



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0156764
(43) 공개일자 2023년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7034838
(22) 출원일자(국제) 2022년03월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월12일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/052163
(87) 국제공개번호 WO 2022/190034
국제공개일자 2022년09월15일
(30) 우선권주장
63/160,078 2021년03월12일 미국(US)
63/188,707 2021년05월14일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850
(72) 발명자
히시아, 엘리자베스 씨.
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드
1400
카리에카르, 체탄
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드
1400
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
특허법인한성

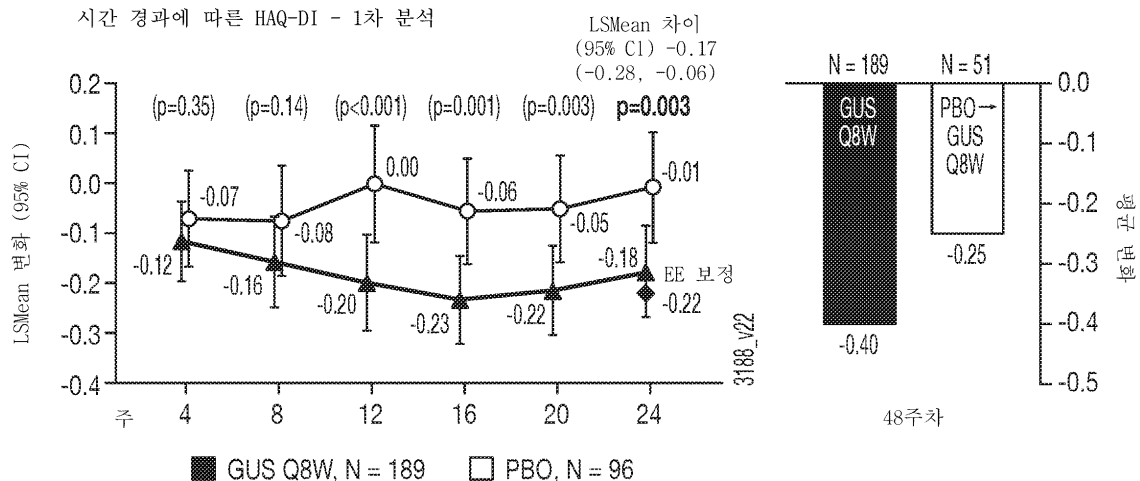
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 항-IL23 특이적 항체에 의해 TNF 요법에 부적절한 반응을 보이는 건선성 관절염 환자를 치료하는 방법

(57) 요약

임상적으로 안전한 것으로 입증되고 임상적으로 효과적인 것으로 입증된 양으로 IL-23 특이적 항체, 예를 들어, 구셀쿠맙을 투여함으로써 항-TNF 요법에 의한 치료에 부적절한 반응을 나타낸 환자에서 건선성 관절염을 치료하는 방법으로서, 환자는 최초 치료 후 16주, 24주, 및 48주에 측정된 유의미한 ACR20/50/70, IGA, HAQ-DI, CRP, SF-36 PCS/MCS, MDA, VLDA, 부작부염, 지염 및 LEI/지염 개선을 달성하는, 방법.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 37/06 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

콜마이어, 알렉사

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
3210

노엘, 웜

벨기에 플레미쉬 바란트 디젼 1831 레오나르도 다
빈실란 15

비게라스, 제이미 올리버

스위스 주크 6300 구벨스트라체 34

슈베르트-윌라더칙, 아가타

폴란드 워어소 02135 올리커 일제커 24

샤위, 메이

미국 뉴저지 08560 티투스빌 트랜턴-하버턴 로드
1125

탈리아두로스, 버지너

네덜란드 레이던 씨비 233 아인슈타인웨그 101

테안데르, 엘케

스웨덴 엥폴랜드 솔나 17067 칼런바겐 45

슈, 시에

미국 캘리포니아 92078 산 마르쿠스 글렌크레스트
드라이브 1580

명세서

청구범위

청구항 1

건선성 관절염의 치료를 필요로 하며 항-TNF 요법에 의한 치료에 부적절한 반응을 나타낸 대상체에서 건선성 관절염을 치료하는 방법으로서, 약 50 mg 내지 약 150 mg의 항-IL-23 항체를 4주마다 1회(q4w) 상기 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열, 서열 번호 2의 CDRH2 및 서열 번호 3의 CDRH3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열, 서열 번호 5의 CDRL2 및 서열 번호 6의 CDRL3을 포함하며, 상기 대상체는 치료 후 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 20% 개선(ACR20)을 달성하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 9의 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 10의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 투여당 약 100 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ACR20은 약 24주의 치료 기간 후 달성되는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 ACR20은 약 48주의 치료 기간 후 달성되거나 유지되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF 요법은 항-TNF α 항체 또는 TNF α 비-항체 길항제인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 아달리무맙, 골리무맙, 세르톨리주맙 페골 요법, 인플릭시맙 및/또는 이에 대한 바이오시밀러이고, 상기 TNF α 비-항체 길항제는 에타너셉트 및/또는 이에 대한 바이오시밀러인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 후, 상기 대상체는 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 50% 개선(ACR50), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 70% 개선(ACR70), 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index), 조사자 종합 평가(IGA: Investigator's Global Assessment), 질환 활성화도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP), 부착부염의 해결, 지염의 해결, 리즈 부착부염 지수(LEI: Leeds enthesitis index), 지염 평가 점수, 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약(MCS(mental component summary) 및 PCS(physical component summary))의 간단한 건강 설문(SF-36), 최소 질환 활성화도(MDA: minimal disease activity)의 달성, 매우 낮은 질환 활성화도(VLDA: very low disease activity), 배쓰 강직성 척추염 질환 활성화도 지수(BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), GRAppa 복합 점수(GRACE), 건선성 관절염 질환 활성화도 점수(PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score),

수정된 복합 건선성 질환 활성도 지수(mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index), 건선 면적 및 중증도 지수(PASI: Psoriatic Area and Severity Index), 피부질환 관련 삶의 질 지수(DLQI: Dermatology Life Quality Index), 만성 질병 치료의 기능적 평가(FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), 및 환자 보고 결과 측정 정보 시스템-29(PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기준에 의해 결정된 질환 활성도의 개선을 추가로 달성하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 치료 후 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 50% 개선(ACR50)을 추가로 달성하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 약 48주의 치료 기간 후 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI)의 개선을 추가로 달성하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 약 48주의 치료 기간 후 질환 활성도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP)의 개선을 추가로 달성하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 적어도 약 48주의 치료 기간 후에 IGA(조사자 종합 평가)에서 0(깨끗함(clear)) 또는 1(최소) 또는 2등급 이상 감소의 IGA를 추가로 달성하며, 상기 대상체는 치료 전 기준선에서 3% 이상의 체표면적(BSA) 건선 침범 및 2 이상의 IGA 점수를 갖는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 PsA에 대한 표준 요법에 부적절한 반응을 보였고, 선택적으로, 상기 대상체는 또한 치료 동안 표준 요법이 투여되는, 방법.

청구항 15

건선성 관절염의 치료를 필요로 하며 항-TNF 요법에 의한 치료에 부적절한 반응을 나타낸 대상체에서 건선성 관절염을 치료하는 방법으로서, 약 50 mg 내지 약 150 mg의 항-IL-23 항체를 0주차에 1회, 4주차에 1회, 그리고 이후 8주마다 1회(q8w) 상기 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열, 서열 번호 2의 CDRH2 및 서열 번호 3의 CDRH3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열, 서열 번호 5의 CDRL2 및 서열 번호 6의 CDRL3을 포함하고, 상기 대상체는 치료 전에 2 cm 이상의 직경의 적어도 하나의 건선성 플라크 또는 건선과 일치하는 손발톱 변화 또는 판상 건선의 입증된 병력을 가지며, 상기 대상체는 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 20% 개선(ACR20)을 달성하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 9의 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 10의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 투여당 약 100 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ACR20은 약 24주 또는 약 48주의 치료 기간 후 달성되는, 방법.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF 요법은 항-TNF α 항체 또는 TNF α 비-항체 길항제인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 아달리무맙, 골리무맙, 세르톨리주맙 페골 요법, 인플릭시맙 및/또는 이에 대한 바이오시밀러이고, 상기 TNF α 비-항체 길항제는 에타너셉트 및/또는 이에 대한 바이오시밀러인, 방법.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 후, 상기 대상체는 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 50% 개선(ACR50), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 70% 개선(ACR70), 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI), 조사자 종합 평가(IGA), 질환 활성화도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP), 부착부염의 해결, 지염의 해결, 리즈 부착부염 지수(LEI), 지염 평가 점수, 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약(MCS 및 PCS)의 간단한 건강 설문(SF-36), 최소 질환 활성화도(MDA)의 달성, 매우 낮은 질환 활성화도(VLDA), 베쓰 강직성 척추염 질환 활성화도 지수(BASDAI), GRAppa 복합 점수(GRACE), 건선성 관절염 질환 활성화도 점수(PASDAS), 수정된 복합 건선성 질환 활성화도 지수(mCPDAI), 건선 면적 및 중증도 지수(PASI), 피부질환 관련 삶의 질 지수(DLQI), 만성 질환 치료의 기능적 평가(FACIT), 및 환자 보고 결과 측정 정보 시스템-29(PROMIS-29)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기준에 의해 결정된 질환 활성화도의 개선을 추가로 달성하는, 방법.

청구항 23

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 치료 후 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 50% 개선(ACR50)을 추가로 달성하는, 방법.

청구항 24

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 약 48주의 치료 기간 후 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI)의 개선을 추가로 달성하는, 방법.

청구항 25

제15항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 적어도 약 48주의 치료 기간 후 질환 활성화도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP)의 개선을 추가로 달성하는, 방법.

청구항 26

제15항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주의 치료 기간 후에 IGA(조사자 종합 평가)에서 0(깨끗함) 또는 1(최소) 또는 2등급 이상 감소의 IGA를 추가로 달성하며, 상기 대상체는 치료 전 기준선에서 3% 이상의 체표면적(BSA) 건선 침범 및 2 이상의 IGA 점수를 갖는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 PsA에 대한 표준 요법에 부적절한 반응을 보였던, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 대상체는 또한 치료 동안 표준 요법이 투여되는, 방법.

청구항 29

건선성 관절염의 치료를 필요로 하며 항-TNF 요법에 의한 치료에 부적절한 반응을 나타낸 대상체에서 건선성 관절염을 치료하는데 사용하기 위한 항-IL-23 항체의 약제학적 조성물로서,

a. (i) 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 - 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열; 서열 번호 2의 CDRH2 아미노산 서열; 및 서열 번호 3의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열; 서열 번호 5의 CDRL2 아미노산 서열; 및 서열 번호 6의 CDRL3 아미노산 서열을 포함함 -; (ii) 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역; 또는 (iii) 서열 번호 9의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열 번호 10의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체; 및

b. 중등도 내지 중증의 활동성인 건선성 관절염을 앓고 있고 항-TNF 요법에 부적절한 반응을 보이는 성인 남성 및 여성에서 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 임상 연구(randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study)로부터의 데이터를 포함하는 하나 이상의 의약품 라벨 요소를 포함하는 패키징을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 30

구셀쿠마를 포함하는 의약품을 판매하는 방법으로서, 구셀쿠마를 제조하는 단계; 구셀쿠마를 포함하는 치료법이 활동성 건선성 관절염을 앓고 있고 항-TNF 요법에 의한 치료에 부적절한 반응을 나타낸 대상체의 치료에 안전하고 효과적이라는 것을 홍보하는 단계 - 단계 a) 및 b)를 수행하여 의료 전문가(HCP)가 의약품을 구매하게 함 -; 이에 의해 의약품을 판매하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원은 파일명이 "JBI6473WOPCT1SEQLIST.txt"이고, 작성일이 2022년 3월 4일이며, 크기가 9KB인 ASCII 포맷 서열 목록으로서 EFS-웹을 통해 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함한다. EFS-웹을 통해 제출된 서열 목록은 본원의 일부이며, 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 인간 IL-23 단백질에 결합하는 항체에 의해 건선성 관절염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 건선성 관절염을 겪는 환자에 대해 안전하고 효과적인 항-IL-23 특이적 항체, 예를 들어 구셀쿠마를 투여하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 인터류킨(IL)-12는 이의 대략적인 분자량에 대해 p35 및 p40으로 지정된 2개의 이황화물 연결된 글리코실화 단백질 하위단위로 이루어진 분비된 이중이량체 사이토카인이다. IL-12는 항원 제시 세포에 의해 주로 생성되고, T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포의 표면 상에 발현되는 2-사슬 수용체 복합체에 결합하여 세포 매개 면역을 유도한다. IL-12 수용체 베타-1(IL-12Rβ1) 사슬은 IL-12의 p40 하위단위에 결합하여 IL-12와 이의 수용체 사이의 주요 상호작용을 제공한다. 그러나, 이것은 수용체 보유 세포의 세포내 신호전달(예를 들어, STAT4 인산화) 및 활성화를 부여하는 IL-12Rβ2인 제2 수용체 사슬의 IL-12p35 결합이다. 항원 제시를 동반한 IL-12 신호전달은 인터페론 감마(IFNγ) 생성을 특징으로 하는, T 헬퍼 1(Th1) 표현형으로의 T 세포 분화를 일으키는 것으로 생각된다. Th1 세포는 일부 세포내 병원체에 대한 면역을 촉진하고, 보체 고정(complement-fixing) 항체 동종형을 생성하며, 종양 면역감시(immunosurveillance)에 기여하는 것으로 여겨진다. 따라서, IL-12는 숙주 방어 면역 기전의 중요한 성분인 것으로 생각된다.

[0006] IL-12의 p40 단백질 하위단위는 또한 p19로 지정된 별개의 단백질 하위단위와 회합하여 IL-23인 신규의 사이토카인을 형성할 수 있다는 것이 발견되었다. IL-23은 또한 2-사슬 수용체 복합체를 통해 신호전달한다. IL-12와 IL-23 사이에 p40 하위단위가 공유되므로, 결론적으로 IL-12와 IL-23 사이에 IL-12Rβ1 사슬이 또한 공유된다. 그러나, 이것은 IL-23 특이적 세포내 신호전달(예를 들어, STAT3 인산화) 및 T 세포에 의한 후속하는

IL-17 생성을 부여하는 IL-23R인 IL-23 수용체 복합체의 제2 성분의 IL-23p19 결합이다. 2개의 사이토카인 사이의 구조 유사성에도 불구하고, IL-23의 생물학적 기능이 IL-12의 것들과는 구별된다는 것이 최근의 연구에서 입증되었다.

[0007] 항체에 의한 IL-12의 중화가 건선, 다발성 경화증(MS: multiple sclerosis), 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 인슐린 의존성(1형) 진성 당뇨병 및 포도막염의 동물 모델을 치료하는 데 있어서 효과적이므로, IL-12 및 Th1 세포 집단의 비정상적인 조절은 많은 면역 매개 질환과 연관되었다. 그러나, 이러한 연구는 공유된 p40 하위단위를 표적으로 하므로, IL-12 및 IL-23 모두가 생체내 중화되었다. 따라서, IL-12 또는 IL-23이 질환을 매개하는지, 또는 질환을 억제하기 위해 사이토카인 둘 다가 억제될 필요가 있는지는 불분명하였다. IL-23 억제가 항-IL-12p40 전략과 동등한 이익을 제공할 수 있다는 것이 연구에서 IL-23p19 결핍 마우스 또는 IL-23의 특이적 항체 중화를 통해 확인되었다. 따라서, 면역 매개 질환에서 IL-23의 특이적 역할에 대한 증거가 증가하고 있다. 그렇다면 IL-12 경로의 억제 없이 IL-23을 중화하는 것은 중요한 숙주 방어 면역 기전에 제한된 영향을 갖는 면역 매개 질환의 효과적인 치료를 제공할 수 있을 것이다. 이는 현재의 치료 옵션에 비해 상당한 개선을 나타낼 것이다.

[0008] 건선은 건선성 관절염(PsA), 우울증, 심혈관 질환, 고혈압, 비만, 당뇨병, 대사 증후군 및 크론병(Crohn's disease)과 같은 상당한 공존이환을 갖는 통상적인 만성 면역 매개 피부 장애이다. 판상 건선은 이 질환의 가장 흔한 형태이고, 은백색 인설이 덮인 경계가 뚜렷한 홍반성 병변으로 나타난다. 플라크는 가렵고, 고통스럽고, 종종 보기 흉하고 불능화되고, 상당한 비율의 건선 환자가 손/손발톱, 얼굴, 발 및 외생식기 상에 플라크를 갖는다. 이와 같이, 건선은 신체적 피부학적 증상을 넘어서 연장되어 일상 활동을 방해하는 신체적이고 정신사회적인 부담을 부과하는 것을 포함하여 상당한 정도로 건강 관련 삶의 질(HRQoL)에 부정적인 영향을 미친다. 예를 들어, 건선은 가족, 배우자, 사회, 및 직장 관계에 부정적인 영향을 줄 수 있고, 더 높은 우울증 발병 및 자살 경향 증가와 연관된다.

[0009] 건선성 관절염(PsA)은 지염, 부작부염, 천장골염 및/또는 관절 변형을 포함하는 다양한 임상적 징후 및 방사선 촬영 징후를 갖는 관절 염증 및 건선을 특징으로 하는 다기관 질환이다. 불량하게 대조된 PsA와 연관된 기능 손상, 삶의 질 감소, 및 건강 관리 자원 이용 증가는 상당한 경제적 부담을 제시한다. 생물제(예를 들어, 종양괴사 인자(TNF) α 억제제, 우스테키누맙, 세쿠키누맙) 및 다른 물질(예를 들어, 아프레미라스트)의 이용가능성에도 불구하고, 이종 질환 성분을 치료하는 데 있어서 높은 수준의 효능 및 안전성을 제공할 수 있는 새로운 PsA 치료에 대해 충족되지 않은 상당한 필요성이 존재한다.

[0010] 건선 병변의 조직학적 특성은 비정상적인 각질세포의 증식 및 분화뿐만 아니라 피부 침윤 및 CD3+ T 림프구와 수지상 세포의 공동 국제화로 인해 두꺼워진 표피를 나타낸다. 건선의 병인이 잘 정의되어 있지는 않지만, 유전자 및 단백질 분석에 의하면 IL-12, IL-23 및 이들의 하류 분자가 건선성 병변에서 과발현되고, 일부는 건선 질환의 중증도와 상관될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 건선 치료에 사용된 일부 치료는 IL-12 및 IL-23 수치를 조절하고, 이는 이들의 효능에 기여하는 것으로 추정된다. Th1 및 Th17 세포는 혈관확장제, 화학유인물질의 생성 및 내피 세포에서의 부작 분자의 발현을 유도하는 효과기 사이토카인을 생성할 수 있고, 이는 결과적으로 단핵구 및 호중구 동원, T 세포 침윤, 신생혈관형성 및 각질세포 활성화 및 과형성을 촉진한다. 활성화된 각질세포는 호중구, 단핵구, T 세포 및 수지상 세포 수송을 촉진하는 화학유인물질 인자를 생성하여 염증 및 각질세포 과다증식의 주기를 확립할 수 있다.

[0011] 건선의 병인의 규명은 종양 괴사 인자-알파(TNF- α), 인터류킨(IL)-12 및 IL-23 둘 다 및 가장 최근에는 IL-17뿐만 아니라 IL-23 단독(구셀쿠맙을 포함함)을 표적화하는 효과적인 생물학적 치료로 이어졌다. 구셀쿠맙(Tremfaya®로서 판매되는 CNTO 1959로도 공지됨)은 IL-23의 p19 하위단위에 결합하고, T 헬퍼(Th) 17 세포의 최종 분화에 필요한 IL-23의 세포내 및 하류 신호전달을 억제하는 완전 인간 IgG1 램다 단일클론 항체이다. 구셀쿠맙은 중등도 내지 중증의 판상 건선 및 활성 건선성 관절염의 치료를 위해 현재 미국, 유럽 연합 및 전세계적으로 다른 나라에서 허가되었다. 또한, 구셀쿠맙은 전신 농포성 건선, 홍피성 건선, 손발바닥 농포증, 화농한선염, 크론병 및 궤양성 대장염을 포함한 여러 다른 면역 매개 질환에서 평가되고 있다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은 건선성 관절염(PsA)의 치료에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 대상체에게 항-IL-23 특이적 항체를 투여하여 PsA를 치료하는 임상적으로 안전하고 효과적인 것으로 입증된 방법에 관한 것이다.

[0013] 하나의 일반 양태에서, 본 발명은 항-TNF α 항체와 같은 항-TNF α 요법에 비-반응자이고/이거나 부적절한 반응

(불응성)을 갖고/거나 내약성이 없는, 건선성 관절염(PsA)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 건선성 관절염을 치료하는 방법으로서, 구셀쿠맙과 같은 항-IL-23 항체(IL-23p19 항체라고도 칭함)의 유효량을 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항-IL-23 항체는 4주마다 1회(q4w) 투여되는 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 대상체는 임상적으로 명확한 이상반응을 갖지 않으면서 치료 후 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 20% 개선(ACR20)을 달성한다.

- [0014] 일 실시형태에서, 항-TNF α 요법은 에타너셉트, 아달리무맙, 골리무맙, 또는 세르톨리주맙 페골 요법, 인플릭시맙 또는 이들 분자의 바이오시밀러로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0015] 소정의 실시형태에서, 항-IL-23 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열, 서열 번호 2의 CDRH2 및 서열 번호 3의 CDRH3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열, 서열 번호 5의 CDRL2 및 서열 번호 6의 CDRL3을 포함한다.
- [0016] 소정의 실시형태에서, 항-IL-23 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0017] 소정의 실시형태에서, 항-IL-23 항체는 서열 번호 9의 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 10의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0018] 소정의 실시형태에서, 항-IL-23 항체는 투여당 25 mg 내지 200 mg, 바람직하게는 약 50 mg 내지 약 150 mg, 더 바람직하게는 약 100 mg의 총 용량으로 투여된다.
- [0019] 소정의 실시형태에서, 대상체는 항-IL-23 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되고, 질환 활성도는 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 20% 개선(ACR20), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 50% 개선(ACR50), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 70% 개선(ACR70), 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI), 조사자 종합 평가(IGA), 질환 활성도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP), 부착부염의 해결, 지염의 해결, 리즈 부착부염 지수(LEI), 지염 평가 점수, 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약(MCS 및 PCS)의 간단한 건강 설문(SF-36), 최소 질환 활성도(MDA)의 달성, 및 매우 낮은 질환 활성도(VLDA)의 달성에 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기준에 의해 결정된다.
- [0020] 다른 일반 양태에서, 본 발명은 항-IL-23 항체를 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는 건선성 관절염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 건선성 관절염을 치료하는 방법에 관한 것이고, 항-IL-23 항체는 초기 용량, 이후 용량 4주 및 이후 8주마다 1회(q8w)의 투여 간격으로 투여되고, 대상체는 2 cm 이상의 직경의 적어도 하나의 건선성 플라크 또는 건선과 일치하는 손발톱 변화 또는 관상 건선의 입증된 병력을 갖는다. 바람직하게는, 대상체는 임상적으로 명확한 이상반응을 갖지 않으면서 치료 후 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 20% 개선(ACR20)을 달성한다.
- [0021] 소정의 실시형태에서, 대상체는 PsA에 대한 표준 치료에 부적절한 반응을 보였다. 선택적으로, 대상체에게 본 발명의 일 실시형태에 따른 치료 동안 표준 치료도 투여된다.
- [0022] 본 발명의 하나 이상의 실시형태의 상세내용은 하기 설명에 기재되어 있다. 다른 특징 및 다른 이점은 하기 상세한 설명 및 첨부된 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0023] 전술한 요약뿐만 아니라 본 발명의 하기의 상세한 설명도 첨부 도면과 함께 읽을 때 더 잘 이해될 것이다. 본 발명은 도면에 나타난 정확한 실시형태로 제한되지 않음이 이해되어야 한다.

도 1a 내지 도 1d는 COSMOS 48주차까지의 주요 2차 결과를 보여준다. HAQ-DI 점수의 LS평균 변화 및 평균 변화(도 1a), ACR50 반응(도 1b), SF-36 PCS 점수의 LS평균 변화 및 평균 변화(도 1c) 및 PASI100 반응(도 1d)에 대한 24주차까지의 1차 분석 및 48주차 사후 NRI 분석. 24주차 후에, 비반응자로서 EE 환자의 대체를 포함하여 NRI를 사용하여 분석을 수행했다(환자 및 방법 참조). 48주차 위약 → 구셀쿠맙군에 대한 결과는 EE에 진입하지 않고 24주차에 구셀쿠맙으로 전환한 환자에 대해 보고된다. ACR50, 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology) 반응 기준에서 $\geq 50\%$ 개선; CI, 신뢰 구간; GUS, 구셀쿠맙; HAQ-DI, 건강 평가 설문 장애 지수; LS, 최소 제곱; PASI100, 건선 면적 및 중증도 지수의 100% 개선; PBO, 위약; Q8W, 8주마다; SF-36 PCS,

36-항목 간단한 건강 조사 신체 구성요소 요약.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 본원에 사용된 것과 같이, 건선 관절염의 치료 방법은 단리된, 재조합 및/또는 합성 항-IL-23 특이적 인간 항체 및 진단학적 및 치료학적 조성물을 투여하는 것, 방법 및 장치를 포함한다.
- [0025] 본원에 사용되는 "항-IL-23 특이적 항체", "항-IL-23 항체", "항체 부분" 또는 "항체 단편" 및/또는 "항체 변이체" 등은, 예컨대 비제한적 예로서 중쇄 또는 경쇄의 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR) 또는 이의 리간드 결합 부분, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 중쇄 또는 경쇄 불변 영역, 프레임워크 영역, 또는 이들의 임의의 부분, 또는 IL-23 수용체 또는 결합 단백질의 적어도 일부와 같은, 면역글로불린 분자의 적어도 일부를 포함하는 분자를 함유하는 임의의 단백질 또는 펩티드를 포함하고, 이들은 본 발명의 항체 내로 혼입될 수 있다. 이러한 항체는 선택적으로 특이적 리간드에 추가로 영향을 주는데, 비제한적인 예로서, 이러한 항체는 시험관내에서, 원위지에서 및/또는 생체내에서 적어도 하나의 IL-23 활성 또는 결합, 또는 IL-23 수용체 활성 또는 결합을 조절하고/하거나, 감소시키고/시키거나, 증가시키고/시키거나, 길항하고/하거나, 작용화하고/하거나, 완화하고/하거나, 경감시키고/시키거나, 차단하고/하거나, 억제하고/하거나, 저해하고/하거나, 방해한다. 비제한적인 예로서, 본 발명의 적합한 항-IL-23 항체, 특정 부분 또는 변이체는 적어도 하나의 IL-23 분자, 또는 이의 특정 부분, 변이체 또는 도메인에 결합할 수 있다. 적합한 항-IL-23 항체, 특정 부분 또는 변이체는 또한 선택적으로 비제한적인 예로서 RNA, DNA, 또는 단백질 합성, IL-23 방출, IL-23 수용체 신호전달, 막 IL-23 절단, IL-23 활성, IL-23 생성 및/또는 합성과 같은 적어도 하나의 IL-23 활성 또는 기능에 영향을 줄 수 있다.
- [0026] 용어 "항체"는 추가로 항체, 이의 분해 단편, 특정 부분 및 변이체를 포함하고자 하며, 항체 모방체(mimetic)를 포함하거나, 단일쇄 항체 및 이의 단편을 포함하는, 항체 또는 이의 특정 단편 또는 부분의 구조 및/또는 기능을 모방하는 항체의 부분을 포함한다. 기능적 단편은 포유류 IL-23에 결합하는 항원 결합 단편을 포함한다. 예를 들어, 비제한적인 예로서 Fab(예를 들어, 파파인 분해에 의함), Fab'(예를 들어, 펩신 분해 및 부분 환원에 의함), 및 F(ab')₂(예를 들어, 펩신 분해에 의함), facb(예를 들어, 플라스민 분해에 의함), pFc'(예를 들어, 펩신 또는 플라스민 분해에 의함), Fd(예를 들어, 펩신 분해, 부분 환원 및 재응집에 의함), Fv 또는 scFv(예를 들어, 분자생물학 기술에 의함) 단편을 포함하는 IL-23 또는 이의 부분에 결합할 수 있는 항체 단편이 본 발명에 의해 포함된다(예를 들어, 상기 문헌[Colligan, Immunology] 참조).
- [0027] 그러한 단편들은 당업계에 알려져 있는 바와 같은, 그리고/또는 본원에 기재된 바와 같은 효소적 절단, 합성 또는 재조합 기법에 의해 생산될 수 있다. 항체는 또한 하나 이상의 정지 코돈이 천연 정지 부위의 상류에 도입된 항체 유전자를 사용하여 다양한 절단된(truncated) 형태로 생성될 수 있다. 예를 들어, 중쇄의 C_H1 도메인 및/또는 힌지 영역을 인코딩하는 DNA 서열을 포함하도록, F(ab')₂ 중쇄 부분을 인코딩하는 조합 유전자를 설계할 수 있다. 항체의 다양한 부분은 통상의 기술에 의해 화학적으로 함께 연결될 수 있거나, 유전 공학 기술을 사용하여 연속 단백질로서 제조될 수 있다.
- [0028] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 단백질의 실질적으로 모든 부분(예를 들어, CDR, 프레임워크, C_L, C_H 도메인(예를 들어 C_H1, C_H2, C_H3), 힌지, (V_L, V_H))이, 단지 사소한 서열 변화 또는 변형만을 가지면서, 인간에서 실질적으로 비면역원성인 항체를 지칭한다. "인간 항체"는 또한 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래되거나 이와 거의 일치하는 항체일 수 있다. 인간 항체는 생식선 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 랜덤 또는 부위 특이적 돌연변이 생성에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 종종, 이는 인간 항체가 인간에서 실질적으로 비면역원성을 의미한다. 인간 항체는 이들의 아미노산 서열 유사성에 기초하여 그룹으로 분류된다. 따라서, 서열 유사성 검색을 사용하여, 유사한 선형 서열을 갖는 항체를 주형으로 선택하여 인간 항체를 생성할 수 있다. 유사하게, 영장류(원숭이, 개코원숭이, 침팬지 등), 설치류(마우스, 래트, 토끼, 기니 피그, 햄스터 등) 및 다른 포유동물에 지정된 항체는 그러한 중, 아속, 속, 아과, 및 과 특이적 항체를 지정한다. 추가로, 키메라 항체는 상기의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 변화 또는 변이는 선택적으로 그리고 바람직하게는, 변형되지 않은 항체에 비해 인간 또는 다른 종에서의 면역원성을 유지시키거나 감소시킨다. 따라서, 인간 항체는 키메라 또는 인간화 항체와 구별된다.
- [0029] 인간 항체는 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린(예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄) 유전자를 발현할 수 있는 비인간 동물 또는 원핵 또는 진핵세포에 의해 생성될 수 있다는 점이 주목된다. 또한, 인간 항체가 단일쇄 항

체일 때, 인간 항체는 천연 인간 항체에서는 발견되지 않는 링커 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, Fv는 중쇄의 가변 영역 및 경쇄의 가변 영역을 연결시키는 링커 펩티드, 예를 들어 2 내지 약 8개의 글리신 또는 다른 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 그러한 링커 펩티드는 인간 기원인 것으로 간주된다.

[0030] 적어도 2개의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 단일클론, 바람직하게는, 인간 또는 인간화된 항체인 이중특이성, 이중특이성, 이형접합성 또는 유사 항체가 또한 사용될 수 있다. 이 경우에, 결합 특이성 중 하나는 적어도 하나의 IL-23 단백질에 대한 것이고, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 이중특이성 항체를 제조하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 통상적으로, 이중특이성 항체의 제조법 생성은 2개의 중쇄가 상이한 특이성을 갖는, 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 동시 발현에 기초한다(문헌[Milstein and Cuello, Nature 305:537(1983)]). 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 무작위 분류로 인해, 이러한 하이브리도마(quadroma)는 하나만 정확한 이중특이적 구조를 갖는 10개의 상이한 항체 분자의 잠재적인 혼합물을 생성한다. 보통 친화성 크로마토그래피 단계에 의해 수행된 정확한 분자의 정제는 다소 성가시며, 생성물 수율이 낮다. 유사한 절차가, 예를 들어 국제공개 WO 93/08829호, 미국 특허 제6210668호, 제6193967호, 제6132992호, 제6106833호, 제6060285호, 제6037453호, 제6010902호, 제5989530호, 제5959084호, 제5959083호, 제5932448호, 제5833985호, 제5821333호, 제5807706호, 제5643759호, 제5601819호, 제5582996호, 제5496549호, 제4676980호, 국제공개 WO 91/00360호, WO 92/00373호, 유럽 특허 제03089호, 문헌[Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991)], 문헌[Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210 (1986)]에 개시되어 있고, 이들은 각각 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0031] 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 항-IL-23 특이적(IL-23 특이적 항체로도 명명됨)(또는 IL-23에 대한 항체)은 선택적으로 IL-23에 대한 높은 친화도 결합, 및 선택적으로 그리고 바람직하게는 낮은 독성을 가짐을 특징으로 할 수 있다. 특히, 개별 성분, 예를 들어 가변 영역, 불변 영역 및 프레임워크가 개별적으로 및/또는 공동으로, 선택적으로 그리고 바람직하게는 낮은 면역원성을 갖는 본 발명의 항체, 특정 단편 또는 변이체가 본 발명에서 유용하다. 본 발명에서 사용할 수 있는 항체는 선택적으로 측정가능한 정도로 증상을 완화하고, 낮고/낮거나 허용가능한 독성을 보이면서 장기간 동안 환자를 치료할 수 있는 능력을 특징으로 한다. 낮거나 허용가능한 면역원성 및/또는 높은 친화도뿐만 아니라 다른 적합한 특성이 달성되는 치료 결과에 기여할 수 있다. 본원에서 "낮은 면역원성"은 치료한 환자의 약 75% 미만, 또는 바람직하게는 약 50% 미만에서 유의미한 HAHA, HACA, 또는 HAMA 반응을 야기하고/하거나 치료한 환자에서 낮은 역가(이중 항원 효소 면역검정으로 측정할 때, 약 300 미만, 바람직하게는 약 100 미만)를 야기하는 것으로서 정의된다(전체적으로 본원에 참고로 포함된 문헌[Elliott et al., Lancet 344:1125--1127 (1994)]). "낮은 면역원성"은 항-IL-23 항체에 의해 치료받은 환자에서 항-IL-23 항체에 대한 항체의 적정 수준의 발생률이 치료 기간 동안 권장 치료 과정을 위한 권장 용량으로 치료받은 환자의 25% 미만, 바람직하게는 치료받은 환자의 10% 미만으로 발생하는 것으로도 정의될 수 있다.

[0032] 용량, 투여 요법, 치료 또는 방법의 맥락에서 본원에 사용된 것과 같은 "임상적으로 입증된 효능" 및 "임상적으로 효과적인 것으로 입증된"이라는 용어는 특정 용량, 용량 또는 치료 요법의 임상적으로 입증된 유효성을 지칭한다. 수행된 임상 시험, 예를 들어 3상 및 그 이전의 임상 실험에 기초하여 본 발명의 물질에 반응하는 질환 경과의 변화에 기초한 효능이 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항-IL-23 항체(예를 들어, 항-IL-23 항체 구셀쿠맙)는 치료되는 장애의 중증도를 반영하는 적어도 하나의 지표의 개선, 바람직하게는 지속적인 개선을 유도하기에 충분한 양으로 그리고 이에 충분한 시간 동안 환자에게 투여된다. 치료의 양 및 시간이 충분한지 여부를 결정하기 위해 대상의 병, 질병, 또는 질환의 정도를 반영하는 다양한 지표를 평가할 수 있다. 이러한 지표는, 예를 들어 문제의 장애의 질병 중증도, 증상, 또는 징후의 임상적으로 인정된 지표를 포함한다. 개선의 정도는 일반적으로 의사에 의해 결정되고, 의사는 징후, 증상, 생검 또는 다른 검사 결과에 기초하여 이러한 결정을 할 수 있고, 의사는 또한 대상에게 제공되는 설문지, 예컨대 주어진 질환에 대해 발생한 삶의 질 설문지를 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항-IL-23 항체는 건선성 관절염과 관련된 환자의 병태의 개선을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 개선은 질환 활성화도 지수의 개선에 의해, 임상 증상의 개선에 의해 또는 질환 활성화도의 임의의 다른 측정치에 의해 나타날 수 있다.

[0033] 일 실시형태에서, 대상체에서의 건선성 관절염의 치료의 효능은 류마티스성 관절염의 개선에 대한 미국 류마티스 학회(ACR) 예비 기준을 사용하여 결정될 수 있다. ACR 기준은 압통 관절 또는 부종 관절의 개선 및 급성기 반응물질(예컨대, 침전 속도); 환자 평가; 의사 평가; 통증 척도; 및 장애/기능 설문지의 5개의 매개변수 중 3개의 개선을 측정한다. ACR 기준은 ACR 20(압통 관절 또는 부종 관절 계수의 20% 개선, 및 다른 5개의 기준 중 3개의 20% 개선), ACR 50(압통 관절 또는 부종 관절 계수의 50% 개선, 및 다른 5개의 기준 중 3개의 50% 개선), 및 ACR 70(압통 관절 또는 부종 관절 계수의 70% 개선, 및 다른 5개의 기준 중 3개의 70% 개선)으로 표시된다

(문헌[Felson D T, et al. Arthritis Rheum 1995; 38:727-35] 참조).

- [0034] 다른 실시형태에서, 대상체에서의 건선성 관절염의 치료의 효능은, 피부 질환 중증도/정도를 평가하기 위해 사용된 질환의 지수, 예를 들어 PASI75 = 75% 개선, PASI90 = 90% 개선, 및 PASI100 = 실질적인 병변 제거인, 건선 면적 및 중증도 지수(PASI)에 의해 결정된다. 효능의 측정치는 또한 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI), 기준선 부착부염/지염을 갖는 환자에서의 부착부염/지염 개선, SF-36 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약(MCS 및 PCS) 점수의 변화 및 최소 질환 활성화도(MDA) 기준 점수의 달성 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0035] "임상적으로 안전한 것으로 입증된"이라는 용어는, 본 발명의 항-IL-23 항체(예를 들어, 항-IL-23 항체 구셀쿠맵)에 의한 용량, 투여 요법, 치료 또는 방법에 관련될 때, 치료 표준 또는 다른 비교대상과 비교하여, 수행된 임상 시험, 예를 들어 2상 및 이전의 임상 실험으로부터의 치료 응급 이상반응(AE 또는 TEAE라고 지칭됨)의 상대적으로 낮거나 감소된 빈도 및/또는 낮거나 감소된 중증도를 지칭한다. 이상반응은 의약품을 투여한 환자에서 뜻밖의 임상적 사건이다. 특히, "임상적으로 안전한 것으로 입증된"은, 본 발명의 항-IL-23 항체에 의한 용량, 투여 요법 또는 치료와 관련하여, 속성이 항-IL-23 항체의 사용으로 인한 것일 가능성이 있거나, 개연성이 있거나, 가능성이 매우 높은 것으로 간주되는 경우에 항체의 투여와 연관된 이상반응의 상대적으로 낮거나 감소된 빈도 및/또는 낮거나 감소된 중증도를 지칭한다.
- [0036] 본원에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, (독립적으로 사용되거나 용어 "안전한" 및/또는 "유효한"을 수식하는 데 사용되는) 용어 "임상적으로 입증된"은 임상 시험에 의해 입증된 것임을 의미할 것인데, 여기서 임상 시험은 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration), EMEA 또는 상응하는 국가 규제 기관의 승인 표준을 만족시켰다. 예를 들어, 임상 연구는 약물의 효과를 임상적으로 입증하는 데 사용되는 충분한 크기, 무작위배정, 이중-맹검 연구일 수 있다.
- [0037] **유용성**
- [0038] 본 발명의 단리된 핵산은 적어도 하나의 항-IL-23 항체 또는 이의 특정 변이체의 생성에 사용될 수 있고, 이는 건선을 진단하거나 모니터링하거나 조절하거나 치료하거나 경감하거나 이의 발생의 예방을 돕거나 이의 증상을 감소시키기 위해 세포, 조직, 기관 또는 동물(포유류 및 인간을 포함함)에서 측정하거나 효과가 있도록 사용될 수 있다.
- [0039] 이러한 방법은 증상, 효과 또는 기전의 이러한 조절, 치료, 완화, 예방 또는 감소를 필요로 하는 세포, 조직, 기관, 동물 또는 환자에게 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 포함하는 조성물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본원에 기재되거나 관련 분야에 공지된 것과 같이, 공지된 방법을 사용하여 수행하고 결정된 유효량은 단일(예를 들어, 볼루스), 다회 또는 연속 투여당 약 0.001 내지 500 mg/kg의 양, 또는 단일, 다회 또는 연속 투여당 0.01 내지 5000 µg/ml의 혈청 농도의 혈청 농도를 달성하는 양, 또는 그 안의 임의의 유효 범위 또는 값을 포함할 수 있다.
- [0040] **인용**
- [0041] 구체적으로 지칭되든 또는 아니든 본 발명의 시점에서의 최신 기술을 보여주고/주거나 본 발명의 설명 및 용이성을 제공하기 위해 본원에 인용된 모든 공보 또는 특허는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. 간행물은 임의의 학술 간행물 또는 특허 간행물, 또는 모든 기록 형식, 전자 형식 또는 인쇄 형식을 포함하는 임의의 매체 형식으로 이용가능한 임의의 다른 정보를 가리킨다. 하기 참고문헌은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다: 문헌[Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY(1987-2001)]; 문헌[Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY(1989)]; 문헌[Harlow and Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989)]; 문헌[Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001)]; 문헌[Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)].
- [0042] **본 발명에 유용한 항체 - 제조 및 생성**
- [0043] 본 발명의 방법에 사용된 적어도 하나의 항-IL-23 항체는 당해 분야에 잘 공지된 것과 같이, 세포주, 혼합 세포주, 불멸화된(immortalized) 세포, 또는 불멸화된 세포의 클론 집단에 의해 선택적으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY(1987-2001)]; 문헌[Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY(1989)]; 문헌[Harlow and Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY

(1989)]; 문헌[Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001)]; 문헌[Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)]을 참조하며, 이들 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0044] 단리된 IL-23 단백질 및/또는 이의 부분과 같은 적절한 면역원성 항원(합성 펩티드와 같은 합성 분자를 포함함)에 대해 인간 IL-23 단백질 또는 이의 단편에 특이적인 인간 항체가 생길 수 있다. 다른 특이적 또는 일반적인 포유류 항체를 유사하게 발생시킬 수 있다. 면역원성 항원의 제조 및 단클론 항체 생성은 임의의 적합한 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

[0045] 하나의 방법에서, 하이브리도마(hybridoma)는 적합한 불멸화 세포주(예를 들어, Sp2/0, Sp2/0-AG14, NS0, NS1, NS2, AE-1, L.5, L243, P3X63Ag8.653, Sp2 SA3, Sp2 MAI, Sp2 SS1, Sp2 SA5, U937, MLA 144, ACT IV, MOLT4, DA-1, JURKAT, WEHI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMALWA, NEURO 2A 등과 같지만 이로 한정되지 않는 골수종 세포주, 또는 이종골수종(heteromyeloma), 이의 융합 산물, 또는 이로부터 유도되는 임의의 세포 또는 융합 세포, 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 적합한 세포주)(예를 들어, www.atcc.org, www.lifetech.com. 등 참조)를, 내인성 또는 이종 핵산으로서, 재조합 또는 내인성 바이러스, 세균, 조류, 원핵 생물, 양서류, 곤충, 파충류, 어류, 포유동물, 설치류, 말, 양(ovine), 염소, 양, 영장류, 진핵생물, 게놈 DNA, cDNA, rDNA, 미토콘드리아 DNA 또는 RNA, 엽록체 DNA 또는 RNA, hnRNA, mRNA, tRNA, 단일, 이중 또는 삼중 가닥, 혼성화된 것 등, 또는 이들의 임의의 조합으로서, 단리되거나 클로닝된 비장, 말초 혈액, 림프선, 편도선, 또는 다른 면역 세포 또는 B 세포 함유 세포, 또는 종새 또는 경새 불변 또는 가변 또는 프레임워크 또는 CDR 서열을 발현하는 임의의 다른 세포와 같지만 이로 한정되지 않는 항체 생성 세포와 융합시켜 생성된다. 예를 들어, 전체적으로 본원에 참고로 포함되는, 문헌[Ausubel, 상기 문헌] 및 문헌[Colligan, Immunology, 상기 문헌, 챕터 2]을 참조한다.

[0046] 항체 생성 세포는 또한, 목적 항원으로 면역화된 인간 또는 다른 적합한 동물의 말초 혈액, 또는 바람직하게는 비장 또는 림프절로부터 얻을 수 있다. 임의의 다른 적합한 숙주 세포를 사용하여 본 발명의 항체, 이의 특정 단편 또는 변이체를 인코딩하는 이중 또는 내인성 핵산을 또한 발현할 수 있다. 융합된 세포(하이브리도마) 또는 재조합 세포는 선택적 배양 조건 또는 다른 적합한 공지 방법을 사용하여 단리될 수 있고, 제한 효소 또는 세포 분류, 또는 다른 공지의 방법에 의해 클로닝될 수 있다. 원하는 특이성을 갖는 항체를 생성하는 세포를 적합한 검정(예를 들어, ELISA)에 의해 선별할 수 있다.

[0047] 필요한 특이성의 항체를 생성하거나 단리하는 다른 적합한 방법이 사용될 수 있으며, 이는 펩티드 또는 단백질 라이브러리(이에 제한되지 않지만, 예를 들어 박테리오파지, 리보솜, 올리고뉴클레오타이드, RNA, cDNA 등, 디스플레이 라이브러리; 예를 들어, 영국 캠브리지셔 소재의 Cambridge antibody Technologies; 독일 마르티스레이드/플라네그 소재의 MorphoSys; 영국 스코틀랜드 아버딘 소재의 Biovation; 스웨덴 룬드 소재의 BioInvent; Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite; 미국 캘리포니아주 버클리 소재의 Xoma; Ixsys로부터 입수가능함. 예를 들어, EP 368,684호; PCT/GB91/01134호; PCT/GB92/01755호; PCT/GB92/002240호; PCT/GB92/00883호; PCT/GB93/00605호; US 08/350260(5/12/94)호; PCT/GB94/01422호; PCT/GB94/02662호; PCT/GB97/01835호; (CAT/MRC); WO90/14443호; WO90/14424호; WO90/14430호; PCT/US94/1234호; WO92/18619호; WO96/07754호; (Scripps); WO96/13583호, WO97/08320호(MorphoSys); WO95/16027호(BioInvent); WO88/06630호; WO90/3809호(Dyax); US 4,704,692호(Enzon); PCT/US91/02989호(Affymax); WO89/06283호; EP 371 998호; EP 550 400호; (Xoma); EP 229 046호; PCT/US91/07149호(Ixsys); 또는 추계적으로 생성된 펩티드 또는 단백질 - US 5723323, 5763192, 5814476, 5817483, 5824514, 5976862, WO 86/05803, EP 590 689(Ixsys, Applied Molecular Evolution(AME)의 전신, 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함됨) 참조)로부터 재조합 항체를 선택하는 방법, 또는 당업계에 알려지고/알려지거나 본원에 기재된 바와 같이 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 유전자도입(transgenic) 동물(예를 들어, SCID 마우스, 문헌[Nguyen et al., Microbiol. Immunol. 41:901-907 (1997)]; 문헌[Sandhu et al., Crit. Rev. Biotechnol. 16:95-118 (1996)]; 문헌[Eren et al., Immunol. 93:154-161 (1998)], 관련 특허 및 출원과 더불어 각각 전체적으로 참고로 포함됨)의 면역화에 의존하는 방법을 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 그러한 기법은 리보솜 디스플레이(문헌[Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:4937-4942 (May 1997)]; 문헌[Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130-14135 (Nov. 1998)]); 단세포 항체 생성 기술(예를 들어, 선택된 림프구 항체 방법("SLAM")(미국 특허 제5,627,052호, 문헌[Wen et al., J. Immunol. 17:887-892 (1987)]; 문헌[Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848 (1996)]); 겔 마이크로소적 및 유세포측정(문헌[Powell et al., Biotechnol. 8:333-337 (1990)]; 미국 매사추세츠주 캠브리지 소재의 One Cell Systems; 문헌[Gray et al., J. Imm. Meth. 182:155-163 (1995)]; 문헌

[Kenny et al., Bio/Technol. 13:787-790 (1995)]; B-세포 선택(문헌[Steenbakkers et al., Molec. Biol. Reports 19:125-134 (1994)]; 문헌[Jonak et al., Progress Biotech, Vol. 5, In Vitro Immunization in Hybridoma Technology, Borrebaeck, ed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Netherlands (1988)])을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0048] 또한, 비인간 또는 인간 항체를 유전자 조작하거나 인간화하는 방법이 사용될 수 있으며, 이는 당업계에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 인간화되거나 유전자 조작된 항체는, 예를 들어 마우스, 래트, 토끼, 비인간 영장류 또는 다른 포유동물과 같지만 이로 한정되지 않는 비인간 공급원으로부터의 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는 종종 "유입(import)" 잔기로 지칭되고, 전형적으로 공지의 인간 서열의 "유입" 가변, 불변 또는 기타 도메인으로부터 취한 잔기로 대체된다.

