세트를 사용함에 의하여, IL23-매개 질환 예컨대 염증성 장 질환 (IBD) (예컨대, CD 또는 UC 포함)에 적용될 수 있다. 본원의 임의의 섹션 전반에 걸쳐, "IL22 및/또는 LCN2"의 언급은 목록의 개별 성분들, 및 이들의 조합을 포함한다. 따라서, "IL22 및/또는 LCN2"는 단독의 IL22; 단독의 LCN2; 및 IL22와 LCN2를 함께 포함한다.

III. IL23 경로 바이오마커들의 검출 및 정량

[0138] 본 발명의 IL23 경로 바이오마커, 예컨대, IL22 및/또는 LCN2 (이들의 발현된 단백질 수준, 또는 이들의 각각의 핵산 수준, 예를 들어, mRNA 수준)는 당업자에게 널리 공지된 임의의 다수의 방법에 의해 검출되고 정량될 수 있다. 이들 방법은 분석적 생화학적 방법, 예를 들어, 전기영동, 모세관 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 박층 크로마토그래피 (TLC), 고화산 크로마토그래피, 질량 분광측정 등, 또는 다양한 면역학적 방법, 예를 들어, 유체 또는 젤 침강 반응, 면역학산 (단일 또는 이중), 면역조직화학, 친화성 크로마토그래피, 면역 전기영동, 방사능면역검정 (RIA), 효소-결합된 면역흡착 검정 (ELISA), 면역형광 검정, 웨스턴 블로팅 등을 포함한다.

[0139] 일부 양태에서, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커들을 검출하고/하거나 정량화하기 위해 사용되는 방법은 샘플에서 유전자 또는 유전자 분절에 의해 암호화된 RNA, 예컨대, mRNA의 수준, 농도 또는 양을 측정하는 단계를 포함한다. RNA, 예를 들어, mRNA의 수준은 당업계에 공지된 임의의 기술에 의해 측정될 수 있고, 노던 블로팅 또는 정량적 PCR (qPCR)을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 역 전사 qPCR, 실시간 qPCR, 및 종점 qPCR과 같은 방법을 포함한다. 대안적으로, "태그 기반의" 기술, 예를 들어, 유전자 발현 (SAGE) 및 RNA-Seq의 연속 분석은 상이한 mRNA의 세포 농도의 상대적 측정을 제공하기 위해 수행될 수 있다.

[0140] 일부 양태에서, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커들을 검출하고/하거나 정량화하기 위해 사용되는 방법은 샘플에서 유전자 또는 유전자 분절에 의해 암호화된 단백질 생성물의 수준, 농도 또는 양을 측정함을 포함한다. 단백질 생성물의 발현 수준을 계측하는 적합한 방법은 당업계에 공지되어 있고 면역검정 (예를 들어, 웨스턴 블로팅, 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 방사능면역검정 (RIA), 샌드위치 면역검정 또는 면역조직화학적 검정)을 포함한다. 면역검정의 일반적인 검토를 위하여, 하기를 참고한다: Methods in Cell Biology Volume 37: Antibodies in Cell Biology, Asai, ed. Academic Press, Inc. New York (1993); Basic and Clinical Immunology 7th Edition, Stites & Terr, eds. (1991). 또한 참고: 예를 들어, 미국 특허 출원 공보 번호 2007/0212723 A1, Shang et al., Circulation Research 101: 1146-1154 (2007); 및 국제 특허 출원 공보 번호 WO/2012/094651 및 WO/2010/129964.

[0141] 일부 양태에서, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커들, 예를 들어, IL22 및/또는 LCN2는 전기영동 폴리펩티드 분리 (예컨대, 1- 또는 2-치수 전기영동) 중 검출되고/되거나 정량화될 수 있다. 전기영동 기술을 사용하여 폴리펩티드를 검출하는 수단은 본 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다 (일반적으로, 참고: R. Scopes (1982) Polypeptide Purification, Springer-Verlag, N.Y.; Deutscher, (1990) Methods in Enzymology Vol. 182: Guide to Polypeptide Purification, Academic Press, Inc., N.Y.). 일부 양태에서, 웨스턴 블로트 (면역블로트) 분석은 샘플 중에서 IL22 및/또는 LCN2의 존재를 검출하고 정량하기 위해 사용된다. 상기 기술은 일반적으로 분자량을 기준으로 젤 전기영동에 의해 샘플 폴리펩티드를 분리하고, 상기 분리된 폴리펩티드를 적합한 고형 지지

체 (예를 들어, 니트로셀룰로스 필터, 나일론 필터 또는 유도체화된 나일론 필터)를 전달하고 상기 샘플을 분석 물에 특이적으로 결합하는 항체로 항온처리함을 포함한다. 분석물에 특이적으로 결합하는 항체는 직접적으로 표지화될 수 있거나 대안적으로 1차 항체의 도메인에 특이적으로 결합하는 표지된 항체 (예를 들어, 표지된 양 항-마우스 항체)를 사용하여 후속적으로 검출될 수 있다.

[0142] 일부 양태에서, IL23 경로 바이오마커, 예컨대, IL22 및/또는 LCN2는 면역검정을 사용하여 생물학적 샘플에서 검출되고/되거나 정량될 수 있다. 면역검정의 일반적인 검토를 위하여, 또한 하기를 참고한다: Methods in Cell Biology Volume 37: Antibodies in Cell Biology, Asai, ed. Academic Press, Inc. New York (1993); Basic and Clinical Immunology 7th Edition, Stites & Terr, eds. (1991). 일부 양태에서, 면역검정은 각각 인간 IL22 또는 인간 LCN2를 인지하는 하나 이상의 항-IL22 및/또는 항-LCN2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용할 수 있다.

[0143] 일부 양태에서, 면역검정은 샌드위치 면역검정, 예를 들어, 효소-결합된 면역흡착 검정 (ELISA) 또는 샌드위치 전기화학발광 (ECL) 검정을 포함하고, 여기서, 제1 항-IL22 또는 항-LCN2 “포획” 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 고체 지지체에 부착되어 있고, 샘플 또는 표준물로부터의 항원은 포획 항체에 결합하도록 하고 이어서 제2 항-IL22 또는 항-LCN2 “검출” 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 첨가하고 효소적 반응, ECL 반응, 방사능 활성 또는 다른 검출 방법에 의해 검출된다.

[0144] 일부 양태에서, 면역검정은 하기의 단계를 포함한다: 먼저, 포획 항체 또는 이의 단편은 고형 지지체, 예를 들어, 다중-웰 플레이트 또는 당업자에게 공지된 다른 검정 장치에 결합하도록 방지한다. 포획 항체는 일정 기간 동안, 예를 들어, 밤새 부착하도록 방지하고 이어서 미결합된 항체를 제거한다. 플레이트는 이어서 임의의 미결합된 포획 항체를 제거하기 위해 세척할 수 있다. 이어서 플레이트는 비-특이적 단백질이 고형 지지체의 임의의 미결합된 영역에 결합하도록 차단 용액으로 처리할 수 있다. 전형적인 차단 용액은 관련 없는 단백질, 예를 들어, 탈지 분유 또는 혈청 알부민을 포함한다. 플레이트는 이어서 다시 임의의 미결합된 차단 용액을 제거하기 위해 세척할 수 있다. 이어서, IL22 및/또는 LCN2를 함유하는 것으로 의심되는 샘플은 플레이트에 첨가한다. 샘플은 전형적으로 연속으로 희석하고 2회 또는 3회 플레이팅한다. 표준 양의 바이오마커 (예를 들어, IL22 또는 LCN2) 또는 이의 적합한 단편을 포함하는 대조군 및 다양한 음성 대조군이 또한 포함된다. 항원은 실온에서 일정 기간, 예를 들어 1시간 동안 포획 항체에 결합하도록 한다. 항온처리 후, 플레이트는 이어서 임의의 미결합된 항원을 제거하기 위해 세척될 수 있다. 이어서, 검출 항체가 첨가된다. 검출 항체는 전형적으로 포획 항체와는 다른 IL22 또는 LCN2 에피토프에 결합하는 항-IL22 또는 항-LCN2 항체이다. 검출 항체는 표지되거나 비표지될 수 있다. 검출 항체가 비표지된 경우, 표지된 2차 항체를 부가하는 첨가 단계는 당업자에게 널리 공지된 바와 같이 요구된다.

[0145] 검출 항체는 효소, 예를 들어, 호스래디쉬 퍼옥시다제 또는 알칼린 포스파타제로 직접적으로 표지될 수 있거나 효소가 결합하도록 하는 태그로 표지될 수 있다. 예를 들어, 검출 항체는 효소-접합된 스트렙타비딘이 비오틴 태그에 결합하도록 함에 의해 후속적 단계에서 부착된 비오틴 및 효소에 접합될 수 있다. 대안적으로, 검출 항체는 화학발광성, 형광성 또는 ECL 태그에 접합될 수 있다. 후자의 예는 루테늄 킬레이트이다. 항온처리 후, 플레이트는 이어서 임의의 미결합된 검출 항체를 제거하기 위해 세척될 수 있다. 검출 항체의 검출은 사용되는 검출 항체의 유형을 기준으로 다양한 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0146] 검출 항체가 비오틴으로 태그되는 경우, 효소-접합된 스트렙타비딘을 첨가하고 미결합된 스트렙타비딘을 세척 제거하고 예를 들어, 분광측정기 상에서 판독될 수 있는 비색측정 반응을 제공하는 기질을 첨가한다. 검출 항체가 루테늄 킬레이트에 접합된 경우, 플레이트는 전류에 적용되고 광 방출을 측정한다.

[0147] 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커, 예컨대, IL22 및/또는 LCN2를 검출하기 위한 면역검정은 경쟁적 또는 비경쟁적일 수 있다. 비경쟁 면역검정은 포획된 분석물의 양이 직접적으로 측정되는 검정이다. 경쟁 검정에서, 상기 샘플내 분석물의 양은 간접적으로 샘플에 존재하는 분석물에 의해 포획제로부터 이탈된 (또는 경쟁 제거), 첨가된 (외인성) 표지된 분석물의 양을 측정함에 의해 측정된다. 하나의 경쟁 검정에서, 이러한 경우, 표지된 IL22 및/또는 LCN2를 샘플에 첨가하고 샘플은 이를 포획제와 접촉시킨다. 항체에 결합된 표지된 IL22 또는 LCN2의 양은 샘플에 존재하는 IL22 또는 LCN2의 농도에 역비례한다.

[0148] 일부 양태에서, 상기 방법은 환자 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2 수준을 직접적으로 측정하고, 여기서, 절대 수준은 예를 들어, 정제된 전장 또는 IL22 또는 LCN2 단편을 사용하여 표준 곡선에 대한 면역검정 결과를 플롯팅함에 의해 계산한다. 검출 항체로부터 검출된 신호는 이어서 플레이트 상에 포함된 다양한 표준물 및 대조군을 기준으로 정량될 수 있다. 표준 곡성 상의 결과를 도식화함에 의하여, 시험 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 절대 수

준은 예를 들어, 총 단백질의 mg 당 IL22 및/또는 LCN2의 pg 또는 ng, 또는 mL 당 IL22 및/또는 LCN2의 pg 또는 ng로 산출될 수 있다.

[0149] 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커, 예컨대, IL22 및/또는 LCN2에 대한 검출 검정은 당업자에게 널리 공지된 표준 방법에 따라 스코어링될 수 있다 (양성 또는 음성 또는 분석물의 양으로서). 스코어링의 특정 방법은 검정 포맷 및 표지의 선택에 의존한다. 예를 들어, 웨스턴 블로트 검정은 효소적 표지에 의해 생성된 착색된 생성물을 가시화함에 의해 스코어링될 수 있다. 올바른 분자량에서 명백히 가시적인 착색된 밴드 또는 스팟은 양성 결과로서 스코어링되고 명백히 가시적인 스팟 또는 밴드의 부재는 음성으로서 스코어링된다. 밴드 또는 스팟의 강도는 분석물의 농도의 정량적 측정을 제공할 수 있다.

[0150] 일부 양태에서, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커의 측정된 발현 수준은 발현 수준의 하나 이상의 측정을 기준으로 하는 평균 (average) 발현 수준 또는 평균 (mean) 발현 수준을 나타낸다. 일부 양태에서, 측정된 발현 수준은 동일한 샘플의 발현 수준의 여러 측정값의 평균 (average) 또는 평균 (mean)이다. 일부 양태에서, 측정된 발현 수준은 상동 대상체로부터 수득된 상동한 성분을 함유하는 상이한 샘플의 발현 수준의 여러 측정값의 평균 (average) 또는 평균 (mean)이다. 일부 양태에서, 상기 측정된 발현 수준은 당업자에 의해 널리 공지된 기술을 사용하여 RNA Seq 기술에서 수행된 바와 같이 표준화된 사분위수이다.

[0151] 예를 들어, "IL22 수준" 및/또는 "LCN2 수준"에서와 같이 본원에 개시된 IL23 경로 이오마커에 적용된 바와 같은 용어 "수준"은 바이오마커의 존재 또는 발현 (단백질 발현 또는 유전자 발현)을 검출하기 위한 임의의 분석적 방법을 사용하여 만들어지고 생물학적 샘플에서 바이오마커의, 바이오마커를 위한 또는 이에 상응하는 존재, 부재, 절대 양 또는 농도, 상대적 양 또는 농도, 역가, 발현 수준 또는 측정된 수준의 비율 등을 지적하는 측정값을 언급한다.

[0152] "값" 또는 "수준"의 정확한 특성은 IL23 경로 바이오마커, 예컨대, IL22 및/또는 LCN2 (예컨대, 면역검정, 질량 분광분석 방법, 생체내 분자 이미지화, 유전자 발현 프로파일링, 앱타머-계 검정, 등)를 검출하는데 채용된 특정 분석적 장법의 특정 설계 및 성분에 의존한다. 참고: 예를 들어, U.S. 2010/00221752.

[0153] IL23 경로 바이오마커 (예컨대, IL22 및/또는 LCN2)를 참조하여 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "상승된 수준", "증가된 수준", "보다 높은 수준" 또는 "높은 수준"은, 대조군 샘플 ("정상 수준") 중 측정된 바이오마커의 발현 수준 또는 범위, 또는 본원에 개시된 명시된 역치 (예컨대, IL22 면역검정을 사용하여 측정 시 IL22 혈청 단백질에 대하여 약 15.6 pg/mL (실시예 3에 기술된 IL22 면역검정 포함); 및/또는 LCN2 면역검정을 사용하여 측정 시 LCN2 혈청 단백질에 대하여 약 215 ng/mL (실시예 3에 기술된 LCN2 면역검정)을 포함함) 보다 높은, 생물학적 샘플 (예컨대, 혈청) 내 수준을 지칭한다.

[0154] IL23 경로 바이오마커 (예컨대, IL22 및/또는 LCN2)를 참조하여 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "저하된 수준", "감소된 수준", "보다 낮은 수준" 또는 "높은 수준"은, 대조군 샘플 ("정상 수준") 중 측정된 바이오마커의 발현 수준 또는 범위, 또는 본원에 개시된 명시된 역치 (예컨대, IL22 면역검정을 사용하여 측정 시 IL22 혈청 단백질에 대하여 약 15.6 pg/mL (실시예 3에 기술된 IL22 면역검정 포함); 및/또는 LCN2 면역검정을 사용하여 측정 시 LCN2 혈청 단백질에 대하여 약 215 ng/mL (실시예 3에 기술된 LCN2 면역검정)을 포함함) 보다 낮은, 생물학적 샘플 (예컨대, 혈청) 내 수준을 지칭한다.

[0155] 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커 (예를 들어, IL22 및/또는 LCN2)에 대한 정상 수준 또는 범위는 표준 수행에 따라 정의될 수 있다. 따라서, 특정 생물학적 샘플에서 측정된 수준은 유사한 정상의 샘플에서 측정된 수준 또는 수준의 범위와 비교할 수 있다. 이와 관련하여, 정상 샘플 또는 대조군 샘플은 예를 들어, IL23-매개된 질환 또는 장애의 검출 가능한 증상이 없는 개체로부터 수득된 샘플일 것이다. IL22 및/또는 LCN2은 증가된 것으로 일컬어지며, 여기서 IL22 및/또는 LCN2의 각각의 수준은 정상 샘플, 대조군 샘플에서의 범위, 또는 본원에 개시된 특정 역치 수준 (예컨대, IL22 면역검정을 사용하여 측정 시 IL22 혈청 단백질에 대하여 약 15.6 pg/mL (실시예 3에 기술된 IL22 면역검정 포함); 및/또는 LCN2 면역검정을 사용하여 측정 시 LCN2 혈청 단백질에 대하여 약 215 ng/mL (실시예 3에 기술된 LCN2 면역검정)을 포함함) 보다 높은 수준으로 시험 샘플 내 존재한다.

[0156] 일부 양태에서, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커 (예컨대, IL22 및/또는 LCN2)의 수준은 정상 샘플 또는 대조군 샘플, 또는 본원에 개시된 특정 역치 수준 보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 높을 경우 상승되거나 높은 것으로 고려된다.

- [0157] 일부 양태에서, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커 (예컨대, IL22 및/또는 LCN2)의 수준은 정상 샘플 또는 대조군 샘플, 또는 본원에 개시된 특정 역치 수준 보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 낮을 경우 감소되거나 낮은 것으로 고려된다.
- [0158] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "역치 수준" (또는 대안적으로 본원에서 "역치 값" 또는 "소정의 역치 수준")은 비교 목적을 위해 흥미로울 수 있는 물질, 예컨대, IL23 경로 바이오마커 예컨대 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 지칭한다. 일부 양태에서, 역치 수준은 건강한 (질환 부재) 대상체의 대조군 집단으로부터 취해진 샘플 기원의 단백질 또는 혼산의 발현 수준의 평균 수준으로서 나타낸 단백질 또는 혼산의 발현 수준일 수 있다. 일부 양태에서, 역치 수준은 예를 들어, 본 검정 전에, 질환을 발병한 대상체 전 또는 치료요법 개시 전 결정된 수준과 같이 상이한 시점에 동일한 대상체에서의 수준일 수 있다. 일반적으로 샘플은 통상의 인자에 의해 표준화된다. 예를 들어, 체액 샘플은 용적 체액에 의해 표준화되고 세포-함유 샘플은 단백질 함량 또는 세포 계수에 의해 표준화된다. 또 다른 양상에서, 역치 수준은 또한 치료, 예를 들어, IL23 길항제 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 사용한 치료에 반응하지 않는 대상체의 상응하는 대조군 샘플 또는 대조군 그룹에서 동일한 바이오마커의 발현 수준을 언급할 수 있다.
- [0159] 일부 양태에서, IL23 경로 바이오마커 예컨대 IL22 및/또는 LCN2의 발현 수준은 역치 수준 (또는 대안적으로 본원에서 "소정의 역치 수준")과 비교한다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "역치 수준" 또는 "소정의 역치 수준"은 이에 대해 단백질 또는 혼산의 측정된 발현 수준이 비교되는 컷오프 또는 역치이다.
- [0160] 공지된 대조군 샘플과의 비교를 기반으로 하여, 경로 바이오마커 예컨대 IL22 및/또는 LCN2에 대한 "역치 수준"이 계측될 수 있으며, 각각의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준의 초과 또는 미만인 시험 샘플은, 샘플이 수득된 유래의 환자가 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위, 또는 이의 항원 결합 단편을 표적화하는 항-IL23 항체)로의 치료로부터 이점을 얻을 수 있다는 것을 표시한다.
- [0161] 일부 양태에서, IL23 경로 바이오마커 (예를 들어, IL22 및/또는 LCN2) 역치 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)은 미리 결정될 수 있고 샘플 유형 (예를 들어, 혈청, 폐 조직, 피부), 질환의 유형 (예를 들어, 천식, IPF, COPD, 크론병, UC, 또는 아토피성 피부염) 및 일부 경우에 사용된 검정에 관한 것으로 매칭될 수 있다.
- [0162] 실시예에 기재된 바와 같이, 온전한 내지 중증 크론병 환자의 집단 기원의 혈청 샘플로부터 실시예 3에 기재된 IL22 면역검정을 사용하여 정량된 IL22 단백질 수준은 15.6 pg/mL (연구에서 환자 집단에 대한 IL22 수준의 중앙값) 이상의 보다 높거나 상승된 IL22 수준을 갖는 환자들은 항-IL23 항체에 대해 증가된 임상 반응을 가졌고 15.6 pg/mL 미만의 보다 낮거나 감소된 IL22 수준을 갖는 환자는 위약 그룹에서와 유사한 감소된 임상 반응을 가졌음을 지적했다. 참고: 실시예 2-4; 도 4, 6 및 8. 따라서, 본원에 개시된 방법의 일부 양태에서, 소정의 IL22 역치 수준은 실시예 3에 기재된 IL22 면역검정을 사용한 측정 시 혈청 중 약 15.6 pg/mL IL22 단백질 발현이다. 일부 기타 양태에서, 소정의 IL22 역치 수준은, 실시예 3에 기술된 IL22 면역검정을 사용하여 측정 시 IL23-매개된 질환을 갖는 복수의 환자로부터 측정된 혈청 중 대략의 IL22 중앙값이다. 일부 양태에서, "IL22의 낮은 수준" (IL22 LO)은, 실시예 3에 기술된 IL22 면역검정을 사용하여 측정 시 혈청 중 약 15.6 pg/mL IL22 단백질 발현의 중앙값 미만의 값으로 정의된다. 일부 양태에서, "IL22의 높은 수준" (IL22 HI)은, 실시예 3에 기술된 IL22 면역검정을 사용하여 측정 시 혈청 중 약 15.6 pg/mL IL22 단백질 발현의 중앙값 이상의 값으로 정의된다.
- [0163] 일부 양태에서, 소정의 IL22 역치 수준은 실시예 3에 기재된 IL22 면역검정을 사용한 측정 시 혈청 중 약 15.6 pg/mL +/- 10 pg/mL IL22 단백질 발현이다. 따라서, IL22 역치 수준은 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 26 pg/mL일 수 있다. 일부 양태에서, "IL22의 낮은 수준" (IL22 LO)은 이들 역치 수준 중 하나 미만의 값으로서 정의되는 반면, "IL22의 높은 수준" (IL22 HI)은 상동 역치 수준 이상으로 정의된다 (즉, 역치 수준이 20 pg/mL일 경우, IL22의 낮은 수준은 20 pg/mL 미만이고, 그리고 IL22의 높은 수준은 20 pg/mL 초과일 것임).
- [0164] 일부 양태에서, 소정의 IL22 역치는 표 4에 보고된 바와 같은 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7, 또는 제8 십 분위수 IL22 기준선 수준에 상응한다. 일부 양태에서, 소정의 IL22 역치 수준은 실시예 3에 기술된 IL22 면역검정을 사용하여 측정 시, 혈청 중 약 7.9 pg/mL, 약 11.3 pg/mL, 약 12.7 pg/mL, 약 15.6 pg/mL, 약 19.6 pg/mL, 약 23.1 pg/mL, 약 31.4 pg/mL 또는 약 46.8 pg/mL의 IL22 단백질 발현이다. 일부 양태에서, "IL22의

"낮은 수준" (IL22 LO)은 이들 역치 수준 중 하나 미만의 값으로서 정의되는 반면, "IL22의 높은 수준" (IL22 HI)은 동일한 역치 수준과 동일하거나 그 이상의 값으로서 정의된다.

[0165] 일부 양태에서, 실시예 3에 기재된 IL22 면역검정을 사용하여 측정된 바와 같은 소정의 IL22 역치 수준은 7.9 pg/mL 내지 31.4 pg/mL의 혈청에서 IL22의 농도, 예를 들어, 약 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 31 pg/mL에 상응한다.

[0166] 실시예에 기재된 바와 같이, 온전한 내지 중증 크론병 환자의 집단 기원의 혈청 샘플로부터 실시예 3에 기재된 LCN2 면역검정을 사용하여 정량된 LCN2 단백질 수준은 215 ng/mL (연구에서 환자 집단에 대한 중앙값 LCN2 수준) 이상의 보다 높거나 상승된 LCN2 수준을 갖는 환자들은 항-IL23 항체에 대해 증가된 임상 반응을 가졌고 215 ng/mL 미만의 보다 낮거나 감소된 LCN2 수준을 갖는 환자는 감소된 임상 반응을 가졌음을 지적했다. 참고: 실시예 2-4; 도 5 및 6에 요약되어 있다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 일부 양태에서, 미리 결정된 LCN2 역치 수준은 실시예 3에 기재된 LCN2 면역검정을 사용한 측정시 혈청 중 약 215 ng/mL LCN2 단백질 발현이다. 일부 기타 양태에서, 소정의 LCN2 역치 수준은, 실시예 3에 기술된 LCN2 면역검정을 사용하여 측정 시 IL23-매개된 질환을 갖는 복수의 환자로부터 측정된 혈청 중 대략의 LCN2 중앙값이다. 일부 양태에서, "LCN2의 낮은 수준" (LCN2 LO)은, 실시예 3에 기술된 LCN2 면역검정을 사용하여 측정 시 혈청 중 약 215 ng/mL LCN2 단백질 발현의 중앙값 미만의 값으로 정의된다. 일부 양태에서, "LCN2의 높은 수준" (LCN2 HI)은, 실시예 3에 기술된 LCN2 면역검정을 사용하여 측정 시 혈청 중 약 215 ng/mL LCN2 단백질 발현의 중앙값 이상의 값으로 정의된다.

[0167] 일부 양태에서, 소정의 LCN2 역치 수준은 실시예 3에 기재된 LCN2 면역검정을 사용한 측정 시 혈청 중 약 215 ng/mL +/- 70 ng/mL LCN2 단백질 발현이다. 따라서, LCN2 역치 수준은 약 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280 또는 285 ng/mL일 수 있다. 일부 양태에서, "LCN2의 낮은 수준" (LCN2 LO)은 이들 역치 수준 중 하나 미만의 값으로서 정의되는 반면, "LCN2의 높은 수준" (LCN2 HI)은 상동 역치 수준 이상으로 정의된다 (즉, 역치 수준이 250 ng/mL일 경우, LCN2의 낮은 수준은 250 ng/mL 미만이고, 그리고 LCN2의 높은 수준은 250 ng/mL 초과일 것임).

[0168] 일부 양태에서, 소정의 LCN2 역치는 표 5에 보고된 바와 같은 제1, 제2, 제5, 제4, 제5 또는 제6, 또는 제7 십 분위수 LCN2 기준선 수준에 상응한다. 일부 양태에서, 소정의 LCN2 역치 수준은 실시예 3에 기술된 LCN2 면역검정을 사용하여 측정 시, 혈청 중 약 142.8 ng/mL, 약 163.6 ng/mL, 약 184.3 ng/mL, 약 201.3 ng/mL, 약 214.6 ng/mL, 약 233.4 ng/mL, 약 261.1 ng/mL, 약 294.8 ng/mL, 또는 약 326.6 ng/mL의 LCN2 단백질 발현이다. 일부 양태에서, "LCN2의 낮은 수준" (LCN2 LO)은 이들 역치 수준 중 하나 미만의 값으로서 정의되는 반면, "LCN2의 높은 수준" (LCN2 HI)은 동일한 역치 수준과 동일하거나 그 이상의 값으로서 정의된다.

[0169] 일부 양태에서, 실시예 3에 기재된 LCN2 면역검정을 사용하여 측정된 바와 같은 소정의 LCN2 역치 수준은 143 ng/mL 내지 261 ng/mL의 혈청에서 LCN2의 농도, 예를 들어, 약 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 또는 260 ng/mL에 상응한다.

[0170] 일부 양태에서, 역치 수준은, 샘플 중 IL23 경로 바이오마커 (예컨대, IL22 및/또는 LCN2)의 존재 또는 부재를 검출하는데 사용된 상업적 면역검정의 제조사 메뉴얼에 보고된 바와 같은 건강한 지원자로부터 수득된 샘플로부터 측정된 발현 수준의 평균 또는 중앙값이다. 예를 들어, 제조원 (R&D Systems)으로부터 가용한 IL22 또는 LCN2를 정량하기 위한 고체 단계 샌드위치 ELISA 키트 (인간 IL22 Quantikine® ELISA 키트 (Catalog Number D2200); 또는 인간 리포칼린-2/NGAL Quantikine® ELISA 키트 (Catalog Number DLCN20 / SLCN20 / PDLCN20). 인간 IL22 Quantikine® ELISA 키트 및 인간 리포칼린-2/NGAL Quantikine® ELISA 키트에 대한 R&D 시스템 제조사 매뉴얼은 이의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되어 있다. 따라서, 인간 IL22 Quantikine® 검정 제조업체의 매뉴얼에 지적된 바와 같이, 명백히 건강한 지원자로부터의 혈청 (n=53), EDTA 혈장 (n=51), 혼합 혈장 (n=53) 및 뇌 (n=42)에서 IL22 수준은 IL22 Quantikine® 면역검정을 사용하여 평가하였고 IL22 평균 값은 각각 혈청에 대해 35.7 pg/mL, EDTA 혈장에 대해 29.3 pg/mL, 혼합 혈장에 대해 31.7 pg/mL, 그리고 뇌에 대해 35.2 pg/mL였다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 일부 양태에서, 소정의 IL22 역치 수준은 이들 각각의 샘플에 대해 제조업체의 지시에 따라 인간 IL22 알파 Quantikine® ELISA 키트 (카탈로그 번호 D2200; R&D Systems)에 의한 측정시 혈청에 대해 약 35.7 pg/mL, EDTA 혈장에 대해 약 29.3 pg/mL, 혼합 혈장에 대해 약 31.7 pg/mL, 및/또는 뇌에 대해 약 35.2 pg/mL이다. 유사하게, 인간 LCN2 Quantikine® 검정 제조업체의 매뉴얼에 지적된 바와 같이, 명백히 건강한 지원자로부터의 혈청 (n=35), 혼합 혈장 (n=35), 침 (n=9) 및 뇌 (n=19)에서 검출가능한 LCN2 수준은 LCN2 Quantikine® 면역검정을 사용하여 평가하였고 LCN2 평균 값은 각각 혈청에 대

해 119 ng/mL, 혜파린 혈장에 대해 94 ng/mL, 침에 대해 320 ng/ml 및 뇨에 대해 9.94 ng/ml였다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 일부 양태에서, 소정의 LCN2 역치 수준은 이들 각각의 샘플에 대해 제조업자의 지시에 따라 인간 리포칼린-2/NGAL Quantikine® ELISA 키트 (카탈로그 번호 DLCN20 / SLCN20 / PDLCN20; ; R&D Systems)에 의한 측정시 혈청에 대해 약 119 ng/mL, 혜파린 혈장에 대해 약 94 ng/mL, 타액에 대해 약 320 ng/mL, 및 뇨에 대해 약 9.94 ng/mL이다.

[0171] 일부 양태에서, 샘플에서 측정된 IL23 경로 바이오마커 (예를 들어, IL22 및/또는 LCN2)의 발현 수준은 역치 수준 또는 역치 값 초과 또는 미만이다. 샘플 내 측정된 본원에 개시된 바이오마커 (예컨대, IL22 및/또는 LCN2)의 발현 수준이 역치 수준 또는 역치 초과 또는 미만인 이러한 양태에서, 발현 수준은, 샘플이 채취된 유래의 환자가 IL23 길항체 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 또는 이의 항원 결합 단편)로의 치료로부터 이점을 얻거나 얻지 않을 수 있다는 것을 표시한다. 측정된 발현 수준이 역치 수준 또는 역치 값 초과 또는 미만인 정도가 임의의 정도일 수 있다. 예시적 양태에서, 측정된 발현 수준은 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 10 %, 예를 들어, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 15 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 20 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 25 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 30 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 35 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 40 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 45 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 50 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 55 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 60 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 65 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 70 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 75 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 80 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 85 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 90 %, 역치 수준 초과 또는 미만의 적어도 또는 약 95 %이다. 예시적 양상에서, 측정된 발현 수준은 역치 수준 보다 적어도 2-배 초과하거나 미만, 역치 수준 보다 적어도 3-배 초과하거나 미만, 역치 수준 보다 적어도 4-배 초과하거나 미만, 역치 수준 보다 적어도 5-배 초과하거나 미만, 역치 수준 보다 적어도 6-배 초과이나 미만, 역치 수준 보다 적어도 7-배 초과이나 미만, 역치 수준 보다 적어도 8-배 초과이나 미만, 역치 수준 보다 적어도 9-배 초과이나 미만, 또는 역치 수준 보다 적어도 10-배 초과이나 미만이다.

[0172] 상기 논의된 바와 같이, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커 (예를 들어, IL22 및/또는 LCN2)의 수준은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 당업자는 상기 개시된 Quantikine® 검정에 추가로, 당업자가 실시 예, 특히 실시예 3에 기재된 방법 및 면역검정을 포함하는, 이 섹션 전반에 걸쳐 기재된 바와 같은 역치 수준을 계측하도록 하는 당업계에서 사용할 수많은 방법이 있음을 인지한다.

[0173] 일부 양태에서, 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커 (예를 들어, IL22 및/또는 LCN2)의 소정의 역치 수준은 대상체 집단 (예를 들어, 다수의 정상적인 건강한 환자, 비-IL23-매개된 질환을 앓는 환자들 및/또는 IL23-매개된 질환을 앓는 환자들)에서 특정 % 값과 관련하여 정의된다. 일부 양태에서, IL22에 대한 소정의 역치 수준은 10 번째, 15번째, 20번째, 25번째, 30번째, 35번째, 40번째, 45번째, 50번째, 55번째, 60번째, 65번째, 70번째, 75번째, 80번째, 85번째, 또는 90번째 백분위수에 상응한다. 일부 양태에서, LCN2에 대한 소정의 역치 수준은 10번째, 15번째, 20번째, 25번째, 30번째, 35번째, 40번째, 45번째, 50번째, 55번째, 60번째, 65번째, 70번째, 75번째, 80번째, 85번째, 또는 90번째 백분위수에 상응한다.

[0174] IL23 경로 바이오마커의 역치 수준, 예를 들어, IL22 및/또는 LCN2 역치 수준(예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)은 검정의 성질, 예를 들어, 사용되는 포획 및 검출 항체, 공급원, 순도 및 표준물의 조성 등을 기준으로 다양할 수 있다.

[0175] 일 양태에서, 환자가 IL23 길항체 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어, MEDI2070 또는 이의 항원-결합 단편)를 사용한 치료로부터 이점을 얻을 수 있는지 여부를 결정하기 위해 임의의 역치 수준을 사용하는 것 대신, 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이하나 이상의 대조군 IL22 및/또는 LCN2 수준에 대해 비교될 수 있다. 상기 양상에 따라, 시험 샘플 (예를 들어, IL23-매개된 질환 또는 장애를 앓는 환자로부터의 샘플)은 하나 이상의 대조군 샘플 (예를 들어, 정상의 건강한 개체로부터 취한 샘플, 동일한 환자로부터 취한 조기 샘플, 환자의 질환, 예를 들어, 천식, COPD, IPF, 크론병, UC, 또는 아토피성 피부염의 비-IL23-매개된 서브세트를 갖는 환자로부터 취한 샘플, 소정의 표준 양의 단리된 IL22 또는 LCN2, 또는 이의 조합물)과 비교한다.

