(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월05일
(11) 등록번호 10-2610801
(24) 등록일자 2023년12월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2021.01) *A61K 38/48* (2006.01)
A61K 8/66 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/441 (2013.01)
A61B 5/0059 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7028341
(22) 출원일자(국제) 2018년03월01일
심사청구일자 2021년02월24일
(85) 번역문제출일자 2019년09월26일
(65) 공개번호 10-2019-0126341
(43) 공개일자 2019년11월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/020551
(87) 국제공개번호 WO 2018/160905
국제공개일자 2018년09월07일
(30) 우선권주장
62/607,188 2017년12월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌
Hexsel, D. M., T. Dal' Forno, and C. L. Hexsel. "A validated photonumeric cellulite severity scale." Journal of the European academy of dermatology and venereology 23.5 (2009): 523-528

(73) 특허권자
엔도 벤쳐즈 리미티드
아일랜드 더블린4 발즈브리지 시몬스코트 로드 미네르바 하우스
(72) 발명자
데이비슨, 제프리
미국 19335 펜실베니아 다우닝타운 사우쓰 우드몬트 드라이브 272
맥레인, 마이클
미국 19446 펜실베니아 랜스데일 그린 스프링 서클 103
리우, 젠저우
미국 19454 펜실베니아 노쓰 웨일 튜더 드라이브 229
(74) 대리인
특허법인 남앤남

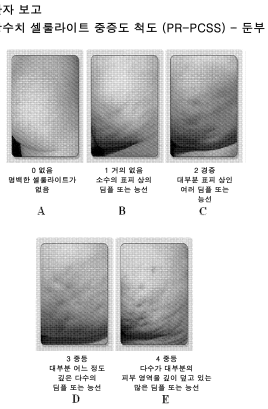
전체 청구항 수 : 총 13 항 심사관 : 이영균

(54) 발명의 명칭 **셀룰라이트를 평가하고 치료하기 위한 장치 및 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 의사 대 의사 및 환자 대 환자로부터 신뢰할 수 있는 결과를 제공하는 광수치 척도를 이용함으로써 인간 대상의 대퇴부 또는 둔부 상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류
A61B 5/1077 (2013.01)
A61B 5/1079 (2013.01)
A61B 5/444 (2013.01)
A61B 5/4848 (2013.01)
A61K 38/4886 (2013.01)
A61K 8/66 (2013.01)
A61P 43/00 (2018.01)
A61Q 19/06 (2013.01)
C12Y 304/24003 (2013.01)

(30) 우선권주장
62/465,622 2017년03월01일 미국(US)
62/485,705 2017년04월14일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

셀룰라이트의 진단에 필요한 정보를 제공하기 위한 방법으로서, 상기 방법은

인간 대상체의 영향을 받은 영역을 선택하는 단계; 및

셀룰라이트의 중증도를 평가(rating)하기 위한 광수치 척도를 사용하여, 상기 영향을 받은 영역을 중증도의 적어도 하나의 범주(category)로 분류하는 단계를 포함하며,

상기 광수치 척도는

한 명 이상의 예시 환자의 영향을 받은 영역을 보여주는 3개 내지 10개의 이미지로서, 상기 예시 환자의 이미지에서 영향을 받은 영역은 인간 대상체의 영향을 받은 영역의 위치에 상응하며, 각 이미지는 딤플의 수, 깊이, 크기, 폭, 직경, 및 분포로 이루어지는 군으로부터 선택된 셀룰라이트의 특징에 기초한 상이한 중증도 등급을 가지며, 중증도 등급은 수치 값, 설명, 또는 둘 모두를 포함하는, 이미지를 포함하고; 그리고

상기 광수치 척도는 시험-재시험 신뢰도 분석을 사용하여 검증된, 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 영향을 받은 영역이 둔부인, 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 척도는 적어도 2명의 예시 환자의 영향을 받은 영역을 보여주는 이미지를 포함하는, 방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 척도는 5개의 이미지를 포함하는, 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 영향을 받은 영역이 대퇴부인, 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 척도는 명백한 셀룰라이트를 가지지 않는 영향을 받은 영역을 보여주는 이미지 및 중증 셀룰라이트를 가지는 영향을 받은 영역을 보여주는 이미지를 포함하는, 방법.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 척도는 CR-PCSS 척도를 포함하는, 방법.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 척도는 PR-PCSS 척도를 포함하는, 방법.

청구항 9

제 6 항에 있어서, 상기 명백한 셀룰라이트를 가지지 않는 영향을 받은 영역을 보여주는 이미지는 상기 중증 셀룰라이트를 가지는 영향을 받은 영역을 보여주는 이미지 보다 낮은 수치 값을 가지는, 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 명백한 셀룰라이트를 가지지 않는 영향을 받은 영역을 보여주는 이미지는 0의 수치 값

을 가지는, 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 중증 셀룰라이트를 가지는 영향을 받은 영역을 보여주는 이미지는 4의 수치 값을 가지는, 방법.

청구항 12

제 6 항에 있어서, 상기 명백한 셀룰라이트를 가지지 않는 영향을 받은 영역을 보여주는 이미지는 딤플, 함몰, 상승된 영역 또는 이의 임의의 조합이 없는, 방법.

청구항 13

제 6 항에 있어서, 상기 중증 셀룰라이트를 가지는 영향을 받은 영역을 보여주는 이미지는 영향을 받은 영역을 덮는 다수의 깊은 딤플 또는 능선, 중증 깊이의 돌기 및 함몰의 교대 영역을 가지는 다수의 기복, 또는 모두를 함유하는, 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 3월 1일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/465,622, 2017년 4월 14일에 출원된 일련 번호 62/485,705 및 2017년 12월 18일에 출원된 일련 번호 62/607,188에 대해 우선권을 주장하며, 이는 그 전체가 법이 허용하는 충분한 한도까지 참조로 본원에 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 부종성 섬유경화성 층병리 (EFP 또는 셀룰라이트)의 평가 및 치료 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 일반적으로 셀룰라이트로 알려진, 부종성 섬유경화성 층병리 (EFP)는 피부의 윤곽 이상을 초래하는 피하 조직의 국소 대사 장애(disorder)로 정의되어 있다. 이러한 병태는 특히 둔근-대퇴부 부위에서 딤플형 피부로 나타난다. EFP는 진피피하 접합(dermohypodermal junction)을 통한 피하 지방 소엽의 헤르니아형성 및/또는 진피층을 가로지르고 진피를 기저 근막에 연결시키는 콜라겐 격막의 단축에 의해 유발된다. 이는 딤플링이 있는 고르지 않은 표면을 생성한다. EFP는 피부의 잠재적으로 미용적으로 용인할 수 없는 변화를 초래하는 의학적 병태(condition)이며, 사춘기 이후 여성의 추정된 85% 내지 98%에 영향을 미친다.

[0006] EFP의 병리생리학은 완전히 이해되지 않지만, 3가지 주요 이론이 있다: 세포 간 매트릭스의 과도한 친수성으로 인한 부종, 국소 미세 순환의 변경, 및 여성 대 남성에서 교원성 피하 조직의 상이한 해부학적 구조.

[0007] EFP는 일반적인 비만과는 상이한 것으로 알려져 있다. 일반적인 비만에서, 지방 세포는 골반, 대퇴부 및 복부에 제한되지 않는 비대 및 과형성을 겪는다. EFP 영역에서, 지방 세포는 다른 곳에 위치한 지방 조직과는 다른 생리적 및 생화학적 특성을 갖는다. 크고, 대사적으로 안정한 지방 세포는 EFP-취약 영역을 특징으로 한다; 따라서, 카테콜아민 유도 지방 분해에 대한 반응성이 내장 지방과 비교하여 EFP 조직에서 더 적으며, 반응성이 가장 크다.

[0008] 피하 지방 소엽은 지방층을 가로 질러 진피를 기저 근막에 연결하는 얇고 일반적으로 딱딱한 교원성 결합 조직 가닥으로 서로 분리된다. 이 격막은 피하 조직 을 안정시키고 지방을 나눈다. EFP에서, 섬유증으로 인한 콜라겐 격막의 단축은 소주(trabeculae)의 삽입 지점에서 수축을 유발하여 EFP를 특징짓는 함몰을 유발한다. EFP를 가진 여성의 경우 남성보다 더 얇은 직각 피하 격막의 비율이 더 높다. 체중 증가는 EFP를 더 눈에 띄게 하지만 날씬한 대상에서도 나타날 수 있다. EFP가 가족에서 유전되는 경향이 있기 때문에 유전학도 역할을 할 수 있다.

[0009] 셀룰라이트를 치료하기 위해 활용되는 치료법이 존재한다; 그러나 승인받은 약리학적 치료는 없다. 다수의 치료 방식에도 불구하고, 이들 치료 중 어느 것이 유리하다는 과학적 증거는 거의 없다. 실제로, 많은 증거는 일화적이거나 주관적이거나 환자 자체 평가에만 근거한 것이다. EFP의 과거 치료법 중 일부는 체중 감량, 국소제, 마사지, 지방 흡입술, 메조테라피(mesotherapy), 고주파, 진피절제술 및 강화된 절제술, 레이저 요법이 있으며; 이러한 치료 중 일부는 부작용에 대한 위험을 증가시킬 수 있다.

[0010] 셀룰라이트를 가진 여성의 미적 성과를 개선하기 위해 안전하고 효과적인 치료법에 대한 요구가 충족되지 않은 채로 남아 있다. 셀룰라이트를 효과적으로 치료하기 위해, 치료적 접근법은 콜라겐으로 구성된 피부 격막의 파열이 있어야 하고 많은 여성에게 성가신 피부 딤플링을 유발할 수 있다.

[0011] XIAFLEX® (콜라겐분해효소 클로스트리듐 히스톨리쿰(Clostridium histolyticum), 또는 CCH, 또는 EN3835)는 미국, EU, 캐나다, 호주 및 일본에서 뚜렷한 코드(cord)가 있는 성인 뒤퓌트랑 구축(Dupuytren's contracture, DC) 환자의 치료를 위해 및 미국 및 EU에서 뚜렷한 플라크 및 치료 시작시 적어도 30도의 음경 곡률 변형이 있는 페이로니병(Peyronie's disease, PD) 성인 남성의 치료를 위해 승인된 생물학적 제제이다. XIAFLEX® (또한 유럽에서 XIAPEX로 알려짐)는 클로스트리듐 히스톨리쿰으로부터 유래된 2가지 하위 유형의 콜라겐분해효소의 조합을 포함한다. 콜라겐분해효소 하위유형은 콜라겐 구조의 결합을 끊기 위해 상승적으로 함께, 작용하는 것으로 생각된다. 후측방 대퇴부 또는 둔부에서 EFP를 가진 150 명의 여성을 대상으로 한 이전의 용량 측정 연구는 CCH 0.84 mg을 3회까지 주사하여 위약에 비해 EFP 외형이 크게 개선되었음을 입증하였다.($P<0.05$). Goldman MP, et al. J AM ACAD DERMATOL. 2015;72(5 Suppl). Abstract 1721.

[0012] 치료 결과는 내과의 및/또는 환자에 의해 평가될 수 있다. 이를 위해, 미국 식품 의약국 (FDA)은 업계에 대한 지침 "Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims" (2009)을 발표하였다. 이는 FDA가 승인된 의약품 표시의 주장을 뒷받침하는 데 사용되는 기존의, 수정

된 또는 새로 작성된 환자 보고 결과 측정 도구를 검토하고 평가하는 방법을 기술한다.

[0013] 셀룰라이트의 외관은 광수치 및 다른 척도를 사용하여 여러 가지 방법으로 평가되었다. 이러한 척도는 헥셀 셀룰라이트 중증도 척도 ("Hexsel CSS") 및 전반적 미적 개선 척도 ("GAIS")를 포함한다. 헥셀 CSS는 Hexsel et al., "A Validated Photonumeric Cellulite Severity Scale," J. EUR. ACAD. DERMATOL. Venereol. 2009 May; 23(5): 523-8에 기술되어 있다. 간단하게, 헥셀 CSS는 셀룰라이트의 5가지 임상 형태학적 특성에 따라 환자를 점수를 매긴다 (A) 명백한 함몰의 수; (B) 함몰의 깊이; (C) 피부 표면 변화의 형태학적 외관; (D) 이완(laxity), 탄력없음(flaccidity) 또는 처진(sagging) 피부의 등급; 및 (E) 뉘렌베르그(Nurnberger) 및 뮐러(Muller)에 의해 원래 기술된 분류 척도 (Nurnberger et al., "So-called Cellulite: An Invented Disease" J. DERMATOL. SURG. ONCOL. 1978; 4:221 -229. 20개의 개별 사진 (즉, 5개의 형태학적 특징 각각에 대해 4개)을 사용하여, 각 항목의 중증도는 0에서 3까지 등급이 매겨지고 함께 더해서 숫자의 범위가 0 내지 15인 최종 점수를 제공한다. 최종 수치 점수에 기초하여, 셀룰라이트를 경증, 중등 또는 중증으로 추가로 분류하였다.

[0014] 헥셀 CSS는 둔부와 대퇴부 뒷면의 셀룰라이트를 함께 고려하여 평가할 때 신뢰할 수 있고 일관성이 있다고 보고되었지만, "이완, 탄력없음 또는 처진 피부의 치수 등급은 척도의 최종 일관성에 대해 긍정적으로 기여하지 않는다." Almeida et al., "Intra- and inter-observer reliability of the application of the cellulite severity scale to a Spanish female population" J. EUR. ACAD. DERMATOL. VENEREOL., 2013 June; 27 (6): 694-8. 추가로, 필요한 단계의 수가 많기 때문에, 헥셀 CSS는 셀룰라이트 중증도를 평가하기 위한 간결한 수단을 제공하지 않는다. 이것은 복잡하고 여러 하위 범주의 결과를 최종 점수로 합산하는 사용자에 의존한다.

[0015] GAIS는 시험관에 의해 판단된 바와 같이 처리 전과 비교하여 외관에서 전반적 미적 개선을 평가하는 5점 척도 등급이다. 일반적으로, 불균등한 등급 범주는 "악화," "변화 없음," "개선됨," 훨씬 개선됨," 및 "매우 훨씬 개선됨"이다.

[0016] 따라서, 선행 기술의 이러한 척도는 의사 대 의사 및 환자 대 환자로부터의 정확성 부족을 포함하여 다수의 단점을 갖는다. 따라서, 셀룰라이트의 성질 및 정도를 평가, 정량화 및 등급을 매기기 위한 신뢰성 있고 일관된 방법이 당업계에 필요하다.

발명의 내용

[0017] 본 명세서는 상기 요구를 만족시키며 셀룰라이트의 진단, 평가 및 치료에 유용한 신규한, 검증된 척도에 관한 것이다. 추가로, 셀룰라이트를 치료하는 방법, 특히 클로스트리듐 히스톨리쿰으로부터 획득되거나 유래된 콜라겐분해효소, 예를 들어, XIAFLEX®의 치료적 유효량의 이를 필요로 하는 대상으로의 투여, 다음 신규한 척도를 사용하여 개선의 정도를 평가하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서의 척도는 (a) 치료 전 기준선을 확립하기 위해; (b) 치료 동안 진행을 평가하기 위해; 또는 (c) 치료 후 치료의 효과를 평가하기 위해 임의의 치료제 또는 셀룰라이트에 대한 치료와 함께 사용될 수 있다.

[0018] 한 양태에서, 본 명세서는 각각 상이한 셀룰라이트 중증도 등급 또는 수준을 가지는 일련의 3 내지 15장의 사진, 삽화, 도면, 컴퓨터 이미지, 3D 모델, MRI 이미지, 온도기록도, 초음파검사도 등을 제공한다. 척도는 내과의/임상의 및 환자에 의해 사용된다. 본원에서 기술된 특정 콜라겐분해효소 치료의 효능은 동일한 대상에 대한 척도 모두에서 개선이 나타나는 임상의 등급 및 환자 등급을 포함하는 복합 종점에 기초할 수 있고, 즉, 미리 지정된 수준의 개선이 임상의 및 환자 척도 모두에서 입증된다.

[0019] 다른 양태에서, 본 명세서는 인간 대상의 둔부 또는 대퇴부에서 셀룰라이트의 중증도를 평가하기 위한 척도를 기술하고, 척도는 3 내지 10장의 사진, 삽화, 모델, 이미지, 또는 인간의 둔부 또는 대퇴부 영역을 나타내는 도면, 사진, 삽화, 모델, 이미지, 또는 셀룰라이트의 특징에 기초하여 중증도 수준을 나타내는 상이한 범주로 체계화된 도면을 포함하고; 특징은 딤플의 수 및 깊이로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 척도가 복수의 임상의에 의해 사용되는 경우, 적어도 40%의 임상의가 대상의 셀룰라이트 영역을 동일한 중증도 수준에 배정한다. 특정 양태에서, 임상의는 적어도 50%의 환자, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 90% 또는 약 100%의 환자에서 동일한 중증도 수준을 제공한다.

[0020] 다른 측면에서, 본 발명의 척도를 적용함으로써 기준선 평가를 포함하는 환자의 임상 평가를 수행하는 척도 및 방법이 제공된다. 척도는 상이한 중증도 범주에 상응하는 사진의 행 또는 열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 척도는 상이한 중증도 범주에 상응하는 사진의 행을 수반하는 표시 및 단어 기반 설명을 포함할 수 있다. 단어 기반 설명 또는 표시는 하기 단어를 포함할 수 있다: 없음, 거의 없음, 경증, 중등, 및 중증. 이러한 단어는 중증도 범주를 표시하는 사진의 행에서 일반적으로 발견되는 하나 이상의 특성을 기술하는 설명 단어가 뒤따른

다.

[0021] 추가 양태에서, 본 명세서는 임상의 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (CR- PCSS) 및 환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (PR-PCSS)와 같은 검증된, 5점 광수치 척도에 과한 것이다. 도 2a 내지 e, 3a 내지 e, 4a 내지 e, 5a 내지 e를 참조. 이들 광수치 척도는 셀룰라이트의 중증도 5개의 수준으로 정량화하도록 설계되어 있다. 이들 검증된 CR-PCSS 및 PR-PCSS 척도는 (a) 치료 전 기준선을 확립하기에; (b) 치료 동안 진행을 평가하기에; 또는 (c) 치료 후 치료의 효과를 평가하기에 특히 적합하다.

[0022] 척도를 사용할 때, 임상의 또는 환자는 또한 CR-PCSS (임상의의 경우 도 3 및 5를 참조) 또는 PR-PCSS (환자의 경우 도 2 및 4를 참조)의 그림, 표지, 및 설명자에 대해 환자의 치료 영역으로 알려진, 하나의 사분면 (좌측 둔부, 우측 둔부, 좌측 후측방 대퇴부, 또는 우측 후측방 대퇴부)을 비교하고, 환자의 셀룰라이트 상태를 CR-PCSS 또는 PR-PCSS의 수준의 중증도 중 하나와 일치시킨다. 5가지 중증도 수준은 없음, 거의 없음, 경증, 중등, 및 중증이다. 둔부의 평가 및 대퇴부의 평가를 위해 별도의 척도를 설계하였다; 모두 동일한 5점 중증도 수준을 사용하지만, 각 영역에 맞춘 상이한 설명을 사용한다.

[0023] 또한 하기 단계를 포함하는 인간 대상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 방법이 개시된다: (a) 평가하기 위해 대퇴부 또는 둔부의 영향을 받은 영역을 선택하는 단계; (b) 대퇴부 또는 둔부의 영향을 받은 영역을 도 2 내지 5에 기술된 바와 같은 상응하는 숫자를 가지는 일련의 사진과 각각 비교하는 단계; (c) 대퇴부 또는 둔부의 영향을 받은 영역에 외관상 가장 가까운 사진을 식별하는 단계; (d) 식별된 사진에 상응하는 숫자를 판독하는 단계; (e) 대퇴부 또는 둔부 또는 대퇴부 또는 둔부의 영향을 받은 영역에 가장 적합한 표지를 식별하는 단계; 여기서 척도를 이용하는 것은 평가자 중에서 적어도 50%의 일관성을 생성한다.

[0024] 일부 양태에서, CR-PCSS 척도를 사용하는 방법이 복수의 임상의에 의해 사용되는 경우, 적어도 40%의 임상의가 환자를 스크리닝할 때 및 치료 전 1일에 환자의 셀룰라이트 영역에 동일한 셀룰라이트 중증도 등급을 부여한다. 또는, 다른 양태에서, 임상의는 약 50%, 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90% 또는 약 100%의 환자에 동일한 등급을 제공한다.

[0025] 또한 하기 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 셀룰라이트의 치료 또는 완화를 위한 방법이 개시된다: (a) 기준선을 확립하기 위해 하나 이상의 검증된 척도를 사용하여 환자의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 단계; (b) 환자의 대퇴부 또는 둔부의 영향을 받은 영역에 치료적 유효량의 CCH를 주입하는 단계; 및 (c) 하나 이상의 검증된 척도를 사용하여 이러한 주사로부터 초래된 개선을 평가하는 단계.

[0026] 한 측면에서, 주입된 CCH의 양은 하나 이상의 주사에서 치료 세션 당 약 0.01 mg 내지 2 mg이다. 본 발명에서 임의의 적합한 콜라겐분해효소 조성물이 사용될 수 있다. 약 10 내지 60일 간격으로 1 내지 8회 치료 세션이 발생할 수 있다.

[0027] 다른 양태에서, 콜라겐분해효소 치료를 받는 환자는 치료 후 약 71일에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 2점 이상 개선을 가지거나, 치료 후 약 71일에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 1점 이상 개선을 가진다. 이러한 환자는 치료 후 약 6 개월에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 2점 이상 개선을 가지거나, 치료 후 약 6 개월에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 1점 이상 개선을 가지거나, 치료 후 약 12 개월에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 2점 이상 개선을 가지거나, 치료 후 약 12개월에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 1점 이상 개선을 가진다. 추가로, 이러한 환자는 치료 후 약 22일, 43일, 90일, 또는 180일에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 2점 이상 또는 1점 이상 개선을 가진다.

[0028] 일부 양태에서, 환자는 치료 후 약 6개월에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 3점 이상 개선을 나타내거나, 치료 후 약 12개월에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 3점 이상 개선을 가지거나, 치료 후 약 12개월에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 3점 이상 개선을 가진다. 추가로, 이러한 환자는 치료 후 약 22일, 43일, 90일, 또는 180일에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 3점 이상 개선을 가진다. 다른 측면에서, 콜라겐분해효소 치료는 (본원에서 정의된 바와 같은) 내구성을 나타낸다.

[0029] 본 척도, 방법 등의 추가적 양태는 하기의 설명, 도면, 실시예 및 청구항으로 명백해질 것이다. 상기 및 하기의 설명으로부터 이해될 수 있는 바와 같이, 본 명세서에 기술된 각각의 모든 특성, 및 그러한 특성 중 둘 이상의 특성의 각각의 모든 조합이, 그러한 조합에 포함된 특성이 서로 일치하지 않으면, 본 개시의 범위에 포함된다. 또한, 임의의 특성 또는 특성의 조합은 임의의 실시예 또는 측면에서 구체적으로 제외될 수 있다. 추가의

측면 및 양태는 특히 첨부된 실시예 및 도면과 함께 고려되는 경우, 하기 설명 및 청구항에 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0030] 본 특허 또는 출원 파일은 컬러로 실행된 하나 이상의 도면을 포함한다. 컬러 도면이 있는 본 특허 또는 특허 출원 공보는 요청에 따라 필요한 비용을 지급하면 관공서에서 제공된다.

양태의 전술한 특성은 첨부 도면을 참조하여 하기의 상세한 설명을 참조함으로써보다 쉽게 이해될 것이다. 여기서:

도 1은 셀룰라이트의 해부도 삽화이다.

도 2a 내지 2e는 대퇴부에 대한 PR-PCSS를 묘사한 일련의 사진이다.

도 3a 내지 3e는 대퇴부에 대한 CR-PCSS를 묘사한 일련의 사진이다.

도 4a 내지 4e는 둔부에 대한 PR-PCSS를 묘사한 일련의 사진이다.

도 5a 내지 5e는 둔부에 대한 CR-PCSS를 묘사한 일련의 사진이다.

도 6a 및 6b는 각각 CCH 또는 위약으로 치료되고, 각각 CR-PCSS 및 PR-PCSS 등급에서 2점 개선 반응을 가진 또는 등급의 변화가 없는 2명의 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사한 일련의 사진이다.

도 7은 셀룰라이트 딤플에 대해 CCH 또는 위약을 투여하는데 유용한 주사 기술의 삽화이다.

도 8은 연구 설계의 도식이다.

도 9는 1차 및 2차 종점의 CCH 또는 위약 치료 후 71일에 복합 반응을 보고하는 그래프이다.

