



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0164816
(43) 공개일자 2024년11월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7036724
(22) 출원일자(국제) 2023년04월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/065361
(87) 국제공개번호 WO 2023/196838
국제공개일자 2023년10월12일
(30) 우선권주장
63/327,850 2022년04월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
사노피 바이오테크놀로지
프랑스 94250 장티이 아브뉴 라스파이 82
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리
버 로드 777
(72) 발명자
슬론 라자, 제니퍼
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내
린, 용
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

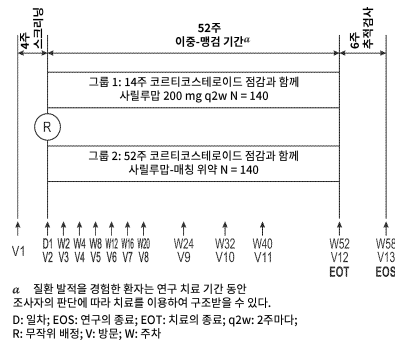
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 IL-6R 길항제의 투여에 의한 류마티스성 다발성 근육통을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 개시내용은 류마티스성 다발성 근육통(PMR)을 치료하기 위한 항-IL6 수용체 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2023.02)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

윙, 완링

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

류, 잉

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

아라우호, 리타

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

이사만, 다니엘

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

포드, 케리

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

피오레, 스테파노

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

마라시, 프레데릭

프랑스 75017 파리 아브뉴 드 라 그랑 아르메 46
 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

니헨스, 채드

미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드
 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

아킨레이드, 블라

미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드
 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

지아넬로, 안젤리키

미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드
 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

커티스, 제프리

미국 35226 앨라배마 후버 파운더스 파크 서클 505
 류마날리틱스 엘엘씨 내

(30) 우선권주장

63/350,761	2022년06월09일	미국(US)
63/389,317	2022년07월14일	미국(US)
63/424,035	2022년11월09일	미국(US)
63/424,627	2022년11월11일	미국(US)
63/445,329	2023년02월14일	미국(US)
63/445,331	2023년02월14일	미국(US)
63/447,796	2023년02월23일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체는 스테로이드에 불응성이거나 스테로이드 점감에 불응성인 PMR을 갖는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체는 스테로이드에 부적절한 반응을 가졌거나 스테로이드 점감을 용인할 수 없는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 스테로이드는 코르티코스테로이드를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 5

제4항에 있어서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 6

제5항에 있어서, 대상체는 사전에 7.5 mg/일 이상 및/또는 25 mg/일 이하 또는 20 mg/일 이하의 용량의 프레드니손으로 치료받은, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다른 치료제와 조합하여 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 8

제7항에 있어서, 치료제는 코르티코스테로이드를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 9

제8항에 있어서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 10

제9항에 있어서, 프레드니손은 약 15 mg/일의 용량으로 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 11

제10항에 있어서, 프레드니손의 용량은 중단되거나, 선택적으로 2.5 mg 미만 또는 2.0 mg의 프레드니손/일까지 점감되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 12

제11항에 있어서, 프레드니손은 제1 용량의 항체를 투여한 후 약 10주 내지 약 20주 후에 시작하여 중단되고, 선택적으로 프레드니손은 제1 용량의 항체를 투여한 후 약 14주에 시작하여 중단되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 사전에 질환 개질 항류마티스 약물(cDMARD)로 치료받은, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 cDMARD로 동시에 치료되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 15

제14항에 있어서, cDMARD는 메토틱세이트, 아자티오프린, 및 레플루노마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, cDMARD는 메토틱세이트인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 150 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 18

제17항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 150 mg의 용량으로 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 19

제17항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 200 mg의 용량으로 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 20

제1항 내지 제17항 및 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 200 mg의 초기 용량으로 투여되고, 격주로(q2w) 약 200 mg의 1회 이상의 이차 용량으로 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 사틸루맙인, 항체.

청구항 25

류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 위한 코르티코스테로이드를 포함하는 백그라운드 요법에서 PMR을 갖는 대상체의 의존성을 감소시키거나 제거하는 방법에서의 용도를 위한 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 용도는:

- (a) 코르티코스테로이드를 포함하는 백그라운드 요법으로 부분적으로 제어되거나 제어되지 않은 PMR을 갖는 환자를 선택하는 단계;
- (b) 초기 치료 기간 동안 대상체의 백그라운드 PMR 요법을 유지하면서 초기 치료 기간 동안 정의된 빈도로 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량의 정의된 용량을 환자에 투여하는 단계; 및
- (c) 초기 치료 기간 동안 사용된 정의된 빈도 및 용량으로 대상체에 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 계속 투여하면서, 후속 치료 기간의 과정에 걸쳐 대상체에 투여되는 코르티코스테로이드의 투여량을 점차적으로 감소시키거나 제거하는 단계를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 26

제25항에 있어서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 27

제26항에 있어서, 프레드니손의 초기 용량은 약 15 mg/일인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 후속 치료 기간은 적어도 14주인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 후속 치료 기간은 적어도 52주인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 200 mg의 용량으로 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 격주로(q2w) 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 류마티스 인자(RF) 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드(항-CCP)에 대해 혈청음성인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 거대 세포 동맥염, 류마티스 관절염, 염증성 관절염, 결합 조직 질환, 횡문근융해증, 신경병성 근육 질환, 및 활성 섬유근육통으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애 또는 질환을 갖지 않는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 35

제34항에 있어서, 결합 조직 질환은 전신 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 혈관염, 근염, 혼합 결합 조직 질환, 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 류마티스성 다발성 근육통의 적어도 하나의 증상은 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여한 후 개선되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 37

제36항에 있어서, 증상은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편: 염증성 강직과 연관된 어깨 통증; 염증성 강직과 연관된 고관절 통증; 상승된 C-반응성 단백질(CRP) 수준; 및 상승된 적혈구 침강 속도(ESR).

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 환자 보고된 결과 측정 또는 임상의 보고된 결과 측정의 개선을 초래하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편: 만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도(FACIT-피로), EuroQol 5-차원 3-수준 설문지(EQ-5D-3L), 및 약식-36v2(SF-36v2), 건강 평가 설문지의 장애 지수(HAQ-DI), 및 질환 활성의 의사 종합 평가 - 시각적 아날로그 척도(MD-VAS).

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI) 점수의 감소를 초래하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 PMR 활성 점수(PMR-AS)의 감소를 초래하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 제1 PMR 발작까지의 시간의 증가를 초래하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 대상체에서 PMR의 관해를 초래하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 43

제42항에 있어서, 대상체는 관해 중 질환 발작이 없는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 대상체에서 PMR 징후 및 증상의 증가된 해소 또는 PMR 징후 및 증상의 GC-없는 해소를 초래하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 45

제44항에 있어서, PMR 징후 및 증상의 해소를 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 4주차부터 달성한, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 46

제44항에 있어서, PMR 징후 및 증상의 GC-없는 해소는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 16주차부터 52주차까지 유지되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 175 mg/mL의 사릴루맵을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 하기 미국 가특허 출원 일련번호에 대한 우선권을 주장한다: 63/327,850(2022년 4월 6일에 출원됨); 63/350,761(2022년 6월 9일에 출원됨); 63/389,317(2022년 7월 14일에 출원됨); 63/424,035(2022년 11월 9일에 출원됨); 63/424,627(2022년 11월 11일에 출원됨); 63/445,329(2023년 2월 14일에 출원됨); 63/445,331(2023년 2월 14일에 출원됨); 및 63/447,796(2023년 2월 23일에 출원됨). 이들 출원 각각의 전체 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료적 치료의 분야에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 개시내용은 류마티스성 다발성 근육통을 치료하기 위한 인터류킨-6 수용체(IL-6R) 길항제, 예컨대, 항-IL-6R 항체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 류마티스성 다발성 근육통(PMR)은 어깨, 목 및 골반이음구조의 통증 및 조조경직을 특징으로 하는 병인이 알려지지 않은 만성 염증성 질환이며, 저등급의 발열, 피로, 권태감 및 체중 손실과 종종 연관되어 있다. 질환의 최악 효과는 PMR 환자의 삶의 질에 유의하게 영향을 미칠 수 있다. 이는 전형적으로 50세 초과 연령의 개체에게 영향을 미치며, 유병률은 연령 및 인구에 따라 다르다(Gonzalez, G. et al., 2009 Arthritis Rheum. 61(10):1454-61). 2008년에, 미국에서 PMR 사례의 수는 711,000건으로 추정되었다(Lawrence, R.C. et al., 2008 Arthritis Rheum. 58(1):26-35). 유병률은 남성보다 여성에서 더 높으며 연령에 따라 급격히 증가한다. 미국에서 PMR에 대한 유일한 인구-기반 연구에 기반하여, 유병률은 50 내지 54세 연령의 사람 중 100,000명당 21명으로부터 90세 이상 연령의 사람 중 100,000명당 4,070명까지의 범위였다(Lawrence, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States, Part II. Arthritis Rheum. 2008;58(1):26-35). 유럽에서는 남유럽 인구와 비교하여 북유럽에서 더 높은 비율이 주목되었다. 50세 이상의 연령의 환자에서, 이탈리아의 13/100,000 및 스페인의 14 내지 19/100,000과 비교하여, 50/100,000의 연간 발생률이 스웨덴에서, 그리고 68/100,000의 연간 발생률이 덴마크에서 주목되었다(Gonzalez, G. et al., 2009 Arthritis Rheum. 61(10):1454-61).

[0006] 원인은 알려져 있지 않지만, 유전적 요인 및 환경 요인 둘 모두에 관련된 것으로 생각된다. 연구에 따르면 관절의 염증 및 이러한 관절 주위의 점액낭은 PMR과 연관된 통증 및 강직의 증상을 야기함을 시사한다. 확실한 테스트는 없지만, PMR의 임상 진단에 도움이 되는 가이드라인은 있다(Dasgupta, B. et al. 2010 Rheumatology. 49(1):186-90).

[0007] PMR은 전형적으로 저용량의 코르티코스테로이드(CS)로 치료되지만, 스테로이드 의존적이거나 증상의 재발 없이

프레드니손 또는 균등물을 10 mg/일 미만으로 점감할 수 없어 장기간 스테로이드 요법의 합병증의 위험이 있는 환자의 서브세트가 있다. 2015년 미국 류마티스 학회/유럽 류마티스 연맹(ACR/EULAR) 가이드라인에서, 권장되는 최소 유효 시작 용량은 매일 12.5 내지 25 mg의 프레드니손(또는 균등물)의 범위 내에 있다(Dejaco, C. et al. 2017 Rheumatology. 56(4):506-15). 평균 치료 지속기간은 대략 2 내지 3년이다. 느린 점감을 갖는 CS는 대부분의 환자에서 증상을 빠르게 감소시킬 것이다. 그러나, CS로 치료받은 PMR을 갖는 환자의 거의 절반은 하나의 보고서에서 질환 활성의 실험실 및 임상 마커에 기반하여 적절하게 반응하지 않는다(Dasgupta, B. et al. 2010 Rheumatology. 49(1):186-90). 또 다른 보고서에서, 기준선 프레드니손 용량이 10 mg/일 초과인 환자들 중에서, 단지 30%만이 1년째에 관해되었다(Caporali, R. et al. 2004 Ann Intern Med. 141(7):493-500).

[0008] PMR에 대한 현재의 치료 프로토콜은 장기간 경구 글루코코르티코이드 요법을 포함한다. 장기간 경구 글루코코르티코이드 요법의 한 가지 단점은 동반이환에 대한 잠재적 연결이다. (Chatzigeorgiou C, et al. Comorbidity in polymyalgia rheumatica. Reumatismo. 2018 Mar 27;70(1):35-43). 더 적은 유해 부작용을 갖는 PMR에 대한 효과적인 치료에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0009] 일 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공된다.

[0010] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 스테로이드에 불응성이거나 스테로이드 점감에 불응적인 PMR을 갖는다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 스테로이드에 대해 부적절한 반응을 가졌거나 스테로이드 점감을 용인할 수 없다.

[0011] 특정한 예시적인 실시형태에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드를 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 사전에 7.5 mg/일 이상, 및/또는 25 mg/일 이하 또는 20 mg/일 이하의 용량의 프레드니손으로 치료받았다.

[0012] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다른 치료제와 조합하여 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 치료제는 코르티코스테로이드를 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함한다.

[0013] 특정한 예시적인 실시형태에서, 프레드니손은 약 15 mg/일의 용량으로 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 프레드니손의 용량은 중단되거나, 선택적으로 2.5 mg 미만 또는 2.0 mg의 프레드니손/일까지 점감된다.

[0014] 특정한 예시적인 실시형태에서, 프레드니손은 제1 용량의 항체를 투여한 후 약 10주 내지 약 20주째에 시작하여 중단된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 프레드니손은 제1 용량의 항체를 투여한 후 약 14주째에 시작하여 중단된다.

[0015] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 사전에 질환 개질 항류마티스 약물(cDMARD)로 치료받았다.

[0016] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 cDMARD로 동시에 치료받았다.

[0017] 특정한 예시적인 실시형태에서, cDMARD는 메토트렉세이트, 아자티오프린, 및 레플루노마이드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, cDMARD는 메토트렉세이트이다.

[0018] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0019] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 200 mg의 초기 용량으로 투여되고, 격주로(q2w) 약 200 mg의 1회 이상의 이차 용량으로 투여된다.

[0020] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.

[0021] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루마이다.

[0022] 일 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포

함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.

- [0023] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 스테로이드에 불응성이거나 스테로이드 점감에 불응적인 PMR을 갖는다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드를 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함한다.
- [0024] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 사전에 7.5 mg/일 이상의 용량의 프레드니손으로 치료받았다.
- [0025] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다른 치료제와 조합하여 투여된다.
- [0026] 특정한 예시적인 실시형태에서, 치료제는 코르티코스테로이드를 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 프레드니손은 약 15 mg/일의 용량으로 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 프레드니손의 용량은 점감된다.
- [0027] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 200 mg의 용량으로 투여된다.
- [0028] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 200 mg의 초기 용량으로 투여되고, 격주로 (q2w) 약 200 mg의 1회 이상의 이차 용량으로 투여된다.
- [0029] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 적어도 50세이다.
- [0030] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 양측 어깨 통증을 갖는다.
- [0031] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 10 mg/L 초과 C-반응성 단백질(CRP) 수준 및/또는 30 mm/hr 초과 적혈구 침강 속도(ESR)를 갖는다.
- [0032] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 조조경직을 갖는다.
- [0033] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 어깨 관절 이외의 관절 침범의 부재를 갖는다.
- [0034] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 고관절 통증 또는 제한된 운동 범위를 갖는다.
- [0035] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 류마티스 인자(RF) 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드(항-CCP)에 대해 혈청음성이다.
- [0036] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 거대 세포 동맥염, 류마티스 관절염, 염증성 관절염, 결합 조직 질환, 횡문근융해증, 신경병성 근육 질환, 및 활성 섬유근육통으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애를 갖지 않는다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 결합 조직 질환은 전신 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 혈관염, 근염, 혼합 결합 조직 질환, 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0037] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 적어도 한쪽 어깨에 삼각근하 점액낭염 및/또는 이두근 건초염 및/또는 후방 또는 거드랑이 건갑상완 활막염을 갖고, 적어도 한쪽 고관절에 활막염 및/또는 대퇴 전자부 점액낭염을 갖는다.
- [0038] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체에서 류마티스성 다발성 근육통의 적어도 하나의 증상은 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여한 후 개선된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 증상은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 염증성 강직과 연관된 어깨 통증; 염증성 강직과 연관된 고관절 통증; 상승된 C-반응성 단백질(CRP) 수준; 및 상승된 적혈구 침강 속도(ESR).
- [0039] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 환자 보고된 결과 측정 또는 임상적 보고된 결과 측정의 개선을 초래한다: 만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도(FACIT-피로), EuroQol 5-차원 3-수준 설문지(EQ-5D-3L), 및 약식-36v2(SF-36v2), 건강 평가 설문지의 장애 지수(HAQ-DI), 및 질환 활성의 의사 종합 평가 - 시각적 아날로그 척도(MD-VAS).
- [0040] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI) 점수의 감소를 초래한다.
- [0041] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 PMR 활성 점수(PMR-AS)의 감소를 초래한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR-AS의 감소는 적어도 3점이다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR-AS의 감소는 적어도 5점이다.

- [0042] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 제1 PMR 발작까지의 시간의 증가를 초래한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR 발작의 증상은 염증성 강직과 연관된 어깨 통증 및 염증성 강직과 연관된 골반대 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0043] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 12주 동안 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 52주 동안 투여된다.
- [0044] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 대상체에서 PMR의 관해를 초래한다.
- [0045] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 관해 중 질환 발작이 없다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR 발작의 증상은 염증성 강직과 연관된 어깨 통증 및 염증성 강직과 연관된 골반대 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 12주차에 달성된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 52주차에 지속된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 12주차에 달성되고, 52주차까지 지속된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 관해(예를 들어, 질환 발작의 부재)는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 16주차에 달성되고 52주차까지 지속되거나, 24주차에 달성되고 52주차까지 지속된다.
- [0046] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0047] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0048] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0049] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.
- [0050] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 약 175 mg/mL의 사릴루맙을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여된다.
- [0051] 다른 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 단일 초기 용량에 이어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 1회 이상의 이차 용량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.
- [0052] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 스테로이드에 불응성이거나 스테로이드 점감에 불응적인 PMR을 갖는다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드를 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함한다.
- [0053] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 사전에 7.5 mg/일 이상의 용량의 프레드니손으로 치료받았다.
- [0054] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다른 치료제와 조합하여 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 치료제는 코르티코스테로이드를 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 프레드니손은 약 15 mg/일의 용량으로 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 프레드니손의 용량은 점감된다.
- [0055] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 초기 및 이차 용량은 각각 약 200 mg이다.
- [0056] 특정한 예시적인 실시형태에서, 이차 용량은 격주로(q2w) 투여된다.
- [0057] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 적어도 50세이다.
- [0058] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 양측 어깨 통증을 갖는다.
- [0059] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 10 mg/L 초과 C-반응성 단백질(CRP) 수준 및/또는 30 mm/hr 초과 적혈구 침강 속도(ESR)를 갖는다.

- [0060] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 조조경직을 갖는다.
- [0061] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 어깨 관절 이외의 관절 침범의 부재를 갖는다.
- [0062] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 고관절 통증 또는 제한된 운동 범위를 갖는다.
- [0063] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 류마티스 인자(RF) 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드(항-CCP)에 대해 혈청음성이다.
- [0064] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 적어도 한쪽 어깨에 삼각근하 점액낭염 및/또는 이두근 건초염 및/또는 후방 또는 겨드랑이 건갑상완 활막염을 갖고, 적어도 한쪽 고관절에 활막염 및/또는 대퇴 전자부 점액낭염을 갖는다.
- [0065] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체에서 류마티스성 다발성 근육통의 적어도 하나의 증상은 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여한 후 개선된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 증상은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 염증성 강직과 연관된 어깨 통증; 염증성 강직과 연관된 고관절 통증; 상승된 C-반응성 단백질(CRP) 수준; 및 상승된 적혈구 침강 속도(ESR).
- [0066] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 환자 보고된 결과 측정 또는 임상적 보고된 결과 측정의 개선을 초래한다: 만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도(FACIT-피로), EuroQoL 5-차원 3-수준 설문지(EQ-5D-3L), 및 약식-36v2(SF-36v2), 건강 평가 설문지의 장애 지수(HAQ-DI), 및 질환 활성의 의사 종합 평가 - 시각적 아날로그 척도(MD-VAS).
- [0067] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI) 점수의 감소를 초래한다.
- [0068] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 PMR 활성 점수(PMR-AS)의 감소를 초래한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR-AS의 감소는 적어도 3점이다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR-AS의 감소는 적어도 5점이다.
- [0069] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 제1 PMR 발작까지의 시간의 증가를 초래한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR 발작의 증상은 염증성 강직과 연관된 어깨 통증 및 염증성 강직과 연관된 골반대 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0070] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 12주 동안 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 52주 동안 투여된다.
- [0071] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 대상체에서 PMR의 관해를 초래한다.
- [0072] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 관해 중 질환 발작이 없다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR 발작의 증상은 염증성 강직과 연관된 어깨 통증 및 염증성 강직과 연관된 골반대 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 12주차에 달성된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 16주차에 지속된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 24주차에 지속된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 52주차에 지속된다.
- [0073] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0074] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0075] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0076] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.

- [0077] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 약 175 mg/mL의 사릴루맙을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여된다.
- [0078] 다른 양태에서, 하기를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 위한 코르티코스테로이드를 포함하는 백그라운드 요법에서 PMR을 갖는 대상체의 의존성을 감소시키거나 제거하는 방법이 제공된다: (a) 코르티코스테로이드를 포함하는 백그라운드 요법으로 부분적으로 제어되거나 제어되지 않은 PMR을 갖는 환자를 선택하는 단계; (b) 초기 치료 기간 동안 대상체의 백그라운드 PMR 요법을 유지하면서 초기 치료 기간 동안 정의된 빈도로 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량의 정의된 용량을 환자에 투여하는 단계; 및 (c) 초기 치료 기간 동안 사용된 정의된 빈도 및 용량으로 대상체에 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 계속 투여하면서, 후속 치료 기간의 과정에 걸쳐 대상체에 투여되는 코르티코스테로이드의 투여량을 점차적으로 감소시키거나 제거하는 단계.
- [0079] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.
- [0080] 특정한 예시적인 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함한다.
- [0081] 특정한 예시적인 실시형태에서, 프레드니손의 초기 용량은 약 15 mg/일이다.
- [0082] 특정한 예시적인 실시형태에서, 후속 치료 기간은 적어도 14주이다.
- [0083] 특정한 예시적인 실시형태에서, 후속 치료 기간은 적어도 52주이다.
- [0084] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 200 mg의 용량으로 투여된다.
- [0085] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 격주로(q2w) 투여된다.
- [0086] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 적어도 50세이다.
- [0087] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 양측 어깨 통증을 갖는다.
- [0088] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 10 mg/L 초과 C-반응성 단백질(CRP) 수준 및/또는 30 mm/hr 초과 적혈구 침강 속도(ESR)를 갖는다.
- [0089] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 조조경직을 갖는다.
- [0090] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 어깨 관절 이외의 관절 침범의 부재를 갖는다.
- [0091] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 고관절 통증 또는 제한된 운동 범위를 갖는다.
- [0092] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 류마티스 인자(RF) 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드(항-CCP)에 대해 혈청음성이다.
- [0093] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 적어도 한쪽 어깨에 삼각근하 점액낭염 및/또는 이두근 건초염 및/또는 후방 또는 거드랑이 건갑상완 활막염을 갖고, 적어도 한쪽 고관절에 활막염 및/또는 대퇴 전자부 점액낭염을 갖는다.
- [0094] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체에서 류마티스성 다발성 근육통의 적어도 하나의 증상은 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여한 후 개선된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 증상은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 염증성 강직과 연관된 어깨 통증; 염증성 강직과 연관된 고관절 통증; 상승된 C-반응성 단백질(CRP) 수준; 및 상승된 적혈구 침강 속도(ESR).
- [0095] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 환자 보고된 결과 측정 또는 임상 보고된 결과 측정의 개선을 초래한다: 만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도(FACIT-피로), EuroQoL 5-차원 3-수준 설문지(EQ-5D-3L), 및 약식-36v2(SF-36v2), 건강 평가 설문지의 장애 지수(HAQ-DI), 및 질환 활성의 의사 종합 평가 - 시각적 아날로그 척도(MD-VAS).
- [0096] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI) 점수의 감소를 초래한다.
- [0097] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 PMR 활성 점수(PMR-AS)의 감소

를 초래한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR-AS의 감소는 적어도 3점이다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR-AS의 감소는 적어도 5점이다.

- [0098] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 제1 PMR 발적까지의 시간의 증가를 초래한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR 발적의 증상은 염증성 강직과 연관된 어깨 통증 및 염증성 강직과 연관된 골반대 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0099] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 12주 동안 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 52주 동안 투여된다.
- [0100] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료는 대상체에서 PMR의 관해를 초래한다.
- [0101] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 관해 중 질환 발적이 없다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR 발적의 증상은 염증성 강직과 연관된 어깨 통증 및 염증성 강직과 연관된 골반대 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 12주차에 달성된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 52주차에 지속된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 관해(예를 들어, 질환 발적의 부재)는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 12주차에 달성되고, 52주차까지 지속된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 관해(예를 들어, 질환 발적의 부재)는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 16주차에 달성되고 52주차까지 지속되거나, 24주차에 달성되고 52주차까지 지속된다.
- [0102] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체로 치료받은 대상체는 PMR 징후 및 증상의 증가된 해소 또는 PMR 징후 및 증상의 GC-없는 해소를 얻는다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR 징후 및 증상의 해소는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 4주차부터 달성되었다. 특정한 예시적인 실시형태에서, PMR 징후 및 증상의 GC-없는 해소는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료를 시작한 후 16주차부터 52주차까지 유지되었다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 징후 및 증상은 목, 어깨 및/또는 골반대에서의 조조경직 및/또는 통증; 어깨 및/또는 골반대의 운동의 제한된 범위; 피로, 체중 손실 및 저-등급의 발열과 같은 전신 증상; 및 입상의-조사자가 PMR과 일치하는 것으로 판단한 기타 특징을 포함할 수 있다.
- [0103] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0104] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0105] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0106] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.
- [0107] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 약 175 mg/mL의 사릴루맙을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여된다.
- [0108] 다른 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하며, 여기서 대상체는 스테로이드에 대해 부적절한 반응을 가졌다.
- [0109] 특정한 예시적인 실시형태에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손을 포함한다.
- [0110] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 성인이다.
- [0111] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0112] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [0113] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0114] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.
- [0115] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 약 175 mg/mL의 사릴루맙을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여된다.
- [0116] 다른 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하며, 여기서 대상체는 스테로이드 점감을 용인할 수 없다.
- [0117] 특정한 예시적인 실시형태에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손을 포함한다.
- [0118] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 성인이다.
- [0119] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0120] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0121] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0122] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.
- [0123] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 약 175 mg/mL의 사릴루맙을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여된다.
- [0124] 다른 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하며, 여기서 대상체는 스테로이드에 대해 부적절한 반응을 가졌거나, 여기서 대상체는 스테로이드 점감을 용인할 수 없다.
- [0125] 특정한 예시적인 실시형태에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손을 포함한다.
- [0126] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 성인이다.
- [0127] 다른 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 성인 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하며, 여기서 대상체는 코르티코스테로이드에 대해 부적절한 반응을 가졌거나, 여기서 대상체는 코르티코스테로이드 점감을 용인할 수 없다.
- [0128] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0129] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0130] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0131] 다른 양태에서, 사릴루맙의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 성인 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 환자는 코르티코스테로이드에 부적절한 반응을 가졌거나, 여기서 환자는 코르티코스테로이드 점감을 용인할 수 없다.
- [0132] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에

서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.

- [0133] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 약 175 mg/mL의 사릴루맙을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여된다.
- [0134] 다른 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 단일 초기 용량에 이어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 1회 이상의 이차 용량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하며, 여기서 대상체는 스테로이드에 대해 부적절한 반응을 가졌다.
- [0135] 특정한 예시적인 실시형태에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손을 포함한다.
- [0136] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 성인이다.
- [0137] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0138] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0139] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0140] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.
- [0141] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 약 175 mg/mL의 사릴루맙을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여된다.
- [0142] 다른 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 단일 초기 용량에 이어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 1회 이상의 이차 용량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하며, 여기서 대상체는 스테로이드 점감을 용인할 수 없다.
- [0143] 특정한 예시적인 실시형태에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손을 포함한다.
- [0144] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 성인이다.
- [0145] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0146] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0147] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0148] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.
- [0149] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 약 175 mg/mL의 사릴루맙을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여된다.
- [0150] 다른 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 단일 초기 용량에 이어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 1회 이상의 이차 용량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하며, 여기서 대상체는 스테로이드에 대해 부적절한 반응을 가졌거나, 여기서 대상체는 스테로이드 점감을 용인할 수 없다.
- [0151] 특정한 예시적인 실시형태에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손을 포함한다.

- [0152] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 성인이다.
- [0153] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0154] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0155] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0156] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.
- [0157] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 약 175 mg/mL의 사릴루맙을 함유하는 사전 충전형 시린지를 사용하여 투여된다.
- [0158] 다른 양태에서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하거나, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 17, 18 및 19의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 14, 15 및 16의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.
- [0159] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0160] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0161] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.
- [0162] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및/또는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR), 및 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다.
- [0163] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0164] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 토실리주맙이다.
- [0165] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 또는 정맥내 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 바늘 및 시린지, 펜 전달 디바이스, 또는 자동주사기를 사용하여 피하 투여된다.
- [0166] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다른 치료제와 조합하여 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 치료제는 코르티코스테로이드를 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 글루코코르티코이드이다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 글루코코르티코이드는 프레드니손 또는 균등물이다.
- [0167] 특정한 예시적인 실시형태에서, 글루코코르티코이드의 용량은 점감되었다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 총 글루코코르티코이드 노출을 감소시킬 수 있다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 1일당 2.5 mg 이하의 프레드니손 또는 균등물의 최소 글루코코르티코이드 용량을 달성할 수 있다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 1일당 2.0 mg 이하의 프레드니손 또는 균등물의 최소 글루코코르티코이드 용량을 달성할 수 있다.
- [0168] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 사용은 기존 면역조절(cIM) 요법의 사용보다 글루코코르티코이드 노출의 더 큰 감소를 초래한다.
- [0169] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 글루코코르티코이드 요법을 중단할 수 있다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 글루코코르티코이드 요법의 중단은 60일 초과인 글루코코르티코이드 사용에서의 공백으로서 정의된다.

- [0170] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체의 비-지속성까지의 시간은 기존 면역조절(cIM) 요법을 이용하는 경우보다 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용하는 경우에 더 길다.
- [0171] 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제2차 치료이다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제3차 치료이다.
- [0172] 특정한 예시적인 실시형태에서, 방법은 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 단일 초기 용량에 이어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 1회 이상의 이차 용량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0173] 다른 양태에서, (a) 글루코코르티코이드를 포함하는 백그라운드 요법으로 부분적으로 제어되거나 제어되지 않은 류마티스성 다발성 근육통(PMR)을 갖는 환자를 선택하는 단계, (b) 초기 치료 기간 동안 대상체의 백그라운드 PMR 요법을 유지하면서 초기 치료 기간 동안 정의된 빈도로 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량의 정의된 용량을 환자에 투여하는 단계이되, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하거나, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 17, 18 및 19의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 14, 15 및 16의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는, 단계, 및 (c) 초기 치료 기간 동안 사용된 정의된 빈도 및 용량으로 대상체에 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 계속 투여하면서, 후속 치료 기간의 과정에 걸쳐 대상체에 투여되는 글루코코르티코이드의 투여량을 점차적으로 감소시키거나 제거하는 단계를 포함하는, PMR의 치료를 위한 글루코코르티코이드를 포함하는 백그라운드 요법에서 PMR을 갖는 대상체의 의존성을 감소시키거나 제거하는 방법이 제공된다.
- [0174] 특정한 예시적인 실시형태에서, 글루코코르티코이드는 프레드니손 또는 균등물을 포함한다.
- [0175] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체에서 류마티스성 다발성 근육통의 적어도 하나의 증상은 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여한 후 개선된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 증상은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 염증성 강직과 연관된 어깨 통증; 염증성 강직과 연관된 고관절 통증; 상승된 C-반응성 단백질(CRP) 수준; 및 상승된 적혈구 침강 속도(ESR).

도면의 간단한 설명

- [0176] 본 개시내용의 전술한 그리고 기타 특징 및 이점은 첨부된 도면과 함께 취해진 예시적인 실시형태의 다음의 상세한 설명으로부터 보다 완전히 이해될 것이다. 본 특허의 파일은 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면/사진을 포함한다. 컬러 도면(들)/사진(들)을 포함하는 본 특허의 사본은 필요한 비용을 납부하면서 요청할 경우 특허청에서 제공할 것이다.
- 도 1**은 실시예 1의 연구 설계의 개요를 개략적으로 도시한다. 본 연구는 류마티스성 다발성 근육통을 갖는 환자에서 사릴루맙의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정된, 이중-맹검, 위약-대조된 연구였다. 연구는 활성 PMR을 갖는 2개의 그룹의 환자를 포함하였다. 그룹 1의 참가자는 코르티코스테로이드의 14주 점감과 함께 사릴루맙 200 mg를 q2w로 제공받았다. 그룹 2의 참가자는 코르티코스테로이드의 52주 점감과 함께 사릴루맙 일치하는 위약을 q2w로 제공받았다. 모든 환자는 52주 동안 사릴루맙 200 mg 또는 위약을 제공받았다.
- 도 2a 내지 도 2b**는 건강 상태를 측정하는 범용적인 PRO 도구인 Euroqol-5 차원 3-수준 버전(EQ-5D-3L) 평가를 위한 설문지를 도시한다.
- 도 3a 내지 도 3c**는 하기 건강의 8개의 다수-항목 차원을 평가하는 약식의 범용적인, 36-항목 PRO 도구인 약식 36v2(SF-36v2)에 대한 설문지를 도시한다: 신체적 기능, 사회적 기능, 신체적 문제로 인한 역할 제한, 정서적 문제로 인한 역할 제한, 정신 건강, 에너지/활력, 육체적인 통증 및 일반적인 건강 인식.
- 도 4**는 고정된 100 mm 수평 VAS에서 환자의 질환 활성을 평가하기 위해 사용되는 질환 활성의 의사 종합 평가 - 시각적 아날로그 척도[MD-VAS]를 위한 설문지를 도시하며, 여기서 0은 활성이지 않은 것으로 간주되고 100은 가장 활성인 것으로 간주된다.
- 도 5**는 52주차에 지속적인 관해를 달성한 환자의 비율의 하위그룹 분석을 위한 포레스트 플롯을 도시한다. 치료 효과의 일관성을 평가하기 위해 수행된 하위그룹 분석. 일차 평가변수 결과의 하위그룹 분석에서는 60 kg 미만의 기준선 체중을 갖는 참가자를 제외하고는 위약 + 52주 점감 그룹과 비교하여 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에 유리한 수치 경향을 나타내었지만; 이 하위그룹에서 샘플 크기는 매우 작았다.

도 6은 ITT 집단에 대한 임상 관해 이후 제1 PMR 발적까지, 최대 52주까지의 시간에 대한 카플란-마이어 플롯을 도시한다. 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 0.56(95% CI: 0.35 내지 0.90; $p=0.0153$)의 위험 비로 위약 + 52주 점감 그룹의 참가자와 비교하여 임상 관해를 달성한 후 PMR 발적을 가질 가능성이 낮았다 (16.7% 대 29.3%).

도 7은 ITT 집단에 대한 시간이 지남에 따라 PMR 활성 점수의 기준선으로부터의 평균 변화의 플롯을 도시한다. 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹 및 위약 + 52주 점감 그룹 둘 모두에 대한 PMR 활성의 가장 큰 감소가 기준선으로부터 12주차까지 나타났으며, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 감소는 52주차까지 계속되었다.

도 8은 SF-36 최소 제공 평균(LSM) 신체적 구성요소 요약 점수(PCS) 및 정신적 구성요소 요약 점수(MCS)를 그래프로 도시한다. 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서의 PCS의 LSM 차이는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 통계적으로 유의하였다(4.784, 95% CI: 0.865, 8.703; $p=0.0172$). 위약 + 52주 점감 그룹 대비 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 MCS 점수의 LSM 차이는 통계적으로 유의하였다(4.748, 95% CI: 0.484, 9.013; $p=0.0295$).

도 9는 위약 대비 사릴루맙을 이용한 다양한 SF-36 도메인에서 기준선으로부터의 개선의 통계적 유의성을 그래프로 도시한다. SF-36 도메인은 신체적 기능(PF), 신체적 역할(RP), 육체적 통증(BP), 일반적인 건강(GH), 활력(VT), 사회적 기능(SF), 정서적 역할(RE) 및 정신 건강(MH)을 포함한다. **도 9**에 나타난 바와 같이, SF-36의 8개의 도메인 중 5개(MH, RP, BP, SF, 및 VT)는 위약 대비 사릴루맙에서 통계적으로 유의하게 더 큰 개선을 나타냈다.

도 10은 PCS, MCS, PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, 및 MH를 포함하는 다양한 SF-36 메트릭에 대한, 사릴루맙 및 위약을 이용한 치료에 대해 52주차에 최소 임상적으로 중요한 차이(MCID) 이상의 개선을 보고한 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다. MCID(기준선으로부터의 개선)는 PCS 및 MCS에 대해 2.5였다. MCID는 개별 SF-36 도메인에 대해 5.0이었다. 이들 결과는 사릴루맙을 제공받은 더 많은 환자가 PCS에 대해 통계적으로 유의한 수준($P=0.0161$) 및 8개의 SF-36 도메인 점수 중 5개에서 MCID 이상의 개선을 보고하였음을 보여준다.

도 11은 PCS, MCS, PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, 및 MH를 포함하는 다양한 SF-36 메트릭에 대해 기준선 및 52주차에 기준 값 이상의 점수를 보고한 사릴루맙 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다. 임계값은 다음과 같다: 50.0 이상의 PCS 및 MCS; 66.0 이상의 PF, 69.2 이상의 RP, 66.4 이상의 BP, 66.1 이상의 GH, 58.8 이상의 VT, 82.1 이상의 SF, 81.9의 RE, 및 77.8 이상의 MH. 이들 결과에서는 사릴루맙을 제공받은 수치적으로 더 많은 환자가 SF-36 MCS에 대해 그리고 4개의 SF-36 도메인 점수에 대해 기준 값 이상의 점수를 보고했음을 보여준다.

도 12는 52주차에 FACIT-F 점수에 대한 MCID 이상의 개선을 보고한 사릴루맙 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다. FACIT-F에 대한 MCID는 4.0 이상의 개선이었다. 이들 결과에서는 사릴루맙 치료가 위약을 이용한 치료보다 FACIT-F 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 높은 점수는 더 나은 기능 또는 더 적은 피로를 나타냄).

도 13은 기준선 및 52주차에 기준 값 이상의 FACIT-F 점수를 보고한 사릴루맙 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다. 기준 값에 대한 임계값은 43.5 이상이었다. 이들 결과에서는 사릴루맙 치료가 위약을 이용한 치료보다 FACIT-F 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다.

도 14는 52주차에 HAQ-DI 점수에 대해 MCID 이상의 개선을 보고한 사릴루맙 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다. HAQ-DI에 대한 MCID는 0.22 이상의 개선이었다. 이들 결과에서는 사릴루맙 치료가 위약을 이용한 치료보다 HAQ-DI 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 낮은 HAQ-DI 점수는 개선을 나타냄).

도 15는 기준선 및 52주차에 기준 값 이상의 HAQ-DI 점수를 보고한 사릴루맙 및 위약으로 치료받은 환자의 백분율을 그래프로 도시한다. 기준 값에 대한 임계값은 0.25 이하였다. 이들 결과에서는 사릴루맙 치료가 위약을 이용한 치료보다 HAQ-DI 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 낮은 HAQ-DI 점수는 개선을 나타냄).

도 16은 사릴루맙 및 위약으로 치료받은 환자에 대한 질환 활성의 환자 종합 평가(PtGA) 점수에 대해 52주차에 기준선으로부터의 LSM 변화를 그래프로 도시한다. 이들 결과에서는 사릴루맙을 이용한 치료가 위약을 이용한 치

료 대비 PtGA 점수에서의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 높은 점수는 더 높은 수준의 질환 활성 또는 더 나쁜 전반적인 건강을 나타냄).

도 17은 사릴루맵 및 위약을 이용하여 치료했을 때 PtGA 점수에서 52주차에 MCID보다 더 큰 개선을 보고한 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다. MCID는 10.0 이상의 개선이었다. 이들 결과에서는 사릴루맵을 이용한 치료가 위약을 이용한 치료 대비 PtGA 점수에서의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다.

도 18은 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자에 대한 통증의 시각적 아날로그 척도(VAS) 점수에 대해 52주차에 기준선으로부터의 LSM 변화를 그래프로 도시한다. 이들 결과에서는 사릴루맵을 이용한 치료가 위약을 이용한 치료 대비 통증의 VAS 점수에서의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 높은 점수는 더 큰 통증 강도를 나타냄).

도 19는 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자에 대한 EQ-5D 지수 유틸리티 점수 및 EQ VAS 점수에 대해 52주차에 기준선으로부터의 LSM 변화를 그래프로 도시한다. 이들 결과에서는 사릴루맵 치료가 위약 대비 LSM 차이가 0.13($P = 0.0336$)인 EQ-5D 지수 유틸리티 점수에서 기준선으로부터 통계적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다. 이들 결과에서는 또한 사릴루맵 치료가 EQ VAS 점수에서 기준선으로부터 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 높은 점수는 더 나은 건강을 나타냄).

도 20은 사릴루맵(200 mg Q2W + 14주 GC 점감) 치료 및 위약(52주 GC 치료)을 이용한, 방문당 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율을 그래프로 도시한다. 사릴루맵 치료를 이용하여, PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 2주차에 위약 대비 증가하였고, 52주차까지 시간이 지남에 따라 계속 증가하였다. 기준선 후 각각의 방문 시, 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 위약 치료군 대비 사릴루맵 치료군에서 더 높았다.

도 21은 구조 요법을 제공받은 환자를 배제하고 사릴루맵(200 mg Q2W + 14주 GC 점감) 치료 및 위약(52주 GC 치료)을 이용한, 방문당 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율을 그래프로 도시한다. 사릴루맵 치료를 이용하여, PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 2주차에 위약 대비 증가하였고, 52주차까지 시간이 지남에 따라 계속 증가하였다. 기준선 후 각각의 방문 시, 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 사릴루맵 치료군에서 더 높았다. 추가적으로, 두 치료군 간의 더 큰 차이가 **도 20**에서보다 **도 21**에서 관찰되었는데, 그 이유는 구조 요법을 제공받은 환자가 **도 21**에서의 분석으로부터 배제되었기 때문이다.

도 22는 사릴루맵(200 mg Q2W + 14주 GC 점감) 치료 및 위약(52주 GC 치료)을 이용한, 구조 요법을 제공받은 환자의 누적 비율을 그래프로 도시한다. 이들 결과에서는 구조 요법이 필요한 환자의 누적 비율이 기준선 이후 최대 52주차까지 각각의 시점에서 위약 치료군에서 더 높았음을 보여준다.

도 23은 12주차 내지 52주차, 16주차 내지 52주차, 및 24주차 내지 52주차에 평가된, 52주차에 지속적인 관해를 달성한 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다.

도 24a 내지 도 24b는 12주차 내지 52주차, 16주차 내지 52주차, 및 24주차 내지 52주차에 평가된, 52주차에 질환 관해(a) 또는 발적의 부재(b)를 달성한 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다.

도 25a 내지 도 25b는 12주차 내지 52주차, 16주차 내지 52주차, 및 24주차 내지 52주차에 평가된, 52주차에 CRP의 지속적인 정규화(a) 또는 스테로이드 점감의 유지(b)를 달성한 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다.

도 26은 방문별로(방문별로 구조 요법을 받지 않은) PMR 징후 및 증상의 GC-없는 해소를 달성한 사릴루맵 또는 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다.

도 27은 방문별로 PMR 징후 및 증상을 달성하지 않은 사릴루맵 또는 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 그래프로 도시한다.

도 28은 비교군 아암과 비교하여 임상 관해를 달성한 후 제1 발적까지의 시간을 그래프로 도시한다.

도 29는 IL-6 억제제(IL-6Ri) 대비 기존 면역조절 약제(cIM)를 이용한 비-지속성(IL-6 억제제 또는 기존 면역조절 약제의 중단, 또는 스위칭)까지의 시간을 그래프로 도시한다. 이들 결과에서는 중단까지의 시간이 cIM 환자 대비 IL-6Ri에 대해 유의하게 더 길었음을 보여준다($p=0.029$).

도 30은 지수 PMR 요법(이는 IL-6Ri(사릴루맵 또는 토실리주맵) 또는 CIM 요법 중 어느 하나임)에 대한 시간 및 지속성을 그래프로 도시하며, 이는 성향 스코어링 매치 후 제2-차 코호트에 대해 지속성에 대한 생존 곡선을 보여준다. CIM, 기존 면역조절제; IL-6Ri, 인터류킨-6 수용체 억제제; PS, 성향 스코어링; 2L, 제2-차.

도 31은 시간 및 비-스위칭 요법을 그래프로 도시하며, 이는 PS 매치 후 제2-차 코호트에 대해 스위칭 치료에 대한 생존 곡선을 보여준다. CIM, 기존 면역조절제; IL-6Ri, 인터류킨-6 수용체 억제제; PS, 성향 스코어링; 2L, 제2-차.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0177] 본 개시내용을 설명하기 전에, 본 개시내용은 설명된 특정 방법 및 실험 조건이 변할 수 있으므로 이러한 방법 및 조건으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 실시형태를 설명하기 위한 것이며, 첨부된 청구범위에 의해서만 본 개시내용의 범주가 제한될 것이기 때문에, 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.
- [0178] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0179] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 인용된 특정 수치값과 관련하여 사용될 때, 해당 값이 인용된 값과 1% 이하로 다를 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같이, 표현 "약 100"은 99와 101 및 이들 사이의 모든 값(예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.
- [0180] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다" 또는 "치료하는" 등은 증상을 완화시키거나, 일시적 또는 영구적으로 증상의 원인을 제거하거나, 지정된 장애 또는 질병의 증상의 출현을 예방하거나 늦추는 것을 의미한다.
- [0181] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "PMR 발작"은 PMR 증상의 증가를 지칭한다. PMR의 증상은 염증성 강직과 연관된 어깨 통증 및 염증성 강직과 연관된 골반대 통증으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0182] 본원에 기재된 것들과 유사하거나 균등한 임의의 방법 및 재료가 본원에서 본 개시내용의 실시예에 사용될 수 있지만, 전형적인 방법 및 재료를 이제 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0183] 본 개시내용은 류마티스성 다발성 근육통(PMR)을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.
- [0184] 류마티스성 다발성 근육통은 50 세 초과와 사람들에게 거의 독점적으로 발생하는 만성 염증성 장애이다. (문헌 [Guggino *et al.* Pathogenesis of Polymyalgia Rheumatica. *Reumatismo* 2018 70(1):10-17]) 및 문헌 [Chatzigeorgiou C, *et al.* Comorbidity in polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 2018 Mar 27;70(1):35-43.], 이들은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 류마티스성 다발성 근육통은 어깨 및 가능하게는 고관절의 통증 및 강직, 상승된 염증성 마커(때때로 정상이지만), 및 코르티코스테로이드에 대한 특징적인 극적인 반응을 나타낸다. 류마티스성 다발성 근육통의 진단을 위한 분류 기준은 유럽 류마티스 연맹 및 미국 류마티스 학회에 설명되어 있다(문헌[Dasgupta B, *et al.* 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012; 71:484-492], 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함됨). 분류를 위한 기준은 양측 어깨 통증(대안적 진단에 의해 더 잘 설명되지 않음) 및 상승된 C-반응성 단백질(CRP) 수준 및/또는 상승된 적혈구 침강 속도(ESR)를 나타내는 50세 이상의 환자를 포함한다. 추가적인 기준은 45분 초과 동안 조조경직의 존재, 및 고관절과 관련된 새로운 증상(예를 들어, 통증, 압통 및 제한된 움직임)의 나타남을 포함한다. 추가적인 분류 기준은 말초 활막염의 결여, 양성 류마티스 관절염(RA) 혈청학(류마티스 인자(RF), 항-시트룰린화 단백질 항체(ACPA), 또는 둘 모두)의 결여, 및 말초 관절 통증의 부재를 포함할 수 있다. 추가적인 분류 기준은 양측 어깨 이상(견봉하 점액낭염/이두근 건초염/견갑상완 삼출) 또는 한쪽 어깨 및 고관절의 이상(고관절 삼출, 대퇴 전자부 점액낭염)의 근골격 초음파 소견을 포함할 수 있다.
- [0185] 류마티스성 다발성 근육통의 진단을 위한 분류 기준은 본원에 기재되어 있다. 또한, 유럽 류마티스 연맹 및 미국 류마티스 학회, 문헌[Dasgupta B, *et al.* 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012; 71:484-492], 이는 그 전체가 본원에 포함됨)을 참고한다. 분류를 위한 기준은 양측 어깨 통증(대안적 진단에 의해 더 잘 설명되지 않음) 및 상승된 C-반응성 단백질(CRP) 수준 및/또는 상승된 적혈구 침강 속도(ESR)를 나타내는 50세 이상인 환자를 포함할 수 있다. 추가적인 기준은 45분 초과 동안 조조경직의 존재, 및 고관절에 관련된 새로운 증상(예를 들어, 통증, 압통 및 제한된 움직임)의 나타남을 포함할 수 있다. (류마티스성 다발성 근육통을 포함하는 류마티스 질환에 대한 미국 류마티스 학회 기준은 그 전체가 본원에 포함되는 www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-

Support/Criteria/ACR-Endorsed-Criteria에서 찾아볼 수 있음).

