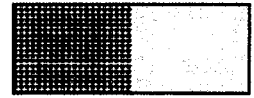


DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:	PCT/KR2018/009998
International filing date:	29 August 2018 (29.08.2018)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: KR
	Number: 10-2018-0017449
	Filing date: 13 February 2018 (13.02.2018)
Date of receipt at the International Bureau:	05 September 2018 (05.09.2018)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

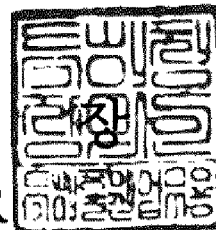
출 원 번 호 : 10-2018-0017449
Application Number

출 원 년 월 일 : 2018년 02월 13일
Filing Date FEB 13, 2018

출 원 인 : (주)셀트리온
Applicant(s) CELLTRION, INC.

2018 년 09 월 03 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【참조번호】	CPD2018007KR
【출원구분】	특허출원
【출원인】	
【명칭】	(주)셀트리온
【특허고객번호】	1-2000-055438-1
【발명의 국문명칭】	TNF α 관련 질환을 치료하기 위한 피하 투여 요법
【발명의 영문명칭】	Subcutaneous Dose Regimen For Treating TNF α -related Disorders
【발명자】	
【성명】	김선정
【성명의 영문표기】	Sun Jung, KIM
【주민등록번호】	901024-2XXXXXX
【우편번호】	22014
【주소】	인천광역시 연수구 아카데미로 23
【국적】	KR
【발명자】	
【성명】	서지혜
【성명의 영문표기】	Jee Hye, SUH
【주민등록번호】	880827-2XXXXXX
【우편번호】	22014

【주소】 인천광역시 연수구 아카데미로 23
【국적】 KR
【발명자】
【성명】 안현철
【성명의 영문표기】 Hyun Chul , AN
【주민등록번호】 860813-1XXXXXX
【우편번호】 22014
【주소】 인천광역시 연수구 아카데미로 23
【국적】 KR
【발명자】
【성명】 이성영
【성명의 영문표기】 Sung Young, LEE
【주민등록번호】 750725-2XXXXXX
【우편번호】 22014
【주소】 인천광역시 연수구 아카데미로 23
【국적】 KR
【출원언어】 국어
【우선권 주장】
【출원국명】 KR
【출원번호】 10-2017-0110426
【출원일자】 2017.08.30
【증명서류】 첨부

【우선권 주장】**【출원국명】** KR**【출원번호】** 10-2017-0144521**【출원일자】** 2017.11.01**【증명서류】** 첨부**【핵산염기 서열목록 또는 아미노산 서열목록】****【서열개수】** 10**【서열목록 전자파일】** 미첨부**【취지】** 위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

출원인 (주)셀트리온

(서명 또는 인)

【수수료】**【출원료】** 0 면 46,000 원**【가산출원료】** 137 면 0 원**【우선권주장료】** 2 건 36,000 원**【심사청구료】** 0 항 0 원**【합계】** 82,000 원**【감면사유】** 중견기업(30%감면)[1]**【감면후 수수료】** 68,200 원**【첨부서류】** 1. 중견기업을 증명하는 서류_1통

【발명의 설명】

【발명의 명칭】

TNF α 관련 질환을 치료하기 위한 피하 투여 요법{Subcutaneous Dose Regimen For Treating TNF α -related Disorders}

【기술분야】

【0001】 본 출원은 TNF α 에 결합하는 항체 (항-TNF α 항체)를 피하로 투여하여 TNF α 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

【발명의 배경이 되는 기술】

【0003】 종양 괴사 인자 알파(TNF α)는 전신성 염증에 관여하는 세포 신호화 단백질(사이토킨)이며, 급성 단계 반응을 형성하는 사이토킨 중 하나이다. TNF α 는 패혈증, 감염, 자가면역 질환 및 이식 거부를 포함하는 다양한 질환 및 장애에 연관되어 있다. TNF α 는 면역 반응을 촉진하며, 이것은 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 궤양성 대장염, 성인 크론병, 소아 크론병, 건선, 건선성 관절염 등과 같은 자가면역 이상과 관련된 많은 임상적 문제를 일으킨다. 이러한 이상은 TNF α 억제제를 사용함으로써 치료될 수 있다.

【0004】 인플릭시맵은 상기 TNF α 억제제의 역할을 수행할 수 있는 키메라 단일클론항체의 일종이다. 이 항체를 포함하는 종래 제제는 동결 건조 분말로 제조되며 이를 재용해 및 희석하여 각 질환의 투여 용법 및 용량에 맞춰 정맥에 주사하

는 방식이었다.

【0005】 예를 들어, 인플릭시맵 함유 항체 제품(예: 램시마, 레미케이드) 라벨은 인플릭시맵, 수크로스, 폴리소르베이트 80 및 인산나트륨을 포함하는 동결건조제제를 개시하며, 정맥 주사를 위해, 동결건조제제에 주사용수를 추가하는 재용해(reconstitution) 단계 및 재용해제제를 염화나트륨을 포함하는 주사용 식염수로 희석하는 단계를 개시한다.

【0006】 그러나, 상기와 같은 종래 제제의 투여방식(동결 건조->재용해->희석->정맥 투여)에는 비용이 많이 들고, 번거로워 환자의 불편, 거부감 및 부작용이 발생하고, 투여자가 의료 교육을 받은 사람으로 제한되는 문제점이 있다.

【0007】 이에 본 출원인은 피하 투여가 가능하고, 항체를 고함량으로 포함하면서 낮은 점도를 가지고, 가속 조건 및 가혹 조건에서의 우수한 안정성을 바탕으로 장기간 보관 안정성이 우수한 약제학적 제제를 완성하였다.

【0008】 그러나 질환을 치료하기 위한 안전하고 효과적인 최적의 투여 요법에 대한 필요성이 계속 존재한다.

【발명의 내용】

【해결하고자 하는 과제】

【0010】 전형적인 치료는 항체 및/또는 임의의 약물을 정맥 투여하게 된다. 그러나 정맥 투여하는 경우, 통상적으로 의료 교육을 받은 사람에 의해 제공된다는

제한이 있고, 비용이 많이 들며, 번거로워 환자의 불편, 거부감 및 부작용이 발생한다는 문제점이 있다.

【0011】 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 TNF α -관련 질환의 치료를 위해 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물을 대상에게 피하 투여하는 치료 방법을 제공하는 것이다.

【0012】 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물 및 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위해 당해 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여할 것을 지시하는 지침을 포함하는 키트를 제공하는 것이다.

【0013】 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하며, 대상에게 피하 투여되는, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

【0014】 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 대상에게 피하 투여되어, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도를 제공하는 것이다.

【과제의 해결 수단】

【0016】 본 발명은 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 로 치료 가능한 질환의

치료 방법을 제공한다.

【0017】 또한 본 발명은 (a) 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물; 및 (b) 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위해 당해 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여할 것을 지시하는 지침을 포함하는 키트를 제공한다.

【0018】 또한 본 발명은 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하며, 대상에게 피하 투여되는, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

【0019】 또한 본 발명은 대상에게 피하 투여되어, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도를 제공한다.

【0020】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

【0021】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맵일 수 있다.

【0022】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론항체를 포함할 수 있다.

【0023】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

【0024】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

【0025】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.

【0026】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 계면활성제; 당 또는 이의 유도체; 및 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제를 포함할 수 있다.

【0027】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 계면활성제로서 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

【0028】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물의 계면활성제 농도는 0.02 내지 0.1 %(w/v)일 수 있다.

【0029】본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 당 또는 이의 유도체로서 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

【0030】본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물의 당 또는 이의 유도체 농도는 1 내지 10 %(w/v)일 수 있다.

【0031】본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 완충제로서 아세테이트를 포함할 수 있다.

【0032】본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물의 완충제 함량은 1 내지 50 mM일 수 있다.

【0033】본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물의 pH가 4.0 내지 5.5 일 수 있다.

【0034】본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.

【0035】본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.

【0036】본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 킬레이트제를 포함하지 않을 수 있다.

【0037】본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 온도 40℃±2℃에서 1달 후 점도가 0.5cp 내지 10.0cp이거나, 온도 5℃±3℃에서 6달 후 점도가 0.5cp 내지 5cp 일 수 있다.

【0038】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 사용 전에 재용해(reconstitution) 단계, 희석(dilution) 단계 또는 이들 모두를 거치지 않을 수 있다.

【0039】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 프리-필드 시린지(pre-filled syringe) 또는 자동 주사기(auto-injector)에 충전되어 대상에게 투여될 수 있다.

【0040】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 대상은 포유동물을 포함할 수 있다.

【0041】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 대상은 사람을 포함할 수 있다.

【0042】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 포함할 수 있다.

【0043】 a) 50 내지 130kg의 사람;

【0044】 b) 18 내지 75세의 사람;

【0045】 c) 2010 ACR(American College of Rheumatology)/EULAR(European League Against Rheumatism) 분류 기준상 적어도 6개 이상의 부종 관절(swollen joint)와 압통 관절(tender joints)을 갖는 사람;

【0046】 d) 혈청 CRP(C-reactive protein) 농도가 0.5mg/dL 이상인 사람;

【0047】 e) 최초 투여 전 최소 3개월동안 메토티렉세이트 8~30 mg/주의 치료를 받은 사람;

【0048】 f) 크론병에 대한 질환 활성도(CDAI) 점수 200 내지 500점인 사람;

【0049】 g) 최초 투여일로부터 최소 3개월 이상 전에 크론병을 진단받은 사람; 또는

【0050】 h) 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 요법에 반응을 보이지 않거나, 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 사람.

【0051】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 제외할 수 있다.