[0176] 상기 결과는 대조군 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)에서 % 증가 또는 % 감소를 결정하기 위해 대조군 샘플과의 비율로서 표현될 수

있다. 대조군 샘플은 환자의 샘플, 예를 들어, 환자 샘플이 전혈인 경우 하나 이상의 전혈, 환자 샘플이 혈청인 경우 혈청, 환자 샘플이 혈장인 경우 혈장, 환자 샘플이 침인 경우 침, 환자 샘플이 뇨인 경우 뇨, 환자 샘플이 객담인 경우 객담, 환자 샘플이 기관지폐포 세척액인 경우 기관지폐포 세척액, 환자 샘플이 폐 조직인 경우 폐 조직, 또는 환자 샘플이 피부인 경우 피부와 매칭된 쌍일 수 있다. 일단 결정되면, IL22 및/또는 LCN2 발현 수준은 환자의 의학적 기록에 기록할 수 있다.

[0177] 특정 양태에서, IL22의 높은 수준 (실시예 3에 개시된 IL22 면역검정을 사용하여 측정 시 혈청 중 적어도 약 15.6 pg/mL), 및/또는 LCN2의 높은 수준 (실시예 3에 개시된 LCN2 면역검정을 사용하여 측정 시 혈청 중 적어도 약 215 ng/mL)은 IL23-매개된 질환 (예를 들어, CD를 포함하는)을 갖는 환자에서 IL23 길항제 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어, MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)에 양성 임상적 반응을 지적한다. 일 양태에서, 높은 수준의 IL22는 실시예 3에 개시된 IL22 면역검정을 사용한 측정 시 약 7.9 pg/mL 내지 약 31.4 pg/mL의 값이다. 일 양태에서, 높은 수준의 LCN2는 실시예 3에 개시된 LCN2 면역검정을 사용한 측정시 약 143 pg/mL 내지 약 261 pg/mL의 값이다.

[0178] 특정 양상에서, 상기 IL22의 수준: 실시예 3에 기재된 IL22 면역검정을 사용한 측정시 혈청에서 약 7.9 pg/mL, 약 11.3 pg/mL, 약 12.7 pg/mL, 약 15.6 pg/mL, 약 19.6 pg/mL, 약 23.1 pg/mL, 약 31.4 pg/mL 또는 약 49.8 pg/mL IL22 단백질 발현; 및/또는 상기 LCN2의 수준: 실시예 3에 개시된 LCN2 면역검정에 따른 측정 시 약 142.8 ng/mL, 약 163.6 ng/mL, 약 184.3 ng/mL, 약 201.3 ng/mL, 약 214.6 ng/mL, 약 233.4 ng/mL, 약 261.1 ng/mL, 약 294.8 ng/mL, 또는 약 326.6 ng/mL LCN2 발현은 IL23-매개된 질환 (예를 들어, CD를 포함하는)을 갖는 환자에서 IL23 길항제 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어, MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)에 양성 임상적 반응을 지적한다.

[0179] IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)의 투여는, 하기를 유발한다: IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)의 제1 투여 후, 적어도 100 포인트의 크론병 활성 지수 (CDAI) 반응 스코어 감소, 또는 150 포인트 미만까지의 총 CDAI 스코어의 감소.

[0180] 기타 양태에서, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)의 투여는 하기를 유발한다: 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 1회 이상의 투여 후 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 또는 150 포인트의 크론병 활성 지수 (CDAI) 반응 스코어 감소.

IV. IL23 길항제

[0182] 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커 (예를 들어, IL22 및/또는 LCN2)는 예를 들어, IL23 길항제 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)를 사용하여 IL23-매개된 질환 또는 장애를 앓는 환자의 치료를 위해 선택할지, 환자를 치료할지, 치료를 모니터링할지 또는 개시할지, 변형시킬지 또는 이의 치료를 중단할지에 관한 결정을 내릴지를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0183] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "IL23 길항제"는 시험관내 또는 생체내 IL-23의 발현, 활성 또는 반감기, 또는 IL23-매개된 질환 또는 장애, 예를 들어, CD를 앓는 대상체에서 IL23에 의해 유발되거나 악화된 증상, 병리 또는 후유증에 영향을 줄 수 있는 임의의 제제를 언급한다. IL23 길항제는 직간접적으로 IL23 활성을 억제하거나, 줄일 수 있거나, 중화시킬 수 있거나, IL23 발현을 억제하거나 감소시킬 수 있거나, IL23 반감기를 감소시킬 수 있거나, IL23으로 인한 증상의 악화를 예방할 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은 임의의 치료제일 수 있다. 특정 양태에서, IL23 길항제는 항-IL23 단클론성 항체이다.

[0184] 본원에서 고려된 특이적 IL23 길항제는 IL23에 특이적으로 결합하고 억제하지만 IL12를 억제하지는 않는다. 본원의 개시내용의 IL23 길항제 또는 결합제 (예를 들어, 및 MEDI2070과 같은 항체)는 이것이 어느 정도 표준 분자의 표적 부위로의 결합을 차단하는 정도로 표적 부위에 우선적으로 결합하는 경우 소정의 표적 부위로의 표준 분자 (예를 들어, 상이한 IL23 길항제 또는 결합제)의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 예를 들면, 경쟁 ELISA 검정과 같은 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 경쟁적 억제를 결정할 수 있다. 본 개시내용의 IL23 길항제 또는 결합제 (예컨대, 항체 예컨대 MEDI2070)는, 적어도 약 90%, 적어도 약 85%, 적어도 약 80%, 적어도 약 75%, 적어도 약 70%, 적어도 약 65%, 적어도 약 60%, 적어도 약 55%, 또는 적어도 50% 만큼 소정의 에피토프에 대한 참조 분자의 결합을 경쟁적으로 억제하는 것으로 언급될 수 있다.

- [0185] 일부 양태에서, IL23 길항체는 예컨대, IL23의 p19 하부단위, IL23의 p40 하부단위, 또는 둘 모두를 표적화하는 항-IL23 항체이다. 고려되는 예시적 IL23 길항체는 IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체 MEDI2070이다. MEDI2070은 완전한 인간, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포-유래된, 면역글로불린 G2 (IgG2) 단클론성 항체 (MAb)이고 이는 고친화성으로 인간 IL23에 특이적으로 결합하고 IL23이 IL23 수용체와 상호작용하는 것을 차단한다. 분자는 디설파이드 결합을 통해 공유적으로 연결되는 IgG2 서브클래스의 2개의 중쇄 및 람다 서브클래스의 2개의 경쇄로 이루어진 이종사량체이다. 문헌(International Publ. WO 2011/056600)을 참조하고 이는 본원에 참조로 인용된다.
- [0186] MEDI2070은 하기를 포함한다: 하기의 중쇄: 서열 번호: 15 및 하기의 경쇄: 서열 번호: 16. MEDI2070은 하기를 포함한다: 중쇄 가변 영역 (서열 번호: 5) (하기를 포함: 하기에 상응하는 서열을 갖는 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3: 서열 번호: 31, 32 및 33, 각각. MEDI2070은 하기를 포함한다: 경쇄 가변 영역 (서열 번호: 6) (하기를 포함: 하기에 상응하는 서열을 갖는 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3: 서열 번호: 각각 서열번호 34, 35, 및 36.
- [0187] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "MEDI2070"은 온전한 MEDI2070 면역글로불린을 언급할 뿐만 아니라 이의 MEDI2070 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체, MEDI2070과 동일한 IL23 애피토프에 결합하는 항체 또는 이의 단편, 또는 MEDI2070의 IL23으로의 결합을 경쟁적으로 억제하는 항체 또는 이의 단편을 언급한다. 아미노산 서열, 특히 가변 영역, 또는 그것의 CDR에서 MEDI2070과 동일하거나 유사한 항체 (또는 그것의 단편) (그러나, 불변 영역에서의 변화도 또한 고려됨)이 고려된다. 예를 들어, 일부 양태에서, MEDI2070은 본원에 기재된 MEDI2070 폴리펩티드 (MEDI2070의 중쇄, MEDI2070의 경쇄)의 것과 약 70 %, 약 75 %, 약 80 %, 약 85 %, 약 90 %, 약 92 %, 약 95 %, 약 98 %, 약 99 % 또는 100 %와 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 양태에서, MEDI2070은 MEDI2070의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 6개 상보성 결정 영역을 포함하는 단리된 IL23 특이적 항원 결합 단백질이다.
- [0188] 고려된 또 다른 예시적 IL23 길항체는 하기를 표적화하는 항-IL23 항체이다: 하기를 포함하는 IL23의 p19 하부단위: 하기의 VH: 서열 번호: 43 및/또는 하기의 VL: 서열 번호: 44. 일부 양태에서, IL23 길항체는 하기를 포함한다: 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역: 하기 유래의 VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3: 서열 번호: 43 (즉, 서열 번호: 45-47), 및/또는 하기를 포함하는 경쇄 가변 영역: 하기 유래의 VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3: 서열 번호: 44 (즉, 서열 번호: 48-50). 일부 양태에서, IL23 길항체는 하기를 포함하는 항체와 상동한 IL23 애피토프에 결합한다: 하기의 VH: 서열 번호: 43 및 하기의 VL: 서열 번호: 44. 일부 양태에서, IL23 길항체는 서열번호의 VH를 포함하는 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다: 43 및 하기의 VL: 서열 번호: 44 (IL23에 대하여). 하기와 아미노산 서열에서 동일하거나 유사한 VH 및/또는 VL 도메인을 포함하는 항체(또는 이의 단편): 하기의 VH: 서열 번호: 43 및/또는 하기의 VL: 서열 번호: 44 (아미노산 서열, 특히 가변 영역, 또는 그것의 CDR에서) (그러나, 불변 영역에서의 변화도 또한 고려됨)이 고려된다. 예를 들어, 일부 양태에서, IL23 길항체는 서열 번호: 43의 VH 및/또는 서열 번호: 44의 VL에 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 92%, 약 95%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드이다. 일부 양태에서, IL23 길항체는, 하기의 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 6개 상보성 결정 영역을 포함하는 단리된 IL23 특이적 항원 결합 단백질이다: 서열 번호: 43의 VH, 및/또는 서열 번호: 44의 VL.
- [0189] 용어 "IL23 길항체"는 또한 하기에 기술된 IL23를 표적화하는 항체를 포괄한다: 예를 들어, US7491391, US7807414, US7872102, US7807160, US8362212, US7935344; US7790862; US2012282269, US20090123479, US20120128689, US2012264917, WO199905280, WO20070244846, WO2007027714, WO 2007076524, WO2007147019, WO2008103473, WO2008103432, WO2009043933, WO2009082624, WO 12009760 (이의 전체 내용이 본원에 참조로 편입됨). 일부 양태에서, "IL23 길항체"는 인용된 참고 문헌에 개시된 항체의 CDR 서열 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 포함하는 항체 및 이의 항원 단편 (예컨대, 작제물 예컨대 scFv를 포함)을 포괄한다. 일부 양태에서, "IL23 길항체"는 IL23으로의 결합에 대해 인용 참조문헌에 개시된 항체와 경쟁하는 항체 및 이의 항원 단편 (예를 들어, scFv와 같은 작제물을 포함하는)을 포함한다..
- [0190] 일부 특정 양태에서, 용어 "IL23 길항체"는 하기를 지칭한다: 우스테키누맙 (CNT0-1275, STELARA®) (서열 번호: 17, 18), 브리아키누맙 (ABT-874) (서열 번호: 25, 26), 구셀쿠맙 (CNT0-1959), 틸드라키누맙 (MK-3222; SCH-900222) (서열 번호: 27, 28), BI-655066 (참고: Krueger et al. J. Allergy Clin Immunol. 136:116-124 2015), LY-3074828 (참고: Gaffen et al. Nature Reviews Immunology 14: 585-600, (2014)), 또는 이의 항원-결합 단편 (이들 각각의 CDR 서열의 1, 2, 3, 4, 5 및/또는 6개를 포함).

- [0191] 본원의 개시내용의 IL-23 길항체는 또한 IL17A, IL17F, TNF- α , IL-1 β , IL-6 및 TGF- β 를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 사이토킨의 하나 이상의 길항체 (예를 들어, 항체)와 조합하여 사용될 수 있다. 참고: 예컨대, Veldhoen, Immunity 24:179-189 (2006); Dong, Nat. Rev. Immunol. 6(4):329-333 (2006).
- [0192] 다양한 양태에서, 본원에 개시된 IL-23 길항체는 항체의 항원 결합 단편, 예를 들어, 본원에 언급된 임의의 IL-23 길항체 항체의 단편을 포함한다. 상기 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, scFv, F(ab')₂, 나노바디 및 디아바디를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0193] 용어 "IL23 길항체"는 또한 하기를 포함한다: 길항체 예컨대 앱타머 (참고: 예를 들어, 미국 특허 출원 공보 번호 2007066550), 펩타이드 (예를 들어, 하기에 개시됨: Quiniou et al., Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014 Nov 15;307(10):R1216-30), IL-23 수용체에 대해 경구적으로 안정한 펩타이드, 또는 소분자 억제제 (예를 들어, Synta Pharmaceuticals' STA-5326).
- [0194] **V. IL23 경로 바이오마커 수준을 기준으로 한 IL23-매개 질환의 진단, 치료, 및 모니터링 방법.**
- [0195] CD와 같은 IL23-매개된 질환을 갖는 대상체에서 차등적으로 발현되는 IL23 경로 바이오마커 (예컨대, CD)는 대상체가 특정 치료요법, 예를 들어, IL23 길항체 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어, MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)를 사용하여 치료되는 경우, 임상 결과를 예측하는데 적용될 수 있다.
- [0196] 일부 양태에서, IL23 길항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기에 특이적으로 결합할 수 있는 항-IL23 항체이다: IL23의 p19 하부단위 (서열 번호: 13), IL23의 p40 하부단위 (서열 번호: 14), 또는 둘 모두 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체 MEDI2070).
- [0197] 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: MEDI2070의 중쇄 (HC) (서열 번호: 15) 및/또는 경쇄 (서열 번호: 16), 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: MEDI2070의 중쇄 가변 영역 (VH) (서열 번호: 5) 및/또는 경쇄 가변 영역 (VL) (서열 번호: 6). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: MEDI2070 (서열 번호: 31-36). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: 하기의 서열을 포함하는 VH 영역: 서열 번호: 43 및/또는 하기의 서열을 포함하는 VL 영역: 서열 번호: 44, 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: 서열 번호: 45-47 (하기의 VH의 CDR: 서열 번호: 43) 및/또는 서열 번호: 48-50 (하기의 VL의 CDR: 서열 번호: 44).
- [0198] 기타 양태에서, IL23 길항체는, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부 단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 텔드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물로부터 선택된 항-IL23 항체이다. 기타 양태에서, IL23 길항체는, 예를 들어, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부 단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 텔드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물로부터 선택된 항체와 IL23에 대한 결합에 대해 경쟁하는 분자 (예컨대, 항체)이다.
- [0199] 이러한 발견은 예를 들어, 치료를 결정하는 새로운 방법 (예를 들어, 특정 치료요법에 대한 후보물로서 환자를 선택함에 의해), IL-23-매개된 질환을 치료하는 방법, IL23-매개된 질환 및 장애를 치료하기 위한 치료제 (예를 들어, 항-IL23 항체)의 효능을 모니터링하는 방법, 또는 제형, 투여 용법 또는 투여 경로를 조정하는 방법을 고안하기 위해 적용될 수 있다.
- [0200] 본원에 개시된 방법은 예를 들어, 적어도 부분적으로 하나 이상의 IL23 경로 바이오마커의 대상체의 발현 수준에 기초하여, CD와 같은 IL23-매개된 질환에 대해 처방하고, 개시하고/하거나 예방 및/또는 치료를 변형시킴을 포함한다. 특정 양상에서, 상기 IL23 경로 바이오마커는 IL22 및/또는 LCN2이다.
- [0201] 본원의 개시내용은 IL23 길항체 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여를 포함하는 치료학적 용법을 사용하여 IL23-매개된 질환 또는 장애를 앓는 환자를 치료할지를 결정하는 방법을 제공하고, 여기서, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 환자로부터 취해진 샘플 중 적어도 하나의 IL23 경로 바이오마커의 수준을 측정하거나 이를 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계, (b) 환자가, 하나 이상의 대조군 샘플 중 수준과 비교하여, 또는 바이오마커 소정의 역치 수준과 비교하여, 샘플 중 적어도 하나의 IL23 경로 바이오마커의 수준이 보다 높거나 보다 낮은 수준을 갖는

것으로 계측될 경우, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)의 투여를 포함하는 치료 레지멘으로의 치료로, 상기 환자를 치료하거나 건강돌봄 제공기관에 치료하도록 지시하거나, 또는 이를 중지하거나, 개시하지 않거나, 또는 거부하거나, 건강돌봄 제공기관에 중지하거나, 개시하지 않거나, 또는 거부하도록 지시하는 단계.

[0202] 일 양태에서, 본원의 개시내용은 IL23 길항제 (예를 들어, 예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여를 포함하는 치료학적 용법을 사용하여 IL23-매개된 질환 또는 장애를 앓는 환자를 치료할지를 결정하는 방법을 제공하고, 여기서, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 환자로부터 취해진 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하거나 이를 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계, (b) 환자가, 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준 또는 수준과 비교하여, 샘플 중 (i) IL22의 보다 높거나 증가된 수준 및 (ii) LCN2의 보다 높거나 증가된 수준을 갖는 것으로 계측될 경우, IL23에 특이적으로 결합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여를 포함하는 치료레지멘으로 상기 환자를 치료하거나, 건강돌봄 제공기관에 지시하는 단계.

[0203] 일 양태에서, 본 개시내용은 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)의 투여를 포함하는 치료 레지멘으로의 IL23-매개 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료할지 여부를 계측하는 방법을 제공하여, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 환자로부터 취해진 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하거나 이를 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계, (b) 환자가, 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 샘플 중 (i) IL22의 보다 낮거나 감소된 수준, 및/또는 (ii) 샘플 중 LCN2의 보다 낮거나 감소된 수준을 갖는 것으로 계측될 경우, IL23에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여를 포함하는 치료 레지멘으로의 치료를 중지하거나, 개시하지 않거나, 또는 거부하거나, 건강돌봄 제공기관에 중지하거나, 개시하지 않거나, 또는 거부하도록 지시하는 단계.

[0204] 또한 하기를 포함하는, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)로의 치료에 대한 후보로서 IL23-매개된 질환 또는 장애로 진단된 환자를 선택하는 단계가 제공된다: (a) 환자로부터 취해진 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하거나 이를 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계, 및 (b) 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 샘플 중 (i) IL22의 보다 높거나 증가된 수준, 및/또는 (ii) 샘플 중 LCN2의 보다 높거나 증가된 수준을 갖는 것으로 계측될 경우, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)로 상기 환자를 치료하거나, 치료하도록 건강돌봄 기관에 지시하는 단계.

[0205] 또한 하기를 포함하는, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)로의 치료에 대한 후보로서 IL23-매개된 질환 또는 장애로 진단된 환자를 선택하는 단계가 제공된다: (a) 환자로부터 취해진 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하거나 이를 측정하도록 임상 실험실에 지시하는 단계, 및 (b) 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 샘플 중 (i) IL22의 보다 낮거나 감소된 수준, 및/또는 (ii) 샘플 중 LCN2의 보다 낮거나 감소된 수준을 갖는 것으로 계측될 경우, 상기 환자로의 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)로 상기 환자를 치료하는 것을 중지하거나, 치료를 개시하지 않거나, 치료를 거부하거나, 또는 건강돌봄 제공기관에 상기 환자를 치료하는 것을 중지하거나, 치료를 개시하지 않거나, 치료를 거부할 것을 권고하는 단계.

[0206] 일부 양태에서, 개시된 방법은 하나 이상의 추가의 검정을 배열하고/하거나 수행함을 수반할 수 있다. 예를 들어, IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)이 정상 범위 (즉, 상승되지 않은) 내에 있는 것으로 결정된 경우, IL22 및/또는 LCN2 검정은 거짓 음성 결과를 배제하기 위해 반복될 수 있고/있거나 하나 이상의 추가의 IL22 및/또는 LCN2 검정을 수행하여 대상체의 상태를 모니터링할 수 있다. 역으로, IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)이 상승되는 것으로 결정된 경우, 거짓 양성 결과를 배제하기 위해 IL22 및/또는 LCN2 검정을 반복하는 것이 요구될 수 있다.

[0207] 일부 양태에서, 소정의 IL22 역치 수준은 IL22 면역검정 (예컨대, 실시예 3에 기술된 IL22 면역검정 포함)을 사용하여 혈청 내 측정 시 적어도 약 15.6 pg/mL이며/이거나; 소정의 LCN2 역치 수준은 LCN2 면역검정 (예컨대, 실시예 3에 기술된 LCN2 면역검정 포함)을 사용하여 혈청 내 측정 시 적어도 약 215 ng/mL이다.

[0208] 일부 양태에서, IL23-매개된 질환을 갖는 환자에서 소정의 역치 수준 초과 또는 미만의 IL23 경로 바이오마커

수준 (예를 들어, IL22 및/또는 LCN2 수준)의 존재는 상기 질환에 특이적인 하나 이상의 바이오마커와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 염증성 장 질환 (IBD)(예를 들어, CD 또는 UC를 포함하는)을 갖는 환자에 대해, IL23 경로 바이오마커 수준(예를 들어, IL22 및/또는 LCN2 수준)의 측정은 C-반응성 단백질 (CRP) 및/또는 칼프로테린 수준과 같은 바이오마커의 측정과 조합될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, IL22 및/또는 LCN2의 수준은, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서의 CRP 및/또는 칼프로테린 수준과 조합되어, 하기를 수행할 수 있다: (i) IL23-매개된 질환 (예컨대, IBD, CD 또는 UC)을 앓는 환자가, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)으로의 특이적 치료에 반응할 것이거나, 또는 특이적 치료에 적합하거나 비-적합한 여부를 결정하거나, (ii) 특이적 치료 (예컨대, IL23 길항제 예컨대 MEDI2070로의)가 개시되거나, 중지되거나, 또는 변형될 것인지의 여부를 결정하거나, (iii) 질환 (예컨대, IBD, CD 또는 UC)이 특이적 치료제로 치료가능하거나 치료가능하지 않은 지 여부를 진단하거나, 또는 (iv) CRP 및/칼프로테린 수준이 높은 경우, 특이적 치료제로의 질환 (예컨대, IBD, CD 또는 UC)의 치료의 결과를 예견 또는 예측하는 것. 일부 양태에서, C-반응성 단백질의 평균 수준은, 이들이 제조업자의 지시에 따라 예를 들어, Dade Behring hs-CRP 면역비탁법 검정을 포함하는, 환자에서 CRP 수준을 측정하기에 적합한 검정을 사용하여 측정 시 5 mg/L 이상(\geq)일 경우, 높거나 상승된 것이다 (그리고 따라서 활성 질환을 갖는 것으로 표지된다). 일부 양태에서, 분변 칼프로테린의 평균 수준은, 이들이 제조업자의 지시에 따라 예를 들어, Phadia EliaTM 칼프로테린 검정을 포함하는, 환자에서 분변 칼프로테린 수준을 측정하기에 적합한 검정을 사용하여 측정 시 250 $\mu\text{g/g}$ 이상(\geq)일 경우, 높거나 상승된 것이다 (그리고 따라서 활성 질환을 갖는 것으로 표지된다). 기타 양태에서, C-반응성 단백질의 평균 수준은 제조업자의 지시에 따라 예를 들어, Dade Behring hs-CRP 면역비탁법 검정을 포함하는, 환자에서 CRP 수준을 측정하기에 적합한 검정을 사용한 측정시 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/L인 경우 높거나 상승된다. 일부 양태에서, 분변 칼프로테린의 평균 수준은 제조업자의 지시에 따라 예를 들어, Phadia EliaTM 칼프로테린 검정을 포함하는, 환자에서 칼프로테린 수준을 측정하기에 적합한 검정을 사용한 측정시 적어도 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 또는 350 $\mu\text{g/g}$ 인 경우 높거나 상승된다. 일부 양태에서, 분변 칼프로테린의 평균 수준은 제조업자의 지시에 따라 예를 들어, Phadia EliaTM 칼프로테린 검정을 포함하는, 환자에서 칼프로테린 수준을 측정하기에 적합한 검정을 사용하여 측정시 250 $\mu\text{g/g}$ 이상(\geq), 200 $\mu\text{g/g}$ 이상(\geq), 150 $\mu\text{g/g}$ 이상(\geq), 100 $\mu\text{g/g}$ 이상(\geq), 또는 적어도 약 100 $\mu\text{g/g}$ 내지 적어도 약 250 $\mu\text{g/g}$ 인 경우 높거나 상승된다. 당업자는 C-반응성 단백질 또는 칼프로테린을 정량하기 위한 상이한 방법이 본원에 개시된 방법에 적용될 수 있음을 인지할 것이다. 참고: 예를 들어, 미국 특허 번호 US8541180; 미국 특허 출원 공개 번호 US20140227725 또는 US20140227725; 및 PCT 공보 번호 WO2012175616, WO2010062663, WO2012175602, WO2013132338, 또는 WO2013132347 (이들은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨).

[0209]

당업자는 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)이 양성 선택제로서 치료, 진단 및 모니터링 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 개시된 방법에 따라 사용될 수 있고, 즉, 특이적 작용은 환자로부터 취해진 샘플 중에서 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)이 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준 초과이거나 하나 이상의 대조군 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2 수준에 상대적으로 증가되는 경우 특정 작용이 취해지는 것 (예를 들어, IL23 길항제를 사용하여 IL23-매개된 질환을 갖는 환자를 치료하는)임을 이해한다.

[0210]

당업자는 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)이 음성 선택제로서 치료, 진단 및 모니터링 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 개시된 방법에 따라 사용될 수 있고, 즉, 특이적 작용은 환자로부터 취해진 샘플 중에서 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)이 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준 미만이거나 하나 이상의 대조군 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2 수준에 상대적으로 낮은 수준인 경우 특정 작용이 취해지지 않을 것 (예를 들어, IL23 길항제를 사용하여 IL23-매개된 질환을 갖는 환자를 치료하는)임을 이해한다.

[0211]

일 양태에서, 본원의 개시내용은 건강돌봄 제공기관, 건강돌봄 복지 제공자 또는 환자가 IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)를 사용한 치료로부터 복지를 얻을 수 있는지에 관한 임상 실험실에 의해 결정을 촉진시키기 위한 방법, 검정 및 키트를 포함한다.

[0212]

본원에 제공된 방법 검정 및 키트는 또한 건강돌봄 제공기관, 건강돌봄 복지 제공기관, 또는 임상 실험실로 하여금, 환자가 본원에 개시되거나 본 분야에서의 숙련가에게 공지된 임의의 기타 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대,

IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)으로의 치료로부터 이점을 얻을 것인지 여부를 결정할 수 있도록 촉진한다.

[0213] 일 양태에서, 본원에 개시된 방법은 진단함을 포함하고, 이는 적어도 부분적으로 환자의 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 기준으로 하는 감별 진단일 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에게 IL22 및/또는 LCN2 검정 및/또는 적어도 부분적으로 IL22 및/또는 LCN2 수준을 기준으로 하는 진단 결과를 고지함을 포함한다. 환자는 구술로, 서면으로 및/또는 전자로 고지받을 수 있다.

[0214] 상기 진단은 또한 환자 의료 기록에 기록할 수 있다. 예를 들어, 다양한 양태에서, 특이적 IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)로 치료될 수 있는 IL23-매개된 질환 (예를 들어, CD)의 진단은 의료 기록에 기록한다. 용어 "의료 기록" 또는 "환자 의료 기록"은 전형적으로 다음 중 하나 이상을 포함하는 환자의 조사 및/또는 치료에 대한 설명을 지칭한다: 환자의 병력과 불만사항, 담당의의 신체적 발견, 진단 시험 및 과정의 결과, 및 환자 약물치료 및 치료 과정. 의료 기록은 전형적으로 1명 이상의 담당의 및/또는 담당의의 보조원에 의해 작성되고 이것은 서면, 음성 기록 (transcribe) 또는 다르게 기록된 기록 및/또는 건강 관리를 요구하는 다양한 질병 또는 손상 병력, 및/또는 접종, 및/또는 알레르기, 및/또는 치료, 및/또는 예후, 및/또는 부모, 형제자매 및/또는 직업에 대해 흔한 건강 정보이다. 기록은 병태를 진단하는데 담당의에 의해 검토될 수 있다.

[0215] 의료 기록은 종이 형태일 수 있고/있거나 컴퓨터-판독 매체로 유지될 수 있다. 의료 기록은 실험실, 담당의의 사무실, 병원, 건강돌봄 유지 기관, 보험 회사 및/또는 개인 의료 기록 웹사이트에 의해 유지될 수 있다. 일부 양태에서, 적어도 부분적으로 IL22 및/또는 LCN2 수준에 기초하는 진단은 카드, 착용 물품 (worn article), 및/또는 무선주파수 확인 (RFID) 태그와 같은 의학 경고 물품 상에 또는 물품 내에 기록된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "착용 물품"은 대상체의 신체에 착용할 수 있는 임의의 물품을 언급하고, 이는 태그, 팔찌, 목걸이, 완장 또는 머리띠를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0216] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "진단"은 질환을 검출하거나 질환 단계 또는 정도를 결정함을 의미한다. 통상적으로, 질환의 진단은 질환을 지적하는 하나 이상의 인자 및/또는 증상의 평가에 기초한다. 즉, 진단은 질환 또는 장애의 존재 또는 부재를 지적하는 인자의 존재, 부재 또는 양에 기초하여 이루어질 수 있다. 특정 질환의 진단을 지적하는 것으로 고려되는 각각의 인자 또는 증상은 전적으로 특정 질환과 관련될 필요는 없고, 예를 들어, 진단 인자 또는 증상으로부터 추론될 수 있는 감별 진단일 수 있다. 또한, 특정 질환을 지적하는 인자 또는 증상이 특정 질환을 갖지 않는 개체에 존재하는 경우일 수 있다. 용어 "진단"은 또한 약물 치료요법의 치료학적 효과를 결정하거나 약물 치료요법에 대한 반응 패턴을 예측함을 포함한다. 진단 방법은 독립적으로 또는 특정 질환에 대해 의학 분야에 공지된 다른 진단 및/또는 단계 결정 방법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0217] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "감별 진단"은 유사한 증상을 갖는 2개 이상의 질환 중 어느 하나가 임상 데이터의 분석에 기초하여 대상체 증상(들)에 관여할 가능성이 있는지를 결정하는 것을 지칭한다. 용어는 또한 환자가, 환자 샘플 중의 측정된 IL22 및/또는 LCN2 수준이 소정의 역치 수준 초과인지 또는 하나 이상의 대조군 샘플 중의 수준에 상대적으로 증가되는지에 의존하여 환자가 IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)로의 치료에 민감성인지 여부를 결정하는 것을 언급하기 위해 사용된다.

[0218] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "예후"는 임상 병태 또는 질환의 개연성 있는 과정 및 결과의 예측을 지칭한다. 예후는 일반적으로 질환의 유리한 또는 불리한 과정 또는 결과를 지시하는 인자 또는 질환의 증상을 평가함에 의해 수행된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "예후를 결정하는"은 당업자가 환자에서 병태의 과정 또는 결과를 예측할 수 있게 하는 과정을 지칭한다. 용어 "예후"는 병태의 과정 또는 결과를 100 % 정확도로 예측하는 능력을 언급하지 않는다. 대신, 당업자는 용어 "예후"가 특정 과정 또는 결과가 나타날 증가된 가능성을 언급하고; 즉 과정 또는 결과가 병태를 나타내지 않는 개체와 비교하는 경우 소정의 병태를 나타내는 환자에서 일어날 가능성이 보다 높음을 이해한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유리한 예후" 및 "양성 예후" 또는 "불리한 예후" 및 "음성 예후"는 병태 또는 질환의 가능한 과정 및/또는 가능성이 있는 결과의 예측을 위해 관련된 용어이다. 유리한 또는 양성 예후는 불리한 또는 음성 예후 보다 병태에 대해 보다 양호한 결과를 예측한다. 일반적인 의미에서, "유리한 예후"는 특정 병태와 연관될 수 있는 많은 다른 가능한 예후 보다 상대적으로 양호한 결과인 반면, 불리한 예후는 특정 병태와 연관될 수 있는 많은 다른 가능한 예후 보다 상대적으로 더 나쁜 결과를 예측한다. 유리한 또는 양성 예후의 전형적 예는 평균 보다 양호한 관해율, 전이에 대해 보다 낮은 경향, 예상된 것 보다 긴 수명, 암성 과정으로부터 양성 과정의 구분 등을 포함한다.

[0219]

본원의 개시내용은 IL23 경로 바이오마커, 예를 들어, IL22 및/또는 LCN2의 발현에서의 변화에 기초하여 대상체에서 IL23-매개된 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 본 개시 내용은 하기를 포함하는, IL23-매개된 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공한다: 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 IL22 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 LCN2를 가지는 것으로 계측된 경우, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)를 투여하는 단계. 일부 양태에서, 샘플은 환자로부터 수득되고 샘플 중의 IL22 및/또는 LCN2의 수준의 측정을 위해 제출된다.

[0220]

본 개시내용은 또한 하기를 포함하는, IL23-매개 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공한다: (a) 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준의 측정을 위하여 환자로부터 취해진 샘플을 제출하는 단계, 및 (b) 환자가, 하나 이상의 대조군 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여,

[0221]

취해진 샘플 내 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 IL22, 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 LCN2를 가질 경우, 환자에게 IL23에 (예컨대, IL23의 p19 하부단위, 예컨대 MEDI2070에) 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계.

[0222]

또한 하기를 포함하는, IL23-매개 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다: (a) 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준의 측정을 위하여 환자로부터 취해진 샘플을 제출하는 단계, 및 (b) 환자가, 하나 이상의 대조군 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 샘플 내 (i) 보다 낮거나 감소된 수준의 IL22, 및/또는 (ii) 보다 낮거나 감소된 수준의 LCN2를 가질 경우, 환자에게 IL23에 (예컨대, IL23의 p19 하부단위, 예컨대 MEDI2070에) 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 중지하거나 개시하지 않는 단계.

[0223]

본 개시내용은 또한 하기를 포함하는, IL23-매개 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공한다: (a) 환자로부터 수득된 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준을 계측하는 단계; (b) 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 계측하는 단계, 및 (c) 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 샘플 내 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 IL22 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 LCN2를 가진 것으로 계측될 경우, IL23에 (예컨대, IL23의 p19 하부단위, 예컨대 MEDI2070에) 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 건강돌봄 제공기관에 권고하거나; 또는 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, (i) 보다 낮거나 감소된 수준의 IL22 및/또는 (ii) 보다 낮거나 감소된 수준의 LCN2를 가진 것으로 계측될 경우, IL23에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여를 중지하거나 이를 거부하도록 건강돌봄 제공기관에 권고하는 단계.

