



(21)申請案號：107129705

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2018/05/09 美國

62/669,071

(71)申請人：瑞士商諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：史奇克 瑪西亞斯 SCHIEKER, MATTHIAS (DE)；明迪霍姆 琳達 MINDEHOLM, LINDA (PT)；普雷斯卡爾 詹斯 PRAESTGAARD, JENS (DK)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：4 共 54 頁

(54)名稱

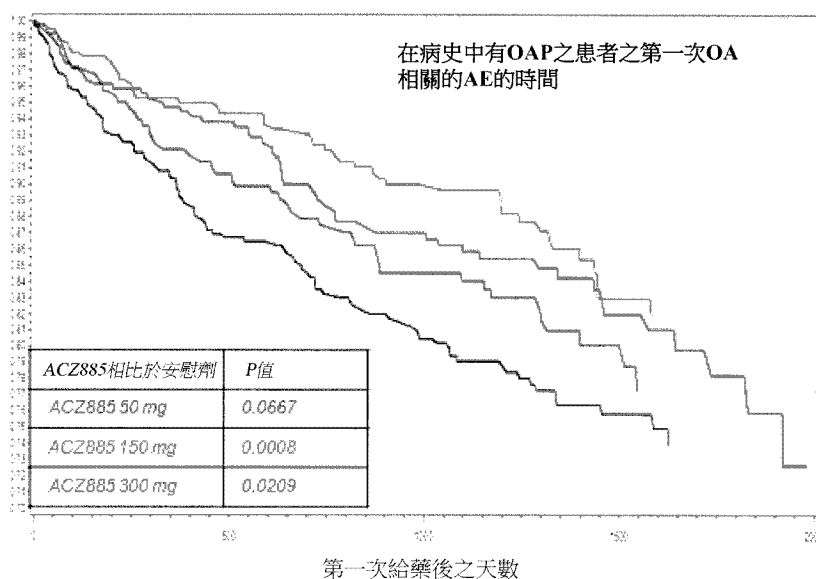
康納單抗(CANAKINUMAB)之用途

(57)摘要

本發明提供一種 IL-1 β 抑制劑，諸如康納單抗(canakinumab)之用途，其用於治療及/或預防骨關節炎及相關之併發症。

Use of an IL-1 β inhibitor such as canakinumab for the treatment and/or prevention of osteoarthritis and complications related thereto.

指定代表圖：



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

康納單抗(CANAKINUMAB)之用途

【英文發明名稱】

USE OF CANAKINUMAB

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於降低骨關節炎及與其相關之併發症之風險的新穎用途及方法，其一般包含投與治療量之IL-1 β 抑制劑，諸如結合抗體或功能片段，例如康納單抗(canakinumab)。

【先前技術】

【0002】 骨關節炎(「OA」)為成人中最常見的慢性健康病狀中之一者，且為疼痛及能力喪失之主要原因。其為一種退化性、慢性、進展性的疼痛關節病。目前，不存在靶向預防與OA相關之退化性(「DMOAD」)的治療。髕/膝OA影響全球24000萬人群。全球OA估計值為：年齡超過60歲的9.6%男性及18.0%女性患有OA或與其相關的症狀。另外，OA發病率穩定地增加，且預期在2030年將為一般群體之能力喪失的一個最大原因。此外，存在伴隨OA產生之嚴重併發症。疾病之退化性質引起多種併發症。舉例而言，在2010年美國，存在720萬人需要進行全髕/膝置換手術。因此，存在一種未滿足的對降低OA之進展及其相關不良事件之治療的醫學需求。

【發明內容】

【0003】 發炎促進動脈粥樣硬化血栓性過程之所有階段，發炎性生物標記(諸如hsCRP及IL-6)提高之患者具有增加的血管風險，儘管使用侵

襲性二級預防策略。本發明部分地係關於以下發現：藉由投與IL-1 β 拮抗劑(諸如康納單抗)之直接發炎抑制，降低OA之風險或預防OA之疾病進展，降低與OA相關聯之不良事件(「AE」)，及降低對全關節置換(「TJR」)之總體需求。

【0004】 因此，本發明係關於一種預防或降低與OA相關聯之AE的方法。

【0005】 本發明亦係關於一種降低患有OA之患者需要TJR之風險的方法。

【0006】 因此，本發明亦係關於一種康納單抗，其用於降低OA之進展的風險、患有OA之患者需要TJR的風險及/或與OA相關聯之AE的風險。

【0007】 本發明另外係關於一種康納單抗，其用於製造用於降低OA風險、患有OA之患者需要TJR的風險及/或與OA相關聯之AE的風險的藥物。

【0008】 本發明亦係關於一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低OA的風險、患有OA之患者需要TJR的風險及/或與OA相關聯之AE的風險的藥物。

【0009】 本發明藉由以下闡述之經編號實施例來例示：

1. 一種用於降低患者之骨關節炎(「OA」)之進展的風險及/或降低與OA相關聯之不良事件的方法，其包含投與IL-1 β 拮抗劑，其中該患者在第一次投與IL-1 β 拮抗劑之前評估具有 ≥ 2 mg/L或大於或等於3 mg/l的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該患者在該第一次投與該IL-1 β 拮抗劑之後在預定時間點時評估具有 < 2.3 mg/L的降低hsCRP量。

2. 一種用於降低患者之OA之進展的風險及/或降低與OA相關聯之不良事件的方法，其包含投與IL-1 β 拮抗劑，其中該患者在第一次投與IL-1 β 拮抗劑之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該患者將繼續接受IL-1 β 拮抗劑，其限制條件為該患者在第一次投與該IL-1 β 拮抗劑之後在預定時間點時評估具有 < 2.3 mg/L的降低hsCRP量。

3. 一種用於降低患者之OA之進展的風險及/或降低與OA相關聯之不良事件的方法，其包含投與康納單抗，其中該患者在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該患者在該第一次投與康納單抗之後在約3個月或更久時評估具有 < 2.3 mg/L的降低hsCRP量。

4. 一種用於降低患者之OA之進展的風險及/或降低與OA相關聯之不良事件的方法，其包含投與康納單抗，其中該患者在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該患者將繼續接受康納單抗，其限制條件為該患者在該第一次投與康納單抗之後在約3個月或更久時評估具有 < 2.3 mg/L的降低hsCRP量。

5. 如前述實施例中任一項之方法，其中該OA之進展包括關節置換。

6. 如前述實施例中任一項之方法，其中該患者具有記錄及/或症狀性OA。

7. 如前述實施例中任一項之方法，其包含投與150 mg至300 mg康納單抗。

8. 如前述實施例中任一項之方法，其包含投與150 mg康納單抗。

9. 如前述實施例中任一項之方法，其包含大約每3個月投與150 mg

康納單抗。

10. 如前述實施例中任一項之方法，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月或在第一次投與IL-1 β 拮抗劑後之預定時間點之後評估之該降低hsCRP量<1.5 mg/L。

11. 如前述實施例中任一項之方法，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月或在第一次投與IL-1 β 拮抗劑後之預定時間點之後評估之該降低hsCRP量<1.0 mg/L。

12. 如前述實施例中任一項之方法，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月或在第一次投與IL-1 β 拮抗劑後之預定時間點之後評估之該降低hsCRP量<2.2、<2.1、<2.0、<1.9、<1.8、<1.7、<1.6、<1.5、<1.4、<1.3、<1.2、<1.1、<1.0、<0.9、<0.8、<0.7、<0.6或<0.5 mg/L。

13. 如前述實施例中任一項之方法，其中該記錄OA已使用X射線及/或MRI來評估。

14. 如前述實施例中任一項之方法，其中OA之症狀性證據為疼痛及/或功能減弱。

15. 如前述實施例中任一項之方法，其中該患者不適合手術。

16. 如前述實施例中任一項之方法，其中該患者對NSAID無反應。

17. 如前述實施例中任一項之方法，其中在第一次投與IL-1 β 拮抗劑後之預定時間點之後或在第一次投與康納單抗之後3個月的IL-6量低於1.15 mg/L或低於2 mg/L。

18. 如前述實施例中任一項之方法，其中該患者先前已罹患CV事件。

19. 如前述實施例中任一項之方法，其中該患者先前已罹患心肌梗

塞。

20. 一種用於的降低患者之OA之進展之風險及/或降低與OA相關聯之不良事件的方法，其包含投與IL-1 β 拮抗劑，其中該患者在第一次投與該IL-1 β 拮抗劑之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。

21. 如實施例20之方法，其中該IL-1 β 拮抗劑為康納單抗。

22. 如實施例20或21之方法，其包含投與150 mg至300 mg康納單抗。

23. 如實施例20至22中任一項之方法，其包含大約每3個月投與150 mg至300 mg康納單抗。

24. 如實施例20至23中任一項之方法，其中該記錄OA已使用X射線及/或MRI來評估。

25. 如實施例20至24中任一項之方法，其中OA之症狀性證據為疼痛及/或功能減弱。

26. 如實施例20至25中任一項之方法，其中該患者不適合手術。

27. 如實施例20至26中任一項之方法，其中該患者對NSAID無反應。

28. 如實施例20至27中任一項之方法，其中該患者先前已罹患CV事件。

29. 如實施例20至28中任一項之方法，其中該患者先前已罹患心肌梗塞。

30. 如前述實施例中任一項之方法，其中該全關節置換可為全膝置換或全髖置換。

31. 如前述實施例中任一項之方法，其中該患者罹患肩OA、手OA或脊椎關節炎(退化性脊椎關節病)。

32. 如前述實施例中任一項之方法，其中該全關節置換可為全肩置換。

33. 如實施例1至2及7至9中任一項之方法，其中該預定時間點為2週直至6個月。

34. 如實施例1至2及7至9中任一項之方法，其中該預定時間點為4週直至12週。

【0010】 本發明之另外特徵及優點將自以下本發明之詳細描述變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0011】

