(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년05월12일
(11) 등록번호 10-2530900
(24) 등록일자 2023년05월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7021274(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년03월19일
심사청구일자 2022년07월22일
(85) 번역문제출일자 2022년06월22일
(65) 공개번호 10-2022-0093008
(43) 공개일자 2022년07월04일
(62) 원출원 특허 10-2016-7026333
원출원일자(국제) 2015년03월19일
심사청구일자 2020년02월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/021613
(87) 국제공개번호 WO 2015/153144
국제공개일자 2015년10월08일
(30) 우선권주장
61/972,638 2014년03월31일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
국제공개공보 WO2011/088120(2011.07.21.)*
British Association of Dermatologists, 제167권, 710-716면(2012.9.26.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
암젠 케이-에이, 인크.
미국 91320-1799 캘리포니아 사우전드 오크스 원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
니룰라, 아자이
미국 91361 캘리포니아주 웨스트레이크 빌리지 쓰리 스프링스 드라이브 2210
나카가와, 히데미
일본 105-8471 도쿄도 미나토쿠 니시심바시 3-19-18 지케이 유니버시티 허스피틀 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 21 항 심사관 : 김혜민

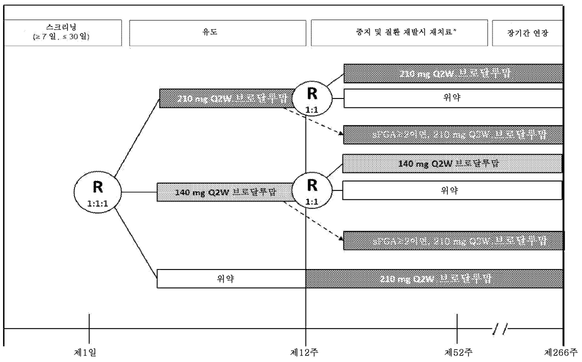
(54) 발명의 명칭 **손발톱 및 두피 건선의 치료 방법**

(57) 요 약

본 발명은 IL-17 수용체 A (IL-17RA 또는 IL-17R) 항원 결합 단백질, 예컨대 IL-17RA에 결합하는 모노클로날 항체를 포함하는 손발톱 및 두피 건선에 대한 치료제, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도

연구 설계 및 치료 방식



(52) CPC특허분류
A61P 17/06 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
오다키, 켄지
일본 100-8185 도쿄도 지요다쿠 오테마치 1-6-1 교와 하꼬 키린 컴퍼니 리미티드 헤드 오피스 내
마츠도, 히로키
일본 100-8185 도쿄도 지요다쿠 오테마치 1-6-1 교와 하꼬 키린 컴퍼니 리미티드 헤드 오피스 내
클렐코트카, 폴
미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 비아 엔칸토 4265
크리코리안, 그레고리
미국 91320-1799 캘리포니아주 사우전드 오크스 원 암젠 센터 드라이브 메일스탑 38-2-씨

(30) 우선권주장
62/031,850 2014년07월31일 미국(US)
62/041,879 2014년08월26일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

IL-17 수용체 A (IL-17RA)에 특이적으로 결합하고 길항 활성을 갖는 항체 또는 그의 단편을 포함하는, 손발톱 건선의 치료에 사용하기 위한 조성물로서,

항체가 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 아미노산 서열 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄 아미노산 서열을 포함하고, 항체 또는 그의 단편이 처음에, 1주 후에, 2주 후에, 및 그 후 2주 간격으로 각 용량당 210 mg으로 피하 투여되는 것인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 판상 건선, 농포성 건선 또는 건선성 홍피증을 앓는 환자에게 투여하기 위한 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 환자의 하나 이상의 손발톱에 대한 NAPSI 점수가 적어도 6이거나 변형된 NAPSI 점수가 적어도 2 또는 3인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 발병한 손발톱에서 NAPSI 점수를 6 이하 또는 mNAPSI 점수를 3 이하로 감소시키고 유지하기에 효과적인 항체 또는 그의 단편의 용량을 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 건선이 발병한 10% 미만의 체표면적을 갖고 추가로 손발톱 건선을 갖는 환자에게 투여하기 위한 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 중등도 내지 중증 건선, 판상 건선, 농포성 건선 또는 건선성 홍피증이 발병한 10% 미만의 체표면적을 갖는 환자에게 투여하기 위한 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 제2 치료제와 함께 투여되는 것인 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 제2 치료제가 상기 항체를 포함하는 상기 조성물의 투여 전에, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여되는 것인 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 제2 치료제가 국소 치료제인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 국소 치료제가 플루오로우라실, 디트라놀, 타자로텐, 시클로스포린, 칼시뉴린 억제제, 트리암시놀론, 플루오시노나이드, 국소 스테로이드, 비타민 D_3, 비타민 D_3 유사체, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 칼시포트리올, 클로베타솔, 사미올, 다이보베트, 코울 타르, 우레아, 코르티코스테로이드,

레티노이드, 안트랄린, 국소 메타트렉세이트, 각질용해제, 살리실산, 토파시티납, 아프레밀라스트, 국소 JAK 억제제 또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 제2 치료제가 레티노이드, 아시트레틴 시클로스포린, 메토트렉세이트, 아프레밀라스트, 토파시티닙, 경구 JAK 억제제, 경구 PI3 키나제 억제제, 경구 MAP 키나제 억제제, 푸마덤, 푸마레이트, 디메틸 푸마레이트, 술파살라진, 레플루노마이드, 칼시뉴린 억제제, 아자티오프린, 티오구아닌, 히드록시우레아, 히드록시클로로퀸, 항진균제 또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 13

제8항에 있어서, 제2 치료제가 TNF, IL-17, IL-12/23 또는 IL-23에 특이적인 항체 또는 키메라 단백질인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 항체 또는 키메라 단백질이 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트, 알레파셉트, 우스테키누맙, 세쿠키누맙, 익세키주맙, 구셀쿠맙, 항진균제 또는 이들의 조합인 조성물.

청구항 15

제8항에 있어서, 제2 치료제가 트리암시놀론 아세토나이드 광화학요법, 레이저 요법, 엑시머 레이저, UVA와 함께 사용되는 경구/국소 소랄렌 (PUVA), 펄스형 색소 레이저, 방사선 요법, 표재부 방사선 요법, 전자빔 요법, 그렌즈선 요법, 피부절제기 면도, 알로에 베라 추출물, 협대역 UV 요법, UV 요법 또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 항체가

a. 인간화 항체;

b. 키메라 항체;

c. 모노클로날 항체;

d. 항원 결합 항체 단편;

e. 단일쇄 항체;

f. 디아바디;

g. 트리아바디;

h. 테트라바디;

i. Fab 단편;

j. F(ab')2 단편;

k. IgD 항체;

l. IgE 항체;

m. IgM 항체;

n. IgG1 항체;

o. IgG2 항체;

p. IgG3 항체; 및

q. IgG4 항체

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 제약상 허용되는 희석제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 글루탐산 버퍼의 수용액을 포함하는 조성물이며, a) 상기 글루탐산 버퍼는 5-30 mM±0.2 mM의 글루탐산 농도를 포함하고; b) 상기 글루탐산 버퍼의 pH는 4.5-5.2±0.2이고; c) 상기 조성물은 2-4% 프롤린(w/v) 및 0.005-0.02% (w/v) 폴리소르베이트 20을 추가로 포함하고; d) 항체 또는 그의 단편은 100 내지 150 mg/ml의 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 오스몰 농도가 275 내지 325 osm인 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 점도가 25℃에서 5 내지 7 cP인 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 항체가 인간 IgG2 모노클로날 항체인 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본원은 그 전부가 본원에 참고로 포함된, 2014년 3월 31일 출원된 미국 특허 가출원 61/972,638, 2014년 7월 31일 출원된 미국 특허 가출원 62/031,850, 및 2014년 8월 26일 출원된 미국 특허 가출원 62/041,879을 기초로 한

우선권의 이익을 주장한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 활성 성분으로서 IL-17 수용체 A (IL 17RA 또는 IL-17R) 항원 결합 단백질, 예컨대 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편을 포함하는 손발톱 건선 및 두피 건선에 대한 치료제에 관한 것이다. 본 발명은 IL-17RA 항원 결합 단백질, 예컨대 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편을 사용하여 손발톱 및 두피 건선을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 건선은 두피 및 손발톱 밑바닥에서도 발생하는, 쇠약하게 만드는 만성 면역 관련 염증성 질환이다. 상기 질환은 환자에게 상당한 사회적 오명을 씌울 수 있고, 또한 경제적 부담의 주요 원인이 된다. 일부 경우에, 손발톱 또는 두피 건선은 유일하게 발병한 영역일 수 있고, 상기 환자는 전신 또는 생물학적 요법에 대한 요건을 충족할 것으로 보이지 않는다.

[0006] 건선은 2개의 방식으로 두피에서 발병하는 것으로 생각된다: 임의의 인설 (scaliness)이 없는 건선성 탈모, 및 전형적인 표피 병발과 함께 통상적인 두피 건선 (Hermanns-Le et al., J. Biomed. Biotech. 2012: 1-6, 2012). 두피 건선은 치료가 매우 어렵고, 많은 삶의 질 문제를 야기하기 때문에 여러 번 환자를 무력하게 만든다. 두피 건선에 대한 많은 국소 요법은 적용이 어렵고 불쾌하며, 따라서 치료 요법에 대한 환자 순응도 및 준수는 종종 저하된다. 또한, 두피는 작은 비율의 체표면적을 한정하기 때문에, 두피 건선으로 고통받는 많은 환자는 생물학적 작용제를 사용한 치료 대상이 아니다. 전형적인 치료 방법은 타르 및 살리실산을 포함하는 국소 요법, 광요법, 및 이어서 전신 요법, 예컨대 메토트렉세이트 및 아시트레틴이다. 전신 요법은 추가의 모발 상실을 야기할 수 있고, 이에 의해 두피 건선 자체와 연관된 모발 상실을 악화시킬 수 있다 (Kircik and Kumar, J. Drugs Dermolog. 9: s101-s105, 2010).

[0007] 손발톱 건선은 종종 손발톱이 질환의 초기에 주로 증상을 보이지 않기 때문에 간과된다. 손발톱 건선에 대한 현재의 치료법은 종종 효과가 불량하고, 바람직하지 않은 전신 효과와 연관된다. 또한, 많은 치료법은 많은 시간이 소요되고, 환자에 대한 실행이 불가능하다. 손발톱 단위의 해부학적 구조 때문에, 일반적으로 국소 투여에 의해서는 관련 손발톱, 손발톱 밑바닥 또는 기질 (matrix) 내에 흡착 치료제의 충분한 농도를 달성하는 것이 어렵고 (Wozel, Clin. Derm. 26:448-459, 2008), 발병한 작은 표면적 때문에 환자는 전신 또는 생물학적 치료를 사용한 치료 대상이 아닐 수 있다.

[0008] IL-17A는 활성화된 T 세포에 의해 선택적으로 발현된 전사체로서 초기에 확인된 염증성 시토카인이다. IL-17RA는 도처에 발현되고, 약 0.5 nM의 친화도로 IL-17A에 결합하는 것으로 밝혀졌다 (Yao et al., 1995, Immunity 3:811-821). 5개의 추가의 IL-17-유사 리간드 (IL-17B-IL-17F) 및 4개의 추가의 IL-17RA-유사 수용체 (IL-17RB-IL-17RE)가 확인되었다 (Kolls and Linden, 2004, Immunity 21:467-476).

[0009] IL-17A 및 IL-17F는 IL-17RA에 결합하여 이를 활성화시킨다. IL-17RA는 면역 반응을 조절하는데 중요한 것으로 나타났다. IL-17RA의 활성화는 많은 질환의 증상 및/또는 병상에 기여하는 시토카인, 케모카인, 성장 인자, 및 다른 단백질의 생산을 유발한다. IL-17A는 질환 및 생리학적 효과, 예컨대 염증, 연골 분해, 및 골 재흡수를 유발하는 시토카인 및 다른 매개체의 생산을 유도하는 염증성 시토카인이다. IL-17A는 또한 관절염 (류마티스 관절염), 건선, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 및 천식을 비롯한 많은 염증성 병태에서 역할을 수행한다 ([Li et al., 2004, Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 24:294-296]; [Fujino et al., 2003, Gut. 52:65-70]; [Kauffman et al., 2004, J. Invest. Dermatol. 123:1037-1044]; [Mannon et al., 2004, N. Engl. J Med. 351:2069-2079]; [Matusevicius et al., 1999, Mult Scler 5, 101-104]; [Linden et al., Eur Respir J. 2000 May;15(5):973-7]; [Molet et al., 2001, J. Allergy Clin. Immunol. 108:430-438]). 최근의 연구는 IL-17F가 염증성 반응의 유도에서 역할을 수행한다고 제시하였다 ([Oda et al., 2006, American J. Resp. Crit. Care Medicine, Jan. 15, 2006]; [Numasaki et al., 2004, Immunol Lett. 95:97-104]).

[0010] 두피 및 손발톱 건선의 안전하고 효과적인 치료에 대한 장기간의 미충족된 필요성이 현재 존재한다. 본 발명은 IL-17 수용체 A (IL-17RA 또는 IL-17R) 항원 결합 단백질, 예컨대 모노클로날 항체 브로달루맙 (brodalumab), 및 IL-17 신호전달 축을 억제하는 다른 작용제를 사용하여 두피 및 손발톱 건선을 치료하는 것을 고려한다.

발명의 내용

[0011] **발명의 개요**

[0012] 본 발명은 IL-17RA 항원 결합 단백질, 예컨대 IL-17RA에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 또는 그의 단편을 투여하는 것을 포함하는, 손발톱 또는 두피 건선의 치료 방법 또는 손발톱 또는 두피 건선의 치료제를 제공한다. 본 발명은 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 길항 활성을 갖는 모노클로날 항체 또는 그의 단편을 투여하는 것을 포함하는, 손발톱 또는 두피 건선의 치료 방법 또는 손발톱 또는 두피 건선의 치료제를 제공한다. 상기 길항 활성은 IL-17A의 IL-17RA에 대한 결합의 억제를 포함한다. AM-14 또는 브로달루맙으로 알려진 예시적인 모노클로날 항체는 서열식별번호 (SEQ ID NO): 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 브로달루맙의 전장 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열로서 제시되고, 브로달루맙의 전장 중쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열로서 제시된다. 본원에서 설명되는 연구는 브로달루맙이 12주 처리 후에 두피 또는 손발톱 건선의 치료에서 위약보다 더 효능이 있음을 입증한다.

[0013] 본 발명은 또한 손발톱 또는 두피 건선의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, IL-17RA에 특이적으로 결합하고 길항 활성을 갖는 항체 또는 그의 단편의 용도를 제공한다. 본 발명은 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 길항 활성을 갖는 항체 또는 그의 단편을 포함하는, 손발톱 또는 두피 건선의 치료에 사용하기 위한 조성물을 추가로 제공한다. 상기 길항 활성은 IL-17A가 IL-17RA에 결합하는 것을 억제하는 것을 포함한다.

[0014] 본 발명의 측면은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 손발톱 또는 두피 건선이 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 손발톱 또는 두피 건선의 치료 방법, 또는 손발톱 또는 두피 건선의 치료제이고, 상기 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 손발톱 또는 두피 건선의 치료 방법 또는 손발톱 및 두피 건선의 치료제에서, 모노클로날 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 측면은 손발톱 또는 두피 건선의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 항체 또는 그의 단편의 용도이고, 여기서 조성물은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 항체 또는 그의 단편을 포함하고, 상기 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 손발톱 또는 두피 건선의 치료에 사용할 때, 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명은 항체 또는 그의 단편을 포함하는, 손발톱 또는 두피 건선의 치료에 사용하기 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 항체 또는 그의 단편을 포함하고, 상기 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 손발톱 또는 두피 건선의 치료를 위한 조성물에서, 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체이다.

[0017] 본 발명의 손발톱 건선은 건선 환자의 손발톱에서 발생하는 건선을 의미하고, 함몰 (pitting), 백색손발톱, 속손톱 내 적색 반점, 손발톱 판 부스러짐, 기름 방울 (oil drop) (연어살색반 (salmon patch)) 변색, 손발톱 박리 (onycholysis), 혼탁, 비대, 손발톱 밑바닥 과다각화증, 및 선상 출혈 (splinter hemorrhage) 중 하나 이상

의 발생을 포함한다. 또한, 두피 건선은 건선 환자의 두피에서 발생하는 건선을 의미한다. 손발톱 및 두피의 건선의 종류는 심상성 건선, 관절병성 건선, 농포성 건선, 건선성 홍피증, 방울 건선, 손발바닥 건선, 및 판상 건선 등을 포함한다. 본 발명에서 손발톱 건선 또는 두피 건선이 있는 환자는 또한 그의 신체의 다른 영역에서도 건선이 발생할 수 있고, 예를 들어, 환자는 손발톱 또는 두피에 심상성 건선, 관절병성 건선, 농포성 건선, 건선성 홍피증, 방울 건선 및 판상 건선 등 중에서 하나 이상의 종류의 건선을 갖는 이외에 신체의 다른 영역에 상기 건선이 존재할 수 있다. 별법으로, 환자는 주로 손발톱 또는 두피에 건선을 갖거나 손발톱 또는 두피에만 건선을 가질 수 있다.

[0018] 본 발명의 방법, 용도, 조성물 또는 치료제에서, 손발톱 건선의 중증도는 손발톱 건선 중증도 지수 (NAPSI) 점수 또는 변형된 NAPSI (mNAPSI)를 사용하여 평가된다. 문헌 [Rich and Scher (J. AM. Acad. Dermalol. 49(2): 206-12, 2003)]에서 처음 제안된 NAPSI 척도는 먼저 손발톱을 가상의 수평선 및 수직선을 사용하여 4개의 4분면으로 나눔으로써 결정된다. 이어서, 손발톱 건선의 다음과 같은 8개의 임상 특징을, 각각의 손발톱에 대해 0 내지 32의 NAPSI 점수에 도달하도록 그 특징이 존재하는 4분면의 수 (0 내지 4)를 기초로 하여 평가하였다: 함몰, 백색손발톱, 속손톱 내 적색 반점, 손발톱 판 부스러짐, 기름 방울 (연어살색반) 변색, 손발톱 박리, 손발톱 밑바닥 과다각화증, 및 선상 출혈. 적색 경계가 존재하는 손발톱 박리는 홍반이 없는 손발톱 박리보다 손발톱 건선에 더 특이적이다. 손발톱 건선의 중증도는 0 내지 3 (0 = 없음, 1 = 경도, 2 = 중등도 및 3 = 중증)의 각각의 파라미터의 점진적 변화 정도를 고려하는 변형된 NAPSI (mNAPSI) 척도를 사용하여 평가한다. 예를 들어, 적어도 하나의 발병한 손발톱에 대해 NAPSI 점수가 적어도 6이거나 또는 mNAPSI 점수가 적어도 2 또는 3인 환자는 중등도 내지 중증 손발톱 건선을 갖는 것으로 간주되었다.

[0019] 본 발명의 방법, 용도, 조성물 또는 치료제에서, 두피 건선의 중증도는 건선 두피 중증도 지수 (PSSI) 점수 및/또는 발병한 두피 표면적 (SSA) 점수를 사용하여 평가된다. PSSI는 병발의 정도 및 홍반, 경화 및 표피 박리의 중증도를 기초로 한 건선 영역 중증도 지수 (PASI)의 두피-특이적 변형이다. SSA 수치 점수 (0% 내지 100%)는 건선과 관련된 대상체의 총 SSA의 비율을 측정한다. PSSI ≥ 15 및 SSA ≥ 30%의 환자는 중등도 내지 중증 두피 건선을 갖는 것으로 간주되었다.

[0020] 본 발명의 손발톱 또는 두피 건선 치료 방법은 손발톱 또는 두피에서 발생하는 건선의 중증도 정도를 감소시킬 수 있는 치료 방법이다. 또한, 본 발명의 손발톱 또는 두피 건선의 치료제는 손발톱 또는 두피에서 발생한 건선의 중증도 정도를 감소시킬 수 있는 치료제이다. 또한, 본 발명의 치료 방법은 또한 손발톱 또는 두피에 발생한 건선의 증상을 개선할 수 있는 치료 방법이다. 또한, 본 발명의 치료제는 또한 손발톱 또는 두피에 발생한 건선의 증상을 개선할 수 있는 치료제이다.