[0224]

또한 하기를 포함하는, IL23-매개 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다: (a) 환자로부터 수득된 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2 수준의 측정을 위한 환자로부터 취득한 샘플을 제출하고, (b) IL23 (예를 들어, IL23의 p19 하부 단위, 예를 들어 MEDI2070)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 환자가 하나 이상의 대조군 샘플에서 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하거나, IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 IL22 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 LCN2를 갖는 것으로 결정된 경우 환자에게 투여하거나; IL23 (예를 들어, IL23의 p19 하부 단위, 예를 들어 MEDI2070)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 환자가 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여 또는 하나 이상의 대조군 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여 샘플에서 i) 저하되거나 감소된 수준의 IL22 및/또는 ii) 저하되거나 감소된 수준의 LCN2를 갖는 것으로 결정된 경우 환자에게 투여하는 것을 지연시키거나 개시하지 않거나 거부한다.

[0225]

일부 양태에서, 상기 방법은, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)의 유효성을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, IL23-매개된 질환은 폐 질환, 염증 장 질환, 만성 염증 피부 질환, 염증 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 질환, 감염 또는 암이다. 일부 양태에서, IL23-매개된 질환 또는 장애는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 천식, IPF, COPD, 크론병, 궤양성 대장염 (UC), 셀리악병, 아토피성 피부염, 알레르기 접촉성 피부염, 습진, 건선, 원형 탈모증, 수장족저농포증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 관절염, 류마티스 관절염 (RA), 류마티스 장애, ANCA 혈관염, 베체트 질환, 자가면역 갑상선염, 1형 당뇨병, 다발성 경화증 (MS), 쇼그렌 증후군

(SS), 전신 홍반 루프스 (SLE), 알츠하이머 질환, 마이코박테리아 질환, 리슈마니어증, 진균류 감염, 바이러스 감염, 위암, 결장직장암, 식도암, 백혈병, B형 간염 바이러스 (HBV)-관련 간세포 암종, 유방암, 폐암, 및 비인두암. 일부 양태에서, 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준은 인간 IL22 또는 인간 LCN2 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체를 인지하는 하나 이상의 항-IL22 및/또는 항-LCN2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여, 본원에 기재된 바와 같은 면역검정에서 측정된다. 일부 양태에서, 샘플은 환자로부터 수득되고 샘플 중의 IL22 및/또는 LCN2의 수준의 측정을 위해 임상 실험실로 보낸다.

[0226] 상기 치료 방법의 일부 양태에서, 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, DNA 또는 RNA 수준)은 IL22 및/또는 LCN2 유전자의 발현 수준을 특이적으로 측정할 수 있는 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하는 검정에서 측정된다.

[0227] 일부 양태에서, IL22 및/또는 LCN2 검출 검정 (예를 들어, 면역검정)은 환자를 치료하는 건강돌봄 전문가에 의해 환자로부터 수득된 샘플에 대해 수행된다 (예를 들어, “관리 포인트” 진단 키트로서 제형화된, 예를 들어, 실시예 3에 기재된 면역검정을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 면역검정을 사용하는). 일부 양태에서, 샘플은 환자로부터 수득되고, 그리고 (예컨대, 실시예 3에 기술된 면역 검정을 포함한 예컨대, 본원에 기술된 면역 검정을 사용한) 건강돌봄 전문가의 지시사항에 따라서, 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준의 측정치에 대하여, 예를 들어, 임상 실험실에 제출된다. 일부 양태에서, 검정을 수행하는 임상 실험실은 환자가 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 값 초과이거나, 하나 이상의 대조군 샘플에 상대적으로 증가되었는지에 기초하여 IL23 길항체 (예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)를 사용한 치료로부터 환자가 이득을 받을 수 있는지 여부를 건강돌봄자에게 조언한다.

[0228] 본 개시내용은, 하기를 포함하는, IL23 매개 질환 또는 장애로 진단된 환자 내 IL23 (예컨대, IL23의 p19 하부 단위, 예컨대 MEDI2070)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 효능 또는 약력학을 측정하는 방법이 또한 제공한다: (a) 환자로부터 취해진 제1 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준의 제1 측정을 수행하는 단계; (b) IL23 (예컨대, IL23의 p19 하부단위, 예컨대 MEDI2070)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및 (c) 환자로부터 취해진 제2 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2의 수준의 제2 측정을 수행하는 단계 (여기서 실시예 3에 기술된 면역 검정을 사용하여 환자 혈청으로부터 측정된 제1 측정치의 환자의 수준 IL22, 및/또는 LCN2 수준과 비교하여 상기 제2 측정치의 IL22, 및/또는 LCN2 수준의 감소는, 상기 환자가 IL23 (예컨대, IL23의 p19 하부단위, 예컨대 MEDI2070)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로의 치료에 반응한다는 것을 표지함).

[0229] 일부 양태에서, 제2 측정은, IL23에 (예컨대, IL23의 p19 하부단위, 예컨대 MEDI2070에) 특이적으로 결합하는 IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여로부터 1, 2, 4, 8, 12, 또는 28 주 후, 또는 개재 시점에 수행된다.

[0230] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL23-매개 질환을 갖는 환자를 경시적으로 치료하는 방법을 포함하며, 이는 하기를 포함한다: 샘플 중 제1 IL22 및/또는 LCN2 수준의 측정치에 대해 환자로부터 취해진 제1 샘플 중 제1 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예컨대, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)을 측정하는 단계로서, 여기서 상기 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준은, 예를 들어, 인간 IL22 및/또는 LCN2를 인식하는 하나 이상의 하나 이상의 항-IL22 및/또는 항-LCN2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 이용한, 예컨대, 실시예 3에서 기술된 면역 검정을 포함한, 면역 검정에서 측정되는, 상기 측정 단계, 및 제1 샘플 중 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준 초과이거나, 또는 하나 이상의 대조군 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여 보다 증가된 경우, 상기 환자에게 IL23 길항체 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)를 투여하는 단계. 시험은 상기된 바와 같이 건강돌봄 제공기관 또는 임상 실험실에 의해 수행될 수 있다.

[0231] 이들 양상에 따르면, 방법은 추가로 다음을 포함할 수 있다: 환자로부터 취해진 제2 샘플에서 제2 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)을 측정하거나, 샘플 중에서 제2 IL22 및/또는 LCN2 수준의 측정을 위해 환자로부터 취한 제2 샘플을 보내고 (여기서, 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준은 다시 예를 들어, 실시예 3에 기재된 면역검정을 포함하는 면역검정에서 측정된다), 인간 IL22 및/또는 LCN2를 인지하는 하나 이상의 항-IL22 및/또는 항-LCN2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하고; 환자에서 제1 및 제2 LCN2 수준을 비교하고; 용량을 변경하고, 예를 들어, 환자에게 투여되는 IL23 길항체 (예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)의 양 또는 빈도를 증가

시키거나 유지하는 단계. 일부 양태에서, IL23 길항제 치료요법은 예를 들어, 제2 샘플에서 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이 제1 샘플 중의 IL22 및/또는 LCN2 수준 보다 초과인 경우 중단될 수 있다.

[0232] 일부 양태에서, 환자에게 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)를 투여하는 양 또는 빈도는, 제2 샘플 중 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이 제1 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 대략 상동하거나 이보다 낮을 경우, 유지되거나 감소될 수 있다.

[0233] 특정 양태에서, 본원에 개시된 모든 치료 방법에서, IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)의 “부하” 용량은 환자에서 목적하는 치료학적 수준을 달성하기 위해 투여된다. 부하 용량이 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)에 상당한 영향을 미치지 않거나 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이 증가하는 경우, 치료를 중단하기 위한, 예를 들어, 비-IL23 길항제 치료요법을 사용하기 위한 결정을 내릴 수 있다.

[0234] 부하 용량이 환자에서 증가된 IL22 및/또는 LCN2 수준을 유도하는 경우, 용량 크기 또는 빈도를 “유지” 용량으로 감소시키기 위한 결정을 내릴 수 있다. 본원에 제공된 방법은 건강돌봄 제공기관이 치료를 실시하기 위한 가이드라인이고 궁극적인 치료 결정이 건강돌봄 제공기관의 전진한 판단에 기초하는 것을 주지하는 것은 중요하다.

[0235] 일부 양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 면역검정의 결과는 환자의 보험이 IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)을 사용한 치료를 커버하는지의 여부를 결정하기 위해 건강돌봄 복지 제공자에게 제출될 수 있다.

[0236] 일부 양태에서, 본 개시 내용은 IL23-매개 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 하기를 포함한다: 건강돌봄 제공기관에 의하여 제공된 샘플, 예컨대 IL23-매개 질환을 갖는 환자로부터 수득된 제1 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예컨대, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)을, 예컨대, 임상 실험실에서 측정하는 단계로서, 제1 샘플 내 상기 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준은, 예를 들어, 예컨대, 실시예 3에서 기술된 면역 검정을 포함하는 면역검정 내 측정되는, 상기 측정 단계, 인간 IL22 및/또는 LCN2를 인식하는 하나 이상의 항-IL22 및/또는 항-LCN2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 채택하는 단계, 제1 샘플 중 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이, 소정의 IL22 및/또는 LCN2 수준 초과이거나, 또는 하나 이상의 대조군 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준에 대하여 증가되었는지 여부를 계측하는 단계, 및 제1 샘플 중 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이, 소정의 IL22 및/또는 LCN2 수준 초과이거나, 또는 하나 이상의 대조군 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준에 대하여 증가된 경우, 상기 환자에게 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)를 투여하도록 건강돌봄 제공기관에 권고하는 단계.

[0237] 일부 양태에서, 이러한 방법은 하기 단계를 추가로 포함할 수 있다: 환자로부터 수득된 제2 샘플, 예컨대, 건강돌봄 제공기관에 의하여 제공된 샘플 내 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예컨대, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)을 측정하는 단계로서, 여기서 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준은 인간 IL22 및/또는 LCN2를 인식하는 하나 이상 항-IL22 및/또는 LCN2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 이용하여, 예를 들어, 예컨대, 실시예 3에 기술된 면역 검정을 포함하는 면역 검정에서 다시 측정되는, 상기 측정 단계; 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이 제1 샘플 중 측정된 IL22 및/또는 LCN2 수준보다 높은지, 이와 대략 상동한지, 또는 이보다 낮은지 여부를 계측하는 단계; 및 지시된 바에 따라, IL23 길항제 요법 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)을 조정하도록 건강돌봄 제공기관에게 권고하는 단계로서, 예를 들어, 제2 샘플 중 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이 제1 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준보다 낮을 경우, 환자에게 투여된 IL23 길항제의 양 또는 빈도를 증가시키거나 유지하도록 하거나 IL23 길항제 요법을 중지하도록 하거나, 또는 제2 샘플 중 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준이 제1 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준보다 높을 경우, 환자에게 투여된 IL23 길항제의 양 또는 빈도를 유지하거나 감소시키도록 하는, 상기 단계.

[0238] 일부 양태에서, 환자로부터 수득된 샘플은, 예컨대, 면역검정을 사용하여, 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예컨대, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)의 측정을 위하여 예를 들어, 임상 실험실에 제출된다. 일부 양태에서, 검정을 수행하는 임상 실험실은 환자가 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)이 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 값 초과이거나, 하나 이상의 대조군 샘플에 상대적으로 높은지에 기초하여 IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)를 사용한 치료로부터 환자가 복지를 받을 수 있는지 여부를 건강돌봄자에게 조언한다.

- [0239] 일부 양태에서, 본원에 고려된 (예를 들어, 크론병과 같은 IL23-매개 질환에 대한) 치료 방법은, 예를 들어, 본원에 기술된 검정을 사용하여, 혈청의 용적 당 IL23-특이적 항체의 특정 양을 달성하고/하거나 유지하기에 충분한 양 및/또는 간격으로 IL23 (예컨대, IL23의 p19 하부단위, 예컨대 MEDI2070)를 표적화하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0240] 예를 들어, IL23 (예컨대, IL23의 p19 하부단위, 예컨대 MEDI2070)를 표적화하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 하기를 달성하기 위해 주어질 수 있다: 25 ng/ml, 30 ng/ml, 35 ng/ml, 40 ng/ml, 45 ng/ml, 50 ng/ml, 55 ng/ml, 60 ng/ml, 65 ng/ml, 70 ng/ml, 75 ng/ml, 80 ng/ml, 85 ng/ml, 90 ng/ml, 95 ng/ml, 100 ng/ml, 150 ng/ml, 200 ng/ml, 250 ng/ml, 300 ng/ml, 350 ng/ml, 400 ng/ml, 450 ng/ml, 500 ng/ml, 550 ng/ml, 600 ng/ml, 650 ng/ml, 700 ng/ml, 750 ng/ml, 800 ng/ml, 850 ng/ml, 900 ng/ml, 950 ng/ml 또는 1000 ng/ml (혈청 중).
- [0241] 추가 구현예에서, IL23 (예컨대, IL23의 p19 하부단위, 예컨대 MEDI2070)를 표적화하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 12.5 ng/ml 내지 약 1000 ng/ml의 혈청 내 IL23-특이적 항체의 농도를 달성하기 위하여 주어질 수 있다. 당해분야의 숙련가는, 본원에 주어진 양이 전장 항체 또는 면역글로불린 분자에 적용된다는 것을 이해할 것이며; 그것의 항원 결합 단편이 사용된다면, 절대 양은 단편의 분자량을 토대로 계산될 수 있는 방식으로 주어진 양과 상이할 것이다.
- [0242] 일부 양태에서, 본원에 고려되는 치료 방법 (예를 들어, 크론병과 같은 IL23-매개된 질환에 대해)은 하기의 양 및 간격으로 대상체에게 IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)를 투여함을 포함한다: 0.5-1.5 개월 마다 15-54 mg; 1.5-4.5 개월 마다 55-149 mg; 4-8 개월 마다 150-299 mg; 또는 4-12 개월 마다 300-1100 mg. 일부 양태에서, 양 및 간격은 다음과 같다: 0.5-1.0 개월 마다 15-21 mg; 1.5-3.0 개월 마다 55-70 mg; 4-6 개월 마다 150-260 mg; 또는 4-8 개월 마다 300-700 mg. 일부 양태에서, 양 및 간격은 다음과 같다: 매월 21 mg; 3 개월마다 70 mg; 6 개월마다 210 mg; 또는 6 개월마다 700 mg. 일부 양태에서, 양 및 간격은 다음과 같다: 3 개월마다 210 mg; 또는 3 개월마다 700 mg. 일부 양태에서, 양 및 간격은 다음과 같다: 1 개월마다 210 mg; 또는 1 개월마다 700 mg.
- [0243] 상기 방법의 일부 양태에서, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)은 정맥내 (IV) 투여된다. 상기 방법의 일부 양태에서, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)은 피하 (SC) 투여된다.
- [0244] 일부 양태에서, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)은 하나 이상의 고정 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 용량은 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 또는 12주마다 투여된다. 일부 양태에서, 상기 용량은 약 1 mg, 2 mg, 3mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg, 390 mg, 400 mg, 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 480 mg, 490 mg, 500 mg, 510 mg, 520 mg, 530 mg, 540 mg, 550 mg, 560 mg, 570 mg, 580 mg, 590 mg, 600 mg, 610 mg, 620 mg, 630 mg, 640 mg, 650 mg, 660 mg, 670 mg, 680 mg, 690 mg, 700 mg, 710 mg, 720 mg, 730 mg, 740 mg, 750 mg, 760 mg, 770 mg, 780 mg, 790 mg, 800 mg, 810 mg, 820 mg, 830 mg, 840 mg, 850 mg, 860 mg, 870 mg, 880 mg, 890 mg, 900 mg, 910 mg, 920 mg, 930 mg, 940 mg, 950 mg, 960 mg, 970 mg, 980 mg, 990 mg, 또는 1000 mg을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 용량은 1000 mg 초과이다.
- [0245] 일부 양태에서, 상기 용량은 약 210 mg의 SC 투여된 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)이다.
- [0246] 기타 양태에서, 상기 용량은 약 700 mg의 IV 투여된 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)이다.
- [0247] 일부 양태에서, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 회 용량이 투여된다.

- [0248] 특정 양태에서, 항-IL23 항체 (예컨대, MEDI2070)는 26회 투여 동안 210 mg Q4W의 고정 용량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 항-IL23 항체 (예컨대, MEDI2070)는 12주 동안 700 mg IV Q4W의 고정 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, IV 투여 이후 100주 동안 210 mg SC Q4W의 고정 용량으로 항-IL23 항체 (예컨대, MEDI2070)가 투여된다.
- [0249] 제형, 투여 용법, 및 치료제의 투여 경로, 예를 들어, 및 IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어, MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)은 본원에 개시된 방법에 따라 최적의 치료학적 반응을 위해 유효량을 제공하도록 조정될 수 있다. IL23 길항제의 투여와 관련하여, 길항제는 당업계에 공지 임의의 적합한 수단, 조성물 및 경로를 통해 투여될 수 있다. 투여 요건에 관하여, 단일 볼러스가 투여될 수 있거나, 몇 개의 분할 용량이 경시적으로 투여될 수 있거나 상기 용량은 치료적 상황의 긴박한 필요성에 의해 지시된 바와 같이 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다.
- [0250] IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)는 비경구적으로, 국소적으로를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 기술 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 주입된다면, 약제학적 조성물은, 예를 들면, 관절내, 정맥내, 근육내, 병소내, 복강내 또는 피부 경로 (진피내, 경피 또는 전피하 및 피하 포함)를 통해, 볼러스 주사, 또는 연속적 주입에 의해 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 약제학적 조성물은 정맥내 경로에 의해 투여된다. 일부 양태에서 상기 약제학적 조성물은 피하 경로로 투여된다. 추가 양태에서, 상기 조성물은 경구, 구강, 직장, 기관내, 위 또는 두개내 경로에 의해 투여된다. 예를 들면, 질환 또는 부상 부위로의 국재화된 투여, 예를 들면, 위장관이 연루된 병태를 위한 관장 또는 좌약에 의한 국재화된 투여가 고려된다. 이식물로부터의 경피 전달 및 지속 방출이 또한 고려된다. 흡입에 의한 전달은, 예를 들면, 코 또는 경구 흡입, 분무기의 사용, 에어로졸 형태로 길항제의 흡입 등을 포함한다. 다른 대안은 점안액; 알약, 시럽, 로젠지 또는 씹는 검을 포함하는 경구 제제; 및 국소 제제 예컨대로션, 젤, 스프레이 및 연고, 일회용 주사기 및 자동 주사기를 포함한다.
- [0251] 유리하게, IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)는 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 같은 하나 이상의 추가의 성분을 포함하는 조성물 형태로 투여될 수 있다. 임의로, 상기 조성물은 추가로 병용 요법을 위한 하나 또는 그 이상의 생리적 활성제를 포함한다.
- [0252] 약제학적 조성물은 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)를 베퍼, 항산화제 예컨대 아스코르브산, 저분자량 폴리펩티드 (예컨대 10 개 미만의 아미노산을 갖는 폴리펩티드), 단백질, 아미노산, 탄수화물 예컨대 글루코오스, 수크로오스 또는 텍스트린, 퀄레이트제 예컨대 EDTA, 글루타티온, 안정제 및 부형제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 물질과 함께 포함할 수 있다. 중성 완충 생리식염수 또는 공동특이적 혈청 알부민과 혼합된 생리식염수가 적합한 희석제의 예이다. 적합한 산업 표준에 따라, 방부제, 예를 들면, 벤질 알콜도 또한 첨가할 수 있다. 조성물은 희석제로서 적합한 부형제 용액(예: 수크로스)을 사용하여 동결건조물로서 제형화될 수 있다.
- [0253] 일부 양태에서, IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)은 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 또는 200 mg/ml의 농도로 제공될 수 있다.
- [0254] 본 발명에 유용한 예시적인 제형은 4.5 내지 5.2의 적절한 pH에서의 글루탐산, 시트르산 또는 아세트산 베퍼, 적절한 농도 예컨대 1 내지 20%(w/v)에서의 부형제 예컨대 수크로오스, 글리신, 프롤린, 글리세롤 및/또는 소르비톨, 및 0.001% - 0.1% (w/v)의 적절한 농도에서의 폴리소르베이트 (폴리소르베이트 20 또는 80) 또는 폴록사머 (폴록사머 1888)와 같은 계면활성제 예컨대 비-이온성 계면활성제를 포함하는 것이다. 그와 같은 제형은 US 특허 번호 6171586 및 WIPO 공개 출원 번호: WO20100027766 및 WO2011088120에 개시되어 있다. 일부 양태에서, 상기 제형은 나트륨 아세테이트, 수크로오스 및 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 제형은 pH 5.2에서 70 mg/mL의 항-IL23 항체 (예컨대, MEDI2070), 10 mM의 아세트산나트륨, 9% (w/v) 수크로스 및 0.004% (w/v) 폴리소르베이트 20. 적합한 성분은 사용된 용량 및 농도에서 수령인에게 비독성이다. 약제학적 제형에 사용될 수 있는 성분의 추가의 예는 하기 중 임의의 것에 제시된다: Remington's Pharmaceutical Sciences (하기 포함: the 21st Ed. (2005), Mack Publishing Company, Easton, PA)에 제시된다.

VI. 병용 치료

- [0256] 본 발명의 방법의 특정 양상은 항-IL23 항체 (예를 들어, IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편) 및 추가의 치료제와 조합된 “IL23 길항체”로 표시된 기재 섹션에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 IL23 길항체의 사용을 포함한다.
- [0257] 일부 양태에서, IL23 길항체는 하기에 특이적으로 결합할 수 있는 항-IL23 항체이다: IL23의 p19 하부단위 (서열 번호: 13), IL23의 p40 하부단위 (서열 번호: 14), 또는 둘 모두.
- [0258] 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: MEDI2070의 중쇄 (HC) (서열 번호: 15) 및/또는 경쇄 (서열 번호: 16), 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: MEDI2070의 중쇄 가변 영역 (VH) (서열 번호: 5) 및/또는 경쇄 가변 영역 (VL) (서열 번호: 6). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: MEDI2070 (서열 번호: 31-36). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: 하기의 서열을 포함하는 VH 영역: 서열 번호: 43 및/또는 하기의 서열을 포함하는 VL 영역: 서열 번호: 44, 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: 서열 번호: 45-47 (하기의 VH의 CDR: 서열 번호: 43) 및/또는 서열 번호: 48-50 (하기의 VL의 CDR: 서열 번호: 44).
- [0259] 기타 양태에서, IL23 길항체는, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부 단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 텔드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물로부터 선택된 항-IL23 항체이다. 기타 양태에서, IL23 길항체는, 예를 들어, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부 단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 텔드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물과 IL23에 대한 결합에 대해 경쟁하는 분자 (예컨대, 항체)이다.
- [0260] 그 예는 항-IL23 항체, 및 항-염증성 특성을 갖는 하나 또는 그 이상의 다른 치료적 모이어티 (예를 들면, 비스테로이드 항-염증제, 스테로이드, 및/또는 면역조절물질)의 조합, 또는 항-IL23 항체 및 하나 또는 그 이상의 다른 치료 (예를 들면, 수술, 초음파, 또는 염증을 감소시키는데 효과적인 치료)의 조합을 사용함을 포함한다. 항-IL23 항체와 조합될 수 있는 유용한 제제는, 예를 들면, 크론병 또는 궤양성 대장염을 치료하는데 사용되는 것들, 예컨대 아미노살리실레이트 (예를 들면, ASACOL®, SALOFALK®, PENTASA®, DIPENTUM®, COLAZIDE®, LIALDA® 및 ROWASA®를 포함하는 메살라민 또는 메살라민으로 대사작용되는 물질), 코르티코스테로이드/글루코코르티코이드 (프레드니솔론 메타설포벤조에이트, 틱소코르톨 피발레이트, 플루티카손 프로페오네이트, 베클로메타손 디프로페오네이트 및 부데소나이드를 포함), 항생제 예컨대 메트로니다졸 또는 시프로플록사신 (또는 예를 들면, 누관으로 고통받는 환자를 치료하는데 유용한 다른 항생제), 및 면역억제제 예컨대 아자티오프린 (예를 들면, IMURAN® 및 AZASAN®), 6-머캅토퓨린 (예를 들면, PURINETHOL®), 메토트렉세이트 (예를 들면, TREXALL®, RHEUMATREX®), 타크롤리무스 (예를 들면, PROGRAF®) 및 사이클로스포린 (예를 들면, GENGRAF®, NEORAL®, 및 SANDIMMUNE®)을 포함한다. 그와 같은 제제(들)는 당해기술에 공지되어 있고 처방 정보에 기재된 복용량 및 간격으로 경구로 또는 또 하나의 경로, 예를 들면 좌약 또는 관장을 통해 투여될 수 있다.
- [0261] 더욱이, IL23 항체 또는 항체 유도체, 또는 상기 조합물을 하나 또는 그 이상의 분자 또는 다른 치료와 함께 사용될 수 있으며, 여기서 상기 다른 분자(들) 및/또는 치료(들)는 IL23과 직접 결합하거나 IL-23에 영향을 주지 않지만, 상기 조합물은 치료될 병태를 치료하거나 예방하는데 효과적이다. 예를 들면, 항-IL23 항체는 생균제 요법, 또는 장내세균집단 이식체를 포함하는 정상 장내세균집단을 회복시키거나 유지하는데 사용되는 다른 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 하나 또는 그 이상의 분자(들) 및/또는 치료(들)는 요법 과정에서 하나 또는 그 이상의 다른 분자(들) 또는 치료(들)에 의해 야기된 병태, 예를 들면, 메스꺼움, 피로, 탈모증, 악액질, 불면증 등을 치료하거나 예방한다. 그와 같은 제제(들) 또는 요법들은 당해기술에 공지되어 있고 처방 정보에 기재된 경로에 의해, 복용량 및 간격으로 경구로 투여될 수 있다.
- [0262] 일부 양태에서, IL23 항체 또는 항체 유도체, 또는 상기된 조합물을 하나 이상의 기본 식이 치료와 연계하여 사용될 수 있다. 참고: 예컨대, Voitk et al. Arch Surg 107:329 (1973); Yamamoto et al. Int J Colorectal Dis 28:335-340 (2013).
- [0263] 추가의 보조 치료요법은 IL23 길항체 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어 MEDI2070, 또는 이의 항원-결합 단편)를 사용한 가능한 조합 치료에 포함되고; 상기 보조 치료요법은 (제한 없이) 진통제, 및 항콜린성 제제 및 지사제이다. 그와 같은 지지적 요법을 병용하면 치료 요법의 개시시 환자의 증상을 감소시키고 환자의 삶의 질을 향상시키는데 유용할 수 있다. 지지적 요법은 경구 철, 폴레이트 및 비타

민 B₁₂를 투여함을 포함한다. 지사제는, 비제한적으로 디페녹실레이트, 코데인, 로페르아미드 및 항콜린제 (또는 그것의 약리적 등가물)를 포함하며, 이것은 장 운동의 빈도를 감소시키고 분변 절박을 완화시키기 위해 약한 질환을 갖는 환자에게 투여될 수 있다. 콜레스티라민은 이미 제한된 회결장 절제를 겪은 환자에게 담즙산염-유도된 결장 분비를 방지하기 위해 환자에게 사용될 수 있다. 항콜린제는, 비제한적으로, 클리디늄 브로마이드, 디사이클로민 하이드로클로라이드, 벨라돈나의 텅크 등을 포함하고, 복부 경련, 통증 및 분변 절박을 감소시키는데 유용하다. 지지적 또는 요법은 당해기술에 공지되어 있고 처방 정보에 기재된 경로에 의해, 복용량 및 간격으로 경구로 투여될 수 있다.

[0264]

분자 및/또는 다른 치료의 조합이 사용되는 모든 경우에, 개별적인 문자(들) 및/또는 치료(들)는 효과적인 임의의 시간에 걸쳐 임의의 순서로, 예를 들면, 동시에, 연속하여 또는 대안적으로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 치료 방법은 제 2 치료 과정의 개시 전 하나의 문자 또는 다른 치료에 의한 제 1 치료 과정을 완료함을 포함한다. 제 1 치료 과정의 종료와 제 2 치료 과정의 개시 사이의 시간은 요법의 총 과정을 효과적이게 하는 임의의 시간, 예를 들면, 수초, 수분, 수시간, 수일, 수주, 수개월 또는 심지어 수년일 수 있다.

[0265]

VII. IL23 경로 바이오마커들을 검출하기 위한 키트 및 검정

[0266]

본원의 개시내용은 또한 예를 들어, 면역검정 방법을 통해 IL23 경로 바이오마커, 예를 들어, IL22, LCN2, 또는 이의 조합 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)을 검출하기 위한 키트를 제공한다. 상기 키트는 컨테이너들을 포함할 수 있고, 각각은 예를 들어, 하나 이상의 항-IL22 및/또는 항-LCN2 항체를 포함하는, 방법에 사용되는 하나 이상의 다양한 시약 (예를 들어, 농축된 형태)을 갖는다. 하나 이상의 항-IL22 및/또는 항-LCN2 항체, 예를 들어, 포획 항체는 이미 고형 지지체에 부착된 상태로 제공될 수 있다. 하나 이상의 항체, 항-IL22 항체 및/또는 항-LCN2 항체, 예를 들어, 검출 항체는 검출가능한 표지, 예를 들어, 비오틴 또는 루테늄 칼레이트에 이미 접합되어 제공될 수 있다.

[0267]

키트는 또한 검출가능한 표지를 항체 (표지 자체뿐만 아니라), 완충제 및/또는 시약 및 본원에 제공된 검정의 수행을 지원하기 위한 장비에 커플링시키기 위한 시약을 제공한다. 특정 양태에서, 검출 항체에 결합하는 표지된 2차 항체가 제공될 수 있다. 본원의 개시내용에 따라 제공된 키트는 적합한 컨테이너, 플레이트 및 본원에 제공된 검정을 수행하기 위해 필요한 임의의 다른 시약 또는 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0268]

일부 양태에서, 키트는 높은 염중 조건하에서 IL22 또는 LCN2 유전자 서열의 서브서열과 하이브리드화할 수 있는 하나 이상의 핵산 프로브 (예를 들어, 천연적으로 존재하고/하거나 화학적으로 변형된 뉴클레오티드 단위를 포함하는 올리고뉴클레오티드)를 포함한다. 일부 양태에서, 높은 염중 조건하에서 IL22 또는 LCN2 유전자 서열의 서브서열과 하이브리드화할 수 있는 하나 이상의 핵산 프로브 (예를 들어, 천연적으로 존재하고/하거나 화학적으로 변형된 뉴클레오티드 단위를 포함하는 올리고뉴클레오티드)는 마이크로어레이 칩에 부착된다.

[0269]

본원의 개시내용에 따라 제공된 키트는 또한 상기 과정을 기재하는 책자 또는 지침서를 포함할 수 있다. IL22 또는 LCN2 검출 면역검정, 및 특히 샌드위치 면역검정, 예를 들어, ELISA 검정 또는 ECL 검정에 대해, 샌드위치 면역검정 과정은 고체 지지체에 부착된 제1 항-IL22 또는 항-LCN2 "포획" 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 제2 항-IL22 또는 항-LCN2 "검출" 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 면역검정은 본원에 제공된 방법 또는 널리 공지된 방법에 의해 수행될 수 있고 당업자에 의해 이해된다. 일 양태에서, 면역검정은 포획 항체 또는 이의 단편을 고체 지지체에 부착시키고; 샘플 중에 존재하는 경우 IL22 또는 LCN2가 포획 항체 또는 이의 단편에 결합하도록 하는 시험 샘플 또는 대조군 샘플을 적용하고; 포획 항체 또는 이의 단편에 이미 결합된 IL22 또는 LCN2에 결합할 수 있는 검출 항체 또는 이의 단편을 적용하고; IL22 또는 LCN2에 결합된 검출 항체 또는 이의 단편의 양을 측정함을 포함한다. 특정 양태에서, 검정은 세척 단계, 차단 단계 및 항온처리 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0270]

시험 키트는 하나 이상의 IL22 또는 LCN2 검출 검정, 예를 들어, 면역검정 또는 핵산 검출 검정을 수행하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 키트에 포함된 지침서는 팩키징 재료에 부착시킬 수 있거나 팩키지 삽입물에 포함될 수 있다. 지침서는 전형적으로 서면 또는 인쇄물이고 이들은 이에 제한되지 않는다. 상기 지침서를 저장할 수 있고 이들을 최종 사용자에게 전달할 수 있는 임의의 매체가 고려된다. 상기 매체는 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스크, 테이프, 카트리지, 칩), 광학 매체 (예를 들어, CD ROM) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "지침서"는 지침서를 제공하는 인터넷 사이트의 주소를 포함할 수 있다.

[0271]

VIII. 동반 진단 시스템

[0272]

본원에 개시된 방법은 잠재적 치료 선택에 대해 임상의 또는 환자에게 고지하기 위해 예를 들어, 웹 서버를 통

해 가용한 동반 진단 시스템으로서 제공될 수 있다. 본원에 개시된 방법은 생물학적 샘플을 수거하거나 다르게는 수득하고 단독으로 또는 다른 바이오마커 (예를 들어, IL23 경로의 다른 성분들, 당업계에 공지된 염증 경로의 성분들)와 조합된 본원에 개시된 IL23 경로 바이오마커 (예를 들어, IL22, LCN2, 및/또는 이의 조합의 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준)를 검출하고 측정하기 위한 분석적 방법을 수행함을 포함할 수 있다. IL22, LCN2과 조합될 수 있는 예시적 바이오마커 및 이의 조합물들은 명세서에서 상기 논의된다.

[0273] IL22, LCN2 및 이의 조합의 수준 (예를 들어, 단백질 발현 수준 또는 유전자 발현 수준) 또는 측정된 수준으로부터 유래된 표준화된 스코어는 단독으로 (예를 들어, 치료, 진단, 예후 또는 모니터링 목적을 위해), 또는 다른 바이오마커 (예를 들어, 유전자 시그네이쳐를 유도하기 위해 사용된 유전자 패널)로부터 유래된 수준 또는 표준화된 스코어와 조합하여 사용될 수 있다. 이들 스코어는 또한 예를 들어, 임상 바이오마커에 상응하는 다른 스코어 예를 들어, (i) 성별, (ii) 연령, (iii) 체질량 지수, (iv) 흡연 상태, (v) 수반되는 약물, (vi) 건강 평가 질 (HAQ) 또는 진단 스코어를 산출하기 위한 2개 이상의 조합과 조합될 수 있다. 상기 접근법에서, 진단성 스코어는 질환의 존재 또는 부재의 적응증인 사전-세트 역치 값과 비교된 마커 산출치의 총합으로부터 결정된 단일 수일 수 있다. 또는 진단성 스코어는 각각이 바이오마커 값을 나타내는 일련의 바일 수 있고 반응의 패턴은 질환의 존재 또는 부재의 결정을 위하여 사전-세트 패턴과 비교될 수 있다.