圖1為展示其病史中有OA之患者之OA相關不良事件的時間，隨在數種量下之康納單抗給藥與安慰劑變化的圖形表示。

圖2為患有OA之患者在投與康納單抗與安慰劑之後，進行髌或膝置換之時間的圖形表示。

圖3為按hsCRP濃度分級之組中之OA相關不良事件之風險的圖形表示。

圖4為按hsCRP濃度分級之組中之具有OA病史之患者的全關節置換(TJR)風險的圖形表示。

【實施方式】

【0012】 本發明提供預防OA或降低OA患者之其疾病進展，包括對關節置換之需要；及/或預防與OA相關聯之AE或降低與OA相關聯之AE的方法，其係藉由向此類患者投與IL-1 β 拮抗劑，諸如康納單抗。

【0013】 康納單抗(國際非專有名稱(INN)編號8836)揭示於

WO02/16436中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。康納單抗為研發用於治療IL-1 β 驅動的發炎性疾病之IgG1/k同型的全人類單株抗-人類IL-1 β 抗體。其設計成與人類IL-1 β 結合，且由此阻斷細胞介素與其受體之相互作用。使用康納單抗，IL-1 β 介導的發炎在降低高敏感性C反應蛋白(hsCRP)及其他發炎性標記量上的拮抗，已展示在患有隱熱蛋白相關週期性症候群(CAPS)及類風濕性關節炎的患者中的急性期反應。在研發中使用康納單抗及利用其他IL-1 β 抗體療法，此證據已在患有2型糖尿病(T2DM)之患者中重複出，儘管hsCRP量之T2DM減少並不轉變為優於標準護理治療的效用增加。在較長時間段內之IL-1 β 抑制，從而抑制主要發炎路徑，將具有未預見到的效果(其可為有利的或不為有利的)，因此需要監測多個參數的大的隨機安慰劑對照臨床試驗。

【0014】 本發明人現在已發現，用康納單抗處理顯著地降低骨關節炎、相關病狀及副作用的風險。促炎性細胞介素為涉及OA之關節組織之代謝紊亂及代謝增強的關鍵介體。IL-1 β 、TNF及IL-6似乎為OA中之驅動發炎級聯反應之主要促炎性及促分解細胞介素，但亦牽涉IL-15、IL-17、IL-18、IL-21、白血病抑制因子(LIF)及趨化介素。IL-1 β 及TNF由軟骨細胞、單核細胞、骨母細胞及滑液組織產生。藉由IL-1 β 使細胞活化，僅藉由與其特定細胞表面受體IL-1RI結合來介導。IL-1 β 及TNF兩者之量在滑液、滑膜、軟骨下骨骼及軟骨中升高。此外，IL-1 β 及TNF可獨立地起作用或與其他細胞介素協同，以起始及傳播發炎。IL-1 β 上調前傷害感受性介體(亦即NGF)，引起疼痛增加。此外，IL-1 β 及TNF刺激軟骨細胞釋放數種蛋白水解酶：MMP，MMP1 (間質膠原蛋白酶)、MMP3 (基質溶素1)及MMP13 (膠原蛋白酶3)。

【0015】 在一個實施例中，本發明之任何方法包含投與約50、150、175、200、225、250、275、300 mg或其任何組合之康納單抗。

【0016】 本發明之任何方法之一個實施例包含投與150 mg康納單抗或300 mg康納單抗。本發明之任何方法之另一實施例包含投與150 mg康納單抗。又一實施例包含投與225 mg康納單抗。在其他實施例中，投與50或200 mg康納單抗。

【0017】 在本發明之任何方法之一個實施例中，在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估之該降低hsCRP量為<1.9、<1.8、<1.7、<1.6、<1.5、<1.4、<1.3、<1.2、<1.1、<1.0、<0.9、<0.8、<0.7、<0.6或<0.5 mg/L。在一個實施例中，在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估之該降低hsCRP量<1.0 mg/L。在另一實施例中，在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估之該降低hsCRP量<2 mg/L。在又一實施例中，該降低hsCRP量小於或等於3 mg/L。

【0018】 在本發明之任何方法之另一態樣中，向已罹患之患者投與150 mg初始劑量之康納單抗，且在該患者中產生反應，亦即hsCRP量降低。然而，在初次投與康納單抗之後至少三個月評估之該降低hsCRP量不低於2 mg/L，且替代終止對該患者之治療，投與另外初始劑量之康納單抗。若在另外初始劑量之後至少三個月後評估之hsCRP量低於2 mg/L，則該患者將繼續治療，且約每3個月接受150 mg或較佳地300 mg隨後劑量之康納單抗。

【0019】 在本發明之任何方法之另一態樣中，在初始劑量(諸如50 mg、150 mg、200 mg、225 mg或300 mg)之康納單抗之後，在預定時間，較佳地自初始劑量3個月之後，量測相關生物標記(諸如IL-6或

hsCRP)的量。其後，在第二預定時間，較佳地自初始劑量6個月之後，再次量測生物標記。回應於所量測之生物標記量，可隨後向患者投與第二劑量，諸如50 mg、150 mg、200 mg、225 mg或300 mg之康納單抗。

【0020】 在本發明之方法之一個實施例中，其視情況進一步包含自初次投與康納單抗約兩週(+/- 3天)向患者投與額外300 mg劑量之康納單抗。

【0021】 可皮下或靜脈內投與康納單抗。康納單抗可以復原調配物形式來投與，該復原調配物包含濃度為50-200 mg/ml之康納單抗、50-300 mM蔗糖、10-50 mM組胺酸及0.01-0.1%界面活性劑，且其中該調配物之pH為5.5-7.0。康納單抗可以復原調配物形式來投與，該復原調配物包含濃度為50-200 mg/ml之康納單抗、270 mM蔗糖、30 mM組胺酸及0.06%聚山梨醇酯20或80，且其中該調配物之pH為6.5。

【0022】 康納單抗亦可以液體調配物形式來投與，該液體調配物包含：康納單抗，其濃度為50-300 mg/ml；緩衝液系統，其係選自由以下組成之群：檸檬酸鹽、組胺酸及丁二酸鈉；穩定劑，其係選自由以下組成之群：蔗糖、甘露醇、山梨醇、精胺酸鹽酸鹽；及界面活性劑，且其中該調配物之pH為5.5-7.0。康納單抗可以液體調配物形式來投與，該液體調配物包含濃度為50-300 mg/ml之康納單抗、50-300 mM甘露醇、10-50 mM組胺酸及0.01-0.1%界面活性劑，且其中該調配物之pH為5.5-7.0。康納單抗亦可以液體調配物形式來投與，該液體調配物包含濃度為50-300 mg/ml之康納單抗、270 mM甘露醇、20 mM組胺酸及0.04%聚山梨醇酯20或80，其中該調配物之pH為6.5。

【0023】 當皮下投與時，可呈含於預填充注射器、自動注射器中之

液體形式或呈用於復原之凍乾形式，來向患者投與康納單抗。

【0024】 在根據本發明之任何方法之其他實施例中，可使用除hsCRP以外之生物標記(諸如IL-6)來測定對於康納單抗的反應。

【0025】 本發明之其他實施例包括一種根據本文中描述之任一用途或方法之康納單抗的用途。

【0026】

一般：

本文中所提及之所有專利、公開專利申請案、公開案、參考文獻及其他材料均以全文引用的方式併入本文中。

【0027】 如本文所用，術語「包含(comprising)」涵蓋「包括(including)」以及「構成(consisting)」，例如組合物「包含」X，可僅僅由X組成，或可包括額外某物，例如X + Y。

【0028】 如本文所用，與化合物(例如康納單抗或標準護理藥劑)有關之術語「投與」，用於指藉由任何遞送途徑來遞送該化合物。

【0029】 如本文所用，與數值x有關之術語「約」意謂例如 $\pm 10\%$ 。

【0030】 如本文所用，字語「實質上」並不排除「完全」，例如「實質上不含」Y之組合物可完全不含Y。必要時，可自本揭示之定義忽略字語「實質上」。

【0031】 如本文所用，在一個實施例中，術語「3個月」包括在3個月之前及之後延伸一週(3個月 $\pm$ 1週)之時段。在另一實施例中，術語「大約3個月」包括90天 $\pm$ 15天或90天 $\pm$ 10天之時段。

【0032】 如本文所用，術語「生物標記」一般係指分子，亦即基因(或編碼該基因之核酸)、蛋白質，其在患者之生物樣本中之表現可藉由此

項技術中之標準方法偵測，且自其獲得預測或表示患者的狀況。根據本發明，例示性生物標記包括(但不限於)hsCRP及IL-6。

【0033】如本文所用，術語「分析」用於指偵測、鑑別、篩選或測定之行為，該行為可藉由任何習知手段進行。舉例而言，可藉由使用ELISA分析、北方墨點(Northern blot)、成像等分析樣本特定標記的存在以檢測該樣本中是否存在該標記。

【0034】如本文所用，術語「C反應蛋白」及「CRP」係指血清C反應蛋白，其用作對於發炎之急性期反應的指示物。如本文所用，術語「hsCRP」係指血液中CRP之量，如藉由高敏感性CRP測試所量測。血漿中之CRP或hsCRP量可以任何濃度，例如mg/dL、mg/L、nmol/L給出。CRP或hsCRP量可藉由各種熟知方法，例如輻射狀免疫擴散法、電免疫分析、免疫比濁法、ELISA、比濁法、螢光偏振免疫分析及雷射濁度測定法量測。CRP之測試可採用標準CRP測試或高敏感性CRP (hsCRP)測試(亦即能夠量測樣本中低量CRP的高敏感性測試，例如使用雷射濁度測定法)。用於偵測CRP或hsCRP量之套組可購自不同公司，例如Calbiotech、Cayman Chemical、Roche Diagnostics Corporation、Abazyme、DADE Behring、Abnova Corporation、Aniara Corporation、Bio-Quant Inc.、Siemens Healthcare Diagnostics等。

