



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0107176
(43) 공개일자 2024년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7019397
(22) 출원일자(국제) 2022년11월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월11일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/060946
(87) 국제공개번호 WO 2023/084488
국제공개일자 2023년05월19일
(30) 우선권주장
63/279,418 2021년11월15일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850
(72) 발명자
아데도쿤, 오모니이
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드
1400
찬, 다프네
미국 펜실베이니아 19044 호삼 리지뷰 드라이브 800
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

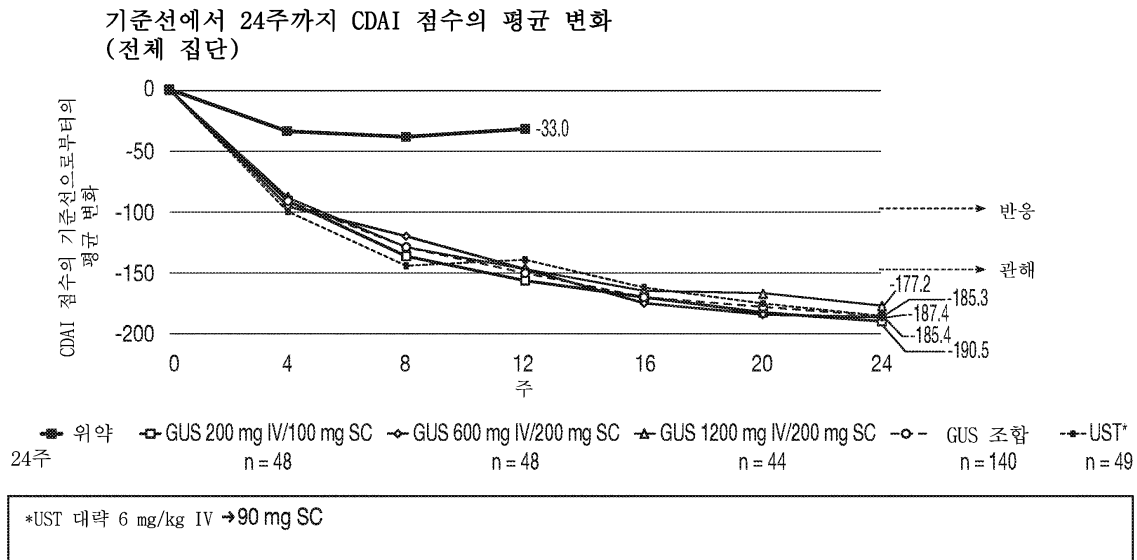
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 항-IL23 특이적 항체로 크론병을 치료하는 방법

(57) 요약

환자에서 크론병을 치료하는 방법은 IL-23 특이적 항체, 예를 들어 구셀쿠맙을 초기 정맥내 투여량 및 후속 피하 투여량으로 투여하여 환자가 항체에 반응하고 하나 이상의 임상 평가변수를 충족하도록 하는 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 37/06 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

첸, 양

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드
1400

자파리, 필립피

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드
1400

명세서

청구범위

청구항 1

환자에서 크론병을 치료하는 방법으로서, IL-23에 대한 항체를 초기 용량, 초기 치료 후 4주의 용량, 초기 치료 후 8주의 용량, 및 8주에서의 용량 후 4 또는 8주마다의 용량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은

SEQ ID NO: 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열;

SEQ ID NO: 5의 CDRL2 아미노산 서열; 및

SEQ ID NO: 6의 CDRL3 아미노산 서열

을 포함하고,

상기 중쇄 가변 영역은

SEQ ID NO: 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열;

SEQ ID NO: 2의 CDRH2 아미노산 서열; 및

SEQ ID NO: 3의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 환자는 항체에 대한 반응자인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 임상 평가변수를 충족하는 것으로 확인되는, 방법:

(i) 초기 치료 후 48주("48주")에 크론병 활성 지수(CDAI) 점수의 기준선으로부터의 변화;

(ii) 150점 미만(<)의 CDAI로 정의되는, 48주에서의 임상 관해;

(iii) 기준선으로부터 100점 이상(>=)의 CDAI 점수의 감소 또는 150 미만의 CDAI 점수로 정의되는, 48주에서의 임상 반응;

(iv) 평균 일일 대변 빈도(SF: stool frequency) 및 평균 일일 복부 통증(AP: abdominal pain) 점수에 기초하여 정의되는, 48주에서의 환자-보고 결과(PRO: Patient-Reported Outcome)-2 관해;

(v) CDAI 점수에 기초한 임상 반응 및 C-반응성 단백질(CRP: C-reactive protein) 또는 배설물 칼프로텍틴의 기준선으로부터의 감소를 사용하여 정의되는, 48주에서의 임상 바이오마커 반응;

(vi) 2 이하($\leq$)의 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SSES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)로 정의되는, SES-CD에 의해 측정된 48주에서의 내시경 관해;

(vii) 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SSES-CD)에 의해 측정된 48주에서의 내시경 반응;

(viii) 48주에서의 150 미만의 CDAI 점수 및 48주에 코르티코스테로이드를 받고 있지 않음으로 정의되는, 48주에서의 무-코르티코스테로이드 임상 관해; 및

(ix) 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)에 기초한 48주에서의 피로 반응.

청구항 3

제1항에 있어서, 초기 용량 및 초기 치료 후 4주 및 초기 치료 후 8주의 용량은 1200 mg, 600 mg, 및 200 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 정맥내 용량이고, 8주에서의 용량 후 4 또는 8주마다의 용량은 100 mg 또는 200 mg의 피하 용량인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 정맥내 용량은 1200 mg이고 피하 용량은 8주에서의 용량 후 4주마다 투여되는 200 mg인, 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 정맥내 용량은 600 mg이고 피하 용량은 8주에서의 용량 후 4주마다 투여되는 200 mg인, 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 정맥내 용량은 200 mg이고 피하 용량은 8주에서의 용량 후 8주마다 투여되는 100 mg인, 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 항체는 약제학적 조성물의 7.9%(w/v) 수크로스, 4.0 mM 히스티딘, 6.9 mM L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 0.053%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며; 여기서 희석제는 표준 상태의 물인 조성물 내에 존재하는, 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 크론병을 치료하기 위해 사용되는 하나 이상의 추가의 약물을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 추가의 약물이 면역억제제, 비스테로이드성 항염증제(NSAID), 메토타렉세이트(MTX), 항-B-세포 표면 마커 항체, 항-CD20 항체, 리툭시맙, TNF-억제제, 코르티코스테로이드, 및 공동-자극성 조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 항체는 SEQ ID NO: 8의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 7의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 항체는 SEQ ID NO: 10의 경쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 9의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 환자는 크론병에 대한 생물학적 요법 실패 또는 불내성(Bio-실패)으로 간주되는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 환자는 크론병에 대한 통상적 요법 실패 또는 불내성(Con-실패)으로 간주되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 IL23에 결합하는 항체로 크론병을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 항-IL-23 특이적 항체 및 항체의 특이적 약제학적 조성물, 예를 들어, 구셀쿠맙의 투여에 대한 특이적 용량 및 투여 레지먼(regimen)을 이용한 방법에 관한 것이다.

[0002] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0003] 본 출원은 파일명 "JBI6656WOPCT1 Sequence Listing.xml" 및 생성일을 가지며, Kb의 크기를 갖는, XML 포맷 서열 목록으로서 미국 특허 상표청 특허 센터(The United States Patent and Trademark Center Patent Center)를 통해 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함한다. 특허 센터를 통해 제출된 서열 목록은 본 명세서의 일부이며, 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0004] 인터류킨(IL)-12는 이의 대략적인 분자량에 대해 p35 및 p40으로 지정된 2개의 이항화물 연결된 글리코실화 단백질 하위단위로 이루어진 분비된 이중이량체 사이토카인이다. IL-12는 항원 제시 세포에 의해 주로 생산되고, 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-12R β 1) 사슬은 IL-12의 p40 하위단위에 결합하여 IL-12와 이의 수용체 사이의 주요 상호작용을 제공한다. 그러나, 세포내 신호전달(예를 들어, STAT4 인산화) 및 수용체-보유 세포(문헌[Presky et al, 1996])의 활성화를 부여하는 것은 제2 수용체 사슬 IL-12R β 2의 IL-12p35 라이게이션이다. 항원 제시를 동반하는 IL-12 신호전달은 인터페론 감마(IFN γ) 생성을 특징으로 하는, T 헬퍼 1(Th1) 표현형으로의 T 세포 분화를 일으키는 것으로 생각된다(문헌[Trinchieri, 2003]). Th1 세포는 일부 세포내 병원체에 대한 면역을 촉진하고, 보체 고정(complement-fixing) 항체 동종형을 생성하며, 중앙 면역감시(immunosurveillance)에 기여하는 것으로 여겨진다. 따라서, IL-12는 숙주 방어 면역 기전의 중요한 성분인 것으로 생각된다.

[0005] IL-12의 p40 단백질 하위단위는 또한 p19로 명명된 별개의 단백질 하위단위와 결합하여 신규한 사이토카인 IL-23을 형성할 수 있음이 밝혀졌다(문헌[Oppman et al, 2000]). IL-23은 또한 2-사슬 수용체 복합체를 통해 신호전달한다. IL-12와 IL-23 사이에 p40 하위단위가 공유되므로, 결론적으로 IL-12와 IL-23 사이에 IL-12R β 1 사슬이 또한 공유된다. 그러나, IL-23 특이적 세포내 신호전달(예를 들어, STAT3 인산화) 및 T 세포에 의한 후속 IL-17 생성을 부여하는 것은 IL-23 수용체 복합체 IL-23R의 제2 성분의 IL-23p19 라이게이션이다(문헌[Parham et al, 2002]; 문헌[Aggarwal et al, 2003]). 2개의 사이토카인 사이의 구조적 유사성에도 불구하고, IL-23의 생물학적 기능은 IL-12의 것과는 구별된다는 것이 최근의 연구에서 입증되었다(문헌[Langrish et al, 2005]).

[0006] 항체에 의한 IL-12의 중화가 건선, 다발성 경화증(MS), 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 인슐린-의존성(1형) 당뇨병, 및 포도막염의 동물 모델을 치료함에 있어서 효과적이므로, IL-12 및 Th1 세포 집단의 비정상적인 조절은 많은 면역-매개 질병과 관련되어 왔다(문헌[Leonard et al, 1995]; 문헌[Hong et al, 1999]; 문헌[Malfait et al, 1998]; 문헌[Davidson et al, 1998]). 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 이점을 제공할 수 있다는 것이 최근의 연구에서 IL-23p19 결핍 마우스 또는 IL-23의 특이적 항체 중화를 통해 확인되었다(문헌[Cua et al, 2003], 문헌[Murphy et al, 2003], 문헌[Benson et al 2004]). 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.

[0007] 현재, 중등도 내지 중증의 활동성 크론병의 치료에 대해 하기 3개 부류의 생물학적 제제가 승인되어 있다: 종양 괴사 인자(TNF) 길항제 요법(인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵), 인테그린 억제제(나탈리주맵 및 베돌리주맵), 및 IL-12/23 억제제(우스테키누맵). 생물학적 제제의 도입이 중등도 내지 중증의 활동성 크론병을 갖는 환자의 임상 관리를 유의하게 개선하였지만, 표적 환자 집단의 상당한 비율은 비반응성이거나 시간 경과에 따라 반응을 상실할 것이다. 승인된 생물학적 제제에 대한 이용가능한 데이터의 검토는, 특히 이전에 생물학적 치료를 실패한 환자들 중에서, 장기 관해를 달성하고 유지함에 있어서 충족되지 않은 필요성을 강조하였다. 모든 치료 환자(즉, 평가된 연구의 주수 0에서 무작위배정된 모든 환자)에서, 생물학적제제 실패 또는 불내약성(BIO-Failure) 집단에서의 1년째의 추정된 임상 관해율은 약 20%이고, 통상적 요법 실패 또는 불내약성(CON-Failure) 집단에서는 20% 내지 50%의 범위이다.

[0008] 요약하면, 새로운 치료 옵션, 특히 효능 바를 상승시킬 잠재력을 가지며 임상 관해를 달성하고 유지하는 환자의 비율을 최대화하는 신규한 작용 기전을 갖는 요법에 대한 상당한 충족되지 않은 의학적 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0009] 제1 양태에서 본 발명은, 항-IL-23 특이적 항체(IL-23p19 항체로도 지칭됨), 예를 들어, 구셀쿠맵을 치료의 시작으로부터 초기 정맥내 유도 용량으로 치료의 시작으로부터 8주까지 환자에게 투여하는 단계, 및 이어서 항-IL-23 특이적 항체를 그 후로 4 또는 8주마다 1회, 예를 들어, 0, 4, 8, 12 또는 16, 20 또는 24, 28 또는 32, 36 또는 40, 44 또는 48주에 소정 용량으로 피하 투여하는 단계를 포함하는, 크론병을 앓는 대상체의 방법에 관한 것이다. 또한, 다른 실시형태에서, 피하 치료는 치료 시작 후 140주까지 계속된다.

- [0010] 일 실시형태에서, 대상체는 정맥내에 초기에, 초기 용량 후 4주에, 그리고 초기 용량 후 8주에 1200, 600, 또는 200 mg의 용량으로 항-IL-23 특이적 항체를 받고, 초기 치료 후 44주까지 4주마다 100 또는 200 mg으로 항-IL-23 특이적 항체의 피하 치료를 계속한다.
- [0011] 다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 조성물은 항-IL-23 특이적 항체를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 항-IL-23 특이적 항체는 약학 조성물의 7.9%(w/v) 수크로스, 4.0 mM 히스티딘, 6.9 mM L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 0.053%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며; 여기서 희석제는 표준 상태의 물인 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0012] 일 실시형태에서, 크론병 환자는 하기로부터 선택되는 하나 이상의 임상 평가변수의 유의한 개선을 달성하였다:
- [0013] (i) 48주에 크론병 활성 지수(CDAI) 점수의 기준선으로부터의 변화. CDAI 점수는 점수 범위가 0 내지 약 600인 8개의 서로 다른 크론병 관련 변수에 대한 정보를 수집함으로써 평가될 것이다. 시간 경과에 따른 감소는 질환 활동성의 개선을 나타낸다.
- [0014] (ii) 150점 미만(<)의 CDAI로 정의되는, 48주에서의 임상 관해.
- [0015] (iii) 기준선으로부터 100점 이상(>=)의 CDAI 점수의 감소 또는 150 미만의 CDAI 점수로 정의되는, 48주에서의 임상 반응.
- [0016] (iv) 평균 일일 대변 빈도(SF: stool frequency) 및 평균 일일 복부 통증(AP: abdominal pain) 점수에 기초하여 정의되는, 48주에서의 환자-보고 결과(PRO: Patient-Reported Outcome)-2 관해.
- [0017] (v) CDAI 점수에 기초한 임상 반응 및 C-반응성 단백질(CRP: C-reactive protein) 또는 배설물 칼프로텍틴의 기준선으로부터의 감소를 사용하여 정의되는, 48주에서의 임상 바이오마커 반응.
- [0018] (vi) 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SSES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)에 의해 측정된 48주에서의 내시경 반응. SSES-CD는 5개의 회결장 분절에 걸친 4개의 내시경 성분의 평가에 기초하며, 총점은 0 내지 56의 범위이다.
- [0019] (vii) 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SSES-CD)에 의해 측정된 48주에서의 내시경 관해; $SSES-CD \leq 2$.
- [0020] (viii) 12주와 48주 사이의 모든 방문 중 대부분에 대해 150 미만의 CDAI로서 정의되는, 48주에서의 지속성 임상 관해.
- [0021] (ix) 48주에 코르티코스테로이드를 받고 있지 않으며 48주에 150 미만의 CDAI 점수로서 정의되는, 48주에서의 무-코르티코스테로이드 임상 관해.
- [0022] (x) 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)에 기초한 48주에서의 피로 반응. 피로 단축 양식 7a는 피로의 중증도를 평가하는 7개의 항목을 포함하며, 더 높은 점수는 더 큰 피로를 나타낸다.
- [0023] 본 발명의 다른 양태에서 약학 조성물은 (i) SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, 및 SEQ ID NO: 3의 중쇄 CDR 아미노산 서열; 및 (ii) SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, 및 SEQ ID NO: 6의 경쇄 CDR 아미노산 서열을 포함하는 구셀쿠맙 CDR 서열을 갖는 단리된 항-IL23 특이적 항체를 약학 조성물의 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 0.053%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며; 여기서 희석제는 표준 상태의 물인 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0024] 본 발명의 방법의 다른 양태는 SEQ ID NO: 7의 구셀쿠맙 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 8의 구셀쿠맙 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 단리된 항-IL-23 특이적 항체를 약제학적 조성물의 7.9%(w/v) 수크로스, 4.0 mM 히스티딘, 6.9 mM L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 0.053%(w/v) 폴리소르베이트 80의 조성물 내에 포함하며; 여기서 희석제는 표준 상태의 물인 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0025] 본 발명의 방법의 추가의 양태는 SEQ ID NO: 9의 구셀쿠맙 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 10의 구셀쿠맙 경쇄 아미노산 서열을 갖는 단리된 항-IL-23 특이적 항체를 약제학적 조성물의 7.9%(w/v) 수크로스, 4.0 mM 히스티딘, 6.9 mM L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 0.053%(w/v) 폴리소르베이트 80의 조성물 내에 포함하며; 여기서 희석제는 표준 상태의 물인 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0026] 본 발명의 하나 이상의 실시형태의 상세내용은 하기 설명에 기재되어 있다. 다른 특징 및 다른 이점은 하기 상

세한 설명, 도면 및 첨부된 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도면에서:

도 1은 전체 집단에서 기준선에서 24주까지의 CDAI 점수의 평균 변화를 도시한다.

도 2은 BIO-실패 집단에서 기준선에서 24주까지의 CDAI 점수의 평균 변화를 도시한다.

도 3은 CON-실패 집단에서 기준선에서 24주까지의 CDAI 점수의 평균 변화를 도시한다.

도 4는 24주까지 환자의 임상 반응 및 임상 관해를 도시한다.

도 5는 96주까지 환자의 임상 관해를 도시한다.

도 6은 96주까지 환자의 임상 관해를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본원에 사용되는 바와 같이, 크론병을 앓는 대상체 치료 방법은 단리된 재조합 및/또는 합성 항-IL-23 특이적 인간 항체 및 진단 및 치료 조성물을 투여하는 단계, 방법, 및 장치를 포함한다.

[0029] 본원에 사용되는, "항-IL-23 특이적 항체", "항-IL-23 항체", "항체 부분", 또는 "항체 단편" 및/또는 "항체 변이체" 등은, 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 포함하며, 이들은 본 발명의 항체 내로 혼입될 수 있다. 이러한 항체는 선택적으로 특이적 리간드에 추가로 영향을 주는데, 비제한적인 예로서, 이러한 항체는 시험관내에서, 원위치에서 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.

[0030] 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, 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 포함하지만 이로 제한되지 않는, IL-23 또는 이의 부분에 결합할 수 있는 항체 단편이 본 발명에 의해 포함된다(예를 들어, 문헌[Colligan, Immunology, 상기 문헌] 참조).

[0031] 이러한 단편은 본 기술 분야에 알려져 있고/있거나 본원에 기재된 바와 같이 효소적 절단, 합성 또는 재조합 기술에 의해 생산될 수 있다. 항체는 또한 하나 이상의 정지 코돈이 천연 정지 부위의 상류에 도입된 항체 유전자를 사용하여 다양한 절단된(truncated) 형태로 생산될 수 있다. 예를 들어, 중쇄의 C_H1 영역 및/또는 힌지 영역을 인코딩하는 DNA 서열을 포함하도록, F(ab')₂ 중쇄 부분을 인코딩하는 조합 유전자를 설계할 수 있다. 항체의 다양한 부분은 종래의 기술에 의해 화학적으로 함께 연결될 수 있거나, 유전 공학 기술을 사용하여 연속 단백질로서 제조될 수 있다.

[0032] 본원에서 사용되는, 용어 "인간 항체"는 단백질의 실질적으로 모든 부분(예를 들어, CDR, 프레임워크, C_L, C_H 영역(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 아미

노산 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 비면역원성임을 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 종, 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.

[0033] 인간 항체는 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린(예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄) 유전자를 발현할 수 있는 비인간 동물 또는 원핵 또는 진핵세포에 의해 생산될 수 있다는 점이 주목된다. 또한, 인간 항체가 단일쇄 항체일 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.

[0034] 적어도 2개의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 단일클론, 바람직하게는, 인간 또는 인간화된 항체인 이중특이성, 이종특이성, 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 본 기술 분야에 알려져 있다. 통상적으로, 이중특이성 항체의 재조합 생산은 2개의 중쇄가 상이한 특이성을 갖는, 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 공동발현에 기초한다(문헌[Milstein and Cuello, Nature 305:537(1983)]). 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 무작위 분류로 인해, 이러한 하이브리도마(콰드로마(quadroma))는 하나만 정확한 이중특이적 구조를 갖는 10개의 상이한 항체 분자의 잠재적인 혼합물을 생산한다. 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.

[0035] 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 완화하며, 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. 본 명세서에서 "낮은 면역원성"은 치료한 환자의 약 75% 미만, 또는 바람직하게는 약 50% 미만에서 유의한 HAMA, 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 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Elliott et al., Lancet 344:1125-1127 (1994)]). "낮은 면역원성"은 또한 항-IL-23 항체로 치료받은 환자에서 항-IL-23 항체에 대한 항체의 적정가능 수준의 발생률이 치료 기간 중에 권장 요법 과정을 위한 권장 용량으로 치료받은 환자의 25% 미만, 바람직하게는 치료받은 환자의 10% 미만에서 발생하는 것으로 정의될 수 있다.

[0036] 본 발명의 항-IL-23 항체(예를 들어, 항-IL-23 항체 구셀쿠맙)를 이용한 용량, 투여 레지먼, 치료, 또는 방법에 관련될 때, 용어 "안전한"은, 표준 치료 또는 다른 비교대상에 비교하여, 수행된 임상 시험, 예를 들어 2상 이전의 임상 시험으로부터의 치료-관련 유해 사건(AE 또는 TEAE라고 지칭됨)의 상대적으로 낮거나 감소된 빈도 및/또는 낮거나 감소된 중증도를 지칭한다. 이상 사례는 의약품을 투여한 환자에서 뜻밖의 임상적 사건이다. 특히, 본 발명의 항-IL-23 항체를 이용한 용량, 투여 레지먼, 또는 치료와 관련하여 "안전한"은, 속성이 항-IL-23 항체의 사용으로 인한 것일 가능성이 있거나, 개연성이 있거나, 가능성이 매우 높은 것으로 간주되는 경우에 항체의 투여와 관련된 유해 사건의 상대적으로 낮거나 감소된 빈도 및/또는 낮거나 감소된 중증도를 지칭한다.

[0037] 유용성

[0038] 본 발명의 단리된 핵산은 적어도 하나의 항-IL-23 항체 또는 이의 특정 변이체의 생성에 사용될 수 있으며, 이는 크론병을 진단하거나, 모니터링하거나, 조절하거나, 치료하거나, 경감시키거나, 그의 발생의 예방을 돕거나, 그의 증상을 감소시키기 위해, 세포, 조직, 기관, 또는 동물(포유류 및 인간을 포함함)에서 측정 또는 효과를 위해 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 알려진 것과 같이, 알려진 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] 본 명세서에 인용된 모든 공보 또는 특허는, 구체적으로 지정되는지 여부에 무관하게, 이들이 본 발명의 시점에 서의 최신 기술을 나타내므로, 및/또는 본 발명의 설명 및 실시가능성을 제공하기 위해, 전체적으로 본 명세서에 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 발명의 항체 - 생성 및 제조

[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] 바람직한 항-IL-23 항체는 서열 번호 7의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호 8의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖고 서열 번호 1, 서열 번호 2, 및 서열 번호 3의 중쇄 CDR 아미노산 서열; 및 서열 번호 4, 서열 번호 5, 및 서열 번호 6의 경쇄 CDR 아미노산 서열을 갖는 구셀쿠맙(CNT01959로도 지칭됨)이다. 다른 항-IL-23 항체는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된 미국 특허 제7,935,344호에 기재되고 본원에 열거된 서열을 갖는다.

[0045] 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 생산은 임의의 적합한 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

[0046] 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 중쇄 또는 경쇄 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.

[0047] 항체 생산 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(하ybrid도마) 또는 재조합 세포는 선택적 배양 조건 또는 다른 적합한 알려진 방법을 사용하여 단리될 수 있고, 제한 희석 또는 세포 분류, 또는 다른 알려진 방법에 의해 클로닝될 수 있다. 원하는 특이성을 갖는 항체를 생산하는 세포를 적합한 검정(예를 들어, ELISA)에 의해 선별할 수 있다.

[0048] 필요한 특이성의 항체를 생산하거나 단리하는 다른 적합한 방법이 사용될 수 있으며, 이는 펩티드 또는 단백질 라이브러리(비제한적인 예로서, 박테리오파지, 리보솜, 올리고뉴클레오타이드, RNA, cDNA 등, 디스플레이 라이브러리; 예를 들어, Cambridge antibody Technologies(영국 캠브리지셔 소재); MorphoSys(독일 마르틴스레이드/플라네그 소재); Biovation(영국 스코틀랜드 아버딘 소재); BioInvent(스웨덴 룬드 소재); Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite; Xoma(미국 캘리포니아주 버클리 소재); Ixsys로부터 입수가 가능 함)로부터 재조합 항체를 선택하는 방법을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 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)를 참조함; 또는 체계적으로 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 본 명세서에 참고로 포함됨))로부터 재조합 항체를 선택하는 방법, 또는 당업계에 알려져/알려지거나 본 명세서에 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 이에 제한되지 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 생산 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)]; One Cell Systems(미국 매사추세츠주 캠브리지 소재); 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 이에 제한되지 않는다.

[0049] 또한, 비인간 또는 인간 항체를 유전자 조작하거나 인간화하는 방법이 사용될 수 있으며, 이는 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 인간화되거나 유전자 조작된 항체는, 예를 들어 마우스, 래트, 토끼, 비인간 영장류 또는 다른 포유동물과 같지만 이에 제한되지 않는 비인간 공급원으로부터의 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는 종종 "유입(import)" 잔기로 지칭되고, 전형적으로, 알려진 인간 서열의 "유입" 가변, 불변 또는 기타 영역으로부터 취한 잔기로 대체된다.

[0050] 알려진 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/smithgip/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 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0051] 이러한 유입된 서열은 면역원성을 감소시키거나, 결합, 친화도, 결합 속도(on-rate), 해리 속도(off-rate), 결합력(avidity), 특이성, 반감기, 또는 본 기술 분야에 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.

[0052] 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 생산물을 분석하는 과정에 의해 제조될 수 있다. 3차원 면역글로불린 모델은 일반적으로 이용가능하며 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.

[0053] 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 제한되지 않는 인간 VK 서열로부터 선택된다. 특정 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.

[0054] 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.

[0055] 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. 특정 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 알려진 인간 Ig 서열의 공급원에서 용이하게 입수가능함)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 실시형

태에서, 프레임워크 영역은 완전 인간 프레임워크 영역이다.

- [0056] 본 발명의 항체의 인간화 또는 조작은, 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, 제5,766886호, 제5714352호, 제6204023호, 제6180370호, 제5693762호, 제5530101호, 제5585089호, 제5225539호; 제4816567호, PCT/: US98/16280호, US96/18978호, US91/09630호, US91/05939호, US94/01234호, GB89/01334호, GB91/01134호, GB92/01755호; W090/14443호, W090/14424호, W090/14430호, EP 229246호, 그 안에 인용된 참고문헌에 기재된 것들과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 임의의 알려진 방법을 사용하여, 본 발명의 항체의 인간화 또는 유전자 조작을 수행할 수 있다.
- [0057] 특정 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 의존성 세포독성 기능을 변경하는 하나 이상의 추가의 아미노산 변형과 조합하는 데 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 의존성 세포독성 기능을 변형시키는 아미노산 변형이, 예를 들어 본원에 인용되어 포함되는, W00042072호에 기재되어 있다.
- [0058] 상기 개시된 바와 같이, 예를 들어 C1q 결합 및/또는 Fc γ R 결합을 변형시키고 이에 의해 보체 의존성 세포독성(CDC) 활성 및/또는 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC) 활성을 변화시킴으로써, 변경된 이펙터 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; 식세포작용; 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.
- [0059] 예를 들어, 개선된 C1q 결합 및 개선된 Fc γ RIII 결합을 갖는(예를 들어, 개선된 ADCC 활성 및 개선된 CDC 활성 둘 모두를 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.
- [0060] 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 수집이 기재되어 있다(문헌[Shields et al., (2001)]). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc γ R, J. Biol. Chem. 276:6591-6604].
- [0061] 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.
- [0062] 예를 들어, 폴리펩티드에서 발견된 하나 이상의 글리코실화 부위(들)를 제거하고/하거나 폴리펩티드에 존재하지

않는 하나 이상의 글리코실화 부위를 부가하여 글리코실화 패턴이 변경될 수 있다. 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역에 글리코실화 부위를 부가하는 것은, 그것이 상기 기재된 트라이펩티드 서열 중 하나 이상을 함유하도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성된다(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.

[0063] 특정 실시형태에서, GnT III이 인간 IL-23 항체에 GlcNAc를 부가하도록 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 본 명세서에 참고로 구체적으로 포함된다.

[0064] 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 본 명세서에 기재된 방법과 같은 적합한 방법을 사용하여 이러한 동물로부터 단리되고 불멸화될 수 있다.

[0065] 인간 항원에 결합하는 인간 항체의 레퍼토리를 생산할 수 있는 트랜스제닉 마우스는 알려진 방법(비제한적인 예로서, 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 98/50433호, Jakobovits 등의 WO 98/24893호, Lonberg 등의 WO 98/24884호, Lonberg 등의 WO 97/13852호, Lonberg 등의 WO 94/25585호, Kucherlapate 등의 WO 96/34096호, Kucherlapate 등의 EP 0463 151 B1호, Kucherlapate 등의 EP 0710 719 A1호, Surani 등의 미국 특허 제5,545,807호, Bruggemann 등의 WO 90/04036호, Bruggemann 등의 EP 0438 474 B1호, Lonberg 등의 EP 0814 259 A2호, Lonberg 등의 GB 2 272 440 A호, 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 생산될 수 있다. 일반적으로, 이러한 마우스는 기능적으로 재배열되거나, 기능적으로 재배열될 수 있는 적어도 하나의 인간 면역글로불린 유전자좌로부터의 DNA를 포함하는 적어도 하나의 도입유전자(transgene)를 포함한다. 상기 마우스에서 내인성 면역글로불린 유전자좌는 파괴되거나 결실되어, 내인성 유전자에 의해 인코딩되는 항체를 생산하는 동물의 능력을 제거할 수 있다.

[0066] 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 본 기술 분야에 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, 몇몇 재조합 DNA 방법이 기재되어 있다. 하나의 유형은 박테리오파지 또는 세포의 표면 상에 펩티드 서열을 디스플레이하는 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.

[0067] 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.

[0068] 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 제공될 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, 이에 제한되지 않으며, 이들 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0069] 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, 유전자도입 옥수수는 다른 재조합 시스템에서 생산되거나, 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 생산되었다. 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 생산될 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.

[0070] 본 발명의 방법에 사용된 항체는 광범위한 친화도(K_D)로 인간 IL-23에 결합할 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 인간 mAb는 선택적으로 높은 친화도로 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.

[0071] 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 파라미터(예를 들어, K_D , K_a , K_d)의 측정은 바람직하게는 항체 및 항원의 표준화된 용액, 및 표준화된 완충제, 예컨대 본원에 기재된 완충제를 사용하여 행해진다.

[0072] 핵산 분자

[0073] 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.

[0074] 본 발명의 핵산 분자는 RNA의 형태, 예컨대 mRNA, hnRNA, tRNA, 또는 임의의 다른 형태, 또는 클로닝에 의해 얻어지거나 합성에 의해 생성된 cDNA 및 게놈 DNA, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이로 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.

[0075] 본 발명의 방법에 사용되는 단리된 핵산 분자는, 임의로 하나 이상의 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 본 기술 분야에 알려진 바와 같은 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 여전히 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함할 수 있다. 물론, 유전자 코드는 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용된 특이적 항-IL-23 항체를 코딩하는 이러한 축퇴성 핵산 변이체를 생성하는 것은 당업자에게 일상적인 것이다. 예를 들어, 상기 Ausubel 등의 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.

[0076] 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 이로 제한되지 않는 추가의 비-코딩 서열과 함께, 하나 이상의 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.

[0077] **본원에 기재된 것과 같은 폴리뉴클레오타이드에 선택적으로 혼성화하는 폴리뉴클레오타이드**

[0078] 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.

[0079] 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.

[0080] 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.

[0081] **핵산의 작제(construction)**

[0082] 단리된 핵산은 당해 분야에 잘 알려진 것과 같이, (a) 재조합 방법, (b) 합성 기술, (c) 정제 기술 및/또는 (d) 이들의 조합을 사용하여 제조될 수 있다.

[0083] 핵산은 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 외에도 서열을 편리하게 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 엔도뉴클레아제 제한 부위를 포함하는 다중-클로닝 부위는 폴리뉴클레오타이드의 단리를 돕기 위해 핵산 내로 삽입될 수 있다. 또한, 번역가능한 서열은 본 발명의 번역된 폴리뉴클레오타이드의 단리를 돕기 위해 삽입될 수 있다. 예를 들어, 핵사-히스티딘 마커 서열은 본 발명의 단백질을 정제하는 편리한 수단을 제공한다. 암호화 서열을 제외한 본 발명의 핵산은 선택적으로 본 발명의 폴리뉴클레오타이드의 클로닝 및/또는 발현을 위한 벡터, 어댑터 또는 링커이다.

[0084] 추가의 서열은 클로닝 및/또는 발현에서 이들의 기능을 최적화하거나, 폴리뉴클레오타이드의 단리를 돕거나, 세포 내로의 폴리뉴클레오타이드의 도입을 개선하기 위해 이러한 클로닝 및/또는 발현 서열에 부가될 수 있다. 클로닝 벡터, 발현 벡터, 어댑터 및 링커의 사용이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)

[0085] 핵산 작제를 위한 재조합 방법

[0086] RNA, cDNA, 게놈 DNA, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 단리된 핵산 조성물은 당해 분야의 당업자에게 알려진 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 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)

[0087] 핵산 선별 및 단리 방법

[0088] 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.

[0089] RNA 또는 DNA의 증폭 방법은 본 기술 분야에 잘 알려져 있고, 과도한 실험을 실시하지 않으면서, 본원에 제시된 교시 및 지침을 기초로 하여 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0090] 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 본 명세서에 참고로 포함된다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)

[0091] 본 발명의 방법에 사용된 폴리뉴클레오티드 서열 및 관련 유전자를 게놈 DNA 또는 cDNA 라이브러리로부터 직접 증폭하기 위해, 예를 들어, 중합효소 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 구매가능한 키트가 본 기술 분야에 알려져 있다. 예를 들어, Advantage-GC Genomic PCR Kit(Clontech)를 참조한다. 추가로, 예를 들어, T4 유전자 32 단백질(Boehringer Mannheim)은 긴 PCR 생산물의 수율을 개선하기 위해 사용될 수 있다.

[0092] 핵산 작제를 위한 합성 방법

[0093] 본 발명의 방법에 사용된 단리된 핵산은 또한 알려진 방법에 의해 직접적인 화학적 합성으로 제조될 수 있다(예를 들어, 상기 Ausubel 등의 문헌 참조). 화학적 합성은 일반적으로 단일 가닥 올리고뉴클레오티드를 생산하는데, 이는 상보성 서열과의 혼성화에 의해 또는 단일 가닥을 주형으로서 사용하여 DNA 폴리머라제에 의한 중합에 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.

[0094] 재조합 발현 카세트

- [0095] 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 폴리뉴클레오티드의 전사를 유도할 전사 개시 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드를 포함할 것이다. 이중성 프로모터 및 비이중성(즉, 내인성) 프로모터 둘 다가 핵산의 발현을 유도하는 데 사용될 수 있다.
- [0096] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드의 발현을 상향조절하거나 하향조절하기 위해 프로모터, 인핸서 또는 기타 요소로서 작용하는 단리된 핵산은 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 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.
- [0097] **벡터 및 숙주 세포**
- [0098] 본 발명은 또한, 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 단리된 핵산 분자를 포함하는 벡터, 제조합 벡터로 유전자 조작된 숙주 세포, 및 제조합 기술에 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.
- [0099] 폴리뉴클레오티드는 숙주 내에서의 증식을 위해 선택가능한 마커를 함유하는 벡터에 임의로 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.
- [0100] 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.
- [0101] 발현 벡터는 바람직하게 그러나 선택적으로 적어도 하나의 선택가능한 마커를 포함할 것이다. 그러한 마커는, 예를 들어, 진핵 세포 배양을 위한 메토타렉세이트(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 글루타민 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 이에 제한되지 않는다(상기 특허는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 전술된 숙주 세포에 적절한 배양 배지 및 조건이 본 기술 분야에 알려져 있다. 적절한 벡터는 당업자에게 명백할 것이다. 숙주 세포 내로의 벡터 구조물의 도입은 인산칼슘 형질주입, DEAE-텍스트란 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.
- [0102] 본 발명의 방법에 사용되는 적어도 하나의 항체는 융합 단백질과 같은 변형된 형태로 발현될 수 있고, 분비 신호뿐만 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.
- [0103] 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 본 기술 분야에 알려져 있다.
- [0104] 항체, 이의 특정 부분 또는 변이체의 생산에 유용한 세포 배양물의 예는 포유류 세포이다. 포유류 세포 시스템

은 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 American Type Culture Collection(미국 버지니아주 매나서스 소재, 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.

[0105] 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), 적어도 하나의 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 생산에 유용한 다른 세포가 알려져 있고/있거나, 예를 들어 세포주 및 하이브리도마의 American Type Culture Collection 카탈로그(www.atcc.org) 또는 다른 알려진 또는 상업 공급원으로부터 이용 가능하다.

[0106] 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, 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 숙주 세포 내의 복제를 조절하는 유전자 서열은 벡터 내로 도입될 수 있다.

[0107] 항체의 정제

[0108] 항-IL-23 항체는 단백질 A 정제, 암모늄 설페이트 또는 에탄올 침전, 산 추출, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포셀룰로스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 하이드록실아파타이트 크로마토그래피, 및 렉틴 크로마토그래피를 포함하지만 이로 제한되지 않는 잘 알려진 방법에 의해 제조합 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.

[0109] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 천연 정제된 생산물, 화학적 합성 절차의 생산물, 및 예를 들어 효모, 고등 식물, 곤충 및 포유류 세포를 포함하는 진행 숙주로부터 제조합 기술에 의해 생산된 생산물을 포함한다. 제조합 생산 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 본원에 참고로 포함된다.

[0110] 항-IL-23 항체.

[0111] 본 발명에 따른 항-IL-23 항체는 면역글로불린 분자의 적어도 일부, 비제한적인 예로서, 적어도 하나의 리간드 결합 부분(LBP), 비제한적인 예로서, 중쇄 또는 경쇄의 상보성 결정 영역(CDR) 또는 이의 리간드 결합 부분, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 프레임워크 영역(예를 들어, FR1, FR2, FR3, FR4, 또는 이의 단편, 임의로 적어도 하나의 치환, 삽입, 또는 결실을 추가로 포함함), 중쇄 또는 경쇄 불변 영역(예를 들어, 적어도 하나의 C_H1, 힌지 1, 힌지2, 힌지3, 힌지4, C_H2, 또는 C_H3, 또는 이의 단편을 포함하고, 임의로 적어도 하나의 치환, 삽입, 또는 결실을 추가로 포함함), 또는 이의 임의의 부분을 포함하는 분자를 함유하는 임의의 단백질 또는 펩티드를 포함하며, 이는 항체 내로 혼입될 수 있다. 항체는 인간, 마우스, 토끼, 래트, 설치류, 영장류, 또는 이의 임의의 조합 등과 같으나 이에 제한되지 않는 임의의 포유류를 포함하거나 이로부터 유래될 수 있다.

[0112] 본 발명의 방법에 사용되는 단리된 항체는 임의의 적합한 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는, 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-의존성 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(예를 들어, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$) 중 적어도 하나를 포함한다. 이러한 유형의 항체는, 본원에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 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.

[0113] 항체는 적어도 하나의 IL-23 단백질, 하위단위, 단편, 부분, 또는 이들의 임의의 조합에 특이적인 적어도 하나의 특정 에피토프에 결합한다. 적어도 하나의 에피토프는 단백질의 적어도 하나의 부분을 포함하는 적어도 하나의 항체 결합 영역을 포함하고, 에피토프는 바람직하게는 상기 단백질의 적어도 하나의 세포외, 가용성, 친수성, 외부 또는 세포질 부분으로 이루어진다.

[0114] 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.

[0115] 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.

