

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 9월 3일 (03.09.2020)



(10) 국제공개번호
WO 2020/175954 A1

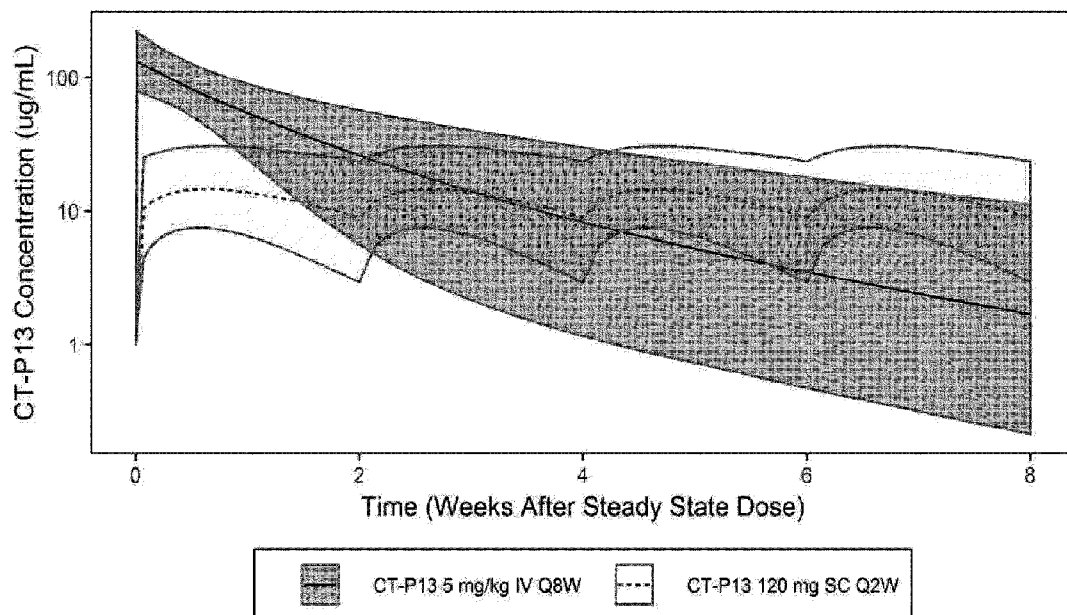
- (51) 국제특허분류:
A61K 39/395 (2006.01) *C07K 16/24* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2020/002886
- (22) 국제출원일: 2020년 2월 28일 (28.02.2020)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2019-0023769 2019년 2월 28일 (28.02.2019) KR
- (71) 출원인: (주)셀트리온 (**CELLTRION, INC.**) [KR/KR];
22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR).
- (72) 발명자: 김선정 (**KIM, Sun Jung**); 22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR). 김세라 (**KIM, Sera**); 22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR). 서지혜 (**SUH, Jee Hye**); 22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR). 양시영 (**YANG, Si Young**); 22014 인천시

연수구 아카데미로 23, Incheon (KR). 이준호 (**LEE, Joon Ho**); 22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR). 조소혜 (**JO, So Hye**); 22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR). 정진선 (**JUNG, Jin Sun**); 22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR). 이선희 (**LEE, Sun Hee**); 22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR).

- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: METHOD FOR TREATING TNF α -RELATED DISEASES

(54) 발명의 명칭: TNF α 관련 질환을 치료하는 방법



(57) Abstract: The present invention relates to a method for treating TNF α -related diseases by subcutaneously administering an antibody that binds to TNF α (anti-TNF α antibody) or an antigen-binding fragment thereof. The treatment method, a composition, a kit, or a use according to the present invention provides an advantage in that the administering time is reduced compared to intravenous injections, and the amount of time that patients remain in hospitals is reduced, and thus patient satisfaction is increased through improved convenience and improved quality of life.



WO 2020/175954 A1

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

(57) 요약서: 본 발명은 TNF α 에 결합하는 항체 (항-TNF α 항체) 또는 이의 항원 결합 단편을 피하로 투여하여 TNF α 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 치료 방법, 조성물, 키트 또는 용도는 정맥 주사에 비해 투여 받는 시간이 줄고, 환자들이 병원에 머무르는 시간이 감소함으로써, 편의성 개선과 삶의 질 향상을 통해 환자 만족도가 상승하는 이점을 제공한다.

명세서

발명의 명칭: TNF α 관련 질환을 치료하는 방법

기술분야

- [1] 본 출원은 TNF α 에 결합하는 항체 (항-TNF α 항체)를 피하로 투여하여 TNF α 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [2] 본 출원은 2019년 2월 28일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2019-0023769호를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.

배경기술

- [3] 종양 괴사 인자 알파 (TNF α)는 전신성 염증에 관여하는 세포 신호화 단백질 (사이토킨)이며, 급성 단계 반응을 형성하는 사이토킨 중 하나이다. TNF α 는 패혈증, 감염, 자가면역 질환 및 이식 거부를 포함하는 다양한 질환 및 장애에 연관되어 있다. TNF α 는 면역 반응을 촉진하며, 이것은 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 궤양성 대장염, 성인 크론병, 소아 크론병, 건선, 건선성 관절염 등과 같은 자가면역 이상과 관련된 많은 임상적 문제를 일으킨다. 이러한 이상은 TNF α 억제제를 사용함으로써 치료될 수 있다.
- [4] 인플릭시맵 (Infliximab)은 상기 TNF α 억제제의 역할을 수행할 수 있는 키메라 단일클론항체의 일종으로, 현재 시판 중인 제품으로는 램시마 (Remsima), 레미케이드 (Remicade), 렌플렉시스 (Renflexis) 등이 있으나, 이들 제품은 모두 동결 건조 분말로 제조되며 이를 재용해 및 희석하여 각 질환의 투여 용법 및 용량에 맞춰 정맥에 주사하는 방식이다.
- [5] 그러나, 상기와 같은 정맥 투여방식은 환자가 투약을 위해 병원을 방문해야 하고, 대기 시간을 포함해 2~4시간이 소요되므로 일상 생활에서 상당한 부담과 불편으로 작용하고 있다. 또한 투여자가 의료 교육을 받은 사람으로 제한되는 문제점이 있다.
- [6] 따라서 이에 대안적인 투여 경로로서 피하 (Subcutaneous, SC) 투여가 제안되며, 피하 투여는 훈련된 환자가 스스로 투여할 수 있고, 기존 30~90분이 소요되던 투여 시간을 2~5분으로 단축시킬 수 있다.
- [7] 정맥 투여용 제제와 함께 피하 투여용 제제로도 개발되어 시판 중인 제품으로는 리툭산 (Rituxan)(리툭시맵(Rituximab)), 심포니 (Simponi)(골리무맵(Golimumab)), 허셉틴 (Herceptin)(트라스투주맵(Trastuzumab)), 악템라 (Actemra)(토실리주맵(Tocilizumab)), 졸레어 (Xolair)(오말리주맵(Omalizumab)) 등이 있으나, 아직 인플릭시맵의 피하 투여용 제제는 없다.
- [8] 피하 투여를 위해서는 항체를 고농도로 함유하면서도 안정한 액상 제제가 요구되며, 임상을 통해 유효성 및 안전성이 입증되어야 한다.
- [9] 본 출원인은 인플릭시맵 제제의 피하 투여 시, 기존 정맥 투여용 제제와 동등한

유효성 및 안정성을 입증하여, 환자의 투여 편의성을 증진되고 삶의 질을 개선한 피하 투여 요법을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 TNF α 관련 질환의 치료를 위해 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여하는 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [11] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하며, 대상에게 피하 투여되는, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물 및 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위해 당해 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여할 것을 지시하는 지침을 포함하는 키트를 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 대상에게 피하 투여되어, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [14] 본 발명은 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [15] 또한 본 발명은 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하며, 대상에게 피하 투여되는, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [16] 또한 본 발명은 (a) 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물; 및 (b) 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위해 당해 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여할 것을 지시하는 지침을 포함하는 키트를 제공한다.
- [17] 또한 본 발명은 대상에게 피하 투여되어, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도를 제공한다.
- [18] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [19] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 인플릭시맵일 수 있다.
- [20] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론항체를 포함할 수 있다.

- [21] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.
- [22] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.
- [23] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.
- [24] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 계면활성제; 당 또는 이의 유도체; 및 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제를 포함할 수 있다.
- [25] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 계면활성제로서 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [26] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물의 계면활성제 농도는 0.02 내지 0.1 % (w/v)일 수 있다.
- [27] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 당 또는 이의 유도체로서 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [28] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물의 당 또는 이의 유도체 농도는 1 내지 10 % (w/v)일 수 있다.
- [29] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 완충제로서 아세테이트를 포함할 수 있다.
- [30] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물의 완충제 농도는 1 내지 50 mM일 수 있다.
- [31] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물의 pH가 4.0 내지 5.5 일 수 있다.
- [32] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 (A) 항-TNF α 항체 90 내지 180 mg/ml; (B) 폴리소르베이트 0.02 내지 0.1 % (w/v); (C) 소르비톨 1 내지 10 % (w/v); 및 (D) 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제 1 내지 50 mM을 포함할 수 있다.
- [33] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.
- [34] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.
- [35] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 킬레이트제를 포함하지 않을 수 있다.
- [36] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 온도 40°C $\pm$ 2°C에서 1달 후 점도가 0.5cp 내지 10.0cp이거나, 온도 5°C $\pm$ 3°C에서 6달 후 점도가 0.5cp 내지 5cp일 수 있다.
- [37] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 사용 전에 재용해 (Reconstitution) 단계, 희석 (Dilution) 단계 또는 이들 모두를 거치지 않을 수 있다.

- [38] 본 발명의 일 구현예에서, 조성물은 프리-필드 시린지 (Pre-filled syringe) 또는 자동 주사기 (Auto-injector)에 충전되어 대상에게 투여될 수 있다.
- [39] 본 발명의 일 구현예에서, 대상은 포유동물을 포함할 수 있다.
- [40] 본 발명의 일 구현예에서, 대상은 사람을 포함할 수 있다.
- [41] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 60 내지 300 mg 투여될 수 있다.
- [42] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염을 포함할 수 있다.
- [43] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 또는 300 mg 투여될 수 있다.
- [44] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90 내지 300 mg 투여될 수 있다.
- [45] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90 내지 180 mg 투여될 수 있다.
- [46] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 120 내지 240 mg 투여될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 80 내지 100 mg, 110 내지 130 mg, 170 내지 190 mg 또는 230 내지 250 mg 투여될 수 있다.
- [47] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 240 mg 투여될 수 있다.
- [48] 본 발명의 일 구현예에서, TNF α 관련 질환이 류마티스 관절염인 경우, 환자에게 90 내지 180 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여할 수 있다.
- [49] 본 발명의 일 구현예에서, TNF α 관련 질환이 류마티스 관절염인 경우, 환자에게 90 mg, 120 mg, 또는 180 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여할 수 있다.
- [50] 본 발명의 일 구현예에서, TNF α 관련 질환이 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 경우, 환자에게 120 내지 240 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여할 수 있다.
- [51] 본 발명의 일 구현예에서, TNF α 관련 질환이 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 경우, 환자에게 120 mg, 150 mg, 180 mg 또는 240 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 환자 상태에 따라 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 증량되어 투여될 수 있다.
- [52] 본 발명의 일 구현예에서, 환자의 체중이 80 kg 미만인 경우 상기 항체 또는

이의 항원 결합 단편이 90 내지 180 mg, 80 kg 이상인 경우 190 내지 270 mg 투여될 수 있다.

- [53] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 투여될 수 있다.
- [54] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 간격으로 투여될 수 있다.
- [55] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 또는 4주 간격으로 투여될 수 있다.
- [56] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상 환자는 다음으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 포함할 수 있다:
- [57] a) 메토트렉세이트를 포함하는, 질환 완화 항류마티스 약제 (Disease-modifying anti rheumatic drugs, DMARD)에 대한 반응이 불충분한 환자;
- [58] b) 기존에 메토트렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 환자;
- [59] c) 보편적인 치료에 적절한 반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및 염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 환자;
- [60] d) 메토트렉세이트, 시클로스포린 또는 피부광화학요법 (Psoralen ultraviolet A therapy, PUVA)을 포함하는 전신적 요법에 반응하지 않거나, 금기이거나, 불내성을 지닌 환자;
- [61] e) 코르티코스테로이드제, 6-머캅토피린, 아자치오프린 또는 면역억제제의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 그러한 요법에 대하여 불내성을 갖는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 환자; 또는
- [62] f) 항생제, 배출법 또는 면역억제 치료를 포함하는 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 환자.
- [63] 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적어도 1회 이상 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [64] 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2회 또는 3회 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [65] 본 발명의 일 구현예에서, a) 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 피하 투여 전 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2회 정맥 투여 받고, b) 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을 가진 환자의 경우, 피하 투여 전 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2회 또는 3회 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [66] 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 0주차와 2주차에 2회 정맥 투여 받은 환자이거나, 0주차, 2주차 및 6주차에 3회 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [67] 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적어도 1회 이상 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.

- [68] 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1회당 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [69] 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1회당 3 내지 5 mg/kg 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [70] 본 발명의 일 구현예에서, a) 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 1회당 3 mg/kg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여 받고, b) 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을 가진 환자의 경우, 1회당 5 mg/kg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [71] 본 발명의 일 구현예에서, 최종 정맥 투여 후, 2 내지 8주째에 최초 피하 투여가 수행될 수 있다.
- [72] 본 발명의 일 구현예에서, 최종 정맥 투여 후, 4주째에 최초 피하 투여가 수행될 수 있다.
- [73] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 투여와 함께, 투여 전에, 또는 투여 후에 투여될 수 있다.
- [74] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항 류마티스 약제 (DMARD), 스테로이드 및 면역억제제로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 투여와 함께, 투여 전에, 또는 투여 후에 투여될 수 있다. 구체적으로 상기 질환 완화 항류마티스 약제 (DMARD)는 메토트렉세이트(Methotrexate), 레플루노미드(Leflunomide), 설파살라진(Sulfasalazine) 및 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고, 상기 스테로이드는 코르티코스테로이드, 당질 코르티코이드, 코르티솔, 무기질코르티코이드 및 알도스테론으로 이루어지는 군에서 선택된 것이며, 상기 면역억제제는 아자치오프린, 6-머캅토피린, 사이클로스포린A, 타크로리무스, 마이코페노릭산, 브레디닌, mTOR 억제제 및 항림프구 항체로 이루어지는 군에서 선택된 것일 수 있다.
- [75] 본 발명의 일 구현예에서, 환자에게 피하 투여한 후, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough} ; minimum concentration immediately before the next application)가 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되는 투여 방법일 수 있다.
- [76] 본 발명의 일 구현예에서, a) 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough})가 1 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되고, b) 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을 가진 환자의 경우, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough})가 5 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되는 투여 방법일 수 있다.

[77] 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 후 환자는 다음으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 포함할 수 있다:

[78] a) DAS28(Disease activity score in 28 joints)이 적어도 2.0 이상 감소; 또는

[79] b) CDAI(Crohn's disease activity index)가 적어도 70 이상 감소.

발명의 효과

[80] 본 발명에 따른 치료 방법, 조성물, 키트 또는 용도는 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 피하 투여하여, TNF α 관련 질환을 치료할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 치료 방법, 조성물, 키트 또는 용도는 정맥 주사에 비해 투여 받는 시간이 줄고, 환자들이 병원에 머무르는 시간이 감소함으로써, 편의성 개선과 삶의 질 향상을 통해 환자 만족도가 상승하는 이점을 제공한다.

[81] 또한 본 발명에 따른 치료 방법, 조성물, 키트 또는 용도는 인플릭시맵의 새로운 치료 옵션으로서 추가되어, 기존에 인플릭시맵을 정맥주사로 투여 받던 환자와 건강 관리 종사자에게 약물 변경에 따른 부담과 거부감을 들지 않게 하는 이점을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[82] 도 1은 1.6 임상 파트1에서 CD 환자에 인플릭시맵(IV 또는 SC)을 투여할 때, 시간대비 혈중 인플릭시맵 농도의 평균값($\pm$ SD)을 나타낸 시뮬레이션 그래프이다(A: SC 120mg 투여군, B: SC 180mg 투여군, C: SC 240mg 투여군).

[83] 도 2는 1.6 임상 파트 2에서 IBD(Inflammatory bowel disease, IBD) 환자에 120mg 인플릭시맵 SC 또는 IV를 투여할 때, 항정 상태(steady state)에서 시간 대비 혈중 인플릭시맵 농도의 중앙값을 나타낸 시뮬레이션 그래프이다.

[84] 도 3은 인플릭시맵의 IV 제형과 SC 제형간의 54주 약동학 프로파일 그래프이다 (○: SC제형, △: IV제형).

[85] 도 4는 인플릭시맵 IV 투여 없이 0주차부터 매2주 간격으로 인플릭시맵 SC 투여하는 투여법에 대한 시간별 중앙값 시뮬레이션 그래프이다 (A: 각 실험군(실선: IV 3mg/kg 2회 투여 후 SC 120mg 투여군, 점선: SC 120mg 투여군)에 대한 시간별 인플릭시맵 혈장 농도 시뮬레이션 그래프, B: 각 실험군에 대한 시간별 DAS28 시뮬레이션 그래프).

[86] 도 5는 각 실험군 (회색 박스: IV 2회 투여 후 SC 120mg 투여군, 빨간색 박스: SC 120mg 투여군)에 대한 2주, 6주 및 14주차의 최저혈중농도 (C_{trough}) Boxplot (A)과 DAS28 점수 Boxplot (B)을 나타낸 그래프이다.

[87] 도 6은 인플릭시맵의 IV 제형과 SC 제형간의 54주 약동학 프로파일 그래프이다 (●: SC제형, △: IV제형).

[88] 도 7은 최종 PK-PD모델에서 얻은 VPC의 결과, 관찰된 CDAI 점수(○ 표시)와 모델 예측된 CDAI 점수 (검정색 실선)를 비교한 그래프이다.

[89] 도 8은 0, 2, 6주차에 IV 5mg/kg 투여한 후, 10주차부터 각각 투여 요법에 대한 시간별 평균 혈장 농도에 대한 CD환자 대상 시뮬레이션 데이터이다.

- [90] 도 9는 0, 2, 6주차에 IV 5mg/kg 투여한 후, 10주차부터 각각 투여 요법에 대한 시간별 CDAI 점수에 대한 CD환자 대상 시뮬레이션 데이터이다.
- [91] 도 10은 0, 2, 6주차에 IV 5mg/kg 투여한 후, 10주차부터 각각 투여 요법에 대한 시간별 평균 혈장 농도에 대한 UC환자 대상 시뮬레이션 데이터이다.
- [92] 도 11은 0, 2, 6주차에 IV 5mg/kg 투여한 후, 10주차부터 각각 투여 요법에 대한 시간별 Mayo score에 대한 UC환자 대상 시뮬레이션 데이터이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [93] 본 발명은, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [94] 본 발명을 보다 용이하게 이해하기 위하여, 본 발명에서 사용한 용어를 하기에서 정의한다.
- [95] "TNF α "는 17 kD의 분비형 (Secreted form) 및 26 kD의 막 결합형 (Membrane associated form)으로 존재하며, 이의 생물학적 활성 형이 17 kD 분자에 비공유적으로 결합된 삼합체로 구성된 사람 사이토킨을 말하는 것으로 의도된다. TNF α 의 구조는 또한 예를 들면, 문헌[참조: Pennica, D., et al. (1984) Nature 312:724-729; Davis, J.M., et al. (1987) Biochemistry 26:1322-1326; 및 Jones, E.Y., et al. (1989) Nature 338:225-228]에 기술되어 있다.
- [96] "항체"는 2개의 중쇄 (Heavy Chain) 및 2개의 경쇄 (Light Chain)가 디설파이드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 4개의 폴리펩타이드쇄로 이루어진 면역글로불린 분자를 가리킨다. 기타 변화된 구조를 갖는 자연 발생 항체, 예를 들어 카멜리드 항체도 이 정의에 포함된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인 (CH1, CH2 및 CH3)으로 이루어진다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인 (CL)으로 이루어진다. 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은, 골격 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역과 함께 배치된, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변성 영역으로 더욱 세분될 수 있다. 각각의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어지고, 이들은 아미노 말단에서 카복시 말단까지 하기의 순서로 배열되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.
- [97] "항원 결합 단편"은 완전한 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하고 있는, 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 예시적인 항원 결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [98] "바이오시밀러(Biosimilar)"는 FDA-승인된 생물학적 제품(대조약, Reference drug)과 매우 유사하고 약물동역학, 안전성 및 효능의 측면에서 참조 제품과 임상적으로 의미 있는 차이가 없는 생물학적 생성물을 의미한다.
- [99] "생물학적 제제" 또는 "생물학적 제품"은 사람이나 다른 생물체에서 유래된

것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품을 말하며, 생물학적제제, 유전자제조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제, 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 제제를 포함한다.

- [100] "투여"는 치료학적 목적 (예: TNF α 관련 질환)을 달성하기 위한 물질 (예: 항-TNF α 항체)의 투여를 말한다.
- [101] "TNF α 관련 질환"은 TNF α 가 질환의 징후를 유도하는 주요 매개인자인 국소 및/또는 전신계 생리학적 질환을 말한다. 용어 "TNF α 관련 질환", "항-TNF α 로 치료 가능한 질환" 및 "TNF α 의 활성이 유해한 질병"은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [102] "대상"은 모든 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 용어 "비-인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 고양이, 토끼 및 흰족제비, 설치류, 예컨대 마우스, 래트 및 기니아 피그, 조류 중, 예컨대 치킨, 양서류, 및 파충류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 대상은 포유류, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 고양이, 토끼, 흰족제비 또는 설치류이다. 보다 바람직한 실시양태에서, 대상은 인간 (사람)이다. 용어 "대상", "환자" 및 "개체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [103] "IC₅₀"은 목적인 생물학적 결과를 억제하는데 요구되는, 예를 들면 세포독성 활성을 중화시키는데 요구되는 억제제의 농도를 말하는 것으로 의도된다.
- [104] "최저혈중농도 (C_{trough})"는 model predicted trough serum concentration의 약자로 집단 약동학 모델을 사용하여 예측된 최저 혈중 내 약물의 농도를 의미한다.
- [105] "DAS28 (Disease activity score in 28 joints)"는 28개의 관절을 이용한 류마티스 관절염 (RA)의 질병활성도 평가법이다.
- [106] "CDAI (Crohn's disease activity index)"는 크론병 환자의 증상을 정량화하는 데 사용되는 연구 도구이다.
- [107] "항류마티스 약제 (DMARD, Disease-modifying anti-rheumatic drugs)"는 관절염 증상을 완화시키고 질병의 진행을 더디게 하는데 효과적인 경구용 약물의 조합으로, DMARD는 면역계가 관절을 공격하고 뼈나 건, 인대, 연골을 손상하게 하는 화학물질 방출의 효과를 차단한다. 구체적인 DMARD 계열의 약물의 종류는 메토트렉세이트, 하이드록시클로로퀸, 설파살라진 및 레플루노마이드가 있다.
- [108] "키트"는 TNF α 관련 질환의 치료를 위한 본 발명의 TNF α 항체를 투여하기 위한 성분들을 포함하는 포장된 제품을 말한다. 당해 키트는 바람직하게는 키트의 성분들을 유지하는 용기 또는 박스를 포함한다. 박스 또는 용기는 식품 의약국이 승인한 프로토콜 또는 표지가 첨부된다. 박스 또는 용기에는 플라스틱, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌 또는 프로필렌 용기내에 함유된 본 발명의 성분을 보유한다. 당해 용기는 뚜껑이 있는 튜브 또는 병일 수 있다. 키트는 또한 본 발명의 TNF α 항체를 투여하기 위한 지침서를 포함한다.

[109]

[110] 본 발명의 다양한 측면을 본원에 추가로 상세히 기술한다.

[111] - 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편

[112] 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 재조합 항체, 단일쇄 항체, 하이브리드 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 이들의 단편을 포함할 수 있다. 키메라 항체는 어느 한 종으로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열과 다른 종으로부터의 불변 영역 서열을 포함하는 항체를 의미한다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체를 포함할 수 있다. 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체는 마우스 중쇄 및 경쇄 가변 영역과 이에 결합된 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체는 당해 기술분야에서 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 인플릭시맵의 경우, 미국 특허 제6,284,471호에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

[113] 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 TNF α 또는 TNF α 의 에피토프에 결합하는 항체를 포함할 수 있다. TNF α 또는 TNF α 의 에피토프에 결합하는 항체로서 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 인플릭시맵을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 인플릭시맵은 CT-P13으로 표기될 수 있다.

[114] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

[115] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

[116] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.

[117] - 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물

[118] 본원에서 용어 “본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물”은 “안정한 액체 약제학적 제제”와 상호 교환적으로 사용된다.

[119] 본 발명에 따른 조성물은 (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 당 또는 이의 유도체; 및 (D) 완충제를 포함한다.

[120] 본 출원의 명세서에서 용어 “포함하지 않음”은 해당 성분을 전혀 포함하지 않는 것을 의미한다. 또한, 해당 용어는 해당 성분을 실질적으로 포함하지 않는

것, 즉 항체의 활성, 액체 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 영향을 주지 않는 범위로 포함하는 것, 예를 들어 액체 약제학적 제제의 전체 중량을 기준으로 0 내지 1 % (w/v), 0 내지 1 ppm (w/v) 또는 0 내지 1 ppb (w/v)로 포함하는 것을 의미한다.

[121] (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편

[122] 본 발명에 따른 조성물은 일 구현예에서, 상술한 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다.

[123] 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 본 발명에 따른 조성물의 안정성 및 점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 10 내지 200 mg/ml일 수 있다. 본 발명의 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 50 내지 200 mg/ml일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 80 내지 200 mg/ml일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 90 내지 180 mg/ml일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도가 90 내지 145 mg/ml일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도가 110 내지 130 mg/ml일 수 있다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도가 이 범위내인 경우, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 고함량에 따라 투여 용량 및 투여 주기의 자유도를 높일 수 있고, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

[124] (B) 계면활성제

[125] 계면활성제의 예는 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르 (예를 들면, 폴리소르베이트), 폴리옥시에틸렌알킬에테르 (예를 들면, Brij), 알킬페닐폴리옥시에틸렌에테르 (예를 들면, Triton-X), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머 (예를 들면, Poloxamer, Pluronic), 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[126] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르 (폴리소르베이트)를 포함할 수 있다. 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 다른 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.

[127] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 계면활성제의 농도는 본 발명에 따른 안정한 액체 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 예를 들어, 계면활성제의 농도는 0.001 내지 5 % (w/v), 0.01 내지 1 % (w/v), 또는 0.02 내지 0.1 % (w/v)일 수 있다. 계면활성제의 농도가 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

[128] (C) 당 또는 당의 유도체

[129] 당은 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 단당류의 예로는 글루코스, 프룩토스, 갈락토스 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 이당류의 예로는 수크로오스, 락토스, 말토스, 트레할로스 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 올리고당의 예로는 프럭토올리고당, 갈락토올리고당, 만난올리고당 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 다당류의 예로는 전분, 글리코젠, 셀룰로스, 키틴, 펙틴 등이 있으며 이에 제한되지 않는다.

[130] 당의 유도체는 당 알코올, 당 산 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 당 알코올의 예로는 글리세롤, 에리트리톨, 트레이톨, 아라비톨, 자이리톨, 리비톨, 만니톨, 소르비톨, 갈락티톨, 푸시톨, 이디톨, 이노시톨, 볼레미톨, 아이소말트, 말티톨, 락티톨, 말토티리톨, 말토테트라이트, 폴리글리시톨 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 당 산의 예로는 알돈산 (글리세르산 등), 울로손산 (뉴라민산 등), 우론산 (글루쿠론산 등), 알다르산 (타르타르산 등) 등이 있으며 이에 제한되지 않는다.

[131] 본 발명의 일 구현예에서, 당 또는 이의 유도체로서 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 포함할 수 있다.

[132] 본 발명의 일 구현예에서, 당 또는 이의 유도체의 농도는 본 발명에 따른 액체 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 예를 들어, 당 또는 이의 유도체의 농도는 0.1 내지 30 % (w/v), 1 내지 20 % (w/v) 또는 1 내지 10 % (w/v)일 수 있다. 당 또는 이의 유도체의 농도가 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

[133] (D) 완충제

[134] 완충제는 산이나 알칼리에 의한 pH의 변화를 최소화시키는 중화성 물질이며, 완충제의 예로는 포스페이트 (Phosphate), 아세테이트 (Acetate), 숙시네이트 (Succinate), 글루코네이트 (Gluconate), 글루타메이트 (Glutamate), 시트레이트 (Citrate), 히스티딘 (Histidine) 등이 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 완충제는 아세테이트 또는 히스티딘을 포함할 수 있다. 완충제로서 아세테이트 및 히스티딘을 모두 포함하는 경우 안정성이 저하될 수 있다.

[135] 본 발명의 일 구현예에서, 완충제는 아세테이트를 포함할 수 있다. 아세테이트의 예로는 아세트산나트륨, 아세트산아연, 아세트산알루미늄, 아세트산암모늄, 아세트산칼륨 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. pH 조절을 위해 산, 예를 들어 아세트산을 추가로 포함할 수 있다. 완충제로서 아세테이트를 포함하는 것이, pH 조절 및 안정성 면에서 가장 바람직할 수 있다.

[136] 본 발명의 일 구현예에서, 완충제는 히스티딘을 포함할 수 있다. 완충제로서 히스티딘을 사용하는 경우, 히스티딘염, 예를 들어, 히스티딘 클로라이드, 히스티딘 아세테이트, 히스티딘 포스페이트, 히스티딘 설페이트 등이 포함될 수 있다. pH 조절을 위해 산, 예를 들어 염산, 아세트산, 인산, 황산 등을 포함할 수

있다.

[137] 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 시트레이트 (시트르산염), 포스페이트 (인산염) 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.

[138] 본 발명의 일 구현예에서, 완충제 (또는 완충제의 음이온)의 함량은 본 발명에 따른 액체 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 예를 들어, 완충제 또는 이의 음이온의 함량은 1 내지 50 mM, 5 내지 30 mM 또는 10 내지 25 mM일 수 있다. 완충제 또는 이의 음이온의 함량이 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

[139] **(E) pH**

[140] 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 조성물의 pH는 4.0 내지 5.5 또는 4.7 내지 5.3일 수 있다. pH가 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다. pH는 완충제를 이용하여 조절할 수 있다. 다시 말해서, 완충제를 소정의 함량으로 포함하는 경우 별도의 pH 조절제 없이도 상기 범위의 pH를 나타낼 수 있다. 시트레이트, 포스페이트 또는 이들의 혼합물을 완충제로 사용하는 경우 상기 범위의 pH를 나타내는 것이 어려울 수 있다. 별도의 pH 조절제로서 산 (예를 들어, 염산) 또는 염기 (예를 들어, 수산화나트륨)를 추가로 포함하는 경우, 항체의 안정성이 저하될 수 있다.

[141] **(F) 기타 성분**

[142] 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다. 이들 아미노산을 포함하는 경우, 그 제제가 고체 상태가 될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 상기 3종의 아미노산을 제외한 나머지 아미노산들 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 이 경우, 상기 아미노산을 5 % (w/v) 이내의 범위, 예를 들어, 0.001 내지 5 % (w/v)의 범위, 0.001 내지 1 % (w/v)의 범위, 0.01 내지 5% (w/v)의 범위, 0.01 내지 1% (w/v)의 범위, 0.1 내지 5% (w/v)의 범위, 또는 0.1 내지 1% (w/v)의 범위로 포함할 수 있다.

[143] 본 발명의 다른 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 타우린을 포함할 수 있다. 이 경우, 상기 타우린을 5 % (w/v) 이내의 범위, 예를 들어, 0.001 내지 5 % (w/v)의 범위, 0.001 내지 1 % (w/v)의 범위, 0.01 내지 5% (w/v)의 범위, 0.01 내지 1% (w/v)의 범위, 0.1 내지 5% (w/v)의 범위, 또는 0.1 내지 1% (w/v)의 범위로 포함할 수 있다.

[144] 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 금속염으로서 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na_2SO_4 , NaSCN, K_2SO_4 등을 포함하지 않을 수 있다. 이들 금속염을 포함하는 경우 침전 현상이 발생하고 그 제제가 젤라틴의 형상을 가질 수 있고 안정성이 열악할 수 있다.

[145] 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 킬레이트제 (예를

들어, EDTA)를 포함하지 않을 수 있다. 킬레이트제를 포함하는 경우 산화율이 증가할 수 있다.