【0035】如本文所用，術語「患者」及「受試者」可互換地使用。

【0036】本發明之其他特徵、目標及優點將自實施方式及圖式以及自申請專利範圍顯而易見。

【0037】如本文所用，術語「骨關節炎」及「骨關節病」可互換使用，且涵蓋廣泛系列的病狀，諸如脊椎OA、相關脊椎退化性疾病，以及

上肢與下肢OA。非限制性實例包括於下表中：

表1：OA類型之非限制性清單

在病史報導中使用之較佳術語		在AE報導中使用之較佳術語
踝OA	膝關節病	腰骶椎病(Lumbo-sacral spondylosis)
關節病	腰骶骨脊椎病(Lumbar-sacral spondylosis)	脊椎OA
僵直性椎骨骨肥厚	結節性骨關節炎	OA膝
變形性關節病	OA髖	膝關節病
多發性關節病	肩關節炎(Omarthrosis)	惡化的OA膝
髖關節炎 (Coxarthrosis)	OA膝	髖關節炎
骨肥厚的脊椎病 (Hyperostotic spondylosis)	OA肩	惡化的OA
手OA	頸部骨關節炎	髖關節病
頸椎OA	OA	髖關節炎
一般化的OA	廣泛性OA	手腕OA
脊椎病	OA膝	手OA
頸椎退化	OA膝	腰椎OA
腰椎退化	OA脊椎	頸椎OA
頸椎病	頸椎OA	肩關節炎
腰椎病	腰椎骨關節炎	踝OA
退化性關節病	胸椎OA	腰椎退化
膝OA	OA肩	頸椎退化
退化性周邊關節關節炎	OA脊椎	侵蝕性關節炎
退化性脊椎關節炎	廣泛性OA	肘部OA
OA	肩OA	脊椎病
肘部OA	脊椎OA	拇指OA
手指OA	脊椎病	腳OA
肩OA	胸椎病	膝OA
腳OA	拇指OA	OA
弗雷斯特病 (Forrestier disease)	腳趾OA	肩OA
一般化的骨關節炎	手腕骨關節炎	惡化的OA
		OA髖
		惡化的脊椎病
		腳趾OA

【0038】 如本文所用，康納單抗定義在INN編號8836下，且具有以

下序列：

輕鏈

```
1 EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASQSIG SSLHWYQQKP DQSPKLLIKY ASQSFSGVPS
61 RFSGSGSGTD FTLTINSLEA EDAAAYYCHQ SSSLPTFGP GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP
121 SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT
181 LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC* SEQ ID NO: 17
```

重鏈：

```
1 QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS VYGMNWVRQA PGKGLEWVAI IWYDGDNQYY
61 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNGLRAED TAVYYCARDL RTGPFQDWGQ GTLTVTVSSAS
121 TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL
181 YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS
241 VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH EPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
301 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT
361 KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
421 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK* SEQ ID NO: 18
```

【0039】如本文所用，抗體係指具有抗體之天然生物形式之抗體。此類抗體為醣蛋白，且由四條多肽組成，兩條相同重鏈及兩條相同輕鏈，該四條多肽接合形成「Y」狀分子。各重鏈由重鏈可變區(VH)及重鏈恆定區組成。重鏈恆定區由三個或四個恆定域(CH1、CH2、CH3及CH4，視抗體類別或同型而定)組成。各輕鏈由輕鏈可變區(VL)及輕鏈恆定區組成，該輕鏈恆定區具有一個域CL。木瓜蛋白酶(一種蛋白水解酶)將「Y」形狀拆分成三個獨立分子，兩個所謂的「Fab」片段(Fab = 抗原結合片段)及一個所謂的「Fc」片段(Fc = 可結晶片段)。Fab片段由整個輕鏈及重鏈之一部分組成。VL及VH區位於「Y」狀抗體分子之頂端處。VL及VH各自具有三個互補決定區(CDR)。

【0040】「IL-1β結合抗體」意謂能夠與IL-1β特異性結合且因此抑制或調節IL-1β與其受體之結合並且因此進一步抑制IL-1β功能的任何抗體。較佳地，IL-1β結合抗體不與IL-1α結合。

【0041】較佳地，IL-1β結合抗體包括：

- (1) 抗體，其包含：三個VL CDR，其具有胺基酸序列

RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 1)、ASQSFS (SEQ ID NO: 2)及HQSSSLP (SEQ ID NO: 3)；及三個VH CDR，其具有胺基酸序列VYGMN (SEQ ID NO: 5)、IIWYDGDNQYYADSVKG (SEQ ID NO: 6)及DLRTGP (SEQ ID NO: 7)；

(2) 抗體，其包含：三個VL CDR，其具有胺基酸序列RASQDISNYLS (SEQ ID NO: 9)、YTSKLHS (SEQ ID NO: 10)及LQGKMLPWT (SEQ ID NO: 11)；及三個VH CDR，其具有胺基酸序列TSGMGVG (SEQ ID NO: 13)、HIWWDGDESYNPSLK (SEQ ID NO: 14)及NRYDPPWFVD (SEQ ID NO: 15)；及

(3) 抗體，其包含如(1)或(2)中所描述之六個CDR，其中CDR序列中之一或多者，較佳地至多兩個CDR，較佳地僅一個CDR，分別與(1)或(2)中描述之對應序列相差一個胺基酸。

【0042】 較佳地，IL-1 β 結合抗體包括：

(1) 抗體，其包含三個VL CDR，其具有胺基酸序列RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 1)、ASQSFS (SEQ ID NO: 2)及HQSSSLP (SEQ ID NO: 3)；及包含具有SEQ ID NO: 8中指定之胺基酸序列的VH；

(2) 抗體，其包含具有SEQ ID NO: 4中指定之胺基酸序列的VL；及包含三個VH CDR，其具有胺基酸序列VYGMN (SEQ ID NO: 5)、IIWYDGDNQYYADSVKG (SEQ ID NO: 6)及DLRTGP (SEQ ID NO: 7)；

(3) 抗體，其包含三個VL CDR，其具有胺基酸序列RASQDISNYLS (SEQ ID NO: 9)、YTSKLHS (SEQ ID NO: 10)及LQGKMLPWT (SEQ ID NO: 11)；及包含具有SEQ ID NO: 16中指定之胺基酸序列的VH；

(4) 抗體，其包含具有SEQ ID NO: 12中指定之胺基酸的VL；及包含三個VH CDR，其具有胺基酸序列TSGMGVG (SEQ ID NO: 13)、HIWWDGDESYNPSLK (SEQ ID NO: 14)及NRYDPPWFVD (SEQ ID NO: 15)；

(5) 抗體，其包含如(1)或(3)中所描述之三個VL CDR及VH序列，其中VL CDR序列中之一或多者，較佳地至多兩個CDR，較佳地僅一個CDR，分別與(1)或(3)中描述之對應序列相差一個胺基酸，且其中VH序列分別與(1)或(3)中描述之對應序列至少90%一致；及

(6) 抗體，其包含如(2)或(4)中所描述之VL序列及三個VH CDR，其中VL序列分別與(2)或(4)中描述之對應序列至少90%一致，且其中VH CDR序列中之一或多者，較佳地至多兩個CDR，較佳地僅一個CDR，分別與(2)或(4)中描述之對應序列相差一個胺基酸。

【0043】 較佳地，IL-1 β 結合抗體包括：

(1) 抗體，其包含具有SEQ ID NO: 4中指定之胺基酸序列的VL；及包含具有SEQ ID NO: 8中指定之胺基酸序列的VH；

(2) 抗體，其包含SEQ ID NO: 12中指定之胺基酸序列的VL；及包含具有SEQ ID NO: 16中指定之胺基酸序列的VH；及

(3) (1)或(2)中描述之抗體，其中重鏈之恆定區、輕鏈之恆定區或兩者相較於康納單抗或介維單抗(gevokizumab)已改變為不同同型。

【0044】 較佳地，IL-1 β 結合抗體包括康納單抗(SEQ ID NO: 17及18)。

【0045】 如上文所定義之IL-1 β 結合抗體具有與康納單抗之彼等CDR序列實質上相同或相同的CDR序列。因此，其與IL-1 β 上之相同抗原

決定基結合，且具有與康納單抗或介維單抗類似的結合親和力。已針對康納單抗在OA治療中有效治療建立之臨床相關劑量及給藥方案，應適用於其他IL-1 β 結合抗體。

【0046】 另外或替代地，IL-1 β 抗體係指能夠以在與康納單抗類似範圍中之親和力，與IL-1 β 特異性結合的抗體。在WO2007/050607中，康納單抗之Kd以30.5 pM為參考。因此，在類似範圍中之親和力係指在約0.05 pM至300 pM之間，較佳地0.1 pM至100 pM。其並不防止IL-1 β 與受體結合但防止受體活化。較佳地，IL-1 β 抗體具有在與康納單抗類似範圍中之結合親和力，較佳在1 pM至300 pM範圍內，較佳在10 pM至100 pM範圍內，其中較佳地該抗體直接抑制結合。

【0047】 如本文所用，術語抗體之「功能片段」係指抗體之保留與抗原(例如IL-1 β)特異性結合能力的部分或片段。涵蓋在術語抗體之「功能片段」內之結合片段之實例包括：單鏈Fv (scFv)、Fab片段、由V_L、V_H、CL及CH1域組成之單價片段；F(ab)2片段、包含在鉸鏈區處藉由二硫橋鍵連接之兩個Fab片段的二價片段；由V_H及CH1域組成的Fd片段；由抗體之單一臂之V_L及V_H域組成的Fv片段；由V_H域組成的dAb片段(Ward等人, 1989)；及經分離互補決定區(CDR)；及一或多個CDR，其佈置於肽骨架中，與典型抗體相比可能更小、更大或不同摺疊。

【0048】 術語「功能片段」亦可係指以下中之一者：

- 雙特異性單鏈Fv二聚體(PCT/US92/09965)
- 藉由基因融合構築之「雙功能抗體」或「三功能抗體」、多價或多特異性片段(Tomlinson I及Hollinger P (2000) Methods Enzymol. 326: 461-79; W094113804; Holliger P等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci.

