



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0163730  
(43) 공개일자 2024년11월19일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)<br/>A61K 45/06 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07K 16/244 (2013.01)<br/>A61K 45/06 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7035336</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년03월30일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년10월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/053186</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/187707<br/>국제공개일자 2023년10월05일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>63/325,454 2022년03월30일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>얀센 바이오테크 인코포레이티드<br/>미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브 800/850</p> <p>(72) 발명자<br/>찬, 다프네<br/>미국 펜실베이니아 19044 호삼 리지뷰 드라이브 800<br/>최, 올리비아<br/>미국 펜실베이니아 19044 호삼 리지뷰 드라이브 800<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인한성</p> |
|---|--|

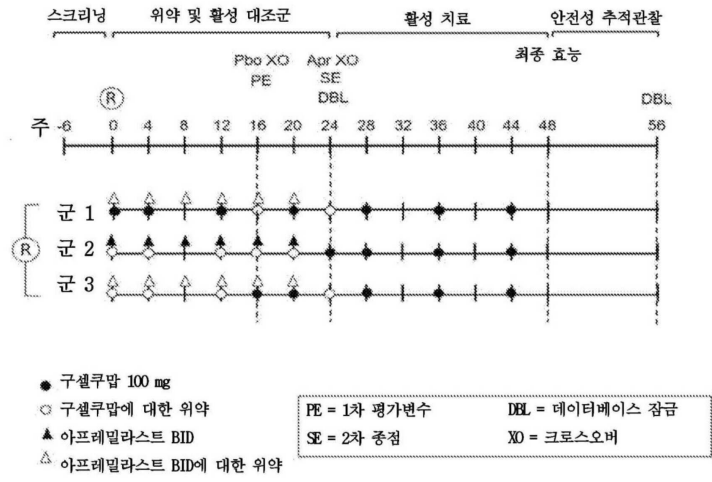
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 IL-23 특이적 항체로 경도 내지 중등도 건선을 치료하는 방법

(57) 요약

환자에서 경도 내지 중등도 건선을 치료하는 방법은 환자가 항체에 반응하고 임상 종점 중 하나 이상을 충족시키도록 IL-23 특이적 항체, 예를 들어, 구셀쿠맙을 초기 용량 및 후속 용량으로 투여한다.

대표도 - 도1



(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

**가오, 룡-룡**

미국 펜실베이니아 19087 웨인 체스터브룩 보울에바드 965

**제야라자, 제니**

미국 펜실베이니아 19044 호삼 리지뷰 드라이브 800

**리, 슈**

미국 펜실베이니아 19087 웨인 체스터브룩 보울에바드 965

**롤랜드, 케이틀린**

미국 펜실베이니아 19044 호삼 리지뷰 드라이브 800

**신하, 비카시**

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400

**왕, 옌리**

미국 펜실베이니아 19044 호삼 리지뷰 드라이브 800

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

환자에서 경도 내지 중등도 건선을 치료하는 방법으로서, IL23에 특이적인 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은

서열 번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열;

서열 번호 5의 CDRL2 아미노산 서열; 및

서열 번호 6의 CDRL3 아미노산 서열

을 포함하고,

상기 중쇄 가변 영역은

서열 번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열;

서열 번호 2의 CDRH2 아미노산 서열; 및

서열 번호 3의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 환자는 항체에 대한 반응자인, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 항체는 초기 용량, 초기 용량으로부터 약 4 주 후의 용량, 및 초기 용량으로부터 약 12 주 후의 용량으로 투여되는, 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 초기 용량 및 초기 용량으로부터 약 4 주 후의 용량 및 초기 용량으로부터 약 12 주 후의 용량은 약 100 mg의 항체인, 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 항체는 피하 투여되는, 방법.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 초기 용량으로부터 약 12 주 후의 용량의 투여 후에 약 8 주마다 항체의 유지 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 환자는 임상 종점을 충족시키는 것으로 확인됨으로써 항체에 대한 반응자인, 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 임상 종점은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

(i) 적어도 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 해소(0) 또는 최소(1)의 IGA 점수의 달성;

(ii) 1% 이하의 BSA의 달성;

(iii) 해소(0)의 IGA 점수의 달성;

(iv) PASI 90 반응의 달성;

(v) PASI 100 반응의 달성;

(vi) 질환의 부재(0) 또는 매우 경도의 질환의 두피-특이적 연구자의 전반적 평가(ss-IGA: Scalp-Specific

Investigator's Global Assessment) 점수의 달성 및 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선 및 기준선에서 2 이상의 ss-IGA 점수를 가짐;

(vii) 기준선에서 4 이상의 건선 증상 및 징후 다이어리(PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary) 가려움증 점수를 가진 참가자 중에서 PSSD 가려움증 점수의 4-점 이상의 기준선으로부터의 감소(개선)의 달성;

(viii) 1 이상의 기준선 PSSD 증상 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서 0의 PSSD 증상 점수의 달성; 및

(ix) 기준선에서 손발톱 건선을 가진 무작위배정된 참가자 중에서 손발톱 건선 중증도 지수(NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index)의 기준선으로부터의 퍼센트 개선.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 임상 종점은 초기 용량으로부터 약 16 주 후에 측정되는, 방법.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 임상 종점(들)은 초기 치료로부터 약 24 주, 52 주, 및/또는 104 주 후에 측정되는, 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 임상 종점(들)은 초기 치료로부터 약 24 주 후에 측정되는, 방법.

#### 청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 임상 종점은 아프레밀라스트로 치료되는 환자의 임상 종점과 비교되는, 방법.

#### 청구항 12

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

#### 청구항 13

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

#### 청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 항체는 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 약학적 조성물의 0.053%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함하는 조성물 내에 있고; 여기서 희석제는 표준 상태의 물인, 방법.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 경도 내지 중등도 건선을 치료하기 위해 사용되는 하나 이상의 추가의 약물을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 추가의 약물은 면역억제제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 메토트렉세이트(MTX), 항-B-세포 표면 마커 항체, 항-CD20 항체, 리툭시맙, TNF-억제제, 코르티코스테로이드, 및 공동-자극성 조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 17

환자에서 경도 내지 중등도 건선을 치료하는 방법으로서, (i) IL23에 특이적인 항체의 100 mg의 초기 피하 용량, (ii) 초기 용량으로부터 약 4 주 후에 항체의 100 mg 피하 용량, (iii) 초기 용량으로부터 약 12 주 후에 항체의 100 mg 피하 용량, 및 (iv) 초기 용량으로부터 약 12 주 후의 용량 후에 약 8 주마다 항체의 100 mg 피하 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항체는 서열 번호 8의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및

서열 번호 7의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하고, 환자는 초기 용량으로부터 약 24 주 후에 임상 중점을 충족시키는 것으로 확인됨으로써 항체에 대한 반응자이며, 여기서 임상 중점은 수정된 로드난 피부 점수 (mRSS: Modified Rodnan Skin Score)의 기준선으로부터의 변화인, 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원의 서열 목록은 파일명이 "JBI6708WOPCT1SEQLIST.xml"이고, 작성일이 2023년 3월 23일이며, 크기가 11 킬로바이트(KB)인 XML 포맷 서열 목록으로서 미국 특허상표청 특허 센터를 통해 전자적으로 제출된다. 제출된 이 서열 목록은 본 명세서의 일부이며, 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 인간 IL23에 결합하는 항체로 경도 내지 중등도 건선을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 그것은 항-IL23 특이적 항체 및 항체의 특이적 약학적 조성물의 투여에 대한 용량 및 용법 레지멘(dosing regimen), 용도 및 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005] 구셀쿠맵(Janssen Biotech, Inc.의 Tremfya®)은 높은 특이성 및 친화도로 인간 인터류킨(IL)-23의 p19 서브유닛에 결합하는 완전 인간 면역글로불린 G1 램다(IgG1람다) 단클론 항체(mAb)이다. IL-23p19 서브유닛에 대한 구셀쿠맵의 결합은 세포 표면 IL-23 수용체에 대한 세포의 IL-23의 결합을 차단하며, 따라서 IL-23-특이적 세포 내 신호전달 및 하류 활성화 및 사이토카인 생성을 억제한다. 구셀쿠맵은 현재 미국, 유럽 연합, 캐나다, 라틴 아메리카의 몇몇 국가, 및 아시아-태평양 지역에서 중등도 내지 중증 플라크 건선 또는 중등도 내지 중증 건선 관절염(PsA)을 가진 성인의 치료에 대해 승인되어 있다. 구셀쿠맵은 또한 일본에서 전신 농포성 건선, 홍색피부 건선, 및 손발바닥 농포증의 치료에 대해 승인되었다. 또한, 구셀쿠맵은 전세계적으로 궤양성 대장염 및 크론병 둘 모두에서, 그리고 몇몇 다른 면역-매개 피부 질환 및 류마티스 질환에서 평가되고 있다.

[0006] 플라크 건선은 인구의 2 내지 3%에 영향을 미치는 은색 비늘을 가진 용기되고 경계가 분명한 홍반성 플라크를 특징으로 하는 만성 면역-매개 장애이다. 건선은 자가면역 질환, 신경학적 장애, 심장대사 질환, 및 염증성 장 질환을 포함하는 다수의 동반이환과 관련된다. 건선 인구의 대략 80%가 경도 내지 중등도 질환을 갖는다.

[0007] 전통적으로, 중증도는 체표면적(BSA) 및 건선 면적 및 중증도 지수(PASI)에 기초하여 경도, 중등도, 및 중증의 3개 범주로 분류되어 왔다. "경도" 질환을 가진 환자들은 전통적으로 국소 요법으로 치료해 온 반면에 "중등도 내지 중증" 질환을 가진 환자들은 전신 요법에 대한 후보가 되어 왔다. 중등도 내지 중증 건선에 대한 더 새로운 건선 요법의 무작위배정 대조 시험에 대한 중증도 적격성 기준은 일반적으로 10% 이상의 BSA 침범으로 설정되었다. 미국 및 국제 피부과 의사회는 BSA와 같은 정량적 측정치에 기초하여 이러한 인위적으로 설계된 컷-오프를 사용하는 치료 결정이 과소치료된 질환에 의해 유의하게 영향을 받는 환자의 대부분을 제외한다고 평가했다. 예를 들어, 안면, 생식기, 손바닥 및 발바닥, 두피 및 손발톱의 침범과 같은 국부 아형을 가진 환자는 이들의 국소 건선으로부터 크게 고통을 받을 수 있지만, 피부 침범이 10% 이상의 BSA가 아닌 경우에 중증 질환의 전통적인 정의에 종종 부합하지 않는다는 것이 잘 확립되어 있다. 국제 건선 협의회(IPC) 및 미국 피부과 학회(AAD)-국립 건선 재단(NPF) 둘 모두는 최근에 이분법적 정의(국소 요법에 대한 후보 또는 생물제제를 포함하는 전신 요법에 대한 후보)를 지지하여 경도, 중등도, 및 중증 범주를 배제하는 간행물을 배포하였다.

[0008] IPC는 전신 요법에 대한 후보에 (1) 10% 이상의 BSA, 또는 (2) 특수 영역(손/발, 손발톱, 안면, 두피, 및 생식기)을 침범하는 질환, 또는 (3) 국소 요법 실패를 가진 환자를 포함시킬 것을 제안한다. AAD-NPF 지침은 마찬가지로, 건선이 심각한 정서적 결과를 갖는 경우, 또는 그것이 손, 발, 두피, 안면, 또는 생식기 부위를 포함하지만 이로 제한되지 않는 선택적 위치에서 발생하는 경우, 또는 그것이 난치성 소양증을 야기하는 경우에, 건선은 BSA와 무관하게 중증일 수 있음을 인정한다.

[0009] 상기 확인된 격차와 일관되게, 2003년 내지 2011년 NPF 조사에 따르면 중등도 건선을 가진 환자(3 내지 10% BSA로 정의됨)의 30%가 국소 약물로만 치료를 받았으며, 이러한 환자의 24 내지 36%는 이들이 과소 치료되었다고 느꼈다. 피부과 삶의 질 지수(DLQI)와 BSA 및 PASI의 상관관계를 조사한 다른 연구는 질환 측정치의 역치 평가(BSA 또는 PASI)에만 기초하는 치료 결정이 높은 질환 부담을 경험하는 환자의 하위 집합의 과소 치료를 유발할

수 있다는 우려를 강조하였으며; 이 연구는, 연구에서 검사한 환자군을 객관적인 중증도 측정치에 의해서만 평가한다면, 이들의 DLQI가 높은 영향 또는 중증 질환을 나타내었음에도 불구하고 이들이 경도 내지 중등도 질환을 갖는 것으로 분류되었을 것임을 발견했다.

[0010] 심지어 전통적인 채점 시스템이 경도 내지 중등도 질환 중증도를 나타내는 상황에서도 고효능 생물학적 약물을 이용한 전신 요법을 고려해야 한다는 것을 피부과 의료계 및 건선 환자가 인정하고 있다. 이러한 충족되지 않은 필요를 해결하기 위해, 다수의 스폰서 및 학술 연구자들은 BSA 침범 건선이 더 낮은 환자에서 첨단 전신 요법의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 임상 연구를 수행했다.

[0011] 결과적으로, 경도 내지 중등도 건선을 가진 환자는 취약 계층을 대표한다. 현재 이용가능한 치료 옵션에 비교하여 잘 용인되는 경도 내지 중등도 건선의 효과적이고 편리하며 안전한 치료에 대한 충족되지 않은 의학적 필요가 남아 있다.

### 발명의 내용

[0012] 제1 태양에서 본 발명은, 항-IL23 특이적 항체(IL23p19 또는 IL23p19 서브유닛 항체로도 지칭됨), 예를 들어, 구셀쿠맙을 치료 시작시에 초기 용량으로, 그리고 그 후로는 시간 간격을 두고, 바람직하게는 초기 용량으로부터 4 주 후의 추가 용량, 및 이어서 추가 용량 후 약 8 주마다의 용량, 예를 들어, 0, 4, 12, 20, 28, 36, 44, 및/또는 52 주의 용량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 경도 내지 중등도 건선을 앓는 대상체(환자)를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 다른 실시 형태에서, 치료는 치료의 시작 후 100 주 이상에 걸쳐 계속된다.

[0013] 일 실시 형태에서, 대상체는 항-IL23 특이적 항체를 초기 용량에서 100 mg의 용량으로, 초기 용량으로부터 4 주 후에 추가 용량으로, 그리고 추가 용량 후 8 주마다 피하 투여 받는다.

[0014] 다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 조성물은 항-IL23 특이적 항체를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0015] 일 실시 형태에서, 경도 내지 중등도 건선 환자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 임상 종점 및/또는 탐구적 종점에서 유의한 개선을 달성한다:

[0016] (i) 제16주에 적어도 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 해소(0) 또는 최소(1)의 IGA 점수의 달성;

[0017] (ii) 제16주에 1% 이하의 BSA의 달성;

[0018] (iii) 제16주에 해소(0)의 IGA 점수의 달성;

[0019] (iv) 제16주에 PASI 90 반응의 달성;

[0020] (v) 제16주에 PASI 100 반응의 달성;

[0021] (vi) 제16주에 질환의 부재(0) 또는 매우 경도의 질환의 두피-특이적 연구자의 전반적 평가(ss-IGA: Scalp-Specific Investigator's Global Assessment) 점수의 달성 및 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선 및 기준선에서 2 이상의 ss-IGA 점수를 가짐;

[0022] (vii) 기준선에서 4 이상의 건선 증상 및 징후 다이어리(PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary) 가려움증 점수를 가진 참가자 중에서 제16주에 PSSD 가려움증 점수의 4-점 이상의 기준선으로부터의 감소(개선)의 달성;

[0023] (viii) 제16주에 1% 이하의 BSA의 달성;

[0024] (ix) 제16주에 해소(0)의 IGA 점수의 달성;

[0025] (x) 제16주에 PASI 90 반응의 달성;

[0026] (xi) 제16주에 PASI 100 반응의 달성;

[0027] (xii) 기준선에서 두피 건선 및 2 이상의 ss-IGA 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서 제16주에 질환의 부재(0) 또는 매우 경도의 질환의 ss-IGA 점수의 달성 및 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선을 가짐;

[0028] (xiii) 1 이상의 기준선 PSSD 증상 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서 아프레밀라스트에 대비하여 제24주에 0의 PSSD 증상 점수의 달성;

- [0029] (xiv) 기준선에서 4 이상의 PSSD 가려움증 점수를 가진 참가자 중에서 제16주에 PSSD 가려움증 점수의 4-점 이상의 기준선으로부터의 감소(개선)의 달성; 및
- [0030] (xv) 기준선에서 손발톱 건선을 가진 무작위배정된 참가자 중에서 제16주에 손발톱 건선 중증도 지수(NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index)의 기준선으로부터의 퍼센트 개선.
- [0031] 바람직한 실시 형태에서, 종점은 초기 치료로부터 약 16, 24, 48 주 이상 후에 측정될 수 있다.
- [0032] 본 발명의 다른 양태에서, 약학적 조성물은 (i) 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3의 중쇄 CDR 아미노산 서열; 및 (ii) 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 경쇄 CDR 아미노산 서열을 포함하는 CDR 서열을 갖는 단리된 항-IL23 특이적 항체를, 선택적으로 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 약학적 조성물의 0.053%(w/v)의 폴리소르베이트 80의 조성물 내에 포함하며; 여기서 희석제는 표준 상태의 물이다.
- [0033] 본 발명의 방법의 또 다른 양태는 서열번호 7의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호 8의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 단리된 항-IL-23 특이적 항체를, 선택적으로 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 약학적 조성물의 0.053%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함하는 조성물 내에 있고; 여기서 희석제는 본 명세서에 기재된 용량 및 용법 레지먼에 따라 경도 내지 중증도 건선을 가진 환자의 치료에 사용하기 위한 표준 상태의 물이다.
- [0034] 본 발명의 방법의 또 다른 양태는 서열번호 9의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 10의 경쇄 아미노산 서열을 갖는 단리된 항-IL-23 특이적 항체를, 선택적으로 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 약학적 조성물의 0.053%(w/v)의 폴리소르베이트 80의 조성물 내에 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며; 여기서 희석제는 표준 상태의 물이다.
- [0035] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 방법은, 임의로 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 약학적 조성물의 0.053%(w/v)의 폴리소르베이트 80의 조성물 내에 항체 구셀쿠맙(Janssen Biotech, Inc에서 Tremfya®로 시판됨)을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며; 여기서 희석제는 표준 상태의 물이다.
- [0036] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태의 상세내용은 하기 설명에 기재되어 있다. 다른 특징 및 다른 이점은 하기 상세한 설명, 도면 및 첨부된 청구범위로부터 명백할 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0037] 도면에서:

도 1은 하기 기재된 임상 시험 설계의 개략도를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0038] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 경도 내지 중증도 건선을 앓는 대상체의 치료 방법은 단리된 재조합 및/또는 합성 항-IL-23 특이적 인간 항체 및 진단 및 치료 조성물을 투여하는 단계, 방법, 및 장치를 포함한다.
- [0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "항-IL-23 특이적 항체", "항-IL-23 항체", "항체 부분" 또는 "항체 단편" 및/또는 "항체 변이체" 등에는, 비제한적으로, 중쇄 또는 경쇄의 적어도 하나의 상보성 결합 영역(CDR) 또는 이의 리간드 결합 부분, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 중쇄 또는 경쇄 불변 영역, 프레임워크 영역, 또는 이의 임의의 부분, 또는 본 발명의 항체에 혼입될 수 있는 IL-23 수용체 또는 결합 단백질의 적어도 하나의 부분과 같은, 면역글로불린 분자의 적어도 일부를 포함하는 임의의 단백질 또는 펩타이드 함유 분자가 포함된다. 그러한 항체는 선택적으로 특이적 리간드에 추가로 영향을 주며, 이는 그러한 항체가 시험관내에서, 원위에서, 그리고/또는 생체내에서 적어도 하나의 IL-23 활성 또는 결합, 또는 IL-23 수용체 활성 또는 결합을 조절, 감소, 증가, 길항화, 작용화, 완화, 경감, 차단, 억제, 제거, 및/또는 방해하는 경우와 같으나 이에 한정되지 않는다. 비제한적인 예로서, 본 발명의 적합한 항-IL-23 항체, 특정 부분 또는 변이체는 적어도 하나의 IL-23 분자, 또는 이의 특정 부분, 변이체 또는 도메인에 결합할 수 있다. 적합한 항-IL-23 항체, 특정 부분 또는 변이체는 또한 선택적으로 IL-23 활성 또는 기능 중 적어도 하나, 예컨대 비제한적으로, RNA, DNA 또는 단백질 합성, IL-23 방출, IL-23 수용체 신호전달, 막 IL-23 절단, IL-23 활성, IL-23 생산 및/또는 합성에 영향을 미칠 수 있다.
- [0040] 용어 "항체"는 추가로 항체, 이의 분해 단편, 특정 부분 및 변이체를 포함하고자 하며, 항체 모방체(mimetic)를

포함하거나, 단일쇄 항체 및 이의 단편을 포함하는, 항체 또는 이의 특정 단편 또는 부분의 구조 및/또는 기능을 모방하는 항체의 부분을 포함한다. 기능적 단편은 포유류 IL-23에 결합하는 항원-결합 단편을 포함한다. 예를 들어, 비제한적인 예로서 Fab(예를 들어, 파파인 분해에 의함), Fab'(예를 들어, 펩신 분해 및 부분 환원에 의함), 및 F(ab')<sub>2</sub>(예를 들어, 펩신 분해에 의함), facb(예를 들어, 플라스민 분해에 의함), pFc'(예를 들어, 펩신 또는 플라스민 분해에 의함), Fd(예를 들어, 펩신 분해, 부분 환원 및 재응집에 의함), Fv 또는 scFv(예를 들어, 분자생물학 기술에 의함) 단편을 포함하는 IL-23 또는 이의 부분에 결합할 수 있는 항체 단편이 본 발명에 의해 포함된다(예를 들어, 상기 문헌[Colligan, Immunology] 참조).

[0041] 이러한 단편은 본 기술 분야에 알려져 있고/있거나 본원에 기재된 바와 같이 효소적 절단, 합성 또는 재조합 기술에 의해 생산될 수 있다. 항체는 또한 하나 이상의 정지 코돈이 천연 정지 부위의 상류에 도입된 항체 유전자를 사용하여 다양한 절단된(truncated) 형태로 생산될 수 있다. 예를 들어, 중쇄의 C<sub>H1</sub> 영역 및/또는 힌지 영역을 암호화하는 DNA 서열을 포함하도록, F(ab')<sub>2</sub> 중쇄 부분을 암호화하는 조합 유전자를 설계할 수 있다. 항체의 다양한 부분은 통상의 기술에 의해 화학적으로 함께 연결될 수 있거나, 유전 공학 기술을 사용하여 연속 단백질로서 제조될 수 있다.

[0042] 본원에서 사용되는, 용어 "인간 항체"는 단백질의 실질적으로 모든 부분(예를 들어, CDR, 프레임워크, C<sub>L</sub>, C<sub>H</sub> 영역(예를 들어 C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>, C<sub>H3</sub>), 힌지, (V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>))이, 단지 사소한 서열 변화 또는 변형만을 가지면서, 인간에서 실질적으로 비면역원성인 항체를 지칭한다. "인간 항체"는 또한 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래되거나 이와 거의 일치하는 항체일 수 있다. 인간 항체는 생식선 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 랜덤 또는 부위 특이적 돌연변이 생성에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 종종, 이는 인간 항체가 인간에서 실질적으로 비면역원성을 의미한다. 인간 항체는 이들의 아미노산 서열 유사성에 기초하여 그룹으로 분류된다. 따라서, 서열 유사성 검색을 사용하여, 유사한 선형 서열을 갖는 항체를 주형으로 선택하여 인간 항체를 생성할 수 있다. 유사하게, 영장류(원숭이, 개코원숭이, 침팬지 등), 설치류(마우스, 래트, 토끼, 기니 피그, 햄스터 등) 및 다른 포유동물에 지정된 항체는 그러한 종, 아속, 속, 아과, 및 과 특이적 항체를 지정한다. 추가로, 키메라 항체는 상기의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 변화 또는 변이는 선택적으로 그리고 바람직하게는, 변형되지 않은 항체에 비해 인간 또는 다른 종에서의 면역원성을 유지시키거나 감소시킨다. 따라서, 인간 항체는 키메라 또는 인간화 항체와 구별된다.

