(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0120439
(43) 공개일자 2019년10월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *C07K 16/24* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/395 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7030447(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년11월07일
심사청구일자 2019년10월16일
(62) 원출원 특허 10-2018-7037168
원출원일자(국제) 2011년11월07일
심사청구일자 2019년01월18일
(85) 번역문제출일자 2019년10월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/059519
(87) 국제공개번호 WO 2012/064627
국제공개일자 2012년05월18일
(30) 우선권주장
61/411,015 2010년11월08일 미국(US)
61/542,615 2011년10월03일 미국(US)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5쵸메 5반 1고
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
바오, 민
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
하라리, 올리비에 알프레드
스위스 체하-4070 바젤 그렌자허슈트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

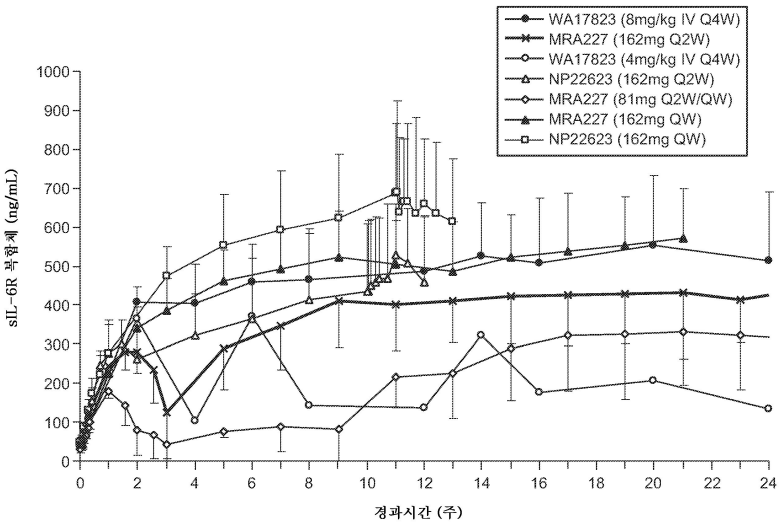
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **피하 투여용 항-ＩＬ-6 수용체 항체**

(57) 요 약

본 출원은 인터류킨-6 수용체에 결합하는 항체 (항-IL-6R 항체)를 피하로 투여하여 IL-6 매개 장애, 예컨대 류마티스 관절염 (RA), 소아 특발성 관절염 (JIA), 전신 JIA (sJIA), 다관절 경과 JIA (pcJIA), 전신 경화증, 또는 거대 세포 동맥염 (GCA)을 치료하는 방법을 개시한다. 특히, 본 출원은 IL-6 매개 장애 환자에서 피하 투여하는 데 안전하고 유효한 항-IL-6R 항체, 예컨대 토실리주맙의 고정 용량을 확인하는 것에 관한 것이다. 추가로, 항-IL-6R 항체의 피하 투여에 유용한 제제 및 장치를 개시한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07K 16/24 (2013.01)
C07K 16/28 (2013.01)
(72) 발명자
예라이스, 안젤리카 엠.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
슈미트, 요하네스 에프.
스위스 체하-4070 바젤 그렌자허슈트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게 내
장, 샤오핑
미국 07110 뉴저지 너틀리 킹스랜드 스트리트 340 호프만-라 로슈, 인크. 내
테라오, 키미오
일본 쥬오꾸 103-8324 도쿄 니혼바시-무로마치 2-쵸메 1-1 츄가이 파마슈티컬 씨오. 엘티디.

명 세 서

청구범위

청구항 1

소아 특발성 관절염 (JIA)을 치료하기에 유효한 양의 항-IL-6 수용체 (IL-6R) 항체를 포함하고, 여기서 항-IL-6R 항체는 1 용량당 162 ㎎인 고정 용량으로 매주, 매 2주마다, 또는 매 3주마다 환자에게 피하 투여되는 것이고, 항-IL-6R 항체는 서열 번호 1의 경쇄 아미노산 서열과 서열 번호 2의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 것인,

환자에서 소아 특발성 관절염을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, JIA가 전신 JIA (sJIA)인 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 환자의 체중이 30 kg 이상인 경우에 고정 용량이 매주 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 환자의 체중이 30 kg 미만인 경우에 고정 용량이 매 2주마다 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, JIA가 다관절형 소아 특발성 관절염 (pcJIA)인 제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 환자의 체중이 30 kg 이상인 경우에 고정 용량이 매 2주마다 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 환자의 체중이 30 kg 미만인 경우에 고정 용량이 매 3주마다 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 8

토실리주맙을 포함하고, 여기서 토실리주맙은 1 용량당 162 ㎎인 고정 용량으로 매주, 매 2주마다, 또는 매 3주마다 환자에게 피하 투여되는 것인,

환자에서 소아 특발성 관절염 (JIA)을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, JIA가 전신 JIA (sJIA)인 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 환자의 체중이 30 kg 이상인 경우에 토실리주맙이 매주 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 환자의 체중이 30 kg 미만인 경우에 토실리주맙이 매 2주마다 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, JIA가 다관절형 소아 특발성 관절염 (pcJIA)인 제약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 환자의 체중이 30 kg 이상인 경우에 토실리주맙이 매 2주마다 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 환자의 체중이 30 kg 미만인 경우에 토실리주맙이 매 3주마다 투여되는 것인 제약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련된 출원**

[0002] 본 출원은 2010년 11월 8일 출원된 미국 가출원 번호 61/411,015, 및 2011년 10월 3일 출원된 미국 가출원 번호 61/542,615를 우선권 주장하며, 이들 가출원은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 출원은 인터류킨-6 수용체에 결합하는 항체 (항-IL-6R 항체)를 피하로 투여하여 IL-6 매개 장애, 예컨대, 류마티스 관절염 (RA), 소아 특발성 관절염 (JIA), 전신 JIA (sJIA), 다관절형 JIA (pcJIA), 전신 경화증, 또는 거대 세포 동맥염 (GCA)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 출원은 IL-6 매개 장애 환자에서 피하 투여하는 데 안전하고 효과적인 항-IL-6R 항체, 예컨대 토실리주맙의 고정 용량을 확인하는 것에 관한 것이다. 추가로, 항-IL-6R 항체의 피하 투여에 유용한 제제 및 장치를 개시한다.

배 경 기 술

[0005] 류마티스 관절염은 가동 관절을 손상시키고, 피로감, 빈혈 및 골감소증을 동반하는 윤활막염을 특징으로 하는 진행성 전신 자가 면역 질환이다. 류마티스 관절염의 유병률은 0.5% 내지 1.0%이고 (문헌 [Silman, A.J. "Epidemiology and the rheumatic diseases." In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds. Oxford Textbook of Rheumatology: Oxford University Press: 499-513 (1993)]), 40세 내지 60세 사이에서 발병률이 최대로 높고, 주로 여성에서 발생한다. RA의 원인에 대해서는 알려져 있지 않지만; 특정의 조직적합성 항원이 더 불량한 결과와 관련이 있다. 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID)은 단지 증상만을 경감시킬 뿐이다. 모든 병기의 RA에 걸쳐 상기 질환의 치료의 기초되는 질환-변경 항류마티스성 약물 (DMARD) (문헌 [Maddison et al., 상기 문헌 동일])은 신체적 기능을 유지 또는 개선시키고, 방사성 관절 손상을 지연시킨다 (문헌 [Brooks, P.M. "Clinical Management of rheumatoid arthritis." *Lancet* 341:286-290 (1993)]). 보다 최근에는, 종양 괴사 인자 알파 (TNF-α), B 세포, 또는 T 세포를 표적화하는 생물학적 화합물을 사용하여 RA를 치료하는 데 성공을 거두었지만, 환자 중 ~30% 내지 40%는 상기 요법에 대하여 반응하지 못했다 (문헌 [Bathon et al. *New Eng. J. Med.* 343: 1586-1592 (2000)]; [Maini et al. *Arthritis & Rheumatism* 41:1552-1563 (1998)]).

[0006] 인터류킨-6 (IL-6)은 다양한 세포 유형에 의해 생산되는 염증유발성의 다기능성 시토카인이다. IL-6은 T 세포 활성화, B 세포 분화, 급성기 단백질 유도, 조혈 전구 세포 성장 및 분화 자극, 전구 세포로부터의 파골세포 분화 촉진, 간 세포, 진피 세포 및 신경 세포 증식, 골 대사, 및 지질 대사와 같은 다양한 과정에 관여한다 (문헌 [Hirano T. *Chem Immunol.* 51:153-180 (1992)]; [Keller et al. *Frontiers Biosci.* 1:340-357 (1996)]; [Metzger et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 281:E597-E965 (2001)]; [Tamura et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 90: 11924-11928 (1993)]; [Taub R. *J Clin Invest* 112: 978-980 (2003)]). IL-6은 자가 면역 질환, 골다공증, 신생물, 및 노화 (문헌 [Hirano, T. (1992), 상기 문헌 동일]; 및 [Keller et al., 상기 문헌 동일])를 비롯한, 다양한 질환의 발병기전에 연루되어 있다. IL-6은 가용성 형태 및 막에서 발현되는 형태, 둘 모두의 형태로 존재하는 리간드-특이 수용체 (IL-6R)를 통해 그의 효과를 발휘한다.

[0007] 윤활막에 의한 IL-6의 생산을 나타내는 것인, RA 환자의 혈청 및 윤활액 중에는 IL-6 수준이 상승되어 있다고 보고된 바 있다 (문헌 [Irano et al. *Eur J Immunol.* 18:1797-1801 (1988)]; 및 [Houssiau et al. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:784-788 (1988)]). IL-6 수준은 RA에서 질환 활성과 상관관계에 있고 (문헌 [Hirano et al. (1988), 상기 문헌 동일]), 임상적 효능은 혈청 IL-6 수준 감소를 수반한다 (문헌 [Madhok et al. *Arthritis Rheum.* 33:S154. Abstract (1990)]).

[0008] 토실리주맙 (TCZ)은 인간 IL-6R에 결합하는 면역글로불린 IgG1 서브부류의 재조합 인간화된 모노클로날 항체이다. 성인 발병성 RA, 전신 소아 특발성 관절염 및 다관절 소아 특발성 관절염을 비롯한, 다양한 질환 영역에서 정맥내 (IV)용 TCZ의 임상적 효능 및 안전성 연구는 로슈 & 추가이(Roche and Chugai)에 의해 완성되었거나, 수행되고 있다.

[0009] TCZ 8 mg/kg IV는 일본과 유럽을 비롯한 70개 초과의 국가에서 RA용으로 승인을 받았다. 미국에서, TCZ IV (4 mg/kg 및 8 mg/kg)는 항-TNF 제제에 대해 부적절하게 반응한 RA 환자에 대해 승인을 받았다. 추가로, TCZ는 인도와 일본에서 캐슬맨 질환용으로 승인을 받았다.

[0010] 미 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration)은 2011년 4월 15일자로 활동성 전신 소아 특발성 관절염 (sJIA) 치료용으로서 단독 제공되거나, 또는 메토트렉세이트와 함께 병용하여 제공되는 것으로 TCZ를 승인하였다 (문헌 [US Package Insert (USPI) for TCZ ACTEMRA®, April 2011]). 또한, TCZ는 NSAID 및 전신용 코르티코스테로이드 (CS)를 사용하는 이전 요법에 대해 부적절하게 반응하는 활동성 sJIA의 치료용으로서 2011년 8월 1일자로 EU로부터 승인을 받았으며, TCZ는 단일요법으로 (MTX에 대해 불내성인 경우, 또는 MTX를 사용하는 치료법이 부적절한 경우), 또는 2세 이상의 환자에서 MTX와 함께 병용하는 것으로 제공될 수 있다 (문헌 [Summary of Product Characteristics (SmPC) for RoACTEMRA, Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom, 4 June 2010]). 체중이 < 30 kg인 sJIA 환자에 대해 허용되는 TCZ 용량은 12 mg/kg TCZ이고, ≥ 30 kg인 환자의 경우는 매 2주마다 8 mg/kg IV로 주입되는 양이다.

[0011] TCZ는 일본인 환자에서 수행된 3상 연구 MRA318JP에 기초하여 일본에서는 다관절형 소아 특발성 관절염 (pcJIA) 치료용으로 승인을 받았다. WA19977은 2세 내지 17세의 pcJIA를 앓는 소아에서 TCZ의 효능, 안전성, PK 및 PD에 관한 조사를 현재 진행하고 있는 중요한 3상 연구이다.

[0012] 미만성 피부 전신 경화증 (SSc)을 앓는 2명의 일본인 환자에게 (문헌 [Shima et al. *Rheumatology* 49:2408-12 (2010), doi: 10.1093/rheumatology/keq275)]), 및 5명의 SSc 환자에게 (문헌 [Meunier et al. *Ann. Rheum. Dis.* 70(Suppl 3):660 (2011)]) TCZ를 정맥내로 투여하였다. SSc 환자에서, 특히 조기 질환 환자에서, 순환 IL-6의 수준은 상승되어 있는 것으로 보고되었다. IL-6은 SSc 환자의 이환된 피부의 내피 세포 및 섬유아세포에서 과다발현된다 (문헌 [Koch et al. *Pathobiology* 61 :239-46 (1993)]). SSc 환자의 기관지 폐포 세척액 중 IL-6 수준은 상승되어 있는 것으로 검출되었다. SSc 환자로부터 유래된 진피 섬유아세포는 건강한 대조군의 것과 비교하였을 때, IL-6을 더 높은 고수준으로 구성적으로 발현한다고 보고되었다 (문헌 [Kadono et al. *J. Rheumatol.* 25:296-301 (1998)]). 추가로, 혈청 IL-6 수준은 피부 경화증 및 급성기 단백질과 양의 상관관계가 있다 (문헌 [Ong and Denton, *Curr. Opin. Rheumatol.* 22:264-72 (2010)]).

[0013] IL-6은 처음에는 인간 혈장 세포를 발생시키는 강력한 성장 및 성숙 인자로서 기술되었다. IL-6은 B 세포 증식, 항체 분비, 및 형질아세포 생존을 유도한다. 활성화된 B 세포는 IL-6 및 다른 시토카인을 생산한다. SSc 환자에서, 폴리클로날 B 세포 활성화, 고도로 특이적인 자가항체의 존재, 및 환자의 이환된 피부에서의 B 림프구 침윤이 검출되었다. 그러나, SSc 환자에서 B 세포 고갈성 항체에 대해 수행된 개방 표지 시험을 통해서도 최근까지 결론에 이르지 못하였다 (문헌 [Bosello et al. *Arthritis Res. Therapy* 12:R54 (2010)]; [Layfatis et al. *Arthritis Rheum.* 60;578-83 (2009)]; [Daoussis et al. *Rheumatology* 49:271-80 (2010)]). 문헌 [Bosello et al. (2010)]에는 혈청 IL-6 수준 감소와 관련된 SSc 환자에서의 유익한 B 세포 고갈 효과가 보고되어 있다. B 세포 기능에 미치는 그의 효과 이외에도, IL-6은 T 세포에 대하여 특이적인 영향을 미친다. IL-6은 T 세포 생존 및 Th17-림프구 분화를 촉진시키고, 조절성 T 세포 발생을 억제시킨다. Th17 세포는 IL-17을 생산하고, 자가 면역 질환의 발생과 연관이 있다. 자가 분비 루프에서, IL-17은 인간 섬유아세포에서 IL-6 합성을 유도할 수 있다 (문헌 [Fossiez et al. *J. Exp. Med.* 813:2593-2603 (1996)]). 최근에는 또한 SSc 환자에서 순환 Th17 세포가 증가되어 있는 것으로 보고된 반면 (문헌 [Radstake et al. *PLoS ONE* 4(6):e5903. doi:10.1371/journal.pone.0005903. Atamas SP *Life Sci* 72:631-43 (2009)), SSc 및 ILD 환자에서 혈청 및 기관지 폐포 세척액 중의 IL-17 수준이 증가되어 있는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Kurasawa et al. *Arthritis Rheum* 43:2455-63 (2000)]).

[0014] 섬유증이 점진적으로 SSc의 염증 단계를 대신한다. 인간 진피 섬유아세포 배양물을 이용한 시험관내 실험을 통해 IL-6이 I형 콜라겐, 글리코사미노글리칸, 히알루론산, 및 콘드로이틴 술페이트 생산을 증가시키는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Duncan and Berman J. *Invest. Dermatol.,* 97:686-92 (1991)]).

[0015] 거대 세포 동맥염 (GCA)은 전형적으로는 측두 동맥 생검으로 진단이 이루어지는, 대형 및 중형 동맥을 포함하는 원발성 혈관염이다. GCA의 징후 및 증상으로는 적혈구 침강 속도 상승 (ESR) 또는 신생 두통을 포함한다. 유해 후유증으로는 비가역성 실명 (양측 망막 또는 시신경 허혈), 뇌, 혀, 상지 경색, 또는 대동맥류를 포함한다. GCA는 의학적으로 충족되지 않는 상태이다. 고용량의 코르티코스테로이드 (CS)가 현재 치료 지침이지만, 내구성이 더 큰 완화가 요구되고 있고 (환자 재발률 50%, 스테로이드-관련 합병증을 고려하여 스테로이드 절약 치료 옵션이 요구되고 있다. 거대 세포 동맥염에서의 TCZ 용도를 보고한 사례 연구는 문헌 [Seitz et al. *Swiss Med*

Wkly 141:w13156 pgs. E1-E4 (2011)]; [Salvarani et al. *Arth. and Rheum.* (April 2011)]; 및 [Beyer et al. *Ann. Rheum. Dis.* pgs. 1-2 (2011), doi:10.1136/ard.2010.149351에 있다. 각 연구에서 TCZ는 정맥내로 투여되었다.

[0016] 항-IL-6R 항체와 관련된 특허 및 특허 공개공보로는 US 5,171,840 (기시모토(Kishimoto)), US 5,480,796 (기시모토), US 5,670,373 (기시모토), US 5,851,793 (기시모토), US 5,990,282 (기시모토), US 6,410,691 (기시모토), US 6,428,979 (기시모토), US 5,795,965 (츠치야(Tsuchiya) 등), US 5,817,790 (츠치야 등), US 7,479,543 (츠치야 등), US 2005/0142635 (츠치야 등), US 5,888,510 (기시모토 등), US 2001/0001663 (기시모토 등), US 2007/0036785 (기시모토 등), US 6,086,874 (요시다(Yoshida) 등), US 6,261,560 (츠지나카(Tsujinaka) 등), US 6,692,742 (나카무라(Nakamura) 등), US 7,566,453 (나카무라 등), US 7,771,723 (나카무라 등), US 2002/0131967 (나카무라 등), US 2004/0247621 (나카무라 등), US 2002/0187150 (미하라(Mihara) 등), US 2005/0238644 (미하라 등), US 2009/0022719 (미하라 등), US 2006/0134113 (미하라), US 6,723,319 (이토(Ito) 등), US 7,824,674 (이토 등), US 2004/0071706 (이토 등), US 6,537,782 (시부야(Shibuya) 등), US 6,962,812 (시부야 등), WO 00/10607 (아키히로(Akihiro) 등), US 2003/0190316 (가쿠타(Kakuta) 등), US 2003/0096372 (시부야 등), US 7,320,792 (이토 등), US 2008/0124325 (이토 등), US 2004/0028681 (이토 등), US 2008/0124325 (이토 등), US 2006/0292147 (요시자키(Yoshizaki) 등), US 2007/0243189 (요시자키 등), US 2004/0115197 (요시자키 등), US 2007/0148169 (요시자키 등), US 7,332,289 (다케다(Takeda) 등), US 7,927,815 (다케다 등), US 7,955,598 (요시자키 등), US 2004/0138424 (다케다 등), US 2008/0255342 (다케다 등), US 2005/0118163 (미주시마(Mizushima) 등), US 2005/0214278 (가쿠타 등), US 2008/0306247 (미주시마 등), US 2009/0131639 (가쿠타 등), US 2006/0142549 (다케다 등), US 7,521,052 (오쿠다(Okuda) 등), US 2009/0181029 (오쿠다 등), US 2006/0251653 (오쿠다 등), US 2009/0181029 (오쿠다 등), US 2007/0134242 (니시모토(Nishimoto) 등), US 2008/0274106 (니시모토 등), US 2007/0098714 (니시모토 등), US 2010/0247523 (카노(Kano) 등), US 2006/0165696 (오카노(Okano) 등), US 2008/0124761 (고토(Goto) 등), US 2009/0220499 (야수나미(Yasunami)), US 2009/0220500 (고바라(Kobara)), US 2009/0263384 (오카다(Okada) 등), US 2009/0291076 (모리치카(Morichika) 등), US 2009/0269335 (나카시마(Nakashima) 등), US 2010/0034811 (이시다(Ishida)), US 2010/0008907 (니시모토 등), US 2010/0061986 (다카하시(Takahashi) 등), US 2010/0129355 (오구로(Ohguro) 등), US 2010/0255007 (미하라 등), US 2010/0304400 (스투벤라크(Stubenrach) 등), US 2010/0285011 (이마에다(Imaeda) 등), US 2011/0150869 (미추나가(Mitsunaga) 등), WO 2011/013786 (마에다(Maeda)) 및 US 2011/0117087 (프란츠(Franze) 등)을 포함한다.

발명의 내용

[0017] **본 발명의 개요**

[0018] 제1 측면에서, 본 발명은 환자에게 항-IL-6 수용체 (IL-6R) 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-IL-6R 항체는 1 용량당 162 mg인 고정 용량으로 투여 (예컨대, 매주 또는 매 2주마다 투여)되는 것인, 환자에서 IL-6 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 장애의 실시양태로는 류마티스 관절염 (RA), 소아 특발성 관절염 (JIA), 건선성 관절염, 및 캐슬맨 질환을 포함한다. 바람직하게, 항-IL-6R 항체는 토실리주맙이다.

[0019] 본 발명은 또한 환자에게 토실리주맙을 피하 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 토실리주맙은 매주 또는 매 2주마다 1 용량당 162 mg인 고정 용량으로 투여되는 것인, 환자에서 류마티스 관절염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0020] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 고정 용량의 항-IL-6 수용체 (IL-6R) 항체를 전달하는 피하 투여용 장치를 포함하는 것으로서, 여기서 고정 용량은 162 mg, 324 mg, 및 648 mg의 항-IL-6R 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제조품을 제공한다.

[0021] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 매 2주마다 162 mg의 항-IL-6R 항체를 고정 용량으로 하여 피하 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 24주째 또는 48주째 구조 관절 손상이 억제된 것으로 관찰되는 것인, 류마티스 관절염 환자에서 구조 관절 손상의 진행을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0022] 추가로, 본 발명은 약 100 mg/mL 내지 약 300 mg/mL 양의 항-IL-6R 항체, 및 약 1,400 내지 약 1,600 U/mL 양의 히알루로니다제 효소를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0023] 추가 측면에서, 환자에게 상기 제약 조성물을 피하 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-IL-6R 항체는 1 용량당 324 mg 또는 1 용량당 648 mg인 고정 용량으로 투여되고, 예컨대, 고정 용량이 매 4주마다 또는 매월 1회 투

여되는 것인, 환자에서 IL-6 매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0024] 본 발명은 또한 환자에게 항-IL-6R 항체 및 히알루로니다제 효소를 피하 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-IL-6R 항체는 1 용량당 324 mg 또는 1 용량당 648 mg인 고정 용량으로 투여 (예컨대, 매 4주마다 또는 매월 1회 투여)되는 것인, 환자에서 IL-6 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0025] 본 발명은 또한 IL-6 매개 장애 환자에게 항-IL-6R 항체 (예컨대, 토실리주맙)를 피하 투여하는 것에 관한 것이다. 상기 장애의 예로는 자가 면역 질환, 골다공증, 신생물, 노화, 류마티스 관절염 (RA), 소아 특발성 관절염 (JIA), 전신 JIA (sJIA), 다관절형 JIA (pcJIA), 건선성 관절염, 캐슬맨 질환, 크론병, 다발성 골수종, 류마티스성 다발성 근육통, 사구체신염, 형질세포종 또는 형질세포증가증, 골수종 (다발성 골수종 포함), 고면역글로불린혈증, 빈혈, 신염 (예컨대, 증식성 사구체간질 신염), 악액질 (암성 악액질 포함), 종양, T 세포 매개 질환 (예컨대, 포도막염, 만성 갑상샘염, 지연형 과민증, 접촉 피부염, 또는 아토피 피부염), 루푸스 (루푸스 신염 및 전신 홍반 루푸스 포함), 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 대장염 포함), 췌장염, 건선, 골관절염, 성인 발병성 스틸병, 중피종, 혈관염, 췌도 이식 (예컨대, 췌장도 이식), 심근 경색 (심부전, 허혈-유도성 중증 부정맥), 심장 이식, 전립샘암, 맥락막 혈관신생 (예컨대, 연령 관련 황반 변성, 특발성 맥락막 혈관신생, 근시 맥락막 혈관신생, 특발성 맥락막 혈관신생), 근 위축, 만성 거부 반응, 안구 염증성 질환 (예컨대, 범포도막염, 전포도막염, 중간 포도막염, 공막염, 각막염, 안와 염증, 시각 신경염, 건성안, 당뇨 망막병증, 증식 유리체망막병증, 수술후 염증), 이식편대숙주 질환 (GVHD), 섬유증 장애 (예컨대, 전신 경화증), 거대 세포 동맥염 (GCA), 타카야수 동맥염 (TA), 결절 동맥염, 강직 척추염 등을 포함한다.

[0026] 임의로, 장애는 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염 (JIA), 전신 JIA (sJIA), 다관절형 JIA (pcJIA), 거대 세포 동맥염 (GCA), 또는 전신 경화증이다.

[0027] 한 실시양태에서, 항-IL-6R 항체는 IL-6 매개 장애 환자에게 1 용량당 162 mg인 고정 용량으로 피하로 투여되며, 여기서 고정 용량은 매주, 매 2주마다 또는 매 10일마다 투여된다.

[0028] 추가의 측면에서, 본 발명은 환자에게 소아 특발성 관절염 (JIA)을 치료하는 데 유효한 양으로 항-IL-6 수용체 (IL-6R) 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 JIA를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0029] 추가로, 환자에게 섬유증 질환을 치료하는 데 유효한 양으로 항-IL-6 수용체 (IL-6R) 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 섬유증 질환 (예컨대, 전신 경화증)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0030] 추가로, 본 발명은 환자에게 거대 세포 동맥염 (GCA)을 치료하는 데 유효한 양으로 항-IL-6 수용체 (IL-6R) 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 GCA를 치료하는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 TCZ 4 & 8 mg IV Q4W (WA17823)와 비교되는, 일본인 (MRA227) 및 백인 (NP22623) RA 환자에서의 TCZ 162 mg SC QW/Q2W 투여 이후의 평균 sIL-6R 농도-시간 프로파일을 도시한 것이다. 기호 설명: MRA227 연구에서 일본인 RA 환자 중, 162 mg QW 군의 경우, N=12, 162 mg Q2W 군의 경우, N=12, 및 81 mg QW/Q2W 군의 경우, N=6 내지 8 (3주의 단일 용량부를 포함). 81 mg 군의 경우, 9주째 요법을 Q2W에서 QW로 전환; NP22623 연구에서 백인 RA 환자 중, 162 mg Q2W의 경우, N=13 및 QW 군의 경우, N=14. WA17823 연구에서, 4 mg/kg IV Q4W의 경우, N=146 및 MTX과 조합된 8 mg/kg IV의 경우, N=532. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.

도 2는 4 & 8 mg/kg IV Q4W (WA17822)의 프로파일과 비교되는, 일본인 (MRA227) 및 백인 (NP22623) RA 환자에서의 TCZ 162 mg QW/Q2W SC 투여 이후의 평균 CRP-시간 프로파일을 도시한 것이다. 기호 설명: MRA227 연구에서 일본인 RA 환자 중, 162 mg QW 군의 경우, N=12, 162 mg Q2W 군의 경우, N=12, 및 81 mg Q2W/QW 군의 경우, 최대 11주째까지 N=8, 이후 N=7 (3주의 단일 용량부를 포함). 81 mg 군의 경우, 9주째 요법을 Q2W에서 QW로 전환; NP22623 연구에서 백인 RA 환자중, 162 mg Q2W의 경우, N=13 및 QW 군의 경우, N=14. WA17822 연구에서, 4 mg/kg IV Q4W의 경우, N=152 내지 211 및 MTX과 조합된 8 mg/kg IV의 경우, N=167 내지 206. ULN-정상치 범위의 상한.

도 3은 SC 연구 (MRA227 및 NP22623)에서 및 IV 연구 (WA17822)에서 TCZ 투여 이후의 기준선으로부터의 DAS28-ESR 변화를 도시한 것이다. 기호 설명: 일본인 RA 환자의 SC 연구 (MRA227)에서, 162 mg QW 군의 경우, N=12, 162 mg Q2W 군의 경우, N=12, 및 81 mg Q2W/QW 군의 경우, 최대 11주째까지 N=8, 이후 N=7 (3주의 단일 용량부를 포함). 81 mg 군의 경우, 9주째 요법을 Q2W에서 QW로 전환; 백인 RA 환자의 SC 연구 (NP22623)에서, 162 mg Q2W 군 + MTX QW의 경우, N=11 및 162 mg QW + MTX QW 군의 경우, N=12. 비교 측정기 연구 WA17822에서, 4

mg/kg Q4W + MTX QW 군의 경우, N=152 내지 211, 및 8 mg/kg Q4W + MTX QW 군의 경우, N=167 내지 206.

도 4는 연구 MRA227에서 162 mg SC QW 및 Q2W 투여 이후, 및 연구 LRO301에서 4 & 8 mg/kg IV Q4W 투여 이후의 평균±SD 혈청 TCZ 농도를 도시한 것이다. 기호 설명: 1군 (최대 11주째까지 N=8, 이후 N=7): 환자는 1주째 81 mg SC 단일 투여를 받고, 3주째 Q2W 투여를 시작하여, 9주째 Q2W 투여로 전환하였다; 2군 (162 mg Q2W, N=12): 환자는 1주째 단일 용량으로 162 mg을 SC로 받고, 3주째 Q2W 투여를 시작하였다; 3군 (162 mg QW, N=12): 환자는 데이터를 컷팅할 때까지 15주 동안 162 mg QW 투여를 받았다. 백인 RA 환자의 SC 연구 (NP22623)에서, 162 mg Q2W 군 + 메토트렉세이트 (MTX) QW의 경우, N=13 및 162 mg QW + MTX QW 군의 경우, N=14. 2상 용량 발견 연구 LRO301에서, RA 환자에 매 4주마다 4 및 8 mg/kg IV 주입하였을 때 얻은 PK 프로파일을 비교를 위해 도시하였다. 2상 및 3상 연구로부터 얻은 PK가 유사하였고, 3상에서의 PK 샘플링은 드물게 이루어졌기 때문에 (관찰된 평균 PK 프로파일은 적절하게 구성될 수 없었는 바), LRO301을 비교를 위해 선택하였다.

도 5는 실시예 2의 WA22762 연구 디자인을 도시한 것이다.

도 6은 실시예 3의 NA25220B 연구 디자인을 도시한 것이다.

도 7a 및 7b는 토실리주맙의 경쇄 (도 7a; 서열 번호 1) 및 중쇄 (도 7b; 서열 번호 2)의 아미노산 서열을 도시한 것이다.

도 8a 및 8b는 실시예 5의 연구에 대한, 코호트에 의한 평균 (± SD) 토실리주맙 농도-시간 프로파일을 도시한 것이다. 도 8a는 선형 눈금을 제공하고; 도 8b는 로그-선형 눈금을 제공한다. TCZ = 토실리주맙; TCZ/PH20 = rHuPH20과 함께 공동으로 제제화된 토실리주맙.

도 9a 및 9b는 토실리주맙/rHuPH20 $AUC_{0-무한대}$ (도 9a) 및 $C_{최대}$ (도 9b)에 대한 용량 비례를 도시한 것이다.

도 10은 코호트에 의한 평균 (± SEM) CRP 농도-시간 플롯을 도시한 것이다. TCZ = 토실리주맙; TCZ/PH20 = rHuPH20과 함께 공동으로 제제화된 토실리주맙.

도 11은 코호트에 의한 평균 (± SEM) IL-6 농도-시간 플롯을 도시한 것이다. TCZ = 토실리주맙; TCZ/PH20 = rHuPH20과 함께 공동으로 제제화된 토실리주맙.

도 12는 코호트에 의한 평균 (± SEM) sIL-6R 농도-시간 플롯을 도시한 것이다. TCZ = 토실리주맙; TCZ/PH20 = rHuPH20과 함께 공동으로 제제화된 토실리주맙.

도 13은 매 4주마다 4 및 8 mg/kg을 투여한 이후의 IV PK 프로파일을, 324 mg TCZ/rHuPH20 및 648 mg TCZ/rHuPH20 투여 이후의 SC PK 프로파일과 비교한 것이다 (4 및 8 mg/kg에 대한 IV 데이터는 연구 LRO320으로부터 얻은 것이다). TCZ = 토실리주맙; TCZ/PH20 = rHuPH20과 함께 공동으로 제제화된 토실리주맙.

도 14a 및 14b는 정맥내 (IV) 투여 (WA18221에 대해 시뮬레이션된 것, 도 14a) 및 피하 (SC) 투여 (WA18221로부터의 환자에 대해 시뮬레이션된 것, 도 14b) 이후의 PK 프로파일을 도시한 것이다.

도 15는 연구 WA18221 (체중 (BW) < 30kg인 경우, 12 mg/kg, BW ≥ 30 kg인 경우, 8 mg/kg)에 대한 $C_{최소}$ 예측치를 모델링한 것이다.

도 16은 sJIA 환자 (BW < 30 kg인 경우, 162 mg Q2W, 및 BW ≥ 30 kg인 경우, 162 mg QW)에 대한 시뮬레이션된 TCZ $C_{최소}$를 모델링한 것이다.

도 17은 sJIA 환자 (BW < 30 kg인 경우, 162 mg QW, 및 BW ≥ 30 kg인 경우, 162 mg QW)에 대한 시뮬레이션된 TCZ $C_{최소}$를 모델링한 것이다.

도 18은 sJIA 환자 (BW < 30 kg인 경우, 162 mg Q10D, 및 BW ≥ 30 kg인 경우, 162 QW)에 대한 시뮬레이션된 TCZ $C_{최소}$를 모델링한 것이다.

도 19a 및 19b는 연구 MRA318JP (8 mg/kg TCZ)에서 상이한 체중 카테고리에서의 pcJIA50 점수 (도 19a) 및 pcJIA70 점수 (도 19b)에 도달할 확률을 도시한 것이다. 점선 상에 기재된 수치가 pcJIA50 또는 pcJIA70 점수에 도달할 확률을 나타낸다.

도 20a 및 20b는 일본인 소아 pcJIA 환자 (MRA318JP)에서의 6개월 경과 후 시뮬레이션된 곡선하 면적 (AUC) 대 체중 (BW)을 도시한 것이다. 두 체중 카테고리 모두에서 매 4주마다 TCZ 8 mg/kg (n = 19) (도 20a); 체중이

<30 kg 및 ≥ 30 kg인 소아에서 매 4주마다 10 mg/kg 또는 8 mg/kg (n = 19) (도 20b). 실선은 데이터를 통한 평활화된 스플라인(smoothed spline)을 나타낸다. 점선 (도 20b)은, 체중이 <30 kg인 소아에서 용량 (mg/kg)에 변화가 없는 경우, 데이터의 참조 추세를 표시하는 평활화된 스플라인이다.

도 21a 및 21b는 매 4주마다 IV 투여 후의 (WA19977에 대해 시뮬레이션된 것, 도 21a) 및 매 2주마다 162 mg SC 투여 후의 (WA19977로부터의 환자에 대해 시뮬레이션된 것, 도 21b) PK 프로파일을 도시한 것이다.

도 22는 거대 세포 동맥염 (GCA)에서 피하로 투여되는 항-IL-6R 항체 (TCZ)에 관한 개략도이다.

도 23a-23d는 WA18221 연구에서 16주 동안 2개의 체중 군에 대한 TCZ (도 23a), sIL-6R/TCZ 복합체 (도 23b), CRP (도 23c), 및 ESR (도 23d)의 농도-시간 프로파일을 나타낸 것이다.

도 24a-24d는 MRA318JP 연구로부터의 pcJIA 환자에 대한 TCZ (도 24a), sIL-6R (도 24b), CRP (도 24c) 및 ESR (도 24d)의 농도-시간 프로파일을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] **바람직한 실시양태의 상세한 설명**

[0033] **I. 정의**

[0034] 본원에서는 하기와 같은 일부 약어가 사용되었다: 유해 사례 (AE), 자동 주사기 (AI), 곡선하 면적 (AUC), 체중 (BW), 코르티코스테로이드 (CS), C 반응성 단백질 (CRP), 매 10일마다 (Q10D), 매주 (QW), 매 2주마다 (Q2W), 매 4주마다 (Q4W), 거대 세포 동맥염 (GCA), 인터류킨 6 (IL-6), 인터류킨 6 수용체 (IL-6R), 정맥내 (IV), 소아 특발성 관절염 (JIA), 메토트렉세이트 (MTX), 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 약력학적 성질 (PD), 약동학적 성질 (PK), 다관절형 소아 특발성 관절염 (pcJIA), 사전 충전식 주사기 (PFS), 류마티스 관절염 (RA), 류마티스 인자 (RF), 중증 유해 사례 (SAE), 가용성 인터류킨 6 수용체 (sIL-6R), 피하 (SC), 전신 소아 특발성 관절염 (sJIA), 토실리주맙 (TCZ), 및 주사용수 (WFI).

[0035] 본원에서 "인간 인터류킨 6" ("IL-6"으로 약칭)은 B 세포 자극 인자 2 (BSF-2), 또는 인터페론 베타-2 (IFNB2), 하이브리도마 성장 인자, 및 CTL 분화 인자로도 또한 알려져 있는 시토카인이다. IL-6은 B 세포의 활성화에 기여하는 분화 인자로서 발견되었고 (문헌 [Hirano et al., *Nature* 324:73-76 (1986)]), 추후 상이한 세포 유형의 작용에 영향을 주는 다기능성 시토카인인 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Akira et al., Adv. *in Immunology* 54:1-78 (1993)]). 천연적으로 발생된 인간 IL-6 변이체가 알려져 있으며, 본 정의에 포함된다. 인간 IL-6 아미노산 서열 정보는 개시되어 있으며, 예를 들어, www.uniprot.org/uniprot/P05231을 참조할 수 있다.