- [0186] IL-6은 IL-6R α 서브유닛과 직접 상호작용하고, IL-6/IL-6R α 쌍은 당단백질 130(gp130) 서브유닛과 고친화도 복합체를 형성하고, 야누스 키나제(JAK)-신호 변환기 및 전사 활성화제(STAT)(JAK/STAT) 및 Ras/Raf/미토젠-활성화 단백질 키나제(MAPK) 경로를 통해 세포내 시그널링을 개시한다. IL-6R α 는 또한 가용성 형태로 존재하며, 이는 트랜스-시그널링에 연루되며 IL6이 관절의 활막 세포를 비롯하여 IL6R α 를 발현하지 않는 세포에 영향을 주도록 한다.
- [0187] REGN88로도 지정되는 사릴루맵(SAR153191)은 IL-6 수용체 복합체의 알파 서브유닛(IL-6R α)에 대해 유도된 완전 인간 서열의 재조합 IgG1 카파 단클론성 항체이다. 사릴루맵은 IL-6의 결합을 차단하고, 사이토카인-매개 시그널링 캐스케이드를 중단시킨다. 사릴루맵은 상표명 케브자라(KEVZARA)[®]로도 알려져 있다.
- [0188] 토실리주맵(TCZ)은 막-결합된 그리고 가용성 IL-6 수용체에 결합하여, IL-6 시그널링을 저해하는 인간화된 항-인터류킨-6(IL-6) 수용체 단클론성 항체이다. 토실리주맵은 상표명 악템라(ACTEMRA)[®]로도 알려져 있다.
- [0189] **PMR-연관된 환자-보고된 결과(PRO) 척도 및 임상-보고된 결과(ClinRO) 측정을 개선하기 위한 방법**
- [0190] 하나 이상의 PMR-연관된 환자-보고된 결과(PRO) 척도의 개선을 필요로 하는 대상체에서 이를 개선하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 방법은 IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 하나 이상의 PMR-연관된 임상-보고된 결과(ClinRO) 측정의 개선을 필요로 하는 대상체에서 이를 개선하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 방법은 IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0191] PMR-연관된 PRO 척도의 예는 하기를 포함한다: (1) 만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도(FACIT-피로), (2) EuroQol 5-차원 3-수준 설문지(EQ-5D-3L), (3) 약식-36v2(SF-36v2), (4) 건강 평가 설문지의 장애 지수(HAQ-DI), (5) 질환 활성의 환자 종합 평가(PtGA), 및 (6) 통증의 시각적 아날로그 척도(통증-VAS).
- [0192] "PMR-연관된 PRO 척도의 개선"은 FACIT-피로 점수, EQ-5D-3L 점수, 또는 SF-36v2 점수 중 하나 이상의 기준선으로부터의 증가; 및/또는 HAQ-DI 점수, PtGA 점수, 또는 통증-VAS 점수 중 하나 이상의 기준선으로부터의 감소를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, PMR-연관된 PRO 척도와 관련하여 용어 "기준선"은 IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전에 또는 투여 당시에 환자에 대한 PRO 척도의 수치값을 의미한다.
- [0193] PMR-연관된 ClinRO 측정의 예는 질환 활성의 의사 종합 평가-시각적 아날로그 척도(MD-VAS)를 포함한다.
- [0194] "PMR-연관된 ClinRO 측정의 개선"은 MD-VAS 점수의 기준선으로부터의 감소를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, PMR-연관된 ClinRO 측정과 관련하여 용어 "기준선"은 IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전에 또는 투여 당시에 환자에 대한 ClinRO 측정의 수치값을 의미한다.
- [0195] PMR-연관된 파라미터가 "개선되었는지" 여부를 결정하기 위해, 파라미터는 기준선에서 그리고 본원에 기재된 약학적 조성물의 투여 후 시점에서 정량화된다. 예를 들어, PMR-연관된 파라미터는 약학적 조성물을 이용한 초기 치료 후 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차, 9일차, 10일차, 11일차, 12일차, 14일차에, 또는 3주차, 4주차, 5주차, 6주차, 7주차, 8주차, 9주차, 10주차, 11주차, 12주차, 13주차, 14주차, 15주차, 16주차, 17주차, 18주차, 19주차, 20주차, 21주차, 22주차, 23주차, 24주차, 32주차, 40주차 또는 52주차 이상에 측정될 수 있다. 치료의 개시 후 특정 시점에서의 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값 사이의 차이는 PMR-연관된 파라미터에서의 "개선"(예를 들어, 측정될 구체적인 파라미터에 따라, 경우에 맞게 증가 또는 감소)이 있는지 여부를 확립하는 데 사용된다.
- [0196] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "획득하다" 또는 "획득하는"은 PMR-연관된 파라미터와 같은 물리적 엔티티 또는 값을 "직접 획득"하거나 "간접적으로 획득"함으로써 물리적 엔티티 또는 값, 예를 들어, 수치값의 소유를 취득하는 것을 지칭한다. "직접 획득함"은 프로세스를 수행하여(예를 들어, 합성 또는 분석 방법을 수행하여) 물리적 엔티티 또는 값을 얻는 것을 의미한다. "간접적으로 획득함"은 다른 단체 또는 공급처(예를 들어, 물리적 엔티티 또는 값을 직접 획득한 제3의 실험실)로부터 물리적 엔티티 또는 값을 제공받는 것을 의미한다. 물리적 엔티티를 직접 획득함은 물리적 물질, 예를 들어 출발 물질의 물리적 변화를 포함하는 프로세스를 수행하는 것을 포함한다. 예시적인 변화는 둘 이상의 출발 물질로부터 물리적 엔티티를 제조하는 것, 물질을 전단하거나 단편화하는 것, 물질을 분리하거나 정제하는 것, 둘 이상의 별개의 엔티티를 혼합물로 조합하는 것, 공유 또는 비공유 결합을 끊거나 형성하는 것을 포함하는 화학 반응을 수행하는 것을 포함한다. 값을 직접 획득하는 것은 샘플

또는 다른 물질의 물리적 변화를 포함하는 프로세스를 수행하는 것, 예를 들어 물질(예를 들어, 샘플, 분석물, 또는 시약)의 물리적 변화를 포함하는 분석 프로세스(본원에서 "물리적 분석"이라고도 함)를 수행하는 것을 포함한다.

[0197] 간접적으로 획득되는 정보는 예를 들어 문서 또는 온라인 데이터베이스나 애플리케이션("앱")에서와 같이 전자 형태로 공급되는 보고서 형식으로 제공될 수 있다. 보고서 또는 정보는 예를 들어 병원이나 진료소와 같은 의료 기관; 또는 의사나 간호사와 같은 의료 제공자에 의해 제공될 수 있다.

[0198] **만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도**

[0199] 특정 실시형태에 따르면, 환자에 대한 IL-6R 길항제의 투여는 만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도(FACIT-피로) 점수의 기준선으로부터의 증가를 초래한다. FACIT-피로는 피로를 측정하기 위한 13개의 항목을 포함하는 범용적인 PRO 도구이다. 각각의 항목은 환자에 의해 0 내지 4의 척도로 평가된다(0 = 전혀 그렇지 않다, 1 = 약간 그렇다, 2 = 다소 그렇다, 3 = 꽤 그렇다, 4 = 매우 그렇다). 점수를 요약하여, 0 내지 52의 총 점수를 제공한다. 회상 기간은 마지막 7일이다.

[0200] 기준선으로부터 FACIT-피로 점수의 증가를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 기준선으로부터의 FACIT-피로 점수의 증가를 유발한다.

[0201] **EuroQoI-5 차원, 3 수준 버전(EQ-5D-3L)**

[0202] 특정 실시형태에 따르면, 환자에 대한 IL-6R 길항제의 투여는 EQ-5D-3L의 기준선으로부터의 증가를 초래한다. EQ-5D-3L은 건강 상태를 측정하는 범용적인 PRO 도구이다(EuroQoI Group, EuroQoI-a new facility for the measurement of health-related quality of life, Health Policy 1990;16(3):199-208). EQ-5D에 대한 하기 2개의 구성요소가 있다: 이동성, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편함, 및 불안/우울증을 다루는 5개의 항목으로부터 유래된 건강 유틸리티 지수 점수, 및 단회의 0 내지 100 시각적 아날로그 척도(VAS)로부터 유래된 현재("지금 당장") 일반적인 건강 상태 점수. EQ-5D 지수 유틸리티 점수는 사망에 대해 0으로, 완벽한 건강에 대해 1로 고정된다. VAS는 '상상할 수 있는 최상의 건강 상태' 및 '상상할 수 있는 최악의 건강 상태'로 고정된다.

[0203] 기준선으로부터의 EQ VAS 점수의 증가를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100점의 기준선으로부터의 EQ VAS 점수의 증가를 유발한다.

[0204] 기준선으로부터 EQ-5D 지수 유틸리티 점수의 증가를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 또는 0.95점의 기준선으로부터의 EQ-5D 지수 유틸리티 점수의 증가를 유발한다.

[0205] **약식 36v2(SF-36v2)**

[0206] 특정 실시형태에 따르면, 환자에 대한 IL-6R 길항제의 투여는 약식 36v2(SF-36v2)의 기준선으로부터의 증가를 초래한다. 약식 36v2(SF-36v2)는 하기 건강의 8개의 다수-항목 차원을 평가하는 약식 범용적인 36-항목 PRO 도구이다: 신체적 기능(PF; 10개의 항목), 사회적 기능(SF; 2개의 항목), 신체적 문제로 인한 역할 제한(RP; 4개의 항목), 정서적 문제로 인한 역할 제한(RE; 3개의 항목), 정신 건강(MH; 5개의 항목), 에너지/활력(VT; 4개의 항목), 육체적 통증(BP; 2개의 항목) 및 일반적인 건강 인식(GH; 5개의 항목)(Ware, *et al.* The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection, *Medical Care* 1992;30(6):473-483). 각각의 차원에 대해, 항목 점수를 코딩하고, 합산하고, 0(설문지에 의해 측정되는 가능한 최악의 건강 상태) 내지 100(가능한 최상의 건강 상태)의 척도로 변환한다. 하기 2개의 표준화된 요약 점수도 SF-36v2로부터 계산할 수 있다; 0 내지 100의 척도로 신체적 구성요소 요약(PCS) 및 정신 건강 구성요소 요약(MCS)(문헌[Maruish ME (2011) User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed).. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated] 참고).

- [0207] 기준선으로부터 SF-36v2 점수의 증가를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100점의 기준선으로부터의 Sf-36v2 점수의 증가를 유발한다.
- [0208] **건강 평가 설문지 장애 지수(HAQ-DI)**
- [0209] HAQ-DI는 관절염을 갖는 성인에서 신체적 기능 상태를 평가하기 위해 개발되었지만, 현재는 많은 류마티스 질병 중에서 통상적으로 사용된다(문헌[Wolfe F. "A brief clinical health assessment instrument: CLINHAQ" Arthritis Rheum. 1989; 32 (suppl): S9] 및 문헌[Wolfe F. "Data collection and utilization: a methodology for clinical practice and clinical research" Rheumatoid arthritis: pathogenesis, assessment, outcome and treatment, New York: Marcel Dekker, 1994: 463-514] 참고). 이는 25개의 항목을 포함한다: 일상 생활 활동의 8개의 물리적 차원을 평가하는 20개의 4-점 리커트-척도 질문(옷 입기 및 몸단장, 일어나기, 식사하기, 걷기, 위생, 손 뻗기, 잡기, 및 심부름과 집안일), 보조 디바이스의 사용을 평가하는 13개의 추가적인 질문, 및 다른 사람으로부터 제공받은 도움을 평가하는 8개의 추가적인 질문. 회상 기간은 마지막 주이다. HAQ-DI 점수를 계산하기 위해, 하기 3개의 단계가 있다: 각각의 카테고리로부터 가장 높은 하위-카테고리 점수를 사용하여 8개의 카테고리 점수를 합산하고; 지시되는 경우 보조 장치/디바이스의 사용 및/또는 다른 사람으로부터의 도움을 조정하고; 조합한 카테고리 점수를 답변된 카테고리의 개수(최소 6이어야 함)로 나누어, 0 내지 3(3=최악의 기능)의 HAQ-DI 점수를 수득한다. 또한, HAQ-DI는 0 내지 100의 척도로 측정된 2개의 추가 질문을 가진다: 지난 주간 통증이 얼마나 있었습니까? 0 내지 100의 척도로 얼마나 잘 지내고 있는지 평가해 주십시오(0은 "매우 좋음"을 나타내고, 100은 "매우 불량한" 건강을 나타냄). 통증 및 종합 평가를 각각 측정하는 이러한 질문은 독립적으로 스코어링된다.
- [0210] 기준선으로부터 HAQ-DI 점수의 감소를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100점의 기준선으로부터의 HAQ-DI 점수의 감소를 유발한다.
- [0211] **질환 활성의 환자 종합 평가(PtGA)**
- [0212] PtGA는 환자의 관점으로부터 전반적인 건강 또는 질환 활성에 초점을 맞춘 0 내지 100의 점수를 갖는 단일 질문이다. 더 높은 점수는 더 높은 수준의 질환 활성 또는 더 나쁜 전반적인 건강을 나타낸다.
- [0213] 기준선으로부터 PtGA 점수의 감소를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100점의 기준선으로부터의 PtGA 점수의 감소를 유발한다.
- [0214] **통증의 시각적 아날로그 척도(VAS)**
- [0215] 통증의 VAS는 통증 강도의 일차원적인 환자 보고된 측정이다(문헌[Delgado *et al.* "Validation of digital visual analog scale pain scoring with a traditional paper-based visual analog scale in adults" *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Mar;2(3)] 참고). 통증의 VAS 점수는 0 내지 100의 범위이며, 더 높은 점수는 더 큰 통증 강도를 나타낸다.
- [0216] 기준선으로부터 통증의 VAS 점수의 감소를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93,

94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100점의 기준선으로부터의 통증 VAS 점수의 감소를 유발한다.

[0217] **질환 활성의 의사 종합 평가-시각적 아날로그 척도[MD-VAS]**

[0218] MD-VAS에서, 의사는 고정된 100 mm 수평 VAS에서 환자의 질환 활성을 평가하는데, 여기서 0은 활성이지 않은 것으로 간주되고 100은 가장 활성인 것으로 간주된다(문헌[Huskisson et al. "Vertical or Horizontal Visual Analogue Scales" Ann Rheum Dis. 1979 Dec; 38(6):560] 참고).

[0219] 기준선으로부터 MD-VAS 점수의 감소를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100점의 기준선으로부터의 HAQ-DI 점수의 감소를 유발한다.

[0220] 본원에 기재된 방법은 제한 없이 PMR 활성 점수(PMR-AS), 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI), 누적 코르티코스테로이드 용량 및 PMR 발작까지의 시간을 포함하는 하나 이상의 다른 PMR-연관된 결과를 추가로 개선할 수 있다.

[0221] **PMR 활성 점수(PMR-AS)**

[0222] PMR-AS는 CRP(mg/dL), 통증에 대한 시각적 아날로그 점수(VAS)(0 내지 10), 의사의 평가를 위한 VAS(0 내지 10), 조조경직의 지속기간(MST[min] X 0.1), 및 상지를 들어올리는 능력(Eul [3-0])의 합산으로서 계산된다.

[0223] 기준선으로부터 PMR-AS 점수의 감소를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100점의 기준선으로부터의 PMR-AS 점수의 감소를 유발한다.

[0224] **글루코코르티코이드 독성 지수**

[0225] 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI)는 글루코코르티코이드-관련된 이환율을 평가하기 위해 설계된 복합 척도이다. GTI-누적 악화 점수(CWS)는 영구적인지 일시적인지에 관계없이 누적 글루코코르티코이드 독성을 포착한다. GTI-CWS는 시간이 지남에 따라 증가하거나 동일하게 유지될 수만 있다. 더 낮은 점수는 더 낮은 글루코코르티코이드 독성을 나타낸다. GTI-종합 개선 점수(AIS)는 글루코코르티코이드 독성의 악화 및 개선 둘 모두를 포착한다. 신규 또는 악화되는 독성은 긍정적인 점수에 기여하고, 기존 독성의 개선은 부정적인 점수에 기여한다. 더 낮은 점수는 더 낮은 글루코코르티코이드 독성을 나타낸다.

[0226] 기준선으로부터 GTI-CWS 또는 GTI-AIS 점수의 감소를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100점의 기준선으로부터의 GTI-CWS 또는 GTI-AIS 점수의 감소를 유발한다.

[0227] **누적 코르티코스테로이드 용량**

[0228] 누적 코르티코스테로이드 용량은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100주와 같은 일정 기간에 걸친, 코르티코스테로이드에 대한 환자의 노출의 측정이다.

[0229] IL-6R 길항제 없는 치료와 비교하여 IL-6R 길항제를 이용한 치료로 일정 기간에 걸쳐 누적 코르티코스테로이드

용량의 감소를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 3000 mg의 누적 코르티코스테로이드 용량의 감소를 유발한다.

[0230] **PMR 발적까지의 시간**

[0231] 환자가 PMR 발적을 경험할 때까지의 시간의 양의 증가를 초래하는 치료적 방법이 제공된다. 예를 들어, IL-6R 길항제를 필요로 하는 대상체에 대한 이의 투여는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100주의, 환자가 PMR 발적을 경험할 때까지의 시간의 양의 증가를 유발한다.

[0232] **투여의 방법 및 제형**

[0233] 본원에 기재된 방법은 항-IL-6R 항체의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "치료적 유효량"은 류마티스성 다발성 근육통의 치료를 초래하는 치료제의 용량을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, "치료하는"은 류마티스성 다발성 근육통과 연관된 하나 이상의 증상에서 검출 가능한 개선을 유발하거나, 그 질병 또는 증상(들)을 발생시키는 근본적인 병리학적 메커니즘(들)과 상관 관계가 있는 생물학적 효과(예를 들어, 특정 바이오마커의 수준의 감소)를 유발하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 다음의 증상 또는 질병은 류마티스성 다발성 근육통과 연관되어 있다: 양측 어깨 통증, 고관절의 통증 또는 압통 및 제한된 고관절 움직임, 상승된 C-반응성 단백질(CRP) 수준, 상승된 적혈구 침강 속도(ESR), 및 수 분 초과(예를 들어, 30분 또는 45분) 동안 조조경직의 존재.

[0234] 다양한 실시형태에서 PMR-연관된 증상의 "개선"은 (본원에 기재된 바와 같은) 하나 이상의 P-연관된 테스트, 점수 또는 메트릭의 개선과 상관 관계가 있을 수 있는 PMR 증상의 발생률의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 개선은 순환 면역 세포 유형, 순환 단백질 및 유전자 발현 변화에서 평가된 바와 같이 시간이 지남에 따른 C-반응성 단백질(CRP), ESR, IL-6, 가용성 IL-6R, 및/또는 염증 및 질환 활성의 마커 중 하나 이상의 기준선으로부터의 증가와 상관 관계가 있을 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, PMR-연관된 파라미터와 관련하여 용어 "기준선"은 본원에 기재된 항체의 투여 전에 또는 투여 당시에 환자에 대한 PMR-연관된 파라미터의 수치값을 의미한다.

[0235] 검출 가능한 "개선"은 또한 본원에 기재된 적어도 하나의 테스트, 점수 또는 메트릭을 사용하여 검출될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 개선은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 PMR의 증상의 감소에 의해 검출된다: 조조경직, 목의 통증, 어깨의 통증, 골반대의 통증, 어깨의 운동의 제한된 범위, 골반대의 운동의 제한된 범위, 전신 증상(예를 들어, 피로, 체중 손실 및 저등급 발열), 및 임상의-조사자가 PMR 발적과 일치하는 것으로 판단한 기타 특징. 다양한 실시형태에서, 개선은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 이용하여 검출된다: 환자-보고된 결과(PRO) 설문지, 만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도(FACIT-피로), EQ-5D-3L, 약식 36v2, HAQ-DI, PMR-AS, 및 질환 활성의 의사 종합 평가(예를 들어, 시각적 아날로그 척도[MD-VAS]).

[0236] 다양한 실시형태에서, 검출 가능한 개선은 질환의 지속적인 관해로서 정의된다. 본원에 사용된 바와 같이, 대상체에서 PMR의 "지속적인 관해"는 다음 중 하나 또는 여러 가지인 것으로서 정의된다: (i) 항-IL-6R 항체의 치료적 유효량을 이용한 치료의 개시 후 특히 12주차까지 질환 관해(즉, 대상체에서 PMR의 징후 및 증상의 부재); (ii) 질환 발적의 부재; (iii) 특히 12주차 내지 52주차의 C-반응성 단백질 정규화; 또는 (iv) 특히 12주차 내지 52주차의 스테로이드 점감 프로토콜, 특히 글루코코르티코이드 점감(예를 들어, 프레드니손 점감) 프로토콜에 대한 준수.

[0237] 다른 예에서, 항-IL-6R 항체의 용량이 PMR과 연관된 하나 이상의 파라미터 또는 증상의 검출 가능한 개선을 초래하지 않거나, PMR의 질병 또는 증상(들)을 발생시키는 근본적인 병리학적 메커니즘(들)과 상관 관계가 있는 생물학적 효과를 유발하지 않을 때, 치료는 효과적이지 않았다.

[0238] 다양한 실시형태에서, IL-6R 항체는 피하 투여된다. 다양한 실시형태에서, IL-6R 항체는 사일루마이드이다.

[0239] 다양한 실시형태에서, 대상체에 투여되는 항-IL-6R 항체의 치료적 유효량은 대상체의 연령 및 크기(예를 들어, 몸무게 또는 체표면적)뿐만 아니라 투여 경로 및 당업자에게 잘 알려진 다른 인자에 따라 달라질 것이다.

- [0240] 다양한 실시형태에서, 용량은 대상체의 몸무게 또는 표면적에 관계없이 고정 용량이다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 적어도 50세이다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 50세 초과이다.
- [0241] 본 개시내용은 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 선택적으로 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 치료적 조성물의 사용 방법을 제공한다. 본 개시내용의 치료적 조성물은 적합한 담체, 부형제 및/또는 개선된 이동, 전달 및 내성 등을 제공하기 위해 제형 내에 통합되는 기타 제제와 함께 투여될 것이다. 다수의 적절한 제형은 모든 약제사에게 알려진 하기 처방서에서 찾아볼 수 있다: 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]. 이들 제형은 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포체(예컨대, 리포펙틴(LIPOFECTIN)[®]), DNA 접합, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀션, 에멀션형 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔, 및 카보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다.
- [0242] 다양한 전달 시스템, 예를 들어, 리포솜에서의 캡슐화, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 수용체 매개 세포내이입이 알려져 있고, 본원에 제공된 약학적 조성물을 투여하는 데 사용될 수 있다. 도입의 방법은 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어, 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내벽(예를 들어, 경구 점막, 직장 및 내장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있으며, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신적 또는 국소적일 수 있다. IL-6R 항체는 피하 투여될 수 있다.
- [0243] 약학적 조성물은 또한 리포솜과 같은 소포체로 전달될 수 있다. 특정 실시형태에서, 약학적 조성물은 예를 들어, 펌프 또는 중합체 물질을 사용하여, 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 특정 실시형태에서, 제어 방출 시스템을 조성물의 표적에 근접하게 배치할 수 있어, 전신적 용량의 일부만을 필요로 할 수 있다.
- [0244] 주사 가능한 제제는 정맥내, 피하, 피부내 및 근육내 주사, 국소 주사, 점적 주입 등을 위한 투여형을 포함할 수 있다. 이러한 주사 가능한 제제는 공개적으로 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사 가능한 제제는 예를 들어, 위에 기재된 항체 또는 그의 염을 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 용해, 현탁화 또는 에멀전화함으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로는, 예를 들어, 생리 식염수, 글루코스 및 기타 보조제를 함유하는 등장성 용액 등이 있으며, 이는 적절한 가용화제, 예컨대, 알코올(예를 들어, 에탄올), 폴리알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화된 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가물)] 등과 조합하여 사용될 수 있다. 유성 매질로는, 예를 들어, 참깨유, 대두유 등이 사용되며, 이는 가용화제, 예컨대, 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 조합하여 사용될 수 있다. 이렇게 제조된 주사제는 적절한 앰플에 충전될 수 있다.
- [0245] 항체는 전형적으로 본원에, 그리고 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제 공개공보 W02011/085158호에 기재된 바와 같이 제형화된다.
- [0246] 다양한 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 약 pH 6.0의 수성 완충 용액으로서 투여된다:
- [0247] - 약 21 mM의 히스티딘,
- [0248] - 약 45 mM의 아르기닌,
- [0249] - 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0250] - 약 5%(w/v)의 수크로스, 및
- [0251] - 약 100 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 항체.
- [0252] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 약 pH 6.0의 수성 완충 용액으로서 투여된다:
- [0253] - 약 21 mM의 히스티딘,
- [0254] - 약 45 mM의 아르기닌,
- [0255] - 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0256] - 약 5%(w/v)의 수크로스, 및
- [0257] - 적어도 약 130 mg/mL의 항체.

- [0258] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 약 pH 6.0의 수성 완충 용액으로서 투여된다:
- [0259] - 약 21 mM의 히스티딘,
- [0260] - 약 45 mM의 아르기닌,
- [0261] - 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0262] - 약 5%(w/v)의 수크로스, 및
- [0263] - 약 131.6 mg/mL의 항체.
- [0264] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 약 pH 6.0의 수성 완충 용액으로서 투여된다:
- [0265] - 약 21 mM의 히스티딘,
- [0266] - 약 45 mM의 아르기닌,
- [0267] - 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0268] - 약 5%(w/v) 수크로스; 및
- [0269] - 약 175 mg/mL의 항체.
- [0270] 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:
- [0271] - 21 mM의 히스티딘,
- [0272] - 45 mM의 아르기닌,
- [0273] - 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0274] - 5%(w/v)의 수크로스, 및
- [0275] - 100 mg/mL 내지 200 mg/mL의 항체.
- [0276] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:
- [0277] - 21 mM의 히스티딘,
- [0278] - 45 mM의 아르기닌,
- [0279] - 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0280] - 5%(w/v)의 수크로스, 및
- [0281] - 적어도 130 mg/mL의 항체.
- [0282] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:
- [0283] - 21 mM의 히스티딘,
- [0284] - 45 mM의 아르기닌,
- [0285] - 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0286] - 5%(w/v)의 수크로스, 및
- [0287] - 131.6 mg/mL의 항체.
- [0288] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:
- [0289] - 21 mM의 히스티딘,
- [0290] - 45 mM의 아르기닌,
- [0291] - 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0292] - 5%(w/v)의 수크로스, 및
- [0293] - 175 mg/mL의 항체.

- [0294] 다양한 실시형태에서, 항체는 하기를 포함하는 안정한 약학적 제형으로 투여된다: (i) 25 mM 내지 100 mM의 농도의 히스티딘; (ii) 25 mM 내지 50 mM의 농도의 아르기닌; (iii) 3% 내지 10% w/v의 양의 수크로스; 및 (iv) 0.1% 내지 0.2%의 양의 폴리소르베이트 20, 여기서 제형은 약 5.8, 약 6.0, 또는 약 6.2의 pH를 가지고, 천연 형태의 항체의 적어도 90%는 크기 배제 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 45°C에서 1개월의 보관 후 회수됨. 다양한 실시형태에서, 약 200 mg의 항체(예를 들어, 사틸루맙)가 대상체에 투여된다. 다양한 실시형태에서, 약 150 mg의 항체(예를 들어, 사틸루맙)가 대상체에 투여된다.
- [0295] 다양한 실시형태에서, 항체는 하기를 포함하는 안정한 약학적 제형으로 투여된다: (i) 약 10 mM 내지 약 25 mM의 농도의 히스티딘; (ii) 약 25 mM 내지 약 50 mM의 농도의 아르기닌; (iii) 약 5% 내지 약 10% w/v의 양의 수크로스; 및 (iv) 약 0.1% 내지 약 0.2% w/v의 양의 폴리소르베이트, 여기서 제형은 약 5.8, 약 6.0, 또는 약 6.2의 pH를 가지고, 천연 형태의 항체의 적어도 90%는 크기 배제 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 45°C에서 1개월의 저장 후 회수됨. 다양한 실시형태에서, 약 200 mg의 항체(예를 들어, 사틸루맙)가 대상체에 투여된다. 다양한 실시형태에서, 약 150 mg의 항체(예를 들어, 사틸루맙)가 대상체에 투여된다.
- [0296] 유리하게는, 위에 기재된 경구 또는 비경구 사용을 위한 약학적 조성물은 활성 성분의 용량을 맞추기에 적합한 단위 용량의 투여형으로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여형은 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등을 포함한다.
- [0297] 다양한 실시형태에서, 항-IL-6R 항체(또는 항체를 포함하는 약학적 제형)는 임의의 허용 가능한 디바이스 또는 메커니즘을 사용하여 환자에 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 시린지 및 바늘을 사용하여, 또는 재사용 가능한 펜 및/또는 자동주사기 전달 디바이스를 이용하여 달성될 수 있다. 본 개시내용의 방법은 항-IL-6R 항체(또는 항체를 포함하는 약학적 제형)를 투여하기 위해 수많은 재사용 가능한 펜 및/또는 자동주사기 전달 디바이스의 사용을 포함한다. 이러한 디바이스의 예는 오토펜(AUTOPEN)®(Owen Mumford, Inc., 영국 우드스탁 소재), 디세트로닉(DISETRONIC)® 펜(Disetronic Medical Systems, 스위스 버그도프 소재), 휴마로그 믹스(HUMALOG MIX)® 75/25 펜, 휴마로그(HUMALOG)® 펜, 휴마린(HUMALIN)® 70/30 펜(Eli Lilly and Co., 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재), 노보펜(NOVOPEN)® I, II 및 III(Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐 소재), 노보펜 주니어(NOVOPEN JUNIOR)®(Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐 소재), BD® 펜(Becton Dickinson, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재), 옵티펜(OPTIPEN)®, 옵티펜 프로(OPTIPEN PRO)®, 옵티펜 스타렛(OPTIPEN STARLET)®, 및 옵티클릭(OPTICLIK)®(Sanofi-Aventis, 독일 프랑크푸르트 소재)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 몇 가지만을 언급하자면, 본 개시내용의 약학적 조성물의 피하 전달에 적용을 갖는 일회용 펜 및/또는 자동주사기 전달 디바이스의 예는 솔로스타(SOLOSTAR)® 펜(Sanofi-Aventis), 플렉스펜(FLEXPEN)®(Novo Nordisk) 및 크윅펜(KWIKPEN)®(Eli Lilly), 슈어클릭(SURECLICK)® 자동주사기 (Amgen, 미국 캘리포니아주 사우전드 오크스 소재), 펜렛(PENLET)®(Haselmeier, 독일 슈투트가르트 소재), 에피펜(EPIPEN)®(Dey, L.P.) 및 휴미라(HUMIRA)® 펜(AbbVie Inc., 미국 일리노이주 노스 시카고 소재)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0298] 다양한 실시형태에서, 항체는 사전 충전형 시린지를 이용하여 투여된다. 다양한 실시형태에서, 항체는 안전성 시스템을 포함하는 사전 충전형 시린지를 이용하여 투여된다. 예를 들어, 안전 시스템은 우발적인 바늘 찔림 부상을 방지한다. 다양한 실시형태에서, 항체는 ERIS 안전성 시스템(West Pharmaceutical Services Inc.)을 포함하는 사전 충전형 시린지를 이용하여 투여된다.
- [0299] 다양한 실시형태에서, 항체는 자동-주사기를 이용하여 투여된다. 다양한 실시형태에서, 항체는 푸시클릭(PUSHCLICK)® 기술(SHL Group)을 특징으로 하는 자동-주사기를 이용하여 투여된다. 다양한 실시형태에서, 자동-주사기는 소정 용량의 조성물 및/또는 항체가 대상체에 투여되게 하는 시린지를 포함하는 디바이스이다.
- [0300] 항-IL-6R 항체(또는 항체를 포함하는 약학적 제형)를 환자에 전달하기 위한 미세주입기의 사용도 본원에서 고려된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "미세주입기"는 장기간(예를 들어, 약 10, 15, 20, 25, 또는 30분 이상)에 걸쳐 치료적 제형의 큰 부피(예를 들어, 최대 약 2.5 mL 또는 그 초과)를 서서히 투여하도록 설계된 피하 전달 디바이스를 의미한다. 미세주입기는 고농도(예를 들어, 약 100, 125, 150, 175, 또는 200 mg/mL 이상) 및/또는 점성의 용액 내에 함유된 큰 용량의 치료적 단백질의 전달에 특히 유용하다.
- [0301] 다양한 실시형태에서, 사전 치료에 대한 부적절한 반응은 전형적 최대 내약 용량에서 사전 치료를 제공받은 후 통증이 잘 제어되지 않은 대상체를 지칭한다. 실시형태에서, 사전 치료에 대한 부적절한 반응은 사전 치료에도 불구하고 중등도 또는 높은 질환 활성 및 불량한 예후의 특징을 갖는 대상체를 지칭한다. 다양한 실시형태에서, 사전 치료에 대한 부적절한 반응은 개선되지 않은 또는 사전 치료에도 불구하고 악화된 통증 증상(예를 들어,

본원에 열거된 임의의 증상)을 갖는 대상체를 지칭한다.

[0302] 투여량

- [0303] 본원에 기재된 방법에 따라 대상체에 투여되는 IL-6R 길항제(예를 들어, 항-IL-6R 항체)의 양은 일반적으로 치료적 유효량이다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "치료적 유효량"은 (본원의 다른 곳에 정의된 바와 같은) 하나 이상의 PMR-연관된 PRO 척도 또는 ClinRO 측정의 개선을 초래하는 IL-6R 길항제의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 또한 대상체에서 PMR을 저해하거나, 예방하거나, 줄이거나, 이의 진행을 지연시키는 IL-6R 길항제의 양을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL-6R 항체의 치료적 유효량은 대상체에 투여되는 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)의 용량을 감소시킨다. 항-IL-6R 항체의 경우에, 치료적 유효량은 약 0.05 mg 내지 약 700 mg, 예를 들어, 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 약 5.0 mg, 약 7.0 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 또는 약 700 mg의 항-IL-6R 항체일 수 있다. 특정 실시형태에서, 200 mg의 항-IL-6R 항체가 투여된다. 특정 실시형태에서, 150 mg의 항-IL-6R 항체가 투여된다. 특정 실시형태에서, 300 mg의 항-IL-6R 항체가 투여된다.
- [0304] 개별 용량 내에 함유되는 IL-6R 길항제의 양은 대상체 몸무게 킬로그램당 항체 밀리그램(즉, mg/kg)으로 표현될 수 있다. 예를 들어, IL-6R 길항제는 약 0.0001 내지 약 10 mg/대상체 몸무게 kg의 용량으로 환자에 투여될 수 있다. 예를 들어, IL-6R 길항제는 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0305] 특정 실시형태에서, 초기 용량은 로딩 용량과 거의 동일하다. 특정 실시형태에서, 초기 용량은 약 1.1x, 약 1.2x, 약 1.3x, 약 1.4x, 약 1.5x, 약 1.6x, 약 1.7x, 약 1.8x, 약 1.9x, 약 2.0x, 약 2.5x, 또는 약 3.0 x 이상의 로딩 용량이다.
- [0306] 특정 실시형태에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5회 이상)의 용량을 "초기 용량" 또는 "로딩 용량"으로서 치료 섭생의 시작 시에 투여한 다음, 덜 빈번한 기준으로 투여되는 후속 용량(예를 들어, "유지 용량")을 투여한다. 일 실시형태에서, 유지 용량은 로딩 또는 초기 용량보다 더 적을 수 있다.
- [0307] 특정한 예시적인 실시형태에서, IL-6R 길항제는 약 150 mg 또는 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, IL-6R 길항제는 약 200 mg의 초기 용량, 및 약 200 mg의 1회 이상의 이차 용량 또는 유지 용량으로 투여되고, 이차 용량은 격주로(q2w) 투여된다.
- [0308] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체는 성인이고, IL-6R 길항제는 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 또는 약 600 mg의 용량으로 투여된다. 예시적인 실시형태에서, 대상체는 성인이고, IL-6R 길항제는 약 600 mg의 초기 용량, 및 약 300 mg의 1회 이상의 이차 용량 또는 유지 용량으로 투여되고, 이차 용량은 격주로(q2w) 투여된다. 다른 예시적인 실시형태에서, 대상체는 성인이고, IL-6R 길항제는 약 400 mg의 초기 용량, 및 약 200 mg의 1회 이상의 이차 용량 또는 유지 용량으로 투여되고, 이차 용량은 격주로(q2w) 투여된다. 특정 실시형태에서, 대상체는 성인이고, 초기 용량은 약 300 mg의 IL-6R 길항제를 포함하고, 1회 이상의 후속 용량은 격주로 투여되는 약 300 mg의 IL-6R 길항제를 포함한다.
- [0309] 특정한 예시적인 실시형태에서, IL-6R 길항제는 사전충전형 디바이스를 사용하여 150 mg/mL의 농도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 사전-충전형 디바이스 내의 150 mg/mL의 IL-6R 길항제 용액은 2 mL 주사제 내의 약 300 mg의 IL-6R 길항제를 전달하기 위해 사용된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, IL-6R 길항제는 사전충전형 디바이스를 사용하여 175 mg/mL의 농도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 사전-충전형 디바이스 내의 175 mg/mL의 IL-6R 길항제 용액은 1.14 mL 주사제 내의 약 200 mg의 IL-6R 길항제를 전달하기 위해 사용된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, IL-6R 길항제는 사전충전형 디바이스를 사용하여 131 mg/mL의 농도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 사전-충전형 디바이스 내의 131 mg/mL의 IL-6R 길항제 용액은 1.14 mL 주사제 내의 약 150 mg의 IL-6R 길

항제를 전달하기 위해 사용된다.

[0310] 조합 요법

[0311] 본원에 기재된 방법의 특정 실시형태는 IL-6R 길항제와 조합하여 하나 이상의 추가적인 치료제를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 표현 "와 조합하여"는 추가적인 치료제가 IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 용어 "와 조합하여"는 IL-6R 길항제 및 제2 치료제의 순차적 또는 병행 투여를 포함한다. 부가적 또는 상승적 활성을 위해 제2 치료제와 조합하는 IL-6R 길항제의 투여를 포함하는, PMR 또는 연관된 질병 또는 합병증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0312] 예를 들어, IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물 "이전에" 투여되는 경우, 추가적인 치료제는 IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분, 또는 약 10분 전에 투여될 수 있다. IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물 "이후에" 투여되는 경우, 추가적인 치료제는 IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간, 또는 약 72시간 후에 투여될 수 있다. IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물과의 "동시적" 투여는 추가적인 치료제가 IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 5분 미만 이내에(그 이전, 그 이후 또는 그와 동시에) 별개의 투여형으로 대상체에 투여되거나, 추가적인 치료제 및 IL-6R 길항제 둘 모두를 포함하는 단일의 조합된 투여 제형으로서 대상체에 투여되는 것을 의미한다.

[0313] 예시적인 실시형태에서, IL-6R 길항제와 조합하여 투여되는 추가적인 치료제는 백그라운드 요법이다. 일부 실시형태에서, 백그라운드 요법은 스테로이드를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 백그라운드 요법은 코르티코스테로이드이다. 코르티코스테로이드는 척추동물의 부신 피질에서 생산되는 스테로이드 호르몬, 및 이들 호르몬의 합성 유사체이다. 코르티코스테로이드는 프레드니손, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 티코코르톨 피발레이트, 프레드니솔론 및 메틸프레드니솔론을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손이다. 다른 실시형태에 따르면, 코르티코스테로이드는 또한 트리암시놀론 아세트나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노니드, 부데소니드, 데소니드, 플루오시노니드, 플루오시놀론 아세트나이드, 할시노니드, 베타메타손, 베타메타손 소듐 포스페이트, 텍사메타손, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-발레레이트, 할로메타손, 알클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카베이트, 클로메타손-17-부티레이트, 클로메타손-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트, 플루프레드니텐 아세테이트, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-아세포네이트, 하이드로코르티손-17-부테프레이트, 시클레소니드 및 프레드니카베이트로부터 선택될 수 있다.

[0314] 특정 실시형태에서, 방법은 백그라운드 요법의 필요성 감소를 야기한다. 백그라운드 요법의 용량을 감소시키는 것은 또한 "점감"으로 칭해질 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 방법은 백그라운드 요법의 용량 감소 및/또는 빈도 감소를 야기한다. 예시적인 실시형태에서, 방법은 코르티코스테로이드 백그라운드 요법의 용량 감소 및/또는 빈도 감소를 야기한다.

[0315] 특정 실시형태에서, 방법은 백그라운드 요법의 중단을 야기한다. 예시적인 실시형태에서, 방법은 코르티코스테로이드 백그라운드 요법의 중단을 야기한다.

[0316] 특정 실시형태에서, 방법은 백그라운드 요법, 특히 스테로이드, 예컨대, 코르티코스테로이드에 대해 부적절한 반응을 갖는 대상체에서 PMR(또는 PMR의 하나 이상의 증상)을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 실시형태에서, 방법은 코르티코스테로이드 백그라운드 요법에 대한 필요성 감소 또는 필요 없이 PMR(또는 PMR의 하나 이상의 증상)의 치료를 야기한다.

[0317] 특정 실시형태에서, 방법은 백그라운드 요법 점감, 특히 스테로이드 점감, 예컨대, 코르티코스테로이드 점감을 용인할 수 없는 대상체에서 PMR(또는 PMR의 하나 이상의 증상)을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 실시형태에서, 방법은 코르티코스테로이드 백그라운드 요법에 대한 필요성 감소 또는 필요 없이 PMR(또는 PMR의 하나 이상의 증상)의 치료를 야기한다.

[0318] 특정 실시형태에서, 방법은 백그라운드 요법, 특히 스테로이드, 예컨대, 코르티코스테로이드에 대해 부적절한 반응을 갖는 대상체 및/또는 백그라운드 요법 점감, 특히 스테로이드 점감, 예컨대, 코르티코스테로이드 점감을

용인할 수 없는 대상체에서 PMR(또는 PMR의 하나 이상의 증상)을 치료하기 위해 사용된다. 예시적인 실시형태에서, 방법은 코르티코스테로이드 백그라운드 요법에 대한 필요성 감소 또는 필요 없이 PMR(또는 PMR의 하나 이상의 증상)의 치료를 야기한다. 일부 실시형태에서, 방법은 코르티코스테로이드에 대해 부적절한 반응을 가졌거나 코르티코스테로이드 점감을 용인할 수 없는 성인 대상체에서 PMR(또는 PMR의 하나 이상의 증상)을 치료하기 위해 사용된다.

[0319] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드 백그라운드 요법은 약 7.5 mg/일 내지 약 80 mg/일로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 코르티코스테로이드 백그라운드 요법은 15 mg/일 내지 20 mg/일, 약 20 mg/일 내지 약 50 mg/일, 및 약 35 mg/일 내지 약 80 mg/일로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드 백그라운드 요법은 약 7.5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 12.5 mg/일, 약 15 mg/일, 약 20 mg/일, 약 25 mg/일, 약 30 mg/일, 약 35 mg/일, 약 40 mg/일, 약 45 mg/일, 약 50 mg/일, 약 55 mg/일, 약 60 mg/일, 약 65 mg/일, 약 70 mg/일, 약 75 mg/일, 또는 약 80 mg/일의 투여량으로 투여된다. 예시적인 실시형태에서, 코르티코스테로이드 백그라운드 요법은 약 15 mg/일의 투여량으로 투여된다.

[0320] 일부 실시형태에서, IL-6R 길항제로 치료하면서 백그라운드 요법의 용량이 점감된다. 코르티코스테로이드의 투여량을 낮추기 위해 코르티코스테로이드 치료의 일일 투여량을 점감하려고 시도하는, 예를 들어, 용량을 감소시켜 환자가 아침에 특정 기간(예를 들어, 45분) 초과로 지속되는 염증성 강직과 함께 어깨 통증, 골반대 통증, 또는 둘 모두를 더 이상 경험하지 않게 하려는 류마티스성 다발성 근육통 환자는 발적의 적어도 하나의 에피소드를 경험할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 IL-6R 항체 또는 항체 단편을 이용한 치료는 대상체의 코르티코스테로이드 치료의 일일 투여량이 시간이 지남에 따라 점감되거나 감소됨에 따라 발적의 에피소드를 줄일 수 있다.

[0321] 추가적인 치료제는 예를 들어, 다른 IL-6R 길항제, IL-6 길항제, 스테로이드, 등일 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 추가적인 치료제는 코르티코스테로이드이다. 추가의 예시적인 실시형태에서, 추가적인 치료제는 프레드니손이다.

[0322] 일부 실시형태에서, IL-6R 길항제와 조합하여 투여되는 추가적인 치료제는 백신이다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 백신은 바이러스 백신 또는 박테리아 백신이다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 백신은 생(예를 들어, 생-약독화) 바이러스 백신 또는 생(예를 들어, 생-약독화) 박테리아 백신이다.

[0323] 적합한 백신은 아데노바이러스, 탄저병(예를 들어, AVA 백신(바이오토타스)), 콜레라(예를 들어, 바스코라), 디프테리아(예를 들어, DTaP(다프타셀, 인판릭스), Td(테니백, 제네릭), DT(제네릭), Tdap(아다셀, 부스트릭스), DTaP-IPV(킨릭스, 퀴드라셀), DTaP-HepB-IPV(페디아릭스), DTaP-IPV/Hib(펜타셀)), A형 간염(예를 들어, HepA(하브릭스, 바크타), HepA-HepB(트윈릭스)), B형 간염(예를 들어, HepB(엔게릭스-B, 레콤비백스 HB, 헵리사브-B), DTaP-HepB-IPV(페디아릭스), HepA-HepB(트윈릭스)), B형 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)(Hib)(예를 들어, Hib(ActHIB, 페드백스HIB, 하이베릭스), DTaP-IPV/Hib(펜타셀)), 인간 유두종바이러스(HPV)(예를 들어, HPV9(가다실 9)), 인플루엔자(flu)(예를 들어, IIV(IIV3, IIV4, RIV3, RIV4 및 ccIIV4로도 불림)(아플루리아, 플루아드, 플루블록, 플루셀백스, 플루라발, 플루아릭스, 플루비린, 플루존, 플루존 고-용량, 플루존 피내), LAIV(플루미스트)), 일본 뇌염(예를 들어, JE(익시아로)), 홍역(예를 들어, MMR(M-M-R II), MMRV(프로퀴드)), 수막구균(예를 들어, MenACWY(메낙트라, 멘베오), MenB(백세로, 트루멘바)), 유행성이하선염(예를 들어, MMR(M-M-R II), MMRV(프로퀴드)), 백일해(예를 들어, DTaP(다프타셀, 인판릭스), Tdap(아다셀, 부스트릭스), DTaP-IPV(킨릭스, 퀴드라셀), DTaP-HepB-IPV(페디아릭스), DTaP-IPV/Hib(펜타셀)), 폐렴구균(예를 들어, PCV13(프레베나13), PPSV23(뉴모백스 23)), 소아마비(예를 들어, 폴리오(아이폴), DTaP-IPV(킨릭스, 퀴드라셀), DTaP-HepB-IPV(페디아릭스), DTaP-IPV/Hib(펜타셀)), 광견병(예를 들어, 레이비스(이모박스 레이비스, 랍어버트)), 로타바이러스(예를 들어, RV1(로타릭스), RV5(로타텍)), 풍진(예를 들어, MMR(M-M-R II), MMRV(프로퀴드)), 대상포진(예를 들어, ZVL(조스타백스), RZV(싱그릭스)), 천연두(예를 들어, 백신니아(ACAM2000)), 과상풍(예를 들어, DTaP(다프타셀, 인판릭스), Td(테니백, 제네릭), DT(제네릭), Tdap(아다셀, 부스트릭스), DTaP-IPV(킨릭스, 퀴드라셀), DTaP-HepB-IPV(페디아릭스), DTaP-IPV/Hib(펜타셀)), 결핵, 장티푸스(예를 들어, 경구 장티푸스(비보티프), 장티푸스 다당류(티팜 Vi)), 수두(예를 들어, VAR(바리백스), MMRV(프로퀴드)), 및 황열병(예를 들어, YF(YF-Vax)) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적합한 백신은 또한 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 포함된 미국 질환 통제 센터의 백신 목록에 열거되어 있다(cdc.gov/vaccines/vpd/vaccines-list.html). 일부 실시형태에서, 백신은 과상풍, 디프테리아, 백일해, 및/또는 계절성 3가/4가 인플루엔자 백신용이다.

- [0324] 일부 실시형태에서, 백신은 비활성화 백신, 재조합 백신, 접합 백신, 서브유닛 백신, 다당류 백신, 또는 독소이드 백신이다. 일부 실시형태에서, 백신은 황열병 백신이다. 일부 실시형태에서, 백신으로 치료받은 대상체는 IL-6R 길항제를 이용하여 PMR에 대해 동시에 치료받는다.
- [0325] 특정 실시형태에서, IL-6R 길항제를 이용한 치료는 백신을 이용한 치료 전에 중단되거나 종결된다. 특정 실시형태에서, IL-6R 길항제를 이용한 치료는 백신의 투여 전 약 1 내지 약 9주(예를 들어, 약 1, 약 1½, 약 2, 약 2½, 약 3, 약 3½, 약 4, 약 4½, 약 5, 약 5½, 약 6, 약 6½, 약 7, 약 7½, 약 8, 약 8½, 또는 약 9주 이상)째에 중단된다. 일부 실시형태에서, IL-6R 길항제를 이용한 치료는 백신의 투여 전 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 26, 약 27, 약 28, 약 29, 약 30, 약 31, 약 32, 약 33, 약 34, 약 35, 약 36, 약 37, 약 38, 약 39, 약 40, 약 41, 약 42, 약 43, 약 44, 약 45, 약 46, 약 47, 약 48, 약 49, 약 50, 약 51, 약 52, 약 53, 약 54, 약 55, 약 56, 약 57, 약 58, 약 59, 또는 약 60일째에 중단된다.
- [0326] 특정 실시형태에서, IL-6R 길항제를 이용한 치료는 백신을 이용한 치료에 후속하여 재개된다. 특정 실시형태에서, IL-6R 길항제를 이용한 치료는 백신의 투여에 후속하여 약 1 내지 약 14주(예를 들어, 약 1, 약 1½, 약 2, 약 2½, 약 3, 약 3½, 약 4, 약 4½, 약 5, 약 5½, 약 6, 약 6½, 약 7, 약 7½, 약 8, 약 8½, 약 9, 약 9½, 약 10, 약 10½, 약 11, 약 11½, 약 12, 약 12½, 약 13, 약 13½, 약 14, 또는 약 14½주 이상)째에 재개된다. 일부 실시형태에서, IL-6R 길항제를 이용한 치료는 백신의 투여에 후속하여 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 26, 약 27, 약 28, 약 29, 약 30, 약 31, 약 32, 약 33, 약 34, 약 35, 약 36, 약 37, 약 38, 약 39, 약 40, 약 41, 약 42, 약 43, 약 44, 약 45, 약 46, 약 47, 약 48, 약 49, 약 50, 약 51, 약 52, 약 53, 약 54, 약 55, 약 56, 약 57, 약 58, 약 59, 약 60, 약 61, 약 62, 약 63, 약 64, 약 65, 약 66, 약 67, 약 68, 약 69, 약 70, 약 71, 약 72, 약 73, 약 74, 약 75, 약 76, 약 77, 약 78, 약 79, 약 80, 약 81, 약 82, 약 83, 약 84, 약 85, 약 86, 약 87, 약 88, 약 89, 또는 약 90일째에 재개된다.
- [0327] 특정 실시형태에서, IL-6R 길항제의 효과는 백신과 조합한 투여에 의해, 또는 백신의 후속 투여에 의해 감소되지 않는다.
- [0328] 일부 실시형태에서, 백신의 효과는 IL-6R 길항제와 조합한 투여에 의해, 또는 IL-6R 길항제의 사전 및/또는 후속 투여에 의해 감소되지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 백신이 IL-6R 길항제와 공동 투여될 때 백신에 대한 혈청보호 중화 역가를 발달시킨다.
- [0329] 특정한 예시적인 실시형태에서, 대상체에게 본원에 기재된 백신이 투여되며, 여기서 백신의 투여 이전에, 투여 동안에, 또는 투여 이후에, 대상체에게 적어도 1회 용량의 IL-6R 길항제가 투여된다.
- [0330] **접생 시행**
- [0331] 특정 실시형태에 따르면, 정의된 시간 경과에 걸쳐 다회 용량의 IL-6R 길항제가 대상체에 투여될 수 있다. 이러한 방법은 다회 용량의 IL-6R 길항제를 대상체에 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "순차적으로 투여하는"은 IL-6R 길항제의 각각의 용량이 상이한 시점에 예를 들어, 소정의 간격(예를 들어, 수 시간, 수 일, 수 주, 또는 수 개월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에 투여됨을 의미한다. 단회의 초기 용량의 IL-6R 길항제에 이어, 1회 이상의 이차 용량의 IL-6R 길항제에 이어, 선택적으로 1회 이상의 삼차 용량의 IL-6R 길항제를 환자에 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0332] 치료적 반응이 달성되는 한, IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 약 주 4회, 주 2회, 주 1회(q1w), 2주마다 1회(2주마다는 격주로, 2주 간격으로 또는 q2w와 상호교환적으로 사용됨), 3주마다 1회(3주 간격으로 또는 q3w), 4주마다 1회(매월 또는 q4w), 5주마다 1회(q5w), 6주마다 1회(q6w), 7주마다 1회(q7w), 8주마다 1회(q8w), 9주마다 1회(q9w), 10주마다 1회(q10w), 11주마다 1회(q11w), 12주마다 1회(q12w)의 투약 빈도 또는 그 미만의 빈도로 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0333] 항-IL-6R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 특정 실시형태에서, 약 150 mg 또는 약 200 mg의 양의 주 1회의 투약이 사용될 수 있다. 항-IL-6R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 실시형태에서, 약 150 mg 또는 약 200 mg의 양의 2주마다 1회 투약이 사용될 수 있다(2주마다는 격주로, 2주 간격 또는 q2w와 상호교환적으로 사용됨). 항-IL-6R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 실시형태에서, 약 150 mg 또는 약 200 mg의 양의 3주마다 1회의 투약이 사용될 수 있다. 항-IL-6R 항체를 포함하는 약

학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 실시형태에서, 약 150 mg 또는 약 200 mg의 양의 4주마다 1회 투약(매일 투약)이 사용될 수 있다. 항-IL-6R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 실시형태에서, 약 150 mg 또는 약 200 mg의 양의 5주마다 1회의 투약이 사용될 수 있다. 항-IL-6R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 실시형태에서, 약 150 mg 또는 약 200 mg의 양의 6주마다 1회의 투약이 사용될 수 있다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 투여 경로는 피하이다.