[0043] 인간 항체는 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린(예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄) 유전자를 발현할 수 있는 비인간 동물 또는 원핵 또는 진핵세포에 의해 생산될 수 있다는 점이 주목된다. 또한, 인간 항체가 단일쇄 항체일 때, 인간 항체는 천연 인간 항체에서는 발견되지 않는 링커 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, Fv는 중쇄의 가변 영역 및 경쇄의 가변 영역을 연결시키는 링커 펩티드, 예를 들어 2 내지 약 8개의 글리신 또는 다른 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 그러한 링커 펩티드는 인간 기원인 것으로 간주된다.

[0044] 적어도 2개의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 단일클론, 바람직하게는, 인간 또는 인간화된 항체인 이중특이성, 이종특이성, 이형접합성 또는 유사 항체가 또한 사용될 수 있다. 이 경우에, 결합 특이성 중 하나는 적어도 하나의 IL-23 단백질에 대한 것이고, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 이중특이성 항체를 제조하는 방법은 본 기술 분야에 알려져 있다. 통상적으로, 이중특이성 항체의 재조합 생산은 2개의 중쇄가 상이한 특이성을 갖는, 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 공동발현에 기초한다(문헌[Milstein and Cuello, Nature 305:537(1983)]). 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 무작위 분류로 인해, 이러한 하이브리도마(쿼드로마(quadroma))는 하나만 정확한 이중특이적 구조를 갖는 10개의 상이한 항체 분자의 잠재적인 혼합물을 생산한다. 보통 친화성 크로마토그래피 단계에 의해 수행된 정확한 분자의 정제는 다소 성가시며, 생성물 수율이 낮다. 유사한 절차가, 예를 들어 국제공개 WO 93/08829호, 미국 특허 제6210668호, 제6193967호, 제6132992호, 제6106833호, 제6060285호, 제6037453호, 제6010902호, 제5989530호, 제5959084호, 제5959083호, 제5932448호, 제5833985호, 제5821333호, 제5807706호, 제5643759호, 제5601819호, 제5582996호, 제5496549호, 제4676980호, 국제공개 WO 91/00360호, WO 92/00373호, 유럽 특허 제03089호, 문헌[Traunecker et al., EMBO J. 10:3655(1991)], 문헌[Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210(1986)]에 개시되어 있고, 이들은 각각 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0045] 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 항-IL-23 특이적(IL-23 특이적 항체로도 명명됨)(또는 IL-23에 대한 항체)은 선택적으로 IL-23에 대한 높은 친화도 결합, 및 선택적으로 그리고 바람직하게는 낮은 독성을 가짐을 특징으

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

[0046] 본 발명의 항-IL-23 항체(예를 들어, 항-IL-23 항체 구셀쿠맙)를 이용한 용량, 투여 레지먼, 치료, 또는 방법에 관련될 때, 용어 "안전한"은, 표준 치료 또는 다른 비교대상에 비교하여, 수행된 임상 시험, 예를 들어 2상 이전의 임상 시험으로부터의 치료-유발 유해 사건(AE 또는 TEAE라고 지칭됨)의 상대적으로 낮거나 감소된 빈도 및/또는 낮거나 감소된 중증도를 지칭한다. 유해 사건은 의약품을 투여 받은 환자에서 발생하는 뜻밖의 의학적 사건이다. 특히, 본 발명의 항-IL-23 항체를 이용한 용량, 투여 레지먼, 또는 치료와 관련하여 "안전한"은, 속성이 항-IL-23 항체의 사용으로 인한 것일 가능성이 있거나, 개연성이 있거나, 가능성이 매우 높은 것으로 간주되는 경우에 항체의 투여와 관련된 유해 사건의 상대적으로 낮거나 감소된 빈도 및/또는 낮거나 감소된 중증도를 지칭한다.

[0047] **유용성**

[0048] 본 발명의 단리된 핵산은 하나 이상의 항-IL-23 항체 또는 이의 특정 변이체의 생성에 사용될 수 있고, 이는 정도 내지 중등도 건선을 진단하거나 모니터링하거나 조절하거나 치료하거나 경감하거나 이의 발생의 예방을 돕거나 이의 증상을 감소시키기 위해 세포, 조직, 기관 또는 동물(포유류 및 인간을 포함함)에서 측정하거나 효과가 있도록 사용될 수 있다.

[0049] 그러한 방법은 증상, 효과, 또는 기전의 그러한 조절, 치료, 완화, 예방, 또는 감소를 필요로 하는 세포, 조직, 기관, 동물 또는 환자에게 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 포함하는 조성물 또는 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본원에 기재되거나 관련 분야에 알려진 것과 같이, 알려진 방법을 사용하여 수행하고 결정된 유효량은 단일(예를 들어, 볼루스), 다회 또는 연속 투여당 약 0.001 내지 500 mg/kg의 양, 또는 단일, 다회 또는 연속 투여당 0.01 내지 5000 µg/ml의 혈청 농도의 혈청 농도를 달성하는 양, 또는 그 안의 임의의 유효 범위 또는 값을 포함할 수 있다.

[0050] **인용**

[0051] 구체적으로 지칭되든 또는 아니든 본 발명의 시점에서의 최신 기술을 보여주고/주거나 본 발명의 설명 및 용이성을 제공하기 위해 본원에 인용된 모든 공보 또는 특허는 전체적으로 본원에 인용되어 포함된다. 간행물은 임의의 학술 간행물 또는 특허 간행물, 또는 모든 기록 형식, 전자 형식 또는 인쇄 형식을 포함하는 임의의 매체 형식으로 이용가능한 임의의 다른 정보를 가리킨다. 하기 참고문헌은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다: 문헌[Ausubel, et al., ed., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY(1987-2001)]; 문헌[Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2<sup>nd</sup> Edition, Cold Spring Harbor, NY(1989)]; 문헌[Harlow and Lane, *antibodies, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, NY (1989)]; 문헌[Colligan, et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001)]; 문헌[Colligan et al., *Current Protocols in Protein Science*, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)].

[0052] **본 발명의 항체 - 생성 및 제조**

[0053] 본 발명의 방법에 사용된 적어도 하나의 항-IL-23 항체는 당해 분야에 잘 공지된 것과 같이, 세포주, 혼합 세포주, 불멸화된(immortalized) 세포, 또는 불멸화된 세포의 클론 집단에 의해 선택적으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Ausubel, et al., ed., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001)]; 문헌[Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2<sup>nd</sup> Edition, Cold Spring Harbor, NY(1989)]; 문헌[Harlow and Lane, *antibodies, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, NY (1989)]; 문헌[Colligan, et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Inc., NY

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

- [0054] 바람직한 항-IL-23 항체는 서열 번호 9의 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 10의 경쇄 아미노산 서열을 갖고; 서열 번호 7의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호 8의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖고; 서열 번호 1, 서열 번호 2, 및 서열 번호 3의 중쇄 CDR 아미노산 서열; 및 서열 번호 4, 서열 번호 5, 및 서열 번호 6의 경쇄 CDR 아미노산 서열을 갖는 구셴쿠맵(CNTO1959로도 지칭됨)이다. 다른 항-IL-23 항체는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된 미국 특허 제7,935,344호에 기재되고 본원에 열거된 서열을 갖는다.
- [0055] 단리된 IL-23 단백질 및/또는 이의 부분과 같은 적절한 면역원성 항원(합성 펩티드와 같은 합성 분자를 포함함)에 대해 인간 IL-23 단백질 또는 이의 단편에 특이적인 인간 항체가 생길 수 있다. 다른 특이적 또는 일반적 포유류 항체를 유사하게 발생시킬 수 있다. 면역원성 항원의 제조 및 단클론 항체 생산은 임의의 적합한 기술을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0056] 하나의 방법에서, 하이브리도마(hybridoma)는 적합한 불멸화 세포주(예를 들어, Sp2/0, Sp2/0-AG14, NSO, NS1, NS2, AE-1, L.5, L243, P3X63Ag8.653, Sp2 SA3, Sp2 MAI, Sp2 SS1, Sp2 SA5, U937, MLA 144, ACT IV, MOLT4, DA-1, JURKAT, WEHI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMALWA, NEURO 2A 등과 같지만 이로 한정되지 않는 골수종 세포주, 또는 이중골수종(heteromyeloma), 이의 융합 산물, 또는 이로부터 유도되는 임의의 세포 또는 융합 세포, 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 적합한 세포주)(예를 들어, www.atcc.org, www.lifetech.com. 등 참조)를, 내인성 또는 이중 핵산으로서, 제조합 또는 내인성 바이러스, 세균, 조류, 원핵생물, 양서류, 곤충, 파충류, 어류, 포유동물, 설치류, 말, 양(ovine), 염소, 양, 영장류, 진핵생물, 게놈 DNA, cDNA, rDNA, 미토콘드리아 DNA 또는 RNA, 엽록체 DNA 또는 RNA, hnRNA, mRNA, tRNA, 단일, 이중 또는 삼중 가닥, 혼성화된 것 등, 또는 이들의 임의의 조합으로서, 단리되거나 클로닝된 비장, 말초 혈액, 림프선, 편도선, 또는 다른 면역 세포 또는 B 세포 함유 세포, 또는 중쇄 또는 경쇄 불변 또는 가변 또는 프레임워크 또는 CDR 서열을 발현하는 임의의 다른 세포와 같지만 이로 한정되지 않는 항체 생성 세포와 융합시켜 생성된다. 예를 들어, 전체적으로 본원에 참고로 포함되는, 문헌[Ausubel, 상기 문헌] 및 문헌[Colligan, Immunology, 상기 문헌, 챕터 2]을 참조한다.
- [0057] 항체 생산 세포는 또한, 목적 항원으로 면역화된 인간 또는 다른 적합한 동물의 말초 혈액, 또는 바람직하게는 비장 또는 림프절로부터 얻을 수 있다. 임의의 다른 적합한 숙주 세포를 사용하여 본 발명의 항체, 이의 특정 단편 또는 변이체를 암호화하는 이중 또는 내인성 핵산을 또한 발현할 수 있다. 융합된 세포(하이브리도마) 또는 제조합 세포는 선택적 배양 조건 또는 다른 적합한 알려진 방법을 사용하여 단리될 수 있고, 제한 희석 또는 세포 분류, 또는 다른 알려진 방법에 의해 클로닝될 수 있다. 원하는 특이성을 갖는 항체를 생산하는 세포를 적합한 검정(예를 들어, ELISA)에 의해 선별할 수 있다.
- [0058] 필요한 특이성의 항체를 생산하거나 단리하는 다른 적합한 방법이 사용될 수 있으며, 이는 펩티드 또는 단백질 라이브러리(비제한적인 예로서, 박테리오파지, 리보솜, 올리고뉴클레오티드, RNA, cDNA 등, 디스플레이 라이브러리; 예를 들어, Cambridge antibody Technologies(영국 캠브리지셔 소재); MorphoSys(독일 마르틴스레이드/플라네그 소재); Biovation(영국 스코틀랜드 아버딘 소재); BioInvent(스웨덴 룬드 소재); Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite; Xoma(미국 캘리포니아주 버클리 소재); Ixsys로부터 입수가능 함)로부터 제조합 항체를 선택하는 방법을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, EP 368,684호, PCT/GB91/01134호; PCT/GB92/01755호; PCT/GB92/002240호; PCT/GB92/00883호; PCT/GB93/00605호; US 08/350260(5/12/94)호; PCT/GB94/01422호; PCT/GB94/02662호; PCT/GB97/01835호; (CAT/MRC); WO90/14443호; WO90/14424호; WO90/14430호; PCT/US94/1234호; WO92/18619호; WO96/07754호; (Scripps); WO96/13583호, WO97/08320호 (MorphoSys); WO95/16027호(BioInvent); WO88/06630호; WO90/3809호(Dyax); US 4,704,692호(Enzon); PCT/US91/02989호(Affymax); WO89/06283호; EP 371 998호; EP 550 400호; (Xoma); EP 229 046호; PCT/US91/07149호(Ixsys)를 참조함; 또는 추계적으로 생성된 펩티드 또는 단백질 - US 5723323, 5763192, 5814476, 5817483, 5824514, 5976862, WO 86/05803, EP 590 689(Ixsys, Applied Molecular Evolution(AME)의 진진, 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함됨))로부터 제조합 항체를 선택하는 방법, 또는 당업계에 알려지고/알려지거나 본 명세서에 기재된 바와 같이 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 유전자도입(transgenic) 동물(예를 들어, SCID 마우스, 문헌[Nguyen et al., Microbiol. Immunol. 41:901-907 (1997)]; 문헌[Sandhu et al., Crit. Rev. Biotechnol. 16:95-118 (1996)]; 문헌[Eren et al., Immunol. 93:154-161 (1998)], 관련 특허 및 출원과 더불어 각각 전체적으로 참고로 포함됨)의 면역화에 의존하는 방법을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 그러한 기법은 리보솜 디스플레이(문헌[Hanes et al., Proc. Natl. Acad.

Sci. USA, 94:4937-4942 (May 1997)]; 문헌[Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130-14135 (Nov. 1998)]; 단세포 항체 생산 기술(예를 들어, 선택된 림프구 항체 방법("SLAM")(미국 특허 제5,627,052 호, 문헌[Wen et al., J. Immunol. 17:887-892 (1987)]; 문헌[Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848 (1996)]; 겔 마이크로소적 및 유세포측정(문헌[Powell et al., Biotechnol. 8:333-337 (1990)]; One Cell Systems(미국 매사추세츠주 캠프리지 소재); 문헌[Gray et al., J. Imm. Meth. 182:155-163 (1995)]; 문헌[Kenny et al., Bio/Technol. 13:787-790 (1995)]; B-세포 선택(문헌[Steenbakkers et al., Molec. Biol. Reports 19:125-134 (1994)]; 문헌[Jonak et al., Progress Biotech, Vol. 5, In Vitro Immunization in Hybridoma Technology, Borrebaeck, ed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Netherlands (1988)])을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0059] 또한, 비인간 또는 인간 항체를 유전자 조작하거나 인간화하는 방법이 사용될 수 있으며, 이는 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 인간화되거나 유전자 조작된 항체는, 예를 들어 마우스, 래트, 토끼, 비인간 영장류 또는 다른 포유동물과 같지만 이에 제한되지 않는 비인간 공급원으로부터의 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는 종종 "유입(import)" 잔기로 지칭되고, 전형적으로, 알려진 인간 서열의 "유입" 가변, 불변 또는 기타 영역으로부터 취한 잔기로 대체된다.

[0060] 이러한 유입된 서열은 번역원성을 감소시키거나, 결합, 친화도, 결합 속도(on-rate), 해리 속도(off-rate), 결합력(avidity), 특이성, 반감기, 또는 본 기술 분야에 알려진 임의의 다른 적합한 특성을 감소시키거나, 향상시키거나, 변형시키기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, CDR 잔기는 직접적이고 가장 실질적으로 항원 결합에 영향을 준다. 따라서, 가변 영역 및 불변 영역의 비인간 서열이 인간 또는 다른 아미노산으로 대체될 수 있는 반면에, 비인간 또는 인간 CDR 서열의 일부 또는 전부는 유지된다.

[0061] 항체는 또한 선택적으로 항원에 대한 높은 친화도와 다른 유리한 생물학적 특성을 유지하면서 인간화 또는 인간 항체로 유전자 조작될 수 있다. 이러한 목적을 달성하기 위해, 인간화 (또는 인간) 항체는 선택적으로 모(parental) 서열 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적(conceptual) 인간화 생산물을 분석하는 과정에 의해 제조될 수 있다. 3차원 번역글로불린 모델은 일반적으로 이용가능하며 당업자에게 익숙하다. 선택된 후보 번역글로불린 서열의 가능한 3차원 입체형태 구조를 예시하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램이 이용가능하다. 이들 디스플레이에 대한 조사는 후보 번역글로불린 서열의 기능에 있어서의 잔기의 가능성이 있는 역할의 분석, 즉 후보 번역글로불린이 그의 항원과 결합하는 능력에 영향을 주는 잔기의 분석을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, 프레임워크(FR) 잔기가 컨센서스 및 유입 서열로부터 선택 및 조합되어, 원하는 항체 특성, 예컨대 표적 항원(들)에 대한 증가된 친화도가 달성되도록 할 수 있다.

[0062] 게다가, 본 발명의 방법에 사용된 인간 IL-23 특이적 항체는 인간 생식선 경쇄 프레임워크를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 경쇄 생식세포계열 서열은 A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 및 O8을 포함하지만 이에 제한되지 않는 인간 VK 서열로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 이러한 경쇄 인간 생식세포계열 프레임워크는 V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 및 V5-6으로부터 선택된다.

[0063] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용된 인간 IL-23 특이적 항체는 인간 생식선 중쇄 프레임워크를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 이러한 중쇄 인간 생식세포계열 프레임워크는 VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 및 VH7-81로부터 선택된다.

[0064] 특정 실시 형태에서, 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역은 프레임워크 영역 또는 프레임워크 영역의 적어도 일부(예를 들어, 2 또는 3개의 하위영역, 예컨대 FR2 및 FR3을 함유함)를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 적어도 FRL1, FRL2, FRL3 또는 FRL4는 완전 인간이다. 다른 실시 형태에서, 적어도 FRH1, FRH2, FRH3 또는 FRH4는 완전 인간이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 FRL1, FRL2, FRL3 또는 FRL4는 생식세포계열 서열(예를 들어, 인간 생식세포계열)이거나, 특정 프레임워크에 대한 인간 공통 서열(상술한 알려진 인간 Ig 서열의 공급원에서 용이하게 입수가가능함)을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 적어도 FRH1, FRH2, FRH3 또는 FRH4는 생식세포

계열 서열(예를 들어, 인간 생식세포계열)이거나, 특정 프레임워크에 대한 인간 공통 서열을 포함한다. 바람직한 실시 형태에서, 프레임워크 영역은 완전 인간 프레임워크 영역이다.

[0065] 본 발명의 항체의 인간화 또는 조각은, 각각 전체적으로 본원에 참고로 포함된, 문헌[Winter](문헌[Jones et al., Nature 321:522 (1986)]; 문헌[Riechmann et al., Nature 332:323 (1988)]; 문헌[Verhoeyen et al., Science 239:1534 (1988)], 문헌[Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993)]; 문헌[Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)], 문헌[Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992)]; 문헌[Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993)], 미국 특허 제5723323호, 제5976862호, 제5824514호, 제5817483호, 제5814476호, 제5763192호, 제5723323호, 제5,766886호, 제5714352호, 제6204023호, 제6180370호, 제5693762호, 제5530101호, 제5585089호, 제5225539호; 제4816567호, PCT/: US98/16280호, US96/18978호, US91/09630호, US91/05939호, US94/01234호, GB89/01334호, GB91/01134호, GB92/01755호; WO90/14443호, WO90/14424호, WO90/14430호, EP 229246호, 그 안에 인용된 참고문헌에 기재된 것들과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 임의의 알려진 방법을 사용하여, 본 발명의 항체의 인간화 또는 유전자 조각을 수행할 수 있다.

[0066] 특정 실시 형태에서, 항체는 변경된 (예를 들어, 돌연변이된) Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, Fc 영역을 변경하여 항체의 이펙터 기능을 감소시키거나 향상시킨다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 IgM, IgA, IgG, IgE 또는 다른 동종형으로부터 선택된 동종형이다. 대안적으로 또는 추가적으로, 아미노산 변형을 IL-23 결합 분자의 Fc 영역의 C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 기능을 변경하는 하나 이상의 추가의 아미노산 변형과 조합하는 데 유용할 수 있다. 특히 관심 출발 폴리펩티드는 C1q에 결합하여 보체 의존적 세포독성(CDC)을 나타내는 것일 수 있다. 이러한 활성의 하나 또는 둘 다가 향상되도록 기존의 C1q 결합 활성과 선택적으로 CDC를 매개하는 능력을 추가로 갖는 폴리펩티드가 변형될 수 있다. C1q를 변경하고/하거나 이의 보체 의존성 세포독성 기능을 변형시키는 아미노산 변형이, 예를 들어 본원에 인용되어 포함되는, WO0042072호에 기재되어 있다.

[0067] 상기 개시된 바와 같이, 예를 들어 C1q 결합 및/또는 Fc $\gamma$ R 결합을 변형시키고 이에 의해 보체 의존성 세포독성(CDC) 활성 및/또는 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC) 활성을 변화시킴으로써, 변경된 이펙터 기능을 갖는 본 발명의 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역을 설계할 수 있다. "이펙터 기능"은 (예를 들어, 대상체에서) 생물학적 활성을 활성화하거나 감소시키는 것을 담당한다. 이펙터 기능의 예는 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 이러한 이펙터 기능은 Fc 영역이 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 도메인)과의 조합될 것을 필요로 할 수 있으며, 다양한 검정(예를 들어, Fc 결합 검정, ADCC 검정, CDC 검정 등)을 사용하여 평가할 수 있다.

[0068] 예를 들어, 개선된 C1q 결합 및 개선된 Fc $\gamma$ RIII 결합을 갖는(예를 들어, 개선된 ADCC 활성 및 개선된 CDC 활성 둘 모두를 갖는) 인간 IL-23(또는 항-IL-23) 항체의 변이체 Fc 영역을 생성할 수 있다. 대안적으로, 이펙터 기능이 감소되거나 제거되기를 원하는 경우, 변이체 Fc 영역을 감소된 CDC 활성 및/또는 감소된 ADCC 활성으로 유전자 조작할 수 있다. 다른 실시 형태에서, (예를 들어, 개선된 ADCC 활성을 갖지만 감소된 CDC 활성을 가지거나, 그 반대의 경우인 Fc 영역 변이체를 생성하기 위해) 이러한 활성 중 하나만이 증가될 수 있고, 선택적으로, 다른 활성이 또한 감소될 수 있다.

[0069] Fc 돌연변이는 또한 유전자 조작(engineer)에 도입되어, 이들과 신생아 Fc 수용체(FcRn)의 상호작용을 변경하고, 이들의 약동학적 특성을 개선할 수 있다. FcRn에 대한 개선된 결합을 갖는 인간 Fc 변이체들의 수집이 기재되어 있다(문헌[Shields et al., (2001)]. High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ R2, Fc $\gamma$ RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc $\gamma$ R, J. Biol. Chem. 276:6591-6604]).

[0070] 다른 유형의 아미노산 치환은 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역의 글리코실화 패턴을 변경하는 역할을 한다. Fc 영역의 글리코실화는 전형적으로 N-결합 또는 O-결합이다. N-결합은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티(moiety)의 부착을 지칭한다. 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시라이신이 또한 사용될 수 있지만, O 연결된 글리코실화는 가장 일반적으로는 세린 또는 트레오닌인 하이드록시아미노산에 대한 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭한다. 아스파라긴 측쇄 펩티드 서열에 대한 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열은 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌이며, 이때 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다. 따라서, 폴리펩티드에서 이러한 펩티드 서열 중 하나의 존재는 잠재적인 글

리코실화 부위를 생성한다.