[0036] 본 목적을 위해, 본원에서 "인간 인터류킨 6 수용체" ("IL-6R"로 약칭)란 IL-6에 결합하는 수용체를 의미하는 것으로서, 이는 막-결합 IL-6R (mIL-6R) 및 가용성 IL-6R (sIL-6R)을 포함한다. IL-6R은 인터류킨 6 신호 전달인자 당단백질 130과 결합하여 활성 수용체 복합체를 형성할 수 있다. IL-6의 상이한 이소폼을 코딩하는 선택적으로 스플라이싱된 전사체 변이체가 보고되었고, 이는 본 정의에 포함된다. 인간 IL-6R의 아미노산 서열 구조 및 그의 세포외 도메인이 기술되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Yamasaki et al., *Science*, 241:825 (1988)] 참조).

[0037] 본원에서 "중화" 항-IL-6R 항체란 IL-6R에 결합하고, 활성 IL-6R에 결합할 수 있는 IL-6의 능력을 측정가능한 정도로 억제시킬 수 있는 것이다. 토실리주맙이 중화 항-IL-6R 항체의 일례이다.

[0038] "토실리주맙" 또는 "TCZ"는 인간 인터류킨-6 수용체 (IL-6R)에 결합하는 재조합 인간화된 모노클로날 항체이다. 이는 2개의 중쇄와 2개의 경쇄가 2개의 항원 결합부를 형성하는 것인 IgG1κ (감마 1, 카파)이다. 바람직한 실시양태에서, 토실리주맙의 경쇄 및 중쇄 아미노산 서열은 각각 서열 번호 1 및 2를 포함한다 (도 7a-b 참조).

[0039] 본원에서 "천연 서열" 단백질이란 자연에서 발견되는 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 의미하며, 상기 단백질의 천연적으로 발생된 변이체를 포함한다. 본원에서 사용되는 바, 상기 용어는 그의 천연 공급원으로부터 단리된 것과 같은 단백질 또는 재조합적으로 제조된 것을 포함한다.

[0040] 본원에서 "항체"라는 용어는 가장 광범위한 의미로 사용되고, 이는 구체적으로는 원하는 생물학적 활성을 보이는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 2 이상의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이적 항체 (예컨대, 이중특이적 항체), 항체 단편을 포함한다.

[0041] 본원에서 "항체 단편"이란 항원에 결합할 수 있는 능력을 보유하는, 온전한 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예로는 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일 쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0042] 본원에서 사용되는 바, "모노클로날 항체"라는 용어는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 의미하는 것으로서, 즉, 이 집단을 구성하는 개개의 항체는 모노클로날 항체 제조 동안 발생할 수 있으며, 일반적으로는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 변이체를 제외하면, 동일하고/거나, 동일한 에피토프에 결합한다. 전형적으로 상이한 결정기 (에피토프)에 대해 지시되는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 지시된다. 그의 특이성 이외에도, 모노클로날 항체는 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않았다는 점에서 유리하다. "모노클로날"이라는 수식어는 실질적으로 균질한 항체 집단으로 수득되는 것으로서의 항체 특징을 의미하는 것이며, 임의의 특정 방법에 의해 항체를 제조해야 하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., *Nature*, 256:495 (1975)]에 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다 (예컨대, 미국 특허 번호 4,816,567 참조). "모노클로날 항체"는 또한 예를 들어, 문헌 [Clackson et al., *Nature,* 352:624-628 (1991)] 및 [Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991)]에 기술된 기법을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 본원에서 모노클로날 항체의 구체적인 예로는 키메라 항체, 인간화된 항체, 및 인간 항체와 그의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0043] 본원에서 모노클로날 항체는 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 종으로부터 유래되거나, 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 반면, 쇄 (들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래되거나, 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 항체 (면역글로불린) 뿐만 아니라, 원하는 생물학적 활성을 보이는 한, 상기 항체의 단편을 포함한다 (미국 특허 번호 4,816,567; [Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81 :6851-6855 (1984)]). 본원에서 관심의 대상이 되는 키메라 항체는 비-인간 영장류 (예컨대, 구세계 원숭이, 예컨대, 개코원숭이, 레서스 또는 시노몰구스 원숭이)로부터 유래한 가변 도메인 항원 결합 서열, 및 인간 불변 영역 서열을 포함하는 "영장류화된" 항체를 포함한다 (미국 특허 번호 5,693,780).

[0044] 비-인간 (예컨대, 뮤린) 항체의 "인간화된" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 포함하는 키메라 항체이다. 대부분의 경우에 인간화된 항체는 수령의 초가변 영역으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 수용력을 가진 비-인간 종 (공여 항체), 예컨대, 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영장류의 초가변 영역으로부터의 잔기로 치환된 인간 면역글로불린 (수령 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 치환된다. 추가로, 인간화된 항체는 수령 항체 또는 공여 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 더욱 개선하기 위해 수행된다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 1 이상, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 모두 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 영역은 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, 상기 언급된 FR 치환(들)을 제외하면, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 FR의 것이다. 인간화된 항체는 또한 임의로 면역글로불린 불변 영역 중 적어도 일부, 전형적으로, 인간 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다. 추가의 상세한 설명을 위해, 문헌 [Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986)]; [Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988)]; 및 [Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)])를 참조할 수 있다. 본원에서 인간화된 항체로는 구체적으로 미국 특허 번호 5,795,965 (상기 출원은 본원에서 참고로 명백하게 포함되어 있다)에 기술되어 있는 것과 같은 "재성형화된" IL-6R 항체를 포함한다.

[0045] 본원에서 "인간 항체"는 인간 B 세포로부터 수득될 수 있는 항체의 아미노산 서열 구조와 일치하는 아미노산 서열 구조를 포함하는 것이며, 이는 인간 항체의 항원-결합 단편을 포함한다. 상기 항체는 내인성 면역글로불린이 생산되지 않는 경우에 면역화시 인간 항체를 생산할 수 있는 트랜스제닉 동물 (예컨대, 마우스)에 의한 생산 (예컨대, 문헌 [Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:2551 (1993)]; [Jakobovits et al., *Nature,* 362:255-258 (1993)]; [Bruggermann et al., *Year in Immuno.*, 7:33 (1993)]; 및 미국 특허 번호 5,591,669, 5,589,369 및 5,545,807 참조); 인간 항체 또는 인간 항체 단편을 발현하는 파지 디스플레이 라이브러리로부터의 선별 (예를 들어, 문헌 [McCafferty et al., *Nature* 348:552-553 (1990)]; [Johnson et al., *Current Opinion in Structural Biology* 3:564-571 (1993)]; [Clackson et al., *Nature*, 352:624-628 (1991)]; [Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991)]; [Griffith et al., *EMBO J.* 12:725-734 (1993)]; 미국 특허 번호 5,565,332 및 5,573,905 참조); 시험관내에서 활성화된 B 세포를 통한 생성 (미국 특

허 번호 5,567,610호 및 5,229,275 참조); 및 인간 항체를 생산하는 하이브리도마로부터의 단리를 포함하나, 이에 한정되지 않는 다양한 기법에 의해 확인 또는 제조될 수 있다.

[0046] 본원에서 "다중특이적 항체"란 2 이상의 상이한 에피토프에 대하여 결합 특이성을 가진 항체이다. 예시적인 다중특이적 항체는 IL-6R의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 별법으로, 항-IL-6R 결합 아암은 수용체에 대한 세포 방어 기전에 초점을 맞출 수 있도록 백혈구 상의 유발 분자, 예컨대, T 세포 수용체 분자 (예컨대, CD2 또는 CD3), 또는 IgG에 대한 Fc 수용체 (FcγR), 예컨대, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) 및 FcγRIII (CD16)에 결합하는 아암과 결합할 수 있다. 다중특이적 항체는 전장의 항체 또는 항체 단편 (예컨대, $F(ab')_2$ 이중특이적 항체)으로서 제조될 수 있다. 3개 이상의 (바람직하게는 4개) 작용성 항원 결합 부위를 가지는 조작된 항체 또한 주시된다 (예컨대, 미국 출원 번호 US 2002/0004587 A1 (밀러(Miller) 등)).

[0047] 본원에서 항체는 항원-결합 또는 생물학적 활성이 변경된 "아미노산 서열 변이체"를 포함한다. 상기 아미노산 변경의 예로는 항원에 대한 친화도가 증진된 항체 (예컨대, "친화도가 성숙된" 항체), 및 Fc 영역이 변경된 항체, 존재할 경우, 예컨대, 항체 의존성 세포 세포독성 (ADCC) 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC) (예를 들어, WO 00/42072 (프레스타, L.(Presta, L.) 및 WO 99/51642 (이듀오소기에(Iduosogie) 등) 참조)이 변경된 (증가 또는 감소된) 항체; 및/또는 혈청 반감기가 증가 또는 감소된 항체 (예를 들어, WO00/42072 (프레스타, L.) 참조)를 포함한다.

[0048] "친화도가 성숙된 변이체"는 모체 항체 (예컨대, 모체 키메라, 인간화된, 또는 인간 항체)의 치환된 초가변 영역 잔기를 하나 이상의 가진다. 일반적으로, 추가 개발을 위해 선택되는 생성된 변이체(들)는 그의 생성의 기원이 되는 모체 항체와 비교하여 개선된 항원-결합 친화도를 가질 것이다. 상기와 같은 치환 변이체를 생성하는 간편한 방법으로는 파지 디스플레이를 사용하는 "친화도 성숙"을 포함한다. 간략하면, 수개의 초가변 영역 부위 (예컨대, 6-7개의 부위)를 돌연변이화시켜 각 부위에서 가능한 모든 아미노산 치환을 생성한다. 그렇게 생성된 항체 변이체를 1가 양식으로 사상성 파지 입자로부터 각 입자 내에 패킹된 M13의 유전자 III 생성물에의 융합물로서 디스플레이한다. 이어서, 파지-디스플레이된 변이체를 그의 생물학적 활성 (예컨대, 결합 친화도)에 대해 스크리닝한다. 변형에 대한 후보 초가변 영역 부위를 확인하기 위해, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발법을 수행함으로써 항원 결합에 상당한 기여를 하는 초가변 영역 잔기를 확인할 수 있다. 별법으로, 또는 추가로, 항원-항체 복합체의 결정 구조를 분석하여 항체와 인간 IL-2R 사이의 접촉 지점을 확인하는 것이 유익할 수 있다. 그러한 접촉 잔기 및 이웃 잔기가 본원에서 상술되는 기법에 따른 치환에 대한 후보가 된다. 일단 변이체가 생성되고 나면, 변이체 패널을 스크리닝하고, 추가 개발을 위해 친화도가 개선된 항체를 선별할 수 있다.

[0049] 본원에서는 항체를 예를 들어, 반감기 또는 안정성을 증가시키기 위해, 또는 다르게는 항체를 개선시키기 위해 "이종성 분자"와 접합시킬 수 있다. 예를 들어, 항체를 다양한 비-단백질성 중합체 중 하나, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시알킬렌, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체에 연결시킬 수 있다. 하나 이상의 PEG 분자에 연결된 항체 단편, 예컨대, Fab'는 본 발명의 예시적인 실시양태이다.

[0050] 본원에서 항체는 존재할 경우, Fc 영역에 부착된 임의의 탄수화물이 변경되도록 한 "당화 변이체"일 수 있다. 예를 들어, 항체의 Fc 영역에 부착된 푸코스가 없는 성숙한 탄수화물 구조를 가진 항체는 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 (프레스타, L)에 기술되어 있다. 또한, US 2004/0093621 (교와 하코 고교 컴퍼니 리미티드(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd))도 참조할 수 있다. Fc 영역에 부착된 탄수화물 중 양분화 N-아세틸글루코사민(GlcNAc)을 포함하는 항체는 WO 2003/011878 (장 메레(Jean-Mairet) 등) 및 미국 특허 번호 6,602,684 (우마나(Umana) 등)에서 언급된 바 있다. 항체의 Fc 영역에 부착된 올리고당 중 1 이상의 갈락토스 잔기를 포함하는 항체는 WO 1997/30087 (파텔(Patel) 등)에 보고되어 있다. 그의 Fc 영역에 부착된 탄수화물이 변경되어 있는 항체에 관해서는 WO 1998/58964 (라주, S(Raju, S.)) 및 WO 1999/22764 (라주, S)를 참조할 수 있다. 당화가 변형된 항체가 기술되어 있는 US 2005/0123546 (우마나(Umana) 등) 또한 참조할 수 있다.

[0051] 본원에서 사용될 때, "초가변 영역"이라는 용어는 항원 결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 의미한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기 (예컨대, 경쇄 가변 도메인 중 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3) 및 중쇄 가변 도메인 중 31-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3); 문헌 [Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest,* 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)]), 및/또는 "초가변 루프"로부터의 잔기 (예컨대, 경쇄 가변 도메인 중 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2) 및 91-96 (L3), 및 중쇄 가변 도메인 중 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3); 문헌 [Chothia and Lesk *J Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)])를 포함한다. "프레임워크" 또는

"FR" 잔기는 본원에서 정의되는 것과 같은 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다. 토실리주맙의 초가변 영역은 하기를 포함한다:

[0052] L1 - Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn (서열 번호 3);

[0053] L2 - Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser (서열 번호 4);

[0054] L3 - Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr (서열 번호 5);

[0055] H1 - Ser Asp His Ala Trp Ser (서열 번호 6);

[0056] H2 - Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser (서열 번호 7); 및

[0057] H3 - Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr (서열 번호 8).

[0058] 본원의 한 실시양태에서, IL-6R 항체는 토실리주맙의 초가변 영역을 포함한다.

[0059] "전장의 항체"는 항원-결합 가변 영역 뿐만 아니라, 경쇄 불변 도메인 (CL) 및 중쇄 불변 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 것이다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예컨대, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 바람직하게, 전장의 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 가진다. 토실리주맙은 전장의 항체의 일례이다.

[0060] "네이키드 항체"는 이종성 분자, 예컨대, 세포독성 모이어티, 중합체, 또는 방사성 표지에 접합되지 않은 (본원에서 정의된 바와 같은) 항체이다.

[0061] 항체 "이펙터 기능"이란 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 의미한다. 항체 이펙터 기능의 예로는 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성 (CDC), Fc 수용체 결합, 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC) 등을 포함한다.

[0062] 그의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 전장의 항체는 상이한 "부류"로 지정될 수 있다. 전장의 항체에는 5가지 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 수개는 추가로 "서브부류" (이소형), 예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 나누어질 수 있다. 상이한 부류의 항체에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로 불린다. 상이한 부류의 면역글로불린의 서브유니트 구조 및 3차원 구조는 주지되어 있다.

[0063] 본원에서 사용되는 바, "재조합 항체"라는 용어는 항체를 코딩하는 핵산을 포함하는 재조합 숙주 세포에 의해 발현되는 항체 (예컨대, 키메라, 인간화된, 또는 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편)를 의미한다. 재조합 항체를 생산하는 "숙주 세포"의 예로는 (1) 포유동물 세포, 예를 들어, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO), COS, 골수종 세포 (Y0 및 NS0 세포 포함), 새끼 햄스터 신장 (BHK), Hela 및 Vero 세포; (2) 곤충 세포, 예를 들어, sf9, sf21 및 Tn5; (3) 식물 세포, 예를 들어, 니코티아나(*Nicotiana*) 속 (예컨대, 니코티아나 타바쿰(*Nicotiana tabacum*))에 속하는 식물; (4) 효모 세포, 예를 들어, 사카로마이세스(*Saccharomyces*) (예컨대, 사카로마이세스 세레비지아에(*Saccharomyces cerevisiae*)) 또는 아스퍼질러스(*Aspergillus*) 속 (예컨대, 아스퍼질러스 니거(*Aspergillus niger*))에 속하는 것; (5) 박테리아 세포, 예를 들어, 에스케리키아 콜라이(*Escherichia, coli*) 세포 또는 바실러스 섭틸리스(*Bacillus subtilis*) 세포 등을 포함한다.

[0064] 본원에서 사용되는 바, "특이적으로 결합하는" 또는 "~에 특이적으로 결합한다"라는 것은 항체가 IL-6R 항원에 선택적으로 또는 우선적으로 결합한다는 것을 의미한다. 바람직하게, 항원에 대한 결합 친화도는 10^{-9} mol/ℓ 이하 (예컨대, 10^{-10} mol/ℓ)의 Kd, 바람직하게, 10^{-10} mol/ℓ 이하 (예컨대, 10^{-12} mol/ℓ)의 Kd이다. 결합 친화도는 표준 결합 검정법, 예컨대, 표면 플라즈몬 공명 기법 (비아코어(BIA핵심)®)으로 측정된다.

[0065] 본원의 목적을 위해, "IL-6 매개 장애"라는 용어는 IL-6에 의한 IL-6R의 활성화로 인해 장애가 유발되는 것 및/또는 질환 또는 장애를 치료하는 데 항-IL-6R 항체를 이용하는 치료법이 사용될 수 있는 것인 질환 또는 장애를 의미한다. 그러한 장애의 예로는 자가 면역 질환, 골다공증, 신생물, 노화, 류마티스 관절염 (RA), 소아 특발성 관절염 (JIA) (전신 JIA 및 다관절형 JIA 포함), 건선성 관절염, 캐슬맨 질환, 크론병, 다발성 골수종, 류마티스성 다발성 근육통, 사구체신염, 형질세포종 또는 형질세포증가증, 골수종 (다발성 골수종 포함), 고면역글로불린혈증, 빈혈, 신염 (예컨대, 증식성 사구체간질 신염), 악액질 (암성 악액질 포함), 종양, T 세포 매개 질환 (예컨대, 포도막염, 만성 갑상샘염, 지연형 과민증, 접촉 피부염, 또는 아토피 피부염), 루푸스 (루푸스 신염 및 전신 홍반 루푸스), 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 대장염 포함), 췌장염, 건선, 골관절염, 성인 발

병성 스틸병, 중피종, 혈관염, 췌도 이식 (예컨대, 췌장도 이식), 심근 경색 (심부전, 허혈-유도성 중증 부정맥), 심장 이식, 전립샘암, 맥락막 혈관신생 (예컨대, 연령 관련 황반 변성, 특발성 맥락막 혈관신생, 근시 맥락막 혈관신생, 특발성 맥락막 혈관신생), 근 위축, 만성 거부 반응, 안구 염증성 질환 (예컨대, 범포도막염, 전포도막염, 중간 포도막염, 공막염, 각막염, 안와 염증, 시각 신경염, 건성안, 당뇨 망막병증, 증식 유리체망막병증, 수술후 염증), 이식편대숙주 질환 (GVHD), 섬유증 장애 (예컨대, 전신 경화증), 거대 세포 동맥염 (GCA), 및 타카야수 동맥염 (TA), 결절 동맥염, 강직 척추염 등을 포함한다.

[0066] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 류마티스 관절염이다.

[0067] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 소아 특발성 관절염 (JIA)이다.

[0068] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 전신 JIA (sJIA)이다

[0069] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 다관절형 JIA (pcJIA)이다

[0070] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 전신 경화증이다

[0071] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 거대 세포 동맥염 (GCA)이다

[0072] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 건선성 관절염이다.

[0073] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 포도막염이다.

[0074] 본원에서 사용되는 바, "류마티스 관절염" ("RA")은 많은 조직 및 기관을 이환시킬 수도 있지만, 주로는 윤활 관절을 공격하는 만성, 전신 염증성 장애를 의미한다/장애이다. RA에 따라 진단이 이루어진 RA는 1987년 또는 2000년 개정된, 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology: ACR; 이전 미국 류마티즘 협회 (American Rheumatism Association))의 류마티스 관절염 분류 기준, 또는 임의의 유사 기준에 따라 진단이 이루어져야 한다. RA의 생리학적 지표로는 류마티스 관절염에서 비록 일정불변하지는 않지만, 특징이 되는 대칭적 관절 팽윤을 포함한다. 보편적으로는 손의 근위지간 (PIP) 관절 뿐만 아니라, 중수수지 (MCP), 손목, 팔꿈치, 무릎, 발목 및 중족지 (MTP) 관절에 방추형 팽윤이 있고, 팽윤은 쉽게 검출된다. 수동적 운동시에 느껴지는 통증이 관절 염증에 대해 감도가 가장 큰 시험이고, 대개는 염증 및 구조적 기형이 이환된 관절의 운동 범위를 제한한다. 눈에 보이는 전형적인 변화로는 MCP 관절에서 손가락의 척골 편위, MCP 및 PIP 관절의 과신전 또는 과굴곡, 팔꿈치의 굴곡 구축, 및 수근골 및 발가락의 아탈구를 포함한다.

[0075] "활동성 류마티스 관절염" 환자란 류마티스 관절염의 잠복성 증상이 아닌 활동성 증상을 보이는 환자를 의미한다. 한 실시양태에서, 상기 환자는 기준선 방문 시점에 질환 지속 기간이 ≥ 6개월인 것으로서, 중간 내지 중증의 활동성 RA를 앓는 환자이다. 한 실시양태에서, 상기 환자는 스크리닝 방문시 (1) 팽윤 관절 계수 (SJC) ≥ 4 (66개의 관절 계수), (2) 압통 관절 계수 (TJC) ≥ 4 (68개의 관절 계수), 및/또는 C 반응성 단백질 (CRP) ≥ 정상치의 상한 (ULN)을 가질 것이다.

[0076] "질환-변경 항-류마티스 약물" 또는 "DMARD"의 예로는 히드록시클로로퀸, 술파살라진, 메토트렉세이트, 레플루노미드, 아자티오프린, D-페니실라민, 금염 (경구용), 금염 (근육내용), 미노시클린, 시클로스포린 (시클로스포린 A 및 국부용 시클로스포린), 스타필로로커스 단백질 A, 및 TNF-억제제 (하기 참조)와, 그의 염, 변이체 및 유도체 등을 포함한다. 본원에서 DMARD의 예로는 비-생물학적 DMARD이 있으며, 이는 특히 아자티오프린, 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 레플루노미드, 메토트렉세이트 및 술파살라진을 포함하고, 본 발명의 한 실시양태에 따른 DMARD는 메토트렉세이트이다.

[0077] 본원의 목적을 위해, "종양 괴사 인자" ("TNF"로 약칭됨)는 문헌 [Pennica et al., *Nature*, 312:721 (1984)] 또는 [Aggarwal et al., *JBC,* 260:2345 (1985)]에 기술된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 인간 TNF-알파 분자를 의미한다.

[0078] 본원에서 "TNF-억제제"는 일반적으로 TNF-알파에 결합하여 그의 활성을 중화시킴으로써 TNF-알파의 생물학적 기능을 어느 정도 억제시키는 작용제이다. 본원에서 구체적으로 주시되는 TNF 억제제의 예로는 에타너셉트 (엔브렐(ENBREL)®), 인플릭시맙 (레미카드(REMICADE)®), 및 아다리뮤맙 (휴미라(HUMIRA)®), 세톨리주맙 페골 (심지아(CIMZIA)®), 및 골리무맙 (심포니(SIMPONI)®)이 있다.

[0079] "DMARD에 대해 부적절한 반응자"인 대상체는 독성 또는 부적절한 효능으로 인하여 하나 이상의 DMARD (하나 이상의 TNF 억제제 포함)를 이용한 이전 또는 현 치료법에 대하여 부적절한 반응을 경험한 대상체이다.

[0080] "TNF 억제제에 대해 부적절한 반응자"인 대상체는 독성 또는 부적절한 효능으로 인하여 하나 이상의 TNF 억제제를 이용한 이전 또는 현 치료법에 대하여 부적절한 반응을 경험한 대상체이다. 한 실시양태에서, 상기 환자는 예를 들어, 에타너셉트를 25 mg씩 ≥ 3개월 동안 매주 2회에 걸쳐 받거나, 또는 인플릭시맙을 ≥ 3 mg/kg으로 4회 이상 주입받지만, 그에 대하여 부적절한 반응을 보인 환자이다.

[0081] "메토트렉세이트에 대해 부적절한 반응자"는 독성 또는 부적절한 효능으로 인하여 메토트렉세이트를 이용한 이전 또는 현 치료법에 대하여 부적절한 반응을 경험한 환자이다. 한 실시양태에서, 환자는 12주 이상 동안 메토트렉세이트 (10-25 mg/주)를 받고 있지만, 여전히 활동성 질환을 앓고 있는 환자이다.

[0082] 본원에서 "고정 용량"은 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)과 상관없이 투여되는, 즉, mg/kg 또는 mg/㎡ 용량으로 투여되는 것인 아닌, 약물, 예컨대, 항-IL-6R 항체의 투여량을 의미한다.

[0083] 본원에서 대상체의 "치료"라는 것은 치료학적 치료 및 예방학적 또는 예방적 조치를 의미한다.

[0084] "유효량"이라는 표현은 IL-6 장애를 치료하는 데 효과적인 항체의 양을 의미한다. 장애가 RA일 경우, 상기 유효량을 통해 RA의 징후 또는 증상이 감소하거나 (예컨대, 24주째 및/또는 48주째 ACR20, ACR50, 또는 ACR70 반응 달성), 질환 활성도가 감소하거나 (예컨대, 질환 활성도 점수, DAS20), ACR-하이브리드, 구조 관절 손상의 진행이 저속화되거나, 신체 기능이 개선되는 것 중 임의의 하나 이상의 결과를 얻을 수 있다. 한 실시양태에서, 상기와 같은 임상 반응은 정맥내로 투여된 항-IL-6R 항체를 통해 달성되는 것과 유사하다.

[0085] RA 환자에서 "구조 관절 손상의 진행을 억제시키는"이라는 표현은 예를 들어, 부식 관절 계수 및/또는 관절 손상 점수에 준하여, RA에 의해 유발되는 구조 관절 손상을 막거나 저속화시키는 것을 의미한다. 구조 관절 손상의 진행을 측정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 이는 제한없이, 게난트 변형 샤프 총점(Genant-modified Total Sharp Score: TSS), 부식 점수 (ES), 및/또는 관절 공간 협착 (JSN) 점수를 포함한다.

[0086] 본원에서 사용되는 바, 보조 요법을 위한 "면역억제제"라는 용어는 본원에서 치료되는 포유동물의 면역계를 억제시키거나 차폐시키는 역할을 하는 물질을 의미한다. 이는 시토카인 생산을 억제시키거나, 자가 항원 발현을 하향 조절하거나, 억제시키거나, 또는 MHC 항원을 차폐시키는 물질을 포함할 것이다. 상기 작용제의 예로는 2-아미노-6-아릴-5-치환된 피리미딘 (미국 특허 번호 4,665,077 참조); 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID); 간시클로비르, 타크롤리무스, 글루코코르티코이드, 예컨대, 코르티졸 또는 알도스테론, 항염증제, 예컨대, 시클로옥시게나제 억제제, 5-리폭시게나제 억제제, 또는 류코트리엔 수용체 길항제; 퓨린 길항제, 예컨대, 아자티오프린 또는 미코페놀레이트 모페틸 (MMF); 알킬화제, 예컨대, 시클로포스파미드; 브로모크립틴; 다나졸; 답손; 글루타르알데히드 (MHC 항원을 차폐시킴, 미국 특허 번호 4,120,649에 기술); MHC 항원 및 MHC 단편에 대한 항-이디오타입 항체; 시클로스포린 A; 스테로이드, 예컨대, 코르티코스테로이드 또는 글루코코르티코스테로이드 또는 글루코코르티코이드 유사체, 예컨대, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 (솔루-메드롤(SOLU-MEDROL)® 메틸프레드니솔론 나트륨 숙시네이트, 및 덱사메타손; 디히드로폴레이트 리덕타제 억제제, 예컨대, 메토트렉세이트 (경구용 또는 피하용); 항말라리아제, 예컨대, 클로로퀸 및 히드록시클로로퀸; 술파살라진; 레플루노미드; 시토카인 길항제, 예컨대, 시토카인 항체 또는 시토카인 수용체 항체 (항-인터페론-알파, -베타, 또는 -감마 항체 포함), 항-종양 괴사 인자 (TNF)-알파 항체 (인플릭시맙 (레미카드®) 또는 아다리뮤맙), 항-TNF-알파 면역어드헤신 (에타너셉트), 항-TNF-베타 항체, 항-인터류킨-2 (IL-2) 항체 및 항-IL-2 수용체 항체, 및 항-인터류킨-6 (IL-6) 수용체 항체 및 길항제; 항-LFA-1 항체 (항-CD11a 및 항-CD18 항체 포함); 항-L3T4 항체; 이종성 항-림프구 글로불린; 범(pan)-T 항체, 바람직하게 항-CD3 또는 항-CD4/CD4a 항체; LFA-3 결합 도메인을 함유하는 가용성 펩티드 (1990년 7월 26일 공개된 WO 90/08187); 스트렙토키나제; 형질전환 성장 인자-베타 (TGF-베타); 스트렙토도마제; 숙주로부터의 RNA 또는 DNA; FK506; RS-61443; 클로람부실; 데옥시스퍼구알린; 라파마이신; T 세포 수용체 (미국 특허 번호 5,114,721 (코헨(Cohen) 등); T 세포 수용체 단편 (문헌 [Offner et al., *Science*, 251:430-432 (1991)]; WO 90/11294; [Ianeway, *Nature*, 341:482 (1989)]; 및 WO 91/01133); BAFF 길항제, 예컨대, BAFF 항체 및 BR3 항체 및 zTNF4 길항제 (리뷰를 위해, 문헌 [Mackay and Mackay, *Trends Immunol.*, 23: 113-5 (2002)] 참조); T 세포 헬퍼 신호, 예컨대, 항-CD40 수용체 또는 항-CD40 리간드 (CD154)를 방해하는 생물학적 제제 (CD40-CD40 리간드에 대한 차단 항체 포함) (예컨대, 문헌 [Durie et al., *Science*, 261:1328-30 (1993)]; [Mohan et al., *J. Immunol*, 154: 1470-80 (1995)]) 및 CTLA4-Ig (문헌 [Finck et al., *Science*, 265: 1225-7 (1994)]); 및 T 세포 수용체 항체 (EP 340,109), 예컨대, T10B9를 포함한다. 본원에서 일부 면역억제제로는 DMARD, 예컨대, 메토트렉세이트가 있다. 본원에서 면역억제제의 예로는 시클로포스파미드, 클로람부실, 아자티오프린, 레플루노미드, MMF, 또는 메토트렉세이트를 포함한다.

[0087] "CD20" 항원, 또는 "CD20"은 말초 혈액 또는 림프양 기관으로부터 유래된 B 세포 중 90% 초과의 세포상에서 발견되는, 약 35 kDa의, 비-당화된 인단백질이다. CD20은 정상 B 세포 뿐만 아니라, 악성 B 세포, 둘 모두에 존재하지만, 줄기 세포 상에서는 발현되지 않는다. 문헌에서 CD20에 대한 다른 명칭으로는 "B-림프구-제한 항원" 및 "Bp35"를 포함한다. CD20 항원은 예를 들어, 문헌 [Clark et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (USA) 82: 1766 (1985)]에 기술되어 있다.

[0088] CD20 항체의 예로는 현재 "리툭시맙" ("리툭산(RITUXAN)®/맙테라(MABTHERA)®") (미국 특허 번호 5,736,137)으로 불리는 "C2B8"; "Y2B8"로 명시되는 이트륨-[90]-표지된 2B8 뮤린 항체 또는 비오겐 아이덱 인코퍼레이티드(Biogen Idec, Inc.)로부터 상업적으로 이용가능한 "이브리투모맙 티욱세탄(Ibritumomab Tiuxetan)" (제발린(ZEVALIN)®) (예컨대, 미국 특허 번호 5,736,137; 1993년 6월 22일 수탁 번호 HB11388하에 ATCC에 기탁된 2B8); 임의로 ^{131}I로 표지됨으로써 "131I-B1"을 생성하는 것인, "토시투모맙(Tositumomab)"으로도 불리는 뮤린 IgG2a "B1" 또는 코릭사(Corixa)로부터 상업적으로 이용가능한 "요오드 I131 토시투모맙" 항체(벡사(BEXXAR)™) (또한 예컨대, 미국 특허 번호 5,595,721 참조); 뮤린 모노클로날 항체 "1F5" (예컨대, 문헌 [Press et al. *Blood* 69(2):584-591 (1987)] 및 그의 변이체 ("프레임워크 패치드" 또는 인간화된 1F5 포함) (예컨대, WO 2003/002607 (리엉, S.(Leung, S.)); ATCC 수탁 HB-96450); 뮤린 2H7 및 키메라 2H7 항체 (예컨대, 미국 특허 번호 5,677,180); 인간화된 2H7 (예컨대, WO 2004/056312 (로우맨(Lowman) 등)) 및 하기 기술되어 있는 것); B 세포의 세포막 중 CD20 분자에 표적화되는 휴맥스(HUMAX)-CD20™ 완전 인간, 고친화도 항체 (겐맙(Genmab: 덴마크); 예를 들어, 문헌 [Glennie and van de Winkel, *Drug Discovery Today* 8:503-510 (2003)] 및 [Cragg et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003)] 참조); WO 2004/035607 및 WO 2005/103081 (틸링(Teeling) 등, 겐맙/메다렉스(Medarex))에 기술되어 있는 인간 모노클로날 항체; US 2004/0093621 (시타라(Shitara) 등)에 기술되어 있는, 복합체 N-글리코시드-연결 당 쇄가 Fc 영역에 결합되어 있는 항체; CD20에 결합하는 모노클로날 항체 및 항원-결합 단편 (예컨대, WO 2005/000901 (테더(Tedder) 등), 예컨대, HB20-3, HB20-4, HB20-25, 및 MB20-11; CD20에 결합하는 단일 쇄 단백질 (예컨대, US 2005/0186216 (레드베터(Ledbetter) 및 하이든-레드베터(Hayden-Ledbetter)); US 2005/0202534 (하이든-레드베터 및 레드베터); US 2005/0202028 (하이든-레드베터 및 레드베터); US 2005/0202023 (하이든-레드베터 및 레드베터, 트루비온 팜 인코퍼레이티드(Trubion Pharm Inc.)); CD20-결합 분자, 예컨대, AME 시리즈 항체, 예를 들어, WO 2004/103404 및 US 2005/0025764 (왓킨스(Watkins) 등, 어플라이드 몰레큘러 에볼루션, 인코퍼레이티드(Applied Molecular Evolution, Inc.))에 기술되어 있는 AME-33™ 항체 및 예를 들어, WO 2005/070963 (알란(Allan) 등, 어플라이드 몰레큘러 에볼루션, 인코퍼레이티드)에 기술되어 있는, Fc 돌연변이를 포함하는 CD20 항체; CD20-결합 분자, 예컨대, WO 2005/016969 및 US 2005/0069545 (카(Carr) 등)에 기술되어 있는 것; 예를 들어, WO 2005/014618 (창(Chang) 등)에 기술되어 있는 이중특이적 항체; 예를 들어, US 2005/0106108 (리엉 및 한센(Hansen); 이뮤노메딕스(Immunomedics))에 기술되어 있는 인간화된 LL2 모노클로날 항체; 이뮤노메딕스(Immunomedics)); 예를 들어, WO2005/044859 및 US 2005/0123546 (우마나(Umana) 등; 글릭아트 바이오테크놀로지 아게(GlycArt Biotechnology AG))에 기술되어 있는, CD20에 대한 키메라 또는 인간화된 B-Ly1 항체; A20 항체 또는 그의 변이체, 예컨대, 키메라 또는 인간화된 A20 항체 (각각 cA20, hA20) 및 이뮨(IMMUN)-106 (예컨대, US 2003/0219433, 이뮤노메딕스); 및 인터내셔널 류코사이트 타이핑 워크샵(International Leukocyte Typing Workshop)으로부터 이용가능한 모노클로날 항체 L27, G28-2, 93-1B3, B-C1 또는 NU-B2 (예컨대, 문헌 [Valentine et al., In: *Leukocyte Typing* III (McMichael, Ed., p. 440, Oxford University Press (1987)])를 포함한다. 본원에서 바람직한 CD20 항체는 키메라, 인간화된, 또는 인간 CD20 항체이고, 더욱 바람직하게는 리툭시맙, 인간화된 2H7, 키메라 또는 인간화된 A20 항체 (이뮤노메딕스), 휴맥스-CD20™ 인간 CD20 항체 (겐맙), 및 CD20에 결합하는 면역글로불린/단백질 (트루비온 팜 인코퍼레이티드)이다.

[0089] 본원에서 "리툭시맙" 또는 "리툭산®"이라는 용어는 CD20 항원에 대하여 유도되고, 미국 특허 번호 7,381,560 (앤더슨(Anderson) 등)에 "C2B8"에 명시되어 있는 유전적으로 조작된 키메라 뮤린/인간 모노클로날 항체와, CD20에 결합할 수 있는 능력을 보유하는, 상기 항체의 단편을 의미한다.

[0090] "비스테로이드성 항-염증성 약물" 또는 "NSAID"의 예로는 아스피린, 아세틸살리실산, 이부프로펜, 플루르비프로펜, 나프록센 , 인도메타신, 술린닥 , 톨메틴, 페닐부타존, 디클로페낙 , 케토프로펜, 베노릴레이트, 메페남산, 메토트렉세이트, 펜부펜, 아자프로파존; COX-2 억제제, 예컨대, 셀레코시브 (셀레브렉스(CELEBREX)®; 4-(5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일) 벤젠술폰아미드, 발데콕시브 (벡스트라(BEXTRA)®), 멜록시캄(모빅(MOBIC)®), GR 253035 (글락소 웰컴(Glaxo Wellcome)); 및 MK966 (머크 샤프&돔(Merck Sharp & Dohme)) 과, 그의 염 및 유도체 등을 포함한다. 아스피린, 나프록센, 이부프로펜, 인도메타신, 또는 톨메틴이 바람직하

다.

[0091] "코르티코스테로이드"란 천연적으로 발생된 코르티코스테로이드의 효과를 모방하거나, 증강시키는, 스테로이드의 일반 화학 구조를 가지는 수개의 합성 또는 천연적으로 발생된 물질 중 임의의 하나를 의미한다. 합성 코르티코스테로이드의 예로는 프레드니손, 프레드니솔론 (메틸프레드니솔론, 예컨대, 솔루-메드롤® 메틸프레드니솔론 나트륨 숙시네이트 포함), 덱사메타손 또는 덱사메타손 트리암시놀론, 히드로코르티손, 및 베타메타손을 포함한다. 본원에서 바람직한 코르티코스테로이드는 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 또는 덱사메타손이다.

[0092] "약물"은 관절 손상 또는 그의 증상 또는 부작용을 치료하는 활성 약물이다.