[0021] 손발톱에 발생한 건선 (손발톱 건선)의 증상의 개선은 본 발명의 IL-17RA 항원 결합 단백질 투여 전에 비해 투여 후에 NAPSI 점수 또는 mNAPSI 점수의 수치 값의 감소를 의미하고, 바람직하게는 점수의 수치 값은 위약 투여군에 비해 본 발명의 IL-17RA 항원 결합 단백질이 투여된 군에서 감소한다. 또한, 개선은 기준선으로부터 NAPSI 점수 또는 mNAPSI 점수의 평균 변화 %의 감소를 의미하고, 바람직하게는 기준선으로부터 NAPSI 점수 또는 mNAPSI 점수의 평균 변화 %는 위약 투여군에 비해 IL-17RA 항원 결합 단백질이 투여된 군에서 감소한다.

[0022] 또한, 개선은 초기 투여 (기준선)로부터 NAPSI 또는 mNAPSI 점수 평균 개선 %의 증가를 의미하고, 바람직하게는 기준선으로부터 NAPSI 또는 mNAPSI 평균 개선 %는 위약 투여군에 비해 IL-17RA 항원 결합 단백질이 투여된 군에서 증가한다.

[0023] 두피에 발생한 건선 (두피 건선)의 증상의 개선은 IL-17RA 항원 결합 단백질의 투여 전에 비해 투여 후에 PSSI 점수의 수치 값의 감소를 의미하고, 바람직하게는 점수의 수치 값은 위약 투여군 (기준선)에 비해 IL-17RA 항원 결합 단백질이 투여된 군에서 감소한다. 또한, 개선은 기준선으로부터 PSSI 점수의 평균 변화 %의 감소를 의미하고, 바람직하게는 기준선으로부터 PSSI 점수의 평균 변화 %는 위약 투여군에 비해 IL-17RA 항원 결합 단백질이 투여된 군에서 감소한다.

[0024] 또한, 개선은 초기 투여 (기준선)로부터 PSSI 평균 개선 %의 증가를 의미하고, 바람직하게는 기준선으로부터 PSSI 평균 개선 %는 위약 투여군에 비해 IL-17RA 항원 결합 단백질이 투여된 군에서 증가한다.

[0025] 기준선으로부터 NAPSI 또는 PSSI 점수의 평균 변화 %는 다음과 같이 계산된다:

[0026] <식 1>:

[0027] 기준선으로부터 NAPSI, mNAPSI 또는 PSSI 점수의 평균 변화 % (%) = (IL-17RA 항원 결합 단백질의 투여 후

NAPSI, mNAPSI 또는 PSSI 점수/기준선에서의 NAPSI, mNAPSI 또는 PSSI 점수 -1) x 100.

[0028] 기준선으로부터 NAPSI, mNAPSI 또는 PSSI 개선 %는 다음과 같이 계산된다:

[0029] <식 2>:

[0030] 기준선으로부터 NAPSI, mNAPSI 또는 PSSI 개선 % (%) =(1 - IL-17RA 항원 결합 단백질 투여 후 NAPSI, mNAPSI 또는 PSSI 점수/기준선에서의 NAPSI, mNAPSI 또는 PSSI 점수) x 100.

[0031] 예를 들어, 기준선은 초기 투여일이다.

[0032] 또한, 개선은 PSSI-75 또는 PSSI-100의 증가를 의미하고, 바람직하게는 PSSI-75 또는 PSSI-100은 위약 투여군에 비해 IL-17RA 항원 결합 단백질이 투여된 군에서 증가한다. PSSI-75 또는 PSSI-100은 각각 75% 또는 100%의 PSSI 평균 개선 %를 달성하는 환자의 비율을 의미한다.

[0033] 투여되는 위약은 약물이 활성 성분을 함유하지 않는다면 임의의 약물일 수 있지만, 구체적인 예는 항체 제제의 용매 등을 포함한다. 투여는 단일 투여 또는 다중 투여 (이하에서, "연속 투여"로 설명됨)일 수 있다.

[0034] 본 발명의 치료제는 기준선으로부터 NAPSI 또는 mNAPSI의 평균 변화 %가 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소되는 치료제를 포함한다. 추가로, 치료제는 위약 투여군에 비해 치료제가 투여된 군에서 기준선으로부터 NAPSI 또는 mNAPSI의 평균 변화 %가 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소되는 치료제를 포함할 수 있다.

[0035] 본 발명의 치료제는 기준선으로부터 PSSI의 평균 변화 %가 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소되는 치료제를 포함한다. 또한, 치료제는 위약 투여군에 비해 치료제가 투여된 군에서 기준선으로부터 PSSI의 평균 변화 %가 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소되는 치료제를 포함할 수 있다.

[0036] 본 발명의 치료 방법은 기준선으로부터 NAPSI 또는 mNAPSI의 평균 변화 %가 항체 또는 그의 항체 단편이 투여된 군에서 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소되는 치료 방법을 포함한다. 또한, 치료 방법은 기준선으로부터 NAPSI 또는 mNAPSI의 평균 변화 %가 위약 투여군에 비해 항체 또는 그의 항체 단편이 투여된 군에서 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소되는 치료 방법을 포함할 수 있다.

[0037] 본 발명의 치료 방법은 투여 후에 기준선으로부터 PSSI의 평균 변화 %가 항체 또는 그의 항체 단편이 투여된 군에서 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소되는 치료 방법을 포함한다. 또한, 치료 방법은 기준선으로부터 PSSI의 평균 변화 %가 위약 투여군에 비해 항체 또는 그의 항체 단편이 투여된 군에서 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소되는 치료 방법을 포함한다.

[0038] 본 발명의 임의의 치료제, 의약 또는 조성물은 항체 또는 그의 항체 단편이 투여된 군에서 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소된, 기준선으로부터 NAPSI 또는 mNAPSI의 평균 변화 %를 유도하기 위해 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 임의의 치료제, 의약 또는 조성물은 위약 투여군에 비해 항체 또는 그의 항체 단편이 투여된 군에서 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소된, 기준선으로부터 NAPSI 또는 mNAPSI의 평균 변화 %를 유도하기 위해 투여될 수 있다.

[0039] 본 발명의 임의의 치료제, 의약 또는 조성물은 항체 또는 그의 항체 단편이 투여된 군에서 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소된, 투여 후의 기준선으로부터 PSSI의 평균 변화 %를 유도하기 위해 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 임의의 치료제, 의약 또는 조성물은 위약 투여군에 비해 항체 또는 그의 항체 단편이 투여된 군에서 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 감소된, 기준선으로부터 PSSI의 평균 변화 %를 유도하기 위해 투여될 수 있다.

[0040] 한 실시양태에서, 상기 방법으로 치료된 환자 또는 본 발명의 치료제, 의약 또는 조성물이 투여된 환자는 치료 전에 10% 이상 체표면적에서 중등도 내지 중증 판상 건선이 발병한 상태이다. 중등도 내지 중증 손발톱 건선은 하나 이상의 손발톱에 대한 NAPSI 점수가 적어도 6이거나 mNAPSI 점수가 적어도 2 또는 3인 환자를 포함한다. 예를 들어, 중등도 내지 중증 건선이 존재하는 환자는 손발톱의 적어도 하나의 4분면에 함몰, 백색손발톱, 속손

톱 내 적색 반점, 손발톱 판 부스러짐, 기름 방울 (연어살색반) 변색, 손발톱 박리, 손발톱 밑바닥 과다각화증, 선상 출혈의 임상 특징 중 적어도 2개를 갖거나 또는 하나 이상의 손발톱의 하나 초과의 4분면에 상기 임상 특징 중 적어도 하나를 갖는다. 중등도 내지 중증 두피 건선은 적어도 15의 PSSI 점수 및/또는 적어도 30%의 SSA 점수를 갖는 환자를 포함한다.

[0041] 본 발명의 또 다른 측면은 적어도 하나의 발병한 손발톱에 대해 적어도 6의 치료전 NAPSI 점수 또는 적어도 2 또는 3의 치료전 mNAPSI 점수를 갖는 환자에게 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 인간 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 손발톱 건선의 치료 방법을 제공하고, 여기서 상기 인간 모노클로날 항체는 인간 IL-17 수용체 A에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17 수용체 A에 대한 IL-17A의 결합을 억제하고, 조성물은 발병한 손발톱에서 NAPSI 점수를 6 이하 또는 mNAPSI를 3 이하로 감소시켜 유지하기에 효과적인 용량으로 투여된다.

[0042] 임의의 상기 방법에서, 환자는 건선, 예컨대 판상 건선이 발병한 약 20% 이상 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 30% 이상 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 40% 이상 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 50% 이상 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 60% 이상 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 70% 이상 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 80% 이상 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 90% 이상 체표면적을 갖는다.

[0043] 또 다른 측면에서, 본 발명은 적어도 하나의 발병한 손발톱에 대해 적어도 6의 치료전 NAPSI 점수 또는 적어도 2 또는 3의 치료전 mNAPSI 점수를 갖는 환자에서 손발톱 건선의 치료를 위한 치료제, 의약 및 조성물, 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 인간 모노클로날 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고, 예를 들어 모노클로날 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체이고, 조성물은 발병한 손발톱에서 NAPSI 점수를 6 이하 또는 mNAPSI를 3 이하로 감소시켜 유지하기에 효과적인 용량으로 투여된다.

[0044] 임의의 상기 치료제, 의약 또는 조성물은 건선, 예컨대 판상 건선이 발병한 약 10% 내지 약 20%의 체표면적, 또는 건선이 발병한 약 20% 내지 약 30%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 30% 내지 약 40%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 40% 내지 약 50%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 50% 내지 약 60%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 60% 내지 약 70%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 70% 내지 약 80%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 80% 내지 약 90%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 90% 내지 약 100%의 체표면적을 갖는 환자를 치료하기 위해 사용된다.

[0045] 본 발명의 또 다른 측면은 건선, 예컨대 판상 건선이 발병한 50% 미만의 체표면적을 갖는 환자에게 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 손발톱 또는 두피 건선의 치료 방법을 제공하고, 여기서 상기 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17 수용체 A에 대한 IL-17A의 결합을 억제한다. 예를 들어, 모노클로날 항체는 인간 IL-17RA에는 특이적으로 결합하고 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체이다. 예를 들어, 상기 방법에서 환자는 건선, 예컨대 판상 건선이 발병한 50% 미만의 체표면적, 또는 건선이 발병한 40% 미만의

체표면적 또는 건선이 발병한 30% 미만의 체표면적, 또는 건선이 발병한 20% 미만의 체표면적, 또는 건선이 발병한 10% 미만의 체표면적을 갖는다.

[0046] 본 발명의 또 다른 측면은 손발톱 또는 두피 건선의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 항체 또는 그의 단편의 용도를 제공하고, 여기서 의약은 건선, 예컨대 판상 건선이 발병한 50% 미만의 체표면적을 갖는 환자에게 투여하기 위한 것이고, 항체는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되고, 상기 항체는 인간 IL-17 수용체 A에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제한다. 상기 항체는 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체일 수 있다. 예를 들어, 상기 의약은 건선, 예컨대 판상 건선이 발병한 50% 미만의 체표면적, 또는 건선이 발병한 40% 미만의 체표면적 또는 건선이 발병한 30% 미만의 체표면적, 또는 건선이 발병한 20% 미만의 체표면적, 또는 건선이 발병한 10% 미만의 체표면적 또는 건선이 발병한 7% 미만의 체표면적 또는 건선이 발병한 5% 미만의 체표면적 또는 건선이 발병한 2% 미만의 체표면적을 갖는 환자에게 투여될 수 있다.

[0047] 본 발명의 또 다른 측면은 건선, 예컨대 판상 건선이 발병한 10% 미만의 체표면적을 갖는 환자에게 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 인간 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 손발톱 또는 두피 건선의 치료 방법을 제공하고, 여기서 상기 항체는 인간 IL-17 수용체 A에 특이적으로 결합한다. 상기 항체는 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체일 수 있다.

[0048] 한 실시양태에서, 본 발명의 상기 방법으로 치료된, 또는 본 발명의 치료제, 의약 또는 조성물로 치료된 환자는 중등도 내지 중증 손발톱 또는 두피 건선이 발병한 10% 이하의 체표면적을 갖는다. 중등도 내지 중증 손발톱 건선은 하나 이상의 손발톱에 대한 NAPSI 점수가 적어도 6이거나 mNAPSI 점수가 적어도 3 또는 2인 환자를 포함한다. 예를 들어, 중등도 내지 중증 건선이 존재하는 환자는 손발톱의 적어도 하나의 4분면에 함몰, 백색손발톱, 속손톱 내 적색 반점, 손발톱 판 부스러짐, 기름 방울 (연어살색반) 변색, 손발톱 박리, 손발톱 밑바닥 과다각화증, 선상 출혈의 임상 특징 중 적어도 2개를 갖거나 또는 하나 이상의 손발톱의 하나 초과의 4분면에 상기 임상 특징 중 적어도 하나를 갖는다. 중등도 내지 중증 두피 건선은 적어도 15의 PSSI 점수 및/또는 적어도 30%의 SSA 점수를 갖는 환자를 포함한다.

[0049] 본 발명의 또 다른 측면은 적어도 하나의 발병한 손발톱에 대한 치료전 NAPSI 점수가 적어도 6이거나 치료전 mNAPSI 점수가 적어도 3 또는 적어도 2인 환자에게 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 손발톱 건선의 치료 방법을 제공하고, 상기 인간 모노클로날 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하고, 예를 들어 모노클로날 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체이고, 조성물은 환자의 손발톱 또는 두피 건선의 중증도를 감소시키기에 효과적인 용량 및 빈도로 투여된다. 특정 실시양태에서, 환자의 NAPSI 점수는 6 이하로 감소된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 mNAPSI 점수는 발병한 손발톱에 대해 3 이하로 감소된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 NAPSI 점수는 발병한 손발톱에서 6 이하에서 유지되거나, 또는 환자의 mNAPSI 점수는 3 이하에서 유지된다.

[0050] 본 발명의 또 다른 측면은 손발톱 건선의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 항체 또는 그의 단편의 용도를 제공하고, 여기서 의약은 적어도 하나의 발병한 손발톱에 대한 치료전 NAPSI 점수가 적어도 6이거나 치료전 mNAPSI

점수가 적어도 3 또는 적어도 2인 환자에게 투여하기 위한 것이고, 의약은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 인간 항체 또는 그의 단편을 포함하고, 상기 항체는 인간 IL-17 수용체 A에 특이적으로 결합하고, 예를 들어 모노클로날 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17RA에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체이고, 의약은 환자의 손발톱 또는 두피 건선의 중증도를 감소시키기에 효과적인 용량 및 빈도로 투여된다. 특정 실시양태에서, 환자의 NAPSI 점수는 6 이하로 감소된다. 다른 실시양태에서, 환자의 mNAPSI 점수는 발병한 손발톱에 대해 3 이하로 감소된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 NAPSI 점수는 발병한 손발톱에서 6 이하에서 유지되거나, 또는 환자의 mNAPSI 점수는 3 이하에서 유지된다.

[0051] 본 발명의 또 다른 측면은 손발톱 건선의 치료를 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 적어도 하나의 발병한 손발톱에 대한 치료전 NAPSI 점수가 적어도 6이거나 mNAPSI 점수가 적어도 3 또는 적어도 2인 환자에게 투여하기 위한 것이고, 조성물은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 인간 항체 또는 그의 단편을 포함하고, 상기 인간 모노클로날 항체는 인간 IL-17 수용체 A에 특이적으로 결합하고 상기 IL-17 수용체 A에 대한 IL-17A의 결합을 억제하고, 조성물은 환자의 손발톱 또는 두피 건선의 중증도를 감소시키기에 효과적인 용량 및 빈도로 투여된다. 특정 실시양태에서, 환자의 NAPSI 점수는 6 이하로 감소된다. 다른 실시양태에서, 환자의 mNAPSI 점수는 발병한 손발톱에 대해 3 이하로 감소된다. 다른 실시양태에서, 환자의 NAPSI 점수는 6 이하에서 유지되거나, 또는 환자의 mNAPSI 점수는 3 이하에서 유지된다.

[0052] 임의의 상기 방법 또는 임의의 치료제에서, 의약 또는 조성물은 건선, 예컨대 판상 건선으로 고통받고, 건선이 발병한 약 9.75% 이하의 체표면적을 갖는 환자에게 투여되거나 또는 환자는 건선이 발병한 약 9.5% 이하의 체표면적을 갖거나 또는 환자는 건선이 발병한 약 9.25% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 9% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 8.5% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 8% 이하의 체표면적을 갖거나 또는 환자는 건선이 발병한 약 7.5% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 7% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 6.5% 이하의 체표면적을 갖거나 또는 환자는 건선이 발병한 약 6% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 5.5% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 5% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 4.5% 이하의 체표면적을 갖거나 또는 환자는 건선이 발병한 약 4% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 3.5% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 3% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 2.75% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 2.5% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 2.5% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 2% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 1.75% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 1.5% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 1.25% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 1% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 0.9% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 0.8% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 0.7% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 0.6% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 0.5% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 0.4% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 0.3% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 0.2% 이하의 체표면적을 갖거나, 또는 환자는 건선이 발병한 약 0.1% 이하의 체표면적을 갖는다.

[0053] 임의의 상기 방법 또는 임의의 치료제에서, 의약 또는 조성물은 건선, 예컨대 판상 건선으로 고통받고, 건선이 발병한 약 5% 내지 약 9.9%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 2.5% 내지 약 9%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 19% 내지 약 9%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 4% 내지 약 8%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 2% 내지 약 8%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 1% 내지 약 8%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 3% 내지 약 7%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 2% 내지 약 7%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 1% 내지 약 7%의 체표면적

또는 건선이 발병한 약 2% 내지 약 6%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 1% 내지 약 6%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 0.5% 내지 약 6%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 1% 내지 약 5%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 0.75% 내지 약 5%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 0.5% 내지 약 5%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 1% 내지 약 4%의 체표면적 또는 건선이 발병한 0.75% 내지 약 4%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 0.5% 내지 약 4%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 0.25% 내지 약 4%의 체표면적 또는 건선이 발병한 0.5% 내지 약 2%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 0.25% 내지 약 2%의 체표면적 또는 건선이 발병한 약 0.5% 내지 약 1%의 체표면적을 갖는 환자에게 투여된다.

[0054] 본 발명의 또 다른 측면은 치료전 PSSI 점수가 적어도 15 또는 적어도 10 또는 적어도 5이거나 또는 치료전 SSA 점수가 적어도 30%, 또는 적어도 20% 또는 적어도 10%인 환자에게 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되는 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 두피 건선의 치료 방법을 제공하고, 여기서 상기 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합한다. 항체 또는 그의 단편은 상기 IL-17 수용체 A에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 환자의 PSSI 점수는 14 이하로 감소된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 PSSI 점수는 14 이하에서 유지된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 SSA는 25% 이하로 감소된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 SSA는 25% 이하에서 유지된다.

[0055] 본 발명의 또 다른 측면은 두피 건선을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 항체 또는 그의 단편의 용도를 제공하고, 여기서 의약은 치료전 PSSI 점수가 적어도 15 또는 적어도 10 또는 적어도 5이거나 또는 치료전 SSA 점수가 적어도 30%, 또는 적어도 20% 또는 적어도 10%인 환자에게 투여하기 위한 것이고, 항체 또는 그의 단편은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되고, 상기 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합한다. 항체 또는 그의 단편은 상기 IL-17 수용체 A에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 환자의 PSSI 점수는 14 이하로 감소된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 PSSI 점수는 14 이하에서 유지된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 SSA는 25% 이하로 감소된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 SSA는 25% 이하에서 유지된다.

[0056] 본 발명의 또 다른 측면은 두피 건선의 치료에 사용하기 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 치료전 PSSI 점수가 적어도 15 또는 적어도 10 또는 적어도 5이거나 또는 치료전 SSA 점수가 적어도 30%, 또는 적어도 20% 또는 적어도 10%인 환자에게 투여하기 위한 것이고, 항체 또는 그의 단편은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체; 서열식별번호: 9의 전장 경쇄 및 서열식별번호: 10의 전장 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로부터 선택되고, 상기 항체는 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합한다. 항체 또는 그의 단편은 상기 IL-17 수용체 A에 대한 IL-17A의 결합을 억제하는 인간 모노클로날 항체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 환자의 PSSI 점수는 14 이하로 감소된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 PSSI 점수는 14 이하에서 유지된다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 SSA는 25% 이하로 감소된다.