도 10a 및 10b는 CCH로 치료된 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사하고, 기준선 평가으로부터 2점 복합 반응을 나타내는 일련의 사진이다.

도 11a 및 11b는 CCH로 치료된 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사하고, 기준선 평가으로부터 1점 복합 반응을 나타내는 일련의 사진이다.

도 12a 및 12b는 CCH로 치료된 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사하고, PR-PCSS에 기초한 1점 반응을 나타내는 일련의 사진이다.

도 13a 및 13b는 위약으로 치료된 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사하고, CR-PCSS 또는 PR-PCSS 점수에서 변화가 없음을 나타내는 일련의 사진이다.

도 14는 2b 상 연구로부터 모든 이용 가능한 데이터에 기초한 치료군에 의한 CR-PCSS에서 기준선으로부터 71일까지의 변화에 대한 확률 분포를 나타내는 막대 그래프이다.

도 15는 2b 상 연구로부터 모든 이용 가능한 데이터에 기초한 치료군에 의한 CR-PCSS에서 기준선으로부터 71일까지의 변화에 대한 누적 분포 함수 (CDF)를 나타내는 막대 그래프이다.

도 16은 2b 상 연구로부터 모든 이용 가능한 데이터에 기초한 치료군에 의한PR-PCSS에서 기준선으로부터 71일까지의 변화에 대한 확률 분포를 나타내는 막대 그래프이다.

도 17은 2b 상 연구로부터 모든 이용 가능한 데이터에 기초한 치료군에 의한PR-PCSS에서 기준선으로부터 71일까지의 변화에 대한 누적 분포 함수 (CDF)를 나타내는 막대 그래프이다.

본 출원 파일은 컬러로 실행된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면이 포함된 본 특허 출원 공보의 사본은 요청 시 필요한 비용을 지급하면 관공서에서 제 3 자에게 제공될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 다양한 측면 및 양태가 이제 본원에서 완전하게 기술될 것이다. 그러나, 이러한 측면 및 양태는 많은 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하며; 오히려, 이들 양태는 본 개시가 철저하고 완전할 수 있게, 본 주제의 범위를 당업자에게 완전하게 전달할 수 있도록 제공된다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 상기 또는 하기이든, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0032] **A. 정의**

[0033] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 용어 및 문구는 용어 또는 문구가 사용되는 문맥으로부터 명확하게 표시되거나 명확하게 표시되지 않는 한, 해당 용어 및 문구가 당업계에서 획득한 의미를 포함한다. 본원에서 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 특정 방법 및 재료가 이제 기술된다.

[0034] 달리 언급되지 않는 한, 개별 수치 값의 사용은 값이 "약(about)" 또는 "대략(approximately)"이라는 단어가 앞에 오는 것과 같은 근사치로 표시된다. 유사하게, 달리 명확히 지시되지 않는 한, 본 출원에 명시된 다양한 범위의 수치는 최소값 및 최대값 모두 "약" 또는 "대략"이라는 단어가 앞에 오는 것과 같은 언급된 범위 내인 근사치로 표시된다. 이러한 방식으로, 언급된 범위의 위 및 아래의 변이는 범위 내의 값과 실질적으로 동일한 결과를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 수치를 언급할 때 용어 "약" 및 "대략"은 개시된 주제가 가장 밀접하게 관련되거나 쟁점인 범위 또는 요소에 관련된 기술 분야의 당업자에게 평범하고 통상적인 의미를 가질 것이다. 엄격한 수치 경계에서 확장되는 양은 많은 인자에 따라 다르다. 예를 들어, 고려될 수 있는 일부 인자는 요소의 중요도 및/또는 주어진 변이가 청구된 주제의 수행에 미칠 영향뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 고려 사항을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 상이한 수치 값에 대해 상이한 양의 유효 자릿수를 사용하는 것은 "약" 또는 "대략"이라는 단어의 사용이 특정 수치 또는 범위를 확장하는 역할을 할 수 있는 것을 제한하고자 의도하지 않는다. 따라서, 일반적으로 "약" 또는 "대략"은 수치를 확장한다. 또한, 범위의 개시는 최소값과 최대값 사이의 모든 값과 "약" 또는 "대략"이라는 용어의 사용에 의해 제공되는 범위의 확장을 포함하는 연속 범위로서 의도된다. 결과적으로, 본원에서 값의 범위의 인용은 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 속기 방법으로서 역할을 하도록 의도되며, 각각의 개별 값은 마치 본원에서 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 포함된다.

[0035] 본원에서 사용된 바와 같은 "영향을 받은 영역"은 CCH 또는 임의의 다른 치료제 또는 셀룰라이트에 대한 치료로 치료될 사분면 (하기 정의됨) 또는 셀룰라이트의 다른 영역을 의미한다.

[0036] 본원에서 사용된 바와 같은 "임상의 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (Clinician Reported Photonumeric Cellulite Severity Scale, CR-PCSS)"는 내과의/임상의에 의해 사용되는 도 3a 내지 3e 및 5a 내지 5e에서 나타낸 5 수준으로 셀룰라이트의 중증도를 정량화하기 위해 설계된 광수치 척도이다.

[0037] 본원에서 사용된 바와 같은 "복합 반응자(Composite responders)"는 PR-PCSS 및 CR-PCSS 모두에서 적어도 2 수준의 셀룰라이트 중증도의 개선을 가진 환자를 의미한다.

[0038] 본원에서 사용된 바와 같은 "내구성(Durability)"은 1) 평가 등급이 복귀하고 기준선 등급으로 지속된 2회 연속 방문의 제 1 일까지 대상이 2 수준 복합 반응자가 된 방문일; 및 2) 평가 등급이 복귀하고 기준선 등급에서 지속된 2회 연속 방문의 제 1 일까지 대상이 1 수준 복합 반응자가 된 방문일을 의미한다.

[0039] 본원에서 사용된 바와 같은 "이미지"는 사진, 삽화, 도면, 모델, 3D 모델, 컴퓨터 생성 이미지, MRI 이미지 등을 의미한다.

[0040] "선택적" 또는 "선택적으로"는 이후에 기술되는 요소, 구성 요소 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있으므로, 설명은 요소, 구성 요소 또는 상황이 발생하는 인스턴스 및 그렇지 않은 인스턴스를 포함한다.

[0041] 본원에서 사용된 바와 같은 "환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (Patient Reported Photonumeric Cellulite Severity Scale, PR-PCSS)"는 도 2a 내지 2e 및 4a 내지 4e에서 나타낸 5 수준으로 셀룰라이트의 중증도를 정량화하기 위해 설계된 광수치 척도이다.

[0042] 본원에서 사용된 바와 같은 "광수치(Photonumeric)"는 일련의 사진, 삽화, 도면, 모델, 3D 모델, 컴퓨터 생성 이미지, MRI 이미지, 이미지 등을 사용하여 각각을 척도의 상이한 수준의 셀룰라이트 중증도에 배정한 것을 의미한다.

[0043] 본원에서 사용된 바와 같은 "사분면(Quadrant)"은 환자의 좌측 둔부, 우측 둔부, 좌측 후측방 대퇴부, 또는 우측 후측방 대퇴부를 의미한다.

[0044] 용어 "대상" 또는 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고 인간 또는 다른 포유류를 지칭한다.

[0045] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료적 유효량"은 원하는 유익한 결과를 자극하거나 개시하는데 필요한 생물학적 활성제의 양을 지칭한다. 사용되는 생물학적 활성제의 양은 원하는 결과를 달성하기 위해 필요한 양의 생물학적 활성제를 전달하는데 필요한 양일 것이다. 실제로, 이는 전달되는 특정 생물학적 활성제, 전달 부위, 및 생물학적 활성제를 영향을 받은 영역의 피부로 전달하기 위한 용해 및 방출 동역학에 따라 크게 달라질 것이

다.

[0046] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료 세션(treatment session)"은 단일 사무실 방문에서 셀룰라이트를 치료하는데 유용한 치료적 유효량의 적어도 하나의 활성제를 사용하여 영향을 받은 영역(들)에 대해 하나 이상의 주사 또는 치료를 의미한다.

[0047] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "검증된(validated)," "유효성(validity)" 또는 "검증(validation)"은 동일한 결과가 일관되게 획득될 수 있도록 시각적 평가의 반복성을 포함하여 특정 척도가 정확하고 신뢰할 수 있는 것으로 입증된 과정을 의미한다. 검증은 척도의 정밀도, 정확성 및 감도를 추가로 조사하여 측정이 신뢰할 수 있고 재현 가능하며 견고하다는 것을 확인한다.

[0048] **B. 서론**

[0049] 본 명세서의 발명은 셀룰라이트를 효과적으로 평가하고 특히, 이의 치료에 사용되는 신뢰성있고 일관된 척도에 대한 요구를 만족시킨다. 이러한 척도는 치료 유효성을 측정하기 위해 임상의 및 환자에게 중요하다. 따라서, 객관적인 정량화는 치료 전후 셀룰라이트의 중증도를 비교함으로써 치료의 효능을 측정하는 데 중요하다.

[0050] **C. 본 개시에서 유용한 치료제**

[0051] 본 개시는 *클로스트리듐 히스톨리쿰*으로부터 획득되거나 유래된 (예를 들어, 재조합적으로) 콜라겐분해효소의 투여에 관한 것이다. 본 개시의 척도는 셀룰라이트를 치료하고 평가하기 위해 치료제와 조합하여 사용된다. 한 양태에서, 하기 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서 셀룰라이트의 치료 또는 완화 방법이 존재한다: (a) 기준선을 확립하기 위해 하나 이상의 검증된 광수치 척도를 사용하여 환자의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 단계; (b) 셀룰라이트가 존재하는 영향을 받은 영역에 대해 각각 적어도 95%의 순도를 가지는, 단리되고 정제된 콜라겐분해효소 I 및 콜라겐분해효소 II를 대략 1:1의 비율로, 약 0.01 mg 내지 약 5 mg의 양 (콜라겐분해효소 VII 구성 요소에 기초함)을 포함하는 약학 조성물을 주입하는 단계; 및 (b) 하나 이상의 검증된 광수치 척도를 사용하여 이러한 주사로 인한 개선을 평가하는 단계.

[0052] 한 측면에서, 상기 기술된 콜라겐분해효소 I 및 II 혼합물은 하나 이상의 주사에서 치료 세션 당 약 0.01 mg 내지 5 mg의 양으로 주입될 수 있고, 예를 들어, 용량은 약 3 내지 약 20회의 주사로 동일하게 나누어진다. 혼합물의 용량은 하나 이상의 주사에서 약 0.1 mg 내지 1 mg, 또는 0.25 mg 내지 0.75 mg, 또는 0.1 mg 내지 2 mg, 또는 0.25 mg 내지 1.75 mg, 또는 0.5 mg 내지 1 mg, 0.1 mg 내지 3 mg, 또는 0.25 mg 내지 2.75 mg, 또는 0.5 mg 내지 2.5 mg, 또는 0.75 mg 내지 2.25 mg, 또는 1 mg 내지 2 mg, 또는 0.1 mg 내지 4 mg, 또는 0.25 mg 내지 3.75 mg, 또는 0.5 mg 내지 3.5 mg, 또는 0.75 mg 내지 3 mg, 또는 1 mg 내지 3 mg, 또는 약 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2 mg, 2.25 mg, 2.5 mg, 2.75 mg, 3 mg, 3.25 mg, 3.5 mg, 3.75 mg, 4.0 mg, 4.25 mg, 4.5 mg, 4.75 mg, 또는 5 mg을 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 투여되는 용량은 하나 이상의 주사에서 약 0.06 mg, 0.48 mg, 0.84 mg, 또는 1.68 mg이다. 예를 들어, 12회 주사에서 약 0.06 mg, 0.48 mg, 0.84 mg, 또는 1.68 mg이 투여된다.

[0053] 상기 언급된 콜라겐분해효소 혼합물의 용량은 또한 주사 당 약 0.001 mg 내지 0.5 mg, 주사 당 약 0.01 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 0.005 mg 내지 약 0.1 mg, 또는 주사 당 약 0.005 mg, 0.04 mg, 또는 0.07 mg과 같이 주사 당 mg으로 표현될 수 있다. 콜라겐분해효소 혼합물은 콜라겐분해효소 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 제제의 형태일 수 있다.

[0054] 예를 들어, 상기 언급된 콜라겐분해효소 혼합물의 약 0.84 mg은 치료 세션 당 약 0.84 mg의 용량을 15 내지 25일 마다 영향을 받은 영역에 12 등분된 주사로 투여될 수 있다 (즉, 0.07 mg x 12회 주사 = 0.84 mg). 도 7은 셀룰라이트 딤플에 콜라겐분해효소 혼합물을 투여하는데 유용한 주사 기술의 한 예시이다. 한 양태에서, XIAFLEX®가 콜라겐분해효소 제형으로서 사용될 수 있다. 적합할 수 있는 다른 콜라겐분해효소는 미국 특허 제7,811,560호; 제 9,757,435호; 제 9,744,138호; 및 WO2012/125948에 기술되어 있다.

[0055] 보다 구체적으로, 약 10,000 ABC 유닛/mg 내지 약 25,000 ABC 유닛/mg, 또는 약 15,000 ABC 유닛/mg, 또는 약 17,500 ABC 유닛/mg, 또는 약 20,000 ABC 유닛/mg, 또는 약 22,500 ABC 유닛/mg, 또는 약 10,000 ABC 유닛/0.58 mg, 또는 17,241 ABC 유닛/mg의 특정 활성을 가지는 다양한 콜라겐분해효소 조성물이 사용될 수 있고, 여기서 "mg"은 조성물에 존재하는 콜라겐분해효소(들)의 양을 지칭한다 (부형제 및 다른 성분과 구분됨). 따라서, 본 발명은 치료 세션 당 약 500 ABC 유닛 내지 약 50,000 ABC 유닛, 또는 치료 세션 당 약 10,000 ABC

유닛 내지 약 25,000 ABC 유닛을 주입하는 것을 고려한다.

[0056] 다른 양태에서, 주사 당 콜라겐분해효소의 용량은 약 50 ABC 유닛 내지 약 2,500 ABC 유닛, 또는 약 85 ABC 유닛 내지 약 2,000 ABC 유닛, 또는 약 150 ABC 유닛 내지 약 1,750 ABC 유닛, 또는 약 200 ABC 유닛 내지 약 1,500 ABC 유닛, 또는 약 300 ABC 유닛 내지 약 1,250 ABC 유닛, 또는 약 500 ABC 유닛 내지 약 1,000 ABC 유닛이다.

[0057] 콜라겐분해효소 I 및 II 혼합물이 대략 1:1의 비율로 사용되는 것이 바람직하지만, 0.1 내지 2:1, 또는 0.25 내지 2:1, 또는 0.5 내지 2:1, 또는 0.75 내지 2:1, 또는 1:0.1 내지 2, 또는 1:0.25 내지 2, 또는 1:0.5 내지 2, 또는 1:0.75 내지 2과 같은 다른 비율이 사용될 수 있다. 콜라겐분해효소 I 및 II 각각은 역상 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 적어도 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 91%, 또는 92%, 또는 93%, 또는 94%, 또는 95%, 또는 96%), 또는 97%, 또는 98%, 또는 99%, 또는 100%의 면적 순도를 가질 수 있다.

[0058] 주입된 콜라겐분해효소 조성물의 부피는 주사 당 0.01 mL 내지 3 mL, 또는 치료 세션 당 총 약 0.2 mL 내지 15 mL 범위일 수 있다.

[0059] 본 개시는 임의의 치료제 또는 셀룰라이트에 대한 치료의 효능이 본원에서 개시된 척도에 의해 측정될 수 있으므로 콜라겐분해효소에 제한되지 않는다.

[0060] **D. 본 발명에서 사용되는 척도**

[0061] **1. 척도의 정의**

[0062] 본 개시는 인간 환자에서 셀룰라이트의 성질, 정도 및 중증도를 시각적으로 특징화하기 위한 검증된 척도에 관한 것이다. 척도는 셀룰라이트 중증도 수준에 위해 분류된 약 3 내지 15장의 사진, 삽화, 도면, 3D 모델, 컴퓨터 이미지, MRI 이미지 등을 포함할 수 있다. 척도는 환자 보고되거나 의사 보고될 수 있다. 수준은 환자의 한 사분면 (좌측 둔부, 우측 둔부, 좌측 후측방 대퇴부, 또는 우측 후측방 대퇴부)을 척도의 그림, 표지, 및 설명자와 비교하고, 환자의 셀룰라이트 상태를 척도의 수준의 중증도 중 하나와 일치시킨다. 한 양태에서, 척도는 5 수준, 6 수준, 7 수준, 또는 8 수준을 가진다.

[0063] 한 측면에서, 출원인은 그 중에서도, 그 검증된 5점 광수치 척도 (CR-PCSS 및 PR-PCSS)가 보다 신뢰성 있고, 반복 가능하며, 알려진 척도보다 오류가 적다는 것을 발견하였다. 이러한 척도는 동일한 환자에게 척도를 적용하는 다수의 평가자에 걸쳐 약 40% 또는 50% 또는 60% 또는 70% 또는 80%의 일관성을 제공하였다. 이러한 평가자 내 및 평가자 간 신뢰도가 기존의 알려진 척도에 비해 유의하게 개선되었다.

[0064] 본원에서 개시된 척도는 딤플의 위치, 그 크기, 폭, 직경 및 수, 깊이, 형상 및 분포 (딤플 사이의 공간)로 이루어지는 군으로부터 선택된 셀룰라이트의 다양한 특징을 식별한다. 특정 양태에서, 특징은 딤플이 장축을 따라 깊이 1cm 이상 2cm 이하인 것이다.

[0065] 하기 절에서 상세하게 설명되는 CR-PCSS 및 PR-PCSS 이외에, 여러 다른 척도가 본 명세서에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 표 1에 나타낸 바와 같이, 셀룰라이트의 5가지 임상 형태학적 특성으로 이루어진, 헥셀 셀룰라이트 중증도 척도 (CSS)를 포함한다.

[0066] **표 1. 셀룰라이트 중증도 척도 (CSS)**

A	명백한 함몰의 수	0=함몰이 없음 1=적은 양:1 내지 4개의 함몰이 보임 2=보통 양: 5 내지 9개의 함몰 3=많은 양: 10 또는 이상의 함몰
B	함몰의 깊이	0=함몰이 없음 1=표피 상 함몰 2=중간 깊이 함몰 3=깊은 함몰
C	피부 표면 변형의 형태학적 외관	0=상승한 지역이 없음 1=오렌지 껍질 외관 2=코티지 치즈 외관 3=매트리스 외관
D	이완, 탄력없음, 또는 처진 피부의 등급	0=이완, 탄력없음, 또는 처진 피부의 부재 1=약간 주름진 외관 2=보통 주름진 외관 3=심하게 주름진 외관
E	뉘렌베르그 및 뮐러에 의한 분류 척도[a]	단계 0=대상이 서 있고 누운 경우 딤플링이 없음. 핀치 테스트는 "접힘 및 주름"을 드러내지만, 매트리스 유사 외관이 없음. 단계 1= 대상이 서 있거나 누운 경우 딤플링이 없으나, 핀치 테스트는 매트리스-유사 외관을 드러냄. 단계 2=서 있고 눕지 않은 경우 딤플링이 자연스럽게 나타남. 단계 3= 서 있고 누운 경우 딤플링이 자연스럽게 분명함.

Hexsel 외, 2009

a: 대상을 둔근을 이완시키고 서 있는 자세에서 평가하였다. 그러나, 대상이 명백한 함몰이 없는 경우, 0 또는 I의 점수/등급을 구분하기 위해 둔근을 수축시키도록 요청하거나 핀치 테스트 (엄지 손가락과 집게 손가락 사이의 피부를 꼬집음)를 적용하였다.

[0067]

[0068] **2. CR-PCSS**

[0069] 임상의 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (CR-PCSS)는 셀룰라이트의 중증도를 5 수준으로 정량화하기 위해 내과의/임상의에 의해 사용된 도 3a 내지 3e 및 5a 내지 5e에 나타낸 광수치 척도를 지칭한다. 더욱 구체적으로, CR-PCSS에서 각 수준의 특징은 하기와 같다:

[0070] **a. CR-PCSS 둔부 (도 5a 내지 5e)**

[0071] *i. CR-PCSS 등급: 0 - 없음*

[0072] • 피부가 부드럽게 보임

[0073] • 근접 검사에서도 명백한 딤플 또는 능선이 없음

[0074] *ii. CR-PCSS 등급: 1 - 거의 없음*

[0075] • 아주 소수의 딤플/능선

[0076] • 모든 딤플이 매우 얕거나 표피 상임

[0077] • 딤플/능선은 자세히 보지 않으면 알아보기 어려움

[0078] *iii. CR-PCSS 등급: 2 - 경증*

[0079] • 여러 뚜렷한 딤플/능선

[0080] • 대부분의 딤플이 아주 깊지 않은 것으로 간주됨

[0081] • 대부분의 둔부는 펴져있거나 한 특정 영역에 집중된 딤플이 있는 부드러운 피부일 것임

[0082] *iv. CR-PCSS 등급: 3 - 중등*

[0083] • 다수의 현저한 딤플/능선, 대부분이 아주 명백함

[0084] • 일부의 딤플은 어느 정도 깊은 것으로 간주될 수 있지만, 대부분은 적당히 깊을 것임; 여러 얕은 딤플도 가질 수 있음

[0085] • 딤플/능선은 일반적으로 둔부의 전체 부위에 걸쳐 퍼져있을 것임

[0086] *v. CR-PCSS 등급: 4 - 중증*

[0087] • 많은 매우 뚜렷한 딤플/능선

[0088] • 다수의 딤플/능선은 상당히 깊은 것으로 간주될 것임

[0089] • 딤플/능선은 대부분의 둔부에서 쉽게 나타날 것이다; 부드러운 피부가 거의 없거나 전혀 없을 것임

[0090] **b. CR-PCSS 대퇴부 (도 3a 내지 3e)**

[0091] *i. CR-PCSS 등급: 0 - 없음*

[0092] • 피부가 부드럽게 보임

[0093] • 근접 검사에서도 명백한 딤플 또는 능선이 없음

[0094] *ii. CR-PCSS 등급: 1 -거의 없음*

[0095] • 아주 소수의 딤플/기복

[0096] • 모든 딤플/기복은 매우 얕거나 표피 상임

[0097] • 딤플/기복은 자세히 보지 않으면 알아보기 어려움

[0098] *iii. CR-PCSS 등급: 2 - 경증*

[0099] • 여러 뚜렷한 딤플/기복

[0100] • 대부분의 딤플/기복은 아주 깊지 않은 것으로 간주됨

[0101] • 대부분의 대퇴부는 퍼져있거나 한 특정 영역에 집중된 딤플/기복이 있는 부드러운 피부일 것임

[0102] *iv. CR-PCSS 등급: 3 - 중등*

[0103] • 다수의 현저한 딤플/기복, 대부분이 아주 명백함

[0104] • 일부의 딤플/기복은 어느 정도 깊은 것으로 간주될 수 있지만, 대부분은 적당히 깊을 것이다; 여러 얕은 기복도 가질 수 있음

[0105] • 딤플/기복은 일반적으로 대퇴부의 전체 부위에 걸쳐 퍼져있을 것임

[0106] *v. CR-PCSS 등급: 4 - 중증*

[0107] • 많은 매우 뚜렷한 딤플/기복

[0108] • 다수의 딤플/기복은 상당히 깊은 것으로 간주될 것임

[0109] • 딤플/기복은 대부분의 대퇴부에서 쉽게 나타날 것임; 부드러운 피부가 거의 없거나 전혀 없을 것임

[0110] **3. PR-PCSS**

[0111] 환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (PR-PCSS)는 그들의 셀룰라이트의 중증도를 5 수준으로 정량화하기

위해 환자에 의해 사용되는 도 2a 내지 2e 및 4a 내지 4e에 나타낸 광수치 척도를 지칭한다. 더욱 구체적으로, PR-PCSS는 하기와 같다:

[0112] **a. PR-PCSS 둔부 (도 4a 내지 4e)**

[0113] *i.* PR-PCSS 등급: 0 - 없음

[0114] • 명백한 셀룰라이트가 없음

[0115] *ii.* PR-PCSS 등급 1 - 거의 없음

[0116] • 소수의 표피 상의 딤플 또는 능선

[0117] *iii.* PR-PCSS 등급: 2 - 경증

[0118] • 대부분의 여러 딤플 또는 능선이 표피 상이다

[0119] *iv.* PR-PCSS 등급: 3 - 중등

[0120] • 대부분의 다수의 딤플 또는 능선이 어느 정도 깊다

[0121] *v.* PR-PCSS 등급: 4 - 중증

[0122] • 대부분의 피부 영역을 덮고 있는 다수의 많은 딤플 또는 능선이 깊다

[0123] b. PR-PCSS 대퇴부 (도 2a 내지 2e)

[0124] *i.* PR-PCSS 등급: 0 - 없음

[0125] • 명백한 셀룰라이트가 없음

[0126] *ii.* PR-PCSS 등급: 1 - 거의 없음

[0127] • 소수의 표피 상의 딤플 또는 능선

[0128] *iii.* PR-PCSS 등급: 2 - 경증

[0129] • 대부분의 여러 딤플 또는 능선이 표피 상이다

[0130] *iv.* PR-PCSS 등급: 3 - 중등

[0131] • 대부분의 다수의 딤플 또는 능선이 어느 정도 깊다

[0132] *v.* PR-PCSS 등급: 4 - 중증

[0133] • 대부분의 피부 영역을 덮고 있는 다수의 많은 딤플 또는 능선이 깊다

[0134] **E. CR-PCSS 및 PR-PCSS의 개발 및 검증**

[0135] **1. 서론**

[0136] 둔부 및 대퇴부에 대한 임상의 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (CR-PCSS)는 둔부 및 후측방 대퇴부의 셀룰라이트를 평가하기 위해 임상의에 의해 사용되기 위해 개발되었고, 둔부 및 대퇴부에 대한 환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (PR-PCSS)는 동일한 영역 (즉, 좌측 둔부, 우측 둔부, 좌측 후측방 대퇴부, 및 우측 후측방 대퇴부)에서 자신의 셀룰라이트를 평가하기 위해 환자에 의해 사용하기 위해 개발되었다. 셀룰라이트의 임상의 평가 및 환자 자가 평가를 지원하기 위해, CR-PCSS 및 PR-PCSS 척도는 셀룰라이트 수준의 중증도가 상이한, 구체적으로 딤플의 수 및 깊이가 다른 둔부 및 후측방 대퇴부의 동일한 5개의 참조 그림을 사용한다. 각각의 참조 그림은 첨부된 설명자와 함께 관련 중증도 수준, 없음, 거의 없음, 경증, 중등, 및 중증으로 표지된다. CR-PCSS 척도는 도 3a 내지 e, 5a 내지 e에 제시되고, PR-PCSS 척도는 도 2a 내지 e, 4a 내지 e에 제시된다.