[0049] 공지의 인간 Ig 서열은, 예를 들어 www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php; www.kabatdatabase.com/top.html; <ftp://ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat>; www.sciquest.com; www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html; www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com; pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html; www.appliedbiosystems.com; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody; www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html; www.biodesign.com; www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org; baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983)]에 개시되어 있으며, 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0050] 이러한 유입된 서열은 면역원성을 감소시키거나, 결합, 친화도, 결합 속도(on-rate), 해리 속도(off-rate), 결합력(avidity), 특이성, 반감기, 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 적합한 특성을 감소시키거나, 향상시키거나, 변형시키기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, CDR 잔기는 직접적이고 가장 실질적으로 항원 결합에 영향을 준다. 따라서, 가변 영역 및 불변 영역의 비인간 서열이 인간 또는 다른 아미노산으로 대체될 수 있는 반면에, 비인간 또는 인간 CDR 서열의 일부 또는 전부는 유지된다.

[0051] 항체는 또한 선택적으로 항원에 대한 높은 친화도와 다른 유리한 생물학적 특성을 유지하면서 인간화 또는 인간 항체로 유전자 조작될 수 있다. 이러한 목적을 달성하기 위해, 인간화 (또는 인간) 항체는 선택적으로 모(parental) 서열 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적(conceptual) 인간화 생물물을 분석하는 과정에 의해 제조될 수 있다. 3차원 면역글로불린 모델은 일반적으로 구매가능하며, 당업자에게 익숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 입체형태 구조를 예시하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램이 이용가능하다. 이들 디스플레이에 대한 조사는 후보 면역글로불린 서열의 기능에 있어서의 잔기의 가능성이 있는 역할의 분석, 즉 후보 면역글로불린이 그의 항원과 결합하는 능력에 영향을 주는 잔기의 분석을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, 프레임워크(FR) 잔기가 컨센서스 및 유입 서열로부터 선택 및 조합되어, 원하는 항체 특성, 예컨대 표적 항원(들)에 대한 증가된 친화도가 달성되도록 할 수 있다.

[0052] 게다가, 본 발명의 방법에 사용된 인간 IL-23 특이적 항체는 인간 생식선 경쇄 프레임워크를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 경쇄 생식세포계열 서열은 A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 및 O8을 포함하지만 이에 한정되지 않는 인간 VK 서열로부터 선택된다. 소정 실시형태에서, 이러한 경쇄 인간 생식세포계열 프레임워크는 V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 및 V5-6으로부터 선택된다.

[0053] 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법에 사용된 인간 IL-23 특이적 항체는 인간 생식선 중쇄 프레임워크를 포함할

수 있다. 특정 실시형태에서, 이러한 중쇄 인간 생식세포계열 프레임워크는 VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 및 VH7-81로부터 선택된다.

[0054] 특정 실시형태에서, 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역은 프레임워크 영역 또는 프레임워크 영역의 적어도 일부(예를 들어, 2 또는 3개의 하위영역, 예컨대 FR2 및 FR3을 함유함)를 포함한다. 소정 실시형태에서, 적어도 FRL1, FRL2, FRL3 또는 FRL4는 완전 인간이다. 다른 실시형태에서, 적어도 FRH1, FRH2, FRH3 또는 FRH4는 완전 인간이다. 일부 실시형태에서, 적어도 FRL1, FRL2, FRL3 또는 FRL4는 생식세포계열 서열(예를 들어, 인간 생식세포계열)이거나, 특정 프레임워크에 대한 인간 공통 서열(상술한 공지의 인간 Ig 서열의 공급원에서 용이하게 입수가가능함)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 적어도 FRH1, FRH2, FRH3 또는 FRH4는 생식세포계열 서열(예를 들어, 인간 생식세포계열)이거나, 특정 프레임워크에 대한 인간 공통 서열을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 프레임워크 영역은 완전 인간 프레임워크 영역이다.

[0055] 각각 전체적으로 본원에 참고로 포함된 문헌[Winter](문헌[Jones et al., Nature 321:522 (1986)]; 문헌[Riechmann et al., Nature 332:323 (1988)]; 문헌[Verhoeven et al., Science 239:1534 (1988)]; 문헌[Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993)]; 문헌[Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)], 문헌[Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992)]; 문헌[Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993)], 미국 특허 제5723323호, 제5976862호, 제5824514호, 제5817483호, 제5814476호, 제5763192호, 제5723323호, 제5,766,886호, 제5,714,352호, 제6,204,023호, 제6,180,370호, 제5,693,762호, 제5,530,101호, 제5,585,089호, 제5,225,539호; 제4,816,567호, PCT/: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, 그 안에 인용된 참고 문헌에 기재된 것들과 같지만 이로 한정되지 않는 임의의 알려진 방법을 사용하여, 본 발명의 항체의 인간화 또는 유전자 조작을 수행할 수 있다.

[0056] 소정 실시형태에서, 항체는 변경된 (예를 들어, 돌연변이된) Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, Fc 영역을 변경하여 항체의 이펙터 기능을 감소시키거나 향상시킨다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 IgM, IgA, IgG, IgE 또는 다른 동종형으로부터 선택된 동종형이다. 대안적으로 또는 추가적으로, 아미노산 변형을 IL-23 결합 분자의 Fc 영역의 C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 기능을 변경하는 하나 이상의 추가의 아미노산 변형과 조합하는 것이 유용할 수 있다. 특히 관심 출발 폴리펩티드는 C1q에 결합하여 보체 의존적 세포독성(CDC)을 나타내는 것일 수 있다. 이러한 활성의 하나 또는 둘 다가 향상되도록 기존의 C1q 결합 활성과 선택적으로 CDC를 매개하는 능력을 추가로 갖는 폴리펩티드가 변형될 수 있다. C1q를 변경하고/하거나 이의 보체 의존적 세포독성 기능을 변형시키는 아미노산 변형이, 예를 들어 본원에 참고로 포함되는, W00042072에 기재되어 있다.

[0057] 상기에 개시된 바와 같이, 예를 들어 C1q 결합 및/또는 Fc γ R 결합을 변형시키고 이에 의해 보체 의존적 세포독성(CDC) 활성 및/또는 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC) 활성을 변화시킴으로써, 변경된 효과기 기능을 갖는 본 발명의 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역을 설계할 수 있다. "이펙터 기능"은 (예를 들어, 대상체에서) 생물학적 활성을 활성화하거나 감소시키는 것을 담당한다. 이펙터 기능의 예는 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 이러한 이펙터 기능은 Fc 영역이 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 도메인)과의 조합될 것을 필요로 할 수 있으며, 다양한 검정(예를 들어, Fc 결합 검정, ADCC 검정, CDC 검정 등)을 사용하여 평가할 수 있다.

[0058] 예를 들어, 개선된 C1q 결합 및 개선된 Fc γ RIII 결합을 갖는(예를 들어, 개선된 ADCC 활성 및 개선된 CDC 활성 둘 다를 갖는) 인간 IL-23(또는 항-IL-23) 항체의 변이체 Fc 영역을 생성할 수 있다. 대안적으로, 이펙터 기능이 감소되거나 제거되기를 원하는 경우, 변이체 Fc 영역을 감소된 CDC 활성 및/또는 감소된 ADCC 활성으로 유전자 조작할 수 있다. 다른 실시형태에서, (예를 들어, 개선된 ADCC 활성을 갖지만 감소된 CDC 활성을 가지거나, 그 반대의 경우인 Fc 영역 변이체를 생성하기 위해) 이러한 활성 중 하나만이 증가될 수 있고, 선택적으로, 다른 활성이 또한 감소될 수 있다.

[0059] Fc 돌연변이는 또한 유전자 조작(engineer)에 도입되어, 이들과 신생아 Fc 수용체(FcRn)의 상호작용을 변경하고, 이들의 약동학적 특성을 개선할 수 있다. FcRn에 대한 개선된 결합을 갖는 인간 Fc 변이체들의 수집

이 기재되어 있다(문헌[Shields et al., (2001)]). Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, 및 FcRn에 대한 인간 IgG1 상의 결합 부위의 고해상도 매핑 및 Fc γ R에 대한 결합이 향상된 IgG1 변이체 설계(문헌[J. Biol. Chem. 276:6591-6604]).

[0060] 다른 유형의 아미노산 치환은 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역의 글리코실화 패턴을 변경하는 역할을 한다. Fc 영역의 글리코실화는 전형적으로 N-결합 또는 O-결합이다. N-결합은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티(moiety)의 부착을 지칭한다. 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시라이신이 또한 사용될 수 있지만, O 연결된 글리코실화는 가장 일반적으로는 세린 또는 트레오닌인 하이드록시아미노산에 대한 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭한다. 아스파라긴 측쇄 펩티드 서열에 대한 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열은 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌이며, 이때 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다. 따라서, 폴리펩티드에서 이러한 펩티드 서열 중 하나의 존재는 잠재적인 글리코실화 부위를 생성한다.

[0061] 예를 들어, 폴리펩티드에서 발견된 하나 이상의 글리코실화 부위(들)를 제거하고/하거나 폴리펩티드에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위를 추가하여 글리코실화 패턴이 변경될 수 있다. 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역에 글리코실화 부위를 추가하는 것은, 그것이 상기 기재된 트라이펩티드 서열 중 하나 이상을 함유하도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 수행된다(N-결합 글리코실화 부위의 경우). 예시적인 글리코실화 변이체는 중쇄의 잔기 Asn 297의 아미노산 치환을 갖는다. (O 연결된 글리코실화 부위에 대해) 원래의 폴리펩티드의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가에 의해 또는 이에 의한 치환에 의해 또한 변경이 이루어질 수 있다. 추가로, Asn 297의 Ala로의 변경은 글리코실화 부위 중 하나를 제거할 수 있다.

[0062] 특정 실시형태에서, GnT III이 인간 IL-23 항체에 GlcNAc를 추가하도록 본 발명의 인간 IL-23 특이적 항체는 베타(1,4)-N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III(GnT III)을 발현하는 세포에서 발현된다. 이러한 방식으로 항체를 생성하는 방법이 WO/9954342, WO/03011878, 특허 출원 공개 제20030003097A1호, 및 문헌[Umana et al., Nature Biotechnology, 17:176-180, Feb. 1999]에 제공되며; 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 구체적으로 포함된다.

[0063] 또한 선택적으로 항-IL-23 항체는 본원에 기재되고/되거나 당해 분야에 공지된 것과 같이 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 유전자도입 동물(예를 들어, 마우스, 쥐, 햄스터, 비인간 영장류 등)의 면역화에 의해 생성될 수 있다. 인간 항-IL-23 항체를 생성하는 세포는 본원에 기재된 방법과 같은 적합한 방법을 사용하여 이러한 동물로부터 단리되고 불멸화될 수 있다.

[0064] 인간 항원에 결합하는 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 트랜스제닉 마우스는 알려진 방법(비제한적인 예를 들어, 각각 전체적으로 본원에 참고로 포함된, Lonberg 등에게 허여된 미국 특허 제5,770,428호, 제5,569,825호, 제5,545,806호, 제5,625,126호, 제5,625,825호, 제5,633,425호, 제5,661,016호, 및 제5,789,650호; Jakobovits 등의 WO 98/50433, Jakobovits 등의 WO 98/24893, Lonberg 등의 WO 98/24884, Lonberg 등의 WO 97/13852, Lonberg 등의 WO 94/25585, Kucherlapate 등의 WO 96/34096, Kucherlapate 등의 EP 0463 151 B1, Kucherlapate 등의 EP 0710 719 A1, Surani 등의 미국 특허 제5,545,807호, Bruggemann 등의 WO 90/04036, Bruggemann 등의 EP 0438 474 B1, Lonberg 등의 EP 0814 259 A2, Lonberg 등의 GB 2 272 440 A, 문헌[Lonberg et al. Nature 368:856-859(1994)], 문헌[Taylor et al., Int. Immunol. 6(4):579-591(1994)], 문헌[Green et al., Nature Genetics 7:13-21(1994)], 문헌[Mendez et al., Nature Genetics 15:146-156(1997)], 문헌[Taylor et al., Nucleic Acids Research 20(23):6287-6295(1992)], 문헌[Tuailon et al., Proc Natl Acad Sci USA 90(8):3720-3724(1993)], 문헌[Lonberg et al., Int Rev Immunol 13(1):65-93(1995)], 및 문헌[Fishwald et al., Nat Biotechnol 14(7):845-851(1996)]에 의해 생성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 마우스는 기능적으로 재배열되거나, 기능적으로 재배열될 수 있는 하나 이상의 인간 면역글로불린 유전자좌로부터의 DNA를 포함하는 하나 이상의 도입유전자(transgene)를 포함한다. 상기 마우스에서 내인성 면역글로불린 유전자좌는 파괴되거나 결실되어, 내인성 유전자에 의해 인코딩되는 항체를 생성하는 동물의 능력을 제거할 수 있다.

[0065] 통상적으로 펩티드 디스플레이 라이브러리를 사용하여 유사한 단백질 또는 단편에 특이적으로 결합하는 항체를 선별할 수 있다. 이러한 방법은 원하는 기능 또는 구조를 갖는 개별 구성원에 대하여 거대 펩티드 집단을 선별하는 것을 포함한다. 펩티드 디스플레이 라이브러리의 항체 선별은 당업계에 잘 알려져 있다. 디스플레이된 펩티드 서열의 길이는 3 내지 5000개 이상의 아미노산, 종종 5 내지 100개의 아미노산, 종종 약 8 내지 25개의 아미노산일 수 있다. 펩티드 라이브러리를 생성하기 위한 직접적인 화학적 합성 방법 외에도, 여러 가지 재조합 DNA 방법이 기재되어 있다. 하나의 유형은 박테리오파지 또는 세포의 표면 상에 펩티드 서열을 디스플레이

하는 것을 포함한다. 각각의 박테리오파지 또는 세포는 특정 디스플레이된 펩티드 서열을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 이러한 방법이 PCT 특허 공개 91/17271호, 91/18980호, 91/19818호 및 93/08278호에 기재되어 있다.

[0066] 펩티드의 라이브러리를 생성하는 다른 시스템은 시험관내에서의 화학적 합성 및 재조합 방법 모두의 양태를 포함한다. PCT 특허 공개 92/05258호, 92/14843호 및 96/19256호를 참조한다. 또한 미국 특허 제5,658,754호; 및 제5,643,768호를 참조한다. 펩티드 디스플레이 라이브러리, 벡터, 및 선별 검사 키트는 Invitrogen(미국 캘리포니아주 칼스배드 소재) 및 Cambridge Antibody Technologies(영국 캠브리지셔 소재)와 같은 공급처로부터 구매가능하다. 예를 들어, Enzon에 양도된 미국 특허 제4704692호, 제4939666호, 제4946778호, 제5260203호, 제5455030호, 제5518889호, 제5534621호, 제5656730호, 제5763733호, 제5767260호 및 제5856456호; Dyax에 양도된 제5223409호, 제5403484호, 제5571698호, 제5837500호, Affymax에 양도된 제5427908호, 제5580717호; Cambridge antibody Technologies에 양도된 제5885793호; Genentech에 양도된 제5750373호, Xoma, Colligan에 양도된 제5618920호, 제5595898호, 제5576195호, 제5698435호, 제5693493호, 제5698417호, 상기 문헌; 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조하며, 상기 특허 및 간행물 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0067] 본 발명의 방법에 사용된 항체는 젖에서 이러한 항체를 생성하는 염소, 소, 말, 양, 토끼 등과 같은 유전자도입 동물 또는 포유류를 제공하기 위해 적어도 하나의 항-IL23 항체 암호화 핵산을 사용하여 또한 제조될 수 있다. 이러한 동물은 알려진 방법을 사용하여 제공할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,827,690호; 제5,849,992호; 제4,873,316호; 제5,849,992호; 제5,994,616호; 제5,565,362호; 제5,304,489호 등을 참조하지만, 이로 한정되지 않으며, 이들 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0068] 본 발명의 방법에 사용된 항체는 식물 부분, 또는 이로부터 배양된 세포에서 이러한 항체, 특정 부분 또는 변이체를 생성하는 유전자도입 식물 및 배양된 식물 세포(예를 들어, 비제한적인 예로서 담배 및 옥수수)를 제공하기 위해 적어도 하나의 항-IL23 항체 암호화 핵산을 사용하여 추가로 제조될 수 있다. 비제한적인 예로서, 재조합 단백질을 발현하는 유전자도입 담배 잎이, 예를 들어 유도성 프로모터를 사용하여 다량의 재조합 단백질을 제공하는 데 성공적으로 사용되었다. 예를 들어, 문헌[Cramer et al., Curr. Top. Microbol. Immunol. 240:95-118 (1999)] 및 그 안에 인용된 참고문헌을 참조한다. 또한, 형질전환 옥수수는, 다른 재조합 시스템에서 생성되거나, 천연 공급원으로부터 정제된 것과 동등한 생물학적 활성으로, 상업 생산 수준으로 포유류 단백질을 발현하는 데 사용되어 왔다. 예를 들어, 문헌[Hood et al., Adv. Exp. Med. Biol. 464:127-147 (1999)] 및 그 안에 인용된 참고문헌을 참조한다. 항체는 또한 항체 단편, 예를 들어 단일쇄 항체(scFv's)를 포함하는, 유전자도입 식물 종자, 예를 들어 담배 종자 및 감자 덩이줄기(potato tuber)로부터 다량으로 생성되었다. 예를 들어, 문헌[Conrad et al., Plant Mol. Biol. 38:101-109 (1998)] 및 그 안에 인용된 참고문헌을 참조한다. 따라서, 본 발명의 항체는 또한 알려진 방법에 따라 유전자도입 식물을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Fischer et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 30:99-108 (Oct., 1999)], 문헌[Ma et al., Trends Biotechnol. 13:522-7 (1995)]; 문헌[Ma et al., Plant Physiol. 109:341-6 (1995)]; 문헌[Whitelam et al., Biochem. Soc. Trans. 22:940-944 (1994)]; 및 그 안에 인용된 참고문헌을 또한 참조한다. 상기 참고문헌 각각은 본원에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0069] 본 발명의 방법에 사용된 항체는 광범위한 친화도(K_D)로 인간 IL-23에 결합할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 인간 mAb는 선택적으로 고친화도로 인간 IL-23에 결합할 수 있다. 예를 들어, 인간 mAb는 약 10^{-7} M 이하, 비제한적인 예로서 0.1 내지 9.9(또는 그 안의 임의의 범위 또는 값) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} , 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값의 K_D 로 인간 IL-23에 결합할 수 있다.

[0070] 항원에 대한 항체의 친화도 또는 결합력은 임의의 적합한 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다. (예를 들어, 문헌[Berzofsky, et al., "Antibody-Antigen Interactions," In *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY(1984)]; 문헌[Kuby, Janis *Immunology*, W. H. Freeman and Company: New York, NY(1992)]; 및 본원에 기재된 방법을 참조한다). 특정 항체-항원 상호작용의 측정된 친화도는 상이한 조건(예를 들어, 염 농도, pH) 하에서 측정된다면 변동될 수 있다. 따라서, 친화도 및 기타 항원-결합 매개변수(예를 들어, K_D , K_a , K_d)의 측정은 바람직하게는 항체 및 항원의 표준화된 용액, 및 표준화된 완충액, 예컨대 본원에 기재된 완충액을 사용하여 행해진다.

- [0071] **핵산 분자**
- [0072] 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 본원에 제공된 정보를 사용하여, 예를 들어 본원에 개시된 다른 서열 중에서 본원에 기재된 경쇄 또는 중쇄 가변 또는 CDR 영역 중 적어도 하나의 연속 아미노산의 적어도 70% 내지 100%를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 이의 특정 단편, 변이체, 또는 공통 서열, 또는 이들 서열 중 적어도 하나를 포함하는 기탁된 벡터, 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 암호화하는 본 발명의 핵산 분자를 얻을 수 있다.
- [0073] 본 발명의 핵산 분자는 RNA 형태, 예를 들어 mRNA, hnRNA, tRNA 또는 임의의 다른 형태 또는 cDNA 및 클로닝에 의해 얻어지거나 합성에 의해 생성된 게놈 DNA 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 DNA의 형태일 수 있다. DNA는 삼중가닥, 이중가닥 또는 단일가닥, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. DNA 또는 RNA의 적어도 한 가닥의 임의의 부분은 센스 가닥으로도 알려진 코딩 가닥일 수 있거나, 안티-센스 가닥으로도 언급되는 비코딩 가닥일 수 있다.
- [0074] 본 발명의 방법에 사용되는 단리된 핵산 분자는, 선택적으로 적어도 하나의 인트론을 갖는 개방 판독틀(ORF: open reading frame)을 포함하는 핵산 분자, 비제한적인 예를 들어, 적어도 하나의 CDR의 적어도 하나의 특정 부분, 예컨대 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3; 항-IL-23 항체 또는 가변 영역에 대한 코딩 서열을 포함하는 핵산 분자; 및 상기 기재된 것들과는 실질적으로 상이하지만 유전자 코드의 축퇴로 인해 본원에 기재되고/되거나 당업계에 알려진 바와 같은 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 여전히 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함할 수 있다. 물론, 유전자 코드는 당업계에 잘 알려져 있다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용된 특이적 항-IL-23 항체를 코딩하는 이러한 축퇴성 핵산 변이체를 생성하는 것은 당업자에게 일상적일 것이다. 예를 들어, 상기 Ausubel, et al의 문헌을 참조하며, 이러한 핵산 변이체는 본 발명에 포함된다. 단리된 핵산 분자의 비제한적인 예는 각각 HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 암호화하는 핵산을 포함한다.
- [0075] 본원에 나타난 바와 같이, 항-IL-23 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 핵산 분자는, 그 자체로 항체 단편의 아미노산 서열을 암호화하는 것들; 전체 항체 또는 이의 일부에 대한 코딩 서열; 항체, 단편, 또는 부분에 대한 코딩 서열뿐만 아니라, 추가의 서열, 예컨대 스플라이싱 및 폴리아데닐화 신호(예를 들어, mRNA의 리보솜 결합 및 안정성)를 포함하는, 전사, mRNA 프로세싱에서 역할을 담당하는 전사되고 번역되지 않는 서열과 같은 비-코딩 5' 및 3' 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가의 비-코딩 서열과 함께, 적어도 하나의 인트론과 같은, 전술한 추가의 코딩 서열이 있거나 없는, 적어도 하나의 신호 리더 또는 융합 펩티드의 코딩 서열; 추가의 작용기를 제공하는 것들과 같은, 추가의 아미노산을 코딩하는 추가의 코딩 서열을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, 항체를 암호화하는 서열은 항체 단편 또는 일부를 포함하는 융합된 항체의 정제를 용이하게 하는 펩티드를 암호화하는 서열과 같은 마커 서열에 융합될 수 있다.
- [0076] **본원에 기재된 것과 같은 폴리뉴클레오타이드에 선택적으로 혼성화하는 폴리뉴클레오타이드**
- [0077] 본 발명의 방법은 선택적인 혼성화 조건 하에 본원에 개시된 폴리뉴클레오타이드에 혼성화하는 단리된 핵산을 사용한다. 따라서, 이러한 실시형태의 폴리뉴클레오타이드는 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산을 단리하고/하거나, 검출하고/하거나, 정량화하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 기탁된 라이브러리에서 부분 또는 전장의 클론을 동정하거나, 단리하거나, 증폭하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 단리된 cDNA 서열 또는 게놈이거나, 그렇지 않으면 인간 또는 포유류의 핵산 라이브러리로부터의 cDNA에 상보성이다.
- [0078] 바람직하게는, cDNA 라이브러리는 적어도 80%의 전장 서열, 바람직하게는 적어도 85% 또는 90%의 전장 서열, 보다 바람직하게는 적어도 95%의 전장 서열을 포함한다. cDNA 라이브러리는 회귀 서열의 제시를 증가시키도록 정규화될 수 있다. 낮거나 중등의 엄격성 혼성화 조건은 전형적이지만 비배타적으로, 상보성 서열에 비해 감소된 서열 동일성을 갖는 서열과 함께 사용된다. 중등 및 높은 엄격성 조건은 동일성이 더 큰 서열에 대해 선택적으로 사용될 수 있다. 낮게 엄격한 조건은 약 70%의 서열 동일성을 갖는 서열의 선택적인 혼성화를 허용하고 동원성(orthologous) 또는 이원성(paralogous) 서열을 확인하는 데 사용될 수 있다.
- [0079] 선택적으로, 폴리뉴클레오타이드는 항체의 적어도 일부를 암호화할 것이다. 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 선택적으로 혼성화하기 위해 사용될 수 있는 핵산 서열을 포함한다. 예를 들어, 상기 Ausubel의 문헌; 상기 Colligan의 문헌을 참조하며, 각각 전체는 본원에 참조로 포함된다.
- [0080] **핵산의 작제(construction)**

- [0081] 단리된 핵산은 당해 분야에 잘 공지된 것과 같이, (a) 재조합 방법, (b) 합성 기술, (c) 정제 기술 및/또는 (d) 이들의 조합을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0082] 핵산은 본 발명의 폴리뉴클레오티드 외에도 서열을 편리하게 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 엔도뉴클레아제 제한 부위를 포함하는 다중-클로닝 부위는 폴리뉴클레오티드의 단리를 돕기 위해 핵산 내로 삽입될 수 있다. 또한, 번역가능한 서열은 본 발명의 번역된 폴리뉴클레오티드의 단리를 돕기 위해 삽입될 수 있다. 예를 들어, 헥사-히스티딘 마커 서열은 본 발명의 단백질을 정제하는 편리한 수단을 제공한다. 암호화 서열을 제외한 본 발명의 핵산은 선택적으로 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 클로닝 및/또는 발현을 위한 벡터, 어댑터 또는 링커이다.
- [0083] 추가의 서열은 클로닝 및/또는 발현에서 이들의 기능을 최적화하거나, 폴리뉴클레오티드의 단리를 돕거나, 세포 내로의 폴리뉴클레오티드의 도입을 개선하기 위해 이러한 클로닝 및/또는 발현 서열에 부가될 수 있다. 암호화 벡터, 발현 벡터, 어댑터 및 링커의 사용은 당해 분야에 잘 공지되어 있다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)
- [0084] **핵산 작제를 위한 재조합 방법**
- [0085] RNA, cDNA, 게놈 DNA, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 단리된 핵산 조성물은 당해 분야의 당업자에게 공지된 임의의 수의 클로닝 방법을 사용하여 생물학적 공급원으로부터 얻을 수 있다. 일부 실시형태에서, 엄격한 조건 하에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드에 선택적으로 혼성화하는 올리고뉴클레오티드 프로브는 cDNA 또는 게놈 DNA 라이브러리에서 원하는 서열을 확인하기 위해 사용된다. RNA의 단리 및 cDNA 및 게놈 라이브러리의 작제는 당업자에게 잘 공지되어 있다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)
- [0086] **핵산 선별 및 단리 방법**
- [0087] cDNA 또는 게놈 라이브러리는 본원에 개시된 것과 같이 본 발명의 방법에 사용된 폴리뉴클레오티드의 서열에 기초한 프로브를 사용하여 선별될 수 있다. 프로브를 게놈 DNA 또는 cDNA 서열과 혼성화하여, 동일하거나 상이한 유기체 내의 상동 유전자를 단리하는 데 사용할 수 있다. 다양한 정도의 혼성화 엄격성이 검정에 사용될 수 있으며; 혼성화 배지 또는 세척 배지가 엄격할 수 있음을 당업자는 인정할 것이다. 혼성화 조건이 더 엄격해지면, 이중체(duplex)를 형성하기 위해 프로브와 표적 사이의 상보성 정도가 더 커야 한다. 엄격성 정도는 온도, 이온 강도, pH 및 포름아미드와 같은 부분 변성 용매의 존재 중 하나 이상에 의해 제어될 수 있다. 예를 들어, 혼성화 엄격성은 예를 들어, 포름아미드 농도를 0% 내지 50%의 범위 내에서 조정하여, 반응 용액의 극성을 변경하여 편리하게 변동된다. 검출가능한 결합에 필요한 상보성 정도(서열 동일성)는 혼성화 배지 및/또는 세척 배지의 엄격성에 따라 변동될 것이다. 상보성 정도는 최적으로 100%, 또는 70 내지 100%, 또는 상기 범위 내의 임의의 범위 또는 값일 것이다. 그러나, 프로브 및 프라이머에서의 작은 서열 변화는 혼성화 배지 및/또는 세척 배지의 엄격성을 감소시켜 보상될 수 있음을 이해해야 한다.
- [0088] RNA 또는 DNA의 증폭 방법은 당업계에 잘 알려져 있고, 과도한 실험을 실시하지 않으면서, 본원에 제시된 교시 및 지침을 기초로 하여 본 발명에 따라 사용될 수 있다.
- [0089] 알려진 DNA 또는 RNA 증폭 방법은 폴리머라제 연쇄 반응(PCR) 및 관련 증폭 과정(예를 들어, Mullis 등의 미국 특허 제4,683,195호, 제4,683,202호, 제4,800,159호, 제4,965,188호; Tabor 등의 제4,795,699호 및 제4,921,794호; Innis의 제5,142,033호; Wilson 등의 제5,122,464호; Innis의 제5,091,310호; Gyllensten 등의 제5,066,584호; Gelfand 등의 제4,889,818호; Silver 등의 제4,994,370호; Biswas의 제4,766,067호; Ringold의 제4,656,134호 참조) 및 이중 가닥 DNA 합성을 위한 주형으로서 표적 서열에 대한 안티센스 RNA를 사용하는 RNA 매개 증폭(Malek 등의 미국 특허 제5,130,238호, 상표명 NASBA)을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 이들 참고 문헌의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)
- [0090] 본 발명의 방법에 사용된 폴리뉴클레오티드 서열 및 관련 유전자를 게놈 DNA 또는 cDNA 라이브러리로부터 직접 증폭하기 위해, 예를 들어, 증합효소 연쇄 반응(PCR) 기술이 사용될 수 있다. 또한, PCR 및 다른 시험관내 증폭 방법은, 예를 들어 발현되는 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 클로닝하고, 샘플 내의 원하는 mRNA의 존재를 검출하기 위한 프로브로서 사용하는 핵산을 제조하거나, 핵산 서열분석 또는 기타 목적에 유용할 수 있다. 시험관내 증폭 방법을 통해 당업자를 지도하기에 충분한 기술의 예는 문헌[Berger, 상기 문헌], 문헌[Sambrook, 상기 문헌], 및 문헌[Ausubel, 상기 문헌]뿐만 아니라 Mullis 등의 미국 특허 제4,683,202호(1987); 및 문헌

[Innis, et al., PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA(1990)]에서 확인된다. 게놈 PCR 증폭을 위한 시판용 키트가 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, Advantage-GC Genomic PCR Kit(Clontech)를 참조한다. 추가로, 예를 들어, T4 유전자 32 단백질(Boehringer Mannheim)은 긴 PCR 생성물의 수율을 개선하기 위해 사용될 수 있다.

[0091] **핵산 작제를 위한 합성 방법**

[0092] 본 발명의 방법에 사용된 단리된 핵산은 또한 공지된 방법에 의해 직접적인 화학적 합성으로 제조될 수 있다(예를 들어, 상기 Ausubel, et al.의 문헌 참조). 화학적 합성은 일반적으로 단일 가닥 올리고뉴클레오타이드를 생성하는데, 이는 상보성 서열과의 혼성화에 의해 또는 단일 가닥을 주형으로서 사용하여 DNA 폴리머라제에 의한 증합에 의해 이중 가닥 DNA로 전환될 수 있다. 당업자라면 DNA의 화학적 합성이 약 100개 이상의 염기의 서열로 제한될 수 있는 반면, 더 긴 서열은 더 짧은 서열의 라이게이션에 의해 얻어질 수 있음을 인식할 것이다.

[0093] **제조합 발현 카세트**

[0094] 본 발명은 핵산을 포함하는 제조합 발현 카세트를 사용한다. 본 발명의 방법에 사용된 핵산 서열, 예를 들어 항체를 암호화하는 cDNA 또는 게놈 서열은 적어도 하나의 원하는 숙주 세포 내로 도입될 수 있는 제조합 발현 카세트 작제에 사용될 수 있다. 제조합 발현 카세트는 통상적으로 원하는 숙주 세포 내에 폴리뉴클레오타이드의 전사를 유도할 전사 개시 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오타이드를 포함할 것이다. 이중성 프로모터 및 비이중성(즉, 내인성) 프로모터 둘 다가 핵산의 발현을 유도하는 데 사용될 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드의 발현을 상향조절하거나 하향조절하기 위해 프로모터, 인핸서 또는 기타 요소로서 작용하는 단리된 핵산은 본 발명의 폴리뉴클레오타이드의 비이중성 형태의 적절한 위치(상류, 하류 또는 인트론 내)에 도입될 수 있다. 예를 들어, 내인성 프로모터는 돌연변이, 결실 및/또는 치환에 의해 생체내(*in vivo*)에서 또는 시험관내(*in vitro*)에서 변경될 수 있다.

[0096] **벡터 및 숙주 세포**

[0097] 본 발명은 또한 당해 분야에 잘 공지된 것과 같이 단리된 핵산 분자를 포함하는 벡터, 제조합 벡터에 의해 유전 조작된 숙주 세포, 및 제조합 기법에 의한 적어도 하나의 항-IL-23 항체의 생성에 관한 것이다. 예를 들어, 각각 전체적으로 본원에 참고로 포함된 문헌[Sambrook, et al., 상기 문헌]; 문헌[Ausubel, et al., 상기 문헌]을 참조한다.

[0098] 폴리뉴클레오타이드는 숙주 내에서의 증식을 위해 선택가능한 마커를 함유하는 벡터에 선택적으로 결합될 수 있다. 일반적으로, 플라스미드 벡터가 침전물, 예를 들어 인산칼슘 침전물 내에, 또는 하전된 지질과의 복합체 내에 도입된다. 벡터가 바이러스인 경우, 적합한 패키징(packaging) 세포주를 사용하여 시험관내에서 패키징된 후, 숙주 세포 내로 형질도입될 수 있다.

[0099] DNA 삽입물은 적합한 프로모터에 작동가능하게 연결되어야 한다. 발현 작제물은 전사 개시를 위한 부위, 종결을 위한 부위 및 전사된 영역에서 번역을 위한 리보솜 결합 부위를 추가로 함유할 것이다. 작제물에 의해 발현된 성숙 전사물의 코딩 부분은 바람직하게는 번역될 mRNA의 시작부에서 개시하는 번역 개시 코돈 및 그의 말단부에 적절하게 위치한 종료 코돈(예를 들어, UAA, UGA 또는 UAG)을 포함할 것이며, 포유류 또는 진핵 세포 발현에는 UAA 및 UAG가 바람직하다.

[0100] 발현 벡터는 바람직하게는 그러나 선택적으로 하나 이상의 선택가능한 마커를 포함할 것이다. 그러한 마커는, 예를 들어, 진핵 세포 배양을 위한 메토프레세이트(MTX), 다이하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR, 미국 특허 제 4,399,216호; 제4,634,665호; 제4,656,134호; 제4,956,288호; 제5,149,636호; 제5,179,017호), 암피실린, 네오마이신(G418), 마이코페놀산, 또는 클루타민 신테타제(GS, 미국 특허 제5,122,464호; 제5,770,359호; 제5,827,739호) 저항성 유전자, 및 이. 콜라이(*E. coli*) 및 다른 세균 또는 원핵세포에서의 배양을 위한 테트라사이클린 또는 암피실린 저항성 유전자를 포함하지만 이로 한정되지 않는다(상기 특허는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 전술된 숙주 세포에 적절한 배양 배지 및 조건이 당업계에 알려져 있다. 적절한 벡터는 당업자에게 명백할 것이다. 숙주 세포 내로의 벡터 구조물의 도입은 인산칼슘 형질주입, DEAE-덱스트란 매개 형질주입, 양이온성 지질 매개 형질주입, 전기천공, 형질도입, 감염 또는 다른 알려진 방법에 의해 수행될 수 있다. 이러한 방법은 문헌[Sambrook, 상기 문헌, 챕터 1-4 및 16-18]; 문헌[Ausubel, 상기 문헌, Chapters 1, 9, 13, 15, 16]과 같이 당업계에 기재되어 있다.

[0101] 본 발명의 방법에 사용되는 적어도 하나의 항체는 융합 단백질과 같은 변형된 형태로 발현될 수 있고, 분비 신

호뿐만 아니라 추가의 이중성 기능 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 추가의 아미노산, 특히 하전된 아미노산의 영역이 정제 동안, 또는 후속 취급 및 저장 동안 숙주 세포에서의 안정성 및 지속성을 개선하기 위해 항체의 N-말단에 부가될 수 있다. 또한, 펩티드 모이어티가 정제를 용이하게 하기 위해 본 발명의 항체에 부가될 수 있다. 그러한 영역은 항체 또는 적어도 하나의 이의 단편의 최종 제조 전에 제거될 수 있다. 이러한 방법은 많은 표준 실험실 매뉴얼, 예컨대 문헌[Sambrook, 상기 문헌, 챕터 17.29-17.42 및 18.1-18.74]; 문헌[Ausubel, 상기 문헌, 챕터 16, 17, 및 18]에 기재되어 있다.

[0102] 당업자는 본 발명의 방법에 사용되는 단백질을 인코딩하는 핵산의 발현에 이용가능한 많은 발현 시스템에 대해 잘 알고 있다. 대안적으로, 핵산은 항체를 인코딩하는 내인성 DNA를 함유하는 숙주 세포 내에서 (조작에 의해) 턴온(turn on)하여 숙주 세포 내에서 발현될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어 전체적으로 본원에 참고로 포함되는, 미국 특허 제5,580,734호, 제5,641,670호, 제5,733,746호 및 제5,733,761호에 기재되어 있는 바와 같이 당업계에 알려져 있다.

[0103] 항체, 이의 특정 부분 또는 변이체의 생성에 유용한 세포 배양물의 예는 포유류 세포이다. 포유류 세포 시스템은 종종 세포의 단일층 형태로 존재할 수 있지만, 포유류 세포 현탁액 또는 생물반응기도 사용될 수 있다. 온전한 글리코실화 단백질을 발현할 수 있는 다수의 적합한 숙주 세포주가 당업계에 개발되어 있고, COS-1(예를 들어, ATCC CRL 1650), COS-7(예를 들어, ATCC CRL-1651), HEK293, BHK21(예를 들어, ATCC CRL-10), CHO(예를 들어, ATCC CRL 1610) 및 BSC-1(예를 들어, ATCC CRL-26) 세포주, Cos-7 세포, CHO 세포, hep G2 세포, P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, 293 세포, HeLa 세포 등을 포함하며, 이들은, 예를 들어 미국 버지니아주 매나서스 소재의 American Type Culture Collection(www.atcc.org)으로부터 용이하게 입수가 가능하다. 바람직한 숙주 세포는 림프구 기원의 세포, 예를 들어 골수종 및 림프종 세포를 포함한다. 특히 바람직한 숙주 세포는 P3X63Ag8.653 세포(ATCC 기탁 번호 CRL-1580) 및 SP2/0-Ag14 세포(ATCC 기탁 번호 CRL-1851)이다. 특히 바람직한 실시형태에서, 제조합 세포는 P3X63Ab8.653 또는 SP2/0-Ag14 세포이다.

[0104] 이들 세포에 대한 발현 벡터는 하기 발현 제어 서열 중 하나 이상, 비제한적인 예로서 복제 기점; 프로모터(예를 들어, 후기 또는 초기 SV40 프로모터, CMV 프로모터(미국 특허 제5,168,062호; 제5,385,839호), HSV tk 프로모터, pgk(포스포글리세레이트 키나제) 프로모터, EF-1 알파 프로모터(미국 특허 제5,266,491호), 하나 이상의 인간 면역글로불린 프로모터; 인핸서, 및/또는 프로세싱 정보 부위, 예컨대 리보솜 결합 부위, RNA 스플라이스 부위, 폴리아데닐화 부위(예를 들어, SV40 라지 T Ag 폴리 A 부가 부위), 및 전사 종결자 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Ausubel et al., 상기 문헌]; 문헌[Sambrook, et al., 상기 문헌]을 참조한다. 본 발명의 핵산 또는 단백질 생성에 유용한 다른 세포가 알려져 있고/있거나, 예를 들어 세포주 및 하이브리도마의 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 카탈로그(www.atcc.org) 또는 다른 공지의 또는 상업 공급원으로부터 이용가능하다.

[0105] 진행 숙주 세포가 사용될 경우, 폴리아데닐화 또는 전사 종결자 서열은 전형적으로 벡터에 통합된다. 종결자 서열의 예는 소 성장 호르몬 유전자로부터의 폴리아데닐화 서열이다. 전사물의 정확한 스플라이싱을 위한 서열이 또한 포함될 수 있다. 스플라이싱 서열의 예는 SV40으로부터의 VP1 인트론이다(문헌[Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781 (1983)]). 추가로, 당업계에 알려진 바와 같이, 숙주 세포 내의 복제를 조절하는 유전자 서열은 벡터 내로 도입될 수 있다.

[0106] 항체의 정제

[0107] 항-IL-23 항체는 비제한적인 예로서 단백질 A 정제, 황산암모늄 또는 에탄올 침전, 산 추출, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포셀룰로스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 하이드록시아파타이트 크로마토그래피, 및 렉틴 크로마토그래피를 포함하는 잘 공지된 방법에 의해 재조합 세포 배양물로부터 회수 및 정제될 수 있다. 고성능 액체 크로마토그래피("HPLC")도 정제를 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 각각이 전체적으로 본원에 참고로 포함되는, 문헌[Colligan, Current Protocols in Immunology] 또는 문헌[Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), 예를 들어, 챕터 1, 4, 6, 8, 9, 10]을 참조한다.

[0108] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 천연 정제된 생성물, 화학적 합성 절차의 생성물, 및 예를 들어 효모, 고등식물, 곤충 및 포유류 세포를 포함하는 진행 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생성된 생성물을 포함한다. 재조합 생성 절차에 사용된 숙주에 따라, 항체는 글리코실화되거나 비-글리코실화될 수 있고, 글리코실화가 바람직하다. 이러한 방법은 많은 표준 실험실 매뉴얼, 예컨대 문헌[Sambrook, 상기 문헌, 섹션 17.37-17.42]; 문헌[Ausubel, 상기 문헌, 챕터 10, 12, 13, 16, 18, 및 20], 문헌[Colligan, Protein Science, 상기 문헌, 챕터 12-14]에 기재되어 있으며, 이들 모두는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0109] 항-IL-23 항체.

[0110] 본 발명의 실시형태에 따른 방법에 유용한 본원에서 "항-IL-23 특이적 항체"라고도 칭하는 항-IL-23 항체는 항체로 혼입될 수 있는 비제한적인 예로서 적어도 하나의 리간드 결합 부분(LBP)과 같은 면역글로불린 분자의 적어도 일부, 예컨대 비제한적인 예로서 중쇄 또는 경쇄의 상보성 결정 영역(CDR) 또는 이의 리간드 결합 부분, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 프레임워크 영역(예를 들어, 선택적으로 적어도 하나의 치환, 삽입 또는 결실을 추가로 포함하는 FR1, FR2, FR3, FR4 또는 이의 단편), 중쇄 또는 경쇄 불변 영역(예를 들어, 선택적으로 적어도 하나의 치환, 삽입 또는 결실을 추가로 포함하는 적어도 하나의 C_H1, 힌지1, 힌지2, 힌지3, 힌지4, C_H2 또는 C_H3, 또는 이의 단편을 포함함) 또는 이의 임의의 부분을 포함하는 분자를 함유하는 임의의 단백질 또는 펩타이드를 포함한다. 항체는 인간, 마우스, 토끼, 래트, 설치류, 영장류, 또는 이의 임의의 조합 등과 같으나 이에 한정되지 않는 임의의 포유류를 포함하거나 이로부터 유래될 수 있다.

[0111] 본 발명의 방법에 사용된 단리된 항체는 임의의 적합한 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 본원에 개시된 항체 아미노산 서열, 또는 임의의 단리되거나 제조된 항체를 포함한다. 바람직하게는, 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 IL-23에 결합함으로써 단백질의 적어도 하나의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 실질적으로 중화시킨다. 적어도 하나의 IL-23 단백질 또는 단편의 적어도 하나의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 바람직하게는 실질적으로 중화시키는 항체, 이의 특정 부분, 또는 변이체는 단백질 또는 단편에 결합함으로써 IL-23 수용체에 대한 IL-23의 결합을 통해 또는 다른 IL-23-의존적 기전 또는 IL-23-매개 기전을 통해 매개되는 활성을 억제할 수 있다. 본원에 사용되는 "중화 항체"라는 용어는 IL-23 의존적 활성을 검정에 따라 약 20% 내지 120%, 바람직하게는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100% 또는 그 이상만큼 억제할 수 있는 항체를 지칭한다. IL-23 의존적 활성을 억제하는 항-IL-23 항체의 능력은 바람직하게는 본원에 기재되고/되거나 당해 분야에 공지된 것과 같이 적어도 하나의 적합한 IL-23 단백질 또는 수용체 분석에 의해 평가된다. 인간 항체는 임의의 종류(IgG, IgA, IgM, IgE, IgD 등) 또는 동종형일 수 있고, 카파 또는 람다 경쇄를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 인간 항체는 IgG 중쇄 또는 정의된 단편, 예를 들어, 동종형, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 적어도 하나를 포함한다(예를 들어, $\gamma 1$, $\delta \gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$). 이러한 유형의 항체는, 본원에 기재되고/되거나 당업계에 알려진 바와 같이, 적어도 하나의 인간 경쇄(예를 들어, IgG, IgA 및 IgM) 도입유전자를 포함하는 유전자도입 마우스 또는 다른 유전자도입 비인간 포유류를 사용함으로써 제조될 수 있다. 다른 실시형태에서, 항-IL-23 인간 항체는 IgG1 중쇄 및 IgG1 경쇄를 포함한다.

[0112] 항체는 적어도 하나의 IL-23 단백질, 하위단위, 단편, 부분, 또는 이들의 임의의 조합에 특이적인 적어도 하나의 특정 에피토프에 결합한다. 하나 이상의 에피토프는 단백질의 적어도 하나의 부분을 포함하는 하나 이상의 항체 결합 영역을 포함하고, 에피토프는 바람직하게는 상기 단백질의 하나 이상의 세포외, 가용성, 친수성, 외부 또는 세포질 부분으로 이루어진다.

[0113] 일반적으로, 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 적어도 하나의 중쇄 가변 영역의 적어도 하나의 인간 상보성 결정 영역(CDR1, CDR2 및 CDR3) 또는 변이체 및 적어도 하나의 경쇄 가변 영역의 적어도 하나의 인간 상보성 결정 영역(CDR1, CDR2 및 CDR3) 또는 변이체를 포함하는 항원-결합 영역을 포함할 것이다. CDR 서열은 인간 생식선 서열로부터 유래되거나, 인간 생식선 서열과 거의 일치할 수 있다. 예를 들어, 원래 비인간 CDR로부터 유래된 합성 라이브러리로부터의 CDR을 사용할 수 있다. 이러한 CDR은 원래 비인간 서열로부터의 보존적 치환의 도입에 의해 형성될 수 있다. 다른 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 부분 또는 변이체는 상응하는 CDR 1, 2 및/또는 3의 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 경쇄 CDR(즉, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)의 적어도 일부분을 포함하는 항원-결합 영역을 가질 수 있다.

