(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0128021
(43) 공개일자 2021년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
*C07K 16/24* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 39/395* (2013.01)
*A61K 39/39558* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7032773(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년08월23일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7002089
원출원일자(국제) 2011년08월23일
심사청구일자 2020년02월20일
(85) 번역문제출일자 2021년10월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/048747
(87) 국제공개번호 WO 2012/027324
국제공개일자 2012년03월01일
(30) 우선권주장
61/376,097 2010년08월23일 미국(US)
*(뒷면에 계속)*

(71) 출원인
**얀센 바이오테크 인코포레이티드**
미국, 펜실베니아주 19044, 호샴, 릿지뷰 드라이브 800
(72) 발명자
**시마드, 존**
미국, 텍사스 78744, 오스틴, 수트 100, 빌딩 #4, 8201 이스트 리버사이드 드라이브
(74) 대리인
**특허법인한얼**

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **종양성 질병들에 대한 치료**

## (57) 요 약

IL-1α에 특이적으로 결합하는 mAb의 투여는 인간 피험체의 종양-관련 질병들을 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류
***C07K 16/245*** (2013.01)
*A61K 2039/505* (2013.01)
*C07K 2317/76* (2013.01)

(30) 우선권주장
61/406,759 2010년10월26일 미국(US)
61/411,183 2010년11월08일 미국(US)
61/480,635 2011년04월29일 미국(US)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

항-IL-1α 항체를 포함하는, 인간 대상체에서 종양성 질환(neoplastic disease)을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 항-IL-1α 항체가 적어도 $1\times10^{9}$ $M^{-1}$ 이상의 Ka로 인간 IL-1α에 결합하는 단일클론 항체(mAb)인, 약학적 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 종양성 질환이 EBV-관련 종양(EBV-associated neoplasm)인, 약학적 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서, EBV-관련 종양이 EBV-관련 코인두암인, 약학적 조성물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 약학적 조성물이 적어도 대상체에서 복수가 해소될 때까지 반복적으로 투여되는, 약학적 조성물.

### 청구항 5

제3항에 있어서, 약학적 조성물이 적어도 대상체에서 피로, 발열 및 발한이 개선될 때까지 반복적으로 투여되는, 약학적 조성물.

### 청구항 6

제2항에 있어서, EBV-관련 종양이 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma)인, 약학적 조성물.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 종양성 질환이 캐슬만병(Castleman's disease)인, 약학적 조성물.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 약학적 조성물이 적어도 대상체에서 피로, 부종 및 신경통이 개선될 때까지 반복적으로 투여되는, 약학적 조성물.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 종양성 질환이 비소세포 폐암(NSCLC)인, 약학적 조성물.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 종양성 질환이 대장암(colorectal cancer)인, 약학적 조성물.

### 청구항 11

제10항에 있어서, 약학적 조성물이 적어도 대상체에서 CEA 종양 마커 수준이 감소될 때까지 반복적으로 투여되는, 약학적 조성물.

### 청구항 12

제9항 또는 제10항에 있어서, 암이 전이성인, 약학적 조성물.

### 청구항 13

제9항 또는 제10항에 있어서, 암이 KRAS 돌연변이 양성인, 약학적 조성물.

**청구항 14**

제1항에 있어서, mAb가 IgG1인, 약학적 조성물.

**청구항 15**

제1항에 있어서, mAb가 MABp1의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는, 약학적 조성물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, mAb가 MABp1인, 약학적 조성물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 약학적 조성물이 정맥내 투여용인, 약학적 조성물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 약학적 조성물이 대상체의 체중 kg당 약 0.2 내지 20 mg의 투여량으로 항-IL-1α 항체를 투여하기 위한 것인, 약학적 조성물.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **관련된 출원들에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2010년 8월 23일에 출원된, 미국 가출원 제61/376,097호, 2010년 10월 26일에 출원된, 제61/406,759호, 2010년 11월 8일에 출원된, 제61/411,183호 및 2011년 4월 29일에 출원된, 제61/480,635호의 우선권을 주장하며, 이들 모두는 전부가 본원에 참조로 포함된다.

[0004] **연방 지원 연구에 대한 진술**

[0005] 해당 없음.

[0007] **기술분야**

[0008] 본 발명은, 일반적으로 의학, 종양학, 그리고 면역학 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 종양-관련 질병 및 기타 종양-관련 병태들을 치료하기 위해, 인터루킨(interleukin)-1α(IL-1α)에 특이적으로 결합하는 항체들(Ab들)의 이용에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0010] 많은 발전에도 불구하고, 암과 같은 종양-관련 질병들은 선진국에서 사망과 질이병률 주요 원인 중 하나로 남아 있다. 종양발생의 분자 메커니즘의 많은 부분들이 이제 밝혀졌지만, 가장 공격적인 종양의 표준 치료는, 수술 절제, 화학 요법, 그리고 방사선 치료가 지속되고 있다. 점점 더 성공적이긴 하지만, 이들 치료 각각은 여전히 많은 원치 않는 부작용을 초래하고 있다. 예를 들어, 수술법은 고통, 건강한 조직에 외상성 부상, 그리고 흉터를 남긴다. 방사선 치료와 화학 요법은 구역질, 면역 억제, 위궤양 형성 및 2차적으로 종양발생을 유발할 수 있다.

[0011] 지난 몇 년 동안, 암성 종양들을 치료하는데 항체들(Ab들)과 같은 생물학적 작용물질(agent)들을 사용하는 것에서 많은 진전이 이루어지고 있다. Ab들은 환자의 면역 반응을 활용하는 종양세포들의 특정 유형을 직접적으로 표적화함으로써, 종양을 죽일 수 있다. 또한, 그들은 세포 성장인자들을 표적화함으로써 종양세포들의 성장을 방해할 수 있다. 종래 화학 요법의 작용물질과 마찬가지로, 모든 항 종양 Ab들이 모든 유형의 종양들을 치료하는데 유용하지는 않으며, 많은 초기에 효과적이던 항체들이 나중에 효력을 잃게 된다. 따라서 새로운 항 종양

Ab들이 요구되고 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 종양성 질병들에 대한 치료를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0014] 본 발명에 따르면, IL-1α에 특이적으로 결합하는 mAb는 다양한 종양-관련 질병들을 치료하는데 유용하다는 발견에 기반을 두고 있다.