USA, 90: 6444-48)

- 與相同或不同抗體基因融合之scFv (Coloma MJ及Morrison SL (1997) Nature Biotechnology, 15(2): 159-163)

- 與Fc區融合之scFv、雙功能抗體或域抗體
- 與相同或不同抗體融合之scFv
- 可藉由併入連接VH及VL域之二硫橋鍵來使Fv、scFv或雙功能抗體分子穩定(Reiter, Y.等人, (1996) Nature Biotech, 14, 1239-1245)。

- 亦可製備包含接合至CH3域之scFv的微型抗體(Hu, S.等人, (1996) Cancer Res., 56, 3055-3061)。

- 結合片段之其他實例為：Fab'，其藉由在重鏈CH1域之羧基端處添加若干殘基而不同於Fab片段，包括來自抗體鉸鏈區之一或多個半胱胺酸；及Fab'-SH，其為其中恆定域之半胱胺酸殘基攜帶游離巯基的Fab'片段

【0049】 通常及較佳地，IL-1 β 結合抗體之功能片段為如上文所定義之「IL-1 β 結合抗體」之部分或片段。

【0050】 本發明之其他特徵、目標及優點將自實施方式及圖式以及自申請專利範圍顯而易見。

【0051】 以下實例說明上文所描述之本發明；然而其不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

【0052】

實例1：CANTOS試驗

由CANTOS試驗產生之資料揭示於WO2013/049278中，其全部內容以引用之方式併入本文中。CANTOS為隨機分組、雙盲、安慰劑對照、事

件驅動的試驗，其設計成評價每季皮下投與康納單抗是否可預防hsCRP提高之穩定的後心肌梗塞患者的復發性心臟血管事件。患有心肌梗塞及發炎性動脈粥樣硬化之10,061個參與患者具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)。將三個遞增康納單抗劑量(50 mg、150 mg及300 mg，每3個月皮下給予)與安慰劑進行比較。

【0053】下文詳述CANTOS試驗之設置及結果，標識為NTC01327846，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0054】

在預防hsCRP提高之穩定的後心肌梗塞患者中之復發性心臟血管事件中，每季皮下康納單抗的隨機、雙盲、安慰劑對照的事件驅動試驗。

此研究設計為多中心、隨機、平行組、安慰劑對照、雙盲的事件驅動試驗，該試驗提供在近期MI及發炎負荷提高(如藉由hsCRP提高所證明)之患者中，康納單抗對於心臟血管不良事件之效果的決定性證據。此研究設計為，測試用康納單抗之抗炎處理降低主要不良心臟血管事件的假設的最穩固臨床試驗設計。

【0055】

研究設計之基本原理

試驗群體. 若患者具有先前心肌梗塞病史，且儘管使用侵襲性二級預防策略但hsCRP之血液量為2 mg/L或更高，則患者入選合格。試驗將具有以下之彼等患者排除在參與外：慢性或復發性感染病史，除基細胞皮膚癌瘤以外之先前惡性疾病、疑似或已知免疫功能不全病況、肺結核或HIV相關疾病病史或具有該等疾病高風險，或正在使用其他全身性抗炎治療。

【0056】

納入標準

符合納入此研究中之條件的患者必須滿足所有以下標準：

1. 在進行任何評估之前獲得書面知情同意書。

2. 非兒童攜帶可能的男性或女性

3. 在第1次問診時，年齡 ≥ 18 歲。

4. 在隨機分組之前至少30天記錄自發MI (具有或不具有ST區段升高之證據，根據通用MI標準診斷)。

- 限定MI之診斷應基於以下：與心肌缺血一致、與心臟生物標記(較佳地肌鈣蛋白)之升高高於參考上限之第99百分位相關聯的臨床症狀的病史，或不管症狀如何新病理性Q波的發展。關於詳情，參考MI之通用定義。

a. 急性MI (住院記錄)：需要心臟生物標記(較佳地肌鈣蛋白)上升及/或下降之資料，其中至少一個值高於參考上限(URL)之第99百分位或高於MI診斷標準；及心肌缺血證據，如藉由以下各者中之至少一者所表明：

i. 缺血之症狀

ii. 指示新缺血(新ST-T變化或新LBBB)之ECG變化

iii. 病理性Q波之發展

iv. 新的活心肌損失或新的局部心壁運動異常之成像證據

b. 先前MI (無可用的急性事件醫院記錄)：需要以下中之任一者之資料：

i. 病理性Q波之發展，具有或不具有症狀

ii. 在不存在非缺血原因的情況下活心肌變薄且不能收縮之活心肌損

失區域之成像證據

iii. 治癒或正治療MI之病理性發現

- 患有由PCI或CABG造成之MI的患者不符合條件

5. 在穩定(至少4個週)長期(心臟血管)藥物治療(標準護理)下，具有 ≥ 2 mg/L之hsCRP (在第2次問診之前小於60天收集，且在中央實驗室進行，其為在限定MI之後或在與限定MI分開進行之任何PCI之後28天的最小值)。

【0057】 隨機分組. 患者最初以1:1:1比率隨機分組為康納單抗150 mg、康納單抗300 mg或安慰劑組。在741參與者參與之後，按調節請求添加50 mg劑量，因此隨機分組比率經調整；吾人設法達成1.5:1:1:1之最終隨機分組比率。所有研究藥物劑量及安慰劑均以每三個月一次皮下投與；對於300 mg劑量，方案為前兩個劑量每兩週300 mg，隨後每三個月一次。利用集中式電腦系統，按指數心肌梗塞時間及按試驗部分(包括50 mg劑量之前與之後)分級，來進行隨機分組。

【0058】 終點. 一級功效終點為第一次發生非致命心肌梗塞、任何非致命中風或心臟血管死亡之時間。試驗具有兩個關鍵二級功效終點。第一個關鍵二級終點包括一級終點以及需要緊急血管再形成之不穩定心絞痛住院的部分。兩個其他預先指定二級終點為各種原因之死亡及非致命心肌梗塞、任何非致命中風或各種原因之死亡的組合。此等終點之所有部分係由終點裁定委員會裁定，其中該委員會之成員對於研究藥物分配為盲目(masked)的。

【0059】 統計分析. 比較在至多48個月間隔時，安慰劑與各康納單抗組之間的hsCRP及脂質量中之自基線百分比變化之分佈。對至多12個月

之IL-6進行類似比較。按指數心肌梗塞時間及試驗部分分級之對數排名測試(Log-rank test)及Cox比例危險模型，用於意向治療原則(intention-to-treat principle)，分析在試驗追蹤期間出現之預先指定的一級及關鍵二級心臟血管結果。對針對多重調整之個別劑量之顯著性進行正式評價，隨後進行封閉測試程序。基於封閉測試程序，及使用預先指定之 α 誤差配置，300 mg劑量之康納單抗之測試相對於安慰劑的一級終點之統計顯著性的雙側P值臨限值為0.01058，且其他兩個劑量之測試相對於安慰劑的雙側P值臨限值為0.02115。封閉測試程序亦規定，僅當任何給定劑量之一級終點之顯著性臨限值已滿足時，應對該劑量測試關鍵二級終點的正式顯著性。

【0060】 儘管一級分析策略係基於個別劑量組與安慰劑組之逐對比較，但亦在安慰劑之發病率與所有遞增康納單抗劑量之發病率之間進行比較(在趨勢分析中，使用與劑量成比例之評分0、1、3及6)，且對組合活性康納單抗處理組與安慰劑進行比較。另外，對在接受最後研究注射之後119天檢查之各患者，進行治療時分析與追蹤。此等測試之顯著性臨限值未多重調整。對於不良事件使用類似分析。所有P值均為雙側的，且所有信賴區間均在95%水準下計算。

【0061】 患者。試驗參與在2011年4月開始，且在2014年3月完成；最後試驗問診在2017年6月。在經受中央實驗室篩選之17,482個後梗塞患者中，10,061 (57.6%)個進行恰當隨機分組，且接受至少一個劑量之試驗藥物治療。排除的最常見原因為hsCRP小於2 mg/L (46%之所排除受試者)、活性肺結核或肺結核風險因素(25.4%)及排除在外的伴隨病症(9.9%)。

【0062】 隨機分組參與者之平均年齡為61歲，26%為女性，且40%患有糖尿病。大部分參與者已經受先前血管再形成手術(67%經皮冠狀動脈介入，14%冠狀動脈旁路手術)。在基線處，95%服用抗血栓性療法、93%服用脂質降低療法、91%服用抗缺血劑且79%服用腎素-血管收縮素系統之抑制劑。進入時之中值hsCRP為4.2 mg/L，且中值LDL膽固醇為82 mg/dL。

【0063】 對於發炎生物標記及脂質量之效果。 在48個月，相較於安慰劑，康納單抗50 mg、150 mg及300 mg組中之hsCRP分別降低了26%、37%及41%(在康納單抗上之中值百分比變化與安慰劑上之中值百分比變化之比較中，所有P值<0.001)。IL-6 (至多12個月所量測)觀測到類似效果。相比之下，康納單抗使用未引起LDL膽固醇或HDL膽固醇之減少，且引起甘油三酯4至5%中值增加。

【0064】 追蹤及對於臨床終點之效果：至追蹤結束，相較於組合康納單抗組中18.7%之患者，安慰劑組中18.1%之患者已停止研究藥物。在3.7年之中位追蹤(median follow-up)，安慰劑、50 mg、150 mg及300 mg組中之一級終點(其包括非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡)之發病率分別為4.50、4.11、3.86及3.90/100人-年。相較於安慰劑，在康納單抗50 mg劑量組中未觀測到一級終點之顯著效果(危險比[HR] 0.93，P=0.30)。相比之下，在康納單抗150 mg劑量組中觀測到一級終點之統計學上顯著效果(HR 0.85，P=0.02075，臨限值P值0.02115)。在康納單抗300 mg劑量組中危險比類似，但P值不符合預定顯著性臨限值(HR 0.86，P=0.0314，臨限值P值0.01058)。活性劑量組相較於安慰劑之趨勢P值為0.020，且所有劑量組合相對於安慰劑之比較P值為0.015 (兩個結果不針