[0274] 포함된 계산의 복잡성으로 인해, 바이오마커로서 IL22, LCN2 및 이의 조합을 포함하는, 본원에 기재된 방법의 적어도 일부 양상은 컴퓨터의 사용과 함께 수행될 수 있다. 일부 양태에서, 컴퓨터 시스템은 프로세서, 입력 장치, 출력 장치, 저장 장치, 컴퓨터-판독 저장 매체 판독기, 통신 시스템, 처리 가속화 (예를 들어, DSP 또는 특수-목적 프로세서), 및 기억을 포함하는, 버스를 통해 전기적으로 커플링된 하드웨어 요소를 포함한다. 컴퓨터-판독 가능한 저장 매체 판독기는 컴퓨터-판독 가능한 저장 매체에 추가로 커플링되고, 조합은 포괄적으로, 저장 디바이스, 메모리 및/또는 임의의 다른 상기 접근 가능한 시스템 자원을 포함할 수 있는, 컴퓨터-판독 가능한 정보를 일시적으로 및/또는 더욱 영구적으로 함유하기 위한 원격, 국부, 고정된 및/또는 제거 가능 저장 디바이스 플러스 저장 매체, 메모리, 등을 나타낸다.

[0275] 단일 아키텍처는 현재 요구될 수 있는 프로토콜, 프로토콜 변형, 연장 등에 따라 추가로 구성될 수 있는 하나 이상의 서버를 작동시키기 위해 활용될 수 있다. 그러나, 구현에는 보다 구체적인 적용 요건에 따라 활용될 수 있다는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 맞춤형 하드웨어는 또한 이용될 수 있고/있거나 특정한 요소는 하드웨어, 소프트웨어 또는 모두에서 시행될 수 있다. 추가로, 다른 컴퓨팅 디바이스 예컨대 네트워크 입력/출력 디바이스 (도시되지 않음)에 대한 연결이 이용될 수 있어도, 유선, 무선, 모뎀, 및/또는 다른 컴퓨팅 디바이스에 대한 다른 연결 또는 연결들이 또한 이용될 수 있음이 이해된다.

[0276] 일 측면에서, 시스템은 추가로 하나 이상의 프로세서에 입력 데이터 제공을 위하여 하나 이상의 디바이스를 포함한다. 시스템은 추가로 등급화된 데이터 요소의 데이터 세트 저장용 메모리를 포함한다. 또 다른 측면에서, 입력 데이터 제공용 디바이스는 데이터 요소, 예를 들면, 예컨대 형광 플레이트 판독기, 질량 분광분석기 또는 유전자 칩 판독기의 특징 검출용 검출기를 포함한다.

[0277] 시스템은 추가로 데이터베이스 관리 시스템을 포함할 수 있다. 사용자 리퀘스트 또는 쿼리는 훈련 세트의 데이터베이스로부터 관련된 정보를 추출하기 위해 쿼리를 처리하는 데이터베이스 관리 시스템에 의해 이해된 적절한 언어로 포맷될 수 있다. 시스템은 네트워크 서버 및 하나 이상의 클라이언트가 연결되는 네트워크에 연결 가능할 수 있다. 네트워크는, 당해 기술에서 공지되어 있는 대로, 로컬 영역 네트워크 (LAN) 또는 광역 네트워크 (WAN)일 수 있다. 바람직하게는, 서버는 사용자 리퀘스트 가공용 데이터베이스 데이터에 접근하기 위해 컴퓨터 프로그램 생성물 (예를 들면, 소프트웨어) 운영에 필요한 하드웨어를 포함한다. 시스템은 데이터 요소에 관한 데이터를 시스템 (예를 들면, 발현 값)에 제공하기 위해 입력 디바이스와 통신될 수 있다. 일 측면에서, 입력 디바이스는, 예를 들면, 질량 분광분석기, 유전자 칩 또는 배열 판독기, 등을 포함한 유전자 발현 프로파일링 시스템을 포함할 수 있다.

[0278] 본원에서 기재된 일부 양태는 컴퓨터 프로그램 생성물을 포함하기 위해 시행될 수 있다. 컴퓨터 프로그램 생성물은 데이터베이스로 컴퓨터 상에서 응용 프로그램을 시행하기 위한 매체에서 형체화된 컴퓨터 판독 가능한 프로그램 코드를 갖는 컴퓨터 판독 가능한 매체를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "컴퓨터 프로그램 생성물"은 임의의 성향 (예를 들면, 서면, 전자적, 자기, 광학적 또는 다르게는)의 물리적 매체 상에서 함유되는 및 컴퓨터 또는 다른 자동화 데이터 가공 시스템으로 사용될 수 있는 천연 또는 프로그래밍 언어 서술의 형태로 설명의 조직화된 세트를 지칭한다. 상기 프로그래밍 언어 서술은, 컴퓨터 또는 데이터 가공 시스템에 의해 실행된 경우, 서술의 특정한 내용에 따라 컴퓨터 또는 데이터 가공 시스템을 작동하게 한다.

- [0279] 컴퓨터 프로그램 생성물은 비제한적으로 하기를 포함한다: 공급원 및 목적 코드에서 프로그램 및/또는 컴퓨터 판독가능 매체에서 포매된 시험 또는 데이터 라이브러리. 더욱이, 사전-선택된 방식으로 컴퓨터 시스템 또는 데이터 가공 장비 디바이스를 작동시키는 컴퓨터 프로그램 생성물은, 비제한적으로, 최초 소스 코드, 어셈블리 코드, 목적 코드, 기계 언어, 전술의 암호화된 또는 압축된 버전 및 임의의 및 모든 등가물을 포함한, 수많은 형태로 제공될 수 있다.
- [0280] 일부 양태에서, 컴퓨터 프로그램 제품은, 환자로부터 취해진 샘플 내 IL23 경로 바이오마커의 수준이 소정의 역치 수준 초과 또는 미만일 경우, 예를 들어, IL22 및/또는 LCN2 수준이 각각의 소정의 역치 수준 초과일 경우 이를 필요로 하는 환자에게 IL23 길항제 (예컨대, 예컨대, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예컨대 MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)을 투여할지 여부를 결정하도록, 본원에 기술된 방법을 모니터링하거나, 이에 치료를 수행하거나, 진단성이거나, 예측성이도록 제공된다.
- [0281] 일부 양태에서, IL23 길항제는 하기에 특이적으로 결합할 수 있는 항-IL23 항체이다: IL23의 p19 하부단위 (서열 번호: 13), IL23의 p40 하부단위 (서열 번호: 14), 또는 둘 모두.
- [0282] 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: MEDI2070의 중쇄 (HC) (서열 번호: 15) 및/또는 경쇄 (서열 번호: 16), 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: MEDI2070의 중쇄 가변 영역 (VH) (서열 번호: 5) 및/또는 경쇄 가변 영역 (VL) (서열 번호: 6). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: MEDI2070 (서열 번호: 31-36). 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: 하기의 서열을 포함하는 VH 영역: 서열 번호: 43 및/또는 하기의 서열을 포함하는 VL 영역: 서열 번호: 44, 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체. 일부 양태에서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 하나의 상보성 결정 영역을 포함한다: 서열 번호: 45-47 (하기의 VH의 CDR: 서열 번호: 43) 및/또는 서열 번호: 48-50 (하기의 VL의 CDR: 서열 번호: 44).
- [0283] 기타 양태에서, IL23 길항제는, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부 단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 텔드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물로부터 선택된 항-IL23 항체이다. 기타 양태에서, IL23 길항제는, 예를 들어, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙 (IL23의 p40 하부 단위를 표적화하는), 구셀쿠맙, 텔드라키주맙, BI-655066 또는 LY-3074828 (IL23의 p19 하부 단위를 표적화하는), 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조합물과 IL23에 대한 결합에 대해 경쟁하는 분자 (예컨대, 항체)이다.
- [0284] 컴퓨터 프로그램 제품은 컴퓨터 장치 또는 시스템의 프로세서에 의해 수행될 수 있는 프로그램 코드를 구현하는 컴퓨터 판독 매체를 포함하고, 상기 프로그램 코드는 다음을 포함한다: (a) 대상체 기원의 생물학적 샘플에 기인한 데이터를 검색하는 코드 (여기서, 상기 데이터는 단독으로 또는 생물학적 샘플에서 다른 바이오마커 (예를 들어, 생물학적 마커 또는 임상 마커)과 조합된 IL23 경로 바이오마커 (예컨대, IL22, 및/또는 LCN2) 수준 값 (이들 수준 값으로부터 유래된 존재/부재, 양 또는 데이터)을 포함함). 이들 값은 또한 예를 들어, 질환 또는 장애의 중증도를 지적하는 임상적 바이오마커 또는 상기 질환 또는 장애를 갖는 환자의 성향에 상응하는 값; 및 (b) 예를 들어, IL23 길항제 (예를 들어, IL23의 p19 하부단위를 표적화하는 항-IL23 항체, 예를 들어, MEDI2070, 또는 이의 항원 결합 단편)를 이를 필요로 하는 환자에게 투여할지를 지적하는 분류 방법을 수행하는 코드와 조합될 수 있다
- [0285] 다양한 양태가 방법 또는 장치로서 기재되어도, 양태가 컴퓨터와 커플링된 코드, 예를 들면, 컴퓨터 상에서 상주하는 또는 컴퓨터에 의해 접근가능한 코드를 통해 시행될 수 있다. 예를 들어, 소프트웨어 및 데이터베이스는 상기 논의된 많은 방법을 시행하기 위해 이용될 수 있다. 하드웨어에 의해 달성된 양태에 더하여, 이들 양태가 그안에 형체화된 컴퓨터 판독가능한 프로그램 코드를 갖는 컴퓨터 사용가능한 매체로 구성된 제조 물품의 사용을 통해 달성될 수 있음이 또한 주목되고, 이는 상기 설명에 개시된 기능의 가능화를 유발한다. 따라서, 양태가 또한 그의 프로그램 코드 수단에서 역시 본 특허에 의해 보호되도록 여겨지는 것이 요망된다.
- [0286] 더욱이, 일부 양태는, 비제한적으로, RAM, ROM, 자기 매체, 광학적 매체, 또는 자기-광학적 매체를 포함한 사실상 임의의 종류의 컴퓨터-판독가능한 메모리에 저장된 코드일 수 있다. 더욱더 일반적으로, 일부 양태에서, 비제한적으로, 일반적인 목적 프로세서, 마이크로코드, PLA, 또는 ASIC 상에서 실행한 소프트웨어를 포함하여 소프트웨어에서, 또는 하드웨어에서, 또는 이의 임의의 조합에서 시행될 수 있다.
- [0287] 일부 양태가 반송파, 뿐만 아니라 전파 매체를 통해 전파된 신호 (예를 들면, 전기적 및 광학적)로 형체화된 컴

퓨터 신호로서 달성될 수 있음이 또한 구상된다. 따라서, 상기 논의된 정보의 다양한 유형은 구조, 예컨대 데이터 구조에서 포맷화될 수 있고, 전파 매체를 통해 전기적 신호로서 전송 또는 컴퓨터 판독가능 매체 상에서 저장될 수 있다.

IX. 구현예

E1. 환자에서 인터류킨-23 (IL23)-매개된 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 (i) 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)를 갖는 것으로 계측될 경우, 환자에게 IL23 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

E2. IL23-매개된 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 낮거나 감소된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 낮거나 감소된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)를 갖는 것으로 계측될 경우, 환자에게 IL23 길항제의 투여를 중지하거나 이를 개시하지 않는 단계를 포함하는, 방법.

E3. 환자에서 인터류킨-23 (IL23)-매개된 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)를 갖는 것으로 계측될 경우, 상기 환자에게 IL23 길항제를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 환자는 항-TNF 제제로의 치료에 대해 실패하였거나, 비-반응성이었거나, 또는 불내성이었던, 방법.

E4. IL-23 길항제로 IL23-매개 질환을 갖는 환자를 치료할지 여부를 결정하는 방법으로서, 상기 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)를 갖는 것으로 계측될 경우, 상기 환자를 치료할 것을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

E5. IL23 길항제로의 치료를 위하여 후보로서 IL23-매개 질환으로 진단된 환자를 선택하는 방법으로서, 상기 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 인터류킨-22 (IL22) 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 리포칼린 2 (LCN2)를 갖는 것으로 계측될 경우, 치료에 대해서 상기 환자를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

E6. 구현예 E1 내지 E5 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자로부터 수득된 상기 하나 이상의 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 계측하거나, 상기 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하도록 임상 실험실 또는 건강돌봄 제공기관에게 지시하는 단계, 및/또는 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하도록 임상 실험실 또는 건강돌봄 제공기관에 환자로부터 수득된 하나 이상의 샘플을 제출하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

E7. 구현예 E1 내지 E6 중 어느 하나에 있어서, 환자로부터 수득된 하나 이상의 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 계측하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

E8. 구현예 E1 내지 E7 중 어느 하나에 있어서, 본원에 개시된 방법은 하기를 추가로 포함하는, 방법: 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 샘플의 하나 이상 중 (i) 보다 높거나 증가된 수준의 LCN2 및/또는 (ii) 보다 높거나 증가된 수준의 LCN2를 갖는 것으로 계측되는 경우, 건강돌봄 제공기관에 환자에게 IL23 길항제를 투여하는 것을 권고하거나, 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL22 및/또는 LCN2 역치 수준과 비교하여, 샘플의 하나 이상 중 (i) 보다 낮거나 감소된 수준의 LCN2 및/또는 (ii) 보다 낮거나 감소된 수준의 LCN2를 갖는 것으로 계측되는 경우, 건강돌봄 제공기관에 IL23 길항제의 투여를 중지하거나 거부할 것을 권고하는 단계.

E9. IL23-매개된 질환으로 진단된 환자에서 IL23 길항제의 효능 또는 약동학을 측정하는 방법으로서, 하기를 포함하는, 방법: (a) 환자로부터 취한 제1 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하는 단계; (b) IL23 길항제를 투여하는 단계; 및 (c) 환자로부터 취한 제2 샘플에서 IL22 및/또는 LCN2의 수준을 측정하는 단계로서, 제1

샘플에서의 환자의 IL22 및/또는 LCN2 수준과 비교하여 제2 샘플에서의 IL22 및/또는 LCN2의 수준의 감소는, 환자가 치료에 반응하는 것을 표지하는, 상기 측정 단계.

- [0298] E10. 구현예 E9에 있어서, 제2 샘플은 IL23 길항체를 투여한 후 1, 2, 4, 8, 12, 또는 28주 또는 개재 시점에 취해지는, 방법.
- [0299] E11. 구현예 E1 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL23 길항체가 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 방법.
- [0300] E12. 구현예 E11에 있어서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기에 결합하는, 방법: IL23의 p19 하부 단위 (서열 번호: 13), IL23의 p40 하부단위 (서열 번호: 14), 또는 둘 모두.
- [0301] E13. 구현예 E11 또는 E12에 있어서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 우스테키누맙, 브리아키누맙, 구셀쿠맙, BI-655066, 틸드라키누맙, LY-3074828, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.
- [0302] E14. 구현예 E11에 있어서, 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함하는, 방법: (i) 서열 번호: 5를 포함하거나 이로 이루어진 가변 영역 (VH) 및/또는 서열 번호: 6을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역 (VL), 또는 (ii) 서열 번호: 43을 포함하거나 이로 이루어진 가변 영역 (VH) 및/또는 서열 번호: 44를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역 (VL).
- [0303] E15. 구현예 E11에 있어서, 상기 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 상보성 결정 영역을 포함하는, 방법: 서열 번호: 31-36 또는 서열 번호 45-50.
- [0304] E16. 구현예 E14 또는 E15에 있어서, 상기 항체가 고정 용량으로 투여되는, 방법.
- [0305] E17. 구현예 E16에 있어서, 상기 고정 용량은 10 내지 1000 mg/용량인, 방법.
- [0306] E18. 구현예 E16에 있어서, 상기 고정 용량은 약 210 mg/용량 또는 약 700 mg/용량인, 방법.
- [0307] E19. 구현예 E1 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, 환자는, IL23-매개 질환 또는 장애의 치료를 위하여 하나 이상의 추가 치료제로, IL23 길항체 또는 항-IL23 항체 또는 항원-결합 단편의 투여 이전에, 상기 동안에, 또는 상기의 대안으로 치료된 것인, 방법.
- [0308] E20. 구현예 E1 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, 환자로부터 취한 상기 하나 이상의 샘플 및/또는 상기 하나 이상의 대조군 샘플이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 것인, 방법: 전혈, 혈청, 혈장, 침, 객담, 기관지폐포액, 뇌척수액, 흉수액, 심장막액, 복수액, 활액, 상피 세포, 뇨, 분변, 피부, 조직 생검, 또는 이들의 조합물.
- [0309] E21. 구현예 E1 내지 E20 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 대조군 샘플은 (i) 정상의 건강한 개체로부터 수득된 샘플 또는 샘플들; (ii) 비-IL-23-매개된 질환을 갖는 환자로부터 수득된 샘플 또는 샘플들; 또는 (iii) 이들의 조합물인, 방법.
- [0310] E22. 구현예 E1 내지 E21 중 어느 하나에 있어서, IL22 및/또는 LCN2의 환자의 수준이 실시예 3에 기재된 면역 검정을 포함하는, 면역검정에서 측정되는, 방법.
- [0311] E23. 구현예 E1 내지 E22 중 어느 하나에 있어서, IL17F, IL17A/F, IL23R, IL12B, IL6, IL21, TNF, CCR6, CCL22, IL1R1, IFN- γ , S100A12, DEFB-2, DEFB-4, IL1, SERPINB3, PI3/엘라핀, LL37, ROR γ T, ROR γ T, IL26, S100A7, DEFB103B, 및 GM-CSF로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 IL23 경로 바이오마커의 수준을 계측하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0312] E24. 구현예 E1 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, IL22 및/또는 LCN2의 소정의 역치 수준이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법: (a) IL22 및/또는 LCN2 수준의 대략적 평균값; (b) IL22 및/또는 LCN2 수준의 대략적 중앙값; 및 (c) 표 4 또는 5에 기술된 IL22 및/또는 LCN2의 1번재, 2번재, 3번재, 4번재, 5번재, 6번재, 7번재, 8번재, 또는 9번재 십분위수 기준 수준 ((i) 정상의 건강한 환자, (ii) 비-IL23-매개 질환을 갖는 환자, 및/또는 (iii) IL23-매개 질환을 갖는 환자 중 복수의 것으로부터의 면역검정을 사용하여 혈청 내 측정시).
- [0313] E25. 구현예 E1 내지 E24 중 어느 하나에 있어서, IL23-매개된 질환 또는 장애는 폐 질환, 염증성 장 질환, 만성 염증 피부 질환, 염증 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 질환, 감염, 또는 암인, 방법.
- [0314] E26. 구현예 E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL23-매개된 질환 또는 장애가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법: 천식, IPF, COPD, 크론병, 궤양성 대장염 (UC), 셀리악병, 아토피성 피부염, 알레르기

접촉성 피부염, 습진, 건선, 원형 탈모증, 수장족저농포증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 관절염, 류마티스 관절염 (RA), 류마티스 장애, ANCA 혈관염, 베체트 질환, 자가면역 갑상선염, 1형 당뇨병, 다발성 경화증 (MS), 쇼그렌 증후군 (SS), 전신 홍반 루프스 (SLE), 알츠하이머 질환, 마이코박테리아 질환, 리슈마니어증, 진균류 감염, 바이러스 감염, 위암, 결장직장암, 식도암, 백혈병, B형 간염 바이러스 (HBV)-관련 간세포 암종, 유방암, 폐암, 및 비인두암.

- [0315] E27. 구현예 E25에 있어서, 상기 염증성 장 질환은 크론병, UC 또는 셀리악병인, 방법.
- [0316] E28. 구현예 E27에 있어서, 환자는 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플에서 $\geq 5\text{mg/L}$ 의 CRP 수준 및/또는 $\geq 250 \mu\text{g/g}$ 의 FCP 수준, $\geq 200 \mu\text{g/g}$ 의 FCP 수준, $\geq 150 \mu\text{g/g}$ 의 FCP 수준, $\geq 100 \mu\text{g/g}$ FCP 수준, 또는 적어도 약 $100 \mu\text{g/g}$ 내지 적어도 약 $250 \mu\text{g/g}$ 의 FCP 수준을 갖는 것으로 계측되는, 방법.
- [0317] E29. 구현예 E1 내지 E28 중 어느 하나에 있어서, (a) 면역검정을 사용하여 측정 시, 소정의 IL22 역치 수준은 적어도 약 7.9 pg/mL 내지 적어도 약 31.4 pg/mL 이고/이거나; 및/또는, (b) 면역검정을 사용하여 측정 시, 소정의 LCN2 역치 수준은 적어도 약 143 ng/mL 내지 적어도 약 261 ng/mL 인, 방법.
- [0318] E30. 구현예 E29에 있어서, (a) 면역검정을 사용하여 측정 시, 소정의 IL22 역치 수준은 약 15.6 pg/mL 이고/이거나; 및/또는, (b) 면역검정을 사용하여 측정 시, 소정의 LCN2 역치 수준은 약 215 ng/mL 인, 방법.
- [0319] E31. 구현예 E1 내지 E28 중 어느 하나에 있어서, (a) 상기 소정의 IL22 역치 수준은, IL22 면역검정을 사용하여 측정 시, 혈청 중 약 7.9 pg/mL , 약 11.3 pg/mL , 약 12.7 pg/mL , 약 15.6 pg/mL , 약 19.6 pg/mL , 약 23.1 pg/mL , 약 31.4 pg/mL 또는 약 46.8 pg/mL 이고/이거나; 및/또는 (b) 상기 소정의 LCN2 역치 수준은, LCN2 면역검정을 사용하여 측정 시, 혈청 중 약 142.8 ng/mL , 약 163.6 ng/mL , 약 184.3 ng/mL , 약 201.3 ng/mL , 약 214.6 ng/mL , 약 233.4 ng/mL , 약 261.1 ng/mL , 약 294.8 ng/mL , 또는 약 326.6 ng/mL 인, 방법.
- [0320] E32. 구현예 E27 내지 E31 중 어느 하나에 있어서, IL23 길항제 또는 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 적어도 100점의 크론병 활성 지수 (CDAI) 반응 스코어 감소 및/또는 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1 투여 후 150점 미만으로의 총 CDAI 스코어의 감소를 유도하는, 방법.
- [0321] E33. 구현예 E32에 있어서, 적어도 100점의 상기 CDAI 반응 스코어 감소 또는 총 CDAI 스코어에서 150점 미만으로의 감소가 IL23 길항제 또는 항-IL23 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1 투여 후 1, 2, 4, 8, 12, 16 또는 24주 또는 그 이후 이내에 일어나는, 방법.
- [0322] E34. 환자에서 인터류킨-23 (IL23)-매개된 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL23 경로 활성 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL23 경로 활성 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 보다 높거나 증가된 활성의 IL23 경로를 갖는 것으로 계측될 경우, 환자에게 IL23 길항제 (예컨대, 항-IL23 항체 포함)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0323] E35. 구현예 E34에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법: IL22, LCN2, CCL20, IL17F, IL17A/F, IL23R, IL12B, IL6, IL21, TNF, CCR6, CCL22, IL1R1, IFN γ , S100A12, DEFB-2, DEFB-4, IL1, SERPINB3, PI3/엘라핀, LL37, ROR γ T, ROR γ T, IL26, S100A7, DEFB103B 및 GM-CSF로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 IL23 경로 바이오마커의 수준을 계측하는 단계로서, 하나 이상의 대조군 샘플 중 IL23 경로 바이오마커 수준과 비교하여, 또는 소정의 IL23 경로 바이오마커 역치 수준과 비교하여, 상기 환자로부터 취해진 하나 이상의 샘플 중 하나 이상의 IL23 경로 바이오마커의 증가되거나 높은 수준은, 증가되거나 높은 수준의 활성을 갖는 IL23 경로를 표지하는, 방법.

[0324]

약어 목록

약어 또는 명시화된 용어	AUCI _{최종}
ADA(들)	항-약물 항체/ 항체
AE	유해 사건
ANCOVA	공분산도 분석
AS	강직성 척추염
CD	크론병
CDAI	크론병 활성화 지수
CRP	C-반응성 단백질
DNA	디옥시리보핵산
GI	위장관
자극성 장증후군	염증성 장 질환
IBDQ	염증성 장 질환 설문
IFN	인터페론
IgG2	면역글로불린 G2
IL	인터류킨
IM	면역원성
IV	정맥내
LOCF	정방향 수행된 최종 관찰
Mab	단클론성 항체
MedDRA	조절적 활성에 대한 의료 사건
mITT	변형된 치료 의도(intent-to-treat)
MS	다발 경화증
NK	천연 사멸인자
PD	약동학
PK	약력학(들)
PP	프로토콜 당
PRO	환자 보고 결과
PsO	건선
Q4W	매 4주 마다
RA	류마티스 관절염
RNA	리보핵산
SAE	중대한 유해 사건
SC	피하(로)
Th	T 헬퍼

[0325]

약어 또는 명시화된 용어	AUCI _{최종}
TNF α	종양 피사 인자-알파
UC	궤양성 대장염(큰창자염)
w/v	용적 당 중량

[0326]

[0327]

서열

서열 번호	기재사항	서열
1	IL22 유전자 (mRNA)	CGACCAGGTTCTCCTTCCCCAGTCACCAGTGCTCGAGTTAGAATTGTCT GCAATGGCCGCCCTGCAGAAATCTGTGAGCTCTTCCCTATGGGACCT GGCCACCGCTGCCCTCCTCTTGGCCCTCTGGTACAGGGAGGAGCAG CTCGGCCCATCAGCTCCACTGCAGGCTGACAAGTCCAACCTCCAGCAG CCCTATATCACCAACCGCACCTCATGCTGCCCTAAGGAGGCTAGCTGGC TGATAACACACAGACAGCTCGCTCATGGGGAGAAAATGCTCCACGGAG TCAGATGAGTGAGCGCTGCTATCTGATGAAGCAGGTGCTGAACCTCAC CTTGAAGAAGTGTGTTCCCTCAATCTGATAGGTTCCAGCCTTATATGCA GGAGGTGGTGGCCCTCCCTGGCAGGCTCACCAACAGGCTAACGACATGTC ATATTGAAGGTGATGACCTGCTATATCCAGAGGAATGTGCAAAGCTGAAG GACACAGTAAAAAGCTGGAGAGAGTGGAGAGATCAAAGCAATTGGAGA ACTGGATTGCTGTGTTATGCTCTGAGAAATGCTGATTGACCAAGACC AAAGCTGAAAATGAAATAACTAACCCCCTTCCCTGCTAGAAAATAACAAAT TAGATGCCCAAACGGATTTTTTAACAAAAGGAAGATGGAAGCCAA ACTCCATCATGATGGGTGATTCCAATGAACCCCTGGGTAGTTACAAA GGAAACCAATGCCACTTTGTTATAAGACCAGAAGGTAGACTTTCTAAG CATAGATATTATTGATAACATTGATTGTAACTGGTTCTATACACAG AAAACAATTATTTTAAATAATTGTTTTCCATAAAAAGATTACT TTCCATTCCTTAGGGAAAAAACCCCTAAATAAGCTTCACTGTTCCATAA TCAGTACTTTATATTATAATGTTATTATTATTATAAGACTGATT TTATTATTATCATTTATTGATATTGATATTGATATTGACAAATAATT ATATTGCTACTTGACTGTAAGCTTAATTGATATTGACAAATAATT TAGAGCTAAACATGTTATTGACCTCAATAAACACTTGGATATCC
2	IL22 단백질	MAALQKSVSSFLMGLATSCLLLAALLVQGGAAPISSHCLDKSNFQQP YITNRTFMLAKEASLADNNIDVRЛИGEKLFHGVSMSERCYLMQVLNFTL EEVLFPPQSDRFQPMQEVPFLARLSNRISTCHIEGDDLH1QRNVQKLKD TVKKLGESGEIKAIGELDLLFMSLRNACI
3	LCN2 유전자 (mRNA)	ACTGCCACCTCCTCTCCACCCCTGCCAGGCCAGCAGCACACAGCG CCIGCTTCCCTGGCCCTGAAATCATCCCCCTAGGTCTCTGIGGTGGG CTAGCCCTGTTGGGGCTCTGCTGAGGCCAGGCCAGGACTCACCTCAGA CCCTGATCCCAGCCCCACCTCTGAGCAAGGCTCCCTGCAGCAGAACTTCC AGGACACCAATTCCAGGGGAAGTGTATGTTAGGCTGGCAGGGAAT GCAATTCTCAGAGAAGACAAAGACCCGCAAAGATGTATGCCACCATCTA TGAGCTGAAAGAGACAAAGACGCTACAATGICACCTCCCTCTGTTAGGA AAAAGAAAGTGTGACTACTGGATCAGGACTTTGTTCCAGGTGCGAGCCC GGCAGATTCA CGCTGGCAACATTAAGACTTACCCCTGGATTAACGAGTTA CTCTGCTCGACTGGTGACGACCAACTACACCGACATGCTATGGTTCT TCAAGAAAGTTCTCAAAAACAGGGACTCTCAAGATCACCTCTACGGG AGAACCAAGGAGCTGACTCTGGAAACTAAAGGAGAAACTTCATCCGTTCTC CAAATCTCTGGCCCTCCCTGAAAACACACATCGTCTTCCCTGTCCTAACATCG ACCAGTGTATCGACGGCTGAGTGCACAGGTGCCAGCTGCCAGCAC CCCGAACACCAATTGAGGGAGCTGGAGAGACCCCTCCCCACAGTCCACCCAT GGAGCTGCTCCCCAGGCCACCCCGCTGATGGAGCCCCACCTTGCTGCTA

[0328]

서열 번호	기재사항	서열
4	LCN2 단백질	AATAAACATGTGCCCTCAGGCCAAAAAAAAAAAAAA MPLGLLWLGLALLGALHAQAQDSTSLLIPAPPLSKVP LQQNFQDNQFQGK WYVVGLAGNAILREDKDPQKMYATIYELKEDKSYNVTSVLFRKKKCDYWI RTFVPGCQPGEFTLGNIKSYPLTSYLVRVVESTNYNQHAMVFFKKVSQNR EYFKITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPIDQCIDG
5	MEDI2070 VH	QVQLVESGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPCKGLEWVA IWYDGSNEYYADSVKGRTFISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR GYTSSWYPDAFDIWGQGTMVTSS
6	MEDI2070 VL	QSVLTQPPSVSGAPQQRVIISCTGSSNTGAGYDVHWWYQQVPGTAKLLI YGSGNRPSPGVDRFGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLG VEFGGTRLTVL
7	CRP 유전자 (mRNA)	AAGGCAAGAGATCTAGGACTCTAGCCCCCTGAACCTTCAGCCGAATACAT CTTTGCGGAAAGCTGTTGTTCTTGCTTGTACAGCAGCAGGCTCTCATG CTTTGGCCAGACAGACATGTCAGGAAGGCTTTGTGTTCCCAAAGAG TCGGATACTTCTATGTAATCCCTCAAAAGCACCGTTAACGAAGCCCTCTCAA ACGCTTCACTGTGTCCTCCACTTCTACACCGAACGTCTCGACCCGTG GGTACAGATTTTCGTAAGGATATAGGATACAGTTTACAGTGGGTGGGCTCTGA ATATTATTTCGAGGTCTCTGAAGTCACAGTAGCTCCAGTACACATTGTA CAAGCTGGACTCCCGCTCAGGGATCCTGGAGTTCTGGTAGATGGGAAG CCCAGGGTGGAGGAAGAGTCTGAAGAAGGGATAACTGTGGGGCAGAAC AAGCAATCATTTGGGGCAGGAGCAGGATTCCTGGTGGGAACTTTGAAG GAAGCCAGTCCCTGGGGAGACATTGGAAATGTGAACATGGGACTTT GTGCTGTACCCAGATGGAGATAACACCATCTATCTGGGGCCCTCAG TCTTAATGTCTGAACTTGGGGCAGTGAAGTATGAAGTCAAGGCGAAG TGTACCAAAACCCCGCTGTGGCCCTGAGGCCAGCTGTGGGTCTGAA GGTACCTCCCGTTTTTACACCGCATGGGCCACAGTCTGTCTCTGG TACCTCCCGTTTTTACACTGCATGGTCCCACGTCTGTCTCTGGC CTTGTCCCTATATGCATTGCAAGGGCTGCTCCACCCCTCTCAGCGCCT GAGAATGGAGCTAAACTGCTGCTCTGGAGCTGTTAACATGCTGGGA AACGGTCAAAAGAATCAGAAATTGGAGGTCTTGTCTTACCTCACA TGGAGATCTGGAGAGATAATTCTTACCTCACAAGATGAGAAA ACTAACACCCAGAAAGGAAAATGATGTTATAAAAACATACAAGGCAAG AGCTGAGAAGGAAGCGCTGATCTTATTTAATCCCCACCATGACCCC CAGAAAAGCAGGAGGGCAATTGGCCACATTACAGGGCTTCACTGCTCAGA ATCAGGACACTGGCCAGGTCTGGGTTGGGCTCAGACTGCTCATCATCA TGTCTAGAAACTGCTGGGGCCAGGTCTCTGAAATGGGAAGGCCAGCAAT ACCACCCAGTCCCTCAACTTCTCAAAAGCACACTGGAAAGGCCATTAGAA TTGGCCAGAGAGCAGATCTGCTTTTCCAGAGCAAAATGAAGCACT AGGTATAAATATGTTACTGCCAAGAACTTAAATGACTGTTTTGTT TGCTTGGAGTGTTCTTAATTAAATGGCTCTGTTGGAAACTCTTCCCC TTTGGCAGACGAAACCTTGTGGGCTGTGAATTCTTCTCATCCCCGCT TCCCAATATACCCAGGCCACAAGAGTGGACGTGAACCCACAGGTCTG TCAGAGGGCCATCTCCATCTCCCAGCTCCATCTGGAGGATAGTT GGATATTACCTGTTCTAGCAGGGACCAACTACAGTCTTCCAAGGATIG AGTTATGGACTTGGAGTGAGACAACTCTCTGCTGTTGGATTCCAAGC TGAGAGGACGTGAACCTGGGACCAACAGTGGAGTGAGGAGGCCAAGGG GAGAGAGACTGTGAGGAGCAGAAGCCAAACTGGAGTGAGGAGGCCAAGGG ATTGACAAACACAGAGGCCATTGACACGTGGAGTGCTCTGAATCAGCCTTG TCTGGAAACAGATCTACACTGGAATGCCAGGCTATAACGCAATAAAG CCCCCTGTTACTTGAAAAAA
8	CRP 단백질	MEKLLCFLVLTSLSHAFQTDMSRKAFVFPKESDTSYVSLKAPLTKPLKA

[0329]