[0093] "제약 제제"라는 용어는 활성 성분 또는 성분들의 생물학적 활성이 효과적일 수 있도록 허용하는 형태이며, 상기 제제를 투여를 받게 될 대상체에게 허용될 수 없을 정도의 독성을 띠는 추가의 성분은 어느 것도 함유하지 않는 제제를 의미한다. 상기 제제는 멸균성이다.

[0094] "멸균성" 제제는 무균성이거나, 또는 모든 살아있는 미생물 및 그의 포자를 함유하지 않는 것이다.

[0095] "안정한" 제제란 그 안의 모든 단백질이 지정된 보관 온도, 예컨대, 2-8℃에 보관되었을 때, 본질적으로 그의 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 보유하는 것인 제제이다. 바람직하게, 제제는 본질적으로 보관시 그의 물리화학적 안정성 뿐만 아니라, 그의 생물학적 활성을 보유한다. 보관 기간은 일반적으로 제제의 지정된 저장 기간에 기초하여 선택된다. 추가로, 제제는 바람직하게 제제의 냉동 (예컨대, -20℃로 냉동) 및 해동 이후, 예를 들어, 1회 이상의 냉동 및 해동 사이클 이후, 안정성을 띤다. 단백질 안정성을 측정하는 다양한 분석 기법이 당업계에서 이용가능하며, 이는 예를 들어, 문헌 [Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, New York, Pubs. (1991)] 및 [Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)]에 리뷰되어 있다. 안정성은 선택된 기간 동안 선택된 온도에서 측정될 수 있다. 안정성은 (예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피를 사용하거나, 탁도를 측정함으로써, 및/또는 시각적 검사에 의해) 응집체 형성 평가; 양이온 교환 크로마토그래피 또는 모세관 구역 전기영동을 이용하여 전하 이질성을 평가함으로써; 환원된 항체 및 온전한 항체를 비교하는 SDS-PAGE 분석; 항체의 생물학적 활성 또는 항원 결합 기능을 평가함으로써 진행되는 방법을 비롯한, 각종의 상이한 방법으로 정질적으로 및/또는 정량적으로 평가될 수 있다.

[0096] 본원에서 "안정화제"는 제약 제제를 안정화시키는 부형제, 또는 2가지 이상의 부형제의 혼합물이다. 예를 들어, 안정화제는 냉동-해동 또는 다른 열 유도성 탈안정화에 기인한 불안정성을 막을 수 있다. 본원에서 예시적인 부형제로는 계면활성제, 및 아미노산, 예컨대, 아르기닌 또는 메티오닌 (그의 유도체 포함)을 포함한다.

[0097] 본원에서 사용되는 바, "계면활성제"라는 용어는 제약상 허용되는 계면 활성 작용제를 의미한다. 본 발명의 제제에서, 계면활성제의 양은 중량/부피로 표현되는 백분율로 기술된다. 가장 보편적으로 사용되는 중량/부피 단위는 mg/mL이다. 제약상 허용되는 계면활성제의 적합한 예로는 폴리옥시에틸렌-소르비탄 지방산 에스테르, 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌-스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 모노라우릴 에테르, 알킬페닐폴리옥시에틸렌 에테르 (트리톤-X(Triton-X)), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 (폴록사머(Poloxamer), 플루로닉(Pluronic)), 및 나트륨 도데실 술페이트 (SDS)를 포함한다. 가장 적합한 폴리옥시에틸렌소르비탄-지방산 에스테르는 폴리소르베이트 20 (트윈(TWEEN) 20®이라는 상표로 시판) 및 폴리소르베이트 80 (트윈 80®이라는 상표로 시판)을 포함한다. 가장 적합한 폴리에틸렌-폴리프로필렌 공중합체는 플루로닉® F68 또는 폴록사머 188®이라는 상표명으로 시판되는 것이다. 바람직한 폴리옥시에틸렌-스테아레이트는 MYRJ™라는 상표로 시판되는 것이다. 가장 적합한 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르는 BRIJ™라는 상표로 시판되는 것이다. 가장 적합한 알킬페놀폴리-옥시에틸렌 에테르는 상표명 트리톤-X®라는 상표명으로 시판된다.

[0098] 본원에서 사용되는 바, "완충제"라는 용어는 그의 산성/염기성 접합 성분의 작용에 의해서 pH 변화에 대해 저항하는 제약상 허용되는 완충제를 의미한다. 임의로, 제제의 pH 범위는 5 내지 7, 예컨대, 5.5 내지 6.5이고, 가장 바람직하게는 약 pH 6이며, 사용되는 완충제에 의해 제제에 대해 상기와 같이 바람직한 pH를 달성할 수 있다. 본 발명에 따라 적합한 제약상 허용되는 완충제로는 히스티딘-완충제, 시트레이트-완충제, 글루코네이트-완충제, 숙시네이트-완충제, 아세테이트-완충제 글리실글리신 및 다른 유기산 완충제, 및 포스페이트-완충제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 완충제는 L-히스티딘, 또는 L-히스티딘 히드로클로라이드를 포함하는 L-히스티딘과, 등장제의 혼합물 및 당업계에 공지된 산 또는 염기를 이용하는 잠재적인 pH 조절과의 혼합을

포함한다. 히스티딘 (예컨대, L-히스티딘)이 가장 바람직하다.

[0099] "등장성"이란 관심의 대상이 되는 제제가 본질적으로 인간 혈액과 동일한 삼투압을 가진다는 것을 의미한다. 등장성 제제의 삼투압은 일반적으로 약 250 내지 350 mOsm이 될 것이다. 등장성은 예를 들어, 증기압 또는 동결형 삼투압계를 사용하여 측정될 수 있다.

[0100] 본 발명에 따른 "액체 제제" 또는 "수성 제제"는 약 2 내지 약 8℃의 온도에서 액체 상태인 제제를 의미한다.

[0101] "동결건조된 제제"라는 용어는 당업계에 공지되어 있는 임의의 냉동-건조 방법에 의해, 예를 들어, 상업적으로 이용가능한 냉동-건조 장치에 의해서 제제를 냉동시킨 후, 이어서, 냉동물로부터 얼음을 승화시킴으로써 건조된 제제를 의미한다. 상기 제제는 적합한 희석제, 예컨대, 물, 멸균 주사용수, 식염수 등에서 재구성됨으로써 대상체에게 투여하기에 적합한 재구성된 액체 제제로 형성될 수 있다.

[0102] "히알루로난" ("HA"로 약칭되고, 이는 또한 "히알루론산" 또는 "히알루로네이트")는 결합 조직, 상피 조직, 및 신경 조직 전역에 걸쳐 광범위하게 분포되어 있는 음이온성 비황산화 글리코사미노글리칸이다.

[0103] "히알루로니다제"는 히알루론산을 분해하는 효소이다. 인간에는 관련 유전자 6개가 존재하며, 이는 HYALPI (위유전자(pseudogene)), HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, 및 PH20/SPAM1을 포함한다. 본원에서 상기 용어는 "산-활성" 효소 (예컨대, HYAL1), 및 "중성-활성" 효소 (예컨대, PH20)를 포함한다. 이는 또한 글리코실포스파티딜이노시톨 앵커를 포함하거나, 포함하지 않는 효소를 포함하고; 바람직하게, 히알루로니다제는 가용성이거나, 앵커를 포함하지 않는다. 히알루로니다제는 치료학적 약물의 피하조직 내로의 투여를 촉진시키기 위해, 간질의 점도를 감소시키기 위해, SC를 통해 보다 대량으로 투여될 수 있도록 하기 위해, 및/또는 주사되는 또 다른 약물의 흡수 및 분산을 증가시키기 위해 제약 제제 중에 포함될 수 있다. 본원의 제약 제제 중의 히알루로니다제 효소는 제제 중 항-IL-6R 항체의 분자 완전성에 대해서는 어떤 역효과도 미치지 않는 것을 특징으로 하고, 상기 효소는 항-IL-6R 항체의 전신 순환으로의 전달을 변경시키면서, 전신으로 흡수되는 항-IL-6R 항체의 치료학적 효과를 제공하거나, 그러한 효과에 기여할 수 있는 어떠한 특성도 가지고 있지 않다. 본 발명에 따른 히알루로니다제에 관해서는 WO 2004/078140, WO2006/091871 및 미국 특허 번호 7,767,429 또한 참조할 수 있다. EU 국가의 승인을 받은 히알루로니다제 제품으로는 히알라제(HYALASE)®를 포함한다. 미국의 승인을 받은 동물 기원의 히알루로니다제 제품으로는 비트라제(VITRASE)™, 히드라제(HYDRASE)™, 및 암파다제(AMPHADASE)™를 포함한다. 본원에서 바람직한 히알루로니다제는 재조합 인간 PH20이다.

[0104] "재조합 인간 PH20" ("rHuPH20"으로 약칭됨)은 말단절단형 인간 PH20 아미노산 서열을 포함하는, 가용성, 중성 pH-활성 효소를 의미한다. 이는 일부 소 히알루로니다제 제제 중에서 발견되는 N-말단 아미노산 서열을 제공하기 위해, 분비 과정 동안 N-말단으로부터 제거되는 35개의 아미노산으로 이루어진 신호 펩티드로 합성될 수 있다. 바람직하게, 본원에서 rHuPH20은 CAS 등록 번호 757971-58-7하에 이용가능하거나, 또는 미국 특허 번호 7,767,429 (이는 본원에서 참고로 명백하게 포함된다)에 개시되어 있는 것과 같은 아미노산 서열을 포함하고, 그의 분자량은 대략 61 kDa이다. 또한 문헌 [Frost, G.I., "Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration", *Expert Opinion on Drug Delivery* 4:427-440 (2007)]을 참조할 수 있다. 본원에서 상기 용어는 할로자임 테라퓨틱스 인코퍼레이티드(Halozyme Therapeutics Inc.)로부터 상업적으로 이용가능한 rHuPH20 (힐레넥스(HYLENEX)®)을 포함한다.

[0105] "피하 투여용 장치"란 약물 또는 제약 제제를 피하 경로에 의해 투여하도록 적합화되거나, 디자인된 장치, 예컨대, 주사기, 주사 장치, 주입 펌프, 주사기 펜, 무바늘 장치, 패치형 전달 시스템 등을 의미한다. 한 실시양태에서, 상기 장치는 약 0.9 mL, 1.8 mL, 또는 3.6 mL의 제약 제제를 투여한다.

[0106] "패키지 삽입물"은 적응증, 용법, 투여량, 투여, 사용 금지 사유, 패킹된 제품과 조합되는 다른 치료학적 제품, 및/또는 상기 치료학적 제품의 용도에 관한 주의 사항 등에 관한 정보를 포함하는 것으로서, 관례상, 치료학적 제품의 시판용 패키지에 포함되는 설명서를 의미하는 것으로 사용된다.

[0107] 본원에서 "섬유증 질환"은 기관 및/또는 조직내 과도한 섬유 결합 조직의 형성을 포함하는 것이다. 본원에서 섬유증 질환의 예로는 전신 경화증 (피부 경화증), 켈로이드증, 비후 흉터, 화상 흉터, 간 섬유증, 간경화증, 폐 고혈압, 폐 섬유증 (특발성 폐 섬유증, IPF 포함), 심장 섬유증, 신장 섬유증, 간 섬유증 등을 포함한다. 한 실시양태에서, 섬유증 질환은 전신 경화증이다.

[0108] "전신 경화증" (SSc) 또는 "피부 경화증"은 그의 주요 특징들 중에서도 피부 및 조직 섬유증, 혈관 변경, 및 다양한 세포 항원에 대한 자가항체를 보이는 이종 복합성 질환이다. 전신 경화증의 임상 소견 범위는 제한된 피

부 이환에서부터 중증의 내부 기관 기능 장애까지일 수 있다. 내부 내장 기관의 병리가 상기 질환의 이환율에 기여하는 주요 인자이며, 신장, 식도, 심장, 및 폐가 가장 빈번하게 이환된다. 가장 보편적으로 인정되는 SSc의 분류 유형에는 2가지 주요 서브군: 제한성 피부 SSc (lcSSc) 및 미만성 피부 SSc (dcSSc)가 존재한다 (문헌 Gabrielli et al. Mechanisms of disease. Scleroderma. *N Engl J Med* 360: 1989-2003 (2009)]).

[0109] 한 실시양태에서, 전신 경화증 환자는

[0110] 주(major) 기준: 근위 미만성 (몸통) 경화증 (피부 담김증, 비후, 및 비-오목 경화); 및

[0111] 부(minor) 기준: (1) 손발가락 경화증 (오직 손가락 및/또는 발가락만), (2) 수지 오목 흉터 또는 수지 손가락 패드 물질 손실 (속질 손실), 및 (3) 양측 기저 폐 섬유증이라는 두 기준에 준하여, 미국 류마티스 학회(이전 미국 류마티즘 협회)의 전신 피부 경화증 분류 기준에 따라 분류되었는데,

[0112] 여기서 전신 경화증 환자는 주 기준, 또는 3가지 부 기준 중 2가지를 이행하여야 한다 (문헌 [Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association, Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23:581-90 (1980)] 참조).

[0113] **II. 항-IL-6R 항체 제조**

[0114] 본 발명의 방법 및 제조품은 인간 IL-6R에 결합하는 항체를 사용하거나, 그를 혼입하고 있다. 항체를 제조하는 데, 또는 항체를 스크리닝하는 데 사용되는 IL-6R 항원은 원하는 예컨대, 에피토프를 함유하는 가용성 형태의 IL-6R 또는 그의 일부 (예컨대, 세포외 도메인)일 수 있다. 별법으로, 또는 추가로, 그의 세포 표면에서 IL-6R을 발현하는 세포는 항체를 생성하거나, 항체를 스크리닝하는 데 사용될 수 있다. 항체를 생성하는 데 유용한 다른 형태의 IL-6R은 당업자에게 자명할 것이다.

[0115] 한 실시양태에서, 항체는 항체 단편이고, 상기와 같은 각종 단편은 상기에 개시되어 있다.

[0116] 또 다른 실시양태에서, 항체는 온전한 또는 전장의 항체이다. 온전한 항체는 그의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 상이한 부류로 지정될 수 있다. 온전한 항체에는 5가지 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 수개는 추가로 서브부류 (이소형), 예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 나누어질 수 있다. 상이한 부류의 항체에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ 및 μ로 불린다. 상이한 부류의 면역글로불린의 서브유니트 구조 및 3차원 구조는 주지되어 있다. 바람직한 실시양태에서, 항-IL-6R 항체는 IgG1 또는 IgM 항체이다.

[0117] 항체를 생성하는 기법은 공지되어 있으며, 그 예는 본 명세서의 상기 정의부에 제공되어 있다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 키메라, 인간화된, 또는 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 바람직하게 항체는 인간화된 전장의 항체이다.

[0118] IL-6R에 대한 항체의 결합을 측정하는 데 다양한 기법이 이용될 수 있다. 그러한 한 검정법으로 인간 IL-6R에 결합할 수 있는 능력을 확인하기 위한 효소 결합 면역흡착 검정법 (ELISA)이다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,795,965를 참조할 수 있다. 본 검정법에 따라, IL-6R (예컨대, 재조합 sIL-6R)로 코팅된 플레이트를, 항-IL-6R 항체를 포함하는 샘플과 함께 인큐베이션시키고, 항체의 sIL-6R에의 결합을 측정한다.

[0119] 바람직하게, 항-IL-6R 항체는 예컨대, IL-6의 IL-6R에의 결합을 억제시킴으로써 IL-6 활성을 중화시킨다. 그러한 억제를 평가하는 예시적인 방법은 예를 들어, 미국 특허 번호 5,670,373, 및 5,795,965에 개시되어 있다. 본 방법에 따라, IL-6R에 대하여 IL-6과 경쟁할 수 있는 항체의 능력을 평가한다. 예를 들어, 플레이트를 IL-6R (예컨대, 재조합 sIL-6R)로 코팅하고, 표지된 IL-6과 함께 항-IL-6R 항체를 포함하는 샘플을 첨가하고, 표지된 IL-6의 IL-6R에의 결합을 차단할 수 있는 항체의 능력을 측정한다. 미국 특허 번호 5,795,965를 참조할 수 있다. 별법으로, 또는 추가로, IL-6의 막-결합 IL-6R에의 결합은 문헌 [Taga et al. *J. Exp. Med.*, 166: 967 (1987)]의 방법에 따라 확인할 수 있다. IL-6-의존성 인간 T 세포 백혈병 세포주 KT3을사용하여 중화 활성을 확인하기 위한 검정법 또한 이용가능하다 (미국 특허 번호 5,670,373, 및 문헌 [Shimizu et al. *Blood* 72: 1826 (1988)] 참조).

[0120] 본원의 항-IL-6R 항체에 대한 비제한적인 예로 PM-1 항체 (문헌 [Hirata et al., *J. Immunol.* 143:2900-2906 (1989)]), AUK12-20, AUK64-7, 및 AUK146-15 항체 (미국 특허 번호 5,795,965) 뿐만 아니라, 그의 인간화된 변이체로 포함하고, 예를 들어, 토실리주맙을 포함한다. 미국 특허 번호 5,795,965를 참조할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 재성형된 인간 항체의 바람직한 예로는 인간화된 또는 재성형된 항-인터류킨 (IL-6) 수용체 항체

(hPM-1 또는 MRA)를 포함한다 (미국 특허 번호 5,795,965 참조).

[0121] 본원의 항체는 바람직하게 그의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산 서열로 형질전환된 숙주 세포에서 재조합적으로 제조된다 (예컨대, 여기서 숙주 세포는 본원의 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터에 의해 형질전환된 숙주 세포이다). 바람직한 숙주 세포는 포유동물 세포이고, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포가 가장 바람직하다.

[0122] **III. 제약 제제**

[0123] 본 발명에 따라 사용되는 치료학적 항체 제제는 원하는 순도를 가진 항체를 임의적 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제 (문헌 [*Remington 's Pharmaceutical* Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)])와 혼합하여 동결건조된 제제 또는 수용액 형태로 보관을 위한 것으로 제조된다. 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수령자에게 무독성이고, 완충제, 예컨대, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 항산화제 (아스코르브산 및 메티오닌 포함); 보존제 (예컨대, 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대, 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레솔); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물 (글루코스, 만노스 또는 덱스트린 포함); 킬레이팅제, 예컨대, EDTA; 당, 예컨대, 수크로스, 만닛톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 카운터 이온, 예컨대, 나트륨; 금속 착체 (예를 들어, Zn-단백질 착체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대, 트윈™, 플루로닉스(PLURONICS)™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다.

[0124] 본원의 제제는 또한 필요에 따라 1 초과의 활성 화합물, 바람직하게는 서로 불리한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 가진 화합물을 함유할 수 있다. 상기 약물의 유형 및 유효량은 예를 들어, 제제 중에 존재하는 항체의 양, 및 대상체의 임상적 파라미터에 따라 달라진다. 상기 약물의 예는 하기에서 논의한다.

[0125] 활성 성분은 또한 예를 들어, 코아세르베이션 기법 또는 계면 중합화에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에, 콜로이드성 약물 전달계 (예를 들어, 리포좀, 알부민 미소구, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐) 내에 또는 마크로에멀젼 내에 포획될 수 있다. 상기 기법은 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

[0126] 지속 방출형 제제를 제조할 수 있다. 지속 방출형 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 소수성 고체 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 상기 매트릭스는 성형품, 예컨대, 필름 또는 마이크로캡슐 형태이다. 지속 방출형 매트릭스의 예로는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드 (미국 특허 번호 3,773,919), L-글루탐산과 γ 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대, 루프론 데포(LUPRON DEPOT)™ (락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사용 미소구), 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다.

[0127] 생체내 투여에 사용하고자 하는 제제는 멸균성을 띠어야 한다. 이는 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성된다.

[0128] 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 항-IL-6R 항체-함유 액체 제제는 고농도의 항-IL-6R 항체, 바람직하게, 50 내지 300 mg/mL, 더욱 바람직하게, 100 내지 300 mg/mL, 더욱더 바람직하게, 120 내지 250 mg/mL, 미 추가로 더욱 바람직하게, 150 내지 200 mg/mL, 예를 들어, 약 180 mg/mL의 항-IL-6R 항체를 함유한다.

[0129] 한 실시양태에서, 고농도의 항-IL-6R 항체를 포함하는 제제는 제제 중에 안정화제 또는 부형제로서 아르기닌 및/또는 메티오닌을 포함한다.

[0130] 본 발명에서 사용되는 아르기닌으로서, 아르기닌 화합물 그 자체, 그의 유도체 및 그의 염 중 임의의 것이 사용될 수 있다. L-아르기닌 및 그의 염이 바람직하다. 본 발명에서 사용되는 메티오닌으로서, 메티오닌 화합물 그 자체, 그의 유도체 및 그의 염 중 임의의 것이 사용될 수 있다. L-메티오닌 및 그의 염이 바람직하다. 본 발명에 따른 항체-함유 액체 제제가 아르기닌을 함유하고, 메티오닌은 하지 않을 경우, 아르기닌의 농도는 바람직하게 50 내지 1,500 mM, 더욱 바람직하게, 100 내지 1,000 mM, 더욱더 바람직하게 200 내지 700 mM이다. 본 발명에 따른 항체-함유 액체 제제가 아르기닌 및 메티오닌을 함유하는 경우, 아르기닌 및 메티오닌의 총 농도는 바람직하게 50 내지 1,200 mM이고, 예를 들어, 바람직하게, 아르기닌 농도는 40 내지 1,000 mM이고, 메티오닌

농도는 10 내지 200 mM이고; 더욱 바람직하게, 아르기닌 농도는 50 내지 700 mM이고, 메티오닌 농도는 10 내지 100 mM이고; 더욱더 바람직하게, 아르기닌 농도는 100 내지 300 mM이고, 메티오닌 농도는 10 내지 50 mM이다.

[0131] 완충제 용액은 용액의 pH를 유지시키기 위한 물질인 완충화제를 사용하여 제조된다. 본 발명에 따른 고농도의 항체-함유 액체 제제에서 제제의 pH는 바람직하게 5 내지 7, 더욱 바람직하게 5.5 내지 6.5, 및 가장 바람직하게 pH 6이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 완충화제는 pH를 상기 범위로 조정할 수 있고, 제약상 허용되는 것이다. 상기와 같은 완충화제는 당업자에게 공지되어 있으며, 그의 예로는 무기산 염, 예컨대, 인산 염 (나트륨 또는 칼륨) 및 탄산수소나트륨; 유기산 염, 예컨대, 시트르산 염 (나트륨 또는 칼륨), 아세트산나트륨 및 숙신산나트륨; 및 산, 예컨대, 인산, 탄산, 시트르산 염, 숙신산, 말산 및 글루콘산을 포함한다. 추가로, 트리스 (Tris) 완충제, 굿(Good's) 완충제, 예컨대, MES, MOPS 및 HEPES, 히스티딘 (예컨대, 히스티딘 염산 염) 및 글리신 또한 사용될 수 있다. 완충제는 바람직하게 히스티딘 완충제 또는 글리신 완충제이고, 히스티딘 완충제가 특히 바람직하다. 완충제 용액의 농도는 일반적으로 1 내지 500 mM, 바람직하게, 5 내지 100 mM, 더욱더 바람직하게 10 내지 20 mM이다. 히스티딘 완충제가 사용되는 경우, 완충제는 바람직하게, 5 내지 25 mM, 더욱 바람직하게, 10 내지 20 mM의 농도로 히스티딘을 함유한다.

[0132] 본 발명에 따른 제제는 추가로 계면활성제를 함유할 수 있다. 계면활성제의 전형적인 예로는 비이온성 계면활성제, 예를 들어, 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대, 소르비탄 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노라우레이트 및 소르비탄 모노팔미테이트; 글리세린 지방산 에스테르, 예컨대, 글리세롤 모노카프릴레이트, 글리세롤 모노미리스테이트 및 글리세롤 모노스테아레이트; 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 예컨대, 데카글리세릴 모노스테아레이트, 데카글리세릴 디스테아레이트 및 데카글리세릴 모노리놀레이트; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트; 폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라스테아레이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라올레이트; 폴리옥시에틸렌 글리세린 지방산 에스테르, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 글리세릴 모노스테아레이트; 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 디스테아레이트; 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르; 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 알킬 에테르, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜 에테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 프로필 에테르 및 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 세틸 에테르; 폴리옥시에틸렌 알킬 페닐 에테르, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르; 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 (폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유); 폴리옥시에틸렌 밀랍 유도체, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 밀랍; 폴리옥시에틸렌 라놀린 유도체, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 라놀린; HLB가 6 내지 18인 계면활성제, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 지방산 아미드, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 옥타데칸아미드; 음이온성 계면활성제, 예를 들어, C_{10}-C_{18} 알킬기를 가지는 알킬 술페이트 염, 예컨대, 나트륨 세틸 술페이트, 나트륨 라우릴 술페이트 및 나트륨 올레일 술페이트; 첨가된 에틸렌 옥시드 유니트의 평균 몰수가 2 내지 4이고, 알킬기의 탄소 원자수가 10 내지 18인 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 술페이트 염, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 나트륨 라우릴 술페이트; C_8-C_{18} 알킬기를 가지는 알킬 술포숙시네이트 염, 예컨대, 나트륨 라우릴 술포숙시네이트; 천연 계면활성제, 예컨대, 레시틴 및 글리세로인지질; 스핑고인지질, 예컨대, 스핑고미엘린; 및 C_{12}-C_{18} 지방산의 수크로스 에스테르를 포함한다. 이러한 계면활성제는 개별적으로 본 발명의 제제에 첨가될 수 있거나, 상기 계면활성제 중 2개 이상이 조합되어 첨가될 수 있다.

[0133] 바람직한 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 알킬 에테르이고, 폴리소르베이트 20, 21, 40, 60, 65, 80, 81 및 85, 및 플루로닉형 계면활성제가 특히 바람직하고, 폴리소르베이트 20 및 80, 및 플루로닉 F-68 (폴록사머 188)이 가장 바람직하다.

[0134] 본 발명에 따른 항체 제제에 첨가되는 계면활성제(들)의 양은 일반적으로 0.0001 내지 10% (w/v), 바람직하게 0.001 내지 5%, 더욱 바람직하게, 0.005 내지 3%이다.

[0135] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 제제는 (a) 항-IL-6 수용체 항체; (b) 완충화제(들) (예컨대, 히스티딘 완충제); (c) 하나 이상의 아미노산, 안정화제 (예컨대, 아르기닌 및/또는 메티오닌); 및 (d) 하나 이상의 계면활성제(들)를 포함한다.

[0136] 한 실시양태에서, 제제는 추가로 보다 다량의 약물 제품 투여를 허용하는 양으로 및/또는 피하로 투여된 항-IL-6R 항체의 본 제제로 치료받는 환자의 전신 순환으로의 흡수를 증진시키기 위한 양으로 하나 이상의 히알루로니

다제 (예컨대, rHuPH20)를 포함한다.

[0137] 본 발명의 본 실시양태에 따라, 항-IL-6R 항체 (예컨대, 토실리주맙)를 약 100 mg/mL 내지 약 300 mg/mL (예컨대, 180 mg/mL)인 양으로, 및 히알루로니다제 효소를 약 1,400 내지 약 1,600 U/mL (예컨대, 약 1,500 U/mL)인 양으로 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 바람직하게, 본 조성물은 추가로 완충제 (예를 들어, 완충제가 히스티딘일 경우, pH 5.5 내지 6.5) 및/또는 하나 이상의 안정화제 (예를 들어, 메티오닌, 아르기닌, 및 폴리소르베이트)를 포함한다.

[0138] 제제 중 히알루로니다제 효소의 농도는 함께 공동으로 투여되는 항-IL-6R 항체의 분산 및 흡수를 증가시키는 데 충분한 양으로 제공한다. 히알루로니다제 효소의 유효량은 바람직하게 약 1,000 내지 16,000 U/ml이며, 이에 의해, 상기 양은 100,000 U/mg인 비활성 추정치에 준하여 약 0.01 mg 내지 0.15 mg의 단백질에 상응하는 양이다. 제제 중 히알루로니다제 효소의 바람직한 농도는 약 1,400 U/mL 내지 1,600 U/mL이고, 가장 바람직한 농도는 약 1,500 U/mL이다.

[0139] 히알루로니다제 효소는 동물, 인간 샘플로부터 유래될 수 있거나, 재조합 DNA 기술에 기초하여 제조될 수 있다. 재조합 인간 PH20 (rhPH20)이 가장 바람직하다.

[0140] 바람직하게, 제제는 등장성이다.

[0141] **IV. 항-IL-6R 항체의 치료학적 용도**

[0142] 한 측면에서, 본 발명은 환자에게 항-IL-6 수용체 (IL-6R) 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-IL-6R 항체는 1 용량당 162 mg인 고정 용량으로 투여 (예컨대, 매주, 매 2주마다 또는 매 10일마다 투여)되는 것인, 환자에서 IL-6 매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0143] 본원에서 치료하고자 하는 IL-6 매개 장애의 예로는 자가 면역 질환, 골다공증, 신생물, 노화, 류마티스 관절염 (RA), 소아 특발성 관절염 (JIA) (전신 JIA (sJIA) 및 다관절형 JIA (pcJIA) 포함), 건선성 관절염, 캐슬맨 질환, 크론병, 다발성 골수종, 류마티스성 다발성 근육통, 사구체신염, 형질세포종 또는 형질세포증가증, 골수종 (다발성 골수종 포함), 고면역글로불린혈증, 빈혈, 신염 (예컨대, 증식성 사구체간질 신염), 악액질 (암성 악액질 포함), 종양, T 세포 매개 질환 (예컨대, 포도막염, 만성 갑상샘염, 지연형 과민증, 접촉 피부염, 또는 아토피 피부염), 루푸스 (루푸스 신염 및 전신 루푸스 전신 홍반 루푸스 포함), 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 대장염 포함), 췌장염, 건선, 골관절염, 성인 발병성 스틸병, 중피종, 혈관염, 췌도 이식 (예컨대, 췌장도 이식), 심근 경색 (심부전, 허혈-유도성 중증 부정맥), 심장 이식, 전립샘암, 맥락막 혈관신생 (예컨대, 연령 관련 황반 변성, 특발성 맥락막 혈관신생, 근시 맥락막 혈관신생, 특발성 맥락막 혈관신생), 근 위축, 만성 거부 반응, 안구 염증성 질환 (예컨대, 범포도막염, 전포도막염, 중간 포도막염, 공막염, 각막염, 안와 염증, 시각 신경염, 건성안, 당뇨 망막병증, 증식 유리체망막병증, 수술후 염증), 이식편대숙주 질환 (GVHD), 섬유증 장애 (예컨대, 전신 경화증), 거대 세포 동맥염 (GCA), 강직 척추염, 및 타카야수 동맥염 (TA), 결절 동맥염 등을 포함한다.

[0144] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 류마티스 관절염이다.

[0145] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 소아 특발성 관절염 (JIA)이다.

[0146] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 전신 JIA (sJIA)이다.

[0147] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 다관절형 JIA (pcJIA)이다.

[0148] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 전신 경화증이다.

[0149] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 거대 세포 동맥염 (GCA)이다.

[0150] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 건선성 관절염이다.

[0151] 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애는 포도막염이다.

[0152] 한 실시양태에서, 치료하고자 하는 환자는 류마티스 관절염 환자이며, 그러한 환자로는 DMARD에 대해 부적절한 반응자 환자, TNF-억제제에 대해 부적절한 반응자 환자, 메토트렉세이트 (MTX) 치료를 받은 적이 없거나 (naive), 또는 MTX를 중단한 환자, 활동성 질환을 앓는 환자, 중간 정도 내지 중증의 RA를 앓는 환자 등을 포함한다.

[0153] 한 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 토실리주맙을 피하 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 토실리주맙은 매주

또는 매 2주마다 1 용량당 162 mg인 고정 용량으로 투여되는 것인, 환자에서 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 포함한다. 임의로, 환자는 추가로 하나 이상의 비-생물학적 질환 변경 항-류마티스 약물 (DMARD), 예컨대, 메토트렉세이트 등으로 치료된다.

[0154] 본 발명은 또한 환자에게 매 2주마다 162 mg의 항-IL-6R 항체를 고정 용량으로 하여 피하 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염 (RA) 환자에서 구조 관절 손상의 진행을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따라, 구조 관절 손상을 24주째 (또는 6개월째) 및/또는 48주째 (또는 1년째)에 평가할 수 있고, (예컨대, 항-IL-6R 항체로 치료받지 않은 환자에 비하여) 억제되었다는 것을 발견할 수 있다.

[0155] 본 발명은 추가로 환자에게 항-IL-6R 항체 (예컨대, 토실리주맙) 및 히알루로니다제 효소 (예컨대, rhPH20)를 피하 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 여기서 항-IL-6R 항체는 1 용량당 324 mg 또는 1 용량당 648 mg인 고정 용량으로 투여되는 것인, 환자에서 IL-6 매개 장애 (예컨대, RA)를 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게, 고정 용량은 매 4주마다 또는 매월 1회 투여된다. 임의로, 항-IL-6R 항체 및 히알루로니다제 효소는 환자에게 피하로 투여되는 단일 제약 조성물로 함께 공동으로 제제화되거나, 조합된다.

[0156] 본 발명에 따라, 항-IL-6R 항체는 히알루로니다제 효소, 예컨대, rHuPH20과 함께 투여될 수 있다. rHuPH20의 최종 용량은 투여되는 제제의 부피에 따라 달라질 수 있다. 히알루로니다제의 예시적인 투여량은 1,000 내지 10,000 U 범위내, 예컨대, 약 1,350 U, 약 2,700 U, 또는 약 5,400 U이다. 예를 들어, 0.9 mL 중 1,350 U의 rHuPH20으로 투여되거나; 1.8 mL 중 2,700 U의 rHuPH20으로 투여되거나; 3.6 mL 중 5,400 U의 rHuPH20으로 투여된다. 항-IL-6R 항체 및 히알루로니다제 효소는 동시에 또는 순차적으로, 동일한 제제 또는 별개의 제제로 투여될 수 있다. 바람직하게, 항체 및 효소는 함께 공동으로 제제화되고, 예컨대, 단일 SC 투여 장치를 통해 동시에 투여된다.

[0157] 한 실시양태에서, 항-IL-6R 항체 (예컨대, 토실리주맙)는 소아 특발성 관절염 (JIA) 환자에게 JIA를 치료하는 데 유효한 양으로 피하로 투여된다.

[0158] 한 실시양태에서, 환자는 전신 JIA (sJIA)을 앓는 환자이다. 상기 sJIA 환자는 임의로, 환자의 체중이 ≥ 30 kg일 경우에는 매주 162 mg의 항체 (예컨대, 토실리주맙)로, 및 환자의 체중이 < 30 kg일 경우에는 매 10 (±1)일마다 162 mg의 항체 (예컨대, 토실리주맙)로 치료된다. 대안적 실시양태에서, 체중이 < 30 kg인 sJIA 환자는 매주 또는 매 2주마다 162 mg의 항체 (예컨대, 토실리주맙)로 치료된다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 체중이 < 30 kg인 sJIA 환자는 매주 108 mg의 항체 (예컨대, 토실리주맙)로 치료된다.

[0159] 또 다른 실시양태에서, 환자는 다관절형 (pcJIA) 환자이다. 상기 환자는 임의로 매 2주마다 162 mg의 항체 (예컨대, 토실리주맙)로 치료된다.

[0160] 또 다른 실시양태에서, 항-IL-6R 항체는 섬유증 질환 (예컨대, 전신 경화증) 환자에게 섬유증 질환을 치료하는 데 유효한 양으로 피하로 투여된다. 장애가 전신 경화증일 경우, 치료를 통해 임의로 위약에 비하여 (예컨대, 변경된 로드난 피부 점수(modified Rodnan skin score: mRSS)에 의해 평가되는) 피부 경화증은 개선되고/거나, (예컨대, 경피증 건강 평가 질문지-장애 지수(Scleroderma Health Assessment Questionnaire-Disability Index: HAQ-DI)에 의해 평가되는) 신체 기능은 개선되고/거나, 기관 손상의 진행은 저속화된다. 섬유증 질환, 예컨대, 전신 경화증 치료를 위해, 항체 (예컨대, 토실리주맙)를 임의로 예를 들어, 매주 또는 매 2주마다 1 용량당 162 mg인 고정 용량으로 투여한다.

[0161] 추가의 실시양태에서, 항-IL-6R 항체는 거대 세포 동맥염 (GCA) 치료를 위해 GCA를 치료하는 데 유효한 양으로 피하로 투여된다. 임의로, 항체는 GCA 환자에게 (예컨대, 매주, 또는 매 2주마다) 1 용량당 162 mg인 고정 용량으로 투여한다. GCA 환자를 임의로 초기 (단기) 과정에 코르티코스테로이드로 추가로 치료한다. 상기와 같은 GCA 치료를 통해 GCA 환자에서 GCA의 징후 및 증상은 감소될 수 있고/거나, 임상적 완화는 유지될 수 있고/거나, 코르티코스테로이드 사용은 감소 또는 중단될 수 있다. 본원에서 GCA는 임의로 성인 환자에서의 신규 발병 GCA 및 난치성 GCA를 포함한다.

[0162] 본원의 모든 방법의 한 실시양태에서, IL-6 매개 장애를 치료하기 위해 대상체에게 (임의로 히알루로니다제 효소와 함께 공동으로 제제화된) 항-IL-6R 항체 이외의 다른 약물은 투여되지 않는다.