對多重測試調整)。另外，相較於總治療群體，在用康納單抗治療3個月之後顯示hsCRP量降低較高之患者子組顯示統計學上顯著較高的MACE風險降低。基於假設指數存活分佈之因果推斷分析，基於500個自助重抽樣本(bootstrap samples)之估計，分別接受150 mg及300 mg康納單抗具有hsCRP量降低至 <1.8 mg/L反應的患者分別顯示24%及22%的MACE相對風險降低。基於假設指數存活分佈之因果推斷分析，基於500個自助重抽樣本之估計，分別接受150 mg及300 mg康納單抗具有hsCRP量降低至 <1.5 mg/L反應的患者分別顯示26%及27%的MACE相對風險降低。

【0065】 對於關鍵二級心臟血管終點(其包括一級終點加需要緊急血管再形成之不穩定心絞痛之住院的部分)，安慰劑、50 mg、150 mg及300 mg組中之發病率分別為5.13、4.56、4.29及4.25/100人-年(表2)。對於康納單抗150 mg劑量(其P值符合一級終點之顯著性臨限值)，二級心臟血管終點之危險比為0.83 ($P=0.00525$ ，臨限值P值0.00529) (圖2D)。根據封閉測試程序(closed testing procedure)，不對50 mg及300 mg劑量進行預定二級終點之正式顯著性測試。此等劑量之危險比分別為0.90及0.83。活性劑量組相較於安慰劑之趨勢P值為0.003，且所有劑量組合相對於安慰劑之比較P值為0.001 (兩個結果不針對多重測試調整)。

【0066】 額外二級終點及一級與二級終點之部分的分析未針對多重測試進行調整。在以下中看到標稱顯著降低：150 mg劑量之康納單抗之心肌梗塞；150 mg及300 mg劑量之需要緊急血管再形成之不穩定心絞痛住院；及所有三個劑量之任何冠狀動脈血管再形成。在所有康納單抗劑量與安慰劑之比較中，各種原因之死亡為中性的(HR 0.94，95%CI 0.83-1.06， $P=0.31$)。在一級終點之治療分析中，安慰劑、50 mg、150 mg及

300 mg組中觀測到之危險比為1.0、0.90、0.83及0.79 (所有組之P趨勢=0.003)。在關鍵二級心臟血管終點之相當分析中，對應危險比為1.0、0.88、0.80及0.77 (所有組之P趨勢<0.001)。

【0067】 不良事件及其他臨床結果. 在分配至康納單抗組中之彼等患者中嗜中性白血球減少症更常見，且當三個康納單抗組進行合併並與安慰劑比較時，歸因於感染或敗血症的致命事件在統計學上顯著增加(發病率0.31與0.18/100人-年，P=0.023)。屈服於感染之參與者傾向於大齡且更可能患有糖尿病。在試驗中以康納單抗及安慰劑組中類似之比率出現六例確認肺結核病例(0.06%)；在印度中出現五個病例及在臺灣中出現一個病例。

【0068】 在分配至康納單抗組中之彼等患者中，血小板減少症更常見，但在出血上未觀測到差異。未觀測到注射位點反應增加。與已知的IL-1 β 抑制之效果一致，康納單抗引起關節炎、痛風及骨關節炎報導之顯著降低(在實例2中更詳細地討論)。利用康納單抗，癌症死亡亦顯著降低。

【0069】 CANTOS設計成直接測試動脈粥樣硬化血栓形成之發炎假設。在此試驗中，在具有先前心肌梗塞病史之患者中，hsCRP量及IL-6量顯著地由康納單抗降低，其中脂質量未降低。儘管相較於安慰劑，50 mg劑量之康納單抗對於一級心臟血管終點並不具有統計學上顯著的效果，但150 mg劑量組中之參與者經歷以下：一級終點之相對危險降低15%(自4.50降低至3.86事件/100人-年)，及關鍵二級心臟血管終點之相對危險降低17%(自5.13降低至4.29事件/100人-年)。兩個此等終點之P值滿足統計顯著性之預先指定多重調整的臨限值。儘管300 mg劑量組之危險降低類

似於150 mg劑量組之彼等危險降低，但統計顯著性之預定臨限值不滿足此組的臨限值。然而，所有康納單抗劑量之合併分析及趨勢分析兩者表明康納單抗對於心臟血管結果的有益效果。作為動脈粥樣硬化事件之二級預防之基於細胞介素之療法的特定靶向IL-1 β ，依賴於數種觀測。促炎性細胞介素IL-1 β 在動脈粥樣硬化血栓性斑塊發展中起多重作用，包括誘導促凝劑活性，促進單核球及白血球黏附於血管內皮細胞，及血管平滑肌細胞生長。在小鼠中，IL-1 β 之缺乏降低病變形成；而在膽固醇餵養豬中，暴露於外源性IL-1 β 增加內膜中間增厚。Nod樣受體蛋白3 (NLRP3)發炎體使IL-1 β 活化，一種由膽固醇晶體、嗜中性白血球胞外阱、局部低氧及動脈粥樣硬化易發性血流促進的過程。IL-1 β 之此活化刺激下游IL-6受體信號傳導路徑，由孟德爾(Mendelian)隨機分組研究暗指為動脈粥樣硬化血栓形成之可能因果路徑。最近，連體(parabiotic)小鼠研究及純系造血研究已涉及IL-1 β 於骨髓活化加速動脈粥樣硬化之過程。此外，影響IL-1 β 之特定發炎體基因模組之表現與老年人之總死亡率(all-cause mortality)及動脈粥樣硬化增加相關。

【0070】 儘管CANTOS中之患者一般具有良好控制的LDL膽固醇量，但安慰劑事件比率很高，其中在五年時，累積發病率高於20%。因此，吾人之資料證實，具有殘餘發炎風險(如藉由基線hsCRP大於2 mg/L所評估)之士他汀處理患者，具有至少與具有歸因於LDL膽固醇之殘餘風險之士他汀處理患者一樣高(若不是，則更高)的將來事件比率。此等兩個患者組可不同，且可需要個性化方法來治療。儘管未出現膽固醇量降低的事實，康納單抗(每3個月給予)對於心臟血管事件之效果的量值，與同靶向PCSK9之單株抗體(每2至4週給予)相關之彼量值相當。然而，IL-1 β 之

抑制僅僅為僅表示許多可能抗炎路徑中之一者的針對性(focused)介入，該等可能抗炎路徑可用作動脈粥樣硬化之靶標。在康納單抗之情況下，吾人觀測到致命感染及敗血症統計學上顯著增加，以及血小板計數降低，其中出血未增加。相比之下，在分配至康納單抗組中之彼等患者中，癌症死亡顯著降低，該結果與關於IL-1對於某一腫瘤(尤其肺癌)之進展及侵襲性的實驗資料一致。在各種原因之死亡上，處理組之間無顯著差異。注意到無顯著的肝毒性。所觀測到之康納單抗對於關節炎、痛風及骨關節炎之有利效果，與此等病症中之IL-1及IL-6路徑的良好描述效果一致。總之，在CANTOS中，將具有先前心肌梗塞病史且hsCRP量為2 mg/L或更高之患者，隨機分組至三個劑量之康納單抗或安慰劑組中之一者中。康納單抗顯著地降低hsCRP量而不降低LDL膽固醇、HDL膽固醇及甘油三酯，且150 mg劑量顯著地降低復發性心臟血管事件之發病率同時具有可接受量的副作用。

【0071】

實例2：康納單抗(Illaris®)預防患有OA之患者之髌及膝置換(THR/TKR)：來自康納單抗抗炎性血栓形成結果研究(CANTOS)研究之結果

背景/目的：

在OA中，無預防疾病進展(DMOAD)的療法。康納單抗，一種靶向介白素-1 β 之單株抗體，在CANTOS研究中，降低發炎及心臟血管事件比率。CANTOS研究包括總共10,061個具有心肌梗塞病史之男性及女性，且高敏感性C反應蛋白量 ≥ 2 mg/L的隨機分組至安慰劑或每3個月皮下給予一次之三個康納單抗劑量(50 mg、150 mg或300 mg)中之一組。中位追蹤為

3.7年。

【0072】

方法：

CANTOS資料之事後分析設計成，解決康納單抗對於所有患者及具有OA病史之患者的OA相關不良事件(AE)及嚴重不良事件(SAEs，以及特異性地全膝置換(TKR)及全髖置換(THR))的比率的效果。亦研究根據hsCRP及IL-6之處理濃度之OA相關事件的關係。使用高階術語骨關節病(OAP)來搜索臨床資料庫。對第一次發生OAP相關AE進行事件時間分析。藉由雙側對數秩測試(log-rank test)，將藥物處理組與安慰劑進行比較。其次，合併藥物處理組，且藉由Cox比例危險回歸分析OA相關AE、SAE及TKR/THR的時間。

【0073】 下表闡述該分析：

表2： 按處理組、所有患者及在病史中具有骨關節病(osteoarthropathy)/無骨關節病(steoarthropathy)/骨關節炎/脊椎骨關節炎之子集的患者分佈(百分比指示總處理組(FAS資料集)之%)

資料集	CAN 50 mg	CAN 150 mg	CAN 300 mg	組合CAN 組	安慰劑	總計
FAS資料集	2170	2284	2263	6717	3344	10061
安全性資料集	2170	2285	2263	6718	3348	10066
OAP	308 (14.2%)	371 (16.2%)	394 (17.4%)	1073 (16.0%)	496 (14.8%)	1569 (15.6%)
OA	261 (12.0%)	331 (14.5%)	343 (15.2%)	935 (13.9%)	434 (13.0%)	1369 (13.6%)
脊椎OA	66 (3.0%)	60 (2.6%)	76 (3.4%)	202 (3.0%)	90 (2.7%)	292 (2.9%)

CAN = 康納單抗

【0074】 如以上所展示，總共1569 (15.6%)個患者具有OAP病史(組合康納單抗組N = 1073，安慰劑組N = 496)。在OAP患者中存在總共259

