(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0122810
(43) 공개일자 2021년10월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7027293
(22) 출원일자(국제) 2020년01월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년08월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/016203
(87) 국제공개번호 WO 2020/160465
국제공개일자 2020년08월06일
(30) 우선권주장
62/799,698 2019년01월31일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
사노피 바이오테크놀로지
프랑스 에프-75008 파리 뤼 라 보에티에 54
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
(72) 발명자
바렛-코르멜, 리디
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 사노피 내
몸타헨, 타냐
미국 02421 펜실베이니아주 노스 웨일즈 수잔 서클 노스 207
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

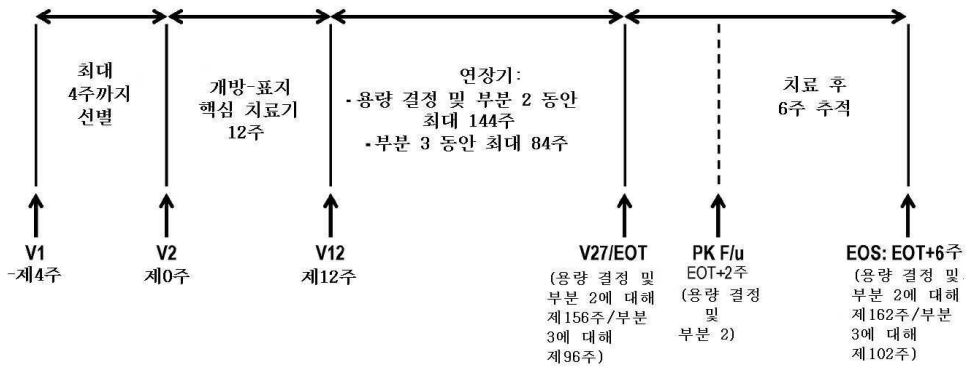
전체 청구항 수 : 총 156 항

(54) 발명의 명칭 **청소년 특발성 관절염을 치료하기 위한 항 IL-6 수용체 항체**

(57) 요 약

본 발명은 인간 인터류킨-6 수용체(HL-6R)에 특이적으로 결합하는 항체를 이용하여 전신 청소년 특발성 관절염 및 다관절-과정 청소년 특발성 관절염의 증상을 치료하고 개선시키는 조성물 및 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
피오레, 스테파노
미국 08807 뉴저지주 브리지워터 메일-코드 55
에이-505에이 코포레이트 드라이브 55 사노피 내
반 아델스버그, 자넷
미국 10025 뉴욕주 뉴욕 리버사이드 드라이브 420

(30) 우선권주장
62/851,474 2019년05월22일 미국(US)
62/935,395 2019년11월14일 미국(US)
19306553.9 2019년12월03일
유럽특허청(EPO)(EP)

명 세 서

청구범위

청구항 1

청소년 특발성 관절염(Juvenile idiopathic arthritis: JIA)의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, 인터류킨 6(IL-6) 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 약 2 ㎎/㎏ 내지 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 2

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 약 2 ㎎/㎏ 내지 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 3

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 매주 약 2 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 4

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 매주 약 2 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 5

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 매주 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 6

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체는 VH 및 경쇄 VL을 포함하되, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 매주 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 7

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 2 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 2 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 9

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 14

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JIA는 전신 JIA(systemic JIA: sJIA)인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 사릴루맙(sarilumab)인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는: 적어도 2주 지속되는 발열을 수반하거나 또는 이에 이어지는 적어도 6주의 지속기간 동안 적어도 1개의 관절에서의 관절염; 몸통에서의 순간적인 홍반; 전신 림프

절종; 간비대 및/또는 비장종대; 다발성 장막염; 체중감소; 피로; 병감; 발열; 상승된 말초 백혈구(WBC) 수; 증가된 혈소판 수; 100 ㎜/h 초과의 상승된 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate: ESR); 빈혈; 및 건강한 대상체에 비해 높은 페리틴 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 sJIA의 적어도 1가지의 증상을 앓고 있는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 sJIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있되, 상기 적어도 한 가지의 증상은 절뚝거림, 깨어날 때의 경직, 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림, 감소된 활동 수준; 매일의 발열, 관절부종, 및/또는 소근육 운동 활동의 어려움인, 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, sJIA의 적어도 한 가지의 증상의 진행은 감소되거나, 늦춰지거나, 중단되거나 또는 달리 호전된, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 대상체에서의 sJIA의 상기 적어도 한 가지의 증상은 항체를 투여한 후에 개선되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 갖고, 생물학적 질환 변형 항류마티스 약물(disease modifying antirheumatic drug: DMARD)에 대한 후보로서 간주되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체를 치료하는 것은 상기 대상체의 청소년 특발성 관절염 ACR 스코어의 개선, 상기 대상체에서의 JIA ACR 성분의 개선, 상기 항체를 투여하기 전에 비해 상기 대상체에게 투여한 코르티코스테로이드의 수준의 감소 및/또는 상기 대상체의 소아 관절염 질환 활성 스코어의 감소를 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 (a) 5개 이상의 활동성 관절; 또는 (b) 적어도 3 연속일 동안 동일 용량으로 투여한 글루코코르티코이드에도 불구하고, 2개 이상의 활동성 관절 및 임의의 7 연속일 중 적어도 3일 동안 약 37.5℃ 초과의 전신 청소년 특발성 관절염 발열을 갖는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 3일 동안 매일 이장열(spiking fever)을 수반하거나 이장열에 이어지고, 순간적인 홍반성 발진; 일반화된 림프절 비대; 간비대 및/또는 비장종대; 및/또는 장막염 중 하나 이상을 수반하는 2개 이상의 관절에서의 관절염을 갖는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JIA는 다관절-과정 JIA (polyarticular-course JIA: pcJIA)인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 pcJIA는 다관절 JIA 또는 연장된 소수관절형 JIA인, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 항체는 사릴루맙인, 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 대칭적 다관절염의 변형; 관절구축; 만성 윤활막염증; 관절 연골 상실; 관절곁 뼈의 침식; 정구성 만성 빈혈; 상승된 ESR 단백질; 상승된 C-반응성 단백질; 상승된 백혈구 수; 경추의 무증상 관절염; 및/또는 소악증으로 이루어진 군으로부터 선택된 RF-양성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있는, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 관절 아탈구 및/또는 관절구축을 갖는, 방법.

청구항 30

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 움직임이 감소된 대칭적 다관절염, 근력저하 및/또는 감소된 신체 기능으로 이루어진 군으로부터 선택된 RF-음성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있는, 방법.

청구항 31

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 질환의 처음 6개월 후 4개 초과의 관절에 영향을 미치는 무균성 염증성 활액막염; 절뚝거림을 수반한 이동; 만성 앞포도막염; 후속적 하지 부동을 수반하는 해당 사지의 과다성장을 야기하는 무릎 또는 발목에서의 만성 관절염; 근 위축; 및/또는 무릎 또는 손목에서의 굴곡 구축으로 이루어진 군으로부터 선택된 연장된 소수관절형 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있는, 방법.

청구항 32

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 pcJIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있되, 상기 적어도 한 가지의 증상은 절뚝거림; 깨어날 때의 경직; 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림; 감소된 활동 수준; 관절부종; 및/또는 소근육 운동 활동의 어려움인, 방법.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, JIA의 적어도 한 가지의 증상의 진행은 감소되거나, 늦춰지거나, 중단되거나 또는 달리 호전된, 방법.

청구항 34

제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체를 치료하는 것은 상기 대상체의 청소년 특발성 관절염 ACR 스코어의 개선, JIA ACR 간격의 개선 및/또는 상기 대상체의 소아 관절염 질환 활성 스코어 감소 및/또는 월리스(Wallace) 기준에 의해 임상적으로 비활성인 질환의 달성을 포함하는, 방법.

청구항 35

제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체를 치료하는 것은 상기 대상체의 JIA ACR 간격의 개선 및/또는 상기 대상체의 소아 관절염 질환 활성 스코어-27 감소 및/또는 월리스 기준에 의해 임상적으로 비활성인 질환의 달성을 포함하는, 방법.

청구항 36

제25항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 활동성 관절염을 갖는 적어도 5개의 관절을 갖는, 방법.

청구항 37

제25항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 질환의 처음 6개월 동안 5개 이상의 관절에 영향을 미치는 다관절 관절염 또는 처음 6개월 동안 4개 이하의 관절에 영향을 미치고 상기 처음 6개월 후에 5개 이상의 관절로 진행되는 소수관절형 관절염을 갖는, 방법.

청구항 38

제25항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관절염은 류마티스 인자-음성인, 방법.

청구항 39

제25항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관절염은 류마티스 인자-양성인, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 피하로 투여되는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제2항 또는 제15항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체의 상기 용량은 1주당 1회 투여되는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제2항 또는 제15항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체의 상기 용량은 2주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 약제학적 조성물로 투여되는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 1 ㎖ 미만의 용적의 수용액인, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 적어도 약 10 kg인, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 30 kg 미만인, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 적어도 약 30 kg인, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 60 kg 미만인, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 1 내지 17세인, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간이고, 상기 항체는 인간 항체인, 방법.

청구항 51

pcJIA 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 1주당 또는 2주당 약 2 ㎎/kg 내지 약 4 ㎎/kg의 용량으로 투여되며, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 60 kg 이하인, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 ㎎/kg 내지 약 3 ㎎/kg의 용량 또는 매주 약 2 ㎎/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 용량 또는 매주 1회 약 2 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 54

제52항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 mg/kg 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 mg/kg 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 56

제52항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 mg/kg 또는 약 3 mg/kg 또는 매주 2 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 mg/kg 또는 약 3 mg/kg 또는 매주 1회 2 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 58

제51항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 약 2.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량 또는 매주 약 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량 또는 매주 1회 약 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 60

제58항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 약 2.5 mg/kg 또는 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2.5 mg/kg 또는 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 62

제58항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 2.5 mg/kg 또는 4 mg/kg 또는 매주 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 2.5 mg/kg 또는 4 mg/kg 또는 매주 1회 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 64

pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하되, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 33 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 mg의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 33 kg

이상 내지 37.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 37.5 kg 이상 내지 42 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 42 kg 이상 내지 46.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 46.5 kg 이상 내지 50.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 50.5 kg 이상 내지 55 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 55 kg 이상 내지 59.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 59.5 kg 이상 내지 64 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 64 kg 이상 내지 68 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 68 kg 이상 내지 72.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 mg의 용량으로 투여되고; 또는 상기 대상체의 상기 체중은 72.5 kg 이상이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 65

pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하되, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 31 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 31 kg 이상 내지 34 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 34 kg 이상 내지 37 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 37 kg 이상 내지 39.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 39.5 kg 이상 내지 42.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 42.5 kg 이상 내지 45 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 45 kg 이상 내지 48.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 48.5 kg 이상 내지 51.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 51.5 kg 이상 내지 54.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 157.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 54.5 kg 이상 내지 57 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 166.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 57 kg 이상 내지 63 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 63 kg 이상이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 192.5 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 66

pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하되, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 12.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 26.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 12.5 kg 이상 내지 16 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 35 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 16 kg 이상 내지 19.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 43.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 19.5 kg 이상 내지 23 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 52.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 23 kg 이상 내지 26.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 26.5 kg 이상 내지 30 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 37.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 37.5 kg 이상 내지 42 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 42 kg 이상 내지 46.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 46.5 kg 이상 내지 50.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 50.5 kg 이상 내지 55 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 55 kg 이상 내지 59.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1

회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 59.5 ㎏ 이상 내지 64 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 64 ㎏ 이상 내지 68 ㎏ 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 68 ㎏ 이상 내지 72.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 또는 상기 대상체의 상기 체중은 72.5 ㎏ 이상이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 67

pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하되, 상기 대상체의 상기 체중은 10 ㎏ 이상 내지 12.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 43.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 12.5 ㎏ 이상 내지 14.5 ㎏ 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 52.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 14.5 ㎏ 이상 내지 16.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 16.5 ㎏ 이상 내지 19 ㎏ 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 19 ㎏ 이상 내지 21 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 21 ㎏ 이상 내지 23.5 ㎏ 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 23.5 ㎏ 이상 내지 25.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 25.5 ㎏ 이상 내지 27.5 ㎏ 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 27.5 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 30 ㎏ 이상 내지 39.5 ㎏ 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 39.5 ㎏ 이상 내지 42.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 42.5 ㎏ 이상 내지 45 ㎏ 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 45 ㎏ 이상 내지 48.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 48.5 ㎏ 이상 내지 51.5 ㎏ 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 51.5 ㎏ 이상 내지 54.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 157.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 54.5 ㎏ 이상 내지 57 ㎏ 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 166.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 57 ㎏ 이상 내지 60.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 60.5 ㎏ 이상 내지 63 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 63 ㎏ 이상이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 192.5 ㎎의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 68

sJIA의 치료가 필요한 대상체에서 sJIA를 치료하는 방법으로서, IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하되, 상기 항체는 1주당 약 2 ㎎/㎏ 내지 약 2.5 ㎎/㎏ 또는 2주당 약 3 ㎎/㎏ 내지 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여되고, 상기 대상체의 상기 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하인, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 상기 항체는 매주 약 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 상기 항체는 매주 1회 약 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 1회 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 71

제66항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 2 mg/kg의 용량 또는 격주로 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 1회 2 mg/kg의 용량 또는 격주로 1회 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 73

제68항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 210 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 약 2.5 mg/kg의 용량 또는 격주로 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 210 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 1회 약 2.5 mg/kg의 용량 또는 격주로 1회 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 75

제68항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 210 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 2.5 mg/kg의 용량 또는 격주로 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 210 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 1회 2.5 mg/kg의 용량 또는 격주로 1회 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 77

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 약 2 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 78

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하고, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 약 2 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 79

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 매주 약 2 mg/kg의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 80

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하고, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 매주 약 2 mg/kg의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 81

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이

적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 매주 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 82

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 매주 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 83

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 2 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 84

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 2 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 85

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 86

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 87

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 88

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 89

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 90

JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 상기 VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을

포함하고, 상기 VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, 상기 항체는 2주마다 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 사용되는, 항체.

청구항 91

제77항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JIA는 sJIA인, 항체.

청구항 92

제77항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 사릴루맙인, 항체.

청구항 93

제77항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 2주 지속되는 발열을 수반하거나 또는 이에 이어지는 적어도 6주의 지속기간 동안 적어도 1개의 관절에서의 관절염; 몸통에서의 순간적인 홍반; 전신 림프절종; 간비대 및/또는 비장종대; 다발성 장막염; 체중감소; 피로; 병감; 발열; 상승된 말초 백혈구(WBC) 수; 증가된 혈소판 수, 100 ㎜/h 초과의 상승된 적혈구 침강 속도(ESR); 빈혈; 및 건강한 대상체에 비해 높은 페리틴 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 sJIA의 적어도 1가지의 증상을 앓고 있는, 항체.

청구항 94

제95항에 있어서, sJIA의 적어도 한 가지의 증상의 진행은 감소되거나, 늦춰지거나, 중단되거나 또는 달리 호전된, 항체.

청구항 95

제77항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 sJIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있되, 상기 적어도 한 가지의 증상은 절뚝거림, 깨어날 때의 경직, 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림, 감소된 활동 수준; 매일의 발열, 관절부종, 및/또는 소근육 운동 활동의 어려움인, 항체.

청구항 96

제94항 또는 제95항에 있어서, 상기 대상체에서의 sJIA의 상기 적어도 한 가지의 증상은 항체를 투여한 후에 개선되는, 항체.

청구항 97

제77항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 갖고, 생물학적 DMARD에 대한 후보로서 간주되는, 항체.

청구항 98

제76항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체를 치료하는 것은 상기 대상체의 청소년 특발성 관절염 ACR 스코어의 개선, 상기 대상체에서의 JIA ACR 성분의 개선, 상기 항체를 투여하기 전에 비해 상기 대상체에게 투여한 코르티코스테로이드의 수준의 감소 및/또는 상기 대상체의 소아 관절염 질환 활성 스코어를 감소시키는 것 및/또는 윌리스 기준에 의해 임상적으로 비활성인 질환을 달성하는 것을 포함하는, 항체.

청구항 99

제76항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 (a) 5개 이상의 활동성 관절; 또는 (b) 적어도 3 연속일 동안 동일 용량으로 투여한 글루코코르티코이드에도 불구하고, 2개 이상의 활동성 관절 및 임의의 7 연속일 중 적어도 3일 동안 약 37.5℃ 초과의 전신 청소년 특발성 관절염 발열을 갖는, 항체.

청구항 100

제77항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 3일 동안 매일 이장열을 수반하거나 이장열에 이어지고, 순간적인 홍반성 발진; 일반화된 림프절 비대; 간비대 및/또는 비장종대; 및/또는 장막염 중 하나 이상을 수반하는 2개 이상의 관절에서의 관절염을 갖는, 항체.

청구항 101

제76항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JIA는 pcJIA인, 항체.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 pcJIA는 다관절 JIA 또는 연장된 소수관절형 JIA인, 항체.

청구항 103

제101항 또는 제102항에 있어서, 상기 항체는 사릴루맙인, 항체.

청구항 104

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 대칭적 다관절염의 변형; 관절구축; 만성 윤활막염증; 관절 연골 상실; 관절곁 뼈의 침식; 정구성 만성 빈혈; 상승된 ESR 단백질; 상승된 C-반응성 단백질; 상승된 백혈구 수; 경추의 무증상 관절염; 및/또는 소악증으로 이루어진 군으로부터 선택된 RF-양성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있는, 항체.

청구항 105

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 관절 아탈구 및/또는 관절구축을 갖는, 항체.

청구항 106

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 움직임이 감소된 대칭적 다관절염, 근력저하 및/또는 감소된 신체 기능으로 이루어진 군으로부터 선택된 RF-음성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있는, 항체.

청구항 107

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 질환의 처음 6개월 후 4개 초과의 관절에 영향을 미치는 무균성 염증성 활액막염; 절뚝거림을 수반한 이동; 만성 앞포도막염; 후속적 하지 부동을 수반하는 해당 사지의 과다성장을 야기하는 무릎 또는 발목에서의 만성 관절염; 근 위축; 및/또는 무릎 또는 손목에서의 굴곡 구축으로 이루어진 군으로부터 선택된 연장된 소수관절형 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있는, 항체.

청구항 108

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 pcJIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있되, 상기 적어도 한 가지의 증상은 절뚝거림; 깨어날 때의 경직; 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림, 감소된 활동 수준; 관절부종; 및/또는 소근육 운동 활동의 어려움인, 항체.

청구항 109

제104항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, JIA의 적어도 한 가지의 증상의 진행은 감소되거나, 늦춰지거나, 중단되거나 또는 달리 호전된, 항체.

청구항 110

제101항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체를 치료하는 것은 상기 대상체의 청소년 특발성 관절염 ACR 스코어의 개선, JIA ACR 간격의 개선 및/또는 상기 대상체의 소아 관절염 질환 활성 스코어 감소 및/또는 윌리스 기준에 의해 임상적으로 비활성인 질환의 달성을 포함하는, 항체.

청구항 111

제101항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체를 치료하는 것은 상기 대상체의 JIA ACR 간격의 개선 및/또는 상기 대상체의 소아 관절염 질환 활성 스코어-27의 감소를 포함하는, 항체.

청구항 112

제101항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 활동성 관절염을 갖는 적어도 5개의 관절을 갖는, 항체.

청구항 113

제101항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 질환의 처음 6개월 동안 5개 이상의 관절에 영향을 미치는 다관절 관절염 또는 처음 6개월 동안 4개 이하의 관절에 영향을 미치고 상기 처음 6개월 후에 5개 이상의 관절로 진행되는 소수관절형 관절염을 갖는, 항체.

청구항 114

제101항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관절염은 류마티스 인자-음성인, 항체.

청구항 115

제101항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관절염은 류마티스 인자-양성인, 항체.

청구항 116

제1항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 피하로 투여되는, 항체.

청구항 117

제77항 또는 제78항 또는 제91항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체의 상기 용량은 1주당 1회 투여되는, 항체.

청구항 118

제77항 또는 제78항 또는 제91항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체의 상기 용량은 2주마다 1회 투여되는, 항체.

청구항 119

제77항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 약제학적 조성물로 투여되는, 항체.

청구항 120

제1항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 1 ㎖ 미만의 용적의 수용액인, 항체.

청구항 121

제1항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 적어도 약 10 kg인, 항체.

청구항 122

제77항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 적어도 약 30 kg인, 항체.

청구항 123

제1항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 1 내지 17세인, 항체.

청구항 124

제1항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간이고, 상기 항체는 인간 항체인, 항체.

청구항 125

제77항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 적어도 약 10 kg인, 항체.

청구항 126

제125항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 30 kg 미만인, 항체.

청구항 127

제77항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 적어도 약 30 kg인, 항체.

청구항 128

제127항에 있어서, 상기 대상체는 체중이 60 kg 미만인, 항체.

청구항 129

제1항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 1 내지 17세인, 항체.

청구항 130

제1항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간이고, 상기 항체는 인간 항체인, 항체.

청구항 131

pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하고, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 1주당 또는 2주당 약 2 ㎎/kg 내지 약 4 ㎎/kg의 용량으로 투여되며, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 60 kg 이하인, 항체.

청구항 132

제131항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 ㎎/kg 내지 약 3 ㎎/kg의 용량 또는 매주 약 2 ㎎/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 ㎎/kg 내지 약 3 ㎎/kg의 용량 또는 매주 1회 약 2 ㎎/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 134

제132항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 ㎎/kg 또는 약 3 ㎎/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 135

제134항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 ㎎/kg 또는 약 3 ㎎/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 136

제132항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 ㎎/kg 또는 약 3 ㎎/kg 또는 매주 2 ㎎/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 137

제136항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 ㎎/kg 또는 약 3 ㎎/kg 또는 매주 1회 2 ㎎/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 138

제131항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 약 2.5 ㎎/kg 내지 약 4 ㎎/kg의 용량 또는 매주 약 2.5 ㎎/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 139

제138항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2.5 ㎎/kg 내지 약 4 ㎎/kg의 용량 또는 매주 1회 약 2.5 ㎎/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 140

제138항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 약 2.5 mg/kg 또는 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 141

제140항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2.5 mg/kg 또는 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 142

제138항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 2.5 mg/kg 또는 4 mg/kg 또는 매주 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 143

제142항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 2.5 mg/kg 또는 4 mg/kg 또는 매주 1회 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 144

pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 33 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 33 kg 이상 내지 37.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 37.5 kg 이상 내지 42 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 42 kg 이상 내지 46.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 46.5 kg 이상 내지 50.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 50.5 kg 이상 내지 55 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 55 kg 이상 내지 59.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 59.5 kg 이상 내지 64 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 64 kg 이상 내지 68 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 68 kg 이상 내지 72.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 mg의 용량으로 투여되고; 또는 상기 대상체의 상기 체중은 72.5 kg 이상이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 mg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 145

다관절-과정 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 다관절-과정 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 31 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 31 kg 이상 내지 34 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 34 kg 이상 내지 37 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 37 kg 이상 내지 39.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 39.5 kg 이상 내지 42.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 42.5 kg 이상 내지 45 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 45 kg 이상 내지 48.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 48.5 kg 이상 내지 51.5 kg 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 51.5 kg 이상 내지 54.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 157.5 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 54.5 kg 이상 내지 57 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 166.25 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 57 kg 이상 내지 63 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 mg의 용량으로 투여

되고; 상기 대상체의 상기 체중은 63 kg 이상이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 192.5 ㎎의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 146

pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 12.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 26.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 12.5 kg 이상 내지 16 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 35 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 16 kg 이상 내지 19.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 43.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 19.5 kg 이상 내지 23 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 52.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 23 kg 이상 내지 26.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 26.5 kg 이상 내지 30 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 37.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 37.5 kg 이상 내지 42 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 42 kg 이상 내지 46.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 46.5 kg 이상 내지 50.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 50.5 kg 이상 내지 55 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 55 kg 이상 내지 59.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 59.5 kg 이상 내지 64 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 64 kg 이상 내지 68 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 68 kg 이상 내지 72.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 또는 상기 대상체의 상기 체중은 72.5 kg 이상이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 147

pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 대상체의 상기 체중은 10 kg 이상 내지 12.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 43.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 12.5 kg 이상 내지 14.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 52.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 14.5 kg 이상 내지 16.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 16.5 kg 이상 내지 19 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 19 kg 이상 내지 21 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 21 kg 이상 내지 23.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 23.5 kg 이상 내지 25.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 25.5 kg 이상 내지 27.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 27.5 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 39.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 39.5 kg 이상 내지 42.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 42.5 kg 이상 내지 45 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 45 kg 이상 내지 48.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 48.5 kg 이상 내지 51.5 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 51.5 kg 이상 내지 54.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 157.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 54.5 kg 이상 내지 57 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 166.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 57 kg 이상 내지 60.5 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 ㎎

의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 60.5 kg 이상 내지 63 kg 미만이며, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 mg의 용량으로 투여되고; 상기 대상체의 상기 체중은 63 kg 이상이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 192.5 mg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 148

sJIA의 치료가 필요한 대상체에서 sJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체로서, 상기 항체는 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하되, 상기 IL-6 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 항체는 1주당 약 2 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg 또는 2주당 약 3 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되고, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 210 kg 이하인, 항체.

청구항 149

제148항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 약 2 mg/kg의 용량 또는 격주로 약 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 150

제149항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 1회 약 2 mg/kg의 용량 또는 격주로 1회 약 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 151

제148항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 2 mg/kg의 용량 또는 격주로 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 152

제151항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 1회 2 mg/kg의 용량 또는 격주로 1회 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 153

제148항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 210 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 약 2.5 mg/kg의 용량 또는 격주로 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 154

제153항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 210 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 1회 약 2.5 mg/kg의 용량 또는 격주로 1회 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 155

제148항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 210 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 2.5 mg/kg의 용량 또는 격주로 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

청구항 156

제155항에 있어서, 상기 대상체의 상기 체중은 30 kg 이상 내지 210 kg 이하이고, 상기 항체는 매주 1회 2.5 mg/kg의 용량 또는 격주로 1회 4 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2019년 1월 31일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/799,698호; 2019년 5월 22일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/851,474호; 2019년 11월 14일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/935,395호; 및 2019년 12월 3

일자로 출원된 유럽 특허 출원 제19306553.9호의 유익을 주장하며; 이들 각각은 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 청소년 특발성 관절염, 예컨대, 전신 청소년 특발성 관절염 및 다관절-과정 청소년 특발성 관절염(다관절 및 연장된 소수관절형(oligoarticular) 청소년 특발성 관절염을 포함함)의 치료 분야에 관한 것이다. 본 발명의 특정 양상은 전신 청소년 특발성 관절염 및 다관절-과정 청소년 특발성 관절염을 치료하기 위한 인터류킨-6 수용체(IL-6R) 길항제, 예컨대, 항-IL-6R 항체의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 청소년 특발성 관절염(Juvenile idiopathic arthritis: JIA)은 아동의 가장 흔한 류마티스 질환이다. JIA는 국제 류머티즘학 연합회(International League of Associations for Rheumatology: ILAR)에 의해 16세 전에 개시된 알려지지 않은 병인의 관절염으로서 정의되며, 다른 알려진 병태를 제외하고 적어도 6주 동안 지속된다(문헌[Petty, R.E. *et al.*, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2; Giannini, E.H. *et al.*, 1997 Arthritis Rheum. 40(7):1202-9]; 및 문헌[Macaubas, C. *et al.*, 2009 Nat Rev Rheumatol. 5(11):616-26]). 상기 병태는 다관절-과정 JIA 및 전신 JIA를 포함하는 ILAR에 의해 정제되는 7가지 아형을 포함한다. 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Petty, R.E. *et al.*, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2]을 참조한다.

[0006] JIA에 대한 알려진 치유법은 없다. 병에 걸린 개체의 치료를 위해 통상적인 치료가 이용될 수 있지만, 지속적 유형의 JIA를 치료하기 위한 더 효과적인 치료가 필요하다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 특히 IL-6R에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 방법을 제공한다.

[0008] 실시형태에서, JIA는 전신 JIA(systemic JIA: sJIA)이다.

[0009] 실시형태에서, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0010] 다양한 실시형태에서, 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)을 포함하고, VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR; 즉, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR; 즉, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하되, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하며; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다.

[0011] 실시형태에서, 항체는 사릴루맙(sarilumab)이다.

[0012] 다양한 실시형태에서, 항체와 함께 투여되는 다른 질환 변형 항류마티스 약물(disease modifying antirheumatic drug: DMARD)은 없다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD가 대상체에 투여된다. 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD는 항체와 동시에 또는 동일한 시간에 투여된다.

[0013] 일부 실시형태에서, 대상체는 sJIA의 적어도 1가지의 증상, 예컨대, 적어도 2주 지속되는 발열을 수반하거나 이에 이어지는 적어도 6주의 지속기간 동안 적어도 1개의 관절에서의 관절염; 대부분 몸통과 사지에서의 순간적인 홍반; 전신 림프절종; 간비대 및/또는 비장종대; 다발성 장막염; 체중감소; 피로; 병감; 발열; 상승된 말초 백혈구(WBC) 수(25,000 내지 50,000개/㎖^{3}); 증가된 혈소판 수(예를 들어, > 1×10^{6}), 100 ㎜/h 초과의 현저하게 상승된 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate: ESR); 빈혈; 및/또는 건강한 대상체에 비해 높은 페리틴 수준을 앓고 있다. 실시형태에서, 대상체 치료는 이들 증상 중 임의의 하나(또는 이들의 임의의 조합)의 진행을 감소시키거나, 늦추거나 또는 멈추거나, 달리 호전시키는 것을 포함한다.

[0014] 본 명세서에서 사용되는 JIA와 관련된 "증상"은 JIA와 관련된 임의의 임상 또는 실험(예를 들어, 진단)을 포함하고, 대상체가 느끼고 관찰할 수 있는 것으로 제한되지 않는다.

[0015] 다양한 실시형태에서, 대상체는 sJIA의 적어도 한 가지의 증상, 예컨대, 절뚝거림; 깨어날 때의 경직; 대상체가 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림; 감소된 활동 수준; 매일의, 높은 이장열(spiking fever)(예를 들어, 약 40℃ 또는 적어도 40℃에 도달됨); 관절부종; 및/또는 소근육 운동 활동의 어려움을 겪고 있다. 상기 방법의 실시형태에서, 대상체에서 sJIA의 적어도 한 가지의 증상은 항체를 투여한 후에 개선된다.

[0016] 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 적어도 하나의 스코어 또는 측정 기준, 예컨대, JIA ACR(예를 들어, JIA ACR30, JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90 및 JIA ACR100), JIA ACR 성분(예를 들어, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수, 가동 범위가 제한된 관절의 수, 질환 활성의 의사의 종합 평가, 급성기 반응물질, 예컨대, 적혈구 침강 속도 또는 C-반응성 단백질(CRP), 아동 건강 평가 설문지, 전반적 웰빙의 환자(또는 부모) 종합 평가), 및/또는 (예를 들어, 항체가 처음 투여된 때 발열이 있는 대상체에서의) 감소된 발열, 코르티코스테로이드 사용(예를 들어, 글루코코르티코이드) 양의 기준선으로부터의 감소, 및/또는 소아 관절염 질환 활성 스코어(예컨대, 소아 관절염 질환 활성 스코어-27)를 개선시킨다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 스코어 또는 측정 기준, 예컨대, JIA ACR30, JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90 및/또는 JIA ACR100을 특징으로 한다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 스코어 또는 측정기준, 예컨대, 질환 활성 스코어의 의사 종합 평가, 전반적 웰빙의 환자 또는 부모 평가, 아동 건강 평가 설문지, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수, 움직임이 제한된 관절의 수, 고민감성 C-반응성 단백질, 및/또는 (예를 들어, 항체가 처음 투여된 때 발열이 있는 대상체에서의) 감소된 발열을 특징으로 한다. 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 바이오마커를 특징으로 한다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 윌리스(Wallace) 기준에 의해 정의되는 바와 같은 임상적으로 비활성인 질환을 야기한다. 윌리스 기준은 의사의 종합적 VAS < 1/10, 활동성 관절염 없음, 활성 포도막염 없음 및 CRP < 10 ㎎/ℓ로서 정의된다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 소아 관절염 질환 활성 스코어-27-CRP ≤1로서 정의되는 바와 같이 임상적으로 비활성인 질환을 야기한다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 소아 관절염 질환 활성 스코어-27-CRP ≤3.8로 정의되는 바와 같은 임상적으로 비활성인 질환 또는 낮은 질환 활성을 야기한다.

[0017] 상기 방법의 실시형태에서, 상기 대상체는 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 갖고, 생물학적 질환 변형 항류마티스 약물에 대한 후보로서 간주된다.

[0018] 상기 방법의 실시형태에서, 대상체는 약 1세 내지 약 17세이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 약 4세 내지 약 6세 또는 약 12세 내지 약 18세이다.

[0019] 상기 방법의 실시형태에서, 대상체는 5개 이상의 활동성 관절 또는 더 활성인 관절, 또는 2개의 활동성 관절 및 전신 증상(예를 들어, 발열)을 가진다. 상기 방법의 실시형태에서, 대상체는 5개 이상의 활동성 관절, 또는 적어도 3일 동안 안정한 용량의 글루코코르티코이드에도 불구하고, 2개 이상의 활동성 관절 및 임의의 7연속일 중 적어도 3일 동안 약 37.5℃ 초과의 sJIA 발열을 가진다.

[0020] "활동성 관절"은 (i) 기형으로 인하지 않은 관절 내의 부종, 및/또는 (ii) 통증 또는 압통을 수반한 움직임의 제한을 갖는 관절이다.

[0021] 상기 방법의 실시형태에서, JIA는 다관절-과정 JIA(pcJIA)이다. 특정 실시형태에서, pcJIA는 연장된 소수관절형 JIA이다. 다양한 실시형태에서, pcJIA는 류마티스 인자(RF)-양성 다관절 JIA이다. 일부 실시형태에서, pcJIA는 RF-음성 다관절 JIA이다. 상기 방법의 실시형태에서, 대상체는 약 12 내지 약 14세 또는 약 7 내지 약 9세이다.

[0022] 실시형태에서, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0023] 다양한 실시형태에서, 항체는 VH 및 VL을 포함하되, VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(즉, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(즉, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하되, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하며; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다.

[0024] 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.

[0025] 다양한 실시형태에서, 항체와 함께 투여되는 다른 DMARD는 없다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD가 대상체에 투여된다. 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD는 항체와 동시에 또는 동일한 시간에 투여된다.

[0026] 일부 실시형태에서, 대상체는 RF-양성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 RF-양성 다관절 JIA, 예컨대, (예를 들어, 손목 및/또는 엄지손가락에서) 관절 아탈구가 발달될 수 있는 대칭적 다관절염의 변형; 관절구축(예를 들어, 근위 및 원위 지절간, 근위 지절간 뼈의 과다성장, 및 손가락 기형, 예컨대, 백조-목(swan-neck) 또는 단추구멍 변형); 만성 윤활막 염증; 관절 연골 상실 및 관절곁 뼈의 침식; 정구성 만성 빈혈; 상승된 ESR 및 C-반응성 단백질; 백혈구 수; 경추의 무증상 관절염; 및/또는 소악증 중 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 (예를 들어, 손목 및/또는 엄지손가락에서의) 관절 아탈구 및/또는 관절구축(예를 들어, 근위 및 원위 지절간, 근위 지절간의 뼈의 과다성장, 및 손가락 기형, 예컨대, 백조-목 또는 단추구멍 변형)을 가진다. 실시형태에서, 대상체 치료는 이들 증상 중 임의의 하나(또는 이들의 임의의 조합)의 진행을 감소시키거나, 늦추거나 또는 멈추거나, 달리 호전시키는 것을 포함한다. 상기 방법의 실시형태에서, 대상체는 약 12 내지 약 14세이다.

[0027] 다양한 실시형태에서, 대상체는 RF-음성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 RF-음성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상, 예컨대, 움직임이 감소된 대칭적 다관절염, 근력저하 및/또는 감소된 신체 기능 중 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 실시형태에서, 대상체 치료는 이들 증상 중 임의의 하나(또는 이들의 임의의 조합)의 진행을 감소시키거나, 늦추거나 또는 멈추거나, 달리 호전시키는 것을 포함한다. 상기 방법의 실시형태에서, 대상체는 약 7 내지 약 9세이다.

[0028] 실시형태에서, 대상체는 연장된 소수관절형 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 연장된 소수관절형 JIA의 적어도 한 가지의 증상, 예컨대, 질환의 처음 6개월 후 4개 초과의 관절에(예를 들어, 더 큰 관절, 예컨대, 무릎, 발목, 손목에서) 영향을 미치는 무균성 염증성 활액막염; 절뚝거림을 수반한 이동; 만성 앞포도막염; 후속적 하지 부동을 수반하는 해당 사지의 과다성장을 야기하는 무릎 또는 발목에서의 만성 관절염; 근 위축(예를 들어, 무릎이 영향받았을 때 신근, 예컨대, 외측광근, 사두근); 및/또는 무릎 또는 손목에서의 굴곡구축을 앓고 있다. 실시형태에서, 대상체 치료는 이들 증상 중 임의의 하나(또는 이들의 임의의 조합)의 진행을 감소시키거나, 늦추거나 또는 멈추거나, 달리 호전시키는 것을 포함한다.

[0029] 다양한 실시형태에서, 대상체는 pcJIA의 적어도 한 가지의 증상, 예컨대, 절뚝거림; 깨어날 때의 경직; 대상체가 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림; 감소된 활동 수준; 관절부종; 및/또는 소근육 운동 활동의 어려움을 겪고 있다.

[0030] 상기 방법의 실시형태에서, 대상체에서 pcJIA의 적어도 한 가지의 증상은 항체를 투여한 후에 개선된다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 스코어 또는 측정기준, 예컨대, JIA ACR30, JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90 및 JIA ACR100을 특징으로 하며, 다음의 핵심 세트 변수 중 ≥3/6이 개선되고 1/6 이하는 악화되는 것으로서 정의된다: (i) 질환 활성의 의사 종합 평가(예를 들어, 시각 증상 척도(Visual Analogue Scale: VAS)에 의함), (ii) 전반적 웰빙의 환자 또는 부모 평가, (iii) 아동 건강 평가 설문지(예를 들어, 아동 건강 평가 설문지 장애지수(CHAQ-DI)에 의함), (iv) 활동성 관절염을 갖는 관절의 수, (v) 움직임이 제한된 관절의 수, 및 (vi) 염증지수(예를 들어, 고민감성 C-반응성 단백질). 실시형태에서, JIA ACR30 반응은 ≥3/6 핵심 세트 변수가 기준선에서 30% 이상 개선되고 1/6 이하가 30% 이상만큼 악화될 때이다.

[0031] 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 질환 활성의 개선은 적어도 하나의 소아 관절염 질환 활성 스코어(예컨대, 4가지 척도: 질환 활성, 웰빙의 부모/환자 종합 평가의 의사 종합 평가, 활성 질환을 수반한 관절의 수, 및 염증지수(hs-CRP 또는 ESR 수준)를 포함하는, 소아 관절염 질환 활성 스코어-27)를 특징으로 한다.

[0032] 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 스코어 또는 측정기준, 예컨대, 질환 활성의 의사 종합 평가 환자 또는 전반적 웰빙의 부모 평가, 아동 건강 평가 설문지, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수, 움직임이 제한된 관절의 수, 고민감성 C-반응성 단백질, 및/또는 소아 관절염 질환 활성 스코어(예컨대, 소아 관절염 질환 활성 스코어-27)를 특징으로 한다.

[0033] 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 윌리스 기준에 의해 정의되는 바와 같은 임상적으로 비활성인 질환을 야기한다. 윌리스 기준은 의사의 종합적 VAS <1/10, 활동성 관절염 없음, 활성 포도막염 없음 및 CRP <10 mg/ℓ로서 정의된다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 소아 관절염 질환 활성 스코어-27-CRP ≤1로서 정의되는 바와 같이 임상적으로 비활성인 질환을 야기한다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 소아 관절염 질환 활성 스코어-27-CRP ≤3.8로 정의되는 바와 같은 임상적으로 비활성인 질환 또는 낮은 질환 활성을 야기한다.

[0034] 상기 방법의 실시형태에서, 대상체는 약 2세 내지 약 17세이다.

[0035] 다양한 실시형태에서, 대상체는 적어도 6개월 동안 JIA를 가진다. 실시형태에서, 대상체는 질환의 적어도 처음 6개월 동안 최대 4개의 관절에 영향을 미친 관절염을 갖고, 이어서, 적어도 처음 6개월 후에 영향받은 5개 이상의 관절로 진행되었다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환의 처음 6개월 동안 최대 4개의 관절에 영향을 미친 관절염을 갖고, 이어서, 처음 6개월 후에 영향받은 5개 이상의 관절로 진행되었다.

[0036] 상기 방법의 실시형태에서, 대상체는 활동성 관절염을 갖는 적어도 5개의 관절을 가진다. 상기 방법의 실시형태에서, 대상체는 질환의 처음 6개월 동안 5개 이상의 관절에 영향을 미치는 관절염을 가진다. 상기 방법의 실시형태에서, 관절염은 류마티스 인자-음성이다. 대안적으로, 실시형태에서, 관절염은 류마티스 인자-양성이다.

[0037] 실시형태에서, 항체는 피하로 투여된다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 격주로, 또는 2주마다 투여된다.

[0038] 상기 방법의 실시형태에서, 항체는 약 2 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, 용량은 매주 1회 또는 2주마다 1회로 투여된다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 매주 약 2 mg/kg, 매주 약 2.5 mg/kg, 2주마다 약 2 mg/kg, 2주마다 약 2.5 mg/kg, 2주마다 약 3 mg/kg 및 2주마다 약 4 mg/kg의 용량으로 사용된다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 표 1 내지 표 5에 열거된 용량으로 사용된다.

[0039] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 체중이 30 kg 미만이다.

[0040] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 체중이 적어도 약 30 kg이다. 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 체중이 60 kg 미만이다.

[0041] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 1 내지 17세이다.

[0042] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이고, 항체는 인간 항체이다.

[0043] 본 발명은 IL-6R에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 pcJIA 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법을 추가로 제공하되, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 항체는 1주당 또는 2주당 약 2 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되며, 대상체의 체중은 10 kg 이상 내지 60 kg 이하이다.

[0044] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 항체는 격주로 약 2 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 용량 또는 매주 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0045] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 항체는 격주로 1회 약 2 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 용량 또는 매주 1회 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0046] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 mg/kg 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0047] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 mg/kg 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0048] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 mg/kg 또는 약 3 mg/kg 또는 매주 2 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0049] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 mg/kg 또는 약 3 mg/kg 또는 매주 1회 2 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0050] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 약 2.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량 또는 매주 약 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0051] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량 또는 매주 1회 약 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0052] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 항체는 격주로 약 2.5 mg/kg 또는 약 4 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0053] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 항체는 격주로 1회 약 2.5 mg/kg 또는 약 4 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0054] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 kg 이상 내지 30 kg 미만이고, 항체는 격주로 2.5 mg/kg

또는 4 ㎎/㎏ 또는 매주 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0055] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 항체는 격주로 1회 2.5 ㎎/㎏ 또는 4 ㎎/㎏ 또는 매주 1회 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0056] 본 발명은 추가로 IL-6R에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법을 제공하되, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 33 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 33 ㎏ 이상 내지 37.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 37.5 ㎏ 이상 내지 42 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 42 ㎏ 이상 내지 46.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 46.5 ㎏ 이상 내지 50.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 50.5 ㎏ 이상 내지 55 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 55 ㎏ 이상 내지 59.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 59.5 ㎏ 이상 내지 64 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 64 ㎏ 이상 내지 68 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 68 ㎏ 이상 내지 72.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 또는 대상체의 체중은 72.5 ㎏ 이상이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여된다.

[0057] 본 발명은 추가로 IL-6R에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법을 제공하되, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 31 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 31 ㎏ 이상 내지 34 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 34 ㎏ 이상 내지 37 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 37 ㎏ 이상 내지 39.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 39.5 ㎏ 이상 내지 42.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 42.5 ㎏ 이상 내지 45 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 45 ㎏ 이상 내지 48.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 48.5 ㎏ 이상 내지 51.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 51.5 ㎏ 이상 내지 54.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 157.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 54.5 ㎏ 이상 내지 57 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 166.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 57 ㎏ 이상 내지 63 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 63 ㎏ 이상이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 192.5 ㎎의 용량으로 투여된다.

[0058] 본 발명은 추가로 IL-6R에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법을 제공하되, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 12.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 26.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 12.5 ㎏ 이상 내지 16 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 35 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 16 ㎏ 이상 내지 19.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 43.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 19.5 ㎏ 이상 내지 23 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 52.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 23 ㎏ 이상 내지 26.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 26.5 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 37.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 37.5 ㎏ 이상 내지 42 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 42 ㎏ 이상 내지 46.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 46.5 ㎏ 이상 내지 50.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 50.5 ㎏ 이상 내지 55 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 55 ㎏ 이상 내지 59.5 ㎏

미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 59.5 ㎏ 이상 내지 64 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 64 ㎏ 이상 내지 68 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 68 ㎏ 이상 내지 72.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 또는 대상체의 체중은 72.5 ㎏ 이상이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여된다.

[0059] 본 발명은 추가로 IL-6R에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 방법을 제공하되, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 12.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 43.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 12.5 ㎏ 이상 내지 14.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 52.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 14.5 ㎏ 이상 내지 16.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 16.5 ㎏ 이상 내지 19 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 19 ㎏ 이상 내지 21 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 21 ㎏ 이상 내지 23.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 23.5 ㎏ 이상 내지 25.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 25.5 ㎏ 이상 내지 27.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 27.5 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 39.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 39.5 ㎏ 이상 내지 42.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 42.5 ㎏ 이상 내지 45 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 45 ㎏ 이상 내지 48.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 48.5 ㎏ 이상 내지 51.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 51.5 ㎏ 이상 내지 54.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 157.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 54.5 ㎏ 이상 내지 57 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 166.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 57 ㎏ 이상 내지 60.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 60.5 ㎏ 이상 내지 63 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 63 ㎏ 이상이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 192.5 ㎎의 용량으로 투여된다.

[0060] 본 발명은 추가로 IL-6R에 특이적으로 결합하는 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 sJIA의 치료가 필요한 대상체에서 sJIA를 치료하는 방법을 제공하되, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 항체는 1주당 약 2 ㎎/㎏ 내지 약 2.5 ㎎/㎏ 또는 2주당 약 3 ㎎/㎏ 내지 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여되고, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이다.

[0061] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 약 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0062] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 1회 약 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 1회 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0063] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0064] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 1회 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 1회 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0065] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 약 2.5 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0066] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 1회 약 2.5 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 1회 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0067] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 2.5 ㎎/㎏의

용량 또는 격주로 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0068] 상기 방법의 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 1회 2.5 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 1회 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0069] 본 발명은 JIA의 치료가 필요한 대상체에서 JIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체를 나타내되, 항체는 IL-6R에 특이적으로 결합한다.

[0070] 실시형태에서, JIA는 sJIA이다.

[0071] 실시형태에서, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0072] 다양한 실시형태에서, 항체는 VH 및 VL을 포함하되, VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(즉, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(즉, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하되, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하며; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다.

[0073] 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.

[0074] 다양한 실시형태에서, 항체와 함께 투여되는 다른 DMARD는 없다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD가 대상체에 투여된다. 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD는 항체와 동시에 또는 동일한 시간에 투여된다.

[0075] 일부 실시형태에서, 대상체는 sJIA의 적어도 1가지의 증상, 예컨대, 적어도 2주 지속되는 발열을 수반하거나 또는 이에 이어지는 적어도 6주의 지속기간 동안 적어도 1개의 관절에서의 관절염; 대부분 몸통과 사지에서의 순간적인 홍반; 전신 림프절종; 간비대 및/또는 비장종대; 다발성 장막염; 체중감소; 피로; 병감; 발열; 상승된 말초 WBC 수(25,000 내지 50,000개/㎖^{3}); 증가된 혈소판 수(예를 들어, > 1×10^{6}), 100 ㎜/h 초과의 현저하게 상승된 ESR; 빈혈; 및/또는 건강한 대상체에 비해 높은 페리틴 수준을 앓고 있다. 실시형태에서, 대상체 치료는 이들 증상 중 임의의 하나(또는 이들의 임의의 조합)의 진행을 감소시키거나, 늦추거나 또는 멈추거나, 달리 호전시키는 것을 포함한다.

[0076] 다양한 실시형태에서, 대상체는 sJIA의 적어도 한 가지의 증상, 예컨대, 절뚝거림; 깨어날 때의 경직; 대상체가 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림; 감소된 활동 수준; 매일의, 높은 이장열(예를 들어, 약 40℃ 또는 적어도 40℃에 도달됨); 관절부종; 및/또는 소근육 운동 활동의 어려움을 겪고 있다. 상기 항체의 실시형태에서, 대상체에서 sJIA의 적어도 한 가지의 증상은 항체를 투여한 후에 개선된다.

[0077] 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 적어도 하나의 스코어 또는 측정 기준, 예컨대, JIA ACR(예를 들어, JIA ACR30, JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90 및 JIA ACR100), JIA ACR 성분(예를 들어, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수, 가동 범위가 제한된 관절의 수, 질환 활성의 의사의 종합 평가, 급성기 반응물질, 예컨대, 적혈구 침강 속도 또는 C-반응성 단백질, 아동 건강 평가 설문지, 전반적 웰빙의 환자(또는 부모) 종합 평가), 및/또는 (예를 들어, 항체가 처음 투여된 때 발열이 있는 대상체에서의) 감소된 발열, 코르티코스테로이드 사용(예를 들어, 글루코코르티코이드) 양의 기준으로부터의 감소, 및/또는 소아 관절염 질환 활성 스코어(예컨대, 소아 관절염 질환 활성 스코어-27)를 개선시킨다. 상기 항체의 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 스코어 또는 측정 기준, 예컨대, JIA ACR30, JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90 및/또는 JIA ACR100을 특징으로 한다. 상기 항체의 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 스코어 또는 측정기준, 예컨대, 질환 활성 스코어의 의사 종합 평가, 전반적 웰빙의 환자 또는 부모 평가, 아동 건강 평가 설문지, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수, 움직임이 제한된 관절의 수, 고민감성 C-반응성 단백질, 및/또는 (예를 들어, 항체가 처음 투여된 때 발열이 있는 대상체에서의) 감소된 발열을 특징으로 한다. 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 바이오마커를 특징으로 한다.

[0078] 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 윌리스 기준에 의해 정의되는 바와 같은 임상적으로 비활성인 질환을 야기한다. 윌리스 기준은 의사의 종합적 VAS <1/10, 활동성 관절염 없음, 활성 포도막염 없음 및 CRP <10 ㎎/ℓ로서 정의된다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 소아 관절염 질환 활성 스코어-27-CRP ≤1로서 정의되는 바와 같이 임상적으로 비활성인 질환을 야기한다. 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 소아 관절염 질환 활성 스코어-27-CRP ≤3.8로 정의되는 바와 같은 임상적으로 비활성인 질환 또는 낮은

질환 활성을 야기한다.

[0079] 상기 용도의 실시형태에서, 상기 대상체는 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 갖고, 생물학적 질환 변형 항류마티스 약물에 대한 후보로서 간주된다.

[0080] 상기 용도의 실시형태에서, 대상체는 약 1세 내지 약 17세이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 약 4세 내지 약 6세 또는 약 12세 내지 약 18세이다.

[0081] 상기 용도의 실시형태에서, 대상체는 5가지 이상의 활동성 관절 또는 더 활성인 관절, 또는 2개의 활동성 관절 및 전신 증상(예를 들어, 발열)을 가진다. 상기 항체의 실시형태에서, 대상체는 5개 이상의 활동성 관절, 또는 적어도 3일 동안 안정한 용량의 글루코코르티코이드에도 불구하고, 2개 이상의 활동성 관절 및 임의의 7연속일 중 적어도 3일 동안 약 37.5℃ 초과의 sJIA 발열을 가진다.

[0082] 상기 용도의 실시형태에서, JIA는 pcJIA이다. 특정 실시형태에서, pcJIA는 연장된 소수관절형 JIA이다. 다양한 실시형태에서, pcJIA는 RF-양성 다관절 JIA이다. 일부 실시형태에서, pcJIA는 RF-음성 다관절 JIA이다.

[0083] 실시형태에서, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0084] 다양한 실시형태에서, 항체는 VH 및 VL을 포함하되, VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(즉, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(즉, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하되, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하며; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다.

[0085] 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.

[0086] 다양한 실시형태에서, 항체와 함께 투여되는 다른 DMARD는 없다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD가 대상체에 투여된다. 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD는 항체와 동시에 또는 동일한 시간에 투여된다.

[0087] 일부 실시형태에서, 대상체는 RF-양성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 RF-양성 다관절 JIA, 예컨대, (예를 들어, 손목 및/또는 엄지손가락에서) 관절 아탈구가 발달될 수 있는 대칭적 다관절염의 변형; 관절구축(예를 들어, 근위 및 원위 지절간, 근위 지절간 뼈의 과다성장, 및 손가락 기형, 예컨대, 백조-목 또는 단추구멍 변형); 만성 윤활막 염증; 관절 연골 상실 및 관절곁 뼈의 침식; 정구성 만성 빈혈; 상승된 ESR 및 C-반응성 단백질; 백혈구 수; 경추의 무증상 관절염; 및/또는 소악증 중 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 (예를 들어, 손목 및/또는 엄지손가락에서의) 관절 아탈구 및/또는 관절구축(예를 들어, 근위 및 원위 지절간, 근위 지절간의 뼈의 과다성장, 및 손가락 기형, 예컨대, 백조-목 또는 단추구멍 변형)을 가진다. 실시형태에서, 대상체 치료는 이들 증상 중 임의의 하나(또는 이들의 임의의 조합)의 진행을 감소시키거나, 늦추거나 또는 멈추거나, 달리 호전시키는 것을 포함한다.

[0088] 다양한 실시형태에서, 대상체는 RF-음성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 RF-음성 다관절 JIA의 적어도 한 가지의 증상, 예컨대, 움직임이 감소된 대칭적 다관절염, 근력저하 및/또는 감소된 신체 기능 중 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 실시형태에서, 대상체 치료는 이들 증상 중 임의의 하나(또는 이들의 임의의 조합)의 진행을 감소시키거나, 늦추거나 또는 멈추거나, 달리 호전시키는 것을 포함한다.

[0089] 실시형태에서, 대상체는 연장된 소수관절형 JIA의 적어도 한 가지의 증상을 앓고 있다. 실시형태에서, 대상체는 연장된 소수관절형 JIA의 적어도 한 가지의 증상, 예컨대, 질환의 처음 6개월 후 4개 초과의 관절에(예를 들어, 더 큰 관절, 예컨대, 무릎, 발목, 손목에서) 영향을 미치는 무균성 염증성 활액막염; 절뚝거림을 수반한 이동; 만성 앞포도막염; 후속적 하지 부동을 수반하는 해당 사지의 과다성장을 야기하는 무릎 또는 발목에서의 만성 관절염; 근 위축(예를 들어, 무릎이 영향받았을 때 신근, 예컨대, 외측광근, 사두근); 및/또는 무릎 또는 손목에서의 굴곡구축을 앓고 있다. 실시형태에서, 대상체 치료는 이들 증상 중 임의의 하나(또는 이들의 임의의 조합)의 진행을 감소시키거나, 늦추거나 또는 멈추거나, 달리 호전시키는 것을 포함한다.

[0090] 다양한 실시형태에서, 대상체는 pcJIA의 적어도 한 가지의 증상, 예컨대, 절뚝거림; 깨어날 때의 경직; 대상체가 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림; 감소된 활동 수준; 관절부종; 및/또는 소근육 운동 활동의 어려움을 겪고

있다.

[0091] 상기 항체의 실시형태에서, 대상체에서 pcJIA의 적어도 한 가지의 증상은 항체를 투여한 후에 개선된다. 상기 항체의 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 스코어 또는 측정기준, 예컨대, JIA ACR30, JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90 및 JIA ACR100을 특징으로 하며, 다음의 핵심 세트 변수 중 ≥3/6이 개선되고 1/6 이하는 악화되는 것으로서 정의된다: (i) 질환 활성의 의사 종합 평가(예를 들어, 시각 증상 척도(VAS)에 의함), (ii) 전반적 웰빙의 환자 또는 부모 평가, (iii) 아동 건강 평가 설문지(예를 들어, CHAQ-DI에 의함), (iv) 활동성 관절염을 갖는 관절의 수, (v) 움직임이 제한된 관절의 수, 및 (vi) 염증지수(예를 들어, 고민감성 C-반응성 단백질). 실시형태에서, JIA ACR30 반응은 ≥3/6 핵심 세트 변수가 기준선에서 30% 이상 개선되고 1/6 이하가 30% 이상만큼 악화될 때이다.