[0334] 용어 "주" 또는 "주들"은 $(n \times 7\text{일}) \pm 3\text{일}$, 예를 들어, $(n \times 7\text{일}) \pm 2\text{일}$, $(n \times 7\text{일}) \pm 1\text{일}$ 또는 $(n \times 7\text{일})$ 의 기간을 지칭하며, 여기서 "n"은 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 또는 12 이상의 주 수를 지정한다.

[0335] 용어 "초기 용량", "이차 용량", 및 "삼차 용량"은 IL-6R 길항제의 투여의 시간적 순서를 지칭한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 섭생의 시작 시에 투여되는 용량("기준선 용량" 또는 "로딩 용량"으로서도 지칭됨)이고; "이차 용량"은 초기 용량 이후 투여되는 용량이고; "삼차 용량"은 이차 용량 이후 투여되는 용량이다. 초기, 이차, 및 삼차 용량은 모두 동일한 양의 IL-6R 길항제를 함유할 수 있거나, 투여의 빈도의 측면에서 서로 상이할 수 있다. 그러나, 특정 실시형태에서, 초기, 이차, 및/또는 삼차 용량에 함유된 IL-6R 길항제의 양은 치료의 과정 동안 서로 달라진다(예를 들어, 적절하게 상향 또는 하향 조정됨). 특정 실시형태에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4 또는 5회)의 용량이 "로딩 용량"으로서 치료 섭생의 시작 시에 투여된 후, 덜 빈번한 기준으로 투여되는 후속 용량(예를 들어, "유지 용량")이 투여된다. 일 실시형태에서, 유지 용량은 로딩 용량 미만일 수 있다. 일 실시형태에서, 이차 용량/유지 용량은 초기 용량/로딩 용량과 동일할 수 있다. 예를 들어, 150 mg 또는 200 mg의 IL-6R 길항제의 1회 이상의 초기 용량/로딩 용량에 이어, 각각 약 150 mg 또는 약 200 mg의 이차 용량/유지 용량이 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 로딩 용량은 예를 들어, 상이한 시점에 투여되는 2회 이상의 용량, 예를 들어, 2개의 로딩 용량으로 분할될 수 있으며, 여기서 제2 로딩 용량은 제1 로딩 용량 이후 2주째에 투여된다.

[0336] 일부 실시형태에서, 초기 용량은 200 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 1회 이상의 이차 용량은 격주로 투여되는 200 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다(격주는 2주마다, 2주 간격 또는 q2w와 상호교환적으로 사용됨).

[0337] 예시적인 일 실시형태에서, 각각의 이차 및/또는 삼차 용량은 직전 용량 이후 1 내지 14주(예를 들어, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 또는 14½주 이상)째에 투여된다. 어구 "직전 용량"은 다회 투여의 순서에서, 개재 용량이 없는 순서로 바로 다음의 용량의 투여 전에 환자에 투여되는 IL-6R 길항제의 용량을 의미한다.

[0338] 이들 방법은 IL-6R 길항제의 임의의 횟수의 이차 및/또는 삼차 용량을 환자에 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 단회의 이차 용량만이 환자에 투여된다. 다른 실시형태에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회 이상)의 이차 용량이 환자에 투여된다. 마찬가지로, 특정 실시형태에서, 단회의 삼차 용량만이 환자에 투여된다. 다른 실시형태에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회 이상)의 삼차 용량이 환자에 투여된다.

[0339] 다회의 이차 용량을 수반하는 실시형태에서, 각각의 이차 용량은 다른 이차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 이차 용량은 직전 용량 이후 1 내지 2주째에 환자에 투여될 수 있다. 유사하게, 다회의 삼차 용량을 수반하는 실시형태에서, 각각의 삼차 용량은 다른 삼차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 삼차 용량은 직전 용량 이후 2 내지 4주째에 환자에 투여될 수 있다. 대안적으로, 이차 및/또는 삼차 용량이 환자에 투여되는 빈도는 치료 섭생의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다. 또한, 투여의 빈도는 임상 검사 후 개별 환자의 요구에 따라 의사에 의해 치료의 과정 동안 조정될 수 있다.

[0340] PMR 또는 연관된 질병을 치료하기 위해 환자에 대한 IL-6R 길항제 및 제2 치료제의 순차 투여를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 IL-6R 길항제의 1회 이상의 용량에 이어, 제2 치료제의 1회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회 이상)의 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 약 150 mg 내지 약 200 mg의 IL-6R 길항제의 1회 이상의 용량이 투여될 수 있고, 이후 PMR의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 완화시키거나, 감소시키거나, 호전시키기 위해 제2 치료제(예를 들어, 코르티코스테로이드)의 1회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회 이상)의 용량이 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 PMR-연관된 파라미터의 개선을 초래하는 1회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회 이상)의 용량으로 IL-6R 길항제가 투여된 후, PMR의 적어도 하나의 증상의 재발을 방지하기 위한 제2 치료제의 투여가 뒤따른다. 대안적인 실시형태는 IL-6R 길항제 및 제2 치료제의 병행 투여에 관한 것이다. 예를 들어, 1회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회 이상)의 용량의 IL-6R 길항제가 투여되며, 제2 치료제가 IL-6R 길항제와 비교하여 유사하거나 상이

한 빈도로, 별개의 투여량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 IL-6R 길항제 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 투여된다.

[0341] 특정 실시형태에서, IL-6R 길항제는 12주, 14주, 16주, 18주, 20주, 22주, 24주, 26주, 28주, 30주, 32주, 34주, 36주, 38주, 40주, 42주, 44주, 46주, 또는 48주 이상 동안 격주로 투여된다. 특정 실시형태에서, IL-6R 길항제는 적어도 14주 동안 투여된다. 예시적인 실시형태에서, IL-6R 길항제는 적어도 52주 동안 투여된다.

[0342] 치료 집단

[0343] 본원에 제공된 방법은 IL-6R 길항제를 포함하는 치료적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 표현 "이를 필요로 하는 대상체"는 PMR의 하나 이상의 증상 또는 징후를 나타내거나, PMR으로 진단된 인간 또는 비인간 동물을 의미한다.

[0344] 관련 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 IL-6R 길항제를 제공받기 전에, 스테로이드를 처방받았거나, 현재 이를 복용 중인 대상체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 IL-6R 길항제를 제공받기 전에, 코르티코스테로이드를 처방받았거나, 현재 이를 복용 중인 대상체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 현재 프레드니손을 복용 중이다. 예를 들어, IL-6R 길항제의 투여 직전 8주 이상 동안 정기적인 과정의 프레드니손(이러한 사전 치료는 본원에서 "백그라운드 치료"로서 지칭됨)을 복용해 온 대상체에 IL-6R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 예시적인 실시형태에서, 대상체는 적어도 7.5 mg/일 및 20 mg/일 이하의 용량으로 정기적인 과정의 프레드니손을 복용해 왔다.

[0345] 또 다른 실시형태에서, 코르티코스테로이드의 양, 예컨대, 프레드니손의 양은 IL-6R 길항제 투여를 시작 전 또는 후에 점차적으로 감소된다.

[0346] 다른 예시적인 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 IL-6R 길항제를 제공받기 전에 스테로이드에 대한 PMR 불응성의 진단을 받는다. 일부 실시형태에서, 대상체의 PMR 증상은 스테로이드를 이용한 치료에도 불구하고 지속된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 IL-6R 길항제를 제공받기 전에 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)에 대한 PMR 불응성의 진단을 받는다. 일부 실시형태에서, 대상체의 PMR 증상은 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)를 이용한 치료에도 불구하고 지속된다.

[0347] 다른 예시적인 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 IL-6R 길항제를 제공받기 전에 스테로이드 점감에 대한 PMR 불응성의 진단을 받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 스테로이드 점감을 시도할 때 PMR 발적을 경험한다. 예시적인 실시형태에서, 대상체는 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손) 점감에 불응성이고, 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손) 점감이 시도될 때 대상체는 PMR 발적을 경험한다.

[0348] 또 다른 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 PMR이 스테로이드를 이용하여 적절하게 제어되지 않은 대상체이다. 다른 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 PMR이 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)를 이용하여 적절하게 제어되지 않은 대상체이다. 일부 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 스테로이드가 권장되지 않는 대상체이다(즉, 대상체는 스테로이드와 연관된 유해 효과를 경험하거나, 스테로이드 요법과 조합될 수 없는 약제(들)를 복용하고 있음). 일부 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)가 권장되지 않는 대상체이다(즉, 대상체는 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)와 연관된 유해 효과를 경험하거나, 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)와 조합될 수 없는 약제(들)를 복용하고 있음).

[0349] 추가의 예시적인 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 스테로이드가 의학적으로 권장되지 않는 대상체이다(즉, 대상체는 알레르기, 유해 반응의 병력, 또는 스테로이드의 투여가 권장되지 않는 기타 병력을 가짐). 예시적인 실시형태에서, 대상체는 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)가 의학적으로 권장되지 않는 대상체이다(즉, 대상체는 알레르기, 유해 반응의 병력, 또는 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)의 투여가 권장되지 않는 기타 병력을 가짐).

[0350] 추가의 예시적인 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 하나 이상의 스테로이드에 대해 부적절한 반응을 갖는 대상체이다. 예시적인 실시형태에서, 대상체는 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)에 대해 부적절한 반응을 갖는 대상체이다.

[0351] 추가의 예시적인 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 스테로이드 점감을 용인할 수 없는 대상체이다. 예시적인 실시형태에서, 대상체는 코르티코스테로이드 점감(예를 들어, 프레드니손 점감)을 용인할 수 없는 대상체이다.

- [0352] 추가의 예시적인 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 스테로이드에 대해 부적절한 반응을 가졌고/가졌거나 스테로이드 점감을 용인할 수 없는 대상체이다. 예시적인 실시형태에서, 대상체는 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손)에 대해 부적절한 반응을 가졌고/가졌거나 코르티코스테로이드 점감(예를 들어, 프레드니손 점감)을 용인할 수 없는 대상체이다.
- [0353] 일부 실시형태에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 적어도 50세이다. 예시적인 실시형태에서, 대상체는 50세 초과이다. 다른 예시적인 실시형태에서, 대상체는 양측 어깨 통증을 갖는다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 대상체는 10 mg/L 초과와 C-반응성 단백질(CRP) 수준 및/또는 30 mm/hr 초과와 적혈구 침강 속도(ESR)를 갖는다. 일부 예시적인 실시형태에서, 대상체는 조조경직을 갖는다. 다른 예시적인 실시형태에서, 대상체는 어깨 관절 이외의 관절 침범의 부재를 갖는다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 대상체는 고관절 통증 또는 제한된 운동 범위를 갖는다. 일부 예시적인 실시형태에서, 대상체는 류마티스 인자(RF) 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드(항-CCP)에 대해 혈청음성이다. 다른 예시적인 실시형태에서, 대상체는 적어도 한쪽 어깨에 삼각근하 점액낭염 및/또는 이두근 건초염 및/또는 후방 또는 거드랑이 건갑상완 활막염을 갖고, 적어도 한쪽 고관절에 활막염 및/또는 대퇴 전자부 점액낭염을 갖는다.
- [0354] **약력학적 PMR-연관된 파라미터를 평가하기 위한 방법**
- [0355] IL-6R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여에 의해 유발되는, 하나 이상의 약력학적 PMR-연관된 파라미터의 평가를 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 약력학적 PMR-연관된 파라미터를 평가하기 위한 방법이 제공된다. PMR 증상의 발생률의 감소 또는 PMR-연관된 PRO 또는 ClinRO 측정의 개선은 하나 이상의 약력학적 PMR-연관된 파라미터의 개선과 상관 관계가 있을 수 있지만, 이러한 상관관계가 모든 경우에 반드시 관찰되는 것은 아니다.
- [0356] "약력학적 PMR-연관된 파라미터"의 예는 예를 들어, 다음을 포함한다: (a) 바이오마커 발현 수준 및 (b) 혈청 단백질 및 RNA 분석. "약력학적 PMR-연관된 파라미터의 개선"은 예를 들어, 기준선으로부터, IL-6, IL6R, 및 C-반응성 단백질(CRP)의 수준 중 하나 이상의 감소, 또는 적혈구 침강 속도(ESR)의 감소를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 약력학적 PMR-연관된 파라미터와 관련하여 용어 "기준선"은 본원에 기재된 약학적 조성물의 투여 전에 또는 투여 당시에 환자에 대한 약력학적 PMR-연관된 파라미터의 수치값을 의미한다.
- [0357] 약력학적 PMR-연관된 파라미터를 평가하기 위해, 파라미터는 기준선에서 정량화되고 약학적 조성물의 투여 후 시점에서 정량화된다. 예를 들어, 약력학적 PMR-연관된 파라미터는 약학적 조성물을 이용한 초기 치료 후 약 1일차, 약 2일차, 약 3일차, 4일차, 약 5일차, 약 6일차, 약 7일차, 약 8일차, 약 9일차, 약 10일차, 약 11일차, 약 12일차, 약 14일차, 또는 약 3주차, 약 4주차, 약 5주차, 약 6주차, 약 7주차, 약 8주차, 약 9주차, 약 10주차, 약 11주차, 약 12주차, 약 13주차, 약 14주차, 약 15주차, 약 16주차, 약 17주차, 약 18주차, 약 19주차, 약 20주차, 약 21주차, 약 22주차, 약 23주차, 또는 약 24주차 이상에 측정될 수 있다. 치료의 개시 후 특정 시점에서의 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값 사이의 차이는 약력학적 PMR-연관된 파라미터의 "개선"과 같은 변화(예를 들어, 측정될 구체적인 파라미터에 따라, 경우에 맞게 증가 또는 감소) 여부를 확립하는 데 사용된다.
- [0358] 특정 실시형태에서, 환자에 대한 IL-6R 길항제의 투여는 특정 바이오마커의 발현의 감소 또는 증가와 같은 변화를 유발한다. PMR-연관된 바이오마커는 총 IL-6, IL6R, 및 C-반응성 단백질(CRP)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, PMR 환자에 대한 IL-6R 길항제의 투여는 IL-6, IL6R, 또는 C-반응성 단백질(CRP) 수준의 감소를 유발할 수 있다. 이 감소는 IL-6R 길항제의 투여 후 약 1주차, 약 2주차, 약 3주차, 약 4주차, 또는 약 5주차 이상에 검출될 수 있다. 바이오마커 발현은 당업계에서 알려진 방법에 의해 검정될 수 있다. 예를 들어, 단백질 수준은 ELISA(효소 결합 면역흡착 검정)에 의해 측정될 수 있다. RNA 수준은 예를 들어, 중합효소 연쇄 반응에 커플링된 역전사(RT-PCR)에 의해 측정될 수 있다.
- [0359] 위에 논의된 바와 같이, 바이오마커 발현은 혈청 내의 단백질 또는 RNA의 검출에 의해 검정될 수 있다. 혈청 샘플은 IL-6R 길항제를 이용한 치료에 대한 반응 또는 IL-6 시그널링과 관련된 추가적인 단백질 또는 RNA 바이오마커를 모니터링하는 데도 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, RNA 샘플은 RNA 수준(비-유전적 분석), 예를 들어, 바이오마커의 RNA 수준을 결정하는 데 사용되고; 다른 실시형태에서, RNA 샘플은 전사체 시퀀싱(예를 들어, 유전적 분석)을 위해 사용된다.
- [0360] **인터류킨-6 수용체 길항제**
- [0361] 본 개시내용은 hIL-6R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "hIL-6R"은 인간 인터류킨-6(IL-6)에 특이적으로 결합하

는 인간 사이토카인 수용체를 의미한다. 특정 실시형태에서, 환자에 투여되는 항체는 hIL-6R의 세포외 도메인에 특이적으로 결합한다.

[0362] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 이황화 결합에 의해 상호-연결되는 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄인 4개의 폴리펩티드 쇄를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 이의 다량체(예를 들어, IgM)를 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 V_H 로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인인 C_H1 , C_H2 및 C_H3 을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 V_L 로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(C_L1)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 칭해지는 보다 보존된 영역이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 칭해지는 초가변성의 영역으로 더 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 다음 순서로 아미노-말단으로부터 카복시-말단으로 배열된, 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 일부 실시형태에서, 항체(또는 이의 항원-결합 부분)의 FR은 인간 생식계열 서열과 동일할 수 있거나, 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 공통 서열은 2개 이상의 CDR의 병렬 분석에 기반하여 정의될 수 있다.

[0363] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 또한 전체 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 항체의 "항원-결합 부분", 및 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 임의의 자연 발생하는, 효소적으로 수득 가능한, 합성, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은 예를 들어, 항체 가변 도메인 및 선택적으로 불변 도메인을 인코딩하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 단백질 가수분해 소화 또는 재조합 유전자 조작 기법과 같은 임의의 적합한 표준 기법을 사용하여 전체 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 알려져 있고/있거나, 예를 들어, 상업적 공급원, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리 포함)로부터 용이하게 이용 가능하거나, 합성될 수 있다. DNA는 시퀀싱될 수 있고, 화학적으로 또는 분자 생물학 기법을 사용하여, 예를 들어, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 입체배열로 배열하는 것, 또는 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실시키는 것 등에 의해 조작될 수 있다.

[0364] 항원-결합 단편의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위(예를 들어, CDR3 펩티드와 같은 단리된 상보성 결정 영역(CDR)), 또는 속박된(constrained) FR3-CDR3-FR4 펩티드. 다른 조작된 분자, 예컨대, 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실된 항체, 키메라 항체, CDR-그래프팅된 항체, 디아바디(diabody), 트리아바디(triobody), 테트라바디(tetrabody), 미니바디(minibody), 나노바디(nanobody)(예를 들어, 1가 나노바디, 및 2가 나노바디), 소형 모듈형 면역약제(SMIP) 및 샤크(shark) 가변 IgNAR 도메인이 본원에 사용된 바와 같은 표현 "항원-결합 단편" 내에 또한 포함된다.

[0365] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성의 것일 수 있고, 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나, 그와 프레임 내에 존재하는 적어도 하나의 CDR을 일반적으로 포함할 것이다. V_H 도메인이 V_L 도메인과 연관된 항원-결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 배열로 서로 관련되어 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고, V_H - V_H , V_H - V_L 또는 V_L - V_L 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

[0366] 특정 실시형태에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비-제한적인 예시적인 입체배열은 하기를 포함한다: (i) V_H - C_H1 ; (ii) V_H - C_H2 ; (iii) V_H - C_H3 ; (iv) V_H - C_H1 - C_H2 ; (v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (vi) V_H - C_H2 - C_H3 ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_H1 ; (ix) V_L - C_H2 ; (x) V_L - C_H3 ; (xi) V_L - C_H1 - C_H2 ; (xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ; 및 (xiv) V_L - C_L . 위에 열거된 예시적인 입체배열 중 임의의 것을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 입체배열에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나, 전체 또는 부분적 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 힌지 영역은 단일 폴리펩티드 분자 내의 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이의 가요성 또는 반-가요성 연결을 초래하는 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 또는 60개 이상)의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 게다가, 다양한 실시형태에서, 항체의 항원-결합 단편은 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의해) 서로 및/또는 하나 이상의 단량체성 V_H 또는 V_L 도메인과

비-공유 회합된 위에 열거된 가변 및 불변 도메인 입체배열 중 임의의 것의 동중-이량체 또는 이중-이량체(또는 기타 다량체)를 포함할 수 있다.

[0367] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 항체 또는 항체 단편은 단일특이적 항체일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 항체 또는 항체 단편은, 하나의 표적 폴리펩티드의 상이한 에피토프에 특이적일 수 있거나 하나 초과 표적 폴리펩티드의 에피토프에 특이적인 항원-결합 도메인을 함유할 수 있는 다중특이적 항체일 수 있다. 특정 실시형태의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 이중특이적 항체 포맷은 제1 면역글로불린(Ig) C_H3 도메인 및 제2 Ig C_H3 도메인의 사용을 포함하며, 여기서 제1 및 제2 Ig C_H3 도메인은 적어도 하나의 아미노산이 서로 상이하고, 여기서 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이가 결여된 이중-특이적 항체와 비교하여 단백질 A에 대한 이중특이적 항체의 결합을 감소시킨다. 일 실시형태에서, 제1 Ig C_H3 도메인은 단백질 A에 결합하고, 제2 Ig C_H3 도메인은 H95R 변형(IGMT 엑손 넘버링에 의함; EU 넘버링에 의하면 H435R)과 같은 단백질 A 결합을 감소시키거나 없애는 돌연변이를 함유한다. 제2 C_H3은 Y96F 변형(IGMT에 의함; EU에 의하면 Y436F)을 추가로 포함할 수 있다. 제2 C_H3 내에서 발견될 수 있는 추가의 변형은 하기를 포함한다: IgG1 항체의 경우에는 D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, 및 V82I(IGMT에 의함; EU에 의하면 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, 및 V422I); IgG2 항체의 경우에는 N44S, K52N, 및 V82I(IGMT; EU에 의하면 N384S, K392N, 및 V422I); 그리고 IgG4 항체의 경우에는 Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, 및 V82I(IGMT에 의함; EU에 의하면 Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, 및 V422I). 위에 기재된 이중특이적 항체 포맷의 변화가 특정 실시형태의 범주 내에서 고려된다. 다양한 실시형태에서, 본원에 개시된 예시적인 이중특이적 항체 포맷을 포함하는 임의의 다중특이적 항체 포맷은 당업계에서 이용 가능한 일상적인 기법을 사용하여 항-IL-6R 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하기 위해 조정될 수 있다.

[0368] 본원에 개시된 완전 인간 항-IL-6R 항체는 상응하는 생식계열 서열과 비교하여, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에서의 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 이용 가능한 생식계열 서열과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 본 개시내용은 본원에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 것로부터 유래된 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 여기서 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 상응하는 생식계열 잔기(들)로 또는 상응하는 생식계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환(자연적 또는 비자연적)으로 복귀-돌연변이된다(이러한 서열 변화는 본원에서 "생식계열 복귀-돌연변이"로서 지칭됨). 당업자라면, 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여, 하나 이상의 개별 생식계열 복귀-돌연변이 또는 이들의 조합을 포함하는 수많은 항체 및 항원-결합 단편을 쉽게 생산할 수 있다. 특정 실시형태에서, V_H 및/또는 V_L 도메인 내의 프레임워크 잔기 및/또는 CDR 잔기 모두는 생식계열 서열로 복귀 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 오직 특정 잔기만이 예를 들어, FR1의 처음 8개의 아미노산 또는 FR4의 마지막 8개의 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 또는 CDR1, CDR2, 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 생식계열 서열로 복귀 돌연변이된다. 더욱이, 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에 2개 이상의 생식계열 복귀-돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있되, 즉, 특정 개별 잔기는 생식계열 서열로 복귀 돌연변이되는 반면, 생식계열 서열과 상이한 특정 다른 잔기는 유지되는, 항체가 본원에 포함된다. 하나 이상의 생식계열 복귀 돌연변이들을 함유하는 항체 및 항원-결합 단편들은, 일단 얻어지면, 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, (경우에 맞게) 개선된 또는 향상된 길항적 또는 작용적 생물학적 특성, 감소된 면역원성 등과 같은 하나 이상의 바람직한 특성에 대해 용이하게 테스트될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 얻어진 항체 및 항원-결합 단편들은 본 개시내용 내에 포함된다.

[0369] 항체의 불변 영역은 보체를 고정하고 세포-의존적 세포독성을 매개하는 항체의 능력에 있어 중요하다. 따라서, 항체의 이소형은 항체가 세포독성을 매개하는 것이 바람직한지 여부에 기초하여 선택될 수 있다.

[0370] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 그럼에도 불구하고, 다양한 실시형태에서, 본 개시내용에서 특징지어지는 인간 항체는 예를 들어, CDR 그리고 일부 실시형태에서 CDR3에서 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않은 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 접목된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

- [0371] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 모든 인간 항체, 예컨대, 숙주 세포 내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기에 추가로 기재됨), 재조합체, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(하기에 추가로 기재됨), 인간 면역글로불린 유전자에 대해 유전자이식인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체, 또는 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나, 특정 실시형태에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열에 대해 유전자이식인 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)을 겪고, 이에 따라 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.
- [0372] 인간 항체는 힌지 이질성(hinge heterogeneity)과 연관되어 있는 두 가지 형태로 존재할 수 있다. 일 실시형태에서, 면역글로불린 분자는 이량체가 사슬간 중쇄 이황화 결합에 의해 함께 유지되는 대략 150 내지 160 kDa의 안정한 4개의 사슬 작제물을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이량체는 사슬간 이황화 결합을 통해 연결되지 않고, 공유 커플링된 경쇄 및 중쇄(절반-항체)로 구성된 약 75 내지 80 kDa의 분자가 형성된다. 특정 실시형태에서, 이들 형태는 심지어 친화성 정제 후에도 분리하기가 극도로 어려웠다.
- [0373] 여러 가지 온전한 IgG 이소형에서 제2 형태의 출현의 빈도는 항체의 힌지 영역 이소형과 연관된 구조적 차이 때문이나, 이에 제한되지 않는다. 인간 IgG4 힌지의 힌지 영역 내의 단일 아미노산 치환은 인간 IgG1 힌지를 사용하여 전형적으로 관찰되는 수준까지 제2 형태의 출현을 유의하게 감소시킬 수 있다. 본 개시내용은 다양한 실시형태에서 예를 들어, 생산 시 원하는 항체 형태의 수율을 개선하기에 바람직할 수 있는 힌지, C_H2 또는 C_H3 영역 내의 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다.
- [0374] 본원에 사용된 바와 같이, "단리된 항체"는 그의 자연적 환경의 적어도 하나의 구성요소로부터 식별되고, 분리되고/분리되거나 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 유기체의 적어도 하나의 구성요소로부터 분리 또는 제거되거나, 또는 항체가 자연적으로 존재하거나 자연적으로 생산되는 조직 또는 세포로부터 분리 또는 제거된 항체는 "단리된 항체"이다. 다양한 실시형태에서, 단리된 항체는 재조합 세포 내의 원위치의 항체도 포함한다. 다른 실시형태에서, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계를 거친 항체이다. 다양한 실시형태에서, 단리된 항체에는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0375] 용어 "특이적으로 결합한다" 등은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 생리적 조건 하에서 상대적으로 안정한 항원과 복합체를 형성함을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지 여부를 결정하기 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 평형 투석, 및 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같은 IL-6R에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라즈몬 공명 검정으로 측정된 바와 같이, 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 K_D 로 IL-6R(예를 들어, 인간 IL-6R) 또는 이의 일부에 결합하는 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 약 0.1 nM 내지 약 1000 nM 또는 약 1 nM 내지 약 100 nM의 K_D 로 IL-6R(예를 들어, 인간 IL-6R α)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 약 1 pM 내지 약 100 pM 또는 약 40 pM 내지 약 60 pM의 K_D 로 IL-6R(예를 들어, 인간 IL-6R α)에 결합한다. 특이적인 결합은 또한 적어도 약 1×10^{-6} M 이하의 해리 상수를 특징으로 할 수 있다. 다른 실시형태에서, 해리 상수는 적어도 약 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 또는 1×10^{-9} M이다. 그러나, 인간 IL-6R에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대, 다른(비인간) 종으로부터의 IL-6R 분자에 대해 교차-반응성을 가질 수 있다.
- [0376] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "표면 플라즈몬 공명"은 예를 들어, BIACORE® 시스템(GE Healthcare의 Biacore Life Sciences 사업부, 미국 뉴저지주 피츠카타웨이 소재)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도의 변화의 검출에 의해 실시간 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 지칭한다.
- [0377] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " K_D "는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하기 위한 것이다.

- [0378] 용어 "에피토프"는 파라토프로서 알려진 항체 분자의 가변 영역 내의 특이적인 항원 결합 부위와 상호작용하는 항원 결정기를 지칭한다. 단일 항원은 하나 초과와 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원 상에서 상이한 영역에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 입체형태적이거나 선형일 수 있다. 입체형태 에피토프는 선형 폴리펩티드쇄의 상이한 세그먼트로부터 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생산된다. 선형 에피토프는 폴리펩티드쇄 내의 인접한 아미노산 잔기에 의해 생산된 것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상의 당류, 포스포릴기, 또는 설포닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0379] 다양한 실시형태에서, 본원에 기재된 방법에 유용한 항-IL-6R 항체는 항체가 유래된 상응하는 생식계열 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에서의 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 이용 가능한 생식계열 서열과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 것으로부터 유래되는 항체 및 이의 항원-결합 단편의 사용을 수반하는 방법을 포함하며, 여기서 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체가 유래된 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들), 또는 다른 인간 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들), 또는 상응하는 생식계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환(이러한 서열 변화는 본원에서 총칭하여 "생식계열 돌연변이"로서 지칭됨)으로 돌연변이된다. 다수의 항체 및 항원-결합 단편이 작제될 수 있으며, 이들은 하나 이상의 개별 생식계열 돌연변이 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시형태에서, VH 및/또는 VL 도메인 내의 프레임워크 및/또는 CDR 잔기 모두는 항체가 유래된 원래의 생식계열 서열에서 발견되는 잔기로 복귀 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 오직 특정 잔기만이 예를 들어, FR1의 처음 8개의 아미노산 또는 FR4의 마지막 8개의 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 또는 CDR1, CDR2, 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 원래의 생식계열 서열로 복귀 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식계열 서열(즉, 항체가 원래 유래된 생식계열 서열과 상이한 생식계열 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 더욱이, 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에 2개 이상의 생식계열 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있으며, 예를 들어, 여기서 특정 개별 잔기는 특정 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 반면, 원래의 생식계열 서열과 상이한 특정 다른 잔기는 유지되거나 상이한 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 하나 이상의 생식계열 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원-결합 단편은 일단 수득되면, 하나 이상의 바람직한 특성, 예컨대 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, 개선되거나 향상된 길항적 또는 작용적 생물학적 특성(경우에 맞게), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이렇게 일반적인 방식으로 수득된 항체 및 항원-결합 단편의 용도는 본 개시내용 내에 포함된다.
- [0380] 본 개시내용은 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것의 변이체를 포함하는 항-IL-6R 항체의 사용을 수반하는 방법도 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것에 대해, 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-IL-6R 항체의 용도를 포함한다.
- [0381] 본 개시내용에 따르면, 다양한 실시형태에서, 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제7,582,298호에 기재된 항-IL-6R 항체의 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하는, 중쇄 가변 영역(HCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR), 및/또는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다. 특정 실시형태에 따르면, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(즉, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(즉, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, 여기서 HCDR1은 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하며; HCDR3은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR3은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.
- [0382] 또 다른 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, hIL-6R의 세포외 도메인은 SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 방법은 당업계에서 사릴루맙으로서 지칭되고 알려진 항-IL-6R 항체, 또는 이의 생물학적 균등물의 사용을 포함한다.

- [0383] SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열은 하기와 같다:
- EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS**RFTFDDYAMH**WVRQAPGKGLEWVSGI
- [0384] **SWNSGRIGYADSVKGR**FTISRDN AENSLFLQMNGLRAEDTALYYC**AKGRDSFDI**WG
- [0385] QGTMVTVSS
- [0386] (CDR 서열은 강조 표시됨: IMGT 넘버링은 볼드체로 표시됨; Kabat 넘버링은 밑줄 그어져 있음; Chothia 넘버링은 이탤릭체로 표시됨).
- [0387] SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열은 하기와 같다:
- DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITC**RASOGISSWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSL**
- [0388] **ESGVPSRFS**SGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYC**QQANSFPYT**FGQGTKLEIK
- [0389] (CDR 서열은 강조 표시됨: IMGT 넘버링은 볼드체로 표시됨; Kabat 넘버링은 밑줄 그어져 있음; Chothia 넘버링은 이탤릭체로 표시됨).
- [0390] SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열은 RFTFDDYA(IMGT 넘버링에 따른 CDR-H1)이다.
- [0391] SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열은 ISWNSGRI(IMGT 넘버링에 따른 CDR-H2)이다.
- [0392] SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열은 AKGRDSFDI(IMGT 넘버링에 따른 CDR-H3)이다.
- [0393] SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열은 QGISSW(IMGT 넘버링에 따른 CDR-L1)이다.
- [0394] SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열은 GAS(IMGT 넘버링에 따른 CDR-L2)이다.
- [0395] SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열은 QQANSFPYT(IMGT 넘버링에 따른 CDR-L3)이다.
- [0396] SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열은 하기와 같다:
- EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS**RFTFDDYAMH**WVRQAPGKGLEWVSGI**SWNS**
- GRIGYADSVKGR**FTISRDN AENSLFLQMNGLRAEDTALYYC**AKGRDSFDI**WGQGTMT
- VTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
- PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
- CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
- NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
- QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVL
- [0397] DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0398] (CDR 서열은 강조 표시됨: IMGT 넘버링은 볼드체로 표시됨; Kabat 넘버링은 밑줄 그어져 있음; Chothia 넘버링은 이탤릭체로 표시됨).
- [0399] SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열은 하기와 같다:
- DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITC**RASOGISSWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLES**GVPS
- RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYC**QQANSFPYT**FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
- PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSL
- [0400] SSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
- [0401] (CDR 서열은 강조 표시됨: IMGT 넘버링은 볼드체로 표시됨; Kabat 넘버링은 밑줄 그어져 있음; Chothia 넘버링은 이탤릭체로 표시됨).

[0402] SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열은 하기와 같다:

MVAVGCALLAALLAAPGAALAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTCPGVEPEDNA
TVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRRLLLRSVQLHDSGNYSCYRAGRPAAGTVHLLVD
VPPEEPQLSCFRKSPLSNVCEWGRSTPSLTTKAVLLVRKFQNSPAEDFQEPCQYSQ
ESQKFSCQLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVGSKFSTQTFQGCILQPDPPANITVTAV
ARNPRWLSVTWQDPHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVIHDA
WSGLRHVVQLRAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRSPAENEVSTPMQALTTN
KDDDNILFRDSANATSLPVQD.

[0403]

[0404] 본 개시내용에 따르면, 다양한 실시형태에서, 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제7,521,052호에 기재된 항-IL-6R 항체의 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하는, 중쇄 가변 영역(HCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR), 및/또는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 토실리주맵(TCZ)을 생산하는 하이브리도마 세포주는 부다페스트 협약에 기초하여 1989년 7월 12일자에 FERM BP-2998로서 국제 특허 유기체 기탁소(이바라키현 츠쿠바시 히가시 1-쇼메 1-1 AIST 츠쿠바 센트럴 6)에 국제적으로 기탁되었다. 특정 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 또는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR), 및 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다. 특정 실시형태에 따르면, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(즉, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(즉, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, 여기서 HCDR1은 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하며; HCDR3은 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR3은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0405]

또 다른 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TCZ의 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 TCZ의 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, hIL-6R의 세포외 도메인은 TCZ의 세포외 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 방법은 당업계에서 토실리주맵으로서 지칭되고 알려진 항-IL-6R 항체, 또는 이의 생물학적 균등물의 사용을 포함한다.

[0406]

SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열은 하기와 같다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGV
PSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0407]

[0408] SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열은 하기와 같다:

VQLQESGPGLVPRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITT
YNPSLKSRTVMTLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGS
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

[0409]

[0410] SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열은 RASQDISSYLN이다.

[0411]

SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열은 YTSRLHS이다.

[0412]

SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열은 QQGNTLPYT이다.

[0413]

SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열은 SDHAWS이다.

- [0414] SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열은 YISYSGITTYNPSLK이다.
- [0415] SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열은 SLARTTAMDY이다.
- [0416] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "생물학적 균등물"은 동일한 물 용량에서 그리고 유사한 조건(예를 들어, 동일한 투여 경로) 하에서 투여 후에 유사한 생체이용률(가용성의 비율 및 정도)을 갖는 분자를 지칭하고, 그에 따라 효능 및 안전성 둘 모두와 관한 효과는 비교군 분자와 본질적으로 동일한 것으로 예상할 수 있다. 항-IL-6R 항체를 포함하는 두 가지 약학적 조성물은, 이들이 약학적으로 균등한 경우(이들이 동일한 투여 경로에 대해 동일한 투여형 내의 동일한 양의 활성 성분(예를 들어, IL-6R 항체)을 함유하고, 동일하거나 비슷한 기준을 충족해야 함을 의미함) 생물학적 균등물이다. 생물학적 등가성은 예를 들어, 2가지 조성물에 대하여 약동학 파라미터를 비교하는 생체내 연구에 의해 결정될 수 있다. 생물학적 등가성 연구에 통상적으로 사용되는 파라미터는 피크 혈장 농도(Cmax) 및 혈장 약물 농도 시간 곡선하 면적(AUC)을 포함한다.
- [0417] 특정 실시형태에서 본 개시내용은 SEQ ID NO: 1의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0418] 본 개시내용은 이러한 항체를 포함하는 약학적 조성물, 및 이들 조성물의 사용 방법을 제공한다.
- [0419] 다양한 실시형태에서, SEQ ID NO: 1의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체는 인간 인터류킨-6 수용체(hIL-6R)에 특이적으로 결합하는 항체이다. 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제 공개공보 WO2007/143168호를 참고한다. 일 실시형태에서, 항체는 SEQ ID NO: 9의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 10의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 항체는 사틸루맵이다. 사틸루맵은 상표명 케브자라(KEVZARA)[®]로도 알려져 있다.
- [0420] **실시예 1. 류마티스성 다발성 근육통을 갖는 환자에서 사틸루맵의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정된, 이중-맹검, 위약-대조된 연구(NCT03600818, EFC15160, 3상)**
- [0421] **재료 및 방법**
- [0422] **연구 센터(들) 및 국가의 개수**
- [0423] 총 70개의 활성인 센터에 적어도 1명의 참가자가 등록하였고, 이 중 60개의 현장에 적어도 1명의 참가자를 무작위 배정하였다. 이 현장은 17개국(호주, 아르헨티나, 벨기에, 캐나다, 에스토니아, 프랑스, 독일, 헝가리, 이스라엘, 이탈리아, 일본, 네덜란드, 러시아, 스페인, 스위스, 영국, 및 미국)에 위치하고 있다.
- [0424] **근거**
- [0425] 연구 EFC15160을, 활성 류마티스성 다발성 근육통(PMR)을 갖는 환자에서 사틸루맵의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 52주, 이중-맹검, 위약-대조된, 무작위 배정된 연구로서 설계하였다. 52주 연구 치료 지속기간은 PMR을 갖는 대다수의 환자에 대해 지속적인 관해(따라서, 지속적인 관해의 일차 평가변수는 52주차에 있었음)를 보장하는 데 필요한 일반적인 지속기간 및 표준 치료 요법을 반영하였다. 질환 관해를 유지하면서 요법을 개시한 후 14주 내에(1년 이상의 통상적인 점감 섭생과 대조적으로) CS를 빠르게 점감시키는 능력은 통상적인 치료에 비해 중요한 임상적으로 의미 있는 이익을 나타낸다.
- [0426] **목적**
- [0427] **일차 목적**
- [0428] 52주 코르티코스테로이드(CS) 점감 섭생을 이용한 위약과 비교하여 14주 CS 점감 섭생을 이용한 사틸루맵에 대한, 52주째에 지속적인 관해를 갖는 환자의 비율에 의해 평가된 바와 같이 PMR을 갖는 환자에서 사틸루맵의 효능을 평가하기 위함.
- [0429] **이차 목적**
- [0430] 하기와 관련하여 PMR을 갖는 환자에서 위약(CS의 52주 점감 포함)과 비교하여 사틸루맵(CS의 14주 점감 포함)의 효능을 입증하기 위함: 시간이 지남에 따른 임상 반응(지속적인 관해, 질환 관해율, 제1 질환 발작까지의 시간과 같은 구성요소) 및 누적 코르티코스테로이드(프레드니손 포함) 노출.
- [0431] PMR을 갖는 환자에서 사틸루맵의 안전성(면역원성 포함) 및 내약성을 평가하기 위함.

- [0432] PMR을 갖는 환자의 혈청으로부터 사릴루맙 농도를 측정하기 위함.
- [0433] 복합 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI) 설문지에 의해 측정된 바와 같이 글루코코르티코이드 독성 감소에 대한 사릴루맙의 효과를 평가하기 위함.
- [0434] 탐색적 목적
- [0435] 시각적 아날로그 척도(MD-VAS)에 의해 측정된 바와 같이 질환 활성의 의사 평가에 대한 사릴루맙의 효과를 평가하기 위함.
- [0436] 피로(FACIT-피로 척도에 의해 측정된 바와 같음), 건강 상태(EQ-5D-3L 및 SF-36v2에 의해 측정된 바와 같음), 신체적 기능(HAQ-DI에 의해 측정된 바와 같음), 통증(시각적 아날로그 척도[VAS]에 의해 HAQ-DI를 통해 측정된 바와 같음) 및 질환 활성의 환자 평가(VAS에 의해 HAQ-DI를 통해 측정된 바와 같음)를 포함하는 다양한 PRO 개념에 대한 사릴루맙의 효과를 평가하기 위함.
- [0437] 관해 상태에 대한 ESR/CRP 수준의 영향을 평가하기 위함.
- [0438] 순환 면역 세포 유형을 평가하기 위한 포괄적인 접근법을 사용하여 환자의 서브세트에서 스테로이드 점감 또는 사릴루맙 치료 중에 있는 동안 PMR 환자의 질환 활성을 특성규명하기 위함.
- [0439] 연구의 이 선택적인 부분에 동의한 환자에서 순환 단백질, 유전학 및 유전자 발현을 평가함으로써 스테로이드 점감 또는 사릴루맙 치료 중에 있는 동안 PMR 환자의 질환 활성을 특성규명하기 위함.
- [0440] **연구 설계**
- [0441] 이는 활성 PMR을 갖는 환자에서 사릴루맙의 효능 및 안전성을 평가하는, 다기관, 무작위 배정된, 이중-맹검, 위약-대조된 52주, 3상 연구였다.
- [0442] **도 1**에 나타난 바와 같이, 진입 기준을 충족하는 활성 PMR을 갖는 환자를, 1:1 비로 14주 또는 52주의 사릴루맙 200 mg 또는 위약 + 프로토콜-정의된 CS 점감 섭생을 갖는 다음의 2개의 병행 치료군 내로 무작위 배정하였다: 그룹 1: CS의 14주 점감을 포함하는 사릴루맙 200 mg q2w, 및 그룹 2: CS의 52주 점감을 포함하는 위약 q2w에 일치하는 사릴루맙. 모든 환자는 52주 동안 사릴루맙 200 mg 또는 위약을 제공받았다.
- [0443] 모든 환자는 할당된 그룹에 따라 상이한 섭생으로 프레드니손 치료(CS 점감)를 제공받았다. 무작위 배정 및 연구 치료의 개시 전에, 코르티코스테로이드 요법을 최적화하여, 코르티코스테로이드의 점감과 연관된 심각한 유해 사례의 위험을 최소화하였다. 두 그룹 모두에 대한 프레드니손의 초기 용량은 무작위 배정 후 처음 2주 동안 15 mg/일이었고, 이어서 아래에 정의된 바와 같은 이중-맹검 CS 점감 섭생을 보장하기 위해 프레드니손 및/또는 프레드니손 매칭된 위약을 환자에 제공하였다.
- [0444] 그룹 1: 2주차부터 13주차까지, 환자는 점차적으로 감소하는 용량 수준의 프레드니손을 제공받았다(프레드니손 또는 프레드니손과 위약의 조합에서 프레드니손으로). 14주차부터는 계속, 발적이 없는 환자는 프레드니손 일치하는 위약을 제공받았다.
- [0445] 그룹 2: 2주차부터 51주차까지, 환자는 점차적으로 감소하는 용량 수준의 프레드니손을 제공받았다(프레드니손, 또는 프레드니손과 위약의 조합).
- [0446] 각각의 현장 방문 시, 환자가 프로토콜 정의된 프레드니손 점감 스케줄을 준수할 수 있는지 여부를 결정하기 위해 환자의 질환을 평가하였다. 프레드니손 점감의 초기 12주 동안, 저용량(5 mg/일 이하) 프레드니손 부가 점감 섭생(12주차 이전에 완료됨)으로 성공적으로 치료할 수 있는 경우 그리고 다른 모든 지속적인 관해 파라미터를 충족하는 경우에 한하여, 1회의 발적에 대한 치료를 허용하였다.
- [0447] 질환 발적을 경험하고 조사자의 판단에 따라 구조 요법(예컨대, CS)이 필요한 환자의 경우, 연구의 과정 동안, 이들은 코르티코스테로이드가 구조 요법으로서 사용되는 경우에만 52주 치료 기간의 전체 지속기간 동안 이중-맹검 방식으로 사릴루맙 또는 일치하는 위약의 투여를 계속할 수 있었다. 비-생물학적 면역억제 약물(예컨대, 알킬화제, 하이드록시클로로퀸, CsA, MMF, AZA, 등)을 이용한 치료를, 구조 요법의 목적으로 사용되지 않는 한 연구의 과정 동안 허용하지 않았다.
- [0448] 연구의 과정 동안, 조사자의 판단에 따라 구조 요법을 필요로 하는 환자에 대해, 코르티코스테로이드는 제1 선택의 제제였다. 환자는 CS가 구조 요법으로서 사용되는 경우에만 사릴루맙 또는 일치하는 위약의 SC 투여를 계속할 수 있었다. CS 구조 요법에도 불구하고 환자에게 증상이 남아있는 경우, 비-생물학적 면역억제 약물을 포

합하는 다른 치료 옵션을 사용할 수 있으며(환자는 증상이 있는 PMR 질환을 가져야 함), 환자를 연구 치료에서 중단하고, 비-반응자로 간주하였다.

각각의 환자에 대한 연구 참여의 총 지속기간은 최대 62주였다: 최대 4주의 스크리닝 기간, 52주의 치료 기간, 및 6주의 치료 후 추적검사 기간. 마지막 환자의 마지막 방문은 마지막 환자가 52주의 이중 맹검 치료 기간 및 6주의 추적검사 기간을 완료했을 때 일어났다(13차 방문/연구 종료(EOS)). 임상 시험의 종료를 마지막 환자의 마지막 방문으로서 정의하였다. 사례의 스케줄은 아래 표 1에 나타나 있다.