[0015] 따라서, 본 발명은, 인간에서 종양성 질환(예를 들어, KRAS 돌연변이를 갖는 대장암, 코인두암 또는 버킷 림프종과 같은 EBV-관련 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 캐슬맨병 같은 종양들과 관련된 비 암적 조건들) 치료를 위한 약물 및 방법을 특징으로 한다. 본 방법은, 피험체들에서 적어도 약 10 %(예를 들어, 최소한 8, 9, 10, 15, 17, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 %) 종양의 크기를 줄이거나 및/또는 종양과 관련된 병리 증상이 호전될 정도로 효과적인 양의 항-IL-1α Ab 와 약학적으로 허용되는 담체를 함유한 약학적 조성물을 피험체에 투여함으로써 수행될 수 있다.

[0016] 본 약물은 항-IL-1α Ab를 포함할 수 있다. 항-IL-1α Ab는 IgG1 같은 mAb가 될 수 있다. 항-IL-1α Ab는 MABp1로 표기되는 mAb 또는 MABp1의 하나 이상의 상보성 결정 영역들(CDR들)을 가진 mAb가 될 수 있다.

[0017] 약학 조성물은 피하, 정맥내, 근육내, 또는 직접 종양에 주사함으로써 피험체에 투여될 수 있다. 이러한 방법에서, 용량은 최소 0.25(예를 들어, 최소 0.2, 0.5, 0.75. 1, 2, 3, 4, 또는 5) mg/ml 일 수 있다.

[0018] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어는 본 발명이 속한 기술분야에서 일반적인 기술을 가진 자가 통상적으로 이해되는 것과 같은 의미를 가진다. 통상적으로 이해되는 생물학적 용어의 정의는 다음에서 찾을 수 있다: Rieger 등, Glossary of Genetics: Classical and Molecular, 5th edition, Springer-Verlag: New York, 1991; 및 Lewin, Genes V, Oxford University Press: New York, 1994. 의학 용어에 대한 통상적으로 이해되는 정의는 Stedman의 Medical Dictionary, 27판, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000에서 찾을 수 있다.

[0019] 본원에서 사용되는 바와 같이, 한 "Ab" 또는 "Ab"는 면역 글로불린(Ig)이며, 동일 또는 이질의 Ig들 용액이거나 또는 Ig들의 혼합물이다. "Ab"는 또한 Fab, Fab', 및 $F(ab')_2$ 조각들과 같은 Ig들의 조각들 및 가공된 버전들; 그리고, 이형 접합 Ab들인 scFv들 및 항원 특이성을 부여하는 Ig-유래 CDR들을 이용하는 유사 가공 분자들을 언급할 수도 있다. 한 "mAb" 또는 "mAb"는, 특정 항원의 특정 에피토프와 면역 반응할 수 있는 항원 결합 부위의 한 종만을 가진 Ab분자들의 집단 또는 한 클론 B 세포주에 의해 발현된 Ab를 의미한다. 한 "다클론성 Ab" 또는 "다클론성 Ab"는 이질적인 Ab들의 혼합물이다. 일반적으로, 한 다클론성 Ab는 무수히 많은 서로 다른 Ab 분자들을 가지는데, 이 분자들은, 항원의 한 다른 에피토프와 면역 반응하는 서로 다른 Ab들의 적어도 일부와 특정한 항원을 결합한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 다클론성 Ab는 두 개 이상의 mAb들의 혼합물일 수 있다.

[0020] Ab의 "항원 결합 부분"은 Ab의 Fab 부위의 가변 영역 내에 포함되어 있으며, Ab에 대해 항원 특이성을 부여하는 Ab의 부분이다(즉, 일반적으로 Ab의 중쇄와 경쇄의 CDR들에 의해 형성된 3차원의 주머니 형태). "Fab 부분" 또는 "Fab 영역"은, Ig의 항원 결합 부분을 포함하는, 파파인-소화된 Ig의 단백질 분해성 조각이다. "비-Fab 부분"은, Fab 부분 내에 있지 않은 Ab의 부분(예를 들어, "Fc 부분" 또는 "Fc 영역")이다. Ab의 "불변 영역"은, 가변 영역 밖에 있는 Ab의 부분이다. 일반적으로 Ab의 "효과기(effector) 부분"은 불변 영역 내에 포함되어 있는데, 이러한 효과기 부분은 면역반응을 용이하게 하는 다른 면역 시스템 구성 요소들과 결합하는 Ab의 부분이다. 따라서, 예를 들어, 보체 구성 요소 또는 Fc 수용체들(그것의 항원 결합 부분을 통한 것이 아님)과 결합하는 Ab상의 부위는 그 Ab의 효과기 부분이다.

[0021] Ab와 같은 단백질 분자를 언급할 때, "정제된"이란, 이러한 분자들을 자연스럽게 동반하는 구성 요소들로부터 분리됨을 의미한다. 일반적으로, (Ab 또는 단백질이 자연스럽게 연관되는) 비-Ab 단백질 또는 기타 자연-발생하는 유기 분자들이 없이, 중량 기준으로, 적어도 약 10%(예를 들어, 9%, 10%, 20%, 30% 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.9%, 100%)일 때, Ab 또는 단백질이 정제되었다고 한다. 순도는 어떤 적절한 방법으로도 측정될 수 있는데, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피, 폴리아크릴아마이드 젤 전기영동, 또는 HPLC 분석이 있다. 화학-합성된 단백질 또는 (자연적으로 만들어지는 세포 유형이 아닌) 세포 유형에서 만들어지는 기타

재조합 단백질은 "정제되었다"고 한다.

