



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0129991
(43) 공개일자 2018년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(71) 출원인
노파르티스 아계
스위스 4002 바젤

(52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)

(72) 발명자
엠포푸, 세퍼드
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아계
리차즈, 한노
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아계
(뒷면에 계속)

(21) 출원번호 10-2018-7034385(분할)

(74) 대리인
양영준, 이상영

(22) 출원일자(국제) 2011년11월04일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2016-7014431
원출원일자(국제) 2011년11월04일

심사청구일자 2016년11월04일

(85) 번역문제출일자 2018년11월27일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/069476

(87) 국제공개번호 WO 2012/059598

국제공개일자 2012년05월10일

(30) 우선권주장

61/410,533 2010년11월05일 미국(US)

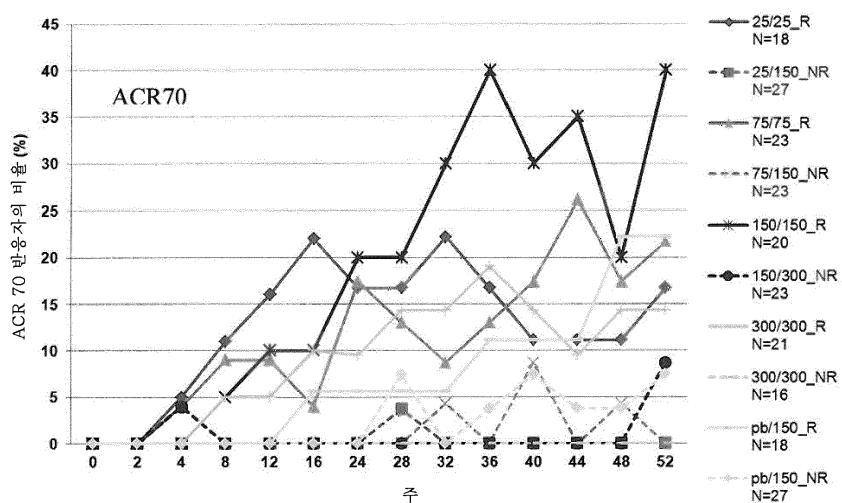
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 IL-17 길항제를 사용한 류마티스성 관절염의 치료 방법

(57) 요약

본원은 치료 유효량의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠기누맙 (secukinumab)) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 사용하는, 염증성 관절염, 예를 들어, 류마티스성 관절염 (RA) 환자, 예를 들어, 고위험 RA 환자를 치료하기 위한 신규 요법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도4b



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

C07K 16/244 (2013.01)

(72) 발명자

탄가렐루, 카티나탄

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파

마 아게

마카셴, 마티아스

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파

마 아게

명세서

청구범위

청구항 1

IL-17 항체를 포함하는 강직 척추염 치료용 제약 조성물로서,

(a) 150 mg 용량의 상기 IL-17 항체를 강직 척추염 치료가 필요한 환자에게 5회 피하 투여하되, 상기 5회 용량 각각은 매주 전달되고,

(b) 그 후, 상기 환자에게 150 mg 용량의 상기 IL-17 항체를 매월 1회 피하 투여하기 위해 사용되며,

여기서 상기 IL-17 항체는

(i) 서열 8의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 VH 도메인 및 서열 10의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 VL 도메인을 포함하거나,

(ii) 서열 1, 서열 2 및 서열 3의 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 VH 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6의 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 VL 도메인을 포함하거나, 또는

(iii) 서열 11, 서열 12 및 서열 13의 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 VH 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6의 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 VL 도메인을 포함하는 것인,

강직 척추염 치료용 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 150 mg 용량의 상기 IL-17 항체를 제0주, 제1주, 제2주, 제3주, 제4주 및 제8주 동안, 그 후에는 매월 1회 피하 투여하기 위해 사용되는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 환자가 활성(active) 강직 척추염을 앓고 있는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 환자가 중등도 내지 중증의 활성 강직 척추염을 앓고 있는 것인 제약 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 환자가 TNF 실패 또는 질환-변형 항-류마티스 약물(DMARD) 실패를 겪은 것인 제약 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 비-스테로이드성 소염 약물(NSAID) 또는 메토트렉세이트와 함께 사용되는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, IL-17 항체가 세쿠키누맙인 제약 조성물.

청구항 8

세쿠키누맙을 포함하고, 활성 강직 척추염의 치료가 필요한 환자에게 150 mg의 세쿠키누맙을 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주, 및 이후 제4주부터 시작하여 매월 1회 피하 주사로 투여하기 위한, 활성 강직 척추염 치료용 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 세쿠키누맙이 적합한 수성 담체에 의해 150 mg/ml로 재구성되기 위한 동결건조 분말로 제공되는 것인 제약 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 세코키누맙이 150 mg/ml의 세코키누맙을 포함하는 피하 투여 형태로 제공되는 것인 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 피하 투여 형태가 프리필드(pre-filled) 시린지 또는 자가주사기(autoinjector)인 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 세코키누맙이 완충제, 안정화제 및 가용화제 중 하나 이상을 포함하는 액상 제형으로 제공되고, 상기 액상 제형은 프리필드 시린지 또는 자가주사기 내에 배치되어 있는 것인 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 그 개시내용 전부가 본원에 참고로 포함된 2010년 11월 5일자로 출원된 미국 특허 가출원 61/410,533을 기초로 한 우선권을 주장한다.

[0002] 본원은 치료 유효량의 IL-17 결합 분자, 예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 AIN457 항체 ("세코키누맙(secukinumab)"으로도 공지됨)를 사용한, 류마티스성 관절염의 신규한 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 류마티스성 관절염 (RA)은 병인이 알려지지 않은 만성 염증성 전신 자가면역 질환이다. 이는 연골 손상 및 관절 파괴를 일으키는 대칭적인 윤활막염을 특징으로 하고, 수많은 관절외 징후로 복합해질 수 있다. 자가항체, 예컨대 류마티스 인자 (RF) 및 항-시트룰린화 (anti-citrullinated) 단백질 항체 (ACPA)의 존재로 인해, RA는 자가면역 질환으로 여겨진다. RA는 일반적으로 진행성 질환이고, 확립된 RA에서 기능 상태 하락, 유의한 이환율 및 조기 사망률이 보인다. 이 질환은 임의의 연령에 발생할 수 있고, 피크 발생률은 사십대와 육십대 사이에 일어난다. 장기간 RA 치료의 목적은 질환 관해 (remission)이다.

[0004] 질병-변형 항류마티스 약물 (DMARD) (용도 및 관습에 의해 나눈 작용제의 비균질한 집단)이 RA 환자에 대한 제1차 치료제이다. DMARD는 관절 종창 (swelling) 및 통증을 감소시키고, 급성-기 마커 (marker)를 감소시키고, 관절 손상의 진행을 제한하고, 관절 기능을 개선하기 위해 사용된다. DMARD, 가장 종종 메토트렉세이트 (MTX)는 대체로 확립된 RA에서 보이는 미란성 (erosive) 질환 및 기형의 발생 전에 질환 진단 시에 (즉, 조기 RA) 처방된다. MTX 치료법은 통증 및 윤활막염이 지속하면 (특히 기능이 손상되면) 개시되고, 질환 제어를 달성하기 위해 추가의 DMARD (스테로이드와 함께 또는 그 없이)가 추가될 수 있다. 불행히도, 환자의 약 2/3만이 DMARD에 반응하고, DMARD는 확립된 RA 질환을 단지 부분적으로 제어한다. 방사선적 진행은 심지어 관해 또는 관해에 접근하는 임상 개선을 달성하는 DMARD-치료 RA 환자의 5-20%에서 계속된다. DMARD는 또한 그들의 장기간 사용을 제한하는 많은 유해 효과 (예를 들어, 간 손상, 골수 억제 및 심각한 폐 감염)가 있다.

[0005] 부적절한 반응 및 장기간 DMARD 치료와 연관된 위험 때문에, 제2차 RA 치료제로서 생물학제가 도입되었다. 일반적으로, 항-TNF 작용제 (심지아(Cimzia)®, 엔브렐(Enbrel)®, 휴미라(Humira)®, 레미케이드(Remicade)®, 심퍼니(Simponi)®)가 DMARD-실패 및 DMARD-부적절 반응자 (responder) 환자에 사용된 최초의 생물학제이고, TNF 억제제는 확립된 RA를 공격적으로 치료하기 위해 종종 MTX (또는 또 다른 DMARD)와 조합된다. 불행히도, 확립된 RA 환자의 30-40%는 TNF- α 길항제에 반응하는데 실패하고, 초기에 반응하는 대다수의 환자는 시간 경과에 따라 완전 관해를 달성하지 않거나 반응을 상실한다. 또한, 만성 생물학적 치료의 단기 및 장기 관용성 및 안전성에 관한 우려가 또한 나타났고, 가장 현저한 것은 심각한 감염 (예를 들어, 결핵 감염)의 재활성화, 간 독성, 심혈관 질환 증가, 탈수초성 병태의 유도 (또는 악화), 및 TNF-알파 길항작용에 의한 악성 종양의 발생률 증가이다 ([M. Khraishi (2009) J. Rheumatol Suppl. 82:25-32]; [Salliot et al. (2009) Ann. Rheum. Dis. 68:25-32]). 그러나, TNF 억제제는 비효과적으로 되거나 유해 사건이 발생하지 않는다면 대체로 계속 사용되고, 상기 현상이 발생하면 임상의는 상이한 TNF 억제제 또는 상이한 작용 메카니즘을 갖는 생물학제 (예를 들어, 키너렛(Kineret)® [IL-1R 길항제], 맵테라(MabThera)® [CD20 길항제], 오렌시아(Orencia)® [CTLA4

융합 단백질] 또는 악템라(Actemra)® [IL-6 수용체 길항제])로 전환할 수 있다 (Scott et al. (2010) The Lancet 376:1095-1108).

[0006] 현재의 RA 치료법과 관련하여 상기 언급된 문제를 고려하여, RA 환자에 대한 새로운 치료법을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0007] 개시내용의 개요

[0008] RA에 대한 임상 개발에서 새로운 생물학제인 세쿠키누맙은 인터류킨-17A 활성을 억제하는 고-친화도 완전 인간 모노클로날 항-인간 항체이다. RA 개념 입증 (PoC) 연구에서, 안정한 용량의 MTX를 투여한 활성 RA 환자에게 증가하는 단일 용량, 이어서 2회 용량 (21일 간격)의 세쿠키누맙을 1 mg/kg, 3 mg/kg 및 10 mg/kg으로 정맥 내로 투여하였다 (Hueber et al. (2010) Sci. Transl. Med. 2(52):52-72). 세쿠키누맙을 사용한 치료는 위약에 비해 많은 환자에서 RA의 임상 징후를 신속하게 개선하였다. 이를 데이터는 IL-17A의 중화가 활성 RA가 있는 RA 환자에서 효능을 보일 가능성이 있다는 증거를 제공한다. 그러나, 생물학적 치료에 대한 환자 반응은 가변적이고, 그에 대해 저항성일 환자에게 약물을 제공하는 것을 피하는 것이 바람직하기 때문에, 본 발명자들은 먼저 IL-17의 길항작용에 대해 가장 유리하게 반응할 것으로 보이는 환자를 확인하는 RA의 치료 방법을 조사하였다. 본 발명자들은 본 발명자들이 "고위험 RA 환자"로 명명한, IL-17 길항작용에 대해 개선된 반응 가능성을 보이는 환자가 존재하는 RA 하위군을 확인하였다.

[0009] 따라서, 치료 유효량의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 사용하여 "고위험 RA 환자"를 확인하고 치료하는 방법을 제공하는 것이 본원의 하나의 목적이다.

[0010] 본원의 또 다른 목적은 환자가 고위험 RA 환자인지를 결정함으로써, RA 환자가 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 사용한 치료에 반응할 가능성을 결정하는 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본원의 또 다른 목적은 예를 들어, 유도 요법 및 유지 요법 동안 치료법의 일부로서 IL-7 길항제를 전달함으로써, 치료 유효량의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 사용하여 염증성 관절염, 예를 들어, AS, RA 및 PsA를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0012] 따라서, 치료 유효량의 IL-17 길항제를 고위험 RA 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.

[0013] 또한, a) 환자가 고위험 RA 환자임을 기초로 하여 치료를 위한 환자를 선택하고; b) 치료 유효량의 IL-17 길항제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.

[0014] a) 환자로부터의 샘플을 i. 류마티스 인자 (RF), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA), 또는 RF 및 ACPA; 및 ii. C-반응성 단백질 (CRP), 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 CRP 및 ESR 둘 다에 대해 검정한 후; b) 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR을 가질 경우 환자에게 IL-17 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.

[0015] 환자가 a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다는 것을 기초로 하여 치료를 위해 선택되는 경우, 환자에게 치료 유효량의 IL-17 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다. 일부 실시양태에서, 투여 단계는 a) 유도 요법 동안 IL-17 길항제를 환자에게 투여한 후; b) 유지 요법 동안 IL-17 길항제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0016] a) 고위험 RA 환자에게 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제의 3회 용량을 투여하고, 여기서 각각의 3회 용량은 격주로 전달되고; 이어서, b) 제3 정맥내 용량의 전달 1개월 후부터 시작하여, 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 환자에게 매달 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.

[0017] a) i. 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; ii. 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은

수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다는 기준을 기초로 하여 RA 환자를 선택하고; b) 환자에게 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제의 3회 용량을 투여하고, 여기서 제1 용량은 제0주 동안 전달되고, 제2 용량은 제2주 동안 전달되고, 제3 용량은 제4주 동안 전달되고; 이어서 c) 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 요법을 본원에 개시한다.

- [0018] 환자로부터의 샘플을 a) 류마티스 인자 (RF), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA), 또는 RF 및 ACPA; 및 b) C-반응성 단백질 (CRP), 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 CRP 및 ESR 둘 다에 대해 검정하는 것을 포함하고, 여기서 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR을 가질 경우 환자는 IL-17 길항제를 사용한 RA의 치료에 반응할 가능성이 있는 것인, RA 환자가 IL-17 길항제를 사용한 치료에 반응할 가능성을 결정하는 방법을 본원에 개시한다.
- [0019] IL-17 길항제가 고위험 RA 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다. 환자가 고위험 RA 환자임을 기초로 하여 치료를 위해 선택된 환자에게 IL-17 길항제가 투여되는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.
- [0020] 고위험 RA 환자의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다. 일부 실시양태에서, 고위험 RA 환자는 a) 류마티스 인자 (RF+), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA+), 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다에 대해 혈청 양성이고; b) 높은 수준의 C-반응성 단백질 (CRP), 높은 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다. 일부 실시양태에서, 높은 수준의 CRP는 hsCRP에 의해 측정시에 $\geq 10 \text{ mg/L}$ 이다. 일부 실시양태에서, 높은 ESR은 $\geq 28 \text{ mm/h}$ 이다.
- [0021] 환자가 a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다는 것을 기초로 하여 치료를 위해 선택되면 환자에게 IL-17 길항제가 투여되는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.
- [0022] IL-17 길항제가 a) 고위험 RA 환자에게 약 10 mg/kg의 3회의 용량으로서 투여되고, 여기서 각각의 3회 용량은 격주로 전달되고; 이어서, b) 제3 정맥내 용량의 전달 1개월 후부터 시작하여, 약 75 mg - 약 150 mg의 용량으로서 환자에게 매달 투여되는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.
- [0023] a) 환자로부터의 샘플을 i. 류마티스 인자 (RF), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA), 또는 RF 및 ACPA; 및 ii. C-반응성 단백질 (CRP), 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 CRP 및 ESR 둘 다에 대해 검정하고; b) 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR을 가질 경우 환자에게 IL-17 길항제를 투여하는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.
- [0024] IL-17 길항제가 고위험 RA 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, RA 치료용 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제의 용도를 본원에 개시한다.
- [0025] IL-17 길항제가 고위험 RA 환자에게 유도 요법 동안, 이어서 유지 요법 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, RA 치료용 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제의 용도를 본원에 개시한다.
- [0026] IL-17 길항제를 활성 성분으로서 포함하고, 여기서 IL-17 길항제는 고위험 RA 환자에게 투여되는 것인, RA를 치료하기 위한 제약 조성물을 본원에 개시한다.
- [0027] IL-17 길항제를 활성 성분으로서 포함하고, 여기서 IL-17 길항제는 고위험 RA 환자에게 유도 요법 동안, 이어서 유지 요법 동안 투여되는 것인, RA를 치료하기 위한 제약 조성물을 본원에 개시한다.
- [0028] a) 고위험 RA 환자를 선택하고; b) 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제를 환자에게 제0, 2 및 4주 동안 투여한 후; c) 제8주에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 투여하는 것을 포함하는, RA를 치료하기 위한 치료법을 본원에 개시한다.
- [0029] a) 약 360 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 최대 혈장 농도 (C_{\max})를 제공하는 유도 요법 동안 IL-17 결합 분자를 그를 필요로 하는 환자에게 투여한 후; b) i) 약 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 (steady-state trough) 수준; 및/또는 ii) 약 331 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ - 약 1323 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ 의 항정 상태에서의 평균

AUC 타우 (AUC tau)를 제공하는 유지 요법 동안 IL-17 결합 분자를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, RA 환자 또는 고위험 RA 환자의 치료 방법을 본원에 개시한다.

[0030] IL-17 결합 분자가 a) 약 360 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 최대 혈장 농도 (C_{\max})를 제공하는 유도 요법 동안 환자에게 투여되고; 이어서 b) i) 약 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준; 및/또는 ii) 약 331 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ - 약 1323 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ 의 항정 상태에서의 평균 AUC 타우를 제공하는 유지 요법 동안 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, RA 환자 또는 고위험 RA 환자의 치료에 사용하기 위한 IL-17 결합 분자를 본원에 개시한다.

[0031] a) 약 401 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 최대 혈장 농도 (C_{\max})를 제공하는 유도 요법 동안 IL-17 결합 분자를 그를 필요로 하는 환자에게 투여한 후; b) i) 약 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준; 및/또는 ii) 약 314 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ - 약 1256 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ 의 항정 상태에서의 평균 AUC 타우를 제공하는 유지 요법 동안 IL-17 결합 분자를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 고위험 RA 환자의 치료 방법을 본원에 개시한다.

[0032] IL-17 결합 분자가 a) 약 401 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 최대 혈장 농도 (C_{\max})를 제공하는 유도 요법 동안 환자에게 투여되고; 이어서 b) i) 약 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준; 및/또는 ii) 약 314 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ - 약 1256 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ 의 항정 상태에서의 평균 AUC 타우를 제공하는 유지 요법 동안 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 건선의 치료에 사용하기 위한 IL-17 결합 분자를 본원에 개시한다.

[0033] 일부 실시양태에서, 유지 요법은 약 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 17.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유자는 약 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 약 17.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유도 요법은 IL-17 결합 분자의 격주 정맥내 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 IL-17 결합 분자의 매달 피하 투여를 포함한다.

[0034] a) 환자에서 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 포함하는 제약 조성물; 및 b) i) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; ii) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에게 상기 제약 조성물을 투여하는 방법이 기재된 사용설명서를 포함하는 키트를 본원에 개시한다.

[0035] 환자가 a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 모두 갖는다는 것을 기초로 하여 치료를 위해 선택되는 경우, RA 치료용 의약의 제조에 있어서의 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.

[0036] a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에서 RA의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제가 본원에 개시되고, 여기서 의약은 단위 용량당 적어도 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제의 전달을 허용하기에 충분한 양의 IL-17 길항제를 각각 갖는 용기를 포함하도록 제제화된다.

[0037] a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에서 RA의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제가 본원에 개시되고, 여기서 의약은 단위 용량당 적어도 약 10 mg/kg의 전달을 허용하기에 충분한 양의 IL-17 길항제를 각각 갖는 용기를 포함하도록 제제화된다.

[0038] a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에서 RA의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제가 본원에 개시되고, 여기서 의약은 단위 용량당 약 10 mg/kg의 정맥내 전달을 허용하는 투여량으로 제제화된다.

[0039] a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에서 RA의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제가 본원에 개시되고, 여기서 의약은 단위 용량당 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제의 피하 전달을 허용하는 투여량으로 제제화된다.

[0040] i. 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; ii. 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는지를 결정하는 것을 포함하는, RA의 치료를 위한 환자를 선택하기 위한 시험관내 시험 방법을 본원에 개시한다. 개시된 시험관내 시험 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 a) 환자에게 약 10

mg/kg의 IL-17 길항제의 3회 용량을 투여하고, 여기서 제1 용량은 제0주 동안 전달되고, 제2 용량은 제2주 동안 전달되고, 제3 용량은 제4주 동안 전달되고; 이어서, b) 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 투여하는 치료법에 대해 개선된 치료 반응을 보인다.

- a) 환자로부터의 샘플을 i) 류마티스 인자 (RF), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA), 또는 RF 및 ACPA; ii) C-반응성 단백질 (CRP), 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 CRP 및 ESR 둘 다에 대해 검정하고; b) 단계 a)의 결과를 전송 가능한 형태의 정보로 구체화하는 것을 포함하는, RA 환자에 대한 전송 가능한 형태의 정보를 생산하는 방법을 본원에 개시한다.

- 또한, 류마티스성 관절염 (RA), 척추관절병증, 강직 척추염 (척추관절염), 및 건선 관절염으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 염증성 관절염이 있는 환자에게 약 10 mg/kg의 3회의 유도 용량 (예를 들어, i.v. 유도 용량) 또는 약 150 mg의 수회 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5회)의 유도 용량 (예를 들어, s.c. 유도 용량)의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 관절염의 치료 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 유도 용량은 격주로 전달된 후, 환자에게, 예를 들어 최종 유도 용량의 전달 1개월 후부터 시작하여 IL-17 길항제 (예를 들어, 세코키누맙)의 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 매달 유지 용량 (예를 들어, s.c. 유지 용량)이 투여된다.

- 또한, RA 환자 (예를 들어, 고위험 RA 환자) 또는 상승한 기준선 CRP 수준을 갖는 환자를 선택하고; 환자에게 약 10 mg/kg (예를 들어, i.v. 경로에 의해)의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 격주로 (예를 들어, 제0, 2 및 4주 동안) 투여한 후; 매달 기준으로 (예를 들어, 제8주에 시작하여) 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg) (예를 들어, s.c. 경로에 의해)의 IL-17 길항제를 투여하는 것을 포함하는, RA의 치료 방법을 본원에 개시한다.

- 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, 고위험 RA 환자는 a) 류마티스 인자 (RF+), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA+), 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다에 대해 혈청 양성이고; b) 높은 수준의 C-반응성 단백질 (CRP), 높은 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다.

- 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, IL-17 결합 분자 또는 IL-17 수용체 결합 분자이다. 일부 실시양태에서, IL-17 결합 분자 또는 IL-17 수용체 결합 분자는 다음으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체)이다: a) 세쿠리누맙; b) Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체; c) Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체; d) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체 (상기 에피토프는 한 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를, 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함함); e) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체 (상기 에피토프는 한 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하고, 여기서 IL-17 결합 분자의 K_d 는 약 100-200 pM이고, IL-17 결합 분자의 생체내 반감기는 약 4주임); 및 f) 다음으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 항체를 포함하는 IL-17 항체: i) 서열 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); ii) 서열 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); iii) 서열 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; iv) 서열 1, 서열 2, 및 서열 3에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; v) 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; vi) 서열 11, 서열 12 및 서열 13에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; vii) 서열 1, 서열 2, 및 서열 3에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; 및

viii) 서열 11, 서열 12 및 서열 13에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인.

[0046] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 바람직한 실시양태에서, IL-17 결합 분자는 인간 항체이다. 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, IL-17 결합 분자는 세쿠키누맙이다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 CAIN457F2201 연구의 연구 설계를 보여준다.

도 2: a는 전체 분석 세트 (FAS)에서 연구 CAIN457F2201의 제16주까지의 치료에 의한 ACR20 반응 최종 관찰 선 행 대체법 (LOCF)을 보여주고; b는 고위험 RA 환자에서 제16주까지의 치료에 의한 ACR20 반응 (LOCF)을 보여주고; c는 FAS에서 반응자 (R) 및 비-반응자 (NR)에 의한 제52주까지의 시간 경과에 따른 ACR20 반응을 보여준다.

도 3: a는 전체 분석 세트 (FAS)에서 연구 CAIN457F2201의 제16주까지의 치료에 의한 ACR50 반응 (LOCF)을 보여주고; b는 FAS에서 반응자 (R) 및 비-반응자 (NR)에 의한 제52주까지의 시간 경과에 따른 ACR50 반응을 보여준다.

도 4: a는 전체 분석 세트 (FAS)에서 연구 CAIN457F2201의 제16주까지의 치료에 의한 ACR70 반응 (LOCF)을 보여주고; b는 FAS에서 반응자 (R) 및 비-반응자 (NR)에 의한 제52주까지의 시간 경과에 따른 ACR70 반응을 보여준다.

도 5: a는 연구 CAIN457F2201 FAS에서의 제16주까지의 치료에 의한 기준선으로부터의 DAS28-CRP 변화 (LOCF)를 보여주고; b는 FAS에서 반응자 (R) 및 비-반응자 (NR)에 의한 제52주까지의 시간 경과에 따른 DAS28-CRP 반응을 보여준다.

도 6: a는 연구 CAIN457F2201 FAS에서의 제16주까지의 치료에 의한 기준선으로부터의 HAQ_C 스코어 변화 (LOC F)를 보여주고; b는 FAS에서 반응자 (R) 및 비-반응자 (NR)에 의한 제52주까지의 시간 경과에 따른 HAQ_C 반응을 보여준다.

도 7은 FAS에서 반응자 (R) 및 비-반응자 (NR)에 의한 제52주에서의 ACR20/50/70 반응을 보여준다.

도 8: a는 고위험 RA 환자 및 비-고위험 RA 환자에서 제16주에서의 ACR20/50/70% 반응을 보여준다. b는 고위험 RA 환자 및 비-고위험 RA 환자에서 제16주에서의 DAS28-CRP 반응을 보여준다.

도 9는 CAIN457F2201 연구에서 용량군 및 CRP 기준선 수준에 의한 ACR20 반응자 비율을 보여준다. 막대는 좌측으로부터 우측으로 모든 환자, CRP 기준선이 각각 10 mg/L 초과, 20 mg/L 초과, 및 30 mg/L 초과인 환자를 나타낸다.

도 10은 류마티스성 관절염 환자의 모의시험된 세쿠키누맙 약동학 (PK)을 보여준다. 실선은 유도 전략이 없는 PK를 보여주고 (제0주에 300 mg의 1회 s.c. 용량), 점선은 피하 유도 전략이 있는 PK를 보여주고 (제0, 1, 2, 3 및 4주에 300 mg s.c.), 파선은 정맥내 유도 전략이 있는 PK를 보여준다 (제0, 2 및 4주에 10 mg/kg i.v.). 3 가지의 방법 후에는 각각 유지를 위해 4주마다 300 mg s.c.가 수행된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] RA에 대한 [1987 ACR (미국 류마티스 학회 (American College of Rheumatology))] 분류 기준은 확립된 RA가 존재하는 환자를 다른 명확한 류마티스 진단의 조합이 있는 개체로부터 구분한다. 이를 기준은 조기 개입이 도움이 될 수 있는 조기 RA 질환의 환자를 확인할 때 도움이 되지 않았다. 2010년도에, ACR은 지속적인 및/또는 미란성 질환과 연관된 질환의 보다 조기에서의 RA 특징에 초점을 맞춘 새로운 분류 시스템을 제시하였다 (이하, "2010 ACR/EULAR" 기준) (Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588). 2010 ACR/EULAR 분류 시스템은 6개의 기준에 초점을 맞춘다; 처음 2개의 기준은 누가 RA에 대해 시험되어야 하는지를 규정하고, 나머지 4개의 기준이 평가된다 (표 1). 6 이상의 스코어는 명확한 RA를 나타낸다.

[0049] <표 1>

[0050] 류마티스성 관절염 (RA)에 대한 [2010 미국 류마티스 학회/유럽 류마티스 학회 (European League Against Rheumatoid)] 분류 기준

	스코어
표적 집단 (누가 시험되어야 하나?):	
1) 명확한 임상적 윤활막염 (종창) [*]	
2) 또 다른 질환에 의해 보다 잘 설명되지 않는 윤활막염 [†] 이 있는 적어도 1개의 관절이 존재하는 환자.	
RA에 대한 분류 기준 (스코어-기반 알고리즘: 범주 A-D의 스코어를 더한다; $\geq 6/10$ 의 스코어는 명확한 RA를 갖는 환자로서 분류하기 위해 필요하다)‡	
A. 관절 침범 §	
1 큰 관절 ¶	0
2-10 작은 관절	1
1-3 작은 관절 (큰 관절의 침범이 존재하거나 존재하지 않는) #	2
4-10 작은 관절 (큰 관절의 침범이 존재하거나 존재하지 않는)	3
>10 관절 {적어도 1개의 작은 관절} **	5
B. 혈청학 (적어도 1개의 시험 결과가 분류를 위해 필요하다) ††	
음성 RF 및 음성 ACPA	0
낮은-양성 RF 또는 낮은-양성 ACPA	2
높은-양성 RF 또는 높은-양성 ACPA	3
C. 급성-기 반응물질 (적어도 1개의 시험 결과가 분류를 위해 필요하다) ‡‡	
정상 CRP 및 정상 ESR	0
비정상적인 CRP 또는 비정상적인 ESR	1
D. 증상의 지속기간 §§	
<6주	0
≥ 6 주	1

[0051]

* 기준은 새로 제시되는 환자의 분류를 목표로 한다. 추가로, 이전의 2010 기준 충족하는 병력을 갖는 류마티스 성 관절염 (RA)에 전형적인 미란성 질환을 갖는 환자는 RA가 존재하는 것으로 분류되어야 한다. 소급해서 이 용가능한 데이터를 기초로 하여 2010 기준을 이전에 충족한, 그의 질환이 불활성인 환자 (치료를 받거나 받지 않은)를 포함하여 다년간의 질환이 있는 환자는 RA가 존재하는 것으로 분류되어야 한다.

[0053]

† 감별 진단은 상이한 표시를 보이는 환자 사이에서 상이하지만, 전신 홍반성 루푸스, 건선 관절염, 및 통풍과 같은 병태를 포함할 수 있다. 고려되는 관련 감별 진단이 불분명할 경우, 류마티스 전문가와 상의하여야 한다.

[0054]

‡ 스코어가 $<6/10$ 인 환자가 RA가 존재하는 것으로 분류될 수 없는 경우에, 그의 상태는 재평가될 수 있고, 기준은 시간 경과에 따라 누적되어 충족될 수 있다.

[0055]

§ 관절 침범은 조사시에 임의의 종창 또는 압통 관절 (tender joint)을 의미하고, 이는 윤활막염의 영상화 증거에 의해 확인될 수 있다. 원위 시간 관절, 제1 수근중수 관절, 및 제1 중족지절 관절은 평가로부터 배제된다. 관절 분포의 범주는 침범된 관절의 위치 및 수에 따라 분류되고, 관절 침범의 패턴을 기초로 하여 가장 높은 범주로의 분류가 가능하다.

[0056]

¶ "큰 관절"은 어깨, 팔꿈치, 엉덩이, 무릎, 및 발목을 의미한다.

[0057]

"작은 관절"은 중수수지 관절, 근위 시간 관절, 제2 내지 제5 중족지절 관절, 엄지 시간 관절, 및 손목을 의미한다.

[0058]

** 상기 범주에서, 적어도 1개의 침범된 관절은 작은 관절이어야 하고; 다른 관절은 큰 및 추가의 작은 관절의 임의의 조합, 및 구체적으로 언급되지 않은 다른 관절 (예를 들어, 측두하악, 견봉쇄골, 흉쇄 등)을 포함할 수 있다.

[0059]

†† 음성은 실험 및 검정에 대한 정상의 상한 (ULN) 이하인 IU 값을 의미하고; 낮은 양성은 실험 및 검정에 대한 ULN보다 높지만 ≤ 3 배인 IU 값을 의미하고; 높은 양성은 실험 및 검정에 대한 ULN보다 높지만 >3 배인 IU 값을 의미한다. 류마티스 인자 (RF) 정보가 단지 양성 또는 음성으로서 이용가능한 경우에, 양성 결과는 RF에 대해 낮은 양성으로서 평가되어야 한다. ACPA = 항-시트룰린화 단백질 항체.

[0060]

‡‡ 정상/비정상은 지역 실험실 표준 (local laboratory standard)에 의해 결정된다. CRP = C-반응성

단백질; ESR = 적혈구 침강 속도.

- [0061] § § 증상의 지속 기간은 치료 상태와 무관하게 평가시에 임상적으로 침범된 관절의 윤활막염의 정후 또는 증상(예를 들어, 통증, 종창, 압통)의 지속 기간에 대한 환자의 자가-보고를 의미한다.
- [0062] IL-17 결합 분자, 예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세코키누맙을 사용하는 치료에 대한 RA 환자의 반응을 예측하는 지표의 탐색시에, 본 발명자들은 4개의 2010 ACR/EULAR 평가가능한 기준 중의 2개를, 이들 기준이 IL-17 결합 분자, 예컨대 세코키누맙을 사용한 치료에 대한 반응에 영향을 주는지를 결정하기 위해 분석하였다. 먼저, 본 발명자들은 환자가 RF+ 및/또는 ACPA+인지 결정하기 위해 환자 혈청을 분석하였다. 두 번째로, 본 발명자들은 환자가 높은 수준의 C-반응성 단백질(CRP) 및/또는 높은 적혈구 침강 속도(ESR)를 갖는지 결정하기 위해 급성-기 반응물질의 존재를 분석하였다. 이 과정에서, 본 발명자들은 1) RF+ 또는 ACPA+ (또는 둘 모두)이고; 2) 높은 수준의 CRP 또는 ESR (또는 둘 모두)을 갖는 환자가 IL-17 결합 분자, 예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세코키누맙을 사용한 치료에 대해 양호한 반응을 보일 가능성이 더 큼을 발견하였다. 상기 환자(본원에서 "고위험 RA 환자"로 칭함)는 RA의 가장 두드러진 특징을 갖는 환자이다(예를 들어, 문헌 [Yildirim et al. (2004) Annals Clin. Lab. Sci 34:423] 참조). 따라서, 치료 유효량의 IL-17 결합 분자를 고위험 RA 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염(RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.
- [0063] 본 발명자들은 상승한 기준선 CRP 수준(예를 들어, > 약 10 mg/L)이 또한 세코키누맙에 대한 반응성과 연관됨을 추가로 결정하였다. 따라서, 상승한 기준선 CRP 수준(예를 들어, 약 10 mg/L 초과, 약 20 mg/L 초과, 약 30 mg/L 초과)을 보이는 RA 환자에게 치료 유효량의 IL-17 결합 분자를 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염(RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.
- [0064] 본 발명자들은 고위험 RA 환자의 치료에 유용한 치료법이 비-고위험 환자의 RA 및 다른 염증성 관절염, 예를 들어, 강직 척추염(AS) 또는 건선 관절염(PsA) 환자의 치료에도 유용함을 또한 발견하였다. 따라서, 치료 유효량의 IL-17 결합 분자를 염증성 관절염 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 관절염(예를 들어, RA, AS, PsA)을 처리하기 위한 투여 및 치료법을 본원에 개시한다.
- [0065] 용어 "포함하는"은 "포괄하는" 및 "이루어지는"을 포함하고, 예를 들어 X를 "포함하는" 조성물은 X로만 이루어질 수 있거나 또는 추가의 성분, 예를 들어, X + Y를 포함할 수 있다.
- [0066] 수치 x에 대한 용어 "약"은 문맥상 달리 나타내지 않으면 +/- 10%를 의미한다. 용어 "약"은 약동학(PK) 파라미터(예를 들어, AUC, C_{max}, t_{max}, 최저 수준 등)에 대해 사용될 때, 숙련된 당업자가 기준 치료와 생물학적으로 동등한 것으로 간주하는 치료(예를 들어, 투여량 및/또는 투여법)를 나타낸다. 생물학적 동등성에 대해, 생물학적 동등성을 보이는 표준 방법은 두 치료(즉, 기준 치료 및 시험 치료) 사이의 주어진 PK 파라미터(예를 들어, AUC, C_{max})의 비가 0.8 - 1.25임을 통계적으로 입증하여야 하고, 이것은 상기 비 주위의 90% 신뢰 구간(CI)(상기 CI의 하한은 0.8 초과이고 상기 CI의 상한은 1.25 미만임)에 의해 제시된다. 따라서, 예를 들어, 기준 치료 및 시험 치료의 PK 프로파일을 비교하는 시험 동안 10 µg/ml의 기준 C_{max}가 얻어질 경우, 시험 치료는 당업자가 시험 치료를 생물학적으로 동등한 것으로 간주하면 "약 10 µg/ml"로 간주될 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약동학적 용어, 예를 들어, t_{max}, t_{1/2}, AUC, AUC_(0-tau)(주어진 투여 기간의 종료시까지의 AUC, 이하 "AUC 타우"), C_{max}는 이들이 당업계에서 인정되는 의미를 갖는다.
- [0067] 화합물, 예를 들어, IL-17 결합 분자 또는 항류마티스제와 관련하여 용어 "투여"는 임의의 경로에 의한 그 화합물의 전달을 나타내기 위해 사용된다.
- [0068] 문구 "활성 류마티스성 관절염" 또는 "활성 RA"는 가시적인 징후 및 증상(예를 들어, 종창, 급침 곤란 등)을 보이는 RA를 의미하기 위해 사용된다.
- [0069] 용어 "검정"은 임의의 통상적인 수단에 의해 수행될 수 있는 검출, 확인, 스크리닝, 또는 결정 행위를 의미하기 위해 사용된다. 예를 들어, 샘플은 마커가 샘플에 존재하는지 검출하기 위해 ELISA 검정, 노던 블롯, 영상화 등을 사용하여 특정 마커의 존재에 대해 검정될 수 있다.
- [0070] 단어 "실질적으로"는 "완전하게"를 배제하지 않고, 예를 들어, Y가 "실질적으로 없는" 조성물에는 Y가 완전하게 없을 수 있다. 필요한 경우, 단어 "실질적으로"는 본원의 정의로부터 생략될 수 있다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, "mg/kg"은 약물이 투여되는 환자의 체중 1 kg당 약물의 mg을 나타낸다.