[0116] 항-IL-23 특이적 항체는 정의된 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 바람직한 실시형태에서, 항-IL-23 항체는 임의로 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 임의로 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 경쇄 가변 영역 중 적어도 하나를 포함한다. 추가의 바람직한 실시형태에서, 항-IL-23 항체는, 선택적으로 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 중쇄 및/또는 선택적으로 SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 경쇄를 포함한다. 인간 IL-23에 결합하고, 정의된 중쇄 또는 경쇄 가변 영역은 본 기술 분야에 알려지고/알려지거나 본 명세서에 기재된 바와 같이, 적합한 방법, 예컨대 파아지 디스플레이(문헌[Katsube, Y., et al., *Int J Mol. Med.*, 1(5):863-868 (1998)]) 또는 본 기술 분야에 알려져 있고/있거나 본원에 기재된 바와 같은 유전자도입 동물을 사용하는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린 중쇄 도입유전자 및 기능적으로 재배열될 수 있는 인간 면역글로불린 경쇄 유전자좌로부터의 DNA를 포함하는 도입유전자를 포함하는 유전자도입 마우스를 인간 IL-23 또는 이의 단편으로 면역화하여 항체의 생성을 유도할 수 있다. 필요한 경우, 항체 생산 세포가 단리될 수 있고, 하이브리도마 또는 다른 불멸화 항체-생산 세포는 본원에 기재된 및/또는 본 기술 분야에 알려진 바와 같이 제조될 수 있다. 대안적으로, 항체, 특정 부분 또는 변이체는 적합한 숙주 세포에서 코딩 핵산 또는 이의 일부를 사용하여 발현될 수 있다.

[0117] 본 발명은 또한 본원에 기재된 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체, 항원-결합 단편, 면역글로불린 사슬 및 CDR에 관한 것이다. 바람직하게는, 그러한 항체 또는 항원-결합 단편 및 그러한 사슬 또는 CDR을 포함하는 항체는 고친화도(예를 들어, 약 10^{-9} M 이하의 K_D)로 인간 IL-23에 결합할 수 있다.

본원에 기재된 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열은 보존적 아미노산 치환 및 아미노산 결실 및/또는 삽입을 포함하는 서열을 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 제1 아미노산의 것과 유사한 화학적 및/또는 물리적 특성 (예를 들어, 전하, 구조, 극성, 소수성/친수성)을 갖는 제2 아미노산에 의한 제1 아미노산의 대체를 지칭한다. 보존적 치환은 하기 그룹의 하나의 아미노산의 다른 아미노산에 의한 대체를 제한 없이 포함한다: 라이신 (K), 아르기닌 (R) 및 히스티딘 (H); 아스파르테이트 (D) 및 글루타메이트 (E); 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q), 세린 (S), 트레오닌 (T), 티로신 (Y), K, R, H, D 및 E; 알라닌 (A), 발린 (V), 류신 (L), 아이소류신 (I), 프롤린 (P), 페닐알라닌 (F), 트립토판 (W), 메티오닌 (M), 시스테인 (C) 및 글리신 (G); F, W 및 Y; C, S 및 T.

[0118] 아미노산 코드

[0119] 본 발명의 항-IL-23 항체를 구성하는 아미노산은 종종 약어로 표시된다. 아미노산 표기는 본 기술 분야에서 잘 이해되는 바와 같이 아미노산을 이의 1 문자 코드, 이의 3 문자 코드, 명칭, 또는 3 뉴클레오타이드 코돈(들)에 의해 지정함으로써 표시될 수 있다(문헌[Alberts, B., et al., Molecular Biology of The Cell, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994] 참조):

1 문자 코드	3 문자 코드	명칭	3 뉴클레오타이드 코돈(들)
A	Ala	알라닌	GCA, GCC, GCG, GCU
C	Cys	시스테인	UGC, UGU
D	Asp	아스파르트산	GAC, GAU
E	Glu	글루탐산	GAA, GAG
F	Phe	페닐알라닌	UUC, UUU
G	Gly	글리신	GGA, GGC, GGG, GGU
H	His	히스티딘	CAC, CAU
I	Ile	아이소류신	AUA, AUC, AUU
K	Lys	라이신	AAA, AAG
L	Leu	류신	UUA, UUG, CUA, CUC, CUG, CUU
M	Met	메티오닌	AUG
N	Asn	아스파라긴	AAC, AAU
P	Pro	프롤린	CCA, CCC, CCG, CCU
Q	Gln	글루타민	CAA, CAG
R	Arg	아르기닌	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGU
S	Ser	세린	AGC, AGU, UCA, UCC, UCG, UCU
T	Thr	트레오닌	ACA, ACC, ACG, ACU
V	Val	발린	GUA, GUC, GUG, GUU
W	Trp	트립토판	UGG
Y	Tyr	티로신	UAC, UAU

[0121] 본 발명의 방법에서 사용되는 항-IL-23 항체는 본원에 특정된 바와 같이 천연 돌연변이 또는 인공 조작으로부터의 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 또는 첨가를 포함할 수 있다.

[0122] 당업자에 의해 생성되는 아미노산 치환의 수는 상기 기재된 것을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라진다. 일반적으로 말하면, 임의의 소정의 IL-23 항체, 단편, 또는 변이체에 대한 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실의 수는 본원에 특정된 바와 같이 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개 이하, 예컨대 1 내지 30개 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값일 것이다.

[0123] 기능에 필수적인 항-IL-23 특이적 항체 내의 아미노산을 본 기술 분야에 알려진 방법, 예컨대 부위 지정 돌연변이 유발 또는 알라닌-스캐닝 돌연변이유발(예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌, 챕터 8, 15]; 문헌[Cunningham and Wells, Science 244:1081-1085 (1989)])에 의해 확인할 수 있다. 후자의 절차는 분자 내의 모든 잔기에 단일 알라닌 돌연변이를 도입한다. 이어서, 생성되는 돌연변이 분자를 적어도 하나의 IL-23 중화 활성과 같으나 이에 제한되지 않는 생물학적 활성에 대해 시험한다. 항체 결합에 결정적인 부위를 또한 결정화, 핵자기 공명 또는 광친화도 표지화 (문헌[Smith, et al., J. Mol. Biol. 224:899-904 (1992)] 및 문헌[de Vos, et al., Science 255:306-312 (1992)])와 같은 구조 분석에 의해 확인할 수 있다.

[0124] 항-IL-23 항체는 SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 및 6 중 적어도 하나의 연속 아미노산 중 5개 내지 전부로부터 선택되는 적어도 하나의 부분, 서열, 또는 조합을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0125] IL-23 항체 또는 특정 부분 또는 변이체는, 상기 서열 번호의 적어도 3 내지 5개의 연속 아미노산; 상기 서열 번호의 5 내지 17개의 연속 아미노산, 상기 서열 번호의 5 내지 10개의 연속 아미노산, 상기 서열 번호의 5 내

지 11개의 연속 아미노산, 상기 서열 번호의 5 내지 7개의 연속 아미노산; 상기 5 내지 9개의 연속 아미노산으로부터 선택된 적어도 하나의 부분, 서열, 또는 조합을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0126] 선택적으로, 항-IL-23 항체는 상기 서열 번호의 5, 17, 10, 11, 7, 9, 119, 또는 108개의 연속 아미노산의 70 내지 100% 중 적어도 하나의 폴리펩티드를 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 면역글로불린 사슬, 또는 이의 부분(예를 들어 가변 영역, CDR)의 아미노산 서열은 상기 서열 번호 중 적어도 하나의 상응하는 사슬의 아미노산 서열에 대해 약 70 내지 100%의 동일성(예를 들어, 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, 100, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)을 갖는다. 예를 들어, 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 상기 서열 번호의 서열과 비교할 수 있거나, 중쇄 CDR3의 아미노산 서열을 상기 서열 번호와 비교할 수 있다. 바람직하게는, 70 내지 100% 아미노산 동일성(즉, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)은 본 기술 분야에 알려진 바와 같이 적합한 컴퓨터 알고리즘을 이용하여 결정된다.

[0127] 본 기술 분야에 알려진 바와 같은 "동일성"은 서열을 비교하여 결정되는, 둘 이상의 폴리펩티드 서열 또는 둘 이상의 폴리뉴클레오티드 서열 사이의 관계이다. 본 기술 분야에서, "동일성"은 또한 이러한 서열의 스트링 사이의 매치에 의해 결정되는, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열 사이의 서열 관련도를 의미한다. "동일성" 및 "유사성"은 문헌[Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988]; 문헌[Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993]; 문헌[Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994]; 문헌[Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987]; 및 문헌[Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991]; 및 문헌[Carillo, H., and Lipman, D., Siam J. Applied Math., 48:1073 (1988)]에 기재된 것들을 포함하지만 이로 한정되지 않는 알려진 방법에 의해 용이하게 계산할 수 있다. 또한, 동일성 백분율 값은 벡터 NTI 스위트 8.0(Vector NTI Suite 8.0) (미국 메릴랜드주 프레데릭 소재의 Informax)의 얼라인엑스(AlignX) 요소에 대한 디폴트 설정치를 이용하여 생성된 아미노산 및 뉴클레오티드 서열 정렬로부터 얻을 수 있다.

[0128] 동일성을 결정하는 바람직한 방법은 시험한 서열 사이에서 가장 큰 매치를 제공하도록 설계된다. 동일성 및 유사성을 결정하는 방법은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 프로그램에 코딩되어 있다. 2개의 서열 사이의 동일성 및 유사성을 결정하는 바람직한 컴퓨터 프로그램 방법은 GCG 프로그램 패키지(문헌[Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12(1): 387 (1984)]), BLASTP, BLASTN, 및 FASTA(문헌[Atschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215:403-410 (1990)])를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. BLAST X 프로그램은 NCBI 및 다른 공급원으로부터 공개적으로 입수가능하다(문헌[BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI/NIH Bethesda, Md. 20894]; 문헌[Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)]). 또한, 잘 알려진 스미스 워트만(Smith Waterman) 알고리즘을 사용하여 동일성을 결정할 수 있다.

[0129] 폴리펩티드 서열 비교에 바람직한 파라미터는 하기를 포함한다:

[0130] (1) 알고리즘: 문헌[Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48:443-453(1970)] 비교 매트릭스: 문헌[Hentikoff and Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 89:10915-10919(1992)]으로부터의 BLOSSUM62.

[0131] 갭 페널티: 12

[0132] 갭 길이 페널티: 4

[0133] 이들 파라미터에 유용한 프로그램은 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 Genetics Computer Group으로부터의 "갭" 프로그램으로서 공개적으로 입수가능하다. 전술한 파라미터는 펩티드 서열 비교를 위한 디폴트 파라미터이다 (말단 갭에 대한 페널티가 없음과 더불어).

[0134] 폴리뉴클레오티드 비교에 바람직한 파라미터는 하기를 포함한다:

[0135] (1) 알고리즘: 문헌[Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48:443-453(1970)]

[0136] 비교 매트릭스: 일치=+10, 불일치= 0

[0137] 갭 페널티: 50

[0138] 갭 길이 페널티: 3

- [0139] 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 Genetics Computer Group으로부터의 "갭" 프로그램으로서 입수가 가능하다. 이들은 핵산 서열 비교를 위한 디폴트 파라미터이다.
- [0140] 예로서, 폴리뉴클레오티드 서열은 다른 서열과 동일할 수 있거나(즉, 100% 동일함), 참조 서열과 비교하여 소정 정수 이하의 뉴클레오티드 변경을 포함할 수 있다. 이러한 변경은 적어도 하나의 뉴클레오티드 결실, 전이 및 전환을 포함하는 치환, 또는 삽입으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 변경은 참조 뉴클레오티드 서열의 5' 또는 3' 말단 위치에서 발생하거나, 참조 서열 내의 하나 이상의 연속 그룹에서 또는 참조 서열 내의 뉴클레오티드 중에 개별적으로 산재된 이러한 말단 위치 사이의 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 뉴클레오티드 변경의 수는 서열 내의 뉴클레오티드의 총 수에 각각의 % 동일성의 수치 %를 곱하고(100으로 나눔), 그 곱을 서열 내의 뉴클레오티드의 총 수로부터 감산함으로써, 또는
- [0141] $n.\text{sub}.n.\text{ltorsim}.x.\text{sub}.n -(x.\text{sub}.n.y)$ 에 의해 결정되며,
- [0142] 여기서, $n.\text{sub}.n$ 은 뉴클레오티드 변경의 수이고, $x.\text{sub}.n$ 은 서열 내의 뉴클레오티드의 총수이며, y 는, 예를 들어, 70%에 대해 0.70, 80%에 대해 0.80, 85%에 대해 0.85, 90%에 대해 0.90, 95%에 대해 0.95 등이고, 여기서 $x.\text{sub}.n$ 과 y 의 임의의 비-정수 곱은 $x.\text{sub}.n$ 으로부터 감산하기 전에 가장 가까운 정수로 내림한다.
- [0143] 상기 서열 번호를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열의 변경은 이 코딩 서열에서 넌센스, 미스센스, 또는 프레임시프트 돌연변이(frameshift mutation)를 생성함으로써 그러한 변경 후에 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩되는 폴리펩티드를 변경할 수 있다. 유사하게, 폴리펩티드 서열은 상기 서열 번호의 참조 서열과 동일할 수 있거나(즉, 100% 동일함), % 동일성이 100% 미만이도록 참조 서열에 비교하여 그것이 소정 정수 이하의 아미노산 변경을 포함할 수 있다. 이러한 변경은 적어도 하나의 아미노산 결실, 보존적 및 비보존적 치환을 포함하는 치환, 또는 삽입으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 변경은 참조 폴리펩티드 서열의 아미노- 또는 카르복시-말단 위치에서 발생하거나, 참조 서열 내의 하나 이상의 연속 그룹에서 또는 참조 서열 내의 아미노산 사이에 개별적으로 산재된 말단 위치 사이의 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 소정의 % 동일성에 대한 아미노산 변경의 수는 상기 서열 번호 내의 아미노산의 총 수에 각각의 % 동일성의 수치 %를 곱한 후(100으로 나눔), 그 곱을 상기 서열 번호 내의 아미노산의 총 수로부터 감산함으로써, 또는:
- [0144] $n.\text{sub}.a.\text{ltorsim}.x.\text{sub}.a -(x.\text{sub}.a.y)$ 에 의해 결정되며,
- [0145] 여기서, $n.\text{sub}.a$ 는 아미노산 변경의 수이고, $x.\text{sub}.a$ 는 상기 서열 번호 내의 아미노산의 총 수이며, y 는, 예를 들어, 70%에 대해 0.70, 80%에 대해 0.80, 85%에 대해 0.85 등이며, 여기서 $x.\text{sub}.a$ 와 y 의 임의의 비-정수 곱은 $x.\text{sub}.a$ 로부터 감산하기 전에 가장 가까운 정수로 내림한다.
- [0146] 예시적인 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열 및 이의 부분이 상기 서열 번호에 제공된다. 본 발명의 항체 또는 이의 특정 변이체는 본 발명의 항체로부터의 임의의 수의 연속 아미노산 잔기를 포함할 수 있으며, 그 수는 항-IL-23 항체 내의 10 내지 100%의 연속 잔기의 수로 이루어진 정수의 군으로부터 선택된다. 선택적으로, 연속된 아미노산들의 이러한 하위서열(subsequence)은 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250개 또는 그 이상의 아미노산 길이 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값이다. 또한, 그러한 하위서열의 개수는 1 내지 20, 예컨대 적어도 2, 3, 4, 또는 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 정수일 수 있다.
- [0147] 당업자가 인정할 바와 같이, 본 발명은 본 발명의 적어도 하나의 생물학적으로 활성인 항체를 포함한다. 생물학적으로 활성인 항체는 천연(비-합성) 내인성이거나 관련되고 알려진 항체의 적어도 20%, 30%, 또는 40%, 바람직하게는 적어도 50%, 60%, 또는 70%, 가장 바람직하게는 적어도 80%, 90%, 또는 95% 내지 100%, 또는 그 이상(제한 없이 최대 10배의 비활성도(specific activity)를 포함함)의 비활성도를 갖는다. 효소 활성 및 기질 특이성을 검정하는 방법 및 정량화하는 수단이 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0148] 다른 양태에서, 본 발명은 유기 모이어티의 공유 부착에 의해 변형된, 본원에 기재된 인간 항체 및 항원-결합 단편에 관한 것이다. 그러한 변형은 약동학적 특성이 개선된(예를 들어, 증가된 생체내 혈청 반감기) 항체 또는 항원-결합 단편을 생성할 수 있다. 유기 모이어티는 선형 또는 분지형 친수성 중합체기, 지방산기 또는 지방산 에스테르기일 수 있다. 특정 실시형태에서, 친수성 중합체기는 약 800 내지 약 120,000 달톤의 분자량을 가질 수 있으며, 폴리알칸 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG)), 탄수화물 중합체, 아미노산 중합체 또는 폴리비닐 피롤리돈일 수 있고, 지방산 또는 지방산 에스테르기는 약 8 내지 약 40개의 탄소 원자를 포함할 수 있다.

- [0149] 변형된 항체 및 항원-결합 단편은 항체에 직접 또는 간접적으로 공유 결합된 하나 이상의 유기 모이어티를 포함할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편에 결합되는 각각의 유기 모이어티는 독립적으로 친수성 중합체기, 지방산기 또는 지방산 에스테르기일 수 있다. 본원에서 사용되는, 용어 "지방산"은 모노-카르복실산 및 다이-카르복실산을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "친수성 중합체기"는 옥탄 중에서보다 물 중에서 더 가용성인 유기 중합체를 지칭한다. 예를 들어, 폴리라이신은 옥탄 중에서보다 물 중에서 더 가용성이다. 따라서, 폴리라이신의 공유 부착에 의해 변형된 항체가 본 발명에 포함된다. 본 발명의 항체의 변형에 적합한 친수성 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 예를 들어 폴리알칸 글리콜 (예를 들어, PEG, 모노메톡시-폴리에틸렌 글리콜 (mPEG), PPG 등), 탄수화물 (예를 들어, 덱스트란, 셀룰로스, 올리고당, 다당류 등), 친수성 아미노산의 중합체 (예를 들어, 폴리라이신, 폴리아르기닌, 폴리아스파르테이트 등), 폴리알칸 옥사이드 (예를 들어, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드 등) 및 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 항체를 변형시키는 친수성 중합체는 별개의 분자 실체(entity)로서 약 800 내지 약 150,000 달톤의 분자량을 갖는다. 예를 들어, PEG₅₀₀₀ 및 PEG_{20,000}(이때, 아래첨자는 중합체의 평균 분자량(달톤)임)이 사용될 수 있다. 친수성 중합체기는 1 내지 약 6개의 알킬, 지방산 또는 지방산 에스테르기로 치환될 수 있다. 지방산 또는 지방산 에스테르기로 치환된 친수성 중합체를 적합한 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 아민기를 포함하는 중합체는 지방산 또는 지방산 에스테르의 카르복실레이트와 커플링될 수 있으며, 지방산 또는 지방산 에스테르 상의 활성화된 카르복실레이트(예를 들어, N,N-카르보닐 다이이미다졸로 활성화됨)는 중합체 상의 하이드록실기와 커플링될 수 있다.
- [0150] 본 발명의 항체를 변형시키기에 적합한 지방산 및 지방산 에스테르는 포화될 수 있거나, 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있다. 본 발명의 항체를 변형시키기에 적합한 지방산은, 예를 들어, n-도데카노에이트(C₁₂, 라우레이트), n-테트라데카노에이트(C₁₄, 미리스테이트), n-옥타데카노에이트(C₁₈, 스테아레이트), n-에이코사노에이트(C₂₀, 아라키테이트), n-도코사노에이트(C₂₂, 베헤네이트), n-트라이아콘타노에이트(C₃₀), n-테트라콘타노에이트(C₄₀), 시스-Δ⁹-옥타데카노에이트(C₁₈, 올레에이트), 전체 시스-Δ^{5,8,11,14}-에이코사테트라에노에이트(C₂₀, 아라키도네이트), 옥탄다이오산, 테트라데칸다이오산, 옥타데칸다이오산, 도코산다이오산 등을 포함한다. 적합한 지방산 에스테르에는 선형 또는 분지형 저급 알킬기 포함하는 다이카르복실산의 모노-에스테르가 포함된다. 저급 알킬기는 1 내지 약 12개, 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 포함할 수 있다.
- [0151] 변형된 인간 항체 및 항원-결합 단편은 적합한 방법을 사용하여, 예컨대 하나 이상의 변형제와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변형제"는 활성화기를 포함하는 적합한 유기기(예를 들어, 친수성 중합체, 지방산, 지방산 에스테르)를 지칭한다. "활성화기"는 적절한 조건 하에 제2 화학기와 반응하여 변형제와 제2 화학기 사이의 공유 결합을 형성할 수 있는 화학 모이어티 또는 작용기이다. 예를 들어, 아민-반응성 활성화기에는 토실레이트, 메실레이트, 할로 (클로로, 브로모, 플루오로, 요오도), N-하이드록시석신 이미딜 에스테르 (NHS) 등과 같은 친전자성 기가 포함된다. 티올과 반응할 수 있는 활성화기에는, 예를 들어 말레이미드, 요오도아세틸, 아크릴로일, 피리딜 다이설파이드, 5-티올-2-니트로벤조산 티올 (TNB-티올) 등이 포함된다. 알데하이드 작용기는 아민- 또는 히드라지드-함유 분자와 커플링될 수 있고, 아지드기는 3가 인산기와 반응하여 포스포르아미데이트 또는 포스포리미드 결합을 형성할 수 있다. 활성화기를 분자 내로 도입하기에 적합한 방법은 본 기술 분야에 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA(1996)]을 참조한다). 활성화기는 유기기(예를 들어, 친수성 중합체, 지방산, 지방산 에스테르)에 직접 결합되거나, 링커 모이어티, 예를 들어 2가 C₁ 내지 C₁₂ 기(이때, 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 대체될 수 있음)를 통해 결합될 수 있다. 적합한 링커 모이어티에는, 예를 들어, 테트라에틸렌 글리콜, -(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₆-NH-, -(CH₂)₂-NH- 및 -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH-NH-가 포함된다. 예를 들어, 모노-Boc-알킬다이아민 (예를 들어, 모노-Boc-에틸렌다이아민, 모노-Boc-다이아미노헥산)을 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카르보다이이미드 (EDC)의 존재 하에 지방산과 반응시켜 유리 아민과 지방산 카르복실레이트 사이에 아마이드 결합을 형성함으로써 링커 모이어티를 포함하는 변형제를 제조할 수 있다. 기재된 바와 같이, 다른 카르복실레이트에 커플링될 수 있거나, 말레인 무수물과 반응시키고 생성되는 생산물을 환화하여 지방산의 활성화 말레이미도 유도체를 생산할 수 있는 1차 아민을 노출시키기 위해, 트라이플루오로아세트산 (TFA)으로 처리함으로써 생산물로부터 Boc 보호기를 제거할 수 있다. (예를 들어, 전체 교시 내용이 본원에 인용되어 포함되는, 국제공개 WO 92/16221호(Thompson 등)를 참조한다.)
- [0152] 변형된 항체는 인간 항체 또는 항원-결합 단편을 변형제와 반응시켜 제조될 수 있다. 예를 들어, 유기 모이어

티는 아민-반응성 변형제, 예를 들어, PEG의 NHS 에스테르를 사용함으로써 부위 비특이적 방식으로 항체에 결합될 수 있다. 변형된 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 또한 항체 또는 항원-결합 단편의 이황화물 결합(예를 들어, 사슬내 이황화물 결합)을 환원시킴으로써 제조될 수 있다. 이어서, 환원된 항체 또는 항원-결합 단편을 티올-반응성 변형제와 반응시켜 본 발명의 변형된 항체를 제조할 수 있다. 본 발명의 항체의 특이적인 부위에 결합하는 유기 모이어티를 포함하는 변형된 인간 항체 및 항원-결합 단편은 적합한 방법, 예컨대 역 단백질 분해(reverse proteolysis)(문헌[Fisch *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 3:147-153 (1992)]; 문헌[Werlen *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 5:411-417 (1994)]; 문헌[Kumaran *et al.*, *Protein Sci.* 6(10):2233-2241 (1997)]; 문헌[Itoh *et al.*, *Bioorg. Chem.*, 24(1): 59-68 (1996)]; 문헌[Capellas *et al.*, *Biotechnol. Bioeng.*, 56(4):456-463 (1997)]], 및 문헌[Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)]에 기재된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0153] 본 발명의 방법은 또한, 본원에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 또는 그 이상의 항-IL-23 항체를 포함하는 항-IL-23 항체 조성물을 사용하며, 이는 비-천연 발생 조성물, 혼합물, 또는 형태로 제공된다. 이러한 조성물은 상기 서열 번호의 연속 아미노산의 70 내지 100%, 또는 이의 특정 단편, 도메인, 또는 변이체로 이루어진 균으로부터 선택되는 항-IL-23 항체 아미노산 서열의 적어도 1개 또는 2개의 전장 C- 및/또는 N-말단 결실 변이체, 도메인, 단편, 또는 특정 변이체를 포함하는 비-천연 발생 조성물을 포함한다. 바람직한 항-IL-23 항체 조성물은 본원에 기재된 항-IL-23 항체 서열의 적어도 하나의 CDR 또는 LBP 함유 부분으로서 적어도 1개 또는 2개의 전장, 단편, 도메인, 또는 변이체, 예를 들어, 상기 서열 번호의 70 내지 100%, 또는 이의 특정 단편, 도메인, 또는 변이체를 포함한다. 추가로 바람직한 조성물은, 예를 들어, 상기 서열 번호 등의 70 내지 100%, 또는 이의 특정 단편, 영역, 또는 변이체 중 적어도 하나의 40 내지 99%를 포함한다. 이러한 조성 비율은 본 기술 분야에 알려져 있거나 본 발명에 기재된 바와 같이, 액체 또는 무수 용액, 혼합물, 현탁액, 에멀전, 입자, 분말 또는 콜로이드로서 중량, 부피, 농도, 몰농도, 몰랄 농도를 기준으로 한 것이다.

[0154] **치료적으로 활성인 성분을 추가로 포함하는 항체 조성물**

[0155] 본 발명의 방법에 사용되는 항체 조성물은 임의로 항감염 약물, 심혈관(CV)계 약물, 중추신경계(CNS) 약물, 자율신경계(ANS) 약물, 기도 약물, 위장(GI)관 약물, 호르몬 약물, 혈액 또는 전해질 균형을 위한 약물, 혈액학적 약물, 항신생물제, 면역조절 약물, 눈, 귀, 또는 코 약물, 국소 약물, 영양제 약물 등 중의 적어도 하나로부터 선택된 적어도 하나의 화합물 또는 단백질의 유효량을 추가로 포함할 수 있다. 본 명세서에 제시된 각각에 대한 제형, 적응증, 용법, 및 투여를 포함하여, 이러한 약물은 본 기술 분야에 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 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0156] 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, 세포타심 나트륨, 세포탄 이나트륨, 세폭시틴 나트륨, 세프포독심 프록세틸, 세프프로질, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티죽심 나트륨, 세프트리악손 나트륨, 세푸록심 약세틸, 세푸록심 나트륨, 세팔렉신 염산염, 세팔렉신 1수화물, 세프라딘 및 로라카르베프로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.

[0157] 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

를 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 테카노에이트, 난드로론 펜프로피오네이트, 테스토스테론, 테스토스테론 시피오네이트, 테스토스테론 에난테이트, 테스토스테론 프로피오네이트 및 테스토스테론 경피 시스템으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.

[0158] 적어도 하나의 면역억제제는 아자티오프린, 바실릭시맙, 사이클로스포린, 다클리주맙, 림프구 면역 글로불린, 뮤로모넵-CD3, 마이코페놀레이트 모페틸, 마이코페놀레이트 모페틸 염산염, 시롤리무스 및 타크롤리무스로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다.

[0159] 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 크로타미톤, 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, 플루란트레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 할시오니드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 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.)

[0160] 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), 네렐리온맙, 인플릭시맙, 에테르나셉트, CDP-571, CDP-870, 아펠리모맙, 레네르셉트 등), 항류마티즘제(예를 들어, 메토타렉세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 아자티오프린, 에타너셉트, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 레플루노마이드, 설과살진), 면역화, 면역글로불린, 면역억제제(예를 들어, 바실릭시맙, 사이클로스포린, 다클리주맙), 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-40 등(예를 들어, IL-1, IL-2 등) 중 하나가 포함되지만 이에 제한되지 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.

[0161] 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. 약학적으로 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 같이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 본 기술 분야에 잘 알려져 있거나 본원에 기재된 것과 같이, 항-IL-23 항체, 단편 또는 변이체 조성물의 투여 방식, 용해도 및/또는 안정성에 적합한 약학적으로 허용되는 담체가 일상적으로 선택될 수 있다.

[0162] 본 조성물에 유용한 약제학적 부형제 및 첨가제는 단백질, 펩티드, 아미노산, 지질, 및 탄수화물(예를 들어, 당류, 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.

[0163] 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, 말토텍스트린, 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.

[0164] 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.

[0165] 추가로, 항-IL-23 항체 조성물은 폴리비닐피롤리돈, 피콜(중합체성 당), 텍스트레이트(예를 들어, 2-하이드록시 프로필-β-사이클로덱스트린과 같은 사이클로덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜, 향미제, 향미생물제, 감미제, 향산 화제, 대전방지제, 계면활성제(예를 들어, "TWEEN 20" 및 "TWEEN 80"과 같은 폴리소르베이트), 지질(예를 들어, 인지질, 지방산), 스테로이드(예를 들어, 콜레스테롤), 및 킬레이트화제(예를 들어, EDTA)와 같은 중합체성 부형제/첨가제를 포함할 수 있다.

[0166] 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.

[0167] 제형(formulation)

[0168] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 제형 내에 하나 이상의 항-IL-23 항체를 포함하는 안정한 제형을 제공하며, 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 알려진 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 제한되지 않음)이 본 기술 분야에 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.

[0169] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 방법은 포장 재료, 및 임의로 수성 희석제 중에 처방된 완충제 및/또는 보존제와 함께 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체의 용액을 포함하는 적어도 하나의 바이알을 포함하는 제조 물품을 사용하며, 여기서 상기 포장 재료는 그러한 용액이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 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 희

석제 중에 재구성하여 24시간 이상의 기간에 걸쳐 유지될 수 있는 용액을 형성하도록 환자에게 지시하는 라벨을 포함한다.

[0170] 본 발명에 따라 사용되는 항-IL-23 특이적 항체는 포유류 세포 또는 유전자도입 제조로부터의 것을 포함하는 재조합 수단에 의해 제조될 수 있거나, 본원에 기재되거나 당업계에 알려진 바와 같은 다른 생물학적 공급원으로부터 정제될 수 있다.

[0171] 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.

[0172] 바람직하게는, 선택적으로 수성 희석제는 약학적으로 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 것들을 포함한다. 제형에 사용되는 방부제의 농도는 항미생물 효과를 얻기에 충분한 농도이다. 이러한 농도는 선택되는 방부제에 따라 좌우되며, 당업자에 의해 쉽게 결정된다.

[0173] 다른 부형제, 예를 들어 등장화제, 완충제, 산화방지제 및 보존성 인센서가 선택적으로 그리고 바람직하게 희석제에 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장화제는 알려진 농도에서 통상 사용된다. 생리학적으로 허용되는 완충제는 바람직하게는 개선된 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.

[0174] 약제학적으로 허용가능한 가용화제, 예를 들어 TWEEN 20(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), TWEEN 40(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트), TWEEN 80(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레레이트), Pluronic F68(폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체), 및 PEG(폴리에틸렌 글리콜), 또는 폴리소르베이트 20 또는 80 또는 폴록사머 184 또는 188, Pluronic® 폴리올과 같은 비이온성 계면활성제, 다른 블록 공중합체, 및 EDTA 및 EGTA 같은 킬레이트제와 같은 다른 첨가제가 응집을 감소시키기 위해 제형 또는 조성물에 임의로 첨가될 수 있다. 이러한 첨가제는 펌프 또는 플라스틱 용기가 제형을 투여하기 위해 사용될 경우에 특히 유용하다. 약학적으로 허용되는 계면활성제의 존재는 단백질 응집 성향을 완화시킨다.

[0175] 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 변형은 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.

[0176] 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 재구성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있고, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 사용되는 것보다 더 편리한 치료 요법을 제공할 수 있다.

[0177] 본 제조 물품은 즉시 내지 24시간 이상의 범위의 기간에 걸쳐 투여하는 데 유용하다. 따라서, 본 발명에서 청구되는 제조 물품은 환자에게 상당한 이점을 준다. 본 발명의 제형은 선택적으로 약 2°C 내지 약 40°C의 온도에서 안전하게 보관되고 장기간 동안 단백질의 생물학적 활성을 유지할 수 있으며, 따라서 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 또는 96시간 이상의 기간에 걸쳐 용액이 유지 및/또는 사용될 수 있음을 패키지 라벨에 표시하는 것이 가능하다. 보존된 희석제가 사용된 경우, 상기 표지는 1 내지 12개월, 반년, 1년 반 및/또는 2년의 사용을 포함할 수 있다.

[0178] 항-IL-23 특이적 항체의 용액은 수성 희석제 중에 적어도 하나의 항체를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해

제조될 수 있다. 통상적 용해 및 혼합 절차를 사용하여 혼합을 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 변형은 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.

[0179] 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 재구성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있고, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분할 수 있으므로 현재 이용가능한 것보다 더 편리한 치료 레지먼을 제공한다.

[0180] 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 그러한 기관 및 시설에 제공함으로써, 청구된 생성물을 환자에게 간접적으로 제공할 수 있다. 이 경우 투명한 용액은 최대 1 리터 또는 그보다 훨씬 더 큰 크기일 수 있으며, 큰 저장소를 제공하여, 거기에서 적어도 하나의 항체 용액으로부터 작은 부분을 1회 또는 다회 취하여 작은 바이알에 옮기고, 약국 또는 병원을 통해 고객 및/또는 환자에게 제공할 수 있다.

[0181] 단일 바이알 시스템을 포함하는 공인된 장치는, 예를 들어, Becton Dickinson(미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재, www.bectondickenson.com), Disetronic(스위스 부르그도르프 소재, www.disetronic.com); 미국 오리곤주 포틀랜드 소재의 Bioject(www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical(영국 피터버러 소재, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp(미국 미네소타주 미니애폴리스 소재, www.mediject.com)에 의해 제조되거나 개발된 바와 같은 용액 전달을 위한 펜-주입기 장치(pen-injector device), 예컨대 BD 펜, 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[®], 및 유사하게 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.

[0182] 상기 제품은 포장 재료를 포함할 수 있다. 포장 재료는 규제 당국이 요구하는 정보 이외에 생성물을 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.

[0183] 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 제공하기에 충분한 양의 물 중의 원하는 완충제와 조합한다. 이러한 방법의 변형은 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.

[0184] 본 발명의 방법은 인간 또는 동물 환자에게 투여하기에 유용하고 허용가능한 다양한 제형을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이러한 약학적 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, 약학적 조성물의 부피는 물을 희석제로 사용하여 "표준 상태" 조건 하에서 원하는 최종 부피로 조정된다. 약학적 조성물의 제조에 적합한 다수의 다른 방법을 당업자는 인지할 것이다.

[0185] 약학적 조성물은 물의 단위 부피당 각 성분의 지시된 질량을 포함하거나, "표준 상태"에서 지시된 pH를 갖는 수

용액 또는 현탁액일 수 있다. 본원에서 사용되는, 용어 "표준 상태"는 25℃ +/- 2℃의 온도 및 1 기압의 압력을 의미한다. 용어 "표준 상태"는 본 기술 분야에서 기술이 인정된 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 약학적 조성물이 다른 온도 및 압력에서 생산될 수 있음을 당업자는 인지할 것이다. 이러한 약학적 조성물이 여기에 개시된 것과 동등한지 여부는 상기 정의된 "표준 상태" 조건(예를 들어, 25℃ +/- 2℃ 및 1 기압의 압력) 하에 결정되어야 한다.

[0186] 중요하게는, 이러한 약학적 조성물은 약학적 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 약학적 조성물에 존재하는 동안, 또는 단리된 항체가 약학적 조성물로부터 제거된 후에(예를 들어, 희석에 의해), 약학적 조성물에 존재하는 단리된 항체가 펩티드 사슬에 결합할 수 있는 경우, 약학적 조성물에 존재하는 성분의 질량 또는 pH 값은 소정의 수치에 대해 "약"이다. 달리 말하면, 약학적 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.

[0187] 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, 비오티닌화 hrIL-23을 첨가한다. 양성 대조군의 경우, 코팅을 위해 동일한 mAb가 경쟁 mAb로서 사용될 수 있다("자기경쟁"). 스트렙타비딘을 사용하여 IL-23 결합을 검출한다. 이들 결과는 mAb가 IL-23 상에서 유사하거나 부분적으로 중첩되는 에피토프를 인식하는지 여부를 입증한다.

[0188] 약학적 조성물의 일 실시형태에서, 단리된 항체 농도는 약학적 조성물 1 ml 당 약 77 내지 약 104 mg이다. 약학적 조성물의 다른 실시형태에서, pH는 약 5.5 내지 약 6.5이다.

[0189] 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.

[0190] 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-아스파르트산), 폴리(에스테르 우레아), 폴리(L-페닐알라닌/에틸렌 글리콜/1,6-다이아아소시아나토헥산) 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, 헥사플루오로아이스프로판올, 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.

[0191] 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 건조

조된 항체 제제의 제조가 미국 특허 제6,019,968호에 교시되어 있다. 흡입할 수 있는 건조 분말을 제공하기 위한 조건 하에 용매 중의 항체 및 임의로 부형제의 용액 또는 슬러리를 분무 건조시킴으로써 항체 기반 건조 분말 조성물을 제조할 수 있다. 용매는 용이하게는 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 안전성이 향상될 수 있다. 상대적으로 건조한 다른 제형은 국제특허 공개 W09916419호에 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 코포레이션(Niro Corp.)에 의해 제작된다.

[0192] 본 명세서에 기재된 안정하거나 보존된 제형 또는 용액 중의 항-IL-23 항체는 SC 또는 IM 주사; 경피, 폐, 경점막, 임플란트, 삼투압 펌프, 카트리지, 마이크로펌프, 또는 본 기술 분야에 잘 알려진 바와 같이 당업자가 인정하는 다른 수단을 포함하는 다양한 전달 방법을 통해 본 발명에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

[0193] 치료적 적용

[0194] 본 발명은 또한, 본 기술 분야에 알려지거나 본원에 기재된 바와 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 크론병을 조절 또는 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0195] 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™), 아달리물랩(Humira™), CDP-571, CDP-870, 아펠리모맵, 레네르셉트 등), 항류마티즘제(예를 들어, 메토크세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 아자티오프린, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 레플루노마이드, 셀파살진), 근육 이완제, 마약류(narcotic), 비스테로이드성 소염제(NSAID), 진통제, 마취제, 진정제, 국소 마취제, 신경근육 차단제, 항미생물제(예를 들어, 아미노글리코사이드, 항진균제, 구충제, 항바이러스제, 카르바페뎀, 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), 필그라스티(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, 친식 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 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0196] 치료적 치료

[0197] 전형적으로, 조성물에 함유된 활성제의 비활성도에 따라, 합계가 평균적으로 용량당 적어도 약 0.01 내지 500 밀리그램의 항-IL-23 항체/환자의 킬로그램, 바람직하게는 단일 또는 다중 투여당 적어도 약 0.1 내지 100 밀리그램의 항체/환자의 킬로그램의 범위인 유효량 또는 유효 투여량의 항-IL-23 항체 조성물을 투여함으로써, 크론병의 치료가 이루어진다. 대안적으로, 유효 혈청 농도는 단일 또는 다중 투여당 0.1 내지 5000 µg/ml의 혈청

농도를 포함할 수 있다. 적합한 용량이 임상자에게 알려져 있으며, 물론 특정 질병의 상태, 투여되는 조성물의 고유 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.

[0198] 바람직한 용량은 임의로 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 분율을 포함할 수 있거나, 단일 또는 다중 투여당 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, 20, 12.5, 12.9, 13.0, 13.5, 13.9, 14.0, 14.5, 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 µg/ml의 혈청 농도, 또는 이의 임의의 범위, 값, 또는 분율의 혈청 농도를 달성하도록 하는 양을 포함할 수 있다.

[0199] 대안적으로, 투여되는 투여량은 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.

[0200] 비제한적인 예로서, 인간 또는 동물의 치료는 본 발명의 적어도 하나의 항체 0.1 내지 100 mg/kg, 예를 들어 1 일당 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/kg의 1회 또는 주기적 투여량 으로서 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 또는 40일 중 적어도 하나, 또는 대안적으로 또는 추가 적으로 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 또는 52주 중 적어도 하나, 또는 대안적으로 또는 추가적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20년 중 적어도 하나, 또는 이들의 임의의 조합에 단일, 주입 또는 반복 용량을 사용하여 제공될 수 있다.

[0201] 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 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 99.999 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0202] 비경구 투여의 경우, 항체는 약제학적으로 허용가능한 비경구 비히클과 함께 또는 별도로 제공되는 용액, 현탁 액, 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. 제형은 알려진 기술 또는 적합한 기술에 의해 멸균된다.

[0203] 적합한 약학적 담체는 본 분야의 표준 참고문헌인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol]의 최신판에 기재되어 있다.

[0204] 대안적인 투여

[0205] 공지되고 개발된 많은 방식이 본 발명에 따라 약제학적 유효량의 항-IL-23 항체의 투여에 사용될 수 있다. 하기 설명에서는 폐 투여가 사용되지만, 본 발명에 따라 다른 투여 방식을 사용하여 적합한 결과를 얻을 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.