[0022] "결합", "결합들" 또는 "~와 반응"이라는 것은, 시료 내 한 분자가 특정한 두 번째 분자를 인식하고 부착하는 것이지, 시료 내 아무런 다른 분자들을 실질적으로 인식하고 부착하는 것이 아님을 의미한다. 일반적으로, 다른 분자와 "특이하게 결합하는" Ab는 언급한 다른 분자와 약 $10^{5}$, $10^{6}$, $10^{7}$, $10^{8}$, $10^{9}$, $10^{10}$, $10^{11}$, 또는 $10^{12}$ 리터/몰 농도 보다 큰 Kd를 가진다.

[0023] "치료상으로 효과적인 용량"은 치료된 동물이나 인간에서 의학적으로 바람직한 효과를 가져올 수 있는 양을 의미한다(예를 들어, 질병 또는 질병의 증상을 호전시키거나 예방).

[0024] 본원에서 설명된 것들과 유사하거나 균등한 방법들과 물질들은, 본 발명을 실행하거나 시험하는데 이용될 수 있지만, 적절한 방법들과 물질들은 아래에 설명되어 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물은 그 전체가 참조로서 포함되어 있다. 충돌할 경우에는, 정의들을 포함한 본 명세가 우선할(control) 것이다. 또한, 아래에서 언급되는 특정한 구현예는 단순히 예시적일 뿐이지 제한하려는 것은 아니다.

## *과제의 해결 수단*

[0026] 본 발명은 피험체에서 종양-관련 병태가 한가지 이상의 증상들을 호전시키기 위한 조성들과 방법들을 포함한다. 아래에 설명한 바람직한 구현예들은 이들 조성들과 방법들을 적응시킨 것을 설명한다. 그럼에도 불구하고, 이러한 구현예에 대한 설명에서, 본 발명의 다른 양태가 아래에 제공된 설명에 따라 이루어지고/이루어지거나 실행될 수 있다.

[0028] 일반 방법론

[0029] 기존의 면역 및 분자 생물학적인 기술들을 포함한 방법들이 본원에서 설명된다. 면역학적 방법들(예를 들어, 항원-Ab 복합물들의 검출과 위치 탐지 (localization)에 대한 분석들, 면역침전, 면역 블롯팅 및 기타)은 기술 분야에서 일반적으로 알려진 것들이며, Current Protocols in Immunology, Coligan 등, ed., John Wiley & Sons, New York 같은 방법론적인 논문에 설명되어 있다. 분자 생물학적인 기법들은 Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., vol. 1-3, Sambrook 등, ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001; 및 Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel 등, ed., Greene Publishing 및 Wiley-Interscience, New York 같은 논문에 상세히 설명되어 있다. Ab 방법들은 Handbook of Therapeutic Abs, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, 2007에 설명되어 있다. 의학적 치료에 대한 일반 방법들은 McPhee and Papadakis, Current Medical Diagnosis and Treatment 2010, 49th Edition, McGraw-Hill Medical, 2010; 과 Fauci 등, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, McGraw-Hill Professional, 2008에 설명되어 있다.

[0031] 종양과 관련된 질환에 대한 치료

[0032] 여기서 설명된 조성들과 방법들은, 피험체에서 종양과 관련된 질환에서 적어도 하나의 특질을 개선시킬 정도로 효과적인 항 IL-1α Ab의 양을 포함한 약학적 조성물을 피험체에 투여함으로써, 포유류 피험체에서 종양과 관련된 질환을 치료하는데 유용하다. 포유류 피험체는 인간, 개, 고양이, 말, 소, 양, 염소, 그리고 돼지를 포함하는, 종양과 관련된 질환을 앓고 있는 임의의 대상일 수 있다. 인간 피험체는 남성, 여성, 성인, 어린이, 노인(65세 이상 성인) 및 다른 질병을 가진 이들이 될 수 있다. 특히 바람직한 피험체는 화학 요법, 방사선 치료, 수술, 및/또는 생물학적 작용물질(agents)로 치료 후 질병이 진행되고 있는 자들이다. 항 IL-1α Ab 치료에 민감한 임의 유형의 종양과 관련된 질병이 표적이 될 수 있다. 항 IL-1α Ab 투여는 대장 종양류(예를 들어, KRAS 변이를 가진 대장암류), 코인두 암 또는 버킷 림프종과 같은 EBV-관련의 종양류, NSCLC, 및 캐슬만병 같은 혈액 세포 종양들을 치료하는데 특히 효과적일 것으로 생각된다. IL-1α 염증성 세포가 침투된 종양이나 IL-1α를 발현하는 종양을 가진 질병이 또한 표적이 될 수 있다. 개선될 수 있는 종양과 관련된 질병의 특별한 특성으로는, 종양 크기(예를 들어, T0, Tis, 또는 T1-4), 전이 상태(예를 들어, M0, M1), 관찰가능한 종양의 수, 절 전이(예를 들어, N0, N1-4, Nx), 등급(즉, 등급 1, 2, 3, 또는 4), 단계(예, 0, I, II, III, 또는 IV), 세포나 체액에

서 특정 마커의 존재 또는 농도(예를 들어, AFP, B2M, 베타-HCG, BTA, CA 15-3, CA 27.29, CA 125, CA 72.4, CA 19-9, 칼시토닌, CEA, 크로모그라닌 A, EGFR, 호르몬 수용체들, HER2, HCG, 면역 글로불린들, NSE, NMP22, PSA, PAP, PSMA, S-100, TA-90, 및 갑상샘글로불린), 및/또는 관련된 병태들(예를 들어, 복수 또는 부종) 또는 증상들(예를 들어, 악액질, 발열, 거식증, 또는 통증)들이 있다. 퍼센트로 측정할 수 있다면, 개선 정도(퍼센트 단위로 측정 가능한 경우에 한함)는, 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90% 가 될 수 있다(예를 들어, 종양의 부피 또는 선형 치수).