【0052】 a) 이전에 류마티스 관절염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;

【0053】 b) 인플릭시맵 또는 다른 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 사람;

【0054】 c) 결핵에 대한 병력을 가지고 있거나, 직계 가족 또는 직장 동료 중에 결핵 환자가 있어 노출된 적이 있거나, 또는 잠복성 결핵에 대한 불확정 결과가 있는 사람;

【0055】 d) C형 간염, HIV-1 또는 HIV-2에 대한 병력을 가지고 있거나, 최근 B형 간염에 감염된 적이 있는 사람;

【0056】 e) BMI(body mass index)가 30kg/m² 이상인 사람;

【0057】 f) 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;) 최초 투여일로부터 6개월 이내에 활동성 장-방광루(entero-vesical fistula), 장-후

복막루(entero-retroperitoneal fistula), 장-피부루(entero-cutaneous fistula) 또는 장-질루(entero-vaginal fistula)가 있었던 사람; 또는

【0058】 e) 최초 투여일 전에 적어도 3번의 소장 절제술을 받은 사람.

【0059】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90~240mg/일 투여될 수 있다.

【0060】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 110~230mg/일 투여될 수 있다.

【0061】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 120~180mg/일 투여될 수 있다.

【0062】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1~8주 간격으로 투여될 수 있다.

【0063】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2~4주 간격으로 투여될 수 있다.

【0064】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 신생아 용혈성 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 장기이식거부의 예방, 비호지킨 림프종, 전이성 암, 미숙아 망막병증, 난소암, 위암, 두경부암, 골다공증, 발작성 야간혈색 소뇨증, 침습성 칸디다균 감염, 유방암, 흑색종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신세포암, 결직장암,

천식, 비인두암, 출혈성 쇼크, 황색포도상구균 감염 및 여포성 림프종로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

【0065】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염을 포함할 수 있다.

【0066】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 궤양성 대장염 또는 크론병을 포함할 수 있다.

【0067】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함할 수 있다.

【0068】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 8 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함할 수 있다.

【0069】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3 내지 5 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함할 수 있다.

【0070】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함할 수 있다.

【0071】본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 4주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함할 수 있다.

【0072】본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 1 내지 6주일 수 있다.

【0073】본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 2 내지 4주 일 수 있다.

【0074】본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

【0075】본 발명의 일 구현예에서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 메토틀렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 하이드록시 클로로퀸 또는 이들의 혼합물의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

【0076】본 발명의 일 구현예에서, 상기 대상은 피하 투여 후 하기 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다.

【0077】 a) 30주의 피하 투여 후에 류마티스 관절염에 대한 질환 활성화도 (DAS28)가 적어도 2.0 이상 감소; 또는

【0078】 b) 30주의 피하 투여 후에 크론병에 대한 질환 활성화도(CDAI)가 적어도 80 이상 감소.

【발명의 효과】

【0080】 본 발명에 따른 치료 방법은 항-TNF α 항체를 피하 투여하여, TNF α 관련 질환을 치료할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 치료 방법은 치료 시간을 줄이고, 비용을 절감함으로써 환자와 건강 관리 종사자에게 있어 편리한 이점을 제공한다.

【도면의 간단한 설명】

【0082】 도 1는 RA 환자에서 인플릭시맵 피하 투여 임상시험의 설계 개요를 보여준다.

도 2는 CD 환자에서 인플릭시맵 피하 투여 임상시험의 설계 개요를 보여준다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

【0083】 본 발명은, 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항TNF α 항체로 치료 가능한 질

환의 치료 방법에 관한 것이다. 각종 양상의 본 발명은 항체 및 이의 항원 결합 단편, 및 이의 약제학적 조성물을 이용한 치료에 관한 것이다.

【0084】 본 발명을 보다 용이하게 이해하기 위하여, 본 발명에서 사용된 용어가 하기에 정의된다.

【0085】 "TNF α "는 17 kD의 분비된형 및 26 kD의 막 결합형으로 존재하며, 이의 생물학적 활성 형이 17 kD 분자에 비공유적으로 결합된 삼합체로 구성된 사람 사이토킨을 말하는 것으로 의도된다. TNF α 의 구조는 또한 예를 들면, 문헌[참조: Pennica, D., et al. (1984) Nature 312:724-729; Davis, J.M., et al. (1987) Biochemistry 26:1322-1326; 및 Jones, E.Y., et al. (1989) Nature 338:225-228]에 기술되어 있다.

【0086】 "항체"는 2개의 중쇄(Heavy Chain) 및 2개의 경쇄(Light Chain)가 디설파이드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 4개의 폴리펩타이드쇄로 이루어진 면역글로불린 분자를 가리킨다. 기타 변화된 구조를 갖는 자연 발생 항체, 예를 들어 카멜리드 항체도 이 정의에 포함된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인(CH1, CH2 및 CH3)으로 이루어진다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(CL)으로 이루어진다. 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은, 골격 영역(FR)으로 불리는 보다 보존된 영역과 함께 배치된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변성 영역으로 더욱 세분될 수 있다. 각각의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어지고, 이들은 아미노 말단에

서 카복시 말단까지 하기의 순서로 배열되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

【0087】 "항원 결합 단편"은 완전한 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하고 있는, 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다.

【0088】 "바이오시밀러(biosimilar)"는, FDA-승인된 생물학적 제품(참조 제품)과 매우 유사하고 약물동역학, 안전성 및 효능의 측면에서 참조 제품과 임상적으로 의미 있는 차이가 없는 생물학적 생성물을 의미한다.

【0089】 "투여"는 치료학적 목적(예: TNF α 관련 질환)을 달성하기 위한 물질(예: 항-TNF α 항체)의 투여를 말한다.

【0090】 "TNF α 관련 질환"은, TNF α 가 질환의 징후를 유도하는 주요 매개인자인 국소 및/또는 전신계 생리학적 질환을 말한다. 용어 “TNF α 관련 질환”, “항-TNF α 로 치료 가능한 질환” 및 “TNF α 의 활성이 유해한 질병”은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

【0091】 "대상"은 모든 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 용어 "비-인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 고양이, 토끼 및 흰족제비, 설치류, 예컨대 마우스, 래트 및 기니아 피그, 조류 종, 예컨대 치킨, 양서류, 및 파충류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 대상은 포유류, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 고양이, 토끼, 흰족제비 또는 설치류이다. 보다 바람직한 실시양태에서, 대상은 인간(사람)이다. 용어 "대상",

"환자" 및 "개체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

【0092】 "IC50"은 목적한 생물학적 결과를 억제하는데 요구되는, 예를 들면 세포독성 활성을 중화시키는데 요구되는 억제제의 농도를 말하는 것으로 의도된다. "키트"는 TNF α -관련 질환의 치료를 위한 본 발명의 TNF α 항체를 투여하기 위한 성분들을 포함하는 포장된 제품을 말한다. 당해 키트는 바람직하게는 키트의 성분들을 유지하는 용기 또는 박스를 포함한다. 박스 또는 용기는 식품 의약국이 승인한 프로토콜 또는 표지가 첨부된다. 박스 또는 용기에는 플라스틱, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌 또는 프로필렌 용기내에 함유된 본 발명의 성분을 보유한다. 당해 용기는 뚜껑이 있는 튜브 또는 병일 수 있다. 키트는 또한 본 발명의 TNF α 항체를 투여하기 위한 지침서를 포함한다.

【0093】 본 발명의 다양한 측면은 본원에 추가로 상세히 기술한다.

【0094】 - 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편

【0095】 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 재조합 항체, 단일쇄 항체, 하이브리드 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 이들의 단편을 포함할 수 있다. 키메라 항체는 어느 한 종으로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열과 다른 종으로부터의 불변 영역 서열을 포함하는 항체를 의미한다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체를 포함할 수 있다. 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체는 마우스 중쇄 및 경쇄 가변 영역과 이에 결합된 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체는 당해 기술분야에서 공지된 방법으로 제조할 수 있

다. 예를 들어, 인플릭시맵의 경우, 미국 특허 제6,284,471호에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

【0096】 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 TNF α 또는 TNF α 의 에피토프에 결합하는 항체를 포함할 수 있다. TNF α 또는 TNF α 의 에피토프에 결합하는 항체로서 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 폐골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 인플릭시맵을 포함할 수 있다.

【0097】 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

【0098】 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

【0099】 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.

【0100】 - 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는

조성물

【0101】 본원에서 용어 “본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물”은 “안정한 액체 약제학적 제제”와 상호 교환적으로 사용된다.

【0102】 본 발명에 따른 조성물은 (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 당 또는 이의 유도체; 및 (D) 완충제를 포함한다.

【0103】 본 출원의 명세서에서 용어 “포함하지 않음”은 해당 성분을 전혀 포함하지 않는 것을 의미한다. 또한, 해당 용어는 해당 성분을 실질적으로 포함하지 않는 것, 즉 항체의 활성, 액체 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 영향을 주지 않는 범위로 포함하는 것, 예를 들어 액체 약제학적 제제의 전체 중량을 기준으로 0 내지 1 % (w/v), 0 내지 1 ppm (w/v) 또는 0 내지 1 ppb (w/v)로 포함하는 것을 의미한다.

【0104】 (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편

【0105】 본 발명에 따른 조성물은 일 구현예에서, 상술한 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다.

【0106】 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 본 발명에 따른 조성물의 안정성 및 점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 10

내지 200 mg/mL일 수 있다. 본 발명의 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 50 내지 200 mg/mL일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 80 내지 150 mg/mL일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도가 90 내지 145 mg/mL일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도가 110 내지 130 mg/mL일 수 있다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도가 이 범위 내인 경우, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 고함량에 따라 투여 용량 및 투여 주기의 자유도를 높일 수 있고, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

【0107】 (B) 계면활성제

【0108】 계면활성제의 예는 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르 (예를 들면, 폴리소르베이트), 폴리옥시에틸렌알킬에테르 (예를 들면, Brij), 알킬페닐폴리옥시에틸렌에테르 (예를 들면, Triton-X), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머 (예를 들면, Poloxamer, Pluronic), 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

【0109】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르 (폴리소르베이트)를 포함할 수 있다. 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

본 발명의 다른 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.