[0206] 비경구 제형 및 투여

[0207] 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 작용제는 용매 중의 수용액, 멸균 주사용 용액 또는 현탁액과 같은 비독성의 비경구 투여가능한 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 본 기술 분야에 알려져 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 천공 장치와 같은 통상적인 주사 수단을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0208] 대안적 전달

[0209] 본 발명은 추가로 비경구, 피하, 근육내, 정맥내, 관절내, 기관지내, 복강내, 관절낭내, 연골내, 강내, 척강내, 소뇌내, 뇌실내, 결장내, 경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심막내, 복막내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척수내, 활막내, 흉강내, 자궁내, 방광내, 병변내, 볼루스, 질, 직장, 협측, 설하, 비강내, 또는 경피 수단에 의한 항-IL-23 항체의 투여에 관한 것이다. 항-IL-23항체 조성물은, 특히 액체 용액 또는 현탁액의 형태로 비경구(피하, 근육내, 또는 정맥내) 또는 임의의 다른 투여에 사용하기 위해; 특히 크림 및 좌약과 같으나 이에 제한되지 않는 반고체 형태로 질 또는 직장 투여에 사용하기 위해; 정제 또는 캡슐의 형태와 같으나 이에 제한되지 않는 협측 또는 설하; 또는, 분말, 점비제(nasal drop), 또는 에어로졸 또는 소정 작용제의 형태와 같으나 이에 제한되지 않는 비강내; 또는 피부 구조를 변형시키거나 경피 패치 내의 약물 농도를 증가시키기 위한 다이메틸 설폭사이드와 같은 화학적 인헨서를 갖거나(전체적으로 본원에 인용되어 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 98/53847호), 또는 전기천공과 같이 일시적 수송 경로를 생성하거나 이온영동법과 같이 피부를 통해 하전된 약물의 이동성을 증가시키기 위한 전기장의 적용, 또는 음파영동과 같은 초음파의 적용(미국 특허 제4,309,989호 및 제4,767,402호)을 갖는, 겔, 연고, 로션, 현탁액, 또는 패치 전달 시스템과 같지만 이에 제한되지 않는 경피 투여를 위해 제조될 수 있다(상기 간행물 및 특허는 전체적으로 본원에 인용되어 포함됨).

[0210] 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 개시내용의 모든 인용문의 개시 내용은 본원에 인용되어 명백히 포함된다.

[0211] 실시 형태

[0212] 본 발명은 하기의 비제한적인 실시 형태를 제공한다.

[0213] 1. 환자에서 크론병을 치료하는 방법으로서, IL-23에 대한 항체를 초기 용량, 초기 치료 후 4주의 용량, 초기 치료 후 8주의 용량, 및 8주에서의 용량 후 4 또는 8주마다의 용량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은

[0214] SEQ ID NO: 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열;

[0215] SEQ ID NO: 5의 CDRL2 아미노산 서열; 및

[0216] SEQ ID NO: 6의 CDRL3 아미노산 서열

[0217] 을 포함하고,

[0218] 상기 중쇄 가변 영역은

[0219] SEQ ID NO: 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열;

- [0220] SEQ ID NO: 2의 CDRH2 아미노산 서열; 및
- [0221] SEQ ID NO: 3의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 환자는 항체에 대한 반응자인, 방법.
- [0222] 2. 실시형태 1에 있어서, 환자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 임상 평가변수를 충족하는 것으로 확인되는, 방법:
- [0223] (i) 초기 치료 후 48주("48주")에 크론병 활성 지수(CDAI) 점수의 기준선으로부터의 변화;
- [0224] (ii) 150점 미만(<)의 CDAI로 정의되는, 48주에서의 임상 관해;
- [0225] (iii) 기준선으로부터 100점 이상($\geq$)의 CDAI 점수의 감소 또는 150 미만의 CDAI 점수로 정의되는, 48주에서의 임상 반응;
- [0226] (iv) 평균 일일 대변 빈도(SF) 및 평균 일일 복부 통증(AP) 점수에 기초하여 정의되는, 48주에서의 환자-보고 결과(PRO)-2 관해;
- [0227] (v) CDAI 점수에 기초한 임상 반응 및 C-반응성 단백질(CRP) 또는 배설물 칼프로텍틴의 기준선으로부터의 감소를 사용하여 정의되는, 48주에서의 임상 바이오마커 반응;
- [0228] (vi) 2 이하($\leq$)의 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SES-CD)로 정의되는, SES-CD에 의해 측정된 48주에서의 내시경 관해;
- [0229] (vii) 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SES-CD)에 의해 측정된 48주에서의 내시경 반응;
- [0230] (viii) 48주에서의 150 미만의 CDAI 점수 및 48주에 코르티코스테로이드를 받고 있지 않음으로 정의되는, 48주에서의 무-코르티코스테로이드 임상 관해; 및
- [0231] (ix) 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS)에 기초한 48주에서의 피로 반응.
- [0232] 3. 실시형태 1에 있어서, 초기 용량 및 초기 치료 후 4주 및 초기 치료 후 8주의 용량은 1200 mg, 600 mg, 및 200 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 정맥내 용량이고, 8주에서의 용량 후 4 또는 8주마다의 용량은 100 mg 또는 200 mg의 피하 용량인, 방법.
- [0233] 4. 실시형태 3에 있어서, 정맥내 용량은 1200 mg이고 피하 용량은 8주에서의 용량 후 4주마다 투여되는 200 mg 인, 방법.
- [0234] 5. 실시형태 3에 있어서, 정맥내 용량은 600 mg이고 피하 용량은 8주에서의 용량 후 4주마다 투여되는 200 mg 인, 방법.
- [0235] 6. 실시형태 3에 있어서, 정맥내 용량은 200 mg이고 피하 용량은 8주에서의 용량 후 8주마다 투여되는 100 mg 인, 방법.
- [0236] 7. 실시형태 3에 있어서, 항체는 약제학적 조성물의 7.9%(w/v) 수크로스, 4.0 mM 히스티딘, 6.9 mM L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 0.053%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며; 여기서 희석체는 표준 상태의 물인 조성물 내에 존재하는, 방법.
- [0237] 8. 실시형태 3에 있어서, 크론병을 치료하기 위해 사용되는 하나 이상의 추가의 약물을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0238] 9. 실시형태 8에 있어서, 추가의 약물은 면역억제제, 비스테로이드성 항염증제(NSAID), 메토트렉세이트(MTX), 항-B-세포 표면 마커 항체, 항-CD20 항체, 리툭시맙, TNF-억제제, 코르티코스테로이드, 및 공동-자극성 조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0239] 10. 실시형태 1에 있어서, 항체는 SEQ ID NO: 8의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 7의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0240] 11. 실시형태 1에 있어서, 항체는 SEQ ID NO: 10의 경쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 9의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0241] 12. 실시형태 1에 있어서, 환자는 크론병에 대한 생물학적 요법 실패 또는 불내성(Bio-실패)으로 간주되는, 방법.

- [0242] 13. 실시형태 1에 있어서, 환자는 크론병에 대한 통상적 요법 실패 또는 불내성(Con-실패)으로 간주되는, 방법.
- [0243] 실시예
- [0244] 실시예 1
- [0245] 크론병에서의 표적으로서 IL-23을 시사하는 전임상 증거
- [0246] 유전학적 연구 및 동물 모델 연구는 크론병의 병리생리학을 유도함에 있어서 IL-12 및 IL-23의 기여를 탐색해 왔다. 결과는 IL-23이 염증성 장 질환(IBD: inflammatory bowel disease)에서 우세한 역할을 함을 나타내며, 최근의 증거는 IL-23 만을 차단하는 것이 IL-12 및 IL-23 둘 모두를 차단하는 것보다 더 효과적인 전략일 수 있음을 시사한다.
- [0247] 유전학적 데이터 및 동물 모델 데이터로부터의 초기 관찰은 크론병이 IL-12 및/또는 IL-23에 의해, 잠재적으로 이들이 각각 유도하는 Th1 및 Th17 경로를 통해 매개됨을 시사한다. 그러나, 증가하는 증거는 크론병에서 IL-23의 우세한 역할을 시사한다. 전장 유전체 연관성 연구는 크론병과 관련된 IL-23R 유전자에서 다형성을 확인하였다. 장 염증을 유도하는 IL-23의 역할이 몇몇 마우스 모델에서 나타났다. 항-IL-23 항체로 치료한 마우스는 약독화된 염증을 나타냈고, IL-23의 p19 서브유닛의 유전자 결실을 갖는 마우스는 몇몇 장 염증 모델에서 보호된다.
- [0248] 크론병에서 IL-23을 표적화하기 위한 개념의 증명을 확립하는 임상 증거
- [0249] 크론병에서 IL-23의 잠재적 치료 역할은 IL-12/23p40 길항제(브리아키누맙 및 우스테키누맙)의 임상 연구에 의해 최초로 확립되었다. 우스테키누맙(STELARA®)은 중등도 내지 중증의 활성 크론병의 치료에 대해 최근에 승인되었다. 이들 프로그램은 IL-12 및 IL-23 둘 모두의 차단이 크론병의 치료에 효과적임을 입증하였지만, 그들은 2개의 사이토카인의 상대적 기여를 확인할 수 없었다.
- [0250] 2개의 항-IL-23 길항제, 리산키주맙(이전에는 BI-655066) 및 브라지쿠맙(구 MEDI2070, AMG 139)의 더 최근의 연구는 중등도 내지 중증의 활성 크론병을 갖는 참여자에서 IL-23 차단 효능을 입증하는 2상 결과를 보고하였다. 이들 연구 각각에서 관찰된 효능의 크기는, 교차-연구 비교뿐만 아니라 IL-23 2상 연구의 비교적 작은 크기의 한계를 인정하면서, 우스테키누맙(항-IL-12/23)과 비교하여 개선된 효능에 대한 잠재력을 시사한다.
- [0251] 크론병에서 IL-12/23-표적화 요법(우스테키누맙)에 의한 임상 경험
- [0252] 크론병에서 우스테키누맙 3상 프로그램은 치료의 52주의 총 지속기간 동안 우스테키누맙 정맥내(IV) 유도의 효능 및 안전성을 평가하는 2개의 8-주 연구, 및 우스테키누맙 피하(SC) 유지의 효능 및 안전성을 평가하는 1개의 유지 연구를 포함하였다. 크론병을 갖는 생물학적-적격성 환자의 전체 스펙트럼, 즉, 통상적 요법 실패였던 환자 및 생물학적 요법 실패였던 환자에서 우스테키누맙을 평가하였다. 0주에서의 단일 우스테키누맙 약 6 mg/kg IV 유도 후에, 각각 대략 21% 및 40%의 BIO-실패 및 CON-실패 참여자(각각 대략 7% 및 20%의 위약-치료 참여자에 비해)가 8주에 임상 관해를 달성하였다(크론병 활성 지수 [CDAI]에 의해 평가됨). 우스테키누맙 IV 유도에 반응했고 8주마다(q8w) 90 mg 또는 12주마다(q12w) 90 mg의 우스테키누맙 SC 유지를 받도록 무작위배정된 참여자 중에서, 각각 대략 53% 및 49%의 참여자가 52주에 임상 관해 중이었으며, 이는 위약 유지를 받은 참여자의 36%와 비교되었다.
- [0253] 크론병에서 IL-23-표적화 요법에 의한 임상 경험
- [0254] 2개의 IL-23 mAb, 리산키주맙, 및 브라지쿠맙의 최근의 2상 연구는, 주로 생물학적-불응성 크론병을 갖는 참여자에서 임상 징후 및 증상의 개선, 염증 바이오마커의 감소, 및 내시경 소견의 개선에 있어서 이들의 효능을 입증했다.
- [0255] IL-23 차단제를 이용한 임상 관해율의 교차-연구 비교는 우스테키누맙과 비교하여 개선된 효능에 대한 잠재력을 시사한다. 리산키주맙(0, 4, 8주에 200 및 600 mg IV) 및 브라지쿠맙(0, 4주에 700 mg IV) 둘 모두의 연구에서 사용된 유도 용량은 승인된 우스테키누맙 투여(0주에 약 6 mg/kg IV)보다 상당히 더 높았다는 것이 주목할 만하다. 교차-회합물 메타-분석은 리산키주맙 투여가 특히 용량-반응 곡선의 더 높은 단부에 있을 수 있음을 시사한다.
- [0256] 추가로, 리산키주맙을 이용한 2 상 연구는 또한 6개월의 치료 후까지 반응물이 최대에 도달하지 않을 수 있다는 가능성을 시사했다. 유사한 연구 집단에서 유사한 추적관찰 시점에, 우스테키누맙을 포함하는 다른 제제에 대

해 이전에 보고된 관해율보다 실질적으로 더 높은, 대략 50%의 임상 관해율이 최대 6개월 동안 4주마다(q4w) 600 mg IV의 용량에 의해 모든-치료 환자에서 관찰되었다. 6개월에 관해 중이었고 리산키주맙 유지 치료(180 mg SC q8w)를 계속한 참여자 중에서, 대략 70%가 1년에 관해 중이었다.

[0257] **크론병에서 구셀쿠맙에 대한 전반적 근거**

[0258] 요약하면, 총체적인 유전학적 증거 및 전임상 증거는 IBD의 기저 병리생리학을 조절함에 있어서 IL-23을 선택적으로 표적화하는 것의 특출한 역할을 시사한다. 2개의 IL-23 길항제의 이용가능한 임상 경험 및 승인된 IL-12/23 길항제(우스테키누맙)로부터의 확립된 증거는 크론병의 치료에 있어서 IL-23을 표적화하는 것에 대한 기전의 증명 및 개념의 증명을 각각 입증하였다. 아울러, 이용가능한 증거는 크론병의 치료에 있어서 구셀쿠맙을 조사하는 것에 대한 지지를 제공한다.

[0259] **1차 유효성 평가변수**

[0260] 1차 평가변수는 12주에서의 임상 관해(150 미만의 CDAI 점수로 정의됨)이다. 이 평가변수를 위해, 각각의 구셀쿠맙 군을 위약과 비교할 것이다.

[0261] **주요 2차 평가변수**

[0262] 주요 2차 평가변수는 하기 기재된다.

- [0263] • 48주에서의 임상 관해(150 미만의 CDAI로서 정의됨)
- [0264] • 48주에서의 지속성 임상 관해(12주 내지 48주의 모든 방문의 80% 이상[즉, 10회의 방문 중 적어도 8회]에 대해 150 미만의 CDAI로서 정의되며, 이는 48주를 포함해야 함)
- [0265] • 48주에서의 무-코르티코스테로이드 임상 관해(48주에 150 미만의 CDAI 점수 및 48주에 코르티코스테로이드를 받지 않음으로서 정의됨)
- [0266] • 12주에서의 PRO-2 관해(1 이하의 AP 평균 일일 점수 및 3 이하의 SF 평균 일일 점수, 즉, 1 이하의 AP 및 3 이하의 SF로서 정의됨)
- [0267] • 48주에서의 PRO-2 관해
- [0268] • 12주에서의 내시경 반응(기준선으로부터 적어도 50%의 SES-CD 점수의 개선 또는 2 이하의 SES-CD 점수로서 정의됨)
- [0269] • 48주에서의 내시경 반응
- [0270] • 12주에서의 피로 반응(PROMIS 피로 단축 양식 7a에 기초하여; SAP에 정의될 것임)

[0271] 12주에서의 단기 평가변수는 각각의 구셀쿠맙 그룹과 위약 그룹의 비교에 기초할 것이고, 48주에서의 장기 평가변수는 각각의 구셀쿠맙 그룹과 우스테키누맙 그룹의 비교에 기초할 것이다.

[0272] 비임상 관점에서, 50 mg/kg으로 5주의 주 1회 아만성 IV 투여 및 24주의 만성 주 1회 SC 투여 후에 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이에서 유해 소견이 관찰되지 않음에 기초하여, 구셀쿠맙이 최대 1200 mg(인간에서 대략 16 mg/kg)의 용량으로 4주마다 1회 IV 투여된 후에 최대 200 mg SC q4w의 제안된 유지 용량이 이어질 경우, 크론병 환자에 대한 위험이 낮은 것으로 간주된다. 상기 요약된 바와 같이, 예측된 8주 내지 12주 IV 임상 유도 투여 간격 AUC, 또는 안정-상태 SC 유지 간격 AUC(원숭이 투여 간격과 비교하기 위해 둘 모두 매주 투여에 대해 정규화됨)에 관하여 원숭이에서 달성된 실제 노출 데이터(혈청 농도 대 시간 곡선하 면적[AUC])는 제안된 임상 용량에 대해 충분한 노출 마진을 제공한다. 임상 개발의 1상 중에 주로 100 mg SC에서, 그러나 또한 판상 건선을 갖는 제한된 수의 환자 및 건강한 정상 지원자에서 각각 최대 300 mg SC 및 10 mg/kg IV의 용량에서 생성된 데이터에 의해, 이는 구셀쿠맙이 판상 건선을 갖는 참여자에서 양호한 임상 안전성 프로파일을 갖는 말기 생물치료제라는 사실에 의해 추가로 지지된다. 마지막으로, 크론병을 갖는 환자에서 6개월 동안 q4w로 제공된 최대 600 mg IV로 리산키주맙(구셀쿠맙과 유사한 임상 효력을 갖는 IL-23 억제제)이 연구되었으며 잘 용인되는 것으로 보고되었다.

[0273] 구셀쿠맙은 광범위한 비임상 및 임상 개발을 겪었다. 건강한 지원자 및 판상 건선을 갖는 환자에서 1상, 2상,

및 3상 임상 연구의 총체적인 효능 및 안전성 결과 및 판상 건선 적응증에 대한 최근의 규제 승인은 판상 건선의 치료에 있어서 구셀쿠맙에 대한 양호한 이익-위험 프로파일을 확립했다. 이 임상 경험은 PsA, GPP, EP, 및 PPP와 같은 다른 염증 질환에서 구셀쿠맙의 진행중인 개발에 지지를 제공했다.

[0274] 이용가능한 동물 및 인간 데이터는 크론병의 병인에서 IL-23의 결정적 역할을 지지하며, 다른 항-IL-23 mAb를 이용한 연구는 IL-23의 선택적인 표적화가 중등도 내지 중증의 활성 크론병을 갖는 환자에서 우스테키누맙을 포함하는 다른 작용 기전에 의해 관찰되는 것보다 더 높은 수준의 효능을 달성할 수 있음을 시사한다.

[0275] 우스테키누맙 및 다른 항-IL-23 mAb를 이용한 임상 데이터는, 크론병에서의 최대 효능은 건선에서 사용되는 것들보다 더 높은 용량 및 노출을 필요로 할 수 있음을 시사한다. 예를 들어, 크론병에서 우스테키누맙의 초기 투여(70 kg 환자에서 약 6 mg/kg IV)는 건선(0주 및 4주에 45 mg SC)에서보다 대략 4배 더 높다. 그러므로, 3회 용량 동안 q4w로 제공되는 최대 1200 mg IV의 유도 용량 및 최대 200 mg SC q4w w의 유지 용량을 본 시험의 2상 부분에서 연구하여 크론병에서의 최대 효능을 위해 구셀쿠맙의 더 높은 용량 및 노출이 필요한지 여부를 평가할 것이다. 비-임상 독성학 연구로부터의 데이터는 본 프로토콜에 제안된 임상 용량에 대한 적당한 노출 마진을 제공한다. 또한, 2개의 다른 항-IL-23 mAb의 2상 연구에서 유사한 용량/노출이 이전에 평가되었으며, 1년에 걸친 치료 후에 유의한 안전성 문제가 보고되지 않았다.

[0276] 건선에서 구셀쿠맙의 승인된 용량 레지먼(0주 및 4주, 그리고 이어서 q8w 100 mg SC)은 양호한 안전성 프로파일을 갖는 것으로 입증되었으며, 류마티스성 관절염에서의 2상 시험에서는 200 mg SC q8w에 달하는 용량 레지먼이 양호한 안전성을 갖는 것으로 나타났다. 주요 위험은 감염이다. 구셀쿠맙 IB에 또한 더 상세하게 기재되어 있는 다른 잠재적 안전성 문제는, 구셀쿠맙이 면역조절 mAb임에 기초하며 악성종양 및 과민증을 포함한다. 구셀쿠맙의 더 높은 용량 레지먼(본 프로토콜에 제안된 바와 같음)은 이전에 연구되지 않았으므로, 독립적인 데이터 모니터링 위원회(DMC: Data Monitoring Committee)에 의해 25 명의 환자의 초기 코호트에서 안전성을 평가할 것이다.

[0277] 초기 코호트의 초기 안전성 평가는 더 많은 수의 환자에서 제안된 2상 및 3상 용량 레지먼의 계속된 연구에 대해 허용가능한 안전성을 보장할 것이며, 2상 및 3상 연구 전체에 걸쳐 DMC에 의해 진행 중인 맹검해제된 안전성 평가는 전반적인 개발 프로그램에서 환자 안전성을 보장할 것이다.

[0278] 활성 비교대상: 우스테키누맙

[0279] 본 프로토콜에서 우스테키누맙(STELARA)은 활성 비교대상이다. 우스테키누맙은 인간 IL-12 및 인간 IL-23 둘 모두에 공통인 p40 서브유닛에 높은 친화도 및 특이성으로 결합하는 인간 IgG1 카파 mAb이다. 미국, 캐나다, 및 EU를 포함하는 몇몇 국가에서 우스테키누맙은 성인 환자에서 중등도 내지 중증의 활성 크론병에 대해 승인된 치료이며; 세계적으로 다수의 국가에서 크론병 적응증의 규제 승인을 위한 제출이 현재 검토 중이다. 본 프로토콜에서 우스테키누맙의 제안된 유도 및 유지 투여는 세계적으로 현재 승인된 국가 라벨과 일치하며, 중등도 내지 중증의 활성 크론병을 갖는 환자에서 우스테키누맙의 효능 및 안전성을 확립한 크론병에서의 우스테키누맙 3 상 임상 개발 프로그램에서 평가된 용량 레지먼과 일치한다.

[0280] 2상 용량-범위 연구(GALAXI 1)

[0281] 목적

[0282] 1차 목적

[0283] ● 크론병을 갖는 참여자에서 구셀쿠맙의 임상 효능을 평가함

[0284] ● 구셀쿠맙의 안전성을 평가함

[0285] 2차 목적

[0286] ● 본 프로토콜의 3상 부분을 위한 용량 선택에 정보를 제공하기 위한 구셀쿠맙의 용량-반응을 평가함

[0287] ● 내시경 개선에 대한 구셀쿠맙의 효능을 평가함

[0288] ● C-반응성 단백질(CRP) 및 배설물 칼프로텍틴의 변화를 포함하는, 구셀쿠맙 요법의 약동학(PK), 면역원성, 및 약력학(PD)을 평가함

- [0289] **기타 목적**
- [0290]  건강-관련 삶의 질(HRQOL: health-related quality of life) 및 건강 경제학 결과(health economics outcome) 측정치에 대한 구셀쿠맙의 영향을 평가함
- [0291]  조직학적 개선에 대한 구셀쿠맙의 효능을 평가함
- [0292]  크론병과 관련된 장 점막 유전자 발현 프로파일 및 세포 조성에 대한 구셀쿠맙을 이용한 치료의 영향을 평가함
- [0293] **평가변수**
- [0294] 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수는 구셀쿠맙 대 위약의 단기 효능을 평가한다. 이들 평가변수는 하기 기재되어 있다.
- [0295] **1차 유효성 평가변수**
- [0296] 12주에 CDAI 점수의 기준선으로부터의 변화.
- [0297] **주요 2차 평가변수**
- [0298]  12주에서의 임상 관해(150 미만의 CDAI 점수로서 정의됨).
- [0299]  12주에서의 임상 반응(기준선으로부터 100 점 이상의 CDAI 점수의 감소 또는 150 미만의 CDAI 점수로서 정의됨).
- [0300]  12주에서의 PRO-2 관해(1 이하의 복부 통증[AP] 평균 일일 점수 및 3 이하의 대변 빈도[SF] 평균 일일 점수, 즉, 1 이하의 AP 및 3 이하의 SF로서 정의됨).
- [0301]  12주에서의 임상 바이오마커 반응(CDAI 점수에 기초한 임상 반응 및 기준선으로부터 50% 이상의 CRP 또는 배설물 칼프로텍틴의 감소).
- [0302]  12주에서의 내시경 반응(기준선으로부터 적어도 50%의 크론병에 대한 단순 내시경 점수[SES-CD]의 개선 또는 2 이하의 SES-CD 점수로서 정의됨)
- [0303] **가설**
- [0304] GALAXI 1에 대한 1차 가설은 중등도 내지 중증의 활성 크론병을 갖는 참여자에서 CDAI 점수의 기준선으로부터의 감소를 유도함에 있어서 구셀쿠맙이 위약에 비해 우월하다는 것이다.
- [0305] **3상 용량-확인 연구(GALAXI 2 및 GALAXI 3)**
- [0306] GALAXI 2 및 GALAXI 3은 동일한 연구이며 동일한 목적 및 평가변수를 갖는다.
- [0307] **목적**
- [0308] **1차 목적**
- [0309]  크론병을 갖는 참여자에서 구셀쿠맙의 임상 효능을 평가함
- [0310]  구셀쿠맙의 안전성을 평가함
- [0311] **2차 목적**
- [0312]  내시경 개선에 대한 구셀쿠맙의 효능을 평가함
- [0313]  HRQOL에 대한 구셀쿠맙의 영향을 평가함
- [0314]  CRP 및 배설물 칼프로텍틴의 변화를 포함하는, 구셀쿠맙 요법의 PK, 면역원성, 및 PD를 평가함
- [0315] **기타 목적**

- [0316]  건강 경제학 결과 측정치에 대한 구셀쿠맙의 영향을 평가함
- [0317]  조직학적 개선에 대한 구셀쿠맙의 효능을 평가함
- [0318]  크론병과 관련된 장 점막 유전자 발현 프로파일 및 세포 조성에 대한 구셀쿠맙을 이용한 치료의 영향을 평가함
- [0319] **평가변수**
- [0320] **1차 유효성 평가변수**
- [0321] 1차 평가변수는 12주에서의 임상 관해(150 미만의 CDAI 점수로서 정의됨)이다. 이 평가변수를 위해, 각각의 구셀쿠맙 군을 위약과 비교할 것이다.
- [0322] **주요 2차 평가변수**
- [0323] 주요 2차 평가변수는 하기 기재된다.
- [0324]  48주에서의 임상 관해(150 미만의 CDAI로서 정의됨)
- [0325]  48주에서의 지속성 임상 관해(12주 내지 48주의 모든 방문의 80% 이상[즉, 10회의 방문 중 적어도 8회]에 대해 150 미만의 CDAI로서 정의되며, 이는 48주를 포함해야 함)
- [0326]  48주에서의 무-코르티코스테로이드 임상 관해(48주에 150 미만의 CDAI 점수 및 48주에 코르티코스테로이드를 받지 않음으로서 정의됨)
- [0327]  12주에서의 PRO-2 관해(1 이하의 AP 평균 일일 점수 및 3 이하의 SF 평균 일일 점수, 즉, 1 이하의 AP 및 3 이하의 SF로서 정의됨)
- [0328]  48주에서의 PRO-2 관해
- [0329]  12주에서의 내시경 반응(기준선으로부터 적어도 50%의 SES-CD 점수의 개선 또는 2 이하의 SES-CD 점수로서 정의됨)
- [0330]  48주에서의 내시경 반응
- [0331]  12주에서의 피로 반응(PROMIS 피로 단축 양식 7a에 기초하여; SAP에 정의될 것임)
- [0332] 12주에서의 단기 평가변수는 각각의 구셀쿠맙 그룹과 위약 그룹의 비교에 기초할 것이고, 48주에서의 장기 평가변수는 각각의 구셀쿠맙 그룹과 우스테키누맙 그룹의 비교에 기초할 것이다.
- [0333] **가설**
- [0334] GALAXI 2 및 GALAXI 3 둘 모두에 대한 1차 가설은 중등도 내지 중증의 활성 크론병을 갖는 참여자에서 12주에서의 임상 관해를 달성함에 있어서 구셀쿠맙이 위약에 비해 우월하다는 것이다.
- [0335] GALAXI 2 및 GALAXI 3은 또한 구셀쿠맙 대 우스테키누맙을 이용한 장기 치료의 상대 성능을 평가할 것이다. 우스테키누맙과의 비교를 위한 주요 2차 가설에 있어서, 궁극적인 목표는 구셀쿠맙의 효능이 우스테키누맙에 비해 우월함을 입증하는 것이지만, 소정 평가변수에 있어서 최종 결과가 단지 상대 효능이 우스테키누맙에 비해 비열등함을 나타낸다고 해도, 구셀쿠맙의 전반적인 프로파일이 우스테키누맙과 비교하여 양호할 수 있으므로(전반적인 효능 및 안전성의 관점에서), 비열등성에 대한 초기 시험을 또한 수행할 것이다.
- [0336] **연구 설계**
- [0337] **전체 설계**
- [0338] 본 단일 프로토콜 하에 크론병에서의 구셀쿠맙에 대한 임상 개발 프로그램이 수행될 것이다: 이전의 통상적 요법 또는 생물학적 요법에 대해 부적절한 반응을 나타냈거나 용인하지 못한 중등도 내지 중증의 활성 크론병을 갖는 참여자에서 구셀쿠맙의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 2/3 상, 무작위배정, 이중 맹검, 위약- 및 활성-

대조(우스테키누맵), 평행군, 다기관 프로토콜.

- [0339] 본 임상 개발 프로그램의 개요가 하기 간단하게 기재된다. 본 프로토콜 하에, 3개의 별도의 연구가 있다: 48-주 2상 용량-범위 연구(즉, GALAXI 1) 및 2개의 동일한 48-주 3상 확증적 연구(즉, GALAXI 2 및 GALAXI 3). 3개의 연구 모두가 치료 유지 연구(treat-through study) 설계를 사용하여 수행될 것이며, 즉, 참여자는 0주에 치료 레지먼에 무작위배정되고, 달리 나타내지 않는 한, 각각의 연구의 적어도 48주까지 그 치료 레지먼 상에 잔류할 것이다.
- [0340] 2상 용량-범위 연구(즉, GALAXI 1)에서는, 3상에서의 확증적 평가를 위한 유도 및 유지 용량 레지먼의 선택을 지지하기 위해 넓은 유도 및 유지 용량 범위에 걸친 구셀쿠맵 용량 레지먼의 안전성 및 효능을 평가할 것이다. 3상(GALAXI 2 및 GALAXI 3)에서 평가될 용량 레지먼을 선택하기 위해서는 250 내지 500 명의 참여자가 필요할 수 있다고 추정된다. 그러므로, GALAXI 1에서 최초 250 명의 참여자가 초기 용량 결정 코호트에 등록될 것이고; 일단 이들 참여자가 12주에 도달하면(또는 12주 이전에 연구 참여를 종료하면) 주로 이 코호트에 기초하여 중간 분석(IA: interim analysis)이 발생할 것이다. 용량 결정에 정보를 제공하기 위해서는 더 많은 참여자로부터의 데이터가 필요할 수 있으므로, 초기 용량 결정 코호트로부터의 데이터를 수집하고 분석하는 중에 등록이 계속될 것이고 새로 등록된 참여자(즉, 참여자 #251로부터 시작함)는 이행 코호트(Transition Cohort)로 무작위배정될 것이다. 이행 코호트의 목적은 연구를 방해하지 않으면서 2상 용량 레지먼에 대한 안전성 및 효능 데이터를 계속 축적함으로써, 전반적인 안전성 데이터베이스의 크기를 증가시킬뿐만 아니라 초기 용량 결정 코호트로부터의 결과에 기초한 용량 선택에 불확실성이 존재한다면 가능하게는 용량 결정을 실행함에 있어서 추가의 정보를 기여하는 것일 것이다. 용량 결정 전에 최대 500 명의 참여자가 GALAXI 1(즉, 초기 용량 결정 코호트에 250 명 및 이행 코호트에 최대 250 명)에 등록될 것으로 예상된다. 500명째 환자가 무작위배정되는 시점까지 3상을 위한 용량 결정이 실행되지 않는다면, 3상 투여에 대한 결정 또는 개발 프로그램을 종료하는 결정이 실행될 때까지 등록을 중단할 것이다.
- [0341] 이는 작동적으로 중단이 없는 프로토콜이며, 즉, 500 명의 환자가 무작위배정되기 전에 용량 결정을 실행할 수 있다면 2상과 3상 연구 사이에 등록의 중단이 없을 것이다. 일단 3상을 위한 용량 결정이 실행되고 시행되었다면 프로토콜의 2상 부분으로부터 3상 부분으로의 이행이 발생할 것이다. 용량 결정이 시행된 후에 무작위배정된 모든 참여자는 3상 연구의 부분이 될 것이다.
- [0342] 3상 용량-확인 연구(즉, GALAXI 2 and GALAXI 3)에서는, 선택된 구셀쿠맵 용량 레지먼의 안전성 및 효능이 평가될 것이다. 프로토콜의 3상 부분에서 1,540 명의 참여자의 총 표적 샘플 크기에 대해, 3상 연구 각각에 770 명의 참여자의 표적이 등록될 것이다.
- [0343] 48-주 2상 또는 3상 연구를 완료하는 참여자는 추가로 대략 2년의 치료를 받는 LTE에 진입하기에 적격성일 수 있다.
- [0344] 전반적인 GALAXI 2/3상 프로토콜은 대략 총 2,000 명의 참여자를 등록시킬 것이며, 각각의 참여자에 대한 총 지속기간은 대략 최대 3년이다.
- [0345] **표적 집단**
- [0346] 본 프로토콜 하의 3개의 연구 모두에서 표적 집단은 동일할 것이며, 중등도 내지 중증의 활성 크론병(적어도 3개월의 지속기간의)을 갖는, 고지에 입각한 동의 시점에 연령 18세 이상인 남성 또는 여성으로 이루어질 것이다. 참여자는 방사선촬영, 조직학, 및/또는 내시경에 의해 이전에 확인된 대장염, 회장염, 또는 회결장염을 가져야 한다.
- [0347] **활성 질환 기준**
- [0348] 기준선에서, 참여자는 하기와 같이 정의되는 활성 크론병을 가져야 한다:
- [0349] **임상적으로 활성인 크론병**
- [0350] a. 220 이상이지만 450 이하인 CDAI 점수
- [0351] 및
- [0352] b. 액체 또는 매우 부드러운 대변의 수의 비가중 CDAI 성분에 기초하여, 3 초과와 평균 일일 SF 계수
- [0353] 또는

- [0354] c. 복부 통증의 비가중 CDAI 성분에 기초하여 1 초과의 평균 일일 AP 점수,
- [0355] 및
- [0356] **2. 회결장 크론병의 내시경 증거**
- [0357] 스크리닝 내시경에서의 중심 내시경 판독에 의해 평가되는, 3 이상의 SES-CD 점수, 이는 하기를 유발하는 적어도 1개의 대형 궤양(회장, 결장, 또는 둘 모두 내의)의 존재를 나타냄:
- [0358] a. "궤양의 크기"의 성분에 대한 2의 최소 점수
- [0359] 및
- [0360] b. "궤양화 표면"의 성분에 대한 1의 최소 점수.
- [0361] 각각의 연구 내에서, 등록된 총 집단의 최대 10%는 4 미만의 SES-CD(즉, 고립성 회장 질환을 갖는 참여자의 경우), 또는 7 미만의 SES-CD(즉, 결장 또는 회결장 질환을 갖는 참여자의 경우)에 대한 기준선 점수를 갖는 참여자일 것임.
- [0362] **투약 이력 기준**
- [0363] 또한, 본 프로토콜에서는 전신 요법에 적격성인 넓은 참여자 집단을 평가할 것이며, 이전의 통상적 요법 또는 생물학적 요법에 부적절한 반응을 나타냈거나 용인하지 못한 참여자를 포함할 것이다.
- [0364] 우스테키누맙에 대한 제한된 노출을 가졌고 실패 또는 불내성을 나타내지 않은 참여자를 제외하고는, IL-12/23 또는 IL-23 제제에 대한 이전의 노출을 갖는 참여자는 본 프로토콜에 진입하기에 부적격성임에 유의한다.
- [0365] **• 통상적 요법 실패 또는 불내성(CON-실패)**
- [0366] 참여자는 하기 통상적 크론병 요법 중 적어도 1개에 대해 부적절한 반응을 나타냈거나 이를 용인하지 못했어야 한다: 경구 코르티코스테로이드(프레드니손, 부데소나이드, 및 베클로메타손 다이프로피오네이트를 포함함) 또는 면역조절제 아자티오프린(AZA), 6-메르캅토피린(6-MP), 또는 메토트렉세이트(MTX). 코르티코스테로이드 의존성(즉, 크론병의 증상의 복귀 없이 코르티코스테로이드를 성공적으로 점감할 수 없음)을 나타냈던 참여자가 또한 적격성이다. 참여자는 생물학적 요법(즉, TNF 길항제 또는 베돌리주맙 또는 우스테키누맙)에 대해 무경험일 수 있거나 생물학적 요법에 노출되었지만 부적절한 반응 또는 불내성을 나타내지 않았을 수 있다.
- [0367] 각각의 연구 내에서, 등록된 총 집단의 최소 25% 및 최대 50%는 CON-실패인 참여자일 것이다.
- [0368] **• 생물학적 요법 실패 또는 불내성(BIO-실패)**
- [0369] 참여자는 크론병의 치료에 대해 승인된 용량에서 적어도 1개 이상의 생물학적 요법(즉, TNF 길항제 또는 베돌리주맙)에 대해 부적절한 반응을 나타냈거나 이를 용인하지 못했어야 한다. 부적절한 반응은 1차 비반응(즉, 초기 반응이 없음) 또는 2차 비반응(즉, 초기에 반응하지만 그 후에 반응을 상실함)으로서 정의된다. 우스테키누맙에 대해 부적절한 반응을 나타냈거나 이를 용인하지 못한 참여자는 적격성이 아니다.
- [0370] 동시 요법 및 금지 요법의 사용은 하기 기재된다. 일반적으로, 시험자가 의학적으로 필요하다고 판단한 경우를 제외하고는, 동시 요법은 안정한 투여를 유지해야 하며(스테로이드 점감은 제외함) 새로운 동시 요법을 개시해서는 안된다. 코르티코스테로이드는 12주에 시작하여 점감될 것이다. 금지 요법의 개시는 연구 중재 중단(SID: study intervention discontinuation)을 유발할 것이다. 최종적으로, 지속되는 부적절한 반응 또는 임상적으로 유의한 크론병 악화의 경우에는, 연구 중재의 중단을 강력하게 고려해야 한다.
- [0371] **평가**
- [0372] 3개의 연구 전체에 걸쳐, 적절한 활동 일정에 표시된 시점에 효능, PK, 바이오마커, 및 안전성을 평가할 것이다.
- [0373] (현지 규정이 허용하는 경우) 프로토콜 중 이러한 구성요소에 동의한 참가자로부터 약리유전학적(pharmacogenomic) 혈액 샘플을 취한다. 약리유전학적 연구의 참가는 선택적이다. 임상 반응과 관련될 수 있는 유전학적 요인의 확인을 위해 데옥시리보핵산(DNA) 샘플을 분석할 것이다.
- [0374] DMC 현장에 의해 통제되는 바와 같이 정의된 역할 및 책임을 갖는 독립적인 외부 DMC가 3개의 연구에 걸쳐 참여자의 안전성을 평가할 것이다. DMC의 초기 책임은 GALAXI 1에 무작위배정되고 치료되는 최초 25명의 참여자로

부터의 안전성 데이터의 신중한 검토일 것이다. 그 후에, 진행 중인 안전성 데이터 검토는 DMC 현장에 특정된 바와 같이 계속될 것이다. 각각의 검토 후에, DMC는 연구의 계속에 관해 후원자에게 건의할 것이다.

[0375] 2상 용량-범위 연구(GALAXI 1)

[0376] 2상 연구 설계 및 3상을 위한 용량 결정의 개요

[0377] 0주에, 참여자는 구셀쿠맙의 3개의 용량 레지먼 중 1개, 우스테키누맙, 또는 위약을 받도록 1:1:1:1 비로 무작위배정될 것이다. 계층화 변수로서 기준선 CDAI 점수(300 이하 또는 300 초과) 및 이전의 BIO-실패 상태(예/아니오)를 갖는 순열화 블록 무작위배정을 사용하여 참여자를 치료군에 할당할 것이다. 등록된 총 집단의 최소 25% 및 최대 50%는 CON-실패 참여자일 것이다. 또한, 등록된 총 집단의 최대 10%는 4 미만의 SES-CD(즉, 고립성 회장 질환을 갖는 참여자의 경우) 또는 7 미만의 SES-CD(즉, 결장 또는 회결장 질환을 갖는 참여자의 경우)에 대한 기준선 점수를 가질 것이다. 상호 웹 응답 시스템(IWRS: interactive web response system)에 의한 중앙 무작위배정 센터를 사용하여 치료군으로의 할당을 수행할 것이다.

[0378] 3상을 위한 용량 결정 전에 최대 500 명의 참여자가 GALAXI 1(즉, 초기 용량 결정 코호트에 250 명 및 이행 코호트에 최대 250 명)에 등록될 것으로 예상된다. 500명째 환자가 무작위배정되는 시점까지 3상을 위한 용량 결정이 실행되지 않는다면, 3상 투여에 대한 결정 또는 개발 프로그램을 종료하는 결정이 실행될 때까지 등록을 중단할 것이다.

[0379] 3상을 위한 용량 결정에 정보를 제공하기 위해 초기 용량 결정 코호트로부터의 모든 참여자가 12주(또는 24주) 방문을 완료하거나 12주(또는 24주) 방문 전에 연구 참여를 종료한 후 12주에(및 필요한 경우에는 24주에) 중간 분석이 계획된다. 각각의 IA의 시점에, 12주 이후의 임의의 데이터를 포함하여, 초기 용량 결정 코호트 및 이행 코호트 둘 모두로부터의 모든 이용가능한 데이터를 분석할 것이다. 3상을 위한 용량 결정을 가능하게 하기 위해 필요한 경우, 다른 시점에 추가의 데이터 전달 및 분석을 수행할 수 있다. 목표는 3상에서의 확증적 평가를 위한 2개의 구셀쿠맙 용량 레지먼을 선택하는 것이다.