- [0072] "IL-17 길항제"는 본원에서 사용될 때 IL-17 기능, 발현 및/또는 신호전달을 길항 (예를 들어, 감소, 억제, 저하, 차단, 지연) (예를 들어, IL-17 수용체에 대한 IL-17의 결합을 차단함으로써) 할 수 있는 분자를 의미한다. IL-17 길항제의 비제한적인 예는 IL-17 결합 분자 및 IL-17 수용체 결합 분자를 포함한다. 개시된 방법, 치료법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 길항제가 사용된다.
- [0073] "IL-17 결합 분자"는 단독으로 또는 다른 문자와 회합된 상태로 인간 IL-17 항원에 결합할 수 있는 임의의 문자를 의미한다. 결합 반응은 비관련 특이성을 갖지만 동일한 이소형의 항체, 예를 들어 항-CD25 항체가 사용되는 음성 대조군 시험과 관련하여, 예를 들어 그의 수용체에 대한 IL-17 결합의 억제를 결정하기 위한 결합 검정, 경쟁 검정 또는 생물학적 검정 또는 임의의 종류의 결합 검정을 포함하는 표준 방법 (정성 검정)에 의해 제시될 수 있다. IL-17 결합 분자의 비제한적인 예는 소분자, IL-17 수용체 디코이 (decoy), 및 B-세포 또는 하이브리도마 및 키메라에 의해 생산된 IL-17 수용체에 대한 항체, CDR-그라프팅된 또는 인간 항체 또는 그의 임의의 단편, 예를 들어, $F(ab')_2$ 및 Fab 단편, 및 단일쇄 또는 단일 도메인 항체를 포함한다. 바람직하게는, IL-17 결합 분자는 IL-17 기능, 발현 및/또는 신호전달을 길항 (예를 들어, 감소, 억제, 저하, 지연) 한다. 개시된 방법, 치료법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 결합 분자가 사용된다.
- [0074] "IL-17 수용체 결합 분자"는 단독으로 또는 다른 문자와 회합되어 인간 IL-17 수용체에 결합할 수 있는 임의의 문자를 의미한다. 결합 반응은 비관련 특이성을 갖지만 동일한 이소형의 항체, 예를 들어 항-CD25 항체가 사용되는 음성 대조군 시험과 관련하여, 예를 들어 IL-17에 대한 IL-17 수용체 결합의 억제를 결정하기 위한 결합 검정, 경쟁 검정 또는 생물학적 검정 또는 임의의 종류의 결합 검정을 포함하는 표준 방법 (정성 검정)에 의해 제시될 수 있다. IL-17 수용체 결합 분자의 비제한적인 예는 소분자, IL-17 수용체 디코이, 및 B-세포 또는 하이브리도마 및 키메라에 의해 생산된 항체, CDR-그라프팅된 또는 인간 항체 또는 그의 임의의 단편, 예를 들어, $F(ab')_2$ 및 Fab 단편, 및 단일쇄 또는 단일 도메인 항체를 포함한다. 바람직하게는, IL-17 수용체 결합 분자는 IL-17 기능, 발현 및/또는 신호전달을 길항 (예를 들어, 감소, 억제, 저하, 지연) 한다. 개시된 방법, 치료법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 수용체 결합 분자가 사용된다.
- [0075] 본원에서 언급되는 용어 "항체"는 전체 항체 및 그의 임의의 항원-결합부 또는 단일쇄를 포함한다. 천연 발생 항체는 디슬피드 결합에 의해 서로 연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로 약칭함) 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, 즉 CH1, CH2 및 CH3으로 이루어지고, 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로 약칭함) 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, 즉 C_L 로 이루어진다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는, 보다 보존된 영역이 산재하는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 효과기 세포) 및 고전적인 보체계의 제1 성분 ($C1q$)을 포함하는 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 개시된 방법, 치료법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 또는 IL-17 수용체에 대한 항체가 사용된다.
- [0076] 본원에서 사용되는 용어 항체의 "항원 -결합부"는 항원 (예를 들어, IL-17)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편을 의미한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있음이 밝혀졌다. 용어 항체의 "항원-결합부"에 포함되는 결합 단편의 예는 V_L , V_H , CL 및 CH1 도메인으로 이루어지는 일가 단편인 Fab 단편; 헌지 영역에서 디슬피드 다리에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab)_2$ 단편; V_H 및 CH1 도메인으로 이루어지는 Fd 단편; 항체의 단일 아암 (arm)의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어지는 Fv 단편; V_H 도메인으로 이루어지는 dAb 단편 (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546); 및 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 예시적인 항원 결합 부위는 서열 1-6 및 11-13에 제시된 세쿠리누맙의 CDR, 바람직하게는 중쇄 CDR3을 포함한다 (표 4). 또한, Fv 단편의 2개의 도메인, 즉 V_L 및 V_H 가 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 사용하여, V_L 및 V_H 영역이 쌍을 이루어 일가 분자를 형성하는 단일 단백질 쇄 (단일쇄 Fv (scFv)로 알려짐; 예를 들어, 문헌 [Bird et al., 1988 Science 242:423-426]; 및 [Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883])가 되도록 하는 합성 링커 (linker)에 의해 연결될 수 있다. 상기 단일쇄 항체는 또한 용어 "항체" 내에 포함되도록 의도된다. 단일쇄 항체 및 항원-결합 부분은 당업자에게 공지된 통상

적인 기술을 이용하여 얻는다. 개시된 방법, 치료법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 (예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체에 대한 단일쇄 항체 또는 항체의 항원-결합부가 사용된다.

[0077] 용어 "제약상 허용되는"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유효성을 저해하지 않는 무독성 물질을 의미한다.

[0078] "단리된 항체"는 본원에서 사용될 때, 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 존재하지 않는 항체를 의미한다 (예를 들어, IL-17에 특이적으로 결합하는 단리된 항체에는 IL-17 이외의 다른 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 존재하지 않는다). 단리된 항체에는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 존재하지 않을 수 있다. 그러나, IL-17에 "특이적으로 결합하는" 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 다른 종으로부터의 IL-17 분자와 교차-반응성일 수 있다. 개시된 방법, 치료법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 길항체는 단리된 항체이다.

[0079] 용어 "모노클로날 항체" 또는 "모노클로날 항체 조성물"은 본원에서 사용될 때 단일 분자 조성의 항체 분자의 제제를 의미한다. 모노클로날 항체 조성물은 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 보인다. 개시된 방법, 치료법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 길항체는 모노클로날 항체이다.

[0080] 용어 "인간 항체"는 본원에서 사용될 때, 프레임워크 및 CDR 영역 둘 모두가 인간 기원의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유할 경우, 불변 영역 역시 이러한 인간 서열, 예를 들어 인간 생식계열 서열, 또는 인간 생식계열 서열의 돌연변이된 버전 또는 예를 들어 문헌 [Knappik, et al. (2000. J Mol Biol 296, 57-86)]에 기재된 바와 같이 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래된 컨센서스 (consensus) 프레임워크 서열을 함유하는 항체로부터 유래된다. "인간 항체"가 인간, 인간 조직 또는 인간 세포에 의해 생산될 필요는 없다. 본원의 인간 항체는 인간 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그라프팅된 항체를 포함하고자 의도되지는 않는다. 개시된 방법, 치료법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 길항체는 인간 항체이다.

[0081] 용어 "IL-17"은 이전에 CTLA8로 알려진 IL-17A를 의미하고, 다양한 종 (예를 들어, 인간, 마우스, 및 원숭이)로부터의 야생형 IL-17A, IL-17A의 다형성 변이체, 및 IL-17A의 기능성 동등체를 포함한다. 본 개시내용에 따른 IL-17A의 기능성 동등체는 바람직하게는 야생형 IL-17A (예를 들어, 인간 IL-17A)와 적어도 약 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 심지어 99%의 총 서열 동일성을 갖고, 인간 피부 섬유모세포에 의한 IL-6 생산을 유도하는 능력을 실질적으로 보유한다.

[0082] 용어 " K_D "는 해리 상수를 지칭하기 위한 것이고, K_a 에 대한 K_d 의 비율 (즉, K_d/K_a)로부터 구하며, 몰 농도 (M)로 표시된다. 항체에 대한 K_D 값은 당업계에 널리 확립된 방법을 이용하여 결정할 수 있다. 항체의 K_D 를 결정하는 방법은 표면 플라즈몬 공명을 이용하거나 바이오센서 시스템, 예컨대 비아코어(Biacore)® 시스템을 이용하는 것이다. 본 발명의 일부 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)는 인간 IL-17에 약 100-250 pM의 K_D 로 결합한다.

[0083] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "친화도"는 단일 항원성 부위에서 항체와 항원 사이의 상호작용의 강도를 의미한다. 각각의 항원 부위 내에서, 항체 "아암"의 가변 영역은 많은 부위에서 약한 비-공유 힘을 통해 항원과 상호작용하고, 상호작용이 많을수록 친화도가 더 강하다. 다양한 종의 IL-17에 대한 항체의 결합 친화도를 평가하기 위한 표준 검정, 예를 들어, ELISA, 웨스턴 븍로트 및 RIA가 당업계에 공지되어 있다. 또한, 항체의 결합 동역학 (예를 들어, 결합 친화도)은 당업계에 공지된 표준 검정, 예컨대 비아코어 분석에 의해 평가될 수 있다. IL-17의 기능적 특성에 대한 항체의 효과를 평가하기 위한 검정 (예를 들어, 수용체 결합, 골용해의 예방 또는 개선)은 실시예에서 추가로 상세히 설명한다.

[0084] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 인간 및 비-인간 동물을 포함한다. 비-인간 동물은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다.

[0085] 당업계에 공지되고 본원에서 설명되는 방법에 따라 결정되는 바와 같은 하나 이상의 IL-17의 기능적 특성 (예를 들어, 생화학적, 면역화학적, 세포성, 생리학적 또는 다른 생물학적 활성 등)을 "억제하는" 항체는 항체의 부재

하에 (예를 들어, 또는 무관한 특이성의 대조군 항체가 존재할 때) 관찰되는 것에 비해 특정 활성의 통계적으로 유의한 감소와 관련되는 것으로 이해될 것이다. IL-17 활성을 억제하는 항체는 측정된 파라미터를 적어도 10%, 적어도 50%, 80% 또는 90%까지 상기 통계적으로 유의한 감소를 초래하고, 특정 실시양태에서 본 발명의 항체는 IL-17 기능성 활성을 95%, 98% 또는 99%보다 큰 수준으로 억제할 수 있다.

[0086] 용어 "유도체"는 달리 지시하지 않으면, 예를 들어 특정된 서열의 본원의 개시내용에 따른 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)의 아미노산 서열 변이체, 및 공유 변형을 규정하기 위해 사용된다. "기능성 유도체"는 개시된 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)과 공통적인 정성적 생물학적 활성을 갖는 분자를 포함한다. 기능성 유도체는 본원에 개시되는 IL-17 길항제의 단편 및 웨티드 유사체를 포함한다. 단편은 예를 들어 특정된 서열의 본원의 개시내용에 따른 폴리펩티드의 서열 내의 영역을 포함한다. 본원에 개시된 IL-17 길항제의 기능성 유도체는 바람직하게는 본원에 개시된 IL-17 결합 분자의 V_H 및/또는 V_L 서열 (예를 들어, 표 4의 V_H 및/또는 V_L)과 적어도 약 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 심지어 99%의 총 서열 동일성을 갖는 V_H 및/또는 V_L 도메인을 포함하거나, 또는 본원에 개시된 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 CDR과 적어도 약 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 심지어 99%의 총 서열 동일성을 갖는 (예를 들어, 표 4에 제시된 CDR과 1, 2, 또는 3개의 아미노산 차이를 갖는) CDR을 포함하고, 인간 IL-17에 결합하는 능력을 실질적으로 보유하거나, 예를 들어 IL-17 유도된 인간 피부 섬유모세포의 IL-6 생산을 억제한다.

[0087] "IL-16을 억제하다"는 본원에서 사용될 때 1차 인간 피부 섬유모세포로부터 IL-6의 생산을 감소시키는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 능력을 나타낸다. 1차 인간 (피부) 섬유모세포에서 IL-6의 생산은 IL-17에 의존적이다 (Hwang SY et al., (2004) *Arthritis Res Ther*; 6:R120-128). 요컨대, 인간 피부 섬유모세포는 다양한 농도의 IL-17 결합 분자 또는 인간 IL-17 수용체의 존재 하에 Fc 부분과 함께 재조합 IL-17로 자극된다. 키메라 항-CD25 항체 씨뮬렉트 (Simulect)[®] (바실럭시맙)를 편리하게 음성 대조군으로서 사용할 수 있다. 16 h 자극 후에 상청액을 취하고, ELISA에 의해 IL-6에 대해 검정한다. 본원에 개시된 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)는 일반적으로 상기한 바와 같이 시험할 때 약 50 nM 이하 (예를 들어, 약 0.01 내지 약 50 nM)의 IL-6 생산의 억제 (1 nM 인간 IL-17의 존재 하에)를 위한 IC₅₀을 갖고, 상기 억제 활성을 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대해 측정된다. 개시된 방법, 치료법, 키트, 공정, 용도 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편) 및 그의 기능성 유도체의 상기 규정된 바와 같은 IL-6 생산의 억제를 위한 IC₅₀은 약 20 nM 이하, 보다 바람직하게는 약 10 nM 이하, 보다 바람직하게는 약 5 nM 이하, 보다 바람직하게는 약 2 nM 이하, 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하이다.

[0088] 용어 "공유 변형"은 예를 들어 유기 단백질성 또는 비-단백질성 유도화제를 사용한 특정된 서열의 본원의 개시내용에 따른 폴리펩티드 또는 그의 단편의 변형, 이종성 폴리펩티드 서열에 대한 융합, 및 번역후 변형을 포함한다. 예를 들어 특정된 서열의 본원의 개시내용에 따른 공유 변형된 폴리펩티드는 인간 IL-17에 결합하는 능력을 계속 갖거나, 또는 예를 들어 가교결합에 의해 IL-17 유도된 인간 피부 섬유모세포의 IL-6 생산을 억제한다. 공유 변형은 전통적 방식으로 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도화제와 표적화된 아미노산 잔기를 반응시키거나, 또는 선택된 재조합 숙주 세포에서 기능하는 번역후 변형의 메카니즘을 이용함으로써 도입된다. 특정 번역후 변형은 발현된 폴리펩티드에 대한 재조합 숙주 세포의 작용의 결과이다. 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기는 빈번하게 번역 후에 상응하는 글루타밀 및 아스파르til 잔기로 탈아미드화된다. 별법으로, 이를 간기는 약산성 조건 하에서 탈아미드화된다. 다른 번역후 변형은 프롤린 및 라이신의 히드록실화, 세릴, 티로신 또는 트레오닐 잔기의 히드록실기의 인산화, 라이신, 아르기닌, 및 히스티딘 측쇄의 α -아미노기의 메틸화를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983)]을 참조한다. 공유 변형은 예를 들어 특정된 서열의 본원의 개시내용에 따른 폴리펩티드 및 그의 아미노산 서열 변이체를 포함하는 융합 단백질, 예컨대 면역어드헤신 (immunoadhesin), 및 이종성 신호 서열에 대한 N-말단 융합체를 포함한다.

- [0089] 문구 "실질적으로 동일한"은 관련 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, CDR(들), V_H, 또는 V_L 도메인)이 특정 참조 서열에 비해 동일하거나 또는 비실질적인 차이 (예를 들어, 보존된 아미노산 치환을 통해)를 가질 것임을 의미한다. 비실질적인 차이는 특정 영역의 작은 아미노산 변화, 예컨대 5개 아미노산 서열 내의 1 또는 2개의 치환을 포함한다. 항체의 경우에, 치환된 항체는 동일한 특이성을 갖고, 항체의 적어도 50%의 친화도를 갖는다. 또한, 본원에 개시된 서열에 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 약 85% 서열 동일성) 서열도 본원의 일부이다. 일부 실시양태에서, 서열 동일성은 약 90% 또는 그 초과, 예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과일 수 있다.
- [0090] 천연 폴리펩티드 및 그의 기능성 유도체에 대한 "동일성"은 서열을 정렬하고 최대 % 동일성을 달성하기 위해 필요한 경우 갭 (gap)을 도입한 후, 상응하는 천연 폴리펩티드의 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 비율로서 본원에서 규정되고, 여기서 임의의 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로서 간주되지 않는다. N- 또는 C-말단 연장 또는 삽입은 동일성을 감소시키는 것으로 고려될 것이다. 정렬을 위한 방법 및 컴퓨터 프로그램은 공지되어 있다. % 동일성은 표준 정렬 알고리즘, 예를 들어 Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (Altshul et al. (1990) J. Mol. Biol., 215; 403-410); 문헌 [Needleman et al. (1970) J. Mol. Biol., 48: 444-453]의 알고리즘; 또는 문헌 [Meyers et al. (1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11-17]의 알고리즘에 의해 결정할 수 있다. 파라미터의 세트는 갭 페널티 (penalty) 12, 갭 연장 페널티 4, 및 프레임시프트 (frameshift) 갭 페널티 5인 Blosum 62 스코어링 매트릭스일 수 있다. 2개의 아미노산, 또는 뉴클레오티드 서열 사이의 % 동일성은 또한 PAM 120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 통합된 문헌 [E. Meyers and W. Miller (1989) CABIOS, 4:11-17]의 알고리즘을 사용하여 결정할 수 있다.
- [0091] "아미노산(들)"은 예를 들어 모든 천연 발생 L-α-아미노산을 의미하고, D- 아미노산을 포함한다. 아미노산은 공지된 1문자 또는 3문자 명명법에 의해 확인된다.
- [0092] 용어 "아미노산 서열 변이체"는 본원에 따른 서열에 비해 그의 아미노산 서열에 일부 차이가 존재하는 분자를 의미한다. 예를 들어 특정된 서열의 본원의 개시내용에 따른 폴리펩티드의 아미노산 서열 변이체는 인간 IL-17에 결합하는 능력을 계속 갖거나, 또는 예를 들어 IL-17 유도 인간 피부 섬유모세포의 IL-6 생산을 억제한다. 치환 변이체는 예를 들어 특정된 서열의 본원의 개시내용에 따른 폴리펩티드 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 제거되고 그 대신에 상이한 아미노산이 동일한 위치에 삽입된 것이다. 이들 치환은 문자 내의 하나의 아미노산만이 치환된 단일 치환일 수 있거나, 또는 동일한 문자에 2 이상의 아미노산이 치환된 다수의 치환일 수 있다. 삽입 변이체는 예를 들어 특정된 서열의 본원의 개시내용에 따른 폴리펩티드 내의 특정 위치의 아미노산에 바로 인접하여 삽입된 하나 이상의 아미노산을 갖는 것이다. 아미노산에 바로 인접한은 아미노산의 α-카르복시 또는 α-아미노 관능기에 연결됨을 의미한다. 결실 변이체는 예를 들어 특정된 서열의 본원의 개시내용에 따른 폴리펩티드 내의 하나 이상의 아미노산이 제거된 것이다. 통상적으로, 결실 변이체는 문자의 특정 영역 내의 1 또는 2개의 아미노산이 결실될 것이다.
- [0093] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료 유효량"은 대상체 (예컨대 인간 환자)에 대한 단일 또는 다수의 용량의 투여시에 장애 또는 재발 장애의 치료, 예방, 발병의 예방, 적어도 하나의 증상의 치유, 지연, 중증도 감소, 개선 또는 그러한 치료의 부재 시에 예상된 생존을 초과한 대상체의 생존 연장에 효과적인 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠리누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)의 양을 나타낸다. 단독으로 투여된 개별적인 활성 성분 (예를 들어, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠리누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편))에 적용될 때, 이 용어는 그 성분만을 나타낸다. 조합물에 적용될 때, 이 용어는 조합하여, 순차적으로 또는 동시에 투여되는지와 상관없이 치료 효과를 생성하는 활성 성분들의 조합량을 의미한다.
- [0094] 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 아프거나 질환 또는 의학적 병태로 고통 받는 것으로 진단된 환자의 치료를 포함하는, 치유 또는 질환 변형 치료를 의미하고, 임상적 재발의 억제를 포함한다. 치료는 장애 또는 재발 장애의 치유, 중증도 감소, 하나 이상의 증상의 개선 또는 그러한 치료의 부재 시에 예상된 생존을 초과한 대상체의 생존 연장을 위해 의학적 장애가 있는 대상체에게 시행될 수 있다.
- [0095] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "염증성 관절염"은 면역계 및 염증을 수반하는 관절의 다양한 병태를 의미하고, 자가면역 장애, 예를 들어, 류마티스성 관절염을 포함한다. 비제한적인 예는 혈청 음성 척추관절병증, 예컨대 AS, 라이터 (Reiter) 증후군, PsA, 장병증성 관절염, 및 다른 관절병증, 예컨대 RA, 연소성 류마티스성

관절염 및 전신 발병 류마티스성 관절염, 결정성 관절염 (통풍, 가성통풍, 인회석 통풍), 류마티스성 다발성 근육통, 아밀로이드 관절염, 색소성 용모 결절성 윤활막염, 윤활막 연골종증, 혈우병 관절염, 및 반응성 윤활막염을 포함한다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 염증성 관절염을 갖는다.

[0096] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "강직 척추염", "AS", 및 "척추관절병증"은 척추 및 콜반 내의 천장콜 (sacroilium)을 포함할 수 있고 척추의 최종적인 융합을 야기할 수 있는 관절의 만성 염증을 특징으로 하는 염증성 관절염을 의미한다. AS에 대한 변형된 뉴욕 (New York) 기준 또는 [ASAS axial SPA] 기준 (2009)을 사용하여 환자를 AS가 존재하는 것으로 진단할 수 있다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자에는 AS가 존재한다.

[0097] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "건선 관절염" 및 "PsA"은 종종 피부의 건선과 연관된 염증성 관절염을 의미한다. 다양한 기준, 예를 들어 몰 및 라이트 [Moll and Wright] 기준, 변형 ESSG 기준, 맥고나글 (McGonagle) 기준, [Classification Criteria for Psoriatic Arthritis] (CASPAR) 기준 등을 사용하여 환자를 PsA가 존재하는 것으로서 진단할 수 있다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자에는 PsA가 존재한다.

[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이, "류마티스성 관절염" 또는 "RA"는 많은 조직 및 장기에 영향을 줄 수 있지만 주로 윤활막 관절을 공격하는 만성, 전신 염증성 관절염을 의미한다. 2010 ACR/EULAR 기준을 사용하여 환자를 RA가 존재하는 것으로서 진단할 수 있다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자에는 RA가 존재한다.

[0099] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "2010 ACR/EULAR 기준"은 문헌 [Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588]에서 볼 수 있는 RA에 대한 [2010 미국 류마티스 학회/유럽 류마티스 학회] 분류 기준을 의미한다. 환자를 류마티스성 관절염이 존재하는 것으로 분류하기 위해 사용되는 상기 기준은 표 1에 제시되어 있다.

[0100] 본원에서 사용되는 바와 같이, "C-반응성 단백질" 및 "CRP"는 염증에 대한 급성기 반응의 지표로서 통상 사용되는 혈장 단백질인 혈청 C-반응성 단백질을 의미한다. 혈장 내의 CRP의 수준은 임의의 농도, 예를 들어 mg/dL, nmol/L로 제시될 수 있다. CRP의 수준은 다양한 잘 공지된 방법, 예를 들어, 방사상 면역확산, 전기면역검정, 면역비탁법, ELISA, 비탁법, 형광 편광 면역검정, 및 레이저 혼탁법에 의해 측정될 수 있다. CRP를 위한 시험은 표준 CRP 시험 또는 고감도 CRP (hs-CRP) 시험 (즉, 레이저 혼탁법을 사용하여 샘플 내의 낮은 수준의 CRP를 측정할 수 있는 고감도 시험)을 이용할 수 있다. CRP의 수준을 검출하기 위한 키트는 다양한 회사, 예를 들어 칼바이오테크, 인크. (Calbiotech, Inc.), 케이만 케미칼 (Cayman Chemical), 로슈 다이아그노스틱스 코퍼레이션 (Roche Diagnostics Corporation), 아바자임 (Abazyme), DADE 베링 (Behring), 암노바 코퍼레이션 (Abnova Corporation), 아니아라 코퍼레이션 (Aniara Corporation), 바이오-퀀트 인크. (Bio-Quant Inc.), 지멘스 헬쓰 케어 다이아그노스틱스 (Siemens Healthcare Diagnostics) 등으로부터 구입할 수 있다.

[0101] 본원에서 사용되는 바와 같이, "높은 수준의 CRP"는 2010 ACR/EULAR 기준에서 규정된 바와 같은 정상 초과의 CRP 수준을 의미한다 (Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88). 2010 ACR/EULAR 기준에 따라, 정상/비정상 CRP는 지역 실험실 표준을 기초로 한다. 각각의 지역 실험실은 정상 최대 CRP를 계산하기 위한 실험실의 규칙을 기초로 하여 비정상 (높은) CRP에 대한 컷오프 (cutoff) 값을 이용할 것이다. 의사는 일반적으로 지역 실험실에 CRP 시험을 주문하고, 지역 실험실은 정상 CRP를 계산하기 위해 특정 실험실이 이용하는 규칙을 사용하여 정상 또는 비정상 (낮은 또는 높은) CRP를 보고한다. 따라서, 문맥이 달리 지시하지 않으면, 본원에서 사용되는 "높은 수준의 CRP"는 정상 CRP 값으로 간주되는 값이 실험실과 검정 사이에서 상이할 것이기 때문에 특정 수치값을 나타내는 의미가 아니다. 본원의 일부 실시양태에서, "높은 수준의 CRP"는 > 약 10 mg/L (예를 들어, 10 mg/L), > 약 20 mg/L (예를 들어, 20 mg/L) 또는 > 약 30 mg/L (예를 들어, 30 mg/L)이다. 기준선에서 평가할 때 CRP 수준은 "기준선 CRP"로 언급된다. 기준선에서 높은 수준의 CRP는 "상승한 기준선 CRP" 또는 "높은 기준선 CRP"로 언급된다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 높은 기준선 CRP (또는 hsCRP) 또는 높은 수준의 CRP (또는 hsCRP)를 갖는다. 용어 "hsCRP"는 고감도 CRP 시험에 의해 측정되는, 혈액 내의 CRP의 수준을 의미한다.

[0102] 본원에서 사용되는 바와 같이, "적혈구 침강 속도", "ESR", "침강 속도", 및 "침강률 (sedrate)"은 환자 샘플 (예를 들어, 혈장 샘플) 내의 적혈구의 침강 속도를 의미한다. ESR은 혈장 점도 및 급성기 단백질의 존재를 반영하고, 통상 "mm/hr"로 보고된다. ESR은 적혈구가 시간 경과에 따라 튜브 내에 침전되는 거리를 측정함으로써

수행한다. 일반적인 ESR 시험 방법은 웨스터그렌 (Westergren) 시험, 제타 침강 속도 (Zeta Sedimentation Rate) (ZSR) 시험 및 윈트로브 (Wintrobe) 시험을 이용한다 (그 전부가 본원에 참고로 포함된 문헌 [Moseley and Bull (1982) Clin. Lab Haematol. 4:169-78]; [Miller et al. (1983) Br Med J (Clin Res Ed) 286 (6361):266]; [Wetteland Pet al. (1996) J. Intern. Med. 240 (3):125-310] 참조). ESR의 측정을 위한 상업적인 키트는 예를 들어 아크레이 유에스에이 (ARKRAY USA), 비디 다이아그노스틱 시스템즈 (BD Diagnostic Systems), 및 폴리메드코 인크. (Polymedco Inc.)로부터 이용가능하다. ESR 기기는 예를 들어 미국 특허 6974701에서 볼 수 있고, 다양한 회사, 예컨대 스틸렉스 사이언티픽 (Steellex Scientific), 나이스사운드 일렉트로닉스 컴퍼니 (Nicesound Electronics Co.), 글로브 사이언티픽 인크. (Globe Scientific Inc.), 알리팍스 (Alifax), 어낼리시스인스트루먼트 에이비 (AnalysisInstrument AB), 스트레크 래보러토리즈 (Streck Laboratories), 폴리메드 코, 인크. (PolyMed Co., Inc.), 및 콘티메트릭스 (Quantimetrix)로부터 얻을 수 있다.

[0103] 본원에서 사용되는 바와 같이, "높은 ESR"은 2010 ACR/EULAR 기준에서 규정된 바와 같은 정상 초과의 ESR을 의미한다 (Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88). 2010 ACR/EULAR 기준에 따라, 정상/비정상 ESR은 지역 실험실 표준을 기초로 한다. 각각의 지역 실험실은 정상 최대 ESR을 계산하기 위한 실험실의 규칙을 기초로 하여 비정상 (높은) ESR에 대한 컷오프 값을 이용할 것이다. 의사는 일반적으로 지역 실험실에 ESR 시험을 주문하고, 지역 실험실은 정상 ESR을 계산하기 위해 특정 실험실이 이용하는 규칙을 사용하여 정상 또는 높은 ESR을 보고할 것이다. 따라서, 문맥이 달리 나타내지 않으면, 본원에서 사용되는 "높은 ESR"은 정상 ESR 값으로 간주되는 값이 실험실과 검정 사이에서 상이할 것이기 때문에 특정 수치값을 나타내는 의미가 아니다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 높은 ESR을 갖는다.

[0104] 본원에서 사용되는 바와 같이, "류마티스 인자" 또는 "RF"는 RA 환자에 종종 존재하는 IgG 항체의 Fc 부분에 대한 자가항체를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "RF"는 임의의 RF 이소형, 예를 들어, IgG, IgE, IgM 및 IgA를 포함한다. RF는 특정 항체의 존재 또는 부재를 결정하기 위해 이용가능한 다양한 공지의 기술, 예를 들어, ELISA 검정, 응집 시험, 혼탁법 시험 등을 사용하여 검정될 수 있다. RF 수준은 다양한 방식, 예를 들어, IU/ml, 단위/ml, 및 역가로 실험에 의해 보고될 수 있다 (RF가 더 이상 검출될 수 없기 전에 환자로부터의 혈액 샘플이 얼마나 많이 흐석될 수 있는지를 측정하기 위한 흐석 시험을 사용, 예를 들어, 1:80의 역가는 1:20의 역가보다 더 많은 검출가능한 RF를 나타낸다). RF 키트는 예를 들어 IBL - 아메리카 (America) (이뮤노-바이올로지컬 래보러토리즈 (Immuno-Biological Laboratories))로부터 상업상 이용가능하다.

[0105] RF에 대해 혈청 양성인 환자는 본원에서 "RF+"로 언급된다. 이와 유사하게, 환자로부터의 샘플에 RF가 존재하면, 샘플은 "RF+"이다. 각각의 지역 실험실은 정상 최대 RF를 계산하기 위한 실험실의 규칙을 기초로 하여 정상 RF 수준에 대한 컷오프 값을 이용할 것이다. 문헌 [Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588]에 제안된 바와 같이, 환자는 각각의 실험실 시험 및 검정에 대한 정상의 상한 [ULN]을 기초로 하여 RF+로 간주될 것이고; 환자는 각각의 실험실 시험 및 검정에 대해 ULN보다 더 큰 값이 결정되면 RF+이다. 따라서, 문맥이 달리 나타내지 않으면, 본원에서 사용될 때 "RF+"는 ULN이 실험실과 검정 사이에서 상이할 것이기 때문에 특정 수치값을 나타내는 의미가 아니다. 비제한적인 예로서, 시험시에, 실험실 X는 혈액 내의 RF의 정상 범위를 14 - 60 단위/mL로 제시한다. 시험시에, 실험실 Y는 혈액 내의 RF의 정상 범위를 ≤ 40 IU/ml로 제시한다. 시험시에, 실험실 Z는 혈액 내의 RF의 정상 범위를 1:20 내지 1:80 역가로 제시한다. 따라서, 실험실 X가 60 단위/ml보다 더 큰 RF 수준으로 판명되거나, 실험실 Y가 40 IU/ml보다 더 큰 RF 값으로 판명되거나, 또는 실험실 Z가 1:80보다 더 큰 RF 역가로 판명되면 환자는 RF+일 것이다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 RF+이다.

[0106] 용어 "혈청 양성"은 환자의 혈청 내에 특정 물질 (예를 들어, RF)의 존재를 의미하도록 사용된다.

[0107] 본원에서 사용되는 바와 같이, "항-시트룰린화 단백질 항체", "ACPA", "항-시클릭 시트룰린화 웨პ티드 항체" 및 "항-CCP"는 RA 환자의 관절에서 발견되는 단백질 상의 시트룰린화 아미노산 잔기에 결합하는 자가항체를 의미한다. 시클릭 시트룰린화 웨პ티드는 환자의 혈액 내에서 ACPA의 존재를 결정하기 위해 시험관내 시험 (예를 들어, ELISA 검정)에서 사용되고; 따라서, ACPA는 "항-CCP" 항체로도 언급된다. ACPA 수준은 특정 항체의 존재 또는 부재를 결정하기 위해 이용가능한 다양한 공지의 기술, 예를 들어, 응집, ELISA 검정 등을 사용하여 검정될 수 있다. ACPA 키트는 상업상 이용가능하고, 예를 들어, DIASTAT® 항-CCP 시험은 액시스-쉴드 다이아그노스틱스, 엘티디. (Axis-Shield Diagnostics, Ltd.) (UK)로부터, AxSYM 항-CCP® 키트는 애보트 다이아그노스틱스 (Abbot Diagnonstics) (독일)로부터 이용가능하다.