[0057] 예를 들어, 상기 방법은 특정 용량을 투여하는 것을 포함하거나 또는 임의의 치료제, 의약 또는 조성물은 14 이하의 PSSI 점수, 또는 13 이하의 PSSI 점수, 12 이하의 PSSI 점수, 10 이하의 PSSI 점수, 9 이하의 PSSI 점수, 8 이하의 PSSI 점수, 7 이하의 PSSI 점수, 6 이하의 PSSI 점수, 5 이하의 PSSI 점수, 4 이하의 PSSI 점수, 3 이하의 PSSI 점수, 2 이하의 PSSI 점수, 1 이하의 PSSI 점수로 감소시켜 유지하기에 효과적인 항체 또는 그의 단편의 용량을 포함한다. 임의의 상기 방법의 항체 또는 그의 단편의 용량은 12 내지 14의 PSSI 점수, 또는 10

내지 14의 PSSI 점수, 또는 8 내지 14의 PSSI 점수, 또는 6 내지 14의 PSSI 점수, 또는 4 내지 14의 PSSI 점수, 또는 2 내지 14의 PSSI 점수, 또는 10 내지 12의 PSSI 점수, 또는 8 내지 12의 PSSI 점수, 또는 6 내지 12의 PSSI 점수, 또는 4 내지 12의 PSSI 점수, 또는 2 내지 12의 PSSI 점수, 또는 8 내지 10의 PSSI 점수, 또는 6 내지 10의 PSSI 점수, 또는 4 내지 10의 PSSI 점수, 또는 2 내지 10의 PSSI 점수, 또는 6 내지 8의 PSSI 점수, 또는 4 내지 8의 PSSI 점수, 또는 2 내지 8의 PSSI 점수, 또는 4 내지 6의 PSSI 점수, 또는 2 내지 6의 PSSI 점수, 또는 2 내지 4의 PSSI 점수를 유도한다.

[0058] 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 특정 용량을 투여하는 것을 포함하거나 또는 임의의 치료제, 의약 또는 조성물은 25% 이하의 SSA 점수, 또는 20% 이하의 SSA 점수, 또는 15% 이하의 SSA 점수, 또는 10% 이하의 SSA 점수, 또는 5% 이하의 SSA 점수, 또는 2% 이하의 SSA 점수로 감소시키거나 이로 유지하기에 효과적인 항체 또는 그의 단편의 용량을 포함한다. 임의의 상기 방법의 항체 또는 그의 단편의 용량은 20% 내지 30%의 SSA 점수, 또는 15% 내지 30%의 SSA 점수, 또는 10% 내지 30%의 SSA 점수, 또는 20% 내지 25%의 SSA 점수, 또는 15% 내지 25%의 SSA 점수, 또는 10% 내지 25%의 SSA 점수, 또는 5% 내지 25%의 SSA 점수, 또는 15% 내지 20%의 SSA 점수, 또는 10% 내지 20%의 SSA 점수, 또는 5% 내지 20%의 SSA 점수, 또는 12% 내지 15%의 SSA 점수, 또는 10% 내지 15%의 SSA 점수, 또는 5% 내지 15%의 SSA 점수, 또는 2% 내지 15%의 SSA 점수, 또는 7% 내지 10%의 SSA 점수, 또는 5% 내지 10%의 SSA 점수, 또는 2% 내지 10%의 SSA 점수, 또는 5% 내지 7%의 SSA 점수, 또는 2% 내지 7%의 SSA 점수, 또는 2% 내지 5%의 SSA 점수를 유도한다.

[0059] 임의의 상기 방법에서, 항원 결합 단백질, 예컨대 항체 또는 그의 단편은 피하 주사, 예컨대 피하 자동주사, 병변내 주사, 국소 투여, 또는 정맥내 주사 또는 주입을 통한 전신 투여에 의해 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 항원 결합 단백질은 단독으로 또는 손발톱 또는 두피 건선의 또 다른 치료와 조합하여 투여될 수 있다.

[0060] 임의의 상기 치료제, 의약 또는 조성물은 피하 주사, 예컨대 피하 자동주사, 병변내 주사, 국소 투여, 또는 정맥내 주사 또는 주입을 통한 전신 투여에 의해 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 치료제, 의약 또는 조성물은 단독으로 또는 손발톱 또는 두피 건선의 또 다른 치료와 조합하여 투여될 수 있다.

[0061] 임의의 상기 방법에서, 항체 또는 그의 단편은 제2 치료제와 함께 투여된다. 또한, 임의의 상기 치료제, 의약 및 조성물은 제2 치료제와 함께 투여될 수 있다. 제2 치료제는 상기 항체 또는 그의 단편을 포함하는 상기 조성물의 투여 전에, 투여와 동시에, 또는 투여 후에 투여된다.

[0062] 한 실시양태에서, 제2 치료제는 국소 치료제, 예컨대 플루오로우라실, 디트라놀, 타자로텐, 시클로스포린, 칼시뉴린 억제제, 트리암시놀론, 플루오시노나이드, 국소 스테로이드, 비타민 D_3, 비타민 D_3 유사체, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 칼시포트리올, 클로베타솔, 사미올 (XAMIOL) 및 다이보베트 (DAIVOBET), 코울 타르, 우레아, 코르티코스테로이드, 레티노이드, 안트랄린, 국소 메타트렉세이트, 각질용해제, 살리실산, 토파시티납, 아프레밀라스트, 국소 JAK 억제제 및 이들의 조합물이다.

[0063] 한 실시양태에서, 제2 치료제는 전신 치료제, 예컨대 레티노이드, 아시트레틴 시클로스포린, 메토트렉세이트, 아프레밀라스트, 토파시티닙, 경구 JAK 억제제, 경구 PI3 키나제 억제제, 경구 MAP 키나제 억제제, 푸마덤 (Fumaderm), 푸마레이트, 디메틸 푸마레이트, 술파살라진, 레플루노마이드, 칼시뉴린 억제제, 아자티오프린, 티오구아닌, 히드록시우레아, 히드록시클로로퀸, 술파살라진 및 항진균제 및 이들의 조합물이다. 제2 치료제는 또한 생물제제, 예컨대 길항제, 예를 들어 TNF, IL-17, IL-12/23, 또는 IL-23에 특이적인 항체 또는 키메라 단백질, 예컨대 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트, 알레파셉트, 우스테키누맙, 익세키주맙, 세쿠키누맙, 구셀쿠맙, 및 이들의 조합물이다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 제2 치료는 트리암시놀론 아세토나이드 광화학요법, 레이저 요법, 엑시머 (Excimer) 레이저, UVA와 함께 사용되는 경구/국소 소랄렌 (PUVA), 펄스형 색소 (pulsed dye) 레이저, 방사선 요법, 표재부 방사선 요법, 전자빔 요법, 그렌즈선 (Grenz ray) 요법, 피부절제기 면도, 알로에 베라 추출물, 협대역 U 요법, UV 요법 및 이들의 조합물이다.

[0065] 임의의 제2 치료제는 조합되고, 예컨대 국소 요법은 하나 이상의 전신 치료제와 조합되거나, 또는 국소 치료제는 하나 이상의 트리암시놀론 아세토나이드 광화학요법, 레이저 요법, 엑시머 레이저, UVA와 함께 사용되는 경구/국소 소랄렌 (PUVA), 펄스형 색소 레이저, 방사선 요법, 표재부 방사선 요법, 전자빔 요법, 그렌즈선 요법, 피부절제기 면도, 알로에 베라 추출물, UV 요법과 조합되거나 또는 전신 치료제는 하나 이상의 트리암시놀론 아세토나이드 광화학요법, 레이저 요법, UVA와 함께 사용되는 경구/국소 소랄렌 (PUVA), 펄스형 색소 레이저, 방사선 요법, 표재부 방사선 요법, 전자빔 요법, 그렌즈선 요법, 피부절제기 면도, 알로에 베라 추출물, 협대역 U

요법 및 UV 요법 및 이들의 조합과 조합된다.

[0066] 본 발명의 임의의 방법, 의약, 조성물 또는 치료제에서, 투여되는 항체는 a. 인간 항체; b. 인간화 항체; c. 키메라 항체; d. 모노클로날 항체; e. 항원 결합 항체 단편; f. 단일쇄 항체; g. 디아바디 (diabody); h. 트리아바디 (triabody); i. 테트라바디 (tetrabody); j. Fab 단편; k. F(ab')2 단편; l. IgD 항체; m. IgE 항체; n. IgM 항체; o. IgG1 항체; p. IgG2 항체; q. IgG3 항체; 및 r. IgG4 항체로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 본 발명의 임의의 방법에서, 항체는 인간 IgG2 모노클로날 항체이다.

[0067] 본 발명의 임의의 방법, 의약, 조성물 또는 치료제에서, 투여되는 조성물은 제약 조성물이고, 제약 조성물은 제약상 허용되는 희석제를 추가로 포함한다. 특히, 제약 조성물은 글루탐산 버퍼 및 100 내지 150 mg/ml의 농도의 IL-17RA 항원 결합 단백질의 수용액인 제제를 포함하고, 여기서 a) 상기 글루탐산 버퍼는 5-30 mM±0.2 mM의 글루탐산 농도를 포함하고; b) 상기 글루탐산 버퍼의 pH는 4.5-5.2±0.2이고; c) 상기 제제는 2-4% 프롤린 (w/v) 및 0.005-0.02% (w/v) 폴리소르베이트 20을 추가로 포함한다. 상기 제제의 오스몰 농도 (osmolarity)는 275 내지 325 osm이고, 점도는 25℃에서 5 내지 7 cP이다.

도면의 간단한 설명

[0068] 도 1은 실시예 1에서 설명되는 임상 연구의 전반적인 개요를 제시한다.

도 2는 2주마다 연구 대상체에서 측정된 PSSI-75를 제시한다. y-축은 반응자의 비율을 나타낸다.

도 3은 2주마다 연구 대상체에서 측정된 PSSI-100을 제시한다. y-축은 반응자의 비율을 나타낸다.

도 4는 기준선으로부터 PSSI 개선 %를 제시한다. y-축은 반응자의 비율을 나타낸다.

도 5는 실시예 1의 연구 유도기에서 치료군에 의한 NAPSI 점수를 제시한다. y-축은 관찰된 NAPSI 점수를 제시한다.

도 6은 52주에 걸쳐 유도기에서 치료군에 의한 비-재무작위 선발 (rerandomized) 대상체에 대한 NAPSI 점수를 제시한다. y-축은 관찰된 NAPSI 점수를 제시한다.

도 7은 실시예 2에서 설명되는 II상 연구에서 측정된, 기준선으로부터 NAPSI 점수의 평균 변화 % (패널 A) 및 기준선으로부터 PSSI의 평균 변화 %를 제시한다. 수평 축은 브로달루맙 또는 위약의 초기 투여로부터 경과한 주를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 발명의 상세한 설명

[0070] 본원에서 사용되는 섹션 표제는 단지 구성상 목적을 위한 것으로서, 설명되는 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0071] 재조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성, 조직 배양 및 형질전환, 단백질 정제 등을 위해 표준 기술이 사용된다. 효소 반응 및 정제 기술은 제조자의 지침에 따라 또는 관련 기술 분야에서 통상 수행되는 바와 같이 또는 본원에서 설명되는 바와 같이 수행된다. 하기 절차 및 기술은 일반적으로 관련 기술 분야에 공지되고 본원 명세서 전체에 걸쳐 언급되고 논의되는 다양한 일반적인 및 보다 구체적인 참고문헌에서 설명되는 통상적인 방법에 따라 수행된다. 예를 들어, 임의의 목적을 위해 본원에 참고로 포함된 문헌 [Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.]을 참고한다. 구체적인 정의가 제시되지 않으면, 본원에서 설명되는 분석 화학, 유기 화학, 및 의약 및 제약 화학과 관련하여 사용된 용어, 및 실험 절차 및 기술은 관련 기술 분야에 공지되고 통상적으로 사용되는 것이다. 표준 기술은 화학적 합성, 화학적 분석, 제약 제제, 제제, 및 전달 및 환자의 치료를 위해 사용된다.

[0072] <u>IL-17A, IL-17F, 및 IL-17RA</u>

[0073] IL-17A 및 IL-17F의 생물학적 활성은 IL-17RA에 의존성이다. 본원에서 사용된 "IL-17 수용체 A" 또는 "IL-17RA" (본원에서 교환가능하게 사용되고, IL-17 수용체 및 IL-17R은 동일한 수용체를 의미함)는 세포 표면 수용체 및 수용체 복합체 (비제한적인 예를 들어 IL-17RA-IL-17RC 복합체 및 IL-17RA-IL-17RB)를 의미한다. 특정 이론에 매이지 않지만, 상이한 IL-17RA 수용체 복합체는 IL-17A, IL-17F, IL-17A/F 및 IL-17C 중 하나 이상의 리간드에 결합하고, 따라서 세포 내의 신호 전달 경로를 개시시키는 것으로 알려져 있다. IL-17RA 단백질은 또

한 변이체를 포함한다. IL-17RA 단백질은 또한 단편, 예컨대 막횡단 도메인의 전부 또는 일부 및/또는 세포내 도메인을 갖지 않는 세포외 도메인, 및 세포외 도메인의 단편을 포함한다. IL-17RA의 클로닝, 특성 결정, 및 제조는 예를 들어 그 전부가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 6,072,033에 기재되어 있다. 인간 IL-17RA의 아미노산 서열은 서열식별번호: 13에 제시된다. 본 발명의 방법에 유용한 huIL-17RA의 가용성 형태는 IL-17A 및/또는 IL-17F, 또는 IL-17A 및/또는 IL-17F의 이형체 (heteromeric) 버전에 결합하는 능력을 보유하는, 세포외 도메인 또는 신호 펩티드가 결여된 성숙 형태 또는 세포외 도메인의 단편을 포함한다. IL-17RA의 다른 형태는 IL-17RA이 IL-17A 및/또는 IL-17F, 또는 IL-17A 및/또는 IL-17F의 이형체 버전에 결합하는 능력을 보유하는 한, 서열식별번호: 13의 천연 IL-17RA에 적어도 70% 내지 99% 상동성이고 미국 특허 6,072,033에 기재된 뮤테인 (mutein) 및 변이체를 포함한다. 용어 "IL-17RA"는 또한 IL-17RA 아미노산 서열의 번역후 변형을 포함한다. 번역후 변형은 N- 및 O-연결 글리코실화를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0074] <u>IL-17RA 항원 결합 단백질</u>

[0075] 본 발명은 또한 IL-17RA에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질을 투여하는 것을 포함하는, 두피 및 손발톱 건선의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 그 전부가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 7,767,206에 기재된 IL-17RA 항원 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다.

[0076] 특정 측면에서, 본 발명은 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항체를 투여하거나 또는 서열식별번호: 11의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 경쇄 및 서열식별번호: 12의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 중쇄를 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하는, 두피 및 손발톱 건선의 치료 방법을 제공한다. 상기 항체는 그 전부가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 7,767,206에 상세하게 설명되어 있다. 상기 항체는 또한 브로달루맙으로도 언급된다.

[0077] 예를 들어, 본 발명의 방법은 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체; 및 이들의 단편, 유도체, 뮤테인, 및 변이체를 투여하는 것을 포함한다.

[0078] 예를 들어, 항원 결합 단백질의 실시양태는 그를 필요로 하는 대상체의 IL-17RA에 특이적으로 결합하는 펩티드 및/또는 폴리펩티드 (임의로 번역후 변형 포함)를 포함한다. 항원 결합 단백질의 실시양태는 IL-17RA에 특이적으로 결합하는, 본원에서 다양하게 규정되는 항체 및 그의 단편을 포함한다. 본 발명의 측면은 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 길항 활성을 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 길항 활성은 IL-17RA와 수용체의 리간드 사이의 결합의 억제 여부와 상관없이, 그 활성이 IL-17RA의 생물학적 반응을 억제한다면 임의의 활성일 수 있다. 생물학적 반응의 구체적인 예는 IL-17RA 발현 세포의 증식, 침윤 및 이동, IL-17RA 발현 세포로부터 시토카인 생산 등을 포함한다. 본 발명의 측면은 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 IL-17A 및/또는 IL-17F가 IL-17RA, 또는 IL-17RA 및 IL-17RC의 이형체 복합체에 결합하여 활성화하는 것을 억제하는 항체를 포함한다. 명세서 전체에 걸쳐서, IL-17A 및/또는 IL-17F를 억제한다고 언급될 때, 이것은 또한 IL-17A 및 IL-17F의 이형체를 억제하는 것을 포함하는 것으로 이해된다. 본 발명의 측면은 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고, IL-17RA가 동종체 (homomeric) 또는 이형체 기능적 수용체 복합체, 비제한적인 예를 들어 IL-17RA-IL-17RC 복합체를 형성하는 것을 부분적으로 또는 완전히 억제하는 항체를 포함한다. 본 발명의 측면은 인간 IL-17RA에 특이적으로 결합하고 IL-17RA가 동종체 또는 이형체 기능적 수용체 복합체, 비제한적인 예를 들어 IL-17RA/IL-17RC 복합체를 형성하는 것을 부분적으로 또는 완전히 억제하고, IL-17A 및/또는 IL-17F 또는 IL-17A/IL-17F 이형체가 IL-17RA 또는 IL-17RA 이형체 수용체 복합체에 결합하는 것을 반드시 억제하지는 않는 항체를 포함한다.

[0079] 본 발명의 항원 결합 단백질은 IL-17RA에 특이적으로 결합한다. 본원에서 사용된 "특이적으로 결합하다"는 항원 결합 단백질이 다른 단백질보다 IL-17RA에 우선적으로 결합함을 의미한다. 일부 실시양태에서, "특이적으로 결합하다"는 IL-17RA 항원 결합 단백질이 다른 단백질보다 IL-17RA에 보다 높은 친화도를 갖는다는 것을 의미한다. 예를 들어, 평형 해리 상수는 $< 10^{-7}$ 내지 10^{-11} M, 또는 $<10^{-8}$ 내지 $<10^{-10}$ M, 또는 $<10^{-9}$ 내지 $<10^{-10}$ M이다.

[0080] 본원에서 설명되는 IL-17RA 항체의 다양한 실시양태를 언급할 때, 이것은 또한 그의 IL-17RA-결합 단편을 포함하는 것으로 이해된다. IL-17RA-결합 단편은 IL-17RA에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는, 본원에서 설명되는 임의의 항체 단편 또는 도메인을 포함한다. 상기 IL-17RA-결합 단편은 본원에서 설명되는 임의의 스캐폴드 (scaffold)에 존재한다. 상기 IL-17RA-결합 단편은 또한 명세서 전체에 걸쳐 설명되는 바와 같이 IL-17RA의

활성화를 억제하는 능력을 갖는다.

[0081] 추가의 변형에서, 항원 결합 단백질은 A) 임의의 서열식별번호: 4-6의 H-CDR1, H-CDR2, 및 H-CDR3을 포함하는 중쇄 아미노산 서열, 및 B) 임의의 서열식별번호: 1-3의 L-CDR1, L-CDR2, 및 L-CDR3을 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 변형에서, 항원 결합 단백질은 서열식별번호: 4-6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 중쇄 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 1-3으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 경쇄 아미노산 서열에 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0082] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-17RA에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질; 및 그의 단편, 유도체, 뮤테인, 및 변이체를 제공하고, 상기 항원 결합 단백질은 항체 AM-14의 경쇄 CDR1 (서열식별번호: 1), CDR2 (서열식별번호: 2), CDR3 (서열식별번호: 3) 및 중쇄 CDR1 (서열식별번호: 4), CDR2 (서열식별번호: 5), CDR3 (서열식별번호: 5)의 CDR 서열로부터 총 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 이하의 아미노산 부가, 치환, 및/또는 결실에 의해 상이한 경쇄 CDR1, CDR2, CDR3 및 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다.

[0083] 또 다른 실시양태에서, 경쇄 가변 도메인은 중등도의 엄격한 조건 하에서 서열식별번호: 11의 경쇄 폴리뉴클레오티드 서열의 상보체에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산의 서열을 포함한다.

[0084] 또 다른 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 중등도의 엄격한 또는 엄격한 조건 하에서 서열식별번호: 12의 중쇄 폴리뉴클레오티드 서열의 상보체에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산의 서열을 포함한다.

[0085] 따라서, 다양한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 인간 및 모노클로날 항체, 이중특이적 항체, 디아바디, 미니바디 (minibody), 도메인 항체, 합성 항체 (때때로 본원에서 "항체 모방체"로 언급됨), 키메라 항체, 항체 융합체 (때때로 "항체 접합체"로 언급됨), 및 각각의 단편을 비롯한 전통적인 항체의 스캐폴드를 포함한다. 상기 설명된 CDR 및 CDR의 조합은 임의의 다음의 스캐폴드 내에 이식된다.

