



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0014117
(43) 공개일자 2019년02월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01) A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/421 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7002611(분할)
(22) 출원일자(국제) 2012년10월10일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2014-7012534
원출원일자(국제) 2012년10월10일
심사청구일자 2017년09월29일
(85) 번역문제출일자 2019년01월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/070052
(87) 국제공개번호 WO 2013/053751
국제공개일자 2013년04월18일
(30) 우선권주장
61/545,864 2011년10월11일 미국(US)
12305889.3 2012년07월20일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
사노피 바이오테크놀로지, 소시에테 빠르 약쎬옹
생펠리피에
프랑스 에프-75008 파리 튀 라 보에티에 54
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리
버 로드 777

(72) 발명자
후앙, 시아옹
미국 10591-6707 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀
리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내
자쑹, 마흐티네
프랑스 에프-75008 파리 튀 라 보에티에 54 파텐
디파흐트멍 사노피 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
양영준, 심미성

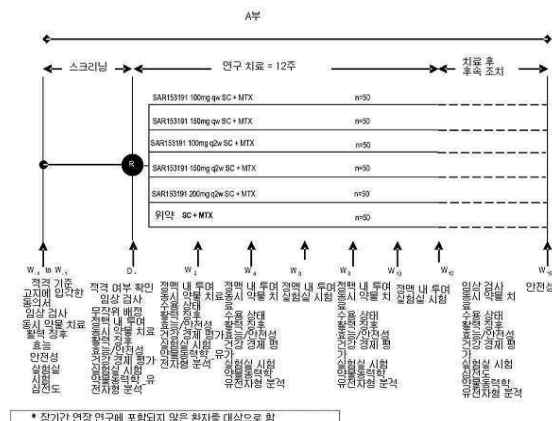
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 류마티스 관절염 치료를 위한 조성물 및 이의 이용방법

(57) 요약

본 발명은 인간 인터루킨-6 수용체와 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 DMARD와 함께 이용하여 류마티스 관절염을 치료하고, 류마티스 관절염의 증상을 개선하는 조성물 및 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4402 (2013.01)
A61K 31/4706 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
C07K 16/2866 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

마크, 바네썸

프랑스 에프-75008 파리 뤼 라 보에티에 54 파텐
디파흐트명 사노피 내

라딘, 알렌

미국 10591-6707 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리
버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 사릴루맙(SAR153191)을 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진 및/또는 하이드록시클로로퀸을 투여하여 이전에 치료를 했던 대상자의 류마티스 관절염 치료방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상자는 이전에 메토티렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진 및/또는 하이드록시클로로퀸을 투여하여 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 했던 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진 및/또는 하이드록시클로로퀸은 사릴루맙과 함께 투여되는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 사릴루맙과 메토티렉세이트가 함께 투여되는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 메토티렉세이트는 1주당 6 내지 25mg 투여되는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 사릴루맙은 1주당 50 내지 150mg으로 투여되는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 사릴루맙은 2주당 100 내지 200mg으로 투여되는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 사릴루맙은 2주당 150mg으로 또는 2주당 200mg으로 투여되는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 대상자는 12주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 20% 개선을 달성하는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 대상자는 12주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 50% 개선을 달성하는 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 대상자는 12주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 70% 개선을 달성하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상자는 이전에 TNF- α 길항제를 투여하여 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 했던 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 대상자는 지난 2년 내에 적어도 3개월 동안 항-TNF- α 길항제로 치료받았거나, 적어도 하나의 TNF- α 길항제를 견디지 못했던 방법.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, TNF- α 길항제는 생물학적 항-TNF- α 인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, TNF- α 길항제 길항제는 에타너셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙 및/또는 서툴리주맙 폐골로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 16

유효량의 사릴루맙, 그리고 메토틀렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진 및 하이드록시클로로퀸으로 이루어진 군의 구성원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 17

의약으로서 순차적 또는 동시적 사용을 위한

- a. 사릴루맙을 포함하는 약학적 조성물, 및
- b. 메토틀렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진 또는 하이드록시클로로퀸을 포함하는 약학적 조성물의 병용.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 류마티스 관절염의 치료적 처치 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 류마티스 관절염을 치료하기 위한, 질병 경과 변형 항류마티스 약제와 조합된 항-IL-6R 항체와 같은, 인터루킨-6 수용체(IL-6R) 길항제의 이용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 북미와 유럽의 성인 인구의 대략 0.5% 내지 1%는 류마티스 관절염으로 영향을 받고 있다고 추정된다. 류마티스 관절염은 남성보다 여성에 2배나 더 자주 영향을 미치며, 발병률은 40세 이상의 여성에서 가장 높다.

[0003] 류마티스 관절염은 지속적인 활액막염과 여러 관절에서의 연골과 뼈의 점진적인 파괴를 특징으로 한다. 이 질병의 특징은 특질상 손과 발의 작은 관절들을 포함하는 대칭형의 다발성 관절염이다. 염증 과정은 또한 다른 기관들, 특징적으로 골수(빈혈), 눈(공막염, 상공막염), 폐(간질성 폐렴, 흉막염), 심장(심막염) 및 피부(결절, 백혈구 파괴 혈관염)를 표적으로 할 수 있다. 전신 염증은 빈혈, 적혈구 침강 속도 상승, 피브리노겐 및 C-반응성 단백질(CRP)과 같은 실험실 이상 및 피로, 체중 감소, 영향받은 관절 영역의 근육 위축 등의 임상적 증상을 특징으로 한다. 다클론성 고역가 류마티스 인자들과 항사이클릭 시트룰린화 펩티드(항-CCP) 항체들의 존재는 면역조절장애의 증거를 제공한다. 류마티스 관절염 환자의 65% 내지 70%는 관절 파괴, 장애 및 조기 사망으로 이어지는 진행성 질병을 앓는다고 추정된 바 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 류마티스 관절염과 관련된 증상의 개선을 위한 개선된 치료 계획이 당해 기술 분야에 필요하다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명의 개시 내용은 류마티스 관절염 치료를 필요로 하는 대상자의 류마티스 관절염 치료 방법을 제공한다. 이러한 방법은 대상자에 유효량의 사릴루맙(SAR153191), 그리고 레플루노미드, 설파살라진 및 하이드록시클로로퀸으로 이루어진 군의 구성원을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자는 이전에 TNF- α 길항제 투여에 의해 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았다. 구체적으로, 대상자는 TNF- α 길항제로 적어도 3개월

동안 치료를 받았거나, TNF- α 길항제를 건딜 수 없었을 것이다. TNF- α 길항제는 에타너셉트, 인플릭시맵, 아달리무맵, 골리무맵 또는 서툴리주맵일 수 있다. 다른 구현예에서, 대상자는 이전에 메토틱세이트 투여에 의해 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았다.

- [0006] 사릴루맵은 1주당 50 내지 150mg 또는 2주당 100 내지 200mg으로 투여될 수 있다.
- [0007] 일부 특정 구현예에서, 사릴루맵과 레플루노미드가 대상자에 투여된다. 레플루노미드는 경구로 투여될 수 있다. 또한, 레플루노미드는 대상자에 1일 10 내지 20mg으로 투여될 수 있다.
- [0008] 다른 특정 구현예에서, 사릴루맵과 설파살라진이 대상자에 투여된다. 또한, 설파살라진은 대상자에 1일 1000 내지 3000mg으로 투여될 수 있다.
- [0009] 다른 특정 구현예에서, 사릴루맵과 하이드록시클로로퀸이 대상자에 투여된다. 하이드록시클로로퀸은 경구로 투여될 수 있다. 또한, 하이드록시클로로퀸은 대상자에 1일 200 내지 400mg으로 투여될 수 있다.
- [0010] 일부 구현예에서, 치료의 결과로서, 대상자는 12주의 치료 후 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology) 코어 세트 질병 지수의 20% 또는 50% 개선을 달성한다. 다른 구현예에서, 치료의 결과로서, 대상자는 24주의 치료 후 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 20%, 50% 또는 70% 개선을 달성한다.
- [0011] 일부 구현예에서, 치료의 결과로서, 대상자는 치료 전보다 12주의 치료 후에 더 낮은 질병 활성도 점수를 달성한다. 질병 활성도 점수는 12주에 2.6 이하일 수 있다. 질병 활성도 점수는 치료 개시와 12주 사이에 1.2를 초과하여 감소될 수 있다. 질병 활성도 점수는 12주에 3.2 이하일 수 있다. 질병 활성도 점수는 치료 개시와 12주 사이에 0.6을 초과하여 감소될 수 있다. 질병 활성도 점수는 12주에 5.1 이하일 수 있다.
- [0012] 일부 구현예에서, 치료의 결과로서, 대상자는 치료 전보다 24주의 치료 후에 더 낮은 질병 활성도 점수를 달성한다. 질병 활성도 점수는 24주에 2.6 이하일 수 있다. 질병 활성도 점수는 치료 개시와 24주 사이에 1.2를 초과하여 감소될 수 있다. 질병 활성도 점수는 24주에 3.2 이하일 수 있다. 질병 활성도 점수는 치료 개시와 24주 사이에 0.6을 초과하여 감소될 수 있다. 질병 활성도 점수는 24주에 5.1 이하일 수 있다.
- [0013] 또한, 본 발명의 개시 내용은 유효량의 사릴루맵과 메토틱세이트를 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염 치료를 필요로 하는 대상자의 류마티스 관절염 치료방법을 제공하며, 이때, 대상자는 이전에 항-TNF- α 치료제를 투여하여 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았다. 일부 구현예에서, 대상자는 이전에 메토틱세이트를 투여하여 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았다. 메토틱세이트는 대상자에 1주당 10 내지 25mg으로 투여될 수 있다.
- [0014] 일부 구현예에서, 대상자는 포유동물이다. 포유동물은 인간일 수 있다. 일부 구현예에서, 인간은 아시아 또는 태평양 출신 개인의 후손이다. 아시아 또는 태평양 출신 개인의 후손인 인간은 메토틱세이트가 1주당 6 내지 25mg으로 투여될 수 있다.
- [0015] 일부 구현예에서, 대상자는 이전에 TNF- α 길항제를 투여하여 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았다. 구체적으로, 대상자는 TNF- α 길항제로 적어도 3개월 동안 치료를 받았거나, TNF- α 길항제를 건딜 수 없었을 것이다. TNF- α 길항제는 에타너셉트, 인플릭시맵, 아달리무맵, 골리무맵 또는 서툴리주맵일 수 있다. 다른 구현예에서, 대상자는 이전에 메토틱세이트 투여에 의해 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았다.
- [0016] 사릴루맵은 1주당 50 내지 150mg 또는 2주당 100 내지 200mg으로 투여될 수 있다.
- [0017] 일부 구현예에서, 치료의 결과로서, 대상자는 12주의 치료 후 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 20% 또는 50% 개선을 달성한다. 다른 구현예에서, 치료의 결과로서, 대상자는 24주의 치료 후 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 20%, 50% 또는 70% 개선을 달성한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 치료의 결과로서, 대상자는 치료 전보다 12주의 치료 후에 더 낮은 질병 활성도 점수를 달성한다. 질병 활성도 점수는 12주에 2.6 이하일 수 있다. 질병 활성도 점수는 치료 개시와 12주 사이에 1.2를 초과하여 감소될 수 있다. 질병 활성도 점수는 12주에 3.2 이하일 수 있다. 질병 활성도 점수는 치료 개시와 12주 사이에 0.6을 초과하여 감소될 수 있다. 질병 활성도 점수는 12주에 5.1 이하일 수 있다.
- [0019] 일부 구현예에서, 치료의 결과로서, 대상자는 치료 전보다 24주의 치료 후에 더 낮은 질병 활성도 점수를 달성한다. 질병 활성도 점수는 24주에 2.6 이하일 수 있다. 질병 활성도 점수는 치료 개시와 24주 사이에 1.2를 초과하여 감소될 수 있다. 질병 활성도 점수는 24주에 3.2 이하일 수 있다. 질병 활성도 점수는 치료 개시와 24주 사이에 0.6을 초과하여 감소될 수 있다. 질병 활성도 점수는 24주에 5.1 이하일 수 있다.