- [0108] ACPA에 대해 혈청 양성인 환자는 본원에서 "ACPA+"로 언급된다. 이와 유사하게, 환자로부터의 샘플에 ACPA가 존재하면, 그 샘플은 "ACPA+"이다. 각각의 지역 실험실은 정상 최대 ACPA를 계산하기 위한 실험실의 규칙을 기초로 하여 정상 ACPA 수준에 대한 컷오프 값을 이용할 것이다. 문헌 [Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580–1588]에 제안된 바와 같이, 환자는 각각의 실험실 시험 및 검정에 대한 정상의 상한 [ULN]을 기초로 하여 ACPA+로 간주될 것이고; 환자는 각각의 실험실 시험 및 검정에 대해 ULN보다 더 큰 값이 결정되면 ACPA+이다. 따라서, 문맥이 달리 나타내지 않으면, 본원에서 사용될 때 "ACPA+"는 ULN이 실험실과 검정 사이에서 상이할 것이기 때문에 특정 수치값을 나타내는 의미가 아니다. 비제한적인 예로서, 시험시에, 실험실 A는 혈액 내의 ACPA의 참조 범위를 <20 EU (임의의 ELISA 단위)로 제시한다. 시험시에, 실험실 B는 혈액 내의 ACPA의 참조 범위를 <5 U/ml로 제시한다. 따라서, 실험실 A가 20 EU보다 더 큰 ACPA 수준으로 판명되거나, 실험실 B가 5 U/ml보다 더 큰 ACPA 값으로 판명되면 환자는 ACPA+일 것이다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자 SMS ACPA+이다.
- [0109] ACPA, ESR, RF 및 CRP에 대해 선택된 정상/비정상 및 참조 범위는 예를 들어 그 전부가 본원에 참고로 포함된 문헌 [Fischbach and Dunning (2009) "A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests" (8th Edition) Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Williams]에서 볼 수 있다.
- [0110] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "고위험 RA 환자"는 a) RF+, ACPA+ 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP (또는 hsCRP), 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 환자를 규정하기 위해 사용된다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 고위험 RA 환자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 작은 관절의 침범을 보인다. 일부 실시양태에서, 환자는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 큰 관절의 침범을 보인다. 일부 실시양태에서, 환자는 10개 초과의 관절의 침범을 보이고, 여기서 적어도 하나의 관절은 작은 관절이다. 일부 실시양태에서, 환자는 적어도 6주의 증상 지속 기간을 갖는다.
- [0111] "관절 침범"은 조사시에 임의의 종창 또는 압통 관절을 의미하고, 이는 윤활막염의 영상화 증거에 의해 확인될 수 있다. 관절 분포의 범주는 침범된 관절의 위치 및 수에 따라 분류되고, 관절 침범의 패턴을 기초로 하여 가장 높은 범주로의 분류가 가능하다. "큰 관절"은 어깨, 팔꿈치, 엉덩이, 무릎, 및 발목을 의미한다. "작은 관절"은 중수수지 관절, 근위 지간 관절, 제2 내지 제5 중족지절 관절, 엄지 지간 관절, 및 손목을 의미한다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트 및 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 28 중 ≥6의 압통 관절 및 28 중 ≥6의 종창 관절 및 >10 mg/L의 hsCRP를 갖는다.
- [0112] "증상의 지속 기간"은 치료 상태와 무관하게 평가시에 임상적으로 침범된 관절의 윤활막염의 징후 또는 증상 (예를 들어, 통증, 종창, 압통)의 지속 기간에 대한 환자 자가-보고이다.
- [0113] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료를 위한 고위험 RA 환자를 선택하는" 및 "환자가 고위험 RA 환자임을 기초로 하여 치료를 위한 환자를 선택하는" 및 "치료를 위해 선택된"은 특정 환자가 고위험 RA 기준을 충족하는 (즉, 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고; 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다는) 것을 기초로 하여 특정 RA 환자가 보다 큰 군 또는 RA 환자로부터 선택됨을 의미하기 위해 사용된다.
- [0114] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "RA에 대해 이전에 치료받은"은 환자가 이전에 항류마티스제를 사용한 RA 치료를 받았음을, 예를 들어, 환자가 선행 RA 치료법, 항류마티스제 또는 치료법에 대한 실패자, 부적절한 반응자, 또는 불내성 (intolerance)임을 의미하기 위해 사용된다. 상기 환자는 MTX, DMARD, 및/또는 생물학제, 예컨대 TNF 알파 길항제 등으로 이전에 치료받은 환자를 포함한다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 RA에 대해 이전에 치료받은 바 있다.
- [0115] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "RA에 대해 이전에 치료받지 않은"은 환자가 이전에 항류마티스제를 사용한 RA 치료를 받지 않았음을, 즉, 환자가 "나이브 (naive)" 상태임을 의미하기 위해 사용된다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 RA에 대해 이전에 치료받지 않았다.
- [0116] 본원에서 사용되는 바와 같이, 선행 RA 치료법에 대한 "실패자"는 다음을 의미한다: (1) 의미있는 임상적 이익이 없는 (효능의 1차 결여) 환자; (2) 측정가능한 의미있는 반응을 보이기는 하지만 그에 대해 반응이 보다 양호할 수 있는, 예를 들어, 낮은 RA 질환 활성 또는 RA 관해가 달성되지 않은 (또한 "부적절한 반응"으로 언급됨) 환자; (3) 초기의 우수한 반응 후에 악화되는 (효능의 2차 결여) 환자; 및 (4) 우수하지만 부작용 (또한 "불내성"로 언급됨) 때문에 불연속적인 반응을 보이는 환자. TNF 부적절 반응 (TNF-IR)을 보이거나 TNF에

불내성인 환자는 TNF 실패자로 간주될 것이다. 메토트렉세이트 부적절 반응 (MTX-IR)을 보이거나 MTX에 불내성인 환자는 MTX 실패자로 간주될 것이다. DMARD 부적절 반응 (DMARD-IR)을 보이거나 DMARD에 불내성인 환자는 DMARD 실패자로 간주될 것이다. 개시된 방법, 치료법, 용도, 키트, 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 TNF 실패자, MTX 실패자, 또는 DMARD 실패자이다.

[0117] "치료법"은 질병의 치료 패턴, 예를 들어, RA의 치료 동안 사용되는 투여 패턴을 의미한다. 치료법은 유도 요법 및 유지 요법을 포함할 수 있다. RA의 치료를 위한 치료법의 예를 표 2에 제시하였고, 이 중 그 어느 것도 고위험 RA 환자의 치료를 제시하지 않는다.

[0118] <표 2>

[0119] 류마티스성 관절염 (RA)의 생물학적 치료를 위한 치료법의 예

표준물질	경로	유도 요법	유지 요법
아달리무맙 휴미라®	s.c.	NA	격주 40 mg. 메토트렉세이트를 투여하지 않은 RA 환자의 일부는 빈도를 매주 40 mg으로 증가시키면 호전될 수 있다.
에타너셉트 엔브렐®	s.c.	NA	메토트렉세이트 (MTX)와 함께 또는 그 없이 매주 50 mg 1회
인플릭시맙 레미케이드®	i.v.	0, 2 및 6주에 3 mg/kg	8주마다 3 mg/kg. 불완전 반응을 보이는 환자에 대해, 용량을 10 mg/kg으로 조정하거나 매4 주만큼 빈번하게 치료하는 것을 고려할 수 있다.
세르톨리주맙 폐골 심지아®	s.c.	초기에 및 2 및 4주에 400 mg (200 mg의 2 회 s.c. 용량으로 투여)	격주 200 mg; 유지 투여를 위해, 4주마다 400 mg이 고려될 수 있다.
꼴리무맙 심페니®	s.c.	NA	1개월에 50 mg 1회 투여
아나킨라 키너렛®	s.c.	NA	100 mg/일 매일 투여
리툭시맙 리툭산®	i.v.	2주 간격으로 2회의 1000 mg IV 주입 (하나의 과정)	후속 과정은 24주마다 또는 임상 평가를 기초로 하여 투여되어야 하지만, 매16주보다 빠르지 않아야 한다.
아바타셉트 오렌시아®	i.v.	<60 kg = 500 mg; 60 내지 100 kg = 750 mg; >100 kg = 1000 mg; 초기에, 이어서 초기 주입 2 및 4주 후	이후 4주마다
토실리주맙 약템라®	i.v.	NA	4주마다 4 mg/kg, 이어서 임상 반응을 기초로 하여 8 mg/kg으로 증가시킴.

[0120]

[0121]

문구 "유도 요법" 또는 "유도 기간"은 질환의 초기 치료를 위해 사용되는 치료법 (또는 치료법의 일부)을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 개시된 방법, 용도, 키트, 공정 및 치료법 (예를 들어, 염증성 관절염, 예를 들어, RA, 예컨대 고위험 RA 환자의 치료 방법)은 유도 요법을 이용한다. 유도 요법의 일반적인 목표는 치료법의 초기 기간 동안 환자에게 높은 수준의 약물을 제공하는 것이다. 유도 요법은 의사가 유지 요법 동안 이용하는 것보다 더 많은 용량의 약물을 투여, 의사가 유지 요법 동안 약물을 투여하는 것보다 더 빈번한 약물의 투여, 또는 둘 모두를 (부분적으로 또는 전체로) 이용할 수 있다. 개시된 방법, 용도, 키트, 공정 및 치료법의 일부 실시양태에서, 유도 용량은 유도 요법 동안 단일 고용량 주입 (예를 들어, 약 30 mg/kg)으로서 전달될 수 있다. 별법으로, 유도 용량은 수회 (예를 들어, 2 또는 3회) 주입 (예를 들어, 약 10 mg/kg)으로서 전달될 수 있다. 별법으로, 유도 용량은 수회 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 이상) 피하 주사 (예를 들어, 약 75-300 mg)으로서 전달될 수 있다. 유도 요법 동안 약물의 전달은 피하 (s.c.) 경로, 예를 들어, 약 75 mg - 약 300 mg s.c. (예를 들어, 약 75 mg s.c., 약 150 mg s.c., 약 300 mg s.c.)의 투여량의 전달, 또는 정맥내 (i.v.) 경로, 예를 들어 약 1 mg/kg - 약 30 mg/kg i.v. (예를 들어, 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 30

mg/kg)의 투여량의 전달 또는 임의의 다른 투여 경로 (예를 들어 근육내, i.m.)를 통해 이루어질 수 있다. 개시된 방법, 조성물, 키트, 용도 및 치료법의 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 유도요법의 적어도 일부 동안 i.v. 투여에 의해 전달된다. 일부 실시양태에서, 유도 요법은 약 1 mg/kg - 약 30 mg/kg, 약 1 mg/kg - 약 10 mg/kg, 바람직하게는 약 10 mg/kg의 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 투여를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 유도 용량은 매주, 격주, 격주로, 또는 매달, 바람직하게는 격주로 전달된다. 추가의 실시양태에서, 유도 요법은 1-10회 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙), 바람직하게는 3회 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)을 이용한다.

[0122] IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)의 전달을 위한 유도 요법은 또한 구체적인 투여량보다 PK 정보 (표 10 참조)를 사용하여 설계될 수 있다. 개시된 용도, 치료법 및 방법 (예를 들어, 염증성 관절염, 예를 들어, RA, 예컨대 고위험 RA 환자의 치료 방법)에서, 당업자는 약 360 µg/mL - 약 401 µg/mL의 평균 C_{max}를 제공하기 위해 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)를 유도 요법 동안 전달할 수 있다. 별법으로, 당업자는 약 401 µg/mL의 평균 C_{max}를 제공하기 위해 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)를 유도 요법 동안 전달할 수 있고, 여기서 평균 90 kg 인간에 대해 약 30%-40% [+ 또는 -]까지의 환자간 변동이 존재한다. 별법으로, 당업자는 평균 75 kg 인간에 대해 약 360 µg/mL의 평균 C_{max}를 제공하기 위해 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)를 유도 요법 동안 전달할 수 있다. 별법으로, 당업자는 평균 75 kg 인간에 대해 10주에 걸쳐 80 µg/mL 초과의 최저 수준을 제공하기 위해 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)를 유도 요법 동안 전달할 수 있다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제는 약 401 µg/mL의 평균 C_{max}를 제공하기 위해 유도 요법 동안 제0, 2 및 4주에 i.v. 전달되고, 여기서 평균 90 kg 인간에 대해 약 30%-40% [+ 또는 -]까지의 환자간 변동이 존재한다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제는 평균 75 kg 인간에 대해 약 360 µg/mL의 평균 C_{max}를 제공하기 위해 유도 요법 동안 제0, 2 및 4주에 i.v. 전달된다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항제는 평균 75 kg 인간에 대해 10주 기간에 걸쳐 80 µg/mL 초과의 최저 수준을 제공하기 위해 유도 요법 동안 제0, 2 및 4주에 i.v. 전달된다.

[0123] 문구 "유지 요법" 또는 "유지 기간"은 질병의 치료 동안 환자의 유지를 위해, 예를 들어 환자를 긴 기간 (수개 월 또는 수년) 동안 관해 상태로 유지하기 위해 사용되는 치료법 (또는 치료법의 일부)를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 개시된 방법, 용도 및 치료법 (예를 들어, 염증성 관절염, 예를 들어, RA, 예컨대 고위험 RA 환자의 치료 방법)은 유지 요법을 이용한다. 유지 요법은 연속 치료법 (예를 들어, 규칙적인 간격, 예를 들어, 매주, 매달, 매년 등으로의 약물의 투여) 또는 간헐적 치료법 (예를 들어, 불연속적인 치료, 간헐적 치료, 재발시 치료, 또는 소정의 특정 기준 [예를 들어, 통증, 질환 징후 등]의 달성시의 치료)을 이용할 수 있다. IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)의 유지 요법 동안의 전달은 피하 경로를 통한, 예를 들어, 약 75 mg - 약 300 mg s.c. (예를 들어, 약 75 mg s.c., 약 150 mg s.c., 약 300 mg s.c.)의 투여량의 전달, 또는 정맥내 경로를 통한, 예를 들어 약 1 mg/kg - 약 30 mg/kg i.v. (예를 들어, 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 30 mg/kg)의 투여량의 전달, 또는 임의의 다른 투여 경로 (예를 들어, 근육내, i.m.)를 통한 전달일 수 있다. 개시된 방법, 용도 및 치료법의 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 s.c. 투여에 의해 유지 요법 동안 전달된다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 약 75 mg - 약 300 mg, 약 75 mg - 약 150 mg, 바람직하게는 약 75 mg 또는 약 150 mg의 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 1회 용량을 매달 기준으로 투여하는 것을 포함한다.

[0124] IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)의 전달을 위한 유지 요법은 또한 구체적인 투여량보다 PK 정보 (표 9 참조)를 사용하여 설계될 수 있다. 개시된 용도, 치료법 및 방법 (예를 들어, 염증성 관절염, 예를 들어, RA, 예컨대 고위험 RA 환자의 치료 방법)에서, 당업자는 약 9.4 µg/mL - 약 31 µg/mL (예를 들어, 약 9.4 µg/mL, 약 17.3 µg/mL, 약 31 µg/mL)의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공하기 위해 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항-

체)를 유지 요법 동안 전달할 수 있고, 여기서 평균 75 kg (예를 들어, 71-79 kg) 인간에 대해 약 30% [+ 또는 -]까지의 환자간 변동이 존재한다. 별법으로, 당업자는 평균 75 kg 인간에 대해 약 8.0 µg/mL - 약 30.0 µg/mL (예를 들어, 약 8.0 µg/mL, 약 17 µg/mL, 약 30 µg/mL)의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공하기 위해 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)를 유지 요법 동안 전달할 수 있다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제는 약 9.4 µg/mL - 약 31 µg/mL (예를 들어, 약 9.4 µg/mL, 약 17.3 µg/mL, 약 31 µg/mL)의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공하기 위해 유지 요법 동안 매달 전달되고, 여기서 평균 70 kg 인간에 대해 약 30% [+ 또는 -]까지의 환자간 변동이 존재한다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항제는 평균 75 kg 인간에 대해 약 8.0 µg/mL - 약 30.0 µg/mL (예를 들어, 약 8.0 µg/mL, 약 17 µg/mL, 약 30 µg/mL)의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공하기 위해 유지 요법 동안 매달 전달된다. 별법으로, 당업자는 약 314 mg*일/L - 약 1323 mg*일/L (예를 들어, 약 314 mg*일/L 내지 약 1256 mg*일/L, 예를 들어, 약 331 mg*일/L 내지 약 1323 mg*일/L)의 항정 상태에서의 평균 AUC 타우를 제공하기 위해 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)를 유지 요법 동안 전달할 수 있다.

[0125] 투여의 시기 선택 (timing)은 일반적으로 세쿠키누맙의 제1 투여일 ("기준선"으로도 공지됨)로부터 측정된다. 그러나, 다른 의료인은 하기 표 3에 제시된 바와 같이 상이한 명명법을 사용한다.

[0126] <표 3>

[0127] 투여법에 대한 통상적인 명명법. 짙은 글씨체의 항목은 본원에서 사용되는 명명법을 나타낸다.

주	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	9/10	10/11	등
제1일	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	63/64	70/71	등

[0128]

[0129] 특히, 제0주는 일부 명명법에서 제1주로 언급될 수 있고, 제0일은 일부 명명법에서 제1일로 언급될 수 있다. 따라서, 상이한 의사가 동일한 투여 스케줄을 언급하면서, 예를 들어 용량을 제3주 동안/제21일에, 제3주 동안/제22일에, 제4주 동안/제21일에, 제4주 동안/제22일에 투여하는 것으로 나타내는 것이 가능하다. 일관성을 위해, 본원에서 사용될 때, 투여 첫째 주는 제0주로 언급되고, 투여 첫날은 제1일로 언급될 것이다. 따라서, 예로서, 유도 요법 동안 매주 투여되는 세쿠키누맙의 4개의 유도 용량은 제0주 동안 (예를 들어, 약 제1일에), 제1주 동안 (예를 들어, 약 제8일에), 제2주 동안 (예를 들어, 약 제15일에), 및 제3주 동안 (예를 들어, 약 제22일에) 제공될 것이다. 유도 용량은 2주마다 (즉, 격주로), 예를 들어 제0주 동안, 제2주 동안, 제4주 동안 등으로 투여될 수 있다. 유도 용량은 3주마다, 예를 들어 제0주 동안, 제3주 동안, 제6주 동안 등으로 투여될 수 있다. 유도 용량은 1주 동안 매일, 예를 들어 제1일 - 제7일에 투여될 수 있다. 그러나, 이 명명법은 단지 명확성을 위해 사용되는 것일 뿐으로, 이로 제한되는 것으로 고려되지 않아야 함을 유의하여야 한다.

[0130] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "투여하기 위한 수단"은 프리필드 (pre-filled) 시린지, 바이알 및 시린지, 주사펜, 자기주사기 (autoinjector), i.v. 점적백 (drip and bag), 펌프 등을 포함하고 이로 제한되지 않는, 생물학제를 전신 투여하기 위한 임의의 이용가능한 도구를 나타내기 위해 사용된다. 상기 도구를 사용하여, 환자는 약물을 자가-투여 (즉, 약물을 자신의 힘으로 투여)할 수 있거나 또는 의사가 약물을 투여할 수 있다.

[0131] 본원의 다양한 측면은 다음 하위섹션에서 보다 상세히 설명된다. 모든 특허, 특히 출원, 참고문헌 및 다른 간행물은 그 전부가 본원에 참고로 포함된다.

IL-17 길항제

[0133] 개시되는 다양한 제약 조성물, 치료법, 공정, 용도, 방법 및 키트는 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 이용한다.

[0134] 한 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 내에 초가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함하고, 상기 CDR1은 서열 1의 아미노산 서열 (N-Y-W-M-N)을 갖고, 상기 CDR2는 서열 2의 아미노산 서열 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G)을 갖고, 상기 CDR3은 서열 3의 아미노산 서열 (D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L)을 갖는다.

[0135] 한 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단

편, 예를 들어, 세코키누맙)는 서열 내에 초가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L)을 포함하고, 상기 CDR1'는 서열 4의 아미노산 서열 (R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A)을 갖고, 상기 CDR2'는 서열 5의 아미노산 서열 (G-A-S-S-R-A-T)을 갖고, 상기 CDR3'는 서열 6의 아미노산 서열 (Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T)을 갖는다.

[0136] 한 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙)는 서열 내에 초가변 영역 CDR1-x, CDR2-x 및 CDR3-x를 포함하는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함하고, 상기 CDR1-x는 서열 11의 아미노산 서열 (G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N)을 갖고, 상기 CDR2-x는 서열 12의 아미노산 서열 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y)을 갖고, 상기 CDR3-x는 서열 13 (C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G)을 갖는다.

[0137] 한 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙)는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_L 도메인을 포함하고, 여기서 a) 이뮤노글로불린 V_H 도메인은 i) 초가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 (상기 CDR1은 서열 1의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2는 서열 2의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3은 서열 3의 아미노산 서열을 갖는다); 또는 ii) 초가변 영역 CDR1-x, CDR2-x 및 CDR3-x (상기 CDR1-x는 서열 11의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2-x는 서열 12의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3-x는 서열 13의 아미노산 서열을 갖는다)를 포함하고; b) 이뮤노글로불린 V_L 도메인은 초가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하고, 상기 CDR1'는 서열 4의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2'는 서열 5의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3'는 서열 6의 아미노산 서열을 갖는다.

[0138] 한 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙)는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_L 도메인을 포함하고, 여기서 a) 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_H 도메인은 서열 내에 초가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하고, 상기 CDR1은 서열 1의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2는 서열 2의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3은 서열 3의 아미노산 서열을 갖고; b) 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_L 도메인은 서열 내에 초가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하고, 상기 CDR1'는 서열 4의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2'는 서열 5의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3'는 서열 6의 아미노산 서열을 갖는다.

[0139] 한 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙)는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_L 도메인을 포함하고, 여기서 a) 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_H 도메인은 서열 내에 초가변 영역 CDR1-x, CDR2-x 및 CDR3-x를 포함하고, 상기 CDR1-x는 서열 11의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2-x는 서열 12의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3-x는 서열 13의 아미노산 서열을 갖는다)를 포함하고; b) 적어도 하나의 이뮤노글로불린 V_L 도메인은 서열 내에 초가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하고, 상기 CDR1'는 서열 4의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2'는 서열 5의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3'는 서열 6의 아미노산 서열을 갖는다.

[0140] 한 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙)는 a) 서열 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); b) 서열 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); c) 서열 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; d) 서열 1, 서열 2 및 서열 3에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인, e) 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; f) 서열 11, 서열 12 및 서열 13에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; 또는 g) 서열 1, 서열 2, 및 서열 3에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; 또는 h) 서열 11, 서열 12 및 서열 13에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인을 포함한다.

- [0141] 참조 용이성을 위해, 카바트 (Kabat) 정의를 기초로 하고 X-선 분석에 의해 및 코티아 (Chothia)와 동료의 방법을 사용하여 결정된 세쿠키누맙 모노클로날 항체의 초가변 영역의 아미노산 서열을 하기 표 4에 제시한다.
- [0142] <표 4>
- [0143] 세쿠키누맙 모노클로날 항체의 초가변 영역의 아미노산 서열. 굵은 글씨체로 강조한 아미노산은 CDR 루프의 일부이고, 일반 글씨체로 제시된 아미노산은 항체 프레임워크의 일부이다.

경쇄		
CDR1'	카바트	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (서열 4)
	코티아/X-선	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (서열 4)
CDR2'	카바트	G-A-S-S-R-A-T (서열 5)
	코티아/X-선	G-A-S-S-R-A-T (서열 5)
CDR3'	카바트	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (서열 6)
	코티아/X-선	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (서열 6)
중쇄		
CDR1	카바트	N-Y-W-M-N (서열 1)
CDR1-x	코티아/X-선	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (서열 11)
CDR2	카바트	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (서열 2)
CDR2-x	코티아/X-선	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (서열 12)
CDR3	카바트	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (서열 3)
CDR3-x	코티아/X-선	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (서열 13)

- [0144]
- [0145] 바람직한 실시양태에서, 중쇄와 경쇄 둘 모두의 가변 도메인은 인간 기원, 예를 들어 서열 10 (= 경쇄의 가변 도메인, 즉, 서열 10의 아미노산 1 내지 109) 및 서열 8 (= 중쇄의 가변 도메인, 즉, 서열 8의 아미노산 1 내지 127)에 제시된 세쿠키누맙 항체의 것이다. 불변 영역 도메인은 바람직하게는 또한 예를 들어 문헌 ["Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat E.A. et al., US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health]에 기재된 바와 같은 적합한 인간 불변 영역 도메인을 포함한다.
- [0146] 일부 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 10의 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 8의 가변 중쇄 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 10의 가변 경쇄 도메인 및 서열 8의 가변 중쇄 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 10의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 8의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 10의 3개의 CDR 및 서열 8의 3개의 CDR을 포함한다. 코티아와 카바트 정의 둘 모두에 따른 서열 8 및 서열 10의 CDR은 표 4에서 볼 수 있다.
- [0147] 일부 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 15의 경쇄 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 17

의 중쇄 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 15의 경쇄 도메인 및 서열 17의 중쇄 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 15의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 17의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 15의 3개의 CDR 및 서열 17의 3개의 CDR을 포함한다. 코티아와 카바트 정의 둘 모두에 따른 서열 15 및 서열 17의 CDR은 표 4에서 볼 수 있다.

[0148] 초가변 영역은, 인간 기원의 것이 바람직하기는 하지만 임의의 종류의 프레임워크 영역과 회합될 수 있다. 적합한 프레임워크 영역은 문헌 [Kabat E.A. et al., ibid]에 기재되어 있다. 바람직한 중쇄 프레임워크는 인간 중쇄 프레임워크, 예를 들어 세쿠키누맙 항체의 것이다. 이것은 예를 들어 FR1 (서열 8의 아미노산 1 내지 30), FR2 (서열 8의 아미노산 36 내지 49), FR3 (서열 8의 아미노산 67 내지 98) 및 FR4 (서열 8의 아미노산 117 내지 127) 영역의 서열에 있다. X-선 분석에 의한 세쿠키누맙의 결정된 초가변 영역을 고려할 때, 또 다른 바람직한 중쇄 프레임워크는 FR1-x (서열 8의 아미노산 1 내지 25), FR2-x (서열 8의 아미노산 36 내지 49), FR3-X (서열 8의 아미노산 61 내지 95) 및 FR4 (서열 8의 아미노산 119 내지 127) 영역의 서열에 있다. 유사한 방식으로, 경쇄 프레임워크는 FR1' (서열 10의 아미노산 1 내지 23), FR2' (서열 10의 아미노산 36 내지 50), FR3' (서열 10의 아미노산 58 내지 89) 및 FR4' (서열 10의 아미노산 99 내지 109) 영역의 서열에 있다.

[0149] 한 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 적어도 a) 서열 내에 인간 중쇄의 초가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 도메인 및 불변부 또는 그의 단편을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 또는 그의 단편 (상기 CDR1은 서열 1의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2는 서열 2의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3은 서열 3의 아미노산 서열을 갖는다); 및 b) 서열 내에 인간 경쇄의 초가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'을 포함하는 가변 도메인 및 불변부 또는 그의 단편을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 또는 그의 단편 (상기 CDR1'는 서열 4의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2'는 서열 5의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3'는 서열 6의 아미노산 서열을 갖는다)을 포함하는 인간 항-IL-17 항체로부터 선택된다.

[0150] 한 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 a) 서열 내에 초가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 제1 도메인 (상기 CDR1은 서열 1의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2는 서열 2의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3은 서열 3의 아미노산 서열을 갖는다); b) 초가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하는 제2 도메인 (상기 CDR1'는 서열 4의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2'는 서열 5의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3'는 서열 6의 아미노산 서열을 갖는다); 및 c) 제1 도메인의 N-말단부 및 제2 도메인의 C-말단부에 또는 제1 도메인의 C-말단부 및 제2 도메인의 N-말단부에 결합된 웹티드 링커를 포함하는 항원 결합 부위를 포함하는 단일쇄 결합 분자로부터 선택된다.

[0151] 별법으로, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 내에 a) 초가변 영역 CDR1 (서열 1), CDR2 (서열 2) 및 CDR3 (서열 3); 또는 b) 초가변 영역 CDR1_i, CDR2_i, CDR3_i (상기 초가변 영역 CDR1_i는 서열 1에 제시된 CDR1의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR2_i는 서열 2에 제시된 CDR2의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR3_i는 서열 3에 제시된 CDR3의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하다)를 포함하는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 부위를 포함할 수 있고; 상기 IL-17 결합 분자는 상기 분자의 약 50 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 또는 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하의 농도에서 약 1 nM (= 30 ng/ml) 인간 IL-17의 활성을 50% 억제할 수 있고, 상기 억제 활성을 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대해 측정된다.

[0152] 유사하게, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 내에 a) 초가변 영역 CDR1-x (서열 11), CDR2-x (서열 12) 및 CDR3-x (서열 13); 또는 b) 초가변 영역 CDR1_i-x, CDR2_i-x, CDR3_i-x (상기 초가변 영역 CDR1_i-x는 서열 11에 제시된 CDR1-x의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR2_i-x는 서

열 12에 제시된 CDR2-x의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR3_i-x는 서열 13에 제시된 CDR3-x의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하다)를 포함하는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 부위를 포함할 수 있고, 상기 IL-17 결합 분자는 상기 분자의 약 50 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 또는 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하의 농도에서 1 nM (= 30 ng/ml) 인간 IL-17의 활성을 50% 억제할 수 있고, 상기 억제 활성은 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대해 측정된다.

[0153] 유사하게, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 서열 내에 a) 초가변 영역 CDR'1 (서열 4), CDR'2 (서열 5) 및 CDR'3 (서열 6); 또는 b) 초가변 영역 CDR'1_i, CDR'2_i, CDR'3_i (상기 초가변 영역 CDR'1_i는 서열 4에 제시된 CDR'1의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR'2_i는 서열 5에 제시된 CDR'2의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR'3_i는 서열 6에 제시된 CDR'3의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하다)를 포함하는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L)을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 부위를 포함할 수 있고; 상기 IL-17 결합 분자는 상기 분자의 약 50 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 또는 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하의 농도에서 1 nM (= 30 ng/ml) 인간 IL-17의 활성을 50% 억제할 수 있고, 상기 억제 활성은 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대해 측정된다.

[0154] 별법으로, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 중쇄 (V_H) 및 경쇄 (V_L) 가변 도메인을 둘 모두 포함할 수 있고, 상기 IL-17 결합 분자는 a) 서열 내에 초가변 영역 CDR1 (서열 1), CDR2 (서열 2) 및 CDR3 (서열 3)을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); 및 서열 내에 초가변 영역 CDR1' (서열 4), CDR2' (서열 5) 및 CDR3' (서열 6)을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); 또는 b) 서열 내에 초가변 영역 CDR1_i, CDR2_i, CDR3_i (상기 초가변 영역 CDR1_i는 서열 1에 제시된 CDR1의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR2_i는 서열 2에 제시된 CDR2의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR3_i는 서열 3에 제시된 CDR3의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하다)를 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); 및 서열 내에 초가변 영역 CDR'1_i, CDR'2_i, CDR'3_i (상기 초가변 영역 CDR'1_i는 서열 4에 제시된 CDR'1의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR'2_i는 서열 5에 제시된 CDR2의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR'3_i는 서열 6에 제시된 CDR'3의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하다)를 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L)을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 부위를 갖고; 상기 IL-17 결합 분자는 상기 분자의 약 50 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 또는 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하의 농도에서 1 nM (= 30 ng/ml) 인간 IL-17의 활성을 50% 억제할 수 있고, 상기 억제 활성은 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대해 측정된다.

[0155] 별법으로, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)는 중쇄 (V_H) 및 경쇄 (V_L) 가변 도메인을 둘 모두 포함하고, 상기 IL-17 결합 분자는 a) 서열 내에 초가변 영역 CDR1-x (서열 11), CDR2-x (서열 12) 및 CDR3-x (서열 13)을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); 및 서열 내에 초가변 영역 CDR1' (서열 4), CDR2' (서열 5) 및 CDR3' (서열 6)을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); 또는 b) 서열 내에 초가변 영역 CDR1_i-x, CDR2_i-x, CDR3_i-x (상기 초가변 영역 CDR1_i-x는 서열 11에 제시된 CDR1-x의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR2_i-x는 서열 12에 제시된 CDR2-x의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR3_i-x는 서열 13에 제시된 CDR3-

x의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하다)를 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); 및 서열 내에 초가변 영역 CDR'1_i, CDR'2_i, CDR'3_i (상기 초가변 영역 CDR'1_i는 서열 4에 제시된 CDR'1의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR'2_i는 서열 5에 제시된 CDR2의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하고, 상기 초가변 영역 CDR'3_i는 서열 6에 제시된 CDR'3의 초가변 영역과 3, 바람직하게는 2, 보다 바람직하게는 1개의 아미노산(들)이 상이하다)를 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L)을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 부위를 포함하고, 상기 IL-17 결합 분자는 상기 분자의 약 50 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 또는 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하의 농도에서 1 nM (= 30 ng/ml) 인간 IL-17의 활성을 50% 억제할 수 있고, 상기 억제 활성은 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대해 측정된다.

[0156] 본원에 개시된 인간 IL-17 항체는 서열 17에 제시된 것과 실질적으로 동일한 중쇄 및 서열 15에 제시된 것과 실질적으로 동일한 경쇄를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 인간 IL-17 항체는 서열 17을 포함하는 중쇄 및 서열 15를 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0157] 본원에 개시된 인간 IL-17 항체는 a) 서열 8에 제시된 것과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 도메인 및 인간 중쇄의 불변부를 포함하는 하나의 중쇄; 및 b) 서열 10에 제시된 것과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 도메인 및 인간 경쇄의 불변부를 포함하는 하나의 경쇄를 포함할 수 있다.

[0158] 그의 수용체에 대한 IL-17의 결합의 억제는 WO 2006/013107에 기재된 검정을 비롯하여 다양한 검정에서 편리하게 시험될 수 있다. 용어 "동일한 정도로"는 참조 및 유도체 분자가 통계적 기준으로 볼 때 본원에서 언급되는 검정 중의 하나 (WO 2006/013107의 실시예 1 참조)에서 본질적으로 동일한 IL-17 억제 활성을 보임을 의미한다. 예를 들어, 본원에 개시된 IL-17 결합 분자는 일반적으로 WO 2006/013107의 실시예 1에서 설명되는 바와 같이 검정될 때, 상응하는 참조 분자의 IC₅₀에 비해 약 10 nM, 보다 바람직하게는 약 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 약 1 nM 더 낮은, 바람직하게는 실질적으로 동일한, 인간 피부 섬유모세포에서 인간 IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대한 인간 IL-17의 억제를 위한 IC₅₀을 갖는다. 별법으로, 사용된 검정은 가용성 IL-17 수용체 (예를 들어 WO 2006/013107의 실시예 1의 인간 IL-17 R/Fc 구축물) 및 본원의 개시내용의 IL-17 결합 분자에 의한 IL-17의 결합의 경쟁적 억제에 대한 검정일 수 있다.

[0159] 본원은 또한 CDR1, CDR2, CDR3, CDR1-x, CDR2-x, CDR3-x, CDR1', CDR2' 또는 CDR3' 또는 프레임워크의 하나 이상의 아미노산 잔기, 일반적으로 단지 몇 개 (예를 들어, 1-4)가 예를 들어 돌연변이, 예를 들어 상응하는 DNA 서열의 부위 지정 돌연변이 유발에 의해 변경된 IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)를 포함한다. 본원의 개시내용은 상기 변경된 IL-17 결합 분자를 코딩하는 DNA 서열을 포함한다. 특히, 본원은 CDR1' 또는 CDR2'의 하나 이상의 잔기가 서열 4 (CDR1'의 경우) 및 서열 5 (CDR2'의 경우)에 제시된 잔기로부터 변경된 IL-17 결합 분자를 포함한다.

[0160] 본원은 또한 인간 IL-17에 대한 결합 특이성을 갖는 IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙), 특히 IL-17의 그의 수용체에 대한 결합을 억제 할 수 있는 IL-17 항체 및 상기 분자의 약 50 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 또는 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하의 농도에서 1 nM (= 30 ng/ml) 인간 IL-17의 활성을 50% 억제할 수 있는 IL-17 항체 (상기 억제 활성은 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도되는 IL-6 생산에 대해 측정됨)를 포함한다.