[0086] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 다양하게 본원에서 설명되는 바와 같이 항원에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 다양한 형태의 단량체 또는 다량체 단백질을 의미한다. 특정 실시양태에서, 항체는 재조합 DNA 기술에 의해 생산된다. 추가의 실시양태에서, 항체는 천연 생성 항체의 효소에 의한 또는 화학적 절단에 의해 생산된다. 또 다른 측면에서, 항체는 a) 인간 항체; b) 인간화 항체; c) 키메라 항체; d) 모노클로날 항체; e) 폴리클로날 항체; f) 재조합 항체; g) 항원 결합 항체 단편; h) 단일쇄 항체; i) 디아바디; j) 트리아바디; k) 테트라바디; l) Fab 단편; m) F(ab')2 단편; n) IgD 항체; o) IgE 항체; p) IgM 항체; q) IgA 항체; r) IgG1 항체; s) IgG2 항체; t) IgG3 항체; 및 u) IgG4 항체로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0087] "인간화 항체"는 일반적으로 인간 항체에서 발견되는 서열 대신에 교환된 가변-도메인 프레임워크 영역을 갖는 비-인간 항체를 의미한다. 일반적으로, 인간화 항체에서, CDR을 제외한 전체 항체는 인간 기원의 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되거나 또는 그의 CDR 내를 제외하고 상기 항체와 동일하다. 그의 일부 또는 전부가 비-인간 유기체에서 기원하는 핵산에 의해 코딩되는 CDR은 항체를 생성하기 위해 인간 항체 가변 영역의 베타-시트 프레임워크 내에 이식되고, 그 특이성은 이식된 CDR에 의해 결정된다. 상기 항체의 생성은 예를 들어, WO 92/11018, 문헌 [Jones, 1986, Nature 321:522-525], [Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-1536]에 기재되어 있다. 인간화 항체는 또한 유전자 조작된 면역계를 갖는 마우스를 사용하여 생성될 수 있다 (Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654). 본 발명에서, 확인된 CDR은 인간이고, 따라서 상기 측면에서 인간화 및 키메라 항체 둘 모두는 일부의 비-인간 CDR을 포함하고; 예를 들어, CDRH3 및 CDRL3 영역을 포함하는 인간화 항체가 생성되고, 여기서 하나 이상의 다른 CDR 영역은 상이한 특별한 기원에서 유래된다.

[0088] 한 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 단백질은 다중특이적 항체, 특히 때때로 "디아바디"로도 언급되는 이중특이적 항체이다. 이들은 2개 (또는 그 초과)의 상이한 항원에 결합하는 항체이다. 디아바디는 관련 기술 분야에 알려진 다양한 방식으로 제조될 수 있고 (Holliger and Winter, 1993, Current Opinion Biotechnol. 4:446-449), 예를 들어 화학적으로 또는 하이브리드 하이브리도마로부터 제조될 수 있다.

[0089] 한 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 단백질은 미니바디이다. 미니바디는 CH3 도메인에 연결된 scFv를 포함하는 최소화된 항체-유사 단백질이다 (Hu et al., 1996, Cancer Res. 56:3055-3061).

[0090] 한 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 단백질은 IL-17RA에 대한 결합 특이성을 보유하는, 본원에서 개요를 설명한 임의의 항체의 단편인 항체 단편이다. 다양한 실시양태에서, 항체 결합 단백질은 F(ab), F(ab'), F(ab')2, Fv, 또는 단일쇄 Fv 단편을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 최소한, 본원에서 의미하는 항체는 경쇄 또는 중

쇄 가변 영역의 전부 또는 일부, 예컨대 하나 이상의 CDR을 포함하는 IL-17RA에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0091] IL-17RA-결합 항체 단편의 추가의 예는 다음을 포함하고, 이로 제한되지 않는다: (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fab 단편, (ii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, (iii) 단일 항체의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (iv) 단일 가변으로 이루어진 dAb 단편 (Ward et al., 1989, Nature 341:544-546), (v) 단리된 CDR 영역, (vi) 2개의 연결된 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편, (vii) VH 도메인 및 VL 도메인이 2개의 도메인이 회합하여 항원 결합 부위를 형성하도록 허용하는 펩티드 링커에 의해 연결된 단일쇄 Fv 분자 (scFv) ([Bird et al., 1988, Science 242:423-426], [Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879-5883]), (viii) 이중특이적 단일쇄 Fv 이량체 (PCT/US92/09965) 및 (ix) 유전자 융합에 의해 구축된 "디아바디" 또는 "트리아바디", 다가 또는 다중특이적 단편 ([Tomlinson et. al., 2000, Methods Enzymol. 326:461-479]; WO94/13804; [Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448]). 항체 단편은 변형된다. 예를 들어, 분자는 VH 및 VL 도메인을 연결하는 디술피드 다리의 도입에 의해 안정화된다 (Reiter et al., 1996, Nature Biotech. 14: 1239-1245). 본 발명의 측면은 이들 단편의 비-CDR 성분이 인간 서열인 실시양태를 포함한다.

[0092] 한 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 단백질은 완전한 인간 항체이다. 상기 개요를 설명한 바와 같은 상기 실시양태에서, 구체적인 구조는 CDR 영역을 포함하는 도시된 완전한 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 추가의 실시양태는 본 발명의 하나 이상의 CDR을, 다른 인간 항체로부터 유래한 다른 CDR, 프레임워크 영역, J 및 D 영역, 불변 영역 등을 이용한다. 예를 들어, 본 발명의 CDR은 임의의 수의 인간 항체, 특히 상업적으로 관련되는 항체의 CDR을 교체할 수 있다.

[0093] 단일쇄 항체는 아미노산 다리 (짧은 펩티드 링커)를 통해 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 (Fv 영역) 단편을 연결하여 단일 폴리펩티드 사슬을 생성함으로써 형성된다. 상기 단일쇄 Fv (scFv)는 펩티드 링커를 코딩하는 DNA를 2개의 가변 도메인 폴리펩티드 (VL 및 VH)를 코딩하는 DNA 사이에 융합시킴으로써 제조되었다. 생성되는 폴리펩티드는 그 자체에 대해 다시 폴딩되어 항원 결합 단량체를 형성할 수 있거나, 또는 2개의 가변 도메인 사이의 가요성 링커의 길이에 따라 다량체 (예를 들어, 이량체, 삼량체, 또는 사량체)를 형성할 수 있다 ([Kortt et al., 1997, Prot. Eng. 10:423]; [Kortt et al., 2001, Biomol. Eng. 18:95-108]). 상이한 VL 및 VH-포함 폴리펩티드를 조합함으로써, 상이한 에피토프에 결합하는 다량체 scFv를 형성할 수 있다 (Kriangkum et al., 2001, Biomol. Eng. 18:31-40). 단일쇄 항체의 생산을 위해 개발된 기술은 미국 특허 4,946,778; 문헌 [Bird, 1988, Science 242:423]; [Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879]; [Ward et al., 1989, Nature 334:544], [de Graaf et al., 2002, Methods Mol Biol. 178:379-87]에 기재된 것을 포함한다.

[0094] "단백질"은 본원에서 사용되는 바와 같이, 적어도 2개의 공유 부착된 아미노산을 의미하고, 단백질, 폴리펩티드, 올리고펩티드 및 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 공유 부착된 아미노산은 펩티드 결합에 의해 부착된다. 단백질은 예를 들어 단백질이 아래에서 개요가 설명되는 발현 시스템 및 숙주 세포를 사용하여 재조합 방식으로 제조될 때 천연 생성 아미노산 및 펩티드 결합으로 이루어진다. 별법으로, 단백질은 프로테아제 또는 다른 생리학적 및/또는 보관 조건에 저항성일 수 있는 합성 아미노산 (예를 들어, 호모페닐알라닌, 시트룰린, 오르니틴, 및 노르류신), 또는 펩티드모방체 (peptidomimetic) 구조, 즉, "펩티드 또는 단백질 유사체", 예컨대 펩토이드 (peptoid)를 포함한다 (본원에 참고로 포함된 문헌 [Simon et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:9367] 참조). 상기 합성 아미노산은 특히 항원 결합 단백질이 관련 기술 분야에 알려진 통상적인 방법에 의해 시험관 내에서 합성될 때 도입된다. 또한, 펩티드모방체, 합성 및 천연 생성 잔기/구조의 임의의 조합이 사용될 수 있다. "아미노산"은 또한 이미노산 잔기, 예컨대 프롤린 및 히드록시프롤린을 포함한다. 아미노산 "R 기" 또는 "측쇄"는 (L)- 또는 (S)-입체형태이다. 구체적인 실시양태에서, 아미노산은 (L)- 또는 (S)-입체형태이다.

[0095] 특정 측면에서, 본 발명은 IL-17RA, 일부 실시양태에서 재조합 인간 IL-17RA 또는 그의 일부에 결합하는 재조합 항원 결합 단백질을 제공한다. 상기 측면에서, "재조합 단백질"은 관련 기술 분야에 알려진 임의의 기술 및 방법을 사용하는 재조합 기술을 사용하여, 즉, 본원에서 설명되는 재조합 핵산의 발현을 통해 제조된 단백질이다. 재조합 단백질의 생산을 위한 방법 및 기술은 관련 기술 분야에 잘 알려져 있다. 본 발명의 실시양태는 야생형 IL-17RA 및 그의 변이체에 결합하는 재조합 항원 결합 단백질을 포함한다.

[0096] <u>진단 및 치료 목적을 위한 IL-17RA 항원 결합 단백질의 용도</u>

[0097] 본 발명의 IL-17RA 항원 결합 단백질은 IL-17A 및/또는 IL-17F 활성과 연관된 질환 또는 병태의 예방 또는 치료

를 위해 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 IL-17RA 항원 결합 도메인은 두피 및/또는 손발톱 건선의 예방 및 치료를 위해 사용된다.

[0098] IL-17RA에 특이적으로 결합하는 본 발명의 항원 결합 단백질, 예를 들어 항체 및 그의 단편은 이를 필요로 하는 환자의 두피 또는 손발톱 건선의 치료에 사용될 수 있다. IL-17A에 특이적으로 결합하는 본 발명의 항원 결합 단백질, 예를 들어 항체 및 그의 단편은 정맥내 주사 또는 주입에 의한 전신 투여, 피하 주사, 예컨대 피하 자동주사, 병변내 주사 또는 국소 투여에 의해 투여될 수 있다. 항원 결합 단백질은 단독으로 또는 손발톱 또는 두피 건선의 또 다른 치료와 조합하여 투여될 수 있다.

[0099] 본원 명세서 전체에 걸쳐 설명된 IL-17RA 항원 결합 단백질의 모든 측면은 본원에서 설명되는 두피 또는 손발톱 건선의 치료용 의약의 제조에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 IL-17RA 항원 결합 단백질은 IL-17RA가 그의 리간드, 예를 들어, IL-17A 및/또는 IL-17F, 또는 IL-17RA 또는 IL-17RA 및 IL-17RC를 포함하는 이종성 복합체에 결합하는 임의의 다른 IL-17 리간드 패밀리 멤버와 복합체를 형성하는 것을 억제하여 세포 또는 조직 내의 IL-17RA의 생물학적 활성을 조절하기 위해 사용된다. 따라서, IL-17RA에 결합하는 항원 결합 단백질은 다른 결합 화합물과의 상호작용을 조절 및/또는 억제할 수 있고, 따라서 두피 또는 손발톱 건선의 호전에서 치료 용도를 가질 수 있다. 구체적인 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 단백질은 IL-17A 및/또는 IL-17F 및/또는 IL-17A/F가 IL-17RA에 결합하는 것을 억제할 수 있고, 이것은 IL-17RA-유도된 신호 전달 캐스케이드의 붕괴를 야기할 수 있다.

[0100] 손발톱 건선에 대한 국소 치료제는 플루오로우라실, 디트라놀, 안트랄린, 타자로텐, 시클로스포린, 칼시뉴린 억제제, 트리암시놀론, 플루오시노나이드, 국소 스테로이드, 코르티코스테로이드, 비타민 D_3, 비타민 D_3 유사체, 예컨대 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 칼시포트리올 (예를 들어 다이보베트) 클로베타솔, 조합 요법제, 예컨대 사미올 (베타메타손 디프로피오네이트 및 칼시포트리올 겔) 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0101] 손발톱 건선에 대한 전신 치료제는 전신 치료제, 예컨대 레티노이드, 아시트레틴 시클로스포린, 항진균제, 메토트렉세이트 및 생물제제 요법제, 예컨대 길항제, 예를 들어 TNF, IL-17, IL-12/23 또는 IL-23에 특이적인 항체 또는 키메라 단백질, 예컨대 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트, 알레파셉트 및 우스테키누맙 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0102] 손발톱 건선에 대한 다른 종류의 치료는 트리암시놀론 아세토나이드 광화학요법, 협대역 광요법, UVA와 함께 사용되는 광화학요법, UVA와 함께 사용되는 감광제 소랄란 (PUVA), 레이저 요법, 펄스형 색소 레이저, 방사선 요법, 표재부 방사선 요법, 전자빔 요법 및 그렌즈선 요법, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0103] 두피 건선에 대한 국소 치료제는 코르티코스테로이드, 예컨대 히드로코르티손, 클로베타손, 트리암시놀론, 베타메타손 베레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 데속시메타손, 살리실산, 코울 타르, 아연 피리티온, 항진균제, 디트라놀, 항진균약, 비타민 D_3, 비타민 D_3 유사체, 우레아, 레티노이드, 안트랄린, 국소 메토트렉세이트 및 각질용해제 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0104] 두피 건선에 대한 전신 치료제는 메트로트렉세이트, 시클로스포린, 아크리트레틴, 및 생물제제 요법, 예컨대, 예컨대 길항제, 예를 들어 TNF, IL-17, IL-12/23 또는 IL-23에 특이적인 항체 또는 키메라 단백질, 예컨대 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트, 및 알레파셉트 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0105] 두피 건선에 대한 다른 종류의 치료는 광화학적 요법, 감광제 소랄란 (PUVA), 전자빔 요법 및 그렌즈선 요법, 피부절제기 면도, 알로에 베라 추출물 및 UV 요법 및 이들의 조합을 포함한다.

[0106] 두피 또는 손발톱 건선의 치료는 본원에서 제공되는 하나 이상의 항원 결합 단백질과 조합하여 (치료전, 치료후, 또는 동시 치료) 사용되는 국소 치료를 위한 제1선 약물 또는 통증 및 염증의 조절을 위한 다른 약물의 사용을 포함한다. 상기 약물은 비-스테로이드성, 항-염증성 약물 (NSAID)로 분류된다. 2차 치료제는 코르티코스테로이드, 지효성 항류마티스 약물 (SAARD), 또는 질환 변형 (DM) 약물을 포함한다. 다음 화합물에 대한 정보는 문헌 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Sixteenth Edition, Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories, Merck & Co., Rahway, N.J. (1992)] 및 [Pharmaprojects, PJB Publications Ltd.]에서 볼 수 있다.

[0107] 본원에서 설명되는 항원 결합 단백질은 두피 또는 손발톱 건선의 치료 또는 예방을 위해 임의의 하나 이상의 TNF 억제제, 비제한적인 예를 들어 에타네르셉트 (예컨대 엔브렐(ENBREL)®)를 포함하는 모든 형태의 가용성

TNF 수용체, 및 모든 형태의 단량체 또는 다량체 p75 및/또는 p55 TNF 수용체 분자 및 그의 단편; 항-인간 TNF 항체, 비제한적인 예를 들어 인플릭시맙 (예컨대 레미케이드(REMICADE)®), 및 D2E7 (예컨대 휴미라(HUMIRA)®) 등과 조합하여 (치료전, 치료후, 또는 동시 치료) 사용된다. 상기 TNF 억제제는 TNF의 생체내 합성 또는 세포외 방출을 차단하는 화합물 및 단백질을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 임의의 하나 이상의 다음 TNF 억제제와 조합한 (치료전, 치료후, 또는 동시 치료) IL-17RA 항원 결합 단백질의 용도에 관한 것이다: TNF 결합 단백질 (본원에서 규정되는 바와 같은 가용성 TNF 수용체 타입-I 및 가용성 TNF 수용체 타입-II ("sTNFR")), 항-TNF 항체, 과립구 콜로니 자극 인자; 탈리도마이드; BN 50730; 테니답; E 5531; 티아파판트 PCA 4248; 니메술리드; 파나비르(PANAVIR)® (프로부콜); 롤리프람; RP 73401; 펩티드 T; MDL 201,449A; (1R,3S)-시스-1-[9-(2,6-디아미노퓨리닐)]-3-히드록시-4-시클로펜텐 히드로클로라이드; (1R,3R)-트랜스-1-(9-(2,6-디아미노)퓨린]-3-아세톡시시클로펜탄; (1R,3R)-트랜스-1-[9-아데닐)-3-아지도시클로펜탄 히드로클로라이드 및 (1R,3R)-트랜스-1-(6-히드록시-퓨린-9-일)-3-아지도시클로-펜탄. TNF 결합 단백질은 선행 기술에 개시되어 있다 (EP 308 378, EP 422 339, GB 2 218 101, EP 393 438, WO 90/13575, EP 398 327, EP 412 486, WO 91/03553, EP 418 014, JP 127,800/1991, EP 433 900, 미국 특허 5,136,021, GB 2 246 569, EP 464 533, WO 92/01002, WO 92/13095, WO 92/16221, EP 512 528, EP 526 905, WO 93/07863, EP 568 928, WO 93/21946, WO 93/19777, EP 417 563, WO 94/06476, 및 PCT 국제 출원 PCT/US97/12244).

[0108] 예를 들어, EP 393 438 및 EP 422 339에는 가용성 TNF 수용체 타입 I ("sTNFR-I" 또는 "30 kDa TNF 억제제"로도 알려짐) 및 가용성 TNF 수용체 타입 II ("sTNFR-II" 또는 "40 kDa TNF 억제제"로도 알려짐)의 아미노산 및 핵산 서열 (집합적으로 "sTNFR"로 칭함), 및 그의 변형된 형태 (예를 들어, 단편, 기능적 유도체 및 변이체)가 제시되어 있다. EP 393 438 및 EP 422 339에는 또한 억제제를 코딩하는 유전자의 단리, 적합한 벡터 및 세포 종류에 유전자의 클로닝 및 억제제를 생산하기 위한 유전자의 발현 방법이 개시되어 있다. 추가로, sTNFR-I 및 sTNFR-II의 다가 형태 (즉, 하나 초과의 활성 모이어티 (moiety)를 포함하는 분자)가 또한 개시되었다. 한 실시양태에서, 다가 형태는 적어도 하나의 TNF 억제제 및 또 다른 모이어티를 임의의 임상적으로 허용되는 링커, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜에 의해 화학적으로 커플링시킴으로써 (WO 92/16221 및 WO 95/34326), 펩티드 링커에 의해 (Neve et al. (1996), Cytokine, 8(5):365-370), 비오틴에 화학적으로 커플링시킨 후 아비딘에 결합함으로써 (WO 91/03553), 및 마지막으로 키메라 항체 분자를 조합함으로써 (미국 특허 5,116,964, WO 89/09622, WO 91/16437 및 EP 315062) 구축된다.

[0109] 본원에서 설명되는 항원 결합 단백질은 모든 형태의 CD28 억제제, 비제한적인 예를 들어 아바타셉트 (예를 들어 오렌시아(ORENCIA)®)와 조합하여 사용된다.

[0110] 본원에서 설명되는 항원 결합 단백질은 모든 형태의 IL-6 및/또는 IL-6 수용체 억제제, 비제한적인 예를 들어 토실리주맙 (예를 들어 악템라(ACTEMRA)®)과 조합하여 사용된.

[0111] 본원에서 설명되는 항원 결합 단백질은 모든 형태의 IL-23 및/또는 IL-12, 예컨대 우스테키누맙 (스텔라라 (STELARA)) 및 구셀쿠맙과 조합하여 사용된다.

[0112] 본원에서 설명되는 항원 결합 단백질은 다른 IL-17RA 억제제, 예컨대 세쿠키누맙 및 익세키주맙과 조합하여 사용된다.

[0113] 본원에서 설명되는 항원 결합 단백질은 IL-17RA 또는 IL-17에 결합하고/하거나 그의 활성을 억제하는 소분자 또는 다른 염증 유발 시토카인에 결합하고/하거나 그의 활성을 억제하는 소분자와 조합하여 사용된다. 상기 소분자의 예는 그 전부가 본원에 참고로 포함된 문헌 [Livingston et al. "Identification and Characterization of Synthetic Small Molecule Macrocycle Antagonists of Human IL17A" ACR Annual Meeting, November 9-14, 2012]에 기재된 바와 같은 인간 IL-17A의 합성 소분자 거대고리 (macrocycle) 길항제이다.