[표 1]

사례의 스케줄

방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12 (EOT)	V13 (EOS)
일수	D-28 내지 D-1	D1	D15 (±3)	D29 (±3)	D57 (±3)	D85 (±3)	D113 (±3)	D141 (±3)	D169 (±3)	D225 (±3)	D281 (±3)	D365 (±3)	D407 (±3)
주수		W0	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W32	W40	W52	W58
적격성													
서면 동의서	X												
포함/배제 기준 ⁱ	X	X											
중앙 초음파 판독 ^y	X												
환자의 인구통계	X												
의학적/수술/염연-일코올 이력	X												
이전 약제 이력	X												
가족 심혈관 병력	X												
진체 신체 검사	X											X	
표적화된 신체 검사 ^a		X				X			X		X		
적격성 확인		X											
무작위 배정		X											
IRT에 연락	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
치료													
초기 치료 키트 할당(IRT)		X											
IMP 투여 ^b		X ^w	X	X	X	X	X	X	X ^s	X ^s	X ^s		
병용 약제 검토	X ^u	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
환자 일시 배포		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
순응도/환자 일시 검토			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
활력 징후													

[0453]

[illegible]

[0455]

- c 환자 보고된 결과는 EQ-5D-3L, FACIT-피로, SF-36v2, HAQ-DI 를 포함한다
- d 골 무기질 밀도 평가를 DXA 스캔을 사용하여 기준선(2 차 방문) 및 S2 주차(12 차 방문)에 수행할 것이다. 스캔을 2 차 방문의 ±14 일 이내 그리고 12 차 방문의 -14 일 이내에 수행할 수 있으며, 오추천골 및 대퇴골 경부 영역을 포함할 필요가 있다. 그러나, 기준선 방문의 DXA 스캔은 기준선의 12 주 이내에 이용 가능한 것이 있다면 필요하지 않다.
- e TB 의 배제를 명확하게 문서화하는 V1 의 사전 12 주 이내에 흉부 이미징(X 선, CT, MRI)을 이용할 수 없거나 TB 의 적극적인 스크리닝을 위한 현지 가이드라인 및 요건을 따르지 않는 경우 스크리닝 기간 동안 흉부 X 선이 필요하다. 현지 EC/IRB 와 상이한 위원회에서 x-선에 대한 구체적인 승인 절차를 요구하는 국가에서는 V1 과 V2 사이에서 흉부 MRI 를 수행할 수 있다.
- f 혈액학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구(RBC) 수 및 형태학(RBC 수가 비정상적인 경우), 백혈구(WBC) 감별, 혈소판 수, 절대 호중구 수(ANC).
- g 화학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 소변, 포타슘, 클로라이드, 바이카보네이트, 혈중 요소 질소(BUN), 크레아티닌 및 크레아티닌 클리어런스, 칼슘, 포스페이트, 총 단백질, 알부민, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)(SGPT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)(SGOT), 알칼리성 포스파타제(ALP), 총 빌리루빈, 점함된 빌리루빈, 비점함된 빌리루빈, 락테이트 데하이드로게나제(LDH), 요산
- h 항-핵 항체(ANA)를 2 차 방문 및 EOT 방문 시에만 수집하였다.
- i 지질(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 트리글리세리드(TG), 총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백질(HDL) 콜레스테롤, 저밀도 지질단백질(LDL) 콜레스테롤. 공복을 6 시간 이상 동안 음식 또는 액체 섭취(물/얼음 제외)가 없는 것으로서 정의한다.
- j 약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 한다. 공복을 6 시간 이상 동안 음식 또는 액체 섭취(물/얼음 제외)가 없는 것으로서 정의한다.
- k CRP 및 ESR 결과를 조사자 및 후원자 둘 모두에게는 맹검할 것이다(스크리닝 및 기준선 제외). ESR 키트를 중앙 실험실에서 제공할 것이고, 테스트를 현장에서 현지적으로 수행할 것이며, 결과를 안전성 평가자를 제외하고 연구 환자의 관리에 직접 관여하는 조사자 및 직원에게는 맹검할 것이다.
- l 소변검사 시험지: 스크리닝 방문 시에만 비중, pH, 글루코스, 혈액, 단백질, 니트라이드, 백혈구, 케톤, 유로빌리노겐 및 빌리루빈(시험지로). 시험지 상의 임의의 파라미터가 비정상적인 경우, 테스트를 위해 소변 샘플을 중앙 실험실에 보내야 한다. 단백질에 대해 양성인 경우, 중앙 실험실은 현미경 분석을 수행한다.

- m* 인간 면역결핍 바이러스 항체 - 현지에서 필요한 경우, 필요한 HIV 스크리닝 테스트에 대해 현지에서 제공된 동의서를 수집함; B 형 간염: Hep B 표면 항원, 총 Hep B 코어 항체, Hep B 표면 항체 및 Hep B 바이러스 DNA(필요한 경우); C 형 간염: HCV-항체.
- n* 임신 가능성이 있는 여성의 경우.
- o* 면역 세포 표현형 분석(전혈): 이 전혈 채취 및 면역 세포 표현형 분석의 분석을 위해 2 개의 치료 아암 각각으로부터 대략 40 명의 환자를 선택할 것이다.
- p* 별개의 항후 사용 샘플의 사전 동의서를 임의의 샘플링 전에 얻어야 했다. 혈청 및 혈장 등 모두를 채취할 것이고, 샘플을 항후 (예를 들어, 순환 단백질) 분석에 사용할 것이다.
- q* DNA 및 RNA 샘플의 수집 및 시퀀싱을 위한 별개의 약물유전학적 연구의 사전 동의서를 임의의 샘플링 전에 얻어야 한다. 기증선 및 투여-전(V3)에 시퀀싱 샘플링 시점을 위한 DNA(기증선 또는 임의의 치료 또는 추적검사 방문 시) 및 RNA 샘플 하나가 필요하다.
- r* 24 주차 투약 이후 4 내지 7 일째에 추가적인 샘플을 채취해야 한다.
- s* 방문 간격이 4 주를 초과하기 때문에, 순응도 오류를 최소화하기 위해 환자에게 한 번에 4 주의 IMP 만을 제공하기 위해 환자에 대한 직접(DTP) 배송을 사용하여 환자 집으로의 IMP 의 중간 배송을 수행할 수 있었다.
- t* 초음파를 PMR 의 진단에 사용하는 경우, 초음파 이미지를 PMR 에 대한 진단적 기준의 초음파 부분을 충족하는지 확인하기 위해 중앙 판독자에게 제출해야 한다.
- u* 스크리닝 시 및 스크리닝 기간 동안 15 mg/일 초과(20 mg/일을 초과하지 않음)의 프레드니손을 복용한 환자의 경우, 조사자는, 15 mg/일의 프레드니손으로 연구에 들어갈 때의 질환 발작을 예방하기 위해 무작위 배정 전 15 mg/일로 프레드니손을 신중하게 점감해야 한다.
- v* 초음파가 PMR 의 진단 도구로서 사용되는 경우, 이미지를 적격성의 확인을 위해 중앙 판독자에게 제출해야 한다.
- w* IMP 교육. IMP 의 제 1 용량 전에, 사전 충전형 시린지의 제조 및 자가-주사 및 프레드니손의 매 주 블리스터 팩의 사용에 대한 설명서를 제공하였다.

연구를 COVID-19 팬데믹에 의해 악화되는 장기간의 모집 일정으로 인해 조기에 종결하였다. 적격성 기준을 만족하는 대략 118명의 환자를 등록하고, 2개의 병행 아암 내로 무작위 배정하여, 14주 프레드니손 점감을 포함하는 사릴루맵 200 mg q2w(그룹 1) 또는 52주 프레드니손 점감을 포함하는 사릴루맵 일지하는 위약(그룹 2)을 1:1의 비로 제공하였다. 표 2에 나타난 바와 같이, 무작위 배정된 118명의 환자 중 117명이 치료를 제공받았다.

[표 2]

[0459] 환자 배치

환자, n(%)	사릴루맙 200 mg Q2W + 14 주 GC 점감(N=60)	위약 + 52 주 GC 점감 (N=58)
무작위 배정되고 치료받지 않음	1 (1.7)	0
무작위 배정되고 치료받음	59 (98.3)	58 (100)
연구 치료 기간을 완료함	42 (70.0)	36 (62.1)
연구 치료 기간을 중단함	17 (28.3)	22 (37.9)
유해 사례	7 (11.7)	4 (6.9)
효능의 결여	4 (6.7)	9 (15.5)
환자에 의한 철회	3 (5.0)	4 (6.9)
기타	3 (5.0)	5 (8.6)
COVID-19에 관련됨	0	0
COVID-19에 관련되지 않음*	3 (5.0)	5 (8.6)

[0460]

[0461] 연구 위원회

[0462]

초음파를 사용하여 PMR을 진단하고 환자 적격성을 결정한 경우, 진단을 확인하기 위해 어깨 및 고관절의 진단적 초음파의 수행 및 해석을 전문으로 하는 (류마티스 전문가 그룹으로부터의) 류마티스 전문가가 초음파 이미지를 중앙에서 검토하였다. 추가적으로, 류마티스 전문가의 동일한 그룹은 그들의 환자에 대한 PMR의 진단에 초음파를 사용하는 선택 사항을 원하는 현장을 인증하는 데 도움을 주었다.

[0463] 포함 기준

[0464] 서면 동의서에 서명함.

[0465] 다음과 같은 유럽 류마티스 연맹/미국 류마티스 학회(EULAR/ACR) 분류 기준에 따른 PMR의 진단(모든 기준을 만족해야 함): a) 진단 당시 50세 이상의 연령, b) 양측 어깨 통증, 및 상승된 급성기 반응물(10 mg/L 초과 CRP 및/또는 30 mm/hr 초과 ESR).

[0466] 그리고 다음 중 하나:

[0467] - 다음에 기반한 진단 당시 4 이상의 점수(초음파 이용): 45분 초과 조조경직의 지속기간: 2점; 고관절 통증 또는 제한된 운동 범위: 1점; 류마티스 인자(RF) 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드(항-CCP)에 대한 혈청음성: 2점; 및 다른 관절 침범의 부재: 1점; 또는

[0468] - 다음에 기반한 진단 당시 5 이상의 점수(초음파 이용): 45분 초과 조조경직의 지속기간: 2점; 고관절 통증 또는 제한된 운동 범위: 1점; RF 및 항-CCP에 대한 혈청음성: 2점; 다른 관절 침범의 부재: 1점; 삼각근하 점액낭염 및/또는 이두근 건초염 및/또는 견갑상완 활막염(후방 또는 겨드랑이 중 어느 하나) 및 활막염 및/또는 대퇴 전자부 점액낭염을 갖는 적어도 하나의 고관절: 1점(초음파로 확인됨); 및 삼각근하 점액낭염, 이두근 건초염 또는 견갑상완 활막염을 갖는 양쪽 어깨: 1점(초음파로 확인됨).

[0469] 환자는 스크리닝 시 및 스크리닝 기간 동안 적어도 7.5 mg/일(또는 균등물)의 프레드니손을 복용해야 하며 20 mg/일을 초과하지 않아야 한다.

[0470] 환자는 무작위 배정 시 15 mg/일의 프레드니손을 제공받을 의향이 있고 제공받을 수 있다.

[0471] 환자는 10 mg/일 이상의 프레드니손 또는 균등물로 적어도 8주 동안 치료받은 병력이 있어야 한다.

[0472] 환자는 스크리닝 전 지난 12주 이내에 프레드니손을 7.5 mg/일 이상(또는 균등물)인 용량으로 점감하려고 시도하는 동안 명백한 PMR 발작의 적어도 하나의 에피소드를 가졌어야 한다. PMR 발작의 명백한 증상을 염증성 강직과 연관된 어깨 및/또는 골반대 통증으로서 정의한다.

[0473] 환자는 스크리닝 전 12주 이내에 PMR 질환 활성화와 연관된 30 mm/hr 이상의 ESR 또는 10 mg/L 이상의 CRP를 가져야 한다.

[0474] 배제 기준

[0475] 위의 포함 기준 모두를 충족하는 환자를 다음의 배제 기준에 대하여 스크리닝하였다:

[0476] 거대 세포 동맥염(GCA)의 진단(예를 들어, 지속성 또는 리커런트 국소화된 두통, 측두동맥 또는 두피 압통, 턱파행, 사지 파행, 시력의 흐림함 또는 상실, 뇌졸중의 증상).

- [0477] 동시성 류마티스 관절염 또는 기타 염증성 관절염 또는 기타 결합 조직 질환, 예컨대, 제한 없이 전신 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 혈관염, 근염, 혼합 결합 조직 질환, 및 강직성 척추염.
- [0478] 횡문근융해증 또는 신경병성 근육 질환의 동시 진단.
- [0479] 활성 섬유근육통의 동시 진단.
- [0480] 부적절하게 치료된 갑상선 기능 저하증.
- [0481] 장기 이식 수용자.
- [0482] 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는 면역억제 요법의 임의의 이전(아래 정의된 기간 이내) 또는 동시 사용: 기준선의 4주 이내의 야누스 키나제(JAK) 억제제(예를 들어, 토파시티닙); B 세포가 기준선 수준으로 회복된 증거가 없는 세포-고갈제(예를 들어, 항 CD20); 기준선의 1주 이내의 아나킨라; 기준선의 8주 이내의 아바타셉트; 2 내지 8주 또는 적어도 5회의 반감기가 경과한 후 중 더 긴 기간 이내의 종양 괴사 인자(TNF) 억제제(2주 이내의 에타너셉트, 8주 이내의 인플릭시맵, 세르톨리주맵, 골리무맵 또는 아달리무맵); 기준선의 6개월 이내의 사이클로포스파마이드(CYC)를 포함하는 알킬화제; 및 기준선의 4주 이내의 사이클로스포린(CsA), 아자티오프린(AZA) 또는 미코페놀레이트 모페틸(MMF) 또는 레플루노마이드.
- [0483] 생물학적 IL-6 길항제에 대한 부적절한 반응 또는 불내성, 또는 금기를 포함하는 치료적 실패(기준선 전 적어도 3개월째에 치료적 실패와 관련 없는 이유로 종결된 이전 IL-6 길항제 치료는 제외 대상이 아님).
- [0484] 기준선의 3개월 이내에 불안정한 메토크세이트(MTX) 용량 및/또는 15 mg/주 초과 MTX 용량.
- [0485] PMR 이외의 조건에 대한 전신 CS의 동시 사용.
- [0486] 5회의 반감기 또는 스크리닝 방문 후 60일 중 더 긴 기간 이내에 임상시험용 약물 또는 요법을 평가하는 임의의 임상 연구의 참여.
- [0487] 스크리닝 방문 전 5년 이내에 알코올 또는 약물 남용의 이력.
- [0488] (서면 동의서에 서명한 후) 스크리닝 기간 동안 동의를 철회한 환자.
- [0489] 환자-보고된 결과(PRO) 설문지를 작성할 수 없거나 작성할 의사가 없음.
- [0490] 다음의 조건/상황 중 임의의 것을 충족하는 환자: 짧은 기대 수명을 갖는 환자; 환자를 효능 평가변수에 대해 평가할 수 없게 만드는 질병/수반되는 질환(예를 들어, 만성 통증을 갖는 환자); 환자는 조사자 또는 임의의 하 위조사자, 연구 보조원, 약사, 연구 조정자, 연구의 수행에 직접 관여하는 다른 직원 또는 그들의 친척이거나, 해당되는 경우 현장/조사자 또는 후원자의 직원임; 환자를 연구 절차 등에 잠재적으로 비순응성 있게 만들 수 있는 비협조적 또는 임의의 질병, 및 규제 또는 법적 명령으로 인해 시설에 수용된 개체.
- [0491] 임신부 또는 수유 중인 여성.
- [0492] 고도로 효과적인 피임 방법(들)에 의해 보호되지 않고/않거나 임신에 대한 테스트를 받고자 하지 않거나 받을 수 없는 가임 여성(WOCBP).
- [0493] 결핵(TB)과 관련된 배제
- [0494] 활성 TB 또는 스크리닝 퀴티페론(Quantiferon) 결과와 관계없이 불완전하게 치료된 TB의 병력.
- [0495] 퀴티페론 양성 환자(활성 질환 없음)는 다음의 조건이 충족되지 않는 한 연구로부터 배제한다: 활성 결핵 감염(TBI) 또는 추가 치료를 제공받을 필요성을 배제하기 위해 전문의와 상담한, 잠복성 결핵 감염에 대해 이전에 문서화된 완료된 화학적예방법 또는 활성 TBI의 치료의 이력을 갖는 환자(예를 들어, 허용 가능한 치료는 매일 9개월의 이소니아지드 300 mg 경구 또는 현지 가이드라인에 따라 입증된 균등한 섭생을 포함함); 잠복성 TBI에 대한 화학적예방법 또는 활성 TBI의 치료의 이전 이력이 없지만, 지역 역학 및 적용 가능한 가이드라인에 기반하여 화학적예방법의 적절한 섭생을 개시하고 1개월 이상 동안 순응성 및 내약성 치료를 입증하기 위해 전문의와 상담하거나, 상기 언급된 시나리오 중 어느 하나에서 필요한 후원자와의 상담 및 후원자로부터의 이전 승인을 받은 환자.
- [0496] 적어도 전방-후방 사진을 포함하는 흉부 방사선 사진에 기반하여 이전/활성 TB 감염과 일치하는 임상적으로 유의한 이상. 추가적인 측면 사진이 권장되지만 필수는 아니다.

- [0497] 스크리닝 퀴티페론 결과와 관계없이 폐-외 TB 감염이 의심됨.
- [0498] 활성 또는 잠복성 TB를 갖는 개체와 밀접하게 접촉하는 등 TB에 걸릴 위험이 높은 환자.
- [0499] 스크리닝 전 12개월 이내에 바실 칼메트 게린 백신접종을 제공받은 환자.
- [0500] 기타 배제 기준
- [0501] 히스토플라스마증, 리스테리아증, 콕시디오이데스 진균증, 칸디다증, 뉴모시스티스 지로베치, 아스페르길루스증 (해소에도 불구하고) 또는 존 커닝햄 바이러스(진행성 다초점 백질뇌병증)를 포함하나 이에 제한되지 않는 침습성 기회 감염의 병력을 갖는 환자.
- [0502] 감염과 연관된 발열(38°C 초과), 또는 스크리닝 방문 전 4주 이내에 항생제, 항바이러스제, 또는 항진균제를 이용한 적극적인 치료가 필요한 만성, 지속성, 또는 리커런트 감염(들) 또는 조사자의 판단에 따라 허용할 수 없는 것으로 간주되는 다른 빈번한 리커런트 감염을 갖는 환자.
- [0503] 스크리닝 방문 시 9% 이상의 글리코실화 헤모글로빈(HbA1c)으로서 정의되는, 제어되지 않은 진성 당뇨병을 갖는 환자.
- [0504] 치유되지 않거나 치유되는 피부 궤양을 갖는 환자.
- [0505] 기준선 방문 전 3개월 이내에 임의의 약독화된 생백신, 예컨대, 수두-대상포진, 경구 소아마비 또는 풍진 백신을 제공받은 환자.
- [0506] B형 간염 표면 항원(HBsAg)에 대해 양성이거나, 음성 B형 간염 표면 항체(HBsAb)를 갖는 총 B형 간염 코어 항체(HBcAb)에 대해 양성이거나, 스크리닝 시 HBV DNA의 존재와 함께 HBcAb 및 HBsAb 둘 모두에 대해 양성인 환자.
- [0507] C형 간염 항체(HCV Ab)에 대해 양성인 환자.
- [0508] 스크리닝 시 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 항체 테스트에 양성이거나 사전에 양성 HIV 항체 테스트를 받았거나 HIV에 대해 양성인 것으로 의심되는 환자.
- [0509] 리커런트 대상포진 또는 활성 대상포진의 병력을 갖는 환자.
- [0510] 이전의 관절 또는 인공 관절 감염의 병력을 갖는 환자.
- [0511] 기준선 방문 전 5년 이내에 자궁경부의 제자리암종, 피부의 비-전이성 편평 세포 암종 또는 기저 세포 암종을 적절히 치료한 경우를 제외한 림프증식성 질환을 포함하는 악성종양의 이전 또는 현재 병력.
- [0512] 조사자의 판단에 따라 환자의 연구 참여에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 다른 유의한 수반되는 병(들)의 이전 또는 현재 병력. 이들은 심혈관 질환(뉴욕 심장 협회 분류에 따른 III기 또는 IV기 심부전 포함), 신장 질환, 신경계 질환(탈수초 질환 포함), 활성 감염성 질환, 내분비 질환, 위장관 질환, 간담도 질환, 대사 질환, 폐 질환, 비-악성 림프증식성 질환 또는 기타 림프 질환(들)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0513] 스크리닝 방문 전 4주 이내에 수술을 받았거나 연구의 과정 동안 수술을 계획한 환자.
- [0514] 임의의 생물학적 약물에 대해 국소화된 주사 부위 반응 이외의 전신성 과민성 반응, 및 사릴루맙 제품의 임의의 구성성분에 대해 알려진 과민성의 병력을 갖는 환자.
- [0515] 스크리닝 방문 시 다음의 실험실 이상 중 임의의 것을 갖는 환자: 8.5 g/dL 미만의 헤모글로빈; $3000/\text{mm}^3$ 미만의 백혈구; $2000/\text{mm}^3$ 미만의 호중구; $150,000$ 개의 세포/ mm^3 미만의 혈소판 수; $1.5 \times$ 정상 상한치(ULN) 초과인 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT); 유전자 테스트에 의해 진단된 길버트병이 문서화되지 않은 경우, ULN 초과인 빌리루빈(총); 제어되지 않은 중증 고콜레스테롤혈증(350 mg/dL 초과, 9.1 mmol/L) 또는 고트릴글리세리드혈증(500 mg/dL 초과, 5.6 mmol/L)의 존재; 및 30 mL/분 미만의 계산된 크레아티닌 클리어런스를 갖는 환자(Cockcroft-Gault 공식 사용).
- [0516] 염증성 대장 질환 또는 중증 게실염 또는 사전 위장관 천공의 병력을 갖는 환자.
- [0517] 연구 치료
- [0518] 조사용 의약품

[0519] 표 3은 조사용 의약품(IMP)의 세부사항을 제공한다.

[0520] [표 3]

[0521] 조사용 의약품의 요약

	IMP의 명칭	약학적 형태	투여당 약물의 용량	투여의 경로 및 방법	치료 지속기간
사릴루맙의 이중맹검 단계	사릴루맙 또는 일치하는 위약	175 mg/mL(200 mg)의 조사용 사릴루맙 또는 위약 용액을 함유하는 일회-사용의 1.14 mL 사전충전형 유리 시린지	사릴루맙 200 mg, 또는 일치하는 위약	피하 경로	52 주
사릴루맙의 이중맹검 단계	사릴루맙 또는 일치하는 위약	131.6 mg/mL(150 mg)의 조사용 사릴루맙 용액을 함유하는 일회-사용의 1.14 mL 사전충전형 유리 시린지	사릴루맙 150 mg(실질적 이상을 갖는 환자에 대해서만 선택 사항) 또는 일치하는 위약	피하 경로	용량 감량의 경우
이중맹검 단계	프레드니손 또는 일치하는 위약	1 mg 및/또는 5 mg의 과잉-캡슐화된 정제 또는 과잉-캡슐화된 위약		경구 투여	52 주(프레드니손/일치하는 위약의 조합*)
오픈 라벨 ≤ 5 mg 부가	프레드니손	1 mg 상업적 정제		경구 투여	무작위 배정 이후 처음 12 주 이내에 발적의 경우

* 사릴루맙 200 mg Q2W + 14 주 GC 점감 이암: W0/W1: 15 mg; W2: 14 mg; W3: 12 mg; W4: 10 mg; W5: 9 mg; W6: 8 mg; W7: 7 mg; W8: 6 mg; W9: 5 mg; W10: 4 mg; W11: 3 mg; W12: 2 mg; W13: 1 mg; W14 내지 W51: 일치하는 위약.
위약 + 52 주 GC 점감 이암: W0/W1: 15 mg; W2: 14 mg; W3 내지 W5: 12 mg; W6/W7: 10 mg; W8 내지 W11: 9 mg; W12 내지 W15: 8 mg; W16 내지 W19: 7 mg; W20 내지 W23: 6 mg; W24 내지 W27: 5 mg; W28 내지 W31: 4 mg; W32 내지 35: 3 mg; W36 내지 43: 2 mg; W44 내지 W51: 1 mg.

[0522]

[0523] 제형

[0524] 사릴루맙 약물 제품을 SC 주사를 위한 131.6 mg/mL(150 mg), 175 mg/mL(200 mg)의 사릴루맙 또는 위약 용액을 함유하는 일회-사용의 1.14 ml 사전충전형 유리 시린지로서 제공하였다. 임상 현장에서의 조제는 필요하지 않았다.

[0525] 투여 경로

[0526] 사릴루맙을 자가-주사할 때 복부 또는 허벅지에 또는 또한 전문 또는 비-전문 간병인에 의해 상완부(측면)에 피하(SC) 투여하였다. SC 주사 부위는 복부의 4분면(배꼽 또는 허리 구역 제외) 또는 허벅지(전면 및 측면) 사이에서 교번하는 것이 바람직하였다. 각각의 약물 투여는 단회 주사를 필요로 하였다.

[0527] 환자 및/또는 이들의 비-전문 간병인은 연구의 시작 시 연구 약물을 제조하고 투여하도록 교육을 받았다. 이러

한 교육을 대상체의 연구 파일에 문서화하였다. 연구 직원은 2차 방문(0주차) 시 환자의 자가-투여 기법을 검토하였다. 연구 현장에서 제공되지 않은 용량의 경우, 그 주사와 관련된 정보를 기록하기 위해 일지를 제공하였다.

[0528] 용량 섭생

[0529] IMP(사릴루맙 또는 일치하는 위약)를 프로토콜 IMP 투여 스케줄에 따라 14일마다 투여하였지만; 예외적인 상황(예를 들어, 실험실 시험 결과 보류 중, 또는 진행 중인 AE 또는 환자 스케줄의 어려움)에서 ± 3 일의 IMP 투여 시간 윈도우를 허용하였다. 후속 IMP 투여의 경우, 초기 IMP 투여 스케줄을 다시 따랐다.

[0530] 2회의 IMP(사릴루맙 및 일치하는 위약) 용량 사이의 적어도 11일의 간격을 유지하였다.

[0531] 연구 방문이 예정대로 현장에서 수행되지 않은 경우, 환자, 자격을 갖춘 현장 직원, 및/또는 이들의 간병인(들)이 용량을 위에 전술한 바와 같이 투여하였다.

[0532] 환자가 연구 방문을 하는 날에는 임상 절차 및 혈액 수집 후에 IMP를 투여하였다.

[0533] 환자를 임의의 의학적 사례의 임의의 징후 또는 증상에 대해 각각의 용량의 사릴루맙 이후 적어도 30분 (또는 국가별 요건에 따라 최대 2시간) 동안 모니터링하였다. 간병인 또는 자가-주사에 의해 주사를 투여하는 경우에, 환자는 임의의 의학적 사례의 임의의 징후 또는 증상에 대해 그들 자신을 모니터링하도록 지시받았다. 치료의 총 지속기간은 52주였다.

[0534] 용량 변형/감소

[0535] 호중구 감소증, 혈소판감소증 및/또는 간 트랜스아미나제 상승을 치료하기 위해 맹검 방식으로 사릴루맙 용량을 150 mg q2w로 감소시킬 수 있었다. 또한, 사릴루맙 용량을 일시적으로 중단할 수 있었다. 사릴루맙 용량을 감소시키고/감소시키거나 일시적으로 중단하기로 한 결정은 조사자에 의해 이루어졌다.

[0536] 프로토콜-예정된 현장 방문 사이에, IMP 배포를 위해 중간 방문이 필요할 수 있다. 이러한 방문에 대한 대안으로서, 사릴루맙 또는 일치하는 위약을, 현지 규정에 따라 허용하고 대상체가 승인한 경우 후원자-승인된 택배 회사를 통해 현장으로부터 환자에게 공급할 수 있었다.

[0537] 사릴루맙에 대한 시험-후 접근은 안전성 보고 의무를 포함하여 모든 해당 국가 및 현지 법률 및 규정을 준수하였다.

[0538] 프레드니손 또는 일치하는 위약

[0539] 제형

[0540] 1 mg 및/또는 5 mg의 과잉-캡슐화된 정제 또는 과잉-캡슐화된 일치하는 위약.

[0541] 투여 경로

[0542] 프레드니손 또는 일치하는 위약을 경구 투여하였다.

[0543] 용량 섭생

[0544] 모든 환자는 할당된 그룹에 따른 상이한 섭생으로 프레드니손 치료를 제공받았다. 환자는 아래에 정의된 바와 같은 이중-맹검 CS 점감 섭생이 유지되도록 하기 위해 프레드니손 및/또는 프레드니손 일치하는 위약을 제공받았다. 두 그룹 모두에 대한 프레드니손의 초기 용량은 무작위 배정 이후 처음 2주 동안 15 mg/일이었다.

[0545] 그룹 1의 경우: 2주차부터 13주차까지, 환자는 점차적으로 감소하는 용량 수준의 프레드니손을 제공받았다. 14주차부터는 계속, 발적이 없는 환자는 프레드니손 일치하는 위약을 제공받았다.

[0546] 그룹 2의 경우: 2주차부터 51주차까지, 환자는 점차적으로 감소하는 용량 수준의 프레드니손을 제공받을 것이다 (프레드니손 또는 프레드니손과 위약의 조합에서 프레드니손으로).

[0547] 각각의 이중-맹검 프레드니손 점감 섭생에는 2개의 단계가 있었다: 단계 1: 모든 환자가 프레드니손 15 mg/일을 제공받은 경우 무작위 배정 후 초기 2주(0주차의 시작 내지 1주차의 종료) 및 단계 2: 단계 1 이후 50주(2주차의 시작 내지 51주차의 종료). 프레드니손 및 일치하는 위약을 사용하여, 두 치료 아암 모두에 대한 점감 섭생의 맹검을 유지하였다.

[0548] 프레드니손 점감 동안, 환자에게 매일 복용할 정제의 개수를 명확하게 나타내는 4개의 주간 블리스터 팩을 함유

하는 매월 키트를 공급하였다. 매월 키트 및 블리스터 팩을 넘버링하였으며, 블리스터 팩을 순차적 순서로 사용하고, 다음 블리스터 팩을 시작하기 전에 환자가 각각의 블리스터로부터 7일분의 프레드니손을 복용하는 것이 중요하였다. 예정된 연구 방문이 표적 날짜 이전에 일어난 경우, 환자는 예정된 연구 방문 시 배포된 순차적으로 넘버링된 블리스터 팩을 사용하기 이전에 특정 해당 주에 할당된 블리스터 팩을 완료하였다. 정제를 누락하였거나 건너뛴 경우, 환자는 예정대로 블리스터 팩을 재개하기 이전에 누락한 정제를 사용해서는 안 된다.

[0549] 환자는 기준선 방문 시 프레드니손 치료 키트 및 주간 프레드니손 블리스터 팩의 사용에 대해 교육을 받았다. 이 교육은 적절한 순서로의 블리스터 팩의 사용 및 투약 동안 정제가 손실된 경우 정제의 "예비" 행(row)의 사용에 대한 설명서를 포함하였다.

[0550] 일일 캡슐화된 용량은 프레드니손, 위약, 또는 둘 모두의 조합을 함유하였다. 매일 복용할 정제의 개수는 달랐지만, 프레드니손의 투여량과 일치하지 않았다. 매일 복용할 정제의 개수는 점감 스케줄 동안 증가하거나 감소할 수 있지만, 하루에 6개의 정제를 초과하지 않을 것이다.

[0551] 초기 12주 이내의 발작의 경우 부가 프레드니손 점감

[0552] 프레드니손 점감의 초기 12주 동안, 12주차 이전에 1회의 발작에 대한 치료를, CS 점감 섭생에 부가하기 위해 저용량의 프레드니손(5 mg/일 이하)으로 성공적으로 치료될 수 있는 경우 허용하였으며, 단, 다른 모든 지속적인 관해 파라미터를 충족해야 한다. 부가 프레드니손은 12주차까지 완료되었어야 한다.

[0553] 이 부가 점감에 대한 프레드니손을, 어린이 보호용 지갑 내에 30개의 블리스터(각각 1 mg)로 이루어진 오픈 라벨 방식으로 제공하였다. 환자의 질환 상태에 따라 CS 투여량(5 mg/일 이하의 최대 용량) 및 점감 스케줄/지속 기간을 결정하는 것은 조사자에게 달려있었다. 매일 복용할 정제의 수량을 지갑에 기재하고, eCRF에 기록하였다. 환자는, 부가 점감이 12주차 전에 완료될 때까지 환자가 정확한 수량의 프레드니손을 복용하도록 보장하기 위해 모니터링받고 현장과 긴밀한 소통해야 했다.

[0554] 비-조사용 의약품

[0555] 구조 요법을 위한 프레드니손: 환자가 질환 발작을 경험했거나, 12주차 이전에 5 mg 프레드니손 부가를 포함하는 프로토콜에 따른 프레드니손 점감 스케줄을 준수할 수 없는 경우, 환자는 프로토콜에 따른 프레드니손 점감을 중지해야 했고, 대신에 조사자의 임상적 판단에 따라 구조 요법의 형태로서 상업적 CS를 제공받을 수 있었다. 후원자가 상업적인 CS를 지원하였다. 환자는 전체 52주 동안 연구의 이중-맹검 기간을 계속할 수 있으며, 안전성 문제에 의한 금기가 없는 한 맹검된 사릴루맙 또는 일치하는 위약 주사를 계속 제공받고 연구 평가의 나머지 부분을 완료할 수 있었다. 일단 환자가 조사자의 재량에 따라 구조 요법을 받으면, 환자가 프로토콜 따른 프레드니손 점감 섭생으로 돌아가는 것을 허용하지 않았다.

[0556] 병용 약제

[0557] 병용 약제는 환자가 임의의 IMP(들)와 동시에 제공받은 임의의 치료이다.

[0558] 연구 동안 PMR의 치료를 위한 임의의 생물제제의 사용을, 달리 지시되지 않는 한, 연구 치료 내내 그리고 마지막 사릴루맙 또는 일치하는 위약 투여 후 6주까지 허용하지 않았다. 이러한 치료 중 임의의 것을 사용하는 경우, 환자는 IMP 치료를 중단했지만, 환자는 연구에는 남아있었고 안전성에 대해 계속 모니터링하였다.

[0559] 임의의 (약독화된) 생백신의 투여는 마지막 사릴루맙 또는 일치하는 위약 투여 후 3개월까지 금기였다.

[0560] 비-생물학적 질환 개질 항-류마티스 약물[DMARD](예컨대, 알킬화제, 하이드록시클로로퀸, CsA, MMF, AZA 등)을 이용한 치료를, 구조 요법의 목적으로 사용되지 않는 한 연구의 과정 동안 허용하지 않았다.

[0561] 연구의 과정 동안, 조사자의 판단에 따라 구조 요법을 필요로 하는 환자에 대해, 코르티코스테로이드는 제1 선택의 제제였다. 환자에게, CS가 구조 요법으로서 사용된 경우에만 사릴루맙 또는 일치하는 위약의 SC 투여를 계속할 수 있었다. 환자가 CS 구조 요법에도 불구하고 증상이 남아있는 경우, 비-생물학적 면역억제 약물을 포함하는 다른 치료 옵션을 사용할 수 있었고(환자는 증상이 있는 PMR 질환을 가졌어야 함), 환자를 연구 치료에서 중단하고 비-반응자로 간주하였다.

[0562] 용량이 기준선 이전 적어도 3개월 동안 안정적인 경우, 주당 15 mg을 초과하지 않는 용량을 갖는 메토티렉세이트를 허용하였다. 용량을 연구 치료 지속기간 내내 그리고 마지막 SC IMP(사릴루맙 또는 일치하는 위약) 투여 후 6주까지 안정적으로 유지하였다(필요한 경우 안전성 이유로 감소되거나 중단될 수 있음).

- [0563] 프로토콜에 의해 정의된 사릴루맵 및 CS 이외의 임의의 IMP를 이용한 치료를 허용하지 않았다.
- [0564] 스테로이드
- [0565] 연구에는 2개의 표준화된 프레드니손-점감 섭생이 있었는데, 하나는 14주 동안 지속되었고(그룹 1), 다른 하나는 52주 동안 지속되었다(그룹 2). 각각의 특정 환자에 대한 프레드니손 요법의 총 지속기간은 환자가 무작위 배정된 치료군에 따라 달라졌다.
- [0566] 환자에게 새로운 전신 CS 약제의 도입을 필요로 하는 PMR과 관련되지 않은 질병에 대한 유해 사례(AE)가 발달한 경우, 새로운 약제 및 AE를 환자 eCRF에 기록하였다. 더욱이, 진행 중인 연구 참여와 관련하여 환자의 상태를 논의하기 위해 스테로이드 용량 변형 당시에 가능한 빨리(예를 들어, 24시간 이내) 후원자에게 통보하였다. 라벨에 따른 비강내, 흡입된, 안과적 또는 국부적 CS를 연구의 과정 내내 허용하였다.
- [0567] 비스테로이드성 항염증 약물 및 진통제
- [0568] 통증에 대한 제한된 치료 옵션이 있었기 때문에, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)을 포함하는 모든 진통제를 허용하였다. 이러한 진통제를 신체적 기능 및 삶의 질 평가를 포함하는 효능 평가 전 24시간 동안 유지하였다.
- [0569] 아세트아미노펜 사용을 24시간마다 4 g 이하로 제한하였다. 간독성 약물의 공동 투여에 특별한 주의를 기울였다.
- [0570] 이상지질혈증에 대한 치료
- [0571] 이상지질혈증에 대한 치료, 예컨대, 스타틴을 허용하였다. 이상지질혈증에 대한 약제의 용량은 스크리닝 방문 전 적어도 6주 동안 안정적이었다. 임의의 변경 및 변경에 대한 이유를 환자의 전자 사례 보고서 양식(eCRF)에 기록하였다. 사릴루맵을 포함하는 항-IL-6 약물은 혈청 총 콜레스테롤을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 이 효과를 연구 동안 면밀히 모니터링하였다. 본 연구의 치료 기간 동안 환자가 콜레스테롤 수준 또는 다른 지질 이상에서 유의한 증가를 갖는 것으로 밝혀지면, 현지 가이드라인에 따라 스타틴 또는 이상지질혈증에 대한 다른 치료(들)를 이용한 콜레스테롤 저하 요법을 개시하거나 용량을 조정하였다.
- [0572] 글루코코르티코이드-유도 골감소증/골다공증 예방 및 치료
- [0573] 글루코코르티코이드-유도된 골다공증의 예방 또는 치료를 위한 경구 칼슘, 25-하이드록시 비타민 D 보충, 및 비스포스포네이트 요법(예를 들어, 알렌드로네이트 70 mg 매주 또는 졸레드로네이트 4 mg 매년)을 허용하였다. 용량 및 치료 지속기간은 조사자의 재량에 따라 현지 관행 또는 임상 가이드라인을 준수하였다.
- [0574] CYP 기질
- [0575] I1-6은 시험관내 연구에서 시토크롬 P450(CYP)1A2, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4 효소 발현을 감소시키는 것으로 나타났다. 따라서, 사이토카인 활성을 길항시키는 분자, 예컨대, 사릴루맵에 대해, CYP450 효소의 형성이 정규화될 수 있고, 그 결과, 이러한 CYP450 이소형에 의해 대사되는 약물은 PMR 환자가 사릴루맵을 제공받기 시작할 때 감소된 수준을 가질 수 있을 것으로 예상하였다. 예방 조치로서, 이들 시토크롬을 통해 대사되고 좁은 치료 지수를 갖는 약물을 하기와 같이 필요에 따라 조정하였다: 사릴루맵의 개시 후 효능을 유지하기 위해 용량을 증가하였고, 사릴루맵이 중지된 후 감소시켰다. 효과의 모니터링이 필요한 좁은 치료 지수를 갖는 CYP450 기질의 일부 예는 와파린이거나, 약물 농도의 모니터링이 필요한 일부 예는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 와파린, 사이클로스포린, 테오필린, 디곡신, 항간질제, 예컨대, 카바마제핀(카바트론(CARBATROL)[®]), 테그레톨(TEGRETOL)[®]), 디발프로엑스(데파코트(DEPAKOTE)[®]), 페니토인(딜란틴(DILANTIN)[®]), 또는 발프로산(데파킨(DEPAKENE)[®]); 또는 항부정맥제, 예컨대, 디소피라미드(노르파스(NORPACE)[®]), 프로카인아마이드(프로칸(PROCAN)[®], 프로네스텔(PRONESTEL)[®]), 또는 키니딘(퀴니덱스(QUINIDEX)[®], 퀴 릴리스 퀴-G(QUIN RELEASE QUIN-G)[®])).
- [0576] **일차 평가변수**
- [0577] 52주차에 지속적인 관해를 달성한 환자의 비율
- [0578] **52주차의 지속적인 관해**는 다음의 파라미터 모두를 충족시킴으로써 **정의된다**: 12주차 이전의 질환 관해의 달성 및 12주차부터 52주차까지 질환 발작의 부재 및 12주차부터 52주차까지 CRP의 지속적인 감소(10 mg/L 이상까지의 연속 상승의 부재와 함께, 10 mg/L 미만까지) 및 12주차부터 52주차까지 프레드니손 점감에 대한 성공적인

준수. 16주차부터 52주차까지 및 24주차부터 52주차까지 지속적인 관해도 평가하였다.

- [0579] 프레드니손 점감에 대한 성공적인 준수는 PMR과 관련되지 않은 AE를 관리하기 위해 사용되는 것들과 같은 (프로토콜에 따른 CS 점감 섭생 이외의) 100 mg 이하(또는 균등물)의 누적 용량을 갖는 임의의 과잉의 프레드니손의 사용을 포함할 수 있다.
- [0580] **질환 관해는 다음과 같이 정의된다:** PMR의 징후 및 증상의 해소, 및 CRP의 정규화(10 mg/L 미만). 2회의 연속 연구 방문 동안 CRP가 상승된 상태(10 mg/L 이상)로 유지되지 않는 한, 단일 CRP 상승(10 mg/L 이상)은 관해의 부재로 간주되지 않았다.
- [0581] **발적은 하기와 같이 정의된다:** 1) 활성 PMR에 기인한 징후 및 증상의 재발 + PMR로 인한 CS 용량의 증가, 또는 2) 활성 PMR에 기인한 ESR의 상승 + PMR로 인한 CS 용량의 증가.
- [0582] **CS 용량의 증가는 하기와 같이 정의된다:** 프로토콜-정의된 스테로이드 점감 동안 임의의 용량 증가 또는 프로토콜 정의된 점감이 완료된 후 프레드니손 요법의 재-개시. 프레드니손 점감의 초기 12주 동안, 저용량(5 mg/일 이하) 프레드니손 부가 점감 섭생(12주차 이전에 완료됨)으로 성공적으로 치료할 수 있는 경우 그리고 다른 모든 지속적인 관해 파라미터를 충족하는 경우에 한하여, 12주차 이전에 1회의 발적에 대한 치료를 허용하였다.
- [0583] **PMR의 징후 및 증상:** 평가의 스케줄에 따라 모든 연구 방문 시 효능 평가자에 의한 임상적 징후 및 증상에 대한 평가는 다음을 포함해야 하나, 이에 제한되지 않는다: 목, 어깨 및/또는 골반대에서의 조조경직 및/또는 통증; 어깨 및/또는 골반대의 운동의 제한된 범위; 피로, 체중 손실 및 저-등급의 발열과 같은 전신 증상; 및 임상-조사자가 PMR 발적과 일치하는 것으로 판단한 기타 특징.
- [0584] **이차 효능 평가변수**
- [0585] 52주차의 지속적인 관해 복합 측정의 구성요소
- [0586] 12주차, 16주차 내지 52주차, 및 24주차 내지 52주차에 질환 관해를 달성한 환자; 12주차 내지 52주차에 질환 발적이 없는 환자; 12주차 내지 52주차, 16주차 내지 52주차, 및 24주차 내지 52주차에 지속적인 정규화와 함께 CRP의 정규화(10 mg/L 미만까지 감소)를 갖는 환자; 및 12주차 내지 52주차에 프레드니손 점감을 성공적으로 준수하는 환자.
- [0587] 프레드니손 점감에 대한 성공적인 준수는 PMR과 관련되지 않은 AE를 관리하기 위해 사용되는 것들과 같은 (프로토콜에 따른 CS 점감 섭생 이외의) 100 mg 이하(또는 균등물)의 누적 용량을 갖는 임의의 과잉의 프레드니손의 사용을 포함할 수 있었다.
- [0588] 52주에 걸친 총 누적 코르티코스테로이드(프레드니손 포함) 용량
- [0589] 각각의 그룹에 대해 52주 기간에 걸친 총 누적 프레드니손(또는 균등물) 용량을 이차 평가변수로서 분석하였다.
- [0590] 제1 PMR 발적까지의 시간
- [0591] 각각의 그룹에 대해 임상 관해로부터 제1 PMR 발적까지, 최대 52주차까지의 지속기간을 분석하였다.
- [0592] 복합 글루코코르티코이드 독성 지수 및 구성요소
- [0593] 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI)는 글루코코르티코이드 관련 이환율 및 치료 대안의 잠재적인 스테로이드-절감 효과를 평가하기 위해 설계된 복합 척도이다. 복합 GTI 및 구체적인 목록은 전반적인 GTI를 구성한다. 복합 GTI는 글루코코르티코이드의 잠재적인 부작용을 평가하는 9개의 도메인 및 31개의 항목으로 이루어지고, 체질량 지수(BMI), 글루코스 내성, 혈압, 지질 대사, 골 무기질 밀도, 글루코코르티코이드-유도된 근육병증, 피부 독성, 신경정신병학 독성 및 감염의 평가를 포함한다. 이들은 임상 시험의 과정 동안 발생할 가능성이 있는 잠재적인 CS 독성이었으며, CS 노출의 정도에 따라 달라질 수 있고, 가중치를 부여하고 스코어링하였다.
- [0594] 복합 GTI의 도메인 및 GTI의 구체적인 목록을 기준선, 12주차(6차 방문), 24주차(9차 방문), 40주차 및 52주차에 평가하였다(기준선 및 52주차에만 평가된 골 밀도 제외). 각각의 도메인에 대한 글루코코르티코이드(GC) 독성 또는 GC 독성의 변화(기준선 데이터와의 비교)를 실험실, 활력 징후 및 임상 평가로부터의 정보 및 병용 약제의 검토를 기반으로 스코어링하였다(-36 내지 439의 점수 범위). 이어서, 특정 도메인에서의 개선이 다른 도메인에서의 악화를 보상하는 시나리오를 설명하기 위해 복합 GTI를 총 점수 및 도메인-특이적 점수 둘 모두로서 보고하였다.
- [0595] 이중-에너지 X-선 흡수측정법(DXA) 스캔을 사용하여 기준선(2차 방문) 및 52주차(12차 방문)에서 골 무기질 밀

도 평가를 수행하였다. 스캔을 2차 방문의 ±14일 이내 그리고 12차 방문의 -14일 이내에 수행할 수 있으며, 요추천골 및 대퇴골 경부 영역을 포함할 필요가 있다. 그러나, 기준선 방문 DXA 스캔은 요추천골 및 대퇴골 경부 영역의 평가를 포함하는 기준선의 12주 이내에 이용 가능한 것이 있다면 필요하지 않았다.

[0596] 구체적인 목록은 11개의 도메인 및 가치치가 부여되지 않은 23개의 항목으로 이루어지며, 복합 GTI에서 발견되지 않은 기타 CS 관련 독성을 포착한다(아래 표 4 참고). 구체적인 목록의 도메인/항목과 관련된 정보를, 예정된 시점(기준선, 12주차, 24주차, 40주차 및 52주차)에 이용 가능한 경우 수집하였지만, 특별한 사유가 없는 한, 구체적인 목록의 도메인과 관련된 사전-지정된 평가는 본 연구의 수행 내에는 필요하지 않았다.

[0597] [표 4]

[0598] 글루코코르티코이드 독성 지수에 대한 구체적인 목록

	기준선 또는 이전	기준선 이후 신규
체질량 지수 - 8 단위 초과 BMI의 절대적 증가(및 24.9 kg/m ² 초과)		
혈압 - 고혈압 응급상황(아래 정의 참고) - PRES(후방 가역성 뇌병증 증후군)(아래 정의 참고)		
내분비 - 증상이 있는 부신 기능부전		
뼈 건강 - 하나의 관절의 골괴사 - 하나 초과 관절의 골괴사 - 6% 초과 골 무기질 밀도 감소 - 불충분 골절 - 하나 초과 뼈에서의 불충분 골절		
근육 및 힘줄 - 중증 글루코코르티코이드 근육병증(아래 정의 참고) - 힘줄 파열 - 1 회 초과 힘줄 파열		
눈 - 중심 장액성 망막병증 - 치료 또는 치료의 변화를 필요로 하는 안압의 신규-발병 또는 악화된 상승 - 후방 피막하 백내장(또는 이의 병력)		
감염 - 등급 4의 감염(아래 정의 참고) - 등급 5의 감염(감염으로 인한 사망)		
글루코스 내성 - 당뇨병성 신증 - 당뇨병성 신경병증 - 당뇨병성 망막병증		
위장관 - 위장관 천공(정기적인 비스테로이드성 항염증 약물 사용의 부재 하에 발생) - 내시경에 의해 확인된 소화성 궤양 질환(<i>H. 파일로리</i> (<i>H. pylori</i>) 배제)		
피부 - 중증 피부 독성(아래 정의 참고)		
신경정신병학 - 환각, 망상, 또는 무질서한 사고 과정으로서 정의되는 정신병(조증, 섬망 또는 우울증의 부재 하에 발생함) - 자신 또는 타인에 대한 글루코코르티코이드-유도된 폭력		
기타 글루코코르티코이드 독성 구체적으로 기재해 주십시오: _____		

[0599]

정의

고혈압 응급상황: 혈압은 장기를 손상시키는 수준에 도달했다. 고혈압 응급상황은 일반적으로 180 mmHg 의 수축기 또는 120 mmHg 의 이완기를 초과하는 혈압 수준에서 발생하지만, 이전에 혈압이 상승되지 않은 환자에서는 훨씬 더 낮은 수준에서 발생할 수 있다. 합병증은 하기를 포함할 수 있다: 뇌졸중, 의식의 상실, 기억 상실, 심근경색, 고혈압성 망막병증 또는 신증, 대동맥 박리, 협심증, 폐 부종.

후방 가역성 백질뇌병증 증후군(PRES): 임상 방사선학적 엔티티. 임상 특징은 영향을 받는 신경 구조에 따라 두통, 정신 상태 변경, 발작 및 시각 상실을 포함할 수 있다. 특징적인 자기 공명 영상(MRI) 소견은 주로 뇌의 후방 후두엽 및 두정엽에 영향을 미치지만, 다른 뇌 영역도 영향을 받을 수 있는 백질과 관련된 혈관기원 부종을 포함한다. 다른 잠재적 원인(고혈압 응급상황 포함)을 배제하기 위해 MRI 에 의한 확인이 필요하다.

중증 글루코코르티코이드 근육병증: 글루코코르티코이드 근육병증에 기인한 3 등급 이상의 근병증 악화 또는 호흡기 근병증 악화.

중심 장액성 망막병증: 이들의 지지 조직으로부터의 황반층의 유체에 의한 박리. 진단적 확인을 위해 광 간섭 단층촬영 및/또는 플루오레세인 혈관조영술을 전형적으로 수반하는, 공식적인 안과 검사를 필요로 한다.

등급 4 의 감염: 생명을 위협하는 결과(예를 들어, 패혈성 쇼크, 저혈압, 산증, 괴사).

당뇨병성 신증: 거대알부민뇨; 즉, 24-시간 수집물에서 300 mg 초과와 소변 알부민 배설 또는 300 mg/g 초과와 소변 단백질; 300 mg/g 초과와 크레아티닌 비.

당뇨병성 신경병증: 진성 당뇨병의 환경에서 발생하는 4 가지 유형의 말초 신경병증 중 임의의 것, 즉: 1) 원위 감각 다발신경병증; 2) 자율 신경병증(저혈당 불인식, 방광 또는 장 문제, 발기 부전 및 기타 자율 신경계 이상); 3) 당뇨병성 근위축증(근육 경색); 또는 4) 단발성신경염(예를 들어, 당뇨병성 신경병증에 기인한 발 처짐).

당뇨병성 망막병증: 당뇨병성 황반부종뿐만 아니라 비-증식성 및 증식성 형태의 당뇨병성 망막병증 둘 모두를 포함하는 진성 당뇨병과 연관된 망막병증의 임의의 형태. 이러한 합병증은 안과 의사에 의해 확인되어야 한다.