[0163] 본원의 방법 중 임의 방법의 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 항-IL-6R 항체와 함께, 상기 장애를 치료하는 하나 이상의 추가 약물을 유효량으로 투여할 수 있다. 추가 약물은 하나 이상의 약물일 수 있고, 예를 들어, 면역억제제, 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 질환 변경 항-류마티스 약물 (DMARD), 메토트렉세이트 (MTX), 항-B 세포 표면 마커 항체, 항-CD20 항체, 리툭시맙, TNF-억제제, 코르티코스테로이드, 및 공동-자극성

개질제, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0164] 상기와 같은 추가 약물의 예로는 면역억제제 (예컨대, 미톡산트론 (노반트론(NOVANTRONE)®), 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 클로람부실, 레플루노미드, 및 아자티오프린), 정맥내 면역글로불린 (감마 글로불린), 림프구-고갈 요법 (예컨대, 미톡산트론, 시클로포스파미드, 캄파트(CAMPATH)™ 항체, 항-CD4, 클라드리빈, 탈면역화된 것을 포함하는 2 이상의 도메인으로 이루어진 폴리펩티드 구축물, 자가반응성 B 세포의 Ig 수용체에 의해 특이적으로 인식되는 자가반응성 항원 또는 그의 단편 (WO 2003/68822), 전신 방사선 조사, 골수 이식, 인테그린 길항제 또는 항체 (예컨대, LFA-1 항체, 예컨대, 제넨테크(Genentech)로부터 상업적으로 이용가능한 에팔리주맙/랍티바(RAPTIVA)®, 또는 알파 4 인테그린 항체, 예컨대, 비오겐(Biogen)으로부터 이용가능한 나탈리주맙/안테그렌(ANTEGREN)®, 또는 상기 언급된 것과 같은 다른 것들), 스테로이드, 예컨대, 코르티코스테로이드 (예컨대, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 예컨대, 주사용 솔루-메드롤™ 메틸프레드니솔론 숙신산나트륨, 프레드니손, 예컨대, 저용량 프레드니손, 덱사메타손, 또는 글루코코르티코이드, 예컨대, 전신 코르티코스테로이드 요법을 비롯하여, 관절 주사를 통해 이루어지는 것), 비-림프구-고갈 면역억제 요법 (예컨대, MMF 또는 시클로스포린), "스타틴" 부류의 콜레스테롤-강하 약물 (세리바스타틴 (베이콜(BAYCOL)™), 플루바스타틴 (LESCOL™), 아토르바스타틴 (리피톨(LIPITOR)™), 로바스타틴 (메바코(MEVACOR)™), 프라바스타틴 (프라바콜(PRAVACHOL)™), 및 심바스타틴 (조코(ZOCOR)™) 포함), 에스트라디올, 테스토스테론 (임의로 증가된 투여량으로 사용; 문헌 [Stuve et al. *Neurology* 8:290-301 (2002)]), 안드로겐, 호르몬 대체 요법, TNF 억제제, 예컨대, TNF-알파에 대한 항체, DMARD, NSAID, 혈장교환술 또는 혈장 교환, 트리메토프림-술파메톡사졸 (박트림(BACTRIM)™, 셉트라(SEPTRA)™), 미코페놀레이트 모페틸, H2-차단제 또는 양성자-펌프 억제제 (잠재적으로 궤양 유발성인 면역억제 요법을 사용하는 동안), 레보티록신, 시클로스포린 A (예컨대, 산디문(SANDIMMUNE)®), 소마토스타틴 유사체, DMARD 또는 NSAID, 시토카인 길항제, 예컨대, 항체, 항-대사산물, 면역억제제, 재활 수술, 방사성요오드, 갑상선절제술, BAFF 길항제, 예컨대, BAFF 또는 BR3 항체 또는 면역어드헤신, 항-CD40 수용체 또는 항-CD40 리간드 (CD154), B 세포 길항제 또는 항체 (항-CD20 항체, 예컨대, 리툭시맙 또는 오파투무맙 포함); IL-1 차단제, 예컨대, rHUIL-1Ra (아나키라(Anakira), 암젠-시너젠(Amgen-Synergen)) 및 티아프로펜산 I-1B 억제제 (훽스트(Hoechst)); 및 공동-자극성 개질제, 예컨대, CTLA-4-Ig 융합 단백질 오렌시아(ORENCIA)® (아바타셉트) (브리스톨-마이어스 스퀍(Bristol-Myers Squibb)); 엔리모맙 (항-ICAM-1 모노클로날 항체); CDO-855 (인간화된 항체, II형 MHC 복합체의 영역에 특이적으로 결합, 셀테크(Celltech)); CH-3298 (치로사이언스(Chiroscience)); 아세메타신 (머크(Merck)); GW353430 (항-CD23 모노클로날 항체, 글락소 웰컴); GR 252025 (COX02 억제제, 글락소 웰컴); 4162W94 (항-CD4 인간화된 항체; 글락소 웰컴); 아자티오프린 (DMARD, 글락소 웰컴); 페니실라민 및 페노프로펜 (일라이 릴리(Eli Lilly)) 등을 포함한다.

[0165] 임의로, 제2 또는 추가 약물은 비-생물학적 DMARD, NSAID, 및 코르티코스테로이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0166] 본원에 기술되어 있는 것과 같은 상기 추가 약물은 일반적으로 본원 상기에서 사용되는 바와 같은 투여량으로 및 투여 경로로 사용되거나, 또는 지금까지 사용되어 온 투여량의 약 1 내지 99% 정도로 사용된다. 어쨌든 상기와 같은 추가 약물이 사용될 경우, 이는 요법을 통해 유발되는 부작용을 제거하거나 감소시키기 위하여, 특히 제1 약물을 이용한 초기 투여 이후의 후속 투여시에는 제1 약물이 존재하지 않을 때보다도 더 적은 양으로 사용되는 것이 바람직하다.

[0167] 추가 약물의 병용 투여는 별개의 제제 또는 단일 제약 제제를 사용하는 공동 투여 (동시 투여), 및 임의 순서로 진행되는 연속 투여를 포함하는데, 상기 연속 투여에 있어서 두 (또는 모든) 활성제 (약물)는 그의 생물학적 활성을 동시에 발휘할 수 있는 기간이 존재하는 것이 바람직하다.

[0168] 한 실시양태에서, SC 용량을 투여하기 전 또는 그 이후에 IV로 투여되는 항-IL-6R 항체로 환자를 치료할 수 있다.

[0169] **V. 제조품**

[0170] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 상기 기술된 IL-6 매개 장애를 치료하는 유용한 물질을 포함하는 제조품을 제공한다. 본 발명은 특히 환자에게 고정 용량의 항-IL-6 수용체 (IL-6R) 항체를 전달하는 피하 투여용 장치를 포함하는 것으로서, 여기서 고정 용량은 162 mg, 324 mg, 및 648 mg의 항-IL-6R 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제조품을 제공한다. 바람직하게, 항-IL-6R 항체는 토실리주맙이다. 바람직하게, 상기 장치내 항

체의 농도는 150 내지 200 mg/mL, 예를 들어, 180 mg/mL이다. 주사기내 항체는 주사기 중의 안정한 제약 제제로 제공될 수 있도록 완충제 (예컨대, 히스티딘 (pH 6)) 및 다른 부형제 (예컨대, 메티오닌, 아르기닌, 및 폴리소르베이트) 중에서 제제화되는 것이 바람직하다. 임의로, 히알루로니다제, 예컨대, rHuPH20은 예를 들어, 약 1,400 U/mL 내지 약 1,600 U/mL (예컨대, 약 1,500 U/mL)의 양으로 제제 중에 포함된다. 임의로, 본 장치는 0.9 mL, 1.8 mL, 또는 3.6 mL의 제제를 대상체에게 전달한다.

[0171] SC 전달용으로 적합한 장치로는 주사기 (사전 충전식 주사기 포함); 주사 장치 (예컨대, 인젝트-이즈(INJECT-EASE)™ 및 겐젝트(GENJECT)™ 장치); 주입용 펌프 (예컨대, 예컨대, 아큐-체크(Accu-Chek)™); 주사기 펜 (예컨대, 겐펜(GENPEN)™); 무바늘 장치 (예컨대, 메덱터(MEDDECTOR)™ 및 바이오젝터(BIOJECTOR)™); 자동 주사기, 피하 패치형 전달 시스템 등을 포함한다.

[0172] 제조품은 임의로, 설명서에는 본원에 개시된 바와 같은 항체를 이용하는 치료법을 통해 IL-6 매개 장애를 치료할 수 있고, 임의로는 (예컨대, RA 환자에서) 구조 관절 손상의 진행을 억제시킬 수 있다는 것이 명시되어 있는 것인, 대상체에서 IL-6 매개 장애 (예컨대, RA) 치료에 관한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다.

[0173] 본 발명의 추가의 상세한 설명은 하기 비-제한적인 실시예에 의해 설명된다. 본 명세서에서 인용된 모든 개시 내용은 명백하게 본원에서 참고로 포함된다.

[0174] **실시예 1**

[0175] **피하 (SC) 투여를 위한**

[0176] **항-IL-6R 항체의 고정 용량을 확인하는 임상 연구**

[0178] *건강한 대상체 (WP18097 및 BP22065)에서의 2개의 1상 연구, 일본인 RA 환자 (MRA227)에서의 1개의 1/2상 연구, 및 백인 RA 환자 (NP22623)에서의 1개의 1b상 연구를 비롯한, 4개의 1/2상 연구로부터 얻은 결과에 기초하여 매주 피하로 투여되는 (SC QW) 162 mg의 항-IL-6R 항체 (토실리주맙, TCZ)를 선택하게 되었다. 비교를 위해 데이터가 도출된 4개의 연구와 상기 SC 연구에 관한 추가의 상세한 설명은 하기 표 1에서 제공한다.

표 1

건강한 대상체 및 RA 환자에서 TCZ의 SC 투여 이후의 임상적 약리학적 성질 연구

연구 번호 국제	목적	디자인 및 집단	TCZ 처리/ 용량	지속 기간	샘플 크기	상태
WP18097 프랑스	파일럿 SC용 제제로부터의 PK, 젤대 생체이용률, 내성 및 면역원성	건강한 지원자에서의 단일 기관, 단일 맹검, 위약 대조군, 무작위, 2개의 군 연구	1군: 160 mg SC 2군: 160 mg IV	단일 투여, 최대 14일째까지 PK 샘플링, 1주간의 추적 검사. 기준선, 14일째 및 추적 검사시의 TCZ 항체	총 N=20, 및 SC군의 경우, n=12, 및 IV 군의 경우, n=8	완료
BP22065 영국	TCZ의 SC용 제제를 이용한 PK, PD, 안전성, 내성, 면역원성 및 젤대 생체이용률	건강한 지원자에서의 SC 및 IV 경로에 의한 단일 용량 투여 이후, TCZ의 PK 및 PD 특징을 규명하기 위한 개방 표지, 단일 기관 연구	복부 부위에 SC 주사: 1군: 162 mg 2군: 81 mg IV 주입: 3군: 162 4군: 81 mg	각 군에 대해 단일 투여, 최대 25일째까지 PK 및 PD 샘플링, 1주간의 추적 검사, 기준선, 25일째 및 추적 검사시의 TCZ 항체	총 N=48, 및 각 군은 n=12씩	완료
NP22623 스웨인, 뉴질랜드, 및 캐나다	PK, PD, 안전성, 면역원성 및 효능	RA 환자에서의 개방 표지, 다기관, 무작위, 병행 연구	활동성 RA 환자에서, 1군: TCZ 162 mg QW 2군: MTX와 병용하여 162 mg TCZ Q2W	12주간 처리. 기준선에서부터 연구 종결시까지 PK/PD 샘플링. 환자는 1년간의 치료를 위한 (8 mg/kg IV) 임시 치료 프로그램으로 이탈할 수 있는 옵션을 가진다	총 N=29, 및 TCZ QW의 경우, n=14, 및 TCZ Q2W의 경우, n=15	29명 등록, 연구 진행중, 효능 및 안전성에 대한 예비 데이터 요약은 이용가능
MRA227 일본	PK, PD, 안전성, 면역원성 및 효능	RA 환자에서의 단일 및 다중 투약에 관한 복합 연구. 3개의 군. 이전 군으로부터 얻은 안전성 및 효능 결과에 기초하여 용량을 단계적으로 확대시킴	1군: TCZ 81 mg 단일 투여, 이어서, Q2W 2군: TCZ 162 mg 단일 투여, 이어서, Q2W 3군: TCZ 162 mg QW	1군 및 2군에서의 단일 투여에 이어서, 3주간의 PK 및 PD 샘플링. 3개의 군 모두에서, 3회 투여 (Q2W의 경우, 6주간 및 QW의 경우,3주간)하는 다중 투여 후, 이어서, 24주간의 연장 기간	총 N=32, 및 1군의 n=8, 및 2군 및 3군은 각각 n=12씩	32명 등록, 연구 진행중, PK/PD/ 효능에 대한, 및 안전성에 대한 예비 데이터 요약은 이용가능

[0179]

[0180] 상기 연구에서는 180 mg/mL TCZ는 포함하고, 히알루로니다제는 포함하지 않는 TCZ 제제 (하기 실시예 4의 표 2 참조)를 사용하였다.

[0181] 일본인 RA 연구 MRA227에서, (32명의) 모든 환자를 3개의 연구 아암: 81 mg SC Q2W/QW, 162 mg SC Q2W, 및 162 mg SC QW 중 하나로 무작위하였다. 백인 RA 연구 NP22623에서, 총 29명의 환자를 2개의 처리군 아암: 162 mg SC Q2W (N=15) 및 162 mg SC QW (N=14) 중 하나로 무작위하였다.

[0182] 2개의 RA 환자 연구로부터 관찰된 데이터가 용량에 관한 이론적 근거를 구축하는 데 중요한 기반을 형성한다.

[0183] 3가지 중요한 요소를 통해 상기 162 mg QW 투여 요법을 선택하게 되었다:

[0184] · sIL-6R-결합 TCZ 복합체 (TCZ 작용 기전에 대한 PD 바이오마커; 문헌 [Nishimoto et al, *Blood* 112(10):3959-3964 (2008)])는 시험된 다른 용량의 SC 요법의 경우에서보다 162 mg QW인 경우에 더 빠르고 더욱 큰 규모로 증가하였다 (도 1).

[0185] · CRP는 시험된 다른 용량의 SC 요법보다는 162 mg QW인 경우에 더 빠르게 더욱 일관되게 감소하였다 (도 2).

[0186] · SC 치료법 아암에 대한 안전성 프로파일은 서로, 또는 8 mg/kg IV Q4W과 상이한 것처럼 보이지 않았다.

[0187] ○ 일반적으로, 시험된 SC 용량 요법은 MRA227 및 NP22623 연구에서 우수한 내성을 띠는 것으로 나타났다.

[0188] ○ 놀랍게도, SC 치료법 아암에서 사망한 환자는 없었고, 유일하게 1건의 SAE (신우신염)가 있었다.

[0189] ○ 평균 노출값 (AUC, $C_{최대}$)이 일반적으로는 SC 용량 요법 중 임의의 것의 경우보다 8 mg/kg IV Q4W인 경우에 더 높다는 것을 감안해 볼 때, 162 mg QW에 대한 안전성 프로파일은 8 mg/kg IV의 것과 유사할 것으로 예상되었다 (도 4).

[0190] sIL-6R

[0191] 도 1은 SC 및 IV 요법, 둘 모두의 요법 이후의 sIL-6R 프로파일을 나타내는 것이다. 162 mg QW로 받은 RA 환자에 대한 sIL-6R 프로파일이 상승 속도와 규모, 둘 모두와 관련하여 8 mg/kg IV Q4W의 경우에 관찰된 것을 가장 근접하게 잘 보여주었다. 시험된 다른 용량 요법 (81 mg Q2W/QW 또는 162 mg Q2W)은 8 mg/kg IV Q4W와 비슷한 수준에 도달하지도 못하였다.

[0192] CRP

[0193] 도 2는 RA 환자에서 162 mg SC QW 및 8 mg/kg IV Q4W 용량 요법 이후의 CRP 프로파일을 보여주는 것이다. 162 mg QW가 시험된 SC 용량 요법 중에서 가장 빠르고 지속적으로 CRP 수준을 감소시켰다.

[0194] DAS28-ESR

[0195] (DAS28-ESR에 의해 측정되는) 질환 활성도는 시험된 다른 용량의 SC 요법과 비교하였을 때, 162 mg SC QW인 경우에 더 빠르고 더욱 큰 규모로 기준선으로부터 감소하는 것으로 보였다 (도 3).

[0196] **안전성: 관찰된 데이터**

[0197] 4개의 TCZ SC 연구에서 사망한 환자는 없었고, 유일하게 1건의 SAE (81 mg 투여군 중 신우신염)가 있었다. 건강한 대상체 또는 RA 환자에 대한 단일 또는 다중 SC 투여 이후에 관찰된 AE는 일반적으로 3상 RA IV 연구에서 관찰된 AE의 유형 및 중증도와 일치하였다. NP22623으로부터 얻은 데이터는 162 mg QW 및 Q2W 투여군 사이에 어떤 상이한 AE 프로파일도 나타내지 않았다. SC TCZ를 받은 일본인 RA 및 백인 RA 환자, 둘 모두의 실험실 값의 평균 변화 규모는 IV 프로그램으로부터의 RA 환자의 것과 유사하였다. 162 mg QW로 받은 1명의 일본인 RA 환자는 백혈구 감소증을 경험하였는 바, 이에 용량을 162 mg Q2W로 감소시켰다. 81 mg Q2W를 받은 1명의 환자는 백혈구 감소증을 경험하였는 바, 이에 11주째에 81 mg QW로의 전환시 추가로 투여받지 않았다. SC 주사는 일반적으로 우수한 내성을 띠었다. SC 주사는 피하 위약 주사보다 통증이 더 큰 것으로 감지되지는 않았다.

[0198] 연구 MRA227에서는, 시험 결과, 162 mg QW 군으로부터의 환자 중 어느 환자도 항-TCZ 항체에 대하여 양성을 띠지 않았다. 보다 저용량의 투여군으로부터의 환자 4명은 항-TCZ 항체에 대하여 양성을 띠었고 (81 mg QW/Q2W 투여군으로부터의 모든 환자, TCZ 투여 이전의 환자 1명); 5명의 환자가 항-TCZ IgE 항체에 대하여 양성을 띠었다 (81 mg Q2W/QW 투여군 중 3명의 환자 및 162 mg Q2W 투여군 중 2명의 환자). 시험 결과, 항체에 대해 양성을 띠는 환자들 중 기준선에서 양성을 띠는 환자는 1등급 습진을 경험하였는데, 이는 관련이 없는 것으로 간주되었고 (식품 알레르기), 1명의 환자는 1등급 두드러기를 경험하였고, 또 다른 환자는 주사 부위에 멍이 드는 경험을 하였다. 시험 결과, 항-TCZ 항체에 대한 양성을 띤 환자 중 "피부 및 피하 조직"("Skin and Subcutaneous Tissue") 및 "일반 장애 및 투여 부위 병증"("General Disorders and administration site conditions") 부류에서는 어떤 다른 AE도 보고되지 않았다.

[0199] **PK-안전성 관계**

[0200] 각각 연구 MRA227 및 LRO301로부터의 SC와 IV 요법 사이의 항정 상태 PK 프로파일을 육안으로 검사하였을 때, 일반적으로 162 mg QW SC 요법과 비교하여 8 mg/kg IV 요법의 경우에 노출값 (평균 AUC, $C_{최대}$)이 더 높은 것으로 나타났다 (도 4). 예외적으로, 162 mg QW 요법 경우의 평균 $C_{최저}$가 8 mg/kg IV 요법 경우의 것보다 더 높은 수준으로 나타났다 (각각 15주째, 26±15 ㎍/mL 및 16주째, 16±11 ㎍/mL). 다른 보다 저용량의 투여군은 항정 상태에서 8 mg/kg IV와 유사한 $C_{최저}$ 농도에 도달하지 못하였다. 162 mg SC 요법 경우의 $C_{최저}$에 대한 대상체간 변동성은 높았다 (58%). 일반적으로 노출값은 SC 용량 요법 중 어느 경우보다 8 mg/kg IV Q4W 용량 요법 경우

에 더 높았기 때문에, 162 mg SC QW에 대한 안전성 프로파일은 8 mg/kg IV Q4W에 대한 것과 유사할 것으로 되었다.

[0201] 단일의 고정 용량 (162 mg QW 투여)을 체중과 상관없이 RA 환자 모두에 대해 투여하였다. 본 접근법은 심지어 고정 용량 투여시 전 범위의 체중으로부터 초래될 수 있는 노출값의 차이에 대해 해명을 한 이후에도, 162 mg QW 투여 요법 경우에 관찰된 3개의 카테고리 모두 ($C_{최대}$, $C_{최저}$, 및 AUC)에 대한 최고 노출값은 IV 프로그램에 대해 기술된 범위 내에 포함되어 있다는 사실에 의해 뒷받침되었다.

[0202] 추가로, 본 접근법은 IV 프로그램으로부터 얻은 안전성 데이터 (SAE, AE, 실험실) 분석에 의해 뒷받침되었다. 부류에 의한 유해 사례 발생과 TCZ 노출값 사이에는, 및 특히 "감염 및 침습"("Infections and Infestations") 및 "피부 및 피하 조직"("Skin and Subcutaneous Tissue") 부류에서 가장 빈번한 유해 사례의 경우에 대해 어떤 뚜렷한 관계도 없었다. 중증 유해 사례 발생과 TCZ 노출값 사이에는 어떤 뚜렷한 관계도 없었다. 백혈구 감소증을 제외하면, 노출값이 증가된 실험상의 이상 소견의 빈도에 있어 분명한 증가는 없었다. TCZ 노출값이 좀더 높은 카테고리에서 조금 더 큰 비율의 환자가 3등급 이상의 백혈구 감소증 이벤트를 경험하였다. 추가로, TCZ 노출값이 좀더 높은 카테고리에는 단일의 3등급의 혈소판감소증 이벤트가 있었다. 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, 및 LDL-콜레스테롤 수준과 관련하여, TCZ 노출값이 좀더 높은 카테고리에서 조금 더 큰 비율의 환자의 경우에 수준 증가가 발생하였다. 종합해 보면, 상기 데이터는 고정 용량 요법을 사용하는 것이 허용가능하다는 것을 제안한다.

[0203] 요약컨대, 1) 162 mg SC QW의 경우, sIL-6R-결합 TCZ 복합체가 162 mg SC QW 경우에 더 빠르고 더욱 큰 규모로 증가하였고, 시험된 8 mg/kg IV Q4W 용량 요법과 가장 유사하였으며; 2) CRP는 시험된 다른 용량의 SC 요법보다는 162 mg SC QW인 경우에 더 빠르게 더욱 일관되게 감소하였고; 3) SC 치료법 아암에 대한 안전성 프로파일은 서로, 또는 8 mg/kg IV Q4W과 상이한 것처럼 보이지 않았고; 4) 8 mg/kg IV Q4W에 대한 전체 노출값이 일반적으로는 시험된 SC 용량 요법 중 임의의 것의 경우보다 더 높다는 것을 감안해 볼 때, 162 mg SC QW에 대한 안전성 프로파일은 8 mg/kg IV Q4W의 것과 유사하여야 한다는 것에 기초하여 162 mg SC QW 투여 요법을 선택하게 되었다.

[0204] **실시예 2**

[0205] **RA에서 SC 항-IL-6 수용체 항체에 관한 임상 연구**

[0206] 본 연구는 현재 하나 이상의 항-TNF 생물학적 제제를 포함할 수 있는, 안정적 용량의 DMARD에 대해 부적절하게 반응하고 있는, 중간 정도 내지 중증의 활동성 RA를 앓는 환자에서 2년간 수행된 3상, 2-아암, 무작위, 이중맹검, 이중 위약, 활성 대조군, 병행군 다기관 시험이다. 24주째에 1차 종점을 평가하는 것으로 하였다. 본 실시예에 관한 전반적인 디자인은 도 5에 제시되어 있다. 제제는 실시예 1의 것과 같은 것이었다.

[0207] 스크리닝 방문은 기준선 무작위화 방문 이전 최대 21일까지 이루어질 수 있었다 (또는 세척 기간을 위해서 21일 초과의 시간이 필요할 경우, 최대 56일까지 이루어질 수 있었다). 환자 적격성은 스크리닝 및 기준선 방문시에 결정하는 것으로 하였고, 상기 시점에서 환자를 무작위하는 것으로 하였다. 이전 항-TNF 치료법에서 실패한 환자수는 전체 연구 집단의 대략 20% 정도로 제한을 두는 것으로 하였다.

[0208] **포함 기준**

[0209] 1. 연령 ≥ 18세.

[0210] 2. 1987년 개정된 미국 류마티스 학회(ACR; 이전 미국 류마티즘 협회)의 기준에 따라 진단을 받은 류마티스 관절염의 지속 기간 ≥ 6개월.

[0211] 3. 스크리닝 및 기준선에서의 팽윤 관절 계수 (SJC) ≥ 4 (66개의 관절 계수) 및 압통 관절 계수 (TJC) ≥ 4 (68개의 관절 계수).

[0212] 4. 무작위화 이전, ≥ 2주 동안 에타너셉트 중단, ≥ 8주 동안 인플릭시맙, 세톨리주맙, 골리무맙, 아바타셉트 또는 아다리뮤맙 중단, ≥ 1주 동안 아나킨라 중단.

[0213] 5. 기준선 이전 8주 이상 동안 허용된 DMARD을 안정적 용량으로 받음.

[0214] 6. 스크리닝시 CRP ≥ 1 mg/dL (10 mg/L) 또는 ESR ≥ 28 mm/hr.

[0215] 7. 기준선 이전 ≥ 4주 동안 안정적 용량 요법 수행시 경구용 코르티코스테로이드 (≤ 10 mg/일 프레드니손 또

는 등가물) 및 NSAID (최대 권장 용량까지)가 허용됨.

[0216] 이중맹검 기간에 기준선 방문시, 24주 동안 TCZ 162 mg을 SC로 매주 및 위약을 IV Q4W로 받는 군 (**A군**), 또는 위약 SC QW와 함께 TCZ 8 mg/kg IV Q4W로 받은 군 (**B군**)으로 환자를 1:1 비율로 무작위화시키는 것으로 하였다. 모든 환자가 24주째에 도달하였을 때, 1차 분석을 수행하는 것으로 하였다.

[0217] 24주째, 개방 표지 기간 동안 모든 환자를 하기와 같이 다시 무작위화하는 것으로 하였다:

[0218] · **A군**: 매주 TCZ 162 mg을 SC로 받는 군 (A1군), 또는 매 4주마다 8 mg/kg IV로 받는 군 (A2군)으로 환자를 11:1 비율로 다시 무작위화시키는 것으로 하였다.

[0219] · **B군**: 매 4주마다 8 mg/kg IV로 받는 군 (B1군), 또는 매주 TCZ 162 mg을 SC로 받는 군 (B2군)으로 환자를 2:1 비율로 다시 무작위화시키는 것으로 하였다.

[0220] 이중맹검 연구 약물 1차 투여 이전 (기준선 방문)에, 환자에 대하여 보고된 결과 및 효능에 관한 평가를 24시간 이내에 수행하도록 하였다 (필요한 경우, 최대 72시간까지 허용하는 것으로 하였다). 25주째 개방 표지 기간 동안 1차 치료 이전 24주째와 25주째 사이에 1주간의 투여 중단 기간을 두는 것으로 하였다.

[0221] 기준선, 2주째, 4주째, 및 이어서, 최대 24주째까지 매 4주마다, 및 이어서, 37주째, 49주째, 73주째 및 97주째 또는 초기 철회 (WD) 방문시에 효능 파라미터를 평가하는 것으로 하였다.

[0222] 각 처리군에 대해 TCZ 투여를 시작하기 전에 비-생물학적 DMARD(들), 코르티코스테로이드 및/또는 NSAID를 개시하는 것인 배경 요법이 허용되었다. NSAID, 코르티코스테로이드, 및 비-생물학적 DMARD의 투여량은 핵심 연구 기간 동안 (최대 24주째까지) 안정적으로 유지되도록 하였다. 그러나, 안전성 이유에서 필요한 경우에는 상기 처리에서 감소를 허용하는 것으로 하였다.

[0223] **효능 평가**

[0224] ACR20

[0225] 미국 류마티스 학회 (ACR)의, 결과 측정치와 개선에 관한 상기 학회 (ACR)의 정의로 이루어진 핵심 세트는 SJC 및 TJC, 둘 모두에서 뿐만 아니라, 질환 활성도에 관한 의사의 종합 평가, 질환 활성도에 관한 환자의 종합 평가, 통증에 관한 환자의 평가, HAQ, 및 급성기 반응물 (CRP 또는 ESR)인 5개의 추가 파라미터 중 3개에서 기준선과 비교하였을 때 ≥ 20% 개선인 것을 포함하였다.

[0226] ACR50 달성을 위해서는 같은 파라미터에 대하여 ≥ 50% 개선이 요구되고, ACR70에 대해서는 ≥ 70% 개선이 요구되었다.

[0227] **질환 활성도 점수 28 (DAS28) - ESR**

[0228] DAS28은 RA에서 질환 활성도 측정을 위한 복합 지수이다. 상기 지수는 팽윤 및 압통 관절 계수, 급성기 반응 (ESR 또는 CRP), 및 일반 건강 상태를 포함한다. 본 연구를 위해, ESR을 사용하여 DAS28 점수를 계산하는 것으로 하였다. 지수는 하기 공식을 이용하여 계산하였다:

[0229] $$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.36 \times \ln(ESR + 1) + 0.014 \times GH + 0.96$$

[0230] 여기서 TJC28 = 28개의 관절상의 압통 관절 계수, SJC28 = 28개의 관절상의 팽윤 관절 계수, ln = 자연 로그, ESR = 적혈구 침강 속도 (mm/hr), 및 GH = 일반 건강 상태, 즉, 질환 활성도에 관한 환자의 종합 평가 (100-mm VAS). DAS28 척도 범위는 0부터 10까지이며, 점수가 높을수록 질환 활성도가 더 높은 것이다.

[0231] **ACR-하이브리드**

[0232] ACR-하이브리드는 ACR20, ACR50 또는 ACR70 상태와 ACR 핵심 파라미터 개선율(%)을 복합시킨 척도이다.

[0233] 본 실시예에 개시된 바와 같이 162 mg TCZ를 매주 피하로 (SC) 제공하는 처리 결과, 상기 효능 기준 중 임의의 하나 이상의 것에 기초하여 보았을 때, 8 mg/kg TCZ를 매 4주마다 정맥내로 (IV) 제공하였을 때와 비교하여 유사한 안전성 및 효능을 가질 것으로 예상되었다.

[0234] **실시예 3**

[0235] **관절 손상의 진행을 억제시키기 위한 항-IL-6R 항체 SC**

[0236] 본 연구는 현재 하나 이상의 항-TNF-α 작용제를 포함할 수 있는, DMARD(들)에 대해 부적절하게 반응하고 있는,

중간 정도 내지 중증의 활동성 RA를 앓는 환자에서 2년간 수행된 3상, 2-아암, 무작위, 이중맹검, 위약 대조군, 병행군 다기관 시험이다. 24주째에 1차 종점을 평가하는 것으로 하였다.

[0237] 전반적인 디자인은 도 6에 제시되어 있다. 스크리닝 방문은 기준선 무작위화 방문 이전 최대 21일까지 이루어질 수 있었다 (또는 세척 기간을 위해서 21일 초과의 시간이 필요할 경우, 최대 56일까지 이루어질 수 있었다). 환자 적격성은 스크리닝 및 기준선 방문시에 결정하는 것으로 하였다. 기준선에서 환자를 무작위하는 것으로 하였다. 이전 항-TNF-α 치료법에서 실패한 환자수는 전체 연구 집단의 대략 20% 정도로 제한을 두는 것으로 하였다. 제제는 실시예 1의 것과 같은 것이었다. 제제는 사전 충전식 주사기 (PFS) 또는 자동 주사기 (AI) 장치를 사용하여 투여하였다.

[0238] **TCZ Q2W 투여**

[0239] 본 연구에서는 162 mg의 TCZ를 매주 (QW) 투여하기 보다는 매 2주마다 (Q2W) 투여하였다. 162 mg SC QW의 경우에 관찰된 반응과 비교하였을 때, 162 mg SC Q2W가, 하기 기술되는 바와 같이, sIL-6R-결합 TCZ 복합체를 증가시키고, CRP 정규화를 달성하고, 기준선으로부터 DAS-ESR을 감소시키는 보다 저용량의 SC 옵션인 것으로 보였다. 추가로, 162 mg SC Q2W 요법에 대한 PD 반응 및 예비 효능 판독치는 시험된 다른 저용량의 SC 요법 (81 mg Q2W/QW)보다 우수하였다.

[0240] · TCZ 작용 기전에 대한 PD 바이오마커인 sIL-6R 복합체는 162 mg SC QW의 경우에서보다 162 mg SC Q2W인 경우에 덜 증가하였지만, 다른 저용량의 SC 요법 (81 mg Q2W/QW)과 비교하였을 때에는 더욱 큰 규모로 증가하였다 (도 1).

[0241] · 162 mg SC Q2W인 경우에 CRP 정규화에 도달하였고; 저용량의 SC 요법의 경우에는 CRP 정규화에 도달하지 못하였다 (도 2).

[0242] · 질환 활성도 점수 DAS28-ECR은 시험된 다른 용량의 SC 요법 (81 mg SC Q2W/QW)과 비교하였을 때, 162 mg SC QW 및 162 mg SC Q2W인 경우에 더욱 큰 규모로 기준선으로부터 감소하는 것으로 나타났다 (도 3).

[0243] **안전성**:

[0244] 안전성에 관하여 이용가능한 관찰 데이터에 기초하였을 때, SC 치료법 아암에 대한 안전성 프로파일은 서로, 또는 IV 프로그램과 상이한 것처럼 보이지 않았다.

[0245] · 162 mg SC QW 및 Q2W는 MRA227 및 NP22623 연구에서 우수한 내성을 띠는 것으로 나타났다.

[0246] · SC 치료법 아암 중 어느 것에도 사망은 없었다. 81 mg SC 투여군에서 1건의 SAE인 신우신염이 발생하였다.

[0247] · 평균 노출값 (AUC, $C_{최대}$, $C_{최저}$)은 일반적으로는 162 mg SC Q2W인 경우보다 8 mg/kg IV 투여인 경우에 더 높다는 것을 감안해 볼 때, 162 mg SC Q2W에 대한 안전성 프로파일은 IV 프로그램과 유사할 것으로 예상되었다 (도 4).

[0248] **sIL-6R 복합체**

[0249] sIL-6R-결합 TCZ 복합체는 TCZ 작용 기전에 대한 PD 바이오마커이다. 도 1은 도 1은 SC 및 IV 요법, 둘 모두의 요법 이후의 sIL-6R 프로파일을 나타내는 것이다. 162 mg SC QW로 받은 RA 환자에 대한 sIL-6R 프로파일이 상승 속도와 규모, 둘 모두와 관련하여 8 mg/kg IV q4w의 경우에 관찰된 것을 가장 근접하게 잘 보여주었다. 시험된 다른 용량 요법 (81 mg Q2W/QW 및 162 mg Q2W)은 8 mg/kg IV q4w와 비슷한 수준에 도달하지도 못하였다. 162 mg 매 2주마다 (Q2W) 투여하는 것은 162 mg QW 및 8 mg/kg IV 경우에 관찰된 것보다 더 낮은 반응을 보였다. sIL-6R 복합체는 시험된 다른 저용량의 SC 요법의 경우, 및 4 mg/kg IV의 경우보다 162 mg SC Q2W인 경우에 더욱 큰 규모로 증가하였다.

[0250] **CRP**

[0251] 도 2는 RA 환자에서 SC 및 IV 용량 요법 이후의 CRP 프로파일을 보여주는 것이다. 162 mg SC QW가 시험된 SC 용량 요법 중에서 가장 빠르고 지속적으로 CRP 수준을 감소시켰다. 저용량의 SC 요법 중, CRP 정규화는 162 mg SC Q2W인 경우에 도달하였다 (MRA227에서 환자에게 0주째 단일 용량 (SD)을 제공한 후, 3주째를 시작으로 다중 투여하였고; 9주째에 투여를 81 mg Q2W로부터 QW로 전환하였다는 것에 주목하여야 한다, 도 2 참조). 저용량의 SC 요법 (81 mg QW/Q2W)의 경우에는 CRP 정규화에 도달하지 못하였다. 그러므로, 162 mg SC Q2W가 CRP 정규화에 도달하게 하는 보다 저용량의 SC 옵션인 것으로 보였다.

[0252] DAS28-ESR

[0253] 도 3은 RA 환자에서 SC 및 IV 용량 요법 이후의 DAS28-ESR 변화를 보여주는 것이다. 비록 SC 요법에 대한 DAS28-ESR 데이터가 제한되어 있기는 하지만, 질환 활성도는 시험된 다른 용량의 SC 요법 (81 mg SC Q2W/QW)과 비교하였을 때, 162 mg SC QW 및 162 mg SC Q2W인 경우에 더 빠르고 더욱 큰 규모로 기준선으로부터 감소하는 것으로 보였다 (도 3). 162 mg SC QW의 경우에 관찰된 반응과 비교하였을 때, 162 mg SC Q2W가 기준선으로부터 DAS-ESR을 감소시키는 보다 저용량의 SC 옵션인 것으로 보였다.

[0254] PK & PK-안전성 관계

[0255] RA 환자 (MRA227)에게 TCZ를 다중 용량으로 투여한 후, 평균 노출값 (AUC, $C_{최대}$, $C_{최저}$)은 일반적으로는 162 mg SC Q2W인 경우보다 4 & 8 mg/kg IV q4w 투여인 경우에 더 높았지만, 예외적으로, 4 mg/kg IV q4w에 대한 $C_{최저}$ 수준은 162 mg SC Q2W인 경우에 관찰된 $C_{최저}$보다 더 낮았다 (도 4). IV 프로그램에 대한 안전성 프로파일을 광범위하게 연구하였다. 종합해 보면, 그리고, 162 mg SC QW와 비교해 볼 때, 162 mg SC Q2W 투여가 약물 노출값에 기초하였을 때, 허용되는 안전성 프로파일을 가지는 보다 저용량의 SC 옵션인 것으로 보였다.

[0256] 평균 노출값 (AUC, $C_{최대}$, $C_{최저}$)은 일반적으로는 162 mg SC Q2W인 경우보다 4 & 8 mg/kg IV q4w 투여인 경우에 더 높았지만, 예외적으로, 4 mg/kg IV q4w에 대한 $C_{최저}$ 수준은 162 mg SC Q2W인 경우에 관찰된 $C_{최저}$보다 더 낮았다 (도 4). IV 프로그램에 대한 안전성 프로파일을 광범위하게 연구하였다. 종합해 보면, 그리고, 162 mg SC QW와 비교해 볼 때, 162 mg SC Q2W 투여가 약물 노출값에 기초하였을 때, 허용되는 안전성 프로파일을 가지는 보다 저용량의 SC 옵션인 것으로 보였다.