[0161] 본원은 치료 유효량의 IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙)를 RA로 고통받는 대상체, 예를 들어, 고위험 RA 환자에게 투여하는 것을 포함하는, RA의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙은 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val1124, Thr125, Pro126, Ile127, Val1128, His129를 포함하는 성숙 인간 IL-17의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙은 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 성숙 인간 IL-17의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙은 2개의 성숙 인간 IL-17 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 한 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val1124, Thr125, Pro126, Ile127, Val1128, His129를, 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함한다. 이를 에피토프를 규정하기 위해 사용되는 잔기 넘버링 방식은 성숙 단백질의 제1 아미노산인 잔기 (즉, 23개 아미노산의 N-말단 신호 웹티드가 결여되고 글라이신으로 시작하

는 IL-17A)를 기초로 한다. 미숙 IL-17A에 대한 서열은 스위스-프로트 (Swiss-Prot) 등재 번호 Q16552에 제시된다.

[0162] 일부 실시양태에서, IL-17 항체의 K_D 는 약 100-200 pM이다. 일부 실시양태에서, 약 0.67 nM 인간 IL-17A의 생물학적 활성의 시험관내 중화를 위한 IL-17 항체의 IC_{50} 은 약 0.4 nM이다. 일부 실시양태에서, 피하 (s.c.) 투여된 IL-17 항체의 절대 생체이용률은 약 60 - 약 80%, 예를 들어, 약 76%이다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)의 제거 반감기는 약 4주 (예를 들어, 약 23 내지 약 30일, 예를 들어, 약 30일)이다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)의 T_{max} 는 약 7-8일이다.

[0163] 개시된 방법, 용도, 제약 조성물, 키트, 검정, 및 치료법의 일부 실시양태에서, IL-17 길항체는 다음으로 이루어지는 군 중에서 선택된다: a) IL-17 결합 분자 또는 IL-17 수용체 결합 분자; b) 세쿠키누맙; c) Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체; d) Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체; e) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하는 IL-17 길항체 (상기 에피토프는 한 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를, 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함함); f) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체 (상기 에피토프는 한 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를, 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 결합 분자의 K_D 는 약 100-200 pM이고, IL-17 결합 분자의 생체내 반감기는 약 4주임); 및 g) 다음으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 항체를 포함하는 IL-17 항체: i) 서열 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); ii) 서열 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); iii) 서열 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; iv) 서열 1, 서열 2, 및 서열 3에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; v) 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; vi) 서열 11, 서열 12 및 서열 13에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; vii) 서열 1, 서열 2, 및 서열 3에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; 및 viii) 서열 11, 서열 12 및 서열 13에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인.

[0164] 개시된 방법, 용도, 키트 등에 사용하기 위한 특히 바람직한 IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)는 인간 항체, 특히 WO 2006/013107의 실시예 1 및 2에 기재된 세쿠키누맙이다. 세쿠키누맙 (AIN457)은 재조합 IgG1/카파 이소형의 고-친화도, 완전 인간 모노클로날 항-인간 인터류킨-17A (IL-17A, IL-17) 항체이다. 세쿠키누맙 (예를 들어, WO2006/013107 및 WO2007/117749 참조)은 IL-17에 대해 매우 높은 친화도, 즉, 약 100-200 pM의 K_D 및 약 0.67 nM 인간 IL-17A의 생물학적 활성의 시험관내 중화에 대한 약 0.4 nM의 IC_{50} 을 갖는다. 따라서, 세쿠키누맙은 항원을 약 1:1의 몰비로 억제한다. 상기 높은 결합 친화도에 의해 세쿠키누맙 항체는 치료 용도에 특히 적합하다. 또한, 세쿠키누맙은 매우 긴, 즉, 약 4 주의 반감기를 갖는 것으로 결정되었고, 이를 통해 오랜 기간 간격으로 투여하는 것이 가능하고, 이것은 만성의 평생 지속하는 장애, 예컨대 류마티스성 관절염 (RA)의 치료시에 예외적인 특성이다.

치료법, 치료의 방법, 제약 조성물 및 용도

[0166] 개시된 IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)는 염증성 관절염 (예를 들어, 류마티스성 관절염 (RA), 척추관절병증, 강직 척추염, 및 건선 관절염)의 치료, 예방, 또는 개선에 유용하다. 따라서, 상기 분자는 관절염의 정후 및 증상의 변화 & 구조적 변화의 유도, 추가의 관절 미란의 예방, 관절 구조의 개선 등의 유도에 유용하다. 일부 실시양태에서, 염증성 관절염 환자는 RA 환자, 예를

들어 고위험 RA 환자이다.

[0167] IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)는 시험관 내에서, 생체 외에서 사용되거나, 또는 RA, 예를 들어, 고위험 RA 환자에서 치료, 개선, 또는 예방하기 위해서 제약 조성물 내에 포함되어 개체 (예를 들어, 인간 대상체)에게 생체 내에 투여될 수 있다. 제약 조성물은 그의 의도된 투여 경로에 적합하도록 제제화될 것이다 (예를 들어, 경구 조성물 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다). 투여 경로의 다른 비제한적인 예는 비경구 (예를 들어, 정맥내), 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 흡입), 경피 (국소), 경점막, 및 직장 투여를 포함한다. 각각의 의도된 경로에 적합한 제약 조성물은 당업계에 공지되어 있다.

[0168] IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)은 제약상 허용되는 담체와 조합될 때 제약 조성물로서 사용될 수 있다. 상기 조성물은 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙) 담체 이외에, 다양한 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정화제, 가용화제, 및 당업계에 공지되어 있는 다른 물질을 함유할 수 있다. 담체의 특성은 투여 경로에 따라 결정될 것이다.

[0169] 개시된 방법에 사용하기 위한 제약 조성물은 또한 특정 표적 장애의 치료를 위한 추가의 치료제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 또한 소염제를 포함할 수 있다. 그러한 추가의 인자 및/또는 작용제는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)와 상승적 효과를 생성하거나, 또는 IL-17 결합 분자에 의해 야기되는 부작용을 최소화하기 위해 제약 조성물 내에 포함될 수 있다.

[0170] 본원의 제약 조성물은 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)가 다른 제약상 허용되는 담체 이외에, 양친매성 물질, 예컨대 수용액 내에 미셀, 불용성 단일층, 액정, 또는 라멜라 층으로서 응집된 형태로 존재하는 지질과 조합된 리포좀의 형태일 수 있다. 리포좀 제제에 적합한 지질은 모노글리세리드, 디글리세리드, 슬파티드, 리소레시틴, 인지질, 사포닌, 담즙산 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0171] 본 개시내용의 치료의 방법, 치료법, 용도 등의 실행시에, 치료 유효량의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)가 대상체, 예를 들어, 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 투여된다. IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 단독으로 또는 다른 치료법과 조합되어, 예컨대 염증에 대한 추가의 치료법과 조합되어 본원의 방법에 따라 투여할 수 있다. 하나 이상의 작용제와 동시에 투여될 때, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 다른 작용제와 동시에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 경우, 담당 의사은 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)를 다른 작용제와 조합하여 투여하기 위한 적절한 순서를 결정할 것이다.

[0172] 치료 유효량의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)가 경구 투여될 때, 결합 물질은 정제, 캡슐, 분말, 용액 또는 엘릭시르 (elixir)의 형태일 것이다. 정제형으로 투여될 때, 본원의 제약 조성물은 고체 담체, 예컨대 젤라틴 또는 어쥬번트를 추가로 함유할 수 있다. 액체 형태로 투여될 때, 액체 담체, 예컨대 물, 석유, 동물 또는 식물 기원의 오일, 예컨대 땅콩 오일 (땅콩 알러지에 대해 주의), 광유, 대두 오일, 또는 참기름, 또는 합성 오일이 첨가될 수 있다. 액체 형태의 제약 조성물은 생리학적 염수 용액, 텍스트로스 또는 다른 당류 용액, 또는 글리콜, 예컨대 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 성분을 추가로 함유할 수 있다.

[0173] 치료 유효량의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)가 정맥내, 피부 또는 피하 주사에 의해 투여될 때, IL-17 결합 분자는 비경구로 허용되는 발열원 미함유 용액의 형태일 것이다. 정맥내, 피부, 또는 피하 주사를 위한 제약 조성물은 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙) 이외에, 등장성 비히클, 예컨대 염화나트륨, 링거, 텍스트로스, 텍스트로스 및 염화나트륨, 락테이트화 (lactated) 링거액, 또는 당업계에 공지된 다른 비히클을 함유할 수 있다.

[0174] 개시된 방법에 사용하기 위한 제약 조성물은 통상적인 방식으로 제조할 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성

물은 바람직하게는 동결건조된 형태로 제공된다. 즉시 투여를 위해, 제약 조성물은 적합한 수성 담체, 예를 들어 주사용 멸균수 또는 멸균 완충된 생리학적 염수에 용해된다. 볼러스 (bolus) 주사보다 주입에 의한 투여를 위해 보다 큰 부피의 용액을 제조하는 것이 바람직한 것으로 간주될 경우에는, 인간 혈청 알부민 또는 환자 자신의 혜파린 처리된 혈액을 제제화시에 염수 내에 혼입하는 것이 유리할 수 있다. 과량의 상기 생리학상 불활성 단백질의 존재는 용기 및 주입 용액과 함께 사용되는 튜브의 벽에 흡착됨으로써 항체가 상실되는 것을 방지한다. 알부민이 사용될 경우, 적합한 농도는 염수 용액 내의 0.5 내지 4.5 중량%이다. 다른 제제는 액체 또는 동결건조된 제제를 포함한다.

[0175] 적절한 투여량은 예를 들어 사용되는 특정 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편), 대상, 투여 방식 및 치료되는 병태의 특성 및 중증도, 및 환자의 이전에 시행된 치료의 특성에 따라 상이할 것이다. 최종적으로, 담당 의료인이 각각의 개별 대상체를 치료하기 위한 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 양을 결정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 담당 의료인은 저용량의 IL-17 결합 분자를 투여하고 대상체의 반응을 관찰할 수 있다. 다른 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 초기 용량(들)은 높고, 이후에 재발 징후가 나타날 때까지 조금씩 감소시킨다. 최적의 치료 효과가 대상체에서 얻어질 때까지 보다 큰 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)가 투여될 수 있고, 이때 투여량은 일반적으로 더 증가되지 않는다.

[0176] IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)는 편리하게 비경구로, 정맥 내로, 예를 들어 전주 (antecubital) 또는 다른 말초 정맥 내로, 근육 내로, 또는 피하 투여된다. 본 발명의 제약 조성물을 사용한 정맥내 (i.v.) 치료법의 지속 기간은 치료되는 질환의 중증도 및 각각의 개별적인 환자의 병태 및 개인적인 반응에 따라 상이할 것이다. 또한, 본원의 개시내용의 제약 조성물을 사용한 피하 (s.c.) 치료법도 고려된다. 의료인은 본 발명의 제약 조성물을 사용한 i.v. 또는 s.c. 치료법의 적절한 지속 기간 및 치료법의 투여 시기 선택을 결정할 것이다.

[0177] 만족스러운 결과 (증상의 치료, 예방, 발병 치연)는 일반적으로 체중 1 kg 당 약 0.05 mg 내지 약 30 mg, 보다 대체로 체중 1 kg 당 약 0.1 mg 내지 약 20 mg의 투여량에서 얻어지는 것으로 나타났다. 투여 빈도는 약 1일당 1회 내지 3개월마다 1회, 예를 들어 약 2주마다 1회 내지 약 12주마다 1회, 예를 들어, 4 내지 8주마다 1회일 수 있다. 투여 빈도는 특히 치료법의 시기에 따라 결정될 것이다.

[0178] 제약물질의 활성 성분으로서 항체의 사용은 제품 허셉틴(HERCEPTIN)™ (트라스투주맙), 리툭산(RITUXAN)™ (리툭시맙), 시나지스(SYNAGIS)™ (팔리비주맙) 등을 비롯하여 현재 널리 보급되어 있다. 제약 등급으로 항체를 정제하기 위한 기술은 당업계에 공지되어 있다. 항체, 예를 들어, IL-17에 대한 항체는 일반적으로 비경구 투여를 위해 준비된 수성 형태로 또는 투여 전에 적합한 희석제를 사용한 재구성을 위한 동결건조물로서 제제화된다. 개시된 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙은 동결건조물로서 제제화된다. 적합한 동결건조물 제제는 피하 투여를 허용하는 작은 액체 부피 (예를 들어, 2 ml 이하)로 재구성될 수 있고, 용액에 낮은 항체 응집 수준을 제공할 수 있다. 조성물은 대체로 적어도 그의 형성 시간에 멸균될 것이다. 조성물은 대체로 비발열원성이고, 예를 들어 용량당 < 1 EU (내독소 단위, 표준 척도), 바람직하게는 용량당 <0.1 EU을 함유할 것이다. 조성물에는 바람직하게는 글루텐이 존재하지 않는다. 본원에 개시된 제제 내에, 항체는 바람직하게는 제제 내의 총 단백질의 적어도 80 중량% (예를 들어 적어도 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과)를 구성한다. 따라서, 항체는 정제된 형태로 존재한다.

동결건조물

[0180] 항체의 동결건조 기술은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Rey & May (2004) Freeze-Drying/Lyophilization Of Pharmaceutical & Biological Products ISBN 0824748689], WO92/15331, US 특허 출원 2008/0286280, WO03/041637, WO2008/116103, WO2008/029908, WO2007/074880, WO03/009817, 및 WO98/022136 참조). 예를 들어, 항체 제품 시나지스™, 레미케이드™, 랍티바(RAPTIVA)™, 씨뮬렉트™, 졸레어(XOLAIR)™ 및 허셉틴™은 동결건조물로서 공급된다. 이를 항체는 다양한 최종 농도로 재구성되고, 예를 들어 씨뮬렉트™는 4 mg/ml 항체의 농도로 재구성되고, 레미케이드™는 10 mg/ml의 농도로 재구성되고, 허셉틴™은 21 mg/ml로, 시나지스™ 및 랍티바™는 100 mg/ml로, 졸레어™는 125 mg/ml로 재구성된다.

[0181] 본원의 개시내용의 동결건조물은 적어도 약 15 mg/ml의 항-IL-17 항체 농도를 갖는 수성 조성물을 제공하도록 재구성될 수 있다. 항체 농도는 약 15 mg/ml보다 훨씬 더 높을 수 있고, 예를 들어 > 약 15 mg/ml, > 약 20

mg/ml, > 약 25 mg/ml, > 약 50 mg/ml, > 약 75 mg/ml, > 약 100 mg/ml, > 약 125 mg/ml, > 약 150 mg/ml, > 약 300 mg/ml 또는 그 초과일 수 있다.

[0182] 동결건조물은 항-IL-17 항체 이외에 추가의 성분, 예컨대 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (i) 당; (ii) 완충제; (iii) 계면활성제; 및 (iv) 안정화제. 각각의 상기 추가의 성분 (i), (ii) 및 (iii)의 혼입이 일반적이고, 항-IL-17 항체의 낮은 응집을 보이는 조성물을 제공할 수 있다. 성분 (iv)의 혼입은 저장 후에 응집을 추가로 감소시키는 것으로 밝혀졌기 때문에 유리하다.

[0183] 존재할 때, 성분 (i) 내지 (iv)는 항-IL-17 항체를 저장 (정상 조건 하에) 및 재구성 후에 활성 및 가용성인 형태로 유지하기에 충분한 예비-동결건조 농도로 존재할 것이다. 성분은 또한 재구성 후에도 존재할 것이다.

[0184] 본 발명에 사용하기 적합한 당은 단당류, 이당류 및 삼당류를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 당은 수크로스, 트레할로스, 라파노스, 말토스, 소르비톨 또는 만니톨일 수 있다. 당은 당 알콜 또는 아미노 당일 수 있다. 수크로스 및 트레할로스 (예를 들어, 약 175 mM 내지 약 300 mM, 예를 들어, 약 175 mM, 약 180 mM, 약 185 mM, 약 190 mM, 약 195 mM, 약 200 mM, 약 225 mM, 약 250 mM, 약 275 mM, 약 300 mM의 농도에서)가 특히 유용하다.

[0185] 본 발명에 사용하기 적합한 완충제는 히스티딘 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 숙시네이트 완충제, 아세테이트 완충제, 또는 트리스 (Tris) 완충제를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 히스티딘 완충제 (예를 들어, 약 5 mM 내지 약 50 mM, 예를 들어, 약 5 mM, 약 10 mM, 약 15 mM, 약 20 mM, 약 25 mM, 약 30 mM, 약 35 mM, 약 40 mM, 약 45 mM, 약 50 mM의 농도에서)가 특히 유용하다.

[0186] 본 발명에 사용하기 적합한 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 이온성 계면활성제 및 양성 이온성 (zwitterionic) 계면활성제를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 본 발명에 사용하기 위한 일반적인 계면활성제는 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 소르비탄 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트), 소르비탄 트리올레이트, 글리세린 지방산 에스테르 (예를 들어, 글리세린 모노카프릴레이트, 글리세린 모노미리스테이트, 글리세린 모노스테아레이트), 폴리글리세린 지방산 에스테르 (예를 들어, 데카글리세릴 모노스테아레이트, 데카글리세릴 디스테아레이트, 데카글리세릴 모노리놀레이트), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 태트라스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라올레이트), 폴리옥시에틸렌 글리세린 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 글리세릴 모노스테아레이트), 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 디스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 알킬 에테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 프로필 에테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 세틸 에테르), 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르), 폴리옥시에틸렌 수소화 캐스터 오일 (예를 들어 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리옥시에틸렌 수소화 캐스터 오일), 폴리옥시에틸렌 밀납 유도체 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 밀납), 폴리옥시에틸렌 라놀린 유도체 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라놀린), 및 폴리옥시에틸렌 지방산 아미드 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아르산 아미드); C10-C18 알킬 술페이트 (예를 들어, 나트륨 세틸 술페이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 올레일 술페이트), 평균 2 내지 4몰의 에틸렌 옥시드 단위가 부가된 폴리옥시에틸렌 C10-C18 알킬 에테르 술페이트 (예를 들어, 나트륨 폴리옥시에틸렌 라우릴 술페이트), 및 C1-C18 알킬 술포숙시네이트 에스테르 염 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술포숙시네이트 에스테르); 및 천연 계면활성제, 예컨대 레시틴, 글리세로인지질, 스팽고인지질 (예를 들어, 스팽고미엘린), 및 C12-C18 지방산의 수크로스 에스테르을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 조성물은 하나 이상의 이를 계면활성제를 포함할 수 있다. 바람직한 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 폴리소르베이트 20, 40, 60 또는 80이다. 폴리소르베이트 80 (트윈 (Tween) 80) (예를 들어, 약 0.01% - 약 0.1%, 예를 들어, 약 0.02%, 약 0.04%, 약 0.06%, 약 0.08%, 약 0.1%의 농도에서)가 특히 유용하다.

[0187] 동결건조물은 항체 이외의 활성 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 추가의 약물학제, 예컨대 화학치료 화합물이 포함될 수 있다. 예를 들어, 메토트렉세이트가 포함될 수 있고, 동결건조물 내에 메토트렉세이트 나트륨을 포함하는 것이 알려져 있다.

[0188] 동결건조 전의 수성 항체 제제의 pH는 4.0-8.0일 수 있고, 약 5.5 - 약 7.4의 pH, 예를 들어, 약 5.5, 약 5.6,

약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6, 약 6.2, 약 6.4, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4가 일반적이다.

[0189] 약 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 또는 300 mg의 항-IL-17 항체 - 바람직하게는 75 mg - 150 mg (예를 들어, 75 mg 또는 150 mg)의 항-IL-17 항체를 포함하는 항체 동결건조물이 개시된다. 또한, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙; 당; 완충제; 및 계면활성제를 포함하는 동결건조물이 개시된다. 조성물은 안정화제를 또한 포함할 수 있다.

[0190] 또한, (i) IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙, 당, 완충제, 계면활성제, 및 임의로 안정화제를 포함하는 수용액을 제조하고; (ii) 수용액을 동결건조하는 단계를 포함하는 동결건조물의 제조 공정이 개시된다.

재구성물

[0192] 동결건조물은 환자에게 투여할 수 있기 전에, 액체 조성물 (이하 "재구성물")을 제공하기 위해 액체 재구성제 (예를 들어, 수성 액체)로 재구성되어야 한다.

[0193] 동결건조물은 다양한 부피 (예를 들어, 0.25 ml, 0.5 ml, 1.0 ml, 1.5 ml 등)의 재구성제 (예를 들어, 수성 재구성제, 예를 들어, 물)로 재구성될 수 있다. 상기 단계는 동결건조물 내의 항체 및 다른 성분이 환자에게 주사하기 적합한 용액을 제공하기 위해 재용해되도록 허용한다. 재구성에 사용되는 수성 물질의 부피는 생성되는 제약 조성물 내의 항체의 농도를 좌우하고, 또한 투여 경로를 결정할 수 있다. 예비-동결건조 부피보다 작은 부피의 재구성제를 사용한 재구성은 동결건조 전보다 더 농축된 조성물을 제공한다. 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 동결건조물은 적어도 약 75 mg/ml의 (또는 이보다 높은) 항-IL-17 항체 농도를 갖는 수성 조성물을 제공하기 위해 재구성될 수 있고, 이에 따라 재구성제의 부피가 선택될 것이다.

[0194] 항-IL-17 항체를 포함하는 재구성물이 본원에 개시되고, 재구성물의 항체 농도는 적어도 약 25 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml, 150 mg/ml, 또는 300 mg/ml - 바람직하게는 75 mg/ml - 150 mg/ml (예를 들어, 75 mg/ml 또는 150 mg/ml)이다. 이상적으로, IL-17 길항제의 피하 투여를 용이하게 하기 위해 재구성물의 부피는 작고, 예를 들어, 0.25-2.0 ml이다.

[0195] 동결건조된 항체에 대한 일반적인 재구성제는, 임의로 보존제를 함유하는 멸균수 또는 완충제를 포함한다. 동결건조물이 완충제를 포함하면, 재구성제는 추가의 완충제 (동결건조물의 완충제와 동일하거나 상이할 수 있음)를 포함할 수 있거나 또는 완충제를 전혀 함유하지 않을 수 있다 (예를 들어 WFI, 생리학적 염수). 재구성물은 항체와 함께 동시 전달을 용이하게 하기 위해 약물학제, 예컨대 화학치료 화합물을 포함할 수 있다.

[0196] 존재할 때, 상기 언급된 성분 (i) 내지 (iv)는 항-IL-17 항체를 사용 시점에 제약상 허용성을 유지하면서 정상 저장 조건 하에 재구성 후에 활성 가용성 형태로 유지하기에 충분한 농도일 것이다.

[0197] 항체 및 물 이외에, 재구성물은 동결건조물 및/또는 재구성제로부터 유래된 추가의 성분을 포함할 수 있다. 상기 성분은 완충제, 염, 안정화제, 글리세롤, 알콜, 보존제, 계면활성제 등을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 상기 제약 성분에 대한 상세한 논의는 문헌 [Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th edition, ISBN: 0683306472]에서 이용가능하다.

[0198] IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙; 당; 완충제; 및 계면활성제를 포함하는 재구성물 제약 조성물이 개시된다. 조성물은 또한 안정화제를 포함할 수 있다. 또한, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙, 당, 완충제, 계면활성제, 및 임의로 안정화제를 포함하는 동결건조물을 수성 재구성제와 혼합하는 것을 포함하는 재구성물의 제조 방법이 개시된다.

[0199] 치료 유효량의 IL-17 길항제를 고위험 RA 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.

[0200] 또한, a) 환자가 고위험 RA 환자임을 기초로 하여 치료를 위한 환자를 선택하고; b) 치료 유효량의 IL-17 길항제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.

[0201] a) 환자로부터의 샘플을 i. 류마티스 인자 (RF), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA), 또는 RF 및 ACPA; 및 ii. C-반응성 단백질 (CRP), 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 CRP 및 ESR 둘 다에 대해 검정한 후; b) 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR을 가질 경우 환자에게 IL-17 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.

- [0202] 환자가 a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다는 것을 기초로 하여 치료를 위해 선택되는 경우, 환자에게 치료 유효량의 IL-17 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다. 일부 실시양태에서, 투여 단계는 a) 유도 요법 동안 IL-17 길항제를 환자에게 투여한 후; b) 유지 요법 동안 IL-17 길항제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0203] a) 고위험 RA 환자에게 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제의 3회 용량을 투여하고, 여기서 각각의 3회 용량은 격주로 전달되고; 이어서, b) 제3 정맥내 용량의 전달 1개월 후부터 시작하여, 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 환자에게 매달 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.
- [0204] a) i. 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; ii. 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다는 기준을 기초로 하여 RA 환자를 선택하고; b) 환자에게 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제의 3회 용량을 투여하고, 여기서 제1 용량은 제0주 동안 전달되고, 제2 용량은 제2주 동안 전달되고, 제3 용량은 제4주 동안 전달되고; 이어서 c) 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.
- [0205] IL-17 길항제가 고위험 RA 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)을 치료할 때 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다. 환자가 고위험 RA 환자임을 기초로 하여 치료를 위해 선택된 환자에게 IL-17 길항제가 투여되는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.
- [0206] 고위험 RA 환자의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다. 일부 실시양태에서, 고위험 RA 환자는 a) 류마티스 인자 (RF+), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA+), 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다에 대해 혈청 양성이고; b) 높은 수준의 C-반응성 단백질 (CRP), 높은 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다. 일부 실시양태에서, 높은 수준의 CRP는 hsCRP에 의해 측정시에 $\geq 10 \text{ mg/L}$ 이다. 일부 실시양태에서, 높은 ESR은 $\geq 28 \text{ mm/h}$ 이다.
- [0207] 환자가 a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다는 것을 기초로 하여 치료를 위해 선택되면 환자에게 IL-17 길항제가 투여되는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.
- [0208] IL-17 길항제가 a) 고위험 RA 환자에게 약 10 mg/kg의 3회의 용량으로서 투여되고, 여기서 각각의 3회 용량은 격주로 전달되고; 이어서, b) 제3 정맥내 용량의 전달 1개월 후부터 시작하여, 약 75 mg - 약 150 mg의 용량으로서 환자에게 매달 투여되는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.
- [0209] a) 환자로부터의 샘플을 i. 류마티스 인자 (RF), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA), 또는 RF 및 ACPA; 및 ii. C-반응성 단백질 (CRP), 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 CRP 및 ESR 둘 다에 대해 검정하고; b) 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR을 가질 경우 환자에게 IL-17 길항제를 투여하는 것을 특징으로 하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.
- [0210] IL-17 길항제가 고위험 RA 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, RA 치료용 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제의 용도를 본원에 개시한다.
- [0211] IL-17 길항제가 고위험 RA 환자에게 유도 요법 동안, 이어서 유지 요법 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, RA 치료용 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제의 용도를 본원에 개시한다.
- [0212] IL-17 길항제를 활성 성분으로서 포함하고, 여기서 IL-17 길항제는 고위험 RA 환자에게 투여되는 것인, RA를 치료하기 위한 제약 조성물을 본원에 개시한다.
- [0213] IL-17 길항제를 활성 성분으로서 포함하고, 여기서 IL-17 길항제는 고위험 RA 환자에게 유도 요법 동안, 이어서 유지 요법 동안 투여되는 것인, RA를 치료하기 위한 제약 조성물을 본원에 개시한다.
- [0214] a) 고위험 RA 환자를 선택하고; b) 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제를 환자에게 제0, 2 및 4주 동안 투여한 후; c) 제8주에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 투여하는 것을 포함하는, RA를 치료하

기 위한 치료법을 본원에 개시한다.

- [0215] a) 약 360 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 최대 혈장 농도 (C_{\max})를 제공하는 유도 요법 동안 IL-17 결합 분자를 그를 필요로 하는 환자에게 투여한 후; b) i) 약 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준; 및/또는 ii) 약 331 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ - 약 1323 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ 의 항정 상태에서의 평균 AUC 타우를 제공하는 유지 요법 동안 IL-17 결합 분자를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, RA 환자 또는 고위험 RA 환자의 치료 방법을 본원에 개시한다.
- [0216] IL-17 결합 분자가 a) 약 360 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 최대 혈장 농도 (C_{\max})를 제공하는 유도 요법 동안 환자에게 투여되고; 이어서 b) i) 약 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준; 및/또는 ii) 약 331 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ - 약 1323 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ 의 항정 상태에서의 평균 AUC 타우를 제공하는 유지 요법 동안 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, RA 환자 또는 고위험 RA 환자의 치료에 사용하기 위한 IL-17 결합 분자를 본원에 개시한다.
- [0217] a) 약 401 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 최대 혈장 농도 (C_{\max})를 제공하는 유도 요법 동안 IL-17 결합 분자를 그를 필요로 하는 환자에게 투여한 후; b) i) 약 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준; 및/또는 ii) 약 314 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ - 약 1256 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ 의 항정 상태에서의 평균 AUC 타우를 제공하는 유지 요법 동안 IL-17 결합 분자를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 고위험 RA 환자의 치료 방법을 본원에 개시한다.
- [0218] IL-17 결합 분자가 a) 약 401 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 최대 혈장 농도 (C_{\max})를 제공하는 유도 요법 동안 환자에게 투여되고; 이어서 b) i) 약 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준; 및/또는 ii) 약 314 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ - 약 1256 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ 의 항정 상태에서의 평균 AUC 타우를 제공하는 유지 요법 동안 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 건선의 치료에 사용하기 위한 IL-17 결합 분자를 본원에 개시한다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 유지 요법은 약 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ - 약 17.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유지는 약 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 약 17.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유도 요법은 IL-17 결합 분자의 격주 정맥내 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 IL-17 결합 분자의 매달 피하 투여를 포함한다.
- [0220] 환자가 a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 모두 갖는다는 것을 기초로 하여 치료를 위해 선택되는 경우, RA 치료용 의약의 제조에 있어서의 IL-17 길항제를 본원에 개시한다.
- [0221] a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에서 RA의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제가 본원에 개시되고, 여기서 의약은 단위 용량당 적어도 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제의 전달을 허용하기에 충분한 양의 IL-17 길항제를 각각 갖는 용기를 포함하도록 제제화된다.
- [0222] a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에서 RA의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제가 본원에 개시되고, 여기서 의약은 단위 용량당 적어도 약 10 mg/kg의 전달을 허용하기에 충분한 양의 IL-17 길항제를 각각 갖는 용기를 포함하도록 제제화된다.
- [0223] a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에서 RA의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제가 본원에 개시되고, 여기서 의약은 단위 용량당 약 10 mg/kg의 정맥내 전달을 허용하는 투여량으로 제제화된다.
- [0224] a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에서 RA의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 IL-17 길항제가 본원에 개시되고, 여기서 의약은 단위 용량당 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제의 피하 전달을 허용하는 투여량으로 제제화된다.
- [0225] i. 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; ii. 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는지를 결정하는 것을 포함하는, RA의 치료를 위한 환자를 선택하기 위한 시험관내 시험 방법을 본원에 개시한다. 개시된 시험관내 시험 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 a) 환자에게 약 10

mg/kg의 IL-17 길항제의 3회 용량을 투여하고, 여기서 제1 용량은 제0주 동안 전달되고, 제2 용량은 제2주 동안 전달되고, 제3 용량은 제4주 동안 전달되고; 이어서, b) 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 투여하는 치료법에 대해 개선된 치료 반응을 보인다.

[0226] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, 고위험 RA 환자는 a) 류마티스 인자 (RF+), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA+), 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다에 대해 혈청 양성이고; b) 높은 수준의 C-반응성 단백질 (CRP), 높은 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다. 일부 실시양태에서, 높은 수준의 CRP는 hsCRP에 의해 측정시에 $\geq 10 \text{ mg/L}$ 이다. 일부 실시양태에서, 높은 ESR은 $\geq 28 \text{ mm/h}$ 이다.

[0227] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, 투여 단계는 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제의 3회 용량을 상기 환자에게 정맥 내로 투여하는 것을 포함하고, 각각의 상기 용량은 격주로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여 단계는 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 상기 환자에게 피하 투여하는 것을 포함하고, 각각의 상기 용량은 매달 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여 단계는 a) 유도 요법 동안 IL-17 길항제를 고위험 RA 환자에게 투여한 후; b) 유지 요법 동안 IL-17 길항제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0228] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, 유도 요법은 환자에게 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제의 3회 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg/kg의 제1 용량은 제0주 동안 전달되고, 약 10 mg/kg의 제2 용량은 제2주 동안 전달되고, 약 10 mg/kg의 제3 용량은 제4주 동안 전달된다.

[0229] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, 유지 요법은 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg의 IL-17 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg의 IL-17 길항제를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg 또는 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 피하 투여하는 것을 포함한다.

[0230] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, IL-17 길항제를 투여하기 전에, 환자는 면역억제제, 질환-변형 항-류마티스 약물 (DMARD), 통증-조절 약물, 스테로이드, 비-스테로이드성 소염 약물 (NSAID), 시토카인 길항제, 골 동화제, 골 흡수 억제제, 및 이들의 조합물로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 항류마티스제를 투여하는 것을 포함하는 선행 RA 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제를 투여하기 전에, 환자는 DMARD, TNF 알파 길항제, 또는 메토트렉세이트를 사용한 치료에 부적절한 반응을 보였거나, 그 치료가 실패하였거나 또는 그 치료에 불내성이었다.

[0231] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, 환자에게 면역억제제, DMARD, 통증-조절 약물, 스테로이드, NSAID, 시토카인 길항제, 골 동화제, 골 흡수 억제제, 및 이들의 조합물로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 항류마티스제의 치료 유효량을 추가로 투여한다.

[0232] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, IL-17 길항제는 약 10 mg/kg의 3회 용량으로서 투여되고, 여기서 각각의 상기 용량은 격주로 투여된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제는 약 75 mg - 약 300 mg의 용량으로서 투여되고, 여기서 각각의 상기 용량은 매달 투여된다.

[0233] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, IL-17 길항제는 유도 요법 동안 환자에게 투여된 후, 유지 요법 동안 환자에게 투여되어야 한다. 일부 실시양태에서, 유도 요법은 환자에게 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제의 3회 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg/kg의 제1 용량은 제0주 동안 전달되고, 약 10 mg/kg의 제2 용량은 제2주 동안 전달되고, 약 10 mg/kg의 제3 용량은 제4주 동안 전달된다.

[0234] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, 유지 요법은 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg의 IL-17 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg의 IL-17 길항제를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg 또는 약 150 mg의 IL-17 길항제를 매달 피하 투여하는 것을 포함한다.

[0235] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, 고위험 RA 환자는 a) 류마티스 인자

(RF+), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA+), 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다에 대해 혈청 양성이고; b) 높은 수준의 C-반응성 단백질 (CRP), 높은 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다.

[0236] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, 유도 요법은 10주 기간 동안 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 초과의 IL-17 결합 분자의 최저 수준을 유지한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 약 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ - 약 17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유지는 약 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 또는 약 17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 IL-17 결합 분자의 평균 항정 상태 최저 수준을 제공한다.

[0237] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 일부 실시양태에서, IL-17 길항체는 IL-17 결합 분자 또는 IL-17 수용체 결합 분자이다. 일부 실시양태에서, IL-17 결합 분자 또는 IL-17 수용체 결합 분자는 다음으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체)이다: a) 세쿠키누맙; b) Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val1124, Thr125, Pro126, Ile127, Val1128, His129를 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체; c) Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체; d) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체 (상기 에피토프는 한 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val1124, Thr125, Pro126, Ile127, Val1128, His129를, 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함함); e) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체 (상기 에피토프는 한 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val1124, Thr125, Pro126, Ile127, Val1128, His129를, 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 결합 분자의 K_D 는 약 100-200 pM이고, IL-17 결합 분자의 생체내 반감기는 약 4주임); 및 f) 다음으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 항체를 포함하는 IL-17 항체: i) 서열 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); ii) 서열 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); iii) 서열 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; iv) 서열 1, 서열 2, 및 서열 3에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; v) 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; vi) 서열 11, 서열 12 및 서열 13에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; vii) 서열 1, 서열 2, 및 서열 3에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; 및 viii) 서열 11, 서열 12 및 서열 13에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열 4, 서열 5 및 서열 6에 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인.