[0380] 처리군

[0381] 5개의 치료군 및 2상 연구의 0주 내지 48주의 그들의 상응하는 투여 스킴(dosing scheme)의 개요가 하기 제공된다.

[0382] 2상에서 0주 내지 48주의 5개의 치료군에 대한 투여 스킴(즉, GALAXI 1)

[0383] 2상 연구(즉, 초기 용량 결정 코호트 및 이행 코호트)에서의 모든 참여자는 하기 기재된 바와 같은 5개의 치료군 중 1개에 무작위배정될 것이다. 하기 개관된 바와 같이 위약군을 제외하고는, 48-주 연구의 종점까지 참여자는 그들의 배정된 치료 레지먼 상에 잔류할 것이다.

[0384] 그룹 1: 구셀쿠맙 레지먼 1 (1200 mg IV q4w × 3 → 200 mg SC q4w)

[0385] 참여자는 0주 내지 8주에 구셀쿠맙 1200 mg IV 유도 q4w를 받을 것이다(즉, 총 3회의 IV 용량). 12주에, 참여자는 44주까지 구셀쿠맙 200 mg SC 유지 q4w를 이용한 치료를 계속할 것이다.

[0386] 그룹 2: 구셀쿠맙 레지먼 2 (600 mg IV q4w × 3 → 200 mg SC q4w)

[0387] 참여자는 0주 내지 8주에 구셀쿠맙 600 mg IV 유도 q4w를 받을 것이다(즉, 총 3회의 IV 용량). 12주에, 참여자는 44주까지 구셀쿠맙 200 mg SC 유지 q4w를 이용한 치료를 계속할 것이다.

[0388] 그룹 3: 구셀쿠맙 레지먼 3 (200 mg IV q4w × 3 → 100 mg SC q8w)

[0389] 참여자는 0주 내지 8주에 구셀쿠맙 200 mg IV 유도 q4w를 받을 것이다(즉, 총 3회의 IV 용량). 16주에, 참여자는 40주까지 구셀쿠맙 100 mg SC 유지 q8w를 이용한 치료를 계속할 것이다.

[0390] 그룹 4: 활성 대조군, 우스테키누맙(약 6 mg/kg IV → 90 mg SC q8w)

[0391] 참여자는 0주에 단일 우스테키누맙 IV 유도 용량을 받을 것이다(하기 개관된 바와 같이 대략 6 mg/kg의 체중-기반 IV 용량). 8주에, 참여자는 40주까지 우스테키누맙 SC 유지(90 mg SC q8w)를 받을 것이다.

[0392] ● 우스테키누맙 260 mg (55 kg 이하의 체중)

[0393] ● 우스테키누맙 390 mg (55 kg 초과 85 kg 이하의 체중)

- [0394]  우스테키누맙 520 mg (85 kg 초과와 체중)
- [0395] **그룹 5: 위약 → 위약 또는 우스테키누맙 교차**
- [0396] 참여자는 0주 내지 8주에 위약 IV q4w를 받을 것이다(즉, 총 3회의 IV 용량). 12주에, 참여자는 하기와 같이 그들의 임상 반응 상태에 기초하여 치료를 계속할 것이다:
- [0397]  **위약 반응자:** 12주 내지 44주에 위약 치료 q4w를 계속한다.
- [0398]  **위약 비반응자:** 12주에 단일 우스테키누맙 IV 유도 용량을 받는다(하기 개관된 바와 같이 대략 6 mg/kg의 체중-기반 IV 용량). 20주에, 참여자는 44주까지 우스테키누맙 SC 유지(90 mg SC q8w)를 받을 것이다.
- [0399] 임상 반응은 기준선(즉, 0주)으로부터 100 점 이상의 CDAI 점수의 감소 또는 임상 관해 중임(150 미만의 CDAI)으로서 정의된다. 맹검을 유지하기 위해, 12주에 모든 치료군 내의 참여자를 그들의 임상 반응 상태에 대해 평가할 것이다. 또한, 연구의 지속기간 전체에 걸쳐 맹검을 유지하기 위해, 적절한 경우, 위약 투여(IV 및 SC)가 제공될 것이다. 상기 기재된 바와 같이 임상 반응 상태에 기초하여 12주에 그룹 5(위약)를 제외하고는, 0주 내지 48주에 치료군 중 어느 것에 대해서도 투여 조정은 계획되지 않는다.
- [0400] 동시 요법 및 금지 요법의 사용은 하기 기재된다. 일반적으로, 시험자가 의학적으로 필요하다고 판단한 경우를 제외하고는, 동시 요법은 안정한 투여를 유지해야 하며(스테로이드 점감은 제외함) 새로운 동시 요법을 개시해서는 안된다. 코르티코스테로이드는 12주에 시작하여 점감될 것이다. 금지 요법의 개시는 SID를 유발할 것이다. 최종적으로, 지속되는 부적절한 반응 또는 임상적으로 유의한 크론병 악화의 경우에는, 연구 중재의 중단을 강력하게 고려해야 한다.
- [0401] 48주 평가를 완료하는 모든 참여자는 LTE에 진입하고 추가로 대략 2년(48주 내지 156주) 동안 연구 중재를 계속 받기에 적격성일 수 있다.
- [0402] **평가변수 및 평가**
- [0403] 1차 평가변수는 12주째의 CDAI 점수의 기준선으로부터의 변화이다. 주요 2차 평가변수는 12주에서의 임상 관해, 12주에서의 임상 반응, 12주에서의 PRO-2 관해, 12주에서의 내시경 반응, 및 12주에서의 임상 바이오마커 반응이다. 이들 평가변수의 분석은 각각의 구셀쿠맙 군과 위약 군 사이의 비교에 기초할 것이다. 48주에서의 구셀쿠맙과 우스테키누맙의 비교를 포함하는, 다른 시점에서의 평가변수의 추가의 분석 또한 수행될 것이다.
- [0404] 효능, PK, 및 PD 파라미터, 바이오마커, 및 안전성을 평가할 것이다.
- [0405] 데이터베이스 잠금(DBL)은 12주 및 48주에 대해 계획되어 있다. 필요에 따라 추가의 DBL(예를 들어, 24주)이 부가될 수 있다.
- [0406] **3상 용량-확인 연구(GALAXI 2 및 GALAXI 3)**
- [0407] **3상 설계의 개요**
- [0408] 0주에, 계층화 변수로서 기준선 CDAI 점수(300 이하 또는 300 초과), 기준선 SES-CD 점수(12 이하 또는 12 초과), 이전의 BIO-실패 상태(예/아니오), 및 기준선 코르티코스테로이드 사용(예/아니오)을 갖는 순열화 블록 무작위배정을 사용하여, 980 명의 참여자의 표적을 GALAXI 2(n=490) 또는 GALAXI 3(n=490)에 무작위로 할당하였다. 각각의 계층 내에서, 각각의 연구의 참여자는 구셀쿠맙의 2개의 용량 레지먼 중 1개, 우스테키누맙, 또는 위약을 받도록 2:2:2:1 비로 무작위배정될 것이다. 각각의 연구(GALAXI 2 및 GALAXI 3) 내에서, 등록된 총 집단의 최소 25% 및 최대 50%는 CON-실패인 참여자일 것이다. 또한, 등록된 총 집단의 최대 10%는 4 미만의 SES-CD(즉, 고립성 회장 질환을 갖는 참여자의 경우) 또는 7 미만의 SES-CD(즉, 결장 또는 회결장 질환을 갖는 참여자의 경우)에 대한 기준선 점수를 가질 것이다. IWRS에 의한 중앙 무작위배정 센터를 사용하여 치료군으로의 할당을 수행할 것이다.
- [0409] **그룹**
- [0410] 3상 구셀쿠맙 용량 레지먼은 2상 연구에서 평가된 유도 용량 범위(즉, 200 mg 내지 1200 mg IV) 및 유지 용량 범위(즉, 100 mg SC q8w 내지 200 SC q4w)의 효능 및 안전성에 기초하여 선택될 것이다.
- [0411] 2상 데이터에 기초하여, 3상에서의 확증적 평가를 위해 2개의 구셀쿠맙 용량 레지먼(즉, IV 유도 → SC 유지)이

선택되어 있을 것이다. 둘 모두의 3상 연구에서 동일한 용량 레지먼이 평가될 것이다.

- [0412] 2개의 3상 연구에서의 4개의 치료군의 개요 및 0주 내지 48주의 그들의 상응하는 투여 스킴이 하기 요약된다. 하기 개관된 바와 같이 위약군을 제외하고는, 48-주 연구의 종점까지 참여자는 그들의 배정된 치료 레지먼 상에 잔류할 것이다.
- [0413] **3상 연구에서 0주 내지 48주의 4개의 치료군에 대한 투여 스킴(즉, GALAXI 2 및 GALAXI 3)**
- [0414] **그룹 1: 구셀쿠맙 레지먼 1 (200 mg IV q4w × 3 → 200 mg SC q4w)**
- [0415] 참여자는 0주 내지 8주에 구셀쿠맙 200 mg IV 유도 q4w를 받을 것이다(즉, 총 3회의 IV 용량). 12주에, 참여자는 44주까지 구셀쿠맙 200 mg SC 유지 q4w를 이용한 치료를 계속할 것이다.
- [0416] **그룹 2: 구셀쿠맙 레지먼 2 (200 mg IV q4w × 3 → 100 mg SC q8w)**
- [0417] 참여자는 0주 내지 8주에 구셀쿠맙 200 mg IV 유도 q4w를 받을 것이다(즉, 총 3회의 IV 용량). 16주에, 참여자는 40주까지 구셀쿠맙 100 mg SC 유지 q8w를 이용한 치료를 계속할 것이다.
- [0418] **그룹 3: 활성 대조군 — 우스테키누맙(약 6 mg/kg IV → 90 mg SC q8w)**
- [0419] 참여자는 0주에 단일 우스테키누맙 IV 유도 용량을 받을 것이다(하기 개관된 바와 같이 대략 6 mg/kg의 체중-기반 IV 용량). 8주에, 참여자는 40주까지 우스테키누맙 SC 유지(90 mg SC q8w)를 받을 것이다.
- [0420] • 우스테키누맙 260 mg (55 kg 이하의 체중)
- [0421] • 우스테키누맙 390 mg (55 kg 초과 85 kg 이하의 체중)
- [0422] • 우스테키누맙 520 mg (85 kg 초과와 체중)
- [0423] **그룹 4: 위약 → 위약 또는 우스테키누맙 교차**
- [0424] 참여자는 0주 내지 8주에 위약 IV q4w를 받을 것이다(즉, 총 3회의 IV 용량). 12주에, 참여자는 하기와 같이 그들의 임상 반응 상태에 기초하여 치료를 계속할 것이다:
- [0425] • **위약 반응자:** 12주 내지 44주에 위약 치료를 계속한다.
- [0426] • **위약 비반응자:** 12주에 단일 우스테키누맙 IV 유도 용량을 받는다(하기 개관된 바와 같이 대략 6 mg/kg의 체중-기반 IV 용량). 20주에, 참여자는 44주까지 우스테키누맙 SC 유지(90 mg SC q8w)를 받을 것이다.
- [0427] 임상 반응은 기준선(즉, 0주)으로부터 100 점 이상의 CDAI 점수의 감소 또는 임상 관해 중임(150 미만의 CDAI)으로서 정의된다. 맹검을 유지하기 위해, 12주에 모든 치료군 내의 참여자를 그들의 임상 반응 상태에 대해 평가할 것이다.
- [0428] 또한, 연구의 지속기간 전체에 걸쳐 맹검을 유지하기 위해, 적절한 경우, 위약 투여(IV 및 SC)가 제공될 것이다. 상기 기재된 바와 같이 임상 반응 상태에 기초하여 12주에 군 4(위약)를 제외하고는, 0주 내지 48주에 치료군 중 어느 것에 대해서도 투여 조정은 계획되지 않는다.
- [0429] 동시 요법 및 금지 요법의 사용은 하기 기재된다. 일반적으로, 동시 요법은 안정한 투여를 유지해야 하며(스테로이드 점감은 제외함) 연구자에 의해 의학적으로 필요한 것으로 간주되지 않는 한 새로운 동시 요법을 개시해서는 안된다. 코르티코스테로이드는 12주에 시작하여 점감될 것이다. 금지 요법의 개시는 SID를 유발할 것이다. 최종적으로, 지속되는 부적절한 반응 또는 임상적으로 유의한 크론병 악화의 경우에는, 연구 중재의 중단을 강력하게 고려해야 한다.
- [0430] 48주 평가를 완료하는 모든 참여자는 LTE에 진입하고 추가로 대략 2년의 치료를 계속 받기에 적격성일 수 있다.
- [0431] **평가변수 및 평가**
- [0432] GALAXI 2 및 GALAXI 3 둘 모두는 동일한 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수를 갖는다.
- [0433] 1차 평가변수는 구셀쿠맙과 위약 사이의 비교에 기초한 12주에서의 임상 관해이다. 48주에서의 임상 관해, 48주에서의 지속성 임상 관해, 48주에서의 무-코르티코스테로이드 임상 관해, 48주에서의 PRO-2 관해, 및 48주에서의 내시경 반응의 주요 2차 평가변수는 구셀쿠맙과 우스테키누맙 사이의 비교에 기초한다. 12주에서의 PRO-2

관해, 12주에서의 내시경 반응, 및 12주에서의 피로 반응의 주요 2차 평가변수는 각각의 구셀쿠맵 치료군과 위약군 사이의 비교에 기초한다.

[0434] 효능, PK, 및 PD 파라미터, 바이오마커, 및 안전성을 평가할 것이다.

[0435] 48주에 대해 DBL이 계획된다. 추가의 DBL은 필요한 경우에 추가될 수 있으며 SAP에 특정될 것이다.

[0436] **장기 연장**

[0437] LTE는 48주부터 252주까지 대략 4년 동안 수행될 것이다.

[0438] GALAXI 1, GALAXI 2, 또는 GALAXI 3의 48주에, 시험자의 의견으로 치료로부터 이익을 계속 얻을 모든 참여자(즉, 48주 임상 및 내시경 평가에 기초함)는 LTE에 진입하여 추가로 대략 4년의 치료를 받기에 적격성이며, 이 시간 동안 구셀쿠맵의 더 장기의 효능 및 안전성이 평가될 것이다. 모든 참여자를 평가할 것이다. LTE의 최종 효능 및 안전성 추적관찰(FES) 방문은 대략 248 또는 252주에 발생할 것이다(즉, 232주[q8w 투여의 경우] 또는 236주[q4w 투여의 경우]에서의 이들의 마지막 연구 중재 투여 후 대략 16주).

[0439] 48주에 LTE에 진입하기에 적격성이 아닌 참여자는 그들의 마지막 연구 중재 투여 후 16주에 FES 방문을 위해 복귀할 것이다.

[0440] LTE 중에, 모든 참여자는 GALAXI 1, GALAXI 2, 또는 GALAXI 3의 중점에서 이들이 받고 있었던 동일한 치료 레지먼(즉, 구셀쿠맵, 우스테키누맵, 또는 위약)을 계속 받을 것이다. LTE에서의 최초 연구 중재 투여는 48주에 발생할 것이고 마지막 연구 중재 투여는 236주에 발생할 것이다. 부적절한 반응에 대한 치료 조정은 LTE의 52주와 80주 사이에 허용된다.

[0441] 48주에 시작하여, 시험자 및 참여자의 재량으로, 그리고 적절하고 문서로 기록된 훈련 후에, 참여자는 연구 현장에서 연구 중재를 자가-투여할 수 있다. 보호자 또한 연구 중재를 투여하기 위해 훈련할 수 있다. 48주에 훈련을 받은 후에, 연구 중재의 자가-(또는 보호자) 투여에 적격성인 참여자는 재택 투여(at-home administration)를 위한 연구 중재를 공급 받을 것이며, 52주에 그들의 최초 재택 투여를 가질 것이다. 연구 현장을 떠나서 연구 중재를 투여할 수 없거나 투여할 용의가 없는 참여자는 연구 현장에서의 투여를 계속할 것이다.

[0442] 모든 참여자는 연구가 맹검해제될 때까지 맹검 방식으로 LTE에서 활성 또는 위약 연구 중재 투여를 계속 받을 것이며, 이는 2상 연구(GALAXI 1로부터 LTE에 진입하는 참여자의 경우) 또는 3상 연구(GALAXI 2 또는 GALAXI 3 으로부터 LTE에 진입하는 참여자의 경우)에 대해 48주 DBL 및 48주 분석이 완료된 후에 발생할 것이다.

[0443] 연구가 맹검해제된 후, 활성 치료(즉, 구셀쿠맵 또는 우스테키누맵) 상의 모든 참여자는 236주까지 LTE의 잔류 지속기간 동안 이들의 배정된 활성 치료를 계속 받을 것이다. 위약 상의 참여자는 연구가 맹검해제될 때 연구 중재를 중단할 것이며, 그 시점에 FES 방문을 가질 것이다.

[0444] **평가변수 및 평가**

[0445] 252주까지, 구셀쿠맵의 더 장기의 효능 및 안전성을 평가할 것이다. 또한, 다양한 효능 평가변수(SAP에 특정될 것임)의 서술형 분석(descriptive analysis)에 기초하여 치료 조정의 이익을 평가할 것이다.

[0446] 96주에, 그리고 최종 참여자가 LTE에서 최종 효능 및 안전성 방문을 완료했을 때, 데이터베이스 잠금이 계획된다. 추가의 DBL은 필요한 경우에 추가될 수 있으며 3상 SAP에 특정될 것이다.

[0447] **위약- 및 활성-대조군의 사용**

[0448] 동일한 프로토콜 내에 위약 및 활성 대조군 둘 모두를 포함하는 것은 몇몇 이점을 갖는다. 단기 위약-대조 기간은 활성 질환을 갖는 참여자에서의 위약의 사용이 과학적 연구의 지지 하에 임상적으로 허용가능한 것으로 간주되는 기간 내에서 위약과 비교한 새로운 치료의 단기 효능 및 안전성의 평가를 용이하게 한다. 더 장기의 치료의 경우, 활성 비교대상 대조군의 사용은 위약의 연장된 사용에 대한 문제를 경감시킬 수 있으며, 또한 무작위배정-대조 설정에서 비교 효능 및 안전성을 평가할 기회를 제공할 수 있다. 새로운 치료 옵션이 승인된 치료 옵션과 비교하여 환자에게 유사하거나 더 큰 이익을 제공할 것인지 여부를 결정하는 것은 유의한 임상적 가치가 있다.

[0449] 우스테키누맵은 중첩되는 작용 기전을 표적으로 하며(즉, IL-12/23 둘 모두의 차단) 전임상 증거가 IL-23의 더 특이적인 표적화를 갖는 개선된 효능에 대한 잠재력을 시사하므로, 우스테키누맵을 활성 비교대상으로서 선택하

였다. 추가로, 본 프로토콜에서 제안된 우스테키누맙의 투여는 현재 승인된 최고 유도-유지 용량 레지먼이며 크론병에서의 우스테키누맙 3상 임상 개발 프로그램에서 평가된 용량 레지먼 중 하나였다. 그러므로, 본 프로그램에서 활성 비교대상으로서 우스테키누맙을 포함하는 것은 구셀쿠맙과의 비교를 위한 가치 있고 적절한 기준을 제공할 것이다.

[0450] 우스테키누맙은 3상 연구를 위한 치료 효과 크기 및 샘플 크기 추정에 정보를 제공할 데이터를 수집하기 위해 2상 연구에 활성-참조 아암으로서 포함된다. 대략 1년(즉, 48주)의 치료를 통해 우스테키누맙과 비교한 2개의 구셀쿠맙 용량 레지먼의 장기 효능 및 안전성의 무작위배정-대조 평가를 가능하게 하기 위해 활성 비교대상 대조군 아암으로서 우스테키누맙이 2개의 3상 연구에 포함되었다. 본 개발 프로그램의 중요한 목적은, 장기 임상 관해를 달성함에 있어서 구셀쿠맙의 효능이 우스테키누맙에 비해 우월(또는 최소한 비열등함)한지 여부를 결정하는 것이다.

[0451] **건강-관련 삶의 질에 대한 환자-보고 결과**

[0452] 환자-보고 결과(PRO) 평가(즉, IBDQ, PROMIS-29, PROMIS 피로 7-항목 단축 양식, 5-수준 EuroQol 5 차원[EQ-5D-5L] 매체)를 사용하여 질환-특이적 HRQOL 및 일반 HRQOL에 대한 구셀쿠맙 치료의 이익을 평가할 것이다.

[0453] **2상 용량-범위 연구(GALAXI 1)**

[0454] 48주의 GALAXI 1을 통해 하기 구셀쿠맙 용량 레지먼을 평가할 것이다:

[0455]  **구셀쿠맙 레지먼 1** — 유도: 0, 4, 8주에 1200 mg IV; 이어서, 유지: 200 mg SC q4w(즉, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 및 44주에)

[0456]  **구셀쿠맙 레지먼 2** — 유도: 0, 4, 8주에 600 mg IV; 이어서, 유지: 200 mg SC q4w(즉, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 및 44주에)

[0457]  **구셀쿠맙 레지먼 3** — 유도: 0, 4, 8주에 200 mg IV; 이어서, 유지: 100 mg SC q8w(즉, 16, 24, 32, 및 40주에)

[0458] **유도 용량 레지먼**

[0459] 관상 건선을 갖는 환자에서의 구셀쿠맙과 리산키주맙 2상연구 사이의 교차-연구 비교는 거의 유사한 용량 레지먼에서 유사한 효능이 얻어졌음을 시사한다. 모델-기반 메타-분석 또한 이들 2개의 화합물에 대한 유사한 임상 효력을 시사한다. 또한, 구셀쿠맙의 PK는 리산키주맙의 것과 유사한 것으로 확인되었다. 이들 용량-반응 및 PK 데이터는 이들 2개의 화합물에 대한 유사한 용량 레지먼 또는 전신 노출로 크론병에서 유사한 수준의 IL-23 차단 및 효능이 달성될 수 있음을 시사한다. 추가로, 크론병에서 승인된 우스테키누맙(IL-12/23 차단제)의 PK/PD 모델은 상이한 구셀쿠맙 용량 레지먼의 투여 후에 효능을 예측하기 위해 적용가능한 것으로 간주되었다.

[0460] 중등도 내지 중증의 활성 크론병을 갖는 참여자에서의 리산키주맙의 2상 연구에서는 용량-의존적 효능이 입증되었으며, 더 낮은 용량 레지먼(즉, 200 mg IV q4w)을 받는 참여자와 비교하여 리산키주맙의 더 높은 유도 용량 레지먼(즉, 600 mg IV q4w) 상의 참여자의 더 큰 비율이 12주에 관해를 달성했지만; 이러한 2상 연구에서 리산키주맙 600 mg IV 유도 용량 레지먼으로 최대 효능이 달성되었는지는 명확하지 않았다. 그 연구의 제2 기간(12주 내지 26주)에 200 mg IV로부터 600 mg IV로 전환된 환자에서의 증가된 관해율에 의해 나타난 바와 같이 리산키주맙에 의해 용량-의존적 효능이 추가로 입증되었다. 구셀쿠맙 및 리산키주맙의 유사한 PK 및 임상 효력과 함께, 그리고 크론병에서의 구셀쿠맙의 PK/PD 예측과 커플링된 이들 소견에 기초하여, 각각 0, 4, 및 8주에 제공되는 구셀쿠맙 600 mg IV, 및 200 mg IV를 포함하는 유도 용량 레지먼이 2상 용량-범위 연구를 위해 선택되었다.

[0461] 추가로, 더 높은 용량의 구셀쿠맙(1200 mg q4w IV) 유도 용량 레지먼은 2상에서 시험된 더 높은 리산키주맙 용량 레지먼(즉, 600 mg IV)에 의해 관찰된 것보다 12주에서의 더 높은 수준의 효능을 달성할 가능성을 평가할 것이다. 전반적으로, 3개의 구셀쿠맙 IV 유도 용량 레지먼은 6-배 범위의 노출을 제공하며, 이는 용량 수준들 사이의 적절한 분리를 유발할 가능성이 있고 결과적으로 3상을 위한 구셀쿠맙 유도 용량 선택을 지지한다.

[0462] 이들 더 높은 IV 유도 구셀쿠맙 용량의 안전성에 관하여, 제한된 수의 참여자에서의 1상 관상 건선 연구에서 10 mg/kg에 달하는 구셀쿠맙의 단일 용량이(시험된 최고 단일 용량은 987 mg임) 이전에 연구되었다. 추가로, 사이노물거스 원숭이에서 5주 동안 매주 최대 50 mg/kg의 구셀쿠맙 IV 용량, 및 24주 동안 매주 최대 50 mg/kg의 구

셀큐맵 SC 용량이 잘 용인되었으며 임의의 임상 또는 해부학적 소견을 유발하지 않았다. 이들 데이터는 독성학 연구에서 관찰된 것들과 비교하여 1200 mg IV 레지먼에 대해 예측된 구셀큐맵 노출들 사이의 허용가능한 노출 마진을 시사한다. 추가로, 리산키주맵은 최대 6회 용량의 600 mg IV q4w, 즉, 26주의 기간에 걸쳐 총 3600 mg의 용량 레지먼에서 잘 용인되었다. 52주까지의 이들 참여자의 더 장기 추적관찰에서는, 공개된 데이터에 기초하는 임의의 유의한 안전성 문제가 확인되지 않았다. 그럼에도 불구하고, 구셀큐맵의 이익-위험을 모니터링 하도록 외부 DMC에 의뢰할 것이다.

[0463] 유지 용량 레지먼

[0464] 크론병에서 다른 생물제제의 약량학은, 일단 질환의 염증 부담이 감소되면 효능을 유지하기 위해 필요한 약물 노출은 초기 유도 용량으로 얻은 노출보다 더 낮을 수 있음을 시사한다.

[0465] 우스테키누맵 크론병 3상 연구에서는, 약 6 mg/kg IV의 유도 레지먼 후에 8주에 관해 중이었던 참여자 중에서, 90 mg SC q8w 유지 레지먼이 대상체의 67%가 52주에 관해 유지를 유발하였다. 리산키주맵 크론병 2상 연구에서는, 최대 6개월의 600 mg IV q4w 유도 투여를 받은 후에 26주에 관해 중이었던 참여자 중에서, 장기 비대조 데이터는 180 mg SC q8w 레지먼이 52주에 관해를 유지하는 71%의 환자를 유발했음을 나타냈다.

[0466] 따라서, 본 프로토콜에서는, 12주의 구셀큐맵 IV 유도 치료 후에, 48주까지의 SC 유지 치료 중에 더 낮은 구셀큐맵 노출을 제공하는 용량 레지먼을 평가할 것이다. 선택된 유지 용량 레지먼은 크론병에서 승인된 다른 생물제제의 것들과 유사한 합리적인 유지:유도 노출비를 제공한다.

[0467] 레지먼 1 및 2는 각각 구셀큐맵 1200 mg IV q4w 및 600 mg IV q4w 유도를 평가한다. 이들 레지먼 각각에 대해, 리산키주맵 2상 연구(즉, 180 mg SC q8w)에서 시험한 것보다 더 높은 노출이 유지 중의 효능을 최적화하기 위해 필요한지를 평가하기 위해 200 mg SC q4w의 유지 레지먼을 연구할 것이다.

[0468] 구셀큐맵 200 mg IV q4w 유도를 평가하는 레지먼 3에 대해, 100 mg SC q8w의 유지 레지먼을 연구할 것이다. 구셀큐맵 100 mg SC q8w 레지먼은 본 연구에서 평가되는 활성 비교대상에 대한 유지 용량 레지먼인 90 mg SC q8w에 의해 관찰되는 것과 적어도 유사하거나 그보다 더 큰 효능을 제공할 것으로 예상된다.

[0469] 전반적으로, 2개의 구셀큐맵 유지 SC 용량 레지먼은 4배 범위의 노출을 제공하며, 이는 3상을 위한 용량 선택을 지지할 것이다.

[0470] 본 연구에서 평가되는 우스테키누맵 용량 레지먼(즉, 12주에 약 6 mg/kg IV에 이어서, 20주부터 90 mg SC q8w)을 받도록 교차될 IV 유도 위약 비반응자를 제외하고는, 0주 내지 48주의 GALAXI 1로부터의 치료군 중 어느 것에 대해서도 치료 조정이 계획되지 않는다. 12주에 반응자인 위약 IV로 무작위배정된 참여자는 44주까지 SC 위약을 계속 받을 것이다.

[0471] 3상 용량-확인 연구(GALAXI 2 및 GALAXI 3)

[0472] 2상 데이터에 기초하여, 3상에서의 확증적 평가를 위해 2개의 구셀큐맵 용량 레지먼(즉, IV 유도 → SC 유지)이 선택될 것이다.

[0473] 2상 용량-범위 연구에서 평가된 유도 용량 범위(즉, 0주, 4주, 및 8주에 200 mg 내지 1200 mg IV q4w)로부터 용량 결정의 시점에 효능, 안전성, 및 노출-반응(E-R) 데이터의 총체에 기초하여 단일 유도 용량 레지먼을 선택하는 것이 목표이다. 3상 용량-확인 연구에서 평가될 단일 유도 레지먼의 선택은 최적 유도 용량 레지먼을 확립하기 위해 충분한 양의 정보가 이용가능할 것이라는 고려에 기초한다. 이 시나리오에서, 선택된 유도 용량 레지먼은 2상에서 평가된 구셀큐맵 SC 용량 레지먼으로부터 얻어진 노출의 범위(즉, 100 mg q8w 내지 200 mg q4w)로부터 선택된 2개의 유지 용량 레지먼과 쌍을 이룰 것이다.

[0474] 2상 데이터가 3상 평가를 위한 하나 초과와 유도 용량 레지먼의 선택을 지지할 수 있다는 것 또한 가능하다. 이 경우에, 각각의 선택된 유도 용량 레지먼은 적절한 유지 용량 레지먼과 쌍을 이룰 것이다.

[0475] 본 연구에서 평가되는 우스테키누맵 용량 레지먼(즉, 12주에 약 6 mg/kg IV에 이어서, 20주부터 90 mg SC q8w)을 받도록 교차될 IV 유도 위약 비반응자를 제외하고는, 0주 내지 48주의 GALAXI 2 및 GALAXI 3으로부터의 치료군 중 어느 것에 대해서도 치료 조정이 계획되지 않는다. 12주에 반응자인 위약 IV로 무작위배정된 참여자는 44주까지 SC 위약을 계속 받을 것이다.

[0476] 장기 연장(48주 내지 240주)

- [0477] GALAXI 1, GALAXI 2, 및 GALAXI 3의 LTE 중에 참여자는 그들의 배정된 구셀쿠맵 유지 용량을 계속할 것이다.
- [0478] **포함 기준**
- [0479] 각각의 잠재적 대상은 연구에 등록하기 위해 하기 기준을 모두 충족해야 한다:
- [0480] 1. 18세 이상의 남성 또는 여성임(염색체 보체에 의해 배정된 그들의 생식 기관 및 기능에 따름).
- [0481] 2. 과거 임의의 시점에서, 방사선촬영, 조직학, 및/또는 내시경에 의해 확인된, 대장염, 회장염, 또는 회결장염을 동반하는, 적어도 3개월(최소 12주라 정의됨) 지속된 크론병 또는 누공 크론병에 걸려 있을 것.
- [0482] 3. 220 이상이지만 450 미만인 기준선 CDAI 점수 및 하기로서 정의되는, 임상적으로 활성인 크론병을 가짐:
- [0483] a. 액체 또는 매우 부드러운 대변의 수의 비가중 CDAI 성분에 기초하여, 3 초과와 평균 일일 SF 계수
- [0484] 또는
- [0485] b. 복부 통증의 비가중 CDAI 성분에 기초하여 1 초과와 평균 일일 AP 점수.
- [0486] 4. 스크리닝 내시경에서의 중앙 내시경 판독에 의해 평가되는 활동성 회장대장 크론병의 내시경 증거가 있어야 하며, 이는 3 이상의 스크리닝 SES-CD 점수로 정의되며, 이는 하기를 초래하는 적어도 1개의 큰 궤양(회장, 결장 또는 둘 모두)의 존재를 나타냄:
- [0487] a. "궤양의 크기"의 성분에 대한 2의 최소 점수
- [0488] 및
- [0489] b. "궤양화 표면"의 성분에 대한 1의 최소 점수.
- [0490] 각각의 연구 내에서, 등록된 총 집단의 최대 10%는 4 미만의 SES-CD(즉, 고립성 회장 질환을 갖는 참여자의 경우), 또는 7 미만의 SES-CD(즉, 결장 또는 회결장 질환을 갖는 참여자의 경우)에 대한 기준선 점수를 갖는 참여자일 것임.
- [0491] **동시에 또는 이전에 받은 의료 요법**
- [0492] 5. 크론병에 대한 이전 또는 현재의 투약은 하기 중 적어도 1개를 포함해야 하며, 부록 2(섹션 10.2), 부록 3(섹션 10.3), 및 부록 4(섹션 10.4)에 기재된 바와 같은 추가의 기준을 충족해야 함:
- [0493] a. 경구 코르티코스테로이드(부테소나이드 및 베클로메타손 다이프로피오네이트를 포함함) 및/또는 면역조절제(AZA, 6-MP, MTX)를 이용한 현재의 치료
- [0494] 또는
- [0495] b. 하기 요법 중 적어도 1개에 반응하지 못하거나 이를 용인하지 못한 이력: 경구 코르티코스테로이드(부테소나이드 및 베클로메타손 다이프로피오네이트를 포함함) 또는 면역조절제(AZA, 6-MP, MTX).
- [0496] 또는
- [0497] c. 코르티코스테로이드 의존성의 이력(즉, 크론병의 증상의 복귀 없이 코르티코스테로이드를 성공적으로 점감할 수 없음).
- [0498] 또는
- [0499] d. 이전에 초기 반응의 결여를 나타냈거나(즉, 1차 비반응자), 초기에 반응했지만 그 후에 계속된 요법에 대해 반응을 상실했거나(즉, 2차 비반응자), 크론병의 치료에 대해 승인된 용량의 1개 이상의 생물학적 제제(즉, 인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵 페골, 베돌리주맵, 또는 이들 제제에 대한 승인된 동등생물의약품)에 대해 불내성이었음.
- [0500] 주의: 기준 5a 내지 c를 충족하는 참여자는 또한 생물학적 요법(즉, TNF 길항제 또는 베돌리주맵 또는 우스테키누맵)에 대해 무경험일 수 있거나 이들 생물학적 요법에 노출되었지만 부적절한 반응 또는 불내성을 나타내지 않았을 수 있음. 우스테키누맵의 승인된 표지 투여량(labeled dosage)에서 우스테키누맵에 대한 제한된 노출을 가졌고 필요한 체외배출 기준을 충족했으며 우스테키누맵에 대한 실패 또는 불내성을 나타내지 않은 참여자를 제외하고는, IL-12/23 또는 IL-23 제제에 대한 이전의 노출을 갖는 참여자는 본 프로토콜에 진입하기에 부적격 성임.

- [0501] 6. 크론병의 치료를 위한 동시 투약에 대한 하기 요건을 준수함. 하기 열거된 요건을 충족하는 용량이 안정하거나 하기 특정된 기간 내에 기준선 전에 중단되었다면 하기 투약은 허용됨:
- [0502] a. 적어도 2주 동안 안정한 용량의 경구 5-아미노살리실산(5-ASA) 화합물; 또는 최근에 중단된 경우, 적어도 2주 동안 중지되어 있어야 함.
- [0503] b. 40 mg/일 이하의 프레드니손-등가 용량의 경구 코르티코스테로이드, 또는 9 mg/일의 부테소나이드, 또는 5 mg/일의 베클로메타손 다이프로피오네이트, 그리고 적어도 2주 동안 안정한 투여 중임; 또는 최근에 중단된 경우, 적어도 2주 동안 중지되어 있어야 함.
- [0504] c. 적어도 12주 동안의 통상적 면역조절제(즉, AZA, 6-MP, 또는 MTX) 및 적어도 4주 동안 안정한 용량에 있었음; 또는 최근에 중단된 경우, 적어도 4주 동안 중지되어 있어야 함.
- [0505] d. 크론병의 1차 치료로서 항생제를 받고 있는 경우, 적어도 3주 동안 용량이 안정해야 함; 또는 최근에 중단된 경우, 적어도 3주 동안 중지되어 있어야 함.
- [0506] e. 크론병에 대한 1차 치료로서 경장 영양을 받고 있는 경우, 적어도 2주 동안 받고 있어야 함; 또는 최근에 중단된 경우, 적어도 2주 동안 중지되어 있어야 함.
- [0507] **스크리닝 실험실 시험**
- [0508] 7. 하기 파라미터 내의 스크리닝 실험실 시험 결과를 가지며, 실험실 파라미터 중 1개 이상이 범위 밖인 경우, 대략 5-주 스크리닝 기간 중에 실험실 값의 단일 재시험이 허용됨:
- [0509] a. 8.0 g/dL 이상의 헤모글로빈.
- [0510] b. $3.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상의 백혈구(WBC).
- [0511] c. $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상의 호중구.
- [0512] d. $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상의 혈소판.
- [0513] e. 1.5 mg/dL 이하의 혈청 크레아티닌.
- [0514] f. 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 농도는 시험을 수행하는 실험실에 대한 정상 범위의 상한(ULN) 범위의 2 배 이내여야 함.
- [0515] g. 1.0 mg/dL 미만의 직접 (접합) 빌리루빈.
- [0516] **결핵**
- [0517] 8. 하기의 결핵(TB) 스크리닝 기준에 따르면 적격한 것으로 간주된다:
- [0518] a. 스크리닝 전에 잠복성 또는 활성 TB의 이력을 갖지 않음. 잠복성 TB의 이력을 가지며 하기 기준 중 하나를 충족시키는 참여자는 제외함:
- [0519] • 현재 잠복성 TB에 대한 치료를 받고 있음
- [0520] • 연구 중재의 최초 투여 전에 또는 이와 동시에 잠복성 TB에 대한 치료를 개시할 것임
- [0521] 또는
- [0522] • 연구 중재의 최초 투여 전 5년 이내에 잠복성 TB에 대한 적절한 치료를 완료한 기록문서가 있음. 이전의 항-결핵 치료의 적절성을 검증하고 적절한 기록문서를 제공하는 것은 시험자의 책임임.
- [0523] b. 의료 이력 및/또는 신체 검사 시에 활성 TB를 시사하는 징후 또는 증상이 없음.
- [0524] c. 활성 TB를 갖는 사람과 최근의 밀접한 접촉이 없었거나, 그러한 접촉이 있었다면, TB 전문의에게 회부하여 추가의 평가를 받게 하고, 타당한 경우, 연구 작용제의 최초 투여 전에 잠복성 TB에 대해 적절한 치료를 받을 것임.
- [0525] d. 연구 제제의 최초 투여 전 8주 이내에, 음성의 QuantiFERON-TB Gold 시험 결과를 갖거나, 활성 TB가 배제되었고 잠복성 TB에 대한 적절한 치료가 연구 제제의 최초 투여 전에 개시된 새로 확인된 양성의 QuantiFERON-TB

Gold 시험 결과를 갖는다.

- [0526] 주의: QuantiFERON-TB Gold 시험이 그 국가에서 승인/등록되지 않은 경우 음성 투베르쿨린(tuberculin) 피부 시험이 추가로 필요함. 우크라이나에서는, QuantiFERON-TB gold 시험이 승인/등록되지 않았지만, 그것이 허용 가능하며, 추가의 투베르쿨린 피부 시험은 필요하지 않음. 잠복성 TB의 이력이 있는 참여자의 경우, 활성 TB가 배제되었다면, 그리고 선정 기준 8a에 상기 기재된 바와 같이 적절한 치료가 개시/완료되었다면, 스크리닝에서 QuantiFERON-TB Gold 시험 및 투베르쿨린 피부 시험은 필요하지 않음.
- [0527] e. 연구 작용제의 최초 투여 12 개월 이내에 촬영하고 자격을 갖춘 방사선 의사가 관독하여 현재의 활동성 TB 또는 과거의 비활동성 TB의 증거가 없는, 흉부 방사선사진(전후 및 측방향의 영상, 또는 해당되는 경우 국가별 규정에 따름)이 있음.
- [0528] **피임**
- [0529] 남성 또는 여성에 의한 피임(산아 제한) 사용은 임상 연구에 참여하는 사람들에 대한 허용가능한 피임 방법에 관한 현지 규정과 일치해야 한다. 전형적인 사용 실패율은 일관되고 정확하게 사용될 경우의 것과는 상이할 수 있다. 사용은 임상 연구의 참여자에 대한 피임 방법의 사용에 관한 현지 규정과 일치해야 한다.
- [0530] 9. 임신 가능성이 있는 여성 참여자는 스크리닝 및 기준선에서 음성 소변 임신 시험 결과를 가져야 한다.
- [0531] 10. 무작위 배정 전에, 여성 참여자는 다음과 같아야 함:
- [0532] a. 다음과 같이 정의되는, 임신 가능성 없음:
- [0533] b. 임신 가능성이 있음 그리고:
- [0534] c. 고도로 효과적인 피임 방법(일관되고 정확하게 사용될 경우에 1%/년 미만의 실패율)을 실시하고 연구 중재를 받는 동안 및 마지막 용량 후 16주(즉, 관련 전신 노출의 종료)까지 고도로 효과적인 방법 상에 잔류할 것에 동의함.; 그러나, 선택된 방법은 고도로 효과적인 피임에 대한 현지/지역 규정/지침을 충족시켜야 함.
- [0535] 주의: 참여자의 임신 가능성이 연구의 시작 후에 변화 (예를 들어, 초경전 여성이 초경을 경험함)하거나 임신 위험이 변화 (예를 들어, 이성간 성관계를 하지 않는 여성이 성관계를 하게 됨)한 경우, 여성은 포함 기준에 걸쳐 기재된 바와 같이 매우 효과적인 피임 방법을 시작해야 함.
- [0536] 11. 여성은 본 연구 동안 그리고 연구 작용제의 마지막 용량을 제공받은 후 16주 동안 생식보조의 목적으로 난자(난, 난모세포)를 기증하지 않을 것에 동의해야 한다.
- [0537] 12. 연구 중에, 그리고 연구 중재의 마지막 투여 후 적어도 16주 동안,
- [0538] a. 임신 가능성이 있는 여성과 성관계를 하는 남성은 장벽 피임법(예를 들어, 살정(spermicidal) 폼/겔/필름/크림/좌약과 함께 콘돔)을 사용할 것에 동의해야 함.
- [0539] b. 임신한 여성과 성관계를 하는 남성은 콘돔을 사용해야 함.
- [0540] c. 남성 참여자는 생식의 목적으로 정자를 공여하지 않을 것에 동의해야 함.
- [0541] **총론**
- [0542] 13. 이 프로토콜에 명시된 금지사항 및 제한사항을 준수할 용의가 있고 그렇게 할 수 있음.
- [0543] 14. 그 또는 그녀가 연구의 목적 및 그에 필요한 절차를 이해하고 이 연구에 참여할 용의가 있음을 나타내는 고지에 의한 동의서(ICF)에 서명해야 함.
- [0544] 15. 그 또는 그녀가 임의의 연구용 DNA 샘플을 제공하는 것(현지 규정이 허용하는 경우)에 동의하는 경우, 각각의 대상체는 별도의 ICF에 서명해야 한다. 임의의 DNA 연구 샘플에 대한 동의서를 제공하는 것에 대한 거부 는 연구에의 참여로부터 참여자를 제외시키지 않는다.
- [0545] **5.2. 제외 기준**
- [0546] 하기 기준 중 임의의 것을 충족하는 모든 잠재적 대상은 연구 참여에서 제외될 것이다:
- [0547] 1. 크론병 합병증, 예를 들어 증후성 협착 또는 협착증, 단장 증후군, 또는 수술을 필요로 할 것으로 예상될 수 있거나, 치료법에 대한 반응을 평가하기 위한 CDAI 의 사용을 불가능하게 할 수 있거나, 또는 구셀쿠맙 또는

우스테키누맵에 의한 치료 효과를 평가하는 능력에 혼란을 줄 가능성이 있는 임의의 다른 징후가 있음.