- [0020] 또한, 본 개시 내용은 유효량의 사릴루맵, 그리고 레플루노미드, 설파살라진 및 하이드록시클로로퀸으로 이루어지는 군의 구성원을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 사릴루맵은 용량당 50 내지 150mg으로 또는 용량당 100 내지 200mg으로 존재할 수 있다.
- [0021] 일부 특정 구현예에서, 조성물은 사릴루맵과 레플루노미드를 포함한다. 레플루노미드는 경구용 투여형태로 존재할 수 있다. 레플루노미드는 용량당 10 내지 20mg으로 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0022] 다른 특정 구현예에서, 조성물은 사릴루맵과 설파살라진을 포함한다. 설파살라진은 경구용 투여형태로 존재할 수 있다. 설파살라진은 용량당 1000 내지 3000mg으로 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0023] 다른 특정 구현예에서, 조성물은 사릴루맵과 하이드록시클로로퀸을 포함한다. 하이드록시클로로퀸은 경구용 투여형태로 존재할 수 있다. 하이드록시클로로퀸은 대상자에 1일당 200 내지 400mg으로 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0025] 본 발명의 구현예의 예는 아래에 열거된다.
- [0026] 구현예 1: 유효량의 사릴루맵(SAR153191), 그리고 레플루노미드, 설파살라진 및 하이드록시클로로퀸으로 이루어진 군의 구성원을 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염 치료를 필요로 하는 대상자의 류마티스 관절염 치료방법.
- [0027] 구현예 2: 구현예 1의 방법에 있어서, 대상자는 이전에 TNF- α 길항제를 투여하여 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았던 방법.
- [0028] 구현예 3: 구현예 2의 방법에 있어서, TNF- α 길항제는 생물학적 항-TNF- α 길항제인 방법.
- [0029] 구현예 4: 구현예 2 또는 3의 방법에 있어서, 대상자는 TNF- α 길항제로 적어도 3개월 동안 치료를 받았던 방법.
- [0030] 구현예 5: 구현예 2 또는 3의 방법에 있어서, 대상자는 TNF- α 길항제를 건딜 수 없었던 방법.
- [0031] 구현예 6: 구현예 2 또는 3의 방법에 있어서, TNF- α 길항제는 에타너셉트, 인플릭시맵, 아달리무맵, 골리무맵 및 서툴리주맵으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.
- [0032] 구현예 7: 구현예 2 또는 3의 방법에 있어서, 대상자는 이전에 메토티렉세이트를 투여하여 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았던 방법.
- [0033] 구현예 8: 구현예 1의 방법에 있어서, 사릴루맵은 1주당 50 내지 150mg으로 투여되는 방법.
- [0034] 구현예 9: 구현예 1의 방법에 있어서, 사릴루맵은 2주당 100 내지 200mg으로 투여되는 방법.
- [0035] 구현예 10: 구현예 1의 방법에 있어서, 사릴루맵과 레플루노미드가 대상자에 투여되는 방법.
- [0036] 구현예 11: 구현예 10의 방법에 있어서, 레플루노미드는 경구로 투여되는 방법.
- [0037] 구현예 12: 구현예 10의 방법에 있어서, 레플루노미드는 대상자에 1일 10 내지 20mg으로 투여되는 방법.
- [0038] 구현예 13: 구현예 1의 방법에 있어서, 사릴루맵과 설파살라진이 대상자에 투여되는 방법.
- [0039] 구현예 14: 구현예 13의 방법에 있어서, 설파살라진은 경구로 투여되는 방법.
- [0040] 구현예 15: 구현예 13의 방법에 있어서, 설파살라진은 대상자에 1일 1000 내지 3000mg으로 투여되는 방법.
- [0041] 구현예 16: 구현예 1의 방법에 있어서, 사릴루맵과 하이드록시클로로퀸이 대상자에 투여되는 방법.
- [0042] 구현예 17: 구현예 16의 방법에 있어서, 하이드록시클로로퀸은 경구로 투여되는 방법.
- [0043] 구현예 18: 구현예 16의 방법에 있어서, 하이드록시클로로퀸은 대상자에 1일 200 내지 400mg으로 투여되는 방법.
- [0044] 구현예 19: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 12주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 20% 개선을 달성하는 방법.
- [0045] 구현예 20: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 12주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 50% 개선을 달성하는 방법.

- [0046] 구현예 21: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 24주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 20% 개선을 달성하는 방법.
- [0047] 구현예 22: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 24주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 50% 개선을 달성하는 방법.
- [0048] 구현예 23: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 24주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 70% 개선을 달성하는 방법.
- [0049] 구현예 24: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 치료 전보다 12주의 치료 후에 더 낮은 질병 활성화도 점수를 달성하는 방법.
- [0050] 구현예 25: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 12주에 2.6 이하인 방법.
- [0051] 구현예 26: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 치료 개시와 12주 사이에 1.2를 초과하여 감소되는 방법.
- [0052] 구현예 27: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 12주에 3.2 이하인 방법.
- [0053] 구현예 28: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 치료 개시와 12주 사이에 0.6을 초과하여 감소되는 방법.
- [0054] 구현예 29: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 12주에 5.1 이하인 방법.
- [0055] 구현예 30: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 치료 전보다 24주의 치료 후에 더 낮은 질병 활성화도 점수를 달성하는 방법.
- [0056] 구현예 31: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 24주에 2.6 이하인 방법.
- [0057] 구현예 32: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 치료 개시와 24주 사이에 1.2를 초과하여 감소되는 방법.
- [0058] 구현예 33: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 24주에 3.2 이하인 방법.
- [0059] 구현예 34: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 치료 개시와 24주 사이에 0.6을 초과하여 감소되는 방법.
- [0060] 구현예 35: 구현예 1~18중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 24주에 5.1 이하인 방법.
- [0061] 구현예 36: 유효량의 사틸루맙과 메토틱세이트를 대상자에 투여하는 단계를 포함하는 류마티스 관절염 치료를 필요로 하는 대상자의 류마티스 관절염 치료방법으로, 이때, 대상자는 이전에 항-TNF- α 길항제를 투여하여 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았던 방법.
- [0062] 구현예 37: 구현예 36의 방법에 있어서, 대상자는 이전에 메토틱세이트를 투여하여 비효과적으로 류마티스 관절염 치료를 받았던 방법.
- [0063] 구현예 38: 구현예 36의 방법에 있어서, 메토틱세이트는 대상자에 1주당 10 내지 25mg으로 투여되는 방법.
- [0064] 구현예 39: 구현예 36의 방법에 있어서, 대상자는 포유동물인 방법.
- [0065] 구현예 40: 구현예 37의 방법에 있어서, 포유동물은 인간인 방법.
- [0066] 구현예 41: 구현예 38의 방법에 있어서, 인간은 아시아 또는 태평양 출신 개인들의 후손인 방법.
- [0067] 구현예 42: 구현예 39의 방법에 있어서, 아시아 또는 태평양 출신 개인들의 후손인 인간은 메토틱세이트가 1주당 6 내지 25mg 투여되는 방법.
- [0068] 구현예 43: 구현예 36의 방법에 있어서, 대상자는 TNF- α 길항제로 적어도 3개월 동안 치료를 받았던 방법.
- [0069] 구현예 44: 구현예 36의 방법에 있어서, 대상자는 TNF- α 길항제를 견딜 수 없었던 방법.
- [0070] 구현예 45: 구현예 36~44 중 어느 하나의 방법에 있어서, TNF- α 길항제는 생물학적 항-TNF- α 길항제인 방법.
- [0071] 구현예 46: 구현예 44의 방법에 있어서, TNF- α 길항제는 에타너셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙 및 서톨리주맙으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

- [0072] 구현예 47: 구현예 36의 방법에 있어서, 사릴루맵은 1주당 50 내지 150mg으로 투여되는 방법.
- [0073] 구현예 48: 구현예 36의 방법에 있어서, 사릴루맵은 2주당 100 내지 200mg으로 투여되는 방법.
- [0074] 구현예 49: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 12주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 20% 개선을 달성하는 방법.
- [0075] 구현예 50: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 12주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 50% 개선을 달성하는 방법.
- [0076] 구현예 51: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 24주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 20% 개선을 달성하는 방법.
- [0077] 구현예 52: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 24주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 50% 개선을 달성하는 방법.
- [0078] 구현예 53: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 24주의 치료 후에 미국 류마티스학회 코어 세트 질병 지수의 70% 개선을 달성하는 방법.
- [0079] 구현예 54: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 치료 전보다 12주의 치료 후에 더 낮은 질병 활성화도 점수를 달성하는 방법.
- [0080] 구현예 55: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 12주에 2.6 이하인 방법.
- [0081] 구현예 56: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 치료 개시와 12주 사이에 1.2를 초과하여 감소되는 방법.
- [0082] 구현예 57: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 12주에 3.2 이하인 방법.
- [0083] 구현예 58: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 치료 개시와 12주 사이에 0.6을 초과하여 감소되는 방법.
- [0084] 구현예 59: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 12주에 5.1 이하인 방법.
- [0085] 구현예 60: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 대상자는 치료 전보다 24주의 치료 후에 더 낮은 질병 활성화도 점수를 달성하는 방법.
- [0086] 구현예 61: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 24주에 2.6 이하인 방법.
- [0087] 구현예 62: 구현예 36~48 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 치료 개시와 24주 사이에 1.2를 초과하여 감소되는 방법.
- [0088] 구현예 63: 구현예 34~45 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 24주에 3.2 이하인 방법.
- [0089] 구현예 64: 구현예 34~45 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 치료 개시와 24주 사이에 0.6을 초과하여 감소되는 방법.
- [0090] 구현예 65: 구현예 34~45 중 임의의 구현예의 방법에 있어서, 질병 활성화도 점수는 24주에 5.1 이하인 방법.
- [0091] 구현예 66: 유효량의 사릴루맵, 그리고 레플루노미드, 설파살라진 및 하이드록시클로로퀸으로 이루어지는 군의 구성원을 포함하는 약학적 조성물.

도면의 간단한 설명

- [0092] 도 1: SARI53191 또는 위약의 6개 군의 12주 치료 연구
- 도 2: 12주차 ACR20
- 도 3: 12주차 ACR50 및 ACR70

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0093] 본 개시 내용은 류마티스 관절염의 치료를 위한 약학적 조성물 및 이러한 조성물들을 이용하는 방법 및 류마티스 관절염의 적어도 하나의 증상의 개선을 제공한다. 이들 조성물은 인간 인터루킨-6 수용체(hIL-6R)와 특이적

으로 결합하는 적어도 하나의 항체 및 적어도 하나의 질병 경과 변형 항류마티스 약제(disease modifying antirheumatic drug, DMARD)를 포함한다.

[0095] 항-hIL-6R 항체

[0096] 본 개시 내용은 hIL-6R에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 단계를 포함하는 방법들을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "hIL-5R" 인간 인터루킨-6(IL-6)과 특이적으로 결합하는 인간 사이토카인 수용체를 의미한다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 항체는 hIL-6R의 세포 외 영역에 특이적으로 결합한다. hIL-6R의 세포 외 영역은 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열에 나타나 있다.

[0097] 달리 구체적으로 표현되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "항체"는 두 개의 면역 글로불린 중쇄 및 두 개의 면역 글로불린 경쇄를 포함하는 항체 분자들(즉, "완전한 항체 분자들") 뿐만 아니라, 이의 항원 결합 단편을 아우르는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 용어, 항체의 "항원 결합 부분", 항체의 "항원 결합 단편" 등은 항원과 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 임의의 천연 발생적인, 효소적으로 획득할 수 있는, 합성의, 또는 유전자 공학에 의해 생성된 폴리펩티드 또는 당단백질이다. 항체의 항원 결합 단편은 예컨대, 단백질 가수분해 소화 또는, 항체 가변 및 (선택적으로) 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 재조합 유전자 조작 기법과 같은 임의의 적합한 표준 기법을 이용하여, 완전한 항체 분자들로부터 유래될 수 있다. 그러한 DNA는 예컨대, 상업적인 공급원, (예컨대, 파지-항체 라이브러리를 포함하는) DNA 라이브러리로부터 용이하게 이용할 수 있거나, 합성될 수 있다. DNA는 화학적으로 또는, 예를 들어, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 배열로 정렬하거나, 코돈을 도입하고, 시스테인 잔기를 생성하고, 아미노산을 변경, 추가 및 제거 등을 하는, 분자생물학 기법을 이용하여, 시퀀싱되거나 조작될 수 있다.