[146] 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 보존제를 포함하지 않을 수 있다. 보존제의 예로는 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 헥사메토늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 페놀, 부틸 알코올, 벤질 알코올, 알킬 파라벤, 카테콜, 레소르시놀, 시클로헥산올, 3-펜탄올, m-크레졸 등이 있다. 보존제를 포함하는 경우 안정성 개선에 도움이 되지 않을 수 있다.

[147] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 안정한 액체 약제학적 제제에 있어서 항체의 활성, 제제의 안정성 및 저점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 당해 기술분야에서 공지된 첨가제를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 수성 담체, 산화방지제, 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 더 포함할 수 있다. 수성 담체는 제약상 허용되고 (인간에게 투여시 안전하고 무독성이고), 액체 약제학적 제제의 제조에 유용한 담체이다. 수성 담체의 예로는 멸균 주사용수 (SWFI), 정균성 주사용수 (BWFI), 멸균 염수 용액, 링거 용액, 덱스트로스 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 산화방지제는 아스코르브산 등이 있으며 이에 제한되지 않는다.

[148] (G) “안정한” 액체 약제학적 제제

[149] 본 발명의 “안정한” 액체 약제학적 제제에서 용어 “안정한”은 본 발명에 따른 항체가 제조 공정 동안 및/또는 보관/저장 시에 이의 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 실질적으로 보유하는 것을 의미한다. 항체의 안정성을 측정하는 다양한 분석학적 기술은 당해 기술분야에서 용이하게 이용할 수 있다.

[150] 물리적 안정성은 당해 기술분야에 공지된 방법으로 평가할 수 있으며, 이러한 방법은 광 (흡광 또는 광학 밀도)의 샘플 겔보기 감쇠 측정을 포함한다. 이러한 광 감쇠 측정은 제제의 탁도와 관련된다. 또한, 물리적 안정성에 대해 고분자량 성분 함량, 저분자량 성분 함량, 온전한 단백질량, 불용성 이물 입자수 등을 측정할 수 있다.

[151] 화학적 안정성은, 예를 들어, 화학적으로 변화된 형태의 항체를 검출하고 정량함으로써 평가할 수 있다. 화학적 안정성은, 예를 들어 이온 교환 크로마토그래피에 의해 평가될 수 있는 하전 변화 (예: 탈아미드화 또는 산화의 결과로서 발생)를 포함한다. 화학적 안정성에 대해 전하 변형체 (산성 또는 염기성 피크) 등을 측정할 수 있다.

[152] 생물학적 활성은 당해 기술분야에 공지된 방법으로 평가할 수 있으며, 예를 들어 ELISA를 통해 항원 결합 친화도를 측정할 수 있다.

[153] 본 발명의 일 구현예에서, 액체 약제학적 제제는 장기간 동안 안정할 수 있다.

[154] 본 발명의 일 구현예에서, 용어 “안정한” 액체 약제학적 제제는 다음 중 하나 이상을 만족하는 액체 약제학적 제제를 의미한다.

- [155] 탁도
- [156] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 분광 광도계로 측정한 흡광도 A_{600} 이 0 내지 0.0300 또는 0 내지 0.0700인 액체 약제학적 제제;
- [157] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 분광 광도계로 측정한 흡광도 A_{600} 이 0 내지 0.0300 또는 0 내지 0.0700인 액체 약제학적 제제;
- [158] 주성분 함량 (메인 피크)
- [159] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 주성분이 98% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;
- [160] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$ 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 주성분이 98 내지 100%인 액체 약제학적 제제;
- [161] 고분자량 성분 (메인 피크(온전한 IgG)를 기준으로 체류 시간 (Retention time)이 앞쪽인 피크)
- [162] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 고분자량 성분이 0 내지 1.00%인 액체 약제학적 제제;
- [163] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 고분자량 성분이 0 내지 1.00%인 액체 약제학적 제제;
- [164] 저분자량 성분 (메인 피크(온전한 IgG)를 기준으로 체류 시간 (Retention time)이 뒷쪽인 피크)
- [165] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 저분자량 성분이 0 내지 0.40%인 액체 약제학적 제제;
- [166] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 저분자량 성분이 0 내지 0.40%인 액체 약제학적 제제;
- [167] 온전한 면역글로불린 G의 함량
- [168] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정한 온전한 면역글로불린 G의 함량 (Intact IgG%)이 94.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;
- [169] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정한 온전한 면역글로불린 G의 함량 (Intact IgG%)이 94.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;
- [170] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정한 온전한 면역글로불린 G의 함량 (Intact IgG%)이 94.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;
- [171] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$ 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정한 온전한 면역글로불린 G의 함량 (Intact IgG%)이 94.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;
- [172] 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량
- [173] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로 측정한 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량 (Intact HC+LC%)이 99.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;
- [174] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로

측정한 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량 (Intact HC+LC%)이 99.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

- [175] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로 측정한 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량 (Intact HC+LC%)이 98.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;
- [176] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로 측정한 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량 (Intact HC+LC%)이 98.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;
- [177] 불용성 이물 입자수
- [178] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 HIAC으로 측정한 불용성 이물 입자 ($10.00\mu\text{m} \leq, <400.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 1,000개인 액체 약제학적 제제;
- [179] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 HIAC으로 측정한 불용성 이물 입자 ($10.00\mu\text{m} \leq, <400.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 1,000개인 액체 약제학적 제제;
- [180] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정한 불용성 이물 입자 ($1.00\mu\text{m} \leq, <100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 30,000개인 액체 약제학적 제제;
- [181] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정한 불용성 이물 입자 ($1.00\mu\text{m} \leq, <100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 30,000개인 액체 약제학적 제제;
- [182] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정한 불용성 이물 입자 ($10.00\mu\text{m} \leq, <100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 200개인 액체 약제학적 제제;
- [183] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정한 불용성 이물 입자 ($10.00\mu\text{m} \leq, <100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 200개인 액체 약제학적 제제;
- [184] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 6주 동안 보관한 후 MFI로 측정한 불용성 이물 입자 ($10.00\mu\text{m} \leq, <100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 500개인 액체 약제학적 제제;
- [185] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 6주 동안 보관한 후 MFI로 측정한 불용성 이물 입자 ($10.00\mu\text{m} \leq, <100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 500개인 액체 약제학적 제제;
- [186] 산화율
- [187] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 LC-MS로 측정한 중쇄 Met 255의 산화율이 0% 내지 2.5%인 액체 약제학적 제제;
- [188] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 LC-MS로 측정한 중쇄 Met 255의 산화율이 0% 내지 2.5%인 액체 약제학적 제제;
- [189] 전하 변형체
- [190] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정한 산성 피크가 20% 내지 35%인 액체 약제학적 제제;
- [191] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정한 산성 피크가 20% 내지 35%인 액체 약제학적 제제;

- [192] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정한 염기성 피크가 33% 내지 40%인 액체 약제학적 제제;
- [193] - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정한 염기성 피크가 33% 내지 40%인 액체 약제학적 제제;
- [194] **TNF α 결합 친화도**
- [195] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 ELISA로 측정한 TNF α 결합 친화도가 80% 내지 120%인 액체 약제학적 제제; 및
- [196] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 ELISA로 측정한 TNF α 결합 친화도가 80% 내지 120%인 액체 약제학적 제제.
- [197] 본 발명의 일 구현예에서, 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 1달 후 측정한 점도가 0.5cp 내지 10.0cp일 수 있다. 본 발명의 다른 구현예에서, 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 6달 후 측정한 점도가 0.5cp 내지 5.0cp일 수 있다.
- [198] **(H)안정한 액체 약제학적 제제의 제조방법**
- [199] 본 발명의 안정한 액체 약제학적 제제는 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있으며, 특정 방법으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 계면활성제 및 당 또는 이의 유도체를 포함하는 용액에 완충제를 첨가하면서 pH를 조절한 후, 이 혼합 용액에 항체를 넣어 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다. 또한, 정제 공정의 최종 단계에서 일부 부형제를 포함하는 용액을 제조한 후 나머지 성분을 첨가하여 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다. 예를 들어, 정제 공정의 최종 단계에서 항체, 완충제 및 당 또는 이의 유도체를 포함하는 용액을 제조한 후, 이 용액에 계면활성제를 첨가하여 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다.
- [200] 또한, 상기 제제는 제조시 동결 건조 공정을 포함하지 않을 수 있거나 동결 건조 공정을 포함할 수 있다.
- [201] 동결 건조 공정을 포함하지 않은 경우, 예를 들어, 본 발명의 액체 약제학적 제제를 제조하고 멸균 등의 처리 후 바로 밀폐 용기에 담을 수 있다.
- [202] 동결 건조 공정을 포함하는 경우, 예를 들어, 본 발명의 액체 약제학적 제제를 제조하고 동결 건조한 후, 또는 본 발명의 액체 약제학적 제제를 제조하고 동결 건조하고 보관/저장한 후, 동결 건조 및/또는 보관/저장에 의해 제거되었거나 변형된 성분을 보충하거나 교체하여 본 발명에 따른 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 액체 약제학적 제제 중에서 동결 건조 및/또는 보관/저장에 의해 제거되었거나 변형될 수 있는 성분들이 제외된 성분들만을 동결 건조한 후, 또는 그 성분들만을 동결 건조하고 보관/저장한 후, 상기 제외되었던 성분들을 첨가하여 본 발명에 따른 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다.
- [203] 본 출원인이 기출원한 한국특허출원 제10-2017-0081814호 및 한국특허출원 제10-2018-0102233호는 본 발명의 명세서에 참조로서 통합된다.
- [204] - 본 발명의 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료 방법
- [205] 본 발명은 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 로 치료 가능한

질환의 치료 방법을 제공한다.

[206] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페콜, 콜리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[207] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 인플릭시맵을 포함할 수 있다.

[208] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체를 포함할 수 있다.

[209] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

[210] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

[211] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.

[212] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 10 내지 200 mg/ml일 수 있다.

[213] 본 발명은 또한 (A) 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 당 또는 이의 유도체; (D) 완충제를 포함하는 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 로 치료 가능한 질환의 치료 방법을 제공한다.

[214] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴록사머 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[215] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다.

[216] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.

[217] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.02 내지 0.1 % (w/v)일 수 있다.

[218] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 당은 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 포함하고, 당의 유도체는 당 알코올, 당 산 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[219] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 당 또는 이의 유도체는 소르비톨, 만니톨,

- 트레할로스, 수크로오스 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [220] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 당 또는 이의 유도체의 농도는 1 내지 10 % (w/v)일 수 있다.
- [221] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제는 아세테이트 또는 히스티딘을 포함할 수 있다.
- [222] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 1 내지 50 mM일 수 있다.
- [223] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물의 pH가 4.0 내지 5.5일 수 있다.
- [224] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.
- [225] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.
- [226] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 킬레이트제를 포함하지 않을 수 있다.
- [227] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 보존제를 포함하지 않을 수 있다.
- [228] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 수성 담체, 산화방지제, 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 더 포함할 수 있다.
- [229] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 온도 40°C±2°C에서 1달 후 측정된 점도가 0.5cp 내지 10.0cp이거나, 5°C±3°C에서 6달 후 측정된 점도가 0.5cp 내지 5.0cp일 수 있다.
- [230] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 당 또는 이의 유도체; 및 (D) 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제를 포함할 수 있다.
- [231] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 90 내지 180 mg/ml; (B) 계면활성제 0.02 내지 0.1 % (w/v); (C) 당 또는 이의 유도체 1 내지 10 % (w/v); 및 (D) 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제 1 내지 50 mM을 포함할 수 있다.
- [232] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄

가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 90 내지 180 mg/ml; (B) 폴리소르베이트 0.02 내지 0.1 % (w/v); (C) 소르비톨 1 내지 10 % (w/v); 및 (D) 아세테이트를 포함하는 완충제 1 내지 50 mM을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물을 피하로 투여할 수 있다.

- [233] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 사용 전에 재용해 (Reconstitution) 단계, 희석 (Dilution) 단계 또는 이들 모두를 거치지 않을 수 있다.
- [234] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 안정한 조성물은 사용 전에 프리-필드 시린지 (Pre-filled syringe) 내에 충전될 수 있다.
- [235] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 사용 전에 자동 주사기 (Auto-injector) 내에 포함될 수 있다.
- [236] **항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환**
- [237] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 신생아 용혈성 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 장기이식거부의 예방, 비호지킨 림프종, 전이성 암, 미숙아 망막병증, 난소암, 위암, 두경부암, 골다공증, 발작성 야간혈색 소뇨증, 침습성 칸디다균 감염, 유방암, 흑색종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신세포암, 결직장암, 천식, 비인두암, 출혈성 쇼크, 황색포도상구균 감염 및 여포성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [238] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 인플릭시맵 정맥투여로 치료 가능한 질환일 수 있다.
- [239] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 인플릭시맵 정맥투여로 치료 가능한 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 또는 강직성 척추염일 수 있다.
- [240] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 메토틀렉세이트를 포함하는, 질환 완화 항류마티스 약제 (Disease-modifying anti rheumatic drugs, DMARD)에 대한 반응이 불충분한 환자이다.
- [241] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 기존에 메토틀렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 환자이다.
- [242] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 보편적인 치료에 적절한 반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및 염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 환자이다.
- [243] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 메토틀렉세이트, 시클로스포린 또는 피부광화학요법 (Psoralen ultraviolet A therapy, PUVA)을 포함하는 전신적 요법에 반응하지 않거나, 금기이거나, 불내성을 지닌 환자이다.

- [244] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 코르티코스테로이드제, 6-머캅토피린, 아자치오프린 또는 면역억제제의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 그러한 요법에 대하여 불내성을 갖는 경우 또는 이러한 치료방법이 급기인 환자이다.
- [245] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 항생제, 배출법 또는 면역억제 치료를 포함하는 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 환자이다.
- [246] 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 후 환자는 다음으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 가질 수 있다:
- [247] a) DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints)이 적어도 2.0 이상 감소; 또는
- [248] b) CDAI (Crohn's disease activity index)가 적어도 70 이상 감소.
- [249] 투여량 및 투여 간격
- [250] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 60 내지 300 mg 투여될 수 있다. 구체적으로는, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 또는 300 mg 투여될 수 있다.
- [251] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 90 내지 180 mg 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 90 내지 300 mg 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 120 내지 240 mg 투여될 수 있다.
- [252] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 80 내지 100 mg, 110 내지 130 mg, 170 내지 190 mg 또는 230 내지 250 mg 투여될 수 있다.
- [253] 본 발명의 일 구현예에서, 류마티스 관절염 환자에 대해서 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 80 내지 190 mg, 90 내지 180 mg, 110 내지 130 mg, 90 mg, 120 mg, 또는 180 mg 투여될 수 있다.
- [254] 본 발명의 일 구현예에서, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 또는 강직성 척추염 환자에 대해서 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 80 내지 250 mg, 110 내지 250 mg, 110 내지 130 mg, 120 내지 240 mg, 140 내지 160mg, 170 내지 190 mg, 230mg 내지 250 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg 또는 240 mg 투여될 수 있다.
- [255] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 환자의 체중이 80 kg 미만인 경우 90 내지 180 mg, 80 kg 이상인 경우 190 내지 270 mg 투여될 수 있다.
- [256] 본 발명의 일 구현예에서, 환자의 상태가 호전되지 않거나 치료 반응이 손실되었을 경우, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편 용량을 증량할 수 있다. 보다 구체적으로는 투여 용량을 1.1 내지 3 배, 1.1 내지 2.5배, 1.1 내지 2.1배, 1.5 내지 2.1배, 1.7 내지 2.1배, 2배 증량할 수 있다.
- [257] 치료 반응이 손실되었다고 판단하는 기준은 크론병의 경우, 환자의 CDAI 점수가 70점 이상 증가하여 총 CDAI 점수가 220 이상인 경우일 수 있다. 궤양성

대장염의 경우, 환자가 하기 a) 조건을 충족하고, b) 또는 c) 중 하나 이상을 충족하는 경우일 수 있다:

- [258] a) 실제 값이 1점 초과인 최저 점수에서, 직장 출혈 하위 점수 (Bleeding subscore)가 1점 이상 증가했을 경우; 및
- [259] b) 실제 값이 4점 이상인 최저 점수에서, 부분 Mayo score (Partial Mayo score)가 2점 이상 증가했을 경우; 또는
- [260] c) 실제 값이 1점 초과인 최저 점수에서, 내시경 하위 점수 (Endoscopic subscore)가 1점 이상 증가했을 경우.
- [261] 본 발명의 일 구현예에서, 환자의 상태가 호전되지 않아, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편 용량을 240 mg까지 증량한 경우, 추가 증량하지 않는 것이 바람직할 수 있다. 용량 240 mg를 투여 받던 환자가 그 이상 증량하여 투여받게 되면, 고농도 약물에 의한 간 손상 등이 초래될 수 있다.
- [262] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편 용량의 증량 투여는 5주, 10주, 15주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 32주, 35주 이후부터 진행되는 것일 수 있다. 보다 바람직하게는 30주 이후부터 증량이 진행될 수 있다. 그 이전에 증량하는 경우 기존 용량에 대한 약효를 확인하기에 시간이 충분하지 않을 수 있고, 그 이후에 증량하는 경우 환자의 상태가 악화되는 부작용이 있을 수 있다.
- [263] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 1 내지 8주 간격으로 투여될 수 있다. 구체적으로는, 1주, 1.5주, 2주, 2.5주, 3주, 3.5주, 4주, 4.5주, 5주, 5.5주, 6주, 6.5주, 7주, 7.5주, 또는 8주 간격으로 투여될 수 있다.
- [264] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 2주 내지 4주 간격으로 투여될 수 있다.
- [265] 본 발명의 일 구현예에서, 환자에게 피하 투여한 후, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도 (C_{trough} ; Minimum concentration immediately before the next application)가 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되는 투여 방법일 수 있다. 보다 구체적으로는 0.01 내지 50 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 내지 45 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 40 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 35 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 30 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 25 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 20 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 15 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 10 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 6 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 내지 6 $\mu\text{g/ml}$, 5 $\mu\text{g/ml}$ 또는 1 $\mu\text{g/ml}$ 로 유지되는 투여 방법일 수 있다.
- [266] 본 발명의 일 구현예에서, 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 환자에게 피하 투여한 후, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough})가 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 이상, 0.01 내지 50 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 40 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 30 $\mu\text{g/ml}$, 1 내지 40 $\mu\text{g/ml}$ 또는 1 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되는 투여 방법일 수 있다. 바람직하게는, 류마티스 관절염 환자에 대한 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough})는 1 $\mu\text{g/ml}$ 일 수 있다.
- [267] 본 발명의 일 구현예에서, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을

가진 환자의 경우, 환자에게 피하 투여한 후, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough})가 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 이상, 0.01 내지 60 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 50 $\mu\text{g/ml}$, 0.01 내지 45 $\mu\text{g/ml}$, 5 내지 50 $\mu\text{g/ml}$ 또는 5 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되는 투여 방법일 수 있다.

- [268] 바람직하게는, IBD 환자에 대한 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough})는 5 $\mu\text{g/ml}$ 일 수 있다.
- [269] 사전 투여
- [270] 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편의 피하 투여 단계 전에, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.
- [271] 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전에, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계가 적어도 1회 이상, 2회 이상 진행될 수 있고, 2회 또는 3회 진행될 수 있다.
- [272] 본 발명의 일 구현예에서, a) 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 피하 투여 전 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2회 정맥 투여 받고, b) 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을 가진 환자의 경우, 피하 투여 전 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2회 또는 3회 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [273] 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 0주차와 2주차에 2회 정맥 투여 받은 환자이거나, 0주차, 2주차 및 6주차에 3회 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [274] 본 발명의 일 구현예에서, a) 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 피하 투여 전 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 0주차와 2주차에 2회 정맥 투여 받고, b) 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을 가진 환자의 경우, 피하 투여 전 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 0주차와 2주차에 2회; 또는 0주차, 2주차 및 6주차에 3회 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.
- [275] 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함될 수 있다.
구체적으로는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/kg이 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.
- [276] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 8 mg/kg 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다. 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3 내지 5 mg/kg 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.
- [277] 본 발명의 일 구현예에서, a) 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 1회당 3 mg/kg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여 받고, b) 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로

이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을 가진 환자의 경우, 1회당 5 mg/kg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.

- [278] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 1 내지 8주인 단계가 포함될 수 있다. 구체적으로는, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 또는 8주 간격으로 투여되는 단계가 포함될 수 있다.
- [279] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 2 내지 8주, 2 내지 4주 또는 4주인 단계가 포함될 수 있다.
- [280] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여 사이 시간 간격이 1 내지 8주일 수 있다. 구체적으로는, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 또는 8주 간격으로 투여되는 단계가 포함될 수 있다.
- [281] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여 사이 시간 간격이 2 내지 4주일 수 있다.
- [282] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 최초 피하 투여 시기는 피하 투여 기간동안 투여 전 농도 수준을 항정상태의 혈중 농도에 최대한 근접하게 함으로써, 낮은 혈중 인플릭시맵 농도로 인해 발생할 수 있는 ADA의 발생 가능성을 최소화하고자 설정 되었다. 상기 조건을 고려한 최종 정맥 투여와 최초 피하투여간 최적의 간격은 개발 된 집단 PK 모델을 근거로 진행한 시뮬레이션을 통해 결정 되었다. 시뮬레이션 결과, 최종 정맥 투여 후 2 내지 4주 뒤, 보다 바람직하게는 4주 뒤인 10주차의 평균 혈중 농도가 피하 투여의 유지 기간 내 항정상태의 투여 전 농도 기대 수준과 가장 유사하며, 낮은 혈중 농도 변동 또한 보였다. 따라서 최초 피하 투여를 10주차로 설정하는 것은 시험 기간 동안 예상되는 항정상태의 평균 투여 전 농도 수준에 가장 빠르게 도달할 수 있을 것으로 예상된다.
- [283] 최초 피하 투여가 최종 정맥 투여 후 2주 이전에 진행되는 경우 혈중 농도가 피하 투여의 유지 기간 내 항정 상태의 투여 전 농도 기대 수준보다 높을 수 있으며, 최초 피하 투여가 최종 정맥 투여 후 6주 이후 시점에 최초 피하투여가 진행되는 경우 혈중 농도가 피하 투여의 유지 기간 내 항정 상태의 투여 전 농도 기대 수준보다 낮을 수 있고, 4주(10주차)에 피하 투여를 진행하는 것 보다 시험 기간 동안 예상되는 항정상태의 평균 투여 전 농도 수준에 상대적으로 늦게 도달할 수 있다. 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 0주차와 2주차에 2회 정맥 투여 받은 환자이거나, 0주차, 2주차 및 6주차에 3회 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.

- [284] 병용 투여
- [285] 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 함께 다른 생물제제 또는 화학요법제가 투여될 수 있다.
- [286] 투여는 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여와 동시, 전 또는 후에 투여된다.
- [287] 본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 생물제제는 에타너셉트 (Etanercept), 인플릭시맵 (Infliximab), 아달리무맵 (Adalimumab), 세토리주맵 페골 (Sertolizumab pegol), 골리무맵 (Golimumab) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [288] 본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 화학요법제는 질환 완화 항류마티스 약제 (DMARD), 스테로이드 또는 면역억제제를 포함할 수 있다.
- [289] 본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 질환 완화 항류마티스 약제 (DMARD)는 메토틱렉세이트 (Methotrexate), 레플루노미드 (Leflunomide), 설파살라진 (Sulfasalazine), 하이드록시클로로퀸 (Hydroxychloroquine) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [290] 본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 스테로이드는 코르티코스테로이드, 당질 코르티코이드, 코르티솔, 무기질코르티코이드, 알도스테론 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [291] 본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 면역억제제는 아자치오프린, 6-머캅토퓨린, 사이클로스포린A, 타크로리무스, 마이코페노릭산, 브레디닌, mTOR 억제제, 항림프구 항체 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [292]
- [293] -제품
- [294] 본 발명은 또한 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물; 및 상기 조성물을 밀폐된 상태로 수용하는 용기를 포함하는 제품을 제공한다.
- [295] 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물은 상술한 바와 같다.
- [296] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기는 유리, 폴리머 (플라스틱), 금속 등의 물질로부터 형성될 수 있으며, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기는 병, 바이알, 카트리지, 주사기 (프리-필드 시린지, 자동 주사기), 또는 튜브이며, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기는 유리 또는 폴리머 바이알, 또는 유리 또는 폴리머 프리-필드 시린지일 수 있다.
- [297] 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등의 구체적인 제품형태와 상기 안정한 액체 약제학적 제제를 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등에 충전하는 방법은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 용이하게 입수하거나 실시할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,861,335호, 제6,331,174호 등은 프리-필드 시린지의 구체적인 제품형태 및 충전방법을 개시한다. 예를 들어, 미국 특허 제5,085,642호, 제5,681,291호 등은 자동 주사기의 구체적인 제품형태 및

조립방법을 개시한다. 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등으로서 상용화된 제품을 그대로 이용하거나, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물의 물성, 투여부위, 투여량 등을 고려하여 별도로 주문 제작한 제품을 이용할 수 있다.

[298] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기의 내부에 실리콘 오일이 코팅되어 있지 않을 수 있다. 실리콘 오일이 코팅되어 있는 경우 안정성이 저하될 수 있다. 상기 용기는 1회 투여용 또는 수회 투여용 용기일 수 있다.

[299] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 제품은 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물의 사용방법, 보관방법 또는 이들 모두를 제공하는 지시사항을 더 포함할 수 있다. 상기 사용방법은 TNF α 의 활성이 유해한 질병의 치료법을 포함하고, 투여경로, 투여량 및 투여시기를 포함할 수 있다.

[300] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 제품은 상업적 및 사용자 관점에서 필요한 기타 도구, 예를 들어 바늘, 주사기 등을 포함할 수 있다.

[301]

[302] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[303]

[304] 실시예 1. 크론병 (CD) 또는 궤양성 대장염 (UC) 환자에서 인플릭시맵의 피하투여 시 안전성 및 치료 효능 평가 (1.6 임상)

[305] 실시예 1-1. 임상 프로토콜

[306] 본 인플릭시맵(CT-P13) 임상시험은 54주까지 활동성 크론병 또는 활동성 궤양성 대장염 환자들에서 인플릭시맵 SC와 인플릭시맵 IV간의 약동학, 유효성 및 안전성을 평가하도록 설계된 공개, 무작위배정, 다기관, 평행군, 제 1상 시험이며, 본 임상은 두 파트로 구성되어 있다.

[307] 파트 1은 크론병 (CD) 환자에서 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인하도록 설계되었으며, 22주와 30주 사이의 항정 상태 농도-시간 곡선하면적 (AUC₀₋₂₄)을 통해 첫 30주에 걸친 5 mg/kg 인플릭시맵 IV에 상응하는 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인하였다. 파트 1의 경우 임상시험 기간은 스크리닝 (최대 3 주)부터 임상시험 종료 방문까지 포함하여 최대 65 주였다.

[308] 파트 2는 크론병 (CD) 또는 궤양성 대장염 (UC) 환자에서 인플릭시맵 SC가 인플릭시맵 IV 보다 약동학적으로 열등하지 않음을 확인하도록 설계되었으며, 22주에서의 투여 전 최저혈중농도 (C_{trough})를 통해 입증한다. 파트 2에서의 5 mg/kg 인플릭시맵 IV에 상응하는 인플릭시맵 SC 최적 투여 용량 및 투여 간격은 파트 1의 첫 30주에 걸친 약동학 및 유효성, 약력학, 안전성 데이터를 바탕으로 독립 데이터안전성모니터링위원회 (Data Safety Monitoring Board, DSMB)에 의해 다음과 같이 결정되었다.

[309] * 몸무게 80 kg 미만인 환자: 인플릭시맵 SC 120 mg 2주 간격 투여

- [310] * 몸무게 80 kg 이상인 환자: 인플릭시맵 SC 240 mg 2주 간격 투여
- [311]
- [312] **파트 1**
- [313] 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험에 등록될 수 있었다.
- [314] * 크론병 활동성 지표 (CDAI) 점수 220~450점으로 활동성 질병을 앓는 경우
- [315] * 시험약 첫 투여일 전 최소 3개월 이상 전부터 크론병을 진단받은 경우
- [316] * 활동성 크론병에 대한 치료를 받았으나 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 요법의 적절한 전체 과정을 투여 받았음에도 불구하고 반응을 보이지 않았거나, 그러한 요법에 대하여 불내성을 갖거나 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 경우
- [317] 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험에 등록될 수 없었다.
- [318] * 이전에 크론병의 치료를 위해 생물학적 제제 및/또는 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제 투여를 받은 경우
- [319] * 인플릭시맵, 다른 모든 류틴 및/또는 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 환자, 또는 면역 글로불린 제품에 과민성이 있는 경우
- [320] * 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 6개월 이내에 활동성 장방광, 장후복막, 장피 및 장질 누공이 있는 경우. 시험자의 견해상 임상적으로 유의한 증상이 없는 장장 누공 및 배액 문제가 없는 항문 누공은 허용됨
- [321] * 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 3회를 초과하는 소장절제술을 받은 경우
- [322] * B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염된 경우
- [323] * 임신한 여성의 경우
- [324] 본 임상시험은 스크리닝, 투여 기간, 임상시험 종료의 3가지 임상시험 기간으로 구성되었다. 스크리닝은 시험약 첫 투여 전 -21일과 -1일 사이에 실시되었으며, 환자의 연구에 대한 적격성을 평가하였다. B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염, 가임 여성에 대한 소변 및 혈청 임신검사, 대장내시경, CRP, 12-유도 ECG, 임상 실험실 검사 등을 포함하는 모든 검사를 수행하였다. 또한, 결핵 환자를 배제하기 위한 인터페론감마 분비 (IGRA)검사와 흉부 X-선 검사도 수행하였다.
- [325] 제 0주, 0일에, 모든 선정 기준에 부합하고 제외 기준 중 어디에도 해당하지 않은 환자가 임상시험에 등록되었으며, 모든 등록 환자에게 0주 및 2주에 2회에 걸쳐 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여하였다. 환자는 시험자의 재량으로 시험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 선택된 다음과 같은 예비투약 (그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을 수 있었다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로]).
- [326] 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가 없는 환자는 6주, 42일 투여 전 인플릭시맵 SC 또는 인플릭시맵 IV 투여군에

무작위로 배정되었다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 지역 (유럽 또는 비유럽), 현재 아자티오프린 또는 6-머캅토피린 또는 MTX 치료 사용 여부, 6주 시 CDAI-70에 의한 임상 반응 여부 및 6주 체중 (70 kg 이하 또는 70 kg 초과)에 의해 층화되었다. 총 45명의 활동성 크론병 환자가 등재 되었고, 그 중 44명의 환자가 4개의 임상시험 코호트에 1:1:1:1 비율로 무작위로 배정되었으며, 54주까지 시험약 투여가 이루어졌다 (표 1).

[327] [표1]

코호트 번호	투여량	임상시험용 의약품	투여 방법	환자 수
코호트 1	5 mg/kg	인플릭시맵 IV 100 mg/바이알	2 시간 IV 주입	13
코호트 2	120 mg	인플릭시맵 SC 120 mg/PFS*	단회 SC 주사	11
코호트 3	180 mg	인플릭시맵 SC 90 mg/PFS	2 회 SC 주사	12
코호트 4	240 mg	인플릭시맵 SC 120 mg/PFS	2 회 SC 주사	8

[328] * PFS, 사전충전 주사기코호트 1에 배정된 환자의 경우 추가 7회 용량의 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 8주 (14, 22, 30, 38, 46 및 54주)마다 투여되었다. 코호트 2, 3 및 4에 배정된 환자의 경우 첫 인플릭시맵 SC는 6주에 투여되었으며, 추가 인플릭시맵 SC 투여는 54주까지 2주마다 투여되었다. 코호트 1의 환자들 중 초기에 보였다가 후에 각 방문에 반응을 잃는 환자들은 30주부터 10 mg/kg까지 용량 증량이 가능하였다. 코호트 2, 3 및 4의 모든 환자들에게 처음 배정된 용량은 용량 확인 후 최적 용량으로 조절되었다. 이후 최적 용량을 이용한 추가 SC 주사는 54 주까지 투여되었다. 인플릭시맵 SC는 각 시험기관 방문 (6, 8, 10, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46, 54 주)에서는 의료인이 주사하며, 다른 모든 주 (12, 16, 18, 20, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50, 52 주)에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC를 자가 주사할 수 있었다. 환자는 임상 평가 및 채혈을 위해 사전 정의된 시간 간격으로 시험기관에 내원하였다. 각 방문에서, 환자는 이상반응 (AE) 및 병용약물에 대한 질문을 받으며 결핵 (Tuberculosis, TB)의 임상 징후 및 증상에 대해 모니터링을 받았다. 일차 약동학 평가변수 평가는 22 주와 30 주 사이의 항정 상태동안 실시되었고, 이차 약동학 평가변수 평가는 54 주까지 투여기간 동안 실시하고 분석용 혈액 검체, 유효성, PD 및 안전성 평가는 평가 일정에 명시된 시점에 채취 및 실시되었다.