중증 피부 독성: 다음의 3 가지 징후 중 임의의 것:

- 등급 4 의 여드름양 병변 - 소양증 또는 압통의 증상과 연관될 수 있거나 연관되지 않을 수 있고 IV 항생제가 지시되는 광범위한 중독감염 또는 생명을 위협하는 결과와 연관되어 있는 임의의 %의 체표면적(BSA)을 커버하고 있는 구진 및/또는 농포
- 등급 3 의 선조 - 30% 초과와 BSA 를 커버하고 있거나 궤양과 연관됨
- 등급 3 의 궤양 - 2 cm 초과와 궤양의 조합 면적 또는 근막까지 확장될 수 있는 피하 조직의 손상 또는 이의 괴사를 수반하는 전체-두께 피부 손실

[0600]

기타 평가변수

[0601]

52주차의 GTI 종합 개선 점수(AIS).

[0602]

52주차의 GTI 누적 악화 점수(CWS).

[0603]

이차 안전성 평가변수: 유해 사례(AE), 실험실 안전성 변수, 활력 징후 변수, 항핵 항체 및 -면역원성 변수.

[0604]

혈청 내 기능적 사릴루맙 농도.

[0605]

MD-VAS에 의해 측정된 바와 같은 질환 활성의 의사 종합 평가.

[0606]

환자-보고된 결과(아래 섹션에 기재됨).

[0607]

기준선으로부터 52주차까지 ESR 및 CRP의 변화.

[0608]

52주차까지 IL-6 수준 및 가용성 IL-6 수용체(sIL 6R)의 변화.

[0609]

순환 면역 세포 유형, 순환 단백질 및 유전자 발현 변화에서 평가된 바와 같이 시간이 지남에 따른 염증 및 질환 활성의 마커의 변화.

[0610]

환자-보고된 결과

[0611]

환자에게 2차 방문(기준선 방문), 6차 방문(12주차), 9차 방문(24주차) 및 12차 방문(52주차)에 아래에 기재된

[0612]

환자-보고된 결과(PRO) 설문지를 작성하도록 요청받았다. 다음의 메트릭을 평가하였다.

[0613]

만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도

[0614]

하기 표 5에 나타난 바와 같이, 만성 질병 요법의 기능적 평가의 피로 척도(FACIT-피로)는 피로를 측정하기 위한 13개의 항목을 포함하는 범용적인 PRO 도구이다. 각각의 항목은 환자에 의해 0 내지 4의 척도로 평가된다(0 = 전혀 그렇지 않다, 1 = 약간 그렇다, 2 = 다소 그렇다, 3 = 꽤 그렇다, 4 = 매우 그렇다). 점수를 요약하여, 0 내지 52의 총 점수를 제공한다. 회상 기간은 마지막 7일이었다.

[0615]

[표 5]

[0616]

FACIT-피로 척도

	전혀 그렇지 않다	약간 그렇다	다소 그렇다	꽤 그렇다	매우 그렇다
나는 피로감을 느낀다	0	1	2	3	4
나는 전신에 걸쳐 약함을 느낀다	0	1	2	3	4
나는 무기력함을 느낀다("기운이 빠진 상태")	0	1	2	3	4
나는 피곤함을 느낀다	0	1	2	3	4
나는 피곤해서 일을 시작하는 데 어려움을 겪는다	0	1	2	3	4
나는 피곤해서 일을 마치는 데 어려움을 겪는다	0	1	2	3	4
나는 에너지가 있다	0	1	2	3	4
나는 일상적인 활동을 할 수 있다	0	1	2	3	4
나는 낮 동안 잠을 잘 필요가 있다	0	1	2	3	4
나는 너무 피곤해서 식사할 수 없다	0	1	2	3	4
나는 일상적인 활동을 하는 데 도움이 필요하다	0	1	2	3	4
나는 하고 싶은 일을 하기에 너무 피곤해서 좌절감을 느낀다	0	1	2	3	4
나는 피곤해서 사회 활동을 제한해야 한다	0	1	2	3	4

[0617]

[0618]

EQ-5D-3L

[0619]

도 2a 내지 도 2b에 나타난 바와 같이, EQ-5D-3L은 건강 상태를 측정하는 범용적인 PRO 도구이다(EuroQol Group, EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life, *Health Policy* 1990;16(3):199-208).

[0620]

EQ-5D에 대한 하기 2개의 구성요소가 있다: 이동성, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편함, 및 불안/우울증을 다루는 5개의 항목으로부터 유래된 건강 유틸리티 지수 점수, 및 단회의 0 내지 100 시각적 아날로그 척도(VAS)로부터 유래된 현재("지금 당장") 일반적인 건강 상태 점수. EQ-5D-3L 건강 유틸리티 지수 점수에 기여하는 항목 각각은 동일한 3-점 반응 척도를 갖는다(1 = 문제 없음, 2 = 중등도 문제, 3 = 중증 문제). VAS는 '상상할 수 있는 최상의 건강 상태' 및 '상상할 수 있는 최악의 건강 상태'로 고정되어 있다.

[0621]

약식 36v2(SF-36v2)

[0622]

도 3a 내지 도 3c에 나타난 바와 같이, 약식 36v2(SF-36v2)는 하기 건강의 8개의 다수-항목 차원을 평가하는 약식 범용적인 36-항목 PRO 도구이다: 신체적 기능(PF; 10개의 항목), 사회적 기능(SF; 2개의 항목), 신체적 문제로 인한 역할 제한(RP; 4개의 항목), 정서적 문제로 인한 역할 제한(RE; 3개의 항목), 정신 건강(MH; 5개의 항목), 에너지/활력(VT; 4개의 항목), 육체적 통증(BP; 2개의 항목) 및 일반적인 건강 인식(GH; 5개의 항목)(Ware, *et al.* The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection, *Medical Care* 1992;30(6):473-483). 각각의 차원에 대해, 항목 점수를 코딩하고, 합산하고, 0(설문지에 의해 측정되는 가능한 최악의 건강 상태) 내지 100(가능한 최상의 건강 상태)의 척도로 변환한다. 하기 2개의 표준화된 요약 점수도 SF-36v2로부터 계산할 수 있다; 0 내지 100의 척도로 신체적 구성요소 요약(PCS) 및 정신 건강 구성요소 요약(MCS)(문헌[Maruish ME (2011) User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed).. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated] 참고).

[0623]

HAQ-DI

- [0624] HAQ-DI는 관절염을 갖는 성인에서 신체적 기능 상태를 평가하기 위해 개발되었지만, 현재는 많은 류마티스 질병 중에서 통상적으로 사용된다(문헌[Wolfe F. "A brief clinical health assessment instrument: CLINHAQ" *Arthritis Rheum.* 1989; 32 (suppl): S9] 및 문헌[Wolfe F. "Data collection and utilization: a methodology for clinical practice and clinical research" *Rheumatoid arthritis: pathogenesis, assessment, outcome and treatment*, New York: Marcel Dekker, 1994: 463-514] 참고). 이는 25개의 항목을 포함한다: 일상 생활 활동의 8개의 물리적 차원을 평가하는 20개의 4-점 리커트-척도 질문(옷 입기 및 몸단장, 일어나기, 식사하기, 걷기, 위생, 손 뻗기, 잡기, 및 심부름과 집안일), 보조 디바이스의 사용을 평가하는 13개의 추가적인 질문, 및 다른 사람으로부터 제공받은 도움을 평가하는 8개의 추가적인 질문. 회상 기간은 마지막 주이다. HAQ-DI 점수를 계산하기 위해, 하기 3개의 단계가 있다: 각각의 카테고리로부터 가장 높은 하위-카테고리 점수를 사용하여 8개의 카테고리 점수를 합산하고; 지시되는 경우 보조 장치/디바이스의 사용 및/또는 다른 사람으로부터의 도움을 조정하고; 조합한 카테고리 점수를 답변된 카테고리의 개수(최소 6이어야 함)로 나누어, 0 내지 3(3=최악의 기능)의 HAQ-DI 점수를 수득한다.
- [0625] 또한, HAQ-DI는 0 내지 100의 척도로 측정된 2개의 추가 질문을 가진다: 지난 주간 통증이 얼마나 있었습니까? 0 내지 100의 척도로 얼마나 잘 지내고 있는지 평가해 주십시오(0은 "매우 좋음"을 나타내고, 100은 "매우 불량한" 건강을 나타냄). 통증 및 종합 평가를 각각 측정하는 이러한 질문은 독립적으로 스코어링된다.
- [0626] **임상의-보고된 결과**
- [0627] 질환 활성의 의사 종합 평가-시각적 아날로그 척도[MD-VAS]
- [0628] 도 4에 나타낸 바와 같이, 효능 평가자는 고정된 100 mm 수평 VAS에서 환자의 질환 활성을 평가하도록 요청받았는데, 여기서 0은 활성이지 않은 것으로 간주되고 100은 가장 활성인 것으로 간주된다(문헌[Huskisson *et al.* "Vertical or Horizontal Visual Analogue Scales" *Ann Rheum Dis.* 1979 Dec; 38(6):560] 참고).
- [0629] **기타 평가**
- [0630] PMR 활성 점수(PMR-AS)
- [0631] PMR-AS는 CRP(mg/dL), 통증에 대한 시각적 아날로그 점수(VAS)(0 내지 10), 의사의 평가를 위한 VAS(0 내지 10), 조조경직의 지속기간(MST[min] X 0.1), 및 상지를 들어올리는 능력(Eul [3-0])의 합산으로서 계산된다.
- [0632] 글루코코르티코이드 독성 지수
- [0633] 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI)는 글루코코르티코이드 관련 이환율을 평가하기 위해 설계된 복합 척도이다. GTI-누적 악화 점수(CWS)는 영구적인지 일시적인지에 관계없이 누적 글루코코르티코이드 독성을 포착한다. GTI-CWS는 시간이 지남에 따라 증가하거나 동일하게 유지될 수만 있다. 더 낮은 점수는 더 낮은 글루코코르티코이드 독성을 나타낸다. GTI-종합 개선 점수(AIS)는 글루코코르티코이드 독성의 악화 및 개선 둘 모두를 포착한다. 신 급 또는 악화되는 독성은 긍정적인 점수에 기여하고, 기존 독성의 개선은 부정적인 점수에 기여한다. 더 낮은 점수는 더 낮은 글루코코르티코이드 독성을 나타낸다.
- [0634] 누적 코르티코스테로이드 용량
- [0635] 누적 코르티코스테로이드 용량은 14주 또는 52주와 같은 일정 기간에 걸친, 코르티코스테로이드에 대한 환자의 노출의 측정이다.
- [0636] **약리학, 약동학 및 항-약물 항체**
- [0637] 결정된 약력학적 변수
- [0638] 기준선으로부터 52주차까지 ESR 및 CRP의 변화.
- [0639] 52주차까지 IL-6 수준 및 가용성 IL-6 수용체(sIL-6R)의 변화.
- [0640] 다음과 같이 순환 면역 세포 유형, 순환 단백질 및 유전자 발현 변화에서 평가된 바와 같이 시간이 지남에 따른 염증 및 질환 활성의 마커의 변화: 면역 세포 표현형 분석에 의해 측정된 바와 같이, V2(기준선), V4(4주차), V9(24주차)의 연구 동안 환자 집단의 서브세트에서 염증의 마커를 평가하였다. 대략 80명의 환자(각각의 치료 아암으로부터 40명의 환자)를 이 분석을 위해 선택하였다. PMR 환자의 질환 활성도 평가를 순환 단백질 및 유전자 발현의 평가를 통해 평가하였다. 혈청 또는 혈장 샘플을 순환 단백질 측정을 위해 V2(기준선), V3(2주차), V6(12주차), V9(24주차), V12(52주차 EOT)에 수집하였다. DNA 샘플을 V2(기준선) 또는 임의의 치료 또는 추적검

사 방문 시 수집하였으며, RNA 샘플을 유전자 발현 측정을 위해 V2(기준선) 및/또는 V3(2주차)에 투여-전에 수집할 것이다.

[0641] 약동학 및 항-약물 항체

[0642] 각각의 연구 방문 시 투여-전 혈액 샘플을 혈청 사릴루맙 농도(기능적), 및 사릴루맙에 대한 항체의 결정을 위해 수집하고, 표 6에 도시된 생물분석적 방법에 따라 분석하였다. 0주차에 투여-전 혈청 사릴루맙 농도 및 2, 4, 12, 16, 24, 32, 52주차 및 58주차에 사릴루맙 최저 수준을 수집하였다. 또한, 투여-후 샘플을 24주차(9차 방문) 후 4 내지 7일째에 채취하였다.

[0643] [표 6]

[0644] **기능적 사릴루맙 및 항-사릴루맙 항체에 대한 생물분석적 방법의 요약**

생물분석	기능적 사릴루맙	항-사릴루맙 항체
매트릭스	혈청	혈청
분석 기법	ELISA	전기화학발광
생물분석의 부위	리제네론	리제네론
ELISA = 효소-결합 면역흡착 검정		

[0645]

[0646] **유해 사례**

[0647] 유해 사례(AE)를, 약학적 제품을 투여받고 필수적으로 이러한 치료와의 인과관계를 가질 필요가 없는 환자 또는 임상 조사 환자에서의 임의의 원치 않은 의학적 사건으로서 정의하였다. GTI와 임상 안전성 데이터베이스 사이의 AE의 재조정은 통상적인 데이터 검토 감시 활동의 일부였다. 서면 동의서에 서명한 순간부터 연구의 종료까지에 걸쳐, 심각성 또는 IMP와의 관련성에 관계없이 모든 AE를 기록하였다.

[0648] **결과**

[0649] **인구통계학적 및 기타 기준선 특성**

[0650] 기준선에서의 인구통계학적 및 참가자 특성은 치료군 간에 일반적으로 유사했으며, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 비교하여 위약 + 52주 점감 그룹에서, 75세 이상 내지 85세 미만의 연령 그룹의 참가자의 수가 약간 더 많았고, 65세 이상 내지 75세 미만의 연령 그룹의 참가자의 수가 약간 더 적었다.

[0651] 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 더 빈번하게 보고된 다른 관절 침범을 갖는 참가자의 수(12명[20.0%] 대 6명[10.3%])를 제외하고, 기준선 질환 특성은 일반적으로 치료군 간에 균형을 잘 이루었다. 모든 참가자에 대한 PMR의 평균(SD) 지속기간은 631.3(752.0)일이었다. 위약 + 52주 점감 그룹의 참가자는 분 단위로 측정된 바와 같이 조조경직의 더 긴 지속기간을 가졌지만; 45분 초과 조조경직의 지속기간을 갖는 참가자의 수는 치료군 간에 비슷하였다. 환자의 인구통계 및 기준선 질환 특성의 상세한 분류를 아래 표 7에 제공한다.

[0652] [표 7]

환자의 인구통계 및 특성

파라미터	사릴루맙 + 14 주 GC 점감(n=60)	위약 + 52 주 GC 점감(n=58)
연령 중앙값, 세	69 (51–88)	70 (52–88)
≥ 50 내지 < 65 세, n(%)	16 (26.7)	15 (25.9)
≥ 65 내지 < 75 세, n(%)	34 (56.7)	26 (44.8)
≥ 75 내지 < 85 세, n(%)	9 (15.0)	16 (27.6)
≥ 85 세, n(%)	1 (1.7)	1 (1.7)
성별(여성), n(%)	45 (75.0)	37 (63.8)
인종, n(%)		
백인	50 (83.3)	48 (82.8)
아시아인	1 (1.7)	2 (3.4)
보고하지 않음	9 (15.0)	8 (13.8)
PMR 지속기간 중앙값(일수)*	292 (78–3992)	310 (66–2784)
이전 발작의 횟수/환자, 중앙값(범위)	2 (1–14)	2 (1–22)
PMR 에 대한 프레드니손 또는 균등한 GC 용량(mg/일), 중앙값(범위)	11.25 (7.5; 20.0)	10.00 (7.5; 20.0)
이전 면역억제제, n(%)		
메토트렉세이트	5 (8.3)	10 (17.2)
레플루노마이드	2 (3.3)	1 (1.7)
아자티오프린	0	1 (1.7)
하이드록시클로로퀸	1 (1.7)	1 (1.7)
아달리무맙	1 (1.7)	0
토실리주맙	0	1 (1.7)
CRP 중앙값, mg/L	6.8 (0.5–38.2)	5.7 (0.1–62.3)
ESR 중앙값, mm/h	25.0 (2.0–115.0)	22.0 (5.0–85.0)

*진단 날짜는 기준선 기준임. 위약 + 52 주 GC 점감 n= 50, 사릴루맙 200 mg Q2W + 14 주 GC 점감 n = 54. CRP, C-반응성 단백질; ESR, 적혈구 침강 속도; GC, 글루코코르티코이드; PMR, 류마티스성 다발성 근육통.

노출

이중-맹검 치료에 대한 누적 노출 및 연구 치료의 지속기간 중앙값은 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹 간에 유사하였다. 치료에 대한 누적 노출은 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 47.37 환자-년(patient years)이었고, 위약 + 52주 점감 그룹에서 45.36 환자-년이었다.

효능 평가변수의 전반적인 요약

효능 평가변수의 전반적인 요약은 표 8에 제공한다. 이 연구의 결과에서는 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감을 이용한 PMR을 갖는 참가자의 치료가 52주 CS 점감 단독 치료보다 더 큰 이익을 제공함을 입증하였다. 52주째에 지속적인 관해를 달성한 참가자의 비율이 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 더 높았기 때문에 연구는 그의 일차 평가변수를 충족하였으며; 이 차이는 통계적으로 유의하였다. 본 연구에서는 비교군 아암과 비교하여 사릴루맙 아암에서 더 높은 비율의 환자가 12주차, 16주차, 및 24주차부터 최대 52주차까지 평가될 때 지속적인 관해를 달성했음도 보여주었다. 지속적인 관해를 달성한 대부분의 환자는 12주차까지 매우 빠르게 관해에 도달했으며, 일부 추가적인 반응이 16주차 내지 24주차에 나타났다.

일차 효능 평가변수에 대한 CRP를 배제한 민감도 분석의 결과는 일차 분석으로부터의 결과와 일치하였다. 이차 평가변수의 대부분도 달성하였다.

[표 8]

[0661]

효능 평가변수의 요약 - 치료 의향(ITT) 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)	위약 대비 P- 값
계층적 테스트 절차에 포함된 평가변수			
일차 평가변수			
52 주치의 지속적인 관해 ^a			
52 주째에 지속적인 관해를 갖는 환자의 수(%)	6 (10.3)	17 (28.3)	
위약 대비 비율 차이(95% CI)		18.0 (4.15, 31.82)	0.0193 ^b
급성기 반응물을 배제한, 52 주치의 지속적인 관해 ^a			
민감도 분석			
52 주째에 지속적인 관해를 갖는 환자의 수(%)	8 (13.8)	19 (31.7)	
위약 대비 비율 차이(95% CI)		17.9 (3.13, 32.61)	0.0280 ^b
이차 평가변수			
52 주 치료 기간 동안 누적 코르티코스테로이드 용량			
예상 누적 CS 용량(mg)에 대한 중앙값(95% CI) ^c	2044.0 (2031.0, 2044.0)	777.0 (777.0, 777.0)	NA
실제 누적 CS 용량(mg)에 대한 중앙값(95% CI) ^d	2094.0 (2044.0, 2455.0)	777.0 (777.0, 777.0)	< .0001 ^e
실제 누적 CS 용량과 예상 누적 CS 용량(mg) 간의 차이의 중앙값(95% CI)	199.5 (0.0, 496.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0189 ^e
기타 이차/탐색적 평가변수			
52 주치의 지속적인 관해의 구성요소, n(%)			
12 주차 이전의 질환 관해의 달성 ^f	22 (37.9)	28 (46.7)	
12 주차부터 52 주차까지 질환 발적의 부재 ^g	19 (32.8)	33 (55.0)	
12 주차부터 52 주차까지 CRP 의 지속적인 감소 ^h	26 (44.8)	40 (66.7)	
12 주차부터 52 주차까지 프레드니손 점감에 대한 성공적인 준수 ⁱ	14 (24.1)	30 (50.0)	
임상 관해 이후 제 1 PMR 발적까지, 최대 52 주차까지의 시간 ^j			
임상 관해 후 PMR 발적을 갖는 환자의 수(%)	17 (29.3)	10 (16.7)	
카플란-마이어 추정치(일수), 중앙값(95% CI) ^k	99.00 (1.000; 154.000)	NC (93.000 ; NC)	
위험 비(95% CI) ^l		0.56 (0.35, 0.90)	0.0153
글루코코르티코이드 독성 지수(GTI) 점수			
52 주째에 누적 악화 점수(CWS)			

[0662]

LS 평균(SE) ^{II}	57.22 (6.678)	52.32 (6.507)	
위약 대비 LS 평균차(95% CI) ^{III}		-4.90 (-23.477, 13.669)	0.6020
52 주째에 종합 개선 점수(AIS)			
LS 평균(SE) ^{II}	2.57 (6.275)	-4.02 (6.115)	
위약 대비 LS 평균차(95% CI) ^{III}		6.59 (-24.047, 10.862)	0.4559
52 주째에 PMR 활성 점수(PMR-AS)			
기준선으로부터의 LS 평균 변화(SE) ^{II}	-10.27 (0.97)	-15.57 (0.94)	
위약 대비 기준선으로부터의 변화에 대한 LS 평균차(95% CI) ^{III}		-5.302 (-8.006, -2.597)	0.0002
삶의 질의 평가변수			
EQ-5D – 52 주차의 단일 지수 유틸리티			
기준선으로부터의 LS 평균 변화(SE) ^{II}	-0.02 (0.04)	0.11 (0.04)	
위약 대비 기준선으로부터의 변화에 대한 LS 평균차(95% CI) ^{III}		0.130 (0.010, 0.250)	0.0336
52 주차의 SF-36 신체적 구성요소 요약 점수			
기준선으로부터의 LS 평균 변화(SE) ^{II}	2.87 (1.45)	7.65 (1.34)	
위약 대비 기준선으로부터의 변화에 대한 LS 평균차(95% CI) ^{III}		4.784 (0.865, 8.703)	0.0172
52 주차의 SF-36 정신 구성요소 요약 점수			
기준선으로부터의 LS 평균 변화(SE) ^{II}	-1.71 (1.57)	3.04 (1.47)	
위약 대비 기준선으로부터의 변화에 대한 LS 평균차(95% CI) ^{III}		4.748 (0.484, 9.013)	0.0295
52 주차의 MD-VAS			
기준선으로부터의 LS 평균 변화(SE) ^{II}	-30.49 (3.48)	-40.58 (3.40)	
위약 대비 기준선으로부터의 변화에 대한 LS 평균차(95% CI) ^{III}		-10.097 (-19.775, -0.419)	0.0411
52 주째에 FACIT-피로(0-52)			
기준선으로부터의 LS 평균 변화(SE) ^{II}	4.17 (1.42)	7.91 (1.33)	
위약 대비 기준선으로부터의 변화에 대한 LS 평균차(95% CI) ^{III}		3.740 (-0.108, 7.588)	0.0567
52 주째에 HAQ-DI 표준화 점수			
기준선으로부터의 LS 평균 변화(SE) ^{II}	-0.15 (0.09)	-0.39 (0.09)	
위약 대비 기준선으로부터의 변화에 대한 LS 평균차(95% CI) ^{III}		-0.246 (-0.496, 0.005)	0.0543
약어: ANCOVA, 공분산 분석; AIS, 종합 개선 점수; CI, 신뢰 구간; CRP, C-반응성 단백질; CS, 코르티코스테로이드; CWS, 누적 악화 점수; EQ-5D-3L, EuroQol 5 차원 설문지 3-수준 버전; ESR, 적혈구 침강 속도; FACIT, 만성 질병 요법의 기능적 평가; GTI, 글루코코르티코이드 독성 지수; HAQ-DI, 건강 평가 설문지의 장애 지수; ITT, 치료 의향; LS, 최소 제곱; MMRM, 혼합 효과 모델 반복 측정; NC, 계산할 수 없음; NA, 해당 없음; PMR, 류마티스성 다발성 근육통; PMR-AS, PMR 활성 점수; q2w, 2 주마다; SE, 표준 오차; SF-36, 약식 36-항목 설문지; VAS, 시각적 아날로그 척도.			

[0663]

a 관해를 달성하지 못했거나, 오픈 라벨 프레드니손(또는 코르티코스테로이드 용량 균등물)을 이용한 구조 치료를 제공받았거나, 52 주차 이전에 연구를 철회했거나, 일차 평가변수의 평가를 방해하는 누락 데이터를 갖는 환자는 비-반응자로서 간주하였다.

b 피서의 정확도 검정으로부터의 p-값.

c 점감이 오류 없이 계속되었다고 가정하고, 치료의 종료까지 CS 점감 섭생에 기반한 예상 누적 용량.

d 프로토콜에 따른 점감 섭생에서의 예상 프레드니손, 부가 프레드니손, 구조 요법에 사용되는 CS 및 상업적 프레드니손의 사용을 포함하는, 치료의 종료까지의 CS의 누적 용량.

e Wilcoxon 순위-합 테스트로부터의 p-값.

f 질환 관해는 PMR의 징후 및 증상의 해소, 및 CRP의 정규화(10 mg/L 미만)로 정의된다.

g 발적은 1) 활성 PMR에 기인한 징후 및 증상의 재발 + PMR로 인한 CS 용량의 증가, 또는 2) 활성 PMR에 기인한 ESR의 상승 + PMR로 인한 CS 용량의 증가로서 정의된다.

h 12 주차부터 52 주차까지의 CRP의 정규화의 상태를 16 주차, 20 주차, 24 주차, 32 주차, 40 주차 및 52 주차에 측정된 CRP 값에 기반하여 결정하였다. CRP가 10 mg/L 이상인 2 회 이상의 연속 방문이 있는 경우, CRP의 정규화 없음으로서 분류하였다.

i 12 주차부터 52 주차까지 프레드니손 점감에 대한 성공적인 준수는 12 주차부터 52 주차까지 구조 요법을 받지 않은 참가자로서 정의되며, PMR과 관련되지 않은 AE를 관리하기 위해 사용되는 것들과 같은 (프로토콜에 따른 CS 점감 섭생 이외의) 100 mg 이하(또는 코르티코스테로이드 용량 균등물)의 누적 용량을 갖는 임의의 과잉의 프레드니손의 사용을 포함할 수 있었다. 과잉의 프레드니손 사용의 누적 용량을 기준으로 52 주차까지 계속하였다.

j 무작위 배정으로부터 임상 관해 이후 제 1 PMR 발적까지, 최대 52 주차까지의 시간(일수)을 계산한다.

k 관해를 달성한 적이 없는 환자를 무작위 배정 일에 중도절단하였고, 임상 관해를 달성하고 발적되지 않은 환자를 최대 52 주차까지 치료 평가의 종료 일에 중도절단하였다. 양측 95% CI를 Brookmeyer 및 Crowley 방법(로그 변환)에 의해 계산하였다.

l 콕스 비례 위험 모델로부터.

m 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 고정 효과로서 치료군 및 기준선 글루코코르티코이드 독성 점수를 포함한다.

n 구조화되지 않은 공분산 구조를 가정한 PROC MIXED를 이용한 유형 III 제곱합 MMRM: 모델 = 기준선, 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용, 및 방문별 기준선 상호작용. 기준선 값 및 12 주차, 24 주차 또는 52 주차에 적어도 하나의 기준선-이후 값을 갖는 환자를 MMRM 분석에 포함하였다.

참고: 더 작은 누적 악화 점수는 더 적은 글루코코르티코이드 독성을 의미한다. 더 작은 종합 개선 점수는 더 적은 글루코코르티코이드 독성을 의미한다.

[0664]

[0665]

일차 효능 평가변수

[0666]

52주째에 지속적인 관해를 달성한 참가자의 비율은 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 더 높았다. 52주째에 지속적인 관해를 달성한 참가자는 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 17명(28.3%), 그리고 위약 + 52주 점감 그룹에서 6명(10.3%)이었고, 비율 차이는 18.0이었다(95% CI: 4.15, 31.82). 표 9에 나타난 바와 같이, 차이는 0.0193의 p-값으로 통계적으로 유의하였다.

[0667]

[표 9]

[0668]

52주째에 지속적인 관해를 달성한 환자의 수(%) - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
수	58	60
예	6 (10.3)	17 (28.3)
위약 대비 사릴루맙에 대한 비율 차이(95% CI)		18.0 (4.15, 31.82)
p-값 ^a		0.0193
CI: 신뢰 구간		
^a 피서의 정확도 검정으로부터의 p-값		
참고: 관해를 달성하지 못했거나, 오픈 라벨 프레드니손(또는 균등물)을 이용한 구조 치료를 제공받았거나, 52 주차 이전에 연구를 철회했거나, 일차 평가변수의 평가를 방해하는 누락 데이터를 갖는 환자를 비-반응자로서 간주하였다.		

[0669]

[0670]

도 23은 16주차부터 52주차까지(30.0% 대 8.6%; 차이[95% CI]: 21.4 [7.7, 35.0]; P=0.0047) 그리고 24주차부터 52주차까지(31.7% 대 10.3%; 차이[95% CI]: 21.3 [7.2, 35.5]; P=0.0063) 지속적인 관해를 달성한, 비교군에 비해 사릴루맙 아암의 환자의 더 높은 비율도 보여준다. 사릴루맙 아암에서의 지속적인 관해율의 이러한 개선은 12주차 내지 24주차 사이에 관찰된 추가적인 반응에 기인하였다.

[0671]

유사하게, 각각의 평가 기간 동안 비교군 아암 대비 사릴루맙 아암에서 더 높은 비율의 환자가 지속적인 관해의 모든 독립적인 구성요소를 달성하였다. 도 24에서 볼 수 있는 바와 같이, 사릴루맙 아암 및 비교군 아암 둘 모

두에서, 질환 관해율은 12주차 내지 52주차의 평가(46.7% 대 37.9%)에서 16주차 내지 52주차(40.0% 대 31.0%) 및 24주차 내지 52주차(41.7% 대 20.7%)까지 약간 감소하였다. 질환 관해는 아마도 누락된 또는 비정상적인 CRP로 인해 감소하였지만, PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 시간이 지남에 따라 증가하였다.

[0672] 사릴루맙 아암에서, 질환 발적이 없는 환자의 비율은 12주차 내지 52주차 평가부터 16주차 내지 52주차 및 24주차 내지 52주차 평가까지 증가한 반면, 지속적인 CRP 정규화를 갖는 환자 또는 프로토콜-정의된 GC 점감을 준수한 환자의 비율은 도 25에서 볼 수 있는 바와 같이 3회의 평가 기간 동안 동일하게 유지되었다. 일차 평가변수에 대해 민감도 분석을 수행하였다. 이러한 분석은 지속적인 관해의 정의로부터 급성기 반응물 CRP를 제거하는 단계를 포함하였고, 추가적인 분석은 PMR의 부정확한 진단으로 인해 연구 치료를 중단한 참가자를 제거하는 단계도 포함하였다.

[0673] 표 10에 나타난 바와 같이, 급성기 반응물 CRP를 배제하고 52주째에 지속적인 관해를 달성한 참가자의 비율은 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 위약 + 52주 점감 그룹(각각 19명[31.7%]의 참가자 및 8명[13.8%]의 참가자)에 비해 계속 더 높았으며, 비율 차이는 17.9였다(95% CI: 3.13, 32.61). 일차 분석과 일치하게, p-값이 0.0280로, 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에 대해 통계적으로 유의한 차이를 관찰하였다.

[0674] [표 10]

[0675] 민감도 분석: 급성기 반응물을 배제한, 52주째에 지속적인 관해를 달성한 환자의 수(%) - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
수	58	60
예	8 (13.8)	19 (31.7)
위약 대비 사릴루맙에 대한 비율 차이(95% CI)		17.9 (3.13, 32.61)
p-값 ^a		0.0280
CI: 신뢰 구간		
^a 피셔의 정확도 검정으로부터의 p-값		
참고: 관해를 달성하지 못했거나, 오픈 라벨 프레드니손(또는 균등물)을 이용한 구조 치료를 제공받았거나, 52 주차 이전에 연구를 철회했거나, 일차 평가변수의 평가를 방해하는 누락 데이터를 갖는 환자를 비-반응자로서 간주하였다.		

[0676] 4명의 참가자가 PMR로 잘못 진단받았다(사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 2명의 참가자 및 위약 + 52주 점감 그룹에서 2명의 참가자). 부정확한 PMR 진단을 받은 참가자를 배제하고 52주차에 지속적인 관해를 달성한 참가자의 비율은 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 계속 더 높았으며(각각 17명[29.3%]의 참가자 및 6명[10.9%]의 참가자), 비율 차이는 18.4였다(95% CI: 4.08, 32.72). 표 11에 나타난 바와 같이, 일차 분석과 일치하게, p-값이 0.0193으로, 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에 대해 통계적으로 유의한 차이를 관찰하였다.

[0678] [표 11]

[0679] 민감도 분석: 부정확한 PMR 진단을 받은 환자를 배제한, 52주째에 지속적인 관해를 달성한 환자의 수(%) - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
수	55	58
예	6 (10.9)	17 (29.3)
위약 대비 사릴루맙에 대한 비율 차이(95% CI)		18.4 (4.08, 32.72)
p-값 ^a		0.0193
CI: 신뢰 구간		
^a 피셔의 정확도 검정으로부터의 p-값		
참고: 관해를 달성하지 못했거나, 오픈 라벨 프레드니손(또는 균등물)을 이용한 구조 치료를 제공받았거나, 52 주차 이전에 연구를 철회했거나, 일차 평가변수의 평가를 방해하는 누락 데이터를 갖는 환자를 비-반응자로서 간주하였다.		

[0680] 티핑 포인트 분석을 또한 일차 평가변수 분석의 결론의 견고성을 평가하기 위해 실시하였다. 관해를 달성하지 못했거나 구조 치료를 제공받은 참가자를 비-반응자로서 간주하였다. 52주차 이전에 연구를 철회했고 철회 전에 질환 발적을 경험하지 않은 참가자를 "누락"으로서 간주하고 티핑 포인트 분석을 위해 순차적으로 대체하였다.

표 12에 나타낸 바와 같이, 사릴루맵 200 mg q2w + 14주 점감 그룹으로부터의 13명의 참가자, 및 누락된 것으로서 간주되는 위약 + 52주 점감 그룹으로부터의 9명의 참가자가 있었다.

[표 12]

티핑 포인트 분석: 52주차의 환자 책임(accountability) - ITT 집단

52 주차의 지속적인 관해(일차 평가변수)	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맵 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
52 주차 방문 시 치료를 완료함	36 (62.1)	42 (70.0)
반응자	6	17
비-반응자 ^a	30	25
52 주차 방문 시 치료를 완료하지 않았음	22 (37.9)	18 (30.0)
비-반응자 ^b	13	5
누락 ^c	9	13
^a 관해를 달성하지 못했거나 오픈 라벨 프레드니손(또는 균등물)을 이용한 구조 치료를 제공받은 환자를 비-반응자로서 간주한다. ^b 구조 치료를 제공받은 환자. ^c 52 주차 이전에 연구를 철회했고 철회 전에 질환 발적을 경험하지 않은 환자를 "누락"으로서 간주하고 티핑 포인트 분석을 위해 순차적으로 대체한다.		

티핑 포인트 분석의 결과를 표 13에 나타냈다.

[표 13]

티핑 포인트 분석: 52주차의 지속적 관해에 대한 p-값 - ITT 집단

	일차 평가변수가 누락된 위약 + 52 주 점감 환자에서 반응자의 수									
일차 평가변수가 누락된 사릴루맵 200 mg + 14 주 점감 환자에서 반응자의 수	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0.0193	0.0389	0.0714	0.1207	0.1902	0.2817	0.3953	0.5287	0.6779	0.8372
1	0.0112	0.0236	0.0453	0.0799	0.1310	0.2015	0.2932	0.4059	0.5374	0.6840
2	0.0063	0.0140	0.0280	0.0515	0.0879	0.1404	0.2118	0.3035	0.4153	0.5451
3	0.0035	0.0081	0.0169	0.0324	0.0574	0.0953	0.1491	0.2212	0.3128	0.4237
4	0.0019	0.0046	0.0100	0.0198	0.0366	0.0631	0.1023	0.1571	0.2296	0.3211
5	0.0010	0.0025	0.0057	0.0119	0.0227	0.0407	0.0683	0.1087	0.1643	0.2372
6	0.0005	0.0014	0.0032	0.0069	0.0138	0.0256	0.0445	0.0733	0.1146	0.1708
7	0.0003	0.0007	0.0018	0.0039	0.0081	0.0157	0.0283	0.0482	0.0778	0.1199
8	0.0001	0.0004	0.0009	0.0022	0.0047	0.0094	0.0175	0.0308	0.0515	0.0820
9	<.0001	0.0002	0.0005	0.0012	0.0026	0.0054	0.0105	0.0192	0.0333	0.0547
10	<.0001	<.0001	0.0002	0.0006	0.0014	0.0031	0.0062	0.0117	0.0209	0.0355
11	<.0001	<.0001	0.0001	0.0003	0.0008	0.0017	0.0035	0.0069	0.0128	0.0224
12	<.0001	<.0001	<.0001	0.0002	0.0004	0.0009	0.0020	0.0040	0.0076	0.0138
13	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0002	0.0005	0.0011	0.0022	0.0044	0.0083

표 14에 나타낸 바와 같이, 사후 분석을 수행하여, 일차 효능 평가변수에 대한 메토티렉세이트의 영향을 평가하였다. 메토티렉세이트 사용이 일차 평가변수에 영향을 미쳤다는 것을 시사하는 경향은 없었다.

[표 14]

사후 분석: 52주 치료 기간 동안에 메토티렉세이트의 병행 사용을 갖는 환자에 대한 52주차의 지속적인 관해의 요약 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
치료 기간 동안에 메토트렉세이트의 병행 사용을 갖는 환자	17 (29.3%)	12 (20.0%)
52 주차의 지속적인 관해 반응자	6	17
치료 기간 동안에 메토트렉세이트의 병행 사용을 갖는 환자	2/6 (33.3%)	3/17 (17.6%)
비-반응자	52	43
치료 기간 동안에 메토트렉세이트의 병행 사용을 갖는 환자	15/52 (28.8%)	9/43 (20.9%)
참고: 관해를 달성하지 못했거나, 오픈 라벨 프레드니손(또는 균등물)을 이용한 구조 치료를 제공받았거나, 52 주차 이전에 연구를 철회했거나, 일차 평가변수의 평가를 방해하는 누락 데이터를 갖는 환자를 비-반응자로서 간주하였다.		

[0692]

[0693]

도 5에 나타난 바와 같이, 일차 평가변수에 대해 하위그룹 분석을 수행하여, 치료 효과의 일관성을 평가하였다. 일차 평가변수 결과의 하위그룹 분석에서는 60 kg 미만의 기준선 체중을 갖는 참가자를 제외하고는 위약 + 52주 점감 그룹과 비교하여 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에 유리한 수치 경향을 나타내었지만; 이 하위그룹에서 샘플 크기는 매우 작았다. 각각의 하위그룹과 치료군 사이에 통계적으로 유의한 상호작용 효과는 없었다. 일부 하위그룹에 대한 샘플 크기는 작았고 사례의 수는 적었다.

[0694]

이차 효능 평가변수

[0695]

지속적인 관해의 구성요소

[0696]

표 15에 나타난 바와 같이, 전반적으로, 위약 + 52주 점감 그룹에서보다 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 지속적인 관해의 각각의 구성요소를 달성하는 참가자의 비율이 더 높았다. 12주 이내에 질환 관해를 달성한 참가자의 비율은 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 더 높았다(각각 28명[46.7%]의 참가자 및 22명[37.9%]의 참가자). 12주차부터 52주차까지 질환 발적이 없는 참가자의 비율은 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 더 높았다(각각 33명[55.0%]의 참가자 및 19명[32.8%]의 참가자). 12주차부터 52주차까지 CRP의 지속적인 감소를 달성한 참가자의 비율은 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 더 높았다(각각 40명[66.7%]의 참가자 및 26명[44.8%]의 참가자). 12주차부터 52주차까지 프레드니손 점감에 대한 성공적인 준수를 달성한 참가자의 비율은 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 더 높았다(각각 30명[50.0%]의 참가자 및 14명[24.1%]의 참가자).

[0697]

[표 15]

[0698] 52주차의 지속적인 관해 복합 측정의 구성요소 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사틸루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
12 주차 이전의 질환 관해의 달성 ^a		
수	58	60
예	22 (37.9)	28 (46.7)
아니오	36 (62.1)	32 (53.3)
12 주차부터 52 주차까지 질환 발적의 부재 ^b		
수	58	60
예	19 (32.8)	33 (55.0)
아니오	39 (67.2)	27 (45.0)
12 주차부터 52 주차까지 CRP 의 지속적인 감소 ^c		
수	58	60
예	26 (44.8)	40 (66.7)
아니오	32 (55.2)	20 (33.3)
12 주차부터 52 주차까지 프레드니손 점감에 대한 성공적인 준수 ^d		
수	58	60
예	14 (24.1)	30 (50.0)
아니오	44 (75.9)	30 (50.0)
^a 질환 관해는 PMR 의 징후 및 증상의 해소 및 CRP 의 정규화(10 mg/L 미만)로서 정의된다. ^b 발적은 1) 활성 PMR 에 기인한 징후 및 증상의 재발 + PMR 로 인한 CS 용량의 증가, 또는 2) 활성 PMR 에 기인한 ESR 의 상승 + PMR 로 인한 CS 용량의 증가로서 정의된다. ^c 12 주차부터 52 주차까지의 CRP 의 정규화의 상태를 16 주차, 20 주차, 24 주차, 32 주차, 40 주차 및 52 주차에 측정된 CRP 값에 기반하여 결정하였다. CRP 가 10 mg/L 이상인 2 회 이상의 연속 방문이 있는 경우, CRP 의 정규화 없음으로서 분류하였다. ^d 12 주차부터 52 주차까지 프레드니손 점감에 대한 성공적인 준수는 12 주차부터 52 주차까지 구조 요법을 받지 않은 환자로서 정의되며, PMR 과 관련되지 않은 AE 를 관리하기 위해 사용되는 것들과 같은 (프로토콜에 따른 CS 점감 섭생 이외의) 100 mg 이하(또는 균등물)의 누적 용량을 갖는 임의의 과잉의 프레드니손의 사용을 포함할 수 있었다. 과잉의 프레드니손 사용의 누적 용량을 기준선으로부터 52 주차까지 계수하였다.		

[0699]

[0700]

표 16에 나타난 바와 같이, 기준선 방문 이후, 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 참가자(구조 요법을 제공받은 참가자 배제)의 수(%)는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 사틸루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 각각의 방문 시 더 높았다. 치료의 종료(52주차) 시, 사틸루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 27명(84.4%)의 참가자 및 위약 + 52주 점감 그룹에서 8명(47.1%)의 참가자(구조 요법을 제공받은 참가자 배제)는 임의의 PMR 징후 및 증상을 갖지 않았다.

[0701]

[표 16]

[0702] 구조 요법을 받은 환자를 배제한, 방문별 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 수 (%) - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 24)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 41)
기준선		
수	24	41
n (%)	3 (12.5)	5 (12.2)
V3/2 주차		
수	24	40
n (%)	7 (29.2)	14 (35.0)
V4/4 주차		
수	24	39
n (%)	10 (41.7)	18 (46.2)
V5/8 주차		
수	23	39
n (%)	8 (34.8)	21 (53.8)
V6/12 주차		
수	20	36
n (%)	8 (40.0)	24 (66.7)
V7/16 주차		
수	21	36
n (%)	9 (42.9)	24 (66.7)
V8/20 주차		
수	20	34
n (%)	9 (45.0)	20 (58.8)
V9/24 주차		
수	20	34
n (%)	8 (40.0)	25 (73.5)
V10/32 주차		
수	18	32
n (%)	8 (44.4)	25 (78.1)
V11/40 주차		
수	17	32
n (%)	9 (52.9)	24 (75.0)
V12/52 주차		
수	17	32
n (%)	8 (47.1)	27 (84.4)

[0703]

[0704] 총 누적 코르티코스테로이드(프레드니손 포함) 용량

[0705] 표 17은 치료 기간 동안의 누적 CS 용량을 나타낸다. 위약 + 52주 점감 그룹은 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹(각각 52주 및 14주 CS 점감)에 비해 더 큰 예상 누적 CS 용량을 가졌다. 52주 치료 기간에 걸친 예상 누적 CS 용량(프레드니손 또는 코르티코스테로이드 용량 균등물)의 중앙값은 위약 + 52주 점감 그룹에서의 2044 mg과 비교하여 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서는 777 mg이었다.

[0706] 위약 + 52주 점감 그룹은 위약 + 52주 점감 그룹과 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹 사이의 CS 점감의 지속기간의 차이로 인해 더 큰 실제 누적 CS 용량을 가졌다. 52주 치료 기간에 걸친(즉, 참가자가 실제로 복용한) 총 누적 프레드니손 용량의 중앙값은 위약 + 52주 점감 그룹에서의 2044 mg과 비교하여 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서는 777 mg이었다.

[0707] 실제 누적 CS 용량과 예상 누적 CS 용량 간의 차이의 중앙값은 위약 + 52주 점감 그룹과 비교하여 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 유의하게 더 낮았다(0.0 mg 대 199.5 mg; p=0.0189).

[0708] [표 17]

[0709] 치료 기간 동안의 누적 코르티코스테로이드 용량 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
예상 누적 CS 용량(mg) ^a		
수	58	59
평균(SD)	1780.6 (478.3)	741.9 (99.9)
SE	62.81	13.00
중앙값(95% CI)	2044.0	777.0
	(2031.0, 2044.0)	(777.0, 777.0)
Q1; Q3	1780.0; 2044.0	777.0; 777.0
최소; 최대	404; 2044	224; 777
실제 누적 CS 용량(mg) ^b		
수	58	59
평균(SD)	2235.8 (839.4)	1039.5 (612.2)
SE	110.21	79.70
중앙값(95% CI)	2044.0	777.0
	(2044.0, 2455.0)	(777.0, 777.0)
Q1; Q3	1950.0; 2840.0	777.0; 1018.5
최소; 최대	404; 3676	224; 2885
위약 대비 p-값 ^c		<.0001
실제 누적 CS 용량과 예상 누적 CS 용량(mg) 간의 차이		
수	58	59
평균(SD)	455.1 (548.1)	297.6 (588.7)
SE	71.97	76.64
중앙값(95% CI)	199.5 (0.0, 496.0)	0.0 (0.0, 0.0)
Q1; Q3	0.0; 846.0	0.0; 245.0
최소; 최대	-57; 1632	-13; 2108
위약 대비 p-값 ^c		0.0189
CS: 코르티코스테로이드; CI: 신뢰 구간; SE: 표준 오차		
^a 점감이 오류 없이 계속되었다고 가정하고, 치료의 종료까지 CS 점감 섭생에 기반한 예상 누적 용량.		
^b 프로토콜에 따른 점감 섭생에서의 예상 프레드니손, 부가 프레드니손, 구조 요법에 사용되는 CS 및 상업적 프레드니손의 사용을 포함하는, 치료의 종료까지의 CS의 누적 용량.		
^c Wilcoxon 순위-합 테스트로부터의 p-값.		

[0710]

[0711]

실제 누적 CS 용량과 예상 누적 CS 용량 간의 차이의 대부분은 PMR에 대해 참가자가 제공받은 구조 요법으로 인한 것이었다. 표 18에 나타낸 바와 같이, PMR로 인한 구조 요법을 제공받은 참가자의 누적 수(%)는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 더 적었다. 52주 치료 기간 동안, PMR로 인한 구조 요법을 제공받은 참가자는 위약 + 52주 점감 그룹에서 34명(58.6%) 그리고 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 19명(32.2%)이었다.

[0712]

[표 18]

[0713]

PMR로 인한 구조 요법을 받은 환자의 누적 수(%) - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
52 주 치료 기간 동안		
수	58	59 ^a
구조 요법을 받았음	34 (58.6)	19 (32.2)
^a 무작위 배정되었지만 치료되지 않은 1 명의 환자를 배제하였다.		

[0714]

[0715]

제1 PMR 발적까지의 시간

[0716]

도 6은 최대 52주의 임상 관해 후 제1 PMR 발적까지의 시간에 대한 카플란-마이어 추정치를 제공한다. 제1 PMR 발적까지의 시간은 위약-치료받은 참가자에서보다 사릴루맙 치료받은 참가자에서 통계적으로 유의하게 더 길었고, 사릴루맙 치료받은 참가자는 중앙값에 도달하지 못했다. 52주 치료 기간 동안 임상 관해를 달성한 참가자는 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 41명(68.3%) 그리고 위약 + 52주 점감 그룹에서 30명(51.7%)이었다. 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 0.56(95% CI: 0.35 내지 0.90; p=0.0153)의 위험 비로 위약 + 52주 점감 그룹의 참가자와 비교하여 임상 관해를 달성한 후 PMR 발적을 가질 가능성이 낮았다(16.7% 대 29.3%). 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서는 중앙값에 도달하지 못했다. 제1 임상 관해 이후 계산된 제1 PMR 발적까지의 총 시간을 분석하기 위해 임상 관해 평가변수 이후 제1 PMR 발적까지의 시간에 대해 사후 분석을 수행하였다. 사후 분석 결과는 무작위 배정 일로부터 계산된 제1 PMR 발적까지의

총 시간에 대한 분석과 일치한다.

글루코코르티코이드 독성 지수-누적 악화 점수(CWS) 및 종합 개선 점수(AIS)

표 19에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w +14주 점감 그룹에 대한 수치적 경향은 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 누적 악화가 더 적었고 종합 개선이 더 컸다. 그러나, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹 간에 CWS에서의 유의한 차이는 없었으며, 위약 대비 LS 평균차(SE)는 -4.90(9.375)이었다(95% CI: -23.477, 13.669; p=0.6020).

[표 19]

52주 치료 기간 동안의 누적 악화 점수의 요약 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
수	57	60
평균(SD)	57.9 (51.9)	51.7 (48.4)
SE	6.87	6.25
중앙값	55.0	39.0
최소; 최대	0 ; 257	0; 195
LS 평균(SE) ^a	57.22 (6.678)	52.32 (6.507)
위약 대비 LS 평균차(SE) ^a		-4.90 (9.375)
95% CI		-23.477, 13.669
p-값		0.6020
CI: 신뢰 구간; LS: 최소 제곱; SD: 표준 편차; SE: 평균의 표준 오차 더 작은 누적 악화 점수는 더 적은 글루코코르티코이드 독성을 의미한다. ^a 공분산 분석(ANOVA) 모델은 고정 효과로서 치료군 및 기준선 글루코코르티코이드 독성 점수를 포함한다.		

