



공개특허 10-2020-0019865

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0019865
(43) 공개일자 2020년02월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 31/282* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/245 (2013.01)
A61K 31/282 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7035726
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년12월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/053096
- (87) 국제공개번호 WO 2018/234879
국제공개일자 2018년12월27일
- (30) 우선권주장
62/523,458 2017년06월22일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
노파르티스 아계
스위스 4002 바젤
- (72) 발명자
리게로스-세일란, 모니카
미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내
페차바, 페트리스
미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상영

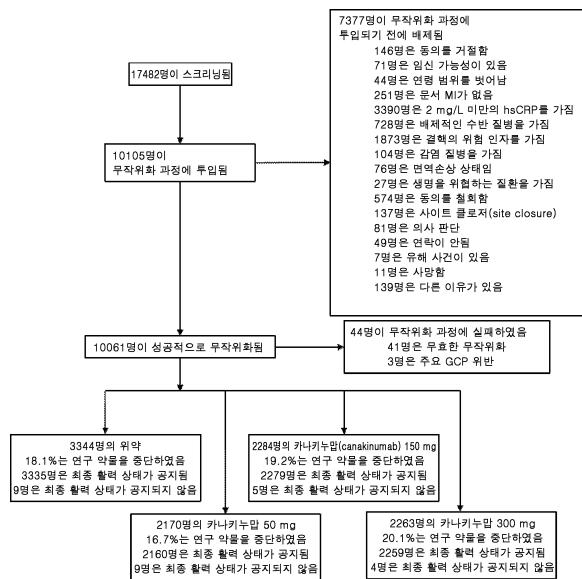
전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 암 치료에 사용하기 위한 IL-1베타 결합 항체

(57) 요약

적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방을 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 특히 카나키누맙(canakinumab) 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙(gevokizumab) 또는 이의 기능성 단편, 및 바이오마커의 용도.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 39/00114 (2018.08)*A61P 35/00* (2018.01)*A61K 2039/54* (2013.01)*A61K 2039/545* (2013.01)*A61K 2039/82* (2018.08)*A61K 2039/828* (2018.08)*A61K 2039/836* (2018.08)*A61K 2039/86* (2018.08)*A61K 2039/868* (2018.08)

(72) 발명자

투렌, 톰미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내**리드커, 폴**미국 02115 매사추세츠주 보스턴 프란시스 스트리
트 75 더 브리검 앤드 위민스 호스피탈 내**리비, 피터**미국 02115 매사추세츠주 보스턴 프란시스 스트리
트 75 더 브리검 앤드 위민스 호스피탈 내**오프웰, 폐넬로페**영국 에스10 2알엑스 세필드 사우스 요크셔어 비치
힐 로드 더 메디컬 스쿨 내**라우, 이 양**미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내**더간, 마가렛**미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내

(30) 우선권주장

62/529,515 2017년07월07일 미국(US)

62/550,307 2017년08월25일 미국(US)

62/550,325 2017년08월25일 미국(US)

62/596,054 2017년12월07일 미국(US)

62/649,631 2018년03월29일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편으로서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 이를 필요로 하는 환자에게 사용하기 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편.

청구항 2

IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편으로서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에서 이를 필요로 하는 환자에게 사용하기 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암(CRC), 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 전립선암, 두경부암, 방광암, 간세포암종(HCC), 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 췌장암, 신경내분비암, 다발성 골수종, 급성 골수구성 백혈병(AML) 및 담관암으로 구성된 목록으로부터 선택되는, 용도.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 췌장암으로 구성된 목록으로부터 선택되는, 용도.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 결장직장암(CRC)인, 용도.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 신세포암종(RCC)인, 용도.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 유방암인, 용도.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 폐암, 바람직하게는 비-소세포폐암(NSCLC)인, 용도.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 전에 약 2 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 갖는, 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 전에 4 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 갖는, 용도.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 전에 10 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 갖는, 용도.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준은 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 후 적어도 약 3개월째에 평가 시 약 3.5 mg/L 미만까지 감소되는, 용도.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준은 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 후 적어도 약 3개월째에 평가 시 약 2.3 mg/L 미만, 바람직하게는 약 2 mg/L 미만, 바람직하게는 약 1.8 mg/L 미만까지 감소되는, 용도.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준은 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 후 적어도 약 3개월째에 평가 시 기준선과 비교하여 적어도 20%만큼 감소되는, 용도.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 인터루킨-6(IL-6) 수준은 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 후 적어도 약 3개월째에 평가 시 기준선과 비교하여 적어도 20%만큼 감소되는, 용도.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 1회 치료 당 약 90 mg 내지 약 450 mg 용량의 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 용도.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용도는 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 2주, 3주 또는 4주마다(매달) 투여하는 단계를 포함하는, 용도.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제2 투여는 제1 투여로부터 최대 2주, 바람직하게는 2주 이격되어 있는, 용도.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 카나키누맙(canakinumab)인, 용도.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 1회 치료 당 약 200 mg 내지 약 450 mg의 카나키누맙을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 용도.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 1회 치료 당 적어도 150 mg의 카나키누맙을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 용도.

청구항 22

제19항 또는 제21항에 있어서, 약 200 mg의 카나키누맙을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 용도.

청구항 23

제16항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 카나키누맙은 3주마다 투여되는, 용도.

청구항 24

제16항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 카나키누맙은 4주마다(매달) 투여되는, 용도.

청구항 25

제16항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 카나키누맙은 피하로 투여되는, 용도.

청구항 26

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 카나키누맙은 사전충전형 주사기에 함유된 액체 형태로 투여되거나 재구성을 위해 동결건조된 형태로서 투여되는, 용도.

청구항 27

적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암, 바람직하게는 폐암의 치료에서 카나키누맙을 필요로 하는 환자에게 사용하기 위한 카나키누맙으로서, 여기서, 상기 용도는 200 mg 용량의 카나키누맙을 3주마다 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 카나키누맙.

청구항 28

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 게보키주맙(gevokizumab)(XOMA-052)인, 용도.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 용도는 1회 치료 당 90 mg 내지 270 mg의 게보키주맙을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 용도.

청구항 30

제28항에 있어서, 약 90 mg 내지 약 120 mg의 게보키주맙을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 용도.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙은 3주마다 투여되는, 용도.

청구항 32

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙은 4주마다(매달) 투여되는, 용도.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙은 피하로 투여되는, 용도.

청구항 34

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙은 정맥내로 투여되는, 용도.

청구항 35

적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에서 게보키주맙을 필요로 하는 환자에게 사용하기 위한 게보키주맙으로서, 여기서, 상기 용도는 120 mg 용량의 게보키주맙을 4주마다(매달) 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는, 게보키주맙.

청구항 36

제35항에 있어서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 혀장암으로 구성된 목록으로부터 선택되는, 용도.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학

치료제와 조합되어 투여되고; 바람직하게는 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 카나키누맙 또는 제보키주맙인, 용도.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 상기 암에 대한 표준 치료제인, 용도.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 폐암, 특히 NSCLC에 대한 표준 치료제인, 용도.

청구항 40

제37항 내지 제39항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 백금계 화학치료법 또는 백금계 이중 화학치료법(PT-DC)인, 용도.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 티로신 키나제 저해제인, 용도.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제인, 용도.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 바람직하게는 니볼루맙(nivolumab), 펠브롤리주맙(pembrolizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 두르발루맙(durvalumab), 아벨루맙(avelumab) 및 스파르탈리주맙(spartalizumab)(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택되는 PD-1 또는 PD-L1 저해제인, 용도.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암이 수술적으로 제거된 후 대상체에서 상기 암의 재발(recurrence 또는 relapse)의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 45

제44항에 있어서, 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 폐암인, 용도.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 폐암, 특히 NSCLC의 제1선 치료로서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 폐암, 특히 NSCLC의 제2선 또는 제3선 치료로서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 48

제37항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 카나키누맙이고, 상기 환자는 흡연자인, 용도.

청구항 49

환자에서 폐암의 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편으로서, 여기서, 상기 환자는 2mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준을 갖는, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 hsCRP 수준은 4 mg/L 이상인, 용도.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편인, 용도.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여되는, 용도.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 결장직장암(CRC)에 대한 표준 치료제인, 용도.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 일반적인 세포독성제이고, 바람직하게는 상기 일반적인 세포독성제는 FOLFOX, FOLFIRI, 카페시타빈(capecitabine), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 이리노테칸(irinotecan) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin)으로 구성된 목록으로부터 선택되는, 용도.

청구항 55

제52항 또는 제53항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 VEGF 저해제이고, 바람직하게는 상기 VEGF 저해제는 베바시주맙(bevacizumab), 라무시루맙(ramucirumab) 및 지브-아플리베르셉트(ziv-aflibercept)로 구성된 목록으로부터 선택되는, 용도.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 FOLFIRI + 베바시주맙 또는 FOLFOX + 베바시주맙과 조합되어 투여되는, 용도.

청구항 57

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제인, 용도.

청구항 58

제52항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택되는 PD-1 또는 PD-L1 저해제인, 용도.

청구항 59

제52항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은, 결장직장암이 수술적으로 제거된 후 환자에서 상기 암의 재발의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 60

제52항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 결장직장암의 제1선 치료로서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 61

제52항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 결장직장암의 제2선 또는 제3선 치료로서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 62

제52항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 신세포암종(RCC)에 대한 표준 치료제인, 용도.

청구항 63

제52항 또는 제62항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 CTLA-4 체크포인트 저해제이고, 바람직하게는 상기 CTLA-4 체크포인트 저해제는 이필리무맙(ipilimumab)인, 용도.

청구항 64

제52항, 제62항 및 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 에베롤리무스인, 용도.

청구항 65

제52항 및 제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제인, 용도.

청구항 66

제52항 및 제62항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택되는 PD-1 또는 PD-L1 저해제인, 용도.

청구항 67

제52항 및 제62항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 체크포인트 저해제는 니볼루맙인, 용도.

청구항 68

제52항 및 제62항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙 + 이필리무맙인, 용도.

청구항 69

제52항 및 제62항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 카보잔티닙(cabozantinib)인, 용도.

청구항 70

제52항 및 제62항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은, 신세포암종(RCC)이 수술적으로 제거된 후 환자에서 상기 암의 재발의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 71

제52항 및 제62항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 신세포암종(RCC)의 제1선 치료에서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 72

제52항 및 제62항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 신세포암종(RCC)의 제2선 또는 제3선 치료에서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 73

제52항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 위암(식도암 포함)에 대한 표준 치료제인, 용도.

청구항 74

제52항 및 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 유사분열 저해제, 바람직하게는 탁산(taxane)이고, 바람직하게는 상기 탁산은 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)로부터 선택되는, 용도.

청구항 75

제52항, 제73항 및 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제이며, 상기 하나 이상의 화학치료제는 파클리탁셀 및 라무시루맙인, 용도.

청구항 76

제52항 및 제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제인, 용도.

청구항 77

제52항 및 제73항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택되는 PD-1 또는 PD-L1 저해제인, 용도.

청구항 78

제76항 및 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 체크포인트 저해제는 니볼루맙인, 용도.

청구항 79

제52항 및 제73항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙 및 이필리무맙인, 용도.

청구항 80

제52항 및 제73항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은, 상기 위암(식도암 포함)이 수술적으로 제거된 후 환자에서 재발의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 81

제52항 및 제73항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 위암(식도암 포함)의 제1선 치료로서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

청구항 82

제52항 및 제73항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 위암(식도암 포함)의 제2선 또는 제3선 치료로서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용되는, 용도.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 폐암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방을 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폐암은 세계적으로 남성과 여성 둘 모두에서 가장 보편적인 암 중 하나이다. 폐암은 2가지 유형: 소세포폐암(SCLC) 및 비-소세포폐암(NSCLC)으로 분류된다. 이러한 유형은 조직학적 및 세포학적 관찰에 기반하여 구별되며, NSCLC가 폐암 사례 중 대략 85%를 차지한다. 비-소세포폐암은 비제한적으로, 편평세포암종, 선암종, 세기관지폐포암종 및 대세포(미분화) 암종을 포함하는 하위유형으로 더 분류된다. 여러 가지 치료 옵션에도 불구하고, 5년 생존율은 10% 내지 17%에 불과하다. 따라서, 폐암에 대한 새로운 치료 옵션을 개발할 지속적인 필요성이 남아 있다.

[0003] 유사하게, 현재의 표준 치료가 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 다른 암에 대해 유의한 결과 향상을 제공하였지만, 대다수의 환자는 불치병을 갖고 화학치료법에서 진전이 있었던 환자만이 제한적으로 생존한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0004] 본 개시내용은 폐암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방을 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 용도에 관한 것이다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 다른 암은 결장직장암(CRC), 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 전립선암, 두경부암, 방광암, 간세포암종(HCC), 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 췌장암, 신경내분비암, 다발성 골수종, 급성 골수구성 백혈병(AML) 및 담관암을 포함한다.
- [0005] 본 발명의 목적은 폐암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료를 향상시키는 치료법을 제공하는 것이다. 따라서, 본 발명은 폐암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방을 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙(canakinumab), 적합하게는 게보키주맙(gevokizumab)의 신규 용도에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방을 위해 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 투여하기 위한 특정 임상 투약 요법에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 폐암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 가진 대상체는 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 투여 외에도 하나 이상의 화학치료제를 투여받고/받거나 감량 시술(debulking procedure)을 받았으며/받을 것이다.
- [0006] 치료 또는 예방이 필요한 인간 대상체에서 폐암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 치료하거나 예방하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 이러한 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0007] 본 발명의 또 다른 양태는 폐암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료용 약제의 제조를 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 용도이다.
- [0008] 본 개시내용은 또한, 환자에서 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 치료적 유효량의 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0009] 본 발명은 또한, 환자에서 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 바이오마커로서 사용하기 위한 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)에 관한 것이다. 추가의 양태에서, 본 발명은 환자에서 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 바이오마커로서 사용하기 위한 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)에 관한 것이며, 여기서, 상기 환자는 IL-1 β 저해제, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편으로 치료받는다.
- [0010] 일 양태에서, 본 발명은 폐암을 포함하는, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 필요로 하는 남성 환자에서 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공한다.
- [0011] 일 양태에서, 본 발명은 폐암을 제외한, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 필요로 하는 환자에서 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 본 출원에 개시된 모든 구현에는 이러한 양태에 별도로 적용되거나 조합되어 적용된다.
- [0012] 일 양태에서, 본 발명은 유방암을 제외한, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 필요로 하는 환자에서 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 본 출원에 개시된 모든 구현에는 이러한 양태에 별도로 적용되거나 조합되어 적용된다.
- [0013] 일 양태에서, 본 발명은 폐암 및 결장직장암을 제외한, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 필요로 하는 환자에서 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 본 출원에 개시된 모든 구현에는 이러한 양태에 별도로 적용되거나 조합되어 적용된다.

도면의 간단한 설명

[0014]

도 1. CANTOS 시험 프로파일이다.

도 2 내지 도 4c. 위약, 카나키누맙 50 mg, 카나키누맙 150 mg 또는 카나키누맙 300 mg에 무작위로 할당된 CANTOS 참가자 중에서 치사암(도 2), 폐암(도 3) 및 치사 폐암(도 4)의 누적 발생률이다.

도 5. 위험비(확인된 폐암 환자)에 대한 포레스트 플롯(forest plot)이다 - 300 mg 대 위약.

도 6. 치료 아암에 따른 3개월째 hsCRP에서 기준선으로부터의 중앙값 변화이다(확인된 폐암 분석 세트).

도 7aa 내지 도 7c. 인간 뼈로의 자발적 인간 유방암 전이의 생체내 모델은 유방암 뼈 전이에서 IL-1 β 신호전달에 중요한 역할을 예측한다. 2개의 0.5 cm³ 대퇴골 조각을 8-주령의 암컷 NOD SCID 마우스(n=10/그룹)에게 피하 이식하였다. 4주 이후에, 루시퍼라제 표지된 MDA-MB-231-luc2-TdTomato 또는 T47D 세포를 뒷 유선 지방체(hind mammary fat pad) 내에 주사하였다. 각각의 실험은 독립적으로 3회 수행되었으며 반복될 때마다 상이한 환자로부터의 뼈를 사용하였다. 히스토그램은 조직 배양 플라스크에서 성장한 것들과 비교하여 생체내에서 성장한 종양 조직(도 7aa의 i); 전이되지 않는 유선 종양 조직과 비교하여 전이되는 유선 종양(도 7ab의 ii); 지방체에 잔존하는 종양 세포와 비교하여 순환성 종양 세포(도 7ac의 iii) 및 매칭된 1차 종양과 비교하여 뼈 전이(도 7ad의 iv) 내에서 GAPDH와 비교하여 IL-1B, IL-1R1, 카스파제 1 및 IL-1Ra의 복사 수(copy number)(dCT)를 보여준다. IL-1 β 단백질 발현의 배수 변화는 도 7b에 제시되어 있고, GAPDH와 비교하여 EMT(E-카드헤린, N-카드헤린 및 JUP)와 연관된 유전자의 복사 수의 배수 변화는 도 7c에 제시되어 있다. 나이브(naïve) 뼈와 비교하여, * = P < 0.01, ** = P < 0.001, *** = P < 0.0001, ^ = P < 0.001.

도 8a 내지 도 8d. IL-1B에 의한 유방암 세포의 안정한 형질감염이다. MDA-MB-231, MCF7 및 T47D 유방암 세포를, C-말단 GFP 태그를 갖는 인간 cDNA ORF 플라스미드 또는 대조군 플라스미드를 사용하여 IL-1B로 안정하게 형질감염시켰다. 도 8a는 스크램블(scramble) 서열 대조군과 비교하여 IL-1 β -양성 종양 세포 용해물로부터의 pg/ng IL-1 β 단백질을 보여준다. 도 8b는 ELISA에 의해 측정된 바와 같이, 10,000 IL-1 β + 및 대조군 세포로부터의 분비된 IL-1 β 의 pg/ml을 보여준다. MDA-MB-231 및 MCF7 세포의 IL-1B 과발현 또는 증식이 각각 제시되어 있다(도 8c 및 도 8d). 제시된 데이터는 평균 +/- SEM이며, 스크램블 서열 대조군과 비교하여 * = P < 0.01, ** = P < 0.001, *** = P < 0.0001이다.

도 9a 내지 도 9d. 종양-유래 IL-1 β 는 시험관내에서 상피로부터 간엽(mesenchymal)으로의 이행(transition)을 유도한다. MDA-MB-231, MCF7 및 T47D 세포를 높은 수준의 IL-1B를 발현하도록 안정하게 형질감염시키거나, 이행과 연관된 매개변수에 대한 내인성 IL-1B의 효과를 평가하기 위해 스크램블 서열(대조군)로 안정하게 형질감염시켰다. 증가된 내인성 IL-1B는 상피로부터 간엽 표현형으로 변하는 종양 세포를 초래하였다(도 9a). 도 9b는 GAPDH 및 β -카테닌 각각과 비교하여 IL-1B, IL-1R1, E-카드헤린, N-카드헤린 및 JUP의 복사 수 및 단백질 발현의 배수-변화를 보여준다. 마트리겔(Matrigel) 및/또는 8 μ M 공극을 통해 골아세포로 침범하는 종양 세포의 능력은 도 9c에 제시되고, 24시간 및 48시간에 걸쳐 이동하는 세포의 능력을 상처 봉합 검정법(wound closure assay)을 사용하여 제시된다(도 9d). 데이터는 평균 +/- SEM으로 제시되며, * = P < 0.01, ** = P < 0.001, *** = P < 0.0001이다.

도 10a 및 도 10b. IL-1B의 약물학적 차단은 생체내에서 인간 뼈로의 자발적 전이를 저해한다. 2개의 0.5 cm³ 인간 대퇴골 조각을 갖는 암컷 NOD-SCID 마우스에 MDA-MB-231Luc2-TdTomato 세포를 유선내로 주사하였다. 종양 세포 주사 후 1주째에, 마우스를 1 mg/kg/일 IL-1Ra, 20 mg/kg/14-일 카나키누맙, 또는 위약(대조군)(n=10/그룹)으로 치료하였다. 종양 세포 주사 후 35일째에 모든 동물을 도태시켰다(cull). 뼈 전이에 대한 효과(도 10a)를 생체내에서 사후(post-mortem)에 즉시 루시퍼라제 이미징에 의해 평가하고, 생체외에서 조직학적 절편 상에서 확인하였다. 데이터는 D-루시페린의 피하 주사 후 2분째에 방출된, 1초 당 광자의 수로서 제시된다. 순환에서 검출된 종양 세포의 수에 대한 효과는 도 10b에서 제시된다. * = P < 0.01, ** = P < 0.001, *** = P < 0.0001.

도 11a 내지 도 11c. 종양-유래 IL-1B는 생체내에서 유방암 뼈 귀소(homing)를 촉진한다. 8-주령 암컷 BALB/c 누드 마우스에게 대조군(스크램블 서열) 또는 IL-1B 과발현 MDA-MB-231-IL-1B+ 세포를 측면 꼬리 정맥을 통해 주사하였다. 뼈 및 폐에서 종양 성장을 생체내에서 GFP 이미징에 의해 측정하고, 발견 사항을 생체외에서 조직학적 절편 상에서 확인하였다. 도 11a는 뼈에서 종양 성장을 보여주며; 도 11b는 종양을 가진 경골의 대표적인

μ CT 이미지를 보여주고, 그래프는 종양-유도 뼈 파괴에 대한 효과를 나타내는 뼈 용적(BV)/조직 용적(TV) 비를 보여주고; 도 11c는 각각의 세포주로부터 폐에서 검출된 종양의 수 및 크기를 보여준다. * = P < 0.01, ** = P < 0.001, *** = P < 0.0001(B = 뼈, T = 종양, L = 폐).

도 12a 내지 도 12d. 종양 세포-뼈 세포 상호작용은 IL-1B 생성 세포 증식을 자극한다. MDA-MB-231 또는 T47D 인간 유방암 세포주를 단독으로, 또는 살아 있는 인간 뼈, HS5 골수 세포 또는 OB1 1차 골아세포와 조합하여 배양하였다. 도 12a는 살아 있는 인간 뼈 추간판에서 MDA-MB-231 또는 T47D 세포의 배양이, 배지 내로 분비되는 IL-1 β 농도에 미치는 효과를 보여준다. MDA-MB-231 또는 T47D 세포와 HS5 뼈 세포의 공동-배양이, 이를 세포의 세포 소팅 및 증식 후 개별 세포 유형으로부터 유래된 IL-1 β 에 미치는 효과는 도 12b 및 도 12c에 제시된다. MDA-MB-231 또는 T47D 세포와 OB1(골아세포) 세포의 공동-배양이 증식에 미치는 효과는 d)에 제시된다. 데이터는 평균 +/- SEM으로 제시되며, * = P < 0.01, ** = P < 0.001, *** = P < 0.0001이다.

도 13a 내지 도 13f. 뼈 미세환경에서 IL-1 β 는 뼈 전이 적소(niche)의 확장을 자극한다. 40 pg/ml 또는 5 ng/ml 재조합 IL-1 β 를 MDA-MB-231 또는 T47D 유방암 세포에 첨가한 효과는 도 13a에 제시되고, 20 pg/ml, 40 pg/ml 또는 5 ng/ml IL-1B의 첨가가 HS5, 골수, 또는 OB1, 골아세포의 증식에 미치는 효과는 각각 도 13b 및 도 13c에 제시된다. (도 13d) 10 내지 12-주령 암컷 IL-1R1 녹아웃 마우스로부터 경골의 섬유주(trabecular) 영역에서 CD34 염색 후, 뼈 맥관 구조에 대한 IL-1 구동 변경을 측정하였다. (도 13e) 31일 동안 1 mg/ml/일 IL-1Ra로 치료받은 BALB/c 누드 마우스 및 (도 13f) 4 내지 96시간 동안 10 μ M 카나키누맙으로 치료받은 C57BL/6 마우스이다. 데이터는 평균 +/- SEM으로 제시되며, * = P < 0.01, ** = P < 0.001, *** = P < 0.0001이다.

도 14a 내지 도 14c. IL-1 신호전달의 억제는 뼈 온전성(integrity) 및 맥관 구조에 영향을 준다. IL-1R1을 발현하지 않는 마우스(IL-1R1 KO), 21 및 31일 동안 매일 1 mg/kg/일의 IL-1R 길항제로 치료받은 BALB/c 누드 마우스 및 0 내지 96시간 동안 10 mg/kg의 카나키누맙(일라리스(Ilaris))으로 치료받은 C57BL/6 마우스로부터의 경골 및 혈청을, μ CT에 의해 뼈 온전성 및 엔도텔린 1과 pan VEGF에 대한 ELISA를 사용하여 맥관 구조에 대해 분석하였다. 도 14a는, 조직 용적과 비교하여 뼈 용적 (i), 엔도텔린 1의 농도 (ii) 및 혈청 내로 분비된 VEGF의 농도에 미치는 IL-1R1 KO의 효과를 보여주며; 도 14b는 아나킨라(Anakinra)의 효과, 및 도 14c는 카나키누맙의 효과를 보여준다. 데이터는 평균 +/- SEM으로 제시되며, 대조군과 비교하여 * = P < 0.01, ** = P < 0.001, *** = P < 0.0001이다.

도 15. 종양-유래 IL-1 β 는 II기 및 III기 유방암 환자에서 항후 재발(recurrence) 및 뼈 재발(replase)을 예측한다. 전이의 증거가 없는 II기 및 III기 유방암 환자로부터의 약 1300개의 1차 유방암 시료를 17 kD 활성 IL-1 β 에 대해 염색하였다. 종양을 종양 세포 집단에서 IL-1 β 에 대해 채점하였다. 제시된 데이터는 종양-유래 IL-1 β 와 a) 임의의 부위에서의 또는 b) 뼈 내에서의 후속적인 재발 사이의 10년 기간에 걸친 상관관계를 나타내는 카플란 마이어 곡선이다.

도 16a 내지 도 16d. 카나키누맙 PK 프로파일 및 hsCRP 프로파일의 자극이다. 도 16a는 카나키누맙 농도 시간 프로파일을 보여준다. 실선 및 밴드: 2.5% 내지 97.5% 예측 구간(300 mg Q12W(하부 선), 200 mg Q3W(중간 선) 및 300 mg Q4W(상부 선))을 갖는 개별 시뮬레이션된 농도의 중앙값이다. 도 16b는 3개의 상이한 집단에 대한 1.8 mg/L의 절단점 미만의 3개월째 hsCRP의 비율을 보여준다: 모든 CANTOS 환자(시나리오 1), 확인된 폐암 환자(시나리오 2), 및 진행성(advanced) 폐암 환자(시나리오 3) 및 3개의 상이한 용량 요법. 도 16c는 도 16b와 유사하고, 이때 절단점은 2 mg/L이다. 도 16d는 3개의 상이한 용량에 대한 시간에 걸친 중앙값 hsCRP 농도를 보여준다. 도 16e는 단회 용량 후 기준선 hsCRP로부터의 퍼센트 감소를 보여준다.

도 17. 카나키누맙과 조합된 PDR001, 에베롤리무스(everolimus)와 조합된 PDR001, 및 다른 것들과 조합된 PDR001을 투여받고 있는 결장직장암 환자에서 RNA 시퀀싱에 의한 유전자 발현 분석이다. 히트맵 도면에서, 각각의 열(row)은 표지된 유전자에 대한 RNA 수준을 나타낸다. 환자 시료는 수직선에 의해 묘사되고, 이때 스크리닝(치료-전) 시료는 좌측 컬럼에 있고, 사이클 3(치료-중) 시료는 우측 컬럼에 있다. RNA 수준은 각각의 유전자에 대해 열-표준화되고, 이때 검정색은 더 높은 RNA 수준을 갖는 시료를 의미하고, 백색은 더 낮은 RNA 수준을 갖는 시료를 의미한다. 호중구-특이적인 유전자 FCGR3B, CXCR2, FFAR2, OSM 및 GOS2는 박스로 표시되어 있다.

도 18a 내지 도 18d. 게보키주맙 치료 후 임상 데이터(도 18a의 패널 a), 및 더 높은 용량으로의 이의 외삽(도 18b의 패널 b, 도 18c의 패널 c 및 도 18d의 패널 d)이다. 도 18a에서 환자에서 hsCRP에서 기준선으로부터의 조정된 퍼센트 변화. hsCRP 노출-반응 관계는 도 18b에 6개의 상이한 hsCRP 기준선 농도에 대해 제시되어 있다. 2 개의 상이한 용량의 게보키주맙의 시뮬레이션은 도 18b 및 도 18c에 제시되어 있다.

도 19 a 내지 도 19e. 암의 2개의 마우스 모델에서 항-IL-1베타 치료의 효과이다. 도 19a, 도 19b 및 도 19c는 MC38 마우스 모델로부터의 데이터를 보여주고, 도 19d 및 도 19e는 LL2 마우스 모델로부터의 데이터를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015]

많은 악성 종양이 만성 염증 영역에서 생겨나고(1), 염증의 부적절한 해소는 종양 침범, 진전 및 전이에서 주요한 역할을 하는 것으로 가정된다(2 내지 4). 염증은 특히, 석면, 실리카, 흡연 및 다른 외부 흡입된 독수에 의해 유발된 만성 기관지염이 전염증성(pro-inflammatory) 반응을 초래하는 폐암에 대해 병리생리학적 관련성을 가진다(5, 6). 폐에서 염증성 활성화는 부분적으로는, Nod-유사 수용체 단백질 3(NLRP3) 인플라마좀(inflammasome)의 활성화와 함께, 만성 섬유증과 암 둘 모두를 야기할 수 있는 과정인 인터루킨-1 β (IL-1 β)의 결과적인 국소 생성을 통해 매개된다(7, 8). 뮤린 모델에서, 인플라마좀 활성화 및 IL-1 β 생성은 종양 침범성, 성장 및 전이적 확산을 가속화시킬 수 있다(2). 예를 들어, IL-1 β -/- 마우스에서, 흑색종 세포주의 국소화된 접종 또는 정맥내 접종 후, 국소 종양 또는 폐 전이 중 어느 것도 발생하지 않으며, 데이터는 IL-1 β 가 기존 악성 종양의 침범성에 필수적일 수 있음을 시사한다(9). 따라서, IL-1 β 의 저해는 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에서 보조적인 역할을 할 것으로 가정되어 왔다(10 내지 13).

[0016]

본 발명은 무작위화된, 이중-맹검, 위약-대조, 사건-구동(event-driven) 시험인 CANTOS 시험으로부터 발생된 데이터의 분석으로부터 생겨났다. CANTOS는, 분기별(quarterly) 피하 카나키누맙의 투여가, 상승된 hsCRP를 갖는 안정한 심근경색-후(post-myocardial infarction) 환자 중에서 재발되는 심혈관 사건을 예방할 수 있는지 평가하기 위해 설계되었다. 등록된 10,061명의 심근경색 및 염증성 아테롬성 동맥경화증 환자는 이전에 진단받은 암이 없었고, 2 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 가졌다. 3개의 상승하는 카나키누맙 용량(3개월마다 피하로 주어지는 50 mg, 150 mg 및 300 mg)을 위약과 비교하였다. 참가자는 3.7년의 중앙값 추적조사 기간에 걸쳐 부수적 암(incident cancer) 진단을 따랐다.

[0017]

환자 집단 환자가 심근경색의 과거 이력을 가졌고 공격적인 2차 예방 전략의 사용에도 불구하고 2 mg/L 이상의 혈중 hsCRP 수준을 가졌다면, 이러한 환자들은 CANTOS에 등록될 자격이 있었다. 카나키누맙이 전신성 면역조정제이기 때문에, 시험은, 만성 또는 재발되는 감염의 이력, 기저 세포 피부 암종 이외의 이전의(prior) 악성 종양, 의심되거나 공지된 면역손상(immunocompromised) 상태, 결핵 또는 HIV-관련 질병의 이력 또는 이에 대한 높은 위험도, 또는 전신성 항염증 치료의 진행중인 사용을 갖는 대상체는 등록으로부터 배제하도록 설계되었다.

[0018]

무작위화(도 1) IIb상 연구(19)로부터의 경험에 기초하여, "앵커 용량"을 처음에, 3개월마다 150 mg SC의 카나키누맙으로 설정하였다. 또한, IL-1 β 자가-유도에 관한 이론적 염려를 해결하기 위해 처음에, 2주 기간에 걸쳐, 그 후에 3개월마다 2회 주어지는 300 mg의 더 높은 용량을 선별하였다. 이와 같이, 최초의 환자가 2011년 4월 11일에 스크리닝되었을 때, CANTOS는 표준 치료 + 위약을 표준 치료 + 카나키누맙 150 mg 또는 카나키누맙 300 mg과 비교하는 3-아암 시험으로서 개시하였으며, 이때, 참가자는 각각의 연구 아암에 1:1:1의 비로 할당되었다. 그러나, 더 광범위한 용량-반응 데이터를 필요로 하는 보건 당국 페드백 후, 더 낮은 용량의 카나키누맙 아암을 시험(3개월마다 50 mg SC)에 도입하였다. 따라서, 프로토콜이 보정되었고, 형식적인 4 아암 구조가 2011년 7월에 승인되었으나, 이의 채택 시점에서 지역 및 장소에 의해 달라졌다.

[0019]

이러한 구조적 변화를 수용하기 위해, 궁극적으로 위약에 할당될 개체의 비율은, 이러한 비율이 50 mg 용량에 무작위로 할당될 개체 쪽으로 이동함에 따라 증가되었다. 따라서, 치료 할당비(allocation ratio)는 최초의 741명의 동원된 참가자에 대해 위약: 150 mg 카나키누맙: 300 mg 카나키누맙에 대해 1:1:1로부터 나머지 9,320명의 참가자에 대해 각각 위약: 50 mg 카나키누맙: 150 mg 카나키누맙: 300 mg 카나키누맙에 대해 2:1.4:1.3:1.3으로 변경되었다. 시험 등록은 2014년 3월에 완료되었고, 모든 참가자는 2017년 5월까지 추적되었다.

[0020]

1개 프로토콜 당, 모든 CANTOS 참가자는 기준선 및 무작위화 후 3, 6, 9, 12, 24, 36 및 48개월째에 수행된 온혈구계산(complete blood count), 지질 패널, hsCRP, 및 신장 및 간 기능의 측정을 완료했다.

[0021]

종점 분석에 대한 관심 임상 종점은 시험 추적조사 동안 진단되고 보고된 임의의 부수적 암이었다. 임의의 이러한 사건에 대해, 의료 기록이 수득되었고, 암 진단은 연구 약물 할당을 모르는 종양학자 패널에 의해 검토되었다. 가능한 경우, 1차 공급원은 부위-특이적 전이의 임의의 증거가 있는 것으로 주지되었다. 암은 또한, 시험 종점 위원회에 의해 치사 또는 비-치사로서 분류되었다.

[0022]

통계학적 분석 콕스 비례 위험 모델을 사용하여, 카나키누맙 및 위약 그룹에서 전체 암 발생률, 뿐만 아니라 치사 및 비-치사 암의 발생률, 및 부위 특이성에 기반한 암 발생률을 분석하였다. 개념 증명 목적을 위해, 및 모

든 데이터에 대한 시험 전반에서 수행된 분석 및 안전성 모니터링 위원회 회의(Safety Monitoring Board meeting)와 일관되게, 위약에 대한 발생률과 상승적인 카나키누맙 용량(점수는 용량에 비례하여 0, 1, 3 및 6이었음)에 걸쳐 각각의 개별 카나키누맙 용량 및 조합된 활성 카나키누맙 치료군에 대한 발생률 사이에서 비교를 수행하였다.

[0023] 결과

CANTOS는 1차 종점을 충족시키는 것으로 제시되었고, 이는, 표준 치료와 조합되어 사용된 경우, ACZ885가 과거 심장마비 및 염증성 아테로스clerosis 동맥경화증을 가진 환자에서 주요 유해 심혈관 사건(MACE; major adverse cardiovascular event)의 위험도를 감소시킨다. MACE는 심혈관 사망, 비-치사 심근경색 및 비-치사 뇌졸중의 복합형이다. ACZ885는 염증을 선택적으로 표적화함으로써, 과거 심장마비를 가진 사람에서 심혈관 위험도를 감소시키는 것으로 제시되었다.

환자 10,061명의 CANTOS 참가자의 기준선 임상 특징은 표 1에서 시험 추적조사 동안 암의 진단이 발생한 참가자 또는 발생하지 않은 참가자에 대해 제공된다.

암을 진단받지 않은 참가자와 비교하여, 부수적 폐암이 발생한 참가자는 더 나이가 많았으며($P<0.001$), 현재 흡연자인 경향이 더 컸다($P<0.001$). 소정의 암에 대한 강한 염증성 구성성분을 나타내는 이전의 연구와 일관되게, 중앙값 hsCRP 수준은 임의의 암 진단으로부터 자유로웠던 참가자와 비교하여, 추적조사 동안 폐암을 진단받은 참가자 중에서 기준선에서 상승되었다(6.0 대 4.2 mg/L, $P<0.001$). 유사한 데이터는 인터루킨-6에 대해서 관찰되었다(3.2 대 2.6 ng/L, $P<0.0001$).

시험 추적조사 동안, 위약과 비교하여, 카나키누맙은 hsCRP에서 27 내지 40 퍼센트의 용량-의존적 감소와 연관있었고(모든 P -값 < 0.0001), IL-6에서 25 내지 43 퍼센트의 용량-의존적 감소와 연관있었다(모든 P -값 < 0.0001). 카나키누맙은 LDL 또는 HDL 콜레스테롤에 어떠한 효과를 갖지 않았다.

총 암 사건 및 치사암 사건에 대한 효과 위약, 50 mg, 150 mg 및 300 mg 카나키누맙 그룹에서 임의의 암에 대한 발생률은 100 인년 당 각각 1.84, 1.82, 1.68 및 1.72이었다(위약과 비교하여 카나키누맙 용량 그룹에 걸친 $P = 0.34$). 대조적으로, 통계학적으로 유의한 용량-의존적 효과는 치사암에 대해서 관찰되었고, 여기서, 위약, 50 mg, 150 mg 및 300 mg 그룹에서의 발생률은 100 인년 당 각각 0.64, 0.55, 0.50 및 0.31이었다(위약과 비교하여 카나키누맙 용량 그룹에 걸친 $P = 0.001$)(표 2).

폐암에 대한 효과 중앙값 3.7년의 추적조사 기간에 걸쳐, 카나키누맙에 무작위로 할당하는 것은 총 암 사망률(mortality)에서 통계학적으로 유의한 용량-의존적 감소와 연관있었다. 이러한 종점(N=196)에 대해 위약을 참조로 하여, 위험비(95% 신뢰 구간, P -값)는 카나키누맙 50 mg, 150 mg 및 300 mg 그룹에 대해 각각 0.86(0.59 내지 1.24, $P=0.42$), 0.78(0.54 내지 1.13, $P=0.19$) 및 0.49(0.31 내지 0.75, $P=0.0009$)이었다. 이를 데이터는 위약, 50 mg, 150 mg 및 300 mg 그룹에서 100 인년 당 각각 0.64, 0.55, 0.50 및 0.31의 발생률에 상응한다(위약과 비교하여 활성 용량 그룹에 걸친 P -경향 = 0.0007)(표 2 및 도 2).

이러한 효과는 대체로 폐암 감소로 인한 것이었으며; 위약에 배정된 개체 중에서, 모든 암의 26.0% 및 모든 암 사망의 47%는 폐암인 반면, 카나키누맙에 배정된 개체 중에서, 모든 암의 16% 및 암 사망의 34%가 폐암이었다. 부수적 폐암(N=129)의 경우, 위약을 참조로 하여, 위험비(95% 신뢰 구간, P -값)는 카나키누맙 50 mg, 150 mg 및 300 mg 그룹에 대해 각각 0.74(0.47 내지 1.17, $P=0.20$), 0.61(0.39 내지 0.97, $P=0.034$) 및 0.33(0.18 내지 0.59, $P=0.0001$)이었다. 이를 데이터는 위약, 50 mg, 150 mg 및 300 mg 그룹에서 100 인년 당 각각 0.49, 0.35, 0.30 및 0.16의 발생률에 상응한다(위약과 비교하여 활성 용량 그룹에 걸친 P -경향 < 0.0001)(표 2 및 도 3).

흡연에 따른 계층화는 과거 흡연자와 비교하여, 카나키누맙이 폐암에 미치는 이득이 현재 흡연자들 사이에서 상대적으로 약간 더 크다는 것을 나타냈다(현재 흡연자에 대해 HR 0.50, $P=0.005$; 과거 흡연자에 대해 HR 0.61, $P=0.006$). 이러한 효과는 최고 카나키누맙 용량에 대해 더 두드러졌다(현재 흡연자에 대해 HR 0.25, $P=0.002$; 과거 흡연자에 대해 HR 0.44, $P=0.025$, 표 S2).

폐암 사망률(N=77)에 대해 위약을 참조로 하여, 위험비(95% 신뢰 구간, P -값)는 카나키누맙 50 mg, 150 mg 및 300 mg 그룹에 대해 각각 0.67(0.37 내지 1.20, $P=0.18$), 0.64(0.36 내지 1.14, $P=0.13$) 및 0.23(0.10 내지 0.54, $P=0.0002$)이었다. 이를 데이터는 위약, 50 mg, 150 mg 및 300 mg 그룹에서 100 인년 당 각각 0.30, 0.20, 0.19 및 0.07의 발생률에 상응한다(위약과 비교하여 활성 용량 그룹에 걸친 P -경향 = 0.0002)(표 2 및 도 2).

4).

[0033] 카나키누맙의 이득은, 폐암 유형이 상세불명이었거나 조직학이 선암종 또는 불량하게 분화된 대세포암을 나타내는 환자에서 명백하였다(위약, 카나키누맙 50 mg, 150 mg 및 300 mg 용량 그룹에서의 발생률은 각각 0.41, 0.33, 0.27 및 0.12이었음[위약과 비교하여 용량 그룹에 걸친 P-경향 = 0.0004]). 검정력(power)은, 조직학이 소세포폐암 또는 편평세포암종을 나타내는 경우의 카나키누맙의 효과를 결정적으로 해결하는 데에만 제한되었다(표 S3).

[0034] 조합된 카나키누맙 용량의 분석에서, 총 폐암에 대한 위험도 감소는 3개월에서 중앙값보다 크거나 동일한 hsCRP의 감소를 가진 개체에 대해 더 커졌다. 구체적으로, 위약과 비교하여, 3개월에서 1.8 mg/L의 중앙값보다 큰 hsCRP를 달성한 개체 중에서 폐암에 대해 관찰된 위험비는 0.29(95%CI 0.17 내지 0.51, P <0.0001)이었고, 중앙값보다 작은 hsCRP 감소를 달성한 개체에 대해 관찰된 효과보다 양호하였다(HR 0.83, 95%CI 0.56 내지 1.22, P=0.34). 유사한 효과는 3개월에서 달성된 중앙값 IL-6 수준에 대해 관찰되었다.

[0035] CANTOS 프로토콜이 과거 비-기저세포 악성 종양을 가진 개체를 배제하도록 설계된 한편, 10,061명 중 76명 (0.8%)은 상세한 기록 검토에서, 과거 암을 가졌던 것으로 확인되었다. 이러한 개체들의 사후 배제(post-hoc exclusion)는 상기 결과에 아무런 영향을 갖지 않았다.

[0036] 유해 사건 골수 기능과 관련하여, 혈소판감소증 및 호중구감소증은 드물었으나, 카나키누맙에 할당된 개체 중에서는 더 흔하였다(표 3). 어디에서나 보고된 바와 같이(20), 총 감염률에서 증가는 없었지만, 3개의 카나키누맙 그룹을 풀링(pool)하고 위약과 비교하였을 때, 봉와직염 및 클로스트리듐 디피실레(*Clostridium difficile*) 결장염의 증가된 비율, 및 감염 또는 패혈증에 기인한 치사 사건의 증가가 존재하였다(발생률 100 인년 당 0.31 대 0.18, P=0.023). 감염에 걸린 참가자는 나이가 더 많고 당뇨병을 가질 가능성이 더 큰 경향이 있었다. 이러한 유해 효과에도 불구하고, 비-심혈관 사망률(HR 0.97, 95%CI 0.79 내지 1.19, P=0.80)과 전-원인(all-cause) 사망률(HR 0.94, 95%CI 0.83 내지 1.06, P=0.31)은 유의하지 않게 감소되었다. 중증 결핵 감염은 카나키누맙 및 위약 치료군에서 드물었고, 유사한 비율로 발생하였다(0.06%). 주사 부위 반응은 카나키누맙 및 위약 그룹에서 유사한 빈도로 발생하였다. IL-1 β 저해의 공지된 효과와 일관되게, 카나키누맙은 관절염, 통풍 및 골관절염의 유해성 보고서에서 유의한 감소를 초래하였다(표 4).

[0037] 이러한 무작위화된 이중-맹검, 위약-대조 시험 데이터들에서, 3.7년의 중앙값 기간에 걸쳐 카나키누맙을 이용한 IL-1 β 의 저해는, 암의 과거 진단을 갖지 않은 상승된 hsCRP를 가진 아테롬성 동맥경화증 환자 중에서 치사 및 비-치사 폐암의 비율을 현저하게 감소시켰다. 효과는 최고 카나키누맙 용량(3개월마다 300 mg SC)에 무작위로 할당된 개체 중에서 총 폐암 및 치사 폐암에 대해 각각 67%(P=0.0001) 및 77%(P=0.0002)의 상대 위험 감소와 함께 용량 의존적이었다. 카나키누맙의 유익한 효과는 치료법을 개시하는 주(week) 내에서 부수적 폐암에서, 또한 특히 최고 카나키누맙 용량에서 관찰되었다. 상승된 수준의 염증성 바이오마커 hsCRP 및 인터루킨-6를 가진 환자는 부수적 폐암에 대해 최고 위험도에 있었고, 또한 현재 흡연자와 마찬가지로 가장 큰 이득을 얻는 것으로 나타났다. 대조적으로, 카나키누맙은 폐암 이외의 부위-특이적 암에 대해서는 유의한 효과를 갖지 않았다. 또한, 카나키누맙 300 mg SC에 무작위로 할당된 개체에 대해서, 총 암 사망률은 1/2만큼 하락하였다(P=0.0009).

[0038] CANTOS는 상승된 hsCRP 및 높은 비율의 현재 또는 과거 흡연을 가진 심근경색-후 환자 중에서 수행된 염증 감소 시험이었다(17). 이를 특징은 CANTOS 집단을 폐암에 대해 평균보다 높은 위험에 처하게 했고, 암에 대한 인터루킨-1 β 저해의 효과를 해결하기 위해 본원에서 보고된 부가적인 기회를 제공하였다. 그러나, 의도적으로, 아테롬성 동맥경화 질병이 없거나 낮은 수준의 hsCRP를 가진 개체에 대해서는 어떠한 데이터도 없다.

[0039] 카나키누맙이 종양 발생 및 새로운 폐암의 발생에 임의의 직접적인 효과를 가질 가능성은 있으나, 아마도 가지지 않는 것으로 보인다. 추적조사 동안 폐암이 발생된 환자는 연구 투입 시 평균 연령이 65세였고, 90% 초과는 현재 또는 과거 흡연자였다. 나아가, 평균 추적조사 시간은 새로운 암에서 감소를 실증하기에 적절한 것 같지 않다.

[0040] 그보다는, 카나키누맙 - 인터루킨-1 β 의 강력한 저해제 - 이 시험 투입 시에 만연하지만 진단되지 않은 폐암의 진전 속도, 침범성 및 전이적 확산을 실질적으로 감소시켰음이 훨씬 가능성 있게 보인다. 이러한 측면에서, 임상 데이터는, IL-1 β 와 같은 사이토카인이 혈관신생 및 종양 성장을 촉진할 수 있고 IL-1 β 가 기존 악성 세포의 종양 침범성에 필요함을 보여주는 이전의 실험 작업과 일관된다(2 내지 4, 9). 뮤린 모델에서, 종양 미세환경 내에서 높은 IL-1 β 농도는 보다 치명적인 표현형과 연관이 있고(13), 이러한 미세환경으로부터(또는 악성 세포로부터 직접적으로) 유래된 분비된 IL-1 β 는 종양 침범성을 촉진하고 일부 경우 종양-매개 역제를 유도할 수 있

다(2, 9, 21).

[0041] 유방암 뼈 전이는 불치성이고, 환자에서 불량한 예후와 연관이 있다. 뼈 전이는, 종양 세포가 골수 내로 산재되고 뼈 전이 적소에서 체류를 정할 때 발생한다. 이러한 적소는 3개의 상호작용 적소로 이루어진 것으로 생각된다: 골아세포성, 혈관성 및 조혈모성 출기세포 적소(문헌(Massague and Obenauf, 2016; Weilbaecher et al., 2011)에 의해 검토됨). 다른 기관에서의 전이로부터의 증거는 혈관 내피 세포의 증식을 예측하고, 새로운 혈관의 발아(sprouting) 또한, 뼈 구동 전이 형성에서 종양 세포의 증식을 촉진할 수 있다(Carbonell et al., 2009; Kienast et al., 2010). 뼈 탐색(bone seeking) 유방암 세포주, MDA-IV는 부모 MDA-MB-231 세포와 비교하여 높은 농도의 IL-1 β 를 생성하는 것으로 이전에 제시되었다(Nutter et al., 2014). 유사하게는, 전립선암의 PC3 모델에서, IL-1 β 의 유전자 과발현은 심장 내에 주사된 종양 세포로부터의 뼈 전이를 증가시킨 반면, 이러한 분자의 유전자 녹다운은 뼈 전이를 감소시켰다(Liu et al., 2013).

[0042] Virchow 이후로, 암과 연관지어져 왔으며; Balkwill 및 Mantovani가 작성한 바와 같이, '유전적 손상이 암의 "불을 밝히는 성냥"이라면, 일부 유형의 암은 "불꽃을 타오르게 하는 연료"를 제공할 수 있다'(22). 이러한 가설은 부분적으로는, 왜 애스페린뿐만 아니라 다른 비-스테로이드성 항염증제의 만성 사용이 결장직장암 및 폐 선암종으로부터의 감소된 치사율과 연관있는지 설명하는 것을 돋는다(23, 24). 그러나, 효능을 보이기 위해 10년 이상 사용할 것을 필요로 하는 이러한 작용제들과는 대조적으로, 폐암 발생률 및 폐암 사망률에 대한 카나키누맙의 유익한 효과는 훨씬 더 짧은 시간 프레임을 갖는 시험에서 관찰되었다. 카나키누맙의 분명한 유익 효과는 치료법을 개시하는 주 내에서 관찰되었다. 폐암에 대한 데이터에서 카나키누맙의 특이성 및 현재 흡연자 중에서 이의 증강된 효과는, IL-1 β 의 인플라마좀 매개 생성이 국소 폐 염증뿐만 아니라 암을 유도하는 것으로 공지된 다수의 흡입된 환경 독소에 의해 촉발된다는 사실을 고려하면 특히 흥미롭다(7, 8).

[0043] 시험은 암 치료 연구로서 설계되지 않았다. 그보다는, 설계에 따르면, 시험은 암의 과거 이력이 없는 아테롬성 동맥경화증 환자를 등록시켰다. 다른 암 유형에 대한 이러한 IL-1 표적화된 사이토카인 접근법에 대한 선례가 존재한다. 예를 들어, IL-1 수용체 길항제 아나킨라는 47명의 환자의 사례 시리즈에서 무증상 또는 무통성 골수 종의 진전을 온전하게(modestly) 감소시키는 것으로 보고되었다(25). 다양한 전이성 암을 가진 52명의 환자의 제2 사례 시리즈에서, IL-1 α 를 표적화하는 인간 모노클로날 항체는 양호하게 관용되었고, 제지방체중(lean body mass), 식욕 및 통증에서 중간 정도의 향상을 보여주었다(26).