[0098] 항원 결합 단편의 비제한적인 예로는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단일 사슬 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 고가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기들로 이루어지는 최소 인식 단위(예컨대, 분리된 상보성 결정 영역(CDR))를 포함한다. 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 및 미니바디와 같은 기타 유전공학 기법으로 제조된 분자들 또한 본원에 사용된 "항원 결합 단편"이라는 표현 내에 포함된다.

[0099] 항체의 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성일 수 있고, 일반적으로, 하나 이상의 프레임워크 서열과 인접하거나, 하나 이상의 프레임워크 서열에 참여하는, 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_L 도메인과 관련된 V_H 도메인을 가지고 있는 항원 결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 배열에서 서로에 대해 위치해 있을 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고, V_H-V_H, V_H-V_L 또는 V_L-V_L 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원 결합 단편은 단량체의 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

[0100] 일부 구현예에서, 항체의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원 결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적인, 전형적인 배열은 (i) V_H-C_{H1}; (ii) V_H-C_{H2}; (iii) V_H-C_{H3}; (iv) V_H-C_{H1}-C_{H2}; (v) V_H-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}; (vi) V_H-C_{H2}-C_{H3}; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_{H1}; (ix) V_L-C_{H2}; (x) V_L-C_{H3}; (xi) V_L-C_{H1}-C_{H2}; (xii) V_L-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}; (xiii) V_L-C_{H2}-C_{H3}; 및 (xiv) V_L-C_L을 포함한다. 위에 열거된 전형적인 배열들 중 임의의 것들을 포함하는, 가변 및 불변 도메인들의 임의의 배열에서, 가변 및 불변 도메인은 서로에 대해 직접적으로 연결될 수 있거나, 완전한 또는 부분적인 힌지 또는 링커 부위에 의해 연결될 수 있다. 힌지 부위는 단일 폴리펩티드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인들 사이에 가용성 또는 반가용성의 연결을 초래하는 적어도 2개의(예컨대, 5개, 10개, 15개, 20개, 40개, 60개 이상의) 아미노산으로 이루어질 수 있다. 게다가, 본 발명의 항체의 항원 결합 단편은 위에 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 배열들이 서로에 대해 비공유적 회합으로 및/또는 하나 이상의 단량체 V_H 또는 V_L 도메인과의 (예컨대, 이황화결합(들)에 의해) 호모다имер 또는 헤테로다имер(또는 기타 다량체)를 포함할 수 있다.

[0101] 용어 "특이적으로 결합한다"는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 생리학적 조건 하에서 상대적으로 안정적인 항원과 복합체를 형성함을 의미한다. 특이적인 결합은 적어도 약 1x10⁻⁶ M 이하의 해리상수를 특징으로 할 수 있다. 다른 구현예에서, 해리 상수는 적어도 약 1x10⁻⁷ M, 1x10⁻⁸ M, 또는 1x10⁻⁹ M이다. 두 개의 분자들이 특이적으로 결

합하는지를 결정하는 방법은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 평형투석법, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다.

[0102] 완전한 항체 분자들과 마찬가지로, 항원 결합 단편들은 단일특이적이거나 다중특이적(예컨대, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적인 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 두 개의 상이한 가변 도메인들을 포함할 것이며, 이때, 각각의 가변 도메인은 별도의 항원 또는 동일한 항원 위의 상이한 에피토프와 특이적으로 결합할 수 있다. 본원에 개시된 전형적인 이중특이적인 항체 포맷을 포함하는, 임의의 다중특이적인 항체 포맷은 당해 기술 분야에서 이용할 수 있는 통상적인 기법들을 이용하여 본 발명의 항체의 항원 결합 단편의 맥락에서 이용하기 위해 조정될 수 있다.

[0103] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법에 이용하기 위한 항체 또는 항체 단편은 다중특이적인 항체일 수 있으며, 이러한 다중특이적인 항체는 하나의 표적 폴리펩티드의 상이한 에피토프들에 특이적일 수 있거나, 둘 이상의 표적 폴리펩티드의 에피토프들에 대해 특이적인 항원 결합 도메인들을 함유할 수 있다. 본 발명의 맥락에서 이용될 수 있는 전형적인 이중특이적인 항체 포맷은 제1 면역글로불린(Ig) C_{H3} 도메인과 제2 Ig C_{H3} 도메인의 이용을 수반하며, 이때, 제1 및 제2 Ig C_{H3} 도메인들은 서로 적어도 하나의 아미노산이 다르고, 이때, 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이를 결여한 이중특이적인 항체에 비해, 단백질 A에 대한 이중특이적인 항체의 결합을 감소시킨다. 일 구현예에서, 제1 Ig C_{H3} 도메인은 H95R 변경(IMG T 엑손 넘버링에 의함; EU 넘버링에 의할 때 H435R)과 같은, 단백질 A 결합을 감소시키거나 없애는 돌연변이를 함유한다. 제2 C_{H3}는 Y96F 변경(IMG T에 의함; EU에 의할 때 Y436F)을 더 포함할 수 있다. 제2 C_{H3} 내에서 발견될 수 있는 추가적인 변경들로는 IgG1 항체들의 경우 D16E, L18M, N44S, K52N, V57M 및 V82I(IMG T에 의함; EU에 의할 때 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M 및 V422I); IgG2 항체들의 경우 N44S, K52N 및 V82I(IMG T에 의함; EU에 의할 때 N384S, K392N 및 V422I); 및 IgG4 항체들의 경우 Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q 및 V82I(IMG T에 의함; EU에 의할 때 Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q 및 V422I)를 포함한다. 위에 기술된 이중특이적인 항체 포맷의 변형들은 본 발명의 범위 내에 고려된다.

[0104] 다른 특정 구현예에서, 항체는 사릴루맙(SAR153191)이다. 사릴루맙의 중쇄 가변 부위는 아래에 SEQ ID NO:2로 나타내었다.

[0105] 사릴루맙의 경쇄 가변 부위는 아래에 SEQ ID NO:3로 나타내었다.

[0106] 본원에 사용된 "중화" 또는 "차단" 항체는 hIL-6R에의 결합이 hIL-6의 생물학적 활성의 억제를 초래하는 항체를 의미하고자 한 것이다. hIL-6의 생물학적 활성의 억제는 hIL-6에 의해 유도된 세포 활성화 및 hIL-6R에 대한 hIL-6 결합과 같은, 당해 기술 분야에 공지된 하나 이상의 hIL-6 생물학적 활성의 지표들을 측정하여 평가할 수 있다(아래 실시예 참조).

[0107] 본원에 개시된 완전히 인간의 항-IL-6R 항체들은 상응하는 생식 계열 서열들에 비해, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 부위에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 그러한 돌연변이들은 본원에 개시된 아미노산 서열들을 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 이용할 수 있는 생식 계열 서열들과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 본 발명은 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열들로부터 유래된 것으로서, 이때, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 부위 내의 하나 이상의 아미노산들이 상응하는 생식 계열 잔기(들)로, 또는 상응하는 생식 계열 잔기(들)의 보존적인 아미노산 치환(자연 발생적인 또는 자연 발생적이지 않은)으로 복귀 돌연변이되는 (그러한 서열 변화들을 본원에서는 "생식 계열 복귀 돌연변이"라 한다) 항체들 및 이의 항원 결합 단편들을 포함한다. 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면, 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 부위 서열들로 시작하여, 하나 이상의 개별적인 생식 계열 복귀 돌연변이 또는 이의 조합들을 포함하는 수많은 항체 및 항원 결합 단편들을 용이하게 생산할 수 있다. 일부 구현예에서, VH 및/또는 VL 도메인들 내의 모든 프레임워크 및/또는 CDR 잔기들은 생식 계열 서열로 복귀 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 오직 일부 잔기들만이, 예컨대, FR1의 처음 8개 아미노산 내에서 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기들만 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기들만이 생식 계열 서열로 복귀 돌연변이된다. 더구나, 본 발명의 항체들은 프레임워크 및/또는 CDR 부위들 내에 둘 이상의 생식 계열 복귀 돌연변이들의 임의의 조합을 함유할 수 있다. 즉, 일부 개별적인 잔기들은 생식 계열 서열로 복귀 돌연변이되지만, 생식 계열 서열과 상이한 일부 다른 잔기들은 유지된다. 하나 이상의 생식 계열 복귀 돌연변이들을 함유하는 항체 및 항원 결합 단편들이 일단 얻어지면, 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, (경우에 따라) 개선된 또는 증진된 길항적 또는 작용적 생물학적 성질, 감소된 면역원성 등과 같은, 하나

이상의 원하는 성질에 대해 용이하게 시험할 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 얻어진 항체 및 항원 결합 단편들은 본 발명 내에 포함된다.

[0108] 용어 "에피토프"는 파라토프라고 알려진 항체 분자의 가변 부위 내의 특이적인 항원 결합 자리와 상호작용하는 항원 결정기를 의미한다. 단일 항원은 둘 이상의 에피토프를 보유할 수 있다. 에피토프들은 입체형태적 또는 선형일 수 있다. 입체형태적인 에피토프는 선형의 폴리펩티드 사슬의 상이한 부분들로부터 공간적으로 나란히 놓인 아미노산에 의해 생성된다. 선형의 에피토프는 폴리펩티드 사슬 내의 인접한 아미노산 잔기들에 의해 생성된 것이다. 일부 환경에서, 에피토프는 항원 위에 당류, 포스포릴기, 또는 설포닐기의 잔기들을 포함할 수 있다.

[0109] 항-hIL-6R은 사릴루맵(SAR153191)일 수 있다. 일 구현예에서, 사릴루맵은 SEQ ID NO:2의 중쇄 가변 부위와 SEQ ID NO:3의 경쇄 가변 부위를 포함하는 항체로 정의된다.

[0111] 질병 경과 변형 항류마티스 약제(DMARD)

[0112] 질병 경과 변형 항류마티스 약제(DMARD)는 메토티렉세이트, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸 및 레플루노미드를 포함한다. 본 개시 내용의 조성물 및 방법에 따르면, DMARD는 다음과 같이 투여될 수 있다. 메토티렉세이트는 경구로 또는 근육 내로 1주당 10 내지 25mg 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 메토티렉세이트는 아시아-태평양 지역 출신이거나 아시아-태평양 지역 출신 사람의 후손인 환자들에 대해 경구로 또는 근육 내로 6 내지 25mg/주 투여된다. 아시아-태평양 지역은 타이완, 대한민국, 말레이시아, 필리핀, 타이 및 인도를 포함한다. 일부 구현예에서, 메토티렉세이트는 1주당 6 내지 12, 10 내지 15, 15 내지 20 및 20 내지 25mg으로 투여된다. 다른 구현예에서, 메토티렉세이트는 1주당 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25mg으로 투여된다. 레플루노미드는 매일 경구로 10 내지 20mg 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 레플루노미드는 1일당 10 내지 12, 12 내지 15, 15 내지 17 및 18 내지 20mg으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 레플루노미드는 1일당 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20mg으로 투여된다. 설파살라진은 매일 경구로 1000 내지 3000mg 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 설파살라진은 1일당 1000 내지 1400, 1400 내지 1800, 1800 내지 2200, 2200 내지 2600 및 2600 내지 3000mg으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 설파살라진은 1일당 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 또는 3000mg으로 투여된다. 하이드록시클로로퀸은 매일 경구로 200 내지 400mg 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 하이드록시클로로퀸은 1일당 200 내지 240, 240 내지 280, 280 내지 320, 320 내지 360 및 360 내지 400으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 하이드록시클로로퀸은 1일당 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390 또는 400mg으로 투여될 수 있다.