- [0071] 예를 들어, 폴리펩티드에서 발견된 하나 이상의 글리코실화 부위(들)를 제거하고/하거나 폴리펩티드에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위를 부가하여 글리코실화 패턴이 변경될 수 있다. 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역에 글리코실화 부위를 부가하는 것은, 그것이 상기 기재된 트라이펩티드 서열 중 하나 이상을 함유하도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성된다(N-결합 글리코실화 부위의 경우). 예시적인 글리코실화 변이체는 중쇄의 잔기 Asn 297의 아미노산 치환을 갖는다. (O 연결된 글리코실화 부위에 대해) 원래의 폴리펩티드의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가에 의해 또는 이에 의한 치환에 의해 또한 변경이 이루어질 수 있다. 추가로, Asn 297의 Ala로의 변경은 글리코실화 부위 중 하나를 제거할 수 있다.
- [0072] 특정 실시 형태에서, GnT III이 인간 IL-23 항체에 GlcNAc를 부가하도록 본 발명의 인간 IL-23 특이적 항체는 베타(1,4)-N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III(GnT III)을 발현하는 세포에서 발현된다. 이러한 방식으로 항체를 생성하는 방법이 WO/9954342, WO/03011878, 특허 출원 공개 제20030003097A1호, 및 문헌[Umana et al., Nature Biotechnology, 17:176-180, Feb. 1999]에 제공되며; 이들 모두는 전체적으로 본 명세서에 참고로 구체적으로 포함된다.
- [0073] 또한 선택적으로 항-IL-23 항체는 본원에 기재되고/되거나 당해 분야에 공지된 것과 같이 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 유전자도입 동물(예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 비인간 영장류 등)의 면역화에 의해 생성될 수 있다. 인간 항-IL-23 항체를 생성하는 세포는 본 명세서에 기재된 방법과 같은 적합한 방법을 사용하여 이러한 동물로부터 단리되고 불멸화될 수 있다.
- [0074] 인간 항원에 결합하는 인간 항체의 레퍼토리를 생산할 수 있는 트랜스제닉 마우스는 알려진 방법(비제한적인 예로서, 각각 전체적으로 본원에 참고로 포함된, Lonberg 등에게 허여된 미국 특허 제5,770,428호, 제5,569,825호, 제5,545,806호, 제5,625,126호, 제5,625,825호, 제5,633,425호, 제5,661,016호, 및 제5,789,650호; Jakobovits 등의 WO 98/50433호, Jakobovits 등의 WO 98/24893호, Lonberg 등의 WO 98/24884호, Lonberg 등의 WO 97/13852호, Lonberg 등의 WO 94/25585호, Kucherlapate 등의 WO 96/34096호, Kucherlapate 등의 EP 0463 151 B1호, Kucherlapate 등의 EP 0710 719 A1호, Surani 등의 미국 특허 제5,545,807호, Bruggemann 등의 WO 90/04036호, Bruggemann 등의 EP 0438 474 B1호, Lonberg 등의 EP 0814 259 A2호, Lonberg 등의 GB 2 272 440 A호, 문헌[Lonberg et al. Nature 368:856-859(1994)], 문헌[Taylor et al., Int. Immunol. 6(4):579-591(1994)], 문헌[Green et al, Nature Genetics 7:13-21(1994)], 문헌[Mendez et al., Nature Genetics 15:146-156(1997)], 문헌[Taylor et al., Nucleic Acids Research 20(23):6287-6295(1992)], 문헌[Tuailon et al., Proc Natl Acad Sci USA 90(8):3720-3724(1993)], 문헌[Lonberg et al., Int Rev Immunol 13(1):65-93(1995)], 및 문헌[Fishwald et al., Nat Biotechnol 14(7):845-851(1996)])에 의해 생산될 수 있다. 일반적으로, 이러한 마우스는 기능적으로 재배열되거나, 기능적으로 재배열될 수 있는 적어도 하나의 인간 면역글로불린 유전자좌로부터의 DNA를 포함하는 적어도 하나의 도입유전자(transgene)를 포함한다. 상기 마우스에서 내인성 면역글로불린 유전자좌는 파괴되거나 결실되어, 내인성 유전자에 의해 암호화되는 항체를 생산하는 동물의 능력을 제거할 수 있다.
- [0075] 통상적으로 펩티드 디스플레이 라이브러리를 사용하여 유사한 단백질 또는 단편에 특이적으로 결합하는 항체를 선별할 수 있다. 이러한 방법은 원하는 기능 또는 구조를 갖는 개별 구성원에 대하여 거대 펩티드 집단을 선별하는 것을 포함한다. 펩티드 디스플레이 라이브러리의 항체 선별은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 디스플레이된 펩티드 서열의 길이는 3 내지 5000개 이상의 아미노산, 종종 5 내지 100개의 아미노산, 종종 약 8 내지 25개의 아미노산일 수 있다. 펩티드 라이브러리를 생성하기 위한 직접적인 화학적 합성 방법 외에도, 몇몇 재조합 DNA 방법이 기재되어 있다. 하나의 유형은 박테리오파지 또는 세포의 표면 상에 펩티드 서열을 디스플레이하는 것을 포함한다. 각각의 박테리오파지 또는 세포는 특정 디스플레이된 펩티드 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 이러한 방법이 PCT 특허 공개 91/17271호, 91/18980호, 91/19818호 및 93/08278호에 기재되어 있다.
- [0076] 펩티드의 라이브러리를 생성하는 다른 시스템은 시험관내에서의 화학적 합성 및 재조합 방법 모두의 양태를 포함한다. PCT 특허 공개 92/05258호, 92/14843호 및 96/19256호를 참조한다. 또한 미국 특허 제5,658,754호; 및 제5,643,768호를 참조한다. 펩티드 디스플레이 라이브러리, 벡터, 및 선별 검사 키트는 Invitrogen(미국 캘리포니아주 칼스배드 소재) 및 Cambridge Antibody Technologies(영국 캠브리지셔 소재)와 같은 공급처로부터 구매가능하다. 예를 들어, Enzon에 양도된 미국 특허 제4704692호, 제4939666호, 제4946778호, 제5260203호, 제5455030호, 제5518889호, 제5534621호, 제5656730호, 제5763733호, 제5767260호 및 제5856456호; Dyax에 양

도된 제5223409호, 제5403484호, 제5571698호, 제5837500호, Affymax에 양도된 제5427908호, 제5580717호; Cambridge antibody Technologies에 양도된 제5885793호; Genentech에 양도된 제5750373호, Xoma, Colligan에 양도된 제5618920호, 제5595898호, 제5576195호, 제5698435호, 제5693493호, 제5698417호, 상기 문헌; 문헌 [Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조하며, 상기 특허 및 간행물 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0077] 본 발명의 방법에 사용된 항체는 젖에서 이러한 항체를 생성하는 염소, 소, 말, 양, 토끼 등과 같은 유전자도입 동물 또는 포유류를 제공하기 위해 적어도 하나의 항-IL23 항체 암호화 핵산을 사용하여 또한 제조될 수 있다. 이러한 동물은 알려진 방법을 사용하여 제공될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,827,690호; 제5,849,992호; 제4,873,316호; 제5,849,992호; 제5,994,616호; 제5,565,362호; 제5,304,489호 등을 참조하지만, 이에 제한되지 않으며, 이들 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0078] 본 발명의 방법에 사용된 항체는 광범위한 친화도( $K_D$ )로 인간 IL-23에 결합할 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 인간 mAb는 선택적으로 높은 친화도로 인간 IL-23에 결합할 수 있다. 예를 들어, 인간 mAb는 약  $10^{-7}$  M 이하, 비제한적인 예로서 0.1 내지 9.9(또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)  $\times 10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-11}$ ,  $10^{-12}$ ,  $10^{-13}$ , 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값의  $K_D$ 로 인간 IL-23에 결합할 수 있다.

[0079] 항원에 대한 항체의 친화도 또는 결합력은 임의의 적합한 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다. (예를 들어, 문헌[Berzofsky, *et al.*, "Antibody-Antigen Interactions," In *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY(1984)]; 문헌[Kuby, Janis *Immunology*, W. H. Freeman and Company: New York, NY(1992)]; 및 본원에 기재된 방법을 참조한다). 특정 항체-항원 상호작용의 측정된 친화도는 상이한 조건(예를 들어, 염 농도, pH) 하에서 측정된다면 변동될 수 있다. 따라서, 친화도 및 기타 항원-결합 파라미터(예를 들어,  $K_D$ ,  $K_a$ ,  $K_d$ )의 측정은 바람직하게는 항체 및 항원의 표준화된 용액, 및 표준화된 완충제, 예컨대 본원에 기재된 완충제를 사용하여 행해진다.

[0080] **핵산 분자**

[0081] 본 명세서에 제공된 정보를 사용하여, 예를 들어 본 명세서에 개시된 다른 서열 중에서 본 명세서에 기재된 경쇄 또는 중쇄 가변 또는 CDR 영역 중 적어도 하나의 연속 아미노산의 적어도 70% 내지 100%를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 이의 특정 단편, 변이체, 또는 공통 서열, 또는 이들 서열 중 적어도 하나를 포함하는 기탁된 벡터, 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 암호화하는 본 발명의 핵산 분자를 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 얻을 수 있다.

[0082] 본 발명의 핵산 분자는 RNA 형태, 예를 들어 mRNA, hnRNA, tRNA 또는 임의의 다른 형태 또는 cDNA 및 클로닝에 의해 얻어지거나 합성에 의해 생성된 게놈 DNA 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 DNA의 형태일 수 있다. DNA는 삼중가닥, 이중가닥 또는 단일가닥, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. DNA 또는 RNA의 적어도 한 가닥의 임의의 부분은 센스 가닥으로도 알려진 코딩 가닥일 수 있거나, 안티-센스 가닥으로도 언급되는 비코딩 가닥일 수 있다.

[0083] 본 발명의 방법에 사용되는 단리된 핵산 분자는, 선택적으로 하나 이상의 인트론을 갖는 개방 해독틀(ORF: open reading frame)을 포함하는 핵산 분자, 비제한적인 예로서, 적어도 하나의 CDR의 적어도 하나의 특정 부분, 예컨대 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3; 항-IL-23 항체 또는 가변 영역에 대한 코딩 서열을 포함하는 핵산 분자; 및 상기 기재된 것들과는 실질적으로 상이하지만 유전자 코드의 축퇴로 인해 본 명세서에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같은 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 여전히 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함할 수 있다. 물론, 유전자 코드는 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용된 특이적 항-IL-23 항체를 코딩하는 이러한 축퇴성 핵산 변이체를 생성하는 것은 당업자에게 일상적일 것이다. 예를 들어, 상기 Ausubel 등의 문헌을 참조하며, 이러한 핵산 변이체는 본 발명에 포함된다. 단리된 핵산 분자의 비제한적인 예는 각각 HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0084] 본 명세서에 나타낸 바와 같이 항-IL-23 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 핵산 분자는, 그 자체로 항체 단편의 아미노산 서열을 암호화하는 것들; 전체 항체 또는 이의 일부에 대한 코딩 서열; 항체, 단편, 또는 부분에 대한 코딩 서열뿐만 아니라, 추가의 서열, 예컨대 스플라이싱 및 폴리아데닐화 신호(예를 들어, mRNA의 리보솜 결합 및 안정성)를 포함하는, 전사, mRNA 프로세싱에서 역할을 담당하는 전사되고 번역되지 않는 서열과 같은

비-코딩 5' 및 3' 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가의 비-코딩 서열과 함께, 적어도 하나의 인트론과 같은, 전술한 추가의 코딩 서열이 있거나 없는, 적어도 하나의 신호 리더 또는 융합 펩티드의 코딩 서열; 추가의 작용기를 제공하는 것들과 같은, 추가의 아미노산을 코딩하는 추가의 코딩 서열을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, 항체를 암호화하는 서열은 항체 단편 또는 일부를 포함하는 융합된 항체의 정제를 용이하게 하는 펩티드를 암호화하는 서열과 같은 마커 서열에 융합될 수 있다.

[0085] **본원에 기재된 것과 같은 폴리뉴클레오티드에 선택적으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드**

[0086] 본 발명의 방법은 선택적인 혼성화 조건 하에 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드에 혼성화하는 단리된 핵산을 사용한다. 따라서, 이러한 실시 형태의 폴리뉴클레오티드는 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산을 단리하고/하거나, 검출하고/하거나, 정량화하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 기탁된 라이브러리에서 부분 또는 전장의 클론을 동정하거나, 단리하거나, 증폭하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 폴리뉴클레오티드는 단리된 cDNA 서열 또는 게놈이거나, 그렇지 않으면 인간 또는 포유류의 핵산 라이브러리로부터의 cDNA에 상보성이다.

[0087] 선택적으로, 폴리뉴클레오티드는 항체의 적어도 일부를 암호화할 것이다. 폴리뉴클레오티드는 본 발명의 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 선택적으로 혼성화하기 위해 사용될 수 있는 핵산 서열을 포함한다. 예를 들어, 상기 Ausubel의 문헌; 상기 Colligan의 문헌을 참조하며, 각각 전체는 본원에 참조로 포함된다.

[0088] **핵산의 작제(construction)**

[0089] 단리된 핵산은 당해 분야에 잘 알려진 것과 같이, (a) 재조합 방법, (b) 합성 기술, (c) 정제 기술 및/또는 (d) 이들의 조합을 사용하여 제조될 수 있다.

[0090] 핵산은 본 발명의 폴리뉴클레오티드 외에도 서열을 편리하게 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 엔도뉴클레아제 제한 부위를 포함하는 다중-클로닝 부위는 폴리뉴클레오티드의 단리를 돕기 위해 핵산 내로 삽입될 수 있다. 또한, 번역가능한 서열은 본 발명의 번역된 폴리뉴클레오티드의 단리를 돕기 위해 삽입될 수 있다. 예를 들어, 핵사-히스티딘 마커 서열은 본 발명의 단백질을 정제하는 편리한 수단을 제공한다. 암호화 서열을 제외한 본 발명의 핵산은 선택적으로 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 클로닝 및/또는 발현을 위한 벡터, 어댑터 또는 링커이다.

[0091] 추가의 서열은 클로닝 및/또는 발현에서 이들의 기능을 최적화하거나, 폴리뉴클레오티드의 단리를 돕거나, 세포 내로의 폴리뉴클레오티드의 도입을 개선하기 위해 이러한 클로닝 및/또는 발현 서열에 부가될 수 있다. 클로닝 벡터, 발현 벡터, 어댑터 및 링커의 사용이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)

[0092] **핵산 작제를 위한 재조합 방법**

[0093] RNA, cDNA, 게놈 DNA, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 단리된 핵산 조성물은 당해 분야의 당업자에게 알려진 임의의 수의 클로닝 방법을 사용하여 생물학적 공급원으로부터 얻을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 엄격한 조건 하에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드에 선택적으로 혼성화하는 올리고뉴클레오티드 프로브는 cDNA 또는 게놈 DNA 라이브러리에서 원하는 서열을 확인하기 위해 사용된다. RNA의 단리 및 cDNA 및 게놈 라이브러리의 작제는 당업자에게 잘 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)

[0094] **재조합 발현 카세트**

[0095] 본 발명은 핵산을 포함하는 재조합 발현 카세트를 사용한다. 본 발명의 방법에 사용된 핵산 서열, 예를 들어 항체를 암호화하는 cDNA 또는 게놈 서열은 적어도 하나의 원하는 숙주 세포 내로 도입될 수 있는 재조합 발현 카세트 작제에 사용될 수 있다. 재조합 발현 카세트는 통상적으로 원하는 숙주 세포 내에 폴리뉴클레오티드의 전사를 유도할 전사 개시 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드를 포함할 것이다. 이중성 프로모터 및 비이중성(즉, 내인성) 프로모터 둘 다 핵산의 발현을 유도하는 데 사용될 수 있다.

[0096] 일부 실시 형태에서, 폴리뉴클레오티드의 발현을 상향조절하거나 하향조절하기 위해 프로모터, 인핸서 또는 기타 요소로서 작용하는 단리된 핵산은 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 비이중성 형태의 적절한 위치(상류, 하류 또는 인트론 내)에 도입될 수 있다. 예를 들어, 내인성 프로모터는 돌연변이, 결실 및/또는 치환에 의해 생체 내(*in vivo*)에서 또는 시험관내(*in vitro*)에서 변경될 수 있다.

[0097] **백터 및 숙주 세포**

[0098] 본 발명은 또한, 본 기술 분야에 잘 알려진 바와 같이, 단리된 핵산 분자를 포함하는 백터, 재조합 백터로 유전자 조작된 숙주 세포, 및 재조합 기술에 의한 적어도 하나의 항-IL-23 항체의 생산에 관한 것이다. 예를 들어, 각각 전체적으로 본원에 참고로 포함된 문헌[Sambrook, et al., 상기 문헌]; 문헌[Ausubel, et al., 상기 문헌]을 참조한다.

[0099] **항체의 정제**

[0100] 항-IL-23 항체는 비제한적인 예로서 단백질 A 정제, 황산암모늄 또는 에탄올 침전, 산 추출, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포셀룰로스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 하이드록실아파타이트 크로마토그래피, 및 렉틴 크로마토그래피를 포함하는 잘 공지된 방법에 의해 재조합 세포 배양물로부터 회수 및 정제될 수 있다. 고성능 액체 크로마토그래피("HPLC")도 정제를 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 각각이 전체적으로 본원에 참고로 포함되는, 문헌[Colligan, Current Protocols in Immunology] 또는 문헌[Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), 예를 들어, 챕터 1, 4, 6, 8, 9, 10]을 참조한다.

[0101] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 천연 정제된 생산물, 화학적 합성 절차의 생산물, 및 예를 들어 효모, 고등식물, 곤충 및 포유류 세포를 포함하는 진핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생산된 생산물을 포함한다. 재조합 생산 절차에 사용된 숙주에 따라, 항체는 글리코실화되거나 비-글리코실화될 수 있고, 글리코실화가 바람직하다. 이러한 방법은 많은 표준 실험실 매뉴얼, 예컨대 문헌[Sambrook, 상기 문헌, 섹션 17.37-17.42]; 문헌[Ausubel, 상기 문헌, 챕터 10, 12, 13, 16, 18, 및 20], 문헌[Colligan, Protein Science, 상기 문헌, 챕터 12-14]에 기재되어 있으며, 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0102] **항-IL-23 항체.**

[0103] 본 발명에 따른 항-IL-23 항체는 면역글로불린 분자의 적어도 일부, 비제한적인 예로서, 적어도 하나의 리간드 결합 부분(LBP), 비제한적인 예로서, 중쇄 또는 경쇄의 상보성 결정 영역(CDR) 또는 이의 리간드 결합 부분, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 프레임워크 영역(예를 들어, FR1, FR2, FR3, FR4, 또는 이의 단편, 선택적으로 적어도 하나의 치환, 삽입, 또는 결실을 추가로 포함함), 중쇄 또는 경쇄 불변 영역(예를 들어, 적어도 하나의 C<sub>H</sub>1, 힌지1, 힌지2, 힌지3, 힌지4, C<sub>H</sub>2, 또는 C<sub>H</sub>3, 또는 이의 단편을 포함하고, 선택적으로 적어도 하나의 치환, 삽입, 또는 결실을 추가로 포함함), 또는 이의 임의의 부분을 포함하는 분자를 함유하는 임의의 단백질 또는 펩티드를 포함하며, 이는 항체 내로 혼입될 수 있다. 항체는 인간, 마우스, 토끼, 래트, 설치류, 영장류, 또는 이의 임의의 조합 등과 같으나 이에 제한되지 않는 임의의 포유류를 포함하거나 이로부터 유래될 수 있다.

[0104] 본 발명의 방법에 사용되는 단리된 항체는 임의의 적합한 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는, 본원에 개시된 항체 아미노산 서열, 또는 임의의 단리되거나 제조된 항체를 포함한다. 바람직하게는, 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 IL-23에 결합함으로써 단백질의 적어도 하나의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 실질적으로 중화시킨다. 적어도 하나의 IL-23 단백질 또는 단편의 적어도 하나의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 바람직하게는 실질적으로 중화시키는 항체, 이의 특정 부분, 또는 변이체는 단백질 또는 단편에 결합함으로써 IL-23 수용체에 대한 IL-23의 결합을 통해 또는 다른 IL-23-의존적 기전 또는 IL-23-매개 기전을 통해 매개되는 활성을 억제할 수 있다. 본원에 사용되는 "중화 항체"라는 용어는 IL-23 의존적 활성을 검정에 따라 약 20% 내지 120%, 바람직하게는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100% 또는 그 이상만큼 억제할 수 있는 항체를 지칭한다. IL-23 의존적 활성을 억제하는 항-IL-23 항체의 능력은 바람직하게는 본원에 기재되고/되거나 당해 분야에 공지된 것과 같이 적어도 하나의 적합한 IL-23 단백질 또는 수용체 분석에 의해 평가된다. 인간 항체는 임의의 종류(IgG, IgA, IgM, IgE, IgD 등) 또는 동종형일 수 있고, 카파 또는 람다 경쇄를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, 인간 항체는 IgG 중쇄 또는 정의된 단편, 예를 들어, 동종형, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 적어도 하나를 포함한다(예를 들어,  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2,  $\gamma$ 3,  $\gamma$ 4). 이러한 유형의 항체는, 본원에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 적어도 하나의 인간 경쇄(예를 들어, IgG, IgA 및 IgM) 도입유전자를 포함하는 유전자도입 마우스 또는 다른 유전자도입 비인간 포유류를 사용함으로써 제조될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 항-IL-23 인간 항체는 IgG1 중쇄 및 IgG1 경쇄를 포함한다.

[0105] 항체는 적어도 하나의 IL-23 단백질, 하위단위, 단편, 부분, 또는 이들의 임의의 조합에 특이적인 적어도 하나의 특정 에피토프에 결합한다. 적어도 하나의 에피토프는 단백질의 적어도 하나의 부분을 포함하는 적어도 하

나의 항체 결합 영역을 포함하고, 에피토프는 바람직하게는 상기 단백질의 적어도 하나의 세포외, 가용성, 친수성, 외부 또는 세포질 부분으로 이루어진다.