[0114] 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 언급되는 질환 및 장애의 치료를 위한, 항원 결합 단백질 및 임의의 하나 이상의 NSAID의 용도에 관한 것이다. NSAID는 적어도 부분적으로는 프로스타글란딘 합성의 억제에 의해 그의 항-염증성 작용을 보인다 (Goodman and Gilman in "The Pharmacological Basis of Therapeutics," MacMillan 7th Edition (1985)). NSAID는 다음과 같은 적어도 9개의 군으로 분류될 수 있다: (1) 살리실산 유도체; (2) 프로피온산 유도체; (3) 아세트산 유도체; (4) 페남산 유도체; (5) 카르복실산 유도체; (6) 부티르산 유도체; (7) 옥시캄; (8) 피라졸 및 (9) 피라졸론.

[0115] 또 다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 임의의 하나 이상의 살리실산 유도체, 전구약물 에스테르 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합한 (치료전, 치료후, 또는 동시 치료) 항원 결합 단백질의 용도에 관한 것이다. 그

러한 살리실산 유도체, 전구약물 에스테르 및 그의 제약상 허용되는 염은 다음을 포함한다: 아세트아미노살올, 알록시프린, 아스피린, 베노릴레이트, 브로모살리게닌, 칼슘 아세틸살리실레이트, 콜린마그네슘 트리살리실레이트, 살리실산마그네슘, 콜린 살리실레이트, 디플루시날, 에테르살레이트, 펜도살, 겐티스산, 글리콜 살리실레이트, 이미다졸 살리실레이트, 라이신 아세틸살리실레이트, 메살라민, 모르폴린 살리실레이트, 1-나프틸 살리실레이트, 올살라진, 파르살미드, 페닐 아세틸살리실레이트, 페닐 살리실레이트, 살아세트아미드, 살리실아미드 O-아세트산, 살살레이트, 나트륨 살리실레이트 및 술파살라진. 유사한 진통 및 항-염증 특성을 갖는 구조적으로 관련된 살리실산 유도체도 상기 군에 포함되는 것으로 의도된다.

[0116] 추가의 또 다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 급성 및 만성 염증, 예컨대 류마티스 질환, 이식편 대 숙주 질환 및 다발성 경화증을 비롯하여 본원에서 언급되는 질환 및 장애의 치료를 위한, 임의의 하나 이상의 코르티코스테로이드, 전구약물 에스테르 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 (치료전, 치료후 또는 동시 치료) 항원 결합 단백질의 용도에 관한 것이다. 코르티코스테로이드, 전구약물 에스테르 및 그의 제약상 허용되는 염은 히드로코르티손 및 히드로코르티손으로부터 유래된 화합물, 예컨대 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메라손, 알게스톤, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 베타메타손 발레레이트, 부데소나이드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로베타손, 클로베타손 부티레이트, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자콘, 데소나이드, 데속시메라존, 덱사메타손, 디플로라존, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 에녹솔론, 플루아자코르트, 플루클로로나이드, 플루메타손, 플루메타손 피발레이트, 플루시놀론 아세토나이드, 플루니솔리드, 플루오시노나이드, 플루오로시놀론 아세토나이드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오코르톨론 헥사노에이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란데놀리드, 포르모코르탈, 할시노나이드, 할로메타손, 할로프레돈 아세테이트, 히드로-코르타메이트, 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로-코르티손 부티레이트, 히드로코르티손 인산염, 히드로코르티손 21-나트륨 숙시네이트, 히드로코르티손 테부테이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 21-디에드리아미노아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 인산염, 프레드니솔론 나트륨 숙시네이트, 프레드니솔론 나트륨 21-m-술포벤조에이트, 프레드니솔론 나트륨 21-스테아로글리콜레이트, 프레드니솔론 테부테이트, 프레드니솔론 21-트리메틸아세테이트, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 프레드닐리덴 21-디에틸아미노아세테이트, 틱소코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 베네토나이드 및 트리암시놀론 헥사세토나이드를 포함한다. 유사한 진통 및 항-염증성 특성을 갖는 구조적으로 관련된 코르티코스테로이드도 상기 군에 포함되는 것으로 의도된다.

[0117] 항원 결합 단백질은 IL-17RA 활성을 감소시키기 위해 사용되고, 이것은 항원 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 본 발명의 항원 결합 단백질을 IL-17RA에 제공하는 것을 포함하는, IL-17RA에 대한 IL-17A 및/또는 IL-17F의 결합 및/또는 신호전달을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 IL-17A 및 IL-17F의 IL-17RA에 대한 결합 및/또는 신호전달을 억제한다. 추가의 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 IL-17A의 IL-17RA에 대한 결합 및/또는 신호전달은 억제하지만, IL-17F의 결합 등은 억제하지 않는다. 다른 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 IL-17F의 IL-17RA에 대한 결합 및/또는 신호전달은 억제하지만, IL-17A의 결합 등은 억제하지 않는다. 항원 결합 단백질은 항원 결합 단백질의 투여를 포함하는, IL-17RA 활성과 연관된 결과, 증상, 및/또는 병상의 치료시에 사용된다. 항원 결합 단백질은 항원 결합 단백질의 투여를 포함하는, 하나 이상의 염증성 시토카인, 케모카인, 매트릭스 메탈로프로테이나제, 또는 IL-17RA 활성화와 연관된 다른 분자의 생산을 억제하기 위해 사용된다. 항원 결합 단백질은 항원 결합 단백질의 투여를 포함하는, 비제한적인 예를 들어 IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1β, TNFα, RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, MMP (비제한적인 예를 들어 MMP3 및 MMP9), GROα, NO, 및/또는 C-텔로펩티드 등과 같은 분자의 생산을 억제하는 방법에 사용된다. 항원 결합 단백질은 염증 유발 및 자가면역 유발 면역 반응을 억제하고, IL-17A 및/또는 IL-17F/IL-17RA 경로의 활성과 연관된 질환을 치료하기 위해 사용된다.

[0118] **치료 방법: 제약 제제, 투여 경로**

[0119] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 하나 또는 복수의 항원 결합 단백질을 제약상 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제, 및/또는 보조제와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 제약 조성물을 투여함으로써 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 용어 "환자"는 인간 및 동물 대상체를 포함한다.

[0120] 본 발명의 방법은 그 전부가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 7,767,206에 기재된 임의의 제제를 비롯한 IL-

17RA 항원 결합 단백질 제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용된 IL-17 항원 결합 단백질 제제는 그 전부가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 공개 US2013/0022621에 기재된 제제 중의 하나이다. 예를 들어, 제약 제제는 글루탐산 버퍼 및 서열식별번호: 4를 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5를 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열식별번호: 1을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2를 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 3을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항체의 수용액을 포함하고, 상기 항체, 또는 그의 단편은 인간 IL-17 수용체 A에 특이적으로 결합하고, 여기서, a) 상기 글루탐산 버퍼는 5-30 mM±0.2 mM의 글루탐산 농도를 포함하고; b) 상기 글루탐산 버퍼의 pH는 4.5-5.2±0.2이고; c) 상기 제제는 2-4% 프롤린 (w/v) 및 0.005-0.02% (w/v) 폴리소르베이트 20을 추가로 포함하고; d) 상기 항체는 100 내지 150 mg/ml의 농도로 존재한다. 상기 제제는 275 내지 325 osm의 오스몰 농도를 갖고, 25℃에서 5 내지 7 cP의 점도를 갖는다.

[0122] 한 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 단백질 조성물은 글루탐산 버퍼 및 서열식별번호: 4를 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5를 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열식별번호: 1을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2를 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 3을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항체 또는 그의 단편의 수용액을 포함하고, 상기 항체, 또는 그의 단편은 인간 IL-17 수용체 A에 특이적으로 결합하고, 상기 제제는 10±0.2 mM의 글루탐산 농도를 포함하고; 상기 제제의 pH는 4.5-5.2±0.2이고; 상기 제제는 3±0.2% 프롤린 (w/v) 및 0.01±0.002% (w/v) 폴리소르베이트 20을 추가로 포함하고; 상기 항체는 약 140±5% mg/ml의 농도로 존재하고; 상기 제제는 25℃에서 5 내지 7 cP의 점도를 갖는다. 상기 제제의 오스몰 농도는 275 내지 325 osm이다.

[0123] 한 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 도메인 조성물은 글루탐산 버퍼 및 서열식별번호: 4를 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5를 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열식별번호: 1을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2를 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 3을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항체 또는 그의 단편의 수용액을 포함하고, 상기 항체, 또는 그의 단편은 인간 IL-17 수용체 A에 특이적으로 결합하고, 상기 제제는 10±0.2 mM의 글루탐산 농도를 갖고; 상기 제제의 pH는 4.8±0.2이고; 상기 제제는 3±0.2% 프롤린 (w/v) 및 0.01±0.002% (w/v) 폴리소르베이트 20을 추가로 포함하고; 상기 항체는 약 140±5% mg/ml의 농도로 존재하고; 상기 제제는 25℃에서 5 내지 7 cP의 점도를 갖는다. 상기 제제의 오스몰 농도는 275 내지 325 osm이다.

[0124] 또 다른 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 단백질 조성물은 글루탐산 버퍼 및 서열식별번호: 4를 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 5를 포함하는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열식별번호: 1을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2를 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 3을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항체 또는 그의 단편의 수용액을 포함하고, 상기 항체, 또는 그의 단편은 인간 IL-17 수용체 A에 특이적으로 결합하고, 상기 제제는 30 mM의 글루탐산을 포함하고; 상기 제제의 pH는 4.8±0.2이고; 상기 제제는 2.4±0.2% 프롤린 (w/v) 및 0.01±0.002% (w/v) 폴리소르베이트 20을 추가로 포함하고; 상기 항체는 약 140±5% mg/ml의 농도로 존재하고; 상기 제제는 25℃에서 5 내지 7 cP의 점도를 갖는다. 상기 제제의 오스몰 농도는 275 내지 325 osm이다.

[0125] 바람직하게는, 허용되는 제제 물질은 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이다. 구체적인 실시양태에서, 치료 유효량의 IL-17RA 항원 결합 단백질을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0126] 특정 실시양태에서, 허용되는 제제 물질은 바람직하게는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 예를 들어, 조성물의 pH, 오스몰 농도, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 무균성, 안정성, 분해 또는 방출 속도, 흡착 또는 투과도를 변경, 유지 또는 보존하기 위한 제제 물질을 함유한다. 상기 실시양태에서, 적합한 제제 물질은 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 아미노산 (예컨대 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 항미생물제; 항산화제 (예컨대 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 버퍼 (예컨대 보레이트, 비카르보네이트, Tris-HCl, 시트레이트, 인산염 또는 다른 유기산); 증량제 (예컨대 만니톨 또는 글라이신); 킬레이팅제 (예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 복합체화제 (예컨대 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 다른 탄수화물 (예컨대 글루코스, 만노스 또는 덱스트린); 단백질 (예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체 (예컨대 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대이온 (예컨대 나트륨); 보존제 (예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 펜에틸 알콜, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소);

용매 (예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알콜 (예컨대 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제 (예컨대 플루로닉스 (pluronics), PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 틸록사팔); 안정성 향상제 (예컨대 수크로스 또는 소르비톨); 긴장성 향상제 (예컨대 알칼리 금속 할라이드, 바람직하게는 나트륨 또는 칼륨 클로라이드, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 제약 보조제. 문헌 [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18" Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company]을 참조한다.

[0127] 특정 실시양태에서, 최적 제약 조성물은 예를 들어, 의도되는 투여 경로, 전달 방식 및 요구되는 투여량에 따라 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, 문헌 [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 상기 문헌]을 참조한다. 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 본 발명의 항원 결합 단백질의 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출 속도 및 생체내 청소 속도에 영향을 준다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물 내의 1차 비히클 또는 담체는 천연적으로 수성 또는 비-수성이다. 예를 들어, 적합한 비히클 또는 담체는 가능하게는 비경구 투여를 위한 조성물에 통상적인 다른 물질로 보충된 주사용 물, 생리학적 염수 용액 또는 인공 뇌척수액이다. 중성 완충 염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 염수는 추가의 예시적인 비히클이다. 구체적인 실시양태에서, 제약 조성물은 약 pH 7.0-8.5의 Tris 버퍼, 또는 약 pH 4.0-5.5의 아세테이트 버퍼, 및 소르비톨 또는 그의 적합한 대용물을 추가로 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 단백질 조성물은 요구되는 순도를 갖는 선택된 조성물을 선택적인 제제 성분 (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 상기 문헌)과 동결건조된 케이크 또는 수용액의 형태로 혼합함으로써 보관을 위해 제조된다. 추가의, 특정 실시양태에서, IL-17RA 항원 결합 단백질 생성물은 적절한 부형제, 예컨대 수크로스를 사용하여 동결건조물로서 제제화된다.

[0128] 본 발명의 제약 조성물은 비경구 전달을 위해 선택될 수 있다. 별법으로, 조성물은 국소 투여, 흡입 또는 소화관을 통한, 예컨대 경구 전달을 위해 선택된다. 상기 제약상 허용되는 조성물의 제조는 관련 분야의 기술 범위 내에 있다.

[0129] 제제 성분은 바람직하게는 투여 부위에 허용되는 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 버퍼는 조성물을 생리학적 pH로 또는 약간 더 낮은 pH로, 일반적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위 내에 유지하기 위해 사용된다.

[0130] 비경구 투여가 고려될 때, 본 발명에서 사용하기 위한 치료 조성물은 제약상 허용되는 비히클 내에 요구되는 IL-17RA 항원 결합 단백질을 포함하는, 비경구적으로 허용되는 발열원-미함유 수용액의 형태로 제공될 수 있다. 비경구 주사에 특히 적합한 비히클은 그 내에서 IL-17RA 항원 결합 단백질이 적절하게 보존되는 멸균 등장성 용액으로 제제화되는 멸균 증류수이다. 특정 실시양태에서, 제제는 데포 (depot) 주사를 통해 전달되는 생성물의 제어 또는 지속 방출을 제공하는, 주사가능 미세구, 생분해성 입자, 중합체 화합물 (예컨대 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜과 같은 성분과 함께 요구되는 분자의 제제화를 수반한다.

[0131] 생체내 투여를 위해 사용되는 제약 조성물은 일반적으로 멸균 제제로서 제공된다. 멸균은 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 조성물이 동결건조될 때, 상기 방법을 사용한 멸균은 동결건조 및 재구성 전 또는 후에 수행된다. 비경구 투여용 조성물은 동결건조된 형태로 또는 용액 내에 보관될 수 있다. 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트 (access port)를 갖는 용기, 예를 들어, 정맥내 용액 백 (bag) 또는 피하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 마개 (stopper)가 있는 바이알 내에 도입된다.

[0132] 본 발명의 측면은 그 전부가 본원에 참고로 포함된 국제 특허 출원 WO 06138181A2 (PCT/US2006/022599)에 기재된 바와 같이 제약 조성물로서 사용될 수 있는 자가 완충성 IL-17RA 항원 결합 단백질 제제를 포함한다. 한 실시양태는 총 염 농도가 150 mM 미만인 IL-17RA 항원 결합 단백질을 포함하는 자가 완충성 IL-17RA 항원 결합 단백질 제제를 제공한다.

[0133] 한 실시양태는 IL-17RA 항원 결합 단백질을 포함하는 IL-17RA 항원 결합 단백질 제제를 제공하고, 여기서 IL-17RA 항원 결합 단백질의 농도는 약 20 내지 400, 또는 20 내지 300, 또는 20 내지 250, 또는 20 내지 200, 또는 20 내지 150 mg/ml, 임의로 약 20 내지 400 mg/ml, 임의로 약 20 내지 250, 및 임의로 약 20 내지 150 mg/ml이다.

[0134] 한 실시양태는 IL-17RA 항원 결합 단백질을 포함하는 IL-17RA 항원 결합 단백질 제제를 제공하고, 여기서 IL-17RA 항원 결합 단백질의 완충 작용에 의해 유지되는 pH는 대략 3.5 내지 8.0, 또는 4.0 내지 6.0, 또는 4.0 내지 5.5, 또는 4.0 내지 5.0, 임의로 약 3.5 내지 8.0, 및 임의로 약 4.0 내지 5.5이다.

[0135] 한 실시양태는 IL-17RA 항원 결합 단백질을 포함하는 IL-17RA 항원 결합 단백질 제제를 제공하고, 여기서 염 농도는 150 mM 또는 125 mM 또는 100 mM 또는 75 mM 또는 50 mM 또는 25 mM, 임의로 150 mM 미만, 임의로 125

mM, 임의로 100 mM, 임의로 75 mM, 임의로 50 mM, 및 임의로 25 mM이다.

[0136] 한 실시양태는 IL-17RA 항원 결합 단백질 및 하나 이상의 제약상 허용되는 염; 폴리올; 계면활성제; 삼투 균형제 (osmotic balancing agent); 긴장성 조절제; 항-산화제; 항생제; 항진균약; 증량제; 동결보호제; 소포제; 킬레이팅제; 보존제; 착색제; 진통제; 또는 추가의 제약 물질을 포함하는 IL-17RA 항원 결합 단백질 제제를 제공한다.

[0137] 한 실시양태는 IL-17RA 항원 결합 단백질 및 저장성, 등장성, 또는 고장성, 바람직하게는 대략 등장성, 특히 바람직하게는 등장성인 양의 하나 이상의 제약상 허용되는 폴리올, 비제한적인 예를 들어 임의의 하나 이상의 소르비톨, 만니톨, 수크로스, 트레할로스, 또는 글리세롤, 임의로 약 5% 소르비톨, 5% 만니톨, 9% 수크로스, 9% 트레할로스, 또는 2.5% 글리세롤을 포함하는 IL-17RA 항원 결합 단백질 제제를 제공한다.

[0138] 한 실시양태는 계면활성제, 바람직하게는 하나 이상의 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 소르비탄의 다른 지방산 에스테르, 폴리에톡실레이트, 및 폴록사머 188, 바람직하게는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80, 임의로 약 0.001 내지 0.1% 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80, 임의로 약 0.002 내지 0.02% 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80, 또는 임의로 0.002 내지 0.02% 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 추가로 포함하는, IL-17RA 항원 결합 단백질을 포함하는 IL-17RA 항원 결합 단백질 제제를 제공한다.

[0139] 한 실시양태는 IL-17RA 항원 결합 단백질을 포함하는 IL-17RA 항원 결합 단백질 제제를 제공하고, 여기서 제제는 멸균되고 인간 또는 비-인간 대상체의 치료에 적합하다.

[0140] 상기 논의된 바와 같이, 특정 실시양태는 IL-17RA 항원 결합 단백질 이외에, 하나 이상의 부형제, 예컨대 상기 섹션 및 본원의 다른 곳에서 예시적으로 설명되는 것을 포함하는 IL-17RA 항원 결합 단백질 조성물, 특히 IL-17RA 항원 결합 단백질 제약 조성물을 제공한다. 부형제는 이와 관련하여 매우 다양한 목적, 예컨대 제제의 물리적, 화학적, 또는 생물학적 특성의 조정, 예컨대 점도의 조정을 위해, 및/또는 효과를 개선하고, 예를 들어, 제조, 수송, 보관, 사용전 제제, 투여, 및 이후에 발생하는 스트레스에 의한 분해 및 손상에 대해 상기 제제 및 공정을 안정화하기 위해 본 발명의 공정에서 사용될 수 있다.

[0141] IL-17RA 항원 결합 단백질 제제의 실시양태는 하나 이상의 보존제를 추가로 포함한다. 보존제는 동일한 용기로부터 1회 초과의 추출을 수반하는 다중-용량 비경구 제제를 개발할 때 필요하다. 그의 1차적인 기능은 약품의 유효 기간 또는 사용 기간 전체에 걸쳐 미생물 성장을 억제하고 제품의 무균성을 보장하는 것이다. 통상 사용되는 보존제는 벤질 알콜, 페놀 및 m-크레졸을 포함한다. 보존제는 소분자 비경구제에서는 오랜 사용 역사를 갖지만, 보존제를 포함하는 단백질 제제는 어려운 도전에 직면할 수 있다. 보존제는 거의 항상 단백질에 대해 탈안정화 효과 (응집)를 갖고, 이것은 다중-용량 단백질 제제에서 그의 용도를 제한하는 주요 인자가 되고 있다. 현재까지, 대부분의 단백질 약물은 일회용으로만 제제화되었다. 그러나, 다중-용량 제제가 가능하다면, 이것은 환자 편의성, 및 시장성 증가라는 추가의 이점을 갖는다. 좋은 예는 보존된 제제의 개발이 보다 편리한 다중-사용 주사 펜 (pen)의 상업화를 이끈 인간 성장 호르몬 (hGH)이다. 보존된 hGH 제제를 보유하는 적어도 4개의 상기 펜 장치가 시장에서 현재 이용가능하다. 노르디트로핀(Norditropin)® (액체, 노보 노르디스크 (Novo Nordisk)), 누트로핀 (Nutropin) AQ® (액체, 제넨테크 (Genentech)) & 게노트로핀 (Genotropin) (동결건조된 - 이중 챔버 카트리지, 파마시아 & 업존 (Pharmacia & Upjohn))은 페놀을 함유하고, 소마트로프 (Somatrope)® (일라이 릴리 (Eli Lilly))는 m-크레졸로 제제화된다.