유사하게, 표 20에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹 간의 AIS의 유의한 차이는 없었으며, 위약 대비 LS 평균차(SE)는 -6.59(8.811)였다(95% CI: -24.047, 10.862; p=0.4559).

[표 20]

52주 치료 기간 동안의 종합 개선 점수의 요약 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
수	57	60
평균(SD)	-0.5 (57.1)	-1.1 (44.6)
SE	7.56	5.76
중앙값	0.0	0.5
최소; 최대	-283 ; 122	-122; 86
LS 평균(SE) ^a	2.57 (6.275)	-4.02 (6.115)
위약 대비 LS 평균차(SE) ^a		-6.59 (8.811)
95% CI		-24.047, 10.862
p-값		0.4559
CI: 신뢰 구간; LS: 최소 제곱; SD: 표준 편차; SE: 평균의 표준 오차 더 작은 누적 악화 점수는 더 적은 글루코코르티코이드 독성을 의미한다. ^a 공분산 분석(ANOVA) 모델은 고정 효과로서 치료군 및 기준선 글루코코르티코이드 독성 점수를 포함한다.		

결과 및 기타 평가변수 및 평가

PMR 활성 점수

표 21에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 + 14주 점감 그룹은 위약 + 52주 점감 그룹과 비교하여, 시간이 지남에 따라 낮은 질환 활성 수준을 갖는 참가자 비율이 더 높았다. 24주차 및 52주차에 높은 수준의 PMR 활성을 갖는 사릴루맙 + 14주 점감 그룹에는 참가자가 없었고, 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 사릴루맙 + 14주 점감 그룹에서 더 높은 비율의 참가자가 낮은 질환 활성 수준에 있었다.

[표 21]

[0730] 사후 분석: 시간이 지남에 따른 높은, 중간 및 낮은 수준의 PMR 활성을 갖는 환자의 수(%) - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)			사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)		
	낮음	중간	높음	낮음	중간	높음
기준선	7 (12.1)	14 (24.1)	31 (53.4)	7 (11.7)	13 (21.7)	29 (48.3)
V6/12 주차	18 (31.0)	9 (15.5)	6 (10.3)	21 (35.0)	8 (13.3)	5 (8.3)
V9/24 주차	20 (34.5)	10 (17.2)	9 (15.5)	24 (40.0)	8 (13.3)	0
V12/52 주차	13 (22.4)	13 (22.4)	3 (5.2)	26 (43.3)	9 (15.0)	0
PMR 활성 수준은 PMR 활성 점수가 7 미만인 경우 낮음, PMR 활성 점수가 7 내지 17 인 경우 중간, PMR 활성 점수가 17 초과인 경우 높음으로서 정의된다.						

[0731]

[0732] 표 22에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 52주째에 PMR-AS에서 기준선으로부터 더 큰 변화를 가졌다(LS 평균[SE]은 각각 -15.57[0.94] 및 -10.27[0.97]이었음). 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹을 비교한 PMR-AS의 LS 평균차는 통계적으로 유의하였다(-5.302, 95% CI: -8.006 내지 -2.597; p=0.0002).

[0733] [표 22]

[0734] 52주차의 PMR 활성 점수의 기준선으로부터의 변화 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
PMR-AS 수 ^a	28	31
기준선 평균(SD)	20.82 (28.46)	17.55 (8.65)
52 주차에서의 평균(SD)	9.11 (6.88)	4.03 (3.29)
수 ^b	41	29
변화 평균(SD)	-11.71 (29.97)	-13.52 (8.68)
LS 평균(SE)	-10.27 (0.97)	-15.57 (0.94)
LS 평균차(95% CI)		-5.302 (-8.006, -2.597)
위약 대비 p-값 ^c		0.0002
^a 기준선 및 52 주차 둘 모두에서 평가를 받은 환자의 수. ^b MMRM 분석에 포함되는 환자의 수, 이는 기준선 값 및 12 주차, 24 주차 또는 52 주차에 적어도 하나의 기준선-이후 값을 갖는 환자를 포함한다. ^c 구조화되지 않은 공분산 구조를 가정한 PROC MIXED를 이용한 유형 III 제곱합 MMRM: 모델 = 기준선, 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용, 및 방문별 기준선 상호작용. 환자가 연구 약제를 조기에 중단한 시점부터 모든 평가를 누락하도록 설정하였다. 누락된 값에 대해 대체를 사용하지 않았다.		

[0735]

[0736] 도 7에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹 및 위약 + 52주 점감 그룹 둘 모두에 대한 PMR 활성의 가장 큰 감소는 52주차까지 계속되는 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서의 감소와 함께 기준선으로부터 12주차까지 나타났다.

[0737] MD-VAS

[0738] 표 23에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 52주차에 MD-VAS에서 기준선으로부터 더 큰 감소를 가졌다(각각 -40.58[3.40] 및 -30.49[3.46]의 LS 평균[SE]). 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹을 비교한 MD-VAS의 LS 평균차는 통계적으로 유의하였다(-10.097, 95% CI: -19.775, -0.419; p=0.0411).

[0739] [표 23]

[0740] 52주차의 MD-VAS의 기준선으로부터의 변화 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
MD-VAS		
수 ^a	31	33
기준선 평균(SD)	48.32 (24.78)	55.03 (16.96)
52 주차에서의 평균(SD)	18.97 (22.86)	10.21 (15.44)
수 ^b	46	42
변화 평균(SD)	-29.35 (28.91)	-44.82 (20.62)
LS 평균(SE)	-30.49 (3.46)	-40.58 (3.40)
LS 평균차(95% CI)		-10.097 (-19.775, -0.419)
위약 대비 p-값 ^c		0.0411
^a 기준선 및 52 주차 둘 모두에서 평가를 받은 환자의 수. ^b MMRM 분석에 포함되는 환자의 수, 이는 기준선 값 및 12 주차, 24 주차 또는 52 주차에 적어도 하나의 기준선-이후 값을 갖는 환자를 포함한다. ^c 구조화되지 않은 공분산 구조를 가정한 PROC MIXED 를 이용한 유형 III 제곱합 MMRM: 모델 = 기준선, 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용, 및 방문별 기준선 상호작용. 환자가 연구 약제를 조기에 중단한 시점부터 모든 평가를 누락하도록 설정하였다. 누락된 값에 대해 대체치를 사용하지 않았다.		

[0741]

[0742] FACIT-피로

[0743] 표 24에 나타난 바와 같이, 52주차의 FACIT-피로 척도의 기준선으로부터의 변화는 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 수치적으로 더 높았다(각각 7.91[1.33] 및 4.17[1.42]의 LS 평균 [SE]). 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹을 비교한 FACIT-피로 척도의 LS 평균 차는 3.740이었다(95% CI: -0.108, 7.588; p=0.0567).

[0744] [표 24]

[0745] 52주차의 FACIT-피로의 기준선으로부터의 변화 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
FACIT-피로(0-52)		
수 ^a	36	42
기준선 평균(SD)	31.97 (11.92)	32.81 (10.66)
52 주차에서의 평균(SD)	36.78 (10.87)	40.74 (9.29)
수 ^b	54	52
변화 평균(SD)	4.81 (10.95)	7.93 (9.55)
LS 평균(SE)	4.17 (1.42)	7.91 (1.33)
LS 평균차(95% CI)		3.740 (-0.108, 7.588)
위약 대비 p-값 ^c		0.0567
^a 기준선 및 52 주차 둘 모두에서 평가를 받은 환자의 수. ^b MMRM 분석에 포함되는 환자의 수, 이는 기준선 값 및 12 주차, 24 주차 또는 52 주차에 적어도 하나의 기준선-이후 값을 갖는 환자를 포함한다. ^c 구조화되지 않은 공분산 구조를 가정한 PROC MIXED 를 이용한 유형 III 제곱합 MMRM: 모델 = 기준선, 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용, 및 방문별 기준선 상호작용. 환자가 연구 약제를 조기에 중단한 시점부터 모든 평가를 누락하도록 설정하였다. 누락된 FACIT-피로 점수에 대해 대체치를 사용하지 않았다.		

[0746]

[0747] 52주차에 FACIT-F 점수에 대한 MCID 이상의 개선을 보고한 사릴루맙 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트는 도 12에 나타나 있다. FACIT-F에 대한 MCID는 4.0 이상의 개선이었다. 이들 결과에서는 사릴루맙 치료가 위약을 이용한 치료보다 FACIT-F 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 높은 점수는 더 나은 기능 또는 더 적은 피로를 나타냄).

[0748] 기준선 및 52주차에 기준 값 이상의 FACIT-F 점수를 보고한 사릴루맙 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트는 도 13에 나타나 있다. 기준 값에 대한 임계값은 43.5 이상이었다. 이들 결과에서는 사릴루맙 치료가 위약을 이용한 치료보다 FACIT-F 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다.

[0749] EQ-5D-3L

[0750] 표 25에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해

52주차에 EQ-5D-3L 단일 지수 유틸리티 점수에서 기준선으로부터 더 큰 증가를 가졌다(각각 0.11[0.04] 및 -0.02[0.04]의 LS 평균[SE]). 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹을 비교한 EQ-5D-3L 단일 지수 유틸리티 점수의 LS 평균차는 통계적으로 유의하였다(0.130, 95% CI: 0.010, 0.250; p=0.0336).

[표 25]

52주차의 EQ-5D 단일 지수 유틸리티의 기준선으로부터의 변화 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
EQ-5D - 단일 지수 유틸리티		
수 ^a	35	42
기준선 평균(SD)	0.62 (0.29)	0.59 (0.27)
52 주차에서의 평균(SD)	0.63 (0.30)	0.72 (0.23)
수 ^b	54	51
변화 평균(SD)	0.00 (0.38)	0.14 (0.31)
LS 평균(SE)	-0.02 (0.04)	0.11 (0.04)
LS 평균차(95% CI)		0.130 (0.010, 0.250)
위약 대비 p-값 ^c		0.0336
^a 기준선 및 52 주차 둘 모두에서 평가를 받은 환자의 수. ^b MMRM 분석에 포함되는 환자의 수, 이는 기준선 값 및 12 주차, 24 주차 또는 52 주차에 적어도 하나의 기준선-이후 값을 갖는 환자를 포함한다. ^c 구조화되지 않은 공분산 구조를 가정한 PROC MIXED를 이용한 유형 III 제곱합 MMRM: 모델 = 기준선, 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용, 및 방문별 기준선 상호작용. 환자가 연구 약제를 조기에 중단한 시점부터 모든 평가를 누락하도록 설정하였다. 누락된 EQ-5D 점수에 대해 대체를 사용하지 않았다.		

표 26에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 52주차에 EQ-5D-3L VAS 점수에서 기준선으로부터 더 큰 증가를 가졌다(각각 8.37[3.46] 및 -0.46(3.68)의 LS 평균[SE]). 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹을 비교한 EQ-5D-3L VAS 점수의 LS 평균차는 8.830이었다(95% CI: -1.191, 18.850; p=0.0835).

[표 26]

52주차의 EQ-5D VAS의 기준선으로부터의 변화 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
EQ-5D - VAS		
수 ^a	35	42
기준선 평균(SD)	58.60 (19.83)	61.19 (20.43)
52 주차에서의 평균(SD)	61.94 (22.13)	68.95 (23.19)
수 ^b	54	51
변화 평균(SD)	3.34 (26.85)	7.76 (29.37)
LS 평균(SE)	-0.46 (3.68)	8.37 (3.46)
LS 평균차(95% CI)		8.830 (-1.191, 18.850)
위약 대비 p-값 ^c		0.0835
^a 기준선 및 52 주차 둘 모두에서 평가를 받은 환자의 수. ^b MMRM 분석에 포함되는 환자의 수, 이는 기준선 값 및 12 주차, 24 주차 또는 52 주차에 적어도 하나의 기준선-이후 값을 갖는 환자를 포함한다. ^c 구조화되지 않은 공분산 구조를 가정한 PROC MIXED를 이용한 유형 III 제곱합 MMRM: 모델 = 기준선, 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용, 및 방문별 기준선 상호작용. 환자가 연구 약제를 조기에 중단한 시점부터 모든 평가를 누락하도록 설정하였다. 누락된 EQ-5D 점수에 대해 대체를 사용하지 않았다.		

사릴루맙 및 위약으로 치료받은 환자에 대한 EQ-5D 지수 유틸리티 점수 및 EQ VAS 점수에 대한 52주차의 기준선으로부터의 LSM 변화는 도 19에 나타나 있다. 이들 결과에서는 사릴루맙 치료가 위약 대비 LSM 차이가 0.13(P = 0.0336)인 EQ-5D 지수 유틸리티 점수의 기준선으로부터 통계적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다. 이들 결과에서는 또한 사릴루맙 치료가 EQ VAS 점수에서 기준선으로부터 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다 (더 높은 점수는 더 나은 건강을 나타냄).

[0759] SF-36

[0760] 표 27에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 52주차의 PCS에서 기준선으로부터 더 큰 증가를 나타냈다(각각 7.65[1.34] 및 2.87[1.45]의 LS 평균[SE]). 도 8에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹을 비교한 PCS의 LS 평균차는 통계적으로 유의하였다(4.784, 95% CI: 0.865, 8.703; p=0.0172).

[0761] [표 27]

[0762] 52주차의 SF-36 신체적 구성요소 요약 점수의 기준선으로부터의 변화 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
SF-36 - 신체적 구성요소 요약 점수		
수 ^a	35	42
기준선 평균(SD)	36.36 (8.38)	35.76 (8.58)
52 주차에서의 평균(SD)	39.44 (8.11)	43.67 (9.99)
수 ^b	54	52
변화 평균(SD)	3.08 (10.77)	7.91 (10.04)
LS 평균(SE)	2.87 (1.45)	7.65 (1.34)
LS 평균차(95% CI)		4.784 (0.865, 8.703)
위약 대비 p-값 ^c		0.0172
^a 기준선 및 52 주차 둘 모두에서 평가를 받은 환자의 수. ^b MMRM 분석에 포함되는 환자의 수, 이는 기준선 값 및 12 주차, 24 주차 또는 52 주차에 적어도 하나의 기준선-이후 값을 갖는 환자를 포함한다. ^c 구조화되지 않은 공분산 구조를 가정한 PROC MIXED를 이용한 유형 III 제곱합 MMRM: 모델 = 기준선, 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용, 및 방문별 기준선 상호작용. 환자가 연구 약제를 초기에 중단한 시점부터 모든 평가를 누락하도록 설정하였다. 누락된 SF-36 점수에 대해 대체를 사용하지 않았다.		

[0763]

[0764] 표 28에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 52주차의 MCS에서 기준선으로부터 더 큰 증가를 가졌다(각각 3.04[1.47] 및 -1.71[1.57]의 LS 평균[SE]). 도 8에 나타난 바와 같이, 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹을 비교한 MCS 점수의 LS 평균차는 통계적으로 유의하였다(4.748, 95% CI: 0.484, 9.013; p=0.0295).

[0765] [표 28]

[0766] 52주차의 SF-36 정신 구성요소 요약 점수의 기준선으로부터의 변화 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맙 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
SF-36 - 정신 구성요소 요약 점수		
수 ^a	35	42
기준선 평균(SD)	46.25 (13.26)	47.51 (11.69)
52 주차에서의 평균(SD)	46.81 (12.39)	50.83 (9.75)
수 ^b	54	52
변화 평균(SD)	0.56 (12.80)	3.32 (9.84)
LS 평균(SE)	-1.71 (1.57)	3.04 (1.47)
LS 평균차(95% CI)		4.748 (0.484, 9.013)
위약 대비 p-값 ^c		0.0295
^a 기준선 및 52 주차 둘 모두에서 평가를 받은 환자의 수. ^b MMRM 분석에 포함되는 환자의 수, 이는 기준선 값 및 12 주차, 24 주차 또는 52 주차에 적어도 하나의 기준선-이후 값을 갖는 환자를 포함한다. ^c 구조화되지 않은 공분산 구조를 가정한 PROC MIXED를 이용한 유형 III 제곱합 MMRM: 모델 = 기준선, 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용, 및 방문별 기준선 상호작용. 환자가 연구 약제를 초기에 중단한 시점부터 모든 평가를 누락하도록 설정하였다. 누락된 SF-36 점수에 대해 대체를 사용하지 않았다.		

[0767]

[0768] 표 29는 신체적 기능(PF), 신체적 역할(RP), 육체적 통증(BP), 일반적인 건강(GH), 활력(VT), 사회적 기능(SF), 정서적 역할(RE) 및 정신 건강(MH)을 포함하는 SF-36 도메인 각각에서 위약 대비 사릴루맙에 대한 52주차의 기준선으로부터의 LSM 변화를 제공한다. 도 9에 예시된 바와 같이, SF-36의 8개의 도메인 중 5개(MH, RP, BP, SF,

및 VT)는 위약에 비해 사릴루맵에서 통계적으로 유의하게 더 큰 개선을 나타냈다.

[표 29]

사릴루맵 및 위약 치료를 위한 SF-36 도메인에 대한 LSM

SF-36 도메인	52 주치의 기준선으로부터의 LSM 변화(SE)		위약 대비 LSM 차이(95% CI)
	사릴루맵	위약	
PF	13.68 (3.59)	6.16 (3.84)	7.52 (-2.90, 17.95)
RP	21.10 (3.56)	3.83 (3.84)	17.27 (6.89, 27.64)
BP	19.66 (3.40)	5.73 (3.70)	13.93 (3.97, 23.90)
GH	8.14 (2.41)	1.74 (2.61)	6.40 (-0.65, 13.45)
VT	17.04 (3.02)	2.49 (3.28)	14.55 (5.69, 23.41)
SF	8.62 (4.02)	-4.29 (4.35)	12.91 (1.16, 24.65)
RE	6.26 (3.56)	-1.56 (3.76)	7.8 (-2.47, 18.12)
MH	7.32 (2.39)	0.12 (2.54)	7.2 (0.27, 14.13)

PCS, MCS, PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, 및 MH를 포함하는 다양한 SF-36 메트릭에 대해 사릴루맵 및 위약을 제공받은 환자에 대한 52주치의 MCID 이상의 개선을 보고한 환자의 퍼센트를 도 10에 제시한다. 사릴루맵을 제공받은 더 많은 환자가 PCS(P=0.0161) 및 8개의 SF-36 도메인 점수 중 5개에 대해 통계적으로 유의한 수준의 MCID 이상의 개선을 보고하였다. MCID(기준선으로부터의 개선)는 PCS 및 MCS에 대해 2.5였다. MCID는 개별 SF-36 도메인에 대해 5.0이었다.

PCS, MCS, PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, 및 MH를 포함하는 다양한 SF-36 메트릭에 대해 기준선 및 52주차에 기준 값 이상의 점수를 보고한 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트를 도 11에 제시한다. 임계값은 다음과 같다: 50.0 이상의 PCS 및 MCS; 66.0 이상의 PF, 69.2 이상의 RP, 66.4 이상의 BP, 66.1 이상의 GH, 58.8 이상의 VT, 82.1 이상의 SF, 81.9의 RE, 및 77.8 이상의 MH. 이들 결과에서는 사릴루맵을 제공받은 수치적으로 더 많은 환자가 SF-36 MCS 및 4개의 SF-36 도메인 점수에서 기준 값 이상의 점수를 보고했음을 보여준다.

HAQ-DI

표 30에 나타낸 바와 같이, 사릴루맵 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 52주치의 HAQ-DI 표준화 점수에서 기준선으로부터 수치적으로 더 큰 감소를 가졌다(각각 -0.39[0.09] 및 -0.15[0.09]의 LS 평균[SE]). 사릴루맵 200 mg q2w + 14주 점감 그룹과 위약 + 52주 점감 그룹을 비교한 HAQ-DI 표준화 점수의 LS 평균차는 -0.246이었다(95% CI; -0.496, 0.005; p=0.0543).

[표 30]

52주치의 HAQ-DI 표준화 점수의 기준선으로부터의 변화 - ITT 집단

	위약 + 52 주 점감(n = 58)	사릴루맵 200 mg q2w + 14 주 점감(n = 60)
HAQ-DI 표준화 점수		
수 ^a	35	42
기준선 평균(SD)	0.95 (0.77)	1.14 (0.69)
52 주차에서의 평균(SD)	0.76 (0.65)	0.69 (0.64)
수 ^b	54	51
변화 평균(SD)	-0.20 (0.65)	-0.45 (0.68)
LS 평균(SE)	-0.15 (0.09)	-0.39 (0.09)
LS 평균차(95% CI)		-0.246 (-0.496, 0.005)
위약 대비 p-값 ^c		0.0543
^a 기준선 및 52 주차 둘 모두에서 평가를 받은 환자의 수. ^b MMRM 분석에 포함되는 환자의 수, 이는 기준선 값 및 12 주차, 24 주차 또는 52 주차에 적어도 하나의 기준선-이후 값을 갖는 환자를 포함한다. ^c 구조화되지 않은 공분산 구조를 가정한 PROC MIXED를 이용한 유형 III 제곱합 MMRM: 모델 = 기준선, 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용, 및 방문별 기준선 상호작용. 환자가 연구 약제를 조기에 중단한 시점부터 모든 평가를 누락하도록 설정하였다. 누락된 HAQ-DI 점수에 대해 대체치 사용하지 않았다.		

52주차에 HAQ-DI 점수에 대한 MCID 이상의 개선을 보고한 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트는 도 14에 나타나 있다. HAQ-DI에 대한 MCID는 0.22 이상의 개선이었다. 이들 결과에서는 사릴루맵 치료가 위약을 이용한 치료보다 HAQ-DI 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 낮은 HAQ-DI 점수는 개선을 나

타냄).

[0780] 기준선 및 52주차에 기준 값 이상의 HAQ-DI 점수를 보고한 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트는 도 15에 나타나 있다. 기준 값에 대한 임계값은 0.25 이하였다. 이들 결과에서는 사릴루맵 치료가 위약을 이용한 치료보다 HAQ-DI 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다.

[0781] 질환 활성의 환자 종합 평가(PtGA)

[0782] 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자에 대한 질환 활성의 환자 종합 평가(PtGA) 점수에 대한 52주차의 기준선으로부터의 LSM 변화는 도 16에 나타나 있다. 이들 결과에서는 사릴루맵을 이용한 치료가 위약을 이용한 치료에 비해 PtGA 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 높은 점수는 더 높은 수준의 질환 활성 또는 더 나쁜 전반적인 건강을 나타냄).

[0783] PtGA 점수에서 52주차에 MCID보다 큰 개선을 보고한 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자의 퍼센트는 도 17에 나타나 있다. MCID는 10.0 이상의 개선이었다. 이들 결과에서는 사릴루맵을 이용한 치료가 위약을 이용한 치료에 비해 PtGA 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다.

[0784] 통증의 시각적 아날로그 척도(VAS)

[0785] 사릴루맵 및 위약으로 치료받은 환자에 대한 통증의 시각적 아날로그 척도(VAS) 점수에 대한 52주차의 기준선으로부터의 LSM 변화는 도 18에 나타나 있다. 이들 결과에서는 사릴루맵을 이용한 치료가 위약을 이용한 치료에 비해 통증 VAS 점수의 수치적으로 더 큰 개선을 야기했음을 보여준다(더 높은 점수는 더 큰 통증 강도를 나타냄).

[0786] PMR 징후 및 증상의 해소

[0787] 사릴루맵(200 mg Q2W + 14주 GC 점감) 치료 및 위약(52주 GC 치료)을 이용한, 방문당 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 도 20에 나타나 있다. 사릴루맵 치료를 이용하여, PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 2주차에 위약 대비 증가하였고, 52주차까지 시간이 지남에 따라 계속 증가하였다. 기준선 후 각각의 방문 시, 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 사릴루맵 치료군에서 더 높았다. 추가적으로, 두 치료군 간의 더 큰 차이가 도 20에서보다 도 21에서 관찰되었는데, 그 이유는 구조 요법을 제공받은 환자가 도 21에서의 분석으로부터 배제되었기 때문이다.

[0788] 구조 요법

[0789] 사릴루맵(200 mg Q2W + 14주 GC 점감) 치료 및 위약(52주 GC 치료)을 이용한 구조 요법을 제공받은 환자의 누적 비율은 도 22에 나타나 있다. 이들 결과에서는 구조 요법이 필요한 환자의 누적 비율이 기준선 이후 최대 52주차까지 각각의 시점에서 위약 치료군에서 더 높았음을 보여준다.

[0790] 위약 치료군에서 사릴루맵 치료군에 비해 더 높은 비율의 환자가 연구 기간 동안 추가적인 GCS를 필요로 하였다(58.6% 대 32.2%; $P=0.0053$ [피셔의 정확도 검정]). 구조 GC가 필요한 환자의 하위그룹에서, 52주에 걸친 누적 구조 GC 용량의 중앙값은 위약 치료군(1326.5 mg[범위, 20-2484]; $P=0.5078$)에서보다 사릴루맵 아암(1076.1 mg[범위, 8-2108])에서 더 낮았다.

[0791] 약리학, 약동학 및 항-약물 항체

[0792] 약동학적 결과

[0793] 사릴루맵 200 mg q2w의 다회 SC 투여 후, 관찰된 기능적 사릴루맵의 최저 농도는 시간이 지남에 따라 증가하였고, 대략 5배의 축적 비로 24주차까지 항정-상태에 도달하였다.

[0794] 약력학적 결과

[0795] 사릴루맵의 피하 투여 후, 평균 혈청 IL-6 농도는 사릴루맵 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에 대해 12주차에 피크 수준까지 증가한 다음, 추가 치료 후에 감소하였다. 평균 혈청 총 sIL-6R α 농도는 2주차까지 급격하게 증가하였고, 24주차에 항정 상태에 도달하였다.

[0796] 52주차에, 평균 CRP 수준은 사릴루맵 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 기준선으로부터 6.9 mg/dL 감소한 데 비해, 위약 + 52주 점감 그룹에서는 1.7 mg/dL 감소하였다. 이러한 감소는 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 모든 시점에서 사릴루맵 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 더 컸다.

- [0797] 면역원성
- [0798] 위약 + 52주 점감 그룹에서 1명의 참가자, 및 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 그룹에서 2명의 참가자는 치료유발 양성 ADA 반응을 가졌다.
- [0799] 유해 사례
- [0800] 안전성 결과
- [0801] SAE의 전반적인 발생률은 두 치료군 모두에서 낮았다(사릴루맙 200 mg + 14주 점감 그룹: 8명[13.6%]의 참가자; 위약 + 52주 점감 그룹: 12명[20.7%]의 참가자). 가장 빈번하게 보고된 SAE는 감염 및 기생충 침입 SOC에서 발생하였다(사릴루맙 200 mg + 14주 점감 그룹에서 3명[5.1%]의 참가자 및 위약 + 52주 점감 그룹에서 3명[5.2%]의 참가자).
- [0802] 영구적 치료 중단으로 이어지는 TEAE의 전반적인 발생률은 두 치료군 모두에서 낮았다(사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹: 7명[11.9%]의 참가자; 위약 + 52주 점감 그룹: 4명[6.9%]의 참가자). 치료 중단으로 이어지는 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 감염 및 기생충 침입의 SOC(각각 1명[1.7%]의 참가자에서 COVID-19, 척추간 추간관염 및 폐렴) 및 혈액 및 림프계 장애(3명[5.1%]의 참가자에서 호중구감소증)의 SOC에서 발생하였다.
- [0803] 전반적으로, 임상 실험실 값 및 활력 징후의 평균 변화는 호중구감소증을 제외하고 연구 치료군에 걸쳐 유사하였으며, 이는 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 더 높은 발생률이 관찰되었기 때문이다.
- [0804] 결론
- [0805] 연구 EFC15160의 등록을 장기화된 모집 일정 및 등록에 대한 COVID-19 팬데믹의 영향의 조합으로 인해 2020년 7월에 후원자가 중단하였다. 연구의 조기 종결로 인해 의도한 280명의 참가자 중 118명의(117명의 치료받은) 참가자를 연구에 등록시켰다. 등록된 모든 참가자는 원래 계획한 바와 같이 연구를 완료하도록 하였다. 원래 계획된 참가자보다 적게 등록한 결과, 데이터베이스 잠금 전에 유형 I 오류 확률을 0.01 미만 내지 0.05 미만으로 변경하는 프로토콜 수정이 구현되었다.
- [0806] 전반적으로, 이 연구의 결과에서는 PMR을 갖는 참가자에서 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감을 이용한 치료가 52주 CS 점감 단독을 이용한 치료보다 더 큰 이익을 제공함을 입증하였다. 사릴루맙 치료받은 참가자에서 가속화된 코르티코스테로이드 점감에도 불구하고, 52주차에 참가자의 유의하게 더 큰 비율이 지속적인 관해(위약 + 52주 점감 그룹에서 10.3% 참가자 대 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 28.3% 참가자; $p=0.0193$)를 달성할 수 있었다. 이 효과는 모두가 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 유리한 연령, 성별, 인종, 지역 및 BMI의 사전-지정된 하위그룹에 걸쳐 일관되었다. 이 효과의 강건성을 추가로 확인하기 위해, 지속적인 관해의 정의로부터 급성기 반응물을 제거하는 사전-지정된 민감도 분석을 수행하였으며, 이 분석에서 사릴루맙 치료받은 참가자는 52주차에 완전 관해를 달성하는 참가자의 비율에서 일관되고 통계적으로 유의한 증가를 가졌다(위약 + 52주 점감 그룹의 경우 13.8% 대 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 경우 31.7%; $p=0.0280$).
- [0807] 중요한 이차 평가변수 목표는 코르티코스테로이드 치료의 원치 않는 부작용에 대한 알려진 취약성을 갖는 사릴루맙 치료받은 PMR 참가자에서 누적 스테로이드 사용을 감소시키는 것이었으며, 이 연구에서 사릴루맙 치료받은 참가자는 중앙값(위약 + 52주 점감 그룹의 경우 2044.0 대 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 경우 777.0 mg; $p<0.0001$)을 비교하여 위약에 비해 유의하게 더 적은 스테로이드 사용을 가졌다. 더욱이, 실제 누적 CS 용량과 예상 누적 CS 용량 간의 차이의 중앙값은 위약 군과 비교하여 사릴루맙 그룹에서 유의하게 더 낮았다(중앙값: 0.0 mg 대 199.5 mg; $p=0.0189$). 이는 임상적으로 유의한 차이를 나타내며, 이 연구에서 실제 스테로이드 사용 대 예상 스테로이드 사용을 비교할 때, 위약 + 52주 점감 그룹에서 증가된 발적율에 의해 유도된 사릴루맙에 대해 스테로이드 사용의 유리한 감소를 관찰하였다.
- [0808] 이차 평가변수의 대부분을 달성하였다. 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹에서 더 큰 비율의 참가자가 12주 차까지 질환 관해를 달성하였다(사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹 및 위약 + 52주 점감 그룹에서 각각 46.7% 대 37.9%). i.e.추가적으로, 더 많은 사릴루맙 치료받은 참가자는 위약과 비교하여 임상 관해 후 PMR 발적의 부재를 가졌다(55.0% 대 32.8%). 제1 PMR 발적까지의 시간은 사릴루맙 치료받은 참가자에서 통계적으로 유의하게 더 길었으며, 여기서 사릴루맙 치료받은 참가자는 중앙값에 도달하지 못했다. 마지막으로, 위약 + 52주 점감 그룹에 비해 사릴루맙 + 14주 점감 그룹에서 프레드니손 점감에 대한 더 높은 준수를 관찰하였다.
- [0809] PMR 징후 및 증상이 없는 참가자의 수(구조 요법을 받은 참가자 배제)는 사릴루맙 200 mg q2w + 14주 점감 그룹

에서 각각의 방문 시 더 높았다.

- [0810] 사릴루맵 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 임상 관해를 달성한 후 PMR 발적의 위험이 56% 더 낮았다.
- [0811] 사릴루맵 200 mg q2w + 14주 점감 그룹의 참가자는 GTI에서 감소된 스테로이드 독성에 대한 수치적 경향을 나타냈지만, 통계적 유의성을 달성하지 못했다.
- [0812] 탐색적 효능 평가변수는 위약에서의 52주 코르티코스테로이드 점감에 비해 신속한 14주 코르티코스테로이드 점감과 조합한 사릴루맵 치료로부터 유리한 기능적 및 증상적 이익을 나타냈다.
- [0813] 52주차의 PMR 활성 점수의 기준선으로부터의 변화는 사릴루맵에서 유리했으며, LS 평균차는 -5.302였다($p=0.0002$).
- [0814] 52주차의 MD-VAS 점수의 기준선으로부터의 변화는 사릴루맵에서 유리했으며, LS 평균차는 -10.097이었다($p=0.0411$).
- [0815] 52주차의 FACIT-피로 점수의 기준선으로부터의 변화는 사릴루맵에 대해 유리한 경향을 보였으며, LS 평균차는 3.740이었다($p=0.0567$).
- [0816] 52주차의 EQ-5D 점수의 기준선으로부터의 변화는 사릴루맵에서 유리했으며, LS 평균차는 0.130이었다($p=0.0336$).
- [0817] 52주차의 EQ5D-VAS 점수의 기준선으로부터의 변화는 사릴루맵에 대해 유리한 경향을 보였으며, LS 평균차는 8.830이었다($p=0.0835$).
- [0818] 52주차의 SF-36 신체적 구성요소 점수의 기준선으로부터의 변화는 사릴루맵에서 유리했으며, LS 평균차는 4.487이었다($p=0.0172$).
- [0819] 52주차의 SF-36 정신 구성요소 점수의 기준선으로부터의 변화는 사릴루맵에서 유리했으며, LS 평균차는 4.748이었다($p=0.0295$).
- [0820] 52주차의 HAQ-DI 점수의 기준선으로부터의 변화는 사릴루맵에서 유리했으며, LS 평균차는 -0.246이었다($p=0.0543$).
- [0821] 이 연구에서는 PMR 참가자에서의 코르티코스테로이드의 신속한 14주 점감과 함께 2주마다 투여되는 사릴루맵 200 mg의 사용이 일차 평가변수, 대부분의 이차 평가변수 및 많은 탐색적 평가변수에 대해 위약 + 52주 CS 점감과 임상적으로 관련되고 통계적으로 유의한 차이를 초래했음을 입증하였다.
- [0822] 이 연구에서, 사릴루맵은 GC-저항성 PMR을 갖는 환자에서의 효능을 입증하였다. 사릴루맵 치료 아암에서는 위약 아암에 비해 기준선 이후 각각의 시점에서 PMR 징후 및 증상이 없는 환자 비율이 더 높았으며, 이는 사릴루맵이 GC 단독에 비해 더 빠르고 지속적인 PMR 활성의 경감을 제공했음을 확인시켜 준다. 사릴루맵 수용자가 위약 아암보다 더 적은 GC를 받았음에도 불구하고, 구조 GC 요법에 대한 요구는 사릴루맵 수용자에서 위약 아암보다 더 낮았다.
- [0823] PMR에서 CS의 빠른 14주 점감과 함께 사릴루맵 200 mg q2w의 사용은 새로운 안전성 신호를 나타내지 않았고 사릴루맵의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다. 사망은 보고되지 않았다. 이 연구로부터의 안전성 관찰은, 관찰된 임상 이익과 함께 취해질 때 PMR의 치료를 위한 사릴루맵의 유리한 위험 이익 및 임상 유용성을 뒷받침한다.
- [0824] 사릴루맵은 코르티코스테로이드에 부적절한 반응을 나타내거나 코르티코스테로이드 점감을 용인할 없는 성인 환자에서 류마티스성 다발성 근육통(PMR)을 치료하기 위한 것이다.
- [0825] **실시예 2. 발적의 이력이 있는 사릴루맵으로 치료받은 환자에서 류마티스성 다발성 근육통(PMR) 징후 및 증상의 글루코코르티코이드(GC)-없는 해소: SAPHYR로부터의 분석(NCT03600818, EFC15160, 3상)**
- [0826] SAPHYR 연구(NCT03600818)에서, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)을 갖는 환자에서 위약 + 글루코코르티코이드(GC) 점감에 비해 사릴루맵 + GC 점감을 제공받은 환자의 유의하게 더 큰 비율이 52주차(W52)째에 지속적인 관해를 달성하였다. PMR 징후 및 증상(S&S)의 해소 및 PMR S&S의 GC-없는 해소에 대한 사후 데이터를 시간이 지남에 따라 나타낸다.
- [0827] **방법**

- [0828] 2018년 10월과 2020년 7월 사이에 모집된 환자는 52W에 대해 사릴루맙 200 mg Q2W + 14-W GC 점감(사릴루맙 아암) 또는 위약 Q2W + 52-W GC 점감(비교군 아암)을 받았다. 모든 환자는 2W에 대해 프레드니손 15mg/일을 제공 받은 후, 맹검된 프레드니손 점감을 제공받았다. 질환 발적을 경험하거나 사전-프로토콜 GC 점감을 준수할 수 없는 환자는 구조 오픈-라벨 GC를 제공받았다.
- [0829] **결과**
- [0830] 총 118명의 환자를 등록하였다(사릴루맙, n=60[1명은 치료받지 않음]; 비교군, n=58). 기준선 이후 각각의 방문 시, 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 사릴루맙 아암에서 비교군 아암에 비해 더 높았다(W52, 관찰된 사례[OC]: 81.3% 대 56.5%; 치료 의향[ITT]: 65% 대 45.8%). OC 및 ITT에 대해 W52째에, 사릴루맙 아암에서는 64.3% 및 45%에 비해, 비교군 아암에서는 22.2% 및 13.8%가 각각 PMR 징후 및 증상의 GC-없는 해소를 보였다(도 26). 사릴루맙 아암에서 비교군 아암에 비해 더 낮은 비율의 환자가 W52째에 구조 GC를 필요로 하였다(31.7% 대 58.6%).
- [0831] W4부터 W52까지, 임의의 PMR 징후 및 증상이 없는 환자의 비율은 사릴루맙 아암에서 비교군 아암에 비해 더 높았다(OC, 92.9% 대 72.2%; ITT, 52주차에 65% 대 44.8%)(도 27).
- [0832] 사릴루맙 아암의 환자는 비교군 아암에 비해 임상 관해를 달성한 후 발적을 가질 가능성이 더 낮았다(16% 대 29.3%; HR 0.56; 95% CI 0.35-0.90; P = 0.0158). 사릴루맙 아암에서는 W16 이후에 발적이 거의 발생하지 않았지만, 비교군 아암에서는 W52까지 발적이 계속 발생하였다(도 28).
- [0833] **결론**
- [0834] 짧은 14-W GC 점감에 대한 사릴루맙의 부가는 52-W GC 점감에 비해 W4로부터의 PMR 징후 및 증상의 빠른 해소를 초래하였다. PMR 징후 및 증상의 GC-없는 해소는 사릴루맙으로 치료받은 환자에서 W16부터 W52까지 유지되었다.
- [0835] **실시예 3. 류마티스성 다발성 근육통에 대한 인터류킨-6 수용체 억제제의 유효성**
- [0836] **연구 개요**
- [0837] 인터류킨-6 수용체(IL-6R) 저해는 거대 세포 동맥염에서 효과적인 것으로 나타났지만, 류마티스성 다발성 근육통(PMR)에서는 데이터가 제한적이다. 기존 면역조절(cIM) 요법과 비교하여 글루코코르티코이드(GC)-불응성 PMR 환자의 제3차 및 제2차 치료에서 IL-6R 억제제(IL-6Ri; 사릴루맙 또는 토실리주맙)의 유효성을 평가하기 위해 후향적 연구를 수행하였다.
- [0838] **재료 및 방법**
- [0839] **연구 목적**
- [0840] 기존 질환-개질 항류마티스 약물(cDMARD) 요법(메토트렉세이트, 아자티오프린, 레플루노마이드)과 비교하여 GC-불응성 PMR의 제3차 및 제2차 치료에서 IL-6R 억제제 요법(IL-6Ri)(토실리주맙, 사릴루맙)의 치료 효과를 평가하기 위함.
- [0841] **연구 설계**
- [0842] 본 연구는 관찰 후향적 비교 코호트 설계를 사용하였다. PMR 진단이 30일 이상의 간격으로 있는 1회의 입원환자 또는 2회의 외래환자 청구로서 정의되는 PMR을 갖는 성인을 2016년 3월 29일부터 2020년 6월 30일까지 메디케어 의료 서비스 비용 및 파트 D 처방 청구로부터 확인하였다. IL-6Ri 또는 cIM을 PMR에 대한 제2차 및 제3차 요법으로서 개시하고, 요법 개시(기준선) 전 180일 동안 연속 등록을 한 사람들을 포함하였다. 제3-차 코호트의 경우, 지표 날짜는 IL-6Ri 그룹의 경우 cIM으로부터 IL-6Ri로의 스위칭하는 날짜였고, cIM 그룹의 경우 하나의 cIM으로부터 다른 cIM으로의 스위칭하는 날짜였다. 제2-차 코호트의 경우, 지표 날짜는 IL-6Ri 그룹의 경우 이전 cIM이 없는 IL-6Ri의 개시의 날짜였고, cIM 그룹의 경우 cIM의 새로운 사용의 날짜였다. 지수 약물에 대한 180일 휴약 기간을 모든 코호트에 적용하였다. 환자는 지표 날짜에 GC(25 mg/일 이하)를 복용하였고, 혈청양성 류마티스 관절염, 기타 염증성 관절염 또는 결합 조직 질환, 다발성 경화증 또는 악성종양의 증거가 있는 경우 배제하였다. IL-6Ri 및 cIM에 대한 환자를 연령, 성별 및 GC 용량 카테고리에서 1:1로 매칭하였고, 성향 점수 매칭을 사용하여 잠재적 교란요인을 조정하였다.
- [0843] 조정 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 평가한 결과는 하기를 포함하였다: 매칭 후 잔여 불균형이 있는 인자에 대해 조정한, 제2차 코호트에서의 GC 중단; GC 중단 또는 저용량 GC(2.5 mg/일 미만); 및 비-지속성(IL-6Ri 또

는 cIM의 중단, 또는 스위칭). 중도절단은 1년째, 사망, 등록의 종료 이전 60일째(30일 이하의 간격), 또는 약물 중단 및/또는 스위칭에 대한 민감도 분석에 적용된 추가적인 중도절단과 함께 비교군 PMR 요법의 부가에서 발생하였다.

[0844] **포함 기준**

[0845] 제2차 및 제3차

[0846] 모든 이전 데이터에서 1회의 입원환자 또는 2회의 외래환자 PMR 진단 중 제1 진단의 존재.

[0847] 지표 날짜에 경구 GC 사용.

[0848] 지표 날짜 이전 180일부터 이후 1일까지(기준선 기간)의 연속 등록.

[0849] 제3차만

[0850] 지표 날짜 전 기준선 동안 cDMARD 요법의 발생.

[0851] 지표 날짜에 cDMARD 요법의 발생.

[0852] **배제 기준**

[0853] 제2차 및 제3차

[0854] 지표 날짜에 18세 미만의 연령.

[0855] 지표 날짜에 IL-6Ri 및 cDMARD 요법 둘 모두를 개시함(cDMARD 약물 그룹 내에서 다수 약물의 동시 사용은 허용되지만, 같은 날에 하나 초과와 약물은 개시할 수 없다. 마찬가지로, 이전의 cDMARD 사용 및 새로운 IL-6Ri 사용이 허용되지만, 둘 모두 동일한 날에 개시할 수 없다).

[0856] 지표 날짜에 25 mg 초과와 프레드니손 균등물의 GC 용량.

[0857] 혈청양성 류마티스 관절염.

[0858] 기타 염증성 관절염, 결합 조직 질환, 다발성 경화증, 장기 이식의 진단.

[0859] 악성종양에 대한 적극적인 치료.

[0860] 제2차만

[0861] 이용 가능한 기록에서 IL-6Ri 또는 cDMARD 중 어느 하나의 이전 사용(적어도 180일)을 갖는 환자를 배제함.

[0862] **결과**

[0863] 일차

[0864] 60일 초과와 경구 GC 약물 공급의 간격으로서 정의되는 경구 GC 요법의 중단.

[0865] 경구 GC 요법의 중단 또는 최소 경구 GC 일일 용량(2.5 mg 프레드니손 균등물/일 이하)의 달성.

[0866] 이차

[0867] 추적검사에 걸친 누적 경구 GC 용량, 누적 합계 및 기여된 추적검사 시간의 mg 프레드니손 균등물/환자/주로서 평가함.

[0868] 지수 요법의 중단까지의 시간(60일 초과와 간격)(제2-차 코호트만 해당).

[0869] **결과**

[0870] 매칭 후, 409명의 제3차 및 251명의 제2차 환자를 분석에 포함시켰다. 표 31에 나타난 바와 같이, 매칭-후, 환자 특성은 일반적으로 코호트 간에 균형을 잘 이루었으며, 노출 그룹 간에 작은 차이가 있었다. 제1 PMR 진단으로부터 추적검사의 시작까지의 시간 중앙값은 대략 1.75년(제3-차) 및 0.90년(제2-차)이었고, 그룹 간에 유사하였다. 표 32에 나타난 바와 같이, GC 카테고리에 대한 매칭에도 불구하고, IL-6Ri 환자는 더 높은 용량의 GC에서 시작하였다. 표 33에 나타난 바와 같이, 매칭 및 조정 후, IL-6Ri를 제공받은 환자는 cIM 환자에 비해 GC 중단 또는 저용량 GC를 달성할 가능성이 더 높았다. 비조정 결과는 제2차의 경우 표 34 그리고 제3차의 경우 표 35에 나타나 있다. 도 29에 나타난 바와 같이, IL-6Ri 또는 cIM의 중단까지의 시간, 또는 스위칭(비-지속성)은

IL-6Ri 환자에서 cIM 환자에 비해 유의하게 더 컸다(p=0.029).

[표 31]

제2차 및 제3차 요법 사용별로 계층화된, PMR 환자의 매치-후 특성

	IL-6Ri	cIM	SMD*
제 3 차 요법			
환자 수, n	409	409	
연령, 평균(SD)	73.9 (6.1)	73.7 (6.0)	0.035
여성 성별, %	70.2	73.1	0.065
백인 인종, %	93.4	93.9	0.028
찰스 점수, 평균(SD)	2.5 (2.0)	2.5(1.8)	0.015
장애가 있는, %	13.7	16.4	0.075
혈청음성 RA, %	63.1	72.1	0.194
거대 세포 동맥염(PMR 제외)	29.1	15.6	0.327
외래환자 진료소 방문, 평균(SD)	10.6 (5.4)	10.2 (5.6)	0.072
제 2 차 요법			
환자 수, n	251	251	
연령, 평균(SD)	75.8 (6.6)	78.0 (6.1)	0.339
여성 성별, %	26.7	27.1	0.009
백인 인종, %	86.1	87.6	0.138
찰스 점수, 평균(SD)	2.5 (2.0)	2.6 (1.9)	0.049
장애가 있는, %	9.6	12.0	0.077
혈청음성 RA, %	30.3	25.9	0.098
거대 세포 동맥염(PMR 제외)	18.7	41.4	0.511
외래환자 진료소 방문, 평균(SD)	10.8 (6.4)	10.6 (5.4)	0.028
* 0.10 초과와 SMD를 잠재적으로 임상적으로 의미있는 것으로 간주하며; 결과 모델에서 잔여 불균형이 있는 인자(불드체)를 조정하였다 cIM: 기존 면역조절제; IL-6Ri: 인터류킨-6 수용체 억제제; PMR: 류마티스성 다발성 근육통; RA: 류마티스 관절염; SMD: 표준화된 평균차			

[표 32]

제3차 요법의 시간이 지남에 따른 주간 GC 용량

기간	지수 요법	N Obs	평균	표준 편차	25 번째 백분위수	50 번째 백분위수	75 번째 백분위수
1-90	cDMARD	409	50.7	32.6	31.6	43.6	65.0
	IL6	409	63.4	42.9	33.8	56.9	82.8
91-180	cDMARD	408	42.9	32.8	23.2	34.2	54.3
	IL6	408	47.9	41.0	19.8	39.0	64.6
181-270	cDMARD	398	45.1	35.9	21.8	34.6	58.3
	IL6	403	47.5	47.7	18.3	34.2	60.7
271-365	cDMARD	370	40.6	30.4	21.4	33.9	53.4
	IL6	379	44.4	42.5	17.8	33.3	57.0

[표 33]

cIM 요법과 비교한 IL-6Ri와 연관된 결과

결과	추가적인* 중도절단	조정** 위험 비(95% CI)
GC 중지	지수 약물 중지, 스위칭, 1 년	1.27 (1.05-1.53)
GC 중지 또는 저용량 GC	지수 약물 중지, 스위칭, 1 년	1.22 (1.03-1.45)
GC 중지	지수 약물 중지, 스위칭	1.17 (0.99-1.40)
GC 중지	없음	1.26 (1.08-1.47)
GC 중지	스위칭, 1 년	1.33 (1.13-1.56)
*결과, 사망 또는 연구 기간의 종료(2020년 12월 31일)에 대해 모든 모델을 중도절단시켰다. 매칭 후, 0.10 초과와 SMD로 잔류 불균형이 있는 임의의 인자를 조정하고, 제 2 차 또는 제 3 차 요법별로 계층화하였음(연령, 인종, 연도, 혈청음성 RA, 거대 세포 동맥염). CI = 신뢰 구간; GC = 글루코코르티코이드; SMD = 표준화된 평균차		

[표 34]

[0881] 제2차에 대해 cIM 요법과 비교하여 IL-6Ri와 연관된 비조정 결과

결과	cDMARD	IL-6Ri	P-값
글루코코르티코이드 중단을 갖는 환자, n(%)	80 (32%)	123 (49%)	<0.001
글루코코르티코이드 중단 또는 최소 용량을 갖는 환자, n(%)	97 (39%)	139 (55%)	<0.001
글루코코르티코이드 중단을 갖는 환자(1 년째에 중도절단 없음), n(%)	92 (37%)	135 (54%)	<0.001
누적 GC 용량(1 인-주당 mg 프레드니손 균등물)			0.9
평균(SD)	49 (34)	51 (40)	
중앙값(IQR)	40 (27, 63)	40 (21, 69)	

[0882]

[0883] [표 35]

[0884] 제3차에 대해 cIM 요법과 비교하여 IL-6Ri와 연관된 비조정 결과

결과	cDMARD	IL-6Ri	P-값
글루코코르티코이드 중단을 갖는 환자, n(%)	123 (30%)	184 (45%)	<0.001
글루코코르티코이드 중단 또는 최소 용량을 갖는 환자, n(%)	144 (35%)	203 (50%)	<0.001
글루코코르티코이드 중단을 갖는 환자(1 년째에 중도절단 없음), n(%)	145 (35%)	193 (47%)	<0.001
누적 GC 용량(1 인-주당 mg 프레드니손 균등물)			0.9
평균(SD)	48 (32)	50 (40)	
중앙값(IQR)	39 (27, 63)	41 (25, 67)	

[0885]

[0886] 결론

[0887] cIM 요법에 비해 IL-6Ri 요법은 PMR을 갖는 성인 환자에 대한 스테로이드 절감제로서 더 효과적이었다.