[0044] 결론적으로, 이러한 무작위화된 위약-대조 시험 데이터들은, IL-1 β 를 표적화하는 모노클로날 항체인 카나키누맙을 이용하여 내재성 면역 기능을 저해하는 것이 부수적 폐암 및 폐암 치사율을 실질적으로 감소시킨다는 증거를 제공한다.

[0045] 따라서 일 양태에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암, 특히 폐암의 치료 및/또는 예방을 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편(본 발명의 약물), 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편(본 발명의 약물에 포함됨), 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편(본 발명의 약물에 포함됨)의 용도를 제공한다.

[0046] 일 구현예에서, 폐암은 부분적으로 Nod-유사 수용체 단백질 3(NLRP3) 인플라마좀의 활성화와 함께 인터루킨-1 β 의 결과적인 국소 생성을 통해 활성화되거나 매개되는 수반성 염증을 가진다.

[0047] 종양과 종양 미세환경 사이의 상호작용을 묘사하는 데 있어서 진전된 연구는, 만성 염증이 종양 발달을 촉진할 수 있고, 종양이 종양 진전 및 전이를 용이하게 하기 위해 염증에 연료를 제공함을 밝혀냈다. 세포성 및 비-세포성 분비 인자를 갖는 염증성 미세환경은 혈관신생을 유도하고, 종양 촉진성, 면역 억제 세포를 동원하고, 면역 효과기 세포 매개 항-종양 면역 반응을 저해함으로써 종양 진전에 대한 보호 구역을 제공한다. 종양 발달 및 진전을 돋는 주요 염증성 경로 중 하나는 종양 미세환경에서 종양 및 호중구와 대식세포를 포함한 종양 연관 면역 억제 세포에 의해 생성되는 전염증성 사이토카인인 IL-1 β 이다.

[0048] "적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암" 또는 "적어도 부분적인 염증 기반을 갖는 암"의 의미는 당업계에 잘 공지되어 있다. 일 구현예에서, 본원에 사용된 바와 같은 용어는, IL-1 β 매개 염증 반응이, 전이를 포함하지만 반드시 이로 제한되는 것은 아닌 종양 발달 및/또는 전파에 기여하는 임의의 암을 지칭한다. 이러한 암이, 부분적으로 Nod-유사 수용체 단백질 3(NLRP3) 인플라마좀의 활성화와 함께 인터루킨-1 β 의 결과적인 국소 생성을 통해 활성화되거나 매개되는 수반성 염증을 갖는 것은 꽤 보편적이다. 이러한 암을 가진 환자에서, IL-1 β 의 발현 또는 심지어 과발현이 보편적으로 종양 부위에서, 특히 정상 조직과 비교하여 종양의 주변 조직에서 검출될 수 있는 것은 꽤 보편적이다. IL-1 β 의 발현은 종양에서뿐만 아니라 혈청/혈장에서 면역염색, ELISA 기반 검정법, ISH, RNA 시퀀싱 또는 RT-PCR과 같은 일상적인 방법에 의해 검출될 수 있다. IL-1 β 의 발현 또는 더 높은 발현

은 음성 대조군, 통상 동일한 부위에서의 정상 조직과 대비되어(against) 결론지어지거나, IL-1 β 의 정상 수준보다 높게 결론지어질 수 있다. 동시에 또는 대안적으로, 이러한 암을 가진 환자가, 전형적으로 정상 수준보다 높은 CRP 또는 hsCRP, IL-6 및 TNF α 에 의해 명시되는 만성 염증을 가진다는 것은 꽤 보편적이다. 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(위 및 장의 암, 식도, 특히 식도 하부의 암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 전립선암, 두경부암(HPV, EBV 및 담배/알코올 유도 두경부암 포함), 방광암, 간세포암종(HCC), 췌장암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신경내분비암 및 담관암(담관 및 담낭 암 포함), 뿐만 아니라 혈액암, 예컨대 급성 골수구성 백혈병(AML), 골수섬유증 및 다발성 골수종(MM)을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0049] 이용 가능한 기술은 특히, IL-1 β 가 정상 수준보다 높은 수준까지 발현되는 경우, 조직에서뿐만 아니라 혈청/혈장에서 IL-1 β 의 검출 및 정량화를 허용한다. 예를 들어, R&D Systems 고 민감성 IL-1 β ELISA 키트를 사용하여, IL-1 β 는 대부분의 건강한 공여자 혈청 시료에서 검출될 수 없다.

시료 값

혈청/혈장 - 명백하게 건강한 참가자로부터의 시료를 이 검정법에서 인간 IL-1 β 의 존재에 대해 평가하였다. 이 연구에 사용된 공여자에 대해 어떠한 병력도 이용 가능하지 않았다.

시료 유형	검출 가능의 평균 (pg/mL)	검출 가능 %	범위 (pg/mL)
혈청 (n=50)	0.337	10	ND-0.688
EDTA 혈장 (n=50)	0.292	12	ND-0.580
헤파린 혈장 (n=50)	0.448	14	ND-1.08

ND=검출 불가능함

[0050] [0051] 따라서, 건강한 사람에서, IL-1 β 수준은 거의 검출 가능하지 않거나, 고 민감성 R&D IL-1 β ELISA 키트를 이용한 검출 한계를 약간 상회한다. 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 가진 환자에서, IL-1 β 수준은 정상보다 높을 것이고 동일한 키트에 의해 검출될 수 있는 것으로 예상된다. 건강한 사람에서의 IL-1 β 발현 수준을 정상 수준(기준 수준)으로서 이해하면, 용어 "IL-1 β 의 정상 수준보다 높은"은, 기준 수준보다 높은 IL-1 β 수준으로서 이해된다. 통상 기준 수준의 적어도 2배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 15배, 적어도 20배는 정상 수준보다 높은 것으로 여겨진다. IL-1 β 경로의 차단은 통상, 보상 기전을 촉발시켜, IL-1 β 의 더 많은 생성을 야기한다. 따라서, 용어 "IL-1 β 의 정상 수준보다 높은"은, IL-1 β 저해제, 바람직하게는 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 단편의 투여 이전 또는 이후의 IL-1 β 의 수준을 지칭한다. 바람직하게는 용어 "IL-1 β 의 정상 수준보다 높은"은, IL-1 β 저해제의 투여 이전의 IL-1 β 의 수준을 지칭한다. 또한, IL-1 β 저해제 이외의 작용제를 이용한 암 치료가 IL-1 β 의 더 많은 생성을 초래할 수 있을 것으로 관찰된다. 따라서, 용어 "IL-1 β 의 정상 수준보다 높은"은, 상기 작용제의 투여 이전 또는 이후의 IL-1 β 의 수준을 지칭한다.

[0052] 염색, 예컨대 면역염색을 사용하는 경우, 조직 조제물에서 IL-1 β 발현을 검출하기 위해, 용어 "IL-1 β 의 정상 수준보다 높은"은, 특이적인 IL-1 β 단백질 또는 IL-1 β RNA 검출 분자에 의해 발생된 염색 신호가 IL-1 β 를 발현하지 않는 주변 조직의 염색 신호보다 명백하게 더 강함을 지칭한다.

[0053] [0054] 염증 구성성분은 암 발달에서 보편적으로, 그러나 상이한 정도로 존재한다. 추가의 암은 혈액 악성 종양, 뇌종양, 골암 및 이비인후암(nose and throat cancer)을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 혈액 악성 종양은 혈액, 골수 및 림프절에 영향을 주는 암 유형이다. 이들은 영향을 받는 세포의 유형에 따라 백혈병, 림프종 및 골수종으로 지칭된다. 백혈병은 급성 림프아구성 백혈병(성인 또는 아동), 급성 골수성 백혈병(성인 및 아동), 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수형성 백혈병 및 텔세포 백혈병을 포함한다. 림프종은 AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종(균상 식육종(Mycosis Fungoides) 및 세자리 증후군(Sezary Syndrome)), 호지킨 림프종(성인 또는 아동), 균상 식육종, 비-호지킨 림프종(성인 또는 아동), 1차 중추신경계 림프종, 세자리 증후군, T-세포 림프종, 피부(균상 식육종 및 세자리 증후군) 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom Macroglobulinemia)(비-호지킨 림프종)을 포함한다. 다른 혈액 악성 종양은 만성 골수증식성 신생물, 랑게르한스 세포 조직구증, 다발성 골수종/혈장 세포 신생물, 골수형성이상 증후군 및 골수형성이상/골수증식성 신생물을 포함한다.

1차 뇌종양은 역형성 성장세포종 및 신경교아종, 수막종 및 다른 간엽 종양, 뇌하수체 종양, 슈반종(Schwannoma), CNS 림프종, 흐소돌기아교세포종, 뇌실막종, 저등급 성장세포종, 수모세포종을 포함한다. 1차 척추 종양은 슈반종, 수막종 및 뇌실막종, 육종, 성장세포종, 혈관 종양, 척색종 및 신경아세포종을 포함한다.

[0055] [0056] 간암은 간세포암종, 간내 담도암종(담관암), 혈관육종(angiosarcoma) 및 혈관육종(hemangiosarcoma) 및 간아세포종을 포함한다.

- [0056] 이비인후암은 통상적으로 머리와 목 내부(예를 들어 입, 코 및 인후 내부)의 축축한 점막 표면을 덮는 편평 세포에서 시작되므로 두경부암으로 포괄적으로 공지되어 있다. 이들 편평세포암은 종종 두경부의 편평세포암종으로 지칭된다. 두경부의 암은 추가로, 이들이 시작되는 머리 또는 목의 영역: 구강, 인두, 후두, 부비동 및 비강, 침샘에 의해 범주화된다.
- [0057] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 폐암에 대한 발생률은 이러한 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50%만큼 감소된다.
- [0058] 폐암은 소세포폐암 및 비-소세포폐암(NSCLC)/비-소세포폐암종(NSCLC)을 포함한다. NSCLC는 소세포폐암종(SCLC) 이외의 임의의 유형의 상피 폐암이고, 편평(약 30%) 또는 비-편평(약 70%; 선암종 및 대세포 조직학 포함) 조직학적 유형으로서 하위분류될 수 있다. 용어 "NSCLC"는 폐의 선암종(본원에서 "선암종"으로 지칭됨), 불량하게 분화된 대세포 암종, 편평 세포(유표피(epidermoid)) 폐암종, 선편평 암종 및 육중양 암종 및 세기관지폐포 암종을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 폐암은 또한, 폐로의 전이 및 소세포폐암을 포함한다. 본 발명의 일 구현예에서, 폐암은 소세포폐암이다. 또 다른 구현예에서, 폐암은 NSCLC이다. 일 구현예에서, 폐암은 폐의 선암종이다. 또 다른 구현예에서, 폐암은 폐에서 불량하게 분화된 대세포 암종이다. 또 다른 구현예에서, 폐암은 비-편평 폐암이다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 폐암은 편평 세포(유표피) 폐암종이다. 보다 다른 구현예에서, 폐암은 선편평 암종, 육중양 암종, 또는 폐로의 전이로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 치료법의 투여로 인한, 장애, 예를 들어 증식성 장애의 진전, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 완화, 또는 장애의 하나 이상의 증상, 적합하게는 하나 이상의 식별 가능한 증상의 완화를 지칭한다. 구체적인 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자에 의해 반드시 식별 가능한 것은 아닌, 증식성 장애의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 매개 변수, 예컨대 종양 성장의 완화를 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로 증식성 장애의 진전을 저해하는 것, 예를 들어 물리적 매개 변수의 안정화에 의해 생리학적으로 증식성 장애의 진전을 저해하는 것, 또는 둘 모두에 의해 증식성 장애의 진전을 저해하는 것을 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다. 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암이 관련이 있는 한, 폐암을 일례로 들어, 용어 치료는 하기 중 적어도 하나: 폐암의 하나 이상의 증상의 경감, 폐암의 진전의 지연, 폐암 환자에서 종양 크기의 축소, 폐암 종양 성장의 저해, 전체 생존율 연장, 무진행 생존율 연장, 폐암 종양 전이의 예방 또는 지연, 기존의 폐암 종양 전이의 감소(예컨대 근절(eradiating)), 기존의 폐암 종양 전이의 발생률 또는 부담 감소, 또는 폐암의 재발 예방을 지칭한다.
- [0060] NSCLC는 확립된 가이드라인, 예를 들어 Goldstraw P. 등에 의해 요약된 문헌[AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017]에 따라 병기결정된다. IASLC 폐암 병기결정 프로젝트: 폐암에 대한 TNM 분류의 공개 예정 (제8) 판에서 TNM 병기 그룹화의 수정에 대한 제안. 문헌[Journal of Thoracic Oncology 2016;11(1):39-51]. I기는 임의의 림프절로 확산되지 않은 국소화된 종양을 특징으로 한다. II기는 폐의 주변 부분 내에 함유된 림프절로 확산된 국소화된 종양을 특징으로 한다. 일반적으로, I기 또는 II기는, 이들이 수술적 제거를 받기 쉬운 크기 및 장소를 나타내기 때문에 조기 단계로서 간주된다.
- [0061] III기는 폐 내에 함유되지 않은 지역적 림프절, 예를 들어 종격 림프절(mediastinal lymph node)로 확산된 국소화된 종양을 특징으로 한다. III기는 추가로, 2개의 하위기: 림프절 전이가 1차 종양과 폐의 동일한 측면(side) 상에 존재하는 IIIA기, 및 암이 반대쪽 폐로, 쇄골 위의 림프절로, 폐 주변의 유체로 확산되었거나 암이 흉부의 필수적인 구조 내로 성장하는 IIIB기로 세분된다. IV기는, 암이 폐의 상이한 절편(엽)으로, 또는 신체 내의 동떨어진 부위로, 예를 들어 뇌, 뼈, 간으로, 및/또는 부신에서 확산되는 것을 특징으로 한다.
- [0062] 바람직한 구현예에서, 환자는 조기 단계의 폐암, 특히 NSCLC를 가진다. 바람직한 구현예에서, 환자는 이미징 기반 폐암 스크리닝(imaging based lung cancer screening) 후 폐암을 진단받았다. 또 다른 구현예에서, 폐암은 진행성 폐암, 전이성 폐암, 재발된 폐암, 및/또는 불응성 폐암이다. 일 구현예에서, 환자는 IA기 NSCLC를 가진다. 일 구현예에서, 환자는 IB기 NSCLC를 가진다. 일 구현예에서, 환자는 IIA기 NSCLC를 가진다. 일 구현예에서, 환자는 IIB기 NSCLC를 가진다. 일 구현예에서, 환자는 IIIA기 NSCLC를 가진다. 일 구현예에서, 환자는 IIIB기 NSCLC를 가진다. 추가의 구현예에서, 환자는 IV기 NSCLC를 가진다.
- [0063] 일 구현예에서, 환자는 현재 흡연자 및 과거 흡연자를 포함하여 흡연자이다. CANTOS 시험 테이터는, 비-흡연자보다 흡연자 중에서 더 높은 폐암 발생률이 존재한다는 일반적인 개념과 일관된다. 현재 흡연자와 과거 흡연자

둘 모두가 위약과 비교하여 치료군에서 감소된 위험비를 가진 한편, 흡연에 따른 계층화는 과거 흡연자와 비교하여 현재 흡연자 중에서 폐암에 대한 카나키누맙의 더 큰 상대 이득을 나타냈다(현재 흡연자에 대해 HR 0.50, P=0.005; 과거 흡연자에 대해 HR 0.61, P=0.006). CANTOS 시험에서, 구체적으로 현재 흡연자는 스크리닝 당시 마지막 30일 이내에 흡연을 한 사람으로서 정의된다. 과거 흡연자의 정의는 과거에는 흡연하였으나 스크리닝 당시 마지막 30일 이내에는 흡연하지 않은 사람이다.

[0064] 따라서, 일 구현예에서, 대상체는 흡연자이다. 추가의 일 구현예에서, 대상체는 과거 흡연자이다. 일 구현예에서, 본 발명은 폐암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 폐암에 대한 발생률은 이러한 치료를 받지 않는 흡연자와 비교하여, 흡연자에 대해 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50%만큼 감소된다.

[0065] 일 구현예에서, 대상체는 폐암을 가진 남성 환자이다. 일 구현예에서, 상기 남성 환자는 현재 또는 과거 흡연자이다.

[0066] 일 구현예에서, 본 발명은 정상 수준보다 높은 C-반응성 단백질(hsCRP)을 가진 환자에서 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 케보키주맙 또는 이의 기능성 단편의 용도를 제공한다. 추가의 일 구현예에서, 이 환자는 흡연자이다. 추가의 일 구현예에서, 이 환자는 현재 흡연자이다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암(CRC), 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 전립선암, 두경부암, 방광암, 간세포암종(HCC), 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 혀암, 신경내분비암, 다발성 골수종, 급성 골수구성 백혈병(AML) 및 담관암을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0067] 정상 수준보다 높은 C-반응성 단백질(hsCRP)은 특히, 비제한적으로 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 혀암을 포함하여 보고된 바 있다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, "C-반응성 단백질" 및 "CRP"는 혈청 또는 혈장 C-반응성 단백질을 지칭하며, 이러한 단백질은 전형적으로 염증에 대한 급성기 반응의 지표로서 사용된다. 그렇지만, CRP 수준은 암과 같은 만성 병에서 상승될 수 있다. 혈청 또는 혈장에서 CRP 수준은 임의의 농도, 예를 들어, mg/dl, mg/L, nmol/L에 의해 주어질 수 있다. CRP 수준은 여러 가지 잘 공지된 방법, 예를 들어, 방사형 면역학법, 전자면역검정법, 면역비탁법(예를 들어 입자(예를 들어 라텍스)-증강 비탁 면역검정법), ELISA, 비탁 방법, 형광 편광 면역검정법 및 레이저 혼탁법(laser nephelometry)에 의해 측정될 수 있다. CRP에 대한 시험은 표준 CRP 시험 또는 고 민감성 CRP(hsCRP) 시험(즉, 시료에서 더 낮은 수준의 CRP를 예를 들어 면역검정법 또는 레이저 혼탁법을 사용하여 측정할 수 있는 고 민감성 시험)을 이용할 수 있다. CRP 수준을 검정하기 위한 키트는 다양한 회사, 예를 들어, Calbiotech, Inc, Cayman Chemical, Roche Diagnostics Corporation, Abazyme, DADE Behring, Abnova Corporation, Aniara Corporation, Bio-Quant Inc., Siemens Healthcare Diagnostics, Abbott Laboratories 등으로부터 구매될 수 있다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "hsCRP"는 고 민감성 CRP 시험에 의해 측정된 바와 같이 혈액(혈청 또는 혈장) 내에서 CRP의 수준을 지칭한다. 예를 들어, Tina-quant C-반응성 단백질(라텍스) 고 민감성 검정법(Roche Diagnostics Corporation)이 대상체의 hsCRP 수준의 정량화에 사용될 수 있다. 이러한 라텍스-증강 비탁 면역검정법은 Cobas® 플랫폼(Roche Diagnostics Corporation) 또는 Roche/Hitachi(예를 들어 Modular P) 분석기 상에서 분석될 수 있다. CANTOS 시험에서, hsCRP 수준은 Roche/Hitachi Modular P 분석기 상에서 Tina-quant C-반응성 단백질(라텍스) 고 민감성 검정법(Roche Diagnostics Corporation)에 의해 측정되었으며, 이러한 검정법은 전형적으로 그리고 바람직하게는 hsCRP 수준을 측정하는 방법으로서 사용될 수 있다. 대안적으로, hsCRP 수준은 또 다른 방법에 의해, 예를 들어 또 다른 승인된 동반 진단 키트에 의해 측정될 수 있으며, 이의 값은 Tina-quant 방법에 의해 측정된 값에 대비되어 보정될 수 있다.

[0070] 각각의 지역 실험실은 정상 최대 CRP를 계산하기 위한 실험실의 규칙에 기초하여, 즉, 실험실의 기준 표준에 기초하여 비정상(높은) CRP 또는 hsCRP에 대한 컷오프 값을 이용한다. 의사는 일반적으로, 지역 실험실로부터의 CRP 시험을 명하고, 지역 실험실은 CRP 또는 hsCRP 값을 결정하고, 특정 실험실이 정상 CRP를 즉 이의 기준 표준에 기초하여 계산하기 위해 이용하는 규칙을 사용해서 정상 또는 비정상(낮거나 높은) CRP를 보고한다. 따라서, 환자가 정상 수준보다 높은 C-반응성 단백질(hsCRP)을 갖는지의 여부는 이러한 시험이 수행되는 지역 실험실에 의해 결정될 수 있다.

- [0071] 본 발명은 시험된 투약 범위를 이용한 임상 설정에서, 카나키누맙이 총 폐암 및 치사 폐암의 위험 감소에 효과적임을 처음으로 보여주었다. 그 효과는 최고 카나키누맙 용량(2주 기간에 걸쳐 300 mg 2회, 그 후에 3개월마다)에 할당된 코호트에서 가장 두드러진다.
- [0072] 더욱이, 본 발명은 임상 설정에서, IL-1 β 항체, 카나키누맙이 hsCRP 수준을 감소시키는 데 효과적이고 hsCRP의 감소가 폐암을 치료하고/하거나 예방하는 효과와 연관이 있음을 처음으로 보여주었다. 따라서, IL-1 β 항체 또는 이의 단편, 예컨대 카나키누맙 또는 게보키주맙이 환자에서, 특히 상기 환자가 정상 수준보다 높은 hsCRP를 갖는 경우, 적어도 부분적으로 염증 기반을 가진 다른 암을 치료하고/하거나 예방하는 데 효과적이라는 것은 타당하다.
- [0073] 더욱이, 본 발명은 효과적인 투약 범위를 제공하고, 이러한 투약 범위 내에서 hsCRP 수준은 소정의 역치까지 감소될 수 있으며, 이러한 역치 미만에서 적어도 부분적으로 염증 기반을 가진 암을 갖는 더 많은 환자가 반응자가 될 수 있거나 이러한 역치 미만에서 동일한 환자가 무시할 만한 또는 관용될 만한 부작용과 함께 본 발명의 약물의 큰 치료 효과로부터 더 많은 이득을 얻을 수 있다.
- [0074] 일 구현예에서, 본 발명은 바람직하게는 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 전에 2 mg/L 이상, 3 mg/L 이상, 4 mg/L 이상, 5 mg/L 이상, 6 mg/L 이상, 7 mg/L 이상, 8 mg/L 이상, 9 mg/L 이상, 10 mg/L 이상, 12 mg/L 이상, 15 mg/L 이상, 20 mg/L 이상 또는 25 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준을 가진 환자에서 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방을 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙의 용도를 제공한다. 바람직하게는 상기 환자는 4 mg/L 이상의 hsCRP 수준을 가진다. 바람직하게는 상기 환자는 6 mg/L 이상의 hsCRP 수준을 가진다. 바람직하게는 상기 환자는 10 mg/L 이상의 hsCRP 수준을 가진다. 바람직하게는 상기 환자는 20 mg/L 이상의 hsCRP 수준을 가진다. 추가의 일 구현예에서, 이 환자는 흡연자이다. 추가의 일 구현예에서, 이 환자는 현재 흡연자이다.
- [0075] 일 구현예에서, 본 발명은 바람직하게는 본 발명의 약물의 제1 투여 전에 2 mg/L 이상, 6 mg/L 초과, 10 mg/L 이상 또는 20 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준을 가진 환자에서 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료를 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙의 용도를 제공한다. 바람직한 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 혜장암으로 구성된 목록으로부터 선택된다.
- [0076] 일 구현예에서, 본 발명은 바람직하게는 본 발명의 약물의 제1 투여 전에 2 mg/L 이상, 6 mg/L 초과, 10 mg/L 이상 또는 20 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준을 가진 환자에서 CRC의 치료를 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙의 용도를 제공한다.
- [0077] 일 구현예에서, 본 발명은 바람직하게는 본 발명의 약물의 제1 투여 전에 2 mg/L 이상, 6 mg/L 초과, 10 mg/L 이상 또는 20 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준을 가진 환자에서 RCC의 치료를 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙의 용도를 제공한다.
- [0078] 일 구현예에서, 본 발명은 바람직하게는 본 발명의 약물의 제1 투여 전에 2 mg/L 이상, 6 mg/L 초과, 10 mg/L 이상 또는 20 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준을 가진 환자에서 혜장암의 치료를 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙의 용도를 제공한다.
- [0079] 일 구현예에서, 본 발명은 바람직하게는 본 발명의 약물의 제1 투여 전에 2 mg/L 이상, 6 mg/L 초과, 10 mg/L 이상 또는 20 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준을 가진 환자에서 흑색종의 치료를 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙의 용도를 제공한다.
- [0080] 일 구현예에서, 본 발명은 바람직하게는 본 발명의 약물의 제1 투여 전에 2 mg/L 이상, 6 mg/L 초과, 10 mg/L 이상 또는 20 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준을 가진 환자에서 HCC의 치료를 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙의 용도를 제공한다.
- [0081] 일 구현예에서, 본 발명은 바람직하게는 본 발명의 약물의 제1 투여 전에 2 mg/L 이상, 6 mg/L 초과, 10 mg/L 이상 또는 20 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준을 가진 환자에서 위암(식도암 포함)의 치료를 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙의 용도를 제공한다.

- [0082] 일 구현예에서, 본 발명은 환자에서 폐암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙의 용도를 제공하며, 여기서, 상기 환자는 아테롤성 동맥경화증을 가진다.
- [0083] 일 구현예에서, 본 발명은 환자에서 폐암의 치료 및/또는 예방에서 카나키누맙의 용도를 제공하며, 여기서, 상기 환자는 정성화 CV 사건(qualifying CV event)을 앓았다.
- [0084] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "정성화 CV 사건"은 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편 치료법의 시작 이전에 발생한, 심근경색(MI), 뇌졸중, 불안정 협심증, 혈관재건술, 스텐트 혈전증, 급성 관상동맥 증후군 또는 임의의 다른 CV 사건(심혈관 사망 배제)을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0085] 일 구현예에서, 본 발명은 환자에서 폐암의 치료 및/또는 예방에서 카나키누맙의 용도를 제공하며, 여기서, 상기 환자는 과거 심근경색을 앓았다. 추가의 구현예에서, 상기 환자는 안정한 심근경색-후 환자이다.
- [0086] IL-1 β 저해제는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편, 아나킨라, 디아세레인(diacerein), 릴로나셉트(Rilonacept), IL-1 아피바디(Affibody)(SOBI 006, Z-FC(Swedish Orphan Biovitrum/아피바디)) 및 루티키주맙(Lutikizumab)(ABT-981)(Abbott), CDP-484(Cel1tech), LY-2189102(Lilly)를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0087] 본 발명의 임의의 용도 또는 방법의 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 카나키누맙이다. 카나키누맙(ACZ885)은 IL-1 β 구동 염증 질병의 치료를 위해 개발된, 인터루킨-1 β 에 대한 IgG1/k의 고-친화성, 완전 인간 모노클로날 항체이다. 카나키누맙은 인간 IL-1 β 에 결합하도록 설계되므로, 이러한 사이토카인과 이의 수용체의 상호작용을 차단한다. 카나키누맙은 WO02/16436에 개시되어 있고, 이 문헌은 그 전문이 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0088] 본 발명의 임의의 용도 또는 방법의 다른 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 게보키주맙이다. 게보키주맙(XOMA-052)은 IL-1 β 구동 염증 질병의 치료를 위해 개발된, 인터루킨-1 β 에 대한 IgG2 이소타입(isotype)의 고-친화성, 인간화 모노클로날 항체이다. 게보키주맙은 IL-1 β 가 이의 신호전달 수용체에 결합하는 것을 조정한다. 게보키주맙은 WO2007/002261에 개시되어 있고, 이 문헌은 그 전문이 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0089] 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 LY-2189102이며, 이는 인간화 인터루킨-1 베타(IL-1 β) 모노클로날 항체이다.
- [0090] 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 CDP-484(Cel1tech)이며, 이는 IL-1 β 를 차단하는 항체 단편이다.
- [0091] 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 IL-1 아피바디(SOBI 006, Z-FC(Swedish Orphan Biovitrum/아피바디))이다.
- [0092] 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 루티키주맙(ABT-981)(Abbott)이며, 이는 인터루킨 1 알파(IL-1 α) 및 인터루킨 1 베타(IL-1 β)를 표적화하는 이중-가변성 도메인 항체이다.
- [0093] 본 발명은 임상 설정에서, IL-1 β 항체, 카나키누맙이 hsCRP 수준을 감소시키는 데 효과적이고 hsCRP의 감소가 폐암을 치료하고/하거나 예방하는 효과와 연관이 있음을 처음으로 보여주었다. IL-1 β 저해제, 예컨대 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편이 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암 환자에서 hsCRP 수준을 효과적으로 감소시킬 수 있다면, 상기 암의 치료 효과는 가능하게 달성될 수 있다. hsCRP 수준을 효과적으로 감소시킬 수 있는 특정 IL-1 β 저해제, 바람직하게는 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편의 용량 범위는 공지되어 있거나 임상 설정에서 시험될 수 있다.
- [0094] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자에게 1회 치료 당 약 30 mg 내지 약 750 mg 범위, 바람직하게는 1회 치료 당 약 60 mg 내지 약 400 mg 범위, 대안적으로, 1회 치료 당 100 mg 내지 600 mg, 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 300 mg, 대안적으로 150 mg 내지 600 mg, 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 300 mg, 바람직하게는 150 mg 내지 300 mg; 대안적으로 1회 치료 당 약 90 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 90 mg 내지 약 200 mg, 대안적으로 1회 치료 당 적어도 150 mg, 적어도 180 mg, 적어도 300 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg의 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 각각의 치료를 2주마다, 3주마다, 4주마다(매달), 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 받는다. 본 출원에서, 특히 이러한 맥락에서 사용된 바와 같이 용어 "1회 치료 당"은 1회 내원 당, 1회 자가 투여 당, 또는 의료 관계자의 도움을 받은 1회 투여 당 투여받는 약물의 총 양으로서 이해되어야 한다. 통상 그리고 바람직하

계는, 1회 치료 당 투여받는 약물의 총 양은 환자에게 1일 이내에, 바람직하게는 1/2일 이내에, 바람직하게는 4일 이내에, 바람직하게는 2시간 이내에 투여된다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 췌장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0095] 바람직한 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 1회 치료 당 약 90 mg 내지 약 450 mg 용량의 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 본 발명의 약물을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 본 발명의 약물을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 폐암 환자는 본 발명의 약물을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 폐암 환자는 본 발명의 약물을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 본 발명의 약물의 범위는 적어도 150 mg 또는 적어도 200 mg이다. 일 구현예에서, 본 발명의 약물의 범위는 180 mg 내지 450 mg이다.

[0096] 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 유방암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 위암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 RCC이다. 일 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 췌장암이다.

[0097] 실제로는 때때로, 시간 간격은 의사, 환자 또는 약물/시설의 이용 가능성의 한계로 인해 엄격하게 유지될 수 없다. 따라서, 시간 간격은 약간, 통상 \pm 5일, \pm 4일, \pm 3일, \pm 2일 또는 바람직하게는 \pm 1일 사이에서 달라질 수 있다.

[0098] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 가진 환자에게 100 mg 내지 약 750 mg, 대안적으로 100 mg 내지 600 mg, 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 300 mg의 총 용량, 대안적으로 150 mg 내지 600 mg, 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 300 mg의 총 용량, 대안적으로 적어도 150 mg, 적어도 180 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg의 총 용량의 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 2주, 3주, 4주, 6주, 8주 또는 12주, 바람직하게는 4주의 기간에 걸쳐 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 약물의 총 용량은 180 mg 내지 450 mg이다.

[0099] 일 구현예에서, 본 발명의 약물의 총 용량은 상기 정의된 기간에 걸쳐 다수의 횟수, 바람직하게는 2, 3 또는 4회 투여된다. 일 구현예에서, 본 발명의 약물은 상기 정의된 기간에 걸쳐 1회 투여된다.

[0100] 이따금, 폐암을 포함하여 적어도 부분적으로 염증 기반을 가진 암을 진단받은 환자의 염증을 신속하게 감소시키는 것이 바람직하다. IL-1 β 자가-유도는 시험관내에서 인간 단핵구 혈액, 인간 혈관 내피, 및 혈관 평활근 세포에서, 그리고 생체내에서는 토끼에서 나타났으며, 여기서, IL-1은 그 자체의 유전자 발현 및 순환성 IL-1 β 수준을 유도하는 것으로 나타났다(Dinarello et al. 1987, Warner et al. 1987a 및 Warner et al. 1987b).

[0101] 2주에 걸쳐 제1 용량, 뒤이어 제1 용량의 투여 후 2주째에 제2 용량의 투여에 의한 이러한 유도 기간은, IL-1 β 경로의 자가-유도가 치료의 개시 시 적절하게 저해됨을 보장하는 것이다. CANTOS에서 사용된 전체 분기별 투약 기간을 지속시키는 것으로 입증된 연속 카나키누맙 치료 효과와 커플링된 이러한 조기 고용량 투여에 의해 달성된 IL-1 β 관련 유전자 발현의 완전한 억제는 IL-1 β 반등(rebound)에 대한 잠재력을 최소화하는 것이다. 또한, 급성 염증의 설정에서의 데이터는, 유도를 통해 달성될 수 있는 더 높은 초기 용량의 카나키누맙이 안전하고, IL-1 β 의 잠재적인 자가-유도에 관한 염려를 개선하고 IL-1 β 관련 유전자 발현의 더 큰 조기 억제를 달성하는 기회를 제공함을 시사한다.

[0102] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 상기 기재된 투약 스케줄을 지키면서도, 특히 본 발명의 약물의 제2 투여가 제1 투여로부터 최대 2주, 바람직하게는 2주 이격되어 있음을 예상한다. 그 후에, 제3 및 추가의 투여는 2주마다, 3주마다, 4주마다(매달), 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다)의 스케줄을 따를 것이다.

[0103] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체는 카나키누맙이며, 여기서, 카나키누맙은 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 가진 환자에게, 1회 치료 당 약 100 mg 내지 약 750 mg, 대안적으로 100 mg 내지 600 mg, 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 300 mg, 대안적으로 1회 치료 당 150 mg 내지 600 mg, 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 300 mg, 대안적으로 약 200 mg 내지 400 mg, 200 mg 내지 300 mg의 범위, 대안적으로 1회 치료 당 적어도 150 mg, 적어도 200 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg로 투여된다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 가진 환자는 각각의 치료를 2주마다, 3주마다, 4주마다(매달), 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 받는다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC),

전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 췌장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 일 구현예에서, 폐암 환자는 카나키누맙을 매달 또는 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 용량 범위는 1회 치료 당 200 mg 내지 450 mg, 더 바람직하게는 300 mg 내지 450 mg, 더 바람직하게는 350 mg 내지 450 mg이다. 일 구현예에서, 폐암 환자에 대한 카나키누맙의 바람직한 용량 범위는 3주마다 또는 매달 200 mg 내지 450 mg이다. 일 구현예에서, 폐암 환자에 대한 카나키누맙의 바람직한 용량은 3주마다 200 mg이다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 카나키누맙 매달 또는 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 200 mg 내지 450 mg 용량 범위의 카나키누맙을 매달 또는 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 200 mg 용량의 카나키누맙을 매달 또는 3주마다 투여받는다

[0104] 적합한 상기 용량 및 투약은 본 발명에 따른 카나키누맙의 기능성 단편의 용도에 적용된다.

[0105] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자에게, 100 mg 내지 약 750 mg, 대안적으로 100 mg 내지 600 mg, 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 300 mg, 대안적으로 150 mg 내지 600 mg, 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 300 mg, 바람직하게는 150 mg 내지 300 mg, 바람직하게는 300 mg 내지 450 mg; 대안적으로 적어도 150 mg, 적어도 200 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg, 바람직하게는 적어도 300 mg의 총 용량의 카나키누맙을 2주, 3주, 4주, 6주, 8주 또는 12주, 바람직하게는 4주의 기간에 걸쳐 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 상기 정의된 기간에 걸쳐 다수의 횟수, 바람직하게는 2, 3 또는 4회 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 상기 정의된 기간에 걸쳐 1회 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 총 용량은 200 mg 내지 450 mg, 더 바람직하게는 300 mg 내지 450 mg, 더 바람직하게는 350 mg 내지 450 mg이다.

[0106] 일 구현예에서, 본 발명은 상기 기재된 투약 스케줄을 지키면서도, 특히 카나키누맙의 제2 투여가 제1 투여로부터 최대 2주, 바람직하게는 2주 이격되는 것을 예상한다.

[0107] 일 구현예에서, 본 발명은 150 mg 용량의 카나키누맙을 2주마다, 3주마다 또는 매달 투여하는 단계를 포함한다.

[0108] 일 구현예에서, 본 발명은 300 mg 용량의 카나키누맙을 2주마다, 3주마다, 매달, 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 투여하는 단계를 포함한다.

[0109] 일 구현예에서, 본 발명은 300 mg 용량의 카나키누맙을 1개월 당(매달) 1회 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 일 구현예에서, 본 발명은 상기 기재된 투약 스케줄을 지키면서도, 특히 300 mg에서 카나키누맙의 제2 투여가 제1 투여로부터 최대 2주, 바람직하게는 2주 이격되는 것을 예상한다.

[0110] 본 발명의 일 구현예에서, 카나키누맙은 이를 필요로 하는 환자에게 300 mg에서 2주의 기간에 걸쳐 2회, 그 후에 3개월마다 투여된다.

[0111] 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 유방암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 위암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 신암종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다.

[0112] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자에게, 1회 치료 당 약 30 mg 내지 약 450 mg, 대안적으로 1회 치료 당 90 mg 내지 450 mg, 90 mg 내지 360 mg, 90 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg; 대안적으로 1회 치료 당 120 mg 내지 450 mg, 120 mg 내지 360 mg, 120 mg 내지 270 mg, 120 mg 내지 180 mg, 대안적으로 1회 치료 당 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 360 mg, 150 mg 내지 270 mg, 150 mg 내지 180 mg, 대안적으로 1회 치료 당 180 mg 내지 450 mg, 180 mg 내지 360 mg, 180 mg 내지 270 mg; 대안적으로 1회 치료 당 약 60 mg 내지 약 360 mg, 약 60 mg 내지 180 mg의 범위; 대안적으로 1회 치료 당 적어도 150 mg, 적어도 180 mg, 적어도 240 mg, 적어도 270 mg의 게보키주맙을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 치료를 2주마다, 3주마다, 매달(4주마다), 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 받는다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 1개월 당 적어도 하나, 바람직하게는 하나의 치료를 받는다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 췌장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 일 구현예에서, 게보키주맙의 바람직한 범위는 150 mg 내지 270 mg이다. 일 구현예에서, 게보키주맙의 바람직한 범위는 60 mg 내지 180 mg, 더 바람직하게는 60 mg 내지 90 mg

이다. 일 구현예에서, 게보키주맙의 바람직한 범위는 90 mg 내지 270 mg, 더 바람직하게는 90 mg 내지 180 mg이다. 일 구현예에서, 바람직한 스케줄은 3주마다 또는 매달이다. 일 구현예에서, 환자는 60 mg 내지 90 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 60 mg 내지 90 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 90 mg 내지 약 360 mg, 90 mg 내지 약 270 mg, 120 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg, 120 mg 내지 180 mg, 120 mg 또는 90 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 90 mg 내지 약 360 mg, 90 mg 내지 약 270 mg, 120 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg, 120 mg 내지 180 mg, 120 mg 또는 90 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다.

[0113] 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 120 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 약 120 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 90 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 180 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 약 180 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 200 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 약 200 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다.

[0114] 적합한 상기 용량 및 투약은 본 발명에 따른 게보키주맙의 기능성 단편의 용도에 적용된다.

[0115] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암 환자에게 90 mg 내지 450 mg, 90 mg 내지 360 mg, 90 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg, 대안적으로 120 mg 내지 450 mg, 120 mg 내지 360 mg, 120 mg 내지 270 mg, 120 mg 내지 180 mg, 대안적으로 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 360 mg, 150 mg 내지 270 mg, 150 mg 내지 180 mg, 대안적으로 180 mg 내지 450 mg, 180 mg 내지 360 mg, 180 mg 내지 270 mg, 대안적으로 적어도 90 mg, 적어도 120 mg, 적어도 150 mg, 적어도 180 mg의 총 용량의 게보키주맙을 2주, 3주, 4주, 6주, 8주 또는 12주, 바람직하게는 4주의 기간에 걸쳐 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 상기 정의된 기간에 걸쳐 다수의 횟수, 바람직하게는 2, 3 또는 4회 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 상기 정의된 기간에 걸쳐 1회 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙의 바람직한 총 용량은 180 mg 내지 360 mg이다. 일 구현예에서, 폐암 환자는 게보키주맙을 1개월 당 적어도 하나, 바람직하게는 하나의 치료를 받는다.

[0116] 일 구현예에서, 본 발명은 상기 기재된 투약 스케줄을 지키면서도, 특히 게보키주맙의 제2 투여가 제1 투여로부터 최대 2주, 바람직하게는 2주 이격되어 있음을 예상한다.

[0117] 일 구현예에서, 본 발명은 60 mg 용량의 게보키주맙을 2주마다, 3주마다 또는 매달 투여하는 단계를 포함한다.

[0118] 일 구현예에서, 본 발명은 90 mg 용량의 게보키주맙을 2주마다, 3주마다 또는 매달 투여하는 단계를 포함한다.

[0119] 일 구현예에서, 본 발명은 180 mg 용량의 게보키주맙을 2주마다, 3주마다(± 3 일), 매달, 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 투여하는 단계를 포함한다.

[0120] 일 구현예에서, 본 발명은 180 mg 용량의 게보키주맙을 1개월 당(매달) 1회 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 일 구현예에서, 본 발명은 상기 기재된 투약 스케줄을 지키면서도, 180 mg에서 게보키주맙의 제2 투여가 제1 투여로부터 최대 2주, 바람직하게는 2주 이격되어 있음을 예상한다.

[0121] 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 유방암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 위암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 신암종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다.

[0122] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙을 제공하며, 여기서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암에 대한 위험도는 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 제1 투여로부터 3개월째에 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%만큼 감소된다. 바람직한 일 구현예에서, 제1 투여의 용량은 300 mg이다. 더 바람직한 일 구현예에서, 제1 투여의 용량은 300 mg이고, 뒤이어 2주 이내에 300 mg의 제2 용량이 존재한다. 바람직하게는, 결과는 3주마다 투여된 200 mg 용량의 카나키누맙에서 달성된다. 바람직하게는, 결과는 매달 투여된 200 mg 용량의 카나키누맙에서 달성된다.

[0123] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙을 제공하며, 여기서, 폐암 사망률

에 대한 위험도는 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%만큼 감소된다. 바람직하게는, 결과는 바람직하게는 적어도 1년 동안, 바람직하게는 3년 이하 동안, 3주마다 투여된 200 mg 용량의 카나키누맙 또는 매달 투여된 300 mg 용량의 카나키누맙에서 달성된다.

[0124] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙을 제공하며, 여기서, 선암종 또는 불량하게 분화된 대세포 암종에 대한 발생률은 이러한 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%만큼 감소된다. 바람직하게는, 결과는 바람직하게는 적어도 1년 동안, 바람직하게는 3년 이하 동안, 매달 300 mg 용량의 카나키누맙 투여 또는 3주마다 또는 매달 투여된 200 mg 용량의 카나키누맙에서 달성된다.

[0125] 일 구현예에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙을 제공하며, 여기서, 총 암 사망률에 대한 위험도는 이러한 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%만큼 감소된다. 바람직하게는, 결과는 바람직하게는 적어도 1년 동안, 바람직하게는 3년 이하 동안, 바람직하게는 피하로, 매달 투여된 300 mg 또는 200 mg 용량의 카나키누맙 또는 3주마다 투여된 200 mg 용량의 카나키누맙에서 달성된다.

[0126] 일 구현예에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 암 사망률에 대한 위험도는 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%만큼 감소된다. 바람직하게는, 결과는 바람직하게는 적어도 1년 동안, 바람직하게는 3년 이하 동안, 3주마다 또는 매달 투여된 200 mg 용량의 카나키누맙에서 달성된다. 바람직하게는, 결과는 바람직하게는 적어도 1년 동안, 바람직하게는 3년 이하 동안, 3주마다 또는 매달 투여된 120 mg 용량의 게보키주맙에서 달성된다. 바람직하게는, 결과는 바람직하게는 적어도 1년 동안, 바람직하게는 3년 이하 동안, 3주마다 또는 매달 투여된 90 mg 용량의 게보키주맙에서 달성된다.

[0127] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 카나키누맙을 제공하며, 여기서, 효과는 최고 카나키누맙 용량(2주의 기간에 걸쳐 300 mg 2회, 그 후에 3개월마다)에 무작위로 할당된 개체 중에서, 총 폐암 및 치사 폐암에 대해 각각 67% 및 77%의 상대 위험 감소를 가지며 용량 의존적이었다.

[0128] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 카나키누맙을 제공하며, 여기서, 카나키누맙의 유익한 효과는 제1 투여로부터 수 주 이내에 부수적 폐암에서 관찰된다. 바람직한 일 구현예에서, 제1 투여의 용량은 300 mg이다. 더 바람직한 일 구현예에서, 제1 투여의 용량은 300 mg, 뒤이어 2주의 기간 이내에 300 mg의 제2 용량이 존재한다. 더 바람직한 일 구현예에서, 200 mg 용량의 카나키누맙이 3주마다 또는 매달 투여된다.

[0129] 일 양태에서, 본 발명은 환자에서 폐암, 특히 NSCLC를 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 치료의 효능은 이전의 치료와 비교하여 상기 환자에서 hsCRP의 감소와 상관관계가 있다. 일 구현예에서, 본 발명은 환자에서 폐암, 특히 NSCLC를 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 환자의 CRP 수준, 보다 정확하게는 hsCRP 수준은 바람직하게는 본 발명의 투약 요법에 따라 적당한 용량의 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여로부터 약 6개월 또는 바람직하게는 약 3개월째에 15 mg/L 미만, 10 mg/L 미만까지, 바람직하게는 6 mg/L 미만까지, 바람직하게는 4 mg/L 미만까지, 바람직하게는 3 mg/L 미만까지, 바람직하게는 2.3 mg/L 미만까지, 바람직하게는 2 mg/L 미만까지, 1.8 mg/L 미만까지 감소되었다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 췌장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0130] 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편이다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙의 제1 투여의 적당한 용량은 300 mg이다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 300 mg의 용량으로 매달 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 제1 투여로부터 2주 간격에서 부가적인 용량과 함께 300 mg의 용량으로 매달 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 피하 투여된다.

[0131] 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편이다. 바람직한 일 구현예에서, 게

보카주맙의 제1 투여의 적당한 용량은 180 mg이다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 60 mg 내지 90 mg의 용량으로 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 60 mg 내지 90 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 4주마다(매달) 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 정맥내 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 90 mg의 용량으로 3주마다 또는 4주마다(매달) 정맥내 투여된다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 120 mg의 게보카주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 180 mg의 게보카주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 약 180 mg의 게보카주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 200 mg의 게보카주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 약 200 mg의 게보카주맙을 매달 투여받는다. 게보카주맙은 피하로, 또는 바람직하게는 정맥내 투여된다.

[0132] 더 바람직하게는, 상기 환자의 hsCRP 수준은 본 발명의 용량 요법에 따라 본 발명의 약물의 제1 투여 후, 10 mg/L 미만까지, 바람직하게는 6 mg/L 미만까지, 바람직하게는 4 mg/L 미만까지, 바람직하게는 3 mg/L 미만까지, 바람직하게는 2.3 mg/L 미만까지, 바람직하게는 2 mg/L 미만까지, 1.8 mg/L 미만까지 감소되었다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙의 제1 투여의 적당한 용량은 적어도 150 mg, 바람직하게는 적어도 200 mg이다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙의 제1 투여의 적당한 용량은 90 mg이다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙의 제1 투여의 적당한 용량은 120 mg이다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙의 제1 투여의 적당한 용량은 180 mg이다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙의 제1 투여의 적당한 용량은 200 mg이다.

[0133] 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 유방암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 위암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 신암종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다.

[0134] 일 양태에서, 본 발명은 환자에서 폐암, 특히 NSCLC를 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 환자의 hsCRP 수준은 바람직하게는 본 발명의 투약 요법에 따라 적당한 용량의 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여로부터 약 6개월 또는 바람직하게는 약 3개월째에, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 직전의 hsCRP 수준과 비교하여 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 40%만큼 감소되었다. 더 바람직하게는, 상기 환자의 hsCRP 수준은 본 발명의 용량 요법에 따른 본 발명의 약물의 제1 투여 후 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%만큼 감소되었다.

[0135] 일 양태에서, 본 발명은 환자에서 폐암, 특히 NSCLC를 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 환자의 IL-6 수준은 바람직하게는 본 발명의 투약 요법에 따라 적당한 용량의 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여로부터 약 6개월 또는 바람직하게는 약 3개월째에, 제1 투여 직전의 IL-6 수준과 비교하여 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 40%만큼 감소되었다. 본원에서 사용된 용어 "약"은 3개월로부터 ±10일의 변량 또는 6개월로부터 ±15일의 변량을 포함한다. 전형적으로 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 췌장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편이다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙의 제1 투여의 적당한 용량은 300 mg이다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 300 mg의 용량으로 매달 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 제1 투여로부터 2주째에 부가적인 용량과 함께 300 mg의 용량으로 매달 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 피하 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 게보카주맙 또는 이의 기능성 단편이다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙의 제1 투여의 적당한 용량은 180 mg이다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 60 mg 내지 90 mg의 용량으로 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 60 mg 내지 90 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 4주마다(매달) 정맥내 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 4주마다(매달) 정맥내 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보카주맙은 90 mg의 용량으로 3주마다 또는 4주마다(매달) 정맥내 투여된다.

[0136] hsCRP 수준의 감소 및 IL-6 수준의 감소는 별도로 또는 조합하여 사용되어, 치료 또는 예후 마커의 효능을 나타

낼 수 있다.

[0137] 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 유방암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 위암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 신암종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다.

[0138] 일 양태에서, 본 발명은 환자에서 2 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 갖는 폐암, 특히 NSCLC를 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 항체는 카나키누맙이고, 환자가 적어도 5년의 기간에 걸쳐 암으로 사망할 가능성이 감소된다. 추가의 일 구현예에서, 환자가 적어도 5년의 기간에 걸쳐 암으로 사망할 가능성이 적어도 51% 감소된다.

[0139] 일 양태에서, 본 발명은 환자에서 폐암을 예방하는 데 있어, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 용도를 제공한다. 그 외에, 본원에 사용된 바와 같이 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은, 폐암 발병의 위험도가 높은 대상체에서 폐암의 발병을 예방하거나 지연시키는 것을 의미한다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙은 100 mg 내지 200 mg, 바람직하게는 200 mg의 용량으로, 3주마다, 매달, 6주마다, 격월로 또는 분기별로, 바람직하게는 피하 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편이다. 바람직한 일 구현예에서, 게보키주맙은 30 mg 내지 90 mg의 용량으로 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보키주맙은 30 mg 내지 90 mg의 용량으로 3주마다, 매달, 6주마다, 격월로 또는 분기별로 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보키주맙은 60 mg 내지 120 mg의 용량으로 3주마다, 매달, 6주마다, 격월로 또는 분기별로, 바람직하게는 정맥내 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보키주맙은 90 mg의 용량으로 3주마다, 매달, 6주마다, 격월로 또는 분기별로, 바람직하게는 정맥내 투여된다. 바람직한 일 구현예에서, 게보키주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다, 매달, 6주마다, 격월로 또는 분기별로, 바람직하게는 피하 투여된다.