(16.5%)個OA相關AE、82 (5.2%)個SAE及67 (4.3%)個THR/TKR。在總群體中，存在52個THR及47個TKR，對應於總CANTOS群體之0.98%。利用300 mg康納單抗，HsCRP及IL-6以劑量-反應方式降低，在3個月時，相較於安慰劑，引起hsCRP及IL-6降低46%。表3闡述OA及退化性效果之降低的結果：

表3：OA及退化性效果之降低的結果

AE類型 相對於安慰劑之RRR	在進入時具有OA病史之患者，N=1569		所有CANTOS患者，N=10061	
	相對風險降低 [95% CI]	p =	相對風險降低 [95% CI]	p =
OA相關AE，合併劑量	31% [11%-46%]	0.003	23% [9%-35%]	0.002
OA相關SAE，合併劑量	33% [0% -62%]	0.05	35% [7%-55%]	0.018
THR/TKR，合併劑量	45% [12%-66%]	0.013	45% [18%-63%]	<0.001
THR及TKR，CAN 150 mg	53% [7%-76%]	0.03	54% [17%-74%]	0.001

【0075】

結論：

用康納單抗處理降低OA (AE及SAE)惡化的風險 (「RRR」)，且顯著降低已知患有預先存在OA之患者以及總CANTOS群體之THR及TKR的風險，提供康納單抗在此群體中的DMOAD效果的證據。相較於安慰劑，不管是否具有OA病史，康納單抗表明OAP相關AE、SAE降低。在總群體中，在雙盲階段(中值跟蹤時間3.7年)內，相較於安慰劑，康納單抗使OAP相關AE之風險降低23% [95% CI；9%-35%]；p=0.002。在以下圖1中呈現藉由處理之第一次OAP相關AE的時間，其表明相較於安慰劑，對於50 mg及150 mg康納單抗，AE隨著時間推移顯著降低(P值分別為0.0033、0.0016)。對於300 mg康納單抗，P值為0.0688。

【0076】 結果為清晰的：

- 在資料庫中，總共有123個OA相關SAE
- 至全髖/膝置換(THR/TKR)中之類別在2個TME之間進行裁定，兩個不明確案例裁定為：一個至置換，另外一個「其他」手術
- 存在52個THR及47個TKR，對應於總CANTOS群體之0.98%

【0077】 例示於圖1及圖2中之結果展示明顯的結果。如圖1中所見，在患者中，存在明顯的第一次OA相關AE的劑量依賴型時間。第一次OA之時間，在50、150及300 mg康納單抗之三個量測劑量下增加。如上文表中所示，在所有患者中及在病史中有OA之患者中，在髖或膝置換時間，合併康納單抗組及安慰劑中之相對風險顯著降低45%。圖2展示患有OA患者中之平均髖或膝置換時間。康納單抗明確展示相對於安慰劑之明顯改良。因此，康納單抗在降低膝及髖置換之風險上為極其強效的。

【0078】

實例3：隨hsCRP量變化之OA相關的AE

圖3表示按hsCRP濃度分級之組中之OA相關之AE之風險的圖形表示。對於此圖表，在病史中具有OA之患者中，出現總共259 (16.5%)個OA相關的AE。基於在3個月時之hsCRP量<1 mg或≥1 mg及<2 mg或≥2 mg，來對患者進行分級，且量在研究時間內與OA相關之AE相關。自曲線清楚可知，對於截止值1及2 mg/L，均在具有較低hsCRP量之患者中存在較高反應率，不管相較於具有類似hsCRP量或任何hsCRP量(未分級)之安慰劑患者。

【0079】

實例4：隨hsCRP量變化之患有OA之患者的全關節置換

圖4表示隨hsCRP量變化之具有OA病史之患者的關節置換總數目的圖形表示。對於此圖表，在病史中有OA之患者中，出現總共67 (4.3%)個THR/TKR。基於在3個月時之hsCRP量 $<1\text{ mg}$ 或 $\geq 1\text{ mg}$ 及 $<2\text{ mg}$ 或 $\geq 2\text{ mg}$ ，來對患者進行分級，且量在研究時間內與髌/膝置換(TJR)相關。圖標明確地展示，對於截止值1及2 mg/L，均在具有較低hsCRP量之患者中存在較高反應率。

【0080】

實例5：確認OA 階段III研究

a. 目標

此研究之目標係為了證明，康納單抗降低具有高發炎負荷(hsCRP量 $\geq 2\text{ mg/L}$)之患者之OA的結構性進展。此研究與來自CANTOS之結果將用於支持登記康納單抗用於治療在治療開始時hsCRP $\geq 2\text{ mg/L}$ 之患者的骨關節炎。

【0081】

b. 患者群體

滿足以下標準之診斷患有骨關節炎的成年患者：

- 關鍵納入標準

1. 年齡 ≥ 40 歲

2. 體重 > 35 或 40 kg ，身體質量指數(BMI) $< 40\text{ kg/m}^2$ 。

3. 基於美國風濕病學會(American College of Rheumatology)之臨床及放射學標準進行膝骨性關節炎診斷。

4. 高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量 $\geq 2\text{ mg/L}$

5. 膝疼痛病史至少6個月且在前述月期間之大部分日子($>50\%$)膝疼

痛。

6. Symptom severity defined by a pain ≥ 40 mm and ≤ 90 mm on VAS (100 mm).

7. 記錄需求用全身性非類固醇抗炎藥(NSAID)及/或其他鎮痛劑在目標膝中對症治療OA

8. WPI < 8

● 關鍵排除標準

1. 根據研究者，嚴重的臨床膝未對齊。

2. 已經植入膝假體(prosthesis) (<1 年)或不能充分容許(對側)。

3. 在研究時間內已經預見膝假體(無論哪側)

4. 最近植入髌假體(<1 年)或在研究時間內預見植入髌假體(無論哪側)。

5. 先前在下肢(無論哪側)上切骨。

6. 在篩選問診之前12個月內或計劃在研究期間對目標膝進行手術操作。

7. 在篩選問診之前6個月內或計劃在研究期間對目標膝進行關節鏡檢查。

8. 影響膝之其他病變。

9. 對於MRI之任何禁忌，包括不能進行膝MRI檢查，因為不能配合掃描儀或膝線圈。

10.

【0082】

c. 給藥方案

選擇康納單抗之每3個月150 mg s.c.給藥方案為給藥方案。此給藥方案係基於以下來選擇的：康納單抗之藥物代謝動力學(PK)及藥效學(PD)特性、自CANTOS研究之觀測到的安全性、生物標記及功效資料、以及自己完成及進行中的康納單抗研究的安全性資料。

【0083】

d. 樣本大小

患者將以1:1比率隨機分組至以下兩個處理組中之一者中：

- 康納單抗150 mg s.c.q3個月
- 匹配安慰劑s.c. q3m

【0084】

e. 處理之持續時間

研究將進行52/104週

【0085】

f. 一級終點

設計此階段III研究，以證明康納單抗降低OA之結構性進展。研究之一級終點為在中央中間脛腿節區室(cMTFC)之軟骨厚度中，自基線的改變，藉由在52週時目標膝上之定量MRI所評估。

【0086】

g. 二級終點

1. 基於中央中間脛腿節區室(cMTFC)中之軟骨厚度的OA結構進展的比例，藉由在52週時目標膝上之定量MRI所評估。
2. 在24週及52週時之疼痛、功能及僵硬度的Western Ontario及McMaster Universities骨關節炎指數(WOMAC)分量表評分中，自基線的

改變。

3. 在24週及52週時用100 mm視覺類比量表(VAS)量測之目標膝中之疼痛中，自基線的改變。

4. 在24週及52週時用100 mm視覺類比量表(VAS)量測之疾病活性之患者全域評估(PGA)中，自基線的改變。

5. 在52週時，OMERACT-OARSI反應者之比例。

基於Pham等人2004重新討論之OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for OA clinical trials。根據WOMAC及PGA，反應者限定為在疼痛中或在功能中具有 $\geq 50\%$ 的高改良及絕對改變 ≥ 20 或以下3者中之至少2者的改良的患者：

疼痛 $\geq 20\%$ 及絕對改變 ≥ 10

功能 $\geq 20\%$ 及絕對改變 ≥ 10

患者之全域評估 $\geq 20\%$ 及絕對改變 ≥ 10 。

6. 在52週時藉由定量MRI之目標膝之全脛腿節區室(tTFC)之軟骨厚度中，自基線的改變。

7. 在52週時藉由定量MRI之目標膝之中間股骨踝骨表面之骨骼區域中，自基線的改變

8. 在52週時藉由定量MRI之目標膝之中間股骨踝骨表面之骨骼區域中，自基線的改變。

9. 在52週時之藉由X射線量測之目標膝之關節間隙寬度(JSW)中，自基線的改變。

10. 在24週及52週時之SF36-PCS中，自基線的改變。

11. 在24週及52週時之SF36-MCS中，自基線的改變。
12. 在關節膜炎中，自MOAKS的改變
13. 疼痛：在整個研究中，隨著時間推移的鎮痛劑消耗。

【0087】 雖然下文說明且描述各種具體實施例，但應瞭解可在不偏離本發明之精神及範疇的情況下做出各種改變。

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司
<120> 康納單抗(CANAKINUMAB)之用途
<130> PAT058132
<160> 18
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR1序列

<400> 1

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His
1 5 10

<210> 2
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR2序列

<400> 2

Ala Ser Gln Ser Phe Ser
1 5

<210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR3序列

<400> 3

His Gln Ser Ser Ser Leu Pro
1 5

<210> 4

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變序列

<400> 4

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
100 105

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈CDR1序列

<400> 5

Val Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈CDR2序列

<400> 6

Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈CDR3序列

<400> 7

Asp Leu Arg Thr Gly Pro
1 5

<210> 8
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變序列

<400> 8

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

859095

Ala Arg Asp Leu Arg Thr Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100105110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈CDR1序列

<400> 9

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ser

1510

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈CDR2序列

<400> 10

Tyr Thr Ser Lys Leu His Ser

15

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈CDR3序列

<400> 11

Leu Gln Gly Lys Met Leu Pro Trp Thr

15

<210> 12
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈序列

<400> 12

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
100 105

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈CDR1序列

<400> 13

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 14

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR2序列

<400> 14

His Ile Trp Trp Asp Gly Asp Glu Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR3序列