[0257] 단일의 고정 용량 (이탈 요법을 위해 162 mg SC Q2W 및 162 mg SC QW)을 체중과 상관없이 RA 환자 모두에 대해 투여하였다. 본 접근법은 심지어 고정 용량 투여시 전 범위의 체중으로부터 초래될 수 있는 노출값의 차이에 대해 해명을 한 이후에도, 162 mg SC QW 및 Q2W 용량 요법 경우에 관찰되거나 예측되는 3개의 파라미터 ($C_{최대}$, $C_{최저}$, 및 AUC)에 의해 정의되는 최고 노출값은 IV 프로그램에 대해 기술된 범위 내에 포함되어 있다는 사실에 의해 뒷받침되었다. 추가로, 본 접근법은 IV 프로그램으로부터 얻은 안전성 데이터 (SAE, AE, 실험상의 이상 소견) 분석에 의해 뒷받침되었다. 부류에 의한 유해 사례 발생과 TCZ 노출값 사이에는, 및 특히 "감염 및 침습" 및 "피부 및 피하 조직" 부류에서 가장 빈번한 유해 사례의 경우에 대해 어떤 뚜렷한 관계도 없었다. 중증 유해 사례 발생과 TCZ 노출값 사이에는 어떤 뚜렷한 관계도 없었다. 백혈구 감소증을 제외하면, 노출값이 증가된 실험상의 이상 소견의 빈도에 있어 분명한 증가는 없었다; TCZ 노출값이 좀더 높은 카테고리에서 조금 더 큰 비율의 환자가 3등급 이상의 백혈구 감소증 이벤트를 경험하였다. 추가로, TCZ 노출값이 좀더 높은 카테고리에는 단일의 3등급의 혈소판감소증 이벤트가 있었다. 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, 및 LDL-콜레스테롤 수준과 관련하여, TCZ 노출값이 좀더 높은 카테고리에서 조금 더 큰 비율의 환자의 경우에 수준 증가가 발생하였다. 종합해 보면, 상기 데이터는 고정 용량 요법을 사용하는 것이 허용가능하다는 것을 제안한다. 본 연구에서 체중이 PK에 대하여 미치는 효과는 추가로 평가하는 것으로 하였다.

[0258] RA 환자 (MRA227 및 NP22623)에서 SC 연구로부터 관찰된 안전성에 관한 데이터

[0259] (32명의) 모든 환자가 MRA227 연구에 등록하였고, 29명의 환자가 NP22623 연구에 등록하였으며, 81 mg QW/Q2W (MRA227만), 162 mg Q2W 및 162 mg QW를 포함하는 TCZ SC 치료법을 받았다. MRA227 연구에서는 최대 33주째까지, 및 NP22623 연구에서는 최대 12주째까지 RA 환자는 피하 투여에 대하여 우수한 내성을 나타내었다. RA 환자에서 SC 용량 투여 이후에 관찰된 AE는 일반적으로 일반적으로 TCZ IV 3상 연구에서 관찰된 AE의 유형 및 중증도와 일치하였다.

[0260] 4개의 SC TCZ 연구에서 사망한 환자는 없었다. 81 mg 투여군에서 1건의 SAE인 신우신염이 발생하였다. NP22623으로부터의 제한된 데이터를 통해서는 162 mg SC QW 및 Q2W 투여군 사이의 상이한 AE 프로파일이 입증되지 못했다. SC TCZ를 받은 일본인 RA 및 백인 RA 환자, 둘 모두의 실험실 값의 평균 변화 규모는 IV 프로그램으로부터의 RA 환자의 것과 유사하였다. 162 mg SC QW로 받은 1명의 일본인 RA 환자는 백혈구 감소증을 경험하였는 바, 이에 용량을 162 mg SC Q2W로 감소시켰다. 81 mg SC Q2W를 받은 1명의 환자는 백혈구 감소증을 경험하였는 바, 이에 11주째에 추가로 투여받지 않았다. SC TCZ 주사는 일반적으로 우수한 내성을 띠었지만, SC 위약 주사보다 통증이 더 큰 것으로 감지되지는 않았다.

[0261] 연구 MRA227에서는, 시험 결과, 162 mg QW 군으로부터의 환자 중 어느 환자도 항-TCZ 항체에 대하여 양성을 띠

지 않았다. 보다 저용량의 투여군으로부터의 환자 4명은 항-TCZ 항체에 대하여 양성을 띠었고 (81 mg QW/Q2W 투여군으로부터의 모든 환자, TCZ 투여 이전의 환자 1명); 5명의 환자가 항-TCZ IgE 항체에 대하여 양성을 띠었다 (81 mg Q2W/QW 투여군 중 3명의 환자 및 162 mg Q2W 투여군 중 2명의 환자). 시험 결과, 항체에 대해 양성을 띠는 환자들 중 기준선에서 양성을 띠는 환자는 1등급 습진을 경험하였는데, 이는 관련이 없는 것으로 간주되었고 (식품 알레르기), 1명의 환자는 1등급 두드러기를 경험하였고, 또 다른 환자는 주사 부위에 멍이 드는 경험을 하였다. 시험 결과, 항-TCZ 항체에 대한 양성을 띤 환자 중 "피부 및 피하 조직" 및 "일반 장애 및 투여 부위 병증" 부류에서는 어떤 다른 AE도 보고되지 않았다. NP22623에서, 스크리닝 검정법으로 시험한 결과, 3명의 환자가 항-TCZ 항체에 대하여 양성을 띠는 것으로 나타났지만, 확인 검정법을 이용한 경우에는 양성을 띠는 환자는 없었다.

[0262] **요약**

[0263] 사전에, TCZ 8 mg/kg IV q4w에 대한 비교 측정기 용량 요법으로서 TCZ 162 mg를 매주 (QW) SC로 투여하는 것으로 선택하였다. 시험된 나머지 SC 투여에 관하여 RA 환자로부터의 관찰된 PK, PD, 효능, 및 안전성 데이터를 통해 162 mg을 매 2주마다 (Q2W) SC로 투여하는 것이 본 연구 NA25220B에 대하여 적절한 보다 저용량의 SC 옵션이라는 것이 입증되었다.

[0264] 기준선 방문시, 24주 동안 TCZ 162 mg SC Q2W로 받는 군 (A군), 또는 위약 SC Q2W로 받은 군 (B군)으로 환자를 2:1 비율로 무작위화시키는 것으로 하였다. 모든 환자가 24주째에 도달하였을 때, 1차 분석을 수행하는 것으로 하였다.

[0265] 24주째를 시작으로 하여, 모든 환자는 TCZ 162 mg SC Q2W를 이용한 개방 표지 처리를 받는 것으로 하였고, 어떤 환자도 위약 조사는 받지 않는 것으로 하였다.

[0266] 추가로, 24주째 방문시, 개방 표지 기간 동안 모든 환자를 하기와 같이 다시 무작위화하는 것으로 하였다:

[0267] · **A군**: 자동 주사기 (AI)를 이용하거나 (A1군), 또는 사전 충전식 주사기 (PFS)를 이용하여 (A2군) 매 2주마다 TCZ 162 mg을 SC로 받는 군으로 환자를 1:1 비율로 다시 무작위화시키는 것으로 하였다.

[0268] · **B군**: AI를 이용하거나 (B1군), 또는 PFS를 이용하여 (B2군) 매 2주마다 TCZ 162 mg을 SC로 받는 군으로 환자를 1:1 비율로 다시 무작위화시키는 것으로 하였다.

[0269] 이중맹검 연구 약물 1차 투여 이전 (기준선 방문)에, 환자에 대하여 보고된 결과 및 효능에 관한 평가를 24시간 이내에 수행하도록 하였다 (필요한 경우, 최대 72시간까지 허용하는 것으로 하였다).

[0270] 기준선, 2주째, 4주째, 및 이어서, 최대 40주째까지 매 4주마다, 및 이어서, 48주째, 60주째, 72주째, 84주째 및 96주째 또는 초기 철회 (WD) 방문시에 효능 파라미터를 평가하는 것으로 하였다.

[0271] 스크리닝시, 24주째 및 48주째 각각의 손과 발에 대한 별도의 방사선 사진을 촬영하는 것으로 하였다.

[0272] **처리군**

[0273] 개별 처리군은 하기와 같았다:

[0274] **A군**: ~400명의 환자, 24주간의 이중맹검 기간 동안 PFS를 사용하여 TCZ 162 mg SC Q2W, 이어서, 하기와 같이 다시 무작위화시킴:

[0275] · **A1군**: ~200명의 환자, 개방 표지 기간 동안 AI를 사용하여 TCZ 162 mg SC q2w.

[0276] · **A2군**: ~200명의 환자, 개방 표지 기간 동안 PFS를 사용하여 TCZ 162 mg SC q2w.

[0277] **B군**: ~200명의 환자, 24주간의 이중맹검 기간 동안 PFS를 사용하여 위약 SC Q2W, 이어서, 하기와 같이 다시 무작위화시킴:

[0278] · **B1군**: ~100명의 환자, 개방 표지 기간 동안 AI를 사용하여 TCZ 162 mg SC q2w.

[0279] · **B2군**: ~100명의 환자, 개방 표지 기간 동안 PFS를 사용하여 TCZ 162 mg SC q2w.

[0280] 환자, 현장 실무자, 및 스폰서는 모든 환자가 24주째까지 이중맹검 처리 기간을 완료할 때까지, 및 최대 상기 시점까지 모든 환자에 대한 모든 데이터를 수집하고, 그에 대해 제어 장치를 해 두고, 기록할 때까지 이중맹검 기간에 TCZ를 받는지 또는 위약을 받는지를 모르도록 하였다.

[0281] 각 처리군은 TCZ의 1차 투여를 수행하기 8주 전에 비-생물학적 DMARD(들)를 안정적 용량으로 개시하는 것인 배경 요법을 받도록 하였다. 비-생물학적 DMARD, NSAID 및 코르티코스테로이드의 투여량은 핵심 연구 기간 동안 (최대 248주째까지) 안정적으로 유지되도록 하였다. NSAID의 투여량은 최대 24주째까지 안정적으로 유지되도록 하였다. 그러나, 안전성 이유에서 필요한 경우에는 상기 처리에서 감소를 허용하는 것으로 하였다. 환자는 또한 관절내 스테로이드를 받을 수 있고, 경구용 코르티코스테로이드를 증가된 투여량 (최대 용량=10 mg 총 용량/일)으로 받을 수 있었다.

[0282] **1차 및 2차 연구 종점**

[0283] **1차 종점**

[0284] 1차 종점은 24주째 ACR20 반응을 보이는 환자의 비율이었다.

[0285] **2차 종점**

[0286] 48주째까지의 기준선으로부터의 반 데어 헤지드 변형된 샤프 방사선 점수(van der Heijde modified Sharp radiographic score) 변화를 제외하고, 모든 2차 종점은 정식으로 시험하는 것으로 하였다. 알파 수준이 5%로 유지되도록 하기 위해, 사전 명시된 고정 순서 방법을 사용하여 2차 종점을 시험하는 것으로 하였다. 상기 방법은 DAP에 상세하게 기술되도록 하였다.

[0287] 1. 24주째까지의 기준선*으로부터의 반 데어 헤지드 변형된 샤프 방사선 점수 변화.

[0288] 2. 48주째까지의 기준선*으로부터의 반 데어 헤지드 변형된 샤프 방사선 점수 변화.

[0289] 3. 24주째 ACR50 반응을 보이는 환자의 비율(%).

[0290] 4. 24주째 ACR70 반응을 보이는 환자의 비율(%).

[0291] 5. 24주째 ACR의 핵심 세트를 이루는 개별 파라미터의 기준선으로부터의 변화.

[0292] 6. 48주째 주요 임상 반응 (처리 24주간 유지되는 ACR70 반응).

[0293] 7. 24주째 기준선으로부터의 질환 활성도 점수 (DAS28) 변화.

[0294] 8. 24주째 기준선으로부터의 HAQ-DI 변화.

[0295] 9. 24주째 카테고리 DAS28 반응자 (EULAR 반응)로 분류되는 환자의 비율(%).

[0296] 10. 24주째 DAS28 낮은 질환 활성도 (DAS ≤ 3.2)를 달성한 환자의 비율(%).

[0297] 11. 24주째 기준선으로부터의 HAQ 변화가 ≥ 0.3인 환자의 비율(%).

[0298] 12. 24주째 DAS28 점수가 < 2.6 (DAS 완화)인 환자의 비율(%).

[0299] 13. 24주째까지의 기준선으로부터의 SF-36 서브척도 및 요약 점수의 변화.

[0300] 14. 처리군에 의한 ACR20, 50, 70 개시점까지의 소요 시간.

[0301] 15. 24주째 기준선으로부터의 헤모글로빈 수준의 변화.

[0302] * 1차 용량의 연구 약물을 받기 전에 수행된 평가가 기준선인 것으로 간주되었다.

[0303] **방사선 평가**

[0304] 스크리닝시, 24주째 및 48주째 각각의 손 (후방-전방, PA)과 각각의 발 (전방-후반, AP)에 대한 별도의 방사선 사진을 촬영하는 것으로 하였다. 샤프(Sharp) 에 따라 반 데어 헤지드 변형 방법을 사용하여 방사선 사진을 평가하는 것으로 하였다 (문헌 [van der Heijde, D. "How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method." *J Rheumatol* 27: 261- 263 (2000)]).

[0305] 비-이탈 환자 모두 24주째를 시작으로 하여 TCZ SC Q2W로 받도록 하였다. 48주째 수행된 방사선 분석을 통해 기준선에서 위약으로 무작위화된 환자와, TCZ SC Q2W로 무작위화된 환자를 비교하는 것으로 하였는데, 상기 두 군은 모두 24주째를 시작으로 하여 활성 약물을 받았다. 구조 손상 진행 속도에 있어서 상기 두 기간 사이에 차이가 있는지 여부를 조사하는 것으로 하였다. 이는 특히 기준선에서 위약으로 무작위화된 환자군에서 관련이 있는 것이었다.

[0306] 본 실시예에 개시된 바와 같이, DMARD와 병용하여 SC 항-IL-6R 항체 (TCZ)로 처리하는 것이 (24주째 ACR20 데이터에 기초해 보면) 효과적이고, (AE와 실험실 평가와 관련하여) 안전할 것으로 예상되었다. 또한, SC 항-IL-6R 항체 (TCZ)를 처리하는 것이 24주째 및 48주째 구조 관절 손상의 진행을 억제시킬 수 있으며 RA 환자에서 신체 기능을 개선시킨다.

[0307] **실시예 4**

[0308] **히알루로니다제 효소를 포함하는 항-IL-6R 항체 조성물**

[0309] 본 실시예는 항-IL-6R 항체 (토실리주맙) 및 히알루로니다제 효소 (재조합 인간 PH20, rHuPH20)를 포함하는 안정한 제약 제제의 개발에 관하여 기술한다.

[0310] **약물 물질**

[0311] 항-IL-6R 항체 토실리주맙 (예컨대, 미국 특허 번호 5,795,965 참조)는 RA 또는 다른 IL-6 매개 장애를 치료하는 데 사용되는, 제제 중의 활성 성분이다.

[0312] 재조합 인간 PH20 (rHuPH20) (예컨대, 미국 특허 번호 7,767,429 참조)은 SC 주사된 TCZ의 분산 면적을 증가시켜 SC 주사 부피가 2 mL 초과하도록 허용할 뿐만 아니라, 잠재적으로는 히알루로니다제를 포함하지 않는 SC용 제제와 비교하였을 때 생체이용률을 증가시키기 위해서 포함시켰다 (실시예 5 참조).

[0313] **pH/완충제 선택**

[0314] 토실리주맙 SC 바이알 162 mg을 안정화시키기 위한 pH는 대략 pH 6.0인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 제제를 위해 pH 6.0±0.5를 선택하였다. 완충화제로서 L-히스티딘/L-히스티딘 모노히드로클로라이드를 20 mM 농도로 첨가하였는데, 상기 농도는 비경구용 완충제에 대한 정규 농도 범위인 10-100 mM에 포함되는 것이었다. 완충제 염 및 염기, 및 임의로, 수산화나트륨 또는 염산을 사전 정의된 비율로 사용함으로써 달성되는 대략 pH 6.0은 pH 조정에 사용될 수 있다.

[0315] **안정화제**

[0316] 단백질의 잠재적인 기계적 응력 (교반) 유도성 및 잠재적인 냉동 및 해동 유도성 불안정화를 막기 위한 안정화제로서 폴리소르베이트 80를 0.2 mg/mL의 농도로 첨가하였다.

[0317] 단백질의 잠재적인 열 응력 유도성 불안정화를 막기 위한 안정화제로서 L-아르기닌 히드로클로라이드 및 L-메티오닌을 100 mM 및 30 mM의 농도로 첨가하였다.

[0318] **제제 개발**

[0319] 본 목표는 토실리주맙의 피하 주사를 위한 안정한 멸균 액상 액제를 개발하고자 하는 것이었다.

[0320] 토실리주맙의 농도가 IV용 제제에서 사용되는 20 mg/mL인 것에 비하여 180 mg/mL로 더 고농도이기 때문에, 단백질 농도가 박출력에 미치는 효과, 및 점도가 표준 주사기에 미치는 효과와 관련하여 SC용 제제를 개발하였다. 이상적인 피하 주사 부피는 1 mL 이하였으며, 이로써 약물 제품 중 단백질이 고농도로 필요하였다. 한편, 고농도의 단백질에 의해 유발되는 고점도는 주사력을 증가시킨다. 단백질 농도와 점도 사이의 상관관계로부터 토실리주맙의 표적 농도는 180 mg/mL였다.

[0321] 하기 표 2에서는 예시적인 토실리주맙 SC용 제제와 토실리주맙 IV용 제제를 비교하여 나타낸 것이다. 114.3 mg/mL의 TCZ를 포함하는 동결건조된 SC용 제제는 20명의 건강한 지원자를 이용하여 프랑스에서 수행된, 이전 인간 약동학적 성질 임상 연구에서 사용된 것이었다. 상기 조기 연구의 목적은 피하 투여 경로의 절대 생체이용률 및 내성을 조사하고자 하는 것이었다.

표 2

항-IL-6R 항체 제제 비교

성분	토실리주맙 IV용 제제[a]	토실리주맙 SC Lyo 바이알 80 mg 재구성 용액[c]	1 & 2상 시험용 토실리주맙 SC 바이알 162 mg/0.9 mL	3상 시험용 토실리주맙 SC 주사기 162 mg/0.9 mL	rHuPH20과 함께 공동으로 제제화된 토실리주맙	기능
토실리주맙 농도 (약물 물질 프로세스)	20 mg/mL	114.3 mg/mL	180 mg/mL	180 mg/mL	180 mg/mL	활성 성분
pH 완충제	포스페이트[b]	포스페이트[d]	히스티딘[e]	히스티딘[e]	히스티딘[e]	pH 완충제
폴리소베이트 80	0.5 mg/mL	1.4 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	안정화제
수크로스	50 mg/mL	100 mg/mL	—	—	—	몰랄 삼투압 농도 조절 벌크 화제
L-아르기닌	—	—	—	0.147 mg/mL[f]	—	안정화제
L-아르기닌 히드로클로라이드	—	—	21.1 mg/mL[f]	20.9 mg/mL[f]	21.1 mg/mL[f]	안정화제
L-메티오닌	—	—	4.48 mg/mL[g]	4.48 mg/mL[g]	4.48 mg/mL[g]	안정화제
전체 부피 (주사용 수로 조절)	q.s.[h]	q.s.[h]	q.s.[h]	q.s.[h]	q.s.[h]	희석제
히알루로니다제 (rHuPH20)	—	—	—	—	1,500 U/mL	분산 및/또는 생체이용률 증가

[a] 현재 이용가능한 토실리주맙 IV-농도는 바이알 80 mg/4 mL, 바이알 200 mg/10 mL 및 바이알 400 mg/20 mL, 상이한 농도의 약물 물질을 포함하는 동일 제제의 충진재 부피는 상이함.

[b] 포스페이트 완충제에 대한 용액의 pH 6.5 및 15 mmol/L.

[c] 각 성분의 농도는 재구성된 실부피 (0.7 mL)로부터 계산됨.

[d] 포스페이트 완충제에 대한 용액의 pH 7.0 및 42.9 mmol/L.

[e] 히스티딘 완충제에 대한 용액의 pH 6.0 및 20 mmol/L.

[f] 100 mmol/L L-아르기닌 히드로클로라이드 농도에 상응.

[g] 30 mmol/L L-메티오닌 농도에 상응.

[h] q.s.= 적당량 (충분할 정도로).

[0322]

[0323] **과잉 공급**

[0324] 본 제제에서는 어떤 농도 과잉 공급도 사용되지 않았다.

[0325] **히알루로니다제 효소를 포함하는 제제**

[0326] 하기 표에는 항-IL-6R 항체 (TCZ) 및 히알루로니다제 (rHuPH20), 둘 모두를 포함하는 예시적인 제제 중의 성분 및 그의 농도가 요약되어 있다:

표 3

SC용 제제

성분	농도
토실리주맙	180 mg/mL
rHuPH20	1,500 U/mL
폴리소르베이트 80	0.2 mg/mL
L-아르기닌 히드로클로라이드	21.1 mg/mL[a]
L-메티오닌	4.5 mg/mL[b]
L-히스티딘	1.5 mg q.s.[c, d]
L-히스티딘 모노히드로클로라이드	2.1 mg q.s.[c, d]
전체 부피 주사용수(WFI)로 조절	1 mL q.s.[d]

[a] 100 mmol/L L-아르기닌 히드로클로라이드 농도에 상응.

[b] 30 mmol/L L-메티오닌 농도에 상응.

[c] 히스티딘 완충제에 대한 용액의 pH 6.0 및 20 mmol/L; pH 조절을 위해 수산화나트륨 또는 묽은 염산이 임의로 사용될 수 있음.

[d] q.s.= 적당량 (충분할 정도로)

(L-히스티딘, L-히스티딘 모노히드로클로라이드, 및 WFI는 pH 6.0을 달성하기 위한 잠재적인 양으로 포함됨).

[0327]

[0328] **물리화학적 및 생물학적 특성**

[0329] 본 제제는 빛 차단시 2-8℃의 권고된 보관 조건하에서 우수한 안정성을 나타내었다.

[0330] **PK 연구**

[0331] 히알루로니다제를 포함하는 TCZ SC용 제제를 이용하는 2개의 비-임상적 PK 연구를 하나는 미니 돼지에서, 및 하나는 시노몰구스 원숭이에서 수행하였다 (표 4):

표 4

PK 연구

연구 유형	종	투여 요법	TCZ 용량 (mg)	SC용 제제 중 rHuPH20 용량				종점
				mg/mL	U/mL	부피 (mL)	총 유니트	
PK (비 GLP)	미니 피그	TCZ SC 단일 투여	180	0	0	1.0	0	혈장 중 TCZ 절대 생체이용률
			180	0.02	2000	1.0	2000	
			180	0.06	6000	1.0	6000	
		TCZ IV** 단일 투여	540	0.06	6000	3.0	18000	
			20*	0	0	약 1.0	0	
PK (비 GLP)	시노몰구스 원숭이	TCZ SC 단일 투여	50*	0.06	6000	약 3	1800	혈장 중 TCZ

* 용량 수준 (mg/kg)

** TCZ IV 투여를 통해 절대 생체이용률 계산 가능.

[0332]

[0333] 미니 돼지는 그의 피부 및 SC 조직의 질감이 인간의 것과 유사하다고 간주되었는 바, rHuPH20 용량 선택을 위해 선택되었다. 미니 돼지 연구는 절대 생체이용률/흡수분율의 예측을 위해 다양한 농도로 rHuPH20을 포함하는 2개의 SC 용량 수준의 TCZ 제제 뿐만 아니라, TCZ만을 단독으로 포함하는 IV 투여 아암을 사용하였다 (표 4). 연구 결과, rHuPH20 함유 제제로부터의 SC 투여된 TCZ의 흡수가 더 빠르게 이루어진 것으로 나타났다. 따라서, TCZ의 최대 혈장 수준까지 소요되는 중간 시간은 rHuPH20을 포함하지 않을 때의 48시간으로부터, rHuPH20을 함유하는 모든 제제의 경우의 24시간으로 단축되었다. SC 투여된 TCZ의 흡수분율은 모든 투여군에 대하여 약 80%인 것으로 추정되었다.

[0334] 시노몰구스 원숭이 연구는 같은 종에서 TCZ SC용 제제를 이용한 반복-투여 독성에 대한 정보를 제공하였다 (표 4). 50 mg/kg의 단일 용량으로 TCZ를 SC 투여한 후, TCZ의 혈장 수준을 평가하였다. 그 결과, SC 투여 후,

TCZ의 최대 혈청 농도 (평균±SD: 822±230 μg/mL)는 48시간 경과 후 (중간값)에 도달한 것으로 나타났다. 상기 연구 결과는, 현재 무치료 회복기에 있는 동물을 제외하면, 이용가능하였다. 13주 동안 시노몰구스 원숭이에게 100 mg/kg으로 재조합 히알루로니다제 (rHuPH20)를 함유하는 제제로 토실리주맙을 매주 피하로 투여한 것은 임의의 시험 아이템 유도성 소견없이 전신으로 및 국소적으로 우수한 내성을 띠었다. 무유해 효과 한계 (NOAEL)는 100 mg/kg의 용량 수준인 것으로 간주되었다.

[0335] **실시예 5**

[0336] **항-IL-6R 항체 및 히알루로니다제 효소를 포함하는**

[0337] **SC용 제제를 이용한 임상 연구**

[0338] 토실리주맙 (TCZ)은 가용성 및 막-결합 인터류킨 6 수용체 (IL-6R)에 대해 유도되는 재조합 인간화된, IgG1 모노클로날 항체이다. 히알루로니다제 효소 (rHuPH20)는 주사 부위의 SC 간질 기질 중 히알루론산 쇄를 절단함으로써 피하 (SC) 제제의 주사를 촉진시키는 데 사용된다. 본 연구의 목적은 rHuPH20과 함께 TCZ를 단일로 오름차 용량으로 투여한 후 약동학적 성질 (PK), 약력학적 성질 (PD), 및 안전성을 평가하고자 하는 것이었다.

[0339] **물질 및 방법**

[0340] 본 연구는 건강한 대상체에서 수행된 1상, 오름차 용량 (162 mg TCZ만 단독, 162 mg, 324 mg, 및 648 mg TCZ + rHuPH20) 연구였다. 실시예 4의 표 3의 제제가 본 연구에 사용되었다.

[0341] 본 연구의 목적은 하기와 같았다:

[0342] **1차 목적:**

[0343] 1. rHuPH20이 상이한 SC 용량의 TCZ 노출에 미치는 효과를 조사하고자 하는 것이었다.

[0344] **2차 목적**:

[0345] 1. 건강한 지원자에서 rHuPH20을 함유하는, SC 단일 투여의 TCZ의 안전성 및 내성을 연구하고자 하는 것이었다.

[0346] 2. 건강한 지원자에서 IL-6, sIL-6R, 및 C 반응성 단백질 (CRP)을 측정함으로써 SC 투여 후 (rHuPH20을 포함하거나, 또는 포함하지 않는) TCZ의 PK/약력학적 성질 (PD) 관계를 조사하고자 하는 것이었다.

[0347] **전반적인 연구 디자인**

[0348] 본 연구는 가임능이 없는, 18세부터 65세까지의 건강한 남성 및 여성에서 코호트 1 및 2에 대한 1상, 단일 용량, 개방 표지, 병행군, 및 나머지 코호트에 대한 순차적인 단일 기관 연구였다. 하기 표 5는 연구 디자인에 대한 개요를 제공한다.

표 5

연구 디자인에 대한 개요

스크리닝	평가	연구 약물 투여/ 평가	계속 평가	안전성에 관한 추적 검사
-28일째부터 -2일째까지	-1일째	1일째 단일 용량의 연구 약물 투여	2일째부터 36일째까지	40일째 내지 43일째
	-1일 (저녁)부터 2일째 (아침)까지 진료소내 체류			
	⟷			

[0349]

[0350] 적격인 대상체를 하기 표 6에 열거된 4개의 코호트 중 하나로 지정하였다. 본 연구에서 사용된 rHuPH20의 농도는 2,000 또는 6,000 U/mL (공칭 농도)의 rHuPH20의 존재하 및 부재하에서 TCZ를 SC로 투여함으로써 수행된 상기 실시예 4의 미니 돼지 연구로부터 얻은 데이터에 따라 정해진 것이었다. 본 결과를 통해 rHuPH20을 함유하는 TCZ 제제로부터의 SC 투여된 TCZ의 흡수가 더 빠르게 이루어진 것으로 나타났다. 이러한 TCZ의 흡수 속도에

미치는 효과는 rHuPH20의 두 농도 모두 비슷한 수준이었다. 투여 용액에 대한 분석적 정량화 결과, (공칭 농도 2,000 U/mL 대신) rHuPH20의 실제 농도는 1,356 U/mL인 것으로 밝혀졌다. 그러므로, 제안되는 임상 연구를 위해서 1,500 U/mL의 rHuPH20 농도를 선택하였다.

표 6

TCZ 투여량 및 스케줄

코호트	IMP
1	TCZ (180 mg/mL) SC용 제제, TCZ 162 mg TCZ 용량에 상응하는 0.9 mL의 단일 용량
2	TCZ (180 mg/mL)/rHuPH20 (1,500 U/mL) SC용 제제,162 mg TCZ 및 1,350 U rHuPH20 용량에 상응하는 0.9 mL의 단일 용량
3	TCZ (180 mg/mL)/rHuPH20 (1,500 U/mL) SC용 제제, 648 mg TCZ 및 5,400 U rHuPH20 용량에 상응하는 3.6 mL의 단일 용량
4	TCZ (180 mg/mL)/rHuPH20 (1,500 U/mL) SC용 제제, 324 mg TCZ 및 2,700 U rHuPH20 용량에 상응하는 1.8 mL의 단일 용량

[0351]

[0352] 본 연구는 스크리닝 기간 (-28일째부터 -2째까지), 1일째 단일 용량으로 연구 약물을 제공하는 것인 진료소내 기간 (-1일 저녁부터 2일째 아침까지) 및 추적 검사 기간 (40일째 내지 43일째)으로 이루어졌다.

[0353] 적격인 대상체는 -1일째 임상 연구소에 입원하였고, 투여 전 평가 및 절차가 수행되었다. 최소 4시간의 금식 후, 혈액 및 뇨 샘플을 채취하였다. 1일째 아침 표준화된 가벼운 아침식사 후, 대상체는 우측 또는 좌측 전방 대퇴부에 (두부 장골 능과 슬개골의 머리쪽 경계 사이의 중간에) 그의 TCZ SC 주사를 맞았다. 각 SC 주사 시작 및 종료 시점을 기록하고, 주사 전후의 개별 주사 부위를 사진 촬영하였다.

[0354] 주사 장치를 설치한 후, 연구 약물을 주사하기 전, 100 mm 수평 시각 상사 척도 (VAS) 및 카테고리 6-포인트 통증 자가-평가에 따라 대상체가 그의 통증을 평가하도록 하였다.

[0355] 대상체는 24시간의 PK 평가 완료시까지 상기 연구소에 그대로 남아있었고, 명시된 바와 같이, PK 및 안전성 평가를 위해 귀환하였다. 혈청 TCZ 수준 분석을 위해 투여 전, 투여 후 2, 8, 12, 24 및 36시간째 혈액 샘플을 채취하였다. 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 29, 36일째 및 추적 검사시에 추가의 혈액 샘플을 수집하였다. IL-6, sIL-6R, 및 CRP 평가를 위해, PK 분석용의 샘플과 같은 시점에 혈액 샘플을 채취하였다.

[0356] 대상체는 신체 검사, 3회의 일련의 12-유도 ECG, 활력 징후, 및 임상 검사실 검사를 비롯한 추적 검사 절차를 위해 40일째 내지 43일째 진료소로 귀환하였다.

[0357] 연구 동안 정기적으로 안전성 (임상 검사실 검사 및 활력 징후) 및 PK/PD 평가를 수행하였다. 연구 전 기간 동안 자발적 유해 사례를 기록하였다. 대상체는 24시간의 PK 평가 완료시까지 상기 연구소에 그대로 남아있었다. 대상체는 이후 지정일에 PK 및 안전성 평가를 위해 귀환하였다.

[0358] PK 및 PD 샘플을 집약적으로 수집하였다. 비-구획적 방법을 이용하여 PK 및 PD 파라미터를 추정하였다. 일원 ANOVA를 사용하여 rHuPH20이 TCZ 농출에 미치는 효과를 평가하였다. 연구 전 기간 동안에 걸쳐 안전성 및 내성을 모니터링하였다.

[0359] **결과**

[0360] 본 연구의 결과는 도 8-13에 도시되어 있다.

[0361] **약력학적 성질 결과**:

[0362] CRP: 모든 코호트에 걸쳐 SC TCZ 투여 후, 평균 CRP 값은 빠르게 감소하였고, 비록 모든 코호트에서 168시간째의 공칭 시간까지 거의 최하점에 도달하기는 하였지만, 코호트 1 및 2에서 공칭 시간 168 및 240시간째에, 및 코호트 3 및 4에서는 336시간째에 최하점에 도달하였다. 이후 평균 CRP 값은 코호트 1 및 2에서 공칭 시간 504

시간째까지, 및 코호트 4에서는 672시간째까지 기준선 값으로 증가하였다. 코호트 3에서 평균 CRP 값은 672 시점까지 내내 억제된 상태로 유지되었지만, 예정에 없던 추적 검사 샘플을 기준선으로 복귀하는 평균값을 보였다. 코호트 1 및 2는 평균 CRP 값에서 기준선으로부터의 유사한 변화를 보인 반면, 코호트 4에서 CRP 값은 기준선으로 복귀하는 데 소요되는 시간에 있어 지연되는 것으로 나타났다. 코호트 3에서, 기준선 값으로부터의 평균 변화는 기준선 아래로 유지되었다. CRP에 대한 평균 AUC_{0-D29}에 있어서 용량 의존성 감소가 코호트 전체에 걸쳐 관찰되는 바와 같이, 평균 CRP 비구획적 파라미터에 대한 용량 의존성 효과가 관찰되었다. 용량이 증가함에 따라 평균 $T_{최소}$에서의 지연이 관찰되는 바와 같이, CRP $T_{최소}$에서 용량 의존성 변화 또한 관찰되었다. 도 10을 참조할 수 있다.

[0363] IL-6: rHuPH20과 함께 및 rHuPH20없이 SC TCZ 투여 후, 평균 IL-6 혈청 농도는 4개의 코호트 모두에서 빠르게 증가하였고, 이후, 시간이 경과하면서 점진적으로 감소하였다. 코호트 1 및 2에서, 평균 IL-6 농도는 504시간의 공칭 샘플 시간까지 대략 기준선 수준에 도달한 반면, 코호트 4에서 평균 IL-6 혈청 농도는 40-43일째 추적 검사 샘플까지 대략적으로 기준선 값에 도달하였다. 코호트 3에서, 평균 IL-6 값은 공칭 시간 672시간째까지 내내 상승하였지만, 농도는 예정에 없던 추적 검사 샘플 시점에 대략 기준선 값으로 복귀되었다. 도 11을 참조할 수 있다.

[0364] sIL-6R: rHuPH20과 함께 및 rHuPH20없이 SC TCZ 투여 후, 평균 sIL-6R 혈청 농도는 모든 코호트에서 빠르게 증가하였다. 코호트 1 및 2에서, 공칭 샘플링 시간 240시간에 최대 농도에 도달한 후, 이어서, 평균 sIL-6R 농도는 공칭 시간 672시간째까지 대략 기준선 수준으로 감소하였다. 코호트 4에서, 평균 sIL-6R 혈청 농도는 공칭 시간 408시간째 최대 농도 이후 40-43일째 추적 검사 샘플까지 기준선 값으로 감소하였다. 코호트 3에서, TCZ 투여 후 평균 sIL-6R 혈청 농도는 빠르게 증가하였고, 모든 샘플링 시점에 걸쳐 계속 증가하였고, 672시간의 샘플링 시간에 최대 농도에 도달한 것으로 관찰되었다. 도 12를 참조할 수 있다.

[0365] IL-6 및 sIL-6R 비구획적 파라미터의 경우, 평균 AUC_{0-D29}는 코호트 간에 걸쳐 용량이 증가함에 따라 증가하였다. 평균 $C_{최대}$는 유사한 용량 의존성 증가를 보였다. 최대 농도 ($T_{최대}$)까지 소요되는 시간은 용량이 증가함에 따라 연장되는 것으로 관찰되었다.

[0366] 코호트 1 (162 mg TCZ) 및 코호트 2 (162 mg TCZ/1350U rHuPH20) 사이의 rHuPH20이 PD에 미치는 효과를 비교하였을 때, 3가지 PD 파라미터 (CRP, IL-6, 및 sIL-6R) 모두에 대한 두 군 사이의 농도-시간 프로파일은 유사하였다. 평균 PD (CRP, IL-6, 및 sIL-6R) AUC_{0-D29} 파라미터는 코호트 1과 2 사이에 유사하였고, 각각 CRP, IL-6, 및 sIL-6R에 대한 AUC_{0-D29} 비율은 99.6%, 100%, 및 97.4%였다.

[0367] **약동학적 성질 결과**:

[0368] 코호트 1 및 2 (PH20과 함께 및 PH20없이 162 mg TCZ)로부터의 결과는 rHuPH20의 존재하에서 보다 이른 $T_{최대}$ 및 약간 더 높은 노출값 ($C_{최대}$ 및 $AUC_{0-무한대}$에 대한 GMR [90%> 신뢰 구간]은 각각 1.45 [1.24-1.70] 및 1.20 [1.00-1.44]이었다)으로 기우는 추세를 보인 반면, 제거 단계에서 TCZ 혈청 농도는 두 제제에 대하여 중첩가능하였다. 코호트 2에서 rHuPH20을 첨가한 경우, TCZ의 PK 파라미터에 있어서 변동성 (CV%)은 뚜렷하게 감소하는 추세를 보였다 (rHuPH20과 함께 및 rHuPH20없이, 각각 $C_{최대}$의 경우, 17.4 대 32.4, $AUC_{0-무한대}$의 경우, 16.4 대 42.0).

[0369] 코호트 3에서는, 648 mg TCZ/PH20 투여 후, TCZ의 평균 $C_{최대}$ 및 $AUC_{0-무한대}$는 코호트 1 (162 mg TCZ)의 경우보다 대략 6.95배 및 12.55배 더 높은 반면, 총 투여량은 불과 4배 더 높을 뿐이었는 바, 이는 TCZ의 PK에서의 비-용량 비례를 반영하는 것이다. 코호트 3의 대상체에 대해 취해진 예정에 없던 추적 검사 샘플 (평균 실제 시간 1,909±66.1시간)은 모든 대상체에 대해 TCZ 혈청 농도가 정량 한계 아래인 것으로 나타났으며, 이는 단일 용량의 TCZ SC가 완전하게 제거되었음을 시사하는 것이다.