【0110】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 계면활성제의 농도는 본 발명에 따른 안정한 액체 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 예를 들어, 계면활성제의 농도는 0.001 내지 5 %(w/v), 0.01 내지 1 %(w/v), 또는 0.02 내지 0.1 %(w/v)일 수 있다. 계면활성제의 농도가 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

【0111】 (C) 당 또는 당의 유도체

【0112】 당은 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 단당류의 예로는 글루코스, 프룩토스, 갈락토스 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 이당류의 예로는 수크로오스, 락토스, 말토스, 트레할로스 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 올리고당의 예로는 프룩토올리고당, 갈락토올리고당, 만난올리고당 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 다당류의 예로는 전분, 글리코젠, 셀룰로스, 키틴, 펙틴 등이 있으며 이에 제한되지 않는다.

【0113】 당의 유도체는 당 알코올, 당 산 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 당 알코올의 예로는 글리세롤, 에리스리톨, 트레이톨, 아라비톨, 자이리톨, 리비톨, 만니톨, 소르비톨, 갈락티톨, 푸시톨, 이디톨, 이노시톨, 불레미톨, 아이소말트, 말티톨, 락티톨, 말토타라이톨, 말토테트라이트, 폴리글리시톨 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 당 산의 예로는 알돈산(글리세르산 등), 울로손산(뉴라민산 등), 우론산(글루쿠론산 등), 알다르산(타르타르산 등) 등이 있으며 이에 제

한되지 않는다

【0114】 본 발명의 일 구현예에서, 당 또는 이의 유도체로서 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 포함할 수 있다.

【0115】 본 발명의 일 구현예에서, 당 또는 이의 유도체의 농도는 본 발명에 따른 액체 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 예를 들어, 당 또는 이의 유도체의 농도는 0.1 내지 30 %(w/v), 1 내지 20 %(w/v) 또는 1 내지 10 %(w/v)일 수 있다. 당 또는 이의 유도체의 농도가 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

【0116】 (D) 완충제

【0117】 완충제는 산이나 알칼리에 의한 pH의 변화를 최소화시키는 중화성 물질이며, 완충제의 예로는 포스페이트(phosphate), 아세테이트(acetate), 숙시네이트(succinate), 글루코네이트(gluconate), 글루타메이트(glutamate), 시트레이트(citrate), 히스티딘(histidine) 등이 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 완충제는 아세테이트 또는 히스티딘을 포함할 수 있다. 완충제로서 아세테이트 및 히스티딘을 모두 포함하는 경우 안정성이 저하될 수 있다.

【0118】 본 발명의 일 구현예에서, 완충제는 아세테이트를 포함할 수 있다. 아세테이트의 예로는 아세트산나트륨, 아세트산아연, 아세트산알루미늄, 아세트산암모늄, 아세트산칼륨 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. pH 조절을 위해 산, 예

를 들어 아세트산을 추가로 포함할 수 있다. 완충제로서 아세테이트를 포함하는 것이, pH 조절 및 안정성 면에서 가장 바람직할 수 있다.

【0119】 본 발명의 일 구현예에서, 완충제는 히스티딘을 포함할 수 있다. 완충제로서 히스티딘을 사용하는 경우, 히스티딘염, 예를 들어, 히스티딘 클로라이드, 히스티딘 아세테이트, 히스티딘 포스페이트, 히스티딘 설페이트 등이 포함될 수 있다. pH 조절을 위해 산, 예를 들어 염산, 아세트산, 인산, 황산 등을 포함할 수 있다.

【0120】 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 시트레이트(시트르산염), 포스페이트(인산염) 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.

【0121】 본 발명의 일 구현예에서, 완충제(또는 완충제의 음이온)의 함량은 본 발명에 따른 액체 약제학적 제제의 안정성 및 점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 자유롭게 조절할 수 있다. 예를 들어, 완충제 또는 이의 음이온의 함량은 1 내지 50 mM, 5 내지 30 mM 또는 10 내지 25 mM일 수 있다. 완충제 또는 이의 음이온의 함량이 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.

【0122】 (E) pH

【0123】 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 조성물의 pH는 4.0 내지 5.5 또는 4.7 내지 5.3일 수 있다. pH가 이 범위내인 경우, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다. pH는 완충제를 이용하여 조절할 수 있다. 다시

말해서, 완충제를 소정의 함량으로 포함하는 경우 별도의 pH 조절제 없이도 상기 범위의 pH를 나타낼 수 있다. 시트레이트, 포스페이트 또는 이들의 혼합물을 완충제로 사용하는 경우 상기 범위의 pH를 나타내는 것이 어려울 수 있다. 별도의 pH 조절제로서 산(예를 들어, 염산) 또는 염기(예를 들어, 수산화나트륨)를 추가로 포함하는 경우, 항체의 안정성이 저하될 수 있다.

【0124】 (F) 기타 성분

【0125】 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다. 이들 아미노산을 포함하는 경우, 그 제제가 고체 상태가 될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 상기 3종의 아미노산을 제외한 나머지 아미노산들 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 이 경우, 상기 아미노산을 5 % (w/v) 이내의 범위, 예를 들어, 0.001 내지 5 % (w/v)의 범위, 0.001 내지 1 % (w/v)의 범위, 0.01 내지 5% (w/v)의 범위, 0.01 내지 1% (w/v)의 범위, 0.1 내지 5% (w/v)의 범위, 또는 0.1 내지 1% (w/v)의 범위로 포함할 수 있다.

【0126】 본 발명의 다른 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 타우린을 포함할 수 있다. 이 경우, 상기 타우린을 5 % (w/v) 이내의 범위, 예를 들어, 0.001 내지 5 % (w/v)의 범위, 0.001 내지 1 % (w/v)의 범위, 0.01 내지 5% (w/v)의 범위, 0.01 내지 1% (w/v)의 범위, 0.1 내지 5% (w/v)의 범위, 또는 0.1 내지 1% (w/v)의 범위로 포함할 수 있다.

【0127】 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 금속염으로

서 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 등을 포함하지 않을 수 있다.

이들 금속염을 포함하는 경우 침전 현상이 발생하고 그 제제가 젤라틴의 형상을 가질 수 있고 안정성이 열악할 수 있다.

【0128】 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 킬레이트제(예를 들어, EDTA)를 포함하지 않을 수 있다. 킬레이트제를 포함하는 경우 산화율이 증가할 수 있다.

【0129】 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 보존제를 포함하지 않을 수 있다. 보존제의 예로는 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 헥사메토늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 페놀, 부틸알코올, 벤질 알콜, 알킬 파라벤, 카테콜, 레소르시놀, 시클로헥산올, 3-펜탄올, m-크레졸 등이 있다. 보존제를 포함하는 경우 안정성 개선에 도움이 되지 않을 수 있다.

【0130】 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 안정한 액체 약제학적 제제에 있어서 항체의 활성, 제제의 안정성 및 저점도에 악영향을 실질적으로 미치지 않는 범위 내에서 당해 기술분야에서 공지된 첨가제를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 수성 담체, 산화방지제, 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 더 포함할 수 있다. 수성 담체는 제약상 허용되고(인간에게 투여시 안전하고 무독성이고), 액체 약제학적 제제의 제조에 유용한 담체이다. 수성 담체의 예로는 멸균 주사용수(SWFI), 정균성 주사용수(BWFI), 멸균 염수 용액, 링거 용액, 텍스트로스 등이 있으며 이에 제한되

지 않는다. 산화방지제는 아스코르브산 등이 있으며 이에 제한되지 않는다.

【0131】 (G) “안정한” 액체 약제학적 제제

【0132】 본 발명의 “안정한” 액체 약제학적 제제에서 용어 “안정한”은 본 발명에 따른 항체가 제조 공정 동안 및/또는 보관/저장 시에 이의 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 실질적으로 보유하는 것을 의미한다. 항체의 안정성을 측정하는 다양한 분석학적 기술은 당해 기술분야에서 용이하게 이용할 수 있다.

【0133】 물리적 안정성은 당해 기술분야에 공지된 방법으로 평가할 수 있으며, 이러한 방법은 광(흡광 또는 광학 밀도)의 샘플 겔보기 감쇠 측정을 포함한다. 이러한 광 감쇠 측정은 제제의 탁도와 관련된다. 또한, 물리적 안정성에 대해 고분자량 성분 함량, 저분자량 성분 함량, 온전한 단백질량, 불용성 이물 입자수 등을 측정할 수 있다.

【0134】 화학적 안정성은, 예를 들어, 화학적으로 변화된 형태의 항체를 검출하고 정량함으로써 평가할 수 있다. 화학적 안정성은, 예를 들어 이온 교환 크로마토그래피에 의해 평가될 수 있는 하전 변화 (예: 탈아미드화 또는 산화의 결과로서 발생)를 포함한다. 화학적 안정성에 대해 전하 변형체(산성 또는 염기성 피크) 등을 측정할 수 있다.

【0135】 생물학적 활성은 당해 기술분야에 공지된 방법으로 평가할 수 있으며, 예를 들어 ELISA를 통해 항원 결합 친화도를 측정할 수 있다.

【0136】 본 발명의 일 구현예에서, 액체 약제학적 제제는 장기간 동안 안정할 수 있다.

【0137】 본 발명의 일 구현예에서, 용어 “안정한” 액체 약제학적 제제는 다음 중 하나 이상을 만족하는 액체 약제학적 제제를 의미한다.