[329] 임상시험 종료 방문은 유지 단계 종료시로부터 8주 후에 실시되었다. 단, 환자가 중도에 임상시험을 중지하게 되는 경우, 마지막 투여 시점으로부터 8 주 후에 실시되었다. 중도 탈락한 환자의 경우 중도 탈락일 또는 중도 탈락 후 다음 날에 모든 임상시험 절차를 실시하였으며, 환자가 마지막 투여를 받은 후 8주 시점에 모든 임상시험 종료 평가를 완료하기 위한 모든 노력을 기울였다.

[330]

[331] **파트 2**

[332] 파트 2는 파트 1에서 확인 된 첫 30주에 걸친 PK, 유효성, PD 및 안전성 데이터를 포함하는 PK 모델링 보고서 데이터에 대한 독립데이터안전성모니터링위원회의 검토에 기반하여 개시되었다.

[333] 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험의 파트 2에 등록될 수 있었다.

[334] 활동성 크론병 환자

[335] * 크론병 활동성 지표 (CAAI) 점수 220~450점으로 활동성 질병을 앓는 경우

[336] * 시험약 첫 투여일 전 최소 3개월 이상 전부터 크론병을 진단받은 경우

[337] * 활동성 크론병에 대한 치료를 받았으나 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 요법의 적절한 전체 과정을 투여 받았음에도 불구하고 반응을 보이지 않았거나, 그러한 요법에 대하여 불내성을 갖거나 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 경우

[338] * 아래 항목 한 가지 이상 만족하는 경우

[339] - 혈청 CRP (C-reactive protein) 농도가 0.5mg/dl 초과인 경우

[340] - 분변 칼프로텍틴 농도가 100µg/g 초과인 경우

[341] - 회장-결장 크론병 환자에서 대장내시경 검사 (SES-CD) 점수가 6점 이상이거나, 회장 또는 결장 크론병 환자에서 4점 이상이며 최소 한 부분 이상 궤양 점수가 있는 경우

[342] 활동성 궤양성 대장염 환자

[343] * 토탈 Mayo score 6~12 점이며, 내시경 검사 점수가 2점 이상으로 활동성 질병을 앓는 경우

[344] * 시험약 첫 투여일 전 최소 3개월 이상 전부터 궤양성 대장염을 진단받은 경우

[345] * 활동성 궤양성 대장염에 대한 치료를 받았으나 코르티코스테로이드 및/또는 6-머캅토피린 또는 아자치오프린 등 보편적인 치료 약제에 대해 반응을 보이지 않았거나, 그러한 요법에 대하여 불내성을 갖거나 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 경우

[346] 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험의 파트 2에 등록될 수 없었다.

[347] * 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제 및/또는 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제 투여를 받은 경우

[348] * 인플릭시맵, 다른 모든 뮤린 및/또는 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 환자, 또는 면역 글로불린 제품에 과민성이 있는 경우

[349] * 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 6개월 이내에 활동성 장방광, 장후복막, 장피 및 장질 누공이 있는 크론병 환자. 시험자의 견해상 임상적으로 유의한 증상이 없는 장장 누공 및 배액 문제가 없는 항문 누공은 허용됨

[350] * 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 3회를 초과하는 소장절제술을 받은 크론병 환자

- [351] * 스크리닝 전 2주 이내에 코르티코스테로이드 또는 5-아미노살리실산을 직장 투여한 궤양성 대장염 환자
- [352] * 궤양성 대장염의 질병 기간이 8년 이상인 경우, 시험약 첫 투여 (0 일) 전 1년 이내에 실시된 종합 대장 내시경 검사로 대장암 또는 이형성이 없는 것으로 입증된 환자
- [353] * B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염된 경우
- [354] * 임신한 여성의 경우
- [355] 파트 2는 스크리닝, 투여 기간, 임상시험 종료의 3가지 임상시험 기간으로 구성되었다. 스크리닝은 시험약 첫 투여 전 -42일과 0일 사이에 실시되었으며, 환자의 연구에 대한 적격성을 평가하였다. B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염, 가임 여성에 대한 소변 및 혈청 임신검사, 대장내시경 (크론병 환자), 직장S상결장경 검사 (궤양성 대장염 환자), CRP, 12-유도 ECG, 임상 실험실 검사 등을 포함하는 모든 검사를 수행하였다. 또한, 결핵 환자를 배제하기 위한 인터페론감마 분비 (IGRA)검사와 흉부 X-선 검사도 수행하였다.
- [356] 제 0주, 0일에 모든 선정 기준에 부합하고 제외 기준 중 어디에도 해당하지 않은 환자가 임상시험에 등록되었으며, 모든 등록 환자에게 0주 및 2주에 2회에 걸쳐 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여하였다. 환자는 시험자의 재량으로 시험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 선택된 다음과 같은 예비투약 (그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을 수 있었다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로]).
- [357] 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가 없는 환자는 6주, 42일 투여 전 인플릭시맵 SC 또는 인플릭시맵 IV 투여군에 무작위로 배정 되었다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 현재 아자티오프린 또는 6-머캅토피리딘 또는 MTX 치료 사용 여부, 질환 (크론병 또는 궤양성 대장염), 6주 시 CDAI-70에 의한 크론병 임상 반응 또는 부분 Mayo score에 의한 궤양성 대장염 임상 반응 여부 및 6주 체중 (80 kg 미만 또는 80 kg 이상)에 의해 층화되었다. 총 131명의 활동성 크론병 환자 또는 활동성 궤양성 대장염 환자가 2개의 임상시험 군에 1:1 비율로 무작위로 배정되었으며, 54주까지 시험약 투여가 이루어졌다 (표 2).
- [358]

[표2]

군 번호	투여량	임상시험용 의약품	투여 방법	환자 수
1군	5 mg/kg	인플릭시맵 IV 100 mg/바이알	2 시간 IV 주입	65명
2군	120 mg(<80 kg)	인플릭시맵 SC 120 mg/PFS*	단회 SC 주사	66명
	240 mg(≥80 kg)	인플릭시맵 SC 120 mg/PFS	2 회 SC 주사	

- [359] * PFS, 사전충전 주사기 1군에 배정된 환자의 경우 추가 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 22주까지 8주 (14 및 22주)마다 투여되었고, 이후 30 주부터 인플릭시맵 SC 투여로 전환되었으며, 30 주의 몸무게를 바탕으로 SC 용량이 결정되었다. 이 용량으로 54주까지 2주마다 투여되었다. 2군에 배정된 환자의 경우 인플릭시맵 SC는 6주의 몸무게를 바탕으로 SC 용량이 결정되었으며, 이 용량으로 6주부터 54주까지 2주마다 투여되었다. 용량 증량은 시험자 판단에 따라 30주 이후 허용되었다. 인플릭시맵 SC는 각 시험기관 방문 (6, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46, 54 주)에서는 의료인이 주사하며, 다른 모든 주에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC를 자가 주사할 수 있었다. 일차 약동학 평가변수 평가는 22주에 실시되었으며, 이차 약동학 평가변수 평가는 22 주와 30 주 사이의 항정 단계 및 54 주까지 투여기간 동안 실시되었다. 분석용 혈액 검체, 유효성, PD 및 안전성 평가는 평가 일정에 명시된 시점에 채취 및 실시하였다.
- [360] 임상시험 종료 방문은 유지 단계 종료 시로부터 2 주 후에 실시하였다. 단, 환자가 중도에 SC 투여 후 임상시험을 중지하게 되는 경우, 마지막 투여 시점으로부터 2 주 후에 실시하였다. 환자가 중도에 IV 투여 후 임상시험을 중지하게 되는 경우, 마지막 투여 시점으로부터 8 주 후에 실시하였다. 중도 탈락한 환자의 경우 중도 탈락일 또는 중도 탈락 후 다음 날에 모든 임상시험 절차를 실시하며, 환자가 마지막 투여를 받은 후 정해진 시점에 모든 임상시험 종료 평가를 완료하기 위한 모든 노력을 기울였다.
- [361] 파트 2의 임상 평가, 채혈 및 임상시험 종류 방문의 파트 1과 같은 방식으로 이루어지며 평가 일정에 명시된 시점에 채취 및 실시하였다.
- [362]
- [363] 실시예 1-2. PK-PD 모델링을 통한 효능 평가
- [364] **PK-PD 모델 구축**
- [365] CT-P13 피하 투여 (SC)에 대한 집단 약동학-약력학 (Population PK-PD) 모델은

미래의 투여 용량 및 용법의 PK를 시뮬레이션할 뿐만 아니라 CT-P13 SC 효능을 시뮬레이션하기 위해 확립되었다. 집단 약동학-약력학 모델은 건강한 대상자 (Healthy volunteer; HV), 강직성 척추염 (Ankylosing Spondylitis, AS) 환자, 류마티스 관절염 (Rheumatoid Arthritis, RA) 및 크론병 (Crohn's disease, CD) 환자의 인플릭시맵 정맥 투여 데이터와 크론병 환자, 궤양성 대장염 환자 (Ulcerative colitis; UC), 류마티스 관절염 환자 및 건강한 대상자의 인플릭시맵 피하 투여 데이터를 토대로 했다 (Clinicaltrials.gov 식별기호 NCT01220518(1.1임상), NCT01217086(3.1임상), NCT02096861(3.4임상), NCT02883452(1.6임상)).

- [366] 상기와 같은 데이터를 토대로 구축된 PK-PD 모델은 인플릭시맵의 적응증 (류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 또는 크론병) 환자에 대한 피하 투여 결과를 시뮬레이션하는 데 사용되었다. 1.6 임상 파트 1 PK-PD 모델링 결과 도 1은 파트 1의 크론병 환자를 대상으로 하여 인플릭시맵 피하주사의 투여 용량을 선정하는 데에 목적을 두었으며, 1.6 임상 파트 1 PK-PD 모델링 결과와 1.6 임상 파트 1의 약동학, 유효성, 안전성 결과를 바탕으로 1.6 임상 파트 2의 투여 용량이 결정되었다. 1.6 임상 파트 2의 30주까지 결과를 추가하여 1.6 파트 2 PK-PD 모델링 결과인 도 2가 도출되었다. 1.6 임상 파트 2 PK-PD 모델링을 통해 염증성 장질환 환자의 인플릭시맵 SC 최적 용량이 유효한 치료 타겟 혈중 농도 ($5 \mu\text{g/ml}$)을 도달하는지를 확인하였다. 염증성 장질환 환자의 유효한 치료 타겟 혈중 농도는 포괄적인 문헌 조사를 통해 결정되었다.
- [367] PK-PD 모델링 분석은 비선형 혼합 효과 모델링 접근법을 사용하여 수행되었다. 데이터 분석은 비례 오차 모델의 비례 제거를 포함하는 1-구획 모델로 시작되어, 최종 모델은 중앙 구획으로부터의 선형 제거 (Linear elimination)를 갖는 2-구획 모델로 수행되었다. 약동학에 대한 모든 모델은 청소율 (CL) 및 분포 용적 (Volumes) 측면에서 변수화되었다.
- [368] 최종 파트 1 및 파트 2 PK 모델은 CT-P13 임상 시험의 각 농도-시간 곡선하면적 (AUC_{∞} ; area under the concentration-time curve) 및 최저혈중농도 (C_{trough} ; minimum concentration immediately before the next application) 파라미터에 대한 추정치를 각각의 실제 용량, 용법 및 투여 경로에 적용하여 프로파일을 예상했다. 또한, 고정된 용량, 용법 및 투여 경로에 대한 각 체중 별 효과를 평가하기 위해 추가 시뮬레이션 수행되었다. 피하 용량의 1.6 임상 파트 1 PK-PD 모델링 및 시뮬레이션은 NONMEM v7.2, 파트 2 PK-PD 모델링 및 시뮬레이션은 NONMEM v7.3.0으로 수행되었다.
- [369] 도 1, 표 3 및 표 4 (1.6 임상 파트 1 PK-PD 모델링)에 나타난 바와 같이, 대조군 (Induction + 5mg/kg IV Q8W)과 비교하여 6주차부터 SC를 투여한 실험군 120 mg, 180 mg 및 240 mg에서 SC의 유효한 치료 타겟 혈중 농도 ($5 \mu\text{g/ml}$)가 체내에 잔류함을 확인하였다. 또한, 항정 상태에서 SC 용량이 증가함에 따라 각각의 PK 파라미터 값이 투여 용량 비례하여 증가함을 확인하였으며, IV 대조군 대비 SC

실험군에서 더 높은 최저혈중농도 (C_{trough}) 와 더 낮은 C_{max} 예측값이 도출됨을 확인하였다. 이는 SC 제형의 특성상 약물이 피하 지방으로부터 느린 속도로 체내에 흡수됨에 따라 발생된 트렌드이며, SC 120 mg 실험군이 IV 대조군과 가장 비슷한 체내 약물 노출값 ($AUC_{0-\infty}$)이 예측됨을 확인하였다.

[370] [표3]

모의 인플릭시맵 고정 용량 요법에 대한 항정 상태 중앙값 (예측 간격 5-95 백분위 수) 인플릭시맵 노출 결과 요약 (1.6 임상 파트 1)

Simulated Doase Regimen	$C_{trough}(ug/ml)$	$AUC_{22-30wk}(hug/ml)$	$C_{max}(ug/ml)$
매 8주마다 5mg/kg IV 투여	2.3 (0.14 - 8.57)	25599.73 (12973.98 - 41202.48)	103.69 (78.58 - 136.63)
매 2주마다 120mg SC 투여	13.27 (5.62 - 26.77)	21923.15 (11227.54 - 41085.68)	18.24 (10.14 - 32.63)
매 2주마다 180mg SC 투여	19.91 (8.43 - 40.01)	32882.88 (16841.3 - 61505.99)	27.36 (15.21 - 48.88)
매 2주마다 240mg SC 투여	26.54 (11.23 - 53.24)	43842.61 (22455.07 - 81926.3)	36.48 (20.28 - 65.15)

[371] [표4]

인플릭시맵 SC 요법(시험군) vs. IV 요법(대조군)에 대한 모의 항정 상태 최저혈중농도(C_{trough}) 최소 제곱 평균 비율

비교	N	시험군 평균값(C_{trough})	대조군 평균값(C_{trough})	C_{trough} 최소 제곱 평균 비율	90% 신뢰구 간 비율
매 2주마다 120mg SC 투여 vs. 대조군	265	12.8	1.7	7.76	6.57:9.16
매 2주마다 180mg SC 투여 vs. 대조군	265	19.2	1.7	11.62	9.85:13.72
매 2주마다 240mg SC 투여 vs. 대조군	265	25.6	1.7	15.49	13.12:18.28

[372] 도 2 (1.6 임상 파트 2 PK-PD 모델링)에 나타난 바와 같이, IV 제형을 투여한 군 (5 mg/kg)과 비교하여, 몸무게 상관없이 크론병과 궤양성 대장염 환자에게 인플릭시맵 SC 120 mg를 투여하였을 경우 항정 상태에서 혈중 인플릭시맵 농도가 균일하게 유지되었고, 유효한 치료 타겟 혈중 농도를 상회하는 것을

확인하였다. SC 120 mg 실험군의 최저혈중농도 (C_{trough})와 C_{max} 또한 1.6 임상 파트 1 PK-PD 모델링 결과 (도 1)와 동일한 경향을 보임을 확인하였다. 1.6 임상 파트 2 PK-PD 모델링 결과를 바탕으로 SC 120 mg 격주 투여는 몸무게와 상관없이 염증성 장질환 환자에 유효한 치료 효과를 낼 수 있는 것으로 예측된다. 결론적으로, 최종 PK-PD 모델링 결과를 바탕으로 SC 120 mg 격주 투여가 염증성 장질환 환자에 대한 최적 용량임을 확증하였다.

[373]

[374]

[375] 실시예 1-3. 실제 임상 결과 (1.6 파트 2)

[376] 안전성 평가

[377] 실시예 1-3-1. 이상사례의 요약

[378] 안전성 평가는 파트 2의 이차 평가 변수로, 면역원성, 과민반응 모니터링 (지연된 과민 반응 모니터링 포함), 활력징후 측정 (혈압, 심박수 및 호흡수, 체온 포함), 체중, 인터페론감마분비 검사, 흉부 X-선, B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염 상태, 신체검사 소견, 12-유도 ECG, 이상 사례 (중대한 이상 사례 포함), 특별 관심 대상 이상 사례 (주입 관련 반응/과민 반응/아나필락시스 반응[투약관련반응], 지연된 과민 반응, 주사 부위 반응, 감염 및 악성 종양), 결핵 징후 및 증상, 임상 실험실 분석, 임신 검사, 이전 및 병용 약물, 100 mm 시각 아날로그 척도 (Visual Analogue Scale, VAS) 를 이용한 국소 부위 통증 등에 대해 실시하였다.

[379] 본 연구의 누적 안전성 데이터는 54 주까지 포함되었으며, 유지 단계 (6 주에서 54 주) 동안에 치료 후 발생한 이상사례의 전반적인 요약은 표 5에 제시되어 있다. 전반적으로 363 건의 치료 후 이상 사례가 87 (66.4%)명의 환자에서 발생하였고, IV 군에서 38 (58.5%)명, SC 군에서 49 (74.2%)명 발생하여 두 그룹에서 유사한 비율을 보였다. 또한 대부분의 치료 후 이상 사례의 강도는 1 또는 2 등급으로 나타났다.

[380] 치료 후 중대한 이상 사례는 11 (8.4%)명의 환자에서 발생하였고, IV 군에서 6 (9.2%)명, SC 군에서 5 (7.6%)명 발생하였다. 모든 치료 후 중대한 이상 사례 중 3 (2.3%)명의 환자에서 발생한 이상 사례가 본제와 관련이 있는 것으로 간주되었다.

[381] 투약 관련 반응으로 인한 치료 후 이상 사례는 IV 군에서 2 (3.1%)명, SC 군에서 3 (4.5%)명에게서 발생하였다. 그 중 지연형 과민증 반응이 SC 군에서만 2 (3.0%)명 발생하였다.

[382] 주사 부위 반응으로 인한 치료 후 이상 사례는 IV 군에서 3 (4.6%)명, SC 군에서 15 (22.7%)명에게서 발생하였다. SC 군에서 더 높은 비율의 주사 부위 반응으로 인한 이상 사례가 보고 되었다. 높은 이상 사례 비율은 투여 경로에 따른 차이이며, 강도는 모두 1 또는 2 등급이었으며, 대부분의 환자들이 별도의 치료 없이 회복하였다.

- [383] 감염으로 인한 치료 후 이상 사례는 IV 군에서 19 (29.2%), SC 군에서 21 (31.8%)명 명에게서 발생하였다.
- [384] 치료 후 이상 사례 반응으로 인한 본제 투여 중단 환자는 IV 군에서 3 (4.6%)명, SC 군에서 1 (1.5%)명 이었다.
- [385] [표5]

	유지 단계 (6-54주)	
	IV 5 mg/kg 군	SC 120/240 mg 군
	(N=65)	(N=66)
적어도 1건의 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	38 (58.5)	49 (74.2)
유관	20 (30.8)	28 (42.4)
무관	32 (49.2)	41 (62.1)
적어도 1건의 치료후 중대한 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	6 (9.2)	5 (7.6)
유관	2 (3.1)	1 (1.5)
무관	5 (7.7)	4 (6.1)
적어도 1건의 투약관련반응으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	2 (3.1)	3 (4.5)
적어도 1건의 주사 부위 반응으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	3 (4.6)	15 (22.7)
적어도 1건의 감염으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	19 (29.2)	21 (31.8)
적어도 1건의 치료후 이상사례를 경험한 환자 중 임상시험 연구약제 투여를 중단한 환자 수 (%)	3 (4.6)	1 (1.5)

- [386] *각 부분에서 환자가 1건을 초과하여 사례가 보고된 경우, 1건으로 산출 및 가장 심각한 경우만 산출되었음. 각 사례는 관계가 '가능한 (Possible)', '개연성이 있는 (Probable)' 또는 '확실한 (Definite)'으로 정의되는 경우만 유관하다고 판단되었음.
- [387] 실시예 1-3-2. 면역원성 평가
- [388] 하기 표 6에 나타난 바와 같이, SC군의 ADA 양성 환자의 비율은 30주까지 IV 군보다 높지 않았으며, IV군에서 30주부터 SC로 제형 전환 된 후에도 ADA 양성 환자의 비율은 증가하지 않았다. SC군과 IV군의 ADA 양성인 환자 비율은 일반적으로 54주까지 두 군간 비슷하였으며, 0주 약물 투약 후 한번이라도 ADA

양성이었던 환자들의 비율도 두 군간 비슷했다.

[389] [표6]

방문	n (%)	IV 5mg/kg 군(N=65)	SC 120/240 mg 군(N=66)	Total(N=131)
0주	ADA 양성	2 (3.1)	0	2 (1.5)
	NAb 양성	0	0	0
6주	ADA 양성	7 (10.8)	3 (4.5)	10 (7.6)
	NAb 양성	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
14주	ADA 양성	19 (29.2)	14 (21.2)	33 (25.2)
	NAb 양성	9 (13.8)	7 (10.6)	16 (12.2)
22주	ADA 양성	32 (49.2)	21 (31.8)	53 (40.5)
	NAb 양성	12 (18.5)	4 (6.1)	16 (12.2)
30주	ADA 양성	35 (53.8)	25 (37.9)	60 (45.8)
	NAb 양성	19 (29.2)	2 (3.0)	21 (16.0)
38주	ADA 양성	27 (41.5)	29 (43.9)	56 (42.7)
	NAb 양성	10 (15.4)	4 (6.1)	14 (10.7)
46주	ADA 양성	23 (35.4)	32 (48.5)	55(42.0)
	NAb 양성	9 (13.8)	5 (7.6)	14 (10.7)
54주	ADA 양성	25 (38.5)	31 (47.0)	56 (42.7)
	NAb 양성	9 (13.8)	4 (6.1)	13 (9.9)
0주 투약 후 한번이라도 ADA 양성*		40/63 (63.5)	46/66 (69.7)	86/129 (66.7)
0주 투약 후 한번이라도 NAb 양성*		24/65 (36.9)	12/66 (18.2)	36/131 (27.5)

[390] * 약어: Anti-drug antibody (ADA), 약물에 대한 항체; Neutralizing antibody (NAb), 중화 항체* 분자: 0주 약물 투약 이후에 한번이라도 ADA 혹은 NAb 양성인 환자 수; 분모: 0주 약물 투약 이후에 한번이라도 면역원성 결과를 갖고 0주 투약 전에 한번도 ADA 혹은 NAb 양성이었던 적이 없던 환자 수; 임상 시험 종료 방문은 포함 안됨

[391]

[392] 실시예 1-3-3. 시각 아날로그 척도 (VAS)를 이용한 국소 부위 통증 평가

[393] 시각 아날로그 척도 (VAS)의 범위는 0 에서 100 mm 이고, 높은 점수는 더 심각한 통증을 나타낸다. 하기 표 7에 나타난 바와 같이, SC 투약 시점인 6주에

SC군에서 조금 더 높은 수준의 국소 부위 통증이 관찰되었지만, 2주 간격의 SC 투여가 반복되면서 38주까지 통증이 감소하는 경향을 확인하였다. 30주에 SC 제형으로 전환되는 IV 군의 경우, 30주에 조금 더 높은 국소 부위 통증이 관찰되었지만, 이후 2주 간격의 SC 투약으로 인해 38주에 통증이 감소하였다. 46주에 두 군에서 국소 부위 통증이 약간 증가함을 보였지만 54주에 다시 감소하는 경향을 보였다.

[394]

[표7]

방문 통계	IV 5 mg/kg 군 (N=65)	SC 120/240 mg 군 (N=66)	Total(N=131)
6 주			
명수	65	66	131
평균 (표준편차)	6.68 (14.897)	12.48 (17.419)	9.60 (16.414)
중앙값 (최소값, 최대값)	1.00 (0.0, 68.0)	3.25 (0.0, 87.0)	2.00 (0.0, 87.0)
14 주			
명수	64	63	127
평균 (표준편차)	7.20 (13.320)	9.05 (17.130)	8.12 (15.296)
중앙값 (최소값, 최대값)	1.25 (0.0, 56.0)	2.00 (0.0, 79.0)	2.00 (0.0, 79.0)
22 주			
명수	57	58	115
평균 (표준편차)	7.06 (15.143)	10.44 (18.970)	8.76 (17.189)
중앙값 (최소값, 최대값)	1.00 (0.0, 68.0)	2.50 (0.0, 85.0)	2.00 (0.0, 85.0)
30 주			
명수	55	59	114
평균 (표준편차)	11.24 (17.497)	7.68 (13.851)	9.39 (15.747)
중앙값 (최소값, 최대값)	3.00 (0.0, 78.0)	3.00 (0.0, 80.0)	3.00 (0.0, 80.0)
38 주			
명수	53	59	112
평균 (표준편차)	6.58 (10.379)	7.60 (13.104)	7.12 (11.851)
중앙값 (최소값, 최대값)	2.00 (0.0, 51.0)	3.00 (0.0, 60.0)	3.00 (0.0, 60.0)
46 주			
명수	51	57	108
평균 (표준편차)	12.29 (22.069)	13.18 (22.630)	12.76 (22.267)
중앙값 (최소값, 최대값)	4.00 (0.0, 95.0)	3.00 (0.0, 89.0)	3.75 (0.0, 95.0)

최대값)			
54 주			
명수	49	54	103
평균 (표준편차)	6.85 (10.722)	10.34 (20.751)	8.68 (16.761)
중앙값 (최소값, 최대값)	2.50 (0.0, 52.0)	3.00 (0.0, 99.0)	3.00 (0.0, 99.0)

[395] 치료 효능 평가

[396] 실시예 1-3-4. CDAI에 의해 측정된 질병 활성도 (크론병 환자)

[397] 하기 표 8에 나타난 바와 같이, IV 5 mg/kg 2회 투여 후, 6주에 CDAI의 평균 값이 IV 5 mg/kg 군에 비하여 SC 120/240 mg 군에서 높은 경향을 보였으나, 두 군 모두 CDAI 점수가 꾸준히 감소하여 30 주에 CDAI의 평균 값과 베이스라인 대비 변화 값에서 두 군이 비슷함을 보였다. IV 5 mg/kg 군 환자가 30주에 SC 제형으로 전환 된 후부터 두 군의 베이스라인 대비 변화 값이 46 주를 제외하고 54주까지 비슷하였다.

[398]

[표8]

방문통계	IV 5 mg/kg 군(N=65)		SC 120/240 mg 군(N=66)	
	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화
베이스라인				
명수	25		28	
평균	294.75		296.38	
표준편차	59.899		59.212	
2 주				
명수	24	24	28	28
평균	191.03	-99.66	194.89	-101.49
표준편차	79.250	71.877	74.943	83.343
6 주				
명수	25	25	28	28
평균	144.94	-149.81	164.99	-131.40
표준편차	80.123	83.563	96.36	103.753
14 주				
명수	25	25	27	27
평균	131.47	-163.28	136.29	-160.64
표준편차	71.444	84.169	85.918	100.957
22 주				
명수	21	21	24	24
평균	105.08	-194.43	106.55	-193.00
표준편차	60.970	74.283	80.461	89.087
30 주				
명수	20	20	24	24
평균	106.44	-187.09	103.81	-195.74
표준편차	67.705	93.865	88.435	100.678
38 주				
명수	19	19	24	24
평균	88.17	-207.22	96.53	-203.03

표준편차	69.015	89.79	94.341	110.301
46 주				
명수	18	18	23	23
평균	102.32	-187.69	95.01	-205.45
표준편차	83.808	101.699	107.142	129.425
54 주				
명수	18	18	22	22
평균	79.05	-210.96	92.03	-210.00
표준편차	58.960	78.386	77.622	104.690

[399] 실시예 1-3-5. CDAI-70, CDAI-100 반응 기준에 따른 반응 평가

[400] 하기 표 9에 보이는 바와 같이, CDAI-70 반응 기준에 도달하여 인플릭시맵 치료에 반응한 IV 5 mg/kg 군과 SC 120/240 mg 군의 환자 비율은 30주까지 비슷하였다. 30 주에 IV 군이 SC 로 투여 경로를 전환 한 후부터 CDAI-70 기준에 도달한 IV 와 SC 환자의 비율은 46 주를 제외하고 54 주까지 대략적으로 비슷하였다. IV 5mg/kg 군의 3명의 환자들이 일시적으로 46주 CDAI 점수가 증가하여 CDAI-70 반응을 보이지 않았으나, 54 주에 다시 CDAI-70 반응 기준에 도달하였다. CDAI-100 반응 기준에 따른 반응 평가는 CDAI-70 과 비슷한 결과를 보여주었다.

[401]

[표9]

항목	IV 5 mg/kg 군	SC 120/240 mg 군
방문	(N=25)	(N=28)
CDAI-70		
2 주		
반응한 환자, 명 (%)	14 (56.0)	16 (57.1)
6 주		
반응한 환자, 명 (%)	21 (84.0)	21 (75.0)
14 주		
반응한 환자, 명 (%)	22 (88.0)	22 (78.6)
22 주		
반응한 환자, 명 (%)	21 (84.0)	22 (78.6)
30 주		
반응한 환자, 명 (%)	17 (68.0)	19 (67.9)
38 주		
반응한 환자, 명 (%)	17 (68.0)	21 (75.0)
46 주		
반응한 환자, 명 (%)	14 (56.0)	20 (71.4)
54 주		
반응한 환자, 명 (%)	17 (68.0)	20 (71.4)
CDAI-100		
2 주		
반응한 환자, 명 (%)	9 (36.0)	13 (46.4)
6 주		
반응한 환자, 명 (%)	17 (68.0)	16 (57.1)
14 주		
반응한 환자, 명 (%)	18 (72.0)	19 (67.9)
22 주		
반응한 환자, 명 (%)	20 (80.0)	21 (75.0)
30 주		
반응한 환자, 명 (%)	16 (64.0)	19 (67.9)

38 주		
반응한 환자, 명 (%)	16 (64.0)	20 (71.4)
46 주		
반응한 환자, 명 (%)	13 (52.0)	19 (67.9)
54 주		
반응한 환자, 명 (%)	16 (64.0)	18 (64.3)

[402] 실시예 1-3-6. CDAI에 의한 임상 관해 평가

[403] 하기 표 10에 나타난 바와 같이, CDAI에 의한 임상 관해를 달성한 IV 5 mg/kg 군과 SC 120/240 mg 군의 환자 비율은 30주까지 비슷하였다. 30 주에 IV 군이 SC로 투여 경로를 전환 한 후부터 임상 관해율이 두 군에서 54 주까지 비슷하였으며, 46 주에 SC 120/240 mg 군에서 약간 더 높은 임상 관해율이 나타났다. 이는 IV 5 mg/kg 군의 3 명의 환자들이 46 주에 일시적으로 증가한 CDAI 점수를 보여 임상 관해 기준을 달성하지 못하였기 때문이지만, 해당 환자들은 54 주에 임상 관해를 재달성하였다.

[404]

[표10]

방문통계	IV 5 mg/kg 군	SC 120/240 mg 군
	(N=25)	(N=28)
	환자 수 (%)	
2 주		
달성한 환자, 명 (%)	7 (28.0)	8 (28.6)
6 주		
달성한 환자, 명 (%)	12 (48.0)	14 (50.0)
14 주		
달성한 환자, 명 (%)	16 (64.0)	16 (57.1)
22 주		
달성한 환자, 명 (%)	15 (60.0)	17 (60.7)
30 주		
달성한 환자, 명 (%)	14 (56.0)	18 (64.3)
38 주		
달성한 환자, 명 (%)	15 (60.0)	17 (60.7)
46 주		
달성한 환자, 명 (%)	12 (48.0)	17 (60.7)
54 주		
달성한 환자, 명 (%)	14 (56.0)	16 (57.1)

[405] 실시예 1-3-7. Mayo Score에 의해 측정된 질병 활성도 (궤양성 대장염 환자)

[406] 하기 표 11에 나타난 바와 같이, 토탈과 부분 Mayo score의 평균 값은 베이스라인에서 IV 5 mg/kg 군과 SC 120/240 mg 군이 비슷한 경향을 보였다. 또한, 토탈과 부분 Mayo score에서 22 주에 SC 120/240 mg 군에서 조금 더 높은 개선을 보였다. 하지만 30 주에 IV 군이 SC 로 투여 경로를 전환 한 후부터 평균 값과 베이스라인 대비 변화 값이 54 주에 두 군이 비슷해지는 것을 확인하였다.