[0140] 위험 인자는 연령, 유전적 돌연변이, 흡연, 예를 들어 직업으로 인한 흡입 위험에 대한 장기간 노출 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0141] 일 구현예에서, 상기 환자는 60세 이상, 62세 이상, 65세 이상 또는 70세 이상이다. 일 구현예에서, 상기 환자는 남성이다. 또 다른 구현예에서, 상기 환자는 여성이다. 일 구현예에서, 상기 환자는 흡연자, 특히 현재 흡연자이다. 흡연자는 CANTOS 시험의 정의보다 더 광범위하게, 하루에 5 개피 초과의 담배를 피우는 사람(현재 흡연자) 또는 흡연 이력을 가진 사람(과거 흡연자)으로 이해될 수 있다. 통상, 흡연 이력은 총 5년 초과 또는 10년 초과이다. 통상, 흡연 기간 동안 하루에 10 개피 초과 또는 20 개피 초과의 담배를 피웠다.

[0142] 일 구현예에서, 상기 환자는 만성 기관지염을 가진다. 일 구현예에서, 상기 환자는 예를 들어 직업으로 인해 석면, 실리카, 흡연, 및 다른 외부적으로 흡입된 독소와 같은 외부적으로 흡입된 독소에 장기간(5년 초과 또는 심지어 10년 초과) 동안 노출되었거나, 노출되어 왔거나, 노출되고 있다. 환자가 상기 언급된 하나, 또는 임의의 2가지, 임의의 3가지, 임의의 4가지, 임의의 5가지 또는 임의의 6가지 조건의 조합을 갖는다면, 이러한 환자는 폐암이 발병할 더 높은 가능성을 갖고 있을 만하다. 본 발명은 이러한 환자에서 폐암을 예방하는 데 있어, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편의 용도를 예상한다. 바람직한 일 구현예에서, 이러한 남성 환자는 65세 이상 또는 70세 이상으로서 흡연자이다. 일 구현예에서, 이러한 남성 환자는 65세 이상 또는 70세 이상으로서 현재 또는 과거 흡연자이다. 일 구현예에서, 이러한 여성 환자는 65세 이상 또는 70세 이상으로서 흡연자이다. 추가의 일 구현예에서, 상기 환자는 하루에 10 개피 초과, 20 개피 초과, 30 개피 초과 또는 40 개피 초과의 담배를 피우거나 과거에 피웠다.

[0143] 일 구현예에서, 본 발명은 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 투여 전에 평가된 바와 같이 2 mg/L 이상, 3 mg/L 이상, 4 mg/L 이상, 5 mg/L 이상, 6 mg/L 이상, 8 mg/L 이상, 9 mg/L 이상, 10 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 갖는 대상체에서 폐암의 예방에 사용하기 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙, 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 대상체는 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 투여 전에 평가된 바와 같이 6 mg/L 이상의 hsCRP 수준을 가진다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 대상체는 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 투여 전에 평가된 바와 같이 10 mg/L 이상의 hsCRP 수준을 가진다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편이다. 추가의 일 구현예에서, 상기 대상체는 흡연자이다. 추가의 일 구현예에서, 상기 대상체는 65세 이상이다. 추가의 일 구

현예에서, 상기 대상체는 흡입된 독소, 예컨대 석면, 실리카 또는 흡연을 10년 초과 동안 가진다.

[0144]

일 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 폐암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 재발(recurrence 또는 relapse)의 예방에 사용하기 위한, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 대상체는 수술적으로 제거되었던(절제되었던) 암 또는 폐암을 가졌다. 전형적으로 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, 다발성 골수종 및 혀장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 구현예에서, 상기 환자는 (본 발명의 약물의 치료 이외의) 수술-후 표준 화학치료법 치료를 완료하였고/하였거나 표준 방사선치료법 치료를 완료하였다. 용어 수술-후 표준 화학치료법은 표준 저분자 화학치료제 및/또는 항체, 특히 체크포인트 저해제를 포함한다. 더 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙 또는 게보키주맙은 폐암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 재발의 예방에서 단독치료법으로서 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙 또는 게보키주맙은 수술-후 상기 환자에게 방사선치료법과 조합하여 또는 화학치료법, 특히 표준 화학치료법과 조합하여 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 특히 단독치료법으로서 투여될 때 200 mg의 용량으로 매달 바람직하게는 피하 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 화학치료법, 특히 표준 치료 화학치료법과 조합하여, 특히 체크포인트 저해제, 예컨대 PD-1 또는 PD-L1 저해제와 조합하여 투여될 때 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 바람직하게는 피하 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 특히 폐암 또는 결장직장암, RCC 또는 위암을 포함하여, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 재발의 예방에서 단독치료법으로서 투여될 때 매달 60 mg 내지 180 mg의 용량으로, 매달 90 mg 내지 120 mg, 또는 60 mg 내지 90 mg, 바람직하게는 120 mg의 용량으로 바람직하게는 정맥내 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 특히 화학치료법, 특히 표준 화학치료법과 조합하여, 특히 체크포인트 저해제, 예컨대 PD-1 또는 PD-L1 저해제와 조합하여 투여될 때 3주마다 60 mg 내지 180 mg, 90 mg 내지 120 mg, 또는 60 mg 내지 90 mg, 바람직하게는 120 mg의 용량으로 바람직하게는 정맥내 투여된다.

[0145]

일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암은 유방암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 위암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 신암종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다.

[0146]

일 구현예에서, 카나키누맙은 3개월마다 50 mg 내지 300 mg, 50 내지 150 mg, 75 mg 내지 150 mg, 100 mg 내지 150 mg, 50 mg, 150 mg 또는 300 mg의 용량으로 투여된다. 예방의 양태에서, 카나키누맙은 이를 필요로 하는 환자에게 50 mg, 150 mg 또는 300 mg, 바람직하게는 150 mg의 용량으로 매달, 격월로 또는 3개월마다 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 이를 필요로 하는 환자에게 폐암의 예방을 위해 150 mg의 용량으로 3개월마다 투여된다.

[0147]

일 구현예에서, 상기 게보키주맙은 3개월마다 30 mg 내지 180 mg, 30 mg 내지 120 mg, 30 mg 내지 90 mg, 60 mg 내지 120 mg, 60 mg 내지 90 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg 또는 180 mg의 용량으로 투여된다.

[0148]

일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 상기 환자에게 수술 전에(신생보조 화학치료법) 또는 수술 후에(보조 화학치료법) 투여된다. 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 방사선치료법 전에, 이와 수반하여, 또는 이후에 상기 환자에게 투여된다.

[0149]

일 양태에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙을 필요로 하는 환자에게 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙을 제공하며, 여기서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 혀장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0150]

일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다.

[0151]

이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 전형적인 암 발병은 2개 단계를 필요로 하는 것으로 여겨진다. 첫째로, 유전자 변형은 세포 성장 및 증식이 더 이상 제어되지 않게 한다. 둘째로, 비정상적인 종양 세포는 면역계의 감시를 모면한다. 염증은 제2 단계에서 중요한 역할을 한다. 따라서, CANTOS 시험으로부터의 임상 데이터

에 의해 처음으로 지지된 바와 같이 염증의 조절은 조기 또는 더 조기 단계에서 암 발병을 중단시킬 수 있다. 따라서, 염증을 감소시키기 위한 IL-1 β 경로의 차단은 일반적인 이득, 특히 표준 치료 외에도 치료 효능의 향상을 가질 것으로 예상되며, 이러한 이득은 주로 악성 세포의 성장 및 증식을 직접적으로 저해하는 것이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 상기 암의 표준 치료제이다.

[0152] 체크포인트 저해제는 IL-1 β 저해제와 상이한 기전을 통해 면역계를 탈-억제(de-suppress)시킨다. 따라서, 표준 체크포인트 저해제 치료법으로 IL-1 β 저해제, 특히 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 첨가하는 것은 특히 종양 미세환경에서 면역 반응을 더 활성화시킬 것이다.

[0153] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙 및 이필리무맙이다.

[0154] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 카보잔티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0155] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 아테졸리주맙 + 베바시주맙이다.

[0156] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 FOLFIRI + 베바시주맙 또는 FOLFOX + 베바시주맙이다.

[0157] 화학치료제는 세포독성 및/또는 세포정지성 약물(각각 악성 세포를 사멸화시키거나 이를 세포의 증식을 저해하는 약물), 뿐만 아니라 체크포인트 저해제이다. 보편적으로 공지된 화학치료제는 백금 작용제(예를 들어 시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(nedaplatin), 트리플라틴(triplatin), 리포플라틴(lipoplatin), 사트라플라틴(satraplatin), 피코플라틴(picoplatin)), 항대사물질(예를 들어 메토트렉세이트(methotrexate) 5-플루오로우라실, 켐시타빈(gemcitabine), 페메트렉세드(pemetrexed), 에다트렉세이트(edatrexate)), 유사분열 저해제(예를 들어 파클리탁셀, 알부민-결합 파클리탁셀, 도세탁셀, 탁소테레(taxotere), 도세카드(docecad)), 알킬화제(예를 들어 사이클로포스파미드, 메클로레타민 하이드로클로라이드, 이포스파미드, 멜팔란, 티오텐파), 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid)(예를 들어 빈블라스틴, 빙크리스틴, 빈데신(vindesine), 비노렐빈(vinorelbine)), 토포이소머라제 저해제(예를 들어 에토포사이드, 테니포사이드, 토포테칸, 이리노테칸, 캄프토테신, 독소루비신), 항종양 항생제(예를 들어 미토마이신 C) 및/또는 호르몬-조정제(예를 들어 아나스트로졸(anastrozole), 타목시펜(tamoxifen))를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 화학치료법에 사용된 항암제의 예는 사이클로포스파미드(Cytoxan®), 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실(5-FU), 독소루비신(Adriamycin®), 프레드니손(Prednisone), 타목시펜(Nolvadex®), 파클리탁셀(Taxol®), 알부민-결합 파클리탁셀(나브-파클리탁셀, 아브락산(abraxane)®, 류코보린(Leucovorin), 티오텐파(Thioplex®), 아나스트로졸(Arimidex®), 도세탁셀(Taxotere®), 비노렐빈(Navelbine®), 켐시타빈(Gemzar®), 이포스파미드(Ifox®), 페메트렉세드(Alimta®), 토포테칸, 멜팔란(L-Pam®), 시스플라틴(Cisplatinum®, Platinol®), 카르보플라틴(Paraplatin®), 옥살리플라틴(Eloxatin®), 네다플라틴(Aqupla®), 트리플라틴, 리포플라틴(Nanoplatin®), 사트라플라틴, 피코플라틴, 카르무스틴(Carmustine)(BCNU; BiCNU®), 메토트렉세이트(Folex®, Mexate®), 에다트렉세이트, 미토마이신 C(Mutamycin®), 미톡산트론(Mitoxantrone)(Novantrone®), 빙크리스틴(Oncovin®), 빈블라스틴(Velban®), 비노렐빈(Navelbine®), 빈데신(Eldisine®), 펜레티나이드(Fenretinide), 토포테칸, 이리노테칸(Camptosar®), 9-아미노-캄프토텐신[9-AC], 비안트라졸(Biantrazole), 로속산트론(Losoxantrone), 에토포사이드 및 테니포사이드를 포함한다.

[0158] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편에 대한 바람직한 조합 파트너는 유사분열 저해제, 바람직하게는 도세탁셀이다. 일 구현예에서, 카나키누맙에 대한 바람직한 조합 파트너는 유사분열 저해제, 바람직하게는 도세탁셀이다. 일 구현예에서, 게보키주맙에 바람직한 조합 파트너는 유사분열 저해제, 바람직하게는 도세탁셀이다. 일 구현예에서, 상기 조합은 폐암, 특히 NSCLC의 치료에 사용된다.

[0159] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편에 대한 바람직한 조합 파트너는 백금 작용제, 바람직하게는 시스플라틴이다. 일 구현예에서, 카나키누맙에 바람직한 조합 파트너는 백금 작용제, 바람직하게는 시스플라틴이다. 일 구현예에서, 게보키주맙에 바람직한 조합 파트너는 백금 작용제, 바람직하게는 시스플라틴이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 백금계 이중 화학치료법(PT-DC)이다.

[0160] 화학치료법은 단일 항암제(약물)의 투여, 또는 항암제(약물), 예를 들어 하기 중 하나의 조합, 하기의 보편적으로 투여되는 조합: 카르보플라틴 및 탁솔; 켐시타빈 및 시스플라틴; 켐시타빈 및 비노렐빈; 켐시타빈 및 파클리탁셀; 시스플라틴 및 비노렐빈; 시스플라틴 및 켐시타빈; 시스플라틴 및 파클리탁셀(탁솔); 시스플라틴 및 도세탁셀(탁소테레); 시스플라틴 및 에토포사이드; 시스플라틴 및 페메트렉세드; 카르보플라틴 및 비노렐빈; 카르보플라틴 및 켐시타빈; 카르보플라틴 및 파클리탁셀(탁솔); 카르보플라틴 및 도세탁셀(탁소테레); 카르보플라틴 및 에토포사이드; 카르보플라틴 및 페메트렉세드의 투여를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치

료제는 백금계 이중 화학치료법(PT-DC)이다.

[0161] 또 다른 부류의 화학치료제는, 신호 전달 경로의 수용체, 특히 VEGF-R, EGFR, PFGF-R 및 ALK, 또는 이들의 다운스트림 구성원의 돌연변이 또는 과다생성이 부위에서 종양의 종양발생을 초래하거나 기여하는, 이들을 촉진하는 성장을 특이적으로 표적화하는 저해제, 특히 티로신 키나제 저해제이다(표적화된 치료법). 폐암의 표적화된 치료에 대해 식품 의약국(FDA)에 의해 승인된 표적화된 치료법 약물의 예시는 베바시주맙(Avastin®), 크리조티닙(crizotinib)(Xalkori®), 에를로티닙(erlotinib)(Tarceva®), 게피티닙(gefitinib)(Iressa®), 아파티닙 디말레에이트(afatinib dimaleate)(Gilotrif®), 세리티닙(ceritinib)(LDK378/Zykadia™), 에베롤리무스(Afinitor®), 라무시루맙(Cyramza®), 오시메르티닙(osimertinib)(Tagrisso™), 네시투무맙(necitumumab)(Portrazza™), 알렉티닙(alectinib)(Alecensa®), 아테졸리주맙(Tecentriq™), 브리가티닙(brigatinib)(Alunbrig™), 트라메티닙(trametinib)(Mekinist®), 다브라페닙(dabrafenib)(Tafinlar®), 수니티닙(sunitinib)(Sutent®) 및 세톡시맙(cetuximab)(Erbxitux®)을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0162] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙과 조합되는 하나 이상의 화학치료제는 NSCLC 및 SCLC를 포함하여 폐암에 대한 표준 치료제인 작용제이다. 표준 치료는 예를 들어, IV기 비-소세포폐암(NSCLC) 환자의 전신 치료에 대한 미국 임상 종양 협회(ASCO) 가이드라인 또는 I 내지 IIIA 기 절제 가능한 비-소세포폐암에 대한 보조 화학치료법 및 보조 방사선 치료법에 대한 미국 임상 종양 협회(ASCO) 가이드라인으로부터 확인될 수 있다.

[0163] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙과 조합되는 하나 이상의 화학치료제는 백금-함유 작용제 또는 백금계 이중 화학치료법(PT-DC)이다. 일 구현예에서, 상기 조합은 폐암, 특히 NSCLC의 치료에 사용된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 티로신 키나제 저해제이다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 티로신 키나제 저해제는 VEGF 경로 저해제 또는 EGF 경로 저해제이다. 일 구현예에서, 상기 조합은 폐암, 특히 NSCLC의 치료에 사용된다.

[0164] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙과 조합되는 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제이다. 추가의 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다. 추가의 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 아테졸리주맙이다. 추가의 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 PDR-001(스파르탈리주맙)이다. 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 두르발루맙이다. 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 아벨루맙이다. 체크포인트 저해제로도 공지된, 면역 체크포인트를 표적화하는 면역치료법은 현재 암 치료법에서 주된 작용제로서 출현하고 있다. 면역 체크포인트 저해제는 수용체의 저해제 또는 리간드의 저해제일 수 있다. 저해 표적의 예는 공동-저해 분자(예를 들어 PD-1 저해제(예를 들어 항-PD-1 항체 분자), PD-L1 저해제(예를 들어 항-PD-L1 항체 분자), PD-L2 저해제(예를 들어 항-PD-L2 항체 분자), LAG-3 저해제(예를 들어 항-LAG-3 항체 분자), TIM-3 저해제(예를 들어 항-TIM-3 항체 분자)), 공동-자극 분자의 활성제(예를 들어 GITR 효능제(agonist)(예를 들어 항-GITR 항체 분자)), 사이토카인(예를 들어 가용성 형태의 IL-15 수용체 알파(IL-15Ra)와 복합체화된 IL-15), 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4의 저해제(예를 들어 항-CTLA-4 항체 분자) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

PD-1 저해제

[0165] 본 발명의 일 양태에서, IL-1 β 저해제 또는 이의 기능성 단편은 PD-1 저해제와 함께 투여된다. 하나의 일부 구현예에서, PD-1 저해제는 PDR001(스파르탈리주맙)(Novartis), 니볼루맙(Bristol-Myers Squibb), 펨브롤리주맙(Merck & Co), 피딜리주맙(Pidilizumab)(CureTech), MEDI0680(Medimmune), REGN2810(Regeneron), TSR-042(Tesaro), PF-06801591(Pfizer), BGB-A317(Beigene), BGB-108(Beigene), INCNSHR1210(Incyte) 또는 AMP-224(Amplimmune)로부터 선택된다.

[0166] 일 구현예에서, PD-1 저해제는 항-PD-1 항체이다. 일 구현예에서, PD-1 저해제는 2015년 7월 30일에 공개되고 그 전문이 참조로 포함된 "PD-1에 대한 항체 분자 및 이의 용도"라는 명칭의 US 2015/0210769에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자이다.

[0167] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 506의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 520의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 506의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 516의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0168] [표 A]

[0170] 예시적인 항-PD-1 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오파이드 서열

BAP049-클론-B HC		EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSGYTFETYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 506	VH	
BAP049-클론-B LC		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQNFLT WYQQ KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDI ATYYCQNDYSYPYTFGQGTTKVEIK
SEQ ID NO: 516	VL	
BAP049-클론-E HC		EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSGYTFETYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 506	VH	
BAP049-클론-E LC		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQNFLT WYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLAEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTTKVEIK
SEQ ID NO: 520	VL	

[0171] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 스파르탈리주맙이다.

[0173] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다.

[0174] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 펨브롤리주맙이다.

[0175] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 피딜리주맙이다.

[0176] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 AMP-514로도 공지된 MEDI0680(Medimmune)이다. MEDI0680 및 다른 항-PD-1 항체는 그 전문이 참조로 포함된 US 9,205,148 및 WO 2012/145493에 개시되어 있다. 다른 예시적인 항-PD-1 분자는 REGN2810(Regeneron), PF-06801591(Pfizer), BGB-A317/BGB-108(Beigene), INCNSHR1210(Incyte) 및 TSR-042(Tesaro)를 포함한다.

[0177] 추가의 공지된 항-PD-1 항체는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8,735,553, US 7,488,802, US 8,927,697, US 8,993,731 및 US 9,102,727에 기재된 것들을 포함한다.

[0178] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 PD-1 상의, 본원에 기재된 항-PD-1 항체 중 하나와 동일한 에피토프와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 결합하는 항체이다.

[0179] 일 구현예에서, PD-1 저해제는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 US 8,907,053에 기재된 바와 같은 PD-1 신호전달 경로를 저해하는 웹타이드이다. 일 구현예에서, PD-1 저해제는 면역접합체(immunoadhesin)(예를 들어 불변 영역(예를 들어 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포와 또는 PD-1 결합부를 포함하는 면역접합체)이다. 일 구현예에서, PD-1 저해제는 AMP-224(B7-DC Ig(Amplimmune), 예를 들어 그 전문이 참조로 포함된 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342에 개시됨)이다.

PD-L1 저해제

[0181] 본 발명의 일 양태에서, IL-1 β 저해제 또는 이의 기능성 단편은 PD-L1 저해제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, PD-L1 저해제는 FAZ053(Novartis), 아테졸리주맙(Genentech/Roche), 아벨루맙(Merck Serono and Pfizer), 두르발루맙(Medimmune/AstraZeneca) 또는 BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)로부터 선택된다.

[0182] 일 구현예에서, PD-L1 저해제는 항-PD-L1 항체 분자이다. 일 구현예에서, PD-L1 저해제는 2016년 4월 21일에 공개되고 그 전문이 참조로 포함된 "PD-L1에 대한 항체 분자 및 이의 용도"라는 명칭의 US 2016/0108123에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자이다.

[0183] 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 SEQ ID NO: 606의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 616의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 SEQ ID NO: 620의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 624의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0184] [표 B]

[0185] 예시적인 항-PD-L1 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오파이드 서열

BAP058-클론 O HC		
SEQ ID NO: 606	VH	EVQLVQSGAEVKPGATVKISCKVSGYTFITSYWMYWVRQA RGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQQGTTVTVSS
BAP058-클론 O LC		
SEQ ID NO: 616	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVA WYLQKPGQ SPQLLIYWA STRHTGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLEAEDATY YCQQYNSYPLTFGQGTTKVEIK
BAP058-클론 N HC		
SEQ ID NO: 620	VH	EVQLVQSGAEVKPGATVKISCKVSGYTFITSYWMYWVRQA TGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQQGTTVTVSS
BAP058-클론 N LC		
SEQ ID NO: 624	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVA WYQQKPG QAPRLIYWA STRHTGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT YYCQQYNSYPLTFGQGTTKVEIK

[0186]

일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MPDL3280A, RG7446, R05541267, YW243.55.S70 또는 TECENTRIQ™로도 공지된 아테졸리주맙(Genentech/Roche)이다. 아테졸리주맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 그 전문이 참조로 포함된 US 8,217,149에 개시되어 있다.

[0187]

일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MSB0010718C로도 공지된 아벨루맙(Merck Serono 및 Pfizer)이다. 아벨루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 그 전문이 참조로 포함된 WO 2013/079174에 개시되어 있다.

[0188]

일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MEDI4736으로도 공지된 두르발루맙(Medimmune/AstraZeneca)이다. 두르발루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 그 전문이 참조로 포함된 US 8,779,108에 개시되어 있다.

[0189]

일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MDX-1105 또는 12A4로도 공지된 BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)이다. BMS-936559 및 다른 항-PD-L1 항체는 그 전문이 참조로 포함된 US 7,943,743 및 WO 2015/081158에 개시되어 있다.

[0190]

일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8,168,179, US 8,552,154, US 8,460,927 및 US 9,175,082에 기재된 것들을 포함한다.

[0191]

일 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 PD-L1 상의, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 중 하나와 동일한 에피토프와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 결합하는 항체이다.

[0192]

일 구현예에서, LAG-3 저해제는 항-PD-L1 항체 분자와 결합하여 항-PD-L1 항체가 PD-L1 상의 에피토프와 결합하는 것을 방지하는 항체이다.

LAG-3 저해제

[0193]

본 발명의 일 양태에서, IL-1 β 저해제 또는 이의 기능성 단편은 LAG-3 저해제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, LAG-3 저해제는 LAG525(Novartis), BMS-986016(Bristol-Myers Squibb), TSR-033(Tesaro), IMP731 또는 GSK2831781 및 IMP761(Prima BioMed)로부터 선택된다.

[0194]

일 구현예에서, LAG-3 저해제는 항-LAG-3 항체 분자이다. 일 구현예에서, LAG-3 저해제는 2015년 9월 17일에 공개되고 그 전문이 참조로 포함된 "LAG-3에 대한 항체 분자 및 이의 용도"라는 명칭의 US 2015/0259420에 기재된 바와 같은 항-LAG-3 항체 분자이다.

[0195]

일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 SEQ ID NO: 706의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 718의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 SEQ ID NO: 724의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 730의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0196]

일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 SEQ ID NO: 706의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 718의 아

미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 SEQ ID NO: 724의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 730의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0197] [표 C]

[0198] 예시적인 항-LAG-3 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오파이드 서열

BAP050-클론 I HC		
SEQ ID NO: 706	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAR GQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS LKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAEAMDYWGQQGTTVTVSS
BAP050-클론 I LC		
SEQ ID NO: 718	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSP QLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYYNLPWTFGQGTKEIK
BAP050-클론 J HC		
SEQ ID NO: 724	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAP GQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQI SSLKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAEAMDYWGQQGTTVTVS S
BAP050-클론 J LC		
SEQ ID NO: 730	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESDAAYYFCQ QYYNLPWTFGQGTKEIK

[0199]

[0200] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 BMS986016으로도 공지된 BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)이다. BMS-986016 및 다른 항-LAG-3 항체는 그 전문이 참조로 포함된 WO 2015/116539 및 US 9,505,839에 개시된다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 예를 들어 표 D에 개시된 바와 같은 BMS-986016의 CDR 서열(또는 포괄적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0201]

일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP731 또는 GSK2831781(GSK 및 Prima BioMed)이다. IMP731 및 다른 항-LAG-3 항체는 그 전문이 참조로 포함된 WO 2008/132601 및 US 9,244,059에 개시된다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 예를 들어 표 D에 개시된 바와 같은 IMP731의 CDR 서열(또는 포괄적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0202]

추가의 공지된 항-LAG-3 항체는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9,244,059, US 9,505,839에 기재된 것들을 포함한다.

[0203]

일 구현예에서, 항-LAG-3 항체는 LAG-3 상의, 본원에 기재된 항-LAG-3 항체 중 하나와 동일한 에피토프와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 결합하는 항체이다.

[0204]

일 구현예에서, 항-LAG-3 저해제는 예를 들어 그 전문이 참조로 포함된 WO 2009/044273에 개시된 바와 같은 가용성 LAG-3 단백질, 예를 들어 IMP321(Prima BioMed)이다.

[0205]

[표 D]

[0206]

예시적인 항-LAG-3 항체 분자의 아미노산 서열

BMS-986016		QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGFSDYYWNWIRQPPGKG LEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRLTSLDTSKNQFSLKRSVTAAADTA VYYCAFYGSDYEYNWFDPWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLACCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGKTYYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSSLGK
SEQ ID NO: 762	증쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISYYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRTATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNW PLTFGQQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMP731		QVQLKESGPLVAPSQSLAITCTVSGFSLTAYGVNWRQPPGKLE WLGMIWDDGSTDYNALKSRLSISKDNKSQVFLKMNSLQTDDTA RYYCAREGDVAFDYWGQGTTLVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAGLGLVVDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP CPAPELLGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISSAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQOQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSSLSPGK
SEQ ID NO: 764	증쇄	DIVMTQSPSSLAVSVGQKVTMCKSSQSLNNGSNQKNLYAWYQQ KPGQSPKLLVYVFASTRDGSVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAD YFCLQHFGTPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLNNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEHKVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 765	경쇄	

[0207]

TIM-3 저해제

[0208]

본 발명의 일 양태에서, IL-1 β 저해제 또는 이의 기능성 단편은 TIM-3 저해제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, TIM-3 저해제는 MGB453(Novartis) 또는 TSR-022(Tesaro)이다.

[0210]

일 구현예에서, TIM-3 저해제는 항-TIM-3 항체 분자이다. 일 구현예에서, TIM-3 저해제는 2015년 8월 6일에 공개되고 그 전문이 참조로 포함된 "TIM-3에 대한 항체 분자 및 이의 용도"라는 명칭의 US 2015/0218274에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자이다.

[0211]

일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 SEQ ID NO: 806의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 816의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 SEQ ID NO: 822의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 826의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0212]

분원에 기재된 항체 분자는 그 전문이 참조로 포함된 US 2015/0218274에 기재된 벡터, 숙주 세포 및 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0213]

[표 E]

[0214]

예시적인 항-TIM-3 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열

ABTIM3-hum11		
SEQ ID NO: 806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMFYWGQGTTVSS
SEQ ID NO: 816	VL	AIQLTQSPSSLASVGDRVITTCRASESVEYYGTSLMQWYQQ KPGKAPKLLIYAAASNVESGVPSRSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
ABTIM3-hum03		
SEQ ID NO: 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQ APGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMFYWGQGTTVSS
SEQ ID NO: 826	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQ KPGQPKLLIYAAASNVESGVPSRSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQOSRKDPSTFGGGTKVEIK

[0215]

일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022(AnaptysBio/Tesaro)이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022의 CDR 서열(또는 포괄적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 예를 들어 표 F에 개시된 바와 같은

APE5137 또는 APE5121의 CDR 서열(또는 포괄적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다. APE5137, APE5121, 및 다른 항-TIM-3 항체는 그 전문이 참조로 포함된 WO 2016/161270에 개시되어 있다.

[0217] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 항체 클론 F38-2E2이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 F38-2E2의 CDR 서열(또는 포괄적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0218] 추가의 공지된 항-TIM-3 항체는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8,552,156, US 8,841,418 및 US 9,163,087에 기재된 것들을 포함한다.

[0219] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체는 TIM-3 상의, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 중 하나와 동일한 에피토프와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 결합하는 항체이다.

[0220] [표 F]

[0221] 예시적인 항-TIM-3 항체 분자의 아미노산 서열

APE5137	
SEQ ID NO: 830	VH
	EVOLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDW VSTISGGGTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ASMDYWGQGTTVTVSSA
APE5121	
SEQ ID NO: 831	VL
	DIQMTQSPSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQPKGKAPKLLIYG ASTLQSGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGG GTKVEIKR
APE5121	
SEQ ID NO: 832	VH
	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKKYYVGPADYWGQGTLTVVSSG
SEQ ID NO: 833	VL
	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPGQP PKLLIYWASTRESGPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYY SPLTFGGTKIEVK

[0223] GITR 효능제

[0224] 본 발명의 일 양태에서, IL-1 β 저해제 또는 이의 기능성 단편은 GITR 효능제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, GITR 효능제는 GWN323(NVS), BMS-986156, MK-4166 또는 MK-1248(Merck), TRX518(Leap Therapeutics), INCAGN1876(Incyte/Agenus), AMG 228(Amgen) 또는 INBRX-110(Inhibrx)이다.

[0225] 일 구현예에서, GITR 효능제는 항-GITR 항체 분자이다. 일 구현예에서, GITR 효능제는 2016년 4월 14일에 공개되고 그 전문이 참조로 포함된 "증강된 면역 반응 및 암 치료법을 위한 조성물 및 사용 방법"이라는 명칭의 WO 2016/057846에 기재된 바와 같은 항-GITR 항체 분자이다.

[0226] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 SEQ ID NO: 901의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0227] [표 G]

[0228] 예시적인 항-GITR 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열

MAB7	
SEQ ID NO: 901	VH
	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFTSLSYYGVWDWVRQA PGKGLEWVGVIWGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDDGFAMDYWGQGTLVTVSSA
SEQ ID NO: 902	VL
	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAVYQQRPG QAPRLLIYGASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLPEDFA VYYCGQSYSYPTFGQGTKEIK

[0229] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 BMS 986156 또는 BMS986156으로도 공지된 BMS-986156(Bristol-Myers Squibb)이다. BMS-986156 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 US 9,228,016 및 WO 2016/196792에 개시되어 있다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 예를 들어 표 H에 개시된 바와 같은 BMS-986156의 CDR 서열(또는 포괄적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0230] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 MK-4166 또는 MK-1248(Merck)이다. MK-4166, MK-1248, 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 US 8,709,424, WO 2011/028683, WO 2015/026684 및 문헌[Mahne et

a1. *Cancer Res.* 2017; 77(5):1108-1118]에 개시되어 있다.

- [0232] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 TRX518(Lep Therapeutics)이다. TRX518 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 US 7,812,135, US 8,388,967, US 9,028,823, WO 2006/105021 및 문헌[Ponte J et al. (2010) *Clinical Immunology*; 135:S96]에 개시되어 있다.
- [0233] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 INCAGN1876(Incite/Agenus)이다. INCAGN1876 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 US 2015/0368349 및 WO 2015/184099에 개시되어 있다.
- [0234] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 AMG 228(Amgen)이다. AMG 228 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 US 9,464,139 및 WO 2015/031667에 개시되어 있다.
- [0235] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 INBRX-110(Inhibrx)이다. INBRX-110 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 US 2017/0022284 및 WO 2017/015623에 개시되어 있다.
- [0236] 일 구현예에서, GITR 효능제(예를 들어 융합 단백질)는 MEDI1873으로도 공지된 MEDI 1873(Medimmune)이다. MEDI 1873 및 다른 GITR 효능제는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 US 2017/0073386, WO 2017/025610 및 문헌[Ross et al. *Cancer Res* 2016; 76(14 Suppl): Abstract nr 561]에 개시되어 있다. 일 구현예에서, GITR 효능제는 MEDI 1873의 IgG Fc 도메인, 기능성 다양체화 도메인, 및 글루코코티코이드-유도 TNF 수용체 리간드(GITRL)의 수용체 결합 도메인 중 하나 이상을 포함한다.
- [0237] 추가의 공지된 GITR 효능제(예를 들어 항-GITR 항체)는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 WO 2016/054638에 기재된 것들을 포함한다.
- [0238] 일 구현예에서, 항-GITR 항체는 GITR 상의, 본원에 기재된 항-GITR 항체 중 하나와 동일한 에피토프와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 결합하는 항체이다.
- [0239] 일 구현예에서, GITR 효능제는 GITR 신호전달 경로를 활성화시키는 웨타이드이다. 일 구현예에서, GITR 효능제는 영역(예를 들어 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 면역접합체 결합 단편(예를 들어 GITRL의 세포외 또는 GITR 결합 부분을 포함하는 면역접합체 결합 단편)이다.
- [0240] [표 H]
- [0241] 예시적인 항-GITR 항체 분자의 아미노산 서열
- | BMS-986156 | | |
|----------------|----|--|
| SEQ ID NO: 920 | VH | QVQLVESGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK
GLEWVAIVYEGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL
RAEDTAVYYCARGGSMSVRGDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 921 | VL | AIQLTQSPSSLASAVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPK
LLIYDASSLESQVPSRFSGSGSTDFLTISSLQPEDFATYYCQQF
NSYPYTFGQGTKEIK |
- [0242] [0243] IL15/IL-15Ra 복합체
- [0244] 본 발명의 일 양태에서, IL-1 β 저해제 또는 이의 기능성 단편은 IL-15/IL-15Ra 복합체와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 NIZ985(Novartis), ATL-803(Altor) 또는 CYP0150(Cytune)으로부터 선택된다.
- [0245] 일 구현예에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 가용성 형태의 인간 IL-15Ra와 복합체화된 인간 IL-15를 포함한다. 이러한 복합체는 가용성 형태의 IL-15Ra에 공유적 또는 비공유적으로 결합된 IL-15를 포함할 수 있다. 특정 구현 예에서, 인간 IL-15는 가용성 형태의 IL-15Ra에 비공유적으로 결합된다. 특정 구현예에서, 조성물의 인간 IL-15는 그 전문이 참조로 포함된 WO 2014/066527에 기재된 바와 같은 표 I에서 SEQ ID NO: 1001의 아미노산 서열을 포함하고, 가용성 형태의 인간 IL-15Ra는 표 I에서 SEQ ID NO: 1002의 아미노산 서열을 포함한다. 본원에 기재된 분자는 그 전문이 참조로 포함된 WO 2007/084342에 기재된 벡터, 숙주 세포 및 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0246] [표 I]

[0247] 예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열

NIZ985		
SEQ ID NO: 1001	인간 IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL LQVISLESGDASIHD'TVENLJILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 1002	인간 가용성 IL-15Ra	ITCPPPMVSVEADIWVKSYLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTPPSLKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLS PSGKEPAASSPSSNNATAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESS HGTPSOTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG

[0248]

[0249] 일 구현예에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 ALT-803, IL-15/IL-15Ra Fc 융합 단백질(IL-15N72D: IL-15RaSu/Fc 가용성 복합체)이다. ALT-803은 그 전문이 참조로 포함된 WO 2008/143794에 개시되어 있다. 일 구현예에서, IL-15/IL-15Ra Fc 융합 단백질은 표 J에 개시된 바와 같은 서열을 포함한다.

[0250]

일 구현예에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 IL-15Ra(CYP0150, Cytune)의 스시 도메인에 융합된 IL-15를 포함한다. IL-15Ra의 스시 도메인은 IL-15Ra의 신호 웨타이드 후 제1 시스테인 잔기에서 시작하고 상기 신호 웨타이드 후 제4 시스테인 잔기에서 끝나는 도메인을 지칭한다. IL-15Ra의 스시 도메인에 융합된 IL-15의 복합체는 그 전문이 참조로 포함된 WO 2007/04606 및 WO 2012/175222에 개시되어 있다. 일 구현예에서, IL-15/IL-15Ra 스시 도메인 융합은 표 J에 개시된 바와 같은 서열을 포함한다.

[0251]

[표 J]

[0252]

다른 예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체의 아미노산 서열

ALT-803 (Altor)		
SEQ ID NO: 1003	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL MKCFLL ELQVISLESGDASIHD'TVENLJILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK VTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 1004	IL-15RaSu / Fc	ITCPPPMVSVEADIWVKSYLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTPPSLKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLS PKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKT KPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPKG
IL-15 / IL-15Ra 스시 도메인 융합 (Cytune)		
SEQ ID NO: 1005	인간 IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL LQVISLESGDASIHD'TVENLJILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEXK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS 여기서 X는 E 또는 K임
SEQ ID NO: 1006	인간 IL-15Ra 스시 및 히지 도메인	ITCPPPMVSVEADIWVKSYLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTPPSLKCIRDPALVHQRPAAPP

[0253]

CTLA-4 저해제

[0254]

[0255] 본 발명의 일 양태에서, IL-1β 저해제 또는 이의 기능성 단편은 CTLA-4의 저해제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, CTLA-4 저해제는 항-CTLA-4 항체 또는 이의 단편이다. 예시적인 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙(Tremelimumab)(이전에 티실리무맙(ticilimumab), CP-675,206); 및 이필리무맙(MDX-010, Yervoy®)을 포함한다.

[0256]

일 구현예에서, 본 발명은 폐암, 특히 NSCLC의 치료에 사용하기 위한 IL-1β 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 IL-1β 항체 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여되며, 상기 하나 이상의 화학치료제는 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, PDR-001(스파르탈리주맙) 및 이필리무맙으로 구성된 군으로부터 선택되는 체크포인트 저해제이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, PDR-001(스파르탈리주맙)로 구성된 군으로부터 선택되는 PD-1 또는 PD-L-1 저해제이다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 췌장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 추가의 일 구현예에서, IL-1β 항체는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편이다. 추가의 일 구현예에서, IL-1β 항체는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편이다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 300 mg의 용량으로 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 피하 투여된다. 추가의 일 구현예에서, IL-1β 항체는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편이고, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 PDR-001(스파르탈리주맙)로부터 선택되는 PD-1 또는 PD-L-1 저해제와, 특히 아테졸리주맙과 조합되어 투여되며, 여기서, 카나키누맙은 PD-1 또는

PD-L1 저해제와 동시에 투여된다. 추가의 일 구현예에서, IL-1 β 항체는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편이다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 90 mg 내지 약 360 mg, 90 mg 내지 약 270 mg, 120 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg, 120 mg 내지 180 mg, 120 mg 또는 90 mg 또는 60 mg 내지 90 mg의 용량으로 3주마다 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 120 mg의 용량으로 3주마다 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 90 mg 내지 약 360 mg, 90 mg 내지 약 270 mg, 120 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg, 120 mg 내지 180 mg, 120 mg 또는 90 mg 또는 60 mg 내지 90 mg의 용량으로 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 120 mg의 용량으로 4주마다(매달) 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 피하 또는 바람직하게는 정맥내 투여된다.

[0257] 추가의 일 구현예에서, IL-1 β 항체는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편이고, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 PDR-001/스파르탈리주맙으로부터 선택되는 PD-1 또는 PD-L1 저해제와, 특히 아테졸리주맙과 조합되어 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 PD-1 또는 PD-L1 저해제와 동시에 투여된다.

[0258] 일 구현예에서, 상기 환자는 EGFR 또는 ALK 계놈 종양 변이(aberration)가 있거나 없이, FDA-승인 시험에 의해 결정된 바와 같은 높은 PD-L1 발현 [50% 이상의 종양 비율 점수(TPS)]을 갖는 종양을 가진다. 일 구현예에서, 상기 환자는 FDA-승인 시험에 의해 결정된 바와 같은 PD-L1 발현(1% 이상의 TPS)을 갖는 종양을 가진다.

[0259] 용어 "~와 조합된"은 2개 이상의 약물이 순차적으로 투여되거나 동시에 투여되는 것으로서 이해된다. 대안적으로, 용어 "~와 조합된"은 2개 이상의 약물이, 유효적 치료 농도의 약물이 환자의 신체 내에서 대부분의 기간 동안 중첩되는 것으로 예상되는 방식으로 투여되는 것으로 이해된다. 본 발명의 약물 및 하나 이상의 조합 파트너(예를 들어 "치료제" 또는 "공동-작용제"로도 지칭되는 또 다른 약물)는 시간 간격 내에서 독립적으로 동시에 또는 별도로 투여될 수 있으며, 특히 이들 시간 간격은 조합 파트너가 공동협력적, 예를 들어 상승적 효과를 보여주는 것을 허용한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "공동-투여" 또는 "조합된 투여" 등은 선택된 조합 파트너를 이를 필요로 하는 단일 대상체(예를 들어 환자)에게 투여하는 것을 포괄함을 의미하고, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로에 의해 투여되거나 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 요법을 포함하고자 한다. 약물은 특이적인 시간 한계 없이 동시에, 수반적 또는 순차적으로 별도의 엔티티(entity)로서 환자에게 투여되며, 여기서, 이러한 투여는 환자의 신체에서 치료적 유효 수준의 2개 화합물을 제공하고, 치료 요법은 본원에 기재된 질환 또는 장애를 치료하는 데 있어서 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 것이다. 후자는 또한, 칵테일 치료법, 예를 들어 3개 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0260] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 폐암은 진행성 폐암, 전이성 폐암, 악화된 폐암, 및/또는 불응성 폐암이다. 일 구현예에서, 폐암은 전이성 NSCLC이다.

[0261] 일 구현예에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 제1선 치료로서 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 췌장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 일 구현예에서, 본 발명은 폐암, 특히 NSCLC를 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 제1선 치료로서 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 용어 "제1선 치료"는 환자가 하나 이상의 다른 화학치료제에 대해 내성을 발달시키기 전에 상기 환자에게 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편이 주어지는 것을 의미한다. 바람직하게는, 하나 이상의 다른 화학치료제는 백금계 단독 또는 조합 치료법, 표적화된 치료법, 예컨대 티로신 저해제 치료법, 체크포인트 저해제 치료법 또는 이들의 임의의 조합이다. 제1선 치료에 있어서, IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 예컨대 카나키누맙 또는 게보키주맙은 환자에게 단독치료법으로서 투여되거나 바람직하게는 하나 이상의 저분자 화학치료제와 함께 또는 하나 이상의 저분자 화학치료제 없이, 체크포인트 저해제, 특히 PD-1 또는 PD-L1 저해제, 특히 아테졸리주맙과 조합되어 투여될 수 있다.

[0262] 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙 또는 이의 단편은 하나의 체크포인트 저해제와 조합되어 폐암, 특히 NSCLC의 제1선 치료로서 사용된다. 제1선 치료에 있어서, IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 환자에게 단독치료법 또는 바람직하게는 폐암, 특히 NSCLC에 대한 표준 치료, 예컨대 하나 이상의 화학치료제, 특히 FDA-승인된 치료법과 조합되어 투여될 수 있다. 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙 또는 이의 단편은 하나의 체크포인트 저해

제, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙 및 PDR-001/스파르탈리주맙 아벨루맙, 두르발루맙 및 아테졸리주맙, 바람직하게는 아테졸리주맙으로부터 선택되는 체크포인트 저해제와 조합되어 폐암, 특히 NSCLC의 제1선 치료로서 사용된다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 펜브롤리주맙이다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 스파르탈리주맙이다. 더 바람직한 일 구현예에서, 상기 조합 외에도 적어도 하나 이상의 화학치료제, 바람직하게는 백금 작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 유사분열 저해제, 예컨대 도세탁셀이 첨가된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다, 바람직하게는 피하로 투여되거나, 체크포인트 저해제에 후속하여 투여되거나 바람직하게는 체크포인트 저해제와 동시에 투여된다.

[0263] 바람직한 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 단편은 하나의 체크포인트 저해제, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙 및 PDR-001/스파르탈리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 아테졸리주맙, 바람직하게는 아테졸리주맙으로부터 선택되는 PD-1/PD-L1 저해제와 조합되어 폐암, 특히 NSCLC의 제1선 치료로서 사용된다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 펜브롤리주맙이다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 스파르탈리주맙이다. 더 바람직한 일 구현예에서, 상기 조합 외에도 적어도 하나 이상의 화학치료제, 바람직하게는 백금 작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 유사분열 저해제, 예컨대 도세탁셀이 첨가된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 60 mg 내지 90 mg의 용량으로 3주마다 또는 120 mg의 용량으로 3주 또는 4주마다 또는 90 mg의 용량으로 3주 또는 4주마다, 바람직하게는 정맥내로 투여되거나, 체크포인트 저해제에 후속하여 투여되거나 바람직하게는 체크포인트 저해제와 동시에 투여된다.

[0264] 일 구현예에서, 본 발명은 폐암, 특히 NSCLC를 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 제2선 또는 제3선 치료로서 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 용어 "제2선 또는 제3선 치료"는, IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편이 하나 이상의 다른 화학치료제 치료 시 또는 그 후에 암 진전, 특히 폐암, 특히 NSCLC에 대한 FDA-승인된 치료법 시 또는 그 후의 질병 진전을 갖는 환자에게 투여됨을 의미한다. 바람직하게는, 하나 이상의 다른 화학치료제는 백금계 단독 또는 조합 치료법, 표적화된 치료법, 예컨대 티로신 저해제 치료법, 체크포인트 저해제 치료법 또는 이들의 임의의 조합이다. 제2선 또는 제3선 치료에 있어서, IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 환자에게 단독치료법으로서 또는 바람직하게는 동일한 하나 이상의 화학치료제를 이용한 조기 치료의 계속을 포함하여 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0265] 제2선 또는 제3선 치료로서 사용하기 위해, IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 예컨대 카나키누맙 또는 게보키주맙은 환자에게 단독치료법으로서 투여되거나 바람직하게는 하나 이상의 저분자 화학치료제와 함께 또는 하나 이상의 저분자 화학치료제 없이, 체크포인트 저해제, 특히 PD-1 또는 PD-L1 저해제, 특히 아테졸리주맙과 조합되어 투여될 수 있다.

[0266] 바람직한 일 구현예에서, 카나키누맙 또는 이의 단편은 하나의 체크포인트 저해제, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙 및 PDR-001/스파르탈리주맙(Novartis), 이필리무맙 및 아테졸리주맙, 바람직하게는 아테졸리주맙으로부터 선택되는 체크포인트 저해제와 조합되어 폐암, 특히 NSCLC의 제2선 또는 제3선 치료로서 사용된다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 펜브롤리주맙이다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 체크포인트 저해제는 스파르탈리주맙이다. 더 바람직한 일 구현예에서, 상기 조합 외에도 적어도 하나 이상의 화학치료제, 바람직하게는 백금 작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 유사분열 저해제, 예컨대 도세탁셀이 첨가된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 바람직하게는 피하로 투여되거나, 체크포인트 저해제에 후속하여 투여되거나 바람직하게는 체크포인트 저해제와 동시에 투여된다.

[0267] 바람직한 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 단편은 하나의 체크포인트 저해제, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙 및 PDR-001/스파르탈리주맙(Novartis) 및 아테졸리주맙, 바람직하게는 아테졸리주맙으로부터 선택되는 PD-1/PD-L1 저해제와 조합되어 폐암, 특히 NSCLC 또는 결장직장암의 제2선 또는 제3선 치료로서 사용된다. 더 바람직한 일 구현예에서, 상기 조합 외에도 적어도 하나 이상의 화학치료제, 바람직하게는 백금 작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 유사분열 저해제, 예컨대 도세탁셀이 첨가된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 60 mg 내지 90 mg의 용량으로 3주마다 또는 120 mg의 용량으로 3주 또는 4주마다, 바람직하게는 정맥내로 투여되거나, 체크포인트 저해제에 후속하여 투여되거나 바람직하게는 체크포인트 저해제와 동시에 투여된다.

[0268] 일 구현예에서, 본 발명은 각각의 기(stage)를 위한 표준 치료 후 보조 치료법으로서 환자에서 폐암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 환자는 높은 위험도 NSCLC(IB기, 2기 또는 3A기)를 가지고, 폐암은 수술적으로 제거되었다(수술적 절제). 일 구현예에서, 상기 보조 치료는 적어도 6개월, 바람직하게는 적어도 1년, 바람직하게는 1년 동안 지속될 것이다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 항체 또는

이의 기능성 단편은 게보키주맙이다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 카나키누맙이다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 300 mg의 용량으로 매달, 바람직하게는 적어도 1년 동안 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 피하로, 바람직하게는 적어도 1년 동안 투여된다.

[0269]

일 구현예에서, 본 발명은 폐암의 수술적 제거 후 보조 치료법으로서 환자에서 폐암의 치료에 사용하기 위한 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 바람직하게는, 상기 환자는 표준 화학치료법 치료, 예를 들어 4 사이클의 시스플라틴계 화학치료법을 완료하였다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 매달 200 mg의 용량으로, 바람직하게는 적어도 1년 동안 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 피하로, 바람직하게는 적어도 1년 동안 투여된다. 일 구현예에서, 본 발명은 환자에서 단독으로 또는 바람직하게는 표준 치료와 조합되어, NSCLC의 제1선 치료로서 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 환자는 3B기(화학/방사선을 잘 받아들이지 않음) 또는 4기 질병을 갖고 있다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 게보키주맙이다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 카나키누맙이다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 매달 적어도 300 mg의 용량으로, 바람직하게는 매달 300 mg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 피하로 투여된다. 일 구현예에서, 본 발명은 환자에서 NSCLC의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 환자는 하나 이상의 체크포인트 저해제, 바람직하게는 PD-1/PD-L1 저해제, 바람직하게는 아데졸리주맙을 이용한 치료 시 또는 그 후에 질병 진전을 가진다. 일 구현예에서, 상기 환자는 하나 이상의 체크포인트 저해제, 바람직하게는 PD-1 저해제, 바람직하게는 아데졸리주맙 이외의 하나 이상의 화학치료제를 이용한 치료 후 질병 진전을 가진다. 일 구현예에서, 상기 PD-1 저해제는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아데졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 PDR-001(스파르탈리주맙)로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 게보키주맙이다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 카나키누맙이다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 매달 적어도 300 mg의 용량으로, 바람직하게는 매달 300 mg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 300 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 카나키누맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 투여된다. IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 특히 카나키누맙 또는 게보키주맙은 단독치료법으로서 또는 바람직하게는 동일한 하나 이상의 화학치료제를 이용한 더 조기 치료의 계속을 포함하여 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0270]

일 구현예에서, 본 발명은 환자에서 결장직장암(CRC) 또는 위장암의 치료에 단독치료법으로서 또는 바람직하게는 표준 치료와 조합되어 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 게보키주맙이다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 60 mg 내지 90 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 120 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 상기 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 카나키누맙이다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 매달 적어도 300 mg의 용량으로, 바람직하게는 매달 300 mg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 300 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 카나키누맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg에서 3주마다 투여된다.

[0271]

바람직한 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 PDR001/스파르탈리주맙이다.