[0370] 코호트 4에서는, 324 mg TCZ/PH20 투여 후, TCZ의 평균 $C_{최대}$ 및 $AUC_{0-무한대}$는 코호트 1 (162 mg TCZ)의 경우보다 대략 3.85배 및 4.44배 더 높은 반면, 총 투여량은 불과 2배 더 높을 뿐이었다.

[0371] 모든 대상체에서 모든 샘플링 시점의 혈장 rHuPH20 농도는 정량 한계 아래였으며, 공동 투여된 약물에 대한 국소 투과 증진제로서 효소를 사용하는 것이 효소의 전신 노출값을 정량가능하게 만들지 않는다는 것을 시사한다.

[0372] **약동학적 성질/약력학적 성질 관계**:

[0373] **sIL-6R 및 TCZ**: 4개의 코호트 모두에서 TCZ가 그의 $C_{최대}$에 도달한 후, sIL-6R 농도가 $C_{최대}$에 도달하였고, TCZ 농도가 증가함에 따라 sIL-6R 수준 증가는 지연되었고, 시계반대방향의 이력 관계가 형성되었다. 모든 코호트 전체에 걸쳐 TCZ 투여 후, TCZ $C_{최대}$는 36 내지 96시간 범위의 시간에 도달한 반면, sIL-6R은 코호트 1 및 2의 경우 공칭 시간 240시간째에, 코호트 3의 경우, 공칭 시간 672시간째에, 및 코호트 4의 경우, 공칭 시간 408시간째에 $C_{최대}$에 도달하였다.

[0374] **C-반응성 단백질 및 TCZ:** sIL-6R과 마찬가지로, TCZ 투여를 통해 CRP 감소는 지연되었고, 즉, CRP는 TCZ가 $C_{최대}$에 도달한 후, 최하점에 도달하였다. CRP 최하점은 코호트 1 및 2의 경우 공칭 시간 168 및 240시간째에, 코호트 3 및 4에서는 336시간째까지 도달한 반면, TCZ $C_{최대}$는 모든 코호트 전체에 걸쳐 TCZ 투여 후 36 내지 96시간 범위의 시간에 일어났으며, 시계방향의 이력 관계가 형성되었다.

[0375] **안전성 결과:**

[0376] 연구원에 따르면, 보고된 68건의 유해 사례 중 61건이 연구 약물을 이용하는 치료법과 관련이 있을 수 있거나, 또는 그와는 거리가 먼 것으로 간주되었다. 대부분은 주사 부위의 유해 사례였는데, 이는 오직 rHuPH20과 함께 TCZ를 받은 대상체에 의해서만 보고된 것이었다. 어떤 사망도, 어떤 중증 유해 사례도, 및 유해 사례에 기인하는 연구로부터의 대상체 이탈도 없었다. 유해 사례를 보고한 대상체의 수, rHuPH20의 존재 또는 부재, 또는 TCZ의 용량 사이에는 어떤 관계도 보이지 않았다.

[0377] 평균 백혈구 계수 및 호중구 계수를 제외하고, 평균 혈액학적 파라미터는 평균 총 빌리루빈, ALAT, 및 ASAT 농도와 같이, 연구 전 기간 동안에 걸쳐 정상 범위 그대로 유지되었다. 평균 백혈구 계수 및 호중구 계수는 연구 종료시에 다시 참조 범위 내에 포함되어 있었다. 낮은 호중구 계수는 연구 동안 보고된 것 중 가장 흔한 뚜렷이 나타내는 실험상의 이상 소견이었으며, 이는 모든 처리군에 걸쳐 총 30명의 대상체에 의해 보고되었다. 호중구 계수가 현저하게 낮은 8명의 대상체는 또한 감염을 보고하였는데, 이는 어떤 후유증도 없이 해소되었다. ECG 판독치 및 활력 징후는 대부분의 대상체에서 연구 기간 내내 정상적으로 나타났다. 혈청 IgE, IgG, IgM, 및 IgA 수준에 있어서 임상적으로 관련된 변화는 없었다. 648 mg TCZ/rHuPH20을 받은 2명의 대상체에서 중화 항-TCZ 항체가 확인되었다. 어떤 대상체에서도 중화 항-rHuPH20 항체는 발생되지 않았다. 시각 상사 척도 및 환자 카테고리 자가-평가에 의해 평가된 바와 같이, 모든 코호트에서 SC 주사는 우수한 내성을 보였다.

[0378] **결론**

[0379] **약동학적 성질 및 약력학적 성질 결론**

[0380] · rHuPH20과 함께 TCZ를 투여한 결과, 노출값은 약간 증가하였고, 코호트 1 (162 mg TCZ)에 대한 코호트 2 (162 mg TCZ/rHuPH20)의, $AUC_{0-무한대}$ 및 $C_{최대}$에 대한 기하 평균비 (90% 신뢰 구간)는 각각 1.20 (1.00-1.44) 및 1.45 (1.24-1.70)였으며, 이는 rHuPH20이 국소 투과 증진제로서의 역할을 한다는 가설을 뒷받침한다.

[0381] · rHuPH20의 존재하에서 더 낮은 PK 변동성으로 진행되는 뚜렷한 추세가 관찰되었다.

[0382] · 코호트 3 (648 mg TCZ/PH20)에서 TCZ 투여량을 4배 증가시킨 결과, 코호트 1에서 162 mg TCZ인 경우와 비교하였을 때, 648 mg TCZ/PH20의 경우, $AUC_{0-무한대}$는 12.55배 더 높게, 및 $C_{최대}$는 6.96배 더 높게 증가하였다.

[0383] · 코호트 4 (324 mg TCZ/PH20)에서 TCZ 투여량을 2배 증가시킨 결과, 코호트 1에서 162 mg TCZ인 경우와 비교하였을 때, 324 mg TCZ/PH20의 경우, $AUC_{0-무한대}$는 4.44배 더 높게, 및 $C_{최대}$는 3.85배 더 높게 증가하였다.

[0384] · 코호트 4 (324 mg)에서 평가된 단일 용량의 SC TCZ는 10,800±3,220 $\mu g \cdot hr/mL$의 평균 $AUC_{0-무한대}$ 및 1.6±2.4 $\mu g/mL$의 C_{D29}를 제공하였고, 43.8±12.4 $\mu g/mL$의 $C_{최대}$를 제공하였다.

[0385] · 코호트 3 (648 mg)에서 평가된 단일 용량의 SC TCZ는 29,900±5,280 $\mu g \cdot hr/mL$의 평균 $AUC_{0-무한대}$ 및 12.6 ± 5.0 $\mu g/mL$의 C_{D29}를 제공하였고, 77.8±14.5 $\mu g/mL$의 $C_{최대}$를 제공하였다.

[0386] · rHuPH20과 함께 및 rHuPH20없이 162 mg TCZ를 함유하는 SC용 제제에 있어서 PD 마커 sIL-6R, IL-6 및 CRP에 미치는 효과는 유사하였다. 용량이 162 mg에서 648 mg TCZ/rHuPH20으로 증가함에 따른 PD 마커에 있어서의 용량 의존성 변화가 관찰되었었다.

[0387] **안전성 결론**

[0388] · rHuPH20과 함께 또는 rHuPH20없이 TCZ를 SC 투여하였을 때, 중증 유해 사례는 보고되지 않았다.

[0389] · 토실리주맙-치료법은 치료 후 2 내지 5일 이내에 일어나는 호중구 감소와 관련이 있었다. 평균 호중구 계수는 용량에 의존하는 방식으로 15일째부터 추적 검사때까지 기준선으로 복귀되었다.

[0390] · 대부분의 다른 실험실 파라미터 ECGs, 면역글로불린 수준 및 활력 징후 기록은 연구 전 기간 동안에 걸쳐 정상 범위 그대로 유지되었다.

[0391] · 2명의 대상체에서 중화 항-TCZ 항체가 발생하였다.

[0392] · 어떤 대상체에서도 중화 항-rHuPH20 항체는 발생되지 않았다.

[0393] · 시각 상사 척도 및 대상체 카테고리 자가-평가에 준하여, SC 주사는 우수한 내성을 보였다.

[0394] **실시예 6**

[0395] **sJIA용의 SC로 투여되는 항-IL-6R 항체**

[0396] 본 실시예는 전신 소아 특발성 관절염 (sJIA) 치료를 위해 피하로 투여되는 항-IL-6R 항체 (TCZ)의 용도를 기술한다. 본 실시예에서는 180 mg/mL TCZ를 포함하고, 히알루로니다제는 포함하지 않는 TCZ 제제 (실시예 4의 표 2 참조)를 피하로 투여하였다.

[0397] 본 연구는 활동성 sJIA 환자에서 피하 투여 후, 토실리주맙의 약동학적 성질, 약력학적 성질, 효능 및 안전성을 조사하는 1b상 개방 표지 다기관 연구였다. 본 연구에서 치료하고자 하는 환자는 활성도가 ≥ 6개월 지속되고, 독성 또는 효능 부족으로 인해 NSAID 및 코르티코스테로이드 (CS)에 대해 부적절한 임상 반응을 보이는 2세 내지 17세 이하의 소아를 본원에서는 치료하는 것으로 하였다.

[0398] WA18221 연구에서, BW < 30 kg인 환자에서는 12 mg/kg씩, 및 BW ≥ 30 kg인 환자에서는 8 mg/kg씩 TCZ를 12주 동안 매 2주마다 제공하였다. 2개의 체중 군에서 유사한 PK 노출값이 달성되었다 (도 23a). 2개의 BW 군에서 유사한 sIL-6R 프로파일 (도 23b), CRP 정규화 패턴 (도 23c), 및 ESR 프로파일 (도 23d)이 관찰되었다. WA18221 연구로부터의 유사한 PK-PD 프로파일을 통해 전체 체중 범위에 걸쳐 허용가능한 효능 및 안전성을 얻었다. TCZ로 치료된 전체 환자 중 85.3%의 환자는 위약 환자 중 24.3%와는 대조적으로 12주째에 JIA ACR30 반응의 1차 종점을 충족시켰고, 열은 없었으며, 이는 통계학상 유의적인 차이를 입증한다 ($p<0.0001$). 12주째에, JIA ACR30, 50, 70 및 90 반응은 각각 위약군의 경우, 24.3%, 10.8%, 8.1% 및 5.4%인 것과 비교하여 각각 90.7%, 85.3%, 70.7% 및 37.7%였다.

[0399] 용량이 WA18221 연구에서 적절한지 여부를 추가로 조사하기 위해, PK 노출 사분위에 의해 PK 노출-효능 관계를 분석하였다. 12주째에 $AUC_{2주째}$는 제1사분위 (849±147 ㎍·일/ml)로부터 제4사분위 (1,925±187 ㎍·일/ml)로 2.3배만큼 증가하였다 (표 7). 52주째에 제4사분위의 $C_{최소}$ (108±12 ㎍/ml)는 제1사분위에서의 것 (30±16 ㎍/ml)보다 3.6배 더 크게 나타났다 (표 7). 비록 본 연구가 4개의 사분위 각각에서의 효능을 비교하기 제공된 것은 아니지만, JIA ACR30/50/70/90 반응을 달성한 환자의 비율은 4개의 사분위에 걸쳐 유사한 것으로 보였으며 (표 7), 이는 노출은 노출-반응 곡선의 고원부에서 이루어졌다는 것을 제안한다. 각 사분위에서의 제한된 데이터는 제1사분위로부터 제4사분위로 TCZ 노출 ($AUC_{2주째}$, $C_{최대}$ 또는 $C_{최소}$) 이 더 높아짐에 따라 더 높은 AE 또는 중증 AE 발생률로 진행되는 뚜렷한 추세를 보이지는 않았다 (표 8).

표 7

기준선에서 TCZ로 지정된 환자에서의 12주째 및 52주째 PK 사분위에 의한 효능 종점

12주째	제1사분위 n = 19	제2사분위 n = 19	제3사분위 n = 19	제4사분위 n = 18
$AUC_{2주째}$ (μg·d/ml)^2	849 ± 147	1,178 ± 68.4	1,445 ± 105	1,925 ± 187
JIA ACR30, n (%)	16 (84.2)	17 (89.5)	18 (94.7)	17 (94.4)
JIA ACR50, n (%)	15 (78.9)	16 (84.2)	16 (84.2)	16 (94.4)
JIA ACR70, n (%)	9 (47.4)	15 (78.9)	14 (73.7)	15 (83.3)
JIA ACR90, n (%)	5 (26.3)	7 (36.8)	10 (52.6)	16 (33.3)
52주째	**제1사분위 n = 15**	**제2사분위 n = 14**	**제3사분위 n = 16**	**제4사분위 n = 13**
$C_{최소}$ (μg/ml)	30.0 ± 16.3	62.5 ± 4.1	81.9 ± 6.0	108 ± 12.0
JIA ACR30, n (%)	15 (100)	14 (100)	16 (100)	13 (100)
JIA ACR50, n (%)	13 (86.7)	14 (100)	16 (100)	13 (100)
JIA ACR70, n (%)	11 (73.3)	11 (78.6)	16 (100)	13 (100)
JIA ACR90, n (%)	8 (53.3)	8 (57.1)	13 (81.3)	8 (61.5)

사분위는 노출값이 0% - ≤25%, >25% - ≤ 50%, > 50% - ≤ 75%, 및 > 75% - 100% 내에 포함되는 환자로서 정의됨. 연구 1부에서 무작위로 위약 처리군으로 지정된 환자는 배제됨. 52주째 PK 샘플이 손실된 환자는 요약에서 배제됨. $AUC_{2주째}$ 및 $C_{최소}$에 대한 평균±SD 제시.

[0400]

표 8

12주째까지의 $AUC_{2주째}$에 의한 및 52주째까지의 $C_{최소}$ 노출값 사분위에 의한, 신체 체계 및 바람직한 기간에 따른 유해 사례를 보고한 환자의 비율(%)

12주째	제1사분위[1] (*n*=19)	제2사분위[1] (*n*=19)	제3사분위[1] (*n*=19)	제4사분위[1] (*n*=18)
$AUC_{2주째}$ (μg•d/ml)[2]	849 ± 147	1,178 ± 68	1,445 ± 105	1,925 ± 187
모든 신체 체계[3]	19 (100%)	16 (84%)	17 (865%)	14 (78%)
감염 및 침습	11 (58%)	8 (42%)	6 (32%)	9 (50%)
- 위장 장애	3 (16%)	5 (26%)	2 (11%)	4 (22%)
- 피부 및 피하 조직 장애	4 (21%)	1 (5%)	3 (16%)	4 (22%)
- 신경계 장애	3 (16%)	1 (5%)	2 (11%)	2 (11%)
- 호흡계, 흉부, 및 종격동 장애	3 (16%)	1 (5 %)	2 (11%)	1 (6%)
중증 유해 사례	3 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
52주째	제1사분위 (*n*=15)	제2사분위 (*n*=14)	제3사분위 (*n*=16)	제4사분위 (*n*=13)
$C_{최소}$ (μg•d/ml)[2,4]	30 ± 16	63 ± 4	82 ± 6	108 ± 12
모든 신체 체계[3]	15 (100)	14 (100)	16 (100)	11 (85)
감염 및 침습	10 (67)	12 (86)	15 (94)	8 (62)
- 위장 장애	7 (47)	3 (21)	5 (31)	5 (39)
- 피부 및 피하 조직 장애	5 (33)	3 (21)	7 (44)	7 (54)
- 신경계 장애	4 (27)	3 (21)	3 (19)	4 (31)
- 호흡계, 흉부, 및 종격동 장애	5 (33)	2 (14)	5 (31)	6 (46)
중증 유해 사례	4 (27)	1 (7)	2 (13)	1 (8)

$AUC_{2주째}$: 항정 상태에서 2주간의 투여 기간 동안에 걸친 혈청 농도하 면적-시간 프로파일; $C_{최소}$: 52주째 약물의 최소 농도 (투여 전 농도).
달리 명시되지 않는 한, 값은 n (%). 연구 1부에서 위약 처리군으로 지정된 환자는 배제됨. 52주째 PK 샘플이 손실된 환자는 요약에서 배제됨.
[1] 제1, 2, 3, 및 4사분위는 열거된 개별 노출 파라미터의 제1사분위 (0-<25%), 제2사분위 (>25-<50%), 제3사분위 (>50-<75%) 및 제4사분위 (>75-100%)임.
[2] 평균±표준 편차, $AUC_{2주째}$, 및 $C_{최소}$ 제시.
[3] 1 이상의 유해 사례를 보이는 환자 전체 포함. 가장 빈번하게 나타난 유해 사례만 제시.
[4] $C_{최소}$ 사분위는 기준선에서 무작위로 TCZ 군으로 지정된, 혈청 농도가 비손실된 환자만 포함.

[0401]

[0402] 연구 WA18221에서, < 30 kg인 환자는 12 mg/kg씩, 및 ≥ 30 kg인 환자는 8 mg/kg씩 TCZ를 매 2주마다 IV 주입으로 제공받았다. 10.0-112.7 kg까지의 전 체중에 걸쳐 항정 상태 (12주째)에서의 $C_{최소}$의 산포도는 TCZ 노출이 체중에는 비의존성임을 나타낸다 (도 15). 평균 PK 모델을 통해 예측된 $C_{최소}$는 하기 표 9에 요약되어 있다.

표 9

다양한 용량 요법에 대한 시뮬레이션된 PK 노출 모델링

용량 요법 (경로)	체중 (샘플 크기), kg	$AUC_{4주째}$ (μg•d/mL)	$C_{최소}$ (μg/mL)
12 mg/kg Q2W (IV)[a]	< 30 (38)	2692±852 (1116 – 4354)	61± 26 (17-117)
8 mg/kg IV Q2W (IV) [a]	≥ 30 (37)	2674±818 (1144-4824)	55 ± 21 (10.9 –100)
WA18221의 모든 환자[a]	모든 체중	2682±830 (1116-4354)	58±23 (10.9– 117)
162 mg QW (SC)[b]	≥ 30 (37)	1810±600 (816-3244)	58±20 (22–107)
162 mg Q2W (SC)[b]	< 30 (38)	1398±424 (798-2202)	29 ± 13 (12-61)
162 mg QW (SC)[b]	< 30 (38)	3092±1020 (1416-5628)	100±35 (45-188)
162 mg Q10D (SC)[b]	< 30 (38)	1784±581(825 – 3231)	58 ± 22 (25–112)

[a] IV 투여 후 연구 WA18221로부터 얻은 데이터에 관한 집단 분석에 의해 추정된 PK 파라미터에 관한 요약; 다른 SC 요법과의 비교를 위해 $AUC_{2주째}$에 2를 곱함.

[b] SC 투여 후 연구 WA18221로부터의 개별 환자에 대한 시뮬레이션된 PK 파라미터 요약.

[0403]

[0404] 이용가능한 피하용 제제는 1회 주사당 0.9 mL의 162 mg TCZ를 전달하는 1 mL 사전 충전식 주사기 안에 있었다. 따라서, 본 연구에서 SC 용량은 광범위한 BW 범위 전체에 걸친 고른(flat) 용량 요법이었다. 본 연구의 개시 용량은 하기에서 설명되는 모델링 및 시뮬레이션에 기초하여 선택하였다.

[0405] 연구 WA18221에서, IV 투여 이후의 약동학적 성질 프로파일은 중심 구획으로부터의 가포화성 (미카엘리스-멘텐 (Michaelis-Menten) 제거) 및 불포화성 1차 제거 경로를 이용한 2-구획 모델에 의해 기술되었다. PK 성질 파라미터에 대한 특징은 잘 규명되어 있다 (총 제거 (CL; L/d), 중심 구획의 분포 부피 (Vc; L), 주변 구획의 분포 부피 (Vp; L), 구획간 제거 (Q; L/d), 미카엘리스-멘텐 상수 (Km; mg/L) 및 가포화 제거 과정의 최대 속도 ($V_{최대}$; mg/d)). 연구 NP22623에서, 총 29명의 환자에서 12주 동안 매주 (QW) 및 매 2주마다 (Q2W) 투여하는 것으로 하여 성인 RA 환자에서 162 mg의 TCZ를 투여하였다. NP22623으로부터 얻은 PK 데이터의 실험에 의거한 모델링을 통해 RA 환자에서의 피하 흡수 PK 파라미터 (흡수 속도 상수 Ka 및 생체이용률 F)를 제공하였다. 상기와 같은 흡수 PK 파라미터는 소아 sJIA 환자에서의 흡수 PK 파라미터와 유사하고, WA18221 연구로부터의 PK 성질 파라미터는 투여 경로와 관련이 없다는 가정하에, 최대 항정 상태에 이를 때까지 다중 용량으로 투여한 후, < 30 kg 및 ≥ 30 kg인 sJIA 환자에 대하여 PK 노출을 시뮬레이션하였다. IV 및 SC 투여에 대해 시뮬레이션된 PK 프로파일은 도 14에 도시되어 있다. PK 모델 시뮬레이션된 $C_{최소}$ 값 대 체중은 도 15 내지 18에 제시되어 있다. 시뮬레이션된 PK 프로파일에 기초하여 계산된 PK 파라미터는 하기 표 9에 요약되어 있다.

[0406] 예상대로, IV 투여 요법은 투여 간격 동안 최고와 최저 농도 사이에서 더 많은 변동을 보인 반면, SC 투여의 경우, 최고와 최저 사이의 변동은 훨씬 더 작았다 (도 14a 및 14b).

[0407] PK 시뮬레이션에 기초하였을 때, 체중이 ≥ 30 kg인 sJIA 환자의 경우, 162 mg QW가 평균±SD $C_{최소}$ (58±20)을 제공하였는데, 이는 WA18221 연구로부터의 58±23과 유사한 값이었다 (표 9). 개별 $C_{최소}$ 데이터 또한 WA18221 연구로부터의 것과 90% 신뢰 한계 범위 내에 포함되어 있었다 (도 16 내지 18).

[0408] PK 시뮬레이션에 기초하였을 때, 체중이 < 30 kg인 환자의 경우, 162 mg Q2W 또는 162 mg QW를 통해 각각 WA18221 연구로부터의 평균 $C_{최소}$ (58±23)보다 더 낮거나 (29±13), 또는 더 높은 (100±35) 평균±SD $C_{최소}$를 얻었다. 162 mg Q2W 투여인 경우, 비록 모든 데이터가 WA18221 연구로부터의 최소-최대 범위 내에 포함되어 있기는 하였지만, 26%의 (38명 중 10명) $C_{최소}$ 값은 WA18221 연구로부터의 90% 신뢰 하한보다 아래였다 (도 16). 162 mg QW투여인 경우, 21% (38명 중 8명) $C_{최소}$ 데이터는 WA18221 연구로부터의 90% 신뢰 상한보다 컸다 (도 17).

[0409] PK 시뮬레이션에 기초하였을 때, BW < 30 kg인 환자의 경우, 매 10일마다 (Q10D) 162 mg를 SC 주사하는 것이

WA18221 연구로부터의 데이터 (58±23)와 유사한 평균±SD $C_{최소}$ (58±22)를 제공할 것으로 예상되었다 (표 9). 38명 중 단 2명 (5%)에서의 $C_{최소}$ 값이 90% 신뢰 한계 범위를 벗어난 것으로 나타났다 (도 18).

[0410] 따라서, 하기 치료 프로토콜을 사용하는 것으로 하였다:

[0411] **1군:** 체중 (BW) ≥ 30 kg인 환자는 14주 동안 매주 (QW) (13회 용량) 162 mg TCZ 피하 (SC) 주사를 받는 것으로 하였다. N=12

[0412] **2군**: BW < 30 kg인 환자는 14주 동안 매 10일마다 (Q10D) (9회 용량) 162 mg TCZ SC 주사를 받는 것으로 하였다. N=12.

[0413] 처리 기간은 14주 동안 지속되는 것으로 하였다. 처리 기간 동안, 14주간의 전 연구 기간 내내 안정한 NSAID 및 MTX는 변함없이 계속되는 것으로 하였다. 경구용 스테로이드 용량은 1차 TCZ 투여로부터 최대 6주째까지 기준선으로 안정하게 그대로 유지되는 것으로 하였다. 연구원의 재량에 따라 6주째부터는 스테로이드를 점감시킬 수 있는 것으로 하였다. CS 감소를 위해서는 주당 20% 이하로 감소시킬 것이 권고되었다. 연구원은 언제든 안전상의 이유로 치료 지침에 따라 동시 MTX, CS 및/또는 NSAID 처리를 조정하거나, 중단할 수 있었다. 추적 검사 방문은 최종 SC 투여 후, 2, 4, 및 8주째 수행하는 것으로 하였다.

[0414] 약동학적 성질 파라미터로는 $C_{최대}$, $C_{최소}$, $T_{최대}$, $T_{½}$, 및 항정 상태에서의 AUC_{τ}를 포함하는 것으로 하였다.

[0415] 약력학적 성질 파라미터는 sIL-6R, CRP, 및/또는 ESR 농도를 포함하는 것으로 하였다.

[0416] 효능은 하기에 의해 평가하는 것으로 하였다:

[0417] 열이 없는, 및 열이 있으며, 14주째 JIA ACR30/50/70/90 반응을 보이는 환자의 비율; 및 적절하게 다른 효능 파라미터.

[0418] 항-IL-6R 항체 (TCZ)는 예컨대, 최대 14주 동안 고정 용량으로 162 mg씩 매주 (QW) SC 투여에 의해 투여되었을 때, 체중 ≥ 30 kg인 sJIA 환자에서 유효할 것으로 기대되었다.

[0419] 추가로, 항-IL-6R 항체 (TCZ)는 예컨대, 최대 14주 동안 고정 용량으로 162 mg씩 10±1일 (Q10D)마다 SC 투여에 의해 투여되었을 때, 체중 < 30 kg인 sJIA 환자에서 유효할 것으로 기대되었다. 대안적 투여 요법으로는 162 mg씩 매주 (QW) 또는 매 2주마다 (Q2W) 투여하는 것을 포함하였다.

[0420] **실시예 7**

[0421] **pcJIA용의 SC로 투여되는 항-IL-6R 항체**

[0422] 항-IL-6R 항체 (TCZ)를 다관절형 소아 특발성 관절염 (pcJIA) 환자에게 피하로 투여하였다. 본원에서는 실시예 4의 표 2에 개시되어 있는, 180 mg/mL TCZ를 포함하고, 히알루로니다제는 포함하지 않는 제제를 투여하였다.

[0423] 본 연구는 활동성 pcJIA에서 피하 투여한 후, 토실리주맙의 약동학적 성질, 약력학적 성질, 효능 및 안전성을 조사하는 Ib상 개방 표지 다기관 연구였다. 본 연구에서 치료하고자 하는 환자는 6개월 이상 활동성 pcJIA (류마티스 인자 (RF)-양성 또는 RF-음성 다관절염 서브세트, 또는 확장 소수 관절 JIA 서브세트 포함)가 진행되고, 5개 이상의 관절이 활동성 관절염을 나타내며 (활동성 관절 중 3개 이상이 운동에 제한이 있으며), 효능 부족 또는 독성에 기인하여 메토트렉세이트 (MTX)에 대해 부적절한 임상 반응을 보이고, 현재 NSAID, 저용량 코르티코스테로이드 또는 동시 MTX를 사용하거나, 사용하지 않는 치료 지침을 받고 있는 중인, 2세 내지 17세 소아인 것으로 하였다.

[0424] 본 연구에 등록한 환자 중 최대 30%까지는 생물학적 질환 변경 항-류마티스 약물 (생물학적 DMARD)을 이용한 기존 치료법을 받아왔을 수 있었다.

[0425] TCZ는 일본인 환자에서 수행된 3상 연구 MRA318JP에 준하여 일본에서 pcJIA 치료용으로 승인을 받은 것이다. 본 연구의 목적은 12주 동안 매 4주마다 8 mg/kg씩 TCZ 주입 (3회 주입) 후 TCZ의 효능, 안전성, PK 및 PD를 측정하고자 하는 것이었다. 관찰 결과, pcJIA50 또는 pcJIA70 점수에 도달할 확률로서 표현되는 임상 반응은 체중이 더 많이 나가는 환자와 비교하였을 때, 체중이 더 적은 소아에서 더 낮은 것으로 나타났다. 매 4주마다 TCZ 8 mg/kg으로 12주 동안 처리한 후, < 30 kg인 환자 중 88% 대 ≥ 30 kg인 환자 중 100%가 pcJIA50 점수에 도달하였고 (도 19a); < 30 kg인 환자 중 38% 대 ≥ 30 kg인 환자 중 80%가 pcJIA70 점수에 도달하였다 (도 19b).

[0426] JIA ACR 반응 속도에 있어 상기와 같은 뚜렷한 차이는 체중이 더 적은 대상체, 특히, 체중이 대략 30 kg 미만인 대상체에서 TCZ에 대한 더 낮은 전신 노출값 ($AUC_{4주째}$)으로 진행되는 가시적 추세와 관련이 있었다. 대조적으로, 체중이 30 kg 초과인 환자에서 노출값은 체중과는 거의 관련이 없는 것으로 보였다 (도 20a).

[0427] MRA318 TCZ로부터의 TCZ의 PK는 병렬형 1차 (선형 CL) 및 미카엘리스-멘텐 제거 (비선형 또는 농도-의존성 CL) 속도론을 이용한 2-구획 성질 모델에 의해 기술되었다. 매 4주마다 8 mg/kg의 용량으로 투여된 경우, AUC에의 비선형 CL의 기여도는 작았고, $C_{최대}$에 미치는 관련된 영향력은 없었다. 농도-의존성 CL 성분이 TCZ의 PK에 미치는 가장 현저한 효과는 $C_{최소}$에 대해서 관찰되었다. $C_{최소}$ 값은 비선형 CL 성분의 평균 K_M 값에 가까웠다. 따라서, $C_{최소}$ 값은 혈청 TCZ 농도의 작은 변화가 비선형 CL에서의 상대적으로 큰 변화를 초래하는 농도 범위 내에 있었다.

[0428] 도 24a-d는 12주간의 처리 기간 동안 시간 경과에 따른 PK, sIL-6R, CRP 및 ESR 프로파일을 보여주는 것이다. sIL-6R 수준은 시간이 경과함에 따라 증가하였고, 12주째에 안정된 상태에 도달하였다 (도 24b). CRP 수준은 투여 간격 동안 변동을 거듭하였고, 다음 회차 투여 이전까지 상승하는 것으로 나타났다 (도 24c). ESR은 4주째까지 감소하였고, 8주째 이후로는 낮은 상태 그대로 유지되었다 (도 24d). PK-PD 관계 분석 결과, 혈청 TCZ 농도가 (1 ㎍/mL) 이상일 경우, CRP 및 ESR은 낮았고, sIL-6R 포화 정도는 높은 것으로 나타났다.

[0429] 연구 MRA318JP에서 pcJIA 환자에게 TCZ 8 mg/kg IV Q4W 투여한 후, 4, 8 및 12주째에 다음 회차 주입을 하기 전, 환자 중 대략 35 내지 39%의 TCZ $C_{최소}$ < 1 ㎍/mL인 것으로 나타났다 (표 10). 비록 MRA318JP에서 대부분의 소아는 12주째에 ACR30 종점에 도달하기는 하였지만, $C_{최소}$에서 TCZ 수준이 측정불가능한 소아는 $C_{최소}$에서 TCZ 수준이 측정가능한 소아보다 JIA ACR70을 달성할 수 있는 가능성이 훨씬 더 적었다 (25% 대 73%). $C_{최소}$에서 TCZ가 측정불가능하고, 최상의 효능 반응을 달성하지 못하는 소아 대다수는 체중이 낮았다 (< 30 kg).

표 10

평균±SD 혈청 TCZ 농도 및 혈청 TCZ 농도가 1 ㎍/mL 미만인 환자의 비율(%)

방문 시점	평균 ±SD TCZ, ㎍/mL	TCZ가 <1 ㎍/mL인 환자의 비율(%)
0 (투여 전)	0	NA
0 (투여 후)	145 ± 37.5	0
1	42.9 ± 13.3	0
2	20.2 ± 8.75	0
4	3.83 ± 3.47	38.9
6	22.6 ± 8.59	5.6
8	5.71 ± 5.71	35.3
10	22.8 ± 9.23	5.9
11	12.7 ± 7.01	17.6
12	4.88 ± 4.68	38.9

[0430]

[0431] MRA318 JP로부터의 데이터, 및 WA19977로부터의 중간 PK 데이터에 준하여 집단 PK 분석법을 개발하였다 (117명의 환자). 연구 NP22623에서는 총 29명의 환자에서 12주 동안 QW 또는 Q2W로 투여하는 것으로 하여 성인 RA 환자에서 162 mg TCZ를 투여하였다. NP22623으로부터 얻은 PK 데이터의 실험에 의거한 모델링을 통해 RA 환자에서의 피하 흡수 PK 파라미터 (흡수 속도 상수 Ka 및 생체이용률 F)를 제공하였다. 상기와 같은 흡수 PK 파라미터는 소아 pcJIA 환자에서의 흡수 PK 파라미터와 유사하고, WA19977 연구로부터의 PK 성질 파라미터는 투여 경로와 관련이 없다는 가정하에, 최대 항정 상태에 이를 때까지 다중 용량으로 투여한 후, < 30 kg 및 ≥ 30 kg인 pcJIA 환자에 대하여 PK 노출을 시뮬레이션하였다. IV 및 SC 투여에 대해 시뮬레이션된 PK 프로파일은 각각 도 21a 및 21b에 도시되어 있다. 4주간의 투여 간격 동안 IV 및 SC 투여 후 항정 상태에서의 TCZ 농도는 대략 유사한 수준인 것으로 보였다. 모델 시뮬레이션된 TCZ 노출 파라미터 ($AUC_{4주째}$, $C_{최소}$ 및 $C_{최대}$)는 하기 표 11에 제시되어 있다. BW < 30 kg인 환자 및 BW ≥ 30 kg인 환자, 둘 모두에 대하여 162 mg Q2W의 SC 투여가 WA19977 연구와 유사한 $AUC_{4주째}$를 얻도록 하는 데 적절한 것으로 나타났다 (표 11). 그러므로, 1군에 대해 제안되는 SC 투여는 모든 환자에 대하여 162 mg Q2W였다.

표 11

WA19977 연구에서의 환자에 대한 SC 및 IV 투여 요법에 관한 시뮬레이션된 혈청 TCZ PK 노출 파라미터 모델링

WA19977	BW, kg	N	$AUC_{4주째}$, μg·d/mL	$C_{최대}$, μg/mL	$C_{최소}$, μg/mL
8 mg/kg Q4W[a]	< 30	20	424±143 (205-754)	113±24 (74-164)	0.3±0.6 (0-2.6)
10 mg/kg Q4W[a]	< 30	19	825±226 (328-1359)	185±36 (132-249)	2.4±2.5 (0-9.2)
8 mg/kg Q4W[a]	≥ 30	78	1031±359 (485-2058)	171±38 (79-265)	5.3±6.4 (0.1-29)
162 mg Q2W[b]	< 30	39	945±377 (299-2111)	43 ± 14 (19-87)	20 ± 12 (1.8-57)
162 mg Q2W[b]	≥ 30	78	604±178 (148-985)	28 ±7 (11-42)	12±5 (0.6-28)

평균±SD (최소 - 최대) 제시

[a] IV 투여 후 연구 WA19977로부터 얻은 데이터에 관한 집단 분석에 의해 추정된 PK 파라미터에 관한 요약; 다른 SC 요법과의 비교를 위해 $AUC_{2주째}$에 2를 곱함.

[b] SC 투여 후 연구 WA19977로부터의 개별 환자에 대한 시뮬레이션된 PK 파라미터 요약.

[0432]

[0433] 따라서, 162 mg의 TCZ를 pcJIA 환자 (N=24)에게 매 2주마다 (Q2W) 피하로 투여하였다. 처리 기간은 14주 동안 지속되는 것으로 하였다. 처리 기간 동안, 14주간의 전 연구 기간 내내 안정한 NSAID 및 MTX는 변함없이 계속되는 것으로 하였다. 안전상의 이유를 제외하면, 연구 기간 동안 코르티코스테로이드, NSAID 또는 메토트렉세이트는 점감시킬 수 없었다. PK, PD, 효능 파라미터를 예정된 시점에 평가하는 것으로 하였다. 추적 검사 방문은 최종 SC 투여 후 4 및 8주째에 수행하는 것으로 하였다.

[0434] 항-IL-6R 항체 (TCZ)는 예컨대, 최대 14주 동안 162 mg의 용량으로 매 2주마다 (Q2W) SC 투여에 의해 투여되었을 때, pcJIA 환자에서 유효할 것으로 기대되었다.

[0435] **실시예 8**

[0436] **전신 경화증용의 SC로 투여되는 항-IL-6R 항체**

[0437] 본 연구는 전신 경화증 (SSc) 환자에서 수행된 2/3상, 다기관, 무작위, 이중맹검, 위약 대조군, 2-아암, 병행군 시험이다. 본 연구에서는 180 mg/mL TCZ를 포함하고, 히알루로니다제는 포함하지 않는 TCZ 제제 (실시예 4의 표 2 참조)를 SSc 환자에게 피하로 투여하였다. 24주째 기준선으로부터의 변경된 로드난 피부 점수 (mRSS) 변화인 1차 종점을 24주째에 평가하는 것으로 하였다. 48주간의 맹검 기간 이후, 48주간의 개방 표지 기간으로 이어졌다.

[0438] 48주 동안 TCZ 162 mg을 SC로 매주 (QW) 받는 군 (A군), 또는 SC 위약 QW로 받은 군 (B군)으로 환자를 1:1 비율로 무작위화시키는 것으로 하였다. 1차 분석은 모든 환자가 24주째에 도달하였을 때 진행하는 것으로 하였다.

[0439] 48주째를 시작으로 하여, 모든 환자는 162 mg의 TCZ를 피하로 QW로 받는 개방 표지 처리를 받도록 하고, 어떤 환자에도 위약 주사는 하지 않는 것으로 하였다.

[0440] 평가 스케줄에 기술되어 있는 바와 같이, 기준선을 시작으로 하여 96주째까지 효능 파라미터를 평가하는 것으로 하였다.

[0441] **표적 집단**

[0442] 연구 가입을 위해서 환자는 하기 기준을 충족시켜야 했다:

[0443] · 사전 동의서를 제출하고, 연구 프로토콜의 요건을 따를 수 있는 능력 및 의향이 있을 것.

[0444] · 미국 류마티스 학회 기준 (1980)을 사용하여 정의되는 바와 같은 것으로 SSc 진단을 받을 것.

[0445] · (최초 비-레이노(Raynaud) 현상 소견으로부터의 경과 시간으로 정의되는) 질환 지속 기간이 ≤60개월일 것.

