



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0064415
(43) 공개일자 2018년06월14일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
 A61P 19/02 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 C07K 16/24 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 39/3955 (2013.01)
 A61P 19/02 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7010627</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2016년10월14일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년04월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/056166</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2017/068472
 국제공개일자 2017년04월27일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/243,381 2015년10월19일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 4002 바젤</p> <p>(72) 발명자
 만, 크리스티안
 독일 데-90327 뉘른베르크 포스트파흐 노파르티스
 파마 게엠베하 내
 포터, 브라이언
 미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라
 자 노바티스 파마슈티칼스 코퍼레이션 내
 리차즈, 하노
 스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아
 게 내</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상영</p> |
|---|---|

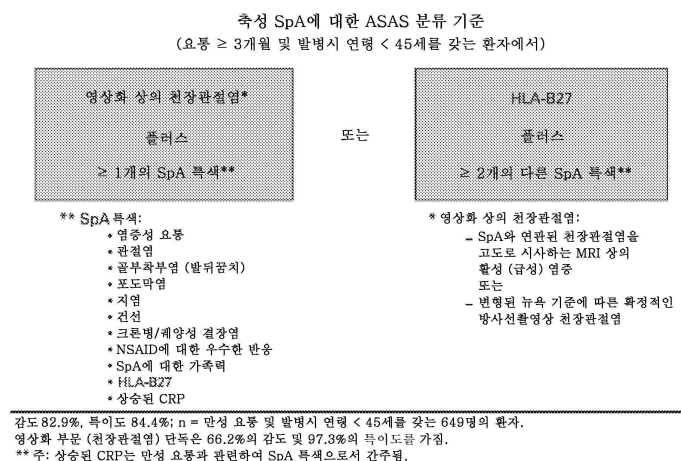
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 인터루킨-17 (IL-17) 길항제를 사용하여 비-방사선촬영상 축성 척추관절염을 치료하는 방법

(57) 요약

본 개시내용은 IL-17 길항제, 예를 들어 세쿠키누맙을 사용하여 비-방사선촬영상 축성 척추관절염(nr-axSpA) 환자를 치료하고 이들 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제하는 방법에 관한 것이다. 또한, nr-axSpA 환자를 치료하고 이들 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제하기 위한 IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙의 용도, 뿐만 아니라 개시된 용도 및 방법에 사용하기 위한 의약, 투여 요법, 제약 제제, 투여 형태 및 키트가 본원에 개시된다.

대표도 - 도1



문헌 [Rudwaleit et al. (2009) Ann Rheum Dis 68:777-783]로부터.

(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2018.01)

C07K 16/244 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/34 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

치료를 필요로 하는 환자에게 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 2개의 성숙 IL-17 단백질쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 K_D 를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 4주의 생체내 반감기를 갖는 것인, 비-방사선헬영상 측정 척추관절염 (nr-axSpA)을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 2

구조적 손상의 진행의 억제에 필요로 하는 환자에게 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 2개의 성숙 IL-17 단백질쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 K_D 를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 4주의 생체내 반감기를 갖는 것인, nr-axSpA를 갖는 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 중등도 내지 중증 nr-axSpA를 갖는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 중증 nr-axSpA를 갖는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 활성 nr-axSpA를 갖는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 환자가 기준선에서 총 BASDAI ≥ 4 cm (0-10 cm), 기준선에서 BASDAI 질문 번호 2 ≥ 4 cm (0-10 cm)에 의해 측정된 바와 같은 척추 통증, 및 기준선에서 VAS ≥ 40 mm (0-100 mm)에 의해 측정된 바와 같은 전체 요통에 의해 평가된 바와 같은 활성 nr-axSpA를 갖는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 ASAS axSpA 기준에 따른 nr-axSpA를 갖는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

a) 환자가 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용한 치료 전 적어도 3개월, 바람직하게는 적어도 6개월 동안 염증성 요통을 가졌고,

b) 환자가 45세이기 전에 a)의 염증성 요통의 발병이 일어났고,

c) 환자가 천장 관절 (SIJ) 염증의 MRI 증거를 갖고 적어도 1개의 SpA 특색을 갖거나 또는 환자가 HLA-B27 양성이고 적어도 2개의 SpA 특색을 갖는 것인

방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 상승된 C-반응성 단백질 (CRP) 및/또는 SIJ 염증의 자기 공명 영상화 (MRI) 증거에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 베를린 SIJ 점수화 방법에 따라 결정된 SIJ 염증의 MRI 증거에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 척추 염증의 MRI 증거에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는 것인 방법.

청구항 12

제5항에 있어서, 환자가 총 BASDAI ≥ 4 에 의해 평가된 바와 같은 활성 nr-axSpA를 갖는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 강직성 척추염에 대한 변형된 뉴욕 진단 기준에 따른 방사선학적 기준을 충족하지 않는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 이전에 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)을 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈던 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 이전에 TNF-알파 억제제 (TNF-IR)를 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈던 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 이전에 TNF-알파 억제제로 치료된 적이 없는 것 (TNF-나이트)인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 시클로스포린, 히드록시클로로퀸, 메토타렉세이트, NSAID, 술파살라진, 레플루노미드, 프레드니솔론, 프레드니손 또는 메틸프레드니솔론을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg의 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매일 1회 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 환자에게 약 150 mg의 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매일 1회 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 약 75 mg - 약 300 mg의 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 피하 주사에 의해 매일 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 21

제21항에 있어서, 환자에게 약 150 mg의 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 피하 주사에 의해 매일 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편이

- i) 서열식별번호: 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H);
 - ii) 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L);
 - iii) 서열식별번호: 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인;
 - iv) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인;
 - v) 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인;
 - vi) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인;
 - vii) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인;
 - viii) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 초가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인;
 - ix) 서열식별번호: 14로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄;
 - x) 서열식별번호: 15로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄; 또는
 - xi) 서열식별번호: 14로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 및 서열식별번호: 15로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄
- 를 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 세쿠키누맙인 방법.

청구항 24

강직성 척추염의 방사선촬영상 증거는 없지만 CRP 및/또는 MRI에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는 중증 활성 축성 척추관절염 (axSpA)을 갖는 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법.

청구항 25

상승된 CRP 및/또는 MRI에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 NSAID 치료에 대해 부적합 반응을 나타냈던 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는

방법.

청구항 26

AS의 방사선촬영상 증거는 없지만 상승된 CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 NSAID 치료에 대해 부적합 반응을 나타냈거나 또는 그에 대해 불내성이었던 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법.

청구항 27

AS의 방사선촬영상 증거는 없지만 상승된 CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 이전에 TNF-알파 억제제를 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈던 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법.

청구항 28

AS의 방사선촬영상 증거는 없지만 상승된 CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 이전에 TNF-알파 길항제로 치료된 적이 없는 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2015년 10월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/243,381을 우선권 주장하며, 상기 가출원의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 본 개시내용은 IL-17 길항제, 예를 들어 세쿠키누맙을 사용하여 비-방사선촬영상 측정 척추관절염 (nr-axSpA) 환자를 치료하고 이들 환자에서 구조적 관절 손상의 진행을 억제하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 측정 척추관절염 (axSpA)은 공통 분모로서 척추 염증 및 염증성 요통을 갖는 류마티스성 장애의 군이다. 만성 요통 (45세 전에 발병)을 갖는 환자는 이들이 axSpA에 대한 국제 척추관절염 평가 학회 (ASAS) 분류 기준 (Rudwaleit et al. 2009, Ann Rheum Dis; 68:770-76)의 임상 부문 또는 영상화 부문을 충족하는 경우에 상기 기준에 따라 분류된다. 통상적인 X선 방사선사진 상의 천장관절염의 존재 또는 부재에 기초하여, axSpA 환자는 비-방사선촬영상 axSpA (nr-axSpA) 및 강직성 척추염 (AS)의 하위군으로 분류된다. 1984 변형된 뉴욕 진단 기준 (van der Linden et al. 1984, Arthritis Rheum; 27:361-8)을 충족하는 X선 상에 천장관절염에 대한 증거를 갖는 환자는 AS를 갖는 것으로 분류되는 반면, X선 상에 천장관절염은 나타내지 않지만 MRI 상에 천장관절염의 증거를 나타낼 수 있는 환자는 nr-axSpA를 갖는 것으로 분류된다.
- [0006] axSpA에 대한 2009 ASAS 분류 기준을 도입하여, 영상화 양식으로서 X선 및 MRI 둘 다를 포함시킴으로써 방사선 촬영상 천장관절염을 갖거나 갖지 않는 환자에게 적용하는 표준을 확립하였다. 영상화에 기초한 nr-axSpA의 진단은 최대 88% 특이도 및 67% 감도를 달성할 수 있는 반면에, 단지 임상 파라미터에만 기초한 진단은 대략 83% 특이도 및 57% 감도를 달성할 수 있다 (Sieper and van der Heijde 2013, Arthritis Rheum; 65:543-51). AS 및 nr-axSpA 환자의 구별 확인에 추가로, ASAS 기준은 미충족 의료 필요가 존재하며 미국에서 승인된 요법이 없는 질환 실체인 nr-axSpA의 치료에서 임상 시험의 구현을 가능하게 한다 (Sieper 2012, Nat Rev Rheumatol; 8:280-87).
- [0007] 연구 및 등록 데이터는 nr-axSpA 환자가 AS 환자와 유사한 수준의 질환 활성, 통증 및 건강-관련 삶의 질 손상을 갖는다는 것을 제시하였다 (Wallis et al. 2013, J Rheumatol; 40:2038-41). AS 및 nr-axSpA의 병인발생

특징의 공통성 및 자연 병력은 진행중인 연구의 대상이다. 종양 괴사 인자 (TNF) 길항제를 사용한 치료에 대한 질환 파라미터 및 반응물은 nr-axSpA 및 AS를 갖는 환자에서 유사하며, 이는 axSpA가 별개의 병기를 갖는 하나의 공통 질환이라는 것을 지지한다 (Song et al. 2013, Ann Rheum Dis; 72:823-25). nr-axSpA에서 AS로의 진행은 2년의 과정에 걸쳐 nr-axSpA 환자의 약 12%에서 관찰되었다 (Poddubnyy et al. 2011, Ann Rheum Dis; 70:1369-74). 그러나, nr-axSpA 환자의 10-15%가 X선 상에 방사선촬영상 전장관절염을 발생시키지 않는 것으로 추정된다 (Sieper and van der Heijde 2013, Arthritis Rheum; 65:543-51).

[0008] 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)은 axSpA를 갖는 모든 환자에 대한 1차 요법으로 간주된다. 전통적인 질환-조절 항류마티스 약물 (DMARD), 예컨대 메토트렉세이트 및 술폰살라진은 axSpA의 치료에서 효과적이지 않다. 항-TNF 작용제는 NSAID에도 불구하고 활성 질환을 계속 갖는 AS를 갖는 환자에 대한 승인된 요법이다. 유럽에서, 여러 항-TNF 작용제가 또한 nr-axSpA에 대해 승인되어 있다. 그러나, 아달리무맙 또는 에타네르셉트로 치료된 nr-axSpA 환자의 60% 초과는 무작위화 임상 시험에서 ASAS40 반응을 달성하지 않았다 (Sieper et al. 2013, Ann Rheum Dis; 72:815-22; Dougados et al. 2014, Arthritis Rheum; 66:2091-2102). 더욱이, TNF 차단 axSpA에서의 장기 완화를 가져오지 않고, 반응자는 통상적으로 치료의 중단 후 몇 주 이내에 재발한다 (Baraliakos et al. 2005, Arthritis Res Ther; 7: R439-R444). TNF 길항제는, 염증성 증상을 치료하는데 효과적이지만, axSpA에서 관절의 구조적 손상을 방지하지 않으며, 이는 주로 AS에서 연구되었다 (van der Heijde et al. 2008a, Arthritis Rheum; 58:3063-70; van der Heijde et al. 2008b, Arthritis Rheum; 58:1324-31).

발명의 내용

[0009] 세쿠키누맙 (AIN457)은 IgG1/κ-부류의 고친화도 재조합 완전 인간 모노클로날 항-인간 인터류킨-17A 항체이다. 세쿠키누맙은 인간 IL-17A에 결합하고, 이 시토키인의 생물활성을 중화시킨다. IL-17A는 일부 동물 모델에서 여러 자가면역 및 염증 과정에 중추적인 것처럼 보이는 염증성 T 세포 (Th17)의 새로 정의된 하위세트의 중심 림포카인이다. IL-17A는 주로 기억 CD4+ 및 CD8+ T 림프구에 의해 생산되고, 면역 매개 염증성 질환에서 주요한 염증유발 시토키인 중 하나로서 인식되고 있다.

[0010] 세쿠키누맙 (제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 150 mg SC, 이어서 4주마다 동일한 용량)의 방사선촬영상 axSpA (강직성 척추염; AS) III상 연구는 제16주에 36.1%의 ASAS40 반응을 제시하였다. 세쿠키누맙 150 mg 군과 위약 사이에 ASAS40 반응의 임상적으로 의미있는 차이는 이르게는 제1주에 명백하였다. AS의 II상 연구에서, 기준선 및 제6주 및 제28주에 수행된 MRI 영상화는 6주 후에 염증의 감소를 제시하였으며, 이는 제28주까지 유지되었다. 초기 개선은 보다 높은 기준선 MRI 점수를 갖는 환자에서 특히 주목되었다 (Baraliakos et al. 2011, Arthritis Rheum. 63(Suppl 10):2486D).

[0011] 현재, nr-axSpA에 대해 미국에서 이용가능한 FDA-승인된 요법은 존재하지 않는다. 척추관절염에서의 염증성 침윤물에서 Th17 세포의 잠재적 역할, 초기 질환 병기 (예컨대 nr-axSpA)에서의 염증의 활성, AS를 치료하는데 있어서 TNF-알파 억제제인 세르톨리주맙 및 에타네르셉트에 대한 세쿠키누맙의 비교가능성, 및 세쿠키누맙의 AS 시험 동안 MRI에 의해 증명된 염증의 초기 감소를 고려할 때, 축성 관절에서의 장기 구조적 변화는 IL-17 길항작용을 통한 조절에 따를 수 있다.

[0012] 따라서, 치료를 필요로 하는 환자에게 IL-17 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 비-방사선촬영상 축성 척추관절염 (nr-axSpA)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 추가적으로 구조적 손상의 진행의 억제를 필요로 하는 환자에게 IL-17 길항제를 투여하는 것을 포함하는, nr-axSpA를 갖는 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.

[0013] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, IL-17 길항제는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: a) Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편; b) Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편; c) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 것인 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편; d) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른 쇄 상에 Tyr43,

Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 것인 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 약 100-200 pM의 K_D 를 갖고, 약 23 내지 약 35일의 생체내 반감기를 갖는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편; 및 e) i) 서열식별번호(SEQ ID NO): 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); ii) 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); iii) 서열식별번호: 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; iv) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; v) 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; vi) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; vii) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; viii) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; ix) 서열식별번호: 14로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄; x) 서열식별번호: 15로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄; 또는 xi) 서열식별번호: 14로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 및 서열식별번호: 15로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄를 포함하는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 세쿠키누맙이다.

도면의 간단한 설명

[0014]

도 1. 측정 SpA에 대한 2009 ASAS 분류 기준.

도 2a. 제16주에, 평균 베를린 SI 관절 총 부종 점수에서의 기준선으로부터의 개선은 위약군과 비교하여 둘 다의 세쿠키누맙 용량에서 더 컸다. 개선은 제52주까지 지속되었다.

도 2b. 세쿠키누맙 10 mg/kg IV→150 mg s.c로 무작위화된 대상체는 세쿠키누맙 10 mg/kg IV→75 mg s.c 및 위약군보다 더 낮은 평균 기준선 베를린 척추 점수를 가졌다. 제16주에 평균 베를린 척추 점수에서의 개선은 위약군과 비교하여 둘 다의 세쿠키누맙 용량에서 더 컸다. 개선은 제52주까지 지속되었다.

도 3a. 제16주 및 제24주에 위약에서 세쿠키누맙으로 전환된 대상체는 제52주에 베를린 SI 관절 총 부종 점수에서 각각의 제16주 점수로부터의 개선을 나타냈다.

도 3b. 제16주 및 제24주에 위약에서 세쿠키누맙으로 전환된 대상체는 제52주에 베를린 척추 점수에서 각각의 제16주 점수로부터의 개선을 나타냈다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015]

본원에 사용된 IL-17은 인터류킨-17A (IL-17A)를 지칭한다.

[0016]

IL-17 길항제, 예를 들어 세쿠키누맙을 사용하여 비-방사선촬영상 측정 척추관절염(nr-axSpA) 환자를 치료하는 방법을 제공하는 것이 본 개시내용의 목적이다. IL-17 길항제, 예를 들어 세쿠키누맙을 사용하여 nr-axSpA 환자에서 구조적 손상(예를 들어, 골 및 관절)을 억제하는 방법을 제공하는 것이 본 개시내용의 또 다른 목적이다.

[0017]

용어 "포함하는"은 "포함한" 뿐만 아니라 "이루어진"을 포괄하고, 예를 들어 X를 "포함하는" 조성물은 X로 독립적으로 이루어질 수 있거나 또는 추가의 것, 예를 들어 X + Y를 포함할 수 있다.

[0018]

본원에 사용된 어구 "구조적 손상의 진행을 억제하는"은 "구조적 손상의 진행을 방지하는"과 동의어이고, nr-axSpA와 연관된 골 및 관절 손상을 감소시키거나, 없애거나, 둔화시키는 것을 의미하는 것으로 사용된다. 이에 따라, 그것은 nr-axSpA를 갖는 환자의 병원성의 새로운 골 형성을 포함하는 골 및/또는 관절에 대한 손상의 진행의 수준 및/또는 진행률의 감소를 지칭한다. 방사선촬영 및 자기 공명 영상화(MRI)는 특히 axSpA와 연관된 골 및 관절 손상을 분석하기 위한 유용한 도구이다. 측정 척추관절염의 다양한 영상화 및 점수화 방법은, 예를

들어 문헌 [Braun and Baraliakos (2011) Ann Rheum Dis 70 (Suppl 1):i97-i103; Rudwaleit (2009) Ann. Rheum. Dis. 68:1520-7; 및 I-H Song et al. Ann Rheum Dis. 2011 Jul;70(7):1257-63]에서 찾을 수 있다. 척추 및 SIJ MRI 영상의 바람직한 점수화 방법은 베를린 MRI 척추 점수 (Lukas C, et al. J Rheumatol. 2007;34:862-70), 베를린 SIJ 점수 (Hermann KG, et al. Radiologe. 2004;44:217-28, Song et al. 2000, 상기 문헌), 질환 활성에 대한 강직성 척추염 척추 MRI 점수화 시스템 (ASspiMRI-a) 및 'ASspiMRI-a의 베를린 변형' (Lukas C et al. (2007) J. Rheumatol;34(4):862-70; Rudwaleit et al. (2008) Arthritis Rheum 67:1276-1281; Rudwaleit et al. (2005) [abstract] Arthritis Rheum 50:S211)을 포함한다. SI 관절은 또한 캐나다 척추관절염 연구 컨소시엄 (SPARCC) 점수화 시스템을 사용하여 점수화될 수 있다 (Maksymowych et al. (2005) Arthritis Rheum. 53:703-09). 역제는 대조군, 예를 들어 개시된 IL-17 길항제로 치료되지 않은 환자, 또는 기지의 진행률 (예를 들어, 평균, 중앙값, 또는 범위)에 비해 확인될 수 있다.

[0019] 수치 x에 관련된 용어 "약"은, 예를 들어 $\pm 10\%$ 를 의미한다. 수의 수치 범위 또는 목록 앞에 사용되는 경우에, 용어 "약"은 그 시리즈에서 각각의 수에 적용되고, 예를 들어 어구 "약 1-5"는 "약 1 - 약 5"로 해석되어야 하거나, 또는 예를 들어 어구 "약 1, 2, 3, 4"는 "약 1, 약 2, 약 3, 약 4 등"으로 해석되어야 한다.

[0020] 단어 "실질적으로"는 "완전히"를 배제하지 않고, 예를 들어 Y가 "실질적으로 없는" 조성물에는 Y가 완전히 없을 수 있다. 필요한 경우에, 단어 "실질적으로"는 본 개시내용의 정의에서 생략될 수 있다.

[0021] 본원에서 지칭된 용어 "항체"는 전체 항체 및 그의 임의의 항원-결합 부분 또는 단일쇄를 포함한다. 자연 발생 "항체"는 디설피드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다. V_H 및 V_L 영역은, 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역에 산재되어 있는, 초가변 영역 또는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0022] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원-결합 단편"은 항원 (예를 들어, IL-17)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것이 제시되었다. 용어 항체의 "항원-결합 부분"에 포괄되는 결합 단편의 예는 V_L , V_H , CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)2 단편; V_H 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편; V_H 도메인으로 이루어진 dAb 단편 (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546); 및 단리된 CDR을 포함한다. 예시적인 항원-결합 부위는 서열식별번호: 1-6 및 11-13에 제시된 바와 같은 세쿠키누맙의 CDR (표 1), 바람직하게는 중쇄 CDR3을 포함한다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인, V_L 및 V_H 는 개별 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 사용하여, V_L 및 V_H 영역이 쌍형성되어 1가 분자를 형성하는 단일 단백질쇄 (단일쇄 Fv (scFv)로 공지됨; 예를 들어, 문헌 [Bird et al., 1988 Science 242:423-426; 및 Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883] 참조)로서 제조되게 할 수 있는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 이러한 단일쇄 항체는 또한 용어 "항체"에 포괄되는 것으로 의도된다. 단일쇄 항체 및 항원-결합 부분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득된다.

[0023] 본원에 사용된 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다 (예를 들어, IL-17에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 IL-17 이외의 다른 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체" 또는 "모노클로날 항체 조성물"은 단일 분자 조성의 항체 분자의 제제를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 다가 인간 기원의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. "인간 항체"는 인간, 인간 조직 또는 인간 세포에 의해 생산될 필요는 없다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 서열에 의해 코딩되지 않은 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해, 항체 유전자의 재조합 동안 생체내 접합부에서의 N-뉴클레오타이드 부가에 의해, 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할

수 있다. 개시된 방법 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 항체는 인간 항체, 단리된 항체 및/또는 모노클로날 항체이다.

[0024] 용어 "IL-17"은 이전에 CTLA8로 공지된 IL-17A를 지칭하고, 다양한 종 (예를 들어, 인간, 마우스 및 원숭이)으로부터의 야생형 IL-17A, IL-17A의 다형성 변이체, 및 IL-17A의 기능적 등가물을 포함한다. 본 개시내용에 따른 IL-17A의 기능적 등가물은 바람직하게는 야생형 IL-17A (예를 들어, 인간 IL-17A)와 적어도 약 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 심지어 99%의 전체 서열 동일성을 갖고, 인간 피부 섬유모세포에 의한 IL-6 생산을 유도하는 능력을 실질적으로 보유한다.