[0272]

바람직한 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 펜브롤리주맙이다.

[0273]

바람직한 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 아데졸리주맙이다.

[0274]

바람직한 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 니볼루맙이다.

[0275]

소정의 구현예에서, 본 발명은 신세포암종(RCC)의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 본 원에 사용된 바와 같이 용어 "신세포암종(RCC)"은 신피질(renal cortex) 내의 세뇨관 상피로부터 발생하는 신장암을 지칭하고, 1차 신세포암종, 국소 진행성 신세포암종, 절제 불가능한 신세포암종, 전이성 신세포암종, 불응성 신세포암종, 및/또는 암 약물 내성 신세포암종을 포함한다.

[0276]

비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 용도 모두

는 신세포암종의 치료에 적용될 수 있다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 카나키누맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다, 바람직하게는 피하로 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 90 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 정맥내로 투여된다.

[0277] 일 구현예에서, 본 발명은 신세포암종(RCC)의 치료에 사용하기 위한 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다. 일 구현예에서, 화학치료제는 신세포암종(RCC)에 대한 표준 치료제이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 에베롤리무스(Afinitor®), 알데스류킨(aldesleukin)(proleukin®), 베바시주맙(Avastin®), 악시티닙(axitinib)(Inlyta®), 카보잔티닙(Cabometyx®), 렌바티닙 메실레이트(1envatinib mesylate)(Lenvima®), 소라페닙 토실레이트(sorafenib tosylate)(Nexavar®), 니볼루맙(Opdivo®), 파조파닙 하이드로클로라이드(pazopanib hydrochloride)(Votrient®), 수니티닙 말레이트(Sutent®), 템시롤리무스(temsirolimus)(Torisel®), 이필리무맙 및 티보자닙(tivozanib)(FOTIVDA®)으로부터 선택된다. 환자 질환에 따라, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 화학치료제가 게보키주맙과 조합되기 위해 상기 목록으로부터 선택될 수 있다.

[0278] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 CTLA-4 체크포인트 저해제이며, 여기서, 바람직하게는 상기 CTLA-4 체크포인트 저해제는 이필리무맙이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 에베롤리무스이다.

[0279] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제이며, 여기서, 바람직하게는 PD-1 또는 PD-L1 저해제이고, 바람직하게는 볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0280] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙 + 이필리무맙이다.

[0281] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 카보잔티닙이다.

[0282] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 아테졸리주맙 + 베바시주맙이다.

[0283] 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 상기 암이 수술적으로 제거된 후 환자에서 신세포암종(RCC)의 재발의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 신세포암종(RCC)의 제1선 치료에서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 신세포암종(RCC)의 제2선 또는 제3선에서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다.

[0284] 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편에 대한 상기 개시된 구현예는 적합하게는, 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편에 적용 가능하다.

[0285] 소정의 구현예에서, 본 발명은 결장직장암(CRC)의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 본 원에 사용된 바와 같이 창자암(bowel cancer) 및 결장암으로도 공지된 용어 "결장직장암(CRC)"은 결장 및/또는 직장으로부터, 특히 결장 및/또는 직장의 상피로부터 발생하는 신생물을 의미하고, 결장 선암종, 직장 선암종, 전이성 결장직장암(mCRC), 진행성 결장직장암, 불응성 결장직장암, 불응성 전이성 미소부수체 안정한(MSS) 결장직장암 절제 불가능한 결장직장암, 및/또는 암 약물 내성 결장직장암을 포함한다. 환자 중 25% 이하는 증상 확인 시 전이성 질병을 진단받고, 환자 중 50%는 생애 중 일부 지점에서 전이 발생까지 진행될 수 있다.

[0286] 비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 모든 개시된 용도는 CRC의 치료에 적용될 수 있다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 카나키누맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다, 바람직하게는 피하로 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 90 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 정맥내로 투여된다.

[0287] 일 구현예에서, 본 발명은 결장직장암(CRC)의 치료에 사용하기 위한 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공

하며, 여기서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다. 일 구현예에서, 화학치료제는 CRC에 대한 표준 치료제이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 이리노테칸 하이드로클로라이드(Camptosar®), 카페시타빈(Xeloda®), 옥살리플라틴(Eloxatin®), 5-FU(플루오로우라실), 류코보린칼슘(폴린산), FU-LV/FL(5-FU + 류코보린), 트리플루리딘 / 티파라실 하이드로클로라이드(Lonsurf®), 니볼루맙(Opdivo®), 레고라페닙(regorafenib)(Stivarga®), FOLFOXIRI(류코보린, 5-플루오로우라실[5-FU], 옥살리플라틴, 이리노테칸), FOLFOX(류코보린, 5-FU, 옥살리플라틴), FOLFIRI(류코보린, 5-FU, 이리노테칸), CapeOx(카페시타빈 + 옥살리플라틴), XELIRI(카페시타빈(Xeloda®) + 이리노테칸 하이드로클로라이드), XELOX(카페시타빈(Xeloda®) + 옥살리플라틴), FOLFOX + 베바시주맙(Avastin®), 세툭시맙(Erbitux®), 파니투무맙(panitumumab)(Vectibix®), FOLFIRI + 라무시루맙(Cyramza®), FOLFIRI + 세툭시맙(Erbitux®), 및 FOLFIRI + 지브-아플리베르셉트(Zaltrap)로부터 선택된다. 환자 질환에 따라, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 화학치료제가 게보키주맙과 조합되기 위해 상기 목록으로부터 선택될 수 있다.

[0288] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 일반적인 세포독성제이며, 여기서, 바람직하게는 상기 일반적인 세포독성제는 FOLFOX, FOLFIRI, 카페시타빈, 5-플루오로우라실, 이리노테칸 및 옥살리플라틴으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0289] 통상적으로, CRC의 초기 치료법은 플루오로우라실과 옥살리플라틴(FOLFOX), 플루오로우라실과 이리노테칸(FOLFIRI), 또는 카페시타빈과 옥살리플라틴(XELOX)을 조합하는 이중 화학치료법 요법의 세포독성 백본을 수반한다. 베바시주맙은 전형적으로 솔직히 화학치료법과 조합되어 권고된다. 야생형 RAS 종양 환자에 대해, 항-EGFR 작용제(세툭시맙 및/또는 파니투무맙)는 백본 화학치료법과 조합된 초기 생물학적 치료법에 대한 대안적인 옵션을 나타낸다.

[0290] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "FOLFOX"는 옥살리플라틴, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 중 임의의 용매화물로부터 선택되는 적어도 하나 옥살리플라틴 화합물; 5-플루오로우라실, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 중 임의의 용매화물로부터 선택되는 적어도 하나의 5-플루오로우라실(5-FU로도 공지됨) 화합물; 및 폴린산(류코보린으로도 공지됨), 레보폴리네이트(levofolinate)(폴린산의 레보(levo) 이소형(isoform)), 상기 중 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 중 임의의 용매화물로부터 선택되는 적어도 하나 폴린산 화합물을 포함하는 조합 치료법(예를 들어 화학치료법)을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "FOLFOX"는 이를 구성 성분에 대한 임의의 특정한 양 또는 투약 요법으로 한정되지 않게 하고자 한다.

[0291] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "FOLFIRI"는 이리노테칸, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 중 임의의 용매화물로부터 선택되는 적어도 하나 이리노테칸 화합물; 5-플루오로우라실, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 중 임의의 용매화물로부터 선택되는 적어도 하나 5-플루오로우라실(5-FU로도 공지됨) 화합물; 및 폴린산(류코보린으로도 공지됨), 레보폴리네이트(폴린산의 레보 이소형으로도 공지됨), 상기 중 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 중 임의의 용매화물로부터 선택되는 적어도 하나 화합물을 포함하는 조합 치료법(예를 들어 화학치료법)을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "FOLFIRI"는 이를 구성 성분의 임의의 특정 양 또는 이에 대한 투약 요법으로 한정되지 않고자 한다. 그보다는 본원에 사용된 바와 같이, "FOLFIRI"는 임의의 양 및 투약 요법에서 이를 구성 성분의 모든 조합을 포함한다.

[0292] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 VEGF 저해제(예를 들어 VEGFR(예를 들어 VEGFR-1, VEGFR-2 또는 VEGFR-3) 중 하나 이상 또는 VEGF의 저해제)이다.

[0293] 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙과 조합되어 사용될 수 있는 예시적인 VEGFR 경로 저해제는 예를 들어, 베바시주맙(rhuMAb VEGF 또는 AVASTIN®으로도 공지됨), 라무시루맙(Cyramza®), 지브-아플리베르셉트(Zaltrap®), 세디라닙(cediranib)(RECENTIN™, AZD2171), 렌바티닙(lenvatinib)(Lenvima®), 바탈라닙 숙시네이트(vatalanib succinate), 악시티닙(INLYTA®); 브리바닙 알라니네이트(BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-5-메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-일옥시)프로판-2-일)2-아미노프로파노에이트); 소라페닙(NEXAVAR®); 파조파닙(VOTRIENT®); 수니티닙 말레이트(SUTENT®); 세디라닙(AZD2171, CAS 288383-20-1); 바르가테프(vargatene)(BIBF1120, CAS 928326-83-4); 포레티닙(Foretinib)(GSK1363089); 텔라티닙(telatinib)(BAY57-9352, CAS 332012-40-5); 아파티닙(apatinib)(YN968D1, CAS 811803-05-1); 이마티닙(imatinib)(GLEEVEC®); 포나티닙(ponatinib)(AP24534, CAS 943319-70-8); 티보자닙(AV951, CAS 475108-18-0); 레고라페닙(BAY73-4506, CAS 755037-03-7); 브리바닙(brivanib)(BMS-540215, CAS 649735-46-6); 반데타닙(vandetanib)(CAPRELSA® 또는 AZD6474); 모테사닙 디포스페이트(PCT 공개 WO 02/066470에 기재된 AMG706, CAS

857876-30-3,

N-(2,3-디하이드로-3,3-디메틸-1H-인돌-6-일)-2-[(4-파리디닐메틸)아미노]-3-파리딘카르복사미드); 세막사닙(semaxanib)(SU5416), 린파닙(linfanib)(ABT869, CAS 796967-16-3); 카보잔티닙(XL184, CAS 849217-68-1); 레스타우르티닙(lestaurtinib)(CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-디메틸에틸)-2-옥사졸릴]메틸]티오]-2-티아졸릴]-4-파리딘카르복사미드(BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-아미노-1-((4-((3-메톡시페닐)아미노)파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)메틸)파페리딘-3-올(BMS690514); N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[[3a α ,5 β ,6a α]-옥타하이드로-2-메틸사이클로펜타[c]파롤-5-일]메톡시]-4-퀴나졸린아민(XL647, CAS 781613-23-8); 4-메틸-3-[[1-메틸-6-(3-파리디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-일]아미노]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-벤즈아미드(BHG712, CAS 940310-85-0); 및 엔도스타틴(ENDOSTAR®)을 포함한다.

- [0294] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 항-VEGF 항체이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 저분자량의 항-VEGF 저해제이다.
- [0295] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 베바시주맙, 라무시루맙 및 지브-아플리베르셉트로 구성된 목록으로부터 선택되는 VEGF 저해제이다. 바람직한 일 구현예에서, VEGF 저해제는 베바시주맙이다.
- [0296] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 FOLFIRI + 베바시주맙 또는 FOLFOX + 베바시주맙이다.
- [0297] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택되는 체크포인트 저해제, 바람직하게는 PD-1 또는 PD-L1 저해제이다. 바람직한 일 구현예에서, 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 펜브롤리주맙이다. 바람직한 일 구현예에서, 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙이다.
- [0298] 바람직한 일 구현예에서, 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 아테졸리주맙이다. 더 바람직한 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 아테졸리주맙 및 코비메티닙(cobimetinib)이다.
- [0299] 바람직한 일 구현예에서, 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 라무시루맙이다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 환자는 전이성 CRC를 가진다.
- [0300] 바람직한 일 구현예에서, 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 지브-아플리베르셉트이다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 환자는 전이성 CRC를 가진다.
- [0301] 바람직한 일 구현예에서, 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 티로신 키나제 저해제이다. 일 구현예에서, 상기 티로신 키나제 저해제는 EGF 경로 저해제, 바람직하게는 상피 성장 인자 수용체(EGFR)의 저해제이다. 바람직하게는, EGFR 저해제는 에를로티닙(Tarceva®), 게피티닙(Iressa®), 세툭시맙(Erbtux®), 파니투무맙(Vectibix®), 네시투무맙(Portrazza®), 다코미티닙(dacomitinib), 니모투주맙(nimotuzumab), 임가투주맙(imgatuzumab), 오시메르티닙(Tagrisso®), 라파티닙(TYKERB®, TYVERB®) 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 EGFR 저해제는 세툭시맙이다. 일 구현예에서, 상기 EGFR 저해제는 파니투무맙이다.
- [0302] 일 구현예에서, EGFR 저해제는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(화합물 A40) 또는 PCT 공개 WO 2013/184757에 개시된 화합물이다.
- [0303] 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 CRC가 수술적으로 제거된 후 환자에서 상기 CRC의 재발의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 CRC의 제1선 치료에서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 CRC의 제2선 또는 제3선에서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다.
- [0304] 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편에 대한 상기 개시된 구현예는 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편에 적용 가능하다.
- [0305] 소정의 구현예에서, 본 발명은 위암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다.
- [0306] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "위암"은 위와 장의 암 및 식도, 특히 식도의 하부의 암(위식도암)을 포함하고, 1차 위암, 전이성 위암, 불응성 위암, 절제 불가능한 위암, 및/또는 암 약물 내성 위암을 지칭한다. 용어 "위암"은 원위부 식도(distal esophagus), 위식도 접합부 및/또는 위의 선암종, 위장 암양종 종양 및 위장 간질 종양을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 위암은 위식도암이다.
- [0307] 비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 용도 모두

는 위암의 치료에 적용될 수 있다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 카나키누맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다, 바람직하게는 피하로 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 90 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 정맥내로 투여된다.

[0308] 일 구현예에서, 본 발명은 위암의 치료에 사용하기 위한 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다. 일 구현예에서, 화학치료제는 위암에 대한 표준 치료제이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 카르보플라틴 + 파클리탁셀(Taxol®), 시스플라틴 + 5-플루오로우라실(5-FU), ECF(에피루비신(Ellence®), 시스플라틴, 및 5-FU), DCF(도세탁셀(Taxotere®), 시스플라틴, 및 5-FU), 시스플라틴 + 카페시타빈(Xeloda®), 옥살리플라틴 + 5-FU, 옥살리플라틴 + 카페시타빈, 이리노테칸(Camptosar®) 라무시루맙(Cyramza®), 도세탁셀(Taxotere®), 트라스투주맙(trastuzumab)(Herceptin®), FU-LV/FL(5-플루오로우라실 + 류코보린) 및 XELIRI(카페시타빈(Xeloda®) + 이리노테칸 하이드로클로라이드)로부터 선택된다. 환자 질환에 따라, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 화학치료제가 게보키주맙과 조합되기 위해 상기 목록으로부터 선택될 수 있다.

[0309] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 파클리탁셀 및 라무시루맙이다. 추가의 일 구현예에서, 상기 조합은 전이성 위식도암의 제2선 치료를 위해 사용된다.

[0310] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제이며, 여기서, 바람직하게는 PD-1 또는 PD-L1 저해제이고, 바람직하게는 니볼루맙, 웨브롤리주맙, 아데졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0311] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙 + 이필리무맙이다. 추가의 일 구현예에서, 상기 조합은 전이성 위식도암의 제1선 또는 제2선 치료를 위해 사용된다.

[0312] 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 위암이 수술적으로 제거된 후 환자에서 상기 위암의 재발의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 위암의 제1선 치료에서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 위암의 제2선 또는 제3선 치료에서 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다.

[0313] 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편에 대한 상기 개시된 구현예는 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편에 적용 가능하다.

[0314] 소정의 구현예에서, 본 발명은 흑색종의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 용어 "흑색종"은 "악성 흑색종" 및 "피부 흑색종"을 포함하고, 본원에 사용된 바와 같이 신경관(neural crest)으로부터 유래된 멜라닌세포로부터 생겨나는 악성 종양을 지칭한다. 대부분의 흑색종이 피부에서 생기더라도, 이러한 흑색종들은 또한, 점막 표면으로부터, 또는 신경관 세포가 이동하는 다른 부위에서 생길 수도 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "흑색종"은 1차 흑색종, 국소 진행성 흑색종, 절제 불가능한 흑색종, BRAF V600 돌연변이화된 흑색종, NRAS-돌연변이 흑색종, 전이성 흑색종(절제 불가능한 또는 전이성 BRAF V600 돌연변이화된 흑색종 포함), 불응성 흑색종(재발된 또는 불응성 BRAF V600-돌연변이 흑색종 포함(예를 들어 상기 흑색종은 BRAFi/MEKi 조합 치료법의 실패 후에 재발되거나 BRAFi/MEKi 조합 치료법에 불응성임)), 암 약물 내성 흑색종(BRAFi/MEKi 조합 치료에 내성인 BRAF-돌연변이 흑색종 포함) 및/또는 면역-종양학(IO; immuno-oncology) 불응성 흑색종을 포함한다.

[0315] 비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 용도 모두는 흑색종의 치료에 적용될 수 있다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되며, 여기서 카나키누맙은 3주마다 또는 바람직하게는 매달, 바람직하게는 피하로 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 투여되며, 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 90 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달, 바람직하게는 정맥내로 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 90 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 투여된다.

- [0316] 일 구현예에서, 본 발명은 흑색종의 치료에 사용하기 위한 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다. 일 구현예에서, 화학치료제는 흑색종에 대한 표준 치료제이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 테모졸로마이드, 나브-파클리탁셀, 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 빈블라스틴, 알데스류킨(Proleukin®), 코비메티닙(Cotellic®), 다카르바진, 탈리모겐 라헤르파레벡(Talimogene Laherparepvec)(Imlytic®), (페그) 인터페론 알파-2b(Intron A®/Sylatron™), 트라메티닙(Mekinist®), 다브라페닙(Tafinlar®), 트라메티닙(Mekinist®) + 다브라페닙(Tafinlar®), 펜브롤리주맙(Keytruda®), 니볼루맙(Opdivo®), 이필리무맙(Yervoy®), 니볼루맙(Opdivo®) + 이필리무맙(Yervoy®) 및 베무라페닙(Vemurafenib)(Zelboraf®)으로부터 선택된다. 흑색종의 치료를 위해 현재 개발되고 있는 다른 약제는 아테졸리주맙(Tecentriq®) 및 아테졸리주맙(Tecentriq®) + 베바시주맙(Avastin®)을 포함한다. 환자 질환에 따라, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 화학치료제가 게보키주맙과 조합되기 위해 상기 목록으로부터 선택될 수 있다.
- [0317] 현재 개발중인 면역치료법은 종래의 치료가 비효과적인 환자를 포함하여 흑색종 암 환자에게 유의한 이득을 제공하기 시작하였다. 최근, PD-1/PD-L1 상호작용의 2개 저해제인 펜브롤리주맙(Keytruda®) 및 니볼루맙(Opdivo®)은 흑색종에 사용되는 것으로 승인되었다. 그러나, 결과는, 단일 작용제 PD-1 저해제로 치료받은 많은 환자가 치료로부터 적절하게 이득을 얻지 않음을 나타낸다.
- [0318] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙이다.
- [0319] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 이필리무맙이다.
- [0320] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 니볼루맙 및 이필리무맙이다.
- [0321] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 트라메티닙이다.
- [0322] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 다브라페닙이다.
- [0323] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 트라메티닙 및 다브라페닙이다.
- [0324] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 펜브롤리주맙이다.
- [0325] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 아테졸리주맙이다.
- [0326] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 아테졸리주맙(Tecentriq®) + 베바시주맙이다.
- [0327] 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 흑색종이 수술적으로 제거된 후 환자에서 상기 흑색종의 재발의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 흑색종의 제1선 치료에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 흑색종의 제2선 또는 제3선 치료에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다.
- [0328] 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편에 대한 상기 개시된 구현예는 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편에 적용 가능하다.
- [0329] 폐암의 발병에서 IL-1 β 에 관하여 관찰된 것과 유사하게, IL-1 β 는 흑색종의 발병에서 유사한 역할을 하는 것이 타당하다.
- [0330] IL-1 β 전구체를 발현하는 종양 세포는 불활성 전구체를 활성 사이토카인으로 가공하기 위해 우선 카스파제-1을 활성화시켜야 한다. 카스파제-1의 활성화는 뉴클레오타이드-결합 도메인 및 류신-풍부 반복 함유 단백질 3(NLRP3) 인플라마좀에 의한 프로카스파제-1의 자가촉매화를 필요로 한다(문헌[Dinarello, C. A. (2009). Ann Rev Immunol, 27, 519-550]). 후기 인간 흑색종 세포에서, 자발적 분비 활성 IL-1 β 는 NLRP3 인플라마좀의 구성적 활성화를 통해 관찰된다(문헌[Okamoto, M. et al The Journal of Biological Chemistry, 285, 6477-6488]). 인간 혈액 단핵구와는 달리, 이러한 흑색종 세포들은 외인성 자극을 필요로 하지 않는다. 대조적으로, 중기 흑색종 세포에서 NLRP3 기능성은 활성 IL-1 β 를 분비하기 위해 IL-1 α 에 의한 IL-1 수용체의 활성화를 필요로 한다. 흑색종 세포로부터 IL-1 β 의 자발적 분비는 카스파제-1의 저해, 또는 인플라마좀 구성성분 ASC에 대비된 저분자 간접 RNA의 사용에 의해 감소되었다. 흑색종 세포 배양물로부터의 상증액은 대식세포 화학주성을 증강시켰고 시험관내에서 혈관신생을 촉진하였으며, 이를 둘 모두는 흑색종 세포를 카스파제-1의 저해제 또는 IL-1 수용체 차단으로 전처리함으로써 예방되었다(문헌[Okamoto, M. et al The Journal of Biological Chemistry, 285, 6477-6488]). 더욱이, 인간 흑색종 종양 시료의 스크린에서, IL-1 β 에 대해 1,000 초과의 복사 수는 16개의 생검 중 14개에 존재한 반면, 어떤 것도 IL-1 α 를 발현하지 않았다(문헌[Elaraj, D. M. et al,

Clinical Cancer Research, 12, 1088-1096]). 이들을 종합하면, 발견 사항은 IL-1-매개 자가염증, 특히 IL-1 β 를 인간 흑색종의 발병 및 진전에 기여함을 시사한다.

[0331] 따라서 일 양태에서, 본 발명은 환자에서 흑색종의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 이러한 환자는 2 mg/L 이상 또는 4 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 가진다.

[0332] 일 구현예에서, 1회 치료 당 약 90 mg 내지 약 450 mg의 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편이 흑색종 환자에게, 바람직하게는 2주, 3주 또는 4주마다(매달) 투여된다.

[0333] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체는 카나키누맙이다. 바람직하게는 300 mg의 카나키누맙이 매달 투여된다. 더욱이, 카나키누맙의 제2 투여는 제1 투여로부터 최대 2주, 바람직하게는 2주 이격되어 있다. 더욱이, 카나키누맙은 피하로 투여된다. 더욱이, 카나키누맙은 사전충전형 주사기에 함유된 액체 형태로 투여되거나 재구성을 위해 동결건조된 형태로 투여된다.

[0334] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체는 게보키주맙(XOMA-052)이다. 더욱이, 게보키주맙은 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0335] 처음으로 폐암, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에서 IL-1 β 의 효과의 임상 증거를 제공한 것은 CANTOS로부터 생긴 데이터이다. 더욱이, 폐암은 부분적으로 Nod-유사 수용체 단백질 3(NLRP3) 인플라마좀의 활성화와 함께 인터루킨-1 β 의 결과적인 국소 생성을 통해 활성화되거나 매개되는 수반성 염증을 가진다. 흑색종이 암 발병에서 IL-1 β 의 관여의 측면에서 유사한 기전을 공유한다는 것은 타당하다. 따라서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 특히 카나키누맙이 흑색종의 치료에 효과적이라는 것이 타당하다.

[0336] 폐암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 특히 카나키누맙 또는 게보키주맙의 용도에 관하여, 특히 카나키누맙 또는 게보키주맙의 투약 요법에 관하여, 특히 환자의 hsCRP 수준 및 치료에 의한 이의 감소에 관하여, 특히 바이오마커로서의 hsCRP의 용도에 관하여 본 출원에 개시된 모든 교시는 흑색종의 치료 및/또는 예방에 동일하게 적용 가능하거나, 당업자에 의해 쉽게 변형될 수 있다.

[0337] 소정의 구현예에서, 본 발명은 방광암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "방광암"은 방광의 편평세포암종, 방광의 선암종, 방광의 소세포암종 및 요로상피(세포) 암종, 즉, 방광, 수뇨관, 신우 및 요도의 암종을 지칭한다. 이러한 용어는 비 근육-침범성(NMI) 또는 피상적(superficial) 형태, 뿐만 아니라 근육 침범적(MI) 유형에 대한 참조를 포함한다. 또한, 이러한 용어에 1차 방광암, 국소 진행성 방광암, 절제 불가능한 방광암, 전이성 방광암, 불응성 방광암, 재발된 방광암 및/또는 암 약물 내성 방광암에 대한 참조가 포함된다. 비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 용도 모두는 방광암의 치료에 적용될 수 있다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되며, 카나키누맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다, 바람직하게는 피하로 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 90 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 정맥내로 투여된다.

[0338] 방광암의 치료 요법은 초기 방광암에 대한 방광내(intravesical) 치료법, 뿐만 아니라 방사선 치료법이 있는 및 없는 화학치료법을 포함한다.

[0339] 일 구현예에서, 본 발명은 방광암의 치료에 사용하기 위한 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다. 일 구현예에서, 화학치료제는 방광암에 대한 표준 치료제이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 시스플라틴, 시스플라틴 + 플루오로우라실(5-FU), 미토마이신 + 5-FU, 켐시타빈 + 시스플라틴, MVAC(메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신(아드리아마이신(adriamycin)), + 시스플라틴), CMV(시스플라틴, 메토트렉세이트 및 빈블라스틴), 카르보플라틴 + 파클리탁셀 또는 도세탁셀, 켐시타빈, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 파클리탁셀, 독소루비신, 5-FU, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 이포스파미드, 페메트렉세드, 티오테파, 발루비신(valrubicin), 아테졸리주맙(Tecentriq®), 아벨루맙(Bavencio®), 두르발루맙(Imfinzi®), 펜브롤리주맙(Keytruda®) 및 니볼루맙(Opdivo®)으로부터 선택된다.

[0340] 환자 질환에 따라, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 화학치료제가 게보키주맙과 조합되기 위해 상기

목록으로부터 선택될 수 있다.

- [0341] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제이며, 여기서, 바람직하게는 PD-1 또는 PD-L1 저해제이며, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0342] 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 방광암이 수술적으로 제거된 후 환자에서 상기 방광암의 재발의 예방에 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 방광암의 제1선 치료에 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 방광암의 제2선 또는 제3선 치료에 사용된다.
- [0343] 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편에 대한 상기 개시된 구현예는 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편에 적용 가능하다.
- [0344] 소정의 구현예에서, 본 발명은 전립선암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "전립선암"은 선방(acinar) 선암종, 췌관(ductal) 선암종, 편평 세포 전립선암, 소세포 전립선암을 지칭하고, 안드로겐-부족/거세-민감성 전립선암, 안드로겐-부족/거세-내성 전립선암, 1차 전립선암, 국소 진행성 전립선암, 절제 불가능한 전립선암, 전이성 전립선암, 불응성 전립선암, 재발된 전립선암 및/또는 암약물 내성 전립선암을 포함한다.
- [0345] 비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 용도 모두는 전립선암의 치료에 적용될 수 있다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 카나키누맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다, 바람직하게는 피하로 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 90 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 정맥내로 투여된다.
- [0346] 일 구현예에서, 본 발명은 전립선암의 치료에 사용하기 위한 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다. 일 구현예에서, 화학치료제는 전립선암에 대한 표준 치료제이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 아비라테론(abiraterone), 아팔루타미드(apalutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 카바지탁셀(cabazitaxel), 데가렐릭스(degarelix), 도세탁셀, 도세탁셀 + 프레드니손, 엔잘루타미드(en扎卢タミド)(Xtandi®), 플루타미드(flutamide), 고세렐린 아세테이트(goserelin acetate), 류프롤리드 아세테이트(leuprolide acetate), 케토코나졸(ketoconazole), 아미노글루테타미드(aminoglutethamide), 미톡산트론 하이드로클로라이드, 닐루타미드(nilutamide), 시풀류셀-T(sipuleucel-T), 라듐 223 디클로라이드, 에스트라무스틴(estramustine), 릴리모겐 갈박시펩벡(rilimogene galvacirepvec)/릴리모겐 글라폴리벡(rilimogene glafolivec)(PROSTVAC®), 펜브롤리주맙(Keytruda®), 펜브롤리주맙 + 엔잘루타미드로부터 선택된다.
- [0347] 환자 질환에 따라, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 화학치료제가 게보키주맙과 조합되기 위해 상기 목록으로부터 선택될 수 있다.
- [0348] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제이며, 여기서, 바람직하게는 PD-1 또는 PD-L1 저해제이고, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0349] 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 전립선암이 수술적으로 제거된 후 환자에서 상기 전립선암의 재발의 예방에 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 전립선암의 제1선 치료에 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 전립선암의 제2선 또는 제3선 치료에 사용된다.
- [0350] 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편에 대한 상기 개시된 구현예는 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편에 적용 가능하다.
- [0351] 소정의 구현예에서, 본 발명은 유방암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "유방암"은 췌관(침범성 췌관 암종 및 인 시추 췌관 암종(DCIS)을 포함한 췌관 암종), 선(gland)(침범성 소엽(lobular) 암종 및 인 시추 소엽 암종(LCIS)을 포함한 소엽 암종)에서 생기는 유방암, 염증

성 유방암, 혈관육종, 및 비제한적으로 에스트로겐-수용체-양성(ER+) 유방암, 프로게스테론-수용체-양성(PR+) 유방암, 헥세틴-수용체-양성(HER2+) 유방암, 헥세틴-수용체-음성(HER2-) 유방암, ER-양성/HER2-음성 유방암 및 삼중-음성 유방암(TNBC; HER2-, ER- 및 PR-인 유방암 포함)을 포함한다.

[0352] 비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 용도 모두는 유방암의 치료에 적용될 수 있다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 카나키누맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다, 바람직하게는 피하로 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 90 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 정맥내로 투여된다.

[0353] 유방암의 치료 요법은 초기 유방암에 대한 방광내 치료법, 뿐만 아니라 방사선 치료법이 있는 및 없는 화학치료법을 포함한다.

[0354] 일 구현예에서, 본 발명은 유방암의 치료에 사용하기 위한 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다. 일 구현예에서, 화학치료제는 유방암에 대한 표준 치료제이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 아베마시클립(abemaciclib), 메토트렉세이트, 아브락산(abraxane)(파클리탁셀 일부민-안정화된 나노입자 제제), 아도-트라스투주맙 엠탄신(emtansine), 아나스트로졸, 파미드로네이트 디소듐로졸(pamidronate disodiumroazole), 카페시타빈, 사이클로포스파미드, 도세탁센, 독소루비신 하이드로클로라이드, 에피루비신 하이드로클로라이드, 에리불린 메실레이트(eribulin mesylate), 엑세메스탄(exemestane), 플루오로우라실 주사, 풀베스트란트(fulvestrant), 캠시타빈 하이드로클로라이드, 고세렐린 아세테이트(goserelin acetate), 익사베필론(ixabepilone), 라파티닙 디토실레이트, 레트로졸(letrozole), 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate), 메토트렉세이트, 네라티닙 말레아이트(neratinib maleate), 올라파립(olaparib), 파클리탁센, 파미드로네이트 디소듐(pamidronate disodium), 타목시펜, 티오테파, 토레미펜(toremifene), 빈블라스틴 설페이트, AC(독소루비신 하이드로클로라이드(아드리아마이신) 및 사이클로포스파미드), AC-T(독소루비신 하이드로클로라이드(아드리아마이신), 사이클로포스파미드 및 파클리탁센), CAF(사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드(아드리아마이신) 및 플루오로우라실), CMF(사이클로포스파미드, 메토트렉세이트 및 플루오로우라실), FEC(플루오로우라실, 에피루비신 하이드로클로라이드, 사이클로포스파미드), TAC(도세탁센(탁소테레), 독소루비신 하이드로클로라이드(아드리아마이신), 사이클로포스파미드), 팔보시클립(palbociclib), 아베마시클립(abemaciclib), 리보시클립(ribociclib), 에베리리무스, 트라스투주맙(Herceptin®), 아도-트라스투주맙 엠탄신(emtansine)(kadcyla®), 보리노스탓(vorinostat)(zolinza®), 로미depsin(romidepsin)(istodax®), 치다미드(chidamide)(epidaza®), 파노비노스탓(panobinostat)(farydak®), 벨리노스탓(belinostat)(beleodaq®, pxd101), 밸프로산(depakote®, depakene®, stavzor®), 모세티노스탓(mocetinostat)(mgcd0103), 아벡시노스탓(abexinostat)(pci-24781), 엔티노스탓(entinostat)(ms-275), 프라시노스탓(pracinostat)(sb939), 레스미노스탓(resminostat)(4sc-201), 기비노스탓(givinostat)(itf2357), 퀴시노스탓(quisinostat)(jnj-26481585), 케베튼(kevetnn), cudec-101, ar-42, 테피노스탓(tefinostat)(chr-2835), chr-3996, 4sc202, cg200745, 로실리노스탓(rocilinostat)(acy-1215), 설포라판(sulforaphane), 또는 체크포인트 저해제, 예컨대 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 스파르탈리주맙(PDR-001) 및 이필리무맙으로부터 선택된다.

[0355] 환자 질환에 따라, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 화학치료제가 게보키주맙과 조합되기 위해 상기 목록으로부터 선택될 수 있다.

[0356] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제이며, 여기서, 바람직하게는 PD-1 또는 PD-L1 저해제이고, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0357] 바람직한 일 구현예에서, IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 바람직하게는 카나키누맙 또는 게보키주맙은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 사용되며, 여기서, 상기 작용제는 항-Wnt 저해제, 바람직하게는 반탁투맙(Vantictumab)이다. 이러한 구현예는 특히 유방 종양 전이의 저해에 유용하다.

[0358] 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 유방암이 수술적으로 제거된 후 환자에서 상기 유방암의 재발의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 유방암의 제1선 치료에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또

는 이의 기능성 단편은 유방암의 제2선 또는 제3선 치료에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 TNBC의 치료에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다.

- [0359] 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편에 대한 상기 개시된 구현예는 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편에 적용 가능하다.
- [0360] 소정의 구현예에서, 본 발명은 췌장암의 치료에 사용하기 위한 IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편, 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편을 제공한다.
- [0361] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "췌장암"은 췌장 내분비 및 췌장 외분비 종양을 지칭하고, 췌장 췌관 상피로부터 생기는 선암종, 적합하게는 췌장 췌관 선암종(PDAC) 또는 췌장 섬세포로부터 생기는 신생물을 포함하고, 췌장 신경내분비 종양(pNET), 예컨대 가스트린종(gastrinoma), 인슐린종(insulinoma), 글루카곤종(glucagonoma), 비포마(VIPoma) 및 소마토스타틴종(somatostatinoma)을 포함한다. 췌장암은 1차 췌장암, 국소 진행성 췌장암, 절제 불가능한 췌장암, 전이성 췌장암, 불응성 췌장암, 및/또는 암 약물 내성 췌장암일 수 있다.
- [0362] 비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 용도 모두는 췌장암의 치료에 적용될 수 있다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 1회 치료 당 200 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 카나키누맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다, 바람직하게는 피하로 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 1회 치료 당 90 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되며, 여기서, 게보키주맙은 바람직하게는 3주마다 또는 바람직하게는 매달 투여된다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달, 바람직하게는 정맥내로 투여된다.
- [0363] 일 구현예에서, 본 발명은 췌장암의 치료에 사용하기 위한 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 투여된다. 일 구현예에서, 화학치료제는 위암에 대한 표준 치료제이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 나브-파클리탁셀(파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제; Abraxane®), 도세탁셀, 카페시타빈, 에베롤리무스(Afinitor®), 에를로티닙 하이드로클로라이드(Tarceva®), 수니티닙 말레이트(Sutent®), 플루오로우라실(5-FU), 겜시타빈 하이드로클로라이드, 이리노테칸, 미토마이신 C, FOLFIRINOX(류코보린 칼슘(폴린산), 플루오로우라실, 이리노테칸 하이드로클로라이드 및 옥살리플라틴), 겜시타빈 + 시스플라틴, 겜시타빈 + 옥살리플라틴, 겜시타빈 + 나브-파클리탁셀, 및 OFF(옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린 칼슘(폴린산))로부터 선택된다. 환자 질환에 따라, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 화학치료제가 게보키주맙과 조합되기 위해 상기 목록으로부터 선택될 수 있다.
- [0364] 일 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 체크포인트 저해제이며, 여기서, 바람직하게는 PD-1 또는 PD-L1 저해제이고, 바람직하게는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 및 스파르탈리주맙(PDR-001)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0365] 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 췌장암이 수술적으로 제거된 후 환자에서 상기 췌장암의 재발의 예방에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 췌장암의 제1선 치료에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다. 일 구현예에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 췌장암의 제2선 또는 제3선 치료에 단독으로 또는 바람직하게는 조합되어 사용된다.
- [0366] 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편에 대한 상기 개시된 구현예는 적합하게는 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편에 적용 가능하다.
- [0367] 일 양태에서, 본 발명은 환자에서 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편 및 적어도 하나 약제학적으로 혜용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 포함한다.
- [0368] 본 발명의 일 양태에서, 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편은 정맥내로 투여된다. 본 발명의 일 양태에서, 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편은 바람직하게는 피하로 투여된다.
- [0369] 본 발명의 일 양태에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 피하로 투여된다. 본 발명의 일 양태에서, 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편은 바람직하게는 정맥내로 투여된다.

- [0370] 카나키누맙은 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누맙, 50 내지 300 mM의 수크로스, 10 내지 50 mM의 히스티딘 및 0.01% 내지 0.1%의 계면활성제를 포함하는 재구성된 제제로 투여될 수 있고, 여기서, 제제의 pH는 5.5 내지 7.0이다. 카나키누맙은 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누맙, 270 mM의 수크로스, 30 mM의 히스티딘 및 0.06%의 폴리소르베이트 20 또는 80을 포함하는 재구성된 제제로 투여될 수 있으며, 여기서, 제제의 pH는 6.5이다.
- [0371] 카나키누맙은 또한, 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누맙, 시트레이트, 히스티딘 및 소듐 숙시네이트로 구성된 군으로부터 선택되는 완충제 시스템, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 아르기닌 하이드로클로라이드로 구성된 군으로부터 선택되는 안정화제 및 계면활성제를 포함하는 액체 제제로 투여될 수 있고, 여기서, 제제의 pH는 5.5 내지 7.0이다. 카나키누맙은 또한, 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누맙, 50 내지 300 mM의 만니톨, 10 내지 50 mM의 히스티딘 및 0.01% 내지 0.1%의 계면활성제를 포함하는 액체 제제로 투여될 수 있고, 제제의 pH는 5.5 내지 7.0이다. 카나키누맙은 또한, 50 내지 200 mg/ml 농도의 카나키누맙, 270 mM의 만니톨, 20 mM의 히스티딘 및 0.04%의 폴리소르베이트 20 또는 80을 포함하는 액체 제제로 투여될 수 있고, 제제의 pH는 6.5이다.
- [0372] 피하 투여되는 경우, 카나키누맙은 사전충전형 주사기에 함유된 액체 형태로 투여되거나 재구성을 위해 동결건조된 형태로 투여될 수 있다.
- [0373] 일 양태에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 저해제, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편과 함께 바이오마커로서 사용하기 위한 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 제공한다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, AML, 다발성 골수종 및 췌장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 소정의 암에 대한 강한 염증성 구성성분을 나타내는 이전의 연구와 일관되게, CANTOS 시험 집단에서 hsCRP 수준은, 임의의 암 진단에서 자유로운 채로 남아 있는 개체와 비교하여 추적조사 동안 폐암을 진단받은 개체 중에서 기준선에서 상승되었다(6.0 대 4.2 mg/L, P < 0.001). 따라서, hsCRP의 수준은 가능하게는, 진단받은 폐암, 진단받지 않은 폐암, 또는 폐암이 발병할 위험도에 있는 환자가 IL-1 β 저해제, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편으로 치료되어야 하는지의 여부를 결정하는 데 관련있다. 바람직한 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 단편은 카나키누맙 또는 이의 단편, 또는 게보키주맙 또는 이의 단편이다. 유사하게는, hsCRP의 수준은 가능하게는, 적어도 부분적인 염증 기반을 가지거나, 진단 받았거나 진단받지 않은 암을 가진 환자가 IL-1 β 저해제, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편으로 치료되어야 하는지의 여부를 결정하는 데 관련있다. 바람직한 구현예에서, 상기 IL-1 β 결합 항체는 카나키누맙 또는 게보키주맙이다.
- [0374] 따라서, 본 발명은 환자에서 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 저해제, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편과 함께 바이오마커로서 사용하기 위한 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 제공하며, 여기서, 상기 환자는, 고 민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)의 수준이 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 투여 전에 평가된 바와 같이 2 mg/L 이상, 3 mg/L 이상, 4 mg/L 이상, 5 mg/L 이상, 6 mg/L 이상, 7 mg/L 이상, 8 mg/L 이상, 9 mg/L 이상, 10 mg/L 이상, 12 mg/L 이상, 15 mg/L 이상, 20 mg/L 이상 또는 25 mg/L 이상이면, 치료 및/또는 예방에 적격이다. 바람직한 구현예에서, 상기 환자는 4 mg/L 이상의 hsCRP 수준을 가진다. 바람직한 구현예에서, 상기 환자는 6 mg/L 이상의 hsCRP 수준을 가진다. 바람직한 구현예에서, 상기 환자는 10 mg/L 이상의 hsCRP 수준을 가진다.
- [0375] 위약과 비교하여, 조합된 카나키누맙 용량의 분석에서, 3개월째에 1.8 mg/L의 중앙값을 초과한 hsCRP 감소를 달성한 개체 중에서 폐암에 대해 관찰된 위험비는 0.29(95%CI 0.17 내지 0.51, P < 0.0001)이었고, 중앙값 미만의 hsCRP 감소를 달성한 개체에서 관찰된 효과보다 양호하였다(HR 0.83, 95%CI 0.56 내지 1.22, P=0.34).
- [0376] 따라서 일 양태에서, 본 발명은, IL-1 β 저해제, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 특히 카나키누맙 또는 게보키주맙의 치료를 계속할 것인지 또는 중단할 것인지를 의사에게 가이드하기 위한 예후 바이오마커로서, hsCRP의 감소도(degree of reduction)의 용도에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 저해제, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 용도를 제공하며, 여기서, 이러한 치료 또는 예방은, hsCRP의 수준이 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여 후 적어도 3개월, 바람직하게는 3개월째에 적어도 0.8 mg/L, 적어도 1 mg/L, 적어도 1.2 mg/L, 적어도 1.4 mg/L, 적어도 1.6 mg/L, 적어도 1.8 mg/L, 적어도 3 mg/L 또는 적어도 4 mg/L만큼 감소될 때 계속된다. 일 구현예에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에서 IL-1 β 저해제, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 용도를 제공하며, 여기서, 이러한 치료 또는 예방은, hsCRP의 수준이 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 이용한 적절한 투약에서 치료의 시작으로부터 약 3개월째에 0.8 mg/L 미만,

1 mg/L 미만, 1.2 mg/L 미만, 1.4 mg/L 미만, 1.6 mg/L 미만, 1.8 mg/L 미만만큼 감소된 때 중단된다. 추가의 구현예에서, 카나키누맙의 적절한 투약은 50 mg, 150 mg 또는 300 mg이고, 이는 3개월마다 투여된다. 추가의 구현예에서, 카나키누맙의 적절한 투약은 2주 기간에 걸쳐 2회, 그 후에 3개월마다 투여되는 300 mg이다. 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편이며, 여기서, 상기 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 200 mg에서 매달 투여된다. 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편이며, 여기서, 상기 게보키주맙은 60 mg 내지 90 mg 또는 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 투여된다.

[0377] 일 양태에서, 본 발명은, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편, 특히 카나키누맙 또는 게보키주맙의 치료를 계속할 것인지 또는 중단할 것인지를 의사에게 안내하기 위한 예후 바이오마커로서, 감소된 hsCRP 수준의 용도를 제공한다. 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 이용한 이러한 치료 및/또는 예방은, hsCRP의 수준이 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여로부터 적어도 3개월째에 평가 시 10 mg/L 미만으로 감소되거나, 8 mg/L 미만으로 감소되거나, 5 mg/L 미만으로 감소되거나, 3.5 mg/L 미만, 3 mg/L 미만, 2.3 mg/L 미만, 2 mg/L 미만 또는 1.8 mg/L 미만으로 감소될 때 계속된다. 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 이용한 이러한 치료 및/또는 예방은, hsCRP의 수준이 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편의 제1 투여로부터 적어도 3개월째에 평가 시 3.5 mg/ml 미만, 3 mg/L 미만, 2.3 mg/L 미만, 2 mg/L 미만 또는 1.8 mg/L 미만으로 감소될 때 중단된다. 추가의 구현예에서, 카나키누맙의 적절한 투약은 2주 기간에 걸쳐 2회, 그 후에 3개월마다 투여되는 300 mg이다. 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 카나키누맙 또는 이의 기능성 단편이며, 여기서, 상기 카나키누맙은 200 mg의 용량으로 3주마다 또는 200 mg에서 매달 또는 300 mg에서 매달 투여된다. 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 게보키주맙 또는 이의 기능성 단편이며, 여기서, 상기 게보키주맙은 60 mg 내지 90 mg 또는 120 mg의 용량으로 3주마다 또는 매달 투여된다.

[0378] 일 양태에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 필요로 하는 환자에게 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 상기 환자에서 혈관신생을 저해하기에 충분한 용량으로 투여된다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, IL-1 β 경로의 저해는, 종양 성장 및 종양 전이에 대한 주된 사건인 혈관신생의 저해 또는 감소를 야기할 수 있는 것으로 가정된다. 따라서, 임상 설정에서, 혈관신생의 저해는 종양 수축, 종양 성장이 없음(안정한 질병), 전이의 예방 또는 전이의 지연에 의해 측정될 수 있다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, 다발성 골수종 및 혀장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0379] 일 구현예에서, 상기 암은 폐암, 특히 NSCLC이다. 일 구현예에서, 상기 암은 유방암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 위암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 신암종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다.

[0380] 일 구현예에서, 혈관신생을 저해하기에 충분한 상기 용량은 1회 치료 당 약 30 mg 내지 약 750 mg, 대안적으로 100 mg 내지 600 mg, 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 300 mg, 대안적으로 150 mg 내지 600 mg, 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 300 mg, 바람직하게는 150 mg 내지 300 mg의 범위; 대안적으로 1회 치료 당 적어도 150 mg, 적어도 180 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg으로 투여되는 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 각각의 치료를 2주마다, 3주마다, 4주마다(매달), 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 받는다. 일 구현예에서, 본 발명의 약물의 범위는 90 mg 내지 450 mg이다. 일 구현예에서, 본 발명의 상기 약물은 매달 투여된다. 일 구현예에서, 본 발명의 상기 약물은 3주마다 투여된다.

[0381] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체는 혈관신생을 저해하기에 충분한 용량으로 투여되는 카나키누맙이며, 여기서, 상기 용량은 1회 치료 당 약 100 mg 내지 약 750 mg, 대안적으로 100 mg 내지 600 mg, 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 300 mg, 대안적으로 150 mg 내지 600 mg, 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 300 mg의 범위, 대안적으로 1회 치료 당 적어도 150 mg, 적어도 200 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg이다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 가진 환자는 각각의 치료를 2주마다, 3주마다, 4주마다(매달), 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 받는다. 일 구현예에서, 폐암 환자는 카나키누맙을 매달 받는다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 용량 범위는 200 mg 내지 450 mg, 더 바람직하게는 300 mg 내지 450 mg, 더 바람직하게는 350 mg 내지 450 mg이다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 용량 범위는 3

주마다 또는 매달 200 mg 내지 450 mg이다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 용량은 3주마다 200 mg이다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 용량은 매달 200 mg이다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 피하로 또는 정맥내로, 바람직하게는 피하로 투여된다.

[0382] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체는 혈관신생을 저해하기에 충분한 용량으로 투여되는 게보키주맙이며, 여기서, 상기 용량은 1회 치료 당 약 30 mg 내지 약 450 mg, 대안적으로 90 mg 내지 450 mg, 90 mg 내지 360 mg, 90 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg; 대안적으로 120 mg 내지 450 mg, 120 mg 내지 360 mg, 120 mg 내지 270 mg, 120 mg 내지 180 mg, 대안적으로 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 360 mg, 150 mg 내지 270 mg, 150 mg 내지 180 mg; 대안적으로 180 mg 내지 450 mg, 180 mg 내지 360 mg, 180 mg 내지 270 mg의 범위; 대안적으로 1회 치료 당 적어도 150 mg, 적어도 180 mg, 적어도 240 mg, 적어도 270 mg이다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 치료를 2주마다, 3주마다, 매달, 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 받는다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 1개월 당 적어도 하나, 바람직하게는 하나의 치료를 받는다. 일 구현예에서, 게보키주맙의 바람직한 범위는 150 mg 내지 270 mg이다. 일 구현예에서, 게보키주맙의 바람직한 범위는 60 mg 내지 180 mg, 더 바람직하게는 60 mg 내지 90 mg이다. 일 구현예에서, 바람직한 스케줄은 3주마다이다. 일 구현예에서, 바람직한 스케줄은 매달이다. 일 구현예에서, 환자는 60 mg 내지 90 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 60 mg 내지 90 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 90 mg 내지 약 360 mg, 90 mg 내지 약 270 mg, 120 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg, 120 mg 내지 180 mg, 120 mg 또는 90 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 90 mg 내지 약 360 mg, 90 mg 내지 약 270 mg, 120 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg, 120 mg 내지 180 mg, 120 mg 또는 90 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 90 mg, 매 180 mg, 190 mg 또는 200 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 90 mg, 매 180 mg, 190 mg 또는 200 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 120 mg의 게보키주맙을 매달 또는 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 피하로 또는 정맥내로, 바람직하게는 정맥내로 투여된다.

[0383] 비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 용도 모두는 혈관신생 저해의 구현예에 적용될 수 있다. 바람직한 일 구현예에서, IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제의 조합에서 사용되고, 여기서, 상기 작용제는 항-Wnt 저해제, 바람직하게는 반티투맙이다.

[0384] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, IL-1 β 경로의 저해는 종양 전이의 저해 또는 감소를 야기할 수 있는 것으로 가정된다. 현재까지, 전이에 대한 카나키누맙의 효과와 관련된 보고서가 없었다. 실시예 3에서 제시된 데이터는, IL-1 β 가 전이 부위와 비교하여 원발성 부위에서 전이 촉진(pro-metastatic) 기전을 활성화시키며: 유방암 세포에 의한 IL-1 β 의 내인성 생성이 상피로부터 간엽으로의 전이(EMT), 침범, 이동 및 기관 특이적 귀소를 촉진함을 실증한다. 일단 종양 세포가 뼈 환경에 도달하면, 종양 세포와 골아세포 또는 골수 세포 사이의 접촉은 모든 3개 세포 유형으로부터 IL-1 β 분비를 증가시킨다. 이러한 고농도의 IL-1 β 는 명백한 전이로의 산재된 종양 세포의 성장을 자극함으로써 뼈 전이 적소의 증식을 유발한다. 이를 전이 촉진 과정은 항-IL-1 β 치료, 예컨대 카나키누맙의 투여에 의해 저해된다.