[0034] IL-1α를 표적으로 하는 항체들 및 기타 작용물질들

[0035] 피험체에서, IL-1α에 특이적으로 결합해서 종양과 관련된 질병의 특질을 감소시키는, 적절한 형태의 Ab 또는 기타 생물학적 작용물질(예를 들어, IL-1수용체 같은 IL-1α 결합성분을 포함한 융합 단백질)이 본 발명에서 이용될 수 있다. 예를 들어, 이용되는 항 IL-1α Ab는, mAb, 다클론성 Ab, mAb들의 혼합물 또는 Ab 조각 또는 scFv와 같은, 가공된 Ab-유사 분자가 될 수 있다. Ab의 Ka는 적어도 $1\times10^{9}$ $M^{-1}$ 이상(예를 들어, $9\times10^{10}$ $M^{-1}$, $8\times10^{10}$ $M^{-1}$, $7\times10^{10}$ $M^{-1}$, $6\times10^{10}$ $M^{-1}$, $5\times10^{10}$ $M^{-1}$, $4\times10^{10}$ $M^{-1}$, $3\times10^{10}$ $M^{-1}$, $2\times10^{10}$ $M^{-1}$, 또는 $1\times10^{10}$ $M^{-1}$ 초과)이 바람직하다. 바람직한 구현예로는, 본 발명은, (i) 인간 IL-1α에 매우 높은 결합 친화도(예를 들면, 적어도 나노몰 또는 피코몰)를 보이는 항원-결합 가변 영역과 (ii) 불변 영역을 포함하는 완전한 인간 mAb을 이용한다. 비록 IgM, IgA, 또는 IgE 같은 다른 이소타이프(isotype)나 IgG2, IgG3, 또는 IgG4 같은 하위 군(subclass)이 될 수도 있지만, 바람직하게는 인간 Ab는 IgG1이다. 특히 유용한 mAb 중 한 예는, 2009년 6월 1일에 출원된, 미국 특허 출원 번호 제12/455,458호에서 설명된 MABp1, IL-1α-특이 IgG1 mAb 이다. 기타 유용한 mAb로는, MABp1의 적어도 하나 그러나 바람직하게는 모든 CDR들을 포함하는 것이다.

[0036] 인체에서는, 인간 IL-1α에 특이한 Ig를 발현하는 B 림프구가 자연스럽게 발생하기 때문에, mAb들을 증가시키기 위해 요즘 선호하는 방법은, 피험체에서 B 림프구를 먼저 분리하고 나서, 그것을 불멸화시켜, 세포 배양시 지속적으로 복제되도록 하는 것이다. 인간 IL-1α에 대해 특이한 Ig를 발현하는 자연적으로 발생하는 B 림프구가 수적으로 부족한 피험체에게는, 한 개 이상의 인간 IL-1α 항원들로 면역화(immunize)시켜, 그런 B 림프구의 수를 증가시킬 수 있다. 인간 mAb들은 인간의 Ab를 분비하는 세포(예를 들어, 인간 플라즈마 세포)를 불멸화시켜 제조할 수 있다. 미국 특허 번호 제4,634,664호를 참조.

[0037] 예시적인 방법으로, 한 명 이상(예를 들어, 5, 10, 25, 50, 100, 1000, 또는 이상)의 인간 피험체에 대해, 그들의 혈액에 그런 인간 IL-1α에 특이한 Ab가 존재하는 지 조사되었다. 그리고 나서, 바람직한 Ab를 발현하는 피험체들은 B 림프구 제공자로 활용될 수 있다. 하나의 가능한 방법으로, 인간 IL-1α에 특이한 Ab를 발현하는 B 림프구를 가진 인간 제공자로부터 말초혈액을 얻는 것이다. 그리고 나서, 예를 들어, 세포 정렬(sorting)(예를 들어, 형광 활성화된 세포 정렬, "FACS"; 또는 자기성 비드를 이용한 세포 정렬)로 그런 B 림프구들을 혈액시료에서 분리하여, 인간 IL-1α에 특이한 Ig를 발현하는 B 림프구를 선별한다. 이후, 이들 세포들은 바이러스성 형질전환(예를 들어, EBV를 사용)을 하거나, 이미 알려진 기법에 따라 인간 골수종 같은 다른 불멸화 세포와 융합시켜 불멸화될 수 있다. 그런 다음, 인간 IL-1α에 특이한 Ig를 발현하는 이 인간 집단내의 B 림프구를 한계 희석 방법(예를 들어, 인간 IL-1α에 특이한 Ig에 양성인 세포들이 마이크로타이터 플레이트의 웰들에서 선별된 후 계대 배양하며, 원하는 클론 세포주(clonal line)이 분리될 수 있을 때까지 그 과정을 반복)으로 분리할 수 있다. 예를 들어, Goding, MAbs: Principles and Practice, PP. 59-103, Academic Press, 1986를 참조. 인간 IL-1α에 적어도 나노몰 또는 피코몰 정도 결합 친화도을 갖는 Ig를 발현하는 클론 세포주들이 바람직하다. 이들 클론 세포주들이 분비하는 MAb들은, 염 배제법(salt cut), 크기 배제, 이온 교환 분리 및 친화성 크로마토그래피 같은, 기존 Ig 정제 공정들을 이용해 세포 배양액이나 체액(예를 들어, 복수)로부터 정제될 수 있다.

[0038] mAb들을 직접 만들기 위해, 불멸화된 B 림프구가 시험관(in vitro) 배양에서 이용되기는 하지만, 어떤 경우에는, mAb들을 생산하기 위해서는 이종 발현 시스템들을 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 제11/754,899호에 설명된 방법들을 참조. 예를 들어, 인간 IL-1α에 특이한 mAb를 코딩하는 유전자들이 클론되고, 이종 숙주 세포(예를 들어, CHO 세포, COS 세포, 골수종 세포 및 대장균 세포)에서 발현시키기 위해, 발현 벡터(예를 들어, 플라스미드 기반의 발현 벡터)에 도입될 수 있다. Ig들은 H2L2 배열에서 중쇄(H)와 경쇄(L)를 포함하고 있기 때문에, 각각을 코딩하는 유전자들이 별도로 분리되어, 상이한 벡터들에서 발현될 수 있다.