[0025] 용어 " K_D "는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리율을 지칭하는 것으로 의도된다. 용어 " K_D "는, 본원에 사용된 바와 같이, K_D 대 K_A 의 비 (즉, K_D/K_A)로부터 얻고 몰 농도 (M)로 표현되는 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. 항체에 대한 K_D 값은 관련 기술분야에 널리 확립된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 항체의 K_D 를 결정하는 방법은 표면 플라즈몬 공명을 사용하거나 또는 바이오센서 시스템, 예컨대 비아코어(Biacore)® 시스템을 사용하는 것이다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙은 인간 IL-17에 약 100-250 pM의 K_D 로 결합한다.

[0026] 용어 "친화도"는 단일 항원 부위에서 항체와 항원 사이의 상호작용의 강도를 지칭한다. 각각의 항원 부위 내에서, 항체 "아암"의 가변 영역은 수많은 부위에서 항원과 약한 비-공유 결합력을 통해 상호작용하고; 상호작용이 보다 많을수록, 친화도가 보다 강해진다. 예를 들어 ELISA, 웨스턴 블롯 및 RIA를 포함한, 다양한 종의 IL-17에 대한 항체의 결합 친화도를 평가하기 위한 표준 검정이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 항체의 결합 동역학 (예를 들어, 결합 친화도)은 또한 관련 기술분야에 공지된 표준 검정에 의해, 예컨대 비아코어 분석에 의해 평가될 수 있다.

[0027] 관련 기술분야에 공지되어 있고 본원에 기재된 방법론에 따라 결정된 바와 같이, 이들 IL-17 기능적 특성 (예를 들어, 생화학적, 면역화학적, 세포적, 생리학적 또는 다른 생물학적 활성 등) 중 1개 이상을 "억제하는" 항체는, 항체의 부재 하에 (또는 무관한 특이성의 대조군 항체가 존재하는 경우에) 관찰되는 경우에 비해 특정한 활성의 통계적으로 유의한 감소에 관련된 것으로 이해될 것이다. IL-17 활성을 억제하는 항체는 측정된 파라미터를, 예를 들어 적어도 약 10%, 적어도 50%, 80% 또는 90%만큼 통계적으로 유의하게 감소시키고, 개시된 방법 및 조성물의 특정 실시양태에서, 사용된 IL-17 항체는 IL-17 기능적 활성을 95%, 98% 또는 99% 초과로 억제할 수 있다.

[0028] 본원에 사용된 "IL-6을 억제하다"는 1차 인간 피부 섬유모세포로부터의 IL-6 생산을 감소시키는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맙)의 능력을 지칭한다. 1차 인간 (피부) 섬유모세포에서의 IL-6 생산은 IL-17에 좌우된다 (Hwang et al., (2004) Arthritis Res Ther; 6:R120-128). 간략하게, 인간 피부 섬유모세포를 Fc 부분을 갖는 IL-17 결합 분자 또는 인간 IL-17 수용체의 다양한 농도의 존재 하에 재조합 IL-17로 자극시킨다. 키메라 항-CD25 항체 시뮬렉트(Simulect)® (바실릭시맙)를 음성 대조군으로서 편리하게 사용할 수 있다. 상청액을 16시간 자극 후에 취하고, ELISA에 의해 IL-6에 대해 검정한다. IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙은 상기와 같이 시험한 경우에, 즉 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도된 IL-6 생산에 대해 상기 억제 활성을 측정할 경우에, 전형적으로 IL-6 생산의 억제에 대한 IC_{50} (1 nM 인간 IL-17의 존재 하에서)이 약 50 nM 이하 (예를 들어, 약 0.01 내지 약 50 nM)이다. 개시된 방법 및 조성물의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙 및 그의 기능적 유도체는 상기 정의된 바와 같은 IL-6 생산의 억제에 대한 IC_{50} 이 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.

[0029] 용어 "유도체"는, 달리 나타내지 않는 한, 본 개시내용에 따른 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙의, 예를 들어 명시된 서열 (예를 들어, 가변 도메인)의 아미노산 서열 변이체 및 공유 변형 (예를 들어, PEG화, 탈아미드화, 히드록실화, 인산화, 메틸화 등)을 정의하는 것으로 사용된다. "기능적 유도체"는 개시된 IL-17 항체와 공통되는 정성적 생물학적 활성을 갖는 분자를 포함한다. 기능적 유도체는 본원에 개시된 바와 같은 IL-17 항체의 단편 및 펩티드 유사체를 포함한다. 단편은 본 개시내용에 따른 폴리펩티드의, 예를 들어 명시된 서열의 서열 내의 영역을 포함한다. 본원에 개시된 IL-17 항체의 기능적 유도체 (예를 들어, 세쿠키누맙의 기능적 유도체)는 바람직하게는 본원에 개시된 IL-17 항체 및 그의 항원-결합 단편의 V_H 및/또는 V_L 서열 (예를 들어, 표 1의 V_H 및/또는 V_L 서열)과 적어도 약 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 심지어

99%의 전체 서열 동일성을 갖는 V_H 및/또는 V_L 도메인을 포함하고, 인간 IL-17에 결합하는, 또는 예를 들어 IL-17 유도된 인간 피부 섬유모세포의 IL-6 생산을 억제하는 능력을 실질적으로 보유한다.

[0030] 어구 "실질적으로 동일한"은 관련 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열 (예를 들어, V_H 또는 V_L 도메인)이 특정한 참조 서열과 비교하여 동일하거나 또는 비실질적 차이 (예를 들어, 보존된 아미노산 치환을 통해)를 가질 것임을 의미한다. 비실질적 차이는 경미한 아미노산 변화, 예컨대 명시된 영역 (예를 들어, V_H 또는 V_L 도메인)의 5개의 아미노산 서열에서의 1 또는 2개의 치환을 포함한다. 항체의 경우에, 제2 항체는 동일한 특이성을 갖고, 그의 친화도의 적어도 50%를 갖는다. 본원에 개시된 서열과 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 적어도 약 85% 서열 동일성)은 또한 본 출원의 부분이다. 일부 실시양태에서, 유도체 IL-17 항체 (예를 들어, 세쿠키누맙의 유도체, 예를 들어 세쿠키누맙 바이오시밀러 항체)의 서열 동일성은 개시된 서열에 비해 약 90% 이상, 예를 들어 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과일 수 있다.

[0031] 천연 폴리펩티드 및 그의 기능적 유도체와 관련하여 "동일성"은, 서열을 정렬하고 필요하다면 갭을 도입하여 최대 퍼센트 동일성을 달성한 후에, 어떠한 보존적 치환도 서열 동일성의 부분으로 간주하지 않으면서, 상응하는 천연 폴리펩티드의 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 본원에 정의된다. N- 또는 C-말단 연장 또는 삽입 중 어느 것도 동일성을 감소시키는 것으로 해석되지 않아야 한다. 정렬을 위한 방법 및 컴퓨터 프로그램은 널리 공지되어 있다. 퍼센트 동일성은 표준 정렬 알고리즘, 예를 들어 문헌 [Altshul et al. ((1990) J. Mol. Biol., 215: 403 410)]에 기재된 베이직 로컬 얼라인먼트 서치 툴 (BLAST); 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 결정될 수 있다. 일련의 파라미터는 갭 페널티 12, 갭 연장 페널티 4, 및 프레임시프트 갭 페널티 5를 갖는 블로섬 62 점수화 매트릭스일 수 있다. PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 혼입된 문헌 [E. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)]의 알고리즘을 사용하여 2개의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 동일성이 또한 결정될 수 있다.

[0032] "아미노산(들)"은, 예를 들어 모든 자연 발생 L- α -아미노산을 지칭하고, D-아미노산을 포함한다. 어구 "아미노산 서열 변이체"는 본 개시내용에 따른 서열과 비교하여 그의 아미노산 서열에서 일부 차이를 갖는 분자를 지칭한다. 본 개시내용에 따른 항체, 예를 들어 명시된 서열의 아미노산 서열 변이체는 인간 IL-17에 결합하거나, 또는 예를 들어 IL-17 유도된 인간 피부 섬유모세포의 IL-6 생산을 억제하는 능력을 여전히 갖는다. 아미노산 서열 변이체는 치환 변이체 (본 개시내용에 따른 폴리펩티드에서 적어도 1개의 아미노산 잔기가 제거되고 동일한 위치에서의 그의 자리에 상이한 아미노산이 삽입된 것), 삽입 변이체 (본 개시내용에 따른 폴리펩티드에서 특정한 위치에서의 아미노산에 바로 인접하여 1개 이상의 아미노산이 삽입된 것) 및 결실 변이체 (본 개시내용에 따른 폴리펩티드에서 1개 이상의 아미노산이 제거된 것)를 포함한다.

[0033] 용어 "제약상 허용되는"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않는 비독성 물질을 의미한다.

[0034] 화합물, 예를 들어 IL-17 결합 분자 또는 또 다른 작용제와 관련된 용어 "투여하는"은 임의의 경로에 의한 그러한 화합물의 환자에의 전달을 지칭하는데 사용된다.

[0035] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 환자 (예컨대 인간)에게 단일 또는 다중 용량의 투여시에, 장애 또는 재발 장애의 치료, 방지, 발병 방지, 치유, 지연, 중증도 감소, 적어도 1종의 증상 개선, 또는 이러한 치료의 부재시에 예상되는 것을 능가하는 환자의 생존 연장에 효과적인 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 양을 지칭한다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분 (예를 들어, IL-17 길항제, 예를 들어 세쿠키누맙)에 적용되는 경우에, 상기 용어는 그 성분 단독을 지칭한다. 조합물에 적용되는 경우에, 상기 용어는 조합, 연속 또는 동시에 투여되는 것에 관계 없이, 치료 효과를 유발하는 활성 성분의 합한 양을 지칭한다.

[0036] 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 질환에 걸린 것으로 의심되는 환자 뿐만 아니라 병에 걸렸거나 또는 질환 또는 의학적 상태를 앓고 있는 것으로 진단된 환자의 치료를 포함한, 예방적 또는 방지적 치료 뿐만 아니라 치유적 또는 질환 조절 치료 둘 다를 지칭하며, 임상 재발의 억제를 포함한다. 치료는 의학적 장애를 갖거나 또는 궁극적으로 장애를 획득할 수 있는 환자에게 투여되어, 장애 또는 재발 장애를 방지하거나, 치유하거나, 그의 발병을 지연시키거나, 그의 중증도를 감소시키거나, 그의 1종 이상의 증상을 호전시키거나, 또는 이러한 치료의 부재시에 예상되는 것을 능가하여 환자의 생존을 연장시킬 수 있다.

- [0037] 본원에 사용된 어구 "이전에 TNF 길항제로 치료된 적이 없는" 및 "TNF 나이브"는 이전에 nr-axSpA에 대해 TNF 알파 억제제로 치료된 적이 없는 nr-axSpA 환자를 지칭한다. 본원에 사용된 어구 "이전에 TNF 길항제로 치료된" 및 "TNF 유경험"은 이전에 TNF 알파 억제제 (예를 들어, 인플릭시맵, 에타네르셉트, 아달리무맵, 세르톨리주맵, 골리무맵)로 치료된 nr-axSpA 환자를 지칭한다. 그것은 TNF 알파 억제제 치료에 대해 불응성이었거나 또는 부적합 반응을 나타냈던 환자, 뿐만 아니라 안전성 또는 내약성 이유로 TNF 알파 억제제를 사용한 치료를 중단한 환자를 포함한다. 본원에 사용된 어구 "이전에 TNF 알파 길항제를 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈던", "TNF-부적합 반응자" 및 "TNF-IR"은 이전에 nr-axSpA에 대해 TNF 알파 억제제 (예를 들어, 인플릭시맵, 에타네르셉트, 아달리무맵, 세르톨리주맵, 골리무맵)로 치료되었지만, 증상 (예를 들어, 골 및/또는 관절 증상)이 TNF 알파 억제제에 의해 적합하게 제어되지 않은 nr-axSpA 환자 (예를 들어, 승인된 용량의 항-TNF 알파 작용제를 사용하는 적어도 2주, 4주, 적어도 8주, 적어도 3개월, 적어도 14주 또는 적어도 4개월의 치료에도 불구하고 활성 nr-axSpA를 갖는 환자)를 지칭한다. 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 TNF 알파 억제제를 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈다.
- [0038] 본원에 사용된 어구 "이전에 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)을 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈던"은 이전에 nr-axSpA에 대해 1종 이상의 NSAID (예를 들어, COX-1 또는 COX-2 억제제)로 치료되었지만, 증상 (예를 들어, 통증, 골 및/또는 관절 증상)이 NSAID에 의해 적합하게 제어되지 않은 nr-axSpA 환자 (예를 들어, 승인된 용량의 NSAID를 사용하는 적어도 2주, 4주, 적어도 8주, 적어도 3개월, 적어도 14주 또는 적어도 4개월의 치료에도 불구하고 활성 nr-axSpA를 갖는 환자)를 지칭한다. 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 1종 이상의 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)을 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈다.
- [0039] 본원에 사용된, 환자과 관련하여 "선택하는" 및 "선택된"은 특정한 환자를, 그 특정한 환자가 미리 결정된 기준을 갖는다는 것에 기초하여 (그로 인해) 보다 큰 환자군으로부터 구체적으로 선택하는 것을 의미하는 것으로 사용된다. 유사하게, "선택적으로 치료하는"은 특정한 환자가 미리 결정된 기준을 갖는다는 것에 기초하여 보다 큰 환자군으로부터 구체적으로 선택된 특정한 질환을 갖는 환자에게 치료를 제공하는 것을 지칭한다. 유사하게, "선택적으로 투여하는"은 특정한 환자가 미리 결정된 기준을 갖는다는 것에 기초하여 (그로 인해) 보다 큰 환자군으로부터 구체적으로 선택된 환자에게 약물을 투여하는 것을 지칭한다. 선택하는, 선택적으로 치료하는 및 선택적으로 투여하는이란, 환자에게 보다 큰 군에서의 환자의 멤버십에만 기초하여 표준 치료 요법을 전달하기 보다는 환자의 개인 이력 (예를 들어, 선행 치료적 개입, 예를 들어 생물제제를 사용한 선행 치료), 생물학 (예를 들어, 특정한 유전자 마커) 및/또는 징후 (예를 들어, 특정한 진단 기준을 충족하지 않는 것)에 기초하여 개별맞춤형 요법을 전달하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 치료 방법과 관련하여 선택하는은 특정한 기준을 갖는 환자의 우연한 치료를 지칭하는 것이 아니라, 오히려 환자가 특정한 기준을 갖는다는 것에 기초하여 환자에게 치료를 투여하는 의도적 선택을 지칭한다. 따라서, 선택적 치료/투여는, 특정한 약물을 특정한 질환을 갖는 모든 환자에게 그의 개인 이력, 질환의 징후, 및/또는 생물학에 상관없이 전달하는 표준 치료/투여와는 상이하다. 일부 실시양태에서, axSpA 환자는 ASAS axSpA 기준을 충족하며 동시에 공동으로 강직성 척추염에 대한 변형된 뉴욕 진단 기준에 따른 방사선학적 기준을 충족하지 않는다는 것에 의해 치료를 위해 선택된다. 이러한 세트의 특징을 갖는 환자는 "강직성 척추염의 방사선촬영상 증거가 없는 축성 척추관절염 (axSpA)" 또는 간단히 "nr-axSpA"를 갖는 것으로 본원에서 지칭된다. 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 강직성 척추염의 방사선촬영상 증거가 없는 축성 척추관절염 (axSpA) (nr-axSpA)을 갖는다.
- [0040] 적어도 등급 II 이상의 양측성 또는 등급 III 또는 IV의 일측성 천장 관절에서의 방사선촬영상 변화는 변형된 뉴욕 기준에 따라 AS의 진단을 내리기 위한 요건이다 (Van der Linden et al. (1984) Arthritis Rheum 27:361-8). 이들 변화는 "강직성 척추염에 대한 변형된 뉴욕 진단 기준에 따른 방사선학적 기준" 및 "강직성 척추염의 방사선촬영상 증거"로 본원에서 지칭된다.
- [0041] 척추관절염 (SpA)은 강직성 척추염, 반응성 관절염, 염증성 장 질환을 갖는 관절염/척추염, 건선을 갖는 관절염/척추염, 및 미분화 척추관절염을 포함하는 관련 질환의 군이다. 상세하게 축성 골격 증상을 갖는 SpA 환자는 축성 SpA (axSpA)를 갖는 것으로 지칭된다. 국제 척추관절염 평가 학회 (ASAS) 기준은 방사선촬영상 축성 SpA 및 nr-axSpA를 둘 다 포함하는 축성 척추관절염 (axSpA)에 대한 분류 기준으로서 개발되었다 (문헌 [Rudwaleit et al. (2009) Ann. Rheum. Dis. 68:777-83], 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). ASAS axSpA 기준은 도 1에 제시된다. 간략하게, 이들은 다음과 같다: a) 방사선촬영에 의한 천장관절염 (변형된 뉴욕 기준에 따른 방사선

촬영상 천장관절염) 또는 MRI에 의한 천장관절염의 존재, 플러스 적어도 1개의 SpA 특색 (영상화 부문); 또는 b) HLA-B27의 존재 플러스 적어도 2개의 SpA 특색 (임상 부문). "SpA 특색"은 염증성 요통, 상승된 CRP (염증성 요통과 관련하여), HLA-B27 양성, SpA에 대한 가족력, NSAID에 대한 우수한 반응, 크론병/궤양성 결장염, 건선, 지염, 포도막염, 골부착부염 (발뒤꿈치), 및 관절염을 포함한다. ASAS axSpA 기준을 충족하지만 변형된 뉴욕 기준에 따른 방사선촬영상 천장관절염을 갖지 않는 환자는 비-방사선촬영상 축성 척추관절염 (nr-axSpA)을 갖는 것으로 지칭된다.

[0042] 본원에 사용된 환자는 실험실 시험이 (예를 들어, 유동 세포측정법 또는 PCR 유전자형결정을 사용하여) HLA-B27 항원 또는 대립유전자의 존재를 밝혀내는 경우에 "HLA-B27 양성"이다.

[0043] 본원에 사용된 어구 "염증성 요통"은 기계적이지 않은 요통을 지칭한다. 그것은, 예를 들어 적어도 3개월 지속되는 점진적 발병, 비교적 어린 연령에서의 발병, 엉덩이 통증과 교대로 나타남, 30분 초과 동안 지속되는 조조 강직, 밤에 나타나는 통증, 휴식에 의한 개선의 결여 등을 특징으로 한다. 그것은 좌상 또는 손상에 의해 유발되지 않고, 신속하게 발생하거나 가변성 발병을 갖는 경향이 없으며, 숙련된 의사에 의해 진단될 수 있다.

[0044] 본원에 사용된 "활성 nr-axSpA"는 총 베스 강직성 척추염 질환 활성 지수 (BASDAI) 점수가 0 내지 10의 척도에서 4 이상인 것과 일치하는 질환 징후 및 증상을 지칭한다. 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 활성 nr-axSpA를 갖는다. 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 기준선에서 총 BASDAI ≥ 4 cm (0-10 cm), 기준선에서 BASDAI 질문 #2 ≥ 4 cm (0-10 cm)에 의해 측정된 바와 같은 척추 통증, 및 기준선에서 VAS ≥ 40 mm (0-100 mm)에 의해 측정된 바와 같은 전체 요통을 갖는다.

[0045] 본원에 사용된 "중증 nr-axSpA" 및 "중등도 내지 중증 nr-axSpA"는 생물학적 요법을 사용한 치료가 요구되는 질환 징후 및 증상을 지칭한다. "축성 척추관절염을 갖는 환자에서 항-TNF 작용제의 사용에 대한 ASAS 권고" (van der Heijde et al. (2011) Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):905-8)에 따르면, nr-axSpA를 갖는 환자는 이들이 달리 나타내지 않는 한 총 4-주 기간에 걸쳐 최대 권장 용량으로 적어도 2종의 NSAID를 사용한 요법 후에 총 베스 강직성 척추염 질환 활성 지수 점수가 0 내지 10의 척도에서 4 이상인 활성 질환을 나타내는 경우에 생물학적 요법이 요구된다. 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 중증 nr-axSpA를 갖는다.

[0046] 본원에 사용된 어구 "상승된 CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후" 및 "CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후"는 천장 관절 (SIJ) 염증의 MRI 증거, 상승된 C-반응성 단백질 (CRP), 또는 둘 다를 지칭한다. 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 강직성 척추염의 방사선촬영상 증거는 없지만 천장 관절 (SIJ) 염증의 MRI 증거 및/또는 상승된 C-반응성 단백질 (CRP)로서의 염증의 타각 징후를 갖는 axSpA (예를 들어, 중증, 중등도 내지 중증, 활성)를 갖는다. 염증의 또 다른 타각 징후는 척추의 염증이며, 이는 또한 MRI에 의해 관찰가능하다. 척추의 염증은 질환 활성에 대한 강직성 척추염 척추 MRI 점수화 시스템 (ASspiMRI-a) 및 'ASspiMRI-a의 베를린 변형' (Lukas C et al. (2007) J. Rheumatol;34(4):862-70; Rudwaleit et al. (2008) Arthritis Rheum 67:1276-1281; Rudwaleit et al. (2005) [abstract] Arthritis Rheum 50:S211)을 사용하여 점수화될 수 있다.

[0047] 최근 MRI 방법론은 axSpA 및 정상 방사선촬영상 소견을 갖는 환자에서 SIJ, 척추 및 다른 골격 요소 내 활성 염증의 존재를 입증하는 것을 가능하게 하며 (예를 들어, 문헌 [Rudwaleit et al. (2009) Ann. Rheum Dis. 68:1520-7; Braun et al. 1994, Arthritis Rheum 37:1039-45; Oostveen et al. 1999, J. Rheumatol. 26:1953-58; Heuft-Dorenbosch et al. 2006, Ann. Rheum. Dis. 65:804-08; Heuft-Dorenbosch et al. 2006 Arthritis Res. Ther. 8:R11; Braun and Baraliakos (2011) Ann Rheum Dis 70 (Suppl 1):i97-i103]; 및 검토크를 위해, 문헌 [Ambak et al. 2012 Arthritis Res. & Therapy 14:R55] 참조), 뿐만 아니라 SIJ 및 척추 둘 다에서 급성 염증성 병변 및 만성/구조적 변화의 도시를 가능하게 한다. "천장 관절 (SIJ) 염증의 MRI 증거"로 본원에서 지칭되는, 천장관절염을 고도로 시사하는 MRI 증거를 확인하는데 사용될 수 있는 다양한 점수화 방법이 존재한다. 개시된 방법에 사용하기 위한 바람직한 MRI 점수화 시스템은 베를린 SIJ 점수이다 (Hermann KG, et al. Radiologe. 2004;44:217-28). 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 SIJ 염증의 MRI 증거를 갖는다.