[0888] 실시예 4. 류마티스성 다발성 근육통에 대한 인터류킨-6 수용체 억제제의 유효성

[0889] 연구 목적

[0890] cIM 요법(메토타렉세이트, 아자티오프린, 레플루노마이드)의 치료 유효성과 비교하여 GC-불응성 PMR에 대한 제3차(3L) 및 제2차(2L) 치료 옵션으로서 IL-6R 억제제 요법(IL-6Ri)(토실리주맙, 사틸루맙)의 치료 효과를 평가하기 위함.

[0891] 재료 및 방법

[0892] 연구 설계

[0893] 이 후향적 관찰 코호트 연구는 2006년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 전국 메디케어 의료 서비스 비용 및 파트 D 처방 청구 데이터로부터 확인된 PMR을 갖는 성인 환자(50세 이상)를 포함하였다.

[0894] PMR에 대해 2L 및 3L 요법으로서 IL-6Ri 또는 cIM을 개시하고(GC-불응성에 대한 프록시), 요법 개시(기준선) 전 180일 이상 동안 연속 등록한 환자를 2개의 별개의 코호트로서 포함시켰다.

[0895] 3L 코호트는 PMR의 치료를 위해, 사전에 cIM을 제공받고 새로운 IL-6Ri 요법을 개시한 환자(노출)와 이전의 CIM과 상이한 새로운 cIM 요법을 개시한 환자(참조)를 비교하였다.

[0896] 3L 코호트의 경우, 지표 날짜는 모든 이용 가능한 데이터를 사용하여, 이전 cIM 요법 이후 IL-6Ri 요법의 개시의 날짜, 또는 IL-6Ri가 선행되지 않은 이전의 cIM 요법과 상이한 cIM 요법의 개시의 날짜였다.

[0897] 2L 코호트는 IL-6Ri 또는 CIM 요법의 이전 사용 없이, 새로운 IL-6Ri 요법을 제공받은 PMR을 갖는 환자(노출)와

새로운 cIM 요법을 제공받은 PMR을 갖는 환자(참조)를 비교하였다. 2L 코호트의 경우, 지표 날짜는 모든 이용 가능한 데이터를 사용하여, IL-6Ri 또는 cIM이 선행되지 않은 제1 IL-6Ri 또는 CIM의 개시의 날짜였다.

[0898] IL-6Ri 및 새로운 CIM을 개시하는 환자를 처음에 연령, 성별 및 GC 용량 카테고리(3L 코호트에서는, 이전 CIM 요법의 최근성)에서 1:3으로 매칭한 다음, 잠재적인 교란요인에 대한 제어를 위해 성향 점수(PS)에서 1:1로 매칭하였다.

[0899] **포함 및 배제 기준**

[0900] 임의의 진료과 또는 청구 위치로부터 적어도 30일 간격으로 PMR에 대한 1회의 입원환자 또는 2회의 외래환자 청구 진단, 지수에 대한 경구 GC 사용, 및 지표 전 180일부터 지표 후 1일까지(기준선 기간)의 연속 등록을 갖는 환자를 이 연구에 포함시켰다. 지표 전 임의의 시간에 CIM 요법이 발생한 환자는 3L 코호트에만 적격이었다.

[0901] 혈청양성 류마티스 관절염(RA), 성인-발병 스틸병, 기타 관절염 또는 결합 조직 질환, 장기 이식, 또는 악성종양에 대한 적극적인 치료의 증거가 있는 경우 환자를 배제하였다.

[0902] **평가변수**

[0903] 일차 유효성 평가변수는 경구 GC 요법의 중단 및 GC 중단 또는 최소 용량(2 mg/일 미만) GC의 복합 평가변수였다.

[0904] 이차 평가변수는 추적검사에 걸쳐 제공받은 누적 GC 용량, 및 2L 비교 코호트에서만, 지수 PMR 요법(즉, IL-6Ri 또는 cIM 요법)에 대한 지속성을 포함하였다.

[0905] **통계적 분석**

[0906] GC 중단까지의 시간 및 복합 평가변수에 도달하기까지의 시간(GC 중단 또는 최소 GC 용량)의 비교를 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 각각의 비교 코호트에서 수행하였다.

[0907] 콕스 비례 위험 모델을 사용하여, IL-6Ri 및 CIM-노출 그룹을 비교한 95% 신뢰 구간(CI)을 갖는 위험 비(HR)를 추정하고, 풀링된 HR을 추정하여, 3L 및 2L 코호트로부터 별개의 HR을 계층화하였다.

[0908] 0.10 초과와 매치-후 표준화된 평균차(SMD)에 기반하여 PS 매칭을 통해 균형이 달성되지 않은 임의의 공변량에 대해 모델을 추가로 조정하였다.

[0909] 지수 요법의 중단, 치료 스위칭, 및 12개월째에 대한 다양한 중도절단 규칙을 적용한 3개의 민감도 분석을 수행하였다.

[0910] **결과**

[0911] **환자의 특성**

[0912] 직접 매칭 및 PS 매칭 후, 409명 및 251명의 환자를 각각 3L 및 2L 코호트의 각각의 치료 아암에 포함시켰다.

[0913] 환자 특성은 일반적으로 균형을 잘 이루었으며, 노출 그룹 간에 약간의 차이가 있었다. 3L 코호트 중에서, IL-6Ri 환자는 CIM 환자와 비교하여 지표에서 더 높은 GC 용량 카테고리에 속할 가능성이 약간 더 높았고, 혈청음성 RA에 대한 코드를 포함하는 청구를 가질 가능성이 더 적었으며, 수반되는 거대 세포 동맥염(GCA)에 대한 코드를 포함하는 청구를 가질 가능성이 더 높았다(표 36). 조사된 다른 모든 특성은 균형을 잘 이루었다(데이터는 나타내지 않음). 2L 코호트 중에서, IL-6Ri 환자는 약간 더 어렸고, 장애로 인해 메디케어에 등록할 가능성이 더 적었으며, 혈청음성 RA 및 GCA에 대한 코드를 포함하는 청구를 가질 가능성이 더 높았다(표 36).

[0914] 청구에서 관찰된 제1 PMR 진단으로부터 추적검사의 시작까지의 시간 중앙값은 대략 1.75년(3L 코호트) 및 0.90년(2L 코호트)이었고, 그룹 간에 유사하였다.

[0915] [표 36]

[0916] 제3-차 및 제2-차 요법 사용별로 계층화된, PMR 환자의 매치-후 및 PS 매칭된 특성

3L 코호트	IL-6Ri (n=409)	CIM (n=409)	SMD ^a
연령, 평균(SD)	73.9(6.1)세	73.6(5.9)세	0.04
여성, n(%)	287 (70.2%)	286 (69.9%)	0.01
메디케어에 적절한 원래의 이유, n(%)			0.05
65 세 이상	353 (86.3%)	346 (84.6%)	
장애가 있는	56 (13.7%)	63 (15.4%)	
찰스 동반이환 지수 점수, 평균(SD)	2.5 (2.0)	2.5 (1.8)	0.00
지표일의 프레드니손-균등물 용량, n(%)			0.11
<5	50 (12.2%)	38 (9.3%)	
5-10	116 (28.4%)	131 (32.0%)	
10+	243 (59.4%)	240 (58.7%)	
혈청음성 RA, n(%)	258 (63.1%)	285 (69.7%)	0.14
PMR 이 없는 GCA, n(%)	119 (29.1%)	61 (14.9%)	0.35
2L 코호트	IL-6Ri (n=251)	CIM (n=251)	SMD ^a
연령, 평균(SD)	75.8 (6.6)	77.8 (6.2)	0.31
여성, n(%)	184 (73.3%)	182 (72.5%)	0.02
메디케어에 적절한 원래의 이유, n(%)			0.11
65 세 이상	227 (90.4%)	218 (86.9%)	
장애가 있는	24 (9.6%)	33 (13.1%)	
찰스 동반이환 지수 점수, 평균(SD)	2.5 (2.0)	2.5 (1.8)	0.01
지표일의 프레드니손-균등물 용량, n(W)			0.07
<5	28 (11.2%)	29 (11.6%)	
5-10	62 (24.7%)	55 (21.9%)	
10+	161 (64.1%)	167 (66.5%)	
혈청음성 RA, n(%)	76 (30.3%)	60 (23.9%)	0.14
PMR 이 없는 GCA, n(%)	104 (41.4%)	46 (18.3%)	0.52
CIM, 기존 면역조절제; GCA, 거대 세포 동맥염; IL-6Ri, 인터류킨-6 수용체 억제제; PMR, 류마티스성 다발성 근육통; PS, 성향 점수; RA, 류마티스 관절염; SMD, 표준화된 평균차.			
^a 0.10 초과와 SMD를 잠재적으로 임상적으로 의미있는 것으로 간주하며; 결과 모델에서 잔여 불균형이 있는 인자를 조정하였다. 연령(±3 세), 성별, 이전 CIM 요법의 최근성(1 내지 60 일, 61 내지 180 일, 180 일 초과) 및 지표에서의 일일 GC 용량 카테고리(5 mg 미만, 5 내지 10 mg, 10 mg 초과)에 대해 환자를 매칭하였다.			

[0917]

[0918] 글루코코르티코이드 중단 또는 최소 용량 글루코코르티코이드

[0919] 표 37에 나타난 HR에 기반하여, IL-6Ri를 제공받은 환자는 cIM 그룹에 비해 GC를 중단할 가능성이 더 높았고 (HR[95% CI]:1.32[1.09-1.58]), 최소 GC 사용 또는 GC 사용 없음을 달성할 가능성도 더 높았으며(1.30[1.90-1.54]), 결과는 민감도 분석에 적용된 중도절단 규칙과 관계없이 통계적으로 유의하게 유지되었다.

[0920] IL-6Ri 개시자는 CIM 개시자에 비해 GC 사용을 중단할 가능성이 더 높았고(3L 코호트: 45.0% 대 30.1% 및 2L 코호트: 49.0% 대 32.7%), GC를 중단하거나 이의 최소 용량을 달성할 가능성이 더 높았다(3L 코호트: 49.6% 대 34.7% 및 2L 코호트: 55.4% 대 39.4%)(IL-6Ri 개시자에 대한 평균 추적검사 시간: 3L 2L에 대해 각각 147일 및 163일; CIM 개시자의 경우: 3L 및 2L에 대해 각각 138일 및 148일).

[0921] 추적검사 동안 누적 프레드니손-균등물 용량은 그룹 간에 유의하게 상이하지 않았다.

[0922] 중도절단 규칙을 달리한 민감도 분석으로부터의 결과는 유사한 결과를 산출했다. 3L 및 2L 코호트 각각에서 IL-6Ri를 CIM 요법과 비교하는 별개의 HR은 유사하였다.

[0923] [표 37]

[0924] 몇몇 민감도 분석에 걸쳐 제3-차 및 제2-차 요법 및 다양한 중도절단 규칙별로 계층화된 풀링된 조정 위험 비.

결과 및 중도절단 규칙	조정 HR ^a (95% CI)
일차 결과, 주요 분석: GC 중단, 등록 종료에 대한 중도절단 - 60 일, 1 년, 사망, 결과, 지수 약물 중지, 스위칭	1.32 (1.09-1.58)
복합 결과, 주요 분석: GC 중단 또는 최소 GC, 등록 종료에 대한 중도절단 - 60 일, 1 년, 사망, 결과, 지수 약물 중지, 스위칭	1.30 (1.09-1.54)
일차 결과, 민감도 분석 1: GC 중단, 등록 종료에 대한 중도절단 - 60 일, 사망, 결과, 지수 약물 중지, 스위칭	1.22 (1.02-1.45)
일차 결과, 민감도 분석 2: GC 중단, 등록 종료에 대한 중도절단 - 60 일, 1 년, 사망, 결과	1.28 (1.10-1.50)
일차 결과, 민감도 분석 3: GC 중단, 등록 종료에 대한 중도절단 - 60 일, 1 년, 사망, 결과, 새로운 CIM 으로 스위칭	1.36 (1.16-1.59)
^a 다음에 대해 조정함: 연령, 지역, 메디케어에 대한 원래의 이유, 기준선 주간 프레드니손-균등물 용량, COPD, 혈청음성 RA, 및 GCA. CI, 신뢰 구간; CIM, 기존 면역조절제; COPD, 만성 폐쇄성 폐 장애; GC, 글루코코르티코이드; GCA, 거대 세포 관절염; HR, 위험 비; RA, 류마티스 관절염	

[0925]

[0926] 치료 지속성, 연속 및 스위칭

[0927] PS 매칭 후, 2L 치료에 대한 지속성은 cIM 요법에 비해 IL-6Ri 요법에 유리한 경향이 있었다(p = 0.055; 도 30). IL-6Ri 개시자는 cIM 요법에 비해 요법을 스위칭할 가능성이 낮았다(p = 0.0011; 도 31).

[0928] 결론

[0929] PMR을 갖는 고령 환자에서, IL-6Ri 요법은 3L 또는 2L 요법으로서 사용되는 경우 cIM 요법과 비교하여 스테로이드-절감제만큼 효과적이었다. 이들 결과는 PMR에서 IL-6Ri 요법의 효능과 일치한다.

[0930] 실시예 5. 류마티스성 다발성 근육통의 제2차 또는 제3차 치료로서 기존 및 생물학적 IL-6Ri 면역조절제의 장기 안전성

[0931] PMR을 갖는 환자에서 최대 2년(Y) 동안 IL-6Ri 및 기존 면역조절(CIM) 요법의 안전성에 대한 데이터를 제시한다.

[0932] 목적

[0933] PMR의 제2-차(2L) 또는 제3-차(3L) 치료에서 IL-6Ri 및 CIM 요법의 안전성을 평가함.

[0934] 방법

[0935] 이는 전국 메디케어 서비스 비용 데이터(2016년 3월 29일부터 2020년 6월 30일까지)로부터의, 30일 이상의 간격으로 PMR에 대해 1회의 입원환자/2회의 외래환자 청구 진단을 받은 50Y 이상의 미국 성인에서의 후향적 연구였다. 환자는 25 mg 이하의 프레드니손(PS) 균등물을 복용하였고, 2L/3L 요법으로서 IL-6Ri(토실리주맙/사틸루맙) 또는 CIM(메토타렉세이트/레플루노마이드/아자티오프린)을 시작하였고, 지표 전 180일 이상에 연속 등록을 하였다. 2L의 경우, 지표 날짜는 IL-6Ri/CIM의 이전 사용 없이 IL-6Ri/CIM의 시작의 날짜였다. 3L의 경우, 지표 날짜는 IL-6Ri(백그라운드 CIM 포함/비포함) 또는 이전 CIM 이후 새로운 CIM의 시작의 날짜였다. 추적검사는 등록의 종료, 사망, 치료 스위칭 또는 2Y 중 가장 이른 시점까지 이루어졌다. 혈청양성 RA, 기타 관절염 또는 결합조직 질환, 거대 세포 동맥염, 장기 이식 또는 치료 중인 악성종양을 갖는 환자를 배제하였다. 차수 요법별로 계층화하여, IL-6Ri 환자를 연령, 성별, 지표 날짜 및 기준선 PS 균등물 용량 카테고리(2.5 미만, 2.5 내지 5 미만, 5 내지 10 미만, 10 내지 15 미만, 15 내지 20 미만, 20 내지 25 mg), 이전 CIM의 최근성(3L에서만; 1 내지 60, 61 내지 180, 180+일)에 대해 1:3 가변 비 매칭을 사용하여 매칭한 다음, 다변량 로지스틱 회귀를 사용하여 성향 점수에 대해 1:1로 매칭하여, SMD가 0.1 초과인 변수를 확인하였다. 본 발명자들은 입원 감염(임의 및 일차 진단), 위장관 천공, 주요 유해 심장 사례, 악성종양 및 약물 유도된 간 손상을 조사하였다. 감염을 제외하고, 이전 사례를 갖는 환자를 각각의 결과-특이적 분석에서 배제하였다. 검증된 또는 사전에 사용된 청구-기반 알고리즘을 사용하여 결과를 확인하였다. 사례가 5회 미만인 경우, 95% CI를 위해 정확한 포아송을 사용하여, 2Y의 추적검사를 통해 100 환자-년당 발생률을 보고하였다. 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 감염에 대한 조정 위험 비(aHR)를 추정하였다(다른 사례가 부족한 경우). 민감도 분석은 Y1과 Y2에서의 사례를 개별적으로 조사하고, 2L 대 3L별로 계층화하였다.

[0936] 결과

[0937] 최종 코호트에서, 각각의 아암의 451명의 매칭된 환자에 대한 공변량 균형은 양호하였다(2L: 183; 3L: 268). 장

에 상태, 스테로이드 용량 카테고리 및 만성 폐 질환에 대한 잔여 불균형은 작았다. 사례에 대한 발생률 및 aHR은 표 38에 나타나 있으며; aHR은 IL-6Ri 대 CIM에 대해 유의하지 않았다. 민감도 분석은 일차 결과와 일치하였고, 대부분의 결과에서, 일반적으로 발생률이 Y2에서는 유사하거나 IL-6Ri가 CIM에 비해 수치적으로 더 낮았고, Y1에서는 CIM이 IL-6Ri에 비해 더 낮았음을 보여주었다.

[표 38]

최대 2Y의 노출을 갖는 IL-6Ri 및 CIM-치료받은 환자에 대한 안전성 사례의 2L/3L별로 계층화된 풀링된 발생률 및 aHR.

결과	노출 그룹	사례/100PY	*aHR (95% CI) IL-6Ri 대 CIM
입원으로 이어진 감염, 임의의 것	IL-6Ri	14.4 (11.8-17.7)	1.05 (0.79-1.41)
	CIM	13.4 (10.8-16.6)	
입원으로 이어진 감염, 일차 진단	IL-6Ri	9.8 (7.7-12.5)	1.16 (0.82-1.65)
	CIM	8.4 (6.4-11.0)	
악성종양	IL-6Ri	0.8 (0.3-1.9)	NE
	CIM	2.0 (1.1-3.5)	
주요 유해 심장 사례	IL-6Ri	2.1 (1.2-3.7)	NE
	CIM	2.1 (1.2-3.7)	
위장관 천공	IL-6Ri	0.1 (0.0-0.8)	NE
	CIM	0.1 (0.0-0.8)	
약물 유도된 간 손상	IL-6Ri	0.0 (0.0-0.5)	NE
	CIM	0.0 (0.0-0.5)	

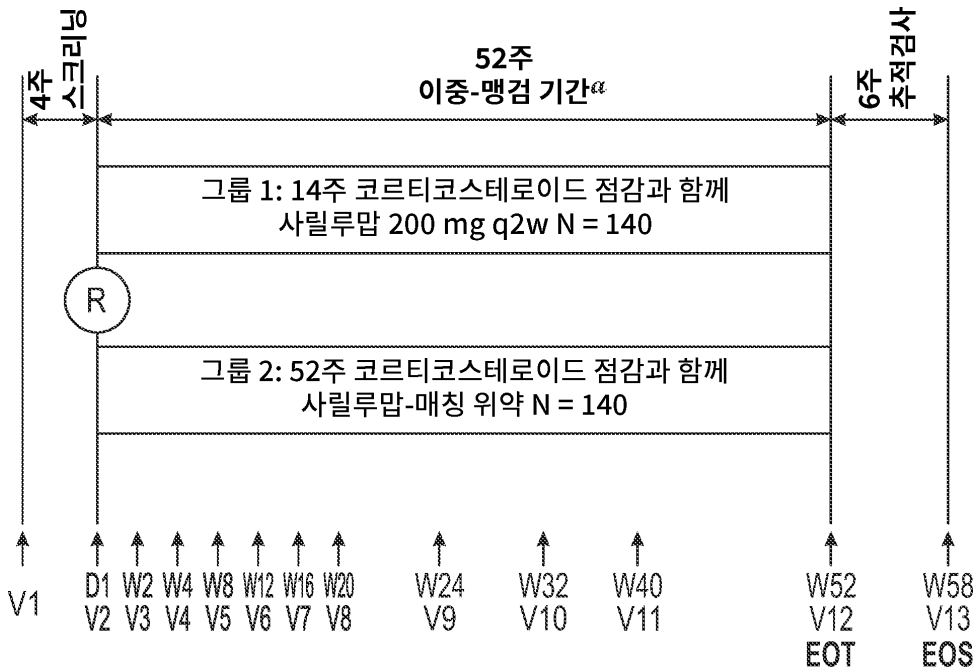
*aHR, 조정 위험 비, 0.10 초과와 SMD 으로 불균형이 있는 공변량에 대해 제어함; CI, 신뢰 구간; CIM, 기존 면역조절 요법; NE, 추정되지 않음, 부적절한 샘플 크기; PY, 환자-년; IL-6Ri, 인터류킨-6 수용체 억제제

결론

최대 2Y 노출을 갖는 IL-6Ri 요법 대비 CIM 요법에 대한 심각한 유해 사례의 비율은 PMR에서 비슷하였다.

도면

도면1



α 질환 발적을 경험한 환자는 연구 치료 기간 동안 조사자의 판단에 따라 치료를 이용하여 구조받을 수 있다.
D: 일차; EOS: 연구의 종료; EOT: 치료의 종료; q2w: 2주마다;
R: 무작위 배정; V: 방문; W: 주차

도면2a

아래 각각의 그룹의 상자 하나에 체크 표시를 함으로써,
오늘 귀하의 건강 상태를 가장 잘 설명하는 진술이 무엇인지 표시해 주십시오.

이동성

- 나는 걷는 데 문제가 없다 ☐
- 나는 걷는 데 약간의 문제가 있다 ☐
- 나는 침대에만 누워있다 ☐

자기 관리

- 나는 자기 관리를 하는 데 문제가 없다 ☐
- 나는 스스로 씻거나 옷을 입는 데 약간의 문제가 있다 ☐
- 나는 스스로 씻을 수도 옷을 입을 수도 없다 ☐

**일상 활동(예를 들어, 업무, 공부, 집안일, 가족 또는
여가 활동)**

- 나는 일상 활동을 하는 데 문제가 없다 ☐
- 나는 일상 활동을 하는 데 약간의 문제가 있다 ☐
- 나는 일상 활동을 할 수 없다 ☐

통증/불편함

- 나는 통증 또는 불편함이 없다 ☐
- 나는 중등도의 통증 또는 불편함이 있다 ☐
- 나는 극심한 통증 또는 불편함이 있다 ☐

불안/우울증

- 나는 불안하거나 우울하지 않다 ☐
- 나는 적당히 불안하거나 우울하다 ☐
- 나는 극도로 불안하거나 우울하다 ☐

도면2b

사람들이 건강 상태가 얼마나 양호한지 또는 나쁜지를 말하는 것을 돕기 위해, 본 발명자들은, 귀하가 상상할 수 있는 최상의 상태는 100으로 표시하고 귀하가 상상할 수 있는 최악의 상태는 0으로 표시하는 척도(온도계와 비슷함)를 그렸습니다.

본 발명자들은 귀하께서 생각하시기에 오늘 귀하의 건강이 얼마나 양호한지 또는 나쁜지에 대해 이 척도에 표시해주실 것을 부탁드립니다. 아래 상자로부터 오늘 귀하의 건강 상태가 얼마나 양호한지 또는 나쁜지를 표시하는 척도의 어느 지점까지든 선을 그어주십시오.

오늘의
귀하의
건강 상태

상상할 수 있는
최상의
건강 상태

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

상상할 수 있는
최악의
건강 상태

도면3a

귀하의 건강 및 웰빙

이 설문조사는 귀하의 건강에 대한 귀하의 의견을 묻습니다. 이 정보는 귀하가 어떻게 느꼈는지 그리고 일상 활동을 얼마나 잘 수행할 수 있는지를 추적하는 데 도움이 될 것입니다. 이 설문조사를 작성해 주셔서 감사합니다!

다음의 질문 각각에 대해, 귀하의 답변을 가장 잘 설명하는 상자 하나에 표시를 해주십시오.

1. 일반적으로, 귀하의 건강은 다음 중 어느 것에 해당한다고 생각하십니까?

우수함	매우 양호함	양호함	보통임	불량함
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

2. 1년 전과 비교했을 때, 지금 귀하의 건강은 일반적으로 어떻게 평가하십니까?

1년 전보다 지금 훨씬 나아짐	1년 전보다 지금 다소 나아짐	1년 전과 대략 같음	1년 전보다 지금 다소 악화됨	1년 전보다 지금 훨씬 악화됨
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

3. 다음의 질문은 일반적인 날 동안 귀하가 할 수 있는 활동에 관한 것입니다.

지금 귀하의 건강이 이러한 활동을 제한하니까? 만약 그렇다면, 어느 정도입니까?

예, 많이 제한합니다	예, 약간 제한합니다	아니오, 전혀 제한되지 않습니다
☐ 1	☐ 2	☐ 3

a 격렬한 활동, 예컨대, 달리기, 무거운 물체

들어올리기, 격렬한 스포츠

참여 ☐1 ☐2 ☐3

b 중등도의 활동, 예컨대, 탁자 옮기기,

진공청소기 밀기, 볼링 또는

골프 치기 ☐1 ☐2 ☐3

c 식료품 들어올리기 또는 운반하기 ☐1 ☐2 ☐3

d 계단을 여러 층 오르기 ☐1 ☐2 ☐3

e 계단 한 층 오르기 ☐1 ☐2 ☐3

f 구부리기, 무릎 꿇기 또는 몸 굽히기 ☐1 ☐2 ☐3

g 1마일 넘게 걷기 ☐1 ☐2 ☐3

h 몇 백 야드 걷기 ☐1 ☐2 ☐3

i 100 야드 걷기 ☐1 ☐2 ☐3

j 스스로 목욕하기 또는 옷 입기 ☐1 ☐2 ☐3

도면3b

4. 지난 4주 동안, 귀하의 신체적 건강으로 인해 업무 또는 기타 일상적인 활동에서 다음의 문제 중 임의의 것이 발생한 횟수는 얼마나 됩니까?

항상 ▽	대부분 ▽	가끔 ▽	드물게 ▽	전혀 없음 ▽
---------	----------	---------	----------	---------------

- a 업무 또는 기타 활동에
소요되는 시간이 줄었다□1.... □2....□3....□4....□5
- b 원하던 것보다 적게 성취했다□1.... □2....□3....□4....□5
- c 업무 또는 기타 활동의 종류에 제한이
있었다□1.... □2....□3....□4....□5
- d 업무 또는 기타 활동을 수행하는 데 어려움이
있었다(예를 들어, 추가적인 노력을 들였음)□1.... □2....□3....□4....□5

5. 지난 4주 동안, 임의의 감정적 문제(예컨대, 우울감 또는 불안감)로 인해 귀하의 업무 또는 기타 일상적인 활동에서 다음의 문제 중 임의의 것이 발생한 횟수는 얼마나 됩니까?

항상 ▽	대부분 ▽	가끔 ▽	드물게 ▽	전혀 없음 ▽
---------	----------	---------	----------	---------------

- a 업무 또는 기타 활동에
소요되는 시간이 줄었다□1.... □2....□3....□4....□5
- b 원하던 것보다 적게 성취했다□1.... □2....□3....□4....□5
- c 업무 또는 기타 활동을 평소보다 덜 신중하게 수행했다□1.... □2....□3....□4....□5

6. 지난 4주 동안, 귀하의 신체적 건강 또는 감정적 문제로 인해 가족, 친구, 이웃 또는 그룹과의 정상적인 사회 활동에 어느 정도 방해를 받았습니까?

전혀 ▽	약간 ▽	적당히 ▽	꽤 많이 ▽	극도로 ▽
□1	□2	□3	□4	□5

7. 지난 4주 동안, 귀하께서는 육체적 통증을 얼마나 느꼈습니까?

없음 ▽	매우 경미함 ▽	경미함 ▽	중등도 ▽	중증 ▽	매우 중증 ▽
□1	□2	□3	□4	□5	□6

8. 지난 4주 동안, 통증으로 인해 귀하의 평소 업무(가정 밖의 업무 및 집안일 둘 모두 포함)에 얼마나 방해를 받았습니까?

전혀 ▽	약간 ▽	적당히 ▽	꽤 많이 ▽	극도로 ▽
□1	□2	□3	□4	□5

도면3c

9. 이 질문들은 지난 4주 동안 귀하가 어떻게 느꼈는지 그리고 어떤 일들이 있었는지에 대한 것입니다. 각각의 질문에 대해, 귀하가 느꼈던 것과 가장 가까운 답변을 하나 선택해주시요.
지난 4주 동안 귀하는 얼마나 자주

	항상 ▽	대부분 ▽	가끔 ▽	드물게 ▽	전혀 없음 ▽
a 삶이 충만하다고 느꼈습니까?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b 매우 긴장되었습니까?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c 아무것도 귀하가 기운을 내게 할 수 없을 정도로 낙담했습니까?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d 차분하고 평화롭다고 느꼈습니까?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
e 에너지가 넘쳤습니까?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
f 의기소침하고 우울했습니까?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
g 지쳤다고 느꼈습니까?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
h 행복했습니까?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
i 피곤하다고 느꼈습니까?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

10. 지난 4주 동안, 귀하의 신체적 건강 또는 감정적 문제로 인해 사회적 활동(친구 또는 친척 방문 등과 같은 활동)에 얼마나 방해를 받았습니까?

항상 ▽	대부분 ▽	가끔 ▽	드물게 ▽	전혀 없음 ▽
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

11. 다음의 진술 각각이 귀하에게 얼마나 참 또는 거짓입니까?

	확실히 참 ▽	대체로 참 ▽	잘 모르겠다 ▽	대체로 거짓 ▽	확실히 거짓 ▽
a 나는 다른 사람들보다 조금 더 쉽게 아픈 것 같다	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b 나는 내가 아는 누구보다도 건강한 편이다	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c 나는 내 건강이 악화될 것이라고 예상한다.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d 내 건강은 우수하다	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

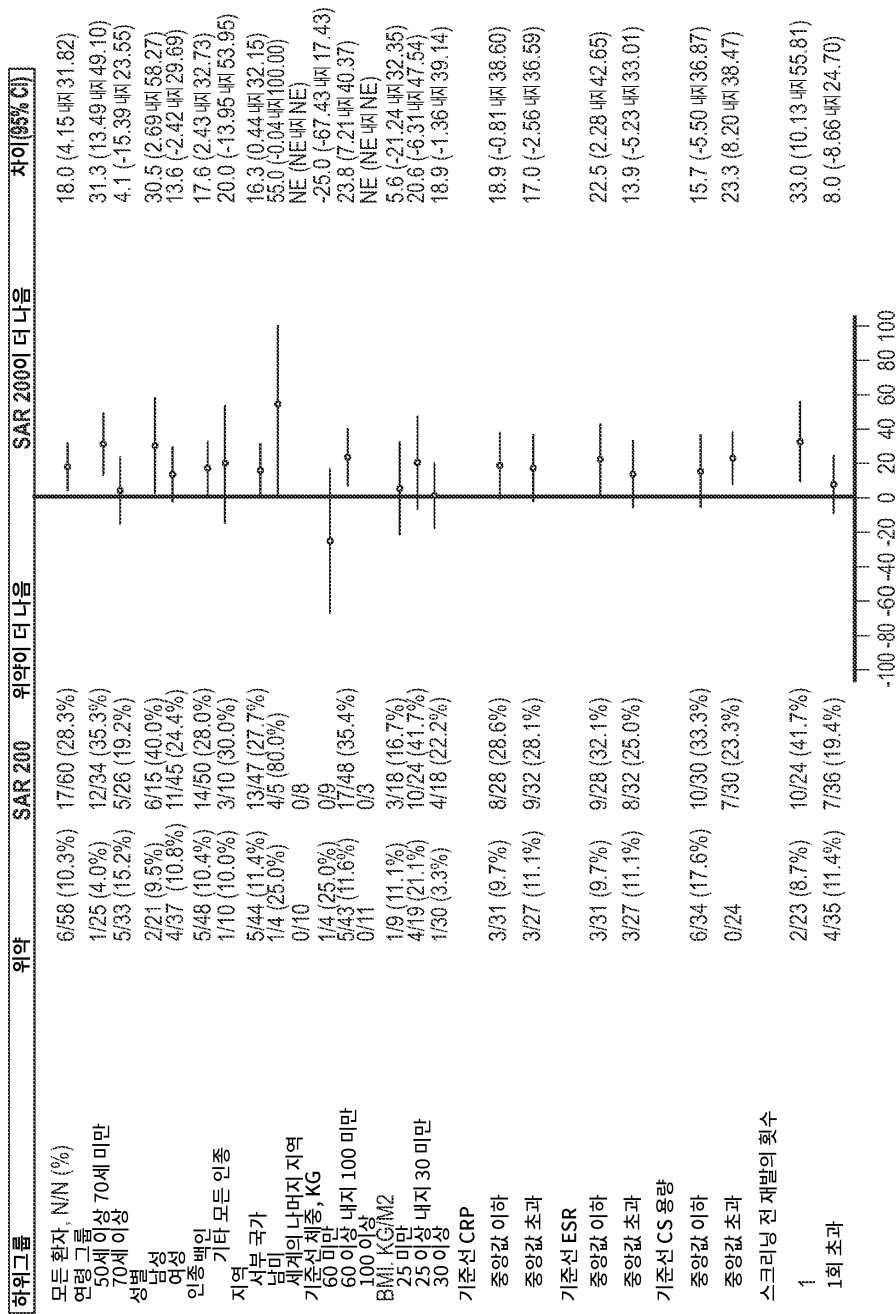
도면4

질환 활동성의 의사의 전반적인 평가

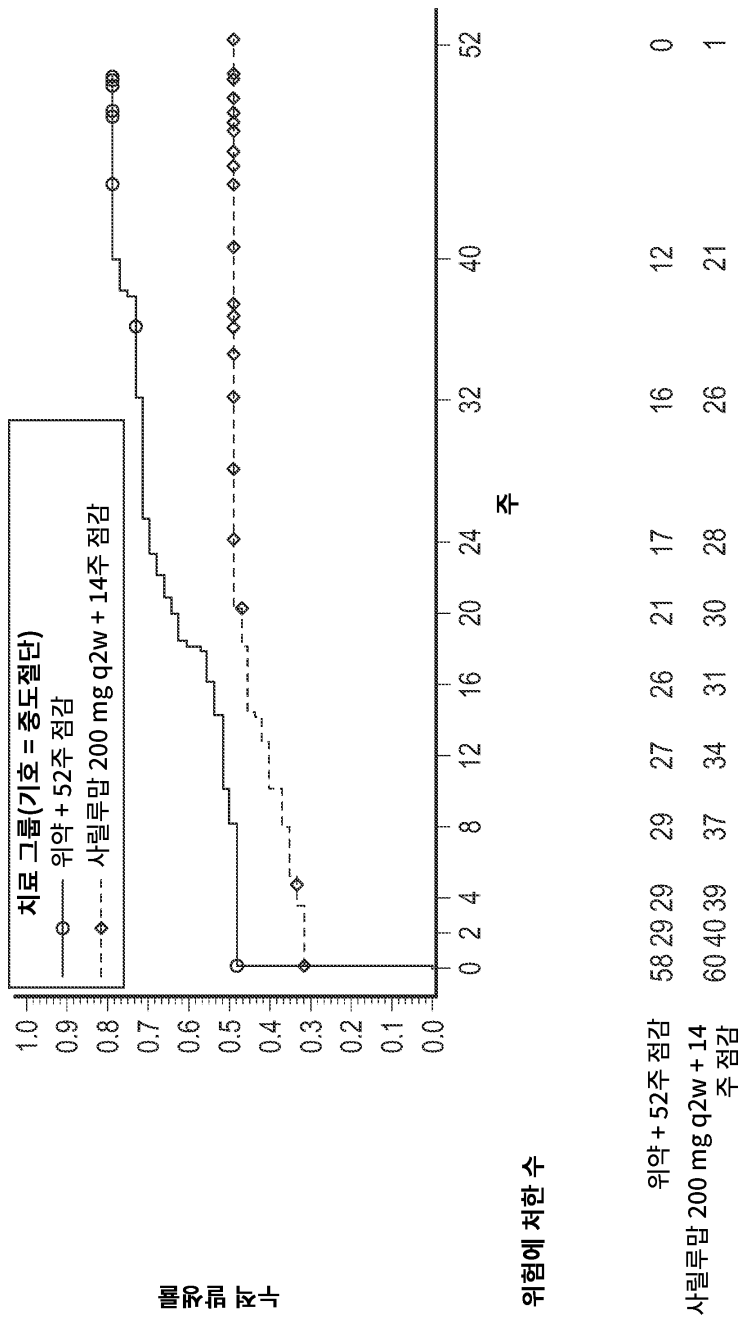
귀하의 환자의 현재 질환 활동성을 어떻게 평가하는지 선 위에
수직 표시로 나타내십시오

활동적이지 않음 0 mm	매우 활동적 100 mm

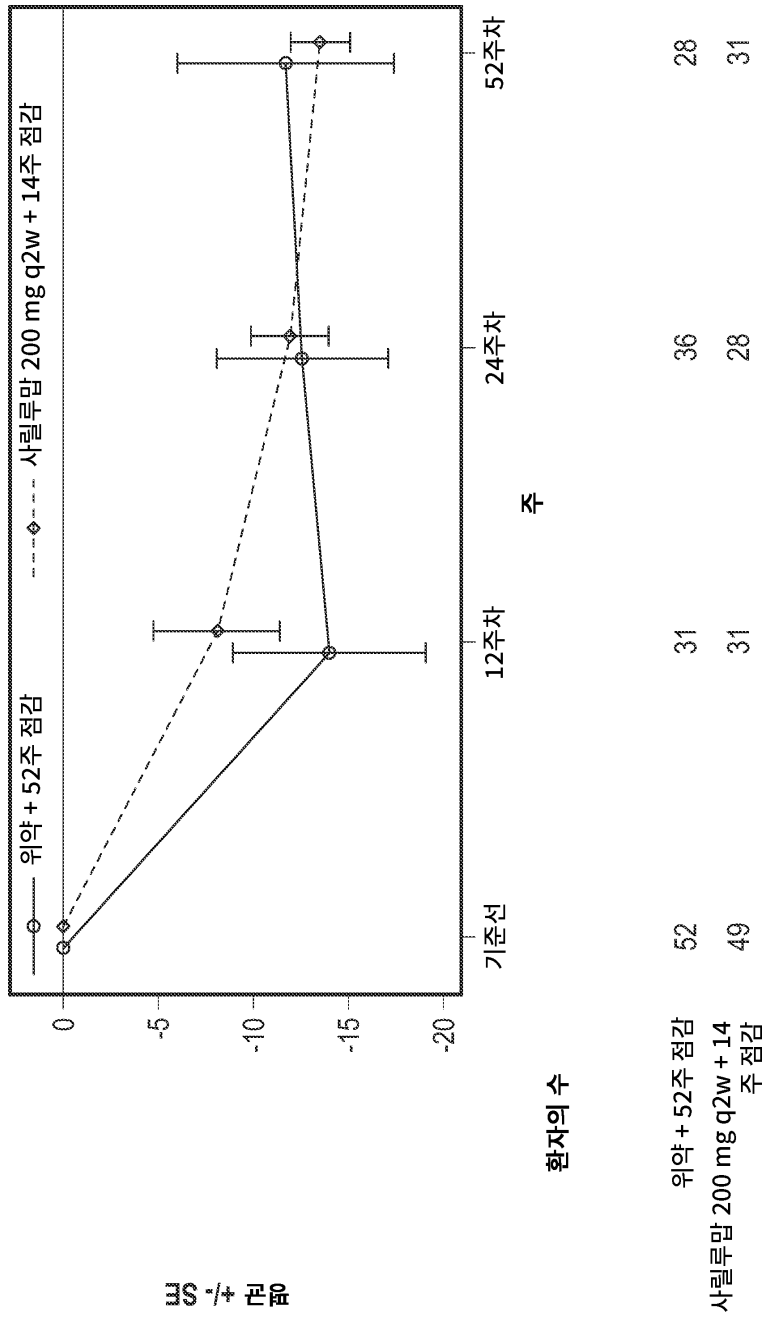
도면5



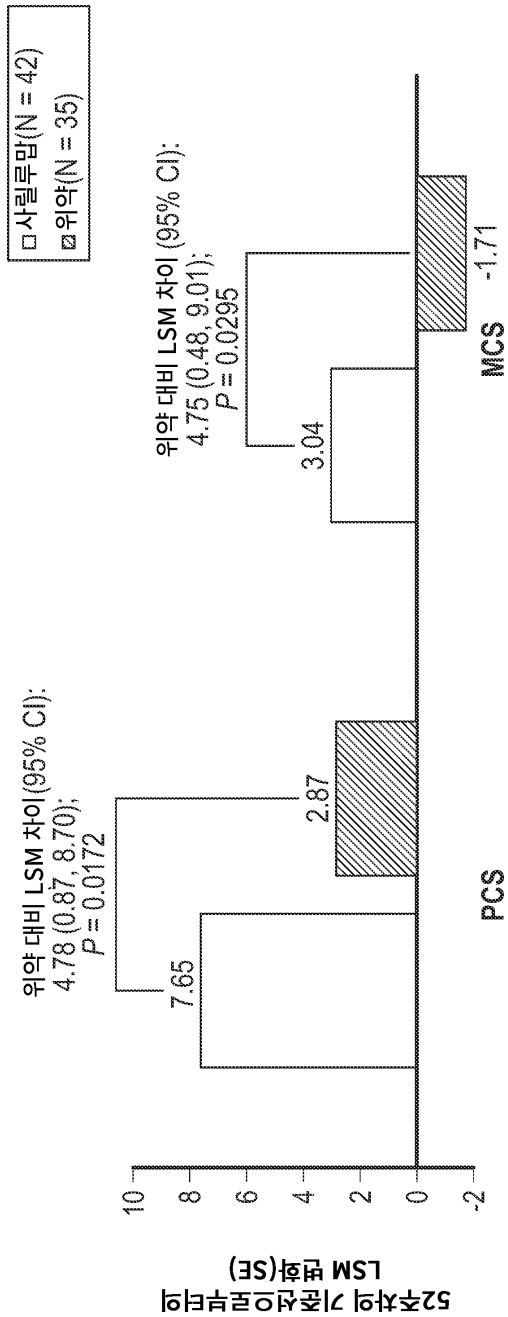
도면6



도면7

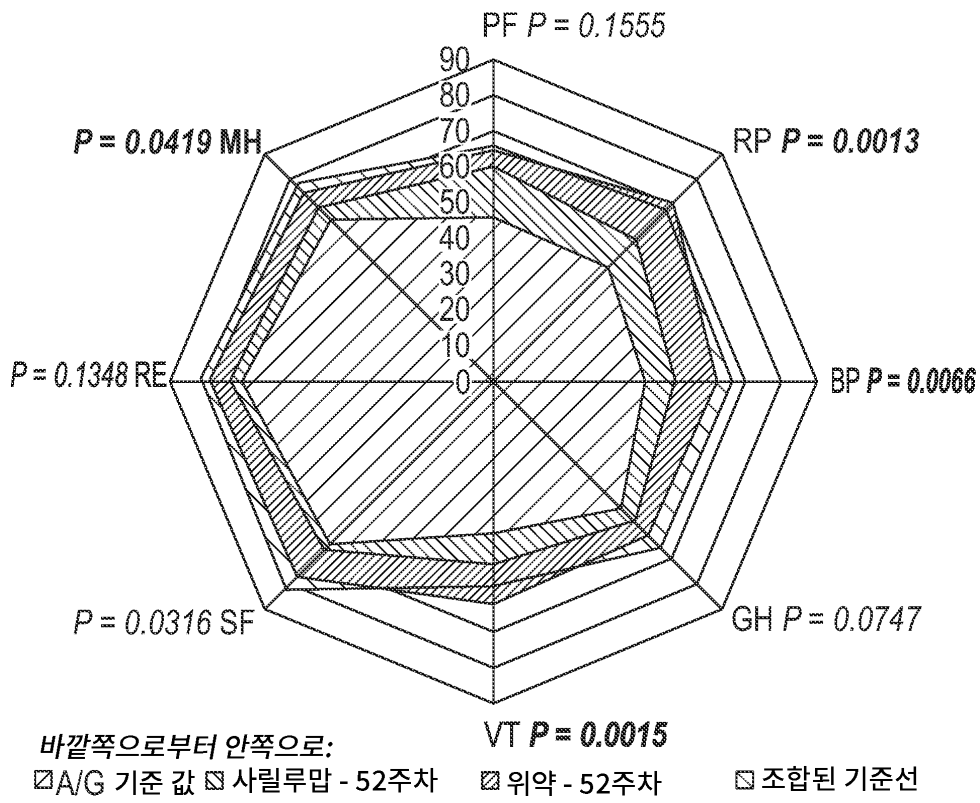


도면8



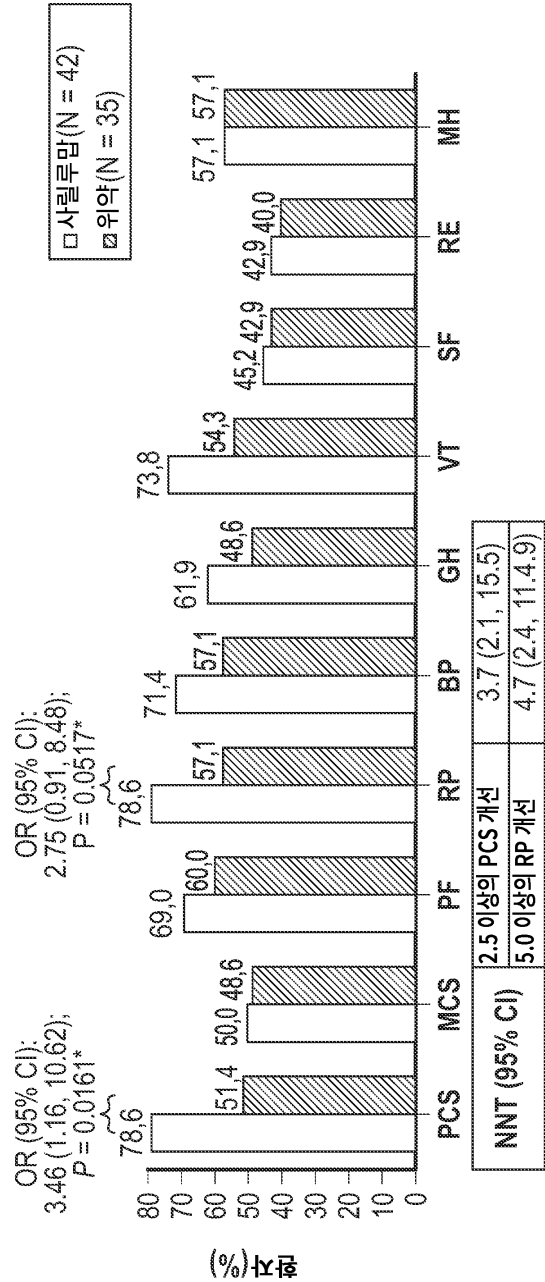
LSM 차이 및 P-값은 혼합 모델 반복 측정 접근법을 통해 계산되었다. 누락 값은 대체되지 않았다. SF-36 점수는 0 내지 100의 범위이며; 더 높은 점수가 더 우수한 건강 상태를 나타낸다. CI, 신뢰 구간; LSM, 최소-제곱 평균; MCS, 정신 구성 요소 요약 점수; PCS, 신체적 구성 요소 요약 점수; SE, 표준 오차

도면9



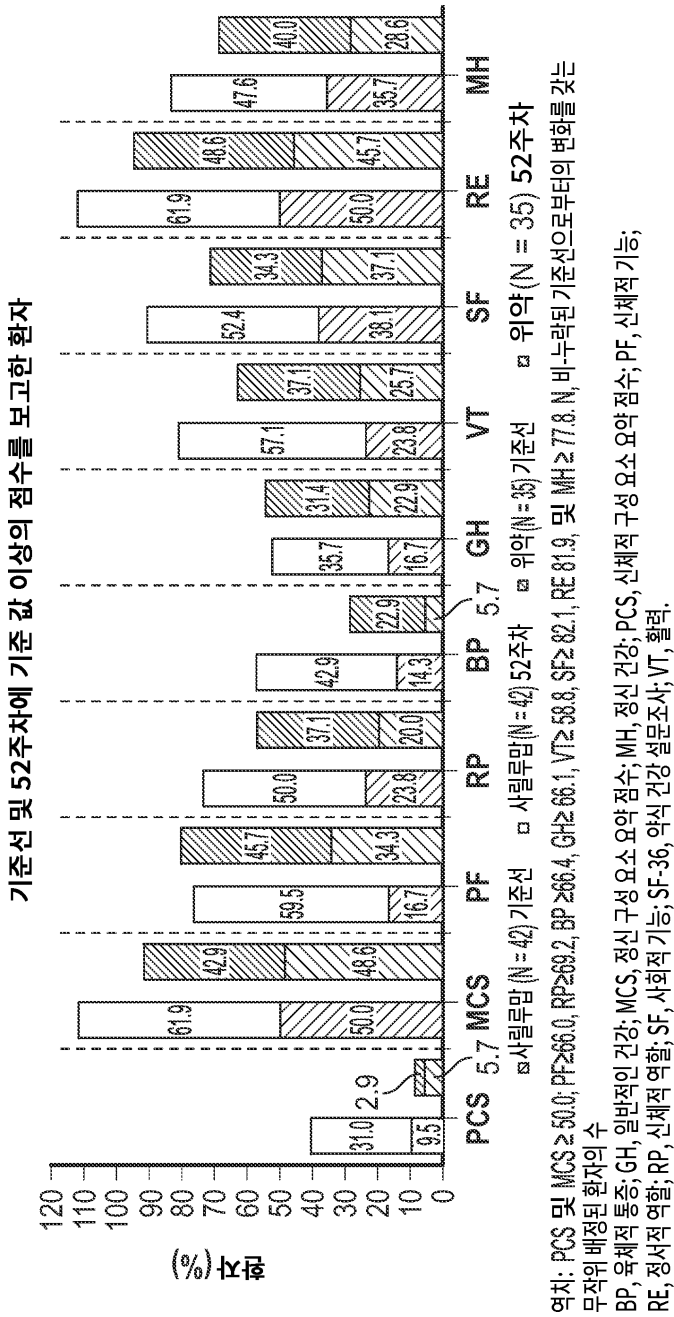
도면10

52주차에 MCID 이상의 개선을 보고한 환자

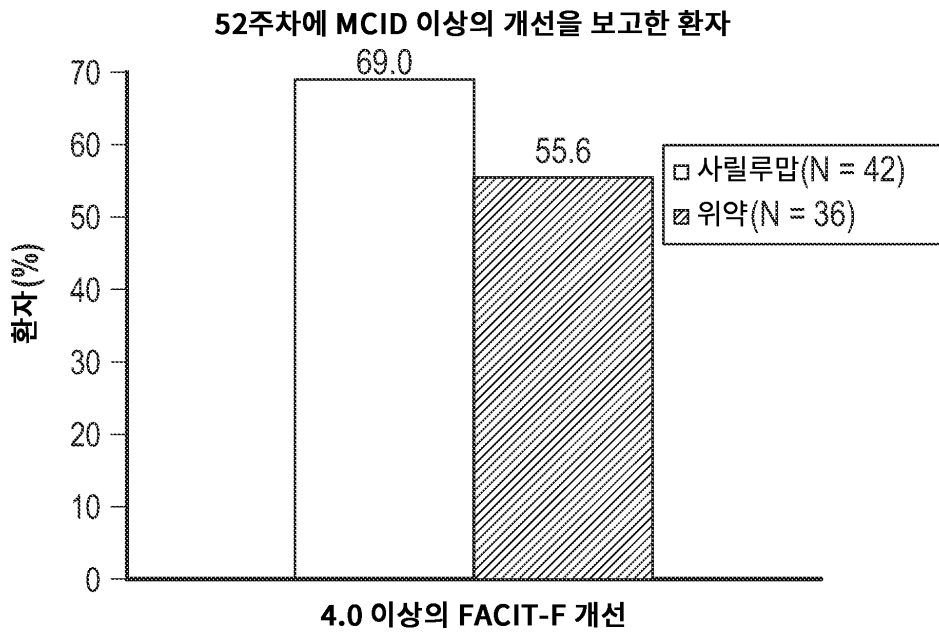


참고: N, 비-누락된 기준선으로부터의 변화에 갖는 무작위 배정 환자의 수. 누락 값은 대체되지 않았다. OR 신뢰 구간은 정확한 방법을 사용하여 계산되었다.
* 피셔의 정확도 검정으로부터의 P 값. MCID(기준선으로부터의 개선)는 PCS의 경우 2.5이고, 도메인의 경우 5.0이다.
BP, 육체적 통증; CI, 신뢰 구간; GH, 일반적인 건강; MCS, 정신 구성 요소 요약 점수; MCID, 최소 임상적으로 중요한 차이; MH, 정신 건강; NNT, 치료가 필요한 인원수; OR, 교차비; PCS, 신체적 구성 요소 요약 점수; PF, 신체적 기능; RE, 정서적 역할; RP, 신체적 역할; SF, 사회적 기능; SF-36, 약식 건강 설문조사; VT, 활력.