[0385] 따라서, IL-1 β 결합 항체를 이용한 IL-1 β 의 표적화는 확립된 종양으로부터 새로운 전이의 파종(seeding)을 예방하고 휴면(dormancy) 상태의 뼈에 이미 산재된 종양 세포를 보유함으로써 전이로 진행되는 위험도에 있는 암 환자에 대한 신규 치료 접근법을 나타낸다. 기재된 모델은 뼈 전이를 조사하기 위해 설계되었고, 데이터가 IL-1 β 발현과 뼈 귀소 사이의 강한 연관성을 보여주고 있긴 하지만, 다른 부위로의 전이에서 IL-1 β 관여를 배제하지 않는다.

[0386] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에서 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 필요로 하는 환자에게 사용하기 위한 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 제공하며, 여기서, 상기 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편은 상기 환자에서 전이를 저해하기에 충분한 용량으로 투여된다. 전형적으로, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암은 폐암, 특히 NSCLC, 결장직장암, 흑색종, 위암(식도암 포함), 신세포암종(RCC), 유방암, 간세포암종(HCC), 전립선암, 방광암, 다발성 골수종 및 혀장암을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0387] 일 구현예에서, 전이를 저해하기에 충분한 상기 용량은 1회 치료 당 약 30 mg 내지 약 750 mg, 대안적으로 100

mg 내지 600 mg, 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 300 mg, 대안적으로 150 mg 내지 600 mg, 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 300 mg, 바람직하게는 150 mg 내지 300 mg의 범위; 대안적으로 1회 치료 당 적어도 150 mg, 적어도 180 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg으로 투여되는 IL-1 β 결합 항체 또는 이의 기능성 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 각각의 치료를 2주마다, 3주마다, 4주마다(매달), 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 받는다. 일 구현예에서, 본 발명의 약물의 범위는 90 mg 내지 450 mg이다. 일 구현예에서, 본 발명의 상기 약물은 매달 투여된다. 일 구현예에서, 본 발명의 상기 약물은 3주마다 투여된다.

[0388] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체는 전이를 저해하기에 충분한 용량으로 투여되는 카나키누맙이며, 여기서, 상기 용량은 1회 치료 당 약 100 mg 내지 약 750 mg, 대안적으로 100 mg 내지 600 mg, 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 300 mg, 대안적으로 150 mg 내지 600 mg, 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 300 mg의 범위, 대안적으로 1회 치료 당 적어도 150 mg, 적어도 200 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg이다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 가진 환자는 각각의 치료를 2주마다, 3주마다, 4주마다(매달), 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 받는다. 일 구현예에서, 암 환자는 카나키누맙을 매달 받는다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 용량 범위는 200 mg 내지 450 mg, 더 바람직하게는 300 mg 내지 450 mg, 더 바람직하게는 350 mg 내지 450 mg이다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 용량 범위는 3주마다 또는 매달 200 mg 내지 450 mg이다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 용량은 3주마다 200 mg이다. 일 구현예에서, 카나키누맙의 바람직한 용량은 매달 200 mg이다. 일 구현예에서, 카나키누맙은 피하로 또는 정맥내로, 바람직하게는 피하로 투여된다.

[0389] 일 구현예에서, IL-1 β 결합 항체는 전이를 저해하기에 충분한 용량으로 투여되는 게보키주맙이며, 여기서, 상기 용량은 1회 치료 당 약 30 mg 내지 약 450 mg, 대안적으로 90 mg 내지 450 mg, 90 mg 내지 360 mg, 90 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg; 대안적으로 120 mg 내지 450 mg, 120 mg 내지 360 mg, 120 mg 내지 270 mg, 120 mg 내지 180 mg, 대안적으로 150 mg 내지 450 mg, 150 mg 내지 360 mg, 150 mg 내지 270 mg, 150 mg 내지 180 mg; 대안적으로 180 mg 내지 450 mg, 180 mg 내지 360 mg, 180 mg 내지 270 mg의 범위; 대안적으로 1회 치료 당 적어도 150 mg, 적어도 180 mg, 적어도 240 mg, 적어도 270 mg이다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 치료를 2주마다, 3주마다, 매달, 6주마다, 격월로(2개월마다) 또는 분기별로(3개월마다) 받는다. 일 구현예에서, 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 1개월 당 적어도 하나, 바람직하게는 하나의 치료를 받는다. 일 구현예에서, 게보키주맙의 바람직한 범위는 150 mg 내지 270 mg이다. 일 구현예에서, 게보키주맙의 바람직한 범위는 60 mg 내지 180 mg, 더 바람직하게는 60 mg 내지 90 mg이다. 일 구현예에서, 바람직한 스케줄은 3주마다이다. 일 구현예에서, 바람직한 스케줄은 매달이다. 일 구현예에서, 환자는 60 mg 내지 90 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 60 mg 내지 90 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 90 mg 내지 약 360 mg, 90 mg 내지 약 270 mg, 120 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg, 120 mg 내지 180 mg, 120 mg 또는 90 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암을 갖는 환자는 약 90 mg 내지 약 360 mg, 90 mg 내지 약 270 mg, 120 mg 내지 270 mg, 90 mg 내지 180 mg, 120 mg 내지 180 mg, 120 mg 또는 90 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 90 mg, 매 180 mg, 190 mg 또는 200 mg의 게보키주맙을 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 90 mg, 매 180 mg, 190 mg 또는 200 mg의 게보키주맙을 매달 투여받는다. 일 구현예에서, 환자는 120 mg의 게보키주맙을 매달 또는 3주마다 투여받는다. 일 구현예에서, 게보키주맙은 피하로 또는 정맥내로, 바람직하게는 정맥내로 투여된다.

[0390] 비제한적으로 용량 및 투약 요법, 조합, 투여 경로 및 바이오마커를 포함하여 본 출원 전체에 개시된 용도 모두는 전이 저해의 구현예에 적용될 수 있다. 바람직한 일 구현예에서, IL-1 β 항체 또는 이의 기능성 단편은 하나 이상의 화학치료제의 조합에서 사용되며, 여기서, 상기 작용제는 항-Wnt 저해제, 바람직하게는 반턱투맙이다.

[0391] IL-1 β 는 여러 가지 전염증성 사이토카인, 예컨대 IL-6 및 TNF- α 의 유전자 발현의 유도를 구동하는 것으로 공지되어 있다. CANTOS 시험에서, 카나키누맙의 투여는 25 내지 43 퍼센트(모든 P-값 < 0.0001)의 IL-6의 용량-의존적 감소와 연관있는 것으로 관찰되었다. 따라서, 본 발명은 비제한적으로 폐암을 포함하여 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-6 저해제를 제공한다. 일부 구현예에서, IL-6 저해제는: IL-6에 대비한 안티-센스 올리고뉴클레오타이드, IL-6 항체, 예컨대 실룩시맙(siltuximab)(Sylvant®), 시루쿠맙(sirukumab), 클라자키주맙(clazakizumab), 올로키주맙(olokizumab), 엘실리모맙(elsilimomab), 게릴립주맙(gerilimzumab), WBP216(MEDI 5117로도 공지되어 있음), 또는 이의 단편, EBI-031(Eleven

Biotherapeutics), FB-704A(Fountain BioPharma Inc), OP-R003(Vaccinex Inc), IG61, BE-8, PPV-06(Peptinov), SBP002(Solbec), Trabectedin(Yondelis®), C326/AMG-220, 올람키셉트(olamkicept), PGE1 및 이의 유도체, PGI2 및 이의 유도체, 및 사이클로포스파미드로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 구현예는 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 IL-6 수용체(IL-6R) (CD126) 저해제를 제공한다. 일부 구현예에서, IL-6R 저해제는: IL-6R에 대비한 안티-센스 올리고뉴클레오파이드, 토실리주맙(tocilizumab)(Actemra®), 사릴루맙(sarilumab)(Kevzara®), 보바릴리주맙(vobalilizumab), PM1, AUK12-20, AUK64-7, AUK146-15, MRA, 사트랄리주맙(satralizumab), SL-1026(SomaLogic), LTA-001(Common Pharma), BCD-089(Biocad Ltd), APX007(Apexigen/Epitomics), TZLS-501(Novimmune), LMT-28, WO2007143168 및 WO2012118813에 개시된 항-IL-6R 항체, 마딘돌린(Madindoline) A, 마딘돌린 B 및 AB-227-NA로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0392] 본원에 사용된 바와 같이, 카나키누맙은 INN 번호 8836 하에 정의되고, 하기 서열을 가진다:

[0393] 경쇄

```

1 EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASQSIG SSLHWYQQKP DQSPKLLIKY ASQSFGVPS
61 RFSGSGSGTD FTLTINSLEA EDAAAYYCHQ SSSLPTFTGP GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP
121 SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT
181 LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFn RGEc*

```

[0394] 중쇄:

```

1 QVQLVESGGG VVQPGRSRLR SCAASGFTFS VYGMNWRQA PGKGLEWVAI IWYDGDNQYY
61 ADSVKGRFTI SRDNSKNTL IQMNGLRAED TAVYYCARDL RTGPFDYWGQ GTLVTVSSAS
121 TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AAGGLCIVKDY FPEPVTVWSN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL
181 YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPG PAPELLGGPS

```

```

241 VFLFPKKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
301 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTIKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT
361 KNQVSLTCLV KGFXYESDIAV EWESNGQOPEN NYKTPPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
421 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK*

```

[0395] 본원에 사용된 바와 같이 INN 번호 9310 하에 정의된 게보키주맙은 하기 서열을 가진다

중쇄 / 중쇄(Chaîne lourde)/ 중쇄(Cadena pesada)

```

QVQLQESGPG LVKPSQTLSL TCSFSGFSLS TSGMGVGWIR QPSGKGLEWL 50
AHIWWDGDES YNPSLKSRLLT ISKDTSKNQV SLKITSVTAA DTAVYFCARN 100
RYDPFWFVWD GQGTLTVFVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVVT VTSSNFGTQT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDSHEDP EVQFNWYVDG MEVHNNAKTKP REEQFNSTFR 300
VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTPPMLSD 400
GSFFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNNHYTQKSL SLSPG 445

```

경쇄 / 경쇄(Chaîne légère)/ 경쇄(Cadena ligera)

```

DIQMTQSTSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLSWYQQKP GKAVKLLIYY 50
TSKLHSGVPS RFSGSGSGTD YTTLTISSLQQ EDFATYFCLQ GKMLPWTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFn RGEc 214

```

[0399] [0400] "IL-1b 결합 항체"는 IL-1b에 특이적으로 결합하고 결과적으로 IL-1b가 이의 수용체에 결합하는 것을 저해하거나 조정하고 추가로 결과적으로 IL-1b 기능을 저해할 수 있는 임의의 항체를 의미한다.

[0401] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 본원에 사용된 바와 같은 항체의 "기능성 단편"은 항원(예를 들어 IL-1 β)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유한 항체의 부분 또는 단편을 지칭한다. 용어 항체의 "기능성 단편" 내에 포함되는 결합 단편의 예는 단체 Fv(scFv), Fab 단편, V_L, V_H, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편; F(ab)2 단편, 헌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; V_H 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 구성된 Fv 단편; V_H 도메인으로 구성된 dAb 단편(Ward et al., 1989); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0402] 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 도면으로부터, 그리고 청구항으로부터 분명해질 것이다.

[0403] 하기 실시예는 상기 기재된 본 발명을 예시하지만; 이 실시예들은 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로도 제한하

려는 것이 아니다.

[0404] 실시예

[0405] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돋기 위해 제시되지만, 이의 범위를 어떠한 방식으로도 제한하려는 것이 아니고, 그렇게 간주되어서도 안 된다.

[0406] 실시예 1

[0407] II기 내지 IIIA기 및 IIIB기($T > 5 \text{ cm}$ N2) 완전히 절제된(R0) 비-소세포폐암(NSCLC)을 가진 성인 대상체에서 보조 치료법으로서의 카나키누맙 대 위약의 효능 및 안전성을 평가하는 III상, 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약-대조 연구

[0408] 이러한 예측적, 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약-대조 III상 연구의 목적은 완전히 절제된(R0) AJCC/UICC v. 8 II기 내지 IIIA기 및 IIIB기($T > 5 \text{ cm}$ N2) NSCLC 대상체에 대한 표준 치료 후, 보조 치료법으로서의 카나키누맙의 효능 및 안전성을 평가하는 것이다.

[0409] 연구 설계

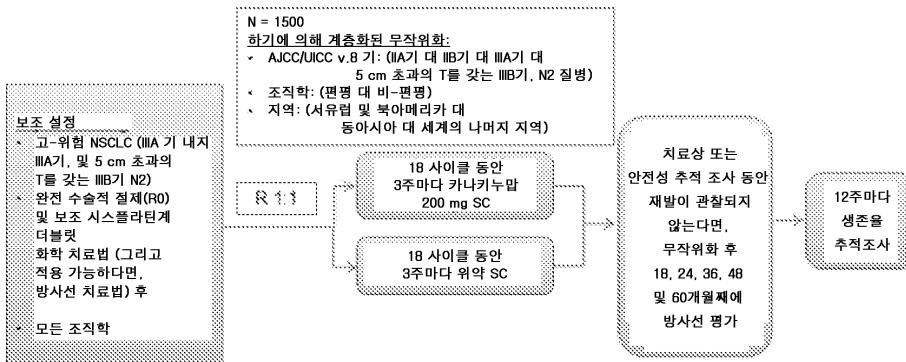
[0410] 이러한 III상 연구 CACZ885T2301은 완전히 절제된(R0) NSCLC AJCC/UICC v. 8 II기 내지 IIIA기 및 IIIB기($T > 5 \text{ cm}$ 및 N2) 질병을 가진 성인 대상체를 등록할 것이다. 대상체는 이러한 연구를 위해 스크리닝되거나 무작위화되기 전에, 시스플라틴계 화학치료법 및 종격 방사선 치료법(적용 가능하다면)을 포함하여 이들의 NSCLC에 대한 표준 치료 보조 치료를 완료할 것이다. 대상체는 이들의 NSCLC의 완전 수술적 절제를 수행하고 R0 상태를 확인 받은 후(병리학적 검토에서 음성 절제연(negative margin)), 적용 가능하다면 보조 시스플라틴계 이중 화학치료법(및 적용 가능하다면 IIIA기 N2 또는 IIIB기 N2 질병에 대한 방사선 치료법)을 완료한 후, 및 모든 투입 기준이 충족된 후 스크리닝될 수 있다. 대상체는 R0 상태를 달성하기 위해 수술전 신규-보조 화학치료법 또는 방사선치료법을 받지 않았어야 한다. 대략 1500명의 대상체가 카나키누맙 또는 매칭 위약에 1:1 무작위화될 것이다.

[0411] 투약 요법

[0412] 연구는 이중 맹검이다. 모든 적격의 대상체는 하기 2개의 치료 약물 중 하나에 1:1 비로 무작위화될 것이다.

[0413] ● 18 사이클 동안 모든 21-일 사이클의 제1일에 카나키누맙 200 mg s.c.

[0414] ● 18 사이클 동안 모든 21-일 사이클의 제1일에 위약 s.c.



[0415]

[0416] 무작위화를 AJCC/UICC v. 8 기: IIA 대 IIB 대 IIIA 대 T가 5 cm 초과인 IIIB, N2 질병; 조직학: 편평 대 비-편평; 및 지역: 서유럽 및 북아메리카 대 동아시아 대 세계의 나머지 지역(RoW)에 의해 계층화할 것이다. 대상체는 이들이 18 사이클을 완료하거나 하기 중 임의의 하나를 경험할 때까지 이들의 배정된 치료를 계속할 것이다: 어느 것이 먼저 발생하든지 간에, 조사자에 의해 결정된 바와 같은 질병 재발, 추가의 치료를 배제하는 허용 불가능한 독성, 조사자 또는 대상체의 재량에 따른 치료 중단, 또는 사망, 또는 추적조사 실패. 1년 기간의 보조 치료는 질병 재발이 발생할 중간 또는 높은 위험도를 가진 대상체에서 허용 가능한 이득을 제공할 것으로 상정된다. 질병 재발이 치료상(treatment phase) 동안에 관찰되지 않는다면, 대상체는 질병이 재발하거나, 대상체가 동의를 철회하거나, 대상체가 추적조사에서 실패하거나, 사망하거나, 스폰서가 5년 이하 동안의 연구를 종료할 때까지 추적될 것이다. 연구 치료로부터 중단한 모든 대상체는, 최종적인 전체 생존율(OS) 분석 또는 사망, 추적조사 실패 또는 생존율 추적조사에 대한 동의의 철회때까지 생존율에 대해 12주마다 추적될 것이다. 표준 치료는 암이 없는 절제연을 갖는 NSCLC의 완전 절제를 포함한다. 시스플라틴계 이중 화학치료법의 4 사이

클은 모든 IIB기 내지 IIIA기 및 IIIB기($T > 5 \text{ cm}$ N2) 질병 대상체에 필요하며(적어도 2 사이클의 보조 화학치료법이 필요한 경우인 관용되지 않는 경우를 제외); 화학치료법이 권고되나, T(4 내지 5 cm 초과)를 가진 IIA기에 대해서는 의무사항은 아니다. 종격 절(mediastinal node)에 대한 방사선 치료법이 제안되나, 모든 IIIA기 N2 및 IIIB기($T > 5 \text{ cm}$ N2) 질병 대상체에 대해서는 불필요하다. 모든 대상체는 연구 투입에 적격성을 갖추도록 이들의 NSCLC의 완전한 수술적 절제를 거쳐야 했고; 절제연은 병리학적으로 검토되고 음성인 것으로 문서화되어야 한다. 아암 사이에서 효능(DFS, OS, LCSS 및 생활의 질 측정(EQ-5D-5L 및 EORTC QLQ-C30/LC13) 및 안전성)에 대해 비교를 수행할 것이다.

[0417] 제1 질병 재발의 검출은, 신체 검사 및 조사자에 의해 결정된 바와 같은 방사선 종양 측정을 포함하는 임상 평가에 의해 수행될 것이다. 결정적이지 않은 방사선 증거의 경우, 생검은 재발을 확증하기 위해 수행되어야 한다. 하기 평가는 스크리닝/기준선에서 필요하다: 임상적으로 지시된다면, 흉부, 복부 및 골반 CT 또는 MRI, 뇌 MRI 및 전신 뼈 스캔. 후속적인 이미징 평가는 제1 사이클 제1일 후 첫 1년 동안(치료상) 12주($\pm 7\text{일}$)마다, 그 후에 2년째 및 3년째 동안 26주마다, 그리고 4년째 및 5년째 동안 매년(치료-후 감시상(surveillance phase)) 수행될 것이다. 모든 연구상에 걸친 이미징 평가 사이의 간격은, 제18 사이클 제1일에 마지막의 스케줄된 용량 투여 전에 연구 치료를 일시적으로 철회하거나 영구적으로 중단할 것인지, 또는 스케줄에 없는 평가를 수행하는지에 상관없이 상기 기재된 바와 같이 존중되어야 한다. 대상체가 재발 이외의 이유로 연구 치료를 중단한다면, 질병이 재발하거나, 대상체가 동의를 철회하거나, 대상체가 추적조사에서 실패하거나, 사망하거나, 스폰서가 연구를 종료할 때까지, 재발 평가는 스케줄된 방문에 따라 계속되어야 한다.

[0418] 1차 목적 및 주된 2차 목적:

[0419] 1차 목적

[0420] 1차 목적은 지역 조사자 평가에 의해 결정된 바와 같이 카나키누맙 대 위약 아암에서 무질병 생존율(DFS)을 비교하는 것이다.

[0421] 통계학적 가설, 모델, 및 분석 방법

[0422] DFS에 대한 비례 위험 모델을 추정하면서, 하기 통계학적 가설을 시험하여 1차 효능 목적을 해결할 것이다:

[0423] H01(귀무 가설): $\Theta_1 \geq 0$ 대 Ha1(대립 가설): $\Theta_1 < 0$

[0424] 여기서, Θ_1 은 카나키누맙(조사용) 아암 대 위약(대조군) 아암에서 DFS의 로그 위험비이다.

[0425] 이러한 가설을 시험하고 2개의 치료군을 비교하기 위한 1차 효능 분석은 전체 일측(one-sided) 2.5% 수준의 유의성에서 계층화된 로그-순위 검정으로 구성될 것이다. 계층화는 하기 무작위화 계층화 인자에 기초할 것이다: AJCC/UICC v. 8 IIA기 대 IIB기 대 IIIA기 대 5 cm 초과의 T N2 질병을 갖는 IIIB기; 조직학: 편평 대 비-편평; 및 지역: 서유럽 및 북아메리카 대 동유럽 대 세계의 나머지 지역(RoW)에 의해 계층화할 것이다. DFS에 대한 위험비는 이의 95% 신뢰 구간과 함께, 로그-순위 검정에 대한 것과 동일한 계층화 인자를 사용하여 계층화된 콕스 모델로부터 계산될 것이다.

[0426] 주된 2차 목적

[0427] 주된 2차 목적은 카나키누맙을 이용한 치료가 위약 아암과 비교하여 전체 생존율 OS를 연장시키는지의 여부를 결정하는 것이다. OS는 무작위화 일자로부터 임의의 이유로 인한 사망 일자까지의 시간으로서 정의된다. 대상체가 사망한 것으로 공지되지 않는다면, OS는 대상체가 살아 있는 것으로 공지된 최근 일자(종료일에 또는 그 전에)에 겹칠 것이다. OS에 대한 비례 위험 모델을 추정하여, 하기 통계학적 가설은 DFS가 통계학적으로 유의한 경우에만 시험될 것이다:

[0428] H02(귀무 가설): $\Theta_2 \geq 0$ 대 Ha2(대립 가설): $\Theta_2 < 0$

[0429] 여기서, Θ_2 는 카나키누맙(조사용) 아암 대 위약(대조군) 아암에서 OS의 로그 위험비이다. 이러한 가설들을 시험하기 위한 분석은 전체 일측 2.5% 수준의 유의성에서 계층화된 로그-순위 검정으로 구성될 것이다. 계층화는 하기 무작위화 계층화 인자에 기초할 것이다: AJCC/UICC v. 8 IIA기 대 IIB기 대 IIIA기 대 5 cm 초과의 T N2 질병을 갖는 IIIB기; 조직학: 편평 대 비-편평; 및 지역: 서유럽 및 북아메리카 대 동유럽 대 세계의 나머지 지역(RoW)에 의해 계층화할 것이다.

[0430] OS 분포는 카플란-마이어 방법 및 카플란-마이어 곡선을 사용하여 추산될 것이고, 중앙값 및 이러한 중앙값의 95% 신뢰 구간은 각각의 치료군에 대해 제시될 것이다. OS에 대한 위험비는 이의 95% 신뢰 구간과 함께 계층화

된 콕스 모델을 사용하여 계산될 것이다.

[0431] 2차 목적

1. 카나키누맙 아암 대 위약 아암에서 폐암 특이적 생존율을 비교하기 위해:

폐암 특이적 생존율(LCSS)은 무작위화 일자로부터 폐암으로 인한 사망 일자까지의 시간으로서 정의된다. 분석은 무작위화된 치료군 및 무작위화 시 배정된 계층에 따라 FAS 집단에 기초할 것이다. LCSS 분포는 카풀란-마이어 방법 및 카풀란-마이어 곡선을 사용하여 추산될 것이고, 중앙값 및 이러한 중앙값의 95% 신뢰 구간은 각각의 치료군에 대해 제시될 것이다. LCSS에 대한 위험비는 이의 95% 신뢰 구간과 함께 계층화된 콕스 모델을 사용하여 계산될 것이다.

2. 카나키누맙의 안전성 프로파일을 특징화하기 위해

AE, ECG 및 실험실 비정상의 빈도

3. 카나키누맙 치료법의 약물동력학을 특징화하기 위해

카나키누맙의 혈청 농도-시간 프로파일 및 집단 PK 모델에 기초한 적절한 개별 PK 매개변수

4. 카나키누맙의 면역원성(항약물 항체, ADA)의 유병률 및 발생률을 특징화하기 위해

항-카나키누맙 항체의 혈청 농도

5. 기능 및 건강-관련 생활의 질을 포함하여 PRO(QLQ-LC13 혼입된 EORTC QLQ-C30 및 EQ-5D)에 대한 카나키누맙 대 위약의 효과를 평가하기 위해

QLQ-LC13 설문조사 당 통증, 기침 및 호흡 곤란의 결정적 10점 악화 증상까지의 시간은 관심 1차 PRO 변수이다. EQ-5D-5L로부터 유래된 유틸리티/utility와 함께 QLQ-C30 당 전반적인 건강 상태/QoL에서의 결정적 악화, 숨가쁨 및 통증까지의 시간은 관심 2차 PRO 변수이다.

암 연구 및 치료에 대한 유럽 기관의 삶의 코어 질 설문조사 EORTC-QLQC30(버전 3.0) 및 이의 폐암 특이적 모듈 QLQLC13(버전 1.0)은 대상체의 기능, 질병-관련 증상, 건강-관련 생활의 질, 및 건강 상태에 대한 데이터를 수합하는 데 사용될 것이다. EQ-5D-5L은 건강 경제적 연구에 사용될 수 있는 유틸리티의 계산을 위해 사용될 것이다. EORTC QLQ-C30/LC13, 뿐만 아니라 EQ-5D-5L은 폐암 대상체의 임상 시험에 빈번하게 사용되고 보조 설정에서 이전에 사용된 신뢰할 만하고 유효한 측정이다(Bezjak et al 2008).

[0443] 실시예 2A

[0444] IL-1 β 신호전달의 차단은 뼈 미세환경에서 혈관을 변경시킨다

배경: 본 발명자들은 최근, 인터루킨-1 β (IL-1 β)를 뼈 전이 발생의 위험도가 증가된 유방암 환자를 예측하기 위한 잠재적인 바이오마커로서 식별하였다. 또한, 본 발명자들은, IL-1 β 활성의 차단이 뼈에 산재된 유방암 세포로부터의 뼈 전이의 발생을 저해하고 종양 혈관신생을 감소시킴을 보여주었다. 본 발명자들은, IL-1 β 와 IL-1R 사이의 상호작용이 또한, 뼈 미세환경에서 새로운 혈관의 형성을 촉진하여 이러한 부위에서 전이의 발생을 자극한다고 가설을 제기한다.

목적: IL-1 β 활성 차단이 뼈 내에서 혈관 형성에 미치는 효과를 조사한다.

방법: 섬유주 뼈에서 맥관 구조에 대한 IL-1R 저해의 효과를, 1 mg/kg의 IL-1R 길항제(아나킨라)로 21/31일 동안, IL-1 β 항체 카나키누맙(일라리스)으로 0 내지 96시간 동안 치료한 마우스에서, 또는 유전적으로 조작된 IL-1R1 낙아웃(KO) 마우스에서 결정하였다. CD34 및 엔도뮤신 면역조직화학 후 맥관 구조를 시각화하고, 혈청 및/또는 골수에서 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 및 엔도텔린-1의 농도를 ELISA에 의해 결정하였다. 뼈 용적에 대한 효과를 미세 컴퓨터 단층촬영(uCT; Micro computed tomography)에 의해 측정하였다.

결과: 카나키누맙(일라리스)은 새로운 혈관의 길이를 0.09 mm(대조군)로부터 0.06 mm(24시간 일라리스)(P=0.0319)까지 유의하게 감소시켰다. IL-1R1 KO 마우스 및 아나킨라로 치료받은 마우스는 새로운 혈관의 평균 길이에서 하향 트렌드를 실증하였다. IL-1R의 저해는 증가된 섬유주 뼈 용적을 초래하였다. 아나킨라는 31일(P=0.0269) 동안 치료받은 마우스에서 엔도텔린-1의 농도를 69% 저하시켰고 21일(P=0.0104) 동안 치료받은 마우스에서 VEGF 농도를 22% 저하시켰다. 카나키누맙(일라리스)은 96시간 동안 치료받은 마우스에서 VEGF 농도의 46%를 감소시켰고 엔도텔린-1 농도를 47% 감소시켰다.

- [0449] 결론: 이러한 데이터들은, IL-1R 활성이 뼈에서 새로운 맥관 구조의 형성에 중요한 역할을 하고, 이의 활성을 약물학적으로 저해하는 것은 유방암 뼈 전이에 대한 신규 치료로서 잠재성을 가짐을 실증한다.
- [0450] 실시예 2B
- [0451] IL-1B 신호전달은 유방암 뼈 전이를 제어한다
- [0452] 유방암 뼈 전이는 불치성이고 환자에서 불량한 예후와 연관이 있다. 뼈의 귀소 및 콜로니화(colonisation) 후, 유방암 세포는 미세환경으로부터의 신호가 이러한 산재된 세포들의 증식을 자극하여 명백한 전이를 형성할 때까지 휴면 상태로 남아 있다. 본 발명자들은 최근, 인터루킨 1B(IL-1B)를, 전이 발생의 위험도가 증가된 유방암 환자를 예측하기 위한 잠재적인 마커로서 식별하였고, 뼈의 종양 세포 휴면에서의 IL-1 신호전달에 대한 역할을 확립하였다. 본 발명자들은, 종양-유래 및 미세환경 의존적 IL-1B가 뼈에서의 유방암 전이 및 성장에서 주요한 역할을 한다고 가설을 제기한다.
- [0453] 본원에서, 본 발명자들은 유방암 뼈 전이에서 IL-1B 신호전달의 역할에 대한 본 발명자들의 발견 사항을 보고한다: 인간 뼈로의 자발적 인간 유방암 전이의 뮤린 모델을 사용하여, 본 발명자들은, 임상적으로 이용 가능한 항-IL-1B 모노클로날 항체, 일라리스의 투여가 1차 종양 성장을 증가시키는 한편 뼈 전이를 유의하게 감소시켰음을 발견하였다. 반면, 재조합 형태의 수용체 길항체, 아나킨라를 사용한 IL1R1의 차단은 1차 유방암의 발병에 영향을 주지 않으면서, 인간 뼈에서 유방암 전이의 시작을 지연시켰다. 이러한 발견 사항들은, IL1 신호전달이 1차 및 전이성 부위에서의 유방암 진전에서 상이한 기능을 발휘할 것임을 시사한다. 본 발명자들의 데이터는, 종양 세포 산재 및 뼈에서의 성장에서 종양-유래 및 미세환경-유래 IL-1 신호전달 둘 모두에 대한 역할을 추가로 강조한다: 일라리스 또는 아나킨라를 이용한 IL-1B/IL-1R1의 저해는 뼈 턴오버 및 신혈관형성을 감소시켜 뼈 미세환경이 유방암 세포의 성장에 대해 덜 허용적이도록 만들었다. 또한, 인간 유방암 세포에서 IL1B 또는 IL1R의 과발현은 생체내 순환 내로 직접적으로 주입된 종양 세포로부터의 뼈 전이를 증가시켰다. 이러한 데이터들은, IL-1B/IL-1R1 신호전달이 뼈 전이의 형성에 중요한 역할을 하고 이의 활성을 약물학적으로 저해하는 것이 유방암 뼈 전이에 대한 신규 치료로서 잠재성을 가짐을 실증한다.
- [0454] 실시예 2C
- [0455] IL1b-Wnt 신호전달의 표적화는 뼈 미세환경에서 유방암 콜로니화를 예방한다
- [0456] 골수로의 종양 세포의 산재는 유방암에서 조기 사건이지만, 이러한 세포들은 궁극적인 콜로니화 전에 수년 동안 뼈 미세환경에서 휴면 상태로 있을 수 있다. 뼈 전이에 대한 치료는 치유 가능하지 않으므로, 산재된 세포가 전이성 병변이 되는 것을 예방하는 새로운 보조 치료법은 임상 결과를 향상시키기 위한 효과적인 치료 옵션일 수 있다. 유방 종양 내에서 암 줄기세포(CSC)가 전이할 수 있는 세포라는 증거는 존재하지만; 골수-유래 인자가 휴면 CSC 생존율 및 궁극적인 콜로니화를 지지한다는 것은 거의 공지되어 있지 않다. 1차 인간 골수 및 환자-유래 유방암 세포의 시험관내 배양, 및 마우스 내에 이식된 인간 유방암 세포의 생체내 전이 모델을 사용하여, 본 발명자들은 뼈에서 CSC 콜로니 형성을 제어하는 신호전달 경로를 조사하였다.
- [0457] 본 발명자들은, 뼈 미세환경에 대한 노출이 시험관내에서 15/17 환자-유래 조기 유방 CSC 콜로니 형성을 자극하고, 생체내에서 대퇴부내로 주사된 유방암 세포에서 콜로니 형성의 3 내지 4배의 증가를 촉진함을 실증한다($p < 0.05$). 나아가, 본 발명자들은, 인간 골수에 의해 분비된 IL1b가, Wnt 분비를 유도하는 세포내 NFkB 신호전달을 통해 유방 CSC 콜로니 형성을 유도한다는 것을 확립한다. 결정적으로, 본 발명자들은, IL1b(IL1b 중화 항체 또는 IL1R 길항체 아나킨라를 사용함) 또는 Wnt 신호전달(5/10 프리즐드(Frizzled) 수용체에 결합하는 치료 항체, 반티투맙을 사용함)의 저해가 시험관내에서 골수에 의한 CSC 활성의 유도를 역전시키고 (아나킨라; $p < 0.0001$, 반티투맙; $p < 0.01$), 생체내에서 자발적 뼈 전이를 예방함(IL1b 중화 항체; $p < 0.02$, 반티투맙; $p < 0.01$)을 보여준다. 이러한 데이터들은, IL-1b-Wnt 저해제가, 뼈에서 산재된 CSC가 전이성 콜로니를 형성하는 것을 예방할 것임을 나타내고, 유방암에서의 매력적인 보조 치료 기회를 나타낸다. IL-1b를 표적화하는 약물(아나킨라 및 카나키누맙)은 다른 적응증에 대해 FDA-승인되어 있고, 항-Wnt 치료(반티투맙)는 암에 대해 임상 시험 중에 있으며, 이는 이를 유방암 환자에서 실행 가능한 치료 표적으로 만든다.
- [0458] 실시예 2C
- [0459] 뼈 미세환경에서 유방암 콜로니화를 예방하기 위한 IL-1β-Wnt 신호전달의 표적화
- [0460] 골수로의 종양 세포의 산재는 유방암에서 조기 사건이지만, 이러한 세포들은 임상적 뼈 전이의 발생 전에 수년 동안 뼈 환경에서 휴면 상태로 있을 수 있다. 유방 종양 내에서 암 줄기세포(CSC)가 전이할 수 있는 세포라는

증거가 존재하지만, CSC의 제어에 대한 뼈 환경의 효과는 조사되지 않았다. 본 발명자들은 이를 연구하기 위해 2개 모델: 1차 인간 골수 및 환자-유래 유방암 세포의 시험관내 배양물, 및 면역-부족 마우스 내로의 루시퍼라제/TdTomato-표지 유방암 세포의 생체내 대퇴부내 주사를 사용하였다. 뼈 환경으로부터의 단리 후 CSC 활성을 맘모스피어(mammosphere) 콜로니 형성을 사용하여 측정하였다.

[0461] 본 발명자들은, 뼈 미세환경에 대한 노출이 시험관내에서 15/17 환자-유래 초기 유방 CSC 콜로니 형성을 자극하고, 생체내에서 마우스의 대퇴골수 내로 주사된 유방암 세포에서 콜로니 형성의 3 내지 4배의 증가를 촉진함을 실증한다($p<0.05$). 더욱이, 본 발명자들은, 인간 골수에 의해 분비된 IL1b가, 유방암 세포에서 Wnt 신호전달의 유도를 통해 유방 CSC 콜로니 형성을 유도한다는 것을 확립한다. 본 발명자들은, IL1b(IL1b 중화 항체 또는 IL1R 길항제 아나킨라를 사용함) 또는 Wnt 신호전달(5/10 프리즐드 수용체에 결합하는 치료 항체, 반티투맙을 사용함)의 저해가 시험관내에서 골수에 의한 CSC 활성의 유도를 역전시키고(아나킨라; $p<0.0001$, 반티투맙; $p<0.01$), 생체내에서 자발적 뼈 전이를 예방함(IL1b 중화 항체; $p<0.02$, 반티투맙; $p<0.01$)을 보여준다.

[0462] 이러한 데이터들은, IL-1 β -Wnt 저해제가, 뼈에서 산재된 CSC가 전이성 콜로니를 형성하는 것을 예방할 수 있음을 나타내고, 유방암에서의 보조 치료 기회로서 여겨져야 함을 나타낸다. IL-1 β 에 대비한 임상적으로 이용 가능한 약물(아나킨라 및 카나키누맙)은 다른 적응증에 대해 허가되어 있고, 항-Wnt 치료(반티투맙)는 임상 시험 중에 있으며, 이는 이러한 경로를 유방암 환자에서 실행 가능한 치료 표적으로 만든다.

실시예 2D

항-IL1B 치료법 및 표준 치료제: 유방암 뼈 전이를 멎추기 위한 양날의 검

[0465] 유방암 뼈 전이는 불치성이고 환자에서 불량한 예후와 연관이 있다. 뼈의 귀소 및 콜로니화 후, 유방암 세포는 미세환경으로부터의 신호가 이러한 산재된 세포들의 증식을 자극하여 명백한 전이를 형성할 때까지 휴면 상태로 남아 있다. 본 발명자들은 최근, 인터루킨 1B(IL-1B)를, 전이 발생의 위험도가 증가된 유방암 환자를 예측하기 위한 잠재적인 마커로서 식별하였고, 뼈의 종양 세포 휴면에서의 IL-1 신호전달에 대한 역할을 확립하였다. 본 발명자들은, 종양-유래 및 미세환경 의존적 IL-1B가 뼈에서의 유방암 전이 및 성장에서 주요한 역할을 한다는 가설을 세웠다.

[0466] 본원에서, 본 발명자들은 유방암 뼈 전이에서 IL-1B 신호전달의 역할에 대한 본 발명자들의 발견 사항을 보고한다: 인간 뼈로의 자발적 인간 유방암 전이의 뮤린 모델을 사용하여, 본 발명자들은, 임상적으로 이용 가능한 항-IL-1B 모노클로날 항체, 일라리스, 또는 임상적으로 이용 가능한 재조합 형태의 수용체 길항제, 아나킨라의 투여가 뼈 전이를 감소시켰음을 발견하였다(광자/초 평균값: 3.60E+06 위약, 4.83E+04 아나킨라, 6.01E+04 일라리스). 이러한 발견 사항에 따라, 인간 유방암 세포에서 IL-1B 또는 IL-1R1 과발현은 뼈에서 증강된 종양 세포 산재 및 성장을 초래하였다(대조군, IL-1B 및 IL-1R1-과발현 세포에서 종양을 가진 동물은 각각 12.5%, 75% 및 50%임). 표준 치료제 및/또는 항-재흡수 약물의 사용은 유방암에 의해 영향을 받는 환자에 대한 치료 전략이다. 본원에서, 본 발명자들은 유방암 전이의 상승작용 모델에서 IL1B 치료(아나킨라)를 표준 치료제(독소루비신) 및/또는 항-재흡수제(졸레드론산)를 조합한다. 본 발명자들의 실험은, 삼중 치료가 유방암 전이를 유의하게 약화시킴을 보여준다($p = 0.0084$).

[0467] 결론적으로, 이러한 데이터들은, IL-1B/IL-1R1 신호전달이 뼈 전이의 형성에서 중요한 역할을 하고 이의 활성을 단독으로 또는 표준 치료 치료법과 조합하여 약물학적으로 저해하는 것이 뼈 전이에 대한 신규 치료로서 잠재성을 가짐을 실증한다.

실시예 3

종양-유래 IL-1 β 는 전이에서 차별적인 종양 촉진 기전을 유도한다.

재료 및 방법

세포 배양

[0472] 인간 유방암 MDA-MB-231-Luc2-TdTomato(Calliper Life Sciences, 영국 맨체스터 소재), MDA-MB-231(부모) MCF7, T47D(European Collection of Authenticated Cell Cultures(ECACC)), MDA-MB-231-IV(Nutter et al., 2014), 뿐만 아니라 골수 HS5(ECACC) 및 인간 1차 골아세포 OB1을 DMEM + 10% FCS(Gibco, Invitrogen, 영국 폐이줄리 소재)에서 배양하였다. 모든 세포주를 5% CO₂ 하에 가습 인큐베이터 내에서 배양하고, 20회 초과의 낮은 계대배양에서 사용하였다.

[0473] 종양 세포의 형질감염:

[0474] 인간 MDA-MB-231, MCF 7 및 T47D 세포를, 인간 *IL1B* 또는 *IL1R1*(수탁 번호는 각각 NM_000576 및 NM_0008777.2 임)을 C-말단 GFP 태그(OriGene Technologies Inc. 미국 메릴랜드주 록빌 소재)와 함께 함유하는 ORF 플라스미드를 형질도입한 컴피턴트(competent) 이. 콜라이로부터 정제된 플라스미드 DNA를 사용하여 유전자 *IL1B* 또는 *IL1R1*을 과발현하도록 안정하게 형질감염시켰다. 플라스미드 DNA 정제를 PureLink™ HiPure 플라스미드 미니프 랩 키트(ThermoFisher)를 사용하여 수행하고, DNA를 인간 세포 내로 도입하기 전에 리포펙타민 II(ThermoFisher)의 도움을 받아 UV 분광법에 의해 정량화하였다. 대조군 세포를, IL-1B 또는 IL-1R1 인코딩 서열이 없는 동일한 플라스미드로부터 단리된 DNA로 형질감염시켰다.

[0475] 시험관내 연구

[0476] 시험관내 연구를 0 내지 5 ng/ml 재조합 IL-1 β (R&D systems, 독일 비스바덴 소재) +/- 50 μ M IL-1Ra(Amgen, 영국 캠브리지 소재)의 첨가와 함께 수행하고, 이의 첨가 없이 수행하였다.

[0477] 세포를 10% 또는 1% FCS가 있는 신선한 배지 내로 옮겼다. 세포 증식을 최대 120시간까지 24시간마다 1/400 mm² 혈구계(Hawley, 영국 랜싱 소재)를 사용하여 수동 세포 계수에 의해 모니터링하거나 72시간의 기간에 걸쳐 Xcelligence RTCA DP 장비(Acea Biosciences, Inc)를 사용하여 모니터링하였다. 종양 세포 침범을 기저막(basement membrane)(20% 마트리겔; Invitrogen)이 있거나 없는 8 μ m 공극 크기를 갖는 6 mm 트랜스웰 플레이트(Corning Inc)를 사용하여 평가하였다. 종양 세포를 DMEM + 1% FCS에서, 부모 및 MDA-MB-231 유도체의 경우 2.5×10^5 , 그리고 T47D의 경우 5×10^5 의 밀도에서 내부 챔버 내에 접종하였고, 5% FCS가 보충된 5×10^5 OB1 골아세포를 외부 챔버에 첨가하였다. 접종 후 24시간 및 48시간째에 막의 상부 표면으로부터 세포를 제거하고, 공극을 통해 침범하였던 세포를 혜마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색한 후, Leica DM7900 광학 현미경 상에서 이미지화하고, 수동으로 계수하였다.

[0478] 상처 봉합을 분석함으로써 세포의 이동을 조사하였다: 세포를 6-웰 조직 배양 플레이트(Costar; Corning, Inc)에서 0.2% 젤라틴 상으로 접종하고, 일단 융합성(confluent)이 되면, 10 μ g/ml 미토마이신 C를 첨가하여 세포 증식을 저해하고, 단층에 걸쳐 50 μ m 스크래치를 만들었다. 상처 봉합의 퍼센트를 24시간 및 48시간째에 CTR7000 도립 현미경 및 LAS-AF v2.1.1 소프트웨어(Leica Applications Suite; Leica Microsystems, 독일 베츨라어 소재)를 사용하여 측정하였다. 모든 증식, 침범 및 이동 실험을 Xcelligence RTCA DP 장비 및 RCTA 소프트웨어(Acea Biosystems, Inc)를 사용하여 반복하였다.

[0479] 인간 뼈를 이용한 공동-배양 연구를 위해, 5×10^5 개의 MDA-MB-231 또는 T47D 세포를 조직 배양 플라스틱 상으로 또는 0.5 cm³ 인간 뼈 추간판 내로 24시간 동안 접종하였다. 배지를 제거하고, IL-1 β 의 농도에 대해 ELISA에 의해 분석하였다. HS5 또는 OB1 세포와의 공동-배양을 위해, 1×10^5 개의 MDA-MB-231 또는 T47D 세포를 2×10^5 개의 HS5 또는 OB1 세포와 함께 플라스틱 상으로 배양하였다. 24시간 후에 세포를 FACS에 의해 소팅하고, 계수하고, IL-1 β 농도의 분석을 위해 용해시켰다. 세포를 수합하고, 소팅하고, 120시간 동안 24시간마다 계수하였다.

[0480] 동물

[0481] 인간 뼈 이식물을 사용한 실험을 10-주령 암컷 NOD SCID 마우스에서 수행하였다. IL-1 β / IL-1R1 과발현 뼈 귀소 실험에서, 6 내지 8-주령 암컷 BALB/c 누드 마우스를 사용하였다. 뼈 미세환경에 대한 IL-1 β 의 효과를 조사하기 위해, 10-주령 암컷 C57BL/6 마우스(Charles River, 영국 켄트 소재) 또는 IL-1R1^{-/-} 마우스(Abdulaal et al., 2016)를 사용하였다. 마우스를 먹이 및 물에 자유롭게 접근하게 하면서 12시간:12시간 명/암 사이클 상에서 유지시켰다. 실험을 영국 소재의 세필드 대학교의 프로젝트 라이센스 40/3531 하에 영국 정부 기관의 승인을 받아 수행하였다.

[0482] 환자 동의 및 뼈 추간판의 준비

[0483] 모든 환자는 이 연구에 참여하기 전에 작성되고 정보가 고지된 동의서를 제공하였다. 인간 뼈 시료를 영국 소재의 세필드 대학교의 세필드 근골격 바이오뱅크(Sheffield Musculoskeletal Biobank)에서 HTA 라이센스 12182 하에 수합하였다. 섬유주 뼈 코어를, 정밀 다이아몬드 웨어페링 블레이드(Precision diamond wafering blade)(Buehler)를 이용하는 Isomat 4000 프리시전 톱(Precision saw)(Buehler)을 사용하여 고관절 치환 수술(hip replacement surgery)을 받은 여성 환자의 대퇴골두로부터 준비하였다. 후속하여, 5 mm 직경의 추간판을

뼈 관상톱(trephine)을 사용하여 절단한 후, 주위 온도에서 멸균 PBS에 저장하였다.

[0484] 생체내 연구

[0485] 인간 뼈 이식물로의 인간 유방암 전이를 모델링하기 위해, 2개의 인간 뼈 추간판을 이소플루오란 마취 하에 10-주령 암컷 NOD SCID 마우스(n=10/그룹) 내로 피하 이식하였다. 마우스에 0.003 mg의 베터제식(vetergesic)을 주사했고, 뼈 이식 후 1주 동안 셉트린(Septrin)을 식수에 첨가하였다. 마우스를 4주 동안 방치한 후, 20% 마트리겔/79% PBS/1% 톨루엔 블루 중 1×10^5 개의 MDA-MB-231 Luc2-TdTomato, MCF7 Luc2 또는 T47D Luc2 세포를 2개의 뱃 유선 지방체 내로 주사하였다. 1차 종양 성장 및 전이의 발생을, 30 mg/ml D-루시페린(Invitrogen)의 피하 주사 후 IVIS(Lumino1) 시스템(Caliper Life Sciences)을 사용하여 매주 모니터링하였다. 실험의 종료 시, 유선 종양, 순환성 종양 세포, 혈청 및 뼈 전이를 절제하였다. RNA를 실시간 PCR에 의한 다운스트림 분석을 위해 가공하고, 이전에 기재된 바와 같이 단백질 분석을 위해 세포 용해물을 취하고, 조직학을 위해 전체 조직을 취하였다(Nutter et al., 2014; Ottewell et al., 2014a).

[0486] NOD SCID 마우스에서의 치료 연구를 위해, 위약(대조군), 매일 1 mg/kg IL-1Ra(아나킨라®) 또는 14일마다 피하 10 mg/kg 카나키누맙을 종양 세포의 주사 후 7일째부터 투여하였다. BALB/c 마우스 및 C57BL/6 마우스에서, 1 mg/kg IL-1Ra를 21일 또는 31일 동안 매일 투여하거나, 10 mg/kg 카나키누맙을 단회 피하 주사로서 투여하였다. 후속하여, 다운스트림 분석을 위해 종양 세포, 혈청 및 뼈를 절제하였다.

[0487] 5×10^5 개의 MDA-MB-231 GFP(대조군), MDA-MB-231-IV, MDA-MB-231-IL-1B-양성 또는 MDA-MB-231-IL-1R1-양성 세포를 6 내지 8-주령 암컷 BALB/c 누드 마우스(n=12/그룹)의 측면 꼬리 정맥 내로 주사한 후 뼈 전이를 조사하였다. 뼈 및 폐에서의 종양 성장을 살아 있는 동물에서 GFP 이미징에 의해 매주 모니터링하였다. 종양 세포 주사 후 28일째에 마우스를 도태시켰으며, 이 시점에서, 기재된 바와 같이 뼈 턴오버 마커 및 순환성 사이토카인의 미세컴퓨터 단층촬영 이미징(μ CT), 조직학 및 ELISA 분석을 위해 뒷다리, 폐 및 혈청을 절제하고 가공하였다(Holen et al., 2016).

[0488] 순환성 종양 세포의 단리

[0489] 전혈을 10,000 g에서 5분 동안 원심분리하고, ELISA 검정법을 위해 혈청을 제거하였다. 세포 펠렛을 5 ml의 FSM 용해 용액(Sigma-Aldrich, 영국 풀 소재)에 재현탁시켜, 적혈구를 용해시켰다. 잔여 세포를 재펠렛화시키고, PBS에서 3회 세척하고, PBS/10% FCS 용액에 재현탁시켰다. 1개 그룹 당 10마리의 마우스로부터의 시료를 풀링시킨 후, Coherent I-90C 테너블 아르곤 이온(tunable argon ion)(Coherent, 미국 캘리포니아주 산타 클라라 소재)으로부터의 470 nm 레이저 라인이 있는 MoFlow 고성능 세포 소터(Beckman Coulter, 영국 캠브리지 소재)를 사용하여 TdTomato 양성 종양 세포를 단리하였다. TdTomato 형광을 555LP 다이크로익 롱 패스(dichroic long pass) 및 580/30 nm 밴드 패스 필터(band pass filter)에 의해 검출하였다. 세포의 획득 및 분석을 Summit 4.3 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 소팅 후, 세포를 즉시 RNA 보호 세포 시약(Ambion, 영국 렌프류셔 페이즐리 소재)에 넣고, -80°C에서 저장한 후 RNA 추출하였다.

[0490] 미세컴퓨터 단층촬영 이미징:

[0491] 미세컴퓨터 단층촬영(μ CT) 분석을 x-선 투보(전압, 49 kV; 전류, 200 uA) 및 0.5-mm 알루미늄 필터가 장착된 Skyscan 1172 x-선-컴퓨터 μ CT 스캐너(Skyscan, 벨기에 아아트르셀라 소재)를 사용하여 수행하였다. 픽셀 크기를 5.86 μ m로 설정하였고, 스캐닝은 이전에 기재된 바와 같이 근위 경골의 상부로부터 개시하였다(Ottewell et al., 2008a; Ottewell et al., 2008b).