- [0548] 2. 현재 농양이 있거나 농양이 있는 것으로 의심됨. 최근의 피부 및 항문주위 농양은 기준선의 적어도 3주 전에, 또는 복강내 농양의 경우 기준선의 적어도 8주 전에 배농되고(drain) 적절히 치료된 경우, 임의의 추가의 수술이 필요할 것으로 예상되지 않는다면, 배제하지 않음. 수술에 대한 필요성이 예상되지 않고 현재 확인된 농양이 없는 경우 활성 누공이 있는 참여자를 포함시킬 수 있음.
- [0549] 3. 기준선 전 6개월 이내에 임의의 종류의 장 절제, 또는 12주 이내에 임의의 다른 복강내 또는 다른 대수술 (예를 들어, 전신 마취를 필요로 함)을 가졌음.
- [0550] 4. 배출되는 (즉, 기능하는) 장루(stoma) 또는 오스토미(ostomy)가 있음.
- [0551] 5. 지난 4개월 동안 대변 배양물 또는 다른 검사가 클로스트리듐 디피실 독소를 포함하는 장 병원체에 대해 양성으로서, 반복 검사가 음성이고 그 병원체에 의한 진행 중인 감염의 징후가 없는 경우는 아님.
- [0552] **동시에 또는 이전에 받은 의료 요법**
- [0553] 6. 명시된 기간 내에 하기의 처방된 약물처치 또는 치료법 중 임의의 것을 받았음:
- [0554] a. 기준선의 3주 이내에 받은 IV 코르티코스테로이드
- [0555] b. 기준선의 8주 이내에 받은 사이클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 또는 마이코페놀레이트 모페틸
- [0556] c. 기준선의 4주 이내에 받은 6-티오구아닌(6-TG)
- [0557] d. 생물학적 제제:
- [0558] 1) 기준선의 8주 이내에 받은 항-TNF 요법(예를 들어, 인플릭시맵, 에타네르셉트, 세르톨리주맵 페골, 아달리주맵, 콜리무맵)
- [0559] 2) 기준선의 16주 이내에 받은 베돌리주맵
- [0560] 3) 기준선의 16주 이내에 받은 우스테키누맵
- [0561] 4) 기준선의 12주 이내 또는 기준선의 5 반감기 이내에(어느 쪽이든 더 긴 것) 받은 다른 면역조절 생물학적 제제.
- [0562] e. 기준선의 4주 이내 또는 기준선의 5 반감기 이내에(어느 쪽이든 더 긴 것) 받은 임의의 연구 중재.
- [0563] f. 기준선의 12개월 이내에 받은 비자가조직 줄기 세포 요법(예를 들어, Prochymal), 나탈리주맵, 에팔리주맵, 또는 B- 또는 T- 세포를 고갈시키는 생물학적 제제(예를 들어, 리툭시맵, 알렘투주맵, 또는 비실리주맵).
- [0564] g. 기준선의 3주 이내의 크론병에 대한 성분채집술(예를 들어, Adacolumn 성분채집술) 또는 총 비경구 영양에 의한 치료.
- [0565] 7. 브리아키누맵, 브라지쿠맵, 구셀쿠맵, 미라키주맵(구 LY2525623), 및 리산키주맵을 포함하지만 이에 제한되지 않는, IL-12/23 또는 IL-23을 표적화하는 생물학적 제제를 이전에 받았음.
- [0566] 예외: 우스테키누맵에 대해 그의 승인된 표지 투여량으로 제한된 노출을 가졌고, 필요한 체외배출 기준을 충족시켰으며, 우스테키누맵에 대한 실패 또는 불내성을 나타내지 않은 참여자는, 다른 선정 기준이 충족되었고 다른 배제 기준이 충족되지 않는다면, 본 프로토콜로부터 배제되지 않음.
- [0567] **감염 또는 감염에 대한 소인:**
- [0568] 8. 만성 신장 감염, 만성 흉부 감염, 재발성 요로 감염 (예를 들어, 재발성 신우신염 또는 만성 비증단성(nonremitting) 방광염), 또는 개방성, 배농성, 또는 감염된 피부 상처 또는 궤양을 포함하지만 이로 제한되지 않는 진행 중인, 만성 또는 재발성 감염성 질병의 이력이 있음.
- [0569] 9. 감염의 현재 징후 또는 증상이 있음. 덜 심각한 감염 (예를 들어, 급성 상기도 감염, 단순 요로 감염)은 시험자의 재량에 따라 제외되는 것으로 간주될 필요가 없다.
- [0570] 10. 기준선 전 8주 동안 입원 또는 IV 항생제를 필요로 하는 임의의 감염을 포함하는 심각한 감염(예를 들어, 패혈증, 폐렴, 또는 신우신염)의 이력이 있음.

- [0571] 11. 기준선 8주 이전에 대상 포진의 증거가 있음.
- [0572] 12. 스크리닝 전에, 히스토플라스마증(histoplasmosis) 또는 콕시디오이테스진균증(coccidioidomycosis)을 포함하는 잠복성 또는 활동성 육아종성 감염의 이력이 있음. 가능한 이전의 히스토플라스마증 또는 콕시디오이테스진균증의 방사선사진 증거를 갖는 참여자는 배제될 것임.
- [0573] 13. TB를 포함하는, 악성종양 또는 현재의 활성 감염을 시사하는 비정상상을 나타내는, 연구 작용제의 최초 투여 전 12개월 이내의 흉부 방사선 사진을 갖는다.
- [0574] 14. 비결핵성 마이코박테리아 감염 또는 심각한 기회 감염 (예를 들어, 사이토메갈로바이러스 대장염, 폐포자충증, 침습성 아스페르길루스증)에 걸려 있거나 걸린 적이 있음.
- [0575] 15. 참여자는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 대한 스크리닝을 받아야 함. HIV 항체 양성, 또는 스크리닝에서 HIV에 대해 양성인 시험을 갖는 임의의 참여자는 본 연구에 적격성이 아님.
- [0576] 16. 스크리닝 전에 6개월 간격으로 2개의 음성 HCV RNA 시험 결과를 갖고 스크리닝에서 제3의 음성 HCV RNA 시험 결과를 갖지 않는 한, C형 간염 바이러스(HCV)에 대한 항체에 대해 혈청양성(seropositive)인 참여자.
- [0577] 17. B형 간염 바이러스(HBV) 감염에 대해 양성인 시험.
- [0578] 주의: HIV, HCV, HBV, 및 TB 시험 결과로 인해 이 연구에 적격이 아닌 참여자의 경우, 이러한 감염의 치료에 있어서 전문성이 있는 의사와의 상담이 권장됨.
- [0579] 18. 연구 중재의 최초 투여 전 12주 이내에 임의의 살아있는 바이러스 또는 박테리아 백신접종을 받았거나 받을 것으로 예상됨. 바실 칼메트-구에린(BCG: **Bacille Calmette-Guérin**) 백신의 경우, 배제 기준 14를 참조함.
- [0580] 19. 스크리닝의 12개월 이내에 BCG 백신접종을 받은 적이 없어야 한다.
- [0581] **악성종양 또는 악성종양에 대한 증가된 가능성**
- [0582] 20. 현재 악성종양을 갖거나 스크리닝 전 5년 이내에 악성종양의 이력을 가짐(최초 연구 중재 전 적어도 3개월 동안[최소 12주로서 정의됨] 재발의 증거 없이 적당하게 치료된 비흑색종 피부암 또는 최초 연구 중재 투여 전 적어도 3개월 동안 재발의 증거 없이 치료된 자궁경부 상피내 암종은 제외함).
- [0583] 21. 유의성 불명 단클론 감마병증, 림프종, 또는 림프절병증 및/또는 비장비대와 같은 가능한 림프증식성 질병을 암시하는 징후 및 증상을 포함하는, 림프증식성 질병의 알려진 이력이 있음.
- [0584] **공존하는 의학적 병태 또는 과거 의료 이력**
- [0585] 22. 중증, 진행성, 또는 제어불능의 신장, 비뇨생식기, 간, 혈액학적, 내분비, 심장, 혈관, 폐, 류마티스, 신경학적, 정신의학적, 또는 대사 교란, 또는 이들의 징후 및 증상의 이력이 있음.
- [0586] 23. 이식된 장기 (스크리닝 전 12주 초과 시점의 각막 이식편은 제외함)가 있음.
- [0587] 24. 불량한 내약성 또는 정맥에 대한 용이한 접근의 결여로 인해 다수의 정맥천자를 겪는 것이 불가능하거나 그렇게 할 용의가 없음.
- [0588] 25. 기준선 전 12개월 이내에 장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Disorders) (5판)(DSM-V) 기준에 따른 약물 또는 알코올 남용의 이력이 있는 것으로 알려짐.
- [0589] 26. 스크리닝에서 컬럼비아-자살 중증도 등급 척도(C-SSRS) 등급으로서 정의될 수 있는, 하기와 같은 마지막 6개월에서의 불안정한 자살 관념(Suicidal Ideation) 또는 자살 행동이 있음: 실행 의도(intention to act)를 동반하는 자살 관념("관념 수준 4"), 구체적 계획 및 의도를 동반하는 자살 관념("관념 수준 5"), 또는 자살 행동(실제 자살 기도, 중단된 자살 기도, 실패한 자살 기도, 또는 자살 기도를 실행하기 위한 준비 행동), 및 시험자가 정신 건강 전문가에 의한 평가에 기초하여 위험이 있는 것으로 간주함. 또한, 시험자에 의해 위험이 있는 것으로 결정된, 죽음을 원함("관념 수준 1"), 비특이적 능동 자살 생각("관념 수준 2"), 실행 의도 없이 임의의 방법(계획이 아님)을 동반하는 능동 자살 관념("관념 수준 3"), 또는 비자살 자해 행동의 C-SSRS 등급을 갖는 참여자는 무작위배정될 수 없음.
- [0590] 27. 구셀쿠맵 또는 우스테키누맵 또는 이들의 임의의 부형제에 대한 알려진 알레르기, 과민증, 또는 불내성이

있음(구셀쿠맵 IB 및 우스테키누맵 IB 참조).

[0591] 28. 이 연구에 등록되어 있는 동안에 또는 연구 약물의 마지막 투약 후 16개월 이내에 임신 중 또는 수유 중이거나, 임신을 계획 중인 여성임.

[0592] 29. 이 연구에 등록되어 있는 동안에 또는 연구 약물의 마지막 투약 후 16개월 이내에 자녀를 낳을 계획인 남성임.

[0593] **총론**

[0594] 30. 본 연구에 참여하는 동안 조사용 작용제 또는 절차를 사용한 임의의 다른 연구에 현재 참여하고 있거나 참여하려고 함.

[0595] 31. 시험자의 의견으로, 참여가 참여자에게 최선이 아닐 것이거나(예를 들어, 웰빙을 훼손함), 프로토콜-특정된 평가를 방지하거나 제한하거나 교란할 수 있는 임의의 병태를 가짐.

[0596] 32. 시험자 또는 연구 현장의 직원으로서, 제안된 연구 또는 그 시험자 또는 연구 현장의 지휘를 받는 다른 연구에 직접 관여하는 직원뿐만 아니라, 그 직원 또는 시험자의 가족 구성원임.

[0597] 주의: 시험자는 모든 연구 등록 기준이 스크리닝 시에 충족되어 있음을 보장해야 한다. 스크리닝 후이지만 연구 약물의 최초 투약 전에 더 이상 모든 적격성 기준을 충족시키지 못하게 대상의 임상 상태 변화(가능한 모든 실험실 결과 또는 추가의 의료 기록의 수령을 포함)가 주어지면, 대상은 연구 참여에서 제외되어야 한다.

[0598] **투여된 연구 중재**

[0599] 본 프로토콜의 2상 및 3상 부분 둘 모두에서:

[0600] • 모든 참여자는 0주에 2회의 IV 주입(활성 또는 위약) 및 4, 8, 및 12주에 1회의 IV 주입(활성 또는 위약)을 받을 것이다.

[0601] • 모든 참여자는 8주에 1회의 SC 주사(활성 또는 위약) 및 12주 내지 140주의 각각의 방문시에 최대 3 회의 SC 주사(활성 또는 위약)를 받을 것이다.

[0602] 정맥내 연구 중재는 1시간 이상, 및 2시간 이하의 기간에 걸쳐 투여되어야 한다. 주입은 제조 6시간 이내에 완료되어야 한다. 다중 SC 주사가 투여 방문 내에 투여될 수 있으므로, 연구 중재의 각각의 주사는 신체의 상이한 위치에 제공되어야 한다.

[0603] **병용 약물**

[0604] 기준선에서 크론병의 치료를 위한 경구 5-ASA 화합물, 경구 코르티코스테로이드, 통상적 면역조절제(즉, AZA, 6-MP, 또는 MTX), 항생제, 및/또는 경장 영양을 받고 있는 참여자는 선정 기준에 정의된 바와 같이 기준선 전에 특정된 기간 동안 안정한 용량을 유지해야 한다.

[0605] 일반적으로, 3개 연구 모두의 기준선(즉, 0주)에서 크론병에 대한 이들 투약을 받고 있는 참여자는 경구 코르티코스테로이드를 제외하고는, 48주까지 안정한 용량을 유지해야 한다. 시험자 판단이 독성 또는 다른 의학적 필요성으로 인해 이를 필요로 하는 경우에만, 0주 후에 요법을 중단하거나 용량을 감소시킬 수 있으며; 독성이 해소되더라도, 요법을 재시작해서는 안된다. 코르티코스테로이드는 12주까지 기준선 용량으로 유지되어야 하며, 의학적으로 불가능하지 않은 한, 모든 참여자는 12주에 코르티코스테로이드를 점감하기 시작하여야 한다.

[0606] **0주 내지 48주**

[0607] 각각의 연구의 0주 내지 48주에, 등록된 참여자는 하기 동시의 크론병-특이적 의료 요법 중 임의의 것을 개시해서는 안된다:

[0608] • 경구 또는 직장 5-ASA 화합물.

[0609] • 면역조절제(즉, AZA, 6-MP, 또는 MTX).

[0610] • 부테소나이드 및 베클로메타손 다이프로피오네이트를 포함하는 경구, 비경구 또는 직장 코르티코스테로이드.

[0611] • 항생제가 크론병의 1차 치료제로서 사용됨.

- [0612]  크론병에 대한 치료로서의 총 비경구 영양 또는 경장 영양.
- [0613] 시험자에 의해 평가되는 의학적 필요성에 기초하여 상기 의료 요법이 개시되거나 투약 용량이 변경되는 경우, 참여자는 모든 연구 방문에 계속 참석하고 모든 평가를 받아야 한다. 이는 연구 프로토콜로부터의 이탈을 나타내지 않으며, 참여자는 그들의 배정된 요법(구셀쿠맙, 우스테키누맙, 또는 위약)에 잔류할 수 있지만, 이는 치료 실패로 간주될 수 있다. 치료 실패는 SAP에 정의될 것이다.
- [0614] **12주 내지 48주**
- [0615] 각각의 연구의 12주 내지 48주에, 참여자는 크론병 치료에 대한 반응의 손실 이외의 이유로 코르티코스테로이드의 증가된 용량(예를 들어, 수술, 천식, 부신피질 기능부전으로 인한 코르티코스테로이드의 스트레스 용량)을 일시적으로 사용할 수 있다(즉, 4주 미만 동안).
- [0616] **LTE의 치료 단계 중에(즉, 48주 내지 240주):**
- [0617] 5-ASA, 코르티코스테로이드, 항생제, 및 면역조절제(즉, AZA, 6-MP, 또는 MTX), 및/또는 총 비경구 또는 경장 영양을 포함하는, 크론병에 대한 동시 요법이 시험자의 재량으로 투여되고 변경될 수 있다.
- [0618] **경구 코르티코스테로이드 점감**
- [0619] 0주에 코르티코스테로이드를 받고 있었던 모든 참여자는 12주에 코르티코스테로이드를 점감하기 시작해야 한다. 의학적으로 불가능하지 않은 한, 이러한 점감은 의무적이며, 표 6에 나타난 권장 일정에 따라야 한다. 참여자가 코르티코스테로이드를 테이퍼링하면서 질병 활성에 있어서 악화를 겪는 경우, 추가의 용량 감소가 유보될 수 있고/있거나, 시험자에 의해 필요한 것으로 여겨지면, 그들의 경구 코르티코스테로이드 용량이 일시적으로 증가될 수 있다. 그러나, 의학적 필요성으로 인한 것이 아닌 한, 경구 코르티코스테로이드 용량은 0주 용량 초과로 증가되지 않을 수 있다. 코르티코스테로이드 테이퍼링이 중단된 참여자의 경우, 시험자들은 4주 이내에 테이퍼링을 재개하도록 장려된다. 점감은 의학적 필요성에 의해 타당한 경우에만 이 일정을 초과할 수 있다(예를 들어, 코르티코스테로이드-관련 부작용을 경험하는 참여자).
- [0620] **금지된 동시 투약**
- [0621] 연구 참여 중에 하기 치료를 개시하는 참여자는 그들의 연구 중재를 중단할 것이다:
- [0622]  AZA, 6-MP, 또는 MTX 이외의 면역조절제(6-TG, 사이클로스포린, 마이코페놀레이트 모페틸, 타크롤리무스, 및 시롤리무스를 포함하지만 이에 제한되지 않음).
- [0623]  면역조절 생물학적 제제(TNF 길항제, 나탈리주맙, 우스테키누맙, 리툽시맙, 베돌리주맙을 포함하나 이에 제한되지 않음). 본 연구에서 우스테키누맙은 단지 우스테키누맙에 무작위로 배정된 참여자에서, 그리고 단지 본 프로토콜에 규정된 바와 같이 허용된다.
- [0624]  실험적인 크론병 투약(유파다시티닙, 필고티닙, 오자니모드, 에트롤리주맙, 브라지쿠맙, 미라키주맙[구 LY-3074828], 리산키주맙, GS-5745를 포함하지만 이에 제한되지 않음).
- [0625]  탈리도마이드 또는 관련 제제.
- [0626] **효능 평가**
- [0627] 효능 평가는 하기를 포함할 것이다:
- [0628]  CDAI
- [0629]  PRO-2(액체 또는 매우 부드러운 대변의 총 수 및 복부 통증 점수의 비가중 CDAI 성분)
- [0630]  점막 궤양화의 존재 및 부재에 기초한 장 점막의 내시경 평가 및 SES-CD, 및 전반적 조직학 활성 점수(GHAS)에 기초한 조직학적 평가
- [0631]  CRP 및 배설물 칼프로텍틴을 포함하는 염증성 PD 마커
- [0632]  누공 평가

- [0633] HRQOL 결과(즉, IBDQ, PROMIS-29, 및 PROMIS 피로 7-항목 단축 양식[7a], 및 EQ-5D-5L)를 평가하기 위한 환자-보고 결과(PRO) 측정치, 및 건강 경제학 결과(즉, WPAI-CD)
- [0634] BSFS, AP-NRS, 크론병의 환자의 전반적 중증도 인상(PGIS: Patient's Global Impression of Severity), 및 크론병의 중증도의 환자의 전반적 변화 인상(PGIC: Patient's Global Impression of Change)을 포함하는 탐색적 환자-보고 증상 측정치
- [0635] CDAI는 8 가지 상이한 크론병 관련 변수인 장외 증상, 복부 종괴, 체중, 헤마토크릿, 액체 대변의 총 횟수, 복부 통증/경련, 지사약(들) 및/또는 아편제의 사용, 및 전반적인 행복감에 대한 정보를 수집함으로써 평가될 것이다. 마지막 4개의 변수는 참여자가 일일 기준으로 완료할 다이어리 카드 상에 참여자에 의해 7 일에 걸쳐 채점된다. PRO-2는 액체 또는 매우 부드러운 대변의 총 수 및 AP 점수의 비가중 CDAI 성분을 포함한다.
- [0636] 장 점막의 내시경 평가는 모든 참여자에서 회결장경 검사 중에 평가될 것이다. 비디오 회결장경 검사는 스크리닝, 12주, 48주, 96주, 144주, 192주, 및 240주에 수행될 것이다. 상기 특정된 평가에 부가하여 동의하는 참여자에서 4주 평가를 포함하는 임의의 하위-연구가 수행될 것이다. 비디오 내시경은 처리 그룹 및 연구 방문에 대해 맹검화된 중앙 시설에 의해 평가될 것이다. 완전한 비디오 내시경 검사는 시각화될 수 없는 경우 말단 회장의 평가를 필요로 하지 않는다. SES-CD 점수는 내시경 개선을 평가하기 위해 사용될 것이다. SES-CD는 5개의 회결장 분절에 걸친 4 가지 내시경 요소 (궤양의 존재/크기, 궤양에 의해 덮인 점막 표면의 비율, 임의의 다른 병변에 의해 영향을 받은 점막 표면의 비율, 및 협소화/협착의 존재/유형)의 평가에 기초한다. 정의에 의해, 통과할 수 없는 협소화의 존재는 단지 1회 관찰될 수 있기 때문에 단지 11의 최대 총점을 얻을 수 있는 협소화 성분을 제외하고는, 각각의 내시경 성분은 각각의 분절에 대해 0 내지 3으로 채점되어, 각각의 성분에 대해 최대 15의 총점을 유발한다. 요약하면, 전반적인 총 SES-CD 점수는 모든 성분 점수의 합으로부터 유도되고, 0 내지 56의 범위일 수 있다. 치료적 중재에 반응하는 점막 궤양의 해소(부재)로서 전통적으로 정의되는 내시경 치유 또한 평가될 것이다.
- [0637] 조직학적 평가는 회결장경 검사 중에 수집된 생검 샘플을 사용하여 수행될 것이다. 생검 샘플은 스크리닝, 12주, 48주, 96주, 144주, 192주, 및 240주에 하기 3개의 사전정의된 해부학적 위치 각각으로부터 수집될 것이다: 말단 회장, 비장 만곡부, 및 직장. 상기 특정된 평가에 부가하여 동의하는 참여자에서 4주 평가를 포함하는 임의의 하위-연구가 수행될 것이다. 기준선 후 수집된 생검 샘플은 3개의 사전정의된 위치 각각으로부터 스크리닝 생검 샘플을 수집한 곳 부근에서 얻어질 것이다. 조직학적 평가는 치료군 및 방문에 대해 맹검화된 중앙 판독자에 의해 수행될 것이다. 전반적 조직학 활성 점수(GHAS)는 조직학적 개선 및 치유를 평가하는 데 사용될 것이다. 5 개의 분석이 SAP에 특정될 것이다.
- [0638] 누공 평가는 연구의 지속기간 전체에 걸쳐 진행 중인 기준(ongoing basis)으로 모든 참여자에서 수행될 것이다. 모든 참여자는 누공에 대해 평가될 것이다. 누공 질병에 걸린 참여자의 경우, 누공 폐쇄가 평가될 것이다. 장 피 누공 (예를 들어, 항문주위 및 복부)은 약한 가압에도 불구하고 배출이 없을 때 더 이상 배출되지 않는 (즉, 폐쇄된) 것으로 간주될 것이다. 직장질 누공은 물리적 검사 또는 관련 증상 (예를 들어, 직장 물질의 통과 또는 질로부터의 배기음(flatulence))의 부재에 기초하여 폐쇄된 것으로 간주될 것이다.
- [0639] 환자-보고 결과 측정치는 활동 일정(섹션 1.3)에 나타난 바와 같은 방문에서 평가될 것이다:
- [0640] IBDQ는 하기 4개의 차원에 걸쳐 PRO를 평가하기 위한 IBD를 갖는 참여자에 대한 검증된 32-항목 자가-보고 설문이다: 장 증상(무른 대변, 복부 통증), 전신 증상(피로, 변경된 수면 패턴), 사회적 기능(출근, 사교 행사를 취소할 필요성), 및 감정적 기능(분노, 우울, 흥분). 11개의 점수는 32 내지 224의 범위이며, 더 높은 점수는 더 양호한 결과를 나타낸다.
- [0641] PROMIS-29는 질환-특이적이지 않은 검증된 일반 건강 프로파일 매체이다. 이는 7개의 도메인(우울, 불안, 신체 기능, 통증 간섭, 피로, 수면 교란, 및 사회적 역할 및 활동에 참여하는 능력) 각각에 대한 4개의 항목을 포함하는 단축 양식의 집합이다. PROMIS-29는 또한 전반적 평균 통증 강도 0 내지 10 수치 등급 척도(NRS)를 포함한다.
- [0642] PROMIS 피로 7-항목 단축 양식(PROMIS 피로 단축 양식 7a)은 피로-관련 증상(즉, 권태, 탈진, 정신적 권태, 및 에너지의 결여) 및 일상 활동에 관련된 영향(즉, 작업, 자가-관리, 및 운동에 관련된 활동 제한)을 평가하는 7개의 항목을 포함한다. PROMIS 피로 단축 양식 7a는 과거 7 일의 회상 기간을 갖는다. PROMIS-29 의 피로 척

도에 비교하여, PROMIS 피로 단축 양식 7a는 피로의 중증도를 평가하기 위한 추가의 정보를 제공한다.

- [0643] EQ-5D-5L은 EuroQol 5차원 기술 시스템(EQ-5D)과 EuroQol 시각적 아날로그 척도(EQ-VAS)로 이루어진 검증된 기기이다. 서술형 시스템은 하기 5 개의 차원을 포함한다: 이동성, 자가-관리, 통상의 활동, 통증/불편, 및 불안/우울. 각각의 차원은 5개의 수준을 갖는다: 문제없음, 경미한 문제, 중등도의 문제, 중증의 문제, 및 극도의 문제. 응답자는 5개의 차원 각각에서 가장 적절한 진술에 표시함으로써 그의/그녀의 건강 상태를 나타내도록 요청 받는다. EQ-VAS는 '상상할 수 있는 최상의 건강' 및 '상상할 수 있는 최악의 건강'으로 표시된 평가변수를 갖는 20-cm 수직, 시각적 아날로그 척도 상에 응답자의 자가-등급화 건강을 기록한다. 응답자는 그들의 당일 건강을 나타내기 위해 척도 상에 "X"를 표시한 후에 척도 상에 표시된 수를 박스 내에 기록한다.
- [0644] WPAI-CD는 크론병에 기인한 결근, 질병출근(presenteeism), 및 일상 활동 장애의 양의 환자-보고 정량적 평가로서 생성된 검증된 매체이다. WPAI-CD는 고용 상태를 결정하기 위한 6개의 질문, 크론병으로 인해 작업으로부터 누락된 시간, 다른 이유로 작업으로부터 누락된 시간, 작업한 시간, 작업 중에 크론병이 작업 생산성에 영향을 미친 정도, 및 크론병이 작업외 활동에 영향을 미친 정도로 이루어진다. 4개의 점수가 유도된다: 결근의 백분율, 질병출근의 백분율(작업 중에 감소된 생산성), 결근 및 질병출근을 조합하는 전반적 작업 장애 점수, 및 작업외에 수행되는 활동에서의 장애의 백분율. 더 높은 점수는 더 심한 우울증을 나타낸다.
- [0645] 탐색적 환자-보고 증상 측정치는 활동 일정에 나타난 바와 같은 방문에서 평가될 것이다:
- [0646] BSFS는 인간 배설물의 형태(또는 주도)를 7개의 카테고리 분류하는 의료 지원이다.¹⁴ 그것은 장의 다양한 질환(예를 들어, 과민성 장 증후군[IBS])에 대한 치료의 유효성을 평가하기 위한 연구 도구로서 사용되었다. 참여자는 0주 내지 48주에 일일 다이어리 항목으로서 BSFS를 완료할 것이다.
- [0647] AP-NRS는 복부 통증을 평가하는 데 사용될 11점(0 내지 10) 척도이다. 점수 0은 "통증 없음"을 나타내고, 점수 10은 "상상할 수 있는 가장 심한 통증"을 나타내며, 점수가 높을수록 통증 중증도 및 강도가 높다는 것을 나타낸다. 참여자는 0주 내지 48주에 일일 다이어리 항목으로서 AP-NRS를 완료하여, 그들의 통증을 그의 최악으로 가장 잘 반영하는 단 하나의 수를 선택할 것이다.
- [0648] 크론병의 PGIS: 참여자는 5-점 척도("없음", "경증", "중등도", "중증", 및 "매우 중증")를 사용하여 기준선 및 각각의 방문에서 그들의 크론병 활성을 등급화할 것이다. 다른 임상 평가변수의 반응 기준을 확립하거나 검증하기 위한 앵커로서 PGIS가 사용될 것이다.
- [0649] 크론병의 중증도의 PGIC: 참여자가 감지한 그들의 크론병의 중증도의 변화(개선 또는 악화)는 PGIC를 사용하여 평가될 것이다. 참여자는, 중립 중심점("더 양호하지도 않고 더 악화되지도 않음")을 가진 "현재 훨씬 더 양호함" 내지 "현재 훨씬 더 악화됨"의 범위인 7-점 척도를 사용하여 연구의 시작 이래로 그들의 크론병이 얼마나 변화했는지를 등급화할 것이다. 다른 임상 평가변수의 반응 기준을 확립하거나 검증하기 위한 앵커로서 PGIC가 사용될 것이다.
- [0650] **안전성 평가**
- [0651] 유해 사건은 시험자에 의해 보고되고 추적될 것이다. 본 연구 동안에 일어나는 임의의 임상적으로 관련된 변화는 eCRF의 유해 사건 섹션에 기록하였다. 조기 탈퇴/본 연구의 종료 시점에서 지속되는 임의의 임상적으로 유의한 비정상이 소산될 때까지 또는 임상적으로 안정한 평가변수에 도달할 때까지 시험자에 의해 추적될 것이다.
- [0652] 본 연구는 특정된 시점에 따라 안전성 및 용인성의 하기 평가를 포함할 것이다:
- [0653] **심전도**
- [0654] 스크리닝에서 12-리드 심전도(ECG)를 수행할 것이다.
- [0655] ECG의 수집 중에, 참여자는 집중을 방해하는 활동(예를 들어, 텔레비전, 휴대폰) 없이 정치 상태로 있어야 한다. 참여자는 ECG 수집 전 적어도 5분 동안 누운 자세로 쉬어야 하고, 말을 하거나 팔 또는 다리를 움직이지 않도록 해야 한다. 체혈 또는 생명 징후 측정이 ECG 기록과 동일한 시점에 대해 예정되는 경우, 절차는 하기 순서로 수행되어야 한다: ECG(들), 생명 징후, 혈액 채취.
- [0656] **신체 검사**

- [0657] 신체 검사는 활동 일정에 특정된 바와 같이 수행될 것이다. 안전성 및 효능에 대한 참여자의 평가는 모든 방문에서 시험자에 의한 일부 신체 검사를 필요로 하지만, 더 완전하고 상세한 신체 검사를 특정 방문에서 수행할 것이다.
- [0658] **신장 및 체중**
- [0659] 신장 및 체중은 활동 일정에 특정된 바와 같이 측정될 것이다. 대상체는 이들 측정 전에 신발 및 실외 의류 및 장비를 제거하도록 지시 받을 것이다.
- [0660] **활력 징후**
- [0661] 생명 징후(온도, 맥박수/심박수, 호흡률, 및 혈압을 포함함)는 모든 IV 주입 전에, 그리고 모든 IV 주입 중에 대략 30분 마다, 그리고 최종 IV 주입의 완료 후에 대략 30분 간격으로 얻어질 것이다. 생명 징후는 최종 SC 주사 전 및 대략 30분 후에 얻어져야 한다.
- [0662] **감염**
- [0663] 연구 작용제는 임상적으로 중요한 활성 감염을 가진 참여자에게 투여되어서는 안 된다. 시험자는 예정된 방문에서 감염의 임의의 징후 또는 증상에 대해 참여자를 평가하도록 요청 받는다(활동 일정, 섹션 1.3 참조). 참여자가 패혈증 또는 패혈을 포함하지만 이로 제한되지 않는 심각한 감염이 발생되면, 연구 치료의 중단(즉, 추가의 연구 중재 투여가 없음)이 고려되어야 한다.
- [0664] **결핵 평가(들)**
- [0665] **초기 결핵 평가**
- [0666] 대상은 TB에 대한 시험을 받아야 하며, 그들의 의료 이력 평가는 TB의 이력 또는 활성 TB를 갖는 개인들에 대한 알려진 직업적 또는 다른 개인적 노출에 관한 특이적 질문을 포함해야 한다. 흉부 방사선사진 결과 및 투베르쿨린 피부 시험 또는 다른 TB 시험에 대한 반응을 포함하는 TB에 대한 과거 시험에 관해 대상에게 문의해야 한다. 시험자가 그들의 판단에 기초하여, 잠복성 TB를 가질 위험이 높은 참여자를 평가하기 위해 QuantiFERON-TB Gold 시험 및 투베르쿨린 피부 시험 둘 모두의 사용이 임상적으로 바람직하다고 생각하는 경우, 시험자는 잠복성 TB를 스크리닝하기 위해 두 시험 모두를 사용하는 옵션을 갖는다. QuantiFERON-TB Gold 시험 또는 투베르쿨린 피부 시험이 양성인 경우, 본 연구에 대한 적격성을 목적으로 참여자는 잠복성 TB 감염을 갖는 것으로 간주된다.
- [0667] 음성 QuantiFERON-TB Gold 시험 결과(및 QuantiFERON-TB Gold 시험이 승인/등록되어 있지 않거나 투베르쿨린 피부 시험 현지 보건 당국에 의해 법으로 규정된 국가에서는 음성 투베르쿨린 피부 시험 결과)를 갖는 대상은 사전 무작위 배정(prerandomization) 절차를 계속하기에 적격성이다. 새로 확인된 양성 QuantiFERON-TB Gold 시험(또는 투베르쿨린 피부 시험) 결과를 갖는 참여자는 활성 TB를 배제하고 잠복성 TB에 대한 적절한 치료를 개시하기 위한 평가를 받아야 한다. 잠복성 TB에 대한 적절한 치료는 면역손상 환자에 대한 현지 국가 지침에 따라 정의된다. 면역손상 환자에 대한 현지 국가 지침이 존재하지 않는 경우, 미국 지침에 따라야 하거나 대상을 연구로부터 배제해야 한다.
- [0668] 최초 QuantiFERON-TB Gold 시험 결과가 모호한 대상은 시험을 반복해야 한다. 두번째 QuantiFERON-TB Gold 시험 결과가 또한 모호한 경우에, 활성 TB가 배제되고, 그들의 흉부 방사선사진이 TB(활성이거나 오래된 비활성 TB)를 시사하는 이상을 나타내지 않고, 시험자에 의해 결정된 바와 같이 대상이 TB에 대한 추가의 위험 인자를 갖지 않는 경우, 잠복성 TB에 대한 치료 없이 대상이 등록될 수 있다. 이러한 결정은 스폰서 또는 피지명자의 의료 모니터에 즉각 보고하고, 참여자의 근거 문서에 기록하고, 시험자가 서명해야 한다.
- [0669] **결핵 평가**
- [0670] **활성 결핵의 조기 검출**
- [0671] 연구 참여 중에 TB 재활성화 또는 새로운 TB 감염의 조기 검출을 보조하기 위해, 참여자는 예정된 방문에서 또는 대략 8주 내지 12주마다 전화 접촉에 의해 활성 TB의 징후 및 증상에 대해 평가되어야 한다. 평가 중에 사용하기 위해 하기 일련의 질문이 제안된다:
- [0672]  "14 일 초과지 지속시간의 새로운 기침 또는 만성 기침의 변화가 있었는가?".