[0142] IL-17RA 항원 결합 단백질 제제는 일반적으로 특히 생체이용성 및 지속성과 함께 특정 투여 경로 및 방법에 대해, 특정 투여량 및 투여 빈도에 대해, 특정 질환의 특정 치료에 대해 설계될 것이다.

[0143] 제제는 따라서 경구, 귀내, 안내, 직장내, 및 질내를 포함하고 이로 제한되지 않는 임의의 적합한 경로에 의한, 및 정맥내 및 동맥내 주사, 근내 주사, 및 피하 주사를 포함하는 비경구 경로에 의한 전달을 위해 본 발명에 따라 설계된다. 예를 들어, 본 발명의 조성물의 용량은 시간 "0" (제1 투여)에, 시간 "0"의 1주 후에, 및 이어서 1주 투여 후 2주마다 투여되는 자동주입기 주사기에 의한 피하 주사에 의해 전달된다. 특히, 항체 또는 임의의 다른 IL-17RA 항원 결합 단백질은 시간 "0" (제1 투여)에, 시간 "0"의 1주 후에, 및 이어서 1주 투여 후 2주마다 투여되는 자동주입기 주사기에 의한 피하 주사에 의해 전달되는 투여당 70 mg의 용량에서 성인 및/또는 청소년 환자의 손발톱 또는 두피 건선을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 항체 또는 임의의 다른 IL-17RA 항원 결합 단백질은 시간 "0" (제1 투여)에, 시간 "0"의 1주 후에, 및 이어서 1주 투여 후 2주마다 투여되는 자동주입기 주사기에 의한 피하 주사에 의해 전달되는 투여당 140 mg의 용량에서 성인 및/또는 청소년 환자의 손발톱 또는 두피 건선을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 항체 또는 임의의 다른 IL-17RA 항원 결합 단백질은 시간 "0" (제

1 투여)에, 시간 "0"의 1주 후에, 및 이어서 1주 투여 후 2주마다 투여되는 자동주입기 주사기에 의한 피하 주사에 의해 전달되는 투여당 210 mg의 용량에서 성인 및/또는 청소년 환자의 손발톱 또는 두피 건선을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 항체 또는 임의의 다른 IL-17RA 항원 결합 단백질은 시간 "0" (제1 투여)에, 시간 "0"의 1주 후에, 및 이어서 1주 투여 후 2주마다 투여되는 자동주입기 주사기에 의한 피하 주사에 의해 전달되는 투여당 280 mg의 용량에서 성인 및/또는 청소년 환자의 손발톱 또는 두피 건선, 특히 판상 건선, 전신 농포성 건선 및 건선성 홍피증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0144] 사용되는 IL-17RA 항원 결합 단백질-함유 제약 조성물의 치료 유효량은 예를 들어 치료 상황 및 목적에 따라 결정될 것이다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 치료를 위한 적절한 투여량 수준이 부분적으로는, 전달되는 분자, IL-17RA 항원 결합 단백질이 사용되고 있는 적응증, 투여 경로, 및 환자의 크기 (체중, 체표면 또는 장기 크기) 및/또는 환자의 상태 (연령 및 전반적인 건강)에 따라 상이할 것임을 이해할 것이다. 특정 실시양태에서, 임상의는 투여량을 적정하고, 최적 치료 효과를 얻기 위해 투여 경로를 변경한다. 전형적인 투여량은 상기 언급된 인자에 따라 약 0.1 ㎍/kg 내지 약 30 mg/kg 또는 그 초과이다. 구체적인 실시양태에서, 투여량은 0.1 ㎍/kg 내지 약 30 mg/kg, 임의로 1 ㎍/kg 내지 약 30 mg/kg 또는 10 ㎍/kg 내지 약 5 mg/kg일 수 있다.

[0145] 투여 빈도는 사용된 제제 내의 특정 IL-17RA 항원 결합 단백질의 약동학적 파라미터에 따라 결정될 것이다. 일반적으로, 임상의는 요구되는 효과를 달성하는 투여량에 도달할 때까지 조성물을 투여한다. 조성물은 따라서 단일 용량으로서, 또는 시간에 걸쳐 2개 이상의 용량 (요구되는 분자의 동일한 양을 함유하거나 함유하지 않을 수 있음)으로서, 또는 이식 장치 또는 카테테르를 통한 연속 주입으로서 투여된다. 본 발명의 치료 방법에서, 항체 또는 그의 항체 단편의 투여는 특별히 제한되지 않지만, 투여는 바람직하게는 제1일, 제1주 및 제2주에 수행되고, 제2주 후에는 격주로 추가로 계속될 수 있다. 별법으로, 연속 투여는 격주로 투여 개시 요일에 수행될 수 있다. 항체 또는 그의 항체 단편의 투여 기간에 대한 특별한 제한은 없지만, 기간은 투여 개시일로부터, 바람직하게는 10주 이상, 보다 바람직하게는 50주 이상, 보다 더 바람직하게는 62주 이상이다. 또한, 투여 기간은 휴약 기간을 포함할 수 있다. 본 발명의 치료 방법에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 1회 투여될 수 있다. 적절한 투여량의 추가의 세밀한 결정은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이루어지고, 통상의 기술자에 의해 통상적으로 수행되는 업무 범위 내에 해당한다. 적절한 투여량은 적절한 용량-반응 데이타의 사용을 통해 확정된다. 본 발명의 치료 방법 또는 본 발명의 치료제에서, 1회당 항체 또는 그의 항체 단편의 용량은 특정하게 제한되지 않지만, 바람직하게는 70 mg 이상, 140 mg 이상, 210 mg 이상, 또는 280 mg 이상이다. 추가로, 용량은 항체 또는 그의 항체 단편의 연속 투여 동안 증가 또는 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 연장된 기간 내내 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명의 항원 결합 단백질의 장기 투여는 완전히 인간이 아닌 항원 결합 단백질, 예를 들어 비-인간 동물 내에서 인간 항원에 대해 생성된 항체, 예를 들어, 비-인간 종 내에서 생산된 비-완전 인간 항체 또는 비-인간 항체과 흔히 연관되는 유해한 면역 또는 알레르기 반응을 최소화한다.

[0146] 제약 조성물의 투여 경로는 공지의 방법, 예를 들어, 경구로, 또는 정맥내, 복강내, 뇌내 (뇌실질내), 뇌실내, 근내, 안구내, 동맥내, 문맥내, 또는 병변내 경로에 의한 주사를 통해; 지속 방출 시스템 또는 이식 장치에 의한 것과 일치한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 볼러스 주사에 의해, 또는 연속적으로 주입에 의해 또는 이식 장치에 의해 투여된다.

[0147] 조성물은 또한 목적하는 분자가 그 위에 흡수되거나 캡슐화된 막, 스폰지 또는 또 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국소 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이식 장치가 사용되는 경우에, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 장기 내로 이식되고, 목적하는 분자의 전달은 확산, 시간지정-방출 (timed-release) 볼러스, 또는 연속 투여를 통해 일어난다.

[0148] 본 발명에 따른 IL-17RA 항원 결합 단백질 제약 조성물을 생체 외에서 사용하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 그러한 경우에, 환자로부터 제거된 세포, 조직 또는 장기가 IL-17RA 항원 결합 단백질 제약 조성물에 노출되고, 그 후에 세포, 조직 및/또는 장기는 후속적으로 환자에게 다시 이식된다.

[0149] 특히, IL-17RA 항원 결합 단백질은 본원에서 설명되는 것과 같은 방법을 이용하여, 폴리펩티드를 발현하고 분비하도록 유전학적으로 조작된 특정 세포를 이식함으로써 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 그러한 세포, 동물 또는 인간 세포는 자가, 이종성, 또는 이속성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포는 불멸화될 수 있다. 다른 실시양태에서, 면역학적 반응의 기회를 감소시키기 위해, 주위 조직의 침윤을 피하도록 세포는 캡슐화될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 캡슐화 물질은 대개, 단백질 생성물(들)의 방출을 허용하지만 환자의 면역계에

의한 또는 주위 조직으로부터 다른 유해 인자에 의한 세포의 파괴를 막는 생체적합성, 반투과성 중합체 엔클로져 (enclosure) 또는 막이다.

[0150] 본원 명세서 내에 언급되는 모든 참고문헌은 그 전부가 본원에 명백히 참고로 포함된다.

[0151] **실시예**

[0152] 수행된 실험 및 달성된 결과를 비롯한 다음 실시예는 단지 예시의 목적을 위해 제공되고, 본 발명을 제한하는 것으로서 해석되지 않아야 한다.

[0153] **실시예 1**

[0154] **브로달루맙은 손발톱 및 두피 건선을 효과적으로 치료한다.**

[0155] <u>**연구 파라미터 및 전반적인 개요**</u>

[0156] 중등도 내지 중증 건선이 있는 대상체를 참여시킨 브로달루맙 3상 임상 시험의 일부로서 두피 및 손발톱 건선을 평가하였다. 스크리닝 기간 후에, 연구를 12주 이중맹검, 위약-대조 유도기로 시작하였다. 본 시험기에서, 대상체는 210 mg Q2W의 브로달루맙, 140 mg Q2W의 브로달루맙 또는 위약을 투여하기 위해 1:1:1로 무작위로 선발하였다. 무작위 선발은 기준선 총 체중 (≤100kg; >100kg)에 의해, 사전 생물제제 사용에 의해 및 지리적 영역에 의해 계층화된다. 사전 생물제제 사용 대상체는 연구 집단의 50%로 상한을 정하였다. 12주 후에 치료를 중지하고, 질환 재발시에 52주까지 동일한 용량 또는 위약을 사용하여 재치료를 개시하였다. 연구는 266주 동안 지속되었다. 전체 연구 계획의 개요를 도 1에 제시한다.

[0157] 연구 대상체는 적어도 6개월 동안 안정한 중등도 내지 중증 판상 건선을 보였다. 대상체는 지역 레이블링 (regional labeling)에 따라 조사자의 의견에 따르면 건선에 대한 생물제제 요법을 시행할 후보이었고, 스크리닝 및 기준선 방문에서 체표면적 ≥ 10%, PASI ≥ 12, 및 sPGA ≥ 3을 보인 건선을 나타내었다. 특히, 기준선에서 건선 두피 중증도 지수 (PSSI) ≥ 15 (잠재적인 72 중에서) 및 발병한 두피 표면적 (SSA) ≥ 30%인 대상체는 계획된 방문 조사를 수행하였다. 건선이 발병한 손발톱을 갖는 대상체에서, 각각의 손발톱은 최악의 손발톱 (즉, 최고의 손발톱 건선 중증도 지수 (NAPSI) 점수를 갖는 손발톱)을 결정하기 위해 기준선에서 평가하였다. 그의 최악의 손발톱이 기준선에서 6의 최소 NAPSI 점수를 보인 대상체에서, 해당 손발톱 (표적 손발톱)은 후속 연구에서 조사되었다.

[0158] <u>**두피 평가**</u>

[0159] PSSI 및 SSA 점수를 결정하기 위해, 평가는 PASI 평가를 수행한 동일한 평가자에 의해 수행되었다. PSSI는 병발 정도 및 홍반, 경화 및 표피 박리의 중증도를 기초로 한 PASI의 두피-특이적 변형이다. SSA 수치 점수 (0% 내지 100%)는 건선과 관련된 대상체의 총 SSA의 비율에 대한 평가자의 평가를 측정한다. 기준선에서 PSSI ≥ 15 (잠재적인 72 중에서) 및 SSA ≥ 30%를 보인 대상체는 계획된 방문 조사에서 상기 평가를 수행하였다.

[0160] 두피 건선 PSSI-75 (NRI) 및 PSSI-100은 2주마다 측정하였다. PSSI-75 또는 PSSI-100은 기준선으로부터 PSSI 개선 %의 75% 또는 100%를 달성한 환자의 비율을 나타낸다. 도 2 및 3에 제시된 바와 같이, 용량 140 mg 및 210 mg Q2W의 브로달루맙은 제12주에 PSSI 및 SSA에 의해 측정시에 두피 건선을 치료할 때 위약보다 더 효능을 보인다. 기준선으로부터 PSSI (MI) 개선 %가 도 4에 제시된다.

[0161] <u>**손발톱 평가**</u>

[0162] NAPSI 척도는 손발톱 건선의 많은 상이한 특징을 포함하는, 손발톱 건선에 대한 객관적이고 수치로 표시되는 재현가능 평가 시스템이다. 연구의 평가 (표적 손발톱의 선택 포함)를 위해, 손발톱은 먼저 손발톱을 가상의 수평선 및 수직선을 사용하여 4개의 4분면으로 나눔으로써 NAPSI 척도를 사용하여 평가되었다. 이어서, 손발톱 건선의 다음과 같은 8개의 임상 특징을, 각각의 손발톱에 대해 0 내지 32의 NAPSI 점수에 도달하도록 그 특징이 존재하는 4분면의 수 (0 내지 4)를 기초로 하여 평가하였다: 함몰, 백색손발톱, 속손톱 내 적색 반점, 손발톱판 부스러짐, 기름 방울 (연어살색반) 변색, 손발톱 박리, 손발톱 밑바닥 과다각화증, 및 선상 출혈.

[0163] 건선이 발병한 손발톱을 갖는 무작위 선발된 대상체에서, 각각의 손발톱은 최악의 손발톱 (즉, 최고의 NAPSI 점수를 갖는 손발톱)을 결정하기 위해 기준선에서 평가하였다. 그의 손발톱이 기준선에서 6의 최소 NAPSI 점수를 보인 대상체의 해당 손발톱 (표적 손발톱)은 후속 연구에서 조사되었다. 다수의 손발톱이 동일한 최악의 점수를 보일 경우에는, 1개의 표적 손발톱만이 후속 조사되었다

[0164] 유도기에서 치료군의 NAPSI 점수 (관찰된)는 도 5에 제시된다. 제52주까지 유도기에서 치료군의 비-재무작위 선발 대상체에 대한 NAPSI 점수 (관찰된)는 도 6에 제시된다. 용량 140 mg 및 210 mg Q2W의 브로달루맙은 제12주에 NAPSI에 의해 측정시에 손발톱 건선을 치료할 때 위약보다 효능이 있었다. 용량 140 mg 및 210 mg Q2W의 브로달루맙은 52주에 걸쳐 손발톱 건선을 치료할 때 NAPSI에 의해 측정된 바와 같이 효과적이었다.

[0165] <u>유해 사건</u>

[0166] 전체 연구 집단에서 위약-대조 12주 유도기에 대한 발생률을 하기 표 1에 제시한다. 가장 빈번하게 보고된 유해 사건 (임의의 치료군에서 ≥5%로 발생)은 비인두염, 상기도 감염, 및 두통이었다. 위약과 브로달루맙 치료 방식 사이에 유도기에서 AE 발생률의 유의한 불균형은 존재하지 않았다.

[0167] <표 1>

			브로달루맙		
		위약	140 mg Q2W	210 mg Q2W	모든
		(N = 220)	(N = 219)	(N=222)	(N = 441)
모든치료-발현성 유해사건 - n (%)		112 (50.9)	126 (57.5)	131 (59.0)	257 (58.3)
등급 ≥2		62 (28.2)	70 (32.0)	75 (33.8)	145 (32.9)
등급 ≥3		9 (4.1)	8 (3.7)	15 (6.8)	23 (5.2)
중증도		3 (1.4)	6 (2.7)	4 (1.8)	10 (2.3)
치명적인 유해 사건		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0168]

[0169] 전체 연구 집단에서 제52주에 걸친 노출 조정된 사건 발생률은 하기 표 2에 제시된다. 용어 "Subj-yr"은 유도기 또는 중지기에서의 위약 노출 기간을 제외한 제52주에 걸친 총 대상체 노출 연수를 의미한다. 용어 "n"은 보고된 유해 사건의 수를 의미한다. 용어 "r"은 100명의 대상체-연수당 노출 조정된 사건 발생률 (n/subj-yr*100)을 의미한다. 위약 노출 기간 동안 보고된 유해 사건은 제외되었다. 유도기에서 위약으로 무작위 선발된 대상체에서 유해 사건 및 노출은 그의 210 mg Q2W의 제1 용량 후에 또는 일정한 210 mg Q2W 용량군 하에 제12주 후에 요약하였다. 대상체에서 동일한 사건의 다수의 발생은 다수의 사건으로 계수하였다.

[0170] 치료군은 제52주에 걸쳐 계획된 것으로 규정되었다. 일정한 용량군은 제1 브로달루맙 투여 후에 모든 기에 걸쳐 동일한 용량을 투여한 대상체이다. 140/210 조합군은 제52주에 걸쳐 140 mg Q2W 및 210 mg Q2W 둘 모두를 사용한 계획된 치료를 실시한 대상체이다. 혼합 투여군은 중지기에 위약으로 재-무작위 선발된 대상체를 의미한다.

[0171] <표 2>

		브로달루맙				
		혼합 투여 (Subj-yr = 105.2)	조합 140/210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1)	일정한 140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2)	일정한 210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8)	모든 (Subj-yr = 517.3)
		(N = 143) n (r)	(N = 99) n (r)	(N = 61) n (r)	(N = 345) n (r)	(N = 648) n (r)
모든치료-발현성 유해사건 - n (%)		343 (326.1)	347 (389.2)	184 (359.2)	1034 (380.4)	1908 (368.8)
등급 ≥2		140 (133.1)	167 (187.3)	79 (154.2)	460 (169.2)	846 (163.5)
등급 ≥3		12 (11.4)	13 (14.6)	11 (21.5)	55 (20.2)	91 (17.6)
중증도		6 (5.7)	11 (12.3)	5 (9.8)	27 (9.9)	49 (9.5)
IP 의 중단 유발		1 (1.0)	1 (1.1)	4 (7.8)	10 (3.7)	16 (3.1)
연구로부터 중단 유발		1 (1.0)	1 (1.1)	3 (5.9)	9 (3.3)	14 (2.7)
치명적인 유해 사건		1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)

[0172]

[0173] 실시예 2

[0174] 일본에서 브로달루맙의 II상 임상 시험

[0175] 중등도 내지 중증 판상 건선이 있는 대상체에서 인간 모노클로날 항체 AM-14 (브로달루맙으로 알려짐)의 효과를 조사하기 위해 무작위, 이중 맹검, 위약-대조 II상 임상 시험을 일본에서 수행하였다. 표 3에 제시된 조건을 충족하는 중등도 내지 중증 건선으로 고통받는 151명의 대상체를 4개의 군으로 무작위로 나누었다. 각각의 군의 대상체에게 브로달루맙의 다음 용량 중의 하나를 투여하였다: 0 mg (위약), 70 mg, 140 mg 또는 210 mg. 브로달루맙은 제1일 및 제1주, 제2주, 제4주, 제6주, 제8주 및 제10주에 피하 주사로서 투여되었다.

[0176] <표 3>

연구에 적합한 연령: 20 세 내지 70 세
연구에 적합한 성별: 두 성별 모두 가능
건강한 지원자 수용 여부: 비수용
기준 1) 포함기준: • 대상체는 적어도 6 개월 동안 안정한 중등도 내지 중증 판상 건선을 보였다. • 대상체는 적어도 1 회의 사전 광요법 또는 전신 건선 요법을 받았거나 또는 조사자의 의견에 따르면 광요법 또는 전신 건선요법을 시행할 후보이다. • 대상체는 스크리닝 시에 및 기준선에서 BSA ≥ 10% 및 PASI ≥ 12 를 보였다. 2) 배제기준: • 홍피성 건선, 농포성 건선, 약물 유발, 또는 약물에 의해 악화된 건선으로 진단된 대상체. • 건선에 대한 임상시험용 제품의 효과 평가를 방해하는 스크리닝 방문시의 피부 상태 (예를 들어, 습진)의 증거. • 대상체는 임의의 활성 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 (CTCAE) 등급 2 이상의 감염을 보였다. • 대상체는 연구 프로토콜에서 규정된 유의한 공존하는 의학적 상태 또는 실험실 이상을 보였다. • 대상체는 제 1 용량의 14 일 내에 다음 요법을 사용하였다: 타크롤리무스를 비롯한 국소 칼시뉴린 억제제, 국소 비타민 A, 활성화 형태 D3 또는 활성화 형태 D3 유사체 제제, 약한 내지 강한 국소 스테로이드 (두피, 겨드랑이, 및 사타구니에 대한 적용 제외). • 대상체는 제 1 용량의 28 일 내에 다음 요법을 사용하였다: 임의의 다른 전신 건선 요법 (예를 들어, 비타민 A, 칼시뉴린 억제제, 메토트렉세이트, 스테로이드), UVA 요법 (소랄렌을 사용하거나 사용하지 않는), 매우 강한 또는 가장 강한 국소 스테로이드, 타르 요법. • 대상체는 제 1 용량의 3 개월 내에 다음 요법을 사용하였다: 아달리무맙, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 또는 생백신 • 대상체는 제 1 용량의 6 개월 내에 우스테키누맙을 사용하였다. • 대상체는 사전에 항-인터류킨-17 생물제제 요법을 사용하였다.