[407]

[표11]

방문	IV 5 mg/kg 군		SC 120/240 mg 군	
통계	(N=39)		(N=38)	
	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화
토탈 Mayo Score				
베이스라인				
명수	39		38	
평균	8.3		7.9	
표준편차	1.34		1.41	
22 주				
명수	28	28	34	34
평균	3.8	-4.4	2.5	-5.3
표준편차	3.03	2.85	2.34	2.02
54 주				
명수	31	31	30	30
평균	1.9	-6.2	1.7	-6.0
표준편차	2.26	2.88	2.22	1.90
부분 Mayo Score				
베이스라인				
명수	39		38	
평균	5.9		5.4	
표준편차	1.21		1.31	
2 주				
명수	39	39	38	38
평균	3.3	-2.6	3.3	-2.1
표준편차	1.82	1.79	2.18	2.05
6 주				
명수	39	39	38	38
평균	2.5	-3.4	2.6	-2.9
표준편차	1.74	1.80	2.13	2.06

14 주				
명수	39	39	36	36
평균	2.3	-3.6	1.7	-3.7
표준편차	1.92	2.11	1.62	1.73
22 주				
명수	36	36	35	35
평균	2.3	-3.5	1.3	-4.0
표준편차	1.97	1.93	1.63	1.55
30 주				
명수	36	36	35	35
평균	1.9	-3.9	1.2	-4.1
표준편차	1.88	2.06	1.59	1.78
38 주				
명수	34	34	35	35
평균	1.4	-4.4	1.2	-4.1
표준편차	1.39	1.65	1.55	1.88
46 주				
명수	33	33	34	34
평균	0.9	-4.8	1.1	-4.3
표준편차	1.22	1.89	1.48	1.85
54 주				
명수	32	32	32	32
평균	1.0	-4.7	0.9	-4.5
표준편차	1.60	2.22	1.31	1.27

[408] 실시예 1-3-8. Mayo Score에 의해 측정된 임상 반응 평가

[409] 하기 표 12에 나타난 바와 같이, 22주에 토탈 Mayo score에 대한 임상 반응 기준을 도달한 환자의 비율은 IV 5 mg/kg 군 대비 SC 120/240 mg 군에서 높았다. 22주 전에 임상 시험을 중단한 환자 또는 22주에 내시경검사를 받지 않은 환자들이 SC 120/240 mg 군에서 4 (10.5%)명, IV 5 mg/kg 군에서 11 (28.2%)명이었으며, IV 군에서의 더 높은 미평가율로 22 주에 비교적 낮은 토탈 Mayo score 기준 임상 반응율을 보였다. 30 주에 IV 군이 SC 로 투여 경로를 전환한 후부터 토탈 Mayo score 기준 임상 반응률은 54 주에 두 군에서 비슷하였다.

[410] 부분 Mayo score 기준 임상 반응 기준을 도달한 환자의 비율은 두 군에서 22주까지 대략적으로 비슷하였으며 30 주에 SC 군에서 약간 더 높은 반응률을 보였다. 30 주에 IV 군이 SC 로 투여 경로를 전환 한 후부터 부분 Mayo score 기준 임상 반응률은 54 주까지 두 군 사이에서 대략적으로 비슷한 경향을 보였다.

[411] [표12]

파라미터	IV 5 mg/kg 군	SC 120/240 mg 군
방문	(N=39)	(N=38)
토탈 Mayo Score		
22 주		
반응한 환자, 명 (%)	21 (53.8)	30 (78.9)
54 주		
반응한 환자, 명 (%)	27 (69.2)	27 (71.1)
부분 Mayo Score		
2 주		
반응한 환자, 명 (%)	25 (64.1)	20 (52.6)
6 주		
반응한 환자, 명 (%)	31 (79.5)	28 (73.7)
14 주		
반응한 환자, 명 (%)	33 (84.6)	30 (78.9)
22 주		
반응한 환자, 명 (%)	30 (76.9)	32 (84.2)
30 주		
반응한 환자, 명 (%)	29 (74.4)	33 (86.8)
38 주		
반응한 환자, 명 (%)	31 (79.5)	33 (86.8)
46 주		
반응한 환자, 명 (%)	30 (76.9)	32 (84.2)
54 주		
반응한 환자, 명 (%)	28 (71.8)	31 (81.6)

[412] 실시예 1-3-9. Mayo score에 의한 임상 관해 평가 (궤양성 대장염 환자)

- [413] 하기 표 13에 나타난 바와 같이, 토탈 Mayo score 기준 임상 관해를 도달한 환자의 비율은 22 주에 IV 5 mg/kg 군 대비 SC 120/240 mg 군에서 더 높았다. 22주 전에 임상 시험을 중단한 환자 또는 22주에 내시경검사를 받지 않은 환자들이 SC 120/240 mg 군에서 4 (10.5%)명, IV 5 mg/kg 군에서 11 (28.2%)명이었으며, IV 군에서의 더 높은 미평가율로 22 주에 비교적 낮은 토탈 Mayo score 기준 임상 관해율을 보였다. 30 주에 IV 5 mg/kg 군이 SC 120/240 mg 로 투여 경로를 전환 한 후부터 토탈 Mayo score 기준 임상 관해율은 54 주에 두 군에서 비슷하였다.
- [414] 부분 Mayo score 기준 임상 관해를 도달한 환자의 비율은 30 주까지 대략적으로 비슷한 경향을 보였으며, 22 주에는 IV군 5 mg/kg 대비 SC 120/240 mg 군에서 약간 더 높은 임상 관해율을 보였다. 30 주에 IV 5 mg/kg 군이 SC 로 투여 경로를 전환 한 후부터 부분 Mayo score 기준 임상 관해율은 54 주까지 두 군 사이에서 비슷한 경향을 보였다.
- [415]

[표13]

파라미터	IV 5 mg/kg 군	SC 120/240 mg 군
방문	(N=39)	(N=38)
토탈 Mayo Score		
22 주		
도달한 환자, 명 (%)	10 (25.6)	20 (52.6)
54 주		
도달한 환자, 명 (%)	21 (53.8)	21 (55.3)
부분 Mayo Score		
2 주		
도달한 환자, 명 (%)	7 (17.9)	9 (23.7)
6 주		
도달한 환자, 명 (%)	12 (30.8)	14 (36.8)
14 주		
도달한 환자, 명 (%)	17 (43.6)	17 (44.7)
22 주		
도달한 환자, 명 (%)	15 (38.5)	23 (60.5)
30 주		
도달한 환자, 명 (%)	21 (53.8)	26 (68.4)
38 주		
도달한 환자, 명 (%)	25 (64.1)	26 (68.4)
46 주		
도달한 환자, 명 (%)	26 (66.7)	26 (68.4)
54 주		
도달한 환자, 명 (%)	24 (61.5)	26 (68.4)

[416] 실시예 1-3-10. 점막 치유에 의한 유효성 평가 (궤양성 대장염 환자)

[417] 하기 표 14에 보이는 바와 같이, 점막 치유를 달성한 환자의 비율은 22 주에 IV 5 mg/kg 군 대비 SC 120/240 mg 군에서 더 높은 비율을 보였다. 22주 전에 임상 시험을 중단한 환자 또는 22주에 내시경검사를 받지 않은 환자들이 SC 120/240 mg 군에서 4 (10.5%)명, IV 5 mg/kg 군에서 11 (28.2 %)명이었으며, IV 군에서의

더 높은 미평가율로 22 주에 비교적 낮은 점막 치유율을 보였다. 30 주에 IV mg/kg 군이 SC 로 투여 경로를 전환 한 후부터 점막 치유를 도달한 환자의 비율은 54 주에 두 군에서 비슷하였으며 이는 인플릭시맵 SC 치료가 IV 5 mg/kg 군에서도 유효함을 보여준다.

[418] [표14]

방문	IV 5 mg/kg 군	SC 120/240 mg 군
	(N=39)	(N=38)
	환자 수 (%)	
22 주	15 (38.5)	23 (60.5)
54 주	25 (64.1)	24 (63.2)

[419] 약동학 평가

[420] 실시예 1-3-11. 약동학 파라미터

[421] 도 3 및 하기 표 15에 나타난 바와 같이, 0 및 2 주에 인플릭시맵 IV 5 mg/kg 투여 후 0 - 6주까지 인플릭시맵 투약 전 혈중 농도 평균은 두 군에서 비슷하였다. 유지 단계부터는 SC 120/240 mg 격주 투여 한 SC 군의 인플릭시맵 투약 전 혈중 약물 농도 평균이 6주부터 14주까지 점진적으로 증가하였으며 14 주부터 22 주까지 일정한 농도를 유지하였다. IV 5 mg/kg 8주 간격 투여 한 IV 군의 인플릭시맵 투약 전 혈중 약물 농도 평균은 6 주부터 14 주까지 점진적으로 감소하였으며, 14 주부터 30 주까지 일정한 농도를 유지하였다. 30주까지의 유지 단계 동안, 투약 전 혈중 약물 농도 평균은 IV 5 mg/kg 군 대비 SC 120/240 mg 군에서 더 높은 농도를 유지하였다.

[422] 30 주에 IV 5 mg/kg 군이 SC 로 투여 경로를 전환 한 후부터 IV 5 mg/kg 군의 투약 전 혈중 약물농도 평균이 점진적으로 증가하였다. 38 주에 치료 유효 혈중 약물 농도 (5 ug/ml)를 넘어서 SC 120/240 mg 군과 비슷한 혈중 약물 농도를 도달하였으며 54주까지 일정한 농도를 유지하였다.

[423]

[표15]

파라미터	IV 5 mg/kg 군(N=64)	SC 120/240 mg 군(N=63)
방문		
통계		
예측된 AUC _τ (μg*h/ml)		
22 주		
환자 수	57	14
평균 (CV%)	28179.3 (35.8)	8275.7 (30.5)
24 주		
환자 수	N/A	14
평균 (CV%)	N/A	7837.1 (28.1)
26 주		
환자 수	N/A	15
평균 (CV%)	N/A	9870.7 (25.4)
28 주		
환자 수	N/A	15
평균 (CV%)	N/A	9410.0 (42.9)
예측된 AUC _{ss8w} (μg*h/ml)		
22 주		
환자 수	57	58
평균 (CV%)	28284.0 (36.3)	35467.2 (33.8)
예측된 C _{trough} (μg/ml)		
22 주		
환자 수	57	28
평균 (CV%)	2.6433 (78.0391)	18.7429 (38.7052)
24 주		
환자 수	N/A	30
평균 (CV%)	N/A	19.8593 (34.6997)
26 주		

환자 수	N/A	30
평균 (CV%)	N/A	21.3967 (43.6753)
28 주		
환자 수	N/A	58
평균 (CV%)	N/A	20.1697 (44.9494)
예측된 $C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)		
22 주		
환자 수	57	14
평균 (CV%)	105.58 (21.21)	29.80 (26.71)
24 주		
환자 수	N/A	14
평균 (CV%)	N/A	27.09 (27.07)
26 주		
환자 수	N/A	15
평균 (CV%)	N/A	33.57 (25.35)
28 주		
환자 수	N/A	15
평균 (CV%)	N/A	30.63 (41.17)

[424] *약어: model predicted area under the concentration-time curve at steady state (22-30주) (AUC_{τ}), 집단 약동학모형을 사용하여 예측 된 농도-시간 곡선하면적; model predicted maximum serum concentration (C_{max}), 집단 약동학 모델을 사용하여 예측 된 최대 혈중 약물 농도; model predicted trough serum concentration (C_{trough}), 집단 약동학 모델을 사용하여 예측 된 최저 혈중 약물 농도; percent coefficient of variation (CV%), 변동 계수**인플릭시맵은 IV 5 mg/kg 군은 인플릭시맵을 8주 간격으로 SC 120/240 mg 군은 2주 간격으로 투약 받았다. 따라서, IV 5 mg/kg 군의 약동학 변수는 22주, SC 120/240 mg 군의 약동학 변수는 22, 24, 26, 28주에 대해 계산되었다

[425]

[426] 실시예 2. 류마티스 관절염(RA) 환자에서 인플릭시맵의 피하투여 시 안전성 및 치료 효능 평가(3.5 임상)

[427] 실시예 2-1. 임상 프로토콜

- [428] 본 인플릭시맵(CT-P13) 임상시험은 3개월 이상에 걸쳐 메토트렉세이트 (Methotrexate, MTX) 단독요법에 충분한 반응을 보이고 있지 않는 활동성 류마티스 관절염 환자들에서 MTX 및 엽산과 병용 투여 시 피하투여용 인플릭시맵과 (인플릭시맵 SC) 정맥투여용 인플릭시맵 (인플릭시맵 IV)간의 유효성, 약동학 및 안전성을 평가하도록 설계된 무작위배정, 다기관, 평행군, 제 1/3상 시험이며, 본 임상은 두 파트로 구성되어 있다.
- [429] 파트 1은 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인하도록 설계되었으며, 22주와 30주 사이의 항정 상태 농도-시간 곡선하면적 (AUC₀₋₂₄)을 통해 첫 30주에 걸친 3 mg/kg 인플릭시맵 IV에 상응하는 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인하였다. 파트 1의 경우 임상시험 기간은 스크리닝 (최대 3 주)부터 임상시험 종료 방문까지 포함하여 최대 65 주였다.
- [430] 파트 2는 인플릭시맵 SC와 인플릭시맵 IV간 유효성의 비열등성을 입증하도록 설계되어 있다. 22주에서 28개의 관절 수를 이용한 질병 활성도 점수 (DAS28; Disease Activity Score in 28 joints) (C-반응 단백질[C-Reactive Protein, CRP])의 베이스라인 대비 변화에 따른 임상 반응을 통해, 유효성 측면에서 인플릭시맵 SC가 인플릭시맵 IV보다 열등하지 않음을 입증할 것이다. 파트 2에서의 인플릭시맵 SC 투여 용량 및 투여 간격은 120mg 2주 마다 투여로 설정하였다.
- [431]
- [432] **파트 1**
- [433] 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험에 등록될 수 있었다.
- [434] * 28개의 관절 중 적어도 6개 이상의 부종 관절 (Swollen joint)과 압통 관절 (Tender joint) 및 혈청 C-reactive protein (CRP) 농도 >0.6 mg/dl로 정의된 활동성 질병을 앓는 경우
- [435] * 시험약 투여 (0일) 전 최소 3개월 동안 메토트렉세이트 12.5~25 mg/주 (또는 한국 내의 환자들은 10~25 mg/주)의 치료를 받아왔고, 마지막 4주간 동일 용량으로 치료를 받은 경우
- [436] 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험에 등록될 수 없었다.
- [437] * 이전에 RA 의 치료를 위해 생물학적 제제 및/또는 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제 투여를 받았던 환자.
- [438] * 인플릭시맵 또는 다른 모든 류마티스 및/또는 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 환자, 또는 면역글로불린 제품에 과민성이 있는 환자.
- [439] 본 임상시험은 스크리닝, 투여 기간, 임상시험 종료의 3가지 임상시험 기간으로 구성되었다. 스크리닝은 시험약 첫 투여 전 -21일과 -1일 사이에 실시되었으며, 환자의 연구에 대한 적격성을 평가하였다. B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염, 가임 여성에 대한 소변 및 혈청 임신검사, 류마티스 인자, 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드 (Anti-cyclic citrullinated peptide), 12-유도 ECG, 임상 실험실 검사 등을 포함하는 모든 검사를 수행하였다. 또한, 결핵 환자를 배제하기 위한 인터페론감마 분비검사 (IGRA)와 흉부 X-선 검사도 수행하였다.

- [440] 임상시험에 등록된 모든 환자에게 0주 및 2주에 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여하였다. 염산은 MTX 부작용과 관련된 이상반응 (Adverse event)을 최소화하거나 예방하기 위해 MTX, 시험약과 병용 투여 되었으며, MTX 용량은 임상시험 시작부터 종료 시까지 유지하여 복용할 것을 상기시켰다. 또한, 환자는 시험자의 재량으로 시험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 다음과 같은 예비투약 (그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을 수 있었다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로]).
- [441] 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가 없는 환자는 6주, 42일 투여 전 인플릭시맵 SC 또는 인플릭시맵 IV 투여군에 무작위로 배정되었다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 국가, 2주 혈청 CRP 농도 (0.6 mg/dl 이하 또는 0.6 mg/dl 초과) 및 6주 체중 (70 kg 이하 또는 70 kg 초과)에 의해 층화되었다. 총 50명의 활동성 류마티스 관절염 환자가 등재 되었고, 그 중 48명의 환자가 4개의 임상시험 코호트에 1:1:1:1 비율로 무작위로 배정되었으며, 54주까지 시험약 투여가 이루어졌다 (표 16).
- [442] [표16]

코호트 번호	투여량	임상시험용 의약품	투여 방법	환자 수
코호트 1	3 mg/kg	인플릭시맵 IV 100 mg/바이알	2 시간 IV 주입	13
코호트 2	90 mg	인플릭시맵 SC 90 mg/PFS*	단회 SC 주사	11
코호트 3	120 mg	인플릭시맵 SC 120 mg/PFS	단회 SC 주사	12
코호트 4	180 mg	인플릭시맵 SC 90 mg/PFS	2 회 SC 주사	12

- [443] * PFS, 사전충전 주사기코호트 1에 배정된 환자의 경우 추가 7회 용량의 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 8주 (14, 22, 30, 38, 46 및 54주)마다 투여되었다. 코호트 2, 3 및 4에 배정된 환자의 경우 첫 인플릭시맵 SC는 6주에 투여되었으며, 추가 인플릭시맵 SC 투여는 54주까지 2주마다 투여되었다. 코호트 2, 3 및 4의 모든 환자들에게 처음 배정된 용량은 용량 확인 후 최적 용량으로 조절되었다. 이후 최적 용량을 이용한 추가 SC 주사는 54 주까지 투여되었다. 인플릭시맵 SC는 각 시험기관 방문 (6, 8, 10, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46, 54 주)에서는 의료인이 주사하며, 다른 모든 주 (12, 16, 18, 20, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50, 52 주)에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC를 자가 주사할 수 있었다. 환자는 임상 평가 및 채혈을 위해 사전 정의된 시간 간격으로 시험기관에 내원하였다. 각 방문에서, 환자는 이상반응 (AE) 및 병용약물에 대한 질문을 받으며 결핵 (Tuberculosis, TB)의 임상 징후 및 증상에 대해 모니터링을 받았다. 일차 약동학 평가변수 평가는 22 주와 30 주

사이의 항정 상태 동안 실시되었고, 이차 약동학 평가변수 평가는 54 주까지 투여기간 동안 실시되었으며 분석용 혈액 검체, 유효성, PD 및 안전성 평가는 평가 일정에 명시된 시점에 채취 및 실시 되었다.

- [444] 임상시험 종료 방문은 유지 단계 종료 시 혹은 환자가 중도 탈락 했을 시에 마지막 투여일로부터 8주 후에 실시 되었다. 환자가 마지막 투여를 받은 후 8주 시점에 모든 임상시험 종료 평가를 완료하기 위한 모든 노력을 기울였다.

[445]

[446] **파트 2**

- [447] 파트 2는 파트 1에서 확인된 첫 30주에 걸친 PK, 유효성, PD 및 안전성 데이터를 포함하는 PK 모델링 보고서 데이터에 대한 독립데이터안전성모니터링위원회의 검토에 기반하여 개시되었다.

- [448] 파트 2는 스크리닝, 30주까지의 이중 눈가림 기간 후 24주의 공개 기간을 포함하는 투여 기간 및 임상시험 종료를 포함하는 3가지 임상시험 기간으로 구성되었다. 스크리닝은 시험약 첫 투여 전 -42일과 0일 사이에 실시되고, 환자의 연구에 대한 적격성을 평가하였다. B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염, 가임 여성에 대한 소변 및 혈청 임신검사, 류마티스 인자, 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드 (Anti-cyclic citrullinated peptide), 12-유도 ECG, 임상 실험실 검사 등을 포함하는 모든 검사를 수행하였다. 또한, 결핵 환자를 배제하기 위한 인터페론감마 분비검사 (IGRA)와 흉부 X-선 검사도 수행하였다.

- [449] 임상시험에 등록된 모든 환자에게 0주 및 2주에 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여하였다. 엽산은 MTX 부작용과 관련된 이상반응 (Adverse event)을 최소화하거나 예방하기 위해 MTX, 시험약과 병용 투여 되었으며, MTX 용량은 임상시험 시작부터 종료 시까지 유지하여 복용할 것을 상기시켰다. 환자는 시험자의 재량으로 시험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 다음과 같은 예비투약 (그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을 수 있다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로]).

- [450] 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가 없는 환자는 6주, 42일 투여 전 사전 충전 주사기 (PFS, Pre-filled syringe)로 투여되는 인플릭시맵 SC와 위약 IV 또는 인플릭시맵 IV와 위약 SC (PFS) 투여군에 무작위로 배정 되었다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 국가, 2주 혈청 CRP 농도 (0.6 mg/dl 이하 또는 0.6 mg/dl 초과) 및 6주 체중 (100 kg 이하 또는 100 kg 초과)에 의해 층화 되었다. 총 357명의 활동성 류마티스 관절염 환자가 등재 되었고, 그 중 343명의 환자가 2개의 임상시험 군에 1:1 비율로 무작위 배정 되었으며, 54주까지 시험약 투여가 이루어졌다. 또한, 30주까지 눈가림을 유지하기 위해 이중 위약 설계가 사용되었다 (표 17).

[451]

[표17]

군 번호	투여량	임상시험용 의약품	투여 방법	환자 수
1군	3 mg/kg	인플릭시맵 IV 100 mg/바이알	2 시간 IV 주입	176 명
2군	120 mg	인플릭시맵 SC 120 mg/PFS	단회 SC 주사	167 명

[452] * PFS, 사전충전 주사기 1군에 배정된 환자의 경우 추가 3회 용량의 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 22주까지 8주 (14 및 22주)마다 투여되었고 위약 SC는 6주 및 이후 28주까지 매 2주마다 투여되었다. 이후 인플릭시맵 IV는 30주에 인플릭시맵 SC (PFS)로 전환되었다. 이후 인플릭시맵 SC (PFS)는 54주까지 투여된다. 2군에 배정된 환자의 경우 첫 인플릭시맵 SC (PFS)가 6주 및 이후 2주마다 투여되었고 54주까지 지속되며, 위약 IV는 6, 14, 그리고 22주에 투여되었다. 인플릭시맵 SC (이중눈가림 기간에는 위약 SC)는 각 시험기관 방문 (6, 14, 22, 24~28[PK 평가를 위해 방문을 하는 환자], 30, 38, 46, 54 주)에서는 의료인이 주사하며, 다른 모든 주 (8, 10, 12, 16, 18, 20, 24~28[PK 평가를 위한 방문을 하지 않는 환자], 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50, 52 주)에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC (이중눈가림 기간에는 위약 SC)를 자가 주사할 수 있었다.

[453] 특정 국가에서는 46주부터 54주까지 2주마다 인플릭시맵 SC가 오토인젝터 (AI, Auto-injector)로 자가투여되다가, 56주부터 64주까지 인플릭시맵 SC (PFS)로 자가투여로 전환되었다. 인플릭시맵 SC (AI)의 사용가능성 (Usability)을 평가하기 위하여 자가투약 전과 후 진단 설문지, 자가투약 진단 체크리스트, 잠재적 위험 체크리스트 평가가 수행되었다.

[454] 파트 2의 임상 평가, 채혈 및 임상시험 종류 방문의 파트 1과 같은 방식으로 이루어지며 평가 일정에 명시된 시점에 채취 및 실시하였다.

[455]

[456] **실시예 2-2. PK-PD 모델링을 통한 효능 평가**

[457] 유도 단계 (0주, 2주)에서 IV 투여 없이 매 2주간격으로 인플릭시맵 (CT-P13) 120mg를 피하 투여할 때, RA 환자군에서 약동학 및 효능 (DAS28)을 평가하기 위한 시뮬레이션을 수행하였다. 0주차, 2주차에 인플릭시맵 IV투여하는 기존 RA 요법 실험군과 0주차부터 인플릭시맵 SC 120mg을 매 2주 간격으로 투여하는 실험군의 약동학 및 효능 (DAS28) 프로파일을 비교하였다. 마지막으로, 두 투여 요법 실험군 사이의 항정 상태 최저혈중농도 (C_{trough})와 효능 (DAS28)을 비교하였다.

[458] 본 CT-P13에 대한 PK-PD 모델링은 이전에 수행된 RA 환자 대상 CT-P13 SC

임상 시험 데이터를 기초로 진행되었다. 구체적으로 PK 및 PK-PD 분석 모델링에 사용된 데이터는 상이한 집단에서 7 개 임상 연구로부터 얻은 데이터에 기초하여 개발되었다. 본 PK-PD 모델링은 체중과, 면역 반응의 출현 효과가 반영된 2-구획 PK 모델로 시간 의존적 방식으로 진행되었다. 최종 PD 모델은 DAS28 반응에 대한 인플릭시맵의 억제 효과를 확인하기 위한 간접-반응 모델이었다. RA 환자로부터 얻은 PK-PD 모델링 시뮬레이션에는 임상 CT-P13 3.1 및 임상 CT-P13 3.5 (n = 992)의 데이터를 사용한 집단 PK-PD 분석이 포함되어 있다.

- [459] 그 결과, 도 4 및 5에 나타난 바와 같이, 본 PK-PD 모델링 결과는 두 투여 요법 실험군간 항정 상태 최저혈중농도 (C_{trough})와 효능 (DAS28)에 있어서 유의한 차이는 없었음을 보여주었다. 0주차부터 인플릭시맵 SC 120mg을 매 2주 간격으로 투여하는 실험군에서 중앙값 최저혈중농도 (C_{trough})가 치료 타겟 혈중 농도인 1 ug/ml보다 높게 측정되었다. IV 및 SC 제형 간 효능의 유사함 (DAS28) 및 타겟 혈중 농도를 만족한 점을 모델링을 통해 확인할 수 있었고, 인플릭시맵 SC 120 mg 용량은 RA 환자 대상에서 최적 용량임을 확증하였다.

[460]

[461] 실시예 2-3. 실제 임상 결과 (3.5 파트 2)

[462] 안전성 평가

[463] 실시예 2-3-1. 이상사례의 요약

[464] 안전성 평가는 파트 2에서의 이차 평가 변수로, 면역원성, 과민반응 모니터링 (지연 과민반응 모니터링 포함), 활력징후 측정 (혈압, 심박수 및 호흡수, 체온 포함), 체중, 인터페론감마 분비검사, 흉부 X-선, B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염 상태, 신체검사 소견, 12-유도 ECG, 이상 사례 (중대한 이상 사례 포함), 특별 관심대상 이상반응 (주입 관련 반응/ 과민반응/ 아나필락시스 반응[투약관련반응], 지연 과민반응, 주사 부위 반응, 감염 및 악성종양), 결핵 징후 및 증상, 임상 실험실 분석, 임신 검사, 이전 및 병용약물, 100 mm 시각 아날로그 척도 (Visual Analogue Scale, VAS)를 이용한 국소 부위 통증 등에 대해 실시 하였다.

[465] 누적 안전성 데이터는 임상시험 종료방문까지 임상약과의 상관 관계 여부와 관련 없이 치료 후 발생한 이상반응 (그리고 심각한 이상반응)이 포함되었으며, 유지 단계 (6주~64주) 동안에 치료 후 발생한 이상사례의 전반적인 요약은 표 18에 제시 되어있다. 전반적으로 622건의 치료 후 이상 사례가 209 (60.9%)명의 환자에서 발생하였고, IV 3 mg/kg 군에서 117 (66.9%)명, SC 120 mg 군에서 92 (54.8%)명 발생하였으며, 양군에서 비슷한 비율을 보였다. 또한, 대부분의 이상 사례의 강도는 1 또는 2 등급으로 나타났다. 모든 이상 사례 중 총 145 (42.3%)명의 환자에서 발생한 이상 사례가 본제와 관련이 있는 것으로 간주 되었다.

[466] 치료 후 중대한 이상 사례는 총 19 (5.5%)의 환자에서 발생하였고, IV 3 mg/kg

군에서 13 (7.4%)명, SC 120 mg 군에서 6 (3.6%)명의 환자에서 발생하였다. 치료 후 중대한 이상 사례의 강도는 거의 대부분 3 등급 또는 더 낮은 등급으로 나타났고, 이 중 본제와 관련 있는 것으로 간주된 환자는 IV 3 mg/kg 군에서 4 (2.3%)명, SC 120 mg 군에서 3 (1.8%)명으로 보고되었다. 또한, 모든 치료 후 중대한 이상 사례 중 연구자 판단에 따라 본제 투여가 중단된 환자는 총 20 (5.8%)명으로 보고되었다 (IV 3 mg/kg 군 14 [8.0%]명; SC 120 mg 군 6 [3.6%]명).

[467] 투약관련반응으로 인한 치료 후 이상 사례 중 주입관련반응 (Infusion related reaction [IRR], Systemic injection reaction [SIR] 포함), 과민증 또는 ана필락시스는 총 15 (4.4%)명의 환자에서 발생하였고, IV 3 mg/kg 군에서 10 (5.7%)명, SC 120 mg 군에서 5 (3.0%)명 발생하였다. 주입관련 반응이 보고된 환자 중 (IV 3 mg/kg 10명; SC 120 mg 2명), 약물에 대한 항체 (ADA)에 양성을 보인 환자는 총 6명이었으며, 그 중 5명이 Nab 양성으로 보고되었다. 투약관련반응으로 보고된 15명의 환자 중 6명이 전 처치(Premedication)을 투여 받았다.

[468] 감염으로 인한 치료 후 이상사례는 IV 3 mg/kg 군에서 60 (34.3%)명, SC 120 mg 군에서 49 (29.2%)명으로 보고되었다.

[469]

[표18]

	IV 3 mg/kg 군 (N=175)	SC 120 mg 군 (N=168)
적어도 1건의 치료 후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	117 (66.9)	92 (54.8)
유관	72 (41.1)	73 (43.5)
무관	77 (44.0)	46 (27.4)
적어도 1건의 치료 후 중대한 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	13 (7.4)	6 (3.6)
유관	4 (2.3)	3 (1.8)
무관	11 (6.3)	3 (1.8)
적어도 1건의 치료 후 이상사례를 경험한 환자 중 임상시험 연구약제 투여를 중단한 환자 수 (%)	14 (8.0)	6 (3.6)
적어도 1건의 투약관련반응으로 인한 치료 후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	10 (5.7)	5 (3.0)
적어도 1건의 주사 부위 반응으로 인한 치료 후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	22 (12.6)	30 (17.9)
적어도 1건의 감염으로 인한 치료 후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	60 (34.3)	49 (29.2)

[470] *각 부분에서 환자가 1건을 초과하여 사례가 보고된 경우, 1건으로 산출 및 가장 심각한 경우만 산출되었음. 각 사례는 관계가 '가능한 (Possible)', '개연성이 있는 (Probable)' 또는 '확실한 (Definite)'으로 정의되는 경우만 유관하다고 판단되었음.

[471] 실시예 2-3-2. 면역원성 평가

[472] 하기 표 19에 보이는 바와 같이, 임상 시험 기간 동안, 약물에 대한 항체 (ADA)에 양성인 SC 120 mg 군 환자의 비율은 IV 3 mg/kg 군의 비율과 비슷하거나 약간 더 낮았다.

[473]

[표19]

방문, n(%)	IV 3 mg/kg 군 (N=175)	SC 120 mg 군 (N=168)
0주		
ADA 양성	7 (4.0)	4 (2.4)
NAb 양성 (ADA 양성 환자 수의 %)	2 (28.6)	0 (0)
6주		
ADA 양성	14 (8.0)	17 (10.1)
NAb 양성 (ADA 양성 환자 수의 %)	9 (64.3)	9 (52.9)
14주		
ADA 양성	64 (36.6)	52 (31.0)
NAb 양성 (ADA 양성 환자 수의 %)	59 (92.2)	41 (78.8)
22주		
ADA 양성	104 (59.4)	82 (48.8)
NAb 양성 (ADA 양성 환자 수의 %)	89 (85.6)	57 (69.5)
30주		
ADA 양성	100 (57.1)	82 (48.8)
NAb 양성 (ADA 양성 환자 수의 %)	84 (84.0)	45 (54.9)
38주		
ADA 양성	95 (54.3)	83 (49.4)
NAb 양성 (ADA 양성 환자 수의 %)	74 (77.9)	52 (62.7)
46주		
ADA 양성	87 (49.7)	75 (44.6)
NAb 양성 (ADA 양성 환자 수의 %)	70 (80.5)	51 (68.0)
54주		
ADA 양성	79 (45.1)	70 (41.7)
NAb 양성 (ADA 양성 환자 수의 %)	64 (81.0)	47 (67.1)
Post-treatment (End of study 방문까지) **		
ADA 양성	129 (73.7)	114 (67.9)
NAb 양성 (ADA 양성 환자 수의 %)	112 (86.8)	85 (74.6)

[474] *약어: Anti-drug antibody (ADA), 약물에 대한 항체; Neutralizing antibody (NAb),

중화 항체**첫 투약 후 End of study (마지막 임상 시험 방문)까지 투약 이후 한 번이라도 약물에 대한 항체와 중화 항체에서 양성으로 확인된 바가 있는 환자로 계산되었다 (단, 투약 이전의 (Baseline 방문) 약물에 대한 항체 또는 중화 항체 결과는 고려되지 않음).