- [0673]  "하기 증상 중 어느 하나가 있었는가:
- [0674] - 지속되는 발열?
- [0675] - 의도하지 않은 체중 손실?
- [0676] - 야간 발한?
- [0677]  "활성 TB를 갖는 개인과 밀접하게 접촉하였는가?" (접촉이 "밀접한" 것으로 간주되어야 하는지 여부에 대한 불확실성이 있다면, TB 전문의에게 상담해야 한다.)
- [0678] 평가에서 참여자가 TB 재활성화 또는 새로운 TB 감염을 가질 수 있다는 의심이 제기되는 경우, 가능한 경우에 TB 전문의와의 상담을 포함하는 즉각적이고 철저한 조사를 받아야 한다. 시험자는 면역손상 참여자에서의 TB 재활성화가 파종성 질환 또는 폐외 특징(extrapulmonary feature)으로 존재할 수 있다는 것을 인식해야 한다. 활성 TB의 증거를 갖는 참여자는 적절한 치료를 위해 의뢰되어야 한다. 연구의 수행 중에 활성 TB를 갖는 개인과의 밀접한 접촉을 경험하는 참여자는 반복 흉부 방사선사진, 반복 QuantiFERON TB Gold 시험, QuantiFERON-TB Gold 시험이 승인/등록되어 있지 않거나 투베르쿨린 피부 시험이 현지 보건 당국에 의해 의무화된 국가에서는 반복 투베르쿨린 피부 시험, 그리고 가능한 경우에는 참여자의 활성 TB 발병 위험 및 잠복성 TB에 대한 치료가 타당한지 여부를 결정하기 위한 TB 전문의에 대한 의뢰를 가져야 한다.
- [0679] 조사 중에는 연구 중재 투여가 중단되어야 한다. 양성 QuantiFERON-TB Gold 시험 또는 투베르쿨린 피부 시험 결과는 잠복성 TB의 검출로 간주되어야 한다. QuantiFERON-TB Gold 시험 결과가 모호한 경우, 부록 5(섹션 10.5)에 개관된 바와 같이 시험을 반복해야 한다. 참여자는 프로토콜에 따라 예정된 모든 후속 연구 방문에 복귀하도록 권유되어야 한다. 잠복성 TB에 대한 치료를 조기에 중단하거나 요법에 순응하지 않는 대상체는 연구 중재의 추가 투여를 즉시 중단하고, 활동 일정에 따라 예정된 모든 후속 연구 방문에 복귀하도록 권유되어야 한다(섹션 1.3).
- [0680] **알레르기 반응**
- [0681] 임의의 SC 주사 또는 IV 주입 전에, 아나필락시스를 포함하는 알레르기 반응을 치료하기 위해 적절하게 훈련된 직원 및 투약이 이용가능해야 한다. 알레르기 반응의 증상(예를 들어, 심마진, 소양증, 담마진)에 대해 모든 참여자가 신중하게 관찰되어야 한다. 경증 또는 중등도 알레르기 반응이 관찰되는 경우, 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증 약물, 및/또는 다이펜하이드라민이 투여될 수 있다.
- [0682] 중증 알레르기 반응(예를 들어, 아나필락시스)의 경우에, SC 수성 에피네프린, 코르티코스테로이드, 호흡 보조, 및 다른 적절한 소생 조치가 필수적이며, 주사 또는 주입이 투여되고 있는 연구 현장에서 이용가능하여야 한다.
- [0683] 주사 또는 주입과 관련된 심각한 유해 반응을 경험하는 참여자는 추가의 연구 중재 투여로부터 중단되어야 한다.
- [0684] 주사 또는 주입 후에 환기 보조(ventilatory support)를 필요로 하는 천명음 및/또는 호흡곤란을 동반하는 기관지 경련을 유발하는 반응, 또는 40 mm Hg 초과와 수축기 혈압의 감소를 동반하는 증후성 저혈압(symptomatic hypotension)을 경험하는 참여자는 추가의 연구 중재를 받는 것이 허용되지 않을 것이다.
- [0685] 연구 중재의 주사 후 1 내지 14 일에 발생하는 혈청병-유사 반응(다른 인정되는 임상 증후군의 징후 및 증상을 대표하지 않는 발열 및/또는 발진을 동반하는 근육통 및/또는 관절통과 같은 증상을 유발함)을 시사하는 반응을 경험하는 참여자는 추가의 연구 중재 투여로부터 중단되어야 한다. 이들은 소양증, 안면, 손, 또는 입술 부종, 연하장애, 담마진, 인후통, 및/또는 두통을 포함하는 다른 사례를 수반할 수 있다.
- [0686] **시간적으로 주입에 관련된 유해 사건**
- [0687] 연구 중재의 IV 주입 중에, 또는 그 후로 1시간 이내에 발생하는 임의의 AE(실험실 비정상은 제외함)는 신중하게 평가될 것이다. 사소한 주입-관련 Ae는 임상적으로 바람직한 바와 같이 IV 주입의 속도를 늦추고/늦추거나 항히스타민제 및/또는 아세트아미노펜(파라세타몰)으로 치료함으로써 관리할 수 있다. 시험자의 의견으로 중증이 아니거나 심각한 유해 사건(SAE)을 유발하지 않는 AE로 인해 연구 중재의 IV 주입이 중단되는 경우, 신중하게 주입을 재시작할 수 있다.
- [0688] **주사 부위 반응**

- [0689] 주사-부위 반응은 SC 연구 중재 주사 부위에서의 임의의 유해 반응이다. 주사 부위를 반응에 대해 평가할 것이며, 임의의 주사-부위 반응을 AE로서 기록할 것이다.
- [0690] **컬럼비아-자살 중증도 등급 척도(C-SSRS)**
- [0691] C-SSRS는 5개 아형(subtype)의 자살 관념 및 4개의 가능한 자살 거동뿐만 아니라 비자살 자해 거동 및 완료된 자살을 정의한다. 이는 안전성의 포괄적 평가의 일부로서 본 연구에서 자살 관념 및 거동을 예측적으로 평가하기 위한 스크리닝 도구로서 사용될 것이다. C-SSRS는 시험자-기입식 설문이다. 본 연구에서는 그것의 2개의 버전이 사용될 것이다: C-SSRS의 '기준선/스크리닝' 버전은 스크리닝 방문 중에 수행될 것이고, C-SSRS의 '마지막 방문 이후' 버전은 연구의 종점까지 다른 모든 방문에서 완료될 것이다.
- [0692] 효능시험자(efficacyator) 또는 훈련된 연구-현장 직원은 참여자를 면담하고 C-SSRS를 완료할 것이다. C-SSRS는 현지 지침에 따라 현지 언어로 제공될 것이다.
- [0693] 스크리닝에서, C-SSRS는 임의의 다른 연구 절차 전에 수행된 최초 평가일 것이다. 모든 후속 방문에서, C-SSRS는 평가 일정에 따라 수행될 것이며, 다른 PRO 후에, 그러나 임의의 다른 연구 절차 전에 수행되어야 한다. 조용한 전용 장소에서 시험자 또는 훈련된 연구-현장 직원이 참여자를 면담할 것이다.
- [0694] 각각의 평가의 결론에서, C-SSRS를 기입하는 훈련된 직원은 자살 관념 또는 거동(존재하는 경우)의 수준을 결정할 것이다. 이어서, 그들은 임의의 수준의 자살 관념 또는 거동이 보고되는 경우에 그 다음 행동 방침을 결정할 것이다. C-SSRS가 시험자에 의해 검토되고, 참여자의 위험이 평가되고, 적절한 경우에 추적관찰이 결정될 때까지 참여자는 현장으로부터 방출되지 않아야 한다.
- [0695] 스크리닝(마지막 6개월 이내) 및 0주에, 실행 의도를 동반하는 자살 관념("관념 수준 4"), 구체적 계획 및 의도를 동반하는 자살 관념("관념 수준 5"), 또는 자살 거동(실제 자살 기도, 중단된 자살 기도, 실패한 자살 기도, 또는 자살 기도를 실행하기 위한 준비 거동)의 C-SSRS 등급을 가진 참여자는, 무작위배정되기 위해서는 정신 건강 전문가(예를 들어, 정신과 의사, 심리학자, 또는 적절하게 훈련된 사회복지사 또는 간호사)에 의한 평가에 기초하여 시험자가 위험이 없는 것으로 결정해야 한다.
- [0696] 죽음을 원함("관념 수준 1"), 비특이적 능동 자살 생각("관념 수준 2"), 실행 의도 없이 임의의 방법(계획이 아님)을 동반하는 능동 자살 관념("관념 수준 3"), 또는 비자살 자해 거동의 C-SSRS 등급을 갖는 참여자는, 무작위배정되기 위해서는 시험자가 위험이 없는 것으로 결정해야 한다. 이러한 참여자의 적격성에 관한 임의의 질문은 의료 모니터 또는 피지명자와 논의되어야 한다.
- [0697] 0주 후의 각각의 평가를 위해, 적용가능한 경우에 하기 조치가 취해져야 한다:
- [0698] • 자살 관념 또는 거동(자살 의도가 없는 자해 거동을 포함함)이 없음: 추가의 조치가 필요하지 않음.
- [0699] • 자살 관념 수준 1 내지 -3 또는 비자살 자해 거동: 시험자가 참여자 위험을 평가함.
- [0700] • 자살 관념 수준 4 또는 5 또는 임의의 자살 거동: 참여자 위험을 평가하고 정신 건강 전문가에게 의뢰함.
- [0701] 기준선 후 C-SSRS 평가 상에서 실행 의도를 동반하는 자살 관념("관념 수준 4"), 구체적 계획 및 의도를 동반하는 자살 관념("관념 수준 5"), 또는 자살 거동(실제 자살 기도, 중단된 자살 기도, 실패한 자살 기도, 또는 자살 기도를 실행하기 위한 준비 거동)을 보고하는 임의의 참여자, 및 시험자가 정신 건강 전문가에 의한 평가에 기초하여 위험이 있는 것으로 간주한 임의의 참여자에 대해서는 연구 치료의 중지 또는 중단을 고려해야 한다. 참여자가 심리요법 및/또는 약리요법으로 적당하게 치료될 수 있다면, 시험자의 재량으로, 의료 모니터 또는 피지명자가 동의한 경우에 참여자는 치료를 계속할 수 있다. 의료 모니터 또는 피지명자와 이러한 참여자의 논의가 필요하다.
- [0702] 시험자의 의견으로 새롭거나 악화이고 임상적으로 유의한 것으로 간주되는 임의의 C-SSRS 소견은 AE eCRF 상에 보고되어야 한다(문헌[Adverse Events: Definitions and Procedures for Recording, Evaluating, Follow-up, and Reporting]).
- [0703] **임상 안전성 실험실 평가**
- [0704] 혈청 화학 및 혈액학을 위한 혈액 샘플을 수집할 것이다. 시험자는 실험실 보고서를 검토하고, 이러한 검토를 문서로 기록하고, eCRF의 AE 섹션에 본 연구 동안 발생한 임의의 임상적으로 관련된 변화를 기록하였다. 실험

실 보고서는 근거 문서와 함께 파일링되어야 한다.

[0705] 의료 모니터에 의해 달리 특정되거나 승인되지 않는 한, 하기 시험은 중앙 실험실에 의해 수행될 것이다.

[0706] ● 혈액학 평가는 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않을 것이다: 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈소판 계수, 총 WBC 계수 및 감별 WBC 계수.

[0707] ● 혈액 화학 평가는 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않을 것이다: 화학 패널(총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈, ALT, AST, 알칼라인 포스파타제, 알부민, 총 단백질, 칼슘, 포스페이트, 나트륨, 칼륨, 클로라이드, 혈액 우레아 질소/우레아, 및 크레아티닌).

[0708] 연구 편람에 정의된 사전-특정된 비정상적인 실험실 값들이 연구 수행 중에 임의의 참여자에서 확인되는 경우, 의료 모니터 또는 대리인 및 임상 현장에 통보될 것이다.

[0709] ● 혈청학: HIV 항체, HBV 항체 및 표면 항원, 및 HCV 항체

[0710] ● 비정상적인 간 기능 시험: 연구에 등록되고 연구 중재를 받는 대상체에 대한 실험실 시험에서 혈청 아미노트 랜스퍼라제(ALT 또는 AST)가 $3 \times \text{ULN}$ 초과로 증가하고 빌리루빈이 $2 \times \text{ULN}$ 초과로 증가하는 것이 밝혀지는 경우, 연구 제제는 즉시 유보되어야 한다. 또한, ALT, AST, 알칼라인 포스파타제, 및 총 빌리루빈에 대한 실험실 시험은, 가능한 경우에 24시간 이내에, 그러나 시험 결과의 통보 후 72시간 이내에 재시험에 의해 확인되어야 한다.

[0711] ● 임신 시험: 임신 가능성이 있는 여성 참여자는 각각의 연구 중재 투여 전에 SID 방문 및 FES 방문에서 스크리닝에서 소변 임신 시험을 받을 것이다.

[0712] **면역원성 평가(구셀쿠맙 및 우스테키누맙에 대한 항체)**

[0713] 혈청 샘플은 구셀쿠맙 또는 우스테키누맙에 결합하는 항체에 대해 스크리닝될 것이고, 확인된 양성 샘플의 역가가 보고될 것이다. 구셀쿠맙 또는 우스테키누맙의 면역원성을 추가로 특성화하기 위해 다른 분석이 수행될 수 있다. 구셀쿠맙 또는 우스테키누맙에 대한 항체는 모든 참여자로부터 채취된 혈액에 대해 평가될 것이다. 추가로, 샘플은 또한 연구가 종료된 참여자의 최종 방문 시에 수집되어야 한다. 이들 샘플은 스폰서 또는 스폰서의 지명자의 요구에 의해 시험될 것이다. 유전자 분석은 이들 혈청 샘플에 대해 수행되지 않을 것이다. 참여자의 비밀보장이 유지될 것이다.

[0714] **평가**

[0715] 연구 중재의 혈청 농도에 부가하여 연구 중재에 대한 항체가 평가될 방문에서는, 충분한 부피의 1개의 정맥 혈액 샘플이 수집되어야 한다. 각 혈청 샘플은 3개의 분취물로 나누어질 것이다 (각각 연구 작용제의 혈청 농도에 대한 것, 연구 작용제에 대한 항체에 대한 것, 및 예비용임).

[0716] **분석 절차**

[0717] 구셀쿠맙 및 우스테키누맙에 대한 항체의 검출 및 특성화는 스폰서에 의해 또는 그의 감독 하에 검증된 검정 방법을 이용하여 수행될 것이다.

[0718] **투약 검토**

[0719] 동시 투약은 각각의 방문에서 검토될 것이다.

[0720] **유해 사건 및 심각한 유해 사건**

[0721] 임상 연구로부터의 안전성 정보의 시기적절하고 정확하고 완전한 보고 및 분석은 참여자, 시험자, 및 스폰서의 보호에 있어서 중요하며, 전 세계적인 규제 기관에 의해 법으로 규정되어 있다. 후원자는 안전성 정보의 적절한 보고를 보장하기 위해 전 세계적인 규제 요건에 부합하는 표준 작업 절차를 확립하였고; 후원자 또는 그의 관계자에 의해 수행된 모든 임상 연구는 이들 절차에 따라 수행될 것이다.

[0722] 유해 사건은 본 연구의 지속기간 동안 참여자에 의해(또는 적절한 경우, 보호자, 대리인, 또는 참여자의 법정 대리인에 의해) 보고되었다.

[0723] 예상되는 사건을 기록하고 보고하였다.

- [0724] **유해 사건 및 심각한 유해 사건 정보 수집에 대한 기간 및 빈도**
- [0725] **모든 유해 사건**
- [0726] 심각하든 심각하지 않든 어느 것이든 모든 유해 사건 및 특별 보고 상황은 서명되고 날짜가 기입된 ICF가 획득된 시점으로부터 (안전성의 추적관찰을 위한 연락을 포함할 수 있는) 참여자의 마지막 연구-관련 절차의 완료 시까지 보고될 것이다. 연구 약물의 마지막 용량 후 16주 이내에 시험자에게 자발적으로 보고된 것들을 포함한 심각한 유해 사건은 심각한 유해 사건 용지(Serious Adverse Event Form)를 사용하여 보고되어야 한다. 스폰서는 이 프로토콜에 명시된 시간 프레임 외에 시험자에 의해 자발적으로 보고된 임의의 안전성 정보를 평가할 것이다.
- [0727] **심각한 유해 사건**
- [0728] 본 연구 동안 일어나는 모든 SAE는 본 사건에 대해 알게 된 후 24시간 이내에 연구-현장 직원에 의해 적절한 스폰서 연락 담당자에게 보고되어야 한다.
- [0729] SAE에 관한 정보는 심각한 유해 사건 용지를 사용하여 스폰서에게 전달될 것이며, 이때 심각한 유해 사건 용지는 연구 현장의 의사에 의해 기입되고 서명되어야 하고, 24시간 이내에 스폰서에게 전달되어야 한다.
- [0730] **유해 사건 및 심각한 유해 사건의 추적관찰**
- [0731] 임신을 포함하는 유해 사건은 시험자에 의해 추적될 것이다.
- [0732] **심각한 유해 사건에 대한 규제 보고 요건**
- [0733] 스폰서는 규제 기관에 대한 유해 사건의 적절한 보고에 대한 책임을 맡았다. 후원자는 또한 시험자(및 필요한 경우 연구 기관의 장)에게 모든 SUSAR을 보고할 것이다. 시험자(또는 필요한 경우 스폰서)는 달리 요구되지 않는 한 본 프로토콜을 승인한 적절한 독립적 윤리 위원회/기관 감사 위원회(IEC/IRB)에 SUSAR을 보고해야 하고, IEC/IRB에 의해 문서로 이러한 사건을 기록되어야 한다. SUSAR은 맹검해제된 규제 당국에 보고될 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 참여 시험자 및 IEC/IRB는 맹검화된 SUSAR 요약을 받을 것이다.
- [0734] **임신**
- [0735] 임신의 모든 초기 보고는 사건에 대해 알게 된 후 24시간 이내에 연구-현장 직원에 의해 스폰서에게 적절한 임신 통지 용지를 사용하여 보고되어야 한다. 비정상적인 임신 결과(예를 들어, 자연 유산, 태아 사망, 사산, 선천성 이상, 자궁외 임신)는 SAE로 간주되며, 심각한 유해 사건 양식을 사용하여 보고해야 한다. 연구 중에 임신되는 임의의 참여자는 추가의 연구 중재를 중단해야 한다.
- [0736] 임신 결과 및 영아의 임의의 산후 후유증에 관한 추적관찰 정보가 요구될 것이다.
- [0737] **특별 관심 사건**
- [0738] 본 임상 연구에 참여하는 참여자에서 최초 연구 중재 투여(들) 후에 발생하는 임의의 새롭게 확인된 악성종양 또는 활성 TB의 증례는 시험자에 의해 보고되어야 한다. 시험자는 또한 활성 TB가 대부분의 국가에서 보고의무가 있는 질환으로 간주된다는 점을 숙고한다. 이들 사건은 SAE의 정의를 충족시키는 경우에만 심각한 것으로 간주되어야 한다.
- [0739] **과용량의 치료**
- [0740] 본 연구를 위해, 본 프로토콜에 특정된 단일 투여 방문에서의 최고 용량보다 더 큰 연구 중재의 임의의 용량은 과용량으로 간주될 것이다. 후원자는 과용량에 대한 특이적 중재를 권장하지 않는다.
- [0741] 과용량의 경우에, 시험자 또는 치료 의사는
- [0742] ● 의료 모니터에 즉시 접촉해야 한다.
- [0743] ● AE/SAE 및 실험실 비정상에 대해 참여자를 면밀하게 모니터링해야 한다.
- [0744] ● 과잉 용량의 양을 eCRF에 문서로 기록해야 한다.
- [0745] 용량 중단 또는 변형에 관한 결정은 참여자의 임상 평가에 기초하여 의료 모니터와 상담하여 시험자에 의해 실

행될 것이다.

[0746] 약동학적 특성

[0747] 혈청 샘플을 사용하여 구셀쿠맙 및 우스테키누맙의 PK를 평가할 것이다. 연구 기간 중에 또는 그 후에 발생하는 문제를 다루는 안전성 또는 효능 양상을 평가하기 위하여, 면역원성의 추가의 특성화를 위하여, 또는 관련 바이오마커의 평가를 위하여, 구셀쿠맙 및 우스테키누맙의 혈청 농도의 분석을 위해 수집된 샘플이 추가로 사용될 수 있다. 유전자 분석은 이들 혈청 샘플에 대해 수행되지 않을 것이다. 참여자의 비밀보장이 유지될 것이다.

[0748] 평가

[0749] 연구 중재의 혈청 농도만을 평가할 방문에서(즉, 연구 중재에 대한 항체는 평가되지 않을 것임), 충분한 부피의 1개의 정맥 혈액 샘플이 수집되어야 하고, 각각의 혈청 샘플은 2개의 분취물로 분할되어야 한다(1개는 연구 중재의 혈청 농도에 대한 것이고, 다른 하나는 예비용임). 연구 작용제 및 연구 작용제에 대한 항체의 혈청 농도가 평가될 방문 시에, 1개의 충분한 부피의 정맥 혈액 샘플이 수집되어야 한다. 각 혈청 샘플은 3개의 분취물로 나누어질 것이다 (각각 연구 작용제의 혈청 농도에 대한 것, 연구 작용제에 대한 항체에 대한 것, 및 예비용임).

[0750] 분석 절차

[0751] 스폰서에 의해 또는 그의 감독 하에 검증되고 특이적이며 민감한 방법을 이용하여 구셀쿠맙 및 우스테키누맙의 농도를 결정하기 위해 혈청 샘플이 분석될 것이다.

[0752] 약동학적 파라미터

[0753] 혈청 샘플을 사용하여 활동 일정에 따라 모든 참여자로부터 채취한 혈액에 기초하여 다양한 구셀쿠맙 PK 파라미터를 평가할 것이다.

[0754] 약력학적 특성

[0755] 기준선 후 방문에서 수집된 혈액 샘플을 사용하여 염증성 PD 마커를 평가할 것이며, PD 시험 결과는 중앙 실험실에 의해 시험자에게 공개되지 않을 것이다.

[0756]  CRP는 염증성 장 질환(IBD)에 걸린 환자에서 염증의 마커로서 유용한 것으로 입증되었다. 크론병에서, 상승된 CRP 농도는 중증 임상 활성, 상승된 침강 속도, 및 대장내시경에 의해 검출되는 바와 같은 활동성 질병과 연관되어 있다. CRP의 측정을 위한 혈액 샘플은 모든 참여자로부터 수집될 것이다. CRP는 검증된 고민감도 검정을 이용하여 검정될 것이다.

[0757]  배설물 칼프로텍틴은 IBD 환자의 장 염증 및 치료에 대한 반응을 식별하는 데 민감하고 특이적인 마커인 것으로 입증되었다. 3 개의 대변 샘플이 모든 참여자로부터 수집될 것이다. 배설물 칼프로텍틴 농도에 대한 검정은 검증된 방법을 사용하여 수행될 것이다. 마이크로바이옴(microbiome)과 같은 장 염증 및 치료 반응과 관련된 추가의 마커에 대하여 추가의 시험이 또한 대변 샘플에 대해 수행될 수 있다.

[0758] 유전학

[0759] 현지 규정이 허용하는 경우에 필요에 따라, 약물유전체학적 연구를 가능하게 하기 위해 연구의 이 성분에 별도로 동의한 참여자로부터 약물유전체학적 혈액 샘플이 수집될 것이다. 약리유전체학적 연구의 참가는 선택적이다.

[0760] 유전학적 (DNA) 변이는 약물 반응 및 관련된 임상 결과에서의 개체간 가변성에 대한 중요한 기여 인자일 수 있다. 유전학적 인자는 또한 질환 감수성 및 예후를 위한 마커로서 작용할 수 있으며, 중재에 상이하게 반응하는 집단 하위군을 확인할 수 있다.

[0761] 임상 반응과 관련될 수 있는 유전학적 요인의 확인을 위해 DNA 샘플을 분석할 것이다. 이러한 연구는 1개 이상의 후보 유전자의 분석, 단일 핵산 다형성(SNP)의 평가, 또는 구셀쿠맙 또는 우스테키누맙 중재 및/또는 크론병에 관련된 전체 게놈의 분석(적절한 경우)으로 이루어질 수 있다. 유전자 분석을 위해 대략 10 mL의 전혈 샘플이 수집될 것이다.

[0762] 2상 용량-범위 연구(GALAXI 1)

[0763] 1차 가설은, 12주에 CDAI의 기준선으로부터의 감소에 의해 평가되는 바와 같이 구셀쿠맙이 위약에 비해 우월하

다는 것이다.

[0764] **3상 용량-확인 연구(GALAXI 2 및 GALAXI 3)**

[0765] 1차 가설은, 12주에 임상 관해를 달성하는 참여자의 비율에 의해 평가되는 바와 같이 구셀쿠맙 치료가 위약에 비해 우월하다는 것이다.

[0766] 우스테키누맙과의 비교를 위한 주요 2차 가설에 있어서, 궁극적인 목표는 구셀쿠맙의 효능이 우스테키누맙에 비해 우월함을 입증하는 것이지만, 최종 결과가 단지 상대 효능을 나타낸다고 해도, 구셀쿠맙의 전반적인 프로파일이 우스테키누맙과 비교하여 양호할 수 있으므로(전반적인 효능 및 안전성의 관점에서), 비열등성에 대한 초기 시험이 포함된다.

[0767] **샘플 크기 결정**

[0768] **가정**

[0769] 몇몇 공급원으로부터의 데이터는 하기 섹션에 요약된 바와 같이 2상 및 3상에서의 샘플 크기 결정에 대한 가정의 가정에 정보를 제공하였다. 이들은 이전에 TNF-길항제 요법에 실패했거나 불내성이었거나(본원에서 TNF-실패로 지칭됨) 이전에 통상적 요법에 실패했거나 불내성이었던(본원에서 CON-실패로 지칭됨) 크론병을 갖는 참여자에서 스폰서에 의해 수행된 프로그램인, 3개의 연구(즉, CNT01275CRD3001, CNT01275CRD3002, 및 CNT01275CRD3003)로 이루어진 우스테키누맙 크론병 3상 프로그램, 및 대부분의 참여자가 이전에 생물학적 요법에 실패했거나 불내성이었던(본원에서 BIO-실패로 지칭됨) 사람들이었던 리산키주맙 크론병 2상 연구로부터의 데이터를 포함한다.

[0770] **12주에서의 임상 관해**

[0771] 12주에서의 BIO-실패 집단에 대한 가정은 하기에 기초하였다:

[0772] • CNT01275CRD3001에서, 8주에 임상 관해 중인(150 미만의 CDAI) 참여자의 비율은 13.6%의 치료 차이의 경우에 위약 및 우스테키누맙 약 6 mg/kg에 대해 각각 7.3% 및 20.9% 였다.8

[0773] • 12주에 위약에 대한 15%의 임상 관해율에 기초하여, 리산키주맙 2상 연구는 12.7주에 200 mg IV와 위약 사이의 임상 관해의 대략 9% 차이, 및 600 mg IV와 위약 사이의 대략 21% 차이를 시사했다.

[0774] 이들 데이터에 기초하여, BIO-실패 집단에서 12주에 임상 관해율은 위약에 대해 10%, 구셀쿠맙 200 mg IV에 대해 20%, 그리고 구셀쿠맙 600 mg IV에 대해 30%인 것으로 가정된다.

[0775] 12주에서의 CON-실패 집단에 대한 가정은 하기에 기초하였다:

[0776] • CNT01275CRD3002에서, 8주에 임상 관해 중인 참여자의 비율은 20.6%의 치료 차이의 경우에 위약 및 우스테키누맙 약 6 mg/kg에 대해 각각 19.6% 및 40.2% 였다.8

[0777] • CON-실패 집단에서 구셀쿠맙 또는 다른 항-IL-23 제제에 대해서는 현재 이용가능한 데이터가 없다. CNT01275CRD3002 및 유사한 집단에서의 및 이력 생물학 연구(historical biologic study)로부터의 데이터에 기초하여, BIO-실패 집단에서 관찰된 것과 비교하여 CON-실패 집단에서 활성화와 위약 사이의 더 큰 치료 효과 차이를 가정하는 것이 합리적이다. 또한, CON-실패 집단에서의 용량-반응 경향은 BIO-실패 집단에서 관찰된 것과 유사한 것으로 가정된다.

[0778] 이들 데이터 및 가정에 기초하여, CON-실패 집단에서 임상 관해율은 위약에 대해 20%, 구셀쿠맙 200 mg IV에 대해 40%, 그리고 구셀쿠맙 600 mg IV에 대해 50%인 것으로 가정된다.

[0779] 구셀쿠맙 또는 다른 항-IL-23 제제로부터의 1200 mg IV 용량에 대한 데이터의 부재 하에, 적게 추산하면, 구셀쿠맙 1200 mg IV에 대한 임상 관해율은 BIO-실패 및 CON-실패 집단 둘 모두에 대해 최소한 구셀쿠맙 600 mg IV에 대한 것과 유사한 것으로 가정된다.

[0780] 혼합 BIO-실패/CON-실패 집단을 고려하면, 12주에 전반적 무작위배정 집단에 대한 가정은 하기에 기초한다:

[0781] • CON-실패 환자 집단에서 참여자의 최소 25% 및 최대 50% 의 비에 기초하여, 12주에 임상 관해 중인 참여자의 비율은 위약에 대해 대략 12% 내지 15%, 구셀쿠맙 200 mg IV에 대해 대략 25% 내지 30%, 그리고 구셀쿠맙

600 mg IV 및 구셀쿠맙 1200 mg IV 둘 모두에 대해 대략 35% 내지 40% 일 것으로 예상된다.

[0782] **12주에서의 CDAI의 변화**

[0783] BIO-실패 집단 및 CON-실패 집단에 대한 가정은 하기에 기초하였다:

[0784]  CNT01275CRD3001에서, 8주에서의 기준선으로부터의 평균 CDAI 변화는 위약 및 우스테키누맙 6 mg/kg 군에 대해 각각 -25.1(SD=91.41) 및 -78.7(SD=91.79)이었다.8

[0785]  CNT01275CRD3002에서, 8주에 기준선으로부터의 평균 CDAI 변화는 위약 및 우스테키누맙 6 mg/kg 군에 대해 각각 -66.3(SD=97.81) 및 -116.3(SD=102.88)이었다.8

[0786] 혼합 BIO-실패/CON-실패 집단을 고려하여, 12주에 기준선으로부터의 평균 CDAI 감소는, 100의 공통 SD로 12주에 위약에 대해 대략 45 내지 50, 구셀쿠맙 200 mg IV에 대해 대략 85 내지 95, 그리고 구셀쿠맙 600 mg IV 및 구셀쿠맙 1200 mg IV에 대해 대략 105 내지 115일 것으로 예상된다(상대적으로 더 작은 2상 연구에서의 증가된 가변성을 고려함).

[0787] **48주의 임상 관해**

[0788] CNT01275CRD3003에서 무작위배정 집단 및 비-무작위배정 집단을 조합함으로써 48주에서의 임상 관해율을 유도하였으며, 우스테키누맙에 대해 TNF-실패 참여자에서 23% 및 CON-실패 참여자에서 50%의 임상 관해율이 유발되었다. 그러므로, 참여자의 최소 25% 및 최대 50%가 CON-실패 집단으로부터의 참여자인 전반적 무작위배정 집단은 우스테키누맙에 대해 48주에 대략 30% 내지 36% 의 임상 관해를 달성할 것으로 예상된다. 48주에 구셀쿠맙과 우스테키누맙 사이의 임상 관해에는 15%의 유의미한 차이가 가정된다.

[0789] **검정력 및 샘플 크기 계산**

[0790] **2상 용량-범위 연구(GALAXI 1)**

[0791] 구셀쿠맙 고 IV 유도 용량과 위약 사이에서 12주에 CDAI 점수의 기준선으로부터의 변화의 유의한 차이를 검출하기 위해, 2-샘플 t-검정을 사용하여(0.05 유의성 수준에서), 하기 기재된 2개의 분석 집단에 대해 2상에 대한 검정력을 평가하였다.

[0792] 100의 공통 SD로 12주에 위약군에서의 대략 45 내지 50에 비해 구셀쿠맙 고 IV 유도 용량 군에서의 대략 105 내지 115의 기준선으로부터의 평균 CDAI 감소를 가정하여:

[0793] 초기 용량 결정 코호트의 경우: 구셀쿠맙 고 IV 유도 용량 군에서 50 명의 참여자 및 위약군에서 50 명의 참여자가 $\alpha=0.05$ (양측)로 제어되는 1형 오차율에서 구셀쿠맙과 위약 사이의 치료 차이를 검출하기 위한 80% 초과 검정력을 제공할 것이다(표 8). 5개의 용량 군으로, 초기 용량 결정 코호트에 대한 총 샘플 크기는 250 명의 대상체이다.

[0794] 총 2상 집단의 경우: 3상에 대해 용량 결정이 실행될 때까지 100 내지 250 명의 참여자가 이행 코호트 내로 등록될 것으로 예상된다. 따라서, 총 2상 연구에 대한 샘플 크기는 최소 350 명의 참여자(용량 군당 70 명) 내지 최대 500 명의 참여자(용량 군당 100 명)의 범위일 것으로 예상된다. 참여자의 최소 수에 기초하는 검정력은, 12주에서의 CDAI 점수의 기준선으로부터의 변화에 대해 90% 초과이고 12주에서의 임상 관해에 대해 85% 초과이다(표 8).

[0795] **안전성 분석**

[0796] **유해 사건**

[0797] AE를 확인하기위해 시험자가 eCRF에서 사용하는 축어적 용어는 MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제 의학 용어 사전)를 사용하여 코딩될 것이다. 치료-관련 AE는 중재 단계 중에 시작된 AE이거나 기준선 이후에 악화된 기존 병태의 결과인 AE이다. 모든 보고된 치료-관련 AE가 분석에 포함될 것이다. 각각의 AE에 대해, 주어진 사건의 적어도 1회 발생을 경험한 참여자의 백분율이 치료군에 의해 요약될 것이다.

[0798] 하기 AE의 분석을 사용하여 참여자의 안전성을 평가할 것이다:

[0799]  AE의 빈도 및 유형.

- [0800]  SAE의 빈도 및 유형.
- [0801]  시험자에 의해 평가된 바와 같은 합리적으로 관련된 AE의 빈도 및 유형.
- [0802]  연구 중재의 중단으로 이어지는 AE의 빈도 및 유형.
- [0803]  감염의 빈도 및 유형.
- [0804] 시간적으로 주입과 관련된 AE의 빈도 및 유형.
- [0805]  주사 부위 반응의 빈도 및 유형.
- [0806] 사망하거나, AE로 인해 중재를 중단하거나, 중증 또는 심각한 AE를 경험하는 참여자에 대해, 적절한 경우, 요약, 목록, 데이터세트, 또는 참여자 서술이 제공될 수 있다.
- [0807] **임상 실험실 시험**
- [0808] 참여자 안전성을 평가하기 위해 임상 실험실 시험의 하기 요약이 사용될 것이다:
- [0809]  실험실 파라미터 및 실험실 파라미터의 기준선으로부터의 변화(혈액학 및 화학).
- [0810]  기준선 후 실험실 값에 대한 최대 NCI-CTCAE 독성 등급의 요약(혈액학 및 화학).
- [0811] 2 이상의 NCI-CTCAE 등급의 임의의 비정상적 기준선 후 실험실 값을 갖는 참여자의 목록 또한 제공될 것이다.
- [0812] **자살 관념 및 거동**
- [0813] C-SSRS 및 AE에 기초한 자살 관념 및 거동은 서술적으로 요약될 것이다.
- [0814] **다른 분석**
- [0815] **약동학적 분석**
- [0816] 혈청 구셀쿠맵 및 우스테키누맵 농도의 기술 통계는 각 샘플링 시점에서 계산될 것이다. 이들 농도는 각각의 치료군에 대해 시간 경과에 따라 요약될 것이다.
- [0817] 최저 정량 가능한 농도 미만의 모든 농도 또는 누락 데이터는 농도 데이터베이스 또는 데이터 제시에서 그와 같이 표시될 것이다. 정량 가능한 최저 농도 미만의 농도는 요약 통계에서 0으로 처리될 것이다.
- [0818] 비선형 혼합 효과 모델링을 사용한 집단 PK 분석 접근법이 구셀쿠맵 PK 파라미터를 평가하는 데 이용될 것이다. 집단 PK 파라미터 추정치에 대한 중요한 공변량의 영향이 평가될 수 있다. 세부사항이 집단 PK 분석 계획에서 제공될 것이고, 집단 PK 분석의 결과는 별도의 기술 보고서에 제시될 것이다.
- [0819] 참여자는 이들의 데이터가 PK의 정확한 평가를 허용하지 않는 경우에(예를 들어, 연구 중재의 불완전한 투여; 연구 중재 투여의 시간을 놓침) PK 분석으로부터 배제될 것이다. 분석에 대한 상세한 규칙이 SAP에 특정될 것이다.
- [0820] **면역원성 분석**
- [0821] 구셀쿠맵 및 우스테키누맵에 대한 항체의 발생률 및 역가는, 구셀쿠맵 또는 우스테키누맵의 용량을 받고 구셀쿠맵 또는 우스테키누맵에 대한 항체의 검출에 적절한 샘플을 갖는 모든 참여자(즉, 구셀쿠맵 또는 우스테키누맵의 최초 용량 후에 얻어진 적어도 1개의 샘플을 갖는 참여자)에 대해 각각 요약될 것이다.
- [0822] 구셀쿠맵 또는 우스테키누맵에 대한 항체에 대해 양성인 참여자의 목록이 제공될 것이다. 구셀쿠맵 또는 우스테키누맵에 대한 항체의 최대 역가가 항-NKG2D 항체 또는 우스테키누맵에 대한 항체에 대해 양성인 참여자에 대해 제공될 것이다.
- [0823] 구셀쿠맵 항체 또는 우스테키누맵에 대한 중화 항체(NAb)의 발생률이, 구셀쿠맵 또는 우스테키누맵에 대한 항체에 대해 양성이고 구셀쿠맵 또는 우스테키누맵에 대한 NAb에 대해 평가 가능한 샘플이 있는 참여자에 대해 요약될 것이다.
- [0824] **바이오마커 분석**

- [0825] 최근의 연구 데이터가 유용한 과학적 정보를 제공할 가능성을 나타내지 않는 경우, 계획된 바이오마커 분석이 연기될 수 있다. 컷오프 일자 후에 계약 판매자(contract vendor) 또는 후원자에 의해 수령된 임의의 바이오마커 샘플은 분석되지 않을 것이므로 바이오마커 분석으로부터 배제될 것이다.
- [0826] 시간 경과에 따라 얻어진 혈청 단백질 분석물 및 전혈 RNA의 변화가 처리군에 의해 요약될 것이다. 선택된 마커에서 기준선 수준 및 기준선으로부터의 변화와 치료 반응 사이의 연관성을 조사한다. RNA 분석은 별도의 기술 보고서에 요약될 것이다.
- [0827] 바이오마커 분석은 구셀쿠맙의 효과를 특성화하여, 치료에 관련된 바이오마커를 확인하고, 이들 바이오마커가 구셀쿠맙에 대한 반응을 예측할 수 있는지를 결정할 것이다. 혈청, 전혈 분석, 대변, 및 점막 생검 분석 (조직학을 포함함)의 결과는 별도의 기술 보고서로 보고될 것이다.
- [0828] **약동학적/약력학적 분석**
- [0829] 혈청 구셀쿠맙 농도와 효능 측정치 사이의 관계를 그래프로 분석할 것이다. 임의의 시각적 경향이 관찰되는 경우, E-R 관계를 설명하기 위해 적합한 집단 PK/PD 모델이 개발될 수 있다. 세부사항은 집단 PK/PD 분석 계획에 제공되어 있을 것이며, 집단 PK/PD 분석의 결과는 별도의 기술 보고서에 제시될 것이다.
- [0830] **의료 자원 이용 및 건강 경제학 분석**
- [0831] 작업 생산성을 포함하는 의료 자원 이용 및 건강 경제학이 치료군에 의해 요약될 것이다.
- [0832] **실시예 2 - 12주에 진행된 2상 GALAXI 1 연구 결과**
- [0833] **결과**
- [0834] 250명의 환자가 1차 분석 모집단에 포함되었고; 약 50%는 생물학적 요법에 실패했고 약 50%는 통상적 요법에 실패했다. 기준선 집단 통계 및 질병 특성은 일반적으로 처리군 간에 유사했다(평균 연령, 39.4세; 평균 체중, 70.0 kg; 평균 CD 기간, 8.8년; 평균 CDAI, 306.6; 중앙값 PRO-2, 141.0; 중앙값 SES-CD, 11.0).
- [0835] GUS 200, 600, 및 1200 mg IV 그룹 대 위약에서 12주에 유의하게 더 큰 CDAI의 기준선으로부터의 감소가 관찰되었고 (LS 평균: 각각 -154.1, -144.3, -149.5 대 -36.0) GUS에서 더 높은 비율의 환자가 임상 관해(150 미만의 CDAI)를 달성했다: 각각, 54.0%, 56.0%, 50.0% 대 15.7%(표 1). 유사하게, 12주에 GUS로 치료받은 환자의 더 높은 비율이 위약으로 치료받은 환자에 비해 임상 반응, PRO-2 관해, 임상 바이오마커 반응 및 내시경 반응을 달성했다. 바이오-실패 부전 환자 중, GUS로 치료한 45.5%(35/77)와 위약으로 치료한 12.5%(3/24)가 12주에 임상적 관해를 달성했고; 통상적 요법 실패 중, GUS로 치료한 61.6%(45/73)와 위약으로 치료한 18.5%(5/27)가 12주에 임상적 관해에 도달했다.
- [0836] 12주까지 전체 중단률은 낮았고(3.6%) 안전성 사례 비율은 일반적으로 치료군 간에 균형을 이루었다. 각각 GUS 200, 600, 1200 mg IV, 및 위약 치료군에서 유사한 비율의 환자가 AE(40.0%, 52.0%, 46.0%, 및 56.9%), 심각한 AE(4.0%, 4.0%, 2.0%, 및 3.9%), 감염(10.0%, 14.0%, 14.0%, 및 17.6%), 및 심각한 감염(2.0%, 0%, 0%, 및 0%)을 보고했다. 12주까지 활동성 TB, 심각한 과민 반응 또는 악성 종양 사례는 보고되지 않았다.
- [0837] **바이오마커**
- [0838] 비침습성 염증 마커, 특히 C-반응성 단백질(CRP) 및 분변 칼프로텍틴(FeCal)은 크론병 환자의 임상 관리에 유용한 도구이며 이러한 농도는 Galaxi 환자에서 측정되었다. 위약 그룹 및 GUS 조합 그룹의 경우, 중앙값 기준선 (BL) CRP 농도는 각각 4.18(n=51) 및 5.81 mg/L(n=150)이었고, 중앙값 BL FeCal은 각각 433.50(n=50) 및 626.50 μ g/g(n=146)였다. 12주 동안 GUS로 치료받은 환자는 위약에 비해 CRP 및 FeCal 농도가 더 많이 감소했다. CRP의 BL로부터의 중앙값 변화(mg/L)는 12주에 조합된 GUS 그룹에서 -2.17이었고 위약의 경우 0.00이었다. FeCal의 BL로부터의 중앙값 변화(μ g/g)는 12주에 조합된 GUS 그룹에서 -176.00이었고 위약의 경우에 20.00이었다. 12주에 BL에서 비정상 CRP가 있는 환자 중 정상화된 CRP(≤ 3 mg/L)를 가진 환자의 비율은 조합 GUS 그룹 vs 위약에서 각각 35.4% vs 19.4%였다. BL에서 비정상적인 FeCal(>250 μ g/g) 환자 중 정상화된 FeCal(≤ 250 μ g/g) 환자의 비율은 조합 GUS 군 vs 위약군에서 각각 33.3% vs 27.3%였다(표 9).
- [0839] 임상 바이오마커 반응은 12주에 위약군에 비해 GUS로 치료받은 환자에서 더 높은 비율을 달성했다: 각각 48.0%(72/150) vs 7.8%(4/51). 12주에 BIO-실패 코호트(46.1%[35/76] vs 8.7%[2/23]) 및 CON-실패 코호트(50.0%[37/74] vs 7.1%[2/28])에서 유사한 결과가 획득되었다.

[0840] GUS IV 유도 요법으로 치료 받은 중등도에서 중증의 활동성 CD 환자는 위약을 받은 환자에 비해 12주 동안 CRP 및 FeCal 농도가 더 많이 감소했다. GUS로 치료받은 환자의 더 높은 비율이 위약과 비교하여 12주에 임상적 바이오마커 반응과 정상화된 CRP 또는 FeCal을 달성했다. 이러한 개선 패턴은 생물학적 요법이나 통상적 요법에 실패한 환자의 하위 분석에서도 관찰되었다.