[0048] 본원에 사용된 "상승된 CRP"는 검정 실험실에 따라 상승된 CRP 혈액 수준을 지칭한다. 정상 CRP 수준 초과는 2010 ACR/EULAR 기준에서 정의되어 있다 (Aletaha et al. (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88). 2010 ACR/EULAR 기준에 따라, 정상 / 비정상 CRP는 지역 실험실 표준에 기초한다. 각각의 지역 실험실은 정상 최대

CRP를 계산하기 위한 그 실험실의 특정한 규칙에 기초하여 비정상 (높은) CRP에 대한 컷오프 값을 사용할 것이다. 의사는 일반적으로 지역 실험실에 CRP 시험을 주문하고, 지역 실험실은 정상 CRP를 계산하기 위해 특정한 실험실이 사용하는 규칙을 사용하여 정상 또는 비정상 (낮은 또는 높은) CRP를 보고한다. 일부 경우에, 실험실은 CRP가 "정상 상한치 (ULN)"를 능가한다고 간단히 보고한다. 따라서, 문맥이 달리 지시하지 않는 한, 본원에 사용된 "상승된 CRP"는 정상 CRP 값으로 간주되는 값이 실험실과 검정 사이에서 상이할 것이기 때문에 특정한 수치값을 나타내려는 의도는 아니다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, CRP는 고감도 검정을 사용하여 측정되며; 이 검정에 의한 상승된 CRP (즉, hsCRP)는, 예를 들어 > 약 3 mg/L (예를 들어, 3 mg/L), > 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)일 수 있다. CRP 수준은, 기준선에서 평가된 경우에, "기준선 CRP"로 지칭된다. 기준선에서 상승된 수준의 CRP는 "상승된 기준선 CRP"로 지칭될 수 있다. 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 환자는 높은 기준선 CRP 또는 hsCRP를 갖는다.

[0049] IL-17 길항제

[0050] 다양한 개시된 과정, 키트, 용도 및 방법은 IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자 (예를 들어, 가용성 IL-17 수용체, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체 또는 그의 항원-결합 단편)를 이용한다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제는 IL-17 결합 분자, 바람직하게는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0051] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 추가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함하며, 상기 CDR1은 아미노산 서열 서열식별번호: 1을 갖고, 상기 CDR2는 아미노산 서열 서열식별번호: 2를 갖고, 상기 CDR3은 아미노산 서열 서열식별번호: 3을 갖는다. 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 추가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L)을 포함하며, 상기 CDR1'는 아미노산 서열 서열식별번호: 4를 갖고, 상기 CDR2'는 아미노산 서열 서열식별번호: 5를 갖고, 상기 CDR3'는 아미노산 서열 서열식별번호: 6을 갖는다. 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 추가변 영역 CDR1-x, CDR2-x 및 CDR3-x를 포함하는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함하며, 상기 CDR1-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 11을 갖고, 상기 CDR2-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 12를 갖고, 상기 CDR3-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 13을 갖는다.

[0052] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 적어도 1개의 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 적어도 1개의 이뮤노글로불린 V_L 도메인을 포함하며, 여기서 a) 이뮤노글로불린 V_H 도메인은 (예를 들어, 순서대로) i) 추가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 (상기 CDR1은 아미노산 서열 서열식별번호: 1을 갖고, 상기 CDR2는 아미노산 서열 서열식별번호: 2를 갖고, 상기 CDR3은 아미노산 서열 서열식별번호: 3을 가짐); 또는 ii) 추가변 영역 CDR1-x, CDR2-x 및 CDR3-x (상기 CDR1-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 11을 갖고, 상기 CDR2-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 12를 갖고, 상기 CDR3-x는 아미노산 서열 서열식별번호: 13을 가짐)를 포함하고; b) 이뮤노글로불린 V_L 도메인은 (예를 들어, 순서대로) 추가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3' (상기 CDR1'는 아미노산 서열 서열식별번호: 4를 갖고, 상기 CDR2'는 아미노산 서열 서열식별번호: 5를 갖고, 상기 CDR3'는 아미노산 서열 서열식별번호: 6을 가짐)를 포함한다.

[0053] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: a) 서열식별번호: 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); b) 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); c) 서열식별번호: 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; d) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; e) 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; f) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; g) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; 또는 h) 서열식별번호: 11, 서

열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인.

[0054] 참조의 용이성을 위해, 카바트 정의에 기초하고 X선 분석에 의해 결정된 바와 같으며 코티아 및 동료들의 접근법을 사용한 세쿠키누맵 모노클로날 항체의 추가변 영역의 아미노산 서열이 하기 표 1에 제공된다.

경쇄		
CDR1'	카바트	R-A-S-Q-S-V-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
	코티아	R-A-S-Q-S-V-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
CDR2'	카바트	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
	코티아	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
CDR2'	카바트	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
	코티아	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
중쇄		
CDR1	카바트	N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:1)
CDR1-x	코티아	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:11)
CDR2	카바트	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (SEQ ID NO:2)
CDR2-x	코티아	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (SEQ ID NO:12)
CDR3	카바트	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (SEQ ID NO:3)
CDR3-x	코티아	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (SEQ ID NO:13)

[0055]

표 1: 세쿠키누맵의 추가변 영역의 아미노산 서열.

[0056]

[0057] 바람직한 실시양태에서, 불변 영역 도메인은 바람직하게는, 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 같이, 적합한 인간 불변 영역 도메인을 또한 포함한다. 세쿠키누맵의 V_L 을 코딩하는 DNA는 서열식별번호: 9에 제시된다. 세쿠키누맵의 V_H 를 코딩하는 DNA는 서열식별번호: 7에 제시된다.

[0058]

일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맵)은 서열식별번호: 10의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 8의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 10의 3개의 CDR 및 서열식별번호: 8의 3개의 CDR을 포함한다. 표 1에서 서열식별번호: 8 및 서열식별번호: 10의 CDR을 찾을 수 있다. 서열식별번호: 6에서 경쇄 내 유리 시스테인 (CysL97)을 볼 수 있다.

[0059]

일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 14의 경쇄를 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15의 중쇄를 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 14의 경쇄 및 서열식별번호: 15의 중쇄 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 14의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 14의 3개의 CDR 및 서열식별번호: 15의 3

개의 CDR을 포함한다. 표 1에서 서열식별번호: 14 및 서열식별번호: 15의 CDR을 찾을 수 있다.

[0060] 추가변 영역은 임의의 종류의 프레임워크 영역과 회합될 수 있지만, 바람직하게는 인간 기원의 것이다. 적합한 프레임워크 영역은 상기 동일 문헌 [Kabat E.A. et al.]에 기재되어 있다. 바람직한 중쇄 프레임워크는 인간 중쇄 프레임워크, 예를 들어 세쿠키누맵 항체의 것이다. 그것은 순서대로, 예를 들어 FR1 (서열식별번호: 8의 아미노산 1 내지 30), FR2 (서열식별번호: 8의 아미노산 36 내지 49), FR3 (서열식별번호: 8의 아미노산 67 내지 98) 및 FR4 (서열식별번호: 8의 아미노산 117 내지 127) 영역으로 이루어진다. X선 분석에 의해 결정된 세쿠키누맵의 추가변 영역을 고려하여, 또 다른 바람직한 중쇄 프레임워크는 순서대로 FR1-x (서열식별번호: 8의 아미노산 1 내지 25), FR2-x (서열식별번호: 8의 아미노산 36 내지 49), FR3-x (서열식별번호: 8의 아미노산 61 내지 95) 및 FR4 (서열식별번호: 8의 아미노산 119 내지 127) 영역으로 이루어진다. 유사한 방식으로, 경쇄 프레임워크는 순서대로 FR1' (서열식별번호: 10의 아미노산 1 내지 23), FR2' (서열식별번호: 10의 아미노산 36 내지 50), FR3' (서열식별번호: 10의 아미노산 58 내지 89) 및 FR4' (서열식별번호: 10의 아미노산 99 내지 109) 영역으로 이루어진다.

[0061] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맵)은 적어도 다음을 포함하는 인간 IL-17 항체로부터 선택된다: a) 순서대로 추가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 도메인 및 인간 중쇄의 불변 부분 또는 그의 단편을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 또는 그의 단편 (상기 CDR1은 아미노산 서열 서열식별번호: 1을 갖고, 상기 CDR2는 아미노산 서열 서열식별번호: 2를 갖고, 상기 CDR3은 아미노산 서열 서열식별번호: 3을 가짐); 및 b) 순서대로 추가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하는 가변 도메인 및 인간 경쇄의 불변 부분 또는 그의 단편을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 또는 그의 단편 (상기 CDR1'는 아미노산 서열 서열식별번호: 4를 갖고, 상기 CDR2'는 아미노산 서열 서열식별번호: 5를 갖고, 상기 CDR3'는 아미노산 서열 서열식별번호: 6을 가짐).

[0062] 한 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다음을 포함하는 항원-결합 부위를 포함하는 단일쇄 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로부터 선택된다: a) 순서대로 추가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 제 1 도메인 (상기 CDR1은 아미노산 서열 서열식별번호: 1을 갖고, 상기 CDR2는 아미노산 서열 서열식별번호: 2를 갖고, 상기 CDR3은 아미노산 서열 서열식별번호: 3을 가짐); 및 b) 순서대로 추가변 영역 CDR1', CDR2' 및 CDR3'를 포함하는 제 2 도메인 (상기 CDR1'는 아미노산 서열 서열식별번호: 4를 갖고, 상기 CDR2'는 아미노산 서열 서열식별번호: 5를 갖고, 상기 CDR3'는 아미노산 서열 서열식별번호: 6을 가짐); 및 c) 제 1 도메인의 N-말단 맨끝 및 제 2 도메인의 C-말단 맨끝에 결합하거나 또는 제 1 도메인의 C-말단 맨끝 및 제 2 도메인의 N-말단 맨끝에 결합하는 펩티드 링커.

[0063] 대안적으로, 개시된 방법에 사용된 바와 같은 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열에 의해 본원에 제시된 IL-17 항체의 유도체 (예를 들어, 세쿠키누맵의 PEG화 버전)를 포함할 수 있다. 대안적으로, 개시된 방법에 사용된 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 V_H 또는 V_L 도메인은 본원에 제시된 V_H 또는 V_L 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 8 및 10에 제시된 것)과 실질적으로 동일한 V_H 또는 V_L 도메인을 가질 수 있다. 본원에 개시된 인간 IL-17 항체는 서열식별번호: 15로서 제시된 것과 실질적으로 동일한 중쇄 및/또는 서열식별번호: 14로서 제시된 것과 실질적으로 동일한 경쇄를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 인간 IL-17 항체는 서열식별번호: 15를 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 14를 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 인간 IL-17 항체는 다음을 포함할 수 있다: a) 서열식별번호: 8에 제시된 것과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 도메인 및 인간 중쇄의 불변 부분을 포함하는 하나의 중쇄; 및 b) 서열식별번호: 10에 제시된 것과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 도메인 및 인간 경쇄의 불변 부분을 포함하는 하나의 경쇄.

[0064] 대안적으로, 개시된 방법에 사용된 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, CysL97을 함유하는 한, 본원에 제시된 참조 IL-17 항체의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 본 개시내용은 또한 세쿠키누맵의 V_H 또는 V_L 도메인의 아미노산 잔기 중 1개 이상 (CysL97은 아님), 전형적으로는 단지 몇 개 (예를 들어, 1-10개)가, 예를 들어 돌연변이, 예를 들어 상응하는 DNA 서열의 부위 지정 돌연변이유발에 의해 변화된 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 세쿠키누맵)을 포함한다. 이러한 유도체 및 변이체의 모든 경우에, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 상기 분자의 약 50 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 보다 바람직하게는 약 1 nM 이하의 농도에서 약 1 nM (= 30 ng/ml) 인간 IL-17의 활성을 50%만큼 억제할 수 있으며, 상기 억제 활성은 WO 2006/013107의 실시예 1에 기재된 바와 같이 인간 피부 섬유모세포에서 hu-IL-17에 의해 유도된 IL-6 생산에 대해 측정된다.

- [0065] 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵은 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하는 성숙 인간 IL-17의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예를 들어 세쿠키누맵은 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 성숙 인간 IL-17의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예를 들어 세쿠키누맵은 2개의 성숙 인간 IL-17 쇠를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의 쇠 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른 쇠 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함한다. 이들 에피토프를 정의하기 위해 사용된 잔기 넘버링 스킴은 성숙 단백질 (즉, 23개 아미노산 N-말단 신호 펩티드가 결합되고 글리신으로 시작하는 IL-17A)의 첫 번째 아미노산인 잔기 1을 기준으로 한다. 미성숙 IL-17A에 대한 서열은 스위스-프룻 엔트리 Q16552에 제시되어 있다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체는 약 100-200 pM의 K_D 를 갖는다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체는 약 0.67 nM 인간 IL-17A의 생물학적 활성의 시험관내 중화에 대해 약 0.4 nM의 IC_{50} 을 갖는다. 일부 실시양태에서, 피하 (SC) 투여된 IL-17 항체의 절대 생체이용률은 약 60 - 약 80%의 범위, 예를 들어 약 76%를 갖는다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맵은 약 4주 (예를 들어, 약 23일 내지 약 35일, 약 23일 내지 약 30일, 예를 들어 약 30일)의 제거 반감기를 갖는다. 일부 실시양태에서, IL-17 항체 (예컨대 세쿠키누맵)는 약 7-8 일의 T_{max} 를 갖는다.
- [0066] 개시된 방법에 사용된 특히 바람직한 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간 항체, 특히 WO 2006/013107의 실시예 1 및 2에 기재된 바와 같은 세쿠키누맵이다. 세쿠키누맵은 면역-매개 염증성 상태의 치료에 대해 현재 임상 시험 중인 IgG1/카파 이소형의 재조합 고친화도 완전 인간 모노클로날 항-인간 인터류킨-17A (IL-17A, IL-17) 항체이다. 세쿠키누맵 (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, 세쿠키누맵은 항원을 약 1:1의 몰비로 억제한다. 이러한 높은 결합 친화도는 세쿠키누맵 항체를 치료 용도에 특히 적합하게 만든다. 또한, 세쿠키누맵은 만성 평생 장애, 예컨대 nr-axSpA를 치료하는 경우에 예외적인 특성인, 투여 사이의 장기간을 가능하게 하는 매우 긴, 즉 약 4주의 반감기를 갖는 것으로 결정되었다.
- [0067] 개시된 방법, 키트 및 요법에 사용하기 위한 다른 바람직한 IL-17 항체는 미국 특허 번호 8,057,794; 8,003,099; 8,110,191; 및 7,838,638 및 미국 공개 특허 출원 번호 20120034656 및 20110027290에 제시된 것이며, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0068] nr-axSpA에 대한 IL-17 길항제의 치료 방법 및 용도
- [0069] 개시된 IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체 또는 그의 항원-결합 단편)는 시험관내, 생체외 또는 제약 조성물 내로 혼입된 채 사용될 수 있고, 생체내 투여되어 nr-axSpA 환자 (예를 들어, 인간 환자)를 치료하고/거나 nr-axSpA 환자, 예를 들어 이전에 TNF 알파 억제제로 치료된 적이 없는 nr-axSpA 환자 (TNF-나이프 환자), 이전에 TNF 알파 억제제로 치료된 nr-axSpA 환자, 예를 들어 TNF 알파 억제제로 치료되었지만 그에 대해 부적합 반응 (예를 들어, 실패했거나 또는 결코 바람직하지 않음)을 갖는 nr-axSpA 환자 (TNF-IR 환자), 및 이전에 NSAID로 치료되었지만 그에 대해 부적합 반응 (예를 들어, 실패했거나 또는 결코 바람직하지 않음)을 갖는 nr-axSpA 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제할 수 있다.
- [0070] IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체 또는 그의 항원-결합 단편)은 제약상 허용되는 담체와 조합되는 경우에 제약 조성물로서 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 IL-17 길항제 이외에도 담체, 다양한 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정화제, 가용화제 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질을 함유할 수 있다. 담체의 특징은 투여 경로에 좌우될 것이다. 개시된 방법에 사용하기 위한 제약 조성물은 또한 특정한 표적화된 장애의 치료를 위한 추가의 치료제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 또한 항염증제를 포함할 수 있다. 이러한 추가의 인자 및/또는 작용제는 제약 조성물에 포함되어, IL-17 결합 분자와의 상승작용적 효과를 생성하거나, 또는 IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편)에 의해 유발되는 부작용을 최소화할 수 있다.
- [0071] 개시된 방법에 사용하기 위한 제약 조성물은 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성

물은 동결건조 형태로 제공된다. 즉시 투여를 위해, 이는 적합한 수성 담체, 예를 들어 멸균 주사용수 또는 멸균 완충 생리 염수 중에 용해된다. 볼루스 주사 대신 주입에 의한 투여를 위해 보다 큰 부피의 용액을 제조하는 것이 바람직한 것으로 여겨지는 경우에, 제제화 시 인간 혈청 알부민 또는 환자 자신의 헤파린첨가 혈액을 염수 내로 혼입시키는 것이 유리할 수 있다. 과량의 이러한 생리학상 불활성 단백질의 존재는 주입 용액과 함께 사용되는 용기 및 배관의 벽 상에의 흡착에 의한 항체의 손실을 방지한다. 알부민이 사용되는 경우에, 적합한 농도는 염수 용액의 0.5 내지 4.5 중량%이다. 다른 제제는 액체 또는 동결건조 제제를 포함한다.

[0072] 항체, 예를 들어 IL-17에 대한 항체는 전형적으로 비경구 투여를 위해 준비된 수성 형태로 또는 투여 전에 적합한 희석제로 재구성하기 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 가능하게 하는 적은 액체 부피 (예를 들어, 2ml 이하) 중에 재구성될 수 있고, 낮은 수준의 항체 응집을 갖는 용액을 제공할 수 있다. 제약의 활성 성분으로서의 항체의 사용은 제품 헤르셉틴(HERCEPTIN)TM (트라스투주맙), 리툭산(RITUXAN)TM (리툭시맙), 시나기스(SYNAGIS)TM (팔리비주맙) 등을 포함하여 현재 널리 보급되어 있다. 제약 등급으로 항체를 정제하는 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 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 투여되는 경우에, IL-17 길항제는 발열원-무함유의 비경구로 허용되는 용액의 형태일 것이다. 정맥내, 피부 또는 피하 주사를 위한 제약 조성물은 IL-17 길항제 이외에도 등장성 비히클, 에컨대 염화나트륨, 링거액, 텍스트로스, 텍스트로스 및 소듐 클로라이드, 락테이트화 링거액, 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 비히클을 함유할 수 있다.

[0073] 적절한 투여량은, 예를 들어 사용되는 특정한 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), 숙주, 투여 방식, 및 치료될 상태의 성질 및 중증도, 및 환자가 겪은 선행 치료의 성질에 따라 물론 달라질 것이다. 궁극적으로, 담당 건강 관리 제공자는 각각의 개별 환자를 치료하기 위한 IL-17 길항제의 양을 결정할 것이다. 일부 실시양태에서, 담당 건강 관리 제공자는 낮은 용량의 IL-17 길항제를 투여하고 환자의 반응을 관찰할 수 있다. 다른 실시양태에서, 환자에게 투여되는 IL-17 길항제의 초기 용량(들)은 높고, 이어서 재발 징후가 발생할 때까지 하향 조정된다. 보다 많은 용량의 IL-17 길항제는 환자에 대해 최적의 치료 효과가 수득될 때까지 투여될 수 있고, 투여량은 일반적으로 추가로 증가되지 않는다.

[0074] 본 개시내용의 치료 방법 또는 용도의 일부를 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 환자, 예를 들어 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 투여된다. 개시된 방법은 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)를 사용하여 nr-axSpA 환자의 치료를 제공하는 것으로 이해되지만, 이는 환자가 궁극적으로 IL-17 길항제로 치료되는 경우에, 이러한 IL-17 길항제 요법이 반드시 단독요법인 것을 배제하지 않는다. 실제로, 환자가 IL-17 길항제를 사용한 치료를 위해 선택된다면, IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맙)는 본 개시내용의 방법에 따라 단독으로, 또는 nr-axSpA 환자를 치료하기 위한 다른 작용제 및 요법과 조합되어, 예를 들어 적어도 1종의 추가의 nr-axSpA 작용제, 에컨대 면역억제제, 질환-조절 항류마티스 약물 (DMARD) (예를 들어, 술폰살라진), 통증-제어 약물, 스테로이드, 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 시토키인 길항제, 골 동화작용제, 골 재흡수억제제, 및 그의 조합과 조합되어 (예를 들어, 이중 및 삼중 요법) 투여될 수 있다. 1종 이상의 추가의 nr-axSpA 작용제와 공투여되는 경우에, IL-17 길항제는 다른 작용제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우에, 담당의는 IL-17 길항제를 다른 작용제와 조합하여 투여하는 적절한 순서 및 공-전달을 위한 적절한 투여량을 결정할 것이다.

[0075] nr-axSpA 환자의 치료를 위해 세쿠키누맙과 조합하는데 유용한 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 및 통증 제어제는 프로피온산 유도제, 아세트산 유도제, 에놀산 유도제, 페남산 유도제, Cox 억제제, 예를 들어 루미라코시브, 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 인도메타신, 숀린다, 에토돌락, 케토돌락, 나부메톤, 아스피린, 나프록센, 발데코시브, 에토리코시브, MK0966, 로페코시브, 아세트아미노펜, 셀레코시브, 디클로페낙, 트라마돌, 피록시캅, 멜록시캅, 테녹시캅, 드록시캅, 로르녹시캅, 이속시캅, 메파남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 파레코시브, 피로코시브를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. nr-axSpA 환자의 치료를 위해 IL-17 길항제, 예를 들어 세쿠키누맙과 조합하는데 유용한 DMARD는 메토티렉세이트 (MTX), 항말라리아 약물 (예를 들어, 히드록시클로로퀸 및 클로로퀸), 술폰살라진, 레플루노미드, 아자티오프린, 시클로스포린, 금 염, 미노시클린, 시클로포스파미드, D-페니실라민, 미노시클린, 아우라노핀, 타크롤리무스, 미오크

리신, 클로람부실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. nr-axSpA 환자의 치료를 위해 IL-17 길항제, 예를 들어 세쿠키누맵과 조합하는데 유용한 스테로이드 (예를 들어, 글루코코르티코이드)는 프레드니솔론, 프레드니손, 텍사메타손, 코르티솔, 코르티손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손, 데옥시코르티코스테론, 알도스테론을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0076] nr-axSpA 환자의 치료를 위해 IL-17 길항제, 예를 들어 세쿠키누맵과 조합하는데 유용할 수 있는 생물학적 작용제는 아달리무맵 (휴미라(Humira)®), 에타네르셉트 (엔브렐(Enbrel)®), 인플릭시맵 (레미케이드(Remicade)®; TA-650), 세르톨리주맵 페골 (심지아(Cimzia)®; CDP870), 골리무맵 (심포니(Simponi)®; CNT0148), 리툽시맵 (리툽산(Rituxan)®; 맵테라(MabThera)®), 아바타셉트 (오렌시아(Orencia)®), 토실리주맵 (로악템라(RoActemAS) /악템라(Actemra)®), 인테그린 길항제 (티사브리(TYSABRI)® (나탈리주맵)), IL-1 길항제 (ACZ885, 카나키누맵 (일라리스(Ilaris)®), 아나킨라 (키네레트(Kineret)®)), CD4 길항제, 다른 IL-17 길항제 (LY2439821, 익세키주맵, RG4934, AMG827, 브로달루맵, SCH900117, R05310074, MEDI-571, CAT-2200), IL-23 길항제, IL-20 길항제, IL-6 길항제, 다른 TNF 알파 길항제 (예를 들어, 다른 TNF 알파 길항제 또는 TNF 알파 수용체 길항제, 예를 들어 페그수네르셉트 등), BLYS 길항제 (예를 들어, 아타시셉트, 벤리스타(Benlysta)®/ 림포스타트-비(LymphoStat-B)® (벨리무맵)), P38 억제제, CD20 길항제 (오크렐리주맵, 오파투무맵 (아르제라(Arzerra)®)), 인터페론 감마 길항제 (폰톨리주맵) 또는 이들 생물학적 작용제의 바이오시밀러 버전을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0077] IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체 또는 그의 항원-결합 단편)는 편리하게 비경구로, 예를 들어 정맥내로 (예를 들어, 전주 또는 다른 말초 정맥 내로), 근육내로 또는 피하로 투여된다. 본 개시내용의 제약 조성물을 사용하는 정맥내 (IV) 요법의 지속기간은 치료될 질환의 중증도 및 각각의 개별 환자의 상태 및 개인 반응에 따라 달라질 것이다. 본 개시내용의 제약 조성물을 사용하는 피하 (SC) 요법이 또한 고려된다. 건강 관리 제공자는 본 개시내용의 제약 조성물을 사용하는 IV 또는 SC 요법의 적절한 지속기간 및 요법의 투여 시기를 결정할 것이다.