- [0106] 일반적으로, 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 적어도 하나의 중쇄 가변 영역의 적어도 하나의 인간 상보성 결정 영역(CDR1, CDR2 및 CDR3) 또는 변이체 및 적어도 하나의 경쇄 가변 영역의 적어도 하나의 인간 상보성 결정 영역(CDR1, CDR2 및 CDR3) 또는 변이체를 포함하는 항원-결합 영역을 포함할 것이다. CDR 서열은 인간 생식선 서열로부터 유래되거나, 인간 생식선 서열과 거의 일치할 수 있다. 예를 들어, 원래 비인간 CDR로부터 유래된 합성 라이브러리로부터의 CDR을 사용할 수 있다. 이러한 CDR은 원래 비인간 서열로부터의 보존적 치환의 도입에 의해 형성될 수 있다. 다른 특정 실시 형태에서, 항체 또는 항원-결합 부분 또는 변이체는 상응하는 CDR 1, 2 및/또는 3의 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 경쇄 CDR(즉, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)의 적어도 일부분을 포함하는 항원-결합 영역을 가질 수 있다.
- [0107] 그러한 항체는, 종래의 기법을 사용하여 항체의 다양한 부분들(예를 들어, CDR, 프레임워크)을 함께 화학적으로 연결하거나, 재조합 DNA 기술의 종래 기법을 사용하여 항체를 암호화하는 (하나 이상의) 핵산 분자를 제조하고 발현시키거나, 임의의 다른 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0108] 항-IL-23 특이적 항체는 정의된 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 바람직한 실시 형태에서, 항-IL-23 항체는 선택적으로 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 선택적으로 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 경쇄 가변 영역 중 적어도 하나를 포함한다. 추가의 바람직한 실시 형태에서, 항-IL-23 항체는, 선택적으로 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 중쇄 및/또는 선택적으로 SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 경쇄를 포함한다. 인간 IL-23에 결합하고, 정의된 중쇄 또는 경쇄 가변 영역은 본 기술 분야에 알려지고/알려지거나 본 명세서에 기재된 바와 같이, 적합한 방법, 예컨대 파아지 디스플레이(문헌[Katsube, Y., *et al.*, *Int J Mol. Med.*, 1(5):863--868 (1998)]) 또는 본 기술 분야에 알려져 있고/있거나 본원에 기재된 바와 같은 유전자 도입 동물을 사용하는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린 중쇄 도입유전자 및 기능적으로 재배열될 수 있는 인간 면역글로불린 경쇄 유전자좌로부터의 DNA를 포함하는 도입유전자를 포함하는 유전자도입 마우스를 인간 IL-23 또는 이의 단편으로 면역화하여 항체의 생성을 유도할 수 있다. 필요한 경우, 항체 생산 세포가 단리될 수 있고, 하이브리도마 또는 다른 불멸화 항체-생산 세포는 본원에 기재된 및/또는 본 기술 분야에 알려진 바와 같이 제조될 수 있다. 대안적으로, 항체, 특정 부분 또는 변이체는 적합한 숙주 세포에서 코딩 핵산 또는 이의 일부를 사용하여 발현될 수 있다.
- [0109] 본 발명은 또한 본원에 기재된 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체, 항원-결합 단편, 면역글로불린 사슬 및 CDR에 관한 것이다. 바람직하게는, 이러한 항체 또는 항원-결합 단편 및 이러한 사슬 또는 CDR을 포함하는 항체는 고친화도(예를 들어, 약  $10^{-9}$  M 이하의  $K_D$ )로 인간 IL-23에 결합할 수 있다. 본원에 기재된 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열은 보존적 아미노산 치환 및 아미노산 결실 및/또는 삽입을 포함하는 서열을 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 제1 아미노산의 것과 유사한 화학적 및/또는 물리적 특성 (예를 들어, 전하, 구조, 극성, 소수성/친수성)을 갖는 제2 아미노산에 의한 제1 아미노산의 대체를 지칭한다. 보존적 치환은 하기 그룹의 하나의 아미노산의 다른 아미노산에 의한 대체를 제한 없이 포함한다: 라이신 (K), 아르기닌 (R) 및 히스티딘 (H); 아스파르트레이트 (D) 및 글루타메이트 (E); 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q), 세린 (S), 트레오닌 (T), 티로신 (Y), K, R, H, D 및 E; 알라닌 (A), 발린 (V), 류신 (L), 아이소류신 (I), 프롤린 (P), 페닐알라닌 (F), 트립토판 (W), 메티오닌 (M), 시스테인 (C) 및 글리신 (G); F, W 및 Y; C, S 및 T.
- [0110] **아미노산 코드**
- [0111] 본 발명의 항-IL-23 항체를 구성하는 아미노산은 종종 약어로 표시된다. 아미노산 표기는 본 기술 분야에서 잘 이해되는 바와 같이 아미노산을 그의 1-문자 코드, 그의 3-문자 코드, 명칭, 또는 3 뉴클레오티드 코돈(들)에 의해 지정함으로써 표시될 수 있다 (문헌[Alberts, B., *et al.*, *Molecular Biology of The Cell*, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994]) 참조):

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

[0112]

[0113] 본 발명의 방법에서 사용되는 항-IL-23 항체는 본 명세서에 특정된 바와 같이 천연 돌연변이 또는 인공 조작으로부터의 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 또는 첨가를 포함할 수 있다.

[0114] 항-IL-23 항체는 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6 중 적어도 하나의 연속 아미노산 중 5개 내지 전부로부터 선택되는 적어도 하나의 부분, 서열, 또는 조합을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0115] IL-23 항체 또는 특정 부분 또는 변이체는, 상기 서열 번호의 적어도 3 내지 5개의 연속 아미노산; 상기 서열 번호의 5 내지 17개의 연속 아미노산, 상기 서열 번호의 5 내지 10개의 연속 아미노산, 상기 서열 번호의 5 내지 11개의 연속 아미노산, 상기 서열 번호의 5 내지 7개의 연속 아미노산; 상기 서열 번호의 5 내지 9개의 연속 아미노산으로부터 선택된 하나 이상의 부분, 서열, 또는 조합을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.

[0116] 항-IL-23 항체는 상기 서열 번호의 70 내지 100% 중 하나 이상의 폴리펩티드를 추가로 임의로 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, 번역글로블린 사슬, 또는 이의 일부분(예를 들어 가변 영역, CDR)의 아미노산 서열은 상기 서열 번호 중 적어도 하나의 상응하는 사슬의 아미노산 서열에 대해 약 70 내지 100%의 동일성(예를 들어, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)을 갖는다. 예를 들어, 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 상기 서열 번호의 서열과 비교될 수 있거나, 중쇄 CDR3의 아미노산 서열은 상기 서열 번호와 비교될 수 있다. 바람직하게는, 70 내지 100% 아미노산 동일성(즉, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)은 본 기술 분야에 알려진 바와 같이 적합한 컴퓨터 알고리즘을 이용하여 결정된다.

[0117] 본 기술 분야에 알려진 바와 같은 "동일성"은 서열을 비교하여 결정되는, 둘 이상의 폴리펩티드 서열 또는 둘 이상의 폴리뉴클레오티드 서열 사이의 관계이다. 본 기술 분야에서, "동일성"은 또한 이러한 서열의 스트링 사이의 매치에 의해 결정되는, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열 사이의 서열 관련도를 의미한다. "동일성" 및 "유사성"은 문헌[Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988]; 문헌[Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993]; 문헌[Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994]; 문헌[Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987]; 및 문헌[Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991]; 및 문헌[Carillo, H., and Lipman, D., Siam J. Applied Math., 48:1073 (1988)]에 기재된 것들을 포함하지만 이로 한정되지 않는 알려진 방법에 의해 용이하게 계산할 수 있다. 또한, 동일성 백분율 값은 벡터 NTI 스위트 8.0(Vector NTI Suite 8.0) (미국 메릴랜드주 프레데릭 소

재의 Informax)의 얼라인엑스(AlignX) 요소에 대한 디폴트 설정치를 이용하여 생성된 아미노산 및 뉴클레오티드 서열 정렬로부터 얻을 수 있다.

- [0118] 동일성을 결정하는 바람직한 방법은 시험한 서열 사이에서 가장 큰 매치를 제공하도록 설계된다. 동일성 및 유사성을 결정하는 방법은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 프로그램에 코딩되어 있다. 2개의 서열 사이의 동일성 및 유사성을 결정하는 바람직한 컴퓨터 프로그램 방법은 GCG 프로그램 패키지(문헌[Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12(1): 387 (1984)]), BLASTP, BLASTN, 및 FASTA(문헌[Atschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215:403-410 (1990)])를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. BLAST X 프로그램은 NCBI 및 다른 공급원으로부터 공개적으로 입수가능하다(문헌[BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI/NIH Bethesda, Md. 20894]: 문헌[Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)]). 또한, 잘 알려진 스미스 와트만(Smith Waterman) 알고리즘을 사용하여 동일성을 결정할 수 있다.
- [0119] 폴리펩티드 서열 비교에 바람직한 파라미터는 하기를 포함한다:
- [0120] (1) 알고리즘: 문헌[Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48:443-453(1970)] 비교 매트릭스: 문헌[Hentikoff and Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 89:10915-10919(1992)]으로부터의 BLOSSUM62.
- [0121] 갭 페널티: 12
- [0122] 갭 길이 페널티: 4
- [0123] 이들 파라미터에 유용한 프로그램은 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 Genetics Computer Group으로부터의 "갭" 프로그램으로서 공개적으로 입수가능하다. 전술한 파라미터는 펩티드 서열 비교를 위한 디폴트 파라미터이다 (말단 갭에 대한 페널티가 없음과 더불어).
- [0124] 폴리뉴클레오티드 비교에 바람직한 파라미터는 하기를 포함한다:
- [0125] (1) 알고리즘: 문헌[Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48:443-453(1970)]
- [0126] 비교 매트릭스: 일치=+10, 불일치= 0
- [0127] 갭 페널티: 50
- [0128] 갭 길이 페널티: 3
- [0129] 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 Genetics Computer Group으로부터의 "갭" 프로그램으로서 입수가능하다. 이들은 핵산 서열 비교를 위한 디폴트 파라미터이다.
- [0130] 예로서, 폴리뉴클레오티드 서열은 다른 서열과 동일할 수 있거나(즉, 100% 동일), 참조 서열과 비교하여 소정 정수 이하의 뉴클레오티드 변경을 포함할 수 있다. 이러한 변경은 적어도 하나의 뉴클레오티드 결실, 전이 및 전환을 포함하는 치환, 또는 삽입으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 변경은 참조 뉴클레오티드 서열의 5' 또는 3' 말단 위치에서 발생하거나, 참조 서열 내의 하나 이상의 연속 그룹에서 또는 참조 서열 내의 뉴클레오티드 중에 개별적으로 산재된 이러한 말단 위치 사이의 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 뉴클레오티드 변경의 수는 서열 내의 뉴클레오티드의 총 수에 각각의 % 동일성의 수치 %를 곱하고(100으로 나눔), 그 곱을 서열 내의 뉴클레오티드의 총 수로부터 감산함으로써, 또는
- [0131]  $n.sub.n.ltorsim.x.sub.n -(x.sub.n.y)$ 에 의해 결정되며,
- [0132] 여기서,  $n.sub.n$ 은 뉴클레오티드 변경의 수이고,  $x.sub.n$ 은 서열 내의 뉴클레오티드의 총수이며,  $y$ 는, 예를 들어, 70%에 대해 0.70, 80%에 대해 0.80, 85%에 대해 0.85, 90%에 대해 0.90, 95%에 대해 0.95 등이고, 여기서  $x.sub.n$ 과  $y$ 의 임의의 비-정수 곱은  $x.sub.n$ 으로부터 감산하기 전에 가장 가까운 정수로 내림한다.
- [0133] 상기 서열 번호를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열의 변경은 이 코딩 서열에서 년센스, 미스센스, 또는 프레임시프트 돌연변이(frameshift mutation)를 생성함으로써 이러한 변경 후에 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드를 변경할 수 있다. 유사하게, 폴리펩티드 서열은 상기 서열 번호의 참조 서열과 동일할 수 있거나(즉, 100% 동일함), % 동일성이 100% 미만이도록 참조 서열에 비교하여 그것이 소정 정수 이하의 아미노산 변경을 포함할 수 있다. 이러한 변경은 적어도 하나의 아미노산 결실, 보존적 및 비보존적 치환을 포함하는 치환, 또는 삽입으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 변경은 참조 폴리펩티드 서열의 아미노- 또는 카르복시-말단 위치에서 발생하거나, 참조 서열 내의 하나 이상의 연속 그룹에서 또는 참조 서열 내의 아미노산 사이에 개별적으로 산재된 말단 위치 사이의 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 소정의 % 동일성에 대한 아미노산 변경의

수는 상기 서열 번호 내의 아미노산의 총 수에 각각의 % 동일성의 수치 %를 곱한 후(100으로 나눔), 그 곱을 상기 서열 번호 내의 아미노산의 총 수로부터 감소함으로써, 또는:

- [0134]  $n.sub.a.ltorsim.x.sub.a - (x.sub.a.y)$ 에 의해 결정되며,
- [0135] 여기서,  $n.sub.a$ 는 아미노산 변경의 수이고,  $x.sub.a$ 는 상기 서열 번호 내의 아미노산의 총 수이며,  $y$ 는, 예를 들어, 70%에 대해 0.70, 80%에 대해 0.80, 85%에 대해 0.85 등이며, 여기서  $x.sub.a$ 와  $y$ 의 임의의 비-정수 곱은  $x.sub.a$ 로부터 감소하기 전에 가장 가까운 정수로 내림한다.
- [0136] 예시적인 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열 및 이의 일부분이 상기 서열 번호에 제공된다. 본 발명의 항체 또는 이의 특정 변이체는 본 발명의 항체로부터의 임의의 수의 연속 아미노산 잔기를 포함할 수 있으며, 여기서 그 수는 항-IL-23 항체 내의 연속 잔기의 수의 10 내지 100%로 이루어진 정수의 군으로부터 선택된다.
- [0137] 본 발명의 방법은 또한, 본 명세서에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 또는 그 이상의 항-IL-23 항체를 포함하는 항-IL-23 항체 조성물을 사용하며, 이는 비-천연 발생 조성물, 혼합물, 또는 형태로 제공된다. 이러한 조성물은 상기 서열 번호의 연속 아미노산의 70 내지 100%, 또는 이의 특정 단편, 도메인, 또는 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-IL-23 항체 아미노산 서열의 적어도 1개 또는 2개의 전장 C- 및/또는 N-말단 결실 변이체, 도메인, 단편, 또는 특정 변이체를 포함하는 비-천연 발생 조성물을 포함한다. 바람직한 항-IL-23 항체 조성물은 본 명세서에 기재된 항-IL-23 항체 서열의 적어도 하나의 CDR 또는 LBP 함유 부분으로서 적어도 1개 또는 2개의 전장, 단편, 도메인, 또는 변이체, 예를 들어, 상기 서열 번호의 70 내지 100%, 또는 이의 특정 단편, 도메인, 또는 변이체를 포함한다. 추가로 바람직한 조성물은, 예를 들어, 상기 서열 번호 등의 70 내지 100%, 또는 이의 특정 단편, 영역, 또는 변이체 중 적어도 하나의 40 내지 99%를 포함한다. 이러한 조성 비율은 본 기술 분야에 알려져 있거나 본 발명에 기재된 바와 같이, 액체 또는 무수 용액, 혼합물, 현탁액, 에멀전, 입자, 분말 또는 콜로이드로서 중량, 부피, 농도, 몰농도, 몰랄 농도를 기준으로 한 것이다.
- [0138] **치료적으로 활성인 성분을 추가로 포함하는 항체 조성물**
- [0139] 본 발명의 방법에 사용되는 항체 조성물은 선택적으로 항감염약, 심혈관 (CV)계 약물, 중추신경계 (CNS) 약물, 자율신경계 (ANS) 약물, 기도 약물, 위장 (GI)관 약물, 호르몬 약물, 체액 또는 전해질 균형을 위한 약물, 혈액 약물, 항신생물제, 면역조절 약물, 눈, 귀 또는 코 사용을 위한 약물, 국소 약물, 영양제 약물 등 중의 적어도 하나로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 단백질의 유효량을 추가로 포함할 수 있다. 본 명세서에 제시된 각각에 대한 제형, 적응증, 용법, 및 투여를 포함하여, 이러한 약물은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21<sup>st</sup> edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001]; 문헌[Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ]; 문헌[Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT] 참조, 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함됨).
- [0140] 본 발명의 방법의 항체와 배합할 수 있는 약물의 예로서, 항-감염성 약물은 살아메바제 또는 적어도 하나의 항원충제, 구충제, 항진균제, 항말라리아제, 항결핵제 또는 적어도 하나의 항나병약, 아미노글리코사이드, 페니실린, 세팔로스포린, 테트라사이클린, 설펜아미드, 플루오로퀴놀론, 항바이러스제, 마크롤리드 항감염제 및 기타 항감염제로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 호르몬 약물은 코르티코스테로이드, 안드로겐, 적어도 하나의 단백동화 스테로이드, 에스트로겐 또는 적어도 하나의 프로게스틴, 생식선자극호르몬, 항당뇨병 약물 또는 적어도 하나의 글루카곤, 갑상선 호르몬, 갑상선 호르몬 길항제, 뇌하수체 호르몬 및 부갑상선-유사 약물로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 세팔로스포린은 세파클로르, 세파드록실, 세파졸린 나트륨, 세프디니르, 세페피메 염산염, 세픽시메, 세프메타졸 나트륨, 세포니시드 나트륨, 세포페라존 나트륨, 세포탁심 나트륨, 세포테탄 이나트륨, 세폭시틴 나트륨, 세프포독심 프록세틸, 세프프로질, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티죽심 나트륨, 세프트리악손 나트륨, 세푸록심 악세틸, 세푸록심 나트륨, 세팔렉신 염산염, 세팔렉신 1수화물, 세프라딘 및 로라카르베프로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.
- [0141] 적어도 하나의 코리코스테로이드는 베타메타손, 베타메타손 아세테이트 또는 베타메타손 나트륨 인산염, 베타메타손 나트륨 인산염, 코르티손 아세테이트, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 나트륨 인산염, 플루드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 시피오네이트, 하이드로코르티손 나트륨 인산염, 하이드로코르티손 나트륨 석시네이트, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 나트

류 인산염, 프레드니솔론 테부테이트, 프레드니손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드 및 트리암시놀론 다이아세테이트로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 안드로겐 또는 단백동화 스테로이드는 다나졸, 플루옥시메스테론, 메틸테스토스테론, 난드로론 데카노에이트, 난드로론 펜프로피오네이트, 테스토스테론, 테스토스테론 시피오네이트, 테스토스테론 에난테이트, 테스토스테론 프로피오네이트 및 테스토스테론 경피 시스템으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.

[0142] 적어도 하나의 면역억제제는 아자티오프린, 바실릭시맙, 사이클로스포린, 다클리주맙, 림프구 면역 글로불린, 뮤로모넵-CD3, 마이코페놀레이트 모페틸, 마이코페놀레이트 모페틸 염산염, 시롤리무스 및 타크롤리무스로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다.

[0143] 적어도 하나의 국소 항-감염제는 아시클로비르, 암포테리신 B, 아젤라산 크림, 바시트라신, 부토코나졸 니트레이트, 클린다마이신 인산염, 글로트리마졸, 에코나졸 니트레이트, 에리트로마이신, 겐타마이신 설페이트, 케토코나졸, 마페니드 아세테이트, 메트로니다졸(국소용), 미코나졸 니트레이트, 무피로신, 나프티핀 염산염, 네오마이신 설페이트, 니트로푸라존, 니스타틴, 실버 설파디아진, 테르비나핀 염산염, 테르코나졸, 테트라사이클린 염산염, 티오코나졸 및 톨나프테이트로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 옴약 또는 이살충제는 크로타미톤, 린단, 페메트린 및 피레트린으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 국소용 코르티코스테로이드는 베타메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 데소니드, 데속시메타손, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 인산염, 디플로라손 다이아세테이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 할시오니드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 발레레이트, 모메타손 푸로에이트 및 트리암시놀론 아세토니드로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. (예를 들어, 문헌[pp. 1098-1136 of *Nursing 2001 Drug Handbook*]을 참조한다.)

[0144] 항-IL-23 항체 조성물은 이러한 조절, 치료 또는 요법을 필요로 하는 세포, 조직, 기관, 동물 또는 환자와 접촉되거나 이들에게 투여되는 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 포함하고, 선택적으로 적어도 하나의 TNF 길항제(예를 들어, 비제한적인 예로서 TNF 화학물질 또는 단백질 길항제, TNF 단일클론 또는 다클론 항체 또는 단편, 가용성 TNF 수용체(예를 들어, p55, p70, 또는 p85) 또는 단편, 이의 융합 폴리펩티드, 또는 소분자 TNF 길항제, 예를 들어 TNF 결합 단백질 I 또는 II(TBP-1 또는 TBP-II), 네렐리모맙, 인플릭시맙, 에테르나셉트, CDP-571, CDP-870, 아펠리모맙, 레네르셉트 등), 항류마티즘제(예를 들어, 메토타렉세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 아자티오프린, 에타너셉트, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 레플루노마이드, 설파살진), 면역화, 면역글로불린, 면역억제제(예를 들어, 바실릭시맙, 사이클로스포린, 다클리주맙), 사이토카인 또는 사이토카인 길항제로부터 선택된 적어도 하나를 추가로 포함하는 조성물 또는 약학적 조성물의 임의의 적합하고 효과적인 양의 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 사이토카인의 비제한적인 예에는 IL-1 내지 IL-40 등(예를 들어, IL-1, IL-2 등) 중 하나가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 용량은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2<sup>nd</sup> Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT(2000)]; 문헌[PDR *Pharmacopoeia*, *Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000*, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)]을 참조하며, 이들 참고문헌 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0145] 본 발명의 방법에 사용된 항-IL-23 항체 화합물, 조성물 또는 조합은 비제한적인 예로서 희석제, 결합제, 안정화제, 완충제, 염, 친유성 용매, 보존제, 아췌반트 등과 같은 임의의 적합한 보조제의 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 보조제가 바람직하다. 이러한 무균 용액의 제조 방법의 비제한적인 예는 문헌[Gennaro, Ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Co.(Easton, PA) 1990]과 같이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 본 기술 분야에 잘 알려져 있거나 본원에 기재된 것과 같이, 항-IL-23 항체, 단편 또는 변이체 조성물의 투여 방식, 용해도 및/또는 안정성에 적합한 약학적으로 허용되는 담체가 일상적으로 선택될 수 있다.

[0146] 본 조성물에 유용한 약학적 부형제 및 첨가제는 단백질, 펩티드, 아미노산, 지질, 및 탄수화물(예를 들어, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 및 올리고당류를 포함하는 당; 유도체화된 당, 예컨대 알디톨, 알도산, 에스테르화된 당 등; 및 다당류 또는 당 중합체)을 포함하지만 이로 한정되지 않으며, 이는 단독으로 또는 조합하여 1 내지 99.99 중량% 또는 부피%를 차지하면서 개별적으로 또는 조합하여 존재할 수 있다. 예시적인 단백질 부형제는 혈청 알부민, 예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA), 재조합 인간 알부민(rHA), 젤라틴, 카제인 등을 포함한다. 완충 용량에서도 기능할 수 있는 대표적인 아미노산/항체 성분은 알라닌, 글리신, 아르기닌, 베타인, 히스티딘,

글루탐산, 아스파르트산, 시스테인, 라이신, 류신, 아이소류신, 발린, 메티오닌, 페닐알라닌, 아스파탐 등을 포함한다. 바람직한 아미노산은 글리신이다.

[0147] 본 발명에 사용하기에 적합한 탄수화물 부형제는, 예를 들어, 프럭토스, 말토스, 갈락토스, 글루코스, D-만노스, 소르보스 등과 같은 단당류; 락토스, 수크로스, 트레할로스, 셀로비오스 등과 같은 이당류; 라피노스, 멜레지토스, 말토텍스트린, 텍스트란, 전분 등과 같은 다당류; 및 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨 소르비톨(글루시톨), 미오이노시톨 등과 같은 알디톨을 포함한다. 본 발명에 사용하기 바람직한 탄수화물 부형제는 만니톨, 트레할로스 및 라피노스이다.

[0148] 항-IL-23 항체 조성물은 완충제 또는 pH 조절제를 또한 포함할 수 있으며; 전형적으로, 완충제는 유기산 또는 유기 염기로부터 제조된 염이다. 대표적인 완충제는 시트르산, 아스코르브산, 글루콘산, 탄산, 타르타르산, 석신산, 아세트산, 또는 프탈산의 염과 같은 유기산 염; 트리소, 트로메타민 염산염 또는 인산염 완충제를 포함한다. 본 발명의 조성물에서 사용하기 바람직한 완충제는 시트레이트와 같은 유기산 염이다.

[0149] 추가로, 항-IL-23 항체 조성물은 폴리비닐피롤리돈, 피콜(중합체 당), 텍스트레이트(예를 들어, 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린과 같은 사이클로덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜, 향료, 향미생물제, 감미제, 향산화제, 대전방지제, 계면활성제(예를 들어, "트윈(TWEEN) 20" 및 "트윈 80"과 같은 폴리소르베이트), 지질(예를 들어, 인지질, 지방산), 스테로이드(예를 들어, 콜레스테롤), 및 킬레이트제(예를 들어, EDTA)와 같은 중합체 부형제/첨가제를 포함할 수 있다.

[0150] 본 발명에 따른 항-IL-23 항체, 부분 또는 변이체 조성물에 사용하기에 적합한 이들 및 추가의 공지된 약학적 부형제 및/또는 첨가제는 예를 들어 문헌["Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 19<sup>th</sup> ed., Williams & Williams, (1995)] 및 ["Physician's Desk Reference," 52<sup>nd</sup> ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)]에 열거된 것과 같이 당해 분야에 공지되어 있고, 이들의 개시내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 바람직한 담체 또는 부형제 물질은 탄수화물(예를 들어, 당류 및 알디톨) 및 완충제(예를 들어, 시트레이트) 또는 중합체 물질이다. 예시적인 담체 분자는 뮤코다당류, 하이알루론산이고, 이들은 관절내 전달에 유용할 수 있다.