【0138】 탁도

【0139】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 분광 광도계로 측정한 흡광도 A_{600} 이 0 내지 0.0300 또는 0 내지 0.0700인 액체 약제학적 제제;

【0140】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 분광 광도계로 측정한 흡광도 A_{600} 이 0 내지 0.0300 또는 0 내지 0.0700인 액체 약제학적 제제;

【0141】 주성분 함량(메인 피크)

【0142】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 주성분이 98% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0143】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$ 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 주성분이 98 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0144】 고분자량 성분(메인 피크(온전한 IgG)를 기준으로 체류 시간 (retention time)이 앞쪽인 피크)

【0145】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 고분자량 성분이 0 내지 1.00%인 액체 약제학적 제제;

【0146】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정된 고분자량 성분이 0 내지 1.00%인 액체 약제학적 제제;

【0147】 저분자량 성분(메인 피크(온전한 IgG)를 기준으로 체류 시간 (retention time)이 뒷쪽인 피크)

【0148】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정된 저분자량 성분이 0 내지 0.40%인 액체 약제학적 제제;

【0149】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정된 저분자량 성분이 0 내지 0.40%인 액체 약제학적 제제;

【0150】 온전한 면역글로불린 G의 함량

【0151】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정된 온전한 면역글로불린 G의 함량(Intact IgG%)이 94.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0152】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정된 온전한 면역글로불린 G의 함량(Intact IgG%)이 94.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0153】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정된 온전한 면역글로불린 G의 함량(Intact IgG%)이 94.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0154】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$ 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 비환원 CE-SDS로 측정된 온전한 면역글로불린 G의 함량(Intact IgG%)이 94.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0155】 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량

【0156】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로 측정된 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량(Intact HC+LC%)이 99.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0157】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로 측정된 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량(Intact HC+LC%)이 99.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0158】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로 측정된 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량(Intact HC+LC%)이 98.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0159】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 환원 CE-SDS로 측정된 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량(Intact HC+LC%)이 98.0% 내지 100%인 액체 약제학적 제제;

【0160】 불용성 이물 입자수

【0161】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 HIAC으로 측정된 불용성 이물 입자($10.00\mu\text{m} \leq$, $<400.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 1,000개인 액체 약제학적

제제;

【0162】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 HIAC으로 측정된 불용성 이물 입자($10.00\mu\text{m} \leq$, $<400.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 1,000개인 액체 약제학적 제제;

【0163】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정된 불용성 이물 입자($1.00\mu\text{m} \leq$, $<100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 30,000개인 액체 약제학적 제제;

【0164】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정된 불용성 이물 입자($1.00\mu\text{m} \leq$, $<100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 30,000개인 액체 약제학적 제제;

【0165】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정된 불용성 이물 입자($10.00\mu\text{m} \leq$, $<100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 200개인 액체 약제학적 제제;

【0166】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 MFI로 측정된 불용성 이물 입자($10.00\mu\text{m} \leq$, $<100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 200개인 액체 약제학적 제제;

【0167】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 6주 동안 보관한 후 MFI로 측정된 불용성 이물 입자($10.00\mu\text{m} \leq$, $<100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 500개인 액체 약제학적 제제;

【0168】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 6주 동안 보관한 후 MFI로 측정된 불용성 이물 입자($10.00\mu\text{m} \leq$, $<100.00\mu\text{m}$)의 개수는 0 내지 500개인 액체 약제학적 제제;

【0169】 산화율

【0170】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 LC-MS로 측정한 중쇄 Met 255의 산화율이 0% 내지 2.5%인 액체 약제학적 제제;

【0171】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 LC-MS로 측정한 중쇄 Met 255의 산화율이 0% 내지 2.5%인 액체 약제학적 제제;

【0172】 전하 변형체

【0173】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정한 산성 피크가 20% 내지 35%인 액체 약제학적 제제;

【0174】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정한 산성 피크가 20% 내지 35%인 액체 약제학적 제제;

【0175】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정한 염기성 피크가 33% 내지 40%인 액체 약제학적 제제;

【0176】 - 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75 \pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정한 염기성 피크가 33% 내지 40%인 액체 약제학적 제제;

【0177】 TNF α 결합 친화도

【0178】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 ELISA로 측정한 TNF α 결합 친화도가 80% 내지 120%인 액체 약제학적 제제; 및

【0179】 - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 ELISA로 측정한 TNF α 결합 친화도가 80% 내지 120%인 액체 약제학적 제제.

【0180】 본 발명의 일 구현예에서, 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 1달 후 측정한 점도가 0.5cp 내지 10.0cp일 수 있다. 본 발명의 다른 구현예에서, 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 6달 후 측정한 점도가 0.5cp 내지 5.0cp일 수 있다.

【0181】 (H)안정한 액체 약제학적 제제의 제조방법

【0182】 본 발명의 안정한 액체 약제학적 제제는 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있으며, 특정 방법으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 계면활성제 및 당 또는 이의 유도체를 포함하는 용액에 완충제를 첨가하면서 pH를 조절한 후, 이 혼합 용액에 항체를 넣어 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다. 또한, 정제 공정의 최종 단계에서 일부 부형제를 포함하는 용액을 제조한 후 나머지 성분을 첨가하여 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다. 예를 들어, 정제 공정의 최종 단계에서 항체, 완충제 및 당 또는 이의 유도체를 포함하는 용액을 제조한 후, 이 용액에 계면활성제를 첨가하여 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다.

【0183】 또한, 상기 제제는 제조시 동결 건조 공정을 포함하지 않을 수 있거나 동결 건조 공정을 포함할 수 있다.

【0184】 동결 건조 공정을 포함하지 않은 경우, 예를 들어, 본 발명의 액체 약제학적 제제를 제조하고 멸균 등의 처리 후 바로 밀폐 용기에 담을 수 있다.

【0185】 동결 건조 공정을 포함하는 경우, 예를 들어, 본 발명의 액체 약제학적 제제를 제조하고 동결 건조한 후, 또는 본 발명의 액체 약제학적 제제를 제조하고 동결 건조하고 보관/저장한 후, 동결 건조 및/또는 보관/저장에 의해 제거되었거나 변형된 성분을 보충하거나 교체하여 본 발명에 따른 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 액체 약제학적 제제 중에서 동결 건조 및/또는 보관/저장에 의해 제거되거나 변형될 수 있는 성분들이 제외된 성분들만을 동결 건조한 후, 또는 그 성분들만을 동결 건조하고 보관/저장한 후, 상기 제외되었던 성분들을 첨가하여 본 발명에 따른 액체 약제학적 제제를 제조할 수 있다.

【0186】 본 출원인이 기출원한 한국특허출원 제10-2017-0081814호는 본 발명의 명세서에 참조로서 통합된다.

【0187】 - 본 발명의 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료 방법

【0188】 본 발명은 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 로 치료 가능한 질환의 치료 방법을 제공한다.

【0189】 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

【0190】 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 인플릭시맵을 포함할 수 있다.

【0191】 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체를 포함할 수 있다.

【0192】 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

【0193】 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함할 수 있다.

【0194】 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.

【0195】 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 10 내지 200 mg/mL일 수 있다.

【0196】 본 발명은 또한 (A) 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 당 또는 이의 유도체; (D) 완충제를 포함하는 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 로 치료 가능한 질환의 치료 방법을 제공한다.

【0197】 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴록사머 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

【0198】 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다.

【0199】 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.

【0200】 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.02 내지 0.1 %(w/v)일 수 있다.

【0201】 본 발명의 일 구현예에서, (C) 당은 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 포함하고, 당의 유도체는 당 알코올, 당 산 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

【0202】 본 발명의 일 구현예에서, (C) 당 또는 이의 유도체는 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 포함할 수 있다.

【0203】 본 발명의 일 구현예에서, (C) 당 또는 이의 유도체의 농도는 1 내지 10 %(w/v)일 수 있다.

【0204】 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제는 아세테이트 또는 히스티딘을 포함할 수 있다.

【0205】 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 1 내지 50 mM일 수 있다.

【0206】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물의 pH가 4.0 내지 5.5일 수 있다.

【0207】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.

【0208】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.

【0209】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 킬레이트제를 포함하지 않을 수 있다.

【0210】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 보존제를 포함하지 않을 수 있다.

【0211】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 수성 담체, 산화방지제, 또는 이들 중 2이상의 혼합물을 더 포함할 수 있다.

【0212】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 온도 40℃±2℃에서 1달 후 측정한 점도가 0.5cp 내지 10.0cp이거나, 5℃±3℃에서 6달 후 측정한 점도가 0.5cp 내지 5.0cp일 수 있다.

【0213】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도

메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 당 또는 이의 유도체; 및 (D) 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제를 포함할 수 있다.

【0214】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 90 내지 145 mg/ml; (B) 계면활성제 0.02 내지 0.1 %(w/v); (C) 당 또는 이의 유도체 1 내지 10 %(w/v); 및 (D) 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제 1 내지 50 mM을 포함할 수 있다.

【0215】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물을 피하로 투여할 수 있다.

【0216】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 사용 전에 재용해(reconstitution) 단계, 희석(dilution) 단계 또는 이들 모두를 거치지 않을 수 있다.

【0217】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 안정한 조성물은 사용 전에 프리-필

드 시린지(pre-filled syringe) 내에 충전될 수 있다.

【0218】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 사용 전에 자동 주사기(auto-injector) 내에 포함될 수 있다.

【0219】 항 TNF α 항체로 치료 가능한 질환

【0220】 본 발명의 일 구현예에서, 항 TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 신생아 용혈성 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 장기이식거부의 예방, 비호지킨 림프종, 전이성 암, 미숙아 망막병증, 난소암, 위암, 두경부암, 골다공증, 발작성 야간혈색 소뇨증, 침습성 칸디다균 감염, 유방암, 흑색종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신세포암, 결직장암, 천식, 비인두암, 출혈성 쇼크, 황색포도상구균 감염 및 여포성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

【0221】 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 항 TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 류마티스 관절염이다. 또 다른 일 구현예에서, 항 TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 궤양성 대장염 또는 크론병이다.

【0222】 투여량 및 투여 간격

【0223】 본 발명의 일 구현예에서, 항 TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 90~240mg/일 투여될 수 있다. 구체적으로는, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230 또는 240mg/일 투여될 수 있다.

【0224】또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 항 TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 110~230mg/일 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항 TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 120~180mg/일 투여될 수 있다.

【0225】본 발명의 일 구현예에서, 항 TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 1~8주 간격으로 투여될 수 있다. 구체적으로는, 1주, 1.5주, 2주, 2.5주, 3주, 3.5주, 4주, 4.5주, 5주, 5.5주, 6주, 6.5주, 7주, 7.5주, 또는 8주 간격으로 투여될 수 있다.

【0226】또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 항 TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 2~4주 간격으로 투여될 수 있다.