[0114] 그러한 항체는, 종래의 기법을 사용하여 항체의 다양한 부분들(예를 들어, CDR, 프레임워크)을 함께 화학적으로 연결하거나, 재조합 DNA 기술의 종래 기법을 사용하여 항체를 인코딩하는 (하나 이상의) 핵산 분자를 제조하고 발현시키거나, 임의의 다른 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0115] 일 실시형태에서, 본 발명에 유용한 항-IL-23 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열, 서열 번호 2의 CDRH2 및 서열 번호 3의 CDRH3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열, 서열 번호 5의 CDRL2 및 서열 번호 6의 CDRL3을 포함한다.

[0116] 본 발명에 유용한 바람직한 항-IL-23 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호

8의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0117] 본 발명에 유용한 보다 바람직한 항-IL-23 항체는 구셀쿠맵(Tremfaya®로 판매되는 CNT01959라고도 칭함)이다.
- [0118] 본 발명에 유용한 다른 항-IL-23 항체는 미국 특허 제7,935,344호에 기재된 서열을 갖는 것을 포함하지만 이들로 제한되지는 않고, 이는 본원에 참고로 포함된다.
- [0119] **치료적으로 활성인 성분을 추가로 포함하는 항체 조성물**
- [0120] 본 발명의 방법에 사용된 항체 조성물은 선택적으로 항감염성 약물, 심혈관(CV)계 약물, 중추신경계(CNS) 약물, 자율신경계(ANS) 약물, 기도 약물, 위장(GI)관 약물, 호르몬 약물, 체액 또는 전해질 균형을 위한 약물, 혈액 약물, 항신생물제, 면역조절 약물, 눈, 귀 또는 코 사용을 위한 약물, 국소 약물, 영양제 약물 등 중의 적어도 하나로부터 선택된 적어도 하나의 화합물 또는 단백질의 유효량을 추가로 포함할 수 있다. 본원에 제시된 각각에 대한 제형, 적응증, 용법, 및 투여를 포함하여, 이러한 약물은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001]; 문헌[Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ]; 문헌[Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT] 참조, 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함됨).
- [0121] 본 발명의 방법의 항체와 배합할 수 있는 약물의 예로서, 항-감염성 약물은 살아메바제 또는 적어도 하나의 항원충제, 구충제, 항진균제, 항말라리아제, 항결핵제 또는 적어도 하나의 항나병약, 아미노글리코사이드, 페니실린, 세팔로스포린, 테트라사이클린, 설펜아미드, 플루오로퀴놀론, 항바이러스제, 마크롤리드 항감염제 및 기타 항감염제로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 호르몬 약물은 코르티코스테로이드, 안드로겐 또는 적어도 하나의 단백동화 스테로이드, 에스트로겐 또는 적어도 하나의 프로게스틴, 생식선자극호르몬, 항당뇨병 약물 또는 적어도 하나의 글루카곤, 갑상선 호르몬, 갑상선 호르몬 길항제, 뇌하수체 호르몬 및 부갑상선-유사 약물로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 세팔로스포린은 세파클로르, 세파드록실, 세파졸린 나트륨, 세프디니르, 세페피메 염산염, 세픽시메, 세프메타졸 나트륨, 세포니시드 나트륨, 세포페라존 나트륨, 세포탁심 나트륨, 세포테탄 이나트륨, 세폭시딘 나트륨, 세프포독심 프로세틸, 세프프로질, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티죽심 나트륨, 세프트리악손 나트륨, 세푸록심 악세틸, 세푸록심 나트륨, 세팔렉신 염산염, 세팔렉신 1수화물, 세프라딘 및 로라카르베프로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.
- [0122] 적어도 하나의 코리코스테로이드는 베타메타손, 베타메타손 아세테이트 또는 베타메타손 나트륨 인산염, 베타메타손 나트륨 인산염, 코르티손 아세테이트, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 나트륨 인산염, 플루드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 시피오네이트, 하이드로코르티손 나트륨 인산염, 하이드로코르티손 나트륨 석시네이트, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 인산염, 프레드니솔론 테부테이트, 프레드니손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드 및 트리암시놀론 다이아세테이트로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 안드로겐 또는 단백동화 스테로이드는 다나졸, 플루옥시메스테론, 메틸테스토스테론, 난드로론 데카노에이트, 난드로론 펜프로피오네이트, 테스토스테론, 테스토스테론 시피오네이트, 테스토스테론 에난테이트, 테스토스테론 프로피오네이트 및 테스토스테론 경피 시스템으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.
- [0123] 적어도 하나의 면역억제제는 아자티오프린, 바실릭시맵, 사이클로스포린, 다클리주맵, 림프구 면역 글로불린, 뮤로모넵-CD3, 마이코페놀레이트 모페틸, 마이코페놀레이트 모페틸 염산염, 시롤리무스 및 타크롤리무스로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다.
- [0124] 적어도 하나의 국소 항-감염제는 아시클로비르, 암포테리신 B, 아젤라산 크림, 바시트라신, 부토코나졸 니트레이트, 클린다마이신 인산염, 글로트리마졸, 에코나졸 니트레이트, 에리트로마이신, 겐타마이신 설페이트, 케토코나졸, 마페니드 아세테이트, 메트로니다졸(국소용), 미코나졸 니트레이트, 무피로신, 나프티핀 염산염, 네오마이신 설페이트, 니트로푸라존, 니스타틴, 실버 설파디아진, 테르비나핀 염산염, 테르코나졸, 테트라사이클린 염산염, 티오코나졸 및 톨나프테이트로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 옴약 또는 이살충제는 크로타미돈, 린단, 페메트린 및 피레트린으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 국소용 코르티코스테로이드는 베타메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 데소니드, 데속시메타손, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 인산염, 디플로라손 다이아세테이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 할시오니드, 하이드로코르티손, 하

이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 발레레이트, 모메타손 푸로에이트 및 트리암시놀론 아세토니드로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. (예를 들어, 문헌[pp. 1098-1136 of *Nursing 2001 Drug Handbook*]을 참조한다.)

[0125] 항-IL-23 항체 조성물은 이러한 조절, 치료 또는 요법을 필요로 하는 세포, 조직, 기관, 동물 또는 환자와 접촉되거나 이들에게 투여되는 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 포함하고, 선택적으로 적어도 하나의 TNF 길항제(예를 들어, 비제한적인 예로서 TNF 화학물질 또는 단백질 길항제, TNF 단일클론 또는 다클론 항체 또는 단편, 가용성 TNF 수용체(예를 들어, p55, p70, 또는 p85) 또는 단편, 이의 융합 폴리펩티드, 또는 소분자 TNF 길항제, 예를 들어 TNF 결합 단백질 I 또는 II(TBP-1 또는 TBP-II), 네렐리몬맵, 인플릭시맵, 에테르나셉트, CDP-571, CDP-870, 아펠리모맵, 레네르셉트 등), 항류마티즘제(예를 들어, 메토크세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 아자티오프린, 에타너셉트, 금 나트륨 디오말레이트, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 레플루노마이드, 설과살진), 면역화, 면역글로불린, 면역억제제(예를 들어, 바실릭시맵, 사이클로스포린, 다클리주맵), 사이토카인 또는 사이토카인 길항제로부터 선택된 적어도 하나를 추가로 포함하는 조성물 또는 약제학적 조성물의 임의의 적합하고 효과적인 양의 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 사이토카인의 비제한적인 예에는 IL-1 내지 IL-23 등(예를 들어, IL-1, IL-2 등) 중 하나가 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 적합한 용량은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT(2000)]; 문헌[PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)]을 참조하며, 이들 참고문헌 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0126] 본 발명의 방법에 사용된 항-IL-23 항체 화합물, 조성물 또는 조합은 비제한적인 예로서 희석제, 결합제, 안정화제, 완충제, 염, 친유성 용매, 보존제, 아췌반트 등과 같은 임의의 적합한 보조제의 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 보조제가 바람직하다. 이러한 무균 용액의 제조 방법의 비제한적인 예는 문헌[Gennaro, Ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Co.(Easton, PA) 1990]과 같은 그러나 이에 제한되지 않는 당업계에 잘 알려져 있다. 당해 분야에 잘 공지되거나 본원에 기재된 것과 같이 항-IL-23 항체, 단편 또는 변이체 조성물의 투여 방식, 용해도 및/또는 안정성에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체가 일상적으로 선택될 수 있다.

[0127] 본 조성물에 유용한 약제학적 부형제 및 첨가제는 단백질, 펩티드, 아미노산, 지질, 및 탄수화물(예를 들어, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 및 올리고당류를 포함하는 당; 유도체화된 당, 예컨대 알디톨, 알도산, 에스테르화된 당 등; 및 다당류 또는 당 중합체)을 포함하지만 이로 한정되지 않으며, 이는 단독으로 또는 조합하여 1 내지 99.99 중량% 또는 부피%를 차지하면서 개별적으로 또는 조합하여 존재할 수 있다. 예시적인 단백질 부형제는 혈청 알부민, 예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA), 재조합 인간 알부민(rHA), 젤라틴, 카제인 등을 포함한다. 완충 용량에서도 기능할 수 있는 대표적인 아미노산/항체 성분은 알라닌, 글리신, 아르기닌, 베타인, 히스티딘, 글루탐산, 아스파르트산, 시스테인, 라이신, 류신, 아이소류신, 발린, 메티오닌, 페닐알라닌, 아스파탐 등을 포함한다. 바람직한 아미노산은 글리신이다.

[0128] 본 발명에 사용하기에 적합한 탄수화물 부형제는, 예를 들어, 프럭토스, 말토스, 갈락토스, 글루코스, D-만노스, 소르보스 등과 같은 단당류; 락토스, 수크로스, 트레할로스, 셀로비오스 등과 같은 이당류; 라피노스, 멜레지토스, 말토덱스트린, 텍스트란, 전분 등과 같은 다당류; 및 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨 소르비톨(글루시톨), 미오이노시톨 등과 같은 알디톨을 포함한다. 본 발명에 사용하기 바람직한 탄수화물 부형제는 만니톨, 트레할로스 및 라피노스이다.

[0129] 항-IL-23 항체 조성물은 완충제 또는 pH 조절제를 또한 포함할 수 있으며; 전형적으로, 완충제는 유기산 또는 유기 염기로부터 제조된 염이다. 대표적인 완충제는 시트르산, 아스코르브산, 글루콘산, 탄산, 타르타르산, 석신산, 아세트산, 또는 프탈산의 염과 같은 유기산 염; 트리스, 트로메타민 염산염 또는 인산염 완충제를 포함한다. 본 발명의 조성물에서 사용하기 바람직한 완충제는 시트레이트와 같은 유기산 염이다.

[0130] 추가적으로, 항-IL-23 항체 조성물은 폴리비닐피롤리돈, 피콜(중합체 당), 텍스트레이트(예를 들어, 2-하이드록시프로파일-β-사이클로덱스트린과 같은 사이클로덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜, 향료, 향미생물제, 감미제, 항산화제, 대전방지제, 계면활성제(예를 들어, "트윈(TWEEN) 20" 및 "트윈 80"과 같은 폴리소르베이트), 지질(예를 들어, 인지질, 지방산), 스테로이드(예를 들어, 콜레스테롤), 및 킬레이트제(예를 들어, EDTA)와 같은 중합체성 부형제/첨가제를 포함할 수 있다.

- [0131] 본 발명에 따른 항-IL-23 항체, 부분 또는 변이체 조성물에 사용하기에 적합한 이들 및 추가의 공지된 약제학적 부형제 및/또는 첨가제는 예를 들어 문헌["Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 19th ed., Williams & Williams, (1995)] 및 ["Physician's Desk Reference," 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)]에 열거된 것과 같이 당해 분야에 공지되어 있고, 이들의 개시내용은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. 바람직한 담체 또는 부형제 물질은 탄수화물 (예를 들어, 당류 및 알디톨) 및 완충제 (예를 들어, 시트레이트) 또는 중합체 물질이다. 예시적인 담체 분자는 뮤코다당류, 하이알루론산이고, 이들은 관절내 전달에 유용할 수 있다.
- [0132] **제형(formulation)**
- [0133] 상기 언급된 것과 같이, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 제형 내에 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 포함하는 안정한 제형을 제공하고, 이는 바람직하게는 염수 또는 선택된 염을 갖는 인산염 완충제뿐만 아니라, 보존제를 함유하는 보존된 용액 및 제형과 더불어, 약제학적 용도 또는 수의학적 용도에 적합한 다용도의 보존된 제형을 포함한다. 보존된 제형은 적어도 하나의 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 페닐머큐릭 니트라이트, 페녹시에탄올, 포름알데하이드, 클로로부탄올, 염화마그네슘(예를 들어, 6수화물), 알킬 파라벤(메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 데하이드로아세트산나트륨 및 티메로살, 또는 수성 희석제 중의 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택적으로 선택되는 적어도 하나의 공지의 방부제를 함유한다. 임의의 적합한 농도 또는 혼합물, 예를 들어 0.001 내지 5%, 또는 그 범위 내의 임의의 범위 또는 값, 예를 들어 0.001, 0.003, 0.005, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 또는 그 범위 내의 임의의 범위 또는 값(이에 한정되지 않음)이 당업계에 알려진 바대로 사용될 수 있다. 비제한적인 예는 방부제를 포함하지 않거나, 0.1 내지 2%의 m-크레졸(예를 들어, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.9, 1.0%), 0.1 내지 3%의 벤질 알코올(예를 들어, 0.5, 0.9, 1.1, 1.5, 1.9, 2.0, 2.5%), 0.001 내지 0.5%의 티메로살(예를 들어, 0.005, 0.01), 0.001 내지 2.0%의 페놀(예를 들어, 0.05, 0.25, 0.28, 0.5, 0.9, 1.0%), 0.0005 내지 1.0%의 알킬파라벤(들)(예를 들어, 0.00075, 0.0009, 0.001, 0.002, 0.005, 0.0075, 0.009, 0.01, 0.02, 0.05, 0.075, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.75, 0.9, 1.0%) 등을 포함한다.
- [0134] 상기 언급된 것과 같이, 본 발명의 방법은 포장 재료, 및 선택적으로 수성 희석제 중에 지정된 완충제 및/또는 보존제와 함께 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체의 용액을 포함하는 적어도 하나의 바이알을 포함하는 제조 물품을 사용하고, 상기 포장 재료는 이러한 용액이 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 9시간, 12시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 40시간, 48시간, 54시간, 60시간, 66시간 또는 72시간 이상의 기간에 걸쳐 유지될 수 있음을 표시하는 라벨을 포함한다. 본 발명은 포장 재료, 동결건조된 항-IL-23 특이적 항체를 포함하는 제1 바이알, 및 지정된 완충제 또는 보존제의 수성 희석제를 포함하는 제2 바이알을 포함하는 제조 물품을 추가로 사용하고, 상기 포장 재료는 항-IL-23 특이적 항체를 수성 희석제 중에 재구성하여 24시간 이상의 기간에 걸쳐 유지될 수 있는 용액을 형성하도록 환자에게 지시하는 라벨을 포함한다.
- [0135] 본 발명에 따라 사용된 항-IL-23 특이적 항체는 포유류 세포 또는 유전자도입 제조로부터의 것을 포함하는 제조 수단 에 의해 제조될 수 있거나, 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 것과 같은 다른 생물학적 공급원로부터 정제될 수 있다.
- [0136] 습윤/건조 시스템에서의 경우, 항-IL-23 특이적 항체의 범위는 재구성 시에 약 1.0 µg/ml 내지 약 1000 mg/ml의 농도를 생성하는 양을 포함하지만, 더 낮거나 높은 농도가 작동 가능하고 의도하는 전달 비히클에 의존하고, 예를 들어, 용액 제형은 경피 패치, 폐, 경점막, 또는 삼투압 또는 마이크로 펌프 방법과는 상이할 것이다.
- [0137] 바람직하게는, 선택적으로 수성 희석제는 약제학적으로 허용되는 방부제를 추가로 포함한다. 바람직한 방부제는 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 알킬파라벤(메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 데하이드로아세트산나트륨 및 티메로살, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다. 제형 내에 사용되는 방부제의 농도는 항-미생물 효과를 내기에 충분한 농도이다. 이러한 농도는 선택된 방부제에 좌우되며, 당업자에 의해 쉽게 결정된다.
- [0138] 다른 부형제, 예를 들어 등장화제, 완충제, 산화방지제 및 보존성 인헨서가 선택적으로 그리고 바람직하게 희석제에 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장화제는 공지의 농도에서 통상 사용된다. 생리학적으로 허용되는 완충제는 바람직하게는 향상된 pH 제어를 제공하기 위해 첨가된다. 제형은 약 pH 4 내지 약 pH 10과 같은 넓은

범위의 pH를 포함할 수 있고, 바람직한 범위는 약 pH 5 내지 약 pH 9이며, 가장 바람직한 범위는 약 6.0 내지 약 8.0이다. 바람직하게는 본 발명의 제형은 약 6.8 내지 약 7.8의 pH를 갖는다. 바람직한 완충제는 인산염 완충제, 가장 바람직하게는 인산나트륨, 특히 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함한다.

[0139] 약제학적으로 허용가능한 가용화제, 예를 들어 트윈 20(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), 트윈 40(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트), 트윈 80(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레에이트), 플루로닉(Pluronic) F68(폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로파일렌 블록 공중합체), 및 PEG(폴리에틸렌 글리콜) 또는 폴리소르베이트 20 또는 80 또는 폴록사머 184 또는 188, 플루로닉® 폴리올과 같은 비이온성 계면활성제, 다른 블록 공중합체, 및 EDTA 및 EGTA 같은 킬레이트제와 같은 다른 첨가제는 응집을 감소시키기 위해 제형 또는 조성물에 선택적으로 첨가될 수 있다. 이러한 첨가제는 펌프 또는 플라스틱 용기가 제형을 투여하기 위해 사용될 경우에 특히 유용하다. 약제학적으로 허용되는 계면활성제의 존재는 단백질 응집 성향을 완화시킨다.

[0140] 제형은 수성 희석제 중에 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 알킬파라벤(메틸, 에틸, 프로파일, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 데하이드로아세트산나트륨 및 티메로살 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 보존제와 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 수성 희석제 중에 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체와 보존제를 혼합하는 단계는 통상적 용해 및 혼합 절차를 사용하여 수행된다. 적합한 제형을 제조하기 위해, 예를 들어, 완충 용액 중의 측정된 양의 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체를 완충 용액 중의 충분한 양의 원하는 보존제와 조합하여 원하는 농도의 단백질 및 보존제를 제공한다. 이러한 방법의 변형법이 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 성분이 첨가되는 순서, 추가의 첨가제 사용 여부, 제형 제조 온도 및 pH는 모두 사용되는 농도 및 투여 수단에 대해 최적화될 수 있는 인자이다.

[0141] 제형은 투명한 용액으로서, 또는 물, 보존제 및/또는 부형제, 바람직하게는 인산염 완충제 및/또는 염수 및 선택되는 염을 수성 희석제 중에 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 항-IL-23 특이적 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알로서 환자에게 제공될 수 있다. 단일 용액 바이알 또는 재구성성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있고, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 사용되는 것보다 더 편리한 치료 요법을 제공할 수 있다.

[0142] 본 발명의 제조 물품은 즉시 내지 24시간 또는 그 이상의 범위의 기간에 걸쳐 투여하는 데 유용하다. 따라서, 본 발명에서 청구되는 제조 물품은 환자에게 상당한 이점을 준다. 본 발명의 제형은 선택적으로 약 2℃ 내지 약 40℃의 온도에서 안전하게 보관되고 장기간 동안 단백질의 생물학적 활성을 유지할 수 있고, 따라서 6시간, 12시간, 18시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 또는 이것 초과 기간에 걸쳐 용액이 유지되고/되거나 사용될 수 있다는 것이 패키지 라벨에 표시되게 한다. 보존된 희석제가 사용된 경우, 상기 라벨은 1 내지 12개월, 반년, 1년 반 및/또는 2년의 사용을 포함할 수 있다.

[0143] 항-IL-23 특이적 항체의 용액은 수성 희석제 중에 적어도 하나의 항체를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 혼합을 통상의 용해 및 혼합 절차를 사용하여 수행한다. 적합한 희석제를 제조하기 위하여, 예를 들어 물 또는 완충제 중의 측정된 양의 적어도 하나의 항체를, 원하는 농도의 단백질 및 선택적으로 방부제 또는 완충제를 제공하기에 충분한 양으로 배합한다. 이러한 방법의 변형법이 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 성분이 첨가되는 순서, 추가의 첨가제 사용 여부, 제형 제조 온도 및 pH는 모두 사용되는 농도 및 투여 수단에 대해 최적화될 수 있는 인자이다.

[0144] 청구된 생성물은 투명한 용액으로서, 또는 수성 희석제를 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알로서 환자에게 제공될 수 있다. 단일 용액 바이알 또는 재구성성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있고, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 사용되는 것보다 더 편리한 치료 요법을 제공한다.

[0145] 수성 희석제를 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알, 또는 투명한 용액을 약국, 병원, 또는 다른 이러한 기관 및 시설에 제공함으로써, 청구된 생성물을 환자에게 간접적으로 제공할 수 있다. 이 경우 투명한 용액은 최대 1리터 또는 그보다 훨씬 더 큰 크기일 수 있는데, 소량의 적어도 하나의 항체 용액을 1회 또는 다회 회수하여 소량의 바이알에 옮기고, 약국 또는 병원을 통해 고객 및/또는 환자에게 제공할 수 있는 큰 저장고를 제공한다.

[0146] 단일 바이알 시스템을 포함하는 인정된 장치는 예를 들어 Becton Dickenson(뉴저지주 프랭클린 레이크스, www.bectondickenson.com), Disetronic(스위스 부르그도르프, www.disetronic.com); Bioject(오리건주 포틀랜드

트(www.bioject.com)); National Medical Products, Weston Medical(영국 피터보로, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp(미네소타주 미니애폴리스, www.mediject.com)에 의해 제조되거나 개발된 것과 같은 BD Pens, BD Autojector[®], Humaject[®], NovoPen[®], B-D[®] Pen, AutoPen[®], 및 OptiPen[®], GenotropinPen[®], Genotronorm Pen[®], Humatro Pen[®], Reco-Pen[®], Roferon Pen[®], Biojector[®], Iject[®], J-tip Needle-Free Injector[®], Intraject[®], Medi-Ject[®], Smartject[®]와 같은 용액의 전달을 위한 펜-주사기 장치, 및 유사한 적합한 장치를 포함한다. 이중 바이알 시스템을 포함하는 승인된 장치는 HumatroPen[®]과 같은 재구성된 용액의 전달을 위한 카트리지에 동결건조된 약물을 재구성하기 위한 펜-인젝터 시스템을 포함한다. 적합한 다른 장치의 예에는 사전 충전 시린지, 자동 주사기, 니들이 없는 주사기 및 니들이 없는 IV 주입 세트가 포함된다.

[0147] 상기 제품은 포장 재료를 포함할 수 있다. 포장 재료는 규제 당국이 요구하는 정보 이외에 제품을 사용할 수 있는 조건을 제공한다. 본 발명의 포장 재료는, 적용가능한 경우, 2개의 바이알, 습윤/건식 제품에 대해 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 수성 희석제 중에 재구성하여 용액을 형성하고, 용액을 2시간 내지 24시간 또는 이것 초과 기간에 걸쳐 사용하기 위한 설명서를 환자에게 제공한다. 단일 바이알, 용액 제품, 사전 충전 시린지, 또는 자동 주사기의 경우, 라벨은 상기 용액을 2 내지 24시간 이상의 기간에 걸쳐 사용할 수 있음을 나타낸다. 제품은 인간의 의약품 용도로 유용하다.

[0148] 본 발명의 방법에 사용된 제형은 항-IL-23 항체와 선택된 완충제, 바람직하게는 염수 또는 선택된 염을 함유하는 인산염 완충제를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 수성 희석제 중에 완충제와 항-IL-23 항체를 혼합하는 단계는 통상적 용해 및 혼합 절차를 사용하여 실행된다. 적합한 제형을 제조하기 위하여, 예를 들어 물 또는 완충제 중의 측정된 양의 적어도 하나의 항체를, 원하는 농도의 단백질 및 완충제를 제공하기 충분한 양의 수증의 원하는 완충제와 배합한다. 이러한 방법의 변형법이 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 성분이 첨가되는 순서, 추가의 첨가제 사용 여부, 제형 제조 온도 및 pH는 모두 사용되는 농도 및 투여 수단에 대해 최적화될 수 있는 인자이다.

[0149] 본 발명의 방법은 인간 또는 동물 환자에게 투여하기에 유용하고 허용가능한 다양한 제형을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 약제학적 조성물은 희석제로서 "표준 상태"에서의 물을 그리고 당업자에게 잘 알려진 통상의 방법을 사용하여 제조된다. 예를 들어, 완충 성분, 예컨대 히스티딘 및 히스티딘 모노하이드로클로라이드 수화물이 먼저 제공된 후, 적절한 비최종 부피의 "표준 상태"의 물 희석제, 수크로스 및 폴리소르베이트 80이 첨가될 수 있다. 이후, 단리된 항체가 첨가될 수 있다. 마지막으로, 약제학적 조성물의 부피는 물을 희석제로 사용하여 "표준 상태" 조건 하에서 원하는 최종 부피로 조정된다. 약제학적 조성물의 제조에 적합한 다수의 다른 방법을 당업자는 인지할 것이다.

[0150] 약제학적 조성물은 물의 단위 부피당 각 성분의 지시된 질량을 포함하거나, "표준 상태"에서 지시된 pH를 갖는 수용액 또는 현탁액일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "표준 상태"는 25°C +/- 2°C의 온도 및 1 기압의 압력을 의미한다. 용어 "표준 상태"는 당업계에서 기술이 인정한 단일의 온도 또는 압력의 세트를 지칭하기 위해 사용되는 것이 아니라, 대신 기준 "표준 상태" 조건 하에서 특정 조성을 갖는 용액 또는 현탁액을 기술하기 위해 사용되는 온도 및 압력을 명시하는 기준 상태이다. 이는 용액의 부피가 부분적으로 온도와 압력의 함수이기 때문이다. 여기에 개시된 것과 동등한 약제학적 조성물이 다른 온도 및 압력에서 생성될 수 있음을 당업자는 인지할 것이다. 이러한 약제학적 조성물이 여기에 개시된 것과 동등한지 여부는 상기 정의된 "표준 상태" 조건(예를 들어, 25°C +/- 2°C 및 1 기압의 압력) 하에 결정되어야 한다.

[0151] 중요하게는, 이러한 약제학적 조성물은 약제학적 조성물 단위 부피당 "약" 소정 값(예를 들어 "약 0.53 mg의 L-히스티딘")의 성분 질량을 함유할 수 있거나, 약 소정 값의 pH 값을 가질 수 있다. 단리된 항체가 약제학적 조성물에 존재하는 동안, 또는 단리된 항체가 약제학적 조성물로부터 제거된 후에(예를 들어, 희석에 의해), 약제학적 조성물에 존재하는 단리된 항체가 펩티드 사슬에 결합할 수 있는 경우, 약제학적 조성물에 존재하는 성분의 질량 또는 pH 값은 소정의 수치에 대해 "약"이다. 달리 말하면, 약제학적 조성물에 단리된 항체를 배치한 후 단리된 항체의 결합 활성이 유지되고 검출될 수 있는 경우, 성분의 질량 값 또는 pH 값과 같은 값은 주어진 수치 값에 대해 "약"이다.

[0152] 경쟁 결합 분석을 수행하여, IL-23 특이적 mAb가 유사하거나 상이한 에피토프에 결합하고/하거나 서로 경쟁하는지를 결정한다. Ab를 ELISA 플레이트 상에 개별적으로 코팅한다. 경쟁 mAb를 첨가한 후, 비오틴화 hr IL-23을 첨가한다. 양성 대조군의 경우, 코팅을 위해 동일한 mAb가 경쟁 mAb로서 사용될 수 있다("자기경쟁"). 스트렙타비딘을 사용하여 IL-23 결합이 검출된다. 이들 결과는 mAb가 IL-23 상에서 유사하거나 부분적으로 중첩되는

에피토프를 인식하는지 여부를 입증한다.

[0153] 본 발명의 방법의 일 양태는 하기를 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여한다:

[0154] 약제학적 조성물의 일 실시형태에서, 단리된 항체 농도는 약제학적 조성물 1 ml 당 약 77 내지 약 104 mg이다. 약제학적 조성물의 다른 실시형태에서, pH는 약 5.5 내지 약 6.5이다.

[0155] 안정하거나 보존된 제형은 투명한 용액으로서, 또는 수성 희석제 중에 보존제 또는 완충제 및 부형제를 함유하는 제2 바이알을 사용하여 재구성되는, 동결건조된 적어도 하나의 항-IL-23 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알로서 환자에게 제공될 수 있다. 단일 용액 바이알 또는 재구성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있고, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 사용되는 것보다 더 편리한 치료 요법을 제공한다.

[0156] 항-IL-23 항체를 안정화시키는 다른 제형 또는 방법은 항체를 포함하는 동결건조된 분말의 투명한 용액 이외의 것을 생성시킬 수 있다. 투명하지 않은 용액 중에는 미립자 현탁액을 포함하는 제형이 있고, 상기 미립자는 가변 치수의 구조 내에 항-IL-23 항체를 함유하는 조성물이고, 마이크로구체, 마이크로입자, 나노입자, 나노구체 또는 리포솜으로서 다양하게 공지되어 있다. 활성제를 함유하는 상대적으로 균질하고 본질적으로 구형인 이러한 미립자 제형은 미국 특허 제4,589,330호에 교시된 바와 같이, 활성제 및 중합체를 함유하는 수성 상과 비수성 상을 접촉시킨 후, 비수성 상을 증발시켜 수성 상으로부터 입자를 응결시켜 형성될 수 있다. 다공성 마이크로입자는 미국 특허 제4,818,542호에 교시된 바와 같이 연속 용매 중에 분산되어 있는 활성제 및 중합체를 포함하는 제1 상을 사용하고, 동결-건조 또는 희석-추출-침전에 의해 현탁액으로부터 상기 용매를 제거하여 제조될 수 있다. 이러한 제조에 바람직한 중합체는 젤라틴 한천, 전분, 아라비노갈락탄, 알부민, 콜라겐, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 글리콜라이드-L(-) 락티드, 폴리(엡실론-카프로락톤), 폴리(엡실론-카프로락톤-CO-락트산), 폴리(엡실론-카프로락톤-CO-글리콜산), 폴리(β -하이드록시 부티르산), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리(알킬-2-시아노아크릴레이트), 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리아미드, 폴리(아미노산), 폴리(2-하이드록시에틸 DL-아스파르트amid), 폴리(에스테르 우레아), 폴리(L-페닐알라닌/에틸렌 글리콜/1,6-다이아이소시아나토헥산) 및 폴리(메틸 메타크릴레이트)로 이루어진 군으로부터 선택되는 천연 또는 합성 공중합체 또는 중합체이다. 특히 바람직한 중합체는 폴리에스테르, 예를 들어 폴리글리콜산, 폴리락트산, 글리콜라이드-L(-) 락티드, 폴리(엡실론-카프로락톤), 폴리(엡실론-카프로락톤-코-락트산) 및 폴리(엡실론-카프로락톤-코-글리콜산)이다. 중합체 및/또는 활성 물질의 용해에 유용한 용매는 물, 헥사플루오로아이소프로판올, 메틸렌클로라이드, 테트라하이드로퓨란, 헥산, 벤젠 또는 헥사플루오로아세톤 세스퀴수화물을 포함한다. 제2상과 함께 활성 물질을 함유하는 상을 분산시키는 방법은 노즐 내 오리피스를 통해 상기 제1상에 압력을 가하여 소적 형성에 영향을 주는 단계를 포함할 수 있다.

[0157] 건조 분말 제형은 동결건조 이외의 공정, 예를 들어 결정질 조성물을 분무 건조시키거나 증발시키거나 침전에 의해 용매를 추출한 후, 수성 또는 비수성 용매를 제거하는 하나 이상의 단계에 의해 얻어질 수 있다. 분무 건조된 항체 제제의 제조가 미국 특허 제6,019,968호에 교시되어 있다. 항체 기반 건조 분말 조성물은 흡입할 수 있는 건조 분말을 제공하기 위한 조건 하에 용매 중에 항체 및 선택적으로 부형제의 용액 또는 슬러리를 분무 건조시켜 제조될 수 있다. 용매는 용이하게 건조될 수 있는 물 및 에탄올과 같은 극성 화합물을 포함할 수 있다. 산소의 부재 하에, 예를 들어, 질소 블랭킷 하에 또는 건조 기체로서 질소를 사용하여 분무 건조법을 수행하여 항체 안정성이 향상될 수 있다. 상대적으로 건조한 다른 제형은 국제특허 공개 WO9916419호에 교시된 바와 같이 전형적으로 하이드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 현탁 매질 중에 분산된 복수의 천공된 미세구조물의 분산물이다. 안정화된 분산물을 정량 흡입기를 사용하여 환자의 폐로 투여할 수 있다. 분무 건조된 약제의 상업적 제조에 유용한 장치는 부치 리미티드(Buchi Ltd.) 또는 니로 코퍼레이션(Niro Corp.)에 의해 제작된다.

[0158] 본원에 기재된 안정하거나 보존된 제형 또는 용액 중의 항-IL-23 항체는 SC 또는 IM 주사; 경피, 폐, 경점막, 임플란트, 삼투압 펌프, 카트리지, 마이크로펌프, 또는 당업계에 잘 알려진 바와 같이 당업자가 인정하는 다른 수단을 포함하는 다양한 전달 방법을 통해 본 발명에 따라 대상체에게 투여될 수 있다.

[0159] **치료적 적용**

[0160] 하나의 일반 양태에서, 본 출원은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 것과 같이 본 발명의 적어도 하나의 IL-23 항체를 사용하여, 예를 들어 치료적 유효량의 IL-23 특이적 항체를 세포, 조직, 기관, 동물 또는 환자에게 투여하거나 접촉시켜 세포, 조직, 기관, 동물 또는 환자에서 건선성 관절염을 조절하거나 치료하는 방법을

제공한다.

[0161] 본 발명의 임의의 방법은 항-IL-23 항체를 포함하는 조성물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 이러한 조절, 치료 또는 요법을 필요로 하는 세포, 조직, 기관, 동물 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 방법은 선택적으로 이러한 질환 또는 장애의 치료를 위한 동시투여 또는 조합 요법을 추가로 포함할 수 있고, 상기 적어도 하나의 항-IL-23 항체, 이의 특정 부분 또는 변이체를 투여하는 단계는 적어도 하나의 TNF 길항제 (예를 들어, 비제한적인 예로서 TNF 화학물질 또는 단백질 길항제, TNF 단일클론 또는 다클론 항체 또는 단편, 가용성 TNF 수용체(예를 들어, p55, p70 또는 p85) 또는 이의 단편, 융합 폴리펩티드, 또는 소분자 TNF 길항제, 예를 들어 TNF 결합 단백질 I 또는 II(TBP-1 또는 TBP-II), 네렐리몬맵, 인플릭시맵, 에테르나셉트(Enbrel™), 아달리루맵(Humira™), CDP-571, CDP-870, 아펠리모맵, 레네르셉트 등), 항류마티즘제(예를 들어, 메토티렉세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 아자티오프린, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 레플루노마이드, 설과살진), 근육 이완제, 마약류(narcotic), 비스테로이드성 소염제(NSAID), 진통제, 마취제, 진정제, 국소 마취제, 신경근육 차단제, 항미생물제(예를 들어, 아미노글리코사이드, 항진균제, 구충제, 항바이러스제, 카르바페뎴, 세팔로스포린, 플루오르퀴놀론, 마크롤리드, 페니실린, 설펜아미드, 테트라사이클린, 다른 항미생물제), 건선치료제, 코르티코스테로이드, 단백동화 스테로이드, 당뇨병 관련 약제, 미네랄, 영양제, 갑상선제, 비타민, 칼슘 관련 호르몬, 지사제, 진해제, 구토방지제, 항궤양제, 완하제, 항응고제, 에리트로포이에틴 (예를 들어, 에포에틴 알파), 필그라스티뮴(예를 들어, G-CSF, Neupogen), 사르그라모스틴(GM-CSF, Leukine), 면역화, 면역글로불린, 면역억제제(예를 들어, 바실릭시맵, 사이클로스포린, 다클리주맵), 성장 호르몬, 호르몬 대체 약물, 에스트로겐 수용체 조절제, 산동제, 조절마비제, 알킬화제, 항대사물질, 유사분열 억제제, 방사성 의약품, 항우울제, 항조병제, 항정신병약, 불안 완화제, 수면제, 교감신경흥분제, 흥분제, 도네페질, 타크린, 천식 약물, 베타 작용제, 흡입 스테로이드, 류코트리엔 억제제, 메틸잔틴, 크로몰린, 에피네프린 또는 유사체, 도르나제 알파(Pulmozyme), 사이토카인 또는 사이토카인 길항제로부터 선택되는 적어도 하나를 투여하기 전에, 그와 동시에 및/또는 그 후에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 적합한 용량은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT(2000)]; 문헌[PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)]; 문헌[Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001]; 문헌[Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ]을 참조하며, 이들 참고문헌 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0162] 치료적 치료

[0163] 통상적으로, 유효량 또는 유효 용량의 항-IL-23 항체 조성물을 투여함으로써, 조성물에 함유된 활성제의 비활성도에 따라, 합계가 평균 용량당 적어도 약 0.01 내지 500 밀리그램 이상의 항-IL-23 항체/환자의 킬로그램, 그리고 바람직하게는 단일 투여 또는 다회 투여당 적어도 약 0.1 내지 100 밀리그램 이상의 항체/환자의 킬로그램의 범위인, 건선성 관절염의 치료가 달성된다. 대안적으로, 유효 혈청 농도는 단일 투여 또는 다회 투여당 0.1 내지 5000 µg/ml의 혈청 농도를 포함할 수 있다. 적합한 용량이 임상에게 알려져 있으며, 물론 특정 질병의 상태, 투여되는 조성물의 특정 활성 및 치료할 특정 환자에 따라 달라질 것이다. 일부의 경우, 요구되는 치료량을 달성하기 위해, 반복 투여, 즉 요구되는 일일 용량 또는 효과가 달성될 때까지 특정 모니터링 또는 계량 용량의 개별적인 투여를 반복하는 것이 필요할 수 있다.

[0164] 바람직한 용량은 선택적으로 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 및/또는 100 내지 500 mg/kg/투여, 또는 이의 임의의 범위, 값 또는 부분을 포함할 수 있거나, 단일 투여 또는 다회 투여당 혈청 농도 0.1, 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.5, 1.9, 2.0, 2.5, 2.9, 3.0, 3.5, 3.9, 4.0, 4.5, 4.9, 5.0, 5.5, 5.9, 6.0, 6.5, 6.9, 7.0, 7.5, 7.9, 8.0, 8.5, 8.9, 9.0, 9.5, 9.9, 10, 10.5, 10.9, 11, 11.5, 11.9, 12, 12.5, 12.9, 13.0, 13.5, 13.9, 14, 14.5, 15, 15.5, 15.9, 16, 16.5, 16.9, 17, 17.5, 17.9, 18, 18.5, 18.9, 19, 19.5, 19.9, 20, 20.5, 20.9, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40,

45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 96, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 및/또는 5000 $\mu\text{g/ml}$, 또는 이의 임의의 범위, 값 또는 부분의 혈청 농도를 달성하게 하는 양을 포함할 수 있다.

[0165] 대안적으로, 투여되는 용량은 알려진 인자, 예컨대 특정 작용제의 약력학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 연령, 건강, 및 체중; 증상의 성질 및 정도, 병행 치료의 종류, 치료의 빈도, 및 원하는 효과에 따라 변동될 수 있다. 일반적으로, 활성 성분의 용량은 체중 1 킬로그램당 약 0.1 내지 100 밀리그램일 수 있다. 통상적으로, 0.1 내지 50, 바람직하게는, 0.1 내지 10 밀리그램/킬로그램/투여 또는 지속 방출 형태가 원하는 결과를 얻는 데 효과적이다.

[0166] 비제한적인 예로서, 인간 또는 동물의 치료는, 본 발명의 적어도 하나의 항체 0.1 내지 100 mg/kg/일, 예컨대 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg/kg/일의 1회 또는 주기적 용량으로서, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 31일, 32일, 33일, 34일, 35일, 36일, 37일, 38일, 39일 또는 40일 중 적어도 하나, 또는 대안적으로 또는 추가로 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주 또는 52주 중 적어도 하나, 또는 대안적으로 또는 추가로 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 12년, 13년, 14년, 15년, 16년, 17년, 18년, 19년 또는 20년 중 적어도 하나, 또는 이들의 임의의 조합에, 단일, 주입, 또는 반복 용량을 사용하여 제공할 수 있다.

[0167] 체내 투여에 적합한 투여형(조성물)은 일반적으로 단위 또는 용기당 약 0.001 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 함유한다. 이러한 약제학적 조성물에서, 활성 성분은 대체로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 99.999 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0168] 비경구 투여의 경우, 항체는 약제학적으로 허용되는 비경구 비히클과 함께 또는 별도로 제공되는 용액, 현탁액, 에멀전, 입자, 분말 또는 동결건조 분말로서 제형화될 수 있다. 이러한 비히클의 예는 물, 염수, 링거액, 텍스트로스 용액 및 1 내지 10% 인간 혈청 알부민이다. 리포솜 및 비수성 비히클, 예를 들어 고정유가 또한 사용될 수 있다. 비히클 또는 동결건조 분말은 등장성(예를 들어, 염화나트륨, 만니톨) 및 화학적 안정성(예를 들어, 완충제 및 방부제)을 유지하는 첨가제를 함유할 수 있다. 제형을 알려진 기술 또는 적합한 기술에 의해 살균시킨다.

[0169] 적합한 약제학적 담체는 본 분야의 표준 참고문헌인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol]의 최신판에 기재되어 있다.

[0170] 대안적인 투여

[0171] 공지되고 개발된 많은 방식이 본 발명에 따라 약제학적 유효량의 항-IL-23 항체의 투여에 사용될 수 있다. 폐 투여가 하기 설명에서 사용되며, 다른 투여 방식이 적합한 결과를 보이면서 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 본 발명의 IL-23 특이적 항체는 흡입 또는 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 다른 방식에 의한 투여에 적합한 임의의 다양한 장치 및 방법을 사용하여 용액, 에멀전, 콜로이드, 또는 현탁액으로서, 또는 건조 분말로서 담체 중에 전달될 수 있다.

[0172] 비경구 제형 및 투여

[0173] 비경구 투여를 위한 제형은 통상적인 부형제로서 멸균수 또는 염수, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜, 식물 기원의 오일, 수소화 나프탈렌 등을 함유할 수 있다. 주사를 위한 수성 또는 유성 현탁액은 알려진 방법에 따라 적당한 유화제 또는 습윤화제 및 현탁제를 사용하여 제조될 수 있다. 주사를 위한 약제는 용매 중의 수용액, 멸균 주사용 용액 또는 현탁액과 같은 비독성의 비경구 투여가능 희석제일 수 있다. 사용가능한 비히클 또는 용매로서, 물, 링거액, 등장성 염수 등이 허용되며; 통상의 용매 또는 현탁 용매로서, 멸균 비휘발성 오일이 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 천연 또는 합성 또는 반합성 지방 오일 또는 지방산; 천연 또는 합성 또는 반합성 모노- 또는 다이- 또는 트라이-글리세라이드를 포함하는 임의의 종류의 비휘발성 오일 및 지방산이 사용될 수 있다. 비경구적 투여는 당업계에 공지되어 있으며, 미국 특허 제5,851,198호에 기재된 기체 가압 무-바늘 주사 장치, 및 전체적으로 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,839,446호에 기재된 레이저 천

공 장치와 같은 통상적인 주사 수단을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0174] 대안적 전달

[0175] 본 발명은 추가로 비경구, 피하, 근내, 정맥내, 관절내, 기관지내, 복강내, 관절낭내, 연골내, 강내, 체강내, 소뇌내, 뇌실내, 결장내, 경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심장주위내, 복막내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척수내, 활막내, 흉부내, 자궁내, 방광내, 병변내, 볼루스, 질내, 직장, 협측, 설하, 비강내 또는 경피 수단에 의한 항-IL-23 항체의 투여에 관한 것이다. 항-IL-23 항체 조성물은, 특히 액체 용액 또는 현탁액의 형태로 비경구(피하, 근육내, 또는 정맥내) 또는 임의의 다른 투여에 사용하기 위해; 특히 크림 및 좌약과 같으나 이에 한정되지 않는 반고체 형태로 질 또는 직장 투여에 사용하기 위해; 정제 또는 캡슐의 형태와 같으나 이에 한정되지 않는 구강 또는 설하; 또는, 분말, 점비제(nasal drop), 또는 에어로졸 또는 소정 작용제의 형태와 같으나 이에 한정되지 않는 비강내; 또는 피부 구조를 변형시키거나 경피 패치 내의 약물 농도를 증가시키기 위한 다이메틸 셀룰로사이드와 같은 화학적 인헨서를 갖거나(전체적으로 본원에 참고로 포함된 문헌[Junginger, et al. In "Drug Permeation Enhancement;" Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 Marcel Dekker, Inc. New York 1994]), 단백질 및 펩티드를 함유하는 제형의 피부 상의 적용을 가능하게 하는 산화제(WO 98/53847), 또는 전기천공과 같이 일시적 수송 경로를 생성하거나 이온영동법과 같이 피부를 통해 하전된 약물의 이동성을 증가시키기 위한 전기장의 적용, 또는 음과영동과 같은 초음파의 적용(미국 특허 제4,309,989호 및 제4,767,402호)을 갖는, 겔, 연고, 로션, 현탁액, 또는 패치 전달 시스템과 같지만 이로 한정되지 않는 경피 투여를 위해 제조될 수 있다(상기 간행물 및 특허는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨).

[0176] 본 발명을 일반적으로 설명하였지만, 본 발명은 예시를 위해 제공되고 본 발명을 제한하는 것으로서 간주되지 않는 하기 실시예를 참고하여 보다 쉽게 이해될 것이다. 본 발명의 추가의 상세내용이 하기 비제한적인 실시예에 의해 예시된다. 본 명세서의 모든 인용문의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 명백히 포함된다.

[0177] 실시형태

[0178] 실시형태 1은 건선성 관절염(PsA)의 치료를 필요로 하는 대상체 - 대상체는 항-TNF 요법(예컨대, 항-TNF α 항체 또는 기타 요법)을 이용한 치료에 부적절한 반응을 보였음 -에서 건선성 관절염(PsA)을 치료하는 방법으로서, 안전하고 효과적인 양의 항-IL-23 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 4주마다 1회(4w) 투여되는, 방법이다.

[0179] 실시형태 1a는, 실시형태 1에 있어서, 항-IL-23 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열, 서열 번호 2의 CDRH2 및 서열 번호 3의 CDRH3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열, 서열 번호 5의 CDRL2 및 서열 번호 6의 CDRL3을 포함하는, 방법이다.

[0180] 실시형태 1b는, 실시형태 1에 있어서, 항체가 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법이다.

[0181] 실시형태 2는, 실시형태 1 내지 실시형태 1c 중 어느 하나에 있어서, 항체가 투여당 25 mg 내지 200 mg, 예컨대 투여당 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg 및 200 mg, 또는 사이의 임의의 용량의 총 용량으로 투여되는, 방법이다.

[0182] 실시형태 2a는, 실시형태 2에 있어서, 총 용량이 투여당 약 50 내지 약 150 mg인, 방법이다.

[0183] 실시형태 2b는, 실시형태 2에 있어서, 총 용량이 투여당 약 100 mg인, 방법이다.

[0184] 실시형태 3은, 실시형태 1 내지 실시형태 2b 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 PsA에 대한 표준 치료에 부적절한 반응을 보이는, 방법이다.

[0185] 실시형태 3a는, 실시형태 3에 있어서, 표준 치료가 비생물학적 질환 변경 항류마티스성 약물(DMARD), 경구 코르티코스테로이드, 아프레틸라스트, 비스테로이드성 소염 약물(NSAID)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 방법이다.