[0114] 치료제 투여 및 제형

[0115] 본원에 기술된 방법은 치료적으로 유효한 양의 항-hIL-6R 항체와 DMARD를 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 구절 "치료적으로 유효한 양"은 류마티스 관절염과 관련된 하나 이상의 증상들의 검출 가능한 개선을 초래하는 또는 류마티스 관절염의 상태 또는 증상(들)을 생기게 하는 근본적인 병리학적 메커니즘(들)과 관련이 있는 생물학적 영향(예컨대, 특별한 바이오마커 수준의 감소)을 유발하는 항-hIL-6R 항체와 DMARD의 용량을 의미한다. 예를 들어, 다음과 같은 증상 또는 상태 중 임의의 것의 개선을 유발하는 하나 이상의 DMARD와 항-hIL-6R 항체의 용량은 "치료적으로 유효한 양"으로 간주된다: 만성 질병성 빈혈, 발열, 우울, 피로, 류마티스 결절, 혈관염, 신경병증, 공막염, 심낭염, 펠티 증후군 및/또는 관절 파괴.

[0116] 또한, 검출 가능한 개선은 미국 류마티즘 대학(American College of Rheumatism(ACR)) 류마티스 관절염 분류 기준을 이용하여 검출할 수 있다. 예를 들어, 마탕선으로부터 20%(ACR20), 50%(ACR50) 또는 70%(ACR70) 개선이 검출 가능한 개선을 보여주는 데 이용될 수 있다.

[0117] 질병 활성도 점수(DAS28)는 검출 가능한 개선을 보여주는 데 이용될 수 있다. DAS28은 28개 관절을 기초로 한 압통관절수, 28개 관절을 기초로 한 종창관절수, 일반 건강 평가 및 C-반응성 단백질(CRP) 수준을 측정하여 평가할 수 있는 염증 마커의 종합 점수이다. 질병 반응은 유럽 류마티스학회(European League against Rheumatism(EULAR)) 반응 기준을 이용하여 제시될 수 있다. 이러한 기준에 의한 양호한 반응은 3.2 이상의 현재 점수와 함께, 1.2를 초과하는 DAS28 점수의 개선이다. 중간 반응은 DAS28 점수의 개선이 0.6을 초과하나 1.2 이하이고, 현재 점수가 3.2를 초과한다. 무반응은 DAS28 점수의 개선이 0.6 미만이고, 현재 점수가 5.1을 초과한

다. DAS28 관해는 DAS28 점수가 2.6 미만이다.

- [0118] 본 발명의 방법에 따르면, 환자에 투여되는 항-hIL-6R 항체의 치료적으로 유효한 양은 환자의 연령 및 사이즈 (예컨대, 체중 또는 체표면적)뿐만 아니라, 투여 경로 및 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있는 기타 인자들에 따라 달라질 것이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 항-hIL-6R 항체의 용량은 약 10mg 내지 약 500mg이다. 예를 들어, 본 발명은 1주당 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 185mg, 약 190mg, 약 195mg, 약 200, 약 205mg, 약 210mg, 약 215mg, 약 220mg, 약 225mg, 약 230mg, 약 235mg, 약 240mg, 약 245mg, 약 250mg, 약 255mg, 약 260mg, 약 265mg, 약 270mg, 약 275mg, 약 280mg, 약 285mg, 약 290mg, 약 295mg, 약 300, 약 325mg, 약 350mg, 약 375mg, 약 400mg, 약 425mg, 약 450mg, 약 475mg, 약 500mg 이상의 항-hIL-6R 항체가 환자에 투여되는 방법들을 포함한다.
- [0119] 일 구현예에서, hIL-6R 항체는 1주당 100~150mg으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, hIL-6R 항체는 2주마다 100~200mg으로 투여된다. 다른 구현예에서, hIL-6R 항체는 1주당 약 100 또는 약 150mg으로 투여된다. 다른 구현예에서, hIL-6R 항체는 2주마다 약 100, 150, 또는 200mg으로 투여된다.
- [0120] 환자에 투여되는 항-hIL-6R 항체의 양은 환자 체중 1kg당 항체의 밀리그램(즉, mg/kg)으로 표현될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 환자 체중의 약 0.01 내지 약 100mg/kg, 약 0.1 내지 약 50mg/kg, 또는 약 1 내지 약 10mg/kg의 1일 용량으로 환자에 항-hIL-6R 항체를 투여하는 단계들을 포함한다.
- [0121] 본 발명의 방법은 소정의 시간 경과에 걸쳐 다중 용량의 항-hIL-6R 항체를 환자에 투여하는 단계들을 포함한다. 예를 들어, 항-hIL-6R 항체는 1일당 약 1 내지 5회, 1주당 약 1 내지 5회, 1개월당 약 1 내지 5회 또는 1년당 약 1 내지 5회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 제1 시점에서 제1 용량의 항-hIL-6R 항체를 환자에 투여하는 단계, 이어서 제2 시점에서 제2 용량의 항-hIL-6R 항체를 환자에 투여하는 단계들을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용량과 제2 용량은 동일한 양의 항-hIL-6R 항체를 함유할 수 있다. 예를 들어, 제1 용량과 제2 용량은 각각 약 10mg 내지 약 500mg, 약 20mg 내지 약 300mg, 약 100mg 내지 약 200mg, or 약 100mg 내지 약 150mg의 항체를 함유할 수 있다. 제1 용량과 제2 용량 사이의 시간은 약 수 시간에서 수 주일 수 있다. 예를 들어, 제2 시점(즉, 제2 용량이 투여되는 시간)은 제1 시점(즉, 제1 용량이 투여되는 시간) 후 약 1시간 내지 약 7주 후일 수 있다. 본 발명의 일부 전형적인 구현예에 따르면, 제2 시점은 제1 시점 후 약 1시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 2주, 약 4주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 12주, 약 14주 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 시점은 약 1주 또는 약 2주이다. 제3 또는 이후의 용량은 환자의 치료 과정 전반에 걸쳐 비슷하게 투여될 수 있다.
- [0122] 본 발명은 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 하나 이상의 DMARD를 포함하는 치료적 조성물의 이용방법을 제공한다. 본 발명의 치료적 조성물은 적절한 담체, 부형제 및 기타 개선된 수송, 전달, 내성 등을 제공하기 위하여 제형 내에 포함되는 작용제와 함께 투여될 것이다. 다수의 적절한 제형들은 모든 약사에게 공지된 처방집 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA에서 찾아볼 수 있다. 이들 제형들은 예를 들어, 산제, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, (리포펙틴(LIPOFECTIN™)과 같은 (양이온성 또는 음이온성) 지질 함유 소포, DNA 콘주게이트, 무수성 흡수 페이스트, 수중유적 및 유중수적 에멀전, 에멀전 카르보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔 및 카르보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다. Powell 등의 "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52 : 238 - 311도 참조.
- [0123] 용량은 투여되는 대상자의 연령과 체중, 표적 질병, 상태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 예컨대, 리포솜, 미세입자, 마이크로캡슐 로의 캡슐화, 수용체 매개 엔도시토시스 등 다양한 전달 시스템이 알려져 있고, 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 데 이용될 수 있다(예컨대, Wu *et al.* (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432 참조). 도입 방법은 피부 내, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, 피하, 비강 내, 경막 외 및 경구 경로를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어, 주입 또는 볼러스 주사에 의해, 상피 내층 또는 점막피부 내층(예컨대, 구강점막, 직장 및 장관점막 등)을 통한 흡수에 의해, 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성 작용제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신성 또는 국부성일 수 있다. hIL-6R 항체는 피하로 투여될 수 있다. DMARD는 경구로 또는 근육 내로 투여될 수 있다.
- [0124] 또한, 약학적 조성물은 소포, 특히 리포솜으로 전달될 수 있다(Langer (1990) Science 249:1527-1533 참조).

일부 상황에서는, 약학적 조성물은 예를 들어, 펌프 또는 고분자 물질을 이용하여, 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적에 가까이 위치하게 될 수 있어서, 전신성 용량의 일부만을 필요로 할 수 있다.

[0125] 주사 가능한 제제는 정맥 내, 피하, 피부 내 및 근육 내 주사, 국소 주사, 점적 주입 등을 위한 투여 형태를 포함할 수 있다. 이러한 주사 가능한 제제는 널리 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사 가능한 제제는 예컨대, 위에 기술된 항체 또는 그 염을 주사에 편리하게 이용되는 멸균 수성 매체 또는 유성의 매체에 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사를 위한 수성 매체로는, 예를 들어, 생리식염수, 글루코스 및 기타 보조제를 함유하는 등장용액 등이 있으며, 이들은 알코올(예컨대, 에탄올), 폴리알코올(예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예컨대, 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50mol) 부가 생성물 등과 같은 적절한 가용화제와 조합하여 이용될 수 있다. 유성 매체로는, 예컨대, 참기름, 대두유 등이 이용되며, 이는 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 조합하여 이용될 수 있다. 그렇게 하여 제조된 주사액은 적절한 앰플에 채워질 수 있다.

[0126] 유리하게도, 위에 기술된 경구용 또는 비경구용 약학적 조성물은 활성 성분의 용량을 맞추는 데 적합한 단위 용량의 투여 형태로 제조된다. 그러한 단위 용량의 투여 형태는, 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등을 포함한다. 함유된 DMARD의 양은 일반적으로 사용되는 특정 DMARD에 따라 경구 단위 용량의 투여 형태당 약 5 내지 3000mg이다. 함유된 hIL-6R 항체의 양은 일반적으로 피하 투여 형태당 약 100 내지 200mg이다.

[0127] 본원에 개시된 방법에 따라, 항-hIL-6R 항체 (또는 항체를 포함하는 약학적 제형)은 임의의 허용 가능한 장치 또는 메커니즘을 이용하여 환자에 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 시린지 및 바늘을 사용하여, 또는 재사용 가능한 펜 및/또는 자동주사기 전달 장치로 달성될 수 있다. 본 발명의 방법은 항-hIL-6R 항체 (또는 항체를 포함하는 약학적 제형)을 투여하기 위하여 수많은 재사용 가능한 펜 및/또는 자동주사기 전달 장치들을 이용하는 것을 포함한다. 그러한 장치의 예로 몇 가지만을 언급하자면, 오토펜(AUTOPEN™, Owen Mumford, Inc., 영국 우드스탁), 디세트로닉(DISETRONIC™, 펜(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, 스위스), 휴마로그 믹스 75/25(HUMALOG MIX 75/25™) 펜, 휴마로그(HUMALOG™) 펜, 휴마린 70/30(HUMALIN 70/30™) 펜(Eli Lilly and Co., 미국 인디애나 주 인디애나폴리스), 노보펜(NOVOPEN™) I, II 및 III(Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐), 노보펜 주니어(NOVOPEN JUNIOR™) (Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐), BD™ 펜(Becton Dickinson, 미국 뉴저지 주 프랭클린 호), 옵티펜(OPTIPEN™), 옵티펜 프로(OPTIPEN PRO™), 옵티펜 스타렛(OPTIPEN STARLET™), 및 옵티클릭(OPTICLIK™), (sanofi-aventis, 독일 프랑크푸르트)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 약학적 조성물의 피하 전달에 적용되는 일회용 펜 및/또는 자동주사기 전달 장치의 예로 몇 가지만을 언급하자면, 솔로스타(SOLOSTAR™), 펜(sanofi-aventis), 플렉스펜(FLEXPEN™), (Novo Nordisk) 및 퀵크펜(KWIKPEN™), (Eli Lilly), 수퍼클릭(SURECLICK™) 자동주사기(Amgen, 미국 캘리포니아 주 사우전드 오크스), 펜렛(PENLET™) (Haselmeier, 독일 슈투트가르트), 에피펜(EPIPEN, Dey, L.P.) 및 휴미라(HUMIRA™) 펜(Abbott Labs, 미국 일리노이 주 애보트 파크)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 환자에

[0128] 또한, 항-hIL-6R 항체(또는 항체를 포함하는 약학적 제형)을 전달하기 위하여 마이크로주입기를 이용하는 것도 본원에서 고려된다. 본원에 사용된 용어 "마이크로주입기" 는 장시간(예컨대, 약 10, 15, 20, 25, 30분 이상)에 걸쳐 많은 부피(예컨대, 최대 약 2.5mL 이상)의 약학적 제형을 서서히 투여하기 위하여 설계된 피하 전달 장치를 의미한다. 예컨대, U.S. 6,629,949; US 6,659,982; 및 Meehan *et al.*, J. Controlled Release 46:107-116 (1996) 참조. 마이크로주입기는 고농도(예컨대, 약 100, 125, 150, 175, 200mg/mL 이상) 및/또는 점성의 용액 내에 함유된 대규모 용량의 치료 단백질의 전달에 특히 유용하다.