서열 번호	기재 사항	서열
		FTVCLHFYTELSSTRGYSIFSYATKRQDNIELIFWSKDIGYSFTVGGSEI LFEVPEVTVAAPVHICTSWESASGIVEFWVDGKPRVRKSLKKGTVGAEAS IILGQEODSFEGNFEGSQSLVGDIIGNVNWMDFVLPSPDEINTIYLGGPFSP NVLNWRALKYEVQGEVFTKPQLWP
9	칼프로텍틴 S100A8 하부단위 (mRNA)	ATGTCTCTTGTCACTGTCTTCAGAAGAACCTGGTGGGCCAAGTCCGTGG GCATCATGGTACCCAGCTGGAGAAAAGCCTTGAACTCTATCATCGACGTC TACCAACAAGTACTCCCTGATAAAGGGGAATTCCATGCCGCTACAGGGGA TGACCTGAAGAAATTTGCTAGAGACCGAGTGTCCCTCAGTATACTCAGGAAA AGGGTCCAGACGCTCTGGTICAAAGAGTTGGATATCAAACACTGATGGTGCA GTTAACTTCCAGGACTTCCTCATTCIGGTATAAAGAGATGGCGTGGCAGC CCACAAAAAAAGCCATGAAGAAAGCCACAAGAGTAGCTGAGTTACTGGG CCCAGAGCTGGGCCCCCTGGACATGTACCTGAGAATAATAAGTCATCA ATACCTCAAAAAAAAAAAAAAA
10	칼프로텍틴 S100A8 하부단위	MLTEKALNSIIDVYHKYSLIKGNFHAYRDDLKLLETECPQYIRKKG ADWFKELDINTDGVNFQEFLILVKMGVAHHKSHEESHKE
11	칼프로텍틴 S100A9 하부단위 (mRNA)	AAACACTCTGTGTGGCTCTCGCTTTGACAGACTGCAAGACGATGACTT GCAAATGTCCAGCTGGAACCCAACATAGAGACCATCATCACACCTTC CACCAACTCTGTGAAGCTGGGCACCCAGACACCCCTGACCAGGGGGA ATTCAAAAGAGCTGGTGCAGAAAGATCTGCAAAATTTCATCAAGAAGGAGA ATAAGAATGAAAAGCTATAGAACACATCATGGAGGACCTGGACACAAAT GCAGACAAAGCAGCTGAGCTCGAGGAGTTACATCATGCTGATGGCAGGGCT AACCTGGGCTCCACAGAACATGACGAGGGTGACGGAGGCCCTGGCC ACCACATAAGCCAGGCTCGGGGAGGGCACCCCTAAGACCCACAGTGGC CAAGATCACAGTGGCCACGGCACAGTATGTTGGCACAGGCC CAGCCACTAATCAGGAGGCCACCCCTGCCTCTACCCAACCAGGGCC CCGGGGCTGTTATGTCAAACATGCTITGGCTGTGGGCTAGGGCTGGGG CCAAATAAAGTCTCTTCCAAGTCAAAAAAA
12	칼프로텍틴 S100A9 하부단위	MTCKMSQLERNIETIINIFHQYSVVKLGHPTDLNQGEFKELVRKDLQNFLK KENKNEKVIEHIMEDLDTNADKQLSFEEFIMLMARLTWASHEKMHEGDEG PGHHHKPGLGEPT
13	IL-23 알파 하부단위(p19)	MLGSRAVMLLLFWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREEG DEETTDNDVPHIQCGCDGPQGLRDNQSFCQLRHIQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSP VQQLHASLGLSQLQPEGHHWETQQIPSLSPSQFWQRLLRFKILRSIQAFAVAVAARVF AHAATLSP
14	IL-12 베타 하부단위(p40)	MCHQQLVIISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWPADGEMVVLCDTPEEDGITW TLDQSSDEVLSGSKTLTIQVKEFGDAQCYTCKGGEVLHSLLLHKEDGIVSTDILKDQ KEPKNKTFRLCEAKNYSGRFTCWLLTISTDLTFSVKSRSRSDPQGVTCGAATLSAERV RGDNKEYEYESVECQEDSACPAABESLPIEVMDAVHLKYENYTSFFFIRDIIKPDPPKN LQLKPLKNSRQVEVSWEYPTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVIC RKNASISVRAQDRYSSSSWSEASVPC
15	MEDI2070 HC	QVQLVESGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKGLEWVAIVYDGSNEYYAD SVKGRFTISRDNSKNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGTYSSWYPDFADIWGQGTMTVSS ASTKGEPSVFLAPCSRSTSESTAALCLCVKDYFPEPVIVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSNFTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQPNWVYDGVVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSLLT VVRQDWLNKGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKQPREPVQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPMLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPCK
16	MEDI2070 LC	QSVLTQFPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNTGAGYDVHWWYQQVPGTAKLILIYGSGNRPSGVFD RFSGSKSGSTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGWFGGTRLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0330]

서열 번호	기재사항	서열
17	우스테키누맙 HC	EVOLVQSGAEVKKPGESLKSCKGSGSYFTTYWLGWVRQMPGKGLDWIGIMSPVDSDIRYSPSFQGVITMSVDKSITTAYLQWNSLKASDTCAMYYCARRRGQGYFDFWGQGTIVSSSSTKGPSVFLAPSSKSTSCTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNTYRVSVLVLHQDWLNKEYCKVSNKALPAPIEKTISAKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQCGNQVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	우스테키누맙 LC	DIQMTQSPSSLASAVGDRVTITCRASQGISSWLAZYQQKPEKAPSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOQNIPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWVNDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLLSKADYEHKHVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
19	베도리주맙 HC	QVOLVQSGAEVKKPGASVVKSCKGSGYFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEIDPSESNTNYNQFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYDGDYAIYWGQGTIVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSCTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELAGAPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLVLHQDWLNKEYCKVSNKALPAPIEKTISAKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQCGNQVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
20	베도리주맙 LC	DVVMTQSPSLPVPTEGEPASISCRSSQSLAKSYGNITYLSWYLQKPCQSPOLLITYGINSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQGTHQPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWVNDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLLSKADYEHKHVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
21	아달리무맙 HC	EVOLVESGGGLVQPGRSRLSLCAASGFTFDYAMHWRQAPGKGLEWVSAITWNNSHIDYADSVEGRFTTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSYLSTASSLDYWGQGTIVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSCTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLVLHQDWLNKEYCKVSNKALPAPIEKTISAKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQCGNQVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
22	아달리무맙 LC	DIQMTQSPSSLASAVGDRVTITCRASQGIRNYLAZYQQKPGKAPKLIIYAASSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWVNDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLLSKADYEHKHVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
23	세르톨리주맙 HC	EVOLVESGGGLVQPGRSRLSLCAASGFTSYGMHWVRQAPGKGLEWMGWINTYIGEPIYADSVKGRTFTSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYRSYAMDYWGQGTIVTSSASTKGPSVFLAPSSKSTSCTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNTYRVVSVLVLHQDWLNKEYCKVSNKALPAPIEKTISAKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQCGNQVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
24	세르톨리주맙 LC	DIQMTQSPSSLASAVGDRVTITCRASQGIRNYLAZYQQKPGKAPKLIIYAASSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOQNIPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWVNDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLLSKADYEHKHVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	브리아키누맙 HC	EVOLVESGGGVVQPGRSRLSLCAASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRDGSNKYYADSVKGRTFTISRDNSKNLTYLQMNSLRAEDTAVYYCATHGSHDNWGQGTIVTSSASTKGPSVFLAPSSKSTSCTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNTYRVVSVLVLHQDWLNKEYCKVSNKALPAPIEKTISAKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQCGNQVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
26	브리아키누맙	QSVLTQPPS VSGAPGQRV TISC SGSRSN IGSNTV KWY QOLPGTAPK LII YN DQR PGS GP

[0331]

서열 번호	기재사항	서열
	LC	DRFGSGSKSGTASLASLITGLQAEDAEADYYCQSYDRYTHPALFGTGTKVTLGQPKAAPSV TLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWAKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKSHRSYSQCQVTHEGSVEKTVAPTECS
27	틸드라카누맙 b HC	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYIFITYWMTWVRQAPGQGLEWMQIFPASGSADY NEKFEGRVTMTDTSTSTAYMELRSRLRSDDTAVYYCARGGGFAYWGQGTIVVSSASTK GPSPVF LAPSSKSTS GGTA ALGCLV KDY FEEPV TVS WNS GAL TSG VHT FP AVL QSS GLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKVKVEPKSCDKTHTCP PC PAPE LLGGPSVF LFPPKPKDITLMSRTPEVICVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVS VLT VLHQDWLNKG EY KCKV S N KAL P A P I E K T I S K A K G O P R E P Q V Y L P P S R D E L T K N QVSLTCLVKGFYPSDI AVEWE S NG Q PENNY K T T P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q N VFC CSV MHEALHNHYTOKSLSLSPKG
28	틸드라카누맙 b LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENISYSLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGIPEFTFGQGTIVKVEIKRTVAAPS VFIFPP SDEQLKSGTASVCLNNFYPRREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
29	에트롤리주맙 HC	EVLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFFITNNYWGWVRQAPGKGLEWVGYIISYSGSTS YN PSLKSRTISRDTSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGSSGYFDFFWGQGTIVVSSAST KGPSVFLAPSSKSTS GTTA ALGCLV KDY FEEPV TVS WNS GAL TSG VHT FP AVL QSS GLYS SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKVKVEPKSCDKTHTCP PC PAPE LLGGPSVF FLFPPKPKDITLMSRTPEVICVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVVEVHNAKTKPREEQYNSTYR RVVSVLTVLHQDWLNKG EY KCKV S N KAL P A P I E K T I S K A K G O P R E P Q V Y L P P S R E E M T K NQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWE S NG Q PENNY K T T P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G NVEFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSPKG
30	에트롤리주맙 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASESVDLLHWYQQKPGKAPKLLIYASQSI SGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOGNSLPNTFQGQGTIVKVEIKRTVAAPS VFIFPP SDEQLKSGTASVCLNNFYPRREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
31	MEDI2070 VH-CDR1	SYGMH
32	MEDI2070 VH-CDR2	VIWYDGSN EYYADSVKG
33	MEDI207- VH-CDR3	DRGYTSSWYPDAFDI
34	MEDI2070 VL-CDR1	TGSSSNTGAGYDVH
35	MEDI2070 VL-CDR2	GSGNRPS
36	MEDI2070 VL-CDR3	QSYDSSLGWW
37	LCN2 변이체	DQCIDG
38	LCN2 변이체	GNGQSG
39	CRP 변이체	YSIFS YATKRQDN EIL
40	CRP 변이체	TVFSRMPRDKTMRF
41	S100A8 변이체	VAAHKKSHEESHKE
42	S100A8 변이체	WQPTKKAMKKATKSS
43	항체 B VH	QVOLQESGPLVKPSQTLSLTCTVSGGSISGGYYWSWIROHPGKGLEWIGHIHYS GNTYYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSKLSSVTAA DTAVYYCAKRGFYYGMDVWGQGTTTVSS
44	항체 B	DIQMTQSPSSVASVGDRVITTCRASQVISSWLA WYQQKPGKAPSLLIYAASSLQSGVPSRF

[0332]

서열 번호	기재사항	서열
	VL	SGSVSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDFK
45	항체 B VH-CDR1	SGGYYWS
46	항체 B VH-CDR2	HIHYS GNTYYNPSLKS
47	항체 B VH-CDR3	NRGFYYGMDV
48	항체 B VL-CDR1	RASQVISSWLA
49	항체 B VL-CDR2	AASSLQ S
50	항체 B VL-CDR3	QQANSFPFT

[0333]

[0334] 본 명세서에서 언급되는 모든 특허 및 간행물은 그 전체가 명확하게 참고로 포함된다.

[0335] 본 개시내용의 특정한 항체 제조 및 본 개시내용의 항체를 사용하는 방법을 자세히 기술하는 하기 비제한적인 실시예를 참조하여 본 개시내용의 양태가 추가로 정의될 수 있다. 재료와 방법 둘 모두에 많은 변형이 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않으면서 실시될 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

[0336] 상세한 설명 섹션은 청구항을 해석하는데 이용되는 것으로 의도되지만, 개요와 요약 섹션은 그렇지 않은 것으로 인지된다. 요약 및 초록 섹션은 발명자(들)에 의해 고려되는 본 발명의 하나 이상의, 그러나 전부가 아닌 예시적인 양태를 나타내며, 따라서 어떤 식으로든 본 발명 및 첨부된 청구범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0337] 본 발명은 특정 기능 및 그 관계의 구현을 예시하는 기능적 구조 블록의 도움으로 위에서 설명되었다. 이를 기

능적 구조 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 여기서 임의로 정의되었다. 특정 기능 및 그 관계가 적절히 수행되는 한 대체 경계가 정의될 수 있다.

[0339] ***

[0340] 실시예

본 발명은 본 발명의 예시적인 양태를 상세히 설명하는 하기 실시예를 참고함으로써 더욱 완전하게 이해될 것이다.

[0342] 실시예 1

[0343] 단계 2a 임상 연구 프로토콜

단계 2a 연구는 항-TNF α 치료요법에 실패하거나 내성인 온건한 내지 중증 CD를 갖는 대상체에서 초기 12-주 치료 기간 동안에 0주(1일) 및 4주 (29일)째에 투여된 다중 IV 용량의 MEDI2070 (700 mg) 또는 위약의 효능 및 안전성을 평가하기 위해 수행하였다. 하기의 임상 시험 프로토콜은 인간 환자에서 수행하였다. 임상 시험 결과는 실시예 2에 나타낸다.

I. 임상 연구 요약

단계 2a 연구는 항-TNF α 치료요법에 실패하거나 내성인 온건한 내지 중증 CD를 갖는 대상체에서 초기 12-주 치료 기간 동안에 0주(1일) 및 4주 (29일)째에 투여된 다중 IV 용량의 MEDI2070 (700 mg) 또는 위약의 효능 및 안전성을 평가하였다. 100-주, 개방-표지, 치료 기간은, MEDI2070의 장기간 안정성을 평가 (210 mg SC Q4W로 투여됨)하도록 하고, 그리고 PK 및 효능 데이터에 대한 정보를 제공하도록 포함된다.

상기 연구의 주요 목적은 온건한 내지 중증 CD를 갖는 대상체에서 8주에 임상 효과 (기준선으로부터 CDAI에서 적어도 100 포인트 감소로서 정의됨) 또는 관해 (CDAI <150)로서 정의된)를 유도하기 위한 MEDI2070 대 위약의 효능을 평가하는 것이었다.

본 연구의 2차 목적은 다음을 평가하는 것을 포함하였다: 8주에 CDAI 관해를 성취하는데 MEDI2070 대 위약의 효능; 8주에 기준선으로부터 적어도 CDAI 100점 감소를 성취하는데 MEDI2070 대 위약의 효과; 8주에 기준선으로부터 적어도 CDAI 70점 감소를 성취하는데 MEDI2070 대 위약의 효과; 12주에 기준선으로부터 CDAI 관해 또는 적어도 CDAI 100점 감소를 성취하는데 MEDI2070 대 위약의 효과; 8주에 CDAI에서 기준선으로부터 변화에 대한 MEDI2070 대 위약의 효과; MEDI2070의 안전성 및 관용성; 및 MEDI2070의 PK 및 면역원성 (IM).

본 연구의 탐구 목적은 다음을 평가하는 것을 포함하였다: CDAI 반응, 다른 시점에서 CDAI에서 기준선으로부터의 변화, 및 지속적 CDAI 반응을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임상 효과의 다른 측정에 대한 MEDI2070의 효과; 혈액 및 분변에서 염증 마커상의 치료 효과; MEDI2070에 대한 대상체 반응과 관련된 혈액 또는 분변 바이오마커의 예측 값; 및 환자 보고된 결과 (PRO)에 대한 MEDI2070의 효과.

II. 연구 설계 개요

이것은 12-주, 이중-맹검, 위약-조절된, 치료 기간에 이어서 단기 효능을 평가하기 위한 100주, 개방-표지, 치료 기간, 및 조사자에 의해 결정된 바와 같은 항-TNF α 치료요법에 실패하거나 내성인 온건한 내지 중증 활성 CD를 갖는 대상체에서 MEDI2070의 단기 및 장기 안전성을 포함하는 2-파트 단계 2a 연구였다. 대상체는 이들이 실패한 이전의 항-TNF α 제제의 수 (1 대(vs) > 1)를 기준으로 계층화하였다. 전세계에서 다양한 센터의 대상체는 12주, 이중-맹검, 위약-조절된, 치료 기간 동안에 0주 (제1일) 및 4주 (제29일)째에 고정된 IV 용량의 MEDI2070 (700 mg) 또는 위약을 처음 투여받기 위해 1:1 비율로 무작위화하였다. 이중-맹검, 위약-조절된 치료 기간의 종료 (제12주)에서, 대상체는, 이들이 도 1에 기술된 개방-표지 MEDI2070 (210 mg SC) Q4W (제12주 내지 제112주)를 수용하는 100-주, 개방-표지, 치료 기간에 진입하는 선택사항을 가졌다.

MEDI2070 또는 위약은 0주 (1일) 및 4주(29일) 째에 주입 펌프를 통해 적어도 60분의 기간 동안 IV 주입으로서 투여되었다. 12-주, 이중-맹검, 위약-조절된, 치료 기간을 완료하고, 100-주, 개방-표지, 치료 기간에 진입한 대상체는, 26회 투여 (제112주까지) 동안 210 mg SC 주입 Q4W의 고정 용량으로 MEDI2070을 수용하였다. 연구의 1차 분석은 연구에서 마지막 대상체가 12주, 이중-맹검, 위약-조절된, 치료 기간을 완료한 후 또는 12-주, 이중-맹검, 위약-조절된 치료 기간을 완료하기 전 연구로부터 철회된 후 수행하였다.

본 연구 중 MEDI2070의 용량은, 12-주, 이중-맹검, 위약-조절된, 치료 기간 (제0주 및 제4주)에서 700 mg IV

Q4W, 100-주, 개방-표지, 치료 기간 (제12주 내지 제112주)에서 210 mg SC Q4W이었다.

[0354] MEDI2070의 약동학/PD 모델링은 700 mg IV 및 210 mg SC 투여 래지멘 둘 모두에 대해 상기 연구의 기간에 걸쳐 혈장 IL23의 99% 초과의 평균 억제작용을 예측하였다. 추가로, 이들 용량투여 용법에서 MEDI2070의 (효능-보정된) 혈청 농도는 CD에서 효능적인 것으로 나타난 항-IL12/23p40 항체 우스테키누맙의 농도 보다 높은 것으로 예측되었다 (Sandborn et al. Gastroenterol. 135:1130-41 (2008)). 700 mg IV의 투여는 안정적-상태의 표적 억제작용을 빠르게 달성하기 위하여 예측되었다.

[0355] 이전의 임상 데이터 (문헌참조: Sandborn et al. Gastroenterol. 135:1130-41 (2008))는 IV 우스테키누맙의 투여 후 반응 파라미터에서 위약으로부터의 변화가 우스테키누맙 투여의 개시 후 6 내지 8주에 최대화하였고; 따라서, 제안된 위약-조절된, 12주의 이중-맹검 기간은 상기 환자 집단에서 MEDI2070의 효과를 특징 분석하기에 충분하다. 규제 안내문은 4-8 주 (또는 용량 투여 2 사이클 후) 간에 효과의 유도를 위한 1차 종점을 평가함을 추천하고 따라서 8주에 1차 종점의 평가는 적당하다. 추가로, 12주는 MEDI2070에 대한 잠재적 연장된 시간 경과 효과를 관찰하기 위해 평가되었다.

[0356] 모든 대상체가 12-주, 이중-맹검, 위약-조절된, 치료 기간 동안 60분의 최저 기간에 걸쳐 IV 주입에 의하여 조사용 제품 (700 mg MEDI2070 또는 위약)을 수용하였다. MEDI2070 (700 mg) 또는 위약은 주입 펌프를 사용하여 최소 60분 동안 100mL의 용적에서 5.0 % w/v 텍스트로스 중에서 전달되었다. 각각의 IV 주입 전 및 후에, IV 접근부는 5 % w/v 텍스트로스로 세정하였다.

[0357] MEDI2070은 100주, 개방-표지, 치료 기간 동안에 피하 (SC) 주사에 의해 투여하였다. 각각의 SC 용량은 경험 있고 자격있는 스태프 구성원에 의해 대상체의 전방 복부 벽으로 투여하였다. 각 SC 주입은 용적 기준으로 1.0 mL 이하 (즉, 210 mg SC 용량에 대해 $3 \times 1.0 \text{ mL}$)였다. MEDI2070 투여 용량이 1.0 mL를 초과함으로써, 용량은 3 개의 시린지로 균등하게 분할하고 대상체의 전방 복부 벽 상에 교호 (좌측 또는 우측) 부위상에서 다중 SC 주사로서 투여하고 각각의 주사 사이에 대략 30초 이하로 및 적어도 2cm 떨어진 거리에서 투여한다.

III. 질환 평가 및 방법

[0358] CDAI: CDAI는 CD에서 질환 활성을 측정하기 위한 임상 연구에 사용하기 위해 개발되고 입증된, 최고 오래되고 가장 광범위하게 사용되는 여러 다중-항목 장비이다 (Best et al. Gastroenterology 70:439-44 (1976); Sands et al. N Engl J Med. 350(9):876-85 (2004)). CDAI는 이전의 주 동안 모니터링된 증상 스코어를 사용하여 활성 질환의 중증도를 측정하고 환자-보고된 증상, 담당의-평가된 징후, 및 실험실 마커를 포함한다. CDAI 스코어는 1주 기간 동안에 일기로 기록된 주관적 항목 (액체 또는 매우 부드러운 분변의 수, 복통 및 일반 복지) 및 객관적 항목 (연합된 증상, 이오페라미드/오피에이트와 같은 지사제, 복부 질량, 혜마토크리트, 매일 아침 온도 및 체중)에 대한 가중 스코어를 합산함에 의해 계산한다. CDAI 스코어는 0 내지 600의 범위이고, 더 높은 스코어는 더 큰 질환 활성을 명시한다. 150 미만(<), 150 내지 219, 및 220 내지 450의 스코어를 갖는 대상체는 각각 관해, 약한 질환 및 온건한 내지 중증 질환을 나타내고; 반면 450 초과(>)의 스코어를 갖는 대상체는 매우 중증의 질환을 갖는다 (Buxton et al. Value Health. 10:214-20 (2007)). CDAI는 연구에 대한 적격성을 결정하기 위해 상기 부위에서 계산하였다. 통계학적 분석을 위해, 모든 방문에 대한 CDAI를 또한 계산하였다.

[0359] 환자 보고 결과: 상기 연구는 IBDQ를 사용하여 환자 보고된 결과 (PRO)를 평가하였다. IBDQ는 0, 4, 8, 및 12주에 스케줄된, 연구 방문에서 종이 설문지를 사용하여 대상체에 의해 완료되고 임의의 다른 평가 전에 투여하였다.

[0360] 염증성 장 질환 설문 (IBDQ): IBDQ는 IBD를 갖는 환자에서 건강-관련 삶의 질을 측정하는 입증된 질환 특이적 PRO 장비이다 (Guyatt et al. Gastroenterology. 96:804-10 (1989)). IBDQ는 하기의 차원을 포함한다: 장 증상 (10개 항목), 전신 증상 (5개 항목), 감정 기능 (12개 항목), 및 사회적 기능 (5개 항목). 항목은 7-점 리커트 (Likert) 스케일 상에서 스코어링하여, 범위 32 내지 224의 글로벌 스코어 (양호한 삶의 질을 지적하는 보다 높은 등급과 함께)를 생성한다. IBDQ는 IBD에서 치료 효능을 평가하기 위한 약물 승인 적용에 흔하게 사용되었다. IBDQ는 자기 투여되고 5분 후 완료되도록 설계하였다.

종료점

[0361] 연구의 1차 종료점은 150 미만(<)의 CDAI 스코어, 또는 적어도 100 포인트의 CDAI 감소에 의하여 정의된, 제8주에서의 CDAI 반응이었다. 기준선은 조사 제품의 제1 투여 전 가장 최근 비-소실 관찰로서 정의되었다.

[0362] 소실 데이터는 비반응자 대체 방법에 의해 귀속되었고; 즉, 1차 종점 상에 소실 정보를 갖는 임의의 대상체는

비반응자로서 추정되었다. 추가로, 스테로이드 사용의 임상적으로 유의미한 증가를 갖는 대상체는 1차 분석 전망에 대해 비반응자인 것으로 추정하였다.

[0365] 1차 종점에 대해, 치료 아암 간의 비교는 mITT 집단을 기준으로 하고 치료 및 공변량으로서 계층화 인자를 갖는 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 수행하였다. 본 연구를 위한 계층화 인자는 대상체가 투여 받은 이전 항-TNF α 제제의 수(1 vs > 1)에 의해 정의하였다. 치료 효과의 유의성은 $\alpha=10\%$ 에서 2-측면 시험을 사용하여 시험하였다.

[0366] 하기의 민감성 분석을 수행하였다: (1) 민감성 분석은 mITT 집단에서 대상체에 대해 상기 계획된 모델을 연장시킴에 의해 기준선 CDAI 스코어 및/또는 다른 기준선 공변량에 대해 조정함에 의해 수행되었다. (2) 혼합된 효과 종적 로지스틱 회귀 모델은 관찰된 반응에 대해 수행되었다. 상기 로지스틱 무작위-효과 모델은 대상체 간의 가변성을 설명하기 위한 무작위 절편을 포함한다. 고정된 카테고리 효과는 기준선 스코어의 연속 고정된 공변량 뿐만 아니라 계층화 인자, 치료, 방문 및 방문에 의한 치료 상호작용을 포함한다. (3) 민감성 분석은 PP 집단에서 대상체에 대해 상기 계획된 모델을 연장시킴에 의해 기준선 CDAI 스코어 및/또는 다른 기준선 공변량에 대해 조정함에 의해 수행되었다.

[0367] 2차 종점이 포함된다:

1) < 150의 CDAI 스코어에 의해 정의된 바와 같은 8주에 CDAI 관해;

2) 제8주에 CDAI 기준선으로부터 적어도 100 포인트의 감소;

3) 제8주에 CDAI 기준선으로부터 적어도 70 포인트의 감소;

4) 12주에 CDAI 반응 (CDAI < 150에 의해 정의된 관해 또는 기준선으로부터 적어도 100 포인트의 기준선으로부터의 CDAI 감소). 2차 종점 1, 2, 3, 및 4는 1차 종점과 유사한 방식으로 분석하였다. 추가로, 민감성 분석은 증가된 스테로이드 (5 mg/일의 프레드니솔론, 또는 균등량, 또는 3 mg/일의 부테소니드로서 정의된)를 가졌던 대상체에 대해 8주 방문 대 12주째 또는 이전에 마지막 반응 쪽으로 진행함에 의해 수행되었다.

5) 8주에 기준선 CDAI로부터 변화. 2차 종점 5는 이전의 항-TNF α 사용을 위해 조정하는 방정식법을 평가하여 일반화된 역 확률을 가중치를 사용함에 의해 분석하였다. 또한 민감성 분석은 소실 데이터가 이중-맹검, 위약-조절된, 이전의 항-TNF α 사용을 위해 조정하는 치료의 종결을 통해 LOCF 접근법을 사용하여 귀속된 후 ANCOVA 모델을 사용하여 수행되었다.

6) MEDI2070의 안전성 및 관용성을 평가하기 위해, 안전성 및 관용성 종점은 SAE를 포함하는 AE, 실험실 값 및 바이탈 사인에서의 유의적 변화를 포함하였다. 12-주, 이중-맹검, 위약-조절된, 치료 기간 동안 모든 안전성 관련된 종점은 투여받은 실제 치료를 사용한 안전성 집단을 기준으로 보고하였다. 적어도 하나의 용량의 MEDI2070과 함께 위약으로 무작위화된 대상체는 활성 아암에 포함되었고; 또한 임의의 활성 용량 없이 MEDI2070 아암으로 무작위화된 대상체는 위약 아암에 포함되었다. 약품 규제업무용 의학사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA)이 모든 AE를 암호화하는데 사용되었다. 치료-긴급한 AE는 마지막 투여 후 36 주까지 및 이를 포함하는 조사 제품의 제1 용량의 투여시 또는 이후에 개시와 함께 임의의 AE로서 정의되었다.

7) MEDI2070의 다회 용량의 PK 및 면역원성 (IM)을 평가하기 위하여, 혈청 MEDI2070 농도 데이터의 설명적 통계치가 방문에 의하여 제공되었다. MEDI2070의 개별 및 평균 혈청 농도 시간 프로필을 작성하였다. PK 데이터 분석을 위해, 시간 제로는 주입 개시로서 정의되었다. 혈청 중 MEDI2070에 대한 항-약물 항체 (ADA)의 존재가 또한 평가되었다.

[0375] 실시예 2

[0376] 단계 2a 임상 연구 결과

I. 연구 설계 및 환자

[0378] 실시예 1에 기재된 단계 2a 연구 (clinicaltrials.gov 식별자: NCT01714726)는 이전 항-TNF-α 치료요법을 실패한 활성 온건한 내지 중증의 크론병을 갖는 환자에서 MEDI2070의 단기 효능 및 단기 및 장기 안전성을 평가하기 위해 12주, 이중-맹검, 위약-조절된 치료 기간에 이어서 100주 개방-표지 치료 기간을 포함하였다. 전세계 60개 센터에서 수행된 연구는 적어도 6개월 동안 회장, 회장-결장, 또는 결장 크론병으로 진단된 18세 내지 65세 성인을 포함하였다.

[0379]

환자는 활성 염증 (기준선 C-반응성 단백질 [CRP] $\geq 5 \text{ mg/L}$, 분변 칼프로테린 [FCP] $\geq 250 \text{ } \mu\text{g/g}$ 또는 스크리닝 전 12주 이내에 염증의 내시경 증거 [적어도 3개의 비연결 궤양화의 사진 문서 조사, 각각 $>0.5 \text{ cm}$ 직경, 또는 적어도 10 cm의 연속 장을 포함하는 10개 아구창 궤양화])의 증거와 함께 온건한 내지 중증 활성 크론병 (220-450의 크론병 활성 지수 [CDAI] 스코어로서 정의됨)을 가져야만 한다. 환자는 1차 비반응 (적어도 2주 이격된 상태로 적어도 2개 용량의 항-TNF- α 치료요법을 포함하는 적어도 1회 유도 용법에도 불구하고 활성 질환의 정후 및 증상) 또는 2차 비반응 (초기 임상 복지 후 항-TNF- α 치료요법 유지 동안에 지속적 활성 질환의 증상의 재발) 또는 내성(주입-관련 반응, 탈수초, 울혈성 심부전 또는 감염을 포함하지만 이에 제한되지 않는)과 함께 크론병에 대해 송인된 용량으로 적어도 하나의 항-TNF- α 치료요법을 받았다. 배제 기준은 동종이계 골수 이식 또는 세포-기반 이식; 짧은-장 증후군; 연구의 3개월 내 폐쇄성 협착; 연구 12주 이내 장 수술; 회장절제술 또는 결정절제술; 임상적으로 유의적 동시 질환; 또는 IL12 또는 IL23을 표적화하는 생물학적 제제를 사용한 사전 치료를 가짐을 포함하였다.

[0380]

다른 이전 치료요법의 세척 제거가 요구되었고, 이는 연구 전 8주 동안 인플릭시맙, 10주 동안 아달리무맙 또는 세르툴리주맙, 12주 동안 나탈리주맙; 4주 동안 사이클로스포린, 마이코페놀레이트 모페틸, 시롤리무스, 탈리도미드, 또는 타크롤리무스; 2주 동안 정맥내 또는 근육내 코르티코스테로이드; 또는 2주 동안 국소 메살라민 또는 직장 코르티코스테로이드를 포함한다. 5-아미노살리실레이트 및 글루코코르티코스테로이드의 동시 사용은 용량이 무작위화 전 적어도 2주 동안 안정하고 8주 동안 안정한 상태로 유지되는 경우 허용되었다. 유사하게, 면역조절제, 예를 들어, 아자티오프린의 동시 사용은 용량이 무작위화 전 8주로부터 8주 동안 안정한 상태로 유지되는 경우 허용되었다. 크론병, 프로바이오틱 및 지사제에 대한 경구 항생제의 사용이 허용되었다.

[0381]

모든 환자에게 서면 고지 동의서를 제공하였다. 연구는 헬싱키 및 우수한 임상 수행 지침에 따라 수행하였고 각각 현장 지역 기관 검토부는 상기 프로토콜을 승인하였다.

[0382]

II. 치료

[0383]

이중-맹검 기간 동안, 상호작용 보이스 또는 웹-기반 반응 시스템은 치료 아암으로 무작위화하기 위해 사용되었고, 고유 무작위화 코드를 각각의 환자에게 할당한다. 무작위화는 이전에 실패된 항-TNF- α 제제의 수 (1 vs >1)를 기준으로 계층되었다. 순열 블록 알고리즘을 기준으로 한, 숨겨진 배정을 갖는 맹검화된 무작위화를 사용하여, 환자들은 각 계측 내 1:1로 랜덤화되어 제0주 (제1일) 및 제4주 (제29일)에서 60분에 걸쳐 정맥내 MEDI2070 700 mg 또는 위약을 수용하였다. 환자, 조사자 및 스폰서는 1차 분석이 수행되는 경우 마지막 환자가 12주에 도달할때까지 치료에 맹검이었다. 개방-표지 기간 (제12주 내지 제112주) 동안, 모든 환자는 매 4주마다 (100주에 걸쳐 26회 투여)로, 피하로 MEDI2070 210 mg을 수용하였다.

[0384]

III. 연구 평가

[0385]

1차 결과 측정은 8주에 기준선으로부터 적어도 100 포인트 CDAI 스코어 감소 또는 150미만의 CDAI 스코어로서 정의되는 임상 효과를 달성하는 환자의 비율이었다. 2차 측정은 하기를 포함하였다: 제8주에서 CDAI 관해 (150 미만(<)의 CDAI 스코어로 정의됨), 제8주에서 기준선으로부터 적어도 하나의 100-포인트 CDAI 스코어 감소 (CR100), 제8주에서 기준선으로부터 적어도 하나의 70-포인트 CDAI 스코어 감소 (CR70)를 달성하는 환자의 비율, 제12주에서의 임상 효과, 제12주에서의 CDAI 관해, 및 유해 사건, 중대한 유해 사건, 및 실험실 값 및 중요 표지의 유의미한 변화를 포함하는 MEDI2070의 안정성 및 내성. 혈청 MEDI2070 농도 및 ADA의 존재는 기준선, 8주, 24주, 및 연구의 종점에서 평가하였다.

[0386]

탐사 결과 측정은 혈액 및 분변에서 염증 마커 (CRP 및 FCP), 다른 바이오마커들의 반응 및 임상 효과에 대한 이들의 예측 값, 8주와 24주 사이의 지속적 임상 효과 및 8주 및 24주에 평가된 지속적 CDAI 관해를 포함하였다. 바이오마커 평가는 8주 및 12주에 MEDI2070 대 위약을 사용한 치료 후 기준선으로부터 IL22 혈청 수준 (크론병 환자 및 질환 활성의 마커에서 고수준으로 발현된 [Schmechel et al., *Inflamm Bowel Dis*, 14:204-212 (2008)])의 변화; 8주 및 12주에 MEDI2070 대 위약 치료 후 임상 효과 및 CDAI 관해를 사용한 IL22 수준에서 기준선으로부터의 변화의 연합; 및 8주 및 12주에 위약과 비교하여 MEDI2070을 사용한 치료 후 임상 효과 및 CDAI 관해의 예측자로서 기준선에서 보다 높은 IL22 혈성 수준의 평가를 포함하였다.