[0151] **제형(formulation)**

[0152] 상기 언급된 것과 같이, 본 발명은 약학적으로 허용되는 제형 내에 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 포함하는 안정한 제형을 제공하고, 이는 바람직하게는 염수 또는 선택된 염을 갖는 인산염 완충제뿐만 아니라, 보존제를 함유하는 보존된 용액 및 제형과 더불어, 약학적 용도 또는 수의학적 용도에 적합한 다용도의 보존된 제형을 포함한다. 보존된 제형은 적어도 하나의 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 페닐머큐릭 니트라이트, 페녹시에탄올, 포름알데하이드, 클로로부탄올, 염화마그네슘(예를 들어, 6수화물), 알킬파라벤(메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 데하이드로아세트산나트륨 및 티메로살, 또는 수성 희석제 중의 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택적으로 선택되는 적어도 하나의 알려진 방부제를 함유한다. 임의의 적합한 농도 또는 혼합물, 예를 들어 0.001 내지 5%, 또는 그 범위 내의 임의의 범위 또는 값, 예를 들어 0.001, 0.003, 0.005, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 또는 그 범위 내의 임의의 범위 또는 값(이에 제한되지 않음)이 본 기술 분야에 알려진 바대로 사용될 수 있다. 비제한적인 예는 방부제를 포함하지 않거나, 0.1 내지 2%의 m-크레졸(예를 들어, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.9, 1.0%), 0.1 내지 3%의 벤질 알코올(예를 들어, 0.5, 0.9, 1.1, 1.5, 1.9, 2.0, 2.5%), 0.001 내지 0.5%의 티메로살(예를 들어, 0.005, 0.01), 0.001 내지 2.0%의 페놀(예를 들어, 0.05, 0.25, 0.28, 0.5, 0.9, 1.0%), 0.0005 내지 1.0%의 알킬파라벤(들)(예를 들어, 0.00075, 0.0009, 0.001, 0.002, 0.005, 0.0075, 0.009, 0.01, 0.02, 0.05, 0.075, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.75, 0.9, 1.0%) 등을 포함한다.

[0153] 상기 언급된 것과 같이, 본 발명의 방법은 포장 재료, 및 선택적으로 수성 희석제 중에 지정된 완충제 및/또는 보존제와 함께 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체의 용액을 포함하는 적어도 하나의 바이알을 포함하는 제조 물품을 사용하고, 상기 포장 재료는 이러한 용액이 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 9시간, 12시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 40시간, 48시간, 54시간, 60시간, 66시간 또는 72시간 이상의 기간에 걸쳐 유지될 수 있음을 표시하는 라벨을 포함한다. 본 발명은 포장 재료, 동결건조된 항-IL-23 특이적 항체를 포함하는 제1 바이알, 및 지정된 완충제 또는 보존제의 수성 희석제를 포함하는 제2 바이알을 포함하는 제조 물

품을 추가로 사용하고, 상기 포장 재료는 항-IL-23 특이적 항체를 수성 희석제 중에 재구성하여 24시간 이상의 기간에 걸쳐 유지될 수 있는 용액을 형성하도록 환자에게 지시하는 라벨을 포함한다.

- [0154] 본 발명에 따라 사용된 항-IL-23 특이적 항체는 포유류 세포 또는 유전자도입 제조로부터의 것을 포함하는 제조 합 수단에 의해 제조될 수 있거나, 본원에 기재되거나 당해 분야에 공지된 것과 같은 다른 생물학적 공급원으로부터 정제될 수 있다.
- [0155] 습윤/건조 시스템에서의 경우, 항-IL-23 특이적 항체의 범위는 재구성 시에 약 1.0 µg/ml 내지 약 1000 mg/ml의 농도를 생성하는 양을 포함하지만, 더 낮거나 높은 농도가 작동 가능하고 의도하는 전달 비히클에 의존하고, 예를 들어, 용액 제형은 경피 패치, 폐, 경점막, 또는 삼투압 또는 마이크로 펌프 방법과는 상이할 것이다.
- [0156] 바람직하게는, 선택적으로 수성 희석제는 약학적으로 허용되는 방부제를 추가로 포함한다. 바람직한 방부제는 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 알킬파라벤(메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 데하이드로아세트산나트륨 및 티메로살, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다. 제형에 사용되는 방부제의 농도는 항미생물 효과를 얻기에 충분한 농도이다. 이러한 농도는 선택되는 방부제에 따라 좌우되며, 당업자에 의해 쉽게 결정된다.
- [0157] 다른 부형제, 예를 들어 등장화제, 완충제, 산화방지제 및 보존성 인센서가 선택적으로 그리고 바람직하게 희석제에 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장화제는 알려진 농도에서 통상 사용된다. 생리학적으로 허용되는 완충제는 바람직하게는 개선된 pH 제어를 제공하기 위해 첨가된다. 제형은 약 pH 4 내지 약 pH 10과 같은 넓은 범위의 pH를 포함할 수 있고, 바람직한 범위는 약 pH 5 내지 약 pH 9이며, 가장 바람직한 범위는 약 6.0 내지 약 8.0이다. 바람직하게는 본 발명의 제형은 약 6.8 내지 약 7.8의 pH를 갖는다. 바람직한 완충제는 인산염 완충제, 가장 바람직하게는 인산나트륨, 특히 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함한다.
- [0158] 약학적으로 허용되는 가용화제, 예를 들어 트윈 20 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), 트윈 40 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트), 트윈 80 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레에이트), 플루로닉(Pluronic) F68 (폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체), 및 PEG (폴리에틸렌 글리콜) 또는 폴리소르베이트 20 또는 80 또는 폴록사머 184 또는 188, 플루로닉® 폴리올과 같은 비이온성 계면활성제, 다른 블록 공중합체, 및 EDTA 및 EGTA 같은 킬레이트제와 같은 다른 첨가제가 응집을 감소시키기 위해 제형 또는 조성물에 선택적으로 첨가될 수 있다. 이러한 첨가제는 펌프 또는 플라스틱 용기가 제형을 투여하기 위해 사용될 경우에 특히 유용하다. 약학적으로 허용되는 계면활성제의 존재는 단백질 응집 성향을 완화시킨다.
- [0159] 제형은 수성 희석제 중에 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 알킬파라벤(메틸, 에틸, 프로파일, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 데하이드로아세트산나트륨 및 티메로살 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 보존제와 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 수성 희석제 중에 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체와 보존제를 혼합하는 단계는 통상적 용해 및 혼합 절차를 사용하여 수행된다. 적합한 제형을 제조하기 위해, 예를 들어, 완충 용액 중의 측정된 양의 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체를 완충 용액 중의 충분한 양의 원하는 보존제와 조합하여 원하는 농도의 단백질 및 보존제를 제공한다. 이러한 방법의 변형은 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 성분이 첨가되는 순서, 추가의 첨가제 사용 여부, 제형 제조 온도 및 pH는 모두 사용되는 농도 및 투여 수단에 대해 최적화될 수 있는 인자이다.
- [0160] 제형은 투명한 용액으로서, 또는 물, 보존제 및/또는 부형제, 바람직하게는 인산염 완충제 및/또는 염수 및 선택되는 염을 수성 희석제 중에 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 항-IL-23 특이적 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알로서 환자에게 제공될 수 있다. 단일 용액 바이알 또는 재구성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있고, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 사용되는 것보다 더 편리한 치료 레지먼을 제공할 수 있다.
- [0161] 본 발명의 제조 물품은 즉시 내지 24시간 또는 그 이상의 범위의 기간에 걸쳐 투여하는 데 유용하다. 따라서, 본 발명에서 청구되는 제조 물품은 환자에게 상당한 이점을 준다. 본 발명의 제형은 선택적으로 약 2°C 내지 약 40°C의 온도에서 안전하게 보관되고 장기간 동안 단백질의 생물학적 활성을 유지할 수 있으며, 따라서 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 또는 96시간 이상의 기간에 걸쳐 용액이 유지 및/또는 사용될 수 있음을 패키지 라벨에 표시하는 것이 가능하다. 보존된 희석제가 사용된 경우, 상기 표시는 1 내지 12개월, 반년, 1년 반 및/또는 2년의 사용을 포함할 수 있다.
- [0162] 항-IL-23 특이적 항체의 용액은 수성 희석제 중에 적어도 하나의 항체를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해

제조될 수 있다. 혼합을 통상의 용해 및 혼합 절차를 사용하여 수행한다. 적합한 희석제를 제조하기 위하여, 예를 들어 물 또는 완충제 중의 측정된 양의 적어도 하나의 항체를, 원하는 농도의 단백질 및 선택적으로 방부제 또는 완충제를 제공하기에 충분한 양으로 배합한다. 이러한 방법의 변형은 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 성분이 첨가되는 순서, 추가의 첨가제 사용 여부, 제형 제조 온도 및 pH는 모두 사용되는 농도 및 투여 수단에 대해 최적화될 수 있는 인자이다.

[0163] 청구된 생성물은 투명한 용액으로서, 또는 수성 희석제를 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알로서 환자에게 제공될 수 있다. 단일 용액 바이알 또는 재구성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있고, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 사용되는 것보다 더 편리한 치료 레지먼을 제공한다.

[0164]수성 희석제를 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 적어도 하나의 항-IL-23 특이적 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알, 또는 투명한 용액을 약국, 병원, 또는 다른 이러한 기관 및 시설에 제공함으로써, 청구된 생성물을 환자에게 간접적으로 제공할 수 있다. 이 경우 투명한 용액은 최대 1 리터 또는 그보다 훨씬 더 큰 크기일 수 있으며, 큰 저장소를 제공하여, 거기에서 적어도 하나의 항체 용액으로부터 작은 부분을 1회 또는 다회 취하여 작은 바이알에 옮기고, 약국 또는 병원을 통해 고객 및/또는 환자에게 제공할 수 있다.

[0165]단일 바이알 시스템을 포함하는 공인된 장치는, 예를 들어, Becton Dickenson(미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재, www.bectondickenson.com), Disetronic(스위스 부르그도르프 소재, www.disetronic.com); 미국 오레곤주 포틀랜드 소재의 Bioject(www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical(영국 피터버러 소재, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp(미국 미네소타주 미니애폴리스 소재, www.mediject.com)에 의해 제조되거나 개발된 바와 같은 용액 전달을 위한 펜-주입기 장치(pen-injector device), 예컨대 BD 펜, BD Autojector<sup>®</sup>, Humaject<sup>®</sup>, NovoPen<sup>®</sup>, B-D<sup>®</sup> Pen, AutoPen<sup>®</sup>, 및 OptiPen<sup>®</sup>, GenotropinPen<sup>®</sup>, Genotronorm Pen<sup>®</sup>, Humatro Pen<sup>®</sup>, Reco-Pen<sup>®</sup>, Roferon Pen<sup>®</sup>, Biojector<sup>®</sup>, Iject<sup>®</sup>, J-tip Needle-Free Injector<sup>®</sup>, Intraject<sup>®</sup>, Medi-Ject<sup>®</sup>, Smartject<sup>®</sup>, 및 유사하게 적합한 장치를 포함한다. 이중 바이알 시스템을 포함하는 승인된 장치는 HumatroPen<sup>®</sup>과 같은 재구성된 용액의 전달을 위한 카트리지에 동결건조된 약물을 재구성하기 위한 펜-인젝터 시스템을 포함한다. 적합한 다른 장치의 예에는 사전 충전 시린지, 자동 주사기, 니들이 없는 주사기 및 니들이 없는 IV 주입 세트가 포함된다.

[0166]상기 제품은 포장 재료를 포함할 수 있다. 포장 재료는 규제 당국이 요구하는 정보 이외에 제품을 사용할 수 있는 조건을 제공한다. 본 발명의 포장 재료는, 적용가능한 경우, 2개의 바이알, 습윤/건식 제품에 대해 적어도 하나의 항-IL-23 항체를 수성 희석제 중에 재구성하여 용액을 형성하고, 용액을 2시간 내지 24시간 또는 이것 초과 기간에 걸쳐 사용하기 위한 설명서를 환자에게 제공한다. 단일 바이알, 용액 제품, 사전 충전 시린지, 또는 자동 주사기의 경우, 라벨은 상기 용액을 2 내지 24시간 이상의 기간에 걸쳐 사용할 수 있음을 나타낸다. 제품은 인간의 의약품 용도로 유용하다.

[0167]본 발명의 방법에 사용된 제형은 항-IL-23 항체와 선택된 완충제, 바람직하게는 염수 또는 선택된 염을 함유하는 인산염 완충제를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 수성 희석제 중에 완충제와 항-IL-23 항체를 혼합하는 단계는 통상의 용해 및 혼합 절차를 사용하여 실행된다. 적합한 제형을 제조하기 위하여, 예를 들어 물 또는 완충제 중의 측정된 양의 적어도 하나의 항체를, 원하는 농도의 단백질 및 완충제를 제공하기에 충분한 양의 물 중의 원하는 완충제와 조합한다. 이러한 방법의 변형은 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 성분이 첨가되는 순서, 추가의 첨가제 사용 여부, 제형 제조 온도 및 pH는 모두 사용되는 농도 및 투여 수단에 대해 최적화될 수 있는 인자이다.

[0168]본 발명의 방법은 인간 또는 동물 환자에게 투여하기에 유용하고 허용가능한 다양한 제형을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이러한 약학적 조성물은 희석제로서 "표준 상태"에서의 물을 그리고 당업자에게 잘 알려진 통상의 방법을 사용하여 제조된다. 예를 들어, 완충 성분, 예컨대 히스티딘 및 히스티딘 모노하이드로클로라이드 수화물이 먼저 제공된 후, 적절한 비최종 부피의 "표준 상태"의 물 희석제, 수크로스 및 폴리소르베이트 80이 첨가될 수 있다. 이후, 단리된 항체가 첨가될 수 있다. 마지막으로, 약학적 조성물의 부피는 물을 희석제로 사용하여 "표준 상태" 조건 하에서 원하는 최종 부피로 조정된다. 약학적 조성물의 제조에 적합한 다수의 다른 방법을 당업자는 인지할 것이다.

[0169]약학적 조성물은 물의 단위 부피당 각 성분의 지시된 질량을 포함하거나, "표준 상태"에서 지시된 pH를 갖는 수

용액 또는 현탁액일 수 있다. 본원에서 사용되는, 용어 "표준 상태"는 25°C +/- 2°C의 온도 및 1 기압의 압력을 의미한다. 용어 "표준 상태"는 본 기술 분야에서 기술이 인정된 단일의 온도 또는 압력의 세트를 지칭하기 위해 사용되는 것이 아니라, 대신 기준 "표준 상태" 조건 하에서 특정 조성을 갖는 용액 또는 현탁액을 기술하기 위해 사용되는 온도 및 압력을 명시하는 기준 상태이다. 이는 용액의 부피가 부분적으로 온도와 압력의 함수이기 때문이다. 여기에 개시된 것과 동등한 약학적 조성물이 다른 온도 및 압력에서 생산될 수 있음을 당업자는 인지할 것이다. 이러한 약학적 조성물이 여기에 개시된 것과 동등한지 여부는 상기 정의된 "표준 상태" 조건(예를 들어, 25°C +/- 2°C 및 1 기압의 압력) 하에 결정되어야 한다.

[0170] 중요하게는, 이러한 약학적 조성물은 약학적 조성물 단위 부피당 "약" 소정 값(예를 들어 "약 0.53 mg의 L-히스티딘")의 성분 질량을 함유할 수 있거나, 약 소정 값의 pH 값을 가질 수 있다. 단리된 항체가 약학적 조성물에 존재하는 동안, 또는 단리된 항체가 약학적 조성물로부터 제거된 후에(예를 들어, 희석에 의해), 약학적 조성물에 존재하는 단리된 항체가 펩티드 사슬에 결합할 수 있는 경우, 약학적 조성물에 존재하는 성분의 질량 또는 pH 값은 소정의 수치에 대해 "약"이다. 달리 말하면, 약학적 조성물에 단리된 항체를 배치한 후 단리된 항체의 결합 활성이 유지되고 검출될 수 있는 경우, 성분의 질량 값 또는 pH 값과 같은 값은 주어진 수치 값에 대해 "약"이다.

[0171] 경쟁 결합 분석을 수행하여, IL-23 특이적 mAb가 유사하거나 상이한 에피토프에 결합하고/하거나 서로 경쟁하는지를 결정한다. Ab를 ELISA 플레이트 상에 개별적으로 코팅한다. 경쟁 mAb를 첨가한 후, 비오틴화 hrIL-23을 첨가한다. 양성 대조군의 경우, 코팅을 위해 동일한 mAb가 경쟁 mAb로서 사용될 수 있다("자기경쟁"). 스트렙타비딘을 사용하여 IL-23 결합이 검출된다. 이들 결과는 mAb가 IL-23 상에서 유사하거나 부분적으로 중첩되는 에피토프를 인식하는지 여부를 입증한다.

[0172] 본 발명의 방법의 일 양태는 하기를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여한다:

[0173] 약학적 조성물의 일 실시 형태에서, 단리된 항체 농도는 약학적 조성물 1 ml 당 약 77 내지 약 104 mg이다. 약학적 조성물의 다른 실시 형태에서, pH는 약 5.5 내지 약 6.5이다.

[0174] 안정하거나 보존된 제형은 투명한 용액으로서, 또는 수성 희석제 중에 방부제 또는 완충제 및 부형제를 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 적어도 하나의 항-IL-23 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알로서 환자에게 제공될 수 있다. 단일 용액 바이알 또는 재구성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있고, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 사용되는 것보다 더 편리한 치료 레지머를 제공한다.

[0175] 항-IL-23 항체를 안정화시키는 다른 제형 또는 방법은, 항체를 포함하는 동결건조된 분말의 투명한 용액 이외의 것을 유발할 수 있다. 투명하지 않은 용액 중에는 미립자 현탁액을 포함하는 제형이 있으며, 상기 미립자는 가변 치수의 구조 내에 항-IL-23 항체를 함유하는 조성물이고, 마이크로구체, 마이크로입자, 나노입자, 나노구체, 또는 리포솜으로서 다양하게 알려져 있다. 활성제를 함유하는 상대적으로 균질하고 본질적으로 구형인 이러한 미립자 제형은 미국 특허 제4,589,330호에 교시된 바와 같이, 활성제 및 중합체를 함유하는 수성 상과 비수성 상을 접촉시킨 후, 비수성 상을 증발시켜 수성 상으로부터 입자를 응결시켜 형성될 수 있다. 다공성 마이크로입자는 미국 특허 제4,818,542호에 교시된 바와 같이 연속 용매 중에 분산되어 있는 활성제 및 중합체를 포함하는 제1 상을 사용하고, 동결-건조 또는 희석-추출-침전에 의해 현탁액으로부터 상기 용매를 제거하여 제조될 수 있다. 이러한 제조에 바람직한 중합체는 젤라틴 한천, 전분, 아라비노갈락탄, 알부민, 콜라겐, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 글리콜라이드-L(-) 락티드, 폴리(엡실론-카프로락톤), 폴리(엡실론-카프로락톤-CO-락트산), 폴리(엡실론-카프로락톤-CO-글리콜산), 폴리(β-하이드록시 부티르산), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리(알킬-2-시아노아크릴레이트), 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리아미드, 폴리(아미노산), 폴리(2-하이드록시에틸 DL-아스파르트아미드), 폴리(에스테르 우레아), 폴리(L-페닐알라닌/에틸렌 글리콜/1,6-다이아이소시아나토헥산) 및 폴리(메틸 메타크릴레이트)로 이루어진 군으로부터 선택되는 천연 또는 합성 공중합체 또는 중합체이다. 특히 바람직한 중합체는 폴리에스테르, 예를 들어 폴리글리콜산, 폴리락트산, 글리콜라이드-L(-) 락티드, 폴리(엡실론-카프로락톤), 폴리(엡실론-카프로락톤-코-락트산) 및 폴리(엡실론-카프로락톤-코-글리콜산)이다. 중합체 및/또는 활성 물질의 용해에 유용한 용매는 물, 헥사플루오로아이스프로판올, 메틸렌클로라이드, 테트라하이드로푸란, 헥산, 벤젠 또는 헥사플루오로아세톤 세스퀴수화물을 포함한다. 제2상과 함께 활성 물질을 함유하는 상을 분산시키는 방법은 노즐 내 오리피스를 통해 상기 제1 상에 압력을 가하여 소적 형성에 영향을 주는 단계를 포함할 수 있다.

[0176] 건조 분말 제형은 동결건조 이외의 공정, 예를 들어 결정질 조성물을 분무 건조시키거나 증발시키거나 침전에

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

[0177] 본원에 기재된 안정하거나 보존된 제형 또는 용액 중의 항-IL-23 항체는 SC 또는 IM 주사; 경피, 폐, 경점막, 임플란트, 삼투압 펌프, 카트리지, 마이크로펌프, 또는 본 기술 분야에 잘 알려진 바와 같이 당업자가 인정하는 다른 수단을 포함하는 다양한 전달 방법을 통해 본 발명에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

[0178] **치료적 적용**

[0179] 본 발명은 또한, 본 기술 분야에 알려지거나 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 하나 이상의 IL-23 항체를 사용하여, 예를 들어, 치료적 유효량의 IL-23 특이적 항체를 세포, 조직, 기관, 동물, 또는 환자에게 투여하거나 접촉시켜 세포, 조직, 기관, 동물, 또는 환자에서 경도 내지 중등도 건선을 조절 또는 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0180] 본 발명의 임의의 방법은 항-IL-23 항체를 포함하는 조성물 또는 약학적 조성물의 유효량을 이러한 조절, 치료, 또는 요법을 필요로 하는 세포, 조직, 기관, 동물, 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 방법은 선택적으로 이러한 질병 또는 장애의 치료를 위한 병용 투여 또는 조합 요법을 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 상기 적어도 하나의 항-IL-23 항체, 이의 특정 부분 또는 변이체를 투여하는 단계는 적어도 하나의 TNF 길항제(비제한적인 예로서, TNF 화학물질 또는 단백질 길항제, TNF 단일클론 또는 다중클론 항체 또는 단편, 가용성 TNF 수용체(예로서, p55, p70, 또는 p85) 또는 이의 단편, 융합 폴리펩티드, 또는 소분자 TNF 길항제, 예를 들어 TNF 결합 단백질 I 또는 II(TBP-I 또는 TBP-II), 네렐리문맵, 인플릭시맵, 에테르나셉트(Enbrel™), 아달리몰랩(Humira™), CDP-571, CDP-870, 아펠리모맵, 레네르셉트 등), 항류마티즘제(예를 들어, 메토티렉세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 아자티오프린, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 레플루노마이드, 셀파살진), 근육 이완제, 마약류(narcotic), 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 진통제, 마취제, 진정제, 국소 마취제, 신경근육 차단제, 항미생물제(예를 들어, 아미노글리코시드, 항진균제, 구충제, 항바이러스제, 카르바페뎴, 세팔로스포린, 플루오르퀴놀론, 마크롤리드, 페니실린, 설폰아미드, 테트라사이클린, 다른 항미생물제), 건선치료제, 코르티코스테로이드, 단백동화 스테로이드, 당뇨병 관련 작용제, 미네랄, 영양제, 갑상선제, 비타민, 칼슘 관련 호르몬, 지사제, 진해제, 구토방지제, 항레알제, 완하제, 항응고제, 에리트로포이에틴(예를 들어, 에포에틴 알파), 필그라스탐(예를 들어, G-CSF, Neupogen), 사르그라마스탐(GM-CSF, Leukine), 면역화, 면역글로불린, 면역억제제(예를 들어, 바실릭시맵, 사이클로스포린, 다클리주맵), 성장 호르몬, 호르몬 대체 약물, 에스트로겐 수용체 조절제, 산동제, 조절마비제, 알킬화제, 항대사물질, 유사분열 억제제, 방사성 의약품, 항우울제, 항조병제, 항정신병약, 불안 완화제, 수면제, 교감신경흥분제, 흥분제, 도네페질, 타크린, 천식 약물, 베타 작용제, 흡입 스테로이드, 류코트리엔 억제제, 메틸잔틴, 크로몰린, 에피네프린 또는 유사체, 도르나제 알파(Pulmozyme), 사이토카인 또는 사이토카인 길항체로부터 선택되는 하나 이상을 투여하기 전에, 그와 동시에, 및/또는 그 후에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 적합한 용량은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2<sup>nd</sup> Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT(2000)]; 문헌[PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)]; 문헌[Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21<sup>st</sup> edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001]; 문헌[Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ]을 참조하며, 이들 참고문헌 각각은 전체적으로 본원에 인용되어 포함된다.