[0130] 병용 요법

[0131] 본 발명은 류마티스 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에 항-hIL-6R 항체를 적어도 하나의 추가적인 치료제와 병용하여 투여하는 단계를 포함하는 류마티스 관절염의 치료방법을 포함한다. 본 발명의 방법의 실현에서 항-hIL-6R 항체와 병용하여 투여될 수 있는 추가적인 치료제의 예로는 DMARD 및 인간 대상자의 류마티스 관절염을 치료, 예방 또는 완화하는 것으로 알려져 있는 임의의 기타 화합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 맥락에서 항-hIL-6R 항체와 병용하여 투여될 수 있는 추가적인 치료제의 구체적인, 비제한적인 예로는 메토크세이트, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸 및 레플루노미드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 방법에서, 추가적인 치료제(들)은 항-hIL-6R 항체와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 동시 투여를 위해, 항-hIL-6R 항체와 적어도 하나의 추가적인 치료제를 함유하는 약학적 제형이 제조될 수 있다. 본

발명의 실현에서 항-hIL-6R 항체와 병용하여 투여되는 추가적인 치료제의 양은 당해 기술 분야에 공지되어 있고 용이하게 이용할 수 있는 통상적인 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

- [0132] 본 발명의 개시 내용은 다음 중 임의의 것을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:
- [0133] 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 10~25mg의 메토틀렉세이트를 포함하는 조성물.
- [0134] 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 10~25mg의 메토틀렉세이트를 포함하는 조성물.
- [0135] 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 6~25mg의 메토틀렉세이트를 포함하는 조성물.
- [0136] 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 6~25mg의 메토틀렉세이트를 포함하는 조성물.
- [0137] 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 10~20mg의 레플루노미드를 포함하는 조성물.
- [0138] 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 10~20mg의 레플루노미드를 포함하는 조성물.
- [0139] 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1000~3000mg의 설파살라진을 포함하는 조성물.
- [0140] 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1000~3000mg의 설파살라진을 포함하는 조성물.
- [0141] 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 200~400mg의 하이드록시클로로퀸을 포함하는 조성물.
- [0142] 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 200~400mg의 하이드록시클로로퀸을 포함하는 조성물.
- [0143] 본 발명의 개시 내용은 다음 중 임의의 것을 포함하는 류마티스 관절염과 관련된 증상의 개선방법을 제공한다:
- [0144] 필요로 하는 대상자에 1주당 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 10~25mg의 메토틀렉세이트를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0145] 필요로 하는 대상자에 2주마다 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1주당 10~25mg의 메토틀렉세이트를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0146] 필요로 하는 대상자에 1주당 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 6~25mg의 메토틀렉세이트를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0147] 필요로 하는 대상자에 2주마다 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1주당 6~25mg의 메토틀렉세이트를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0148] 필요로 하는 대상자에 1주당 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1일당 10~20mg의 레플루노미드를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0149] 필요로 하는 대상자에 2주마다 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1일당 10~20mg의 레플루노미드를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0150] 필요로 하는 대상자에 1주당 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1일당 1000~3000mg의 설파살라진을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0151] 필요로 하는 대상자에 2주마다 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1일당 1000~3000mg의 설파살라진을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0152] 필요로 하는 대상자에 1주당 100 내지 150mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1일당 200~400mg의 하이드록시클로로퀸을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0153] 필요로 하는 대상자에 2주마다 100 내지 200mg의 사릴루맙(SAR153191) 및 1일당 200~400mg의 하이드록시클로로퀸을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0155] *바이오마커*
- [0156] 본 개시 내용은 류마티스 관절염 치료를 필요로 하는 환자에 치료적으로 유효한 양의, hIL-6R에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 항체 결합 단편과 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 DMARD를 투여하여 류마티스 관절염을 치료하는 방법으로, 이때, 환자의 하나 이상의 류마티스 관절염 관련 바이오마커의 수준이 투여 후에 변화되는 (경우에 따라, 예컨대, 증가되거나 감소되는) 방법을 포함한다. 관련 양태에서, 본 발명은 환자에 치

료적으로 유효한 양의, hIL-6R에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 항체 결합 단편과 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 DMARD를 투여하여, 환자의 류마티스 관절염과 관련된 바이오마커를 감소시키는 방법을 포함한다.

[0157] 류마티스 관절염과 관련된 바이오마커의 예로는 예컨대, 고민감도 C-반응성 단백질(hsCRP), 혈청 아밀로이드 A(saa), 적혈구 침강속도(ESR), 혈청 헵시딘, 인터루킨-6(IL-6) 및 헤모글로빈(Hb)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 인정할 바와 같이, 류마티스 관절염과 관련된 바이오마커의 증가 또는 감소는 항-hIL-6R 항체의 투여 후 정의된 시점에 환자에서 측정된 바이오마커의 수준을, 투여 전에 환자에서 측정된 바이오마커의 수준(즉, "바탕선 측정치")과 비교하여 결정할 수 있다. 바이오마커가 측정될 수 있는 정의된 시점은 예컨대, 항-hIL-6R 항체 투여 후 약 4시간, 8시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 15일, 20일, 35일, 40일 이상의 시점일 수 있다.

[0158] 본 발명의 일부 구현예에 따르면, 환자는 항-hIL-6R 항체를 환자에 투여한 후, hsCRP, SAA, ESR 및/또는 헵시딘 중 하나 이상의 수준의 감소를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 항-hIL-6R 항체와 하나 이상의 DMARD를 매주 투여한 후 약 12주차에, 환자는 다음 중 하나 이상을 나타낼 수 있다: (i) 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 hsCRP의 감소; (ii) 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 SAA의 감소; (iii) 약 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% 이상의 ESR 감소; 및/또는 (iv) 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 이상의 헵시딘 감소.

[0159] 본 발명의 일부 다른 구현예에 따르면, 환자는 항-hIL-6R 항체 및 하나 이상의 DMARD를 환자에 투여한 후, Hb 또는 IL-6 중 하나 이상의 수준의 감소를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 항-hIL-6R 항체 및 하나 이상의 DMARD의 매주 투여 후 약 12주차에, 환자는 다음 중 하나를 나타낼 수 있다: (v) 약 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0% 이상의 Hb의 증가; 및/또는 (vi) 약 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800% 이상의 IL-6의 증가.

[0160] 본 발명은 대상자가 항-hIL-6R 항체의 투여가 유익할 적절한 환자인지를 결정하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 개인이 항-hIL-6R 항체 및/또는 하나 이상의 DMARD를 받기 전에 질병 상태를 나타내는 류마티스 관절염과 관련된 바이오마커의 수준을 나타낸다면, 이러한 개인은 항-hIL-6R 항체의 투여가 유익할 적절한 환자로 식별된다. 일부 전형적인 구현예에 따르면, 개인이 다음 중 하나 이상을 나타낸다면, 이러한 개인은 항-hIL-6R/DMARD 치료법의 좋은 후보로 식별될 수 있다: (i) 약 4mg/L을 초과하는 hsCRP 수준(예컨대, 약 4.5mg/L, 약 5.0mg/L, 약 5.5mg/L, 약 6.0mg/L, 약 7.0mg/L, 약 10.0mg/L, 약 15.0mg/L, 약 20.0mg/L 이상); (ii) 약 3800ng/mL를 초과하는 SAA 수준(예컨대, 약 4000ng/mL, 4500ng/mL, 약 5000ng/mL, 약 5500ng/mL, 약 6000ng/mL, 약 10,000ng/mL, 약 20,000ng/mL, 약 25,000ng/mL, 약 30,000ng/mL, 약 35,000ng/mL, 약 40,000ng/mL, 약 45,000ng/mL 이상); (iii) 약 15mm/hr을 초과하는 ESR(예컨대, 약 16mm/hr, 약 17mm/hr, 약 18mm/hr, 약 19mm/hr, 약 20mm/hr, 약 21mm/hr, 약 22mm/hr, 약 25mm/hr, 약 30mm/hr, 약 35mm/hr, 약 40mm/hr, 약 45mm/hr, 약 50mm/hr 이상); 및/또는 (iv) 약 60ng/mL를 초과하는 헵시딘 수준(예컨대, 약 62ng/mL, 약 64ng/mL, 약 68ng/mL, 약 70ng/mL, 약 72ng/mL, 약 74ng/mL, 약 76ng/mL, 약 78ng/mL, 약 80ng/mL, 약 82ng/mL, 약 84ng/mL, 약 85ng/mL, 약 90ng/mL, 약 95ng/mL, 약 100ng/mL, 약 105ng/mL 이상). 개인을 항-hIL-6R 치료법의 적절한 후보로 식별하기 위하여, 류마티스 관절염의 기타 임상적 지표들과 같은 추가적인 기준이 전술된 류마티스 관절염 관련 바이오마커들 중 임의의 것과 병용하여 이용될 수 있다.

[0162] 환자 집단

[0163] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 특정 환자 집단에 투여된다. 이들 집단은 이전에 항-hIL-6R 항체 및 하나 이상의 DMARD의 병용 이외의 치료 계획으로 류마티스 관절염을 치료했었던 환자들을 포함한다. 이러한 치료 계획은 항-TNF- α 치료법, 예컨대, 생물학적 항-TNF- α 치료 계획을 포함한다. 생물학적 항-TNF- α 길 항체로는 에타너셉트, 인플릭시맙, 아달리루맙, 골리루맙 및 서툴리주맙 폐골을 포함한다. 또한, 이러한 치료 계획은 항-hIL-6R 항체 부재 시의 DMARD 치료법을 포함한다.

[0164] 이러한 치료법에 사용되는 DMARD로는 메토틀렉세이트, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸 및 레플루노미드를 포함한다. DMARD는 단독으로, 또는 항-hIL-6R 항체가 아닌 또 다른 치료법과 병용하여 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 이전의 치료 계획은 메토틀렉세이트였다. 또 다른 구현예에서, 메토틀렉세이트를 이용하는 치료가 항-hIL-6R 항체로 치료 받았던 환자에서 유지된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 항-TNF- α 와 DMARD 치료법을

투여 받았다. 치료법은 임의의 순서로 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 치료법들은 항-hIL-6R 항체와 하나 이상의 DMARD를 병용하여 투여받기 전의 2년 이내에 환자에 제공되었다. 다른 구현예에서, 이러한 치료법들은 항-hIL-6R 항체와 하나 이상의 DMARD를 병용하여 투여받기 전 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년 이내에 제공되었다.

[0165] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 위에 기술된 하나 이상의 치료 계획을 받았으나, 이러한 치료들은 효과적이지 않았던 특정 환자 집단에 투여된다. 본원에 사용된 바와 같이, 항-TNF- α 와 DMARD의 용량이 류마티스 관절염과 관련된 하나 이상의 증상들의 검출 가능한 개선을 가져오지 않거나, 류마티스 관절염의 상태 또는 증상(들)을 발생시키는 근본적인 병리학적 메커니즘(들)과 관련이 있는 생물학적 효과(예컨대, 특별한 바이오마커 수준의 감소)를 초래하지 않을 때, 치료는 효과적이지 않았다.

[0166] 또 다른 예에서, 항-TNF- α 의 용량이 류마티스 관절염과 관련된 하나 이상의 증상들의 검출 가능한 개선을 가져오지 않거나, 이러한 상태 또는 증상(들)을 발생시키는 근본적인 병리학적 메커니즘(들)과 관련이 있는 생물학적 효과(예컨대, 특별한 바이오마커 수준의 감소)를 초래하지 않을 때, 치료는 효과적이지 않았다.

[0167] 또 다른 예에서, 항-TNF- α 와 DMARD의 용량이 류마티스 관절염과 관련된 하나 이상의 증상들의 검출 가능한 개선을 가져오지 않거나, 류마티스 관절염의 상태 또는 증상(들)을 발생시키는 근본적인 병리학적 메커니즘(들)과 관련이 있는 생물학적 효과(예컨대, 특별한 바이오마커 수준의 감소)를 초래하지 않을 때, 치료는 효과적이지 않았다.