[0186] 실시형태 3b는, 실시형태 3에 있어서, 표준 치료가 25 mg/주 이하에 대상체에게 투여된 메토트렉세이트(MTX), 3 g/일 이하에 대상체에게 투여된 설파살라진(SSZ), 400 mg/일 이하에 대상체에게 투여된 하이드록시클로로퀸(HCQ) 또는 20 mg/일 이하에 대상체에게 투여된 레플루노마이드(LEF)로 이루어진 군으로부터 선택되는 DMARD인, 방법이다.

- [0187] 실시형태 3c는, 실시형태 3에 있어서, 표준 치료가 10 mg/일 이하의 프레드니손과 동등한 양으로 대상체에게 투여된 경구 코르티코스테로이드인, 방법이다.
- [0188] 실시형태 3d는, 실시형태 3에 있어서, 표준 치료가 규제 기관에 의해 허가된 판매 용량으로 대상체에게 투여된 NSAID 또는 다른 진통제인, 방법이다.
- [0189] 실시형태 3e는, 실시형태 3에 있어서, 표준 치료가 규제 기관에 의해 허가된 판매 용량으로 대상체에게 투여된 아프레밀라스트인, 방법이다.
- [0190] 실시형태 3f는, 실시형태 3 내지 실시형태 3e 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 생물학적 치료 미경험인, 방법이다.
- [0191] 실시형태 3g는, 실시형태 3 내지 실시형태 3e 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 과거에 PsA에 대한 적어도 하나의 생물학적 치료를 받은 방법이다.
- [0192] 실시형태 3h는, 실시형태 3g에 있어서, 대상체가 적어도 하나의 생물학적 치료에 부적절한 반응을 보이는, 방법이다.
- [0193] 실시형태 3i는, 실시형태 3g 또는 실시형태 3h에 있어서, 생물학적 치료가 구셀쿠맙, 우스테키누맙, 세쿠키누맙(AIN457), 항종양 괴사 인자 알파(TNF α) 물질(예컨대, 아달리무맙, 에타너셉트, 인플릭시맙, 골리무맙 피하[SC] 또는 정맥내[IV], 세르톨리주맙 폐골, 또는 이들의 각각의 바이오시밀러), 틸드라키주맙(MK3222), 익세키주맙(LY2439821), 브로달루맙(AMG827), 리산키주맙(BI-655066), 또는 PsA 또는 건선에 대한 다른 연구 중인 생물학적 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법이다.
- [0194] 실시형태 3j는, 실시형태 3i에 있어서, 대상체가 항종양 괴사 인자 알파(TNF α) 치료에 비반응자인, 방법이다.
- [0195] 실시형태 3k는, 실시형태 1 내지 실시형태 3j 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 전에 적어도 3%의 판상 건선의 체표면적(BSA)을 갖는, 방법이다.
- [0196] 실시형태 3l은, 실시형태 1 내지 실시형태 3j 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 전에 2 cm 이상의 직경의 적어도 하나의 건선성 플라크 또는 건선과 일치하는 손발톱 변화 또는 판상 건선의 입증된 병력을 갖는, 방법이다.
- [0197] 실시형태 3m은, 실시형태 1 내지 실시형태 3l 중 어느 하나에 있어서, PsA에 대한 표준 치료를 대상체에게 투여하는 단계를 선택적으로 추가로 포함하는 방법이다.
- [0198] 실시형태 3n은, 실시형태 1 내지 실시형태 3l 중 어느 하나에 있어서, PsA에 대한 생물학적 치료를 대상체에게 투여하는 단계를 선택적으로 추가로 포함하는 방법이다.
- [0199] 실시형태 4는, 실시형태 1 내지 실시형태 3n 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 질환 활성도의 통계적으로 유의미한 개선을 갖는 것으로 확인되고, 질환 활성도는 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 20% 개선(ACR20), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 50% 개선(ACR50), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 70% 개선(ACR70), 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI), 조사자 종합 평가(IGA), 질환 활성도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP), 부착부염의 해결, 지염의 해결, 리즈 부착부염 지수(LEI), 지염 평가 점수, 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약(MCS 및 PCS)의 간단한 건강 설문(SF-36), 최소 질환 활성도(MDA)의 달성 및 매우 낮은 질환 활성도(VLDA)의 달성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기준에 의해 결정되는, 방법이다.
- [0200] 실시형태 4a는, 실시형태 4에 있어서, 개선이 최초 치료 후 16주, 20주, 24주, 28주 또는 48주에 측정되는, 방법이다.
- [0201] 실시형태 4b는, 실시형태 4 내지 실시형태 4a 중 어느 하나에 있어서, 개선이 최초 치료 후 16주에 측정되는, 방법이다.
- [0202] 실시형태 4c는, 실시형태 4 내지 실시형태 4a 중 어느 하나에 있어서, 개선이 최초 치료 후 24주 또는 48주에 측정되는, 방법이다.
- [0203] 실시형태 5는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 20% 개선(ACR20)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

- [0204] 실시형태 5a는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 16주차까지 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 20% 개선(ACR20)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0205] 실시형태 5b는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 50% 개선(ACR50)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0206] 실시형태 5c는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 16주차까지 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 50% 개선(ACR50)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0207] 실시형태 5d는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 70% 개선(ACR70)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0208] 실시형태 5e는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0209] 실시형태 5f는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 질환 활성도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0210] 실시형태 5g는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 조사자 종합 평가(IGA)가 0(깨끗함(clear)) 또는 1(최소) 및/또는 항체에 의한 치료 24주차까지 기준선으로부터 IGA의 ≥ 2 등급 감소를 달성한 것으로 확인되며, 대상체는 기준선에서 3% 이상의 BSA 진선 침범 및 2 이상의 IGA 점수를 갖는, 방법이다.
- [0211] 실시형태 5h는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 부착부염의 해결에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0212] 실시형태 5i는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 지염의 해결에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0213] 실시형태 5j는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 리즈 부착부염 지수(LEI)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0214] 실시형태 5k는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 0 내지 3의 지염 평가 점수(0 = 부재, 1 = 경증, 2 = 중등증, 3 = 중증)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0215] 실시형태 5l은, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 간단한 36(SF-36) 건강 설문에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0216] 실시형태 5m은, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약(MCS 및 PCS) 점수에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0217] 실시형태 5n은, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응

자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 최소 질환 활성(MDA) 기준에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

- [0218] 실시형태 5o는, 실시형태 4 내지 실시형태 4c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응 자이고, 매우 낮은 질환 활성도(VLDA)의 달성에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0219] 실시형태 6은, 실시형태 4 내지 실시형태 5o 중 어느 하나에 있어서, 개선이 적어도 12주, 24주, 36주, 48주, 60주, 72주 또는 84주, 또는 사이의 임의의 시간 동안 유지되는, 방법이다.
- [0220] 실시형태 7는, 실시형태 1 내지 실시형태 6 중 어느 하나에 있어서, 항-IL-23 항체가 구셀쿠맙인, 방법이다.
- [0221] 실시형태 8은, 실시형태 1 내지 실시형태 7 중 어느 하나에 있어서, 건선 관절염을 치료하기 위해 사용된 하나 이상의 추가 약물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법이다.
- [0222] 실시형태 8a는, 실시형태 8에 있어서, 추가 약물이 면역억제제, 비스테로이드성 소염 약물(NSAID), 메토티렉세이트(MTX), 항-B-세포 표면 마커 항체, 항-CD20 항체, 리툭시맙, TNF-억제제, 코르티코스테로이드 및 동시자극 조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법이다.
- [0223] 실시형태 9는 대상체에서 건선성 관절염(PsA)을 치료하는 방법이고, 상기 방법은 안전하고 효과적인 양의 항-IL-23 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하고, 약제학적 조성물은 초기 용량, 이후 용량 4주 및 이후 8주마다 1회(q8w)의 투여 간격으로 투여되고, 대상체는 치료 전에 2 cm 이상의 직경의 적어도 하나의 건선성 플라크 또는 건선과 일치하는 손발톱 변화 또는 판상 건선의 입증된 병력을 갖는다.
- [0224] 실시형태 9a는, 실시형태 9에 있어서, 항-IL-23 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열, 서열 번호 2의 CDRH2 및 서열 번호 3의 CDRH3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열, 서열 번호 5의 CDRL2 및 서열 번호 6의 CDRL3을 포함하는, 방법이다.
- [0225] 실시형태 9b는, 실시형태 9에 있어서, 항체가 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법이다.
- [0226] 실시형태 9c는, 실시형태 9에 있어서, 항-IL-23 항체가 서열 번호 9의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열 번호 10의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는, 방법이다.
- [0227] 실시형태 10은, 실시형태 9 내지 실시형태 9c 중 어느 하나에 있어서, 항체가 투여당 25 mg 내지 200 mg, 예컨대 투여당 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg 및 200 mg, 또는 사이의 임의의 용량의 총 용량으로 투여되는, 방법이다.
- [0228] 실시형태 10a는, 실시형태 10에 있어서, 총 용량이 투여당 약 50 내지 약 150 mg인, 방법이다.
- [0229] 실시형태 10b는, 실시형태 10에 있어서, 총 용량이 투여당 약 100 mg인, 방법이다.
- [0230] 실시형태 11은, 실시형태 9 내지 실시형태 10b 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 PsA에 대한 표준 치료에 부적절한 반응을 보이는, 방법이다.
- [0231] 실시형태 11a는, 실시형태 11에 있어서, 표준 치료가 비생물학적 질환 변경 항류마티스성 약물(DMARD), 경구 코르티코스테로이드, 아프레미라스트, 비스테로이드성 소염 약물(NSAID)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 방법이다.
- [0232] 실시형태 11b는, 실시형태 11에 있어서, 표준 치료가 25 mg/주 이하에 대상체에게 투여된 메토티렉세이트(MTX), 3 g/일 이하에 대상체에게 투여된 설과살라진(SSZ), 400 mg/일 이하에 대상체에게 투여된 하이드록시클로로퀸(HCQ) 또는 20 mg/일 이하에 대상체에게 투여된 레플루노마이드(LEF)로 이루어진 군으로부터 선택되는 DMARD인, 방법이다.
- [0233] 실시형태 11c는, 실시형태 11에 있어서, 표준 치료가 10 mg/일 이하의 프레드니손과 동등한 양으로 대상체에게 투여된 경구 코르티코스테로이드인, 방법이다.
- [0234] 실시형태 11d는, 실시형태 11에 있어서, 표준 치료가 규제 기관에 의해 허가된 판매 용량으로 대상체에게 투여

된 NSAID 또는 다른 진통제인, 방법이다.

- [0235] 실시형태 11e는, 실시형태 11에 있어서, 표준 치료가 규제 기관에 의해 허가된 판매 용량으로 대상체에게 투여된 아프레밀라스트인, 방법이다.
- [0236] 실시형태 11f는, 실시형태 11 내지 실시형태 11e 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 생물학적 치료 미경험인, 방법이다.
- [0237] 실시형태 11g는, 실시형태 11 내지 실시형태 11e 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 과거에 PsA에 대한 적어도 하나의 생물학적 치료를 받은 방법이다.
- [0238] 실시형태 11h는, 실시형태 11g에 있어서, 대상체가 적어도 하나의 생물학적 치료에 부적절한 반응을 보이는, 방법이다.
- [0239] 실시형태 11i는, 실시형태 11g 또는 실시형태 11h에 있어서, 생물학적 치료가 구셀쿠맙, 우스테키누맙, 세쿠키누맙(AIN457), 항종양 괴사 인자 알파(TNF α) 물질(예컨대, 아달리무맙, 에타너셉트, 인플릭시맙, 골리무맙 피하[SC] 또는 정맥내[IV], 세르톨리주맙 페골, 또는 이들의 각각의 바이오시밀러), 틸드라키주맙(MK3222), 익세키주맙(LY2439821), 브로달루맙(AMG827), 리산키주맙(BI-655066), 또는 PsA 또는 건선에 대한 다른 연구 중인 생물학적 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법이다.
- [0240] 실시형태 11j는, 실시형태 11i에 있어서, 대상체가 항종양 괴사 인자 알파(TNF α) 치료에 비반응자인, 방법이다.
- [0241] 실시형태 11k는, 실시형태 9 내지 실시형태 11j 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 전에 적어도 3%의 판상 건선의 체표면적(BSA)을 갖는, 방법이다.
- [0242] 실시형태 11l은, 실시형태 9 내지 실시형태 11j 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 전에 2 cm 이상의 직경의 적어도 하나의 건선성 플라크 또는 건선과 일치하는 손발톱 변화 또는 판상 건선의 입증된 병력을 갖는, 방법이다.
- [0243] 실시형태 11m은, 실시형태 9 내지 실시형태 11l 중 어느 하나에 있어서, PsA에 대한 표준 치료를 대상체에게 투여하는 단계를 선택적으로 추가로 포함하는 방법이다.
- [0244] 실시형태 11n은, 실시형태 9 내지 실시형태 11l 중 어느 하나에 있어서, PsA에 대한 생물학적 치료를 대상체에게 투여하는 단계를 선택적으로 추가로 포함하는 방법이다.
- [0245] 실시형태 12는, 실시형태 9 내지 실시형태 11n 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 질환 활성도의 통계적으로 유의미한 개선을 갖는 것으로 확인되고, 질환 활성도는 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 20% 개선(ACR20), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 50% 개선(ACR50), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 70% 개선(ACR70), 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI), 조사자 종합 평가(IGA), 질환 활성도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP), 부착부염의 해결, 지염의 해결, 리즈 부착부염 지수(LEI), 지염 평가 점수, 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약(MCS 및 PCS)의 간단한 건강 설문(SF-36), 최소 질환 활성도(MDA)의 달성 및 매우 낮은 질환 활성도(VLDA)의 달성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기준에 의해 결정되는, 방법이다.
- [0246] 실시형태 12a는, 실시형태 12에 있어서, 개선이 최초 치료 후 16주, 20주, 24주, 또는 28주에 측정되는, 방법이다.
- [0247] 실시형태 12b는, 실시형태 12 내지 실시형태 12a 중 어느 하나에 있어서, 개선이 최초 치료 후 16주에 측정되는, 방법이다.
- [0248] 실시형태 12c는, 실시형태 12 내지 실시형태 12a 중 어느 하나에 있어서, 개선이 최초 치료 후 24주에 측정되는, 방법이다.
- [0249] 실시형태 13는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 20% 개선(ACR20)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.
- [0250] 실시형태 13a는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반

응자이고, 항체에 의한 치료의 16주차까지 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 20% 개선(ACR20)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0251] 실시형태 13b는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 미국 류마티스 학회 130% 개선 기준(ACR130)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0252] 실시형태 13c는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 16주차까지 미국 류마티스 학회 130% 개선 기준(ACR130)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0253] 실시형태 13d는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 70% 개선(ACR70)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0254] 실시형태 13e는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0255] 실시형태 13f는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 질환 활성도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0256] 실시형태 13g는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 조사자 종합 평가(IGA)가 0(깨끗함) 또는 1(최소) 및/또는 항체에 의한 치료 24주차까지 기준선으로부터 ≥ 2 등급 감소를 달성한 것으로 확인되며, 대상체는 기준선에서 3% 이상의 BSA 건선 침범 및 2 이상의 IGA 점수를 갖는, 방법이다.

[0257] 실시형태 13h는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 부착부염의 해결에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0258] 실시형태 13i는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 지염의 해결에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0259] 실시형태 13j는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 리즈 부착부염 지수(LEI)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0260] 실시형태 13k는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차까지 0 내지 3의 지염 평가 점수(0 = 부재, 1 = 경증, 2 = 중등증, 3 = 중증)에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0261] 실시형태 13l은, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 간단한 36(SF-36) 건강 설문제에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0262] 실시형태 13m은, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약(MCS 및 PCS) 점수에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0263] 실시형태 13n은, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응자이고, 항체에 의한 치료의 24주차 또는 48주차까지 최소 질환 활성(MDA) 기준에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0264] 실시형태 13o는, 실시형태 12 내지 실시형태 12c 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체에 의한 치료에 대한 반응

응자이고, 매우 낮은 질환 활성도(VLDA)의 달성에 의해 결정되는 것과 같이 통계적으로 유의미한 질환 활성도의 개선을 갖는 것으로 확인되는, 방법이다.

[0265] 실시형태 14은, 실시형태 12 내지 실시형태 13o 중 어느 하나에 있어서, 개선이 적어도 12주, 24주, 36주, 48주, 60주, 72주 또는 84주, 또는 사이의 임의의 시간 동안 유지되는, 방법이다.

[0266] 실시형태 15는, 실시형태 9 내지 실시형태 14 중 어느 하나에 있어서, 항-IL-23 항체가 구셀쿠맙인, 방법이다.

[0267] 실시형태 16은, 실시형태 9 내지 실시형태 15 중 어느 하나에 있어서, 건선 관절염을 치료하기 위해 사용된 하나 이상의 추가 약물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법이다.

[0268] 실시형태 16a는, 실시형태 16에 있어서, 추가 약물이 면역억제제, 비스테로이드성 소염 약물(NSAID), 메토트렉세이트(MTX), 항-B-세포 표면 마커 항체, 항-CD20 항체, 리툽시맙, TNF-억제제, 코르티코스테로이드 및 동시작용 조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법이다.

[0269] 실시예

[0270] 약어 목록 및 용어의 정의

ACR	미국 류마티스 학회
AE	이상반응
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
AST	아스파테이트 아미노트랜스퍼라제
BSA	체표면적
BMI	체질량 지수
CASPAR	건선성 관절염에 대한 분류 기준
CMH	코크란-멘텔-헨켈
CRF	사례 보고 양식(들)
CRP	C-반응성 단백질
CSR	임상 연구 보고서
DAPSA	건선성 관절염의 질환 활성도
DAS28 CRP	질환 활성도 점수 28-C-반응성 단백질을 갖는 관절 수
DLQI	피부과적 삶의 질 지수
DMARD	질환-조절 항류마티스 약물
DRC	데이터 검토 위원회
eC-SSRS	전자 컬럼비아-자살 중증도 평가 척도
eDC	전자 데이터 캡처
FACIT	만성 질병 요법의 기능적 평가
GCP	의약품 임상시험 관리기준(good clinical practice)
HAQ-DI	건강 평가 설문 장애 지수
HCQ	하이드록시클로로퀸
HIV	인간 면역결핍 바이러스
ICF	사전 동의서(informed consent form)
IEC	독립적 윤리 위원회
IGA	조사자 종합 평가
IL-23	인터류킨 23
IV	정맥내(로)
IWRS	대화형 웹 응답 시스템
JAK	야누스 키나제
LEF	레플루노마이드
LEI	리즈 부작용 지수
LS	최소 제곱(평균)
MCS	정신적 구성요소 요약
MDA	최소 질환 활성도
MedDRA	규제 활성도에 대한 의학 사전
MI	다중 대체
MMRM	반복 측정을 위한 혼합 모델
MTX	메토트렉세이트
NSAID	비스테로이드성 항염증 약물
PsARC	건선성 관절염 반응 기준
PASDAS	건선성 관절염 질환 활성도 점수
PASI	건선 면적 및 중증도 지수
PCS	신체적 구성요소 요약
PFS-U	UltraSafe PLUS™ 패시브 누들 가드를 갖는 프리필드 주사기
PRO	환자-보고 결과(들)
PsA	건선성 관절염
q8w	8 주마다
SAE	중대한 이상반응

[0271]

SC	피하(로)
SF-36	36-항목 간단한 건강 조사
SPARCC	캐나다 척추관절염 연구 컨소시엄
SSZ	설파살라진
TB	결핵
TEAE	치료-유발 이상반응
TF	치료 실패
TNF α	종양 괴사 인자 알파
VAS	시각 상사 척도(visual analog scale)
VLDA	매우 낮은 질환 활성화도
WBC	백혈구

[0272]

[0273]

실시예 1: 활성 건선성 관절염이 있고 항종양 괴사 인자(COSMOS)에 대한 부적절한 반응을 보이는 참가자에게 피하 투여되는 구셀쿠맙의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 3b상, 다중기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구

[0274]

목적:

[0275]

이 연구의 1차 목적은 관절 질환의 징후 및 증상의 감소를 평가함으로써 활성 PsA가 있고 항-TNF α 요법에 부적절한 반응을 보이는 참가자에서 위약 대비 구셀쿠맙의 효능을 평가하는 것이었다. 1차 평가변수는 24주차에 미국 류마티스 학회(ACR) 20 반응을 달성하는 참가자의 비율이었다.

[0276]

2차 목적은 신체 기능의 개선, 일반 및 질환별 건강 관련 삶의 질 및 환자 보고 건강 결과의 개선, 및 건선성 피부 병변의 개선에 있어서 위약 대비 구셀쿠맙의 효능을 평가하는 것이었다. 적어도 1회 용량의 개입을 받은 참가자들 중에서 구셀쿠맙의 안전성 및 내약성이 또한 연구의 주요 2차 목표였다.

[0277]

방법론:

[0278]

이는 1개 또는 2개의 항-TNF α 치료에 부적절한 반응을 보이거나 내약성이 없는 활성 PsA를 갖는 참가자에서 구셀쿠맙을 평가하기 위해 실시된 3b상 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다중기관, 2-아암(2-arm) 연구이다. 이 연구는 0주차부터 24주차까지의 위약 대조 기간, 24주차부터 48주차까지의 활성 치료 단계(44주차에 마지막 연구 개입 용량 있음), 및 44주부터 56주까지 12주간의 안전성 추적관찰 기간을 포함했다. 이 보고의 시점에서 연구가 진행 중이지만; 0주차부터 24주차까지의 위약 대조 기간이 완료되어 보고된다.

[0279]

참가자 수(계획되고 분석된):

[0280]

1차 평가변수에서 통계적으로 유의미한 치료 차이를 검출하는 90% 검정력을 달성하기 위해 계획된 총 샘플 크기는 약 245명의 참가자(구셀쿠맙군 163명, 위약군 82명)였다. 0주차에, 총 285명의 참가자가 연구 개입을 받도록 무작위 배정되었으며; 기준선 비생물학적 DMARD 사용(예/아니요) 및 1개 또는 2개의 항-TNF α 약제에 대한 사전 노출에 의해 연구 수준에서 계층화된 순열 블록 무작위 배정을 사용하여, 2:1 비율로 96명의 참가자는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었고 189명의 참가자는 구셀쿠맙을 투여받도록 무작위 배정되었다.

[0281]

• 그룹 I: 구셀쿠맙 SC 100 mg을 0주차 및 4주차에 투여한 다음, 8주마다(12주, 20주, 28주, 36주) 44주차까지 투여하고, 위약 SC를 24주차에 투여하여 맹검을 유지하였다.

[0282]

• 그룹 II: 0주차, 4주차, 12주차, 20주차에 위약 SC 투여하고, 24주차에 전환하여 24주차, 28주차, 36주차, 44주차에 구셀쿠맙 SC 100 mg을 투여하였다.

[0283]

연구에서 계획된 치료 기간은 44주로, 이중 맹검 치료 기간은 24주, 활성 치료 단계는 20주이다.

[0284]

포함을 위한 진단 및 주요 기준:

[0285]

적격 참가자는 3개 이상의 압통 및 3개 이상의 부종 관절이 있고 1개 또는 2개의 항-TNF α 약제를 사용한 이전의 치료에도 불구하고 (조사가 평가한 대로) 활성 PsA의 존재로서 정의되는 항-TNF α 요법에 대한 부적절한 반응 또는 불내증(intolerance)을 가지고 있어야 한다. 선택된 비생물학적 DMARD(MTX, SSZ, HCQ, LEF), 경구용 코르티코스테로이드(최대 10 mg/d의 프레드니손 또는 등가물) 및 NSAID/진통제의 안정적인 용량이 허용되었지만 요구되지는 않았다.

[0286]

시험 제품 용량 및 투여 방식:

[0287]

모든 연구 개입(구셀쿠맙 및 위약)은 SC 주사를 통해 투여되었다. 위약 아암의 참가자들은 0주차 및 4주차에, 그 다음 20주차까지 8주마다 위약을 투여받았고, 24주차에 전환하여 24주차, 28주차 및 그 다음 8주마다 44주차

까지 SC 구셀쿠맵 100 mg을 투여받았다. 구셀쿠맵 아암의 참가자들은 0주차와 4주차 및 그 다음 8주마다 구셀쿠맵 100 mg 요법을 받았다.

[0288] 초기 종료:

[0289] 16주차에, 압통 및 부종 관절 수 모두에서 기준선으로부터 5% 미만 개선된 참가자는 초기 종료(EE) 자격을 얻었다. 초기 종료 후 언제든지 참가자는 프로토콜에 명시된 대로 최대 허용 용량까지 허용된 병용 약물 중 하나의 용량을 최대치까지 시작하거나 늘릴 수 있었다. 초기 종료의 자격을 얻은 구셀쿠맵군의 참가자는 16주차에 위약을, 20주차에 구셀쿠맵을 투여받은 다음, 계획된 구셀쿠맵 투여 횟수 및 빈도에는 변화 없이 8주마다 구셀쿠맵을 투여받았다. 초기 종료의 자격을 얻은 위약군의 참가자는 16주차와 20주차에 구셀쿠맵을 투여받은 다음 8주마다 구셀쿠맵을 투여받게 된다.

[0290] 치료 기간:

[0291] 연구에서 계획된 치료 기간은 44주로, 이중 맹검 치료 기간은 24주, 활성 치료 단계는 20주이다. 연구는 최종 데이터베이스가 잠길 때까지 최초 치료 할당에 대해 맹검 상태로 유지될 것이다. 24주차까지 구셀쿠맵의 효능과 안전성은 이 임상 연구 보고서에 자세히 설명되어 있다.

[0292] 평가 기준:

[0293] 관절염에 대한 평가에는 관절 평가(부종 및 압통 관절 수), 참가자의 통증 평가, 참가자의 질환 활성도에 대한 종합 평가(관절염), 시각적 아날로그 척도(VAS)에 대한 의사의 질환 활성도 종합 평가가 포함되었다. 지염 및 부착부염이 또한 평가되었다. 24주차 PsA 반응의 주요 효능 측정에는 ACR 반응 및 HAQ-DI 점수가 포함되었다.

[0294] PsA에서도메인 침범의 다양하고 매우 개별적인 특성(예: 피부/손발톱 질환, 말초 관절염, 지염/부착부염, 축성 질환)을 고려하여, 질환 활성도를 보다 포괄적으로 평가하고 모든 발현에 걸쳐 강력한 효능이 있는 약제를 잠재적으로 식별하기 위해 복합 지수가 개발되었다. 활성도 지수에는 건선성 관절염 질환 활성도 점수(PASDAS), GRAppa 복합 점수(GRACE), 복합 건선성 질환 활성도 지수(CPDAI), 건선성 관절염 반응 기준(PsARC) 및 건선성 관절염에 대한 질환 활성도 지수(DAPSA)가 포함된다. 질병 상태는 전반적인 질병 상태, 예를 들어 DAPSA 완화, 최소 질환 활성도(MDA) 또는 매우 낮은 질환 활성도(VLDA)를 설명하는 데 사용될 수 있다.

[0295] 건선 반응은 건선에 대한 조사자 종합 평가(IGA), 피부과적 삶의 질 지수(DLQI) 및 건선 면적 및 중증도 지수(PASI)를 기반으로 평가되었다. 다른 환자-보고 결과로는 참가자의 관절, 피부 및 통증 부담에 대한 종합 평가와 함께 SF-36 설문지, 및 만성 질환 치료 기능 평가(FACIT) 피로가 있었다.

[0296] 안전성 평가에는 이상반응(AE), 중대한 이상반응(SAE), 주사 부위 및 알레르기 반응, 임상 실험실 매개변수(혈액학 및 화학, 소변 임신 테스트), 전자 컬럼비아-자살 심각도 평가 척도(eC-SSRS), 신체 검사, 활력징후, 심전도(ECG; 0주차에만), 결핵(TB) 초기 검출이 포함되었다.

[0297] 포함 기준

[0298] 참가자는 연구에 등록되려면 다음의 주요 포함 기준을 충족해야 한다:

[0299] • 적어도 18세(또는 연구가 진행되는 관할권의 법적 동의 연령)의 남성 또는 여성이다.

[0300] • 연구 개입의 첫 번째 투여 전 적어도 6개월 동안 PsA 진단을 받고 선별검사 시 건선성 관절염 분류 기준(CASPAR)을 충족한다.

[0301] • 선별검사 및 기준선에서 ≥ 3 의 부종 관절 및 ≥ 3 의 압통 관절로 정의되는 활성 PsA를 갖는다.

[0302] • 하기 PsA 서브세트 중 적어도 하나를 갖는다: 원위 지절간 관절 침범, 류마티스 결절이 없는 다관절 관절염, 단절성 관절염, 비대칭 말초 관절염, 말초 관절염을 동반하는 척추염.

[0303] 2 cm 이상 직경의 적어도 1개의 건선성 플라크 또는 건선과 일치하는 손발톱 변화 또는 판상 건선의 기록된 병력이 있는 활성 판상 건선을 가진다.

[0304] • 이전에 1개 또는 2개의 항-TNF α 약제와 다음 중 하나를 사용한 치료에도 불구하고 활성 PsA의 존재로서 정의되는 항-TNF α 요법에 대한 부적절한 반응을 갖는다:

[0305] - 에타너셉트, 아달리무맵, 골리무맵 또는 세르톨리주맵 폐골 요법(또는 바이오시밀러)의 적어도 12주 및/또는

인플릭시맵(또는 바이오시밀러)의 적어도 14주 투여 요법 후 항-TNF α 요법의 이점 결여.

- [0306] - 항-TNF α 요법 에타너셉트, 아달리무맵, 골리무맵, 세르톨리주맵 페골 또는 인플릭시맵(또는 바이오시밀러)에 대한 불내증.
- [0307] • 현재 비생물학적 DMARD(MTX, SSZ, HCQ 또는 LEF로 제한)를 사용하고 있는 경우 참가자는 연구 개입을 처음 실시하기 적어도 3개월 전에 치료를 받았어야 하고; 용량은 연구 개입을 처음 투여하기 전 적어도 4주 동안 안정적이어야 하며 비생물학적 DMARD로 인한 심각한 독성 부작용이 없어야 한다. 현재 MTX, SSZ 또는 HCQ를 사용하지 않는 경우, 연구 개입의 첫 번째 투여 전 적어도 4주 동안 투여 받지 않아야 된다. 현재 LEF를 사용하지 않는 경우, 연구 개입의 첫 번째 투여 전 적어도 12주 동안 투여 받지 않아야 된다.
- [0308] • MTX를 사용하는 경우, 투여 경로와 용량이 안정적이어야 하며 용량은 25 mg/주 이하이어야 하고; SSZ를 투여 받는 경우 용량은 3 g/일 이하이어야 하고; HCQ를 투여받는 경우 용량은 400 mg/일 이하이어야 하고; LEF를 투여받는 경우 용량은 20 mg/일 이하이어야 한다.
- [0309] • 현재 PsA를 위한 NSAID 또는 기타 진통제를 사용하고 있는 경우, 참가자는 연구 개입을 처음 실시하기 전 적어도 2주 동안 안정적인 용량을 투여받아야 한다. 현재 PsA를 위한 NSAID 또는 기타 진통제를 사용하지 않는 경우, 연구 개입의 첫 투여 전 2주 이내에 PsA를 위한 NSAID 또는 기타 진통제를 투여 받지 않아야 된다.
- [0310] • 현재 PsA를 위한 경구용 코르티코스테로이드를 사용하고 있는 경우, 참가자는 연구 개입의 첫 번째 투여 전 적어도 2주 동안 10 mg/일 이하의 프레드니손에 상당하는 안정적인 용량을 투여받아야 한다. 현재 경구용 코르티코스테로이드를 사용하고 있지 않은 경우, 참가자는 연구 개입의 첫 투여 전 2주 이내에는 경구용 코르티코스테로이드를 투여받지 않아야 된다.
- [0311] **제외 기준**
- [0312] 다음의 주요 제외 기준 중 하나라도 충족하는 참가자는 연구 참여에서 제외되었다:
- [0313] • RA, 축성 척추관절염(척추염이 동반된 PsA의 일차 진단은 포함되지 않음), 전신성 홍반성 루푸스 또는 라임병을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 구셀쿠맵 요법의 이점 평가를 혼란스럽게 할 수 있는 기타 염증성 질환이 있었다.
- [0314] • 2가지 초과와 다른 항-TNF α 약제를 투여받은 적이 있다.
- [0315] • 첫 번째 연구 개입 투여 전 다음 기간 내에 항-TNF α 약제를 투여받았다:
- [0316] - 인플릭시맵(또는 바이오시밀러), 골리무맵 IV - 8주 이내
- [0317] - 골리무맵 SC, 아달리무맵(또는 바이오시밀러), 세르톨리주맵 페골 - 6주 이내
- [0318] - 에타너셉트(또는 바이오시밀러) - 4주 이내
- [0319] • 이전에 구셀쿠맵으로 치료를 받은 적이 있다.
- [0320] • 이전에 생물학적 치료(항-TNF α 제 이외)를 받은 적이 있다.
- [0321] • 이전에 토파시티닙, 바리시티닙, 필고티닙, 페피시티닙(ASP015K), 데세르노티닙(VX-509) 또는 기타 JAK 억제제를 투여받은 적이 있다.
- [0322] • 이전에 연구 개입의 첫 번째 투여의 4주 이내에 전신 면역억제제를 투여받은 적이 있다.
- [0323] • 연구 개입의 첫 번째 투여 전 4주 이내에 비생물학적 DMARD(MTX, SSZ, HCQ, LEF 제외)를 투여받은 적이 있다.
- [0324] • 기준선에서 2개 이상의 (지정된) 비생물학적 DMARD를 투여받았다.
- [0325] • 연구 개입의 첫 번째 투여 전 4주 이내에 아프레밀라스트를 투여받은 적이 있다.

- [0326] 연구 개입의 첫 번째 투여 4주 이내에 건선 평가에 영향을 미칠 수 있는 광선요법 또는 전신 약물/치료를 받은 적이 있다.
- [0327] 연구 개입의 첫 번째 투여 2주 이내에 건선 평가에 영향을 미칠 수 있는 국소 약물/치료제를 사용한 적이 있다.
- [0328] 연구 개입의 첫 투여 전 4주 동안 경막외, 관절내, 근육내 또는 IV 코르티코스테로이드를 투여받은 적이 있다.
- [0329] 연구 개입의 첫 번째 투여 4주 이내에 리튬을 투여받은 적이 있다.
- [0330] 연구 개입의 첫 번째 투여 전 90일 또는 5반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 실험적 항체 또는 생물학적 요법(포함 기준에 설명된 항-TNF α 약제 이외)을 받았거나 다른 실험적 요법을 받았거나 또는 현재 임상시험용 약제 또는 절차를 사용하는 다른 연구에 등록되어 있다.
- [0331] 중증, 진행성 또는 조절되지 않는 신장, 간, 심장, 혈관, 폐, 위장, 내분비, 신경, 혈액, 류마티스(PsA 제외), 정신, 비노생식기 또는 대사 장애의 병력 또는 현재 징후 또는 증상이 있었다.
- [0332] 지난 6개월 동안 불안정한 자살 생각이나 자살 행동을 했으며, 정신 건강 전문가의 평가를 바탕으로 조서관에 의해 위험에 처한 것으로 확인되었다.
- [0333] **연구 개입 정보**
- [0334] 구셀쿠맙은 UltraSafe PLUS™ 패시브 누들 가드(PFS-U)가 조립된 일회용 프리필드 주사기에 SC 주사용 멸균액으로서 이 연구를 위해 공급되었으며; 그 제품에는 방부제가 포함되어 있지 않다. 각 일회용 PFS-U에는 1 mL 용액에 100 mg의 구셀쿠맙이 포함되어 있었다. 위약은 PFS-U에서 SC 주사를 위한 멸균액으로서 공급되었다. 각 일회용 PFS-U에는 1 mL 용액이 포함되어 있었다. 구셀쿠맙과 위약의 공급품은 2℃ 내지 8℃에서 냉장 보관되고 빛에 노출되지 않도록 보호해야 했다.
- [0335] **무작위 배정 및 맹검**
- [0336] **무작위 배정**
- [0337] 중앙 무작위 배정이 본 연구에서 구현되었다. 0주차에, 참가자들은 컴퓨터 생성된 무작위 배정 일정에 기초하여 구셀쿠맙과 위약을 각각 2:1 비율로 무작위 배정 받았다. 무작위 배정은 순열 블록 무작위 배정 방법을 기반으로 균형을 이루고 기준선 비생물학적 DMARD 사용(예 또는 아니오) 및 항-TNF α 약제에 대한 이전 노출(예 또는 아니오)에 의해 계층화되었다. 대화형 웹 응답 시스템(IWRS)은 참가자에 대한 개입 할당 및 일치하는 연구 개입을 지시하는 고유한 개입 코드를 할당했다.
- [0338] **맹검**
- [0339] 참가자에게는 기준선 방문 시 무작위 배정 번호가 할당되었으며, 이는 각 참가자에 대한 약물 키트 분배 현장을 지시하는 데 사용되었다. 무작위 배정 코드는 대화형 웹 응답 시스템(IWRS) 내에서 유지되었다. 연구자에게는 무작위 배정 코드가 제공되지 않았다. 연구 맹검을 유지하기 위해, 연구 개입 컨테이너는 임상 물품에 대한 적절한 규제 요건을 포함하면서 그 안에 포함된 연구 개입을 식별하지는 않는 다중부분 라벨을 가지고 있었다.
- [0340] 치료 할당에 대한 맹검은 특정 응급 치료가 참가자의 치료 할당에 대한 지식에 의해 영향을 받는 경우에 단지 해제되었다.
- [0341] 데이터 분석 및 임상 연구 보고를 위해 24주차 데이터베이스 잠금 시 환자 수준 데이터에 대해 맹검 해제된 스폰서 직원은 해당 데이터베이스 잠금 이전에 문서화되었다. 모든 현장 직원과 참가자는 최종 데이터베이스가 잠길 때까지 치료 할당에 대해 맹검 상태가 유지되어야 했다.
- [0342] **용량 및 투여**
- [0343] 모든 연구 개입(구셀쿠맙 및 위약)은 피하(SC) 주사를 통해 투여되었다. PsA에서의 2상 연구(CNT01959PSA2001) 및 건선에서의 3상 연구에서 이 용량 요법에 대한 평가에 기초하여 0주차 및 4주차에, 및 그 다음 8주마다(q8w) 100 mg의 구셀쿠맙 용량 요법이 이 연구를 위해 선택되었다.

- [0344] CNT01959PSA2001 연구에서, 강건한 효능 및 임상적으로 의미 있는 개선은 활성 PsA 및 3% 이상의 건선 BSA를 갖는 환자에서 관절 징후 및 증상, 신체 기능, 건선, 부착부염, 지염 및 삶의 질을 포함하는 PsA의 모든 중요한 도메인에서 이 용량 요법에 의해 관찰되었다. 추가적으로, 유의미한 이익이 또한 3상 건선 연구에서 중등도-내지-중증 건선을 갖는 환자에서 판상 건선에서의 이 용량 요법에 의해 관찰되었다. 3상 PsA 연구에서는 추가 용량 요법이 포함되었다(4주마다, q4w). 그러나, 이 용량 요법은 유지 동안 q8w 투여에 의해 달성되는 것보다 실질적으로 더 높은 수준의 효능을 초래할 것으로 예상되지 않았다.
- [0345] 이 q8w 용량 요법의 안전성은 큰 건선 발생 프로그램에서 확립되었다. 더욱이, PsA 및 RA를 갖는 환자에서의 2상 연구에서의 안전성 프로파일은 건선 프로그램에서 보인 것과 일치한다. 3상 PsA 프로그램의 결과는 현재 연구 설계 당시에는 이용 가능하지 않았다.
- [0346] 위약 아암의 참가자들은 0주차 및 4주차에, 그 다음 20주차까지 8주마다 위약을 투여받았고, 24주차에 전환하여 24주차, 28주차 및 그 다음 8주마다 44주차까지 SC 구셀쿠맙 100 mg을 투여받았다. 연구 개입은 0주차 및 4주차에 건강 관리 전문가(HCP)에 의해 연구 현장에서 투여될 예정이었다. 12주차에 시작하여, 조사자 및 참가자의 재량으로, 적절하고 기록된 훈련 후, 참가자는 HCP의 감독 하에 연구 현장에서 연구 약제를 자가 투여하거나 HCP에 의해 수행된 연구 약제 주사를 계속 갖는 옵션을 가졌다. COVID-19 대유행의 영향을 제한하기 위해, 국가적, 지역적 또는 지방적 제한을 고려하여 현장 방문이 불가능한 경우에는 24주차 이후에 연구 개입의 피하주사를 연구현장 밖에서 자가 투여할 수 있도록 프로토콜이 개정되었다. 이는 24주차 이후에만 관련이 있으므로 이 문서에 보고된 결과에 영향을 미칠 수 없었다. 24주차 시점까지의 모든 방문은 연구를 위해 원래 계획된 적절한 기간 내에 수행되었다(주요 프로토콜 편차로 보고된 예외).
- [0347] 연구의 1차 및 2차 평가변수와 관련하여 PsA의 징후 및 증상을 평가하기 위해 다음의 주요 효능 평가가 수행되었다.
- [0348] **관절 평가:** 관절 평가와 부착부염 및 지염 평가를 수행하는 것 외에는 다른 연구 수행에 관여하지 않은 지정된 독립 관절 평가자(IJA)에 의해, 68개 관절 각각이 압통에 대해 평가되었고, 66개 관절 각각이 부종에 대해 평가되었다(고관절은 부종 평가가 불가능하므로 제외되었다). 관절을 평가하는 것이 물리적으로 불가능한 경우에 IJA에 의해 관절은 단지 "평가 불가능"으로 지정되어야 했다.
- [0349] **환자의 통증 평가:** 참가자들은 지난 주 동안의 평균 통증을 100 mm 시각적 아날로그 척도(VAS)로 평가하도록 요청받았으며, 왼쪽 끝은 "통증 없음"을 나타내고 오른쪽 끝은 "가능한 최악의 통증"을 나타낸다.
- [0350] **환자의 질환 활성도의 종합 평가(관절염 및 건선):** 참가자들은 100 mm VAS로 건선 및 관절염에 관해 지난 주 동안 어떻게 느꼈는지 평가하도록 요청받았으며, 왼쪽 끝은 "우수"를 나타내고 오른쪽 끝은 "불량"을 나타낸다.
- [0351] **환자의 질환 활성도의 종합 평가(관절염):** 참가자들은 100 mm VAS로 관절염에 관해 지난 주 동안 어떻게 느꼈는지 평가하도록 요청받았으며, 왼쪽 끝은 "우수"를 나타내고 오른쪽 끝은 "불량"을 나타낸다.
- [0352] **의사의 질환 활성도의 종합 평가:** 의사는 100 mm VAS로 환자의 관절염을 평가하도록 요청받았으며, 왼쪽 끝은 "관절염 활성 없음"을 나타내고 오른쪽 끝은 "매우 활성적인 관절염"을 나타낸다.
- [0353] **미국 류마티스 학회(ACR) 반응:** ACR 20은 부종 관절 수(66개의 관절) 및 압통 관절 수(68개의 관절) 둘 다의 기준선으로부터의 20% 이상의 개선, 및 다음의 5개 평가, 즉 VAS에 대한 환자의 통증 평가, 질환 활성도의 종합 평가(관절염, 환자 및 의사 VAS), 의사의 질환 활성도의 종합 평가(VAS), HAQ-DI 및 CRP 중 3개의 기준선으로부터의 20% 이상의 개선으로 정의되었다. ACR 50 및 ACR 70은 기준선으로부터의 개선 역치가 각각 50% 및 70%인 것을 제외하고는 유사하게 정의되었다.
- [0354] **건강 평가 설문지-장애 지수(HAQ-DI):** 8개의 기능적 영역(착의, 기립, 섭식, 보행, 위생, 뻗기(reaching), 파지, 및 일상 생활 활동)에서 임무를 수행함에 있어서 개인이 갖는 곤란도를 평가한 20-문항 도구이다. 각각의 기능적 영역에서의 반응은, 곤란 없음을 나타내는 0으로부터 그 영역에서 임무를 수행할 능력이 없음을 나타내는 3까지 채점되었다(즉, 더 낮은 점수는 더 양호한 기능을 나타냄). PsA에서, 0.35의 점수 감소는 임상적으로 의미있는 개선을 나타내는 것으로 결정되었다.
- [0355] **C-반응성 단백질(CRP):** 전체적인 염증 부담에 대한 바이오마커인 CRP의 혈청 농도가 중앙 실험실에서 고감도

방법으로 측정되었다.

- [0356] • **환자의 피부 질환 활성화도 평가:** 참가자들은 100 mm VAS로 건선에 관해 지난 주 동안 어떻게 느꼈는지 평가하도록 요청받았으며, 왼쪽 끝은 "우수"를 나타내고 오른쪽 끝은 "불량"을 나타낸다.
- [0357] • **건선의 체표면적(BSA):** 건선의 BSA는 0주차에 손바닥 방법을 사용하여 측정되었다. 건선성 병변이 있는 체표면적의 크기는 참가자의 손바닥 수를 기준으로 추정되었으며, 각 손바닥(손목 기준부터 엄지손가락을 포함한 근위 지절간 관절까지)은 1% BSA에 해당한다.
- [0358] • **조사자의 종합 평가(IGA):** IGA는 주어진 시점에 참가자의 건선에 대한 조사자의 평가를 문서화했다. 전체적인 병변은 경화, 홍반, 인설에 대해 0(증거 없음), 1(최소), 2(경증), 3(중등도) 및 4(심각) 척도를 사용하여 등급화되었다. 건선의 IGA 점수는 경화, 홍반 및 인설 점수의 평균에 기초한다. 환자의 건선은 깨끗함(0), 최소(1), 경증(2), 중등도(3), 중증(4)으로 평가되었다.
- [0359] • **건선 면적 및 중증도 지수(PASI):** 건선 병변의 중증도 및 요법에 대한 이의 반응을 평가하고 등급화 하는데 사용되는 시스템. PASI 시스템에서, 신체는 머리, 몸통, 상지, 하지의 4개 영역으로 나뉘어진다. 이러한 각 영역은 관련 영역의 백분율에 대해 개별적으로 평가되었으며, 이는 0(침범 없음) 내지 6(90%~100% 침범) 범위의 숫자 점수로 변환되었으며, 홍반, 경화 및 인설에 대해서는 각각 0 내지 4 등급으로 평가된다. PASI는 0(건선 없음) 내지 72의 범위일 수 있는 수치 점수를 생성한다. PASI 50 반응은 기준선으로부터 PASI 점수의 50% 이상의 개선으로 정의되며; PASI 75, PASI 90 및 PASI 100도 유사하게 정의된다.
- [0360] • **지염 평가:** 각 손/발가락에 대해 0 내지 3(0-지염 없음, 1-경증 지염, 2-중등도 지염, 3-중증 지염)의 채점 시스템을 사용하여 손과 발 모두에서 지염의 존재 및 중증도가 평가되었다. 결과를 합산하여 0 내지 60점 범위의 최종 점수를 산출했다.
- [0361] • **부착부염 평가:** 부착부염은 리즈 부착부염 지수(LEI) 및 캐나다 척추관절염 연구 컨소시엄(SPARCC) 부착부염 지수를 사용하여 평가되었다.
- [0362] - PsA 환자를 위해 특별히 검증된 도구인 LEI는 왼쪽 및 오른쪽 외측 상과 상완골, 왼쪽 및 오른쪽 대퇴골 내측과, 왼쪽 및 오른쪽 아킬레스건 삽입 중에서 통증이 있는 부착부의 수를 계수한다. LEI 지수의 범위는 0 내지 6이다.
- [0363] - SPARCC 부착부염 지수는 일반 척추관절염(예: PsA 또는 AS로 제한되지 않음) 모집단에서 개발되었으며, 왼쪽 및 오른쪽 극상근 삽입, 왼쪽 및 오른쪽 내상과 상완골, 왼쪽 및 오른쪽 외측 상과 상완골, 왼쪽 및 오른쪽 대전자, 왼쪽 및 오른쪽 대퇴사두근-슬개골, 왼쪽 및 오른쪽 슬개골-경골, 왼쪽 및 오른쪽 아킬레스건 삽입, 왼쪽 및 오른쪽 발바닥 근막 중에서 통증이 있는 부착부의 수를 평가한다. SPARCC 부착부염 지수 범위는 0 내지 16이다.
- [0364] • **최소 질환 활성화도:** PsA MDA 기준은 PsA에 사용되는 7가지 결과 측정의 복합이다. 참가자는 7가지 결과 측정, 즉 압통 관절 수 ≤ 1 ; 부종 관절 수 ≤ 1 ; 건선 활동도 및 중증도 지수 ≤ 1 ; 참가자 통증 VAS 점수 ≤ 15 ; 참가자 종합 질환 활성화도 VAS(관절염 및 건선) 점수 ≤ 20 ; HAQ-DI 점수 ≤ 0.5 ; 및 압통 골부착점(tender entheseal points) ≤ 1 중 5가지를 충족하는 경우 MDA를 달성한 것으로 분류된다.
- [0365] • **건선성 관절염 질환 활성화도 점수:** PASDAS(범위 0-10)는 다음의 변수를 사용하여 계산된다: 참가자 종합 VAS(관절염 및 건선, ~ 0-100), 의사 종합 VAS(범위 0-100), 부종 관절 수(0-66), 압통 관절 수(0-68), CRP 수준(mg/L), 부착부염(LEI로 측정), 지염 수(2가지 다른 카운트 사용: [1] 각 손/발가락을 0-3으로 점수를 매기고 0-1로 기록하며, 여기서 0 초과인 점수는 1임, [2] 각 손/발가락을 압통에 대해 0-1로 점수를 매김), 마지막으 로 SF 36 건강 조사의 PCS 척도.
- [0366] • **건선 및 건선성 관절염의 조사 및 평가 그룹 복합 점수:** GRACE는 GRACE 지수 = $(1 - \text{AMDF}) \times 10$ 으로서 유도된 건선 및 건선성 관절염 연구 및 평가 그룹(GRAPPA)의 복합 점수이다. 여기서 AMDF는 만족도 함수(Desirability Function)의 산술 평균이다. AMDF는 다음 변수를 변환하고 미리 정의된 알고리즘을 사용하며 총 점수를 0~1의 점수 범위 - 여기서 1은 0보다 더 나은 상태를 나타냄 -를 갖는 평균으로 표현함으로써 계산된다: 압통 관절 수(0-68), 부종 관절 수(0-66), HAQ-DI 점수(0-3), 참가자의 질환 활성화도 종합 평가(관절염 및 건선,

0-100 VAS), 참가자의 피부 질환 활성화도 평가(0-100 VAS), 참가자의 질환 활성화도 종합 평가(관절염, 0-100 VAS) PASI 점수(0-72) 및 건선성 관절염 삶의 질 지수(PsAQOL) 점수.