[0387]

IV. 통계학적 분석

[0388]

위약 그룹에서의 20%의 CDAI 임상적 효과를 추정할 경우, 치료 아암 당 대략 54명의 환자가 $\alpha=0.1$ 의 유의도 수준에서의 2-측면 시험을 사용한, MEDI2070 700 mg 및 위약 간의, 제8주에서의 CDAI 임상적 효과율의 25% 차이를 검출하는 87% 위력을 제공하도록 요구되었다. 치료 아암 조정 당 대략 10 % 탈락율을 추정하여, 대략 60명의 환

자가 무작위되어야만 한다.

[0389] 변형된 치료-의도(intent-to-treat) 집단은 이중-맹검 기간 중 연구 치료의 적어도 1회 용량을 수용한 모든 무작위화된 환자를 포함하였다. 안전성 집단은 이중-맹검 기간 동안에 임의의 연구 치료를 받은 환자를 포함하였다. 프로토콜 당 집단은 모든 치료 용량을 투여받고 어떠한 주요 프로토콜 오차를 갖지 않는 환자를 포함하였다. 개방-표지 집단은 개방-표지 기간 동안에 적어도 1회 용량의 MEDI2070을 투여받은 모든 환자를 포함하였다.

[0390] 2진법 결과와 함께 1차 및 2차 측정에 대해, 치료 아암 간의 비교는 공변량으로서 치료 및 계층화 인자 (1 vs >1의 이전의 항-TNF- α 제제의 수)와 함께 로지스틱 회귀 모델 [Ge et al., Drug Inf J, 45:481-493 (2011)]을 사용하여, 변형된 의도 대 치료 집단을 기준으로 하였다. 치료 효과의 유의성은 $\alpha=10\%$ 에서 2-측면 시험을 사용하여 시험하였다. 민감성 분석은 기준선 CDAI 스코어 및/또는 다른 기준선 공변량에 대해 조정하기 위한 계획된 로지스틱 회귀 모델을 연장함에 의해 수행하였다. 양분된 종점에 대한 소실 데이터는 비반응자 대체를 사용하여 귀속되었다. 8주 전 비반응자로서 귀속된 환자는 모든 후속적 반문에 대해 비반응자로서 고려되었다. 추가로, 스테로이드 사용에서 임상적으로 의미있는 증가를 갖는 환자는 비반응자인 것으로 추정되었다. 스테로이드 용량에서 임상적으로 의미있는 증가는 프레드리솔론 또는 등가물의 적어도 3일 동안 적어도 5 mg/일의 증가 또는 부데소니드의 적어도 3일 동안 적어도 3 mg/일의 증가로서 정의되었다. 연속 측정에 대한 소실 데이터는 이전의 항-TNF α 제제 사용을 위해 조정하는 방정식법을 평가하여 일반화된 역 확률 가중치를 사용함에 의해 취급하였다.

[0391] 약동력학적 데이터를 요약하였다. 탐구 분석은 개방-표지 기간에서 환자에 대해 수행하였다. 이들 환자에 대해 24주까지 이중-맹검 및 개방-표지 기간으로부터의 효능 데이터를 조합하고 이중-맹검 기간에 치료 아암에 의해 보고되었다. CRP 및 FCP에서 기준선으로부터의 변화는 혼합 효과 반복 측정 모델을 사용하여 분석하였고, 개방-표지 집단에 대해 이전 항-TNF- α 사용 및 기준선에 대해 조정하였다. 제24주에서의 MEDI2070 210 mg 및 제12주에서의 MEDI2070 700 mg 또는 위약 사이의 비교가 수행되었다.

V. 환자 결과

[0393] 종합적으로, 121명의 환자들은 무작위화하고; 이들 중 119명은 이중-맹검 치료를 받았다 (도 1). 이중 맹검 기간에서, 59명 중 52명 (86.7 %) 및 60명 중 52명 (85.2 %) 환자는 각각 MEDI2070 및 위약 그룹에서 12주 완료하였다. 기준선 환자 특징은 일반적으로 CDAI 및 CRP 수준이 MEDI2070 그룹에 수치적으로 보다 높은 것을 제외하고는 치료 그룹 사이에 균형을 마추었다 (표 1). 8주, 12주, 및 24주로부터의 결과를 여기에 보고하고; 연구는 장기 후속 처리를 위해 진행한다.

[0394] 표 1. 기준선 특징 및 인구통계 (변형된 의도-대-치료 집단).

파라미터	MEDI2070 (N=59)	위약 (N=60)	총합 (N=119)
평균 연령, 개년(yr) (SD)	34.9 (11.2)	38.1 (10.7)	36.5 (11.0)
여성, 수(no.) (%)	37 (62.7)	37 (61.7)	74 (62.2)
평균 중량, kg (SD)	70.4 (20.7)	71.9 (15.4)	71.2 (18.2)
평균 질환 기간, 개년(yr) (SD)	13.2 (9.4)	11.2 (8.5)	12.2 (9.0)
≥2 개년(yr), %	96.6	90.0	93.3
질환 부위, 번호 (%)			
회장(Ileal) 단독	14 (23.7)	18 (30.0)	32 (26.9)
결장 단독	16 (27.1)	18 (30.0)	34 (28.6)
회장-결장	28 (47.5)	24 (40.0)	52 (43.7)
그 외	1 (1.7)	0	1 (0.8)
크론병 활동 지수 스코어			
평균 (SD)	325.0 (59.2)	312.4 (56.3)	318.6 (57.8)
최소, 최대	222, 440	221, 450	221, 450
평균 C-반응성 단백질, mg/L (SD)	29.8 (35.4)	21.1 (24.2)	25.4 (30.4)
5 mg/L 이상(≥)의 평균 C-반응성 단백질, 번호 (%)	46 (78.0)	39 (65.0)	85 (71.4)
평균 배설물 칼프로텍틴, µg/g (SD)*	536.7 (303.2)	616.9 (420.7)	578.2 (369.3)
250 µg/g 이상(≥)의 평균 배설물 칼프로텍틴, 번호 (%)	41 (73.2)	47 (78.3)	88 (75.9)
사전 항-종양 괴사 인자-α 제제, 번호 (%)			
1	18 (30.5)	19 (31.7)	37 (31.1)
2	35 (59.3)	35 (58.3)	70 (58.8)
≥3	6 (10.2)	6 (10.0)	12 (10.1)
항-종양 괴사 인자-α 제제의 사전 사용, 번호 (%)			
인플릭시맙	51 (86.4)	50 (83.3)	101 (84.9)
아달리무맙	45 (76.3)	45 (75.0)	90 (75.6)
세르톨리주맙	10 (16.9)	11 (18.3)	21 (17.6)

[0395]

파라미터	MEDI2070 (N=59)	위약 (N=60)	총합 (N=119)
사전 항-종양 괴사 인자-α 제제를 중지하기 위한 이유, 번호 (%)			
1차 실패	23 (39.0)	23 (38.3)	46 (38.7)
2차 실패	34 (57.6)	33 (55.0)	67 (56.3)
불내성	27 (45.8)	26 (43.3)	53 (44.5)
기타	7 (11.9)	11 (18.3)	18 (15.1)
해당 없음	0	2 (3.3)	2 (1.7)
기준선에서의 5-아미노살리실레이트 사용, 번호 (%)	18 (30.5)	18 (30.0)	36 (30.3)
기준선에서의 코르티코스테로이드, 번호 (%)	24 (40.7)	24 (40.0)	48 (40.3)
기준선에서의 면역조절물질, 번호 (%)	18 (30.5)	14 (23.3)	32 (26.9)
크론 병에 대한 사전 수술, 번호 (%)	29 (49.2)	26 (43.3)	55 (46.2)

[0396]

[0397] *3명의 환자는 소실 분변 칼프로텍틴 평가가 누락되었다.

[0398] VI. 효능

[0399] (i) 8주

[0400] 1차 결과 측정을 위해, 8주에 임상 효과의 비율은 MEDI2070 그룹 대 위약 그룹 (각각 49.2 % 대 26.7 %; P=0.01; 점 평가: 0.225 [90 % 신뢰 구간 (CI): 0.083 내지 0.368]; 도 2a). CDAI 관해율은 MEDI2070으로 27.1 %였고 위약으로는 15.0 %였다 (P=0.10; 점 평가: 0.122 [90% CI: 0.000 내지 0.243]). CR70 비율은 MEDI2070 및 위약 그룹에서 각각 52.5 % 및 46.7 %였고 (P=0.52), CR100 비율은 MEDI2070 및 위약 그룹에서 각각 45.8 % 및 25.0 %였다 (P=0.02).

[0401] MEDI2070을 투여받은 환자의 유의적으로 보다 큰 비율은 CDAI 효과의 혼성 종점 및 기준선에 비해 FCP 또는 CRP에서 50 % 감소 (P <0.001), 및 기준선에 비해 CDAI 관해 및 FCP 또는 CRP에서 50 % 감소를 성취하였다 (P=0.02; 도 2b). MEDI2070 치료는 또한 FCP 대 위약 (최소 제곱 변화 -153.5 대 -49.7; 최소 제곱 평균 차이 -105.6 [90 % CI: -184.0 내지 -27.2]; P=0.027)에서 유의적으로 보다 큰 감소 및 유의적으로 감소된 CRP 수준 (최소 제곱 평균 변화: 위약과 함께 -12.6 대 5.1; 최소 제곱 평균 차이 -17.6 [90 % CI: -28.3 내지 -6.9]; P=0.007)을 유도하였다.

[0402] (ii) 12주

[0403] 제12주에서, 임상적 효과율은 CDAI 관해율 (20.3% 대 13.3%; P=0.31)로 인하여 MEDI2070 (37.3% vs 28.3%; P=0.29)보다 커으나; 그러나, 그 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다. 12주에 CR100의 비율은 MEDI2070으로 37.3 %였고 위약으로는 28.3 %였다 (P=0.288). 12주에, MEDI2070을 사용한 FCP 및 CRP에서의 유의적 감소는 유지되었다(FCP: 최소179.6 대 55.1; 최소 제곱 평균 차이 -124.6 [90 % CI: - 221.2 내지 -27.9]; P=0.034; CRP: 최소 제곱 평균 변화: 위약과 함께 13.4 대 -2.6; 최소 제곱 평균 차이 10.8 [90% CI: 17.6 내지 4.1]; P=0.008).

[0404] (iii) 24주

[0405] 임상적 효과 및 CDAI 관해율은 24주에 MEDI2070 그룹에 유지되었다. 임상적 효과 및 CDAI 관해를 달성한, 위약 이후 개방-표지 MEDI2070을 수용한 환자 (위약/MEDI2070 그룹)의 비율은 하기를 수용한 대상체와 유사하였다: 제24주에서 MEDI2070 700 mg 이후 개방-표지 MEDI2070 (MEDI2070/MEDI2070) (도 3a 및 3b). 24주 기간에 걸쳐, MEDI2070/MEDI2070 그룹은 계속해서 CDAI 효과의 혼성 종점 + 기준선에 비해 FCP 또는 CRP에서 50 % 감소, 및 기준선에 비해 CDAI 관해 및 FCP 또는 CRP에서 50 % 감소를 달성하였다(표 2). 24주에 2개의 혼성 종점을 달성하는 위약/MEDI2070 그룹에서 환자의 비율은 MEDI2070/MEDI2070 그룹에서의 비율과 유사하였다. MEDI2070/MEDI2070 그룹에서, FCP 및 CRP 수준에서의 기준선으로부터의 변화는 12주 및 24주 사이에서 유지되었고; 위약/MEDI2070 그룹에서, FCP 및 CRP 수준에서의 감소는 12주와 24주 사이에서 관찰되었다.

[0406] 표 2. 혼성 종점 (8주 내지 24주), 지속적 효과 및 관해 (개방-표지 집단) 및 분변 칼프로텍틴 및 C-반응성 단백질 (혼합된-효과 모델; 개방-표지 집단)에서 기준선으로부터의 변화.

파라미터, 번호 (%)	MEDI2070 700 mg/ MEDI2070 210 mg (N=52)	위약/ MEDI2070 210 mg (N=52)
분변 칼프로텍틴 또는 C-반응성 단백질 대 기준선 (비응답자 귀속)에서 크론 질환 활성 지수 효과 및 ≥50 % 감소.		
8주	24 (46.2)	6 (11.5)
12주	22 (42.3)	5 (9.6)
24주	24 (46.2)	25 (48.1)
분변 칼프로텍틴 또는 C-반응성 단백질 대 기준선 (비응답자 귀속)에서 크론 질환 활성 지수 관해 및 ≥50 % 감소.		
8주	14 (26.9)	5 (9.6)
12주	12 (23.1)	4 (7.7)
24주	19 (36.5)	18 (34.6)
8주 및 24주에서 지속적 효과* (비응답자 귀속)	22 (42.3)	12 (23.1)
8주 및 24주에서 지속적 관해† (비응답자 귀속)	12 (23.1)	6 (11.5)
분변 칼프로텍틴에서의 평균 변화, ($\mu\text{g/g}$)‡		
이중 맹검 기간(12주)	-186.5 (n=40)	-46.0 (n=41)
개방-표지 기간 (24주)	-252.3 (n=36)	-253.8 (n=39)
12주 대 24주에서 차이 (90 % CI)	-65.7 (-161.0~29.5까지)	-207.8 (-307.0~-108.5까지)
P 값	0.254	<0.001
C 반응성 단백질에서의 평균 변화 (mg/L)‡		
이중 맹검 기간(12주)	-16.4 (n=51)	0.1 (n=52)
개방-표지 기간 (24주)	-18.2 (n=45)	-10.6 (n=49)
12주 대 24주에서 차이 (90 % CI)	-1.8 (-7.2 내지 3.6)	-10.8 (-16.4 내지 -5.1)
P 값	0.580	0.002

[0407]

[0408] *지속적인 효과는 8주 및 24주 둘 다에서 효과의 기준을 성취하는 것으로서 정의된다. 개방-표지 집단에서 환자의 수를 사용하여 계산된 %.

[0409] †지속적인 관해는 8주 및 24주 둘 다에서 관해의 기준을 성취하는 것으로서 정의된다. 개방-표지 집단에서 환자의 수를 사용하여 계산된 백분율.

[0410] ‡평균 및 P 값은 비구조화된 공변량 구조를 추정하면서 치료 그룹에 대한 고정된 용어와 함께 혼합 효과 모델, 방문, 방문에 의한 치료 상호작용, 이전 항-종양 괴사 인자-a 사용의 계층화 인자, 및 기준선 분변 칼프로텍틴 또는 C-반응성 단백질, 및 무작위 효과로서 치료내 환자로부터 수득되었다.

VII. MEDI2070 노출-반응 관계

[0411] MEDI2070의 700-mg 정맥내 용량에서, 노출과 효능 간의 어떠한 최종 관계도 확립되지 않았다 (데이터는 나타내지 않음). 4주 트로프 및 8주 및 12주에서 혈청 MEDI2070 농도는 10배 범위 상에서 변화하고 8주에 CDAI 반응 또는 비반응과 관련되지 않았다 (데이터는 나타내지 않음). 이를 발견은 용량-반응 곡선의 정체기에서 투여 용량과 일치하였다.

VIII. 바이오마커

[0412] MEDI2070 그룹 내 환자들은 위약/MEDI2070 그룹에서의 수준에 비해 혈청 IL22 수준에서의 보다 큰 감소를 가졌다 (도 7). 15.6 pg/mL의 중앙값 값 이상의 기준선 혈청 IL22 수준은 MEDI2070 그룹에서 임상 효과의 증가된 가능성이 관계되었다. 15.6 pg/mL 미만의 기준선 IL22 수준을 갖는 MEDI2070 그룹에서의 환자는 위약 그룹에서의

것과 유사한 CR100 반응율을 가졌다 (도 4). 임상 반응은 위약 그룹에서 IL22의 강한 함수가 아니었다.

[0415] IX. 안전성

[0416] (i) 제12주

[0417] 이중-맹검 기간의 말기에, 치료-긴급한 부작용을 갖는 환자의 비율은 등급 3 이상의 부작용 (각각 10.2 % 대 (vs.) 11.7 %) 및 심각한 부작용 (각각 8.5 % 대 (vs.) 8.3 %)을 갖는 환자의 비율에서와 같이 MEDI2070과 위약 그룹 (각각 67.8 % 대 (vs.) 68.3 %) 간에 유사하였다. 치료-관련 부작용은 MEDI2070을 투여 받은 환자의 13.6 %에서 및 위약을 투여받은 환자의 21.7 %에서 관찰되었고; 둘 중 어느 그룹에서 환자의 적어도 5 %에서 관찰된 것들은 표 3에 나타낸다. 심각한 부작용은 MEDI2070 그룹에서 5명의 환자 및 위약 그룹에서 5명의 환자에서 나타났고; 반응은 MEDI2070 그룹에서 크론병 (2명의 환자에서 3개의 반응), 대장내시경-관련 결장 천공 (n=1), 발열 (n=1), 및 봉와직염 (n=1), 및 위약 그룹에서 빈혈 (n=1), 크론병 (2명의 환자에서 2개의 반응), 설사 (n=1), 위장 출혈 (n=1), 및 복부 종기 (n=1)를 포함했다.

[0418] 표 3. 어느 하나의 치료 그룹 (12주까지; 안전성 집단)에서 환자의 적어도 5 %에서 환자의 치료-긴급한 부작용

유해 사건, n (%)	MEDI2070 (N=59)	위약 (N=60)
두통	10 (16.9)	4 (6.7)
비인두염	8 (13.6)	6 (10.0)
복통	6 (10.2)	6 (10.0)
크론병	5 (8.5)	5 (8.3)
구토	3 (5.1)	2 (3.3)
관절통	3 (5.1)	2 (3.3)
항문통	3 (5.0)	0
어지럼증	3 (5.0)	0
열	2 (3.4)	4 (6.7)
메스꺼움	2 (3.4)	3 (5.0)
설사	0	5 (8.3)
부비강염	0	4 (6.7)
불면증	0	3 (5.0)
기침	0	3 (5.0)

[0419]

[0420] 중증도에서 심각한 또는 적어도 등급 3이거나 경구 또는 비경구 항미생물 치료요법을 요구하는 감염은 MEDI2070 그룹에서 4개의 반응을 나타내는 4명의 환자 및 위약 그룹에서 11개 반응을 갖는 7명의 환자에서 나타났다. 치료-긴급한 부작용에 기인한 치료 중단은 8.5 %의 MEDI2070 환자 (위장 장애 [6.8 %] 및 감염 [1.7 %]을 포함하는)에서 및 10.0 %의 위약 환자 (위장 장애 [6.7 %], 감염 [1.7 %], 및 안 장애 [1.7 %]를 포함하는)에서 나타났다.

[0421] (ii) 24주

[0422] 24주에, 치료-긴급한 부작용은 MEDI2070 그룹에서 환자의 67.3 %에서 및 위약/MEDI2070 그룹에서 환자의 65.4 %에서 관찰되었고, 치료-관련 부작용은 각각 환자의 25.0 % 및 21.2 %에서 관찰되었다. 적어도 등급 3 중증도의 치료-긴급한 부작용은 MEDI2070 그룹에서 환자의 13.5 % 및 위약/MEDI2070 그룹에서 환자의 3.8 %에서 나타났고; 중증 부작용은 각각 환자의 15.4 % 및 7.7 %에서 관찰되었다. 치료-긴급한 부작용에 기인한 치료 중단은 MEDI2070 환자의 9.6 % (크론병 플레이어 [3.8 %], 치루 [1.9 %], 빈혈 및 럼프구 감소증 [1.9 %], 및 고름집 [1.9 %]을 포함하는)에서 나타났고 위약/MEDI2070 환자의 3.8 % (골반동양 [1.9 %] 및 신장 결석 [1.9 %]을 포함하는)에서 나타났다. 중증도에서 심각한 적어도 등급 3이거나 경구 또는 비경구 항미생물 치료요법을 요구하는 감염 반응의 수는 MEDI2070 및 위약/MEDI2070 그룹에서 균등하였다 (13개 반응).

[0423] X. 면역원성

[0424] 항약물 항체는 119명 환자 중 2명에서 검출되었다. MEDI2070을 투여받은 1명의 환자는 기준선에서 항약물 항체를 갖지만 후속적 평가에서는 갖지 않았다. 이중-맹검 기간 동안에 위약을 투여받은 다른 환자는 24주에 항약물 항체를 가졌다.

XI. 논의

[0425] 이전 항-TNF- α 치료요법에 실패한 온건한 내지 중증의 크론병을 갖는 환자에서, MEDI2070은 1차 연구 종료 지점을 충족하는, 위약 (각각 49.2 % 대(vs.) 26.7 %; P=0.01)과 비교하여, 8주에 CDAI 및 CDAI 관해에서 100-점 감소의 혼성인 유의적으로 보다 큰 임상 효과 비율을 유도하였다. 임상 효능은 MEDI2070으로 관찰된 생물학적 효과와 일치하였다. MEDI2070 그룹에서의 환자는 위약과 상대적으로 FCP 및 CRP에서 기준선으로부터 보다 큰 감소를 가졌다. FCP 및 CRP에 대한 MEDI2070의 이로운 효과는 현저하였고 단, 환자 집단은 이전에 항-TNF- α 치료요법으로 과중하에 치료받았고; 65 % 이상의 환자들은 2개 이상의 이전 항-TNF- α 제제를 투여받았다.

[0426] 12주에, 임상 효과의 비율은 CDAI 관해율에서와 같이 MEDI2070 그룹에서 보다 높았으나, 이들 차이는 유의적이지 않았다. MEDI2070을 사용한 FCP 및 CRP에서의 유의적 감소는 12주에 유지되었다. 제24주에서, FCP 및 CRP의 수준에서의 기준선으로부터의 임상적 효과, CDAI 관해, 및 변화가 MEDI2070 그룹 내 제12주 내지 제24주에 유지되었다. 위약/MEDI2070 그룹에서의 환자들 중에서, 24주에 임상 효과 및 CDAI 관해를 달성하는 비율은 둘 다의 기간에서 MEDI2070을 투여 받은 환자들과 유사하였고, FCP 및 CRP 수준에서의 감소는 12주와 24주 사이에서 관찰되었다. MEDI2070의 700-mg 정맥내 용량에서, 노출과 효능 간의 어떠한 최종 관계도 확립되지 않았다. 이러한 발견은 용량-반응 곡선의 정체기에서 투여 용량과 일치하였다. 보다 광범위한 용량은 향후 연구에서 조사될 것이다.

[0427] MEDI2070은 매우 관용성이고, 치료-긴급한 부작용, 등급 3 이상의 부작용, 심각한 부작용 및 12주에 위약의 환자와 유사한 치료-긴급한 부작용으로 인한 중단 비율을 가졌다. 심각하거나 중증의 감염의 비율은 12주에 MEDI2070 그룹에서 10 % 미만이었다. 24주에, 치료-긴급한 부작용의 전체 비율은 MEDI2070과 위약/MEDI2070 그룹 사이에서 유사하였고; 등급 3 이상의 부작용 및 심각한 부작용의 비율은 위약/MEDI2070 그룹에 비해 MEDI2070 그룹 (각각 13.5 % 대(vs.) 3.8 % 및 15.4 % 대(vs.) 7.7 %)에서 수치적으로 높았고, 이는 치료-긴급한 부작용에 기인한 중단 비율 (각각 9.6 % 대(vs.) 3.8 %)에서와 같았다. 심각하거나 중증의 감염의 비율은 24주에 치료 그룹 둘 다 (13개 반응)에서 동일하였다. 1명의 환자는 기준선에서 항약물 항체를 가졌고; 추측컨대, 이것은 거짓 양성 결과였고 후속 평가에 대해서 검출되지 않았다.

[0428] 특이적 내포 기준, 1차 종점 및 평가의 타이밍이 다양하지만, 본 연구의 결과는 MEDI2070으로 달성된 단기 CDAI 관해율 (8주에 27.1 %)이 일반적으로 이전 항-TNF- α 치료요법에 실패한 크론병을 갖는 환자에서 평가된 다른 생물학적 치료요법의 것들과 유리한으로 비교됨을 시사한다. 이들은 우스테키누맙 (8주에 26 % [7/27]) (문헌참조: Sandborn et al. Gastroenterology 135:1130-41 (2008)), 베돌리주맙 (6주에 10.5 % [n=105]), (문헌참조: Sandborn et al. N Engl J Med 369:711-21 (2013)) 및 아달리무맙 (4주에 [인플리시맙에 대한 2차 비반응을 갖는 34/159] 21 %)를 포함한다 (Sandborn et al. Ann Intern Med 146:829-38 (2007)). MEDI2070의 안전성 프로필은 또한 크론병을 갖는 환자에 대해 가용한 다른 생물학적 제제와 유리한으로 비교한다. 이원 IL23/IL12 억제제 우스테키누맙 및 브리아키누맙을 평가한 연구에 대한 최근의 메타-분석은 12 내지 20주 동안 치료받은 건선 환자들에서 주요 부작용 심혈관 반응의 증가된 위험을 발견하였다 [문헌참조: Tzello et al., J Eur Acad Dermatol Venereol, 27:1586-1587 (2013)]. 본 연구에서 어떠한 환자도 후속 처리의 24주까지 주요 부작용 심혈관 반응을 경험하지 않았다. MEDI2070은 IL23에 특이적이고 IL12를 억제하지 않으며; 이러한 특이성의 임상적 유의성은 공지되어 있지 않다. 그러나, 본 연구를 위한 후속처리 (104주)는 장기 효능 및 안전성을 결정하기 위해 계속한다.

[0429] 본원 발명자는 기준선에서 및 MEDI2070 치료 후 혈청 IL22 수준을 평가하였다. 크론병에서 고수준으로 발현된 IL22는 점막 장벽 통합성을 지지하는 이펙터 시토카인이고 IL23 축 활성의 지시기이다 [문헌참조: Schmechel et al., Inflamm Bowel Dis, 14:204-212 (2008)]. 혈청 IL22 수준은 위약 그룹과 비교하여 MEDI2070 그룹에서 감소하였다. 추가적으로, 15.6 pg/mL 이상의 기준 혈청 IL22 수준은 MEDI2070 그룹 내 임상 효과의 증가된 공산과 연관되며, 한편 15.6 pg/mL 미만의 기준선 IL22 수준을 갖는 MEDI2070-치료된 환자는 위약 그룹과 유사한 CR100 반응을 가졌다. 도 4. 대조적으로, 디게 등 (Dige et al.)에 의해 연구에서, IL22 수준은 아달리무맙으로 효과적으로 치료받은 크론병 환자에서 감소하지 않았다 [Dige et al., J Crohns Colitis, 7:248-255 (2013)]. 본 연구는 무엇보다 병리학의 추가의 이해를 위해 신규한 바이오마커를 혼입하는 것이고 크론병의 치료를 개선하는 것이다.

[0431] 결론적으로, MEDI2070 치료는 일관되게 강력한 효능을 입증하였고, 이전 항-TNF- α 치료요법에 실패한 크론병을 갖는 환자에서 허용되는 안전성 프로필을 갖는다.

실시예 3

IL23 경로 바이오마커 IL22 및 LCN2의 검출 및 정량화를 위한 면역검정

[0434] IL22 및/또는 LCN2는 본 실시예 (실시예 3)에 개시된 예시적 방법에 따라 검출되고 정량화될 수 있다. 이들 방법은 예를 들어, 실시예 4에 제공된 실험적 데이터를 수득하기 위해 적용하였다(하기 참조). 상기 방법은 또한 실시예 1 및 2에 제공된 단계 2a 연구에 대해 샘플을 시험하기 위해 사용하였다.

3.1 IL22 ELISA 면역검정

[0436] IL22 수준은 정량적 ELISA-기반 면역검정을 사용하여 측정하였다. 인간 IL-22에 특이적인 마우스 단클론성 항체는 미세플레이트 상에 미리 코팅하였다 (R&D Systems, Cat #D2200). 100 마이크로리터의 검정 희석제를 먼저 미세역가의 웰에 첨가하고 이어서 100 μ L의 표준물, 대조군 및 샘플을 첨가하였다. 플레이트는 실온에서 2시간 \pm 15분 동안 항온처리하여 IL22가 플레이트 상에 포획 항체에 결합하도록 하였다. 이어서 플레이트는 1X 세척 완충액 (1X PBS pH 7.4 / 0.05 % Tween-20)을 사용하여 5회 세척하여 미결합된 물질을 제거하고 실온에서 2시간 \pm 15분 동안 200 μ L의 검출 항체 (항-IL 22 항체-HRP 접합체(R&D Systems, Cat #D2200)로 추가로 항온처리하였다. 그 후, 플레이트는 다시 세척하고 암실의 실온에서 20분 \pm 3분 동안 발색성 HRP 기질 (Neogen, Cat # 331176)인 150 μ L의 TMB로 항온처리하였다. 효소 반응은 100 μ L의 중지 용액 (1 M HCL)을 첨가하여 중지시켰다.

[0437] 반응을 중지시킨 후 30분 이내에, 플레이트는 SpectraMaxPlus 384 미세플레이트 분광측정기 (Molecular Devices) 상에서 판독하여 450 nm에서 광학 밀도를 측정하였다. 생성된 색상의 강도는 결합된 IL22의 양에 직접 비례한다. 샘플 및 대조군에서 IL22 농도는 각 플레이트 상에 구동된, 재조합 이. 콜라이-유도된 IL22의 표준 곡선으로부터 내삽하였다. 사분위수 모델은 커브 피팅을 위해 사용하였다. 검정은 재현가능하고 정확했다. 사분위수 가능한 범위는 100 % 혈청 중 10 pg/mL- 800 pg/mL의 IL-22임을 확립하였다.

3.2 LCN2 ELISA 면역검정

[0439] 표준 Meso 스케일 디스크버리 플레이트 (MSD, Cat# L15XA)는 2 °C - 8 °C에서 밤새 50 μ L/웰에서 1 μ g/mL의 래트-항-인간 리포칼린-2 항체(R&D Systems, Cat# MAB17571)로 코팅하였다. 플레이트는 200 μ L ELISA 세척 완충액(0.05 % Tween-20/PBS)으로 3회 세척하고 약한 진탕과 함께 플레이트 진탕기 상에서 적어도 60분 동안 150 μ L/웰의 I-차단 완충액 (IBB) (0.5 % Tween-20/0.2 % I-완충액 Buffer/PBS)으로 차단시켰다. IBB 중 1:50의 최소 요구되는 희석으로 희석된, IBB 및 혈청 시험 샘플 중에 제조된 참조 표준, 품질 대조군 및 음성 대조군을 30 μ L/웰의 플레이트에 첨가하였다.

[0440] 검정 플레이트는 약한 진탕과 함께 플레이트 진탕기 상에서 실온에서 2시간 동안 항온처리하였다. 미결합된 분석물을 플레이트를 세척함에 의해 제거하였다. 결합된 분석물을 검출하기 위해, 0.5 μ g/mL의 비오틴-접합된 염소-항-인간 리포칼린-2 항체 (R&D Systems, Cat# BAF1757)는 30 μ L/웰로 첨가하고 플레이트는 약한 진탕과 함께 플레이트 진탕기 상에서 추가로 60분 동안 항온처리하였다. 미결합된 검출 항체는 플레이트를 세척함에 의해 제거하였다. 스트렙타비딘 SULFO-TAG™ 검출 염료 (MSD, Cat# R32AD-1)를 0.5 μ g/웰로 플레이트에 첨가하고 플레이트는 광 노출로부터 보호하기 위해 커버된 추가의 30분 동안 항온처리하였다. 플레이트를 세척하고 1X 판독 완충액 (MSD, Cat# R92TC-2)을 150 μ L/웰에 첨가하고 플레이트는 20분내 MSD 섹터 이미저 상에서 판독하였다.

[0441] 각각의 플레이트에 대한 ECL (전기화학발광) 값은 MSD 섹터 이미저를 사용하여 수집하였다. 참조 표준에 대한 ECL 값은 곡선 피팅의 5-파라미터 로지스틱 모델을 사용한 Softmax Pro GxP v6.4 소프트웨어 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)로 플롯팅하였다. 미지의 샘플의 농도는 동일한 검정 플레이트에 대한 표준 곡선으로부터 내삽하였다. 이어서 Softmax-유래된 데이터는 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어에 입력하여 데이터 보고 및 그래프를 생성하였다. 검정의 역학적 범위는 100 % 혈청으로 조정된 0.70 ng/ml 내지 1000.00 ng/mL인 것으로 확립하였다.