[475]

[476] 실시예 2-3-3. 시각 아날로그 척도 (VAS)를 이용한 국소부위 통증 평가

[477] 시각 아날로그 척도 (VAS)의 범위는 0에서 100 mm이고 높은 점수는 더 심각한 통증을 나타낸다. 하기 표 20에 나타난 바와 같이, 처음 SC 투여를 했을 때 (6주), SC 120 mg 군에서 좀 더 높은 수준의 국소 부위 통증이 관찰 되었다. 그러나 SC 투여가 반복되면서 국소부위 통증은 점점 감소되었고, 양군은 비슷한 수준의 통증이 보고 되었다. SC 120 mg 군의 통증은 46주까지 감소하였다. IV 3 mg/kg 군의 모든 환자들은 30주에 인플릭시맵 SC로 전환되었으며, 30주부터 SC 120 mg 군에 비해 높은 통증이 관찰 되었으나, 이후 46주까지 점차 감소하는 경향을 보였다.

[478]

[표20]

방문통계	IV 3 mg/kg 군 (N=175)	SC 120 mg 군 (N=168)
6주		
환자 수	173	168
평균 (표준편차)	6.54 (12.139)	10.29 (15.285)
중앙값	2.00	4.10
최소값, 최대값	0.0, 72.0	0.0, 81.0
14주		
환자 수	173	166
평균 (표준편차)	7.51 (14.719)	7.30 (11.543)
중앙값	3.00	3.00
최소값, 최대값	0.0, 100.0	0.0, 73.0
30주		
환자 수	160	160
평균 (표준편차)	9.09 (14.752)	7.40 (11.916)
중앙값	3.00	3.00
최소값, 최대값	0.0, 82.0	0.0, 88.0
38주		
환자 수	151	156
평균 (표준편차)	8.53 (13,464)	7.19 (12.730)
중앙값	3.00	3.00
최소값, 최대값	0.0, 76.0	0.0, 100.0
46주		
환자 수	149	151
평균 (표준편차)	7.24 (12.072)	6.50 (9.893)
중앙값	2.10	3.0
최소값, 최대값	0.0, 78.0	0.0, 61.0
54주		
환자 수	145	147
평균 (표준편차)	9.10 (15.276)	7.92 (13.630)

중앙값	3.00	3.00
최소값, 최대값	0.0, 92.0	0.0, 79.0

[479] 치료 효능 평가

[480] 실시예 2-3-4. DAS28에 의해 측정된 질병 활성도

[481] 일차 유효성 평가 변수로 DAS28 (C Reactive Protein; CRP)의 베이스라인 대비 22주의 변화에 따른 임상 반응을 ANCOVA (Analysis of covariance; 공분산분석)를 사용하여 계산하였고, SC 120 mg이 IV 3 mg/kg 보다 열등하지 않음을 입증하였다. DAS28에 의해 측정된 질병 활성도의 최소 제곱 값이 표 21에 요약 되어 있으며, 실제 값과 베이스라인 대비 변화 값은 표 22에 요약 되어있다.

[482] [표21]

군	환자 수	최소 제곱 값 (표준 오차)	그룹 간 차이 (estimate of treatment difference)	95% 신뢰구간
IV 3 mg/kg	168	1.94 (0.209)	0.27	0.02, 0.52
SC 120 mg	162	2.21 (0.221)		

[483]

[표22]

방문통계	IV 3 mg/kg 군		SC 120 mg 군	
	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화
베이스라인				
환자 수	174		165	
평균 (표준편차)	5.863 (0.8090)		6.008 (0.7541)	
2주				
환자 수	172	172	164	164
평균 (표준편차)	4.643 (1.0460)	-1.216 (1.0967)	4.702 (0.9361)	-1.309 (0.9543)
6주				
환자 수	174	174	165	165
평균 (표준편차)	4.112 (1.2105)	-1.751 (1.1498)	3.983 (1.2021)	-2.026 (1.3484)
14주				
환자 수	172	172	164	164
평균 (표준편차)	3.677 (1.2510)	-2.186 (1.2252)	3.483 (1.1996)	-2.522 (1.3637)
22주				
환자 수	168	168	162	162
평균 (표준편차)	3.482 (1.2329)	-2.390 (1.2716)	3.338 (1.0958)	-2.662 (1.2599)
30주				
환자 수	159	159	157	157
평균 (표준편차)	3.521 (1.2339)	-2.344 (1.2746)	3.047 (1.1272)	--2.988 (1.3141)
54주				
환자 수	145	145	145	145
평균 (표준편차)	2.913 (1.1648)	-2.939 (1.2678)	2.796 (1.1414)	-3.243 (1.2855)

[484] 실시예 2-3-5. ACR20, 50, 70 반응 평가

[485] ACR20 (American College of Rheumatology) 반응 평가에 따라 임상 반응을 보인 환자의 비율은 22주까지 IV 3 mg/kg 군과 SC 120 mg 군에서 비슷하게 나타났다 (표 23). 그러나, 30주 때 SC 120 mg 군에서 더 높은 반응율을 보였다 (IV 3 mg/kg 군, 133 [76.4%]명; SC 120 mg 군 142 [86.1%]). IV 3 mg/kg 군 환자가 30주에 SC 제형으로 전환 된 후에 반응율은 약간 더 높았으나 전체적으로 반응률이 점차적으로 증가하는 트렌드를 확인하였다. ACR50 및 ACR70에서도 비슷한 트렌드를 확인하였다.

[486] [표23]

항목방문	IV 3 mg/kg 군 (N=174)	SC 120 mg 군(N=165)
	환자 수 (%)	
ACR20		
2주	57 (32.8)	63 (38.2)
6주	103 (59.2)	107 (64.8)
14주	130 (74.7)	124 (75.2)
22주	137 (78.7)	139 (84.2)
30주	133 (76.4)	142 (86.1)
54주	125 (71.8)	132 (80.0)
ACR50		
2주	19 (10.9)	15 (9.1)
6주	45 (25.9)	47 (28.5)
14주	73 (42.0)	75 (45.5)
22주	90 (51.7)	85 (51.5)
30주	87 (50.0)	106 (64.2)
54주	101 (58.0)	108 (65.5)
ACR70		
2주	7 (4.0)	8 (4.8)
6주	18 (10.3)	19 (11.5)
14주	40 (23.0)	40 (24.2)
22주	49 (28.2)	46 (27.9)
30주	47 (27.0)	68 (41.2)
54주	68 (39.1)	77 (46.7)

[487] 실시예 2-3-6. EULAR 반응 평가

[488] DAS28 (CRP)에 기반하여 분류된 EULAR (European League Against Rheumatism) 반응 평가에서 좋은 또는 중증도 반응을 보인 환자의 비율은 22주까지 각 치료군 간 비슷하게 나타났으나, 30주에는 SC 120 mg 군에서 약간 더 높은 비율을 보였다. 그러나, IV 3 mg/kg 군의 환자들이 30주에 SC 전환 된 후 54주 EULAR 반응율은 각 치료군 간 비슷했다 (표 24).

[489]

[표24]

방문통계	IV 3 mg/kg 군 (N=174)	SC 120 mg 군(N=165)
	환자 수 (%)	
2주		
반응한 환자 수 (%)	103 (59.2)	106 (64.2)
- 중증도 반응	85 (48.9)	97 (58.8)
- 좋은 반응	18 (10.3)	9 (5.5)
6주		
반응한 환자 수 (%)	139 (79.9)	136 (82.4)
- 중증도 반응	94 (54.0)	91 (55.2)
- 좋은 반응	45 (25.9)	45 (27.3)
14주		
반응한 환자 수 (%)	149 (85.6)	147 (89.1)
- 중증도 반응	86 (49.4)	72 (43.6)
- 좋은 반응	63 (36.2)	75 (45.5)
22주		
반응한 환자 수 (%)	156 (89.7)	156 (94.5)
- 중증도 반응	91 (52.3)	80 (48.5)
- 좋은 반응	65 (37.4)	76 (46.1)
30주		
반응한 환자 수 (%)	145 (83.3)	153 (92.7)
- 중증도 반응	83 (47.7)	69 (41.8)
- 좋은 반응	62 (35.6)	84 (50.9)
54주		
반응한 환자 수 (%)	142 (81.6)	139 (84.2)
- 중증도 반응	57 (32.8)	46 (27.9)

- 좋은 반응	85 (48.9)	93 (56.4)
---------	-----------	-----------

[490] 약동학 평가

[491] 실시예 2-3-7. 약동학 파라미터

[492] 0 및 2주에 인플릭시맵 IV 3 mg/kg 투여 후 6주까지 인플릭시맵 투약 전 혈중 농도 평균은 두 군에서 비슷했다. 유지 단계부터는 SC 120 mg 격주 투여 한 SC군의 인플릭시맵 투약 전 혈중 농도 평균이 14주까지 점진적으로 증가하였으며, 14주부터 54주까지 일정한 농도를 유지했다. IV 3 mg/kg 8주 간격 투여 한 IV 군의 인플릭시맵 투약 전 혈중 농도 평균은 14주까지 감소하였고, 14주부터 30주까지 일정한 농도를 유지했다. 인플릭시맵의 정맥 주사와 피하 주사 간의 제형과 투여 주기 (Doing interval) 차이로 인해 30주까지 약동학 프로파일은 다르게 나타났다. 그러나, IV 3 mg/kg 군의 환자들이 30주에 SC로 전환 된 후 평균 혈중 약물 농도 값이 증가하였고 (30주~46주), 54주 농도는 각 치료군 간 비슷했다 (도 6).

[493] CT-P13 3.5 파트 2의 약동학 평가 변수 (AUC_{τ} , C_{max} 및 C_{trough})는 집단 약동학 모델을 사용하여 예측 되었다. SC 120 mg 군의 최대 혈중 약물 농도 (C_{max})와 최저 혈중 약물 농도 (C_{trough})는 22주부터 30주까지 IV 3 mg/kg 군의 C_{max} 보다 평평한(flat) 프로파일을 보였으며, SC 120 mg의 예측 된 최저 혈중 농도 (C_{trough})는 치료 타겟 혈중 농도인 1 $\mu\text{g/ml}$ 보다 높게 측정되었다 (표 25).

[494]

[표25]

파라미터방문통계	IV 3 mg/kg 군 (N=174)	SC 120 mg 군(N=166)
AUC _τ (hr*μg/ml)		
22주		
환자 수	165	162
평균 값 (CV%)	14156.9 (46.3)	5311.5 (45.6)
24주		
환자 수	-	160
평균 값 (CV%)	-	5187.9 (45.3)
26주		
환자 수	-	161
평균 값 (CV%)	-	5273.1 (47.3)
28주		
환자 수	-	160
평균 값 (CV%)	-	5157.2 (46.6)
C _{max} (μg/ml)		
22주		
환자 수	165	162
평균 값 (CV%)	71.597 (16.890)	17.744 (40.868)
24주		
환자 수	-	160
평균 값 (CV%)	-	17.623 (40.732)
26주		
환자 수	-	161
평균 값 (CV%)	-	17.633 (41.102)
28주		
환자 수	-	160
평균 값 (CV%)	-	17.539 (40.631)
예측된 C _{trough} (μg/ml)		
22주		

환자 수	165	162
평균 값 (CV%)	1.486 (168.413)	12.185 (54.246)
24주		
환자 수	-	160
평균 값 (CV%)	-	12.303 (53.957)
26주		
환자 수	-	161
평균 값 (CV%)	-	12.181 (53.421)
28주		
환자 수	-	160
평균 값 (CV%)	-	12.165 (54.582)

- [495] *약어: model predicted area under the concentration-time curve at steady state (22-30주) (AUC_{ss}), 집단 약동학모델을 사용하여 예측된 농도-시간 곡선하면적; model predicted maximum serum concentration (C_{max}), 집단 약동학 모델을 사용하여 예측된 최대 혈중 약물 농도; model predicted trough serum concentration (C_{trough}), 집단 약동학 모델을 사용하여 예측된 최저 혈중 약물 농도; percent coefficient of variation (CV%), 변동 계수**인플릭시맵은 IV 3 mg/kg 군은 인플릭시맵을 8주 간격으로 SC 120 mg 군은 2주 간격으로 투약 받았다. 따라서, IV 3 mg/kg 군의 약동학 변수는 22주, SC 120 mg 군의 약동학 변수는 22, 24, 26, 28주에 대해 계산되었다.

[496]

- [497] 실시예 3. 크론병(CD) 환자의 유지 요법 (Maintenance Therapy)으로서 인플릭시맵의 피하 주사 효능 및 안전성 평가 (3.8 임상)

- [498] 실시예 3-1. 임상 프로토콜

- [499] 이 임상은 무작위배정, 위약 설계, 이중 눈가림, 다기관, 평행군, 제3상 시험이며, 인플릭시맵(CT-P13) SC의 효능, PK, PD, 유용성 및 안전성을 평가하도록 고안되어 있다.

- [500] 이 임상은 스크리닝 기간, 치료 기간 (유도 단계, 유지 단계 및 연장 단계) 및 임상시험 종료방문을 포함한 3가지 연구 기간으로 구성된다.

- [501] 스크리닝 기간: 유도 단계동안 투여 될 인플릭시맵 IV 최초 투여 전 -42일 내지 0일 (최대 6주) 사이에 스크리닝이 수행된다.

- [502] 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험에 등록될 수 있었다.

- [503] * 18세 ~ 75세 사이의 남성 또는 여성인 환자

- [504] * CDAI 점수 220 ~ 450점을 받은 중등도 내지 중증의 활동성 크론병 (Moderately to severely active CD) 환자

- [505] * 회장-결장 크론병 환자에서 내시경 활성화도 점수 (Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease)가 6점 이상이거나, 회장 또는 결장 크론병 환자에서 4점 이상이며 최소 한 구획 이상 궤양 점수가 있는 환자
- [506] * 시험약 첫 투여일 기준 최소 3개월 전에 방사선, 조직검사 또는 내시경검사를 통해 크론병을 진단받은 환자
- [507] * 활동성 크론병에 대한 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제를 통한 적절한 치료를 받았으나 예 반응을 보이지 않았거나, 내약성이 없거나 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 자
- [508] 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험에 등록될 수 없었다.
- [509] * 이전에 2개 이상의 생물학적 제제를 사용했거나, 2개 이상의 Janus kinase (JAK) 억제제를 사용했거나, JAK 억제제와 바이오의약품 모두를 2개 이상 사용한 자
- [510] * 임상 약물 첫 투여 전 (0일) 기준으로 TNF- α 억제제 또는 생물학적 제제를 5 반감기 (Half-life) 이내 사용한 환자
- [511] * 이전에 크론병의 치료를 위해 사용한 TNF- α 억제제에 반응을 보이지 않았거나 내약성이 없었던 환자
- [512] * 이전에 크론병의 치료 또는 다른 질병의 치료를 위해 인플릭시맵을 사용했던 환자
- [513] 치료 기간:
- [514] * 공개 유도 단계 (0주, 2주 및 6주에 투여)
- [515] * 이중 눈가림 유지 단계 (10주부터 54주까지 투여)
- [516] * 공개 연장 단계 (56주부터 102주까지 투여)
- [517] 공개 유도단계에서는 0 일 (0 주차)을 기준으로 모든 선정 기준을 충족하고 배제 기준 중 어느 하나도 충족하지 않은 환자에 한하여 임상시험에 등록되었다. 모든 등록된 환자는 유도 치료로 제0주, 제2주 및 제6주에 방문하여 2시간동안 인플릭시맵 IV (5mg/kg)을 투여 받았다. IV 주입을 통해 3회 전체 용량의 인플릭시맵을 투여 받은 환자 중 CDAI-100 10주차에 반응자로 분류되었으며, 연구자 판단에 따라 안전성에 문제가 없는 환자는 인플릭시맵 SC군 또는 위약 SC를 투여 받도록 제 70일 (10주) 투약 전에 무작위로 배정되었다.
- [518] 투여 배정에 대한 무작위 배정은 아래 기준에 의해 층화되었다:
- [519] * 생물학적 제제 및/또는 JAK 억제제 사전 사용 (사용 또는 미사용)
- [520] * 0 주차에 경구 코르티코스테로이드 치료 사용 (사용 또는 미사용)
- [521] * 10주차에 임상 관해 달성 (CDAI 점수에 의한 관해 달성 또는 미달성)
- [522] 이중 눈가림 유지 단계는 추가 용량의 인플릭시맵 SC 또는 위약 SC로 구성되며, 마지막 용량은 54주에 투여된다.
- [523] * 시험군 1) 2주마다 인플릭시맵SC 120mg: 10주부터 54주까지 PFS를 통해 인플릭시맵SC 120mg 매2주마다 투여
- [524] * 시험군 2) 2주마다 위약 SC: 10주부터 54주까지 PFS를 통해 위약SC

매2주마다 투여

- [525] 공개 연장 단계에서는 54 주까지 유지 단계를 완료하고, 시험자 의견에 따라 지속적인 치료를 통해 혜택을 볼 수 있는 환자는 인플릭시맵 SC 120 mg를 PFS 또는 AI를 통해 투여 받았다. 유지 단계에서 인플릭시맵 SC 240 mg을 투여 받은 환자는 연장 단계에서 동일한 용량을 투여 받았다. 연장단계는 102주까지 지속되었다.
- [526] 배경군에 상관없이 환자가 초기에는 약물에 반응했지만 이 후 그 반응을 상실한 경우, 22주부터 인플릭시맵 SC 240 mg (인플릭시맵 SC 120 mg의 이중 주사[2 회]) 격주 투여로의 용량 조절이 허용되었다. 응답 손실은 CDAI 수치가 220 이상이면서, 100포인트 이상 증가한 것으로 정의된다.
- [527] 환자는 인플릭시맵 IV 투여 30 분 내지 60 분 전에 전 처치 (Premedication)를 받을 수 있으며, 이에 제한되지 않지만, 항히스타민제 (2 내지 4 mg의 클로르페니라민의 등가 용량), 하이드로코르티손, 파라세타몰 그리고/또는 비진정성 항히스타민제 (10mg의 세티리진의 등가 용량)가 임상 기간 동안 시험자 재량에 따라 투여될 수 있다. 환자는 인플릭시맵 SC 투여 시에도 시험자의 재량에 따라 전 처치를 받을 수 있다.
- [528] 임상시험 종료 방문: 마지막 투여 4주 후 임상시험 종료를 위한 마지막 방문을 진행하였다. 10주차에 인플릭시맵 SC 또는 위약 SC로 전환하기 전 연구 치료를 조기에 중단한 환자의 경우, 임상시험 종료 방문은 마지막 인플릭시맵 IV를 투여하고 8 주 후에 이루어졌다.
- [529]
- [530] **실시예 3-2. CD 환자를 위한 PK 데이터 및 PK-PD 모델링**
- [531] 3.8 임상에 사용된 인플릭시맵 투여 용량 및 주기에 대한 근거는 CT-P13 1.6 파트1 임상 시험 결과 및 집단 PK 분석결과를 기반으로 하였다. PK-PD 모델은 건강한 대상자, 강직성 척추염 환자, 류마티스 관절염 및 크론병 환자의 인플릭시맵 정맥 투여 데이터와 크론병 환자, 류마티스 관절염 환자 및 건강한 대상자의 인플릭시맵 피하 투여 데이터를 토대로 하였다 (Clinicaltrials.gov 식별기호 NCT01220518(1.1임상), NCT01217086(3.1임상), NCT02096861(3.4임상), NCT03147248(3.5임상), NCT02883452(1.6임상)).
- [532] 상기와 같은 데이터를 토대로 구축된 PK-PD 모델은 인플릭시맵의 적응증 (류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 또는 강직성 척추염) 환자에 대한 피하 투여 결과를 시뮬레이션하는 데 사용될 수 있다.
- [533] CD 환자에 대한 집단 PK 및 PK-PD 모델링은 적응증 (CD, RA 및 AS)에 대한 안전성 분석뿐만 아니라, CDAI 총 점수까지 분석에 포함 하였다. 최종 PK모델은 인플릭시맵 주입이 발생하는 중앙 구획으로부터 선형 제거 (Linear elimination) 및 중앙 구획으로의 1차 흡수 속도를 갖는 데포 구획을 갖는 2구획 모델로 수행되었다. 질병 지속 시간과 기준선 CDAI 점수 사이의 공변량 관계가 모델에

적용되었다. PK-PD 모델링 검증은 Visual predictive checks (VPC)를 통해 수행되었다.

- [534] 도 7은 최종 PK-PD모델에서 얻은 VPC의 결과, 관찰된 CDAI 점수 (O 표시)와 모델 예측된 CDAI 점수 (검정색 실선)를 비교한 그래프이다. CT-P13 임상 1.6 파트1의 데이터는 제한되어 있으나, 도 7의 결과에서 보이는 바와 같이, VPC는 관찰된 데이터와 시뮬레이션된 데이터가 양호한 일치도를 보임을 확인하였다.

[535]

[536] **실시예 3-3. CD 환자 효능에 대한 노출-반응 평가**

- [537] 시간 경과에 따른 평균 혈청 농도는 도 8에 나타난 바와 같이, 여러 용량 (120mg, 150mg 및 240mg)의 인플릭시맵 SC에 대하여 시뮬레이션 되었다. 모든 시뮬레이션 된 인플릭시맵 SC 용량은 IV 기준 약물보다 10 주에서 30 주까지 꾸준히 높은 최저혈중농도 (C_{trough}) 수준을 유지했으며 이는 CT-P13 1.6 파트 1 결과와 일치했다.

- [538] 또한, 도 9는 상이한 인플릭시맵 SC 용량의 투여 후 예측된 CDAI 점수 사이에 별다른 차이가 예상되지 않음을 확인하였다.

- [539] 시뮬레이션 결과를 토대로 120mg, 150mg 및 240mg 세 가지 SC 투여 용량 모두 10 주에서 30 주까지 꾸준히 높은 최저혈중농도 (C_{trough}) 수준을 유지하므로, 모두 적합한 용량으로 판단된다. 그 중 약물 노출이 가장 적으면서 원하는 수준의 효능을 달성하기 위한 가장 효율적인 용량은 120mg으로 확인된다. 또한, CT-P13 1.6 파트 1 임상시험에서 인플릭시맵 SC 120 mg 코호트 집단에서 안전성 문제가 관찰되지 않았으며, Anti-drug antibodies (ADA) 또는 Neutralizing Antibodies (Nab) 양성 환자 수는 인플릭시맵 SC 120 mg 코호트에서 가장 낮았다. 따라서, 본 발명자들은 후속 CT-P13 3.8 임상을 위해 10 주부터 2 주마다 인플릭시맵 120 mg의 투여하는 투여법을 제안한다.

[540]

[541] **실시예 3-4. 첫 피하 투여 시점의 근거 (10 주차)**

- [542] 제안한 투여법에서 IV 유도 기간동안 투여법은 기존 승인된 인플릭시맵 투여법과 동일하다. 0, 2, 6주에 약 2시간에 걸쳐 5mg/kg의 IV 투여를 받는다. 그 후 SC 투여는 6주차 마지막 IV 유도 용량 투여 후, 4주 후인 10주차에 SC 투여를 시작한다. 첫 SC 투여를 시작하는 시점은 최저혈중농도 (C_{trough}) 수준이 SC 투약 요법 전반에 걸쳐 항정 상태 혈장 농도에 가깝게 유지되도록 해야 한다.

- [543] PK 모델링 데이터에 기초하여, 1차 SC 투여를 진행하기에 최적의 시점을 찾기 위한 시뮬레이션이 수행되었다. 인플릭시맵 혈장 농도 ($\pm$ SD) 프로파일의 시뮬레이션 결과에 따르면, 마지막 IV 유도 4 주 후인 10 주차는 0 주, 2 주 및 6 주차에 3 회 IV 유도 투여 후의 평균 혈장 농도와 가장 밀접하게 정렬되었을 때였다. 10주차에 SC를 투여하여 2주 간격으로 투여할 때, 인플릭시맵 SC의 유지 기간 동안 항정 상태의 최저혈중농도 (C_{trough})가 예상되고 PK 농도의 변동이 가장 적은 것을 확인할 수 있었다 (도 8 참조). 따라서, 10 주차에 SC 투여를 시작하면

연구 전체에 걸쳐 예측된 평균 최저혈중농도 (C_{trough})가 유지되면서 항정 상태에 빠르게 도달하는 데 도움이 될 것으로 확인되었다.

[544] 결론적으로, PK-PD 모델링 및 시뮬레이션의 결과를 통해, CD 환자에서 CT-P13 SC의 모든 투여 요법이 예상치 못한 안전 사고없이 충분한 효능을 달성함을 확인하였다. CD 환자군에 향후 적용하기 위한 최적의 인플릭시맵 SC 투여 요법을 확인하기 위하여 시뮬레이션이 성공적으로 이용되었다.

[545] CD 환자에 대한 후속 시뮬레이션 연구를 통해, 2 주마다 120mg의 인플릭시맵 SC를 투여하는 투여 방법이 가장 적합한 것으로 보인다. 따라서, 본 발명인은 0 주, 2 주 및 6 주에 5 mg/kg의 IV 유도 용량을 제안하고, 이어서 10 주에 SC 투여를 시작하여 2 주마다 120 mg의 SC 유지 요법을 제안한다.

[546]

[547] 실시예 4. 궤양성 대장염(UC) 환자의 유지 요법(Maintenance Therapy)으로서 인플릭시맵의 피하 주사 효능 및 안전성 평가 (3.7 임상)

[548] 실시예 4-1. 임상 프로토콜

[549] 이 임상은 무작위, 위약 설계, 이중 눈가림, 다기관, 평행군, 제3상 시험이며, 인플릭시맵 SC의 효능, PK, PD 및 안전성을 평가하도록 고안되어 있다.

[550] 이 임상은 스크리닝 기간, 치료 기간 (유도 단계, 유지 단계 및 연장 단계) 및 임상시험 종료 방문을 포함한 3가지 연구 기간으로 구성된다.

[551] 스크리닝 기간: 유도 단계동안 투여된 인플릭시맵 IV 최초 투여 전 -42일 내지 0일 (최대 6주) 사이에 스크리닝이 수행되었다.

[552] 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험에 등록될 수 있었다.

[553] * 18세 ~ 75세 사이의 남성 또는 여성인 환자

[554] * 변형된 Mayo score 5 ~ 9 점을 받은 중증도 내지 심한 활성 UC (Moderately to severely active UC) 환자

[555] * 내시경 또는 방사선 그리고 조직학적 검사를 통해 궤양성 대장염을 진단받은 경우

[556] * 활동성 궤양성 대장염에 대한 치료를 받았으나 코르티코스테로이드 및/또는 6-머캅토피리딘 또는 아자치오프린 등 보편적인 치료 약제에 대해 반응을 보이지 않았거나, 내약성이 없거나 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 경우

[557] 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험에 등록될 수 없었다.

[558] * 2개 이상의 생물학적 제제 또는 2개 이상의 JAK 저해제 또는 2개 이상의 생물학적제제 그리고 JAK 저해제를 투여한 경험이 있는 환자

[559] * 임상 약물 첫 투여 전 (0일), TNF- α 억제제 또는 생물학적 제제가 혈청 내 검출 가능하거나, 5 반감기 (half-life) 이내인 환자.

[560] * UC 치료를 위한 TNF- α 억제제를 투여하였으나 반응을 보이지 않았거나, 내약성이 없는 환자

[561] * UC 또는 다른 질병 치료를 위해 인플릭시맵을 투여한 경험이 있는 환자

[562] 치료 기간:

- [563] * 공개 유도 단계 (0주, 2주 및 6주에 투여)
- [564] * 이중 눈가림 유지 단계 (10주부터 54주까지 투여)
- [565] * 공개 연장 단계 (56주부터 102주까지 투여)
- [566]
- [567] 공개 유도단계에서는 0 일 (0 주차)을 기준으로 모든 선정 기준을 충족하고 배제 기준 중 어느 하나도 충족하지 않은 환자에 한하여 임상시험에 등록되었다. 모든 등록된 환자는 유도 치료로 제0주, 제2주 및 제6주에 방문하여 2시간동안 인플릭시맵 IV (5mg/kg)을 투여 받았다. IV 투여를 통해 3회 전체 용량의 인플릭시맵을 투여 받은 환자 중 10주차에 Mayo score를 통한 응답자로 분류된 환자 중 시험자의 재량에 따라 안전성 문제가 없는 환자에 한하여, 인플릭시맵 SC 또는 위약 SC를 투여 받도록 제70일 (제10주) 투약 전에 무작위로 배정하였다.
- [568]
- [569] 투여 배정에 대한 무작위 배정은 아래 기준에 의해 층화되었다:
- [570] * 생물학적 제제 및/또는 JAK 저해제 사용 경험 (사용 또는 미사용)
- [571] * 0 주차에 경구 코르티코스테로이드 치료 사용 (사용 또는 미사용)
- [572] * 10주차에 임상 관해 달성 (변형된 Mayo 점수에 의한 관해 달성 또는 미달성)
- [573] 이중 눈가림 유지 단계는 추가 용량의 인플릭시맵 SC 또는 위약 SC로 구성되며, 마지막 용량은 54주 이전에 투여된다.
- [574] * 시험군 1. 2주마다 인플릭시맵SC 120mg: 10주부터 54주까지 PFS를 통해 인플릭시맵SC 120mg 매 2주마다 투여
- [575] * 시험군 2. 2주마다 위약 SC: 10주부터 54주까지 PFS를 통해 위약SC 매 2주마다 투여
- [576] 공개 연장 단계에서는 54 주까지 유지 단계를 완료하고, 시험자의 의견에 따라 지속적인 치료를 통해 혜택을 볼 수 있는 환자는 공개 연장 단계까지 임상시험이 지속되었다. 연장 단계 투여는 56 주차에 시작하여, 102 주차까지 진행되었다. 인플릭시맵 SC 120 mg 또는 위약 SC를 투여한 환자는 54 주차에 인플릭시맵 SC 120 mg을 투여 받았다. 54 주차에 인플릭시맵 SC 240 mg을 투여 받은 환자는 연장 단계에서 동일한 용량을 투여 받았다.
- [577] 배정군에 상관 없이 환자가 초기에는 약물에 반응했지만, 이후 그 반응을 상실한 경우, 22주부터 시작하여 2주마다 인플릭시맵 SC 240 mg (인플릭시맵 SC 120 mg의 이중 주사[2 회])으로의 용량 증가가 허용 되었다. 응답 손실은 다음 중 하나로 정의된다: 변형된 Mayo score가 10주 대비 2점 이상 그리고 30%이상 증가, 그리고 전체 점수가 5점 이상, 그리고 내시경 점수가 2점 이상
- [578] 환자는 인플릭시맵 IV 투여 시작 30 분 내지 60 분 전에 전 처치 (Premedication)를 받을 수 있으며, 이에 제한되지 않지만, 항히스타민제 (2 내지 4 mg의 클로르페니라민의 등가 용량), 하이드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 비 진정성 항히스타민제 (10 mg의 세티리진의 등가 용량)가 임상 기간 동안 시험자

제량에 따라 투여 될 수 있다. 환자는 피하주사 투여 시에도 시험자의 제량에 따라 전 처치를 받을 수 있다.

- [579] 임상시험 종료 방문: 마지막 투여 4주 후 임상시험 종료를 위한 마지막 방문을 진행하였다. 10주차에 인플릭시맵 SC 또는 위약 SC로 전환하기 전 연구 치료를 조기에 중단한 환자의 경우, 임상시험 종료 방문은 마지막 인플릭시맵 IV를 투여 8 주 후에 이루어졌다.

[580]

[581] 실시예 4-2. UC 환자를 위한 PK 데이터 및 PK-PD 모델링

- [582] 3.7 임상에 사용된 CT-P13 투여 용량 및 주기에 대한 근거는 CT-P13 1.6 파트1 임상 시험 결과를 기반으로 하였다. 약동학-약력학 모델은 건강한 대상자, 강직성 척추염 환자, 류마티스 관절염 및 크론병 환자의 CT-P13 정맥 투여 데이터와 크론병 환자, 류마티스 관절염 환자 및 건강한 대상자의 CT-P13 피하 투여 데이터를 토대로 하였다 (Clinicaltrials.gov 식별기호 NCT01220518(1.1임상), NCT01217086(3.1임상), NCT02096861(3.4임상)).