[0238] 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 바람직한 실시양태에서, IL-17 결합 분자는 인간 항체이다. 개시된 방법, 키트, 용도, 제약 조성물, 및 치료법의 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, IL-17 결합 분자는 세쿠키누맙이다.

[0239] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "[지정된 용량]의 전달을 허용하기에 충분한 양의 IL-17 길항체를 갖는 용기"는 제시된 용기 (예를 들어, 바이알, 웬, 시린지)가 목적하는 용량을 제공하기 위해 사용될 수 있는 부피의 IL-17 길항체 (예를 들어, 제약 조성물의 일부로서)를 그 안에 보유함을 의미하기 위해 사용된다. 예로서, 목적하는 용량이 75 mg이면, 임상의는 37.5 mg/ml의 농도의 IL-17 항체 제제를 갖는 용기로부터 2 ml을, 75 mg/ml의 농도의 IL-17 항체 제제를 갖는 용기로부터 1 ml을, 150 mg/ml의 농도의 IL-17 항체 제제를 갖는 용기로부터 0.5 ml을 사용할 수 있다. 각각의 상기 경우에, 이들 용기는 목적하는 75 mg 용량의 전달을 허용하기에 충분한 양의 IL-17 길항체를 갖는다.

[0240] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "[지정된 용량]의 [투여 경로] 전달을 허용하는 투여량으로 제제화된"은 제시된 제약 조성물이 지정된 투여 경로 (예를 들어, s.c. 또는 i.v.)를 통해 목적하는 용량의 IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 항체, 예를 들어, 세쿠키누맙을 제공하기 위해 사용될 수 있음을 의미하기 위해 사용된다. 예로서, 목적하는 피하 용량이 75 mg이면, 임상의는 37.5 mg/ml의 농도를 갖는 IL-17 항체 제제의 2 ml, 75 mg/ml의 농도를 갖는 IL-17 항체 제제의 1 ml, 150 mg/ml의 농도를 갖는 IL-17 항체 제제의 0.5 ml 등을 사용할 수 있다. 각각의 상기 경우에, 이들 IL-17 항체 제제는 IL-17 항체의 피하 전달을 허용하기에 충분히 높은 농도로 존재한다. 피하 전달은 일반적으로 약 2 ml 미만의 부피, 바람직하게는 약 1 ml 이하의 부피의 전달을 필요로 한다.

[0241] 일부 실시양태에서, 유도 요법은 IL-17 길항체 (예를 들어, 세쿠키누맙), 예를 들어, 세쿠키누맙의 1, 2, 3, 4,

5, 6회 이상의 i.v. 용량의 투여, 바람직하게는 매주, 격주로, 3주마다 또는 4주마다 (매달) 전달되는 1, 2 또는 3회 (가장 바람직하게는 3회) 용량의 세쿠키누맙의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유도 요법은 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙), 예를 들어, 세쿠키누맙의 10 mg/kg i.v. 투여를 포함한다.

[0242] 일부 실시양태에서, 유도 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 격주로 3회의 i.v. 주입 (예를 들어, 10 mg/kg)으로서, 즉, 제0주 동안 (예를 들어, 제1일), 제2주 동안 (예를 들어, 약 제15일), 및 제4주 동안 (예를 들어, 약 제29일) 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유도 용량은 3주마다 3회의 i.v. 주입 (예를 들어, 10 mg/kg)으로서, 즉, 제0주 동안 (예를 들어, 제1일), 제3주 동안 (예를 들어, 약 제22일), 및 제6주 동안 (예를 들어, 약 제43일) 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유도 용량은 4주마다 3회의 i.v. 주입 (예를 들어, 10 mg/kg)으로서, 즉, 제0주 동안 (예를 들어, 제1일), 제4주 동안 (예를 들어, 약 제29일), 및 제8주 동안 (예를 들어, 약 제57일) 투여될 수 있다.

[0243] 일부 실시양태에서, 유도 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 격주로 2회의 i.v. 주입 (예를 들어, 10 mg/kg)으로서, 즉, 제0주 동안 (약 제1일), 및 제2주 동안 (예를 들어, 약 제15일) 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유도 용량은 3주마다 2회의 i.v. 주입 (예를 들어, 10 mg/kg)으로서, 즉, 제0주 동안 (약 제1일), 및 제3주 동안 (예를 들어, 약 제22일) 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유도 용량은 4주마다 2회의 i.v. 주입 (예를 들어, 10 mg/kg)으로서, 즉, 제0주 동안 (약 제1일), 및 제4주 동안 (예를 들어, 약 제29일) 투여될 수 있다.

[0244] 일부 실시양태에서, 유도 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 단일 고용량 주입 (예를 들어, 30 mg/kg)으로서 투여될 수 있다.

[0245] 추가의 실시양태에서, 유도 요법은 1, 2, 3, 4, 5, 6회 이상의 매일 또는 매주 s.c. 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙), 바람직하게는 3 내지 5회 (예를 들어, 4회) 매주 용량의 세쿠키누맙의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 매일 또는 매주 투여될 수 있는 유도 투여량은 s.c. 전달되는 약 75 mg - 약 300 mg의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙) (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)이다.

[0246] 일부 실시양태에서, 유도 요법은 매일 s.c. 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙), 예를 들어, 제1일-제7일에 전달되는 매일 s.c. 용량의 세쿠키누맙 (예를 들어, 약 75 mg - 약 300 mg, 예를 들어 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유도 요법은 매주 s.c. 용량의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙), 예를 들어, 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주 동안 전달되는 매주 s.c. 용량의 세쿠키누맙의 투여를 포함한다.

[0247] 다른 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 세쿠키누맙의 용량(들)은 유도 요법 동안 더 높고 더 빈번할 수 있고 (즉, 치료 제1 개월 동안 매주), 이후에 환자는 보다 저용량에서 유지될 수 있다.

[0248] 일부 실시양태에서, 유지 요법은 환자의 체중이 90 kg 미만일 경우 환자에게 약 75 mg 또는 약 150 mg의 IL-17 결합 분자를 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 환자의 체중이 90 kg 이상일 경우 환자에게 약 150 mg 또는 약 300 mg의 IL-17 결합 분자를 피하 투여하는 것을 포함한다.

[0249] 유지 요법을 위해, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 용량은 매달 2회 (즉, 2주마다, 매달 2회 또는 격주로, 즉, 약 14일마다), 매달 (즉, 4주마다, 즉, 약 28일마다), 2개월마다 (즉, 격월로 또는 8주마다, 즉, 약 56일마다), 또는 3개월마다 (즉, 12주마다, 즉, 약 84일마다) 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 유지 요법의 제1 용량의 일자는 유도 요법의 최종 용량으로부터 측정될 것이다. 따라서, 예로서, 유도 요법의 최종 용량은 제4주 동안 제공된 후, 매달 2회 유지 요법의 일부로서의 제1 용량은 제6주 동안 (약 43일) 전달될 수 있고, 매달 유지 요법의 일부로서의 제1 용량은 제8주 (약 57일)에 전달될 수 있고, 2개월마다의 유지 요법의 일부로서의 제1 용량은 제12주 (약 85일)에 전달될 수 있고, 3개월마다의 유지 요법의 일부로서의 제1 용량은 제16주 (약 113일)에 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유지 요법의 제1 용량은 최종 유도 (예를 들어, s.c. 또는 i.v. 유도) 용량의 전달 1개월 (즉, 약 4주) 후에 시작하여 매달 (매달, 약 4주마다) 전달된다. 일부 실시양태에서, 유지 요법의 제1 용량은 제3 i.v. 유도 용량의 전달 1개월 (즉, 약 4주) 후에 시작하여 매달 (매월, 약 4주마다) 전달된다.

[0250] 일부 실시양태에서, 유지 요법은 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 전달되는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙), 예를 들어, 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 유지 요

법 동안 s.c. 전달된다. 바람직한 실시양태에서, 유지 용량은 매달 전달된다. 일부 실시양태에서, 제1 유지 용량은 치료법의 제6주 동안 (예를 들어, 약 43일), 7주 동안 (예를 들어, 약 제50일), 8주 동안 (예를 들어, 약 제57일), 9주 동안 (예를 들어, 약 64일), 10주 동안 (예를 들어, 약 71일), 11주 동안 (예를 들어, 약 제78일), 12주 동안 (예를 들어, 약 85일) 또는 13주 동안 (예를 들어, 약 92일) 전달된 후, 매달 (예를 들어, 약 4주마다 또는 약 28일마다) 전달된다. 일부 실시양태에서, 유지 요법은 제4주, 제5주, 제6주, 제7주, 제8주, 제9주, 제10주, 제11주, 또는 제12주, 바람직하게는 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 피하 투여하는 것을 포함한다.

[0251] RA 환자 (예를 들어, 고위험 RA 환자) 및 다른 염증성 관절염, 예를 들어, 척추관절병증, 강직 척추염 (AS), 및 건선 관절염 (PsA)의 환자를 치료하기 위한 바람직한 치료법을 표 5에 제시한다:

[0252] <표 5>

[0253] RA 환자 (예를 들어, 고위험 RA 환자) 및 다른 염증성 관절염, 예를 들어, 척추관절병증, 강직 척추염, 및 건선 관절염의 환자를 치료하기 위한 바람직한 투여법

i.v. 유도 요법 (3x10 격주)	유지 요법 (150 또는 300 mg)
- 제1 용량 = 제0주 동안 - 제2 용량 = 제2주 동안 - 제3 용량 = 제4주 동안	- 제1 매달 용량 = 제8주 동안 - 이후 매달 (약 4주)
i.v. 유도 요법 (3x10 3주마다)	유지 요법
- 제1 용량 = 제0주 동안 - 제2 용량 = 제3주 동안 - 제3 용량 = 제6주 동안	- 제1 매달 용량 = 제10주 동안 - 이후 매달 (약 4주)
i.v. 유도 요법 (3x10 매달)	유지 요법
- 제1 용량 = 제0주 동안 - 제2 용량 = 제4주 동안 - 제3 용량 = 제8주 동안	- 제1 매달 용량 = 제12주 동안 - 이후 매달 (약 4주)
i.v. 유도 요법 (2x10 격주)	유지 요법
- 제1 용량 = 제0주 동안 - 제2 용량 = 제2주 동안	- 제1 매달 용량 = 제6주 동안 - 이후 매달 (약 4주)
i.v. 유도 요법 (2x10 3주마다)	유지 요법
- 제1 용량 = 제0주 동안 - 제2 용량 = 제3주 동안	- 제1 매달 용량 = 제7주 동안 - 이후 매달 (약 4주)
i.v. 유도 요법 (2x10 매달)	유지 요법
- 제1 용량 = 제0주 동안 - 제2 용량 = 제4주 동안	- 제1 매달 용량 = 제8주 동안 - 이후 매달 (약 4주)
S.C. 유도 요법 (150 또는 300 mg, 4회 용량에 대해 매주)	유지 요법
- 제1 매주 용량 = 제0주 동안 - 제2 매주 용량 = 제1주 동안 - 제3 매주 용량 = 제2주 동안 - 제4 매주 용량 = 제3주 동안	- 제1 매달 용량 = 제7주 동안 - 이후 매달 (약 4주)
S.C. 유도 요법 (150 또는 300 mg, 매일)	유지 요법
- 용량 1-7 = 제1일 - 제7일	- 제1 매달 용량 = 제4주 또는 제5주 동안 - 이후 매달 (약 4주)
S.C. 유도 요법 (150 또는 300 mg, 5회 용량에 대해 매주)	유지 요법
- 제1 매주 용량 = 제0주 동안 - 제2 매주 용량 = 제1주 동안 - 제3 매주 용량 = 제2주 동안 - 제4 매주 용량 = 제3주 동안 - 제5 매주 용량 = 제4주 동안	- 제1 매달 용량 = 제8주 동안 - 이후 매달 (약 4주)

[0254]

[0255] 용량이 정확한 시점에 제공될 필요는 없음이 이해될 것이고, 예를 들어, 제29일 예정의 용량은 예를 들어 제24일 내지 제34일에 제공될 수 있다.

[0256]

일부 실시양태에서, 개시된 유도 및/또는 유지 요법 (경우에 따라)에 사용되는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠 키누맙)의 투여량은 환자의 체중을 기초로 한다 (예를 들어, 환자가 75 kg, 80 kg, 85 kg, 90 kg, 95 kg, 100 kg, 105 kg의 미만 또는 초과 등이 환자에게 전달하기 위한 IL-17 길항제, 예를 들어, 세쿠 키누맙의 투여량을 규정하기 위해 사용될 수 있다). 한 실시양태에서, 환자의 체중이 약 80 kg 이하이면 환자에게 약 75 mg 또는 약 150 mg이 투여된다 (예를 들어, s.c. 전달). 한 실시양태에서, 환자의 체중이 약 90 kg 이하이면 환자에게 약 75 mg 또는 약 150 mg이 투여된다 (예를 들어, s.c. 전달). 한 실시양태에서, 환자의 체중이 약 100 kg 이하이면 환자에게 약 75 mg 또는 약 150 mg이 투여된다 (예를 들어, s.c. 전달). 또 다른 실시양태에서, 환자의 체중이 약 80 kg 초과이면 환자에게 약 150 mg 또는 약 300 mg이 투여된다 (예를 들어, s.c. 전달). 또 다른 실시양태에서, 환자의 체중이 약 90 kg 초과이면 환자에게 약 150 mg 또는 약 300 mg이 투여된다 (예를 들어, s.c. 전달). 또 다른 실시양태에서, 환자의 체중이 약 100 kg 초과이면 환자에게 약 150 mg 또는 약 300 mg이 투여된다 (예를 들어, s.c. 전달).

[0257]

특정 환자, 예를 들어 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠 키누맙)을 사용한 치료에 대해 부적절한 반응을 보이는 환자에 대해 용량 상승이 필요할 수 있음 (예를 들어, 유도 및/또는 유지기 동안)이 이해될 것이다. 따라서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠 키누맙)의 s.c. 용량은 약 75 mg 초과 내지 약 300 mg s.c. 예를 들어, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 350 mg, 약 400 mg 등일 수 있고; 유사하게, i.v. 용량은 약 10 mg/kg 초과, 예를 들어, 약 11 mg/kg, 12 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg 등일 수 있다. 또한, 특정 환자, 예를 들어, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠 키누맙)를 사용한 치료에 대해 유해 사건 또는 유해 반응을 보이는 환자에 대해 용량 감소가 필요할 수 있음 (예를 들어, 유도 및/또는 유지기 동안)이 이해될 것이다. 따라서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠 키누맙)의 용량은 약 75 mg 미만 내지 약 300 mg s.c. 예를 들어, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 250 mg 등일 수 있고; 유사하게, i.v. 용량은 약 10 mg/kg 미만, 예를 들어, 약 9 mg/kg, 8 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg 등일 수 있다.

[0258]

상기 방법, 용도, 제약 조성물, 키트 및 치료법의 일부 실시양태에서, \geq 약 3 mg/L (예를 들어, 3 mg/L), \geq 약 5 mg/L (예를 들어, 5 mg/L), \geq 약 10 mg/L (예를 들어, 10 mg/L), \geq 약 15 mg/L (예를 들어, 15 mg/L)의 CRP 수준이 높은 CRP 수준으로 간주된다. 일부 실시양태에서, \geq 200 nmol/L 또는 \geq 240 nmol/L의 CRP 수준이 높은 CRP 수준으로 간주된다. 바람직한 실시양태에서, 예를 들어 고감도 CRP 검정에 의해 측정시에 약 10 mg/L 이상 (\geq) (예를 들어, 10 mg/L)의 CRP 수준이 높은 CRP 수준으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 높은 수준의 CRP는 $>$ 약 10 mg/L, $>$ 약 20 mg/L 또는 $>$ 약 30 mg/L이다.

[0259]

상기 방법, 용도, 제약 조성물, 키트 및 치료법의 일부 실시양태에서, "높은 ESR"은 다음 규칙을 기초로 하여 결정할 수 있다: 정상 최대 ESR (mm/h) \leq (연령 (세) + 10 (여성인 경우))/2. 그 결과, "높은 ESR" $>$ (연령 (세) + 10 (여성인 경우))/2이다. 일부 실시양태에서, "높은 ESR"은 다음 규칙을 기초로 하여 결정할 수 있다: 정상 최대 ESR (mm/h) \leq (연령 (세) + 5 (여성인 경우))/2. 그 결과, "높은 ESR" $>$ (연령 (세) + 5 (여성인 경우))/2이다. 일부 실시양태에서, \geq 20 mm/h의 ESR은 여성에 대해 높은 ESR이다. 일부 실시양태에서, \geq 15 mm/h의 ESR은 남성에 대해 높은 ESR이다. 바람직한 실시양태에서, 28 mm/h 이상 (\geq)의 ESR이 높은 ESR이다.

[0260]

상기 방법, 용도, 제약 조성물, 키트 및 치료법의 일부 실시양태에서, 환자는 환자의 RF 값이 20 IU/ml 초과 또는 30 IU/ml 초과이면 RF+이다. 일부 실시양태에서, 환자는 혼탁법 시험에 의해 측정될 때 환자의 RF 값이 40 단위/ml 초과 또는 60 단위/ml 초과이면 RF+이다. 일부 실시양태에서, 환자는 회석액 시험에 의해 측정될 때 환자의 RF 역자가 1:20 초과 또는 1:80 초과이면 RF+이다. 바람직한 실시양태에서, 환자는 예를 들어 혼탁법에 의해 측정될 때 환자의 RF 값이 12 kU/L (킬로단위/리터) 이상 (\geq)이면 RF+이다.

[0261]

상기 방법, 용도, 제약 조성물, 키트 및 치료법의 일부 실시양태에서, 환자는 환자의 ACPA 값이 예를 들어 항-CCP ELISA 시험에 의해 결정될 때 1 U/ml 초과, 3 U/ml 초과, 또는 5 U/ml 초과이면 ACPA+이다. 바람직한 실시양태에서, 환자는 환자의 ACPA 값이 20 단위/ml (20 U) 초과이면 ACPA+이다.

[0262]

또한, a) 고위험 RA 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠 키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)의 4 또는 5회 용량을 투여 (예를 들어, 피하 투여)하고, 여기서 각각의 4 또는 5 용량은 매주 전달되고; 이어서 b) 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠 키누맙)를 환자에게 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 투여하는 것을 포함

하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법이 본원에 개시된다.

[0263] 또한, a) i.) 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고; ii.) 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다는 기준을 기초로 하여 류마티스성 관절염이 있는 환자를 선택하고; b) 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 환자에게 4 또는 5주 동안 매주 투여 (예를 들어, 피하 투여)하고; 이어서 c) 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 IL-17 결합 분자를 환자에게 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 투여 (예를 들어, 피하 투여)하는 것을 포함하는, RA를 치료하기 위한 치료법을 본원에 개시한다.

[0264] 상승한 기준선 CRP 수준 (예를 들어, 약 10 mg/L 초과, 약 20 mg/L 초과, 약 30 mg/L 초과)을 보이는 RA 환자에게 치료 유효량의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 (RA)의 치료 방법을 본원에 개시한다.

[0265] 또한, a) i.) 환자가 상승한 기준선 CRP 수준 (예를 들어, 약 10 mg/L 초과, 약 20 mg/L 초과, 약 30 mg/L 초과)을 갖는다는 기준을 기초로 하여 류마티스성 관절염이 있는 환자를 선택하고; b) i) 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 환자에게 4 또는 5회 용량으로 매주 투여 (예를 들어, 피하 투여)하거나 또는 ii) 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 환자에게 3회 용량으로 격주로 투여 (예를 들어, i.v. 투여)하고; 이어서 c) 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)를 환자에게 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다, 바람직하게는 매달 투여 (예를 들어, 피하 투여)하는 것을 포함하는, RA의 치료를 위한 치료법을 본원에 개시한다.

[0266] 또한, 류마티스성 관절염 (RA), 척추관절병증, 강직 척추염 (AS), 및 건선 관절염 (PsA)으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 관절염이 있는 환자에게, 예를 들어 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)의 2 또는 3회의 유도 용량 (바람직하게는 3회의 유도 용량)을 투여 (예를 들어, 정맥내 투여)하는 유도 요법을 포함하는, 염증성 관절염의 치료 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 용량은 제0주 동안 전달되고, 제2 용량은 제2주 동안 전달되고, 제3 용량은 제4주 동안 전달된다. 일부 실시양태에서, 제1 용량은 제0주 동안 전달되고, 제2 용량은 제3주 동안 전달되고, 제3 용량은 제6주 동안 전달된다. 일부 실시양태에서, 방법은 예를 들어 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg - 약 150 mg, 예를 들어, 약 75 mg 또는 약 150 mg)의 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)를 환자에게 투여 (예를 들어, 피하 투여)하는 유지 요법을 추가로 포함하고, 여기서 IL-17 결합 분자는 환자에게 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 고위험 RA 환자이고, 예를 들어, 류마티스 인자 (RF+), 또는 항-시클릭 시트룰린화 단백질 항체 (ACPA+)에 대해 혈청 양성이거나, 또는 RF+ 및 ACPA+이고; 높은 수준의 C-반응성 단백질 (CRP), 높은 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다. 일부 실시양태에서, 높은 수준의 CRP는 $\geq 10 \text{ mg/dL}$ 이다. 일부 실시양태에서, 높은 ESR은 $\geq 28 \text{ mm/h}$ 이다. 추가의 실시양태에서, 염증성 관절염은 류마티스성 관절염 (RA), 척추관절병증, 강직 척추염, 및 건선 관절염 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 환자는 RA 환자이다. 추가의 실시양태에서, RA 환자는 고위험 RA 환자이다. 추가의 실시양태에서, 고위험 RA 환자는 a) 류마티스 인자 (RF+), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA+), 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다에 대해 혈청 양성이거나; b) 높은 수준의 C-반응성 단백질 (CRP), 높은 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다.

[0267] 일부 실시양태에서, IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)는 하나 이상의 TNF 길항제 치료법에 대해 부적절한 반응을 보인 중등도 내지 심각한 수준의 활성 류마티스성 관절염이 있는 성인 환자의 치료를 위해 메토트렉세이트와 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 중등도 내지 심각한 수준의 활성 질환이 있는 성인 환자에서 징후 및 증상 (예를 들어, 종창, 제한된 이동)의 감소, 주요 임상 반응의 유도, 구조적 손상의 진행 억제, 및 신체 기능의 개

선을 위해 단독으로 또는 메토트렉세이트 또는 다른 질환-변형 항-류마티스 약물 (DMARD)과 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)은 중등도 내지 심각한 수준의 활성 류마티스성 관절염 (RA)이 있는 환자에서 정후 및 증상의 감소, 주요 임상 반응의 유도, 구조적 손상의 진행 억제, 및 신체 기능의 개선을 위해 단독으로 또는 메토트렉세이트와 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 중등도 내지 심각한 수준의 활성 류마티스성 관절염이 있는 환자에서 정후 및 증상의 감소, 구조적 손상의 진행 억제, 및 신체 기능의 개선을 위해 메토트렉세이트와 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 중등도 내지 심각한 수준의 활성 류마티스성 관절염 (RA)이 있는 성인의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 메토트렉세이트와 조합되어 성인의 중등도 내지 심각한 수준의 활성 류마티스성 관절염 (RA)의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 1 이상의 질병 변형 항류마티스 약물 (DMARD)이 실패한 환자에서 중등도 내지 심각한 수준의 활성 류마티스성 관절염의 정후 및 증상의 감소 및 구조적 손상의 진행 지연을 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 단제요법으로서 또는 중등도 내지 심각한 수준의 활성 류마티스성 관절염이 있는 성인 환자에서 정후 및 증상의 감소, 주요 임상 반응의 유도, 구조적 손상의 진행 억제, 및 신체 기능의 개선을 위해 질병-변형 항류마티스 약물 (DMARD)과 병용하여 사용된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 하나 이상의 TNF 길항제 치료법에 대해 부적절한 반응을 보인 중등도 내지 심각한 수준의 활성 류마티스성 관절염이 있는 성인 환자의 치료를 위해 단독으로 또는 메토트렉세이트 또는 다른 DMARD와 조합하여 사용된다.

[0268] 관절염의 치료를 위한 조합 치료법

본원의 치료의 방법 또는 용도를 실시하는데 있어서, 치료 유효량의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)는 대상체, 예를 들어, 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 투여된다. IL-17 결합 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 본원의 방법에 따라 단독으로 또는 RA를 치료하기 위한 다른 작용제 및 치료법과 조합되어, 예를 들어, 적어도 하나의 항류마티스제, 예컨대 면역억제제, 질환-변형 항-류마티스 약물 (DMARD), 통증-조절 약물, 스테로이드, 비-스테로이드성 소염 약물 (NSAID), 시토카인 길항제, 골 동화제, 골 흡수 억제제, 및 이들의 조합물과 조합되어 (예를 들어, 이중 및 삼중 치료법) 투여할 수 있다. 하나 이상의 추가의 작용제와 동시투여할 때, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 다른 작용제와 동시에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여하는 경우에, 담당 의사가 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)를 다른 작용제와 조합하여 투여하는 적절한 순서를 결정할 것이다.

[0270] RA 환자, 예를 들어, 고위험 RA 환자의 치료를 위해 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)와 조합되어 유용한 비-스테로이드성 소염 약물 및 통증 조절제는 프로페온산 유도체, 아세트산 유도체, 에놀릭산 유도체, 폐남산 유도체, Cox 억제제, 예를 들어, 루미라콕시브, 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 인도메타신, 설린탁, 에토돌락, 케토롤락, 나부메톤, 아스피린, 나프록센, 발데콕시브, 에토리콕시브, MK0966; 로페콕시브, 아세트아미노펜, 쎄레콕시브, 디클로페낙, 트라마돌, 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로녹시캄, 이속시캄, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톤페남산, 발데콕시브, 파레콕시브, 에토돌락, 인도메타신, 아스피린, 이부프로펜, 피로콕시브를 포함한다.

[0271] RA 환자, 예를 들어, 고위험 RA 환자의 치료를 위해 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)와 조합되어 유용한 질환-변형 항류마티스 약물 (DMARD)은 메토트렉세이트 (MTX), 항말라리아 약물 (예를 들어, 히드록시클로로퀸 및 클로로퀸), 술파살라진, 레플루노마이드, 아자티오프린, 시클로스포린, 금 염, 미노사이클린, 시클로포스파미드, D-페니실라민, 미노사이클린, 오라노핀, 타클로리무스, 미오크리신, 클로람부실을 포함한다.

[0272] RA 환자, 예를 들어, 고위험 RA 환자의 치료를 위해 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)와 조합되어 유용한 생물학적 작용제는 아달리무맙 (휴미라®), 에타네셉트 (엔브렐®), 인플릭시맙 (레미케이드®; TA-650), 세르톨리주맙 폐골 (심지아®; CDP870), 글리무맙 (심퍼니®; CNT0148), 아나킨라 (키너렛®), 리툭시맙 (리툭산®; 맙테라®), 아바타셉트 (오렌시아®), 토실리주맙 (로액템라(RoActemra)/악템라®)를 포함한다.

[0273] RA 환자, 예를 들어, 고위험 RA 환자의 치료를 위해 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)와 조합되어 유용한 다른 생물학적 작용제는 예를 들어, 인테그린 길항제 (타이사브리(TYSABRI)® (나탈리주맙)), IL-1 길항제 (ACZ885 (일라리스 (Ilaris))), 아나킨라 (키너렛®), CD4 길항제, IL-17 길항제 (LY2439821, RG4934, AMG827, SCH900117, R05310074, MEDI-571, CAT-2200), IL-23 길항제, IL-20 길항제, IL-6 길항제, TNF 알파 길항제 (예를 들어, TNF 알파 길항제 또는 TNF 알파 수용체 길항제, 예를 들어, 페그수너셉트 등), BLyS 길항제

(예를 들어, 아타시셉트, 벤리스타(Benlysta)®/림포스탯(LymphoStat)-B® (밸리무맙)), P38 억제제, CD20 길항제 (오크레리주맙, 오파투무맙 (아르제라(Arzerra)®)), 인터페론 감마 길항제 (존톨리주맙)를 포함한다.

[0274] RA 환자, 예를 들어, 고위험 RA 환자의 치료를 위해 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠기누맙)와 조합되어 유용한 스테로이드 (예를 들어, 글루코코르티코이드)는 프레드니솔론, 프레드니손, 엑사메타손, 코티솔, 코르티손, 히드로코티손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코티손, 데옥시코티코스테론, 알도스테론을 포함한다.

[0275] RA 환자, 예를 들어, 고위험 RA 환자의 치료를 위해 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠기누맙)와 조합되어 유용한 다른 작용제는 SB-681323, Rob 803, AZD5672, AD452, SMP 114, HZT-501, CP-195,543, 독시사이클린, 반코마이신, CRx-102, AMG108, 피오글리타존, SBI-087, SCIO-469, Cura-100, 온콕신(Oncoxin) + 비우시드(Viusid), TwHF, PF-04171327, AZD5672, 메톡스살렌(Methoxsalen), ARRY-438162, 비타민 D - 에르고칼시페롤, 밀나시프란(Milnacipran), 파클리탁셀, GW406381, 로시글리타존, SC12267 (4SC-101); LY2439821, BTT-1023, ERB-041, ERB-041, B003, CF101, ADL5859, MP-435, ILV-094, GSK706769, GW856553, ASK8007, MOR103, HE3286, CP-690,550 (타소시티닙), REGN88 (SAR153191), TRU-015, BMS-582949, SBI-087, LY2127399, E-551S-551, H-551, GSK3152314A, RWJ-445380, 타클로리무스 (프로그램(Prograf)®), RAD001, 라파문, 라파마이신, 포스타마티닙, 웬타닐, XOMA 052, CNT0 136, JNJ 38518168, 이마티닙, ATN-103, ISIS 104838, 엽산, 엽산염, TNFa 키노이드, MM-093, 타입 II 콜라겐, VX-509, AMG 827 70, 마시티닙 (AB1010), LY2127399, 시클로스포린, SB-681323, MK0663, NNC 0151-0000-0000, ATN-103, CCX 354-C, CAM3001, LX3305, 세트로렐릭스, MDX-1342, TMI-005, MK0873, CDP870, 트라닐라스트, CF101, 미코페놀산 (및 그의 에스테르), VX-702, GLPG0259, SB-681323, BG9924, ART621, LX3305, T-614, 포스타마티닙 이나트륨 (R935788), CCI-779, ARRY-371797, CDP6038, AMG719, BMS-582949, GW856553, 로시글리타존, CH-4051, CE-224,535, GSK1827771, GW274150, BG9924, PLX3397, TAK-783, INCB028050, LY2127399, LY3009104, R788, 쿠르쿠민 (롱비다(Longvida)™), 로수바스타틴, PR0283698, AMG 714, MTRX1011A, 마라비록(Maraviroc), MEDI-522, MK0663, STA 5326 메실레이트, CE-224,535, AMG108, BG00012, 라미프릴, VX-702, CRx-102, LY2189102, SBI-087, SB-681323, CDP870, 밀나시프란, PD 0360324, PH-797804, AK106-001616, PG-760564, PLA-695, MK0812, ALD518, 코비프로스톤, 소마트로핀, tgAAC94 유전자 치료백터, MK0359, GW856553, 에소메프라졸, 에버로리무스, 트라스투주맙, 골 동화제 및 골 흡수 억제제 (예를 들어, PTH, 비스포스포네이트 (예를 들어, 콜레드론산), JAK1 및 JAK2 억제제, 범 (pan) JAK 억제제, 예를 들어, 테트라시클릭 피리돈 6 (P6), 325, PF-956980, 스클레로스틴 길항제 (예를 들어, 그 내용 전부가 본원에 참고로 포함된 WO09047356, WO2000/32773, WO2006102070, US20080227138, US20100028335, US20030229041, WO2005003158, WO2009039175, WO2009079471, WO03106657, WO2006119062, WO08115732, WO2005/014650, WO2005/003158, WO2006/119107, WO2008/061013, WO2008/133722, WO2008/115732, US7592429, US7879322, US7744874에 개시됨 [개시된 방법, 제약 조성물, 키트 및 용도에서 사용하기 위한 바람직한 항-스크勒로스틴 항체 및 항원 결합 그의 단편은 WO09047356 (US7879322에 동등함), WO06119107 (US7872106 및 US7592429에 동등함) 및 WO08115732 (US7744874에 동등함)에서 발견된다)], 테노수맙, IL-6 길항제, CD20 길항제, CTLA4 길항제, IL-17 길항제, IL-8 길항제, IL-21 길항제, IL-22 길항제, 인테그린 길항제 (타이사브리® (나탈리주맙)), 스클레론스틴 길항제, VGEF 길항제, CXCL 길항제, MMP 길항제, 테펜신 길항제, IL-1 길항제 (IL-1 베타 길항제 포함), 및 IL-23 길항제 (예를 들어, 수용체 디코이, 길항제 항체 등)을 포함한다.

[0276] 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠기누맙)는 면역억제제, DMARD, 통증-조절 약물, 스테로이드, NSAID, 시토카인 길항제, 골 동화제, 골 흡수 억제제, 및 이들의 조합물로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 항류마티스제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠기누맙)는 TNF 길항제, DMARD (예를 들어, MTX, 예를 들어, 7.5 - 30 mg의 매주 용량)), 스테로이드, 또는 그의 조합물과 조합되어 투여된다.

[0277] 숙련된 당업자는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠기누맙)과 동시-전달하기 위한 상기 작용제의 적절한 투여량을 알 수 있을 것이다.

키트 및 제조품

[0279] RA의 치료를 위한 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세쿠기누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)을 제공하기 위해 유용한 키트 (즉, 제조품)를 본원에 개시한다. 상기 키트는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠기누맙) (예를 들어, 액체 또는 동결건조된 형태로), 또는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠기누맙)를 포함하는

제약 조성물을 포함할 수 있다. 추가로, 상기 키트는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세코키누맙)를 투여하기 위한 수단 (예를 들어, 시린지 또는 프리필드 웨ن) 및 사용 설명서를 포함할 수 있다. 이들 키트는 예를 들어, 동봉된 IL-17 길항제 (예를 들어, 세코키누맙)와 조합하여 전달하기 위한, RA를 치료하기 위한 추가의 치료제 (상기 문현)를 함유할 수 있다.

[0280] a) IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편); b) 고위험 RA 환자에게 IL-17 길항제 (예를 들어, 세코키누맙)를 투여하기 위한 설명서; c) 환자에게 IL-17 길항제 (예를 들어, 세코키누맙)를 투여하기 위한 수단; 및 d) 임의로 면역억제제, 질환-변형 항-류마티스 약물 (DMARD), 통증-조절 약물, 스테로이드, 비-스테로이드성 소염 약물 (NSAID), 시토카인 길항제, 골 동화제, 골 흡수 억제제, 및 이들의 조합물로 이루어지는 군 중에서 선택된 치료 유효량의 적어도 하나의 항류마티스제를 포함하는 키트를 본원에 개시한다. 일부 실시양태에서, 고위험 RA 환자는 a) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고; b) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는다.

[0281] a) 환자에서 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용하기 위한 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙), 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편) 또는 IL-17 길항제를 포함하는 제약 조성물; 및 b) i) RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+ 둘 다이고; ii) 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는 것을 특징으로 하는 환자에게 상기 제약 조성물을 투여하는 방법이 기재된 사용설명서를 포함하는 키트를 본원에 개시한다.