[0181] **치료적 치료**

[0182] 전형적으로, 경도 내지 중등도 건선의 치료는 조성물에 함유된 활성제의 비활성도에 따라, 합계가 평균적으로 용량당 약 0.01 내지 500 밀리그램 이상의 범위의 항-IL-23 항체/환자의 킬로그램, 바람직하게는 단일 또는 다

회 투여당 약 0.1 내지 100 밀리그램 이상의 항체/환자의 킬로그램인, 유효량 또는 유효 투여량의 항-IL-23 항체 조성물을 투여함으로써 이루어진다. 대안적으로, 유효 혈청 농도는 단일 또는 다중 투여당 0.1 내지 5000 µg/ml 혈청 농도를 포함할 수 있다. 적합한 용량이 임상에게 알려져 있으며, 물론 특정 질병의 상태, 투여되는 조성물의 고유 활성 및 치료할 특정 환자에 따라 달라질 것이다. 일부의 경우, 요구되는 치료량을 달성하기 위해, 반복 투여, 즉 요구되는 일일 용량 또는 효과가 달성될 때까지 특정 모니터링 또는 계량 용량의 개별적인 투여를 반복하는 것이 필요할 수 있다.

[0183] 바람직한 용량은 선택적으로 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 및/또는 100 내지 500 mg/kg/투여, 또는 이의 임의의 범위, 값 또는 부분을 포함할 수 있거나, 단일 또는 다중 투여당 혈청 농도 0.1, 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.5, 1.9, 2.0, 2.5, 2.9, 3.0, 3.5, 3.9, 4.0, 4.5, 4.9, 5.0, 5.5, 5.9, 6.0, 6.5, 6.9, 7.0, 7.5, 7.9, 8.0, 8.5, 8.9, 9.0, 9.5, 9.9, 10, 10.5, 10.9, 11, 11.5, 11.9, 20, 12.5, 12.9, 13.0, 13.5, 13.9, 14.0, 14.5, 4.9, 5.0, 5.5, 5.9, 6.0, 6.5, 6.9, 7.0, 7.5, 7.9, 8.0, 8.5, 8.9, 9.0, 9.5, 9.9, 10, 10.5, 10.9, 11, 11.5, 11.9, 12, 12.5, 12.9, 13.0, 13.5, 13.9, 14, 14.5, 15, 15.5, 15.9, 16, 16.5, 16.9, 17, 17.5, 17.9, 18, 18.5, 18.9, 19, 19.5, 19.9, 20, 20.5, 20.9, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 96, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 및/또는 5000 µg/ml, 또는 이의 임의의 범위, 값 또는 부분의 혈청 농도를 달성하도록 하는 양을 포함할 수 있다.

[0184] 대안적으로, 투여되는 투여량은 알려진 인자, 예컨대 특정 작용제의 약력학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 연령, 건강, 및 체중; 증상의 성질 및 정도, 병행 치료의 종류, 치료의 빈도, 및 원하는 효과에 따라 변동될 수 있다. 일반적으로, 활성 성분의 용량은 체중 1 킬로그램당 약 0.1 내지 100 밀리그램일 수 있다. 통상적으로, 0.1 내지 50, 바람직하게는, 0.1 내지 10 밀리그램/킬로그램/투여 또는 지속 방출 형태가 원하는 결과를 얻는 데 효과적이다.

[0185] 비제한적인 예로서, 인간 또는 동물의 치료는 본 발명의 적어도 하나의 항체 0.1 내지 100 mg/kg, 예를 들어 1 일당 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/kg의 1회 또는 주기적 투여량으로서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40일 중 적어도 하나, 또는 대안적으로 또는 추가적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 또는 52주 중 적어도 하나, 또는 대안적으로 또는 추가적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20년 중 적어도 하나, 또는 이들의 임의의 조합에 단일, 주입 또는 반복 용량을 사용하여 제공될 수 있다.

[0186] 체내 투여에 적합한 투여형(조성물)은 일반적으로 단위 또는 용기당 약 0.001 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 함유한다. 이러한 약학적 조성물에서, 활성 성분은 대체로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 99.999 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0187] 비경구 투여의 경우, 항체는 약학적으로 허용되는 비경구 비히클과 함께 또는 별도로 제공되는 용액, 현탁액, 에멀전, 입자, 분말 또는 동결건조 분말로서 제형화될 수 있다. 이러한 비히클의 예는 물, 염수, 링거액, 텍스트로스 용액 및 1 내지 10% 인간 혈청 알부민이다. 리포솜 및 비수성 비히클, 예를 들어 고정유가 또한 사용될 수 있다. 비히클 또는 동결건조 분말은 등장성(예를 들어, 염화나트륨, 만니톨) 및 화학적 안정성(예를 들어, 완충제 및 방부제)을 유지하는 첨가제를 함유할 수 있다. 제형은 알려진 기술 또는 적합한 기술에 의해 멸균된다.

[0188] 적합한 약학적 담체는 본 분야의 표준 참고문헌인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol]의 최신판에 기재되어 있다.

[0189] **대안적인 투여**

- [0190] 알려지고 개발된 많은 방식이 본 발명에 따라 약학적 유효량의 항-IL-23 항체의 투여에 사용될 수 있다. 하기 설명에서는 페 투여가 사용되지만, 본 발명에 따라 다른 투여 방식을 사용하여 적합한 결과를 얻을 수 있다. 본 발명의 IL-23 특이적 항체는 흡입 또는 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 다른 방식에 의한 투여에 적합한 임의의 다양한 장치 및 방법을 사용하여 용액, 에멀전, 콜로이드, 또는 현탁액으로서, 또는 건조 분말로서 담체 중에 전달될 수 있다.
- [0191] **비경구 제형 및 투여**
- [0192] 비경구 투여를 위한 제형은 통상적인 부형제로서 멸균수 또는 염수, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜, 식물 기원의 오일, 수소화 나프탈렌 등을 함유할 수 있다. 주사를 위한 수성 또는 유성 현탁액은 알려진 방법에 따라 적당한 유화제 또는 습윤화제 및 현탁제를 사용하여 제조될 수 있다. 주사를 위한 작용제는 용매 중의 수용액, 멸균 주사용 용액 또는 현탁액과 같은 비독성의 비경구 투여가능 희석제일 수 있다. 사용가능한 비히클 또는 용매로서, 물, 링거액, 등장성 염수 등이 허용되며; 통상의 용매 또는 현탁 용매로서, 멸균 비휘발성 오일이 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 천연 또는 합성 또는 반합성 지방 오일 또는 지방산; 천연 또는 합성 또는 반합성 모노- 또는 다이- 또는 트라이-글리세라이드를 포함하는 임의의 종류의 비휘발성 오일 및 지방산이 사용될 수 있다. 비경구적 투여는 본 기술 분야에 알려져 있으며, 미국 특허 제5,851,198호에 기재된 기체 가압 무-바늘 주사 장치, 및 전체적으로 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,839,446호에 기재된 레이저 천공 장치와 같은 통상적인 주사 수단을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0193] **대안적 전달**
- [0194] 추가로 본 발명은, 비경구, 피하, 근내, 정맥내, 관절내, 기관지내, 복강내, 관절낭내, 연골내, 강내, 체강내, 소뇌내, 뇌실내, 결장내, 경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심장주위내, 복막내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척수내, 활막내, 흉부내, 자궁내, 방광내, 병변내, 볼루스, 질내, 직장내, 구강내, 설하, 비강내, 또는 경피 수단에 의한 항-IL-23 항체의 투여에 관한 것이다. 항-IL-23 항체 조성물은, 특히 액체 용액 또는 현탁액 형태로 비경구(피하, 근육내, 또는 정맥내) 또는 임의의 다른 투여에 사용하기 위해; 특히 크림 및 좌약과 같으나 이에 제한되지 않는 반고체 형태로 질 또는 직장 투여에 사용하기 위해; 정제 또는 캡슐의 형태와 같으나 이에 제한되지 않는 협측 또는 설하; 또는, 분말, 점비제(nasal drop), 또는 에어로졸 또는 소정 작용제의 형태와 같으나 이에 제한되지 않는 비강내; 또는 피부 구조를 변형시키거나 경피 패치 내의 약물 농도를 증가시키기 위한 다이메틸 설폭사이드와 같은 화학적 인헨서를 갖거나(전체적으로 본원에 인용되어 포함된 문헌[Junginger, et al. In "Drug Permeation Enhancement"; Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 Marcel Dekker, Inc. New York 1994]), 단백질 및 펩티드를 함유하는 제형의 피부 상의 적용을 가능하게 하는 산화제(WO 98/53847호), 또는 전기천공과 같이 일시적 수송 경로를 생성하거나 이온영동법과 같이 피부를 통해 하전된 약물의 이동성을 증가시키기 위한 전기장의 적용, 또는 음과영동과 같은 초음파의 적용(미국 특허 제4,309,989호 및 제4,767,402호)을 갖는, 겔, 연고, 로션, 현탁액, 또는 패치 전달 시스템과 같지만 이에 제한되지 않는 경피 투여를 위해 제조될 수 있다(상기 간행물 및 특허는 전체적으로 본원에 인용되어 포함됨).
- [0195] 본 발명을 일반적으로 설명하였지만, 본 발명은 예시를 위해 제공되고 본 발명을 제한하는 것으로서 간주되지 않는 하기 실시예를 참고하여 보다 쉽게 이해될 것이다. 본 발명의 추가의 상세내용이 하기 비제한적인 실시예에 의해 예시된다. 본 개시내용의 모든 인용문의 개시 내용은 본원에 인용되어 명백히 포함된다.
- [0196] **실시예 1 - IL23 항체를 이용한 경도 내지 중등도 건선의 치료**
- [0197] **경도 내지 중등도 건선의 치료를 위한 위약 및 아프레미라스트에 대비하여 구셀쿠맙의 안전성 및 효능을 평가하는 3상, 다기관, 무작위배정, 이중-맹검, 위약-대조 및 활성 비교자-대조 연구(SPECTREM)**
- [0198] 본 연구의 1차 목적은 경도 내지 중등도 건선을 가진 참가자에서 위약 및 아프레미라스트에 대비하여 구셀쿠맙의 효능을 평가하는 것이다. 본 연구의 다른 2차 목적은 안전성, 용인성, 약동학, 약력학, 및 면역원성이다.
- [0199] 본 연구는 경도 내지 중등도 플라크 건선을 가진 참가자의 치료에서 표준 상향-적정 후 일일 2회(BID) 30 mg의 위약 및 아프레미라스트 둘 모두와 비교하여 제0주, 제4주, 및 이어서 8 주마다(q8w) 제공되는 구셀쿠맙 100 mg 피하(SC) 주사의 안전성 및 효능을 직접적으로 조사할 것이다.
- [0200] 1차 종점은 위약에 비교하여 제16주에 2-점 이상의 기준선으로부터의 감소를 가진 참가자에서 0(해소) 또는 1(최소)의 연구자 전반적 평가(IGA) 점수를 가진 참가자의 비율이 될 것이다. 제1 주요 2차 종점은 활성 비교자(아프레미라스트)에 비교한 제16주에서의 IGA 0/1이 될 것이다. 추가의 대조 2차 종점 및 다른 종점은 하기 중

점 섹션에 약술되어 있다.

[0201] 대략 450명의 적격성 참가자를 1:1:1로 무작위배정하여, 제0주 및 제4주에, 그리고 이어서 q8w로 구셀쿠맙 100 mg SC를 받거나, 표준 상향적정 후에 일일 2회(BID) 30 mg으로 아프레밀라스트를 받거나, 위약을 받도록 하였다. 건선의 기준선 중증도에 관하여 치료 아암 사이의 균형을 보장하기 위해, 무작위배정은 기준선 IGA 점수(경도[2] 또는 중등도[3]) 및 연구 현장에 의해 계층화될 것이다. 무작위배정된 참가자의 대략 30%는 경도의 기준선 IGA 점수(2)를 가질 것이고, 참가자의 대략 70%는 중등도의 기준선 IGA 점수(3)를 가질 것이다.

[0202] 본 연구에는 제24주 및 제56주에 2개의 데이터베이스 잠금(DBL)이 있을 것이다. 모든 참가자들이 제24주 방문을 완료한 후(또는 연구를 중단함), 제24주 DBL을 수행할 것이며, 맹검해제된 데이터는 데이터의 분석 및 제24주 DBL을 위한 분석의 준비에 관여하는 선택된 스폰서 및 계약 연구 조직(CRO) 팀 구성원에게만 이용가능하게 될 것이다. 연구 수행에 직접 관여한 다른 모든 스폰서, 현장, 및 CRO 직원은 제56주 DBL 및 관련 분석이 완료될 때까지 치료 배정에 대해 맹검을 유지할 것이다.

[0203] 연구 설계 및 치료 배정은 하기 및 도 1에 추가로 기재되어 있다.

[0204] **연구 집단**

[0205] 표적 집단은 6 개월 이상 동안 PsA를 동반하거나 동반하지 않는 경도 내지 중등도 플라크-유형 건선의 진단을 가진 성인 남성 또는 여성이다. 비-플라크 형태의 건선(예를 들어, 홍색피부, 적상(guttate), 또는 농포성) 또는 약물-유도 건선(예를 들어, 베타 차단제, 칼슘 채널 차단제, 또는 리튬으로부터의 건선의 새로운 발병 또는 악화)을 가진 참가자는 제외된다.

[0206] 참가자는 BSA 2 내지 15%, IGA 2 또는 3, 및 PASI 2 내지 15로 정의된 경도 내지 중등도 건선을 가져야 한다. 참가자는 건선에 대한 전신 요법 또는 광요법에 대한 후보여야 하며, 1회 이상의 선행 국소 요법에 대한 부적절한 반응 또는 불내성을 가져야 한다. 참가자는 아프레밀라스트, 구셀쿠맙, 및 다른 경구 면역조절 요법 또는 생물학적 요법을 포함하는 첨단 요법에 대해 무경험이어야 한다(즉, 건선, 건선 관절염, 또는 건선의 평가에 영향을 줄 수 있는 임의의 다른 적응증의 치료에 대한 선행 노출이 없음).

[0207] **포함 기준 - 참가자 집단**

[0208] **1 참가자 성별(생물학적으로): 남성 및 여성 둘 모두**

[0209] **2 참가자 연령:**

[0210] 3 최소 연령: 18세(또는 연구가 진행되는 관할 지역에서 동의하는 법적 연령

[0211] )

[0212] 4 연구 약물의 최초 투여 전 6 개월 이상 동안 플라크 건선(PsA를 동반하거나 동반하지 않음)의 진단을

[0213] 가짐

[0214] 5 건선의 광치료 또는 전신 치료에 대한 후보임

[0215] 6 스크리닝 및 기준선에서 2% 내지 15%의 침범된 BSA를 가짐.

[0216] 7 스크리닝 및 기준선에서 IGA 2 또는 3을 가짐

[0217] 8 스크리닝 및 기준선에서 PASI 2 내지 15를 가짐

[0218] 9 참가자는 스크리닝 및 기준선 둘 모두에서 건선의 치료를 위해 1회 이상의 국소 요법(국소 코르티코스테로이드, 국소 레티노이드, 또는 비타민 D 유사체 제제, 칼시포트라이엔 및 베타메타손 다이프로피오네이트 연고 또는 포말, 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 또는 안트라린/디트라놀을 포함함)으로 부적절하게 제어되었거나 이를 용인하지 않아야 함

[0219] 10 아프레밀라스트, 구셀쿠맙, 및 다른 경구 면역조절 요법 또는 생물학적 요법을 포함하는 첨단 요법에 대해 무경험임(즉, 건선, 건선 관절염, 또는 건선의 평가에 영향을 줄 수 있는 임의의 다른 적응증의 치료에 대한 선행 노출이 없음)

[0220] 11 연구자의 의견에 따라, 이들의 국가의 승인된 Otezla® 제품 라벨에 따른 아프레밀라스트 요법에 대한 적합한 후보로 간주됨

- [0221] 12 연구 약물의 최초 투여 전에, 여성은 하기 중 하나여야 함:
- [0222] a. 가임 여성이 아님: 초경 전이거나; 폐경 후이거나(12 개월 이상 동안 무월경인 45세 초과 또는 6 개월 이상 동안 무월경이고 혈청 여포 자극 호르몬 수준이 40 IU/L 초과인 임의의 연령); 영구적으로 불임화되거나(예를 들어, 난관 폐쇄/결찰, 자궁절제술, 양측 난관절제술); 그 외에 임신이 불가능함
- [0223] b. 가임 여성이며 임상 연구에 참가하는 참가자에 대한 산아 제한 방법의 사용에 관한 현지 규정에 부합하는 고도로 효과적인 산아 제한 방법, 예를 들어 경구, 주사, 또는 임플란트된 호르몬 피임 방법의 확립된 사용; 자궁내 장치 또는 자궁내 시스템의 배치; 장벽 방법: 콘돔 또는 폐쇄 캡(격막 또는 경부/원개 캡) + 살정자 포말/겔/필름/크림/좌약; 남성 파트너 불임화(정관절제된 파트너는 그 참가자에 대해 유일한 파트너이어야 함); 진정한 금욕(이것이 참가자의 바람직하고 통상적인 생활 방식과 일치하는 경우)을 실시하고 있음
- [0224] 주: 여성 참가자의 가임성이 연구의 시작 후에 변경되는 경우(예를 들어, 이성과 성적 활동을 갖지 않는 여성이 성적 활동을 갖게 됨, 초경 전 여성이 초경을 경험함), 여성은 기재된 바와 같은 고도로 효과적인 산아 제한 방법의 실시를 시작해야 함
- [0225] 13 가임 여성은 제0주에 스크리닝에서 음성 소변 임신 시험을 갖고, 주사를 받기 전의 소변 임신 시험에 동의해야 함
- [0226] 14 여성은 연구 중에, 그리고 구셀쿠맙의 마지막 투여를 받은 후 12 주 이상 동안 보조 생식의 목적으로 난자(난, 난모세포)를 기증하지 않을 것에 동의해야 함
- [0227] 15 가임 여성과 성적 활동을 가지며 정관절제술을 받지 않은 남성은, 연구 중에, 그리고 구셀쿠맙의 마지막 투여를 받은 후 12 주 이상 동안, 산아 제한의 장벽 방법(예를 들어, 콘돔[살정자 포말/겔/필름/크림/좌제를 가짐] 또는 폐쇄 캡[격막 또는 경부/원개 캡] + 살정자 포말/겔/필름/크림/좌제를 갖는 파트너)을 사용하는 것에 동의해야 함. 모든 남성은 또한, 연구 중에, 그리고 구셀쿠맙의 마지막 투여를 받은 후 12 주 이상 동안, 정자를 기증하지 않을 것에 동의해야 함.
- [0228] **감염성 질환-관련**
- [0229] 16 연구 중에, 또는 연구 개입의 마지막 투여 후 12 주 이내에 생바이러스 또는 생박테리아 백신접종을 받지 않을 것에 동의함.
- [0230] 17 연구 중에, 그리고 연구 개입의 마지막 투여 후 12 주 이내에 바실러스 칼메트-게랭(BCG: Bacillus Calmette-Guërin) 백신접종을 받지 않을 것에 동의함.
- [0231] 18 환자들은 일상적인 현지 의료 지침에 따라 스크리닝 전에 연령에 맞는 백신접종을 갱신할 것이 권장됨. 최근에 연구 진입 전에 현지에서 승인된(그리고 긴급 사용-승인된 것을 포함함) COVID-19 백신을 받은 연구 환자의 경우, 백신접종과 연구 등록 사이의 적절한 간격을 결정할 때 적용가능한 현지 백신 라벨링, 지침, 및 면역-표적화 요법을 받는 환자에 대한 치료 표준에 따름.
- [0232] 19 하기 파라미터 이내의 스크리닝 실험실 시험 결과를 가지며, 실험실 파라미터 중 1개 이상이 범위 밖인 경우, 실험실 값의 단일 재시험이 허용됨:
  - [0233] a. 헤모글로빈 10 g/dL 이상(SI: 100 g/L 이상)
  - [0234] b. 백혈구  $3.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$  이상(SI: 3.5 GI/L 이상)
  - [0235] c. 호중구  $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$  이상(SI: 1.5 GI/L 이상)
  - [0236] d. 혈소판  $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$  이상(SI: 100 GI/L 이상)
  - [0237] e. 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 이하(SI: 137  $\mu\text{mol/L}$  이하)
  - [0238] f. 아스파르테이트 아미노트랜스페라제  $2 \times$  정상의 상한(ULN) 이하
  - [0239] g. 알라닌 아미노트랜스페라제  $2 \times$  ULN 이하
- [0240] 주: 6-주 스크리닝 단계 중에 스크리닝 실험실 시험(a-e)의 1-회 반복이 허용되며, 이전에 비정상인 실험실 시험 결과가 중앙 실험실에서의 반복 시험 상에서 허용가능한 범위 내에 있는 경우, 연구자는 참가자를 적격성인 것으로 간주할 수 있음.