[0137] CR-PCSS 기구 내용 및 내용 유효성의 예비 지원은 개념 도출 및 인지적 인터뷰를 통해 확립되었다. 그 목적은

사실상 정적, 비-비교적일 수 있고, 임상적으로 의미있는 차등화에 상응하는 반응 범주를 포함할 수 있는 조사자를 위한 단순한 평가 도구를 개발하는 것이었다. 임상 환경에서, CR-PCSS는 치료 전 초기 셀룰라이트 중증도를 평가하기 위해, 그런 다음 치료 완료 후 다시 치료 후 셀룰라이트 중증도를 평가하기 위해 사용될 것이다.

[0138] **2. 척도 검증**

[0139] **사진에 의한 CR-PCSS 검증**

[0140] 기구의 신뢰도를 평가하기 위해, CR-PCSS를 3가지 상이한 출처에서 가능한 164명의 대상으로부터, 없음부터 중증까지의 셀룰라이트 중증도 수준을 나타내는 총 200장의 사진 이미지를 5명의 임상의가 평가하는 시험-재시험 연구에서 평가하였다. 사진 이미지의 절반은 둔부 부위였고 절반은 대퇴부 부위였다. 2 시점에 걸쳐 대략적으로 2주 간격으로 수행한 평가를 통해 척도의 평가자 내 및 평가자 간 신뢰도를 평가하였다. 평가자 내 신뢰도는 개별 임상의의 또는 환자의 등급을 평가한다. 평가자 간 신뢰도는 임상의 또는 환자의 군에 의해 배정된 등급을 평가한다.

[0141] CR-PCSS는 ICC(C,1) 및 ICC(A,1)에 대해 0.80 내지 0.89의 범위인 둔부 척도 (McGraw & Wong 1996)에 대해 및 ICC(C,1) 및 ICC(A,1)에 대해 0.75 내지 0.86의 범위인 대퇴부 척도(McGraw & Wong 1996)에 대해 평가자 내 신뢰도를 가지는 양호한 신뢰도를 입증하였다. 대부분의 95% 신뢰 구간 (CI)의 하한값은 모두 0.75 이상이었다. ICC(C,1)는 평가 전반에 걸쳐 일관성을 지칭하고, ICC(A,1)는 평가 사이의 절대 동의를 지칭한다.

[0142] ICC(C,1) 및 ICC(A,1)를 사용하여 각 평가자에 대해 평가자 내 신뢰도를 계산하였다. 모든 ICC(C,1) 및 ICC(A,1) 점수 추정치가 0.80 이상이었다. 둔부 이미지의 임상의의 등급에 대한 대부분 ICC(C,1) 및 ICC(A,1) 신뢰 구간 하한은 0.70 이상이었다. ICC(A,1)에 대해 그 하한이 0.632인, 임상의 4가 예외였다. ICC(C,1)는 0.840 (0.771, 0.889) 내지 0.903 (0.860, 0.934) 범위였고, ICC(A,1)는 0.804 (0.632, 0.887) 내지 0.894 (0.833, 0.931) 범위였다 [표 2]. 평가 간 임상의 동의 백분율은 임상의 4에 대한 53% 내지 임상의 5에 대한 76%의 범위였다.

표 2. 둔부: 임상의에 대한 평가자 내 신뢰도 (N=100 이미지)

임상의 ID	ICC(C,1)	ICC(A,1)	동의 백분율
임상의 1	0.903 (0.860, 0.934)	0.894 (0.833, 0.931)	73 (73.0%)
임상의 2	0.885 (0.835, 0.921)	0.868 (0.772, 0.919)	73 (73.0%)
임상의 3	0.881 (0.828,0.918)	0.882 (0.829, 0.919)	70 (70.0%)
임상의 4	0.840 (0.771, 0.889)	0.804 (0.632, 0.887)	53 (53.0%)
임상의 5	0.896 (0.850, 0.929)	0.886 (0.822, 0.926)	76 (76.0%)

[0143] 약어: ID = 식별자; CI = 신뢰 구간; ICC = 급내 상관관계; SD = 표준 편차

[0144] 모든 ICC(C,1) 및 ICC(A,1) 점수 추정치는 0.70 이상이었고, 일부는 0.80 이상이었다. 5건 중 3건에서, 대퇴부 이미지 임상의 등급에 대한 ICC(C,1) 신뢰 한계 하한값은 0.70 이상이었다. ICC(C,1) 는 0.766 (0.672, 0.836) 내지 0.859 (0.797, 0.903)의 범위이고, ICC(A,1)는 0.750 (0.412, 0.875) 내지 0.860 (0.799, 0.904)의 범위였다 [표 3]. 평가 간 임상의 동의 백분율은 임상의 4에 대한 53% 내지 임상의 1에 대한 75%의 범위였다.

표 3. 대퇴부: 임상의에 대한 평가자 내 신뢰도(N=100 이미지)

임상의 ID	ICC(C,1)	ICC(A,1)	동의 백분율
임상의 1	0.859 (0.797, 0.903)	0.860 (0.799, 0.904)	75 (75.0%)
임상의 2	0.766 (0.672, 0.836)	0.752 (0.642, 0.830)	61 (61.0%)
임상의 3	0.781 (0.692, 0.847)	0.780 (0.690, 0.847)	69 (69.0%)
임상의 4	0.820 (0.744, 0.875)	0.750 (0.412, 0.875)	53 (53.0%)
임상의 5	0.803 (0.720, 0.863)	0.769 (0.608, 0.859)	64 (64.0%)

[0145] 약어: ID = 식별자; CI = 신뢰 구간; ICC = 급내 상관관계; SD = 표준 편차

[0146] 평가 1 및 평가 2에서 평가자 사이의 평가자 간 신뢰도를 ICC(C,1:평가 전반에 걸친 일관성의 정도) 및 ICC(A,1:평가 사이의 절대 동의의 정도)를 사용하여 계산하였다. 평가 1 (표 4)에서, 둔부 이미지에 대한 임상의 간 등급 동의 백분율은 53% (임상의 2 및 임상의 4) 내지 72% (임상의 3 및 임상의 5)의 범위였다. 평가 2 (표 5)에서, 임상의 간 등급 동의 백분율은 56% (임상의 2 및 임상의 4) 내지 73% (임상의 3 및 임상의 5)의 범

위였다.

표 4. 둔부: 임상의 간 평가 동의 백분율, 평가 1 (N=100)

임상의 ID	임상의 1	임상의 2	임상의 3	임상의 4	임상의 5
임상의 1	-				
임상의 2	62 (62.0%)	-			
임상의 3	68 (68.0%)	63 (63.0%)	-		
임상의 4	68 (68.0%)	53 (53.0%)	61 (61.0%)	-	
임상의 5	70 (70.0%)	61 (61.0%)	72 (72.0%)	60 (60.0%)	-

[0147] 약어: ID = 식별자

표 5. 둔부: 임상의 간 평가 동의 백분율, 평가 2 (N=100)

임상의 ID	임상의 1	임상의 2	임상의 3	임상의 4	임상의 5
임상의 1	-				
임상의 2	61 (61.0%)	-			
임상의 3	69 (69.0%)	57 (57.0%)	-		
임상의 4	69 (69.0%)	56 (56.0%)	72 (72.0%)	-	
임상의 5	68 (68.0%)	58 (58.0%)	73 (73.0%)	69 (69.0%)	-

[0148] 약어: ID = 식별자

[0149] 평가 1 및 평가 2에서 ICC 신뢰 구간 하한값은 0.70 이상이었다. 평가 1에서, ICC(C.1)는 0.856 (0.813, 0.892)이고 ICC(A,1)는 0.839 (0.785, 0.883)이었다. 평가 2에서, ICC(C,1)는 0.845 (0.799, 0.884)이고 ICC(A,1)는 0.834 (0.782, 0.877)이었다 [표 6].

표 6. 둔부: 평가자 간 신뢰도, 평가 1 및 평가 2 (N=100)

평가	ICC(C,1)	ICC(A,1)
평가 1	0.856 (0.813, 0.892)	0.839 (0.785, 0.883)
평가 2	0.845 (0.799, 0.884)	0.834 (0.782, 0.877)

[0150] 약어: CI = 신뢰 구간; ICC = 급내 상관관계

[0151] 평가 1에서, 대퇴부 이미지에 대한 임상의 간 등급 동의 백분율은 39% (임상의 2 및 임상의 4) 내지 65% (임상의 1 및 임상의 5)의 범위였다 [표 7]. 평가 2에서, 임상의 간 등급 동의 백분율은 39% (임상의 2 및 임상의 4) 내지 70% (임상의 1 및 임상의 5)의 범위였다 [표 8].

표 7. 대퇴부: 임상의 간 평가 동의 백분율, 평가 1 (N=100)

임상의 ID	임상의 1	임상의 2	임상의 3	임상의 4	임상의 5
임상의 1	-				
임상의 2	62 (62.0%)	-			
임상의 3	60 (60.0%)	57 (57.0%)	-		
임상의 4	48 (48.0%)	39 (39.0%)	55 (55.0%)	-	
임상의 5	65 (65.0%)	48 (48.0%)	63 (63.0%)	64 (64.0%)	-

[0152] 약어: ID = 식별자

표 8. 대퇴부: 임상의 간 평가 동의 백분율, 평가 2 (N=100)

임상의 ID	임상의 1	임상의 2	임상의 3	임상의 4	임상의 5
임상의 1	-				
임상의 2	48 (48.0%)	-			
임상의 3	69 (69.0%)	39 (39.0%)	-		
임상의 4	61 (61.0%)	54 (54.0%)	65 (65.0%)	-	
임상의 5	70 (70.0%)	47 (47.0%)	69 (69.0%)	58 (58.0%)	-

[0153] 약어: ID = 식별자

[0154] 평가 1 및 평가 2에서 ICC 신뢰 구간 하한값은 0.70 이상이었다. 평가 1에서, ICC(C.1)는 0.765 (0.702, 0.821)이고 ICC(A,1)는 0.718 (0.616, 0.798)이었다. 평가 2에서, ICC(C,1)는 0.766 (0.704, 0.822)이고

ICC(A,1)는 0.731 (0.643, 0.803)이었다 [표 9].

표 9. 대퇴부: 평가자 간 신뢰도, 평가 1 및 평가 2 (N=100)

평가	ICC(C,1)	ICC(A,1)
평가 1	0.765 (0.702, 0.821)	0.718 (0.616, 0.798)
평가 2	0.766 (0.704, 0.822)	0.731 (0.643, 0.803)

[0155] 약어: CI = 신뢰 구간; ICC = 급내 상관관계

[0156] 주요 연구 하이라이트는 하기와 같다:

[0157] i. 임상의 5명 중 4명이 둔부 셀룰라이트 중증도의 2회 평가 사이에서 100개 이미지의 70% 이상에 대한 등급에 동의하였다,

[0158] ii. 임상의 5명 중 4명이 대퇴부 셀룰라이트 중증도의 2회 평가 사이에서 100개 이미지의 60% 이상에 대한 등급에 동의하였다; 및

[0159] iii. 100장의 사진의 임상의 등급에 대한 평가자 간 신뢰도 동의 백분율은 둔부에 대해 약 53% 내지 약 76% 및 대퇴부에 대해 약 53% 내지 약 75%의 범위였다.

[0160] **사진에 의한 PR-PCSS 검증**

[0161] PR-PCSS 내용 유효성은 셀룰라이트를 가진 26명의 대상과의 개념 도출 인터뷰 및 셀룰라이트를 가진 23명의 대상과의 인지적 인터뷰를 통해 평가하였다. 기구의 신뢰성을 평가하기 위해, PR-PCSS의 시험-재시험 신뢰성을 다양한 수준의 셀룰라이트 중증도를 가지는 99명의 대상의 시료에서 사전에 평가하였다.

[0162] 대략 14일 간격 2회 연구 방문에서 PR-PCSS를 사용하여 대퇴부 및 둔부 부위에서 셀룰라이트를 개별적으로 평가하였다. 대략 2주 간격으로 두 시점에 걸쳐, 대상은 Canfield의 Vectra® 카메라를 사용하여 촬영한 고품질 사진을 사용하여 자신의 셀룰라이트 중증도를 자가 평가하였다. PR-PCSS는 둔부 척도에 대한 허용 가능한 신뢰도를 입증하였으며, 둔부 척도에 대한 평가자 내 추정치는 ICC(C,1) 및 ICC(A,1)에 대해 0.86 내지 0.87이고, 대퇴부 척도에 대해 ICC (C,1) 및 ICC(A,1)에 대해 0.83 내지 0.86이며, 모든 영역에 대해 95% 신뢰 구간 (CI)의 하한이 0.75 이상이었다.

[0163] 환자에 의한 평가자 내 신뢰도를 ICC(C,1:평가 전반에 걸친 일관성의 정도) 및 ICC(A,1:평가 사이의 절대 동의의 정도)를 사용하여 계산하였다 [표 10]. 좌측 둔부 및 우측 둔부에 대해, ICC(C,1) 및 ICC(A,1)는 각 사분면 내에서 동일하였다: 좌측 둔부=0.87 (95% CI: 0.813, 0.911), 우측 둔부=0.86 (95%) CI:0.794, 0.901). 사분면 내 이러한 결과의 유사성은 대퇴부에 대한 등급에서도 명백하였다: 좌측 대퇴부에 대한 ICC(C,1)는 0.86 (95% CI:0.793, 0.901)이고 ICC(A,1)는 0.86 (95% CI:0.795, 0.902)이었다. 우측 대퇴부에 대해 ICC(C,1)는 반올림후 0.83 (95% CI:0.755, 0.881)이고 ICC(A,1)는 0.83 (95% CI:0.756, 0.882)이었다.

표 10. 방문 1 및 방문 2에 대한 평가자 내 신뢰도 (n=99)

	평가자 내 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
좌측 둔부	0.870 (0.813,0.911)	0.870 (0.813,0.911)
우측 둔부	0.856 (0.794,0.901)	0.857 (0.794,0.901)
좌측 대퇴부	0.856 (0.793,0.901)	0.858 (0.795,0.902)
우측 대퇴부	0.828 (0.755,0.881)	0.830 (0.756,0.882)

[0164]

[0165] **CR-PCSS 생체 평가, 시험-재시험 신뢰도**

[0166] 출원인은 임상의에 의해 평가되는 살아있는 ("실물") 환자에서 PR-PCSS와의 일치성에 있어서 CR-PCSS의 평가자 내 및 평가자 간 신뢰도를 평가하기 위해 비중재 연구를 추가로 수행하였다. 더욱 구체적으로, 이러한 연구는 (1) 두 가지 자가 평가 방법의 비교가능성: 하나는 생체 평가를 위해 거울을 사용하고, 다른 하나는 사진을 사용함, 및 (2) 임상의와 자가 평가 사이의 연관성을 평가하기 위해 수행하였다.

[0167] CR-PCSS의 시험-재시험 신뢰도를 기준선 및 2일에 평가하였다. 임상의가 기억에 의존하는 것을 최소화하기 위해, 2일차에 환자 순서를 변경하였고, 임상의는 시각 또는 음성 신호, 또는 환자의 접촉이 허용되지 않았다. CR-PCSS의 임상의 평가에 포함된 동일한 환자는 셀룰라이트 중증도를 자가 평가하기 위해 기준선에서 사진 또는

거울 및 14일 후에 다른 방법을 사용하여 PR-PCSS를 사용하였다; 방법 순서는 무작위로 배정되었다. 평가자 내 및 평가자 간 (CR-PCSS) 신뢰도를 동의 (ICC)에 대한 등급 내 상관 계수를 사용하여 추정하고, 상응하는 95% 신뢰 구간 (CI)을 계산하였다. PR-PCSS 등급과 CR-PCSS의 일치는 기준선에서 좌측 또는 우측 둔부 및 좌측 또는 우측 대퇴부에 대해 계산하였다.

[0168] CR-PCSS 평가자로 포함된 6명의 임상의는 주로 남성 (n=5; 83.3%)이고, 평균 21.3년 (범위, 4 내지 54년) 동안 의사로 일하였고, 성형 수술 (n=3; 50%) 또는 피부과 (n=3; 50%) 전문의였다. 76명의 환자는 평균 연령이 45.1년 (범위, 18 내지 71년)이고, 대부분 백인 (n=53; 69.7%)이었다; 대다수는 대퇴부 및 둔부 모두에 셀룰라이트가 있는 것으로 자체 규정하였다 (n=58; 76.3%). 좌측 및 우측 둔부 모두에 대해 기준선과 2일 사이의 CR-PCSS의 임상의 평가자 내 신뢰도에 대한 전체 평균 (95% CI) ICC 점수 추정치는 0.81 (0.73, 0.90) 및 0.81 (0.72, 0.90)이고, 좌측 및 우측 대퇴부에 대해서 0.78 (0.67, 0.90) 및 0.79 (0.67, 0.90)이고, 사분면에서 ICC의 신뢰도를 나타내었다. 기준선에서, 좌측 및 우측 둔부에 대한 임상의 평가자 간 신뢰도에 대한 전체 평균 (95% CI) ICC 점수 추정치는 0.76 (0.69, 0.83) 및 0.76 (0.68, 0.82)이고, 좌측 및 우측 대퇴부에 대해서 0.74 (0.67, 0.81) 및 0.75 (0.68, 0.82)이었다. CR-PCSS에 대한 평가자 내 및 평가자 간 신뢰도는 허용 가능한 범위 모든 영역 내에서 고려되었고, 95% CI 하계 추정치는 0.70에 가깝거나 이상이고, 상계 추정치는 대략 0.90이었다. 기준선에서, 좌측 및 우측 둔부에 대한 CR-PCSS와 PR-PCSS (방법 간) 사이의 일치 (ICC [95% CI])는 0.51 (0.32, 0.66) 및 0.56 (0.38, 0.70)이고, 좌측 및 우측 대퇴부에 대해서 0.61 (0.44, 0.73) 및 0.67 (0.53, 0.78)이었다.

[0169] 평가자 내 신뢰도는 두 평가 지점에서 점수를 비교하는 설명 테이블과 ICC 사용을 통해 평가하였다. 설명 분석 결과 둔부 등급에 대해 임상의는 2회 방문에걸친 때 49% 내지 79%가 스스로 동의했으며, 그 당시 89% 내지 92%의 한 수준 내의 완벽한 동의가 있음을 발견하였다. 대퇴부 등급에 대해, 완벽한 동의율은 그 당시 41% 내지 82%이고, 그 당시 한 수준 내의 동의는 93% 내지 94%였다. 임상의 일치 내의 이러한 높은 변동성이 주목할 만하며, 모든 경우에 임상의 6 (상기 기술된 프로토콜 편차) 또는 임상의 3은 가장 낮은 자기 동의율을 가졌다. 평균 평가자 내 ICC는 허용 가능한 범위 내이고, 둔부 영역에 걸쳐 일관되었다 (좌측 둔부 ICC(A,1) 0.81, 95% CI 0.725 내지 0.901; 우측 둔부 ICC(A,1) 0.81, 95% CI 0.718 내지 0.897). 대퇴부 영역에 대해, 평균 ICC는 허용 가능하였고, 두 대퇴부 영역에 걸쳐 유사하였다 (좌측 대퇴부 ICC(A,1) 0.78, 95% CI 0.670 내지 0.899; 우측 대퇴부 ICC(A,1) 0.79, 95% CI 0.671 내지 0.901).

[0170] 전체적으로, ICC에 의해 계산된 평가자 내 신뢰도는 0.70에 가깝거나 이상인 95% 신뢰 구간 하계 추정치 및 대략 0.90인 상계 추정치를 가지고, 모든 영역에 대해 허용 가능한 범위였다. 대퇴부 영역에 관하여, 둔부 영역이 ICC의 수치에 기초하여 더 높은 수준의 평가자 내 신뢰도를 가지는 것으로 관찰되었다.

표 11. 영역별 임상의에 대한 전체 평균 평가자 내 신뢰도

	평가자 내 신뢰도	
영역	전체 평균 ICC (SD) [95% CI]	
	ICC (C,1), (95% CI)	ICC (A,1), (95% CI)
좌측 둔부	0.83(0.07), (0.747, 0.904)	0.81(0.08), (0.725, 0.901)
우측 둔부	0.82(0.07), (0.743, 0.900)	0.81(0.09), (0.718, 0.897)
좌측 대퇴부	0.80(0.09), (0.709, 0.891)	0.78(0.11), (0.670, 0.899)
우측 대퇴부	0.80(0.10), (0.696, 0.901)	0.79(0.11), (0.671, 0.901)

[0171]

[0172] 평균 평가자 내 ICC는 허용 가능한 범위 내이고, 두 둔부 영역에 걸쳐 일관되었다 (좌측 둔부 ICC(A,1) 0.81, 95% CI 0.725 내지 0.901; 우측 둔부 ICC(A,1) 0.81, 95% CI 0.718 내지 0.897). 대퇴부 영역에 대해, 평균 ICC는 허용 가능하였고, 두 대퇴부 영역에 걸쳐 유사하였다 (좌측 대퇴부 ICC(A,1) 0.78, 95% CI 0.670 내지 0.899; 우측 대퇴부 ICC(A,1) 0.79, 95% CI 0.671 내지 0.901).

[0173] 전체적으로, ICC에 의해 계산된 평가자 내 신뢰도는 0.70에 가깝거나 이상인 95% 신뢰 구간 하계 추정치 및 대략 0.90인 상계 추정치를 가지고, 모든 영역에 대해 허용 가능한 범위였다. 대퇴부 영역에 관하여, 둔부 영역이 ICC의 수치에 기초하여 더 높은 수준의 평가자 내 신뢰도를 가지는 것으로 관찰되었다.

[0174] 마찬가지로 평가자 간 신뢰도를 설명적인 방식으로 (절 3.1.3) 뿐만 아니라 ICC를 사용하여 평가하였다. 둔부 등급에 대한 동의율은 적어도 4명의 임상의가 영역 (좌측 및 우측) 및 방문에 걸친 등급의 68% 내지 74%에 대해

동의한 것이었다. 대퇴부에 대해, 적어도 4명의 임상의가 영역 및 방문에 걸쳐 그 당시 71% 내지 82%에 동의하였다. 2일차와 비교하였을 때 기준선에서 약간 높은 수준의 평가자 간 동의가 관찰되었다.