【0227】사전 투여

【0228】항 TNF α 항체 또는 이의 결합 단편의 피하 투여 단계 전에, 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.

【0229】본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함될 수 있다. 구체적으로는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/kg이 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.

【0230】또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 8 mg/kg 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다. 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항TNF α 항체 또는

이의 항원 결합 단편이 3 내지 5 mg/kg 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.

【0231】 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다. 구체적으로는, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 또는 8주 간격으로 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.

【0232】 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 4주 간격으로 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.

【0233】 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 1 내지 6주인 단계가 포함될 수 있다. 구체적으로는, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5 또는 6주 간격으로 투여되는 단계가 포함될 수 있다.

【0234】 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 2 내지 4주인 단계가 포함될 수 있다.

【0235】 병용 투여

【0236】 본 발명의 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 함께 다른 생물체제 또는 화학요법제가 투여될 수 있다.

【0237】투여는 항TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여와 동시, 전 또는 후에 투여된다.

【0238】본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 생물제제는 에타너셉트, 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 폐골, 골리무맵 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

【0239】본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 화학요법제는 메토틱렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

【0240】-제품

【0241】본 발명은 또한 항 TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물; 및 상기 조성물을 밀폐된 상태로 수용하는 용기를 포함하는 제품을 제공한다.

【0242】상기 항 TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물은 상술한 바와 같다.

【0243】본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기는 유리, 폴리머(플라스틱), 금속 등의 물질로부터 형성될 수 있으며, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기는 병, 바이알, 카트리지, 주사기(프리-필드 시린지, 자동 주사기), 또는 튜브이며, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기는 유리 또는 폴리머 바이알, 또는 유리 또는 폴리머 프리-필드 시린지일 수 있다.

【0244】상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등의 구체적인 제품형태와 상기 안정한 액체 약제학적 제제를 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등에 충전하는 방법은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 용이하게 입수하거나 실시할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,861,335호, 제6,331,174호 등은 프리-필드 시린지의 구체적인 제품형태 및 충전방법을 개시한다. 예를 들어, 미국 특허 제5,085,642호, 제5,681,291호 등은 자동 주사기의 구체적인 제품형태 및 조립방법을 개시한다. 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등으로서 상용화된 제품을 그대로 이용하거나, 상기 항 $\text{TNF } \alpha$ 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물의 물성, 투여부위, 투여량 등을 고려하여 별도로 주문 제작한 제품을 이용할 수 있다.

【0245】본 발명의 일 구현예에서, 상기 용기의 내부에 실리콘 오일이 코팅되어 있지 않을 수 있다. 실리콘 오일이 코팅되어 있는 경우 안정성이 저하될 수 있다. 상기 용기는 1회 투여용 또는 수회 투여용 용기일 수 있다.

【0246】본 발명의 일 구현예에서, 상기 제품은 상기 항 $\text{TNF } \alpha$ 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물의 사용방법, 보관방법 또는 이들 모두를 제공하는 지시사항을 더 포함할 수 있다. 상기 사용방법은 $\text{TNF } \alpha$ 의 활성이 유해한 질병의 치료법을 포함하고, 투여경로, 투여량 및 투여시기를 포함할 수 있다.

【0247】본 발명의 일 구현예에서, 상기 제품은 상업적 및 사용자 관점에서 필요한 기타 도구, 예를 들어 바늘, 주사기 등을 포함할 수 있다.

【0249】 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

【0251】 실시예 1. PK-PD 모델링 및 모의시험(simulation)

【0252】 인플릭시맵 피하 투여 (SC)에 대한 약동학-약력학 (PK-PD) 모델은 미래의 투여 용량 및 레지멘의 PK를 시뮬레이션할 뿐만 아니라 인플릭시맵 SC 효능 및 안전성을 시뮬레이션하기 위한 정량적 약동학적 (PK) 모델과의 통합을 위해 확립되었다. 약동학-약력학 모델은 건강한 대상자, 강직성 척추염(Ankylosing Spondylitis, AS) 환자, 류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis, RA) 및 크론병(Crohn's disease, CD) 환자의 인플릭시맵 정맥 투여 데이터와 크론병(CD) 환자, 류마티스 관절염(RA) 환자 및 건강한 대상자 (Healthy volunteer)의 인플릭시맵 피하 투여 데이터를 토대로 했다 (Clinicaltrials.gov 식별기호 NCT01220518, NCT01217086, NCT02096861).

【0253】 상기와 같은 데이터를 토대로 구축된 PK-PD 모델은 인플릭시맵의 적응증(류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 또는 강직성 척추염) 환자에 대한 피하 투여 결과를 시뮬레이션하는 데 사용될 수 있다.

【0254】 PK-PD 모델링 분석은 비선형 혼합 효과 모델링 접근법을 사용하여 수행되었다. 데이터 분석은 비례 오차 모델의 비례 제거를 포함하는 1-구획 모델로 시작되어, 최종 모델은 중앙 구획으로부터의 선형 제거 (linear elimination)를 갖는 2-구획 모델로 수행되었다. 약동학에 대한 모든 모델은 청소율 (CL) 및 분포 용적 (volumes) 측면에서 변수화 되었다.

【0255】 최종 PK 모델은 인플릭시맵 임상 시험의 각 농도-시간 곡선하면적 (AUC_{tau} ; area under the concentration-time curve) 및 최저혈중농도 (C_{trough} ; minimum concentration immediately before the next application) 파라미터에 대한 추정치를 각각의 실제 용량, 용법 및 투여 경로에 적용하여 프로파일을 예상했고, 상기 데이터는 중간 값과 90% 신뢰도 간격으로 서술적으로 요약 되었다. 또한, 고정 된 용량, 용법 및 투여 경로에 대한 각 체중 별 효과를 평가하기 위해 추가 시뮬레이션 수행 되었다. 피하 용량의 PK-PD 모델링 및 시뮬레이션은 NONMEM v7.2으로 수행 되었다.

【0257】 류마티스 관절염(RA) 환자에서 인플릭시맵의 피하투여에 대한 모델링

【0258】 아래와 같은 시뮬레이션(simulation) 시나리오를 바탕으로 약동학 측면을 예측하고, 이를 토대로 유효성(efficacy) 및 안전성(safety)를 예측하여 유지량 3 mg/kg 8주 간격으로 투여하는 인플릭시맵 정맥(IV)주사 용법과 비교 평가

되었다(표 1).

【0260】 류마티스 관절염(RA) 환자에서 모델링을 위한 피하(SC) 제형의 용량 및 레지멘(regimen) 시나리오

【0261】 【표 1】

2주마다 피하(SC)로 인플릭시맵 120mg
4주마다 피하(SC)로 인플릭시맵 120mg
4주마다 피하(SC)로 인플릭시맵 180mg

【0262】 인플릭시맵 SC 용량 용법에 대한 노출(exposure) 약동학 파라미터 (AUC_{τ} , C_{trough} 및 C_{max})는 50-130 kg 몸무게 범위에 대해 10 kg씩으로 나누어 시뮬레이션 되었으며, 체중 별 인플릭시맵 SC 노출(exposure)의 최저혈중농도(C_{trough}), 농도-시간 곡선하면적(AUC_{τ}) 추정치는 약물 투여량과의 상관관계를 보여주었다 (표 2).

【0264】 류마티스 관절염 환자의 체중 별 인플릭시맵 SC 용량 용법에 대한 인플릭시맵 노출 파라미터 추정치

【0265】 【表 2】

Comparison	N	Parameter	C _{trough}			AUC _τ			C _{max}		
(a)		r	Geometr	Ratio	90% CI	Geometr	Ratio	90% CI	Geometr	Ratio	90% CI
			ic LS	of	of	ic LS	of	of	ic LS	of	of
			mean	Geometr	Ratio	mean	Geometr	Ratio	mean	Geometr	Ratio
				ic LS	(%)		ic LS	(%)		ic LS	(%)
means											
Test: 120 mg SC at 2 weekly intervals vs Reference ^(b)											
All weight	1125	SC	13.4	10.13	9.53;10.78	22492	1.37	1.33;1.40	18.8	0.25	0.25;0.26
		IV	1.3			16467.2			74.8		
50-60 kg	100	SC	16.1	11.67	9.23;14.76	26855.2	1.69	1.54;1.85	22.4	0.33	0.31;0.35
		IV	1.4			15893.1			68		
60-70 kg	100	SC	15.4	9.14	7.31;11.43	25450.4	1.44	1.32;1.58	21.1	0.29	0.27;0.31
		IV	1.7			17660.9			73.3		
70-80 kg	100	SC	13.3	8.65	7.01;10.67	22143	1.25	1.15;1.35	18.4	0.24	0.22;0.25
		IV	1.5			17751.1			77.6		
80-90 kg	100	SC	11.9	8.16	6.61;10.07	20002.3	1.11	1.02;1.20	16.7	0.21	0.19;0.22
		IV	1.5			18037			81		
90-100 kg	100	SC	11	7.25	5.91;8.90	18518.3	0.99	0.91;1.07	15.5	0.18	0.17;0.20
		IV	1.5			18754.6			84		
100-110 kg	100	SC	10.3	6.85	5.53;8.49	17386.5	0.9	0.82;0.98	14.5	0.16	0.15;0.18
		IV	1.5			19379.7			88.3		
110-120 kg	100	SC	10.1	5.74	4.57;7.22	16873	0.82	0.75;0.89	14	0.16	0.15;0.17
		IV	1.8			20696.5			89.8		
120-130 kg	100	SC	10	4.78	3.99;5.72	16620.2	0.75	0.70;0.81	13.8	0.15	0.14;0.16
		IV	2.1			22191.7			94.1		
Test: 120 mg SC at 4 weekly intervals vs Reference ^(b)											
All weight	1125	SC	4.3	3.24	3.04-3.46	11280.7	0.69	0.67-0.70	11.6	0.15	0.15;0.16
		IV	1.3			16467.2			74.8		
50-60 kg	100	SC	5.1	3.8	3.09;4.68	13169.4	0.86	0.79;0.92	13.4	0.2	0.19;0.21
		IV	1.3			15378.9			66.3		
60-70 kg	100	SC	4.3	3.57	2.81;4.54	11414.3	0.73	0.67;0.79	11.7	0.17	0.16;0.18
		IV	1.2			15670.8			70.5		
70-80 kg	100	SC	4.2	2.93	2.31;3.72	10878.8	0.63	0.58;0.69	11.1	0.15	0.14;0.16
		IV	1.4			17260.6			75.8		
80-90 kg	100	SC	4	2.49	2.02;3.07	10230.8	0.55	0.51;0.60	10.4	0.13	0.12;0.14
		IV	1.6			18448.9			80.6		
90-100 kg	100	SC	3.2	2.56	2.05;3.19	8676.4	0.5	0.46;0.54	9	0.11	0.11;0.12
		IV	1.2			17419.8			80.7		
100-110 kg	100	SC	3.5	2.01	1.61;2.52	9106.1	0.45	0.41;0.49	9.2	0.1	0.10;0.11
		IV	1.8			20263.6			88.3		
110-120 kg	100	SC	3.5	1.74	1.38;2.19	8906	0.41	0.38;0.45	8.9	0.1	0.09;0.11
		IV	2			21633			89.4		
120-130 kg	100	SC	3.2	1.67	1.34;2.07	8200	0.38	0.35;0.41	8.3	0.09	0.08;0.09