- [583] 상기와 같은 데이터를 토대로 구축된 PK-PD 모델은 인플릭시맵의 적응증 (류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 또는 강직성 척추염) 환자에 대한 피하 투여 결과를 시뮬레이션하는 데 사용될 수 있다.

- [584] UC 환자에 대한 집단 PK 및 PK-PD 모델링은 적응증 (CD, RA 및 AS)에 대한 안전성 분석뿐만 아니라, Mayo score까지 분석에 포함 하였다. 최종 PK모델은 인플릭시맵 주입이 발생하는 중앙 구획으로부터 선형 제거 (Linear elimination) 및 중앙 구획으로의 1차 흡수 속도를 갖는 데포 구획을 갖는 2구획 모델로 수행되었다. 질병 지속 시간과 기준선 Mayo score 사이의 공변량 관계가 모델에 적용되었다.

[585]

[586] 실시예 4-3. UC 환자 데이터에서 효능에 대한 노출-반응 평가

- [587] 시간 경과에 따른 평균 혈청 농도는 도 10에 나타난 바와 같이, 여러 용량 (120mg 및 240mg)의 인플릭시맵 SC에 대하여 시뮬레이션 되었다. 모든 시뮬레이션 된 인플릭시맵 SC 용량은 IV 기준 약물보다 10 주에서 30 주까지 꾸준히 높은 최저혈중농도 (C_{trough}) 수준을 유지했으며 이는 CT-P13 1.6 파트 1 및 2 결과와 일치했다.

- [588] 또한, 도 11은 상이한 인플릭시맵 SC 용량의 투여 후 예측 된 Mayo score 사이에 별다른 차이가 예상되지 않았고, 120mg 및 240mg 용량 모두에서 유사한 효과를 확인할 수 있었다.

- [589] 시뮬레이션 결과를 토대로 120mg, 240mg SC 투여 용량 모두 항정 상태를 포함한 10주에서 54주까지 꾸준히 높은 최저혈중농도 (C_{trough}) 수준을 유지하므로, 모두 적합한 용량으로 판단 된다. 그 중 약물 노출이 가장 적으면서 원하는 수준의 효능을 달성하기 위한 가장 효율적인 용량은 120mg으로

확인된다. 또한, CT-P13 1.6 파트 1 임상시험에서 인플릭시맵 SC 120 mg 코호트 집단에서 안전성 문제가 관찰되지 않았으며, Anti-drug antibodies (ADA) 또는 Neutralizing Antibodies (Nab) 양성 환자 수는 인플릭시맵 SC 120 mg 코호트에서 가장 낮았다. 따라서, 본 발명자들은 후속 CT-P13 3.7 임상을 위해 10 주부터 2 주마다 인플릭시맵 120 mg의 투여하는 투여법을 제안한다.

청구범위

- [청구항 1] 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, TNF α 관련 질환의 치료 방법으로, 환자에게 60 내지 300 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1 내지 8주 간격으로 피하 투여하는, 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, TNF α 관련 질환은 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 환자에게 80 내지 100 mg, 110 내지 130 mg, 170 내지 190 mg 또는 230 내지 250 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 환자의 상태가 호전되지 않거나 치료 반응이 손실되었을 경우, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량을 증량하여 투여하는, 방법.
- [청구항 5] 제2항에 있어서, TNF α 관련 질환은 류마티스 관절염인, 방법.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 환자에게 90 내지 180 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 환자에게 90 mg, 120 mg, 또는 180 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 8] 제2항에 있어서, TNF α 관련 질환은 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 환자에게 120 내지 240 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 환자에게 120 mg, 150mg, 180 mg 또는 240 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 11] 제1항에 있어서, 환자에게 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 간격으로 투여하는, 방법.
- [청구항 12] 제11항에 있어서, 환자에게 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2주 또는 4주 간격으로 투여하는, 방법.
- [청구항 13] 제1항에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 질환 완화 항류마티스 약제 (DMARD), 스테로이드 및 면역억제제로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상과 병용 투여되는, 방법.
- [청구항 14] 제13항에 있어서, 상기 질환 완화 항류마티스 약제 (DMARD)는 메토트렉세이트 (Methotrexate), 레플루노미드 (Leflunomide), 설파살라진

(Sulfasalazine) 및 하이드록시클로로퀸 (Hydroxychloroquine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,
 상기 스테로이드는 코르티코스테로이드, 당질 코르티코이드, 코르티솔, 무기질코르티코이드 및 알도스테론으로 이루어지는 군에서 선택된 것이며,
 상기 면역억제제는 아자치오프린, 6-머캅토피린, 사이클로스포린A, 타크로리무스, 마이코페노릭산, 브레디닌, mTOR 억제제 및 항림프구 항체로 이루어지는 군에서 선택된 것인, 방법.

[청구항 15] 제1항에 있어서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적어도 1회 이상 정맥 투여 받은 환자인, 방법.

[청구항 16] 제15항에 있어서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2회 또는 3회 정맥 투여 받은 환자인, 방법.

[청구항 17] 제15항에 있어서,
 a) 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 피하 투여 전 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2회 정맥 투여 받고,
 b) 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을 가진 환자의 경우, 피하 투여 전 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2회 또는 3회 정맥 투여 받은 환자인, 방법.

[청구항 18] 제15항에 있어서, 환자는 피하 투여 전,
 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 0주차와 2주차에 2회 정맥 투여 받은 환자이거나,
 0주차, 2주차 및 6주차에 3회 정맥 투여 받은 환자인, 방법.

[청구항 19] 제15항에 있어서, 환자는 1회당 1 내지 10 mg/kg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여 받은 환자인, 방법.

[청구항 20] 제19항에 있어서, 환자는 1회당 3 내지 5 mg/kg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여 받은 환자인, 방법.

[청구항 21] 제20항에 있어서,
 a) 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 1회당 3 mg/kg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여 받고,
 b) 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을 가진 환자의 경우, 1회당 5 mg/kg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 투여 받은 환자인, 방법.

[청구항 22] 제15항에 있어서, 최종 정맥 투여 후, 2 내지 8주째에 최초 피하 투여가 수행되는, 방법.

[청구항 23] 제22항에 있어서, 최종 정맥 투여 후, 4주째에 최초 피하 투여가 수행되는, 방법.

- [청구항 24] 제1항에 있어서, 환자에게 피하 투여한 후, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough})가 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되는, 방법.
- [청구항 25] 제24항에 있어서,
 a) 류마티스 관절염 질환을 가진 환자의 경우, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough})가 1 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되고,
 b) 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환을 가진 환자의 경우, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 최저혈중농도(C_{trough})가 5 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되는, 방법.
- [청구항 26] 제1항에 있어서,
 피하 투여 후 환자는 하기 특성 중 하나 이상을 가지는, 방법:
 a) DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints)이 적어도 2.0 이상 감소; 또는
 b) CDAI (Crohn's disease activity index)가 적어도 70 이상 감소.
- [청구항 27] 제1항에 있어서,
 피하 투여 전 환자는 하기 특성 중 하나 이상을 가지는, 방법:
 a) 메토트렉세이트를 포함하는 질환 완화 항류마티스 약제 (Disease-modifying anti rheumatic drugs, DMARD)에 대한 반응이 불충분한 환자;
 b) 기존에 메토트렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 환자;
 c) 보편적인 치료에 적절한 반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및 염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 환자; 또는
 d) 메토트렉세이트, 시클로스포린 (Cyclosporine) 또는 피부광화학요법 (psoralen ultraviolet A therapy, PUVA)을 포함하는 전신적 요법에 반응하지 않거나, 금기이거나, 불내성을 지닌 환자.
- [청구항 28] 제1항에 있어서,
 피하 투여 전 환자는 하기 특성 중 하나 이상을 가지는, 방법:
 a) 코르티코스테로이드제 (Corticosteroid), 6-머캅토피린 (6-Mercaptopurine), 아자치오프린 (Azathioprine) 또는 면역억제제의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 그러한 요법에 대하여 불내성을 갖는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 환자; 또는
 b) 항생제, 배출법, 또는 면역억제 치료를 포함하는 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 환자.
- [청구항 29] 제1항에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,
 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및
 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산

서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 것인, 방법.

[청구항 30] 제1항에 있어서, 항-TNF α 항체는 인플릭시맵인, 방법.

[청구항 31] 제1항에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물은 (A) 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 90 내지 180 mg/ml; (B) 폴리소르베이트 0.02 내지 0.1 %(w/v); (C) 소르비톨 1 내지 10 %(w/v); 및 (D) 아세테이트를 포함하는 완충제 1 내지 50 mM을 포함하는, 방법.

[청구항 32] 제1항에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물은 프리-필드 시린지 (Pre-filled syringe) 또는 자동 주사기 (Auto-injector)에 충전되어 환자에게 투여되는, 방법.

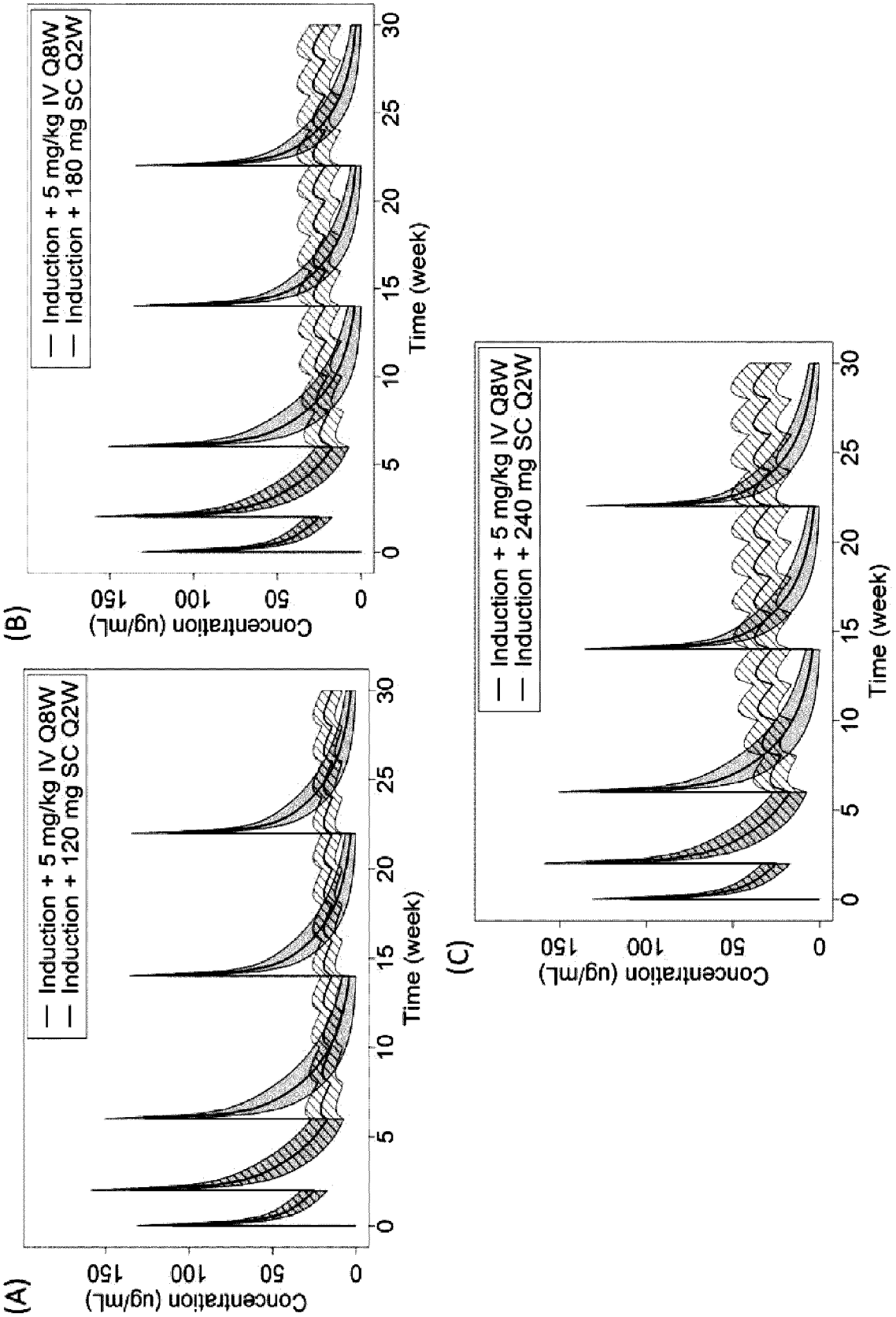
[청구항 33] 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 TNF α 관련 질환 치료용 약제학적 조성물로, 60 내지 300 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1 내지 8주 간격으로 피하 투여하는, TNF α 관련 질환 치료용 약제학적 조성물.

[청구항 34] (a) 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물; 및

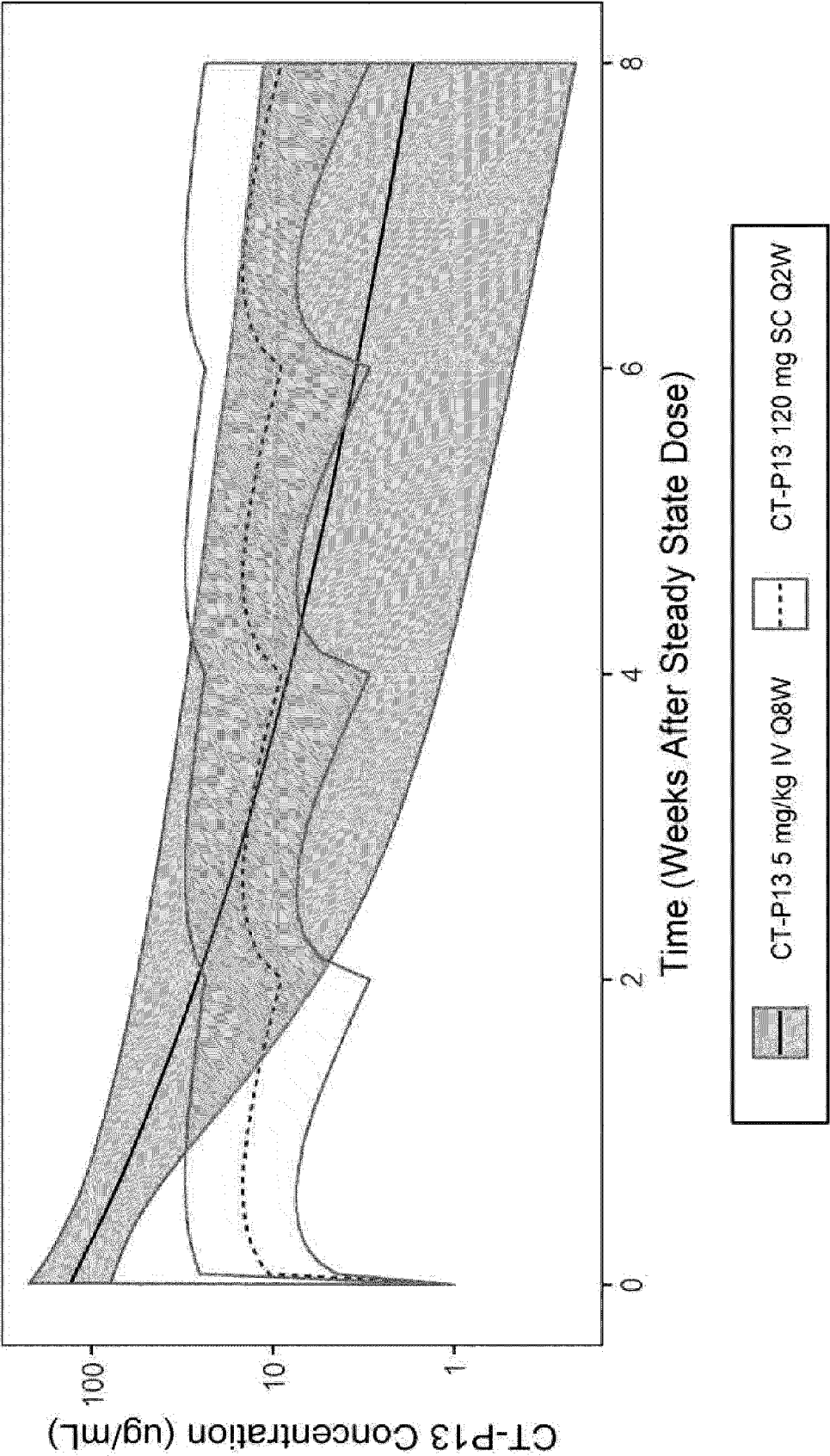
(b) TNF α 관련 질환 환자의 치료를 위해, 60 내지 300 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1 내지 8주 간격으로 피하 투여할 것을 지시하는 지침을 포함하는 키트.

[청구항 35] 환자에게 투여되어 TNF α 관련 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도로, 60 내지 300 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 피하 투여되는, 용도.

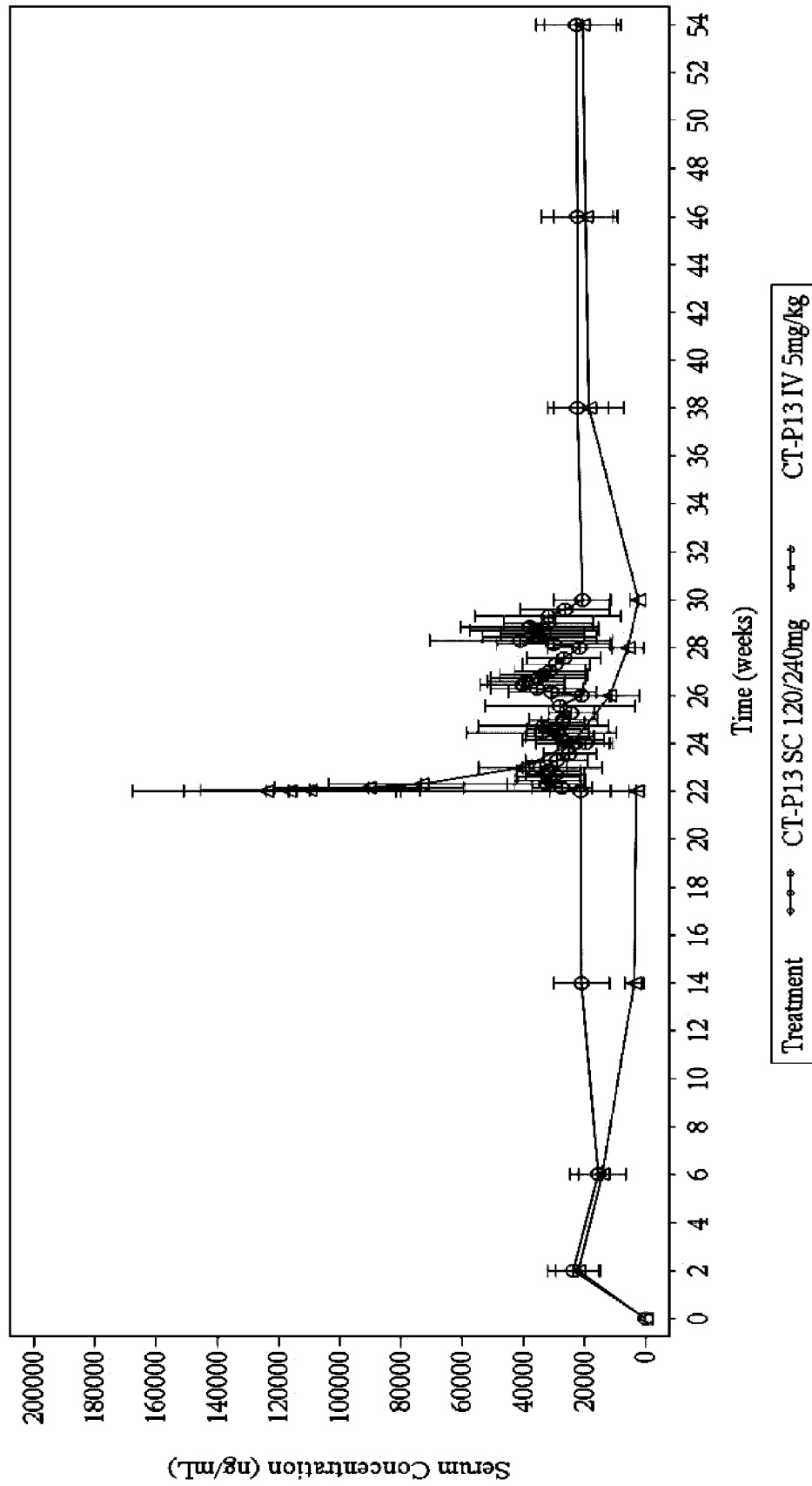
[51]



[도2]

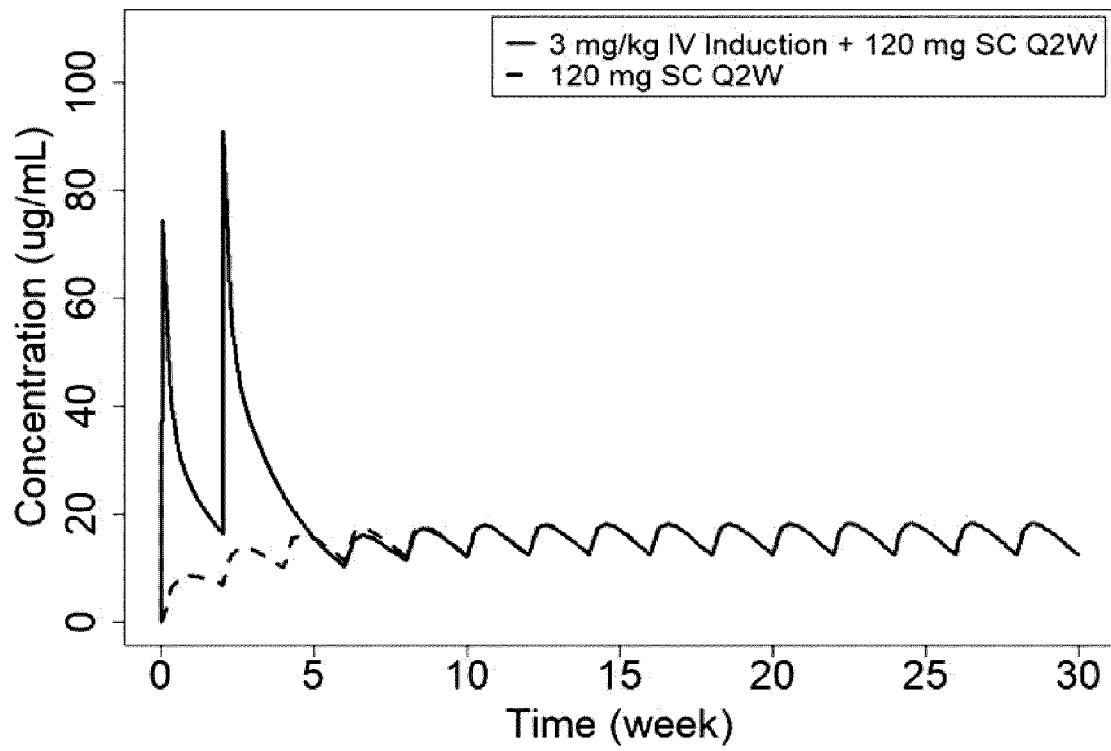


[도3]

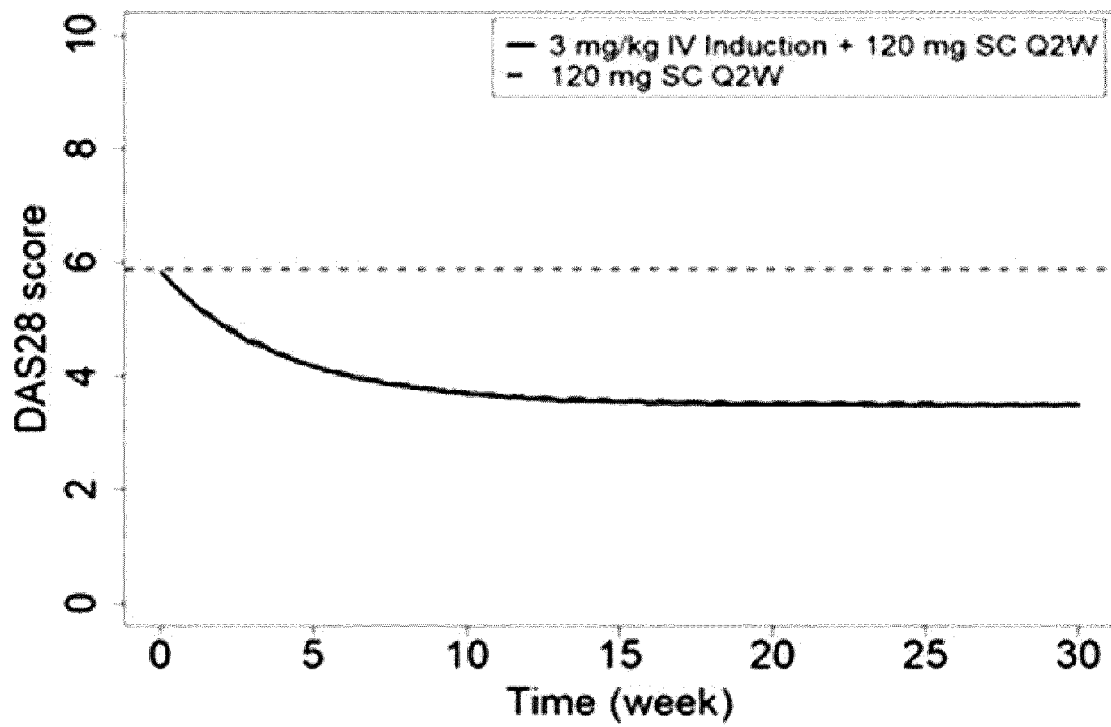


[도4]

(A)

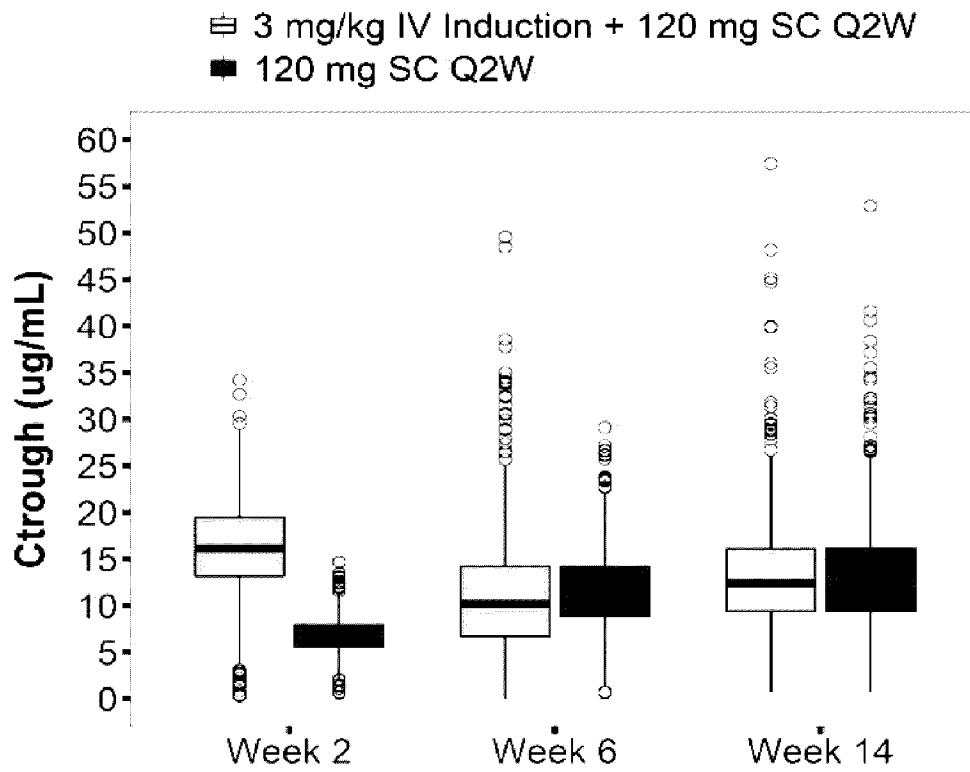


(B)

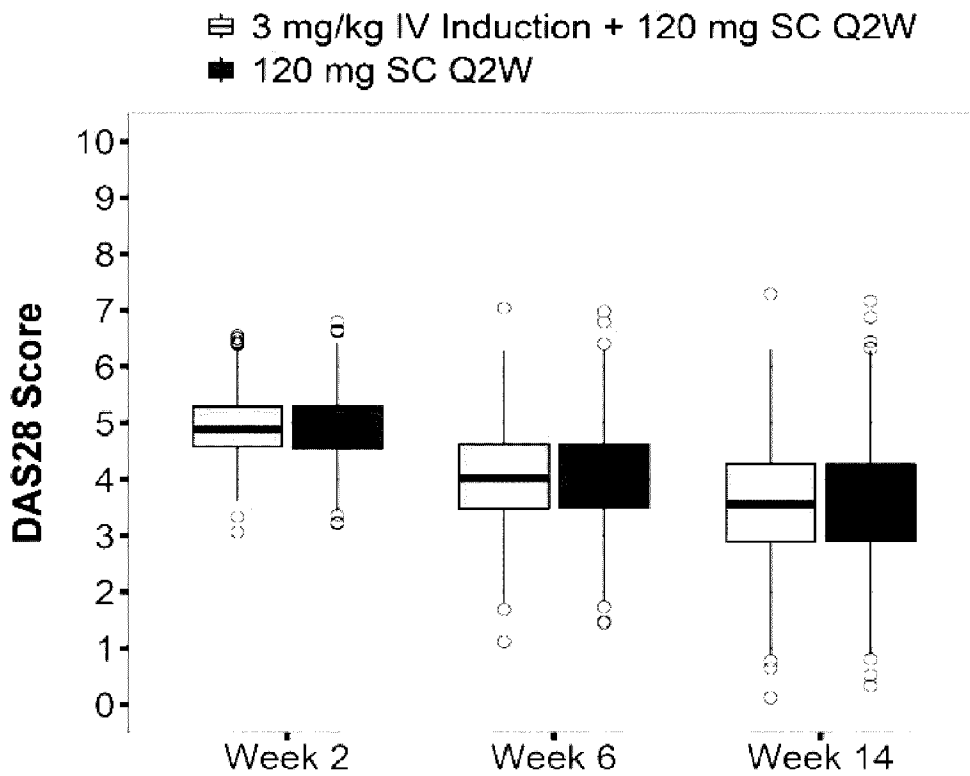


[도5]

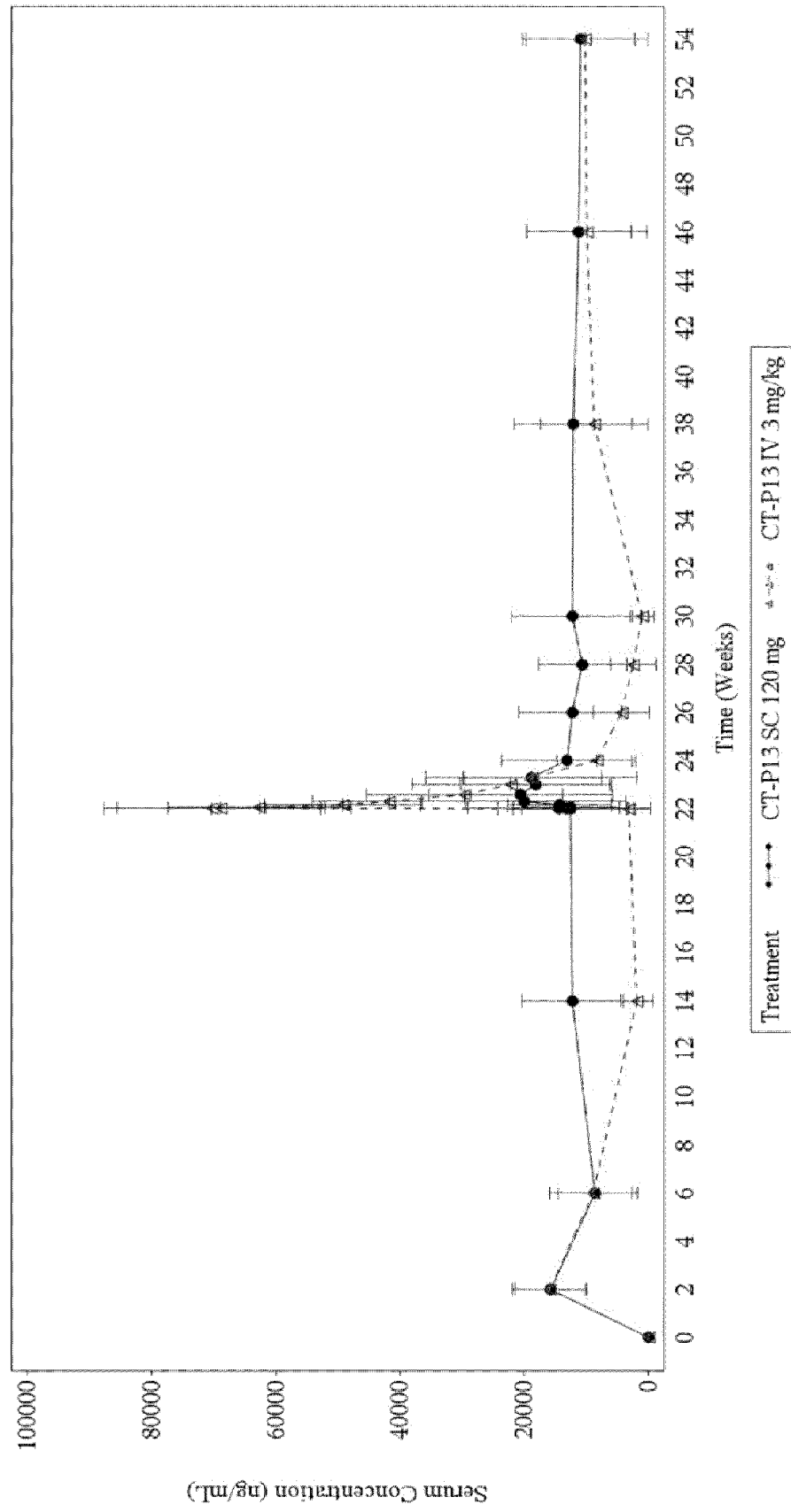
(A)