[0092] 상기 항체의 다양한 실시형태에서, 질환 활성의 개선은 적어도 하나의 소아 관절염 질환 활성 스코어(예컨대, 4가지 척도: 질환 활성, 웰빙의 부모/환자 종합 평가의 의사 종합 평가, 활성 질환을 수반한 관절의 수, 및 염증지수(hs-CRP 또는 ESR 수준)를 포함하는, 소아 관절염 질환 활성 스코어-27)를 특징으로 한다.

[0093] 상기 항체의 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 스코어 또는 측정기준, 예컨대, 질환 활성의 의사 종합 평가 환자 또는 전반적 웰빙의 부모 평가, 아동 건강 평가 설문지, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수, 움직임이 제한된 관절의 수, 고민감성 C-반응성 단백질, 및/또는 소아 관절염 질환 활성 스코어(예컨대, 소아 관절염 질환 활성 스코어-27)를 특징으로 한다.

[0094] 상기 항체의 실시형태에서, 대상체는 약 2세 내지 약 17세이다.

[0095] 다양한 실시형태에서, 대상체는 적어도 6개월 동안 JIA를 가진다. 실시형태에서, 대상체는 질환의 적어도 처음 6개월 동안 최대 4개의 관절에 영향을 미친 관절염을 갖고, 이어서, 적어도 처음 6개월 후에 영향받은 5개 이상의 관절로 진행되었다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환의 처음 6개월 동안 최대 4개의 관절에 영향을 미친 관절염을 갖고, 이어서, 처음 6개월 후에 영향받은 5개 이상의 관절로 진행되었다.

[0096] 상기 항체의 실시형태에서, 대상체는 활동성 관절염을 갖는 적어도 5개의 관절을 가진다. 상기 항체의 실시형태에서, 대상체는 질환의 처음 6개월 동안 5개 이상의 관절에 영향을 미치는 관절염을 가진다. 상기 항체의 실시형태에서, 관절염은 류마티스 인자-음성이다. 대안적으로, 실시형태에서, 관절염은 류마티스 인자-양성이다.

[0097] 실시형태에서, 항체는 피하로 투여된다. 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 격주로, 또는 2주마다 투여된다.

[0098] 실시형태에서, 항체는 약 2 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, 용량은 매주 1회 또는 2주마다 1회로 투여된다. 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 매주 약 2 mg/kg, 매주 약 2.5 mg/kg, 2주마다 약 2 mg/kg, 2주마다 약 2.5 mg/kg, 2주마다 약 3 mg/kg 및 2주마다 약 4 mg/kg의 용량으로 사용된다. 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 표 1 내지 표 5에 열거된 용량으로 사용된다.

[0099] 일부 실시형태에서, 대상체는 체중이 적어도 약 10 kg이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 체중이 30 kg 미만이다.

[0100] 일부 실시형태에서, 대상체는 체중이 적어도 약 30 kg이다.

[0101] 일부 실시형태에서, 대상체는 체중이 60 kg 미만이다.

[0102] 다양한 실시형태에서, 대상체는 1 내지 17세이다.

[0103] 특정 실시형태에서, 대상체는 인간이고, 항체는 인간 항체이다.

[0104] 본 발명은 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체를 추가로 제공하되, 상기 항체는 IL-6R에 특이적으로 결합하고, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 항체는 1주당 또는 2주당 약 2 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량으로 투여되며, 대상체의 체중은 10 kg 이상 내지 60 kg 이하이다.

[0105] 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 항체는 격주로 약 2 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 용량 또는 매주 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0106] 특정 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 항체는 격주로 1회 약 2 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 용량 또는 매주 1회 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0107] 다양한 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 mg/kg 또는

약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0108] 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 ㎎/㎏ 또는 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0109] 다양한 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 상기 항체는 격주로 약 2 ㎎/㎏ 또는 약 3 ㎎/㎏ 또는 매주 2 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0110] 특정 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2 ㎎/㎏ 또는 약 3 ㎎/㎏ 또는 매주 1회 2 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0111] 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 약 2.5 ㎎/㎏ 내지 약 4 ㎎/㎏의 용량 또는 매주 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0112] 다양한 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 약 2.5 ㎎/㎏ 내지 약 4 ㎎/㎏의 용량 또는 매주 1회 약 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0113] 특정 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 항체는 격주로 약 2.5 ㎎/㎏ 또는 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0114] 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 항체는 격주로 1회 약 2.5 ㎎/㎏ 또는 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0115] 다양한 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 항체는 격주로 2.5 ㎎/㎏ 또는 4 ㎎/㎏ 또는 매주 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0116] 특정 실시형태에서, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 항체는 격주로 1회 2.5 ㎎/㎏ 또는 4 ㎎/㎏ 또는 매주 1회 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0117] 본 발명은 추가로 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체를 제공하되, 항체는 IL-6R에 특이적으로 결합하고, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하며, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 33 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 33 ㎏ 이상 내지 37.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 37.5 ㎏ 이상 내지 42 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 42 ㎏ 이상 내지 46.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 46.5 ㎏ 이상 내지 50.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 50.5 ㎏ 이상 내지 55 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 55 ㎏ 이상 내지 59.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 59.5 ㎏ 이상 내지 64 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 64 ㎏ 이상 내지 68 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 68 ㎏ 이상 내지 72.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 또는 대상체의 체중은 72.5 ㎏ 이상이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여된다.

[0118] 본 발명은 추가로 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체를 제공하되, 항체는 IL-6R에 특이적으로 결합하고, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하며, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 31 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 31 ㎏ 이상 내지 34 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 34 ㎏ 이상 내지 37 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 37 ㎏ 이상 내지 39.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 39.5 ㎏ 이상 내지 42.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 42.5 ㎏ 이상 내지 45 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 45 ㎏ 이상 내지 48.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 48.5 ㎏ 이상 내지 51.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 51.5 ㎏ 이상 내지 54.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매

주 1회 157.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 54.5 ㎏ 이상 내지 57 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 166.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 57 ㎏ 이상 내지 63 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 63 ㎏ 이상이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 192.5 ㎎의 용량으로 투여된다.

[0119] 본 발명은 추가로 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체를 제공하되, 항체는 IL-6R에 특이적으로 결합하고, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하며, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 12.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 26.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 12.5 ㎏ 이상 내지 16 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 35 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 16 ㎏ 이상 내지 19.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 43.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 19.5 ㎏ 이상 내지 23 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 52.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 23 ㎏ 이상 내지 26.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 26.5 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 37.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 37.5 ㎏ 이상 내지 42 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 42 ㎏ 이상 내지 46.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 46.5 ㎏ 이상 내지 50.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 50.5 ㎏ 이상 내지 55 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 55 ㎏ 이상 내지 59.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 59.5 ㎏ 이상 내지 64 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 64 ㎏ 이상 내지 68 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 68 ㎏ 이상 내지 72.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 또는 대상체의 체중은 72.5 ㎏ 이상이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여된다.

[0120] 본 발명은 추가로 pcJIA의 치료가 필요한 대상체에서 pcJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체를 제공하되, 항체는 IL-6R에 특이적으로 결합하고, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하며, 대상체의 체중은 10 ㎏ 이상 내지 12.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 43.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 12.5 ㎏ 이상 내지 14.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 52.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 14.5 ㎏ 이상 내지 16.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 61.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 16.5 ㎏ 이상 내지 19 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 70 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 19 ㎏ 이상 내지 21 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 78.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 21 ㎏ 이상 내지 23.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 87.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 23.5 ㎏ 이상 내지 25.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 96.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 25.5 ㎏ 이상 내지 27.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 105 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 27.5 ㎏ 이상 내지 30 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 39.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 113.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 39.5 ㎏ 이상 내지 42.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 122.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 42.5 ㎏ 이상 내지 45 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 131.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 45 ㎏ 이상 내지 48.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 140 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 48.5 ㎏ 이상 내지 51.5 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 148.75 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 51.5 ㎏ 이상 내지 54.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 157.5 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 54.5 ㎏ 이상 내지 57 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 166.25 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 57 ㎏ 이상 내지 60.5 ㎏ 미만이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 60.5 ㎏ 이상 내지 63 ㎏ 미만이며, 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 175 ㎎의 용량으로 투여되고; 대상체의 체중은 63 ㎏ 이상이고, 상기 항체는 격주로 1회 또는 매주 1회 192.5 ㎎의 용량으로 투여된다.

[0121] 본 발명은 추가로 sJIA의 치료가 필요한 대상체에서 sJIA를 치료하는 데 사용하기 위한 항체를 제공하되, 항체는 IL-6R에 특이적으로 결합하고, IL-6R에 특이적으로 결합하는 항체는 서열번호 1의 중쇄 가변 영역 서열 및

서열번호 2의 경쇄 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 항체는 1주당 약 2 ㎎/㎏ 내지 약 2.5 ㎎/㎏ 또는 2주당 약 3 ㎎/㎏ 내지 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여되고, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이다.

[0122] 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 약 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0123] 다양한 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 1회 약 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 1회 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0124] 특정 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0125] 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 60 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 1회 2 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 1회 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0126] 다양한 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 약 2.5 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0127] 특정 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 1회 약 2.5 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 1회 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0128] 일부 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 2.5 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0129] 다양한 실시형태에서, 대상체의 체중은 30 ㎏ 이상 내지 210 ㎏ 이하이고, 항체는 매주 1회 2.5 ㎎/㎏의 용량 또는 격주로 1회 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0130] 소정 실시 양태에서, 항체는 약제학적 조성물에 있다. 일부 실시형태에서, 수용액은 용적이 약 1 ㎖ 미만이다. 다양한 실시형태에서, 수용액은 용적이 약 0.5 내지 1 ㎖이다. 특정 실시형태에서, 수용액은 용적이 약 0.75 내지 1 ㎖이다. 일부 실시형태에서, 수용액은 용적이 약 0.5 내지 0.75 ㎖이다. 다양한 실시형태에서, 수용액은 용적이 약 0.15 내지 0.25 ㎖이다. 특정 실시형태에서, 수용액은 용적이 약 0.25 내지 0.5 ㎖이다.

도면의 간단한 설명

[0131] **도 1**은 현재 요법에 대해 부적절한 반응을 갖거나 불내성이거나 또는 생물학적 DMARD에 대한 후보로서 간주된 pcJIA를 갖는 2 내지 17세의 아동 및 청소년에서의 다국적, 다기관, 개방-표지, 2상, 및 2-부분 연구에 대한 2 용량 코호트에 대한 연구 흐름도의 도면이다. 연구의 2상은 초기 12-주 핵심 치료기 다음의 144-주 연장기였다. 약어: EOS = 연구 종료, EOT = 치료 종료, FDA = 미국 식품의약품국, f/u = 추적, IMP = 연구 의약품, PK = 약물동태학, sIL-6Rα = 가용성 인터류킨 6 수용체 α 서브유닛, V = 방문, Wk = 주.

주: 모든 환자는 (치료기와 상관없이) 치료 완료 시(용량 코호트 1 및 2에 대해 제154주에 그리고 용량 코호트 3에 대해 제155주에 마지막 IMP 주사) 또는 조기 영구 치료 중단 시 치료 종료(EOT) 방문(V27, 제156주)이 완료되어야 한다.

12주 핵심 치료기 동안 영구적으로 연구 치료를 중단한 환자에 대해, EOT 방문 2주 후 추가적인 PK 방문은 혈액 샘플링이 필요하였고(V88), EOT 방문 시 IL-6 및 총 sIL-6Rα를 측정하였다.

모든 환자는 EOT 방문 6주, 즉, 치료를 완료한 환자에 대해 제162주 및 치료를 영구적으로 중단한 환자에 대해 EOT + 6주 후에 치료 후 추적 방문(V28)을 완료하여야 한다. 그러나, 핵심 치료기 동안 영구적으로 치료를 중단한 환자는 제12주 내내 치료 투여 없이 예정된 프로토콜로서 연구 방문을 위해 복귀를 계속하여야 한다(누락 데이터에 대해 FDA 가이드라인에 따름).

도 2는 **도 1**에 기재된 12주 핵심 치료기의 그래프 연구 설계이다.

도 3은 pcJIA 환자에서 사릴루맙의 제1 피하 투여 후 일정 기간에 걸친 혈청 중의 평균(표준 편차: SD) 기능적 사릴루맙 농도를 나타내는 그래프이다. 그래프의 약어는: q2w= 격주로 1회, qw = 매주 1회, SC =피하, SD =표준 편차를 포함한다. LLOQ 미만의 치료 후 농도를 LLOQ/2로 대체하였다.

도 4는 pcJIA 환자에서 사릴루맙의 제1 피하 투여 후 일정 기간에 걸친 혈청 중의 평균(표준 편차: SD) 관찰 사릴루맙 트로프를 나타내는 그래프이다.

도 5는 12주 핵심 치료기 동안 JIA ACR30(hs-CRP) 반응(치료 동안 관찰한 바와 같음)의 발생률을 나타내는 그래프이다.

도 6은 12주 핵심 치료기 동안 JIA ACR30(hs-CRP) 반응(비반응자 대체(imputation) 접근)의 발생률을 나타내는 그래프이다.

도 7은 부적절한 반응을 갖고, 표준 요법을 견딜 수 없고, q2w 또는 qw로 투여한 사릴루맙의 SC 주사를 받은 sJIA를 갖는 1 내지 17세(또는 국가가 특정한 연령 요건)의 아동 및 청소년에서의 다국적, 다기관, 개방-표지, 순차적, 2상 연구를 위한 2회의 용량 코호트에 대한 연구 흐름도의 도면이다.

도 8은 환자 성향을 나타내는 연구 흐름도의 도면이다. ALT =알라닌 아미노트랜스퍼라제; QW = 매주; Q2W= 2주마다.

도 9a 내지 도 9d는 치료 동안 관찰된 바와 같은, JIA ACR 반응 역치 및 JADAS-27-CRP에서 기준으로부터 제12주까지의 평균 변화를 달성한 환자의 비율을 나타내는 그래프이다. CRP = C-반응성 단백질; JADAS-27-CRP = 27-관절 수 및 CRP를 갖는 소아 관절염 질환 활성 스코어; JIA ACR30/70/90 = 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회 30/70/90% 반응; SE = 표준 오차.

도 10a 내지 **도 10b**는 치료 동안 관찰된 바와 같이, 핵심 치료기에서 평균 CRP 농도 및 검출 가능하지 않은 CRP(<0.2 mg/ℓ)를 갖는 환자의 비율의 그래프이다. BL = 기준선; CRP = C-반응성 단백질; SE = 표준 오차.

도 11a 내지 **도 11c**는 비반응자 대체에 의해 계산된 JIA ACR 반응을 달성한 환자의 비율 그래프이다. CRP = C-반응성 단백질. JIA ACR30/70/90 = 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회 30/70/90% 반응.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0132] 본 발명은 JIA(예를 들어, sJIA 및 pcJIA)의 치료를 위한 약제학적 조성물 및 이러한 조성물을 이용하는 방법 및 상기 장애의 적어도 한 가지의 증상의 개선을 제공한다. 이들 조성물은 인간 인터류킨-6 수용체(hIL-6R)에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체를 포함한다.

[0133] JIA를 치료하기 위한 항체의 효능은 전형적으로 임상의 및 류마티스병 전문의에 의해 통상적으로 사용되는 분야의 표준 방법, 예를 들어, 청소년 특발성 관절염 ACR30/50/70/90/100, ACR 성분, (sJIA에 대한) 글루코코르티코티드 사용의 변화 및 소아 관절염 질환 활성 스코어-27(JADAS)을 이용하여 측정된다. 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 문헌[Consolaro *et al.* Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2009 May;61(5):658-666)] 참조. JIA ACR은 임상의에게 잘 공지되어 있고, JIA 진단 및 치료 분야의 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. JIA ACR은 소아 ACR(동의어임)로도 알려져 있다. JIA ACR에 관한 비제한적 설명은 본 명세서에 모든 목적을 위해 참조에 의해 원용된 문헌[Giannini et al. (1994) "Preliminary core of set of outcome variables for use in JRA clinical trials" *Arthritis Rheum.* 37 Suppl 9:S428]에 제공된다.

[0134] 청구범위, 발명의 내용 및 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에서 사용되는 바와 같은 정량적 용어 "약"은 변형하는 값(값이 다시 나눌 수 없는 경우 가장 가까운 전체 수, 예컨대, 분자 또는 뉴클레오티드의 수까지 반올림됨)의 플러스 또는 마이너스 10%를 지칭한다. 예를 들어, 어구 "약 100 mg"은 90 mg 내지 110 mg(90 mg과 110 mg을 포함)을 포함하고; 어구 "약 2500 mg"은 2250 mg 내지 2750 mg을 포함한다. 백분율로 적용될 때, 용어 "약"은 해당 백분율에 대해 플러스 또는 마이너스 10%를 지칭한다. 예를 들어, 어구 "약 20%"는 18 내지 22%를 포함하고, "약 80%"는 72 내지 88%(72%와 88%를 포함)를 포함할 것이다. 또한, "약"이 본 명세서에서 정량적 용어와 함께 사용되는 경우, 값 플러스 또는 마이너스 10%에 추가로, 정량적 용어의 정확한 값이 또한 상정되고 기재된다는 것이 이해된다. 예를 들어, 용어 "약 23%"는 정확히 23%를 분명하게 상정하고, 기재하며, 포함한다.

[0135] 단수 용어의 독립체는 해당 독립체의 하나 이상을 지칭한다는 것이 주목되어야 하며; 예를 들어, "증상"은 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 이해된다. 그러므로, 용어 "하나", "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호 호환 가능하게 사용될 수 있다.

[0136] 더 나아가, 본 명세서에서 사용된 "및/또는"은 두 가지의 명시된 특징 또는 구성요소의 각각을 다른 한 가지와 함께 또는 다른 한 가지 없이 구체적으로 개시하는 것으로서 간주되어야 한다. 따라서, 본 명세서에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 "A와 B", "A 또는 B", "A"(단독), "B"(단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 다음의 양상 각각을 포

함하는 것으로 의도된다: A, B와 C; A, B 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A와 C; A와 B; B와 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0137] 본 명세서에서 양상이 "포함하는(comprising)"이라는 말로 기재되는 경우에, 다르게는 "이루어진(consisting of)" 및/또는 "본질적으로 이루어진(consisting essentially of)"이라는 용어로 기재된 유사한 양상도 제공되는 것으로 이해된다.

[0138] **JIA**

[0139] 관절염은 관절 내의 부종, 또는 의사에 의해 관찰되며, 관절통 또는 압통을 수반한 관절 가동 범위의 제한이고, 적어도 6주 동안 지속되고, 주로 기계적 장애에 기인하지 않는다. 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Petty RE, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):390-2].

[0140] JIA는 관절 염증을 수반하는 자가면역 장애이다. 상기 장애는 전형적으로 16세 미만의 환자에서 존재하며, 성인까지 계속될 수 있다. JIA는 1000명마다 1명의 아동에 영향을 미친다. 전형적인 증상은 절뚝거림, 깨어날 때의 경직, 아동이 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림, 감소된 활동 수준, 지속적 발열, 관절부종, 및 소근육 운동 활동의 어려움을 포함한다. JIA는 2001년에 ILAR에 의해 정의된 바와 같이 개시 연령, 범위 및 개시 후 처음 6개월의 질환 특징에 의해 범주화되는 7가지 아형(예를 들어, 전신 JIA RF-양성 다관절 JIA, 및 RF-음성 다관절 JIA)을 포함한다.

[0141] sJIA에서, 관절 염증은 현저한 징후가 관절외일 때 질병 개시 시 나타나지 않을 수 있고, 진단을 지연시키지만, 결국 다관절 패턴의 대부분의 환자에서 발생된다. 임상 특징(ILAR 분류에 의해 정의됨)은 적어도 2주 동안의 매일의 발열 및 순간적인 연어색의 홍반성 발진, 전신 림프절종, 간/비장종대 및 장막염 중 하나 이상을 수반하고, 이들에 의해 진행되는 관절염을 포함한다. 특정 실시형태에서, sJIA에 대한 제외 기준은 건선 또는 1촌 친척의 건선; 인간 백혈구 항원-B27(HLA-B27)의 존재; 1촌 친척의 강직성 척추염, 부착부염-관련 관절염, 만성 염증성 장질환에 의해 수반된 천장관절염, 라이터병; 및 적어도 2개 경우에 적어도 3개월 간격으로 류마티스 인자(RF)의 존재를 포함한다. sJIA는 JIA 사례의 10%를 나타내고, 아동 및 청소년 동안 임의의 연령에서 일어나는 것으로 알려져 있다. 결과에 관해, sJIA를 갖는 환자는 1년차에 50%의 송부(remittance)를 갖는 것으로 알려져 있으며; 25%는 중증의 파괴성 관절 질환; 일반적 발육이상; 및 대식세포 활성화 증후군을 갖는 것으로 알려져 있다.

[0142] sJIA 발열은 고전적으로 매일의 이장열이며, 다음 중 하나 이상을 수반할 수 있다: 순간적인(비고정) 홍반성 발진, 일반화된 림프절 비대, 간비대 및/또는 비장종대, 및 장막염. (Petty RE, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):390-2). sJIA의 개시는 4세 내지 6세의 환자에서 최대이며, 때때로 12 내지 18세의 환자에서 청소년기에 일어날 수 있다.

[0143] 본 명세서에서 사용되는 용어 "다관절-과정 청소년 특발성 관절염" 또는 "pcJIA"는 RF-양성 다관절 JIA, RF-음성 다관절 JIA, 및 연장된 소수관절형 JIA를 포함한다.

[0144] 다관절 JIA인 pcJIA의 아형은 적어도 5개의 관절에 영향을 미친다. 큰 관절과 작은 관절 둘 다 종종 대칭적 양방향 분포에 관련될 수 있으며, 종종 체중-지지 관절 및 손의 작은 관절에 관련된다. 미열이 관절염에 수반될 수 있다. 류마티스 인자(RF)의 존재는 2가지 형태의 다관절 JIA로 구분 짓는다: RF-양성 및 RF-음성 다관절 JIA:

[0145] 류마티스 인자(RF)-양성 다관절 JIA는 JIA를 갖는 모든 아동 및 청소년의 상대적으로 적은 비율을 나타내지만(3% 내지 5%), 만성 윤활막 염증, 관절 연골 상실 및 관절곁 뼈의 침식으로 인한 변형성 대칭적 다관절염인 성인 류마티스 관절염과 유사한 JIA 하위그룹이다. RF-양성 pcJIA의 특징은 12 내지 14세의 평균 개시 연령, 현저한 여성 성 우위(13:1 여성/남성 비), 작은 관절 및 큰 관절의 대칭적 관련, 다클론성 IgM RF 또는 항-CCP 항체의 생성, 유전적 감수성(HLA-DR4 대립유전자와 관련), 정구성 만성 빈혈(세망내피계 차단)에 의해 표시된 임상 과정, 및 드물게 자발적으로 보내지는 급성기 단백질(상승된 ESR 및 C-반응성 단백질)뿐만 아니라 상승된 백혈구 수이다. 단단하고, 움직이며, 비통증성인 류마티스 결절 형성과의 연관은 가능하지만, 드물다. 실험 결과는 소수 관절염과 관련된 것보다는 더 중증인 것으로 예상된다. 장기간 후유증은 관절 아탈구(손목 및 엄지손가락), 관절구축(근위 및 원위 지절간, 근위 지절간의 뼈의 과다성장, 및 손가락 기형(예를 들어, 백조-목 또는 단추구멍 변형)을 포함한다. 감소된 신전(extension)과 관련된 경추의 무증상 관절염은 전형적으로 C3 상의 C2

척추골 및 후방 척추 요소의 융합의 아탈구를 야기할 수 있다. 턱관절의 관절염은 또한 무증상이고, 소악증을 야기할 수 있다(Petty, R.E. *et al.*, 2004. JRheumatol. 31(2):390-2).

[0146] RF-음성 다관절 JIA는 RF-양성 다관절 JIA보다 어린 연령(아동기 후기에, 즉, 7 내지 9세에) 나타나고, JIA를 갖는 모든 아동 및 청소년의 11 내지 28%를 나타낸다. 이는 RF-양성 질환만큼 파괴성이고 지속적이지 않을 수도 있지만, 정의에 따라, 5개 이상의 관절을 수반한다. RF-음성 질환의 방사성 변화는 RF-양성 질환에서보다 이후에 일어난다. 움직임의 몇 가지 제한은 보통 근력저하 및 감소된 신체 기능을 수반한다.

[0147] pcJIA의 다른 아형인 소수관절형 JIA(oJIA)는 소아 관절염의 가장 흔한 아형이며, 미국과 서유럽에서 JIA를 갖는 모든 환자의 대략 50%를 나타낸다. 개시는 1 내지 5세의 범위이며, 2 내지 3세에 최대이다. 이는 일반적으로 최대 4개의 관절(전형적으로 큰 관절, 예컨대 무릎, 발목, 손목)에 영향을 미치고, 발열, 체중감소, 피로 또는 전신 염증 징후와 같은 체질 결과와 관련되지 않은 무균 염증성 활액막염으로서 정의된다. 그럼에도 불구하고, 4개 초과의 관절이 질환의 처음 6개월 후에 영향을 받게 된다면, 질환 과정 내내 최대 4개의 관절만을 특징으로 하는 지속적 oJIA와 대조적으로 연장된 소수 관절염으로서 표기된다. 아동은 종종 절뚝거림을 수반한 이동에도 불구하고 잘 나타난다. oJIA는, 특히 항핵항체(antinuclear antibody: ANA)가 존재하고 질환 개시가 초기 아동기일 때 만성 앞포도막염이 발생될 위험을 지닌다. 이는 전형적으로 개시 시 무증상이며, 안과적 세극등 검사에 의한 선별이 필요하다. 무릎 또는 발목의 만성 관절염은 후속적 하지 부동이 있는 해당 사지의 과다성장을 야기할 수 있다. 무릎, 덜 흔하게는, 손목에서의 종종 신근(예를 들어, 무릎이 영향받을 때 외측광근, 사두근)의 근위축 및/또는 굴곡구축이 발견된다.

[0148] JIA의 현재의 치료는 스테로이드, 예를 들어, 통상적인 합성 DMARD 및 생물학적 DMARD를 포함한다. 단일 분자 및 경로를 선택적으로 저해할 수 있는 새로운 약물의 개발은 관해율을 개선시키는 한편, 질환 손상 및 치료-관련 부작용을 최소화하는 희망을 제공한다(Giancane, *et al*. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Rheumatology and Therapy. 2016;3(2):187-207).

[0149] JIA의 치료를 위한 한 가지 후보는 인터류킨-6(IL-6) 저해이다. IL-6은 면역 반응성의 조절, 급성기 반응, 염증, 종양형성 및 조혈작용을 비롯한 광범위한 생물학적 활성을 가진 핵심 사이토카인이다(Kishimoto, *et al*. The Cytokine Handbook (London: Academic Press). 2003, pp. 281-304). IL-6의 과잉생산은 만성 염증성 질환에서 병리학적 역할을 하는 것으로 발견되었다.

[0150] IL-6은 IL-6Rα 서브유닛과 직접 상호작용하며 IL-6/IL-6Rα 쌍은 당단백질 130(gp130) 서브유닛과 고친화성 복합체를 형성한다. IL-6Rα는 또한 가용성 형태로 존재하며, 이것은 트랜스-시그널링에 연루되며 IL-6이 관절의 활막 세포를 비롯하여 IL-6Rα를 발현하지 않는 세포에 영향을 주도록 한다(Rose-John *et al.*, J Leukoc Biol. 2006; 80(2), 227-36).

[0151] SAR153191 또는 REGN88로도 표기되는 사릴루맙은 IL-6 수용체 복합체(IL-6Rα)의 알파 서브유닛에 대해 유도된 완전 인간 서열의 재조합 IgG1 카파 단클론성 항체이다. 사릴루맙은 IL-6 신호전달의 강력하고 특이적인 저해제이다. 높은 친화성으로 IL-6Rα에 결합함으로써, 사릴루맙은 IL-6의 결합을 차단하고 사이토카인-매개 신호전달 캐스케이드를 방해한다. 특정 실시형태에서, 인터류킨-6은 류마티스 병태의 병인론에서 핵심 요소이며 이의 신호전달 저해는 사릴루맙의 작용 메커니즘의 중요한 부분이다. 생체외 분석에서, 사릴루맙은 적절한 세포 유형상에서 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC) 또는 상보체-의존적 세포독성(CDC)을 입증하지 못하였고, 여기서 사릴루맙 결합은 형광-활성화 세포 분류기(FACS) 분석에 의해 입증되었다(https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kevzara-epar-public-평가-report_en.pdf에서 이용가능한 Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment Report*, April 27, 2017 EMA/292840/2017).

[0152] **항체**

[0153] 본 발명은 hIL-6R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "hIL-6R"은 인간 IL-6와 특이적으로 결합하는 인간 사이토카인 수용체를 의미한다. 일부 실시형태에서, 환자에 투여되는 항체는 hIL-6R의 세포외 영역에 특이적으로 결합한다.

[0154] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 4개의 폴리펩티드 쇄, 이황화결합에 의해 상호 연결되는 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 이의 다량체(예를 들어, IgM)를 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 HCVR 또는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 LCVR 또는 VL로 약칭됨) 및

경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(CL1)을 포함한다. VH 및 VL 영역은, 프레임워크 영역(FR)으로 명명된 보다 보존된 영역이 산재된, CDR로 명명된, 초가변성의 영역으로 더 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노 말단으로부터 카복시 말단까지 다음과 같은 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 일부 실시형태에서, 항체(또는 이의 항원 결합 부분)의 FR은 인간 생식세포 계열 서열과 동일할 수 있거나, 천연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열은 둘 이상의 CDR의 병행 분석을 기준으로 정의될 수 있다.

[0155] 본 명세서에 사용되는 용어 "항체"는 또한 전체 항체 분자의 항원 결합 단편을 포함한다. 본 명세서에 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, 예를 들어 항체 가변 도메인 및 선택적으로, 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 단백질 분해 또는 재조합 유전자 조작 기술과 같은 임의의 적절한 표준 기술을 사용하여 완전한 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는, 예를 들어 상업적 공급처, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리를 포함)로부터 알려져 있고/있거나 용이하게 이용 가능하거나, 또는 합성될 수 있다. DNA는 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용하여, 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적절한 구성으로 배열하는 것, 또는 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실시키는 것 등에 의해 서열분석 및 조작될 수 있다.

[0156] 항원-결합 단편의 비-제한적 예는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')2 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 구속된 FR3-CDR3-FR4 펩티드 또는 항체의 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기(예를 들어, 단리된 CDR, 예를 들어, CDR3 펩티드)로 구성되는 최소 인식 단위를 포함한다. 다른 조작된 분자, 예컨대 도메인 특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실 항체, 키메라 항체, CDR-그래프팅된 항체, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), 미니바디(minibody), 나노바디(nanobody)(예를 들어, 1가 나노바디, 및 2가 나노바디), 소형 모듈형 면역약제(SMIP) 및 샤크(shark) 가변 IgNAR 도메인이 본 명세서에 사용된 표현 "항원-결합 단편" 내에 또한 포함된다.

[0157] 항체의 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성을 가질 수 있고, 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나, 틀 내에 존재하는 적어도 하나의 CDR을 일반적으로 포함할 것이다. VL 도메인과 회합되는 VH 도메인을 가지는 항원-결합 단편에서, VH 및 VL 도메인은 임의의 적합한 배열로 서로에 대해 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고, VH-VH, VH-VL 또는 VL-VL 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원 결합 단편은 단량체의 VH 또는 VL 도메인을 함유할 수 있다.

[0158] 일부 실시형태에서, 항체의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 항체의 항원 결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비-제한적인 예시적 입체배치는(i) VH-CH1; (ii) VH-CH2; (iii) VH-CH3; (iv) VH-CH1-CH2; (v) VH-CH1-CH2-CH3; (vi) VH-CH2-CH3; (vii) VH-CL; (viii) VL-CH1; (ix) VL-CH2; (x) VL-CH3; (xi) VL-CH1-CH2; (xii) VL-CH1-CH2-CH3; (xiii) VL-CH2-CH3; 및 (xiv) VL-CL을 포함한다. 위에 열거된 예시적인 구성들 중 임의의 것을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나 또는 전체 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 힌지 영역은 단일 폴리펩티드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인들 사이의 가요성 또는 반가요성 결합을 초래하는 적어도 2개의(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개의 또는 이보다 더 많은) 아미노산으로 이루어질 수 있다. 게다가, 다양한 실시형태에서, 항체의 항원-결합 단편은 (예를 들어, 이황화결합(들)에 의해) 서로 및/또는 하나 이상의 단량체형 VH 또는 VL 도메인과 비-공유 회합된 상기 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 배열의 동형이량체 또는 이형이량체(또는 기타 다량체)를 포함할 수 있다.

[0159] 구체적 실시형태에서, 본 발명의 방법에 이용하기 위한 항체 또는 항체 단편은 다중특이적인 항체일 수 있으며, 이러한 다중특이적인 항체는 하나의 표적 폴리펩티드의 상이한 에피토프들에 특이적일 수 있거나, 하나 초과의 표적 폴리펩티드의 에피토프에 대해 특이적인 항원 결합 도메인들을 함유할 수 있다. 본 발명과 관련하여 이용될 수 있는 예시적인 이중특이성 항체 형식은 제1 면역글로불린(Ig) C_{H3} 도메인과 제2 Ig C_{H3} 도메인의 이용을 수반하며, 여기서, 제1 및 제2 Ig C_{H3} 도메인은 서로 적어도 하나의 아미노산이 다르고, 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이가 결여된 이중특이성 항체에 비해, 단백질 A에 대한 이중특이성 항체의 결합성을 감소시킨다. 일 실시형태에서, 제1 Ig C_{H3} 도메인은 단백질 A에 결합하고, 제2 Ig C_{H3} 도메인은 H95R 변형(IMGT 엑손

넘버링에 의함; EU 넘버링에 의하면 H435R)과 같은, 단백질 A 결합을 감소시키거나 없애는 돌연변이를 함유한다. 제2 C_{H3}은 Y96F 변형 (IMGT에 의함; EU에 의하면 Y436F)을 더 포함할 수 있다. 제2 C_{H3} 내에서 발견될 수 있는 추가의 변형은 다음을 포함한다: IgG1 항체의 경우 D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, 및 V82I(IMGT에 의한; EU에 의하면 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, 및 V422I); IgG2 항체의 경우 N44S, K52N, 및 V82I(IMGT; EU에 의하면 N384S, K392N, 및 V422I); 그리고 IgG4 항체의 경우 Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, 및 V82I(IMGT에 의한; EU에 의하면 Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, 및 V422I). 상기 기재한 이중특이성 항체 형식의 변형은 본 발명의 범위 내에 상정된다. 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 예시적인 이중특이성 항체 형식을 포함하는 임의의 다중특이성 항체 형식은 본 기술분야에서 이용가능한 일상적인 기술을 사용하여 항-IL-6R 항체의 항원-결합 단편과 관련하여 사용하는 데 적합하게 될 수 있다.

[0160] 본 명세서에 개시된 완전히 인간의 항-IL-6R 항체들은 대응하는 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 본 명세서에 개시된 아미노산 서열들을 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 이용할 수 있는 생식계열 서열들과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 임의의 아미노산 서열들로부터 유래된 것으로서, 이때, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 부위 내의 하나 이상의 아미노산들이 대응하는 생식 계열 잔기(들)로, 또는 대응하는 생식 계열 잔기(들)의 보존적인 아미노산 치환(자연 발생적인 또는 자연 발생적이지 않은)으로 복귀 돌연변이되는 (그러한 서열 변화들을 본 명세서에서는 "생식 계열 복귀 돌연변이"라 한다) 항체들 및 이의 항원 결합 단편들을 포함한다. 당업자라면, 본 명세서에 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 실시형태에서, VH 및/또는 VL 도메인들 내의 모든 프레임워크 잔기 및/또는 CDR 잔기들은 생식 계열 서열로 복귀 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 소정 잔기들만이, 예를 들어, FR1의 처음 8개 아미노산 내에서 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기들만이, 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기들만이 생식세포 계열 서열로 복귀 돌연변이된다. 더 나아가, 본 발명의 항체들은 프레임워크 및/또는 CDR 영역들 내에 둘 이상의 생식세포 계열 복귀 돌연변이들의 임의의 조합을 함유할 수 있으며, 즉, 소정의 개별적인 잔기들은 생식세포 계열 서열로 복귀 돌연변이되는 반면, 생식세포 계열 서열과 상이한 소정의 다른 잔기들은 유지된다. 하나 이상의 생식세포 계열 복귀 돌연변이들을 함유하는 항체 및 항원 결합 단편들은, 일단 얻어지면, 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, (경우에 따라) 개선된 또는 향상된 길항적 또는 작용적 생물학적 특성, 감소된 면역원성 등과 같은 하나 이상의 원하는 특성에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 얻어진 항체 및 항원-결합 단편들은 본 발명 내에 포함된다.

[0161] 항체의 불변 영역은 상보체를 고정하고 세포 의존성 세포독성을 매개하는 항체의 능력에서 중요하다. 따라서, 항체가 세포 독성을 매개하는 것이 바람직한지의 여부에 기반하여 항체의 아이소타입이 선택될 수 있다.

[0162] 본 명세서에 사용된 용어 "인간 항체"는 인간 생식세포 면역 글로불린 서열로부터 유래된 가변 부위 및 불변 부위를 가지고 있는 항체를 포함하고자 한 것이다. 그럼에도 불구하고, 다양한 실시형태에서, 본 발명에서의 특징적인 인간 항체는, 예를 들어 CDR 및 일부 실시형태에서 CDR3에서 인간 생식세포 계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관 내에서의 무작위 또는 위치-특이적 돌연변이 유발에 의해 또는 생체 내에서의 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나 본 명세서에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함하고자 한 것이 아니다.

[0163] 본 명세서에서 사용되는 용어 "재조합 인간 항체"는 숙주 세포에 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(이하에 추가로 설명됨), 재조합체로부터 단리된 항체, 조합 인간 항체 라이브러리(이하에 추가로 설명됨), 인간 면역글로불린 유전자에 대한 유전자 이식 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, 문헌[Taylor *et al.*, (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조, 이는 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함됨) 또는 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 항체를 포함하고자 한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 특정 실시형태에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열에 대해 이식 유전자를 가진 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)을 겪고, 이에 따라 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은, 인간 생식계 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 그와 관련되는 한편, 생체내 인간 항체 생식계 레퍼토리 내에서 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0164] 인간 항체는 힌지 이질성(hinge heterogeneity)과 관련이 있는 두 가지 형태로 존재할 수 있다. 일 실시형태에서, 면역글로불린 분자는 이량체가 쇄간 중쇄 이황화결합에 의해 함께 유지되는 약 150 내지 160 kDa의 안정한 4개의 쇄 작제물을 포함한다. 다른 실시형태에서, 이량체는 쇄간 이황화결합을 통해 연결되지 않고, 공유 결합된 경쇄 및 중쇄(절반-항체)로 구성된 약 75 내지 80 kDa의 분자가 형성된다. 이러한 실시형태/형태는 심지어 친화성 정제 후에도 분리가 극도로 어려웠다.

[0165] 여러 가지 온전한 IgG 아이소타입에 있어서, 두 번째 형태의 출현 빈도는 항체의 힌지 영역 아이소타입과 관련된 구조적 차이로 인한 것이지만, 이것으로 제한되지 않는다. 인간 IgG4 힌지의 힌지 부위에서의 단일 아미노산 치환은, 두 번째 형태의 출현을 인간 IgG1 힌지를 이용할 때 전형적으로 관찰된 수준까지 상당히 줄일 수 있다(전문이 참조에 의해 원용된 문헌[Angal *et al.*, (1993) Molecular Immunology 30:105]). 다양한 실시형태에서 본 발명은 예를 들어 생성에 있어서 원하는 항체 형태의 수율을 개선시키기에 바람직할 수 있는 힌지, CH2 또는 CH3 영역에서의 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다.

[0166] 본 명세서에 사용되는 "단리된 항체"는 확인되고, 그의 천연 환경의 적어도 하나의 구성성분으로부터 분리되고/거나 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 항체가 천연적으로 존재하거나, 천연적으로 생성된 유기체의 적어도 하나의 구성성분으로부터, 조직 또는 세포로부터 분리 또는 제거된 항체는 "단리된 항체"이다. 다양한 실시형태에서, 단리된 항체는 재조합 세포 내의 원위치의 항체를 또한 포함한다. 다른 실시형태에서, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계가 가해진 항체이다. 다양한 실시형태에서, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0167] 용어 "특이적으로 결합하는" 등은 생리 조건 하에서 상대적으로 안정적인 복합체를 항원과 함께 형성하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지를 결정하는 방법은 당해 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, IL-6R에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라스몬 공명 분석에서 측정될 경우 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 KD로 IL-6R 또는 그의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. 특이적인 결합은 또한 적어도 약 1×10^{-6} M의 또는 이보다 더 작은 해리 상수를 특징으로 할 수 있다. 다른 실시형태에서, 해리상수는 적어도 약 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M 또는 1×10^{-9} M이다. 인간 IL-6R에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는, 그러나, 다른 항원, 예컨대, 다른(비-인간) 종으로부터의 IL-6R 분자에 대해 교차 반응성을 가질 수 있다.

[0168] 본 명세서에서 사용되는 용어 "표면 플라즈몬 공명"은, 예를 들어, BIACORE 시스템(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, 뉴저지주 피츠카타웨이에 소재)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내 단백질 농도의 변화의 검출에 의해 실시간 상호 작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 말한다.

[0169] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "KD"는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 나타내고자 한다.

[0170] 용어 "에피토프"는 파라토프로 알려진 항체 분자의 가변 영역 내의 특정 항원 결합 위치와 상호작용하는 항원 결정인자(determinant)를 말한다. 단일 항원은 둘 이상의 에피토프를 보유할 수 있다. 따라서, 상이한 항체들은 항원 상의 상이한 영역에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 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. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상의 당류, 포스포릴기, 또는 술포닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0171] 다양한 실시형태에서 본 명세서에 기재된 방법에 유용한 항-IL-6R 항체는 항체가 유래된 대응하는 생식세포 계열 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에서의 하나 이상의 아미노산의 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 그러한 돌연변이들은 본 명세서에 개시된 아미노산 서열들을 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 이용할 수 있는 생식계열 서열들과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 다양한 실시형태에서 본 발명은 본 명세서에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 것으로부터 유래된 항체 및 이의 항원-결합 단편의 이용을 수반하는 방법을 포함하며, 여기서, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체가 유래된 생식세포 계열 서열의 대응하는 잔기(들) 또는 또 다른 인간 생식세포 계열 서열의 대응하는 잔기(들) 또는 대응하는 생식세포 계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환(그러한

서열 변화는 본 명세서에서 "생식세포 계열 돌연변이"로 총칭됨)으로 돌연변이된다. 다수의 항체 및 항원-결합 단편이 작제될 수 있는데, 이는 하나 이상의 개별 생식세포 계열 돌연변이 또는 이의 조합을 포함한다. 특정 실시형태에서, VH 및/또는 VL 도메인 내의 프레임워크 및/또는 CDR 잔기 모두는 항체가 유래되는 원래의 생식계 서열에서 관찰되는 잔기로 다시 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 오직 특정 잔기만이, 예를 들어, FR1의 처음 8개 아미노산 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 원래의 생식계열 서열로 다시 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식계열 서열(즉, 항체가 원래 유래된 생식계열 서열과 상이한 생식계열 서열)의 대응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 더욱이, 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 둘 이상의 생식세포 계열 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있으며, 예를 들어, 특정한 개별 잔기가 특정한 생식세포 계열 서열의 대응하는 잔기로 돌연변이되는 한편, 원래의 생식세포 계열 서열과는 상이한 특정한 다른 잔기는 유지되거나, 상이한 생식세포 계열 서열의 대응하는 잔기로 돌연변이된다. 하나 이상의 생식세포 계열 돌연변이들을 함유하는 항체 및 항원 결합 단편들은, 일단 얻어지면, 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, (경우에 따라) 개선된 또는 향상된 길항적 또는 작용적 생물학적 특성, 감소된 면역원성 등과 같은 하나 이상의 원하는 특성에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 얻어진 항체 및 항원-결합 단편의 용도는 본 발명 내에 포함된다.

[0172] 본 발명은 또한 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본 명세서에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것의 변이체를 포함하는 항-IL-6R 항체의 이용을 수반하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 본 명세서에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것에 비하여 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-IL-6R 항체의 용도를 포함한다.

[0173] 본 개시내용에 따르면, 다양한 실시형태에서 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 미국 특허 제7,582,298호에 기재된 항-IL-6R 항체의 임의의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR의 HCDR 및 서열 번호 2를 포함하는 LCVR의 LCDR을 포함한다. 특정 실시형태에 따르면, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(즉, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(즉, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하되, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하며; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.

[0174] 다른 실시형태에서, 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, hIL-6R의 세포외 도메인은 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 예시적인 실시형태에 따르면, 본 발명의 방법은 본 기술분야에서 사릴루맙으로 지칭되고 알려진 항-IL-6R 항체, 또는 이의 생물학적 등가물의 사용을 포함한다.

[0175] 서열 번호 1의 아미노산 서열은

[0176] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRI
GYADSVKGRFTISRDNAENSLFLQMNGLRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMVTVSS 이다.

[0177] 서열 번호 2의 아미노산 서열은

[0178] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLESGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIK 이다.

[0179] 서열 번호 3의 아미노산 서열은 RFTFDDYA이다.

[0180] 서열 번호 4의 아미노산 서열은 ISWNSGRI이다.

[0181] 서열 번호 5의 아미노산 서열은 AKGRDSFDI이다.

[0182] 서열 번호 6의 아미노산 서열은 QGISSW이다.

[0183] 서열 번호 7의 아미노산 서열은 GAS이다.

[0184] 서열 번호 8의 아미노산 서열은 QQANSFPYT이다.

[0185] 서열 번호 9의 아미노산 서열은

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRI
GYADSVKGRFTISRDNAENSLFLQMNGLRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0186] 이다.

[0187] 서열 번호 10의 아미노산 서열은

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLE
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0188] 이다.

[0189] 서열 번호 11의 아미노산 서열은

MVAVGCALLAALLAAPGAALAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTCPGVEPEDNATV
HWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRRLLLRSVQLHDSGNYSCYRAGRPAGTVHLLVDVPPE
EPQLSCFRKSPLSNVVCEWGPRSTPSLTTKAVLLVRKFQNSPAEDFQEPCQYSQESQKFS
CQLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVGSKFSKTQTFQGCGILQPDPPANITVTAVARNPRWLS
VTWQDPHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVIHDAWSGLRHVVQL
RAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRSPPAENEVSTPMQALTTNKDDDNILFRDSAN
ATSLPVQD

[0190] 이다.

[0191] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "생물학적 등가물"은 효능 및 안전성 둘 다에 관련하여, 효과가 비교 분자와 본질적으로 동일한 것으로 예상될 수 있도록, 동일한 몰 용량에서, 그리고 유사한 조건(예를 들어, 동일한 투여 경로) 하에서 투여 후에 유사한 생체 이용 가능성(이용률 및 이용가능 정도)을 갖는 분자를 나타낸다. 항-IL-6R 항체를 포함하는 2가지의 약제학적 조성물은 그들이 약제학적으로 동등하면, 생물학적 등가성이며, 이는 이들이 동일한 투여 경로에 대해 동일한 투여 형태에 동일한 양의 활성 성분(예를 들어, IL-6R 항체)을 함유하는 것을 의미하고, 동일하거나 비슷한 표준을 충족시킨다. 생물학적 등가성은 예를 들어, 2가지 조성물에 대하여 약물동태학적 파라미터를 비교하는 생체내 연구에 의해 결정될 수 있다. 생물학적 등가성 연구에 통상적으로 사용되는 파라미터는 피크 혈장 중 농도(Cmax) 및 혈장 중 약물 농도 시간 곡선하 면적(AUC)을 포함한다.

[0192] 특정 실시형태에서, 본 발명은 서열 번호 1의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 2의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0193] 본 발명은 이러한 항체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 이러한 약제학적 조성물의 사용 방법을 제공한다.

[0194] 다양한 실시형태에서 서열번호 1의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 서열번호 2의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 항체는 hIL-6R에 특이적으로 결합하는 항체이다. 본 명세서에 전체가 참조에 의해 원용된 국제 공개 제2007/143168호를 참조한다. 일 실시형태에서, 항체는 서열번호 9의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 10의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 항체는 사릴루맙이다.

[0195] **DMARD**

[0196] DMARD는 질환 진행을 늦추기 위한 류마티스 관절염 및 JIA에서 이들의 용도에 의해 정의되는 약물이다.

[0197] DMARD는 합성(sDMARD) 및 생물제제(bDMARD)로서 분류되었다. sDMARD는 메토트렉세이트, 설파살라진, 레플루노마이드 및 하이드록시클로로퀸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. bDMARD는 아달리무맙, 골리무맙, 에타너셉

트, 아바타셉트, 인플릭시맙, 리툭시맙, 및 토실리주맙을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0198] 일부 실시형태에서, 항체와 함께 투여되는 다른 DMARD는 없다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD가 대상체에 투여된다. 실시형태에서, 적어도 1종의 다른 DMARD는 항체와 동시에 또는 동일한 시간에 투여된다.

[0199] 일부 실시형태에서, 대상체는 JIA에 대한 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 가진다. 일부 실시형태에서, 대상체는 JIA에 대한 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 갖고, bDMARD에 대한 후보로 간주된다. 일부 실시형태에서, 대상체의 현재의 치료는 코르티코스테로이드, sDMARD 및/또는 bDMARD이다. 예로서, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손, 프레드니솔론 및 메틸-프레드니솔론으로부터 선택된다.

[0200] **투여 방법 및 제형**

[0201] 본 명세서에 개시된 방법은 치료적 유효량의 항-IL-6R 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 sJIA 및/또는 pcJIA의 치료를 초래하는 치료제의 용량이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료"는 sJIA 및/또는 pcJIA와 관련된 하나 이상의 증상에서 검출 가능한 개선을 야기하거나, 또는 그 병태 또는 증상(들)을 야기하는 근본적인 병리학적 메커니즘(들)과 상관되는 생물학적 효과(예를 들어, 특정 바이오마커 수준의 감소)를 야기하는 것을 나타낸다. 예를 들어, 청소년 특발성 관절염과 관련된 다음의 증상 또는 병태 중 어느 것에서 개선을 야기하는 항-IL-6R 항체의 용량은 "치료적 유효량"으로 여겨진다: 절뚝거림, 깨어날 때의 경직, 대상체가 팔 또는 다리를 사용하기를 꺼림, 감소된 활동 수준, 지속적 발열, 관절부종 및 소근육 운동 활동의 어려움.

[0202] 다양한 실시형태에서 JIA-관련 증상의 "개선"은 (본 명세서에 기재된 바와 같은) 하나 이상의 JIA-관련 시험, 스코어 또는 측정 기준의 개선과 상관관계가 있을 수 있는 JIA 증상의 발생률 감소를 지칭한다. 예를 들어, 개선은 JIA ACR 기준 중 하나 이상의 기준선으로부터의 증가, 및/또는 코르티코스테로이드 사용, 소아 관절염 질환 활성 스코어 또는 발열 중 하나 이상의 기준선으로부터의 감소와 상관관계가 있을 수 있다. 실시형태에서, 개선은 경직의 기준선의 감소(예를 들어, 제한된 움직임을 갖는 관절)를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, JIA-관련 파라미터와 관련하여 용어 "기준선"은 본 발명의 항체의 투여 전에 또는 투여 시에 환자에 대한 JIA-관련 파라미터의 수치적 값을 의미한다. 검출 가능한 "개선"은 또한 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 검사, 스코어 또는 측정 단위를 이용하여 검출될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 개선은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 이용하여 검출된다: 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatism: ACR), (예를 들어, JIA ACR30, JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90 및 JIA ACR100). 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 스코어 또는 측정기준, 예컨대, 질환 활성 스코어의 의사 종합 평가, 전반적 웰빙의 환자 또는 부모 평가, 아동 건강 평가 설문지, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수, 움직임이 제한된 관절의 수 및/또는 고민감성 C-반응성 단백질을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, sJIA의 증상 개선은 (예를 들어, 항체가 처음 투여된 때 발열이 있는 대상체에서의) 감소된 발연이다. 다양한 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 바이오마커를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 바이오마커의 증가를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 개선은 적어도 하나의 바이오마커의 감소를 특징으로 한다.

[0203] 또 다른 예에서, 항-IL-6R 항체의 용량이 JIA와 관련된 하나 이상의 파라미터 또는 증상들의 검출 가능한 개선을 초래하지 않거나, JIA의 병태 또는 증상(들)을 발생시키는 근본적인 병리학적 메커니즘(들)과 관련이 있는 생물학적 효과(예컨대, 특별한 바이오마커 수준의 감소)를 야기하지 않을 때, 치료는 효과적이지 않았다.

[0204] 이러한 실시 양태들 중 일부에 따르면, IL-6R 항체는 피하 투여된다. 일부 이들 실시형태에 따르면, IL-6R 항체는 사릴루맙이다.

[0205] 본 발명의 방법에 따르면, 대상체에게 투여되는 항-IL-6R 항체의 치료적 유효량은 대상체의 연령 및 크기(예를 들어, 체중 또는 체표면적)와, 투여 경로 및 당업자에게 잘 알려진 다른 요인에 따라 달라질 것이다.

[0206] 특정 실시형태에서, 항체의 용량은 대상체의 체중에 따라 다르다. 다양한 실시형태에서, 대상체가 적어도 30 kg (예를 들어, 최대 60 kg, 70 kg, 80 kg, 90 kg, 또는 100 kg)의 체중을 가진다면, 대상체에게 2주마다 1회 2.0 mg/kg의 용량이 투여된다. 다른 실시형태에서, 대상체가 적어도 30 kg, 및 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 kg 미만의 체중을 가진다면, 대상체에게 2주마다 1회 2.0 mg/kg 용량이 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체가 적어도 30 kg의 체중을 가진다면, 대상체에게 2주마다 1회 3.0 mg/kg의 용량이 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체가 적어도 30 kg의 체중을 가진다면, 대상체에게 2주마다 1회 4 내지 6 mg/kg의 용량이 투여된다. 다른 실시형태에서, 대상체가 적어도 30 kg, 및 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 kg 미만의 체중을 가진다면, 대상체

에게 2주마다 1회 3.0 ㎎/㎏ 용량이 투여된다. 특정 실시형태에서, 대상체가 적어도 30 ㎏의 체중을 가진다면, 대상체에게 1주마다 1회 2.0 ㎎/㎏의 용량이 투여된다. 다른 실시형태에서, 대상체가 적어도 30 ㎏, 및 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 ㎏ 미만의 체중을 가진다면, 대상체에게 1주당 1회 2.0 ㎎/㎏ 용량이 투여된다. 다양한 실시형태에서, 대상체가 10 내지 30 ㎏ 미만의 체중을 가진다면, 대상체에게 2주마다 2.5 ㎎/㎏의 용량이 투여된다. 특정 실시형태에서, 대상체가 10 내지 30 ㎏ 미만의 체중을 가진다면, 대상체에게 2주마다 4 ㎎/㎏의 용량이 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체가 10 내지 30 ㎏ 미만의 체중을 가진다면, 대상체에게 1주당 2.5 ㎎/㎏의 용량이 투여된다. 다양한 실시형태에서, 대상체가 10 내지 30 ㎏ 미만의 체중을 가진다면, 대상체에게 2주마다 5 내지 7 ㎎/㎏의 용량이 투여된다. 다양한 실시형태에서, 대상체가 10 내지 30 ㎏ 미만의 체중을 가진다면, 대상체에게 2주마다 4 ㎎/㎏의 용량이 투여된다.