[0078] nr-axSpA 환자를 치료하기 위한 바람직한 투여 및 치료 요법 (유도 및 유지 요법 둘 다를 포함함)은 PCT 출원 번호 PCT/US2011/064307에 제공되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0079] IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체 또는 그의 항원-결합 단편)는 nr-axSpA 환자에게 제0주, 제2주 및 제4주 동안 격주로 약 10 mg/kg으로 정맥내로 (IV) 투여되고, 이후 환자에게 제8주 동안에 시작하여 매일 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 약 300 mg)으로 피하로 (SC) 투여될 수 있다. 이러한 방식으로, 환자는 약 10 mg/kg이 제0주, 제2주, 제4주 동안 IV 투여된 다음, 환자는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맵) 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 약 300 mg)이 제8주, 제12주, 제16주, 제20주 등 동안 SC 투여된다.

[0080] IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체 또는 그의 항원-결합 단편)는 환자에게 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주 동안 매주 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 약 300 mg)으로 SC 투여되고, 이후 환자에게 제4주 동안에 시작하여 매일 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 약 300 mg)으로 SC 투여될 수 있다. 이러한 방식으로, 환자는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맵) 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 약 300 mg)이 제0주, 제1주, 제2주, 제3주, 제4주, 제8주, 제12주, 제16주, 제20주 등 동안 SC 투여된다.

[0081] 대안적으로, IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체 또는 그의 항원-결합 단편)는 로딩 요법 없이 환자에게 투여될 수 있고, 예를 들어 길항제는 환자에게 4주마다 (매월) 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 약 300 mg)으로 SC 투여될 수 있다. 이러한 방식으로, 환자는 IL-17 길항제 (예를 들어, 세쿠키누맵) 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 약 300 mg)이 제0주, 제4주, 제8주, 제12주, 제16주, 제20주 등 동안 SC 투여된다.

[0082] 특정 환자, 예를 들어 IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵) 또는 IL-17 수용체 결합 분자 (예를 들어, IL-17 수용체 항체 또는 그의 항원-결합 단편)를 사용한 치료에 대해 부적합 반응을 나타내는 환자의 경우에 (예를 들어, 유도 및/또는 유지 단계 동

안) 용량 증량이 요구될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 세쿠키누맙의 SC 투여량은 약 75 mg 내지 약 300 mg 초과 SC, 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, IV 투여량은 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, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)를 사용한 치료에 대해 유해 사건 또는 유해 반응을 나타내는 환자의 경우에 (예를 들어, 유도 및/또는 유지 단계 동안) 용량 감소가 또한 요구될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 따라서, IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)의 투여량은 약 75 mg 내지 약 300 mg 미만 SC, 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, IV 투여량은 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. 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 수용체 항체 또는 그의 항원-결합 단편)는 환자에게 SC 전달되는 75 mg의 초기 용량으로 투여될 수 있고, 이어서 용량은 필요한 경우에 의사에 의해 결정된 바와 같이 150 mg 또는 300 mg으로 증량된다.

[0083] 투여 시기는 일반적으로 세쿠키누맙의 최초 투여 일 (또한 "기준선"으로 공지됨)로부터 측정된다. 그러나, 표 2에 제시된 바와 같이, 건강 관리 제공자는 종종 상이한 명명 규정을 사용하여 투여 스케줄을 확인한다.

주	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	9/10	10/11	등
주의 제1 일	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	63/64	70/71	등.

[0084]

[0085] 표 2: 투여 요법에 대한 통상의 명명 규정. 볼드체 항목은 본원에 사용된 명명 규정을 지칭한다.

[0086] 주목할 만하게, 일부 건강 관리 제공자는 제0주를 제1주로 지칭할 수 있으며, 일부 건강 관리 제공자는 제0일을 제1일로 지칭할 수 있다. 따라서, 동일한 투여 스케줄을 지칭하면서, 다른 의사는, 예를 들어 용량을 제3주 동안 / 제21일에, 제3주 동안 / 제22일에, 제4주 동안 / 제21일에, 제4주 동안 / 제22일에 제공하는 것으로 지칭하는 것이 가능하다. 일관성을 위해, 최초 투여 주는 본원에서 제0주로 지칭될 것이며, 최초 투여 일은 제1일로 지칭될 것이다. 그러나, 통상의 기술자는 이러한 명명 규정이 단순히 일관성을 위해 사용되고, 제한적인 것으로 해석되지 않아야 하며, 즉 매주 투여는 의사가 특정한 주를 "제1주" 또는 "제2주"로 지칭하는지 여부와 상관없이 IL-17 항체의 매주 용량의 제공이라는 것을 이해할 것이다. 더욱이, 바람직한 투여 요법에서, 항체는 제0주, 제1주, 제2주, 제3주, 제4주, 제8주, 제12주, 제16주, 제20주 등 동안 투여된다. 일부 제공자는 이러한 요법을 5주 동안 매주 및 이어서 제8주 동안에 시작하여 이후 매월 (또는 4주마다)로 지칭할 수 있으며, 다른 제공자는 이러한 요법을 4주 동안 매주 및 이어서 제4주 동안에 시작하여 이후 매월 (또는 4주마다)로 지칭할 수 있다. 따라서, 통상의 기술자는 환자에게 주사를 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것이 환자에게 주사를 제0주, 제1주, 제2주, 제3주 및 제4주에 투여하고, 이어서 제8주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것과 동일하다는 것일 인지할 것이다.

[0087] 치료를 필요로 하는 환자에게 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 K_D 를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 4 주에 생체내 반감기를 갖는 것인, 비-방사선허영상 측정 척추관절염 (nr-axSpA)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0088] 추가적으로 구조적 손상의 진행의 억제를 필요로 하는 환자에게 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 K_D 를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는

그의 항원-결합 단편은 약 4주의 생체내 반감기를 갖는 것인, nr-axSpA를 갖는 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.

[0089] 추가적으로 nr-axSpA를 갖는 환자를 치료하는데 사용하기 위한 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)가 본원에 개시되며, 여기서 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)는 2개의 성숙 IL-17 단백질쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 KD를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 4주의 생체내 반감기를 갖는다.

[0090] 추가적으로 nr-axSpA 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제하는데 사용하기 위한 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)가 본원에 개시되며, 여기서 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)는 2개의 성숙 IL-17 단백질쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 KD를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 4주의 생체내 반감기를 갖는다.

[0091] 추가적으로 nr-axSpA를 갖는 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)가 본원에 개시되며, 여기서 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)는 2개의 성숙 IL-17 단백질쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 KD를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 4주의 생체내 반감기를 갖는다.

[0092] 추가적으로 nr-axSpA 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)가 본원에 개시되며, 여기서 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)는 2개의 성숙 IL-17 단백질쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 KD를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 4주의 생체내 반감기를 갖는다.

[0093] 추가적으로 nr-axSpA를 갖는 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)가 본원에 개시되며, 여기서 의약은 용기를 포함하도록 제제화되고, 각각의 용기는 단위 투여당 적어도 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 약 300 mg)의 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)의 피하 전달을 가능하게 하기 위해 충분한 양의 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)를 갖고, 추가로 여기서 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)는 2개의 성숙 IL-17 단백질쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 KD를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 4주의 생체내 반감기를 갖는다.

[0094] 추가적으로 nr-axSpA 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)가 본원에 개시되며, 여기서 의약은 용기를 포함하도록 제제화되고, 각각의 용기는 단위 투여당 적어도 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 약 300 mg)의 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)의 피하 전달을 가능하게 하기 위해 충분한 양의 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)를 갖고, 추가로 여기서 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)는 2개의 성숙 IL-17 단백질쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결

합하고, 상기 에피토프는 하나의쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 100-200 pM의 KD를 갖고, 여기서 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 4 주의 생체내 반감기를 갖는다.

[0095] 본원에 사용된 어구 "[지정된 용량]의 [투여 경로] 전달을 가능하게 하는 투여량으로 제제화된"은 주어진 제약 조성물이 지정된 투여 경로 (예를 들어, SC 또는 IV)를 통해 목적하는 용량의 IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 항체, 예를 들어 세퀴키누맙을 제공하도록 사용될 수 있음을 의미하는 것으로 사용된다. 예로서, 목적하는 피하 용량이 300 mg이라면, 임상에서는 150 mg/ml의 농도를 갖는 IL-17 항체 제제 2 ml, 300 mg/ml의 농도를 갖는 IL-17 항체 제제 1 ml, 600 mg/ml의 농도를 갖는 IL-17 항체 제제 0.5 ml 등을 사용할 수 있다. 각각의 이러한 경우에, 이들 IL-17 항체 제제는 IL-17 항체의 피하 전달을 가능하게 하기에 충분히 높은 농도로 존재한다. 피하 전달은 전형적으로 약 2 ml 미만의 부피, 바람직하게는 약 1 ml 이하의 부피의 전달이 요구된다. 약 25 mg/mL 내지 약 150 mg/mL 세퀴키누맙, 약 10 mM 내지 약 30 mM 히스티딘 pH 5.8, 약 200 mM 내지 약 225 mM 트레할로스, 약 0.02% 폴리소르베이트 80, 및 약 2.5 mM 내지 약 20 mM 메티오닌을 포함하는 액체 제약 조성물이 바람직한 제제이다.

[0096] 본원에 사용된 어구 "[지정된 용량]의 전달을 가능하게 하기에 충분한 양의 IL-17 길항제를 갖는 용기"는 주어진 용기 (예를 들어, 바이알, 펜, 시린지)가 목적하는 용량을 제공하는데 사용될 수 있는 부피의 IL-17 길항제를 (예를 들어, 제약 조성물의 일부로서) 그 안에 배치하였음을 의미하는 것으로 사용된다. 예로서, 목적하는 용량이 150 mg이라면, 임상에서는 75 mg/ml의 농도를 갖는 IL-17 항체 제제를 함유하는 용기로부터 2 ml, 150 mg/ml의 농도를 갖는 IL-17 항체 제제를 함유하는 용기로부터 1 ml, 300 mg/ml의 농도를 갖는 IL-17 항체 제제를 함유하는 용기로부터 0.5 ml 등을 사용할 수 있다. 각각의 이러한 경우에, 이들 용기는 목적하는 150 mg 용량의 전달을 가능하게 하기에 충분한 양의 IL-17 길항제를 갖는다.

[0097] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 중등도 내지 중증 nr-axSpA를 갖는다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 중증 nr-axSpA를 갖는다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 활성 nr-axSpA를 갖는다.

[0098] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 총 BASDAI ≥ 4 에 의해 평가된 바와 같은 활성 nr-axSpA를 갖는다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 기준선에서 총 BASDAI ≥ 4 cm (0-10 cm), 기준선에서 BASDAI 질문 번호 2 ≥ 4 cm (0-10 cm)에 의해 측정된 바와 같은 척추 통증, 및 기준선에서 VAS ≥ 40 mm (0-100 mm)에 의해 측정된 바와 같은 전체 요통을 갖는다.

[0099] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 ASAS axSpA 기준에 따른 nr-axSpA를 갖는다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, a) 환자는 적어도 3개월, 바람직하게는 적어도 6개월 동안 염증성 요통을 가졌고, b) 환자가 45세이기 전에 a)의 염증성 요통의 발병이 일어났고, c) 환자는 천장 관절 염증의 MRI 증거를 갖고 적어도 1개의 SpA 특색을 갖거나 또는 환자는 HLA-B27 양성이고 적어도 2개의 SpA 특색을 갖는다.

[0100] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 상승된 C-반응성 단백질 (CRP) 및/또는 천장 관절 염증의 자기 공명 영상화 (MRI) 증거에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 베를린 천장 관절 (SIJ) 점수화 방법에 따라 결정된 천장 관절 염증의 MRI 증거에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 척추 염증의 MRI 증거에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는다.

[0101] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 강직성 척추염에 대한 변형된 뉴욕 진단 기준에 따른 방사선학적 기준을 충족하지 않는다.

[0102] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)을 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 TNF-알파 억제제 (TNF-IR)를 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 TNF-알파 길항제로 치료된 적이 없다 (TNF-나이프).

[0103] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 환자에게 시클로스포린, 히드록시클로로퀸, 메토틱릭 세이트, NSAID, 술파살라진, 레플루노미드, 프레드니솔론, 프레드니손 또는 메틸프레드니솔론을 투여하는 것을 포함하여 추가로 투여된다.

- [0104] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 약 75 mg - 약 300 mg의 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여되고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여된다. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 환자는 150 mg의 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여되고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여된다.
- [0105] 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: i) 서열식별번호: 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); ii) 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); iii) 서열식별번호: 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; iv) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; v) 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; vi) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; vii) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; viii) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; ix) 서열식별번호: 14로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄; x) 서열식별번호: 15로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄; 또는 xi) 서열식별번호: 14로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 및 서열식별번호: 15로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄. 개시된 용도, 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 세쿠키누맙이다.
- [0106] 또한 강직성 척추염의 방사선촬영상 증거는 없지만 CRP 및/또는 MRI에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는 중증 활성 축성 척추관절염 (axSpA)을 갖는 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0107] 또한 AS의 방사선촬영상 증거는 없지만 상승된 CRP 및/또는 MRI에 의해 나타난 바와 같은 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 이전에 NSAID를 사용한 치료에 대해 부적합 반응을 나타냈던 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0108] 또한 AS의 방사선촬영상 증거는 없지만 상승된 CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 이전에 NSAID를 사용한 치료에 대해 부적합 반응을 나타냈거나 또는 그에 대해 불내성이었던 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0109] 또한 AS의 방사선촬영상 증거는 없지만 상승된 CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 이전에 TNF-알파 억제제를 사용한 치료에 대해 반응하지 못했거나 또는 그에 대해 부적합 반응을 나타냈던 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0110] 또한 AS의 방사선촬영상 증거는 없지만 상승된 CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 이전에 TNF-알파 억제제를 사용한 치료에 대해 부적합 반응을 나타냈던 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0111] 또한 중증 axSpA를 갖는 환자이며 이전에 TNF-알파 길항제로 치료된 적이 없는 (TNF 나이트) 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여

매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

- [0112] 또한 AS의 방사선촬영상 증거는 없지만 상승된 CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 이전에 TNF-알파 길항제로 치료된 적이 없는 (TNF 나이트) 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0113] 또한 AS의 방사선촬영상 증거는 없지만 상승된 CRP 및/또는 MRI에 의한 염증의 타각 징후를 갖는 중증 axSpA를 갖는 환자이며 이전에 TNF-알파 길항제로 치료된 적이 없는 (TNF 나이트) 상기 환자에게 약 150 mg의 세쿠키누맙을 피하 주사에 의해 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주에 투여하고, 이어서 제4주에 시작하여 매월 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0114] 키트
- [0115] 본 개시내용은 또한 nr-axSpA 환자에서 구조적 손상 (예를 들어, 골 및 관절)을 방지하기 위한 키트를 포괄한다. 이러한 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) (예를 들어, 액체 또는 동결건조 형태로) 또는 IL-17 길항제를 포함하는 제약 조성물 (상기 기재됨)을 포함한다. 추가적으로, 이러한 키트는 IL-17 길항제를 투여하기 위한 수단 (예를 들어, 자가주사기, 시린지 및 바이알, 사전충전된 시린지, 사전충전된 펜) 및 사용에 대한 지침서를 포함할 수 있다. 이들 키트는 nr-axSpA를 치료하기 위한, 예를 들어 동봉된 IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자, 예를 들어 IL-17 항체, 예를 들어 세쿠키누맙과 조합하여 전달하기 위한 추가의 치료제 (상기 기재됨)를 함유할 수 있다. 이러한 키트는 또한 nr-axSpA 환자를 치료하고/거나 nr-axSpA 환자 (예를 들어, TNF-나이트 및/또는 TNF-IR nr-axSpA 환자, NSAID 실패 nr-axSpA 환자 등)에서 구조적 손상의 진행을 억제하기 위한 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 항체, 예를 들어 세쿠키누맙)의 투여에 대한 지침서를 포함할 수 있다. 이러한 지침서는 동봉된 IL-17 길항제, 예를 들어 IL-17 결합 분자, 예를 들어 IL-17 항체, 예를 들어 세쿠키누맙의 사용을 위한 용량 (예를 들어, 10 mg/kg, 75 mg, 150 mg, 300 mg), 투여 경로 (예를 들어, IV, SC), 및 투여 요법 (예를 들어, 약 10 mg/kg을 제0주, 제2주 및 제4주 동안 격주로 IV 제공하고, 이후 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg을 제8주 동안에 시작하여 매월 SC 제공; 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg을 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주 동안 매주 SC 제공하고, 이후 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg을 제4주 동안에 시작하여 매월 SC 제공; 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg을 매월 SC 제공 등)을 제공할 수 있다.
- [0116] 어구 "투여하기 위한 수단"은 사전충전된 시린지, 바이알 및 시린지, 주사 펜, 자가주사기, IV 점적 백, 펌프 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 약물을 환자에게 전신 투여하기 위한 임의의 이용가능한 도구를 나타내기 위해 사용된다. 이러한 물품에 의해, 환자는 약물을 자기-투여 (즉, 약물을 의사의 보조 없이 투여)할 수 있거나 또는 의료 진료의가 약물을 투여할 수 있다.
- [0117] IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 결합 분자, 예를 들어 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)를 포함하는, nr-axSpA를 갖는 환자를 치료하고/거나 nr-axSpA 환자에서 구조적 손상의 진행을 억제하는데 사용하기 위한 키트가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 키트는 환자에게 IL-17 길항제를 투여하기 위한 수단을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 IL-17 길항제의 투여에 대한 지침서를 추가로 포함하며, 여기서 지침서는 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 결합 분자, 예를 들어 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)를 약 10 mg/kg으로 제0주, 제2주 및 제4주 동안 격주로 환자 (예를 들어, TNF 나이트 및/또는 TNF 유경험)에게 정맥내로 (IV) 투여하고, 이후 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg)으로 제8주 동안에 시작하여 매월 환자에게 피하로 (SC) 투여한다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 키트는 IL-17 길항제의 투여에 대한 지침서를 추가로 포함하며, 여기서 지침서는 IL-17 길항제 (예를 들어, IL-17 결합 분자, 예를 들어 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맙)를 로딩 요법과 함께 또는 로딩 요법 없이, 예를 들어 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg)으로 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주 동안 매주 환자에게 SC 투여하고, 이후 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg)으로 제4주 동안에 시작하여 매월; 또는 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 또는 약 300 mg)으로 4주마다 (매월) SC 투여한다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 지침서는 용량 증량 (예를 들어, 필요한 경우에 의사에 의해 결정되는, 약 75 mg의 용량에서 보다 높은 약 150 mg 또는 약 300 mg의 용량으로)을 제공할 것이다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 키트는 IL-17 길항제의 투여에 대한 지침서를 추가로 포함하며, 여기서 지침서는 IL-17 길

항제 (예를 들어, IL-17 결합 분자, 예를 들어, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 세쿠키누맵)를 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg)으로 제0주, 제1주, 제2주 및 제3주 동안 매주 환자에게 SC 투여하고, 이후 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg 또는 약 300 mg)으로 제4주 동안에 시작하여 매월; 또는 약 75 mg - 약 300 mg (예를 들어, 약 75 mg, 약 150 mg, 또는 약 300 mg)으로 4주마다 (매월) 환자에게 SC 투여한다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 지침서는 용량 증량 (예를 들어, 필요한 경우에 의사에 의해 결정되는, 약 75 mg의 용량에서 보다 높은 약 150 mg 또는 약 300 mg의 용량으로)을 제공할 것이다.

[0119] 일반사항

[0120] 개시된 방법, 치료, 의약, 요법, 용도 및 키트의 바람직한 실시양태에서, IL-17 길항제는 IL-17 결합 분자이다. 바람직한 실시양태에서, IL-17 결합 분자는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 개시된 방법, 치료, 요법, 용도 및 키트의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: a) Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129를 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편; b) Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 IL-17의 에피토프에 결합하는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편; c) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 것인 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편; d) 2개의 성숙 IL-17 단백질 쇄를 갖는 IL-17 동종이량체의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 하나의 쇄 상에 Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 및 다른 쇄 상에 Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80을 포함하는 것인 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 약 100-200 pM의 K_D 를 갖고, 약 23 내지 약 35일의 생체내 반감기를 갖는 IL-17 결합 분자; 및 e) i) 서열식별번호: 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 도메인 (V_H); ii) 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 도메인 (V_L); iii) 서열식별번호: 8로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; iv) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; v) 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; vi) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인; vii) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2 및 서열식별번호: 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; viii) 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 13으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_H 도메인 및 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 V_L 도메인; ix) 서열식별번호: 14로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄; x) 서열식별번호: 15로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄; 또는 xi) 서열식별번호: 14로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 및 서열식별번호: 15로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄를 포함하는 IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0121] 개시된 방법의 일부 실시양태에서, IL-17 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG₁ 이소형의 인간 항체이다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 세쿠키누맵이다.

[0122] 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 상기 첨부된 발명의 내용란에 제시되어 있다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본 개시내용의 다른 특색, 목적 및 이점은 발명의 내용란 및 청구범위로부터 분명할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 공보는 참조로 포함된다. 하기 실시예는 본 개시내용의 바람직한 실시양태를 보다 충분히 예시하기 위해 제시된다. 이들 실시예는 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 바와 같은, 개시된 특허 내용의 범주를 제한하

는 것으로 해석되어서는 안된다.