IV		1.9				21756.9				94.1	
Test: 180 mg SC at 4 weekly intervals vs Reference (b)											
All weight	112	SC	6.4	4.86	4.55-	16904.6	1.03	1.00-	17.3	0.23	0.23;0.
	5	IV	1.3		5.18	16467.2		1.05	74.8		
50-60 kg	100	SC	7.8	5.77	4.48;7.	20079.1	1.28	1.17;1.	20.4	0.31	0.29;0.
		IV	1.3		44	15688.4		41	66.7		
60-70 kg	100	SC	6.8	4.94	4.04;6.	17638	1.08	1.01;1.	18	0.31	0.29;0.
		IV	1.4		05	16310.1		16	72.1		
70-80 kg	100	SC	5.9	4.66	3.63;5.	15874.1	0.94	0.86;1.	16.3	0.22	0.20;0.
		IV	1.3		99	16812		03	76		
80-90 kg	100	SC	5.6	3.97	3.24;4.	14770.1	0.83	0.77;0.	15.2	0.19	0.18;0.
		IV	1.4		87	17720.6		90	80.5		
90-100 kg	100	SC	5.9	3.11	2.52;3.	14659.7	0.75	0.69;0.	14.7	0.18	0.17;0.
		IV	1.9		84	19596.1		81	80.4		
100-110 kg	100	SC	5.2	3.04	2.37;3.	13442.9	0.67	0.61;0.	13.6	0.16	0.15;0.
		IV	1.7		91	19982.3		74	85.1		
110-120 kg	100	SC	4.4	3.04	2.42;3.	11861.8	0.61	0.57;0.	12.2	0.14	0.13;0.
		IV	1.5		83	19353.4		66	87.9		
120-130 kg	100	SC	4.7	2.58	2.05;3.	12121.8	0.57	0.52;0.	12.3	0.13	0.12;0.
		IV	1.8		24	21419.9		62	93.4		
Note: (a)모든 환자는 제 6주에 시작되는 유지 요법(test 및 reference의 교차 시험) 전에, 제 0주, 2주에서 2시간 동안 정맥주사를 통해 3mg/kg 인플릭시맵을 투여 받았다.											
(b)Reference 치료는 8주 간격의 3 mg/kg 인플릭시맵이 정맥주사를 통해 2시간 동안 투약 됨(유지 요법)											
(c)기하 최소제곱 평균(geometric LS means)의 비율(ratio)은 비율(ratio)=test/reference로 계산 됨											
CI:Confidence Interval, LS:Least Square, SD:Standard Deviation											

【0267】 크론병(CD) 환자에서 인플릭시맵의 피하투여에 대한 모델링

【0268】 아래와 같은 시뮬레이션(simulation) 시나리오를 바탕으로 약동학 측면을 예측하고, 이를 토대로 유효성(efficacy) 및 안전성(safety)를 예측하여 유지량 5 mg/kg 8주 간격으로 투여하는 인플릭시맵 정맥(IV)주사 용법과 비교 평가 되었다 (표 3).

【0270】 크론병(CD) 환자에서 모델링을 위한 피하(SC) 제형의 용량 및 레지멘(regimen) 시나리오

【0271】 【표 3】

2주마다 피하(SC)로 인플릭시맵 120 mg
2주마다 피하(SC)로 인플릭시맵 180 mg
2주마다 피하(SC)로 인플릭시맵 240 mg

【0272】 인플릭시맵 SC 용량 용법에 대한 노출(exposure) 약동학 파라미터는 50-130 kg 몸무게에 대해 10 kg씩 나누어 시뮬레이션 되었으며, SC 노출(exposure)의 최저혈중농도(C_{trough}), 농도-시간 곡선하면적(AUC_{τ}) 추정치는 약물 투여량과의 상관관계를 보여주었다 (표 4).

【0274】 크론병(CD) 환자의 체중 별 인플릭시맵 SC 용량 용법에 대한 인플릭시맵 노출 파라미터 추정치

【0275】 【표 4】

Comparison	N	Parameter	C_{trough}			AUC_{τ}			C_{max}		
			Geometric LS mean	Ratio of Geometric LS means	90% CI of Ratio (%)	Geometric LS mean	Ratio of Geometric LS means	90% CI of Ratio (%)	Geometric LS mean	Ratio of Geometric LS means	90% CI of Ratio (%)
(a)											
Test: 120 mg SC at 2 weekly intervals vs Reference ^(b)											
All weight	265	SC	12.8	7.76	6.57;9.16	21591.7	0.9	0.84;0.95	18	0.18	0.17;0.18
		IV	1.7			24093.4			102.3		
50-60 kg	100	SC	15.8	8.14	6.39;10.36	26409.1	1.05	0.96;1.15	21.9	0.19	0.18;0.21

		IV	1.9			25184.2			112.4		
60-70 kg	100	SC	12.8	8.43	6.60;1	21721.4	0.88	0.80;0.	18.2	0.15	0.14;0.
		IV	1.5		0.75	24685.5		96	119.6		16
70-80 kg	100	SC	12.3	6.68	5.26;8.	20668.2	0.76	0.70;0.	17.2	0.13	0.13;0.
		IV	1.8		48	27245.1		83	129		14
80-90 kg	100	SC	11.3	6.18	4.75;8.	19046.9	0.67	0.61;0.	15.9	0.12	0.11;0.
		IV	1.8		03	28287.6		74	134.3		13
90-100 kg	100	SC	11.2	4.93	3.82;6.	18698.2	0.6	0.55;0.	15.5	0.11	0.10;0.
		IV	2.3		37	30916.4		66	139.7		12
100-110 kg	100	SC	10.3	4.64	3.59;5.	17331.1	0.54	0.49;0.	14.4	0.1	0.09;0.
		IV	2.2		99	31999.9		60	149		10
110-120 kg	100	SC	9.9	4.17	3.20;5.	16654.4	0.5	0.45;0.	13.9	0.09	0.08;0.
		IV	2.4		42	33437.4		55	152.6		10
120-130 kg	100	SC	9	4.43	3.33;5.	15388.5	0.46	0.41;0.	12.9	0.08	0.07;0.
		IV	2		90	33509.7		51	161.9		09

Test: 180 mg SC at 2 weekly intervals vs Reference ^(b)

All weight	265	SC	19.2	11.62	9.85;1	32367.4	1.34	1.26;1.	26.9	0.26	0.25;0.
		IV	1.7		3.72	24093.4		43	102.3		28
50-60 kg	100	SC	23.7	12.19	9.57;1	39576.4	1.57	1.44;1.	32.8	0.29	0.27;0.
		IV	1.9		5.51	25184.2		72	112.4		31
60-70 kg	100	SC	19.2	12.62	9.90;1	32541.4	1.32	1.20;1.	27.2	0.23	0.21;0.
		IV	1.5		6.11	24685.5		45	119.6		24
70-80 kg	100	SC	18.4	10.01	7.88;1	30981	1.14	1.05;1.	25.8	0.2	0.19;0.
		IV	1.8		2.72	27245.1		24	129		21
80-90 kg	100	SC	16.9	9.26	7.13;1	28541.7	1.01	0.92;1.	23.8	0.18	0.16;0.
		IV	1.8		2.04	28287.6		11	134.3		19
90-100 kg	100	SC	16.7	7.39	5.72;9.	28000.4	0.91	0.82;0.	23.2	0.17	0.15;0.
		IV	2.3		54	30916.4		99	139.7		18
100-110 kg	100	SC	15.4	6.95	5.38;8.	25959	0.81	0.74;0.	21.6	0.14	0.14;0.
		IV	2.2		98	31999.9		89	149		16
110-120 kg	100	SC	14.9	6.25	4.80;8.	24932.8	0.75	0.68;0.	20.7	0.14	0.13;0.
		IV	2.4		13	33437.4		82	152.6		15
120-130 kg	100	SC	13.5	6.64	4.98;8.	23025	0.69	0.62;0.	19.3	0.12	0.11;0.
		IV	2		84	33509.7		76	161.9		13

Test: 240 mg SC at 2 weekly intervals vs Reference ^(b)