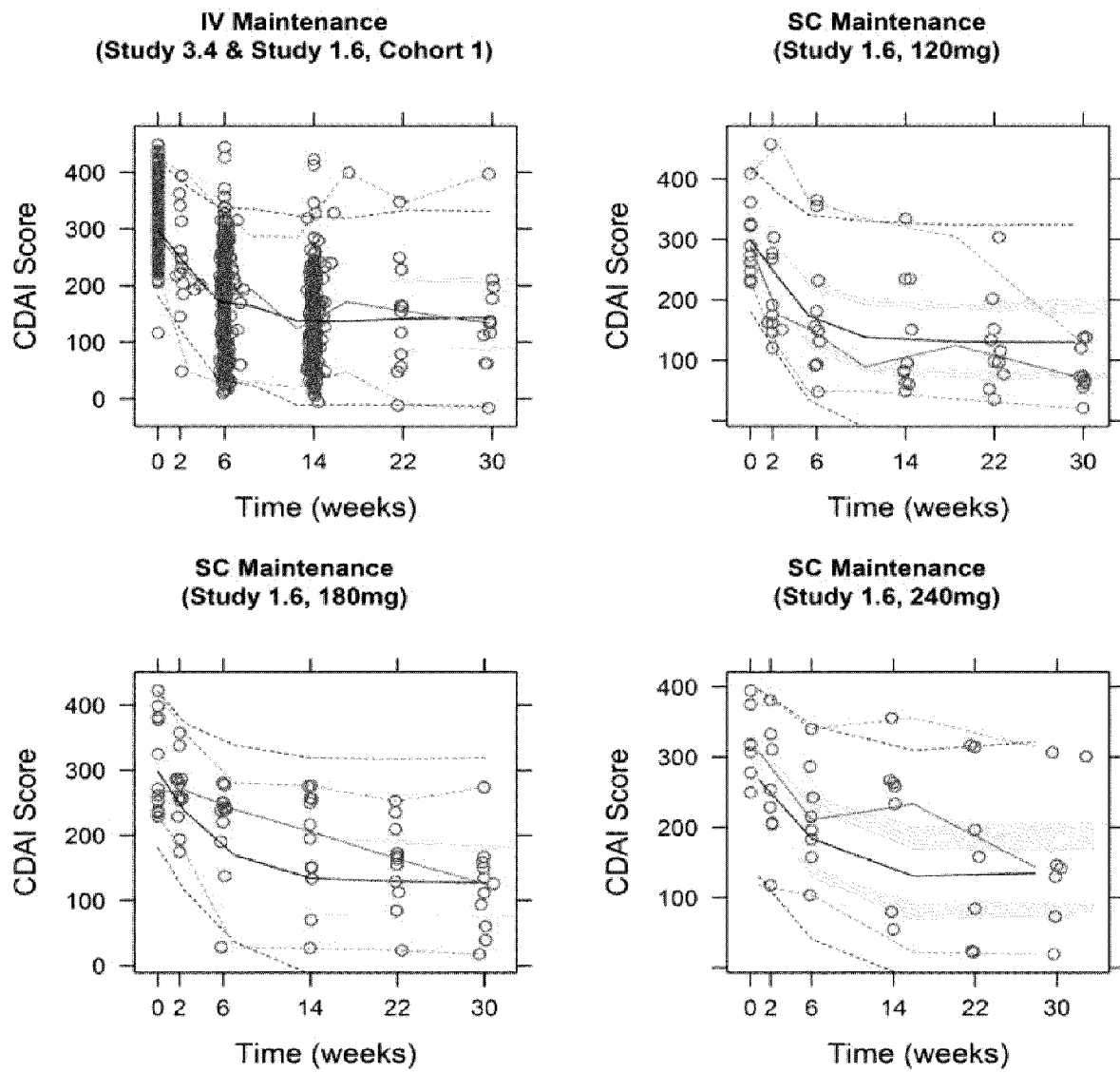
(B)



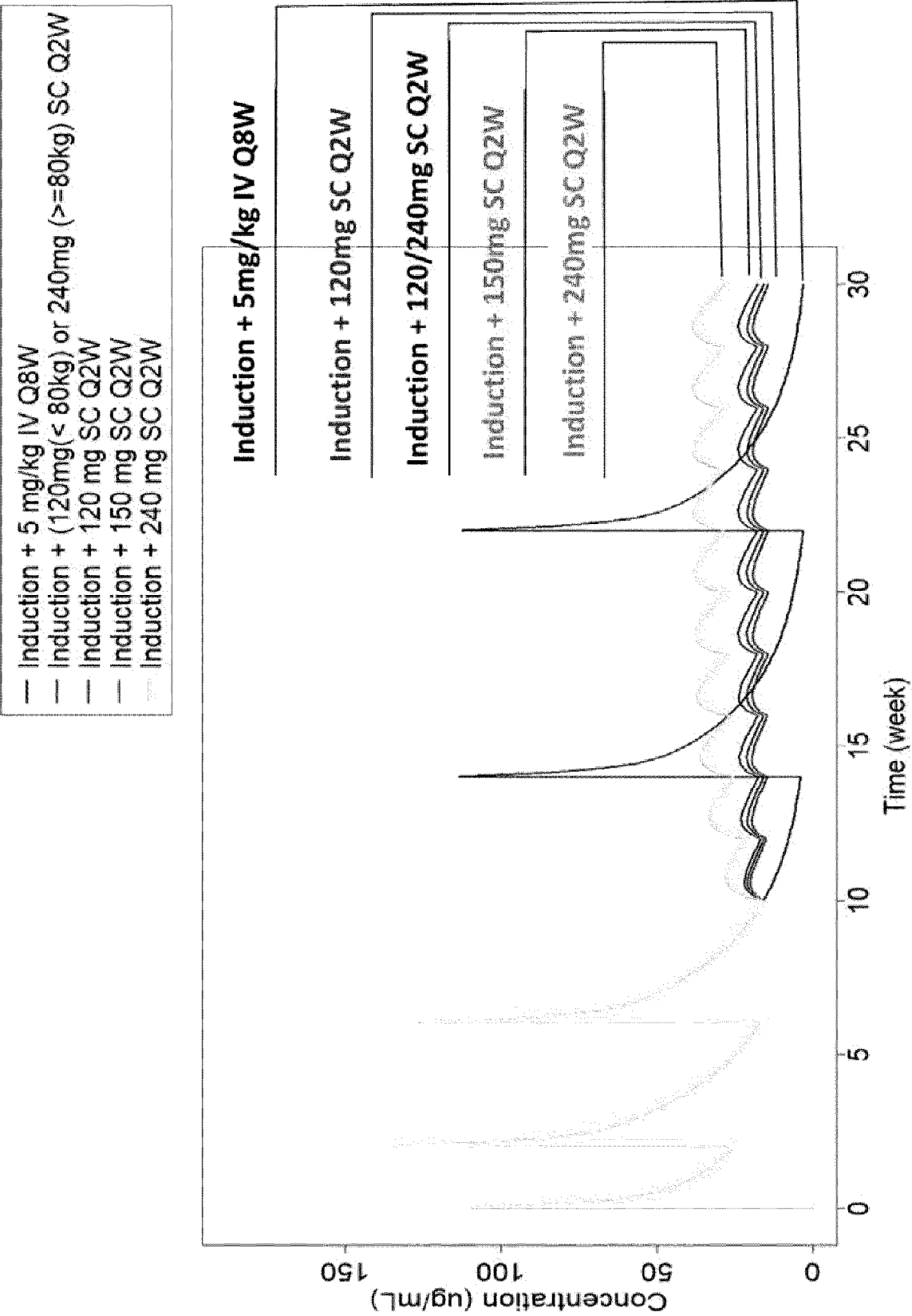
[도6]



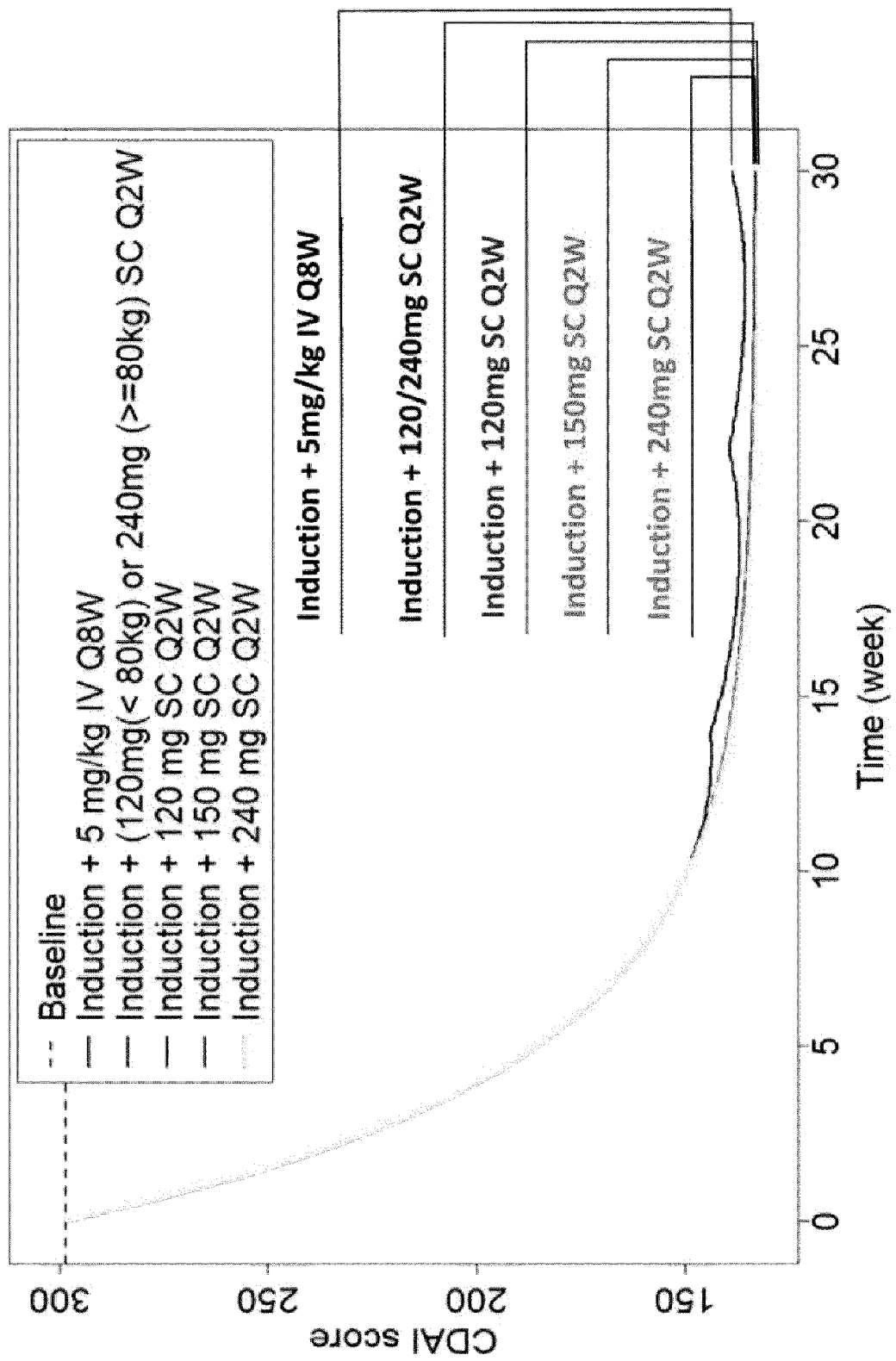
[도7]



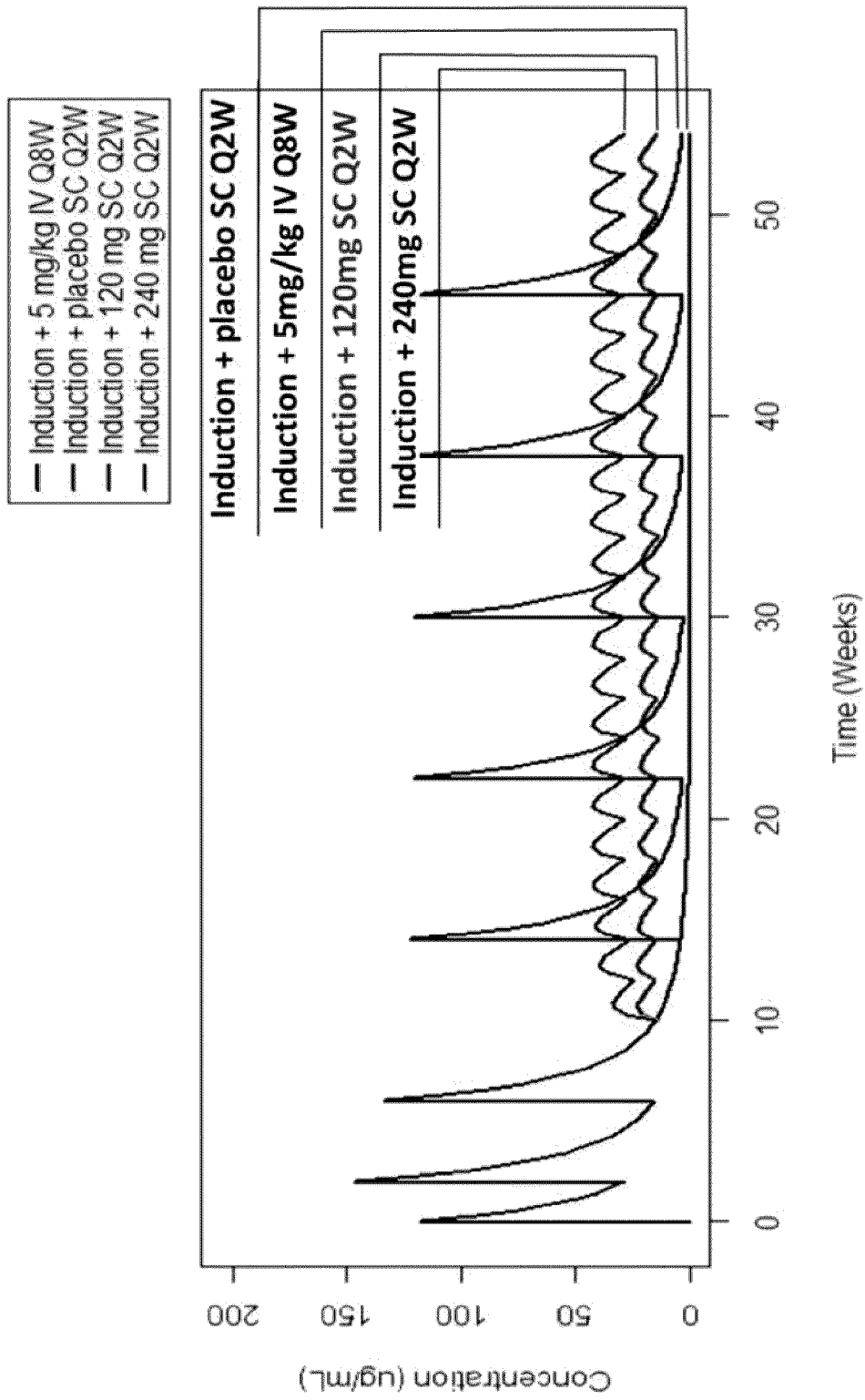
[도8]



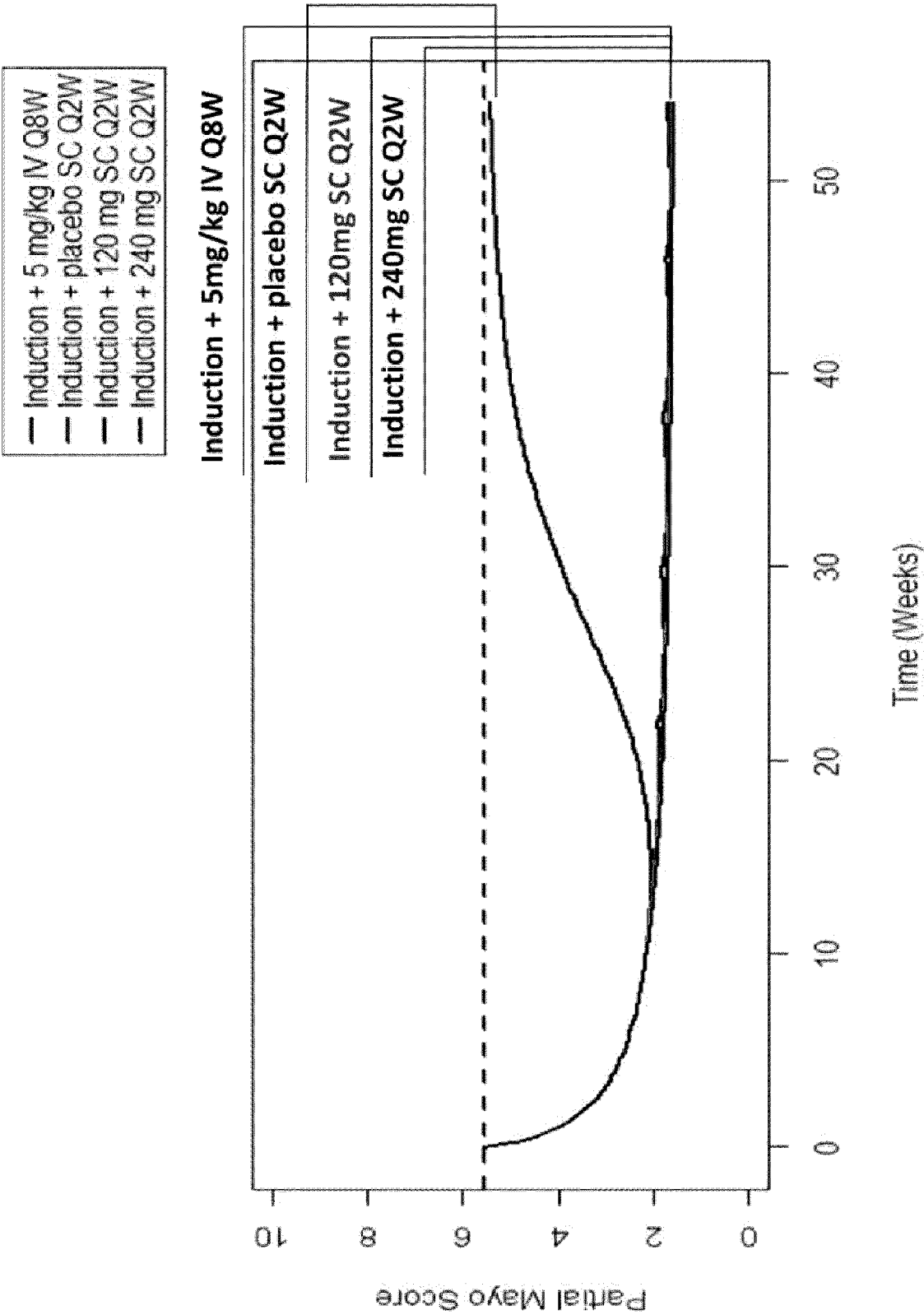
[도9]



[도10]



[도11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/002886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/395(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, C07K 16/24(2006.01)i, A61K 39/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 39/395; A61K 47/14; A61K 47/18; A61K 49/00; A61P 17/00; A61P 19/02; C07K 16/18; C07K 16/24; A61K 9/00; A61K 39/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: anti-TNF α antibody, infliximab, subcutaneous(SC)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2010-0075698 A (ABBOTT BIOTECHNOLOGY LTD.) 02 July 2010 See abstract; claims 1-9.	33-35
X	WO 2007-024705 A2 (ABBOTT BIOTECHNOLOGY LTD.) 01 March 2007 See abstract; claims 1-2, 14.	33-35
X	KR 10-1378873 B1 (ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD.) 28 March 2014 See abstract; claims 1, 6-7, 17.	33-35
A	KR 10-2014-0018299 A (ABLYNX N.V.) 12 February 2014 See abstract; claim 1.	33-35
PX	KR 10-2019-0024809 A (CELLTRION, INC.) 08 March 2019 See abstract; claims 1-30.	33-35



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 JUNE 2020 (30.06.2020)

Date of mailing of the international search report

30 JUNE 2020 (30.06.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/002886

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-32**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-32 pertain to a method for treatment of the human body, including a step for direct treatment of the human body, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0075698 A	02/07/2010	AR 034429 A1	25/02/2004
		AR 077572 A2	07/09/2011
		AR 090099 A2	22/10/2014
		AU 2002-314922 B2	15/05/2008
		AU 2002-314922 C1	09/11/2017
		BG 108514 A	30/04/2005
		BG 111719 A	30/06/2014
		BG 66459 B1	31/10/2014
		BR 0206289 A	30/11/2004
		CA 2385745 A1	08/12/2002
		CA 2385745 C	17/02/2015
		CA 2817619 A1	08/12/2002
		CA 2868614 A1	08/12/2002
		CL 2012000856 A1	14/09/2012
		CN 101574520 A	11/11/2009
		CN 103110944 A	22/05/2013
		CN 103495165 A	08/01/2014
		CN 105412922 A	23/03/2016
		CN 1638796 A	13/07/2005
		CY 1113774 T1	27/07/2016
		CY 1120540 T1	10/07/2019
		CZ 200420 A3	12/01/2005
		DK 1406656 T3	15/04/2013
		DK 2940044 T3	20/02/2017
		EC SP034867 A	28/01/2004
		EP 1406656 A2	14/04/2004
		EP 1406656 B1	09/01/2013
		EP 2324851 A1	25/05/2011
		EP 2359855 A2	24/08/2011
		EP 2359855 A3	02/11/2011
		EP 2359855 A9	20/06/2012
		EP 2364731 A2	14/09/2011
		EP 2364731 A3	02/11/2011
		EP 2364731 A9	20/06/2012
		EP 2940044 A1	04/11/2015
		EP 2940044 B1	16/11/2016
		EP 2940044 B8	18/01/2017
		EP 3190124 A1	12/07/2017
		ES 2400458 T3	10/04/2013
		ES 2612436 T3	16/05/2017
		HK 1065471 A1	13/09/2013
		HU 0600688 A2	28/11/2006
		HU 0600688 A3	28/09/2012
		HU 230947 B1	28/05/2019
		IL 158831 A	12/05/2004
		IL 212419 A	30/06/2011
		IL 222495 A	29/11/2012
		JP 2005-517629 A	16/06/2005
		JP 2009-167193 A	30/07/2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		JP 2012-184242 A	27/09/2012
		JP 2013-100311 A	23/05/2013
		JP 2015-003922 A	08/01/2015
		JP 2015-166389 A	24/09/2015
		JP 2017-031213 A	09/02/2017
		JP 5832952 B2	16/12/2015
		JP 6074462 B2	01/02/2017
		JP 6302529 B2	28/03/2018
		KR 10-1142825 B1	08/05/2012
		KR 10-1282807 B1	05/07/2013
		KR 10-1497363 B1	03/03/2015
		KR 10-1715028 B1	10/03/2017
		KR 10-2004-0030661 A	09/04/2004
		KR 10-2008-0089681 A	07/10/2008
		KR 10-2009-0035746 A	10/04/2009
		KR 10-2011-0039505 A	18/04/2011
		KR 10-2012-0139851 A	27/12/2012
		KR 10-2014-0012210 A	29/01/2014
		KR 10-2016-0096222 A	12/08/2016
		LT 2940044 T	10/01/2017
		MX 341001 B	03/08/2016
		MX PA03011316 A	06/12/2004
		NO 20035426 L	03/02/2004
		NO 20120288 L	03/02/2004
		NO 334490 B1	17/03/2014
		NO 343721 B1	20/05/2019
		NZ 529574 A	26/05/2006
		NZ 545649 A	30/04/2009
		NZ 560792 A	25/09/2009
		NZ 573478 A	25/02/2011
		NZ 586063 A	24/02/2012
		NZ 596878 A	26/07/2013
		PE 20030065 A1	12/02/2003
		PE 20160999 A1	08/10/2016
		PH 12013500297 A1	07/09/2015
		PH 12013500865 A1	01/02/2016
		PH 12013500865 B1	01/02/2016
		PH 12013500866 A1	22/02/2016
		PH 12013500866 B1	22/02/2016
		PL 215861 B1	28/02/2014
		PL 217217 B1	30/06/2014
		PL 217666 B1	29/08/2014
		PL 217702 B1	29/08/2014
		PL 366694 A1	07/02/2005
		PL 394085 A1	04/07/2011
		PL 399491 A1	08/10/2012
		PL 399548 A1	05/11/2012
		PT 1406656 E	25/03/2013
		PT 2940044 T	12/01/2017
		SA 2257 B1	19/08/2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		SI 1406656 T1	30/04/2013
		SI 2940044 T1	31/03/2017
		SK 16462003 A3	03/08/2004
		SK 288509 B6	03/11/2017
		TW 201332570 A	16/08/2013
		TW 1473622 B	21/02/2015
		US 2003-0235585 A1	25/12/2003
		US 2012-0177596 A1	12/07/2012
		US 2013-0004507 A1	03/01/2013
		US 2014-0186368 A1	03/07/2014
		US 2014-0271637 A1	18/09/2014
		US 2014-0322232 A1	30/10/2014
		US 2015-0017175 A1	15/01/2015
		US 2015-0023982 A1	22/01/2015
		US 2015-0071939 A1	12/03/2015
		US 2015-0071945 A1	12/03/2015
		US 2015-0079101 A1	19/03/2015
		US 2015-0165023 A1	18/06/2015
		US 2015-0175691 A1	25/06/2015
		US 2015-0246968 A1	03/09/2015
		US 2016-0280777 A1	29/09/2016
		US 8889135 B2	18/11/2014
		US 8911737 B2	16/12/2014
		US 8974790 B2	10/03/2015
		US 8992926 B2	31/03/2015
		US 9017680 B2	28/04/2015
		US 9073987 B2	07/07/2015
		US 9546212 B2	17/01/2017
		WO 02-100330 A2	19/12/2002
		WO 02-100330 A9	21/06/2007
		ZA 200308861 B	13/09/2004
WO 2007-024705 A2	01/03/2007	AU 2006-283532 A1	01/03/2007
		AU 2006-283532 B2	26/04/2012
		BR P10615026 A2	16/06/2009
		BR P10615026 A8	06/03/2018
		CA 2618482 A1	01/03/2007
		CA 2618482 C	07/10/2014
		CN 101370525 A	18/02/2009
		CN 101370525 B	18/09/2013
		EP 1924287 A2	28/05/2008
		EP 1924287 B1	14/01/2015
		EP 1928506 A2	11/06/2008
		EP 2056869 A2	13/05/2009
		EP 2495257 A2	05/09/2012
		EP 2495257 A3	17/10/2012
		EP 2500352 A1	19/09/2012
		EP 2500353 A2	19/09/2012
		EP 2500353 A3	10/10/2012
		EP 2500354 A2	19/09/2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 2500354 A3	24/10/2012
		EP 2500355 A2	19/09/2012
		EP 2500355 A3	24/10/2012
		EP 2500356 A2	19/09/2012
		EP 2500356 A3	24/10/2012
		EP 2500357 A2	19/09/2012
		EP 2500357 A3	24/10/2012
		EP 2500358 A2	19/09/2012
		EP 2500358 A3	17/10/2012
		EP 2500359 A2	19/09/2012
		EP 2500359 A3	17/10/2012
		EP 2520588 A1	07/11/2012
		IL 189543 A	07/08/2008
		JP 2009-504191 A	05/02/2009
		JP 2012-228248 A	22/11/2012
		JP 2016-020349 A	04/02/2016
		JP 5364870 B2	11/12/2013
		KR 10-1373695 B1	17/03/2014
		KR 10-2008-0040720 A	08/05/2008
		KR 10-2013-0108481 A	02/10/2013
		KR 10-2014-0053410 A	07/05/2014
		MX 350222 B	30/08/2017
		NO 20081354 L	16/05/2008
		NZ 597168 A	26/07/2013
		NZ 612578 A	28/11/2014
		RU 2008110494 A	27/09/2009
		RU 2014110927 A	27/09/2015
		RU 2515108 C2	10/05/2014
		SG 2014010029 A	28/08/2014
		TW 200738270 A	16/10/2007
		TW 200740849 A	01/11/2007
		TW 1323734 B	21/04/2010
		TW 1386226 B	21/02/2013
		US 2007-0041905 A1	22/02/2007
		US 2007-0071675 A1	29/03/2007
		US 2007-0081996 A1	12/04/2007
		US 2009-0215992 A1	27/08/2009
		US 2010-0047239 A1	25/02/2010
		US 2013-0004416 A1	03/01/2013
		US 2014-0100359 A1	10/04/2014
		US 2014-0154256 A1	05/06/2014
		US 2014-0213768 A1	31/07/2014
		US 2014-0296493 A1	02/10/2014
		US 2014-0377805 A1	25/12/2014
		US 2014-0377858 A1	25/12/2014
		US 2015-0004167 A1	01/01/2015
		US 2015-0056202 A1	26/02/2015
		US 2015-0086554 A1	26/03/2015
		US 2015-0147327 A1	28/05/2015
		US 2017-0313786 A1	02/11/2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1378873 B1	28/03/2014	US 7612181 B2	03/11/2009
		US 8258268 B2	04/09/2012
		WO 2007-024705 A3	27/09/2007
		WO 2007-024715 A2	01/03/2007
		WO 2007-024715 A3	30/10/2008
		WO 2007-024715 A9	01/03/2007
		WO 2008-024188 A2	28/02/2008
		WO 2008-024188 A3	04/09/2008
		ZA 201100659 B	27/12/2012
		ZA 201306105 B	28/05/2014
		AR 040603 A1	13/04/2005
		AR 045710 A1	09/11/2005
		AR 077474 A2	31/08/2011
		AR 077573 A2	07/09/2011
		AR 098173 A2	04/05/2016
		AT 517632 T	15/08/2011
		AU 2003-267999 A1	09/02/2004
		AU 2003-267999 B2	11/03/2010
		AU 2003-301522 A1	13/05/2004
		AU 2003-301522 B2	08/07/2010
		AU 2003-301522 B8	05/08/2010
		AU 2005-244261 A1	24/11/2005
		AU 2005-244261 B2	22/09/2011
		AU 2006-246721 A1	23/11/2006
		AU 2006-246721 B2	13/12/2012
		AU 2007-269791 A1	10/01/2008
		AU 2007-269791 B2	03/10/2013
		AU 2010-200708 A1	18/03/2010
		AU 2010-200708 B2	05/04/2012
		AU 2010-206042 A1	19/08/2010
		AU 2010-206042 B2	13/12/2012
		AU 2011-218744 A1	22/09/2011
		AU 2011-218744 B2	20/09/2012
		AU 2012-203853 A1	19/07/2012
		AU 2012-203853 B2	03/09/2015
		AU 2012-254978 A1	13/12/2012
		AU 2012-254978 B2	11/08/2016
		AU 2012-254978 C1	01/06/2017
		AU 2012-258373 A1	13/12/2012
		AU 2013-204147 A1	02/05/2013
		AU 2013-204147 B2	03/09/2015
		AU 2013-204153 A1	02/05/2013
		AU 2015-215873 A1	10/09/2015
		AU 2015-215873 A8	17/09/2015
		AU 2016-202154 A1	28/04/2016
		AU 2016-202154 B2	30/11/2017
		AU 2016-256831 B2	21/02/2019
		AU 2017-268678 A1	21/12/2017
		BR 0312785 A	30/08/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		BR 0315597 A	06/09/2005
		BR P10509326 A	04/09/2007
		BR P10610058 A2	25/05/2010
		BR P10713802 A2	06/11/2012
		CA 2493067 A1	29/01/2004
		CA 2497909 A1	06/05/2004
		CA 2504868 A1	26/09/2005
		CA 2504868 C	29/11/2016
		CA 2564435 A1	10/10/2007
		CA 2608728 A1	23/11/2006
		CA 2651992 A1	10/01/2008
		CA 2800126 A1	29/01/2004
		CA 2803741 A1	29/01/2004
		CA 2847142 A1	26/09/2005
		CA 2847142 C	07/04/2015
		CA 2847331 A1	26/09/2005
		CA 2880296 A1	29/01/2004
		CA 2885759 A1	10/01/2008
		CA 2890586 A1	29/01/2004
		CA 2898009 A1	23/11/2006
		CA 2898009 C	27/03/2018
		CA 2903138 A1	23/11/2006
		CA 2950817 A1	10/01/2008
		CA 2950817 C	24/07/2018
		CA 2970891 A1	26/09/2005
		CN 101484199 A	15/07/2009
		CN 101484199 B	25/06/2014
		CN 101500607 A	05/08/2009
		CN 101500607 B	27/11/2013
		CN 101745112 A	23/06/2010
		CN 102614512 A	01/08/2012
		CN 102755646 A	31/10/2012
		CN 102764436 A	07/11/2012
		CN 102961746 A	13/03/2013
		CN 102961746 B	15/06/2016
		CN 103203019 A	17/07/2013
		CN 103251945 A	21/08/2013
		CN 103316402 A	25/09/2013
		CN 103316403 A	25/09/2013
		CN 103316403 B	24/05/2017
		CN 103623408 A	12/03/2014
		CN 105106951 A	02/12/2015
		CN 105148273 A	16/12/2015
		CN 107243099 A	13/10/2017
		CY 1113524 T1	22/06/2016
		CY 1116323 T1	08/02/2017
		CY 1118564 T1	12/07/2017
		DK 1578439 T3	31/10/2011
		DK 1737491 T3	06/02/2017
		DK 1944322 T3	22/06/2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 1542720 A2	22/06/2005
		EP 1578439 A2	28/09/2005
		EP 1578439 A4	26/04/2006
		EP 1578439 B1	27/07/2011
		EP 1737491 A2	03/01/2007
		EP 1737491 B1	02/11/2016
		EP 1885397 A2	13/02/2008
		EP 1944322 A2	16/07/2008
		EP 1944322 A3	17/12/2008
		EP 1944322 B1	11/03/2015
		EP 2007426 A2	31/12/2008
		EP 2010213 A2	07/01/2009
		EP 2010214 A2	07/01/2009
		EP 2010215 A2	07/01/2009
		EP 2012586 A2	14/01/2009
		EP 2012824 A2	14/01/2009
		EP 2043711 A2	08/04/2009
		EP 2152318 A2	17/02/2010
		EP 2295071 A1	16/03/2011
		EP 2298810 A2	23/03/2011
		EP 2298810 A3	03/08/2011
		EP 2332565 A1	15/06/2011
		EP 2335731 A2	22/06/2011
		EP 2335731 A3	26/10/2011
		EP 2335732 A2	22/06/2011
		EP 2335732 A3	26/10/2011
		EP 2336182 A1	22/06/2011
		EP 2338516 A2	29/06/2011
		EP 2338516 A3	26/10/2011
		EP 2371859 A2	05/10/2011
		EP 2371859 A3	28/12/2011
		EP 2500037 A2	19/09/2012
		EP 2500037 A3	24/10/2012
		EP 2666472 A2	27/11/2013
		EP 2666472 A3	02/04/2014
		EP 2666478 A2	27/11/2013
		EP 2666478 A3	22/10/2014
		EP 2666479 A2	27/11/2013
		EP 2666479 A3	26/03/2014
		EP 2666480 A2	27/11/2013
		EP 2666480 A3	30/07/2014
		EP 2703010 A2	05/03/2014
		EP 2703010 A3	06/08/2014
		EP 2708242 A2	19/03/2014
		EP 2708242 A3	26/03/2014
		EP 2942359 A1	11/11/2015
		ES 2370351 T3	14/12/2011
		ES 2535365 T3	08/05/2015
		ES 2611286 T3	08/05/2017
		HK 1104454 A1	11/08/2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		HK 1121463 A1	18/12/2015
		HK 1133397 A1	08/08/2014
		HK 1215265 A1	19/08/2016
		HU E031558 T2	28/07/2017
		IL 166280 A	30/08/2012
		IL 178430 A	11/02/2007
		IL 187017 A	09/02/2008
		IL 195235 A	03/08/2009
		IL 210090 A	31/07/2011
		IL 210091 A	31/07/2011
		IL 213400 A	31/07/2011
		IL 215312 A	30/11/2011
		IL 220192 A	31/07/2012
		IL 221300 A	24/09/2012
		IL 221301 A	24/09/2012
		IL 225938 A	27/06/2013
		IL 239312 A	30/07/2015
		IL 240740 A	29/10/2015
		IL 244058 A	21/04/2016
		JP 2006-506465 A	23/02/2006
		JP 2006-507286 A	02/03/2006
		JP 2008-502596 A	31/01/2008
		JP 2008-545662 A	18/12/2008
		JP 2009-542334 A	03/12/2009
		JP 2010-209070 A	24/09/2010
		JP 2012-021001 A	02/02/2012
		JP 2012-046524 A	08/03/2012
		JP 2012-211138 A	01/11/2012
		JP 2013-034869 A	21/02/2013
		JP 2013-056892 A	28/03/2013
		JP 2014-208026 A	06/11/2014
		JP 2015-013869 A	22/01/2015
		JP 2015-028040 A	12/02/2015
		JP 2015-142747 A	06/08/2015
		JP 2015-157821 A	03/09/2015
		JP 2015-221798 A	10/12/2015
		JP 2016-039906 A	24/03/2016
		JP 2016-155801 A	01/09/2016
		JP 2017-185255 A	12/10/2017
		JP 2017-197547 A	02/11/2017
		JP 5535623 B2	02/07/2014
		JP 5594803 B2	24/09/2014
		JP 5676386 B2	25/02/2015
		JP 5748317 B2	15/07/2015
		JP 5757495 B2	29/07/2015
		JP 5758860 B2	05/08/2015
		JP 5913422 B2	11/05/2016
		JP 6133949 B2	24/05/2017
		JP 6145434 B2	14/06/2017
		KR 10-1282801 B1	15/07/2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		KR 10-1283877 B1	08/07/2013
		KR 10-1396797 B1	26/05/2014
		KR 10-1440795 B1	22/09/2014
		KR 10-1465456 B1	27/11/2014
		KR 10-1636446 B1	05/07/2016
		KR 10-2005-0042466 A	09/05/2005
		KR 10-2005-0083805 A	26/08/2005
		KR 10-2007-0012701 A	26/01/2007
		KR 10-2008-0011665 A	05/02/2008
		KR 10-2009-0025305 A	10/03/2009
		KR 10-2011-0000757 A	05/01/2011
		KR 10-2011-0027851 A	16/03/2011
		KR 10-2012-0013443 A	14/02/2012
		KR 10-2012-0034749 A	12/04/2012
		KR 10-2012-0112503 A	11/10/2012
		KR 10-2013-0001318 A	03/01/2013
		KR 10-2013-0086254 A	31/07/2013
		KR 10-2013-0108477 A	02/10/2013
		KR 10-2014-0058649 A	14/05/2014
		KR 10-2014-0117697 A	07/10/2014
		KR 10-2015-0043568 A	22/04/2015
		KR 10-2015-0055116 A	20/05/2015
		KR 10-2016-0079933 A	06/07/2016
		KR 10-2017-0036138 A	31/03/2017
		KR 10-2017-0143008 A	28/12/2017
		KR 10-2018-0094148 A	22/08/2018
		KR 10-2019-0039349 A	10/04/2019
		LT 1737491 T	27/12/2016
		MX PA06011677 A	23/01/2007
		NZ 549959 A	28/05/2010
		NZ 579302 A	27/05/2011
		PL 1737491 T3	31/05/2017
		TW 201206478 A	16/02/2012
		TW 201422239 A	16/06/2014
		TW 1439284 B	01/06/2014
		US 2006-0009385 A1	12/01/2006
		US 2009-0304682 A1	10/12/2009
		US 2013-0122011 A1	16/05/2013
		US 2014-0212430 A1	31/07/2014
		US 2014-0248275 A1	04/09/2014
		US 2014-0248276 A1	04/09/2014
		US 2014-0248277 A1	04/09/2014
		US 2014-0255396 A1	11/09/2014
		US 2015-0175690 A1	25/06/2015
		US 2016-0185849 A1	30/06/2016
		US 2017-0022271 A1	26/01/2017
		US 2017-0044249 A1	16/02/2017
		US 2019-0055308 A1	21/02/2019
		US 8889136 B2	18/11/2014
		US 8961973 B2	24/02/2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0018299 A	12/02/2014	US 8961974 B2	24/02/2015
		US 9061005 B2	23/06/2015
		US 9187559 B2	17/11/2015
		US 9499615 B2	22/11/2016
		WO 2005-110452 A2	24/11/2005
		WO 2005-110452 A3	03/08/2006
		ZA 200608097 B	30/04/2008
KR 10-2014-0018299 A	12/02/2014	AU 2012-237287 A1	04/04/2013
		AU 2012-237287 B2	08/09/2016
		CN 103547592 A	29/01/2014
		CN 106039306 A	26/10/2016
		JP 2014-511844 A	19/05/2014
		JP 6130350 B2	17/05/2017
		MX 2013011216 A	17/10/2013
		MX 361242 B	30/11/2018
		WO 2012-131053 A1	04/10/2012
KR 10-2019-0024809 A	08/03/2019	AU 2018-326037 A1	30/01/2020
		CA 3074168 A1	07/03/2019
		KR 10-2019-0024572 A	08/03/2019
		TW 201919697 A	01/06/2019
		WO 2019-045452 A1	07/03/2019