- [0123] 실시예
- [0124] 실시예 1: 개념 증명 AS 시험 CAIN457A2209
- [0125] 실시예 1.1 - 연구 설계 CAIN457A2209
- [0126] 이것은 이전 TNF 길항제 요법을 받거나 또는 받지 않은 중등도 내지 중증 AS로 진단된 환자의 치료를 위한 다중 10 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 0.1 mg/kg 용량의 세쿠키누맙 (3주 간격으로 주어지는 2회 주입)의 2-파트 다기관 개념 증명 연구였다. 파트 1에서, 30명의 환자는 세쿠키누맙 10 mg/kg 또는 위약을 4:1 비로 제공받았다. 파트 2에서, 추가 30명의 환자는 세쿠키누맙 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 또는 10 mg/kg을 2:2:1 비로 제공받았다. 연구는 스크리닝 기간 28일; 치료 기간 3주, 및 추적 기간 25주로 이루어졌다. 스크리닝시에 포함/배제 기준을 충족한 대상체는 ASAS 코어 세트 도메인 (1-6) (Zochling et al. (2006) Ann Rheum Dis 65:442-452), BASMI 점수, BASDAI 점수 및 의사 종합 평가를 포함한 기준선 평가를 겪었다. 이 시험에 대한 1차 종점은 제6주에 ASAS20 반응을 달성하는 환자의 비율이었다.
- [0127] AS의 진단에 대한 변형된 뉴욕 기준을 충족하는 중등도 내지 중증 AS를 가지며 질환이 NSAID로 (적어도 3개월의 기간에 걸쳐 최대 허용 용량의 적어도 1종의 NSAID로) 제어되지 않은 환자를 무작위화하여 2 x10 mg/kg AIN457 또는 위약을 제공하였다. 환자 포함에 대한 최소 질환 활성을 ASAS 코어 세트 도메인에 기초하여 평가하였다: 공동 NSAID 사용에도 불구하고, 전체 요통 또는 야간 요통 점수 ≥ 40 (0 - 100 mm VAS), 플러스 총 BASDAI 점수 ≥ 4 . 안정한 용량의 메토티렉세이트 (MTX), 슐파살라진 (SSZ) 및 저용량 코르티코스테로이드의 병용 사용을 포함/배제 기준에 정의된 바와 같이 허용하였다. MTX, SSZ 및 전신 저용량 코르티코스테로이드 이외의 다른 면역억제제는 기준선 전 1-개월 휴약 기간이 요구되었다.
- [0128] 효능 평가는 하기 평가 도메인으로 이루어진 ASAS 코어 평가 기준에 기초하였다: (1) 환자 종합 평가 (PGA), (2) 염증성 요통 (질문 #5 및 #6에 대한 반응의 평균 또는 베스 강직성 척추염 질환 활성 지수 [BASDAI]), (3) 베스 강직성 척추염 기능 지수 (BASFI), (4) 염증성 요통 (0 - 100 mm VAS로 전체 요통 또는 야간 요통에 의해 측정된 바와 같음). 2차 목적은, 이들 변화가 세쿠키누맙을 사용한 치료에 의해 영향을 받는지 여부를 조사하기 위해, AS-관련 병리상태의 정량화를 위한 점수화 시스템을 사용하는 척추의 자기 공명 영상화 (MRI) 연구를 포함하였다. 연구의 탐색적 목적은 중등도 내지 중증 AS를 갖는 환자에서 유전자, mRNA 발현 프로파일링, 유동 세포측정법 및 혈청 단백질 평가를 사용하여 바이오마커 프로파일을 정의하고, 세쿠키누맙을 사용한 치료가 이들 바이오마커에 영향을 미치는지 여부를 결정하는 것이었다.
- [0129] 30명의 환자를 4:1 비로 무작위화하여 3주 간격으로 (제1일 및 제22일) 주어지는 세쿠키누맙 (AIN457) 10 mg/kg IV 또는 위약 IV의 2회 i.v 주입을 제공하였다. 환자를 안정성에 대해 제28주까지 추적하였다. AIN457 및 위약의 제6주 ASAS20 반응률의 베이지안 분석을 수행하였다. 반응률에 대한 사전 분포는 베타 분포로서 명시되고, 이항 분포가 각각의 군에서 관찰된 반응자 수에 대해 가정되었다. AS에서 항-TNF-알파 치료의 8개 무작위화 위약-대조 시험의 메타-분석으로부터의 위약 반응률의 예측 분포를 위약 반응률에 대한 사전 분포로서 사용하였다. 이 사전 분포는 43명 중 11명의 반응자를 관찰하는 것과 동등하였다 (즉, 26%의 반응률). 약한 사전 분포를 활성 반응률에 대해 사용하였다 (1.5명 중 0.5명의 반응자를 관찰하는 것과 동등함). T1- 및 단시간 반전 회복 (STIR) 연쇄를 포함한 척추의 시상 MR 영상을 기준선, 제6주 및 제28주에 수행하였다. 치료 배분 및 영상의 연대기를 알지 못하는 독립적 판독자가 AS 척추 MRI (ASspiMRI-a) 점수화 시스템의 "베를린 변형"을 사용하여 영상을 분석하였다. 윌콕슨 부호-순위 검정을 각각의 치료 부문에서 기준선과 추적 사이의 변화를 평가하는데 사용하였다.
- [0130] ASAS (국제 척추관절염 평가 학회) 기준
- [0131] ASAS (국제 척추관절염 평가 학회) 평가 기준 (1-6)은 하기 평가 도메인으로 이루어져 있다: (1) 100 mm 시각상사 척도 (VAS)에 의해 평가되는 질환 활성의 환자 종합 평가; (2) VAS 통증 점수 (0-100 척도) 또는 NRS (0-10)에 의해 평가되는 통증; (3) BASFI 점수 (0-100 척도)에 의해 평가되는 신체 기능; (4) 10 포인트 척도로 2개의 조조 강직-관련 BASDAI 질문 #5 및 #6의 평균 또는 100 mm VAS 점수에 의해 평가되는 염증; (5) 베스 강직성 척추염 계측 지수 (BASMI) 점수 (경추 회전, 흉부 팽창, 요추 외측 굴곡, 변형된 쇼버 지수, 후두에서 벽까지의 거리); (6) C-반응성 단백질 (급성기 반응물).
- [0132] ASAS20 반응자 정의

- [0133] 대상체는 하기 조건 중 2개가 유지되는 경우에 및 그러한 경우에만 ASAS20 반응자로 정의된다:
- [0134] 1. 이들은 하기 4개의 코어 ASAS 도메인 중 ≥ 3 개에서 $\geq 20\%$ 개선 및 ≥ 1 단위의 절대 개선을 가짐: 환자 종합 평가 (0-100 mm의 VAS로 측정됨); 요통 (0-100 mm의 VAS로 전체 요통 또는 야간 요통으로서 측정됨); 신체 기능 (BASFI, 0-10에 의해 측정된 바와 같음); 염증 (BASDAI, 0-10으로부터의 2개의 조조 강직 관련 질문 #5 및 #6의 평균에 의해 측정된 바와 같음);
- [0135] 2. 이들은 잠재적 나머지 도메인에서 어떠한 퇴보도 갖지 않는다 (퇴보는 기준선으로부터 $\geq 20\%$ 악화 및 ≥ 1 단위의 절대 악화로 정의됨)
- [0136] ASAS40 반응자 정의
- [0137] 대상체는 하기 조건 중 2개가 유지되는 경우에 및 그러한 경우에만 ASAS40 반응자로 정의된다:
- [0138] 1. 이들은 하기 4개의 도메인 중 3개에서 $\geq 40\%$ 개선 및 ≥ 2 단위의 절대 개선을 가짐: 환자 종합 평가 (0-100 mm의 VAS로 측정됨); 요통 (0-100 mm의 VAS로 전체 요통 또는 야간 요통으로서 측정됨); 신체 기능 (BASFI, 0-10에 의해 측정된 바와 같음); 염증 (BASDAI, 0-10으로부터의 2개의 조조 강직 관련 질문 #5 및 #6의 평균에 의해 측정된 바와 같음);
- [0139] 2. 이들은 잠재적 나머지 도메인 중 모두에서 기준선으로부터 $> 0\%$ 또는 > 0 단위의 어떠한 악화도 갖지 않는다.
- [0140] ASAS 5/6 반응자 정의
- [0141] 대상체는 이들이 하기 6개 ASAS 도메인 중 5개에서 $\geq 20\%$ 개선을 갖는 경우에 및 그러한 경우에만 ASAS 5/6 반응자로 정의됨: 환자 종합 평가 (0-100 mm의 VAS로 측정됨); 요통 (0-100 mm의 VAS로 전체 요통 또는 야간 요통으로서 측정됨); 신체 기능 (BASFI, 0-10에 의해 측정된 바와 같음); 염증 (BASDAI, 0-10으로부터의 2개의 조조 강직 관련 질문 #5 및 #6의 평균에 의해 측정된 바와 같음); 배스 강직성 척추염 계측 지수 (BASMI) 점수 (경추 회전, 흉부 팽창, 요추 외측 굴곡, 변형된 쇼버 지수, 후두에서 벽까지의 거리); (6) C-반응성 단백질 (급성기 반응물).
- [0142] ASAS 부분 완화 정의
- [0143] 대상체는 이들이 하기 4개의 코어 ASAS 도메인 각각에서 <2 단위의 값을 갖는 경우에 및 그러한 경우에만 부분 완화를 달성한 것으로 정의된다: 환자 종합 평가 (0-100 mm의 VAS로 측정됨); 요통 (0-100 mm의 VAS로 전체 요통 또는 야간 요통으로서 측정됨); 신체 기능 (BASFI, 0-10에 의해 측정된 바와 같음); 염증 (BASDAI, 0-10으로부터의 2개의 조조 강직 관련 질문 #5 및 #6의 평균에 의해 측정된 바와 같음).
- [0144] 배스 강직성 척추염 기능 지수 (BASFI)
- [0145] BASFI는 AS를 갖는 환자에서 기능 제한의 정도를 결정하기 위해 설계된 10개 질문의 세트이다. 10개 질문은 AS를 갖는 환자로부터의 주요 입력으로 선택되었다. 처음 8개 질문은 기능 해부학과 관련된 활성을 고려한다. 최종 2개 질문은 일상 생활에 대응하는 환자의 능력을 평가한다. 10 cm 시각 상사 척도는 질문에 응답하는데 사용된다. 10개 척도의 평균은 BASFI 점수 - 0 내지 10의 값을 제공한다.
- [0146] 배스 강직성 척추염 질환 활성 지수 (BASDAI)
- [0147] BASDAI는 0-10 척도로 이루어져 있으며 (0은 문제 없음이고, 10은 최악의 문제임), 이는 AS의 5종 주요 증상과 관련된 6개 질문에 응답하는데 사용된다: 1. 피로; 2. 척추 통증; 3. 관절통 / 종창; 4. 국부 통증 영역 (골부 착부염, 또는 건 및 인대의 염증으로 불림); 5. 조조 강직 지속기간; 6. 조조 강직 중증도. 각각의 증상에 동일 가중치를 제공하기 위해, 조조 강직과 관련된 2개 점수의 평균을 다른 4개 질문의 점수에 더한다. 생성된 0 내지 50의 점수를 5로 나누어 최종 0 - 10 BASDAI 점수를 얻는다. 4 이상의 BASDAI 점수는 질환의 준최적 제어를 시사하고, 4 이상의 점수를 갖는 환자는 통상적으로 그의 의료 요법의 변화를 위한 또는 AS에 지시된 새로운 약물 요법을 평가하는 임상 시험에의 등록을 위한 우수한 후보자이다.
- [0148] 환자의 질환 활성의 종합 평가
- [0149] 환자의 질환 활성의 종합 평가는 "당신의 관절염이 당신에게 영향을 미치는 모든 방식을 고려하여, 당신이 얼마나 양호한지에 대해 척도 상에 선을 그리시오"라는 질문에 대한 반응으로 질환 활성 없음 내지 최대 질환 활성 범위의 100 mm VAS를 사용하여 수행할 것이다. 조사자의 장소에서, 척도의 왼쪽 끝으로부터 mm 단위로 거리를

측정하고 값을 eCRF 상에 입력하였다.

[0150] 환자의 통증 강도의 평가

[0151] 환자의 요통의 평가는 전체 요통 또는 야간 요통에 대해 개별적으로 평가되는 바와 같은, 통증 없음 내지 견딜 수 없는 통증의 범위의 100 mm VAS를 사용하여 수행할 것이다. 조사자의 장소에서, 척도의 왼쪽 끝으로부터 mm 단위로 거리를 측정하고 값을 eCRF 상에 입력할 것이다.

[0152] 베스 강직성 척추염 계측 지수 (BASMI)

[0153] BASMI는 척추 이동에서 임상적으로 유의한 변화를 정의하기 위한 목적으로 정확하게 측 상태를 평가하는, 최소 수의 임상적으로 적절한 측정을 사용하는 검증 수단이다. 파라미터는 1. 경추 회전; 2. 이주에서 벽까지의 거리; 3. 요추 외측 굴곡; 4. 변형된 쇼버; 5. 과간 거리를 포함한다. 2개의 추가의 파라미터가 또한 평가된다: 6. 흉부 팽창 및 7. 후두에서 벽까지의 거리.

[0154] 마스트리히트 강직성 척추염 골부착부염 점수 (MASES)

[0155] 마스트리히트 강직성 척추염 골부착부염 점수 (MASES)는 만더 지수로부터 개발되었고, 13개 부위의 평가를 포함한다. MASES 지수에 포함되는 골부착부염 부위는 다음과 같다: 제1 늑연골, 제7 늑연골, 상후 장골극, 상전 장골극, 장골능 (상기 모두 양측으로 평가될 것임), 제5 요추 가시돌기, 근위 아킬레스 (양측)이다.

[0156] 리즈 골부착부염 지수 (LEI)

[0157] LEI는 골부착부염의 평가를 위해 단지 6개 부위만을 사용하는 검증된 골부착부염 지수이다: 외측 상과 상완골 L + R, 근위 아킬레스 L + R 및 외측 관절염기 대퇴골. LEI가 건선성 관절염의 지표에서 다른 점수와 상당한 내지 탁월한 일치율을 나타냈지만, LEI는 강직성 척추염에서 MASES와 보다 낮은 정도의 일치율을 나타냈고, 따라서 이 지표에서 추가의 정보를 산출할 수 있다.

[0158] MRI

[0159] 척추의 자기 공명 영상화 (MRI)를 AS-관련 병리상태의 정량화를 위한 점수화 시스템을 사용하여 수행하여, 이들 변화가 세쿠키누맙을 사용한 치료에 의해 영향을 받는지 여부를 조사하였다. MRI를 지역별로 임상 장소에서 획득하고, 영상을 전송하고, 품질 관리하고, (필요한 경우에) 식별방지하고, 중앙에서 분석하였다 (맹검 검토). MRI 스캔을 기준선 (바람직하게는 제1 치료 전 2주 이내)에서 및 제6주 (± 1주) 및 제28주 (± 1주)에서 수집하였다. MRI 스캔은 염증을 평가하기 위한 정맥내 가돌리늄 조영 증강 전 및 후 MRI, 및 골수 부종을 모니터링하기 위한 지방-포화 기술, 예컨대 단시간 반전 회복 (STIR)을 포함하였다. 분석 방법은 'ASpiMRI-a의 베를린 변형' (Lukas C et al. (2007) J Rheumatol;34(4):862-70 및 Rudwaleit et al. (2005) [abstract] Arthritis Rheum 50:S211)이며, 이는 거의 전체 척추에서의 염증 변화를 점수화한다 (C2-S1).

[0160] 실시예 1.2 - 세쿠키누맙은 활성 강직성 척추염의 치료에서 우수한 안전성 및 효능을 나타낸다

[0161] 인구통계 및 기준선 특징은 군들 사이에서 유사하였다. 기준선에서 평균 (SD) BASDAI는 세쿠키누맙-치료된 환자의 경우 7.1 (1.4) 및 위약-치료 환자의 경우 7.2 (1.8)였다. 위약에 대해 3명의 환자 및 세쿠키누맙에 대해 2명의 환자가 대부분 만족스럽지 않은 치료 효과로 인해 1차 종점 전에 연구를 중단하였다. 1명의 환자로부터의 효능 데이터는 무작위화 후 프로토콜 위반으로 인해 이용가능하지 않았다. 제6주에, 효능 분석에 참가한 14명/23명의 세쿠키누맙-치료된 환자가 1명/6명의 위약 치료된 환자에 비해 ASAS20 반응을 달성하였다 (61% 대 17%, 양성-치료 차이의 확률 = 99.8%, 95% 신뢰 구간 11.5%, 56.3%) (표 3).

	반응자의 # (%)	반응률	차이 (vs. 위약)	95% 신뢰 구간	확률 (약물 > 위약)
AIN457	14/23 (60.9%)	59.2%	34.7%	11.5%, 56.3%	99.8%
위약	1/6 (16.7%)	24.5%			

[0162]

[0163] 표 3: 시험 CAIN457A2209에 대한 제6주 결과

[0164] 세쿠키누맙-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, 세쿠키누맙은 치료의 1주 이내에 반응을 유도하였다. ASAS 반응률은 제6주에서의 1차 종점에서 최대였고, 이후 제28주에서의 연구 종료시까지 하락하였으며, 이는 이 개념 증명 연구에 대해 선택된 바와 같은 제1일 및 제22일에 주어진 10 mg/kg IV의 단지 2회 용량의 예비 용량 요법과 일치하였다. 하위군의 사후 분석은 TNF 알파 길항제 사전-노출 환자 (3명/10명; 30%)와 비교하여 TNF 알파 길항제 나이브 (TNF 나이브) 환자 (11명/13명; 85%)에서 우수한 반응률을 나타냈다. 약동학적 프로파일은 다른 적응증에 대해 주어진 세쿠키누맙과 유사하였다.

[0165] 세쿠키누맙이 제6주에 위약보다 상당히 더 높은 ASAS20 반응을 유도하였기 때문에 이 연구의 1차 종점이 충족되었다. 어떠한 초기 안전성 신호도 이 연구 집단에서 주목되지 않았다.

[0166] 실시예 1.3 - 자기 공명 영상화에 의해 검출된 바와 같이, 세쿠키누맙은 이르게는 제6주에 AS를 갖는 환자에서 척추 염증을 감소시킨다

[0167] 자기 공명 영상화 (MRI)는 AS에서의 척추 염증의 평가를 위한 황금 표준으로 여겨진다. 본 발명자들은 따라서 세쿠키누맙의 2회 주입 (10mg/kg IV) 후 관찰된 임상 효과가 MRI 상에서 보여지는 골수 부종의 감소와 일치하는지 여부를 결정하였다. T1- 및 단시간 반전 회복 (STIR) 연쇄를 포함한 척추의 시상 MRI를 기준선 (BL), 제6주 및 제28주에 수행하였다. 치료 배분 및 영상의 연대기를 알지 못하는 독립적 판독자가 AS 척추 MRI (ASspiMRI-a) 점수화 시스템의 "베를린 변형"을 사용하여 영상을 분석하였다. 각각의 치료 부문에서 기준선과 추적 사이의 변화를 월콕슨 부호-순위 검정에 의해 평가하였다.

[0168] 27명의 환자 (22명 세쿠키누맙; 5명 위약)가 기준선에서 평가가능한 MRI 영상을 가졌다. 소수의 환자만 (제6주에: 2명 세쿠키누맙, 3명 위약; 제28주에: 6명 세쿠키누맙, 1명 위약)이 대부분 조기 중단으로 인해 추적 MRI를 놓쳤다. 기준선에서의 MRI 점수 및 제6주 및 제28주에서의 변화가 표 4에 제시된다. MRI 점수 개선은 이르게는 제6주에서 보여졌으며, 제28주까지 지속되었다. 제6주에서의 조기 개선은 보다 높은 기준선 점수를 갖는 환자에서 특히 주목되었다. 단지 경미한 변화만이 위약에 대한 환자에서 보여졌다.

	세쿠키누맙 2x10 mg/kg			위약		
	기준선	제6주	제28주*	기준선	제6주	제28주
환자의 #	22	22	16	5	3	5
ASAS20 반응자 (n)	-	14	6	-	1	1
평균 베를린 점수±SD	9.2±8.9	6.7±6.6	5.7±6.2	20.6±20.2	21.0±24.6	19.0±19.3
P-값 (vs. 기준선)	-	0.10	0.16	-	0.50	0.25

[0169]

[0170] 표 4: 세쿠키누맙을 사용한 치료 후 제6주 및 제28주에서의 MRI 점수 및 ASAS 반응

[0171] *제28주 전에 중단한 6명 환자로부터의 데이터 (반응의 결여)는 분석하지 않았다.

[0172] 활성 AS를 갖는 환자에서 이 탐색적 연구의 결과는, 세쿠키누맙의 단지 2회 주입만을 사용한 치료 후에 MRI에 의해 검출된 바와 같은 척추 염증의 상당한 감소가 발생하였음을 시사한다. MRI 변화는 치료 시작한지 이르게는 6주 후에 보여졌으며, 제28주까지 유지되었다. 결과는 TNF 차단제를 사용한 이전 AS 시험에서 수득된 MRI 소견과 일치한다. 이들 결과는 세쿠키누맙이 활성 AS를 갖는 환자에 대한 잠재적 치료일 수 있다는 지지를 제공한다.

[0173] 실시예 2: III상 임상 시험 CAIN457F2305 (MEASURE 1)

[0174] MEASURE 1 (NCT01358175)은 강직성 척추염 (AS)을 갖는 대상체에서 인간 항-인터류킨-17A 모노클로날 항체인 세쿠키누맙의 효능 및 안전성을 입증한 무작위화, 이중-맹검, 위약 (PBO)-대조 시험이다.

[0175] 실시예 2.1 - CAIN457F2305 결과

[0176] 여기서, 본 발명자들의 목적은 다중 종점에서 세쿠키누맙의 정맥내 로딩 및 피하 유지 투여의 효능을 평가하는

것이다.

[0177] 활성 AS를 갖는 371명의 성인을 무작위화하여 정맥내 (IV) 세쿠키누맙 10 mg/kg (제0주, 제2주, 제4주)에 이은 피하 (SC) 세쿠키누맙 75 mg 4주마다 (IV→75 SC), IV 세쿠키누맙 10 mg/kg (제0주, 제2주, 제4주)에 이은 SC 세쿠키누맙 150 mg 4주마다 (IV→150 SC), 또는 동일한 IV 및 SC 스케줄로의 위약 (PBO)을 제공하였다. PBO 대상체를 제16주에 국제 척추관절염 평가 학회 (ASAS) 20 반응에 기초하여 세쿠키누맙 75 mg 또는 150 mg SC로 재무작위화하였으며, 여기서 비-반응자는 제16주에 및 반응자는 제24주에 전환되었다. 질환 활성 (징후 및 증상)의 측정은 강직성 척추염 질환 활성 점수 (ASDAS)-C-반응성 단백질 (ASDAS-CRP), ASDAS-적혈구 침강율 (ASDAS-ESR), 및 배스 강직성 척추염 질환 활성 지수 (BASDAI)를 포함하였다. ASAS 반응 기준의 개별 성분 (ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 및 ASAS 부분 완화를 결정하는데 사용됨)에 대한 세쿠키누맙의 효과가 또한 보고되며: 환자의 질환 활성 및 염증성 요통의 종합 평가 둘 다는 시각 상사 척도 (VAS), 배스 강직성 척추염 기능 지수 (BASFI) 및 BASDAI 질문 5 및 6에 기초한 척추 염증을 평가하였다.