[0175] 두 둔부 영역에 걸쳐, ICC에 의해 평가된 기준선 평가자 간 신뢰도는 허용 가능한 범위 0.76 (좌측 둔부 ICC(A,1) 0.76, 95% CI 0.691 내지 0.827; 우측 둔부 ICC(A,1) 0.76, 95% CI 0.68 내지 0.823) 및 2일차에 대략 0.70 (좌측 둔부 ICC(A,1) 0.71, 95% CI 0.577 내지 0.805; 우측 둔부 ICC(A,1) 0.70, 95% CI 0.56 내지 0.795)에서 관찰되었다. 모든 대퇴부 영역에 대해, ICC에 의해 평가된 기준선 평가자 간 신뢰도는 허용 가능한 범위 0.74 및 0.75 (좌측 대퇴부 ICC(A,1) 0.74, 95% CI 0.67 내지 0.811; 우측 대퇴부 ICC(A,1) 0.75, 95% CI 0.677 내지 0.817) 및 2일차에 대략 0.70 (좌측 대퇴부 ICC(A,1) 0.699, 95% CI 0.562 내지 0.798; 우측 대퇴부 ICC(A,1) 0.704, 95% CI 0.566 내지 0.803)에서 관찰되었다. 전체적으로, ICC에 의해 계산된 평가자 간 신뢰도는 모든 영역에 대해 허용 가능한 범위 내였다.

[0176] **CR-PCSS와 PR-PCSS의 일치**

[0177] 사진-좌측 둔부-을 통한 임상의 및 대상 사이의 평가자 간 신뢰도 CR-과 PR-PCSS 사이의 평가자 간 신뢰도를 계산하였고, 모든 6명의 임상의와 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 ICC(C,1) 및 ICC(A,1)를 사용하여 계산하였다. ICC 값은 사진 또는 거울을 사용하여 PR-PCSS 상의 대상 등급의 각각 방법론에 대해 생성되었다. 임상의 등급은 무작위로 선택되었고, 대상 사진 등급은 각각 대상에 대한 평가의 기준선 및 14+3일로부터 풀링하였다. 하기 표에서, "무작위 임상의 A" 및 "무작위 임상의 B"는 각각 대상과 짝을 맞추기 위해 무작위로 선택된 임상의이다. 각각의 순서는 상이하다.

표 11. 좌측 둔부: CR-PCSS와 PR-PCSS 사이의 평가자 간 신뢰도 (사진) (N=75)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,l) (95% CI)	**ICC (A,l) (95% CI)**
무작위 임상의 A	0.486 (0.293 , 0.641)	0.460 (0.256, 0.623)
무작위 임상의 B	0.641 (0.487, 0.757)	0.629 (0.467, 0.749)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음 (무작위 임상의 A). 무작위 임상의 B에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 및 14일로부터 풀링된 사진을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0178]

[0179] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 그들의 셀룰라이트의 사진 이미지 (N=75) 로부터 조합된 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 비교하였다. 무작위 임상의 A에 대해, ICC(C,1)는 0.486 (0.293,0.641)이고, ICC(A,1)는 0.460 (0.256,0.623)이었다. 무작위 임상의 B에 대해, ICC(C.1)는 0.641 (0.487,0.757) 이고 ICC(A,1)는 0.629 (0.467,0.749)이었다 [표 11].

표 12. 좌측 둔부: CR-PCSS 및 PR-PCSS 동의 (거울) (N=75)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.507 (0.319, 0.657)	0.504 (0.316, 0.654)
무작위 임상의 B	0.634 (0.478, 0.752)	0.637 (0.48, 0.754)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음 (임상의 1). 임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 및 14일로부터 풀링된 거울을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0180]

[0181] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 그들의 셀룰라이트의 거울 이미지 (N=75) 로부터 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 비교하였다. 무작위 임상의 A에 대해, ICC(C,1)는 0.507 (0.319,0.657)이고, ICC(A,1)는 0.504 (0.316,0.654)이었다. 무작위 임상의 B에 대해, ICC(C,1)는 0.504 (0.316,0.654)이고, ICC(A,1)는 0.637 (0.48,0.754) 대상이었다 [표 12].

표 13. 우측 둔부: CR-PCSS 및 PR-PCSS 동의 (사진) (N=75)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.468 (0.272, 0.627)	0.439 (0.231, 0.608)
무작위 임상의 B	0.524 (0.339, 0.67)	0.498 (0.299, 0.654)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음(임상의 1).
임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 및 14일로부터 풀링된 사진을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0182]

[0183] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 그들의 셀룰라이트의 사진 이미지 (N=75) 로부터의 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 비교하였다. 무작위 임상의 A 등급에 대해, ICC(C,1)는 0.468 (0.272,0.627)이고, ICC(A,1)는 0.439 (0.231,0.608)이었다. 무작위 임상의 B 등급에 대해, ICC(C,1)는 0.524 (0.339,0.67)이고, ICC(A,1)는 0.498 (0.299,0.654) 대상이었다 [표 13].

표 14. 우측 둔부: CR-PCSS 및 PR-PCSS 동의 (거울) (N=75)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.606 (0.441, 0.731)	0.601 (0.435, 0.727)
무작위 임상의 B	0.679 (0.536, 0.784)	0.677 (0.533, 0.783)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음(임상의 1).
임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 및 14일로부터 풀링된 거울을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0184]

[0185] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 그들의 셀룰라이트의 거울 이미지 (N=75) 로부터 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 비교하였다. 무작위 임상의 A에 대해, ICC(C,1)는 0.606 (0.441,0.731)이고, ICC(A,1)는 0.601 (0.435,0.727)이었다. 무작위 임상의 B에 대해, ICC(C,1)는 0.679 (0.536,0.784)이고, ICC(A,1)는 0.677 (0.533,0.783)이었다 [표 14].

표 15. 좌측 대퇴부: CR-PCSS 및 PR-PCSS 동의 (사진) (N=75)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.582 (0.41, 0.713)	0.518 (0.253, 0.694)
무작위 임상의 B	0.664 (0.516, 0.773)	0.543 (0.116, 0.757)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음(임상의 1).
임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 및 14일로부터 풀링된 사진을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0186]

[0187] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 그들의 셀룰라이트의 사진 이미지 (N=75) 로부터의 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 비교하였다. 무작위 임상의 A에 대해, ICC(C,1)는 0.582 (0.41,0.713)이고, ICC(A,1)는 0.518 (0.253,0.694)이었다. 무작위 임상의 B에 대해, ICC(C,1)는 0.664 (0. 16,0.773)이고, ICC(A,1)는 0.543 (0.116,0.757) 대상이었다 [표 15].

표 16. 좌측 대퇴부: CR-PCSS 및 PR-PCSS 동의 (거울) (N=75)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.599 (0.432,0.726)	0.599 (0.432, 0.726)
무작위 임상의 B	0.617 (0.456, 0.74)	0.620 (0.458, 0.742)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음(임상의 1).
임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 및 14일로부터 풀링된 거울을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0188]

[0189] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 그들의 셀룰라이트의 거울 이미지 (N=75) 로부터 대상 등급 사이의 평가

자 간 신뢰도를 비교하였다. 무작위 임상의 A에 대해, ICC(C,1)는 0.599 (0.432,0.726)이고, ICC(A,1)는 0.599 (0.432,0.726)이었다. 무작위 임상의 B에 대해, ICC(C,1)는 0.617 (0.456,0.74)이고, ICC(A,1)는 0.620 (0.458,0.742) 대상이었다 [표 16].

표 17. 우측 대퇴부: CR-PCSS 및 PR-PCSS 동의 (사진) (N=75)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.640 (0.486, 0.756)	0.575 (0.300, 0.742)
무작위 임상의 B	0.690 (0.551, 0.792)	0.558 (0.093, 0.776)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음(임상의 1).
임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 및 14일로부터 풀링된 사진을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0190]

[0191] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 그들의 셀룰라이트의 사진 이미지 (N=75) 로부터의 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 비교하였다. 무작위 임상의 A 등급에 대해, ICC(C,1)는 0.640 (0.486,0.756)이고, ICC(A,1)는 0.575 (0.300,0.742)이었다. 무작위 임상의 B등급에 대해, ICC(C,1)는 0.690 (0.551,0.792)이고, ICC(A,1)는 0.558 (0.093,0.776)이었다 [표 17].

표 18. 우측 대퇴부: CR-PCSS 및 PR-PCSS 동의 (거울) (N=75)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.615 (0.452, 0.738)	0.617 (0.455, 0.74)
무작위 임상의 B	0.642 (0.488, 0.758)	0.639 (0.484, 0.755)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음(임상의 1).
임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 방문 및 14일로부터 풀링된 거울을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0192]

[0193] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 그들의 셀룰라이트의 거울 이미지 (N-75) 로부터의 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 비교하였다. 무작위 임상의 A에 대해, ICC(C,1)는 0.615 (0.452,0.738)이고, ICC(A,1)는 0.617 (0.455,0.74)이었다. 무작위 임상의 B에 대해, ICC(C,1)는 0.642 (0.488,0.758)이고, ICC(A,1)는 0.639 (0.484,0.755)이었다 [표 18].

표 19. 좌측 둔부: CR-PCSS 및 PR-PCSS 동의 (기준선)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.515 (0.328, 0.663)	0.505 (0.317, 0.655)
무작위 임상의 B	0.668 (0.521, 0.776)	0.667 (0.521, 0.776)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음 (임상의 1).
임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 방문으로부터 풀링된 사진 및 거울을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0194]

[0195] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 두 방법-거울 및 사진-종합 분석으로부터의 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 기준선에서 비교하였다. 무작위 임상의 A에 대해, ICC(C,1)는 0. 15 (0.328,0.663)이고, ICC(A,1)는 0.505 (0.317,0.655)이었다. 무작위 임상의 B에 대해, ICC(C,1)는 0.668 (0.521,0.776)이고, ICC(A,1)는 0.667 (0.521,0.776)이었다 [표 19].

표 20. 우측 둔부: CR-PCSS 및 PR-PC SS 동의 (기준선)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.563 (0.387, 0.699)	0.557 (0.381, 0.695)
무작위 임상의 B	0.592 (0.423, 0.721)	0.59 (0.421, 0.719)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음 (임상의 1).
임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 방문으로부터 풀링된 사진 및 거울을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0196]

[0197] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 두 방법-거울 및 사진-종합 분석으로부터의 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 기준선에서 비교하였다. 무작위 임상의 A에 대해, ICC(C,1)는 0.563 (0.387,0.699)이고, ICC(A,1)는 0.557 (0.381,0.695)이었다. 무작위 임상의 B에 대해, ICC(C,1)는 0.592 (0.423,0.721)이고, ICC(A,1)는 0.59 (0.421,0.719)이었다 [표 20].

표 21. 좌측 대퇴부: CR-PCSS 및 PR-PCSS 동의 (기준선)

	평가자 간 신뢰도	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
무작위 임상의 A	0.609 (0.445,0.733)	0.607 (0.443, 0.732)
무작위 임상의 B	0.615 (0.452,0.738)	0.592 (0.413, 0.725)

주. 이 분석을 위해, 임상의 평가는 6명의 임상의 중에서 별도로 각각의 대상에 대해 무작위로 선택하였음(임상의 1).
임상의 2에 대해, 무작위 선택 과정을 반복하였음.
대상 평가는 기준선 방문으로부터 풀링된 사진 및 거울을 사용하는 PR-PCSS 자가-평가에 기초를 둠.

[0198]

[0199] 2개의 무작위로 선택된 임상의 등급과 두 방법-거울 및 사진-종합 분석으로부터의 대상 등급 사이의 평가자 간 신뢰도를 기준선에서 비교하였다. 무작위 임상의 A에 대해, ICC(C,1)는 0.609 (0.445,0.733)이고, ICC(A,1)는 0.607 (0.443,0.732)이었다. 무작위 임상의 B에 대해, ICC(C,1)는 0.615 (0.452,0.738)이고, ICC(A,1)는 0.592 (0.413,0.725)이었다 [표 21].

[0200] 두 둔부 영역에 걸쳐, ICC에 의해 평가된 기준선 평가자 간 신뢰도는 허용 가능한 범위 0.76 (좌측 둔부 ICC(A,1) 0.76, 95% CI 0.691 내지 0.827; 우측 둔부 ICC(A,1) 0.76, 95% CI 0.68 내지 0.823) 및 2일에 대략 0.70 (좌측 둔부 ICC(A,1) 0.71, 95% CI 0.577 내지 0.805; 우측 둔부 ICC(A,1) 0.70, 95% CI 0.56 내지 0.795)에서 관찰되었다.

[0201] 대퇴부 영역 모두에 대해, ICC에 의해 평가된 기준선 평가자 간 신뢰도는 허용 가능한 범위 0.74 및 0.75 (좌측 대퇴부 ICC(A,1) 0.74, 95% CI 0.67 내지 0.811; 우측 대퇴부 ICC(A,1) 0.75, 95% CI 0.677 내지 0.817) 및 2일에 대략 0.70 (좌측 대퇴부 ICC(A,1) 0.699, 95% CI 0.562 내지 0.798; 우측 대퇴부 ICC(A,1) 0.704, 95% CI 0.566 내지 0.803)에서 관찰되었다. 전체적으로, ICC에 의해 계산된 평가자 간 신뢰도는 모든 영역에 대해 허용 가능한 범위 내였다.

[0202] 상기에서 CR-PCSS 및 PR-PCSS를 평가하는 2개의 통합 연구를 기술하였다. CR-PCSS 연구는 척도에 대한 모든 사전 검증 작업이 사진으로 수행된 살아있는 대상에서 셀룰라이트 중증도의 생체 평가 CR-PCSS를 사용하여 시험-재시험 신뢰도의 탄탄한 평가를 제공하도록 설계되었다. PR-PCSS 연구는 거울 및 사진으로 수행된 자가 평가 사이의 방법 일치를 평가하기 위해 수행되었다. 다른 연구 목적은 CR-PCSS와 PR-PCSS의 비교가능성을 평가하는 것이었다.

[0203] 이 분석은 척도가 셀룰라이트 중증도의 평가로서 시간이 지남에 따라 모든 영역에 대해 우수한 신뢰도를 나타낸다는 결론을 뒷받침한다. 평가자 내 신뢰도에 대한 점수 추정치는 거의 모두 허용 가능한 범위 내에 존재하였다. 평균 ICC(A,1)는 0.69 내지 0.91의 범위인 0.81 (SD=0.08)이고, 신뢰 구간의 하한값은 0.53 내지 0.86의 범위였다. ICC(C,1)에 대한 비교 결과는 모두 약간 높았다.

[0204] PR-PCSS에 대한 결과는 CR-PCSS와의 대응성 및 거울 대 사진 자가 평가의 비교가능성에 대해 평가하였다. ICC 분석의 결과는 환자 자신이 사진이 아닌 거울을 사용하고 ICC (A.1)가 거울의 경우 0.50 ~ 0.68, 사진의 경우 0.44 ~ 0.63 범위인 것으로 나타났다. ICC 분석 결과는 임상의가 사진보다 거울을 사용한 대상 등급에 동의하는 경향을 보임을 나타냈으며, ICC(A.1)는 거울에 대해 0.50 내지 0.68, 및 사진에 대해 0.44 내지 0.63의 범위

였다.

[0205] **PR-PCSS 방법 비교**

[0206] 사진 및 거울 평가일을 교대시킴으로써 영역당 대상 사이의 PR-PCSS 방법 비교가능성을 계산하였다. 이는 ICC(C,1:평가 전반에 걸친 일관성의 정도) 및 ICC(A,1:평가 사이의 절대 동의의 정도)를 사용하여 계산하였다. 기준선에서 거울 및 사진을 사용하여 자가 평가한 대상에서 각각 영역에 대한 평가자 내 신뢰도를 14+3 일에 평가하였다. 8개의 점수 추정치 중 7개는 0.7 이상이고, 좌측 대퇴부에 대한 ICC(A,1)가 0.696으로 예외였다. 하계 신뢰 구간은 넓게 0.304 내지 0.669의 범위였다. ICC(C,1)는 우측 둔부에 대해 0.745 (0.556,0.861) 내지 좌측 둔부에 대해 0.815 (0.669,0.901)의 범위였다. ICC(A,1)는 좌측 대퇴부에 대해 0.696 (0.304,0.860) 내지 좌측 둔부에 대해 0.811 (0.662,0.899)의 범위였다.

[0207] 기준선에서 거울 및 14+3일에 사진을 사용하여 자가 평가한 대상에서 각각 영역에 대해 평가자 내 신뢰도를 평가하였다. 모든 8개의 점수 추정치는 0.7 미만이었다. 하계 신뢰 구간 범위는 넓게 0.068 내지 0.495였다. ICC(C,1)는 우측 대퇴부에 대해 0.601 (0.358,0.768) 내지 좌측 둔부에 대해 0.697 (0.495,0.829)의 범위였다. ICC(A,1)는 우측 대퇴부에 대해 0.484 (0.068,0.730) 내지 좌측 둔부에 대해 0.683 (0.471,0.821)의 범위였다.

[0208] CR- 및 PR-PCSS 사이의 평가자 간 신뢰도를 모든 6명의 임상의 사이에서 계산하였고, 대상 등급을 ICC(C,1) 및 ICC(A,1)를 사용하여 계산하였다. ICC 값은 사진 또는 거울을 사용하여 PR-PCSS 상의 대상 등급의 각각의 방법론에 대해 생성되었다. 임상의 등급은 무작위로 선택되었고 대상 사진 등급은 각 대상에 대해 기준선 및 평가의 14+3일로부터 풀링하였다. 하기 표에서, "무작위 임상의 A" 및 "무작위 임상의 B"는 각 대상과 맞추기 위해 무작위로 선택된 임상의이다. 각각의 순서는 상이하다.

[0209] 사진 및 거울 평가 일을 교대시킴으로써 영역당 대상 사이에서 PR-PCSS 방법 비교가능성을 계산하였다. 이는 ICC(C,1:평가 전반에 걸친 일관성의 정도) 및 ICC(A,1:평가 사이의 절대 동의의 정도)를 사용하여 계산하였다.

[0210] 기준선에서 거울 및 14+3일에 사진을 사용하여 자가 평가한 대상에서 각 영역에 대한 평가자 내 신뢰도를 평가하였다. 점수 추정치 8개 중 7개는 0.7 보다 크며, 좌측 대퇴부의 ICC(A,1)는 0.696으로 예외였다. 하계 신뢰 구간은 넓게 0.304 내지 0.669의 범위였다. ICC(C,1)는 우측 둔부에 대해 0.745 (0.556,0.861) 내지 좌측 둔부에 대해 0.815 (0.669,0.901)의 범위였다. ICC(A,1)는 좌측 대퇴부에 대해 0.696 (0.304,0.860) 내지 좌측 둔부에 대해 0.811 (0.662,0.899)의 범위였다.

[0211] 기준선에서 거울 및 14+3일에 사진을 사용하여 자가 평가한 대상에서 각 영역에 대한 평가자 내 신뢰도를 평가하였다. 모든 8개의 점수 추정치는 0.7 미만이었다. 하계 신뢰 구간은 넓게 0.068 내지 0.495의 범위였다. ICC(C,1)는 우측 대퇴부에 대해 0.601 (0.358,0.768) 내지 좌측 둔부에 대해 0.697 (0.495,0.829)의 범위였다. ICC (A,1)는 우측 대퇴부에 대해 0.484 (0.068,0.730) 내지 좌측 둔부에 대해 0.683 (0.471,0.821)의 범위였다.

[0212] 요약하면, 출원인은 살아있는 대상에서 CR-PCSS의 시험-재시험 신뢰도 및 평가자 간 신뢰도를 입증하였다. CR-PCSS 및 PR-PCSS는 임상의 등급과 대상 자가 평가를 비교할 때 허용 가능하게 비슷한 등급을 산출하였다. CR-PCSS는 둔부 및 대퇴부의 셀룰라이트 중증도를 평가하기에 신뢰할 만한 도구인 것으로 밝혀졌으며 PR-PCSS와 충분한 연관성이 있다. 따라서, CR-PCSS 및 PR-PCSS는 셀룰라이트 중증도를 평가하기 위한 유효하고 신뢰성있는 도구이다.

[0213] **F. 평가 및 치료에서 척도의 사용**

[0214] **1. 개요**

[0215] 한 양태에서, 본 명세서는 하기의 단계를 포함하는 인간 대상의 대퇴부 또는 둔부에서 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 방법을 제공한다:

[0216] a. 셀룰라이트의 징후를 드러내는 대상의 대퇴부 또는 둔부 표면의 사분면을 평가하는 단계;

[0217] b. 검증된 광수치 척도 또는 CR-PCSS 또는 PR-PCSS 척도를 사용하는 것을 포함하는 대상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 단계; 및

[0218] c. 이미지를 사용하여, 중증도가 증가하는 적어도 5개의 등급으로 대상의 셀룰라이트의 중증도를 분류하는 단계.

[0219] 본원에서 기술되고 도 3a 내지 3e에 나타낸 바와 같이, 하기의 단계를 포함하는 인간 대상에서 대퇴부 상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 방법이 존재한다:

[0220] a. 셀룰라이트의 징후를 드러내는 대상의 대퇴부 표면의 사분면을 평가하는 단계;

[0221] b. CR-PCSS 척도를 사용하는 것을 포함하는 대상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 단계; 및

[0222] c. 이미지를 사용하여, 대상의 셀룰라이트의 중증도를 중증도가 증가하는 적어도 5개의 등급으로 분류하는 단계, 여기서 가장 낮은 등급 (0)으로의 분류는 함몰 또는 상승된 영역이 없음을 표시하고, 등급 1은 대부분 깊이가 표피 상인 소수의 함몰 또는 기복을 표시하고, 등급 2는 약간 돌기 영역을 가진 깊이가 얕은 여러 기복을 표시하고, 등급 3은 대부분의 깊이가 중등인 돌기 및 함몰의 교대 영역을 가지는 다수의 기복을 표시하고, 등급 4는 일부 깊이가 더욱 심한 돌기 및 함몰의 교대 영역을 가지는 많은 기복을 표시한다.

[0223] 본원에서 기술되고 도 2a 내지 2e에 나타낸 바와 같이, 하기의 단계를 포함하는 인간 대상에서 대퇴부 상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 방법이 존재한다:

[0224] a. 셀룰라이트의 징후를 드러내는 대상의 대퇴부 표면의 사분면을 평가하는 단계;

[0225] b. PR-PCSS 척도를 사용하는 것을 포함하는 대상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 단계; 및

[0226] c. 이미지를 사용하여, 대상의 셀룰라이트의 중증도를 중증도가 증가하는 적어도 5개의 등급으로 분류하는 단계, 여기서 가장 낮은 등급 (0)으로의 분류는 명백한 셀룰라이트가 없음을 표시하고, 등급 1은 소수의 표피 상의 딤플 또는 능선을 표시하고, 등급 2는 대부분 표피 상인 여러 딤플 또는 능선을 표시하고, 등급 3은 대부분 어느 정도 깊은 다수의 딤플 또는 능선을 표시하고, 등급 4는 다수가 대부분의 피부 영역을 깊이 덮고 있는 많은 딤플 또는 능선을 표시한다.

[0227] 본원에서 기술되고 도 4a 내지 4e에 나타낸 바와 같이, 하기의 단계를 포함하는 인간 대상에서 둔부 상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 방법이 존재한다:

[0228] a. 셀룰라이트의 징후를 드러내는 대상의 둔부 표면의 사분면을 평가하는 단계;

[0229] b. PR-PCSS 척도를 사용하는 것을 포함하는 대상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 단계; 및

[0230] c. 이미지를 사용하여, 대상의 셀룰라이트의 중증도를 중증도가 증가하는 적어도 5개의 등급으로 분류하는 단계, 여기서 가장 낮은 등급 (0)으로의 분류는 명백한 셀룰라이트가 없음을 표시하고, 등급 1은 소수의 표피 상의 딤플 또는 능선을 표시하고, 등급 2는 대부분 표피 상인 여러 딤플 또는 능선을 표시하고, 등급 3은 대부분 어느 정도 깊은 다수의 딤플 또는 능선을 표시하고, 등급 4는 다수가 대부분의 피부 영역을 깊이 덮고 있는 많은 딤플 또는 능선을 표시한다.

[0231] 본원에서 기술되고 도 5a 내지 5e에 나타낸 바와 같이, 하기의 단계를 포함하는 인간 대상에서 둔부 상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 방법이 존재한다:

[0232] a. 셀룰라이트의 징후를 드러내는 대상의 둔부 표면의 사분면을 평가하는 단계;

[0233] b. CR-PCSS 척도를 사용하는 것을 포함하는 대상의 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 단계; 및

[0234] c. 이미지를 사용하여, 대상의 셀룰라이트의 중증도를 중증도가 증가하는 적어도 5개의 등급으로 분류하는 단계, 여기서 가장 낮은 등급 (0)으로의 분류는 딤플 또는 명백한 셀룰라이트가 없음을 표시하고, 등급 1은 대부분 깊이가 표피 상인 소수의 딤플을 표시하고, 등급 2는 대부분 깊이가 얕은 여러 딤플을 표시하고, 등급 3은 대부분 깊이가 중등인 다수의 딤플을 표시하고, 등급 4는 일부 깊이가 더욱 심한 많은 딤플을 표시한다.