[0207] 특정 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 항-IL-6R 항체의 용량은 약 10 ㎎ 내지 약 600 ㎎이다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 항체의 용량은 약 25 ㎎ 내지 약 200 ㎎이다. 다양한 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 항체의 용량은 약 60 ㎎ 내지 약 200 ㎎이다. 예를 들어, 본 발명은 (이하로 제한되지 않는) 방법을 포함하되, 약 10 ㎎, 약 15 ㎎, 약 20 ㎎, 약 25 ㎎, 약 30 ㎎, 약 35 ㎎, 약 40 ㎎, 약 45 ㎎, 약 50 ㎎, 약 55 ㎎, 약 60 ㎎, 약 65 ㎎, 약 70 ㎎, 약 75 ㎎, 약 80 ㎎, 약 85 ㎎, 약 90 ㎎, 약 95 ㎎, 약 100 ㎎, 약 105 ㎎, 약 110 ㎎, 약 115 ㎎, 약 120 ㎎, 약 125 ㎎, 약 130 ㎎, 약 135 ㎎, 약 140 ㎎, 약 145 ㎎, 약 150 ㎎, 약 155 ㎎, 약 160 ㎎, 약 165 ㎎, 약 170 ㎎, 약 175 ㎎, 약 180 ㎎, 약 185 ㎎, 약 190 ㎎, 약 195 ㎎, 약 200, 약 205 ㎎, 약 210 ㎎, 약 215 ㎎, 약 220 ㎎, 약 225 ㎎, 약 230 ㎎, 약 235 ㎎, 약 240 ㎎, 약 245 ㎎, 약 250 ㎎, 약 255 ㎎, 약 260 ㎎, 약 265 ㎎, 약 270 ㎎, 약 275 ㎎, 약 280 ㎎, 약 285 ㎎, 약 290 ㎎, 약 295 ㎎, 약 300, about 325 ㎎, 약 350 ㎎, 약 375 ㎎, 약 400 ㎎, 약 425 ㎎, 약 450 ㎎, 약 475 ㎎, 약 500 ㎎, 약 525 ㎎, 약 550 ㎎, 약 575 ㎎, 약 600 ㎎ 이상의 항-IL-6R 항체는 1주당 또는 2주마다 1회 환자에게 투여된다.

[0208] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약 2.0 내지 약 4.0 ㎎/㎏이 투여되는"은 언급된 물질이 진술된 범위 (그 범위의 종점을 포함함) 내의 임의의 값으로 투여됨을 의미한다. 예를 들어, "환자에게 투여되는 항-IL-6R 항체의 용량은 2.0 ㎎/㎏ 내지 4.0 ㎎/㎏이다"는 2.0 ㎎/㎏의 항-IL-6R 항체, 4.0 ㎎/㎏의 항-IL-6R 항체 및 그 사이의 모든 용량의 투여를 포함한다.

[0209] 다양한 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주 1회 약 25 내지 150 ㎎ 또는 격주로 40 ㎎ 내지 200 ㎎의 용량으로 투여되다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주당 1회 또는 격주로 1회 25 내지 50 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주당 1회 또는 격주로 1회 50 내지 75 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주당 1회 또는 격주로 1회 75 내지 100 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주당 1회 또는 격주로 1회 100 내지 125 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주당 1회 또는 격주로 1회 125 내지 150 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주당 1회 또는 격주로 1회 150 내지 175 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주당 1회 또는 격주로 1회 175 내지 200 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주 1회 100 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주 1회 150 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주 1회 200 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 1주 1회 100 내지 150 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 2주마다 1회 100 내지 200 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 2주마다 1회 150 내지 200 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 2주마다 1회 100 또는 150 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 2주마다 1회 약 100, 150 또는 200 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 2주마다 1회 100 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 2주마다 1회 150 ㎎의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, IL-6R 항체는 2주마다 1회 200 ㎎의 용량으로 투여된다.

[0210] 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 표 2 내지 표 5에 열거된 용량으로 사용된다.

[0211] 환자에게 투여되는 항-IL-6R 항체의 양은 환자 체중 1 ㎏당 항체의 밀리그램(즉, ㎎/㎏)으로 표현될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 약 0.01 내지 약 100 ㎎/㎏, 약 1 내지 약 50 ㎎/㎏, 또는 약 0.1 내지 약 10 ㎎/㎏ 환자 체중의 일일 용량으로 항-IL-6R 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-hIL6R 항체는 사릴루맙이며, 약 2 ㎎/㎏ 내지 약 4 ㎎/㎏이 투여된다. 다양한 실시형태에서, 항-hIL6R 항체는 사릴루맙이며, 약 2 ㎎/㎏ 내지 약 3 ㎎/㎏이 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-hIL6R 항체는 사릴루맙이며, 약 2.5 ㎎/㎏ 내지 약 4 ㎎/㎏이 투여된다. 다양한 실시형태에서, 항-hIL6R 항체는 사릴루맙이고, 1주 1회(qw) 또는 2주마다 1회(q2w)의 빈도로 약 2 ㎎/㎏ 내지 약 3 ㎎/㎏이 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-hIL6R 항체는 1주 1회(qw) 또는 2주마다 1회(q2w)의 빈도로 약 2 ㎎/㎏ 내지 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부

실시형태에서, 항-hIL6R 항체는 1주 1회(qw) 또는 2주마다 1회(q2w)의 빈도로 약 2.5 mg/kg 내지 4 mg/kg의 용량으로 투여된다. 다양한 실시형태에서, 항-hIL6R 항체는 약 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 또는 5.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-hIL6R 항체는 VH 및 VL을 포함하되, VH는 서열번호 1의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함하고, VL은 서열번호 2의 서열 내에서 발견된 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시형태에서, 항-hIL6R 항체는 사릴루맙이다.

[0212] 본 발명의 방법은 소정의 시간 경과에 걸쳐 다중 용량의 항-IL-6R 항체를 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 항-IL-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 실시형태에서, 본 발명의 방법은 제1 시점에서 제1 용량의 항-IL-6R 항체를 환자에 투여하는 단계, 이어서 제2 시점에서 제2 용량의 항-IL-6R 항체를 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 용량과 제2 용량은 동일한 양의 항-IL-6R 항체를 함유할 수 있다. 예를 들어, 제1 용량과 제2 용량은 각각 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 20 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 150 mg의 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 실시형태에 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 실시형태에서, 제2 시점은 약 1주 또는 약 2주이다. 제3 또는 이후의 용량은 환자의 치료 과정 전반에 걸쳐 비슷하게 투여될 수 있다. 본 발명은 항-IL-6R 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 선택적으로 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 치료용 조성물의 이용 방법을 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 적당한 제형은 모든 약제학 화학자에게 공지된 처방서인 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]에서 찾을 수 있다. 이들 제형은, 예를 들어 산제, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소낭(예컨대, LIPOFECTIN), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀션, 에멀션 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고형 겔, 및 카보왁스를 포함하는 반-고형 혼합물을 포함한다. 또한 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 문헌[Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

[0213] 다양한 전달 시스템, 예를 들어 수용체 매개 엔도사이토시스, 미세캡슐, 미세입자, 리포좀에서의 캡슐화가 알려져 있고, 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하는 데 이용될 수 있다 (예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 문헌[Wu *et al.* (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432]). 도입 방법은 피부 내, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, 피하, 비강 내, 경막 외 및 경구 경로를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어, 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부의 내벽(예컨대, 구강 점막, 직장 점막 및 내장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있으며, 다른 생물학적으로 활성이 있는 작용제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신적 또는 국소적일 수 있다. IL-6R 항체는 피하로 투여될 수 있다.

[0214] 약제학적 조성물은 또한 소수포, 예컨대, 리포좀으로 전달될 수 있다(본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 문헌[Langer (1990) Science 249:1527-1533]). 일부 상황에서는, 약제학적 조성물은 예를 들어, 펌프 또는 고분자 물질을 이용하여, 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적에 가까이 위치하게 될 수 있어서, 전신성 용량의 일부만을 필요로 할 수 있다.

[0215] 주사 가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 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 예를 들어, 위에 기재된 항체 또는 그의 염을 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 용해, 현탁화, 또는 에멀션화하는 것에 의해 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로서, 적절한 가용화제, 예컨대, 알코올(예를 들어, 에탄올), 폴리알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어, 폴리솔베이트 80, HCO-50(수소화된 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가물)] 등)과 조합하여 사용될 수 있는 글루코스 및 기타 보조제를 함유하는, 예를 들어, 생리 식염수, 등장성 용액이 있다. 유성 매질로서, 가용화제, 예컨대 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 조합하여 사용될 수 있는, 예를 들어, 참깨유, 대두유 등이 사용된다. 이렇게 제조된 주사는 적절한 앰플에 충전될 수 있다.

[0216] 전형적으로 항체는 본 명세서 및 국제 공개 제2011/085158호(본 명세서에 그 전체가 참고로 포함됨)에 기술된

바와 같이 제형화된다.

[0217] 다양한 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 대략 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:

[0218] - 약 21 mM의 히스티딘,

[0219] - 약 45 mM의 아르기닌,

[0220] - 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0221] - 약 5%(w/v)의 수크로스, 및

[0222] - 약 100 mg/mℓ 내지 약 200 mg/mℓ의 항체.

[0223] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 대략 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:

[0224] - 약 21 mM의 히스티딘,

[0225] - 약 45 mM의 아르기닌,

[0226] - 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0227] - 약 5%(w/v)의 수크로스, 및

[0228] - 적어도 약 130 mg/mℓ의 항체.

[0229] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 대략 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:

[0230] - 약 21 mM의 히스티딘,

[0231] - 약 45 mM의 아르기닌,

[0232] - 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0233] - 약 5%(w/v)의 수크로스, 및

[0234] - 약 131.6 mg/mℓ의 항체.

[0235] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 대략 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:

[0236] - 약 21 mM의 히스티딘,

[0237] - 약 45 mM의 아르기닌,

[0238] - 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0239] - 약 5%(w/v) 수크로스; 및

[0240] - 약 175 mg/mℓ의 항체.

[0241] 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:

[0242] - 21 mM의 히스티딘,

[0243] - 45 mM의 아르기닌,

[0244] - 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0245] - 5%(w/v)의 수크로스, 및

[0246] - 100 mg/mℓ 내지 200 mg/mℓ의 항체.

[0247] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:

[0248] - 21 mM의 히스티딘,

[0249] - 45 mM의 아르기닌,

[0250] - 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0251] - 5%(w/v)의 수크로스, 및

[0252] - 적어도 130 ㎎/㎖의 항체.

[0253] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:

[0254] - 21 mM의 히스티딘,

[0255] - 45 mM의 아르기닌,

[0256] - 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0257] - 5%(w/v)의 수크로스, 및

[0258] - 131.6 ㎎/㎖의 항체.

[0259] 또 다른 실시형태에서, 항체는 하기를 함유하는 pH 6.0의 수성 완충 용액으로 투여된다:

[0260] - 21 mM의 히스티딘,

[0261] - 45 mM의 아르기닌,

[0262] - 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0263] - 5%(w/v)의 수크로스, 및

[0264] - 175 ㎎/㎖의 항체.

[0265] 유리하게는, 위에 기술된 경구 또는 비경구용 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량을 맞추기에 적합한 단위 용량의 투여형으로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여형은, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌약 등을 포함한다.

[0266] 본 명세서에 개시된 방법에 따라, 항-IL-6R 항체(또는 항체를 포함하는 약제학적 제형)은 임의의 허용 가능한 장치 또는 메커니즘을 이용하여 환자에 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 주사기 및 바늘을 사용하여, 또는 재사용 가능한 펜 및/또는 자동주사기 전달 장치로 달성될 수 있다. 본 발명의 방법은 항-IL-6R 항체(또는 항체를 포함하는 약제학적 제형)을 투여하기 위하여 수많은 재사용 가능한 펜 및/또는 자동주사기 전달 장치들을 이용하는 것을 포함한다. 이러한 장치의 예는 AUTOPEN(영국 우드스탁에 소재한 Owen Mumford, Inc.), DISETRONIC 펜(Disetronic Medical Systems, 스위스 버그도프에 소재), HUMALOG MIX 75/25 펜, HUMALOG 펜, HUMALIN 70/30 펜(Eli Lilly and Co., 인디애나주 인디애나폴리스에 소재), NOVOPEN I, II 및 III(Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐에 소재), NOVOPEN JUNIOR(Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐에 소재), BD 펜(Becton Dickinson, 뉴저지주 프랭클린 레이크스에 소재), OPTIPEN, OPTIPEN PRO, OPTIPEN STARLET, 및 OPTICLIK (Sanofi-Aventis, 독일 프랑크프루트에 소재)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용을 갖는 일회용 펜 및/또는 자동주사기 전달 장치의 예는 몇 가지만 말하면, SOLOSTAR 펜(Sanofi-Aventis), FLEXPEN(Novo Nordisk), 및 KWIKPEN (Eli Lilly), SURECLICK 자동주사기(Amgen, 캘리포니아주 사우전드 오크스에 소재), PENLET(Haselmeier, 독일 슈투트가르트), EPIPEN (Dey, L.P.), 및 HUMIRA 펜(AbbVie Inc., 일리노이주 노스 시카고에 소재)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0267] 일 실시형태에서, 항체는 사전 충전 주사기를 이용하여 투여된다. 다른 실시형태에서, 항체는 안전성 시스템을 포함하는 사전 충전 주사기로 투여된다. 예를 들어, 안전성 시스템은 우연한 주사바늘 찔림을 방지한다. 다양한 실시형태에서, 항체는 ÈRIS 안전 시스템(West Pharmaceutical Services Inc.)을 포함하는 사전 충전 주사기를 이용하여 투여된다. 미국 특허 제5,215,534호 및 미국 특허 제9,248,242호(본 명세서에 그 전체가 참고로 포함됨)를 또한 참조한다.

[0268] 또 다른 실시형태에서, 항체는 자동주사기를 이용하여 투여된다. 다양한 실시 형태에서, 항체는 PUSHCLICK 기술(에스에이치엘 그룹)을 특징으로 하는 자동주사기를 이용하여 투여된다. 다양한 실시형태에서, 자동주사기는 소정 용량의 조성물 및/또는 항체가 대상체에게 투여되게 하는 주사기를 포함하는 장치이다. 미국 특허 제9,427,531호 및 미국 특허 제9,566,395호(본 명세서에 그 전체가 참고로 포함됨)를 또한 참조한다.

[0269] 또한, 항-IL-6R 항체(또는 항체를 포함하는 약제학적 제형)를 전달하기 위하여 마이크로주입기를 이용하는 것도 본 명세서에서 고려된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "마이크로주입기"는 장시간(예를 들어, 약 10, 15, 20, 25, 30분 이상)에 걸쳐 큰 부피 (예를 들어, 최대 약 2.5 ㎖ 또는 이보다 더 큰 부피)의 제약 제형을 서서히 투여하도록 설계된 피하 전달 장치를 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된

미국 특허 제6,629,949호; 미국 특허 제6,659,982호; 및 문헌[Meehan et al., J. Controlled Release 46:107-116 (1996)]을 참조한다. 마이크로주입기는 고농도(예를 들어, 약 100, 125, 150, 175, 200 mg/㎖ 이상) 및/또는 점성의 용액 내에 함유된 큰 용량의 치료용 단백질의 전달에 특히 유용하다.

[0270] 본 개시내용에 따른 항체는, 다양한 실시형태에서, JIA 유형, 예를 들어 전신 청소년 특발성 관절염을 앓고 있는 대상체에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 JIA 유형, 예를 들어 전신 청소년 특발성 관절염을 앓고 있는 대상체를 선택하는 단계를 포함한다. 전신 청소년 특발성 관절염의 진단은 ILAR 2001 JIA 분류 기준에 따른다(Petty RE, *et al*. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):390-2). 일부 실시형태에서, 환자는 약 1 내지 약 17세이다. 다양한 실시형태에서, 환자는 약 4 내지 약 6세, 약 12 내지 약 18세, 약 12 내지 약 14세, 또는 약 7 내지 약 9세이다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 5개의 활동성 관절에서 관절염을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 대상체는 적어도 3일 동안 안정한 용량의 글루코코르티코이드에도 불구하고 임의의 7연속일 중 적어도 3일 동안 (37.5℃ 초과의 온도에서) 전신 청소년 특발성 관절염 발열과 함께 2개의 활동성 관절에서의 관절염을 나타낸다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 갖고, bDMARD에 대한 후보로 간주된다.

[0271] 본 발명에 따른 항체는 다양한 실시형태에서, pcJIA를 앓고 있는 대상체에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 JIA 유형, 예를 들어, pcJIA을 앓고 있는 대상체를 선택하는 단계를 포함한다. 류마티스 인자 음성 또는 RF 양성 다관절 청소년 특발성 관절염 아형 또는 소수관절형 연장된 청소년 특발성 관절염 아형의 진단은 ILAR 2001 JIA 분류 기준에 따른다(Petty RE, *et al*. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):390-2). 일부 실시형태에서, 환자는 약 2 내지 약 17세이다. 다양한 실시형태에서, 환자는 약 4 내지 약 6세, 약 12 내지 약 18세, 약 12 내지 약 14세, 또는 약 7 내지 약 9세이다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 활동성 관절염의 미국 류마티스 학회 정의에 따라 적어도 5개의 활동성 관절에서 관절염을 나타낸다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 갖고, bDMARD에 대한 후보로 간주된다.

[0272] 특정 실시형태에서, 사전 치료에 대한 부적절한 반응은 전형적 최대 내약 용량에서 사전 치료(예를 들어, 글루코코르티코이드 관절 주사 및/또는 메토트렉세이트)를 받은 후 JIA가 잘 제어되지 않은 대상체를 지칭한다. 실시형태에서, 사전 치료에 대한 부적절한 반응은 사전 치료에도 불구하고 중등증 또는 고질환 활성 및 불량한 예후의 특징을 갖는 대상체를 지칭한다. 다양한 실시형태에서, 사전 치료에 대한 부적절한 반응은 개선되지 않은 또는 사전치료에도 불구하고 악화된 JIA 증상(예를 들어, 본 명세서에 열거된 임의의 증상)을 갖는 대상체를 지칭한다.

[0273] sJIA 및 pcJIA 치료의 다양한 방법의 유효성은 본 명세서에 기재된 임의의 방법, 예를 들어, 소아 관절염 질환 활성 스코어-27(JADAS)을 이용하여 평가될 수 있다. (Consolaro *et al.* Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2009 May;61(5):658-666).

[0274] 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 모든 목적을 위해 그들 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0275] **약어 목록:**

[0276] ACR: 미국 류마티스 학회

[0277] ADA: 항-약물 항체

[0278] AE: 유해 사건

[0279] AESI: 특별한 관심 대상의 유해 사건(들)

[0280] ALP: 알칼리성 포스파타아제

[0281] ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제

[0282] ANA: 항핵항체

[0283] ANC: 절대 호중구 수

[0284] 항-dsDNA: 항-이중가닥 DNA

[0285] AST: 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제

[0286] BP: 혈압

[0287] BUN: 혈중 요소 질소

[0288] CHAQ: 아동 건강 평가 설문지

[0289] COX-2: 사이클로-옥시게나제-2 저해제

[0290] CRF: 증례 기록서

[0291] CRP: C-반응성 단백질

[0292] CSR: 임상 연구 보고

[0293] CYP: 사이토크롬

[0294] DEC: 용량 상승 위원회

[0295] DMARD: 질환 변형 항류마티스 약물

[0296] DMC: 데이터 모니터링 위원회

[0297] DNA: 데옥시리보핵산

[0298] EBV: 엡스타인 바르 바이러스

[0299] e-CRF: 전자적 증례 기록서

[0300] EOS: 연구의 종료

[0301] EOT: 치료의 종료

[0302] ESR: 적혈구 침강 속도

[0303] GCP: 양호한 임상 실행

[0304] HAQ-DI: 건강 평가 설문지 장애지수

[0305] HBc-Ab: B형 간염 핵심 항체

[0306] HIV: 인간 면역결핍 바이러스

[0307] HLGT: 고수준 그룹 기간

[0308] HR: 심박수

[0309] hs-CRP: 고민감성 C-반응성 단백질

[0310] ICF: 사전 동의서 양식

[0311] ICH: 의약품 규제 조화 위원회

[0312] IEC: 독립적 윤리 위원회(Independent ethics committee)

[0313] IgG: 면역글로불린 G

[0314] IL-6: 인터류킨 6

[0315] IL-6R: IL-6 수용체

[0316] ILAR: 국제 류머티즘학 연합회

[0317] IMP: 연구 의약품

[0318] IRB: 기관생명윤리위원회

[0319] IVRS: 대화형 음성 응답 시스템

[0320] IWRS: 상호 웹 응답 시스템

[0321] JADAS: 소아 관절염 질환 활성 스코어

[0322] JAK: 야누스 키나제

[0323] JIA: 청소년 특발성 관절염

[0324] JIA ACR: 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회

[0325] LDH: 락테이트 데히드로게나아제

[0326] LDL: 저밀도 리포단백질

[0327] LFT: 간 기능 검사

[0328] LLOQ: 정량하한

[0329] mAB: 단클론성 항체

[0330] MAS: 대식세포 활성화 증후군

[0331] mTSS: 변형된 총 급격한 스코어

[0332] MTX: 메토트렉세이트

[0333] NIMP: 비연구 의약품

[0334] NSAID: 비-스테로이드성 항염증 약물

[0335] oJIA: 소수관절형 청소년 특발성 관절염

[0336] pcJIA: 청소년 특발성 관절염의 다관절 과정

[0337] PCSA: 잠재적으로 임상적으로 유의미한 이상

[0338] PD: 약력학

[0339] PK: 약물동태학

[0340] PopPK: 집단 약물동태학

[0341] PPD: 정제된 단백질 유도체

[0342] PT: 바람직한 기간

[0343] q2w: 격주로 1회

[0344] qw: 1주 1회

[0345] RA: 류머티스성 관절염

[0346] RF: 류마티스 인자

[0347] SAE: 중증의 유해 사례

[0348] SC: 피하

[0349] SD: 표준 편차

[0350] sJIA: 전신 청소년 특발성 관절염

[0351] SOC: 신체 기관계 분류

[0352] SUSAR: 예상치 못한 심각한 유해 반응

[0353] TB: 결핵

[0354] TEAE: 치료 유발 유해 사건

[0355] ULN: 정상치의 상한

[0356] VAS: 시각 증상 척도

[0357] WBC: 백혈구

[0358] **실시예**

[0359] 하기 실시예는 본 발명에서 특징으로 하는 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 존재하며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하는 의도는 아니다. 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 대해서 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 일부 실험적 오차 및 편차를 고려해야 한다.

[0360] **실시예 1: pcJIA를 갖는 2 내지 17세의 아동 및 청소년에서 피하(SC) 주사로 사릴루맙을 투여한 후 연장기를 갖는 개방-표지, 순차적, 상승, 반복 용량-결정 연구. (연구 번호 DRI13925, 연구 표제: pcJIA를 갖는 아동 및 청소년에서 사릴루맙의 개방-표지, 상승, 반복 용량-결정 연구)**

[0361] pcJIA를 치료함에 있어서 피하로 투여한 인간 IgG1 항-IL-6Rα 단클론성 항체 사릴루맙을 시험하기 위해 2상 통제 시험(번호 NCT02776735)을 시작하였다. 이 연구는 현재의 요법에 대해 부적절한 반응을 갖거나 현재의 요법에 대해 용인되지 않거나 생물학적 질환 변형 항류마티스 약물(DMARD)에 대한 후보로서 간주된 pcJIA를 갖는, 2 내지 17세의 아동 및 청소년(또는 국가가 특정한 연령 요건)에서의 다국적, 다기관, 개방-표지, 2상 및 2-부분 연구였다. 연구의 2상은 초기 12-주 핵심 치료기 다음의 144-주 연장기였다(**도 1** 및 **도 2**).

[0362] **전반적인 연구 설계 및 계획:**

[0363] *12-주 핵심 치료기*

[0364] 이 다국적, 다기관, 개방-표지 연구는 ILAR 2001 JIA 분류 기준(1)에 따라 RF-양성 또는 RF-음성 pJIA 또는 eoJIA로 진단된 2 내지 17세의 환자를 등록하였다. 환자는 5개 이상의 활동성 관절을 갖고, 연구자의 판단에 따라 bDMARD에 대한 후보로서 간주하여야 한다.

[0365] 환자는 연구 현장에서 전문 간병인에 의해 제공된 피하(SC) 주사를 통해 사릴루맙을 투여 받았다. 용량 요법을 계단식 접근으로 2개의 체중 그룹(그룹 A, 30 이상 내지 60 kg 및 그룹 B, 10 내지 30 kg 미만)에서 시험하였고, 보다 고체중 그룹인 그룹 A에서 가장 낮은 사릴루맙 용량 요법을 시작하였다(도 2). 그룹 A/B의 용량 요법은 용량 요법 1, 2 및 3 각각에 대해 2.0/2.5 mg/kg Q2W, 3.0/4.0 mg/kg Q2W, 및 2.0/2.5 mg/kg QW였다. 적어도 4주의 치료 후, 그룹 A에서 동일 용량을 요법 내에 등록한 처음 3명의 환자로부터의 데이터 검토 후에 그룹 B에서의 용량 요법 1의 개시를 허용하였다. 일단 현재의 체중 및 용량 그룹에 등록한 처음 3명의 환자가 6주의 치료를 완료하면, 안전성, 효능, 약물동태학(PK) 및 약력학(PD) 데이터의 검토 후에 각 체중 그룹 내에서 보다 고용량의 요법까지의 상승을 허용하였다. 용량 3, 그룹 B의 등록은 모든 다른 체중 및 용량 그룹으로부터의 데이터 검토 후에 허용 가능하였다. 용량 상승 결정은 용량 상승 위원회(Dose Escalation Committee: DEC)가 하였다. 해당 용량 및 체중 그룹에 등록한 처음 3명의 환자가 제6주까지 JIA ACR30 반응에 도달하지 못하면, DEC는 투약량이 비유효한 것으로 선언하고, 해당 용량 및 체중 그룹에서의 등록을 멈추고, 연구자-승인 표준 치료에 대한 해당 요법에서 환자를 중단시킬 수 있다. 사릴루맙의 안전성은 3명의 소아 류마티스병 전문의를 포함하는 독립적 데이터 모니터링 위원회에 의해 연구 내내 공식적으로 모니터링하였다.

[0366] 연구의 1차 목적은 추가 연구에 대한 한 가지 요법을 선택하기 위해 12주 동안 투여한 사릴루맙의 3회 용량 요법의 PK 프로파일을 연구하는 것이다. 성인 RA에서 평가한 용량 요법과 유사한 노출을 제공하기 위해 모델링 및 시뮬레이션에 기반하여 용량 요법을 선택하였다. 용량 요법 1은 가장 낮게 승인된 성인 투약량인 2주마다(Q2W) 150 mg에 대응하고; 용량 요법 2는 권장 승인된 성인 투약량인 200 mg Q2W에 대응하며; 용량 요법 3은 허용 가능한 안전성 프로파일을 갖는 위약보다 더 큰 효능을 입증한 성인에서 시험한 가장 높은 투약량인 매주(QW) 150 mg에 대응한다(20).

[0367] 12-주 핵심 처리기(**도 2**에 도시함)를 3부분으로 분할하였다. 3회 용량 요법(표 1)을 2가지 체중 그룹 각각에서 연구한 제1의, 순차적, 상승 용량-결정 부분: 그룹 A 및 용량 코호트 1로 시작하여 용량 및 체중 그룹(전체적으로 대략 36명의 환자) 당 6평의 평가 가능한 환자에서 30 kg 이상 내지 60 kg 이하인 환자(그룹 A) 및 30 kg 미만 내지 10 kg 이상인 환자(그룹 B). 대략 24명의 추가적인 환자(각 체중 그룹에서 12명, 30 kg 이상(그룹 A) 및 <30 kg 미만 내지 10 kg 이상(그룹))을 선택된 용량 요법에 직접 등록하여 이 선택 용량 요법에서 체중 그룹 당 총 18명의 평가 가능한 환자를 달성한 제2 후속적 부분. 대략 28명의 추가적인 환자(각 체중 그룹에서 70%의 캡: 30 kg 이상의 환자[그룹 A] 및 30 kg 미만 내지 10 kg 이상의 환자[그룹 B])를 선택 용량 요법에 직접 등록

하여 전체 연구를 위해 총 대략 100개의 치료된 환자를 달성한 제3 부분. 이들 환자는 용량-결정 및 제2 부분에서 동원한 환자로서 12주 핵심 치료기 동안 동일한 현장 방문을 할 것이지만; 그러나, 제3 부분의 환자는 기준선과 제2주 사이의 사릴루맙 PK 샘플링 방문을 하지 않을 것이다.

[0368] 12-주 핵심 치료기는 2회차(기준선-0주)로부터 12차 방문 연구 의약품(IMP)을 투여한 시간까지이다. 12-주 핵심 치료기 동안, 더 낮은 체중 그룹(그룹 B: 30 kg 미만 내지 10 kg 이상)의 환자를 채혈한 혈액의 양 및 방문 수를 최소화하는 한편, 1차 종점을 유지하기 위해 다음의 사릴루맙 PK 샘플링 스케줄 1 또는 2에 무작위로 배정하였다:

[0369] ■ 스케줄 1: 기준선, 제3일, 제8일, 제2주, 제4주, 제8주, 및 제12주

[0370] ■ 스케줄 2: 기준선, 제5일, 제12일, 제2주, 제4주, 제8주, 및 제12주

[0371] 평가. 데이터를 체중 그룹 둘 다에서 3가지 용량 요법에 제시하고, 기준선으로부터 제12주까지 보고한다.

[0372] 1차 종점은 최대 혈청 농도, 용량 간격 동안 사다리꼴 구적법을 이용하여 계산한 시간에 대한 혈청 농도 곡선하 면적, 및 반복 투약 동안 치료 투여 전 관찰한 혈청 농도를 비롯한 PK 노출이었다. 2차 종점은 고민감성 C-반응성 단백질(CRP) 농도, 안전성, 및 임상 효능을 비롯한 PD였다. 효능은 JIA ACR30/70/90 반응을 달성하는 환자의 비율, JIA ACR 반응의 성분에서 기준선으로부터의 변화, 및 27-관절 수 및 CRP 평가(JADAS-27-CRP)에 의한 소아 관절염 질환 활성 스코어의 평균 변화에 의해 모두 제12주에 결정하였다.

[0373] 추가적으로, 용량-결정(dose-finding) 및 제2 부분의 등록을 완료한 후에, 보건당국 권장에 따라 전체 연구에 대해 대략 총 100명의 치료 환자를 달성하도록 대략 28명의 추가 환자를 선택 용량 요법에 직접 등록하는 제3 부분. 이들 환자는 용량-결정 및 제2 부분에서 동원한 환자로서 12주 핵심 치료기 동안 동일한 현장 방문을 할 것이지만; 그러나, 제3 부분의 환자는 기준선과 제2주 사이의 사릴루맙 PK 샘플링 방문을 하지 않을 것이다.

[0374] 연장기에 추가적인 치료 기간은 pcJIA 환자에서의 사릴루맙에 대한 장기간 안전성 및 임상 반응 데이터의 수집을 가능하게 할 것이다. 이 연장기는 용량-결정 및 제2 부분에 등록한 환자에 대해 최대 144주이고, 제3 부분에 등록한 환자에 대해 최대 84주이다. 용량 요법 선택 시 이미 연장기에 있고 선택된 용량 요법을 받지 않은 용량-결정 부분에 등록한 환자는 이들의 용량 요법을 선택 용량까지 조절할 것이다.

[0375] 수집한 혈액의 양을 최소화하기 위해, 용량-결정 및 제2 부분의 그룹 B 환자(30 kg 미만 내지 10 kg 이상)를 2개의 상이한 사릴루맙 PK 샘플 수집 스케줄 중 1개에 대해 무작위화할 것이다. PK 분석은 사릴루맙의 PK 프로파일을 기재하기 위해 이들 샘플링 스케줄을 통합할 것이다. 제3 부분에 등록한 환자에 대해 기준선 내지 제2주에 PK 샘플 수집을 계획하지 않는다. 연구를 위한 채혈의 총 용적은 4주 기간 동안 총 혈액 용적의 3%를 초과하지 않으며, 임의의 단일 시간에 총 혈액 용적의 1%를 초과하지 않는다(39). 더 나아가, 계획된 빈번한 평가는 연구 참여자에 대한 위험을 통제한다.

[0376] 마지막으로, 성인 RA 프로그램에서 관찰된 PK 프로파일을 고려할 때, TEAE, 사릴루맙 PK 및 PD 평가에 대한 마지막 치료 방문 후에 치료 후 후속 6주 기간은 적절하다.

[0377] *통계학적 분석.*

[0378] 사릴루맙의 PK 프로파일을 설명하기 위해 비선형 혼합 효과 모델링을 이용하여 합산 데이터의 집단 PK 모델을 개발하였다. 기술 통계만을 이용하여 PD, 안전성 및 효능 데이터를 분석하였다. 치료 중 접근(누락 데이터의 대체 없음) 동안 관찰된 바와 같은 데이터에 기반하여 효능 종점을 분석하였다. 또한, 비응답자 대체 접근(불충분한 데이터 또는 다음의 중단을 갖는 환자에 자동적으로 부여한 비응답자 상태)을 이용하여 JIA ACR30/70/90 결과를 또한 제시하였다.

[0379] *144-주/84-주 연장기:*

[0380] 12차 방문 시 IMP는 연장기 동안 첫 번째 IMP로서 간주하였다. 12차 방문(제12주) 시 JIA ACR30 반응에 도달된 환자만이 연장기에 계속할 것을 허용하였다. 환자는 사릴루맙의 동일한 용량 요법을 계속하였고, 이들을 선택 용량 요법이 결정될 때까지 연구의 12주 핵심 치료기에 투여 받도록 배정하였다. 일단 용량 요법을 선택하면, 이미 이 용량 요법 중이 아닌 환자는 이들의 용량 요법을 선택 용량 요법까지 조절한 후에, 용량 요법을 조절하지 않은 해당 환자에 비해 처음 12주 동안 (PK, 안전성 및 효능에 대해) 더 빈번하게 모니터링하면서 새로운 방문 스케줄에 따랐다.

[0381] 27차 방문 시 EOT 동안 절차를 이용하여 연구 치료를 중단한 환자를 조기에 평가하였다. 이들 환자에게 EOT 방문 후 6주(EOT + 6주)에 연구 종료(EOS) 평가를 위해 복귀할 것을 요청하였다. 12주 핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자에 대해, EOT 방문 후 2주(EOT + 2주)에 추가적인 사릴루맙 PK 평가를 하였고, EOT 방문 시 IL-6 및 sIL6R을 측정하였다. 이들 환자에게 12차 방문까지 사릴루맙 투여를 제외하고 모든 프로토콜 스케줄 방문 및 평가를 수행하도록 요청하였다.

[0382] 제3 부분에 등록한 환자에 대해 84-주 연장기를 예정한다. 12차 방문 시 IMP는 연장기 동안 첫 번째 IMP로서 간주한다. 선택 용량 요법으로 제3 부분에 등록한 환자는 표 32에 언급한 바와 같이 추적할 것이다.

[0383] *시험한 용량 요법*

[0384] 각 체중 그룹에 대해, 시험할 3회의 순차적 상승 용량 요법은 다음의 이유로 PK 모델링에 기반하여 정하였다:

[0385] • 용량 코호트 1: RA를 갖는 성인 환자에서 가장 낮은 유효 용량 요법인 사릴루맙 150 mg q2w와 유사한 PK 노출을 표적화하는 용량.

[0386] • 용량 코호트 2: RA를 갖는 성인 환자에서 권장 유효 용량 요법인 사릴루맙 200 mg q2w와 유사한 표적화 PK 노출에 의한 용량.

[0387] • 용량 코호트 3: RA를 갖는 성인 환자에서의 만성 투약 연구에서 가장 높은 노출을 수득한 사릴루맙 150 mg qw와 유사한 PK 노출을 표적화하는 용량.

표 1

체중 및 용량 코호트에 따른 용량

체중	용량 코호트 1	용량 코호트 2	용량 코호트 3
그룹 A ≥30 kg 내지 ≤60 kg	2 mg/kg q2w (6 명의 환자)	3 mg/kg q2w (6 명의 환자)	2 mg/kg qw (6명의 환자)
그룹 B <30 kg 내지 ≥10 kg	2.5 mg/kg q2w (6 명의 환자)	4 mg/kg q2w (6 명의 환자)	2.5 mg/kg qw (6 명의 환자)

약어: qw = 매주 1회, q2w = 격주로 1회

[0388]

[0389] 환자에게 투여한 용량(mg)을 기준선에서 계산하였다. 약물 제품의 용량 및 대응하는 용적은 환자 체중의 변화와 상관없이 시험의 12주 핵심 치료기 과정 내내 동일하게 남아있었다. 연장기에, 각 방문 시 환자 체중을 측정하였고, 계산이 용량 증가에 대한 필요를 나타내는 경우에만 용량을 체중 증가에 적합하게 하였다. 용량을 각각 용량 코호트 1 및 3에 대해 150 mg에서 캡핑하고, 용량 코호트 2에 대해 200 mg에서 캡핑하였다. 용량 코호트 1 내지 3에 대해 주사할 사릴루맙의 용적을 이하의 표 2 내지 5에 제시한다.

[0390] 표 2 및 표 3은 고체중 그룹(그룹 A)에서 환자에 대한 용량 정보를 나타낸다. 고체중 환자는 용량-결정 부분에 대해 체중이 30 kg이상 내지 60 kg 이하인 환자 및 제2 부분에서 추가적인 환자에 대해 30 kg 이상인 환자이다. 표 4 및 표 5는 저체중 그룹(그룹 B): 30 kg 미만 내지 10 kg 이상에서 환자에 대한 용량 정보를 나타낸다.

표 2

고 체중 그룹(그룹 A) 코호트 1 및 3에 대한 용량 정보

용량 코호트 1 (2 mg/kg q2w) 및 코호트 3 (2 mg/kg qw)		
체중 (kg)	주사당 용적 (mL)	대응하는 용량 (mg)
≥30 내지 <33	0.35	61.25
≥33 내지 <37.5	0.40	70
≥37.5 내지 <42	0.45	78.75
≥42 내지 <46.5	0.50	87.5
≥46.5 내지 <50.5	0.55	96.25
≥50.5 내지 <55	0.60	105
≥55 내지 <59.5	0.65	113.75
≥59.5 내지 <64	0.70	122.5
≥64 내지 <68	0.75	131.25
≥68 내지 <72.5	0.80	140
≥72.5	0.85 (캡 주사 용적)	148.75 (150 mg 미만의 캡)

[0391]

표 3

고체중 그룹(그룹 A) 코호트 2에 대한 용량 정보

용량 코호트 2 (3 mg/kg q2w)		
체중 (kg)	주사당 용적 (mL)	대응하는 용량 (mg)
≥30 내지 <31	0.50	87.5
≥31 내지 <34	0.55	96.25
≥34 내지 <37	0.60	105
≥37 내지 <39.5	0.65	113.75
≥39.5 내지 <42.5	0.70	122.5
≥42.5 내지 <45	0.75	131.25
≥45 내지 <48.5	0.80	140
≥48.5 내지 <51.5	0.85	148.75
≥51.5 내지 <54.5	0.90	157.5
≥54.5 내지 <57	0.95	166.25
≥57 내지 <63	1.00	175
≥63	1.1 (캡 주사 용적)	192.5 (200 mg 미만의 캡)

[0392]

[0393] 표 3 및 표 4는 저체중 그룹(그룹 B): 30 kg 미만 내지 10 kg 이상에서 환자에 대한 용량 정보를 나타낸다.

표 4

저체중 그룹(그룹 B) 코호트 1 및 3에 대한 용량 정보

용량 코호트 1 (2.5 mg/kg q2w) 및 코호트 3 (2.5 mg/kg qw)		
체중 (kg)	주사당 용적 (mL)	대응하는 용량 (mg)
≥10 내지 <12.5	0.15	26.25
≥12.5 내지 <16	0.20	35
≥16 내지 <19.5	0.25	43.75
≥19.5 내지 <23	0.30	52.5
≥23 내지 <26.5	0.35	61.25
≥26.5 내지 <30	0.40	70
30 kg 초과로 성장한 환자에 대해, 다음의 주사 용적에 따를 것이다		
≥30 내지 <37.5	0.40	70
≥37.5 내지 <42	0.45	78.75
≥42 내지 <46.5	0.50	87.5
≥46.5 내지 <50.5	0.55	96.25
≥50.5 내지 <55	0.60	105
≥55 내지 <59.5	0.65	113.75
≥59.5 내지 <64	0.70	122.5
≥64 내지 <68	0.75	131.25
≥68 내지 <72.5	0.80	140
≥72.5	0.85 (캡 주사 용적)	148.75 (150 mg 미만의 캡)

[0394]

표 5

저체중 그룹(그룹 B) 코호트 2에 대한 용량 정보

용량 코호트 2 (4 mg/kg q2w)		
체중 (kg)	주사당 용적 (mL)	대응하는 용량 (mg)
≥10 내지 <12.5	0.25	43.75
≥12.5 내지 <14.5	0.30	52.5
≥14.5 내지 <16.5	0.35	61.25
≥16.5 내지 <19	0.40	70
≥19 내지 <21	0.45	78.75
≥21 내지 <23.5	0.50	87.5
≥23.5 내지 <25.5	0.55	96.25
≥25.5 내지 <27.5	0.60	105
≥27.5 내지 <30	0.65	113.75
30 kg 초과로 성장한 환자에 대해, 다음의 주사 용적에 따를 것이다		
≥30 내지 <39.5	0.65	113.75
≥39.5 내지 <42.5	0.70	122.5
≥42.5 내지 <45	0.75	131.25
≥45 내지 <48.5	0.80	140
≥48.5 내지 <51.5	0.85	148.75
≥51.5 내지 <54.5	0.90	157.5
≥54.5 내지 <57	0.95	166.25
≥57 내지 <60.5	1.00	175
≥60.5 내지 <63	1.00	175
≥63	1.1 (캡 주사 용적)	192.5 (200 mg 미만의 캡)

[0395]

[0396] 12주 핵심 치료기 동안에 각 주사에 투여될 용적을 기준선(2차 방문) 체중에 기반하여 계산하고, 모두 12주의 핵심 치료기 동안 유지하였다. 체중이 증가하는 경우 및 계산이 용량 증가에 대한 필요를 나타내는 경우 각 방문 시 측정한 체중에 따라 연장 치료기 동안 투여될 용적을 조절 가능하였다. 선택한 용량 요법이 3개의 사전에 정한 용량 코호트로부터의 하나라면, 환자를 후속적으로 표 2 내지 5에 대응하는 용량을 사용한 선택 용량 용법에 등록하거나, 선택 용량 요법으로 바꾸었다.

[0397] *각 환자에 대한 연구 참여의 지속기간*

[0398] (환자당) 연구의 총 지속기간은 용량-결정 및 제2 부분에 등록한 환자에 대해 최대 166주였고, 제3 부분에 등록한 환자에 대해 최대 106주였다:

[0399] ■ 최대 4주 + 3일 선별(최대 31일)

[0400] ■ 12주 핵심 치료기

[0401] ■ 용량-결정 및 제2 부분에 등록한 환자에 대해 최대 144주 연장기 및 제3 부분에 등록한 환자에 대해 최대 84

주의 연장기

[0402] ■ 치료 후 6주 추적.

[0403] 모든 방문에 대해, 하기를 제외하고 참조로서 제1일을 이용하여 용량 코호트 1 및 2에 대해 ±3일의 시간 틀 및 용량 코호트 3에 대해 ±1일을 허용 가능하였다

[0404] ■ 3차 방문(제3일), 4차 방문(제5일) 및 5차 방문(제8일)에 대해, PK 샘플링이 일어난 방문 창은 허용되지 않는다. 제3 부분에 등록한 환자에 대해, PK 샘플링 방문, 즉, 3, 4, 5 및 6차 방문은 핵심 치료기 동안 적용 가능하지 않다.

[0405] ■ 모두 3회의 용량 코호트에 대해 6차 방문(제12일) ±1일

[0406] ■ 모두 3회의 용량 코호트에 대해 7차 방문(제2주) ±1일

[0407] ■ 용량 코호트 1 및 2에 대해 8차 방문(제4주) ±2일 및 용량 코호트 3에 대해 ±1일.

[0408] **포함 기준**

[0409] 연구에 대한 포함 기준을 이하에 나타낸다:

[0410] 1. 선별 방문 시 2세 이상 내지 17세 이하인 남성 및 여성 환자(또는 국가가 특정한 연령 요건)

[0411] 2. 선별 시 "활동성 관절염"에 대한 ACR 정의에 따라 적어도 5개의 관절에 의한 ILAR 2001 JIA 분류 기준(2)에 따른 RF-음성 또는 RF-양성 다관절 JIA 아형 또는 oJIA 아형의 진단(표 6)

[0412] 3. 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 갖고 연구자의 판단에 따라 bDMARD에 대한 후보로서 간주된 환자

[0413] 4. 법적 동의 연령에 도달되거나, 부모(들) 또는 법정 후견인(들)이 사인하고, 윤리 위원회가 서면 동의서에 승인한 날짜에 도달된 환자. 환자의 동의는 지역 가이드라인 및 환자의 성숙 및 연구 관련 정보를 이해하는 지적 능력에 기반하여 얻어야 한다. 적절한 결정을 하는 능력을 갖는 자주적이거나 성숙한 미성년자와 관련된 경우에, 또는 다르게는 법에 의해 허용될 때, 부모(들) 또는 법정 후견인(들)으로부터 직접 서명된 서면 동의서를 얻을 것이다.

[0414] **제외 기준**

[0415] 환자를 다음의 이유로 연구로부터 제외하였다: 체중 <10 kg 또는 >60 kg; RF-양성, RF-음성 또는 eoJIA 이외의 JIA 아형; 항-IL-6 또는 -IL-6R 길항제를 이용한 사전 치료; 제1 사릴루맙 용량의 5회의 반감기 이내에 임의의 다른 생물제제를 이용한 치료; 연구 기준선 전에 4주 이내에 비경구 또는 관절내 글루코코르티코이드 주사의 사용; 결핵을 포함하는 기회 감염의 활성 또는 과거의 병력; 기준선 전에 4주 이내에, 생, 약독 백신접종; 또는 연구에서 환자의 참여에 유해하게 영향을 미치는 임의의 병태. NSAID 또는 경구 글루코코르티코이드의 용량이 기준선 전에 2주 이내에 불안정하다면 또는 경구 글루코코르티코이드 투약량이 0.5 mg/kg/일(또는 30 mg/일)의 동등한 프레드니손 투약량을 초과한다면, csDMARD의 용량이 기준선 전에 6주 이내에 불안정하다면, 또는 csDMARD 투약량이 지역 라벨링으로부터의 권장 투약량을 초과한다면, 비스테로이드성 항-염증 약물(NSAID), 경구 글루코코르티코이드, 또는 통상적인 합성 질환-변형 항류마티스 약물(csDMARD) 치료를 받는 환자를 제외하였다. 서면 동의서가 필요하며, 지역 규제 가이드라인에 기반하여 모든 환자/후견인으로부터 얻었다.

표 6

류마티스 인자(RF)-음성, 류마티스 인자(RF)-양성 다관절 및 (oJIA)의 하위부류

JIA 아형	ILAR 분류에 의해 정해진 임상 특징	제외기준 (각주 a)	빈도 (총 JIA의 %)*	개시(세) 평균-범위	결과
RF-음성 pcJIA (5,7,6)	- 질환의 처음 6개월에 5개 이상의 관절에 영향을 미침. - RF 음성에 대해 시험 - 힘줄윤활막염, 포도막염, 혈관염	a, b, c, d, e	15%	7-9세 2개의 피크: -조기: 1-3세 -후기: 6-12세	- 10% 파괴성 관절 질환
RF-양성 pcJIA (5) ANA	- ILAR은 처음 6개월의 질환에서 oJIA5 pcJIA 또는 더 많은 관절에 영향을 미침 - 적어도 2개월 간격으로 2회 RF 양성에 대해 시험함 - 건막염, 류마티스 결절, 혈관염, 쇼그렌 증후군	a, b, c, e	5%	12-14세 10-18세	- 성인 RA와 유사 - 아동기 후기에 보임 - 중증의 파괴성 관절 질환
oJIA (5,7,6) ◦ 지속적 ◦ 연장	- 질환 과정 내내 4개 이하의 관절에 영향을 미침 - 질환 과정 내내 4개 초과의 관절에 영향을 미침	a, b, c, d, e	50%	2-3세 1-5세	- 어린 연령 개시 - 만성 포도막염, 특히 ANA+ - 하지 부동 - 파괴성 관절 질환 - pcJIA에 대한 요법

a. 건선 또는 환자 또는 1촌 관계의 건선의 병력.
b. 6세 후 시작되는 HLA B27 양성 남성에서의 관절염;
c. 강직성 척추염, 골부착부위염-관련 관절염, 염증성 장질환을 수반한 천장관절염, 라이터 증후군, 급성 전방 포도막염, 또는 1촌 친척에서의 이들 장애 중 1가지의 병력;
d. 적어도 3개월 간격으로 적어도 2가지 경우에 IgM 류마티스 인자의 존재;
e. 환자에서의 전신 JIA의 존재.

[0416]

[0417] ***연구 치료***

[0418] *연구 의약품(IMP)*

[0419] 사릴루맙, 항-IL-6R mAb(항-인터류킨 6 수용체 알파 서브유닛 단클론성 항체).

[0420] *제형*

[0421] 사릴루맙 약물 제품을 수성 완충 비히클, pH 6.0에서 175 ㎎/㎖로 제공하였다. 이를 2.0 ㎖의 추출 가능한 용적으로 2.7 ㎖의 사릴루맙으로 충전한 5 ㎖ 바이알에 공급하였다.

[0422] *투여 경로(들):*

[0423] 사릴루맙을 자가 주사할 때 복부 또는 넓적다리에 또한 전문 또는 비전문 간병인에 의해 상부 팔(옆쪽)에 피하

로 투여하였다. SC 주사 부위는 복부의 4반부(배꼽 또는 허리 영역 제외) 또는 허벅지(전면과 측면) 사이에서 교번으로 하는 것이 바람직하다.

[0424] 용량 요법 1 또는 2(q2w)를 투여 받는 환자에 대해, 연구 12주 핵심 치료기 동안 현장에서 전문 간병인에 의해 주사를 수행하였다. 용량 요법 3(매주 주사)을 투여받는 환자에 대해, 자격이 있는 현장 직원 또는 가정 간호사가 연구 현장에서 제공하도록 예정하지 않은 용량에 대해 IMP를 투여할 수 있도록 조치를 취하였다. 연구의 연장기 동안, 환자 또는 부모(들) 또는 법정 후견인(들) 또는 간병인(들)이 주사를 기꺼이 수행하였거나 수행할 수 있다면, 가정 주사가 허용되었다. 해당 경우에, 훈련이 필요하였고, 핵심 치료기에 10차 방문(8주) 시 IMP 개시를 준비하고 투여하도록 제공하였다. 이러한 훈련은 환자의 연구 파일에 기록하였다. 환자 또는 부모(들) 또는 법정 후견인(들) 또는 간병인(들)은 연장 치료기의 가정 주사를 위한 허용 전에 10차 방문(제8주), 11차 방문(제10주) 및 12차 방문(제12주)에 연구자(들) 또는 대표자(들)에 의한 관찰/감독 하에 주사를 투여하도록 허용되었다.

[0425] 환자가 연구 방문을 하는 날에는 임상적 절차 및 채혈 후에 IMP를 투여하였다. 이러한 주사에 관한 정보를 기록하도록 다이어리를 제공하였고; 이러한 다이어리는 환자의 연구 파일에 소스 데이터로서 보유하였다. 간병인이 IMP를 투여할 수 없거나 IMP 투여를 꺼린다면, 자격이 있는 현장 직원이, 연구 현장에서 제공하도록 예정되지 않은 용량에 대해, IMP를 투여하도록 조정하였다.

[0426] *용량 계획:*

[0427] 사릴루맙을 q2w 또는 qw로 투여하였다. 그러나, 부득이한 사정, 예를 들어, 실험실 시험 결과 보류, 진행 중인 유해 사건(AE), 5차 방문(제8일)을 제외한 환자 스케줄링의 어려움을 수용하도록 프로토콜에 따라 용량 코호트 1 및 2에 대해 ±3일, 및 용량 코호트 3에 대해 ±1일의 사릴루맙 투여 창을 허용하였다. 5차 방문(제8일)에 투여 창은 없었다. 7차 방문(제2주) 시 용량 코호트 1, 2 및 3 환자에 대한 투여 창의 ±1일 및 8차 방문(제4주) 시 용량 코호트 3에 대한 투여 창의 ±1 또는 용량 코호트 1 및 2에 대해 ±2만이 있었다.

[0428] IMP에 의한 과다용량(우연적 또는 의도적)은 q2w 투여에 대해 11일 미만의 간격 및 매주 투여에 대해 6일 미만의 간격 동안 용량의 적어도 2배로서 정의한다는 것을 주목한다.

[0429] 다음의 사릴루맙 용량을 q2w 또는 qw로 투여하였다:

[0430] 용량 코호트 1:

[0431] • 그룹 A(30 kg 이상 내지 60 kg 이하): 2 mg/kg q2w

[0432] • 그룹 B(30 kg 미만 내지 10 kg 이상): 2.5 mg/kg q2w.

[0433] 용량 코호트 2:

[0434] • 그룹 A(30 kg 이상 내지 60 kg 이하): 3 mg/kg q2w

[0435] • 그룹 B(30 kg 미만 내지 10 kg 이상): 4 mg/kg q2w.

[0436] 용량 코호트 3:

[0437] • 그룹 A(30 kg 이상 내지 60 kg 이하): 2 mg/kg qw

[0438] • 그룹 B(30 kg 미만 내지 10 kg 이상): 2.5 mg/kg qw.

[0439] *용량 변형*

[0440] 환자에게 투여한 용량(mg)을 기준선에서 계산하였다. 약물 제품의 용량 및 대응하는 용적은 환자 체중의 변화와 상관없이 시험의 12주 핵심 치료기 과정 내내 동일하게 남아있었다. 연장기에, 각 방문 시 환자 체중을 측정하였고, 계산이 용량 증가에 대한 필요를 나타낸 경우에만 용량을 체중 증가에 적합하게 하였다. 용량을 각각 용량 코호트 1과 3에 대해 150 mg, 용량 코호트 2에 대해 200 mg으로 캡핑하였다. 환자의 체중에 따라 주사한 용적은 표 2 내지 표 5에서 추가로 상세하게 설명한다.

[0441] *환자를 처리군에 배정하는 방법*

[0442] 무작위 치료 키트 번호의 목록을 중앙에 생성하였다. IMP를 이 목록에 따라 패키징하였다. 대화형 음성 응답 시

스템(interactive voice response system: IVRS) 또는 상호 웹 응답 시스템(IWRS)에 따라 치료 키트를 환자에 배정하였다.

[0443] 참가 기준을 충족시키는 환자를 포함시키고, 2가지 체중 그룹(그룹 A: 용량-결정 부분 동안 등록된 환자에 대해 30 kg 이상 내지 60 kg 이하이고, 제2 부분과 제3 부분 동안 등록된 환자에 대해 30 kg 이상; 그룹 B: 모두 3개 부분에 대해 30 kg 미만 내지 10 kg 이상) 내의 치료 키트를 제공할 것이다.

[0444] • 용량-결정 및 제2 부분에 대해, 2가지 체중 그룹에 대한 계획된 등록 비는 1:1이다.

[0445] 제3 부분에 대해, 2가지 체중 그룹에 대해 사전 특정된 등록 비는 없지만, 각 체중 그룹을 70%에서 캡핑할 것이다(즉, 20명의 환자). 그 결과, 가능한 체중 그룹에 따라 가장 불균형인 등록은 제3 부분에서의 20명 대 8명의 환자이다.

[0446] *패키징 및 라벨링*

[0447] IMP는 라벨링된 바이알을 포함하는 환자 치료 키트로 제공하였다.

[0448] *저장 조건*

[0449] 현장 또는 가정에서 연구 의약을 2℃ 내지 8℃로 냉장 보관하였다.

[0450] **약물동태학, 유효성 및 안전성 평가**

[0451] 환자는 이하의 흐름도에 따라 12주 핵심 치료기 평가를 받을 계획이 있었다(표 7).