[0282] 또한 i. 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고; ii. 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR 둘 다를 갖는지를 결정하는 것을 포함하는, RA의 치료를 위한 환자를 선택하기 위한 시험관내 시험 방법을 본원에 개시한다. 시험 방법의 일부 실시양태에서, 환자는 a) i) 환자에게 약 10 mg/kg의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙), 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)의 3회 용량을 투여하고, 여기서 제1 용량은 제0주 동안 전달되고, 제2 용량은 제2주 동안 전달되고, 제3 용량은 제4주 동안 전달되거나; 또는 ii) 환자에게 4 또는 5회 (바람직하게는 5회) 용량을 위해 약 75 mg 또는 약 150 mg의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙), 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)의 매주 용량을 투여하고; 이어서, b) 제8주 동안에 시작하여 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg의 IL-17 길항제를 매달 2회, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다 (바람직하게는 매달) 투여하는 치료법에 대해 개선된 치료 반응을 보일 것으로 예상된다. 이들 시험관내 방법은 환자로부터 추출한 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 연골, 뼈, 혈청 등)에 대해 수행할 수 있고, 특정 환자에 대한 치료 방식 또는 과정을, 예를 들어, IL-17 길항제를 환자에게 투여할지 (단독으로 또는 또 다른 화합물, 예를 들어, 메토트렉세이트와 조합되어), 또는 대체 치료법 (예를 들어, 항-TNF 치료)을 선택할지 결정하는데 사용될 수 있다.

진단 방법 및 전송가능한 형태의 정보의 생산 방법

[0284] RA 환자가 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 사용한 치료에 양호하게 반응 (예를 들어, 감소된 징후 및 증상, 감소된 관절 손상, 삶의 질 증가 등) 할 가능성을 결정하는 (예측하는) 방법을 본원에 개시한다. 상기 방법은 의사가 특정 RA 환자에 대한 치료 과정을 결정하는 것을 도울 것이다.

[0285] 환자로부터의 샘플을 a) 류마티스 인자 (RF), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA), 또는 RF 및 ACPA; 및 b) C-반응성 단백질 (CRP), 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 CRP 및 ESR 둘 다에 대해 검정하는 것을 포함하는, RA 환자가 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)을 사용한 치료에 반응할 가능성을 결정하는 방법을 또한 본원에 개시하고, 여기서 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고; 환자가 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR을 가지면 환자는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세코키누맙)을 사용하는 RA의 치료에 반응할 가능성이 있다. 일부 실시양태에서, 검정 단계 전에, 샘플을 먼저 환자로부터 얻는다 (예를 들어, 환자로부터 혈액 또는 다른 생물학적 조직을 추출함으로써).

[0286] 환자가 a) RF+ 및/또는 ACPA인지; 2) 높은 수준의 CRP 및/또는 높은 ESR을 갖는지 여부를 결정하는 것을 포함하

는, RA 환자가 IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 사용한 치료에 반응할 가능성을 예측하는 방법을 또한 본원에 개시하고, 여기서 환자가 RF+, ACPA+, 또는 RF+ 및 ACPA+이고; 높은 수준의 CRP, 높은 ESR, 또는 높은 수준의 CRP 및 높은 ESR을 갖는 경우에 환자는 IL-17 길항체를 사용한 치료에 반응할 가능성이 증가한다. 일부 실시양태에서, 결정 단계에 앞서, 샘플을 먼저 환자로부터 얻는다 (예를 들어, 환자로부터 혈액 또는 다른 생물학적 조직을 추출함으로써).

[0287] 환자로부터의 샘플을 C-반응성 단백질 (CRP)의 기준선 수준에 대해 검정하는 것을 포함하는, RA 환자가 IL-17 길항체, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 세코키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 사용한 치료에 반응할 가능성을 결정하는 방법을 또한 본원에 개시하고, 여기서 환자가 상승한 기준선 CRP를 갖는 경우에 환자는 IL-17 길항체 (예를 들어, 세코키누맙)를 사용하는 RA의 치료에 반응할 가능성이 있다. 일부 실시양태에서, 검정 단계 전에, 샘플을 먼저 환자로부터 얻는다 (예를 들어, 환자로부터 혈액 또는 다른 생물학적 조직을 추출함으로써).

[0288] 이들 진단 및 예측 방법을 위해, 환자로부터의 샘플을 인자 (RF, ACPA, CRP, ESR) 또는 인자의 수준을 검출하기 위한 임의의 통상적인 수단, 예를 들어, 방사상 면역학, 전기면역검정, 면역비탁법, 웨스턴 블로트, 노던 블로트, ELISA, 비탁 방법, 형광 편광 면역검정, 레이저 혼탁법, 응집 시험, 혼탁법 시험, 시간 경과에 따라 튜브 내에 적혈구가 침전하는 거리 측정 (예를 들어, ESR의 경우) 등에 의해 검정할 수 있다. 용어 "검정하는" 및 "결정하는"은 샘플을 물리적으로 시험함으로써 하나의 상태에서 다른 상태로 문제의 전환, 예를 들어, 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플 또는 다른 조직 샘플의 전환을 고려한다. 추가로, 본원에서 사용할 때, 용어 "검정하는" 및 "결정하는"은 시험하는 및/또는 측정하는을 의미하도록 사용된다. 문구 "...에 대해 환자로부터의 샘플을 검정하는" 등은 샘플이 주어진 인자의 존재 또는 비존재에 대해 또는 특정 인자의 수준에 대해 (직접적으로 또는 간접적으로) 시험될 수 있음을 의미하도록 사용된다. 물질의 존재가 하나의 확률을 나타내고 물질의 부재가 상이한 확률을 나타내는 상황에서, 상기 물질의 존재 또는 부재는 치료적 결정을 안내하도록 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항체를 사용한 치료 전에, 숙련된 임상의는 환자가 고위험 RA 환자인지 여부를 결정할 것이다.

[0289] 일반적으로, 일단 특정 인자의 존재 또는 부재, 또는 특정 인자의 수준이 확인되면, 의사 또는 유전학 상담자 또는 환자 또는 다른 연구자는 결과를 통지받을 수 있다. 구체적으로, 결과는 다른 연구자 또는 의사 또는 유전학 상담자 또는 환자에게 통신 또는 전송될 수 있는 전송가능한 형태의 정보로 보내질 수 있다. 그러한 형태는 다양할 수 있고, 유형 또는 무형일 수 있다. 시험한 개체에서 RF 및/또는 ACPA의 존재 또는 부재, 및/또는 CRP 및/또는 ESR의 수준에 관한 결과는 설명적인 진술, 도표, 사진, 차트, 영상 또는 임의의 다른 시각적인 형태로 구체화될 수 있다. 예를 들어, 결과를 설명하는데 PCR 생성물의 젤 전기영동의 영상이 사용될 수 있다. 진술 및 시각적인 형태는 유형 매체, 예컨대 종이, 컴퓨터 판독가능 매체, 예컨대 플로피 디스크, 컴팩트 디스크 등에 또는 무형 매체, 예를 들어, e-메일의 형태로 전자 매체 또는 인터넷 또는 인트라넷 상의 웹사이트에 기록될 수 있다. 추가로, 시험한 개체에서 RF 및/또는 ACPA의 존재 또는 부재, 및/또는 CRP 및/또는 ESR의 수준에 관한 결과는 또한 음향 형태로 기록되고 전화, 팩스, 무선 이동 전화, 인터넷 전화 등을 통해 임의의 적합한 매체, 예를 들어, 아날로그 또는 디지털 케이블선, 광섬유 케이블 등을 통해 전송될 수 있다. 그러한 모든 형태 (유형 및 무형)는 "전송가능한 형태의 정보"를 구성할 수 있다. 따라서, 시험 결과에 대한 정보 및 데이터는 전세계의 어디에서나 생산되고, 다른 지역에 전송될 수 있다. 예를 들어, 유전자형 결정 검정을 해외에서 수행할 때, 시험 결과에 대한 정보 및 데이터를 상기 설명한 바와 같은 전송가능한 형태로 생성되고 보내질 수 있다. 따라서, 전송가능한 형태의 시험 결과를 미국으로 들여올 수 있다. 따라서, 본원은 또한 개체에서 RF 및/또는 ACPA의 존재 또는 부재, 및/또는 CRP 및/또는 ESR의 수준에 관한 전송가능한 형태의 정보를 생산하는 방법을 포함한다.

[0290] a) 환자로부터의 샘플을 i) 류마티스 인자 (RF), 항-시트룰린화 단백질 항체 (ACPA), 또는 RF 및 ACPA; ii) C-반응성 단백질 (CRP), 적혈구 침강 속도 (ESR), 또는 CRP 및 ESR 둘 다에 대해 검정하고; b) 검정 단계의 결과를 전송가능한 형태의 정보로 구체화하는 것을 포함하는, RA 환자에 대한 전송가능한 형태의 정보를 생산하는 방법을 본원에 개시한다. 일부 실시양태에서, 구체화 단계 후에, 의료인 (예를 들어, 의사)는 본원에 개시된 IL-17 길항체를 사용하여, 본원에 개시된 치료법 중 하나를 처방하는 것을 결정하는데 전송가능한 형태의 정보를 사용한다. 일부 실시양태에서, 구체화 단계 후에, 전송가능한 형태의 정보가 환자를 고위험 RA 환자로서 확인하면 의료인 (예를 들어, 의사)은 IL-17 길항체를 환자에게 투여한다.

[0291] **일반내용**

본원에 언급된 모든 특허, 공개된 특허 출원, 공보, 참조문 및 다른 자료는 그 전부가 본원에 참고로 포함된다. 본원의 하나 이상의 실시양태의 상세한 내용은 상기 동반하는 상세한 설명에 기재된다. 본원에 설명된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질을 본원의 실시 또는 시험에서 사용할 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질을 이제 설명한다. 본원의 다른 특징, 목적 및 잇점은 상세한 섬광 및 청구항으로부터 명백해질 것이다. 명세서 및 첨부된 청구항에서, 단수형은 문맥이 명백히 달리 설명하지 않으면 복수형 지시대상을 포함한다. 달리 정의하지 않으면, 본원에 사용된 모든 기술 및 학술 용어는 본원이 속하는 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 공보는 그 전부가 본원에 참고로 포함된다. 다음 실시예는 본원의 바람직한 실시양태를 보다 충분히 예시하기 위해 제시된다. 이들 실시예는 첨부된 청구항에 의해 규정되는, 개시된 특허 내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0293] **실시예**

[0294] **실시예 1: 류마티스성 관절염 (RA)을 치료하기 위한 세코키누맙의 용도 (CAIN457F2201)**

[0295] **실시예 1.1 - 연구 설계**

연구 집단은 적어도 3개월 동안 RA에 대한 ACR 1987 개정된 분류 기준을 만족하는, 적어도 18세의 환자 (남성 또는 비임신, 비수유 여성)의 대표적인 군으로 이루어졌다. 적격인 환자는 ACR 값을 이용하여 치료에 대한 반응을 검출하는 능력을 보장하기 위해 무작위 배정 시간에 28 중 ≥6의 압통 관절 및 28 중 ≥6의 종창 관절, 및 hsCRP ≥10 mg/L 또는 ESR ≥28 mm/제1시간 (mm/h)으로 규정되는 활성 RA를 제시하도록 요구되었다. 적격인 후보는 적어도 3개월 동안 MTX 치료 중이었고, 선택 시에 적어도 4주 동안 안정한 매주 용량의 MTX ($\geq 7.5 \text{ mg/주} - \leq 25 \text{ mg/주}$)로 현재 치료받았다.

[0297] 메토트렉세이트 치료 중의 성인 RA 환자 (n=237)를 세코키누맙 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg 또는 위약의 매달 s.c. 주사를 투여받도록 동일하게 무작위 배정하였다. 생물학제에 이전에 노출된 환자를 모든 코호트에 포함시켰다 (18 - 22%). 1차 종점은 제16주에 미국 류마티스 학회 (ACR) 20을 달성하는 환자의 비율이었다. 제20주 (방문 (visit) 8)에, 제0주에 위약에 무작위 배정한 환자 또는 제16주에 세코키누맙에 무작위 배정하였지만 ACR20 반응을 달성하지 않은 환자는 제48주까지 이중 맹검 치료를 받도록 재배정하였고, 여기서 제20주에 시작하여 다음과 같이 최종 효능 평가를 제52주에, 추적 (follow up) 방문을 제60주에 수행하였다 (도 1):

[0298] · 반응자인 활성 치료 중인 환자는 그들의 용량 치료법을 지속하였다;

[0299] · 모든 위약 환자는 질환 활성에 독립적으로 활성 치료 150 mg s.c. q4wk (매달)로 전환하였다;

[0300] · 비-반응자인 25 mg 또는 75 mg 세코키누맙 q4wk로 치료한 모든 환자는 150 mg s.c. q4wk로 전환하였다;

[0301] · 150 mg 군에서 비-반응자는 다음 최고 용량 - 300 mg s.c. q4wk로 전환하였다;

[0302] · 300 mg 군의 모든 환자는 16주보다 더 장기간의 노출이 이들 환자에서 임상 반응을 유도할 것인지 평가하기 위해 그들의 각각의 용량으로 유지하였다.

[0303] 효능 평가는 ACR20, 50, 70 (Felson et al. (1995) Arthritis Rheum; 38(6): 27-35) 및 DAS28 반응/관해 ([Fransen et al (2003) Ann Rheum Dis; 62(Suppl 1): 10]; [Prevoo et al. (1995) Arthritis Rheum; 38(1):44-48])이다. 1차 효능 변수는 제16주에 질환 활성에서 ACR20 개별적인 개선에 따른 치료에 대한 임상 반응이다. 결과는 제16주에 ACR20 반응 기준을 달성하는 환자의 비율에 의해 평가한다. 환자는 다음과 같은 경우에 ACR20 기준에 따른 반응자로 간주할 것이다:

[0304] A) 다음 2가지 척도에서 적어도 20% 개선;

[0305] · 압통 28-관절 계수,

[0306] · 종창 28-관절 계수; 및

[0307] B) 다음 5가지 척도 중 적어도 3가지의 적어도 20% 개선:

[0308] · RA 통증의 환자의 평가 (VAS 100 mm)

[0309] · 질환 활성의 환자의 포괄적 평가 (VAS 100 mm)

- [0310] · 질환 활성의 의사의 포괄적 평가 (VAS 100 mm)
- [0311] · 환자 자가-평가한 장애 (건강 평가 설문 (Health Assessment Questionnaire; [HAQ©]) 스코어)
- [0312] · 급성기 반응물질 (C-반응성 단백질 [hsCRP] 또는 적혈구 침강 속도 (ESR)).
- [0313] 추가의 척도는 ACR50 (5가지 척도 중 적어도 3가지의 항목 B (상기)의 50% 개선 및 종창 및 압통 관절 계수의 50% 개선) 및 ACR70 (5가지 척도 중 적어도 3가지의 항목 B (상기)의 70% 개선 및 종창 및 압통 관절 계수의 70% 개선)을 포함한다.
- [0314] DAS28 (질환 활성 스코어 - 28)은 RA에서 질환 활성의 잘 확립된 척도이다. 스코어는 복잡한 수학식에 의해 계산되고, 이것은 압통 및 종창 관절의 수 (총 28 중에서), 적혈구 침강 속도 (ESR) 또는 hsCRP, 및 포괄적 건강의 환자의 포괄적 평가 (매우 우수 및 매우 불량 사이에서 100 mm 선을 표식함으로써 표시함)를 포함한다. 5.1 보다 더 큰 DAS28 스코어는 활성 질환을 의미하고, 3.2 미만의 스코어는 잘 제어된 질환을 의미하고, 2.6 미만의 스코어는 관해를 의미한다.
- [0315] DAS28를 계산하기 위해, 다음 질환 변수에 관한 정보가 필요하다:
- 종창 관절 및 압통 관절의 수는 28-관절 계수 (압통 28 및 종창 28)를 이용하여 평가해야 한다.
 - 적혈구 침강 속도 (ESR)는 mm/시로 측정해야 한다.
- [0316] 환자의 일반적 건강 (GH) 또는 100 mm의 시각 상사 등급 (Visual Analogue Scale: VAS) 상에서 측정한 포괄적 질환 활성 (둘 모두 상기 목적을 위해 사용가능함)을 얻어야 한다.
- [0317] 상기 데이터를 이용하여, DAS28은 다음 식을 이용하여 계산할 수 있다:
- [0318] $DAS28 = 0.56 * \sqrt{\text{압통}28} + 0.28 * \sqrt{\text{종창}28} + 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.014 * \text{GH}$
- [0319] C-반응성 단백질 (CRP)은 아래 식을 이용하여 DAS 또는 DAS28의 계산에서 ESR에 대한 대체값으로서 사용할 수 있다. CRP는 ESR보다 염증의 더 직접적인 척도이고, 단기간 변화에 보다 민감하다. CRP 생산은 RA의 방사선적 진행과 연관되고, RA 질환 활성을 측정하기 위해 적어도 ESR만큼 유효하다. CRP의 결정의 또 다른 잇점은 실험실 결과에 대산 대기 시간이 보다 짧고, 다기관 연구의 경우에 중앙 실험실을 사용할 수 있다는 점이다. CRP (mg/L)을 이용하여 DAS28을 계산하기 위한 다음 식은 군 수준에 대한 원래의 DAS28 값의 우수한 추정치를 제공한다.
- [0320] $DAS28-4(crp) = 0.56 * \sqrt{TJC28} + 0.28 * \sqrt{SJC28} + 0.36 * \ln(CRP+1) + 0.014 * GH + 0.96$
- [0321] TJC28: 28 압통 관절 계수; SJC28: 28 종창 관절 계수; CRP: C-반응성 단백질; GH: 100 mm 시각 상사 등급 상의 일반적 건강
- [0322] HAQ©은 신체적 장애 및 기능 상태의 입증된 척도이다. 이것은 4가지 치수를 갖지만: 장애, 통증, 약물 부작용 및 비용 (dollar costs); 후자의 3가지는 임상 시험에서 드물게 사용된다. 본 시험에서, 장애 치수만을 사용하였다. 장애 치수는 다음의 일상 생활의 8가지 일반적인 활동을 수행하는데 있어서 어려움에 관한 20개의 다중 선택 항목으로 이루어진다; 옷입기와 몸단장 (grooming), 일어서기, 식사, 걷기, 손 뻗기 (reaching), 개인 위생 (personal hygiene), 쥐기 및 활동. 대상체는 '어떠한 어려움도 없음'에서 '할 수 없음'까지의 4개의 반응 범주 중에서 선택한다. RA에서 결과 척도에 대한 ACR 류마티스 학회 (ACR Rheumatology Committee on Outcome Measures in RA)에서는 임상 시험에서 상기 설문의 사용을 권장한다. HAQ©를 스탠포드 대학 (Stanford University, 미국 캘리포니아주)의 "HAQ PACK"에 개발자의 권장사항에 따라 점수를 매겼다.
- [0323] 실시예 1.2 - 통계적 분석
- [0324] 위약에 비한 세쿠키누맙 처리군의 우수성을 시험하기 위해, ACR20 반응자 비 (비율)를 공변량으로서 치료, 중심 및 기준선 DAS28을 사용하여 로지스틱 (logistic) 회귀 모델에 기반한 각각의 세쿠키누맙-치료군에 대해 위약에 대하여 비교하였다. 기준선으로부터 DAS28-CRP 변화를 주요 효과로서 치료를 갖는 공분산 (ANCOVA, SAS PROC MIXED) 고정된 효과 모델의 분석을 이용하고 공변량 중심 및 기준선 값에 대해 교정하여 분석하였다. 세쿠키누맙 처리군 대 위약의 쌍별 비교를 위한 모든 통계적 시험을 양측 5% 유의성 수준에서 수행하였다. 효능 변수에 대한 결측치 (missing value)에 대해 최종 관찰 선행 대체법 (LOCF)을 사용하였다. 제16주 (또는 적절한 경우에 제52주)까지 시간 경과에 따른 반응 또는 특정한 시점에서 반응을 제시하는 도면을 작성하였다. 중요하게, 제52주까지의 결과를 제시하는 도면에 대해, 제24주에 지속하는 환자로부터의 데이터만을 포함시켰다.

[0327] 효능 결과의 보고를 위해 전체 분석 세트 (FAS)를 사용하였다. FAS는 연구 약물을 배정한 모든 환자를 포함하였다. 처리 의향 분석 (ITT: intent-to-treat) 원칙에 따라, 환자를 무작위 배정으로 배정한 치료 및 계층에 따라 분석하였다.

[0328] 실시예 1.3 - 제16주 결과

[0329] 인구통계 및 기준선 특징은 모든 군에 걸쳐서 유사하였다. 제16주에 ACR20 반응자는 위약 (36.0%)에 비해 및 세쿠키누맙 25 mg (34%)에 비해 세쿠키누맙 75 mg, 150 mg 및 300 mg 용량군 (각각 46.9%, 46.5% 및 53.7%)에서 더 높았다 (도 2a). 그러나, 제12 (24%) 내지 16주 (36%) 사이에 위약군 내에서 ACR20의 뚜렷하고 설명되지 않는 증가 때문에 이들 결과는 통계적 유의성을 달성하지 않았다. DAS28-CRP의 임상적으로 관련된 감소는 위약에 비해 세쿠키누맙 75-300 mg 처리군에서 관찰되었다 (도 5a). 제16주에 혈청 CRP 수준은 위약에 비해 세쿠키누맙 75-300 mg 군에서 현저하게 감소하였다 ($p= 0.0012, 0.0081$ 및 0.0241) (데이터를 제시하지 않는다). ACR50 및 ACR70은 16주에 걸쳐서 위약에 비해 세쿠키누맙 75-300 mg 용량에서 일관된 더 큰 개선을 보여주었다 (도 3a 및 4a). 위약에 비해 150-300 mg 군에서 제16주에 HAQ \odot 스코어가 기준선으로부터 평균 약 4배 감소하였다 (도 6a).

[0330] 실시예 1.4 - 제24주 결과

[0331] 제24주에, ACR20 반응은 유지되었고, DAS28 CRP 반응은 제16주 내지 제24주 사이에 세쿠키누맙 치료를 이용한 75-300 mg 군에서 추가로 개선되었다. HAQ \odot 스코어는 제16주 내지 제24주 사이에 세쿠키누맙 치료를 이용한 75 - 300 mg 군에서 유지되거나 추가로 감소하였다. 75 - 300 mg ACR20 반응자 처리군은 제24주까지 시간 경과에 따른 HAQ \odot 스코어에서 조기 개선을 보였다. ACR50 반응은 각각의 용량 코호트에 원래 무작위 배정한 환자에서 19 - 24% (75 mg), 21 - 25% (150 mg) 및 19 - 24% (300 mg)으로 추가로 개선하였고, 여기서 상기 환자 중 일부는 제20주에 용량 상승하였고; 75 mg - 150 mg 군에서 ACR70 반응에서 유사한 개선이 보였다. 제16주 내지 제24주 사이에 위약에 무작위 배정한 환자에서 ACR20/50/70 반응의 증가를 또한 알 수 있다. 제16주까지 위약의 모든 환자를 제20주에 세쿠키누맙 150 mg로 전환하였다.

[0332] 실시예 1.5 - 제52주 결과

[0333] 시간 경과에 따른 세쿠키누맙의 효능에 관하여, 제16주 반응자였던 환자는 일반적으로 ACR20 (도 2c), ACR50 (도 3b) 및 ACR70 (도 4b)의 면에서 그들의 반응을 유지하였고, 여기서 최상의 반응은 150 mg 반응자 코호트에서 보였다. 제16주에서 제52주까지 시간 경과에 따른 반응자에서 유지된 DAS28-CRP 및 HAQ 스코어 반응에 대해서 상기한 바와 동일하였고, 다시 관찰된 최상의 반응은 150 mg 반응자 코호트에서 보였다 (도 5b, 6b). 제52 주에 ACR20, 50 및 70 반응을 도 7에 보였고, 여기서 다시 이들 모든 파라미터에 대한 최고 반응은 150 mg 반응자 코호트에서 보였다.

[0334] 생물학제 실패 환자는 연구 시작시에 각각의 코호트에서 18-22%이었다. 제20주 후에 150 mg 세쿠키누맙을 투약한 이전에 생물학제에 노출된 환자 중에서, 제52주에 62% (13명 중 8명)는 ACR20을 달성하였고, 38% (13명 중 5명)은 ACR50을 달성하였고, 23%는 ACR70을 달성하였다. 이것은 세쿠키누맙이 항-TNF 및 다른 생물학적 치료법에 실패한 환자에서 RA를 치료할 수 있다는 증거를 제공한다.

[0335] 실시예 2: CAIN457F2201에서 고위험 RA 환자 하위세트의 분석

[0336] 실시예 2.1 - 통계적 분석

[0337] 세쿠키누맙을 사용한 치료에 대한 RA 환자의 반응을 예측하는 지표의 탐색시에, 본 발명자들은 4개의 2010 ACR/EULAR 평가가능한 기준 (표 1 참조) 중의 2개를, CAIN457F2201 시험 데이터베이스로부터의 데이터를 사용하여 이들 기준이 어떻게 세쿠키누맙을 사용한 치료에 대한 반응에 영향을 줄 수 있는지를 (및 영향을 주는지의 여부를) 결정하기 위해 분석하였다. 먼저, 본 발명자들은 환자가 RF+ 및/또는 항-CCP+ (즉, ACPA+)인지 결정하기 위해 환자 혈청을 분석하였다. 두 번째로, 본 발명자들은 환자가 높은 수준의 C-반응성 단백질 (CRP) 및/또는 높은 적혈구 침강 속도 (ESR)를 갖는지 결정하기 위해 급성-기 반응물질의 존재를 분석하였다.

[0338] 분석은 주로 제16주까지 (또는 제24주에서 계속한 환자에 대해 제52주) 반응을 관찰하기 위해 시간 경과에 따라 생성된 요약 통계학 (이진 (binary) 반응 변수에 대한 비율 및 연속 변수에 대한 평균)을 이용하여 수행하였다. 효능 변수에 대한 결측치에 대해 최종 관찰 선행 대체법 (LOCF)을 사용하였다. 제16주 (또는 적절한 경우에 제52주)까지 시간 경과에 따른 반응 또는 특정한 시점에서 반응을 제시하는 데이터를 작성하였다. 중요하게, 제52주까지의 결과를 보여주는 데이터에 대해, 제24주에 지속하는 환자로부터의 데이터만을 포함시켰다.

[0339] 실시예 2.2 - 고위험 RA 환자에서 세코키누맙에 대한 반응의 분석

[0340] 질환 진행에 대해 "고위험"을 갖는 환자의 하위군 (즉, "고위험 RA 환자")의 분석 (높은 CRP 및/또는 ESR, 및 양성 RF 및/또는 ACPA에 기반한)은 CAIN457F2201 전체 시험 결과에서 세코키누맙 처리된 환자에서 유망한 결과를 보여준 한편, 위약군에서 반응은 유사한 증가 경향을 보여주지 않았다. ACR20의 면에서, FAS에서, 46.9, 46.5, 53.7 및 36% 반응이 각각 세코키누맙 75, 150, 300 mg 및 위약에서 제16주에 관찰된 반면 (도 2a 및 표 6), 48.8, 57.6, 58.1 및 41.0% 반응이 고위험 하위군에서 제16주에 관찰되었다 (도 2b 및 표 6). 유사하게, 증가한 반응률이 FAS에 비해 및 다른 변수, 예컨대 ACR50/70 (표 6), DAS28-CRP (표 7), 및 HAQ_C에서 고위험 하위군에서 제16주 및 제52주에 관찰되었다 (데이터를 제시하지 않는다).

[0341] FAS, 고위험 RA 환자, 및 비-고위험 RA 환자에서 제16주 및 제52주에 ACR20/50/70% 및 DAS28-CRP 반응의 요약을 표 6 (ACR) 및 표 7 (DAS28-CRP)에 제공한다. 고위험 RA 환자 및 비-고위험 RA 환자에서 제16주에 ACR20/50/70% 및 DAS28-CRP 반응의 그래프를 도 8a 및 8b에 제공한다.

[0342] <표 6>

[0343] FAS, 고위험 RA 환자, 및 비-고위험 RA 환자에서 제16주 및 제52주에 ACR 반응 (LOCF).

ACR 반응						
제16주		위약	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	ACR20	18/50 (36.0%)	18/53 (34.0%)	23/49 (46.9%)	20/43 (46.5%)	22/41 (53.7%)
	ACR50	3/50 (6.0%)	8/53 (15.1%)	9/49 (18.4%)	9/43 (20.9%)	7/41 (17.1%)
	ACR70	0/50 (0.0%)	4/53 (7.5%)	1/49 (2.0%)	2/43 (4.7%)	2/41 (4.9%)
고위험 RA 환자 하위군	ACR20	16/39 (41.0%)	15/44 (34.1%)	21/43 (48.8%)	19/33 (57.6%)	18/31 (58.1%)
	ACR50	2/39 (5.1%)	7/44 (15.9%)	8/43 (18.6%)	8/33 (24.2%)	5/31 (16.1%)
	ACR70	0/39 (0.0%)	3/44 (6.8%)	1/43 (2.3%)	2/33 (6.1%)	1/31 (3.2%)
비-고위험 RA 환자 하위군	ACR20	2/11 (18.2%)	3/9 (33.3%)	2/6 (33.3%)	1/10 (10.0%)	4/10 (40.0%)
	ACR50	1/11 (9.1%)	1/9 (11.1%)	1/6 (16.7%)	1/10 (10.0%)	2/10 (20.0%)
	ACR70	0/11 (0.0%)	1/9 (11.1%)	0/6 (0.0%)	0/10 (0.0%)	1/10 (10.0%)
제52주		위약	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	ACR20	27/44 (61.4%)	18/45 (40.0%)	26/46 (56.5%)	26/43 (60.5%)	17/37 (45.9%)
	ACR50	17/44 (38.6%)	5/45 (11.1%)	13/46 (28.3%)	13/43 (30.2%)	5/37 (13.5%)
	ACR70	5/44 (11.4%)	2/45 (4.4%)	5/46 (10.9%)	4/43 (9.3%)	3/37 (8.1%)
고위험 RA 환자 하위군	ACR20	22/33 (66.7%)	18/38 (47.4%)	20/40 (50.0%)	24/33 (72.7%)	12/28 (42.9%)
	ACR50	14/33 (42.4%)	4/38 (10.5%)	11/40 (27.5%)	13/33 (39.4%)	5/28 (17.9%)
	ACR70	5/33 (15.2%)	2/38 (5.3%)	4/40 (10.0%)	10/33 (30.3%)	2/28 (7.1%)
비-고위험 RA 환자 하위군	ACR20	5/11 (45.5%)	3/7 (42.9%)	3/6 (50.0%)	3/10 (30.0%)	4/9 (44.4%)
	ACR50	3/11 (27.3%)	1/7 (14.3%)	2/6 (33.3%)	1/10 (10.0%)	3/9 (33.3%)
	ACR70	0/11 (0.0%)	1/7 (14.3%)	1/6 (16.7%)	0/10 (0.0%)	1/9 (11.1%)

[0344]

[0345] <표 7>

[0346] FAS, 고위험 RA 환자, 및 비-고위험 RA 환자에서 제16주 및 제52주에 기준선으로부터 DAS28-ESR 중간 변화

DAS28-ESR에서 기준선으로부터 중간 변화					
제16주	위약	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	-0.97	-0.84	-1.40	-1.23	-1.38
고위험 RA 환자 하위군	-1.00	-0.65	-1.22	-1.81	-1.23
비-고위험 RA 환자 하위군	-0.88	-1.17	-1.33	-0.27	-0.77
제52주	위약	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	-1.68	-1.31	-1.51	-2.19	-1.33
고위험 RA 환자 하위군	-2.00	-1.33	-1.51	-2.87	-1.36
비-고위험 RA 환자 하위군	-1.07	-1.11	-1.40	-1.43	-1.29

[0347]

[0348] 표 6 및 7에 대해, 제52주 데이터는 원래 배정한 치료에 의해 제시됨에 주의한다. 제16주에 시작하여 ACR20 비-반응자 (및 모든 위약 환자)에 대해 적정을 수행하였다. 45명의 '원래' 25 mg 환자 중 18명은 25 mg로 유지한 한편, 27명의 환자는 150 mg로 상향-적정하였다. 마찬가지로, 46명의 '원래' 75 mg 환자 중 23명은 75 mg로 유지한 한편, 23명은 150 mg로 상향-적정하였다. 43명의 '원래' 150 mg 환자 중 20명은 150 mg로 유지하고, 23명은 300 mg로 상향-적정하였다. 44명의 '원래' 위약 환자는 모두 150 mg로 전환시키고, '원래' 300 mg 환자는 모두 300 mg로 유지하였다.

[0349]

표 6 및 7과 도 8a 및 8b로부터 알 수 있는 바와 같이, 고위험 RA 환자는 일반적으로 비-고위험 RA 환자에 비해 IL-17 억제에 대해 개선된 반응을 나타낸다. 제16주에 고위험 RA 환자 및 비-고위험 RA 환자 사이에서 ACR20% 및 ACR50% 반응을 비교하면 (표 6 및 도 8a), 세코키누맙에 의한 IL-17 억제에 반응하여 고위험 RA 환자에서 용량 반응을 볼 수 있다. 제16주 및 52주에 고위험 RA 환자에서 DAS28-CRP 스코어에서 유사한 용량 반응이 보인다 (표 7 및 도 8b). 추가로, 고위험 RA 환자 하위세트에서 제16주에 ACR20% 반응이 비-고위험 RA 환자에서 보이는 ACR20% 반응에 비해 25 mg를 초과한 모든 용량의 세코키누맙에서 개선되었다 (표 6 및 도 8a). 추가로, 150 mg 세코키누맙으로 치료한 고위험 RA 환자에서 제16주 및 제52주에 ACR50/70% 반응은 동일한 세코키누맙 용량으로 치료한 비-고위험 RA 환자에서 ACR50/70% 반응보다 더 높았다. 제16주에 150 mg 세코키누맙에 대해 및 제52주에 모든 용량의 세코키누맙에 대해 DAS28-CRP 스코어에서 유사한 결과가 보인다 (표 7 및 도 8b).

[0350]

실시예 3: 세코키누맙으로부터 상승한 기준선 CRP 이익을 갖는 환자

실시예 3.1 - 연구 설계

[0352]

위약에 비해 상이한 용량의 세코키누맙으로 치료한 RA 환자에서 기준선 고감도 (hs) CRP 수준에 의해 제16주에서의 DAS28 및 ACR 반응의 용량-반응 관계를 평가하기 위한 연구를 설계하였다.

[0353]

앞서 설명한 바와 같이, 연구 CAIN457F2201에서, 메토트렉세이트 치료 중의 성인 RA 환자 (n=237)를 세코키누맙 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg, 또는 위약의 매달 s.c. 주사를 투여받도록 무작위 배정하였다. 본 발명자들은 상이한 기준선 hsCRP 수준에 의해 제16주에 DAS28 및 ACR 반응의 용량 관계를 평가하였다 (≥ 0 mg/L, ≥ 10 mg/L, ≥ 20 mg/L, 및 ≥ 30 mg/L).

[0354]

실시예 3.2 - 결과

[0355]

인구통계 및 기준선 특징은 모든 군에 걸쳐서 유사하였다. DAS28-CRP의 신속한 감소가 세코키누맙 75 mg, 150 mg, 300 mg 군의 환자에서 제2주만큼 조기에 관찰되었다. 제12주에, 이들 환자는 위약 환자에 비해 >1.2 의 임상적으로 유의한 DAS28 감소를 달성하였다 ($P<0.05$). 이들 반응은 제16주까지 지속하였다 (표 8). 표 8 및 도 9에 보이는 바와 같이, 위약 또는 세코키누맙 25 mg 및 75 mg 군에 비해 세코키누맙 150 mg 및 300 mg 용량 코호트에 대해 기준선 hsCRP 수준에 기반하여 제16주에 DAS28-CRP, ACR20, 및 ACR50 반응에서 용량-의존적 관계가 존재한다. 제20주까지 세코키누맙의 안전성 프로파일은 위약과 유사하였다. 대부분의 AE는 중증도가 경도이거나 중등도이고, 연구 약물 중단을 일으키지는 않았다.

[0356]

<표 8>

[0357]

기준선에서 CRP 수준에 의한 제16주에 DAS28-CRP, ACR20, 및 ACR50에 대한 용량-반응 관계. DAS28-CRP, ACR20, 및 ACR50 데이터는 중간값으로 제공하고; N: 환자의 수이다. "0" = 0 mg/ml, "10" = 10 mg/ml, "20" = 20 mg/ml, "30" = 30 mg/ml.