[0178] 1차 종점은 MEASURE 1에서의 두 세쿠키누맙 군에서 충족되었다. MEASURE 1에서, 제16주에서의 ASAS20 반응률은 세쿠키누맙 IV→150 mg에서 60.8%, 세쿠키누맙 IV→75 mg에서 59.7% 및 위약에서 28.7%였다 (위약과의 두 비교에 대해 $P<0.001$) (표 5). 또한, 모든 미리 정의된 2차 종점은 MEASURE 1에서의 두 세쿠키누맙 군에서 충족되었다 (표 5). 제16주에서의 ASAS40 반응률은 세쿠키누맙 IV →150 mg, 세쿠키누맙 IV→75 mg 및 위약군에서 각각 41.6%, 33.1% 및 13.1%였다 (위약과의 두 비교에 대해 $P<0.001$) (표 5). 세쿠키누맙으로 치료된 환자에서의 개선은 제52주까지 지속되었다.

	세쿠키누맙 IV →150 mg (N = 125)	세쿠키누맙 IV →75 mg (N = 124)	위약 (N = 122)
제16주 데이터			
ASAS20 반응 [†] , n (%)	76 (60.8) [‡]	74 (59.7) [‡]	35 (28.7)
ASAS40 반응 [‡] , n (%)	52 (41.6) [‡]	41 (33.1) [‡]	16 (13.1)
hsCRP, 기준선에 대한 기준선후 비 (LSM ± SE)	0.40 ± 1.09 [‡]	0.45 ± 1.09 [‡]	0.97 ± 1.10
ASAS5/6 반응 [§] , n (%)	61 (48.8) [‡]	56 (45.2) [‡]	16 (13.1)
BASDAI [¶] , 기준선으로부터의 평균 변화 (LSM ± SE)	-2.32 ± 0.17 [‡]	-2.34 ± 0.18 [‡]	-0.59 ± 0.18
SF-36 PCS, 기준선으로부터의 평균 변화 (LSM ± SE)	5.57 ± 0.59 [‡]	5.64 ± 0.60 [‡]	0.96 ± 0.61
ASQoL , 기준선으로부터의 평균 변화 (LSM ± SE)	-3.58 ± 0.42 [‡]	-3.61 ± 0.42 [‡]	-1.04 ± 0.44
ASAS 부분 완화 ^{**} , n (%)	19 (15.2) ^{††}	20 (16.1) ^{††}	4 (3.3)

[0179]

[0180] 표 5: MEASURE 1 연구에서 제16주 효능 결과의 요약 (완전 분석 세트).*

[0181] *전체 연구 집단에서 시험의 다중도를 설명하는데 사용되는 사전검시된 계층적 시험 전략. 이진 변수에 대한 누락 데이터는 비-반응으로서 대체됨. 혼합-효과 모델 반복 측정 (MMRM)으로부터의 결과.

[0182] †4개의 주요 ASAS 반응 기준 중 3개에서 ≥20% 개선과 네번째에서 ≥20%의 악화 부재.

[0183] ‡ $P<0.001$ (위약에 대해).

[0184] †4개의 주요 ASAS 반응 기준 중 3개에서 ≥40% 개선과 네번째에서 악화 부재.

- [0185] § 6개의 ASAS 반응 기준 중 5개에서 $\geq 20\%$ 개선.
- [0186] ¶ 점수는 0 내지 10의 범위이며, 여기서 1은 문제 없음을 나타내고, 10은 최악의 문제를 나타냄.
- [0187] || 점수는 0 내지 18의 범위이며, 여기서 0은 최저 중증도를 나타내고, 18은 최고 중증도를 나타냄.
- [0188] **4개의 코어 ASAS 도메인 각각에서 <2 단위의 점수 (0 내지 10).
- [0189] †† $P < 0.01$ (위약에 대해).
- [0190] ASAS, 국제 척추관절염 평가 학회 기준; ASQoL, 강직성 척추염 삶의 질; BASDAI, 배스 강직성 척추염 질환 활성 지수; hsCRP, 고감수성 C-반응성 단백질; LSM, 최소 제곱 평균; SE, 표준 오차.
- [0191] 실시예 2.2 - 제16주 및 제52주에서의 CAIN457F2305 영상화
- [0192] 여기서 본 발명자들의 목적은 MEASURE 1 연구에서 자기 공명 영상화 (MRI)를 사용하여 제16주 및 제52주에서 천장 (SI) 관절 및 척추에서의 염증의 타각 징후에 대한 세쿠키누맙의 효과를 조사하는 것이다.
- [0193] 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)을 사용한 최대도 허용되는 요법에도 불구하고, 활성 AS를 갖는 371명의 성인을 다음 세쿠키누맙 또는 위약으로 무작위화하였다: IV 세쿠키누맙 10 mg/kg (제0주, 제2주, 제4주)에 이은 SC 세쿠키누맙 75 mg 4주마다 (IV $\rightarrow$ 75 SC); SC 세쿠키누맙 150 mg 4주마다 (IV $\rightarrow$ 150 SC); 또는 동일한 스케줄로의 PBO. SI 관절 및 척추의 MRI를 중앙 의사 인자를 표적화하는 요법에 대한 선행 노출이 없는 (항-TNF-나이트) 105명 대상체의 하위세트에서 수행하였다. 기준선, 제16주, 제52주 및 제104주에서 평가를 완결하였다. MRI 변수를 베를린 SI 관절 총 부종 점수, 척추 활성에 대한 MRI 점수 (ASspi-MRI-a) 및 베를린 척추 점수 (ASspi-MRI-a 결과로부터 유래됨)에 의해 평가하였다. 치료 및 방문에 대해 알지 못하는 2명의 유경험 판독자가 모든 MRI를 평가하고, 이들의 평균 점수를 최종 분석에 사용하였다.
- [0194] 평균 기준선 ASspi-MRI-a 및 베를린 척추 점수는 IV $\rightarrow$ 75 SC 및 위약군에서보다 세쿠키누맙 IV $\rightarrow$ 150 SC 군에서 더 낮았다 (표 6). 제16주에, 위약에 비해 세쿠키누맙에서 베를린 SI 관절 총 부종 점수에서의 개선이 나타났다 (기준선으로부터의 평균 변화: 세쿠키누맙 IV $\rightarrow$ 150 SC 및 IV $\rightarrow$ 75 SC 대 위약군에서 각각 -1.30 및 -1.05 대 -0.17; $P < 0.01$) (표 6, 도 2a). 또한 두 세쿠키누맙 용량은 위약에 비해 ASspi-MRI-a 및 베를린 척추 점수에서 기준선으로부터의 보다 큰 평균 백분율 개선을 가져왔다 (표 6, 도 2b). 세쿠키누맙에서 모든 MRI 측정에서의 개선은 제52주까지 지속되었다 (표 7).

MRI 변수	n	기준선 (평균 $\pm$ SD)	제16주 (평균 $\pm$ SD)	기준선으로부터의 변화 (평균 $\pm$ SD) [%]	위약과의 비교에 대한 p-값
베를린 천장 관절 총 부종 점수					
IV $\rightarrow$ 75 mg (N=34)	30	1.67 $\pm$ 2.551	0.62 $\pm$ 0.971	-1.05 $\pm$ 2.090 [63%]	0.0024
IV $\rightarrow$ 150 mg (N=38)	32	2.22 $\pm$ 3.377	0.92 $\pm$ 1.783	-1.30 $\pm$ 2.170 [59%]	0.0013
위약 (N=33)	26	2.40 $\pm$ 3.240	2.23 $\pm$ 3.238	-0.17 $\pm$ 1.232 [7%]	
총 ASspi-MRI-a 점수					
IV $\rightarrow$ 75 mg (N=34)	30	6.37 $\pm$ 10.757	2.93 $\pm$ 6.403	-3.43 $\pm$ 6.315 [54%]	0.0027
IV $\rightarrow$ 150 mg (N=38)	32	2.70 $\pm$ 3.801	1.58 $\pm$ 3.869	-1.13 $\pm$ 1.675 [42%]	0.0790
위약 (N=33)	28	5.73 $\pm$ 9.748	5.07 $\pm$ 8.600	-0.66 $\pm$ 2.553 [12%]	
베를린 척추 점수					
IV $\rightarrow$ 75 mg (N=34)	30	5.02 $\pm$ 7.580	2.48 $\pm$ 5.410	-2.53 $\pm$ 4.096 [50%]	0.0063
IV $\rightarrow$ 150 mg (N=38)	32	2.23 $\pm$ 2.826	1.16 $\pm$ 2.474	-1.08 $\pm$ 1.403 [48%]	0.0570
위약 (N=33)	28	4.50 $\pm$ 7.617	3.95 $\pm$ 6.820	-0.55 $\pm$ 2.447 [12%]	

- [0195]
- [0196] 표 6: 기준선, 제16주에서의 MRI 측정 및 기준선으로부터의 변화 (TNF-알파 억제제 나이트 환자의 MRI 하위세트)
- [0197] MRI 하위세트: 선택된 기관에서 수행된 MRI를 갖는 환자의 하위군.

[0198] [%] = 평균 변화/평균 베이스 x 100%

MRI 변수	n	기준선 (평균 ± SD)	제52주 (평균 ± SD)	기준선으로부터의 변화 (평균 ± SD)
베를린 천장 관절 총 부종 점수				
IV→75 mg (N=34)	27	2.22 ± 3.283	0.76 ± 1.077	-1.46 ± 2.631 [66%]
IV→150 mg (N=38)	32	2.22 ± 3.377	0.91 ± 1.706	-1.31 ± 2.317 [59%]
총 ASspi-MRI-a 점수				
IV→75 mg (N=34)	27	6.85 ± 11.229	2.70 ± 6.445	-4.15 ± 7.618 [61%]
IV→ 150 mg (N=38)	32	2.47 ± 3.726	1.63 ± 4.143	-0.84 ± 2.418 [34%]
베를린 척추 점수				
IV→75 mg (N=34)	27	5.41 ± 7.887	2.20 ± 5.128	-3.20 ± 5.131 [59%]
IV→150 mg (N=38)	32	2.09 ± 2.821	1.20 ± 2.599	-0.89 ± 1.754 [43%]

[0199]

[0200] 표 7: 기준선, 제52주에서의 MRI 측정 및 기준선으로부터의 변화 (TNF-알파 억제제 나이브 환자의 MRI 하위세트)

[0201] MRI 하위세트: 선택된 기관에서 수행된 MRI를 갖는 환자의 하위군.

[0202] [%] = 평균 변화/평균 베이스 x 100%

[0203] MRI 측정은 세쿠키누맙이 활성 AS를 갖는 대상체에서 척추 염증의 조기 감소를 제공하며, 여기서 개선은 요법의 52주까지 지속되었다는 것을 입증한다. 제16주 및 제24주에 위약에서 매일 SC 세쿠키누맙으로 전환된 대상체는 제52주에 베를린 SI 관절 총 부종 점수 (도 3a) 및 베를린 척추 점수 (도 3b)에서 각각의 제16주 점수로부터의 개선을 나타냈다.

[0204] 실시예 2.3 - 제104주에서의 CAIN457F2305 영상화 분석

[0205] 경추, 흉추 및 요추의 X선을 기준선 및 제104주에 수행하였다. 원래 무작위화된 세쿠키누맙 용량 군 및 세쿠키누맙 치료로 전환된 위약 환자에 대한 mSASSS 및 RASSS 점수 및 기준선으로부터의 변화의 요약이 표 8에 제시되어 있으며, 여기서 mSASSS 및 RASSS 점수의 증가는 구조적 진행의 악화를 나타낸다. 단지 기준선 및 제104주 둘 다에서 쌍을 이룬 X선 데이터를 갖는 환자만을 분석하였다. 이들 분석에서 위약-세쿠키누맙 군은 위약 비-반응자 및 세쿠키누맙으로 재무작위화된 반응자 둘 다를 풀링하였다.

[0206] 연구 시작시에 세쿠키누맙으로 무작위화된 환자의 전체 집단에서, 제104주에 mSASSS에서 기준선으로부터의 평균 변화는 IV →150 mg 군의 경우 0.30이고 IV →75 mg 군의 경우 0.31이었다. 기준선으로부터의 유사한 변화가 항-TNF-α 나이브 환자에서 관찰되었지만 (IV →150 mg의 경우 0.37 및 IV →75 mg의 경우 0.36), TNF-IR 환자에서는 더 낮았다 (각각 0.14 및 0.13). 제104주에 RASSS에서 기준선으로부터의 변화는 제104주 mSASSS 데이터와 일치하는 결과를 나타냈다.

[0207] 제16주 (비-반응자) 또는 제24주 (반응자)에 세쿠키누맙 SC 투여로 전환되어 iv 로딩 요법 없이 세쿠키누맙에 대한 4-6개월 더 적은 노출을 가진 위약 환자의 경우, 연구 시작부터 세쿠키누맙으로 치료된 환자에 비해 mSASSS에 있어서 기준선으로부터의 약간 더 큰 증가가 존재하였다 (위약→150 mg의 경우 0.44 및 위약→75 mg의 경우 0.64). 이 패턴은 항-TNF-α 나이브 환자 및 TNF-IR 환자 둘 다에서 관찰되었다. mSASSS에 대해서와 유사한 결과가 2년에 기준선으로부터의 RASSS 변화에서 관찰되었다.

변수	mSASSS			RASSS		
	기준선 평균 (SD)	제104주 평균 (SD)	변화 평균 (SD)	기준선 평균 (SD)	제104주 평균 (SD)	변화 평균 (SD)
전체 집단						
IV→75 mg (n=82)	10.84 (16.693)	11.15 (16.488)	0.31 (3.037)	12.87 (19.666)	13.15 (19.315)	0.28 (3.370)
IV→150 mg (n=86)	9.63 (16.632)	9.92 (16.867)	0.30 (1.935)	10.86 (19.219)	11.30 (19.685)	0.45 (2.082)
위약→75 mg (n=44)	10.59 (16.320)	11.23 (17.151)	0.64 (2.788)	12.65 (18.788)	13.35 (19.698)	0.71 (2.798)
위약→150 mg (n=45)	9.60 (16.097)	10.04 (16.754)	0.44 (2.092)	11.34 (18.795)	11.76 (19.442)	0.41 (2.188)
항-TNF-α 나이브 환자						
IV→75 mg (n=62)	10.36 (16.624)	10.73 (16.318)	0.36 (2.823)	12.39 (19.674)	12.73 (19.234)	0.34 (3.385)
IV→150 mg (n=60)	9.19 (16.142)	9.56 (16.142)	0.37 (2.257)	9.98 (18.304)	10.55 (18.908)	0.58 (2.358)
위약→75 mg (n=32)	8.78 (16.089)	9.28 (17.148)	0.50 (3.173)	10.47 (18.716)	11.06 (19.853)	0.59 (3.189)
위약→150 mg (n=34)	10.93 (17.250)	11.38 (18.000)	0.46 (2.359)	12.47 (19.812)	12.82 (20.508)	0.35 (2.445)
TNF-IR 환자						
IV→75 mg (n=20)	12.33 (17.255)	12.45 (17.370)	0.13 (3.699)	14.35 (20.076)	14.45 (20.008)	0.10 (3.405)
IV→150 mg (n=24)	10.64 (18.001)	10.77 (18.194)	0.14 (0.819)	12.89 (21.424)	13.04 (21.663)	0.15 (1.223)
위약→75 mg (n=12)	15.42 (16.636)	16.42 (16.759)	1.00 (1.348)	18.46 (18.495)	19.46 (18.710)	1.00 (1.348)
위약→150 mg (n=11)	5.50 (11.563)	5.91 (11.870)	0.41 (0.944)	7.86 (15.536)	8.46 (16.107)	0.59 (1.136)

표 8: 기준선 및 2년에서의 mSASSS 및 RASSS (FAS)

n=기준선 및 제104주 둘 다에서 쌍을 이룬 X선 데이터를 갖는 환자의 수; SD=표준 편차

최대 총 점수는 mSASSS의 경우 72 및 RASSS의 경우 84임

방사선촬영상 진행의 확률 플롯을 생성하였다 (데이터는 제시되지 않음). IV →150 mg 및 IV →75 mg 군에서 환자의 대략 80%는 세쿠키누맙을 사용한 치료 2년에 걸쳐 mSASSS 및 RASSS 점수에 따른 어떠한 방사선촬영상 진행도 나타내지 않았다 (기준선으로부터 변화 ≤ 0). 이들 높은 비율은 TNF-IR 및 항-TNF-α 나이브 환자 둘 다에서 IV →150 mg 및 IV →75 mg 용량 군에서 관찰되었다. 유사하게 높은 비율의 비-진행이 또한 IV 로딩 요법이 없는 위약 →150 mg SC 또는 위약 →75 mg SC에서 관찰되었다.

실시예 3: III상 임상 시험 CAIN457F2310 (MEASURE 2)

MEASURE 2 (NCT01649375)는 무작위화, 이중-맹검, 위약 (PBO)-대조, 3상 시험이며, 이는 이전에 인간 항-IL-17A 모노클로날 항체 세쿠키누맙의 피하 (SC) 투여가 요법의 16주까지 강직성 척추염 (AS)의 징후 및 증상을 신속하게 감소시킨다는 것을 제시하였다.

실시예 3.1 - CAIN457F2310 결과

여기서, 본 발명자들의 목적은 MEASURE 2에 등록된 대상체에서 SC 세쿠키누맙의 장기 효능 및 안전성을 연구하는 것이다. 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)을 사용한 최대로 허용되는 요법에도 불구하고, 활성 AS를 갖는 219명의 성인을 무작위화하여 기준선, 제1주, 제2주, 제3주 및 제4주에 및 이후 4주마다 SC 세쿠키누맙 150 mg, 75 mg 또는 PBO를 제공하였다. 제16주에, PBO 군 내의 대상체를 4주마다 세쿠키누맙 150 mg 또는 75 mg으로 재무작위화하였다. 1차 종점은 제16주에 국제 척추관절염 평가 학회 (ASAS) 20 반응을 달성하는 대상체의 비율이었다. 2차 종점은 ASAS40, 고감수성 C-반응성 단백질 (hsCRP), ASAS 5/6, 배스 강직성 척추염 질환 활성 (BASDAI), 단축 서식-36 건강 조사 신체 요소 요약 (SF-36 PCS), 강직성 척추염 삶의 질 (ASQoL), 및 ASAS 부분 완화를 포함하였다. 제16주에서의 통계적 분석은 시험의 다중도를 조정하기 위한 미리 정의된 계층적 가설 시험 전략에 따라 비-반응자 대체 (이진 변수) 및 혼합-효과 반복 측정 모델 (연속 변수)을 사용하였다. 제52주 데이터는 관찰된 바와 같이 제시된다.

181명의 환자 (82.6%)는 52주의 치료를 완결하였다. 제16주에서의 ASAS20 반응률은 세쿠키누맙 150 mg의 경우

61.1% 대 PBO의 경우 28.4%였다 ($P=0.0001$) (표 9). 세쿠키누맙 150 mg은 또한 제16주에서의 hsCRP, ASAS40, ASAS 5/6, BASDAI, SF-36 PCS 및 ASQoL를 PBO와 비교하여 유의하게 개선시켰다. 세쿠키누맙 75 mg을 사용한 임상 반응은 계층적 시험에 기초하는 임의의 사전-명시된 종점에 대해 통계적 유의성에 도달하지 않았다. 세쿠키누맙 150 mg을 사용한 개선은 제52주까지 지속되었으며; 세쿠키누맙 150 mg을 사용한 ASAS20/40 반응률은 제52주에 73.8%/57.4%였다 (관찰된 데이터). 전체 치료 기간 (평균 세쿠키누맙 노출: 425.8일; 평균 PBO 노출: 107.6일)에 걸쳐, 노출-조정된 유해 사건 (AE) 비율은 세쿠키누맙 150 mg-, 75 mg- 및 PBO-치료된 대상체 사이에서 각각 100명 환자-년당 214.1, 211.7 및 443.2였다.

		세쿠키누맙 150 mg SC	세쿠키누맙 75 mg SC	위약
ASAS20, %	Wk 16	61.1 [†]	41.1	28.4
	Wk 52	73.8	63.9	N/A
ASAS40, %	Wk 16	36.1 [†]	26.0	10.8
	Wk 52	57.4	41.0	N/A
hsCRP, 기준선후/기준선 비	Wk 16	0.55 [‡]	0.61	1.13
	Wk 52	0.46	0.58	N/A
ASAS 5/6, %	Wk 16	43.1 [†]	34.2	8.1
	Wk 52	62.3	47.5	N/A
BASDAI, 기준선으로부터의 평균 변화	Wk 16	-2.19 [†]	-1.92	-0.85
	Wk 52	-3.14	-2.63	N/A
SF-36 PCS, 기준선으로부터의 평균 변화	Wk 16	6.06 [‡]	4.77	1.92
	Wk 52	7.99	6.62	N/A
ASQoL, 기준선으로부터의 평균 변화	Wk 16	-4.00 [§]	-3.33	-1.37
	Wk 52	-5.25	-4.13	N/A
ASAS 부분 완화, %	Wk 16	13.9	15.1	4.1
	Wk 52	26.2	18.0	N/A

표 9: 제16주 및 제52주에서의 1차 및 2차 종점 결과.

[†] $P < 0.001$ § $P < 0.01$ (PBO와의 비교에 대해). 제16주에서의 P-값은 다중도를 위해 조정된다. 제16주에: N=72명의 세쿠키누맙 150 mg, N=73명의 세쿠키누맙 75 mg, N=74명의 위약; 제52주에: 세쿠키누맙 150 mg 및 75 mg 둘 다에 대해 N=61명 (각각 N=62명 및 N=58명인 SF-36 PCS, 및 세쿠키누맙 75 mg에 대해 N=60명인 ASQoL를 제외함). NRI (이진 변수) 및 MMRM (연속 변수) 데이터가 제16주에 제시되었다. 제52주 데이터는 기준선에 대한 기준선후 비가 제시된 hs-CRP를 제외하고는 관찰된 바와 같다. N/A, 적용가능하지 않음.

세쿠키누맙 150 mg SC는 AS를 갖는 대상체에서 신속하게 질환의 징후 및 증상을 개선시키고, 염증을 감소시키고, 신체 기능 및 건강-관련 삶의 질을 개선시켰다. 이익은 요법의 52주까지 지속되었다. 세쿠키누맙은 잘 허용되었으며; 안전성 소견은 이전 보고와 일치하였다.

실시에 3.3 - CAIN457F2310에서 항-TNF 알파 상태에 의한 효능 데이터

실시에 3.2에서, 본 발명자들의 목적은 MEASURE 2 연구에서 제16주 및 제52주에서의 항-TNF 반응 상태에 의해 세쿠키누맙의 효능 및 안전성을 평가하는 것이다.