[0168] 일부 구현예에서, 사릴루맙은 이전에 DMARD로 비효과적으로 치료를 받았던 환자에 투여된다. 본원에 사용된 바와 같이, DMARD를 이용하는 치료는 환자가 치료 후에도 여전히 "활동성 질병"을 나타낼 때, 효과적이지 않았다. 환자들은 68개 중 적어도 8개의 압통관절과 66개 중 6개의 종창관절 및 $>10\text{mg/L}$ ($>1.0\text{mg/dL}$)의 고민감도 C-반응성 단백질을 나타낼 때, 활동성 질병을 나타낸다. 특정 구현예에서, 환자들은 이전에 MTX로 비효과적으로 치료를 받았다. 그러한 예에서, 환자들은 적어도 12주 동안 10 내지 25mg/주 (또는 용량 범위가 상이하다면, 국소적인 라벨링 요건마다)의 MTX로, 그리고 최소 8주 동안 안정적인 용량의 MTX로 연속적인 치료를 받았을 수 있으며, 여전히 (i) 68개 중 적어도 8개의 압통관절과 66개 중 6개의 종창관절 및 (ii) $>10\text{mg/L}$ ($>1.0\text{mg/dL}$)의 고민감도 C-반응성 단백질로 정의되는 보통 내지 심하게 활동성의 류마티스 관절염을 나타낼 수 있다.

[0169] 예를 들어, 다음과 같은 증상들 또는 상태들 중 임의의 것에 개선을 유발하지 않는 치료는 비효과적인 것으로 간주된다: 만성 질병성 빈혈, 발열, 우울, 피로, 류마티스 결절, 혈관염, 신경병증, 공막염, 심낭염, 펠티 증후군 및/또는 관절 파괴.

[0170] 또한, 검출 가능한 개선은 미국 류마티즘 대학(American College of Rheumatism(ACR)) 류마티스 관절염 분류 기준을 이용하여 검출할 수 있다. 예를 들어, 바탕선으로부터 20%(ACR20), 50%(ACR50) 또는 70%(ACR70) 개선이 검출 가능한 개선을 보여주는 데 이용될 수 있다.

[0171] 질병 활성도 점수(DAS28)는 검출 가능한 개선을 보여주는 데 이용될 수 있다. DAS28은 28개 관절을 기초로 한 압통관절, 28개 관절을 기초로 한 종창관절, 일반 건강 평가 및 C-반응성 단백질(CRP) 수준을 측정하여 평가할 수 있는 염증 마커의 종합 점수이다. 질병 반응은 유럽 류마티스학회(European League against Rheumatism(EULAR)) 반응 기준을 이용하여 제시될 수 있다. 이러한 기준에 의한 양호한 반응은 3.2 이상의 현재 점수와 함께, 1.2를 초과하는 DAS28 점수의 개선이다. 중간 반응은 DAS28 점수의 개선이 0.6을 초과하나 1.2 이하이고, 현재 점수가 3.2를 초과한다. 무반응은 DAS28 점수의 개선이 0.6 미만이고, 현재 점수가 5.1을 초과한다. DAS28 관해는 DAS28 점수가 2.6 미만이다. 또한, 검출 가능한 개선은 DAS28 점수의 임의의 성분들의 개선을 측정함으로써 나타내어질 수 있다.

[0173] 실시예

[0174] 실시예 1.

[0175] 메토트렉세이트 치료가 비효과적인 환자에서 사릴루맙과 메토트렉세이트의 병용은 류마티스 관절염 치료에 효과적이다.

[0176] 메토트렉세이트(MTX)에 대해 부적절한 반응을 나타내는 류마티스 관절염 환자에 전 세계적인, 이중 맹검, 위약 대조, 무작위 연구를 수행하였다. 이러한 연구에 포함된 환자들은 다음과 같은 기준을 가지고 있었다. 환자들은 66개 중 적어도 6개의 종창관절과 68개 중 8개의 압통관절 및 $\text{hs-CRP} > 6\text{mg/L}$ 로 정의된 활동성 질병을 앓고 있

어야 했다. 또한, 환자들은 메토타렉세이트(MTX) - 10 내지 25mg/주(또는 12주 동안 아시아-태평양 지역 내의 환자들을 위해 6 내지 25mg/주)의 지속적인 치료를 받았어야 했다.

- [0177] 연구는 두 부분을 포함한다. 연구의 제1부(A부)는 효능(징후와 증상의 감소)과 안전성을 기초로 한 두 가지 최선의 용량 계획을 선택하고자 한 12주, 8개 군의 용량 범위 시험 부분이었다. 연구의 제2부(B부)는 징후 및 증상의 감소, 구조적 손상 진행의 억제, 신체 기능의 개선 및 주요 임상적 반응의 유도에 대한 이러한 두 가지의 선택된 투여 계획의 효능과 안전성을 확인하기 위한 52주의 부분이었다.
- [0178] 본 연구의 운영상 원활한 설계 속성은, 마지막 환자를 A부에서 무작위 배정한 직후에 결과를 기초로 한 용량 선택을 기다리지 않고, B부가 환자들을 시험하기 시작한다는 사실에 있다. 따라서, B부의 환자들은 그들의 등록 시간에 따라 2개의 별개 코호트에 속한다.
- [0179] 용량 선택 전에 무작위 배정된 환자들의 코호트 1: 이들 환자들은 (A부의 환자들처럼) 6개 군으로 무작위 배정된다. 용량 선택 후, 두 개의 선택된 용량과 위약 계획으로 무작위 배정된 환자들은 52주의 시험을 계속하지만, 세 개의 다른 군들로 무작위 배정된 환자들은 본 연구로부터는 중단되나, 개방 표지 연장 시험에 참여하도록 제안을 받는다(LTS11210 참조).
- [0180] 용량 선택 후에 무작위 배정된 환자들의 코호트 2: 이들 환자들은 2개의 선택된 용량군과 위약군의 3개 군으로 무작위 배정된다.
- [0181] A부
- [0182] 진단, 질병 활성도, 연구에 대한 적격성 확인 및 병용 치료법의 검증을 위한 스크리닝 방문 시 환자들을 평가하였다. 혈액학, 화학 프로파일, 지질 프로파일, 간 효소 및 급성 단계 반응물질, HbA1c, B형 및 C형 간염, 그리고 가임 여성에 대한 혈청 임신 시험을 포함하는 완전한 검사 및 실험실 시험을 수행하였다. 또한, ECG 평가도 수행하였다. 임의의 결핵을 배제하기 위한 PPD 시험과 퀴티페론(Quant iFERON)뿐만 아니라 (최근 3개월 이내에 수행된 문서화된 음성 X선을 이용할 수 없는 경우) 가슴 X선도 수행하였다.
- [0183] 적격성을 확인한 후, 환자들을 이러한 국제적으로 여러 지역에서 이루어지는, 이중 맹검, 병행군 위약 대조, MTX 공동 치료법과 함께 매주 피하로 제공된 SAR153191 또는 위약의 6개 군의 12주의 연구 치료에 균형잡힌 방식으로 무작위 배정하였다. 용량은 도 1에 나타내었다.
- [0184] 본 연구 전에 이루어졌던 바와 같이 메토타렉세이트를 각 환자에 투여하였다. 이것은 10 내지 25mg/주, 또는 아시아-태평양 지역인 타이완, 대한민국, 말레이시아, 필리핀, 타이 및 인도의 환자에게는 6 내지 25mg/주였다.
- [0185] 최초의 방문이 이루어지는 동안, 환자들에게 금지 약물의 목록을 상기시켰고, MTX 독성을 막기 위하여 지역의 권고에 따라 엽산과 함께 연구 종료 시까지 자신의 현재의 안정적인 용량으로 MTX를 계속해서 복용할 것을 상기시켰다. 환자들은 IMP를 준비하여 스스로 투여하도록 훈련을 받았고, 절대적으로 7일 차이로 주사를 놓도록 상기시켰다. 외부 장소 방문이 발생하는 투여 시점에는, 환자 스스로, 숙련된 전문 간병인 또는 숙련된 자격을 갖춘 사람이 SAR153191을 주사하였다.
- [0186] 환자들은 6회의 추가적인 방문을 2, 4, 6, 8, 10 및 12주에 하였다. 주요 효능 점수 계산 및 안전성 측면의 후속 조치를 위해 혈액학, 화학 프로파일, 지질 프로파일, 간 효소 및 급성 단계 반응물질을 포함하는 효능 평가 및 실험실 시험을 연구 전반에 걸쳐 평가하였다. 무작위 배정 및 2, 4, 8 및 12주의 방문 시, ACR 점수(1차 종말점)를 계산하기 위하여 조사자 및 환자의 데이터와 무관한 평가자가 압통관절수와 종창관절수를 위한 완전한 관절 검사를 수행하였다. 맹검을 유지하기 위하여, 조사자, 후원자 및 환자는 연구 중에 CRP 및 혈청 IL6 수준을 알 수 없게 한다.
- [0187] 체온 모니터링에 의해 부분적으로 평가되는 잠재적인 감염을 포함한 부작용에 대하여 면밀한 모니터링이 매 방문 시 이루어졌다. 구체적인 환자 평가(임의의 징후 또는 증상, 또는 활성 TB와의 접촉 확인)를 통해 결핵 존재 여부를 확인하였다. 바탕선 및 치료 방문 종료 시에 신경학적 이상(이력 및 신체 검사) 또는 자가 면역 특이 체질(ANA, ds-DNA 항체)을 시험하였다.
- [0188] 질병 반응 또는 부작용을 예측하는 데 사용할 수 있을 잠재적인 바이오마커를 시험하기 위하여 연구 중에 특정 혈액 및 소변 샘플들을 채취하였다. 여기에는 DNA를 위한 단일 샘플(환자가 소정의 고지에 입각한 동의서에 서명한 후의) 및 RNA 발현 프로파일링 및 단백질 바이오마커 분석을 위한 연구 전반에 걸쳐 연속적으로 획득된 여러 샘플들이 포함되었다. 또한, 샘플들은 약물동력학적 매개변수 및 SAR153191에 대한 항체를 위해 적절한 시점

에 수집되었다.

[0189] 초기에 중단된 환자는 완전한 임상 및 실험실 평가와 함께, 치료 방문의 종료 시에 평가하였다. 그들은 ACR 점수와 관련하여 비 반응자로 간주되었다.

[0190] 치료 방문 종료 시, 모든 환자들은 치료 후 추후 검사를 완료하기 위해 일정을 잡았다. 치료 기간을 완료한 환자들은 SAR153191를 이용한 개방 표시 장기간 안전성 연장 연구에 참여할 것을 제안받았다.

[0191] *결과*

[0192] 표준 류마티스 관절염 치료법인 메토크세이트(MTX)와 병용하여 사릴루맵(REGN88/SAR153191)으로 치료받은 인간 환자들은 MTX만을 처리한 환자들에 비해, 중등도 내지 중증의 류마티스 관절염(RA)의 징후 및 증상들의 상당한 그리고 임상적으로 의미있는 개선을 달성했다. MTX와 병용한 다섯 개의 상이한 용량 계획의 사릴루맵을 위약 플러스 MTX와 비교한, 306명, 용량 범위, 다국적, 무작위, 여러 개 군, 이중 맹검, 위약 대조 연구를 수행하였다. 본 연구의 1차 종말점은 12주 후에 류마티스 관절염 증상의 적어도 20% 개선(ACR20)을 달성하는 환자들의 비율이었다.

[0193] MTX와 병용으로 사릴루맵을 투여받는 환자들에서 용량 반응이 관찰되었다. 위약과 MTX를 제공받는 환자의 46.2%에 비해, 최저 사릴루맵 용량 계획을 제공받는 환자의 49.0%, 그리고 최고 용량 계획을 제공받는 환자의 72.0%에서 12주 후의 ACR20 반응이 보였다($p=0.02$, 다양성에 대해, 최대 사릴루맵 용량 계획에 대해 교정함)(도 2). 적극적인 치료군에서 더욱 빈번하게 보고된 가장 흔한 부작용(>5%)은 (심각하지 않은) 감염, 호중성 백혈구 감소증 및 간 기능 시험 이상을 포함했다. 부작용의 유형 및 빈도는 IL-6 억제에 대해 이전에 보고된 것들과 일치하였다. 다섯 개의 사릴루맵 처리군과 위약군 가운데 심각한 부작용의 발생 정도는 비슷하였다.