[0452] *약물동태학 측정 및 시간*

[0453] 12주 핵심 치료기에 혈액 수집을 위한 샘플링 스케줄을 표 7에서 찾을 수 있다. SAE가 환자에서 발생되었다면, 가능한 사건 발생의 개시 및 완료 시 또는 근처에서 사릴루맙 농도의 결정을 위해 혈액 샘플을 수집하였다. 핵심 치료기 동안(12차 방문 시 또는 방문 전에) 조기에 연구 치료를 중단한 환자에 대해, 추가 사릴루맙 PK 평가를 계획한 EOT 평가의 2주 후에(용량 코호트 3 환자에 대한 마지막 IMP 주사의 3주 후에 또는 [용량 코호트 1 및 2 환자에 대해] 마지막 IMP 주사의 4주 후에) 수집하였다. 이들 환자에게 EOT 평가의 6주 후에 연구 종료(EOS) 평가를 위해 복귀를 요청하였다. 샘플 수집일을 기록하여야 한다. 조기 치료 중단 환자에 대해, 가능하다면 혈액 샘플을 EOS 방문 시 수집하여야 한다. 입증된 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA) 방법을 이용하여 혈청 샘플을 기능적 사릴루맙 농도에 대해 분석하였다.

표 7

12-주 핵심 치료기 흐름도

	선별 (4 주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12 주)										PK 추적[a]
방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88
일	D28 내지 D1 (+3) (최대 31일)	D1	D3[b]	D5[b]	D8[b]	D12[b] (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D85 (±1 또는 3)	EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않을 환자에 대해)
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	
적격													
서면 동의서 및 환자 동의 양식[d]	X												
포함/제외 기준[c]	X	X											
민족 및 인종	X												
환자 인구통계	X												
태너 척도(Tanner stage) 및 월경 상태	X											X	
의학적/수술 이력	X												
사전 의약/백신접종 병력	X												
동시 의약	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
가정 다이어리/준수[e]		X					X	X	X	X	X	X	
	선별 (4 주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12 주)										PK 추적[a]

[0454]

[0455]

방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88
일	D28 내지 D1 (+3) (최대 31일)	D1	D3b	D5[b]	D8[b]	D12[b] (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D85 (±1 또는 3)	EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않을 환자에 대해)
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	
신체 검사[f]	X	X						X	X			X	
선택적: EBV, B형 및 C형 간염 및 HIV[g]	X												
5세 이하의 환자에 대해 PPD 투베르쿨린 피부 검사; 5세 초과의 환자에 대한 QuantiFERON-TB 검사[h]	X												
흉부 X선[i]	X												
적격 확인		X											
IVRS 통화	X	X					X	X	X	X	X	X	
IMP 투여													
IMP 투여[j]		X			X[j]		X	X	X	X	X	X	
IMP 제공[k]		X					X	X	X	X	X	X	
활력 징후 및 신체 측정													
온도, 심박수, BP (각 스케줄 시점에 BP에 대해 2회 측정)	X	X						X		X		X	
	선별 (4주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12주)										PK 추적[a]

[0456]

방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88
일	D28 내지 D1 (+3) (최대 31일)	D1	D3[b]	D5[b]	D8[b]	D12[b] (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D85 (±1 또는 3)	EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않을 환자에 대해)
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	
체중	X	X										X	
신장 (스타디오미터)[l]	X	X										X	
효능 평가													
JIA ACR 질환 핵심 세트[m]	X	X					X	X	X	X	X	X	
JADAS-27[n]		X										X	
안전성 평가													
AE/SAE 기록	----------												
TB 위험 평가	X	X					X	X	X	X	X	X	
국소 내약성		X			X		X	X	X	X	X	X	
실험실 시험													
혈액학[o]	X	X[o]		X[o]		X[o]	X	X	X	X	X	X	
화학[p]	X[p]	X[p]					X	X	X	X	X	X[p]	
공복 지질[q]	X							X				X	
선택적: HbA1c[r]	X												
hs-CRP	X	X					X	X	X	X	X	X	
ESR		X										X	
RF		X											
	선별 (4주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12주)										PK 추적[a]

방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88 EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않은 환자에 대해)
일	D28내지 D1 (+3) (최대 31일)	D1	D3[b]	D5[b]	D8[b]	D12[b] (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D85 (±1 또는 3)	
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	
ANA/항 dsDNA 항체		X										X	
소변검사[s]	X												
월경 중인 여성에 대한 혈청 임신[t]	X												
월경 중인 여성에 대한 국소 소변 임신 검사[u]		X						X		X		X	
PK 및 PD													
혈청 사릴루맙 PK[v] 그룹 A (≥30 kg 내지 ≤60 kg)		X	X	X	X	X	X	X		X		X	X
혈청 사릴루맙 PK[v] 그룹 B (<30 kg 내지 ≥10 kg) 스케줄 1		X	X		X		X	X		X		X	X
혈청 사릴루맙 PK[v] 그룹 B (<30 kg 내지 ≥10 kg) 스케줄 2		X		X		X	X	X		X		X	X
사릴루맙에 대한 항체[w]		X										X	

[0457]

	선별 (4주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12 주)										PK 추적[g]
방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88 EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않은 환자에 대해)
일	D28 내지 D1 (+3) (최대 31일)	D1	D3[b]	D5[b]	D8[b]	D12[b] (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D85 (±1 또는 3)	
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	
IL-6 및 총 sIL-6Rα		X										X	X[w]
약물유전체학(선택적)													
타액 샘플 수집[x]		X											

약어: ADA = 항-약물 항체, ANA = 항핵항체, BP = 혈압, DNA = 데옥시리보핵산, D = 일, EBV = 엡스타인-바르 바이러스, EC = 윤리 위원회, EOT = 치료 종료, ESR = 적혈구 침강 속도, HbA1c = 글리코실화된 헤모글로빈, HIV = 인간 면역결핍 바이러스, hs-CRP= 고민감성 C-반응성 단백질, Ig = 면역글로불린, IVRS = 대화형 음성 응답 시스템, IL = 인터류킨, IMP = 연구 의약품, JADAS = 소아 관절염 질환 활성 스코어, JIA ACR = 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회, PK = 약물동태학, PPD = 정제된 단백질 유도체, SAE = 심각한 유해 사건, sIL-6R = 가용성 인터류킨-6 수용체, TB = 결핵, V = 방문, Wk = 주, yrs = 나이

a. 12주 핵심 치료기 동안(12차 방문 시 또는 방문 전에) 치료를 중단한 환자에 대해, EOT 방문(EOT+2주) 2주 후 추가적인 사릴루맙 PK 평가가 있을 것이다. 제3 부분에 등록한 환자에 대해, 88차 방문은 적용 가능하지 않다.

b. 2차 방문과 7차 방문 사이의 사릴루맙 PK 샘플링은 환자에 따라 다르다: 그룹 A(≥30 kg)에 대해 3차 방문(제3일), 4차 방문(제5일), 5차 방문(제8일), 6차 방문(제12일); 그룹 B(<30 kg) 스케줄 1에 대해 3차 방문(제3일), 5차 방문(제8일)의 방문 시 및 날짜; 그룹 B(<30 kg) 스케줄 2에 대해 4차 방문(제5일), 6차 방문(제12일)의 방문 시 및 날짜. 사릴루맙 PK 샘플링을 가정에서 수행할 수 있었다. 샘플 수집의 포획일 및 시간까지 PK 다이어리를 제공할 것이다. 3차 방문(제3일), 4차 방문(제5일) 및 5차 방문(제8일)에 대해 샘플 수집 창은 허용되지 않는다. 6차 방문(제12일)에 대해 ±1 일 창이 허용된다. 제3 부분에 등록한 환자에 대해, 3, 4, 5 및 6차 방문은 적용 가능하지 않다. 그러나, 제2 사릴루맙 투여 전에 추가 혈액 검사를 수행하여야 한다(상세한 설명을 위해 각주 "o"를 참조함).

c. 연구자의 재량으로 제외 기준 E24에 언급한 실험실 검사를 선별 방문과 첫 번째 IMP 투여 사이에 중앙 실험실 재검사에 반복하여 제외 기준 E24에 대해 환자가 적격을 충족하는지를 보장할 수 있다.지역에서 승인된 구체적 동의서 양식에 길버트 증후군 유전자 검사가 필요한 환자의 서명을 받을 것이다(동의/동의는 이 평가를 수행하기 전에 얻어야 하며, 지역 규제는 존중하여야 함).

d. 모든 선별 평가 전에, 환자(그/그녀가 지역 규제에 기반하여 법정 합의 연령에 도달한 경우), 부모(들) 또는 법정 후견인(들)은 EC 승인 서면 동의서 양식에 서명하고 날짜를 기입하여야 한다. 환자, 부모(들) 및 법정 후견인(들)은 연구자로부터 연구 목적(들)에 관한 정보 및 절차를 받을 것이다. 부모(들) 또는 법정 후견인(들)이 그/그녀의 자녀가 약리유전체학 연구를 위해 선택적 타액 샘플 수집에 참여하도록 허락하고, 남은 혈액 샘플/사용하지 않은 혈액 샘플을 장래의 연구를 위해 보관하도록 후원자가 허가하도록 별개의 서면 동의서 양식을 받아야 한다

e. 지역 규제에 따라 유전적 길버트 질환 검사가 필요한 임의의 환자가 별개의(지역 승인된) 사전 동의서 양식을 완성할 것이다. 서명한 동의 양식은 지역 규제 및 연구 정보를 이해하는 그/그녀의 성숙에 기반하여 환자로부터 얻어야 한다.

f. 가정에서 투여하는 IMP에 대해 완료될 IMP 투여에 대한 가정 다이어리.

g. 1차 방문 (-제28일 내지 -제1일, 최대 31일), 2차 방문(제1일, 제0일), 8차 방문(제4주), 9차 방문(제6주) 및 12차 방문(제12주)에 피부, 비강, 눈, 귀, 호흡계, 심혈관계, 위장계, 신경계, 림프계 및 근골격계를 포함하는 완전한 신체 검사를 수행할 것이다.

[0458]

h. 선택적: 연구자의 판단에 기반하여, IgG 및 IgM을 포함하는 엡스타인-바르 바이러스 (EBV) 역가를 선별 시 수행할 수 있고; 환자의 가족력 및 의학적 병력 및 연구자의 판단에 기반하여, B형 간염 표면 항원 (HBs-Ag), B형 간염 표면 항체 (HBs-Ab), 총 B형 간염 핵 항체 (HBc-Ab), 및 C형 간염 항체(HCV-Ab)를 선별 시 수행할 수 있다. 해당 HIV 의심 환자에 대한 연구자의 평가에만 기반하여 HIV 혈청학을 수행할 것이다. 아르헨티나 및 독일에 대해서만: B형 및 C형 간염 및 HIV에 대한 혈청학 검사는 대응하는 제외 기준 E 14를 선별하기 위해 모든 환자에 대해 선별 방문 시 수행하여야 한다.
i. 정제된 단백질 유도체(PPD) 피부 검사를기준선 2차 방문(제1일, 제0일) 전 5세 이하의 환자에서 수행하여야 한다. PPD 피부 검사의 배치 후 48 내지 72시간 이내에 환자를 평가하여야 한다. 72시간 이내에 평가하지 못한 환자에 대해, 피부 검사는 반복하여야 한다. 피부 검사의 결과를 정할 때 위험 수준의 평가(TB 접촉 및/또는 높은 TB 유병률을 갖는 국가로부터의 최근의 입국) 백신접종 이력을 고려하여야 한다. 상세한 설명에 대해 제외 기준 E 13을 참조한다. 5세 초과의 환자에 대해 인터페론-감마(IFN-r) 방출 분석인 QuantiFERON-TB 시험을 수행할 것이다. (1)초기 TB 선별 후에, PPD 또는 QuantiFERON 결과가 음성이지만, TB에 대한 임상 의심은 보통보다는 크며, 환자는 연구자의 평가에 기반하여 연구 동안 연제라도 TB에 대해 계시험하여야 한다. 국소 PPD 이용 가능성, TB 선별에 대한 지역 규제 및 연구자의 판단에 기반하여 보다 어린 환자 그룹(5세 이하)에서 QuantiFERON-TB 시험을 고려할 것이다.
j. 연구자의 판단에 기반하여 또는 기준선 2차 방문(제1일, 제0일) 전 3개월 이내에 흉부 X선을 수행하지 않은 JIA 환자에 대해 생물학적 요법을 게시하기 전에 TB 선별을 위한 지역 가이드라인에 의거하여 필요한 것으로 여겨지는 경우에만 흉부 X선을 환자에 대해 수행할 수 있다.
k. 용량 요법 1 및 2 코호트에서 환자에 대해 격주로 1회 및 용량 요법 3 코호트에서 환자에 대해 1주마다 1회 연구 의약품이 투여될 것이다. 가정 간호사가 중간 방문을 위해 용량 요법 3 코호트 환자에 대해 IMP를 투여하기 위한 준비를 할 것이다(가능하다면 가정 투여). 과민반응의 임의의 징후 또는 증상에 대한 IMP 투여 후 적어도 30분 동안 환자를 모니터링하여야 한다. 독일에 대해서만: 제1 IMP 투여 후에, 국소 내약성을 평가하기 위해 적어도 1시간 동안 환자를 모니터링하여야 한다. 용량-결과 및 제2 부분에서, 12주 핵심 치료 기간의 종료까지 JIA 미국 류마티스 학회(ACR) 30을 달성하지 못한 환자는 연구자의 임상적 판단에 따라 표준 치료를 받는 연구 치료를 중단할 것이다. 12차 방문 후에만 이 기준을 평가하기 위해 후원자 내지 연구자에 의해 JIA ACR30 반응을 포함하는 청소년 특발성 관절염 ACR 반응을 제공할 것이다. 12차 방문(제12주)에 핵심 치료기를 완료하였지만, JIA ACR30 반응 결여 이외의 이유로 연장기를 중단한 환자에 대해, 12차 방문 시 IWP 주사를 하지 않을 것이다.
l. 핵심 치료기 동안 용량 요법 3 코호트에 있는 환자에게 연구 의약품을 제공할 것이다.
m. 연구 동안 현장에서 스타디오미터를 이용하여 신장을 측정할 것이다.
n. 청소년 특발성 관절염 ACR 핵심 세트는 : 의사에 의한 질환 중증도의 종합 평가, 환자 또는 부모(들)/후견인(들)에 의한 전반적 웰빙의 종합 평가, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수(통증 또는 압통 또는 둘 다에 의한 움직임의 기형 또는 제한으로 인하지 않은 부종으로서 정의함), 움직임이 제한된 관절의 수, 아동 건강 평가 설문지(CHAQ), hs-CRP (2,3,4)를 포함한다.선별 시, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수 및 움직임이 제한된 관절의 수 만을 평가할 것이다.
o. 소아 관절염 질환 활성 스코어 점수화를 본 명세서에서 설명하였다.

p. 혈액학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구(RBC) 수, 및 형태학(RBC 수가 비정상적인 경우), 백혈구(WBC) 차이(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염구), 혈소판 수, 절대 호중구 수(ANC).사릴루맙 투여의 제2 용량(7차 방문: 제2주, 제15일) 전 결과를 얻기 위해 용량 요법 1 및 2 코호트에 대한 6차 방문(제12일±1일) 시도는 사릴루맙 투여의 제2 용량 전 결과를 얻기 위해 용량 요법 3 코호트(4차 방문[제5일] 전이 아님)에 대한 5차 방문(제8일) 전 또는 방문 시 추가적인 혈액 검사를 수행하여야 한다. 용량-결과 및 제2 부분에 등록한 환자에 대해, 사릴루맙 투여의 제2 용량 전에 호중구 수 및 혈소판 수를 확인하기 위해 중앙 실험실 또는 지역 실험실에서 추가적인 혈액 검사를 행할 수 있다. 현장의 6차 방문 없이 제3 부분에 등록한 환자에 대해, 사릴루맙 투여의 제2 용량 전에, 그러나 제12일보다는 이르지 않게 지역 실험실에서 추가 혈액 검사를 행할 것이다. 지역 실험실을 사용한다면, 용량 요법 1 및 2 코호트에 대해 계획한 바와 같은 7차 방문(제15일, 제2주) 및 용량 요법 3 코호트에 대해 5차 방문(제8일) 시 혈액학에 대한 중앙 실험실 샘플은 사전 IWP 투여를 제취하여야 한다. 모든 환자에 대해, 용량 요법 3 코호트 환자에 대해 5차 방문(제8일) 시 또는 용량 요법 1 및 2 코호트 환자에 대해 7차 방문(제2주, 제15일) 시 사릴루맙의 제2 용량의 투여 전에 2차 방문(제1일) 및 추가적인 혈액학 실험실 평가를 검토하여야 한다.

q. 화학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 선별 방문, 기준선 2차 방문(제1일, 제0일) 및 12차 방문(제12주) 또는 EOT에만 전체 화학을 수행할 것이다: 나트륨, 칼륨, 염화물, 중탄산염, 혈중 요소 질소, 크레아티닌, 및 크레아티닌 클리어런스, 사구체 여과율(변형된 슈와르츠(Schwartz) 식을 이용), 칼슘, 인산염, 총 단백질, 알부민, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST), 알칼리성 포스파타제(ALP), 총 빌리루빈, 접합된 빌리루빈, 및 비접합 빌리루빈. 모든 다른 방문 시: ALT, AST, ALP, 총 빌리루빈, 접합된 빌리루빈, 비접합 빌리루빈, 및 알부민만을 시험할 것이다.
r. 공복 지질(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 트리글리세라이드 (TG), 총 콜레스테롤, 고밀도 리포단백질 (HDL) 콜레스테롤, 저밀도 리포단백질 (LDL) 콜레스테롤. 환자는 시험 전 적어도 8시간 금식이 필요하다.
s. 선택적: 환자의 병력 및 연구자의 판단에 기반하여 HbAlc 수준만을 측정할 것이다.
t. 소변검사 딥스틱(dipstick): 비중, pH, 글루코스, 혈액, 단백질, 질산염, 백혈구 에스터라제, 빌리루빈. 딥스틱 상의 임의의 파라미터가 비정상적이라면, 검사를 위해 소변 샘플을 중앙 실험실에 보내야 한다. 단백질에 대해 양성이라면, 중앙 연구실은 현미경 분석을 수행한다.
u. 월경을 시작한 여성에 대해, 선별 방문 시 혈청 임신 검사는 의무이다.
v. 월경을 시작한 여성에 대해, 2차 방문(제0일, Day 1), 8차 방문(제4주), 10차 방문 (제8주) 및 12차 방문 (제12주) 시 소변 임신 국소 검사를 수행하여야 한다. 소변 임신 검사를 국소로 수행할 수 있다. IMP 및 EOT에 대한 노출 전에 소변 임신 검사에 의해 임신 상태를 확인하여야 한다.
w. 치료 기간 동안 투약일에 IMP 투여 전 혈액 샘플을 수집할 것이다. 환자에서 SAE가 일어난다면, 가능하다면 사건의 개시 및 종료 시 또는 근처에서 사릴루맙 농도의 결정 및 항-약물 항체 (ADA) 평가를 위해 혈액 샘플을 수집하여야 한다. 용량-결과 및 제2 부분에서, 환자가 12주 핵심 치료기 동안 조기에 연구 치료를 중단한다면, EOT 방문 후 2주에 혈액 샘플링을 위해 추가적인 PK 방문이 필요하다(88차 방문).
x. 핵심 치료기 동안 조기에 연구 치료를 중단한 환자에 대해, IL-6 및 총 sIL-6R을 EOT 평가에 측정할 것이다.
y. 부모(들) 또는 법정 후견인(들)은 약물 유전체학 연구를 위해 선택적 타액 샘플 수집 전에 별개의 사전 동의서 양식에 서명하여야 한다. 샘플은 기준선 2차 방문(제1일, 제0일) 시에 수집하는 것이 바람직하지만, 임의의 방문 시 수집할 수 있다. 환자는 또한 그/그녀의 연령, 지역 규제 및 연구 정보를 이해하는 그/그녀의 성숙에 기반하여 사전 동의서 양식에 서명할 수 있다. 환자는 또한 그/그녀 또는 그/그녀의 부모(들) 또는 그/그녀의 법정 후견인(들)이 그/그녀가 타액 샘플 수집에 참여하기를 바라지 않는다면 연구에 등록하는 것에 여전히 자격이 있다.

[0459]

[0460] 약물동태학 변수

[0461] 사릴루맙 PK 변수는 관찰된 최대 혈청 농도(Cmax) 및 제1 용량 후 용량 간격(AUC0-τ) 동안 사다리꼴 구적법을 이용하여 계산한 시간에 대한 혈청 농도 곡선하 면적(AUC), 기준선으로부터 제12주까지 반복된 용량(Ctrough) 동안 치료 투여 전에 관찰된 농도를 포함하였다.

[0462] 사릴루맙의 PK 프로파일을 설명하기 위해 비선형 혼합 효과 모델링을 이용하여 합산 데이터의 집단 PK(PopPK) 모델을 개발하였다. 혈청에서 기능적 사릴루맙에 대한 PopPK 모델을 이용하여 다음의 PK 파라미터를 계산하였다(PopPK 분석을 별개의 커버 하에 보고하여야 함). PK 파라미터는 표 8에 열거된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않았다.

표 8

약물동태학적 파라미터의 목록 및 정의

약물동태학 파라미터	정의
C_{max}	관찰된 최대 혈청 농도
C_{trough}	반복 투약 동안 치료 투여 전에 관찰된 농도
t_{max}	C_{max}에 도달하기까지의 시간
$AUC_{0-\tau}$	용량 간격(τ) 동안 사다리꼴 구적법을 이용하여 계산한 시간에 대한 혈청 농도 곡선하 면적

[0463]

[0464] **효능 평가**

[0465] *JIA ACR 반응*

[0466] 징후 및 증상을 평가하기 위한 반응의 JIA ACR 수준을 본 연구에서 사용하였다(표 7 참조). JIA ACR 30/50/70/90/100(JIA ACR30/50/70/90/100 반응)은 6가지 핵심 세트 변수 중 3가지가 기준선으로부터 적어도 30%/50%/70%/90%/100%만큼 개선되고 남아있는 변수 중 1가지 이하는 30% 초과만큼 악화된 환자로서 정의하였다.

[0467] JIA ACR 핵심 세트는 6가지 변수를 포함하였다:

[0468] 1. 질환 활성의 의사 종합 평가

[0469] 2. 전반적 웰빙의 환자/부모 평가

[0470] 3. 아동 건강 평가 설문지(CHAQ)에 의해 결정되는 기능적 능력

[0471] 4. 활동성 관절염을 갖는 관절의 수(0 내지 71개 관절)

[0472] 5. 움직임이 제한된 관절의 수(0 내지 67개의 관절)

[0473] 6. 고민감성 C-반응성 단백질.

[0474] 12주 핵심 치료기 동안, 3차 방문(제3일), 4차 방문(제5일), 5차 방문(제8일) 및 6차 방문(제12일)을 제외하고 현장 방문 시마다 JIA ACR 질환 핵심 세트를 평가할 것이다. 연장기 동안(현재 용량(선택 용량 요법) 중에 남아 있는 환자에 대해), JIA ACR 핵심 세트는 제24주, 제48주, 제72주, 제96주(제3 부분에 대한 EOT), 120(제3 부분에 적용 가능하지 않음), 144(제3 부분에 대해 적용 가능하지 않음) 및 EOT(용량-결정 및 제2 부분에 대해 제156주/제3 부분에 대해 제96주)에 주기적으로 평가할 것이다. 연장기 동안 선택 용량 요법으로 변경한 환자에 대해.

[0475] *질환 활성의 의사 종합 평가*

[0476] 연구자는 고정된 100 밀리미터(㎜) 수평 시각 증상 척도(VAS)에 대해 환자의 질환 활성을 등급화하도록 요청하며, 여기서, 0은 최대 질환 활성으로 간주하고, 100은 가장 악화된 것으로 간주하였다.

[0477] *전반적 웰빙의 환자/부모 평가*

[0478] 전반적 웰빙의 환자/부모 평가를 100 ㎜ 수평 VAS에 대해 측정하였다. 환자 또는 동일한 부모 또는 후견인에게 일관성을 보장하기 위한 양식을 완성하도록 요청하였다.

[0479] *아동 건강 평가 설문지(CHAQ)*

[0480] CHAQ는 8세 이상의 아동에 대한 인터뷰 또는 자가-관리 도구이며, 8세 미만의 아동에 대해서는 부모/대리인이 관리하였다. CHAQ는 1 내지 19세의 아동에서의 건강 상태의 일반적 척도였다. 평가는 총 43개의 항목으로 이루어지며, 완료까지 대략 10분이 걸렸다. IMP 투약 전 및 후속 시점에(보건경제학 및 결과 연구 부사에 의해 제공되는 가이드에 따라) CHAQ 설문지를 완료하였다. 리콜 기간은 1주였다(Singh, G. *et al.* 1994 Arthritis Rheum. 1994 Dec;37(12):1761-9).

[0481] CHAQ의 개발에서 보고된 경증, 경증 내지 중등증 및 중증증의 장애에 대응하는 중앙값 CHAQ 스코어는 각각 0.13, 0.63 및 1.75였다(Dempster, H. *et al.*, 2001 Arthritis Rheum. 44(8):1768-74).

[0482] 성장 및 발달에 의해 발생될 수 있는 불일치를 제거하기 위해, 부모에게 질병으로 인한 어려움만 기록하도록 요청하였다(예를 들어, 아동이 너무 어리기 때문에 그/그녀가 활동을 할 수 없다면, 반응은 "해당 없음"으로서 표시하였다). 어려움을 평가하는 반응 옵션은 5점 리커트 척도(Likert scale)에 기반하였다

[0483] (0 = 임의의 어려움이 없음, 1 = 일부 어려움이 있음, 2 = 많은 어려움이 있음, 3 = 할 수 없음 및 4 = 해당 없음).

[0484] CHAQ를 3부분으로 나누었다:

[0485] 1. 장애지수: 일상 생활에서 기능하는 능력을 평가하는 41가지 항목을 8가지 하위 척도/영역으로 추가로 나누었다: 옷 입기 및 몸 단장; 일어남; 먹기; 보행; 청결; 도달; 잡기; 및 활동. 각 영역에 대해, 일상적인 기능을 수행하기 어려운 정도, 특수 보조기구 또는 장치의 사용이 필요한 정도, 및 다른 사람의 도움이 필요한 정도를 평가하였다.

[0486] CHAQ-DI를 계산하기 위해, 각 영역 스코어를 처음 계산하였다:

[0487] ▪ 응답이 가장 높은 질문으로 해당 기능 영역에 대한 스코어를 결정함

[0488] ▪ 특정 영역에서 작업을 완료하기 위해 보조 장치 또는 장치를 사용하거나 도움이 필요하다면, 대응하는 기능성 영역에 대해 최소 2점을 기록함

[0489] ▪ 장애지수(0 내지 3의 범위)인 평균 스코어를 계산하기 위해 8개의 하위 척도/영역을 평균화함.

[0490] 장애지수 스코어가 낮을수록 건강 상태가 더 양호함/더 건강한 관련된 삶의 질/더 적은 징후 및 증상을 나타내는 반면, 장애지수 스코어가 높을수록 더 나쁜 건강 상태/더 나쁜 HRQL/더 많은 징후 및 증상을 나타내었다(Singh, G. *et al.* 1994 Arthritis Rheum. 1994 Dec;37(12):1761-90; Klepper S. 2003 Arthritis Rheum. 49(3):435-43). CHAQ 장애지수의 최소의 임상적으로 중요한 개선은 0.13의 스코어 감소였다. CHAQ 장애지수의 최소의 임상적으로 중요한 악화는 0.75의 중앙값 변화 스코어였다(Dempster, H. *et al.*, 2001 Arthritis Rheum. 44(8):1768-74).

[0491] 2. 불쾌지수: VAS("0 통증 없음" 및 "100 매우 중증의 통증"으로 고정)로 등급화한 지난주의 통증의 중증도로 결정함. CHAQ 불쾌지수를 계산하기 위해, 항목 67의 VAS 좌측 끝에서 응답자의 표시까지의 거리를 측정하고, 0.2를 곱하였다. 범위는 0 내지 3이었다.

[0492] 3. 건강 상태: 환자 또는 부모의 질병 종합 평가의 척도.

[0493] CHAQ 건강 상태 척도를 계산하기 위해, 항목 69의 VAS 좌측 끝에서 응답자의 표시까지의 거리를 측정하고, 0.2를 곱하였다. 범위는 0 내지 3이었다.

[0494] *활동성 관절염을 갖는 관절의 수 및 움직임이 제한된 관절의 수*

[0495] 활동성 관절은 기형으로 인하지 않은 관절 내의 부종, 또는 통증 또는 압통을 수반한 움직임의 제한을 갖는 관절로서 정의하였다. 활동성 관절의 수를 계수함으로써 활성 질환에 대해 71개의 관절을 평가하였다(Bazso, A. *et al.*, 2009 J Rheumatol. 36(1):183-90; Beukelman, T. *et al.*, 2011 Arthritis Care Res (Hoboken). 63(4):465-82).

[0496] 71개의 관절은 경추(1개의 관절로서 계수), 턱관절(2개의 관절, R 및 L 측), 흉쇄(2개의 관절), 견봉쇄골(2개의 관절), 어깨(2개의 관절), 팔꿈치(2개의 관절), 손목(2개의 관절), 손허리손가락관절(총 10개의 관절, 각 측면 상에 5개), 근위 지절간(총 10개의 관절, 각 측면 상에 5개), 원위 지절간(총 8개의 관절, 각 측면 상에 4), 둔부(2개의 관절), 무릎(2개의 관절), 발목(2개의 관절), 거골하(2개의 관절), 족근중족골(2개의 관절), 중족지절(10개의 관절, 각 측면 상에 5개) 및 족지절간(10개의 관절, 각 측면 상에 5개)을 포함하였다.

[0497] 움직임 제한에 대해 시험한 67개의 관절은 흉쇄(n = 2) 및 견봉쇄골(n = 2)을 제외한 활성 질환에 대해 시험한 것과 동일하였다. 관절의 공식적인 계수는 훈련된 평가자에 의해 수행하였다. 관절 압통은 평가자의 무지 및 검지에 의해 가해지는 관절의 압박에 의해 유도되는 통증으로 정의하였다.

[0498] *고민감성 C-반응성 단백질*(hs-CRP)

[0499] 각 방문 시, hs-CRP를 평가하였다. 표 7을 참조한다. 고민감성-C-반응성 단백질 수준은 IL-6R 활성과 직접 상관관계가 있었다. 활성 용량 요법은 C-반응성 단백질(CRP) 수준에 대해 극적인 저하 효과를 갖는 것으로 예상되었다.

[0500] *소아 관절염 질환 활성 스코어*

[0501] 질환 활성을 평가하기 위한 JADAS 스코어를 본 연구에서 사용하였다(표 7 참조). JADAS는 4가지 척도를 포함하였다:

[0502] 1. 10 센티미터(㎝) VAS에 대해 측정한 질환 활성의 의사 종합 평가, 여기서 0 = 활성 없음 및 10 = 최대 활성

[0503] 2. 10 ㎝ VAS에 대해 측정한 웰빙의 부모/환자 종합 평가, 여기서, 0 = 매우 좋음 및 10 = 매우 나쁨

[0504] 3. 활성 질환을 갖는 관절의 수

[0505] 4. 염증지수: hs-CRP 또는 ESR 수준:

[0506] ▪ 다음의 식에 따라 0 내지 10 척도에 정규화한 적혈구 침강 속도: (ESR[㎜/시간]-20)/10(계산하기 전에, ESR 값 <20 ㎜/시간은 0으로 전환하고, ESR 값 >120 ㎜/시간은 120으로 전환함).

[0507] ▪ 또는 다음의 식에 따라 0 내지 10 척도에 정규화한 hs-CRP: (CRP[㎎/ℓ]-10)/10 (계산하기 전에, CRP 값 <10 ㎎/ℓ은 0으로 전환하고, CRP 값 >110 ㎎/ℓ는 110으로 전환함).

[0508] JADAS는 4가지 구성요소의 단순 선형 합계로서 계산하였다. 문헌[Consolaro, A. *et al.* 2009 Arthritis Rheum.

61(5):658-66] 참조. JADAS-27은 다음의 관절을 포함하였다: 경추, 팔꿈치, 손목, 손허리손가락관절(첫 번째부터 세번째까지), 근위 지절간 관절, 둔부, 무릎 및 발목. JADAS는 JIA에서 질환 활성의 평가를 위한 타당한 도구인 것을 발견하였고, 표준 임상 치료, 관찰 연구 및 임상 시험에 잠재적으로 적용 가능하였다(이하 참조).

[0509] **약력학 측정 및 시간**

[0510] 다음의 바이오마커의 측정을 통해 사릴루맙의 약력학 효과를 평가하였다: hs-CRP, IL-6 및 총 sIL-6Rα:

[0511] ▪ Covance CLS에 의한 0.20 ㎎/ℓ의 LLOQ를 이용하는 비탁(HS) 분석법을 사용하여 N 고민감성 CRP 농도를 측정하였다

[0512] ▪ Covance CLS에 의한 3.12 pg/㎖의 LLOQ를 이용하는 입증된 정량적 샌드위치 효소 면역분석을 사용하여 혈청 IL-6 농도를 결정하였다

[0513] ▪ Covance에 의한 15 ng/㎖의 LLOQ(DOH1163)를 이용하는 입증된 ELISA 방법을 사용하여 총 혈청 sIL-6Rα 농도를 측정하였다.

[0514] 혈액 수집을 위한 샘플링 스케줄은 표 7의 연구 차트에서 찾을 수 있다.

[0515] *임상 실험실 평가*

[0516] 모든 실험실 변수(중앙 실험실 값 및 기준선으로부터의 변화)의 요약 통계(수, 평균, 중앙값, SD, 최소값 및 최대값)을 용량 코호트에 따라 각 방문 또는 연구 평가(기준선, 각 기준선 시점 후, 종점)에 대해 계산하고, 생물학적 기능에 의해 조직화하였다. TEAE 기간 동안 임의의 시간에 PCSA의 발생률 및 비정상적 실험실 값을 생물학적 기능 및 용량 코호트에 따라 요약하였다. 지질에 대해, NCEP APTIII 분류를 기준선에 대해 사용하였다. 최대 등급에 의한 호중구감소증, 혈소판 감소증 및 림프구 감소증의 발생률을 요약하였다.

[0517] *약물동태학적 데이터의 분석*

[0518] 기술통계를 이용하여 혈청 중의 기능성 사릴루맙의 농도를 요약하였다. PK 집단을 이용하여 모든 PK 분석을 수행하였다. 이는 투약 후 누락되지 않은 사릴루맙 농도 값이 적어도 1인 안전성 집단의 모든 환자로 이루어졌다. 각 방문에 대해 용량 전체에 의해 그리고 체중 그룹에 의해 기술 통계(수, 산술 평균 및 기하 평균, SD, 평균의 SE(SEM), CV, 최소값, 중앙값 및 최대값을 포함)를 이용하여 혈청 중 기능적 사릴루맙의 트로프 농도를 요약하였다. 격주 요법을 위한 샘플링 시간 전에 이전의 투약 시간이 11일 미만이거나 17일 초과이고; 매주 요법에 대한 샘플링 시간 전에 5일 미만 또는 9일 초과라면, 샘플은 이들 분석에 부적격인 것으로 간주하였다. LLOQ 미만의 농도를 투약 전(제0일) 샘플에 대해 0으로 설정하였다. LLOQ 미만의 다른 농도를 LLOQ/2로 대체하였다. 사릴루맙의 PK 프로파일을 설명하기 위해 비선형 혼합-효과 모델링을 이용하여 PopPK 모델을 개발하였다. PopPK 모델을 CSR로부터 별개의 문서로 제공하였다.

[0519] *약력학적 특성의 분석*

[0520] 각각에 대해 용량 및 체중 그룹에 의해 기술 통계(수, 산술 평균 및 기하 평균, SD, SEM, CV, 최소값, 주위 및 최대값을 포함함)를 이용하여 기준선에서 제12주까지의 혈청 중의 IL-6, 총 sIL-6Rα 및 hs-CRP의 농도를 요약하였다.

[0521] *약물동태학-약력학 데이터의 분석*

[0522] 중요한 효능 종점 및/또는 바이오마커와의 노출-반응 관계를 설명하기 위해 산술 분석을 수행하였다. 중요한 효능 종점과의 노출-반응 관계 결과를 CSR과 별개의 문서로 제공한다.

[0523] *인구 통계학적 특징 및 기타 기준 특징*

[0524] 본 명세서의 결과는 본 연구의 12주 핵심기의 용량-결정 부분에 관한 것이다.

[0525] *인구통계*

[0526] 인구통계 및 환자 특징을 표 9에서 처리군에 따라 모든 치료 집단에 대해 기재하였다. 전반적으로, 환자는 대부분 여성(64.3%) 및 코카서스인(78.6%)이며, 이들은 체중 및 용량 그룹에 걸쳐 유사한 분포를 가진다. 평균 체중 및 연령은 각각 그룹 A에서 45.0 ㎏ 및 13.0세이고, 그룹 B에서 19.7 ㎏ 및 5.2세였다. 9명(21.4%) 환자를 남아메리카 국가에서 동원하고, 33명(78.6%)의 환자를 서양 및 기타 국가에서 등록하였다. 이들 인구통계학적 특징

은 각 체중 그룹 내의 3개의 용량 코호트에 걸쳐 비슷하였다. 상세한 기준선 특징을 표 9에 제시한다.

[0527] *병력*

[0528] 임의의 병력을 갖는, 각각 용량 코호트 1, 2 및 3에 총 9명[69.2%], 11명[78.6%], 및 9명[60.0%] 환자가 있었다. 가장 통상적인 1차 SOC는 총 11명의 환자에서 보이는 감염 및 체내 침입이며, 절반 초과가 용량 코호트 2(6명[42.9%]의 환자)이다. 그룹 A로부터의 용량 코호트 2에서 1명의 환자는 연구에 참여하기 3.5년 전의 수술 절차로 인해 장 문제의 병력이 있으며, 이는 제외 기준 21을 충족시키고, 후속적으로 영구 중단을 야기하였다.

[0529] 기준선에서, 환자는 평균 JADAS-27-CRP이 20.6이고, 평균 활동성 관절 수가 13.9개이며, 평균 CRP가 9.5 mg/ℓ인 높은 질환 활성을 가졌다. 동시 및 사전 의약 사용은 체중 그룹간에 균형을 이루었다(표 21).

표 9

기준선에서의 인구통계학 및 환자 특징 - 모두 처리 집단

[0530]

	용량 코호트									조합한 모든 용량		
	1			2			3					
체중 그룹	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계
연령(세)												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균(SD)	12.3 (3.3)	6.5 (3.2)	9.6 (4.3)	13.1 (3.4)	4.7 (1.9)	8.9 (5.1)	13.7 (3.0)	4.7 (2.4)	8.3 (5.2)	13.0 (3.1)	5.2 (2.5)	8.9 (4.8)
중앙값	13.0	6.0	9.0	15.0	4.0	7.5	13.0	4.0	8.0	13.0	4.5	8.5
최소:최대	7 : 17	2 : 11	2 : 17	8 : 16	3 : 7	3 : 16	9 : 17	2 : 9	2 : 17	7 : 17	2 : 11	2 : 17
연령 그룹(세) [n(%)]												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
아동 (2-11)	2 (28.6%)	6 (100%)	8 (61.5%)	3 (42.9%)	7 (100%)	10 (71.4%)	1 (16.7%)	9 (100%)	10 (66.7%)	6 (30.0%)	22 (100%)	28 (66.7%)
청소년 (12-17)	5 (71.4%)	0	5 (38.5%)	4 (57.1%)	0	4 (28.6%)	5 (83.3%)	0	5 (33.3%)	14 (70.0%)	0	14 (33.3%)
체중 (kg)												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	47.3 (9.4)	20.4 (6.7)	34.9 (16.1)	43.8 (9.9)	20.1 (6.8)	31.9 (14.8)	43.8 (7.7)	18.9 (6.0)	28.8 (14.2)	45.0 (8.8)	19.7 (6.1)	31.7 (14.8)
중앙값	50.7	21.1	30.1	44.4	18.2	29.3	43.8	16.7	27.2	46.3	18.4	29.1
최소:최대	30.1 : 59.0	11.5 : 29.5	11.5 : 59.0	30.0 : 55.5	12.0 : 28.6	12.0 : 55.5	34.5 : 52.9	12.4 : 28.7	12.4 : 52.9	30.0 : 59.0	11.5 : 29.5	11.5 : 59.0

[0531]

	용량 코호트									조합한 모든 용량		
	1			2			3					
체중 그룹	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
≥30 kg	7 (100%)	0	7 (53.8%)	7 (100%)	0	7 (50.0%)	6 (100%)	0	6 (40.0%)	20 (100%)	0	20 (47.6%)
<30 kg	0	6 (100%)	6 (46.2%)	0	7 (100%)	7 (50.0%)	0	9 (100%)	9 (60.0%)	0	22 (100%)	22 (52.4%)
체질량 지수 (BMI)(kg/m²)												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	20.3 (3.1)	14.4 (1.4)	17.6 (3.9)	19.1 (3.2)	16.0 (1.0)	17.6 (2.8)	18.6 (2.5)	15.7 (1.2)	16.9 (2.3)	19.4 (2.9)	15.5 (1.3)	17.3 (3.0)
중앙값	19.9	14.7	16.5	17.6	15.5	17.1	19.4	15.4	15.7	19.3	15.4	16.3
최소:최대	16.5 : 26.2	11.8 : 15.5	11.8 : 26.2	15.1 : 24.7	15.3 : 17.5	15.1 : 24.7	15.1 : 21.3	14.3 : 18.3	14.3 : 21.3	15.1 : 26.2	11.8 : 18.3	11.8 : 26.2
BMI 그룹(kg/m²) [n (%)]												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
정상 (<25)	6 (85.7%)	6 (100%)	12 (92.3%)	7 (100%)	7 (100%)	14 (100%)	6 (100%)	9 (100%)	15 (100%)	19 (95.0%)	22 (100%)	41 (97.6%)
과체중 (≥25-30)	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (2.4%)
비만 (≥30)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	용량 코호트									조합한 모든 용량		
	1			2			3					
체중 그룹	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계
신장 (cm)												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	152.3 (11.4)	117.5 (17.5)	136.2 (22.8)	151.0 (10.5)	110.3 (17.0)	130.6 (25.1)	153.3 (11.4)	108.6 (16.4)	126.5 (26.7)	152.2 (10.5)	111.5 (16.5)	130.9 (24.7)
중앙값	154.0	120.0	138.0	154.0	109.0	132.0	154.0	103.0	133.0	154.0	109.5	134.0
최소:최대	135 : 165	89 : 138	89 : 165	133:161	88 : 131	88 : 161	136 : 168	92 : 135	92 : 168	133 : 168	88 : 138	88 : 168
성별 [n (%)]												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
여성	5 (71.4%)	5 (83.3%)	10 (76.9%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	8 (57.1%)	3 (50.0%)	6 (66.7%)	9 (60.0%)	13 (65.0%)	14 (63.6%)	27 (64.3%)
남성	2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)	3 (50.0%)	3 (33.3%)	6 (40.0%)	7 (35.0%)	8 (36.4%)	15 (35.7%)
인종 [n (%)]												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
코카서스인/백인	6 (85.7%)	3 (50.0%)	9 (69.2%)	7 (100%)	5 (71.4%)	12 (85.7%)	4 (66.7%)	8 (88.9%)	12 (80.0%)	17 (85.0%)	16 (72.7%)	33 (78.6%)
흑인	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
아시아인/동양인	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
알려지지 않음	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (13.3%)	3 (15.0%)	2 (9.1%)	5 (11.9%)
누락	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)	0	4 (18.2%)	4 (9.5%)

[0532]

	용량 코호트									조합한 모든 용량		
	1			2			3					
체중 그룹	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계	≥30 kg	<30 kg	총계
지역 [n (%)]												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
서양	3 (42.9%)	1 (16.7%)	4 (30.8%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)	2 (33.3%)	6 (66.7%)	8 (53.3%)	6 (30.0%)	10 (45.5%)	16 (38.1%)
남아메리카	1 (14.3%)	3 (50.0%)	4 (30.8%)	2 (28.6%)	0	2 (14.3%)	2 (33.3%)	1 (11.1%)	3 (20.0%)	5 (25.0%)	4 (18.2%)	9 (21.4%)
기타 국가	3 (42.9%)	2 (33.3%)	5 (38.5%)	4 (57.1%)	4 (57.1%)	8 (57.1%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	4 (26.7%)	9 (45.0%)	8 (36.4%)	17 (40.5%)
태너 척도 [n (%)]												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
I 기	2 (28.6%)	5 (83.3%)	7 (53.8%)	1 (14.3%)	7 (100%)	8 (57.1%)	1 (16.7%)	9 (100%)	10 (66.7%)	4 (20.0%)	21 (95.5%)	25 (59.5%)
II 기	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)	2 (33.3%)	0	2 (13.3%)	3 (15.0%)	1 (4.5%)	4 (9.5%)
III 기	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)	2 (28.6%)	0	2 (14.3%)	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	4 (20.0%)	0	4 (9.5%)
IV 기	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)	0	0	0	3 (15.0%)	0	3 (7.1%)
V 기	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)	2 (28.6%)	0	2 (14.3%)	2 (33.3%)	0	2 (13.3%)	6 (30.0%)	0	6 (14.3%)

약어: BMI = 체질량 지수
영역 1(서구 국가): 체코, 독일, 스페인, 네덜란드, 영국, 핀란드, 프랑스 및 이탈리아.
영역 2(남아메리카): 아르헨티나, 칠레 및 멕시코
영역 3(기타 국가): 폴란드 및 러시아
평가한 환자의 수를 분모로 이용하여 백분율을 계산한다.

[0533]

[0534] ***기준선에서의 질환 특징***

[0535] 기준선 질환 특징을 표 10에서 처리군에 따라 모든 치료 집단에 대해 기재한다. 기준선에서의 질환 특징은 각 체중 그룹 내의 3개의 용량 코호트에 걸쳐 비슷하였다. RF-음성 pcJIA, RF-양성 pcJIA 및 e-oJIA 아형에 의한 환자의 분포는 각각 64.3%, 21.4% 및 14.3%였다. RF-음성 pcJIA의 분포는 2가지 체중 그룹에 걸쳐 유사하였지만, 그룹 B에 비해 그룹 A에서 RF-양성 pcJIA 환자는 약 2배, e-oJIA 환자는 절반이었다.

[0536] 용량 코호트의 연령으로부터 예상하고 초래되는 바와 같이, 진단 이후 JIA의 중앙값 지속기간은 용량 코호트에 걸쳐 그룹 B(1.1년[범위: 0.1 내지 7.2년])보다 그룹 A(2.6년[범위: 0.3 내지 15.1년])에서 더 길었다. 활동성 관절 및 움직임이 제한된 관절의 중앙값 수는 각각 10.0(범위: 5.0 내지 45.0) 및 8.0(범위: 1.0 내지 46.0)이었고, 그룹 A에서의 쇠약은 15.5(범위: 5.0 내지 45.0) 및 8.5(범위: 1.0 내지 46.0) 및 그룹 B에서의 8.5(5.0 내지 32.0) 및 7.0(범위: 1.0 내지 34.0)이었다. 기준선 중앙값 JADAS-27-CRP는 19.3(범위: 8.5 내지 35.5)(그룹 A 및 B에서 각각 23.2[범위: 9.2 내지 33.8] 및 16.8[범위: 8.5 내지 35.5])이며, 이는 고도로 활성인 질환을 갖는 집단을 반영한다. 기준선 중앙값 hs-CRP는 1.1 mg/ℓ(범위: 0.1 내지 86.5)(그룹 A 및 B에서 각각 1.0 mg/ℓ[범위: 0.1 내지 45.9] 및 1.6 mg/ℓ[범위: 0.1 내지 86.5])였다. ANC의 분포는 체중 및 용량 그룹에 걸쳐 유사하였다.

[0537] 전반적으로, 연구에 등록한 환자의 76.2%는 csDMARD 치료 및 31.0% 동시 경구 글루코코르티코이드를 받았고; 환자의 28.6%는 연구 전에 중단된 1회 이상의 bDMARD 치료를 받았다. 다른 환자 및 질환 특징은 체중 그룹에 걸쳐

비슷하였다.

표 10

기준선에서의 질환 특징 - 모든 치료 집단

	용량 코호트											
	1			2			3			조합한 모든 용량		
체중 그룹	≥ 30 kg	< 30 kg	총계	≥ 30 kg	< 30 kg	총계	≥ 30 kg	< 30 kg	총계	≥ 30 kg	< 30 kg	총계
JIA 아형 [n (%)]												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
RF-양성	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (30.8%)	3 (42.9%)	0	3 (21.4%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (13.3%)	6 (30.0%)	3 (13.6%)	9 (21.4%)
RF-음성	5 (71.4%)	4 (66.7%)	9 (69.2%)	3 (42.9%)	5 (71.4%)	8 (57.1%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)	10 (66.7%)	12 (60.0%)	15 (68.2%)	27 (64.3%)
연장된 소수관절형	0	0	0	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	3 (20.0%)	2 (10.0%)	4 (18.2%)	6 (14.3%)
진단 이후 JIA의 지속기간 (년)												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	4.3 (5.7)	2.2 (2.7)	3.4 (4.5)	5.3 (6.2)	1.5 (2.2)	3.4 (4.9)	4.1 (4.0)	1.4 (0.9)	2.5 (2.8)	4.6 (5.2)	1.7 (1.9)	3.1 (4.1)
중앙값	0.8	1.1	0.9	1.6	0.5	1.1	3.8	1.9	1.9	2.6	1.1	1.2
최소:최대	0.3 : 15.1	0.3 : 7.2	0.3 : 15.1	0.6 : 15.1	0.2 : 6.3	0.2 : 15.1	0.3 : 11.2	0.1 : 2.6	0.1 : 11.2	0.3 : 15.1	0.1 : 7.2	0.1 : 15.1
류마티스 인자 [n(%)]												
수	6	6	12	7	7	14	6	9	15	19	22	41
양성 (≥ 15 IU/mL)	0	0	0	3 (42.9%)	0	3 (21.4%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (13.3%)	4 (21.1%)	1 (4.5%)	5 (12.2%)
음성 (< 15 IU/mL)	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	4 (57.1%)	7 (100%)	11 (78.6%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	13 (86.7%)	15 (78.9%)	21 (95.5%)	36 (87.8%)

[0538]

	용량 코호트											
	1			2			3			조합한 모든 용량		
체중 그룹	≥ 30 kg < 30 kg		총계	≥ 30 kg < 30 kg		총계	≥ 30 kg < 30 kg		총계	≥ 30 kg < 30 kg		총계
활동성 관절염 관절 수 (0-71)												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	19.3 (12.9)	11.7 (5.3)	15.8 (10.5)	14.6 (8.9)	8.3 (3.5)	11.4 (7.3)	17.7 (10.1)	12.7 (9.3)	14.7 (9.6)	17.2 (10.4)	11.0 (6.9)	13.9 (9.2)
중앙값	18.0	10.5	14.0	12.0	8.0	9.0	17.0	8.0	10.0	15.5	8.5	10.0
최소:최대	6.0 : 45.0	7.0 : 21.0	6.0 : 45.0	6.0 : 32.0	5.0 : 15.0	5.0 : 32.0	5.0 : 30.0	5.0 : 32.0	5.0 : 32.0	5.0 : 45.0	5.0 : 32.0	5.0 : 45.0
움직임이 제한된 관절 수 (0-67)												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	10.3 (6.3)	10.5 (12.0)	10.4 (9.0)	9.3 (11.1)	7.6 (4.4)	8.4 (8.2)	16.5 (15.4)	10.6 (8.5)	12.9 (11.6)	11.8 (11.2)	9.6 (8.3)	10.6 (9.7)
중앙값	10.0	7.0	7.0	6.0	8.0	7.0	11.5	7.0	9.0	8.5	7.0	8.0
최소:최대	2.0 : 21.0	1.0 : 34.0	1.0 : 34.0	1.0 : 33.0	2.0 : 15.0	1.0 : 33.0	3.0 : 46.0	2.0 : 25.0	2.0 : 46.0	1.0 : 46.0	1.0 : 34.0	1.0 : 46.0
JADAS-27 CRP												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	22.9 (7.8)	21.3 (6.0)	22.1 (6.8)	22.5 (7.0)	17.0 (8.4)	19.8 (8.0)	21.1 (8.0)	19.3 (8.5)	20.0 (8.1)	22.2 (7.2)	19.1 (7.7)	20.6 (7.6)
중앙값	25.0	20.7	22.5	22.9	14.4	17.1	20.5	17.4	17.5	23.2	16.8	19.3
최소:최대	9.2 : 30.5	14.3 : 29.4	9.2 : 30.5	14.8 : 33.8	8.6 : 33.5	8.6 : 33.8	10.0 : 31.2	8.5 : 35.5	8.5 : 35.5	9.2 : 33.8	8.5 : 35.5	8.5 : 35.5

[0539]

[0540]

	용량 코호트											
	1			2			3			조합한 모든 용량		
체중 그룹	≥30 kg < 30 kg		총계	≥30 kg < 30 kg		총계	≥30 kg < 30 kg		총계	≥30 kg < 30 kg		총계
CHAQ-DI												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	1.1 (0.6)	1.5 (0.9)	1.3 (0.8)	0.9 (0.8)	1.3 (0.7)	1.1 (0.7)	0.7 (0.9)	0.9 (0.8)	0.8 (0.8)	0.9 (0.8)	1.2 (0.8)	1.1 (0.8)
중앙값	0.9	1.1	1.0	0.9	1.1	1.0	0.3	0.6	0.4	0.9	1.1	0.9
최소:최대	0.4 : 1.9	0.5 : 2.9	0.4 : 2.9	0.0 : 2.3	0.4 : 2.1	0.0 : 2.3	0.0 : 2.1	0.0 : 2.3	0.0 : 2.3	0.0 : 2.3	0.0 : 2.9	0.0 : 2.9
hs-CRP (mg/L)												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	10.9 (18.5)	3.2 (3.6)	7.4 (13.9)	13.7 (15.7)	15.4 (31.7)	14.6 (24.1)	5.8 (8.9)	7.0 (11.8)	6.5 (10.4)	10.4 (14.7)	8.7 (19.2)	9.5 (17.0)
중앙값	0.8	1.6	0.9	5.6	0.8	2.9	1.5	2.9	2.6	1.0	1.6	1.1
최소:최대	0.1 : 45.9	0.3 : 9.4	0.1 : 45.9	0.2 : 38.2	0.3 : 86.5	0.2 : 86.5	0.1 : 22.8	0.1 : 36.8	0.1 : 36.8	0.1 : 45.9	0.1 : 86.5	0.1 : 86.5
ESR (mm/h)												
수	7	6	13	7	5	12	6	8	14	20	19	39
평균 (SD)	20.7 (29.7)	23.8 (19.5)	22.2 (24.5)	30.1 (31.7)	9.2 (5.1)	21.4 (25.9)	33.8 (25.9)	13.0 (7.7)	21.9 (20.1)	28.0 (28.3)	15.4 (13.1)	21.8 (22.9)
중앙값	9.0	18.5	12.0	15.0	8.0	10.5	30.0	11.5	16.0	17.5	11.0	12.0
최소:최대	2 : 85	2 : 50	2 : 85	8 : 93	4 : 17	4 : 93	2 : 73	3 : 26	2 : 73	2 : 93	2 : 50	2 : 93
절대 호중구 수 (Giga/L)												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
평균 (SD)	3.7 (1.9)	4.4 (2.4)	4.1 (2.1)	4.4 (1.6)	5.4 (1.6)	4.9 (1.6)	4.6 (1.3)	5.4 (2.1)	5.1 (1.8)	4.2 (1.6)	5.2 (2.0)	4.7 (1.8)
중앙값	3.6	4.3	3.6	3.8	5.1	4.7	4.8	5.5	5.2	3.9	5.2	4.7
최소:최대	1.7 : 7.3	2.1 : 7.8	1.7 : 7.8	3.1 : 7.7	3.3 : 8.0	3.1 : 8.0	3.0 : 6.4	2.4 : 8.2	2.4 : 8.2	1.7 : 7.7	2.1 : 8.2	1.7 : 8.2

[0541]

	용량 코호트											
	1			2			3			조합한 모든 용량		
체중 그룹	≥30 kg < 30 kg		총계	≥30 kg < 30 kg		총계	≥30 kg < 30 kg		총계	≥30 kg < 30 kg		총계
절대 호중구 수 [n (%)]												
수	7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
≥5.99x10⁹/L	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	4 (26.7%)	3 (15.0%)	6 (27.3%)	9 (21.4%)
<5.99x10⁹/L	6 (85.7%)	5 (83.3%)	11 (84.6%)	6 (85.7%)	5 (71.4%)	11 (78.6%)	5 (83.3%)	6 (66.7%)	11 (73.3%)	17 (85.0%)	16 (72.7%)	33 (78.6%)

약어: CHAQ-DI = 아동 건강 평가 설문지-장애지수, hs-CRP = 고민감성 C-반응성 단백질, JADAS = 소아 관절염 질환 활성 스코어, JIA = 청소년 특발성 관절염, ESR = 적혈구 침강 속도, RF = 류마티스 인자, SD = 표준편차.