실시예 4

[0443] 항-IL23 항체를 사용한 IL23-매개된 질환의 치료를 위한 예측 바이오마커로서 IL23 경로 바이오마커 (IL22 및/ 또는 LCN2)의 식별

- [0444] IL23은 주로 활성화된 수지상 세포 및 마크로파아지로부터 발현되고 (문헌참조: Gaffen et al (2014) *Nature Revs Immunol* 14: 585-600; Oppmann et al (2000) *Immunity* 13: 715-251) Th17, Th22, γδ T 세포 및 선천적 림프성 세포 (ILC)를 포함하는 다양한 조혈 세포 유형에 직접적으로 작용하여 IL22, IL21, IL17A, IL17F, IL17A/F, TNF 알파 및 GM-CSF를 포함하는 사이토킨을 유도하였다(문헌참조: 예를 들어, Gaffen et al (2014) *Nature Revs Immunol* 14: 585-600; Zheng et al (2007) *Nature* 445: 648-51; El-Behi et al (2011) *Nature Immunol* 12: 568-575). 이들 이펙터 및 조절 시토카인은 이어서 적당한 동족 수용체를 발현하는 다양한 다른 세포 유형상에 작용한다. IL23-유도된 IL22는 예를 들어, IL22-수용체 발현 상피 세포 및 각질 세포를 자극하여 LCN2와 같은 항미생물 단백질을 분비하였다 (Sonnenberg et al (2010) *Adv Immunol* 107: 1-29; Stallhofer et al (2015) *Inflamm Bowel Dis* 2015 Aug 7; Behnsen et al (2014) *Immunity* 40: 262-73).
- [0445] 실시예 1 및 2에 기재된 단계 2a 연구에서, 각각 15.6 pg/mL 또는 215 ng/mL 이상의 상승된 기준선 혈청 IL22 또는 LCN2 수준을 CD 환자 (실시예 3에 기재된 면역검정을 사용하여 측정된 바와 같이)는 MEDI2070 그룹에서 임상 효과의 증가된 가능성을 가진 반면, 15.6 pg/mL 또는 215 ng/ml 미만의 기준선 IL22 수준을 갖는 MEDI2070-처리된 환자는 위약 그룹에서의 환자들과 유사한 CR100 반응을 가졌다. 도 4 및 5. 특히, 기준선 혈청 IL22 수준 ≥15.6 pg/mL 또는 기준선 혈청 LCN2 수준 ≥215 ng/mL를 갖는 환자들은 8주에서 위약과 비교하여 MEDI2070으로 처리되는 경우 통계학적으로 유의적인 증가된 CDAI-100 반응을 갖는 것으로 판찰되었다. 도 4 및 5.
- [0446] 기준선 혈청 IL22, LCN2 및/또는 LCN2 수준과 MEDI2070을 사용한 치료에 대한 반응 간의 관계를 추가로 이해하기 위해, 전체 연구 집단에 걸친 IL22 또는 LCN2의 기준선 값의 세트는 10개 수준 또는 십분위수로 나누어서 11개 분석물 컷-오프 각각이 점진적으로 연구 집단을 10 % 미만의 총 연구 집단으로 나누어지도록 하였다. 각각의 십분위수 컷-오프에서 기준선 IL22, LCN2, 및 LCN2 혈청 수준의 함수로서 MEDI2070 및 위약 노출된 대상체 간의 차등 임상 반응율은 도 6a-c에 제공되고 개별 IL22 및 LCN2 혈청 십분위수 값은 표 4 (IL22) 및 표 5 (LCN2)에서 하기 요약한다. 예를 들어, 표 4에 보고된 바와 같이, 제4 십분위수에서, 총 연구 집단의 40 %는 <12.7 pg/mL의 기준선 IL-22 수준을 가졌고 총 연구 집단의 60 %는 기준선 IL-22 수준 ≥12.7 pg/mL를 가졌다. ≥ 12.7 pg/mL, 즉, 제4 십분위수 초과의 MEDI2070 및 기준선 IL-22 수준으로 노출된 환자들에서 8주에 CDAI 반응율 (<150의 CDAI 스코어를 성취하는 대상체의 백분율 (%)) 또는 >100의 CDAI 스코어에서 감소)은 58.3 %였다. 연구 집단에 대해 제4 십분위수 초과 (12.7 pg/ml)로 MEDI2070 및 기준선 IL22 수준에 노출된 21명의 환자들은 8주에 CDAI 반응자인 것으로 밝혀졌다. ‘사분위수’로 불리우는 R에서의 함수는 십분위수 값을 결정하기 위해 사용하였다. MEDI2070 및 위약 노출된 그룹에서 CDAI 반응자 및 비-반응자의 수, 및 각각의 십분위수 컷 이상의 기준선 IL22, LCN2, 또는 LCN2 값을 사용한 대상체에서 연구 8주에 반응율은 또한 표 4 내지 5에 지적되고 각각의 십분위수 컷에 대한 치료와 위약 반응율 간의 차이는 도 6a에 제공된다. 2개의 임상 방응 측정치 - 8주에 CDAI 스코어에서의 100 포인트 개선을 성취하는 위약으로 처리된 그룹과 비교된 MEDI2070로 처리된 대상체의 백분율 (%)의 차이 (도 6b); 및 8주에 기준선 FCP 또는 CRP와 비교하여 FCP 또는 CRP에서 CDAI 반응(CDAI 스코어 <150 또는 >100의 CDAI 스코어에서 감소)를 성취하고 또한 >50 % 감소를 성취하는 위약으로 처리된 대상체들에 의해 MEDI2070으로 치료받은 대상체들의 백분율 (%)의 차이 (도 6c) - (표 4 또는 5에 기술된 기준 IL22, LCN2, 및 LCN2 수준/십분위수의 함수로서의)가 또한 수행되었다.
- [0447] 도 6a-c에 도시된 바와 같이, 그리고 하기 표 4에 보고된 바와 같이, 기준선 IL22의 증가적으로 보다 높은 수준을 갖는, MEDI2070로 처리된 CD 환자는, (도 6a-c에서 나타낸 3개의 상이한 임상 반응 측정치 중 임의의 것을 사용하여 측정 시) 위약과 비교하여 제8주에서 보다 높은 CDAI 반응율을 달성하였고, 이는 MEDI2070이 높은 기준선 기준 IL22 혈청 수준을 갖는 환자에서 보다 양호한 임상 반응을 유도하였다는 것을 예시한다. 주목할만하게, 높은 수준의 IL22를 갖는 대상체 (예를 들어, 제5, 제6 또는 제7 십분위수 (0.5, 0.6 또는 0.7 사분위수)에서 IL22 수준을 갖는 대상체를 포함하는)는 IL22 낮은 대상체 (예를 들어, 제1 및 제2 십분위수 (0.1 또는 0.2 사분위수)에서 IL22 수준을 갖는 대상체를 포함하는)와 비교하여 위약 (이와 상관 없이 3개의 상이한 임상적 반응 측정을 사용하였다)으로부터 보다 큰 임상 반응율 차이를 가졌다. 참고: 도 6a-c. 이들 IL22가 높은 대상체는 또한 MEDI2070으로 치료된 모든 방문객과 비교하여 증가된 CDAI 반응율을 가졌다 (참고: 예컨대, 도 8).
- [0448] 중요하게, 단계 2a 연구에서 MEDI2070으로 치료된 IL22가 높은 대상체에서 관찰된 CDAI 반응율 및 CDAI 관해율은 지금까지 보고된 CD에 대한 생물학적 치료요법에 대한 최고 임상 반응율에 있다. 예를 들면, 도 8에 나타난 바와 같이, 8주 동안 MEDI2070로 치료된 상승된 기준 혈청 IL22를 갖는 환자에서 달성된, 다양한 서브그룹에 대해 CDAI-100 반응율 미분값 (치료와 위약 간의 CDAI-100 반응을 성취하는 대상체의 백분율 (%))에서의 차이로서 정의되는) 및/또는 CDAI 관해율 미분값 (치료와 위약 간의 150 포인트 미만의 총 CDAI 스코어의 감소를 성취하는 대상체의 백분율 (%))에서 차이로서 정의되는)은, 하기를 포함하는, CD를 치료하기 위하여 현재 승인되거나

개발 중인 다수의 기타 화합물로 치료된 환자의 공지된 CDAI-100 반응율 및/또는 CDAI 관해율과 비교하여 매우 크게 증가하였다: 우스테키누맙 (문헌 (Sandborn et al., N Engl J Med. 2012 Oct 18;367(16):1519-28)의 도 1에 보고된 바와 같은 6 mg/kg 용량을 사용한 처리 6주 또는 8주 후 반응율); 베돌리주맙 ((문헌 (Sands et. al., Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):618-627)의 도 3에 보고된 바와 같은 처리 6주 또는 10주 후 반응율); 또는 아달리무맙 (문헌 (Sandborn et. al, Ann Intern Med. 2007;146:829-838)에서 보고된 바와 같은 인플럭시맙에 대해 2차 실패한 환자에서 처리 4주 후 반응율). 예를 들어, 5mg/L 이상(\geq)의 기준선 CRP; 11.3pg/mL 이상(\geq)의 기준선 IL-22; 15.6 pg/mL 이상(\geq)의 기준선 IL-22; 또는 11.3 pg/mL 이상(\geq)의 기준선 IL-22 + 5mg/L 이상(\geq)의 CRP (실시예 3에 기술된 IL22 면역검정을 사용하여 측정 시)를 갖는, MEDI2070로 8주간 치료된 환자에서 달성된 CDAI-100 반응율 미분값 (“CDAI 반응 엘타 대 위약”) 및 CDAI 관해율 미분값 (“CDAI 관해 엘타 대 위약”) 둘 모두는, 하기에서 보고된 우스테키누맙, 베돌리주맙 및 아달리무맙에 대한 보고된 CDAI-100 반응율 미분값 및/또는 CDAI 관해율 미분값 보다 커졌다: 도 8. 바이오마커 상태와 상관없이 단계 2a 연구에서 MEDI2070으로 처리된 모든 환자에 대한 전체 임상 반응 및 관해율은 현재 승인되었거나 개발 중에 있는 다른 분자의 반응율과 유사하였다. mITT, 변형된 의도-대-처리 집단. 표 6은 도 8에 플롯팅된 MEDI2070-처리된 서브그룹 각각에 대해 CDAI-100 반응율 차이 및 CDAI 관해율 차이를 요약한다. 이러한 결과는 추가로, IL23 길항제 (예컨대, 항-IL23 항체 또는 이의 단편 예컨대 MEDI2070 포함)로의 치료에 대해 반응성인 IL23-매개 질환 또는 장애를 갖는 환자를 식별하는데 있어, 높은 또는 상승된 IL22 혈청 수준 (단독으로, 또는 본원에 개시된 기타 바이오마커와 병용한)의 놀랍고 예상치 못한 예측 값을 추가로 강조한다.

[0449] 유사하게, 도 6a-c에 도시된 바와 같이, 그리고 표 5에 도시된 바와 같이, 기준선 LCN2의 증가적으로 보다 높은 수준을 갖는, MEDI2070로 처리된 CD 환자는, (도 6a-c에서 나타낸 3개의 상이한 임상 반응 측정치 중 임의의 것을 사용하여 측정 시) 위약과 비교하여 제8주에서 보다 높은 임상 반응율을 달성하였고, 이는 MEDI2070이 높은 기준선 기준 LCN2 혈청 수준을 갖는 환자에서 보다 양호한 임상 반응을 유도하였다는 것을 지지한다. 주목할 만하게, 높은 LCN2를 갖는 대상체 (예를 들어, 제5, 제6 또는 제7 십분위수 (0.5, 0.6 또는 0.7 사분위수)에서 LCN2 수준을 갖는 대상체를 포함하는)는 LCN2 낮은 대상체 (예를 들어, 제1 및 제2 십분위수 (0.1 또는 0.2 사분위수)에서 LCN2 수준을 갖는 대상체를 포함하는)와 비교하여 위약 (이와 상관 없이 3개의 상이한 임상적 반응 측정을 사용하였다)으로부터 보다 큰 임상 반응율 차이를 가졌다. 이를 결과는 추가로 IL23 길항제 (예를 들어, MEDI2070과 같은 항-IL23 항체 또는 이의 단편을 포함하는)를 사용한 치료에 반응하는 IL23-매개된 질환 또는 장애를 갖는 환자를 식별하는데 있어서 높거나 증가된 LCN2 혈청 수준의 놀랍고 예상치못한 예측 값을 입증한다.

[0450] 증가하는 임상적 반응율 및 증가하는 기준 바이오마커 수준 사이의 관계는 8번째, 9번째 또는 10번째 십분위수에서의 환자에서 항상 명백하지 않았다. 너무 적은 이들 IL22 또는 LCN2 수준에서, 설사 있다해도, MEDI2070 또는 위약으로 처리된 환자들은 분석을 위해 가용하였다. 참고: 예를 들어, 도 6a-c; 표 4 및 5. 그러나, 보다 큰 샘플 크기가 주어지면, 제8, 제9 또는 제10 십분위수에서 IL22 또는 LCN2 수준을 갖는 것으로서 동정된 환자에 대한 증가된 임상 반응율이 예상된다.

[0451] 이를 종합해 보면, 이들 결과는 높은 IL22 혈청 수준 및/또는 높은 LCN2 혈청 수준 (예를 들어, 연구에서 식별된 중앙값 기준 IL22 및/또는 LCN2 혈청 수준, 또는 7.9 pg/mL 내지 31.4 pg/mL의 혈청 IL22 수준, 및/또는 142.8 ng/mL 내지 261.1 ng/mL의 혈청 LCN2 수준을 포함함)은, IL23 길항제 (예를 들어, MEDI2070과 같은 항-IL23 항체 또는 이의 단편)를 사용한 치료에 적합한 IL23-매개된 질환 또는 장애를 갖는 환자를 식별하기 위해 사용될 수 있음을 지지한다.

[0452]

표 4. 십분위수 기준선 IL22 수준에 의한 8주에 대상체 계수 및 CDAI 반응율.

십 분 위 수	기 준 선 IL- 22 (pg/ mL)	MEDI2 070 반응자 (# 대 상체)	MEDI20 70 무반응 자 (# 대상 체)	위약 반응자 (# 대상 체)	위약 무반응 자 (# 대상 체)	MEDI2 070 CDAI 반응률 (W8)	위약 CDAI 반응 률 (W8)
0	1	28	28	16	44	0.500 0	0.266 7
1	1	28	28	16	44	0.500 0	0.266 7
2	7.9	25	22	10	36	0.531 9	0.217 4
3	11. 3	24	18	9	30	0.571 4	0.230 8
4	12. 7	21	15	9	25	0.583 3	0.264 7
5	15. 6	20	10	7	21	0.666 7	0.250 0
6	19. 6	18	8	5	16	0.692 3	0.238 1
7	23. 1	14	5	5	11	0.736 8	0.312 5
8	31. 4	9	5	3	7	0.642 9	0.300 0
9	46. 8	3	4	2	3	0.428 6	0.400 0
1 0	711	0	1	0	0		

[0453]

[0454]

표 5. 십분위수 기준선 LCN2 수준에 의한 8주에 대상체 계수 및 CDAI 반응율.

십 분 위 수	기 준 선 LC N2 (ng/ mL)	MEDI2 070 반응자 (# 대 상체)	MEDI20 70 무반응 자 (# 대상 체)	위약 반응자 (# 대상 체)	위약 무반응 자 (# 대상 체)	MEDI2 070 CDAI 반응률 (W8)	위약 CDAI 반응 률 (W8)
0	77. 7	28	22	15	35	0.560 0	0.300 0
1	142 .8	27	19	13	31	0.587 0	0.295 5
2	163 .6	23	16	12	29	0.589 7	0.292 7
3	184 .3	21	14	12	23	0.600 0	0.342 9
4	201 .3	20	14	6	20	0.588 2	0.230 8
5	214 .6	18	12	4	16	0.600 0	0.200 0
6	233 .4	16	8	3	13	0.666 7	0.187 5
7	261 .1	14	6	3	7	0.700 0	0.300 0
8	294 .8	10	4	2	4	0.714 3	0.333 3
9	326 .6	5	2	1	2	0.714 3	0.333 3
1 0	434 .0	0	0	1	0		

[0455]

[0456]

표 6. 다양한 서브그룹에 대해 CDAI-100 반응율 미분값 (치료와 위약 간의 CDAI-100 반응율 달성을 하는 대상체의 백분율 (%))에서의 차이로서 정의됨) 및 CDAI 관해율 미분값 (치료와 위약 간의 150 포인트 미만의 총 CDAI 스코어를 달성하는 대상체의 백분율 (%))에서 차이로서 정의됨).

집단	N	8주에서 MEDI2070 CDAI 반응율 마이너스 위약 CDAI 반응 속도	8주에서 MEDI2070 CDAI 관해율 마이너스 위약 CDAI 관해율
mITT	N=11 9	20.8%	12.2%
IL22 >= 11.3 pg/mL	N=81	31.5%	18.3%
IL22 >= 15.6 pg/mL	N=58	38.2%	29.2%
CRP >= 5	N=85	30.8%	19.8%
CRP >= 5 + IL22 >= 11.3 pg/mL	N=62	44.4%	26.9%

[0457]

이전에 주지된 바와 같이, IL23-유도된 IL22는 세포가 LCN2를 분비하도록 유도한다. 따라서, 2개 별도의 IL23 경로 구성원 (즉, 상승된 IL22 또는 LCN2) 각각의 기준선 혈청 수준이 MEDI2070에 대한 환자 임상 반응 (예를 들어, 8주에 CDAI-100 반응율)을 예측하는 관찰은 다른 IL23 경로 바이오마커가 또한 MEDI2070을 사용한 치료에 반응하여 임상 효과의 증가된 가능성을 예측할 수 있음을 강하게 시사한다. 따라서, IL22 및/또는 LCN2 또는 임의의 다른 IL23 경로 분석물 (예를 들어, CCL20, IL17F, IL17A/F, IL23R, IL12B, IL6, IL21, TNF, CCR6, CCL22, IL1R1, IFN- γ , S100A12, DEFB-2, DEFB-4, IL1, SERPINB3, PI3/엘라핀, LL37, ROR γ , ROR γ T, IL26, S100A7, DEFB103B, 또는 GM-CSF를 포함하는)의 혈청 기준선 수준이 증가된 IL23 측 활성을 반영하는 정도로, 증가된 IL23 경로 활성(하나 이상의 IL23 경로 바이오마커를 측정함에 의한 결정시)을 갖는 것으로 결정된 환자는 IL23 길항제 (예를 들어, MEDI2070과 같은 항-IL23 항체 또는 이의 항원 결합 단편)를 사용한 치료로부터 이점을 얻을 가능성이 높을 수 있다.

[0459]

[0460]

본 발명이 특정 양태의 측면에서 기술되었으나, 변경 및 변형이 발생하리라는 점이 당해기술의 속련가에게 이해된다. 따라서, 청구항에서 나타난 바와 같은 제한만이 본 발명에 적용될 것이다.

[0461]

본 발명의 폭과 범위는 임의의 상술된 예시적인 양태에 의해 제한되어서는 안 되며, 하기 청구범위 및 그것의 동등 범위에 따라서만 정의되어야 한다.

[0462]

특정 양태의 상기 설명은 타인이 본 발명의 일반적 개념으로부터 벗어남이 없이 과도한 실험 없이 당업자의 지식을 적용함으로써 그러한 특정 양태의 다양한 응용을 위해 쉽게 수정 및/또는 적용할 수 있도록 그렇게 본 발명의 일반적 본성을 충분히 드러낼 것이다. 따라서, 상기 채택 및 변형은 본원에 제공된 교시 및 가이드를 기준으로, 기재된 양태의 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서의 어법 또는 용어는 그 가르침 및 가이드에 비추어 당업자에 의해 해석되도록 여기에서의 어법 또는 용어는 제한이 아닌 설명의 목적을 위한 것임을 이해해야 한다.

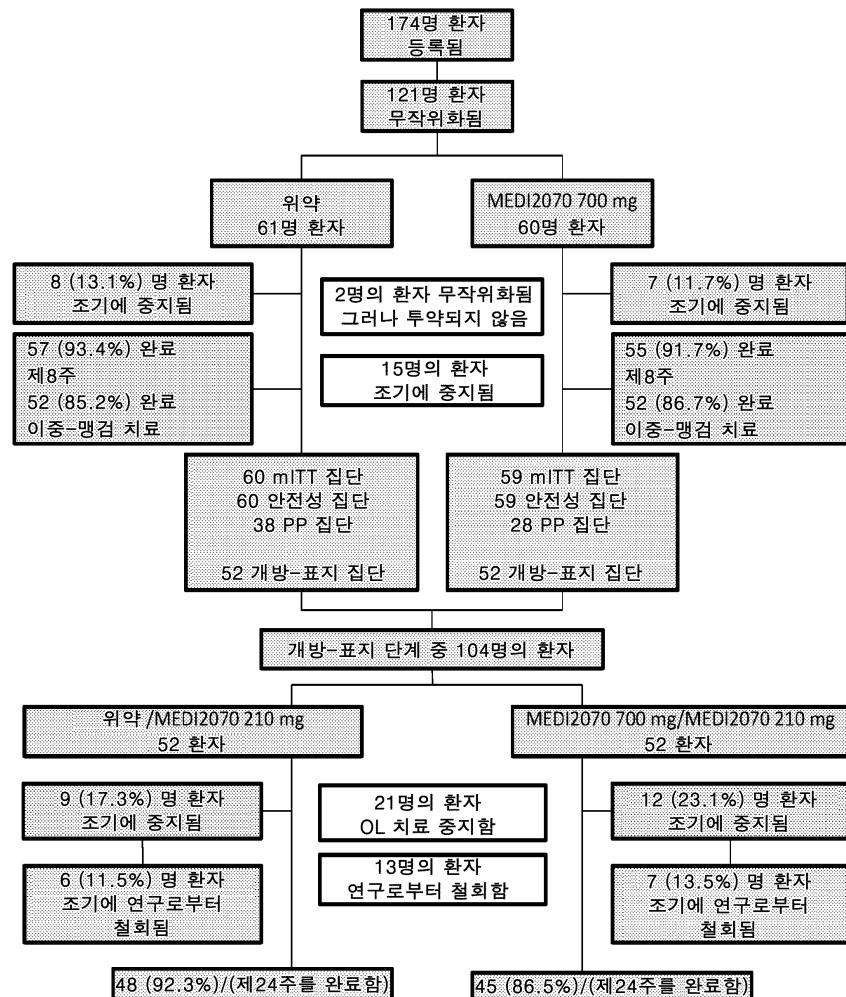
[0463]

본 출원은 2015년 9월 17일 목요일 출원된 미국 가출원 번호 62/220,062의 출원일의 우선권을 주장하고, 이의 개시는 본원에서 그 전체가 참조로 편입된다.

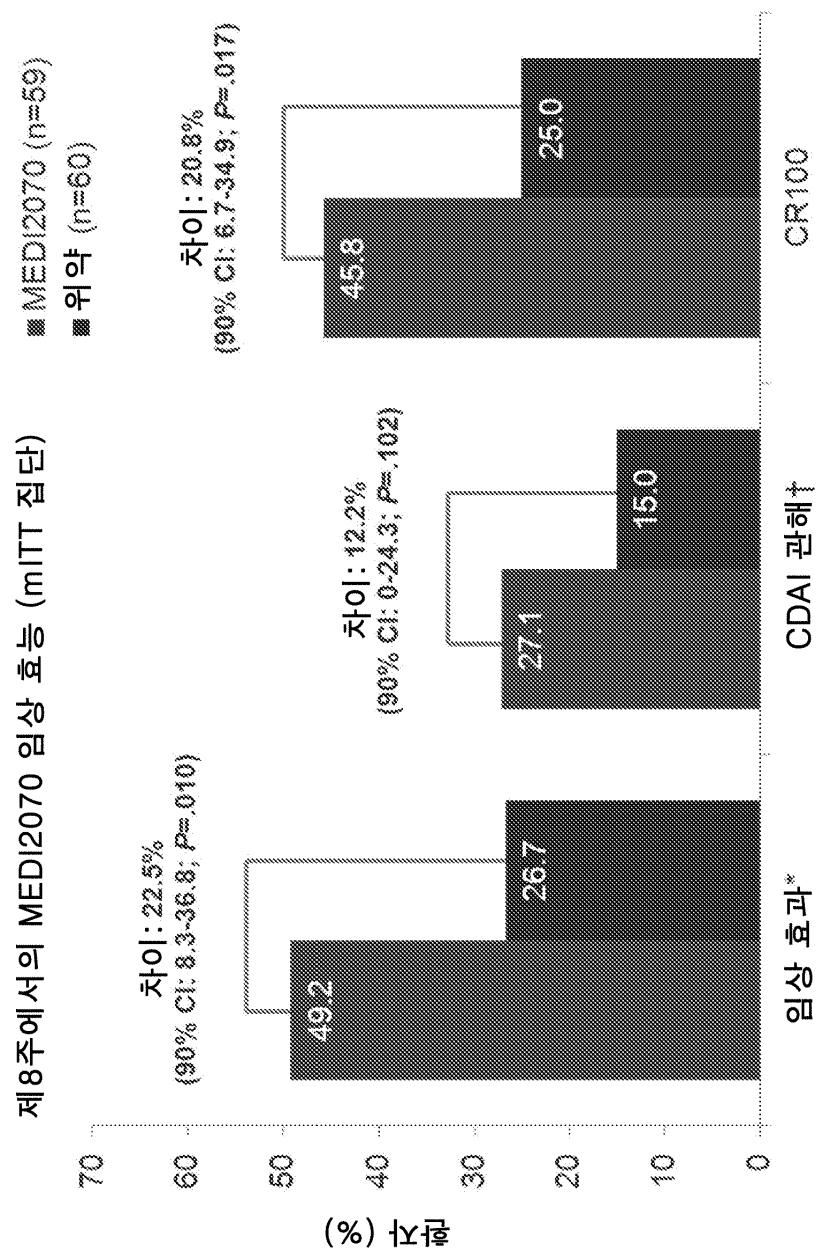
도면

도면1

대상체 성향



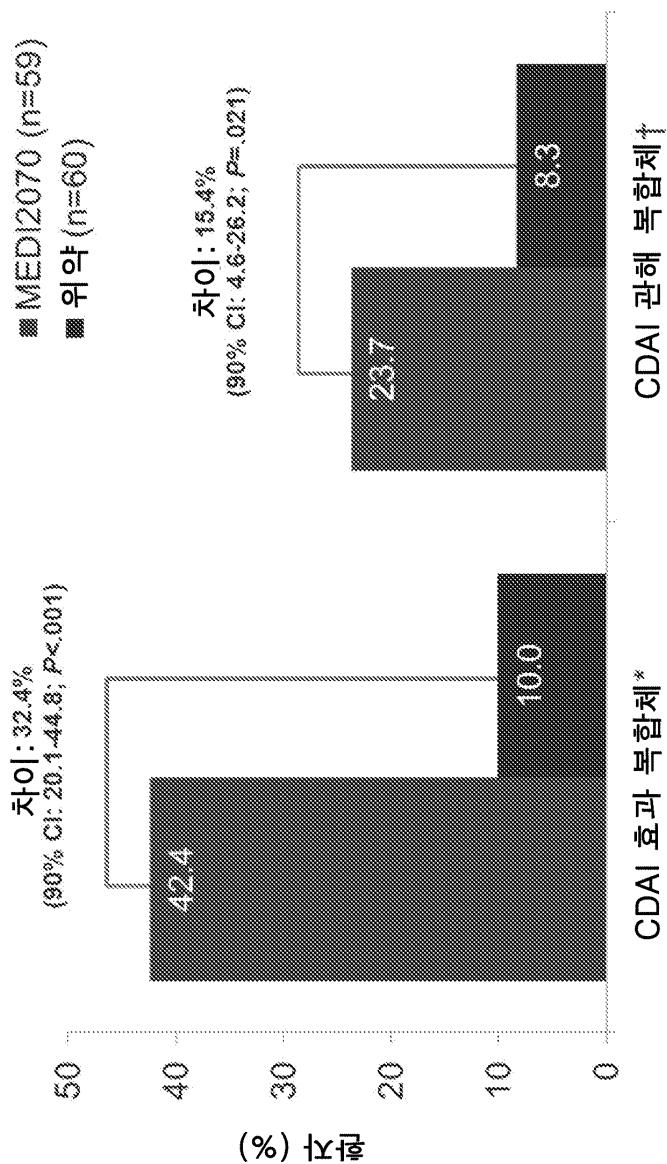
도면2a



* 적어도 100 포인트의 CDAI 스코어에서의 기준선으로부터의 감소, 또는 150 미만의 CDAI 스코어로서 정의됨.
† 150 미만의 CDAI 스코어로서 정의됨.

도면2b

제 8주에서의 MED12070 임상 효능 (mITT 집단)

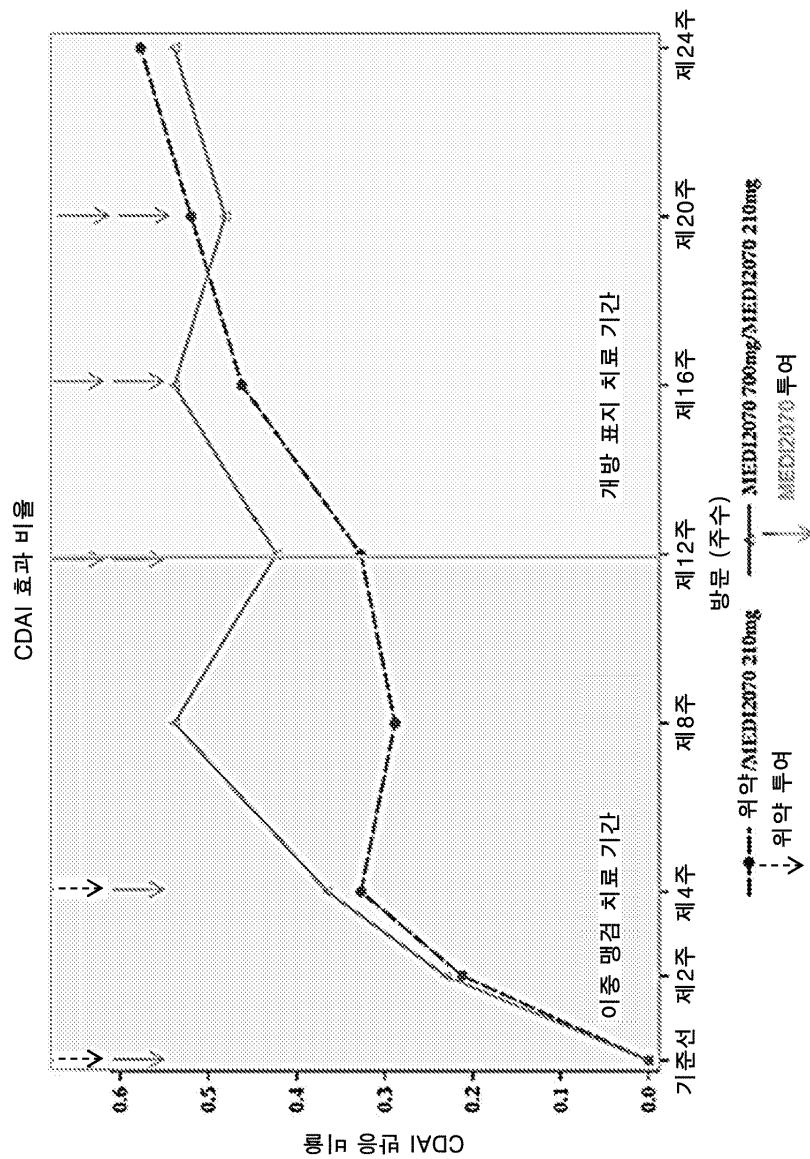


*기준선과 비교된, 배설물 칼프로텍틴 또는 C-반응성 단백질에서의 적어도 50%의 감소 및 CDAI 효과로서 정의됨.

†기준선과 비교된, 배설물 칼프로텍틴 또는 C-반응성 단백질에서의 적어도 50%의 감소 및 크론병 활성 지수 관해로서 정의됨.

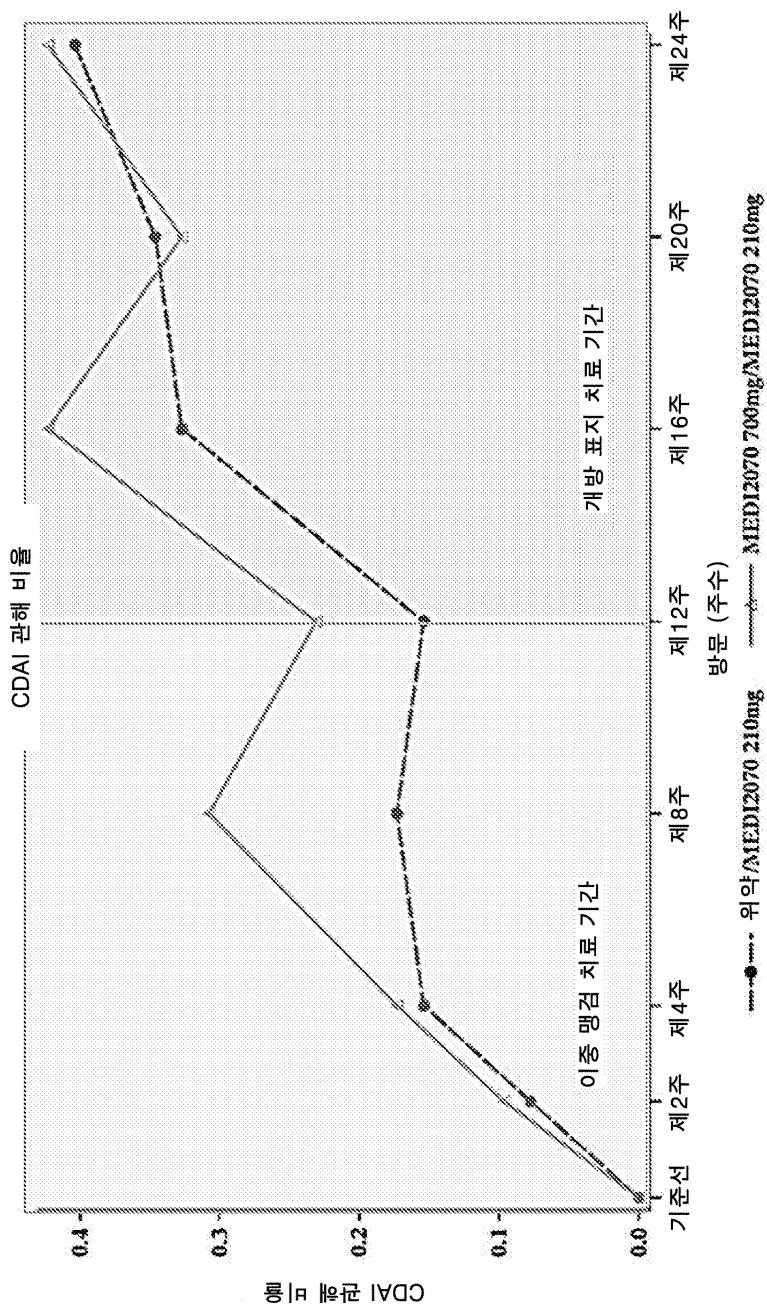
도면3a

경시적 임상 효능 (개방 표지 집단)



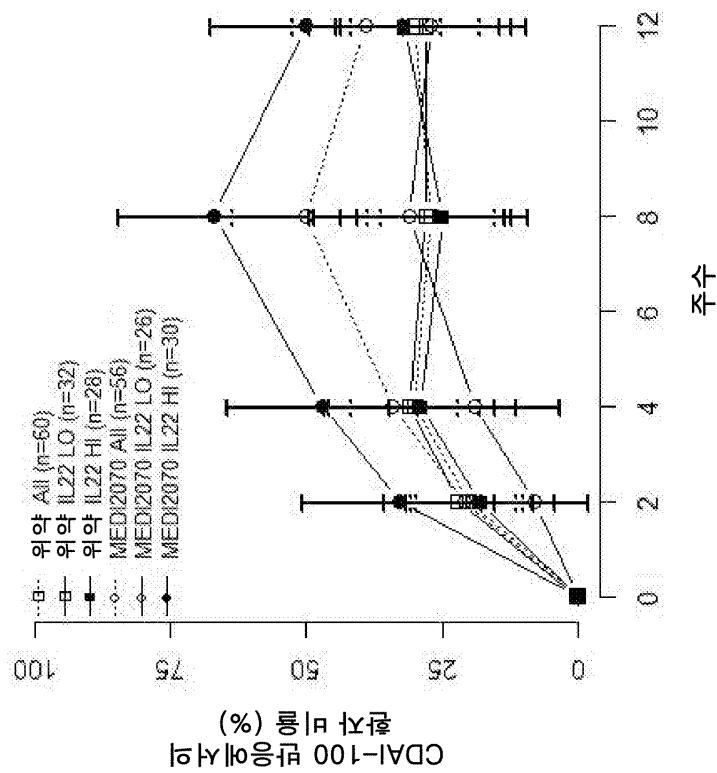
도면3b

경시적 임상 효능 (개방 표지 집단)