<400> 15

Asn Arg Tyr Asp Pro Pro Trp Phe Val Asp
1 5 10

<210> 16
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變序列

<400> 16

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
115 120

<210> 17
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈序列

<400> 17

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> 18
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈序列

<400> 18

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
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys 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 Gly Pro Ser
225 230 235 240

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 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 Lys Glu Tyr
305 310 315 320

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



201946652

【發明摘要】

【中文發明名稱】

康納單抗(CANAKINUMAB)之用途

【英文發明名稱】

USE OF CANAKINUMAB

【中文】

本發明提供一種IL-1 β 抑制劑，諸如康納單抗(canakinumab)之用途，其用於治療及/或預防骨關節炎及相關之併發症。

【英文】

Use of an IL-1 β inhibitor such as canakinumab for the treatment and/or prevention of osteoarthritis and complications related thereto.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於降低患者之骨關節炎(「OA」)進展的風險及/或降低與OA相關不良事件的方法，其包含投與IL-1 β 拮抗劑，其中該患者在第一次投與IL-1 β 拮抗劑之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該患者在該第一次投與該IL-1 β 拮抗劑之後在預定時間點評估具有 < 2.3 mg/L的降低hsCRP量。

【第2項】

一種用於降低患者之OA進展的風險及/或降低與OA相關不良事件的方法，其包含投與IL-1 β 拮抗劑，其中該患者在第一次投與IL-1 β 拮抗劑之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該患者將繼續接受IL-1 β 拮抗劑，限制條件為該患者在第一次投與該IL-1 β 拮抗劑之後在預定時間點評估具有 < 2.3 mg/L的降低hsCRP量。

【第3項】

一種用於降低患者之OA進展的風險及/或降低與OA相關不良事件的方法，其包含投與康納單抗(canakinumab)，其中該患者在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該患者在該第一次投與康納單抗之後在約3個月或更久評估具有 < 2.3 mg/L的降低hsCRP量。

【第4項】

一種用於降低患者之OA進展的風險及/或降低與OA相關不良事件的方法，其包含投與康納單抗，其中該患者在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該患者將繼續接受

康納單抗，限制條件為該患者在該第一次投與康納單抗之後在約3個月或更久評估具有 $<2.3 \text{ mg/L}$ 的降低hsCRP量。

【第5項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該OA之進展包括關節置換。

【第6項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者具有記錄(documented)及/或症狀性OA。

【第7項】

如前述請求項中任一項之方法，其包含投與150 mg至300 mg康納單抗。

【第8項】

如前述請求項中任一項之方法，其包含投與150 mg康納單抗。

【第9項】

如前述請求項中任一項之方法，其包含大約每3個月投與150 mg康納單抗。

【第10項】

如前述請求項中任一項之方法，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月或在第一次投與IL-1 β 拮抗劑後之預定時間點之後評估該降低hsCRP量 $<1.5 \text{ mg/L}$ 。

【第11項】

如前述請求項中任一項之方法，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月或在第一次投與IL-1 β 拮抗劑後之預定時間點之後評估該降低hsCRP量 $<1.0 \text{ mg/L}$ 。

【第12項】

如前述請求項中任一項之方法，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月或在第一次投與IL-1 β 拮抗劑後之預定時間點之後評估該降低hsCRP量<2.2、<2.1、<2.0、<1.9、<1.8、<1.7、<1.6、<1.5、<1.4、<1.3、<1.2、<1.1、<1.0、<0.9、<0.8、<0.7、<0.6或<0.5 mg/L。

【第13項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該記錄OA已使用X射線及/或MRI評估。

【第14項】

如前述請求項中任一項之方法，其中OA之症狀性證據為疼痛及/或功能減弱(impaired function)。

【第15項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者不適合手術。

【第16項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者對NSAIDs無反應。

【第17項】

如前述請求項中任一項之方法，其中在第一次投與IL-1 β 拮抗劑後之預定時間點之後或在第一次投與康納單抗之後3個月的IL-6量低於1.15 mg/L或低於2 mg/L。

【第18項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者先前已罹患CV事件。

【第19項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者先前已罹患心肌梗塞。

【第20項】

一種用於的降低患者之OA進展之風險及/或降低與OA相關不良事件的方法，其包含投與IL-1 β 拮抗劑，其中該患者在第一次投與該IL-1 β 拮抗劑之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。

【第21項】

如請求項20之方法，其中該IL-1 β 拮抗劑為康納單抗。

【第22項】

如請求項20或21之方法，其包含投與150 mg至300 mg康納單抗。

【第23項】

如請求項20至22中任一項之方法，其包含大約每3個月投與150 mg至300 mg康納單抗。

【第24項】

如請求項20至23中任一項之方法，其中該記錄OA已使用X射線及/或MRI評估。

【第25項】

如請求項20至24中任一項之方法，其中OA之症狀性證據為疼痛及/或功能減弱。

【第26項】

如請求項20至25中任一項之方法，其中該患者不適合手術。

【第27項】

如請求項20至26中任一項之方法，其中該患者對NSAIDs無反應。

【第28項】

如請求項20至27中任一項之方法，其中該患者先前已罹患CV事件。

【第29項】

如請求項20至28中任一項之方法，其中該患者先前已罹患心肌梗塞。

【第30項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該全關節置換可為全膝置換或全髖置換。

【第31項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者罹患肩OA、手OA或脊椎關節炎(退化性脊椎關節病)。