[0039] 비록 피험체가 항-Ab 반응을 발달시킬 더 큰 가능성 때문에, 일반적으로 덜 선호하지만, 다른 동물 종들에서 유

래된 다른 부분들(예를 들어, 마우스 Ig의 가변 영역이 인간 Ig의 불변 영역에 융합)을 가진 항원 결합 분자인, 키메라성 mAb들(예를 들면, "인간화된"mAb들)이 본 발명에서 이용될 수 있다. 그런 키메라성 Ab들은 당해 분야에 알려진 방법들로 제조될 수 있으며, 예를 들어, Morrison 등, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 81:6851, 1984; Neuberger 등, Nature, 312:604, 1984; Takeda 등, Nature, 314:452, 1984를 참조. 마찬가지로, Ab들은 당해 분야에 알려진 방법들로 인간화(humanized)될 수 있다. 예를 들어, 원하는 결합 특이성을 가진 mAb들은, 여러 공급체들(vendors)에 의하거나, 미국 특허 번호 제5,693,762호; 제5,530,101호; 또는 제5,585,089호에서 설명되는 것처럼 인간화될 수 있다.

[0040] 본원에서 설명되는 mAb들은, VH와 VL 도메인 셔플링(domain shuffling)(Marks 등 Bio/Technology 10:779-783, 1992), 과변 영역들(HVR들) 및/또는 프레임워크 잔기(framework residues)에 대한 무작위 돌연변이(Barbas 등 Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813, 1994; Schier 등 Gene 169:147-155, 1995; Yelton 등 J. Immunol. 155:1994-2004, 1995; Jackson 등, J. Immunol. 154(7):3310-9, 1995; 그리고 Hawkins et al, J. Mol. Biol. 226:889-896, 1992)와 같은 알려진 방법들로 그들의 결합 특이성을 증가시키거나 바꾸기 위해 친화도가 증강되도록 할 수 있다. Ab를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열들에 적당한 변형을 가함으로써, Ab의 아미노산 서열 변이체들이 제조될 수 있다. 또한, 어떤 발현 시스템(예를 들어, 주어진 발현 시스템을 위해 인트론 제거 및/또는 코돈 최적화)에서 mAb의 생산을 증가시키기 위해 mAb들을 인코딩하는 핵산 서열에 대한 변형 (modification)들이 바뀔 수 있다(예를 들어, mAb의 아미노산 서열에 변경은 없음). 본원에서 설명되는 mAb들은, 또한 다른 단백질(예를 들어, 다른 mAb) 또는 비-단백질 분자와 결합시킴으로써 변형될 수 있다. 예를 들어, mAb는 폴리에틸렌 글리콜 또는 탄소 나노튜브 같은 수용성 폴리머에 결합될 수 있다(예를 들면, Kam 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605, 2005 참조). 미국 특허 출원 번호 제11/754,899호를 참조.

[0041] 바람직하게는, 인간 IL-1α에 특이한 높은 역가의 mAb가 부작용을 최소화해서 피험체에 투여될 수 있도록 하기 위해, 본 발명의 mAb 조성물들은, 순수 중량 기준으로, 적어도 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9 퍼센트 이상이다(모든 부형제는 제외). 본 발명의 mAb 조성물은, 단지 단일 유형의 mAb(즉, 단일클론성 B 림프구 세포주에서 생산된 하나)를 포함할 수 있으며, 또는 2개 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상)의 다른 종류의 mAb들로 이루어진 혼합물을 포함할 수 있다.

[0042] 기능을 수정하거나 향상시키기 위해, 인간 IL-1α mAb들은 세포독소 같은 다른 분자와 결합될 수 있다. 인간 IL-1α에 특이한 mAb는 IL-1α를 발현하는 세포들을 더 효과적으로 제거하기 위해 한 개 이상의 세포독소들과 결합시킬 수 있다. 본 발명에서 사용될 세포독소들은, 인간 IL-1α에 특이한 mAb에 결합될 수 있는 세포 독성 작용물질(예를 들어, 그 세포와 접촉 후에 세포를 죽일 수 분자)일 수 있다. 세포독소들의 예들로는, 제한없이, 방사성 핵종들(예를 들면, $^{35}S$, $^{14}C$, $^{32}P$, $^{125}I$, $^{131}I$, $^{90}Y$, $^{89}Zr$, $^{20}1Tl$, $^{186}Re$, $^{188}Re$, $^{57}Cu$, $^{213}Bi$, 및 $^{211}At$), 결합된 방사성 핵종들, 그리고 화학 요법 작용물질들을 포함한다. 세포독소들의 추가적인 예들로는, 대사 억제 물질들(예를 들면, 5-플루오로우리실(fluorouricil)(5-FU), 메토트렉세이트 (methotrexate)(MTX), 플루다라빈(fludarabine), 등), 미세 소관 억제 물질들(예를 들어, 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 콜히친(cholchicine), 탁세인류(taxanes)(예를 들면, 파클리탁셀(paclitaxel)과 도세탁셀(docetaxel), 등), 알킬화 작용물질들(예를 들어, 사이클로파스파미드(cyclophasphamide), 멜팔란(melphalan), 비스클로로에틸니트로소우레아(bischloroethylnitrosurea)(BCNU), 등), 백금성 작용물질(예를 들어, 시스플라틴(cisplatin)(또한 cDDP이라고 함), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), JM-216, CI-973, 등), 안트라사이클린계(anthracyclines)(예를 들면, 독소루비신(doxorubicin), 다우노루비신 (daunorubicin), 등), 항생제 작용물질들(예를 들면, 미토 마이신(mitomycin)-C), 국소 이성화 효소(topoisomerase) 억제제(예를 들면, 에토포사이드(etoposide), 테노포사이드(tenoposide), 그리고 캠토테신(camptothecins)), 또는 다른 세포 독성 작용물질, 예를 들면, 리신(ricin), 디프테리아 독소(diphtheria toxin)(DT), 수도모나스 외독소(pseudomonas exotoxin)(PE) A, PE40, 애브린(abrin), 사포린 (saporin), 미국자리공 바이러스성 단백질, 에티디움 브로마이드(ethidium bromide), 글루코 코르티코이드(glucocorticoid), 탄저균 독소(anthrax toxin) 및 기타 물질들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들면, 미국 특허 번호 제5,932,188호를 참조.