[0177]

[0178] 각각의 투여군에서 대상체의 손발톱 및 두피 상의 건선 증상의 중증도 정도는 브로달루맙이 대상체에게 투여된 제1일 (이하에서, 제1 투여의 제1 투여일로부터 제0주 또는 제1일로 설명됨) 및 제1 투여 후 제12주에 측정하였다. NAPSI 및 PSSI 점수는 각각 문헌 [Rich et al. J Am Acad Dermatol; vol. 49, number 2, p. 206-212] 및 [Leonardi et al. J Engl J Med 2012; 366: 1190-9]에 의한 설명에 기초하여 계산하였다.

[0179] 도 7은 기준선으로부터 NAPSI (패널 A) 및 PSSI (패널 B)의 평균 변화 %를 제시하고, 브로달루맙이 손발톱 (도 7a) 및 두피 건선 (도 7b)에 대해 치료 효과를 갖는다는 것을 보여준다. 기준선으로부터의 평균 변화 %는 식 1 및 상기 분석에서 상기 시험의 제1일에 제시된 기준선에 따라 계산된다. 위약 투여군에서 NAPSI 점수의 얻어진 평균 변화 %는 9.6% 감소한 반면, 기준선으로부터 NAPSI 점수의 평균 변화 %는 각각 70 mg, 140 mg 및 210 mg의 브로달루맙에 반응하여 9.1%, 44.9% 및 47.3% 감소하였다. 따라서, NAPSI 점수는 위약군에 비해 140 mg 및 210 mg의 브로달루맙을 투여한 대상체에서 크게 감소하였다.

[0180] 또한, 위약 투여군에서 기준선으로부터 PSSI 점수의 평균 변화 %는 12.6% 감소한 반면, 기준선으로부터 PSSI의 평균 변화 %는 각각 70 mg, 140 mg 및 210 mg의 브로달루맙에 반응하여 38.3%, 73.8% 및 94.5% 감소이었다.

따라서, PSSI 점수는 위약군에 비해 70 mg, 140 및 210 mg의 브로달루맙을 투여한 대상체에서 크게 감소하였다. 상기 시험은 브로달루맙이 중등도 내지 중증 판상 건선으로 고통받는 대상체에서 손발톱 및 두피 건선의 중증도 수준을 개선함을 보여준다.

[0181] 실시예 3

[0182] 일본에서 브로달루맙의 III상 임상 시험

[0183] 인간 모노클로날 항체 AM-14 (브로달루맙으로 알려짐)의 안전성 및 효과를 조사하기 위해 무작위, 위약-대조, 무작위 III상 임상 시험을 일본에서 수행하였다. 시험은 브로달루맙의 투여 개시 후에 4주 동안 이중맹검 및 무작위 선발로 실시된 후, 제4주 내지 제52주에 개방-표지된 (open labeled), 무작위 선발 연장 연구를 수행하였다. 실시예 2에서 설명된 시험을 마치고 표 4에 제시된 조건을 충족한 중등도 내지 중증 판상 건선으로 고통받는 대상체를 상기 III상 시험을 위한 대상체로 선발하였다. 상기 III상 연구는 II상 시험의 종료일에 시작하였다 (실시예 2).

[0184] 145명의 대상체를 시험에 참여시키고 (133명의 대상체가 시험을 완료하였다), 2개의 군으로 나누었다. II상 시험에서 140 mg 또는 210 mg을 투여한 대상체에게 III상 시험에서는 격주로 동일한 양의 브로달루맙을 피하 주사에 의해 투여하였다. II상 연구에서 0 mg (위약) 또는 70 mg의 AM-14를 투여한 대상체를 III상 시험에서 2개의 군으로 나누고, 각각의 군에게 제0, 1주, 및 2주에 140 mg 또는 210 mg의 AM-14를 투여하였다. 제2주 후에, 항체를 격주로 투여하였다. AM-14 투여를 50주 동안 지속하고, II상 시험은 제52주에 종료하였다.

[0185] <표 4>

연구에 적합한 연령: 20 세 내지 70 세
연구에 적합한 성별: 두 성별 모두 가능
건강한 지원자 수용 여부: 비수용
기준 포함기준: • 대상체는 이 연구에 참여하기 위해 서면 사전동의서에 자발적으로 서명하였다. • 대상체는 II 상 시험의 제 12 주 평가를 완료하였다 (실시예 2). 배제기준: • 대상체는 항생제 또는 항바이러스제를 사용한 전신치료 (경구투여 제외)를 필요로 하는 것으로 규정된, 중증 감염을 보였다. • 대상체는 조사자/하위조사자에 의해 연구에 참여하기 부적합하다고 판단되었다.

[0186]

[0187] 각각의 대상체의 손발톱 및 두피 상의 건선 증상의 중증도 정도는 II상 시험의 제1일 (실시예 2) 및 III상 시험의 제52주에 측정하였다. NAPSI 및 PSSI 점수는 실시예 2에서 설명된 바와 동일한 방식으로 계산되었다.

[0188] 표 5 및 표 6은 각각 기준선으로부터 NAPSI 및 PSSI 점수의 평균 변화 %를 제시한다. 기준선으로부터의 평균 변화 %는 식 1에 따라 계산되었다. 상기 분석에서, II상 시험의 제1일 (실시예 2)이 기준선으로 설정되었다.

[0189] <표 5>

[0190] 기준선으로부터 NAPSI 점수의 평균 변화 %

	II 상	III 상				
	제 1 일 (기준선)	제 0 주	제 12 주	제 24 주	제 36 주	제 52 주
140 mg 의 브로달루맙 (N = 43)	0%	-29.7%	-51.7%	-74.8%	-73.1%	-73.7%
210 mg 의 브로달루맙 (N = 46)	0%	-26.4%	-73.0%	-85.4%	-87.7%	-88.1%

[0191]

[0192] <표 6>

[0193] 기준선으로부터 PSSI 점수의 평균 변화 %

	II 상	III 상				
	제 1 일 (기준선)	제 0 주	제 12 주	제 24 주	제 36 주	제 52 주
140 mg 의 브로달루맙 (N = 68)	0%	-51.4%	-86.4%	-83.8%	-82.4%	-84.6%
210 mg 의 브로달루맙 (N = 69)	0%	-60.4%	-90.4%	-87.4%	-82.8%	-82.6%

[0194]

[0195] 따라서, NAPSI 및 PSSI 점수는 140 mg 및 210 mg의 브로달루맙을 투여한 대상체에서 II상 시험의 제1일로부터 III상 시험의 종료일까지 크게 감소하였다. 손발톱 및 두피 건선의 중증도 수준은 브로달루맙을 투여한 판상 건선 환자에서 크게 개선되었다.

[0196] **실시예 4**

[0197] **일본에서 브로달루맙의 III상 임상 시험**

[0198] 브로달루맙의 또 다른 III상 임상 시험은 전신 농포성 건선 (GPP) 또는 건선성 홍피증 (PsE)이 있는 환자에서 일본에서 수행하였다. 상기 임상 시험의 개요를 표 7에 기재하였다.

[0199] <표 7>

적응증, 설계	용량, 기간	참여 대상체 수
· 적응증; 전신 농포성 건선 (GPP) 또는 건선성 홍피증 (PsE) · 설계; 개방-표지, 비대조 연구	· 용량; 140 mg (투여량은 효능이 불충분한 경우에 210 mg 으로 증가시킬 수 있다). · 지속기간; 50 주	· 12 명의 환자 (GPP), · 18 명의 환자 (PsE)

[0200]

[0201] 표 8에 제시된 조건을 충족하는 농포성 건선 환자 또는 건선성 홍피증 환자를 임상 시험 대상체로서 선택하고, 장기 투여 후에 브로달루맙의 안전성 및 효능 등에 대해 평가하였다. 각각의 대상체에게 140 mg의 브로달루맙을 제1일, 제1주 및 제2주에, 및 제2주 내지 제50주에는 격주로 투여하였다. 제4주 종료시에 충분한 효과가 얻어지지 않은 대상체에 대해서는, 용량을 증가시키고, 210 mg의 AM-14를 제6주로부터 격주로 투여하였다.

[0202] <표 8>

연구에 적합한 연령: 18 세 이상
연구에 적합한 성별: 두 성별 모두 가능
건강한 지원자 수용 여부: 비수용
기준 1)포함기준: • 대상체는 이 연구에 참여하기 위해 서면 사전동의서에 자발적으로 서명하였다. • 대상체는 농포성 건선 또는 건선 홍피증으로 진단되었다. • 대상체는 적어도 1 회의 사전 광요법 또는 전신 건선 요법을 받았거나 또는 조사자의 의견에 따르면 광요법 또는 전신 건선요법을 시행할 후보이다. 2) 배제기준: • 건선 홍피증이 있는 대상체는 기준선에서 병변 < 80%의 병발 체표면적 (BSA)을 갖는다. • 방울 건선, 약물 유발, 또는 약물에 의해 악화된 건선으로 진단된 대상체. • 건선에 대한 AM-14 의 효과 평가를 방해하는 스크리닝 방문시의 피부 상태 (예를 들어, 습진)의 증거. • 대상체는 임의의 활성 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 (CTCAE) 등급 2 이상의 감염을 보였다. • 대상체는 연구 프로토콜에서 규정된 유의한 공존하는 의학적 상태 또는 실험실 이상을 보였다. • 대상체는 제 1 용량의 14 일 내에 자외선 B (UVB) 요법 또는 제 1 용량의 28 일 내에 자외선 A (UVA) (소랄렌을 사용하거나 사용하지 않는)을 사용하였다. • 대상체는 각각 제 1 용량의 1 주, 2 주, 8 주 또는 12 주 내에 에타네르셉트, 아달리무맙, 인플릭시맙 또는 우스테키누맙을 사용하였다. • 대상체는 효능의 결여 때문에 우스테키누맙 또는 다른 항-인터류킨 (IL)-23 생물제제 요법을 중지하였다. • 대상체는 제 1 용량의 3 개월 내에 생백신을 사용하였다. • 대상체는 사전에 항-IL-17 생물제제 요법을 사용하였다.

[0203]

[0204] 각각의 대상체의 손발톱 및 두피에서 건선 증상의 중증도 정도를 본 III상 시험의 제0, 12, 24, 36, 52주에 측정하였다. NAPSI 및 PSSI 점수는 실시예 2에서 설명된 바와 동일한 방식으로 계산하였다.

[0205] 표 9 및 표 10은 각각 기준선으로부터 NAPSI 및 PSSI 점수의 평균 변화 %를 보여준다. 평균 변화 %는 식 1에 따라 계산되었다. 상기 분석에서, 상기 시험의 제1일 (제0주)이 기준선으로 설정되었다.

[0206] <표 9>

[0207] 기준선으로부터 NAPSI 점수의 평균 변화 %

	제 0 주 (기준선)	제 12 주	제 24 주	제 36 주	제 52 주
농포성 (N = 4)	0%	-47.6%	-59.2%	-60.7%	-67.5%
홍피증 (N = 13)	0%	-45.5%	-66.3%	-83.9%	-83.5%

[0208]

[0209] <표 10>

[0210] 기준선으로부터 PSSI 점수의 평균 변화 %

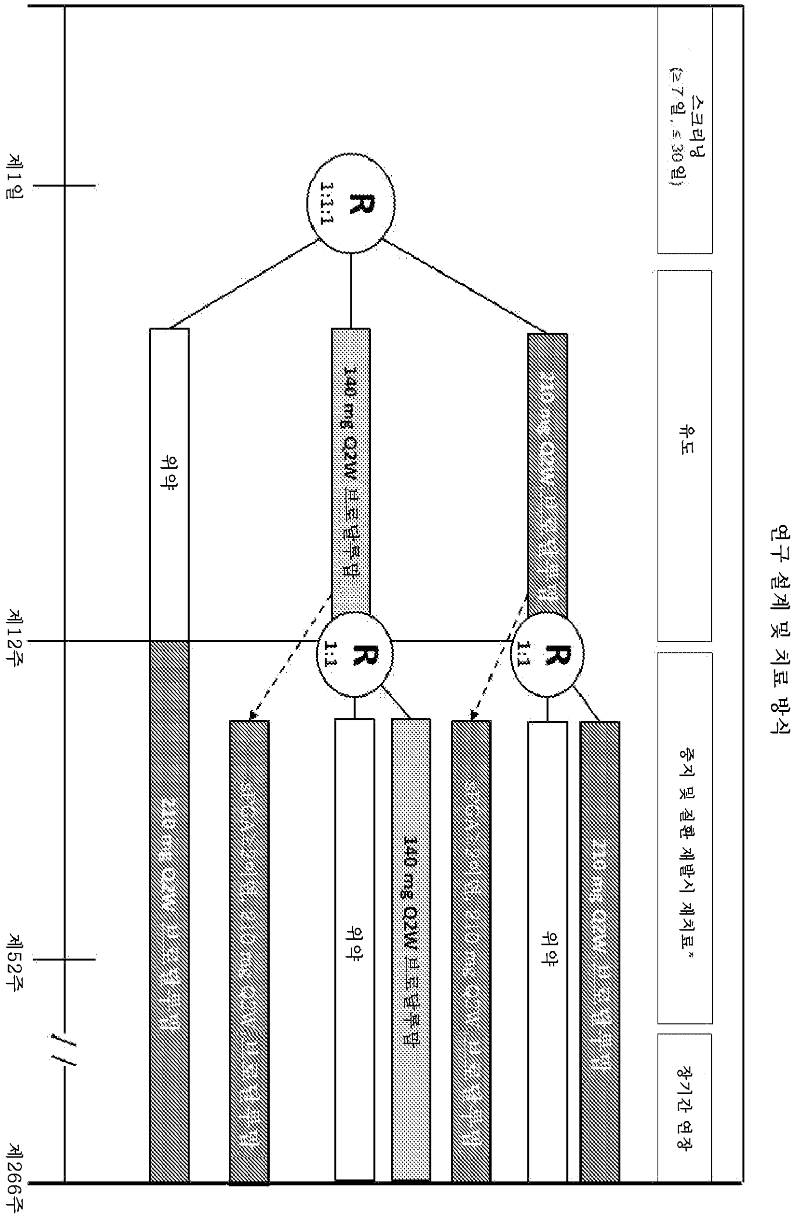
	제 0 주 (기준선)	제 12 주	제 24 주	제 36 주	제 52 주
농포성 (N = 9)	0%	-77.7%	-87.5%	-95.2%	-96.1%
홍피증 (N = 18)	0%	-82.5%	-89.9%	-96.2%	-95.9%

[0211]

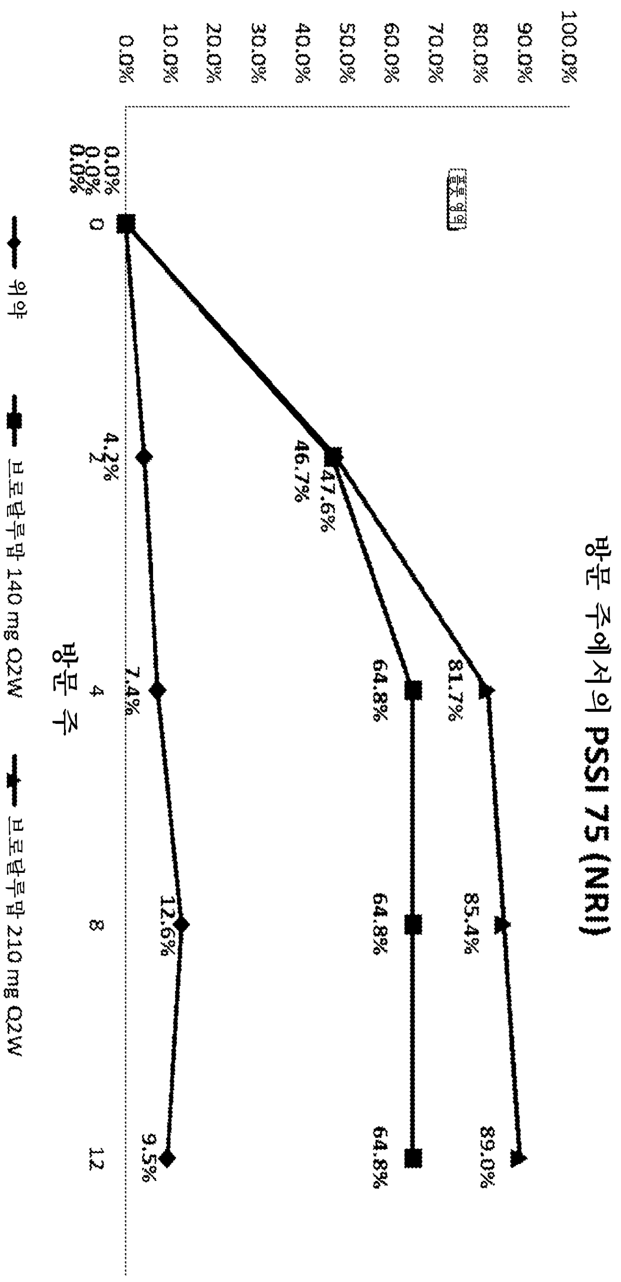
[0212] 따라서, NAPSI 및 PSSI 점수는 브로달루맙을 투여한 대상체에서 크게 감소되었다. 상기 시험은 브로달루맙이 GPP 또는 PsE로 고통받는 대상체에서 손발톱 및 두피 건선의 중증도 정도를 개선함을 입증하였다.