- [0367] **● 질환 활성화도 지수 점수 28:** DAS28 CRP는 압통 관절(28개 관절), 부종 관절(28개 관절), CRP 및 참가자의 질환 활성화도 종합 평가(GH)를 조합하는 통계적으로 유도된 지수이다. 28개의 관절 수 세트는 오른쪽 상지와 왼쪽 상지 둘 모두의 어깨, 팔꿈치, 손목, 중수지절(MCP) 1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, 근위지간(PIP) 1, PIP2, PIP3, PIP4, PIP5 관절, 그리고 오른쪽 하지와 왼쪽 하지의 무릎 관절의 평가에 기초한다.
- [0368] **● 건선성 관절염에 대한 질환 활성화도 지수:** DAPSA 점수는 다음 구성요소의 합으로 계산된다: 압통 관절 수(0-68), 부종 관절 수(0-66), CRP 수준(mg/dL), 참가자 평가 통증(0-10 VAS) 및 질환 활성화도의 참가자 종합 평가(관절염, 0-10 VAS).
- [0369] **● 수정된 건선성 관절염 반응자 기준:** 관절 기준 중 적어도 1개를 포함하여 다음 기준 중 적어도 2개에서 개선이 있고 다른 기준에서는 악화되지 않은 경우 참가자는 반응자로 간주된다: 부종 관절 수(66개 관절)의 $\geq 30\%$ 감소; 압통 관절 수(68개 관절)의 $\geq 30\%$ 감소; VAS에 대한 참가자의 질환(관절염)의 종합 평가의 $\geq 20\%$ 개선; 및 VAS에 대한 의사의 질환의 종합 평가의 $\geq 20\%$ 개선.
- [0370] **● 수정된 복합 건선성 질환 활성화도 지수:** mCPDAI는 4가지 영역(관절, 피부, 부작부 및 지염)을 평가한다. mCPDAI 점수는 관절(부종 관절 수 66개, 압통 관절 수 68개), HAQ-DI, PASI, 지염, 부작부염의 평가를 사용하여 계산된다. 각 영역 내에서 미리 정의된 컷오프에 따라 점수(0-3 범위)가 할당된다. 그 다음 각 영역의 점수를 합산하여 0(없음)~12(중증)의 최종 점수 범위를 제공한다.
- [0371] **● 배쓰 강직성 척추염 질환 활성화도 지수:** 원래 강직성 척추염을 위해 개발되고 해당 질병의 5가지 주요 증상과 관련된 6가지 질문으로 구성되어 있는 참가자 자가-평가 설문지. PsA의 1차 관절염 발현(조사자가 평가한 대로)으로서 말초 관절염이 있는 척추염을 앓고 있는 참가자만이 지난 주에 다음 기준에 따라 증상의 정도를 표시하기 위해 6개의 10-단위 VAS 측정을 사용하여 BASDAI를 완료했다: 피로, 척추통증, 관절통, 부작부염, 정성적 아침 강직, 정량적 아침 강직. 점수가 높을수록 질병 심각도가 더 높음을 나타내며 50% 또는 2점의 점수 감소는 임상적으로 의미가 있는 것으로 간주된다.
- [0372] **● 36-항목 간단한 건강 조사(SF-36):** 건강 상태와 삶의 질은 연구 참가자가 자체 관리한 36개 항목의 다중 영역 도구를 사용하여 평가되었다. 여기에는 신체 기능, 신체 역할 기능, 신체 통증, 일반적인 정신 건강(심리적 고통 및 행복), 정서적 역할 기능, 사회적 기능, 활력(에너지 및 피로), 및 일반 건강 인식 등 다양한 기능을 포괄하는 8개의 하위 척도가 포함되었다. 채점은 신체적 구성요소 요약(PCS), 정신적 구성요소 요약(MCS) 및 하위 척도 점수를 산출한다. 점수가 높을수록 더 나은 결과를 나타내며, 5점의 증가는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다.
- [0373] **● 만성 질병 요법의 기능적 평가(FACIT-F)-피로:** FACIT-피로 설문지는 지난 7일 동안 참가자의 피로 및 피곤함 수준을 평가하는 13개의 질문으로 구성되어 있다. 각 질문은 5점 척도(0=전혀 아님, 1=조금, 2=다소, 3=꽤, 4=매우 많음)로 채점된다. 점수 범위는 0 내지 52이며 낮은 점수는 더 심한 피로를 반영한다. 류마티스학에서는 4점의 변화가 의미 있는 것으로 간주되어 PsA 모집단에 사용되었다.
- [0374] **● 바이오마커**
- [0375] 약력학적 바이오마커의 분석을 위한 혈청 및 대변 샘플을 모든 참가자로부터 수집했다. 샘플은 PsA의 생물학을 더 잘 이해하고, 구셀쿠맵 치료에 대한 환자의 반응의 생물학적 평가를 제공하고, 반응자와 비반응자 간의 차이를 분석하며, 치료 전에 환자를 잠재적인 반응자로 분류하는 데 마커를 사용할 수 있는지 결정하기 위해 사용될 것이다.
- [0376] 또한 샘플은 염증 및 척추관절병증 관련 단백질을 분석하는 데 사용될 것이다. Th17, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 및 IL-23을 포함하지만 이에 제한되지 않는 PsA의 생물학, 대사체학 및 골 항상성 경로와 관련된 마커들이 측정될 것이다. 전혈 샘플로부터의 리보핵산은 PsA의 분자 프로필을 결정하고 구셀쿠맵 치료 후 유전자 발현의 변화를 평가하기 위해 유전자 발현 분석에 사용될 것이다.
- [0377] **● 기준선에서의 인구 통계의 요약**

[0378] 기준선에서의 인구통계학적 특성 요약은 표 1에 제시되어 있다. 남성 참가자의 비율은 구셀쿠맙군(45.5%, n=86)보다 위약군(54.2%, n=52)에서 더 높았다. 위약군 참가자의 평균(SD) 체중(91.7 kg [22.58 kg])이 또한 구셀쿠맙군(83.6 kg [17.40 kg])보다 높았으며, 이는 이 그룹에서 남성의 비율이 더 높은 것과 일치한다. 위약군과 구셀쿠맙군의 기준선 특성은 연령(각각 평균 [SD]= 49.1[12.14]세 및 49.1[12.31]세) 및 BMI(각각 평균 [SD]= 30.7[7.12] kg/m² 및 29.0 [5.86] kg/m²)의 측면에서 균형을 이루었다. 구셀쿠맙군은 위약군보다 노인 참가자(65세 이상)의 비율이 더 높았다(10.6%, n=20 대 7.3%, n=7). 두 연구군 모두의 참가자는 가장 빈번하게 비만이었으며, 기준선에서 BMI ≥30 kg/m²을 갖는 참가자의 비율은 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 45.3%(n=43) 및 39.2%(n=74)였다.

[0379] [표 1]

기준선에서의 인구통계 요약; 전제 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
분석 세트: 전제 분석 세트 1	96	189	285
연령 (세)			
N	96	189	285
평균(SD)	49.1 (12.14)	49.1 (12.31)	49.1 (12.23)
중앙값	50.0	50.0	50.0
범위	(23; 72)	(23; 79)	(23; 79)
IQ 범위	(40.0; 59.0)	(40.0; 59.0)	(40.0; 59.0)
<65	89 (92.7%)	169 (89.4%)	258 (90.5%)
≥65	7 (7.3%)	20 (10.6%)	27 (9.5%)
성별			
N	96	189	285
남성	52 (54.2%)	86 (45.5%)	138 (48.4%)
여성	44 (45.8%)	103 (54.5%)	147 (51.6%)
체중(kg)			
N	96	189	285
평균(SD)	91.7 (22.58)	83.6 (17.40)	86.3 (19.64)
중앙값	90.3	84.3	86.3
범위	(50; 182)	(45; 129)	(45; 182)
IQ 범위	(74.6; 102.2)	(70.0; 96.0)	(73.2; 98.5)
체질량 지수 (kg/m ²)			
N	95	189	284
평균(SD)	30.7 (7.12)	29.0 (5.86)	29.5 (6.35)
중앙값	29.0	28.5	28.9
범위	(19; 55)	(16; 48)	(16; 55)
IQ 범위	(25.9; 34.1)	(24.8; 32.3)	(25.0; 32.9)
정상 (<25)	18 (18.9%)	53 (28.0%)	71 (25.0%)
과체중 (≥25 및 <30)	34 (35.8%)	62 (32.8%)	96 (33.8%)
비만 (≥30)	43 (45.3%)	74 (39.2%)	117 (41.2%)
핵심: IQ = 사분위수			

[0380]

[0381] 기준선에서의 건선성 관절염 특성 요약

[0382] 건선성 관절염의 다양한 하위 유형의 발생은 두 그룹에 걸쳐 균형을 이루었다. 류마티스 결절이 없는 다관절 관절염(41.7%, [n=40] 및 39.4%, [n=74]) 및 비대칭 말초 관절염(37.5% [n=36] 및 35.1% [n=66])은 각각 위약군과 구셀쿠맙군에서 가장 자주 보고된 하위 유형이었다. 기준선에서, 위약군과 구셀쿠맙군의 참가자는 각각 평균(SD) 8.7(7.20)년과 8.3(7.77)년 동안 PsA 진단을 받았다. 구셀쿠맙군에서 1명의 참가자를 제외하고는 연구에 무작위 배정된 모든 참가자는 관절 시술에 대해 경험이 없었다.

[0383] 기준선에서 ACR 구성요소에 대한 PsA 질병 특성은 표 2에 요약되어 있다. 부종 및 압통 관절의 평균(SD) 수는 위약군(각각 9.0[5.69] 및 18.2[10.68])보다 구셀쿠맙군(각각 10.2[6.75] 및 21.0[13.21])에서 더 높았다. 0 내지 10의 척도에서 위약군과 구셀쿠맙군에서 환자의 통증 평가에 대한 평균(SD) VAS 점수는 각각 6.03(1.813)과 6.46(1.873)이었다. 1 내지 10의 척도로 등급이 매겨진 질환 활성화 측면에서, 의사의 종합 평가에 대한 평균(SD) VAS 점수는 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 6.42(1.743)와 6.87(1.511)이었다. 환자의 종합 평가에 대한 평균(SD) VAS 점수는 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 6.22(1.739)와 6.52(1.749)이었다. 위약군과 구셀쿠맙군에서 평균(SD) HAQ-DI 점수는 각각 1.2227(0.59747)과 1.3305(0.60157)였다.

[0384] 위약군과 구셀쿠맙군의 평균(SD) CRP 수준은 각각 1.154 mg/dL(2.5358 mg/dL)과 1.225 mg/dL(1.9583 mg/dL)이

었다.

[표 2]

기준선에서의 ACR 구성요소에 대한 건선성 관절염 특성의 요약; 전체 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189	285
부종 관절의 수(0 내지 66)			
N	96	189	285
평균(SD)	9.0 (5.69)	10.2 (6.75)	9.8 (6.43)
중앙값	8.0	8.0	8.0
범위	(3; 38)	(3; 39)	(3; 39)
IQ 범위	(5.0; 11.0)	(6.0; 13.0)	(6.0; 12.0)
압통 관절의 수(0 내지 68)			
N	96	189	285
평균(SD)	18.2 (10.68)	21.0 (13.21)	20.1 (12.47)
중앙값	16.0	18.0	17.0
범위	(4; 58)	(3; 68)	(3; 68)
IQ 범위	(11.0; 23.5)	(12.0; 26.0)	(11.0; 25.0)
환자의 통증 평가 (VAS; 0 내지 10 cm)			
N	96	189	285
평균(SD)	6.03 (1.813)	6.46 (1.873)	6.32 (1.861)
중앙값	6.10	6.60	6.50
범위	(0.7; 9.1)	(1.0; 10.0)	(0.7; 10.0)
IQ 범위	(4.80; 7.35)	(5.30; 7.90)	(5.00; 7.70)
환자의 질환 활성도의 종합 평가 (관절염, VAS; 0 내지 10 cm)			
N	96	189	285
평균(SD)	6.22 (1.739)	6.52 (1.749)	6.42 (1.748)
중앙값	6.30	6.70	6.60
범위	(1.0; 9.1)	(2.3; 10.0)	(1.0; 10.0)
IQ 범위	(5.10; 7.60)	(5.20; 7.70)	(5.20; 7.70)
의사의 질환 활성도의 종합 평가 (VAS; 0 내지 10 cm)			
N	96	189	285
평균(SD)	6.42 (1.743)	6.87 (1.511)	6.72 (1.604)
중앙값	6.55	7.00	6.90
범위	(0.6; 9.2)	(3.1; 9.8)	(0.6; 9.8)
IQ 범위	(5.20; 7.85)	(6.00; 8.00)	(5.70; 8.00)
HAQ 장애 지수(0 내지 3)			
N	96	188	284
평균(SD)	1.2227 (0.59747)	1.3305 (0.60157)	1.2940 (0.60131)
중앙값	1.2500	1.3750	1.2500
범위	(0.000; 3.000)	(0.000; 2.750)	(0.000; 3.000)
IQ 범위	(0.8750; 1.6875)	(0.8750; 1.8125)	(0.8750; 1.7500)
CRP (mg/dL)			

기준선에서의 ACR 구성요소에 대한 건선성 관절염 특성의 요약; 전체 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
N	96	188	284
평균(SD)	1.154 (2.5358)	1.225 (1.9583)	1.201 (2.1665)
중앙값	0.366	0.498	0.415
범위	(0.03; 15.70)	(0.01; 11.40)	(0.01; 15.70)
IQ 범위	(0.146; 1.004)	(0.162; 1.235)	(0.149; 1.155)

해설: ACR = IQ = 사분위수, IQ = 사분위수

ACR 구성요소 이외의 징후 및 증상에 대한 기준선에서의 PsA 질병 특성에 대한 요약이 표 3에 제시되어 있다. 위약군과 구셀쿠맙군에서 관찰된 평균(SD) DAS28 CRP 수준은 각각 4.57(0.770)과 4.90(1.002)이었다. 66/68이 아닌 28 관절 수를 사용하면 부종 및 압통 관절의 평균(SD) 수가 위약군(각각 4.7 [3.16] 및 8.6 [5.34])보다 구셀쿠맙군(각각 5.9[4.05] 및 10.6[6.46])에서 더 높았다. LEI 기준으로, 위약군에서 참가자의 66.7%(n=64) 및 구셀쿠맙군에서 67.4%(n=126)가 부작부염을 겪었으며, LEI 부작부염 척도(1~6 범위)에서 각각 2.7(1.45) 및 2.9(1.53)의 평균(SD)을 기록했다. SPARCC 부작부염 지수 기준으로, 위약군에서 참가자의 76.0%(n=73) 및 구셀쿠맙군에서 참가자의 70.6%(n=132)가 부작부염을 겪었으며, SPARCC 부작부염 지수(1~16 범위)에서 각각 5.1(3.31) 및 5.5(3.80)의 평균(SD)을 기록했다. 지염은 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 참가자의 37.5%(n=3

6)와 35.8%(n=67)로 보고되었다. 1 내지 60의 척도에서 위약군과 구셀쿠맙군 참가자는 각각 7.4(8.31)와 6.7(6.47)의 평균(SD)을 기록했다.

[표 3]

기준선에서의 ACR 구성요소 이외의 징후 및 증상 측정에 대한 건선성 관절염 질환 특성의 요약; 전체 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189	285
DAS28 (CRP)			
N	96	188	284
평균(SD)	4.57 (0.770)	4.90 (1.002)	4.79 (0.942)
중앙값	4.65	4.81	4.70
범위	(2.1; 6.6)	(2.0; 7.4)	(2.0; 7.4)
IQ 범위	(4.10; 5.07)	(4.30; 5.53)	(4.22; 5.37)
부종 관절의 수(0 내지 28)			
N	96	189	285
평균(SD)	4.7 (3.16)	5.9 (4.05)	5.5 (3.81)
중앙값	4.0	5.0	5.0
범위	(0; 17)	(0; 20)	(0; 20)
IQ 범위	(2.5; 6.0)	(3.0; 8.0)	(3.0; 7.0)
암통 관절의 수(0 내지 28)			
N	96	189	285
평균(SD)	8.6 (5.34)	10.6 (6.46)	9.9 (6.17)
중앙값	7.0	9.0	9.0
범위	(1; 27)	(0; 28)	(0; 28)
IQ 범위	(4.0; 12.0)	(6.0; 14.0)	(5.0; 13.0)
부착부염(LEI 기준)			
N	96	187	283
기준선에서 부착부염을 갖는 참가자	64 (66.7%)	126 (67.4%)	190 (67.1%)
부착부염 점수(LEI 기준)(1 내지 6)			
N	64	126	190
평균(SD)	2.7 (1.45)	2.9 (1.53)	2.8 (1.50)
중앙값	2.0	3.0	2.0
범위	(1; 6)	(1; 6)	(1; 6)
IQ 범위	(1.5; 4.0)	(2.0; 4.0)	(2.0; 4.0)
부착부염(SPARCC 부착부염 지수 기준)			
N	96	187	283
부착부염이 있는 참가자(SPARCC 부착부염 지수 > 0)	73 (76.0%)	132 (70.6%)	205 (72.4%)
부착부염 점수(SPARCC 부착부염 지수 기준)(1 내지 16)			
N	73	132	205
평균(SD)	5.1 (3.31)	5.5 (3.80)	5.4 (3.63)
중앙값	4.0	4.5	4.0
범위	(1; 16)	(1; 16)	(1; 16)
IQ 범위	(3.0; 7.0)	(2.0; 8.0)	(3.0; 8.0)

기준선에서의 ACR 구성요소 이외의 징후 및 증상 측정에 대한 건선성 관절염 질환 특성의 요약; 전체 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
지염			
N	96	187	283
지염이 있는 참가자	36 (37.5%)	67 (35.8%)	103 (36.4%)
지염 점수(1 내지 60)			
N	36	67	103
평균(SD)	7.4 (8.31)	6.7 (6.47)	6.9 (7.13)
중앙값	4.0	4.0	4.0
범위	(1; 42)	(1; 32)	(1; 42)
IQ 범위	(2.0; 10.0)	(3.0; 8.0)	(2.0; 8.0)

해설: PsA = 건선성 관절염, IQ = 사분위수, LEI = 리즈 부착부염 지수, DAS28 = CRP를 사용한 질환 활성도 지수 점수 28, CRP = C-반응성 단백질, SPARCC = 캐나다 척추관절염 연구 컨소시엄, PASDAS = 건선성 관절염 질환 A

기준선에서의 건선 특성의 요약

기준선에서의 건선 질환 특성의 요약은 표 4에 제시되어 있다. 총 위약군 참가자 61명(63.5%)과 구셀쿠맙군 참가자 120명(63.4%)이 기준선에서 건선성 피부 질환을 보고했다. 이들 참가자 중에서, 두피 건선(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 78.7%[n=48] 및 82.5%[n=99]) 및 손발톱 건선(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 78.7%[n=48] 및 79.2%[n=95])은 기준선에서 가장 흔하게 보고된 건선 유형이었다. 손 및/또는 발 침범은 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 참가자의 21.3%(n=13)와 23.3%(n=28)로 보고되었다. 기준선에서, 건선의 정도(BSA 측면에서)는 위약군에서 가장 빈번하게 <3%(34.4%, n=33), ≥3% 및 <10%(27.1%, n=26)였으며, 구셀쿠맙군에서는 ≥20%(31.7%,

n=60), $\geq 3\%$ 및 $<10\%$ (29.1%, n=55)이었다. PASI 점수는 위약군(67.7%, n=65)과 구셀쿠맙군(63.3%, n=119) 모두에서 가장 흔히 <12 이었으며; 평균(SD) PASI 점수는 위약군에서 9.2(9.41), 구셀쿠맙군에서는 11.7(11.87)이었다. ≥ 2 의 IGA 점수를 갖는 참가자의 비율은 위약군과 구셀쿠맙군에서는 각각 69.8%(n=67)와 78.8%(n=149)였다. 위약군과 구셀쿠맙군에서 평균(SD) VAS 점수를 기준으로 한 관절염 및 건선에 대한 환자 종합 평가는 각각 6.4(1.75) 및 6.8(1.80)이었다. 위약군과 구셀쿠맙군에서 피부 질환 활성도에 대한 환자 평가의 평균(SD) VAS 점수는 각각 5.6(2.40)과 6.3(2.35)이었다. 위약군과 구셀쿠맙군에서 평균(SD) 기준선 DLQI 점수는 각각 12.4(7.34)와 13.5(6.80)였으며, 두 그룹 모두의 참가자 중에서 건선이 삶의 질에 미치는 매우 큰 영향 및 극히 큰 영향이 보고되었다(각각 58.3% [n=56] 및 63.6%[n=119]).

[표 4]

기준선에서의 건선 질환 특성의 요약; 전체 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189	285
건선 상태			
N	61	120	181
두피 건선	48 (78.7%)	99 (82.5%)	147 (81.2%)
손발톱 건선	48 (78.7%)	95 (79.2%)	143 (79.0%)
손 및/또는 발 건선	13 (21.3%)	28 (23.3%)	41 (22.7%)
건선 BSA (%)			
N	96	189	285
평균(SD)	13.4 (17.72)	17.9 (21.47)	16.4 (20.37)
중앙값	6.0	9.0	8.0
범위	(0; 88)	(0; 90)	(0; 90)
IQ 범위	(1.5; 18.5)	(3.0; 25.0)	(2.0; 22.0)
$< 3\%$	33 (34.4%)	42 (22.2%)	75 (26.3%)
$\geq 3\%$ 및 $< 10\%$	26 (27.1%)	55 (29.1%)	81 (28.4%)
$\geq 10\%$ 및 $< 20\%$	14 (14.6%)	32 (16.9%)	46 (16.1%)
$\geq 20\%$	23 (24.0%)	60 (31.7%)	83 (29.1%)
PASI 점수(0 내지 72)			
N	96	188	284
평균(SD)	9.2 (9.41)	11.7 (11.87)	10.9 (11.15)
중앙값	6.3	8.2	8.0
범위	(0; 35)	(0; 57)	(0; 57)
IQ 범위	(1.4; 15.2)	(3.1; 15.5)	(2.4; 15.4)
< 12	65 (67.7%)	119 (63.3%)	184 (64.8%)
≥ 12 및 < 20	19 (19.8%)	33 (17.6%)	52 (18.3%)
≥ 20	12 (12.5%)	36 (19.1%)	48 (16.9%)
IGA 점수			
N	96	189	285
깨끗해짐(0)	7 (7.3%)	12 (6.3%)	19 (6.7%)
최소 (1)	22 (22.9%)	28 (14.8%)	50 (17.5%)
경증 (2)	30 (31.3%)	70 (37.0%)	100 (35.1%)
중등도 (3)	34 (35.4%)	67 (35.4%)	101 (35.4%)
중증 (4)	3 (3.1%)	12 (6.3%)	15 (5.3%)
< 2	29 (30.2%)	40 (21.2%)	69 (24.2%)
≥ 2	67 (69.8%)	149 (78.8%)	216 (75.8%)
환자의 질환 활성도의 종합 평가 (관절염 및 건선, VAS; 0 내지 10 cm)			
N	96	188	284
평균(SD)	6.4 (1.75)	6.8 (1.80)	6.7 (1.79)
중앙값	6.5	7.1	6.8
범위	(2; 10)	(2; 10)	(2; 10)
IQ 범위	(5.2; 7.8)	(5.7; 8.0)	(5.6; 8.0)

기준선에서의 건선 질환 특성의 요약; 전체 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
환자의 피부 질환 활성도의 평가 (피부, VAS; 0 내지 10 cm)			
N	96	188	284
평균(SD)	5.6 (2.40)	6.3 (2.35)	6.1 (2.39)
중앙값	6.1	6.7	6.4
범위	(0; 9)	(0; 10)	(0; 10)
IQ 범위	(3.8; 7.5)	(5.0; 8.2)	(4.7; 8.1)
DLQI 점수(0 내지 30)			
N	96	187	283
평균(SD)	12.4 (7.34)	13.5 (6.80)	13.1 (7.00)
중앙값	12.0	13.0	13.0
범위	(0; 30)	(0; 29)	(0; 30)
IQ 범위	(6.5; 16.0)	(9.0; 18.0)	(8.0; 18.0)
0 - 1 (효과 없음)	5 (5.2%)	8 (4.3%)	13 (4.6%)
2 - 5 (작은 효과)	13 (13.5%)	15 (8.0%)	28 (9.9%)
6 - 10 (중등 효과)	22 (22.9%)	45 (24.1%)	67 (23.7%)
11 - 20 (매우 큰 효과)	42 (43.8%)	87 (46.5%)	129 (45.6%)
21 - 30 (극대 효과)	14 (14.6%)	32 (17.1%)	46 (16.3%)
해설: IQ = 사분위수, DLQI = 피부과적 생활의 질 지수, PASI = 건선 면적 및 심각도 지수, VAS = 시각적 아날로그 척도			

이전 및 병용 약물/요법

참가자가 받은 이전 약물의 요약(기준선에 기록됨)이 표 5에 제시되어 있다. 두 연구군 모두의 참가자가 받은 이전 요법과 약물의 유형(기준선에서 기록)은 유사했다. 아달리무맙(33.3%[n=32] 및 30.2%[n=57])과 디클로페낙(29.2%[n=28] 및 22.2%[n=42])은 위약 및 위약군에서 가장 자주 사용되는 PsA 관련 약물이었다. 엽산은 PsA 또는 건선과 관련이 없는 가장 빈번하게 투여된 이전 약물이었다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 41.7%[n=40] 및 32.3%[n=61]).

[0399]

[표 5]

참가자의 $\geq 2\%$ 가 받은 이전 약물 및 요법의 요약; 전체 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠팅 100 mg q8w	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189	285
메토트렉세이트 이외의 건선성 관절염 관련 약물			
아세클로페낙	6 (6.3%)	12 (6.3%)	18 (6.3%)
아달리무맙	32 (33.3%)	57 (30.2%)	89 (31.2%)
아르콕시아	4 (4.2%)	10 (5.3%)	14 (4.9%)
베타메타손	15 (15.6%)	12 (6.3%)	27 (9.5%)
셀레콕시브	3 (3.1%)	7 (3.7%)	10 (3.5%)
세르톨리주맙 페골	1 (1.0%)	7 (3.7%)	8 (2.8%)
텍사메타손	6 (6.3%)	5 (2.6%)	11 (3.9%)
디클로페낙	28 (29.2%)	42 (22.2%)	70 (24.6%)
에타너셉트	16 (16.7%)	36 (19.0%)	52 (18.2%)
에토리콕시브	10 (10.4%)	9 (4.8%)	19 (6.7%)
염산	6 (6.3%)	28 (14.8%)	34 (11.9%)
골리부맙	15 (15.6%)	22 (11.6%)	37 (13.0%)
하이드로코르티손	2 (2.1%)	0	2 (0.7%)
하이드록시클로로퀸	1 (1.0%)	5 (2.6%)	6 (2.1%)
이부프로펜	6 (6.3%)	13 (6.9%)	19 (6.7%)
인도메타신 [인도메타신]	4 (4.2%)	2 (1.1%)	6 (2.1%)
인플릭시맙	7 (7.3%)	17 (9.0%)	24 (8.4%)
레플루노마이드	21 (21.9%)	38 (20.1%)	59 (20.7%)
멜록시캄	25 (26.0%)	35 (18.5%)	60 (21.1%)
메틸프레드니솔론	23 (24.0%)	34 (18.0%)	57 (20.0%)
나프록센	8 (8.3%)	13 (6.9%)	21 (7.4%)
니메술리드	9 (9.4%)	23 (12.2%)	32 (11.2%)
근골격계 장애에 대한 기타 약물	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
파라세타몰	2 (2.1%)	4 (2.1%)	6 (2.1%)
프레드니솔론	12 (12.5%)	20 (10.6%)	32 (11.2%)
프레드니손	4 (4.2%)	7 (3.7%)	11 (3.9%)
루목시캄	2 (2.1%)	2 (1.1%)	4 (1.4%)
스루텍사	2 (2.1%)	0	2 (0.7%)
설과살라진	18 (18.8%)	25 (13.2%)	43 (15.1%)
트라마돌	3 (3.1%)	1 (0.5%)	4 (1.4%)
트리암시놀론	2 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (1.1%)
트리암시놀론 헥사세토나드	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
메토트렉세이트 이외의 건선성 관절염 관련 약물			
기타 모든 치료 제품	5 (5.2%)	5 (2.6%)	10 (3.5%)
베타메타손	4 (4.2%)	1 (0.5%)	5 (1.8%)
클로베타솔	2 (2.1%)	0	2 (0.7%)
다이보베트 [베타메타손]			
디프로피오네이트;칼시포트리올]	2 (2.1%)	3 (1.6%)	5 (1.8%)
모메칼렌	2 (2.1%)	0	2 (0.7%)
살리실산	2 (2.1%)	3 (1.6%)	5 (1.8%)
메토트렉세이트 이외의 건선성 관절염 및 건선 관련 약물			
아달리무맙	16 (16.7%)	33 (17.5%)	49 (17.2%)
세르톨리주맙 페골	4 (4.2%)	1 (0.5%)	5 (1.8%)
사이클로스포린	2 (2.1%)	3 (1.6%)	5 (1.8%)
에타너셉트	4 (4.2%)	15 (7.9%)	19 (6.7%)

[0400]

참가자의 $\geq 2\%$ 가 받은 이전 약물 및 요법의 요약; 전체 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
콜리무맙	5 (5.2%)	11 (5.8%)	16 (5.6%)
인플릭시맙	6 (6.3%)	11 (5.8%)	17 (6.0%)
메틸프레드니솔론	2 (2.1%)	3 (1.6%)	5 (1.8%)
니메술리드	3 (3.1%)	4 (2.1%)	7 (2.5%)
건선성 관절염 또는 건선-관련이 아님			
아세틸 살리실산	2 (2.1%)	4 (2.1%)	6 (2.1%)
산성 폴리콤	1 (1.0%)	4 (2.1%)	5 (1.8%)
아토르바스타틴	1 (1.0%)	5 (2.6%)	6 (2.1%)
비소프롤롤	4 (4.2%)	12 (6.3%)	16 (5.6%)
칸데사르탄	2 (2.1%)	3 (1.6%)	5 (1.8%)
시탈로프라ם	2 (2.1%)	0	2 (0.7%)
테크리스톨	2 (2.1%)	3 (1.6%)	5 (1.8%)
에날라프릴	2 (2.1%)	2 (1.1%)	4 (1.4%)
엽산	40 (41.7%)	61 (32.3%)	101 (35.4%)
인다파미드	3 (3.1%)	2 (1.1%)	5 (1.8%)
이소니아지드	10 (10.4%)	10 (5.3%)	20 (7.0%)
리시노프릴	1 (1.0%)	4 (2.1%)	5 (1.8%)
로사르탄	2 (2.1%)	7 (3.7%)	9 (3.2%)
메트포르민	4 (4.2%)	14 (7.4%)	18 (6.3%)
오메프라졸(Omeprazol) [오메프라졸(omeprazole)]	2 (2.1%)	8 (4.2%)	10 (3.5%)
오메프라졸	10 (10.4%)	19 (10.1%)	29 (10.2%)
판토프라졸(Pantoprazol) [판토프라졸(pantoprazole)]	3 (3.1%)	1 (0.5%)	4 (1.4%)
판토프라졸	2 (2.1%)	7 (3.7%)	9 (3.2%)
파라세타몰	2 (2.1%)	2 (1.1%)	4 (1.4%)
페린도프릴	4 (4.2%)	5 (2.6%)	9 (3.2%)
폴로카드	2 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (1.1%)
로수바스타틴	0	6 (3.2%)	6 (2.1%)

해설: PsA = 건선성 관절염

[0401]

[0402]

기준선에서 참가자가 받은 이전의 비생물학적, DMARD, 면역억제제, 스테로이드, NSAID 또는 아프레밀라스트 치료에 대한 요약이 표 6에 제시되어 있다.

[0403]

위약군과 구셀쿠맙군 참가자의 대다수는 이전에 비생물학적 DMARD, 면역억제제 또는 아프레밀라스트를 투여받은 적이 있다(각각 94.8%[n=91] 및 93.7%[n=177]). 두 그룹 모두에서 모든 참가자는 또한 이전에 항-TNF α 약물을 사용했다고 보고했으며, 대다수는 이전에 1가지의 항-TNF 약물을 투여받았다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 88.5%[n=85] 및 88.4%[n=167]). 메토트렉세이트는 각각 위약군과 구셀쿠맙군에서 참가자의 91.7%(n=88)와 90.5%(n=171)가 투여받은 가장 빈번하게 투여받은 DMARD였다. 두 그룹 모두에서 단지 작은 비율의 참가자(<6%)만이 이전에 면역억제제 또는 아프레밀라스트 치료를 받았다고 보고했다.

[0404] [표 6]

비생물학적 DMARD, 면역억제제, 전신 코르티코스테로이드, NSAID 또는 아프레밀라스트의 요약; 전체 분석 세트			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189	285
PsA에 대한 이전 약물/요법을 받은 참가자	96 (100.0%)	189 (100.0%)	285 (100.0%)
비생물학적 DMARD, 면역억제제 또는 아프레밀라스트의 이전 치료를 받은 참가자	91 (94.8%)	177 (93.7%)	268 (94.0%)
1회 치료	53 (55.2%)	112 (59.3%)	165 (57.9%)
2회 치료	26 (27.1%)	46 (24.3%)	72 (25.3%)
≥3회 치료	12 (12.5%)	19 (10.1%)	31 (10.9%)
DMARD를 복용한 참가자	91 (94.8%)	177 (93.7%)	268 (94.0%)
1회 DMARD	55 (57.3%)	117 (61.9%)	172 (60.4%)
2회 DMARD	27 (28.1%)	43 (22.8%)	70 (24.6%)
≥3회 DMARD	9 (9.4%)	17 (9.0%)	26 (9.1%)
하이드록시클로로퀸	1 (1.0%)	6 (3.2%)	7 (2.5%)
레플루노마이드	21 (21.9%)	40 (21.2%)	61 (21.4%)
메토틱세이트	88 (91.7%)	171 (90.5%)	259 (90.9%)
설파살라진	18 (18.8%)	29 (15.3%)	47 (16.5%)
다른 DMARD	7 (7.3%)	11 (5.8%)	18 (6.3%)
항-TNF를 복용한 참가자	96 (100.0%)	189 (100.0%)	285 (100.0%)
1회 항-TNF	85 (88.5%)	167 (88.4%)	252 (88.4%)
2회 항-TNF	11 (11.5%)	22 (11.6%)	33 (11.6%)
면역억제제를 복용한 참가자	5 (5.2%)	7 (3.7%)	12 (4.2%)
아자티오프린	0	0	0
사이클로스포린	5 (5.2%)	7 (3.7%)	12 (4.2%)
아프레밀라스트를 복용한 참가자	2 (2.1%)	4 (2.1%)	6 (2.1%)

해설: DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, NSAID = 비스테로이드성 항염증 약물, PsA = 건선성 관절염, TNF = 종양 괴사 인자

[0405]

[0406]

참가자가 24주차까지 받은, 자주 받는 기준선 후 병용 약물에 대한 요약이 표 7에 제시되어 있다. 연구 24주차까지 병용 약물의 사용은 위약군(77.1%[n=74])과 구셀쿠맙군(70.4%[n=133])에서 균형을 이루었다. 메토틱세이트와 같은 면역억제제는 두 그룹 모두에서 가장 빈번하게 투여되었다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 53.1%[n=51] 및 55.6%[n=105]). 파라세타몰(3.1%[n=3] 및 5.8%[n=11])과 글루코코르티코이드(4.2%[n=4] 및 5.3%[n=10])의 병용 사용은 제한되었지만, 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 가장 일반적으로 투여되는 다른 병용 약물을 구성했다(표 7).

[0407]

[표 7]

ATC 등급 및 약물에 의한 24주차까지의 기준선 후 병용 약물 및 요법의 요약; 전체 분석 세트 1			
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189	285
하나 이상의 병용 약물을 복용하는 참가자	74 (77.1%)	133 (70.4%)	207 (72.6%)
ATC 등급			
표준 약물명			
기타 면역억제제	51 (53.1%)	105 (55.6%)	156 (54.7%)
메토틱세이트	51 (53.1%)	105 (55.6%)	156 (54.7%)
아닐라이드	3 (3.1%)	12 (6.3%)	15 (5.3%)
파라세타몰	3 (3.1%)	11 (5.8%)	14 (4.9%)
글루코코르티코이드	4 (4.2%)	10 (5.3%)	14 (4.9%)
인플루엔자 백신	3 (3.1%)	5 (2.6%)	8 (2.8%)

[0408]

[0409]

연구에 무작위 배정된 모든 참가자는 이전에 MTX로 치료를 받은 적이 있으며, 가장 자주 3년 이상의 노출을 보고했다(위약군에서 51.1%[n=45], 구셀쿠맙군에서 45.0%[n=77]). 지난 3개월 동안 투여받은 MTX의 최대 용량은 두 그룹의 참가자에서 유사했다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 평균 [SD]=10.7[8.12] 및 10.5[8.09]). 두 그룹 모두에서의 참가자 중 절반 초과가 연구 동안 MTX 사용을 계속하기로 선택했다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 58.0%[n=51] 및 61.4%[n=105]).

[0410]

24주차까지, 위약군 참가자 2명(2.1%)과 구셀쿠맙군 참가자 1명(0.5%)에 대해 공동 시술이 보고되었다. 위약군 참가자 1명(1.0%)과 구셀쿠맙군 참가자 4명(2.1%)은 연구 24주차까지 관절 주사를 투여 받았다.

[0411]

24주차까지의 프로토콜 편차에 대한 요약이 표 8에 제시되어 있다. 연구 24주차까지 주요 프로토콜 편차는 위

약군 참가자 34명(35.4%)과 구셀쿠맙군 참가자 45명(23.8%)에서 보고되었다. 프로토콜 편차의 주된 이유는 "잘못된 치료 또는 부정확한 용량을 받았음"이었지만(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 16.7%[n=16] 및 11.1%[n=21]); 이들 중 대부분은 방문 창 밖에서 수행된 연구 개입과 관련이 있었다. 총 위약군 참가자 8명(8.3%)과 구셀쿠맙군 참가자 12명(6.3%)이 조기 종료 기준을 충족하지 않았음에도 불구하고 조기 종료로 잘못 경로 지정되었다. 주요 프로토콜 편차에 대한 "기타" 이유는 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 14명(14.6%)과 27명(14.3%)의 참가자에 대해 기록되었다.

[표 8]

24 주차까지 주요 프로토콜 편차가 있는 참가자의 수; 전체 분석 세트 1			
분석 세트: 전체 분석 세트 1	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
	96	189	285
주요 프로토콜 편차가 있는 참가자	34 (35.4%)	45 (23.8%)	79 (27.7%)
입력했지만 기준을 충족하지 않았음	5 (5.2%)	1 (0.5%)	6 (2.1%)
잘못된 치료 또는 부정확한 용량 투여	16 (16.7%)	21 (11.1%)	37 (13.0%)
허용되지 않는 병용 치료를 받았음	5 (5.2%)	7 (3.7%)	12 (4.2%)
철회 기준을 마련했지만 철회하지 않음	0	0	0
기타	14 (14.6%)	27 (14.3%)	41 (14.4%)

치료 순응률은 두 연구군 모두에서 높았으며, 평균(SD) 비율은 24주차까지 위약군에서 99.8%(2.04%), 구셀쿠맙군에서 99.6%(4.06%)였다. 위약군에서 위약 주사에 대한 평균(SD) 순응률은 99.7%(3.40%)였다. 위약군에서 총 45명의 참가자는 조기 종료로 할당되어 24주차 이전에 구셀쿠맙 주사를 투여 받았다. 이들 참가자 중에서 구셀쿠맙 주사 순응률은 100.0%였다. 구셀쿠맙군에서 구셀쿠맙 주사에 대한 평균(SD) 순응률은 99.6%(4.06%)였다. 구셀쿠맙군에서 총 39명의 참가자는 조기 종료로 할당되었고 16주차에 위약 주사를 투여 받았으며 순응률은 100.0%였다.

24주차까지 치료 실패 기준을 충족하는 참가자의 요약이 표 9에 제시되어 있다. 24주차에, 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 참가자의 54.2%(n=52)와 27.0%(n=51)가 1개 이상의 치료 실패 기준을 충족했다. 두 연구군에서 가장 큰 비율의 참가자는 16주차에 조기 종료로 인한 치료 실패로서 분류되었다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 46.9%[n=45] 및 20.6%[n=39]). 여기에는 또한 조기 종료 기준을 충족하지 않으면서 16주차에 조기 종료로 잘못 경로 지정된 20명의 참가자(위약군 및 구셀쿠맙군에서 각각 8명 및 12명)도 포함되었다.

[표 9]

24 주차까지 치료 실패 기준을 충족한 참가자의 수; 전체 분석 세트 1			
분석 세트: 전체 분석 세트 1	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w	총계
	96	189	285
하나 이상의 치료 실패 기준을 충족한 참가자	52 (54.2%)	51 (27.0%)	103 (36.1%)
임의의 이유(들)로 인해 연구 약제 주사를 중단한 참가자	10 (10.4%)	15 (7.9%)	25 (8.8%)
임의의 이유(들)로 인해 연구 참여를 중단한 참가자	2 (2.1%)	3 (1.6%)	5 (1.8%)
PsA에 대한 기준치보다 비생물학적 DMARD(MTX, SSZ, HCQ, LEF) 또는 경구 코르티코스테로이드의 용량을 시작하거나 증가시킨 참가자	7 (7.3%)	3 (1.6%)	10 (3.5%)
MTX	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
SSZ, HCQ, 또는 LEF	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.7%)
경구용 코르티코스테로이드	3 (3.1%)	2 (1.1%)	5 (1.8%)
NSAID	2 (2.1%)	0	2 (0.7%)
프로토콜을 시작한 참가자는 PsA에 대한 약물/요법을 금지했음	4 (4.2%)	3 (1.6%)	7 (2.5%)
조기 종료한 참가자	45 (46.9%)	39 (20.6%)	84 (29.5%)

해설: DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물

24주차 이전의 치료 노출에 대한 요약이 표 10에 제시되어 있다. 24주차 방문 이전에, 두 그룹 모두에서 참가자의 대다수(>92%)가 4회 이상의 연구 개입 투여를 받았다. 이들 중에는 16주차에 조기 종료 기준을 충족한 84명의 참가자가 있었으며; 위약군에서의 조기 종료 참가자(참가자 96명 중 45명)는 16주차와 20주차에 구셀쿠맙 투여를 받았고, 구셀쿠맙군에서의 조기 종료 참가자(참가자 189명 중 39명)는 16주차에 위약을 투여받았다. 24주차까지 구셀쿠맙을 투여받은 위약군(조기 종료) 및 구셀쿠맙군 참가자는 각각 평균(SD) 2.0(0.15) 및 3.9(0.44) SC 용량의 구셀쿠맙을 투여받았다. 구셀쿠맙의 총 평균(SD) 투여는 위약 조기 종료군에서 197.8 mg(14.91 mg), 구셀쿠맙군에서 389.4 mg(43.69 mg)이었다. 추적관찰의 평균(SD) 기간은 두 그룹 모두에서 유사했다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 23.8주[2.14주] 및 23.9주[1.50주]).

[0419] [표 10]

24 주차 투여 전 치료 노출 및 연구 추적관찰의 요약; 안전성 분석 세트		
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w
분석 세트: 안전성 분석 세트	96	189
투여 수		
N	96	189
평균(SD)	4.3 (0.86)	4.1 (0.63)
중앙값	4.0	4.0
범위	(1; 5)	(1; 5)
IQ 범위	(4.0; 5.0)	(4.0; 4.0)
≥ 1	96 (100.0%)	189 (100.0%)
≥ 2	93 (96.9%)	188 (99.5%)
≥ 3	91 (94.8%)	183 (96.8%)
≥ 4	90 (93.8%)	175 (92.6%)
≥ 5	44 (45.8%)	40 (21.2%)
= 6	0	0
구셀쿠맙 투여 수		
N	45	189
평균(SD)	2.0 (0.15)	3.9 (0.44)
중앙값	2.0	4.0
범위	(1; 2)	(1; 5)
IQ 범위	(2.0; 2.0)	(4.0; 4.0)
≥ 1	45 (100.0%)	189 (100.0%)
≥ 2	44 (97.8%)	188 (99.5%)
≥ 3	0	183 (96.8%)
≥ 4	0	175 (92.6%)
≥ 5	0	1 (0.5%)
= 6	0	0
구셀쿠맙의 전체 용량(mg)		
N	45	189
평균(SD)	197.8 (14.91)	389.4 (43.69)
중앙값	200.0	400.0
범위	(100; 200)	(100; 500)
IQ 범위	(200.0; 200.0)	(400.0; 400.0)
연구 추적관찰의 기간(주) ^a		
N	96	188
평균(SD)	23.8 (2.14)	23.9 (1.50)
중앙값	24.0	24.0
범위	(4; 26)	(13; 27)
IQ 범위	(23.9; 24.3)	(23.9; 24.3)

해설: IQ = 사분위수

^a 연구 추적관찰 기간(주) = 24 주차 방문까지 마지막 방문, 마지막 접촉 또는 마지막 평가의 날짜 중 최후 날짜 - 참조 날짜 + 1) / 7.