[0492] 뼈 조직학 및 종양 용적의 측정:

[0493] 뼈 종양 면적을, 1마리의 마우스 당 탈칼슘화된(decalcified) 경골의 3개의 비-일련적인, H&E 염색된, 5 μ m 조직학적 절편 상에서 이전에 기재된 바와 같이 Leica RM2B 정립 현미경 및 Osteomeasure 소프트웨어(Osteometrics, Inc. 미국 디케이터 소재) 및 컴퓨터화된 이미지 분석 시스템을 사용하여 측정하였다(Ottewell et al., 2008a).

[0494] 웨스턴 블로팅:

[0495] 단백질을 포유류 세포 용해 키트(Sigma-Aldrich, 영국 풀 소재)를 사용하여 추출하였다. 30 μ g의 단백질을 4% 내지 15% 프리캐스트 폴리아크릴아미드 겔(BioRad, 영국 왓퍼드 소재) 상에서 진행시키고, Immobilon 니트로셀룰로스 막(Millipore) 상으로 옮겼다. 비-특이적 결합을 1% 카제인(Vector Laboratories)을 이용하여 차단시킨

후, 1:1000의 희석비에서 인간 N-카드헤린(D4R1H), 1:500의 희석비에서 E-카드헤린(24E10) 또는 1:500의 희석비에서 감마-카테닌(2303)(Cell signaling) 또는 1:1000의 희석비에서 마우스 모노클로날 GAPDH(ab8245)(AbCam, 영국 캠브리지 소재)에 대한 토끼 모노클로날 항체와 함께 4°C에서 16시간 동안 인큐베이션하였다. 2차 항체는 항-토끼 또는 항-마우스 호스 래디쉬 퍼옥시다제(HRP; 1:15,000)이었고, HRP를 Supersignal 화학발광 검출 키트(Pierce)를 이용하여 검출하였다. 밴드 정량화를 Quantity One 소프트웨어(BioRad)를 사용하여 수행하고, GAPDH에 대해 정규화하였다(normalise).

[0496] 유전자 분석

총 RNA를 RNeasy 키트(Qiagen)를 사용하여 추출하고, Superscript III(Invitrogen AB)를 사용하여 cDNA 내로 역전사시켰다. *IL-1B*(Hs02786624), *IL-1R1*(Hs00174097), *CASP*(카스파제 1)(Hs00354836), *IL1RN*(Hs00893626), *JUP*(연접 플라코글로빈(junction plakoglobin)/감마-카테닌)(Hs00984034), *N-카드헤린*(Hs01566408) 및 *E-카드헤린*(Hs1013933)의 상대 mRNA 발현을 하우스키핑 유전자 글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제(GAPDH; Hs02786624)와 비교하고, ABI 7900 PCR 시스템(Perkin Elmer, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재) 및 Taqman 유니버셜 마스터 믹스(Thermofisher, 영국 소재)를 사용하여 평가하였다. 치료군 사이에서 유전자 발현의 배수 변화를, CT 값을 데이터 Assist V3.01 소프트웨어(Applied Biosystems) 내로 삽입함으로써 분석하였으며, 유전자 발현의 변화를 25 이하의 CT 값을 갖는 유전자에 대해서만 분석하였다.

[0498] 유방암 환자로부터의 종양에서 *IL-1β* 및 *IL-1R1*의 평가

IL-1β 및 *IL-1R1* 발현을 임상 시험, AZURE(Coleman et al. 2011)에 포함된 1,300명의 환자로부터 취한 1차 유방 종양 코어를 함유하는 조직 마이크로어레이(tissue microarray, TMA) 상에서 평가하였다. 시료를 전이의 증거가 없는 II기 및 III기 유방암 환자로부터 치료-전에 취하였다. 후속하여, 환자를 10년 동안 콜레드론산의 첨가가 있거나 없는 표준 보조 치료법에 대해 무작위화하였다(Coleman et al 2011). TMA를 *IL-1β* (ab2105, 1:200 희석비, Abcam) 및 *IL-1R1*(ab59995, 1:25 희석비, Abcam)에 대해 염색하고, 종양 세포 내 또는 연관된 기질(stroma) 내에서 *IL-1β*/*IL-1R1*에 대해 조직병리학자의 지도 하에 맹검 채점하였다. 그 후에, 종양 또는 기질 *IL-1β* 또는 *IL-1R1*을 질병 재발(임의의 부위) 또는 특이적으로 빠(+/- 다른 부위)에서의 질병 재발과 연관시켰다.

[0500] *IL-1β* 경로는 인간 뼈로의 인간 유방암 전이 과정 동안 상향조절된다.

인간 뼈로의 자발적 인간 유방암 전이의 마우스 모델을 이용하여, *IL-1β* 경로가 전이의 상이한 기를 통해 어떻게 변하는지 조사하였다. 이 모델을 사용하여, *IL-1β* 경로와 연관된 유전자의 발현 수준은 삼중 음성(MDA-MB-231)과 에스트로겐 수용체 양성(ER +ve)(T47D) 유방암 세포 둘 모두의 전이 과정의 각 기에서 계단식으로 증가하였다: *IL-1β* 신호전달 경로와 연관된 유전자(*IL-1B*, *IL-1R1*, *CASP*(카스파제 1) 및 *IL-1Ra*)는 시험관내에서 성장한 MDA-MB-231 세포와 T47D 세포 둘 모두에서 매우 낮은 수준으로 발현되었고, 이러한 유전자들의 발현은 생체내에서 전이하지 않은 동일한 세포로부터의 1차 유선 종양에서는 변경되지 않았다(도 7aa 내지 도 7ad).

IL-1B, *IL-1R1* 및 *CASP*는 모두, 전이하지 않은 유선 종양과 비교하여 후속적으로 인간 뼈로 전이한 유선 종양에서 유의하게 증가되었으며(두 세포주 모두에 대해 $p < 0.01$), 이는 17 kD *IL-1β*에 대한 ELISA에 의해 제시된 바와 같이 *IL-1β* 신호전달의 활성화를 야기하였다(도 7b; 도 8a 내지 도 8d). *IL-1B* 유전자 발현은 전이성 유선 종양과 비교하여 순환성 종양 세포에서 증가하였고(두 세포주 모두에 대해 $p < 0.01$), *IL-1B*($p < 0.001$), *IL-1R1*($p < 0.01$), *CASP*($p < 0.001$) 및 *IL-1Ra*($p < 0.01$)는 이들의 상응하는 유선 종양과 비교하여 인간 뼈에서의 전이로부터 단리된 종양 세포에서 더 증가되었으며, 이는 *IL-1β* 단백질의 추가의 활성화를 야기하였다(도 7aa 내지 도 7c; 도 8a 내지 도 8d). 이 데이터들은, *IL-1β* 신호전달이 원발성 부위로부터의 전이의 개시, 뿐만 아니라 뼈에서의 유방암 전이의 발생 둘 모두를 촉진할 수 있음을 시사한다.

[0503] 종양 유래 *IL-1β*는 EMT 및 유방암 전이를 촉진한다.

종양 세포 접착 및 상피로부터 간엽으로의 전이(EMT)와 연관된 유전자의 발현 수준은 전이하지 않은 종양과 비교하여 뼈로 전이한 1차 종양에서 유의하게 변경되었다(도 7c). *IL-1β*-파발현 세포를 발생시켜(MDA-MB-231-*IL-1B+*, T47D-*IL-1B+* 및 MCF7-*IL-1B+*), 종양-유래 *IL-1β*가 EMT 및 뼈로의 전이를 담당하는지 조사하였다. 모든 *IL-1β+* 세포주는 상피로부터 간엽 표현형으로의 형태학적 변화(도 9a), 뿐만 아니라 *E-카드헤린*과 *JUP*(연접 플라코글로빈/감마-카테닌)의 감소된 발현, 및 *N-카드헤린* 유전자와 단백질의 증가된 발현을 나타내는 증가된 EMT를 실증하였다(도 9b). 상처 봉합(MDA-MB-231-*IL-1B+*에서 $p < 0.0001$ (도 9d); MCF7-*IL-1B+* 및 T47D-*IL-1B+*에서 $p < 0.001$) 및 마트리겔을 통한 골아세포 쪽으로의 이동 및 침범은 이를 각각의 대조군과 비교하여 증가된

IL-1 β 신호전달을 갖는 종양 세포에서 증가하였다(MDA-MB-231-IL-1 β +(도 9c) p < 0.0001; MCF7-IL-1 β + 및 T47D-IL-1 β + p < 0.001). 증가된 IL-1 β 생성은, 비-전이성 유방암 세포와 비교하여 생체내에서 인간 뼈 이식물로 자발적으로 전이한 ER-양성 및 ER-음성 유방암 세포에서 나타났다(도 7aa 내지 도 7c). IL-1 β 와 전이 사이의 동일한 연관성은, 10년의 기간에 걸쳐 암 재발을 경험한 AZURE 연구(Coleman et al., 2011)에 등록된 II기 및 III기 유방암 환자로부터의 1차 종양 시료에서 이루어졌다. AZURE 환자로부터의 1차 종양에서 IL-1 β 발현은 뼈에서의 재발과 임의의 장소에서의 재발 둘 모두와 상관관계가 있었으며, 이는 이 사이토카인의 존재가 일반적으로 전이에서 역할을 할 것임을 시사한다. 이와 일치하여, IL-1 β 를 인공적으로 과발현시키기 위한 유방암 세포의 유전자 조작은 시험관내에서 유방암 세포의 이동 및 침범 능력을 증가시켰다(도 9a 내지 도 9d).

[0505] IL-1 β 신호전달의 저해는 인간 뼈로의 자발적 전이를 감소시킨다.

종양 유래 IL-1 β 는 EMT의 유도를 통해 전이의 개시를 촉진하는 것으로 보이기 때문에, 인간 뼈 이식물로의 자발적 전이에 대한 IL-1Ra(아나킨라) 또는 인간 항-IL-1 β -결합 항체(카나키누맙)를 이용한 IL-1 β 신호전달의 저해 효과를 조사하였다: IL-1Ra와 카나키누맙 둘 모두는 인간 뼈로의 전이를 감소시켰고: 전이는 10마리의 대조군 마우스 중 7마리에서 인간 뼈 이식물에서 검출되었으나, IL-1Ra로 치료받은 10마리의 마우스에서는 4마리에서만, 그리고 카나키누맙으로 치료받은 10마리의 마우스에서는 1마리에서만 검출되었다. IL-1Ra 및 카나키누맙 치료군으로부터의 뼈 전이는 또한, 대조군에서 검출된 것보다 작았다(도 10a). 카나키누맙 또는 IL-1Ra로 치료받은 마우스의 순환에서 검출된 세포의 수는 위약 치료군에서 검출된 것보다 유의하게 낮았으며: 위약으로 치료받은 마우스로부터의 혈액에서 계수된 108개 종양 세포/ml과 비교하여, 3개 및 3개 종양 세포/ml가 카나키누맙 및 아나킨라 치료받은 마우스로부터의 전혈에서 각각 계수되었고(도 10b), 이는 IL-1 신호전달의 저해가, 종양 세포가 원발성 부위로부터 순환 내로 흘러 들어가는 것을 예방함을 시사한다. 따라서, 항-IL-1 β 항체 카나키누맙을 이용한 IL-1 β 신호전달의 저해 또는 IL-1R1의 저해는 순환 내로 흘러 들어가는 유방암 세포의 수를 감소시켰고, 인간 뼈 이식물에서 전이를 감소시켰다(도 10a 및 도 10b).

[0507] 종양 유래 IL-1B는 유방암 세포의 뼈 귀소 및 콜로니화를 촉진한다.

마우스의 꼬리 정맥 내로의 유방암 세포의 주사는 통상적으로, 종양 세포가 폐 모세혈관에 포획되도록 하기 때문에 폐 전이를 초래한다. 정맥내 주사 후 뼈 미세환경으로 우선적으로 귀소하는 유방암 세포가 높은 수준의 IL-1 β 를 발현한다는 것은 이전에 제시되었으며, 이는 이 사이토카인이 뼈로의 유방암 세포의 조직 특이적인 귀소에 관여할 수 있음을 시사한다. 현재의 연구에서, BALB/c 누드 마우스 내로의 MDA-MB-231-IL-1 β + 세포의 정맥내 주사는 대조군 세포(12%)(p< 0.001) 세포와 비교하여 뼈 전이(75%)를 발생시키는 동물의 수를 유의하게 증가시켰다(도 11a). MDA-MB-231-IL-1 β + 종양은 대조군 세포와 비교하여 마우스 뼈에서 유의하게 더 큰 골용해 병변의 발생을 유발하였고(p=0.03; 도 11b), 대조군 세포와 비교하여 MDA-MB-231-IL-1 β + 세포가 주사된 마우스에서 폐 전이가 더 적은 경향이 존재하였다(p = 0.16; 도 11c). 이 데이터들은, 내인성 IL-1 β 가 뼈 환경으로의 종양 세포 귀소 및 이 부위에서 전이의 발생을 촉진할 수 있음을 시사한다.

[0509] 종양 세포-뼈 세포 상호작용은 IL-1B를 추가로 유도하고, 명백한 전이의 발생을 촉진한다.

인간 뼈 이식물로의 인간 유방암 전이의 마우스 모델로부터의 유전자 분석 데이터는, 유방암 세포가 원발성 부위에서의 전이성 세포 또는 순환에서의 전이성 세포와 비교하여 뼈 환경에서 성장하고 있을 때, IL-1 β 경로가 추가로 증가되었음을 시사한다(도 7aa 내지 도 7ad). 따라서, 종양 세포가 뼈 세포와 접촉하게 될 때 IL-1 β 생성이 어떻게 변하는지, 그리고 IL-1 β 가 뼈 미세환경을 어떻게 변경시켜 종양 성장에 영향을 주는지를 조사하였다(도 12a 내지 도 12d). 48시간 동안 전체 인간 뼈 조각 내로의 인간 유방암 세포의 배양은 배지 내로의 IL-1 β 의 증가된 분비를 초래하였다(MDA-MB-231 및 T47D 세포에 대해 p < 0.0001; 도 12a). 인간 HS5 골수 세포와의 공동-배양은 암 세포(p < 0.001) 및 골수 세포(p < 0.001) 둘 모두로부터 비롯된, 증가된 IL-1 β 농도를 드러내었으며, 이때 공동-배양 후 종양 세포로부터의 IL-1 β 는 약 1000배 증가하였고, HS5 세포로부터의 IL-1B는 약 100배 증가하였다(도 12b).

외인성 IL-1 β 는 심지어 IL-1R1을 과발현하는 세포에서도 종양 세포 증식을 증가시키지 않았다. 대신에, IL-1 β 는 골수 세포, 골아세포 및 혈관의 증식을 자극하였으며, 이는 다시 종양 세포의 증식을 유도하였다(도 11a 내지 도 11c). 따라서, 고농도의 IL-1 β 를 발현하는 종양 세포의 도달은 전이 적소 구성성분의 확장을 자극하고, IL-1 β 를 발현하는 종양 세포와 골아세포/혈관 사이의 접촉은 뼈의 종양 콜로니화를 구동하는 것 같다. 종양 세포, 골아세포, 골수 세포 및 CD34⁺ 혈관의 증식에 대한 외인성 IL-1 β 의 효과뿐만 아니라 종양 세포로부터의 IL-1 β 의 효과를 조사하였으며: HS5 골수 또는 OB1 1차 골아세포와 유방암 세포의 공동-배양은 모든 세포 유형의 증가된 증식을 유발하였다(HS5, MDA-MB-231 또는 T47D에 대해 P< 0.001, 도 12c)(B1, MDA-MB-231 또는 T47D

에 대해 $P < 0.001$, 도 12d). 종양 세포, 1차 인간 뼈 시료, 골수 세포 또는 골아세포 사이의 직접적인 접촉은 종양과 뼈 세포 둘 모두로부터의 IL-1 β 의 방출을 촉진하였다(도 12a 내지 도 12d). 더욱이, IL-1 β 의 투여는 유방암 세포가 아니라 HS5 또는 OB1 세포의 증식을 증가시켰으며(도 13a 및 도 13b), 이는 종양 세포-뼈 세포 상호작용이, 적소의 확장을 구동하고 명백한 전이의 형성을 자극할 수 있는 IL-1 β 의 생성을 촉진함을 시사한다.

[0512] IL-1 β 신호전달은 또한, 뼈 미세맥관 구조에 상당한 효과를 갖는 것으로 확인되었으며: IL-1R1을 넉아웃시킴으로써 뼈에서 IL-1 β 신호전달의 방지, IL-1Ra를 이용한 IL-1R의 약물학적 차단, 또는 항-IL-1 β 결합 항체 카나키누맙의 투여에 의한 IL-1 β 의 순환 농도의 감소는, 종양 콜로니화가 발생하는 섬유주 뼈에서 CD34 $^+$ 혈관의 평균 길이를 감소시켰다(IL-1Ra 및 카나키누맙 치료받은 마우스에 대해 $p < 0.01$)(도 13c). 이러한 발견 사항들은 엔도류신 염색에 의해 확인되었으며, 이러한 염색은 IL-1 β 신호전달이 간섭을 받았을 때 혈관, 뿐만 아니라 뼈에서 혈관 길이의 저하된 수를 보여주었다. 엔도텔린 1 및 VEGF에 대한 ELISA 분석은 대조군과 비교하여 IL-1R1 $^{-/-}$ 마우스($p < 0.001$ 엔도텔린 1; $p < 0.001$ VEGF) 및 IL-1R 길항제($p < 0.01$ 엔도텔린 1; $p < 0.01$ VEGF) 또는 카나키누맙으로 치료받은 마우스($p < 0.01$ 엔도텔린 1; $p < 0.001$ VEGF)에 대해 골수에서 이를 내피 세포 마커 둘 모두의 감소된 농도를 보여주었다(도 14a 내지 도 14c). 이 데이터들은, IL-1 β 에서 종양 세포-뼈 세포 연관된 증가 및 종양 세포에서 IL-1 β 의 높은 수준이 또한 혈관 신생을 촉진할 수 있으며, 추가로 전이를 자극할 수 있음을 시사한다.

종양 유래 IL-1 β 는 환자 재료에서 뼈 및 다른 기관에서의 향후 유방암 악화를 예측한다

[0514] 임상 설정에서 발견 사항의 관련성을 확립하기 위해, 환자 시료에서 IL-1 β 와 이의 수용체 IL-1R1 사이의 상관 관계를 조사하였다. 전이의 증거가 없는 II기/III기 유방암 환자로부터의 약 1300개의 1차 종양 시료(AZURE 연구(Coleman et al., 2011)로부터)를 IL-1R1 또는 활성(17 kD) 형태의 IL-1 β 에 대해 염색하고, 생검을 종양 세포 및 종양 연관 기질에서의 이들 분자의 발현에 대해 별도로 채점하였다. 환자는 생검 후 10년 동안 추적되었고, IL-1 β /IL-1R1 발현과 뼈에서의 원위부 재발 사이의 상관관계를 다변량 콕스 모델을 사용하여 평가하였다. 종양 세포에서 IL-1 β 는 임의의 부위에서의 원위부 재발($p = 0.0016$), 뼈에서만의 재발($p = 0.017$) 또는 임의의 시기에서 뼈에서의 재발($p = 0.0387$)과 강하게 상관관계가 있었다(도 15). 환자의 종양 세포에 IL-1 β 및 종양 연관 기질에 IL-1R1을 갖는 환자는, 이들의 종양 세포에 IL-1 β 를 갖지 않은 환자와 비교하여 원위 부위에서 향후 재발을 더 잘 경험할 것 같았으며($p = 0.042$), 종양 유래 IL-1 β 는 전이를 직접적으로 촉진할 수 있을 뿐만 아니라 이 과정을 촉진하기 위해 기질에서 IL-1R1과 상호작용할 수도 있음을 나타낸다. 따라서, IL-1 β 는 유방암 재발의 위험도를 예측하는 데 사용될 수 있는 신규 바이오마커이다.

실시예 4

폐암 환자에 대한 카나키누맙 PK 프로파일 및 hsCRP 프로파일의 시뮬레이션.

[0517] CANTOS 연구로부터의 데이터에 기초하여 카나키누맙 약물동력학(PK)과 hsCRP 사이의 관계를 특징화하기 위해 모델을 생성하였다.

[0518] 하기 방법을 이 연구에 사용하였다: 상호작용 방법과 함께 1차 조건부 추정 방법(first-order conditional estimation)을 사용하여 모델 구축을 수행하였다. 모델은 시간 분해(time resolved) hsCRP의 로그를 다음과 같이 기재하였다:

$$y(t_{ij}) = y_{0,i} + y_{eff}(t_{ij})$$

[0520] 식 중, $y_{0,i}$ 은 정상 상태 값이고, $y_{eff}(t_{ij})$ 는 치료 효과를 나타내고, 전신 노출에 의해 좌우된다. 치료 효과는 E_{최대}-유형 모델에 의해 기재되었으며,

$$y_{eff}(t_{ij}) = E_{최대,i} \frac{c(t_{ij})}{c(t_{ij}) + IC50_i}$$

[0522] 식 중, $E_{최대,i}$ 는 고 노출에서 가능한 최대 반응이고, $IC50_i$ 는 최대 반응의 1/2이 수득될 때의 농도이다.

[0523] 개별 매개변수, $E_{최대,i}$ 와 $y_{0,i}$ 및 $IC50_i$ 의 로그는 전형적인 값, 공변량 효과 $covpar * cov_i$ 의 합계로서 추산되었으며, 일반적으로 대상체 가변성 사이에 분포하였다. 공변량 효과에 대한 용어에서, $covpar$ 는 추산되는 공변량 효과 매개변수를 지칭하고, cov_i 는 대상체 i 의 공변량의 값이다. 포함될 공변량은 eta 플롯 대 공변량의 조사에

기초하여 선택되었다. 잔차 오차(residual error)는 비례 및 첨가 용어의 조합으로서 기재되었다.

[0524] 기준선 hsCRP에 대한 로그는 모든 3개의 매개변수($E_{최대,i}$, $y_{0,1}$ 및 $IC50_i$) 상에서 공변량으로서 포함되었다. 어떠한 다른 공변량도 모델 내에 포함되지 않았다. 모든 매개변수는 양호한 정밀도로 추산되었다. 정상 상태 값에 대한 기준선 hsCRP의 로그의 효과는 1 미만(0.67)이었다. 이는, 기준선 hsCRP가 정상 상태 값에 대한 불완전한 측정이고, 정상 상태 값이 기준선 값에 비한 평균으로의 회귀를 노출시킴을 가리킨다. $IC50$ 및 $Emax$ 에 대한 기준선 hsCRP의 로그의 효과는 둘 모두 음성이었다. 따라서, 기준선에서 높은 hsCRP를 갖는 환자는 낮은 $IC50$ 및 큰 최대 감소를 갖는 것으로 예상된다. 일반적으로, 모델 진단은, 이러한 모델이 이용 가능한 hsCRP 데이터를 양호하게 기재하고 있음을 확인시켜 주었다.

[0525] 그 후에, 이러한 모델을 사용하여, 폐암 환자 집단에서 상이한 투약 요법의 선택에 대한 예상된 hsCRP 반응을 시뮬레이션하였다. 자동 처리(bootstrapping)를 적용하여, 잠재적인 폐암 환자 집단을 나타내는 의도된 포함/배제 기준을 이용하여 집단을 구축하였다. 기준선 hsCRP 분포 단독에 의해 기재된 3개의 상이한 폐암 환자 집단: 모든 CANTOS 환자(시나리오 1), 확인된 폐암 환자(시나리오 2) 및 진행성 폐암 환자(시나리오 3)를 조사하였다.

[0526] 모델의 집단 매개변수 및 환자간 가변성은 모든 3개의 시나리오에 대해 동일한 것으로 추정되었다. 전체 CANTOS 집단에서 관찰된 hsCRP에 대한 PK/PD 관계는 폐암 환자를 대표하는 것으로 추정되었다.

[0527] 관심 추정치(estimator)는 3개월의 종료 시 hsCRP가 절단점 미만에 있을 확률이고, 이러한 절단점은 2 mg/L 또는 1.8 mg/L일 수 있을 것이다. 1.8 mg/L은 CANTOS 연구에서 3개월의 종료 시 hsCRP 수준의 중앙값이었다. 2 mg/L 초과의 기준선 hsCRP는 포함 기준 중 하나였으므로, 3개월의 종료 시 hsCRP 수준이 2 mg/L 미만이 되었는지 알아볼 가치가 있다.

[0528] 1차 흡수 및 제거를 갖는 1-구획(one-compartment) 모델을 CANTOS PK 데이터에 대해 구축하였다. 이 모델은 상미분 방정식(ordinary differential equation)으로서 표현하고, RxODE를 사용하여 주어진 개별 PK 매개변수에서 카나키누맙 농도 시간 경로를 시뮬레이션하였다. 관심 피하 카나키누맙 용량 요법은 300 mg Q12W, 200 mg Q3W, 및 300 mg Q4W이었다. 상이한 선택된 기간에 걸친 C_{min} , C_{max} , AUC를 포함하는 노출 척도 및 정상 상태에서의 평균 농도 C평균을 시뮬레이션된 농도 시간 프로파일로부터 추론하였다.

[0529] 시나리오 1에서 시뮬레이션은 하기 정보에 기초하였다:

RxODE를 사용하여 시뮬레이션된 개별 카나키누맙 노출

[0531] $y_{0,1}$, $E_{최대,i}$ 및 $IC50_i$ 의 구성성분인 PD 매개변수: 전형적인 값(THETA(3), THETA(5), THETA(6)), covpars(THETA(4), THETA(7), THETA(8)) 및 대상체 사이의 가변성(ETA(1), ETA(2), ETA(3))

[0532] CANTOS 연구 환자 10,059명 모두로부터의 기준선 hsCRP(기준선 hsCRP: 평균 6.18 mg/L, 평균의 표준 오차 (SEM)=0.10 mg/L)

[0533] 우선, 집단 PK/PD 모델로부터 추산된 고정된 평균 및 표준 편차를 갖는 정규 분포로부터 1000 THETA(3) 내지 (8)을 무작위로 시료화하고; 그 후에, THETA(3) 내지 (8)의 각각의 세트에 대해 2000 PK 노출, PD 매개변수 ETA(1) 내지 (3), 및 기준선 hsCRP를 모든 CANTOS 환자로부터 자동 처리함으로써 관심 추정치의 예측 구간을 생성하였다. 1000개의 추산치의 2.5%, 50% 및 97.5% 백분위수를 점추정치(point estimator)로서 보고할 뿐만 아니라 95% 예측 구간을 보고하였다.

[0534] 시나리오 2에서의 시뮬레이션은 하기 정보에 기초하였다:

RxODE를 사용하여 시뮬레이션된 개별 카나키누맙 PK 노출

[0536] PD 매개변수 THETA(3) 내지 (8) 및 ETA(1) 내지 (3)

[0537] 확인된 폐암을 갖는 116명의 CANTOS 환자로부터의 기준선 hsCRP(기준선 hsCRP: 평균=9.75 mg/L, SEM=1.14 mg/L).

[0538] 우선, 집단 PKPD 모델로부터 추산된 고정된 평균 및 표준 편차를 갖는 정규 분포로부터 1000 THETA(3) 내지 (8)을 무작위로 시료화하고; 그 후에, 모든 환자에 대해 2000 PK 노출, PD 매개변수 ETA(1) 내지 (3)을 자동 처리하고, 확인된 폐암을 갖는 116명의 CANTOS 환자로부터 2000 기준선 hsCRP를 자동 처리함으로써 관심 추정치의 예측 구간을 생성하였다. 1000개의 추산치의 2.5%, 50% 및 97.5% 백분위수를 점추정치로서 보고할 뿐만 아니라

95% 예측 구간을 보고하였다.

[0539] 시나리오 3에서, 점추정치 및 95% 예측 구간을 시나리오 2에 대해서와 유사한 방식으로 수득하였다. 유일한 차이는 진행성 폐암 집단으로부터의 2000 기준선 hsCRP 값을 자동 처리하는 것이었다. 진행성 폐암 집단에서 공개된 어떠한 개별 기준선 hsCRP 데이터가 없다. 진행성 폐암에서 이용 가능한 집단 수준 추정치는 1.93 mg/L의 SEM과 함께 23.94 mg/L의 기준선 hsCRP의 평균이다[Vaguliene 2011]. 이러한 추정치를 사용하여, 진행성 폐암 집단은 평균값을 23.94 mg/L로 조정하기 위해 부가 상수(additive constant)를 사용하여, 확인된 폐암을 갖는 116명의 CANTOS 환자로부터 추론하였다.

[0540] 이러한 모델과 함께, 시뮬레이션된 카나키누맙 PK는 선형이었다. 농도 시간 프로파일의 중앙값 및 95% 예측 구간은 6개월에 걸친 자연 로그 스케일에서 플롯화되고, 도 16a에 제시된다.

[0541] 1.8 mg/L 및 2 mg/L mhsCRP의 절단점 미만의 3개월째 hsCRP 반응을 갖는 대상체의 비율의 1000 추정치의 중앙값 및 95% 예측 구간이 도 16b 및 도 16c에 보고된다. 시뮬레이션 데이터로부터 판단하건대, 3개월째의 hsCRP를 저하시킨다는 측면에서 200 mg Q3W 및 300 mg Q4W는 유사하게 거동하며, 300 mg Q12W(CANTOS에서 상부 투약 요법)보다 양호하게 거동한다. 시나리오 1로부터 시나리오 3까지 보다 중증의 폐암 환자로 가면서, 더 높은 기준선 hsCRP 수준이 추정되고, 3개월째 hsCRP가 절단점 미만일 확률이 더 적어진다. 도 16d는 중앙값 hsCRP 농도가 3개의 상이한 용량에 대해 시간에 걸쳐 어떻게 변하는지 보여주고, 도 16e는 단회 용량 후 기준선 hsCRP로부터의 퍼센트 감소를 보여준다.

실시예 5A

[0543] PDR001 + 카나키누맙 치료는 결장직장 종양에서 효과기 호중구를 증가시킨다.

[0544] 암에서 카나키누맙(ACZ885)의 작용 기전을 이해하기 위해 RNA 시퀀싱을 사용하였다. CPDR001X2102 및 CPDR001X2103 임상 시험은 부가적인 치료법과 조합된 스파르탈리주맙(PDR001)의 안전성, 관용성 및 약물역학을 평가한다. 각각의 환자에 대해, 종양 생검을 치료 전, 뿐만 아니라 3 사이클의 치료 전에 수득하였다. 간단히 말해, 시료를 RNA 추출, 리보솜 RNA 고갈(depletion), 라이브러리 구축 및 시퀀싱에 의해 가공하였다. 서열 판독을 STAR에 의해 hg19 기준 게놈 및 Refseq 기준 전사체에 정렬시키고, 유전자-수준 계수를 HTSeq에 의해 편집하고, M-값의 절사 평균을 사용한 시료-수준 정규화를 edgeR에 의해 수행하였다.

[0545] 도 17은 PDR001 + 카나키누맙(ACZ885)으로 치료받은 결장직장 종양에서 평균적으로 증가되었으나, PDR001 + 에베롤리무스(RAD001)로 치료받은 결장직장 종양에서는 그렇지 않은 21개의 유전자를 보여준다. PDR001 + 카나키누맙을 이용한 치료는 *IL1B*, 뿐만 아니라 이의 수용체, *IL1R2*의 RNA 수준을 증가시켰다. 이러한 관찰은 IL-1 β 단백질 차단에 반응하여 *IL1B* RNA 수준을 증가시키기 위한, 종양에 의한 표적-상 보상 피드백을 시사한다.

[0546] 주목할 점은, *FCGR3B*, *CXCR2*, *FFAR2*, *OSM* 및 *GOS2*를 포함하여 몇몇 호중구-특이적 유전자가 PDR001 + 카나키누맙 상에서 증가되었다는 것이다(도 17의 박스에 나타남). *FCGR3B* 유전자는 CD16 단백질의 호중구-특이적 이소형이다. *FCGR3B*에 의해 인코딩되는 단백질은, 효과기 호중구의 기능과 일관되게 면역 복합체에 반응하여 반응성 산소종의 분비에 중추적인 역할을 한다(문헌[Fossati G 2002 Arthritis Rheum 46: 1351]). *CXCR2*에 결합하는 케모카인은 호중구를 골수 밖으로, 그리고 주변 부위 내로 동원시킨다. 또한, 증가된 *CCL3* RNA는 PDR001 + 카나키누맙을 이용한 치료에서 관찰되었다. *CCL3*은 호중구에 대한 화학주성인자이다(문헌[Reichel CA 2012 Blood 120: 880]).

[0547] 요약하면, RNA-seq 데이터를 사용한 구성성분 분석은, PDR001 + 카나키누맙 치료가 결장직장 종양에서 효과기 호중구를 증가시키고, 이러한 증가가 PDR001 + 에베롤리무스 치료에서는 관찰되지 않았음을 실증한다는 점에 기여한다.

실시예 5B

[0549] 암 치료에서 스파르탈리주맙(PDR001)과 조합된 카나키누맙(ACZ885)의 효능.

[0550] 환자 5002-004는 2012년 6월 12에 처음으로 진단받은, 상행 결장의 IIC기, 미소부수체-안정한, 중간 정도로 분화된 선암종(MSS-CRC)을 갖고, 이전의 요법으로 치료받은 56세 남성이다.

[0551] 이전의 치료 요법은 하기를 포함하였다:

[0552] 1. 보조 설정에서 폴린산/5-플우오로우라실/옥살리플라틴

- [0553] 2. 카페시타빈을 이용한 화학방사선(전이성 설정)
- [0554] 3. 5-플루오로우라실/베바시주맙/풀린산/이리노테칸
- [0555] 4. 트리플루리딘 및 티피라실
- [0556] 5. 이리노테칸
- [0557] 6. 옥살리플라틴/5-플루오로우라실
- [0558] 7. 5-플루오로우라실/베바시주맙/류코보린
- [0559] 8. 5-플루오로우라실.
- [0560] 연구 투입 시, 환자는 다발성 간 및 양측 폐 전이를 포함한 광범위 전이성 질병, 및 식도결 림프절, 후복막강 및 복막에서의 질병을 가졌다.
- [0561] 이 환자를 PDR001 400 mg 4주마다(Q4W) + 100 mg 8주마다(Q8W) ACZ885로 치료하였다. 환자는 6개월의 치료법 동안 안정한 질병을 가졌으며, 그 후에 실질적인 질병 감소가 있었고, 10개월째에 치료에 대한 RECIST 부분 반응을 확인하였다. 후속하여, 환자에게서 진행성 질병이 발병했고, 용량을 300 mg까지, 그 후에 600 mg까지 증가시켰다.
- [0562] **실시예 6**
- [0563] 암 환자에 대한 게보키주맙 용량을 선택하기 위한 계산.
- [0564] 적어도 부분적인 염증 기반을 가진 암의 치료에서 게보키주맙에 대한 용량 선택은, 게보키주맙(약 2 내지 5 pM의 IC50)이 카나키누맙(약 42 ± 3.4 pM의 IC50)과 비교하여 시험관내에서 약 10배 더 높은 약효를 보여준다는 것을 고려하여, 게보키주맙의 이용 가능한 PK 데이터와 조합된 CANTOS 시험에 의한 임상적 유효 투약 발견(reveal)에 기초한다. 0.3 mg/kg(약 20 mg) Q4W의 게보키주맙 상부 용량은 환자에서 hsCRP의 감소를 보여주었으며, 이는 비-포화적(non-saturating)이다(도 18a 참조).
- [0565] 다음으로, 계량약리학적 모델을 사용하여, hsCRP 노출-반응 관계를 탐구하고, 임상 데이터를 더 높은 범위까지 외삽시켰다. 임상 데이터가 hsCRP 농도와 게보키주맙 농도 사이에서 선형의 상관관계(둘 모두 로그-공간에서)를 보여주므로, 선형 모델을 사용하였다. 그 결과를 도 18b에 제시한다. 해당 시뮬레이션에 기초하여, 10000 ng/ml 내지 25000 ng/ml의 게보키주맙 농도는, hsCRP가 이 범위에서 크게 감소되기 때문에 최적이고, 15000 ng/ml 초과의 게보키주맙 농도에서는 수확 체감(diminishing return)만 존재한다.
- [0566] 임상 데이터는, 게보키주맙 약물동력학이 피하 투여 후 1차 흡수와 함께 선형 2-구획 모델을 따름을 보여주었다. 게보키주맙의 생체이용률은 피하로 투여되었을 때 약 56%이다. 다중-용량 게보키주맙의 시뮬레이션을 100 mg 4주마다(도 18c 참조) 및 200 mg 4주마다(도 18d 참조)에 대해 수행하였다. 시뮬레이션은, 4주마다 주어지는 100 mg 게보키주맙의 트로프 농도가 약 10700 ng/ml임을 보여주었다. 게보키주맙의 반감기는 약 35일이다. 4주마다 주어지는 200 mg 게보키주맙의 트로프 농도는 약 21500 ng/ml이다.
- [0567] **실시예 7**
- [0568] 항-IL-1베타 치료의 효과에 대한 전임상 데이터.
- [0569] 카나키누맙, 항-IL-1베타 인간 IgG1 항체는, 이 항체가 마우스 IL-1베타와 교차-반응하지 않는다는 사실로 인해 암의 마우스 모델에서 직접적으로 평가될 수 없다. 마우스 대용물 항-IL-1베타 항체가 개발되었으며, 암의 마우스 모델에서 IL-1베타를 차단하는 효과를 평가하는 데 사용되고 있다. 대용물 항체의 이러한 이소타입은 IgG2a이며, 이는 인간 IgG1과 밀접한 관련이 있다.
- [0570] 결장암의 MC38 마우스 모델에서, 종양 침윤 림프구(TIL)의 조정은 항 IL-1베타 항체의 1회 투여 후에 확인할 수 있다(도 19a, 도 19b 및 도 19c). MC38 종양을 C57BL/6 마우스의 옆구리에 피하 이식하였으며, 종양이 100 내지 150 mm³였을 때, 마우스를 이소타입 항체 또는 항 IL-1베타 항체의 1회 투여로 치료하였다. 그 후에, 상기 용량 후 5일째에 종양을 수합하고, 가공시켜, 면역 세포의 단일 세포 혼탁액을 수득하였다. 그 후에, 세포를 생체외 염색시키고, 유세포분석을 통해 분석하였다. 단회 용량의 IL-1베타 차단 항체 후, 종양에 침윤하는 CD4⁺ T 세포에서 증가가 존재하고, CD8⁺ T 세포에서도 약간의 증가가 존재한다(도 19a). CD8+ T 세포 증가는 약간이지만,

종양 미세환경에서 보다 활성의 면역 반응을 암시할 수 있으며, 이는 조합 치료법을 이용하여 잠재적으로 증가 될 수 있을 것이다. CD4⁺ T 세포는 FoxP3⁺ 제어 T 세포(Treg)로 추가로 세분되었고, 이 하위세트는 IL-1베타의 차단 후 저하된다(도 19b). 골수성 세포 집단 중에서, IL-1베타의 차단은 호중구 및 대식세포의 M2 하위세트, TAM2에서 저하를 초래한다(도 19c). 호중구와 M2 대식세포 둘 모두는 다른 면역 세포, 예컨대 활성화된 T 세포에 억제성일 수 있다(Pillay et al, 2013; Hao et al, 2013; Oishi et al 2016). 종합하자면, IL-1베타 차단 후 MC38 종양 미세환경에서 Treg, 호중구 및 M2 대식세포의 저하는, 종양 미세환경이 덜 면역 억제성으로 되고 있음을 논증한다.

[0571] 폐암의 LL2 마우스 모델에서, 덜 억제성인 면역 미세환경을 향한 유사한 경향은 항-IL-1베타 항체의 1회 투여 후 나타날 수 있다(도 19d 및 도 19e). LL2 종양을 C57BL/6 마우스의 옆구리에 피하 이식하였으며, 종양이 100 내지 150 mm³였을 때, 마우스를 이소타입 항체 또는 항 IL-1베타 항체의 1회 투여로 치료하였다. 그 후에, 상기 용량 후 5일째에 종양을 수합하고, 가공시켜, 면역 세포의 단일 세포 혼탁액을 수득하였다. 그 후에, 세포를 생체외 염색시키고, 유세포분석을 통해 분석하였다. FoxP3 및 Helios의 발현에 의해 평가된 바와 같이 Treg 집단에서 저하가 존재한다(도 19d). FoxP3 및 Helios 둘 모두는 제어 T 세포의 마커로서 사용되는 한편, 이들은 Treg의 상이한 하위세트를 정의할 수 있다(Thornton et al, 2016). MC38 모델과 유사하게, IL-1베타 차단 후, 호중구와 M2 대식세포(TAM2) 둘 모두에서 저하가 존재한다(도 19e). IL-1베타 차단 후 LL2 모델에서 Treg, 호중구 및 M2 대식세포의 저하는, 종양 미세환경이 덜 면역 억제성으로 되고 있음을 한번 더 논증한다.

[0572] 마우스 대 인간에서 암의 기원의 유전적 차이로 인해, 마우스 모델이 항상, 인간에서 동일한 유형의 암과 상관 관계가 있는 것은 아니다. 그러나, 침윤성 면역 세포를 검사할 때, 면역 세포가 더 관련있기 때문에, 암 유형이 항상 중요한 것은 아니다. 이러한 경우, 2개의 상이한 마우스 모델이 종양의 억제성 미세환경에서 유사한 저하를 보여줌에 따라, IL-1베타의 차단이 덜 억제성인 종양 미세환경을 야기하는 것으로 보인다.

[표 1]

[0574]

추적조사 동안 부수적 암이 발병한 대상체와 발병하지 않은 대상체 중 CANTOS 참여자의 기준선 임상 특징.

	부수적 암 없음		부수적 비-폐암		부수적 폐암	
	위약 (N=3113)	카나키누맙 (N=6286)	위약 (N=179)	카나키누맙 (N=377)	위약 (N=61)	카나키누맙 (N=68)
연령 (yr)	61.0	61.0	67.0	66.0	66.0	64.0
여성 (%)	26.3	25.8	22.3	22.5	14.8	26.5
흡연 상태 (%)						
현재 흡연중	22.3	23.6	25.7	24.7	45.9	42.6
과거에 흡연	48.0	46.5	55.3	48.8	50.8	54.4
흡연한 적이 없음	29.7	29.9	19.0	26.5	3.3	2.9
체질량 지수 (kg/m ²)	29.8	29.8	29.0	30.1	28.3	29.7
허리 둘레 (cm)	104	104	103	106	106	110
알코올 사용 (%,>1일)	4.0	3.9	5.6	4.5	3.3	2.9
고혈압 (%)	78.8	79.6	84.9	84.9	78.7	73.5
당뇨병 (%)	39.7	39.9	40.8	44.3	45.9	38.2
일일 운동량 (%)	17.5	16.9	19.6	18.1	11.5	10.3
hsCRP (mg/L)	4.1	4.2	4.3	4.4	6.8	6.0
인터루킨-6 (ng/L)	2.6	2.6	3.0	2.6	3.4	3.1
총 콜레스테롤 (mg/dL)	161	160	152	153	159	160
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	83	83	76	75	77	80
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	44	44	46	45	45	42
트리글리세라이드 (mg/dL)	139	140	127	130	140	135
eGFR (mL/분/1.73m ²)	79	79	75	74	72	78

[0575]

* 연속 변량에 대한 그룹 수준의 특징, 및 이분 변수에 대한 퍼센트 내에서의 중앙값이 제시되어 있음

[0577]

[표 2]

[0578]

CANTOS에서 모든 부수적 암, 폐암 및 비-폐암에 대한 발생률(100 인년 당) 및 위험비.

임상 결과	위약 (N=3344)	카나키누맙 용량 (SC q 3 개월)				용량에 걸친 경향에 대한 P-값
		50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	모든 용량 (N=6717)	
임의의 암 (전체)						
발생률, (N)	1.88 (231)	1.85 (144)	1.69 (143)	1.72 (144)	1.75 (431)	0.31
위험비	1.00	0.99	0.90	0.91	0.93	
95% CI	(참조)	0.80-1.22	0.73-1.11	0.74-1.12	0.79-1.09	
P	(참조)	0.91	0.31	0.38	0.38	
임의의 암 (치사)						
발생률, (N)	0.64 (81)	0.55 (44)	0.50 (44)	0.31 (27)	0.45 (115)	0.0007
위험비	1.00	0.86	0.78	0.49	0.71	
95% CI	(참조)	0.59-1.24	0.54-1.13	0.31-0.75	0.53-0.94	
P	(참조)	0.42	0.19	0.0009	0.016	
폐암 (전체)						
발생률, (N)	0.49 (61)	0.35 (28)	0.30 (26)	0.16 (14)	0.27 (68)	<0.0001
위험비	1.00	0.74	0.61	0.33	0.55	
95% CI	(참조)	0.47-1.17	0.39-0.97	0.18-0.59	0.39-0.78	
P	(참조)	0.20	0.034	<0.0001	0.0007	
폐암 (치사)						
발생률, (N)	0.30 (38)	0.20 (16)	0.19 (17)	0.07 (6)	0.15 (39)	0.0002
위험비	1.00	0.67	0.64	0.23	0.51	
95% CI	(참조)	0.37-1.20	0.36-1.14	0.10-0.54	0.33-0.80	
P	(참조)	0.18	0.13	0.0002	0.0026	
비-폐암 (전체)						
발생률, (N)	1.46 (179)	1.55 (121)	1.44 (122)	1.60 (134)	1.53 (377)	0.54
위험비	1.00	1.08	0.99	1.10	1.05	
95% CI	(참조)	0.85-1.36	0.78-1.24	0.88-1.37	0.88-1.26	
P	(참조)	0.54	0.91	0.42	0.58	
비-폐암 (치사)						
발생률, (N)	0.39 (49)	0.38 (30)	0.34 (30)	0.24 (21)	0.32 (81)	0.06
위험비	1.00	0.96	0.88	0.63	0.82	
95% CI	(참조)	0.61-1.51	0.56-1.39	0.38-1.04	0.58-1.17	
P	(참조)	0.86	0.60	0.07	0.28	

[0579]

[표 3]

[0580]

CANTOS 동안 연구 약물로 12개월 치료한 후, 위약과 비교하여, 유해 사건으로서 보고된 혈소판, 백혈구, 호중구 및 적혈구에 대한 카나키누맙의 효과.

카나키누맙 용량 (SC q 3 개월)							
유해 사건	위약 (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	모든 용량 (N=6717)	용량에 걸친 경향에 대한 p- 값	조합된 용량 그룹에 대한 p-값
혈소판감소증 (AE 보고서)*	53 (0.43)	44 (0.56)	46 (0.54)	60 (0.71)	150 (0.60)	0.010	0.029
혈소판 (12 개월째)*							
정상 N (%)	2731 (91.1)	1741 (88.9)	1777 (87.5)	1698 (84.0)	5216 (86.8)	<0.0001	<0.0001
등급 1 (75,000-<LLN)	259 (8.6)	214 (10.9)	252 (12.4)	316 (15.6)	782 (13.0)		
등급 2 (50,000-<75,000)	6 (0.20)	3 (0.15)	1 (0.05)	6 (0.30)	10 (0.17)		
등급 3 (25,000-<50,000)	1 (0.03)	0 (0.00)	2 (0.10)	2 (0.10)	4 (0.07)		
등급 4 (<25,000)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
백혈구감소증 (AE 보고서)*	30 (0.24)	24 (0.30)	32 (0.37)	44 (0.52)	100 (0.40)	0.001	0.013
백혈구 (12 개월째)*							
고 (>15,000)	11 (0.37)	9 (0.46)	9 (0.44)	2 (0.10)	20 (0.33)	0.09	0.56
정상 (3000-<15000)	2980 (99.3)	1944 (99.2)	2016 (99.0)	2018 (99.5)	5978 (99.2)		
저 (<3000)	9 (0.30)	7 (0.36)	11 (0.54)	9 (0.44)	27 (0.45)		
호중구감소증 (AE 보고서)	7 (0.06)	4 (0.05)	6 (0.07)	15 (0.18)	25 (0.10)	0.003	0.17
호중구 (12 개월째)*							
정상 N (%)	2954 (99.4)	1917 (99.4)	1991 (99.1)	1983 (99.2)	5891 (99.2)	0.33	0.72
등급 1 (1500-<LLN)	5 (0.17)	4 (0.21)	4 (0.20)	6 (0.30)	14 (0.24)		
등급 2 (1000-<1500)	10 (0.34)	6 (0.31)	12 (0.60)	10 (0.50)	28 (0.47)		
등급 3 (500-<1000)	3 (0.10)	2 (0.10)	2 (0.10)	1 (0.05)	5 (0.08)		
등급 4 (<500)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
빈혈증 (AE 보고서)	168 (1.37)	63 (0.80)	102 (1.21)	110 (1.31)	275 (1.11)	0.57	0.033
적혈구 (12 개월째)**							
고 (>6.8)	2 (0.07)	1 (0.05)	0 (0.00)	3 (0.15)	4 (0.07)	0.31	0.62
정상 (3.3-6.8)	2993 (99.7)	1954 (99.7)	2031 (99.8)	2017 (99.4)	6002 (99.6)		
저 (<3.3)	6 (0.20)	5 (0.26)	5 (0.25)	9 (0.44)	19 (0.32)		

[0582] [0583] + 표준화된 MedDRA 질문지

[0584] * 1 세제곱 mm 당 값

[0585] ** x10¹²

[0586] [표 4]

[0587] 연구 그룹에 의해 계층화된 발생률(100 인년 당), 중증 유해 사건의 수(N), 및 선택된 치료-시 안전성 실험 데이터(%), N).

카나키누맙 용량 (SC q 3 개월)							
유해 사건 또는 실험실 매개변수	위약 (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	모든 용량 (N=6717)	용량에 걸친 경향에 대한 P- 값	조합된 용량 그룹에 대한 P- 값
임의의 SAE	11.8 (1192)	11.4 (740)	11.6 (803)	12.3 (833)	11.7 (2376)	0.41	0.86
임의의 SAE 감염	2.83 (339)	2.97 (225)	3.12 (257)	3.25 (265)	3.11 (747)	0.09	0.14
봉와직염	0.24 (30)	0.23 (18)	0.37 (32)	0.41 (35)	0.34 (85)	0.018	0.10
폐렴	0.89 (111)	0.90 (71)	0.92 (79)	0.97 (83)	0.93 (233)	0.54	0.69
요로	0.22 (27)	0.18 (14)	0.24 (21)	0.20 (17)	0.21 (52)	0.84	0.87
기회 감염++	0.18 (23)	0.16 (13)	0.15 (13)	0.20 (17)	0.17 (43)	0.97	0.78
거짓막 결장염+	0.03 (4)	0.11 (9)	0.05 (4)	0.12 (10)	0.09 (23)	0.10	0.038
치사 감염/패혈증	0.18 (23)	0.31 (25)	0.28 (24)	0.34 (29)	0.31 (78)	0.09	0.023
기타 유해 사건							
감염 부위 반응++	0.23 (29)	0.27 (21)	0.28 (24)	0.30 (26)	0.28 (71)	0.49	0.36
관절염+	3.20 (373)	2.07 (158)	2.12 (176)	2.43 (198)	2.21 (532)	0.005	<0.001
골관절염	1.62 (196)	1.15 (90)	1.10 (93)	1.25 (105)	1.17 (288)	0.038	0.001
통풍	0.80 (98)	0.42 (33)	0.31 (27)	0.37 (32)	0.37 (92)	<0.001	<0.001
약물 유도성 간 손상 (SAE)++	0.18 (23)	0.15 (12)	0.13 (11)	0.05 (4)	0.11 (27)	0.004	0.054
임의의 출혈+	3.95 (455)	3.26 (244)	4.09 (323)	3.75 (296)	3.71 (863)	0.94	0.31
간							
ALT > 3x 정상 %, (N)	1.4 (46)	1.9 (42)	1.9 (44)	2.0 (45)	2.0 (131)	0.19	0.059
AST > 3x 정상 %, (N)	1.1 (36)	1.5 (32)	1.5 (35)	1.5 (34)	1.5 (101)	0.29	0.11
ALP > 3x 정상 %, (N)	0.4 (15)	0.5 (11)	0.4 (10)	0.5 (12)	0.5 (33)	0.67	0.81
빌리루빈 >2x 정상 %, (N)	0.8 (26)	1.0 (21)	0.7 (15)	0.7 (15)	0.8 (51)	0.34	0.82

[0588]

+ 표준화된 MedDRA 질문지

[0589]

++ 특수 관심의 유해 사건의 스폰서 범주화

[0590]

[표 5]

[0591]

절단점 미만의 3개월째 hsCRP의 비율(중앙값 및 95% 예측 구간).