활성 AS를 갖는 219명의 성인을 무작위화하여 기준선, 제1주, 제2주, 제3주 및 제4주에 및 이후 4주마다 피하 (SC) 세쿠키누맙 (150 또는 75 mg) 또는 PBO를 제공하였다. 무작위화를 이전 항-TNF 반응 상태: 항-TNF-나이프 또는 1종 이하의 항-TNF 생물학적 작용제 (항-TNF-IR)에 대한 부적합 반응 또는 불내성에 따라 계층화하였다.

제16주에 PBO-치료된 대상체를 세쿠키누맙 150 또는 75 mg으로 재무작위화하였다. 1차 및 2차 종점의 사전계획된 하위군 분석을 항-TNF-나이프 및 항-TNF-IR 대상체 사이에서 수행하였으며, 이는 다음을 포함하였다: 국제 척추관절염 평가 학회 (ASAS) 20 반응을 달성하는 대상체의 비율 (1차 종점), ASAS40, 고감수성 C-반응성 단백 질 (hsCRP), ASAS 5/6, 배스 강직성 척추염 질환 활성 지수 (BASDAI), 단축 서식-36 신체 요소 요약 (SF-36 PCS), 강직성 척추염 삶의 질 (ASQoL), 및 ASAS 부분 완화. 제16주에서의 분석은 비-반응자 대체 (이진 변수) 및 혼합-효과 반복 측정 모델 (연속 변수)을 사용하였다. 제52주 데이터는 관찰된 바와 같이 제시된다.

[0225]

등록된 대상체의 62%는 항-TNF-나이프이고, 38%는 항-TNF-IR이었다. 제16주에 세쿠키누맙 150 mg (그러나 75 mg은 아님)은 PBO와 비교하여 ASAS20 반응률을, 항-TNF-나이프 (각각 68.2% vs 31.1%; $P < 0.001$) 및 항-TNF-IR (50.0% vs 24.1%; $P < 0.05$) 대상체 둘 다에서 개선시켰다. 세쿠키누맙 150 mg을 사용한 개선은 항-TNF-나이프 대상체에서 ASAS 부분 완화를 제외한 모든 2차 종점에 대해, 및 항-TNF-IR 대상체에서 대부분의 2차 종점에 대해 관찰되었다 (표 10). 세쿠키누맙 75 mg에 대한 결과는 세쿠키누맙 150 mg에 대한 경우보다 일반적으로 더 낮았으며 제16주에서의 ASAS 20 반응률에 대해서는 위약과 구별되지 않았다. 세쿠키누맙에 대한 임상 반응은 항-TNF-나이프 및 항-TNF-IR 대상체 둘 다에서 52주까지 지속되거나 또는 계속 개선되었다 (표 10).

		항-TNF-나이프			항-TNF-IR		
		세쿠키누맙 SC		PBO	세쿠키누맙 SC		PBO
		150 mg	75 mg		150 mg	75 mg	
Wk 16, Wk 52에서의 N		44, 39	45, 42	45, N/A	28, 22	28, 19	29, N/A
ASAS 20, % 반응자	Wk 16	68.2 [†]	51.1	31.1	50.0 [‡]	25.0	24.1
	Wk 52 ^a	82.1	71.4	N/A	59.1	47.4	N/A
ASAS 40, % 반응자	Wk 16	43.2 [‡]	31.1	17.8	25.0 [§]	17.9 [‡]	0.0
	Wk 52 ^a	64.1	47.6	N/A	45.5	26.3	N/A
hsCRP, 기준선후/기준선 비	Wk 16	0.46 [*]	0.49 [*]	1.00	0.69 [‡]	0.84	1.27
	Wk 52 ^a	0.23	0.42	N/A	0.27	0.36	N/A
ASAS 5/6, % 반응자	Wk 16	50.0 [†]	40.0 [§]	13.3	32.1 [§]	25.0 [§]	0.0
	Wk 52 ^a	71.8	54.8	N/A	45.5	33.3 ^b	N/A
BASDAI, 기준선으로부터의 평균 변화	Wk 16	-2.56 [§]	-2.27 [‡]	-1.15	-1.60	-1.38	-0.59
	Wk 52 ^a	-3.33	-2.86	N/A	-2.80	-2.12	N/A
SF-36 PCS, 기준선으로부터의 평균 변화	Wk 16	7.46 [§]	5.95 [‡]	2.96	4.49 [‡]	3.57	0.34
	Wk 52 ^a	8.44 ^c	7.16 ^d	N/A	7.18	5.33 ^e	N/A
ASQoL, 기준선으로부터의 평균 변화	Wk 16	-5.02 [§]	-3.97 [‡]	-1.94	-2.39	-2.53	-0.49
	Wk 52 ^a	-6.04 ^c	-4.19	N/A	-3.67 ^f	-4.00 ^b	N/A
ASAS 부분 완화, % 반응자	Wk 16	18.2	20.0	6.7	7.1	7.1	0
	Wk 52 ^a	30.8	21.4	N/A	18.2	10.5	N/A

[0226]

[0227]

표 10: 제16주 및 제52주에서의 항-TNF 경험에 의한 질환 활성 및 건강-관련 QoL의 측정.

[0228]

* $P < 0.0001$, [†] $P < 0.001$, [§] $P < 0.01$, [‡] $P < 0.05$ vs PBO; ^a제52주에서의 관찰된 데이터; ^bN=18명; ^cN=40명;

^dN=41명; ^eN=17명; ^fN=21명. N/A, 적용가능하지 않음.

- [0229] 세쿠키누맙 150 mg SC는 항-TNF-나이트 및 항-TNF-IR 대상체 둘 다에서 AS의 징후 및 증상을 개선시키고, 염증을 감소시키고, 신체 기능 및 건강-관련 QoL을 개선시켰다.
- [0230] 실시예 4: nr-axSpA의 치료에서 TNF-알파 억제제에 대한 세쿠키누맙의 비교
- [0231] 방사선험영상 측정 척추관절염 (AS) 환자에서, 세쿠키누맙은 TNF 알파 억제제와 유사한 효능을 나타냈다. 알티아이 헬스 솔루션즈에 의해 수행된, 세쿠키누맙 150 mg SC와 모든 승인된 TNF 알파 억제제 사이의 AS 임상 시험으로부터의 데이터를 비교하는 네트워크 메타-분석에서, 쌍별 비교를 사용하여 효능 종점 (ASAS20, ASAS40, BASDAI50, ASAS PR, ASAS 5/6, BASFI 기준선으로부터의 변화)에 대한 어떠한 유의차도 관찰되지 않았다 (데이터는 제시되지 않음).
- [0232] TNF 알파 억제제를 사용한 연구는 치료에 대한 반응이 활성 방사선험영상 AS를 갖는 환자 및 활성 nr-axSpA를 갖는 환자에서 매우 유사하다는 것을 제시하였다. 특히, 세르톨리주맙 페골 (심지아)®의 RAPID-axSpA 시험에 AS를 갖는 환자 및 nr-axSpA를 갖는 환자 둘 다를 등록시켰다 (Landewe R et al. (2014) Ann Rheum Dis 2014;73:39-47). nr-axSpA를 갖는 환자에 대한 포함 기준은 BASDAI ≥ 4 , 척추 통증 ≥ 4 , 및 CRP > ULN 및/또는 SJI MRI에 의해 정의된 활성 질환을 포함하여 실시예 5에 약속된 nr-axSpA CAIN457H2315에서의 세쿠키누맙 시험에 대한 것과 매우 유사하였다. 또한, 환자는 NSAID에 대해 부적합 반응 또는 불내성을 나타냈다.
- [0233] RAPID-axSpA 시험에서, 1차 종점 ASAS20 반응은 AS 환자의 56.9% (CZP 200 mg Q2W) 내지 64.3% (CZP 400 mg Q4W) 및 nr-axSpA 환자의 58.7% (CZP 200 mg Q2W) 내지 62.7% (CZP 400 mg Q4W)에 의해 달성되었다. 2차 종점 ASAS40 반응은 AS 환자의 40.0% (CZP 200 mg Q2W) 내지 50.0% (CZP 400 mg Q4W) 및 nr-axSpA 환자의 47.1% (CZP 400 mg Q4W) 내지 47.8% (CZP 200 mg Q2W)에 의해 달성되었다. 일관되게, 또한 ASAS PR, ASAS 5/6 및 BASDAI 기준선으로부터의 평균 변화를 포함한 다른 종점에 대해서도, AS 및 nr-axSpA 환자 둘 다에서 세르톨리주맙 페골의 매우 유사한 효능이 관찰되었다.
- [0234] RAPID-axSpA 시험에서 nr-axSpA 및 AS 환자의 직접적 비교에 추가로, 또한 아달리무맙에 대한 nr-axSpA 및 AS 환자에서의 효능 사이의 간접적 비교도 두 환자 군에서 매우 유사한 반응률을 나타낸다. 여기서, ASAS20 반응은 AS 환자의 58.2% (van der Heijde et al. (2006) Arthritis Rheum 2006;54(7):2136-46) 및 nr-axSpA 환자의 51.6% (Sieper et al. (2013) Ann Rheum Dis 2013;72:815-822)에 의해 달성되었다. 일관되게, ASAS40은 AS 환자의 39.9% (van der Heijde et al. (2006) Arthritis Rheum 2006;54(7):2136-46) 및 nr-axSpA 환자의 36.3% (Sieper et al. (2013) Ann Rheum Dis 2013;72:815-822)에 의해 달성되었다.
- [0235] nr-axSpA 및 AS 환자에서 TNF 알파 억제제에 대한 매우 유사한 반응률, 및 AS를 갖는 환자에서 세쿠키누맙 및 TNF 알파 억제제의 매우 유사한 효능에 대한 상기 증거에 기초하여, 세쿠키누맙이 nr-axSpA를 갖는 환자의 치료에서 효과적인 것으로 예상된다.
- [0236] 실시예 5: 임상 시험 CAIN457H2315
- [0237] 실시예 5.1: 목적 및 연구 목적
- [0238] 이 연구의 목적은 제16주뿐만 아니라 제52주에서도 nr-axSpA를 갖는 환자에서 위약과 비교하여 세쿠키누맙의 임상 효능, 안전성 및 내약성을 입증하는 것이다. 추가적으로, MRI에 의해 증명된 바와 같은 구조적 변화의 1년 진행이 제52주에 평가될 것이다. 이 연구는 또한 제104주까지 MRI 및 X선 결과에 기초하여 세쿠키누맙의 장기 효능, 안전성, 내약성 및 염증 및 구조적 진행의 방사선험영상 상관관계의 진화를 관찰할 것이다. 1차 목적은 ASAS 40 반응 (국제 척추관절염 평가 학회 기준)을 달성하는 대상체의 비율에 있어서 제16주에 (EMA에 대해) 또는 제52주에 (FDA에 대해) 위약에 비해 세쿠키누맙 150 mg SC의 우수성을 입증하는 것이다. 2차 목적은 하기에 기초하여 제16주 및 제52주에서의 세쿠키누맙 150 mg SC의 효능이 위약에 비해 우수하다는 것을 입증하는 것을 포함한다: ASAS 5/6 반응 기준을 충족하는 환자의 비율, 총 배스 강직성 척추염 질환 활성 지수 (BASDAI)에서 기준선으로부터의 변화, BASDAI 50을 달성하는 대상체의 비율, 단축 서식-36 신체 요소 요약 (SF-36 PCS)에서 기준선으로부터의 변화, ASAS 20 반응을 달성하는 대상체의 비율, 총 배스 강직성 척추염 기능 지수 (BASFI)에서 기준선으로부터의 변화, MRI 상의 SI 관절 부종에서 스كري닝으로부터의 변화, ASAS 부분 완화를 달성하는 환자의 비율, 강직성 척추염 질환 활성 점수 (ASDAS)-C-반응성 단백질 (CRP) 불활성 질환 (ASDAS < 1.3에 의해 정의된 바와 같음)을 달성하는 환자의 비율, 및 제16주에 ASAS40 반응을 달성하는 대상체의 비율.
- [0239] 실시예 5.2: 연구 설계

- [0240] 연구 H2315는 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 연구이다. 대략 555명의 환자가 3개의 치료군 (1:1:1의 비의 SC 로딩을 갖는 세쿠키누맙 150 mg, SC 로딩이 없는 세쿠키누맙 150 mg 또는 위약) 중 1개에 무작위화될 것이다:
- [0241] 군 1 (세쿠키누맙 150 mg 로드): 기준선, 제1주, 제2주 및 제3주에서 세쿠키누맙 150 mg (1 mL, 150 mg/mL) SC 사전충전된 시린지 (PFS), 이어서 제4주에 시작하여 4주마다 투여;
- [0242] 군 2 (세쿠키누맙 150 mg 로드 부재): 기준선에서 세쿠키누맙 150 mg (1 mL, 150 mg/mL) SC PFS, 제1주, 제2주 및 제3주에서 위약, 이어서 제4주에 시작하여 4주마다 세쿠키누맙 150 mg PFS 투여;
- [0243] 군 3 (위약): 기준선, 제1주, 제2주 및 제3주에서 위약 (1 mL) SC PFS, 이어서 제4주에 시작하여 4주마다 투여.
- [0244] 조사자 및 환자에 의한 질환 활성의 임상 판단에 기초하여, 배경 의약, 예컨대 NSAID 및 DMARD가 제16주에서부터 계속 nr-axSpA의 징후 및 증상을 치료하기 위해 변형 또는 첨가될 수 있다. 또한, 조사자 및 환자에 의한 질환 활성의 임상 판단에 기초하여 반복적으로 (예를 들어 2회 이상의 연속 방문에서) 부적합 반응자인 것으로 간주되는 환자는 제20주에서부터 계속 표준 관리 치료로서 세쿠키누맙 150 mg s.c. 또는 다른 생물제제를 제공할 수 있다. 환자는 이들이 속하는 염증의 타각 징후의 하위군 (스크리닝시에 이들의 CRP 및 MRI 상태에 기초함)에 따라 무작위화시에 계층화될 것이다. 등록에 적용할 유일한 조건은 환자의 15% 이상이 염증의 타각 징후의 3개의 하위군: CRP+ 및 MRI+, CRP+ 및 MRI-, CRP- 및 MRI+ 중 어느 하나에 속하여야만 한다는 것이다.
- [0245] 추가적으로, 연구에 대략 30% 이하의 TNF-IR 환자를 등록시키도록 계획된다. 제52주에 시작하여, 모든 환자는 연구의 초기 52주 동안 맹검 연구 치료 (세쿠키누맙 150 mg 또는 위약)를 중단한 환자를 제외하고 개방 표지 방식으로 세쿠키누맙 150 mg s.c.를 제공받도록 예정될 것이다.
- [0246] 원래 무작위화된 치료 배정 (세쿠키누맙 150 mg 또는 위약)은 모든 환자가 제52주 방문을 완결할 때까지 알지 못한 채로 유지될 것이다. 모든 환자가 치료 기간 2 (제52주)를 완결하고 제52주 데이터베이스 잠금이 이루어진 후, 장소 요원 및 환자는 기준선에서의 원래 무작위화된 치료 배정에 대해 알 수 있다. 모든 환자는 이들이 연구 치료를 중단하지 않는 한 제100주까지 개방-표지 치료로서 세쿠키누맙을 계속 제공받을 것이다.
- [0247] 추적 방문은 이들이 계획된 대로 전체 연구를 완결했거나 또는 조기 중단했거나 여부에 상관없이, 모든 환자에 대한 연구 치료의 마지막 투여로부터 12주 후에 수행되어야 한다.
- [0248] 2년 시험을 완결한 대상체는 계획된 연장 연구에 참가할 자격이 있을 수 있다. 이 연구에서의 투여 요법은 AS에서의 2개의 III상 시험 (CAIN457F2305, CAIN457F2310)에 기초한다. AS에서의 III상 시험인 CAIN457F2305 및 CAIN457F2310은 정맥내 용량 (CAIN457F2305: 기준선, 제2주 및 제4주에서 2주마다 주어지는 10 mg/kg IV의 3회 용량) 또는 피하 용량 (CAIN457F2310: 기준선, 제1주, 제2주 및 제3주에서 주어지는 75 mg 또는 150 mg SC의 유지 용량과 매칭되는 4주마다의 SC 용량)으로 이루어진 로딩 요법을 사용하여 75 mg 및 150 mg SC 유지 용량 둘 다의 효능을 평가하였다. 각각의 이들 연구에서 150 mg 용량에 대한 제16주 1차 종점에서, 로딩 투여가 IV (CAIN457F2305: ASAS20의 경우 IV-150 mg에 대해 60.8% vs 위약에 대해 28.7% 및 ASAS40의 경우 IV-150 mg에 대해 41.6% vs 위약에 대해 13.1%) 또는 SC (CAIN457F2310: ASAS20의 경우 150 mg SC에 대해 61.1% vs 위약에 대해 27.0% 및 ASAS40의 경우 150 mg SC에 대해 36.1% vs 위약에 대해 10.8%)였는지에 상관없이, 각각 ASAS20 및 ASAS40 반응률의 유사성을 고려하면, 150 mg SC는 임상적으로 및 통계적으로 유의한 효능을 제공하기에 충분한 용량인 반면, 보다 높은 세쿠키누맙 노출은 AS에서 보다 큰 효능을 부여하는 것처럼 보이지 않는다.
- [0249] 효능에 관해 위약과 비교하여 150 mg SC 로딩 및 유지 요법을 평가하는 것에 추가로, 이 연구는 또한 SC 로딩 요법 없이 150 mg 유지 투여의 치료 부문을 포함시킴으로써 효능에 대한 SC 로딩 요법 자체의 영향을 평가할 것이다. 따라서, 로딩 요법 (150 mg 로드)은 4주 (기준선, 제1주, 제2주 및 제3주) 동안 초기 매주 150 mg의 투여에 이어서 제4주에 시작하여 4주마다 동일한 용량의 유지 투여를 평가할 것이며, 반면에 로드 부재 요법은 기준선에서부터 계속 4주마다 주어지는 150 mg의 투여를 평가할 것이고, 여기서 2개의 활성 치료 요법을 차폐하기 위해 로딩 단계 동안 위약 투여가 주어진다. 세쿠키누맙 요법 둘 다는 활성 치료 부문과 비교되는 위약 치료를 알지 못하게 하기 위해 투여가 로딩 요법을 자극하는 위약 부문과 비교될 것이다.
- [0250] 실시예 5.3: 포함 및 배제 기준
- [0251] 이 연구에 포함되기에 적절한 환자는 하기 기준 모두를 충족하여야 한다:
- [0252] 1. 환자는 조사자를 이해하고 그와 소통하며 연구의 요건을 준수하여야 하고, 임의의 연구 평가가 수행되기 전에 서면의 서명 및 날짜 기입된 사전 동의를 제공하여야 한다.

- [0253] 2. 적어도 18세의 남성 또는 비-임신, 비-수유 여성 환자.
- [0254] 3. ASAS axSpA 기준에 따른 axSpA의 진단:
- [0255] a. 적어도 6개월 동안 염증성 요통;
- [0256] b. 45세 이전 발병; 및
- [0257] c. ≥ 1 개의 SpA 특색을 갖는 MRI 상의 천장관절염 또는 ≥ 2 개의 SpA 특색을 갖는 HLA-B-27 양성.
- [0258] 4. 다음에 의해 명백한, 스크리닝시의 염증의 타각 징후:
- [0259] ● 천장 관절 염증을 갖는 MRI; 및/또는
- [0260] ● hsCRP $>$ ULN (중앙 실험실에 의해 정의된 바와 같음).
- [0261] 5. 기준선에서 총 BASDAI ≥ 4 cm (0-10 cm)에 의해 평가된 바와 같은 활성 axSpA.
- [0262] 6. 기준선에서 BASDAI 질문 #2 ≥ 4 cm (0-10 cm)에 의해 측정된 바와 같은 척추 통증.
- [0263] 7. 기준선에서 VAS ≥ 40 mm (0-100 mm)에 의해 측정된 바와 같은 전체 요통.
- [0264] 8. 환자는 부적합 반응 또는 반응에 대한 실패로 무작위화되기 전에 또는 요법이 불내성, 독성 또는 금기로 인해 철회되지 않는 한 총 적어도 4주 동안 최고 권장 용량으로 적어도 2종의 상이한 NSAID를 받았어야 한다.
- [0265] 9. axSpA 요법의 일부로서 NSAID (COX-1 또는 COX-2 억제제를 포함함)를 정기적으로 취하는 환자는 무작위화 전 적어도 2주 동안 안정한 용량을 받도록 요구된다.
- [0266] 10. TNF α 억제제 (1종 이하)를 받고 있는 환자는 무작위화 전 적어도 3개월 동안 승인된 용량으로 주어진 이전 또는 현재 치료에 대해 부적합 반응을 경험하였거나 또는 항-TNF α 작용제의 적어도 1회 투여에 대해 불내성이었다.
- [0267] 11. 이전에 TNF α 억제제를 받은 환자는 무작위화 전 적절한 휴약 기간 후 연구에 참가하도록 허용될 것이다.
- [0268] 12. MTX (≤ 25 mg/주) 또는 술파살라진 (≤ 3 g/일)을 취하는 환자는 그의 의약을 계속 취하도록 허용되고, 적어도 3개월 동안 그것을 취하여야 하며, 무작위화 전 적어도 4주 동안 안정한 용량을 받아야 한다.
- [0269] 13. MTX를 받고 있는 환자는 무작위화 전 안정한 폴산 보충을 받아야 한다.
- [0270] 14. MTX 또는 술파살라진 이외의 다른 DMARD를 받고 있는 환자는, 콜레스티라민 휴약이 수행되지 않는 한 무작위화 전 8주 동안 중단되어야 하는 레플루노미드를 제외하고, 무작위화 4주 전에 DMARD를 중단하여야 한다.
- [0271] 15. 전신 코르티코스테로이드를 취하는 환자는 무작위화 전 적어도 2주 동안 ≤ 10 mg/일 프레드니손 또는 등가물의 안정한 용량을 받아야 한다.
- [0272] 하기 배제 기준 중 어느 것을 충족하는 환자는 이 연구에 포함되기에 적격이 아니다. 연구 집단이 모든 적격 환자를 대표하도록 보장하기 위해 조사자에 의해 어떠한 추가의 배제도 적용될 수 없다.
- [0273] 1. 중앙 판독자에 의해 평가된 바와 같은 등급 ≥ 2 양측성 또는 등급 ≥ 3 일측성 천장관절염에 대한 방사선촬영상 증거 (AS에 대한 변형된 뉴욕 진단 기준에 따른 방사선학적 기준)를 갖는 환자.
- [0274] 2. MRI를 받을 수 없거나 원치 않음 (예를 들어 박동조율기, 동맥류 클립 또는 금속 단편을 갖거나 / 눈, 피부 또는 신체 내에 MRI 적합성이 아닌 이물질을 갖는 환자).
- [0275] 3. 스크리닝의 3개월 이내에 획득되고 검증된 의사에 의해 평가된, 진행중인 감염성 또는 악성 과정의 증거를 갖는 흉부 X선 또는 MRI.
- [0276] 4. 고효력 오피오이드 진통제 (예를 들어, 메타돈, 히드로모르폰 모르핀)를 취하는 환자.
- [0277] 5. 세쿠키누맙, 또는 IL-17 또는 IL-17 수용체를 직접적으로 표적화하는 임의의 다른 생물학적 약물에 대한 이전 노출.
- [0278] 6. 무작위화한 지 4주 또는 조사용 약물의 5회 반감기 기간 중 보다 긴 기간 이내에 임의의 조사용 약물 및/또는 장치의 사용.