[0420]

[0421] **통계학적 방법:**

[0422] **효능:**

[0423] 효능의 1차 분석에는 연구 약제의 적어도 1회 용량(완전 또는 부분적)을 투여받은 모든 무작위 배정 참가자가 포함되었다. 효능 분석에서, 참가자들은 받은 치료와 관계없이 할당된 무작위 배정 치료군별로 분석되었다. 이항 반응 효능 평가변수의 경우, 비생물학적 DMARD의 기준선 사용(예, 아니오) 및 1개 또는 2개의 항-TNF α 약제에 대한 이전 노출에 의해 계층화된 코크란-멘텔-헨젤(CMH: Cochran-Mantel-Haenszel) 테스트를 사용하여 치료 비교가 수행되었다. 치료 차이의 크기는 95% 신뢰구간(CI)과 월드(Wald) 통계에 기초하여 계산된 p-값을 사용하여 구셀쿠맙군과 위약군 간의 반응률 차이에 의해 추정되었다.

[0424] 연속 평가변수의 경우 MMRM(Mixed-Effect Model Repeated Measures) 모델을 사용하여 치료 비교가 수행되었다. 이 모델에는 24주차까지 2개의 치료군으로부터의 모든 이용 가능한 데이터가 포함되었다. 구셀쿠맙군과 위약군 간의 치료 차이는 LS평균의 차이에 의해 추정되었다. LS평균과 p-값의 차이에 대한 95% CI가 계산되었다.

[0425] 달리 명시하지 않는 한, 모든 치료군 비교는 양측 α 수준(2-sided α level) 0.05에서 수행될 것이다.

[0426] 전체 유형 1 오류율을 제어하기 위해, 1차 평가변수 및 2차 평가변수가 고정된 순서로 테스트되었다. 첫 번째 2차 평가변수(24주차 HAQ-DI 점수의 기준선으로부터의 변화)는 1차 평가변수(24주차에 ACR 20 반응을 달성한 참

가자의 비율)가 양성인 경우에만 테스트되었다($p < 0.05$). 마찬가지로, 두 번째(24주차에 ACR 50 응답을 달성한 참가자의 비율), 세 번째(24주차에 SF-36 PCS 점수의 기준선으로부터의 변화), 네 번째(기준선에서 $\geq 3\%$ 의 BSA 및 ≥ 2 의 IGA를 갖는 참가자 중 24주차에 PASI 100 응답을 달성한 참가자의 비율) 2차 평가변수는 이전 2차 평가변수가 양성인 경우에만 테스트되었다($p < 0.05$). 1차 또는 2차 평가변수 중 하나가 부정적으로 테스트되고 공식 테스트가 중단된 경우, 95% 신뢰 구간과 조정되지 않은 공칭 p-값이 나머지 평가변수에 대해 순서대로 생성되었다.

[0427] 탐색적 분석을 위해 공칭 p-값이 보고되었다.

[0428] 대부분의 효능 분석은 복합 모수(Composite Estimand)를 기반으로 했으며, 이는 치료 실패(TF) 기준에 정의된 병발 사건뿐만 아니라 다양한 측정값에 기초하여 치료 효과를 평가했다. 참가자는 24주차까지 다음의 TF 기준 중 어느 하나를 충족한 가장 빠른 날짜부터 TF로 간주되었다:

[0429] • 임의의 이유로 인해 연구 약제 주사가 중단됨.

[0430] • 임의의 이유로 인해 연구 참여가 종료됨.

[0431] • PsA에 대한 기준치보다 비생물학적 DMARD(MTX, SSZ, HCQ, LEF) 또는 경구용 코르티코스테로이드의 용량을 시작하거나 증가시킴.

[0432] • 시작된 프로토콜이 PsA에 대한 약물/요법을 금지했음.

[0433] • 조기 종료 기준을 충족함.

[0434] 이 모수는 TF 기준을 충족하는 것이 불리한 결과임을 인정한다. 따라서, 반응자 유형의 평가변수의 경우, TF는 무반응을 의미하고, 연속 평가변수의 경우 TF는 기준선으로부터의 변화가 없음을 의미한다.

[0435] **안전성:**

[0436] 안전성 분석 세트에는 연구 약제의 적어도 1회 용량(전체 또는 부분적)을 투여받은 모든 참가자가 포함되었다. 안전성 분석에서, 참가자는 무작위 배정된 치료군에 관계없이 받은 치료별로 분석된다. 연구 동안 치료-유발 이상반응, 실험실 분석물 값 및 활력 징후 측정값이 요약되었다. 치료-유발 이상반응은 규제 활성도에 대한 의학 사전(MedDRA) 버전 23.0에 따라 코딩되었다.

[0437] **결과:**

[0438] **연구 모집단:**

[0439] 0주차에 무작위 배정된 285명의 참가자(위약군 96명, 구셀쿠맙군 189명) 중 5명의 참가자(위약군 2명(2.1%), 구셀쿠맙군 3명(1.6%))은 24주차까지 연구를 중단했다. 위약군에서는 1명의 참가자가 동의를 철회했고 1명의 참가자는 "기타" 이유로 중단했다. 구셀쿠맙군에서는 2명의 참가자가 동의를 철회했고 1명은 추적 관찰하지 못했다.

[0440] 위약군과 구셀쿠맙군 참가자의 인구통계학적 특성은 연령(각각 평균 [SD]= 49.1[12.14]세 및 49.1[12.31]세) 및 BMI(각각 평균 [SD]= 30.7[7.12] kg/m^2 및 29.0 [5.86] kg/m^2)의 측면에서 균형을 이루었다. 두 연구군 모두의 참가자는 가장 빈번하게 비만이었으며, 기준선에서 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 을 가졌다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 45.3%[n=43] 및 39.2%[n=74]). 구셀쿠맙군은 위약군보다 노인 참가자(65세 이상)의 비율이 더 높았다(10.6%, n=20 대 7.3%, n=7). 남성 참가자의 비율은 구셀쿠맙군(45.5%, n=86)보다 위약군(54.2%, n=52)에서 더 높았다.

[0441] **기준선에서의 PsA 특성:**

[0442] 류마티스 결절이 없는 다관절 관절염(41.7%, [n=40] 및 39.4%, [n=74]) 및 비대칭 말초 관절염(37.5% [n=36] 및 35.1% [n=66])은 각각 위약군과 구셀쿠맙군에서 가장 자주 보고된 하위 유형이었다. ACR 구성요소의 경우, 부종 및 압통 관절의 평균(SD) 수는 위약군에서 각각 9.0(5.69) 및 18.2(10.68), 구셀쿠맙군에서 각각 10.2(6.75) 및 21.0(13.21)이었다. 위약군과 구셀쿠맙군에서 평균(SD) HAQ-DI 점수는 각각 1.2227(0.59747)과 1.3305(0.60157)였다. 유사한 평균(SD) CRP 수준이 위약군과 구셀쿠맙군에서 관찰되었다(각각 1.154[2.5358]

및 1.225[1.9583])).

[0443] LEI에 기초할 때, 위약군 참가자의 66.7%(n=64), 및 구셀쿠맙군 참가자의 67.4%(n=126)가 부착부염을 겪었다. 지염은 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 참가자의 37.5%(n=36)와 35.8%(n=67)로 보고되었다.

[0444] **기준선에서의 건선 특성:**

[0445] 총 위약군 참가자 61명(63.5%)과 구셀쿠맙군 참가자 120명(63.4%)이 기준선에서 건선성 피부 질환을 보고했다. BSA 측면에서 건선의 정도는 위약군에서 가장 빈번하게 <3%(34.4%, n=33), ≥3% 및 <10%(27.1%, n=26)였으며, 구셀쿠맙군에서는 ≥20%(31.7%, n=60), ≥3% 및 <10%(29.1%, n=55)이었다. 평균(SD) PASI 점수는 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 9.2(9.41)와 11.7(11.87)이었다. ≥2의 IGA 점수를 갖는 참가자의 비율은 위약군과 구셀쿠맙군에서는 각각 69.8%와 78.8%였다. 두피 건선(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 78.7%[n=48] 및 82.5%[n=99]) 및 손발톱 건선(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 78.7%[n=48] 및 79.2%[n=95])은 기준선에서 가장 흔하게 보고된 건선 유형이었다. 손 및/또는 발 침범은 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 참가자의 21.3%(n=13)와 23.3%(n=28)로 보고되었다. 기준선 DLQI 점수는 두 그룹 모두의 참가자 중에서 건선이 삶의 질에 미치는 매우 큰 영향 및 극히 큰 영향이 보고되었음을 나타낸다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 58.3%[n=56] 및 63.6%[n=119]).

[0446] **치료 실패:**

[0447] 24주차에, 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 참가자의 54.2%(n=52)와 27.0%(n=51)가 1개 이상의 치료 실패 기준을 충족했다. 두 연구군에서 가장 큰 비율의 참가자는 16주차에 조기 종료로 인한 치료 실패로서 분류되었다(위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 46.9%[n=45] 및 20.6%[n=39]). 여기에는 또한 조기 종료 기준을 충족하지 않으면서 16주차에 조기 종료로 잘못 경로 지정된 20명의 참가자(위약군 및 구셀쿠맙군에서 각각 8명 및 12명)도 포함되었다. 따라서, EE로 올바르게 경로 지정된 참가자의 비율은 위약군과 구셀쿠맙군에서 각각 38.5%(n=37)와 14.3%(n=27)였다.

[0448] **노출 정도:**

[0449] 24주차 방문 이전에, 두 그룹 모두에서 참가자의 대다수(>92%)가 4회 이상의 연구 개입 투여를 받았다. 24주차까지 SC 구셀쿠맙을 투여받은 위약군(조기 종료) 및 구셀쿠맙군 참가자는 각각 평균(SD) 2.0(0.15) 및 3.9(0.44) 용량의 구셀쿠맙을 투여받았다. 이는 위약(조기 종료)군에서 2회 구셀쿠맙 주사로부터 197.8 mg(14.91 mg) 및 구셀쿠맙군에서 4회 구셀쿠맙 주사로부터 389.4 mg(43.69 mg)의 총 평균(SD) 용량으로 해석된다.

[0450] **효능 결과:**

[0451] 효능의 1차 분석은 전체 분석 세트에서의 복합 모수를 사용하여 수행되었다.

[0452] **1차 분석: 24주차에 ACR 20 반응:**

[0453] ACR 20 반응은 압통 관절 수(68개 관절)와 부종 관절 수(66개 관절) 모두에서 기준선으로부터 ≥20% 개선, 추가 ACR 특정 평가 5개 중 적어도 3개에서 기준선으로부터 ≥20% 개선으로 정의되었다. 24주차에, 복합 모수 기준으로 위약군에 비해 구셀쿠맙군에서 ACR 20 반응을 달성한 참가자 비율이 훨씬 더 높았으며(44.4%[n=84] 대 19.8%[n=19]); 구셀쿠맙을 선호하는 그룹 간의 백분율 차이(95% CI)는 24.6(14.1, 35.2; p<0.001)이었다. 아래 표 11 및 표 12를 참조한다.

[0454] [표 11]

복합 모수에 기초한, 24 주차에 ACR 20 반응(1 차 분석)을 달성하는 참가자의 수; 전체 분석 세트 1		
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189
24 주차에 ACR 20 반응에 평가 가능한 참가자 ^a	96	189
ACR 20 반응을 보이는 참가자 ^{b,h}	19 (19.8%)	84 (44.4%)
모든 참가자(대체된 데이터를 갖는 참가자를 포함)	96	189
ACR 20 반응을 보이는 참가자 ^{b,c,h}	19 (19.8%)	84 (44.4%)
% 차이 (95% CI) ^d		24.6 (14.1, 35.2)
p-값 ^e		< 0.001
해설: ACR = 미국 류마티스 학회, CI = 신뢰 구간, CMH = 코크란-멘텔-헨젤, CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수, TNF = 종양 괴사 인자		
^a 참가자는 관찰된 ACR 20 반응 상태를 갖거나 TF 기준을 충족한다.		
^b 이번 방문 이전에 임의의 TF 기준을 충족시키지 않았던 관찰된 반응자로서 정의된다.		
^c 결측 데이터를 갖는 참가자는 비반응자인 것으로 추정된다.		
^d 신뢰 구간은 왈드 통계에 기초한다.		
^e p-값은 비생물학적 DMARD의 사용(예, 아니오) 및 과거의 항-TNF α 물질에 대한 노출(1 또는 2)을 기준선으로 하여 계층화된 CMH 시험에 기초한다.		
^h ACR 20 반응은 압통 관절 계수(68 개의 관절) 및 부종 관절 계수(66 개의 관절) 둘 다의 기준선으로부터의 20% 이상의 개선, 및 환자의 통증 평가, 환자의 질환 활성도의 종합 평가, 의사의 질환 활성도의 종합 평가, HAQ-DI 및 CRP의 5 개 평가 중 적어도 3 개의 기준선으로부터의 20% 이상의 개선으로 정의된다.		
주석: 복합 전략 하에서 치료 효과는 다양한 측정값뿐만 아니라 TF 기준에 정의된 병발 사건에 기초하여 평가된다. 참가자가 임의의 TF 기준을 충족하는 경우 참가자는 비반응자로 간주된다.		

[0455]

[0456] [표 12]

분석 세트별 24 주차에 ACR20 반응을 달성하는 참가자의 비율				
	위약(%)	구셀쿠맙(%)	% 차이(95% CI)	p 값
1 차 분석	19.8	44.4	24.6 (14.1, 35.2)	<0.001
프로토콜별 분석	23.8	48.8	25.0 (13.1, 36.9)	<0.001
TF 기준 충족 여부에 관계없이 관찰된 24 주차 데이터 분석(보충 분석 1)	43.4	54.4	10.9 (-1.3, 23.2)	0.081
조정된 TF 중단 기준 분석(보충 분석 1a)	20.8	46.0	25.2 (14.5, 35.9)	<0.001
EE TF 기준을 무시함으로써 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2)	19.8	48.1	28.2 (17.7, 38.8)	<0.001
MI를 사용하여 영향 받은 데이터 대체에 의해 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2a)	19.8	44.4	25.8 (14.7, 36.9)	<0.001

[0457]

[0458] 2차 분석:

[0459] 기준선에서 24주차까지 HAQ-DI의 변화:

[0460] HAQ-DI는 참가자의 기능적 상태를 측정하며 0 내지 3의 척도로 점수가 매겨지며 점수가 낮을수록 기능성이 높은 것을 의미한다. 24주차에, 위약군에 비해 구셀쿠맙군에서 기준선으로부터 유의미하게 더 큰 평균 감소가 관찰되었다(LS 평균(95% CI) = 0.178[-0.269, -0.086] 대 -0.009[-0.120, -0.102]). 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 -0.169(-0.279, -0.059, p=0.003)였다. 표 13 및 표 14를 참조한다.

[0461] [표 13]

MMRM 모델을 사용하여 복합 도수에 기초한, 24 주차에 HAQ-DI 점수의 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1

	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189
HAQ-DI 의 기준선으로부터의 변화 ^{a,d}		
평가 가능한 참가자 ^b		
N	96	189
평균(SD)	-0.052 (0.3553)	-0.249 (0.5218)
중앙값	0.000	-0.125
범위	(-1.25; 1.38)	(-1.88; 1.75)
IQ 범위	(0.000; 0.000)	(-0.500; 0.000)
평균 변화의 모델 기반 예상치 ^c		
LS 평균 (95% CI)	-0.009 (-0.120, 0.102)	-0.178 (-0.269, -0.086)
LS 평균 차이 (95% CI)		-0.169 (-0.279, -0.059)
p 값		0.003

해설: HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수, CI = 신뢰 구간, IQ = 사분위수, MMRM = 반복 측정에 대한 혼합 모델

^a 관찰된 데이터를 사용한 기준선으로부터의 변화로서, 또는 참가자가 24 주차 전에 TF 기준을 충족한 경우에는 0(개선 없음)으로서 정의된다.

^b 참가자는 이번 방문 시 기준선으로부터의 관찰된 변화를 갖거나 이번 방문 전에 TF 기준을 충족한다.

^c LS 평균 및 p-값은 결측 데이터에 대한 무작위 결측(MAR: missing at Random) 가정 하에 반복 측정에 대한 혼합 모델(MMRM)을 기반으로 한다.

^d HAQ 점수는 산출된 카테고리 점수(옷 입기, 일어나기, 먹기, 걷기, 위생, 잠기 및 일상 생활)의 평균이다. 더 낮은 점수는 더 양호한 기능을 나타낸다.

주석: 복합 전략 하에서 치료 효과는 다양한 측정값뿐만 아니라 TF 기준에 정의된 병발 사건에 기초하여 평가된다. 참가자가 TF 기준을 충족하는 경우 연속 변수에 대해 개선 없음의 점수가 참가자에게 할당된다.

[0462]

[0463] [표 14]

분석 세트별 24 주차 HAQ-DI 점수의 기준선으로부터의 평균 변화

	위약(LS 평균)	구셀쿠맙(LS 평균)	LS 평균 차이 (95% CI)	p 값
1 차 분석	-0.009	-0.178	-0.169 (-0.279, -0.059)	0.003
프로토콜별 분석	-0.039	-0.203	-0.165 (-0.289, -0.040)	0.010
TF 기준 충족 여부에 관계없이 관찰된 24 주차 데이터 분석(보충 분석 1)	-0.142	-0.248	-0.106 (-0.229, 0.017)	0.091
EE TF 기준을 무시함으로써 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2)	-0.026	-0.222	-0.196 (-0.307, -0.084)	< 0.001
MI 를 사용하여 영향 받은 데이터 대체에 의해 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2a)	-0.046	-0.206	-0.160 (-0.276, -0.045)	0.007

[0464]

[0465] **24주차에 ACR 50 반응:**

[0466] ACR 50 반응은 ACR 반응 기준에서 기준선으로부터의 50% 이상의 개선으로 정의되었다. 24주차에, 위약군(5.2%, n=5)에 비해 구셀쿠맙군(19.6%, n=37)에서 ACR 50 반응을 달성한 참가자의 비율이 훨씬 더 높았다. 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 백분율 차이(95% CI)는 14.3(7.2, 21.4, p=0.001)였다. 표 15 및 표 16를 참조한다.

[0467] [표 15]

복합 모수에 기초한, 24 주차에 ACR 50 반응을 달성하는 참가자의 수; 전체 분석 세트 1		
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189
24 주차에 ACR 50 반응에 평가 가능한 참가자 ^a	96	189
ACR 50 반응을 보이는 참가자 ^{b,h}	5 (5.2%)	37 (19.6%)
모든 참가자(대체된 데이터를 갖는 참가자를 포함)	96	189
ACR 50 반응을 보이는 참가자 ^{b,c,h}	5 (5.2%)	37 (19.6%)
% 차이 (95% CI) ^d		14.3 (7.2, 21.4)
p-값 ^e		0.001

^a 핵심: ACR = 미국 류마티스 학회, CI = 신뢰 구간, CMH = 코크란-멘텔-헨젤, CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수, TNF = 종양 괴사 인자
^b 참가자는 관찰된 ACR 50 반응 상태를 갖거나 TF 기준을 충족한다.
^c 이번 방문 이전에 임의의 TF 기준을 충족시키지 않았던 관찰된 반응자로서 정의된다.
^d 결측 데이터를 갖는 참가자는 비반응자인 것으로 추정된다.
^e 신뢰 구간은 월트 통계에 기초한다.
^f p-값은 비생물학적 DMARD의 사용(예, 아나오) 및 과거의 항-TNFα 물질에 대한 노출(1 또는 2)을 기준선으로 하여 계층화된 CMH 시험에 기초한다.
^h ACR 50 반응은 압통 관절 계수(68 개의 관절) 및 부종 관절 계수(66 개의 관절) 둘 다의 기준선으로부터의 50% 이상의 개선, 및 환자의 통증 평가, 환자의 질환 활성도의 종합 평가, 의사의 질환 활성도의 종합 평가, HAQ-DI 및 CRP의 5 개 평가 중 적어도 3 개의 기준선으로부터의 50% 이상의 개선으로 정의된다.
주석: 복합 전략 하에서 치료 효과는 다양한 측정값뿐만 아니라 TF 기준에 정의된 병발 사건에 기초하여 평가된다. 참가자가 임의의 TF 기준을 충족하는 경우 참가자는 비반응자로 간주된다.

[0468]

[0469] [표 16]

분석 세트별 24 주차에 ACR 50 반응을 달성하는 참가자의 비율				
	위약(%)	구셀쿠맙(%)	% 차이(95% CI)	p 값
1 차 분석	5.2	19.6	14.3 (7.2, 21.4)	0.001
프로토폴별 분석	6.3	21.5	15.3 (7.3, 23.3)	0.002
TF 기준 충족 여부에 관계없이 관찰된 24 주차 데이터 분석(보충 분석 1)	9.5	23.6	14.0 (5.6, 22.4)	0.004
EE TF 기준을 무시함으로써 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2)	5.2	21.2	15.8 (8.6, 23.0)	< 0.001
MI 를 사용하여 영향 받은 데이터 대체에 의해 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2a)			14.0 (5.6, 22.3)	0.001

[0470]

[0471] 기준선에서 24주차까지 SF-36 PCS의 변화:

[0472] 24주차에, 위약군에 비해 구셀쿠맙군에서 SF-36 PCS 점수의 기준선으로부터의 훨씬 더 큰 개선이 관찰되었다(각각 LS 평균 [95% CI]=3.514[2.314, 4.715] 대 -0.387[-1.841, 1.067]). 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 LS 평균 차이는 3.901(95% CI=2.457, 5.346; p<0.001)이었다. 표 17 및 표 18를 참조한다.

[0473] [표 17]

MMRM 모델을 사용하여 복합 모수에 기초한, 24 주차에 SF-36 PCS 점수의 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1		
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w
분석 세트: 전체 분석 세트 1	96	189
PCS의 기준선으로부터의 변화 ^{a,d}		
평가 가능한 참가자 ^b		
N	96	188
평균(SD)	0.813 (4.4025)	4.823 (6.6107)
중앙값	0.000	3.245
범위	(-13.46; 13.83)	(-11.11; 31.33)
IQ 범위	(0.000; 0.570)	(0.000; 8.260)
평균 변화의 모델 기반 예상치 ^c		
LS 평균 (95% CI)	-0.387 (-1.841, 1.067)	3.514 (2.314, 4.715)
LS 평균 차이 (95% CI)		3.901 (2.457, 5.346)
p 값		< 0.001

해설: CI = 신뢰 구간, IQ = 사분위수, PCS = 신체적 구성요소 요약, SF-36 = 간단한-36(항목), MMRM = 반복 측정을 위한 혼합 모델.

^a 관찰된 데이터를 사용한 기준선으로부터의 변화로서, 또는 참가자가 24 주차 전에 TF 기준을 충족한 경우에는 0(개선 없음)으로서 정의된다.

^b 참가자는 이번 방문 시 기준선으로부터의 관찰된 변화를 갖거나 이번 방문 전에 TF 기준을 충족한다.

^c LS 평균 및 p-값은 결측 데이터에 대한 MAR 가정 하에 반복 측정에 대한 혼합 모델(MMRM)을 기반으로 한다.

^d PCS는 36개 질문을 갖는 SF-36 건강 관련 삶의 질 도구의 8개 척도에 기초하여 계산된다. 더 높은 점수는 더 양호한 건강을 나타낸다.

주석: 복합 전략 하에서 치료 효과는 다양한 측정값뿐만 아니라 TF 기준에 정의된 병발 사건에 기초하여 평가된다. 참가자가 TF 기준을 충족하는 경우 연속 변수에 대해 개선 없음의 점수가 참가자에게 할당된다.

[0474]

[0475] [표 18]

분석 세트별 24 주차 SF-36 점수의 기준선으로부터의 평균 변화의 요약				
	위약(LS 평균)	구셀쿠맙(LS 평균)	LS 평균 차이 (95% CI)	p 값
1차 분석	-0.387	3.514	3.901 (2.457, 5.346)	< 0.001
프로토콜별 분석	-0.097	3.903	4.000 (2.395, 5.605)	< 0.001
TF 기준 충족 여부에 관계없이 관찰된 24 주차 데이터 분석(보충 분석 1)	2.835	5.278	2.443 (0.752, 4.134)	0.005
EE TF 기준을 무시함으로써 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2)	-0.035	4.275	4.310 (2.834, 5.786)	< 0.001
MI를 사용하여 영향 받은 데이터 대체에 의해 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2a)	-0.192	3.911	4.103 (2.580, 5.626)	< 0.001

[0476]

[0477] 기준선에서 BSA $\geq 3\%$ 및 IGA 점수 ≥ 2 인 참가자 중 24주차 PASI 100 반응:

[0478] 24주차에, PASI 100 반응을 달성하는 비율은 위약군보다 구셀쿠맙군에서 유의미하게 더 높았다(각각 30.8%[n=41]) 대 3.8%[n=2]). 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 백분율 차이(95% CI)는 27.4(17.9, 36.8; p<0.001)였다. 표 19 및 표 20를 참조한다.

[0479] [표 19]

기준선에서 BSA 건선 침범이 3% 이상이고 IGA 점수가 2(경증) 이상인 참가자 중에서 복합 모수를 기준으로 24 주차에 PASI 100 응답을 달성하는 참가자의 수; 전체 분석 세트 1		
	위약	구셀쿠맙 100 mg q8w
분석 세트: 기준선에서 건선성 침범 BSA가 $\geq 3\%$ 이고 IGA 점수가 ≥ 2 (경증)인 참가자 중에서 전체 분석 세트 1	53	133
PASI 100 반응에 평가 가능한 참가자 ^a	53	133
PASI 100 반응을 보이는 참가자 ^{b,h}	2 (3.8%)	41 (30.8%)
모든 참가자(대체된 데이터를 갖는 참가자를 포함)	53	133
PASI 100 반응을 보이는 참가자 ^{b,c,h}	2 (3.8%)	41 (30.8%)
% 차이 (95% CI) ^d		27.4 (17.9, 36.8)
p-값 ^e		< 0.001

해설: BSA = 체표면적, CI = 신뢰 구간, CMH = 코크란-멘텔-헨젤, CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, PASI = 건선 면적 및 중증도 지수, TNF = 종양 괴사 인자

^a 참가자는 관찰된 PASI 100 반응 상태를 갖거나 TF 기준을 충족한다.

^b 24 주차 전에 임의의 TF 기준을 충족시키지 않은 관찰된 반응자로 정의된다.

^c 결측 데이터를 갖는 참가자는 비반응자인 것으로 추정된다.

^d 신뢰 구간은 Wald 통계에 기초한다.

^e p-값은 비생물학적 DMARD의 사용(예, 아니오) 및 과거의 항-TNF α 물질에 대한 노출(1 또는 2)을 기준으로 하여 계층화된 CMH 시험에 기초한다.

^h PASI 점수는 건선성 병변의 침범의 면적과 함께 신체에 걸쳐 홍반, 경화 및 인설의 복합 상태이다. PASI 점수는 0 내지 72의 범위이고, 더 높은 점수가 더 중증인 질환을 나타낸다. PASI 100 반응은 PASI 점수의 기준선으로부터 100%의 개선으로서 정의된다.

주석: 복합 전략 하에서 치료 효과는 다양한 측정값뿐만 아니라 TF 기준에 정의된 병발 사건에 기초하여 평가된다. 참가자가 임의의 TF 기준을 충족하는 경우 참가자는 비반응자로 간주된다.

[0480]

[0481] [표 20]

기준선에서 BSA 건선 침범이 3% 이상이고 IGA 점수가 2(경증) 이상인 참가자 중에서 복합 모수를 기준으로 24 주차에 PASI 100 응답을 달성하는 참가자의 비율; 전체 분석 세트 1				
	위약(%)	구셀쿠맙 100 mg q8w	% 차이(95% CI)	p 값
1차 분석	3.8	30.8	27.4 (17.9, 36.8)	< 0.001
프로토클별 분석	4.8	34.7	NE	< 0.001
TF 기준 충족 여부에 관계없이 관찰된 24 주차 데이터 분석(보충 분석 1)	15.1	39.8	25.1 (12.7, 37.5)	0.001
EE TF 기준을 무시함으로써 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2)	3.8	33.8	30.1 (20.5, 39.8)	< 0.001
MI를 사용하여 영향 받은 데이터 대체에 의해 EE 오류를 보정하는 분석(보충 분석 2a)	3.8	30.8	29.0 (18.1, 39.8)	< 0.001

[0482]

[0483] 탐색적 분석

[0484]

24주차에 SF-36 MCS 점수의 기준선으로부터의 변화는 SF-36 기기의 8가지 척도를 기반으로 계산되었으며, 여기서 점수가 높을수록 건강이 더 좋을을 나타낸다. 24주차에, SF-36 점수의 LS 평균(95% CI) 변화는 위약군 (0.364[-1.525, 2.252])보다 구셀쿠맙군에서 수치적으로 더 높았다(2.095 [0.540, 3.650]). 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 1.731(-0.144, 3.606)이었다. TF 기준 충족 여부와 상관없이 24주차 관찰 데이터를 모두 사용한 분석으로부터 비슷한 결과가 나왔으나, 그룹들 간 평균 차이(95% CI)(0.909[-1.222, 3.040])는 1차 분석 결과에 비해 낮았다. EE TF 기준을 무시함으로써 EE 오차를 보정하는 분석의 경우, 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간 평균 차이(95% CI)(2.075[0.178, 3.972])는 1차 분석에서 얻은 결과보다 더 컸다.

[0485]

기준선에서, 총 위약군 참가자 64명(66.7%)과 구셀쿠맙군 참가자 126명(67.4%)이 부착부염을 겪었고 LEI 점수는 0보다 컸다. 부착부염의 기준선으로부터의 변화는 24주차에 LEI로 측정된다. LEI는 6개 부착부염 부위를 기준으로 계산되었으며 기준선으로부터 음의 변화는 개선을 나타낸다. 24주차에, 위약군에 비해 구셀쿠맙군에서 기준선으로부터 부착부염이 더 크게 개선된 것으로 관찰되었다(각각 LS 평균[95% CI] = -1.377[-1.738, -1.015] 대 -0.680[-1.125, -0.235]). 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 -0.697(-1.145, -0.248)였다. TF 기준 충족 여부와 상관없이 24주차 관찰 데이터를 모두 사용한 분석에서 비슷한 결과가 얻어졌으나(보충 분석 1), 그룹들 간 평균 차이(95% CI)(-0.269[-0.728, 0.189])는 1차 분석 결과에 비해 낮았다.

- [0486] 기준선에서 SPARCC 점수 >0인 참가자들 중에서 24주차에 부착부염의 기준선으로부터의 변화를 측정했다. 부착부염에 대한 SPARCC 측정은 관심 있는 16개 골부착부에 압력을 가하고 해당 부위의 통증을 평가하는 것을 기반으로 했으며, 음수 점수는 개선을 나타낸다. 24주차에, 위약군에 비해 구셀쿠맙군에서 기준선으로부터 부착부염이 더 크게 개선된 것으로 관찰되었다(각각 LS 평균[95% CI] = -2.049 [-2.719, -1.380] 대 -1.150 [-1.978, -0.322]). 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간에 -0.899(-1.735, -0.063)의 평균 차이(95% CI)가 관찰되었다. TF 기준 충족 여부와 상관없이 24주차 관찰 데이터를 모두 사용한 분석에서 비슷한 결과가 얻어졌으나, 그룹들 간 평균 차이(95% CI)(-0.496[-1.403, 0.412])는 1차 분석에 비해 낮았다.
- [0487] 총 위약군 참가자 36명(37.5%)과 구셀쿠맙군 참가자 67명(35.8%)이 기준선에서 지염을 앓고 있었다. 기준선에서 지염이 있는 참가자들 중에서 지염의 기준선으로부터의 변화를 측정했다. 지염은 0 내지 60의 척도로 점수를 매겼으며, 각 손/발가락에 대해 최대 점수는 3점이고 기준선 점수로부터 음의 변화는 개선을 나타낸다. 24주차에, 구셀쿠맙군 참가자들은 위약군과 비교하여 지염 점수가 기준선으로부터 수치적으로 더 큰 평균 감소를 기록했다(각각 LS 평균[95% CI] = -2.488[-3.704, -1.273] 대 -1.282[-2.695, 0.131]. 그룹들 간에 -1.206(-2.621, 0.208)의 평균 차이(95% CI)가 관찰되었다. TF 기준 충족 여부와 관계없이 관찰된 모든 24주차 데이터를 사용한 분석에서는 대조적인 결과가 관찰되었으며, 여기서 구셀쿠맙군에서 지염의 평균 개선(95% CI)(0.323[-1.087, 1.733])은 위약군보다 낮았다.
- [0488] 24주차에 FACIT-F 점수의 기준선으로부터의 변화를 측정했다. FACIT-F 점수의 범위는 0 내지 52이며, 점수가 높을수록 피로가 적은 것을 의미한다. 24주차에, 위약군(1.050[-0.780, 2.881])에 비해 구셀쿠맙군(4.607[3.102, 6.113])에서 FACIT-F 점수의 평균 증가가 더 큰 것으로 관찰되었다. 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 3.557(1.741, 5.373)였다. TF 기준 충족 여부와 상관없이 관찰된 24주차 데이터를 모두 사용한 분석 결과는 1차 분석과 유사했다. 그러나, 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)(2.979[0.859, 5.098])는 1차 분석보다 작았다.
- [0489] 24주차까지의 방문에 의한 부종 및 압통 관절 수의 기준선으로부터의 변화를 측정했다. 압통 및 부종 관절은 각각 총 68개 및 66개의 평가 가능한 관절로부터 계수되었다. 각 시점에서의 변화는 0(개선 없음)의 기준선으로부터 측정되었으며, 양수 값은 부종 또는 압통 관절의 증가를 나타내고 음수 값은 감소를 나타낸다. 구셀쿠맙 치료 후 압통 및 부종 관절의 개선은 8주차부터 명백해졌으며, 여기서 구셀쿠맙을 선호하는 각각 -3.308(-5.487, -1.129) 및 -1.847(-3.074, -0.620)의 평균(95% CI) 차이가 그룹들 사이에서 관찰되었다. 8주차 개입들 간의 차이는 시간이 지남에 따라 증가했으며, 구셀쿠맙을 선호하는 -3.965(-6.046, -1.884) 및 -2.433(-3.638, -1.228)의 평균 차이(95% CI)가 각각 24주차에 압통 및 부종 관절 수에서 관찰되었다.
- [0490] 24주차에 DAS28 CRP의 기준선으로부터의 변화를 측정했다. DAS28은 압통 관절 수(28개 관절), 부종 관절 수(28개 관절), CRP, 및 환자의 질환 활성도에 대한 종합 평가를 결합하며, 점수가 높을수록 PsA 중증도가 더 높음을 나타낸다. 4주차에, 위약군에 비해 구셀쿠맙군에서 평균 DAS28 점수의 더 큰 감소가 관찰되었다. 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 -0.272(-0.449, -0.095)였다. 그룹들 간의 차이는 시간이 지나도 유지되었고, 4주차부터 24주차까지 증가했으며; 24주차에 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 -0.655(-0.898, -0.412)였다. TF 기준 충족 여부와 관계없이 관찰된 모든 24주차 데이터를 사용한 분석에서도 유사한 결과가 얻어졌으며; 4주차에 그룹들 간 평균 차이(95% CI)는 -0.259(-0.439, -0.079)였다. 그룹들 간의 차이는 후속 시점에 걸쳐 증가했으며, 24주차 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 -0.474(-0.728, -0.221)였다.
- [0491] 기준선으로부터의 DAPSA 점수의 변화를 측정했다. DAPSA 점수는 압통 및 부종 관절 수, CRP, 환자의 통증 평가, 및 관절염 질환 활성도에 대한 환자의 종합 평가의 복합이며, DAPSA 점수가 높을수록 질병 심각도가 더 높다는 것을 나타낸다. 24주차에, 위약군(-5.754[-9.517, -1.991])에 비해 구셀쿠맙군(-14.541[-17.639, -11.443])에서 기준선으로부터 DAPSA 점수의 더 큰 평균(95% CI) 감소가 관찰되었다. 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 -8.787(-12.538, -5.036)였다. 관찰된 24주차 데이터 분석 결과는 1차 분석 결과와 일치했지만, 그룹들 간의 차이 크기(95% CI)(-5.764 [-9.595, -1.933])는 더 낮았다.
- [0492] 24주차 방문까지 BASDAI 점수의 기준선으로부터의 $\geq 20\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, 및 $\geq 90\%$ 개선을 달성한 참가자의 비율을 측정했다. BASDAI는 환자의 자가 평가를 통한 강직성 척추염의 5개 주요 증상과 관련한 6개 질문에 기초한다. 점수가 높을수록 질병 심각도가 더 높음을 나타내며 50% 또는 2점의 점수 감소는 임상적으로 의미가 있는 것으로 간주된다. 위약군(26[27.1%])과 구셀쿠맙군(47[25.0%])에서 원발성 관절염 발현으로서 척추염과 말초 관절 침범을 겪은 참가자의 서브세트 중에서 위약군과 구셀쿠맙군 참가자의 비슷한 비율이 24주차에 BASDAI 점

수의 $\geq 20\%$ 개선(각각 34.6%[n=9] 및 31.9%[n=15]) 및 $\geq 50\%$ 개선(5(각각 19.2%[n=5] 및 19.1%[n=9]))을 달성하였다. 점수의 $\geq 70\%$ 및 $\geq 90\%$ 개선은 구셀쿠맙군에서만 관찰되었다(각각 2.8%[n=6] 및 2.1%[n=1]).

[0493] 24주차까지 방문에 의한 mCPDAI의 기준선으로부터의 변화를 측정했다. mCPDAI 점수는 압통 및 부종 관절 수, HAQ-DI, PASI, DLQI, 지염 및 부착부염의 조합으로부터 계산된다. 최종 점수 범위는 0 내지 12점이며, 점수가 높을수록 질병의 심각도가 높은 것을 의미한다. 16주차 및 24주차에, 위약군(각각 -0.560[-1.061, -0.058] 및 -0.426[-0.981, 0.130])에 비해, 구셀쿠맙군에서 mCPDAI 점수의 기준선으로부터의 더 큰 평균(95% CI) 감소가 관찰되었다(각각 -1.913[-2.334, -1.493] 및 -1.853[-2.318, -1.388]). 16주차와 24주차에 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 각각 -1.354(-1.850, -0.858) 및 -1.428(-1.974, -0.881)이었다. TF 기준 충족 여부에 관계없이 관찰된 모든 24주차 데이터를 사용한 분석에서도 유사한 결과가 얻어졌지만, 24주차에 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 차이 크기(95% CI)(-0.864[-1.389, -0.339])는 1차 분석에 비해 낮았다.

[0494] 복합 모수를 기준으로 24주차 GRACE 점수의 기준선으로부터의 변화가 측정되었다. GRACE 지수 점수는 만족도 함수(AMDF)의 산술 평균으로부터 계산된다. AMDF는 압통 및 부종 관절 수, HAQ-D 점수, 환자의 질환 활성도(관절염 및 건선)에 대한 종합 평가, 환자의 피부 질환 활성도에 대한 평가, 환자의 질환 활성도에 대한 종합 평가(관절염), PASI 점수 및 건선성 관절염 삶의 질 지수 점수.의 함수이다. GRACE 점수가 높을수록 질병의 심각도가 더 높다는 것을 의미한다. 16주차 및 24주차에, 위약군(각각 -0.363[-0.720, -0.005] 및 -0.287[-0.663, 0.088])에 비해, 구셀쿠맙군에서 GRACE 점수의 기준선으로부터의 더 큰 평균 감소(95% CI)가 관찰되었다(각각 -1.451[-1.749, -1.153] 및 -1.538[-1.850, -1.225]). 이는 기준선부터 24주차까지 구셀쿠맙군에서 질환 활성도가 감소했음을 나타낸다. 16주차와 24주차에 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 평균 차이(95% CI)는 각각 -1.089(-1.446, -0.731) 및 -1.251(-1.626, -0.876)이었다. TF 기준 충족 여부에 관계없이 관찰된 모든 24주차 데이터를 사용하는 분석에서도 유사한 결과가 얻어졌지만, 24주차에 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 차이 크기(95% CI)(-0.815[-1.181, -0.450])는 1차 분석에 비해 낮았다.

[0495] 24주차까지 GRACE를 기준으로 낮은 질환 활성도(≤ 2.3)를 달성한 참가자의 결과를 측정했다. 16주차와 24주차에, 위약군(각각 5.2% [n=5] 및 3.1% [n=3])에 비해 구셀쿠맙군(각각 15.3%[n=29] 및 17.5%[n=33]) 참가자의 더 높은 비율에서 낮은 질환 활성도가 관찰되었다. 16주차와 24주차에 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 백분율 차이(95% CI)는 각각 10.1(3.4, 16.8) 및 14.3(7.9, 20.6)이었다. 기준선에서, 총 위약군 참가자 64명(66.7%)과 구셀쿠맙군 참가자 126명(67.4%)이 부착부염을 겪었고 LEI 점수는 0보다 컸다.

[0496] 24주차에, 부착부염의 해결은 기준선에서 적어도 1개(총 6개 중)의 부착부염 부위가 있었던 참가자에게 부착부염이 없는 것으로 정의되었다. 24주차에, 위약군(18.8%[n=12])에 비해 구셀쿠맙군(39.7%[n=50]) 참가자의 더 높은 비율이 부착부염 해소를 보고했다. 24주차에 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 백분율 차이(95% CI)는 21.6(8.8, 34.4)이었다. TF 기준 충족 여부에 관계없이 관찰된 모든 24주차 데이터를 사용한 분석에서도 유사한 결과가 얻어졌지만, 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간의 백분율 차이(95% CI)(11.0[-3.7, 25.7])는 1차 분석에서 얻어진 것보다 낮았다.

[0497] 기준선에서 부착부염(LEI)이 있는 참가자 중에서 TF 기준 분석 1) 충족 여부와 상관없이 관찰된 모든 24주 데이터를 사용하는 분석의 경우 복합 모수를 기준으로 24주차까지 방문에 의해 부착부염 해결(LEI)을 달성한 참가자의 비율은 각각 첨부 TEFENL05 및 첨부 TEFENL06에 제시되어 있다.

[0498] 총 위약군 참가자 36명(37.5%)과 구셀쿠맙군 참가자 67명(35.8%)이 기준선에서 지염을 앓고 있었다. 24주차에 지염의 해결을 달성한 참가자의 비율을 측정했다. 지염은 0 내지 60의 척도로 점수가 매겨지며, 각 손/발가락(손과 발)에 대해 최대 점수는 3점이다. 지염의 해결은 기준선에서 0점 초과 점수를 받은 참가자에 대해 0의 점수로서 정의되었다. 24주차에, 위약군(25.0%, n=9)에 비해 구셀쿠맙군에서 더 높은 비율(44.8%, n=30)의 참가자가 지염 해결을 달성했다. 구셀쿠맙을 선호하는 그룹들 간에 19.9(2.7, 37.1)의 백분율 차이(95% CI)가 관찰되었다. TF 기준 충족 여부와 상관없이 관찰된 모든 24주차 데이터를 사용한 분석 결과는 1차 분석과는 대조적이었으며; 구셀쿠맙군(59.7%, n=40)에 비해 위약군에서 수치적으로 더 높은 비율(63.9%, n=23)의 참가자가 지염 해결을 달성했다. 그룹들 간의 백분율 차이(95% CI)는 -3.0(-21.8, 15.8)이었다.

[0499] 24주차에 MDA 및 VLDA를 달성한 참가자의 비율을 측정했다. 최소 질환 활성도(MDA)는 다음의 7가지 기준 중 5개를 달성하는 것으로 정의된다: 압통 관절 수 ≤ 1 , 부종 관절 수 ≤ 1 , 건선 활성도 및 중증도 지수 ≤ 1 , 환자의 통증 평가 ≤ 15 , 환자의 질환 활성도에 대한 종합 평가 ≤ 20 , HAQ-DI 점수 ≤ 0.5 , 압통 골부착점 ≤ 1 . 매우 낮은 질환 활성도(VLDA)는 다음 기준 7가지를 모두 충족하는 경우 달성되었다. 24주차에, 위약군(3.1%, n=3)에 비해 구셀쿠맙군(14.8%, n=28)에서 MDA 반응을 달성한 참가자의 비율이 더 높았다. 구셀쿠맙을 선호하는 그룹

들 간의 백분율 차이(95% CI)는 11.7(5.6, 17.7)였다. TF 기준 충족 여부와 상관없이 관찰된 모든 24주차 데이터를 사용한 분석 결과는 1차 분석과 일치했다. 구셀쿠맵을 선호하는 그룹들 간의 백분율 차이(95% CI)는 11.6(4.7, 18.5)였다. 24주차에, 구셀쿠맵군 참가자 7명(3.7%)이 VLDA 반응을 달성한 반면, 위약군에서는 한 명도 없었다. TF 기준 충족 여부와 상관없이 관찰된 모든 24주차 데이터를 사용한 분석으로 얻은 결과는 1차 분석과 동일했다.

[0500] 16주차와 24주차에, 위약군(3.1%, n=두 시점 모두에서 3)에 비해 구셀쿠맵군에서 더 높은 비율의 참가자(각각 10.6% [n=20] 및 14.8% [n=28])가 MDA 반응을 달성했다. 16주차와 24주차에 구셀쿠맵을 선호하는 그룹들 간의 백분율 차이(95% CI)는 각각 7.5(1.9, 13.0) 및 11.7(5.6, 17.7)이었다. TF 기준 충족 여부와 관계없이 관찰된 모든 24주차 데이터를 사용한 분석 결과는 1차 분석과 일치했으며; 16주차와 24주차에 구셀쿠맵을 선호하는 그룹들 간의 백분율 차이(95% CI)는 각각 7.5(1.5, 13.5) 및 11.6(4.7, 18.5)이었다. 16주차에, 구셀쿠맵군 참가자 3명(1.6%) 및 참가자 1명(1.0%)이 VLDA 반응을 달성했다. 24주차까지, 구셀쿠맵군 참가자 7명(3.7%)이 VLDA 반응을 달성했으며; 위약군에서는 24주차까지 VLDA 반응을 달성한 참가자가 없었다.

[0501] **안전성 결과:**

[0502] 24주차까지의 안전성 분석을 위한 데이터 세트는 다음과 같았다:

[0503] • 위약: 여기에는 0주차에 위약군으로 무작위 배정된 96명의 참가자가 포함되었다. 이 중 51명은 24주차까지 위약만 투여받았고, 45명은 16주차에 구셀쿠맵으로 전환할 때까지 위약을 투여받았다. 이 세트에서는 위약 복용 동안의 안전성만 설명된다.

[0504] • 24주차 이전에 위약에서 구셀쿠맵으로 전환: 여기에는 위약군으로 무작위 배정되었지만 초기 종료 기준을 충족하고 16주차에 구셀쿠맵으로 전환된 45명의 참가자가 포함되었다. 이 세트에서는 구셀쿠맵 복용 동안의 안전 사건만이 설명되었다.

[0505] • 구셀쿠맵에 무작위 배정: 여기에는 0주차에 구셀쿠맵군에 무작위 배정되어 24주차까지 구셀쿠맵만 투여받은 189명의 참가자가 포함되었다. 맹검을 유지하기 위해 16주차에 조기 종료 위약 주사를 할당받은 이 세트의 참가자도 이 그룹의 일부로 간주되었다.

[0506] • 구셀쿠맵 조합: 여기에는 24주차까지 적어도 1회 용량의 구셀쿠맵을 투여받은 참가자 234명이 포함되었으며, 0주차에 구셀쿠맵을 투여하도록 무작위 배정된 참가자(참가자 189명)와 조기 종료 후 24주차 이전에 구셀쿠맵으로 전환한 위약군 참가자(참가자 45명)가 포함되었다.

[0507] **24주차까지의 AE 요약:**

[0508] 24주차까지, 위약군 참가자 46명(47.9%)과 구셀쿠맵 조합군 참가자 86명(36.8%)이 적어도 1건의 TEAE를 보고했으며, 그 중 각각 3명(3.1%)과 8명(3.4%)은 적어도 하나의 중대한 이상반응(SAE)을 보고했고, 각각 2명(2.1%)과 5명(2.1%)은 AE로 인해 연구 개입을 중단했다. 조기 종료 후 구셀쿠맵으로 전환한 참가자 중, 6명(13.3%)은 적어도 1건의 TEAE를 보고했고, 1명(2.2%)은 적어도 1건의 SAE를 보고했으며, AE로 인해 연구 개입을 중단한 참가자는 없었다. 각 그룹 참가자의 대다수(>95%)는 경도 또는 중등도 강도의 AE만을 보고했다. 24주차까지 사망자는 보고되지 않았다.