[0235] 방법은 PR-PCSS 단독 또는 CR-PCSS와 함께 사용하는 것을 선택적으로 포함한다.

[0236] 또한 하기의 단계를 포함하는 인간 대상에서 셀룰라이트의 중증도를 평가하는 방법이 존재한다:

[0237] a. 평가할 대상의 대퇴부 또는 둔부의 부분을 선택하는 단계;

[0238] b. 대퇴부 또는 둔부의 부분을 도 2 내지 5에 기술된 바와 같은 각각 상응하는 숫자를 가지는 일련의 사진과 비교하는 단계;

[0239] c. 대퇴부 또는 둔부의 선택된 부분에 외관상 가장 가까운 사진을 식별하는 단계;

[0240] d. 식별된 사진에 상응하는 숫자를 판독하는 단계; 여기서 척도를 활용하는 것은 평가자 사이의 적어도 50%의

일관성을 생성한다.

[0241] 다른 양태에서, CR-PCSS 척도가 복수의 임상의에 의해 사용될 때, 적어도 40%의 임상의가 환자가 스크리닝될 때 및 치료 1일에 환자에 대해 동일한 등급을 제공하였다. 또는, 이러한 임상의는 적어도 약 50%, 또는 약 60% 이상, 또는 약 70%, 또는 약 80% 이상, 또는 약 90% 또는 약 100% 이상의 환자에서 동일한 등급을 제공하였다.

[0242] 2. CR-PCSS의 임상의 사용

[0243] 실제로, 임상의가 좌측 둔부 또는 우측 둔부를 평가하는 경우, CR-PCSS 둔부 척도 (도 5a 내지 5e)가 사용된다. 좌측 후측방 대퇴부 또는 우측 후측방 대퇴부가 평가되는 경우, CR-PCSS 대퇴부 척도 (도 3a 내지 3e)가 사용된다. 그 다음 임상의는 CR-PCSS 상의 표지 및 설명자가 있는 셀룰라이트의 그림이 평가 중인 사분면의 셀룰라이트와 가장 유사한지 결정한다. 환자에 대한 척도의 연결은 실제로 또는 임상의가 이미지를 분석함으로써 이루어질 수 있다. 사분면의 셀룰라이트에 가장 가까운 셀룰라이트 중증도 점수는 특정 방문에 대한 사분면에 배정된다. 한 양태에서, 임상의가 환자의 사분면이 정확히 2가지 중증도 수준의 중간이라고 느끼는 경우, 임상의는 더 높은 중증도 수준을 선택할 것이다.

[0244] 다른 양태에서, 사분면의 디지털 이미지는 고품질 디지털 카메라 (예를 들어, Canfield Scientific의 VECTRA 3-D 카메라)로 촬영된다. 그런 다음 디지털 이미지를 고해상도 모니터 상에 나타낸다. 그런 다음 사분면의 이미지를 한 번에 하나씩 표시하고, 임상의는 이미지를 평가하고 다음 이미지로 넘어가지 전에 그 셀룰라이트 중증도에 등급을 매긴다. 디지털 이미지 대신에, 다른 이미지 (예를 들어, 사진)가 평가되고 등급이 매겨진다.

[0245] 3. PR-PCSS의 환자 사용

[0246] 실제로, 환자가 좌측 둔부 또는 우측 둔부를 평가하는 경우, PR-PCSS 둔부 척도 (도 4a 내지 4e)가 사용된다. 좌측 후측방 대퇴부 또는 우측 후측방 대퇴부 가 평가되는 경우, PR-PCSS 대퇴부 척도 (도 2a 내지 2e)가 사용된다. 그 다음 환자는 PR-PCSS 상의 표지 및 설명자가 있는 셀룰라이트의 그림이 평가 중인 사분면의 셀룰라이트와 가장 유사한지 결정한다. 사분면에 대한 점수의 연결은 실제로 (거울을 통해) 또는 이미지를 분석함으로써 이루어질 수 있다. 사분면의 셀룰라이트에 가장 가까운 셀룰라이트 중증도 점수는 특정 방문에 대한 사분면에 배정된다. 한 양태에서, 환자가 자신의 사분면이 정확히 2가지 중증도 수준의 중간이라고 느끼는 경우, 환자는 더 높은 중증도 수준을 선택할 것이다.

[0247] **G. 치료 방법, 치료 종점 및 효능**

[0248] 본 개시는 하기의 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 환자에서 셀룰라이트를 치료하는 방법을 제공한다: (a) *클로스트리듐 히스톨리쿰*으로부터 획득되거나 유래된 콜라겐분해효소 I 및 콜라겐분해효소 II의 혼합물을 포함하는 약제학적 제형을 제공하는 단계, 여기서 혼합물은 약 5,000 ABC 유닛/mg 내지 25,000 ABC 유닛/mg의 고유 활성도를 가지고; 및 (b) 약 0.1 mg 내지 5 mg의 용량으로 셀룰라이트의 교원성 격막 네트워크로 약제학적 제형을 주입하는 단계, 여기서 환자는 치료 후 71일에 CR-PCSS에 대한 기준선으로부터 2점 이상 개선을 가짐. 추가로, 71일에기준선으로부터 2점 이상 개선은 CR-PCSS 및 PR-PCSS 모두에 대해 나타날 수 있다. 다른 측면에서, 이러한 치료는 치료 후 71일에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 하나 또는 둘 다에 대해 기준선으로부터 1점 이상 또는 3점 이상 개선을 유발할 수 있다. 또한, 3점 이상, 또는 2점 이상, 또는 1점 이상 개선은 치료 후 약 6개월 또는 약 12개월에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 중 하나 또는 둘 다를 사용하여 나타날 수 있다. 추가로, 이러한 환자는 치료 후 약 22일, 43일, 90일, 또는 180일에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에 대해 기준선으로부터 3점 이상, 또는 2점 이상, 또는 1점 이상 개선을 가질 수 있다. 개선은 치료 후 약 15일, 25일, 35일, 45일, 55일, 65일, 75일, 85일, 또는 95일에 나타날 수 있다.

[0249] 상기 기술된 치료 방법은 약 1 내지 10회 치료 세션 또는 약 2 내지 5회 치료 세션, 또는 약 3회 치료 세션을 포함할 수 있다. 각 치료 세션은 콜라겐분해효소 I 및 II의 혼합물을 약제학적 제형에서 유일한 활성 성분으로서 투여하는 것을 포함할 수 있다. 콜라겐분해효소 I 및 II는 대략 1:1의 비율 또는 상기 기술된 다른 비율로 존재할 수 있다. 각각의 콜라겐분해효소 I 및 II는 RP-HPLC에 의해 측정된 바와 같이 적어도 80%, 또는 RP-HPLC에 의해 측정된 바와 같이 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 100%의 순도 영역을 가질 수 있다. 대안적으로, CR-PCSS 및 PR-PCSS를 하나 이상의 치료 세션 후 71일, 6개월, 또는 12개월에 치료의 유효성 및 셀룰라이트 외관의 개선을 평가하기 위해 본원에서 기술된 다른 척도로 치환할 수 있다.

[0250] 이러한 치료는 통계적으로 유의한 집단의 인간 환자, 특히 여성에서 수행될 수 있고, 이러한 환자는 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에서 2점 이상 개선에 의해 측정된 바와 같이 통계적으로 유의한 개선을 입증한다. 이러한 개선을 경험하는 환자의 백분율은 적어도 10% 이상, 또는 적어도 20%, 또는 적어도 25%, 또는 적어도 30%, 또는

적어도 35%, 또는 적어도 40%, 또는 적어도 45%, 또는 적어도 50%, 또는 적어도 55%, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 65%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 75%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%일 것이다. 유사한 개선 백분율이 또한 치료 후 71일, 또는 6개월, 또는 12개월에 CR-PCSS 및 PR-PCSS 모두에서 1점 이상 또는 3점 이상 개선을 입증하는 환자에서 나타날 것이다. 또한 치료는 치료 후 71일, 6개월, 또는 12개월에 GAIS, CSI, SR-CIS, SCTA, SGA-C, GAIS-C, S-GAIS 및 I-GAIS 중 하나 이상을 활용하여 측정한 경우, 환자 집단에서 통계적으로 유의한 개선을 나타낸다.

[0251] 다른 양태에서, 환자는 대략 21일 간격으로 발생하는 각각 치료 방문과 함께 CCH 주사의 최대 3회의 치료 방문(0.84 mg / 치료 영역, 방문 당 2개의 치료 영역)을 받을 것이다. 각각 영향을 받은 영역 - 좌측 및 우측 둔부에 걸쳐 각각 방문 동안 셀룰라이트 딤플에 12번의 주사가 투여된다. 치료의 시작 및 결말에서, 셀룰라이트 중증도는 2가지 검증된 광수치 셀룰라이트 중증도 척도, 예를 들어, CR-PCSS 및 PR-PCSS를 사용하여 각각 환자 및 임상의에 의해 평가된다. 1차 종점은 셀룰라이트 중증도의 광수치 척도에 대해 환자 및 임상의 모두에 의해 독립적으로 보고된, 적어도 2 수준 복합 개선을 입증하는 복합 반응자 분석이다. 주요 2차 종점은 환자 보고 평가에서 적어도 1 수준 또는 2 수준 개선을 경험한 대상의 백분율, 1 수준 복합 개선이 있는 대상의 백분율, 만족한 대상의 백분율, 기준선으로부터 셀룰라이트 영향 척도의 변화, 즉, 셀룰라이트에 관련된 환자의 자기 인식, 뿐만 아니라 전반적 미적 개선 척도 (GAIS)에서 적어도 1 수준 또는 2 수준 개선이 있는 대상의 백분율을 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 환자는 사무실 방문 당 1 내지 4개의 영향을 받은 영역에 대해 치료를 받는다.

[0252] 추가 측면에서, CR-PCSS가 복수의 임상의에 의해 사용될 때, 적어도 40%의 임상의는 환자가 스크리닝될 때 및 치료 전 1일로부터 환자의 셀룰라이트 영역에 동일한 셀룰라이트 중증도 등급을 제공한다. 다른 양태에서, 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%의 임상의는 환자가 스크리닝될 때 및 첫 번째 치료 세션 (즉,치료 전 1일) 직전의 환자의 셀룰라이트 영역에 동일한 셀룰라이트 중증도 등급을 제공한다. 이러한 등급의 일치는 또한 스크리닝, 치료 전 1일, 치료 후 30일, 치료 후 60일, 치료 후 120일, 치료 후 180일, 및 치료 후 12개월로 이루어지는 군으로부터 선택된 시점에 나타난다. 복수의 임상의는 2 내지 10명의 임상의를 포함할 수 있다. 추가로, CR-PCSS 및 PR-PCSS가 셀룰라이트 중증도를 평가하기 위해 하나 이상의 생체 평가에 의해, 셀룰라이트 영역의 디지털 이미지를 관찰함으로써, 셀룰라이트 영역의 사진을 관찰함으로써, 및 셀룰라이트 영역의 거울상 이미지를 관찰함으로써 사용될 수 있다.

[0253] 한 양태에서, 콜라겐분해효소는 도 7에 도시된 바와 같이 영향을 받은 영역으로 주입된다. 주사의 간격은 약 0.1 cm 내지 약 15 cm, 또는 약 1 cm 내지 약 10 cm, 또는 약 0.5 cm 내지 약 2 cm으로 다를 수 있다.

[0254] 추가로, 특정 양태에서, 임상의와 대상 사이 CR-과 PR-PCSS 사이의 평가자 간 신뢰도는 하기를 포함할 수 있다:

[0255] 좌측 둔부 (거울 또는 사진): ICC(C,1)에 대해 약 0.2 내지 약 0.8 및 ICC(A,1)에 대해 약 0.2 내지 약 0.8

[0256] 우측 둔부 (거울 또는 사진): ICC(C,1)에 대해 약 0.2 내지 약 0.8 및 ICC(A,1)에 대해 약 0.2 내지 약 0.8.

[0257] 좌측 대퇴부 (거울 또는 사진): ICC(C,1)에 대해 약 0.3 내지 약 0.9 및 ICC(A,1)에 대해 약 0.1 내지 약 0.8.

[0258] 우측 대퇴부 (거울 또는 사진): ICC(C,1)에 대해 약 0.3 내지 약 0.9 및 ICC(A,1)에 대해 약 0.2 내지 약 0.3.

[0259] 다른 양태에서, CR-PCSS를 사용한 평가자 내 신뢰도의 경우, 임상의는 둔부에 대한 평가 당시와 약 40% 내지 약 90%를 스스로 동의하였다. 대퇴부 평가에 대해, 이들은 그 당시의 약 40% 내지 약 90%에 동의하였다. 좌측 및 우측 둔부에 대한 평가자 내 ICC는 약 0.6 내지 0.95의 95% CI를 가지는 약 0.6 내지 0.95 (ICC(A,1))범위였다. 대퇴부 영역에 대해, ICC는 약 0.6 내지 0.95의 95% CI를 가지는 약 0.6 내지 0.95 (ICC(A,1)) 범위였다.

[0260] CR-PCSS 평가자 간 신뢰도는 대퇴부 및 둔부 영역 모두에 대해 약 60% 내지 95%의 임상의 동의를 나타낸다. ICC는 약 0.5 내지 약 0.9 (ICC(A,1))의 범위일 수 있다.

[0261] 다른 측면에서, 치료 방법은 2 수준 복합 반응자 (PR-PCSS 및 CR-PCSS 모두에서 적어도 2 수준의 셀룰라이트 중증도 개선된 환자)의 효과의 내구성을 평가하여, 6개월 및 12개월에 통계적으로 유의한 수에서 입증된 효과의 내구성을 야기한다. 특정 양태에서, 적어도 약 30%, 또는 35%, 또는 40%, 또는 45%, 또는 50%, 또는 55%, 또는 60%, 또는 65%, 또는 70%, 또는 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 100%의 환자가 이러한 내구성을 입증한다.

[0262] **H. 실시예**

[0263] 본 개시의 특정 양태를 입증하기 위해 하기 실시예가 포함된다. 그러나, 당업자는 개시된 특정 양태에서 변경이 일어날 수 있고 여전히 본 발명의 본질 및 범위로부터 벗어남 없이 동일하거나 유사한 결과를 얻을 수 있다는 것을 본 개시의 관점에서 인식하여야 한다. 따라서 모든 내용은 제한적인 의미가 아니라 설명적인 것으로 해석되어야 한다.

[0264] **실시예 1 - EFP의 치료에 대한 CCH의 효능 및 안전성**

[0265] 셀룰라이트의 치료를 위한 CCH의 2a 임상 시험에서, 출원인은 3가지 용량의 CCH (XIAFLEX®) (저 (0.06 mg), 중 (0.48 mg) 및 고 (0.84 mg))가 셀룰라이트에서 사용하기 위해 조정된 전반적 미적 개선 척도 (GAIS) 상의, 조사자의 시험 종점 및 환자 점수에 의해 측정된 바와 같이 셀룰라이트의 외관 개선을 나타냈다는 것을 입증하였다. 중 및 고용량 군은 GAIS 점수에 의해 측정된 바와 같이 종점 모두에 대해 위약과 비교하여 p-값이 0.05 미만인, 셀룰라이트의 외관에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. 중 및 고용량군에서, 위약에 무작위 배정된 환자의 34%에 비교하여 환자의 68%는 그들의 치료 결과에 대해 "만족" 또는 "매우 만족"으로 보고하였다. CCH는 모든 용량군에 대해 내약성이 양호하며, 대부분 부작용 (AE)은 경증 내지 중등도이며 주로 국소 주사 영역에 제한되었다.

[0266] 다음으로, 출원인은 미국에서 18세 이상의 중등 또는 중증 셀룰라이트를 가진 375명의 여성을 등록한 2b 임상 시험을 수행하였다. 각 대상은 각 치료 세션은 대략 21일 간격인 CCH (0.84 mg / 세션) 또는 위약의 최대 3회 치료 세션을 받았다. 12회 주사를 전체 치료 사분면 - 좌측 또는 우측 둔부 또는 좌측 또는 우측 후측방 대퇴부에 걸쳐 각각 세션 동안 셀룰라이트 딤플로 투여하였다. 연구 기간의 시작 및 결말 (마지막 치료 후 28일) 모두에서, 셀룰라이트 중증도를 상기 기술된 2가지 광수치 셀룰라이트 중증도 척도-PR-PCSS 및 CR-PCSS 척도를 사용하여 각각 환자 및 임상의에 의해 평가하였다. 환자 인구 통계 및 다른 정보는 하기를 포함한다:

[0267] • 좌측 또는 우측 둔부 또는 후측방 대퇴부 상의 중등 또는 중증 EFP

[0268] - 1개 이상 사분면에서 3 내지 4의 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 및 13 이하 헥셀 CSS 총 점수

[0269] • 켈로이드 흉터 또는 비정상적인 상처 치유의 병력이 없음

[0270] • 치료할 부위에 활성 피부 변화가 없음 (예를 들어, 발진, 습진, 피부암)

[0271] • 이전 12개월 동안 선택한 신체 측 지방 제거술 없음

[0272] • 치료 사분면에서 하기 중 아무것도 선택되지 않음:

[0273] - 이전 12개월 동안의 주사 (예를 들어, 메조테라피), 레이저 치료법 또는 수술

[0274] - 지난 6개월 동안의 앙데르몰로지(Endermologie)

[0275] - 지난 3개월 동안의 마사지 치료법

[0276] - 지난 2주 동안 EFP 용 크림

[0277] 더욱 구체적으로, 환자 집단 및 인구 통계는 하기와 같다: 375명의 환자가 등록됨 (평균 연령, 46.5세; 86.4% 백인)

집단	CCH 0.84 mg	위약
ITT (안전성),* n	189	186
mITT† n	177	184
매개 변수 (ITT 집단)		
평균 연령, 년 (범위)	47.2 (18-69)	45.8 (19-70)
인종, n %) 백인 흑인 기타	 167 (88.4) 15 (7.9) 7 (3.7)	 157 (84.4) 26 (14.0) 3 (1.6)
BMI 구분, n (%) 저체중(<18.5 kg/m^2) 정상(18.5 내지 <25 kg/m^2) 과체중(25 내지 <30 kg/m^2) 비만(≥30 kg/m^2)	 2 (1.0) 51 (27.0) 68 (36.0) 68 (36.0)	 I (0.5) 50 (26.9) 72 (38.7) 63 (33.9)

*연구 약제의 1회 이상 주사를 받은 무작위로 배정된 모든 환자
†1회 주사 후 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수를 가지는 ITT 집단에서의 모든 환자.
BMI = 체질량지수; CCH = 콜라겐분해효소 클로스트리듐 히스톨리쿰; ITT = 치료의도; mITT = 변경된 치료 의도.

[0278]

[0279] 2b 상 시험은 무작위 배정, 이중 맹검 및 위약 대조군이었다. 1차 종점은 임상의 보고 (CR-PCSS) 의 기준선으로부터 중증도 2점 개선 및 환자 보고 (PR-PCSS) 의 2점 개선을 가지는 대상으로 정의된 71일에 복합 반응자의 비율이었다. 추가 종점은 1점 반응자의 복합, CR-PCSS 및 PR-PCSS에서 1점 및 2점 개선을 가지는 반응자의 백분율, 전반적 미적 개선 척도 (GAIS)를 사용하는 환자 및 임상의에 의한 개선 평가; 대상 만족, 및 헥셀 셀룰라이트 중증도 척도의 변화를 포함한다. 우측 또는 좌측 둔부 또는 후측방 대퇴부의 적어도 1개의 사분면 상에서 중등 내지 중증 부종성 섬유경화성 층병리를 가지는 성인 여성을 포함하였다. 환자가 하나 이상의 적격 사분면을 가지는 경우, 사분면을 무작위로 배정하였다. 선택된 사분면에서 딤플로 위약 또는 콜라겐분해효소 클로스트리듐 히스톨리쿰 (EN3835 또는 XIAFLEX®) 0.84 mg 주사를 받도록 환자를 1 대 1로 무작위 배정하였다. 환자는 최대 3회 치료 세션을 받을 수 있었다. 각 치료 세션은 선택된 사분면에서 XIAFLEX®의 12회 주사 (0.3 mL)로 구성되었다. 각 세션은 대략 21일 간격이었다. 도 8은 연구 설계의 도시이다.

[0280] 1차 종점은 71일에 복합 반응자 (임상의 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 및 환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 점수 모두에 대해 모두에 대해 기준선으로부터 2점 이상 개선된 개인으로 정의)의 백분율이었다.

[0281] 2차 종점은 71일에 복합 반응자 (임상의 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 및 환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 점수 모두에 대해 기준선으로부터 1점 이상 개선된 개인으로 정의)의 백분율이었다.

[0282] 조사자 전반적 및 대상 전반적 미적 개선 척도 및 헥셀 셀룰라이트 중증도 척도를 71일에 평가하였다.

[0283] 스크리닝된 489명의 환자 중에서, 189명은 콜라겐분해효소 클로스트리듐 히스톨리쿰 (CCH) 0.84 mg을 받도록 186명은 위약 및 적어도 1회 주사 (안전성 및 치료 의도 [ITT] 집단)를 받도록 무작위로 배정하였다.

[0284] 1차 종점 (즉, 임상의 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 [CR-PCSS] 및 환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 [PR-PCSS] 점수에서 기준선으로부터 2점 이상 개선된 환자의 백분율)을 ITT 집단에서 평가하였다.

[0285] 모든 2차 효능 분석을 변형된 치료 의도 집단 (즉, 적어도 1회 주사를 받고 및 적어도 1회 주사 후 CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수를 가지는 무작위로 배정된 환자)에서 수행하였다.

[0286] ITT 집단에서, 평균 환자 나이, 인종, 및 체질량 지수 범주는 CCH 및 위약군에서 유사하였다. 치료 의도 집단에서:

[0287] • 콜라겐분해효소 클로스트리듐 히스톨리쿰 (CCH)을 투여받은 환자의 통계적으로 더 높은 백분율은 71일에 위약과 비교하여 임상의- 및 환자-보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 점수 모두에서 2점 이상 개선을 나타냈다 (1차 종점; P<0.001)

[0288] • CCH를 투여받은 환자의 통계적으로 더 높은 백분율은 71일에 위약과 비교하여 임상의 및 환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 점수 모두에서 1점 이상 개선을 나타냈다 (2차 종점; P<0.001)

[0289] • 71일에, 콜라겐분해효소 클로스트리듐 히스톨리쿰 대 위약으로 다양한 조사자 및 환자 척도에서 통계적으로 유의하게 더 큰 개선이 관찰되었다 (모두 P<0.001)

[0290] • 위약 (26.9%)을 투여받은 환자보다 높은 비율의 콜라겐분해효소 클로스트리듐 히스톨리쿰 (CCH; 82.0%)을 투여받은 환자가 치료-유발 부작용 (AE)을 보고하였지만 CCH 군의 대부분의 AE는 강도가 약했다 (65.7%)[468/712]; 강도 데이터를 나타내지 않음).

[0291] • 대략적으로 4%의 AE 만이 환자가 CCH 치료를 중단하도록 초래하였다

[0292] • CCH 군의 81.5%의 환자 및 위약군의 18.3%의 환자에서 치료-관련 AE가 발생하였다

[0293] • 모든 군에서 대부분 흔한 치료-관련 AE는 주사 부위 타박상 (CCH, 75.1%; 위약, 12.9%) 및 주사 부위 통증 (CCH, 59.3%; 위약, 5.4%)이다

[0294] • CCH 치료는 위약 대비 EFP 외관의 임상의 및 환자 등급을 유의적으로 개선하였다

[0295] 주요 2b 상 시험 결과는 추가로 하기를 포함한다:

[0296] • CCH를 받은 대상은 위약 대비 0.001 미만의 p-값을 가지는, CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에서 2점 개선에 의해 측정된 바와 같이, 셀룰라이트의 외관의 복합 조사자의 1차 종점 및 환자의 평가에서 매우 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

[0297] • CCCH를 받은 대상은 위약 대비 0.001 미만의 p-값을 가지는, CR-PCSS 및 PR-PCSS 점수 모두에서 1점 개선에 의해 측정된 바와 같이, 셀룰라이트의 외관의 복합 조사자의 1차 종점 및 환자의 평가에서 매우 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다.