- [0279] 7. 연구 약물 또는 그의 부형제에 대한 또는 유사한 화학 부류의 약물에 대한 과민성의 병력.
- [0280] 8. 무작위화 전 4주 이내에 관절내 주사에 의한 임의의 요법 (예를 들어, 코르티코스테로이드).
- [0281] 9. 무작위화 전 2주 이내에 임의의 근육내 코르티코스테로이드 주사.
- [0282] 10. 환자가 이전에 TNF α 를 표적화하는 것을 제외한 임의의 생물학적 면역조절제로 치료됨.
- [0283] 11. 1종 초과와 항-TNF α 작용제를 취한 환자.
- [0284] 12. 항-CD20 또는 조사용 작용제 (예를 들어, 캄파트, 항-CD4, 항-CD5, 항-CD3, 항-CD19)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 세포-고갈 요법을 사용한 이전 치료.
- [0285] 13. 임신 또는 수유 (젖분비) 여성, 여기서 임신은 수정 후 및 임신 종결까지의 여성의 상태로 정의되며, 양성 인간 융모성 고나도트로핀 (hCG) 실험실 시험에 의해 확인됨.
- [0286] 14. 전체 연구 동안 또는 필요한 경우 지역별로 승인된 처방 정보에 의해 더 오랫동안 (예를 들어 유럽에서 20 주) 효과적인 피임 방법을 사용하지 않는 한 생리학상 임신하게 될 수 있는 모든 여성으로서 정의되는 가임 여성.
- [0287] 15. 염증성 장 질환 또는 포도막염을 포함한, 세쿠키누맙 요법의 이익의 평가를 혼동시킬 수 있는 axSpA 이외의 다른 활성의 진행중인 염증성 질환.
- [0288] 16. 조사자의 견해에서 환자를 면역손상시키고/거나 환자를 면역조정 요법에의 참가에 대해 허용될 수 없는 위험에 놓이게 하는 기저 대사, 혈액, 신장, 간, 폐, 신경계, 내분비, 심장, 감염성 또는 위장 상태.
- [0289] 17. 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 유의한 의료 문제 또는 질환: 비제어성 고혈압 ($\geq 160/95$ mmHg), 울혈성 심부전 [부류 III 또는 IV의 뉴욕 심장 학회 상태], 비제어성 당뇨병, 또는 자기-관리를 수행할 수 없는 매우 불량한 기능적 상태.
- [0290] 18. 비정상적 간 기능 검사, 예컨대 SGOT (AST), SGPT (ALT), 알칼리성 포스파타제 또는 혈청 빌리루빈에 의해 나타난 바와 같은 임상적으로 유의한 간 질환 또는 간 손상의 병력. 조사자는 하기 기준에 의해 안내되어야 한다:
- [0291] ● 임의의 단일 파라미터는 2 x 정상 상한치 (ULN)를 초과할 수 없다. 2 x ULN까지 상승된 단일 파라미터는 가능한 한 곧, 및 모든 경우에, 적어도 등록/무작위화 전에, 실험실 오류를 배제하기 위해 한번 더 재-검검되어야 한다.
- [0292] ● 총 빌리루빈 농도가 2 x ULN 초과로 증가되는 경우에, 총 빌리루빈은 직접 및 간접 반응 빌리루빈으로 구별되어야 한다.
- [0293] 19. 신장 외상, 사구체신염의 병력, 또는 단지 1개의 신장만을 갖는 환자, 또는 1.5 mg/dL (132.6 μ mol/L)을 초과하는 혈청 크레아티닌 수준.
- [0294] 20. 스크리닝 총 WBC 수 $<3,000$ 개/ μ L, 또는 혈소판 $<100,000$ 개/ μ L 또는 호중구 1,500개/ μ L 또는 헤모글로빈 <8.5 g/dL (85 g/L).
- [0295] 21. 무작위화 전 마지막 2주 동안 활성 전신 감염 (제외: 감기)
- [0296] 22. 진행중인 만성 또는 재발성 감염성 질환의 병력, 또는 양성 정제된 단백질 유도체 (PPD) 피부 검사 (경화의 크기가 48-72시간 후에 측정될 것이고, 양성 결과는 ≥ 5 mm의 경화로서 정의되거나 또는 지역 실시/가이드라인에 따라 정의됨) 또는 양성 퀴티페론 TB-골드 검사에 의해 정의된 바와 같은 결핵 감염의 증거. 양성 검사를 갖는 환자는 추가의 후처리 (지역 실시/가이드라인에 따름)에서 환자가 활성 결핵의 어떠한 증거도 갖지 않는다고 결론적으로 확립되는 경우에 연구에 참가할 수 있다. 잠재성 결핵의 존재가 확립된다면, 지역 국가 가이드라인에 따른 치료가 개시되었어야 한다.
- [0297] 23. 스크리닝 또는 무작위화시에 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), B형 간염 또는 C형 간염을 동반한 공지된 감염.
- [0298] 24. 림프증식성 질환 또는 임의의 공지된 악성종양의 병력, 또는 지난 5년 이내에 임의의 기관계의 악성종양의 병력 (지난 3개월간 재발의 증거 없이 치료된 기저 세포 암종 또는 광선 각화증, 제거된 자궁경부의 상피내 암

중 또는 비-침습성 악성 결장 폴립을 제외함).

- [0299] 25. 임상 조사자의 판단에서 환자를 시험에 부적합한 것으로 만드는 현재의 중증 진행성 또는 비제어성 질환.
- [0300] 26. 반복된 정맥천자를 받을 수 없거나 원치 않음 (예를 들어, 불량한 내약성 또는 정맥에의 접근 결여 때문).
- [0301] 27. PFS에 의한 주사를 받을 수 없거나 원치 않음.
- [0302] 28. 조사자의 견해에서 참가자가 프로토콜을 고수하거나 프로토콜에 따라 연구를 완결하는 것을 불가능하게 할 임의의 의학적 또는 정신 상태.
- [0303] 29. 투여 전 8주 이내에 400 mL 이상의 혈액의 기증 또는 상실.
- [0304] 30. 무작위화 전 마지막 6개월 이내에 진행중인 알콜 또는 약물 남용의 병력 또는 증거.
- [0305] 31. 연구 기간 또는 무작위화 전 6주 동안 생백신의 투여에 대한 계획.
- [0306] 실시예 5.4: 치료 부문
- [0307] 환자는 각각 하기 부문에 대략 185명의 대상체로 1:1:1 비로 하기 2개의 치료 부문 중 1개에 배정될 것이다:
- [0308] 군 1: 세쿠키누맙 150 mg 로드
- [0309] 군 2: 세쿠키누맙 150 mg 로드 부재
- [0310] 군 3: 위약
- [0311] 대상체는 기준선, 제1주, 제2주, 제3주 및 제4주에서 연구 치료를 받을 것이고, 이어서 제100주까지 4주마다 치료를 받을 것이다. 제20주에서부터 계속 질환 활성의 임상 판단에 기초하여 반복적으로 (예를 들어 2회 이상의 연속 방문) 부적합 반응자인 것으로 간주되는 환자는 세쿠키누맙 150 mg SC 또는 표준 관리 치료를 받을 수 있다. 선택된 표준 관리가 TNF α 억제제인 경우에, 12주 휴약 기간이 관찰되어야 한다.
- [0312] 제52주 데이터베이스 잠금 후에, 모든 환자는 이들이 연구 치료를 중단하지 않는 한 위약으로부터 전환된 환자에 대한 로딩 요법 없이 개방-표지 방식으로 세쿠키누맙 150 mg SC를 받을 것이다. 원래 치료 배정을 알지 못하게 하는 것은 치료 기간 2 (제52주)가 모든 환자에 의해 완결될 때까지 유지될 것이다. 환자는 평가 스케줄에 따라 연구 장소 또는 집에서 모든 세쿠키누맙 및 위약 용량을 자기-투여할 것이다.
- [0313] 실시예 5.5: 효능 측정
- [0314] ● 국제 척추관절염 평가 학회 기준 (ASAS)
- [0315] ● 환자의 질환 활성의 종합 평가 (VAS)
- [0316] ● 환자의 요통 강도의 평가 (전체 요통 또는 야간 요통) (VAS)
- [0317] ● 베스 강직성 척추염 기능 지수 (BASFI)
- [0318] ● 베스 강직성 척추염 질환 활성 지수 (BASDAI)
- [0319] ● BASMI (베스 강직성 척추염 계측 지수)에 의해 평가된 척추 이동성
- [0320] ● 마스트리히트 강직성 척추염 골부착부염 점수 (MASES) 및 확장된 골부착부염 부위
- [0321] ● hsCRP 및 ESR
- [0322] ● ASDAS-ESR, ASDAS-CRP 및 ASDAS 반응 카테고리
- [0323] ● 44-압통 및 종창 관절 수
- [0324] ● EQ-5D
- [0325] ● ASQoL
- [0326] ● WPAI-GH
- [0327] ● SF-36 (PCS 및 MCS)
- [0328] ● FACIT-피로

[0329]

● 척추 및 천장 관절의 MRI

[0330]

● 변형된 스톡 강직성 척추염 척추 점수 (mSASSS)에 의해 평가된 경추, 흉추 및 요추의 X선

[0331]

● 천장 관절의 X선

[0332]

각각의 대상체에 대한 MRI는 시상 척추 (경추, 흉추 및 요추) 및 양쪽 천장 관절을 포함한 비스듬한 관상의 골반의 T1 및 STIR 연쇄를 포함할 것이다. X선 요건은 mSASSS 점수화를 위한 경추 및 흉추-요추의 측면상 (C2의 하부 1/3 내지 T1의 상부 1/3, 포함) 및 AS 결정에 대한 변형된 NY 기준을 위한 양쪽 천장 관절의 시계를 포함한 골반의 전후상을 포함한다.

[0333]

서열 목록

```
<110> Novartis AG
Richards, Hanno
Porter, Brian
Mann, Christian

<120> METHODS OF TREATING NON-RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS
USING INTERLEUKIN-17 (IL-17) ANTAGONISTS

<130> 56850 FF

<140> Herewith
<141> Herewith

<150> 62/243381
<151> 2015-10-19

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<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
```

[0334]

```

<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

```

[0335]

```

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 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 gtc 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 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15

```

[0336]

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

[0337]

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

[0338]

```

<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> 215
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 14
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

```

[0339]

```

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 Thr Val Ala
      100                      105                      110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
      115                      120                      125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
      130                      135                      140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
      145                      150                      155                      160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
      165                      170                      175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
      180                      185                      190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
      195                      200                      205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      210                      215

<210> 15
<211> 457
<212> PRT
<213> homo sapiens

```

```

<400> 15

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

```

[0340]

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 Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

[0341]

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

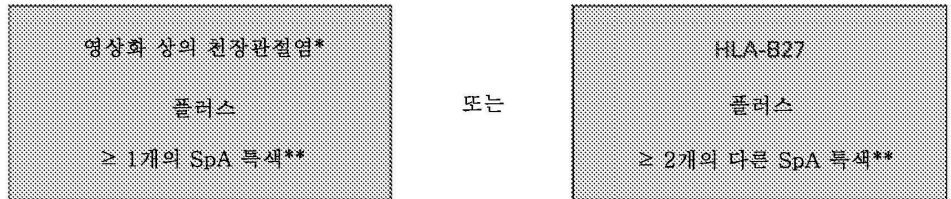
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

[0342]

도면

도면1

축성 SpA에 대한 ASAS 분류 기준
(요통 ≥ 3개월 및 발병시 연령 < 45세를 갖는 환자에서)



** SpA 특색:

- * 염증성 요통
- * 관절염
- * 골부작부염 (발뒤꿈치)
- * 포도막염
- * 지염
- * 건선
- * 크론병/궤양성 결장염
- * NSAID에 대한 우수한 반응
- * SpA에 대한 가족력
- * HLA-B27
- * 상승된 CRP

* 영상화 상의 천장관절염:

- SpA와 연관된 천장관절염을 고도로 시사하는 MRI 상의 활성 (급성) 염증
- 또는
- 변형된 뉴욕 기준에 따른 확정적인 방사선활영상 천장관절염

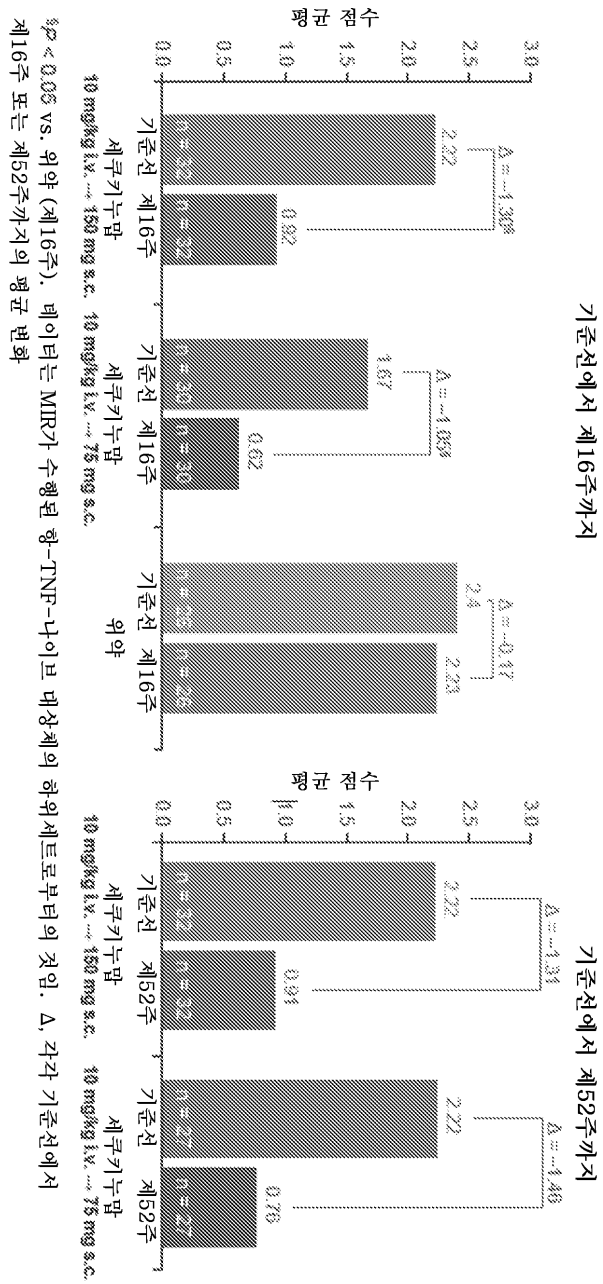
감도 82.9%, 특이도 84.4%; n = 만성 요통 및 발병시 연령 < 45세를 갖는 649명의 환자.

영상화 부문 (천장관절염) 단독은 66.2%의 감도 및 97.3%의 특이도를 가짐.

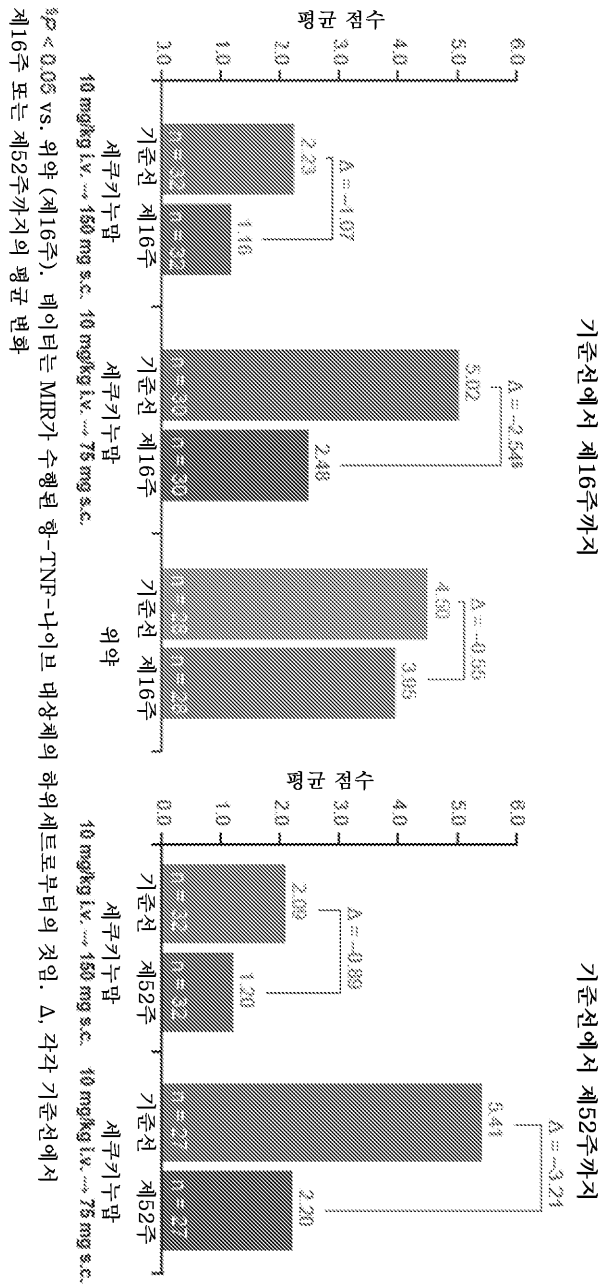
** 주: 상승된 CRP는 만성 요통과 관련하여 SpA 특색으로서 간주됨.

문헌 [Rudwaleit et al. (2009) Ann Rheum Dis 68:777-783]로부터.

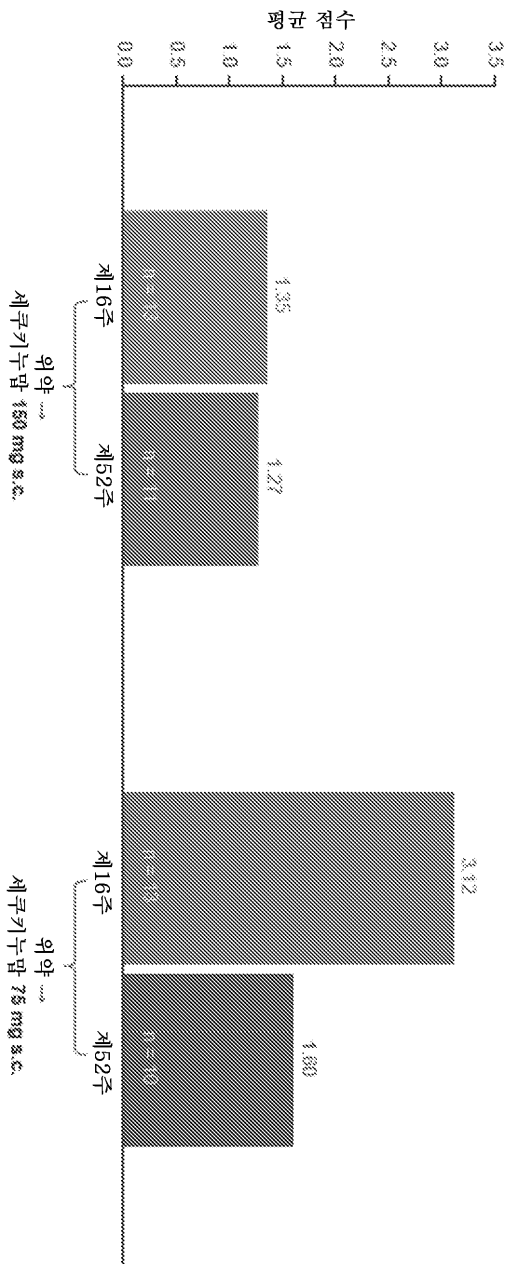
도면2a



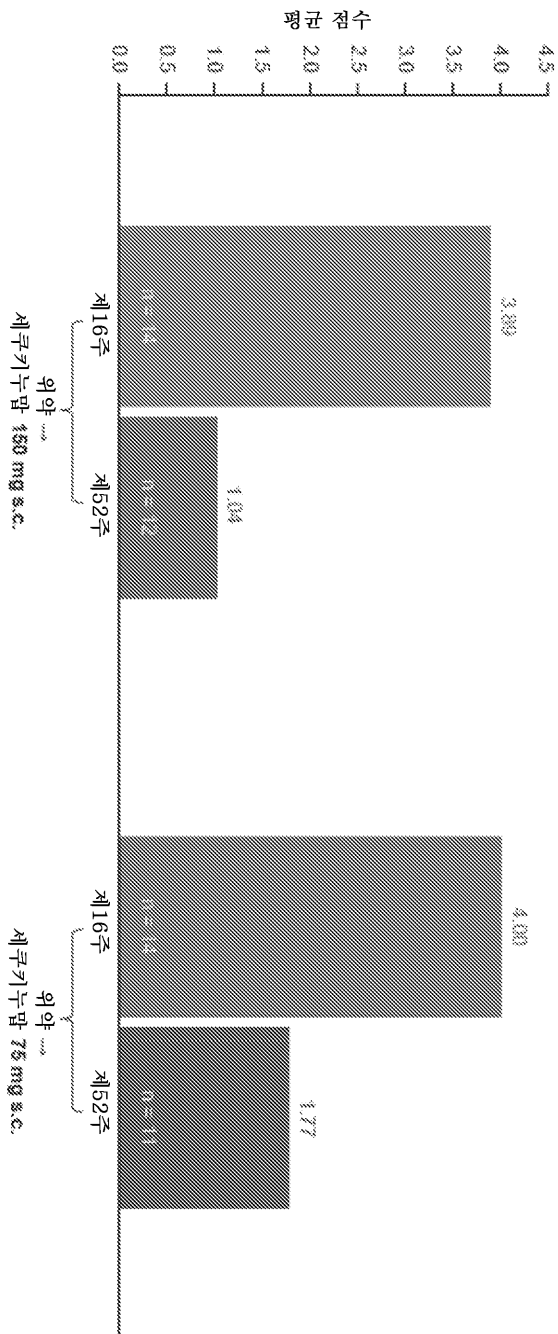
도면2b



도면3a



도면3b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG
 Richards, Hanno
 Porter, Brian
 Mann, Christian

<120> METHODS OF TREATING NON-RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

USING INTERLEUKIN-17 (IL-17) ANTAGONISTS

<130> 56850 FF

<140> Herewith

<141> Herewith

<150> 62/243381

<151> 2015-10-19

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<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 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 gtc 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 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			
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			
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> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 14

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 Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 15
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 15
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly 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 Ala
 115 120 125
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 130 135 140
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 145 150 155 160
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 165 170 175

 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 180 185 190
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 195 200 205
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
 210 215 220
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 245 250 255
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455