- [0241]     **기타**
- [0242]     20 연구 중에 장기간의 태양 노출을 피하고 태닝 부스 또는 다른 자외선 광원의 사용을 피할 것에 동의함.
- [0243]     21 이 프로토콜에 명시된 금지사항 및 제한사항을 준수할 용의가 있고 그렇게 할 수 있음.
- [0244]     22 남성 또는 여성이 연구의 목적 및 이에 필요한 절차를 이해하고 연구에 참가할 용의가 있음을 나타내는 서면 동의서(ICF)에 서명해야 함[(또는 이들의 법적으로 허용가능한 대표자가 서명해야 함)].
- [0245]     **제외 기준 - 건선**
- [0246]     1 비-플라크 형태의 건선(예를 들어, 홍색피부, 적상, 또는 농포성)을 가짐.
- [0247]     2 현재 약물-유도 건선(예를 들어, 베타 차단제, 칼슘 채널 차단제, 또는 리튬으로부터의 건선의 새로운 발병 또는 건선의 악화)을 가짐.
- [0248]     3 ICF에 서명한 후 4 주 이내 또는 스크리닝과 기준선 방문 사이에 건선 발적(flare)/반동(rebound)(금지된 약물의 투여가 필요한 건선의 급격한 악화로 정의됨)을 가짐.
- [0249]     4 TNF억제제(예를 들어, 아달리무맙, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 또는 세르톨리주맙), IL-17 억제제(세퀴키누맙, 익세키주맙), IL-12/23 억제제(우스테키누맙), IL-23 억제제(예를 들어, 구셀쿠맙, 리산키주맙, 또는 틸드라키주맙 등)를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 건선의 평가에 영향을 줄 수 있는, 건선, 건선성 건선, 또는 임의의 다른 적응증을 치료하기 위해 사용된 임의의 생물제제를 이전에 받았음.
- [0250]     5 이전에 아프레밀라스트를 받았음.
- [0251]     6 연구 개입의 최초 투여 후 4 주 이내에 광요법을 받았음.
- [0252]     7 연구 약물의 최초 투여 후 4 주 이내에 임의의 전신 면역억제제(예를 들어, 메토틀렉세이트[MTX], 아자티오프린, 사이클로스포린, 6-티오구아닌, 머캄토피린, 마이코페놀레이트 모페틸, 타크롤리무스, 아시트레틴) 또는 아나킨라를 받았음.
- [0253]     8 연구 약물의 최초 투여 후 4 주 이내에, 경구용 또는 주사용 코르티코스테로이드, 레티노이드, 1, 25 다이하이드록시 비타민 D3 및 유사체, 소랄렌, 설파살라진, 하이드록시우레아, 푸마르산 유도체를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 건선 또는 IGA 평가에 영향을 줄 수 있는 임의의 전신 약물을 받았음.
- [0254]     9 연구 약물의 최초 투여 후 2 주 이내에, 국소 코르티코스테로이드, 국소 레티노이드, 또는 비타민 D 유사체 제제, 칼시포트라이엔 및 베타메타손 다이프로피오네이트 연고 또는 포말, 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 또는 안트라린/디트라놀, 타파리노프 또는 로플루밀라스트와 같은 실험적 국소제, 콜타르 유도체를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 건선 또는 IGA 평가에 영향을 줄 수 있는 국소 약물을 사용하였음.
- [0255]     10 연구 약물의 최초 투여 후 4 주 이내에, 건선 또는 IGA 평가에 영향을 줄 수 있는 약초 치료, 또는 전통적인 대만, 한국, 또는 중국 의약품을 받았음.
- [0256]     11 생물학적 요법 또는 실험적 항체를 받았거나, 임의의 연구 약물 투여의 이전 12 주 또는 5회 반감기(어느 것이든 더 긴 기간) 이내이거나, 현재 연구 제제 또는 절차를 사용하는 다른 연구에 등록되어 있음.
- [0257]     12 현재 리튬, 항말라리아제, 또는 근육내(IM) 금을 받고 있거나, 연구 약물의 최초 투여 후 4 주 이내에 리튬, 항말라리아제, 또는 IM 금을 받았음.
- [0258]     **공존 의학적 병태 또는 과거 이력**
- [0259]     13 중증이거나 진행성이거나 조절되지 않는 신장, 심장, 혈관, 폐, 위장, 내분비, 신경, 혈액, 류마티스, 정신, 또는 대사 장애의 이력 또는 현재 징후 또는 증상을 가짐.
- [0260]     14 지난 3 개월 내의 최근의 임상적 악화(예를 들어, 불안정한 협심증, 급속한 심방 세동) 또는 지난 3 개월 이내의 심장 입원으로 정의되는 불안정한 심혈관 질환을 가짐.
- [0261]     15 현재 알려진 악성종양을 갖거나 스크리닝 전 5 년 이내에 악성종양의 이력을 가짐(최초 연구 약물 투여 전 3 개월 이상 동안 재발의 증거 없이 적당하게 치료된 비흑색종 피부암 또는 최초 연구 약물 투여 전 3 개월 이상 동안 재발의 증거 없이 치료된 자궁경부 상피내 암종은 제외함).
- [0262]     16 림프종을 포함하는 림프증식성 질환의 이력; 의미 불명의 단클론 감마글로불린병증의 이력; 또는 림프절병증

또는 비장종대와 같은 림프증식성 질환 가능성을 시사하는 징후 및 증상을 가짐.

- [0263] 17 이식된 기관을 가짐(연구 약물의 최초 투여 전 3 개월 초과와 각막 이식을 제외함).
- [0264] 18 임의의 생물학적 약물에 대한 알려진 불내성 또는 과민성, 또는 뮤린, 키메라, 또는 인간 단백질, mAb, 또는 항체 단편에 대한 알려진 알러지 또는 임상적으로 유의한 반응을 가짐.
- [0265] 19 서면 동의서에 서명하기 전 및 무작위배정 전에 참가자의 인생의 임의의 시점에서의 자살 기도의 선행 이력, 또는 서면 동의서에 서명하기 전 마지막 3 년 이내에 입원이 필요한 주요 정신 질환을 가짐.
- [0266] 20 마지막 6 개월 내의 실행 의도(intention to act)를 동반하는 자살 관념("4"), 특이적 계획 및 의도를 동반하는 자살 관념("5"), 또는 자살 기도(중단된 자살 기도, 실패한 자살 기도, 또는 자살 기도를 실행하기 위한 준비 행동)의, 스크리닝에서 전자 컬럼비아-자살 중증도 등급 척도(eC-SSRS) 등급으로서 정의될 수 있는, 불안정한 자살 관념 또는 자살 거동을 가지며, 연구자가 정신 건강 전문가에 의한 평가에 기초하여 위험이 있는 것으로 확인함. 참가자를 제외하는 최종 결정은 교육을 받은 정신 건강 전문가의 판단으로 이루어질 것임.
- [0267] 21 감염된 관절 보형물의 이력을 갖거나, 관절 보형물의 의심되는 감염에 대해 항생제를 받았음(그 보형물이 제거되거나 대체되지 않은 경우).
- [0268] 22 아프레밀라스트의 임의의 성분에 대한 알려진 알러지 또는 과민성을 가짐.
- [0269] 23 구셀쿠맙 또는 그의 부형제(연구자의 브로셔를 참조함)에 대한 알려진 알러지, 과민성, 또는 불내성을 가짐.
- [0270] 24 본 연구에 등록되어 있는 동안, 그리고 연구 약물의 마지막 투여 후 12 주 이내에 임신, 수유, 또는 임신 계획(남성 및 여성 둘 모두) 중임.
- [0271] 25 스크리닝 전 8주 이내에 대수술(예를 들어, 전신 마취 및 입원을 필요로 함)을 가진 적이 있거나, 그러한 수술로부터 완전히 회복되지 않을 것이거나, 참가자가 연구에 참여할 것으로 예상되는 시간(56 주) 동안 그러한 수술을 계획하였음.
- [0272] **주:** 계획된 수술 절차가 국소 마취 하에 수행될 예정인 참가자는 참가할 수 있음.
- [0273] 26 이전의 12 개월 이내에 물질 남용(약물 또는 알코올) 문제를 가진 적이 있는 것으로 알려짐.
- [0274] 27 건선의 임상 평가를 방해할 피부 병태의 증거를 가짐
- [0275] **감염 또는 감염에 대한 소인**
- [0276] 28 만성 신장 감염, 만성 흉부 감염(예를 들어, 기관지확장증), 재발성 요로 감염(재발성 신우신염 또는 만성 비-완화형(non-remitting) 방광염), 진균 감염(점막피부 칸디다증), 또는 개방성, 배농성, 또는 감염된 피부 상처 또는 궤양을 포함하지만 이로 제한되지 않는, 만성 또는 재발성 감염성 질환의 이력을 가짐.
- [0277] 29 심각한 감염(예를 들어, 폐혈증, 폐렴, 또는 신우신염)을 갖거나 가진 적이 있거나, 스크리닝 전 2 개월 동안 임상적으로 관련된 감염으로 입원했거나 정맥내 항생제를 받음.
- [0278] 30 스크리닝 전 2 개월 이내에 대상 포진을 갖거나 가진 적이 있음.
- [0279] 31 연구 약물의 최초 투여 전 3 개월 이내에 임의의 생존 바이러스 또는 박테리아 백신접종을 받았거나, 받을 것으로 예상되거나, 연구 중에, 또는 연구 개입의 마지막 투여 후 4 주 이내에 그러한 백신을 받을 계획임. BCG 백신의 경우, 제외 기준 32를 참조함.
- [0280] 32 스크리닝의 12 개월 이내에 BCG 백신접종을 받은 적이 있음.
- [0281] 33 TB를 포함하는, 악성종양 또는 현재의 활동성 감염을 시사하는 비정상을 나타내는, 연구 약물의 최초 투여 전 3 개월 이내의 흉부 방사선 사진을 가짐.
- [0282] 34 하기 결핵(TB) 스크리닝 기준 중 **임의의 것**을 충족시킴:
- [0283] a. 활동성 TB의 이력을 갖거나, 의료 이력 및/또는 스크리닝에서의 신체 검사 시에 활동성 TB를 시사하는 징후 또는 증상을 나타냄.
- [0284] b. 스크리닝 전에 치료되지 않은 잠복성 TB의 이력을 가짐. 연구 개입의 최초 투여 전에 잠복성 TB에 대한 치료를 현재 받고 있거나 치료를 개시할 참가자는 예외임.

- [0285] **주:** 잠복성 TB 치료 병력이 있는 참가자의 경우, 연구 개입의 최초 투여 전에 적절한 치료에 대한 문서가 있어야 함. 이전의 TB 치료의 적절성을 검증하고 적절한 기록문서를 제공하는 것은 조사원의 책임임. 치료된 잠복성 TB의 이력이 있거나 잠복성 TB에 대한 치료를 진행 중인 참가자에 대한 스크리닝에서는 Quant iFERON-TB® (QFT) 시험이 필요하지 않음.
- [0286] c. 활동성 TB를 가진 사람과 최근에 밀접하게 접촉한 적이 있음. 치료가 필요한지 여부를 결정하기 위해 그러한 참가자가 TB 전문의에게 의뢰되는 경우는 예외임. 본 평가는 적절하게 문서화되어야 하며, 치료가 권장되는 경우 참가자는 연구 개입의 최초 투여 전에 적절한 치료를 받아야 함.
- [0287] d. 연구 개입의 최초 투여 전 2 개월 이내에 양성 QFT 시험 결과를 가짐. 하기와 같은 참가자는 예외임:
- [0288] - 상기 기재된 잠복성 TB를 적절하게 치료한 이력이 있음.
- [0289] - 활동성 TB가 의심되는 새로 확인된 양성 QFT 시험 결과를 가지며, 이 경우에 연구 개입의 최초 투여 전에 잠복성 TB에 대한 적절한 치료가 개시되었음.
- [0290] - 하기에 의해 결정되는 바와 같은 위양성 QFT 시험을 가짐:
- [0291] o 의심되는 위양성 초기 QFT 시험을 반복해야 함. 반복 시험이 양성인 경우, 초기 시험이 위양성으로 간주될 수 있는지 결정하기 위해 참가자를 TB 전문의에게 의뢰해야 함. 본 평가는 연구 개입의 최초 투여 전에 적절하게 문서화되어야 함. 그러나, 반복 검사에서 양성인 나오면, 진양성으로 간주될 것이며, 활동성 TB가 배제되고 잠복성 TB에 대한 적절한 치료가 상술한 바와 같이 개시된 경우에만 참가자가 자격이 있음.
- [0292] **주:** 불확정적/경계성 결과는 프로토콜 섹션 8.2.7에 약속된 바와 같이 취급되어야 함.
- [0293] e. 연구 개입의 최초 투여 전 3 개월 이내에 활동성 또는 비활동성 TB를 시사하는 이상을 나타내는 흉부 방사선 사진 또는 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 가짐.
- [0294] 35 B형 간염 바이러스(HBV) 감염에 대해 양성인 시험(프로토콜 첨부 5).
- [0295] 36 하기 조건 중 하나를 충족하지 않는 한, C형 간염 바이러스(HCV)에 대한 항체에 대해 혈청 양성임.
- [0296] a. 성공적인 치료의 이력이 있고(항바이러스 치료 완료 후 12 주 이상 HCV RNA 음성으로서 정의됨) 스크리닝에서의 HCV RNA 시험 결과가 음성이거나,
- [0297] b. 혈청 양성이지만 스크리닝 전 12 주 이상에 HCV RNA 시험 결과가 음성이고 스크리닝에서 HCV RNA 시험 결과가 음성임.
- [0298] 37 스크리닝 전에, 히스토플라스마증(histoplasmosis) 또는 콕시디오이데스진균증(coccidioidomycosis)을 포함하는 활동성 육아종성 감염의 이력을 가짐. 잠복성 TB의 이력에 의한 적격성에 관한 정보에 대해서는 제외 기준 34를 참조함.
- [0299] 38 비결핵 마이코박테리아 감염 또는 기회 감염(예를 들어, 사이토메갈로바이러스, 폐포자충증, 국균증)을 가진 적이 있음.
- [0300] 39 인간 면역결핍 바이러스(HIV, HIV 항체에 대해 양성 혈청학)로 감염됨.
- [0301] 40 기준선 전 6 주 동안,
- [0302] a) 확인된 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)/COVID 19
- [0303] 감염(시험 양성), 또는
- [0304] b) 의심되는 SARS - CoV - 2 감염(문서화된 시험 결과가 없는 임상 소견), 또는
- [0305] c) 알려지거나 의심되는 SARS-Cov-2 감염을 가진 환자와의 밀접한 접촉 중 **임의의 것**을 가진 적이 있음.
- [0306] 참가자가 상기 조건 (a), (b), (c) 후 2 주 이상(존재하는 경우에 주요 임상적 특징, 예를 들어, 발열, 기침, 호흡곤란의 해소로부터의 시간 경과)에 획득된 검증된 SARS-CoV-2 시험에 대한 문서화된 음성 결과를 갖는
- [0307] 경우
- [0308] 및
- [0309] 음성 시험 결과와 기준선 연구 방문 사이의 기간 동안 상기 모든 조건 (a), (b), (c)가 없는 경우에는 이 기준

에 대한 예외가 부여될 수 있음.

- [0310] COVID-관련 제외에 대한 주:
- [0311] COVID-19 관련 시험(SARS-CoV-2 바이러스의 존재 및 이에 대한 면역력에 대한) 분야는 빠르게 발전하고 있음. 연구자가 필요하다고 판단하는 경우, 그리고 현행 규정/당국의 지침/치료 표준에 따라 스크리닝의 일부로서 및/또는 연구 중에 추가의 시험을 수행할 수 있음.
- [0312] 중증 COVID-19 질병에 대한 더 높은 위험을 보유할 수 있는 사람들의 경우, 연구 등록의 잠재적 이익과 위험을 평가할 때와 연구에 참가하는 동안 현지 보건 당국의 지침을 따름.
- [0313] **총론**
- [0314] 41 불량한 용인성 또는 정맥에 대한 용이한 접근의 결여로 인해 다수의 정맥천자를 겪는 것이 불가능하거나 그렇게 할 용의가 없음.
- [0315] 42 법원 또는 당국 명령에 따라 시설에서 거주함.
- [0316] 43 연구자의 의견으로, 참가가 참가자의 최상의 이익이 되지 않게 하거나(예를 들어, 웰빙을 훼손함), 프로토콜-명시된 평가를 방지하거나, 제한하거나, 혼란을 줄 수 있는 임의의 조건을 가짐.
- [0317] 44 연구자 또는 연구 현장의 직원으로서, 제안된 연구 또는 그 연구자 또는 연구 현장의 지휘 하의 다른 연구에 직접 관여하는 직원뿐만 아니라, 그 직원 또는 연구자의 가족 구성원임.
- [0318] 생활 방식 고려 사항
- [0319] 연구 중에 금지되거나 제한된 요법:
- [0320] - 코르티코스테로이드(국소, 병변내, 샴푸, 경구)
- [0321] - 콜타르, 리큐어 카르보니스 세정제(LCD: liquor carbonis detergen), 및 건선을 치료하기 위해 사용될 수 있는 임의의 다른 국소제(칼시포트리엔, 타크롤리무스 등)
- [0322] 참가자는 연구 중에 장기간의 태양 노출을 피하고 태닝 부스 또는 다른 UV 광원의 사용을 피해야 함.
- [0323] 허용되는 병용 약물: 국소 연화제, 예를 들어, Eucerin®, Vaseline®, Lubriderm® 등.
- [0324] **연구 단계/기간의 순서 및 지속기간**
- [0325] 1. 스크리닝 단계 - 최대 대략 6 주
- [0326] 2. 멍검 치료 기간 - 제0주 내지 제24주
- [0327] - 제0주에, 참가자는 최초 16 주 동안 계층당 1:1:1 비로 구셀쿠맙(제0주 및 제4주에, 이어서 q8w로 100 mg SC), 아프레밀라스트, 또는 위약에 무작위배정될 것이다
- [0328] - 구셀쿠맙 대 위약에 대한 IGA 0/1의 1차 종점은 제16주에 평가될 것이다
- [0329] - 구셀쿠맙 대 아프레밀라스트에 대한 IGA 0/1의 제1 주요 2차 종점은 제16주에 평가될 것이다
- [0330] - 제16주에, 위약을 받고 있었던 참가자는 멍검 양식으로 구셀쿠맙(제0주 및 제4주, 이어서 q8w)으로 전환될 것이고; 제24주에, 아프레밀라스트를 받고 있었던 참가자는 멍검 양식으로 구셀쿠맙(제0주 및 제4주, 이어서 q8w)으로 전환될 것이다
- [0331] - 모든 치료군은 제44주(마지막 치료 용량)까지 연구 치료를 받을 것이다
- [0332] 3. 효능 및 안전성 추적 관찰 단계 - 제44주 내지 제56주
- [0333] - 최종 효능 방문은 제48주에 수행될 것이다
- [0334] - 최종 안전성 추적 관찰 방문은 제56주에 발생할 것이다
- [0335] 위약 대조 및 활성 비교자의 선택
- [0336] 위약
- [0337] 경도 내지 중등도 건선에서 제0주, 제4주에, 그리고 q8w로 구셀쿠맙 100 mg SC의 효능의 강건한 평가를 제공하

기 위해 위약-대조 설계를 선택하였다. 위약-대조 설계는 선택된 환자 집단에서 구셀쿠맙의 효능 및 안전성을 평가함에 있어서 참가자 및 연구자 편견을 최소화하도록 의도된다(식품 의약청[FDA] 산업 지침 E10).

[0338] **오테즐라(아프레밀라스트)**

[0339] 특이적 포스포다이에스테라제 유형 4(PDE4) 억제제인 아프레밀라스트는 2014년에 중등도 내지 중증 플라크 건선 및 활동성 PsA에 대해 승인되었다. 2021년 12월에, 다중 효능 측정치의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선의 입증을 고려하여, 그것은 경도 내지 중등도 플라크 건선의 치료에 대해 최초로 승인된 첨단 경구용 약물이 되었다. 아프레밀라스트는 첨단 경구 요법으로서 그것이 메토크세이트 또는 사이클로스포린과 같은 통상의 전신 요법보다 더 안전하면서도 경도 내지 중등도 건선에서 의미 있는 수준의 효능을 달성함으로써 구셀쿠맙과 비교하여 가치 있고 관련성 있는 기준을 제공하기 때문에 활성 비교자로서 선택되었다. 아프레밀라스트로 무작위배정된 참가자에게는 플라크 건선에 대한 표지된 용량 레지먼에 따라 용량을 투여할 것이다.

[0340] **가설**

[0341] BSA 2 내지 15%, IGA 2 또는 3, 및 PASI 2 내지 15에 의해 정의된 경도 내지 중등도 건선의 치료에서, (i) 구셀쿠맙이 위약보다 우수하고 (ii) 구셀쿠맙이 아프레밀라스트보다 우수하다는 가설이 수립된다. 본 연구는 제 16주에 구셀쿠맙과 위약, 제16주 및 제24주 둘 모두에 구셀쿠맙과 아프레밀라스트 사이의 차이를 나타내기 위해 설계되었다.

[0342] [표 1]

목적 및 종점

| 1 차 목적   | 1 차 종점   |
|--|--|
| 연구의 1 차 목적은 16-주 위약-대조 단계 중에 경도 내지 중등도 플라크 건선을 가진 참가자에서 위약을 비교하여 구셀쿠맙의 임상 효능을 평가하는 것이다           | 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여, 제 16 주에 적어도 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 해소(0) 또는 최소(1)의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율  |
| 2 차 목적   | 순위화된 주요 2 차 효능 종점  |
| 효능 건선, 두피 건선의 징후 및 증상, 및 환자-보고 건강-관련 삶의 질(HRQoL) 결과의 개선에 대해 위약 및 아프레밀라스트와 비교하여 구셀쿠맙의 효능을 평가하기 위한 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여, 제 16 주에 적어도 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 해소(0) 또는 최소(1)의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율</li> <li>2. 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여, 제 16 주에 1% 이하의 BSA를 달성하는 참가자의 비율</li> <li>3. 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여, 제 16 주에 해소(0)의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율</li> <li>4. 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여, 제 16 주에 PASI 90 반응을 달성하는 참가자의 비율</li> <li>5. 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여, 제 16 주에 PASI 100 반응을 달성하는 참가자의 비율</li> <li>6. 기준선에서 두피 건선 및 2 이상의 ss-IGA 점수를 가진 무작위 배정된 참가자 중에서, 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여, 제 16 주에 절환의 부재(0) 또는 매우 경도의 절환(1)의 두피-특이적 연구자의 전반적 평가(ss-IGA)를 달성하고 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선을 갖는 참가자의 비율</li> <li>7. 기준선에서 4 이상의 건선 증상 및 징후 다이어리(PSSD) 가려움증 점수를 가진 참가자 중에서, 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여, 제 16 주에 PSSD 가려움증 점수의 4-점 이상의 기준선으로부터의 감소(개선)를 가진 참가자의 비율</li> <li>8. 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여, 제 16 주에서의 PSSD 증상 점수의 기준선으로부터의 변화</li> <li>9. 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여, 제 16 주에 1% 이하의 BSA를 달성하는 참가자의 비율</li> <li>10. 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여, 제 16 주에 해소(0)의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율</li> <li>11. 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여, 제 16 주에 PASI 90 반응을 달성하는 참가자의 비율</li> <li>12. 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여, 제 16 주에 PASI 100 반응을 달성하는 참가자의 비율</li> <li>13. 절환의 부재(0) 또는 매우 경도의 절환의 ss-IGA 점수를 달성하고             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 기준선에서 두피 건선 및 2 이상의 ss-IGA 점수를 가진 무작위 배정된 참가자 중에서, 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여, 제 16 주에 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선을 갖는 참가자의 비율</li> </ol> </li> <li>14. 1 이상의 기준선 PSSD 증상 점수를 가진 무작위 배정된 참가자 중에서, 아프레밀라스트에 대비하여 제 24 주에 0의 PSSD 증상 점수를 달성하는 참가자의 비율</li> </ol> |