[0298] • 매우 유의한 비율의 CCH 대상이 셀룰라이트 치료에 대해 "만족" 또는 "매우 만족"으로 보고하였고, 위약 대비 0.001 미만의 p-값을 가진다

[0299] • 매우 유의한 비율의 CCH 대상이 대상 및 조사자에 의해 평가된 바와 같은 그들의 셀룰라이트의 영역의 전반적인 외관에서 "개선됨" 또는 "매우 개선됨" 또는 "매우 상당히 개선됨"으로 보고하였고,위약 대비 0.001 미만의 p-값을 가진다

[0300] • CCH는 대부분 부작용 (AE)이 경증 내지 중등이며 주로 국소 주사 영역에 제한되는 모든 용량군에 의해 내약성이 양호하였다; 모든 관련 AE의 92%는 위약군에서의 96%에 비해 CCH 군에서 경증 내지 중등이었다; 대부분 흔한 AE가 예상되었고 주사 부위 타박상 (대략 75%) 및 주사 부위 통증 (대략 59%)을 포함하였다

[0301] • 도 6a 및 6b는 각각 CCH 또는 위약으로 치료된 2명의 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사하고, 각각 CR-PCSS 및 PR-PCSS 등급에서 2점 개선 반응 또는 등급에 변화가 없는 일련의 사진이다.

[0302] • 도 9는 1차 및 2차 종점의 위약 또는 CCH 치료 후 71일에 복합 반응을 보고하는 그래프이다.

[0303] • 도 10a 및 10b는 CCH로 치료된 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사하고, 기준선 평가로부터 2점 복합 반응을 나타내는 일련의 사진이다.

[0304] • 도 11a 및 11b는 CCH로 치료된 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사하고, 기준선 평가로부터 1점 복합 반응을 나타내는 일련의 사진이다.

[0305] • 도 12a 및 12b는 CCH로 치료된 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사하고, PR-PCSS에 기초한 1점 반응을 나타내는 일련의 사진이다.

[0306] • 도 13a 및 13b는 위약으로 치료된 환자의 둔부에서 셀룰라이트의 치료 전 및 후를 묘사하고, CR-PCSS에서 또는 PR-PCSS 점수에 변화가 없음을 나타내는 일련의 사진이다.

[0307] • 전체적으로, CCH 치료는 일반적으로 내약성이 양호하다

[0308] - AE로 인한 환자 중단 비율이 낮다 (3.7%)

[0309] - EFP (셀룰라이트)에 대한 CCH의 추가 임상 평가가 보장되었다

[0310] 다른 효능 측정 및 안전성 프로파일에 대한 추가 세부 내용은 하기 표에서 제공된다.

다른 효능 측정*

매개 변수	CCH0.84 mg (n=177)	위약 (n=184)	P값
71일에 기준선으로부터 1수준 이상 개선된 환자, n (%)			
CR-PCSS	96(54.2)	53(28.8)	<0.001
PR-PCSS	128(72.3)	95(51.6)	<0.001
I-GAIS	110(62.9)	60(32.8)	<0.001
S-GAIS	128(73.1)	80(43.7)	<0.001
71일에 기준선으로부터 평균 변화 (SD)			
Hexsel CSS	-1.7(2.2)	-0.9(2.0)	<0.001

*LOCF 분석을 이용한 mITT 집단.
CCH = 콜라겐분해효소 클로스트리듐 히스톨리쿰; CSS = 셀룰라이트 심각도 척도; I-GAIS = 조사자-전반적 미적 개선 척도; LOCF = 이월대체; mITT = 변경된 치료 의도; S-GAIS = 대상-전반적 미적 개선 척도.

[0311]

[0312] **안전성 프로파일**

AE가 있는 환자, n (%)	CCH 0.84 mg (n=189)	위약 (n=186)
임의의 AE	183 (81.0)	33 (17.7)
임의의 치료-관련 AE	154 (81.5)	34 (18.3)
치료-관련 AE (각 군에서 >5%)		
주사 부위 타박상	142 (75.1)	23 (12.4)
주사 부위 통증	112 (59.3)	10 (5.4)
주사 부위 흑	27 (14.3)	0
주사 부위 소양증	21 (II.I)	I (0.5)
주사 부위 팽창	14 (7.4)	I (0.5)
주사 부위 경화	11 (5.8)	0
주사 부위 덩어리	10 (5.3)	I (0.5)
AE로 인한 중단	7 (3.7)	I (0.5)

CCH 군에서의 AE의 대부분(92.3%) 은 강도가 약하거나 보통임 CCH = 콜라겐분해효소 클로스트리듐 히스톨리쿰; AE = 치료-유발 부작용

[0313]

[0314] 2b 상 연구로부터의 결과는 치료 (3회 방문 대략 21일 간격)는 치료 영역의 셀룰라이트 중증도를 2 수준 복합 반응자 분석의 1차 종점에 의해 평가된 바와 같이 개선하였음을 입증하며, 셀룰라이트의 외관 둔부 및 대퇴부의 환자 PR-PCSS 및 임상의 CR-PCSS 모두에서 2 수준 이상의 개선에 기초한 반응자의 비율은 위약을 받은 대상에 비해 (1.6%) EN3835 0.84 mg을 받은 대상 (10.6%; p<0.001)에서 통계적으로 유의하게 더 크며; EN3835 치료된 대상의 PR-PCSS에서 1 수준 (또는 그 이상) 반응자 (72.3%))는 위약군(51.6%)에서의 1 수준 반응자보다 유의하게 더 크며(p<0.001); 위약군(44.0%)에 비해 EN3835 0.84 mg 군(73.1%)에서 대상 S-GAIS에 기초한 셀룰라이트의 외관의 통계적으로 유의한 (p<0.001) 개선이 관찰되었다; 그리고 위약군의 35.9%의 대상에 비해 EN3835 0.84 mg 군의 대상의 62.9%가 그들의 셀룰라이트의 치료 결과에 만족하거나 매우 만족하였다 (p<0.001). 둔부가 치료된 대상 (n=187)에서, 2 수준 복합 반응자의 비율은 위약을 받은 대상에 비해 EN3835 0.84 mg을 받은 대상에서 통계적으로 유의하게 더 크며; EN3835-치료된 대상의 PR-PCSS에서 1 수준 (또는 그 이상) 반응자는 위약군 1 수준 반응자보다 유의하게 더 크다.

[0315] CR-PCSS 및 PR-PCSS의 신뢰도 및 유효성을 지원하는, CR-PCSS 및 PR-PCSS의 신뢰도 및 유효성에 대한 추가 증거를 통계적으로 분석하였다. 더욱 구체적으로, 우측 및 좌측 둔부 사이의 동의는 두 척도가 높은 동의 (즉,

PR-PCSS를 사용하는 환자보다 약 5%, 10%, 15%, 20%, 30% 높음)를 나타내는 임상의 결과를 사용하여, 매우 높은 수준의 동의를 생성하기 위해 사용될 수 있다는 것을 나타낸다. 임상의는 등급에 대해 양호한 평가자 간 신뢰도를 나타냈다. 이 결과는 셀룰라이트 치료를 위한 종점으로서 CR-PCSS 및 CR-PCSS 기기의 용도를 지지한다.

[0316] 추가로, 도 14 및 15는 EN3835 치료된 대상이 71일에 위약-치료된 환자보다 CR-PCSS 상의 -3, -2, -1 (셀룰라이트 중증도가 각각 3 수준, 2 수준 또는 1 수준 감소함)의 변화를 달성할 높은 확률을 가짐을 보여준다. 적극 치료는 EN3835의 임상 유효성을 제공하는 모든 수준의 변화 점수에 걸쳐 환자의 높은 백분율을 초래하였다. 마찬가지로, 도 16 및 17은 EN3835 치료된 대상이 71일에 위약-치료된 환자보다 PR-PCSS 상의 -3, -2, -1 (셀룰라이트 중증도가 각각 3 수준, 2 수준 또는 1 수준 감소함)의 변화를 달성할 높은 확률을 가짐을 보여준다. 적극 치료는 EN3835의 임상 유효성을 제공하는 모든 수준의 변화 점수에 걸쳐 환자의 높은 백분율을 초래하였다.

[0317] 연구는 또한 EN3835는 EN3835에 관련된 심각한 부작용 (SAE)이 없으며 내약성이 양호한 것으로 입증하였다. EN3835의 피하 주사를 받은 435명의 성인 여성에서 총 4개의 연구 (1개 파일럿, 2상 1개, 및 2상 연구 2개)로부터의 안전성 결과는 대다수의 치료 유발 부작용 (TEAE)이 일시적이고, 심각하지 않고, 강도가 경증 또는 중등도이며, EN3835의 국소 투여에 관련됨을 나타낸다. EN3835의 3회 치료 방문 후 면역원성 프로파일은 EN3835 치료된 대상의 90% 이상이 콜라겐분해효소 I 및/또는 콜라겐분해효소 II 항체에 대해 혈청 양성임을 나타내고; 이러한 EN3835의 프로파일은 뒤피프랑 구축 및 페이로니병 프로그램에서 관찰된 것과 유사하다.

[0318] **실시예 2 - 임상의 보고 및 환자 보고 셀룰라이트 중증도 척도와 셀룰라이트 중증도의 측정을 위한 기존 척도와의 비교**

[0319] 헥셀 셀룰라이트 중증도 척도 (CSS)는 셀룰라이트 중증도를 측정하기 위해 통용되는 평가 도구이다. 헥셀 CSS는 셀룰라이트의 5 도메인 (명백한 함몰의 수, 함몰 깊이, 형태학적 피부 표면 변화, 피부 이완, 탄력없음, 또는 처짐, 및 뉘른베르거 및 뮐러 분류) 각각을 "0" (변화 없음) 내지 "3" (대부분 중증)으로 평가한다.

[0320] 2상 시험에서, 부종성 섬유경화성 층병리 (셀룰라이트)를 가지는 성인 여성은 PR-PCSS를 사용하여 스크리닝 시 둔부 및 후측방 대퇴부의 4개의 해부학상 사분면을 평가하였다. 임상의는 동일한 4 사분면을 평가하고 CR-PCSS 및 헥셀 CSS를 사용하여 셀룰라이트 중증도를 보고하였다. 1개 이상 사분면이 스크리닝 및 1일에 중등 또는 중증 셀룰라이트 (즉, 3 또는 4의 CR-PCSS 점수, 3 또는 4의 PR-PCSS 점수, 및 13 이하 헥셀 CSS 점수)를 가지는 환자를 1개의 셀룰라이트 사분면에서 약리학적 치료 또는 위약을 받도록 무작위로 배정하였다. CR-PCSS, PR-PCSS, 및 헥셀 CSS를 스크리닝 및 1일, 22일, 43일, 및 71일에 완료하였다. 3 ("매우 개선")에서 -3 ("매우 악화")까지 셀룰라이트의 환자-평가된 개선을 평가하는, 대상 전반적 미적 개선 척도 (S-GAIS)는 71일에 완료하였다. CR-PCSS와 헥셀 CSS 사이, CR-PCSS와 PR-PCSS 사이의 동의, 및 PR-PCSS의 1일 내지 71일 사이의 평균 변화 및 71일의 S-GAIS 점수를 스페어만 순위 상관관계를 사용하여 평가하였다.

[0321] 총 375 환자가 치료에 무작위 배정되었고 1회 이상 치료 세션을 받았다 (치료 의도 집단 [ITT]). 스크리닝 시 (N=1500) CR-PCSS, PR-PCSS, 및 헥셀 CSS에서의 등급을 상관관계 계산에 포함하였다. CR-PCSS 점수는 전체 ($P<0.001$) 및 대퇴부 ($P<0.001$) 및 둔부 ($P<0.001$)에서 헥셀 CSS 총 점수와 유의하게 상관관계가 있었다. 임상의와 환자 등급 척도 사이 (CR-PCSS 및 PR-PCSS)의 유의한 상관관계가 또한 전체 ($P<0.001$) 및 각각 표적 영역 내에서 (모두 $P<0.001$) 관찰되었다. 변형된 ITT 집단 (주사 후 CR-PCSS 및 PR-CSS 평가가 1 이상인 ITT의 환자, n=352)의 환자에서, PR-PCSS 점수의 평균 변화는 S-GAIS ($P<0.001$)의 미적 변화 등급과 상관관계가 있었다.

[0322] 출원인의 조사 결과에 기초하여, CR-PCSS는 내과의가 셀룰라이트 (즉, 단일 항목)를 평가하기에 5-도메인 헥셀 척도보다 용이한 방식이다). CR-PCSS와 헥셀 CSS 총 점수 사이 및 PR-PCSS와 S-GAIS 사이의 양의 상관관계는 표준 척도 (헥셀 CSS 및 S-GAIS) 면에서 CR-PCSS 및 PR-PCSS의 유효성을 지원한다. CR-PCSS ($P<0.001$)와 상관관계인 PR-PCSS는 2가지 척도가 질환 상태 (즉, 셀룰라이트 중증도의 정적 평가)를 유사하게 평가하였음을 나타낸다.

[0323] **실시예 3 - 셀룰라이트 중증도 평가 : 시험-재시험 신뢰도 및 새로운 임상의 보고 및 환자 보고 광수치 척도 사이의 일치**

[0324] **배경**: 임상의 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (CR-PCSS) 및 환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (PR-PCSS)는 셀룰라이트 중증도의 신뢰성있고, 효율적인 평가를 가능하게 하는 도구이다. 이 비중재 연구의 목적은 임상의에 의해 평가된 살아있는 ("실물") 환자에서 CR-PCSS의 평가자 내 및 평가자 간 신뢰도, 및 PR-PCSS와의 일치성을 평가하는 것이다.

[0325] **방법**: CR-PCSS 및 PR-PCSS는 평가된 영역의 딤플의 수 및 깊이에 따라, 셀룰라이트 중증도가 증가하는 순서로 순위가 매겨진 5장의 사진을 포함하는 5점 광수치 척도이다: 상응하는 표지 (0=없음, 1=거의 없음, 2=경증, 3=중등, 4=중증) 및 문자 설명자가 있는, 좌측 또는 우측 둔부 (둔부 척도), 또는 좌측 또는 우측 후측방 대퇴부 (대퇴부 척도). CR-PCSS의 시험-재시험 신뢰도를 기준선 및 2일에 평가하였다. 임상의가 기억에 의존하는 것을 최소화하기 위해, 2일차에 환자 순서를 변경하였고, 임상의는 시각 또는 음성 신호, 또는 환자의 접촉이 허용되지 않았다. CR-PCSS의 임상의 평가에 포함된 동일한 환자는 기준선에서 사진 또는 거울 및 14일 후 다른 방법을 사용하여 셀룰라이트 중증도를 자가 평가하기 위해 PR-PCSS를 사용하였고; 방법 순서를 무작위로 배정하였다. 평가자 내 및 평가자 간 (CR-PCSS) 신뢰도는 동의 (ICC)에 대한 등급 내 상관 계수를 사용하여 추정하고, 상응하는 95% 신뢰 구간 (CI)을 계산하였다. CR-PCSS와 PR-PCSS 등급의 일치는 기준선에서 좌측 또는 우측 둔부 및 좌측 또는 우측 대퇴부에 대해 계산하였다.

[0326] **결과**: CR-PCSS 평가자로 포함된 6명의 임상의는 주로 남성 (n=5; 83.3%)이고, 평균 21.3년 (범위, 4 내지 54년) 동안 의사로 일하였고, 성형 수술 (n=3; 50%) 또는 피부과 (n=3; 50%) 전문의였다. 75명의 환자는 평균 연령이 44.8년 (범위, 18 내지 71년)이고, 대부분 백인 (n=52; 69.3%)이었다; 대다수는 대퇴부 및 둔부 모두에 셀룰라이트가 있는 것으로 자체 규정하였다 (n=57; 76%). 좌측 및 우측 둔부 모두에 대해 기준선과 2일 사이의 CR-PCSS의 임상의 평가자 내 신뢰도에 대한 전체 평균 (95% CI) ICC 점수 추정치는 0.81 (0.73, 0.90) 및 0.81 (0.72, 0.90)이었고, 좌측 및 우측 대퇴부에 대해 0.78 (0.67, 0.90) 및 0.79 (0.67, 0.90)이었으며, 사분면에서 ICC의 신뢰도를 나타내었다. 기준선에서, 좌측 및 우측 둔부에 대한 임상의 평가자 간 신뢰도에 대한 전체 평균 (95% CI) ICC 점수 추정치는 0.76 (0.69, 0.83) 및 0.76 (0.68, 0.82)이고, 좌측 및 우측 대퇴부에 대해서 0.74 (0.67, 0.81) 및 0.75 (0.68, 0.82)이었다. CR-PCSS에 대한 평가자 내 및 평가자 간 신뢰도는 허용 가능한 범위 모든 영역 내에서 고려되었고, 95% CI 하계 추정치는 0.70에 가깝거나 이상이고, 상계 추정치는 대략 0.90이었다. 기준선에서, 좌측 및 우측 둔부에 대한 CR-PCSS와 PR-PCSS (방법 간) 사이의 일치 (ICC [95% CI])는 0.51 (0.32, 0.66) 및 0.56 (0.38, 0.70)이고, 좌측 및 우측 대퇴부에 대해서 0.61 (0.44, 0.73) 및 0.67 (0.53, 0.78)이었다.

[0327] **결론**: CR-PCSS는 둔부 및 대퇴부의 셀룰라이트 중증도를 평가하기 위한 신뢰성있는 도구이며 PR-PCSS와 충분히 상관 관계가 있다.

[0328] **실시예 4 - 부종성 섬유경화성 층병리의 치료에서 EN3835의 3상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조군 시험**

[0329] 각 시험에서 약 420명의 성인 여성에서 EFP의 치료에서 EN3835의 효능 및 안전성을 평가하기 위해 2개의 3상 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조군 시험이 수행될 것이다. 대상은 이 연구에 등록하기 전 14일 이내에 연구 적격성에 대해 스크리닝될 것이다. 환자 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (PR-PCSS)를 사용하여 대상 및 임상의 보고 광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (CR-PCSS)를 사용하여 조사자에 의해 독립적으로 평가된 중등 또는 중증 수준의 셀룰라이트를 가지는 2개의 치료 영역 (양쪽 둔부) (또한, 사분면으로 지칭됨)을 가지는 대상이 적격일 것이다. 둔부의 적격성은 1일에 확인될 것이다. 둔부의 적격성이 확인되면, 대상은 조사 부위 내에서 1:1 비율로 치료군 (둔부 당 EN3835 0.84 mg 또는 위약)에 무작위로 배정될 것이다. 각 대상은 21일 간격인 (즉, 1일, 22일, 및 43일), 최대 3회 치료 방문 (세션)으로 구성된 치료 과정을 받게 될 것이다. 각 치료 방문은 총 부피 7.2 mL (1.68 mg)에 대해 2개 둔부의 각각에 12회 주사 (주사 당 0.3 mL의 EN3835 0.07 mg/주사 또는 위약; 둔부 당 3.6 mL 중 0.84 mg)로 이루어질 것이다.

[0330] **표 2: 연구 치료군**

각 주사 당 용량[a] / 대상의 수	각 주사 당 주사 부피	각 치료 방문에서 주사의 수	각 치료 방문에서 용량 (mg)	각 치료 방문 당 주사 부피 (mL)	누적 EFP 용량
EN3835 0.07 mg / N=210	0.3mL	둔부 당 12회 x 2개 둔부 = 24회 주사	둔부 당 0.84 mg x 2개 둔부 = 1.68 mg (둔부 당 12회 주사 x 0.07 mg/주사 x 2개 둔부)	둔부 당3.6mL x 2개 둔부 = 7.2mL (24회 주사 x 0.3mL)	5.04 mg (3 회 치료 방문 x 둔부 당 0.84 mg x 2개 둔부)
위약/ N=210	0.3mL	둔부 당 12회 x 2개 둔부 = 24회 주사	-	둔부 당 3.6mL x 2개 둔부 = 7.2mL (24회 주사 x 0.3mL)	-

[0331] a: 연구 약물의 각 주사는 세 번의 0.1 mL 의 부분 표본으로서 0.3mL 가 투여된다.

[0332] 대상, 조사자, 현장 직원, 및 내부 직원은 표적 및 비표적 둔부의 식별에 대해 맹검처리될 것이다.

[0333] 71일에 (연구 종료/조기 종료), 각 둔부의 사진을 찍고 PR-PCSS를 사용하여 대상에 의해 평가할 것이다. 조사자는 CR-PCSS를 사용하여 각 둔부의 생체 평가를 실행할 것이다. 전반적인 평가는 대상 및 조사자 모두에 의해 평가 완료될 것이다.

[0334] 포함 기준은 하기를 포함한다:

[0335] 1. 사전 동의 동의서에 자발적 서명 및 날짜 기입

[0336] 2. 18 세 이상의 여성

[0337] 3. 스크리닝 방문 시, 2개 양쪽 둔부의 각 둔부는 하기를 가짐:

[0338] a. 대상에 의해 보고된 바와 같은 3 또는 4 (중등 또는 중증)의 점수 (PR-PCSS), 및

[0339] b. 조사자에 의해 보고된 바와 같은 3 또는 4 (중등 또는 중증)의 점수 (CR-PCSS)

[0340] 4. 1일 방문 시, 2개 양쪽 둔부의 각 둔부는 하기를 가짐:

[0341] a. 대상에 의해 보고된 바와 같은 3 또는 4 (중등 또는 중증)의 점수 (PR-PCSS), 및

[0342] b. 조사자에 의해 보고된 바와 같은 3 또는 4 (중등 또는 중증)의 점수 (CR-PCSS).

[0343] 둔부 당 0.84 mg 용량의 EN3835는 2개 둔부 각각에서 총 용량 1.68 mg 및 총 부피 7.2 mL (둔부 당 3.6 mL)에 대해 12회의 피하 주사 (0.3-mL 주사는 주사 당 3개의 0.1-mL 분액으로 투여됨)로 투여될 것이다. 총 주사 횟수는 치료 방문 당 2개 둔부로 24회 주사일 것이다. 21일 간격으로 3회 치료 방문, 즉, 1일, 22일, 및 43일의 치료가 투여될 것이다.

[0344] 연구 약물은 피하로 주입될 것이다. 각각 주사 부위는 도 7에 나타낸 바와 같이 위치 A, B, 및 C (총 주사 부피 0.3 mL)에 대해 3개의 0.1-mL 분액으로 투여된 연구 약물의 단일 피부 주사를 받을 것이다. 각각 치료 방문 동안, 투약을 위해 8개의 주사기 (둔부 당 주사기 4개)가 준비될 것이다. 각 주사기는 0.9 mL의 연구 약물 (즉, 각 주사기에 3회 주사)을 함유할 것이다. 주사 당 0.3 mL의 12회 피부 주사가 각각 치료 방문 동안 2개 둔부 각각 내에 투여될 것이다.

[0345] 도 7에 도시된 바와 같이, 각 주사 부위에서의 약물 투여는 하기와 같을 것이다:

[0346] **바늘 끝 위치 A**: 주사 부위의 피부 표면에 수직으로 90° 각도로 바늘을 위치시키고 주사기 플런저(plunger)를 부드럽게 밀어 1회 0.1mL 분액의 연구 약물을 주사한다.

[0347] **바늘 끝 위치 B**: 바늘을 약간 빼내고 (주사 부위에서 제거될 정도로 많이 빼지 말고) 수직 및 딤플의 장축 위로 약 45° (그러나 45° 이하) 옮기고 주사기 플런저를 부드럽게 밀어서 연구 약물의 1회 0.1mL 분액을 주입한다.

[0348] **바늘 끝 위치 C**: 바늘을 약간 빼내고 (주사 부위에서 제거될 정도로 많이 빼지 말고) 수직 및 딤플의 장축 아래 약 45° (그러나 45° 이하) 옮기고 주사기 플런저를 부드럽게 밀어서 연구 약물의 1회 0.1mL 분액을 주입한다.

[0349] 각각 치료 방문 동안 2개의 치료된 둔부 각각에서 0.3 mL의 12회 피부 주사가 투여될 것이다. 주입 침착 지점 A, B 및 C를 포함하는 평면은 딤플이 연장된 트로프형 딤플인 경우 피부에 수직이고 딤플의 장축에 수직이어야 한다. 치료 후, 대상은 적어도 5분 동안 상태를 유지할 것이다. 치료 방문 1, 2 및 3 동안 치료된 총 딤플 수와 투여된 총 주사 수를 기록할 것이다.

[0350] 연구 기간은 대략 84일일 것이다 (스크리닝 단계를 포함). 연구의 스크리닝 단계는 최대 14일일 것이다.