[0841] 결론

[0842] 3가지 GUS 용량(200, 600 및 1200 mg IV) 모두 이전에 생물학적 또는 통상적 요법에 실패한 중등도에서 중증의 활동성 CD 환자를 대상으로 12주에 사전 지정된 임상 및 내시경 효능 측정 전반에 걸쳐 지속적으로 위약에 비해 훨씬 더 큰 개선을 유도했다. 12주까지 GUS는 연구 및 승인된 적응증에 대한 임상 시험에서 확립된 것과 일치하는 안전성 프로필을 입증했다. 또한, 4주에 위약으로 치료한 환자의 11.8%와 비교하여 GUS로 치료한 환자의 20.0%에서 임상적 관해가 달성되었다. 8주(42.0% vs 15.7%) 및 12주(54.0% vs 15.7%)에 위약 치료군에 비해 GUS로 치료한 환자의 비율이 더 높았다. 유사하게, BIO-실패 환자 또는 CON-실패 환자의 각 하위 그룹 내에서 GUS로 치료 받은 환자는 위약에 비해 4주, 8주 및 12주에 더 높은 임상적 관해율을 달성했다. 임상적 반응 및 임상-바이오마커 반응을 달성한 환자의 비율도 위약 치료군에 비해 GUS 치료군에서 4주, 8주 및 12주에 더 높았다. 4주에 8주에 12주에 임상적 반응에서 GUS 처리된 환자의 비율은 각각 44.0% 56.0% 66.0%로 증가했고, 임상-바이오마커 반응에서의 비율은 26.0% 43.3% 48.0%로 증가했다. 대조적으로, 임상적 반응 및 임상적 바이오마커 반응을 달성한 위약 치료 환자의 비율은 4주, 8주, 12주에 다음과 같이 안정적으로 유지되거나 감소했다: 각각, 25.5% → 25.5% → 23.5%, 및 13.7% → 9.8% → 7.8%.

[0843] [표 1]

제 12 주에서의 효능 분석

	위약 (대조군)	구선클루맵				우스테키누맵 ^a (참조)
		200 mg IV q4w	600 mg IV q4w	1200 mg IV q4w	조합	
1 차 효능 분석 세트	51	50	50	50	150	49
CDAI 점수의 기준선으로부터의 변화 N 최소제곱 평균(80% CI) ^{b,c}	49 -36.0 (-53.3, -18.7)	48 -154.1 (-171.6, - 136.6) p<0.001	49 -144.3 (-161.6, - 126.9) p<0.001	47 -149.5 (-167.3, - 131.7) p<0.001	144 -149.2 (-159.3, - 139.2) p<0.001	49 -136.2 (-153.8, -118.7) p<0.001
임상 관해 중인 환자 ^{c,d,e} n(%)	8(15.7%)	27(54.0%) p<0.001	28(56.0%) p<0.001	25(50.0%) p<0.001	80(53.3%) p<0.001	22(44.9%)
임상 반응 중인 환자 ^{c,d,f} n(%)	12(23.5%)	33(66.0%) p<0.001	34(68.0%) p<0.001	32(64.0%) p<0.001	99(66.0%) p<0.001	33(67.3%)
PRO-2 관해 중인 환자 ^{c,g} n(%)	9(17.6%)	20(40.0%) p=0.014	27(54.0%) p<0.001	19(38.0%) p=0.022	66(44.0%) p<0.001	19(38.8%)
임상-바이오마커 반응 중인 환자 ^{c,h,i} n(%)	4(7.8%)	27(54.0%) p<0.001	24(48.0%) p<0.001	21(42.0%) p<0.001	72(48.0%) p<0.001	25(51.0%)
내시경 반응 중인 환자 ^{c,j} n(%)	6(11.8%)	18(36.0%) p=0.007	20(40.0%) p=0.002	18(36.0%) p=0.003	56(37.3%) p<0.001	15(30.6%)
내시경 관해 중인 환자 ^{c,k} n(%)	2(3.9%)	6(16.0%) p=0.064	5(10.0%) p=0.255	8(16.0%) p=0.041	21(14.0%) p=0.053	7(14.3%)

^a 우스테키누맵 ~6 mg/kg (≤55 kg 체중에 대해 260 mg; >55 kg 및 ≤85 kg 체중에 대해 390 mg; >85 kg 체중에 대해 520 mg) IV → 90 mg SC
^b 혼합 효과 모델 반복 측정 모델을 기반으로 한 최소 제곱 평균.
^c 구선클루맵 치료군 및 우스테키누맵 치료군을 위약 치료군과 비교한 P-값; p-값은 다중성에 대해 조정하지 않았다.
^d 150 미만의 CDAI 점수로서 정의된 임상 관해.
^e 12 주에 관해/반응 상태를 결정하기 위한 데이터가 불충분한 참가자는 관해/반응 상태가 아닌 것으로 간주되었다.
^f 기준선으로부터 100 점 이상의 CDAI 점수의 감소 또는 150 미만의 CDAI 점수로서 정의된 임상 반응.
^g 복통으로 정의된 PRO-2 관해는 일일 점수 ≤1 및 배변 빈도는 일일 점수 ≤3 을 의미한다.
^h 임상 바이오마커 반응(임상 반응 및 기준선으로부터 50% 이상의 CRP 또는 배설물 칼프로텍틴의 감소로 정의됨).
ⁱ 내시경 반응(기준선으로부터 50% 이상의 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SES-CD)의 개선 또는 2 이하의 SES-CD 점수로서 정의됨).
^j SES-CD 점수 ≤2 로 정의되는 내시경 반응.

[0844]

[0845] [표 2]

BIO-실패 및 CON-실패 집단에서 12 주 효능 분석						
	위약 (대조군)	구선클루맵				우스테키누맵 ^a (참조)
		200 mg IV q4w	600 mg IV q4w	1200 mg IV q4w	조합	
BIO-실패 세트	23	24	24	25	73	26
CON-실패 세트	26	24	25	22	71	23
BIO-실패 CDAI 점수의 기준선으로부터의 변화 N 최소 제곱 평균(LS 평균)의 위약으로부터의 차이(80% CI) ^{b,c}	23 -27.8	24 - 151.1(123.3(84.8, 161.8) p<0.001	24 - 130.5(102.6(64.0, 141.3)) p<0.001	24 - 134.3(106.4(68.1, 144.7)) p<0.001	73 - 138.5(110.7(79.3, 142.1)) p<0.001	26 - -119.7(91.9(53.9, 129.9)) p=0.002
CON-실패 CDAI 점수의 기준선으로부터의 변화 N 최소 제곱 평균(LS 평균)의 위약으로부터의 차이(80% CI) ^{b,c}	26 -43.6	24 - 157.0(113.4(81.6, 145.3) p<0.001	25 - 157.3(113.7(82.0, 145.4)) p<0.001	22 - 165.9(122.3(89.6, 154.9)) p<0.001	71 - 159.8(116.2(90.6, 141.9)) p<0.001	23 - -153.3(109.7(77.3, 142.1)) p<0.001
임상 관해 중인 BIO- 실패 환자 ^{c,d,e} n(%)	3/24 (12.5%)	13/25(52.0%) p=0.004	12/25(48.0%) p=0.003	10/27(37.0%) p=0.052	35/77(45.5%) p=0.003	10/26(38.5%)
임상 관해 중인 CON- 실패 환자 ^{c,d,e} n(%)	5/27 (18.5%)	14/25(56.0%) p=0.006	16/25(64.0%) p=0.001	15/23(65.2%) p=0.001	45/73(61.6%) p<0.001	12/23(52.2%)
임상 반응 중인 BIO- 실패 환자 ^{c,d,f} n(%)	6/24 (25.0%)	16/25(64.0%) p=0.007	17/25(68.0%) p=0.003	15/27(55.6%) p=0.027	48/77(62.3%) p=0.002	14/26(53.8%)
임상 반응 중인 CON- 실패 환자 ^{c,d,f} n(%)	6/27 (22.2%)	17/25(68.0%) p=0.001	17/25(68.0%) p<0.001	17/23(73.9%) p<0.001	51/73(69.9%) p<0.001	19/23(82.6%)
PRO-2 관해 중인 BIO- 실패 환자 ^{c,g,h} n(%)	4/24 (16.7%)	11/25(44.0%) p=0.042	15/25(60.0%) p=0.001	8/27(29.6%) p=0.314	34/77(44.2%) p=0.015	8/26(30.8%)
PRO-2 관해 중인 CON-실패 환자 ^{c,g,h} n(%)	5/27 (18.5%)	9/25(36.0%) p=0.151	12/25(48.0%) p=0.028	11/23(47.8%) p=0.029	32/73(43.8%) p=0.020	11/23(47.8%)
임상-바이오마커 반응 중인 BIO- 실패 환자 ^{c,i,h} n(%)	2/24 (8.3%)	12/25(48.0%) p=0.002	14/25(56.0%) p<0.001	10/27(37.0%) p=0.017	36/77(46.8%) p<0.001	11/26(42.3%)
임상-바이오마커 반응 중인 CON- 실패 환자 ^{c,i,h} n(%)	2/27 (7.4%)	15/25(60.0%) p<0.001	10/25(40.0%) p=0.006	11/23(47.8%) p=0.001	36/73(49.3%) p<0.001	14/23 (60.9%)
내시경 반응 중인 BIO-실패 환자 ^{c,i,j} n(%)	3/24 (12.5%)	8/25(32.0%) p=0.127	8/25(32.0%) p=0.114	7/27(25.9%) p=0.208	23/77(29.9%) p=0.088	5/26(19.2%)
내시경 반응 중인 CON-실패 환자 ^{c,i,j} n(%)	3/27 (11.1%)	10/25(40.0%) p=0.024	12/25(48.0%) p=0.006	11/23(47.8%) p=0.004	33/73(45.2%) p=0.002	10/23(43.5%)

[0846]

내시경 관해 중인 BIO-실패 환자 ^{c,k} n(%)	2/24 (8.3%)	4/25(16.0%) p=0.489	1/25(4.0%) p=0.556	3/27(11.1%) p=0.749	8/77(10.4%) p=0.797	1/26(3.8%)
내시경 관해 중인 CON-실패 환자 ^{c,k} n(%)	0/27 (0.0%)	4/25(16.0%) p=0.040	4/25(16.0%) p=0.041	5/23(21.7%) p=0.010	13/73(17.8%) p=0.021	6/23(26.1%)
^a 우스테키누맵 ~6 mg/kg (≤55 kg 체중에 대해 260 mg; >55 kg 및 ≤85 kg 체중에 대해 390 mg; >85 kg 체중에 대해 520 mg) IV -> 90 mg SC ^b 혼합 효과 모델 반복 측정 모델을 기반으로 한 최소 제곱 평균. ^c 구선클루맵 치료군 및 우스테키누맵 치료군을 위약 치료군과 비교한 P-값; p-값은 다중성에 대해 조정하지 않았다. ^d 150 미만의 CDAI 점수로서 정의된 임상 관해. ^e 12 주에 관해/반응 상태를 결정하기 위한 데이터가 불충분한 참가자는 관해/반응 상태가 아닌 것으로 간주되었다. ^f 기준선으로부터 100 점 이상의 CDAI 점수의 감소 또는 150 미만의 CDAI 점수로서 정의된 임상 반응. ^g 복통으로 정의된 PRO-2 관해는 일일 점수 ≤1 및 배변 빈도는 일일 점수 ≤3 을 의미한다. ^h 임상 바이오마커 반응(임상 반응 및 기준선으로부터 50% 이상의 CRP 또는 배설물 칼프로텍틴의 감소로 정의됨). ⁱ 내시경 반응(기준선으로부터 50% 이상의 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SES-CD)의 개선 또는 2 이하의 SES-CD 점수로서 정의됨).						

[0847]

[0848] [표 3]

	위약 (대조군)	구셀쿠맙				우스테키누맙 ^a (참조)
		200 mg IV	600 mg IV	1200 mg IV	조합	
1 차 분석 세트	51	50	50	50	150	49
기준선 인구 통계						
연령(세), 평균(SD)	40.2 (13.31)	41.6 (14.05)	38.8 (14.34)	40.3 (14.05)	40.2(14.09)	36.1(12.10)
남성, n(%)	29 (56.9%)	31 (62.0%)	29 (58.0%)	25 (50.0%)	85(56.7%)	35(71.4%)
인종 - 백인, n(%)	45 (88.2%)	38 (76.0%)	42 (84.0%)	44 (88.0%)	124(82.7%)	44(89.8%)
체중(kg), 평균(SD)	66.78 (17.200)	69.64 (14.725)	68.37 (14.912)	74.41 (20.708)	70.81(17.096)	71.02(16.078)
질환 특징						
CD 기간, 평균 (SD)	8.91 (6.760)	11.70 (13.056)	9.90 (8.662)	6.22 (6.282)	9.27(9.946)	7.49(6.161)
CDAI 점수, 평균 (SD)	300.88 (49.911)	307.82 (56.226)	307.08 (58.620)	304.12 (54.262)	306.34 (56.041)	313.45(61.575)
PRO-2, 중앙값 (IQR)	144.00 (117.00;171.00)	145.00 (117.00;175.00)	136.00 (107.33; 168.00)	142.00 (120.00; 170.00)	140.50 (117.00; 169.00)	140.00 (121.00; 169.00)
SES-CD, 중앙값 (IQR)	10.00 (7.00; 15.00)	10.00 (7.00; 17.00)	11.00 (7.00; 17.00)	10.00 (6.00; 17.00)	10.00 (6.00; 17.00)	15.00 (7.00; 21.00)
CD 투약 이력						
생물학적 요법 실패, n (%)	24 (47.1%)	25(50.0%)	25 (50.0%)	27 (54.0%)	77(51.3%)	26(53.1%)
실패한 TNF 길항제	23 (45.1%)	25(50.0%)	25 (50.0%)	27 (54.0%)	77(51.3%)	26(53.1%)
실패한 베롤리주맙	5 (9.8%)	3(6.0%)	5 (10.0%)	2 (4.0%)	10(6.7%)	2(4.1%)
TNF 와 베롤리주맙 모두 실패	4 (7.8%)	3(6.0%)	5 (10.0%)	2 (4.0%)	10(6.7%)	2(4.1%)
통상적 요법 실패, n(%)	27 (52.9%)	25 (50.0%)	25 (50.0%)	23 (46.0%)	73(48.7%)	23(46.9%)
생물학적 나이브	17 (33.3%)	22 (44.0%)	21 (42.0%)	22 (44.0%)	65(43.3%)	17(34.7%)
^a 우스테키누맙 ~6 mg/kg IV ↔ 90 mg SC CD=크론병, SD=표준편차, IQR=사분위간 범위, CDAI=크론병 활동 지수, PRO-2=환자 보고 결과-2; SES-CD=크론병에 대한 단순 내시경 점수						

[0849]

[0850] 24주까지의 2상 GALAXI 1 연구 결과

[0851] 표 4(하기)는 24주 이전 환자의 치료 성향을 나타낸다. 도 1은 전체 집단에서 기준선에서 24주까지의 CDAI 점수의 평균 변화를 도시한다. 모든 구셀쿠맙 치료군은 치료 4주에도 위약에 비해 조기에 유의미한 개선을 보였다. 이는 전체 집단 및 하위 집단에서 임상 반응 및 관해에서 유사한 관찰로 해석된다. 도 2 및 도 3은 기준선에서 24주까지 CDAI 점수의 평균 변화를 도시한다 (도 2의 BIO-실패 및 도 3의 CON-실패). 도 4는 24주까지 다양한 치료군 환자의 임상 반응(CDAI로 측정) 및 임상 관해(CDAI로 측정)를 도시한다. 표 5 및 6(하기)은 12주(표 5) 및 24주(표 6)에서 구셀쿠맙 및 우스테키누맙 대 위약의 안전성을 입증한다.

[0852] [표 4]

	위약	구셀쿠맙				UST*	총계
		200 mg IV/ 100 mg SC	600 mg IV/ 200 mg SC	1200 mg IV/ 200 mg SC	조합		
1 차 효능 분석 세트, n	51	50	50	50	150	49	250
24 주차 이전에 중단된 연구 약제, n(%)	3(5.9%)	3(6.0%)	4(8.0%)	7(14.0%)	14(9.3%)	0	17(6.8%)
중단 이유, n(%)							
AE - 기타	3(5.9%)	1(2.0%)	0	3(6.0%)	4(2.7%)	0	7(2.8%)
AE - 크론병 악화	0	0	0	0	0	0	0
사망	0	0	0	0	0	0	0
금지약물 복용 시작	0	0	0	0	0	0	0
효능의 결여	0	1(2.0%)	1(2.0%)	0	2(1.3%)	0	2(0.8%)
크론병 연관 수술	0	0	0	0	0	0	0
추적관찰 소실	0	0	0	0	0	0	0
프로토콜 이탈	0	0	0	0	0	0	0
임신	0	0	0	0	0	0	0
스폰서에 의해 종결된 연구	0	0	0	0	0	0	0
환자는 추가 연구 치료를 거부했음	0	0	0	0	0	0	0
환자에 의한 탈퇴	0	1(2.0%)	3(6.0%)	4(8.0%)	8(5.3%)	0	8(3.2%)
기타	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0853]

[0854] [표 5]

12 주까지 1 회 이상의 치료 긴급 부작용이 있는 참가자

	위약	구셀쿠맙				UST ^a
		200 mg IV	600 mg IV	1200 mg IV	조합	
1 차 안정성 분석 세트, n	51	50	50	50	150	49
평균 추적 조사 기간, 주	12.3	12.5	12.1	11.9	12.2	12.2
평균 노출, 투여 횟수	3.0	3.0	2.9	2.9	2.9	2.0
AE, n (%)	29 (56.9%)	20 (40.0%)	26 (52.0%)	23 (46.0%)	69 (46.0%)	23 (46.9%)
SAE, n (%)	2 (3.9%)	2 (4.0%)	2 (4.0%)	1 (2.0%)	5 (3.3%)	3 (6.1%)
중단으로 이어지는 AE, n (%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)	2 (1.3%)	0
감염, ^b n (%)	9 (17.6%)	5 (10.0%)	7 (14.0%)	7 (14.0%)	19 (12.7%)	7 (14.3%)
심각한 감염, ^b n (%)	0	1 (2.0%)	0	0	1(0.7%)	0
치료를 필요로 하는 감염, ^b n (%)	5 (9.8%)	4 (8.0%)	4 (8.0%)	3 (6.0%)	11 (7.3%)	0

^aUST 대략 6 mg/kg IV → 90 mg SC

^b시험자가 평가한 감염

[0855]

[0856] [표 6]

24 주까지 1 회 이상의 치료 긴급 부작용이 있는 참가자(1 차 분석 세트)

	위약 ^a					UST ^b
		200 mg IV/ 100 mg SC	600 mg IV/ 200 mg SC	1200 mg IV/ 200 mg SC	조합	
1 차 안정성 분석 세트, n	51	50	50	50	150	49
평균 추적 조사 기간, 주	24.0	23.9	23.5	23.0	23.5	24.3
평균 노출, 투여 횟수	5.1	3.9	5.8	5.6	5.1	3.0
AE, n (%)	38(74.5%)	32(64.0%)	36(72.0%)	30(60.0%)	98(65.3%)	31(63.3%)
SAE, n (%)	3(5.9%)	4(8.0%)	2(4.0%)	3(6.0%)	9(6.0%)	3(6.1%)
중단으로 이어지는 AE, n (%)	3(5.9%)	2(4.0%)	0	5(10.0%)	7(4.7%)	0
감염, n (%)	14(27.5%)	11(22.0%)	13(26.0%)	10(20.0%)	34(22.7%)	11(22.4%)
심각한 감염, n (%)	0	2(4.0%)	0	1(2.0%)	3(2.0%)	0
항생제로 치료한 감염, n (%)	7(13.7%)	6(12.0%)	7(14.0%)	7(14.0%)	20(13.3%)	2(4.1%)

^a 위약은 위약을 받는 모든 참가자와 12 주에 UST 로 넘어간 참가자를 포함함

^b UST 대략 6 mg/kg IV → 90 mg SC

^c 시험자가 평가한 감염

[0857]

[0858]

피로는 크론병 환자가 자주 경험하는 흔한 쇠약 증상이다. 피로는 질환 활동과 상관 관계가 있고 건강 관련 삶의 질에 부정적인 영향을 미칠 수 있으므로 환자의 피로를 정확하게 평가하는 것이 중요하다. 본 연구는 PROMIS(Patient Reported Outcomes Measurement Information System)-Fatigue Short Form 7a(SF-7a) 및 4a(SF-4a) 척도의 정신측정학적 특성을 평가하고, 크론병 환자에서 피로의 빈도와 중증도를 각각 평가했다.

[0859]

기준선에서 PROMIS-피로 SF-7a(피로 빈도) 및 SF-4a(피로 심각도)의 평균 $\pm$ 표준 편차 값은 각각 58.8 ± 8.29 및 56.9 ± 9.26 이었다. 12주에, PROMIS-피로 SF-7a 및 SF-4a의 평균값은 12주에 PGIS 범주 및 CDAI 사분위수(건강 악화)의 경우 질병 중증도의 증가 추세와 상관관계가 있었지만 IBDQ 총점 사분위수(건강 향상)의 감소 추세와 관련이 있었다. PROMIS-Fatigue 척도는 신뢰할 수 있었고(등급 내 계수 ≥ 0.77) 12주에 PGIS 또는 PGIC가 평가한 질병 중증도의 변화를 감지할 수 있었다. PROMIS-피로 척도는 또한 IBDQ "피로감" 항목과 강한 상관관계($r = -0.81$)를, IBDQ "직장 출혈" 항목과 약한 상관관계($r = -0.25$)를 나타내어 수렴 타당성과 발산 타당성을 추가로 확인했다. 기준선에서 12주까지 임상적으로 의미 있는 개선을 평가하기 위한 앵커 변수로 PGIC 사용하여, 12주에 "조금 나아졌다"는 느낌으로 1단계 변화(개선)는 PROMIS-피로 SF-7a 및 SF-4a에서 각각 4.2 및 3.4점 감소와 관련이 있었다. 유사하게, 12주에 "적당히 나아졌다"고 느끼는 2단계 변화는 PROMIS-피로 SF-7a 및 SF-4a에서 각각 5.5점 및 6.2점 감소와 관련이 있었다.

[0860]

이 심리 측정 분석은 PROMIS-피로 SF-7a 및 SF-4a 척도가 중증도에서 중증의 활동성 크론병 환자의 피로를 측정하는 데 유효하고 신뢰할 수 있으며 민감한 평가임을 입증했다. 평균 PROMIS-피로 척도 점수 4 내지 6점의 변화는 임상 반응에서 임상적으로 의미 있는 개선을 나타냈다.

[0861]

IBDQ는 4차원의 32개 항목으로 구성된 설문지이다: 장 증상, 정서 기능, 전신 증상 및 사회적 기능. IBDQ 점수 범위는 32에서 224까지이며 점수가 높을수록 삶의 질이 높음을 나타낸다. 기준선으로부터의 변화에 대해 8주와 12주에 IBDQ 점수를 평가했고, GUS 조합 및 위약 치료군에 대한 IBDQ 반응(기준선에서 ≥ 16 점 개선으로 정의됨) 및 IBDQ 관해(IBDQ 점수 ≥ 170 으로 정의됨). UST는 참조 아암이었다.

[0862]

250명의 환자를 평가했다; 약 50%는 이전의 생물학적 요법에 실패했다. 기준선 인구통계학적 특징 및 질환 특징은 치료군 중에서 일반적으로 유사하였다. 그러나 그룹 간에 약간의 차이가 관찰되었으며, 가장 주목할 만한 것은 GUS 200 mg IV 그룹(11.7년)과 비교하여 GUS 1200 mg IV 그룹(6.2년)에서 약간 더 낮은 질병 지속 기간을 포함하며, 위약(117.3)과 비교하여 GUS 600 mg IV 그룹(131.4)에서 더 높은 평균 베이스라인 IBDQ 총 점수이다. 기준선에서 8주 및 12주에 IBDQ 점수 변화가 표 7에 제시되어 있다. 총 IBDQ 및 4개의 IBDQ 도메인 각각의 기준선으로부터의 평균 변화는 위약 그룹과 비교하여 결합된 GUS 그룹의 환자에서 더 컸다.

[0863]

8주와 12주에 IBDQ 반응을 달성한 환자의 비율은 위약과 비교하여 GUS 병합 치료군에서 더 높았다: 각각 66.0%(99/150) 및 73.3%(110/150) 대 37.3%(19/51) 및 41.2%(21/51). IBDQ 관해에 대해서도 비슷한 경향이 나타났다: 병용 GUS 치료군 환자 중 44.7%(67/150) 및 52.7%(79/150)가 8주 및 12주에 IBDQ 관해에 도달했으며, 위약 치료 환자의 17.6%(9/51) 및 21.6%(11/51)와 비교된다. 8주와 12주에 UST 치료를 받은 환자의 경우,

85.7%(42/49)와 81.6%(40/49)가 IBDQ 반응에 도달했고 55.1%(27/49)와 46.9%(23/49)가 IBDQ 관해에 도달했다.

[0864] 중등도에서 중증의 활성 크론병 환자에서 GUS(병용) 유도 요법으로 치료받은 환자는 빠르면 8주에 위약에 비해 IBDQ 점수에서 더 큰 개선을 보고했다. 위약에 비해 GUS로 치료받은 환자의 비율이 더 높았으며 8주와 12주에 IBDQ 반응 및 관해를 달성했으며 이 치료 이점(델타)은 8주에서 12주로 증가했다.

[0865] [표 7]

8 주 및 12 주에 IBDQ 총점 및 도메인 점수의 기준선으로부터의 변화

	위약	GUS 조합	UST (기준)
1 차 분석 세트, n	49	146	49
IBDQ 총점(범위: 32 내지 224)	117.3(28.01)	125.7(33.96)	127.6(29.33)
기준선, 평균(SD)	14.6(5.7, 23.5)	37.5(32.6, 42.4)*	41.8(33.4, 50.2)
8 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)	14.9(6.1, 23.8)	43.7(38.7, 48.6)*	41.8(33.3, 50.3)
12 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)			
장 증상 점수(범위: 10 내지 70)	37.7(8.41)	40.2(9.96)	39.1(8.96)
기준선, 평균(SD)	4.8(2.0, 7.6)	12.2(10.7, 13.8)*	14.0(11.3, 16.6)
8 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)	4.6(1.7, 7.5)	14.2(12.6, 15.8)*	13.8(11.0, 16.6)
12 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)			
정서 기능 점수(범위: 12 내지 84)	45.1(13.31)	48.5(14.43)	51.0(11.63)
기준선, 평균(SD)	4.6(1.1, 8.0)	12.5(10.6, 14.4)*	13.4(10.1, 16.7)
8 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)	5.0(1.7, 8.3)	14.6(12.7, 16.4)*	14.0(10.8, 17.2)
12 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)			
전신 증상 점수(범위: 5 내지 35)	15.1(4.51)	16.9(5.83)	17.0(5.62)
기준선, 평균(SD)	2.4(0.8, 4.0)	6.1(5.2, 7.0)*	6.8(5.3, 8.3)
8 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)	2.7(1.1, 4.3)	7.4(6.5, 8.3)*	6.8(5.3, 8.3)
12 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)			
사회적 기능 점수(범위: 5 내지 35)	19.3(6.09)	20.1(7.36)	20.4(7.06)
기준선, 평균(SD)	2.6(0.8, 4.3)	6.8(5.8, 7.8)*	7.5(5.9, 9.2)
8 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)	2.4(0.6, 4.2)	7.6(6.6, 8.6)*	7.0(5.3, 8.7)
12 주에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화(CI)			

*공칭 p-값, 모두 <0.001

주위: 각 치료군에 대한 LS 평균(CI) 및 위약과 GUS 의 비교에 대한 p-값은 응답으로서 IBDQ 총점 또는 차원 점수의 기준선으로부터의 변화를 포함하는 MMRM 분석을 기반으로 했다. 치료군, 방문, 기준선 IBDQ 총점 또는 차원 점수, BIO-실패 상태(예, 아니오), 기준선 CDAI 계층화(≤ 300 , >300), 치료군과의 상호작용 방문 기간 및 설명 변수로서 기준선 IBDQ 차원 점수와 상호작용 방문 기간

[0866]

[0867] PRO-2 증상 완화는 매일 환자가 보고하는 복통 증상(없음, 경증, 중등도 및 중증) 및 묽은 변 또는 매우 부드러운 변의 수(변 빈도)를 기준으로 효능을 측정할 것이다. 중간 분석 코호트에서 GUS 대 PBO 유도 후 복통(AP), 배변 빈도(SF) 및 PRO-2 관해의 기준선으로부터의 변화를 본원에 보고한다. AP, SF, 및 PRO-2 증상 관해(1 이하의 AP 평균 일일 점수 및 3 이하의 평균 일일 SF 점수, 즉, 1 이하의 AP 및 3 이하의 SF, 및 기준선으로부터의 AP 또는 SF의 악화가 없음)는 풀링된 GUS 아암 대 PBO에 대해 4주부터 12주까지 평가되었다. UST는 참조 아암이었다. PBO와 GUS를 합친 평균 베이스라인 AP는 각각 2.04와 2.02였다. PBO와 GUS를 합친 평균 베이스라인 SF는 각각 5.51와 5.27였다. 다른 기준선 인구통계학적 특징 및 질환 특징은 치료군 중에서 일반적으로 유사하였다.

[0868] GUS로 치료받은 환자는 PBO와 비교하여 12주까지 AP 및 SF에서 더 큰 감소를 보였다. GUS 처리된 환자에 대해 4주, 8주 및 12주에 AP의 기준선으로부터의 평균 변화는 각각 -0.63, -0.91, 및 -1.07이었고 PBO 처리된 환자의 경우 -0.37, -0.41, 및 -0.32였다. GUS 처리된 환자에 대해 4주, 8주 및 12주에 SF의 기준선으로부터의 평균 변화는 각각 -1.83, -2.46, 및 -2.77이었고 PBO의 경우 -0.82, -0.65, 및 -0.94였다. 4주, 8주 및 12주에 PBO에 비해 GUS 처리된 환자의 높은 비율이 PRO-2 관해를 달성했다: 18.0%, 37.3%, 44.0% vs. 각각 11.8%, 15.7%, 17.6%. 마찬가지로, 생물학적 요법(BIO-실패) 또는 통상적 요법(CON-실패)에 실패한 환자의 각 하위 그룹 내에서, GUS 치료 환자는 PBO와 비교하여 4주, 8주 및 12주에 더 높은 PRO-2 관해율을 달성했다(표 8). GUS 병용 투여에 대한 혈청 GUS 농도 사분위수에 의한 12주 PRO-2 관해에서 GUS 치료 환자의 비율은 Q1($<9.40 \mu\text{g/mL}$)의 경우 44.8%, Q2 ($9.40\text{--}24.72 \mu\text{g/mL}$)의 경우 34.5%, Q3 ($24.72\text{--}44.30 \mu\text{g/mL}$)의 경우 55.2% 및 Q4 ($\geq 44.30 \mu\text{g/mL}$)의 경우 46.7%였으므로, 노출-반응 관계를 나타내지 않았다.

[0869] GUS로 치료 받은 환자는 기준선 이후의 모든 방문에서 AP와 SF가 더 많이 감소했다. 또한, PBO와 비교하여 유도 투여 동안 더 높은 비율의 환자가 PRO-2 관해를 달성하였다. 전체 집단과 BIO 및 CON 실패 하위 그룹의 경우, GUS와 PBO-처리된 환자 사이의 차이는 GUS 처리된 환자의 더 큰 비율이 초기 PRO-2 완화를 달성하면서 시간이 지남에 따라 증가했다. 작은 샘플 크기는 하위 그룹에 대한 전반적인 결론을 제한한다. 12주에 PRO-2 완화에 대한 노출-반응 관계는 관찰되지 않았다.

[0870] [표 8]

12 주까지 PRO-2 관해 상태에 있는 환자

	PBO	구셀쿠맙 조합	우스테키누맙(기준)
중간 분석 코호트, n	51	150	49
PRO-2 관해 중인 환자(전체 집단), n	6(11.8%)	27(18.0%), p=0.293*	12(24.5%)
4 주	8(15.7%)	56(37.3%), p=0.004*	18(36.7%)
8 주	9(17.6%)	66(44.0%), p<0.001*	19(38.8%)
12 주			
Bio-실패 환자, n	23	76	26
PRO-2 관해 중인 BIO-실패 환자	2(8.7%)	14(18.4%)	4(15.4%)
4 주	3(13.0%)	27(35.5%)	8(30.8%)
8 주	3(13.0%)	33(43.4%)	8(30.8%)
12 주			
Con-실패 환자, n	28	74	23
PRO-2 관해 중인 CON-실패 환자	4(14.3%)	13(17.6%)	8(34.8%)
4 주	5(17.9%)	29(39.2%)	10(43.5%)
8 주	6(21.4%)	33(44.6%)	11(47.8%)
12 주			

[0871]

[0872] [표 9]

12 주에 CRP ≤3 mg/L 또는 FeCal ≤250 µg/g 인 환자의 비율

	위약(대조군)	구셀쿠맙				우스테키누맙 * (참조)
		200 mg IV q4w	600 mg IV q4w	1200 mg IV q4w	조합	
중간 분석 집단	51	50	50	50	150	49
12 주차에 CRP ≤3 mg/L 인 환자 ^{bc}	22(43.1%)	28(56.0%)	24(48.0%)	24(48.0%)	76(50.7%)	19(38.8%)
조정된 치료 차이(95% CI) ^d		13.4 (-4.6, 31.4)	5.8 (-12.6, 24.3)	6.5 (-12.2, 25.2)	8.6 (-6.3, 23.5)	
기준선에서 비정상 CRP(>3 mg/L)인 환자	31	34	31	31	96	32
기준선에서 비정상 CRP(>3 mg/L) 환자 중 12 주차에 정상화된 CRP(≤3 mg/L) 환자 ^{bc}	6(19.4%)	15(44.1%)	9(29.0%)	10(32.3%)	34(35.4%)	8(25.0%)
조정된 치료 차이(95% CI) ^d		22.5(3.2, 41.7)	11.6 (-8.9, 32.1)	13.7 (-6.2, 33.7)	15.5 (-0.3, 31.3)	
12 주차에 FeCal ≤250 µg/g 인 환자 ^{bc}	16(31.4%)	24(48.0%)	21(42.0%)	22(44.0%)	67(44.7%)	20(40.8%)
조정된 치료 차이(95% CI) ^d		17.8(-0.1, 35.7)	11.6(-6.4, 29.6)	13.0(-4.7, 30.7)	13.8(-0.3, 28.0)	
기준선에서 비정상 FeCal(>250 µg/g)인 환자	33	30	37	35	102	36
기준선에서 비정상적인 FeCal(> 250 µg/g)을 가진 환자 중 12 주차에 정상화된 FeCal(≤250 µg/g)인 환자 ^{bc}	9(27.3%)	10(33.3%)	10(27.0%)	14(40.0%)	34(33.3%)	9(25.0%)
조정된 치료 차이(95% CI) ^d		8.1 (-13.5, 29.7)	0.7 (-19.0, 20.5)	11.9 (-8.0, 31.9)	5.9 (-10.7, 22.5)	

^a 환자들은 0 주차에 단일 우스테키누맙 IV 유도 용량(~6 mg/kg IV)을 받았다. 8 주차에 환자는 1 회 우스테키누맙 SC 유지 용량(90 mg SC)을 받았다.

^b 병용 크론병 약물의 금지된 변경, 크론병 관련 수술 또는 효능 부족 또는 지정된 분석 시점 이전에 크론병 악화의 AE 로 인해 연구 약제를 중단한 환자는 해당 시점을 기준선 값으로 옮겼다. 지정된 분석 시점 이전에 다른 이유로 인해 연구 약제를 중단한 환자는 관찰된 데이터를 사용할 수 있는 경우 해당 시점 이후부터 사용했다.

^c 12 주차에 CRP 값이 누락된 환자는 12 주차에 CRP ≤3mg/L 가 아닌 것으로 간주되었다.

^d 조정된 치료 차이에 대한 신뢰 구간 각 Guselkumab 치료군과 위약 치료군의 쌍별 비교를 위해 Mantel-Haenszel 가중치를 사용한 Wald 통계량을 기반으로 했다.

^e 12 주차에 FeCal 값이 누락된 환자는 12 주차에 FeCal ≤250 µg/g 이 아닌 것으로 간주되었다.

[0873]

[0874] 실시예 3 — 48주에서의 2상 GALAXI 1 연구 결과

[0875] 결과

[0876] 12주에 달성된 임상 관해율(150 미만의 크론병 활성 지수[CDAI])은 48주에 증가했다. 48주에는 환자의 65%가 150 미만의 CDAI 점수를 가졌으며, 이는 임상 관해를 나타낸다. UST 참조 아암을 포함한 비교적 작은 치료 유지 2b상 연구에서, IV GUS로 유도된 후에 SC 유지로 이어진 환자는 48주에 높은 수준의 임상 효능을 달성했다. 안전성 결과는 승인된 적응증에서의 각각의 치료의 잘 확립된 안전성 프로파일과 일치했다.

[0877] PROMIS-29 도메인 각각에 대해 기준선으로부터 48주까지의 평균 변화 및 임상적으로 의미 있는 개선을 평가하였다. 통증 강도 도메인의 경우, 임상적으로 의미 있는 개선은 통증 수치 등급 점수의 3점 이상의 개선으로서 정의되었다. 다른 PROMIS-29 도메인의 경우, 임상적으로 의미 있는 개선은 T-점수의 5점 이상의 개선으로서 정의되었다. PROMIS-29 도메인 각각에 대해 기준선으로부터 48주까지의 평균 변화 및 임상적으로 의미 있는 개선을 평가하였다. 통증 강도 도메인의 경우, 임상적으로 의미 있는 개선은 통증 수치 등급 점수의 3점 이상의 개선

으로서 정의되었다. 다른 PROMIS-29 도메인의 경우, 임상적으로 의미 있는 개선은 T-점수의 5점 이상의 개선으로서 정의되었다. GUS를 이용한 유도 및 유지 치료는 48주에 중등도 내지 중증의 활성 CD를 갖는 환자에서 PROMIS-29 도메인에 의해 측정된 바와 같이 건강 관련 삶의 질 개선에 효과적이었다(표 10 참조).

[표 10]

PROMIS-29 점수의 48 주에서의 기준선으로부터의 변화

	구선쿰			UST 약 6 mg/kg IV →90 mg SC q8w
	200 mg IV q4w →100 mg SC q8w	600 mg IV q4w →200 mg SC q4w	1200 mg IV q4w → 200 mg SC q4w	
1 차 분석 세트, n	61	63	61	63
불안 T-점수, 평균(SD) ^{a,b}	56.43(9.344)	56.94(9.843)	57.29(9.455)	54.25(9.068)
기준선				
기준선으로부터의 변화:	-4.63(8.869)	-3.43(9.178)	-6.78(7.805)	-3.86(7.908)
12 주	-5.66(10.437)	-4.85(8.831)	-6.34(10.188)	-5.09(6.624)
48 주				
우울 T-점수, 평균(SD) ^{a,b}	54.33(9.306)	53.64(10.567)	54.07(9.499)	52.20(8.619)
기준선				
기준선으로부터의 변화:	-4.54(10.567)	-1.98(7.123)	-5.48(6.999)	-3.70(8.217)
12 주	-4.91(11.899)	-3.33(8.077)	-5.52(9.559)	-2.86(7.055)
48 주				
피로 T-점수, 평균(SD) ^{a,b}	56.36(9.193)	56.74(10.097)	58.35(9.361)	56.03(8.991)
기준선				
기준선으로부터의 변화:	-7.33(9.320)	-6.30(9.314)	-7.27(8.021)	-5.91(10.467)
12 주	-7.59(10.587)	-9.53(9.903)	-8.03(9.114)	-7.44(9.369)
48 주				
통증 간섭 T-점수, 평균(SD) ^{a,b}	60.26(8.550)	62.26(6.337)	60.69(7.418)	60.37(8.431)
기준선				
기준선으로부터의 변화:	-8.19(9.467)	-9.29(8.997)	-6.60(7.659)	-7.93(9.854)
12 주	-10.71(10.989)	-13.44(9.060)	-10.34(9.568)	-7.70(9.334)
48 주				
통증 강도 수치 등급 점수, 평균(SD) ^{a,b}	5.13(2.012)	5.49(1.925)	5.46(2.038)	5.37(2.238)
기준선				
기준선으로부터의 변화:	-2.41(2.740)	-2.82(2.164)	-2.30(2.420)	-2.21(2.259)
12 주	-3.11(2.695)	-3.53(2.494)	-2.88(2.990)	-2.73(2.420)
48 주				
신체 기능 T-점수, 평균(SD) ^{a,b}	44.71(8.391)	45.24(7.888)	43.16(8.275)	45.72(8.056)
기준선				
기준선으로부터의 변화:	4.64(8.249)	3.73(7.053)	3.40(8.037)	3.30(7.888)
12 주	5.98(8.851)	5.73(8.242)	5.18(8.243)	3.80(7.307)
48 주				
수면 교란 T-점수, 평균(SD) ^{a,b}	54.19(8.062)	54.84(7.181)	53.23(7.447)	52.55(7.408)
기준선				
기준선으로부터의 변화:	-4.83(8.489)	-4.05(5.805)	-4.02(5.727)	-3.16(8.143)
12 주	-5.36(8.520)	-6.28(7.636)	-5.48(7.018)	-4.61(7.580)
48 주				

사회적 역할 및 활동에 참여하는 능력 T-점수, 평균(SD) ^{a,b}	46.25(9.278)	46.80(8.705)	45.40(9.329)	47.99(8.827)
기준선	6.54(8.867)	5.18(8.922)	5.49(7.130)	4.81(8.364)
기준선으로부터의 변화:	7.65(10.842)	8.56(9.877)	7.10(8.142)	5.44(8.757)
12 주				
48 주				

^a 병용 크론병 약물의 금지된 변경, 크론병 관련 수술을 가졌거나, 지정된 분석 시점 전에 효능의 결여 또는 크론병 악화의 AE로 인해 연구 제제를 중단한 환자는 그 시점부터 이후로 이들의 기준선 값을 이월하였다. 지정된 분석 시점 이전에 다른 이유로 인해 연구 제제를 중단한 환자는 관찰된 데이터를 사용할 수 있는 경우 해당 시점 이후부터 사용했다.