처리	DAS28/ACR	CRP >=0	CRP >=10	CRP >=20	CRP >=30
	N	53	25	11	6
세코키누맙 25mg	DAS28	-1.08	-1.24	-1.46	-1.03
	ACR20, %	34	32	36	17
	ACR50, %	15	17	19	17
	N	49	27	17	10
세코키누맙 75mg	DAS28	-1.40	-1.50	-1.22	-1.46
	ACR20, %	47	49	47	41
	ACR50, %	19	19	12	10
	N	43	20	15	11
세코키누맙 150mg	DAS28	-1.38	-2.05	-2.13	-2.09
	ACR20, %	46	60	67	62
	ACR50, %	20	28	31	17
	N	41	19	10	6
세코키누맙 300mg	DAS28	-1.30	-1.51	-2.01	-2.21
	ACR20, %	54	64	81	86
	ACR50, %	17	19	39	67
	N	50	26	16	12
위약	DAS28	-0.83	-0.72	-0.47	-0.67
	ACR20	0.36	0.31	0.30	0.43
	ACR50	0.05	0.03	0.05	0.07

[0358]

결과는 세코키누맙이 질환 활성의 신속한 감소를 제공함을 나타내고, 여기서 최대 개선은 기준선 hsCRP 수준에 의해 증명할 때 높은 염증 적하중량 (burden)의 증거를 가진 150 mg 또는 300 mg의 환자에서 보인다. 이것은 세코키누맙이 진행성 질환에 대해 고위험으로 만드는 인자를 갖는 환자를 비롯한 RA 환자에게 이익을 제공함을 제시한다.

[0360]

실시예 4: 모델링 및 모의시험 (Simulation): 류마티스성 관절염 유도 요법 설계

[0361]

세코키누맙 용량/치료법, 세코키누맙 혈장 농도 및 ACR20 반응 사이의 관계를 종단 (longitudinal) 데이터를 사용하는 PK/PD 방안을 이용하여 모델링하였다. 이를 모델을 류마티스성 관절염을 치료하는데 있어서 세코키누맙에 대한 III상 임상시험의 설계를 용이하게 하기 위해 사용하였다.

[0362]

실시예 4.1 - 방법

[0363]

세코키누맙 약동학의 모델링

[0364]

약동학 (PK) 모델에 대해 (도 10), 다양한 임상 연구 (CAIN457A1101, CAIN457A2101, CAIN457A2102, CAIN457A2103, CAIN457A2104, CAIN457A2206, CAIN457A2208, CAIN457A2209 및 CAIN457F2201)로부터의 데이터를 모았다. 세코키누맙 PK를 설명하기 위해 2-구획 모델을 갖는 인구집단 방안을 사용하였다. 인구집단 파라미터는 그들의 개체간 변동과 함께 추정하였다. 파라미터는: 분포 부피 $V_1 = 2.96 \text{ L}$ 및 $V_2 = 2.52 \text{ L}$, 제1 부피로부터 1-차 청소율 $CL = 0.169 \text{ L}/\text{일}$, 구획간 교환 계수 $Q = 0.784 \text{ L}/\text{일}$, 및 피하 투여에 대한 흡수율 및 절대 생체 이용률은 각각 $KA = 0.192 \text{ 1}/\text{일}$ 및 $F = 76\%$ 이었다. 체중은 세코키누맙 청소율 및 부피에 대한 공변량으로서 확인되었다.

[0365]

위약 및 세코키누맙 처리군에서 ACR20 반응자 비율의 모델링

[0366]

메토트렉세이트 부적절한 반응자 환자에 대한 ACR20 모델링 데이터에 대해 (표 9), 2가지 임상 연구

(CAIN457A2101 및 CAIN457F2201)로부터의 데이터를 사용하였다. ACR20 반응자 비율은 위약 및 처리군에 대해 농도-반응자 확률 방안을 이용하여 모델링하였다. ACR20 반응률은 위약 및 처리군에 대해 16주까지 단조로 증가하였다고 가정하였다. 단조로 증가하는 곡선은 시간의 로그 (logarithm) 및 세코키누맙 농도의 제곱근에 의존하였다. 제4주 (제29일), 제8주 (제57일), 제12주 (제86일) 및 제16주 (제113일)에 관찰된 ACR20 (LoCF)을 위약 및 처리군에 대해 2 단계로 모델링하였다.

[0367] 위약군에 대한 ACR20 시간 프로파일 모델

위약군에서 j번째 환자에 대한 시간 t_i ($i = 1, 2, 3, 4$ 는 제4주, 제8주, 제12주 및 16주를 나타냄)에서 관찰된 ACR20은 다음과 같이 기록되었다:

$$\text{ACR20}_{0j}(t_i) \sim \text{이항}(1, p_0(t_i))$$

$$\text{로짓}(p_0(t_i)) = \alpha + \beta \log(t_i) / \log(t_4).$$

따라서, 제16주에 위약군에서 ACR20 반응률의 로짓 (logit)은 $\alpha + \beta$ 이고, 시간 0에서는 $-\infty$ 이었고, 이것은 시간 제로에서 0의 반응 확률에 상응한다.

[0372] 세코키누맙 처리군에 대한 ACR20 시간 프로파일 모델

세코키누맙 처리군에서 j번째 환자에 대한 시간 t_i 에서 관찰된 ACR20은 다음과 같이 기록되었다:

$$\text{ACR20}_j(t_i) \sim \text{이항}(1, p(t_i))$$

로짓($p(t_i)$) = 로짓($p_0(t_i)$) + $\gamma(t_i)h(\text{conc}_j(t_i))$ (여기서, $h()$ 는 개별 모델 예측된 농도의 제곱근이다). 여기서 γ 는 시간 t_i 에서 농도에 대한 ACR20 반응자 비율의 민감도의 변화였다.

$$\gamma(t_i) = \gamma_0 \log(t_i) / \log(t_4).$$

따라서, 세코키누맙의 효과는 $\gamma(t_i)h(\text{conc}_j(t_i))$ 에 의해 설명되었다. 함수 형태 γ 는 연구일의 로그이도록 선택되었고, 위약 시간 효과와 동일하고, 즉, $h(\text{conc})$ 에서 비례 오즈 (proportional odds)가 가정되었다.

평가를 위해 일반화 추정 방정식 방법을 사용하였고, ACR20 관찰된 반응의 환자내 상관관계는 혼합 대칭 (compound symmetry)인 것으로 가정되었다.

[0379] 실시예 4.2 - 결과

[0380] 실시예 4.2.1 - PK 모델링 결과

도 10에서 볼 수 있는 바와 같이, 모델은 i.v. 또는 s.c. 유도 요법을 사용하여 유도 요법이 없는 경우에 비해 더 높은 세코키누맙 혈장 농도가 달성될 수 있음을 예측한다. 또한, 모델은 제0, 2 및 4주에 i.v. 전달된 10 mg/kg 세코키누맙을 사용하는 유도 요법은 제0, 1, 2, 3 및 4주에 s.c. 전달된 300 mg 세코키누맙을 사용하는 유도 요법보다 세코키누맙의 더 높은 혈장 농도 (및 더 신속한 속도로)를 제공할 수 있음을 추가로 예측한다. 모델링된 s.c. 및 i.v. 유도 요법은 유도 요법이 결여된 투여법에 비해 개선된 반응을 제공하였다.

[0382] 실시예 4.2.4 - ACR20 모의시험 결과

ACR20 반응자 모델링으로부터의 결과를 표 9에 제시한다. ACR20 모의시험은 유도 요법이 없는 경우 (35%)에 비해 i.v. (63%) 또는 s.c. (57%) 유도 요법을 사용하여 보다 큰 ACR20 반응률이 달성될 수 있음을 예측한다. 또한, 모델은 제0, 2 및 4주에 i.v. 전달된 10 mg/kg 세코키누맙을 사용하는 유도 요법이 제0, 1, 2, 3 및 4주에 s.c. 전달된 300 mg 세코키누맙을 사용하는 유도 요법보다 더 큰 ACR20 반응률을 제공할 수 있음을 추가로 예측한다. 모델링된 s.c. 및 i.v. 유도 요법은 유도 요법이 결여된 투여법에 비해 개선된 반응을 제공하였다.

[0384] <표 9>

[0385] 모의시험한 ACR20 반응자 비율.

유도 전략	유도 투약 - 치료법	95% 신뢰 간격을 갖는 제4주에 ACR20 반응
유도 없음	4주마다 300 mg s.c.	35% (27-46)
s.c. 투약을 사용하는 유도	제0, 1, 2, 3 및 4주에 300 mg s.c., 이어서 4주마다 300 mg s.c.	57% (41-76)
i.v. 투약을 사용하는 유도	제0, 2 및 4주에 10 mg/kg i.v., 이어서 4주마다 300 mg s.c.	63% (47-81)

[0386]

[0387] 실시예 5: 세코키누맙은 활성 강직 척추염의 치료에서 우수한 안전성 및 효능을 보여준다.

[0388] 실시예 5.1 - 연구 설계 CAIN457A2209

[0389] CAIN457A2209는 중등도 내지 중증 AS의 환자에서 II상 다기관 무작위 이중-맹검 병행군 위약 대조 개념 입증 연구이다. 연구 집단은 변형된 뉴욕 (New-York) 기준, 등통증 & 약간 통증 스코어 ≥ 4 (0-10점 범위), BASDAI 스코어 ≥ 4 (0-10점 범위), 및 최대 권장 용량에서 적어도 3개월에 걸쳐 제공된 적어도 하나의 NSAID의 현재 또는 이전 사용에 대한 부적절한 반응에 따라 진단된 AS를 갖는 18-65세의 환자이다. 이전에 TNF- α 차단제를 사용한 환자를 적절한 흐야 (wash-out) 기간 후에 등록시켰다. 환자를 연구 동안 안정한 용량에서 NSAID, 메토트렉세이트 (MTX), 술파실라진, 및 프레드니솔론을 사용하여 연속 동시 치료하였다. 그러나, 활성 결핵의 증거가 있는 환자를 배제하였다.

[0390] 서른 (30)명의 환자를 3주 간격으로 제공되는 세코키누맙 (AIN457) 10 mg/kg i.v. 또는 위약 i.v.의 2회 i.v 주입을 투여받도록 4:1 비로 무작위 배정하였다. 환자를 제28주까지 안전성에 대해 추적할 것이다. AIN457 및 위약의 제6주 ASAS20 반응률의 베이시안 (Bayesian) 분석을 수행하였다. 반응률에 대한 선행 분포는 베타 (Beta) 분포로서 명시되었고, 각각의 군에서 관찰된 수의 반응자에 대해 이항 (binomial) 분포가 가정되었다. AS에서 항-TNF알파 치료의 8개의 무작위 위약-대조 시험의 메타-분석으로부터 위약 반응률의 예측 분포를 위약 반응률에 대한 선행 분포로서 사용하였다. 상기 선행값은 43명의 반응자 중 11명을 관찰하는 것과 동등하였다 (즉, 26%의 반응률). 약한 선행값은 활성 반응률에 대해 사용하였다 (1.5명의 반응자 중 0.5명을 관찰하는 것과 동등함).

[0391] 1차 종점은 제6주에 국제 척추관절염 평가회 (ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis International Society)20 반응을 달성하는 환자의 비율이었다.

[0392] 실시예 5.2 - 결과

[0393] 인구통계 및 기준선 특징은 군들 사이에서 유사하였다. 기준선에서 평균 (SD) BASDAI는 세코키누맙-치료된 환자에 대해 7.1 (1.4) 및 위약-치료 환자에 대해 7.2 (1.8)이었다. 위약에 대해 3명의 환자 및 AIN457에 대해 2명의 환자가 대부분 만족스럽지 않은 치료 효과 때문에 1차 종점 전에 연구를 중단하였다. 1명의 환자로부터의 효능 데이터가 무작위 배정 후에 프로토콜 위배 (protocol violation)로 인해 이용가능하지 않았다. 제6주에, 효능 분석을 한 23명의 세코키누맙-치료된 환자 중 14명이 ASAS20 반응을 달성한 반면, 6명의 위약 치료 환자 중 1명이 달성하였다 (61% 대 17%, 긍정적-치료 차이의 확률 = 99.8%, 신뢰 간격 11.5%, 56.3%). 세코키누맙-치료된 환자의 ASAS40 및 ASAS5/6 반응은 각각 30% 및 35%이고, 평균 (범위) BASDAI 변화는 -1.8 (-5.6 내지 0.8)이었다. 대다수의 ASAS20 반응자에서, 세코키누맙은 치료의 1주 이내에 반응을 유도하였다. 약동학적 프로파일은 IgG1 mAb에 대해 예상된 바와 같고, 다른 적응증에 제공된 세코키누맙과 유사하였다.

[0394] 세코키누맙이 제6주에 위약보다 유의하게 더 높은 ASAS20 반응을 유도하였음으로 상기 연구의 1차 종점은 만족하였다. 조기 안전성 신호는 상기 연구 집단에서 인지되지 않았다. 여기에 제시된 중간 (interim) 데이터는 세코키누맙이 활성 강직 척추염을 치료하는데 용도를 가짐을 제안한다.

[0395] 실시예 6 - 세코키누맙은 24-주 다기관 이중-맹검 무작위 위약-대조 시험에서 건선 관절염의 정후 및 증상을 감소시킨다.

[0396] 실시예 6.1 - 연구 설계 및 인구통계학

[0397] CASPAR 기준을 만족하는 활성 건선 관절염 (PsA)의 42명의 환자를 3주 간격으로 제공된 세코키누맙 (10 mg/kg) 또는 위약의 2회 주사를 투여받도록 2:1로 배정하였다. 1차 효능 종점은 위약 수여자에 비해 활성인 제6주에

ACR20 반응자의 비율이었다 (편측 (one-sided) p -값 <0.1). 프로토콜에 따라, 결측 데이터를 귀속시키지 않았다 (탈락 (drop-out)은 결측으로서 처리하였다).

[0398] 세쿠키누맙에서 25명 (89%)의 환자 및 위약에서 10명 (71%)이 연구를 완료하였다. 5명의 환자 (4명 세쿠키누맙 및 1명 위약)는 프로토콜 위배 때문에 효능 분석으로부터 배제하였다. 세쿠키누맙에서 3명 (11%)의 환자 및 위약에서 4명 (29%)은 효능의 결핍 또는 동의 철회로 조기에 중단하였다. 인구통계 및 기준선 특징은 연령, 성별, 및 평균 (SD) SJC (세쿠키누맙 대 위약): 8.3 (5.6) 대 9.5 (5.4); TJC 23.5 (19.4) 대 22.6 (11.0); DAS28 4.8 (1.2) 대 4.8 (1.2); MASES 3.0 (4.1) 대 3.4 (2.3)을 포함한 파라미터에 대해 군들 사이에서 균형 잡혔다. 공존하는 건선, 선행 TNFi 노출 및 DMARD의 동시-투약은 각각 세쿠키누맙에서 23명 (98%), 11명 (46%) 및 21명 (88%)의 환자, 및 위약에서 11명 (89%), 5명 (38%) 및 10명 (70%)에서 존재하였다.

[0399] 실시예 6.2 - 결과

[0400] 제6주에 ACR20 반응률은 세쿠키누맙에 대해 39% (9/23) 대 위약에 대해 23% (3/13)이었다 ($P = 0.27$). ACR20 반응률은 세쿠키누맙 대 위약에 대해 각각 제12주에 39% (9/23) 대 15% (2/13)이고, 제28주에 43% (10/23) 대 18% (2/11)이었다. 세쿠키누맙 대 위약에 대해 제6주에 ACR50 및 ACR70 반응률은 각각 17% 대 8%, 및 9% 대 0%이었다. 기준선에 비해 제6주에 CRP 감소가 세쿠키누맙에서 관찰되었다 (중간 [범위]: 기준선에서 5.0 [0.3, 43.0] 대 제6주에 3.0 [0.2, 15.2], 그러나 위약에서는 관찰되지 않았다 (기준선에서 3.9 [1.3, 39.7] 대 제6주에 5.0 [0.8, 29.6])). ESR에 대해 유사한 감소가 보였고, 급성기 파라미터의 감소가 제28주까지 유지되었다. 유해 사건 (AE)의 전체 비율은 세쿠키누맙 대 위약: 26 (94%) 대 11 (79%)로 유사하였다. 1가지 심각한 유해 사건 (연조직염 손)이 세쿠키누맙에서 발생하였고, 조사는 연구 약물 관련성으로 의심하지 않았다. 7가지 심각한 AE가 4명의 세쿠키누맙 환자 (건 파열/손목굴 증후군/연조직염, 비만, 추락, 유방암 [프로토콜 위배를 구성하여, 투약 및 포함 전에 진단됨]) 및 위약에서 1명 (다발관절염)에서 보고되었다. 감염은 세쿠키누맙에 대해 16명 (57%)의 환자, 및 위약에 대해 7명 (50%)의 환자에서 보고되었다.

[0401] 세쿠키누맙의 안전성 프로파일은 전반적으로 양호하였다. 1차 종점이 만족되지 않았지만, 실질적인 비율의 환자가 제28주까지 임상 스코어 및 급성기 파라미터의 신속하고 지속된 개선을 보여주었다. 유익한 임상 효과를 향한 경향은 임상 유효성을 평가하기 위해 설계된 보다 대규모 임상 시험을 위한 근거를 제안한다.

[0402] 실시예 7 - 세쿠키누맙에 대한 약동학 (PK) 정보

[0403] 상기 실시예에서 논의한 것을 비롯하여 다양한 연구로부터 얻어진 데이터에 기반하여, 세쿠키누맙에 대해 다음 PK 정보가 얻어졌다 (표 10).

[0404] <표 10>

[0405]

세코키누맙에 대한 실험 및 모의시험된 약동학 값.

실험	유도															
	90 kg 인간에 대해 제3회 10 mg/kg i.v. 주입의 끝에 평균 C_{max} 401 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30%-40% 환자간 변동) 유지 (75, 150 또는 300 mg s.c. 매달)															
	75 kg 인간에 대해 평균 항정 상태 최저 수준 (30% 환자간 변동): 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예를 들어, 75 mg 용량) 17.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예를 들어, 150 mg 용량) 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예를 들어, 300 mg 용량) 항정 상태에서 AUC 타우 범위: 314 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ (예를 들어, 75 mg 용량) 628 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ (예를 들어, 150 mg 용량) 1256 $\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$ (예를 들어, 300 mg 용량)															
모의 실험	유도 평균 C_{max} : 75 kg 인간에 대해 제1회 투여 후 240 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 제3회 i.v. 주입 후 360 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 최저 수준은 10주 기간에 걸쳐 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 을 넘어 유지되었다. 유지 (75, 150 또는 300 mg s.c. 제8주에 시작하여 매달) 75 kg 인간에 대해 평균 항정 상태 최저 수준: 8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예를 들어, 75 mg 용량) 17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예를 들어, 150 mg 용량) 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예를 들어, 300 mg 용량) 항정 상태에서 AUC 타우 ($\text{mg}^*\text{일}/\text{L}$): (q025 및 q975는 환자의 95%를 갖는 AUC 범위를 제공한다): $\frac{\text{용량}}{\text{AUC}_{\text{평균}}} = \frac{\text{AUC}_{\text{평균}}}{\text{AUC}_{\text{q025}}} \cdot \frac{\text{AUC}_{\text{q975}}}{\text{AUC}_{\text{q025}}}$ <table> <tr> <td>75</td> <td>331</td> <td>309</td> <td>128</td> <td>657</td> </tr> <tr> <td>150</td> <td>661</td> <td>618</td> <td>257</td> <td>1315</td> </tr> <tr> <td>300</td> <td>1323</td> <td>1237</td> <td>513</td> <td>2629</td> </tr> </table>	75	331	309	128	657	150	661	618	257	1315	300	1323	1237	513	2629
75	331	309	128	657												
150	661	618	257	1315												
300	1323	1237	513	2629												

[0406]

[0407]

추가로, 세코키누맙은 약 7-8일의 T_{max} , 및 약 30일의 제거 반감기를 갖는 것으로 결정되었다. 상기 PK 정보를 관절염, 예를 들어, RA, 예를 들어, 고위험 RA의 치료를 위한 상이한 투여법을 설계하기 위해 사용할 수 있다. 상기 PK 정보를 이용하여, 실시예에서 사용된 투여량과 상이한 투여량의 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세코키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)를 전달하거나, 또는 실시예에서 사용된 것과 동일한 투여량을 전달할 수 있지만, 이것은 실시예에 사용된 시점과 상이한 시점에 제공된다. 동일한 PK 프로파일을 유지함으로써, 비록 투여법 또는 투여량은 변화될 수 있더라도, 숙련된 당업자는 고위험 RA 환자의 치료를 포함한 관절염의 치료를 위해 IL-17 길항제, 예를 들어, IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체, 예컨대 세코키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체)를 사용할 수 있는 것으로 예상된다.

[0408]

실시예 8: IL-17 길항제를 포함하는 제약 조성물/의약

[0409]

고강도의 제품, 예를 들어, 150 mg 세코키누맙의 단일 용량을 갖는 바이알을 개발하기 위한 목적으로 세코키누맙 약물 물질을 사용하는 제제화 연구를 개시하였다. 상이한 안정화제 (만니톨, 글라이신, 아르기닌 HCl)과 조합한 4가지 수크로스-기반 제제를 12개월 동안 실제, 가속화 및 스트레스 조건에서 안정성 프로그램에 포함시켰다 (표 11).

[0410]

<표 11>

[0411]

안정성 연구에 포함된 제제

제제	AIN457 농도	완충제	안정화제/증량제	계면활성제	pH
동결건조 전					
1	50 mg/mL	10 mM 히스티딘	90 mM 수크로스	0.02% 폴리소르베이트 80	5.8
2	50 mg/mL	10 mM 히스티딘	20 mM 수크로스, 60 mM 만니톨	0.02% 폴리소르베이트 80	5.8
3	50 mg/mL	10 mM 히스티딘	70 mM 수크로스, 20 mM 글라이신	0.02% 폴리소르베이트 80	5.8
4	50 mg/mL	10 mM 히스티딘	65 mM 수크로스, 15 mM 아르기닌	0.02% 폴리소르베이트 80	5.8
동결건조물의 재구성 후					
1	150 mg/mL	30 mM 히스티딘	270 mM 수크로스	0.06% 폴리소르베이트 80	5.8
2	150 mg/mL	30 mM 히스티딘	60 mM 수크로스, 180 mM 만니톨	0.06% 폴리소르베이트 80	5.8
3	150 mg/mL	30 mM 히스티딘	210 mM 수크로스, 60 mM 글라이신	0.06% 폴리소르베이트 80	5.8
4	150 mg/mL	30 mM 히스티딘	195 mM 수크로스, 45 mM 아르기닌	0.06% 폴리소르베이트 80	5.8

[0412]

[0413] 모든 제제를 3.6 mL (20% 과충전)로 플루로텍(Flurotec)® B2 코팅된 동결건조 스토퍼로 마개를 한 6 mL 타입 I 유리 바이알 내로 채우고, 보존적 동결건조 사이클을 이용하여 동결건조시켰다 (표 12).

[0414]

<표 12>

[0415]

동결건조 사이클 조건.

단계	작업	시간 [시:분]	저장 온도	챔버 압력
1	바이알 로딩	필요한 만큼	20°C	주변
2	냉각	00:30	5°C	주변
3	5°C 유지	03:00	5°C	주변
4	동결 경사	01:24	5°C에서 -37°C로	주변
5	동결 유지	06:00	-37°C	주변
6	챔버 진공	00:10	-37°C	0.2 mbar
7	1차 건조 경사	16:00	-37°C에서 25°C로	0.2 mbar
8	2차 건조	24:00	25°C	0.2 mbar
9	바이알을 스토퍼로 막음		25°C	850±50 mbar

[0416]

[0417] 세코키누맙 안정성을 제제 내에서 덩어리 (cake) 발생, pH, 재구성 시간, 칼 피셔 (Karl Fischer)에 의한 잔류습기, SE-HPLC에 의한 응집물 및 분해 생성물, 환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의한 불순물, LLS에 의한 평균 분자량, RP-HPLC에 의한 분해 생성물, 및 시스타민 CEX에 의한 이론적 활성의 결정을 통해 모니터링하였다. 오스몰농도 및 점도를 초기 시점에 주사용수로 3:1 재구성한 후 결정하였다 (표 13).

[0418]

<표 13>

[0419]

주어진 제제에 대한 오스몰농도 및 점도 값.

형태	제제	오스몰농도 (mOsm/Kg)	점도 (mPa*s)
1	270 mM 수크로스	452	10.8
2	60 mM 수크로스, 180 mM 만니톨	388	10.3
3	210 mM 수크로스, 60 mM 글라이신	440	10.5
4	195 mM 수크로스, 45 mM 아르기닌	421	9.7

[0420]

[0421] 오스몰농도 값은 240 mOsm/Kg보다 더 큰 PhEur 허용 값의 한계 내에 있었고, 점도는 10 mPa*s의 허용되는 범위였다. 실제 온도 조건에서 저장된 샘플로부터 12개월 안정성 데이터는 상이한 안정화제를 함유하는 제제들 사이에서 순도 프로파일에서 차이를 나타내지 않았다. 저장 시에 동결건조물 덩어리의 발생 및 pH에서 제제들 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았지만, 만니톨을 함유하는 제제는 다른 것에 비해 약간 더 긴 재구성 시간을

보여 주었다 (6분 대 3분). 습기 함량은 제제에 무관하게 약 0.2%에서 0.4%로 증가하였다 (데이터를 제시하지 않는다). SEHPLC에 의한 응집물은 약 0.9%에서 1.4%로 증가한 반면, 분해 생성물은 정량 한계 미만이었다 (데이터를 제시하지 않는다). AIN457 평균 분자량은 약 155 kDa로 저장 후에 변화되지 않고 남았다. 총 RP-HPLC 종의 출발 수준은 약 8.5-10%이고, 여기서 5°C에서 12개월 저장 시에 14.6%까지 유의하게 증가하였다 (데이터를 제시하지 않는다). 이를 수준이 1개월 저장 이후 평탄역 (plateau)에 도달한 것을 강조해야 한다. 시스타민 CEX에 의한 AIN457 활성은 98-99%에서 유지되었다 (데이터를 제시하지 않는다). 가속화 및 스트레스 온도 조건에서 저장된 샘플로부터 6개월 안정성 데이터는 수크로스 + 만니톨을 함유하는 제제가 최장 재구성 시간 (6분 대 3분), 최고 응집 생성물 수준, 및 저장 시에 RP-HPLC 분해 생성물의 생성의 면에서 명백하게 다른 것과 구분됨을 밝혀주었다. 저장 시에 동결건조물 덩어리의 발생 및 pH에서 제제들 사이에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 습기 함량은 40°C에서 6개월 저장 시에 조성물에 무관하게 약 0.2%에서 0.6-0.7%로 증가하였다 (데이터를 제시하지 않는다). 수크로스 함유 제제는 만니톨, 글라이신 및 아르기닌 HCl을 추가로 함유하는 다른 제제 보다 약간 더 낮은 응집 수준을 보여주었다 (SE-HPLC에 의해 5.2% 대 5.8-6.8%). 모든 제제에 대해, 분해 생성물은 정량 한계 미만이었다 (데이터를 제시하지 않는다). AIN457 평균 분자량은 40°C에서 6개월 저장 후에 약 160 kDa로 변화되지 않고 남았다. 총 RP-HPLC 분해 생성물은 40°C에서 6개월 저장 시에 다른 2가지 제제에서 32.8 및 35.6%에 비해 31.0% 및 31.4% 이하로 독립형 수크로스 기반 제제 또는 아르기닌 HCl 추가 제제에서 약간 더 낮은 수준이었다 (데이터를 제시하지 않는다). 시스타민 CEX에 의한 AIN457 활성은 94-95%로 유지되었다 (데이터를 제시하지 않는다).

[0422]

연구로부터의 결과는 동결건조 전에 10 mM 히스티딘, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 5.8 내에서 50 mg/mL에서 90 mM 수크로스 기반 제제가 1.0 mL의 주사용수로 3:1 재구성한 후에 150 mg/mL AIN457, 30 mM L-히스티딘 완충제 pH 5.8, 270 mM 수크로스 및 0.06% 폴리소르베이트 80을 함유하는 시판 제제에 대한 가장 적합한 후보임을 보여주었다.

[0423]

서열 목록

<110> Novartis AG
 Richards, Hanno
 Mpfu, Shephard
 Thangavelu, Karthiinathan

<120> METHODS OF TREATING RHEUMATOID ARTHRITIS USING IL-17 ANTAGONISTS

<130> 54388

<140> Herewith
 <141> Herewith

<150> 61/410,533
 <151> 2010-11-05

<160> 17

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> CDR1 = hypervariable region 1 of heavy chain of AIN457

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn
 1 5

<210> 2
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> ARTIFICIAL

<220>
 <223> CDR2 = hypervariable region 2 of heavy chain of AIN457

<400> 2

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 3
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> ARTIFICIAL

<220>
 <223> CDR3 = hypervariable region 3 of heavy chain of AIN457

<400> 3

[0424]

Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe
 1 5 10 15

Asp Leu

<210> 4
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> ARTIFICIAL

<220>
 <223> CDR1' = hypervariable region 1 of light chain of AIN457

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> ARTIFICIAL

<220>
 <223> CDR2' = hypervariable region 2 of light chain AIN457

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> ARTIFICIAL

<220>
 <223> CDR3' = hypervariable region 3 of light chain AIN457

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr
 1 5

<210> 7
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> HOMO SAPIENS

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(381)

<400> 7
 gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

48

[0425]

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agt aac tat Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr 20 25 30	96
tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg ctg gag tgg gtg Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45	144
gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat gtg ggc tct gtg Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val 50 55 60	192
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr 65 70 75 80	240
ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct gtg tat tac tgt Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95	288
gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac atc cac tat tgg Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp 100 105 110	336
tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcc tca Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115 120 125	381
<210> 8 <211> 127 <212> PRT <213> HOMO SAPIENS	
<400> 8	
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr 20 25 30	
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45	
Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val 50 55 60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr 65 70 75 80	
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95	
Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp 100 105 110	

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 9
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> HOMO SAPIENS

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(327)

<400> 9
 gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc 96
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccg 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cga 327
 Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 10
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> HOMO SAPIENS

<400> 10

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CDR1-x = hypervariable domain x of heavy chain of AIN457

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CDR2-x = hypervariable domain of heavy chain x of AIN457

<400> 12

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
1 5 10

<210> 13

<211> 23

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220>

<223> CDR3-x = hypervariable domain x of heavy chain AIN457

<400> 13

Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr
1 5 10 15

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
20

<210> 14

<211> 711

[0428]

<212> DNA
 <213> homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(708)

<pre> <400> 14 acc atg gaa acc cca gcg gag ctt ctc ttc ctc ctg cta ctc tgg ctc Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu 1 5 10 15 </pre> <pre> cca gat acc acc gga gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu 20 25 30 </pre> <pre> tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln 35 40 45 </pre> <pre> agt gtt agc agc agc tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln 50 55 60 </pre> <pre> gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile 65 70 75 80 </pre> <pre> cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr 85 90 95 </pre> <pre> atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln 100 105 110 </pre> <pre> tat ggt agc tca ccg tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile 115 120 125 </pre> <pre> aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc atc ttc ccg cca tct gat Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp 130 135 140 </pre> <pre> gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn 145 150 155 160 </pre> <pre> ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu 165 170 175 </pre> <pre> caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp 180 185 190 </pre> <pre> agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr 195 200 205 </pre> <pre> gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser 210 215 220 </pre>	<pre> 48 </pre> <pre> 96 </pre> <pre> 144 </pre> <pre> 192 </pre> <pre> 240 </pre> <pre> 288 </pre> <pre> 336 </pre> <pre> 384 </pre> <pre> 432 </pre> <pre> 480 </pre> <pre> 528 </pre> <pre> 576 </pre> <pre> 624 </pre> <pre> 672 </pre>
--	--

[0429]

tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag	711
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
225	230
235	
<210> 15	
<211> 236	
<212> PRT	
<213> homo sapiens	
<400> 15	
Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu	
1	5
	10
	15
Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu	
20	25
	30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln	
35	40
	45
Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
50	55
	60
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile	
65	70
	75
	80
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
85	90
	95
Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln	
100	105
	110
Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile	
115	120
	125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp	
130	135
	140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn	
145	150
	155
	160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu	
165	170
	175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp	
180	185
	190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr	
195	200
	205

[0430]

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 16
<211> 783
<212> DNA
<213> homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(780)

<400> 16
 acc atg gaa ttg ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa 48
 Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
 1 5 10 15

 ggt gtc cac tgt gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc 96
 Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val
 20 25 30

 cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc 144
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 35 40 45

 ttt agt aac tat tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg 192
 Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60

 ctg gag tgg gtg gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat 240
 Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
 65 70 75 80

 gtg ggc tct gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag 288
 Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
 85 90 95

 aac tca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct 336
 Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
 100 105 110

 gtg tat tac tgt gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac 384
 Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr
 115 120 125

 atc cac tat tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act 432
 Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 130 135 140

 gtc tcc tca gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc 480
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 145 150 155 160

 tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc 528
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 165 170 175

[0431]

aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc 576
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 180 185 190

ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga 624
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 195 200 205

ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc 672
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 210 215 220

acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag 720
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 225 230 235 240

gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc 768
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255

cca ccg tgc cca taa 783
 Pro Pro Cys Pro
 260

<210> 17
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> homo sapiens

<400> 17

Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
 1 5 10 15

Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val
 20 25 30

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 35 40 45

Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
 65 70 75 80

Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
 85 90 95

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
 100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr
 115 120 125

[0432]

Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
145 150 155 160

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
180 185 190

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
195 200 205

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
225 230 235 240

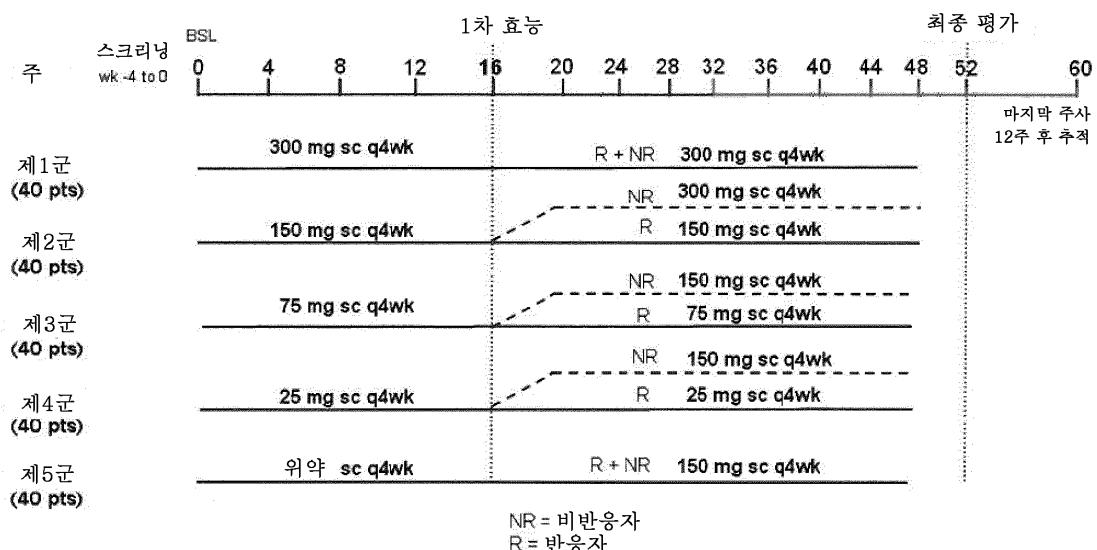
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro
260