【第32項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該全關節置換可為全肩置換。

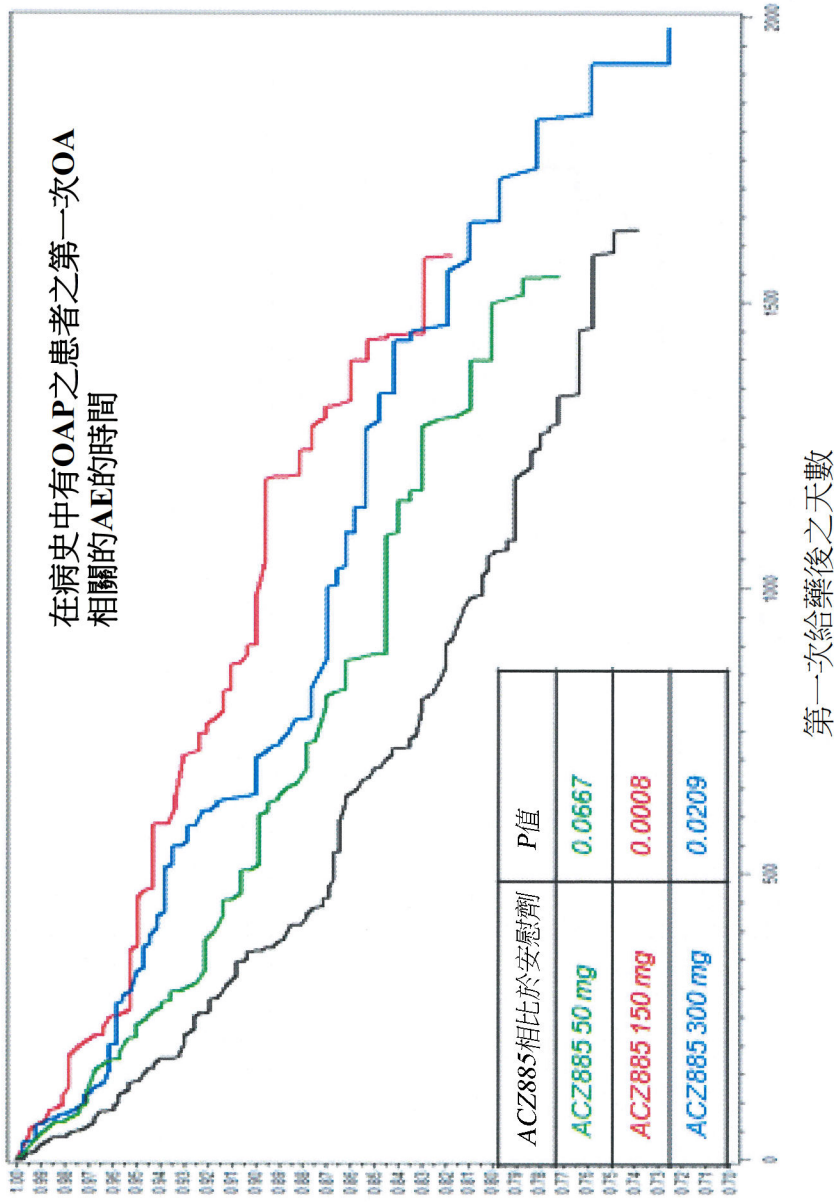
【第33項】

如請求項1至2及7至9中任一項之方法，其中該預定時間點為2週至6個月。

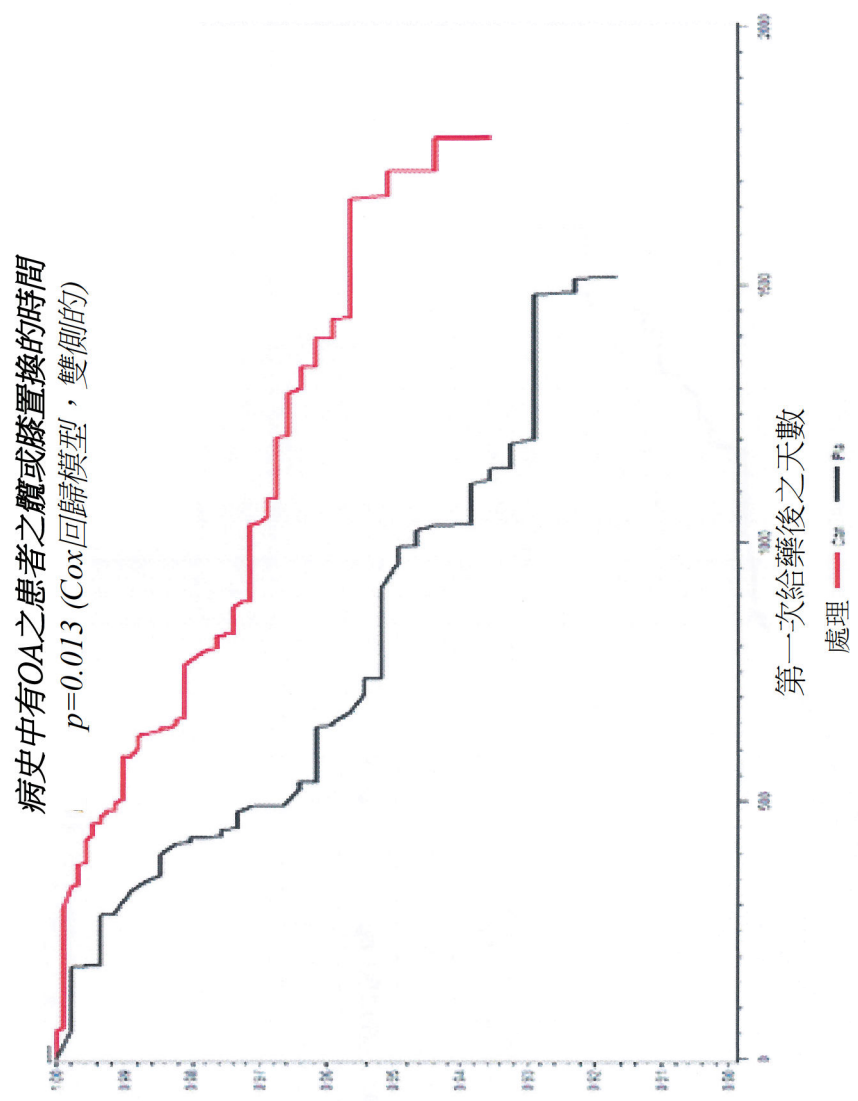
【第34項】

如請求項1至2及7至9中任一項之方法，其中該預定時間點為4週至12週。

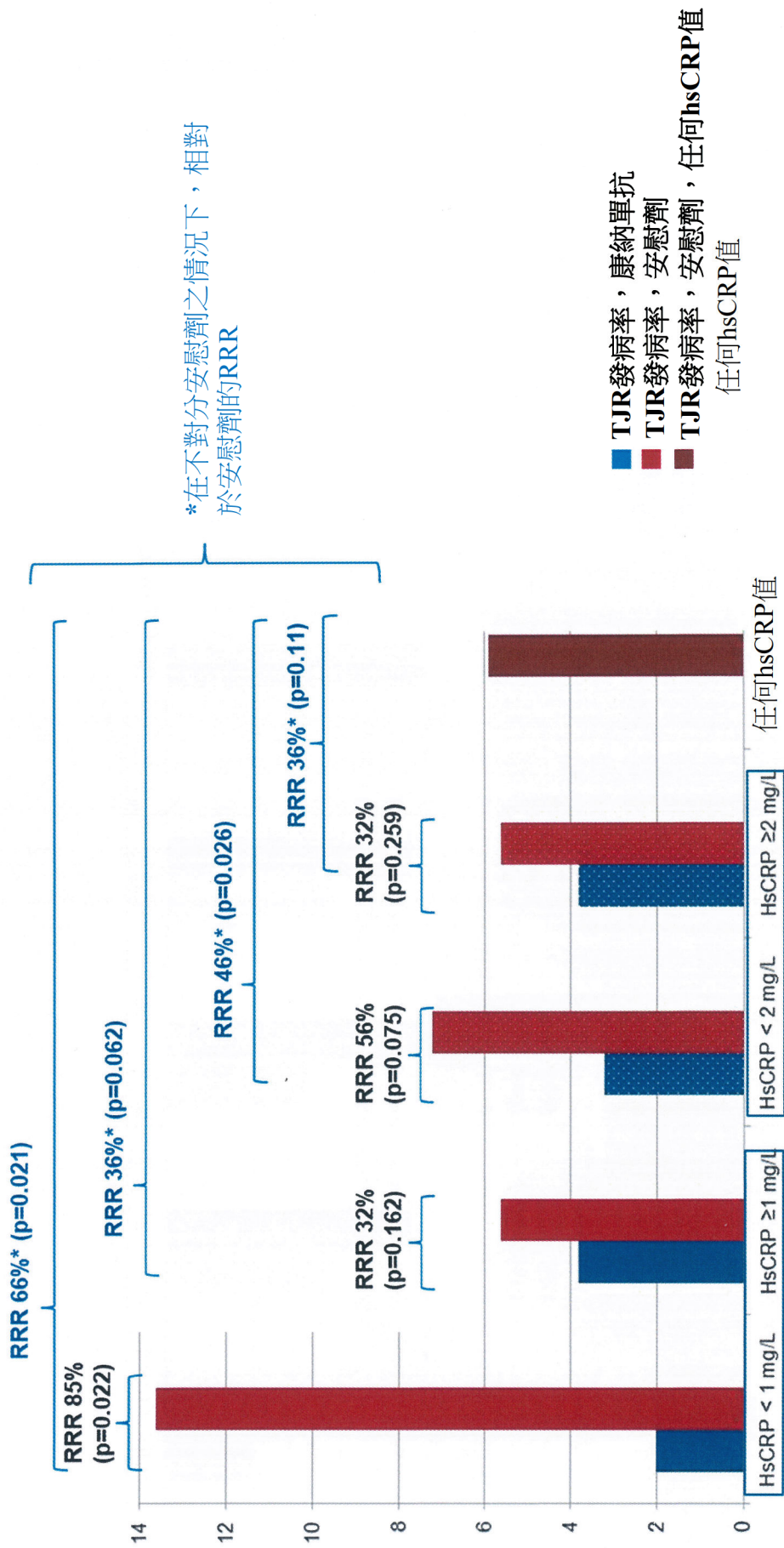
【發明圖式】



【圖1】

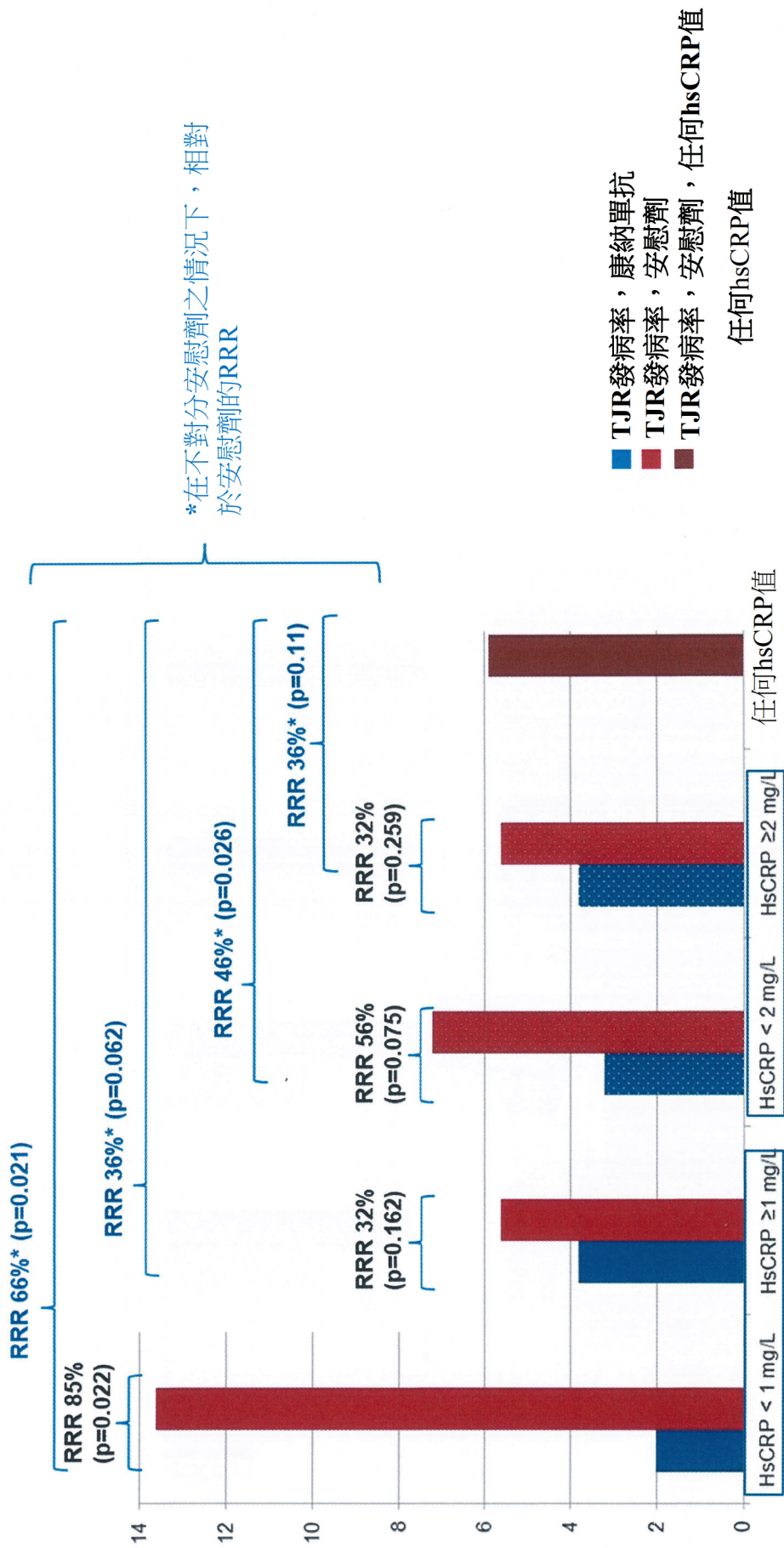


【圖2】



*在不對分安慰劑之情況下，相對於安慰劑的RRR

【圖3】



*在不對分安慰劑之情況下，相對於安慰劑的RRR

【圖4】