도면

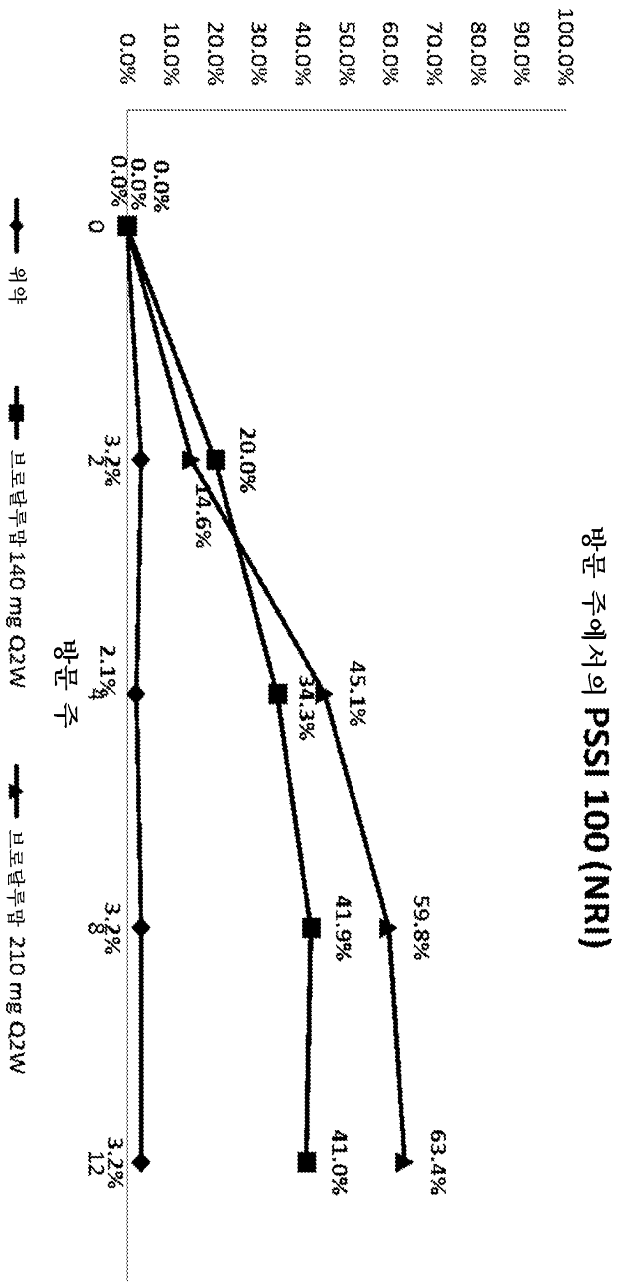
도면1


연구 설계 및 치료 방식
스크리닝
(≥7 일, ≤30 일)
유도
중지 및 질환 재발시 재치료*
장기간 연장
R
1:1:1
R
1:1
R
1:1
위약
140 mg Q2W 브로달루맙
210 mg Q2W 브로달루맙
제1일
제12주
제52주
제266주

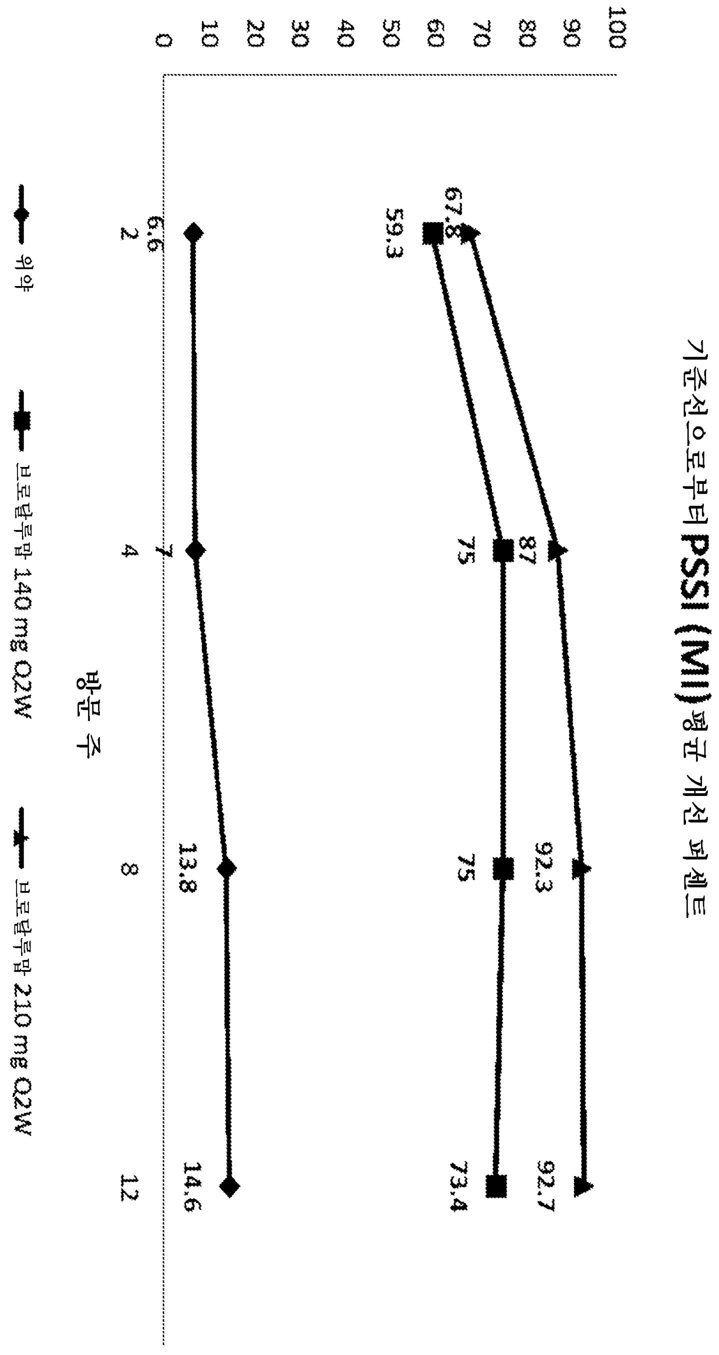
도면2


방문 주에서의 PSSI 75 (NRI)
100.0%
90.0%
80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
0.0%
0.0%
0.0%
4.2%
46.7%
47.6%
81.7%
64.8%
7.4%
85.4%
64.8%
12.6%
89.0%
64.8%
9.5%
0
2
4
8
12
방문 주
위약
브로달루맙 140 mg Q2W
브로달루맙 210 mg Q2W

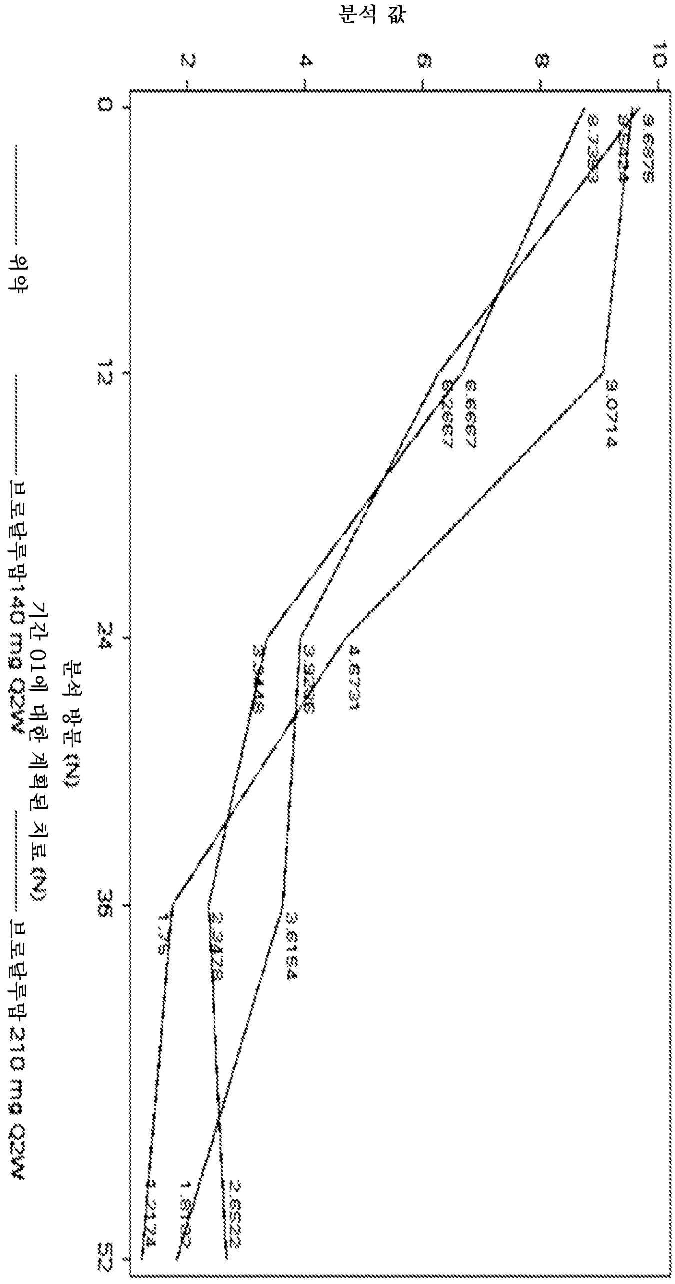
도면3


방문 주에서의 PSSI 100 (NRI)
100.0%
90.0%
80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
0.0%
0.0%
0.0%
20.0%
14.6%
3.2%
45.1%
34.3%
2.1%
59.8%
41.9%
3.2%
63.4%
41.0%
3.2%
0
2
4
8
12
방문 주
위약
브로달루맙 140 mg Q2W
브로달루맙 210 mg Q2W

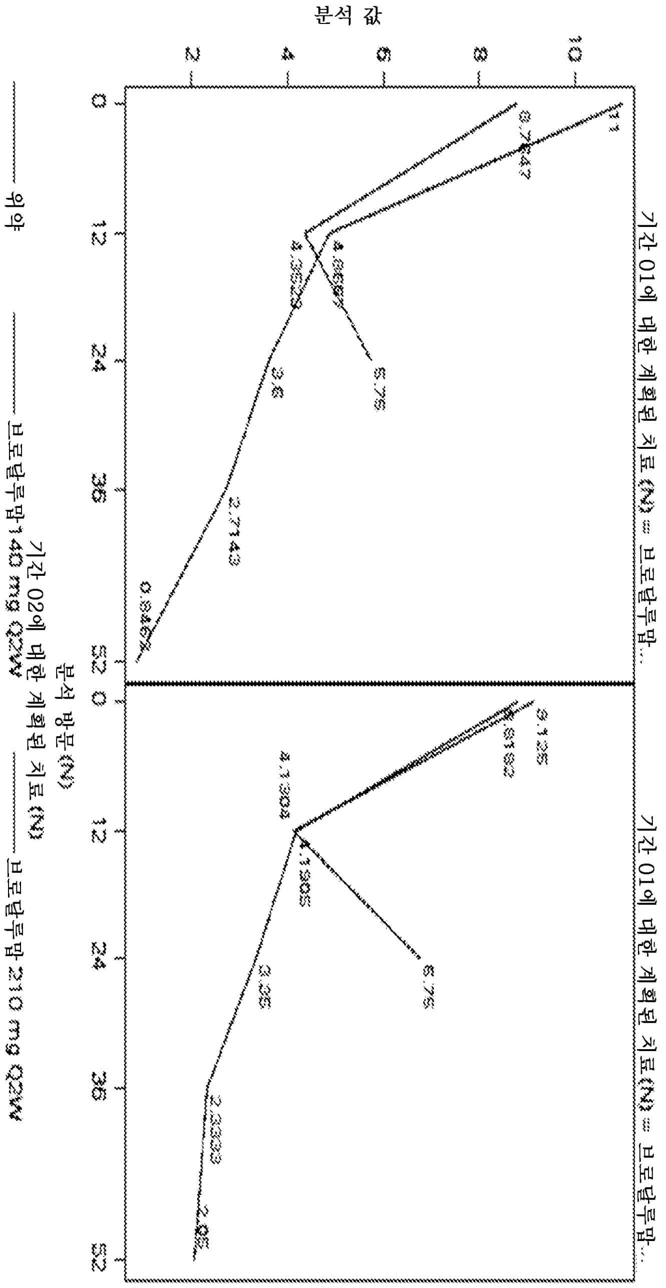
도면4


기준선으로부터 PSSI (MII) 평균 개선 퍼센트
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
67.8
59.3
6.6
87
75
7
92.3
75
13.8
92.7
73.4
14.6
2
4
8
12
방문 주
위약
브로달루맙 140 mg Q2W
브로달루맙 210 mg Q2W

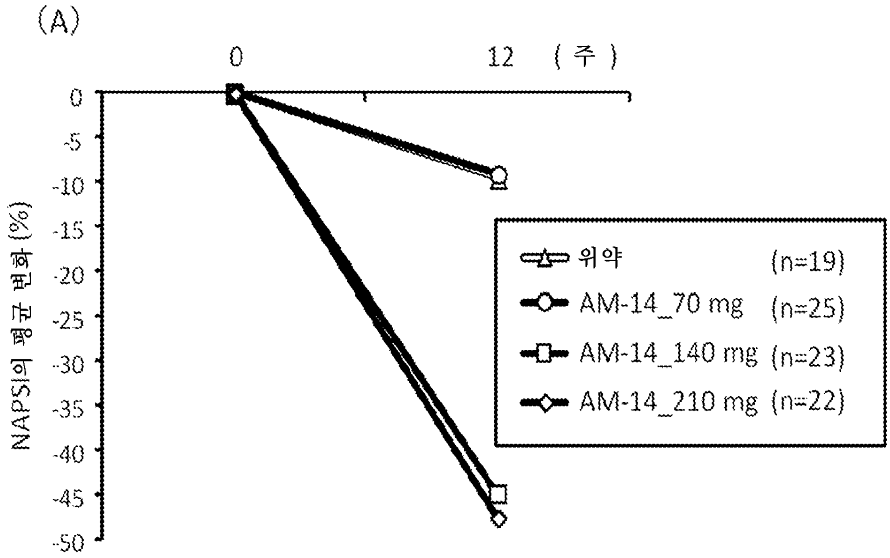
도면5

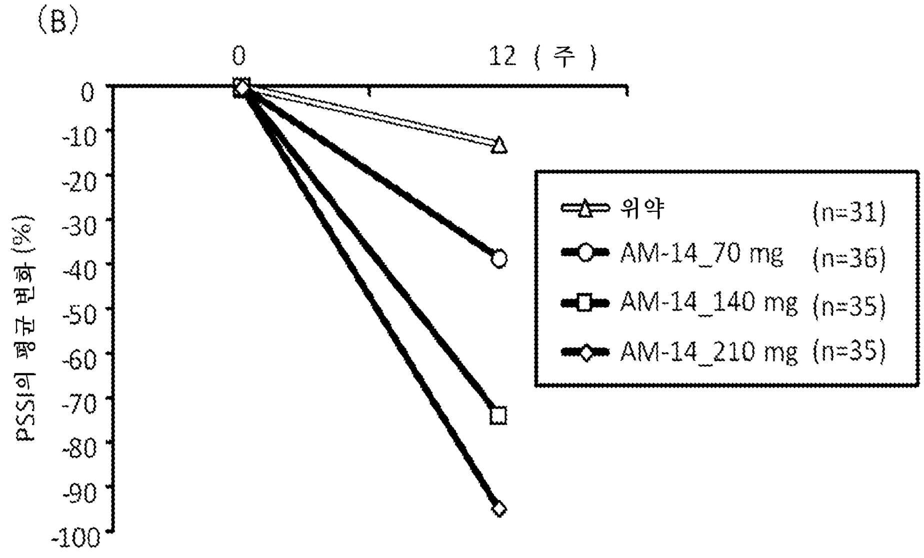


도면6


분석 값
기간 01에 대한 계획된 치료 (N) = 브로달루맙...
기간 01에 대한 계획된 치료 (N) = 브로달루맙...
5.75
3.6
2.7143
9.125
4.1304
4.1905
5.75
3.25
2.3333
분석 방문 (N)
기간 02에 대한 계획된 치료 (N)
위약
브로달루맙140 mg Q2W
브로달루맙 210 mg Q2W

도면7





서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> KIRIN-AMGEN, INC.

<120> METHODSW OF TREATING NAIL AND SCALP PSORIASIS

<130> 32053/48326A

<150> US 61/972,638

<151> 2014-03-31

<150> US 62/031,850

<151> 2014-07-30

<150> US 62/ 041,879

<151> 2014-08-26

<160> 13

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Arg Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 8

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 10

<211> 461

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Glu Trp Thr Trp Arg Val Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Arg Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala

65 70 75 80

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

115 120 125

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

130 135 140

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu

225 230 235 240

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly

405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

<210> 11

<211> 741

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

gtcgacgttt aaacgccgcc accatggaag cgccggcgca gcttctcttc ctcctgctac 60

tctggctccc agataccact ggagaaatag tgatgacgca gtctccagcc accctgtctg 120

tgtctcctgg ggaaagagcc accctctcct gcagggccag tcagagtgtt agcagcaact 180

tagcctggtt ccagcagaaa cctggccagg ctcccaggcc cctcatctat gatgcatcca 240

ccagggccac tggtgtccca gccaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc 300

tcaccatcag cagcctgcag tctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagtatgata 360

actggccgct cactttcggc ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac 420

catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg 480

tgtgcctgct gaataacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg 540

ccctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct 600

acagcctcag cagcaccctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg 660

cctgcgaagt cacccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag 720

agtgttagga tccgcggccg c 741

<210> 12

<211> 1409

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

gtcgacgccg ccaccatgga gtggacctgg agggtccttt tcttggtggc agcagcaaca 60

ggtgcccact cccaggttca gctggtgcag tctggagctg aggtgaagaa gcctggggcc 120

tcagtgaagg tctcctgcaa ggcttctggt tacaccttta ccagatatgg tatcagctgg 180

gtgcgacagg cccctggaca agggcttgag tggatgggat ggatcagcac ttacagtggt 240

aacacaaact atgcacagaa gctccagggc agagtcacca tgaccacaga cacatccacg 300

agcacagcct acatggagct gaggagcctg agatctgacg acacggccgt gtattactgt 360

gcgagacggc agctttactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 660

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960

gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380

tccctgtctc cgggtaaatg agcggccgc 1409

<210> 13

<211> 866

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser

20 25 30

Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu

35 40 45

Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His

50 55 60

Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu

65 70 75 80

His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile

85 90 95

Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala

100 105 110

Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg

115 120 125

Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe

130 135 140

Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145 150 155 160

Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165 170 175

Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180 185 190

Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205

Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
210 215 220

Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
225 230 235 240

Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
245 250 255

Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
260 265 270

Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
275 280 285

Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
290 295 300

Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
305 310 315 320

Val Tyr Trp Phe Ile Thr Gly Ile Ser Ile Leu Leu Val Gly Ser Val
325 330 335

Ile Leu Leu Ile Val Cys Met Thr Trp Arg Leu Ala Gly Pro Gly Ser
340 345 350

Glu Lys Tyr Ser Asp Asp Thr Lys Tyr Thr Asp Gly Leu Pro Ala Ala
355 360 365

Asp Leu Ile Pro Pro Pro Leu Lys Pro Arg Lys Val Trp Ile Ile Tyr
370 375 380

Ser Ala Asp His Pro Leu Tyr Val Asp Val Val Leu Lys Phe Ala Gln

385 390 395 400

Phe Leu Leu Thr Ala Cys Gly Thr Glu Val Ala Leu Asp Leu Leu Glu

405 410 415

Glu Gln Ala Ile Ser Glu Ala Gly Val Met Thr Trp Val Gly Arg Gln

420 425 430

Lys Gln Glu Met Val Glu Ser Asn Ser Lys Ile Ile Val Leu Cys Ser

435 440 445

Arg Gly Thr Arg Ala Lys Trp Gln Ala Leu Leu Gly Arg Gly Ala Pro

450 455 460

Val Arg Leu Arg Cys Asp His Gly Lys Pro Val Gly Asp Leu Phe Thr

465 470 475 480

Ala Ala Met Asn Met Ile Leu Pro Asp Phe Lys Arg Pro Ala Cys Phe

485 490 495

Gly Thr Tyr Val Val Cys Tyr Phe Ser Glu Val Ser Cys Asp Gly Asp

500 505 510

Val Pro Asp Leu Phe Gly Ala Ala Pro Arg Tyr Pro Leu Met Asp Arg

515 520 525

Phe Glu Glu Val Tyr Phe Arg Ile Gln Asp Leu Glu Met Phe Gln Pro

530 535 540

Gly Arg Met His Arg Val Gly Glu Leu Ser Gly Asp Asn Tyr Leu Arg

545 550 555 560

Ser Pro Gly Gly Arg Gln Leu Arg Ala Ala Leu Asp Arg Phe Arg Asp

565 570 575

Trp Gln Val Arg Cys Pro Asp Trp Phe Glu Cys Glu Asn Leu Tyr Ser

580 585 590

Ala Asp Asp Gln Asp Ala Pro Ser Leu Asp Glu Glu Val Phe Glu Glu

595 600 605

Pro Leu Leu Pro Pro Gly Thr Gly Ile Val Lys Arg Ala Pro Leu Val

610 615 620

Arg Glu Pro Gly Ser Gln Ala Cys Leu Ala Ile Asp Pro Leu Val Gly

625 630 635 640

Glu Glu Gly Gly Ala Ala Val Ala Lys Leu Glu Pro His Leu Gln Pro
645 650 655

Arg Gly Gln Pro Ala Pro Gln Pro Leu His Thr Leu Val Leu Ala Ala
660 665 670

Glu Glu Gly Ala Leu Val Ala Ala Val Glu Pro Gly Pro Leu Ala Asp
675 680 685

Gly Ala Ala Val Arg Leu Ala Leu Ala Gly Glu Gly Glu Ala Cys Pro
690 695 700

Leu Leu Gly Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu Phe Leu Pro
705 710 715 720

Val Asp Pro Glu Asp Ser Pro Leu Gly Ser Ser Thr Pro Met Ala Ser
725 730 735

Pro Asp Leu Leu Pro Glu Asp Val Arg Glu His Leu Glu Gly Leu Met
740 745 750

Leu Ser Leu Phe Glu Gln Ser Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Gly Cys
755 760 765

Ser Arg Pro Ala Met Val Leu Thr Asp Pro His Thr Pro Tyr Glu Glu
770 775 780

Glu Gln Arg Gln Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg Ser
785 790 795 800

Ser Pro Gln Pro Pro Glu Gly Leu Thr Glu Met Glu Glu Glu Glu Glu
805 810 815

Glu Glu Gln Asp Pro Gly Lys Pro Ala Leu Pro Leu Ser Pro Glu Asp
820 825 830

Leu Glu Ser Leu Arg Ser Leu Gln Arg Gln Leu Leu Phe Arg Gln Leu
835 840 845

Gln Lys Asn Ser Gly Trp Asp Thr Met Gly Ser Glu Ser Glu Gly Pro
850 855 860

Ser Ala
865