All weight	265	SC	25.6	15.49	13.12;1	43143.1	1.79	1.68;1.	35.9	0.35	0.33;0.
		IV	1.7		8.28	24093.4		91	102.3		37
50-60 kg	100	SC	31.6	16.23	12.75;2	52743.5	2.09	1.91;2.	43.7	0.39	0.36;0.
		IV	1.9		0.66	25184.2		29	112.4		42
60-70 kg	100	SC	25.5	16.81	13.18;2	43361.1	1.76	1.60;1.	36.3	0.3	0.28;0.
		IV	1.5		1.44	24685.5		93	119.6		33
70-80 kg	100	SC	24.5	13.34	10.50;1	41293.8	1.52	1.39;1.	34.4	0.27	0.25;0.
		IV	1.8		6.94	27245.1		65	129		28
80-90 kg	100	SC	22.5	12.34	9.49;1	38036.3	1.34	1.22;1.	31.7	0.24	0.22;0.
		IV	1.8		6.04	28287.6		48	134.3		25
90-100 kg	100	SC	22.3	9.85	7.62;1	37302	1.21	1.10;1.	31	0.22	0.21;0.
		IV	2.3		2.72	30916.4		32	139.7		24
100-110 kg	100	SC	20.6	9.26	7.17;1	34586.7	1.08	0.98;1.	28.8	0.19	0.18;0.
		IV	2.2		1.96	31999.9		19	149		21
110-120 kg	100	SC	19.8	8.33	6.40;1	33210.9	0.99	0.90;1.	27.6	0.18	0.17;0.
		IV	2.4		0.83	33437.4		10	152.6		19

120-130 kg	100	SC	18.0	8.84	6.64;1 1.78	30661.1 33509.7	0.91	0.83;1. 01	25.7 161.9	0.16	0.15;0. 17
		IV	2								

Note: (a) 모든 환자는 제 6주에 시작되는 유지 요법(test 및 reference의 교차 시험) 전에, 제 0주, 2주에서 2시간 동안 정맥주사를 통해 5 mg/kg 인플릭시맵을 투여 받았다.
 (b) Reference 치료는 8주 간격의 5 mg/kg 인플릭시맵이 정맥주사를 통해 2시간 동안 투약 됨(유지 요법)
 (c) 기하 최소제곱 평균(geometric LS means)의 비율(ratio)은 비율(ratio)=test/reference로 계산 됨
 CI:Confidence Interval, LS:Least Square, SD:Standard Deviation

【0277】 실시예 2. 류마티스 관절염(RA) 환자에서 인플릭시맵의 피하투여 시 안전성 및 치료 효능 평가

【0278】 본 인플릭시맵 임상시험은 3개월 이상에 걸쳐 메토틀렉세이트(Methotrexate, MTX) 단독요법에 충분한 반응을 보이고 있지 않는 활동성 류마티스 관절염 환자들에서 MTX 및 엽산과 병용 투여 시 피하투여용 인플릭시맵과 (인플릭시맵 SC) 정맥투여용 인플릭시맵 (인플릭시맵 IV)간의 유효성, 약동학 및 안전성을 평가하도록 설계된 무작위배정, 다기관, 평행군, 제 1/3상 시험이며, 본 임상은 두 파트로 구성되어 있다.

【0279】 파트 1은 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인하도록 설계되었으며, 22주와 30주 사이의 항정상태 농도-시간 곡선하면적 (AUC_{τ})을 통해 첫 30주에 걸친 3 mg/kg 인플릭시맵 IV에 상응하는 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인한다. 파트 1의 경우 임상시험 기간은 스크리닝 (최대 3 주)부터 임상시험 종료 방문까지 포함하여 최대 65 주이다.

【0280】 파트 2는 인플릭시맵 SC와 인플릭시맵 IV간 유효성의 비열등성을 입증하도록 설계되어있다. 22주에서 28개의 관절수를 이용한 질병활성도 점수

(DAS28) (C-반응 단백질[C-Reactive Protein, CRP])의 베이스라인 대비 변화에 따른 임상 반응을 통해, 유효성 측면에서 인플릭시맵 SC가 인플릭시맵 IV보다 열등하지 않음을 입증할 것이다. 파트 2에서의 인플릭시맵 SC 투여 용량 및 투여 간격은 120mg 2주 마다 투여로 설정 하였다.

【0282】 파트 1

【0283】 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험에 등록될 수 있었다.

【0284】 * 28개의 관절 중 적어도 6개 이상의 부종 관절 (swollen joint) 과 압통 관절 (tender joint) 및 혈청 C-reactive protein (CRP) 농도 >0.6 mg/dL 로 정의된 활동성 질병을 앓는 경우

【0285】 * 시험약 투여 (0일) 전 최소 3개월 동안 메토트렉세이트 12.5~25 mg/주 (또는 한국 내의 환자들은 10~25 mg/주)의 치료를 받아왔고, 마지막 4주간 동일 용량으로 치료를 받은 경우

【0286】 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험에 등록될 수 없었다.

【0287】 * 이전에 RA 의 치료를 위해 생물학적 제제 및/또는 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제 투여를 받았던 환자.

【0288】 * 인플릭시맵 또는 다른 모든 류린 및/또는 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 환자, 또는 면역글로불린 제품에 과민성이 있는 환자.

【0290】 본 임상시험은 스크리닝, 투여 기간, 임상시험 종료의 3가지 임상시험 기간으로 구성되었다. 스크리닝은 시험약 첫 투여 전 -21일과 -1일 사이에 실시되었으며, 환자의 연구에 대한 적격성을 평가하였다. B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염, 가임 여성에 대한 소변 및 혈청 임신검사, 류마티스 인자, 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드 (anti-cyclic citrullinated peptide), 12-유도 ECG, 임상 실험실 검사 등을 포함하는 모든 검사를 수행하였다. 또한, 결핵 환자를 배제하기 위한 인터페론감마 분비검사 (IGRA)와 흉부 X-선 검사도 수행하였다.

【0291】 제 0주, 0일에, 모든 선정 기준에 부합하고 제외 기준 중 어디에도 해당하지 않은 환자가 임상시험에 등록되었으며, 모든 등록 환자에게 0주 및 2주에 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여하였다. 염산은 MTX 부작용과 관련된 이상반응 (adverse event)을 최소화하거나 예방하기 위해 MTX, 시험약과 병용 투여되었으며, MTX 용량은 임상시험 시작부터 종료 시까지 유지하여 복용할 것을 상기시켰다. 또한, 환자는 시험자의 재량으로 시험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 다음과 같은 예비투약(그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을 수 있었다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히

스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로]).

【0292】 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가 없는 환자는 6주, 42일 투여 전 인플릭시맵 SC 또는 인플릭시맵 IV 투여군에 무작위로 배정되었다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 국가, 2주 혈청 CRP 농도 (0.6 mg/dL 이하 또는 0.6 mg/dL 초과) 및 6주 체중 (70 kg 이하 또는 70 kg 초과)에 의해 층화되었다. 총 50명의 활동성 류마티스 관절염 환자가 등재 되었고, 그 중 48명의 환자가 4개의 임상시험 코호트에 1:1:1:1 비율로 무작위로 배정되었으며, 54주까지 시험약 투여가 이루어진다.

【0294】 【표 5】

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

【0295】 PFS, 사전충전 주사기

【0297】 코호트 1에 배정된 환자의 경우 추가 7회 용량의 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 8주 (14, 22, 30, 38, 46 및 54주)마다 투여된다. 코호트 2, 3 및 4에 배정된 환자의 경우 첫 인플릭시맵 SC는 6주에 투여되었으며, 추가 인플릭시맵 SC 투여는 54주까지 2주마다 투여된다. 코호트 2, 3 및 4의 모든 환자들에게 처음 배

정된 용량은 용량 확인 후 최적 용량으로 조절된다. 이후 최적 용량을 이용한 추가 SC 주사는 54 주까지 투여된다. 인플릭시맵 SC 는 각 시험기관 방문 (6, 8, 10, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46, 54 주)에서는 의료인이 주사하며, 다른 모든 주 (12, 16, 18, 20, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50, 52 주)에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC를 자가 주사할 수 있다.

【0298】 환자는 임상 평가 및 채혈을 위해 사전 정의된 시간 간격으로 시험기관에 내원한다. 각 방문에서, 환자는 이상반응(AE) 및 병용약물에 대한 질문을 받으며 TB 의 임상 징후 및 증상에 대해 모니터링을 받는다. 일차 약동학 평가변수 평가는 22 주와 30 주 사이의 유지 단계 동안 실시하며, 이차 약동학 평가변수 평가는 54 주까지 투여기간 동안 실시하고 분석용 혈액 검체, 유효성, PD 및 안전성 평가는 평가 일정(하기 표 6 참조)에 명시된 시점에 채취 및 실시 한다.

【0299】 임상시험 종료 방문은 유지 단계 종료 시로부터 8주 후에 실시한다. 단, 환자가 중도에 임상시험을 중지하게 되는 경우, 마지막 투여 시점으로부터 8주 후에 실시한다. 중도 탈락한 환자의 경우 중도 탈락일 또는 중도 탈락 후 다음 날에 모든 임상시험 절차를 실시하며, 환자가 마지막 투여를 받은 후 8주 시점에 모든 임상시험 종료 평가를 완료하기 위한 모든 노력을 기울인다.

【0301】 【표 6】

	스크리닝	투여 기간												EOS
		0	2	6	8	10	14	22	PK 모니터링 방문	30	38	46	54	
임상시험 주		0	14	42	56	70	98	154		210	266	322	378	
임상시험 일	-21 ~ -1	0	14	42	56	70	98	154		210	266	322	378	
방문 허용 기간		N/A	± 3 일							± 3 일		± 5 일		
코호트 1 투여		IV	IV	IV	SC	SC	SC	IV	IV	IV	IV	IV	IV	
코호트 2, 3 및 4 투여		IV	IV	SC	SC	SC	SC	IV	IV	IV	IV	IV	IV	
동의서	X													
인구통계	X													
의학적 병력	X													
B 형/C 형간염 및 HIV-1/-2	X													
선정 및 제외 기준	X	X												
무작위배정				X										
혈청 임신검사	X													X
소변 임신검사		X	X	X			X	X		X	X	X	X	
임상 실험실 검사	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
종무 X-선	X													
인터페론감마 분비검사	X									X			X	X
신체검사	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
혈액청후 및 채종	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
12-유도 ECG	X			X			X			X			X	X
유효성 평가														
말동 관절수 (68 관절/28 관절)	X	X	X	X			X	X		X			X	X
부종 관절수 (66 관절/28 관절)	X	X	X	X			X	X		X			X	X
VAS 통증 점수	X	X	X	X			X	X		X			X	X
VAS 전반적 질병활동도 평가(환자/외사) 점수	X	X	X	X			X	X		X			X	X
건강 평가 설문지	X	X	X	X			X	X		X			X	X
ESR(현지)	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
CRP	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
VAS 국소 부위 통증				X			X	X		X			X	
류마티스 인자	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
형-사이클릭 시트골린화 펩티드	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
면역활성		X		X			X	X		X	X	X	X	X
과민반응 모니터링		X	X	X			X	X		X	X	X	X	
보체(C3, C4) 및 총 용혈성 보체		X												
약동학 채혈		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
이전/병용약물								X						
결핵 임상 모니터링								X						
이상 사례 모니터링								X						

【0303】 파트 2

【0304】 파트2는 파트 1에서 확인된 첫 30주에 걸친 PK, 유효성, PD 및 안전성 데이터를 포함하는 PK 모델링 보고서 데이터에 대한 독립데이터안전성모니터링 위원회의 검토에 기반하여 개시될 것이다.