[0194] 또한, 사릴루맵은 류마티스 관절염 시험에 사용되는 임상적 활성의 추가적인 측정치인 ACR 50, ACR 70 및 DAS 28 점수를 포함하는 2차 종료점에서 위약에 비해 상당한 이점을 발휘하였다. 더욱 구체적으로는

[0195] - 위약 및 MTX를 투여받는 환자의 15%에 비해, 최저 사릴루맵 용량 계획을 제공받는 환자의 22%, 그리고 최고 용량 계획을 제공받는 환자의 30%에서 12주 후의 ACR50 반응이 보였다(도 3).

[0196] - 또한, 위약군에 비해, 200mg q2w 군에서 ACR70이 상당히 더 높았다. 12주 후의 ACR70 반응은 위약과 MTX를 제공받는 환자의 2%에 비해, 최고 용량 계획을 제공받는 환자의 16%에서 나타났다(도 3).

[0197] 이러한 결과는 사릴루맵과 함께 IL-6R 차단이 류마티스 관절염 질병 증상에 대하여 전도 유망한 새로운 항염증 시험용 치료법을 나타낸다는 증거를 제공한다.

[0199] *B부*

[0200] 진단, 질병 활성도, 연구에 대한 적격성 확인 및 병용 치료법의 검증을 위한 스크리닝 방문 시 환자들을 평가하였다. 조사자는 환자가 양성 항사이클릭 시트룰린화 펩티드 항체(CCP)이거나 양성 류마티스 인자(RF)인지, 또는 그 환자가 X선 상에서 확인된 골미란을 나타내는지 확인할 것이다. 필요하다면, CCP와 RF 모두에 음성이고, X선이 없는 환자에 대해서는, 중심적으로 검토되는 스크리닝 X선이 수행되어, 연구를 위한 바탕선 X선 평가로서도 고려될 것이다.

[0201] 코호트 1: 용량 선택 전에 무작위 배정된 환자

[0202] 장기간의 안전 연장 연구를 위한 모집은 A부에서 마지막 환자가 무작위 배정된 직후에 시작된다. 적격성을 확인한 후, 환자들을 국제적으로 여러 지역에서 이루어지는, 이중 맹검, 병행군 위약 대조, MTX 공동 치료법과 함께 매주 피하로 제공된 SAR153191(5개의 활성 용량 계획) 또는 위약의 6개 군의 연구 치료에, 이전의 생물제제 이용 및 지역에 의해 층화된 균형잡힌 방식으로 무작위 배정한다.

[0203] 코호트 1 환자들을 위한 매 환자 방문 시작 시, 조사자는 환자가 여전히 이 연구에 대한 "적격" 여부, 즉, 환자가 비 선택된 군으로의 무작위 배정 때문에 중단되지 않는지 여부를 IVRS 리스트를 통해 확인한다. 실제로, 중요한 용량 계획이 A부에서 선택될 때, 해당하는 군 또는 위약군으로 무작위 배정된 환자들만이 여전히 연구 대상 자격이 있는 것으로 여겨지며, 총 52주 동안 연구를 계속한다. (비 선택된 용량 계획으로 무작위 배정된) 나머지 환자들은 IVRS에 의해 더 이상 자격이 없는 것으로 간주된다. 조사자는 이들 환자들에게 환자가 등록하는 시기에 이용할 수 있는 최고 용량 계획으로 SAR153191를 이용하는 개방 연장 연구에 참여하도록 제안한다.

- [0204] 초기의 무작위는 모든 환자에 대해 맹검으로 유지된다.
- [0205] 코호트 2: 용량 선택 후 무작위 배정된 환자 - 중요한 부분.
- [0206] 1일차에 적격 여부를 확인한 후, 환자들을 국제적으로 여러 지역에서 이루어지는, 이중 맹검, 병행군, 위약 대조, MTX 공동 치료법과 함께 피하로 제공된 SAR153191(2개의 중요한 용량 계획) 또는 위약의 3개 군의 연구에, 이전의 생물제제 이용 및 지역에 의해 층화된 균형잡힌 방식으로 무작위 배정한다.
- [0207] 코호트 1과 코호트 2:
- [0208] 둘 중 어느 하나의 코호트에서, 환자들은 28주차까지 2주차, 4주차, 및 4주마다, 그리고 52주차까지 8주마다, 효능 및 안전성 평가와 실험실 시험에 대해 평가되었다.
- [0209] A부에 기술된 것과 동일한 절차가 B부에 적용된다. 또한, 손발 관절의 X선 평가를 24주차와 52주차에 바탕으로 수행한다. 임의의 환자 정보를 익명화한 방사선 사진을 Sharp 점수(관절 파괴에 대한 특정 점수 산정 시스템) 계산을 위해 중심 판독자에게 보낸다. 또한, SF-36과 같은 건강 경제 평가도 추가된다.
- [0210] 16주차부터, 2회의 연속 방문에 대해 중창관절수(SJC) 또는 압통관절수(TJC)에 있어서 바탕으로 20% 미만의 개선으로 정의되는 효능 부족, 또는 임의의 기타 조사자의 판단을 기초로 한 효능의 명백한 부족을 나타내는 환자들은 구조치료군으로의 이전 시점에서 개방 표시 SAR153191 최고 이용 가능한 용량으로 구조되도록 제안을 받으며, 그들의 예정된 방문 일정에 따라 연구를 계속한다. 실험실 분석을 위한 혈액 샘플들은 안전상의 목적을 위해 전환한지 2주 후에 채취된다. 그들은 1차 종말점(ACR20)에 대해 비반응자로 간주된다. 이들 환자들은 연구에 남아 모든 방문을 지속한다.
- [0211] 선택된 국가에서, B부 치료 방문 7/16주, 또는 그 이후에 효능 기준 결여를 충족하는 환자들은 치료로부터 영구적으로 중단되며, 개방 치료 구조군에 참여할 수 있는 자격을 갖지 못한다. 그 대신, 이러한 환자들은 치료 방문이 종료되고 6주 후에 안전성 평가를 위하여 후속 방문을 한다.
- [0212] 조기에 중단하거나 개방 SAR153191로 조기에 구조되는 임의의 환자를 위해, 연구 X선 평가가 선행하는 3개월 이내에 이루어지지 않았다면 철수 또는 구조 시점에 추가적인 X선 평가가 수행된다(X선 노출을 피하기 위하여 2회의 X선 평가 사이에 3개월의 제한 기간이 고려되어야 한다).
- [0213] (개방 표시 구조군의 환자를 포함하는) B부를 완료하는 환자는 등록 시점에 최대 용량 계획에서 개방 표시 연장 연구에 등록할 것을 제안받게 된다. 모든 환자가 치료 후 후속 방문을 완료하도록 일정을 잡는다. 환자가 SAR153191 개방 표시 장기간 연장 연구에 들어갈 것을 동의하고, 적격이 있는 것으로 확인되면, 치료 후 후속 방문은 끝나지 않는다.
- [0215] **실시예 2. 사릴루맙과 DMARD의 병용은 TNF- α 길항제와 메토틱렉세이트 치료가 비효과적인 환자에서 류마티스 관절염 치료에 효과적이다.**
- [0216] 메토틱렉세이트(MTX)와 적어도 하나의 TNF- α 길항제에 대해 부적절한 반응을 나타내는 류마티스 관절염 환자에 전 세계적인, 이중 맹검, 위약 대조, 무작위 연구를 수행하였다. 이러한 연구에 포함된 환자들은 다음과 같은 기준을 가지고 있었다. 환자들은, 조사자의 견해로, 지난 2년 내에 적어도 3개월 동안 치료받은 후에, 적어도 하나의 TNF- α 길항제에 부적절한 반응을 나타냈거나, 적어도 하나의 TNF- α 길항제를 견디지 못해 중단했다. TNF- α 길항제로는 에타너셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙 및/또는 서툴리주맙 페골을 포함했다. 환자들은 66개 중 적어도 6개의 중창관절과 68개 중 8개의 압통관절 및 hs-CRP > 8mg/L로 정의된 활동성 질병을 앓고 있어야 했다. 또한, 환자들은 하나의 DMARD 또는 DMARD를 병용하여 바탕으로 이전에 적어도 12주 동안, 그리고 스크리닝 전에 적어도 6주 동안 안정적인 용량(들)로, 계속하여 치료를 받았어야 했다. 이러한 DMARD로는 메토틱렉세이트(MTX) - 10 내지 25mg/주(또는 아시아-태평양 지역 내의 환자의 경우, 6 내지 25mg/주); 레플루노미드(LEF) - 1일당 10 내지 20mg; 설파살라진(SSZ) - 1일당 1000 내지 3000mg; 또는 하이드록시클로로퀸(HCQ) - 1일당 200 내지 400mg.

[0217]

조사 의약품 및 비조사 의약품을 위한 군 및 형태

군	치료	사릴루맙 150mg	사릴루맙 200mg	위약	단일치료법 또는 병용치료법으로의 배경 약물
I	BT + 사릴루맙 2주마다 (q2w)	1 SC 주사		--	다음에 포함: - 메토트렉세이트 - 엽산/폴린산 보충제와 함께 10 내지 25mg/주(또 는 아시아-태평양 지역 내의 환자 의 경우, 6 내지 25mg/주) - 레플루노미드 - 일당 10 내지 20mg - 설파살라진 - 1일당 1000 내지 3000mg - 하이드록시클로로퀸 - 1일당 200 내지 400mg
II	BT + 사릴루맙 q2w	--	1 SC 주사	--	위와 동일함
III	BT + 위약 q2w	--	--	1 SC 주사	위와 동일함
12주차부터, 2회의 연속 방문에 대해 종창관절수 및 압통관절수에 대해 바탕으로서부터 20% 미만의 개선 으로 정의되는 효능 부족을 나타내는 환자는 시험에서 최고 농도의 개방 표시 사릴루맙으로 구조되도록 제안을 받는다. 이러한 환자들은 방문 일정에 따라 시험을 계속한다. BT = 배경 치료; q2w = 2주마다; SC = 피하					

[0218]

피하 투여는 복부 또는 허벅지에서 이루어진다. 각 용량은 단일 주사로, (가능하면) 스스로 투여된다. SC 주사 부위는 복부의 4반부(배꼽 또는 허리 영역 제외) 또는 허벅지(전면과 측면) 사이에서 교대될 수 있다.

[0219]

환자 및/또는 그들의 비 전문 간병인은 이중 맹검 치료 기간 시작 시, IMP를 준비하고 관리하도록 훈련된다. 이러한 훈련은 환자의 연구 파일에 기록해야 한다. 연구 코디네이터 또는 피 지명자는 1일차(방문 2)에 훈련 과정의 일환으로 초기 용량을 포함하는 제1 주사를 투여할 수 있다. 환자가 연구 방문을 하는 날에는 임상적 절차 및 채혈 후에 IMP가 투여된다. 연구 장소에서 제공되지 않는 용량에 대해서는 이러한 주사에 관한 정보를 기록하도록 다이어리가 제공된다. 이러한 다이어리는 환자의 연구 파일에 소스 데이터로 보유된다. 환자가 IMP를 투여할 수 없거나 IMP 투여를 원치 않는다면, 자격을 갖춘 실무자 및/또는 간병인이, 연구 장소에서 제공하도록 예정되지 않은 용량에 대해, IMP를 투여하도록 조정해야 한다.

[0220]

연구 방문이 예정된 대로 현장에서 이루어지지 않는다면, 용량은 예정된 대로 환자 및/또는 그들의 간병인(들)에 의해 투여될 것이다.

[0221]

치료는 24주 동안 지속된다. 12주차부터, 2회의 연속 방문에 대해 SJC 및 TJC에 대해 바탕으로서부터 20% 미만의 개선으로 정의되는 효능 부족을 나타내는 환자는 시험에서 최고 농도의 개방 표시 사릴루맙으로 구조되도록 제안을 받는다. 이러한 환자들은 방문 일정에 따라 시험을 계속한다.