^b 지정된 분석 시점에 PROMIS-29 도메인 점수를 계산하기에 데이터가 충분하지 않은 환자는 이들의 누락된 데이터가 귀속되지 않았다.

[0881] [표 11]

48 주에 PROMIS-29 도메인 점수의 임상적으로 의미 있는 개선을 달성한 환자

	구선클루맵			
	200 mg IV q4w →100 mg SC q8w	600 mg IV q4w →200 mg SC q4w	1200 mg IV q4w → 200 mg SC q4w	UST ~6 mg/kg IV →90 mg SC q8w
1 차 분석 세트, n	61	63	61	63
48 주에 도메인 점수의 기준선으로부터의 임상적으로 의미 있는 개선을 달성한 환자				
불안 T-점수, n(%) ^{a,b}	25(41.0%)	25(39.7%)	25(41.0%)	25(39.7%)
우울 T-점수, n(%) ^{a,b}	26(42.6%)	18(28.6%)	26(42.6%)	20(31.7%)
피로 T-점수, n(%) ^{a,b}	37(60.7%)	40(63.5%)	28(45.9%)	30(47.6%)
통증 간섭 T-점수, n(%) ^{a,b}	39(63.9%)	45(71.4%)*	32(52.5%)	31(49.2%)
통증 강도 수치 등급 점수, n(%) ^{a,b,c}	34(55.7%)	40(63.5%)	31(50.8%)	31(49.2%)
신체 기능 T-점수, n(%) ^{a,b}	26(42.6%)	25(39.7%)	20(32.8%)	16(25.4%)
수면 교란 T-점수, n(%) ^{a,b}	28(45.9%)	31(49.2%)	24(39.3%)	26(41.3%)
사회적 역할 및 활동에 참여하는 능력 T-점수, n(%) ^{a,b}	30(49.2%)	38(60.3%)	26(42.6%)	29(46.0%)

^a병용 크론병 약물의 금지된 변경, 크론병 관련 수술을 가졌거나, 지정된 분석 시점 전에 효능의 결여 또는 크론병 악화의 AE로 인해 연구 제제를 중단한 환자는 그 시점부터 이후로 PROMIS-29의 도메인 점수의 임상적으로 의미 있는 개선을 달성하지 않은 것으로 간주되었다. 지정된 분석 시점 전에 임의의 다른 이유로 인해 연구 제제를 중단한 환자는 이들의 관찰된 데이터를 사용하여(이용가능한 경우) 그 시점부터 이후로 반응자 및 비반응자 상태를 결정하였다.

^b지정된 분석 시점에 PROMIS-29의 도메인 점수를 계산하기에 데이터가 충분하지 않은 환자는 그 시점에 PROMIS-29의 도메인 점수의 임상적으로 의미 있는 개선을 달성하지 않은 것으로 간주되었다.

^c기준선에서 통증 강도 수치 등급 점수가 3 이상인 1차 효능 분석 세트 내의 환자 중에서

[0882]

[0883]

48주 전에는 연구 제제의 중단이 낮았다. 임상 효능 평가에 걸쳐 용량 반응은 관찰되지 않았다(표 12). 48주에 임상 관해를 달성하는 환자의 비율은 GUS 용량 그룹 중에서 57.4 내지 73.0%의 범위였다. 임상 관해 중인 환자의 대부분은 또한 무-코르티코스테로이드 관해 중이었고; 48주 무-코르티코스테로이드 관해율은 GUS 용량 그룹 중에서 55.7 내지 71.4%의 범위였다. PRO-2 관해율은 50.8 내지 69.8%의 범위였으며, 임상 반응을 달성하는 환자의 비율은 GUS 용량 그룹 중에서 67.2 내지 84.1%였다. 1 이하의 복부 통증 점수 또는 3 이하의 액체 또는 매우 부드러운 대변의 일일 평균 수를 달성하는 환자의 비율을 표 12에 제시한다. UST 그룹의 결과를 또한 표 12에 참조로서 나타낸다.

[0884] 표 13은 48주의 효능(임상 평가변수)의 추가의 측정치를 나타낸다.

[0885]

[표 12]

48 주에서의 성향 및 효능 결과

	구분군			우스테키누맙
	200 mg IV→ 100 mg SC	600 mg IV→ 200 mg SC	1200 mg IV→200 mg SC	
1 차 효능 분석 세트	61	63	61	63
48 주 전에 제제를 중단함, n(%)	9(14.8%)	7(11.1%)	11(18.0%)	8(12.7%)
임상 관해(150 미만의 CDAI 점수), ^{a,b} (95% CI) ^c	63.9% (51.9, 76.0)	73.0%(62.1, 84.0)	57.4% (45.0, 69.8)	58.7%(46.6, 70.9)
무-코르티코스테로이드 임상 관해(48 주에 150 미만의 CDAI 점수, 및 48 주에 코르티코스테로이드를 받지 않음), ^{a,b} (95% CI) ^c	59.0%(46, 71.4)	71.4%(60.3, 82.6)	55.7% (43.2, 68.2)	58.7%(46.6, 70.9)
PRO-2 관해(1 이하의 일일 평균 AP 점수의 비가중 CDAI 성분 및 3 이하의 일일 평균 SF의 비가중 CDAI 성분, 및 기준선으로부터의 AP 또는 SF의 악화 없음), ^{a,b} (95% CI) ^c	57.4% (54.0, 69.8)	69.8%(58.5, 81.2)	50.8% (38.3, 63.4)	46.0%(33.7, 58.3)
임상 반응(기준선으로부터 100 점 이상의 CDAI 점수의 감소 또는 150 미만의 CDAI 점수), ^{a,b} (95% CI) ^c	73.8% (62.7, 84.8)	84.1%(75.1, 93.2)	67.2% (55.4, 79.0)	68.3%(56.8, 79.7)
기준선에서 1 초과의 일일 평균 AP 를 갖는 환자의 수	57	58	59	60
1 이하의 복부 통증 점수를 갖는 환자, ^{a,d} (95% CI) ^c	73.7% (62.3, 85.1)	74.1%(62.9, 85.4)	59.3% (46.8, 71.9)	61.7%(49.4, 74.0)
기준선에서 3 초과의 액체 또는 매우 부드러운 대변의 일일 평균 수를 갖는 환자의 수	47	52	48	56
3 이하의 액체 또는 매우 부드러운 대변의 일일 평균 수를 갖는 환자, ^{a,e} (95% CI) ^c	55.3% (41.1, 69.5)	75.0%(63.2, 86.8)	62.5% (48.8, 76.2)	53.6%(40.5, 66.6)

CDAI, 크론병 활성 지수; CI, 신뢰 구간; PRO-2, 환자-보고 결과; AP, 복부 통증;

^a병용 크론병 약물의 금지된 변경, 크론병 관련 수술을 가졌거나, 지정된 분석 시점 전에 효능의 결여 또는 크론병 약화의 AE 로 인해 연구 제제를 중단한 환자는 그 시점부터 이후로 임상 관해, 무-코르티코스테로이드 관해, PRO-2 관해, 또는 임상 반응 중이 아닌 것으로 간주되었다. 지정된 분석 시점 전에 임의의 다른 이유로 인해 연구 제제를 중단한 환자는 이들의 관찰된 데이터를 사용하여(이용가능한 경우) 그 시점부터 이후로 반응자 및 비반응자 상태를 결정하였다.

^b지정된 분석 시점에 CDAI 점수, 대변 빈도, 또는 복부 통증 점수를 계산하기에 데이터가 충분하지 않은 환자는 그 시점에서 임상 관해, 무-코르티코스테로이드 관해, PRO-2 관해, 또는 임상 반응 중이 아닌 것으로 간주되었다.

^c CI 는 Wald 통계량에 기초하였다.

^d지정된 분석 시점에 복부 통증 점수를 계산하기에 데이터가 충분하지 않은 환자는 그 시점에 1 이하의 복부 통증 점수를 갖지 않는 것으로 간주되었다.

^e지정된 분석 시점에 액체 또는 매우 부드러운 대변의 일일 평균 수를 계산하기에 데이터가 충분하지 않은 환자는 3 이하의 액체 또는 매우 부드러운 대변의 일일 평균 수를 갖지 않는 것으로 간주되었다.

[0886]

[0887] [표 13]

48 주 임상 평가변수

임상 평가변수	Gus 조합 집단	UST	Gus 1200/200 투여 레지먼	Gus 200/100 투여 레지먼	Gus 600/200 투여 레지먼
LS 평균 CDAI 점수(기준선 CDAI ~300; 반응 = 기준선으로부터의 100-pt 감소; 관해 = 점수 < 150)	108.5(N=166)	143.3 (N=59)			
기준선으로부터의 LS 평균 변화(전체)	-197.2(N=183)	-161.7(N=63)	-190.8(N=59; P=0.101)	-195.5(N=61; P=0.052)	-204.4(N=63; P=0.013)
기준선으로부터의 LS 평균 변화(Bio-실패)	-180.4(N=101)	-121.9(N=37)			
기준선으로부터의 LS 평균 변화(Con-실패)	-214.0(N=84)	-205.9(N=26)			
임상 관해(전체)	64.9%(N=185; P=0.460)	58.7%(N=63)			
임상 관해(Bio-실패)	55.4%(56/101)	40.5%(15/37)			
임상 관해(Con-실패)	76.2%(64/84)	84.6%(22/26)			
Pro-2 관해(전체)	59.5%(110/185; p=0.081)	46.0%(29/63)			
Pro-2 관해(Bio-실패)	51.5%(52/101)	32.4%(12/37)			
Pro-2 관해(Con-실패)	69.0%(58/84)	65.4%(17/26)			
무-코르티코이드 임상 관해(150 미만의 CDAI 점수 및 코르티코스테로이드를 받지 않음)(전체)	62.2%(115/185)(P=0.919)	58.7%(37/63)			
무-코르티코이드 임상 관해(Bio-실패)	54.5%(55/101)	40.5%(15/37)			
무-코르티코이드 임상 관해(Con-실패)	71.4%(60/84)	84.6%(22/26)			
내시경 반응(기준선으로부터 적어도 50%의 SES-CD의 개선 또는 2 이하의 SES-CD)(전체)	44.9%(83/185)(P=0.012)	30.2%(19/63)			
내시경 반응(Bio-실패)	40.6%(41/101)	21.6%(8/37)			
내시경 반응(Con-실패)	50.0%(42/84)	42.3%(11/26)			
내시경 관해(2 이하의 SES-CD)(전체)	22.7%(42/185)(P=0.006)	6.3%(4/63)			
내시경 관해(Bio-실패)	16.8%(17/101)	5.4%(2/37)			
내시경 관해(Con-실패)	29.8%(25/84)	7.7%(2/26)			
내시경 치유(점막 궤양화의 부재)(전체)	27.0%(50/185)(P=0.003)	7.9%(5/63)			
내시경 치유(Bio-실패)	19.8%(20/101)	8.1%(3/37)			

[0888]

내시경 치유(Con-실패)	35.7%(30/84)	7.7%(2/26)			
조직학적 반응(기준선으로부터 50% 이상의 전반적 조직학적 활성 총점의 감소)(전체)	40.0%(74/185)(P=0.116)	28.6%(18/63)			
조직학적 반응(Bio-실패)	35.6%(36/101)	24.3%(9/37)			
조직학적 반응(Con-실패)	45.2%(38/84)	34.6%(9/26)			
CRP 농도의 기준선으로부터의 중앙값 변화	-1.12(p=0.012)(164/185 n/N)	-0.14(59/63 n/N)			
배설물 칼프로텍틴 농도의 기준선으로부터의 중앙값 변화	-229.00(p<0.001)(148/185 n/N)	0.00(53/63 n/N)			
임상 관해 중이고 CRP 농도가 3 mg/L 이하이거나 배설물 칼프로텍틴 농도가 250 µg/g 이하인 환자	53.0%(98/185)(p=0.055)	38.1%(24/63)			

[0889]

[0890]

48주까지, 주요 안전성 사건의 비율은 GUS 용량 그룹 중에서 유사했고(표 14); 기회 감염, 결핵 사례, 또는 사망은 보고되지 않았다.

[0891] [표 14]

48 주에서의 안전성:

	구 켈쿠맙			
	200 mg IV→ 100 mg SC	600 mg IV→ 200 mg SC	1200 mg IV→ 200 mg SC	우스테키누맙
안전성 분석 세트	73	73	73	71
1 건 이상의 유해 사건을 갖는 환자, n(%)	52(71.2%)	59(80.8%)	51(69.9%)	60(84.5%)
1 건 이상의 심각한 유해 사건을 갖는 환자, n(%)	6(8.2%)	5(6.8%)	5(6.8%)	9(12.7%)
연구 제제의 중단으로 이어지는 1 건 이상의 유해 사건을 갖는 환자, n(%)	5(6.8%)	2(2.7%)	6(8.2%)	6(8.5%)
1 건 이상의 감염을 갖는 환자, n(%)	25(34.2%)	30(41.1%)	25(34.2%)	26(36.6%)
1 건 이상의 심각한 감염을 갖는 환자 ^a , n(%)	2(2.7%)	2(2.7%)	1(1.4%)	1(1.4%)

^a 시험자가 평가한 감염.

[0892]

[0893] 실시예 4 - 96주에서의 2상 GALAXI 1 연구 결과

[0894] 결과

[0895] 48주에 달성된 임상 관해율(150 미만의 크론병 활성 지수[CDAI])은 96주에 7.7%만큼 감소했다. 96주에는 환자의 57.3%가 150 미만의 CDAI 점수를 가졌으며, 이는 임상 관해를 나타낸다. UST 참조 아암을 포함한 비교적 작은 치료 유지 2b상 연구에서, IV GUS로 유도된 후에 SC 유지로 이어진 환자는 96주에 높은 수준의 임상 효능을 달성했다. 안전성 결과는 승인된 적응증에서의 각각의 치료의 잘 확립된 안전성 프로파일과 일치했다.

[0896] PROMIS-29 도메인 각각에 대해 기준선으로부터 96주까지의 평균 변화 및 임상적으로 의미 있는 개선을 평가하였다. 통증 강도 도메인의 경우, 임상적으로 의미 있는 개선은 통증 수치 등급 점수의 3점 이상의 개선으로서 정의되었다. 다른 PROMIS-29 도메인의 경우, 임상적으로 의미 있는 개선은 T-점수의 5점 이상의 개선으로서 정의되었다. PROMIS-29 도메인 각각에 대해 기준선으로부터 96주까지의 평균 변화 및 임상적으로 의미 있는 개선을 평가하였다. 통증 강도 도메인의 경우, 임상적으로 의미 있는 개선은 통증 수치 등급 점수의 3점 이상의 개선으로서 정의되었다. 다른 PROMIS-29 도메인의 경우, 임상적으로 의미 있는 개선은 T-점수의 5점 이상의 개선으로서 정의되었다. GUS를 이용한 유도 및 유지 치료는 96주에 중등도 내지 중증의 활성 CD를 갖는 환자에서 PROMIS-29 도메인에 의해 측정된 바와 같이 건강 관련 삶의 질 개선에 효과적이었다(표 15 참조).

[0897]

[표 15]

PROMIS-29 점수의 96 주에서의 기준선으로부터의 변화

	구셀쿠맵			우스테키누맵 ^d
	100 mg SC q8w ^b	200 mg SC q4w ^c	조합	
I 차 분석 세트, n	48	103	151	89
불안 T-점수, 평균(SD)	56.66(9.905)	57.77(9.355)	57.42(9.514)	56.57(8.989)
기준선 기준선으로부터의 변화: 96 주 ^{e,f}	-5.89(9.727)	-7.26(9.294)	-6.80(9.427)	-5.04(9.297)
우울 T-점수, 평균(SD)	54.06(9.575)	54.39(9.947)	54.28(9.799)	54.21(8.530)
기준선 기준선으로부터의 변화: 96 주 ^{e,f}	-4.19(9.375)	-4.91(8.662)	-4.67(8.878)	-3.82(8.401)
피로 T-점수, 평균(SD)	55.25(9.583)	57.45(9.962)	56.75(9.865)	57.20(8.445)
기준선 기준선으로부터의 변화: 96 주 ^{e,f}	-8.72(10.799)	-8.94(11.118)	-8.87(10.974)	-7.53(10.311)
통증 간섭 T-점수, 평균(SD)	58.99(8.534)	61.44(7.324)	60.66(7.786)	61.38(7.213)
기준선 기준선으로부터의 변화: 96 주 ^{e,f}	-10.35(9.755)	-12.24(9.871)	-11.61(9.837)	-10.56(10.251)
통증 강도 수치 등급 점수, 평균(SD)	4.98(2.016)	5.41(2.060)	5.27(2.049)	5.51(2.177)
기준선 기준선으로부터의 변화: 96 주 ^{e,f}	-2.87(2.500)	-3.57(2.565)	-3.33(2.555)	-3.09(2.563)
신체 기능 T-점수, 평균(SD)	45.25(8.577)	44.83(8.380)	44.97(8.416)	44.61(7.871)
기준선 기준선으로부터의 변화: 96 주 ^{e,f}	5.46(7.792)	5.92(9.182)	5.77(8.717)	5.53(8.159)
수면 교란 T-점수, 평균(SD)	53.71(8.387)	54.02(6.970)	53.92(7.423)	54.37(7.296)
기준선 기준선으로부터의 변화: 96 주 ^{e,f}	-5.05(8.935)	-5.26(6.510)	-5.19(7.374)	-5.04(7.076)
사회적 역할 및 활동에 참여하는 능력 T-점수, 평균(SD)	47.07(9.656)	46.26(8.876)	46.52(9.106)	47.05(8.158)
기준선 기준선으로부터의 변화: 96 주 ^{e,f}	7.41(11.455)	8.59(10.485)	8.20(10.791)	6.71(9.498)

^b 100 mg SC q8w 컬럼은 장기 연장 시작 시에 100 mg SC q8w 를 받은 대상체를 포함하며; 일부 대상체는 장기 연장 중에 구셀쿠맵 200 mg SC q4w 로 전환했을 수 있다.

^c 200 mg SC q8w 컬럼은 장기 연장 시작 시에 200 mg SC 를 받은 대상체를 포함하며; 일부 대상체는 부적절한 반응에 대한 기준을 충족하고 장기 연장 중에 구셀쿠맵 200 mg SC q4w 에 대한 "허위" 용량 조정을 받았을 수 있다.

^d 우스테키누맵 컬럼은 우스테키누맵에 무작위배정된 대상체 및 12 주에 우스테키누맵으로 전환된 대상체를 포함한다. 이 컬럼은 또한 장기 연장 중에 구셀쿠맵 200 mg SC q4w 로 전환되었을 수 있는 대상체를 포함한다.

^e 병발성 사건(ICE) 전략: 크론병 관련 수술을 가졌거나(ICE 1), 지정된 분석 시점 전에 효능의 결여 또는 크론병 악화의 AE 로 인해 연구 제제를 중단한(ICE 2) 대상체는 그 시점부터 이후로 이들의 기준선 값을 이월하였다. 지정된 분석 시점 전에 COVID-19 제한/문제, 효능의 결여, 또는 크론병 악화의 AE 이외의 이유로 인해 연구 제제를 중단한(ICE 3) 대상체는 그 시점에 이용가능한 경우에 이들의 관찰 데이터를 사용했다. 지정된 분석 시점 전에 COVID-19 제한/문제로 인해 연구 제제를 중단한(ICE 4) 대상체는 그 시점부터 이후로 이들의 데이터를 사용하지 않았다. 52 주부터 80 주까지 임의의 방문 시에 용량 조정을 받은(ICE 5) 대상체는 그 시점부터 이후로 이들의 기준선 값을 이월하였다.

^f 누락 데이터 전략: ICE 규칙을 적용한 후에, 지정된 분석 시점에 PROMIS-29 도메인 점수가 누락된 대상체는 그 시점에 이들의 누락된 데이터가 귀속되지 않았다.

[0898]

[0899] [표 16]

96주에 PROMIS-29 도메인 점수의 임상적으로 의미 있는 개선을 달성한 환자

	구선피루맵			우스테키누맵 ^d
	100 mg SC q8w ^b	200 mg SC q4w ^c	조합	
1차 분석 세트, n	48	103	151	89
96주에 도메인 점수의 기준선으로부터의 임상적으로 의미 있는 개선을 달성한 환자				
불안 T-점수, n(%) ^{e,f}	23(47.9%)	52(50.5%)	75(49.7%)	31(34.8%)
우울 T-점수, n(%) ^{e,f}	18(37.5%)	38(36.9%)	56(37.1%)	27(30.3%)
피로 T-점수, n(%) ^{e,f}	29(60.4%)	57(55.3%)	86(57.0%)	35(39.3%)
통증 간섭 T-점수, n(%) ^{e,f}	28(58.3%)	65(63.1%)	93(61.6%)	48(53.9%)
신체 기능 T-점수, n(%) ^{e,f}	20(41.7%)26(42.6%)	40(38.8%)25(39.7%)	60(39.7%)20(32.8%)	33(37.1%)16(25.4%)
수면 교란 T-점수, n(%) ^{e,f}	20(41.7%)28(45.9%)	39(37.9%)31(49.2%)	59(39.1%)24(39.3%)	33(37.1%)26(41.3%)
사회적 역할 및 활동에 참여하는 능력 T-점수, n(%) ^{e,f}	25(52.1%)30(49.2%)	52(50.5%)38(60.3%)	77(51.0%)26(42.6%)	37(41.6%)29(46.0%)

^b 100 mg SC q8w 컵림은 장기 연장 시작 시에 100 mg SC q8w를 받은 대상체를 포함하며; 일부 대상체는 장기 연장 중에 구선피루맵 200 mg SC q4w로 전환했을 수 있다.
^c 200 mg SC q8w 컵림은 장기 연장 중에 구선피루맵 200 mg SC를 받은 대상체를 포함하며; 일부 대상체는 부적절한 반응에 대한 기준을 충족하고 장기 연장 중에 구선피루맵 200 mg SC q4w에 대한 "하위" 용량 조정을 받았을 수 있다.
^d 우스테키누맵 컵림은 우스테키누맵에 무작위배정된 대상체 및 12주에 우스테키누맵으로 전환된 대상체를 포함한다.
^e 이 컵림은 또한 장기 연장 중에 구선피루맵 200 mg SC q4w로 전환되었을 수 있는 대상체를 포함한다.
^f 병발성 사건(ICE) 전략: 크론병 관련 수술을 가졌거나(ICE 1), 지정된 분석 시점 전에 효능의 결여 또는 크론병 악화의 AE로 인해 연구 제제를 중단한(ICE 2) 대상체는 그 시점부터 이후로 상용하는 PROMIS-29 도메인 점수에서 5점 이상의 개선을 달성하지 않은 것으로 간주되었다. 지정된 분석 시점 전에 COVID-19 제한/문제, 효능의 결여, 또는 크론병 악화의 AE 이외의 이유로 인해 연구 제제를 중단한(ICE 3) 대상체는 이들의 관찰 데이터를 사용하여(이용가능한 경우) 그 시점부터 이후로 반응자 및 비반응자 상태를 결정하였다. 지정된 분석 시점 전에 COVID-19 제한/문제로 인해 연구 제제를 중단한(ICE 4) 대상체는 그 시점부터 이후로 이들의 데이터를 사용하지 않았다. 52주부터 80주까지 임의의 방문 시에 용량 조정을 받은(ICE 5) 대상체는 그 방문부터 이후로 상용하는 PROMIS-29 도메인 점수에서 5점 이상의 개선을 달성하지 않은 것으로 간주되었다.
^f 누락 데이터 전략: ICE 규칙을 적용한 후에, 지정된 분석 시점에 PROMIS-29 도메인 점수가 누락된 대상체는 그 시점에 상용하는 PROMIS-29 도메인 점수에서 5점 이상의 개선을 달성하지 않은 것으로 간주되었다.

[0900]

[0901]

96주 전에는 연구 제제의 중단이 낮았다. 임상 효능 평가에 걸쳐 용량 반응은 관찰되지 않았다(표 17). 96주에 임상 관해를 달성하는 환자의 비율은 조합 GUS 용량 그룹에서 57.3%였다. 임상 관해 중인 환자의 대부분은 또한 무-코르티코스테로이드 관해 중이었고; PRO-2 관해율은 53.5부터의 범위였다. 1 이하의 복부 통증 점수 또는 3 이하의 액체 또는 매우 부드러운 대변의 일일 평균 수를 달성하는 환자의 비율을 표 17에 제시한다. UST 그룹의 결과를 또한 표 17에 참조로서 나타낸다.

[0902] [표 17]

96주에서의 성향 및 효능 결과

	구선피루맵			
	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	조합	우스테키누맵
1차 효능 분석 세트	48	103	151	48
96주 전에 제제를 중단함, n(%)	3(6.3)	8(7.8)	11(7.3)	3(6.3)
(150 미만의 점수), (95% CI)			57.3	46.0
무-코르티코스테로이드 임상 관해(96주에 150 미만의 CDAI 점수, 및 96주에 코르티코스테로이드를 받지 않음), (95% CI)				
(1 이하의 일일 평균 AP 점수의 비가중 CDAI 성분 및 3 이하의 일일 평균 SF의 비가중 CDAI 성분, 및 기준선으로부터의 AP 또는 SF의 악화 없음), (95% CI)			53.5	34.9
임상 반응(기준선으로부터 100 점 이상의 CDAI 점수의 감소 또는 150 미만의 CDAI 점수), (95% CI)				
기준선에서 1 초과와 일일 평균 AP를 갖는 환자의 수				
1 이하의 복부 통증 점수를 갖는 환자, (95% CI)				
기준선에서 3 초과와 액체 또는 매우 부드러운 대변의 일일 평균 수를 갖는 환자의 수				
3 이하의 액체 또는 매우 부드러운 대변의 일일 평균 수를 갖는 환자, (95% CI)				

[0903]

[0904]

표 18은 12주, 48주, 및 96주에 깊은 관해(deep remission) 중인 환자의 비율을 나타낸다. 깊은 관해는 임상 관해 및 내시경 관해를 달성하는 환자로서 정의된다. 96주에 깊은 관해를 달성하는 환자의 비율은 GUS 용량 그룹 중에서 16.4% 내지 24.6%의 범위였다(표 18). 96주에 UST 그룹 내의 환자의 6.3%만이 깊은 관해 중이었고, 위약 그룹에는 깊은 관해 중인 환자가 없었다.

[0905] [표 18]

깊은 관해 중인 대상제의 수								
보충 추정대상 모두 1에 기초하는 12주, 48주, 96주에 깊은 관해(임상 관해 및 내시경 관해) 중인 대상제의 수(ITT 집근법; 용량 조정은 치료 실패로 간주됨); 1차 효능 분석 세트								
분석 세트: 1차 효능 분석 세트			구셀쿠맙					우스테키누맙 약 6 mg/kg IV → 90 mg SC q8w
	위약 ^a	위약 → 우스테키누맙 ^b	200 mg IV q4w → 100 mg SC q8w	600 mg IV q4w → 200 mg SC q4w	1200 mg IV q4w → 200 mg SC q4w	200 mg SC q4w 조합	조합	
	17	44	61	63	61	124	185	63
12주 N								
깊은 관해 중인 대상제 ^{c,d}	17	44	61	63	61	124	185	63
관해율의 95% CI ^e	0 (0.0, 19.5)	0 (0.0, 8.0)	9(14.8%) (7.0, 26.2)	4(6.3%) (1.8, 15.5)	6(9.8%) (3.7, 20.2)	10(8.1%) (3.9, 14.3)	19(10.3%) (6.3, 15.6)	5(7.9%) (2.6, 17.6)
48주 N								
깊은 관해 중인 대상제 ^{c,d}	17	44	61	63	61	124	185	63
관해율의 95% CI ^e	2(11.8%) (1.5, 36.4)	12(27.3%) (15.0, 42.8)	8(13.1%) (5.8, 24.2)	11(17.5%) (9.1, 29.1)	15(24.6%) (14.5, 37.3)	26(21.0%) (14.2, 29.2)	34(18.4%) (13.1, 24.7)	3(4.8%) (1.0, 13.3)
96주 N								
깊은 관해 중인 대상제 ^{c,d}	17	44	61	63	61	124	185	63
관해율의 95% CI ^e	0 (0.0, 19.5)	11(25.0%) (13.2, 40.3)	15(24.6%) (14.5, 37.3)	15(23.8%) (14.0, 36.2)	10(16.4%) (8.2, 28.1)	25(20.2%) (13.5, 28.3)	40(21.6%) (15.9, 28.3)	4(6.3%) (1.8, 15.5)
^a 장기 연장에 진입할 당시에 위약을 받고 있던 대상제(위약에 무작위배정되고 위약에 머무름).								
^b 위약에 무작위배정되었고 12주에 우스테키누맙으로 전환된 대상제.								
^c 병발 사건(ICE) 전략: 48주 전에 임의의 방문 시에 CD 약물의 금지된 변경을 가진(ICE 6) 대상제는 그 방문부터 이후로 96주까지 깊은 관해 중이 아닌 것으로 간주되었으며, 대상제가 48주 후에 CD 약물의 금지된 변경을 가진 경우, ICE로 간주되지 않았다.								
^d 누락 데이터 전략: ICE 규칙을 적용한 후에, 지정된 분석 시점 전에 내시경 관해 또는 임상 관해가 누락된 대상제는 그 시점에 깊은 관해 중이 아닌 것으로 간주되었다.								
^e 신뢰 구간(CI)은 정확 방법(exact method)에 기초하였다.								
주의: 용량 조정에 무관하게 96주까지의 데이터를 포함한다.								
주의: 임상 관해는 150 미만의 CDAI 점수로 정의되고; 내시경 관해는 2 이하의 SES-CD 점수로 정의된다.								

[0906]

[0907] 표 19는 96주의 효능(임상 평가변수)의 추가의 측정치를 나타낸다. 도 5는 96주까지 상이한 치료군에서 환자의 임상 관해(CDAI에 의해 측정됨)를 나타낸다. 도 6은 96주까지 BIO-실패 및 CON-실패 치료군에 의한 환자의 임상 관해를 나타낸다.

[0908] [표 19]

[0909] 96주 임상 평가변수

[0910] 96주까지, 주요 안전성 사건의 비율은 GUS 용량 그룹 중에서 유사했고(표 19); 기회 감염, 결핵 사례, 또는 사망은 보고되지 않았다.

[0911] [표 20]

96주에서의 안전성:				
	구셀쿠맙			우스테키누맙
	100 mg SC	200 mg SC	조합	
안전성 분석 세트	73	146	220	71
1 건 이상의 유해 사건을 갖는 환자, n(%)	63(86.3)	125(85.6%)	189(85.9)	61(85.9)
1 건 이상의 심각한 유해 사건을 갖는 환자, n(%)	6(8.2)	19(13.0%)	25(11.4)	11(15.5)
연구 제제의 중단으로 이어지는 1 건 이상의 유해 사건을 갖는 환자, n(%)	7(9.6)	11(7.5%)	18(8.2)	7(9.9)
1 건 이상의 감염을 갖는 환자, n(%)	32(43.8)	66(45.2%)	99(45.0)	30(42.3)
1 건 이상의 심각한 감염을 갖는 환자 ^a , n(%)	2(2.7)	6(4.1%)	8(3.6)	2(2.8)
^a 시험자가 평가한 감염.				

[0912]

[0913] 서열 목록

[0914] <210> 1

[0915] <211> 5

[0916] <212> PRT

[0917] <213> 호모 사피엔스

<400> 1
Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5

[0918] <210> 2

- [0919] <211> 17
- [0920] <212> PRT
- [0921] <213> 호모 사피엔스
- <400> 2
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Ile | Asp | Pro | Ser | Asn | Ser | Tyr | Thr | Arg | Tyr | Ser | Pro | Ser | Phe | Gln |
| 1 | | 5 | | | 10 | | | 15 | | | | | | | |
- [0922] Gly
- [0923] <210> 3
- [0924] <211> 8
- [0925] <212> PRT
- [0926] <213> 호모 사피엔스
- <400> 3
- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | Tyr | Tyr | Lys | Pro | Phe | Asp | Val |
| 1 | | 5 | | | | | |
- [0927]
- [0928] <210> 4
- [0929] <211> 14
- [0930] <212> PRT
- [0931] <213> 호모 사피엔스
- <400> 4
- | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Gly | Ser | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Ser | Gly | Tyr | Asp | Val | His |
| 1 | | 5 | | | 10 | | | | | | | | |
- [0932]
- [0933] <210> 5
- [0934] <211> 7
- [0935] <212> PRT
- [0936] <213> 호모 사피엔스
- <400> 5
- | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Asn | Ser | Lys | Arg | Pro | Ser |
| 1 | | 5 | | | | |
- [0937]
- [0938]
- [0939] <210> 6
- [0940] <211> 11
- [0941] <212> PRT
- [0942] <213> 호모 사피엔스
- <400> 6
- | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Trp | Thr | Asp | Gly | Leu | Ser | Leu | Val | Val |
| 1 | | 5 | | | 10 | | | | | |
- [0943]
- [0944] <210> 7

- [0945] <211> 117
 [0946] <212> PRT
 [0947] <213> 호모 사피엔스

<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
```

- [0948]
 [0949] <210> 8
 [0950] <211> 111
 [0951] <212> PRT
 [0952] <213> 호모 사피엔스

<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
```

- [0953]
 [0954] 구셀쿠마에 대해 시퀀싱된 중쇄 및 경쇄 아미노산은 아래에 제시되어 있다(상보성 결정 영역은 볼드체로 표시되고 가변 영역은 밑줄로 표시됨):

[0955] 중쇄 (SEQ ID NO:9)

[0956] <210> 9

[0957] <211> 447

[0958] <212> PRT

[0959] <213> 호모 사피엔스

[0960] <400> 9

[0961]

```

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

```

[0962]

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

[0963]

[0964]

경쇄 (SEQ ID NO:10)

[0965]

<210> 10

[0966]

<211> 217

[0967]

<212> PRT

[0968]

<213> 호모 사피엔스

[0969]

<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

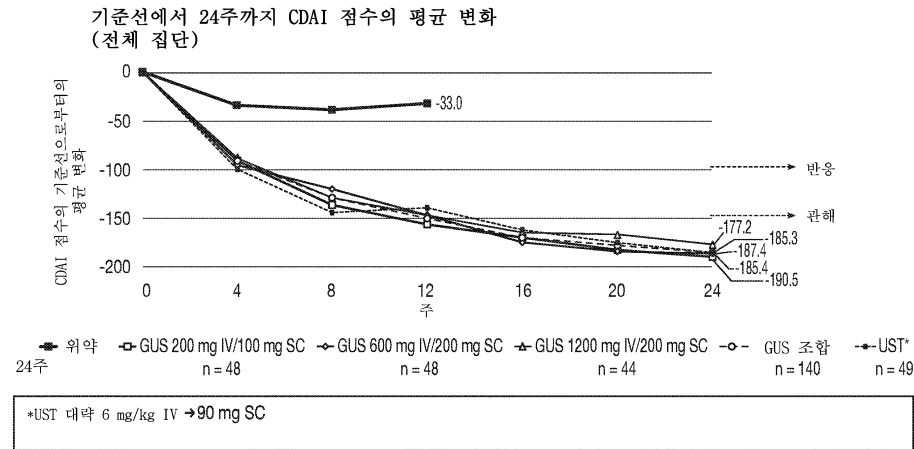
[0970]

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

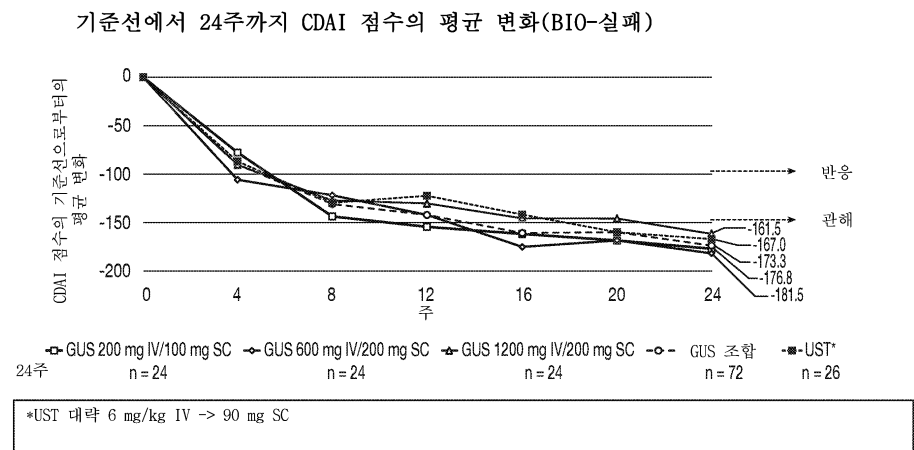
[0971]

도면

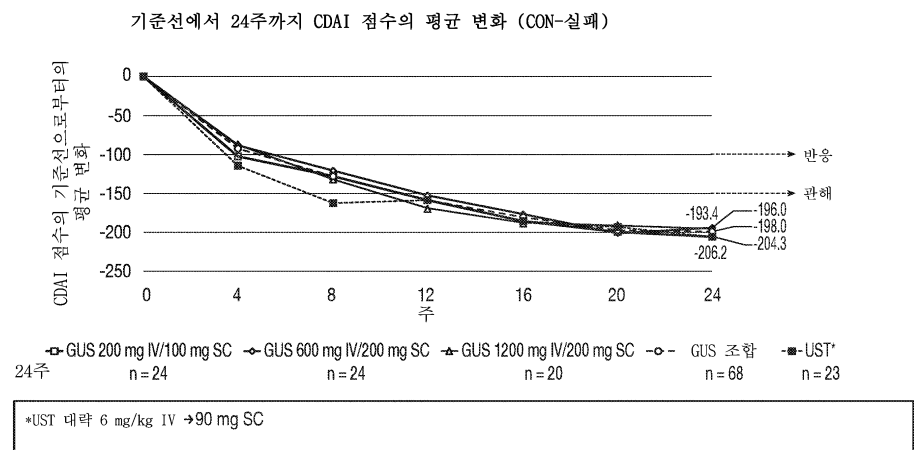
도면1



도면2

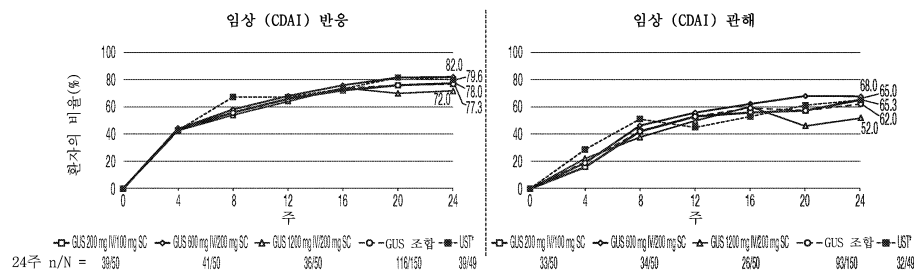


도면3



도면4

24주까지의 임상(CDAI) 반응 및 관해
(전체 집단)

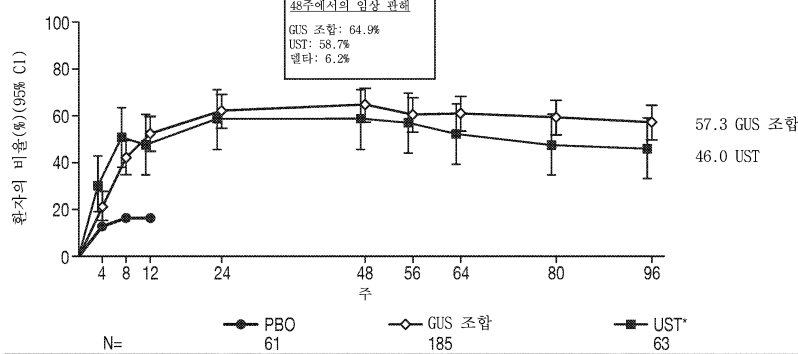


*UST 대략 6 mg/kg IV → 90 mg SC

도면5

96주까지의 임상 관해: 1차 효능 분석 세트

ITT 접근법

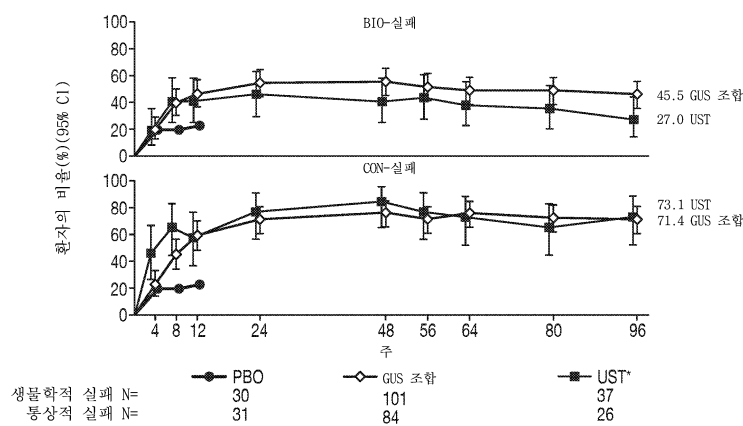


*UST 대략 6 mg/kg IV → 90 mg SC q8w
신뢰 구간(CI)은 경화 방법에 기초하였다

도면6

96주까지의 임상 관해: 1차 효능 분석 세트

ITT 접근법



*UST 대략 6 mg/kg IV → 90 mg SC q8w
신뢰 구간(CI)은 경화 방법에 기초하였다

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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