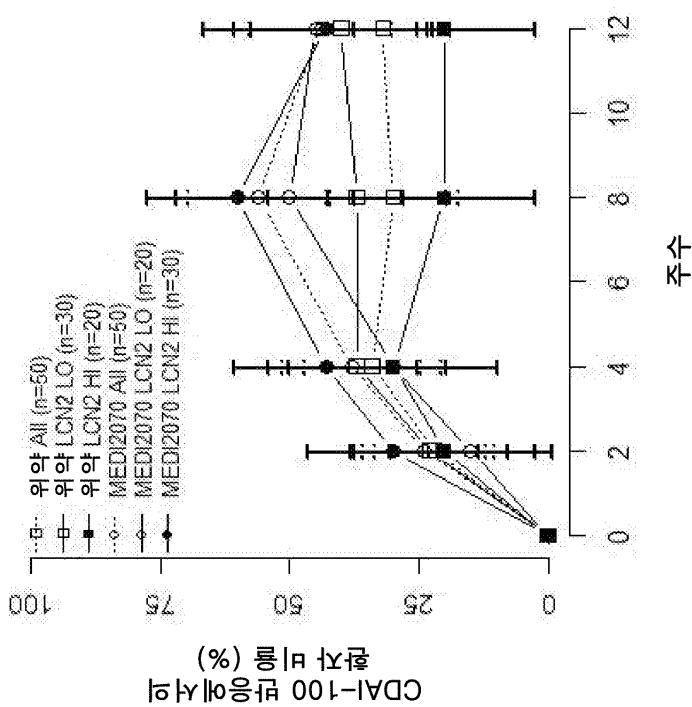


도면4

기준선 IL-22에 의한, 경시적인 CDAI-100 반응에서의 환자 비율 (%)



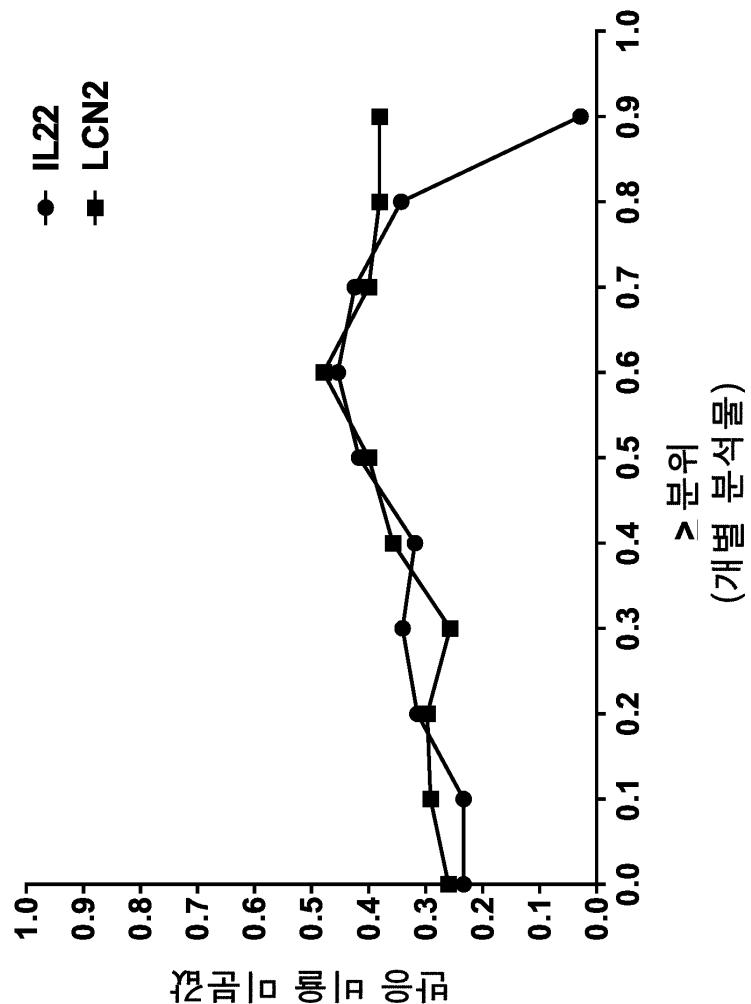
기준선 LCN2에 의한, 경시적인 CDAI-100 반응에서의 환자 비율 (%)



도면6a

기준선 IL22 및 LCN2 수준의 합수로서의, 제8주에서의 MED12070 및 위액으로
처리된 대상체 간의 (반응 비율 미분값) 100 초과(>)의 CDAI 스코어에서의 감소,
또는 150 미만(<)의 CDAI 스코어를 달성한 대상체의 % 차이

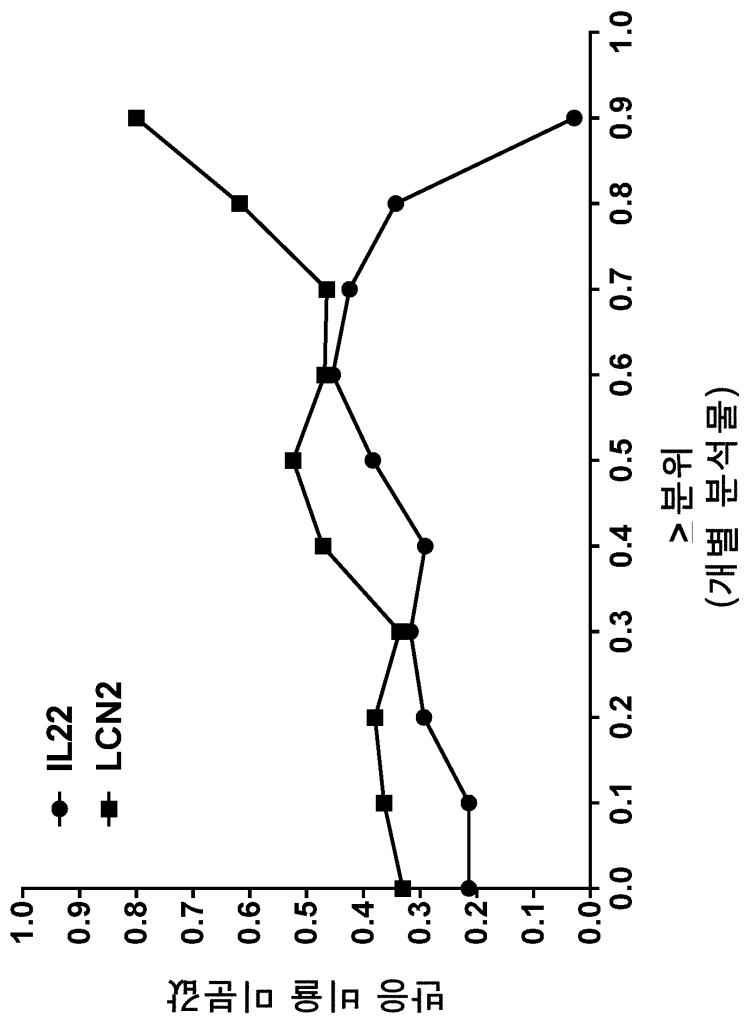
CDAIRES (제8주)



도면6b

기준선 IL22 및 LCN2 수준의 합수로서의, 제8주에서의 MEDI2070 및 위약으로
처리된 대상체 간의 (반응 비율 미분값) CDAI 스코어에서의
100 포인트 개선을 달성한 대상체의 % 차이

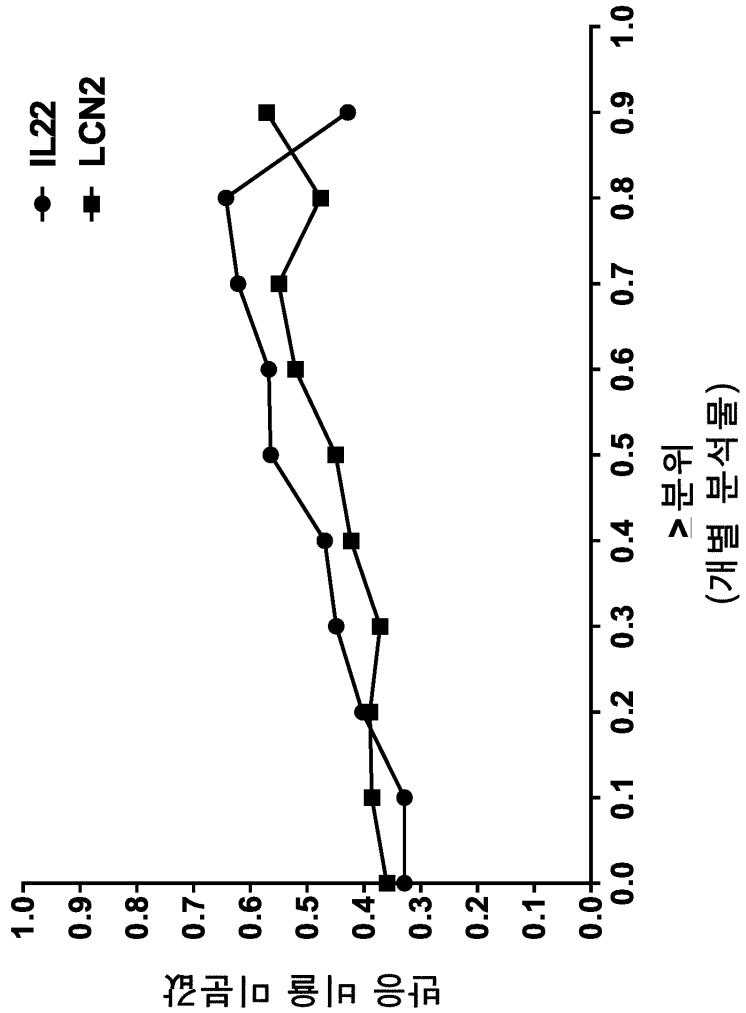
CDAI100I (제8주)



도면6c

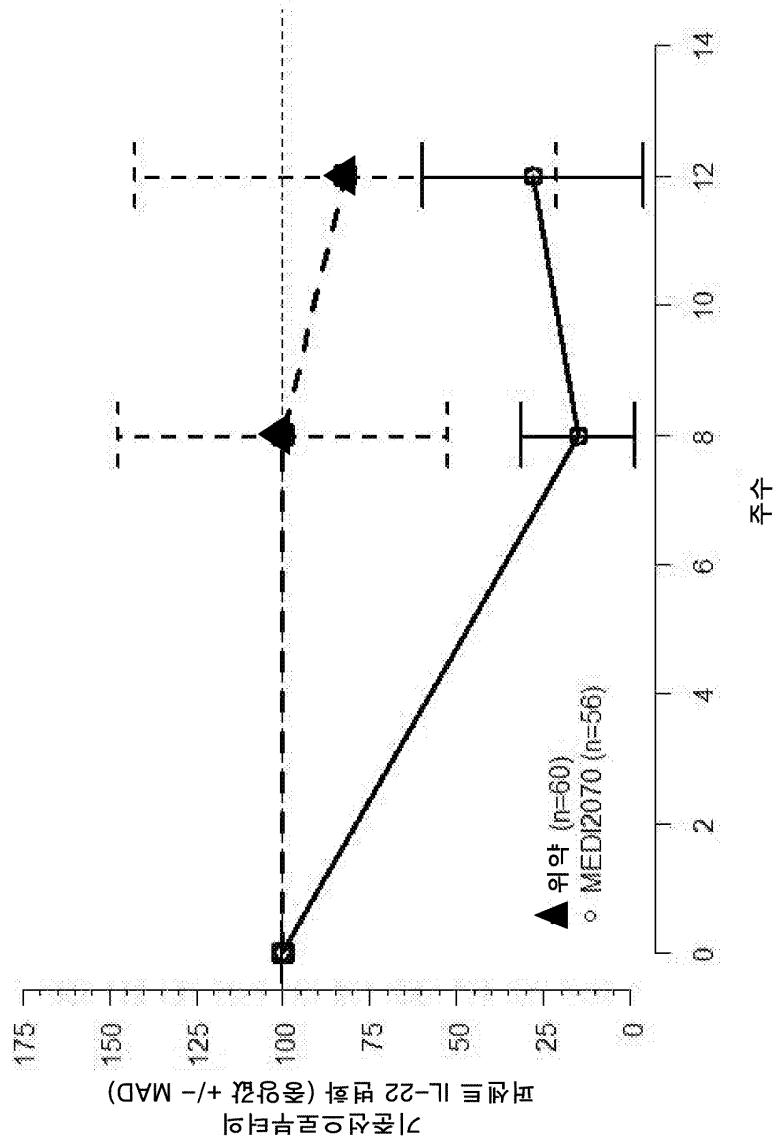
기준선 IL22 및 LCN2 수준의 합수로서의, 제8주에서의 MEDI2070 및 위약으로 처리된 대상체 간의 (반응 비율 미분값) FCP 또는 CRP에서의 50% 초과(>)를 달성하고, 또한 100 초과(>)의 CDAI 스코어에서의 감소, 또는 150 미만(<)의 CDAI 스코어를 달성한 대상체의 % 차이

CDAICRES1 (제8주)

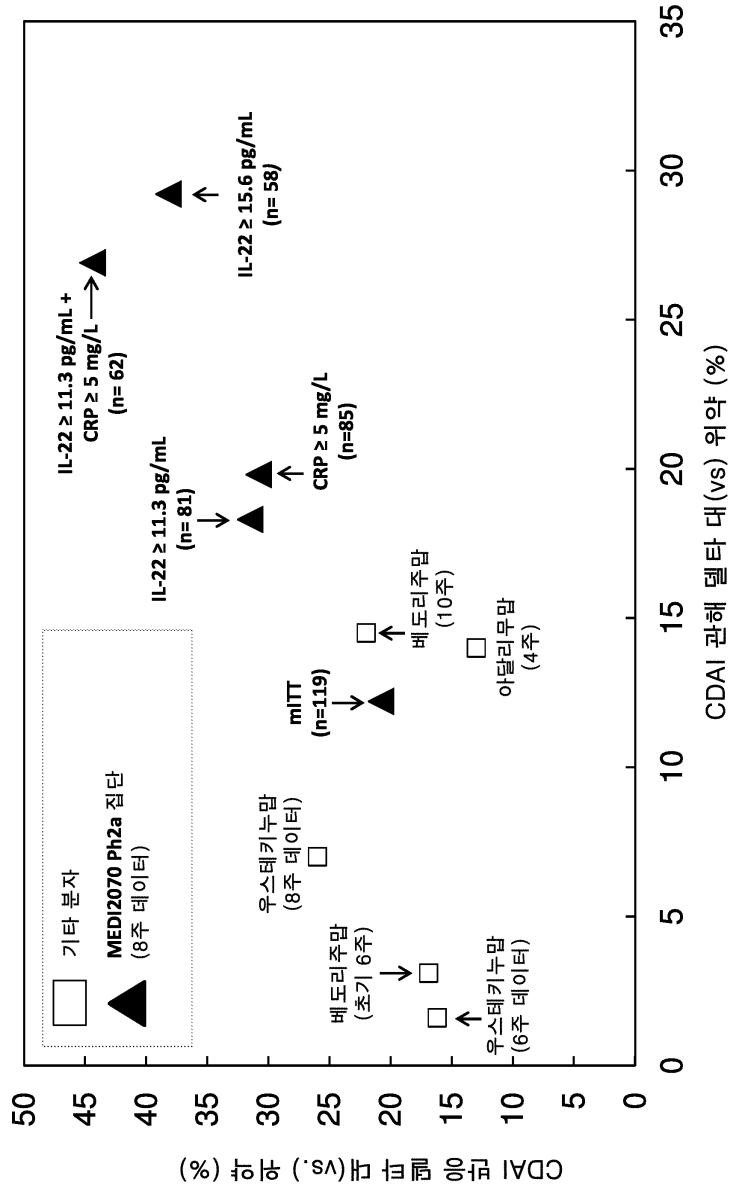


도면7

기준선으로부터의 퍼센트 IL-22 변화 중앙값



도면8



서 열 목록

- <110> AMGEN INC.
MEDIMMUNE, LLC
- <120> PREDICTION OF CLINICAL RESPONSE TO IL23-ANTAGONISTS USING IL23
PATHWAY BIOMARKERS
- <130> 32053/49653/PC
- <150> US 62/220,062
- <151> 2015-09-17
- <160> 50
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1

<211> 1147
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 1

cgaccagggtt ctctttcccc agtcaccagt tgctcgagtt agaattgtct gcaatggccg	60
ccctgcagaa atctgtgagc tcttcctta tggggacctt ggccaccagc tgcctccttc	120
tcttggccct ctgggtacag ggaggagcag ctgcgcccat cagctcccac tgcaggcttg	180

acaagtccaa ctccagcag ccctatatca ccaaccgcac ctcatgctg gctaaggagg	240
ctagcttggc tgataacaac acagacgttc gtctcattgg ggagaaactg ttccacggag	300
tcagtagatgag tgaggcgtgc tatctgatga agcagggtgct gaacttcacc cttgaagaag	360
tgctgttccc tcaatctgat aggttccagc cttatatgca ggaggtgggt cccttcctgg	420
ccaggctcag caacaggcta agcacatgtc atattgaagg tcatgacactg catatccaga	480
ggaatgtgca aaagctgaag gacacagtga aaaagcttgg agagagtgga gagatcaaag	540
caattggaga actggatttg ctgttatgt ctctgagaaa tgcctgcatt tgaccagagc	600

aaagctgaaa aatgaataac taacccctt tccctgtctaaataacaat tagatgccccc	660
aaagcgattt ttttaacca aaaggaagat gggaaagccaa actccatcat gatgggtgga	720
ttccaaatga acccctgcgt tagttacaaa ggaaaccaat gccactttt tttataagac	780
cagaaggttag actttctaag catagatatt tattgataac atttcattgt aactgggttt	840
ctatacacag aaaacaattt atttttaaa taattgtctt tttccataaa aaagattact	900
ttccattcct ttagggaaa aaacccctaa atagcttcat gttccataa tcagttacttt	960
atatttataa atgtattttt tattattata agactgcatt ttatttatcattttata	1020

atatggattt attatagaa acatcatcg atattgtac ttgagtgtaa ggctaatatt	1080
gatattttatg acaataatta tagagctata acatgtttat ttgacctcaa taaacacttg	1140
gatatcc	1147

<210> 2
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

Met Ala Ala Leu Gln Lys Ser Val Ser Ser Phe Leu Met Gly Thr Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Ala Thr Ser Cys Leu Leu Leu Ala Leu Leu Val Gln Gly Gly Ala

20	25	30
Ala Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln		
35	40	45
Gln Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser		
50	55	60
Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe		
65	70	75
His Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu		
85	90	95
Asn Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln		
100	105	110
Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg		
115	120	125
Leu Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn		
130	135	140
Val Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu		
145	150	155
Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn		
165	170	175

Ala Cys Ile

<210>	3					
<211>	840					
<212>	DNA					
<213>	Homo sapiens					
<400>	3					
actcgccacc	tcctttcca	cccctgccag	gcccagcgc	caccacagcg	cctgcttct	60
cggccctgaa	atcatgcccc	taggtctct	gtggctggc	ctagccctgt	tggggctct	120
gcatgccag	gcccaggact	ccacctcaga	cctgatcca	gccccacctc	tgagcaaggt	180
ccctctgcag	cagaacttcc	aggacaacca	attccagggg	aagtggatg	tggtaggcct	240
ggcagggaat	gcaattctca	gagaagacaa	agacccgcaa	aagatgtatg	ccaccatcta	300

tgagctgaaa gaagacaaga gctacaatgt cacctccgtc ctgttttagga aaaagaagtg 360

tgactactgg atcaggactt ttgttccagg ttgccagccc ggcgagttca cgctggcaa 420

cattaaagagt taccctggat taacgagttt cctcgccgtt gtggtagca ccaactacaa 480

ccagcatgtc atgggtttct tcaagaaagt ttctcaaaac agggagttact tcaagatcac 540

cctctacggg agaaccagg agctgacttc ggaactaaag gagaacttca tccgcttc 600

caaatactctg gccctccctg aaaaccat cgtttccct gtcccaatcg accagtgtat 660

cgacggctga gtgcacaggt gcccagctt gcccacccag cccgaacacc attgagggag 720

ctgggagacc ctccccacag tgccacccat gcagctgctc cccagggcac cccgctgatg 780

gagccccacc ttgtctgcta aataaacatg tgccctcagg caaaaaaaaaaaaaaa 840

840

<210> 4

<211> 198

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

His Ala Gln Ala Gln Asp Ser Thr Ser Asp Leu Ile Pro Ala Pro Pro

20	25	30
----	----	----

Leu Ser Lys Val Pro Leu Gln Gln Asn Phe Gln Asp Asn Gln Phe Gln

35	40	45
----	----	----

Gly Lys Trp Tyr Val Val Gly Leu Ala Gly Asn Ala Ile Leu Arg Glu

50	55	60
----	----	----

Asp Lys Asp Pro Gln Lys Met Tyr Ala Thr Ile Tyr Glu Leu Lys Glu

65	70	75	80
----	----	----	----

Asp Lys Ser Tyr Asn Val Thr Ser Val Leu Phe Arg Lys Lys Cys

85	90	95
----	----	----

Asp Tyr Trp Ile Arg Thr Phe Val Pro Gly Cys Gln Pro Gly Glu Phe

100	105	110
-----	-----	-----

Thr Leu Gly Asn Ile Lys Ser Tyr Pro Gly Leu Thr Ser Tyr Leu Val

115	120	125
-----	-----	-----

Arg Val Val Ser Thr Asn Tyr Asn Gln His Ala Met Val Phe Phe Lys

130 135 140

Lys Val Ser Gln Asn Arg Glu Tyr Phe Lys Ile Thr Leu Tyr Gly Arg

145 150 155 160

Thr Lys Glu Leu Thr Ser Glu Leu Lys Glu Asn Phe Ile Arg Phe Ser

165 170 175

Lys Ser Leu Gly Leu Pro Glu Asn His Ile Val Phe Pro Val Pro Ile

180 185 190

Asp Gln Cys Ile Asp Gly

195

<210> 5

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 6

<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 6

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ser Gly Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 7

<211> 2024

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

aaggcaagag atctaggact tctagccct gaactttcag ccgaatacat ctttccaaa 60

ggagtgaatt caggcccttg tatcaactggc agcaggacgt gaccatggag aagctgttgt 120

gtttcttggt ctgaccaggc ctctctcatg ctttggcca gacagacatg tcgaggaagg 180

ctttgtgtt tcccaaagag tcggatactt cctatgtatc cctcaaagca ccgttaacga 240

agcctctcaa agcttcaact gtgtgcctcc acttctacac ggaactgtcc tcgaccgtg 300

ggtagctat tttctcgat gccaccaaga gacaagacaa tgagattctc atatttgg 360

ctaaggatat aggatacagt tttacagtgg gtgggtctga aatattattc gaggttcctg 420

aagtccacagt agtccagta cacatttga caagctggta gtccgcctca gggatcgtgg 480

agttctgggt agatggaaag cccagggtga ggaagagctc gaagaaggaa tacactgtgg 540

gggcagaagc aagcatcatc ttggggcagg agcaggattc cttcggtgg aactttaag	600
gaagccagtc cctgggtggaa gacattggaa atgtgaacat gtggacttt gtgcgtcac	660
cagatgagat taacaccatc tatcttggcg gcccttcag tcctaattgc ctgaactggc	720
ggcactgaa gtatgaagtca aaggcgaag tggcaccaa accccagctg tggccctgag	780
gcccagctgt gggcctgaa ggtacccc ggaaaaaac accgcatggg cccacgtct	840
ctgtctctgg tacctccgc tttttacac tgcatggtc ccacgtctc gtctctggc	900
ctttgttccc ctatatgcat tgcaggcctg ctccacccctc cttagcgccct gagaatggag	960
gtaaaagtgtc tggctggaa gctcgtaac tatgctggaa aacggtccaa aagaatcaga	1020
atttgaggta ttttttttcaatttttta caagtggac agatcttgaa gataattct	1080
tacccacat agatgagaaa actaacaccc agaaaggaga aatgatgtta taaaaaactc	1140
ataaggcaag agctgagaag gaagcgctga tcttctattt aattccccac ccatgacccc	1200
cagaaagcag gagggcattt cccacattca caggcattt cagtctcaga atcaggacac	1260
tggcaggtg tctgggggg gtccagagtgc tctatcatca tgtcatagaa ctgtggcc	1320
caggctctt gaaaatggaa gcccagcaat accacgcagt ccctccactt tctcaaagca	1380
cactggaaag gccattagaa ttggcccgac agacgcgatc tgctttttt ccagagcaaa	1440
atgaagcact aggtataat atgttggtaac tgccaagaac ttaaatgact ggtttttgtt	1500
tgcttcgttgcgtttaa ttttatggct cttctggaa actccccc tttccacac	1560
gaaccttggc gggctgtgaa ttcttcttc atccccatc tccaaatata cccaggccac	1620
aagagtggac gtgaaccaca ggggtcccg tcagaggagc ccatctccca tctccccc	1680
tccatctg gaggatagttt ggtatgttac gtgttcttag caggaccaac tacagtctt	1740
ccaaggattt agttatggac ttggggagtg agacatcttcc ttgtgtgtt atttccaagc	1800
tgagaggacg tgaacctggg accaccatgtt gccatcttgc tgccacatg gagagagact	1860
gtgaggacag aagccaaact ggaagtggag gagccaaagg attgacaaac aacagagcct	1920
tgaccacgtt ggttcttgc atcagcccttgc tctggaaatccatc gatctacacc tggactgccc	1980
aggctataaa gccaataaaag cccctgttta ctggaaaaaaa aaaa	2024
<210> 8	
<211> 224	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 8	

Met Glu Lys Leu Leu Cys Phe Leu Val Leu Thr Ser Leu Ser His Ala

1	5	10	15
Phe Gly Gln Thr Asp Met Ser Arg Lys Ala Phe Val Phe Pro Lys Glu			
20	25	30	
Ser Asp Thr Ser Tyr Val Ser Leu Lys Ala Pro Leu Thr Lys Pro Leu			
35	40	45	
Lys Ala Phe Thr Val Cys Leu His Phe Tyr Thr Glu Leu Ser Ser Thr			
50	55	60	
Arg Gly Tyr Ser Ile Phe Ser Tyr Ala Thr Lys Arg Gln Asp Asn Glu			
65	70	75	80
Ile Leu Ile Phe Trp Ser Lys Asp Ile Gly Tyr Ser Phe Thr Val Gly			
85	90	95	
Gly Ser Glu Ile Leu Phe Glu Val Pro Glu Val Thr Val Ala Pro Val			
100	105	110	
His Ile Cys Thr Ser Trp Glu Ser Ala Ser Gly Ile Val Glu Phe Trp			
115	120	125	
Val Asp Gly Lys Pro Arg Val Arg Lys Ser Leu Lys Lys Gly Tyr Thr			
130	135	140	
Val Gly Ala Glu Ala Ser Ile Ile Leu Gly Gln Glu Gln Asp Ser Phe			
145	150	155	160
Gly Gly Asn Phe Glu Gly Ser Gln Ser Leu Val Gly Asp Ile Gly Asn			
165	170	175	
Val Asn Met Trp Asp Phe Val Leu Ser Pro Asp Glu Ile Asn Thr Ile			
180	185	190	
Tyr Leu Gly Gly Pro Phe Ser Pro Asn Val Leu Asn Trp Arg Ala Leu			
195	200	205	
Lys Tyr Glu Val Gln Gly Glu Val Phe Thr Lys Pro Gln Leu Trp Pro			
210	215	220	

<210> 9
<211> 428
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 9

atgtctttg tcagctgtct ttcaagaac ctgggggc aagtccgtgg gcatcatgtt	60
gaccgagctg gagaaggct tgaactctat catcgacgtc taccacaagt actccctgat	120
aaaggggaat ttccatgccg tctacaggga tgacctgaag aaattgctag agaccgagtg	180
tcctcagtat atcagaaaaa agggtgcaga cgtctggttc aaagagttgg atatcaacac	240
tgtatggtgca gttaacttcc aggagttcct cattctggtg ataaagatgg gcgtggcagc	300
ccacaaaaaaaaa agccatgaag aaagccacaa agatgtactg agttactggg cccagaggct	360

gggccccctgg acatgtacct gcagaataat aaagtcatca atacctcaaa aaaaaaaaaa	420
aaaaaaaaa	428

<210> 10

<211> 93

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Leu Thr Glu Leu Glu Lys Ala Leu Asn Ser Ile Ile Asp Val Tyr

1 5 10 15

His Lys Tyr Ser Leu Ile Lys Gly Asn Phe His Ala Val Tyr Arg Asp

20 25 30

Asp Leu Lys Lys Leu Leu Glu Thr Glu Cys Pro Gln Tyr Ile Arg Lys

35 40 45

Lys Gly Ala Asp Val Trp Phe Lys Glu Leu Asp Ile Asn Thr Asp Gly

50 55 60

Ala Val Asn Phe Gln Glu Phe Leu Ile Leu Val Ile Lys Met Gly Val

65 70 75 80

Ala Ala His Lys Lys Ser His Glu Glu Ser His Lys Glu

85 90

<210> 11

<211> 586

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

aaacactctg tgtggctct cggcttgac agagtgcac agcatgactt gcaaatgtc 60

gcagctggaa cgcaacatag agaccatcat caacacccac caccaatact ctgtgaagct 120

ggggcaccca gacaccctga accaggggaa attcaaagag ctggtgcgaa aagatctgca 180
 aaatttctc aagaaggaga ataagaatga aaaggctata gaacacatca tggaggacct 240
 ggacacaat gcagacaagc agctgagctt cgaggagtcc atcatgctga tggcgaggct 300
 aacctggcc tcccacgaga agatgcacga gggtagcggag gccctggcc accaccataa 360
 gccaggcctc ggggagggca cccccctaaga ccacagtggc caagatcaca gtggccacgg 420
 ccacggccac agtcatggtg gccacggcca cagccactaa tcaggaggcc aggccaccc 480

gcctctaccc aaccagggcc ccggggcctg ttatgtcaaa ctgtcttggc tgtgggcta 540
 ggggctgggg ccaaataaag tcttttcctc caagtcaaaa aaaaaa 586

<210> 12

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Thr Cys Lys Met Ser Gln Leu Glu Arg Asn Ile Glu Thr Ile Ile

1 5 10 15

Asn Thr Phe His Gln Tyr Ser Val Lys Leu Gly His Pro Asp Thr Leu

20 25 30

Asn Gln Gly Glu Phe Lys Glu Leu Val Arg Lys Asp Leu Gln Asn Phe

35 40 45

Leu Lys Lys Glu Asn Lys Asn Glu Lys Val Ile Glu His Ile Met Glu

50 55 60

Asp Leu Asp Thr Asn Ala Asp Lys Gln Leu Ser Phe Glu Glu Phe Ile

65 70 75 80

Met Leu Met Ala Arg Leu Thr Trp Ala Ser His Glu Lys Met His Glu

85 90 95

Gly Asp Glu Gly Pro Gly His His Lys Pro Gly Leu Gly Glu Gly

100 105 110

Thr Pro

<210> 13

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr

1 5 10 15

Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln

20 25 30

Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His

35 40 45

Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr

50 55 60

Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln

65 70 75 80

Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly

85 90 95

Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu

100 105 110

Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu

115 120 125

Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr

130 135 140

Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu

145 150 155 160

Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala

165 170 175

Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro

180 185

<210> 14

<211> 328

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu

1	5	10	15
Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val			
20	25	30	
Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu			
35	40	45	
Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln			
50	55	60	
Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys			
65	70	75	80
Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val			
85	90	95	
Leu Ser His Ser Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp			
100	105	110	
Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe			
115	120	125	
Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp			
130	135	140	
Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg			
145	150	155	160
Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser			
165	170	175	
Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu			
180	185	190	
Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile			
195	200	205	
Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr			
210	215	220	
Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn			
225	230	235	240
Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp			
245	250	255	
Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr			

260	265	270
Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg		
275	280	285
Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala		
290	295	300
Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Trp Ser		
305	310	315
Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser		
325		
<210> 15		
<211> 450		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 15		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp		
100	105	110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
115	120	125
130		
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu		
135	140	

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 16

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ser Gly Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 145 150 155 160
 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 165 170 175
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 195 200 205
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 17
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		240
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		320
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 18

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 19		
<211> 451		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 19		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
20	25	30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		

115	120	125
-----	-----	-----

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195	200	205
-----	-----	-----

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly
 225 230 235 240
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340	345	350
-----	-----	-----

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys

450
 <210> 20
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser
 20 25 30

Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
 85 90 95

Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 21

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Val Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355

360

365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370

375

380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405

410

415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420

425

430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435

440

445

Pro Gly Lys

450

<210> 22

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 23

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Val Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ile Gly Glu Pro Ile Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Arg Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Ala Ala

225

<210> 24

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 25

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 26

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr

85 90 95

His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 27

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ile Thr Tyr

20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Ala Asp Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
340	345	350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
400	405	410
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
415		
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210>	28	
<211>	214	
<212>	PRT	
<213>	Homo sapiens	
<400>	28	
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr		
20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Ile Pro Phe		
85	90	95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 29
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 29

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Phe Ile Thr Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Phe Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85	90	95	
Arg Thr Gly Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
100	105	110	
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu			
115	120	125	
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
130	135	140	
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
145	150	155	160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
165	170	175	
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
180	185	190	
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			
195	200	205	
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His			
210	215	220	
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
245	250	255	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
260	265	270	
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
290	295	300	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
325	330	335	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			

340	345	350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
405	410	415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445
<210>	30	
<211>	214	
<212>	PRT	
<213>	Homo sapiens	
<400>	30	
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asp Leu		
20	25	30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35	40	45
Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Ser Leu Pro Asn		
85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Asp Arg Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1	5	10
---	---	----

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Gly Ser Gly Asn Arg Pro Ser

1	5
---	---

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Trp Val

1	5	10
---	---	----

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Asp Gln Cys Ile Asp Gly

1	5
---	---

<210> 38

<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 38

Gly Asn Gly Gln Ser Gly

1	5		
<210>	39		
<211>	16		
<212>	PRT		
<213>	Homo sapiens		
<400>	39		

Tyr Ser Ile Phe Ser Tyr Ala Thr Lys Arg Gln Asp Asn Glu Ile Leu

1	5	10	15
<210>	40		
<211>	16		
<212>	PRT		
<213>	Homo sapiens		
<400>	40		

Thr Val Phe Ser Arg Met Pro Pro Arg Asp Lys Thr Met Arg Phe Phe

1	5	10	15
<210>	41		
<211>	14		
<212>	PRT		
<213>	Homo sapiens		
<400>	41		

Val Ala Ala His Lys Lys Ser His Glu Glu Ser His Lys Glu

1	5	10	
<210>	42		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>			
>	Homo sapiens		
<400>	42		

Trp Gln Pro Thr Lys Lys Ala Met Lys Lys Ala Thr Lys Ser Ser

1	5	10	15
<210>	43		
<211>	120		
<212>	PRT		
<213>	Homo sapiens		
<400>	43		

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1	5	10	15												
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly
20					25										30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35	40	45													
Trp	Ile	Gly	His	Ile	His	Tyr	Ser	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
50		55													60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Lys Asn Arg Gly Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
115			120				
<210>	44						
<211>	107						
<212>	PRT						
<213>	Homo sapiens						
<400>	44						

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Ser Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys

100 105

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 45

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

His Ile His Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Asn Arg Gly Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 48

Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr

1 5