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 39/395(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, C07K 16/24(2006.01)i, A61K 39/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 39/395; A61K 47/14; A61K 47/18; A61K 49/00; A61P 17/00; A61P 19/02; C07K 16/18; C07K 16/24; A61K 9/00; A61K 39/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 항-TNFα 항체(anti-TNFα antibody), 인플릭시맵(infliximab), 피하(subcutaneous, SC)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2010-0075698 A (에보트 바이오테크놀로지 리미티드) 2010.07.02 요약; 청구항 1-9	33-35
X	WO 2007-024705 A2 (ABBOTT BIOTECHNOLOGY LTD.) 2007.03.01 요약; 청구항 1-2, 14	33-35
X	KR 10-1378873 B1 (에브비 바이오테크놀로지 리미티드) 2014.03.28 요약; 청구항 1, 6-7, 17	33-35
A	KR 10-2014-0018299 A (아블린스 엔.브이.) 2014.02.12 요약; 청구항 1	33-35
PX	KR 10-2019-0024809 A ((주)셀트리온) 2019.03.08 요약; 청구항 1-30	33-35

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가진 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2020년 06월 30일 (30.06.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 06월 30일 (30.06.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



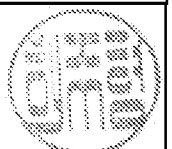
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 1-32
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 1-32는 인체에 대한 직접적인 처치 단계를 포함하는 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제 17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-2010-0075698 A	2010/07/02	AR 034429 A1	2004/02/25
		AR 077572 A2	2011/09/07
		AR 090099 A2	2014/10/22
		AU 2002-314922 B2	2008/05/15
		AU 2002-314922 C1	2017/11/09
		BG 108514 A	2005/04/30
		BG 111719 A	2014/06/30
		BG 66459 B1	2014/10/31
		BR 0206289 A	2004/11/30
		CA 2385745 A1	2002/12/08
		CA 2385745 C	2015/02/17
		CA 2817619 A1	2002/12/08
		CA 2868614 A1	2002/12/08
		CL 2012000856 A1	2012/09/14
		CN 101574520 A	2009/11/11
		CN 103110944 A	2013/05/22
		CN 103495165 A	2014/01/08
		CN 105412922 A	2016/03/23
		CN 1638796 A	2005/07/13
		CY 1113774 T1	2016/07/27
		CY 1120540 T1	2019/07/10
		CZ 200420 A3	2005/01/12
		DK 1406656 T3	2013/04/15
		DK 2940044 T3	2017/02/20
		EC SP034867 A	2004/01/28
		EP 1406656 A2	2004/04/14
		EP 1406656 B1	2013/01/09
		EP 2324851 A1	2011/05/25
		EP 2359855 A2	2011/08/24
		EP 2359855 A3	2011/11/02
		EP 2359855 A9	2012/06/20
		EP 2364731 A2	2011/09/14
		EP 2364731 A3	2011/11/02
		EP 2364731 A9	2012/06/20
		EP 2940044 A1	2015/11/04
		EP 2940044 B1	2016/11/16
		EP 2940044 B8	2017/01/18
		EP 3190124 A1	2017/07/12
		ES 2400458 T3	2013/04/10
		ES 2612436 T3	2017/05/16
		HK 1065471 A1	2013/09/13
		HU 0600688 A2	2006/11/28
		HU 0600688 A3	2012/09/28
		HU 230947 B1	2019/05/28
		IL 158831 A	2004/05/12
		IL 212419 A	2011/06/30
		IL 222495 A	2012/11/29
		JP 2005-517629 A	2005/06/16
		JP 2009-167193 A	2009/07/30

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		JP 2012-184242 A	2012/09/27
		JP 2013-100311 A	2013/05/23
		JP 2015-003922 A	2015/01/08
		JP 2015-166389 A	2015/09/24
		JP 2017-031213 A	2017/02/09
		JP 5832952 B2	2015/12/16
		JP 6074462 B2	2017/02/01
		JP 6302529 B2	2018/03/28
		KR 10-1142825 B1	2012/05/08
		KR 10-1282807 B1	2013/07/05
		KR 10-1497363 B1	2015/03/03
		KR 10-1715028 B1	2017/03/10
		KR 10-2004-0030661 A	2004/04/09
		KR 10-2008-0089681 A	2008/10/07
		KR 10-2009-0035746 A	2009/04/10
		KR 10-2011-0039505 A	2011/04/18
		KR 10-2012-0139851 A	2012/12/27
		KR 10-2014-0012210 A	2014/01/29
		KR 10-2016-0096222 A	2016/08/12
		LT 2940044 T	2017/01/10
		MX 341001 B	2016/08/03
		MX PA03011316 A	2004/12/06
		NO 20035426 L	2004/02/03
		NO 20120288 L	2004/02/03
		NO 334490 B1	2014/03/17
		NO 343721 B1	2019/05/20
		NZ 529574 A	2006/05/26
		NZ 545649 A	2009/04/30
		NZ 560792 A	2009/09/25
		NZ 573478 A	2011/02/25
		NZ 586063 A	2012/02/24
		NZ 596878 A	2013/07/26
		PE 20030065 A1	2003/02/12
		PE 20160999 A1	2016/10/08
		PH 12013500297 A1	2015/09/07
		PH 12013500865 A1	2016/02/01
		PH 12013500865 B1	2016/02/01
		PH 12013500866 A1	2016/02/22
		PH 12013500866 B1	2016/02/22
		PL 215861 B1	2014/02/28
		PL 217217 B1	2014/06/30
		PL 217666 B1	2014/08/29
		PL 217702 B1	2014/08/29
		PL 366694 A1	2005/02/07
		PL 394085 A1	2011/07/04
		PL 399491 A1	2012/10/08
		PL 399548 A1	2012/11/05
		PT 1406656 E	2013/03/25
		PT 2940044 T	2017/01/12
		SA 2257 B1	2009/08/19

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		SI 1406656 T1	2013/04/30
		SI 2940044 T1	2017/03/31
		SK 16462003 A3	2004/08/03
		SK 288509 B6	2017/11/03
		TW 201332570 A	2013/08/16
		TW I473622 B	2015/02/21
		US 2003-0235585 A1	2003/12/25
		US 2012-0177596 A1	2012/07/12
		US 2013-0004507 A1	2013/01/03
		US 2014-0186368 A1	2014/07/03
		US 2014-0271637 A1	2014/09/18
		US 2014-0322232 A1	2014/10/30
		US 2015-0017175 A1	2015/01/15
		US 2015-0023982 A1	2015/01/22
		US 2015-0071939 A1	2015/03/12
		US 2015-0071945 A1	2015/03/12
		US 2015-0079101 A1	2015/03/19
		US 2015-0165023 A1	2015/06/18
		US 2015-0175691 A1	2015/06/25
		US 2015-0246968 A1	2015/09/03
		US 2016-0280777 A1	2016/09/29
		US 8889135 B2	2014/11/18
		US 8911737 B2	2014/12/16
		US 8974790 B2	2015/03/10
		US 8992926 B2	2015/03/31
		US 9017680 B2	2015/04/28
		US 9073987 B2	2015/07/07
		US 9546212 B2	2017/01/17
		WO 02-100330 A2	2002/12/19
		WO 02-100330 A9	2007/06/21
		ZA 200308861 B	2004/09/13
WO 2007-024705 A2	2007/03/01	AU 2006-283532 A1	2007/03/01
		AU 2006-283532 B2	2012/04/26
		BR PI0615026 A2	2009/06/16
		BR PI0615026 A8	2018/03/06
		CA 2618482 A1	2007/03/01
		CA 2618482 C	2014/10/07
		CN 101370525 A	2009/02/18
		CN 101370525 B	2013/09/18
		EP 1924287 A2	2008/05/28
		EP 1924287 B1	2015/01/14
		EP 1928506 A2	2008/06/11
		EP 2056869 A2	2009/05/13
		EP 2495257 A2	2012/09/05
		EP 2495257 A3	2012/10/17
		EP 2500352 A1	2012/09/19
		EP 2500353 A2	2012/09/19
		EP 2500353 A3	2012/10/10
		EP 2500354 A2	2012/09/19

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

EP 2500354 A3	2012/10/24
EP 2500355 A2	2012/09/19
EP 2500355 A3	2012/10/24
EP 2500356 A2	2012/09/19
EP 2500356 A3	2012/10/24
EP 2500357 A2	2012/09/19
EP 2500357 A3	2012/10/24
EP 2500358 A2	2012/09/19
EP 2500358 A3	2012/10/17
EP 2500359 A2	2012/09/19
EP 2500359 A3	2012/10/17
EP 2520588 A1	2012/11/07
IL 189543 A	2008/08/07
JP 2009-504191 A	2009/02/05
JP 2012-228248 A	2012/11/22
JP 2016-020349 A	2016/02/04
JP 5364870 B2	2013/12/11
KR 10-1373695 B1	2014/03/17
KR 10-2008-0040720 A	2008/05/08
KR 10-2013-0108481 A	2013/10/02
KR 10-2014-0053410 A	2014/05/07
MX 350222 B	2017/08/30
NO 20081354 L	2008/05/16
NZ 597168 A	2013/07/26
NZ 612578 A	2014/11/28
RU 2008110494 A	2009/09/27
RU 2014110927 A	2015/09/27
RU 2515108 C2	2014/05/10
SG 2014010029 A	2014/08/28
TW 200738270 A	2007/10/16
TW 200740849 A	2007/11/01
TW I323734 B	2010/04/21
TW I386226 B	2013/02/21
US 2007-0041905 A1	2007/02/22
US 2007-0071675 A1	2007/03/29
US 2007-0081996 A1	2007/04/12
US 2009-0215992 A1	2009/08/27
US 2010-0047239 A1	2010/02/25
US 2013-0004416 A1	2013/01/03
US 2014-0100359 A1	2014/04/10
US 2014-0154256 A1	2014/06/05
US 2014-0213768 A1	2014/07/31
US 2014-0296493 A1	2014/10/02
US 2014-0377805 A1	2014/12/25
US 2014-0377858 A1	2014/12/25
US 2015-0004167 A1	2015/01/01
US 2015-0056202 A1	2015/02/26
US 2015-0086554 A1	2015/03/26
US 2015-0147327 A1	2015/05/28
US 2017-0313786 A1	2017/11/02

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 7612181 B2	2009/11/03
		US 8258268 B2	2012/09/04
		WO 2007-024705 A3	2007/09/27
		WO 2007-024715 A2	2007/03/01
		WO 2007-024715 A3	2008/10/30
		WO 2007-024715 A9	2007/03/01
		WO 2008-024188 A2	2008/02/28
		WO 2008-024188 A3	2008/09/04
		ZA 201100659 B	2012/12/27
		ZA 201306105 B	2014/05/28
KR 10-1378873 B1	2014/03/28	AR 040603 A1	2005/04/13
		AR 045710 A1	2005/11/09
		AR 077474 A2	2011/08/31
		AR 077573 A2	2011/09/07
		AR 098173 A2	2016/05/04
		AT 517632 T	2011/08/15
		AU 2003-267999 A1	2004/02/09
		AU 2003-267999 B2	2010/03/11
		AU 2003-301522 A1	2004/05/13
		AU 2003-301522 B2	2010/07/08
		AU 2003-301522 B8	2010/08/05
		AU 2005-244261 A1	2005/11/24
		AU 2005-244261 B2	2011/09/22
		AU 2006-246721 A1	2006/11/23
		AU 2006-246721 B2	2012/12/13
		AU 2007-269791 A1	2008/01/10
		AU 2007-269791 B2	2013/10/03
		AU 2010-200708 A1	2010/03/18
		AU 2010-200708 B2	2012/04/05
		AU 2010-206042 A1	2010/08/19
		AU 2010-206042 B2	2012/12/13
		AU 2011-218744 A1	2011/09/22
		AU 2011-218744 B2	2012/09/20
		AU 2012-203853 A1	2012/07/19
		AU 2012-203853 B2	2015/09/03
		AU 2012-254978 A1	2012/12/13
		AU 2012-254978 B2	2016/08/11
		AU 2012-254978 C1	2017/06/01
		AU 2012-258373 A1	2012/12/13
		AU 2013-204147 A1	2013/05/02
		AU 2013-204147 B2	2015/09/03
		AU 2013-204153 A1	2013/05/02
		AU 2015-215873 A1	2015/09/10
		AU 2015-215873 A8	2015/09/17
		AU 2016-202154 A1	2016/04/28
		AU 2016-202154 B2	2017/11/30
		AU 2016-256831 B2	2019/02/21
		AU 2017-268678 A1	2017/12/21
		BR 0312785 A	2005/08/30

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

BR 0315597 A	2005/09/06
BR PI0509326 A	2007/09/04
BR PI0610058 A2	2010/05/25
BR PI0713802 A2	2012/11/06
CA 2493067 A1	2004/01/29
CA 2497909 A1	2004/05/06
CA 2504868 A1	2005/09/26
CA 2504868 C	2016/11/29
CA 2564435 A1	2007/10/10
CA 2608728 A1	2006/11/23
CA 2651992 A1	2008/01/10
CA 2800126 A1	2004/01/29
CA 2803741 A1	2004/01/29
CA 2847142 A1	2005/09/26
CA 2847142 C	2015/04/07
CA 2847331 A1	2005/09/26
CA 2880296 A1	2004/01/29
CA 2885759 A1	2008/01/10
CA 2890586 A1	2004/01/29
CA 2898009 A1	2006/11/23
CA 2898009 C	2018/03/27
CA 2903138 A1	2006/11/23
CA 2950817 A1	2008/01/10
CA 2950817 C	2018/07/24
CA 2970891 A1	2005/09/26
CN 101484199 A	2009/07/15
CN 101484199 B	2014/06/25
CN 101500607 A	2009/08/05
CN 101500607 B	2013/11/27
CN 101745112 A	2010/06/23
CN 102614512 A	2012/08/01
CN 102755646 A	2012/10/31
CN 102764436 A	2012/11/07
CN 102961746 A	2013/03/13
CN 102961746 B	2016/06/15
CN 103203019 A	2013/07/17
CN 103251945 A	2013/08/21
CN 103316402 A	2013/09/25
CN 103316403 A	2013/09/25
CN 103316403 B	2017/05/24
CN 103623408 A	2014/03/12
CN 105106951 A	2015/12/02
CN 105148273 A	2015/12/16
CN 107243099 A	2017/10/13
CY 1113524 T1	2016/06/22
CY 1116323 T1	2017/02/08
CY 1118564 T1	2017/07/12
DK 1578439 T3	2011/10/31
DK 1737491 T3	2017/02/06
DK 1944322 T3	2015/06/22

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

EP 1542720 A2	2005/06/22
EP 1578439 A2	2005/09/28
EP 1578439 A4	2006/04/26
EP 1578439 B1	2011/07/27
EP 1737491 A2	2007/01/03
EP 1737491 B1	2016/11/02
EP 1885397 A2	2008/02/13
EP 1944322 A2	2008/07/16
EP 1944322 A3	2008/12/17
EP 1944322 B1	2015/03/11
EP 2007426 A2	2008/12/31
EP 2010213 A2	2009/01/07
EP 2010214 A2	2009/01/07
EP 2010215 A2	2009/01/07
EP 2012586 A2	2009/01/14
EP 2012824 A2	2009/01/14
EP 2043711 A2	2009/04/08
EP 2152318 A2	2010/02/17
EP 2295071 A1	2011/03/16
EP 2298810 A2	2011/03/23
EP 2298810 A3	2011/08/03
EP 2332565 A1	2011/06/15
EP 2335731 A2	2011/06/22
EP 2335731 A3	2011/10/26
EP 2335732 A2	2011/06/22
EP 2335732 A3	2011/10/26
EP 2336182 A1	2011/06/22
EP 2338516 A2	2011/06/29
EP 2338516 A3	2011/10/26
EP 2371859 A2	2011/10/05
EP 2371859 A3	2011/12/28
EP 2500037 A2	2012/09/19
EP 2500037 A3	2012/10/24
EP 2666472 A2	2013/11/27
EP 2666472 A3	2014/04/02
EP 2666478 A2	2013/11/27
EP 2666478 A3	2014/10/22
EP 2666479 A2	2013/11/27
EP 2666479 A3	2014/03/26
EP 2666480 A2	2013/11/27
EP 2666480 A3	2014/07/30
EP 2703010 A2	2014/03/05
EP 2703010 A3	2014/08/06
EP 2708242 A2	2014/03/19
EP 2708242 A3	2014/03/26
EP 2942359 A1	2015/11/11
ES 2370351 T3	2011/12/14
ES 2535365 T3	2015/05/08
ES 2611286 T3	2017/05/08
HK 1104454 A1	2017/08/11

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		HK 1121463 A1	2015/12/18
		HK 1133397 A1	2014/08/08
		HK 1215265 A1	2016/08/19
		HU E031558 T2	2017/07/28
		IL 166280 A	2012/08/30
		IL 178430 A	2007/02/11
		IL 187017 A	2008/02/09
		IL 195235 A	2009/08/03
		IL 210090 A	2011/07/31
		IL 210091 A	2011/07/31
		IL 213400 A	2011/07/31
		IL 215312 A	2011/11/30
		IL 220192 A	2012/07/31
		IL 221300 A	2012/09/24
		IL 221301 A	2012/09/24
		IL 225938 A	2013/06/27
		IL 239312 A	2015/07/30
		IL 240740 A	2015/10/29
		IL 244058 A	2016/04/21
		JP 2006-506465 A	2006/02/23
		JP 2006-507286 A	2006/03/02
		JP 2008-502596 A	2008/01/31
		JP 2008-545662 A	2008/12/18
		JP 2009-542334 A	2009/12/03
		JP 2010-209070 A	2010/09/24
		JP 2012-021001 A	2012/02/02
		JP 2012-046524 A	2012/03/08
		JP 2012-211138 A	2012/11/01
		JP 2013-034869 A	2013/02/21
		JP 2013-056892 A	2013/03/28
		JP 2014-208026 A	2014/11/06
		JP 2015-013869 A	2015/01/22
		JP 2015-028040 A	2015/02/12
		JP 2015-142747 A	2015/08/06
		JP 2015-157821 A	2015/09/03
		JP 2015-221798 A	2015/12/10
		JP 2016-039906 A	2016/03/24
		JP 2016-155801 A	2016/09/01
		JP 2017-185255 A	2017/10/12
		JP 2017-197547 A	2017/11/02
		JP 5535623 B2	2014/07/02
		JP 5594803 B2	2014/09/24
		JP 5676386 B2	2015/02/25
		JP 5748317 B2	2015/07/15
		JP 5757495 B2	2015/07/29
		JP 5758860 B2	2015/08/05
		JP 5913422 B2	2016/05/11
		JP 6133949 B2	2017/05/24
		JP 6145434 B2	2017/06/14
		KR 10-1282801 B1	2013/07/15

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		KR 10-1283877 B1	2013/07/08
		KR 10-1396797 B1	2014/05/26
		KR 10-1440795 B1	2014/09/22
		KR 10-1465456 B1	2014/11/27
		KR 10-1636446 B1	2016/07/05
		KR 10-2005-0042466 A	2005/05/09
		KR 10-2005-0083805 A	2005/08/26
		KR 10-2007-0012701 A	2007/01/26
		KR 10-2008-0011665 A	2008/02/05
		KR 10-2009-0025305 A	2009/03/10
		KR 10-2011-0000757 A	2011/01/05
		KR 10-2011-0027851 A	2011/03/16
		KR 10-2012-0013443 A	2012/02/14
		KR 10-2012-0034749 A	2012/04/12
		KR 10-2012-0112503 A	2012/10/11
		KR 10-2013-0001318 A	2013/01/03
		KR 10-2013-0086254 A	2013/07/31
		KR 10-2013-0108477 A	2013/10/02
		KR 10-2014-0058649 A	2014/05/14
		KR 10-2014-0117697 A	2014/10/07
		KR 10-2015-0043568 A	2015/04/22
		KR 10-2015-0055116 A	2015/05/20
		KR 10-2016-0079933 A	2016/07/06
		KR 10-2017-0036138 A	2017/03/31
		KR 10-2017-0143008 A	2017/12/28
		KR 10-2018-0094148 A	2018/08/22
		KR 10-2019-0039349 A	2019/04/10
		LT 1737491 T	2016/12/27
		MX PA06011677 A	2007/01/23
		NZ 549959 A	2010/05/28
		NZ 579302 A	2011/05/27
		PL 1737491 T3	2017/05/31
		TW 201206478 A	2012/02/16
		TW 201422239 A	2014/06/16
		TW 1439284 B	2014/06/01
		US 2006-0009385 A1	2006/01/12
		US 2009-0304682 A1	2009/12/10
		US 2013-0122011 A1	2013/05/16
		US 2014-0212430 A1	2014/07/31
		US 2014-0248275 A1	2014/09/04
		US 2014-0248276 A1	2014/09/04
		US 2014-0248277 A1	2014/09/04
		US 2014-0255396 A1	2014/09/11
		US 2015-0175690 A1	2015/06/25
		US 2016-0185849 A1	2016/06/30
		US 2017-0022271 A1	2017/01/26
		US 2017-0044249 A1	2017/02/16
		US 2019-0055308 A1	2019/02/21
		US 8889136 B2	2014/11/18
		US 8961973 B2	2015/02/24

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 8961974 B2	2015/02/24
		US 9061005 B2	2015/06/23
		US 9187559 B2	2015/11/17
		US 9499615 B2	2016/11/22
		WO 2005-110452 A2	2005/11/24
		WO 2005-110452 A3	2006/08/03
		ZA 200608097 B	2008/04/30
KR 10-2014-0018299 A	2014/02/12	AU 2012-237287 A1	2013/04/04
		AU 2012-237287 B2	2016/09/08
		CN 103547592 A	2014/01/29
		CN 106039306 A	2016/10/26
		JP 2014-511844 A	2014/05/19
		JP 6130350 B2	2017/05/17
		MX 2013011216 A	2013/10/17
		MX 361242 B	2018/11/30
		WO 2012-131053 A1	2012/10/04
KR 10-2019-0024809 A	2019/03/08	AU 2018-326037 A1	2020/01/30
		CA 3074168 A1	2019/03/07
		KR 10-2019-0024572 A	2019/03/08
		TW 201919697 A	2019/06/01
		WO 2019-045452 A1	2019/03/07