[0351] 효능은 하기 평가 기준에 따라 평가될 것이다:

[0352] i. 표적 둔부의 디지털 이미지를 보면서 PR-PCSS를 사용하는 대상: 표적 둔부에 대해 0 (셀룰라이트 없음) 내지 4 (중증 셀룰라이트) 범위의 5 수준 척도 (1일 (기준선) 및 22일, 43일, 및 71일)

[0353] ii. 비표적 둔부의 디지털 이미지를 보면서 PR-PCSS를 사용하는 대상: 비표적 둔부에 대해 0 (셀룰라이트 없음) 내지 4 (중증 셀룰라이트) 범위의 5 수준 척도 (1일 (기준선) 및 22일, 43일, 및 71일)

[0354] iii. 생체 평가로 CR-PCSS를 사용하는 조사자: 표적 둔부에 대해 0 (셀룰라이트 없음) 내지 4 (중증 셀룰라이트) 범위의 5 수준 척도 (1일 (기준선) 및 22일, 43일, 및 71일)

[0355] iv. 생체 평가로 CR-PCSS를 사용하는 조사자: 표적 둔부에 대해 0 (셀룰라이트 없음) 내지 4 (중증 셀룰라이트) 범위의 5 수준 척도 (1일 (기준선) 및 22일, 43일, 및 71일)

[0356] v. 생체 평가로 CR-PCSS를 사용하는 조사자: 비표적 둔부에 대해 0 (셀룰라이트 없음) 내지 4 (중증 셀룰라이트) 범위의 5 수준 척도 (1일 (기준선) 및 22일, 43일, 및 71일)

[0357] vi. 조사자 전반적 미적 개선 척도 (I-GAIS): 표적 둔부에 대해 3 (매우 개선) 내지 -3 (매우 악화) 범위의 7 수준 척도 (22일, 43일, 및 71일)

[0358] vii. 조사자 전반적 미적 개선 척도 (I-GAIS): 비표적 둔부에 대해 3 (매우 개선) 내지 -3 (매우 악화) 범위의 7 수준 척도 (22일, 43일, 및 71일)

[0359] viii. 대상 전반적 미적 개선 척도 (S-GAIS): 표적 둔부에 대해 3 (매우 개선) 내지 -3 (매우 악화) 범위의 7 수준 척도 (22일, 43일, 및 71일)

[0360] ix. 대상 전반적 미적 개선 척도 (S-GAIS): 비표적 둔부에 대해 3 (매우 개선) 내지 -3 (매우 악화) 범위의 7 수준 척도 (22일, 43일, 및 71일)

[0361] x. 환자 보고 셀룰라이트 영향 척도 (PR-CIS): 0 (전혀 아님) 내지 10 (극도) 범위의 숫자 등급 척도(NRS)로 이루어지는 각 질문에 대해 반응이 있는 6개의 질문

[0362] xi. 대상 자가 평가 척도 (SSRS): 0 (극도로 불만족) 내지 6 (극도로 만족) 범위의 7 수준 척도 (1일 (기준선) 및 71일)

[0363] xii. 셀룰라이트 치료 평가에 대한 대상 만족도: 표적 및 비표적 둔부 모두에 대해 2 (매우 만족) 내지 -2 (매우 불만족) 범위의 5 수준 척도 (71일)

[0364] 1차 종점은 하기를 가지는 대상으로 정의된 71일에 2 수준 복합 반응자의 비율이다:

[0365] i. 표적 둔부의 조사자에 의해 생체 평가된 바와 같은 CR-PCSS에서 적어도 2 수준의 중증도의 기준선 (1일 방문)으로부터 중증도 개선, 및

[0366] ii. 표적 둔부의 디지털 이미지를 보면서 대상에 의해 평가된 바와 같은 PR- PCSS에서 적어도 2 수준의 중증도의 기준선으로부터 중증도 개선.

[0367] 해당 대상의 무작위 배정 표적 둔부에서 이러한 기준이 충족되는 경우, 대상은 반응자로 간주될 것이다.

[0368] 계층적 순서로 분석된 패밀리 당 2 내지 4개 종점의 3개의 패밀리로 그룹화된 8개의 주요 2차 종점이 있을 것이다.

[0369] • 패밀리 #1 - 4개의 종점:

[0370] - 1일에 비해 71일에 표적 둔부의 PR-PCSS 중증도 등급에서 1 수준 이상 개선된 대상으로 정의된 1 수준 PR-PCSS 반응자의 비율

[0371] - 1일에 비해 71일에 표적 둔부의 PR-PCSS 중증도 등급에서 2 수준 이상 개선된 대상으로 정의된 2 수준 PR-PCSS 반응자의 비율

[0372] - 1일에 비해 71일에 표적 둔부의 1 수준 복합 반응자(기준선으로부터 조사자에 의해 생체 평가된 표적 둔부의 CR-PCSS에서 적어도 1 수준의 중증도의 중증도 개선 및 기준선으로부터 표적 둔부의 PR-PCSS에서 적어도 1 수준의 중증도의 중증도 개선된 대상으로 정의됨)의 비율

[0373] - 1일에 비해 71일에 비표적 둔부의 2 수준 복합 반응자의 비율

[0374] • 패밀리 #2 - 2개의 종점:

[0375] - 71일에 적어도 약간 만족한 대상으로 정의된 1 수준 SSRS 반응자의 비율 (SSRS 등급 4 이상)

[0376] - 71일에 PR-CIS 총 점수의 기준선(1일)으로부터 변화

[0377] • 패밀리 #3 - 2개의 종점:

[0378] - 71일에 표적 둔부의 S-GAIS 평가에서 1 수준 이상 개선 (개선, 더욱 개선 또는 매우 개선)된 대상으로 정의된 1 수준 S-GAIS 반응자의 비율

[0379] - 71일에 표적 둔부의 S-GAIS 평가에서 2 수준 이상 개선 (더욱 개선 또는 매우 개선)된 대상으로 정의된 2 수준 S-GAIS 반응자의 비율.

[0380] **실시예 5 - 내구성 평가**

[0381] 상기 기술된 2b 상 연구 후속으로 내구성을 평가하였다. 내구성은 1) 평가 등급이 복귀하고 기준선 등급으로 지속하는 2회 연속 방문의 제 1 일까지 대상이 2 수준 복합 반응자가 되는 방문일; 및 2) 평가 등급이 복귀하고 기준선 등급을 지속하는 2회 연속 방문의 제 1 일까지 대상이 1 수준 복합 반응자가 되는 방문일로 정의한다.

[0382] 평가를 관찰 단계 후 치료 단계 (치료되지 않은 치료 영역 또는 성공적이지 않게 치료된 치료 영역을 치료하기 위해) 및 관련 관찰 단계로 설계하였다. 6개월에 평가된 237명의 대상 및 9개월에 평가된 72명의 대상에 대해 맹검 평가 (CR-PCSS 및 PR-PCSS)를 수집하였다. 이들 대상 중, 55명은 EN3835로 치료되고 대조군 연구에서 적어도 1 수준 개선을 나타냈다. 이들 55명 복합 반응자 중에서, 54명은 관찰 단계 동안 평가를 수행하였다. 등록된 1 수준 및 2 수준 복합 반응자의 배치를 표 3에 나타내었다. 20명의 적극-치료된 2 수준 복합 반응자는 연구 EN3835-201에서 관찰되었고, 19명의 대상은 연구 EN3835-202에 등록되었다.

[0383] **표 3: 대상 배치 - 관찰 단계**

1년장기추적한 1-수준 적극 복합 반응자[a]	
등록	55
완료	47 (85.5%)
중단	8 (14.5%)
추적실패	7 (12.7%)
대상에 의한 포기	1 (1.8%)
1년장기추적한 2-수준 적극 복합 반응자[b]	
등록	19 (34.5%)
완료	16 (29.1%)
중단	3 (5.5%)

[a]1-수준 적극 복합 반응자: CR-PCSS 및 PR-PCSS 모두에서 적어도 1 수준 개선된 연구 EN3835-201에서 EN3835로 치료된 대상.
[b]2-수준 적극 복합 반응자: CR-PCSS 및 PR-PCSS 모두에서 적어도 2 수준 개선된 연구 EN3835-201에서 EN3835로 치료된 대상.
주:백분율은 "등록"의 수를 기준으로 함.

[0384]

[0385] EN3835-202의 OL 관찰 단계의 비맹검 부분의 6개월 및 12개월 및 맹검 평가 단계의 6개월 및 9개월에서의 이들 복합 반응자의 내구성을 복합 반응자의 수준에 의해 요약하였다.

[0386] **2 수준 복합 반응자의 내구성**

[0387] 6개월 (180일) 및 12개월 (360일)에서의 약물 효과의 내구성을 19명 및 16명의 2 수준 복합 반응자, 즉, 71일에 PR-PCSS 및 CR-PCSS 모두에서 각각, 적어도 2 수준의 셀룰라이트 중증도 개선을 가진 대상에서의 연구 EN3835-202에서 평가하였다. 2 수준 복합 반응자, 즉, PR-PCSS 및 CR-PCSS 모두에서 적어도 2 수준의 셀룰라이트 중증도 개선을 가진 대상 중에서, 100% (n=19) 및 100% (n=16)는 각각 6개월 및 12개월에서 효과의 내구성을 입증하였다 (즉, 2회 연속 방문 동안 기준선으로 복귀한 대상이 없었음; 표 4를 참조).

[0388] **표 4: 2-수준 적극 복합 반응자[a]의 수 및 비율 - 공개 표지 단계**

	기간 - 180 일 (N=19)		기간 - 360 일 (N=16)	
	실패[b]	비율	실패[b]	비율
2-수준 복합 반응자	0	0%	0	0%

[a]2-수준 적극 복합 반응자: CR-PCSS 및 PR-PCSS 모두에서 적어도 2 수준 개선된 연구 EN3835-201에서 EN3835로 치료된 대상.
[b]실패는 CR-PCSS 및 PR-PCSS 평가가 기준선으로 복귀 또는 더 악화된 복합 반응자임. 주: 백분율은 각 열의 "N"을 기준으로 함.

[0389]

[0390] 2 수준 복합 반응자에서 효과의 내구성의 추가 지원을 위해, DBPC 연구 (EN3835-201)에서 대상이 받은 치료에 대해 여전히 알지 못하는 동안 연구 EN3835-202의 초기 단계에서 셀룰라이트 중증도의 평가는 조사자 및 대상에 의해 수행되었다. EN3835-202의 이러한 맹검 단계에서, 100%의 2 수준 복합 반응자는 각각 6개월 (n=18) 및 9개월 (270일; n=6)에서 EN3835의 내구성 효과를 나타냈다 (표 5).

[0391] **표 5: 2-수준 적극 복합 반응자[a]의 수 및 비율 - 맹검 단계**

	기간 - 180 일 (N=18)		기간 - 270 일 (N=6)	
	실패[b]	비율	실패[b]	비율
2-수준 복합 반응자	0	0%	0	0%

[a]2-수준 적극 복합 반응자: CR-PCSS 및 PR-PCSS 모두에서 적어도 2 수준 개선된 연구 EN3835-201에서 EN3835로 치료된 대상.
[b]실패는 CR-PCSS 및 PR-PCSS 평가가 기준선으로 복귀 또는 더 악화된 복합 반응자임. 주: 백분율은 각 열의 "N"을 기준으로 함.

[0392]

[0393] **1-수준 복합 반응자의 내구성**

[0394] 54명 및 47명의 1 수준 복합 반응자, 즉, 71일에 각각 PR-PCSS 및 CR-PCSS 모두에서 적어도 1 수준의 셀룰라이트 중증도가 개선된 대상에서 현재 진행 중인 OL 연장 연구 (연구 EN3835-202)에서 6개월(180일) 및 12개월(360일)에서 약물 효과의 내구성을 평가하였다. 이들 복합 반응자 중에, 92.6% (즉, 100% - 실패율 = % 내구성 복합 반응자) 및 97.9%가 각각 6개월 및 12개월에서 내구성을 입증하였다 (즉, 2회 연속 방문 동안 4명(7.4%) 및 1명 (2.1%)의 대상만이 기준선으로 복귀하였음) (표 6).

[0395] **표 6: 1-수준 적극 복합 반응자[a]의 수 및 비율 - 공개 표지 단계**

	기간 - 180 일 (N=54)		기간 - 360일 (N=47)	
	실패[b]	비율	실패[b]	비율
I-수준 복합 반응자	4	7.4%	1	2.1%

[a]1-수준 적극 복합 반응자: CR-PCSS 및 PR-PCSS 모두에서 적어도 1 수준 개선된 연구 EN3835-201에서 EN3835로 치료된 대상.
[b]실패는 CR-PCSS 및 PR-PCSS 평가가 기준선으로 복귀 또는 더 악화된 복합 반응자임. 주: 백분율은 각 열의 "N"을 기준으로 함.

[0396]

[0397] 1-수준 복합 반응자에서 효과의 내구성의 추가 지원을 위해, DBPC 연구 (EN3835-201)에서 대상이 받은 치료에 대해 여전히 알지 못하는 동안 연구 EN3835-202의 초기 단계에서 셀룰라이트 중증도의 평가는 조사자 및 대상에 의해 수행되었다. EN3835-202의 이러한 맹검 단계에서, 92.2% 및 100%의 1 수준 복합 반응자는 각각 51명 및 16명의 평가할 수 있는 복합 반응자에서 6개월 및 9개월 (270일)에 EN3835의 내구성 효과를 나타냈다 (표 7).

치료 맹검은 맹검 방식에서 평가된 가장 긴 간격일 수 있는 270일 시점에서 끝냈다.

[0398] **표 7: 1-수준 적극 복합 반응자[a]의 수 및 비율- 맹검 단계**

	기간 - 180 일 (N=51)		기간 - 270 일 (N=16)	
	실패[b]	비율	실패[b]	비율
1-수준 복합 반응자	4	7.8%	0	0%

[a]1-수준 적극 복합 반응자: CR-PCSS 및 PR-PCSS 모두에서 적어도 1 수준의 개선된 연구 EN3835-201에서 EN3835로 치료된 대상.
[b]실패는 CR-PCSS 및 PR-PCSS 평가가 기준선으로 복귀 또는 더 악화된 복합 반응자임. 주: 백분율은 각 열의 "N"을 기준으로 함.

[0399]

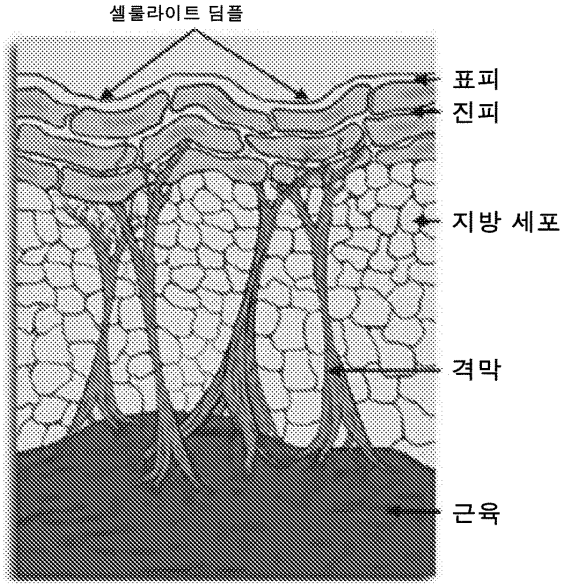
[0400] 내구성 평가를 요약하면, 6개월 효과의 내구성은 연구 EN3835-202의 OL 또는 이중 맹검 (DB) 단계의 6개월에 1-수준 또는 2-수준 복합 반응자의 92% 이상에서 나타났다. 12개월에서의 내구성은 EN3835-202의 OL 단계에서 1-수준 또는 2-수준 복합 반응자의 97% 이상에서 나타났다; 이러한 내구성은 이 시점에서 평가된 복합 반응자의 100%가 지속적인 약물 효과를 나타낸 9개월 (270일)에서의 DB 평가에 의해 추가로 지지된다. 현재까지의 결과는 최대 1년 동안 셀룰라이트에 대한 EN3835 효과의 내구성을 지지한다.

[0401] 상기 기술된 본 발명의 양태는 단지 예시적인 것으로 의도된다; 많은 변이 및 변경은 당업자에게 명백할 것이다. 모든 이러한 변이 및 변경은 첨부된 청구 항에 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

도면

도면1

셀룰라이트의 해부도

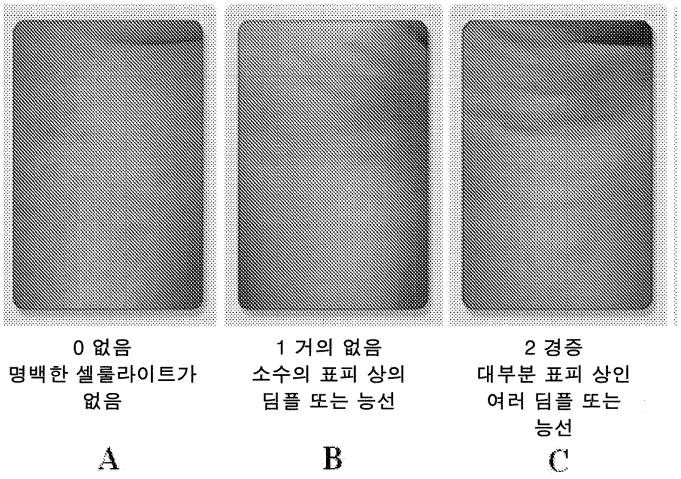


Draelos ZD. Cellulite pathophysiology. In: Goldman MP and Hexsel D eds. *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:24-6.

도면2

환자 보고

광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (PR-PCSS) - 대퇴부



0 없음
명백한 셀룰라이트가 없음

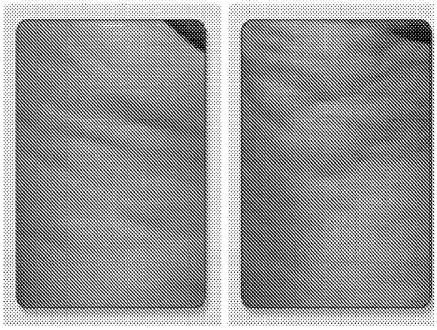
A

1 거의 없음
소수의 표피 상의 딤플 또는 능선

B

2 경증
대부분 표피 상인 여러 딤플 또는 능선

C



3 중등
대부분 어느 정도 깊은 다수의 딤플 또는 능선

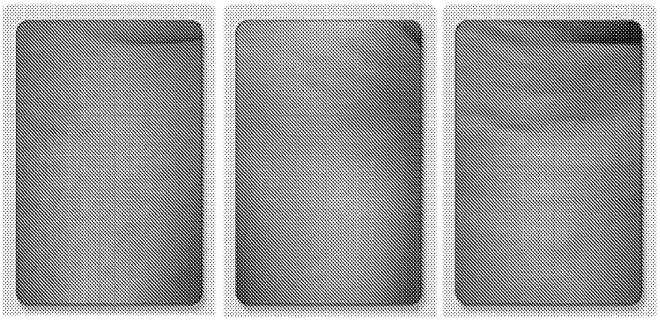
D

4 중등
다수가 대부분의 피부 영역을 깊이 덮고 있는 많은 딤플 또는 능선

E

도면3

임상의 보고
광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (CR-PCSS) - 대퇴부

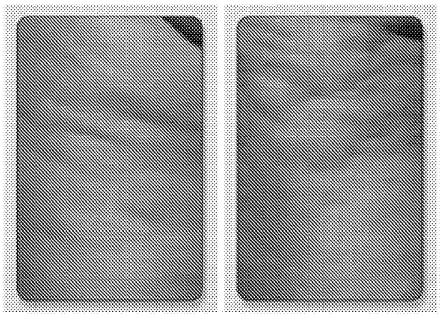


0 없음
함몰 또는 상승된
영역이 없음

1 거의 없음
대부분 깊이가
표피 상인 소수의 함몰
또는 기복

2 경증
약간 돌기 영역을
가진 깊이가
얕은 여러 기복

A B C



3 중등
대부분 깊이가
보통인 돌기 및
함몰의 교대 영역을
가지는 다수의 기복

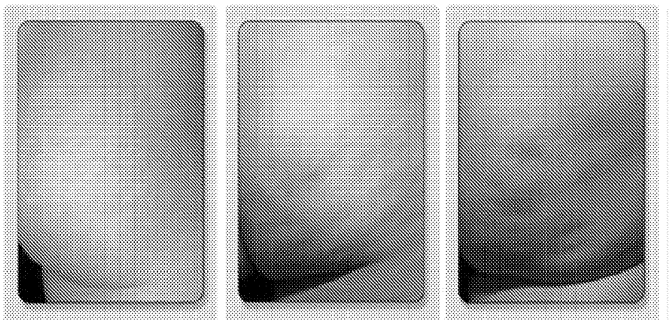
4 중등
일부 깊이가
더욱 심한 돌기 및
함몰의 교대 영역을
가지는 많은 기복