[0542] *치료 순응도의 측정*

[0543] 프로토콜에 따라 필요하다면 환자가 IMP의 계획 용량을 취하지 않는 경우, 주어진 투여는 비순응으로 간주하였다. 환자에 대한 순응도 백분율은 환자가 순응한 투여 수를 환자가 마지막 투약일에 또는 전에 수행하도록 예정된 총 투여 수로 나눈 값으로서 정의하였다.

[0544] 전반적 순응도는 97.6%였다. IMP 섭취에 대한 순응도는 96.4%였다. 순응도 비율은 용량 체중 그룹에 걸쳐 유사하였다. 용량 코호트 2에서 1명의 환자, 그룹 B는 호중구감소증에 의해 야기된 용량 중단으로 인해 80% 미만의 순응도를 가졌다. 환자는 잘못된 용량 또는 과용량을 받지 않았다.

[0545] 등록한 42명의 환자(그룹 A = 20, 그룹 B = 22) 중에, 34명은 12주 핵심 치료기(그룹 A = 17; 그룹 B = 17)를 완료하였고, 8명의 환자는 중단하였다: 치료-관련 유해 사건(AE)에 대해 5명, 연구자의 판단에 따라 효능 결여에 대해 2명, 및 불량한 순응도에 대해 1명(도 8).

[0546] ***약물동태학 및 약력학 평가***

[0547] *혈청 중 기능적 사릴루맙의 농도*

[0548] 혈청 중 기능적 사릴루맙의 모든 투약전 농도는 LLOQ(0.3125 ㎎/ℓ) 미만이었다. 기술통계에 의해 12주 핵심 치료기에 혈청 중의 개개 기능적 농도를 각 처리군에 대해 분석하였다. 제1 SC 투여 후 사릴루맙의 평균(SD) 관찰 농도를 **도 3**에 나타낸다. 시간에 따른 사릴루맙의 평균(SD) 관찰 트로프 농도 프로파일을 **도 4**에 나타낸다.

[0549] *약물동태학적 파라미터:*

[0550] 집단 PK 모델(POH0516)로부터 추정한 사릴루맙의 PK 파라미터에 대한 기술통계는 제1 투약 후 표 11A에 나타내고 반복 투약 후 표 11B에 나타낸다. 사릴루맙은 pcJIA를 이용한 환자에서의 표적 매개 약물 분해(drug disposition)에 의한 비선형 PK를 나타내었다(**도 3**). AUC0-τ는 q2w 요법에 대해 2주 또는 qw 요법에 대해 1주의 용량 간격을 갖는 AUC이다. 제10주 내지 제12주에 사릴루맙의 반복 SC 투약 후, AUC0-14일을 사용하여 상이한 q2w 및 qw 요법의 노출을 비교하였다(qw 요법에 대해 AUC0-14일 = 2×AUC0-τ 및 q2w 요법에 대해 AUC0-14일 = AUC0-τ.

[0551] [표 11A]

pcJIA를 갖는 소아 환자에서의 제1 SC 투여 후 개개 사릴루맙 노출의 평균(CV%)[중앙값]

용량 코호트	체중 그룹	용량 mg/kg	N	Cmax mg/L	AUC0-τ 일*mg/L	Ctrough mg/L
1	그룹 A ≥ 30 kg	2 mg/kg q2w	7	7.69 (46.8) [8.63]	53.2 (45.6) [57.7]	0.626 (63.0) [0.620]
	그룹 B < 30 kg	2.5 mg/kg q2w	6	9.08 (21.2) [9.68]	63.4 (30.2) [66.2]	0.537 (47.7) [0.470]
2	그룹 A ≥ 30 kg	3 mg/kg q2w	7	14.5 (19.4) [15.2]	123 (24.0) [133]	1.84 (68.7) [1.69]
	그룹 B < 30 kg	4 mg/kg q2w	7	18.7 (21.0) [17.5]	167 (25.7) [158]	3.77 (42.5) [4.34]
3	그룹 A ≥ 30 kg	2 mg/kg qw	6	11.0 (21.2) [10.8]	61.3 (21.7) [60.8]	8.07 (31.9) [7.87]
	그룹 B < 30 kg	2.5 mg/kg qw	9	8.29 (34.6) [8.63]	45.3 (36.4) [48.2]	5.22 (38.9) [5.96]

[0552]

[0553] [표 11B]

pcJIA를 갖는 소아 환자에서 제10주 내지 제12주 또는 제11주 내지 제12주에 반복 SC 투여 후 개개 사릴루맙 노출의 평균(CV%)[중앙값]

용량 코호트	체중 그룹	용량 mg/kg	N	Cmax mg/L	AUC0-τ 일*mg/L	Ctrough mg/L
1	그룹 A ≥ 30 kg	2 mg/kg q2w	5	13.2 (13.6) [12.6]	114 (17.5) [116]	1.99 (85.6) [1.40]
	그룹 B < 30 kg	2.5 mg/kg q2w	5	14.1 (26.5) [13.7]	118 (36.6) [101]	1.83 (101) [1.27]
2	그룹 A ≥ 30 kg	3 mg/kg q2w	6	26.4 (26.2) [24.4]	269 (33.6) [250]	8.46 (68.2) [8.25]
	그룹 B < 30 kg	4 mg/kg q2w	7	30.1 (19.7) [31.1]	310 (26.1) [331]	11.9 (41.2) [13.1]
3	그룹 A ≥ 30 kg	2 mg/kg qw	6	38.8 (22.7) [39.3]	250 (24.4) [254]	30.4 (28.2) [31.4]
	그룹 B < 30 kg	2.5 mg/kg qw	5	31.4 (22.4) [29.9]	203 (25.0) [197]	25.1 (29.2) [27.3]

약어: AUC0τ: 2주(q2w 요법) 또는 1주(qw 요법)의 투약 간격 τ의 용량 간격 동안 시간에 대한 혈청 농도 곡선하 면적, Cmax = 관찰된 최대 혈청 농도, Ctrough = 반복 투약 동안 치료 투여 전 관찰된 농도, CV = 변동계수, pcJIA = 다관절-과정 청소년 특발성 관절염, q2w = 격주로 1회, qw = 1주마다 1회, SC = 피하.
집단 PK 모델 파생 베이지안(Bayesian) 노출

[0554]

[0555] 제10주 내지 제12주에 반복된 q2w SC 및 qw 투여 후, 사릴루맙 노출은 용량 비례 방식보다 크게 증가되었고, AUC0-14일은 용량 코호트 1에서 용량 코호트 2까지 사릴루맙 용량의 1.5- 내지 1.6-배 증가에 대해 2.4- 내지 2.6배가 증가되고, 용량 코호트 1 내지 용량 코호트 3의 사릴루맙 용량의 2배 증가에 대해 3.4 내지 4.4배가 증가된다.

[0556] 제1 용량에 비해, 제12주에 용량 코호트 1 및 2에 대해 1.9- 내지 2.2배로 축적되고, 용량 코호트 3에 대해 4.1- 내지 4.5-배 축적되었다. (표 22) 2가지 체중 그룹에서 시험한 용량 요법은 각 용량 코호트에 대해 유사한 노출을 달성하였다. pcJIA를 갖는 환자에서 반복된 SC 용량 후 Cmax 및 AUC0-τ의 변동성은 13.6 내지 36.6%의 범위였다.

[0557] 12주 용량-결정 연구에 대한 데이터의 분석을 수행하였다. 환자를 체중에 따라 2개의 그룹으로 나누어 데이터를 분석하였다: 그룹 A(30 내지 60kg) 및 그룹 B(10 내지 30 kg 미만). 상기 기재한 바와 같이, 환자는 순차적 상승 용량의 사릴루맙을 받았다: 용량 1(그룹 A/B): 2.0/2.5mg/kg q2w; 투여 2(그룹 A/B):3/4 mg/kg q2w; 투여 3(그룹 A/B): 2.0/2.5 mg/kg qw. pcJIA 용량은 성인에서 약 150 mg q2w, 200 mg q2w, 및 150 mg qw에 대해 유사한 노출을 달성하는 것을 목표로 하였다. 상기 기재한 바와 같이, 1차 결과는 약물동태학(PK)이었고, 2차 결과는 사릴루맙의 안전성, PD 및 효능이었다.

[0558] 데이터는 42명의 환자를 등록하고(그룹 A/B에서 20/22), 평균 연령은 13.0/5.2세였다는 것을 나타낸다. 기준선,

평균 pcJIA 지속기간, 활동성 관절의 수 및 JADAS27-CRP는 그룹 A/B에서 각각 4.6/1.7년, 17.2/11.0, 및 22.2/19.1이었다. 성인 환자에서와 같이, 사릴루맙은 표적-매개 약물 분해에 의해 비선형 PK를 나타내었다. 반복된 SC 투여 후, 용량-비례 방식보다 크게 증가되었고 12주에 걸쳐 1.9 내지 4.5배로 축적되었다. 사릴루맙 노출은 각 용량에 대해 체중 그룹에서 유사하였고(표 12), 대응하는 성인 용량과 비슷하였다. 36/42(85.7%) 환자에서 치료-관련 유해 사건이 보고되었고(용량 및 체중 그룹에 걸쳐 비슷함); 감염(28/42, 66.7%)은 가장 빈번하게 보고된 AE였다. 123/4 등급 호중구감소증은 대부분 용량 3(n=6) 및 그룹 B(n=8)에서 확인되었다. 아무도 감염과 관련되지 않았고; 모두 며칠 내에 해결되었다. 전반적으로, 4명의 환자는 호중구감소증으로 인해 중단하였고, 1명은 알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가로 인해 중단하였다. 심각한 AE가 없고, 위장 천공 사례가 없으며, 사망이 없었다. 제12주까지, 치료 중에 관찰한 바와 같이: 모든 환자는 JIA ACR30을 달성하였고; 50%, 62% 및 100%의 환자는 각각 용량 1, 2 및 3으로 JIA ACR70을 달성하였고; 용량 1, 2 및 3에서 기준선으로부터의 JADAS27-CRP 평균 변화는 -74.6%, -73.1% 및 -87.9%였다.

표 12

사릴루맙을 투여한 환자 그룹 A(30 내지 60 kg) 및 환자 그룹 B(10 내지 30 kg 미만)의 약물동태학 분석

도: pcJIA를 갖는 환자에서 제1 SC 투여 후, 및 10 내지 12주 또는 11 내지 12주에 반복 SC 투여 후 평균(CV%) 개개 사릴루맙 노출

pcJIA 치료		제1 SC 투여			반복 SC 투여 (10 내지 12주 또는 11 내지 12주)		
환자 체중 그룹	사릴루맙 용량	N	C_{trough} mg/L (CV%)	$AUC_{0-\tau}$ 일 mg/L (CV%)	N	C_{trough} mg/L (CV%)	$AUC_{0-\tau}$ day mg/L (CV%)
10–<30 kg (그룹 B)	2.5 mg/kg q2w	6	0.54 (48)	63 (30)	5	1.83 (101)	118 (37)
	4.0 mg/kg q2w	7	3.77 (43)	167 (26)	7	11.90 (41)	310 (26)
	2.5 mg/kg qw	9	5.22 (39)	45 (36)	5	25.10 (29)	203 (25)
30–60 kg (그룹 A)	2.0 mg/kg q2w	7	0.63 (63)	53 (46)	5	1.99 (86)	114 (18)
	3.0 mg/kg q2w	7	1.84 (69)	123 (24)	6	8.46 (68)	269 (34)
	2.0 mg/kg qw	6	8.07 (32)	61 (22)	6	30.40 (28)	250 (24)

AUC, 용량 간격 동안 사다리꼴 구적법을 이용하여 계산한 시간에 대한 혈청 농도 곡선하 면적; C_{trough}, 반복 투약 동안 치료 투여 전에 관찰된 혈청 농도; CV, 변동계수; N, 환자 수; pcJIA, 다관절-과정 청소년 특발성 관절염; qw, 매주; q2w, 2주마다; SC, 피하.
D 용량 간격(τ)은 q2w에 대해 2주, qw 요법에 대해 주였다.

[0559]

[0560] *약물동태학적 결론*

[0561] 사릴루맙은 pcJIA를 갖는 환자에서의 표적 매개 약물 분해에 의한 비선형 PK를 나타내었다. 반복된 SC 투여 후, 사릴루맙 노출은 용량 비례 방식보다 크게 증가되었고, 12주에 걸쳐 1.9- 내지 4.5-배로 축적되었다. 각 용량 코호트에 대해, 2가지 체중 그룹에서 시험한 용량 요법은 유사한 노출을 달성하였다. 추가 환자 그룹 A(30 내지 60 kg) 및 환자 그룹 B(10 내지 30 kg 미만) 데이터 분석에 대해, 사릴루맙이 표적-매개 약물 분해에 의해 비선형 PK를 나타내었다는 것을 관찰하였다. 또한, 모든 용량 요법은 질환 활성을 감소시키는 데 효과적인 것으로 증명되었다. 안전성 프로파일은 분류 효과와 일치되었고; 용량 3에 의해 그리고 체중인 10 내지 30 kg 미만인 환자에서 호중구감소증의 더 높은 발생률이 관찰되었다.

[0562] *CRP, ESR, IL-6 및 sIL-6R 농도*

[0563] 각 처리군에 대해 기준선으로부터 제12주까지의 hs-CRP, ESR, IL-6 및 총 sIL-6Rα 농도의 기술 통계를 분석하였다. 시간에 따른 평균(SE) CRP, ESR, IL-6 및 sIL-6Rα 농도 프로파일을 각 코호트에 대해 얻었다. 사릴루맙의 SC 투여 후, CRP의 평균 억제 및 sIL-6Rα의 증가는 용량 코호트 1에서보다 용량 코호트 2 및 3에서 더 컸다. 평균 CRP 농도는 용량 코호트 2 및 3에서 2 내지 4주 이내에 감소되었고, 용량 코호트 1보다 용량 코호트 2 및 3에 의해 더 크고 더 빠른 감소가 관찰되었다(도 10a). 기준선에서 제12주까지의 평균 CRP 농도 변화는 용량 1, 2 및 3에 의해 각각 7.4 내지 5.8 mg/ℓ, 14.6 내지 0.5 mg/ℓ, 및 6.5 내지 0.1 mg/ℓ였다. 모든 환자는 2주 내지 6주에 용량 2 및 3에 의해 정상 CRP 농도를 달성하였다. 제4주에, 대부분의 환자는 용량 1에 의한 25.0%에 비해 용량 2 및 3(치료 중에 관찰한 바와 같이 각각 71.4% 및 83.3%)에 의해 검출 한계 미만(<0.2 mg/ℓ)의 CRP 수준을 달성하였다. 이 효과는 시간에 따라 지속되었고, 용량 1에 의한 30.0%에 비해 용량 2 및 3에 의해 환자의 66.7% 및 90.9%는 각각 제12주에 CRP <0.2 mg/ℓ였다(도 10a).

[0564] 용량 코호트 1 그룹 A에서 높은 평균 CRP 값은 12주 핵심 치료기 동안 CDR가 상승된 채로 남아있던(40 내지 110 mg/ℓ) 한 명의 환자에 의해 주로 유도되었다.

[0565] 제12주에 적혈구 침강 속도는 CRP에 대해 관찰한 것과 일치된다. 일반적으로, 제12주에 평균 적혈구 침강 속도

(ESR) 농도는 감소되었고, 평균 IL-6 및 sIL-6Rα 농도는 증가되었다. CRP 수준과 같이, 용량 코호트 2 및 3에 의해 보다 큰 감소가 관찰되었고, 평균은 용량 코호트 1, 2 및 3에 의해 각각 기준선으로부터 제12주까지 22.2 내지 18.2 ㎜/h, 21.4 내지 6.9 ㎜/h, 및 21.9 내지 4.4 ㎜/h로 변화되었다.

[0566] *바이오마커의 약력학 약물동태학 관계*

[0567] PD 바이오마커와의 노출-반응 관계를 설명하기 위해 탐색적 분석을 수행하였다. 개개 CRP, ESR, IL-6 및 sIL-6Rα 농도를 제12주에 트로프 혈청 농도에 대해 플롯팅한다. 개개 IL-6 수준과 사릴루맙 트로프 농도 사이에 분명한 관계가 없었다. 데이터는 pcJIA를 갖는 개개 환자에서의 반복 용량 후에 사릴루맙 트로프 농도가 증가함에 따라 총 sIL-6Rα가 증가되었다는 것을 나타낸다. C-반응성 단백질 수준은 1 ㎎/ℓ 이하의 사릴루맙 트로프 농도에 의한 것보다 1 ㎎/ℓ 초과의 사릴루맙 트로프 농도에 의할 때 개개 환자에서 더 낮았다(≤1 ㎎/ℓ). CRP의 억제는 용량 코호트 1 환자에서보다 용량 코호트 2 및 3에서 더 컸다. 적혈구 침강 속도는 1 ㎎/ℓ 이하의 사릴루맙 트로프 농도에 의한 것보다 1 ㎎/ℓ 초과의 사릴루맙 트로프 농도에 의할 때 개개 환자에서 더 낮았다(≤10 ㎜/시간). ESR의 억제는 용량 코호트 1 환자에서보다 용량 코호트 2 및 3에서 더 컸다.

[0568] 사릴루맙의 SC 투여 후, CRP의 억제 및 sIL-6Rα의 증가는 용량 코호트 1에서보다 용량 코호트 2 및 3에서 더 컸다. 일반적으로, 제12주에 기준에 비해 평균 ESR 농도는 감소되었고, 평균 IL-6 및 sIL-6Rα 농도는 증가되었다.

[0569] *안전성 2주 핵심 치료기.* 총 노출(환자-치료 연령)은 용량 및 체중 그룹에 걸쳐 유사하였고, 그룹 A 및 B에서 각각 4.6 내지 5.0 환자-연령이었다.

[0570] 심각한 AE가 없고, 사망이 없었다(표 23). 가장 흔히 관찰된 AE는 감염 및 호중구감소증(각각 n = 28 [66.7%] 및 n = 11[26.2%])이었다. 감염률은 용량 및 체중 그룹에 따라 유사하였고, 대부분 상기도 감염에 의해 유도되었다(n = 9 [21.4%]; 표 25). 심각한 감염은 보고되지 않았다. 폐렴 또는 결핵 사례는 확인되지 않았다. 경구 칸디다증의 하나의 사례가 발생되었고(용량 코호트 3, 그룹 A), 이는 사릴루맙 치료를 중단하지 않고 수정 요법 없이 자발적으로 해결되었다. 임의의 감염으로 인해 중단한 환자는 없었다.

[0571] 사전설정된 실험실 모니터링은 일시적 3/4 등급 호중구감소증을 갖는 12명의 환자(28.6%)를 확인하였다. 이들 환자 중에서, 3명은 용량 1(그룹 A에서 2명, 그룹 B에서 1명)을 받았고, 3명은 용량 2(그룹 A에서 1명, 그룹 B에서 2명)를 받았고, 6명은 용량 3(그룹 A에서 1명, 그룹 B에서 5명; 표 24)을 받았다. 모든 환자는 무증상이었지만, 3명은 프로토콜에 따른 치료 중단이 필요하였다(용량 2, 그룹 B; 용량 3, 그룹 A 및 B에서 각각 1명). 호중구감소증 사건 중에 감염과 관련된 것은 없었고, 모두 며칠 이내에 해결되었다. 적혈구 수, 혈소판 수, 지질 수준 및 간 기능 평가를 포함하는 실험실 모니터링은 임의의 추가적인 잠재적 임상적으로 유의한 이상을 나타내지 않았다. 특히, Hy 법칙에 의해 정의된 바와 같은 약물-유도 간 손상 사례는 없었다(21).

[0572] 5명의 환자(11.9%)에서 AE로 인해 프로토콜에 따른 영구적 중단이 발생되었다. 이 중에서도, 1명은 용량 1, 그룹 A에서 제2주에 3 등급 호중구감소증의 사례였고; 3명은 용량 3, 그룹 B에서 4등급 호중구감소증이었고, 1명은 용량 1, 그룹 A에서 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 증가였다(제4주에 >5×정상치의 상한[ULN]).

[0573] 7명의 환자는 주사 후 국소 반응을 보고하였다(그룹 A에서 4 및 그룹 B에서 3). 이들 반응은 대부분 홍반 및 통증이었고; 모두 경증 내지 중등증의 강도였으며; 아무도 치료 중단으로 이어지지 않았다. 2명의 환자가 제12주에 항-약물 항체에 대해 양성으로 시험되었다: 용량 1, 그룹 A에서 1명(중화 항체 양성; 제4주에 ALT >5 × ULN으로 인해 중단); 용량 3, 그룹 B에서 1명(중화 항체 양성 아님; 제1 주사 후에 4등급 호중구감소증으로 인해 중단).

[0574] **효능 평가**

[0575] *JIA ACR 반응률*

[0576] 징후 및 증상을 평가하기 위해 본 연구에서 반응의 JIA ACR 수준을 사용하였다. JIA ACR 30/50/70/90/100은 6가지 핵심 세트 변수 중 3가지가 기준선으로부터 적어도 30%/50%/70%/90%/100%만큼 개선되고 남아있는 변수 중 1가지 이하는 30% 초과만큼 악화된 환자로서 정의하였다.

[0577] 치료 중인 것에 대해("치료 동안 관찰된 바와 같은") 직접 관찰된 방법에 의해 그리고 중단한 환자에 대한 대체(중단된 환자가 중단 후 방문 시 비반응자로서 자동적으로 간주된 "비반응자 대체 접근")에 의해 JIA ACR 반응률을 계산하였다. 제12주에 모든 용량 및 체중 그룹에서 JIA ACR 반응률을 표 13에 요약한다. JIA ACR 반응률의

정확성의 추정치를 표 33에 나타낸다.

[0578] 치료 중에 관찰된 바와 같이, 제12주에 JIA ACR30 반응률은 모든 용량 및 체중 그룹에서 100%였다. JIA ACR70 반응률은 용량 코호트 1, 2 및 3에서 각각 50.0%, 61.5% 및 100%였다. 비반응자 대체 접근에 의해 계산된 바와 같이, 제12주에, JIA ACR30 비율은 용량 코호트 1, 2 및 3에서 각각 76.9%, 92.9% 및 73.3%였다. JIA ACR70 반응률은 용량 코호트 1, 2 및 3에서 각각 38.5%, 57.1% 및 73.3%였다.

[0579] 전반적으로, 치료 접근 동안에 관찰된 바와 같이, 제2주에 모든 용량 코호트 및 체중 그룹에 제1 평가로부터 JIA ACR30 반응의 발생이 보였다. 제4주 및 제8주에, 용량 코호트 2, 그룹 A 및 B에 대해 각각 그리고 제6주 및 제8주에, 용량 코호트 3, 그룹 A 및 B에 대해 각각 100% 달성까지 안정기인 반면, 용량 코호트 1의 반응률은 최대 제12주까지 변동되었다(**도 5**). 비반응자 대체 접근으로부터의 결과를 **도 6**에서 플롯팅한다.

[0580] *JIA ACR 성분*

[0581] 12주 핵심 치료기 동안의 JIA ACR 성분에 대한 데이터를 편집하였다. 제12주에 JIA ACR 성분의 요약을 표 14에 나타낸다. 제12주에 모든 용량 코호트 및 체중 그룹은 모든 JIA ACR 성분에서 기준으로부터 감소를 나타내었고, 이는 일반적으로 용량 코호트 1에 비해 용량 코호트 2 및 3에서 더 확연하게 나타났다. 활동성 관절염을 갖는 관절의 수는 12주 핵심 치료기 내내 체중 그룹 둘 다의 모든 용량 코호트에서 환자에 대해 감소되었다. 용량 코호트 3, 그룹 A에 환자에 대해 제12주에 가장 큰 평균 감소가 관찰되었다(-16.5). 움직임이 제한된 관절의 수는 12주 핵심 치료기 내내 체중 그룹 둘 다의 모든 용량 코호트에서 환자에 대해 감소되었다. 용량 코호트 3, 그룹 B에 환자에 대해 제12주에 가장 큰 평균 감소가 관찰되었다(-11.3). 의사의 종합 VAS는 12주 핵심 치료기 내내 체중 그룹 둘 다의 모든 용량 코호트에서 환자에 대해 감소되었다. 용량 코호트 3, 그룹 B에 환자에 대해 제12주에 가장 큰 평균 감소가 관찰되었다(-5.0). 환자의 종합 VAS는 12주 핵심 치료기 내내 체중 그룹 둘 다의 모든 용량 코호트에서 환자에 대해 감소되었다. 용량 코호트 3, 그룹 B에 환자에 대해 제12주에 가장 큰 평균 감소가 관찰되었다(-5.7). 전반적으로, CHAQ-DI 스코어는 12주 핵심 치료기 내내 체중 그룹 둘 다의 모든 용량 코호트에서 환자에 대해 감소되었다. 그룹 B, 용량 코호트 2의 환자에 대해 제12주에 가장 큰 평균 감소가 관찰되었다(-1.0). 평균 hs-CRP 농도는 제12주에 체중 그룹 둘 다에 대한 모든 용량 코호트에서 감소되었다. 평균 CRP 농도는 용량 코호트 2 및 3에서 제2주 내지 제4주 이내에 감소되었다. 용량 코호트 1 그룹 A에서 높은 평균 CRP 값은 12주 핵심 치료기 동안 CDR가 상승된 채로 남아있던(40 내지 110 mg/ℓ) 한 명의 환자에 의해 주로 유도되었다. 그룹 B, 용량 코호트 2의 환자에 대해 제12주에 가장 큰 평균 감소가 관찰되었다(-15.2).

[0582] *소아 관절염 질환 활성 스코어*

[0583] JADAS-27CRP 스코어에 의해 질환 활성을 평가하였다. 각 용량 코호트 및 체중 그룹에서 시간에 따른 JADAS-27 CRP 스코어를 분석하였다. 12주 핵심 치료기 동안 JADAS-27(ESR)의 요약을 표 15에 제공한다. 연구자-보고 TEAE를 표 30에 나타낸다. 데이터는 기준선에 비해, 모든 용량 코호트 및 체중 그룹이 제2주로부터의 JADAS-27 CRP 스코어의 감소를 나타내었다는 것을 나타낸다. 제12주에, 기준선으로부터의 평균 백분율 변화는 용량 코호트 1, 2 및 3에서 각각 -74.6%, -73.1% 및 -87.9%였다.

표 13

제12주의 JIA-ACR 반응률 - 효능 집단의 요약

	치료 중 관찰한 것					비-반응자 대체 접근 [a]				
	JIA- ACR30	JIA- ACR50	JIA- ACR70	JIA- ACR90	JIA- ACR100	JIA- ACR30	JIA- ACR50	JIA- ACR70	JIA- ACR90	JIA- ACR100
코호트 1 그룹 A	5/5(100%)	4/5(80.0%)	3/5(60.0%)	3/5(60.0%)	0/5	5/7(71.4%)	4/7(57.1%)	3/7(42.9%)	3/7(42.9%)	0/7
코호트 1 그룹 B	5/5(100%)	5/5(100%)	2/5(40.0%)	1/5(20.0%)	0/5	5/6(83.3%)	5/6(83.3%)	2/6(33.3%)	1/6(16.7%)	0/6
코호트 1 전체	10/10(100%)	9/10(90.0%)	5/10(50.0%)	4/10(40.0%)	0/10	10/13(76.9%)	9/13(69.2%)	5/13(38.5%)	4/13(30.8%)	0/13
코호트 2 그룹 A	6/6(100%)	5/6(83.3%)	3/6(50.0%)	2/6(33.3%)	0/6	6/7(85.7%)	5/7(71.4%)	3/7(42.9%)	2/7(28.6%)	0/7
코호트 2 그룹 B	7/7(100%)	7/7(100%)	5/7(71.4%)	2/7(28.6%)	2/7(28.6%)	7/7(100%)	7/7(100%)	5/7(71.4%)	2/7(28.6%)	2/7(28.6%
코호트 2 전체	13/13(100%)	12/13(92.3%)	8/13(61.5%)	4/13(30.8%)	2/13(15.4%)	13/14(92.9%)	12/14(85.7%)	8/14(57.1%)	4/14(28.6%)	2/14(14.3%
코호트 3 그룹 A	6/6(100%)	6/6(100%)	6/6(100%)	4/6(66.7%)	2/6(33.3%)	6/6(100%)	6/6(100%)	6/6(100%)	4/6(66.7%)	2/6(33.3%
코호트 3 그룹 B	5/5(100%)	5/5(100%)	5/5(100%)	3/5(60.0%)	2/5(40.0%)	5/9(55.6%)	5/9(55.6%)	5/9(55.6%)	3/9(33.3%)	2/9(22.2%
코호트 3 전체	11/11(100%)	11/11(100%)	11/11(100%)	7/11(63.6%)	4/11(36.4%)	11/15(73.3%)	11/15(73.3%)	11/15(73.3%)	7/15(46.7%)	4/15(26.7%

[a] 중단된 환자는 중단 후에 방문 시 비반응자로서 자동적으로 간주됨.

[0584]

표 14

용량 코호트에 따른 그리고 체중 그룹 - 효능 집단에 따른 제12주의 JIA ACR 성분의 요약

	체중 그룹 A (≥30kg)			체중 그룹 B (<30kg)			체중 그룹 A 및 B		
	용량 1	용량 2	용량 3	용량 1	용량 2	용량 3	용량 1	용량 2	용량 3
활동성 관절 수 (0-71)									
기준선									
수	7	7	6	6	7	9	13	14	15
평균	19.3	14.6	17.7	11.7	8.3	12.7	15.8	11.4	14.7
제12주									
수	5	6	6	6	7	6	11	13	12
평균	7.2	5.0	1.2	2.2	1.0	1.3	4.5	2.8	1.3
평균 변화	-14.4	-10.5	-16.5	-9.5	-7.3	-12.5	-11.7	-8.8	-14.5
평균 변화%	-78.5	-72.6	-91.6	-73.2	-86.2	-80.9	-75.6	-79.9	-86.2
활동성 관절 수 = 0	2/5 (40.0%)	0/6	2/6 (33.3%)	2/5 (40.0%)	4/7 (57.1%)	3/5 (60.0%)	4/10 (40.0%)	4/13 (30.8%)	5/11 (45.5%)
움직임이 제한된 관절 수									
기준선									
수	7	7	6	6	7	9	13	14	15
평균	10.3	9.3	16.5	10.5	7.6	10.6	10.4	8.4	12.9
제12주									
수	5	6	6	6	7	6	11	13	12
평균	3.4	2.7	8.7	5.5	1.6	0.8	4.5	2.1	4.8
평균 변화	-7.8	-6.8	-7.8	-5.0	-6.0	-11.3	-6.3	-6.4	-9.6
평균 변화%	-75.5	-52.4	-59.1	-45.1	-69.8	-89.8	-58.9	-61.8	-74.5
의사 종합 VAS (0-10)									
기준선									
수	7	7	6	6	7	9	13	14	15
평균	4.6	4.3	4.1	4.7	5.2	4.0	4.7	4.8	4.1
제12주									
수	5	6	6	6	7	5	11	13	11
평균	1.7	2.0	1.1	1.8	0.9	0.6	1.7	1.4	0.8
평균 변화	-3.3	-2.7	-3.1	-3.0	-4.3	-5.0	-3.1	-3.5	-3.9
평균 변화%	-66.3	-48.5	-77.5	-61.0	-81.4	-87.4	-63.4	-66.2	-82.5
환자 종합 VAS (0-10)									
기준선									
수	7	7	6	6	7	9	13	14	15
평균	4.6	6.3	5.3	7.2	5.5	5.3	5.8	5.9	5.3
제12주									
수	5	6	6	6	7	5	11	13	11

[0585]

	체중 그룹 A (≥30kg)			체중 그룹 B (<30kg)			체중 그룹 A 및 B		
	용량 1	용량 2	용량 3	용량 1	용량 2	용량 3	용량 1	용량 2	용량 3
평균	1.2	1.8	0.8	1.8	1.7	0.3	1.5	1.8	0.5
평균 변화	-3.6	-4.9	-4.6	-5.4	-3.8	-5.7	-4.6	-4.3	-5.1
평균	-66.2	-74.7	-85.2	-71.9	-65.6	-93.3	-69.3	-69.8	-88.9
CHAQ-DI (0-3)									
기준선									
수	7	7	6	6	7	9	13	14	15
평균	1.1	0.9	0.7	1.5	1.3	0.9	1.3	1.1	0.8
제12주									
수	5	6	6	6	7	5	11	13	11
평균	0.5	0.4	0.3	0.5	0.3	0.6	0.5	0.3	0.4
평균 변화	-0.8	-0.7	-0.4	-0.9	-1.0	-0.8	-0.9	-0.9	-0.6
평균 변화%	-68.1	-67.2	-83.3	-64.4	-74.2	-69.6	-66.1	-71.3	-76.4
hs-CRP (mg/L)									
기준선									
수	7	7	6	6	7	9	13	14	15
평균	10.9	13.7	5.8	3.2	15.4	7.0	7.4	14.6	6.5
제12주									
수	5	6	6	6	6	6	11	12	12
평균	9.6	0.6	0.1	2.7	0.4	0.1	5.8	0.5	0.1
평균 변화	-5.5	-11.5	-5.7	-0.5	-15.2	-8.2	-2.8	-13.4	-7.0

[0586] 약어: CHAQ-DI = 아동 건강 평가 설문지 장애지수, hs-CRP = 고민감성 C-반응성 단백질, VAS = 시각 증상 척도.

표 15

용량 코호트에 따른 그리고 체중 그룹 - 유효성 집단에 따른 12주 핵심 치료기 동안의 JADAS-27 CRP의 요약

	체중 그룹 A (≥30kg)			체중 그룹 B (<30kg)			체중 그룹 A 및 B		
	용량 1	용량 2	용량 3	용량 1	용량 2	용량 3	용량 1	용량 2	용량 3
기준선									
수	7	7	6	6	7	9	13	14	15
평균	22.9	22.5	21.1	21.3	17.0	19.3	22.1	19.8	20.0
평균 변화	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
평균 변화%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
V7/ 제2주									
수	7	7	6	6	7	8	13	14	14
평균	18.1	17.5	12.2	14.1	12.2	10.6	16.2	14.8	11.3
평균 변화	-4.8	-5.1	-8.9	-7.2	-4.9	-9.9	-5.9	-5.0	-9.5
평균 변화%	-22.4	-21.3	-41.8	-34.7	-31.5	-48.8	-28.1	-26.4	-45.8
V8/ 제4주									
수	6	7	6	6	7	6	12	14	12
평균	16.7	13.4	10.9	12.7	9.8	9.1	14.7	11.6	10.0
평균 변화	-8.5	-9.1	-10.2	-8.6	-7.2	-12.8	-8.5	-8.2	-11.5
평균 변화%	-33.2	-41.9	-49.9	-34.5	-44.0	-57.9	-33.9	-42.9	-53.9
V9/ 제6주									
수	6	7	6	6	7	5	12	14	11
평균	13.7	11.0	6.2	9.7	8.9	5.9	11.7	10.0	6.0
평균 변화	-11.5	-11.5	-15.0	-11.6	-8.1	-16.8	-11.5	-9.8	-15.8
평균 변화%	-46.7	-52.0	-69.7	-55.6	-48.4	-73.2	-51.1	-50.2	-71.3
V10/ 제8주									
수	5	6	6	6	7	5	11	13	11
평균	10.5	9.8	3.8	9.0	7.3	4.2	9.7	8.5	3.9
평균 변화	-13.6	-14.0	-17.4	-12.3	-9.7	-18.6	-12.9	-11.7	-17.9
평균 변화%	-58.9	-60.4	-83.1	-54.3	-58.2	-78.9	-56.4	-59.2	-81.2
V11/ 제10주									
수	5	5	6	6	6	5	11	11	11
평균	8.5	6.5	3.8	7.3	6.1	2.6	7.9	6.3	3.3

[0587]

평균 변화	-15.6	-15.3	-17.4	-13.9	-11.9	-20.1	-14.7	-13.5	-18.6
평균 변화%	-67.6	-72.5	-81.4	-59.6	-65.6	-86.8	-63.2	-68.7	-83.9
V12/ 제12주									
수	5	6	6	5	6	5	10	12	11
평균	7.7	7.6	2.7	4.6	4.0	1.7	6.2	5.8	2.2
평균 변화	-16.4	-16.2	-18.5	-18.1	-13.2	-21.1	-17.2	-14.7	-19.7
평균 변화%	-69.7	-69.9	-86.3	-79.5	-76.3	-89.8	-74.6	-73.1	-87.9

[0588]

[0589] *효능 결론*

[0590] 치료 중에 관찰한 것 또는 비반응자 대체 접근 중 하나에 의해 제2주로부터 모든 용량 코호트 및 체중 그룹에서 JIA ACR 반응에 의해 평가한 바와 같이 징후 및 증상의 개선이 보였다. 효능의 결여로 인해 영구적으로 중단된 용량 코호트는 없었다. 연구자에 의해 판단되는 바와 같은 불충분한 효능으로 인해 2명의 환자가 중단하였다: 제10주에 용량 코호트 1, 그룹 B에서 1명 및 제4주에 용량 코호트 3, 그룹 B에서 1명. 치료 중인 접근 동안 관찰한 바를 이용하여, 제12주에, JIA ACR30 반응률은 모든 용량 및 체중 그룹에서 100%(34/34)였고, 용량 코호트 2 및 3은 용량 코호트 1에 비해 더 빠르고 지속적인 JIA ACR30 반응을 생성하였다(도 9a). 제12주에, 비반응자 대체 접근에 의해 계산한 바와 같이, 환자의 77%, 93% 및 73%는 JIA ACR30을 달성하였다(각각 용량 코호트 1, 2 및 3; 도 11). 큰 비율의 환자가 또한 보다 높은 반응 역치에 도달되었으며, 치료 중에 관찰된 바와 같이 제12주에 용량 코호트 1, 2 및 3에 의해 각각 50%, 62% 및 100%의 환자가 JIA ACR70에 도달되고, 40%, 31% 및 64%는 JIA ACR90에 도달되었다(도 9b, 도 9c; 도 11b, 도 11c에 나타낸 비반응자 대체 접근에 따른 결과). 모든 JIA ACR 성분은 3회의 사릴루맙 용량 요법 각각에 의해 감소되었다(표 26).

[0591] 용량 코호트 1에 비해 용량 코호트 2 및 3에서 더 빠른 JIA ACR 반응에 대한 경향이 있었다. 치료 중 접근 동안 관찰된 것에 따라, 발생률 JIA ACR30 반응은 용량 코호트 2 및 3, 그룹 A 및 B에 대한 사릴루맙 치료의 처음 2개월 이내에 100% 안정기를 달성한 반면, 용량 코호트 1에서의 반응률은 최대 제12주까지 변동되었다.

[0592] 또한 제2주부터 알 수 있는 바와 같이 용량 코호트 1, 2 및 3에서 각각 -74.6%, -73.1% 및 -87.9%의 기준선으로부터의 평균 백분율 변화로 제12주에 모든 용량 코호트 및 체중 그룹의 환자에서 JADAS-27 CRP에 의해 평가한 질환 활성의 감소가 보였다(도 9d). 사후 분석에서, 제12주에 20명의 환자는 낮은 질환활성을 달성하였다(LDA; JADAS-27-CRP ≤3.8): 용량 코호트 1, 2 및 3에 의해 각각 6, 5 및 9명의 환자. JADAS-27-CRP ≤1로 정의된 바와 같은 임상적으로 비활성인 질환(CID)이 3명의 환자에 의해 달성되었다(용량 코호트 2에 의해 1명 및 용량 코호트 3에 의해 2명). 윌리스 기준에 의해 정의된 바와 같은 CID는 9명의 환자(용량 1, 2, 및 3에 대해 각각 3, 2 및 4명의 환자)에 의해 달성되었다(22). 13명의 환자, 즉, 용량 코호트 1 및 2에 의해 각각 4명, 및 용량 코호트 3에 의해 각각 5명이 제12주에 활동성 관절을 갖지 않았다(표 27).

[0593] **논의**

[0594] 성인 RA 환자로부터의 사릴루맙 PK의 모델링 및 시뮬레이션에 기반하여 연구에서 시험하는 사릴루맙의 실험적 용량 요법을 선택하였다. 소아 환자의 체중 범위, 신체 조성 및 약물 대사는 성인과 상이하며, 치료에 대한 반응 및 부작용은 연령에 따라 다를 수 있다. 그 결과, 소아 임상 시험에서 시험하지 않고 성인 투약량으로부터 소아 투약량을 직접적으로 추정하는 것은 권장되지 않을 수도 있다(23, 24). 단클론성 항체의 클리어런스는 종종 체중 증가에 대해 비선형적 방식으로 증가되며(25), 따라서 pcJIA 집단의 체중 및 연령 범위를 고려하여 체중-조정 투약량이 본 연구에 적절한 것으로 간주한다. RA를 갖는 성인 환자에서 연구한 용량 요법 노출과 비슷한 체중 그룹 둘 다에서 유사한 노출을 달성하도록 집단 PK 시뮬레이션에 기반하여 pcJIA를 갖는 환자에서 시험하는 용량 요법을 선택하였다. 연구 결과는 체중에 기반하여 본래 모델 설계의 정확성을 뒷받침하였다. 사릴루맙은 표적-매개 약물 분해에 의해 비선형 PK를 나타내었다. 체중-조정 용량 요법은 두 체중 그룹에서 비슷한 노출을 얻었고, 노출은 RA를 갖는 성인에서 시험한 고정-용량 요법과 비슷하게 달성되었다.

[0595] 본 연구에서, 사릴루맙 치료는 평균 CRP 값의 감소 및 감소된 ESR과 관련되며, 이는 pcJIA를 갖는 환자에서의 IL-6의 기능성 저해를 입증한다(20). 특히, CRP 수준의 감소는 IL-6 중화의 직접 결과인 것으로 알려져 있으며, RA를 갖는 환자에서 IL-6 중화의 유효성을 나타낸다(26-28). 평균 CRP 감소는 용량 코호트 2 및 3에 의해 더 확연하였고, 이들 환자의 수가 높을수록 CRP 수준을 본 연구에서 이용한 고민감성 방법의 검출 한계(<0.2 ㎎/ℓ) 미만으로 달성하고 유지하였다.

[0596] JIA ACR 반응은 사릴루맙의 모든 용량 요법에서 제2주부터 보였다. JIA ACR70에 기반하여, 질환 징후 및 증상의 감소는 더 확연하게 나타났고, 용량 코호트 1에 비해 용량 코호트 2 및 3에 의해 지속되었다. JADAS-27-CRP에 의해 평가한 바와 같이, 용량 코호트 1 또는 2에 의해서보다 용량 코호트 3에 의해 더 많은 환자가 CID 또는 LDA를 달성하였다. 이들 효능 결과는 PD 결과에서 관찰되는 분명한 경향(즉, CRP 농도)에 부합하며, 추가로 IL-6 중화와 치료 반응 간의 관계를 뒷받침한다(20, 29). 종합하면, 용량 코호트 1에 의한 CRP 상의 덜 지속적인 효과에 의해, 이들 결과는 추가 연구에 대한 용량 코호트 1의 제외를 뒷받침한다.

[0597] 본 연구에서 관찰한 치료 반응률은 IL-6R 차단제 토실리주맙으로 치료한 pcJIA를 갖는 환자의 더 큰 코호트에 대해 공개된 데이터에 비해 유리하였다(18). 본 결과는 사릴루맙에 의한 치료가 국제 전문 위원회에 의해 공개

된 최신 가이드라인의 목표를 충족할 수 있다는 것을 시사하는데, 이 가이드라인은 치료의 궁극적인 목표를 질환 관해로 설정하며, 3개월 이내에 질환 활성의 50% 이상의 개선에 도달되는 것과, 일단 달성되면, 치료 목표를 지속하는 것을 권장한다(11). 본 명세서에 기재한 연구는 확정된 질환이 있는 환자를 등록하였고, 이들 중 1/3은 이미 1가지 이상의 생물제제에 실패하였다. 그럼에도 불구하고, 용량 코호트 2 또는 3을 받은 24명의 환자 중에서, 3개월에 23명 및 19명은 JIA ACR50 및 JIA ACR70을 각각 달성하였고, 14명은 JADAS-27-CRP LDA를 달성하였으며, 9명 활동성 관절이 없었다. 연구의 연장기 동안 장기간 추적은 보다 장기간의 치료 표적을 충족하고 일단 달성되면 지속적 임상 관해를 지속하는 사릴루맙의 능력에 더 큰 통찰을 제공할 것이다.

[0598] 연구에서 사릴루맙에 의해 관찰된 AE의 유형은 성인 환자에서 사릴루맙 치료에 의해 관찰된 것 및 소아 환자에서 항-IL-6 부류 효과에 의해 관찰된 것과 일치되었다(18, 30-32). 국소 주사-부위 반응은 거의 보고되지 않았고, 모두 경증 내지 중등증의 강도이며, 양호한 국소 내약성을 나타내었고; 이는 주사기에 의한 주사로부터 초래되는 통증의 두려움이 통상적이라는 것을 고려할 때, 소아 환자에서 중요하다. 가장 통상적으로 보고된 AE는 감염 및 호중구감소증이었다. 감염률은 소아 집단에서 흔한 상기도 감염에 의해 주로 유도되었고, 체중 및 용량 그룹에 걸쳐 균형을 이루었다. 심각한 감염, 중단으로 이어지는 감염 및 기회 감염은 보고되지 않았다.

[0599] 연구 프로토콜에 따라, 제1 사릴루맙 용량 후 및 제2 투여 전을 포함하여, 치료 중인 기간 내내 절대 호중구 수(ANC)를 주기적으로 평가하였다. 이런 철저한 혈액학적 모니터링은 Q2W 요법에 대해 제12일 및 QW 요법에 대해 제5일 내지 제8일에 제1 투약 전 평가에 의해 12건 3/4 등급 호중구감소증의 검출을 야기하였다. 사릴루맙으로 또는 토실리주맙으로 치료한 성인 환자에서, 제1 치료를 투여하고 며칠 후(제7일 전)에 ANC nadir가 발생되었고, 이 후에 ANC 값이 회복되었으며, 이는 분류 효과와 일치되었다(33). 성인 연구로부터의 이들 데이터에 기반하여, 본 연구에서의 평가 시간은 다른 2 용량 요법(용량 1과 2 둘 다에서 n = 3)에 비해 용량 코호트 3(n = 6, 제5일에 발견한 4가지 사례를 포함)에서 사건의 수치적 불균형을 설명하는 것을 돕는다.

[0600] 3/4 등급 호중구감소증의 12건의 사례 중에서, 8건은 그룹 B에서 발생되었다. 토실리주맙으로 치료한 pcJIA를 갖는 환자에서 보다 어린, 저체중의 환자에서의 호중구감소증의 증가된 비율에 대한 분명한 증거가 또한 보였다(34, 35). 보다 나이가 많은 소아 환자 또는 성인보다 어린 환자가 호중구감소증에 더 잘 걸리는 이유를 설명하는 결정적인 메커니즘은 없지만, 일반적으로, 아동에서 호중구감소증의 보다 큰 유병률이 보고되었다(36). 호중구감소증은 연구에서 대부분의 AE-유도 중단을 초래한다(n = 4/5): 3건은 프로토콜-정의 기준에 따른 중단을 야기하는 4등급 호중구감소증이었고, 1건은 기준선 ANC가 2,000/㎣ 미만인 3등급 호중구감소증을 갖는 환자였다. 중요하게는, 이 연구 동안 확인한 3/4 등급 호중구감소증 사례 중에는 감염과 관련된 것이 없으며, 대다수의 사례는 며칠 이내에 해결되었다. 이 관찰은 토실리주맙 또는 사릴루맙으로 치료한 아동 및 성인으로부터 얻은 데이터와 일치되며, IL-6 저해에 의해 유도된 호중구감소증은 증가된 감염 위험을 유도하지 않는다는 결론을 뒷받침하기 위해 추가적인 데이터를 더한다(18, 32-34, 37). 모든 이용 가능한 데이터는 IL-6 저해에 의해 야기된 호중구감소증이 증가된 감염 위험과 관련되지 않는다는 결론을 뒷받침하지만, 토실리주맙 또는 사릴루맙 투여 후 성인에서 ANC의 역학과 함께 연구로부터 얻은 호중구감소증 데이터는 용량 코호트 3의 선택에 반대하게 한다(32, 33, 37). 이런 경고성 선택은 특히 보다 고위험인 어린 아동에서의 호중구감소증 위험을 감소시킨다. 더 나아가, 용량 2에서의 2주 투약 요법의 사용은 ANC 회복에 대해 보다 긴 시간을 가능하게 한다.

[0601] 연구의 12주 용량-결정 부분으로부터의 모든 데이터 검토 후에, 연구의 핵심 치료기의 제2 부분에서 추가적인 환자의 등록에 대한, 그리고 용량 코호트 1 또는 3에 이미 등록하여 제2 부분을 계속하는 환자에 대한 최적의 사릴루맙 요법으로서 용량 코호트 2를 선택하였다. 용량 코호트 2 요법은 코호트 1 및 3에 비해 효능과 안전성 간의 유리한 균형을 나타내었다. 이 용량 요법은 RA를 갖는 성인에서 권장 승인 투약량인 200 ㎎ Q2W의 동등 성인 용량 요법에 대한 유사한 노출을 달성하고, 동등 성인 용량 요법의 효능 프로파일을 반영하였다(20, 30, 31). 용량 코호트 2는 또한 주사 스트레스를 감소시키는 2-주 투약 스케줄(용량 코호트 3의 매주 요법과 비교)에 따랐으며, 이는 특히 아동에서 적절하며, 상기 언급한 바와 같이 ANC 회복 시간을 증가시킨다.

[0602] 더 큰 환자 코호트에서 시간에 따른 pcJIA를 갖는 환자에서의 사릴루맙의 안전성 및 효능에 관한 추가적인 데이터는 선택 용량 요법을 받고 연구의 연장기에 따를 추가적인 환자의 등록을 통해 제공할 것이다. 언급한 바와 같이, 본 연구는 맹검이 아니며, 위약 또는 활성 비교기를 포함하지 않았다. 이는 잠재적인 만성 및 중증의 질환 특성 및 관절염을 갖는 성인 및 아동에서의 IL-6 저해에 대해 이용 가능한 데이터의 존재를 고려하여, 비유효한 치료에 아동을 노출시키는 윤리 문제로 인한 것이었다(18, 38). 이들 문제는 치료에 대한 환자 반응을 모니터링하기 위한 DEC의 사용에서, 그리고 비유효한 것으로 여겨지는 임의의 용량으로부터 환자를 중단시키고 연구자-승인 표준 치료로 이들을 복귀시키는 DEC의 능력에서, 시험 용량에 대한 순차적 접근 및 빈번한 모니터링, 연구 내내 사릴루맙의 안전성을 공식적으로 평가하는 독립적 데이터 모니터링 위원회의 사용과 함께 본 연구 설

계에 반영하였다.

[0603] 결론적으로, pcJIA를 갖는 환자에서, 사릴루맙은 표적-매개 약물 분해를 갖는 비선형 PK를 나타내었고, 항-IL-6 분류 효과 및 감소된 질환 활성과 일치되는 안전성 프로파일을 나타내었다. 본 연구의 핵심 치료기의 이런 12주 용량-결정 부분은 용량 코호트 2(30 내지 60 kg 환자에서 3.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 4.0 mg/kg Q2W)는 RA를 갖는 성인에서 200 mg Q2W의 승인된 투약량과 유사한 노출을 달성하였다는 것을 나타내었다. 용량 코호트 2는 pcJIA를 갖는 환자에서 안전성/내약성과 효능 사이에 양호한 균형을 제공하며, 추가로 pcJIA에서 최적의 사릴루맙 용량 요법으로서 연구할 것이다.

[0604] **실시예 2: 전신 청소년 특발성 관절염(sJIA)을 갖는 1 내지 17세의 아동 및 청소년에서 피하(SC) 주사로 투여한 후에 연장기를 갖는, 사릴루맙의 개방-표지, 순차적, 상승, 반복 용량-결정 연구. (연구 번호 DRI13926, 연구 표제: 전신 청소년 특발성 관절염을 갖는 아동 및 청소년에서의 사릴루맙의 반복 용량-결정 연구)**

[0605] sJIA를 치료하기 위해 피하로 투여한 인간 IgG1 항-IL-6Rα 단클론성 항체 사릴루맙을 시험하기 위해 2상 통제 시험[NCT02991469]을 계획하였다. 본 연구는 상대적으로 희귀한 염증성 질환(추정되는 전세계 발병률은 남성 및 여성에 대해 100,000명당 각각 0.22 및 0.34명임; 문헌[Bennett, A.N. *et al.*, Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. Rheumatology (Oxford). 2004;43(6):795-9])인 성인 발병 스틸병과 비슷한 sJIA, JIA 서브세트를 갖는 1 내지 17세의 아동 및 청소년을 대상으로 한다. 소아 집단에서, 사릴루맙의 3회 용량 요법을 시험하도록 계획한다.

[0606] **연구 설계**

[0607] *프로토콜의 설명*

[0608] 연구 DRI13926은 부적절한 반응을 갖고, 표준 요법을 견딜 수 없고, q2w 또는 qw로 투여한 사릴루맙의 SC 주사를 받은 sJIA를 갖는 1 내지 17세(또는 국가가 특정한 연령 요건)의 아동 및 청소년에서의 다국적, 다기관, 개방-표지, 순차적, 2상 연구이다. 2상은 다음과 같다:

[0609] *1.12주 핵심 치료기는 2부분으로 분할하였다:*

[0610] · 용량 요법 체중 그룹 당 6명의 평가 가능한 환자(적어도 총 24명의 환자)에서 2개의 체중 그룹: 30 kg 이상 내지 60 kg 이하인 환자(그룹 A) 및 30 kg 미만 내지 10 kg 이상 환자(그룹 B)에서 적어도 2-용량 요법을 연구하는 제1의 순차적, 상승 용량-코호트, 용량 결정 부분. 그룹 A(30 kg 이상 내지 60 kg 이하) 및 용량 코호트 2로 시작하여 체중 그룹 및 용량 요법에 따라 환자 등록에 시차를 둘 것이다.

[0611] · 대략 24명의 추가적인 환자(각 체중 그룹에 12명: 30 kg 이상[그룹 A] 및 30 kg 미만 내지 10 kg 이상인 환자[그룹 B])가 선택된 용량 요법(제1 부분에 등록한 환자로부터의 집계 데이터에 기반하여 확인)에 직접 등록하여 이 선택 용량 요법에서 체중 그룹에 따라 총 18명의 평가 가능한 환자를 달성한 후속적 부분.

[0612] 12-주 핵심 치료기는 2회차(기준선-0주)로부터 12차 방문(제12주) 연구 의약품(IMP)을 투여한 시간까지이다. 12주 핵심 치료기 동안, 채혈한 혈액의 양 및 방문 수를 최소화하는 한편 1차 종점의 평가를 유지하기 위해, 그룹 B의 환자(30 kg 미만 및 210 kg)를 다음의 사릴루맙 PK 샘플링 스케줄 1 또는 2에 무작위로 배정할 것이다:

[0613] • 스케줄 1: 기준선, 제3일, 제8일, 제2주, 제4주, 제8주, 및 제12주

[0614] • 스케줄 2: 기준선, 제5일, 제12일, 제2주, 제4주, 제8주, 및 제12주

[0615] *2.144주 연장기:*

[0616] 12차 방문 시 IMP는 연장기 동안의 첫 번째 IMP로서 간주한다.