[0043] 위에서 언급한 IL-1α 특이적 Ab들을 본 발명상에서 이용하는 것이 바람직하지만, 일부의 경우에서는, 투여를 통해 종양과 관련된 질병 특징들이 개선되는 한은, IL-1α를 특이적으로 표적하는 다른 작용물질들이 이용될 수 있다. 이들 다른 작용물질들로는, IL-1α와 특이적으로 결합하는, 작은 유기 분자들, 앱타머들(aptamers), 펩티드 및 단백질을 포함한다(예를 들면, 아나킨라(anakinra) 또는 릴로나셉트(rilonacept)).

[0045] 약학 조성물들과 방법들

[0046] 항 IL-1α Ab 조성물은, 약학적으로 허용된 담체(예를 들어, 멸균 생리 식염수)에 포함되어 동물이나 인간에게 투여될 수 있으며, 이 담체는 표준 약학적 실행 및 투여 방식과 경로를 바탕으로 선택된다. 약학적으로 허용된 담체들 뿐만 아니라 약학적 제제들에 관한 목록이, 이 분야의 표준 교과서인 Remington's Pharmaceutical Sciences와 USP/NF에 나와 있다. 다른 물질들이 조성물들에 첨가될 수 있으며, 조성물들을 안정화 및/또는 보존하기 위해 및/또는 피험체에 그들의 투여를 용이하게 하기 위해, 다른 단계들이 추가될 수 있다.

[0047] 예를 들어, Ab 조성물은, 동결 건조될 수 있고(참조 Draber 등, J.Immunol. Methods. 181:37, 1995; 및 PCT/US90/01383); 나트륨과 염소 이온을 포함하는 용액에 용해될 수 있고; 알부민, 포도당, 말토오스, 수크로오스, 소르비톨, 폴리에틸렌 글리콜, 그리고 글리신 같은 하나 이상의 안정화제들을 포함한 용액에 용해될 수 있으며; 여과될 수 있고(예를 들어, 0.45 및/또는 0.2 미크론 필터를 사용); 베타-프로피오락톤(propiolactone)과 접촉될 수 있으며; 그리고/또는 살균제(예를 들어, 세제, 유기 용매 및 세제 및 유기 용매의 혼합물)를 포함하는 용액에 용해될 수 있다.

[0048] Ab 조성물은 적절한 기법으로 동물이나 인간에게 투여될 수 있다. 일반적으로, 그런 투여는 비경구적이다(예를 들면, 정맥내, 피하, 근육내 또는 복강내 도입). 조성물은 또한 예를 들어, 주사에 의해, 표적 위치(예를 들어, 종양내부)로 직접 투여될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 전달 또는 조성물이 함침된 장치를 통한 확산 같은, 다른 전달 방법들은 당해 분야에 알려 있다. 조성물은, 한 회 투여, 다중 주사, 또는 연속 주입(예를 들어, 정맥 주사 또는 복막 투석에 의해) 투여될 수 있다.

[0049] 치료상으로 효과적인 용량은, 치료된 동물이나 인간에서 의학적으로 바람직한 결과를 보일 수 있는 양이다. 항 IL-1α Ab 조성물의 유효량은, 위에서 설명한, 한가지 이상의 종양과 관련된 질병 특징들에서 개선이 측정될 정도로 환자에서 임상적인 효력을 보이는 용량이다. 의료 기술분야에서 잘 알려진 것처럼, 어떤 한 동물이나 인간에 대한 투여량은 많은 인자들(예컨대, 피험체의 크기, 체표 면적, 연령, 투여될 특정한 조성, 성별, 투여 시간 및 경로, 일반 건강 및 병용 투여될 다른 약물)에 의존한다. 용량의 범위는 체중 1kg 당 약 0.2에서 20(예를 들면, 0.15, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 50, 또는 100)mg이 바람직하다. 복용량은 반복적으로(예를 들면, 매시간, 매일, 주 2회 단위, 매주, 2주 단위, 3주 단위, 또는 매월) 주어질 수 있다.

## *발명의 효과*

[0051] 본 발명에 따른 IL-1α에 특이적으로 결합하는 mAb의 투여는 인간 피험체의 종양-관련 질병들을 치료하는데 유용하다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0053] **실시예**

[0054] **실시예 1: Xilonix™**

[0055] Xilonix™는 안정화된 등장 완충액(pH 6.4)에 들어있는 15 mg/ml MABp1의 살균 주입 가능한 액체 제제이다. 각 유형I 붕규산 유리 혈청 바이알 10 ml에 제제 5 ml가 포함되어 있으며, 20 mm 다이쿄 플루로텍(Daikyo Flurotec) 부틸 고무 마개와 제거할 수 있는 알루미늄 씰로 봉인되어 있다. 이 제품은, 5±3℃에 저장되며, 잠시 이동 시, 실온이 허용된다.

본 약물 제품의 정확한 조성은 다음과 같다:

| 약물 제품의 조성 (Xilonix™) | | | |
|---|---|---|---|
| 성분 | 등급 | 생산처 | 농도 |
| MABp1 Ab | GMP | XBiotech | 15 mg/mL |
| 제2인산 나트륨 | 공정서 수재 | JT Baker | 12 mg/mL |
| 구연산 모노수화물 | 공정서 수재 | JT Baker | 2 mg/mL |
| 트레할로스.2H20(고순도의 낮은 내독소) | 공정서 수재 | Ferro Pfanstiehl | 60 mg/mL |
| 폴리소르베이트 80 | 공정서 수재 | JT Baker | 0.2 mg/mL |
| pH 조절을 위한 인산 | 공정서 수재 | JT Baker | 0.04 mg/mL |
| 주입용 물 | 공정서 수재 | Microbix | 적량 |

[0056]

[0058] 투여 방법:

[0059] 적절한 주사기를 사용하여, 약물(mAb)이 들어 있는 바이알에서 계산된 용량을 취한다. 그런 다음, 정상 생리식염수(0.9% NaCl) 100 ml이 들어있는 작은 IV백에 약물을 주입한 후, 반전시키며 섞는다. 희석된 약물 제품은 투여 전에 3시간 동안 실온에 보관할 수 있으며, 1시간에 걸쳐 주입하는데, 피험체에 대해 주입반응의 징후를 모니터링한다. 주입 세트 내에 지체될 수 있는 내용물이 전달되도록 하기 위해, 정상 생리식염수의 주입은 최소 30 ml 정도를 유지한다.