D E

도면4

환자 보고

광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (PR-PCSS) - 둔부



0 없음
명백한 셀룰라이트가 없음

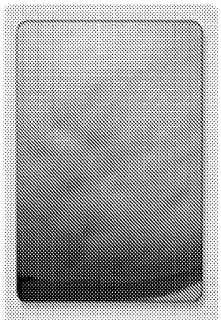
A

1 거의 없음
소수의 표피 상의 딤플 또는 능선

B

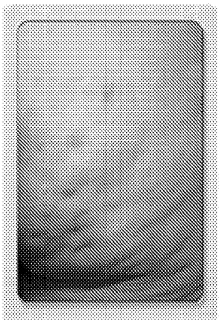
2 경증
대부분 표피 상인 여러 딤플 또는 능선

C



3 중등
대부분 어느 정도 깊은 다수의 딤플 또는 능선

D

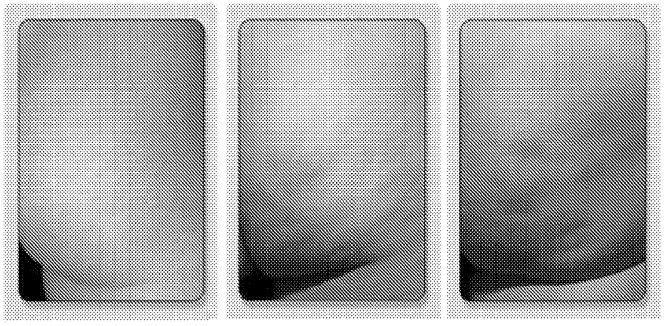


4 중등
다수가 대부분의 피부 영역을 깊이 덮고 있는 많은 딤플 또는 능선

E

도면5

임상의 보고
광수치 셀룰라이트 중증도 척도 (CR-PCSS) - 둔부

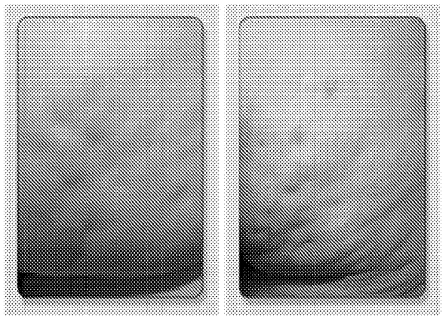


0 없음
딤플 또는 명백한
셀룰라이트가 없음

1 거의 없음
대부분 깊이가
표피 상인 소수의 딤플

2 경증
대부분 깊이가
얕은 여러 딤플

A B C

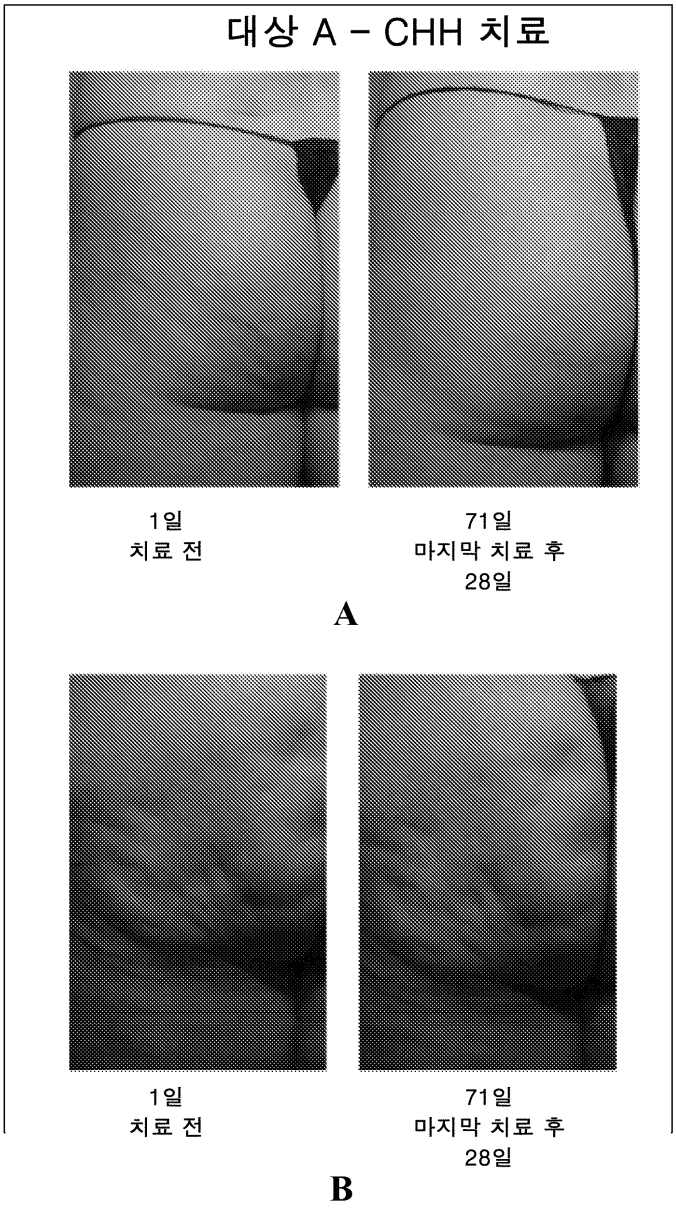


3 중등
대부분 깊이가
보통인 다수의 딤플

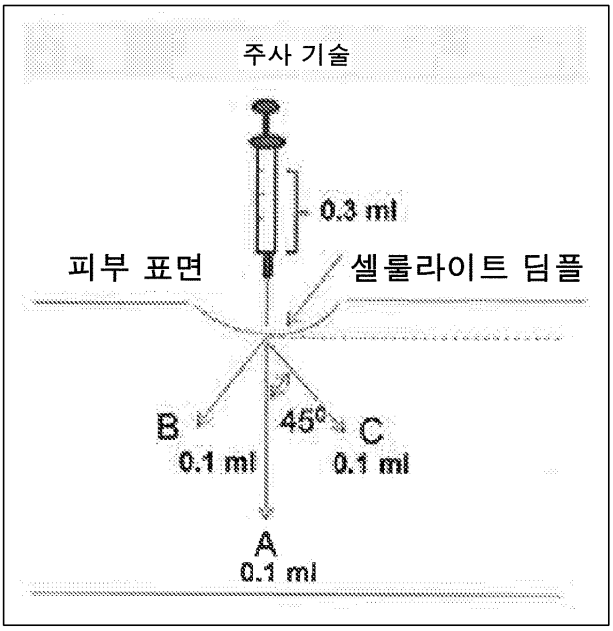
4 중등
일부 깊이가
더욱 심한 많은 딤플

D E

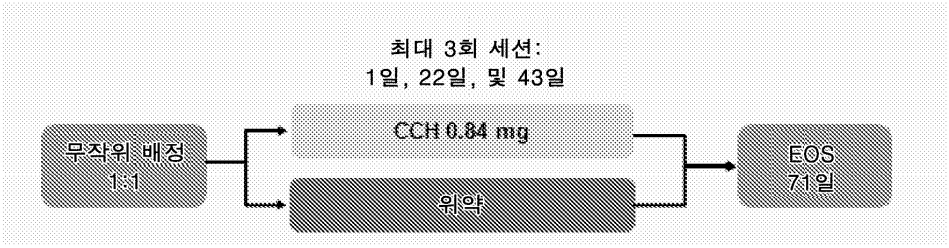
도면6



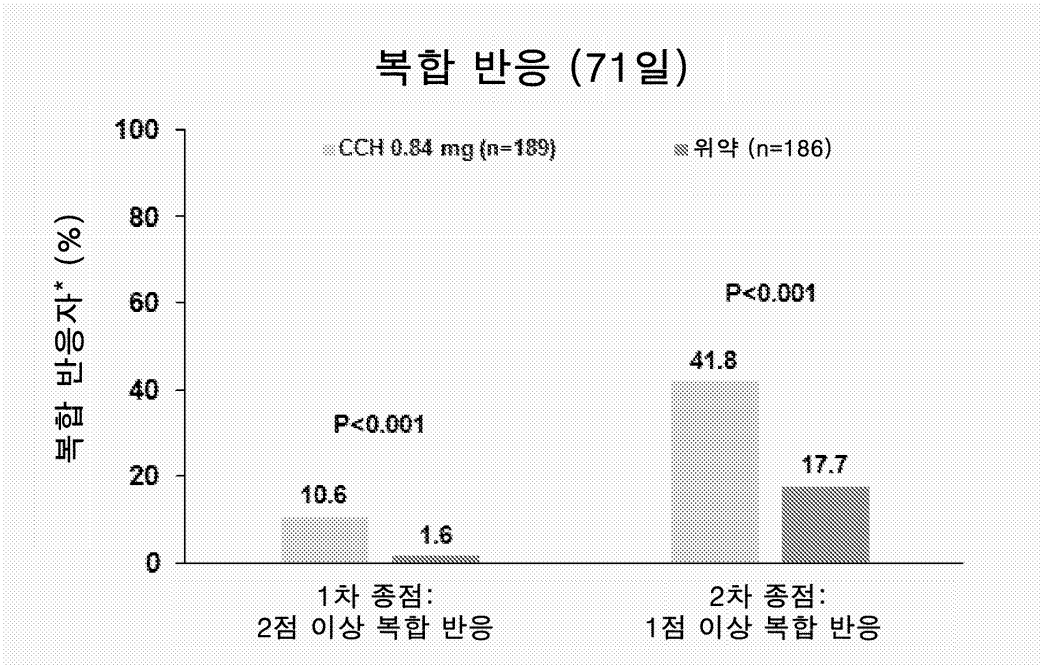
도면7


주사 기술
0.3 ml
피부 표면
셀룰라이트 딤플
B
0.1 ml
45°
C
0.1 ml
A
0.1 ml

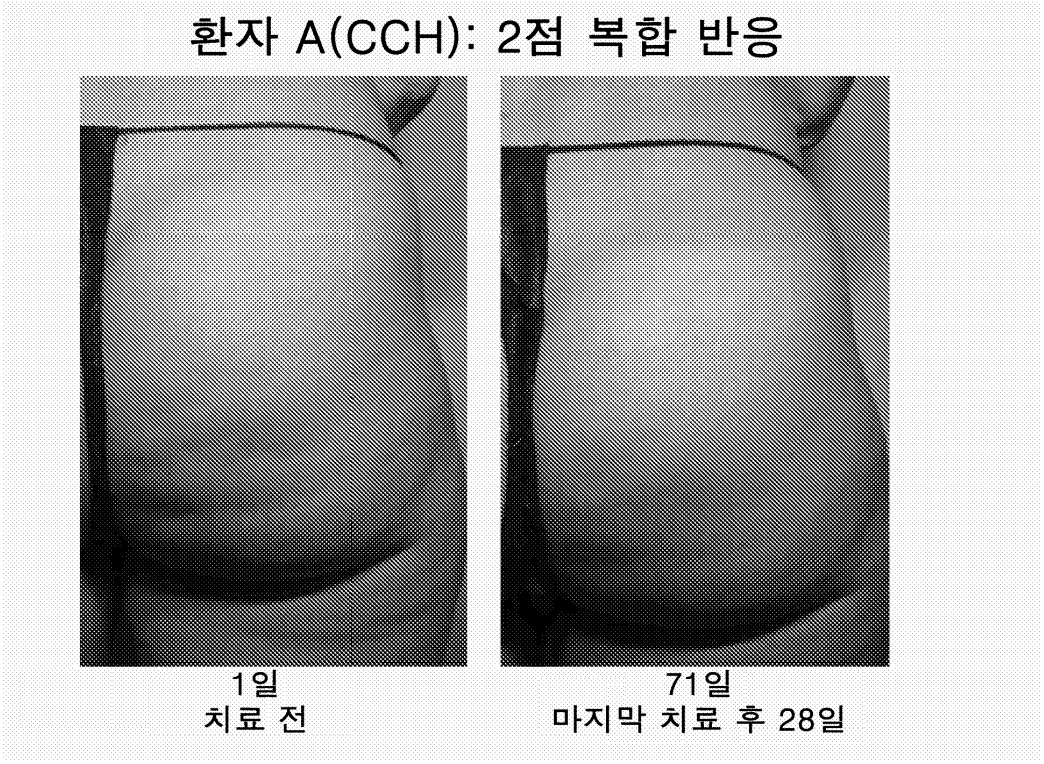
도면8


최대 3회 세션:
1일, 22일, 및 43일
무작위 배정
1:1
CCH 0.84 mg
위약
EOS
71일

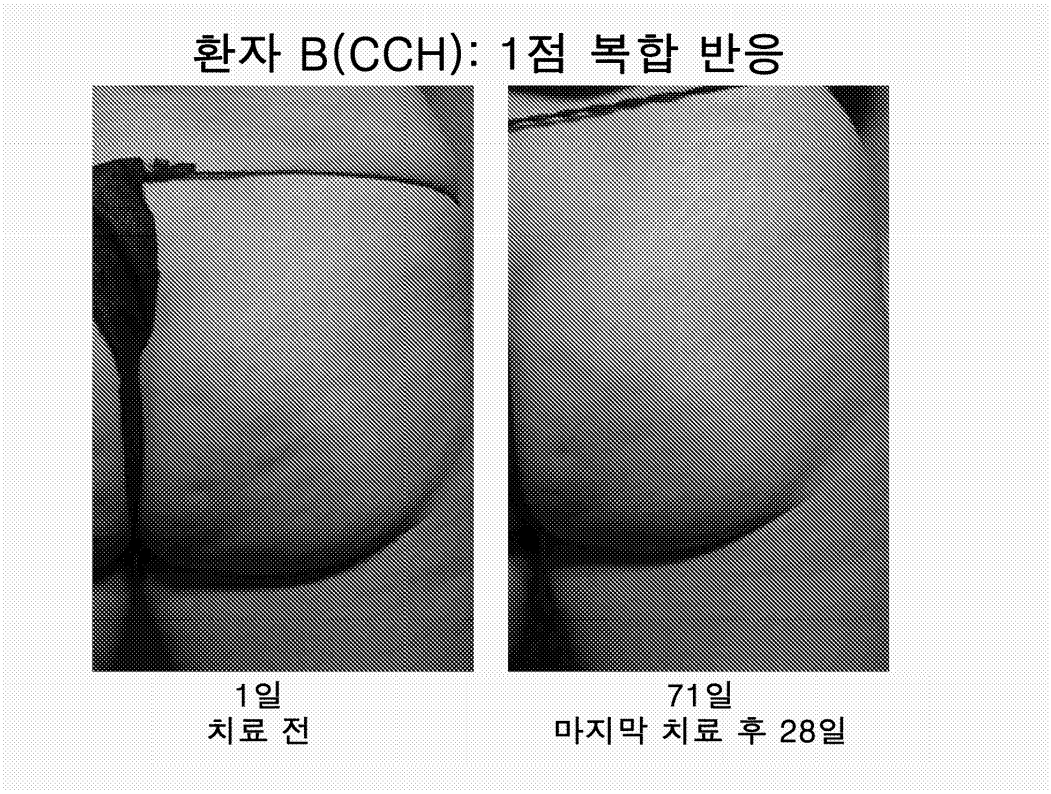
도면9


복합 반응 (71일)
CCH 0.84 mg (n=189)
위약 (n=186)
복합 반응자* (%)
100
80
60
40
20
0
P<0.001
10.6
1.6
P<0.001
41.8
17.7
1차 종점:
2점 이상 복합 반응
2차 종점:
1점 이상 복합 반응

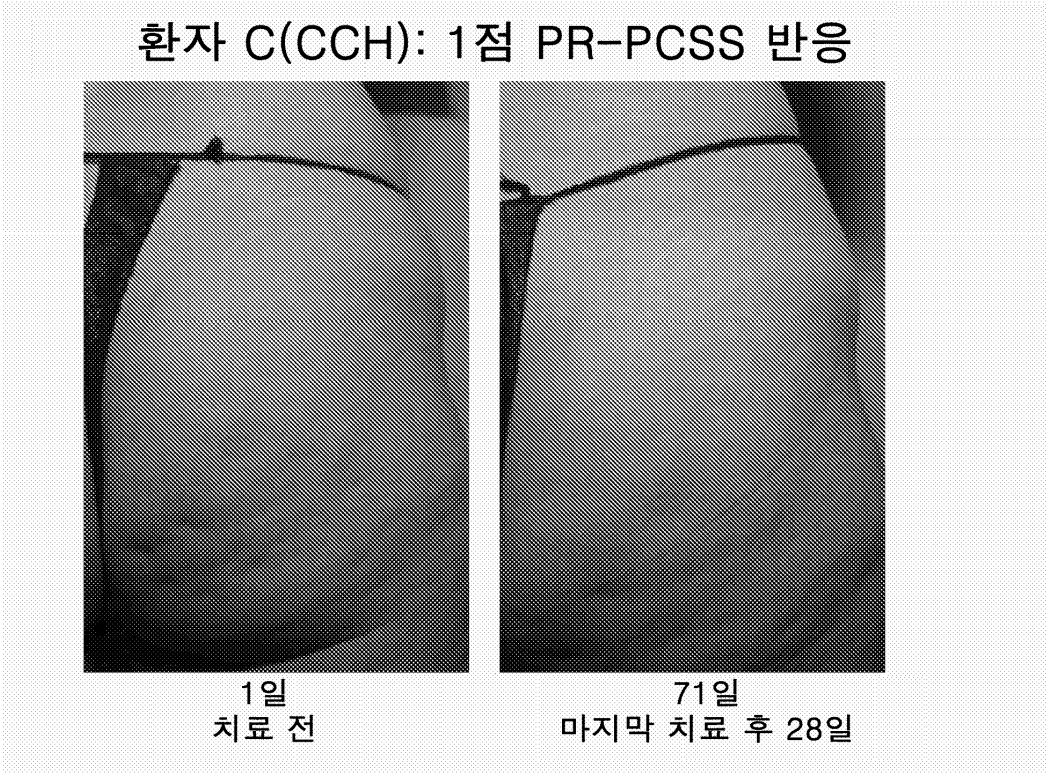
도면10


환자 A(CCH): 2점 복합 반응
1일
치료 전
71일
마지막 치료 후 28일
A
B

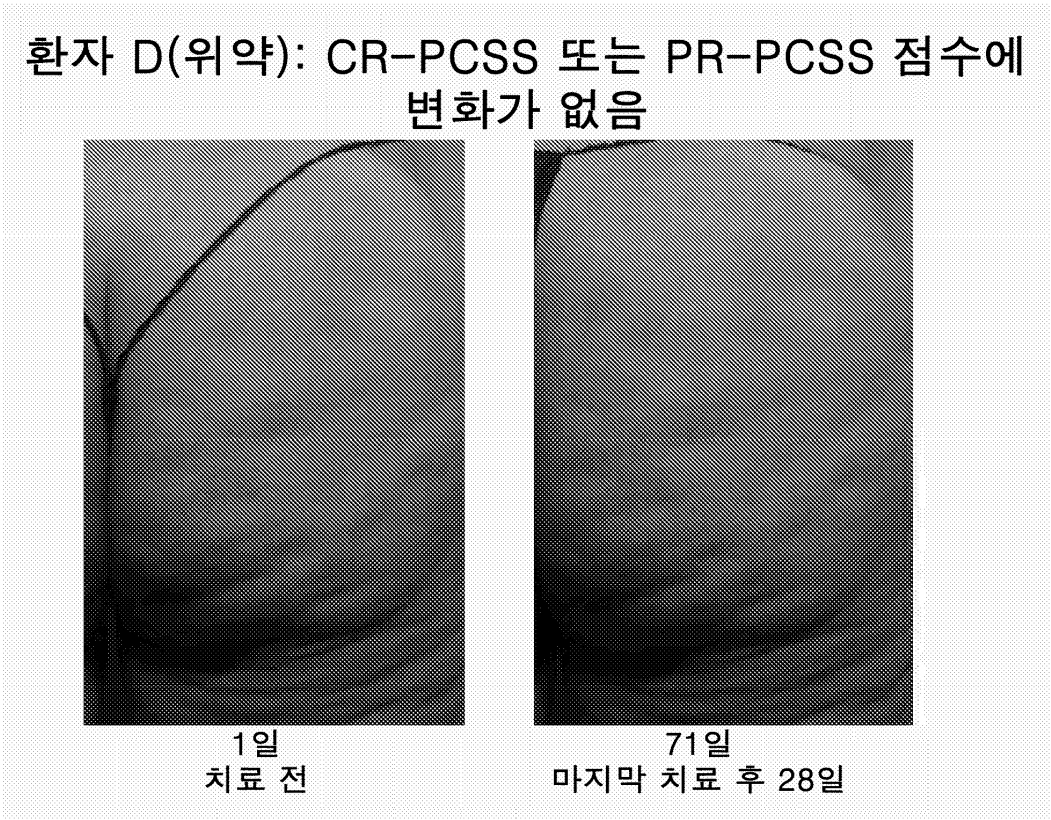
도면11


환자 B(CCH): 1점 복합 반응
1일
치료 전
71일
마지막 치료 후 28일
A
B

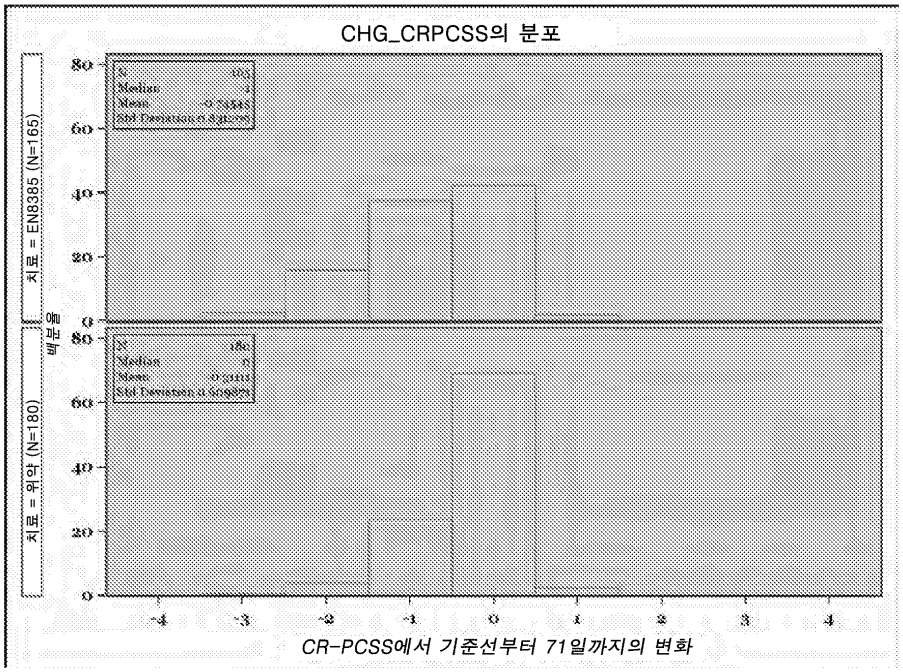
도면12



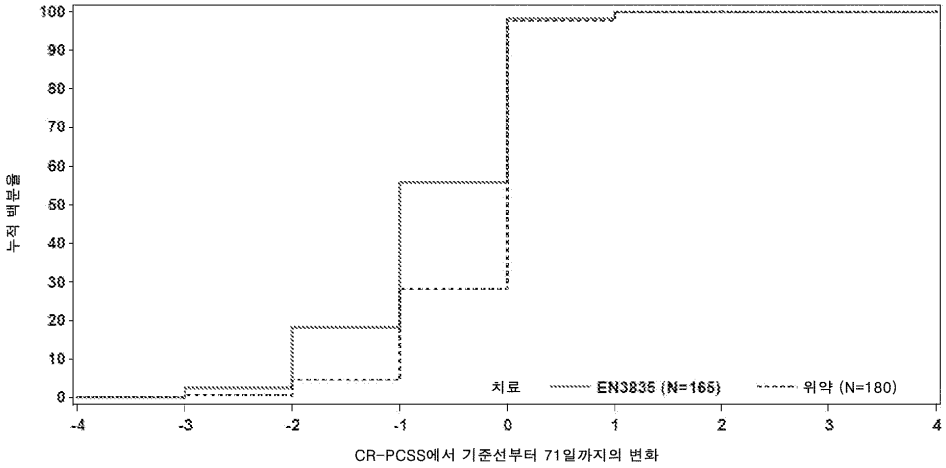
도면13


환자 D(위약): CR-PCSS 또는 PR-PCSS 점수에 변화가 없음
1일
치료 전
71일
마지막 치료 후 28일
A
B

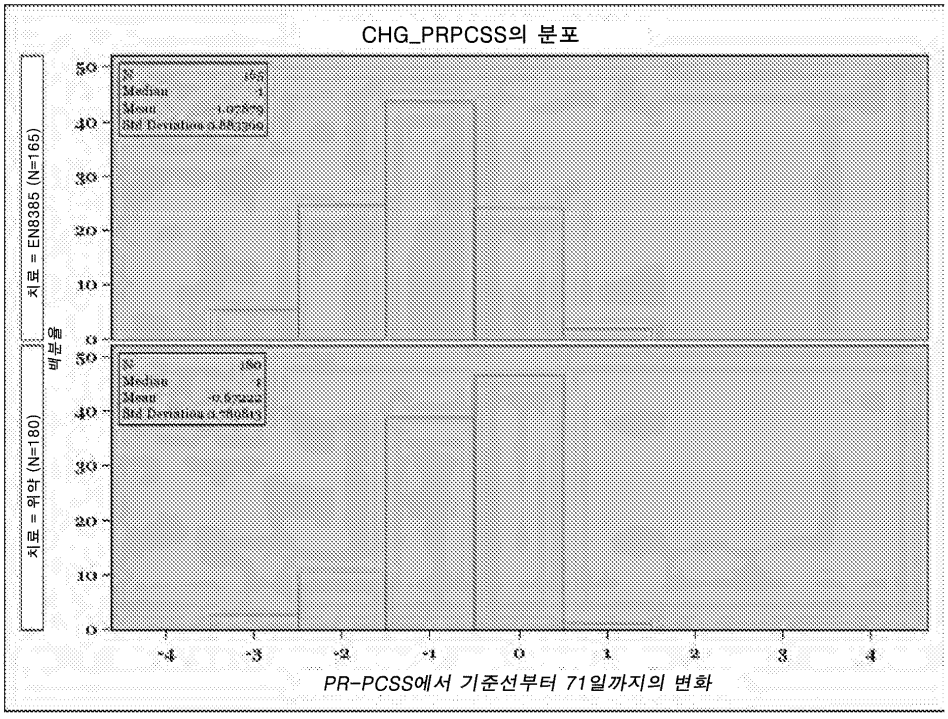
도면14


CHG_CRPCSS의 분포
치료 = EN8385 (N=165)
치료 = 위약 (N=180)
백분율
CR-PCSS에서 기준선부터 71일까지의 변화

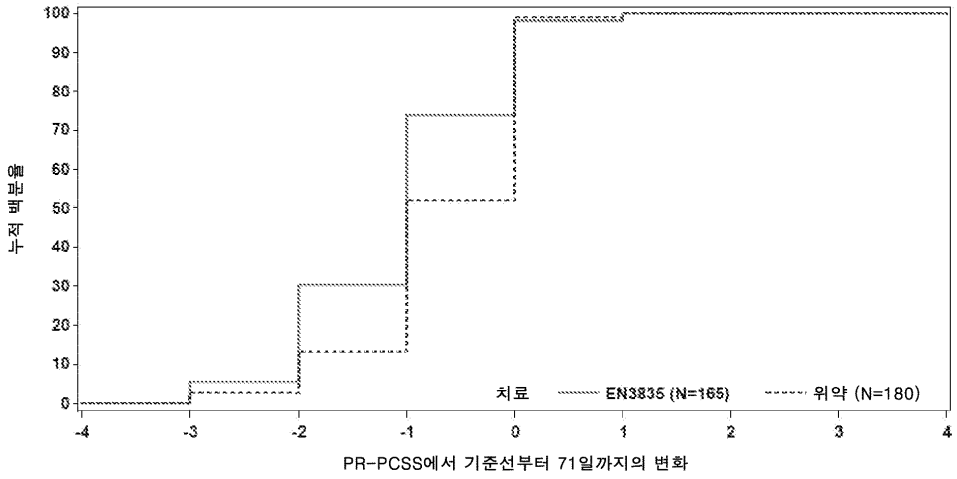
도면15


누적 백분율
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4
치료
EN3835 (N=165)
위약 (N=180)
CR-PCSS에서 기준선부터 71일까지의 변화

도면16


CHG_PRPCSS의 분포
치료 = EN8385 (N=165)
치료 = 위약 (N=180)
백분율
PR-PCSS에서 기준선부터 71일까지의 변화

도면17


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
누적 백분율
치료
EN3835 (N=165)
위약 (N=180)
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4
PR-PCSS에서 기준선부터 71일까지의 변화