[0617] 12차 방문(제12주) 시 (발열의 부재 하에) JIA ACR 30 반응에 도달된 환자만이 연장기에 계속할 것을 허용할 것이다. 환자는 사릴루맙의 동일한 용량 요법을 계속하고, 이들을 선택 용량 요법이 결정될 때까지 연구의 12주 핵심 치료기에 투여 받도록 배정한다. 일단 용량 요법을 선택하면, 이미 이 용량 요법 중이 아닌 환자는 이들의 용량 요법을 선택 용량 요법까지 조절한 후에, 용량 요법을 조절하지 않은 해당 환자에 비해 처음 12주 동안(PK, 안전성 및 효능에 대해) 더 빈번하게 모니터링하면서 새로운 방문 스케줄에 따를 것이다.

[0618] 27차 방문 시 EOT 동안 절차를 이용하여 연구 치료를 중단한 환자를 조기에 평가할 것이다. 이들 환자에게 EOT

방문 후 6주(EOT + 6주)에 연구 종료(EOS) 평가를 위해 복귀할 것을 요청할 것이다. 12주 핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자에 대해, EOT 방문 후 2주(EOT + 2주)에 추가적인 사릴루맙 PK 평가를 하고, EOT 방문 시 IL-6 및 sIL-6R을 측정할 것이다. 이들 환자에게 12차 방문까지 사릴루맙 투여를 제외하고 모든 프로토콜 스케줄 방문 및 평가를 수행하도록 요청할 것이다.

[0619] *시험한 용량 요법*

[0620] 각 체중 그룹에 대해, 시험할, 처음에 계획한 3회의 순차적 상승 용량 요법은 다음의 이유로 PK 모델링에 기반하여 정하였다:

[0621] ■ 용량 코호트 1: RA를 갖는 성인 환자에서 가장 낮은 유효 용량인 사릴루맙 150 ㎎ q2w와 유사한 PK 노출을 표적화하는 용량.

[0622] ■ 용량 코호트 2: RA를 갖는 성인 환자에서 권장 유효 용량 요법인 사릴루맙 200 ㎎ q2w와 유사한 표적화 PK 노출에 의한 용량.

[0623] ■ 용량 코호트 3: RA를 갖는 성인 환자에서의 만성 투약 연구에서 가장 높은 노출을 수득한 사릴루맙 150 ㎎ qw와 유사한 PK 노출을 표적화하는 용량. 본 연구에 이용할 체중 및 용량 코호트에 따른 용량에 관한 정보에 대해 표 1을 참조한다. 또한 도 7을 참조한다.

[0624] 환자에게 투여할 용량(㎎)을 기준선에서 계산할 것이다. 약물 제품의 용량 및 대응하는 용적은 환자 체중의 변화와 상관없이 시험의 12주 핵심 치료기 과정 내내 동일하게 남아있을 것이다. 연장기에, 각 방문 시 환자 체중을 측정하고, 계산이 용량 증가에 대한 필요를 나타내는 경우에만 용량을 체중 증가에 적합하게 할 것이다. 용량을 각각 용량 코호트 2에 대해 200 ㎎에서 캡핑하고, 용량 코호트 3에 대해 150 ㎎에서 캡핑할 것이다. 용량 코호트에 대해 주사할 사릴루맙의 용적을 표 2 내지 5에 제시한다.

[0625] 12주 핵심 치료기는 2차 방문(기준선-제0일)에서 12차 방문(제12주)까지(12차 방문을 포함) 시작하지만, 12차 방문 시 IMP는 연장 치료기에 들어갈 예정인 환자에게만 투여할 것이고, 효능, 안전성 및 PK/PD를 포함하는 12차 방문 평가 후에 완료한다.

[0626] *각 환자에 대한 연구 참여의 지속기간*

[0627] (환자에 따른) 연구의 총 지속기간은 최대 166주인 것으로 예상한다:

[0628] ■ 최대 4주 + 3일 선별(최대 31일)

[0629] ■ 12주 핵심 치료 기간

[0630] ■ 최대 144주 연장기

[0631] ■ 치료 후 6주 추적

[0632] 모든 방문에 대해, 용량 코호트 2에 대해 ±3일(임의의 가능한 q2w 즉시 용량을 포함) 및 용량 코호트 3에 대해 ±1일(임의의 가능한 qw 즉시 용량을 포함)의 시간 틀은 하기를 제외하고 참조로서 제1일에 허용 가능하다,

[0633] ■ 3차 방문(제3일), 4차 방문(제5일) 및 5차 방문(제8일)에 대해, PK 샘플링이 일어난 방문 창은 허용되지 않는다.

[0634] ■ 모든 용량 코호트에 대해 6차 방문(제12일) ±1일

[0635] ■ 모든 용량 코호트에 대해 7차 방문(제2주) ±1일

[0636] ■ 용량 코호트 2에 대해 8차 방문(제4주) ±2일 및 용량 코호트 3에 대해 ±1일.

[0637] *sJIA에 대해 3/4 등급 호중구감소증에 대한 법칙을 중단*

[0638] 감염 징후가 없는 4등급 호중구감소증에서, 사릴루맙 치료의 일시적 종결을 권장하였고, 일단 ANC가 1000/㎣ 초과라면, 연구자에 의해 유해 유익비의 철저한 평가에 기반하여 재개할 수 있다. ANC의 감소는 항-IL-6 항체로 치료한 성인과 소아 환자 둘 다에서 보이는 약력학적 항-인터류킨 6(IL-6) 부류이다. 류마티스 관절염(RA)을 갖

는 성인의 장기간 연구에서 사릴루맙의 반복 투약 후, ANC의 감소는 일반적으로 일시적이고, 감염에 대한 증가된 위험과 관련되지 않았다. 소아 환자에서, 현재 제한된 공개 데이터가 있지만, 항-IL-6의 사용은 3/4 등급 호중구감소증을 갖는 해당 환자에서 증가된 감염 위험과 관련되지 않았다. 표 31은 연구에 기록한 가장 낮은 값의 호중구 수에 따라 3등급 및 4등급 호중구감소증의 발생을 나타낸다.

[0639] ***환자의 선택***

[0640] *포함 기준*

[0641] 1. 선별 방문 시 1세 이상 내지 17세 미만인 남성 및 여성 환자

[0642] 2. 선별 시 다음의 특징을 갖는 ILAR 2001 JIA 분류 기준(Petty, R.E. *et al.* 2001. JRheumatol. 2004;31(2):390-2)에 따른 sJIA 아형의 진단

[0643] ▪ 5개 이상의 활동성 관절 또는

[0644] ▪ 기준선 3일 전에, 또는 적어도 3일 동안의 안정한 용량의 글루코코르티코이드에도 불구하고 선별 동안 임의의 7연속일 중 적어도 3일 동안 37.5℃ 초과의 전신 JIA 발열과 함께 선별 시 2개 이상의 활동성 관절

[0645] 3. 현재의 치료에 대해 부적절한 반응을 갖고 연구자의 판단에 따라 bDMARD에 대한 후보로서 간주된 환자

[0646] 4. 법적 동의 연령에 도달되거나, 부모(들) 또는 법정 후견인(들)이 사인하고, 윤리 위원회(EC)가 서면 동의서에 승인한 날짜에 도달된 환자. 환자의 동의는 지역 가이드라인 및 환자의 성숙 및 연구 관련 정보를 이해하는 지적 능력에 기반하여 얻어야 한다. 적절한 결정을 하는 능력을 갖는 자주적이거나 성숙한 미성년자와 관련된 경우에, 또는 다르게는 법에 의해 허용될 때, 부모(들) 또는 법정 후견인(들)으로부터 직접 서명된 서면 동의서를 얻을 것이다.

[0647] **연구 치료**

[0648] *연구 의약품*

[0649] 사릴루맙, 항-IL-6R mAb.

[0650] *제형*

[0651] 사릴루맙 약물 제품을 수성 완충 비히클, pH 6.0에서 175 mg/mℓ로 제공할 것이다. 약물 제품을 2.0 mℓ의 추출 가능한 용적으로 2.7 mℓ의 사릴루맙으로 충전한 5 mℓ 바이알에 공급할 것이다.

[0652] *투여 경로(들):*

[0653] 사릴루맙을 자가 주사할 때 복부 또는 넓적다리에 또한 전문 또는 비전문 간병인에 의해 상부 팔(옆쪽)에 피하로 투여할 것이다. SC 주사 부위는 복부의 4반부(배꼽 또는 허리 영역 제외) 또는 허벅지(전면과 측면) 사이에서 교번으로 하는 것이 바람직하다.

[0654] 용량 요법 2(q2w)를 투여 받는 환자에 대해, 연구 12주 핵심 치료기 동안 현장에서 전문 간병인에 의해 주사를 수행할 것이다. 도 1 참조. 용량 요법 3(매주 주사)을 투여받는 환자에 대해, 자격이 있는 현장 직원 또는 가정 간호사가 연구 현장에서 제공하도록 계획하지 않은 용량에 대해 IMP를 투여할 수 있도록 조치를 취하여야 한다. 연구의 연장기 동안, 환자 또는 부모(들) 또는 법정 후견인(들) 또는 간병인(들)이 주사를 기꺼이 수행하였거나 수행할 수 있다면, 가정 주사를 허용할 것이다. 해당 경우에, 훈련이 필요하였고, 핵심 치료기에 10차 방문(8주) 시 IMP 개시를 준비하고 투여하도록 제공할 것이다. 이러한 훈련은 환자의 연구 파일에 기록해야 한다. 환자 또는 부모(들) 또는 법정 후견인(들) 또는 간병인(들)은 연장 치료기의 가정 주사를 위한 허용 전에 10차 방문(제8주), 11차 방문(제10주) 및 12차 방문(제12주)에 연구자(들) 또는 대표자(들)에 의한 관찰/감독하에 주사를 투여하도록 허용한다.

[0655] 환자가 연구 방문을 하는 날에는 임상적 절차 및 채혈 후에 IMP를 투여할 것이다. 이러한 주사에 관한 정보를 기록하도록 다이어리가 제공할 것이다; 이러한 다이어리는 환자의 연구 파일에 소스 데이터로 보유할 것이다. 간병인이 IMP를 투여할 수 없거나 IMP 투여를 원치 않는다면, 자격을 갖춘 실무자가 연구 장소에서 제공하도록 예정되지 않은 용량에 대해, IMP를 투여하도록 조정해야 한다.

[0656] *용량 계획:*

[0657] 사릴루맙을 q2w 또는 qw로 투여하여야 한다. 그러나, 부득이한 사정, 예를 들어, 실험실 시험 결과 보류, 진행 중인 유해 사건(AE), 5차 방문(제8일)을 제외한 환자 스케줄링의 어려움을 수용하도록 프로토콜에 따라 용량 코호트 2(임의의 가능한 q2w 중간 용량을 포함)에 대해 ±3일, 및 용량 코호트 3(임의의 가능한 qw 중간 용량을 포함)에 대해 ±1일의 사릴루맙 투여 창을 허용하였다. 5차 방문(제8일)에 투여 창은 없다. 7차 방문(제2주) 시 용량 코호트 2 및 3 환자에 대한 투여 창의 단지 ±1일 및 8차 방문(제4주) 시 용량 코호트 3에 대한 투여 창의 ±1 또는 용량 코호트 2에 대해 ±2가 있을 것이다. IMP에 의한 과다용량(우연적 또는 의도적)은 q2w 투여에 대해 11일 미만의 간격 및 매주 투여에 대해 6일 미만의 간격 동안 용량의 적어도 2배로서 정의한다는 것을 주목한다.

[0658] 다음의 사릴루맙 용량을 q2w 또는 qw로 투여할 것이다.

[0659] 용량 코호트 2:

[0660] ■ 그룹 A (30 kg 초과 내지 60 kg 이하): 3 mg/kg q2w

[0661] ■ 그룹 B (30 kg 미만 및 210 kg) 4 mg/kg q2w.

[0662] 용량 코호트 3:

[0663] ■ 그룹 A (30 kg 초과 내지 60 kg 이하): 2 mg/kg qw

[0664] ■ 그룹 B (30 kg 미만 및 210 kg) 2.5 mg/kg qw.

[0665] 용량 코호트 3은 또한 2주마다의 요법으로서 시험하지만, 동일한 PK 노출을 유지한다. 따라서 범위는 다음과 같다:

[0666] - 30 kg 미만의 환자: 5 내지 7 mg/kg q2w(용량2는 4 mg/kg q2w임)

[0667] - 환자30 kg 이상: 4 내지 6 mg/kg q2w(용량2는 3 mg/kg q2w임)

[0668] *용량 변형*

[0669] 환자에게 투여할 용량(mg)을 기준선에서 계산할 것이다. 약물 제품의 용량 및 대응하는 용적은 환자 체중의 변화와 상관없이 시험의 12주 핵심 치료기 과정 내내 동일하게 남아있을 것이다. 연장기에, 각 방문 시 환자 체중을 측정하고, 계산이 용량 증가에 대한 필요를 나타내는 경우에만 용량을 체중 증가에 적합하게 할 것이다. 용량을 각각 용량 코호트 2에 대해 200 mg에서 캡핑하고, 용량 코호트 3에 대해 150 mg에서 캡핑할 것이다. 환자의 체중에 따라 주사할 용량 코호트 2 내지 3에 대한 용적을 본 명세서에 기재한다. 표 2 내지 표 5를 참조한다.

[0670] *패키징 및 라벨링*

[0671] IMP는 라벨링된 바이알을 포함하는 환자 치료 키트로 제공할 것이다. 라벨 내용은 현지 규정 세부항목 및 필요 요건에 따른다. 하나의 키트는 하나의 바이알을 포함한다.

[0672] *저장 조건 및 저장 수명*

[0673] 현장 또는 가정에서 연구 의약을 2℃ 내지 8℃로 냉장 보관하여야 한다.

표 17

sJIA에 대한 12주 핵심 치료기

	선별 (4 주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12 주)										PK 추적a
방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88
일	D-28 내지 D-1 (+ 3) (최대 31일)	D1	D3b	D5b	D8b	D12b (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D 85 (±1 또는 3)	EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않을 환자에 대해)
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	
적격 c													
서면 동의서 및 환자 동의 양식 d	X												
포함/제외 기준 c	X	X											
민족 및 인종	X												
환자 인구통계	X												
태너 척도 및 월경 상태	X											X	
의학적/수술 이력	X												
사전 의약/백신접종 병력	X												
동시 의약	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IMP에 대한 환자 다이어리/준수 e		X					X	X	X	X	X	X	
신체 검사 f	X	X						X	X			X	

[0674]

	선별 (4 주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12 주)										PK 추적a
방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88
일	D-28 내지 D-1 (+ 3) (최대 31일)	D1	D3b	D5b	D8b	D12b (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D 85 (±1 또는 3)	EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않을 환자에 대해)
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	
선택적: EBV, B형 및 C형 간염 및 HIV g	X												
5세 이하의 환자에 대해 PPD 투베르쿨린 피부 검사; 5세 초과의 환자에 대한 QuantiFERON-TB 검사 h	X												
흉부 X선 i	X												
적격 확인		X											
IVRS 등화	X	X					X	X	X	X	X	X	
IMP 투여													
연구 의약품(IMP) 투여 j		X			Xj		X	X	X	X	X	X	
IMP 제공 k		X					X	X	X	X	X		
활력 징후 및 신체 측정													
환자 체온/발진 다이어리/	X	X					X	X	X	X	X	X	X
온도, 심박수, 혈압 (각 스케줄 시점에 BP에 대해 2회 측정)	X	X						X		X		X	
체중	X	X										X	
신장(스타디오미터) m	X	X										X	
효능 평가													
JIA ACR 질환 핵심 세트 /JADAS-27 n	X	X					X	X	X	X	X	X	

[0675]

	선별 (4 주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12 주)										PK 추적a
방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88
일	D-28 내지 D-1 (+ 3) (최대 31일)	D1	D3b	D5b	D8b	D12b (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D 85 (±1 또는 3)	EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않을 환자에 대해)
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	
sJIA 전신 특징 o	X	X					X	X	X	X	X	X	X
안전성 평가													
유해 사건 /SAE 기록	| ----------												----------|
결핵 위험 평가	X	X					X	X	X	X	X	X	
국소 내약성		X			X		X	X	X	X	X	X	
실험실 시험													
혈액학p	X	X		Xp		Xp	X	X	X	X	X	X	
화학q	X	X					X	X	X	X	X	Xq	
공복 지질r	X							X				X	
선택적: 글리코실화된 헤모글로빈 (HbA1c)s	X												
hs-CRP	X	X	xt	xt	xt	xt	X	X	X	X	X	X	
ESR		X						X	X	X		X	
ANA/ 항-ds DNA 항체		X										X	
피브리노겐 /D-이량체u									X				
페리틴u		x					x	x	x	x	x	x	
소변검사v	X												
월경 중인 여성에 대한 혈청 임신w	X												

[0676]

	선별 (4 주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12 주)										PK 추적a
방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88
일	D-28 내지 D-1 (+ 3) (최대 31일)	D1	D3b	D5b	D8b	D12b (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D 85 (±1 또는 3)	EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않을 환자에 대해)
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	
월경 중인 여성에 대한 소변 임신 검사x		X						X		X		X	
글루코코르티코이드 점감								X	X	X		X	
약물동태학 및 약력학													
혈청 사릴루맙 (PK) 그룹 A (≥30 kg 이면서 ≤60 kg)		X	X	X	X	X	X	X		X		X	X
혈청 사릴루맙 (PK)y 그룹 B (<30 kg 내지 ≥10 kg) 스케줄 1		X	X		X		X	X		X		X	X
혈청 사릴루맙 (PK)y 그룹 B (<30 kg 내지 ≥10 kg) 스케줄 2		X		X		X	X	X		X		X	X
사릴루맙에 대한 항체		X										X	
IL-6 및 총 sIL-6R		X										X	Xz
약물유전체학													
타액 샘플 수집aa		X											

[0677]

	선별 (4 주)	기준선 방문	핵심 치료기 (12 주)										PK 추적 a
방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88
일	D-28 내지 D-1 (+ 3) (최대 31일)	D1	D3b	D5b	D8b	D12b (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 또는 2)	D43 (±1 또는 3)	D57 (±1 또는 3)	D71 (±1 또는 3)	D 85 (±1 또는 3)	EOT + 2주 (핵심 치료기 동안 연구 치료를 중단한 환자 또는 연장기에 들어가지 않을 환자에 대해)
주		Wk 0					Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	

약어: ALP = 알칼리성 포스파타제, ANA = 항핵항체, ANC = 절대 호중구 수, BP = 혈압, DNA = 데옥시리보핵산, D = 일, EBV = 엡스타인-바르 바이러스, EOT = 치료 종료, ESR = 적혈구 침강 속도, HIV = 인간 면역결핍 바이러스, hs-CRP = 고민감성 C-반응성 단백질, Ig = 면역글로불린, IVRS = 대화형 음성 응답 시스템, IL = 인터류킨, IMP = 연구 의약품, JADAS = 소아 관절염 질환 활성 스코어, JIA ACR = 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회, PK = 약물동태학, PPD = 정제된 단백질 유도체, q2w = 격주로 1회, SAE = 심각한 유해 사건, sIL-6R = 가용성 인터류킨-6 수용체, sJIA = 전신 청소년 특발성 관절염, TB = 결핵, V = 방문, Wk = 주.

a 12주 핵심 치료기 동안(12차 방문 시 또는 방문 전에) 연구 치료를 중단한 환자에 대해, EOT 방문(EOT+2주) 2주 후 추가적인 PK 평가가 있을 것이다.
b 방문 시 및 방문일의 약물동태학 샘플링: 그룹 A(≥30 kg)에 대해 3차 방문(제3일), 4차 방문(제5일), 5차 방문(제8일), 6차 방문(제12일); 그룹 B(<30 kg) 스케줄 1에 대해 3차 방문(제3일), 5차 방문(제8일)의 방문 시 및 날짜; 그룹 B(<30 kg) 스케줄 2에 대해 4차 방문(제5일), 6차 방문(제12일)의 방문 시 및 날짜. PK 샘플링을 가정에서 수행할 수 있었다. 3차 방문(제3일), 4차 방문(제5일) 및 5차 방문(제8일)에 대해 샘플 수집 창은 허용되지 않는다. 6차 방문(제12일)에 대해 ±1 일 창이 허용된다. PK 샘플링 기간동안의 추가적인 혈액 검사를 참조한다.
c 연구자의 재량으로 제외 기준 27에 언급한 실험실 검사를 선별 방문과 첫 번째 IMP 투여 사이에 중앙 실험실 재검사에 반복하여 제외 기준 27에 대해 환자가 적격을 충족하는지를 보장할 수 있다. 지역에서 승인된 구체적 동의서 양식에 길버트 증후군 유전자 검사가 필요한 환자의 서명을 받을 것이다(동의/동의는 이 평가를 수행하기 전에 얻어야 하며, 지역 규제는 존중하여야 함).
d 모든 선별 평가 전에, 환자(그/그녀가 지역 규제에 기반하여 법정 합의 연령에 도달한 경우), 부모(들) 또는 법정 후견인(들)은 EC 승인 서면 동의서 양식에 서명하고 날짜를 기입하여야 한다. 환자, 부모(들) 및 법정 후견인(들)은 연구자로부터 연구 목적(들)에 관한 정보 및 절차를 받을 것이다. 부모(들) 또는 법정 후견인(들)이 그/그녀의 자녀가 약물유전체학 연구를 위해 선택적 타액 샘플 수집에 참여하도록 허락하고, 남은 혈액 샘플/사용하지 않은 혈액 샘플을 장래의 연구를 위해 보관하도록 후원자가 허가하도록 별개의 서면 동의서 양식을 받아야 한다. 지역 규제에 따라 유전적 길버트 질환 검사가 필요한 임의의 환자가 별개의(지역 승인된) 사전 동의서 양식을 완성할 것이다. 서명한 동의 양식은 지역 규제 및 연구 정보를 이해하는 그/그녀의 성숙에 기반하여 환자로부터 얻어야 한다.
e 가정에서 투여하는 IMP에 대해 완료될 IMP 투여에 대한 환자 다이어리.
f 1차 방문 (-제28일 내지 -제1일, 최대 31일), 2차 방문(제1일, 제0일), 8차 방문(제4주), 9차 방문(제6주) 및 12차 방문(제12주)에 피부, 비강, 눈, 귀, 호흡계, 심혈관계, 위장계, 신경계, 림프계 및 근골격계를 포함하는 완전한 신체 검사를 수행할 것이다.
g 선택적: 연구자의 판단에 기반하여, IgG 및 IgM을 포함하는 엡스타인-바르 바이러스 (EBV) 역가를 선별 시 수행할 수 있고; 환자의 가족력 및 의학적 병력 및 연구자의 판단에 기반하여, B형 간염 표면 항원 (HBs-Ag), B형 간염 표면 항체 (HBs-Ab), 총 B형 간염 핵 항체 (HBc-Ab), 및 C형 간염 항체(HCV-Ab)를 선별 시 수행할 수 있다. 해당 HIV 의심 환자에 대한 연구자의 평가에만 기반하여 HIV 혈청학을 수행할 것이다.
독일에 대해서만: B형 및 C형 간염 및 HIV에 대한 혈청학 검사는 대응하는 제외 기준 18을 선별하기 위해 모든 환자에 대해 선별 방문 시 수행하여야 한다.
h 정제된 단백질 유도체(PPD) 피부 검사를기준선 2차 방문(제1일, 제0일) 전 5세 이하의 환자에서 수행하여야 한다. PPD 피부 검사의 배치 후 48 내지 72시간 이내에 환자를 평가하여야 한다. 72시간 이내에 평가하지 못한 환자에 대해, 피부 검사는 반복하여야 한다. 피부 검사의 결과를 정할 때 위험 수준의 평가(TB 접촉 및/또는 높은 TB 유병률을 갖는 국가로부터의 최근의 입국)를 고려하여야 한다. 상세한 설명에 대해 제외 기준 17을 참조한다. 5세 초과의 환자에 대해 인터페론-감마(IFN-r) 방출 분석인 QuantiFERON-TB 시험을 수행할 것이다(1). 초기 TB 선별 후에, PPD 또는 QuantiFERON 결과가 음성이지만, TB에 대한 임상 의심은 보통보다는 크며, 환자는 연구자의 평가에 기반하여 연구 동안 언제라도 TB에 대해 재선별하여야 한다. 국소 PPD 이용 가능성, TB 선별에 대한 지역 규제 및 연구자의 판단에 기반하여 보다 어린 환자 그룹(5세 이하)에서 Quantiferon TB 시험을 고려할 것이다.

[0678]

i 연구자의 판단에 기반하여 또는 기준선 2차 방문(제1일, 제0일) 전 3개월 이내에 흉부 X선을 수행하지 않은 JIA 환자에 대해 생물학적 요법을 개시하기 전에 TB 선별을 위한 지역 가이드라인에 의거하여 필요한 것으로 여겨지는 경우에만 흉부 X선을 환자에 대해 수행할 수 있다.
j 용량 코호트 2에서 환자에 대해 q2w 및 용량 코호트 3에서 환자에 대해 1주마다 1회 연구 의약품이 투여될 것이다. 가정 간호사가 중간 방문을 위해 용량 코호트 3 환자에 대해 IMP를 투여하기 위한 준비를 할 것이다(가능하다면 가정 투여). 과민반응의 임의의 징후 또는 증상에 대한 IMP 투여 후 적어도 30분 동안 환자를 모니터링하여야 한다. 12주 핵심 치료 기간의 종료까지 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회(ACR) 30을 달성하지 못한 환자는 연구자의 임상적 판단에 따라 표준 치료를 받는 연구 치료를 중단할 것이다. V12 후에만 이 기준을 평가하기 위해 후원자 내지 연구자에 의해 JIA ACR30 반응을 포함하는 JIA ACR 반응을 제공할 것이다. V12에 핵심 치료기를 완료하였지만, JIA ACR30 반응 결여 이외의 이유로 연장기를 중단한 환자에 대해, 12차 방문 시 IMP 주사를 하지 않을 것이다.
독일에 대해서만: 제1 IMP 투여 후에, 국소 내약성을 평가하기 위해 적어도 1시간 동안 환자를 모니터링하여야 한다.
k 핵심 치료기 동안 용량 코호트 3에 있는 환자에게 연구 의약품을 제공할 것이다.
l 환자 온도/발진 다이어리는 선별과 기준선 방문 사이에 매일 그리고 ACR JIA 효능 핵심 세트 평가에 의한 각각의 후속 스케줄 방문 전 적어도 7일 동안 가정에서 고막 온도 기록 및 발진 기록(발생한 경우)을 포함할 것이다. 체온은 최소 1일 2회 고정된 시점, 즉, 기상 시 및 취침 전에 뿐만 아니라 발열이 의심되는 경우에는 언제든지 측정하여야 한다.
m 기준선 전 1년 근처에 측정한 추가적인 신장을 수집한다. 연구 동안 현장에서 스터디오미터를 이용하여 신장을 측정할 것이다.
n 청소년 특발성 관절염 ACR 핵심 세트는: 의사에 의한 질환 중증도의 종합 평가, 환자 또는 부모(들)/법정 후견인(들)에 의한 전반적 웰빙의 종합 평가, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수(통증 또는 압통 또는 둘 다에 의한 움직임의 기형 또는 제한으로 인하지 않은 관절 내의 부종으로서 정의함), 움직임이 제한된 관절의 수, 아동 건강 평가 설문지(CHAQ), hs-CRP 및 발열을 포함한다.(문헌[Petty, R.E. et al., International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2]; 문헌[Giannini, E.H. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 1997;40(7):1202-9: 4]. 문헌[Beukelman, T. et al., 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465-82]. 선별 시, 발열, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수 및 움직임이 제한된 관절의 수 만을 평가할 것이다. JADAS 스코어링을 본 명세서에서 설명한다.
o sJIA의 전신 특징은 선별, 기준선, 및 12차 방문 시 발열, 순간적인 연어색의 홍반성 발진, 일반화된 림프절 비대, 간비대, 비장종대, 및 장막염 및 기타 합병증을 포함한다. 발열 및 순간적인 연어색의 홍반성 발진만을 제2주, 제4주 , 제6주, 제8주 및 제10주에 평가할 것이다.
p 혈액학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구 (RBC) 수, 및 형태학(RBC 수가 비정상적인 경우), 백혈구(WBC), 백혈구 차이(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염구), 혈소판 수, 절대 호중구 수 (ANC). 사립투맙 주사의 제2 용량인 7차 방문(제15일, 제2주) 전에 결과를 얻기 위해 코호트 2 환자에 대해 6차 방문(제12일 ±1일) 시 추가적인 혈액 검사를 수행하여야 한다. 용량 코호트 3 환자에 대해, 추가적인 혈액 검사는 5차 방문(제8일) 전에 또는 5차 방문 시 수행하여야 하지만, 4차 방문(제5일)보다 더 빠르지는 않으며, 결과는 5차 방문(제8일) 시 제2 사립투맙 주사 전에 검토할 필요가 있다. ANC 및 혈소판 수가 연구 약물의 일시적 또는 영구한 중단에 대한 프로토콜-정의 제한 이내가 아닌지를 확인하기 위해 추가적인 혈액 검사를 중앙 실험실 또는 지역 실험실에서 행할 수 있다. 지역 실험실을 사용한다면, 코호트 2에 대해 계획한 바와 같은 7차 방문(제15일, 제2주) 및 코호트 3에 대해 5차 방문(제8일) 시 혈액학에 대한 중앙 실험실 샘플은 사전 IMP 투여를 제취하여야 한다. 모든 환자에 대해, 코호트 3 환자에 대해 5차 방문(제8일) 시 또는 코호트 2 환자에 대해 7차 방문(제2주, 제15일) 시 사립투맙의 제2 용량의 투여 전에 2차 방문(제1일) 혈액학 실험실 평가를 검토하여야 한다.
q 화학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 선별 방문, 기준선 2차 방문(제1일, 제0일) 및 12차 방문(제12주) 또는 EOT에만 전체 화학을 수행할 것이다: 나트륨, 칼륨, 염화물, 중탄산염, 혈중 요소 질소, 크레아티닌, 및 크레아티닌 클리어런스, 사구체 여과율, 칼슘, 인산염, 총 단백질, 알부민, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 락트산 탈수소효소 (LDH), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST), 알칼리성 포스파타제(ALP), 총 빌리루빈, 접합된 빌리루빈, 및 비접합 빌리루빈. 모든 다른 방문 시: ALT, AST, ALP, LDH, 총 빌리루빈, 접합된 빌리루빈, 비접합 빌리루빈, 및 알부민만을 시험할 것이다.
r 공복 지질(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 트리글리세라이드 (TG), 총 콜레스테롤, 고밀도 리포단백질 (HDL) 콜레스테롤, 저밀도 리포단백질 (LDL) 콜레스테롤. 환자는 시험 전 적어도 8시간 금식이 필요하다.
s 선택적: 환자의 병력 및 연구자의 판단에 기반하여 HbA1c 수준만을 측정할 것이다.
t hs-CRP는 30 kg 이상의 환자에 댈 제3일 및 제8일에 측정할 것이다(그룹 A). PK 스케줄 1 그룹에서 30 kg 미만의 환자(그룹 B)에 대해, hs-CRP는 제3일 및 제8일에 측정할 것이다. PK 스케줄 2 그룹에서 30 kg 미만의 환자(그룹 B)에 대해, hs-CRP는 제5일 및 제12일에 측정할 것이다.
u 대식세포 활성화 증후군 (MAS)이 의심될 때, 연구자의 판단에 기반하여 필요하다면, 페리틴, 혈액 세포수(적혈구, 백혈구, 혈소판 및 헤모글로빈), AST/ALT, 트리글리세라이드, 및 피브리노겐 검사를 지시할 필요가 있다. 본 명세서에서 MAS 진단을 위한 임상 및 실험실 특징을 기재한다.
v 소변검사 덥스틱(dipstick): 비중, pH, 글루코스, 혈액, 단백질, 질산염, 백혈구 에스터라제, 빌러루빈. 덥스틱 상의 임의의 파라미터가 비정상적이라면, 검사를 위해 소변 샘플을 중앙 실험실에 보내야 한다. 단백질에 대해 양성이라면, 중앙 연구실은 현미경 분석을 수행한다.
w 월경을 시작한 여성에 대해, 선별 방문 시 혈청 임신 검사는 의무이다.
x 월경을 시작한 여성에 대해, 선별 시 혈청 임신 검사를 수행하여야 하며, 2차 방문(제0일, 제1일), 8차 방문(제4주), 10차 방문 (제8주) 및 12차 방문 (제12주) 시 소변 임신 국소 검사를 수행하여야 한다. 소변 임신 검사를 국소로 수행할 수 있었다. IMP 및 EOT에 대한 노출 전에 소변 임신 검사에 의해 임신 상태를 확인하여야 한다.
*y 치료 기간 동안 투약일에 IMP 투여 전 혈액 샘플을 수집할 것이다. 환자에서 SAE가 일어난다면, 가능하다면 사건의 개시 및 종료 시 또는 근처에서 사립루맙 농도의 결정 및 항-약물 항체 (ADA) 평가를 위해 혈액 샘플을 수집하여야 한다*98+-.*
z 핵심 치료기 동안 조기에 연구 치료를 중단한 환자에 대해, IL-6 및 총 sIL-6R을 EOT 평가에 측정할 것이다.
aa 부모(들) 또는 법정 후견인(들)은 약물 유전체학 연구를 위해 타액 샘플 수집 전에 별개의 서면 대상체 정보(WSI)에 서명하여야 한다. 샘플은 기준선 2차 방문(제1일, 제0일) 시에 수집하는 것이 바람직하지만, 임의의 방문 시 수집할 수 있다. 환자는 또한 그/그녀의 연령, 지역 규제 및 연구 정보를 이해하는 그/그녀의 성숙에 기반하여 WSI에 서명할 수 있다. 환자는 또한 그/그녀 또는 그/그녀의 부모(들) 또는 그/그녀의 법정 후견인(들)이 그/그녀가 타액 샘플 수집에 참여하기를 바라지 않는다면 연구에 등록하는 것에 여전히 자격이 있다.

[0679]

표 18

용량-결정 부분으로부터 현재 용량(선택 용량 요법)에 남아있거나 또는 제2 부분 동안 선택한 용량 요법 하에 직접 동원한 환자에 대한 흐름도

	연장기 (V12로부터 최대 144주의 사릴루맙 노출)														치료 후 조치 (6주)
방문	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27a	V28b
일	D 113 (±1 또는 3)	D 141 (±1 또는 3)	D 169 (±1 또는 3)	D 225 (±1 또는 3)	D 281 (±1 또는 3)	D 337 (±1 또는 3)	D 421 (±1 또는 3)	D 505 (±1 또는 3)	D 589 (±1 또는 3)	D 673 (±1 또는 3)	D 757 (±1 또는 3)	D 841 (±1 또는 3)	D 925 (±1 또는 3)	D 1009 (±1 또는 3)	Wk 156/ EOT	EOS: Wk 162/ (EOT + 6 주)
주	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84	Wk 96	Wk 108	Wk 120	Wk 132	Wk 144		
동시 의약	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
환자 다이어리/IMP 준수 c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
신체 검사 d			X			X		X		X	X	X		X	X	X
IVRS 통화	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
테너척도 및 월경 상태			X			X		X		X		X		X	X	X
치료																
연구 의약품 (IMP) 투여 e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
IMP 제공	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
활력 징후 및 신체 측정																
환자 체온/발진 다이어리 f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0680]

	연장기 (V12로부터 최대 144주의 사릴루맙 노출)														치료 후 조치 (6주)
방문	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27a	V28b
일	D 113 (±1 또는 3)	D 141 (±1 또는 3)	D 169 (±1 또는 3)	D 225 (±1 또는 3)	D 281 (±1 또는 3)	D 337 (±1 또는 3)	D 421 (±1 또는 3)	D 505 (±1 또는 3)	D 589 (±1 또는 3)	D 673 (±1 또는 3)	D 757 (±1 또는 3)	D 841 (±1 또는 3)	D 925 (±1 또는 3)	D 1009 (±1 또는 3)	Wk 156/ EOT	EOS: Wk 162/ (EOT + 6 주)
주	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84	Wk 96	Wk 108	Wk 120	Wk 132	Wk 144		
온도, 심박수, 혈압 (각 스케줄 시점에 BP에 대해 2회 측정)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
체중	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
신장(스타디오미터) g			X			X		X		X		X		X	X	
효능 평가																
JIA ACR 핵심 세트 /JADAS-27 h			X			X		X		X		X		X	X	
sJIA 전신 특징 i			X			X		X		X		X		X	X	X
안전성 평가																
AE/SAE 기록	----------															
결핵 위험 평가	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5세 이하의 환자에 대해 PPD 투베르쿨린 피부 검사; 5세 초과의 환자에 대해 QuantiFERON-TB 검사						X				X				X		
국소 내약성	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0681]

	연장기 (V12로부터 최대 144주의 사릴루맙 노출)															치료 후 조치 (6 주)
방문	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27*a*	V28*b*
일	D 113 (±1 또는 3)	D 141 (±1 또는 3)	D 169 (±1 또는 3)	D 225 (±1 또는 3)	D 281 (±1 또는 3)	D 337 (±1 또는 3)	D 421 (±1 또는 3)	D 505 (±1 또는 3)	D 589 (±1 또는 3)	D 673 (±1 또는 3)	D 757 (±1 또는 3)	D 841 (±1 또는 3)	D 925 (±1 또는 3)	D 1009 (±1 또는 3)	Wk 156/ EOT	EOS: Wk 162/ (EOT + 6 주)
주	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84	Wk 96	Wk 108	Wk 120	Wk 132	Wk 144		
실험실 시험																
혈액학*j*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
화학*k*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
공복 지질*l*			X			X		X		X		X		X	X	
hs-CRP			X			X		X		X		X		X	X	
ESR			X			X		X		X		X		X	X	
ANA/항-ds DNA 항체			X			X		X		X		X		X	X	
피브리노겐/D-이량체 및 페리틴*m*	X						X				X				X	
월경 중인 여성에 대한 소변 임신 검사*n*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
약물동태학																
혈청 사릴루맙 (PK)*o*			X			X		X		X		X			X	X
사릴루맙에 대한 항체 *o*			X			X		X		X		X			X	X

약어: AE = 유해 사건, ALP = 알칼리성 포스파타제, ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제, ANC = 절대 호중구 수, AST = 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, ANA = 항핵 항체, BP = 혈압, DNA = 데옥시리보핵산, D = 일, EOS = 연구 종료, EOT = 치료 종료, ESR = 적혈구 침강 속도, EBV = 엡스타인-바르 바이러스, HIV = 인간 면역결핍 바이러스, hs-CRP = 고민감성 C-반응성 단백질, IMP = 연구 의약품, IVRS = 대화형 음성 응답 시스템, IL = 인터류킨, JADAS = 소아 관절염 질환 활성 스코어, JIA ACR = 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회, PK = 약물동태학, PPD = 정제된 단백질 유도체, q2w = 격주로 1회, SAE = 심각한 유해 사건, sJIA = 전신 청소년 특발성 관절염; TB = 결핵, V = 방문, Wk = 주.

[0682]

a 27차 방문은 연구 계획한 치료 종료(EOT) 방문이다. 환자가 연구 치료를 영구적으로 중단한다면, EOT는 용량 코호트 3에 대한 마지막 IMP 주사 1주 후 및 용량 코호트 2에 대해 마지막 IMP 주사 2주후일 것이다.
b 28차 방문은 연구 계획한 연구 종료 (EOS) 방문이다. 환자가 연구 치료를 영구적으로 중단한다면, 이들 환자에게 EOT 방문 6주 후에(EOT + 6주) EOS 평가를 위해 복귀하도록 요청할 것이다. 이 EOS(EOT + 6주) 방문은 핵심 치료기와 연장기 둘 다에서 모든 환자에게 적용 가능할 것이다.
c 가정에서 투여하는 IMP에 대해 완료될 IMP 투여에 대한 환자 다이어리.
d 15차 방문(제24주), 제18주(제48주), 20차 방문 (제72주), 22차 방문(제96주,) 24차 방문 (제120주), 26차 방문(제144주), 27차 방문 EOT, 및 28차 방문 EOS 시 피부, 비강, 눈, 귀, 호흡관, 심혈관, 위장, 신경, 림프계 및 근골격계를 포함하는 완전한 신체 검사를 수행할 것이다.
e 용량 코호트 2에서 환자에 대해 q2w 및 용량 코호트 3에서 환자에 대해 매주 투여될 IMP. 연장기를 완료한 환자에 대해, 선택 용량 요법이 2주마다(q2w) 투약된다면, 마지막 IMP 주사는 제154주에 일어날 것이고; 선택 용량 요법이 매주(qw) 투약된다면, 마지막 IMP 주사는 제155주에 일어날 것이다. 환자는 27차 방문(제156주) 시 EOT 평가를 할 것이다. 연장기 동안 조기에 연구 치료를 중단한 환자에 대해, 용량 코호트 2 환자에 대한 마지막 IMP 주사 2주 후에 그리고 용량 코호트 3 환자에 대한 마지막 IMP 주사 1주 후에 EOT 평가를 하는 것이 바람직할 것이다. 환자가 계획된 스케줄을 충족할 수 없는 경우에, EOT 방문은 마지막 IMP 주사 후 다음의 프로토콜 지정 방문 시 평가를 위해 사용할 것이다. 환자에게 EOT 방문 6주 후에 EOS 평가를 위해 현장으로 복귀하도록 요청할 것이다. 과민반응의 임의의 징후 또는 증상에 대한 IMP 투여 후 적어도 30분 동안 환자를 모니터링하여야 한다. 27차 방문(제156주) 시 IMP 주사는 없을 것이다.
f 환자 온도/발진 다이어리는 ACR JIA 효능 핵심 세트 평가에 의한 각각의 후속 스케줄 방문 전 적어도 7일 동안 가정에서 고막 온도 기록 및 발진 기록(발생한 경우)을 포함할 것이다. 체온은 최소 1일 2회 고정된 시점, 즉, 기상 시 및 취침 전에 뿐만 아니라 발열이 의심되는 경우에는 언제든지 측정하여야 한다.
g 기준선 전 1년 근처에 측정한 추가적인 신장을 수집한다. 연구 동안 현장에서 스타디오미터를 이용하여 신장을 측정할 것이다.
n JIA ACR 핵심 세트는: 의사에 의한 질환 중증도의 종합 평가, 환자 또는 부모/법정 후견인에 의한 전반적 웰빙의 종합 평가, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수(통증 또는 압통 또는 둘 다에 의한 움직임의 기형 또는 제한으로 인하지 않은 관절 내의 부종으로서 정의함), 움직임이 제한된 관절의 수, 아동 건강 평가 설문지(CHAQ), hs-CRP 및 발열을 포함한다. JADAS 스코어링을 본 명세서에서 설명한다.
i sJIA의 전신 특징은 제156주(EOT 방문) 발열, 순간적인 연어색의 홍반성 발진, 일반화된 림프절 비대, 간비대, 비장종대, 및 장막염 및 기타 합병증을 포함한다. 발열 및 순간적인 연어색의 홍반성 발진만을 제24주, 제48주 , 제72주, 제96주, 제120주, 제144주 및 제162주(EOS 방문)에 평가할 것이다.
j 혈액학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구(RBC) 수, 및 형태학(RBC 수가 비정상적인 경우), 백혈구(WBC) 차이(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염구), 혈소판 수, 절대 호중구 수(ANC).
k 화학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): ALT, AST, ALP, 락트산 탈수소효소(LDH), 총 빌리루빈, 접합된 빌리루빈, 비접합 빌리루빈 및 알부민을 시험할 것이다. 27차 방문 EOT에서 완전한 화학을 행하여야 한다.
l 지질(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 트리글리세라이드(TG), 총 콜레스테롤, 고밀도 리포단백질(HDL) 콜레스테롤, 저밀도 리포단백질(LDL) 콜레스테롤. 환자는 시험 전 적어도 8시간 금식이 필요하다.
m MAS가 의심될 때, 연구자의 판단에 기반하여 필요하다면, 페리틴, 혈액 세포수(적혈구, 백혈구, 혈소판 및 헤모글로빈), AST/ALT, 트리글리세라이드, 및 피브리노겐 검사를 지시할 필요가 있다. 본 명세서에 기재한 MAS 진단을 위한 임상 및 실험실 특징을 참조한다.
n 월경을 시작한 여성에 대해, 각 계획 방문 시 및 EOT에 IMP 주사에 대한 노출 전에 소변 임신 검사를 수행하여야 한다. 소변 임신 검사를 국소로 수행할 수 있었다.
o 치료 기간 동안 투약일에 IMP 투여 전 혈액 샘플을 수집할 것이다. 환자에서 SAE가 일어난다면, 가능하다면 사건의 개시 및 종료 시 또는 근처에서 사릴루맙 농도의 결정 및 항-약물 항체 (ADA) 평가를 위해 혈액 샘플을 수집하여야 한다.

[0683]

표 19

(연장기 동안) 선택 용량으로 바꾼 환자에 대한 흐름도

	연장기 (V12로부터 최대 144주의 사릴루맙 노출)																			치료 후 조치 (6주)	
방문	V101	V102	V103	V104	V105	V106	V107	V108	V109	V110	V111	V112	V113	V114	V115	V116	V117	V118	V119	V27*a*	V28*b*
이 용량의 일수	D 1 (±1 또는 3)	D 15 (±1 또는 3)	D 29 (±1 또는 3)	D 43 (±1 또는 3)	D 57 (±1 또는 3)	D 85 (±1 또는 3)	D 113 (±1 또는 3)	D 141 (±1 또는 3)	D 169 (±1 또는 3)	D 225 (±1 또는 3)	D 281 (±1 또는 3)	D 337 (±1 또는 3)	D 421 (±1 또는 3)	D 505 (±1 또는 3)	D 589 (±1 또는 3)	D 673 (±1 또는 3)	D 757 (±1 또는 3)	D 841 (±1 또는 3)	D 925 (±1 또는 3)	EOT	EOS: (EOT + 6 주)
이 용량의 주수	Wk 0	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84	Wk 96	Wk 108	Wk 120	Wk 132	환자의 마지막 치료 방문과 EOT 사이의 주수 동안의 표 1에 대한 확인	(EOT + 6 주)
테너적도 및 월경 상태	X								X			X		X		X		X		X	X
동시 의약	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
환자 다이어리/IMP 준수*c*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
신체 검사 *d*	X			X		X			X			X		X		X		X		X	X
IVRS 통화	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IMP 투여																					
연구 의약품 (IMP) 투여*e*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
IMP 제공	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

[0684]

[0685]

	연장기 (V12로부터 최대 144주의 사릴루맙 노출)																			치료 후 조치 (6주)
방문	V101	V102	V103	V104	V105	V106	V107	V108	V109	V110	V111	V112	V113	V114	V115	V116	V117	V118	V119	V27*a*	V28*b*
이 용량의 일수	D 1 (±1 또는 3)	D 15 (±1 또는 3)	D 29 (±1 또는 3)	D 43 (±1 또는 3)	D 57 (±1 또는 3)	D 85 (±1 또는 3)	D 113 (±1 또는 3)	D 141 (±1 또는 3)	D 169 (±1 또는 3)	D 225 (±1 또는 3)	D 281 (±1 또는 3)	D 337 (±1 또는 3)	D 421 (±1 또는 3)	D 505 (±1 또는 3)	D 589 (±1 또는 3)	D 673 (±1 또는 3)	D 757 (±1 또는 3)	D 841 (±1 또는 3)	D 925 (±1 또는 3)	EOT	EOS: (EOT + 6 주)
이 용량의 주수	Wk 0	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84	Wk 96	Wk 108	Wk 120	Wk 132	환자의 마지막 치료 방문과 EOT 사이의 주수 동안의 표 1에 대한 확인	(EOT + 6 주)
활력 징후 및 신체 측정																					
환자 체온/발진 다이어리*f*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
온도, 심박수, 혈압 (각 스케줄 시점에 BP에 대해 2회 측정)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
체중	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
신장(스타디오미터)*g*	X								X			X		X		X		X		X	
효능 평가																					
JIA ACR 질환 핵심 세트/JADAS-27*h*	X	X	X	X	X	X			X			X		X		X		X		X	
sJIA 전신 특징*i*	X	X	X	X	X	X			X			X		X		X		X		X	
안전성 평가																					
유해 사건 /SAE 기록	----------																				
결핵 위험 평가	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0686]

	연장기 (V12로부터 최대 144주의 사릴루맙 노출)																			치료 후 조치 (6주)
방문	V101	V102	V103	V104	V105	V106	V107	V108	V109	V110	V111	V112	V113	V114	V115	V116	V117	V118	V119	V27*a*	V28*b*
이 용량의 일수	D 1 (±1 또는 3)	D 15 (±1 또는 3)	D 29 (±1 또는 3)	D 43 (±1 또는 3)	D 57 (±1 또는 3)	D 85 (±1 또는 3)	D 113 (±1 또는 3)	D 141 (±1 또는 3)	D 169 (±1 또는 3)	D 225 (±1 또는 3)	D 281 (±1 또는 3)	D 337 (±1 또는 3)	D 421 (±1 또는 3)	D 505 (±1 또는 3)	D 589 (±1 또는 3)	D 673 (±1 또는 3)	D 757 (±1 또는 3)	D 841 (±1 또는 3)	D 925 (±1 또는 3)	EOT	EOS: (EOT + 6 주)
이 용량의 주수	Wk 0	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84	Wk 96	Wk 108	Wk 120	Wk 132	환자의 마지막 치료 방문과 EOT 사이의 주수 동안의 표 1에 대한 확인	(EOT + 6 주)
5세 이하의 환자에 대해 PPD 투베르쿨린 피부 검사; 5세 초과의 환자에 대해 QuantiFERON-TB 검사	X											X				X					
국소 내약성	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
실험실 시험																					
혈액학*j*	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
화학*k*	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
공복 지질*l*	X		X			X	X		X			X		X		X		X		X	
hs-CRP	X	X	X	X	X	X			X			X		X		X		X		X	
ESR	X					X			X			X		X		X		X		X	
ANA/항-ds DNA 항체	X						X		X			X		X		X		X		X	
페리틴/피브리노겐/D-이량체*m*	X						X						X				X			X	
월경 중인 여성에 대한 소변 임신 검사*n*	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

	연장기 (V12로부터 최대 144주의 사릴루맙 노출)																			치료 후 조치 (6주)
방문	V101	V102	V103	V104	V105	V106	V107	V108	V109	V110	V111	V112	V113	V114	V115	V116	V117	V118	V119	V27a	V28b
이 용량의 일수	D 1 (±1 또는3)	D 15 (±1 또는3)	D 29 (±1 또는3)	D 43 (±1 또는3)	D 57 (±1 또는3)	D 85 (±1 또는3)	D 113 (±1 또는3)	D 141 (±1 또는3)	D 169 (±1 또는3)	D 225 (±1 또는3)	D 281 (±1 또는3)	D 337 (±1 또는3)	D 421 (±1 또는3)	D 505 (±1 또는3)	D 589 (±1 또는3)	D 673 (±1 또는3)	D 757 (±1 또는3)	D 841 (±1 또는3)	D 925 (±1 또는3)	EOT	EOS: (EOT + 6 주)
이 용량의 주수	Wk 0	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84	Wk 96	Wk 108	Wk 120	Wk 132	환자의 마지막 치료 방문과 EOT 사이의 주수 동안의 표 1에 대한 확인	(EOT + 6 주)
약물동태학 및 약력학																					
혈청 사릴루맙 (PK)o	X	X	X		X	X			X			X		X		X		X		X	X
사릴루맙에 대한 항체o	X								X			X		X		X		X		X	X

약어: AE = 유해 사건, ALP = 알칼리성 포스파타제, ANA = 항핵 항체, ANC = 절대 호중구 수, BP = 혈압, DNA = 데옥시리보핵산, D = 일, EOT = 치료 종료, EOS = 연구 종료, ESR = 적혈구 침강 속도, hs-CRP = 고민감성 C-반응성 단백질, IMP = 연구 의약품, IVRS = 대화형 음성 응답 시스템, JADAS = 소아 관절염 질환 활성 스코어, JIA ACR = 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회, PK = 약물동태학, PPD = 정제된 단백질 유도체, SAE = 심각한 유해 사건, sJIA = 전신 청소년 특발성 관절염; TB = 결핵, V = 방문, Wk = 주.

a 27차 방문은 연구 계획한 치료 종료(EOT) 방문이다. 환자가 연구 치료를 영구적으로 중단한다면, EOT는 용량 코호트 3에 대한 마지막 IMP 주사 1주후 및 용량 코호트 2에 대해 마지막 IMP 주사 2주후일 것이다.
b 28차 방문은 연구 계획한 연구 종료 (EOS) 방문이다. 환자가 연구 치료를 영구적으로 중단한다면, 이들 환자에게 EOT 방문 6주 후에(EOT + 6주) EOS 평가를 위해 복귀하도록 요청할 것이다. 이 EOS(EOT + 6주) 방문은 핵심 치료기와 연장기 둘 다에서 모든 환자에게 적용 가능할 것이다.
c 가정에서 투여하는 IMP에 대해 완료될 IMP 투여에 대한 환자 다이어리.
d 완전한 신체 검사는 피부, 비강, 눈, 귀, 호흡관, 심혈관, 위장, 신경, 림프계 및 근골격계를 포함할 것이다.
e 용량 코호트 2에서 환자에 대해 q2w 및 용량 코호트 3에서 환자에 대해 매주 투여될 연구 의약품. 연장기를 완료한 환자에 대해, 선택 용량 요법이 2주마다(q2w) 투약된다면, 마지막 IMP 주사는 EOT 2주 전에 일어난 것이고; 선택 용량 요법이 매주(qw) 투약된다면, 마지막 IMP 주사는 EOT 1주 전에 일어난 것이다. 환자는 27차 방문(제156주) 시 EOT 평가를 할 것이다. 연장기 동안 조기에 연구를 중단한 환자에 대해, 용량 코호트 2 환자에 대한 마지막 IMP 주사 2주 후에 그리고 용량 코호트 3 환자에 대한 마지막 IMP 주사 1주 후에 EOT 평가를 하는 것이 바람직할 것이다. 환자가 계획된 스케줄을 충족할 수 없는 경우에, EOT 방문은 마지막 IMP 주사 후 다음의 프로토콜 지정 방문 시 평가를 위해 사용할 것이다. 환자에게 EOT 방문 6주 후에 EOS 평가를 위해 현장으로 복귀하도록 요청할 것이다. 과민반응의 임의의 징후 또는 증상에 대한 IMP 투여 후 적어도 30분 동안 환자를 모니터링하여야 한다. 27차 방문(제156주) 시 IMP 주사는 없을 것이다.

[0687]

f 환자 온도/발진 다이어리는 ACR JIA 효능 핵심 세트 평가에 의한 각각의 후속 스케줄 방문 전 적어도 7일 동안 가정에서 고막 온도 기록 및 발진 기록(발생한 경우)을 포함할 것이다. 체온은 최소 1일 2회 고정된 시점, 즉, 기상 시 및 취침 전에 뿐만 아니라 발열이 의심되는 경우에는 언제든지 측정하여야 한다.
g 기준선 전 1년 근처의 추가적인 신장을 수집한다. 연구 동안 현장에서 스타디오미터를 이용하여 신장을 측정할 것이다.
n 청소년 특발성 관절염 ACR 핵심 세트는: 의사에 의한 질환 중증도의 종합 평가, 환자 또는 부모/법정 후견인에 의한 전반적 웰빙의 종합 평가, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수(통증 또는 압통 또는 둘 다에 의한 움직임의 기형 또는 제한으로 인하지 않은 관절 내의 부종으로서 정의함), 움직임이 제한된 관절의 수, 아동 건강 평가 설문지 (CHAQ), hs-CRP 및 발열을 포함한다. JADAS 스코어링을 본 명세서에서 설명한다.
i 발열 및 순간적인 연어색의 홍반성 발진만을 평가할 것이다.
j 혈액학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구(RBC) 수, 및 형태학(RBC 수가 비정상적인 경우), 백혈구(WBC) 차이(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염구), 혈소판 수, 절대 호중구 수 (ANC).
k 화학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): ALT, AST, ALP, 락트산 탈수소효소 (LDH), 총 빌리루빈, 접합된 빌리루빈, 비접합 빌리루빈 및 알부민을 시험할 것이다. 27차 방문 EOT에서 완전한 화학을 행하여야 한다.
l 지질(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 트리글리세라이드 (TG), 총 콜레스테롤, 고밀도 리포단백질 (HDL) 콜레스테롤, 저밀도 리포단백질 (LDL) 콜레스테롤. 환자는 시험 전 적어도 8시간 금식이 필요하다.
m MAS가 의심될 때, 연구자의 판단에 기반하여 필요하다면, 페리틴, 혈액 세포수(적혈구, 백혈구, 혈소판 및 헤모글로빈), AST/ALT, 트리글리세라이드, 및 피브리노겐 검사를 지시할 필요가 있다.
n 월경을 시작한 여성에 대해, 상기 언급한 계획 방문 시 IMP 주사에 대한 노출 전에 소변 임신 검사를 수행하여야 한다. 소변 임신 검사를 국소로 수행할 수 있었다.
o 치료 기간 동안 투약일에 IMP 투여 전 혈액 샘플을 수집할 것이다. 환자에서 SAE가 일어난다면, 가능하다면 사건의 개시 및 종료 시 또는 근처에서 사릴루맙 농도의 결정 및 항-약물 항체 (ADA) 평가를 위해 혈액 샘플을 수집하여야 한다.