시나리오## / 절단점 (mg/L)	300 mg Q12W	200 mg Q3W	300 mg Q4W
1 / 2.0	0.6615 (0.6380, 0.6840)	0.7715 (0.7480, 0.7940)	0.7715 (0.7480, 0.7940)
1 / 1.8	0.5860 (0.5615, 0.6105)	0.7110 (0.6860, 0.7355)	0.7110 (0.6865, 0.7355)
2 / 2.0	0.5355 (0.5075, 0.5610)	0.6450 (0.6135, 0.6765)	0.6450 (0.6135, 0.6770)
2 / 1.8	0.4610 (0.4345, 0.4860)	0.5760 (0.5440, 0.6070)	0.5760 (0.5440, 0.6065)
3 / 2.0	0.1560 (0.1265, 0.1890)	0.2110 (0.1674, 0.2595)	0.2110 (0.1674, 0.2595)
3 / 1.8	0.1095 (0.0850, 0.1340)	0.1495 (0.1150, 0.1890)	0.1495 (0.1150, 0.1885)

[0592]

시나리오 1로부터 시나리오 3까지, 폐암의 중증도가 증가하였음. 기준선 hsCRP의 평균은 각각 6.18 mg/L, 9.75 mg/L 및 23.94 mg/L임.

[0593]

[표 S1]

[0596]

치료 상태에 따른 CANTOS 참여자의 기준선 임상 특징.

특징	카나키누맙 용량 (SC q 3 개월)				
	위약 (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	모든 용량 (N=6717)
평균 연령 (yr)	61.1	61.1	61.2	61.1	61.1
여성 (%)	25.9	24.9	25.2	26.8	25.6
현재 흡연 (%)	22.9	24.5	23.4	23.7	23.8
체질량 지수 (kg/m ²)	29.7	29.9	29.8	29.8	29.9
고혈압 (%)	79.1	80.7	79.4	79.5	79.9
당뇨병 (%)	39.9	39.4	41.8	39.2	40.1
심근경색의 정성화 (%)					
STEMI	54.0	56.7	53.9	53.6	54.7
비-STEMI	33.9	32.7	34.2	33.6	33.5
미공지/누락	12.1	10.6	11.8	12.8	11.7
PCI 의 이력 (%)	65.6	67.0	68.1	66.7	67.3
CABG 의 이력 (%)	14.0	13.9	14.2	14.0	14.0
울혈성 심부전의 이력 (%)	21.6	20.8	20.9	23.1	21.6
지질 저하 요법 (%)	93.7	94.0	92.7	93.5	93.3
레닌-안지오텐신 저해제 (%)	79.8	79.3	79.8	79.6	79.3
항-히알루론(%)	92.1	91.0	91.2	91.1	91.0
hsCRP (mg/L)	4.1	4.25	4.25	4.15	4.2
IL-6 (ng/L)	2.61	2.53	2.56	2.59	2.56
총 콜레스테롤 (mg/dL)	160.5	159.0	159.0	161.0	159.7
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	82.8	81.2	82.4	83.5	82.0
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	44.5	43.7	43.7	44.0	43.7
트리글리세라이드 (mg/dL)	139.0	139.9	139.1	138.2	139.1
eGFR (mL/분/1.73m ²)	79.0	79.0	79.0	78.0	78.5
추적조사 소실 N, (%)	9 (0.27)	9 (0.41)	5 (0.22)	4 (0.18)	18 (0.27)

[0597]

STEMI= ST 상승 심근경색; PCI=경피적 관상동맥 중재술; CABG=관상동맥 우회 이식 수술; hsCRP=고 민감성 C-반응성 단백질; HDL=고밀도 지질단백질 콜레스테롤; LDL=저밀도 지질단백질 콜레스테롤; eGFR=추정된 사구체 여과율

[0599]

* 베타-차단제, 니트레이트, 또는 칼슘 채널 차단제

[0600] 중앙값은 모든 측정된 혈장 변수 및 체질량 지수에 대해 제시됨

[0601] [표 S2]

[0602] 현재 흡연자 및 과거 흡연자 중의 폐암에 대한 발생률(100 인년 당) 및 위험비.

	위약 (N=3344)	카나키누맙 용량 (SC q 3 개월)				용량에 걸친 경향에 대한 P-값
		50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	모든 용량 (N=6717)	
폐암, 현재 흡연자						
발생률, (N)	0.97 (28)	0.46 (9)	0.75 (15)	0.25 (5)	0.49 (29)	0.005
위험비	1.00	0.49	0.76	0.25	0.50	
95 % CI	(참조)	0.23-1.05	0.40-1.42	0.10-0.65	0.30-0.84	
P	(참조)	0.06	0.38	0.002	0.007	
폐암, 과거 흡연자						
발생률, (N)	0.51 (31)	0.48 (18)	0.25 (10)	0.23 (9)	0.31 (37)	0.006
위험비	1.00	0.95	0.48	0.44	0.61	
95% CI	(참조)	0.53-1.71	0.24-0.99	0.21-0.92	0.38-0.99	
P	(참조)	0.87	0.041	0.025	0.043	

[0603]

[표 S3]

[0605]

CANTOS에서 폐암 유형 및 다른 부위-특이적 비-폐암에 대한 100 인년 당 발생률 및 (수).

암 부위 또는 유형	카나키누맙 용량 (SC q 3 개월)						
	위약 (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	모든 용량 (N=6717)	용량에 걸친 결합에 대한 P- 값	조합된 용량 그룹에 대한 P- 값
폐암							
선암종 또는 불량하게 분화된 대세포 암종 또는 상세불명	0.41 (52)	0.33 (26)	0.27 (23)	0.12 (10)	0.23 (59)	<0.001	0.002
편평세포 폐암종	0.03 (4)	0.01 (1)	0.02 (2)	0.03 (3)	0.02 (6)	0.74	0.65
소세포 폐암	0.04 (5)	0.01 (1)	0.01 (1)	0.01 (1)	0.01 (3)	NA	NA
흉막암	0.01(1)	0	0	0	0	NA	NA
기타 암 부위							
피부							
기저세포암종	0.18(23)	0.28(22)	0.29(25)	0.21(18)	0.26(65)	0.80	0.16
편평세포 피부암	0.16(20)	0.10(8)	0.15(13)	0.27(23)	0.17(44)	0.036	0.74
흑색종	0.02(3)	0.08(6)	0.06(5)	0.06(5)	0.06(16)	0.44	0.11
기타	0.06(8)	0	0.06(5)	0.02(2)	0.03(7)	0.41	0.10
위장							
구강/혀	0.02(3)	0.03(2)	0.05(4)	0.02(2)	0.03(8)	0.99	0.69
식도	0.06(8)	0.08(6)	0.03(3)	0.08(7)	0.06(16)	0.80	1.00
위	0.08(10)	0.04(3)	0.02(2)	0.06(5)	0.04(10)	0.54	0.11
결장직장	0.16(20)	0.25(20)	0.19(16)	0.21(18)	0.21(54)	0.66	0.26
담관	0.01(1)	0.03(2)	0.03(3)	0	0.02(5)	NA	NA
충수	0.01(1)	0	0	0.01(1)	0.00(1)	NA	NA
췌장	0.06(8)	0.04(3)	0.06(5)	0.06(5)	0.05(13)	0.95	0.64
조혈계							
림프종	0.06(7)	0.04(3)	0.05(4)	0.07(6)	0.05(13)	0.57	0.87
백혈병	0.01(1)	0.01(1)	0.02(2)	0.01(1)	0.02(4)	NA	NA
다발성 골수종	0.02(2)	0	0	0.02(2)	0.01(2)	NA	NA
내분비계							
갑상선	0.03(4)	0.01(1)	0.02(2)	0.01(1)	0.02(4)	NA	NA
부신	0.02(2)	0	0.01(1)	0.01(1)	0.01(2)	NA	NA
비뇨생식계							
방광	0.06(8)	0.10(8)	0.08(7)	0.13(11)	0.10(26)	0.21	0.23
전립선	0.15(19)	0.19(15)	0.16(14)	0.17(15)	0.17(44)	0.85	0.60
고환	0	0	0.01(1)	0	0.00(1)	NA	NA
난소	0	0	0.01(1)	0	0.00(1)	NA	NA
자궁내막/자궁	0.01(1)	0.03(2)	0	0.03(3)	0.02(5)	NA	NA
자궁경부	0.01(1)	0	0.01(1)	0	0.00(1)	NA	NA
유방	0.06(8)	0.09(7)	0.05(4)	0.06(5)	0.06(16)	0.63	0.99
신장	0.06(8)	0.13(10)	0.07(6)	0.07(6)	0.09(22)	0.77	0.44
간	0.07(9)	0.04(3)	0.06(5)	0.03(3)	0.04(11)	0.38	0.26
중추신경계	0.01(1)	0.04(3)	0.05(4)	0.03(3)	0.04(10)	0.33	0.09
육종 / 골	0.03(4)	0.01(1)	0	0.01(1)	0.01(2)	NA	NA
기타	0.09(11)	0.08(6)	0.06(5)	0.02(2)	0.05(13)	0.047	0.19

[0606]

NA - 사건 수가 10 미만이면 유의성에 대한 시험이 수행되지 않음.

[0608]

[표 S4]

[0609]

판정암(adjudicated cancer) 이외의, CANTOS에서 보고된 모든 암에 기초한 발생률(100 인년 당) 및 위험비의 민감성 분석.

임상 결과	위약 (N=3344)	카나키누맙 용량 (SC q 3 개월)				용량에 걸친 경향에 대한 P-값
		50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	모든 용량 (N=6717)	
임의의 보고된 암 (전체)						
발생률, (N)	1.93(237)	1.88(146)	1.76(148)	1.78 (149)	1.80(443)	0.38
위험비	1.00	0.98	0.91	0.92	0.93	
95% CI	(참조)	0.79-1.20	0.74-1.11	0.75-1.13	0.80-1.09	
P	(참조)	0.82	0.35	0.43	0.39	
임의의 보고된 암 (치사)						
발생률, (N)	0.64(81)	0.55(44)	0.50(44)	0.31 (27)	0.45(115)	0.0007
위험비	1.00	0.86	0.78	0.49	0.71	
95% CI	(참조)	0.59-1.24	0.54-1.13	0.31-0.75	0.53-0.94	
P	(참조)	0.42	0.19	0.0009	0.016	
보고된 폐암 (전체)						
발생률, (N)	0.50(62)	0.35 (28)	0.31(27)	0.20 (17)	0.29(72)	0.0003
위험비	1.00	0.73	0.62	0.39	0.58	
95% CI	(참조)	0.47-1.15	0.40-0.98	0.23-0.67	0.41-0.81	
P	(참조)	0.17	0.040	0.0004	0.0013	
보고된 폐암 (치사)						
발생률, (N)	0.30(38)	0.20(16)	0.19(17)	0.07(6)	0.15(39)	0.0002
위험비	1.00	0.67	0.64	0.23	0.51	
95% CI	(참조)	0.37-1.20	0.36-1.14	0.10-0.54	0.33-0.80	
P	(참조)	0.18	0.13	0.0002	0.0026	
보고된 비-폐암 (전체)						
발생률, (N)	1.54(189)	1.62(126)	1.53(129)	1.66(139)	1.60(394)	0.60
위험비	1.00	1.06	0.99	1.08	1.04	
95% CI	(참조)	0.85-1.33	0.79-1.24	0.87-1.34	0.88-1.24	
P	(참조)	0.62	0.93	0.50	0.65	
보고된 비-폐암 (치사)						
발생률, (N)	0.41(52)	0.40(32)	0.37(32)	0.27(23)	0.34 (87)	0.07
위험비	1.00	0.97	0.89	0.64	0.83	
95% CI	(참조)	0.63-1.51	0.57-1.38	0.39-1.05	0.59-1.17	
P	(참조)	0.91	0.59	0.08	0.29	

[0610]

[0611]

참조문헌

1. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860-7.
2. Apte RN, Dotan S, Elkabets M, White MR, Reich E, Carmi Y, Song X, Dvozkin T, Krelin Y, Voronov E. The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25:387-408.
3. Porta C, Larghi P, Rimoldi M, Totaro MG, Allavena P, Mantovani A, Sica A. Cellular and molecular pathways linking inflammation and cancer. *Immunobiology* 2009; 214:761-77.
4. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol* 2012; 22:33-40.
5. O'Callaghan DS, O'Donnell D, O'Connell F, O'Byrne KJ. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:204-36.
6. Lee JM, Yanagawa J, Peebles KA, Sharma S, Mao JT, Dubinett SM. Inflammation in lung carcinogenesis: new targets for lung cancer chemoprevention and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66:208-17.
7. Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschoopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008; 320:674-7.
8. Gasse P, Mary C, Guenon I, Noulin N, Charron S, Schnyder-Candrian S, Schnyder B, Akira S, Quesniaux VF, Lagente V, Ryffel B, Couillin I. IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest* 2007; 117:3786-99.
9. Voronov E, Shouval DS, Krelin Y, Cagnano E, Benharoch D, Iwakura Y, Dinarello CA, Apte RN. IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:2645-50.
10. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:633-52.
11. Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29:317-29.
12. Apte RN, Voronov E. Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunol Rev* 2008; 222:222-41.
13. Lewis AM, Varghese S, Xu H, Alexander HR. Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment. *J Transl Med* 2006; 4:48.
14. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162:597-605.
15. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, Thuren T. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive

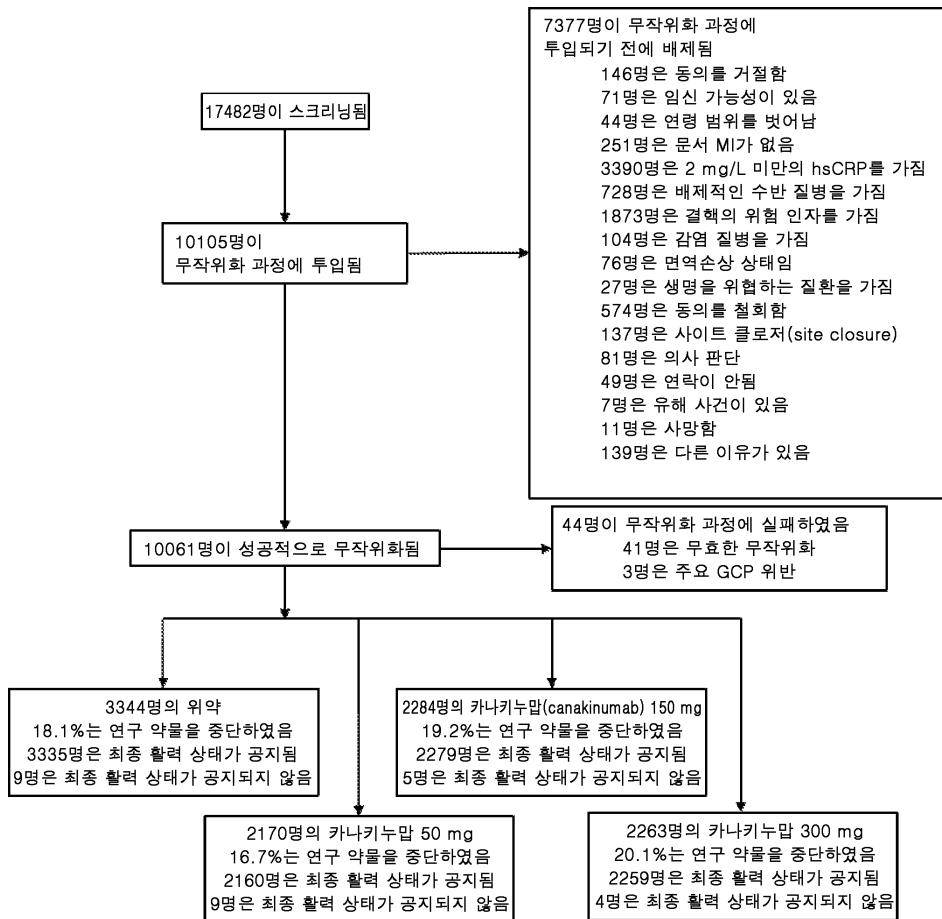
[0612]

- protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. Circulation 2012; 126:2739-48.
16. Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. J Clin Oncol 2006; 24:5216-22.
 17. Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. J Clin Oncol 2009; 27:2217-24.
 18. Chaturvedi AK, Caporaso NE, Katki HA, Wong HL, Chatterjee N, Pine SR, Chanock SJ, Goedert JJ, Engels EA. C-reactive protein and risk of lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28:2719-26.
 19. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. Circulation. 2012;126:2739-48.
 20. Ridker et al, CANTOS CVD manuscript
 21. Carmi Y, Rinott G, Dotan S, Elkabets M, Rider P, Voronov E, Apte RN. Microenvironmental-derived IL-1 and IL-17 interact in the control of lung metastasis. J Immunol 2011;186:3462-3471.
 22. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001; 357:539-45.
 23. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, Jankowski J, La Vecchia C, Meyskens F, Senn HJ, Thun M. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. Lancet Oncol 2009; 10:501-7.
 24. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011; 377:31-41.
 25. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Witzig TE, Kumar S, Hayman SR, Russell SJ, Buadi FK, Geyer SM, Campbell ME, Kyle RA, Rajkumar SV, Greipp PR, Kline MP, Xiong Y, Moon-Tasson LL, Donovan KA. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 β -induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. Mayo Clin Proc 2009; 84:114-22.
 26. Hong DS, Hui D, Bruera E, Janku F, Naing A, Falchook GS, Piha-Paul S, Wheler JJ, Fu S, Tsimberidou AM, Stecher M, Mohanty P, Simard J, Kurzrock R. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin-1alpha in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. Lancet Oncol 2014; 15:656-66.

[0613]

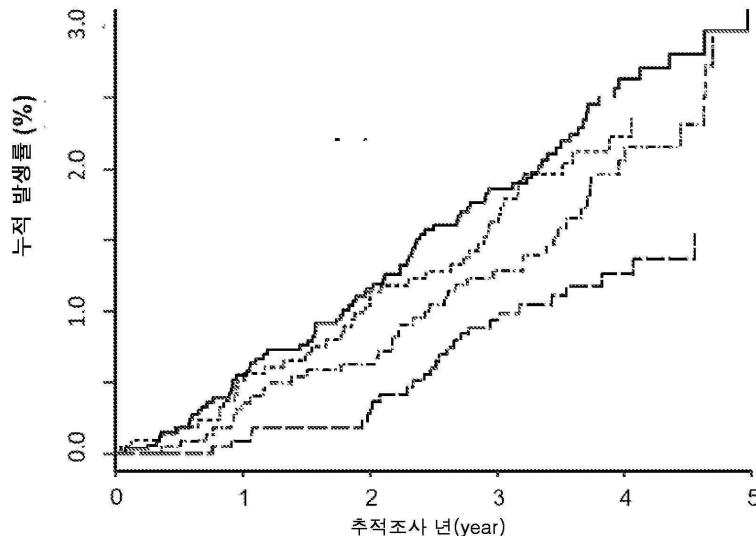
도면

도면1



도면2

모든 치사 암

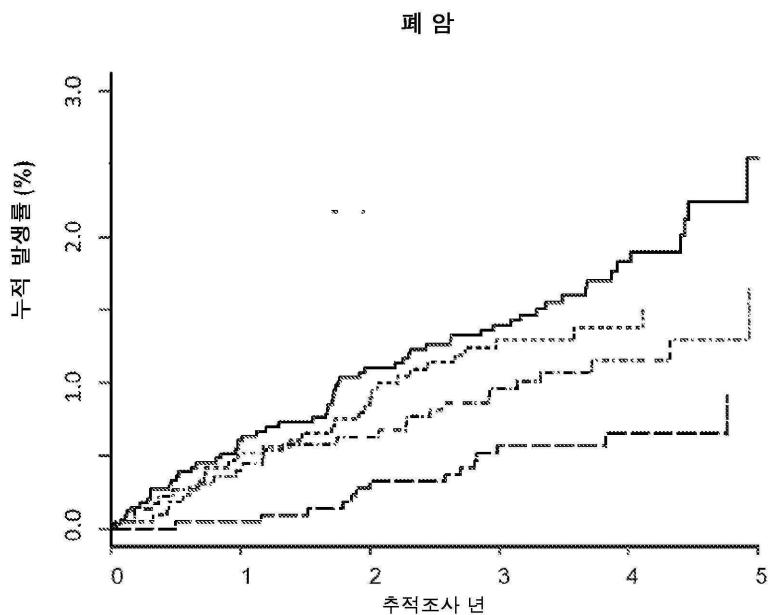


	위약	3255	3162	2868	1423	257
카나키누맙 50 mg	2170	2117	2054	1845	838	57
카나키누맙 150 mg	2284	2221	2163	1972	998	243
카나키누맙 300 mg	2263	2204	2139	1949	1013	227

	HR (95% CI)	P
위약	1.0 (기준)	(기준)
카나키누맙 50 mg	0.86 (0.59-1.24)	0.42
카나키누맙 150 mg	0.78 (0.54-1.13)	0.19
카나키누맙 300 mg	0.49 (0.31-0.75)	0.0009

그룹에 걸친 P-경향 = 0.0007

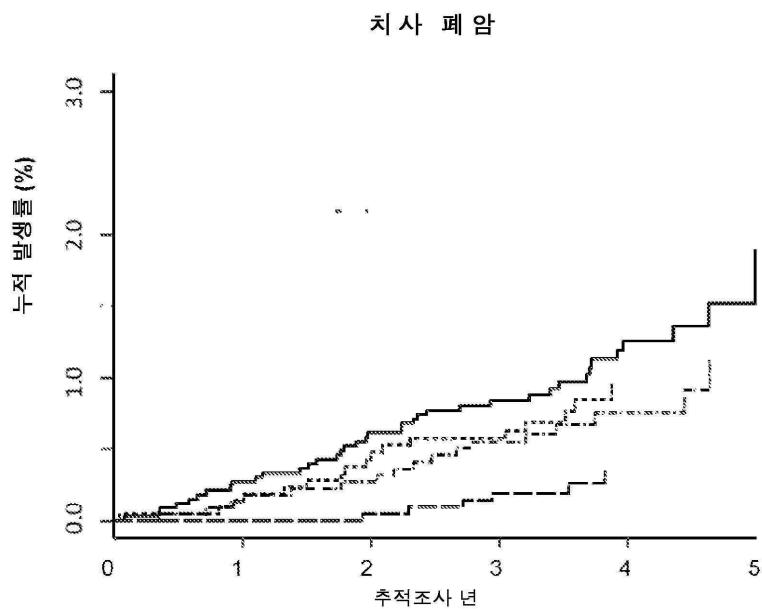
도면3



위약	3344	3241	3142	2835	1401	251
카나키누맙 50 mg	2170	2110	2047	1825	827	53
카나키누맙 150 mg	2284	2207	2148	1950	982	233
카나키누맙 300 mg	2263	2201	2128	1928	1002	222

	<u>HR</u>	<u>(95% CI)</u>	<u>P</u>
위약	1.0	(기준)	(기준)
카나키누맙 50 mg	0.74	(0.47-1.17)	0.20
카나키누맙 150 mg	0.61	(0.39-0.97)	0.034
카나키누맙 300 mg	0.33	(0.18-0.59)	<0.0001
그룹에 걸친 P-경향 = <0.0001			

도면4

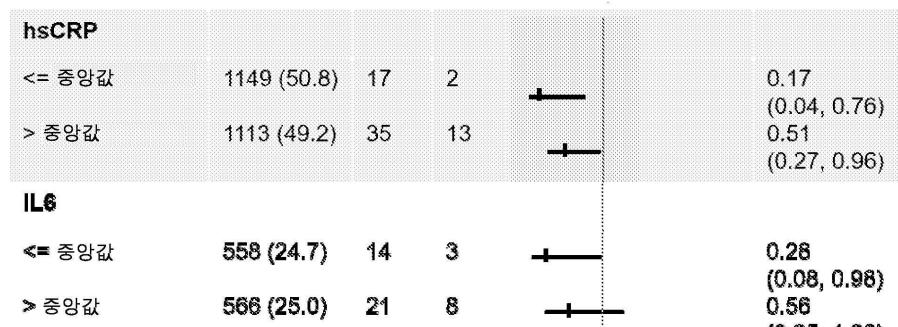


위약	3344	3255	3162	2868	1423	257
카나키누맙 50 mg	2170	2117	2054	1845	838	57
카나키누맙 150 mg	2284	2221	2163	1972	998	243
카나키누맙 300 mg	2263	2204	2139	1949	1013	227

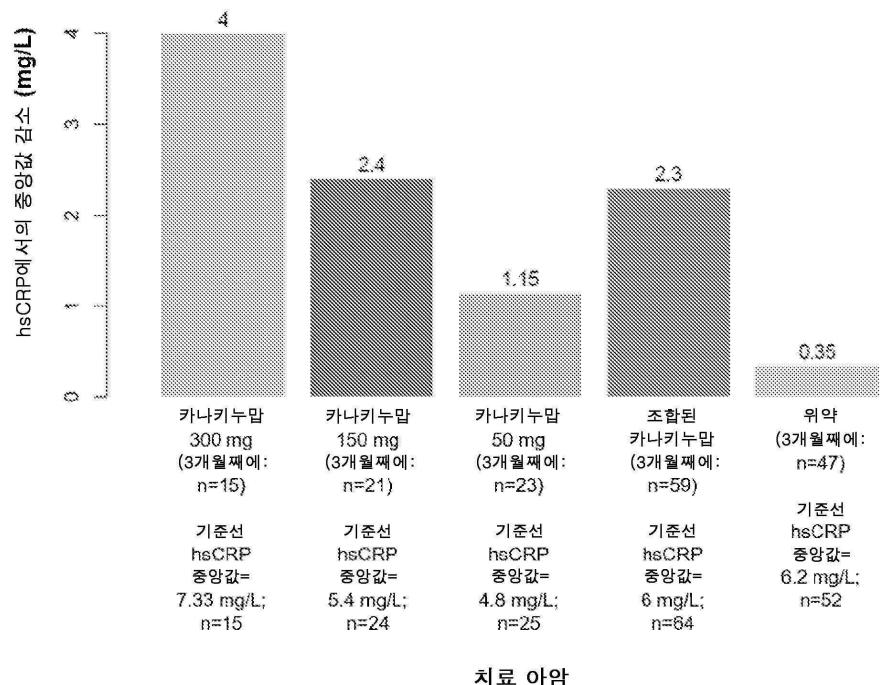
	HR (95% CI)	P
위약	1.0 (기준)	(기준)
카나키누맙 50 mg	0.67 (0.37-1.20)	0.18
카나키누맙 150 mg	0.64 (0.36-1.14)	0.13
카나키누맙 300 mg	0.23 (0.10-0.54)	0.0002
그룹에 걸친 P-경향 = 0.0002		

도면5

학위 그룹	환자	시간	(n)	카나키누맙 우위(favour) 300mg	위약 우위	HR (95% CI)
N (%)	Pbo.	카나키누맙 300 mg				



도면6



도면7aa

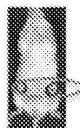
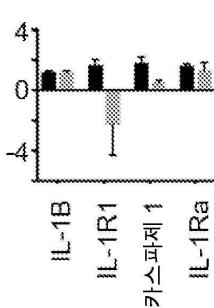
i) 생체내에서 성장한 종양 세포

시험관내에서 성장한 종양 세포



대

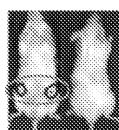
유선 지방체에서 성장한 종양 세포

시험관내에서와 비교된
생체내에서의 베수 변화

도면7ab

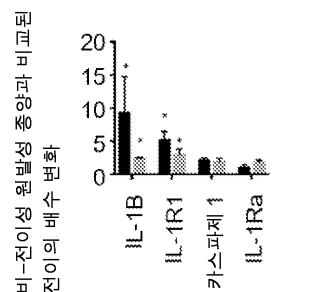
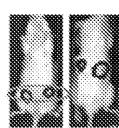
ii) 전이의 개시

비-전이성 원발성 종양



대

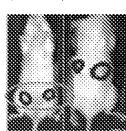
뼈-전이성 원발성 종양



도면7ac

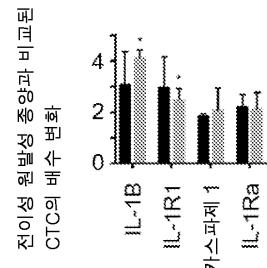
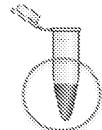
iii) 순환 내로의 종양 세포 산재(dissemination)

뼈-전이성 원발성 종양



대

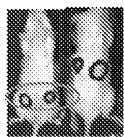
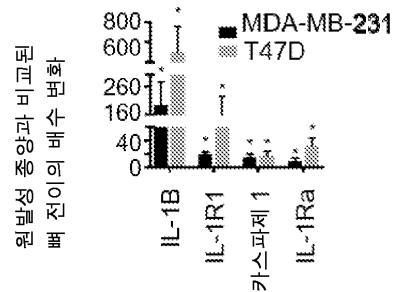
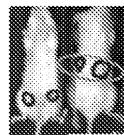
순환성 종양 세포



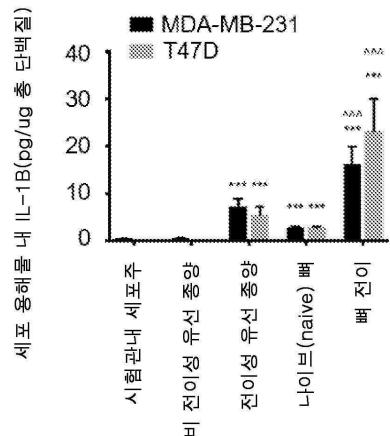
도면7ad

iv) 뼈 전이

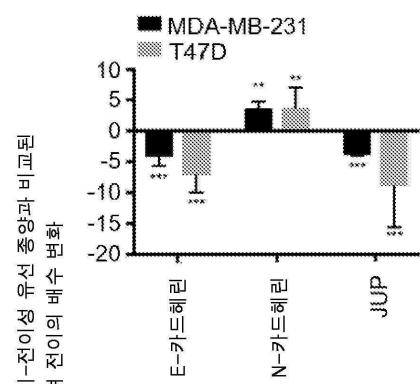
뼈-전이성 원발성 종양

대
뼈 전이

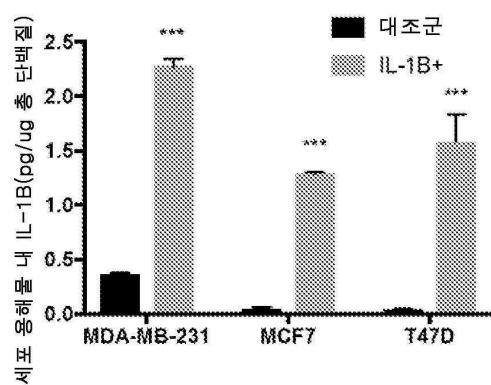
도면7b



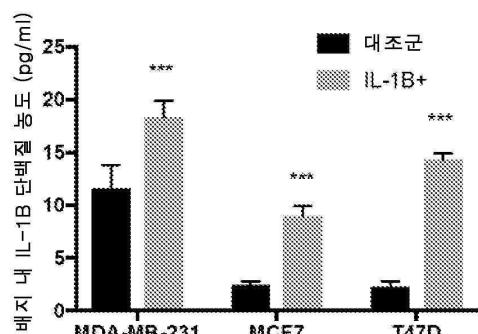
도면7c



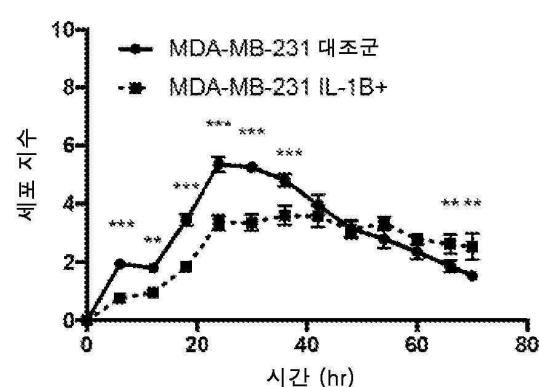
도면8a



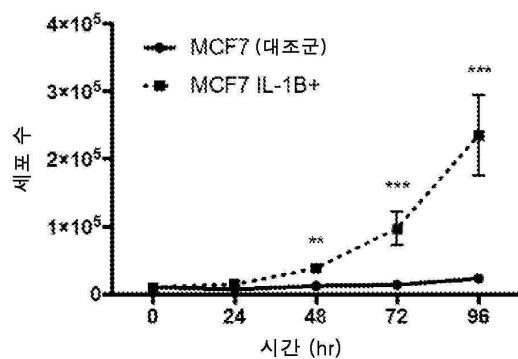
도면8b



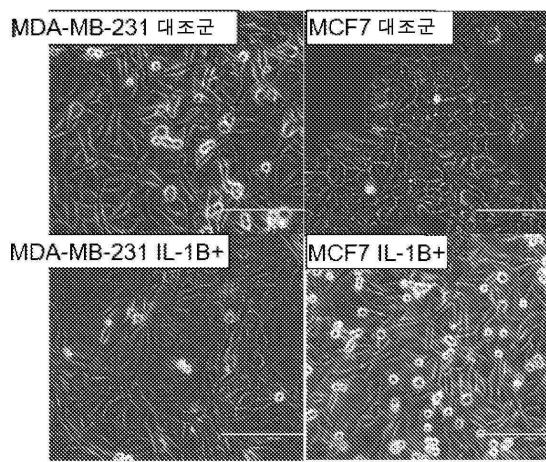
도면8c



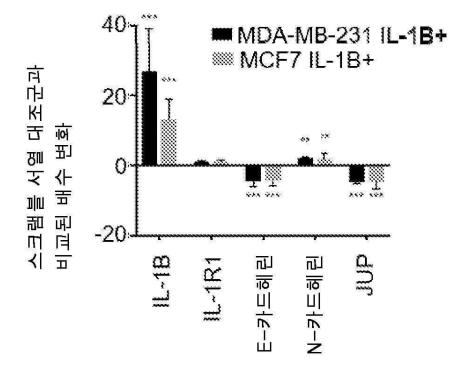
도면8d



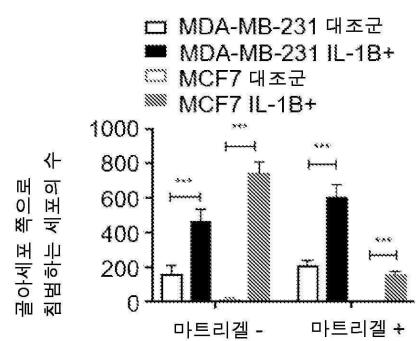
도면9a



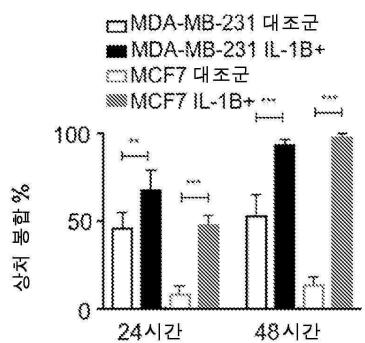
도면9b



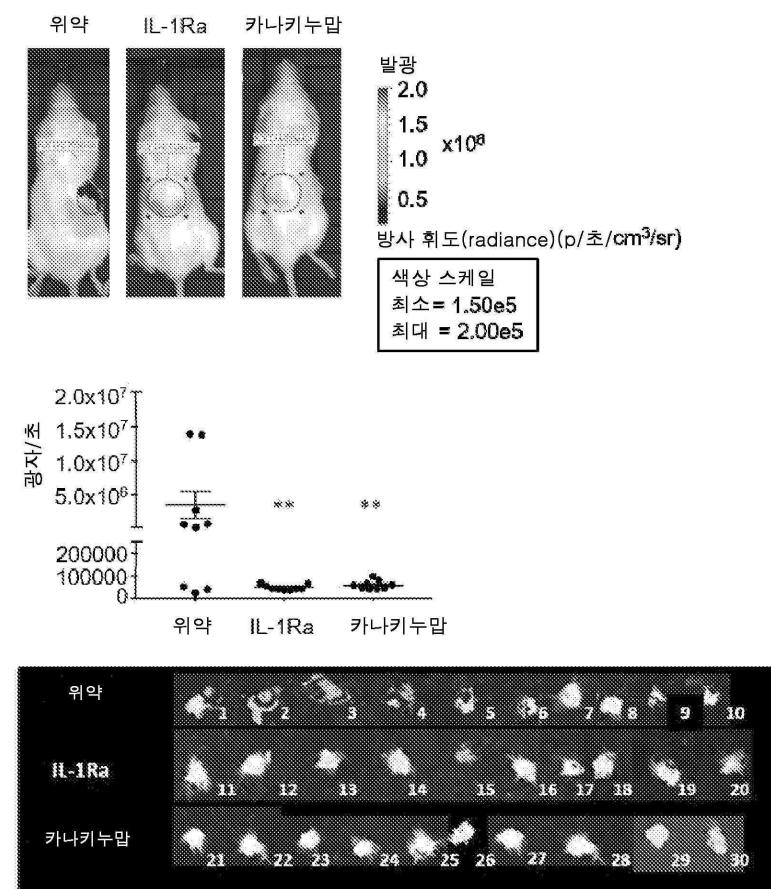
도면9c



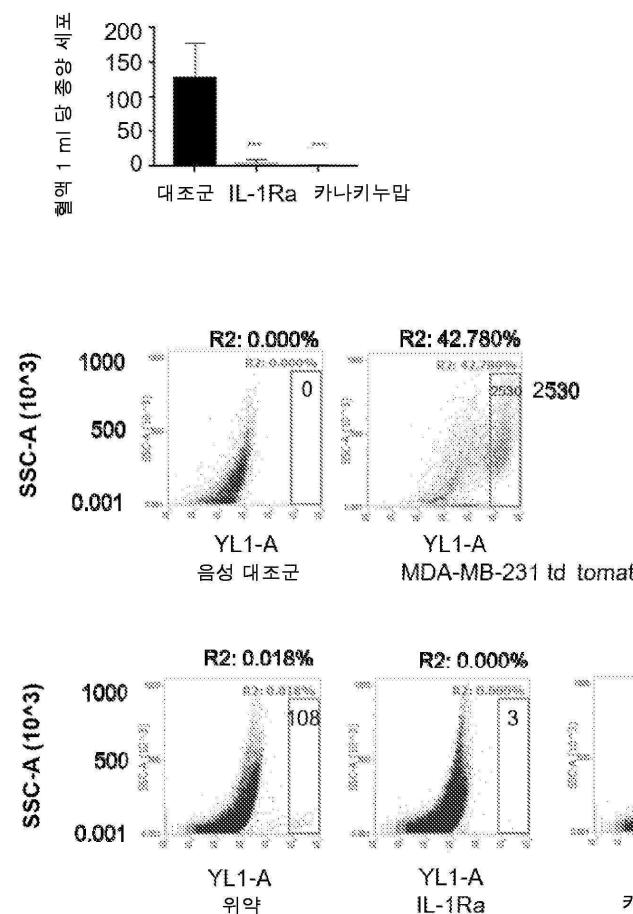
도면9d



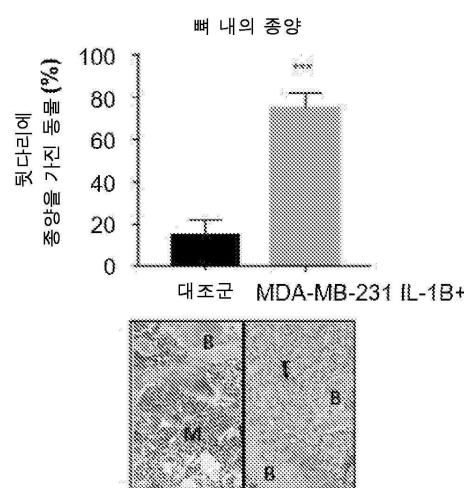
도면10a



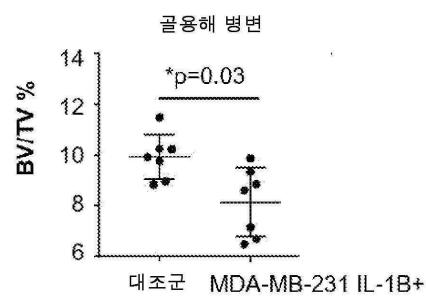
도면10b



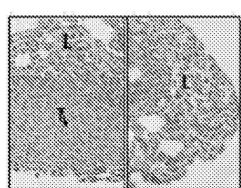
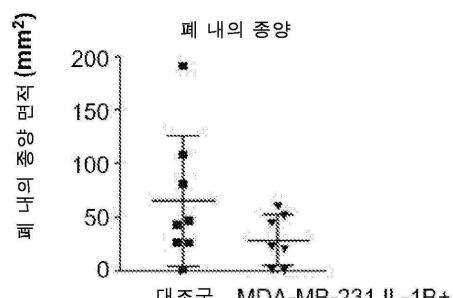
도면11a



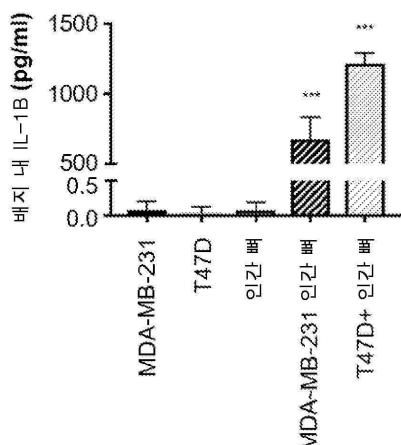
도면11b



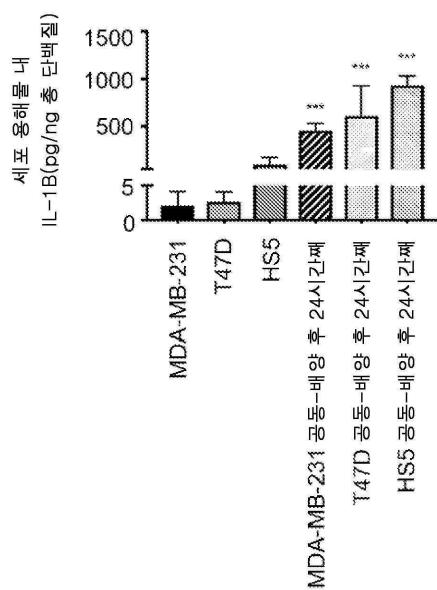
도면11c



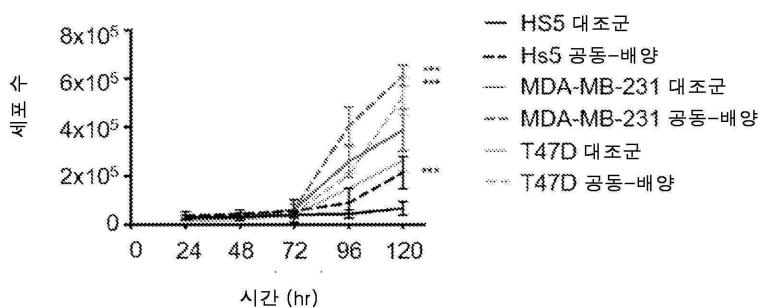
도면12a



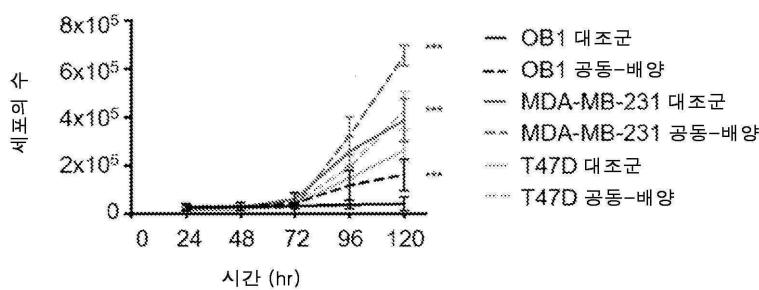
도면12b



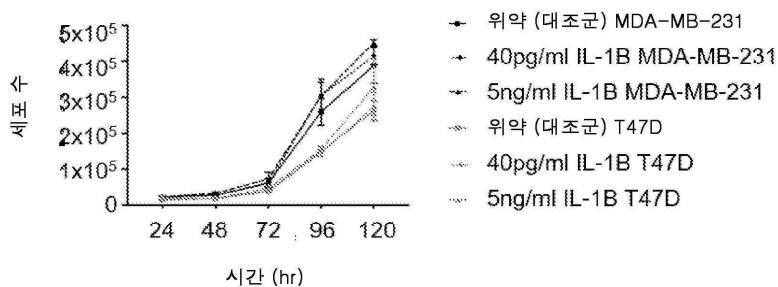
도면12c



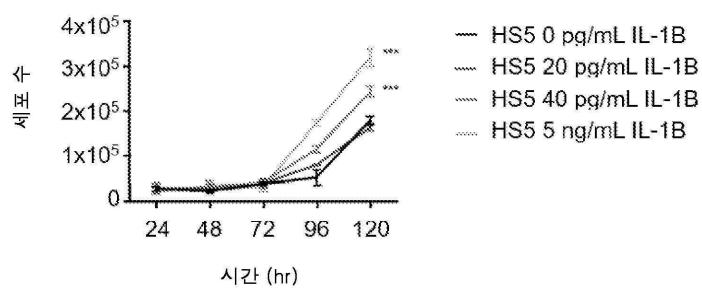
도면12d



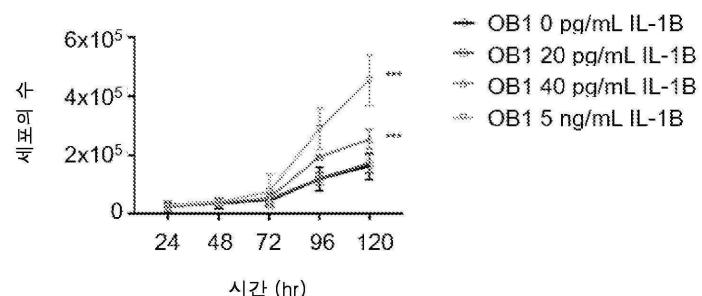
도면13a



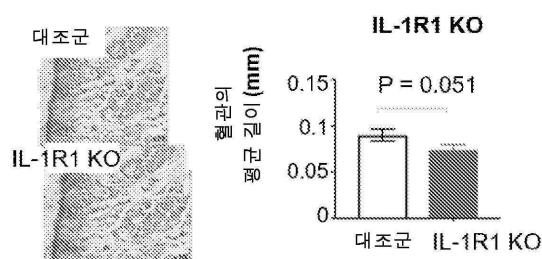
도면13b



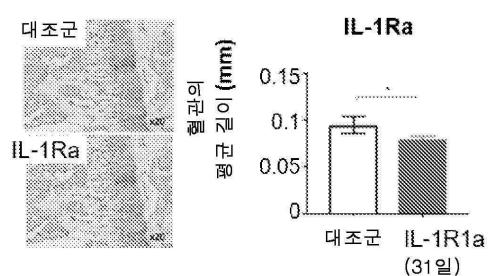
도면13c



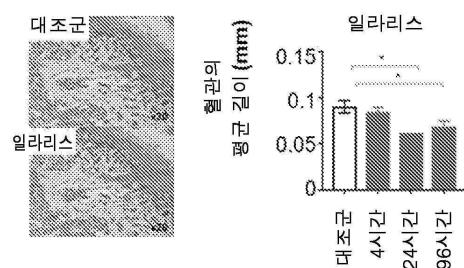
도면13d



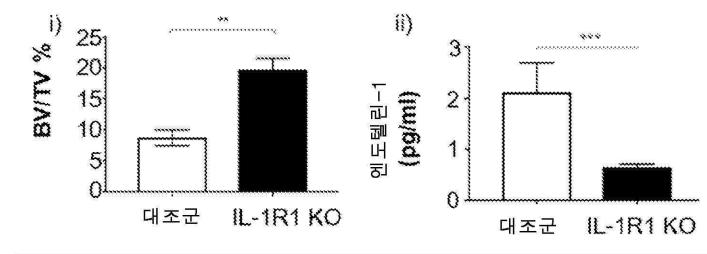
도면13e



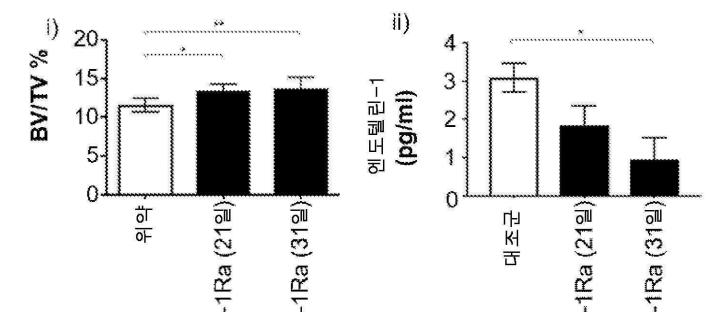
도면13f



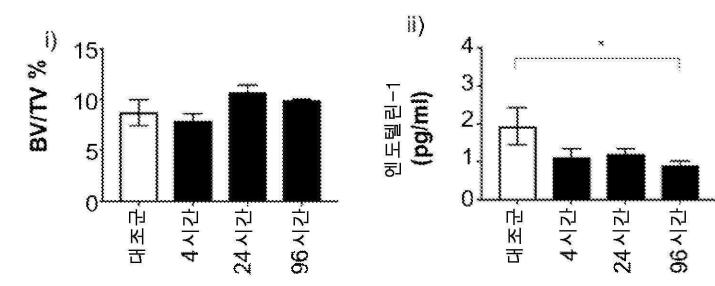
도면14a

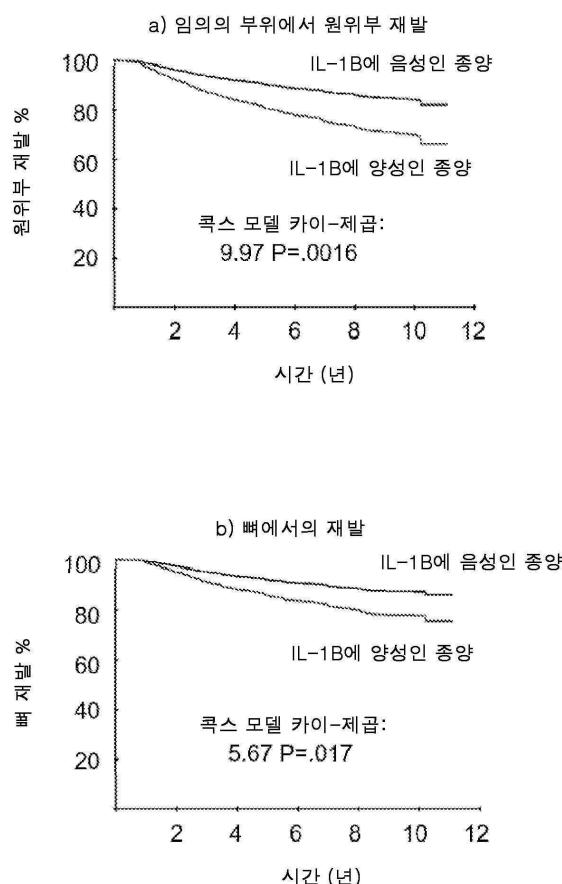
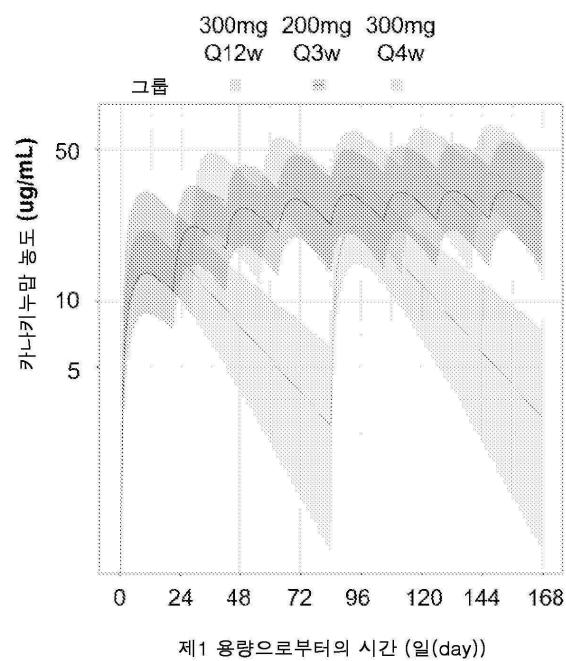