[0061] **실시예 2: IL-1α-특이 MAb(Xilonix™)으로 대장암 치료**

[0062] 사람 피험체는 전이성 대장암(KRAS 돌연변이 양성) 진단을 받은 63세 여성이였다. Xilonix™로 치료를 하기 전에, 피험체는 우측 결장 반절제술을 받았으며, T3N1MX 단계로 보고되었다. 그녀는 이후 약 6개월 동안 총 12주기로 폴폭스 (FOLFOX)를 사용해 보조 항암 화학 요법을 받았다. 폴폭스 완료후 약 2달쯤에 PET CT 검사를 한 결과, 그녀의 골반에서 덩어리가 보였다. 피험체는 종양 때문에 명확히 폐쇄성 수신증이 생겨, 요관에 스텐트를 설치하기 위해 그 당시 입원했다. 그녀는 그후 짧게 폴피리(FOLFIRI)와 아바스틴(Avastin)으로 시작하였고 8주기로 치료를 받았다. 피험체는 이후 재단계 설정용 PET CT 검사를 받았는데, 골반에 질병을 확인하였으며, 전이성 질병과 일치하는 소형 폐 결절들이 또한 보였다. 흉부, 복부 및 골반에 대한 CT 검사에서 12cm 크기의 골반내 덩어리, 2cm 크기의 장막 내 덩어리, 요관 스텐트와 관련된 우측에서 수신증이 보였다. 그녀는 폴피리와 아바스틴을 추가로 2주기를 받았다. 이후 PET CT 검사는 양측 폐 결절들의 진행을 보였다. 피험체는 그리고 나서 이리노테칸(irinotecan)과 에비툭스(Erbitux®)(Cetuximab) 치료를 시작했다. 후속 PET CT 검사는 폐에서의 질병의 진행을 보여 주었다.

[0063] 피험체는 1 상 시험을 독실(Doxil®)(Doxorubicin Liposomal), 벨케이드 (Velcade®)(Bortezomib) 및 젬자(Gemzar®)(Gemcitabine)로 시작했지만, 불행하게도 첫번째 재단계 설정에서 질병의 진행이 보고되었다. 그녀는 또한 아자시티디논 (azacitydineon)과 결합한 옥살리플라틴(oxaliplatin)으로 또 다른 1 상 시험을 완료했으며, 질병 진행 전에 2주기를 완료했다. 이 최종 임상 1 상 시험에 그녀가 참여하도록 결론이 났으며, 피험체는 현 임상시험에 등록되었다.

[0064] 그녀는 첫 번째 용량 코호트(0.25 mg/ml)에 참여하고 프로토콜에 따라 5-21 일 주기를 완료하여, 매 21일 마다 총 5회의 MABp1(0.25 mg/kg)를 받았다. 피험체의 용량은 주기 6의 1일에는 0.75 mg/kg으로 증가되었다. 초기 PET CT 검사는 추적 중인 환자에서 종양의 직경들의 합이 약 17% 감소했음을 보였다. MABp1 의 추가 용량들 이후, 환자의 추적되는 종양의 직경들의 합이 30% 이상 감소됨을 보였다. 흉부 CT도 이전에 3.5 cm 로 측정되었던 기관 옆 림프절이 주기6 종료 시, 2.9 cm로 감소되었음을 보였다. 왼쪽 폐 전이는 2.2 cm에서 1.9 cm로, 왼쪽 직근의 이식물 (implant)은 3.2 cm에서 2.7 cm로 감소하였다. 기준치가 81인 CEA 종양 마커는 주기 3 종료 시 69.2로 줄었고, 주기 7의 1일에는 27.9가 되었다. 이 환자는 71주 이상 동안 치료를 계속해 오고 있으며, 질병

은 안정된 상태로 유지되고 있다.

[0066] **실시예 3: IL-1α-특이 MAb(Xilonix™)으로 코인두암 치료**

[0067] 피험체는 조직학적 하위 유형의 림프상피종(이전 용어) 또는 비-각질화 암종을 가진 EBV+(엡스타인-바 바이러스) 코인두 암종을 가진 47세의 중국계 남자였다. 피험체는 이전에 시스플라틴(cisplatin), 5-FU, 방사선 치료, 탁소티리(Taxotere®) (Docetaxel), 젬자(Gemzar®)(Gemcitabine), 젤로다(Xeloda®)(Capecitabine), 입양 EBV-지향성 T 세포의 전달, 그리고 사이메빈(Cymevene®)(Ganciclovir)를 젬자 (Gemzar®)(Gemcitabine)와 조합하여 치료를 받았다. 치료를 시작하기 전에, 환자는 피로, 발열과 발한을 보였고, 복수에 대해 자주 치료성 천자술을 받았다.

[0068] 피험체는 매 2주씩 0일에 1.25 mg/kg IV 상태로 MABp1 치료를 시작했다. 3일과 4일경에는, 피험체의 피로, 발열, 그리고 발한의 현저한 감소가 보였다. 복수도 또한 해결되었다. 복부 CT로 복부 검사를 했을 때, 암덩어리 중 하나에서 1일에 50.4mm에서 36일에 35.8mm로, 전이성 간 종양의 크기가 감소함(거의 30% 감소)을 보였다. 여러 다른 간 병변의 크기는 감소했고, 뼈 병변은 안정상태를 보였다.