[0446] · 기준선에서의 연령이 ≥18세일 것.

[0447] · 스크리닝 방문시 ≥ 15 내지 ≤ 40 mRSS 유니트일 것.

[0448] · 하기 위치 중 하나의 피부는 이환된 상태가 아닐 것:

[0449] 대퇴부 중간 영역의 앞쪽

[0450] 배꼽 주변으로부터 바로 2인치 영역 내의 부위를 제외한 배꼽 아래쪽 하복부

[0451] 상완 바깥쪽 부위 (간병인 환자에게 주사를 놓을 경우).

[0452] · 각각 A 기준 중 1 이상 및 B 기준 중 하나로서 정의되는 활동성 질환:

[0453] 스크리닝시 기준 A

[0454] 앞선 1-6개월 이내의 최종 방문 때와 비교하였을 때, 스크리닝시의 mRSS 유니트가 ≥ 3으로 증가.

[0455] 앞선 1-6개월 이내의 최종 방문 때와 비교하였을 때, 스크리닝시의 mRSS 유니트가 ≥ 2인 새로운 신체 부위 하나를 포함.

[0456] 앞선 1-6개월 이내의 최종 방문 때와 비교하였을 때, 스크리닝시의 mRSS 유니트가 ≥ 1인 새로운 신체 부위 2개를 포함.

[0457] mRSS를 사용하는 상기 기준에서 정의된 피부 비후화 진행과 일관되는, 앞선 1-6개월 이내의 최종 방문 때와 비교하였을 때, 스크리닝시의 피부 비후화 악화에 관한 다른 기록.

[0458] 스크리닝시 1개 이상의 TFR 존재.

[0459] 스크리닝시 기준 B

[0460] 고감도 C 반응성 단백질 ≥ 1 mg/dL

[0461] 적혈구 침강 속도 ≥ 28 mm/hr

[0462] 혈소판 계수 (≥ 330 x $10^3/\mu\ell$)

[0463] · 환자가 기준선을 포함하여 그 이전에 ≥ 2주 동안 안정한 용량 요법을 받고 있는 중이라면, 경구용 코르티코스테로이드 (≤ 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물)를 이용한 치료는 허용.

[0464] · 환자가 기준선을 포함하여 그 이전에 ≥ 2주 동안 안정한 용량 요법을 받고 있는 중이라면, 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID)을 이용한 치료는 허용.

[0465] · 환자가 기준선을 포함하여 그 이전에 ≥ 4주 동안 안정한 용량을 받고 있는 중이라면, 안지오텐신-전환 효소 억제제, 칼슘-채널 차단제, 단백질-펌프 억제제, 및/또는 경구용 혈관확장제는 허용.

[0466] · 가임능을 지닌 여성일 경우, 환자는 스크리닝 및 기준선 방문시 임신 진단 테스트에서 음성이어야 함.

[0467] **효능 결과 측정**

[0468] 1차 효능 종점은 24주째 기준선으로부터의 변경된 로드난 피부 점수(mRSS) 변화였다. 피부 두께는 촉진으로 평가하고, 17개의 상이한 부위에 대해 0 (정상)부터 3 (중증 피부 비후화)까지의 점수를 이용하여 등급하는 것으로 하였다. 총 점수는 17개의 신체 부위 (예컨대, 얼굴, 손, 손가락; 팔 근위부, 팔 원위부, 가슴, 복부; 다리 근위부, 및 팔 원위부, 발)에서의 개별 피부 점수의 합계이며, 이는 0-51 범위의 유니트를 제공하였다. 기구는 SSc 환자용으로 입증된 것이다.

[0469] 본 연구에 대한 2차 효능 종점은 하기와 같았다:

[0470] · 24 및 48주째 기준선으로부터의 경피증 건강 평가 질문지-장애 지수 (SHAQ-DI) 점수 변화

[0471] · 기준선에서 관절 병발을 포함하는 환자에서 24 및 48주째 기준선으로부터의 28개의 압통 관절 계수 (TJC)의 변화.

[0472] · 24 및 48주째 기준선으로부터 환자의 환자의 종합 평가의 변화.

[0473] · 24 및 48주째 기준선으로부터 의사의 환자의 종합 평가의 변화.

[0474] · 24 및 48주째 기준선으로부터 만성 질환 요법-피로의 기능 평가(Functional Assessment of Chronic Illness

Therapy-Fatigue: FACIT)-피로감 점수의 변화.

[0475] · 24 및 48주째 기준선으로부터의 소양증 5-D 가려움 척도(Pruritus 5-D Itch Scale)의 변화.

[0476] · 48주째 기준선으로부터의 mRSS의 변화.

[0477] · 48주째 기준선으로부터의 mRSS의 변화가 24주째 기준선으로부터의 mRSS의 변화보다 크거나, 그와 동일한 환자의 비율(%).

[0478] 본원에 개시된 바와 같이 피하로 투여되는 TCZ는 개시된 바와 같이 치료되는 SSc 환자에서 위약으로 치료되는 환자에 비하여 피부 경화증을 개선시키고/거나, 신체 기능을 개선시키고/거나, 기관 손상의 진행을 저속화시킬 것으로 기대되었다. 예를 들어, TCZ는 1차 효능 종점 (24주째 mRSS 변화) 및/또는 2차 종점 중 임의의 하나 이상의 것을 달성할 것이라고 기대되었다.

[0479] **실시예 9**

[0480] 거대 세포 **동맥염용의 SC로 투여되는 항-IL-6R 항체**

[0481] 본 실시예는 거대 세포 동맥염 (GCA) 치료를 위해 피하로 투여되는 항-IL-6R 항체 (TCZ)의 용도를 기술한다. GCA (신규 발병 또는 난치성 GCA) 환자를 치료하는 데에는 실시예 4의 표 2에 기술된, 180 mg/mL TCZ를 포함하고, 히알루로니다제는 포함하지 않는 TCZ 제제를 사용하였다.

[0482] GCA 환자를 치료하기 위한 프로토콜은 도 22에 제시되어 있다. 제안된 연구는 GCA 진단을 받은 환자에서 진행된 다기관, 무작위, 이중맹검, 위약 대조군 연구였다. 환자는 신규 발병이거나 난치성 환자일 수 있었다 (즉, 코르티코스테로이드 (CS)를 사용하는 이전 요법에 대하여 부적절하게 반응하는 GCA 환자). 1차 종점은 9개월째 무CS 지속적 완화인 것으로 하였다. 완화란 징후 및 증상 부재 및 급성기 반응의 정상화로서 정의되었다. 지속적이라는 것은 완화 유도 후 발적이 없는 상태로서 정의되었다. 9개월째 1차 종점을 달성한 환자는 3개월 이내에 완화를 이룰 수 있고, 6개월 이상 동안 그의 완화를 유지할 수 있었으며, 그 기간 동안 그의 CS를 점감시킬 수 있었다. 9개월째의 2차 종점으로는 임상적 완화 이후 GCA 질환 발적까지의 경과 시간, CS 누적 용량, 삶의 질 및 급성기 반응물 및 헤모글로빈의 변화를 포함하였다.

[0483] 피하로 투여된 TCZ는 2가지 용량으로 사용하는 것으로 하였다:

[0484] - 162 mg 매주 (qw); 및

[0485] - 162 mg 매 2주마다 (q2w).

[0486] 이중맹검 양식으로 9개월 동안 162 mg의 TCZ를 SC qw로, 162 mg의 TCZ를 SC q2w로 또는 SC로 위약을 받는 것으로 환자를 2:1:1의 비율 (100:50:50)로 무작위화하는 것으로 하였다. 추가로, 모든 환자는 배경 CS 요법을 받고, 이어서, 6개월 기간에 걸쳐 CS 점감 요법을 진행하였다 (하기 표 12 참조). 난치성 대상체는 앞서 질환을 제어한 용량보다 10 mg 더 많은 고용량으로 본 연구에 가입하여, 가입시 프레드니손 용량으로부터 개용된 바와 같이 시험 글루코코르티코이드 점감을 계속 진행하는 것으로 하였다. 재발되지 않을 경우, 본 스케줄에 따라 4개월 후에는 글루코코르티코이드의 투여량으로 5 mg 미만으로 하고, 6개월 후에는 글루코코르티코이드를 사용하지 않는 것으로 하였다.

표 12

프레드니손 스케줄: 신규 발병 환자

주	프레드니손 1일 용량 (mg/일) (두개의 아암 모두에서)
1	60
2	60
3	50
4	40
5	30
6	25
7	20
8	17.5
9	15
10	12.5
11	10
12	9
13	8
14	7
15	6
16	5
17	4
18	4
19	3
20	3
21	2
22	2
23	1
24	1

[0487]

[0488] 9개월째, 모든 환자가 본 연구의 2부 (개방 표지 확장)에 가입할 수 있었다. 1차 종점을 충족시키는 환자는 그의 피하 주사를 중단해야 하고, 계속해서 반응을 유지하여야 했다. 1차 종점을 충족시키지 못하는 환자는 개방 표지 TCZ를 포함하는 연구원-주도 요법으로 이탈할 수 있는 옵션이 있었다. 개방 표지 확장의 목적은 GCA에서 TCZ 진행 과정 동안의 장기간의 안전성 및 효능을 기술하고, CS 관련 유해 사례와 관련하여 TCZ의 장기간의 스테로이드 절약 효과와 그의 후유증을 기술하고, 9개월째 이후의 TCZ 요법 유지를 위한 잠재적 요건을 기술하고자 하는 것이었다.

[0489] 본 연구의 표적 집단은 성인 GCA 환자였다. 신규 발병 및 재발성/난치성 GCA 환자도 적격인 것으로 하였다.

[0490] 하기 기준에 따라 GCA를 진단하였다:

[0491] ○ 웨스터그린(Westergreen) 적혈구 침강 속도 (ESR) > 40 mm/시간

[0492] ○ GCA의 명백한 두개 증상 (신규 발병 국소 두통, 두피 또는 측두 동맥 압통, 허혈-관련 시각 상실, 또는 그외 저작시 원인불명의 구강 또는 턱 통증).

[0493] ○ 하기 중 1 이상의 것:

[0494] · GCA의 특징을 보이는 측두 동맥 생검,

[0495] · 염증성 조조 경직과 관련이 있는 어깨 및/또는 둔부 대상통으로 정의되는, 류마티스성 다발성 근육통 (PMR) 증상,

[0496] · 혈관조영술 또는 단면 영상 연구, 예컨대, 자기 공명 혈관조영술 (MRA), 컴퓨터 단층 촬영 혈관조영술 (CTA), 또는 양전자 방출 단층촬영술-컴퓨터 단층 촬영 혈관조영술 (PET-CTA)에 의한 대혈관 혈관염에 관한 증거.

[0497] · 신규 발병 또는 난치성 GCA는 하기 기준에 따라 분류되었다:

[0498] ○ 신규 발병: (기준선 방문시 CS 개시되었는지 여부 활동성 질환 활성도와는 상관없이) 기준선 방문으로부터 4주 이내에 (임상 징후 또는 증상 및 ESR > 40 mm/hr) 활동성 GCA 진단.

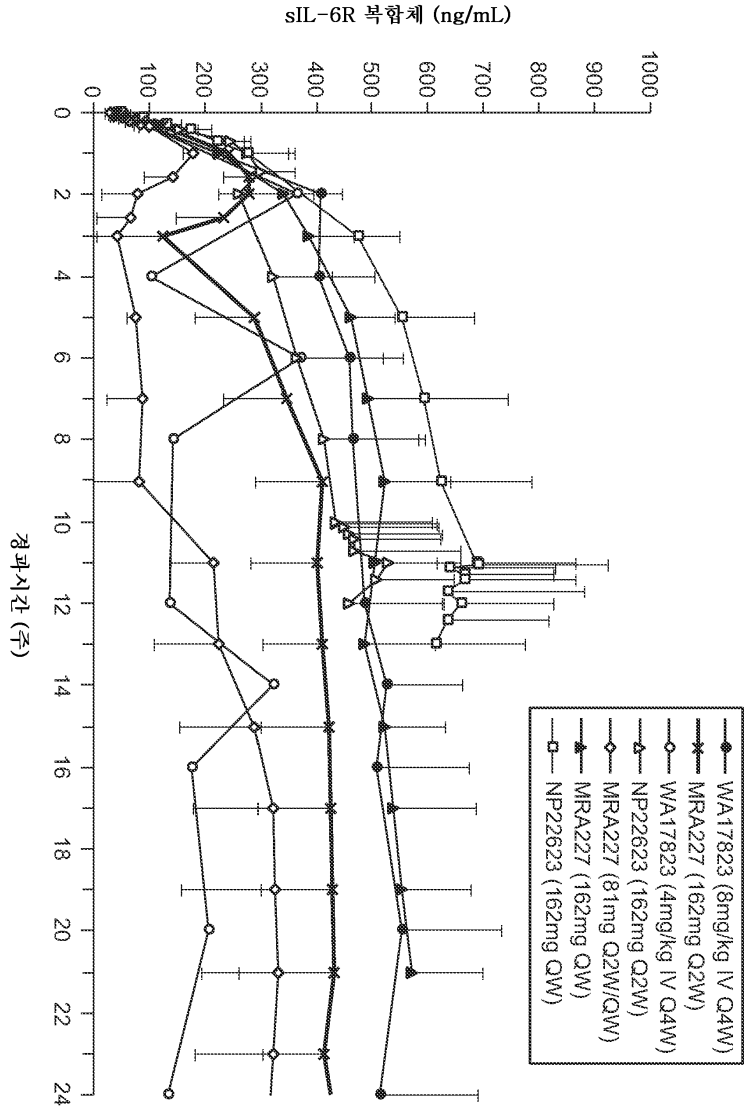
[0499] ○ 난치성: 기준선 방문 이전 > 4주에 진단 및 CS 치료와는 상관없이 기준선으로부터 4주 이내에 (임상 징후 또는 증상 및 ESR > 40 mm/hr) 활동성 GCA.

[0500] 본원에 개시된 바와 같은, 피하로 투여되는 TCZ는 예를 들어, GCA 환자에서 GCA 징후 및 증상을 감소시키고/거

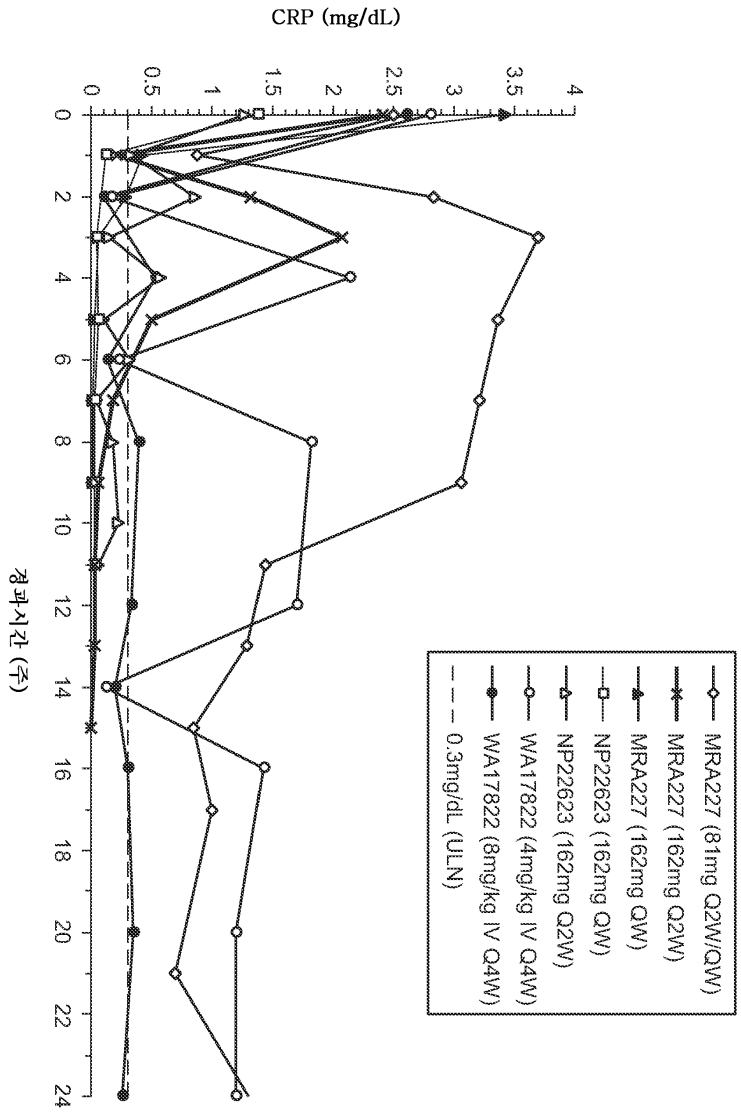
나, 임상적 완화를 유지시키고/거나, 코르티코스테로이드 사용을 감소시키거나 중단시킴으로써 GCA를 효과적으로 치료할 수 있는 것으로 기대되었다.

도면

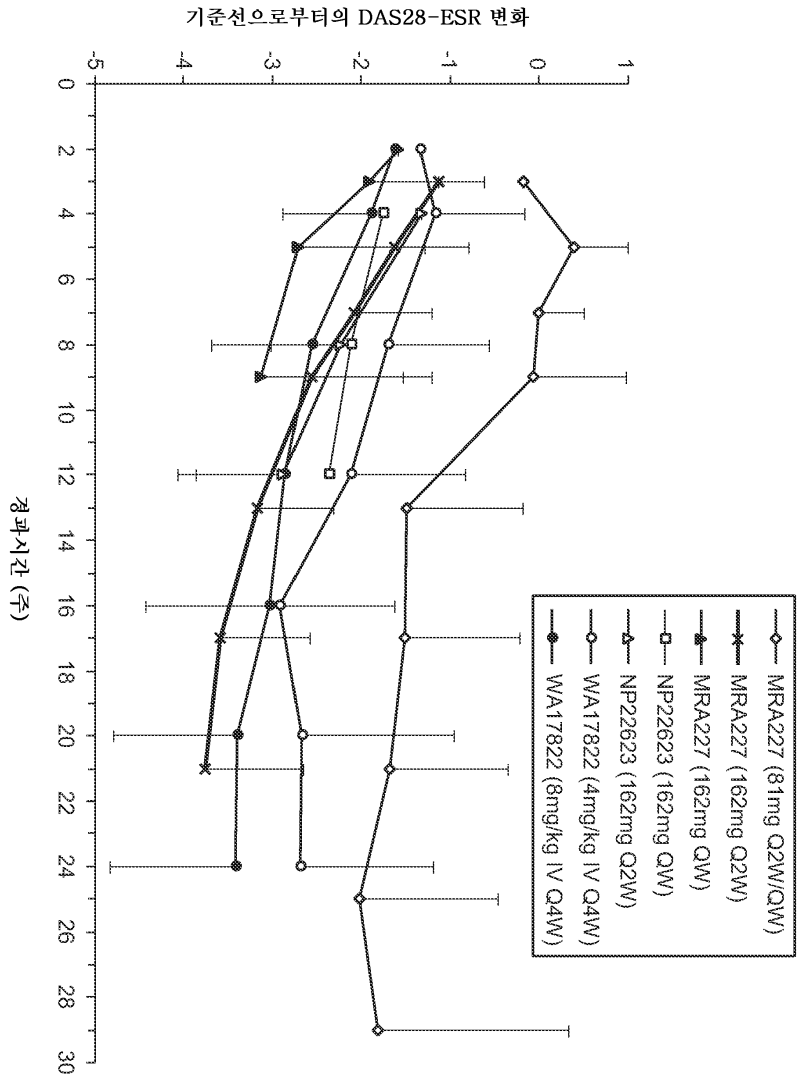
도면1



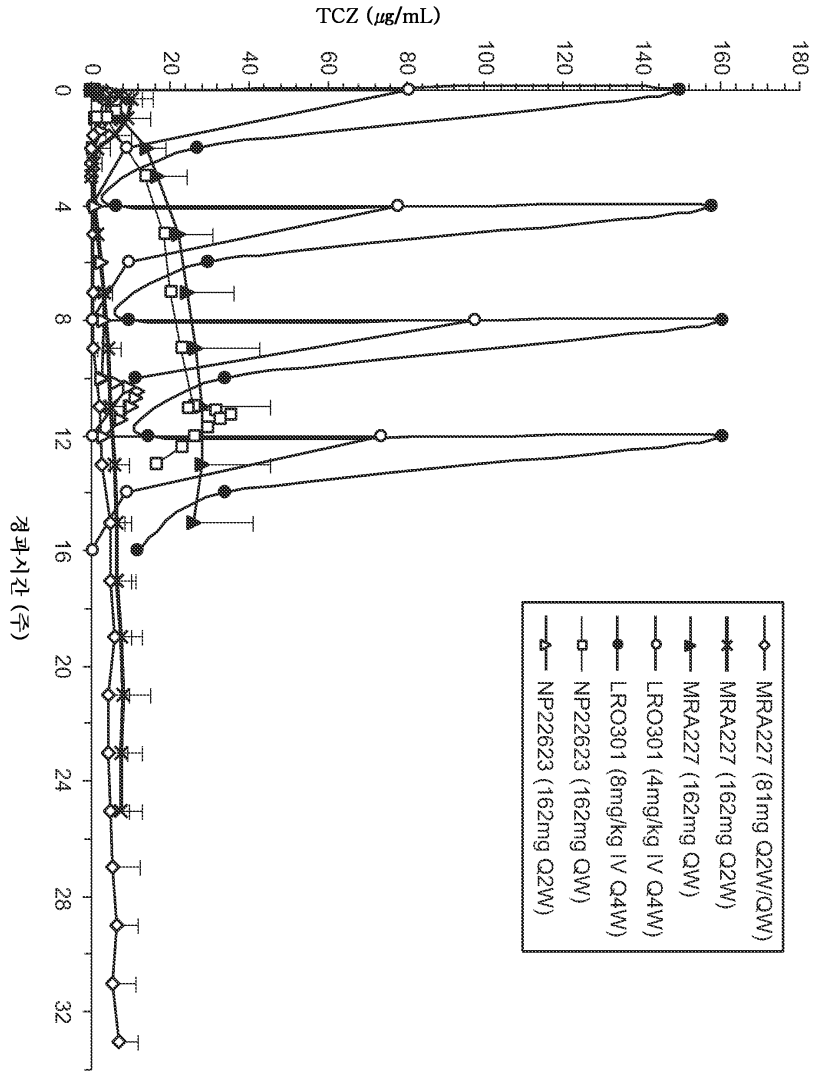
도면2


CRP (mg/dL)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
경과시간 (주)
MRA227 (81mg Q2W/QW)
MRA227 (162mg Q2W)
MRA227 (162mg QW)
NP22623 (162mg QW)
NP22623 (162mg Q2W)
WA17822 (4mg/kg IV Q4W)
WA17822 (8mg/kg IV Q4W)
0.3mg/dL (ULN)

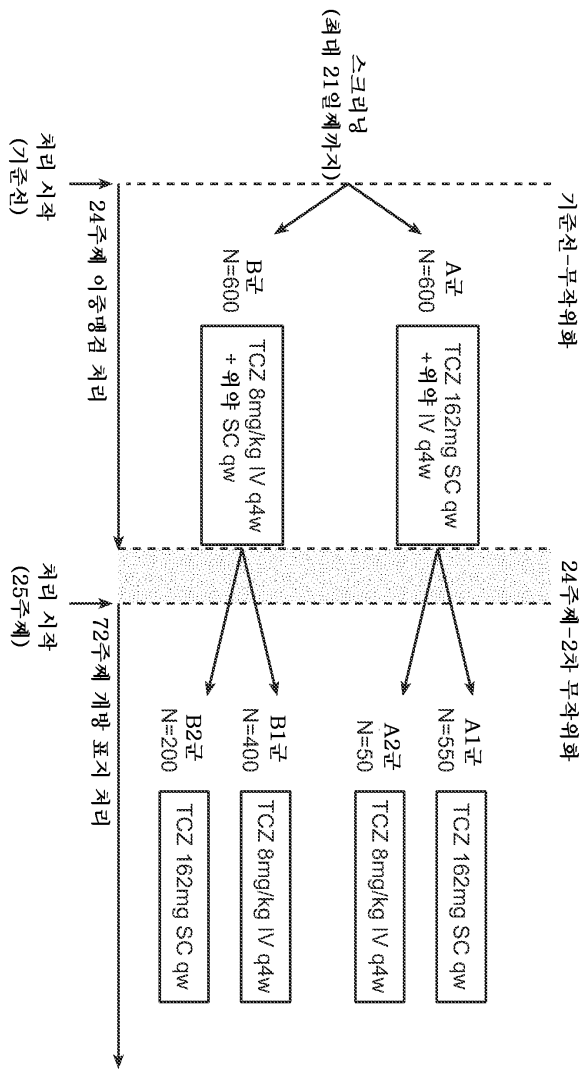
도면3


기준선으로부터의 DAS28-ESR 변화
경과시간 (주)
MRA227 (81mg Q2W/QW)
MRA227 (162mg Q2W)
MRA227 (162mg QW)
NP22623 (162mg QW)
NP22623 (162mg Q2W)
WA17822 (4mg/kg IV Q4W)
WA17822 (8mg/kg IV Q4W)

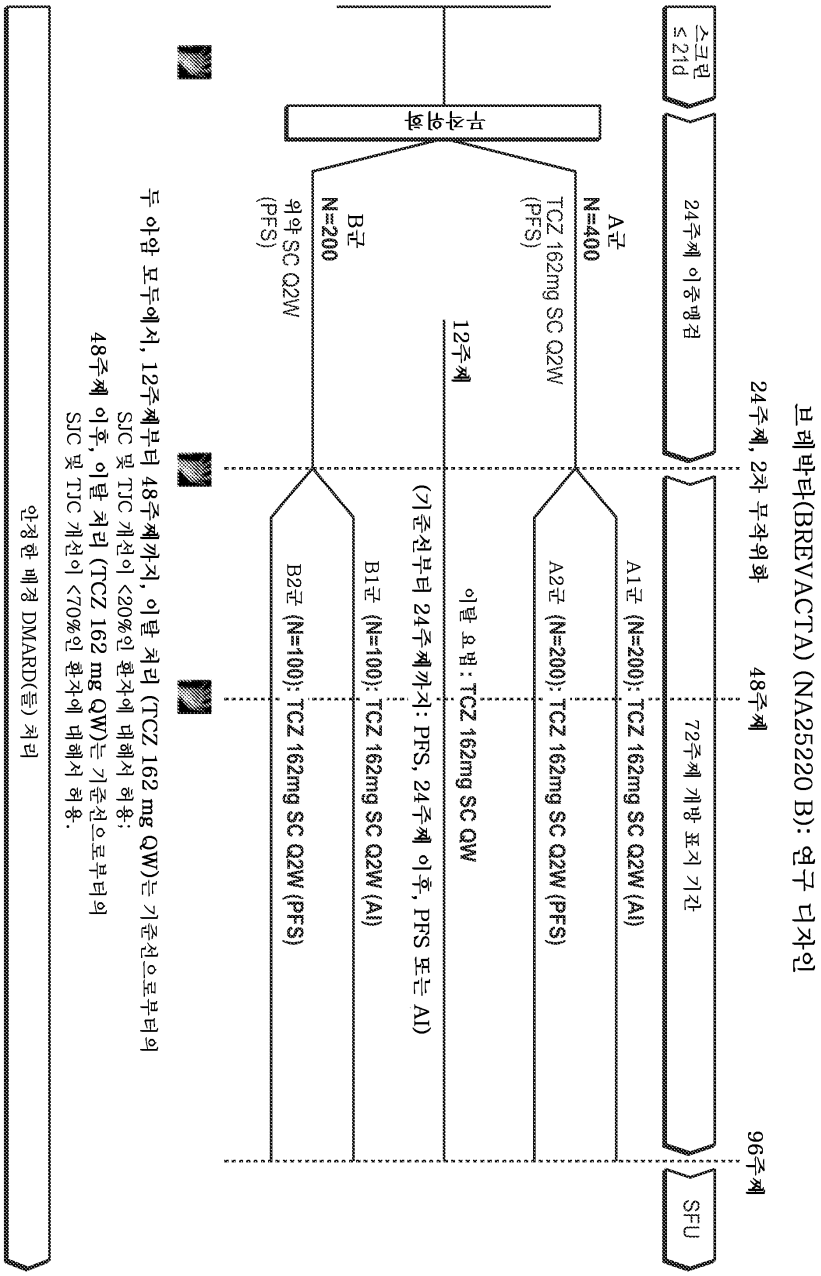
도면4


TCZ (μg/mL)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
경과시간 (주)
0
4
8
12
16
20
24
28
32
MRA227 (81mg Q2W/QW)
MRA227 (162mg Q2W)
MRA227 (162mg QW)
LRO301 (4mg/kg IV Q4W)
LRO301 (8mg/kg IV Q4W)
NP22623 (162mg QW)
NP22623 (162mg Q2W)

도면5


스크리닝
(최대 21일째까지)
기준선-무작위화
A군
N=600
TCZ 162mg SC qw
+위약 IV q4w
B군
N=600
TCZ 8mg/kg IV q4w
+위약 SC qw
처리 시작
(기준선)
24주째 이중맹검 처리
24주째-2차 무작위화
처리 시작
(25주째)
72주째 개방 표지 처리
A1군
N=550
TCZ 162mg SC qw
A2군
N=50
TCZ 8mg/kg IV q4w
B1군
N=400
TCZ 8mg/kg IV q4w
B2군
N=200
TCZ 162mg SC qw

도면6



도면7a

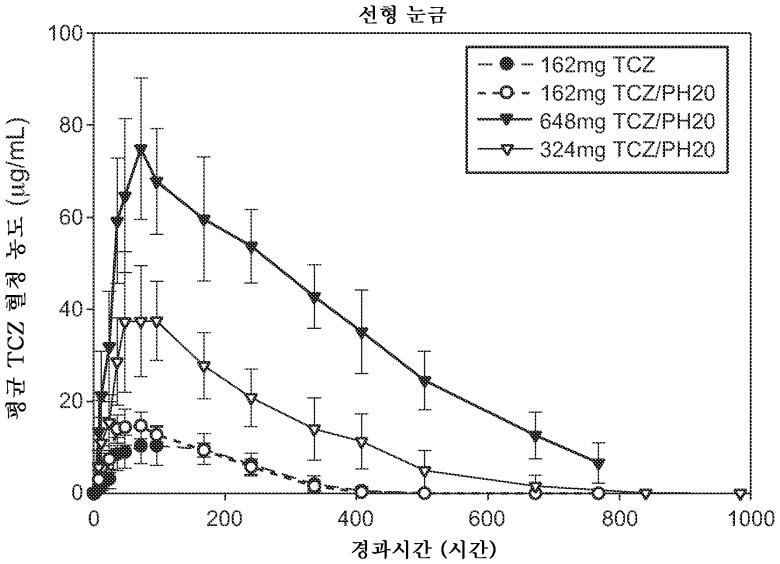
```
  1  DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY   50
 51  TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ  100
101  GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
151  DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  200
201  LSSPVTKSFN RGEC 서열 번호 1                             214
```

도면7b

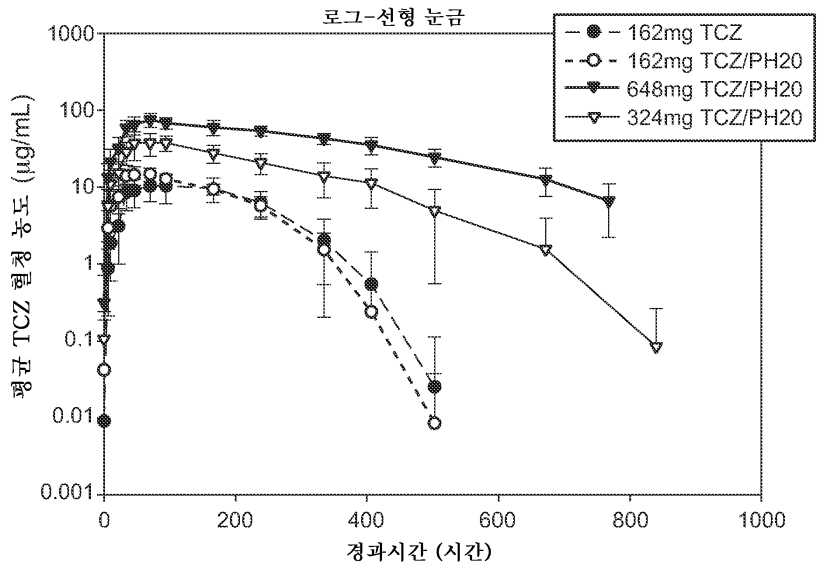
```
  1 pEVQLQESGPG LVRPSQTLSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG   50
 51  YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL  100
101  ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD  150
151  YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY  200
201  ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK  250
251  DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS  300
301  TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV  350
351  YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL  400
401  DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG    448
```

서열 번호 2

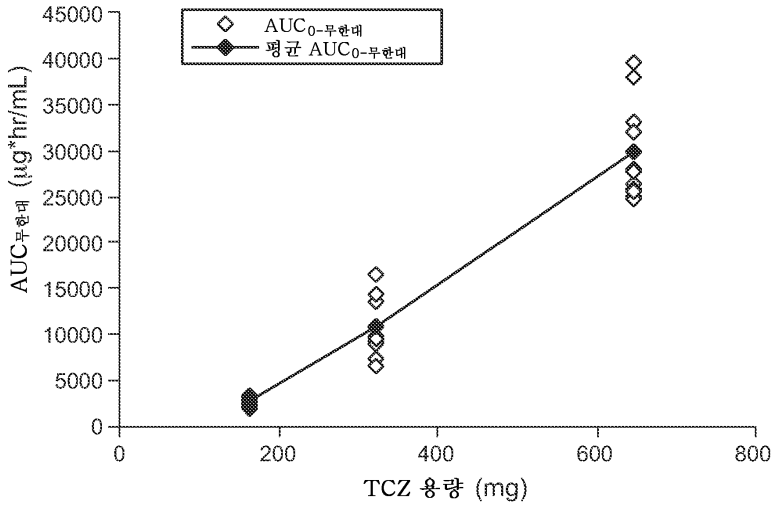
도면8a



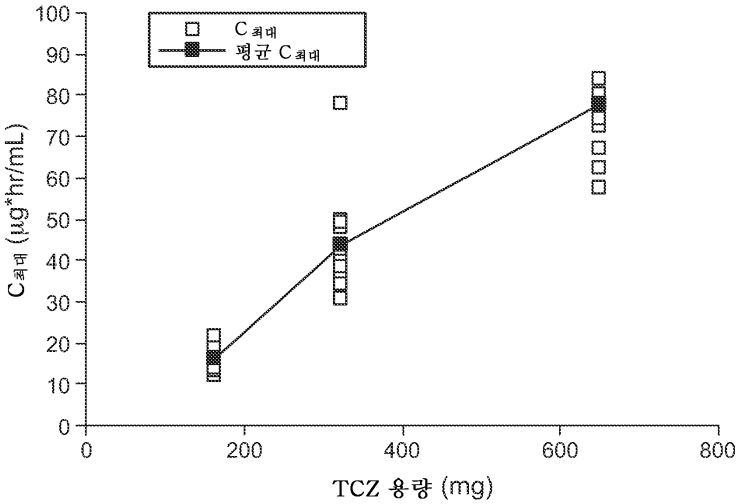
도면8b



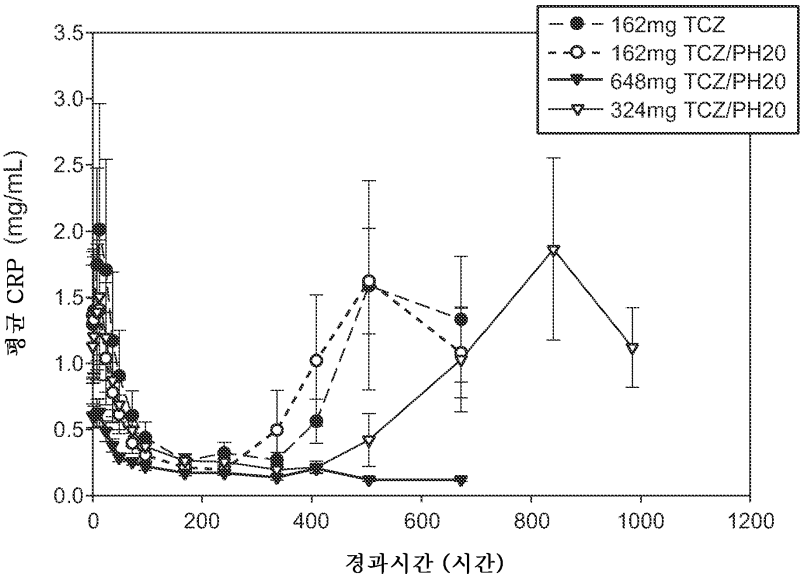
도면9a



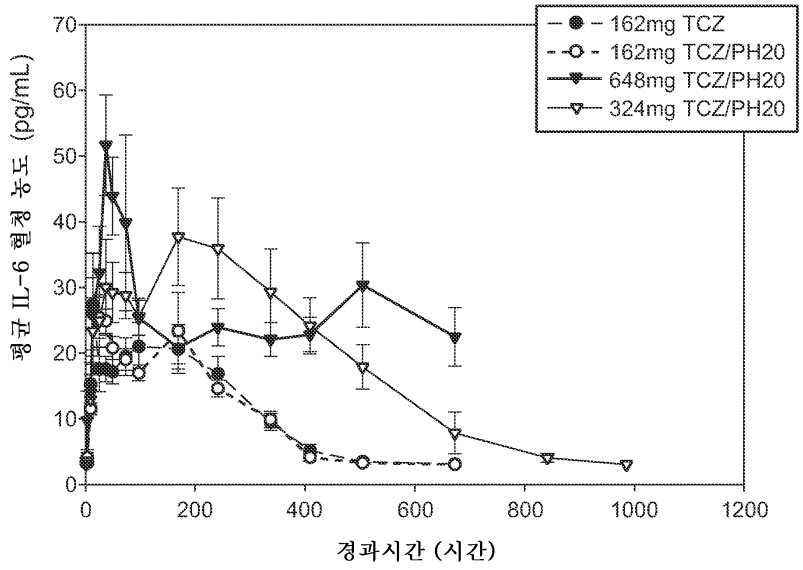
도면9b



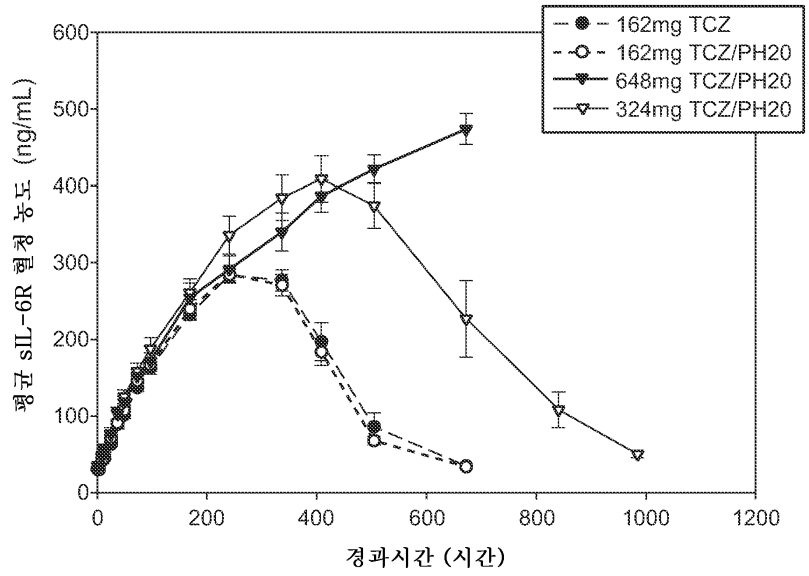
도면10



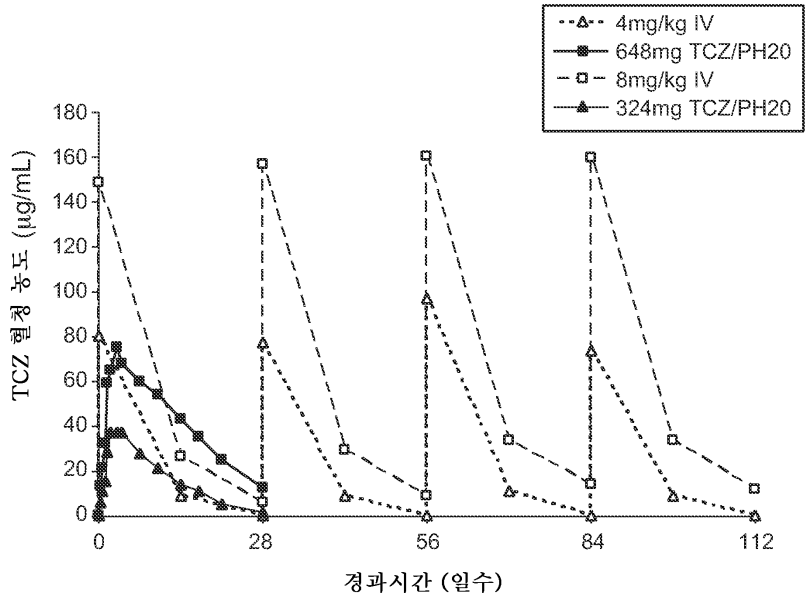
도면11


162mg TCZ
162mg TCZ/PH20
648mg TCZ/PH20
324mg TCZ/PH20
평균 IL-6 혈청 농도 (pg/mL)
0
10
20
30
40
50
60
70
0
200
400
600
800
1000
1200
경과시간 (시간)