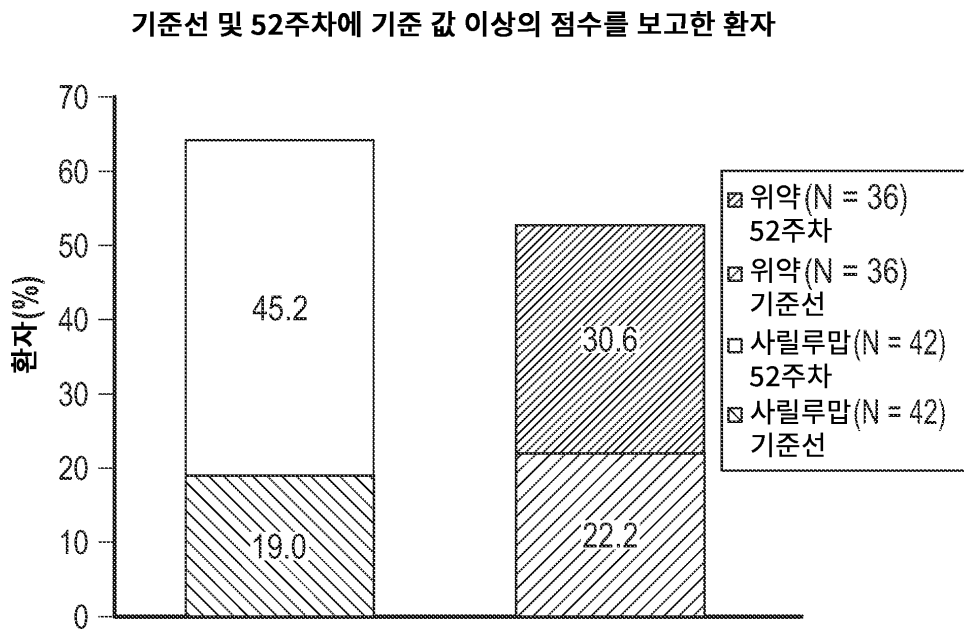
도면11



도면12

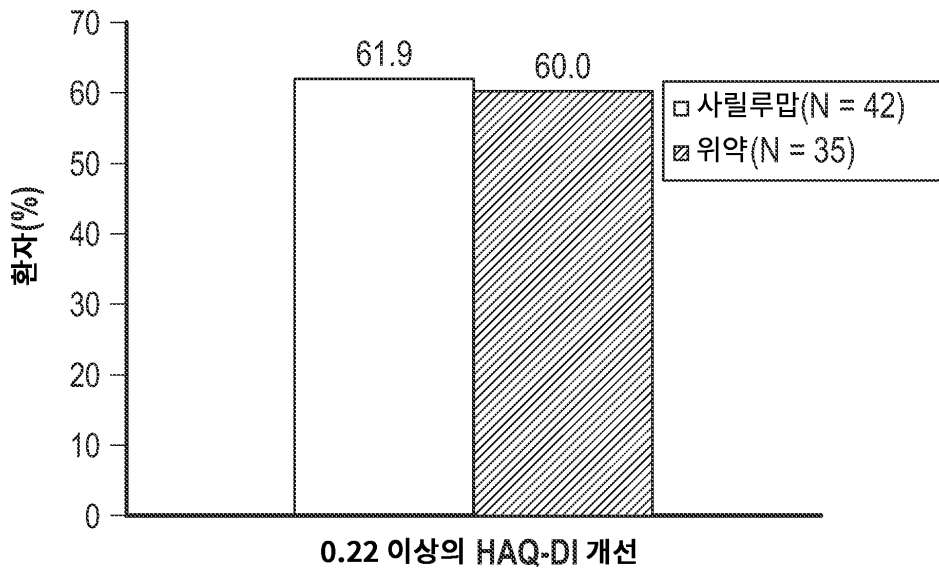


도면13



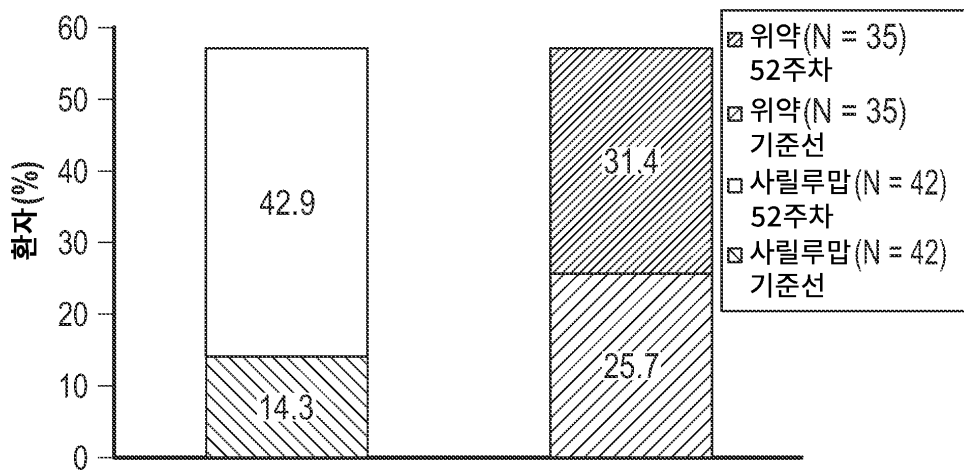
도면14

52주차에 MCID 이상의 개선을 보고한 환자

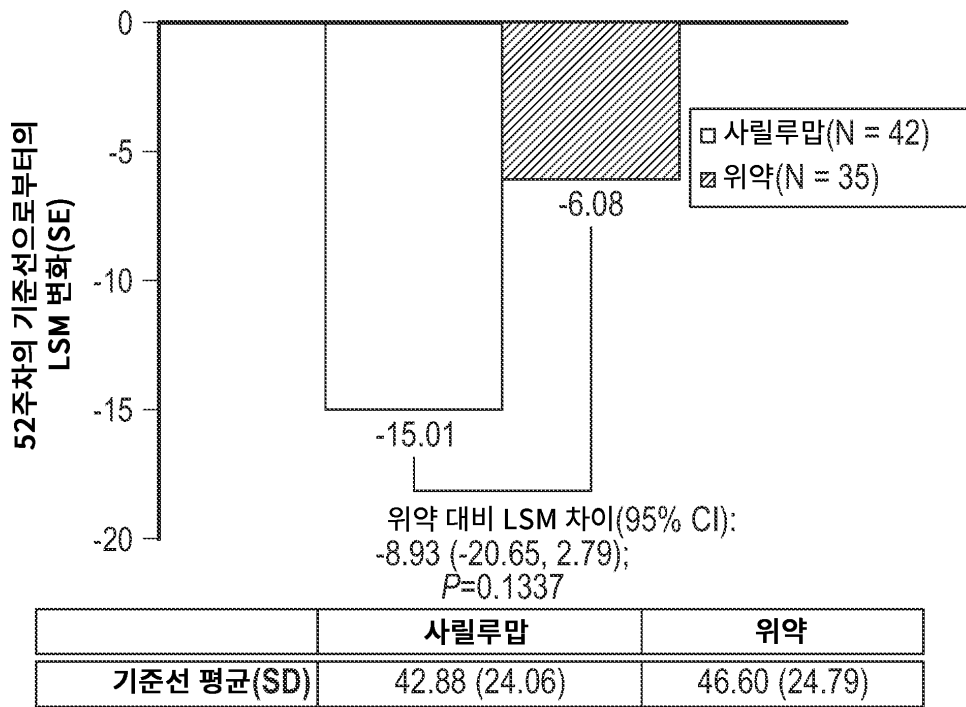


도면15

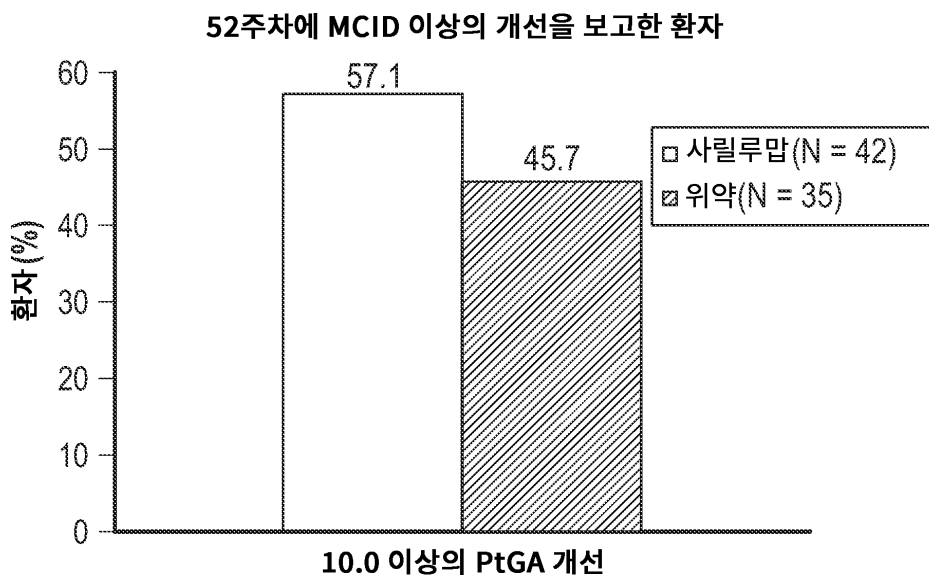
기준선 및 52주차에 기준 값 이상의 점수를 보고한 환자



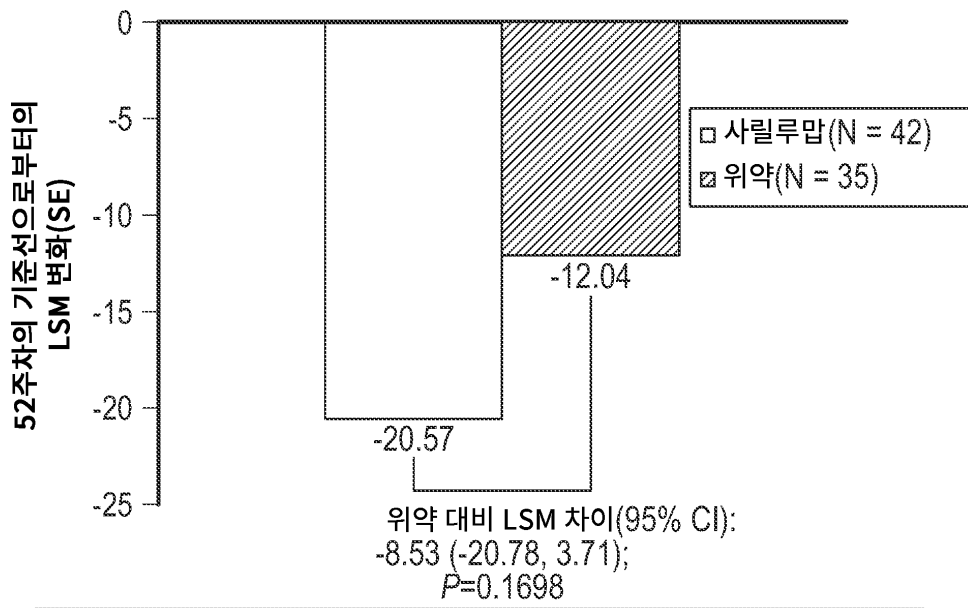
도면16



도면17

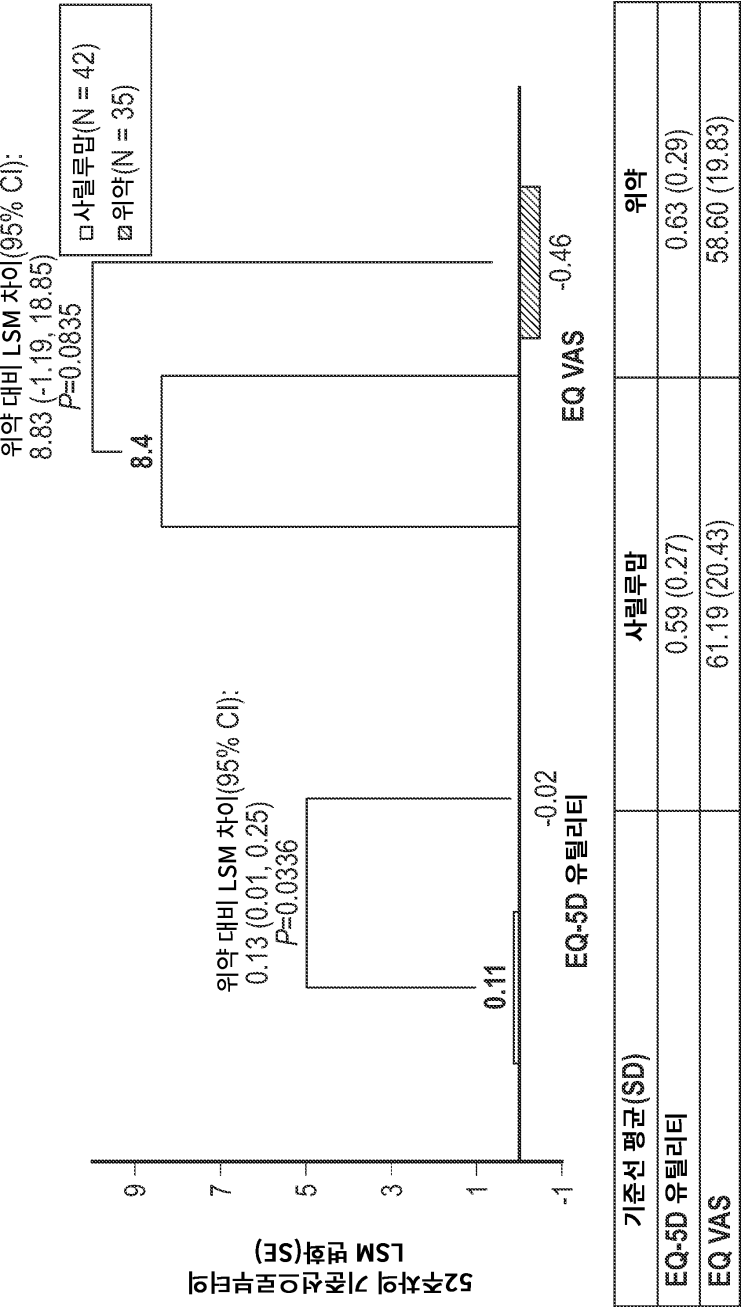


도면18

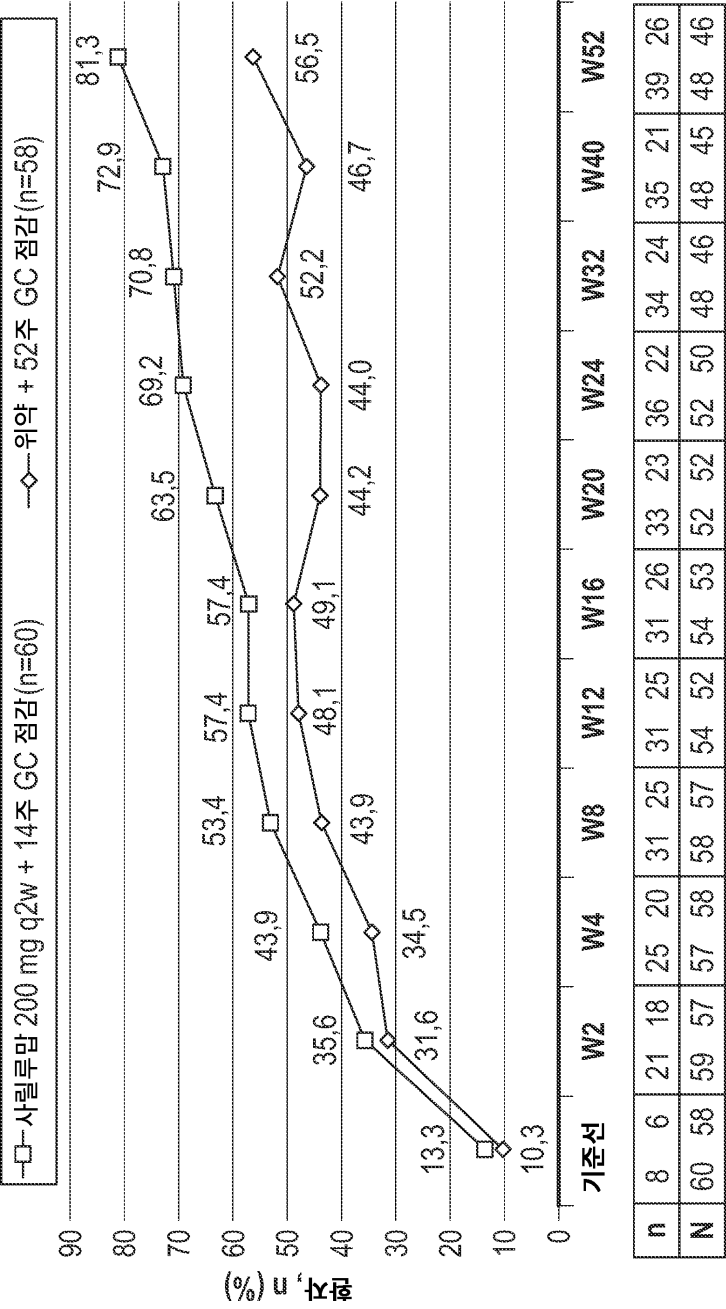


	사릴루맵	위약
기준선 평균(SD)	44.05 (25.42)	54.34 (23.55)

도면19

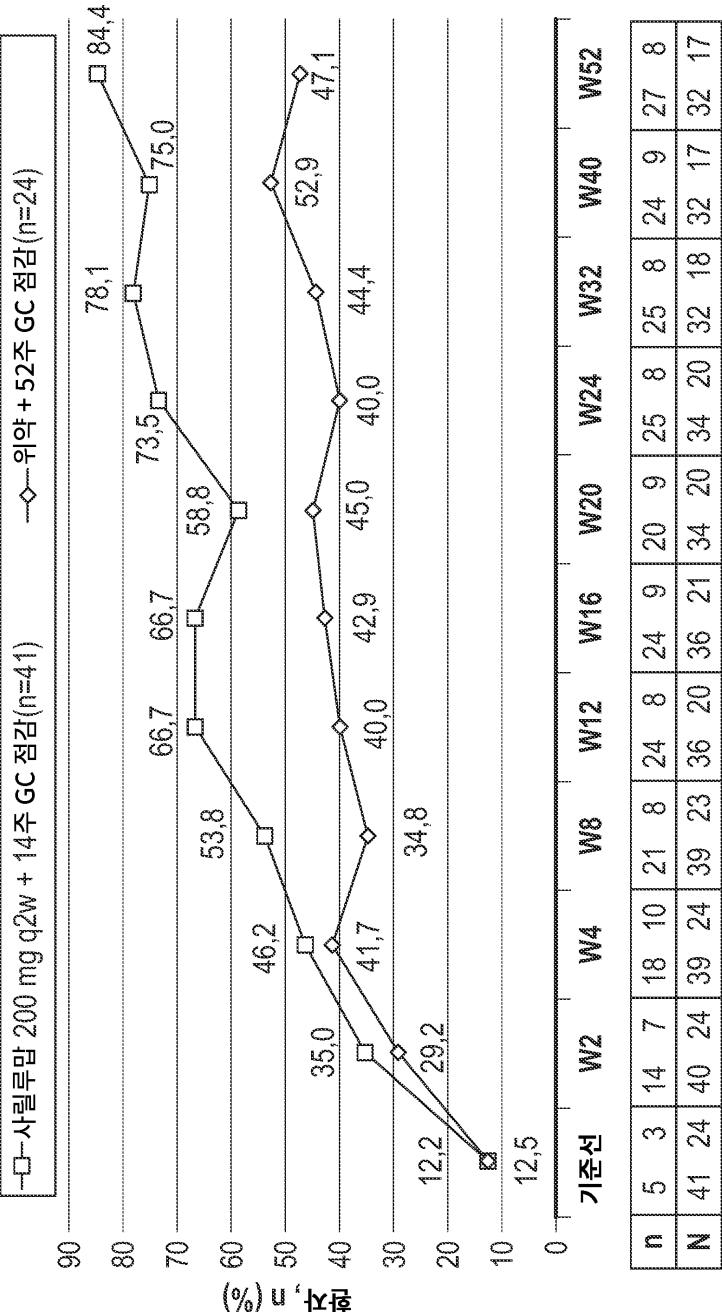


도면20

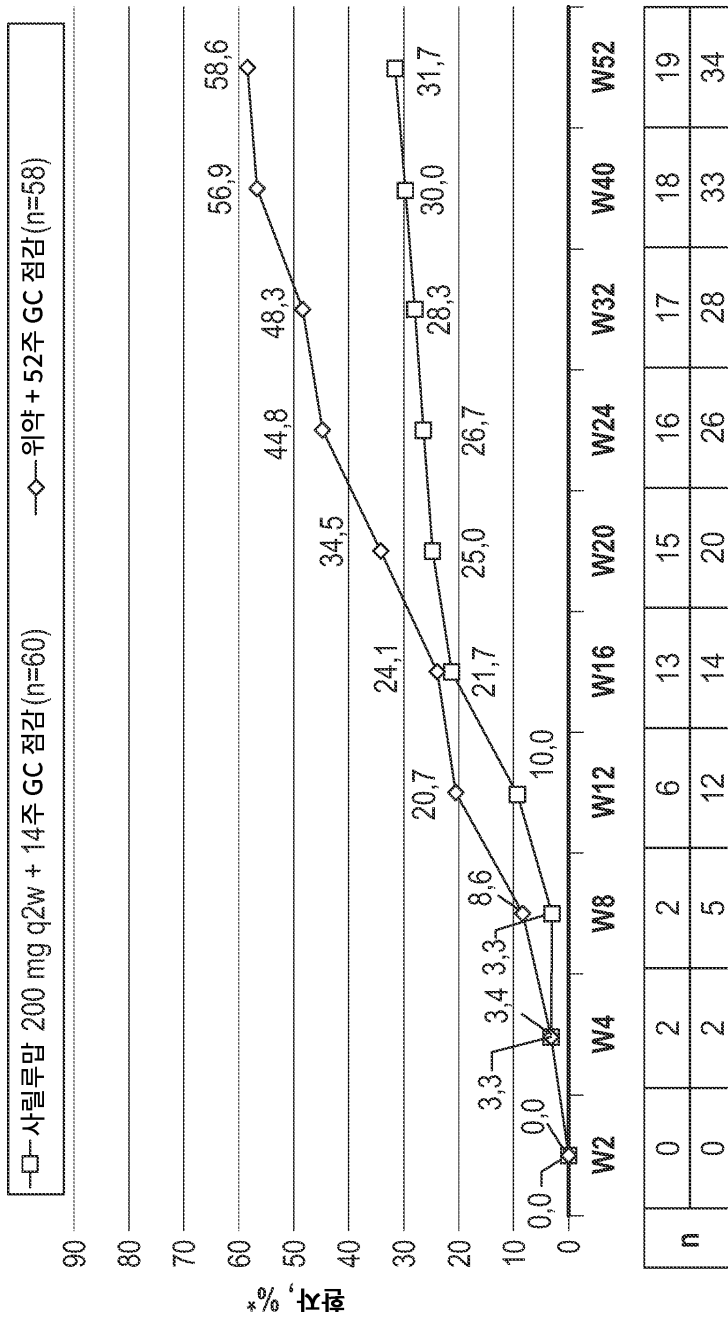


*20주차의 P = 0.0495, 24주차의 P = 0.0106, 40주차의 P = 0.0103, 그리고 52주차의 P = 0.0096. 비율의 차이에 대한 P 값.
GC, 글루코코르티코이드; n, 임의의 징후 및 증상이 없는 환자의 수; N, 평가 가능한 환자의 수;
Q2W, 2주마다.

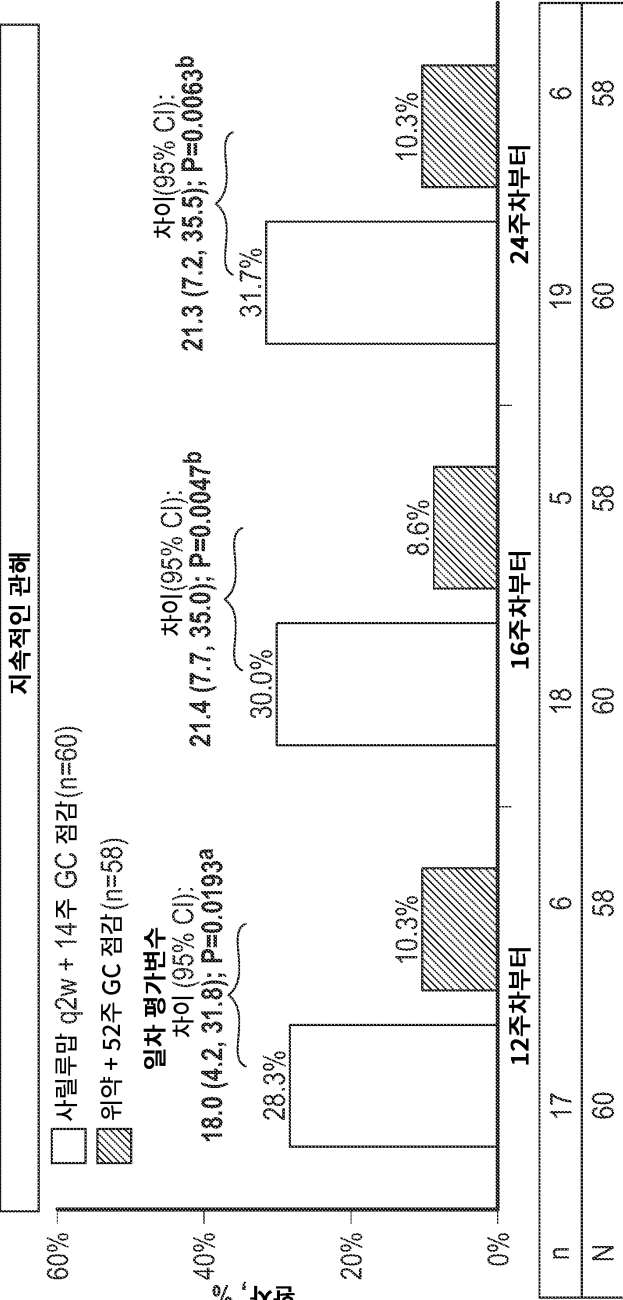
도면21



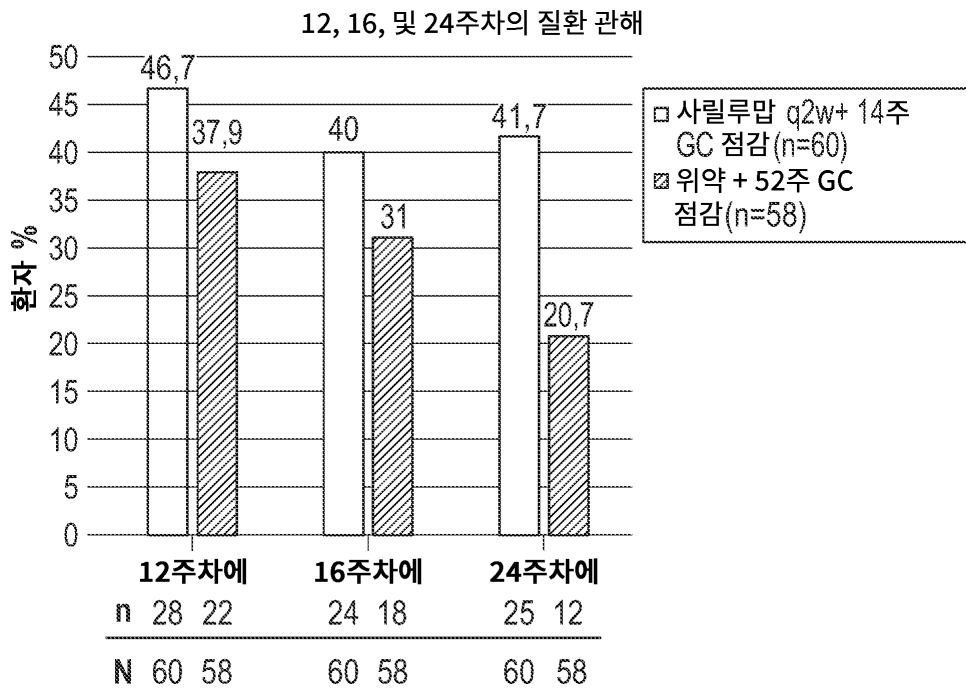
도면22



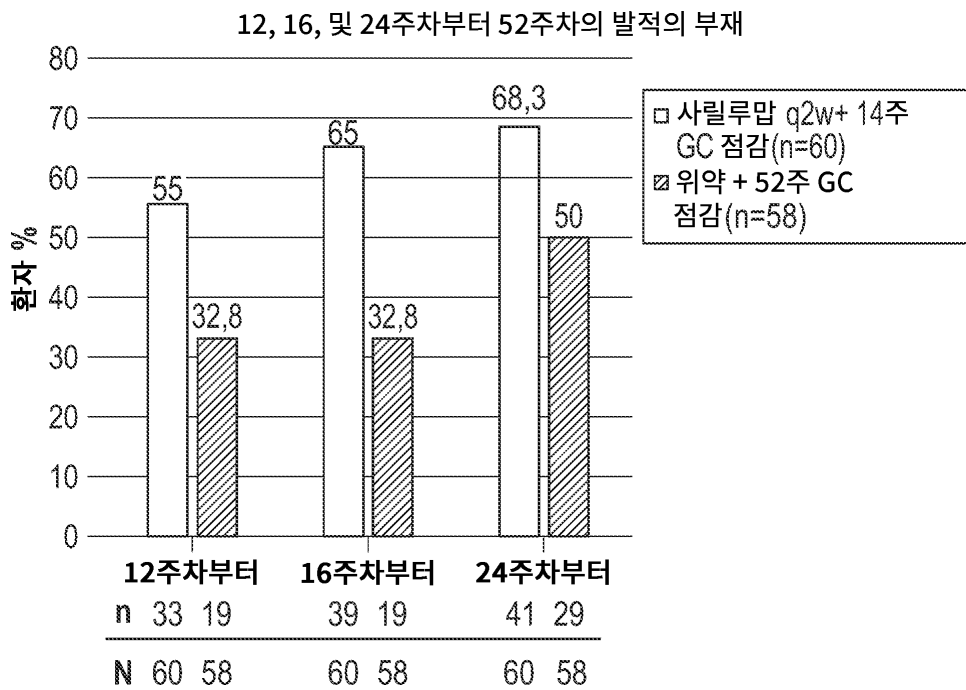
도면23



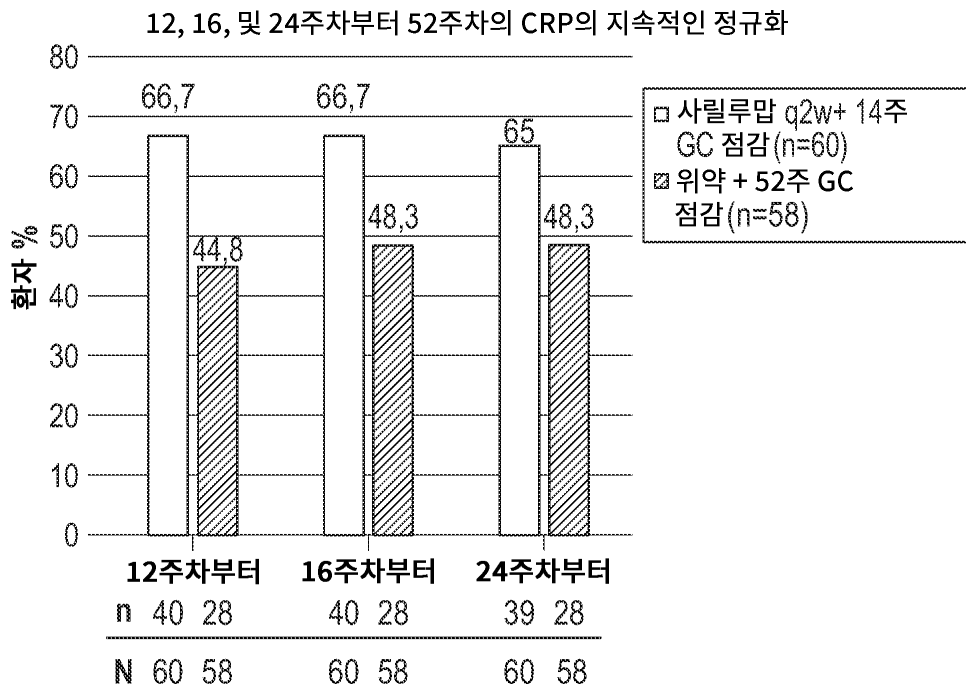
도면24a



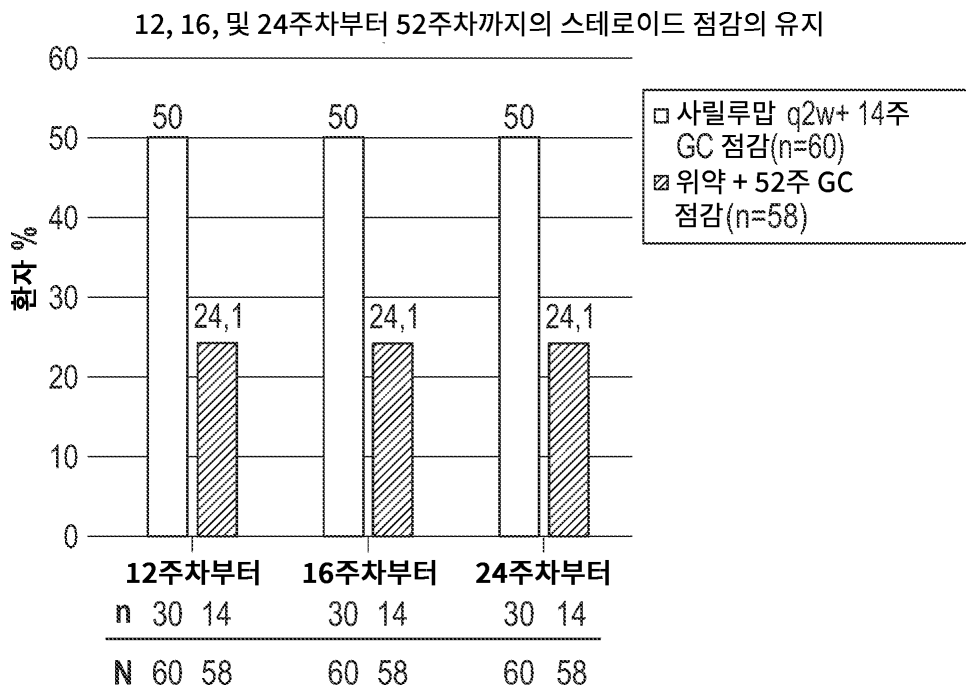
도면24b



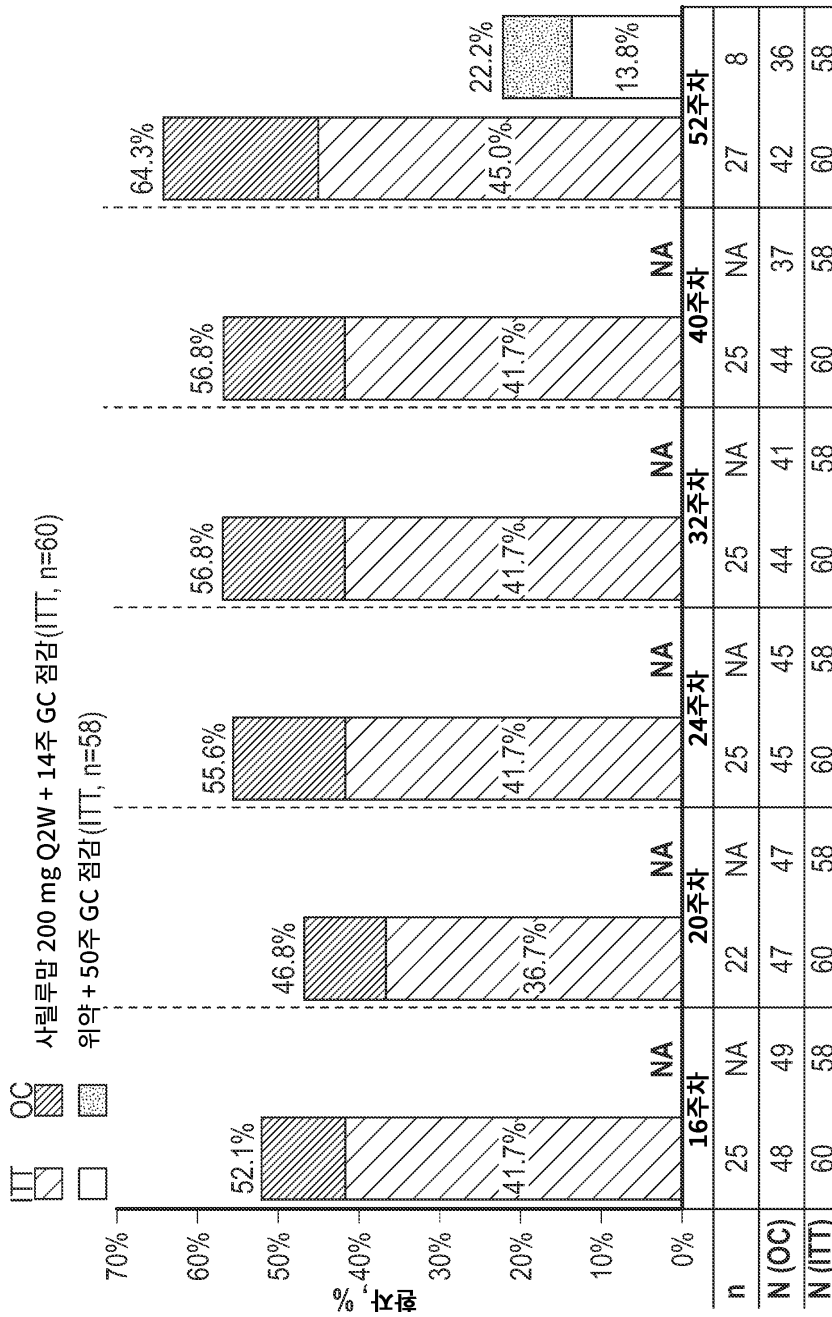
도면25a



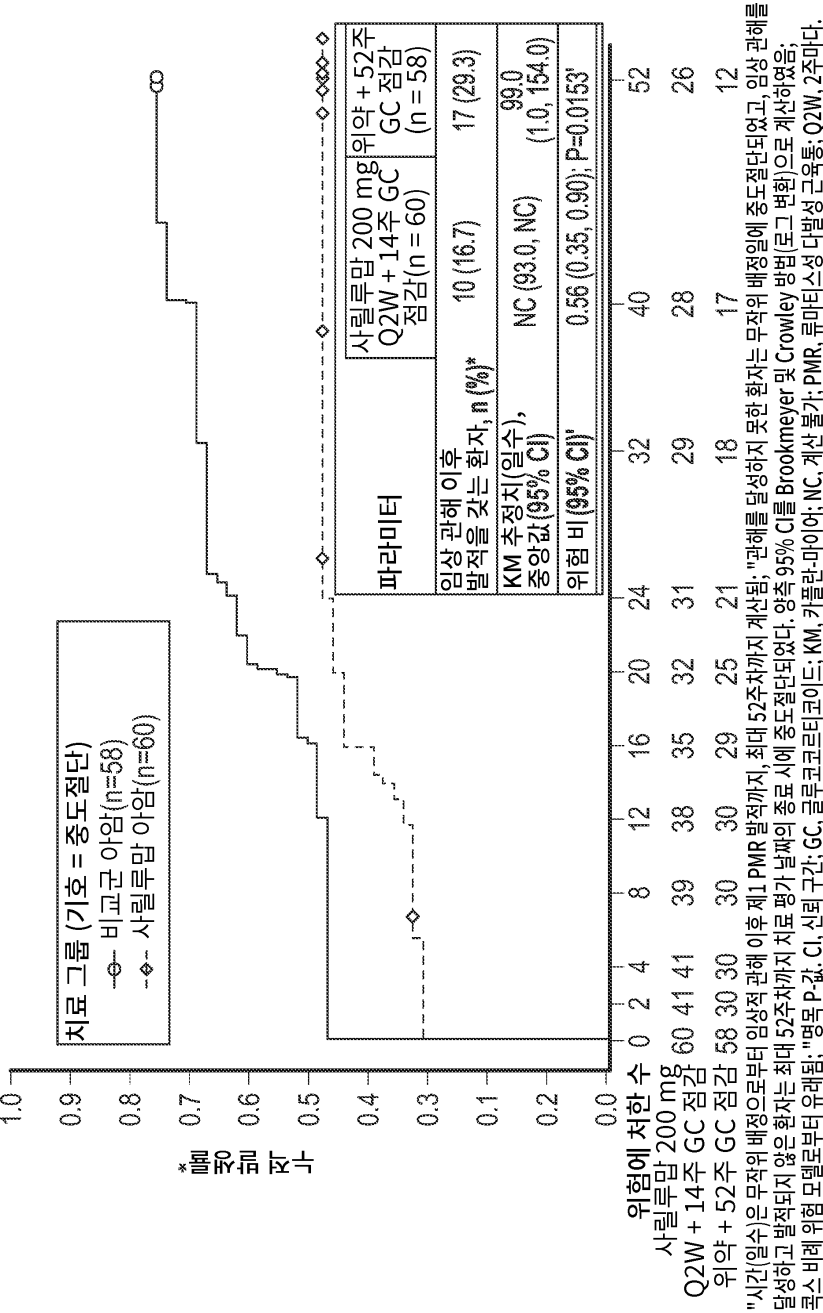
도면25b



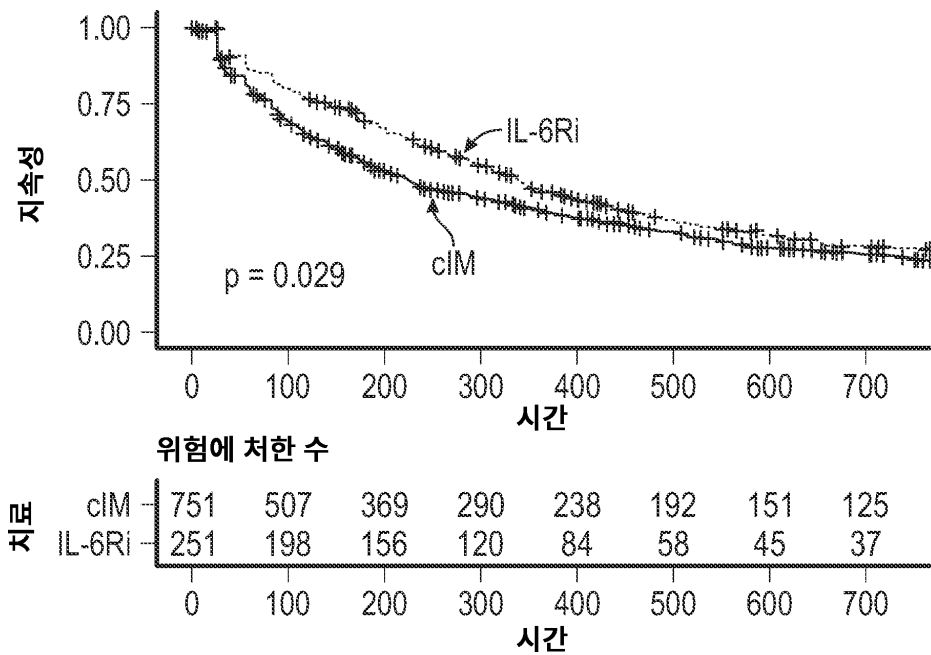
도면26



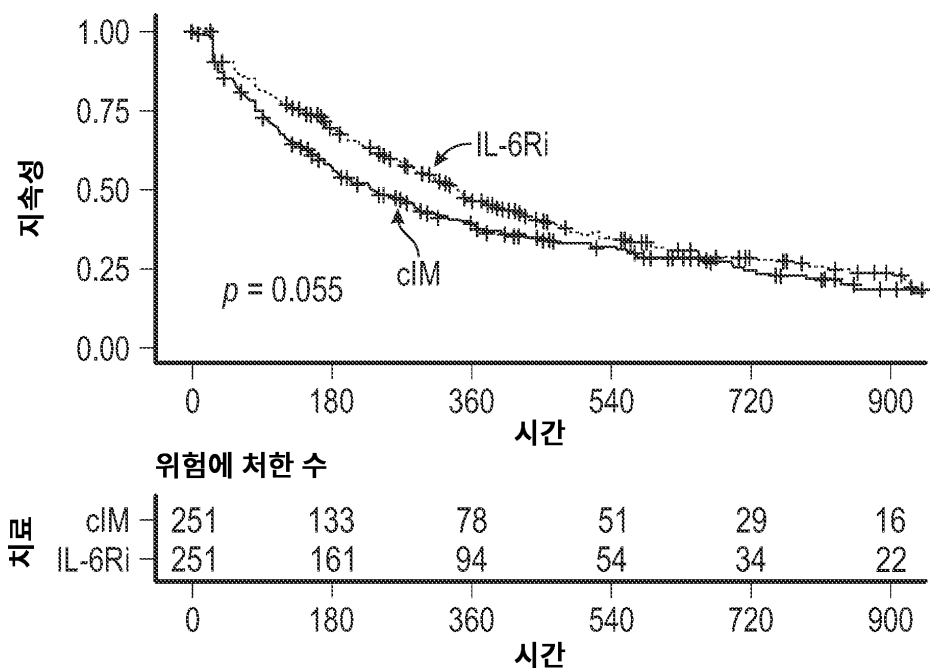
도면28



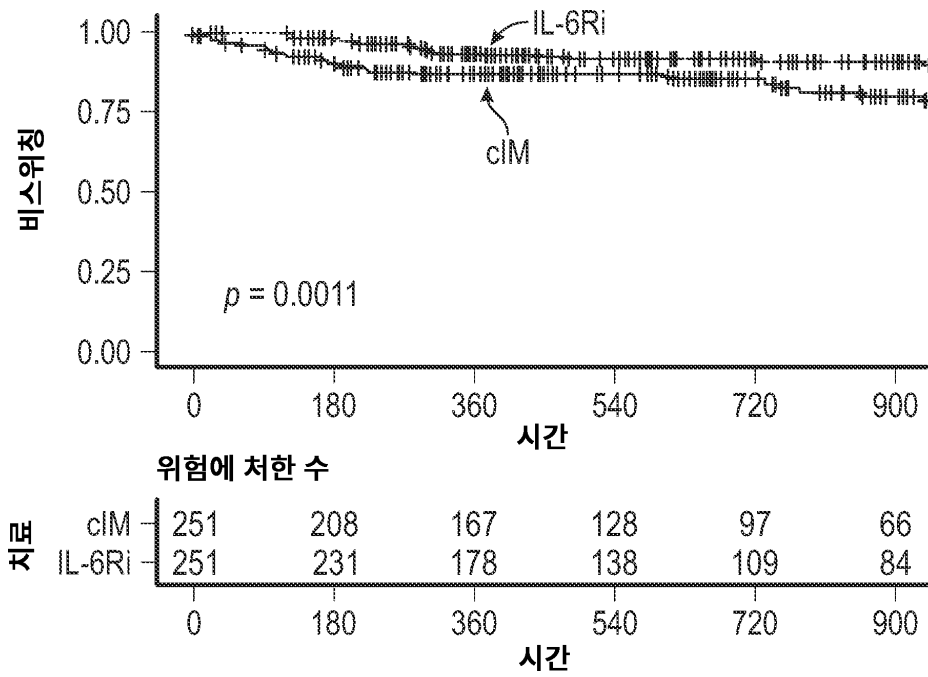
도면29



도면30



도면31



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.