[0070] **실시예 4: IL-1α-특이 MAb(Xilonix™)으로 캐슬만 증후군 치료**

[0071] 피험체는 캐슬만병(POEMS 증후군으로 알려진 변형)으로 고생하는 55세 여성이였다. 그녀의 증상은 피로, 부종과 신경 통증을 보였다. 리툭산(Rituxan®) (Rituximab)과 조사용 항 IL-6 요법을 이용한 이전 치료는 실패했다. 피험체는 매 21일 마다 총 4회의 MABp1(0.75 mg/kg) 주입이 이루어졌다. 피험체의 용량은 다음 주기에서 1.25 mg/kg 로 증가되었다.

[0072] 이 피험체는 2번의 재단계 설정(re-staging)을 통해 안정된 질병 상태를 가졌고, 4개월 이상에 걸쳐 처리되었다. 각각의 주입 후 약 2주 동안, 피로, 부종 및 신경 통증에 대한 그녀의 증상들은 뚜렷이 개선되었고, 다음 주사 때까지 점차적으로 재발하였다. 그녀의 RECIST 단계 설정(staging) 기준은, 첫 재단계 설정 때는 림프절의 크기가 2% 증가했지만, 두 번째 재단계 설정 때는 림프절의 크기가 4% 증가함을 보였다.

[0073] 7주기를 완료한 후, 피험체는 또 다른 실험적 치료를 시도해 보기 위해, 치료에 대한 동의를 철회했다. 8주 동안의 연구를 종료한 후, 피험체 내과의사는 "빠른 질병의 진행" 때문에 그녀가 MABp1를 이용한 치료의 재개를 허가받도록 요청했다. 재개 치료 때문에, 피험체의 질병은 안정 상태였고, 그녀는 58주 이상에 걸쳐 연구가 진행되고 있다.

[0075] **실시예 5: IL-1α-특이 MAb(Xilonix™)으로 NSCLC 치료**

[0076] 피험체는 미세 바늘 흡인으로 진단한 결과, 전이성 비소 세포 폐암의 병력을 가진 84세 여성이였다. 진단 후 3개월째에, 피험체는 타세바(Tarceva®)(Erlotinib)로 8개월 동안 치료를 진행했는데, 이 시점에 질병 진행이 보고되었다. 피험체는 이후 8개월 동안 알림타(Alimta®)(Permetrexed)를 11주기로 치료하였으며, 이 시점에 불확실한 병인에 의한 신부전이 발생으로 치료가 중단되었다. 여섯 달 후, 진행성 질병이 보고되었고, 환자는 다시 타세바(Tarceva®)(Erlotinib)로 3개월 동안 치료를 받았다. 그때, 그녀의 CAT 검사는 폐의 오른쪽 상단 엽 덩어리의 크기가 증가한, 더 진행된 질병, 전이들과 일치하는 폐 결절, 그리고 증가한 흉곽내 선증을 보였다.

[0077] 피험체는 이후 질로닉스(Xilonix™)를 사용하는 시험에 등록되었다. MABp1(3.75 mg/kg)가 9주기 동안 매 21일 마다 정맥주사로 주입되었다. 치료 후, 약 30주 동안, 안정된 병 상태가 보고되었고, 가장 최근 재단계 설정(restaging)에서, 우측 폐 병변이 공동(cavitating)의 상태임이 보였다.

[0079] **실시예 6: IL-1α-특이 MAb(Xilonix™)으로 비소 세포 폐암 치료**

[0080] 피험체는 0일에 폐에서 KRAS-양성 비소 세포(선암종) 암으로 진단된 52세 여성이였다. 14일에서 PET/CT 검사는 4 x 3.5 cm 크기의 좌측 상위 엽 덩어리를 보였는데, 폐와 힐라(hilar) 림프절, 우측 서혜 림프절, 우측 부신, 4번째 우측 갈비뼈, 엉치엉덩 관절로 전이된 질병 상태였다. 피험체는 검사 후, 몇 주에 걸쳐 카보플라틴(Carboplatin), 파클리탁셀(Paclitaxel)과 베바시주맙(Bevacizumab)로 치료를 시작했다. 피험체는 좋은 초기 반응을 보였으며, 첫 번째 치료 후 약 5개월에, 진행하기 전에 5주기를 마쳤다. 그 다음 6개월에 걸쳐, 피험체는 3주기의 도세탁셀(Docetaxel)과 한 주기의 카보플라틴(Carboplatin)와 페메트렉세드(Pemetrexed) 혼합 치료를 받았다. 이 치료에도 불구하고, 그녀는 계속 진행되었다.

[0081] 피험체는 이후 MABp1 치료를 시작했다. 단지 4일 후에, 피험체는 두통의 악화를 경험하기 시작했다. 이들은 초기에 축농증에 기인하지만, MRI는 뇌 전이를 보였다. 조사자는 이것들이 치료의 시작 전에 있었던 것으로 생각하지만, 피험체는 감마 나이프 방사선 치료를 받기 위해, 단지 한 용량의 MABp1 치료 후 연구를 멈췄다. 피험체는 초기 MABp1 치료 후, 20일 후속 추적 상태로 관찰되었고, 그녀의 증상들 중에서 흉통이 감소하는 주관적인 개선이 보고되었다. 이것 때문에, 조사자는 흉부 X-레이를 조사했는데, 이 조사는 단지 1회 치료 후에 "그녀의 폐 병변의 크기에서 분명한 감소"를 보였다. 중단이 문제화 됐고, 피험체는 치료를 재개하였다. 초기 MABp1 치료 후, 46일에, 피험체는 재단계 설정을 받았고, RECIST 기준에 의해 등급이 정해졌으며, 병변의 전체 직경의 합에서 6% 감소했다.

[0083] 다른 구현예들

[0084] 상세한 설명과 관련하여 본 발명을 기술하였지만, 상술한 설명은 발명을 예시하려는 것이며, 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니고, 발명의 범위는 첨부되는 청구항의 범위에 의하여 정의된다. 기타 다른 양태들, 장점들 및 변형들은 다음 청구항들의 범위 내에 있다.