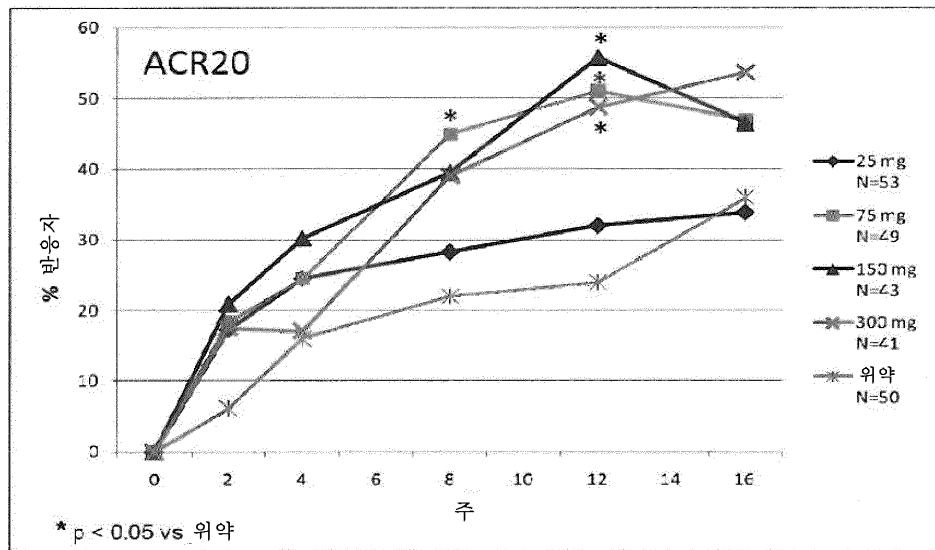
[0433]

도면

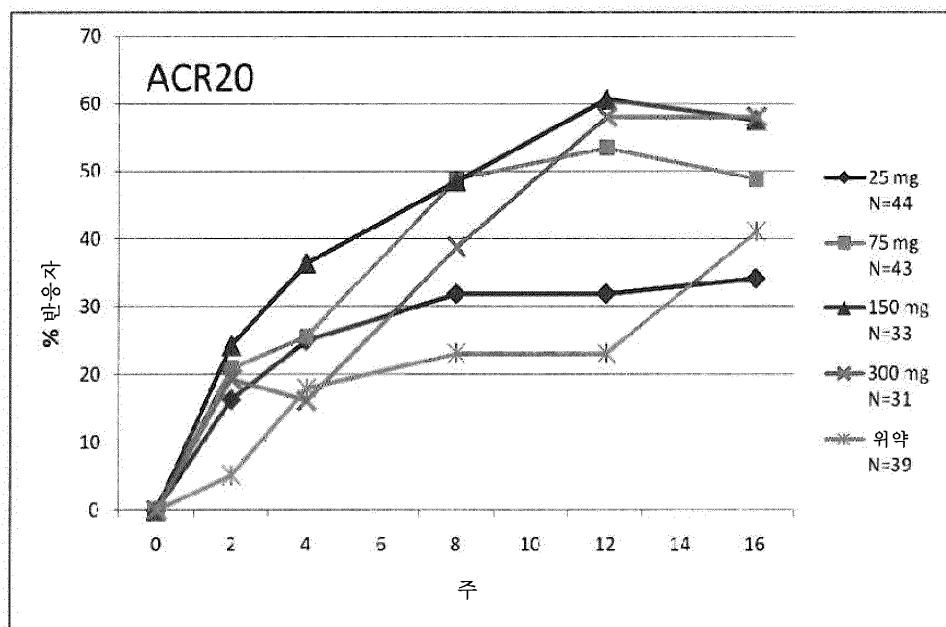
도면1



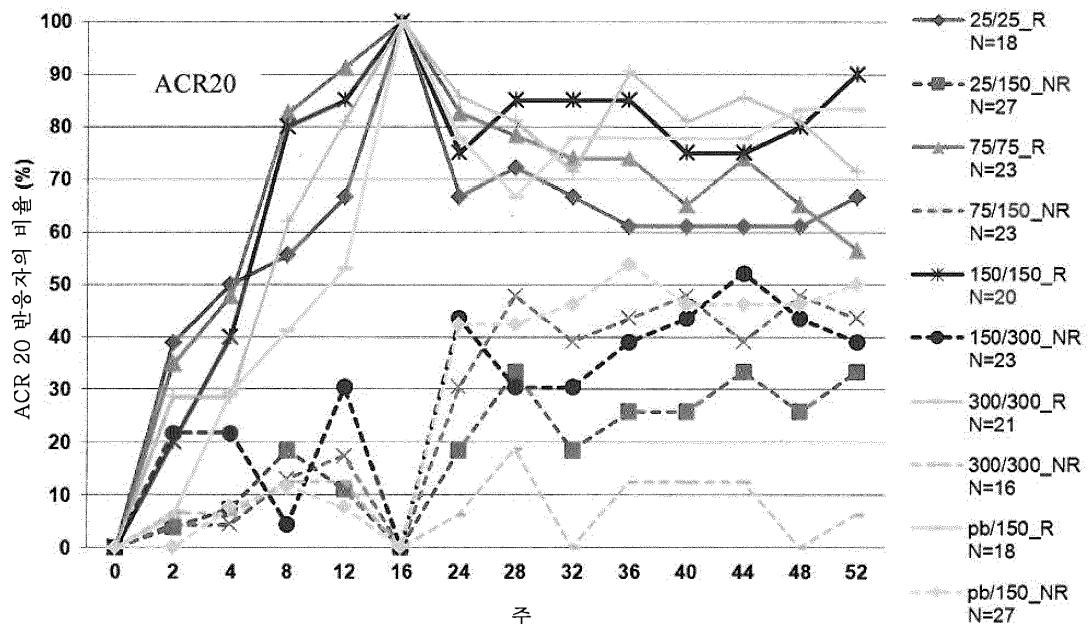
도면2a



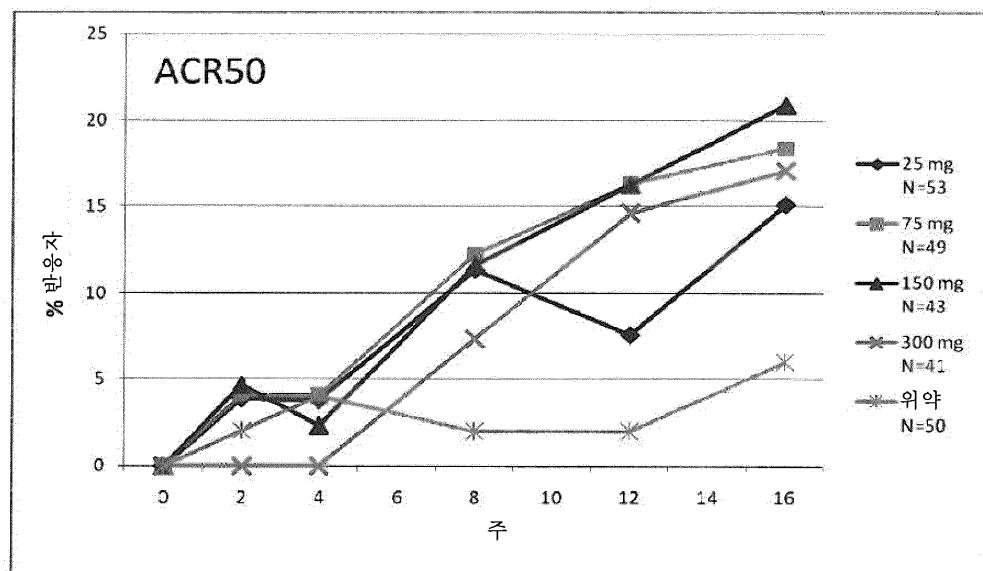
도면2b



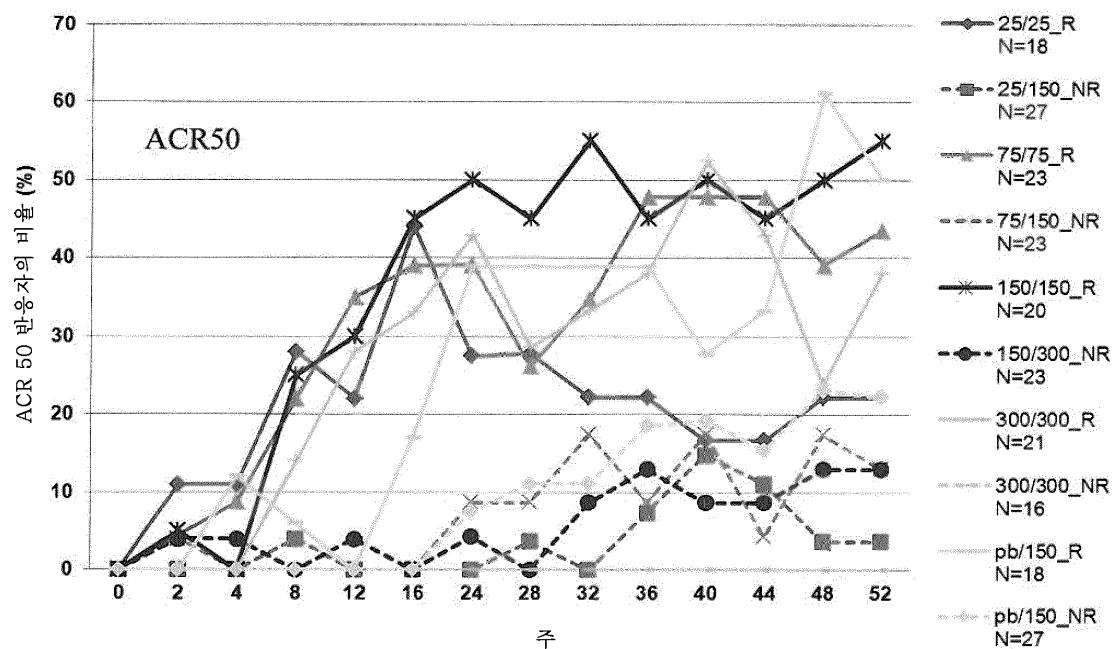
도면2c



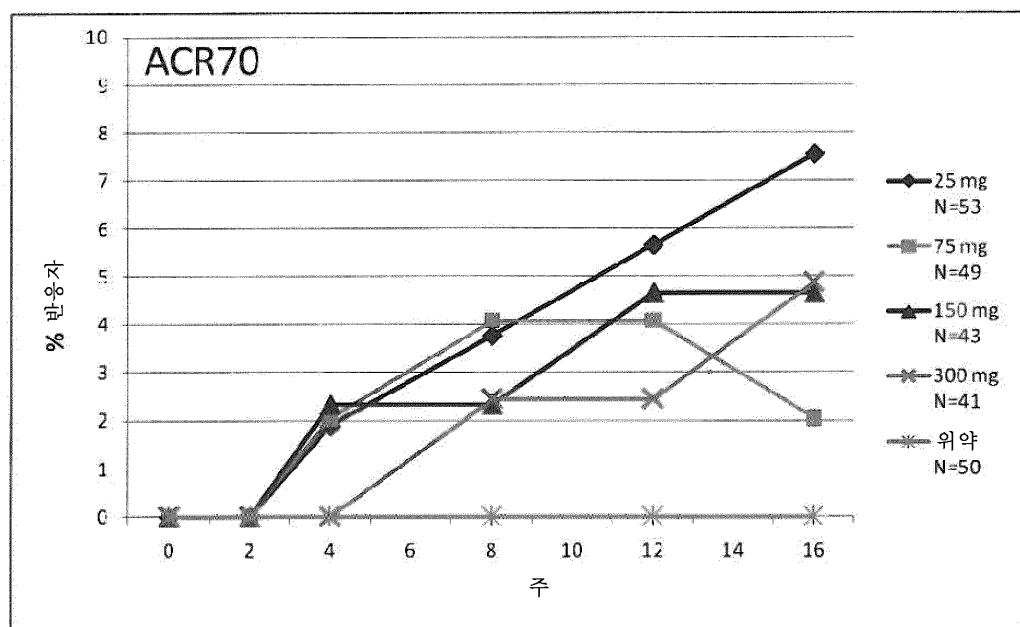
도면3a



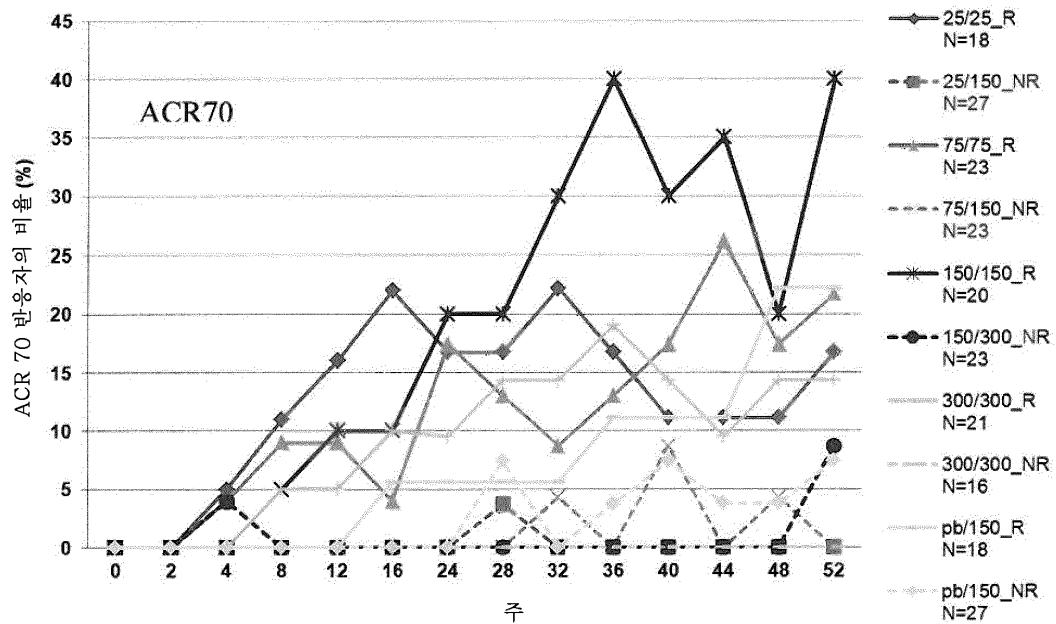
도면3b



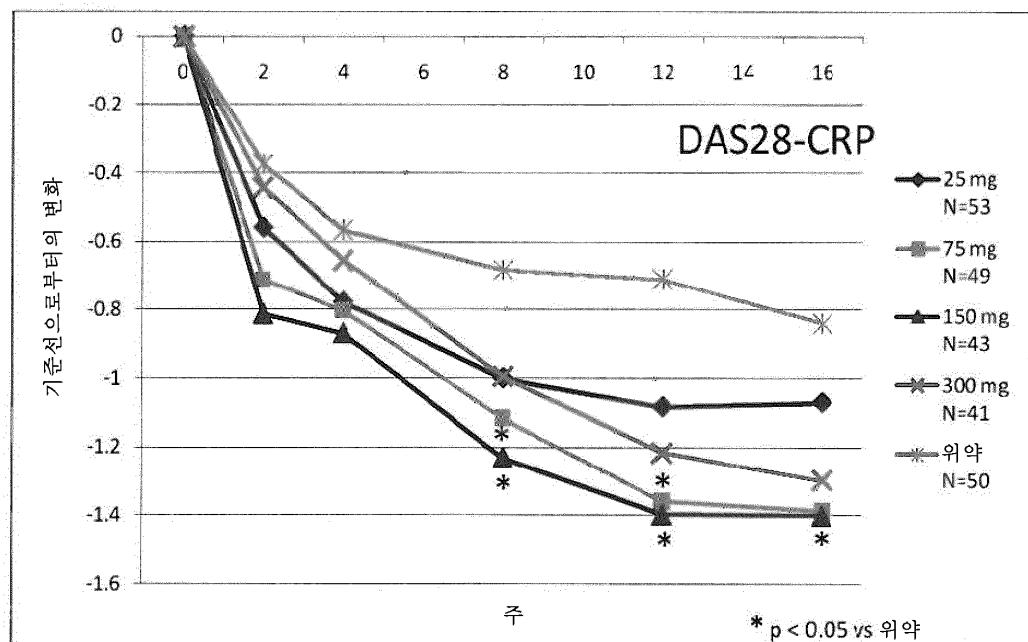
도면4a



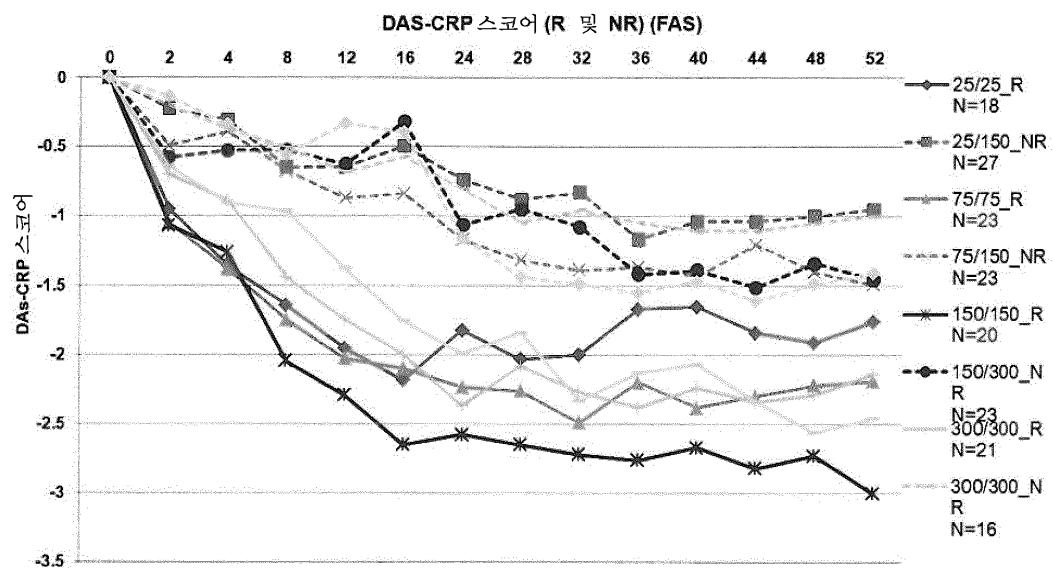
도면4b



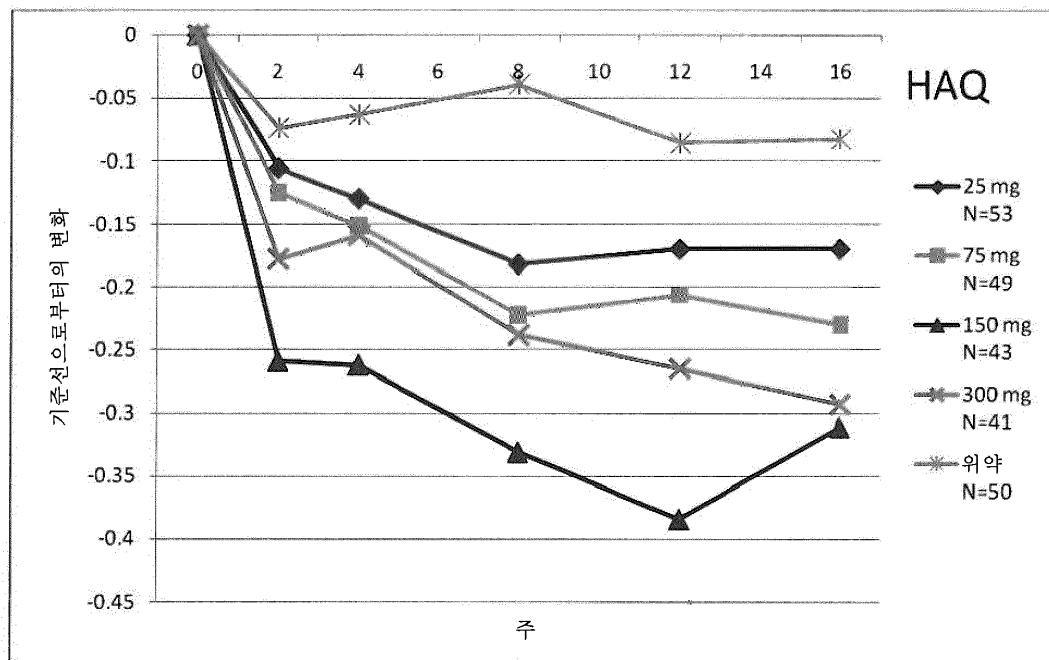
도면5a



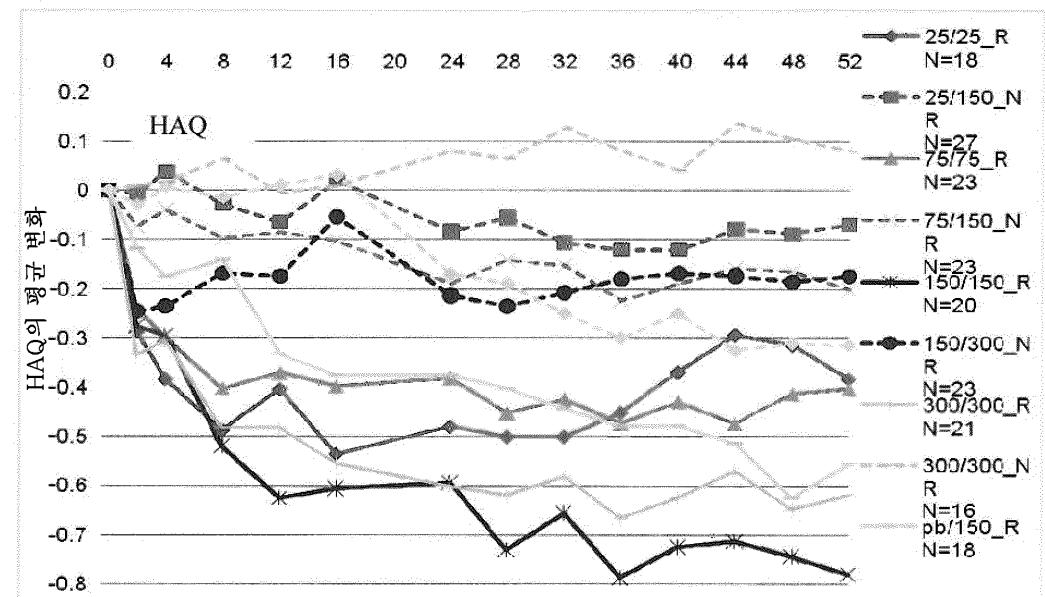
도면5b



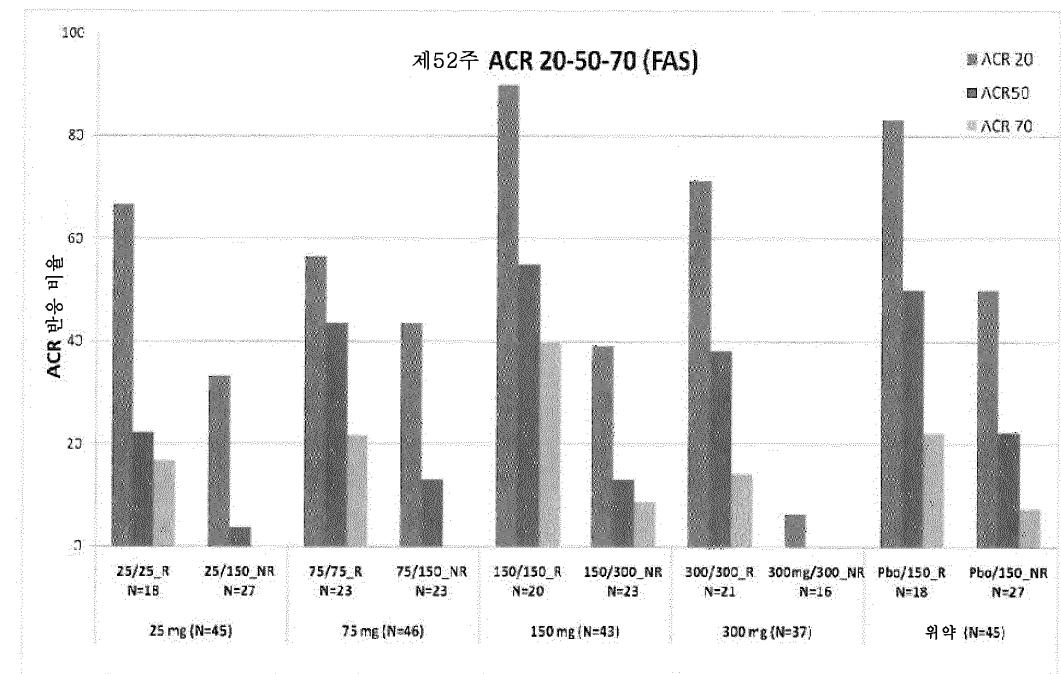
도면6a



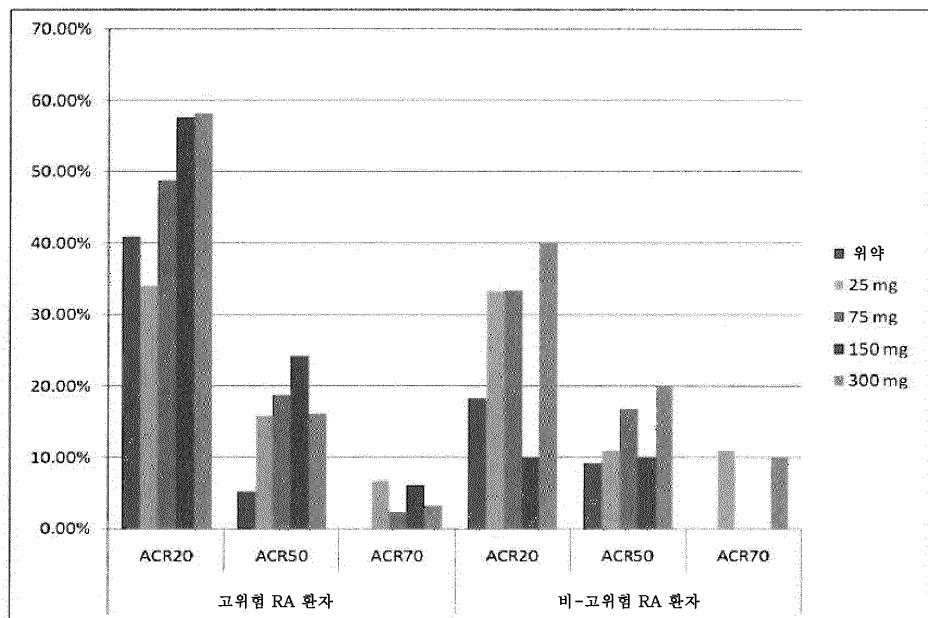
도면6b



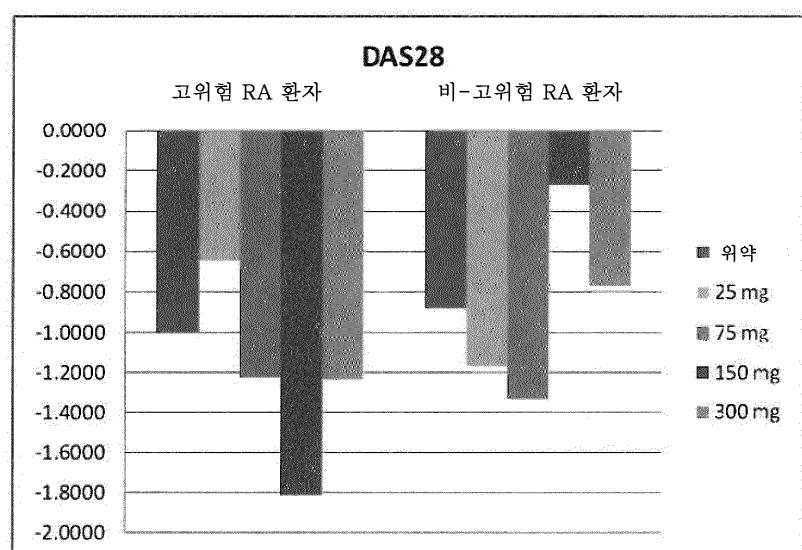
도면7



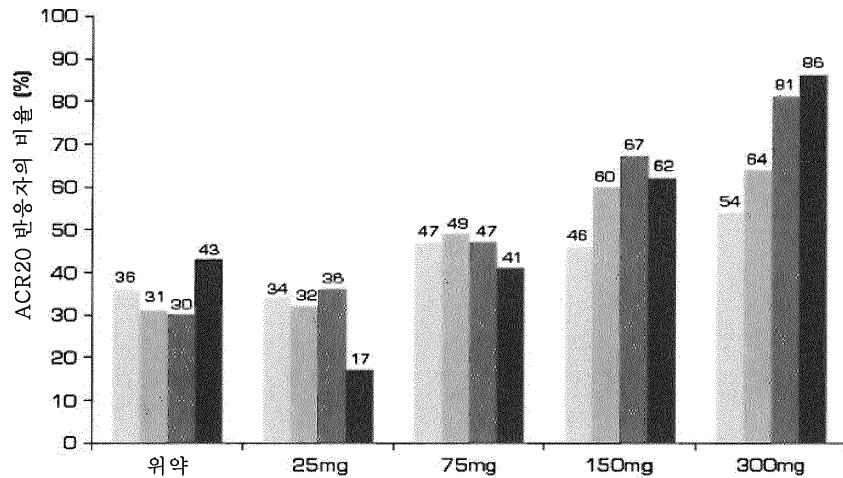
도면8a



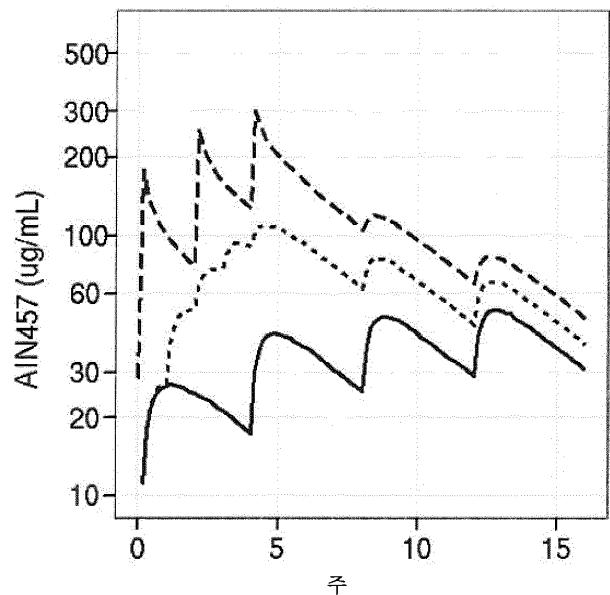
도면8b



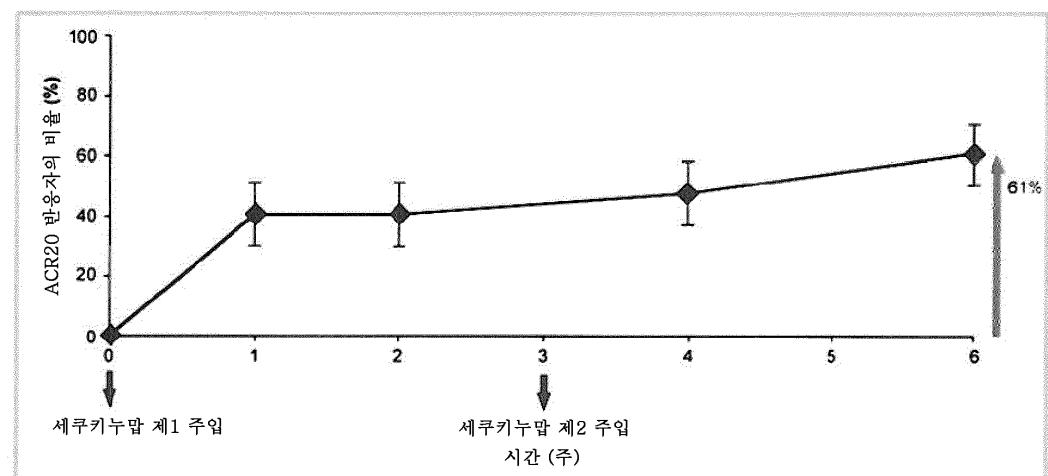
도면9



도면10



도면11



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

Richards, Hanno

Mpofu, Shephard

Thangavelu, Karthinathan

<120> METHODS OF TREATING RHEUMATOID ARTHRITIS USING IL-17 BINDING

MOLECULES

<130> 54388

<140> Herewith

<141> Herewith

<150> 61/410,533

<151> 2010-11-05

<160> 17

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CDR1 = hypervariable region 1 of heavy chain of AIN457

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220><223> CDR2 = hypervariable region 2 of heavy chain of AIN457

<400> 2

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 18

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220><223> CDR3 = hypervariable region 3 of heavy chain of AIN457

<400> 3

Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe

1 5 10 15

Asp Leu

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220><223> CDR1' = hypervariable region 1 of light chain of AIN457

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220><223> CDR2' = hypervariable region 2 of light chain AIN457

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220><223> CDR3' = hypervariable region 3 of light chain AIN457

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr

1 5

<210> 7

<211> 381

<212> DNA

<213> HOMO SAPIENS

<220><221> CDS

<222> (1)..(381)

<400> 7

gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agt aac tat 96

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg ctg gag tgg gtg 144

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat gtg ggc tct gtg 192

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val

50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat 240

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
ctg caa atg aac agc ctg aga gag gac acg gct gtg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac atc cac tat tgg 336
Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110
tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcc tca 381
Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 8

<211> 127

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

<400> 8

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

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110
Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 9
<211> 327
<212> DNA
<213> HOMO SAPIENS
<220><221> CDS
<222> (1)..(327)
<400> 9

gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg	48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
1 5 10 15	
gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc	96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser	
20 25 30	
tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc	144
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
35 40 45	
atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt	192
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
50 55 60	
ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag	240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
65 70 75 80	
cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccg	288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro	
85 90 95	
tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cga	327
Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg	
100 105	

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> HOMO SAPIENS

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CDR1-x = hypervariable domain x of heavy chain of AIN457

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn

1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CDR2-x = hypervariable domain of heavy chain x of AIN457

<400> 12

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr

1 5 10

<210> 13

<211> 23

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL

<220><223> CDR3-x = hypervariable domain x of heavy chain AIN457

<400> 13

Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr

1 5 10 15

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

20

<210> 14

<211> 711

<212> DNA

<213> homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(708)

<400> 14

acc atg gaa acc cca gcg gag ctt ctc ttc ctc ctg cta ctc tgg ctc 48

Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu

1 5 10 15

cca gat acc acc gga gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg 96

Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu

20 25 30

tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag 144

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

35 40 45

agt gtt agc agc agc tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag 192

Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

50 55 60

gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc 240

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile

65 70 75 80

cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc 288

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag 336
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110
 tat ggt agc tca ccg tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att 384

 Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
 115 120 125
 aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat 432
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140
 gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac 480
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

 145 150 155 160
 ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc 528
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175
 caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac 576
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

 agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac 624
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205
 gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc 672
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220
 tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag 711

 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 15
 <211> 236

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 15

Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu

1 5 10 15

Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

50 55 60

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile

65 70 75 80

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110

Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile

115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225	230	235	
<210> 16			
<211> 783			
<212> DNA			
<213> homo sapiens			
<220><221> CDS			
<222> (1)..(780)			
<400> 16			
acc atg gaa ttg ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa 48			
Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu			
1	5	10	15
ggt gtc cac tgt gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc 96			
Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val			
20 25 30			
cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc 144			
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr			
35	40	45	
ttt agt aac tat tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg 192			
Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly			
50	55	60	
ctg gag tgg gtg gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat 240			
Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr			
65	70	75	80
gtg ggc tct gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag 288			
Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys			
85	90	95	
aac tca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct 336			
Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala			
100	105	110	
gtg tat tac tgt gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac 384			

Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr
 115 120 125
 atc cac tat tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act 432
 Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr

 130 135 140
 gtc tcc tca gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc 480
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 145 150 155 160
 tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc 528
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 165 170 175

 aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc 576
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 180 185 190
 ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga 624
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 195 200 205
 ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc 672

 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly
 210 215 220
 acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag 720
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 225 230 235 240
 gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc 768
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

 245 250 255
 cca ccg tgc cca taa 783
 Pro Pro Cys Pro
 260
 <210> 17
 <211> 260

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 17

Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu

1 5 10 15

Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val

20 25 30

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

35 40 45

Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr

65 70 75 80

Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

85 90 95

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

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr

115 120 125

Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
225 230 235 240
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255
Pro Pro Cys Pro
260