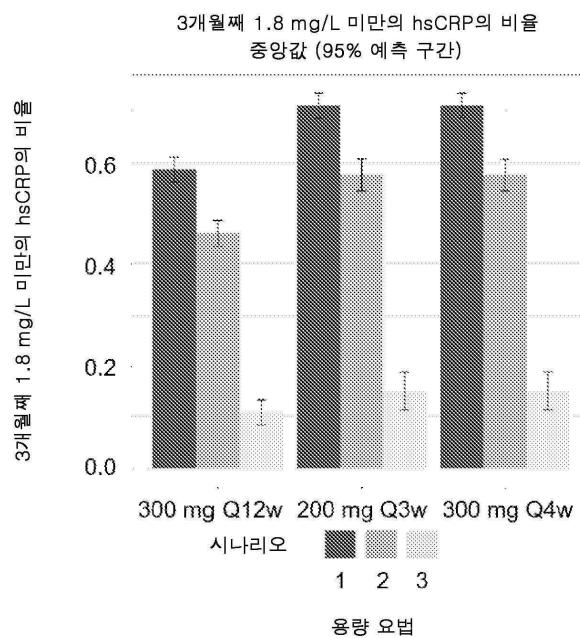
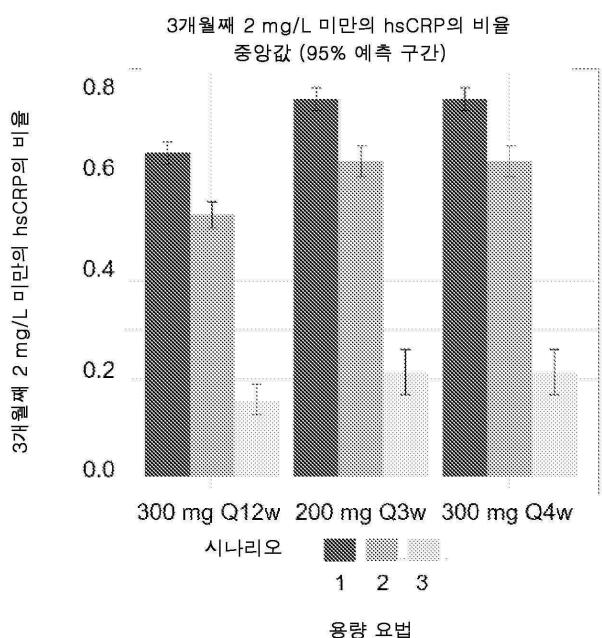
도면14b



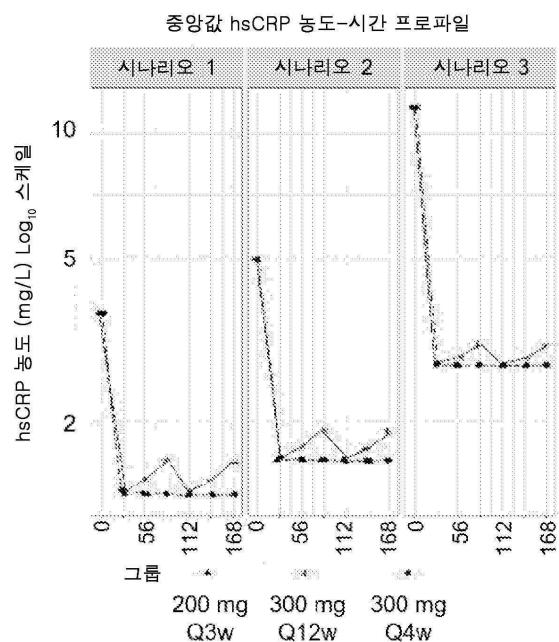
도면14c



도면15**도면16a**

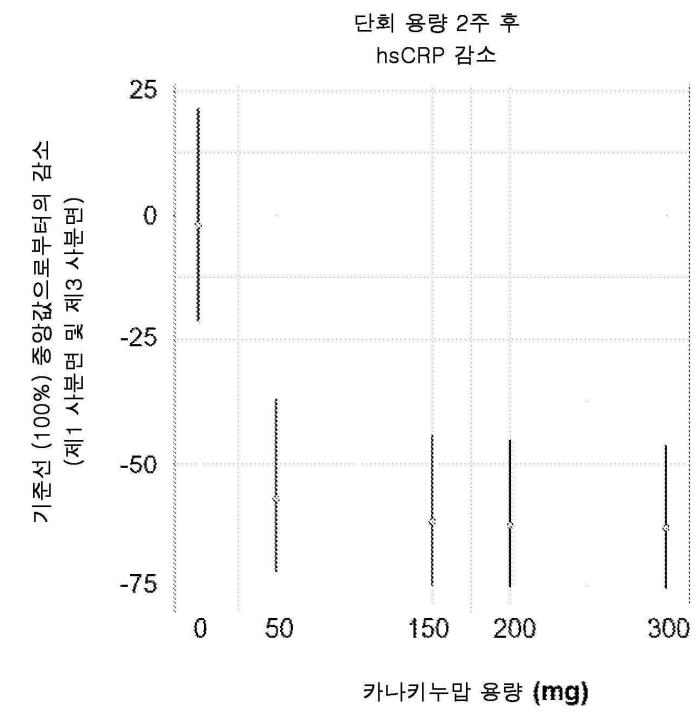
도면16b**도면16c**

도면16d

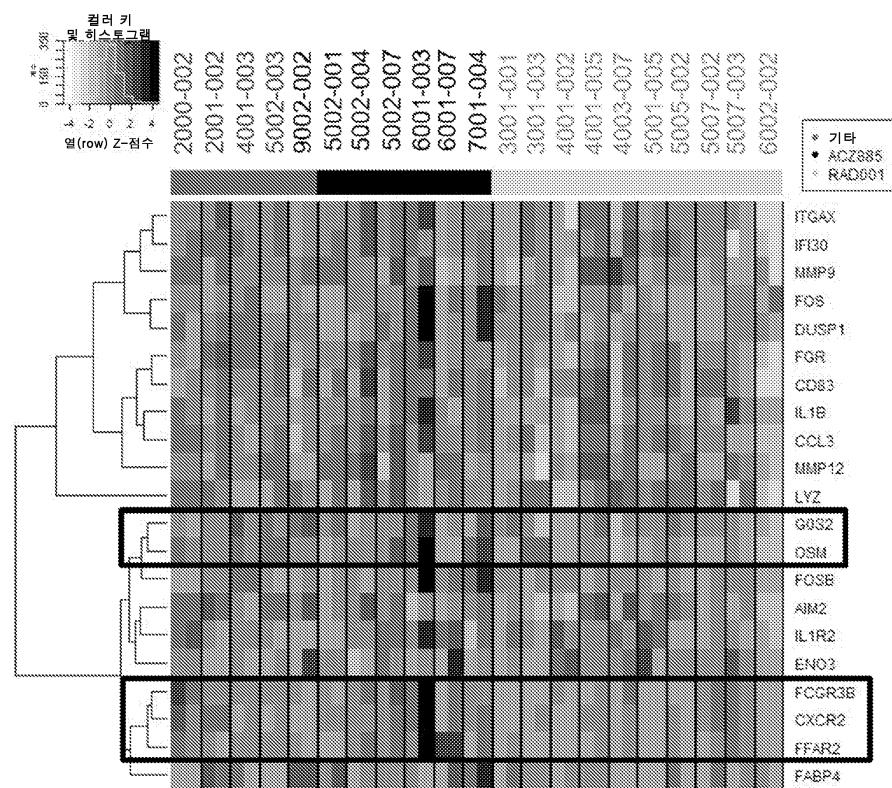


제1 용량으로부터의 시간 (일)

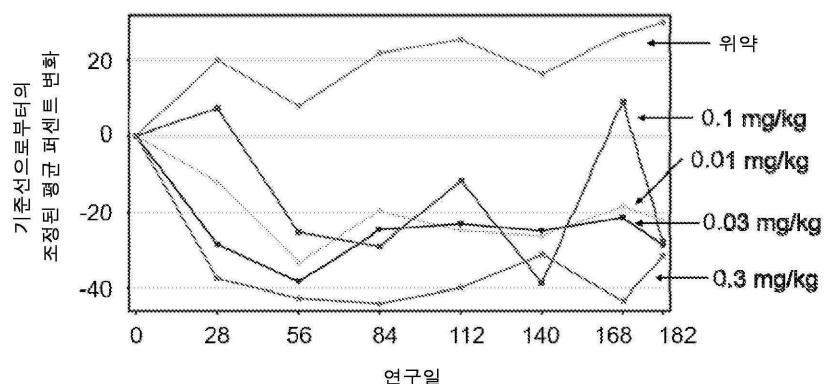
도면16e



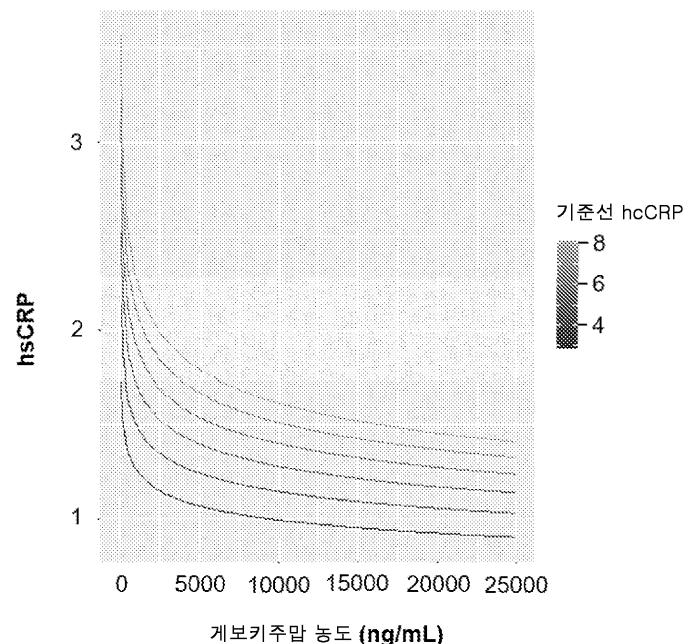
도면17



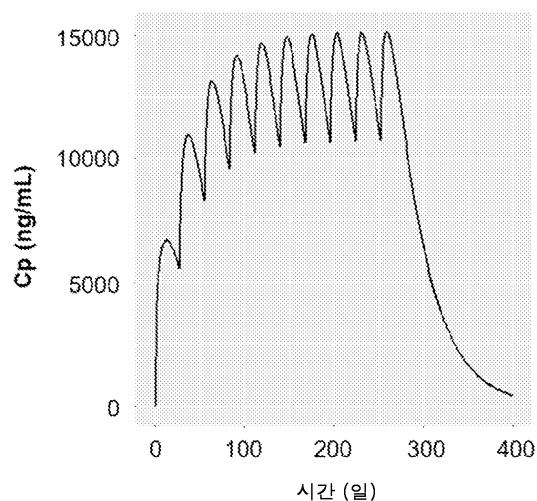
도면18a



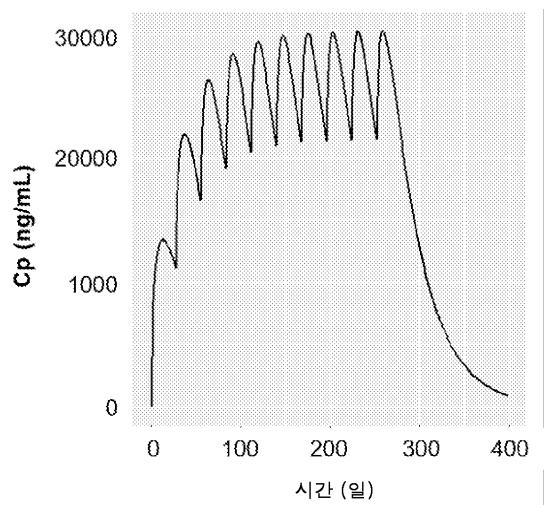
도면18b



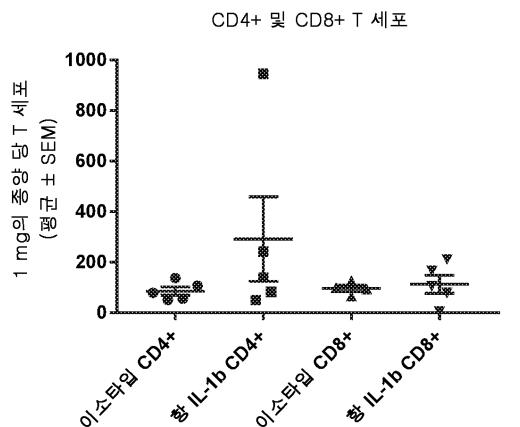
도면18c



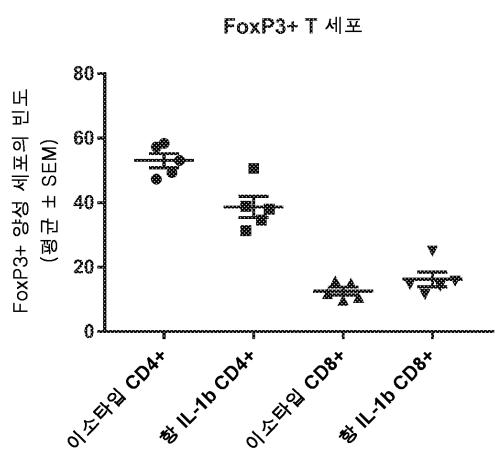
도면18d



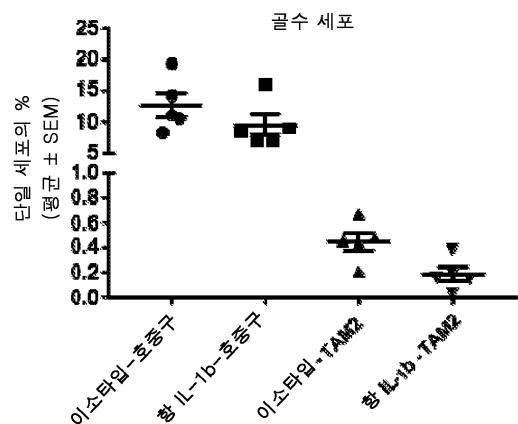
도면19a



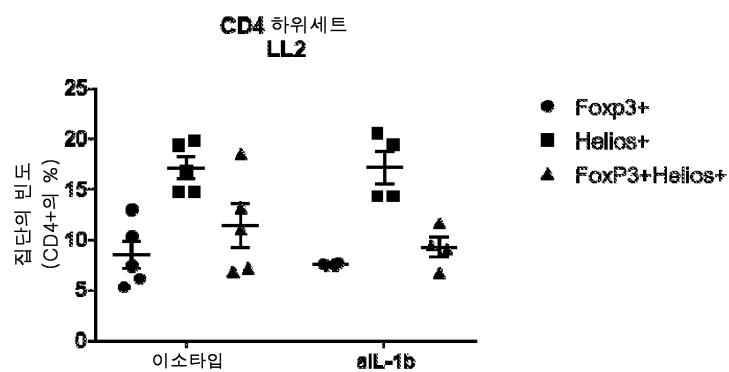
도면19b



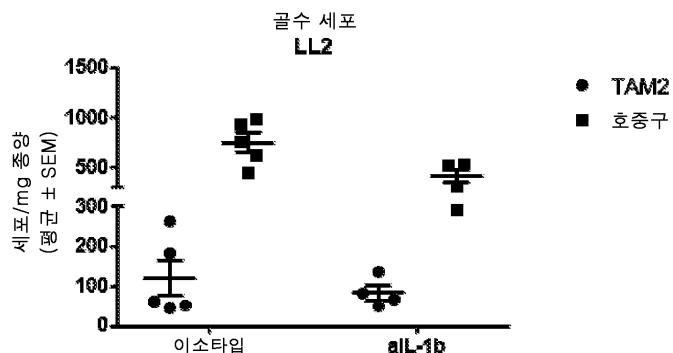
도면19c



도면19d



도면19e



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> USE OF IL-1-BETA BINDING ANTIBODIES

<130> PAT057789-WO-PCT

<140> PCT/IB2018/053096

<141> 2018-05-03

<150> 62/649,631
<151> 2018-03-29
<150> 62/596,054
<151> 2017-12-07
<150> 62/550,325
<151> 2017-08-25
<150> 62/550,307
<151> 2017-08-25
<150> 62/529,515
<151> 2017-07-07
<150> 62/523,458
<151> 2017-06-22
<160> 1010
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<400> 1
000
<210> 2
<400> 2
000
<
210> 3
<400> 3
000
<210> 4
<400> 4
000
<210> 5
<400> 5
000
<210> 6
<400> 6
000
<210> 7
<400> 7
000

<210> 8

<400> 8

000

<210> 9

<400> 9

000

<210> 10

<400> 10

000

<210> 11

<400> 11

000

<210> 12

<400> 12

000

<210> 13

<400> 13

000

<210> 14

<400> 14

000

<210> 15

<400> 15

000

<210> 16

<400> 16

000

<210> 17

<400> 17

000

<210> 18

<400> 18

000

<210> 19

<400> 19

000

<210> 20

<400> 20

000

<210> 21

<400> 21

000

<210> 22

<400> 22

000

<210> 23

<400> 23

000

<210> 24

<400> 24

000

<210> 25

<400> 25

000

<210> 26

<400> 26

000

<210> 27

<400> 27

000

<210> 28

<400> 28

000

<210> 29

<400> 29

000

<210> 30

<400> 30

000

<210> 31

<400> 31

000

<210> 32

<400> 32

000

<210> 33

<400> 33

000

<210> 34

<400> 34

000

<210> 35

<400> 35

000

<210> 36

<400> 36

000

<210> 37

<400> 37

000

<210> 38

<400> 38

000

<210> 39

<400> 39

000

<210> 40

<400> 40

000

<210> 41

<400> 41

000

<210> 42

<400> 42

000

<210> 43

<400> 43

000

<210> 44

<400> 44

000

<210> 45

<400> 45

000

<210> 46

<400> 46

000

<210> 47

<400> 47

000

<210> 48

<400> 48

000

<210> 49

<400> 49

000

<210> 50

<400> 50

000

<210> 51

<400> 51

000

<210> 52

<400> 52

000

<210> 53

<400> 53

000

<210> 54

<400> 54

000

<210> 55

<400> 55

000

<210> 56

<400> 56

000

<210> 57

<400> 57

000

<210> 58

<400> 58

000

<210> 59

<400> 59

000

<210> 60

<400> 60

000

<210> 61

<400> 61

000

<210> 62

<400> 62

000

<210> 63

<400> 63

000

<210> 64

<400> 64

000

<210> 65

<400> 65

000

<210> 66

<400> 66

000

<210> 67

<400> 67

000

<210> 68

<400> 68

000

<210> 69

<400> 69

000

<210> 70

<400> 70

000

<210> 71

<400> 71

000

<210> 72

<400> 72

000

<210> 73

<400> 73

000

<210> 74

<400> 74

000

<210> 75

<400> 75

000

<210> 76

<400> 76

000

<210

> 77

<400> 77

000

<210> 78

<400> 78

000

<210> 79

<400> 79

000

<210> 80

<400> 80

000

<210> 81

<400> 81

000

<210> 82

<400> 82

000

<210> 83

<400> 83

000

<210> 84

<400> 84

000

<210> 85

<400> 85

000

<210> 86

<400> 86

000

<210> 87

<400> 87

000

<210> 88

<400> 88

000

<210> 89

<400> 89

000

<210> 90

<400> 90

000

<210> 91

<400> 91

000

<210> 92

<400> 92

000

<210> 93

<400> 93

000

<210> 94

<400> 94

000

<210> 95

<400

> 95

000

<210> 96

<400> 96

000

<210> 97

<400> 97

000

<210> 98

<400> 98

000

<210> 99

<400> 99

000

<210> 100

<400> 100

000

<210> 101

<400> 101

000

<210> 102

<400> 102

000

<210> 103

<400> 103

000

<210> 104

<400> 104

000

<210> 105

<400> 105

000

<210> 106

<400> 106

000

<210> 107

<400> 107

000

<210> 108

<400> 108

000

<210> 109

<400> 109

000

<210> 110

<400> 110

000

<210> 111

<400> 111

000

<210> 112

<400> 112

000

<210> 113

<400> 113

000

<210> 114

<400> 114

000

<210> 115

<400> 115

000

<210> 116

<400> 116

000

<210> 117

<400> 117

000

<210> 118

<400> 118

000

<210> 119

<400> 119

000

<210> 120

<400> 120

000

<210> 121

<400> 121

000

<210> 122

<400> 122

000

<210> 123

<400> 123

000

<210> 124

<400> 124

000

<210> 125

<400> 125

000

<210> 126

<400> 126

000

<210> 127

<400> 127

000

<210> 128

<400> 128

000

<210> 129

<400> 129

000

<210

> 130

<400> 130

000

<210> 131

<400> 131

000

<210> 132

<400> 132

000

<210> 133

<400> 133

000

<210> 134

<400> 134

000

<210> 135

<400> 135

000

<210> 136

<400> 136

000

<210> 137

<400> 137

000

<210> 138

<400> 138

000

<210> 139

<400> 139

000

<210> 140

<400> 140

000

<210> 141

<400> 141

000

<210> 142

<400> 142

000

<210> 143

<400> 143

000

<210> 144

<400> 144

000

<210> 145

<400> 145

000

<210> 146

<400> 146

000

<210> 147

<400> 147

000

<210> 148

<400> 148

000

<210> 149

<400> 149

000

<210> 150

<400> 150

000

<210> 151

<400> 151

000

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<400> 153

000

<210> 154

<400> 154

000

<210> 155

<400> 155

000

<210> 156

<400> 156

000

<210> 157

<400> 157

000

<210> 158

<400> 158

000

<210> 159

<400> 159

000

<210> 160

<400> 160

000

<210> 161

<400> 161

000

<210> 162

<400> 162

000

<210> 163

<400> 163

000

<210> 164

<400

> 164

000

<210> 165

<400> 165

000

<210> 166

<400> 166

000

<210> 167

<400> 167

000

<210> 168

<400> 168

000

<210> 169

<400> 169

000

<210> 170

<400> 170

000

<210> 171

<400> 171

000

<210> 172

<400> 172

000

<210> 173

<400> 173

000

<210> 174

<400> 174

000

<210> 175

<400> 175

000

<210> 176

<400> 176

000

<210> 177

<400> 177

000

<210> 178

<400> 178

000

<210> 179

<400> 179

000

<210> 180

<400> 180

000

<210> 181

<400> 181

000

<210> 182

<400> 182

000

<210> 183

<400> 183

000

<210> 184

<400> 184

000

<210> 185

<400> 185

000

<210> 186

<400> 186

000

<210> 187

<400> 187

000

<210> 188

<400> 188

000

<210> 189

<400> 189

000

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<400> 191

000

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<400> 194

000

<210> 195

<400> 195

000

<210> 196

<400> 196

000

<210> 197

<400> 197

000

<210> 198

<400> 198

000

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<400> 200

000

<210> 201

<400> 201

000

<210> 202

<400> 202

000

<210> 203

<400> 203

000

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400> 207

000

<210> 208

<400> 208

000

<210> 209

<400> 209

000

<210> 210

<400> 210

000

<210> 211

<400> 211

000

<210> 212

<400> 212

000

<210> 213

<400> 213

000

<210> 214

<400> 214

000

<210> 215

<400> 215

000

<210>
> 216
<400> 216
000
<210> 217
<400> 217
000
<210> 218
<400> 218
000
<210> 219
<400> 219
000
<210> 220
<400> 220
000
<210> 221
<400> 221
000
<210> 222
<400> 222
000
<210> 223
<400> 223
000
<210> 224
<400> 224
000
<210> 225
<400> 225
000
<210> 226
<400> 226
000
<210> 227

<400> 227

000

<210> 228

<400> 228

000

<210> 229

<400> 229

000

<210> 230

<400> 230

000

<210> 231

<400> 231

000

<210> 232

<400> 232

000

<210> 233

<400> 233

000

<210> 234

<400> 234

000

<210> 235

<400> 235

000

<210> 236

<400> 236

000

<210> 237

<400> 237

000

<210> 238

<400> 238

000

<210> 239

<400> 239

000

<210> 240

<400> 240

000

<210> 241

<400> 241

000

<210> 242

<400> 242

000

<210> 243

<400> 243

000

<210> 244

<400> 244

000

<210> 245

<400> 245

000

<210> 246

<400> 246

000

<210> 247

<400> 247

000

<210> 248

<400> 248

000

<210> 249

<400> 249

000

<210> 250

<400

> 250

000

<210> 251

<400> 251

000

<210> 252

<400> 252

000

<210> 253

<400> 253

000

<210> 254

<400> 254

000

<210> 255

<400> 255

000

<210> 256

<400> 256

000

<210> 257

<400> 257

000

<210> 258

<400> 258

000

<210> 259

<400> 259

000

<210> 260

<400> 260

000

<210> 261

<400> 261

000

<210> 262

<400> 262

000

<210> 263

<400> 263

000

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400> 265

000

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269

<400> 269

000

<210> 270

<400> 270

000

<210> 271

<400> 271

000

<210> 272

<400> 272

000

<210> 273

<400> 273

000

<210> 274

<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284

000

<210> 285

<400> 285

000

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289

<400> 289

000

<210> 290

<400> 290

000

<210> 291

<400> 291

000

<210> 292

<400> 292

000

<210> 293

<400> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210> 295

<400> 295

000

<210> 296

<400> 296

000

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<400> 301

000

<210

> 302

<400> 302

000

<210> 303

<400> 303

000

<210> 304

<400> 304

000

<210> 305

<400> 305

000

<210> 306

<400> 306

000

<210> 307

<400> 307

000

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<400> 310

000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312

<400> 312

000

<210> 313

<400> 313

000

<210> 314

<400> 314

000

<210> 315

<400> 315

000

<210> 316

<400> 316

000

<210> 317

<400> 317

000

<210> 318

<400> 318

000

<210> 319

<400> 319

000

<210> 320

<400> 320

000

<210> 321

<400> 321

000

<210> 322

<400> 322

000

<210> 323

<400> 323

000

<210> 324

<400> 324

000

<210> 325

<400> 325

000

<210> 326

<400> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<400> 330

000

<210> 331

<400> 331

000

<210> 332

<400> 332

000

<210> 333

<400> 333

000

<210> 334

<400> 334

000

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<400

> 336

000

<210> 337

<400> 337

000

<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<400> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<400> 354

000

<210> 355

<400> 355

000

<210> 356

<400> 356

000

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358

<400> 358

000

<210> 359

<400> 359

000

<210> 360

<400> 360

000

<210> 361

<400> 361

000

<210> 362

<400> 362

000

<210> 363

<400> 363

000

<210> 364

<400> 364

000

<210> 365

<400> 365

000

<210> 366

<400> 366

000

<210> 367

<400> 367

000

<210> 368

<400> 368

000

<210> 369

<400> 369

000

<210> 370

<400> 370

000

<210> 371

<400> 371

000

<210> 372

<400> 372

000

<210> 373

<400> 373

000

<210> 374

<400> 374

000

<210> 375

<400> 375

000

<210> 376

<400> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400> 379

000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381

<400> 381

000

<210> 382

<400> 382

000

<210> 383

<400> 383

000

<210> 384

<400> 384

000

<210> 385

<400> 385

000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387

000

<210>
> 388
<400> 388
000
<210> 389
<400> 389
000
<210> 390
<400> 390
000
<210> 391
<400> 391
000
<210> 392
<400> 392
000
<210> 393
<400> 393
000
<210> 394
<400> 394
000
<210> 395
<400> 395
000
<210> 396
<400> 396
000
<210> 397
<400> 397
000
<210> 398
<400> 398
000
<210> 399

<400> 399

000

<210> 400

<400> 400

000

<210> 401

<400> 401

000

<210> 402

<400> 402

000

<210> 403

<400> 403

000

<210> 404

<400> 404

000

<210> 405

<400> 405

000

<210> 406

<400> 406

000

<210> 407

<400> 407

000

<210> 408

<400> 408

000

<210> 409

<400> 409

000

<210> 410

<400> 410

000

<210> 411

<400> 411

000

<210> 412

<400> 412

000

<210> 413

<400> 413

000

<210> 414

<400> 414

000

<210> 415

<400> 415

000

<210> 416

<400> 416

000

<210> 417

<400> 417

000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<400> 420

000

<210> 421

<400> 421

000

<210> 422

<400

> 422

000

<210> 423

<400> 423

000

<210> 424

<400> 424

000

<210> 425

<400> 425

000

<210> 426

<400> 426

000

<210> 427

<400> 427

000

<210> 428

<400> 428

000

<210> 429

<400> 429

000

<210> 430

<400> 430

000

<210> 431

<400> 431

000

<210> 432

<400> 432

000

<210> 433

<400> 433

000

<210> 434

<400> 434

000

<210> 435

<400> 435

000

<210> 436

<400> 436

000

<210> 437

<400> 437

000

<210> 438

<400> 438

000

<210> 439

<400> 439

000

<210> 440

<400> 440

000

<210> 441

<400> 441

000

<210> 442

<400> 442

000

<210> 443

<400> 443

000

<210> 444

<400> 444

000

<210> 445

<400> 445

000

<210> 446

<400> 446

000

<210> 447

<400> 447

000

<210> 448

<400> 448

000

<210> 449

<400> 449

000

<210> 450

<400> 450

000

<210> 451

<400> 451

000

<210> 452

<400> 452

000

<210> 453

<400> 453

000

<210> 454

<400> 454

000

<210> 455

<400> 455

000

<210> 456

<400> 456

000

<210> 457

<400> 457

000

<210> 458

<400> 458

000

<210> 459

<400> 459

000

<210> 460

<400> 460

000

<210> 461

<400> 461

000

<210> 462

<400> 462

000

<210> 463

<400> 463

000

<210> 464

<400> 464

000

<210> 465

<400> 465

000

<210> 466

<400> 466

000

<210> 467

<400> 467

000

<210> 468

<400> 468

000

<210> 469

<400> 469

000

<210> 470

<400> 470

000

<210> 471

<400> 471

000

<210> 472

<400> 472

000

<210> 473

<400> 473

000

<210

> 474

<400> 474

000

<210> 475

<400> 475

000

<210> 476

<400> 476

000

<210> 477

<400> 477

000

<210> 478

<400> 478

000

<210> 479

<400> 479

000

<210> 480

<400> 480

000

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<400> 484

000

<210> 485

<400> 485

000

<210> 486

<400> 486

000

<210> 487

<400> 487

000

<210> 488

<400> 488

000

<210> 489

<400> 489

000

<210> 490

<400> 490

000

<210> 491

<400> 491

000

<210> 492

<400> 492

000

<210> 493

<400> 493

000

<210> 494

<400> 494

000

<210> 495

<400> 495

000

<210> 496

<400> 496

000

<210> 497

<400> 497

000

<210> 498

<400> 498

000

<210> 499

<400> 499

000

<210> 500

<400> 500

000

<210> 501

<400> 501

000

<210> 502

<400> 502
000
<210> 503
<400> 503
000
<210> 504
<400> 504
000
<210> 505
<400> 505
000
<210> 506
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 506
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 507

<400> 507

000

<210> 508

<400> 508

000

<210> 509

<400> 509

000

<210> 510

<400> 510

000

<210> 511

<400> 511

000

<210> 512

<400> 512

000

<210> 513

<400> 513

000

<210> 514

<400> 514

000

<210> 515

<400> 515

000

<210> 516

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 516

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

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

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

Lys

<210> 517

<400> 517

000

<210> 518

<400> 518

000

<210> 519

<400> 519

000

<210> 520

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 520

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 521

<400> 521

000

<210> 522

<400> 522

000

<210> 523

<400> 523

000

<210> 524

<400> 524

000

<210> 525

<400> 525

000

<210> 526

<400> 526

000

<210> 527

<400> 527

000

<210> 528

<400> 528

000

<210> 529

<400> 529

000

<210> 530

<400> 530

000

<210> 531

<400> 531

000

<210> 532

<400> 532

000

<210> 533

<400> 533

000

<210> 534

<400> 534

000

<210> 535

<400> 535

000

<210> 536

<400> 536

000

<210> 537

<400> 537

000

<210> 538

<400> 538

000

<210> 539

<400> 539

000

<210> 540

<400> 540

000

<210> 541

<400

> 541

000

<210> 542

<400> 542

000

<210> 543

<400> 543

000

<210> 544

<400> 544

000

<210> 545

<400> 545

000

<210> 546

<400> 546

000

<210> 547

<400> 547

000

<210> 548

<400> 548

000

<210> 549

<400> 549

000

<210> 550

<400> 550

000

<210> 551

<400> 551

000

<210> 552

<400> 552

000

<210> 553

<400> 553

000

<210> 554

<400> 554

000

<210> 555

<400> 555

000

<210> 556

<400> 556

000

<210> 557

<400> 557

000

<210> 558

<400> 558

000

<210> 559

<400> 559

000

<210> 560

<400> 560

000

<210> 561

<400> 561

000

<210> 562

<400> 562

000

<210> 563

<400> 563

000

<210> 564

<400> 564

000

<210> 565

<400> 565

000

<210> 566

<400> 566

000

<210> 567

<400> 567

000

<210> 568

<400> 568

000

<210> 569

<400> 569

000

<210> 570

<400> 570

000

<210> 571

<400> 571

000

<210> 572

<400> 572

000

<210> 573

<400> 573

000

<210> 574

<400> 574

000

<210> 575

<400> 575

000

<210> 576

<400> 576

000

<210> 577

<400> 577

000

<210> 578

<400> 578

000

<210> 579

<400> 579

000

<210> 580

<400> 580

000

<210> 581

<400> 581

000

<210> 582

<400> 582

000

<210> 583

<400> 583

000

<210> 584

<400> 584

000

<210> 585

<400> 585

000

<210> 586

<400> 586

000

<210> 587

<400> 587

000

<210> 588

<400> 588

000

<210> 589

<400> 589

000

<210> 590

<400> 590

000

<210> 591

<400> 591

000

<210> 592

<400> 592

000

<210

> 593

<400> 593

000

<210> 594

<400> 594

000

<210> 595

<400> 595

000

<210> 596

<400> 596

000

<210> 597

<400> 597

000

<210> 598

<400> 598

000

<210> 599

<400> 599

000

<210> 600

<400> 600

000

<210> 601

<400> 601

000

<210> 602

<400> 602

000

<210> 603

<400> 603

000

<210> 604

<400> 604

000

<210> 605

<400> 605

000

<210> 606

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 606

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn 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 Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 607

<400> 607

000

<210> 608

<400

> 608

000

<210> 609

<400> 609

000

<210> 610

<400> 610
 000
 <210> 611
 <400> 611
 000
 <210> 612
 <400> 612
 000
 <210> 613
 <400> 613
 000
 <210> 614
 <400> 614
 000
 <210> 615
 <400> 615
 000
 <210> 616
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 616
 Ala Ile Gln Leu 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 Asp Val Gly Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 617

<400> 617

000

<210> 618

<400> 618

000

<210> 619

<400> 619

000

<210> 620

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 620

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
<210> 621
<400> 621
000
<210> 622
<400> 622
000
<210> 623
<400> 623
000
<210> 624
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 624
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe A1a Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 625

<400> 625

000

<210> 626

<400> 626

000

<210> 627

<400> 627

000

<210> 628

<400> 628

000

<210> 629

<400> 629

000

<210> 630

<400> 630

000

<210> 631

<400> 631

000

<210> 632

<400> 632

000

<210> 633

<400> 633

000

<210> 634

<400> 634

000

<210> 635

<400> 635

000

<210> 636

<400> 636

000

<210> 637

<400> 637

000

<210> 638

<400> 638

000

<210> 639

<400> 639

000

<210> 640

<400> 640

000

<210> 641

<400> 641

000

<210> 642

<400> 642

000

<210> 643

<400> 643

000

<210> 644

<400> 644

000

<210> 645

<400> 645

000

<210> 646

<400> 646

000

<210> 647

<400> 647

000

<210> 648

<400> 648

000

<210> 649

<400> 649

000

<210> 650

<400> 650

000

<210> 651

<400> 651

000

<210> 652

<400> 652

000

<210> 653

<400> 653

000

<210> 654

<400> 654

000

<210> 655

<400> 655

000

<210> 656

<400> 656

000

<210> 657

<400> 657

000

<210> 658

<400> 658

000

<210> 659

<400> 659

000

<210

> 660

<400> 660

000

<210> 661

<400> 661

000

<210> 662

<400> 662

000

<210> 663

<400> 663

000

<210> 664

<400> 664

000

<210> 665

<400> 665

000

<210> 666

<400> 666

000

<210> 667

<400> 667

000

<210> 668

<400> 668

000

<210> 669

<400> 669

000

<210> 670

<400> 670

000

<210> 671

<400> 671

000

<210> 672

<400> 672

000

<210> 673

<400> 673

000

<210> 674

<400> 674

000

<210> 675

<400> 675

000

<210> 676

<400> 676

000

<210> 677

<400> 677

000

<210> 678

<400> 678

000

<210> 679

<400> 679

000

<210> 680

<400> 680

000

<210> 681

<400> 681

000

<210> 682

<400> 682

000

<210> 683

<400> 683

000

<210> 684

<400> 684

000

<210> 685

<400> 685

000

<210> 686

<400> 686

000

<210> 687

<400> 687

000

<210> 688

<400> 688

000

<210> 689

<400> 689

000

<210> 690

<400> 690

000

<210> 691

<400> 691

000

<210> 692

<400> 692

000

<210> 693

<400> 693

000

<210> 694

<400

> 694

000

<210> 695

<400> 695

000

<210> 696

<400> 696

000

<210> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698

000

<210> 699

<400> 699

000

<210> 700

<400> 700

000

<210> 701

<400> 701

000

<210> 702

<400> 702

000

<210> 703

<400> 703

000

<210> 704

<400> 704

000

<210> 705

<400> 705

000

<210> 706

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400

> 706

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 Phe Thr Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 707

<400> 707

000

<210> 708
<400> 708
000
<210> 709
<400> 709
000
<210> 710
<400> 710
000
<210> 711
<400> 711
000
<210> 712
<400> 712
000
<210> 713
<400> 713
000
<210> 714
<400> 714
000
<210> 715
<400> 715
000
<210> 716
<400> 716
000
<210> 717
<400> 717
000
<210> 718
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 718

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

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

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

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

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

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100	105
-----	-----

<210> 719

<400> 719

000

<210> 720

<400> 720

000

<210> 721

<400> 721

000

<210> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723

000

<210> 724

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 724

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 Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 725

<400> 725

000

<210> 726

<400> 726

000

<210> 727

<400> 727

000

<210> 728

<400> 728
000
<210> 729
<400> 729
000
<210> 730
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 730
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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 731
<400> 731
000
<210> 732
<400> 732
000

<210> 733

<400> 733

000

<210> 734

<400> 734

000

<210> 735

<400> 735

000

<210> 736

<400> 736

000

<210> 737

<400> 737

000

<210> 738

<400> 738

000

<210> 739

<400> 739

000

<210> 740

<400>

740

000

<210> 741

<400> 741

000

<210> 742

<400> 742

000

<210> 743

<400> 743

000

<210> 744

<400> 744

000

<210> 745

<400> 745

000

<210> 746

<400> 746

000

<210> 747

<400> 747

000

<210> 748

<400> 748

000

<210> 749

<400> 749

000

<210> 750

<400> 750

000

<210> 751

<400> 751

000

<210> 752

<400> 752

000

<210> 753

<400> 753

000

<210> 754

<400> 754

000

<210> 755

<400> 755

000

<210> 756

<400> 756

000

<210> 757

<400> 757

000

<210> 758

<400> 758

000

<210> 759

<400> 759

000

<210> 760

<400> 760

000

<210> 761

<400> 761

000

<210> 762

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 762

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

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

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

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

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

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

Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys

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

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

 Phe Gly Tyr Ser Asp Tyr Glu Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

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

 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
405	410	415	

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys			
435	440	445	

<210> 763

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 763

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr			
20	25	30	

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
35	40	45	

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

50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu		
85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn 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> 764		
<211> 446		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 764		
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln		
1	5	10
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr		

20	25	30
Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu		
35	40	45
Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys		
50	55	60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu		
65	70	75
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala		
85	90	95
Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu		
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
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
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

385 390 395 400

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

405 410 415

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> 765

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 765

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

1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln

85 90 95

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 766

<400> 766

000

<210> 767

<400> 767

000

<210> 768

<400> 768

000

<210> 769

<400> 769

000

<210> 770

<400> 770

000

<210> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773

<400> 773

000

<210> 774

<400> 774

000

<210> 775

<400> 775

000

<210> 776

<400> 776

000

<210> 777

<400> 777

000

<210> 778

<400> 778

000

<210> 779

<400> 779

000

<210> 780

<400> 780

000

<210> 781

<

400> 781

000

<210> 782

<400> 782

000

<210> 783

<400> 783

000

<210> 784

<400> 784

000

<210> 785

<400> 785

000

<210> 786

<400> 786

000

<210> 787

<400> 787

000

<210> 788

<400> 788

000

<210> 789

<400> 789

000

<210> 790

<400> 790

000

<210> 791

<400> 791

000

<210> 792

<400> 792

000

<210> 793

<400> 793

000

<210> 794

<400> 794

000

<210> 795

<400> 795

000

<210> 796

<400> 796

000

<210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400

> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800

<400> 800

000

<210> 801

<400> 801

000

<210> 802

<400> 802
000
<210> 803
<400> 803
000
<210> 804
<400> 804
000
<210> 805
<400> 805
000
<210> 806
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 806
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 807

<400> 807

000

<210> 808

<400> 808

000

<210> 809

<400> 809

000

<210> 810

<400> 810

000

<210> 811

<400> 811

000

<210> 812

<400> 812

000

<210> 813

<400

> 813

000

<210> 814

<400> 814

000

<210> 815

<400> 815

000

<210> 816

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 816

Ala Ile Gln Leu 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 Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 817

<400> 817

000

<210> 818

<400> 818

000

<210> 819

<400> 819

000

<210> 820

<400> 820

000

<210> 821

<400> 821

000

<210> 822

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 822

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 Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 823

<400> 823

000

<210> 824

<400> 824

000

<210> 825

<400> 825

000

<210> 826

<211> 111

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 826

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 827

<400> 827

000

<210> 828

<400> 828

000

<210> 829

<400> 829

000

<210> 830

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 830

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp

35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala

<210> 831

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 831

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 Ser Ile Arg Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

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

100 105

<210> 832

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 832

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Lys Lys Tyr Tyr Val Gly Pro Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120

<210> 833

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 833

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Ile Glu Val

100 105 110

Lys

<210> 834

<400> 834

000

<210> 835

<400> 835

000

<210> 836

<400> 836

000

<210> 837

<400> 837

000

<210> 838

<400> 838

000

<210> 839

<400> 839

000

<210> 840

<400> 840

000

<210> 841

<400> 841

000

<210> 842

<400> 842

000

<210> 843

<400> 843

000

<210> 844

<400> 844

000

<210> 845

<400> 845

000

<210> 846

<400> 846

000

<210> 847

<400> 847

000

<210> 848

<400> 848

000

<210> 849

<400> 849

000

<210> 850

<400> 850

000

<210> 851

<400> 851

000

<210> 852

<400> 852

000

<210> 853

<400> 853

000

<210> 854

<400> 854

000

<210> 855

<400> 855

000

<210> 856

<400> 856

000

<210> 857

<400> 857

000

<210> 858

<400> 858

000

<210> 859

<400> 859

000

<210> 860

<400> 860

000

<210> 861

<400> 861

000

<210> 862

<400> 862

000

<210> 863

<400> 863

000

<210> 864

<400> 864

000

<210> 865

<400> 865

000

<210> 866

<400> 866

000

<210> 867

<400> 867

000

<210> 868

<400> 868

000

<210> 869

<400> 869

000

<210> 870

<400> 870

000

<210> 871

<400> 871

000

<210> 872

<400> 872

000

<210> 873

<400> 873

000

<210> 874

<400> 874

000

<210> 875

<400> 875

000

<210

> 876

<400> 876

000

<210> 877

<400> 877

000

<210> 878

<400> 878

000

<210> 879

<400> 879

000

<210> 880

<400> 880

000

<210> 881

<400> 881

000

<210> 882

<400> 882

000

<210> 883

<400> 883

000

<210> 884

<400> 884

000

<210> 885

<400> 885

000

<210> 886

<400> 886

000

<210> 887

<400> 887

000

<210> 888

<400> 888

000

<210> 889

<400> 889

000

<210> 890

<400> 890

000

<210> 891

<400> 891

000

<210> 892

<400> 892

000

<210> 893

<400> 893

000

<210> 894

<400> 894

000

<210> 895

<400> 895

000

<210> 896

<400> 896

000

<210> 897

<400> 897

000

<210> 898

<400> 898

000

<210> 899

<400> 899

000

<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 901

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

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

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

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

Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 902

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400

> 902

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

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ser Asn

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

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

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 903
 <400> 903
 000
 <210> 904
 <400> 904
 000
 <210> 905
 <400> 905
 000
 <210> 906
 <400> 906
 000
 <210> 907
 <400> 907
 000
 <210>
 > 908
 <400> 908
 000
 <210> 909
 <400> 909
 000
 <210> 910
 <400> 910
 000
 <210> 911
 <400> 911
 000
 <210> 912

<400> 912
000
<210> 913
<400> 913
000
<210> 914
<400> 914
000
<210> 915
<400> 915
000
<210> 916
<400> 916
000
<210> 917
<400> 917
000
<210> 918
<400> 918
000
<210> 919
<400> 919
000
<210> 920
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 920
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	Glu Trp Val	
35	40	45
Ala Val Ile Trp Tyr Glu 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	
Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr	Gly Met Asp		
100	105	110	

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 921

<

211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 921

Ala Ile Gln Leu 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 Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 922

<400> 922

000

<210> 923

<400> 923

000

<210> 924

<400> 924

000

<210> 925

<400> 925

000

<210> 926

<400> 926

000

<210> 927

<400> 927

000

<210> 928

<400> 928

000

<210> 929

<400> 929

000

<210> 930

<400> 930

000

<210> 931

<400> 931

000

<210> 932

<400> 932

000

<210> 933

<400> 933

000

<210> 934

<400> 934

000

<210> 935

<400> 935

000

<210> 936

<400> 936

000

<210> 937

<400> 937

000

<210> 938

<400> 938

000

<210> 939

<400> 939

000

<210> 940

<400> 940

000

<210> 941

<400> 941

000

<210> 942

<400> 942

000

<210> 943

<400> 943

000

<210> 944

<400> 944

000

<210> 945

<400> 945

000

<210> 946

<400> 946

000

<210> 947

<400> 947

000

<210> 948

<400> 948

000

<210> 949

<400> 949

000

<210> 950

<400> 950

000

<210> 951

<400> 951

000

<210> 952

<400> 952

000

<210> 953

<400> 953

000

<210> 954

<400> 954

000

<210> 955

<400> 955

000

<210> 956

<400> 956

000

<210

> 957

<400> 957

000

<210> 958

<400> 958

000

<210> 959

<400> 959

000

<210> 960

<400> 960

000

<210> 961

<400> 961

000

<210> 962

<400> 962

000

<210> 963

<400> 963

000

<210> 964

<400> 964

000

<210> 965

<400> 965

000

<210> 966

<400> 966

000

<210> 967

<400> 967

000

<210> 968

<400> 968

000

<210> 969

<400> 969

000

<210> 970

<400> 970

000

<210> 971

<400> 971

000

<210> 972

<400> 972

000

<210> 973

<400> 973

000

<210> 974

<400> 974

000

<210> 975

<400> 975

000

<210> 976

<400> 976

000

<210> 977

<400> 977

000

<210> 978

<400> 978

000

<210> 979

<400> 979

000

<210> 980

<400> 980

000

<210> 981

<400> 981

000

<210> 982

<400> 982

000

<210> 983

<400> 983

000

<210> 984

<400> 984

000

<210> 985

<400> 985

000

<210> 986

<400> 986

000

<210> 987

<400> 987

000

<210> 988

<400> 988

000

<210> 989

<400> 989

000

<210> 990

<400> 990

000

<210> 991

<400

> 991

000

<210> 992

<400> 992

000

<210> 993

<400> 993

000

<210> 994

<400> 994

000

<210> 995

<400> 995

000

<210> 996

<400> 996

000

<210> 997

<400> 997

000

<210> 998

<400> 998

000

<210> 999

<400> 999

000

<210> 1000

<400> 1000

000

<210> 1001

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1001

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 1002

<211> 170

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1002

Ile Thr Cys Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
 65 70 75 80
 Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
 85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
 100 105 110
 Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
 115 120 125
 Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
 130 135 140
 Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
 145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly
 165 170

<210> 1003

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1003

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
 1 5 10 15
 Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
 20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
 35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
 50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asp Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

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

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

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

Thr Ser

<210> 1004

<211> 297

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1004

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

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

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

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

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

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

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

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

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

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

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

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

130	135	140
-----	-----	-----

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

145 150 155 160

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

165 170 175

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

180 185 190

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

260 265 270

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

275 280 285

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

290 295

<210> 1005

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (93)..(93)

<223> /replace="Lys"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(114)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 1005

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 1006

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1006

Ile Thr Cys Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

65 70 75

<210> 1007

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1007

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp 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> 1008
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1008
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 Val Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Gln 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 Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Leu Arg Thr Gly Pro Phe 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
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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 1009

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1009

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 Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Gly Asp Glu Ser Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Ser Leu Lys Ile Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe

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

Cys Ala Arg Asn Arg Tyr Asp Pro Pro Trp Phe Val Asp Trp Gly Gln

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

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

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

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr

180	185	190
-----	-----	-----

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

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

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

210	215	220
-----	-----	-----

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260	265	270
-----	-----	-----

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

275	280	285
-----	-----	-----

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

290	295	300
-----	-----	-----

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

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

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

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met 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 Met Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

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

435 440 445

<210> 1010

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1010

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Lys Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Gln

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln Gly Lys Met Leu Pro Trp

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	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			
-----	--	--	--