[0343]

|  |   |
|--|---|
|  | <p>15. 기준선에서 4 이상의 PSSD 가려움증 점수를 가진 참가자 중에서, 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여, 제 16 주에 PSSD 가려움증 점수의 4-점 이상의 기준선으로부터의 감소(개선)를 가진 참가자의 비율</p> <p>16. 기준선에서 손발톱 건선을 가진 무작위배정된 참가자 중에서 제 16 주에 손발톱 건선 중증도 지수(NAPSI)의 기준선으로부터의 퍼센트 개선</p>  |
| <p><b>2 차 목적 안전성</b><br/>경도 내지 중등도 건선을 가진 참가자에서 구셀쿠맙의 안전성을 평가하기 위한</p> | <p><b>안전성 중점</b><br/>유해 사건 및 심각한 유해 사건의 빈도 및 유형</p>   |
| <p><b>기타 목적</b><br/>추가 임상 및 환자-보고 HRQoL 측정치에 걸쳐 구셀쿠맙의 효능을 평가하기 위한</p>  | <p><b>기타 사전명시된 건선 효능 중점</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 구셀쿠맙, 위약, 및 아프레밀라스트군에 대한 방문에 의한 BSA%의 기준선으로부터의 변화</li> <li>● 구셀쿠맙, 위약, 및 아프레밀라스트군에 대한 방문에 의한 PASI의 기준선으로부터의 변화</li> <li>● 제 48 주까지 시간 경과에 따라 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여 PASI 100 을 달성하는 참가자의 비율</li> <li>● 제 48 주까지 시간 경과에 따라 구셀쿠맙군과 위약군을 비교하여 1% 이하의 BSA 를 달성하는 참가자의 비율</li> <li>● 제 48 주까지 시간 경과에 따라 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여 1% 이하의 BSA 를 달성하는 참가자의 비율</li> <li>● 제 48 주까지 시간 경과에 따라 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여 PASI 90 을 달성하는 참가자의 비율</li> <li>● 제 48 주까지 시간 경과에 따라 구셀쿠맙군과 아프레밀라스트군을 비교하여 PASI 100 을 달성하는 참가자의 비율</li> <li>● 구셀쿠맙 대 아프레밀라스트에 대한 PASI 90 및 PASI 100 까지의 시간</li> <li>● 구셀쿠맙 대 위약에 대한 3% 이하의 BSA 또는 BSA75 까지의 시간(표적 측정치까지의 NPF 치료)</li> <li>● 제 16 주, 제 24 주, 및 제 48 주에 PASI 질환 성분(경화, 홍반, 및 스케일링) 및 영역 성분(머리, 몸통, 상지, 및 하지)의 기준선으로부터의 100% 개선, 90%, 75%, 또는 50% 이상 개선을 달성하는 참가자의 비율이 또한 요약될 것이다.</li> <li>● 전반적으로, 그리고 체중(90 kg 이하, 90 kg 초과)에 의해 해소(0)의 IGA 점수; 해소(0) 또는 최소(1)의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율 및 경도 또는 그보다 양호한 IGA 점수(2 이하)를 달성하는 참가자의 비율이 제 48 주까지 시간 경과에 따라 치료군에 의해 요약될 것이다.</li> </ul> <p><b>기타 사전명시된 국부 건선 효능 중점</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 기준선에서 두피 건선 및 2 이상의 ss-IGA 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서, 구셀쿠맙과 아프레밀라스트군을 비교하여, 제 24 주에 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 질환의 부재(0) 또는 매우 최소의 질환(1)의 ss-IGA 점수를 가진 참가자의 비율</li> <li>● 구셀쿠맙, 위약, 및 아프레밀라스트군을 비교하여,</li> </ul> |

[0344]

|  |   |
|--|---|
|  | <p>기준선에서 손발톱 건선을 가진 무작위배정된 참가자 중에서 제 48 주까지의 시간 경과에 따른 NAPSI 점수의 기준선으로부터의 퍼센트 개선</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 시간 경과에 따른 구셀쿠맙 대 아프레밀라스트에 대한 NAPSI 점수의 변화</li> <li>● 구셀쿠맙, 위약, 및 아프레밀라스트군을 비교하여, 기준선에서 손발톱 건선을 가진 무작위배정된 참가자 중에서 제 48 주까지 시간 경과에 따라 NAPSI 0 을 달성하는 환자의 비율</li> <li>● 시간 경과에 따른 구셀쿠맙 대 위약에 대한 sPGA-G 점수의 변화</li> <li>● 시간 경과에 따른 구셀쿠맙 대 아프레밀라스트에 대한 sPGA-G 점수의 변화</li> <li>● 제 48 주까지 시간 경과에 따라 구셀쿠맙, 위약, 아프레밀라스트군을 비교하여, 2-점 이상의 개선으로 sPGA-G 0/1 을 달성하는 참가자의 비율</li> <li>● 시간 경과에 따른 구셀쿠맙 대 위약에 대한 의사 전반적 손발 평가(hfPGA) 점수의 변화</li> <li>● 시간 경과에 따른 구셀쿠맙 대 아프레밀라스트에 대한 hfPGA 점수의 변화</li> <li>● 기준선에서 손 및/또는 발 건선 및 2 이상의 hf-PGA 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서 제 24 주 및 제 48 주에 헤소(0) 또는 거의 헤소(1)의 hfPGA 점수를 달성하고 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선을 갖는 참가자의 비율</li> </ul> <p><b>기타 사전명시된 환자-보고 HRQL 결과 총집</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 제 16 주에 구셀쿠맙 대 위약 및 아프레밀라스트 대 위약군에서 PSSD 성분의 개별 척도 점수의 기준선으로부터의 변화</li> <li>● 1 이상의 척도 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서 제 16 주에 0 의 PSSD 개별 척도 점수를 달성하는 참가자의 비율</li> <li>● 1 이상의 PSSD 증상 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서, 제 16 주에 0 의 PSSD 증상 점수를 달성하는 참가자의 비율</li> <li>● 기준선에서 4 이상의 PSSD 가려움증 점수를 가진 대상제에서, 제 16 주에 위약에 대비하여 4-점 이상의 기준선으로부터의 감소(개선) 또는 4 이상의 가려움증 PSSD 를 가진 참가자의 비율</li> <li>● 기준선에서 4 이상의 PSSD 가려움증 점수를 가진 참가자에서, 제 24 주에 아프레밀라스트에 대비하여 4-점 이상의 기준선으로부터의 감소(개선) 또는 4 이상의 가려움증 PSSD 를 가진 참가자의 비율</li> <li>● 구셀쿠맙과 위약군을 비교하여, 제 16 주에서의 PSSD 증상 점수의 기준선에서의 변화</li> <li>● 구셀쿠맙과 아프레밀라스트군을 비교하여 제 16 주 및 제 24 주에서의 PSSD 증상 점수의 기준선에서의 변화</li> <li>● 시간 경과에 따라 아프레밀라스트에 대비하여 PSSD 증상 점수의 기준선으로부터의 변화</li> <li>● 0 의 PSSD 증상 점수, 0 의 PSSD 징후 점수를 달성하는 참가자의 비율, 및 기준선 증상 점수, 징후 점수, 및 0 을 초과하는 각각의 PSSD 개별 기준선 척도 점수를 가진 참가자의 경우에 0 의 PSSD 개별 척도 점수를 달성하는</li> </ul> |
|--|---|

[0345]

|   |  |
|---|--|
|   | <p>참가자의 비율.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 제 16 주에 위약에 대비하여 DLQI 0/1 을 가진 참가자의 비율</li> <li>● 제 16 주 및 제 24 주에 아프레밀라스트에 대비하여 DLQI 0/1 을 가진 참가자의 비율</li> <li>● 시간 경과에 따른 방문에 의한 환자-보고 결과 측정 정보 시스템-29(PROMIS-29) 점수의 기준선으로부터의 변화</li> <li>● 제 48 주까지 시간 경과에 따른 방문에 의한 만성 질병 요법의 기능적 평가- 피로(FACIT-F) 점수의 변화</li> <li>● 시간 경과에 따른 방문에 의한 4-점 이상의 FACIT-F 점수의 기준선으로부터의 개선을 달성하는 참가자의 비율</li> <li>● 제 48 주까지 시간 경과에 따른 방문에 의한 질환의 건선 관련 열향 점수(PsAID12)의 기준선으로부터의 변화</li> </ul> |
| <p><b>기타 목적</b><br/>구셀쿠맙의 약동학 및 면역원성을 평가하기 위한 구셀쿠맙의 약력학(PD) 효과를 평가하기 위한 구셀쿠맙의 약물유전체학을 평가하기 위한</p> | <p><b>기타 사전명시된 총집</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 구셀쿠맙의 혈청 농도</li> <li>● 구셀쿠맙에 대한 항체</li> <li>● 피부 및 혈액 내의 세포 및 분자 바이오마커의 기준선으로부터의 변화</li> <li>● 임상 반응 및 약력학적(PD) 효과와 관련된 유전적 요인</li> </ul>   |

[0346]

[0347] [표 2]

연구 개입

| 군/아암 명칭             | 군/아암 A   | 군/아암 B   | 군/아암 C  |
|---------------------|--|--|---|
| 개입 명칭               | 구셀쿠맵<br>UltraSafe PLUSTM<br>Passive Needle<br>Guard(PFS-U)와<br>조립된 일회용 사견충전<br>시린지(PFS) 내에<br>제공되는 액체  | 아프레밀라스트<br>캡슐화된 환제   | 위약<br>일회용 PFS 및 캡슐화된 환제<br>내에 제공되는 액체   |
| 단위 용량<br>강도         | 100 mg   | 10 mg, 20 mg, 및 30 mg  | N/A   |
| 용량<br>수준(들) 및<br>빈도 | 제 0 주, 제 4 주, 및<br>이어서 q8w 로 100 mg  | 제 1 일: 아침 10 mg<br>제 2 일: 아침 10 mg 및<br>저녁 10 mg<br>제 3 일: 아침 10 mg 및<br>저녁 20 mg<br>제 4 일: 아침 20 mg 및<br>저녁 20 mg<br>제 5 일: 아침 20 mg 및<br>저녁 30 mg<br>제 6 일 및 이후:<br>일일 2 회 30 mg   |   |
| 투여 경로               | 피하   | 경구   | 경구 피하   |
| 투여 지침               | 군 A: 피하 연구 제제는<br>현장 요원에 의해<br>제 0 주 및 제 4 주에<br>투여될 것이다.<br>제 28 주에 시작하여,<br>연구자 및 참가자의<br>재량으로, 그리고<br>적절하고 문서화된 교육<br>후에, 참가자는 연구<br>현장에서 HCP 의 감독<br>하에 연구 제제를<br>자가 투여할 수 있다.<br>보호자가 또한 연구<br>제제를 투여하기 위해<br>교육 받을 수 있다.<br>제 24 주 후에, 원하는<br>경우에 환자가<br>가정에서(또는 보호자에<br>의해) 약물을<br>자가 투여할 수 있다. | 군 B: 연구 제제는 각각 4<br>주의 치료를 포함하는 치료<br>블리스터 카드 내에 제공될<br>것이다. 제 0 주에<br>제공되는 초기 블리스터<br>카드는 프로토콜에 열거된<br>바와 같은 표준 용량<br>적정에 따른 10, 20, 및 30<br>mg 의 아프레밀라스트<br>정제에 이어서 30 mg<br>BID 를 포함할 것이다.<br>나머지 모든 치료 블리스터<br>카드는 30 mg BID 를<br>포함할 것이다. | 군 C: 피하 위약 제제는 현장<br>요원에 의해 투여될 것이다.<br>경구 위약 제제는 각각 4 주의<br>치료를 포함하는 치료 블리스터<br>카드 내에 제공될 것이다. |

[0348]

[0349] 통계학적 고려 사항

[0350] **샘플 크기:** 대략 450명의 참가자(치료군 당 150명의 참가자)의 샘플 크기는 0.05 또는 0.001의 양측 알파 수준을 가정하여 1차 종점에 대해 구셀쿠맵(60%)과 위약(15%) 사이의 45%의 치료 효과 차이, 및 제1 주요 2차 종점에 대해 구셀쿠맵(60%)과 아프레밀라스트(30%) 사이의 30%의 치료 효과 차이를 검출하는 90% 이상의 검정력을 가능하게 할 것이다.

[0351] 표 3은 1차 종점 및 제1 주요 2차 종점에 대한 일부 가정을 이용하여 치료 차이를 검출하는 검정력 계산을 나타낸다. 다른 다중성 대조 주요 2차 종점의 경우, 하기 참조되는 연구로부터 이용가능한 데이터(표 4)에 기초하여, 약 35% 내지 70%의 치료 효과 차이를 가정하여, 아암 당 150의 샘플 크기는 90% 이상의 검정력을 가능하게 할 것이다.

[0352] [표 3]

1차 종점 및 제 1 순위화된 주요 2차 종점에 대한 검정력 계산

| 1차 종점   | 알파    | 위약<br>(N = 150)      | 구셀쿠맙<br>(N = 150) | 델타  | 굴절력  |
|---|-------|----------------------|-------------------|-----|------|
| 제 16 주에 적어도 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 0 또는 1의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율 | 0.05  | 15%                  | 50%               | 35% | >99% |
|   |       |                      | 60%               | 45% | >99% |
| >99%  | 0.001 | 15%                  | 50%               | 35% | >99% |
|   |       |                      | 60%               | 45% | >99% |
| 주요 2차 종점  | 알파    | 아프레빌라스트<br>(N = 150) | 구셀쿠맙<br>(N = 150) | 델타  | 굴절력  |
| 제 16 주에 적어도 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 0 또는 1의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율 | 0.05  | 30%                  | 55%               | 25% | 99%  |
|   |       |                      | 60%               | 30% | >99% |
| 99%   | 0.001 | 30%                  | 55%               | 25% | >99% |
|   |       |                      | 60%               | 30% | >99% |

[0353]

[0354] [표 4]

1차 종점 및 선택된 주요 2차 종점에 대한 참조 연구

| 종점: 모두 제 16 주에서  | 참조예                      | 구셀쿠맙 대 위약                     | 구셀쿠맙 대 아프레빌라스트 |
|--|--------------------------|-------------------------------|----------------|
| 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 0 또는 1의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율(BSA 10 내지 15%)                                       | VOYAGE 1 및 2             | 82.9% 대 9.1%                  | 55.7% 대 21.6%  |
| 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 0 또는 1의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율(BSA 3 내지 15%)  | DISCOVER 1 및 2           | 55.7% 대 12.2%                 |                |
| 제 16 주에 적어도 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 0 또는 1의 정적 의사 전반적 평가(sPGA) 점수를 달성하는 참가자의 비율(BSA 2 내지 15%)             | DISCOVER 1 및 2 대 ADVANCE |                               |                |
| 제 16 주에 해소(0)의 IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율(BSA 10% 이상).   | VOYAGE 1                 | 47.7% 대 1.1%                  |                |
| PASI 90 반응을 달성하는 참가자의 비율   | VOYAGE 1                 | 73.3% 대 2.9%                  |                |
| PASI 90 반응을 달성하는 참가자의 비율   | VOYAGE 2                 | 70.0% 대 2.4%                  |                |
| PASI 90 반응을 달성하는 참가자의 비율   | VOYAGE 1 대 ESTEEM1       |                               | 73.3% 대 9.8%   |
| PASI 90 반응을 달성하는 참가자의 비율   | VOYAGE 1 대 ESTEEM2       |                               | 73.3% 대 8.8%   |
| PASI 100 반응을 달성하는 참가자의 비율  | VOYAGE 1                 | 37.4% 대 0.6%                  |                |
| 기준선에서 두피 개선 및 2 이상의 ss-IGA 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서, 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 0 또는 1의 ss-IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율 | VOYAGE 1                 | 83.4% 대 14.5%                 |                |
| 기준선에서 두피 개선 및 2 이상의 ss-IGA 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서, 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 0 또는 1의 ss-IGA 점수를 달성하는 참가자의 비율 | VOYAGE 1 대 ESTEEM1       |                               | 83.4% 대 46.5%  |
| 기준선에서 4 이상의 PSSD 가려움증 점수를 가진 참가자 중에서, 4-점 이상의 PSSD 가려움증 점수의 기준선으로부터의 감소(개선)를 가진 참가자의 비율                    | VOYAGE 1                 | 75.0% 대 5.7%                  |                |
| 기준선에서 4 이상의 PSSD 증상 점수의 기준선으로부터의 변화: 평균(SD)  | VOYAGE 1                 | -41.9(24.61) 대 -3.0(19.56)    |                |
| NAPSI 점수의 기준선으로부터의 퍼센트 개선: 평균(SD)  | VOYAGE 1                 | 34.37(42.448) 대 -0.93(57.893) |                |

[0355]

[0356] 통계학적 방법:

[0357] 기술 통계(예를 들어, 평균, 중위값, 표준 편차[SD], 사분위수[IQ] 범위, 최소값, 및 최대값)를 사용하여 연속형 변수를 요약할 것이다. 카운트 및 퍼센트가 범주형 변수를 요약하는 데 사용될 것이다. 그래픽 데이터 디스플레이(예를 들어, 라인 플롯(line plot))를 또한 사용하여 데이터를 요약할 수 있다.

[0358] 코크란-멘텔-헨젤(CMH: Cochran-Mantel-Haenszel) 카이-제곱 통계 검정이 1차 종점에 사용될 것이다. 1차 효능 분석에서, 모든 무작위배정된 참가자로부터의 데이터가 이들의 배정된 군에 따라 분석될 것이다. 효능의 결여로 인해 연구 개입을 중단하거나 건선의 악화의 AE로 인해 제16주 전에 건선을 개선할 수 있는 금지된 약물 또는 요법을 개시하는 참가자는 제16주에 1차 종점에 대한 비반응자로 간주될 것이다.

- [0359] 범주형 데이터에 적합한 분석(예를 들어, 적절한 경우에 카이-제곱 검정, CMH 카이-제곱 검정, 또는 로지스틱 회귀)을 사용하여 선택된 종점(예를 들어, 임상 반응)을 달성하는 참가자의 비율을 비교할 것이다. 회귀 사건의 경우, 피셔 직접 확률 검정(Fisher's exact test)이 치료 비교를 위해 사용될 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 분산 분석(ANOVA) 또는 공분산 분석(ANCOVA)을 사용하여 연속 반응 파라미터를 비교할 것이다. 정규성 가정이 문제가 되는 경우, 판 데르 바르덴(van der Waerden) 정규 점수에 대한 ANOVA 또는 ANCOVA가 사용될 것이다.
- [0360] 전반적인 유형 I 오차율은 0.05의 유의성 수준(양측)으로 제어될 것이다.
- [0361] 본 발명은 하기의 번호 매겨진 실시 형태를 참조하여 설명될 수 있다:
- [0362] 1. 환자에서 경도 내지 중등도 건선을 치료하기 위한 IL23에 특이적인 항체의 용도로서, 여기서 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은
- [0363] 서열번호 4의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열;
- [0364] 서열 번호 5의 CDRL2 아미노산 서열; 및
- [0365] 서열번호 6의 CDRL3 아미노산 서열
- [0366] 을 포함하고,
- [0367] 상기 중쇄 가변 영역은
- [0368] 서열번호 1의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열;
- [0369] 서열번호 2의 CDRH2 아미노산 서열; 및
- [0370] 서열 번호 3의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하고, 그 사용은 환자에서 임상 반응을 유발하는, 용도.
- [0371] 2. 실시 형태 1에 있어서, 항체는 초기 용량, 초기 용량으로부터 약 4 주 후의 용량, 및 초기 용량으로부터 약 12 주 후의 용량으로 투여되는, 용도.
- [0372] 3. 실시 형태 2에 있어서, 항체는 피하 투여되는, 용도.
- [0373] 4. 실시 형태 1에 있어서, 초기 용량 및 초기 용량으로부터 약 4 주 후의 용량 및 초기 용량으로부터 약 12 주 후의 용량은 100 mg의 항체인, 용도.
- [0374] 5. 실시 형태 1에 있어서, 환자는 항체에 대한 반응자이고 임상 종점 및/또는 탐구적 종점을 충족시키는 것으로 확인되며, 여기서 임상 종점은 하기로 이루어진 군으로부터의 것인, 용도:
- [0375] (i) 적어도 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 해소(0) 또는 최소(1)의 IGA 점수의 달성;
- [0376] (ii) 1% 이하의 BSA의 달성;
- [0377] (iii) 해소(0)의 IGA 점수의 달성;
- [0378] (iv) PASI 90 반응의 달성;
- [0379] (v) PASI 100 반응의 달성;
- [0380] (vi) 질환의 부재(0) 또는 매우 경도의 질환의 두피-특이적 연구자의 전반적 평가(ss-IGA) 점수의 달성 및 2-등급 이상의 기준선으로부터의 개선 및 기준선에서 2 이상의 ss-IGA 점수를 가짐;
- [0381] (vii) 기준선에서 4 이상의 건선 증상 및 징후 다이어리(PSSD) 가려움증 점수를 가진 참가자 중에서 PSSD 가려움증 점수의 4-점 이상의 기준선으로부터의 감소(개선)의 달성;
- [0382] (viii) 1 이상의 기준선 PSSD 증상 점수를 가진 무작위배정된 참가자 중에서 0의 PSSD 증상 점수의 달성; 및
- [0383] (ix) 기준선에서 손발톱 건선을 가진 무작위배정된 참가자 중에서 손발톱 건선 중증도 지수(NAPSI)의 기준선으로부터의 퍼센트 개선.
- [0384] 6. 실시 형태 5에 있어서, 임상 종점(들)은 초기 치료로부터 약 16, 24, 48, 및/또는 96 주 후에 측정되는, 용도.

- [0385] 7. 실시 형태 6에 있어서, 임상 종점(들)은 초기 치료로부터 약 16 주 후에 측정되는, 용도.
- [0386] 8. 실시 형태 5 내지 실시 형태 7 중 어느 하나에 있어서, 임상 종점은 아프레밀라스트로 치료되는 환자의 임상 종점과 비교되는, 용도.
- [0387] 9. 실시 형태 1에 있어서, 항체는 서열 번호 8의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호 7의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는, 용도.
- [0388] 10. 실시 형태 1에 있어서, 항체는 서열 번호 10의 경쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 9의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는, 용도.
- [0389] 11. 실시 형태 9 또는 실시 형태 10에 있어서, 항체는 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 약학적 조성물의 0.053%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함하는 조성물 내에 있고; 여기서 희석제는 표준 상태의 물인, 용도.
- [0390] 12. 실시 형태 1에 있어서, 경도 내지 중등도 건선을 치료하기 위해 사용되는 하나 이상의 추가의 약물의 사용을 추가로 포함하는, 용도.
- [0391] 13. 실시 형태 12에 있어서, 추가의 약물은 면역억제제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 메토트렉세이트(MTX), 항-B-세포 표면 마커 항체, 항-CD20 항체, 리툭시맙, TNF-억제제, 코르티코스테로이드, 및 공동-자극성 조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0392] 14. (i) 항체의 초기 100 mg 피하 용량, (ii) 초기 용량으로부터 약 4 주 후의 항체의 100 mg 피하 용량, 및 (iii) 초기 용량으로부터 약 4 주 후의 용량 후의 약 8 주마다 항체의 100 mg 피하 용량으로 환자에서 경도 내지 중등도 건선을 치료하기 위한 IL23에 특이적인 항체의 용도로서, 여기서 항체는 서열 번호 8의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호 7의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하고, 환자는 초기 용량으로부터 약 16 주 후에 임상 종점을 충족시키는 것으로 확인됨으로써 항체에 대한 반응자이며, 여기서 임상 종점은 (i) 적어도 2 등급 이상의 기준선으로부터의 개선과 함께 해소(0) 또는 최소(1)의 IGA 점수의 달성; (ii) 1% 이하의 BSA의 달성; (iii) 해소(0)의 IGA 점수의 달성; (iv) PASI 90 반응의 달성, 및 (v) PASI 100 반응의 달성이 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

서열목록

<210> 1  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 호모 사피엔스

<400> 1  
Asn Tyr Trp Ile Gly  
1 5

<210> 2  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 호모 사피엔스

<400> 2  
Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> 3  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 호모 사피엔스

<400> 3  
Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val  
1 5

<210> 4  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 호모 사피엔스

[0393]

<400> 4  
 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His  
 1                    5                    10

<210> 5  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 호모 사피엔스

<400> 5  
 Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser  
 1                    5

<210> 6  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 호모 사피엔스

<400> 6  
 Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val  
 1                    5                    10

<210> 7  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 호모 사피엔스

<400> 7  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20                    25                    30  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

[0394]



<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
                   20                    25                    30  
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                   100                    105                    110  
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
                   115                    120                    125  
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
                   130                    135                    140  
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145                    150                    155                    160  
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                   165                    170                    175  
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
                   180                    185                    190  
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
                   195                    200                    205  
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
                   210                    215                    220  
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225                    230                    235                    240  
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                   245                    250                    255  
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
                   260                    265                    270  
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
                   275                    280                    285  
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                   290                    295                    300

[0396]

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305                    310                    315                    320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
                   325                    330                    335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                   340                    345                    350  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
                   355                    360                    365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
                   370                    375                    380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385                    390                    395                    400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
                   405                    410                    415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
                   420                    425                    430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   435                    440                    445

**경쇄 (SEQ ID NO:10)**

<210> 10  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> **호모 사피엔스**

<400> 10

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly  
                   20                    25                    30  
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
                   35                    40                    45  
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
                   50                    55                    60  
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu  
 65                    70                    75                    80  
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly

[0397]



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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