[0509] **24주차까지의 관련 TEAE:**

[0510] 위약군에서, 감염 및 침입(n=8, 8.3%)은 연구 개입과 관련이 있는 것으로 간주되는 가장 자주 보고된 치료-유발 AE였다. 구셀쿠맵 조합군에서, 연구 개입과 합리적으로 관련이 있다고 간주되는 TEAE는 27명(11.5%)의 참가자에 의해 보고되었으며, 그 중 2명은 조기 종료 후 구셀쿠맵으로 전환되었다. 구셀쿠맵과 합리적인 인과관계가 있는 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 감염 및 침입(n=10, 4.3%), 일반적인 장애 및 투여 부위 상태(n=6, 2.6%), 실험실 조사의 이상(n=6, 2.6%)이었다.

[0511] **24주차까지의 중대한 이상반응:**

[0512] 24주차까지, 위약군 참가자 3명(3.1%)과 구셀쿠맵 조합군 참가자 8명(3.4%) - 이 중 1명은 조기 종료 후 구셀쿠맵으로 전환된 -이 적어도 1건의 SAE를 경험했다.

[0513] **기타 중대한 이상반응:**

[0514] 24주차까지, 위약군 참가자 2명(2.1%)과 구셀쿠맵 조합군 참가자 5명(2.1%)이 하나 이상의 TEAE 이후 연구 개입을 중단했다.

[0515] **결론(들) 24주차:**

[0516] 본 연구에서 0주차와 4주차, 및 그 다음 8주마다 구셀쿠맵 100 mg을 사용한 치료는 24주차에 ACR 20 반응의 1차 평가변수와 관련하여 위약보다 구셀쿠맵의 우월성을 입증했다. 위약에 비해 구셀쿠맵의 우월성은 미리 정의된 계층적 테스트 절차, 즉 HAQ-DI, ACR 50 반응, SF-36 PCS 및 PASI 100에 기초하여 24주차에 4가지 핵심 2차 평가변수 모두에 대해 확립되었다.

[0517] 전반적으로, 구셀쿠맵은 관절 및 피부 건선의 징후 및 증상에 대한 강력한 효능, 신체 기능 개선, 건강 관련 삶의 질의 신체 구성요소 개선을 입증했다.

[0518] 구셀쿠맵 투여 요법은 본 연구에서 24주차까지 안전하고 내약성이 양호했다. 항-TNF 요법에 불응성인 건선성 관절염 환자의 이 모집단에서 24주차까지 구셀쿠맵의 안전성 프로파일은 건선 또는 생물학적-미경험의 건선성 관절염 적응증에서 입증된 것과 일반적으로 일치한다.

[0519] **48주차 효능 결과**

[0520] 48주차 이전에, GUS군과 PBO군에서 각각 대상체의 11.6%와 13.5%가 연구 약제를 중단했다. 연구 약제 중단 가장 일반적인 이유는 이상반응(각각 31.8% 대 23.1), 효능 부족/상실(각각 22.7% 대 23.1) 및 대상체에 의한 철회(각각 22.7% 대 23.1)이었다. 24주차 이후에 연구 약제를 계속한 대상체(각각 FAS2에 포함된 174명 및 87명) 중에서 대상체의 4.0% 및 4.6%가 GUS군 및 PBO군에서 각각 24주 후 및 48주 이전에 연구 약제를 중단하였다. 48주 이전에, 하나 이상의 주요 프로토콜 편차가 있는 대상체의 45.0% 및 45.8%가 GUS군 및 PBO군에서 각각 보고되었으며, 그 중 각각 24.7% 및 20.5%가 COVID-19로 인한 것이었다. 데이터에 대한 의학적 검토에 기초하여 주요 프로토콜 편차가 48주차 효능 분석에 영향을 미쳤기 때문에 총 11명의 대상체가 56주차 프로토콜별 분석에서 제외되었다.

[0521] **ACR 반응**

[0522] 4주차부터 48주차까지 시간 경과에 따라 ACR20/50/70 반응을 달성하는 대상체의 비율이 아래에 요약되어 있다. 아래 표 21 및 22에 나타낸 바와 같이, GUS 무작위 배정 대상체 중 ACR20 반응을 달성하는 대상체의 전체 관찰된 비율은 24주차에 54.9%였으며 추가로 48주차에 최대 72.3%였다. 16주차 EE로 경로 지정된 대상체 중 36.8%가 24주차에 ACR20 반응을 달성했고 58.3%가 48주차에 달성했다. 16주차 EE가 없는 대상체 중에서, ACR20 반응은 24주차에 59.6%, 48주차에 76.2%에서 관찰되었다. 24주차에 ACR20을 달성하고 48주차까지 연구를 계속한 GUS 무작위 배정 대상체 중에서 91.2%는 EE 경로 선택과 관계없이 48주차에 ACR20을 유지했다.

[0523] [표 21]

구셀쿠맵에 무작위 배정된 대상체에 대한 관찰 데이터에 기초하여 48 주차까지의 방문에 의해 기준선으로부터 ACR 20 반응을 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 I(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 I	150	39	189
4 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	150	39	189
ACR 20 반응을 갖는 대상체	32 (21.3%)	4 (10.3%)	36 (19.0%)
8 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	149	39	188
ACR 20 반응을 갖는 대상체	59 (39.6%)	9 (23.1%)	68 (36.2%)
12 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	146	39	185
ACR 20 반응을 갖는 대상체	75 (51.4%)	7 (17.9%)	82 (44.3%)
16 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	146	39	185
ACR 20 반응을 갖는 대상체	83 (56.8%)	5 (12.8%)	88 (47.6%)
20 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	144	39	183
ACR 20 반응을 갖는 대상체	82 (56.9%)	9 (23.1%)	91 (49.7%)
24 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	146	38	184
ACR 20 반응을 갖는 대상체	87 (59.6%)	14 (36.8%)	101 (54.9%)
28 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	137	36	173
ACR 20 반응을 갖는 대상체	95 (69.3%)	17 (47.2%)	112 (64.7%)
36 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	130	35	165
ACR 20 반응을 갖는 대상체	99 (76.2%)	18 (51.4%)	117 (70.9%)
44 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	131	33	164
ACR 20 반응을 갖는 대상체	98 (74.8%)	22 (66.7%)	120 (73.2%)
48 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 *	130	36	166
ACR 20 반응을 갖는 대상체	99 (76.2%)	21 (58.3%)	120 (72.3%)

해설: ACR = 미국 류마티스 학회, CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수, TNF = 종양 괴사 인자
 * ACR 20 반응은 압통 관절 계수(68 개의 관절) 및 부종 관절 계수(66 개의 관절) 둘 다의 기준선으로부터의 20% 이상의 개선, 및 환자의 통증 평가, 환자의 질환 활성도의 종합 평가, 의사의 질환 활성도의 종합 평가, HAQ-DI 및 CRP 의 5 개 평가 중 적어도 3 개의 기준선으로부터의 20% 이상의 개선으로 정의된다.

[0524]

[0525] [표 22]

구셀루맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 24 주차에 ACR 20 반응을 달성한 대상체 중에서 48 주차에 ACR 20 반응을 유지하는 대상체의 비율; 전체 분석 세트 2(CNTO1959PSA3003)			
	구셀루맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀루맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 2	84	14	98
24 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	84	14	98
ACR 20 반응을 갖는 대상체	84 (100.0%)	14 (100.0%)	98 (100.0%)
28 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	84	14	98
ACR 20 반응을 갖는 대상체	77 (91.7%)	14 (100.0%)	91 (92.9%)
36 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	83	14	97
ACR 20 반응을 갖는 대상체	77 (92.8%)	13 (92.9%)	90 (92.8%)
44 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	82	13	95
ACR 20 반응을 갖는 대상체	72 (87.8%)	13 (100.0%)	85 (89.5%)
48 주차			
ACR 20 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	77	14	91
ACR 20 반응을 갖는 대상체	70 (90.9%)	13 (92.9%)	83 (91.2%)

해설: ACR = 미국 류마티스 학회, CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수, TNF = 종양 괴사 인자

^a ACR 20 반응은 압통 관절 계수(68 개의 관절) 및 부종 관절 계수(66 개의 관절) 둘 다의 기준선으로부터의 20% 이상의 개선, 및 환자의 통증 평가, 환자의 질환 활성도의 종합 평가, 의사의 질환 활성도의 종합 평가, HAQ-DI 및 CRP 의 5 개 평가 중 적어도 3 개의 기준선으로부터의 20% 이상의 개선으로 정의된다.

전체 분석 세트 2 에는 24 주차에 여전히 연구 치료를 받고 있는 모든 무작위 배정 대상체가 포함된다.

[0526]

[0527]

아래 표 23 및 24에 나타낸 바와 같이, GUS 무작위 배정 대상체에서, 16주차 EE로 경로 지정된 대상체 및 경로 지정되지 않은 대상체에 대해, 24주차에 각각 13.2% 및 26.7%의 ACR50 반응이 관찰되었다. 48주차에, 이는 각각 41.7%와 50.4%로 증가했다. 전체적으로 48.5%가 48주차에 ACR50 반응을 달성했다. 24주차에 ACR50을 달성하고 48주차까지 연구를 계속한 GUS 무작위 배정 대상체 중에서 94.6%는 EE 경로 선택과 관계없이 48주차에 ACR50을 유지했다.

[0528] [표 23]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대한 관찰 데이터에 기초하여 48 주차까지의 방문에 의해 기준선으로부터 ACR 50 반응을 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
분석 세트: 전체 분석 세트 1	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
	150	39	
4 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	150	39	189
ACR 50 반응을 갖는 대상체	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
8 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	149	39	188
ACR 50 반응을 갖는 대상체	16 (10.7%)	0	16 (8.5%)
12 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	146	39	185
ACR 50 반응을 갖는 대상체	28 (19.2%)	1 (2.6%)	29 (15.7%)
16 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	146	39	185
ACR 50 반응을 갖는 대상체	30 (20.5%)	0	30 (16.2%)
20 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	144	39	183
ACR 50 반응을 갖는 대상체	38 (26.4%)	3 (7.7%)	41 (22.4%)
24 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	146	38	184
ACR 50 반응을 갖는 대상체	39 (26.7%)	5 (13.2%)	44 (23.9%)
28 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	137	36	173
ACR 50 반응을 갖는 대상체	39 (28.5%)	7 (19.4%)	46 (26.6%)
36 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	132	35	167
ACR 50 반응을 갖는 대상체	54 (40.9%)	2 (5.7%)	56 (33.5%)
44 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	130	34	164
ACR 50 반응을 갖는 대상체	63 (48.5%)	13 (38.2%)	76 (46.3%)
48 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	131	36	167
ACR 50 반응을 갖는 대상체	66 (50.4%)	15 (41.7%)	81 (48.5%)

해설: ACR = 미국 류마티스 학회, CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수, TNF = 종양 괴사 인자

^a ACR 50 반응은 압통 관절 개수(68 개의 관절) 및 부종 관절 개수(66 개의 관절) 둘 다의 기준선으로부터의 50% 이상의 개선, 및 환자의 통증 평가, 환자의 질환 활성도의 종합 평가, 의사의 질환 활성도의 종합 평가, HAQ-DI 및 CRP의 5 개 평가 중 적어도 3 개의 기준선으로부터의 50% 이상의 개선으로 정의된다.

[0529]

[0530]

[표 24]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 24 주차에 ACR 50 반응을 달성한 대상체 중에서 48 주차에 ACR 50 반응을 유지하는 대상체의 비율; 전체 분석 세트 2(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 2	37	5	42
24 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 *	37	5	42
ACR 50 반응을 갖는 대상체	37 (100.0%)	5 (100.0%)	42 (100.0%)
28 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 *	37	5	42
ACR 50 반응을 갖는 대상체	24 (64.9%)	4 (80.0%)	28 (66.7%)
36 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 *	37	5	42
ACR 50 반응을 갖는 대상체	31 (83.8%)	2 (40.0%)	33 (78.6%)
44 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 *	35	5	40
ACR 50 반응을 갖는 대상체	31 (88.6%)	3 (60.0%)	34 (85.0%)
48 주차			
ACR 50 반응에 평가 가능한 대상체 *	32	5	37
ACR 50 반응을 갖는 대상체	30 (93.8%)	5 (100.0%)	35 (94.6%)

해설: ACR = 미국 류마티스 학회, CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물,

HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수, TNF = 종양 괴사 인자

* ACR 50 반응은 압통 관절 개수(68 개의 관절) 및 부종 관절 개수(66 개의 관절) 둘 다의 기준선으로부터의 50% 이상의 개선, 및 환자의 통증 평가, 환자의 질환 활성도의 종합 평가, 의사의 질환 활성도의 종합 평가, HAQ-DI 및 CRP 의 5 개 평가 중 적어도 3 개의 기준선으로부터의 50% 이상의 개선으로 정의된다.

전체 분석 세트 2 에는 24 주차에 여전히 연구 치료를 받고 있는 모든 무작위 배정 대상체가 포함된다.

[0531]

[0532]

아래 표 25 및 26에 나타낸 바와 같이, GUS 무작위 배정 대상체 중에서, 16주차 EE로 경로 지정된 대상체 및 EE가 없는 대상체에 대해, 24주차에 각각 2.6% 및 10.3%의 ACR70 반응이 관찰되었다. 48주차에, ACR70 반응율은 각각 22.2%와 30.1%로 증가했다. 전체적으로 28.4%가 48주차에 ACR70 반응을 달성했다. 24주차에 ACR70을 달성하고 48주차까지 연구를 계속한 GUS 무작위 배정 대상체 중에서 81.3%는 48주차에 ACR70을 달성했다.

[0533]

[표 25]

구셀쿠맵에 무작위 배정된 대상체에 대한 관찰 데이터에 기초하여 48 주차까지의 방문에 의해 기준선으로부터 ACR 70 반응을 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	150	39	189
4 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	150	39	189
ACR 70 반응을 갖는 대상체	0	0	0
8 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	149	39	188
ACR 70 반응을 갖는 대상체	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
12 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	146	39	185
ACR 70 반응을 갖는 대상체	7 (4.8%)	1 (2.6%)	8 (4.3%)
16 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	146	39	185
ACR 70 반응을 갖는 대상체	12 (8.2%)	0	12 (6.5%)
20 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	144	39	183
ACR 70 반응을 갖는 대상체	13 (9.0%)	1 (2.6%)	14 (7.7%)
24 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	146	38	184
ACR 70 반응을 갖는 대상체	15 (10.3%)	1 (2.6%)	16 (8.7%)
28 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	137	36	173
ACR 70 반응을 갖는 대상체	14 (10.2%)	4 (11.1%)	18 (10.4%)
36 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	134	35	169
ACR 70 반응을 갖는 대상체	26 (19.4%)	1 (2.9%)	27 (16.0%)
44 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	132	34	166
ACR 70 반응을 갖는 대상체	30 (22.7%)	5 (14.7%)	35 (21.1%)
48 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	133	36	169
ACR 70 반응을 갖는 대상체	40 (30.1%)	8 (22.2%)	48 (28.4%)

[0534]

구셀쿠맵에 무작위 배정된 대상체에 대한 관찰 데이터에 기초하여 48 주차까지의 방문에 의해 기준선으로부터 ACR 70 반응을 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
핵심: ACR = 미국 류마티스 학회, CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수, TNF = 종양 괴사 인자 ^a ACR 70 반응은 압통 관절 계수(68 개의 관절) 및 부종 관절 계수(66 개의 관절) 둘 다의 기준선으로부터의 70% 이상의 개선, 및 환자의 통증 평가, 환자의 질환 활성도의 종합 평가, 의사의 질환 활성도의 종합 평가, HAQ-DI 및 CRP의 5 개 평가 중 적어도 3 개의 기준선으로부터의 70% 이상의 개선으로 정의된다.			

[0535]

[0536] [표 26]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 24 주차에 ACR 70 반응을 달성한 대상체 중에서 48 주차에 ACR 70 반응을 유지하는 대상체의 비율: 전체 분석 세트 2(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총 계
분석 세트: 전체 분석 세트 2	15	1	16
24 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	15	1	16
ACR 70 반응을 갖는 대상체	15 (100.0%)	1 (100.0%)	16 (100.0%)
28 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	15	1	16
ACR 70 반응을 갖는 대상체	10 (66.7%)	0	10 (62.5%)
36 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	15	1	16
ACR 70 반응을 갖는 대상체	11 (73.3%)	0	11 (68.8%)
44 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	14	1	15
ACR 70 반응을 갖는 대상체	12 (85.7%)	0	12 (80.0%)
48 주차			
ACR 70 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	15	1	16
ACR 70 반응을 갖는 대상체	13 (86.7%)	0	13 (81.3%)

해설: ACR = 미국 류마티스 학회, CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물,

HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수, TNF = 종양 괴사 인자

^a ACR 70 반응은 압통 관절 계수(68 개의 관절) 및 부종 관절 계수(66 개의 관절) 둘 다의 기준선으로부터의 70% 이상의 개선, 및 환자의 통증 평가, 환자의 질환 활성도의 종합 평가, 의사의 질환 활성도의 종합 평가, HAQ-DI 및 CRP 의 5 개 평가 중 적어도 3 개의 기준선으로부터의 70% 이상의 개선으로 정의된다.

전체 분석 세트 2 에는 24 주차에 여전히 연구 치료를 받고 있는 모든 무작위 배정 대상체가 포함된다.

[0537]

[0538] **HAQ-DI**

[0539]

아래 표 27에 나타낸 바와 같이, 기준선에서 평균 HAQ-DI 1.33에서 시작하여 GUS 무작위 배정 대상체는 평균적으로 24주차에 0.29점, 48주차에 0.47점 개선되었다. 16주차 EE로 경로 지정된 대상체는 EE가 없는 대상체에 비해 기준선이 1.31에 비해 1.42로 약간 더 높았다. EE로 경로 지정된 GUS 무작위 배정 대상체는 24주차에 덜 개선되어 EE가 없는 GUS 대상체 -0.32에 비해 -0.18로 적었지만, 48주차에 이들 그룹들 간의 개선은 각각 -0.48에 비해 -0.43으로 유사했다.

[0540]

[표 27]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 HAQ-DI 점수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총 계
분석 세트; 전체 분석 세트 1	150	39	189
0 주차			
N	150	39	189
평균(SD)	1.31 (0.629)	1.42 (0.485)	1.33 (0.603)
중앙값	1.38	1.38	1.38
범위	(0.0; 2.8)	(0.6; 2.8)	(0.0; 2.8)
IQ 범위	(0.88; 1.88)	(1.00; 1.75)	(0.88; 1.88)
4 주차			
N	150	39	189
평균(SD)	1.18 (0.621)	1.32 (0.510)	1.21 (0.601)
중앙값	1.13	1.25	1.13
범위	(0.0; 2.9)	(0.4; 2.8)	(0.0; 2.9)
IQ 범위	(0.75; 1.75)	(1.00; 1.63)	(0.88; 1.75)
기준선으로부터의 변화			
N	150	38	188
평균(SD)	-0.13 (0.461)	-0.10 (0.357)	-0.12 (0.441)
중앙값	-0.13	-0.06	-0.13
범위	(-1.4; 1.9)	(-0.8; 1.1)	(-1.4; 1.9)
IQ 범위	(-0.38; 0.13)	(-0.38; 0.13)	(-0.38; 0.13)
8 주차			
N	149	39	188
평균(SD)	1.11 (0.602)	1.20 (0.517)	1.13 (0.585)
중앙값	1.13	1.13	1.13
범위	(0.0; 2.5)	(0.3; 2.5)	(0.0; 2.5)
IQ 범위	(0.63; 1.50)	(0.88; 1.50)	(0.75; 1.50)
기준선으로부터의 변화			
N	149	38	187
평균(SD)	-0.20 (0.522)	-0.22 (0.458)	-0.20 (0.509)
중앙값	-0.25	-0.13	-0.25
범위	(-1.8; 1.6)	(-1.4; 0.6)	(-1.8; 1.6)
IQ 범위	(-0.50; 0.13)	(-0.63; 0.13)	(-0.50; 0.13)
12 주차			
N	146	39	185
평균(SD)	1.02 (0.621)	1.33 (0.574)	1.09 (0.622)
중앙값	1.00	1.25	1.13
범위	(0.0; 2.6)	(0.0; 2.8)	(0.0; 2.8)
IQ 범위	(0.50; 1.50)	(1.00; 1.63)	(0.63; 1.50)
기준선으로부터의 변화			

[0541]

구셀쿠맙에 부작용 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 HAQ-DI 점수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
N	146	38	184
평균(SD)	-0.30 (0.578)	-0.09 (0.424)	-0.25 (0.555)
중앙값	-0.25	-0.06	-0.25
범위	(-2.0; 1.5)	(-1.0; 1.0)	(-2.0; 1.5)
IQ 범위	(-0.63; 0.00)	(-0.38; 0.13)	(-0.50; 0.13)
16 주차			
N	146	39	185
평균(SD)	0.99 (0.626)	1.38 (0.592)	1.07 (0.637)
중앙값	1.00	1.38	1.00
범위	(0.0; 2.6)	(0.0; 2.4)	(0.0; 2.6)
IQ 범위	(0.63; 1.38)	(1.00; 1.75)	(0.63; 1.50)
기준선으로부터의 변화			
N	146	38	184
평균(SD)	-0.33 (0.574)	-0.04 (0.447)	-0.27 (0.561)
중앙값	-0.31	0.00	-0.25
범위	(-1.9; 1.9)	(-1.1; 1.0)	(-1.9; 1.9)
IQ 범위	(-0.63; 0.00)	(-0.38; 0.25)	(-0.50; 0.00)
20 주차			
N	144	39	183
평균(SD)	1.02 (0.639)	1.27 (0.577)	1.07 (0.633)
중앙값	1.00	1.25	1.13
범위	(0.0; 2.5)	(0.0; 2.3)	(0.0; 2.5)
IQ 범위	(0.50; 1.50)	(0.75; 1.75)	(0.63; 1.63)
기준선으로부터의 변화			
N	144	38	182
평균(SD)	-0.31 (0.557)	-0.15 (0.468)	-0.28 (0.542)
중앙값	-0.25	-0.13	-0.25
범위	(-2.0; 1.9)	(-1.4; 0.8)	(-2.0; 1.9)
IQ 범위	(-0.63; 0.00)	(-0.38; 0.13)	(-0.63; 0.00)
24 주차			
N	146	38	184
평균(SD)	0.99 (0.648)	1.26 (0.536)	1.05 (0.635)
중앙값	1.00	1.25	1.00
범위	(0.0; 2.6)	(0.3; 2.3)	(0.0; 2.6)
IQ 범위	(0.50; 1.50)	(0.88; 1.63)	(0.50; 1.50)
기준선으로부터의 변화			
N	146	37	183
평균(SD)	-0.32 (0.580)	-0.18 (0.426)	-0.29 (0.554)
중앙값	-0.25	-0.13	-0.25
범위	(-1.9; 1.8)	(-1.1; 0.9)	(-1.9; 1.8)
IQ 범위	(-0.63; 0.00)	(-0.50; 0.13)	(-0.63; 0.00)

[0542]

구셀쿠맵에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 HAQ-DI 점수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
28 주차			
N	137	36	173
평균(SD)	0.98 (0.638)	1.15 (0.612)	1.01 (0.634)
중앙값	1.00	1.13	1.00
범위	(0.0; 2.8)	(0.0; 2.4)	(0.0; 2.8)
IQ 범위	(0.50; 1.38)	(0.69; 1.69)	(0.50; 1.38)
기준선으로부터의 변화			
N	137	35	172
평균(SD)	-0.36 (0.585)	-0.31 (0.465)	-0.35 (0.561)
중앙값	-0.25	-0.13	-0.25
범위	(-2.3; 1.3)	(-1.3; 0.5)	(-2.3; 1.3)
IQ 범위	(-0.63; 0.00)	(-0.63; 0.00)	(-0.63; 0.00)
36 주차			
N	134	35	169
평균(SD)	0.86 (0.610)	1.19 (0.602)	0.93 (0.621)
중앙값	0.88	1.25	0.88
범위	(0.0; 2.5)	(0.1; 2.4)	(0.0; 2.5)
IQ 범위	(0.38; 1.25)	(0.75; 1.75)	(0.38; 1.38)
기준선으로부터의 변화			
N	134	34	168
평균(SD)	-0.45 (0.577)	-0.27 (0.488)	-0.41 (0.563)
중앙값	-0.38	-0.19	-0.38
범위	(-2.3; 1.0)	(-1.3; 0.6)	(-2.3; 1.0)
IQ 범위	(-0.75; -0.13)	(-0.63; 0.13)	(-0.75; 0.00)
44 주차			
N	132	35	167
평균(SD)	0.84 (0.614)	1.07 (0.637)	0.89 (0.624)
중앙값	0.81	1.13	0.88
범위	(0.0; 2.3)	(0.0; 2.3)	(0.0; 2.3)
IQ 범위	(0.38; 1.25)	(0.50; 1.63)	(0.38; 1.25)
기준선으로부터의 변화			
N	132	34	166
평균(SD)	-0.48 (0.624)	-0.40 (0.521)	-0.46 (0.604)
중앙값	-0.38	-0.31	-0.38
범위	(-2.3; 1.1)	(-1.4; 0.5)	(-2.3; 1.1)
IQ 범위	(-0.88; -0.13)	(-0.88; 0.00)	(-0.88; 0.00)
48 주차			
N	136	36	172
평균(SD)	0.86 (0.639)	1.04 (0.712)	0.89 (0.657)
중앙값	0.88	1.06	0.88

구셀쿠맵에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 HAQ-DI 점수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
범위	(0.0; 2.5)	(0.0; 2.4)	(0.0; 2.5)
IQ 범위	(0.25; 1.38)	(0.44; 1.44)	(0.25; 1.38)
기준선으로부터의 변화			
N	136	35	171
평균(SD)	-0.48 (0.604)	-0.43 (0.584)	-0.47 (0.598)
중앙값	-0.38	-0.25	-0.38
범위	(-2.3; 1.0)	(-1.5; 0.5)	(-2.3; 1.0)
IQ 범위	(-0.88; -0.13)	(-1.00; 0.00)	(-0.88; 0.00)

해설: HAQ-DI = 건강 평가 설문지 장애 지수, IQ = 사분위수.

* HAQ 점수는 산출된 카테고리 점수(옷 입기, 일어나기, 먹기, 걷기, 위생, 잡기 및 일상 생활)의 평균이다.
더 낮은 점수는 더 양호한 기능을 나타낸다.

SF36-PCS

아래 표 28에 나타낸 바와 같이, 기준선에서 평균 SF36-PCS 점수 33.0에서 시작하여 GUS 무작위 배정 대상체는 평균적으로 24주차에 5.83점, 48주차에 8.44점 개선되었다. EE로 경로 지정된 대상체는 EE가 없는 대상체에 비해 기준선이 33.3에 비해 31.8로 약간 더 낮았다. 24주차에서의 평균 개선은 각각 5.11과 6.02였고, 48주차에 서는 각각 7.83과 8.60이었다.

[0547]

[표 28]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 SF-36 PCS 점수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNT01959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트; 전체 분석 세트 1	150	39	189
0 주차			
N	150	39	189
평균(SD)	33.3 (6.89)	31.8 (7.32)	33.0 (6.99)
중앙값	33.5	31.4	33.1
범위	(16; 51)	(11; 45)	(11; 51)
IQ 범위	(28.3; 37.5)	(26.8; 36.9)	(28.2; 37.4)
8 주차			
N	149	39	188
평균(SD)	37.07 (8.399)	33.56 (7.676)	36.34 (8.357)
중앙값	37.48	35.70	36.96
범위	(13.0; 58.5)	(15.7; 45.6)	(13.0; 58.5)
IQ 범위	(30.87; 42.67)	(27.88; 38.96)	(30.40; 41.83)
기준선으로부터의 변화			
N	149	38	187
평균(SD)	3.68 (6.867)	1.91 (6.738)	3.32 (6.860)
중앙값	3.59	2.11	3.39
범위	(-17.2; 21.4)	(-20.3; 21.7)	(-20.3; 21.7)
IQ 범위	(-0.64; 7.84)	(-0.83; 5.04)	(-0.83; 7.29)
16 주차			
N	146	39	185
평균(SD)	38.88 (8.556)	33.66 (9.015)	37.78 (8.889)
중앙값	39.35	32.78	38.19
범위	(16.7; 59.9)	(15.6; 54.7)	(15.6; 59.9)
IQ 범위	(31.73; 45.77)	(27.67; 39.87)	(31.22; 44.00)
기준선으로부터의 변화			
N	146	38	184
평균(SD)	5.49 (7.299)	2.05 (7.706)	4.78 (7.494)
중앙값	5.34	1.80	4.71
범위	(-17.3; 32.8)	(-13.0; 20.3)	(-17.3; 32.8)
IQ 범위	(1.36; 9.05)	(-3.26; 6.70)	(0.46; 9.02)
24 주차			
N	146	38	184
평균(SD)	39.48 (8.870)	36.53 (7.591)	38.87 (8.685)
중앙값	40.17	35.66	39.56
범위	(14.8; 59.5)	(24.3; 58.3)	(14.8; 59.5)
IQ 범위	(32.99; 46.12)	(29.79; 42.46)	(32.37; 44.93)
기준선으로부터의 변화			

[0548]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 SF-36 PCS 점수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)

	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
N	146	37	183
평균(SD)	6.02 (7.224)	5.11 (7.023)	5.83 (7.174)
중앙값	5.72	3.47	5.25
범위	(-13.2; 31.3)	(-5.0; 23.8)	(-13.2; 31.3)
IQ 범위	(1.60; 10.31)	(0.35; 9.01)	(1.20; 9.90)
36 주차			
N	133	35	168
평균(SD)	41.56 (8.729)	36.57 (9.249)	40.52 (9.042)
중앙값	42.18	38.19	40.65
범위	(21.2; 60.9)	(16.7; 57.5)	(16.7; 60.9)
IQ 범위	(35.17; 47.49)	(31.22; 41.73)	(33.96; 46.02)
기준선으로부터의 변화			
N	133	34	167
평균(SD)	8.12 (7.377)	5.71 (8.125)	7.63 (7.573)
중앙값	7.17	4.91	6.94
범위	(-14.7; 29.8)	(-7.4; 24.2)	(-14.7; 29.8)
IQ 범위	(2.60; 11.86)	(-0.71; 11.35)	(2.33; 11.86)
48 주차			
N	136	36	172
평균(SD)	41.69 (8.371)	39.09 (9.303)	41.15 (8.612)
중앙값	41.92	38.38	41.30
범위	(21.2; 60.4)	(22.5; 60.7)	(21.2; 60.7)
IQ 범위	(35.33; 47.36)	(32.75; 44.76)	(34.42; 47.06)
기준선으로부터의 변화			
N	136	35	171
평균(SD)	8.60 (7.230)	7.83 (7.497)	8.44 (7.270)
중앙값	6.98	7.61	7.07
범위	(-9.0; 27.1)	(-6.2; 22.7)	(-9.0; 27.1)
IQ 범위	(4.11; 13.67)	(1.76; 13.70)	(3.64; 13.70)

해설: IQ = 사분위수, PCS = 신체 구성요소 요약, SF-36 = 간단한-36(항목).

* PCS 는 36 개 질문을 갖는 SF-36 건강 관련 삶의 질 도구의 8 개 척도에 기초하여 계산된다. 더 높은 점수는 더 양호한 건강을 나타낸다.

[0549]

[0550]

PASI 반응

[0551]

PASI100, PASI90 및 PASI75 반응은 기준선(등록)에서 $\geq 3\%$ 의 체표면적(BSA) 건선 침범 및 ≥ 2 (경증)의 조사자 종합 평가(IGA) 점수를 가진 대상체 중에서 평가되었다(각각 전체 PBO 및 GUS 모집단의 55% 및 70%).

[0552]

아래 표 29에 나타난 바와 같이, GUS 무작위 배정 대상체 중 PASI100 반응을 달성하는 대상체의 전체 관찰된 비율은 24주차에 41.1%였으며 추가로 48주차에 66.1%로 증가했다. 16주차 EE로 경로 지정된 GUS 대상체 중 53.6%가 48주차에 PASI100 반응을 달성한 반면, EE가 없는 대상체의 69.9%는 48주차에 PASI100 반응에 도달했다. 전체 48주차 반응은 PASI90의 경우 84.3%, PASI75의 경우 93.4%였다.

[0553] [표 29]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 기준선에서 $\geq 3\%$ 의 체표면적(BSA) 건선 침범 및 ≥ 2 (경증)의 조사자 종합 평가(IGA) 점수를 가진 대상체 중에서 48 주차까지 방문에 의한 PASI 100 반응, PASI ≥ 90 반응, PASI ≥ 75 반응을 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 1(CNT01959PSA3003)

	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트: 기준선에서 3% 이상의 건선성 침범의 체표면적(BSA) 및 2(경증) 이상의 IGA 점수를 갖는 대상체 중에서 전체 분석 세트 1	103	30	133
16 주차			
PASI100 반응에 평가 가능한 대상체 *	100	30	130
PASI100 반응이 있는 대상체	40 (40.0%)	5 (16.7%)	45 (34.6%)
24 주차			
PASI100 반응에 평가 가능한 대상체 *	100	29	129
PASI100 반응이 있는 대상체	42 (42.0%)	11 (37.9%)	53 (41.1%)
48 주차			
PASI100 반응에 평가 가능한 대상체 *	93	28	121
PASI100 반응이 있는 대상체	65 (69.9%)	15 (53.6%)	80 (66.1%)
16 주차			
PASI90 반응에 평가 가능한 대상체 *	100	30	130
PASI90 반응이 있는 대상체	54 (54.0%)	9 (30.0%)	63 (48.5%)
24 주차			
PASI90 반응에 평가 가능한 대상체 *	100	29	129
PASI90 반응이 있는 대상체	70 (70.0%)	14 (48.3%)	84 (65.1%)
48 주차			
PASI90 반응에 평가 가능한 대상체 *	93	28	121
PASI90 반응이 있는 대상체	80 (86.0%)	22 (78.6%)	102 (84.3%)
16 주차			
PASI75 반응에 평가 가능한 대상체 *	100	30	130

[0554]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 기준선에서 $\geq 3\%$ 의 체표면적(BSA) 건선 침범 및 ≥ 2 (경증)의 조사자 종합 평가(IGA) 점수를 가진 대상체 중에서 48 주차까지 방문에 의한 PASI 100 반응, PASI ≥ 90 반응, PASI ≥ 75 반응을 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 1(CNT01959PSA3003)

	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
PASI75 반응이 있는 대상체	76 (76.0%)	12 (40.0%)	88 (67.7%)
24 주차			
PASI75 반응에 평가 가능한 대상체 *	100	29	129
PASI75 반응이 있는 대상체	81 (81.0%)	17 (58.6%)	98 (76.0%)
48 주차			
PASI75 반응에 평가 가능한 대상체 *	93	28	121
PASI75 반응이 있는 대상체	89 (95.7%)	24 (85.7%)	113 (93.4%)

해설: BSA = 체표면적, CRP = C-반응성 단백질, IGA = 조사자 종합 평가, DMARD = 질병-조절

항류마티스 약물, PASI = 건선 면적 및 중증도 지수, TNF = 종양 괴사 인자

*PASI 점수는 건선성 병변의 침범의 면적과 함께 신체에 걸쳐 흉만, 경화 및 인설의 복합 상태이다. PASI 점수는 0 내지 72의 범위이고, 더 높은 점수가 더 중증인 질환을 나타낸다. PASI 100 반응은 PASI 점수의 기준선으로부터 100%의 개선으로서 정의된다.

[0555]

[0556] 압통 관절 수

[0557] 아래 표 30에 나타난 바와 같이, GUS 무작위 배정 대상체의 경우, 기준선에서 평균 압통 관절 수는 21.0이었고, 24주차에는 평균 개선이 -10.1, 48주차에는 -12.9였다. 16주차 EE로 경로 지정된 대상체는 EE가 없는 대상체에 비해 평균적으로 기준선에서 압통 관절이 20.5에 비해 22.9로 더 많았다. EE가 있거나 없는 환자의 경우 24주차 평균 개선은 각각 -6.3과 -11.1이었고, 48주차에는 -12.0과 -13.2였다.

[0558] [표 30]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 압통 관절 수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	150	39	189
0 주차			
N	150	39	189
평균(SD)	20.5 (12.82)	22.9 (14.73)	21.0 (13.23)
중앙값	17.0	20.0	18.0
범위	(3; 66)	(4; 68)	(3; 68)
IQ 범위	(12.0; 26.0)	(13.0; 28.0)	(12.0; 26.0)
4 주차			
N	150	38	188
평균(SD)	15.5 (11.84)	20.1 (15.25)	16.4 (12.69)
중앙값	12.0	15.0	13.0
범위	(1; 57)	(3; 68)	(1; 68)
IQ 범위	(7.0; 21.0)	(9.0; 25.0)	(7.0; 22.0)
기준선으로부터의 변화			
N	150	38	188
평균(SD)	-5.0 (7.77)	-2.7 (4.24)	-4.5 (7.24)
중앙값	-3.0	-2.0	-3.0
범위	(-44; 11)	(-16; 3)	(-44; 11)
IQ 범위	(-9.0; 0.0)	(-5.0; 0.0)	(-8.0; 0.0)
8 주차			
N	149	39	188
평균(SD)	12.6 (11.33)	19.9 (13.81)	14.1 (12.21)
중앙값	9.0	15.0	10.0
범위	(0; 57)	(3; 59)	(0; 59)
IQ 범위	(4.0; 16.0)	(10.0; 24.0)	(5.0; 19.5)
기준선으로부터의 변화			
N	149	39	188
평균(SD)	-7.6 (8.88)	-3.0 (11.51)	-6.7 (9.63)
중앙값	-6.0	0.0	-5.0
범위	(-46; 20)	(-44; 28)	(-46; 28)
IQ 범위	(-11.0; -2.0)	(-9.0; 1.0)	(-11.0; -0.5)
12 주차			
N	146	39	185
평균(SD)	11.1 (11.52)	22.8 (15.89)	13.5 (13.42)
중앙값	8.0	19.0	10.0
범위	(0; 62)	(3; 66)	(0; 66)
IQ 범위	(3.0; 15.0)	(11.0; 28.0)	(4.0; 18.0)
기준선으로부터의 변화			

[0559]

구셀쿠맙에 부작용 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 압통 관절 수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)

	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 초기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 초기 종료	총계
N	146	39	185
평균(SD)	-9.2 (9.33)	-0.1 (11.28)	-7.3 (10.43)
중앙값	-7.5	0.0	-6.0
범위	(-48; 17)	(-42; 30)	(-48; 30)
IQ 범위	(-14.0; -3.0)	(-6.0; 5.0)	(-12.0; -2.0)
16 주차			
N	146	39	185
평균(SD)	10.5 (11.03)	25.7 (16.23)	13.7 (13.73)
중앙값	7.5	21.0	9.0
범위	(0; 63)	(4; 68)	(0; 68)
IQ 범위	(3.0; 14.4)	(14.0; 36.0)	(4.0; 19.0)
기준선으로부터의 변화			
N	146	39	185
평균(SD)	-9.7 (9.41)	2.7 (13.66)	-7.1 (11.59)
중앙값	-9.0	2.0	-7.0
범위	(-53; 12)	(-31; 31)	(-53; 31)
IQ 범위	(-14.0; -3.0)	(-1.0; 11.0)	(-13.0; -1.0)
20 주차			
N	144	39	183
평균(SD)	10.0 (11.51)	18.9 (16.48)	11.9 (13.20)
중앙값	7.0	15.0	8.0
범위	(0; 66)	(0; 68)	(0; 68)
IQ 범위	(3.0; 12.5)	(7.0; 27.0)	(3.0; 16.0)
기준선으로부터의 변화			
N	144	39	183
평균(SD)	-10.3 (9.54)	-4.0 (13.97)	-9.0 (10.91)
중앙값	-9.0	-2.9	-7.0
범위	(-45; 14)	(-43; 38)	(-45; 38)
IQ 범위	(-16.0; -4.0)	(-10.0; 1.0)	(-15.0; -3.0)
24 주차			
N	146	38	184
평균(SD)	9.1 (10.50)	17.0 (14.41)	10.7 (11.82)
중앙값	6.0	12.0	7.0
범위	(0; 67)	(2; 57)	(0; 67)
IQ 범위	(2.0; 11.0)	(7.0; 21.0)	(3.0; 15.0)
기준선으로부터의 변화			
N	146	38	184
평균(SD)	-11.1 (10.02)	-6.3 (13.64)	-10.1 (11.00)
중앙값	-9.0	-6.5	-9.0
범위	(-49; 12)	(-43; 41)	(-49; 41)
IQ 범위	(-16.0; -4.0)	(-12.0; 1.0)	(-16.0; -3.4)

[0560]

구셀쿠맵에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 압통 관절 수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)

	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
28 주차			
N	137	35	172
평균(SD)	8.4 (10.02)	13.5 (13.25)	9.4 (10.92)
중앙값	4.0	10.0	6.0
범위	(0; 54)	(0; 64)	(0; 64)
IQ 범위	(2.0; 11.0)	(5.0; 17.0)	(2.0; 13.0)
기준선으로부터의 변화			
N	137	35	172
평균(SD)	-11.7 (9.78)	-10.5 (12.37)	-11.5 (10.33)
중앙값	-10.0	-10.0	-10.0
범위	(-49; 18)	(-43; 28)	(-49; 28)
IQ 범위	(-17.0; -5.0)	(-18.0; -4.0)	(-17.0; -5.0)
36 주차			
N	130	34	164
평균(SD)	7.3 (10.71)	14.1 (14.46)	8.7 (11.86)
중앙값	4.0	10.0	5.0
범위	(0; 68)	(0; 64)	(0; 68)
IQ 범위	(1.0; 9.0)	(5.2; 17.0)	(2.0; 10.0)
기준선으로부터의 변화			
N	130	34	164
평균(SD)	-12.3 (10.02)	-10.4 (11.09)	-11.9 (10.25)
중앙값	-11.0	-9.0	-11.0
범위	(-51; 40)	(-43; 19)	(-51; 40)
IQ 범위	(-17.0; -6.0)	(-16.0; -6.0)	(-16.5; -6.0)
44 주차			
N	130	33	163
평균(SD)	6.5 (9.60)	11.5 (13.83)	7.5 (10.74)
중앙값	3.0	8.0	3.0
범위	(0; 66)	(0; 63)	(0; 66)
IQ 범위	(1.0; 9.0)	(3.0; 13.0)	(1.0; 10.0)
기준선으로부터의 변화			
N	130	33	163
평균(SD)	-13.3 (9.62)	-13.3 (11.60)	-13.3 (10.01)
중앙값	-13.0	-13.0	-13.0
범위	(-49; 22)	(-44; 3)	(-49; 22)
IQ 범위	(-18.0; -8.0)	(-18.0; -6.0)	(-18.0; -7.0)
48 주차			
N	131	36	167
평균(SD)	7.2 (10.96)	12.2 (15.17)	8.3 (12.11)
중앙값	3.0	6.0	4.0

구셀쿠맵에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 압통 관절 수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)

	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
범위	(0; 58)	(0; 68)	(0; 68)
IQ 범위	(1.0; 8.0)	(3.5; 14.5)	(1.0; 10.0)
기준선으로부터의 변화			
N	131	36	167
평균(SD)	-13.2 (10.42)	-12.0 (13.33)	-12.9 (11.08)
중앙값	-13.0	-13.0	-13.0
범위	(-49; 39)	(-45; 20)	(-49; 39)
IQ 범위	(-18.0; -7.0)	(-19.0; -3.0)	(-18.0; -7.0)

해설: IQ = 사분위수.

* 압통 관절 수는 압통을 평가한 68 개 관절 중 압통 관절의 총 개수이다.

부종 관절 수

아래 표 31에 나타난 바와 같이, GUS 무작위 배정 대상체의 경우, 기준선에서 평균 부종 관절 수는 10.2이었고, 24주차에는 평균 개선이 -6.7, 48주차에는 -8.5였다. 16주차 EE로 경로 지정된 대상체는 EE가 없는 대상체에 비해 평균적으로 기준선에서 부종 관절이 9.7에 비해 12.4로 더 많았다. 24주차에서의 평균 개선은 각각 -6.0과 -6.9였고, 48주차에서는 각각 -9.8과 -8.2이었다.

[0565]

[표 31]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 부종 관찰 수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총 계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	150	39	189
0 주차			
N	150	39	189
평균(SD)	9.7 (6.23)	12.4 (8.25)	10.2 (6.76)
중앙값	8.0	10.0	8.0
범위	(3; 39)	(3; 38)	(3; 39)
IQ 범위	(6.0; 11.0)	(6.0; 17.0)	(6.0; 13.0)
4 주차			
N	150	38	188
평균(SD)	6.7 (6.44)	8.2 (6.93)	7.0 (6.55)
중앙값	5.0	6.5	5.0
범위	(0; 40)	(0; 35)	(0; 40)
IQ 범위	(2.0; 9.0)	(3.0; 12.0)	(3.0; 9.0)
기준선으로부터의 변화			
N	150	38	188
평균(SD)	-3.0 (3.90)	-3.8 (4.86)	-3.2 (4.11)
중앙값	-3.0	-2.0	-2.5
범위	(-19; 9)	(-20; 3)	(-20; 9)
IQ 범위	(-5.0; 0.0)	(-6.0; -1.0)	(-5.0; -1.0)
8 주차			
N	149	39	188
평균(SD)	4.5 (5.87)	8.6 (8.17)	5.4 (6.61)
중앙값	2.0	6.0	3.0
범위	(0; 33)	(0; 36)	(0; 36)
IQ 범위	(1.0; 6.0)	(2.0; 14.0)	(1.0; 6.5)
기준선으로부터의 변화			
N	149	39	188
평균(SD)	-5.1 (4.40)	-3.7 (8.15)	-4.8 (5.40)
중앙값	-5.0	-2.0	-4.0
범위	(-20; 11)	(-36; 12)	(-36; 12)
IQ 범위	(-7.0; -3.0)	(-5.0; 0.0)	(-7.0; -2.0)
12 주차			
N	146	39	185
평균(SD)	3.5 (4.67)	8.9 (7.86)	4.6 (5.91)
중앙값	2.0	6.0	3.0
범위	(0; 26)	(0; 42)	(0; 42)
IQ 범위	(0.0; 5.0)	(4.0; 14.0)	(0.0; 6.0)
기준선으로부터의 변화			

[0566]

구셀쿠맙에 부작용 매정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 부종 관절 수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
N	146	39	185
평균(SD)	-6.1 (4.46)	-3.4 (8.60)	-5.5 (5.67)
중앙값	-5.0	-1.0	-5.0
범위	(-22; 2)	(-32; 18)	(-32; 18)
IQ 범위	(-8.0; -3.0)	(-4.0; 1.0)	(-7.0; -2.0)
16 주차			
N	146	39	185
평균(SD)	3.3 (4.44)	10.5 (7.10)	4.8 (5.88)
중앙값	2.0	9.1	3.0
범위	(0; 21)	(0; 29)	(0; 29)
IQ 범위	(0.0; 4.0)	(4.0; 17.0)	(0.0; 7.0)
기준선으로부터의 변화			
N	146	39	185
평균(SD)	-6.3 (4.92)	-1.9 (10.17)	-5.4 (6.61)
중앙값	-5.0	1.0	-5.0
범위	(-29; 5)	(-35; 16)	(-35; 16)
IQ 범위	(-8.3; -3.0)	(-2.0; 4.0)	(-8.0; -2.0)
20 주차			
N	144	39	183
평균(SD)	3.3 (5.78)	7.3 (6.18)	4.2 (6.07)
중앙값	1.0	7.0	2.0
범위	(0; 48)	(0; 23)	(0; 48)
IQ 범위	(0.0; 4.0)	(1.0; 10.0)	(0.0; 6.0)
기준선으로부터의 변화			
N	144	39	183
평균(SD)	-6.3 (5.69)	-5.1 (9.97)	-6.1 (6.81)
중앙값	-6.0	-3.0	-5.0
범위	(-26; 24)	(-38; 14)	(-38; 24)
IQ 범위	(-9.0; -4.0)	(-8.0; 1.0)	(-9.0; -3.0)
24 주차			
N	146	38	184
평균(SD)	2.6 (3.89)	6.5 (6.16)	3.4 (4.70)
중앙값	1.0	5.0	2.0
범위	(0; 20)	(0; 25)	(0; 25)
IQ 범위	(0.0; 4.0)	(2.0; 9.0)	(0.0; 5.0)
기준선으로부터의 변화			
N	146	38	184
평균(SD)	-6.9 (5.47)	-6.0 (8.84)	-6.7 (6.30)
중앙값	-6.0	-4.0	-6.0
범위	(-33; 5)	(-36; 9)	(-36; 9)
IQ 범위	(-9.0; -4.0)	(-11.0; 0.0)	(-9.0; -3.0)

[0567]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 부종 관절 수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNT01959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총 계
28 주차			
N	137	35	172
평균(SD)	2.5 (3.96)	4.7 (5.63)	3.0 (4.42)
중앙값	1.0	3.0	1.0
범위	(0; 22)	(0; 20)	(0; 22)
IQ 범위	(0.0; 3.0)	(0.0; 8.0)	(0.0; 4.0)
기준선으로부터의 변화			
N	137	35	172
평균(SD)	-7.1 (5.01)	-7.9 (9.10)	-7.3 (6.05)
중앙값	-6.0	-7.0	-6.0
범위	(-25; 6)	(-37; 9)	(-37; 9)
IQ 범위	(-9.0; -4.0)	(-12.0; -4.0)	(-9.5; -4.0)
36 주차			
N	130	34	164
평균(SD)	1.9 (3.50)	4.3 (5.05)	2.4 (3.98)
중앙값	0.0	2.0	0.0
범위	(0; 20)	(0; 20)	(0; 20)
IQ 범위	(0.0; 2.0)	(0.0; 7.0)	(0.0; 3.5)
기준선으로부터의 변화			
N	130	34	164
평균(SD)	-7.8 (5.59)	-8.5 (8.08)	-8.0 (6.17)
중앙값	-7.0	-7.5	-7.0
범위	(-33; 3)	(-37; 5)	(-37; 5)
IQ 범위	(-10.0; -5.0)	(-12.0; -4.0)	(-10.0; -5.0)
44 주차			
N	130	33	163
평균(SD)	1.7 (3.26)	2.8 (3.97)	1.9 (3.43)
중앙값	0.0	1.0	0.0
범위	(0; 18)	(0; 16)	(0; 18)
IQ 범위	(0.0; 2.0)	(0.0; 4.0)	(0.0; 2.0)
기준선으로부터의 변화			
N	130	33	163
평균(SD)	-7.9 (5.86)	-10.0 (8.82)	-8.3 (6.59)
중앙값	-7.0	-7.0	-7.0
범위	(-35; 4)	(-38; 4)	(-38; 4)
IQ 범위	(-10.0; -5.0)	(-13.0; -5.0)	(-11.0; -5.0)
48 주차			
N	131	36	167
평균(SD)	1.7 (3.07)	3.1 (4.05)	2.0 (3.34)
중앙값	0.0	1.5	0.0

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주까지 방문에 의한 부종 관절 수의 관찰된 값 및 기준선으로부터의 변화의 요약; 전체 분석 세트 1(CNT01959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총 계
범위	(0; 13)	(0; 15)	(0; 15)
IQ 범위	(0.0; 2.0)	(0.0; 4.5)	(0.0; 3.0)
기준선으로부터의 변화			
N	131	36	167
평균(SD)	-8.2 (5.70)	-9.8 (9.06)	-8.5 (6.57)
중앙값	-7.0	-7.5	-7.0
범위	(-35; 3)	(-38; 8)	(-38; 8)
IQ 범위	(-10.0; -5.0)	(-13.5; -5.0)	(-11.0; -5.0)

해설: IQ = 사분위수.