[0688]

[0689] *약물동태학 처리 절차*

[0690] 가능한 프로토콜 특정일에 가깝게 모든 혈액 샘플을 수집하는 것이 극도로 중요하다(샘플링 스케줄에 대해 표 17의 연구 흐름도 참조). 임의의 누락 또는 상실된 혈액 샘플에 대한 이유를 기록하여야 한다. 혈청의 수집, 저장 및 수송을 위한 특별한 절차를 기재하고, 이용할 수 있다. 표 20을 참조한다.

표 20

사릴루맙 및 항사릴루맙 항체에 대한 샘플 처리 절차

샘플 유형	기능적 사릴루맙	항사릴루맙 항체
기질	혈청	혈청
혈액 샘플 용적	0.5 ml*	0.5 mL[a]
항응고제	없음	없음
혈액처리 절차	조작 매뉴얼 참조	조작 매뉴얼 참조
저장 조건 혈청 운송 조건	드라이아이스에 -20°C 또는 80°C 미만(바람직함)에서 9개월	드라이아이스에 -20°C 또는 80°C 미만(바람직함)에서 24개월

a PK와 항-사릴루맙 항체 샘플 둘 다에 대한 혈액 수집을 이용한 연구 방문(예를 들어, 기준선 2차 방문)을 위해, 1 mL의 혈액을 채혈하는 것이 권장된다. 혈청은 동일하게 2개의 분취액으로 분할하여 1개의 PK 혈청 분취액 및 1개의 항-사릴루맙 항체 혈청 분취액을 얻을 것이다.

[0691]

[0692] *생물분석 방법:*

[0693] 입증된 생물분석 방법을 이용하여 기능성 사릴루맙 및 항-사릴루맙 항체의 혈청 수준을 결정할 것이다.

[0694] *약물동태학 파라미터*

[0695] 사릴루맙의 PK 프로파일을 설명하기 위해 비선형 혼합-효과 모델링을 이용하여 PopPK 모델을 개발할 것이다. 혈청에서 기능적 사릴루맙에 대한 PopPK 모델을 이용하여 다음의 PK 파라미터를 계산할 것이다. PK 파라미터는 다음을 포함할 것이지만, 이들로 제한되지 않을 수도 있다: C_{max}, C_{trough}, t_{max} 및 AUC0-τ.

표 21

연구 기준선에서의 환자 및 질환 특징 *

용량 코호트	모두	모두	모두	1 (2.0/–2.5 mg/kg Q2W)†	2 (3.0/–4.0 mg/kg Q2W)‡	3 (2.0/–2.5 mg/kg QW)§
체중 그룹	그룹 A (30–60 kg)	그룹 B (10–<30 kg)	A+B	A+B	A+B	A+B
환자	n = 20	n = 22	N = 42	n = 13	n = 14	n = 15
연령, 평균 나이 (SD)	13.0 (3.1)	5.2 (2.5)	8.9 (4.8)	9.6 (4.3)	8.9 (5.1)	8.3 (5.2)
아동 (2–11 세), n (%)	6 (30.0)	22 (100.0)	28 (66.7)	8 (61.5)	10 (71.4)	10 (66.7)
체중, 평균 kg (SD)	45.0 (8.8)	19.7 (6.1)	31.7 (14.8)	34.9 (16.1)	31.9 (14.8)	28.8 (14.2)
여성, n (%)	13 (65.0)	14 (63.6)	27 (64.3)	10 (76.9)	8 (57.1)	9 (60.0)
인종, n (%)						
백인	17 (85.0)	16 (72.7)	33 (78.6)	9 (69.2)	12 (85.7)	12 (80.0)
흑인	0	0	0	0	0	0
아시아인	0	0	0	0	0	0
알려지지 않음	3 (15.0)	2 (9.1)	5 (11.9)	3 (23.1)	0	2 (13.3)
지역, n (%)						
서양	6 (30.0)	10 (45.5)	16 (38.1)	4 (30.1)	4 (28.6)	8 (53.3)
남아메리카	5 (25.0)	4 (18.2)	9 (21.4)	4 (30.1)	2 (14.3)	3 (20.0)
질환 특징						
다관절 RF(+) JIA, n (%)	6 (30.0)	3 (13.6)	9 (21.4)	4 (30.8)	3 (21.4)	2 (13.3)
다관절 RF(−) JIA, n (%)	12 (60.0)	15 (68.2)	27 (64.3)	9 (69.2)	8 (57.1)	10 (66.7)
연장된 소수관절형 JIA, n (%)	2 (10.0)	4 (18.2)	6 (14.3)	0	3 (21.4)	3 (20.0)
JIA 지속기간, 평균 년 (SD)	4.6 (5.2)	1.7 (1.9)	3.1 (4.1)	3.4 (4.5)	3.4 (4.9)	2.5 (2.8)
활동성 관절 수 (0–71), 평균 (SD)	17.2 (10.4)	11.0 (6.9)	13.9 (9.2)	15.8 (10.5)	11.4 (7.3)	14.7 (9.6)

[0696]

움직임이 제한된 관절 수(0–67), 평균 (SD)	11.8 (11.2)	9.6 (8.3)	10.6 (9.7)	10.4 (9.0)	8.4 (8.2)	12.9 (11.6)
의사 종합 VAS (0–10), 평균 (SD)	4.4 (2.0)	4.6 (2.6)	4.5 (2.3)	4.7 (2.1)	4.8 (2.2)	4.1 (2.6)
환자 종합 VAS (0–10), 평균 (SD)	5.4 (1.7)	5.9 (2.1)	5.7 (1.9)	5.8 (2.3)	5.9 (1.8)	5.3 (1.7)
CHAQ-DI (0–3), 평균 (SD)	0.9 (0.8)	1.2 (0.8)	1.1 (0.8)	1.3 (0.8)	1.1 (0.7)	0.8 (0.8)
JADAS-27 CRP, 평균 (SD)	22.2 (7.2)	19.1 (7.7)	20.6 (7.6)	22.1 (6.8)	19.8 (8.0)	20.0 (8.1)
CRP, 평균 mg/L (SD)	10.4 (14.7)	8.7 (19.2)	9.5 (17.0)	7.4 (13.9)	14.6 (24.1)	6.5 (10.4)
ESR, 평균 mm/h (SD)	28.0 (28.3)	15.4 (13.1)	21.8 (22.9)	22.2 (24.5)	21.4 (25.9)	21.9 (20.1)
ANC, 평균 세포/mm^3 (SD)	4,200 (1,600)	5,200 (2,000)	4,700 (1,800)	4,100 (2,100)	4,900 (1,600)	5,100 (1,800)
사전 및 기준선 치료, n (%)						
기준선 csDMARD	17 (85.0)	15 (68.2)	32 (76.2)	8 (61.5)	12 (85.7)	12 (80.0)
메토트렉세이트	15 (75.0)	15 (68.2)	30 (71.4)	8 (61.5)	10 (71.4)	12 (80.0)
기준선 전신 GC	5 (25.0)	8 (36.4)	13 (31.0)	4 (30.8)	3 (21.4)	6 (40.0)
임의의 사전 bDMARD	6 (30.0)	6 (27.3)	12 (28.6)	5 (38.5)	3 (21.4)	4 (26.7)
이타너셉트	5 (25.0)	5 (22.7)	10 (23.8)	4 (30.8)	2 (14.3)	4 (26.7)
아달리무맙	2 (10.0)	1 (4.5)	3 (7.1)	1 (7.7)	2 (14.3)	0

*ANC = 절대 호중구 수; bDMARD = 생물학적 DMARD; CHAQ-DI = 아동 건강 평가 설문지-장애지수; CRP = C-반응성 단백질; csDMARD = 통상적인 합성 DMARD; DMARD = 질환-변형 항류마티스 약물; ESR = 적혈구 침강 속도; GC = 글루코코르티코이드; JADAS-27 CRP = 소아 관절염 질환 활성 스코어 = C-반응성 단백질에 의한 27-관절 수 스코어; JIA = 청소년 특발성 관절염; n = 치료 동안 적어도 1회 기준을 충족시킨 환자의 총 수; QW = 매주; Q2W = 2주마다; RF = 류마티스 인자; SD = 표준편차; VAS = 시각 아날로그 척도; yrs = 나이

†용량 1, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg Q2W.
‡용량 2, 30 내지 60 kg의 환자에서 3.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 4.0 mg/kg Q2W.
§용량 3, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg QW, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg QW.

[0697]

표 22

제1 투여 시 및 반복 투여 12주 후의 사릴루맙 PK 데이터*

	n	C_{max} mg/L (CV%)	$AUC_{0-\tau}$ 일 mg/L (CV%)	C_{trough} mg/L (CV%)
제1 SC 투여				
그룹 A (30–60 kg)				
2.0 mg/kg Q2W	7	7.69 (47)	53.2 (46)	0.63 (63)
3.0 mg/kg Q2W	7	14.5 (19)	123 (24)	1.84 (69)
2.0 mg/kg QW	6	11.0 (21)	61.3 (22)	8.07 (32)
그룹 B (10–<30 kg)				
2.5 mg/kg Q2W	6	9.08 (21)	63.4 (30)	0.54 (48)
4.0 mg/kg Q2W	7	18.7 (21)	167 (26)	3.77 (43)
2.5 mg/kg QW	9	8.29 (35)	45.3 (36)	5.22 (39)
반복 SC 투여 (10 내지 12주 또는 11 내지 12주)†				
그룹 A (30–60 kg)				
2.0 mg/kg Q2W	5	13.2 (14)	114 (18)	1.99 (86)
3.0 mg/kg Q2W	6	26.4 (26)	269 (34)	8.46 (68)
2.0 mg/kg QW	6	38.8 (23)	250 (24)	30.4 (28)
그룹 B (10–<30 kg)				
2.5 mg/kg Q2W	5	14.1 (27)	118 (37)	1.83 (101)
4.0 mg/kg Q2W	7	30.1 (20)	310 (26)	11.9 (41)
2.5 mg/kg QW	5	31.4 (22)	203 (25)	25.1 (29)

*$AUC_{0-\tau}$ = 2주의 용량 간격 τ 동안 시간에 대한 혈청 농도 곡선하 면적 (Q2W 요법) 또는 1주 (QW 요법); C_{max} = 관찰된 최대 혈청 농도; C_{trough} = 반복 투약 동안 치료 투여 전에 관찰된 농도; CV% = 변동계수; n = 치료 동안 적어도 1회 기준을 충족한 환자의 총 수; QW = 매주; Q2W = 2주마다; SC = 피하.

[0698] †Q2W 10 내지 12주에 시험한 용량 요법 ; QW 11 내지 12주에 시험한 용량 요법.

표 23

연구자-보고 AE *

용량 코호트	모든 용량			1 (2.0/2.5 mg/kg Q2W)†	2 (3.0/4.0 mg/kg Q2W)‡	3 (2.0/2.5 mg/kg QW)§
환자 체중 그룹	그룹 A (30–60 kg)	그룹 B (10–<30 kg)	A+B	A+B	A+B	A+B
등록한 환자의 수	20	22	42	13	14	15
누적 치료 노출 , PY	4.6	5.0	9.7	3.1	3.3	3.3
요약 , n (%) [nE/100 PY]						
AE	16 (80.0) [973]	20 (90.9) [1,210]	36 (85.7) [1,097]	11 (84.6) [785]	12 (85.7) [1,273]	13 (86.7) [1,209]
SAE	0	0	0	0	0	0
사망을 야기하는 AE	0	0	0	0	0	0
치료 중단을 야기하는 AE	2 (10.0) [43.3]	3 (13.6) [59.5]	5 (11.9) [51.7]	2 (15.4) [65.4]	0	3 (20.0) [90.7]
호중구감소증	1 (5.0) [21.6]	3 (13.6) [59.5]	4 (9.5) [41.4]	1 (7.7) [32.7]	0	3 (20.0) [90.7]
증가된 ALT	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	1 (7.7) [32.7]	0	0
전체 발생률이 5% 이상인 AE, n (%) [nE/100 PY]						
호중구감소증	3 (15.0) [64.9]	8 (36.4) [178.6]	11 (26.2) [124.2]	3 (23.1) [98.1]	3 (21.4) [121.2]	5 (33.3) [151.2]

[0699]

상기도 감염	5 (25.0)	4 (18.2)	9 (21.4)	4 (30.8)	2 (14.3)	3 (20.0)
	[108.1]	[99.2]	[103.5]	[130.8]	[90.9]	[90.7]
	3 (15.0)	1 (4.5)	4 (9.5)	1 (7.7)	2 (14.3)	1 (6.7)
비인두염	[86.5]	[19.8]	[51.7]	[32.7]	[90.9]	[30.2]
주사-부위	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)		3 (21.4)	
홍반	[43.2]	[59.5]	[51.7]	0	[151.6]	0
	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)	2 (15.4)		1 (6.7)
비염	[21.6]	[39.7]	[31.0]	[65.4]	0	[30.2]
	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)	1 (7.7)	2 (14.3)	
백혈구감소증	[21.6]	[39.7]	[31.0]	[32.7]	[60.6]	0
		3 (13.6)	3 (7.1)		2 (14.3)	1 (6.7)
결막염	0	[79.4]	[41.4]	0	[90.9]	[30.2]
	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)		2 (14.3)	1 (6.7)
설사	[21.6]	[39.7]	[31.0]	0	[60.6]	[30.2]
		3 (13.6)	3 (7.1)		1 (7.1)	2 (13.3)
기관지염	0	[59.5]	[31.0]	0	[30.3]	[60.5]

*AE = 치료-관련 유해 사건; ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제; n = 치료 동안 적어도 1회 기준을 충족한 환자의 총 수; nE = 사건의 수; PY = 환자-나이; QW = 매주; Q2W = 2주마다; SAE = 심각한 AE. 모든 용어는 MedDRA 21.0에서 가져옴.
† 용량 1, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg Q2W.
‡ 용량 2, 30 내지 60 kg의 환자에서 3.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 4.0 mg/kg Q2W.
§ 용량 3, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg QW, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg QW.

[0700]

표 24

연구에 기록한 가장 낮은 값에 따른 절대 호중구 수 *

용량 코호트	모든 용량			1 (2.0/2.5 mg/kg Q2W)†	2 (3.0/4.0 mg/kg Q2W) ‡	3 (2.0/2.5 mg/kg QW)§
환자 체중 그룹	그룹 A (30–60 kg)	그룹 B (10–<30 kg)	A+B	A+B	A+B	A+B
등록한 환자의 수	20	22	42	13	14	15
연구에서 관찰된 가장 낮은 수에 따른 호중구감소증, n (%)						
그룹 3: ≥500–1,000 세포 /mm^3	4 (20.0)	3 (13.6)	7 (16.7)	3 (23.1)	2 (14.3)	2 (13.3)
그룹 4: <500세포 /mm^3	0	5 (22.7)	5 (11.9)	0	1 (7.1)	4 (26.7)

*n = 치료 동안 적어도 1회 기준을 충족한 환자의 총 수; QW = 매주; Q2W = 2주마다.
† 용량 1, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg Q2W.
‡ 용량 2, 30 내지 60 kg의 환자에서 3.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 4.0 mg/kg Q2W.
§ 용량 3, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg QW, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg QW.

[0701]

표 25

모든 연구자-보고 감염 *

용량 코호트	모든 용량			1 (2.0/2.5 mg/kg Q2W)†	2 (3.0/4.0 mg/kg Q2W)‡	3 (2.0/2.5 mg/kg QW)§
환자 체중 그룹	그룹 A (30–60 kg)	그룹 B (10–<30 kg)	A+B	A+B	A+B	A+B
등록한 환자의 수	20	22	42	13	14	15
누적 치료 노출 , PY	4.6	5.1	9.7	3.1	3.3	3.3
요약 , n (%) [n/100 PY]						
상기도 감염	5 (25.0) [108.1]	4 (18.2) [99.2]	9 (21.4) [103.5]	4 (30.8) [130.8]	2 (14.3) [90.9]	3 (20.0) [90.7]
비염	1 (5.0) [21.6]	2 (9.1) [39.7]	3 (7.1) [31.0]	2 (15.4) [65.4]	0	1 (6.7) [30.2]
위장염	1 (5.0) [21.6]	1 (4.5) [19.8]	2 (4.8) [20.7]	1 (7.7) [32.7]	1 (7.1) [30.3]	0
비인두염	3 (15.0) [86.5]	1 (4.5) [19.8]	4 (9.5) [51.7]	1 (7.7) [32.7]	2 (14.3) [90.9]	1 (6.7) [30.2]

[0702]

인두편도염	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	1 (7.7) [32.7]	0	0
상기도 감염 박테리아	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	1 (7.7) [32.7]	0	0
기관지염	0	3 (13.6) [59.5]	3 (7.1) [31.0]	0	1 (7.1) [30.3]	2 (13.3) [60.5]
결막염	0	3 (13.6) [79.4]	3 (7.1) [41.4]	0	2 (14.3) [90.9]	1 (6.7) [30.2]
방광염	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	0	0	1 (6.7) [30.2]
습진 감염	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
위염 바이러스	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	0	1 (6.7) [30.2]
구강 칸디다증	1 (5.0) [21.6]		1 (2.4) [10.3]	0	0	1 (6.7) [30.2]
중이염	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
인두염	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
인두염 박테리아	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	0	0	1 (6.7) [30.2]
편도염	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
수두	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
바이러스 상기도 감염	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [20.7]	0	0	1 (6.7)

*n_E = 사건의 수; PY = 환자-나이; QW = 매주; Q2W = 2주마다. 모든 용어는 MedDRA 21.0에서 가져옴.

†용량 1, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg Q2W.
‡용량 2, 30 내지 60 kg의 환자에서 3.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 4.0 mg/kg Q2W.
§용량 3, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg QW, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg QW.

[0703]

표 26

제12주에 기준으로부터의 JIA ACR 성분의 평균 변화 *

용량 코호트	1 (2.0/2.5 mg/kg Q2W)†	2 (3.0/4.0 mg/kg Q2W)‡	3 (2.0/2.5 mg/kg QW)§
환자 체중 그룹 ‖	A+B	A+B	A+B
등록한 환자의 수	13	14	15
ACR 성분, 평균 (평균 변화%) [SE]			
활동성 관절 수 (0–71)			
BL	15.8 [2.92]	11.4 [1.95]	14.7 [2.48]
제12주에 BL로부터의 변화	−11.7 (−76) [1.93]	−8.8 (−80) [1.39]	−14.5 (−86) [3.13]
움직임이 제한된 관절수			
BL	10.4 [2.49]	8.4 [2.18]	12.9 [3.00]
제12주에 BL로부터의 변화	−6.3 (−59) [1.45]	−6.4 (−62) [1.88]	−9.6 (−75) [2.27]
의사의 종합 VAS (0–10)			
BL	4.7 [0.58]	4.8 [0.61]	4.1 [0.68]
제12주에 BL로부터의 변화	−3.1 (−63) [0.73]	−3.6 (−66) [0.68]	−3.9 (−83) [0.73]
환자의 종합 VAS (0–10)			
BL	5.8 [0.64]	5.9 [0.48]	5.3 [0.45]
제12주에 BL로부터의 변화	−4.6 (−69) [0.70]	−4.3 (−70) [0.47]	−5.1 (−89) [0.59]
CHAQ-DI (0–3)			
BL	1.3 [0.21]	1.1 [0.20]	0.8 [0.21]
제12주에 BL로부터의 변화	−0.9 (−66) [0.17]	−0.9 (−71) [0.19]	−0.6 (−76) [0.14]
CRP (mg/L)			
BL	7.4 [3.84]	14.6 [6.43]	6.5 [2.68]
제12주에 BL로부터의 변화	−2.8 [2.62]	−13.4 [7.42]	−7.0 [3.32]

* ACR = 미국 류마티스 학회; BL = 기준선; CHAQ-DI = 아동 건강 평가 설문지-장애지수; CRP = C-반응성 단백질; JIA ACR30/70/90 = 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회 30/70/90% 반응; QW = 매주; Q2W = 2주마다; SE = 표준 오차; VAS = 시각 아날로그 척도.

† 용량 1, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg Q2W.
‡ 용량 2, 30 내지 60 kg의 환자에서 3.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 4.0 mg/kg Q2W.
§ 용량 3, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg QW, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg QW.
‖ 체중 그룹A, 30 내지 60kg,체중 그룹 B,10-<30 kg.

[0704]

표 27

제12주에 임상적으로 비활성인 질환 또는 낮은 질환 활성을 달성한 환자(관찰 사례)*

	용량 코호트		
	1 (2.0/2.5 mg/kg	2 (3.0/4.0 mg/kg	3 (2.0/2.5 mg/kg
용량 코호트	Q2W)†	Q2W)‡	QW)§
환자 체중 그룹‖	A+B	A+B	A+B
등록한 환자의 수	13	14	15
활동성 관절 수 = 0, n (%)	4/10 (40)	4/13 (31)	5/11 (45)
1 이하의 JADAS-27-CRP에 따라 임상적으로 비활성인 질환, n (%)	0/10 (0)	1/12 (8)**	2/11 (18)
3.8 이하의 JADAS-27-CRP에 따라 임상적으로 비활성 또는 LDA, n (%)	6/10 (60)	5/12 (42)**	9/11 (82)
윌리스 기준††에 따라 임상적으로 비활성인 질환, n (%)	3/10 (30)	2/13 (15)	4/11 (36)

*CRP = C-반응성 단백질; JADAS-27-CRP = 27-관절 수 및 CRP를 갖는 소아 관절염 질환 활성 스코어; LDA = 낮은 질환 활성; n = 치료 동안 적어도 1회 기준을 충족시킨 환자의 총 수; QW = 매주; Q2W = 2주마다; VAS = 시각 아날로그 척도.
† 용량 1, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg Q2W.
‡ 용량 2, 30 내지 60 kg의 환자에서 3.0 mg/kg Q2W, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 4.0 mg/kg Q2W.
§ 용량 3, 30 내지 60 kg의 환자에서 2.0 mg/kg QW, 및 10 내지 30 kg 미만의 환자에서 2.5 mg/kg QW.
‖ 체중 그룹A, 30 내지 60kg, 체중 그룹 B, 10 내지 30 kg 미만.
** 1명의 환자는 제12주에 JADAS-27-CRP 평가의 모든 성분을 완료하지 못하였고, 제거하였다.
†† 의사의 종합적 VAS <1/10, 활동성 관절염 없음, 활성 포도막염 없음 및 CRP <10 mg/L로서 정의된 윌리스 기준

[0705]

[0706] ***2차 종점(들)***

[0707] *12-주 핵심 치료기*

[0708] 다음의 파라미터를 12주 개방 표지 핵심 치료기에 분석할 것이다.

[0709] ■ 안전성

[0710] o 유해 사건, 활력 징후, 신체 검사, 실험실 값

[0711] o 허용 가능성 평가(국소 내약성)

[0712] ■ 효능

[0713] o 제12주에 (발열이 존재하지 않을 때) JIA ACR30/50/70/90/100 반응률

[0714] o 제12주에 개개 JIA ACR 성분에서 기준선으로부터의 변화

[0715] o 제12주에 기준선으로부터의 소아 관절염 질환 활성 스코어-27(JADAS) 변화

[0716] o 용량 코호트에 의해 그리고 체중 그룹에 의해 각 개개 환자에 대해 기준선으로부터 12주 핵심 치료 기간의 종료까지 글루코코르티코이드 동등 프레드니손 용량에 선표본점(line plot)을 이용하여 평가할 글루코코르티코이드 사용의 변화

[0717] ■ 약력학.

[0718] o IL-6 관련 바이오마커(예를 들어, 고민감성 C-반응성 단백질[hs-CRP], IL-6, sIL-6R의 혈청 수준)의 변경

[0719] *연장기*

[0720] ■ 안전성

[0721] o 유해 사건, 활력 징후, 신체 검사, 실험실 값

[0722] o 허용 가능성 평가(국소 내약성)

[0723] ■ 효능

[0724] o (발열이 존재하지 않는 경우) 제24주, 제48주 및 연구 종료까지 24주마다 JIA ACR 30/50/70/90/100 반응률, 및 기준선으로부터 제24주, 제48주에 그리고 방문 종료까지 24주마다 소아 관절염 질환 활성 스코어-27 변화

[0725] o - 개개 JIA ACR 성분의 기준선으로부터 제24주 및 제48주에, 그리고 24주마다 연구 종료까지의 변화

[0726] o - 기준선에 비교하여 제24일, 제48일에, 그리고 연구 종료까지 24주마다 용량 범주(글루코코르티코이드 동등 프레드니손 용량 20.5 mg/kg, 20.2 mg/kg 및 <0.5 mg/kg, <0.2 mg/kg)에 따라 글루코코르티코이드를 받은 환자의 비율

[0727] o - 제24일, 제48일, 및 이후에 연구 종료까지 24주마다 글루코코르티코이드가 없고 JIA 플레어(flare)가 없는 환자의 비율

[0728] o 용량 코호트에 의해 그리고 체중 그룹에 의해 각 개개 환자에 대해 기준선으로부터 치료 기간의 종료까지 글루코코르티코이드 동등 프레드니손 용량에 선표본점(line plot)을 이용하여 평가할 글루코코르티코이드 사용의 변화

[0729] ***탐색적 종점***

[0730] *12주 핵심 치료 기간*

[0731] ■ 12주에 발열이 없는 전신 JIA 기준선으로 인한 발열이 있는 환자의 비율

[0732] ■ 12주에 발진이 없는 전신 JIA 기준선으로 인한 발진이 있는 환자의 비율

[0733] *연장기*

[0734] · 성장 호르몬을 투여받은 적이 없고 치료 첫 해의 종료까지 태너 척도(Tanner stage) 5에 도달되지 않은 환자에 대한, 키 성장 속도 및 신장 표준 편차(SD) 스코어 포함한 1, 2 및 3년의 성장 평가.

[0735] · 제24주, 제48주에, 그리고 연구종료까지 24주마다 발열이 없는 기준선에서 발열이 있는 환자의 비율.

[0736] · 제24주, 제48주에, 그리고 연구종료까지 24주마다 발진이 없는 기준선에서 전신 JIA로 인한 발진이 있는 환자의 비율.

[0737] ***효능 종점***

[0738] *JIA ACR 반응*

[0739] 징후 및 증상을 평가하기 위한 JIA ACR 등급 척도를 본 연구에서 사용할 것이다. JIA ACR 30/50/70/90/100를 제12주, 제24주, 제48주, 제72주, 제96주, 제120주, 제144주 및 제156주(EOT)에 평가할 것이다. (발열이 존재하지 않을 때) JIA ACR 30/50/70/90/100은 6가지 핵심 세트 변수 중 3가지가 기준선으로부터 적어도 30%/50%/70%/90%/100%만큼 개선되고 남아있는 변수 중 1가지 이하는 30% 초과만큼 악화된 환자로서 정의하였다.

[0740] JIA ACR 핵심 세트는 6개의 변수에 sJIA에 대한 발열을 더한 것을 포함한다:

[0741] ■ 질환 활성의 의사 종합 평가

[0742] ■ 전반적 웰빙의 환자/부모 평가

[0743] ■ 아동 건강 평가 설문지(CHAQ)에 의해 결정되는 기능적 능력

[0744] ■ 활동성 관절염을 갖는 관절의 수(0 내지 71개 관절)

[0745] ■ 움직임이 제한된 관절의 수(0 내지 67개의 관절)

[0746] ■ 고민감성 C-반응성 단백질

[0747] ■ 발열(사전 7일 이내)

[0748] ■ 3차 방문(제3일), 4차 방문(제5일), 5차 방문(제8일), 6차 방문(제12일), 및 EOS 방문을 제외하고, JIA ACR 핵심 세트를 현장 방문 시마다 평가할 것이다. ACR 평가 7일 전에 체온을 측정하여야 한다.

[0749] 평균, 표준 오차 및 대응하는 95% CI를 이용하여 JIA ACR30 핵심 세트 가변 스코어 및 각 용량 코호트 및 체중 그룹에 대한 기준선으로부터의 변화를 요약할 것이다. hs-CRP 대신에 ESR을 이용하여 동일한 방법으로 JIA ACR30/50/70/90/100 반응을 또한 요약할 것이다.

[0750] *질환 활성의 의사 종합 평가*

[0751] 질환 활성의 의사 종합 평가를 선별 시, IMP 투여 전 기준선에서 그리고 EOT 방문까지 각 현장 방문 시 수행할 것이다. 연구자는 고정된 100 ㎜ 수평 시각 증상 척도(VAS)에 대해 환자의 질환 활성을 등급화하도록 요청하며, 여기서, 0은 최대 질환 활성으로 간주하고, 100은 가장 악화된 것으로 간주한다.

[0752] *전반적 웰빙의 환자/부모 평가*

[0753] 전반적 웰빙의 환자/부모 평가를 선별 시, 투약 전 기준선에서 그리고 EOT 방문까지 각 현장 방문 시 100 ㎜ 수평 VAS에 대해 측정할 것이다. 환자 또는 동일한 부모 또는 동일한 후견인에게 일관성을 보장하기 위한 양식을 완성하도록 요청하여야 한다.

[0754] *아동 건강 평가 설문지 (CHAQ)*

[0755] CHAQ는 8세 이상의 아동에 대한 인터뷰 또는 자가-관리 도구이며, 8세 미만의 아동에 대해서는 부모/대리인이 관리한다. CHAQ는 1 내지 19세의 아동에서의 건강 상태의 일반적 척도이다. 부모에게 실시한 설문지와 다른 아동(8세 초과)에게 실시한 설문지로부터의 장애 지수 스코어 사이의 스피어먼(Spearman) 상관계수는 0.84(n = 29; P<0.001)였고, 이는 부모가 이들의 자녀에 대해 정확히 보고할 수 있다는 것을 입증한다. 20명의 건강 전문가 그룹과 22명의 건강한 아동 부모가 도구의 안면 타당도(face validity)를 평가하였다. 평가는 총 43개의 항목으로 이루어지며, 완료까지 대략 10분이 걸린다. CHAQ는 IMP 투약 전에 그리고 후속적 시점에 완료할 것이다. 리콜 기간은 1주이다(Klepper, S.E. *et al.*. 2003 Arthritis Rheum. 49(3):435-43; Singh, G. *et al.*, 1994 Arthritis Rheum. 37(12):1761-9). 이 경우에, CHAQ의 실제 일자 및 데이터를 eCRF에 기록할 것이다.

[0756] CHAQ의 개발에서 보고된 경증, 경증 내지 중등증 및 중증증의 장애에 대응하는 중앙값 CHAQ 스코어는 각각 0.13, 0.63 및 1.75였다(Dempster, H. et al., 2001 Arthritis Rheum. 44(8):1768-7).

[0757] 성장 및 발달에 의해 발생될 수 있는 불일치를 제거하기 위해, 부모에게 질병으로 인한 어려움만 기록하도록 요청한다(예를 들어, 아동이 너무 어리기 때문에 활동을 할 수 없다면, 반응은 "해당 없음"으로서 표시한다). 어려움을 평가하는 반응 옵션은 5점 리커트 척도(Likert scale)에 기반하였다(0 = 임의의 어려움이 없음, 1 = 일부 어려움이 있음, 2 = 많은 어려움이 있음, 3 = 할 수 없음 및 4 = 해당 없음).

[0758] CHAQ의 파트 1은 일상 생활에서 작용하는 능력을 평가하는 41가지 항목을 포함하는 장애 지표이다. 다음의 8가지 하위척도/영역: 1. 옷 입기 및 몸 단장, 2. 일어남, 3. 먹기, 4. 보행, 5. 청결, 6. 도달, 7. 잡기 및 8. 활동. 각 도메인에 대해: (a) 일상적인 기능을 수행하기 어려운 정도(항목 6 내지 9, 12 내지 13, 16 내지 18, 21 내지 22, 34 내지 38, 41 내지 44, 47 내지 51, 및 54 내지 58); (b) 특수 보조기구 또는 장치의 사용이 필요한 정도(항목 24 내지 27, 60 내지 62) 및 (c) 다른 사람의 도움이 필요한 정도(항목 29 내지 30, 64 내지 65)를 평가한다.

[0759] ■ 아동 건강 평가 설문지장애지수(CHAQ-DI)를 계산하기 위해, 각 영역 스코어를 처음 계산한다:

[0760] o 응답이 가장 높은 질문으로 해당 기능 영역에 대한 스코어를 결정한다.

[0761] o 특정 영역에서 작업을 완료하기 위해 보조 장치 또는 장치를 사용하거나 도움이 필요하다면, 대응하는 기능성 영역에 대해 최소 2점을 기록한다.

[0762] o 장애지수(0 내지 3의 범위)인 평균 스코어를 계산하기 위해 8개의 하위 척도/영역을 평균화한다.

[0763] 장애지수 스코어가 낮을수록 건강 상태가 더 양호함/더 건강한 관련된 삶의 질/더 적은 징후 및 증상을 나타내는 반면, 장애지수 스코어가 높을수록 더 나쁜 건강 상태/더 나쁜 건강-관련 삶의 질(Health-related quality of life: HRQL)/더 많은 징후 및 증상을 나타낸다. CHAQ 장애지수의 최소의 임상적으로 중요한 개선은 0.13의

스코어 감소이다. CHAQ 장애지수의 최소의 임상적으로 중요한 악화는 0.75의 중앙값 변화 스코어이다(20, 19).

[0764] CHAQ의 파트 2는 불쾌지수인 반면, CHAQ의 파트 3은 건강 상태 척도이고; 둘 다 별개의 15 ㎝ 척도에 대해 측정한다.

[0765] CHAQ-불쾌지수: VAS("0 통증 없음" 및 "100 매우 중증의 통증"으로 고정)로 등급화한 지난주의 통증의 중증도로 결정한다.

[0766] · CHAQ 불쾌지수를 계산하기 위해(항목 67)

[0767] - 항목 67의 VAS 좌측 끝에서 응답자의 표시까지의 거리를 측정하고, 0.2를 곱하고, 범위는 0 내지 3이다. 불쾌지수 스코어를 0 내지 100의 척도로 재설계할 수 있다.

[0768] CHAQ 건강 상태 스코어의 파트 3은 환자 또는 부모의 질병 종합 평가를 측정한다.

[0769] · CHAQ 건강 상태 스코어(항목 69)를 계산하기 위해

[0770] - 항목 69의 VAS 좌측 끝에서 응답자의 표시까지의 거리를 측정하고, 0.2를 곱하고, 범위는 0 내지 3이다. 건강 상태 스코어를 0 내지 100의 척도로 재설계할 수 있다.

[0771] *활동성 관절염을 갖는 관절의 수 및 움직임이 제한된 관절의 수*

[0772] 활동성 관절을 하기를 갖는 관절로서 정의한다:

[0773] ■ 기형으로 인하지 않는 관절 내의 부종, 또는

[0774] ■ 통증 또는 압통을 수반한 움직임의 제한.

[0775] 기형으로 인하지 않은 관절 내의 부종, 또는 통증 또는 압통을 수반한 움직임의 제한, 또는 둘 다인 관절의 수를 계수함으로써 활동성 질환에 대해 칠십일(71)개의 관절을 평가할 것이다(Bazso, A. *et al.*, 2009 J Rheumatol. 36(1):183-90; National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Pediatrics. 1992;89(3);495-501).

[0776] 경추(1개의 관절로서 계수), 턱관절(2개의 관절, R 및 L 측), 흉쇄(2개의 관절), 견봉쇄골(2개의 관절), 어깨(2개의 관절), 팔꿈치(2개의 관절), 손목(2개의 관절), 손허리손가락관절(총 10개의 관절, 각 측면 상에 5개), 근위 지절간(총 10개의 관절, 각 측면 상에 5개), 원위 지절간(총 8개의 관절, 각 측면 상에 4), 둔부(2개의 관절), 무릎(2개의 관절), 발목(2개의 관절), 거골하(2개의 관절), 족근중족골(2개의 관절), 중족지절(10개의 관절, 각 측면 상에 5개) 및 족지절간(10개의 관절, 각 측면 상에 5개)의 총 71개의 관절.

[0777] 움직임 제한에 대해 시험할 육십칠(67)개의 관절은 흉쇄(n = 2) 및 견봉쇄골(n = 2)을 제외한 활성 질환에 대해 시험한 것과 동일하다. 관절의 공식적인 계수는 훈련된 평가자에 의해 수행할 것이다. 관절 압통은 평가자의 무지 및 검지에 의해 가해지는 관절의 압박에 의해 유도되는 통증으로 정의된다.

[0778] *고민감성 C-반응성 단백질*

[0779] 고민감성 C-반응성 단백질을 1차 방문(-제28일 내지 -제1일, 최대 31일), 기준선 2차 방문(제0주, 제1일), 7차 방문(제2주), 8차 방문(제4주), 9차 방문(제6주), 10차 방문(제8주), 11차 방문(제10일), 12차 방문(제12일), 및 선택 용량에 남아있는 환자에 대해 13차 방문(제16주)에서 27차 EOT 방문(제156주)까지의 연장기에 방문시마다; 101차 방문(제0주)에서 108차 방문(제12주), 109차 방문(제24주), 112차 방문(제48주), 114차 방문(제72주), 116차 방문(제96주), 118차 방문(제120주), 및 27차 방문 EOT에 평가할 것이다. PK 스케줄 1 그룹에서 30 ㎏ 미만의 환자(그룹 B)에 대해, hs-CRP는 제3일 및 제8일에 측정할 것이다. PK 스케줄 2 그룹에서 30 ㎏ 미만의 환자(그룹 B)에 대해, hs-CRP는 제5일 및 제12일에 측정할 것이다. 고민감성-C-반응성 단백질 수준은 IL-6R 활성과 직접 상관관계가 있다. 활성 용량 요법은 CRP 수준에 대해 극적인 저하 효과를 갖는 것으로 예상된다.

[0780] *소아 관절염 질환 활성 스코어*

[0781] JADAS는 4가지 척도를 포함한다:

[0782] 1. 10 ㎝ VAS에 대해 측정한 질환 활성의 의사 종합 평가, 여기서 0 = 활성 없음 및 10 = 최대 활성

[0783] 2. 10 ㎝ VAS에 대해 측정한 웰빙의 부모/환자 종합 평가, 여기서, 0 = 매우 좋음 및 10 = 매우 나쁨

[0784] 3. 활성 질환을 갖는 관절의 수

[0785] 4. 다음의 식에 따라 0 내지 10 내지 척도에 정규화한 적혈구 침강 속도:

[0786] [ESR(㎜/시간)-20]/10

[0787] 계산하기 전에, ESR 값 <20 ㎜/시간은 0으로 전환하고, ESR 값 >120 ㎜/시간은 120으로 전환하였다.

[0788] JADAS는 4가지 구성요소의 단순 선형 합계로서 계산할 것이다(Consolaro, A. *et al.*, 2009 Arthritis Rheum. 61(5):658-623). JADAS-27에 기준선으로부터의 전체 스코어 및 변화를 (가능하다면) 각 용량 코호트 및 체중 그룹에 대해 방문에 따라 요약할 것이다(수, 평균, 표준 오차, SD, 중앙값, 최소 및 최대를 포함).

[0789] JADAS-27은 다음의 관절을 포함한다: 경추, 팔꿈치, 손목, 손허리손가락관절(첫 번째부터 세번째까지), 근위 지절간 관절, 둔부, 무릎 및 발목. JADAS는 JIA에서 질환 활성의 평가를 위한 타당한 도구인 것을 발견하였고, 표준 임상 치료, 관찰 연구 및 임상 시험에 잠재적으로 적용 가능하다(23). 선택 용량에 남아있는 환자에 대해 12차 방문(제12주), 15차 방문(제24주), 18차 방문(제48주), 20차 방문(제72주), 22차 방문(제96주), 24차 방문(제120주), 26차 방문(제144주), 및 27차 방문 EOT(제156주); 선택 투여까지 변한 환자에 대해 101차 방문(제0주)에서 106차 방문(제12주), 109차 방문(제24주), 112차 방문(제48주), 114차 방문(제72주), 116차 방문(제96주), 118차 방문(제120주), 및 27차 방문 EOT에 JADAS-27을 계산할 것이다.

[0790] *sJIA의 전신 특징*

[0791] 발열, 순간적인 연어색의 홍반성 발진, 일반화된 림프절 비대, 간비대, 비장종대 장막염, 및 다른 합병증을 포함하는 sJIA의 전신 특징을 진단을 확인하기 위해 선별 1차 방문(-제28일 내지 -제1일, 최대 31일), 2차 방문(제0일), 12차 방문(제12주), 및 27차 방문(제156주) 시 수집하고; 15차 방문(제24주), 18차 방문(제48주), 및 연구 종료까지 24주마다 발열, 순간적 연어색의 홍반성 발진만을 수집할 것이다.

[0792] JIA ACR 핵심 성분을 평가할 때 sJIA와 관련된 발열 및 발진을 포함하는 통상적인 전신 특징을 모든 방문 시 수집할 것이다.

[0793] sJIA와 관련된 발진은 순간적인 연어색의 홍반성 발진을 지칭한다.

[0794] 발진 없음은 평가일의 7일 전에 환자 다이어리에 기록된 sJIA와 관련된 발진 없음으로서 정의한다.

[0795] 발열 없음은 JIA ACR 핵심 성분을 평가할 때 방문에 앞서 7일 이내에 37.5℃ 초과의 체온 측정 없음으로서 정의한다.

[0796] 발열 및 발진에 대한 치료 효과는 기준선과 비교하여 제12주에 평가할 것이다.

[0797] 각 용량 코호트에 대해 전반적으로 발열이 없는 기준선에서, 그리고 체중 그룹에 따라(충분한 데이터가 있다면) 전신 JIA로 인한 발열이 있는 환자의 비율을 방문에 따라 요약할 것이다(즉, 제12주, 제24주, 제48주 및 연구 종료까지 24주마다).

[0798] 각 용량 코호트에 대해 전반적으로 발진이 없는 기준선에서, 그리고 체중 그룹에 따라(충분한 데이터가 있다면) 전신 JIA로 인한 발진이 있는 환자의 비율을 방문에 따라 요약할 것이다(즉, 제12주, 제24주, 제48주 및 연구 종료까지 24주마다).

[0799] *글루코코르티코이드 용도 평가*

[0800] 용량 범주(20.5 ㎎/㎏, 20.2 ㎎/㎏ 및 <0.5 ㎎/㎏, <0.2 ㎎/㎏)까지 글루코코르티코이드를 받는 환자의 비율, 및 글루코코르티코이드가 없고 제24주, 제48주, 제72주 및 제104호에 JIA 플레어가 없는 환자의 비율을 기준선에 대한 비율과 비교하기 위해 각 용량 코호트 및 체중 그룹에 대해 요약할 것이다. 특정 시점(즉, 제0일, 제24일, 제48일, 제72일 또는 제104일)에 글루코코르티코이드 동등 프레드니손 용량(㎎/㎏/일)을 해당 시점 전 2주 이내에 취한 글루코코르티코이드에 기반하여 계산할 것이다. 특정 시점(즉, 제24주, 제48주, 제72주 또는 제104주)에 JIA 플레어는 JIA ACR50 반응이 유지되지 않음, 또는 발열(37.5℃ 이상의 임의의 체온 측정), 또는 방문 전과 이 시점 사이에 ESR 220 ㎜/h으로 정의한다.

[0801] 글루코코르티코이드 동등 프레드니손 용량(미가공 값 및 기준선으로부터의 변화)를 용량 코호트 및 체중 그룹에 의해 방문에 따라 요약할 것이다(평균, SD, 중앙값 등). 또한, 치료 기간(핵심과 연장 둘 다) 동안에 각 방문

시 글루코코르티코이드 동등 프레드니손 용량을 용량 코호트 및 체중 그룹에 따라 각 개개 환자에 대해 플롯팅할 것이다.

[0802] *성장 평가*

[0803] 성장 호르몬을 투여받은 적이 없고 치료 첫 해의 종료까지 태너 척도 5에 도달되지 않은 환자에 대해 키 성장 속도 및 신장 표준 편차(SD) 스코어를 이용하여 성장에 대한 효과를 평가할 것이다.

[0804] 신장 변화 및 신장 측정 간의 간격에 기반하여 키 성장 속도(1년당 센티미터)를 계산할 것이다. 기준선 1년전에 가장 가깝게 측정한 신장을 이용하여 치료 전 키 성장 속도를 추정할 것이며, 단, 기준선의 9 내지 24개월 전에 측정을 얻었다. 후속적으로, 치료 1년 및 2년의 키 성장 속도를 계산할 것이다. 1년 및 2년 컷오프에 가장 가까운 신장 측정을 사용할 것이다.

[0805] 신장은 벽 장착 스타디오미터를 이용하여 표준 위치에서 측정할 것이다. 신장 측정값을 얻을 때, 아동은 신발, 모자 또는 헤어 장신구 없이 머리, 어깨, 엉덩이 및 발 뒤꿈치를 벽에 대고 발을 모아서 고정된 직각으로 머리에서 측정할 것이다. 각 측정값에 따라 아동의 자세가 약간씩 변하기 때문에, 각 아동에 대해 3회의 연속 측정값을 얻을 것이다. 측정값이 0.3 ㎝ 이내라면, 3회 측정값의 평균을 아동의 실제 신장으로 간주할 것이다. 측정값이 0.3 초과로 떨어져 있는 경우, 이들을 재측정하고, 이들이 허용 가능한 범위 이내일 때 평균을 낼 것이다. 키 성장 속도 계산을 위해 이용하는 측정은 평가 스케줄에 나타낸 바와 같이 수행할 것이다.

[0806] 신장은 현장에서 검증된 방법을 통해 측정할 것이다. 주어진 환자에 대한 간격 동안 예상되는 정상 키 성장 속도는 환자의 연령 및 성별에 대한 세계 보건 기구(WHO; World Health Organization. Child growth standards: WHO Anthro (version 2011) 및 매크로(macro). URL: http://www.who.int/childgrowth/software/en/) 평균 신장의 차이를 연령 변화로 나눈 것으로 계산할 것이다. 키 성장 속도를 치료 전에 그리고 치료 1년, 2년 및 3년 동안에 예상되는 정상 키 성장 속도와 비교할 것이다.

[0807] WHO 기준(이하 참조)을 이용하여 신장 SD 스코어를 컴퓨터 계산할 것이다(이하 참조). 참조 집단은 평균 SD 스코어가 0이고, - 2 내지 + 2의 값을 일반적으로 정상 범위로 간주한다: SD 스코어 = (관찰 값 - 참조 집단의 중앙값 값)/참조 집단의 SD 값.

[0808] 성장에 대한 효과를 평가하기 위해, 치료 1년, 2년 및 3년에 신장 SD 스코어의 기준선으로부터의 변화를 평균, SD 및 95% CI를 이용하여 기술적으로 요약할 것이다. WHO 예상을 초과하는 키 성장 속도를 갖는 환자 비율을 전처리에, 치료 1년, 2년 및 3년 동안에 요약할 것이다. 평균 키 성장 속도를 치료 전 및 1년, 2년 및 3년 동안에 예상되는 WHO 정상 키 성장 속도와 비교할 것이다.

[0809] *신체 검사:*

[0810] 선택 용량에 남아있는 환자에 대해 선별 1차 방문(-제28일 내지 -제1일, 최대 31일), 2차 방문(제1일, 제0일), 8차 방문(제4주), 9차 방문(제6주), 12차 방문(제12주), 15차 방문(제24주), 18차 방문(제48주),20차 방문(제72주), 22차 방문(제96주), 24차 방문(제120주), 26차 방문(제144주), 및 27차 방문 EOT(제156주); 선택 투여까지 변한 환자에 대해 101차 방문(제0주), 104차 방문(제6주), 106차 방문(제12주), 109차 방문(제24주), 112차 방문(제48주), 114차 방문(제72주), 116차 방문(제96주), 118차 방문(제120주), 27차 방문 EOT, 및 28차 방문 EOT에 완전한 신체 검사를 수행할 것이다. 임의의 임상적으로 유의한 이상은, 1차 방문(-제28일 내지 -제1일, 최대 31일) 관찰되고 이미 알려져 있다면 환자 eCRF에 병력으로서 보고하고, 2차 방문(제1일, 제0주)에 그리고 후속 방문 동안 관찰된다면 AE로서 보고하여야 한다. 선별 방문 시 알려진 임의의 임상적으로 유의한 신체 검사 이상은 병력으로서 보고하며 AE로 보고하지 않는다. 선별 방문 후 보고한 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 이상 또는 악화는 AE로서 보고하여야 한다.

[0811] *체중*

[0812] (겉옷 또는 악세사리 없이) 속옷 또는 매우 가벼운 옷을 입고, 신을 신지 않고, 방광을 비운 환자에서 체중을 측정하여야 한다. 연구 내내 동일한 저울을 사용하도록 권장한다. 체중은 0.1 ㎏에 가깝게 결정한다.

[0813] 연구 내내 동일한 저울을 사용하도록 권장한다. 선택 용량에 남아있는 환자에 대해 선별 1차 방문(-제28일 내지 -제1일, 최대 31일), 기준선 방문2(제1일, 제0주), 12차 방문(제12주), 및 연장기 동안 방문마다; 102차 방문(제2주) 및 104차 방문(제6주)을 제외하고, 선택 투여까지 변한 환자에 대해 101차 방문(제0주) 내지 119차 방문(제132주), 27차 방문 EOT, 및 28차 방문 EOS에 체중을 수집할 것이다.

[0814] *약력학적 특성: 28명 파라미터*

[0815] 다음의 바이오마커의 측정을 통해 사릴루맙의 약력학 효과를 평가할 것이다: hs-CRP, IL-6, sIL-6R.

[0816] *평가 스케줄*

[0817] 혈액 수집을 위한 샘플링 스케줄은 연구 흐름도에서 찾을 수 있다(표 17 내지 표 19 참조). IL-6 및 총 sIL-6R을 기준선 2차 방문(제0주) 및 12차 방문(제12주)에 측정할 것이다. 핵심 치료기 동안 조기에 연구 치료를 중단한 환자에 대해, IL-6 및 총 sIL-6R을 EOT 평가에 측정할 것이다.

[0818] *약물유전체학*

[0819] 환자(들) 또는 법정 후견인(들)에게 타액 샘플 수집을 위해 별개의 ICF에 서명하도록 요청할 것이다. 게놈 연구를 위한 데옥시리보핵산 샘플은 의약품 규제 조화 위원회(International Council for Harmonisation: ICH) 가이드라인 15에 의해 정의되는 바와 같이 이중-암호화할 것이다. 데옥시리보핵산 샘플은 임상 연구 보고(CSR)의 최종 날짜 후 최대 15년 동안 저장할 수 있고, 연구 목적을 위해 사용할 수 있다.

[0820] 게놈 분석의 목적은 표적 조절, 질환 예후 및 진행, 또는 기타 임상 결과 척도에 대한 임상 또는 바이오마커 반응과의 게놈 연관성을 확인하는 것이다. 이들 데이터는 반응을 예측하고 질환 메커니즘을 설명할 수 있는 게놈 마커를 확인하기 위해 다른 연구로부터 수집한 데이터를 사용하거나 이와 조합될 수 있다. 분석은 후보 유전자 및 주위 게놈 영역의 서열 결정 또는 단일 뉴클레오티드 다형성 연구를 포함할 수 있다. 단일 뉴클레오티드 다형성 분석, 게놈 서열분석 및 전사체 서열분석을 포함하지만 (이들로 제한되지 않는) 게놈 와이드 연구를 또한 수행할 수 있다. 지시된다면, 또한 독성과 관련된 마커를 확인하기 위해 게놈 분석을 수행할 수 있다. 환자와 그들의 부모 또는 법정 후견인이 약물유전체학 샘플 수집에 참여하기를 원하지 않는 경우에도 환자는 여전히 연구에 등록할 자격이 있다.

[0821] 약물 농도 또는 ADA 측정을 위해 수집한 임의의 사용하지 않은 또는 남아있는 혈청 샘플을 항체에 의한 IL-6Rα 경로의 저해, 치료 반응(PD 및 또는 예측)과 관련된 탐색적 바이오마커 연구를 위해 저장하고 사용하여, 예상치 못한 AE를 연구하거나 또는 독성과 관련된 마커를 확인할 수 있다. CSR 날짜 후 최대 15년까지 또는 지역 규제에 기반하여 샘플을 저장할 수 있다.

표 28

비선택 용량에서 선택 용량으로 바꾼 환자에 대한 EOT 방문(27차 방문) 전의 마지막 치료 방문

제1 용량 조절을 할 때의 방문	27차 방문(EOT) 전 환자의 마지막 치료 방문	환자의 마지막 치료 방문과 EOT 사이의 주수
13차 방문(제16주)	119차 방문(제132주)	8주
14차 방문(제20주)	119차 방문(제132주)	4주
15차 방문(제24주)	118차 방문(제120주)	12주
16차 방문(제32주)	118차 방문(제120주)	4주
17차 방문(제40주)	117차 방문(제108주)	8주
18차 방문(제48주)	116차 방문(제96주)	12주
19차 방문(제60주)	115차 방문(제84주)	12주
20차 방문(제72주)	114차 방문(제72주)	12주
21차 방문(제84주)	113차 방문(제60주)	12주
22차 방문(제96주)	112차 방문(제48주)	12주
23차 방문(제108주)	111차 방문(제40주)	8주
24차 방문(제120주)	109차 방문(제24주)	12주
25차 방문(제132주)	106차 방문(제12주)	12주
26차 방문(제144주)	105차 방문(제8주)	4주

[0822]

표 29

sJIA의 특징

ILAR 분류에 따라 정의된 임상 특징	제외 기준[a]	빈도 (총 JIA의 %)	개시(연령) 평균-범위	결과
적어도 2주 동안 매일의 발열 및 순간적인 연어색의 홍반성 발진, 일반화된 림프절 비대, 간비대/비장종대 및 장막염 중 하나 이상을 수반하거나 이들에 이어지는 관절염(8)	a, b, c, d	10%	4-6 아동기 및 청소년기 동안의 임의의 연령	50%는 1년차에 소부하며 25%는 중증의 파괴성 관절 질환, 일반적 성장 이상 대식세포 활성화 증후군을 가짐

약어: HLA-B27 = 인간 백혈구 항원-B27, ILAR = 국제 류머티즘학 연합회, JIA = 청소년 특발성 관절염, RF = 류마티스 인자.

a 구체적 제외 기준: a = 건선 또는 1촌 친척의 건선; b = HLA-B27의 존재, 남성, 및 6세 초과; c = 1촌 친척에서의 강직성 척추염, 부착부염-관련 관절염, 만성 염증성 장질환을 수반한 천장관절염, 라이터병; d = 적어도 3개월 간격으로 적어도 2가지 경우의 RF의 존재.