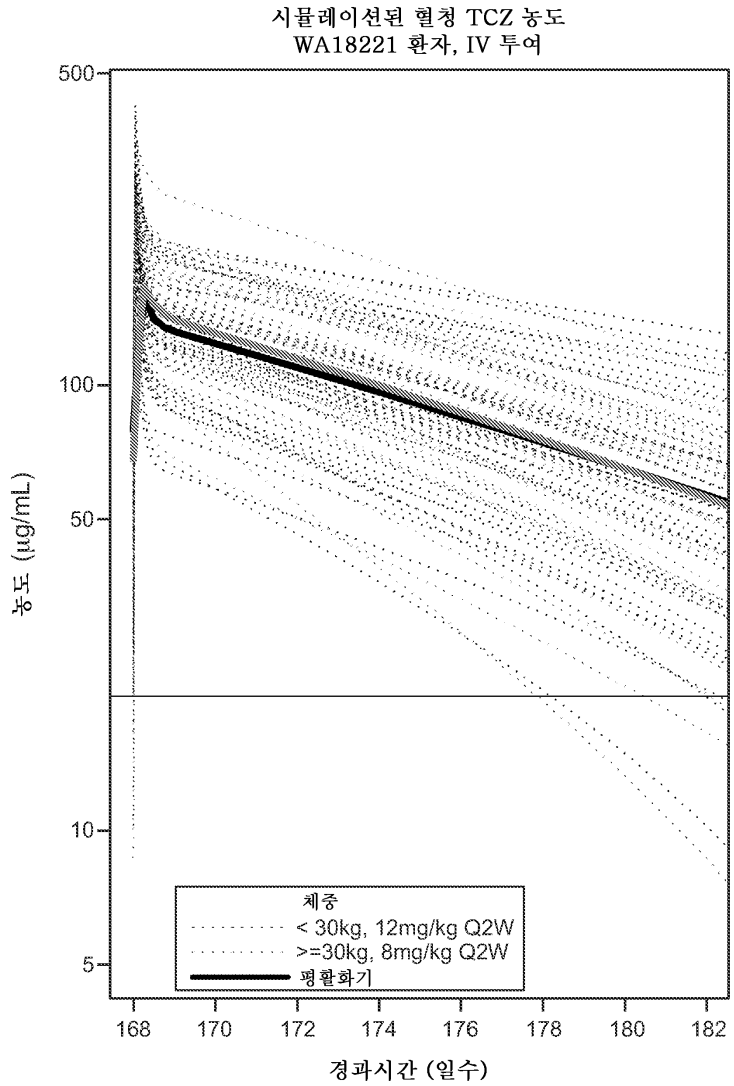
도면12


162mg TCZ
162mg TCZ/PH20
648mg TCZ/PH20
324mg TCZ/PH20
평균 sIL-6R 혈청 농도 (ng/mL)
0
100
200
300
400
500
600
0
200
400
600
800
1000
1200
경과시간 (시간)

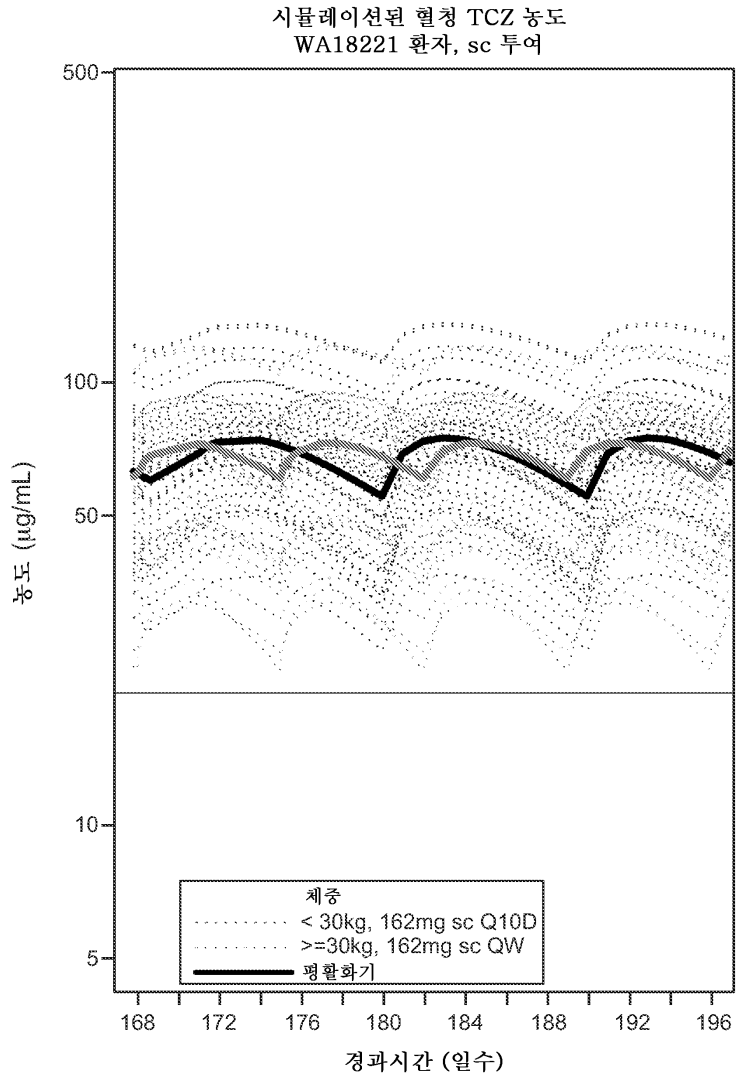
도면13


4mg/kg IV
648mg TCZ/PH20
8mg/kg IV
324mg TCZ/PH20
TCZ 혈청 농도 (µg/mL)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
28
56
84
112
경과시간 (일수)

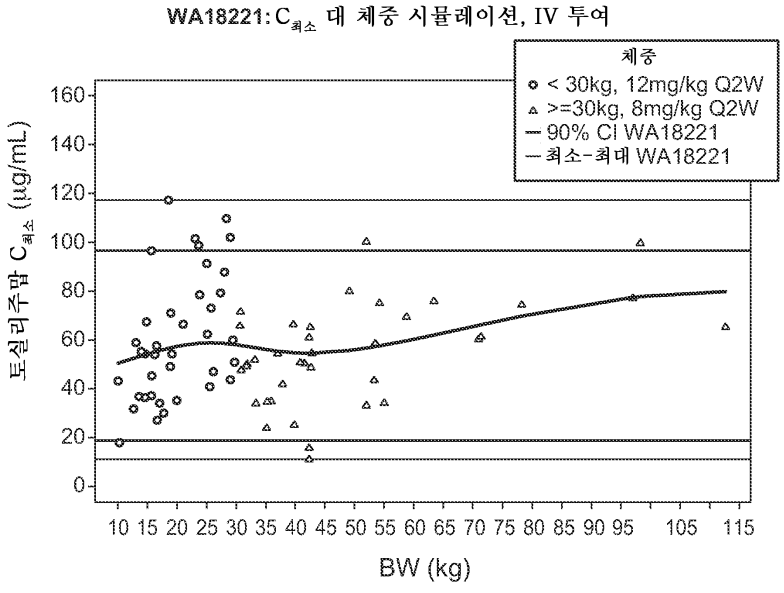
도면14a


시뮬레이션된 혈청 TCZ 농도
WA18221 환자, IV 투여
농도 (µg/mL)
500
100
50
10
5
체중
< 30kg, 12mg/kg Q2W
>=30kg, 8mg/kg Q2W
평활화기
168
170
172
174
176
178
180
182
경과시간 (일수)

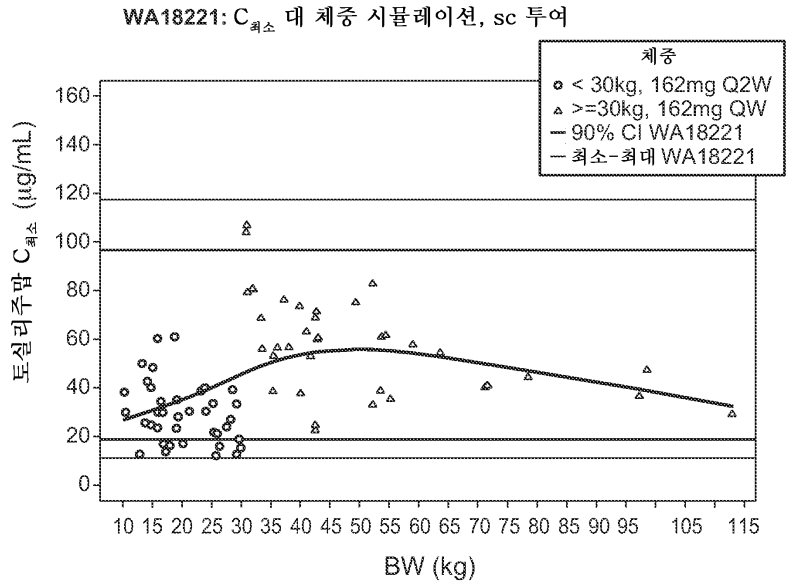
도면14b


시뮬레이션된 혈청 TCZ 농도
WA18221 환자, sc 투여
500
100
50
10
5
농도 (ug/mL)
체중
< 30kg, 162mg sc Q10D
>=30kg, 162mg sc QW
평활화기
168
172
176
180
184
188
192
196
경과시간 (일수)

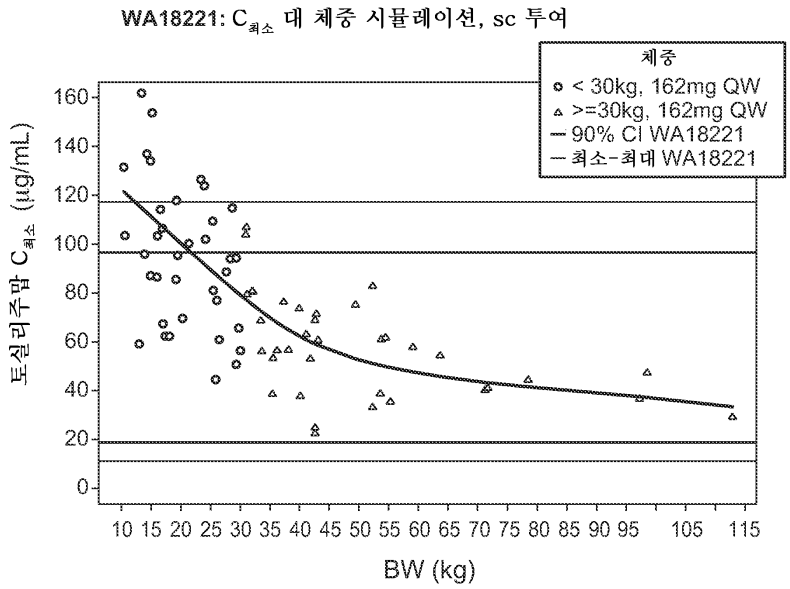
도면15


WA18221: C최소 대 체중 시뮬레이션, IV 투여
체중
< 30kg, 12mg/kg Q2W
>=30kg, 8mg/kg Q2W
90% CI WA18221
최소-최대 WA18221
160
140
120
100
80
60
40
20
0
토실리주맙 C최소 (ug/mL)
10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 105 115
BW (kg)

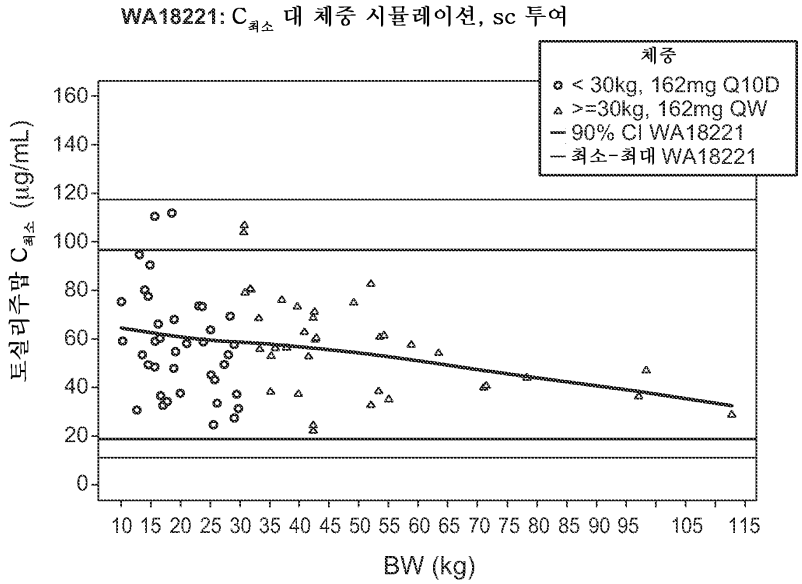
도면16


WA18221: C최소 대 체중 시뮬레이션, sc 투여
체중
< 30kg, 162mg Q2W
>=30kg, 162mg QW
90% CI WA18221
최소-최대 WA18221
토실리주맙 C최소 (µg/mL)
BW (kg)

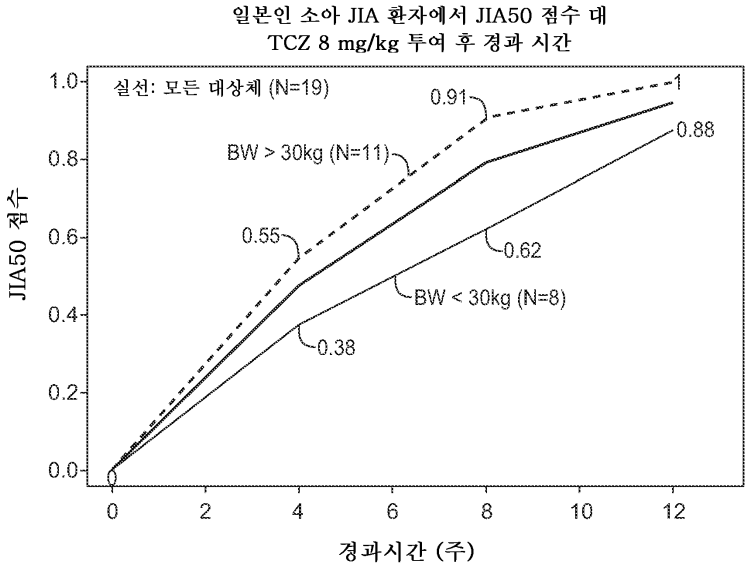
도면17


WA18221: C최소 대 체중 시뮬레이션, sc 투여
체중
< 30kg, 162mg QW
>=30kg, 162mg QW
90% CI WA18221
최소-최대 WA18221
토실리주맙 C최소 (µg/mL)
BW (kg)

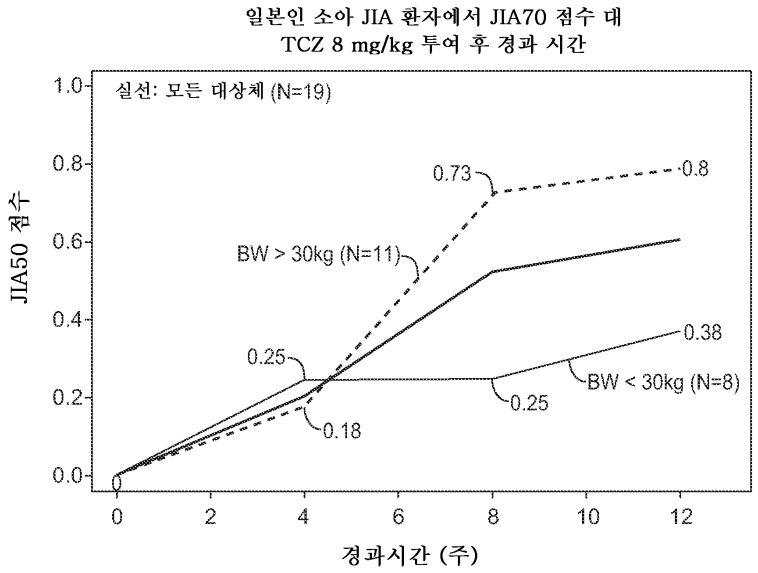
도면18


WA18221: C최소 대 체중 시뮬레이션, sc 투여
체중
< 30kg, 162mg Q10D
>=30kg, 162mg QW
90% CI WA18221
최소-최대 WA18221
토실리주맙 C최소 (µg/mL)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 105 115
BW (kg)

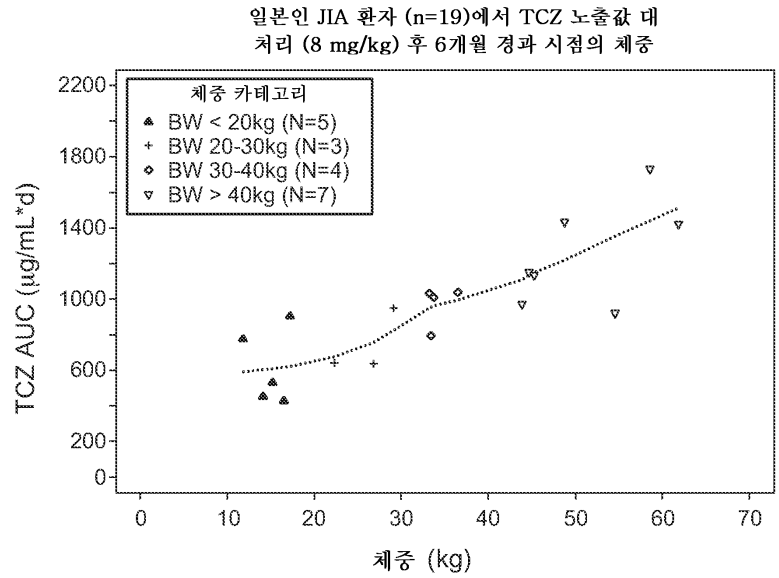
도면19a


일본인 소아 JIA 환자에서 JIA50 점수 대
TCZ 8 mg/kg 투여 후 경과 시간
실선: 모든 대상체 (N=19)
BW > 30kg (N=11)
BW < 30kg (N=8)
0.91
1
0.88
0.55
0.62
0.38
JIA50 점수
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2
4
6
8
10
12
경과시간 (주)

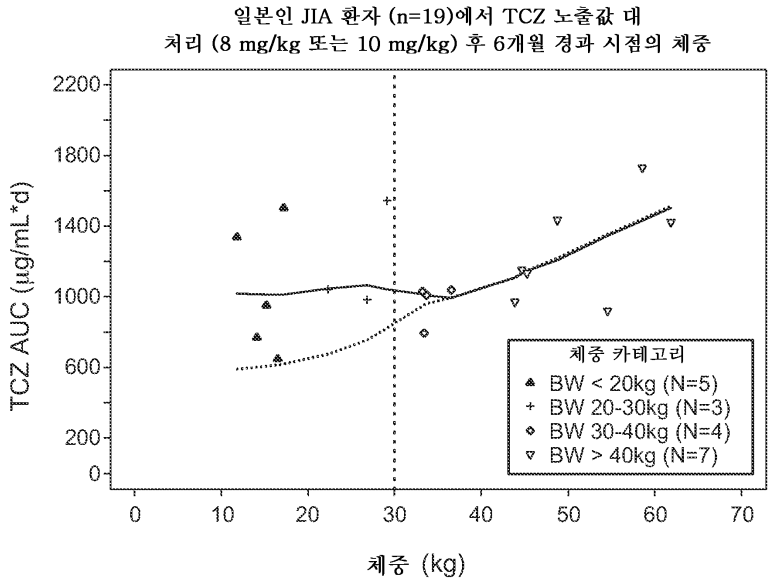
도면19b


일본인 소아 JIA 환자에서 JIA70 점수 대
TCZ 8 mg/kg 투여 후 경과 시간
실선: 모든 대상체 (N=19)
JIA50 점수
경과시간 (주)
BW > 30kg (N=11)
BW < 30kg (N=8)
0.73
0.8
0.25
0.18
0.38
0.25

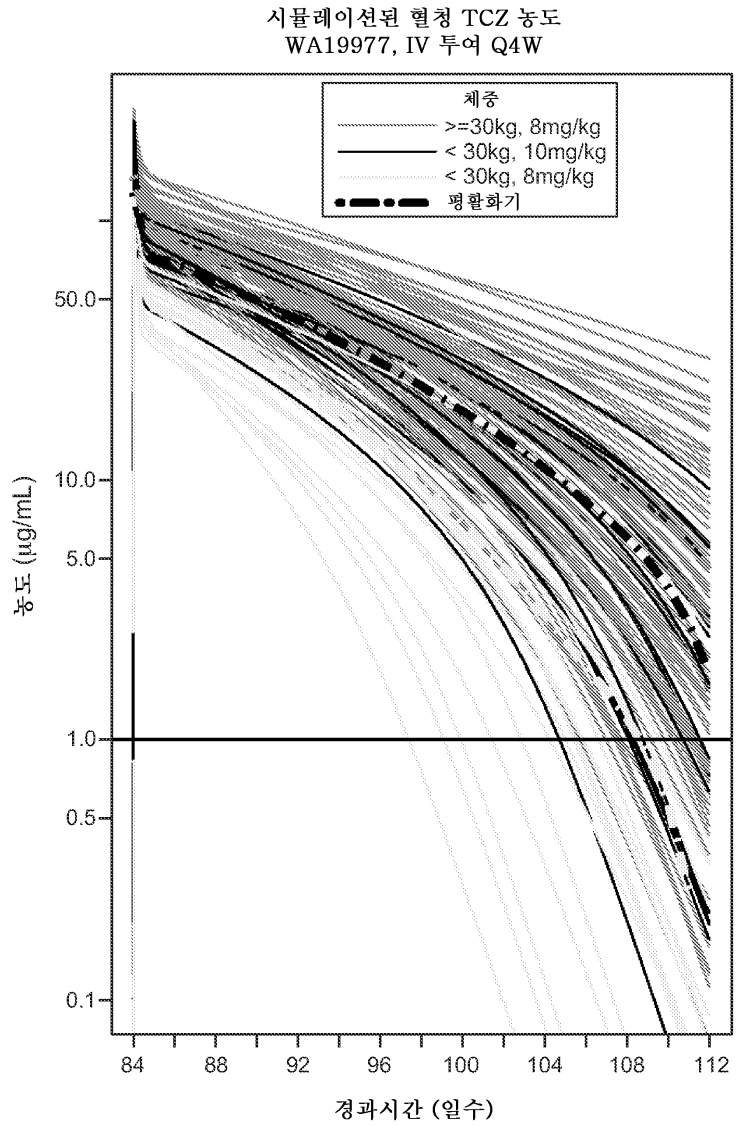
도면20a


일본인 JIA 환자 (n=19)에서 TCZ 노출값 대
처리 (8 mg/kg) 후 6개월 경과 시점의 체중
체중 카테고리
BW < 20kg (N=5)
BW 20-30kg (N=3)
BW 30-40kg (N=4)
BW > 40kg (N=7)
TCZ AUC (μg/mL*d)
체중 (kg)

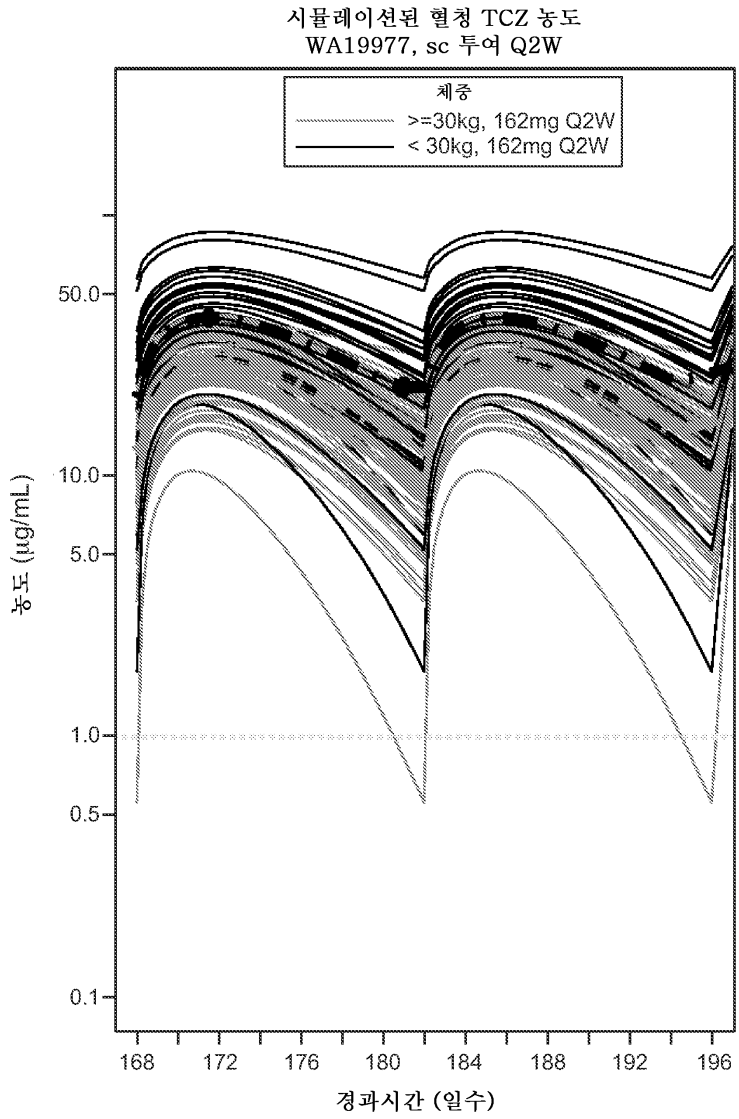
도면20b


일본인 JIA 환자 (n=19)에서 TCZ 노출값 대
처리 (8 mg/kg 또는 10 mg/kg) 후 6개월 경과 시점의 체중
TCZ AUC (μg/mL*d)
2200
1800
1400
1000
600
200
0
0
10
20
30
40
50
60
70
체중 (kg)
체중 카테고리
BW < 20kg (N=5)
BW 20-30kg (N=3)
BW 30-40kg (N=4)
BW > 40kg (N=7)

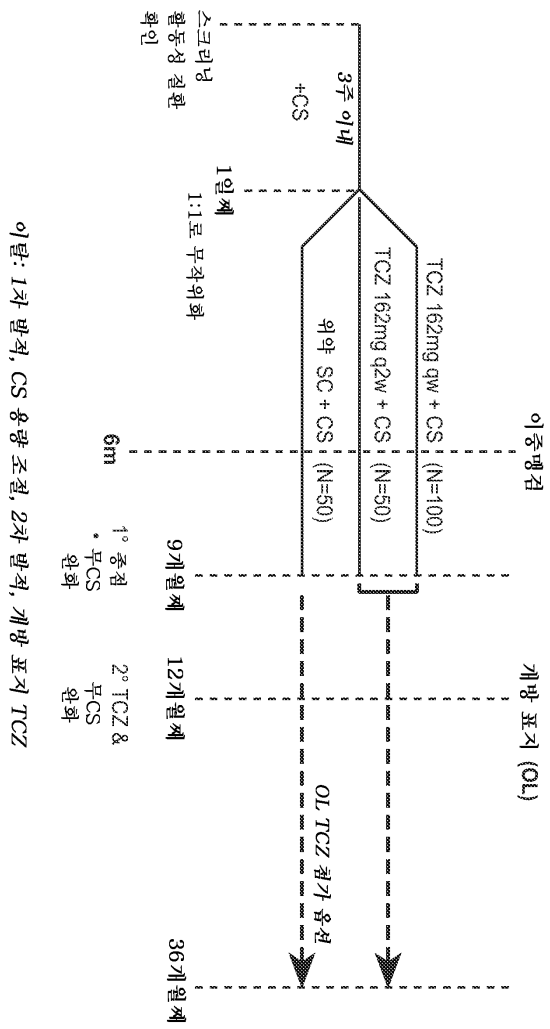
도면21a


시뮬레이션된 혈청 TCZ 농도
WA19977, IV 투여 Q4W
체중
>=30kg, 8mg/kg
< 30kg, 10mg/kg
< 30kg, 8mg/kg
평활화기
농도 (μg/mL)
50.0
10.0
5.0
1.0
0.5
0.1
84
88
92
96
100
104
108
112
경과시간 (일수)

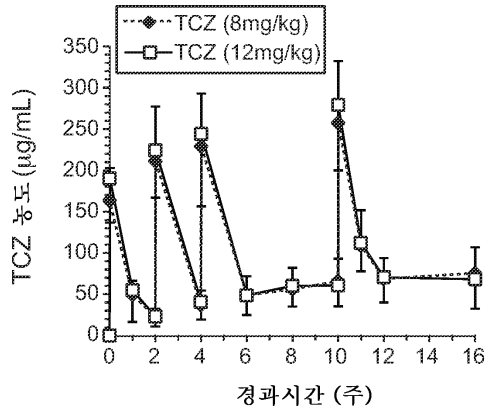
도면21b


시뮬레이션된 혈청 TCZ 농도
WA19977, sc 투여 Q2W
체중
>=30kg, 162mg Q2W
< 30kg, 162mg Q2W
50.0
10.0
5.0
1.0
0.5
0.1
농도 (µg/mL)
168
172
176
180
184
188
192
196
경과시간 (일수)

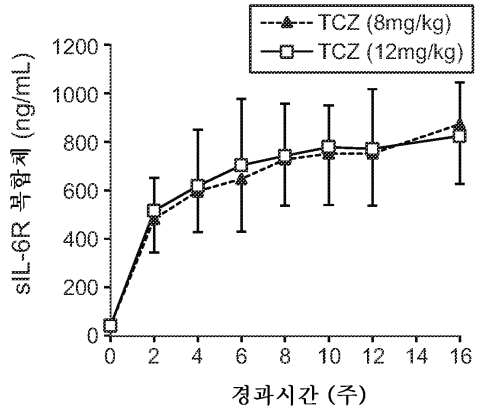
도면22


이탈: 1차 발적, CS 용량 조절, 2차 발적, 개방 표지 TCZ
스크리닝
활동성 질환 확인
1일째
1:1로 무작위화
3주 이내
+CS
위약 SC + CS (N=50)
TCZ 162mg q2w + CS (N=50)
TCZ 162mg qw + CS (N=100)
이중맹검
6m
1° 종점
• 무CS 완화
9개월째
2° TCZ &
무CS
완화
12개월째
OL TCZ 최적 용법
36개월째
개방 표지 (OL)

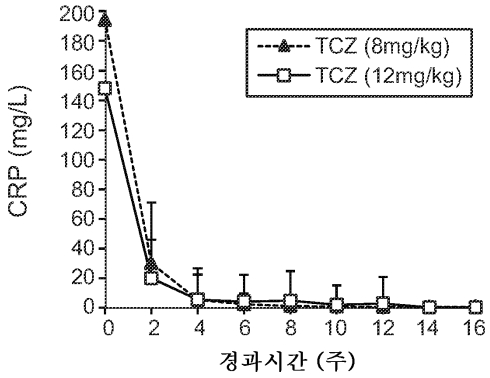
도면23a


TCZ (8mg/kg)
TCZ (12mg/kg)
TCZ 농도 (μg/mL)
350
300
250
200
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
경과시간 (주)

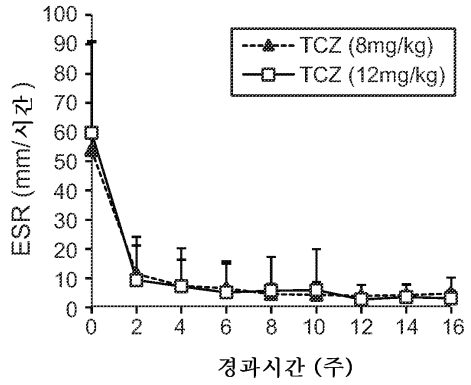
도면23b



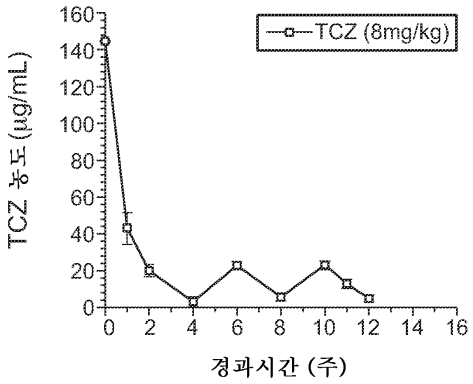
도면23c



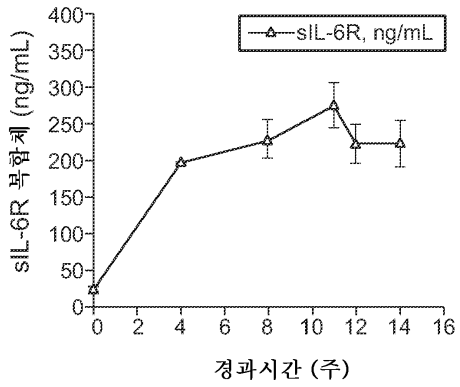
도면23d



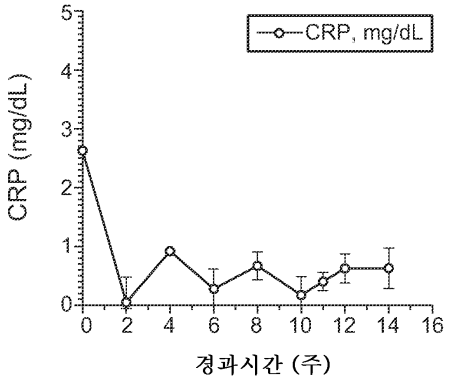
도면24a



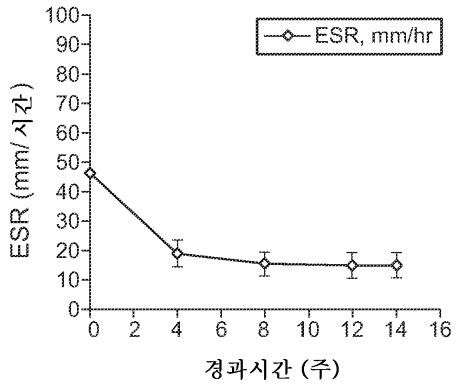
도면24b



도면24c



도면24d



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Genentech, Inc.

F. Hoffmann-La Roche AG

<120> SUBCUTANEOUSLY ADMINISTERED ANTI-IL-6 RECEPTOR ANTIBODY

<130> P4494R1-WO

<141> 2011-11-07

<150> US 61/411,015

<151> 2010-11-08

<150> US 61/542,615

<151> 2011-10-03

<160> 8

<210> 1

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 1

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
20 25 30

Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
35 40 45

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

80 85 90
Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
95 100 105
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
110 115 120
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
125 130 135
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
140 145 150

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
155 160 165
Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
170 175 180
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
185 190 195
Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
200 205 210
Arg Gly Glu Cys

<210> 2

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized. The first amino acid residue is predominantly pyroglutamic acid (pE).

<400> 2

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

1 5 10 15

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr

20 25 30

Ser Asp His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly

35 40 45

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr

50 55 60

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser

65 70 75

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp

80 85 90

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

95 100 105

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

110 115 120

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

125 130 135

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

140 145 150

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

155 160 165

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

170 175 180

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

185 190 195

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

200 205 210

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

215 220 225

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
320 325 330
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
335 340 345
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
350 355 360
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
365 370 375

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
380 385 390
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
395 400 405
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
410 415 420
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
425 430 435
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

440 445

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 3

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
5 10

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 4

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
5

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 5

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 6

Ser Asp His Ala Trp Ser
5

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 7

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15
Ser

<210> 8

<211

> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 8

Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr
5 10