* 부종 관절 수는 부종이 평가된 66 개 관절 중 부종 관절의 총 개수이다.

MDA 상태

아래 표 32에 나타난 바와 같이, GUS 무작위 배정 대상체 중 MDA를 달성하는 대상체의 전체 관찰된 비율은 24주차에 17.4%, 48주차에 32.5%였다. 16주차 EE로 경로 지정된 대상체 중, 5.3%가 24주차에 MDA를 달성했고 22.2%가 48주차에 달성했으며, EE가 없는 대상체 중에서는 이는 24주차에 20.5%, 48주차에 35.3%였다.

[0572] [표 32]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주차까지의 방문에 의해 MDA를 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 1(CNT01959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	150	39	189
4 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	147	39	186
MDA 반응을 보이는 대상체	2 (1.4%)	0	2 (1.1%)
8 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	145	39	184
MDA 반응을 보이는 대상체	3 (2.1%)	0	3 (1.6%)
12 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	129	38	167
MDA 반응을 보이는 대상체	5 (3.9%)	0	5 (3.0%)
16 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	146	39	185
MDA 반응을 보이는 대상체	21 (14.4%)	1 (2.6%)	22 (11.9%)
20 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	124	37	161
MDA 반응을 보이는 대상체	5 (4.0%)	1 (2.7%)	6 (3.7%)
24 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	146	38	184
MDA 반응을 보이는 대상체	30 (20.5%)	2 (5.3%)	32 (17.4%)
28 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	126	35	161
MDA 반응을 보이는 대상체	20 (15.9%)	3 (8.6%)	23 (14.3%)
36 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	117	33	150
MDA 반응을 보이는 대상체	25 (21.4%)	1 (3.0%)	26 (17.3%)
44 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	122	32	154
MDA 반응을 보이는 대상체	34 (27.9%)	5 (15.6%)	39 (25.3%)
48 주차			
MDA 반응에 평가 가능한 대상체 ^a	133	36	169
MDA 반응을 보이는 대상체	47 (35.3%)	8 (22.2%)	55 (32.5%)

[0573]

구셀쿠맙에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주차까지의 방문에 의해 MDA를 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 1(CNT01959PSA3003)			
	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맙 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
핵심: CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, MDA = 최소 질환 활성도, TNF = 종양 괴사 인자			
^a MDA는 7 개의 기준 중 적어도 5 개가 충족되면 달성된다(1 이하의 압통 관절 개수, 1 이하의 부종 관절 개수, 1 이하의 건선 활성 및 중증도 지수, 15 이하의 환자의 통증 평가, 20 이하의 환자의 질환 활성도의 종합 평가, 0.5 이하의 HAQ-DI 점수, 1 이하의 압통 부작부 점수).			

[0574]

[0575] 부작부염의 해결

[0576] 부작부염의 해결은 기준선(LEI>0)에서 부작부염이 있는 대상체, GUS 및 PBO 모집단 모두의 67%에서 평가되었다. 아래 표 33에 나타난 바와 같이, GUS 무작위 배정 대상체 중에서, 부작부염의 해결을 달성하는 대상체의 전체 관찰된 비율은 24주차에 52.0%, 48주차에 67.50%였다. 16주차 EE로 경로 지정된 대상체 중, 61.5%가 48주차에 부작부염의 해결을 달성했으며, EE가 없는 대상체 중에서는 이는 69.3%였다.

[0577] [표 33]

구셀쿠맵에 무작위 배정된 대상체에 대해 기준선에서 부착부염(LEI)이 있는 대상체 중 48 주차까지 방문에 의해 부착부염 해결(LEI)을 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트: 기준선에서 부착부염(LEI) 점수 > 0 을 갖는 대상체 중에서 전체 분석 세트 1	99	27	126
4 주차			
부착부염(LEI) 해결에 평가 가능한 대상체 ^a	99	26	125
부착부염(LEI) 해결이 있는 대상체	21 (21.2%)	6 (23.1%)	27 (21.6%)
8 주차			
부착부염(LEI) 해결에 평가 가능한 대상체 ^a	98	27	125
부착부염(LEI) 해결이 있는 대상체	39 (39.8%)	5 (18.5%)	44 (35.2%)
16 주차			
부착부염(LEI) 해결에 평가 가능한 대상체 ^a	95	27	122
부착부염(LEI) 해결이 있는 대상체	52 (54.7%)	9 (33.3%)	61 (50.0%)
24 주차			
부착부염(LEI) 해결에 평가 가능한 대상체 ^a	96	27	123
부착부염(LEI) 해결이 있는 대상체	52 (54.2%)	12 (44.4%)	64 (52.0%)
28 주차			
부착부염(LEI) 해결에 평가 가능한 대상체 ^a	91	25	116
부착부염(LEI) 해결이 있는 대상체	51 (56.0%)	13 (52.0%)	64 (55.2%)
36 주차			
부착부염(LEI) 해결에 평가 가능한 대상체 ^a	84	24	108
부착부염(LEI) 해결이 있는 대상체	57 (67.9%)	9 (37.5%)	66 (61.1%)
44 주차			
부착부염(LEI) 해결에 평가 가능한 대상체 ^a	85	24	109
부착부염(LEI) 해결이 있는 대상체	59 (69.4%)	14 (58.3%)	73 (67.0%)
48 주차			
부착부염(LEI) 해결에 평가 가능한 대상체 ^a	88	26	114
부착부염(LEI) 해결이 있는 대상체	61 (69.3%)	16 (61.5%)	77 (67.5%)

핵심: CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, LEI = 리즈 부착부염 지수, TNF = 종양 괴사 인자

^a 부착부염 점수는 6 개 평가 부위(왼쪽 및 오른쪽: 외측 상과 상완골, 대퇴골 내측과, 아킬레스건 삽입)의 총 점수로 0 내지 6 의 범위이다. 기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 나타낸다. 기준선에서 적어도 하나의 압통 삽입술을 갖는 대상체가 LEI 에 포함된 6 개의 부위 중에서 압통 삽입술을 갖지 않을 때 부착부염 해결이 확립되었다.

[0578]

[0579]

FACIT-피로 개선

[0580]

표 34에 나타난 바와 같이, GUS 무작위 배정 대상체 중, FACIT-피로 점수에서 기준선으로부터 4점 이상 개선된 대상체의 전체 관찰된 비율은 24주차에 58.5%, 48주차에 69.0%였다. 16주차 EE로 경로 지정된 GUS 대상체 중 60.0%가 48주차 FACIT-피로에서 4점 이상의 개선을 달성하였고, 이에 비해 EE가 없는 대상체의 경우에는 71.3%였다.

[0581] [표 34]

구셀쿠맵에 무작위 배정된 대상체에 대해 48 주차까지의 방문에 의해 FACIT-피로에서 기준으로부터 ≥ 4 개선을 달성하는 대상체의 수; 전체 분석 세트 1(CNTO1959PSA3003)			
	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료 없음	구셀쿠맵 100 mg q8w 16 주차에 조기 종료	총계
분석 세트: 전체 분석 세트 1	150	39	189
8 주차			
FACIT에 대해 평가 가능한 대상체	149	38	187
FACIT-피로 점수의 ≥ 4 개선이 있는 대상체	71 (47.7%)	18 (47.4%)	89 (47.6%)
16 주차			
FACIT에 대해 평가 가능한 대상체	145	38	183
FACIT-피로 점수의 ≥ 4 개선이 있는 대상체	83 (57.2%)	21 (55.3%)	104 (56.8%)
24 주차			
FACIT에 대해 평가 가능한 대상체	146	37	183
FACIT-피로 점수의 ≥ 4 개선이 있는 대상체	83 (56.8%)	24 (64.9%)	107 (58.5%)
36 주차			
FACIT에 대해 평가 가능한 대상체	134	34	168
FACIT-피로 점수의 ≥ 4 개선이 있는 대상체	91 (67.9%)	21 (61.8%)	112 (66.7%)
48 주차			
FACIT에 대해 평가 가능한 대상체	136	35	171
FACIT-피로 점수의 ≥ 4 개선이 있는 대상체	97 (71.3%)	21 (60.0%)	118 (69.0%)

핵심: CRP = C-반응성 단백질, DMARD = 질병-조절 항류마티스 약물, FACIT = 만성 질환 요법의 기능 평가, TNF = 종양 괴사 인자

* FACIT-피로 점수는 13 개의 질문으로 이루어진 FACIT-피로 설문에 기초하여 계산되고, 각각의 질문은 5 점 척도(0 내지 4)에 따라 등급화된다. FACIT-피로 점수는 0 내지 52 의 범위일 수 있고, 더 높은 점수는 피로가 덜함을 나타낸다.

[0582]

[0583] **56주차까지의 안전성:**

[0584] 56주차 안전성은 무작위 배정에서 할당된 치료와 관계없이 연구 동안 받은 실제 치료에 따라 적어도 1회 용량의 구셀쿠맵(부분 또는 전체)을 투여받은 무작위 배정되고 치료 받은 모든 참가자에 대해 평가되었다. 이는 또한 안전성 분석 세트로도 지칭된다. 핵심 안전성 사건이 아래 표 35에 요약되어 있다.

[0585] 56주차까지, 전체적으로 대상체의 49.8%가 적어도 하나의 이상반응을 보고했다. 16주차 또는 24주차에 GUS로 전환된 환자의 경우 이는 각각 46.7%와 44.4%였다. GUS에 무작위 배정된 환자의 경우, 24주차 이후 추적관찰 동안(30.5%)보다 첫 번째 24주 동안(42.3%) 더 많은 환자가 이상반응을 보고했다. GUS 무작위 배정 대상체 중 3.7%가 24주차까지 중대한 이상반응(SAE)이 있었고 24주차 이후 추적관찰 동안에는 2.9%가 있었다. 16주차에 GUS로 전환된 PBO 무작위 배정된 환자와 24주차에 전환된 환자 중에서, 4.4%가 SAE를 보고했다. 전체적으로, 대상체의 2.5%가 구셀쿠맵 투여의 중단을 초래한 이상반응을 보고했으며, 이는 대부분 연구의 첫 번째 24주 동안이었다(2.1% 대 1.7%).

[0586] 56주차까지, GUS-치료받은 대상체의 21.9%가 조사자들에 의해 적어도 하나의 감염이 확인되었다. GUS-무작위 배정된 대상체의 경우, 감염은 24주차 이후 56주차까지의 추적관찰 동안(9.2%)보다 첫 번째 24주 동안(21.2%) 더 자주 보고되었다. PBO에 무작위 배정된 대상체 중 15.6%가 16주차 교차 후 감염을 보고했고, 13.3%는 24주차 교차 후 감염을 보고했다. 2명의 대상체(0.7%)가 하나 이상의 심각한 감염을 보고했고, 1명의 GUS-무작위 배정 및 1명의 PBO-무작위 배정 대상체가 모두 패혈을 보고했다.

[0587] 56주차까지, 전체적으로 GUS-치료된 대상체의 1.8%(n=5)가 적어도 1회 주사 부위 반응을 보였다.

[0588] 56주차까지 1명(0.5%)의 대상체에서 악성 종양이 보고되었다. 19주차 연구에서 GUS군에서 보고된 이 악성종양은 전립선암이었다. 대상체의 만성 전립선염 병력, 및 연구 치료 시작과 암 진단 사이의 상대적으로 짧은 간격을 고려하여, 인과성은 연구 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었다.

[0589] 56주차까지 사망, 기회 감염, 결핵, 자살 생각 또는 행동, 아나필락시스 또는 혈청병 반응은 보고되지 않았다.

[0590] 56주차까지, 관찰된 가장 흔한 치료 유발 이상반응 시스템 기관 분류(SOC: System Organ Class)는 감염 및 침입(20.8%)이었으며, 이 중 보고된 가장 흔한 AE는 비인두염(5.7%) 및 상부 호흡기 감염(3.6%)이었다.

[0591] 56주차까지, 11명의 대상체(3.9%)에서 알려진 아미노트랜스퍼라제(ALT) 혈청 수준의 상승이 AE로서 보고되었으며, 그 중 1명은 SAE로 지정되었다. 아스파르트산 아미노트랜스퍼라제(AST) 혈청 수준의 상승이 6명의 대상체(2.2%)에서 AE로 보고되었다. 1명의 대상체(0.4%)의 경우, 간 효소 상승이 SAE로서 보고되었다. 이러한 SAE에 대한 자세한 내용은 CSR에서 제공될 것이다.

[0592] 56주차까지, (이상반응으로 보고된) 호중구 및 백혈구 수의 감소가 각각 1.1% 및 1.1%로 관찰되었다. 이들 사건 중 어느 것도 SAE 임계값에 도달하지는 않았다.

[0593] [표 35]

56 주차까지 치료-유발 이상반응의 전체 요약; 안전성 분석 세트 2(CNTO1959PSA3003)					
분석 세트: 안전성 분석 세트 2	구셀쿠맙 복용				
	16 주차에 위약에서 구셀쿠맙으로 전환	24 주차에 위약에서 구셀쿠맙으로 전환	0 주차 내지 24 주차 구셀쿠맙으로 무작위 배정	24 주차 내지 56 주차 구셀쿠맙으로 무작위 배정	구셀쿠맙 조합
1 이상의 이상반응을 갖는 대상체	45	45	189	174	279
1 이상의 중대한 이상반응을 갖는 대상체	21 (46.7%)	20 (44.4%)	80 (42.3%)	53 (30.5%)	139 (49.8%)
연구 약제의 중단으로 이어지는 1 이상의 이상반응을 갖는 대상체	2 (4.4%)	2 (4.4%)	7 (3.7%)	5 (2.9%)	15 (5.4%)
중증 강도를 갖는 1 이상의 이상반응을 갖는 대상체	0	0	4 (2.1%)	3 (1.7%)	7 (2.5%)
1 이상의 감염을 갖는 대상체	7 (15.6%)	6 (13.3%)	40 (21.2%)	16 (9.2%)	61 (21.9%)
1 이상의 심각한 감염을 갖는 대상체	0	1 (2.2%)	1 (0.5%)	0	2 (0.7%)
1 이상의 기회감염성 감염을 갖는 대상체	0	0	0	0	0
1 이상의 주사 부위 반응을 보이는 대상체	0	1 (2.2%)	4 (2.1%)	0	5 (1.8%)
1 건 이상의 자살 생각이나 행동이 발생한 대상체	0	0	0	0	0
1 건 이상의 악성종양이 발생한 대상체	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)
1 건 이상의 결핵이 발생한 대상체	0	0	0	0	0
1 건 이상의 아나필락시스 반응이나 혈청병이 발생한 대상체	0	0	0	0	0
사망으로 이어지는 1 이상의 사건이 발생한 대상체	0	0	0	0	0

[0594]

[0595] 아래 표 36에 나타난 바와 같이, 24주차에 평가된 추가 2차 평가변수 결과도 ACR70, MDA 및 VLDA 달성뿐만 아니라 기준선에서 건선이 있는 BSA $\geq 3\%$ 및 IGA ≥ 2 인 환자에서 PASI75 및 PASI90 달성에 있어서 위약에 비해 구셀쿠맙의 수치적 이점을 보여주었다. 이러한 분석은 비반응자 대체를 사용하여 수행되었다. 기준선에서 부착부염이나 지염이 있는 참가자 중에서, 위약 환자보다 구셀쿠맙 환자의 수치적으로 더 높은 비율이 24주차에 각각 부착부염 또는 지염을 해결하였다. 임상적으로 의미 있는 개선을 반영하여 FACIT-F에서 4점 이상의 개선을 달성하는 환자의 비율은 위약군보다 구셀쿠맙군에서 더 높았다. SF-36 MCS 점수의 기준선으로부터의 LS 평균 변화도 구셀쿠맙군에서 수치적으로 더 높았다.

[0596] 24주차 이후, 기준선에서 구셀쿠맙으로 무작위 배정된 환자들에서 2차 평가변수에 대한 반응률과 평균 개선은 48주차까지 지속되거나 수치적으로 개선되었다. 24주차에 위약에서 구셀쿠맙으로 전환한 환자 중에서 2차 평가변수의 반응률 및 평균 변화가 48주차에 증가했다.

[0597] 24주차에 ACR20, ACR50 또는 ACR70 반응을 달성하는 구셀쿠맙 무작위 배정된 환자에 대해 반응 유지를 평가했다. 이들 환자 중 각각 83.3%(70/84), 81.1%(30/37), 86.7%(13/15)가 48주차에 반응을 유지했다.

[0598] [표 36]

비반응자 대체를 사용하여 분석된 24 주차 및 48 주차에서의 추가적인 2 차 효능 평가. ^a				
	24 주차		48 주차	
	구셀쿠맙 100 mg Q8W	위약	구셀쿠맙 100 mg Q8W	위약→구셀쿠맙 100 mg Q8W
무작위 배정 그룹에 따른 치료된 참가자, N	189	96	189	51
ACR70 반응	15 (7.9%)	1 (1.0%)	45 (23.8%)	9 (17.6%)
% 차이(95% CI) ^b	6.8 (2.6, 11.1)			
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	0.018			
부작부염 해결(LEI 점수=0) ^d	50/126 (39.7%)	12/64 (18.8%)	70/126 (55.6%)	14/35 (40.0%)
% 차이(95% CI) ^b	21.6 (8.8, 34.4)			
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	0.003			
지염 해결(DSS=0) ^e	30/67 (44.8%)	9/36 (25.0%)	45/67 (67.2%)	11/13 (84.6%)
% 차이(95% CI) ^b	19.9 (2.7, 37.1)			
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	0.040			
IGA 반응(IGA 0/1 및 기준선으로부터 ≥2 등급) ^f	64/133 (48.1%)	5/53 (9.4%)	87/133 (65.4%)	14/23 (60.9%)
% 차이(95% CI) ^b	38.8 (27.3, 50.4)			
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	< 0.001			
PASI75 반응 ^g	79/133 (59.4%)	5/53 (9.4%)	99/133 (74.4%)	19/23 (82.6%)
% 차이(95% CI) ^b	49.6 (38.3, 60.9)			
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	< 0.001			
PASI90 반응 ^g	68/133 (51.1%)	4/53 (7.5%)	89/133 (66.9%)	14/23 (60.9%)
% 차이(95% CI) ^b	43.7 (32.7, 54.7)			
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	< 0.001			
SF-36 MCS 점수				
기준선으로부터의 LS 평균 변화 ^h	2.10 (0.54, 3.65)	0.36 (-1.52, 2.25)	--	--
LS 평균 차이(95% CI) ^b	1.73 (-0.14, 3.61)		--	--
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	0.070			
기준선으로부터의 평균 변화(SD) ^b	--	--	3.05 (9.95)	3.82 (8.91)
FACIT-F 반응(기준선으로부터 ≥4 점 개선)	81 (42.9%)	20 (20.8%)	55.6%	51.0%
% 차이(95% CI) ^b	21.9 (11.2, 32.7)			
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	< 0.001			
MDA	28 (14.8%)	3 (3.1%)	51 (27.0%)	14 (27.5%)
% 차이(95% CI) ^b	11.7 (5.6, 17.7)			
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	0.003			
VLDA	7 (3.7%)	0	21 (11.1%)	2 (3.9%)
% 차이(95% CI) ^b	3.7 (1.0, 6.4)			
조정되지 않은 p 값 대 위약 ^c	0.057			

[0599]

비반응자 대체를 사용하여 분석된 24 주차 및 48 주차에서의 추가적인 2 차 효능 평가. ^a				
	24 주차		48 주차	
	구셀쿠맙 100 mg Q8W	위약	구셀쿠맙 100 mg Q8W	위약→구셀쿠맙 100 mg Q8W
나타낸 데이터는 달리 언급하지 않는 한 n(%) 또는 n/N(%)이다.				
^a 24 주차까지, 어떤 이유로든 연구 약제/연구 참여를 중단했거나, PsA 에 대해 기준치보다 허용된 csDMARD/경구용 코르티코스테로이드의 용량을 시작하거나 증가시켰거나, PsA 에 대해 프로토크-금지 약물/요법을 시작했거나, 또는 EE 기준(EE 에 잘못 할당된 것을 포함)을 충족한 환자는 비반응자이거나 후속 시점에서 기준선으로부터의 개선이 없는 것으로 간주되었다. 24 주차 이후에, EE 기준을 충족한 환자(EE 에 잘못 할당된 환자 제외) 및 어떤 이유로든 연구 약제/연구 참여를 중단한 환자는 비반응자이거나 후속 시점에서 기준선으로부터의 개선이 없는 것으로 간주되었으며; 결측 데이터는 비응답 또는 다중 대체(무작위로 누락된 것으로 가정)로서 대체되었다.				
^b 왈드 통계에 기초한 CI				
^c csDMARD 의 기준선 사용(예/아니오) 및 TNFi 에 대한 이전 노출(1/2)에 의해 계층화된, 코크란-멘텔-헨젤 테스트에 기초한 조정되지 않은 (공정) p 값				
^d 기준선에서 LEI 점수 ≥1 을 갖는 환자에서				
^e 기준선에서 DSS 점수 ≥1 을 갖는 환자에서				
^f 기준선에서 BSA 건전 점법 ≥3% 및 IGA ≥2 를 갖는 환자에서				
^g 결측 데이터에 대한 무작위 누락 가정 하에서 반복 측정에 대한 혼합 모델을 기반으로 하는 LS 평균 및 조정되지 않은 (공정) p 값. LS 평균은 24 주차까지만 결정되었다.				
^h 24 주차 후, 기준선으로부터의 평균 변화는 24 주차 이전에 중단했거나 EE 기준을 충족한 환자에 대한 0 의 변화(EE 에 잘못 할당된 환자 제외) 및 결측 데이터에 대한 다중 대체(무작위로 누락된 것으로 가정)를 사용하여 결정되었다.				
ACR, 미국 류마티스 학회; BSA, 체표면적; CI, 신뢰 구간; csDMARD, 통상적인 합성 질환-조절 항류마티스 약물; DSS, 지염 심각도 점수; EE, 조기 종료; FACIT-F, 만성 질환 요법의 기능적 평가-피로; IGA, 조사자의 건전 종합 평가; LEI, 리즈 부작부염 지수; MDA, 최소 질환 활동도; PASI, 건전 면적 및 중증도 지수; PsA, 건선성 관절염; Q8W, 8 주마다; SF-36 MCS, 36-항목 간단한 건강 조사 신체 구성요소 요약; SD, 표준 편차; TNFi, 중양 피사 인자-억제제; VLDA, 매우 낮은 질환 활동도				

[0600]

[0601] **논의 및 48/56주차 결론(들)**

[0602] 전체적으로, COSMOS 시험은 0주차, 4주차, 및 그 다음 8주마다 44주차까지 구셀쿠맙(GUS) 100 mg의 효능과 안전성을 평가하고 효능의 측면에서 다음과 같이 입증되었다: (i) 24주차에 ACR20 반응의 1차 평가변수와 관련하여 PBO에 비해 GUS의 우월성, (ii) 24주차에 4가지 핵심 2차 평가변수, 즉 HAQ-DI, ACR50 반응, SF36-PCS 및 PASI100 모두와 관련하여 PBO에 비해 GUS의 우월성(미리 정의된 계층적 테스트 절차에 기초함), (iii) 부작부염 및 지염 해결, SF-36, FACIT-피로 등과 같은 탐색적 평가변수와 관련하여 PBO에 비해 GUS의 이점, (iv) GUS 요법 48주차까지 관절 결과에서 높은 반응 유지(ACR20: 91.2%; ACR50: 94.6%; ACR70: 81.3%), 및 (v) 연구에서

높은 환자 유지율이 관찰되었다(48주차까지 85% 초과).

[0603] 전반적으로, GUS는 48주간의 치료까지 관절 및 피부 건선의 징후 및 증상에 대한 강력한 효능, 신체 기능 개선, 및 건강 관련 삶의 질의 신체 구성요소 개선을 입증했다. GUS 투여 요법은 본 연구에서 56주차까지 안전하고 내약성이 양호했다. 항-TNF 요법에 불응성인 건선성 관절염 환자의 이 모집단에서 56주차까지 구셀쿠맙의 안전성 프로파일은 건선 또는 생물학적 미경험의 건선성 관절염 적응증에서 입증된 것과 일반적으로 일치한다. 24주차 이후 평가된 모든 결과에 대해 시간 경과에 따라 이익이 증가하는 경향이 관찰되었다. 이러한 경향이 '관찰된' 데이터를 기반으로 한다는 점을 감안할 때, 적절한 비-반응자 및 다중 대체 기술은 이러한 관찰에 적용되어 발견들을 확인할 것이다. PBO 환자를 GUS로 전환하는 효과를 포함하여 이러한 분석과 기타 탐색적 분석이 임상 연구 보고서에 보고될 것이다.

[0604] **연구를 위한 전체적인 이론적 근거**

[0605] 이 3b상 PsA 임상 연구에서 구셀쿠맙에 대한 조사는 PsA 환자의 서브세트를 포함하는 건선에서의 3상 연구, 뿐만 아니라 PsA에서 구셀쿠맙을 사용한 2a상 연구 및 2개의 3상 연구로부터의 강력한 효능 결과와 유리한 안전성 프로파일에 의해 뒷받침되었다.

[0606] 건선에서의 구셀쿠맙의 3상 연구에는 2개의 대규모 위약- 및 활성-비교-대조 연구(CNT01959PSO3001 [VOYAGE-1] 및 CNT01959PSO3002 [VOYAGE-2])가 포함되며, 이는 기준선에서 활성 PsA가 있는 참가자를 포함했다(각각 18.6% 및 18.0%). 연구는 구셀쿠맙이 매우 효과적이며 치료가 이 모집단의 건선에 신속하고 실질적이며 임상적으로 유의미한 개선을 가져온다는 것을 일관되게 입증했다. 전체 모집단과 비교했을 때, 구셀쿠맙은 성별, 기준선 연령, 기준선 체중, 인종, 지리적 지역, 기준선에서의 PsA 유무, 건선 치료 이력에 따라 정의된 모든 하위 모집단에 걸쳐 동등하게 효과적이었다. 두 연구 모두에서, 구셀쿠맙은 공동 1차 평가변수와 모든 주요 2차 평가변수에서 위약이나 아달리무맙보다 통계적으로 우수했다($p < 0.001$).

[0607] PsA에서의 구셀쿠맙에 대한 2a상 연구인 CNT0 1959PSA2001은 활성 PsA 및 건선 체표면적(BSA) $\geq 3\%$ 를 갖는 참가자에서 관절 증상, 신체 기능, 건선, 부착부염, 지염 및 삶의 질을 포함한 증상의 상당한 개선을 입증했다. 본 연구에서는 1차 및 모든 2차 평가변수가 충족되었으며, 구셀쿠맙군 참가자들 사이에서 약 1년간의 노출 기간 동안 효능이 유지되었다. 이러한 데이터는 PsA에서 효과적인 치료 개입으로서 구셀쿠맙을 검증하는 2개의 등록 3상 연구(CNT01959PSA3001 [DISCOVER-1] 및 CNT01959PSA3002 [DISCOVER-2])에서 확인되었다.

[0608] 3상 연구(DISCOVER 프로그램)에는 주로 생물학적 미경험의 환자가 포함되었다. 본 연구(CNT01959PSA3003 [COSMOS])의 목적은, 임상적 효능(관절 및 건선 피부 질환의 징후 및 증상의 감소)을 추가로 정의하고, 이전에 항-TNF α 요법에 부적절한 반응을 갖거나(즉, 불응성) 내약성이 없었던 활성 PsA 환자의 치료에서 구셀쿠맙의 안전성을 평가하는 것이었다.

[0609] 본 발명은 항-TNF 요법에 대한 반응이 부적절한 대상체의 건선성 관절염 치료를 위한 항-IL-23 항체의 약제학적 조성물 및 패키징을 추가로 포함하며, 여기서 상기 항체는, s(i) 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 - 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열; 서열 번호 2의 CDRH2 아미노산 서열; 및 서열 번호 3의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열; 서열 번호 5의 CDRL2 아미노산 서열; 및 서열 번호 6의 CDRL3 아미노산 서열을 포함함 -; (ii) 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역; 또는 (iii) 서열 번호 9의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열 번호 10의 아미노산 서열의 경쇄를 포함한다.

[0610] 본 발명은 하기의 번호 매겨진 실시형태를 참조하여 설명될 수 있다:

[0611] 1. 건선성 관절염의 치료를 필요로 하며 항-TNF 요법에 의한 치료에 부적절한 반응을 나타낸 대상체에서 건선성 관절염을 치료하기 위한 항-IL-23 항체의 용도로서, 약 50 mg 내지 약 150 mg의 항-IL-23 항체가 4주마다 1회(q4w) 대상체에게 피하로 투여되며, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열, 서열 번호 2의 CDRH2 및 서열 번호 3의 CDRH3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열, 서열 번호 5의 CDRL2 및 서열 번호 6의 CDRL3을 포함하며, 상기 대상체는 치료 후 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 20% 개선(ACR20)을 달성하는, 용도.

[0612] 2. 실시형태 1에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노

산 서열의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 용도.

- [0613] 3. 실시형태 1에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 9의 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 10의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 용도.
- [0614] 4. 실시형태 1에 있어서, 상기 항체는 투여당 약 100 mg의 용량으로 투여되는, 용도.
- [0615] 5. 실시형태 1에 있어서, ACR20은 약 24주의 치료 기간 후 달성되는, 용도.
- [0616] 6. 실시형태 5에 있어서, 상기 ACR20은 약 48주의 치료 기간 후 달성되거나 유지되는, 용도.
- [0617] 7. 실시형태 1에 있어서, 상기 항-TNF 요법은 항-TNF α 항체 또는 TNF α 비-항체 길항제인, 용도.
- [0618] 8. 실시형태 7에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 아달리무맙, 골리무맙, 세르톨리주맙 페골 요법, 인플릭시맙 및/또는 이에 대한 바이오시밀러이고, 상기 TNF α 비-항체 길항제는 에타너셉트 및/또는 이에 대한 바이오시밀러인, 용도.
- [0619] 9. 실시형태 1에 있어서, 치료 후, 상기 대상체는 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 50% 개선(ACR50), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 70% 개선(ACR70), 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index), 조사자 종합 평가(IGA: Investigator's Global Assessment), 질환 활성화도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP), 부착부염의 해결, 지염의 해결, 리즈 부착부염 지수(LEI: Leeds enthesitis index), 지염 평가 점수, 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약(MCS(mental component summary) 및 PCS(physical component summary))의 간단한 건강 설문(SF-36), 최소 질환 활성화도(MDA: minimal disease activity)의 달성, 매우 낮은 질환 활성화도(VLDA: very low disease activity), 배쓰 강직성 척추염 질환 활성화도 지수(BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), GRAppa 복합 점수(GRACE), 건선성 관절염 질환 활성화도 점수(PASDAI: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), 수정된 복합 건선성 질환 활성화도 지수(mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index), 건선 면적 및 중증도 지수(PASI: Psoriatic Area and Severity Index), 피부질환 관련 삶의 질 지수(DLQI: Dermatology Life Quality Index), 만성 질병 치료의 기능적 평가(FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), 및 환자 보고 결과 측정 정보 시스템-29(PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기준에 의해 결정된 질환 활성화도의 개선을 추가로 달성하는, 용도.
- [0620] 10. 실시형태 1에 있어서, 대상체는 치료 후 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 50% 개선(ACR50)을 추가로 달성하는, 용도.
- [0621] 11. 실시형태 1에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 약 48주의 치료 기간 후 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI)의 개선을 추가로 달성하는, 용도.
- [0622] 12. 실시형태 1에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 약 48주의 치료 기간 후 질환 활성화도 점수 28(DAS28) C-반응성 단백질(CRP)의 개선을 추가로 달성하는, 용도.
- [0623] 13. 실시형태 1에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 적어도 약 48주의 치료 기간 후에 IGA(조사자 종합 평가)에서 0(깨끗함(clear)) 또는 1(최소) 또는 2등급 이상 감소의 IGA를 추가로 달성하며, 상기 대상체는 치료 전 기준선에서 3% 이상의 체표면적(BSA) 건선 침범 및 2 이상의 IGA 점수를 갖는, 용도.
- [0624] 14. 실시형태 1에 있어서, 상기 대상체는 PsA에 대한 표준 치료에 부적절한 반응을 보였고, 선택적으로, 상기 대상체는 또한 치료 동안 표준 치료가 투여되는, 용도.
- [0625] 15. 건선성 관절염의 치료를 필요로 하며 항-TNF 요법에 의한 치료에 부적절한 반응을 나타낸 대상체에서 건선성 관절염을 치료하기 위한 항-IL-23 항체의 용도로서, 약 50 mg 내지 약 150 mg의 항-IL-23 항체를 0주차에 1회, 4주차에 1회, 그리고 이후 8주마다 1회(q8w) 대상체에게 피하로 투여되며, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열, 서열 번호 2의 CDRH2 및 서열 번호 3의 CDRH3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열, 서열 번호 5의 CDRL2 및 서열 번호 6의 CDRL3을 포함하고, 상기 대상체는 치료 전에 2 cm 이상의 직경의 적어도 하나의 건선성 플라크 또는 건선과 일치하는 손발톱 변화 또는 판상 건선의 입증된 병력을 가지며, 상기 대상체는 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 20% 개선(ACR20)을 달성하는, 용도.

- [0626] 16. 실시형태 15에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 용도.
- [0627] 17. 실시형태 16에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 9의 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 10의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 용도.
- [0628] 18. 실시형태 15에 있어서, 상기 항체는 투여당 약 100 mg의 용량으로 투여되는, 용도.
- [0629] 19. 실시형태 1 또는 실시형태 15에 있어서, ACR20은 약 24주 또는 약 48주의 치료 기간 후 달성되는, 용도.
- [0630] 20. 실시형태 15에 있어서, 상기 항-TNF 요법은 항-TNF α 항체 또는 TNF α 비-항체 길항제인, 용도.
- [0631] 21. 실시형태 20에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 아달리무맙, 골리무맙, 세르톨리주맙 페골 요법, 인플릭시맙 및/또는 이에 대한 바이오시밀러이고, 상기 TNF α 비-항체 길항제는 에타너셉트 및/또는 이에 대한 바이오시밀러인, 용도.
- [0632] 22. 실시형태 15에 있어서, 치료 후, 상기 대상체는 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 50% 개선 (ACR50), 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 70% 개선 (ACR70), 건강 평가 설문 장애 지수 (HAQ-DI), 조사자 종합 평가 (IGA), 질환 활성화도 점수 28 (DAS28) C-반응성 단백질 (CRP), 부착부염의 해결, 지염의 해결, 리즈 부착부염 지수 (LEI), 지염 평가 점수, 정신적 구성요소 요약 및 신체적 구성요소 요약 (MCS 및 PCS)의 간단한 건강 설문 (SF-36), 최소 질환 활성화도 (MDA)의 달성, 매우 낮은 질환 활성화도 (VLDA), 배스 강직성 척추염 질환 활성화도 지수 (BASDAI), GRAppa 복합 점수 (GRACE), 건선성 관절염 질환 활성화도 점수 (PASDAS), 수정된 복합 건선성 질환 활성화도 지수 (mCPDAI), 건선 면적 및 중증도 지수 (PASI), 피부질환 관련 삶의 질 지수 (DLQI), 만성 질병 치료의 기능적 평가 (FACIT), 및 환자 보고 결과 측정 정보 시스템-29 (PROMIS-29)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기준에 의해 결정된 질환 활성화도의 개선을 추가로 달성하는, 용도.
- [0633] 23. 실시형태 15에 있어서, 대상체는 치료 후 미국 류마티스 학회 핵심 세트 질환 지수의 적어도 50% 개선 (ACR50)을 추가로 달성하는, 용도.
- [0634] 24. 실시형태 15에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 약 48주의 치료 기간 후 건강 평가 설문 장애 지수 (HAQ-DI)의 개선을 추가로 달성하는, 용도.
- [0635] 25. 실시형태 15에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주 또는 적어도 약 48주의 치료 기간 후 질환 활성화도 점수 28 (DAS28) C-반응성 단백질 (CRP)의 개선을 추가로 달성하는, 용도.
- [0636] 26. 실시형태 15에 있어서, 상기 대상체는 적어도 약 24주의 치료 기간 후에 IGA(조사자 종합 평가)에서 0(깨끗함) 또는 1(최소) 또는 2등급 이상 감소의 IGA를 추가로 달성하며, 상기 대상체는 치료 전 기준선에서 3% 이상의 체표면적 (BSA) 건선 침범 및 2 이상의 IGA 점수를 갖는, 용도.
- [0637] 27. 실시형태 1에 있어서, 상기 대상체는 PsA에 대한 표준 치료에 부적절한 반응을 보였던, 용도.
- [0638] 28. 실시형태 27에 있어서, 상기 대상체는 또한 치료 동안 표준 치료가 투여되는, 용도.
- [0639] 29. 건선성 관절염의 치료를 필요로 하며 항-TNF 요법에 의한 치료에 부적절한 반응을 나타낸 대상체에서 건선성 관절염을 치료하는데 사용하기 위한 항-IL-23 항체의 약제학적 조성물로서,
- [0640] a. (i) 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 - 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열; 서열 번호 2의 CDRH2 아미노산 서열; 및 서열 번호 3의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열; 서열 번호 5의 CDRL2 아미노산 서열; 및 서열 번호 6의 CDRL3 아미노산 서열을 포함함 -; (ii) 서열 번호 7의 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 8의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역; 또는 (iii) 서열 번호 9의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열 번호 10의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체; 및
- [0641] b. 중증도 내지 중증의 활동성인 건선성 관절염을 앓고 있고 항-TNF 요법에 부적절한 반응을 보이는 성인 남성 및 여성에서 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 임상 연구(randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study)로부터의 데이터를 포함하는 하나 이상의 의약품 라벨 요소를 포함하는 패키징을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0642] 30. 구셀쿠맙을 포함하는 의약품을 판매하는 방법으로서, 구셀쿠맙을 제조하는 단계; 구셀쿠맙을 포함하는 치료법이 활성 건선성 관절염을 앓고 있고 항-TNF 요법에 의한 치료에 부적절한 반응을 나타낸 대상체의 치료에 안

전하고 효과적이라는 것을 홍보하는 단계 - 단계 a) 및 b)를 수행하여 의료 전문가(HCP)가 의약품을 구매하게 함 -; 이에 의해 의약품을 판매하는 단계를 포함하는 방법.

[0643]

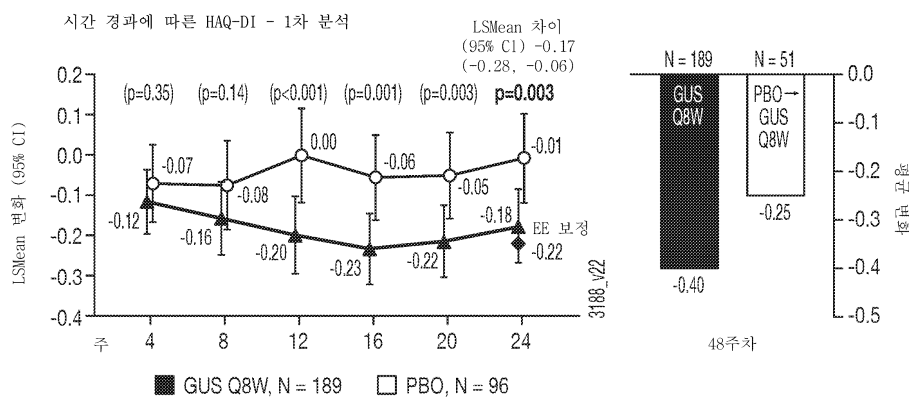
서열 목록:

서열 번호:	설명	서열
1	HCDR1	NYWIG
2	HCDR2	IIDPSNSYTR YSPSFQG
3	HCDR3	WYYKPFDV
4	LCDR1	TGSSSNIGSG YDVH
5	LCDR2	GNSKRPS
6	LCDR3	ASWTDGLSLV V
7	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY YKPFVDVWGQG TLVTVSS
8	VL	QSVLTQPPSV SGAPGQRTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV L
9	중쇄	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY YKPFVDVWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVTPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APPELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK
10	경쇄	QSVLTQPPSV SGAPGQRTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT VAWKADSSPV KAGVETTPPS KQSNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV THEGSTVEKT VAPTECS

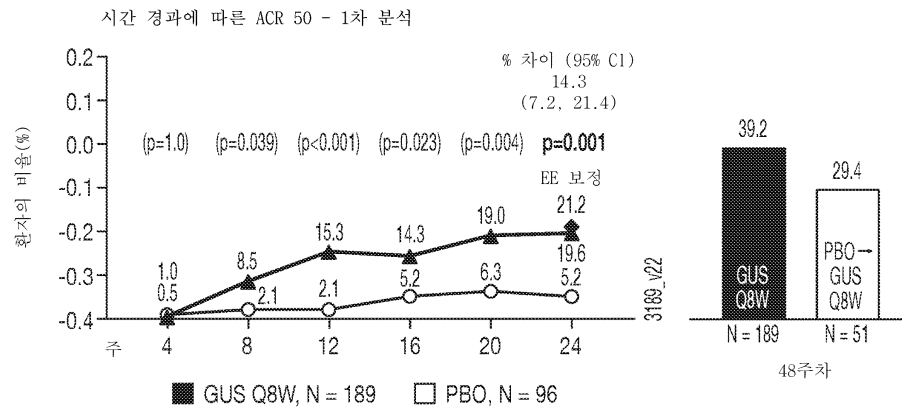
[0644]

도면

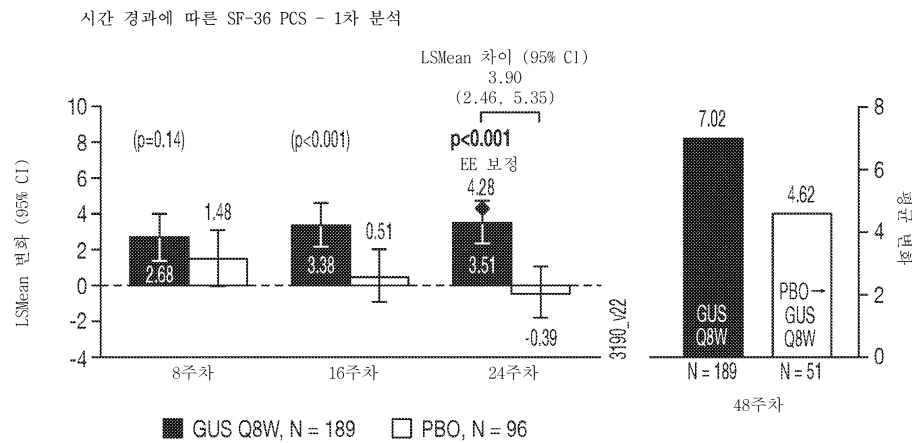
도면1a



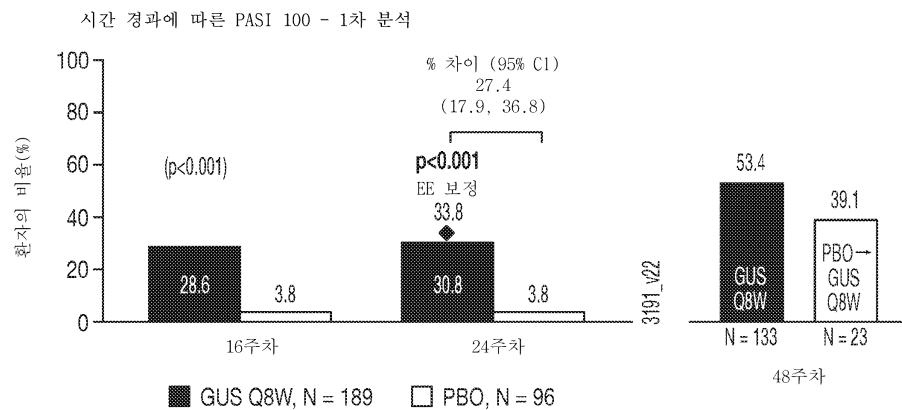
도면1b



도면1c



도면1d



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Janssen Biotech, Inc.

Hsia, Elizabeth

Karyekar, Chetan

Kollmeier, Alexa

Noel, Wim

Vigueras, Jaime Oliver

Schubert-Wlodarczyk, Agata

Shawi, May

Taliadouros, Virginia

Theander, Elke

Xu, Xie

<120> METHOD OF TREATING PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS WITH INADEQUATE
RESPONSE TO TNF THERAPY WITH ANTI-IL23 SPECIFIC ANTIBODY

<130> JBI6473WOPCT1

<140> To Be Assigned

<141> 2022-03-09

<150> 63/160078

<151> 2021-03-12

<151> 63/188707

<151> 2021-05-14

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val

1 5

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val

1 5 10

<210> 7

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 8

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95

Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 9

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 10

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly

85 90 95

Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

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

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

215