[0823]

표 30

연구자-보고 **TEAE**

	용량 코호트			모든 용량		
	1	2	3			
환자 체중 그룹	A+B	A+B	A+B	그룹 A	그룹 B	A+B
등록한 환자의 수	13	14	15	20	22	42
누적 치료 노출 ,PY	2.6	3.0	2.7	4.1	4.2	8.3
요약 ,n (%)						
TEAE	11 (84.6)	12 (85.7)	13 (86.7)	16 (80.0)	20 (90.9)	36 (85.7)
심각한 TEAE	0	0	0	0	0	0
사망을 야기하는 TEAE	0	0	0	0	0	0
치료 중단을 야기하는 TEAE	2 (15.4)	0	3 (20.0)	2 (10.0)	3 (13.6)	5 (11.9)
호중구 감소증	1 (7.7)	0	3 (20.0)	1 (5.0)	3 (13.6)	4 (9.5)
증가된 ALT (5-10 ×ULN)	1 (7.7)	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.4)
전체 발생률이 5% 이상인 TEAE ,n (%)						
호중구 감소증	3 (23.1)	3 (21.4)	5 (33.3)	3 (15.0)	8 (36.4)	11 (26.2)
상기도 감염	4 (30.8)	2 (14.3)	3 (20.0)	5 (25.0)	4 (18.2)	9 (21.4)
비인두염	1 (7.7)	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (15.0)	1 (4.5)	4 (9.5)
주사 부위 홍반	0	3 (21.4)	0	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)
비염	2 (15.4)	0	1 (6.7)	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)
백혈구 감소증	1 (7.7)	2 (14.3)	0	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)
결막염	0	2 (14.3)	1 (6.7)	0	3 (13.6)	3 (7.1)
설사	0	2 (14.3)	1 (6.7)	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)
기관지염	0	1 (7.1)	2 (13.3)	0	3 (13.6)	3 (7.1)

PY, 환자-나이; ULN, 정상 상한

[0824]

표 31

연구 중에 기록한 가장 낮은 값의 호중구 수에 따라 3등급 및 4등급을 나타내는 표

	용량 코호트			모든 용량		
	1	2	3			
환자 체중 그룹	A + B	A + B	A + B	그룹 A	그룹 B	A + B
등록한 환자의 수	13	14	15	20	22	42
ANC (관찰된 최대 등급)[a], n (%)						
3등급 : ≥500–1000개의 세포/mm³	3 (23.1)	2 (14.3)	2 (13.3)	4 (20.0)	3 (13.6)	7 (16.7)
4등급 : <500개의 세포/mm³	0	1 (7.1)	4 (26.7)	0	5 (22.7)	5 (11.9)

[a]사전 특정된 실험실 모니터링. ANC, 절대 호중구 수 ; LLN, 정상 하한

[0825]

표 32

제3 부분에서 선택 용량 요법 하에 직접 등록한 환자에 대한 흐름도

	연장기 (제3 부분[부분 3]에 대해 V12로부터의 최대 84주의 사릴루맙 노출)											치료 후 조치 (6주)
방문	V13[a]	V14[a]	V15	V16[a]	V16.1[b]	V17[a]	V18	V19	V20	V21	V27/EOT[c]	V28/EOS[d]
일	D 113 (±1 또는 3)	D 141 (±1 또는 3)	D 169 (±1 또는 3)	D 225 (±1 또는 3)	D 253 (±1 또는 3)	D 281 (±1 or 3)	D 337 (±1 또는 3)	D 421 (±1 또는 3)	D 505 (±1 또는 3)	D 589 (±1 또는 3)	부분 3에 대해 Wk 96	EOT+6주 : 부분 3에 대해 Wk 102
주	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 36	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84		
동시 의약			X		X		X	X	X	X	X	X
가정 다이어리/준수 [e]			X		X		X	X	X	X	X	
신체 검사[f]			X				X		X		X	
IVRS 통화			X		X		X	X	X	X	X	X
태너 척도 및 월경 상태			X				X		X		X	X
치료												
IMP 투여 [g]			X		X		X	X	X	X		
IMP 제공			X		X		X	X	X	X		
활력 징후												
온도, 심박수, 혈압			X		X		X	X	X	X	X	X
체중			X		X		X	X	X	X	X	X
신장 (스타디오미터)[h]			X				X		X		X	

[0826]

	연장기 (제3 부분[부분 3]에 대해 V12로부터의 최대 84주의 사릴루맙 노출)											치료 후 조치 (6주)
방문	V13[a]	V14[a]	V15	V16[a]	V16.1[b]	V17[a]	V18	V19	V20	V21	V27/EOT[c]	V28/EOS[d]
일	D 113 (±1 또는 3)	D 141 (±1 또는 3)	D 169 (±1 또는 3)	D 225 (±1 또는 3)	D 253 (±1 또는 3)	D 281 (±1 or 3)	D 337 (±1 또는 3)	D 421 (±1 또는 3)	D 505 (±1 또는 3)	D 589 (±1 또는 3)	부분 3에 대해 Wk 96	EOT+6주: 부분 3에 대해 Wk 102
주	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 36	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84		
효능												
JIA ACR 핵심 세트[i]			X				X		X		X	
JADAS-27[j]			X				X		X		X	
안전성 평가												
AE/SAE 기록			X		X		X	X	X	X	X	X
결핵 위험 평가			X		X		X	X	X	X	X	X
5세 이하의 환자에 대해 PPD 투베르쿨린 피부 검사; 5세 초과의 환자에 대해 QuantiFERON-TB 검사							X					
국소 내약성			X		X		X	X	X	X	X	
실험실 시험												
혈액학[k]			X		X		X	X	X	X	X[k]	
화학[l]			X		X		X	X	X	X	X[l]	
공복 지질[m]			X				X				X[m]	

[0827]

	연장기 (제3 부분[부분 3]에 대해 V12로부터의 최대 84주의 사릴루맙 노출)											치료 후 조치 (6주)
방문	V13[a]	V14[a]	V15	V16[a]	V16.1[b]	V17[a]	V18	V19	V20	V21	V27/EOT[c]	V28/EOS[d]
일	D 113 (±1 또는 3)	D 141 (±1 또는 3)	D 169 (±1 또는 3)	D 225 (±1 또는 3)	D 253 (±1 또는 3)	D 281 (±1 or 3)	D 337 (±1 또는 3)	D 421 (±1 또는 3)	D 505 (±1 또는 3)	D 589 (±1 또는 3)	부분 3에 대해 Wk 96	EOT+6주: 부분 3에 대해 Wk 102
주	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 32	Wk 36	Wk 40	Wk 48	Wk 60	Wk 72	Wk 84		
hs-CRP			X				X		X		X[i]	
ESR			X				X		X		X	
ANA/항-dsDNA 항체[n]			X				X				X[n]	
월경 중인 여성에 대한 국소 소변 임신 검사[o]			X		X		X	X	X	X	X	
약물동태학 및 ADA												
혈청 사릴루맙[p]			X				X		X		X	X
사릴루맙에 대한 항체[p]			X				X		X		X	X

약어: ADA = 항-약물 항체, AE = 유해사건, ALP = 알칼리성 포스파타제, ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제, ANA = 항핵항체, ANC = 절대 호중구 수, AST = 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, BP = 혈압, DNA = 데옥시리보핵산, D = 일, EOT = 치료 종료, EOS = 연구 종료, ESR = 적혈구 침강 속도, hs-CRP = 고민감성 C-반응성 단백질, IMP = 연구 의약품, IVRS = 대화형 음성 응답 시스템, JADAS = 소아 관절염 질환 활성 스코어, JIA ACR = 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회, PK = 약물동태학, PPD = 정제된 단백질 유도체, SAE = 심각한 유해 사건, TB = 결핵, V = 방문, Wk/Wks = 주, yrs = 나이

a 13차, 14차, 16차 및 17차 방문은 제3 부분의 환자에 적용 가능하지 않다.
b 16.1차 방문만이 제3 부분의 환자에 적용 가능하다.
c 27차 방문(제3 부분에 대해 제96주)은 연구 계획한 치료 종료(EOT) 방문이다. 환자가 연구 치료를 영구적으로 중단한다면, EOT는 마지막 IMP 주사 2주 후일 것이다

[0828]

d 28차 방문(제3 부분에 대해 제102주)은 연구 계획한 연구 종료 (EOS) 방문이다. 환자가 연구 치료를 영구적으로 중단한다면, 이들 환자에게 마지막 IMP 주사 2주 후에 EOT 평가를 위해 그리고 EOT 방문 6주(EOT+6주) 후에 EOS 평가를 위해 복귀하도록 요청할 것이다. EOT 및 EOS 방문은 핵심 치료기와 연장기 둘 다에서 조기에 중단한 모든 환자에게 적용 가능할 것이다.
e 가정에서 투여하는 IMP에 대해 완료될 IMP 투여에 대한 가정 다이어리.
f 15차 방문(제24주), 제18주(제48주), 20차 방문(제72주) 및 27차 방문(EOT), 및 28차 방문 EOS 시 피부, 비강, 눈, 귀, 호흡관, 심혈관, 위장, 신경, 림프계 및 근골격계를 포함하는 완전한 신체 검사를 수행할 것이다.
g 격주로(q2w) 1회 투여될 연구 의약품(IMP). 과민반응의 임의의 징후 또는 증상에 대한 IMP 투여 후 적어도 30분 동안 환자를 모니터링하여야 한다. 마지막 IMP 주사는 제94주에 일어날 것이며; 이어서, 환자는 27차 방문 시(제3 부분에 대해 제96주) EOT 평가를 할 것이다. 27차 방문 시 IMP 주사는 없을 것이다.
h 연구 동안 현장에서 스타디오미터를 이용하여 신장을 측정할 것이다.
i 청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회(JIA ACR) 핵심 세트는: 의사에 의한 질환 중증도의 종합 평가, 환자 또는 부모에 의한 전반적 웰빙의 종합 평가, 활동성 관절염을 갖는 관절의 수(움직임의 기형 또는 제한으로 인하지 않은 그리고 통증, 압통 또는 둘 다에 의한 관절 내의 부종으로서 정의됨), 움직임이 제한된 관절의 수, 아동 건강 평가 설문지(CHAQ) 및 hs-CRP를 포함한다. 환자가 제48주 전에 조기에 중단한다면, EOT에 중앙 실험실에 의해 hs-CRP를 수행하여야 한다.
j 소아 관절염 질환 활성 스코어 점수화
k 혈액학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구(RBC) 수, 및 형태학(RBC 수가 비정상적인 경우), 백혈구(WBC) 차이(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염구), 혈소판 수, 절대 호중구 수(ANC). 환자가 제48주 전에 조기에 중단한다면, EOT에 중앙 실험실에 의해 시험을 수행하여야 한다.
l 화학(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): ALT, AST, ALP, 총 빌리루빈, 접합된 빌리루빈, 비접합 빌리루빈, 및 알부민을 시험할 것이다. 27차 방문 EOT에서 완전한 화학을 행하여야 한다(제3 부분에 대해 제96주). 환자가 제48주 전에 조기에 중단한다면, EOT에 중앙 실험실에 의해 시험을 수행하여야 한다.
m 지질(약물 투여 전에 혈액을 채혈하여야 함): 트리글리세라이드(TG), 총 콜레스테롤, 고밀도 리포단백질(HDL) 콜레스테롤, 저밀도 리포단백질(LDL) 콜레스테롤. 환자는 시험 전 적어도 8시간 금식이 필요하다. EOT 시,제48주 전에 조기에 중단한 환자에 대해서만 시험을 수행할 것이고, 중앙 실험실에 의해 시험을 수행하여야 한다.
n EOT 시, ANA/항-dsDNA 항체 시험은 제48주 전에 조기에 중단한 환자에 대해서만 시험을 수행할 것이고, 중앙 실험실에 의해 시험을 수행하여야 한다.
o 월경을 시작한 여성에 대해, 각 계획 방문 시 및 EOT에 IMP에 대한 노출 전에 소변 임신 검사를 수행하여야 한다. 소변 임신 검사를 국소로 수행할 수 있었다.
p 치료 기간 동안 투약일에 IMP 투여 전 혈액 샘플을 수집할 것이다. 환자에서 SAE가 일어난다면, 가능하다면 사건의 개시 및 종료 시 또는 근처에서 사릴루맙 농도의 결정 및 항-약물 항체 (ADA) 평가를 위해 혈액 샘플을 수집하여야 한다.

[0829]

표 33

JIA ACR 반응률에 대한 정확도의 추정치

선택 용량 요법에 대한 제12주의 예상 반응률[a]	샘플 크기	95% CI 반값폭
용량-결정 및 제2 부분으로부터 선택한 용량에 등록할 환자 합산		
90%	36	9.8%
85%	36	11.7%
80%	36	13.1%
75%	36	14.1%
70%	36	15.0%
65%	36	15.6%
60%	36	16.0%
50%	36	16.3%
40%	36	16.0%
모두 3부분으로부터의 선택 용량에 등록할 환자 합산		
90%	60	7.6%
85%	60	9.0%
80%	60	10.1%
75%	60	11.0%
70%	60	11.6%
65%	60	12.1%
60%	60	12.4%
50%	60	12.7%
40%	60	12.4%

약어 CI = 신뢰구간, W12 = 제12주, JIA ACR:청소년 특발성 관절염 미국 류마티스 학회

a 토실리주맙에 대해 관찰한 효과 크기에 기반하여 선택 용량 요법에 대해 W12의 예상 반응률을 추정한다(27).
주: "샘플 크기"는 선택 용량에 등록하고 12-주 핵심 치료 기간을 완료한 환자의 대략의 수이며; 탈퇴율을 15%로 추정하였다.

[0830]

참고문헌

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390–2.

2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet (London) 2007;369:767–78.

3. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2009;11:229–29.

4. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis – epidemiology and management approaches. Clin Epidemiol 2014;6:379–93.

5. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess (Winchester) 2016;20:1–222.

6. Hissink Muller PCE, Brinkman DMC, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije ICJ, Bekkering WP, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. Pediatr Rheumatol Online J 2017;15.

7. Lovell DJ, Johnson AL, Huang B, Gottlieb BS, Morris PW, Kimura Y, et al. Risk, timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with clinically inactive disease. Arthritis Rheumatol (Hoboken) 2018;70:1508–18.

8. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeft AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2012;64:2012–21.

9. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. Ann Rheum Dis 2015;74:1854–60.

10. Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I, Scoccimarro E, Giani T, Taddio A, et al. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory correlates of remission duration. Arthritis Care Res 2018;70:1046–51.

[0831]

11. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2018;77:819–28.

12. Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. Arthritis Res Ther 2018;20:285.

13. De Benedetti F, Robbioni P, Massa M, Viola S, Albani S, Martini A. Serum interleukin-6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1992;10:493–8.

14. Spirchez M, Samasca G, Iancu M, Bolba C, Miu N. Relation of interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1alpha with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis patients. Clin Lab 2012;58:253–60.

15. De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol 2009;21:533–7.

16. De Benedetti F, Pignatti P, Gerloni V, Massa M, Sartirana P, Caporali R, et al. Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24:1403–9.

17. KEVZARA. US prescribing information. Available: https://www-accessdata-fda-gov/drugsatfda_docs/label/2017/761037s000lbl.pdf [Accessed March 14, 2018].

18. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Ann Rheum Dis 2015;74:1110–17.

19. ACTEMRA (tocilizumab) product labelling. [Accessed 24 May 2019].

20. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ralpha in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. Ann Rheum Dis 2014;73:1626–34.

21. Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Available: https://www-fda-gov/media/116737/download [Accessed 09 Jul 2019].

[0832]

22. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthrit Care Res 2011;63:929–36.
23. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, Standing JF. Pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling in pediatric drug development, and the importance of standardized scaling of clearance. Clin Pharmacokinet 2019;58:39–52.
24. Barker CIS, Standing JF, Kelly LE, Hanly Faught L, Needham AC, Rieder MJ, et al. Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research. Arch Dis Child 2018;103:695.
25. Gill KL, Machavaram KK, Rose RH, Chetty M. Potential sources of inter-subject variability in monoclonal antibody pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2016;55:789–805.
26. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hayashi M, et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Modern rheumatology 2013;23:977–85.
27. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. Ann Rheum Dis 1993;52:232–4.
28. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood 2008;112:3959–64.
29. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516–23.
30. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol (Hoboken) 2017;69:277–90.

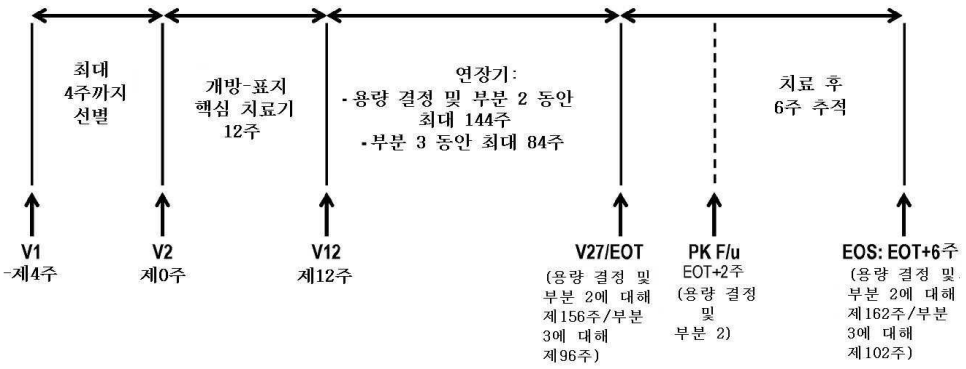
[0833]

31. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a Phase III study. Arthritis Rheumatol (Hoboken) 2015;67:1424–37.
32. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis 2017;76:840–47.
33. Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2018;58:849–58.
34. Pardeo M, Wang J, Ruperto N, Alexeeva E, Chasnyk V, Schneider R, et al. Neutropenia during tocilizumab treatment is not associated with infection risk in systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2019. Available: https://www-ncbi-nlm-nih-gov/pubmed/30824645 [Accessed 29 August 2019].
35. ACTEMRA (tocilizumab) European Medicines Agency Assessment report. Available: https://www-ema-europa-eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-ii-0072-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed 28 May 2019].
36. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Ann Intern Med 2007;146:486–92.
37. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. Rheumatology (Oxford) 2017;56:541–49.
38. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. Rheumatology 2018;57:1423–31.
39. European Medicines Agency. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use London: European Medicines Agency. 2008.

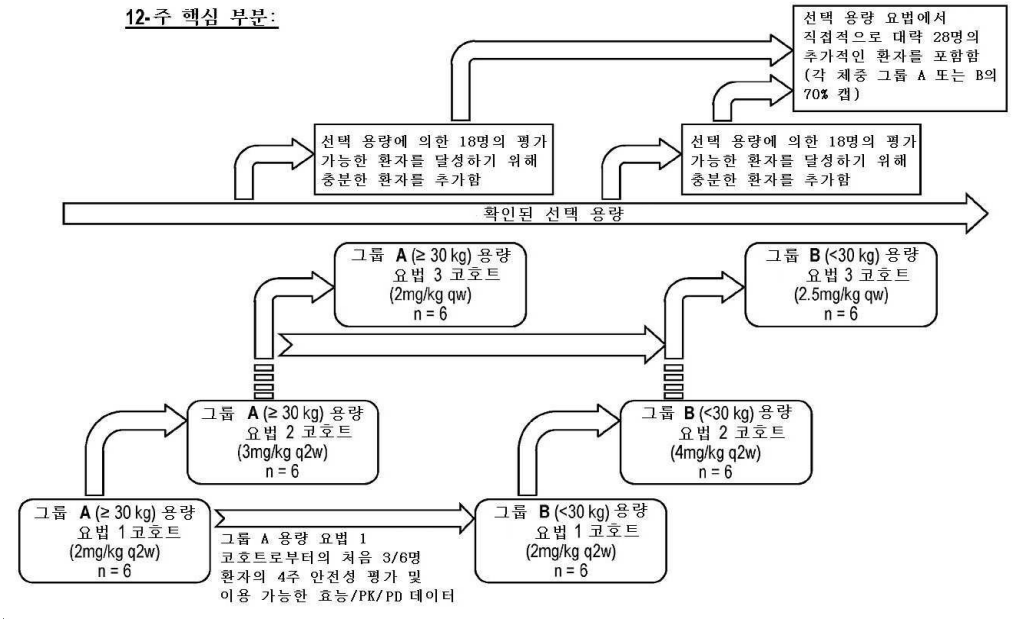
[0834]

도면

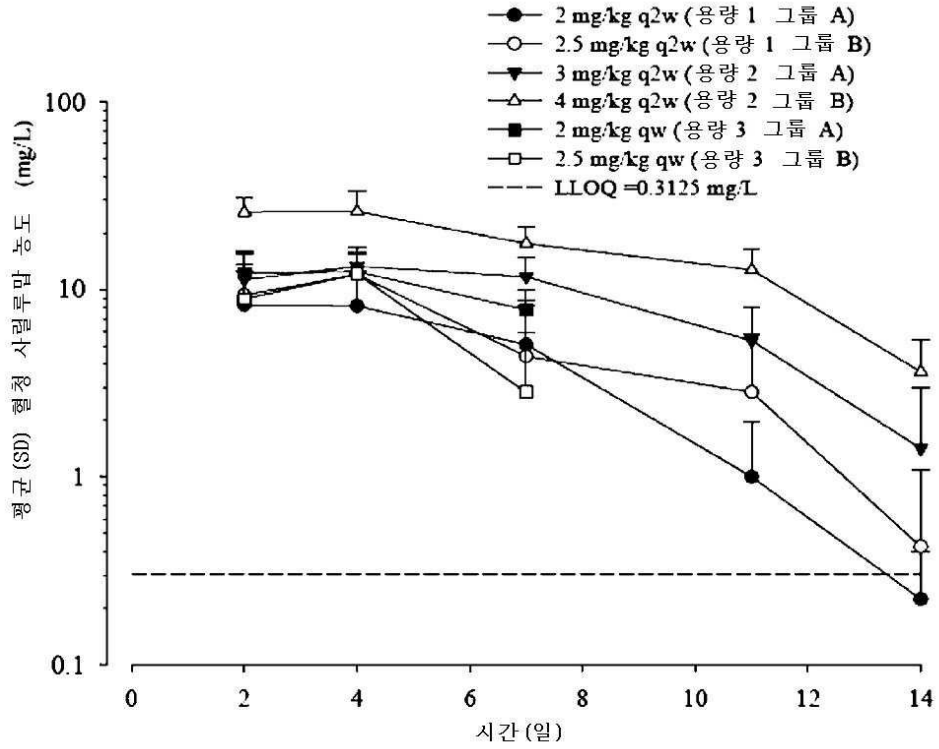
도면1


최대
4주까지
선별
개방-표지
핵심 치료기
12주
연장기:
- 용량 결정 및 부분 2 동안
최대 144주
- 부분 3 동안 최대 84주
치료 후
6주 추적
V1
-제4주
V2
제0주
V12
제12주
V27/EOT
(용량 결정 및
부분 2에 대해
제156주/부분
3에 대해
제96주)
PK F/u
EOT+2주
(용량 결정
및
부분 2)
EOS: EOT+6주
(용량 결정 및
부분 2에 대해
제162주/부분
3에 대해
제102주)

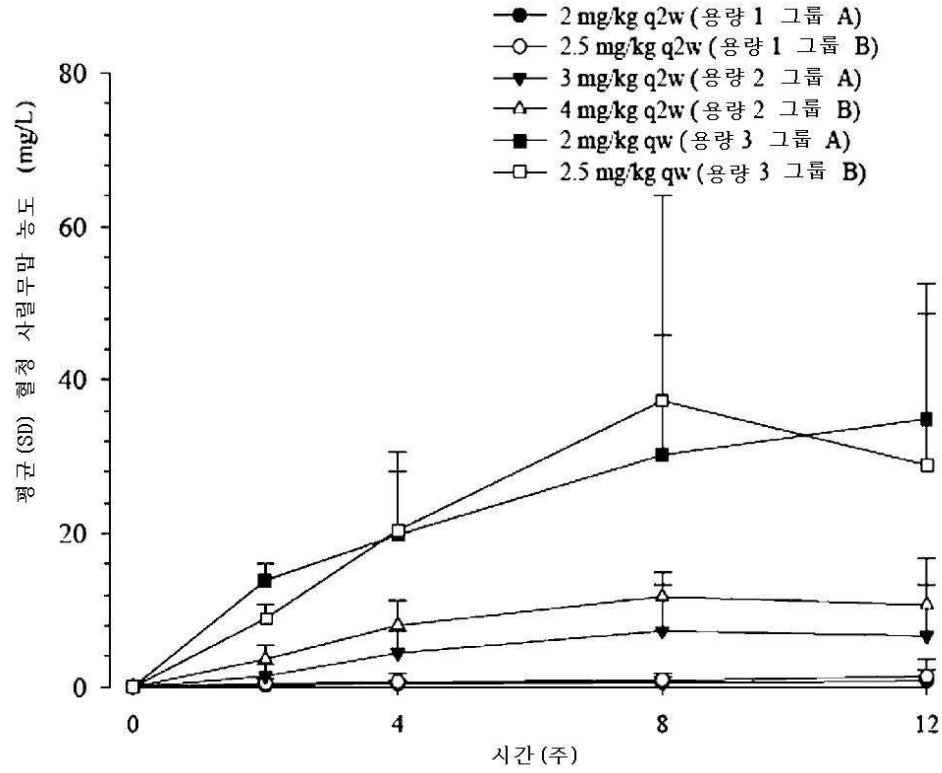
도면2


12-주 핵심 부분:
선택 용량 요법에서
직접적으로 대략 28명의
추가적인 환자를 포함함
(각 체중 그룹 A 또는 B의
70% 캡)
선택 용량에 의한 18명의 평가
가능한 환자를 달성하기 위해
충분한 환자를 추가함
선택 용량에 의한 18명의 평가
가능한 환자를 달성하기 위해
충분한 환자를 추가함
확인된 선택 용량
그룹 A (≥ 30 kg) 용량
요법 3 코호트
(2mg/kg qw)
n = 6
그룹 B (<30 kg) 용량
요법 3 코호트
(2.5mg/kg qw)
n = 6
그룹 A (≥ 30 kg) 용량
요법 2 코호트
(3mg/kg q2w)
n = 6
그룹 B (<30 kg) 용량
요법 2 코호트
(4mg/kg q2w)
n = 6
그룹 A (≥ 30 kg) 용량
요법 1 코호트
(2mg/kg q2w)
n = 6
그룹 A 용량 요법 1
코호트로부터의 처음 3/6명
환자의 4주 안전성 평가 및
이용 가능한 효능/PK/PD 데이터
그룹 B (<30 kg) 용량
요법 1 코호트
(2mg/kg q2w)
n = 6

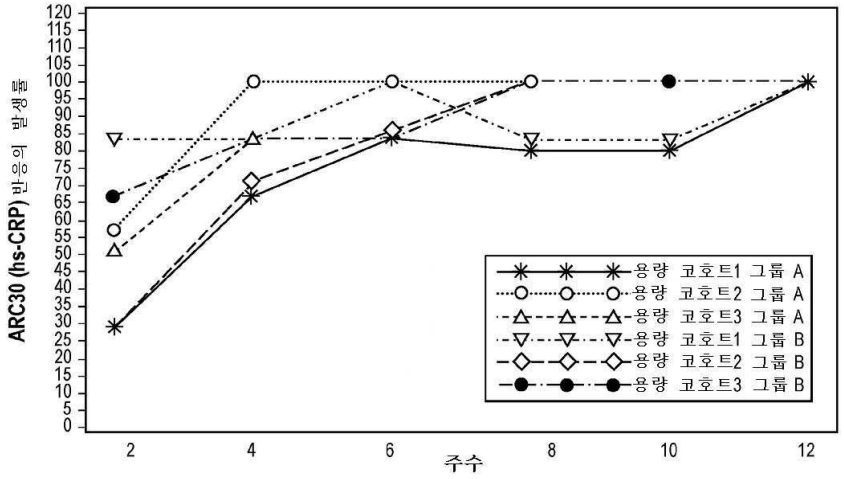
도면3


2 mg/kg q2w (용량 1 그룹 A)
2.5 mg/kg q2w (용량 1 그룹 B)
3 mg/kg q2w (용량 2 그룹 A)
4 mg/kg q2w (용량 2 그룹 B)
2 mg/kg qw (용량 3 그룹 A)
2.5 mg/kg qw (용량 3 그룹 B)
LLOQ =0.3125 mg/L
평균 (SD) 혈청 사릴루맙 농도 (mg/L)
100
10
1
0.1
0
2
4
6
8
10
12
14
시간 (일)

도면4

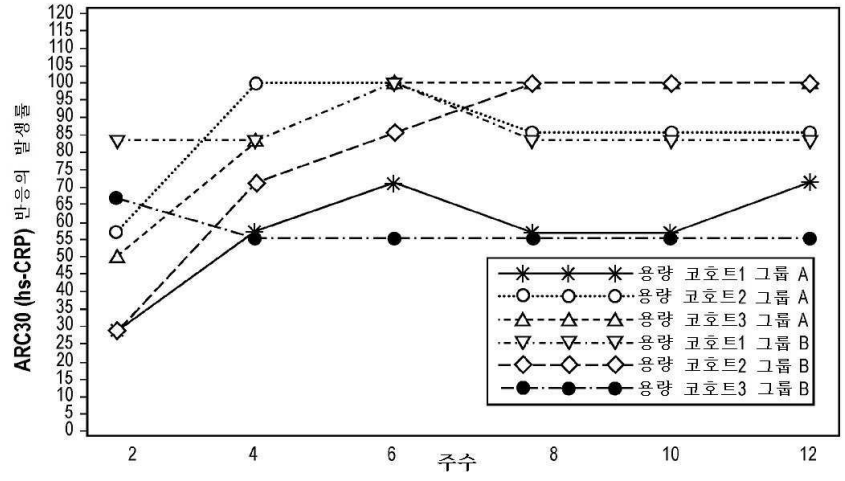

2 mg/kg q2w (용량 1 그룹 A)
2.5 mg/kg q2w (용량 1 그룹 B)
3 mg/kg q2w (용량 2 그룹 A)
4 mg/kg q2w (용량 2 그룹 B)
2 mg/kg qw (용량 3 그룹 A)
2.5 mg/kg qw (용량 3 그룹 B)
평균 (SD) 혈청 사릴루맙 농도 (mg/L)
80
60
40
20
0
0
4
8
12
시간 (주)

도면5



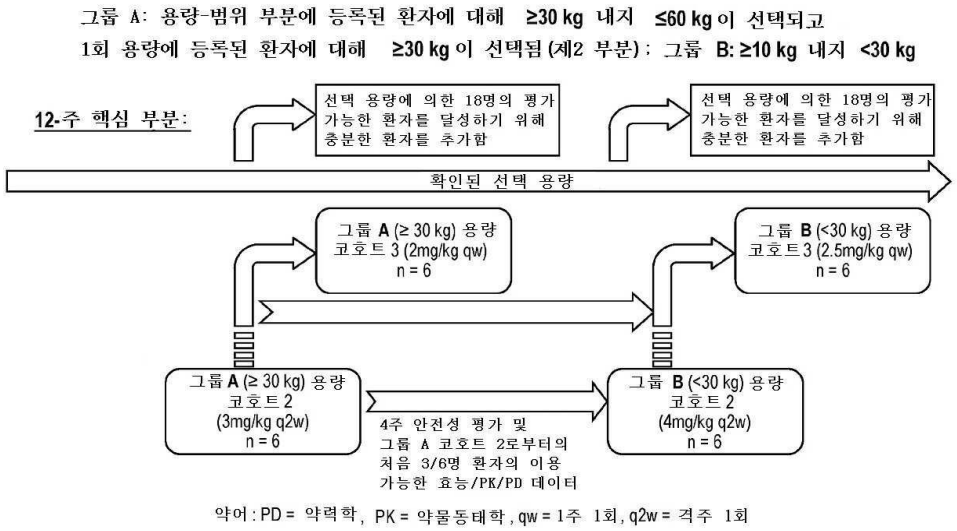
# 대상체						
용량 코호트1 그룹 A	7	6	5	5	5	5
용량 코호트2 그룹 A	7	7	7	6	6	6
용량 코호트3 그룹 A	6	6	6	6	6	6
용량 코호트1 그룹 B	6	6	6	6	6	5
용량 코호트2 그룹 B	7	7	7	7	7	7
용량 코호트3 그룹 B	9	6	6	5	5	5

도면6



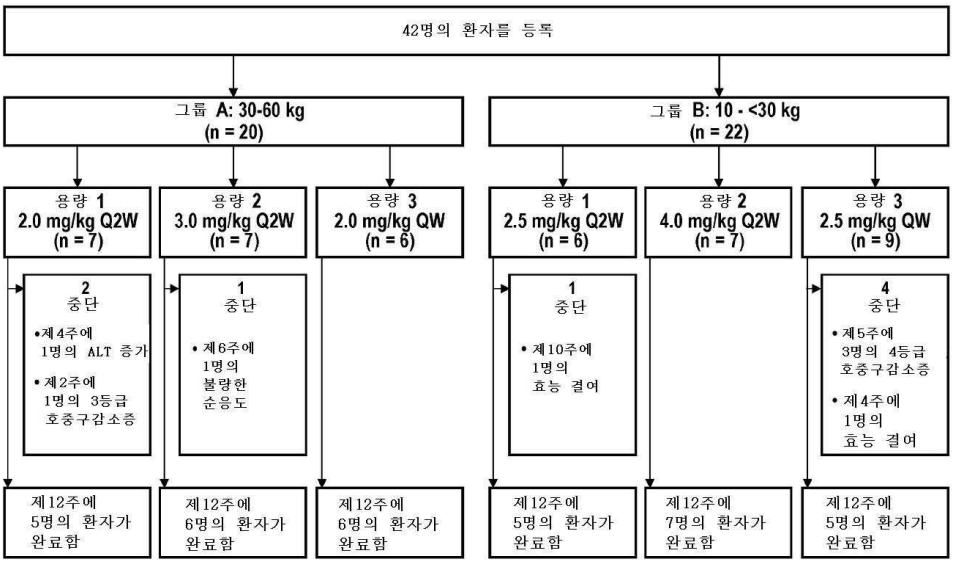
# 대상체						
용량 코호트1 그룹 A	7	7	7	7	7	7
용량 코호트2 그룹 A	7	7	7	7	7	7
용량 코호트3 그룹 A	6	6	6	6	6	6
용량 코호트1 그룹 B	6	6	6	6	6	6
용량 코호트2 그룹 B	7	7	7	7	7	7
용량 코호트3 그룹 B	9	9	9	9	9	9

도면7

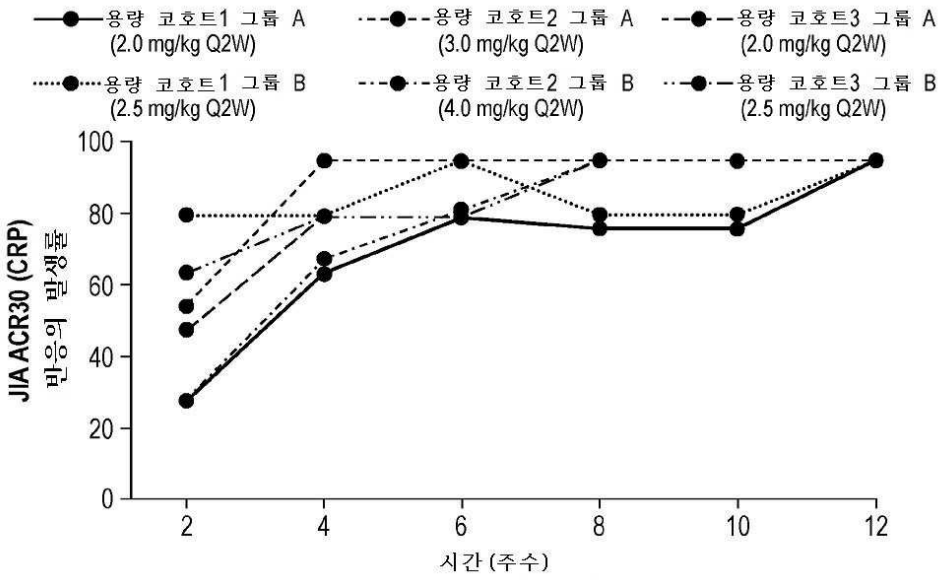


약어: PD = 약력학, PK = 약물동태학, qw = 1주 1회, q2w = 격주 1회

도면8

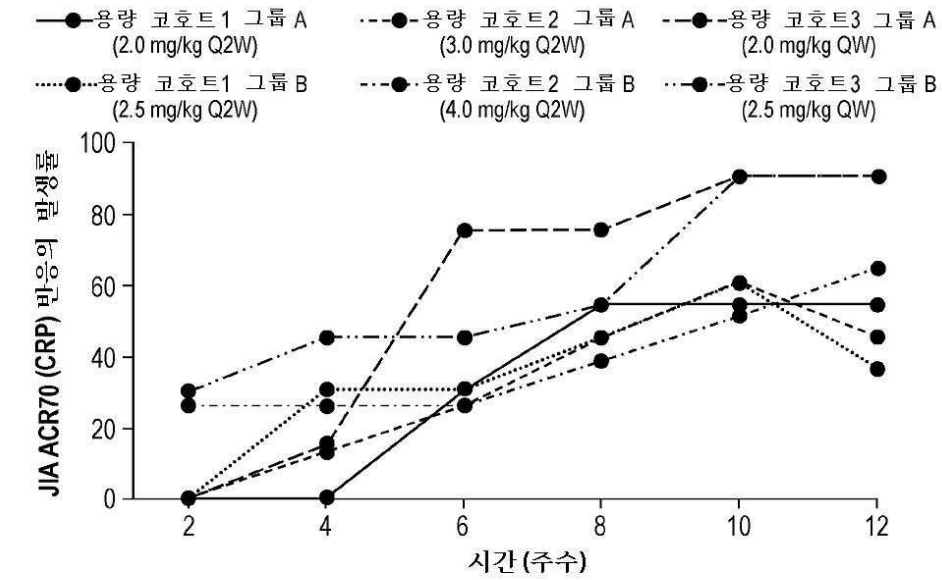


도면9a



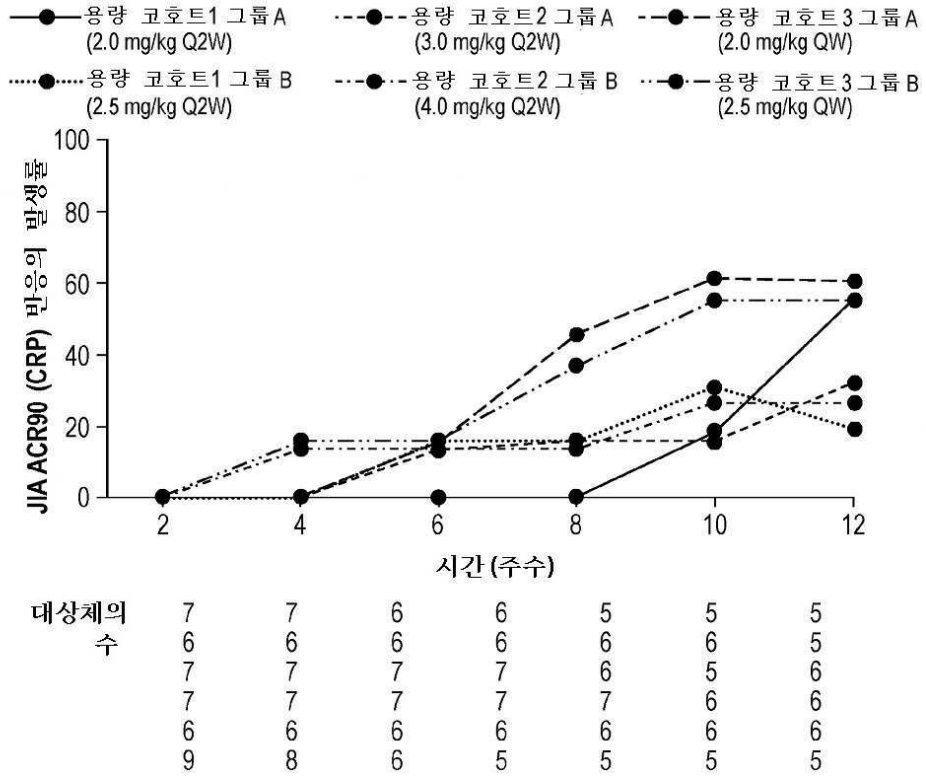
대상체의 수							
	7	7	6	6	5	5	5
	6	6	6	6	6	6	5
	7	7	7	7	6	5	6
	7	7	7	7	7	6	6
	6	6	6	6	6	6	6
	9	8	6	5	5	5	5

도면9b

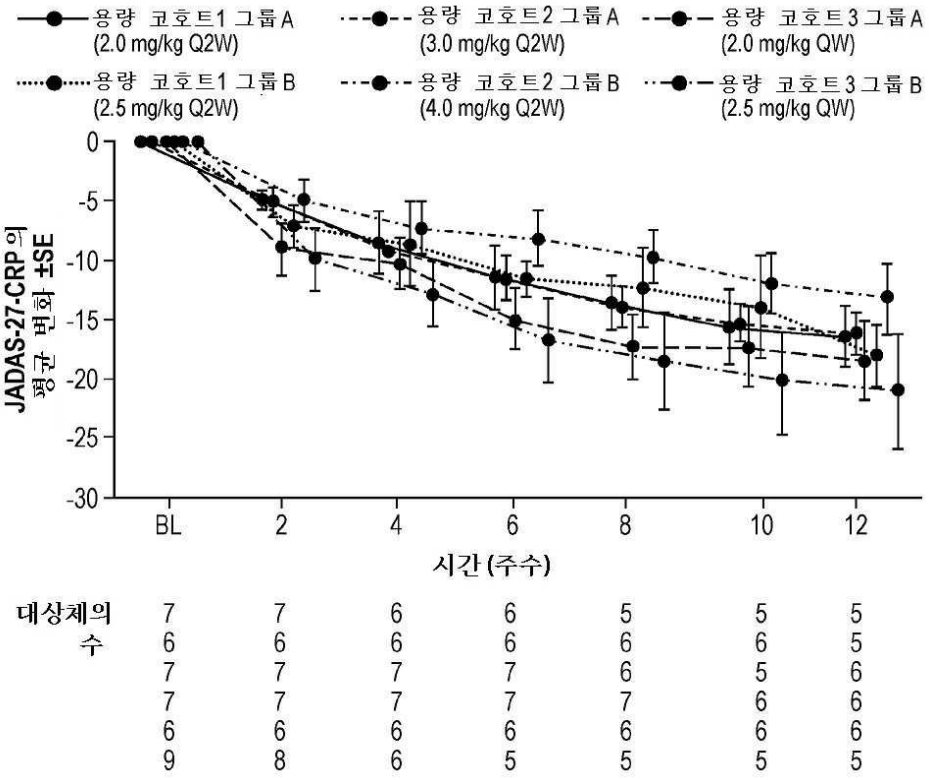


대상체의 수							
	7	7	6	6	5	5	5
	6	6	6	6	6	6	5
	7	7	7	7	6	5	6
	7	7	7	7	7	6	6
	6	6	6	6	6	6	6
	9	8	6	5	5	5	5

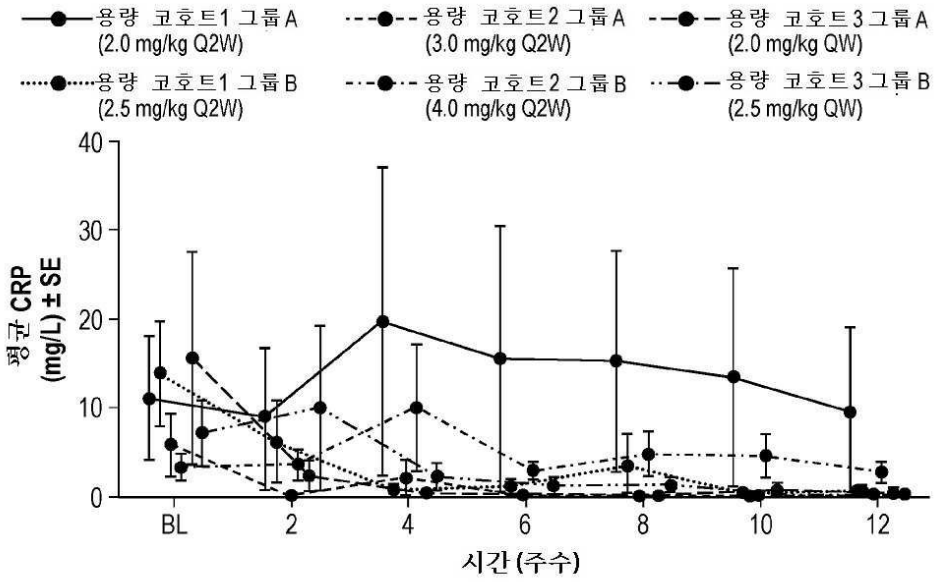
도면9c


용량 코호트1 그룹A (2.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트2 그룹A (3.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트3 그룹A (2.0 mg/kg QW)
용량 코호트1 그룹B (2.5 mg/kg Q2W)
용량 코호트2 그룹B (4.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트3 그룹B (2.5 mg/kg QW)
JIA ACR90 (CRP) 반응의 발생률
100
80
60
40
20
0
2
4
6
8
10
12
시간 (주수)
대상체의 수
7 7 6 6 5 5 5
6 6 6 6 6 5 5
7 7 7 7 6 5 6
7 7 7 7 7 6 6
6 6 6 6 6 6 6
9 8 6 5 5 5 5

도면9d

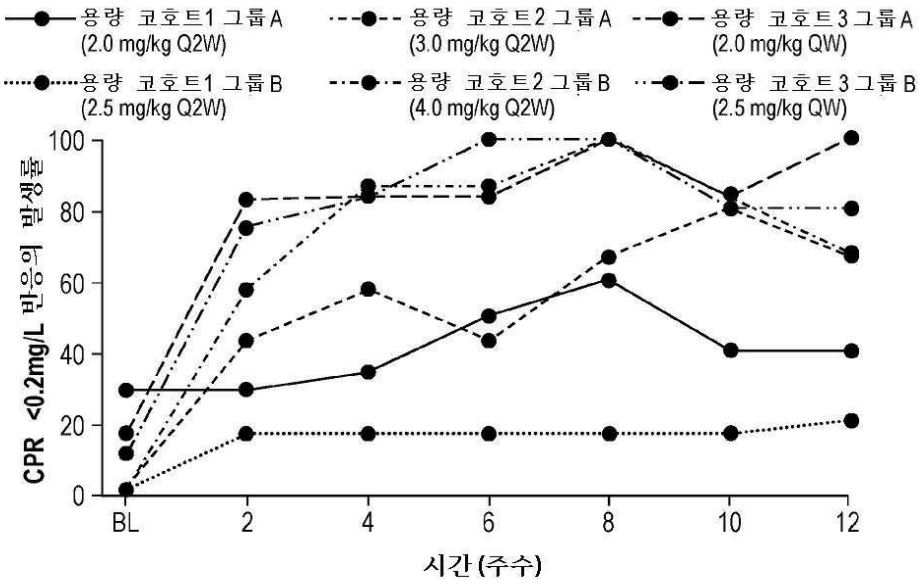

용량 코호트1 그룹A (2.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트2 그룹A (3.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트3 그룹A (2.0 mg/kg QW)
용량 코호트1 그룹B (2.5 mg/kg Q2W)
용량 코호트2 그룹B (4.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트3 그룹B (2.5 mg/kg QW)
JADAS-27-CRP의 평균 변화 ±SE
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
BL
2
4
6
8
10
12
시간 (주수)
대상체의 수
7 7 6 6 5 5 5
6 6 6 6 6 5 5
7 7 7 7 6 5 6
7 7 7 7 7 6 6
6 6 6 6 6 6 6
9 8 6 5 5 5 5

도면10a



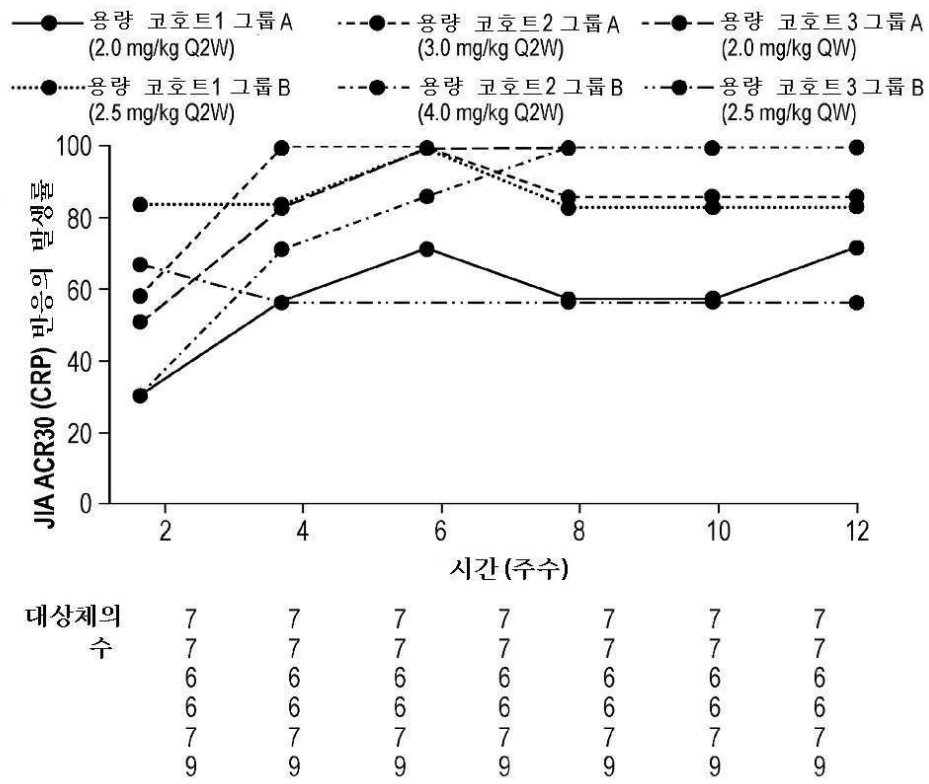
대상체의 수						
7	7	6	6	6	6	5
6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	6	5	6
7	7	7	7	7	6	6
6	6	6	6	6	6	6
9	9	9	9	8	6	6

도면10b

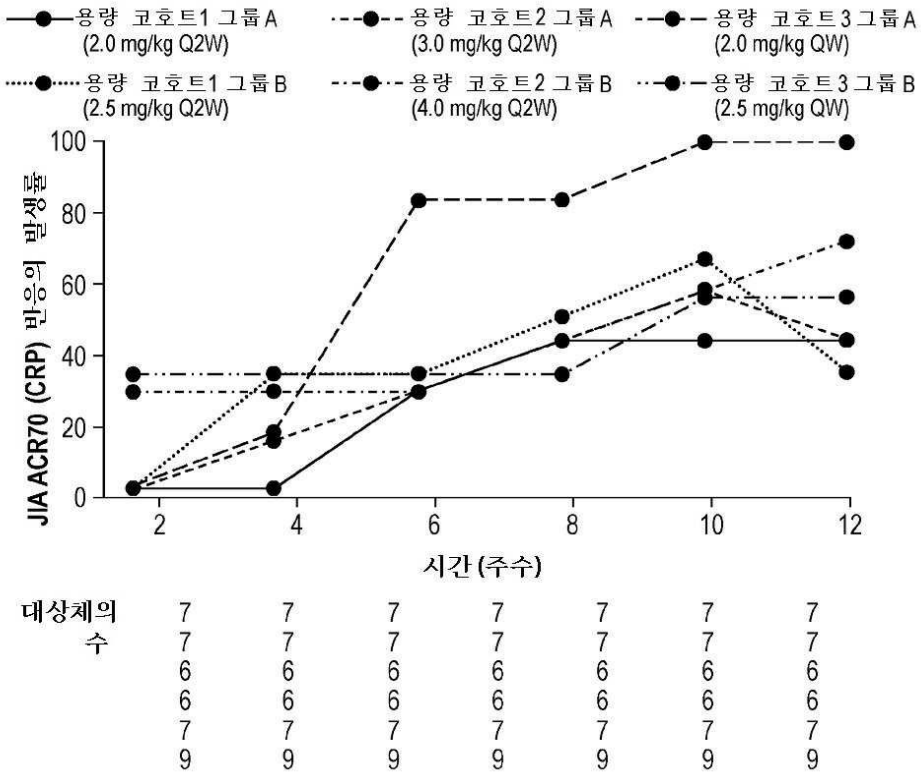


대상체의 수						
7	7	6	6	5	5	5
6	6	6	6	6	6	5
7	7	7	7	6	5	6
7	7	7	7	7	6	6
6	6	6	6	6	6	6
9	8	6	5	5	5	5

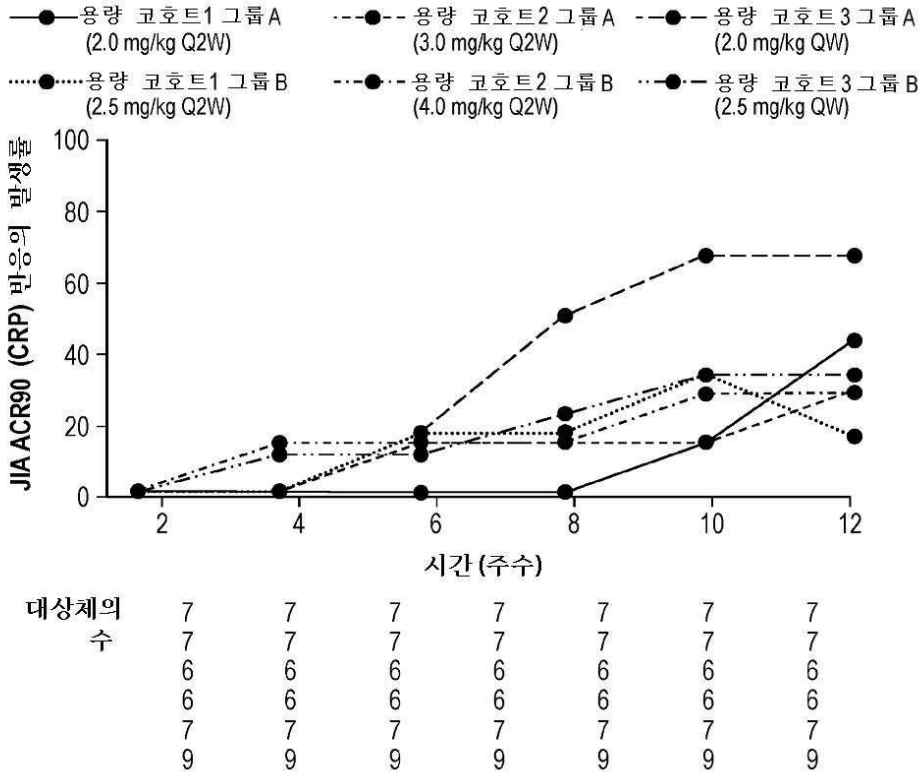
도면11a


용량 코호트1 그룹A
(2.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트2 그룹A
(3.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트3 그룹A
(2.0 mg/kg QW)
용량 코호트1 그룹B
(2.5 mg/kg Q2W)
용량 코호트2 그룹B
(4.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트3 그룹B
(2.5 mg/kg QW)
JIA ACR30 (CRP) 반응의 발생률
100
80
60
40
20
0
2
4
6
8
10
12
시간 (주수)
대상체의 수
7 7 7 7 7 7 7
7 7 7 7 7 7 7
6 6 6 6 6 6 6
6 6 6 6 6 6 6
7 7 7 7 7 7 7
9 9 9 9 9 9 9

도면11b


용량 코호트1 그룹A
(2.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트2 그룹A
(3.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트3 그룹A
(2.0 mg/kg QW)
용량 코호트1 그룹B
(2.5 mg/kg Q2W)
용량 코호트2 그룹B
(4.0 mg/kg Q2W)
용량 코호트3 그룹B
(2.5 mg/kg QW)
JIA ACR70 (CRP) 반응의 발생률
100
80
60
40
20
0
2
4
6
8
10
12
시간 (주수)
대상체의 수
7 7 7 7 7 7 7
7 7 7 7 7 7 7
6 6 6 6 6 6 6
6 6 6 6 6 6 6
7 7 7 7 7 7 7
9 9 9 9 9 9 9

도면11c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI BIOTECHNOLOGY

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

<130> 619859-SA9-244PC

<160> 11

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(116)

<223> heavy chain variable region of sarilumab

<400> 1

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

85 90 95

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> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(107)

<223> light chain variable region of sarilumab

<400> 2

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

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

<223> heavy chain complementarity determining region 1

<400> 3

Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

<223> heavy chain complementarity determining region 2

<400> 4

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile
1 5

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> heavy chain complementarity determining region 3

<400> 5

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile

1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> light chain complementarity determining region 1

<400> 6

Gln Gly Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 7

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(3)

<223> light chain complementarity determining region 2

<400> 7

Gly Ala Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> light chain complementarity determining region 3

<400> 8

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 9

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(446)

<223> Heavy chain

<400> 9

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
85 90 95

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(214)

<223> light chain

<400> 10

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 Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 11

<211> 358

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(358)

<223> extracellular domain of human interleukin-6 receptor

<400> 11

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