[0222]

본 연구에서는, 배경 치료법으로 간주되는 DMARD 치료법 외에 사릴루맙이 투여된다. 모든 환자는 바탕으로 전에 적어도 12주 동안 배경 치료법으로서 비생물학적 DMARD(들) 중 하나 또는 이들을 병용한 것으로서, 스크리닝 전에 적어도 6주 동안 안정적인 용량(들)로 연속적인 치료를 계속해서 받아야 한다 :

[0223]

● 토트렉세이트(MTX) - 엽산/폴린산 보충제와 함께 10 내지 25mg/주(또는 아시아 - 태평양 지역 내의 환자들의 경우 6 내지 25mg/주)

[0224]

● 레플루노미드(LEF) - 1일당 10 내지 20mg

[0225]

● 설파살라진(SSZ) - 1일당 1000 내지 3000mg

[0226]

● 하이드록시클로로퀸(HCQ) - 1일당 200 내지 400mg

[0227]

각각의 DMARD 용량은 사례 보고서 양식에 연구 전반에 걸쳐 기록된다. 언제든지 DMARD 용량은 안전성 및 내성의 이유로 감소될 수 있다. 임의의 용량 변화 및 새로운 용량의 시작일은 방문 시마다 e-CRF에 기록되어야 한다. DMARD(들)은 IMP로서 후원자에 의해 분배되거나 제공되지 않는다.

[0228]

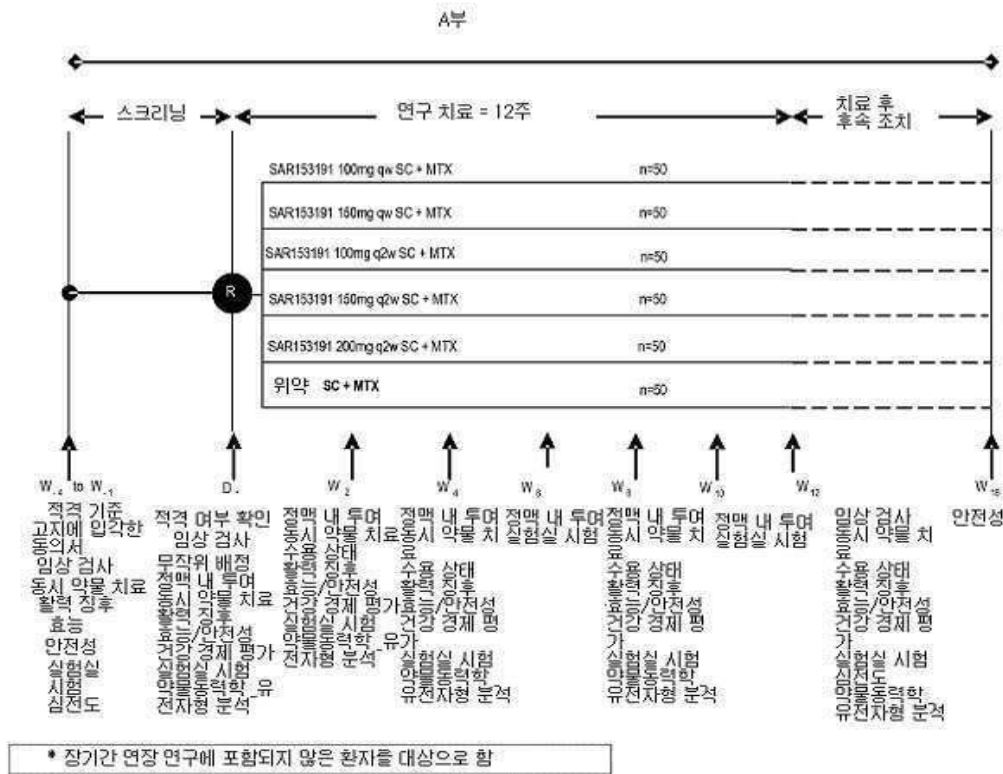
MTX를 복용하는 모든 환자는 연구가 이루어지는 국가의 지역 권고에 따라 엽산/폴린산을 받게 될 것이다. 엽산/

폴린산의 용량, 경로 및 투여 일정은 수반하는 약물과 함께 기록된다.

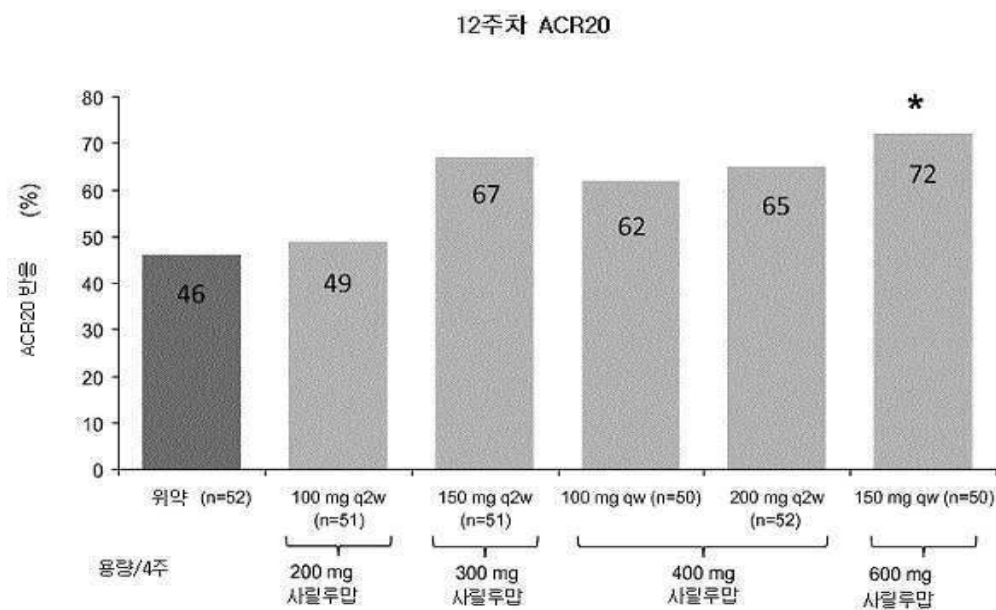
- [0229] 사틸루맙 및 상응하는 위약은 동일하게 매치된 유리 재질의 사전 충전된 시린지로 제공될 것이다. 각각의 사전 충전된 시린지는 1.14mL의 사틸루맙(SAR153191) 또는 상응하는 위약 용액을 함유한다.
- [0230] 치료 키트 번호의 목록이 생성될 것이다. 무작위화 목록은 대화형 음성 응답 시스템(IVRS)에 의해 발생될 것이다. 무작위화 및 치료 키트 목록은 IVRS로 로딩될 것이다.
- [0231] 치료 키트 번호는 환자 무작위화 시기 및 이후의 환자의 예정된 방문 시에 하루 24시간 이용할 수 있는 IVRS를 통해 조사자에 의해 얻어질 것이다.
- [0232] 이중 맹검 설계에 따라, 조사자는 연구 치료에 맹검인 상태를 유지할 것이며, 8.7 섹션에 기술된 환경을 제외하고는 무작위화(처리 코드)에 대한 접근권을 보유하지 못할 것이다.
- [0233] 환자는 IVRS를 이용하는 중앙의 무작위화 시스템을 통해 치료군 중 하나로 무작위 배정된다. 환자는 치료 번호가 IVRS에 의해 제공되었을 때 무작위 배정된 것으로 간주된다.
- [0234] 스크리닝 방문인 방문 1 시점에, 현장 코디네이터가 IVRS를 접촉하여 고지에 입각한 동의서를 제출하는 각 환자 에 대한 환자 번호를 획득한다. 각 환자는 센터와 관련이 있는 환자 번호를 할당받고, 각 센터에서 연대순으로 할당받는다.
- [0235] 치료 과제는 지역 및 이전 항-TNF의 수(1 대 > 1)로 층화된 IVRS를 통해 중앙의 무작위화 목록에 따라 환자에 할당될 것이다. 방문 2(1일차) 시점에, 환자가 치료 기간에 진입할 자격이 있음을 확인한 후, 현장 코디네이터는 제1 치료 과제(키트 번호)를 받기 위하여 IVRS를 접촉할 것이다. 환자들은 사틸루맙 또는 상응하는 위약으로 이루어지는 2개의 치료군 중 하나를 받도록 무작위 배정될 것이다. 무작위화 비율은 1:1:1(사틸루맙 150mg: 사틸루맙 200mg: 상응하는 위약)이다. 치료 기간 중의 후속 처방 방문 시, 현장 코디네이터는 IVRS에 후속 치료 키트 과제를 획득할 것을 요구할 것이다. 각각의 과제 후에 확인 팩스/이메일이 현장에 전송될 것이다.
- [0236] 무작위 배정 환자는 IVRS 로그 파일로부터 증명된 바와 같이, 등록되어IVRS로부터 무작위화 번호를 할당받은 환자로 정의된다. 또한, IMP는 센터 IMP 목록 형태로 기록되고 추적된다.
- [0237] 본 개시 내용의 조성물 및 방법은 본원에 기술된 특정 구현예에 의해 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 본원에 기술된 것들뿐만 아니라, 본 발명의 다양한 변경은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 전술한 설명으로부터 명백하게 될 것이다. 그러한 변경은 첨부된 특허청구범위의 범위 내에 해당하도록 되어 있다.

도면

도면1

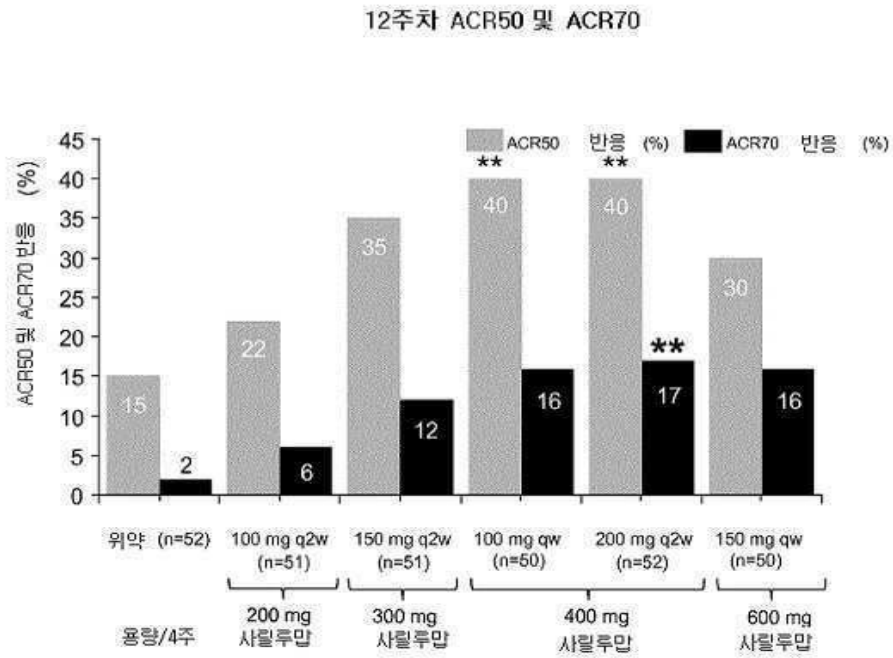


도면2



* 코크란-멘델-헨델 검정(p<0.05)으로 분석하고, 용량의 절차로 다양성에 대해 교정함. 위약에 비해 유의미함

도면3



** 위약에 비해 통계적으로 유의미함($p < 0.01$, 다양성에 대해 사후 조정함)

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND METHODS OF USING SAME

<130> US2011-131

<160> 3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 358

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(358)

<223> extracellular domain of human IL-6R

<400> 1

Met Val Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10 15

Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg
20 25 30

Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro
35 40 45

Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys
50 55 60

Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg
65 70 75 80

Leu Leu Leu Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
85 90 95

Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val
100 105 110

Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser
115 120 125

Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr
130 135 140

Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp
145 150 155 160

Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys
165 170 175

Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met
180 185 190

Cys Val Ala Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe
195 200 205

Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val
210 215 220

Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp
225 230 235 240

Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg

245 250 255
Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp
260 265 270

Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His
275 280 285
Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser
290 295 300
Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser
305 310 315 320
Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr
325 330 335

Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr
340 345 350
Ser Leu Pro Val Gln Asp
355

<210> 2

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(116)

<223> heavy chain variable region of sarilumab

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

	100	105	110
Thr Val Ser Ser			

115

<210> 3

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(107)

<223> light chain variable region of sarilumab

<400> 3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105