【0305】 파트2는 스크리닝, 30주까지의 이중 눈가림 기간 후 24주의 공개 기간을 포함하는 투여 기간 및 임상시험 종료를 포함하는 3가지 임상시험 기간으로

구성될 것이다. 스크리닝은 시험약 첫 투여 전 -42일과 0일 사이에 실시되고, 환자의 연구에 대한 적격성을 평가할 것이다. B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염, 가임 여성에 대한 소변 및 혈청 임신검사, 류마티스 인자, 항-사이클릭 시트룰린화 펩티드 (anti-cyclic citrullinated peptide), 12-유도 ECG, 임상 실험실 검사 등을 포함하는 모든 검사를 수행 할 것이다. 또한, 결핵 환자를 배제하기 위한 인터페론감마 분비검사 (IGRA)와 흉부 X-선 검사도 수행 할 것이다.

【0306】 제 0주, 0일에, 모든 선정 기준에 부합하고 제외 기준 중 어디에도 해당하지 않은 환자가 임상시험에 등록되며, 모든 등록 환자에게 0주 및 2주에 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여 할 것이다. 염산은 MTX 부작용과 관련된 이상반응 (adverse event)을 최소화하거나 예방하기 위해 MTX, 시험약과 병용 투여 되었으며, MTX 용량은 임상시험 시작부터 종료 시까지 유지하여 복용할 것을 상기 할 것이다. 환자는 시험자의 재량으로 시험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 다음과 같은 예비투약(그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을 수 있다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로]).

【0307】 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가 없는 환자는 6주, 42일 투여 전 사전 충전 주사기(PFS, Pre-filled syringe)로 투여되는 인플릭시맵 SC와 위약 IV 또는 인플릭시맵 IV와 위약 SC(PFS)

투여군에 무작위로 배정 될 것이다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 국가, 2주 혈청 CRP 농도 (0.6 mg/dL 이하 또는 0.6 mg/dL 초과) 및 6주 체중 (100 kg 이하 또는 100 kg 초과)에 의해 층화 될 것이다. 최소 218명의 활동성 류마티스 관절염 환자가 2개의 임상시험 군에 1:1 비율로 무작위로 배정되며, 54주까지 시험 약 투여가 이루어진다. 30주까지 눈가림을 유지하기 위해 이중 위약 설계가 사용된다.

【0309】 【표 7】

군 번호	투여량	임상시험용 의약품	투여 방법	환자수
1군	3 mg/kg	인플릭시맵 IV 100 mg/바이알	2 시간 IV 주입	최소 109명
2군	120 mg	인플릭시맵 SC 120 mg/PFS	단회 SC 주사	최소 109명

【0310】 PFS, 사전충전 주사기

【0312】 1군에 배정된 환자의 경우 추가 3회 용량의 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 22주까지 8주 (14 및 22주)마다 투여하고 위약 SC는 6주 및 이후 28주까지 매 2주마다 투여된다. 이후 인플릭시맵 IV는 30주에 인플릭시맵 SC(PFS)로 전환된다. 이후 인플릭시맵 SC(PFS)는 54주까지 투여된다. 2군에 배정된 환자의 경우 첫 인플릭시맵 SC(PFS)가 6주 및 이후 2주마다 투여되며, 54주까지 지속하고 위약 IV는 6, 14, 그리고 22주에 투여된다.

【0313】 인플릭시맵 SC (이중눈가림 기간에는 위약 SC) 는 각 시험기관 방문 (6, 14, 22, 24~28[PK 평가를 위해 방문을 하는 환자], 30, 38, 46, 54 주)에서는

의료인이 주사하며, 다른 모든 주 (8, 10, 12, 16, 18, 20, 24~28[PK 평가를 위한 방문을 하지 않는 환자], 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50, 52 주)에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC(이중 눈가림 기간에는 위약 SC)를 자가 주사할 수 있다.

【0314】 특정 국가에서는 46주부터 2주마다 인플릭시맵 SC가 오토인젝터(AI, auto-injector)로 자가투여된다. 인플릭시맵 SC (AI)의 사용가능성(Usability)을 평가하기 위하여 자가투약 전과 후 진단 설문지, 자가투약 진단 체크리스트, 잠재적 위험 체크리스트 평가가 수행 될 것이다.

【0315】 파트2의 임상 평가, 채혈 및 임상시험 종류 방문의 파트1과 같은 방식으로 이루어 지며 평가 일정(하기 표 8 참조)에 명시된 시점에 채취 및 실시 한다.

【0317】 【표 8】

임상시험 주 임상시험 일	스크리닝 -42 -	투여 기간										EOS
		0	2	6	14	22	PK 모니터링 발문	30	38	46	54	
발문 허용 기간		± 3 days										
1군 투여		IV	IV	IV + Placebo SC	IV + Placebo o SC	IV + Placebo o SC	Placebo SC	SC				
2군 투여				SC + Placebo IV	SC + Placebo o IV	SC + Placebo o IV	SC					
통의서	X											
인구통계	X											
의학적 병력	X											
B 형/C 형간염 및 HIV-1/2	X											
선량 및 체외 기준	X	X										
무작위배정				X								
혈청 일일검사	X											X
소변 일일검사		X	X	X	X	X		X	X	X	X	
임상 실험실 검사	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
흉부 X-선	X											
민티메론광학 분배검사	X							X			X	X
신체검사	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
혈액청후 및 채종	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
12-유도 ECG	X			X	X			X			X	X
무효성 평가												
알부민 관혈수 (66 관혈/28 관혈)	X	X	X	X	X	X		X			X	X
부종 관혈수 (66 관혈/28 관혈)	X	X	X	X	X	X		X			X	X
VAS 통증 점수	X	X	X	X	X	X		X			X	X
VAS 전반적 질병활동도 평가(본자 및 의사) 점수	X	X	X	X	X	X		X			X	X
건강 평가 설문지	X	X	X	X	X	X		X			X	X
ESR(혈액)	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
CRP	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
QOL(SF-36) 평가	X	X		X	X	X		X			X	X
VAS 국소 부위 통증				X	X	X		X	X	X	X	
류마티스 인자	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
항-사이클릭 세포종괴화 펩티드	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
면역관상		X		X	X	X		X	X	X	X	X
과민반응 모니터링		X	X	X	X	X		X	X	X	X	
보체(C3, C4) 및 총 용혈성 보체		X										
역동학 채혈		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
메이오마커		X										
자가면역 전과 후 전담 설문지 (국가 특이적)										X	X	
자가 면역 전담 체크리스트 (국가 특이적)										X	X	
항체적 위험 체크리스트 (국가 특이적)										X	X	
이전/병용약물							X					
감각 임상 모니터링							X					
이상 사례 모니터링							X					

【0319】 결과**【0320】 2-1. 안전성 평가****【0321】 이상사례의 요약**

【0322】 안전성 평가는 파트 1에서의 이차 평가 변수로, 면역원성, 과민반응 모니터링(지연 과민반응 모니터링 포함), 활력징후 측정(혈압, 심박수 및 호흡수, 체온 포함), 체중, 인터페론감마 분비검사, 흉부 X-선, B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염 상태, 신체검사 소견, 12-유도 ECG, 이상 사례 (중대한 이상 사례 포함), 특별 관심대상 이상반응(주입 관련 반응/과민반응/아나필락시스 반응, 지연 과민반응, 주사 부위 반응, 감염 및 악성종양), 결핵 징후 및 증상, 임상 실험실 분석, 임신검사, 이전 및 병용약물, 10 cm 시각 아날로그 척도 (Visual Analogue Scale, VAS)를 이용한 국소 부위 통증 등에 대해 실시 하였다.

【0323】 본 연구의 누적 안전성 데이터는 30 주까지 포함되었으며, 유지 단계 (6주에서 30주) 동안에 치료 후 발생한 이상사례의 전반적인 요약은 표 9에 제시되어있다. 전반적으로 81건의 치료 후 이상 사례가 23 (47.9 %)명의 환자에서 발생하였고, IV 코호트 (코호트 1)에서 8 (61.5%)명, 전체 SC 코호트 (코호트 2-4)에서 15 (42.9%)명 발생하여 전체 SC 코호트에서 약간 낮은 비율을 보였다. 또한 대부분의 치료 후 이상 사례의 강도는 1등급이나 2등급으로 나타났고, 모든 치료 후

이상 사례 중 13 (27.1%) 명의 환자에서 발생한 이상 사례가 본제와 관련이 있는 것으로 간주 되었다.

【0324】 치료 후 중대한 이상 사례는 단 1명 (9.1%) 의 SC 코호트 (코호트 2) 에서 발생하였고 IV코호트에서는 발생하지 않았다. SC 코호트에서 보고된 치료 후 중대한 이상 사례는 강도 2등급인 잠복 결핵으로 본제와는 관련이 없으며 중요한 의학적 사건이라는 연구자의 판단에 따라 이 환자에서는 30주 투여 이후 본제 투여가 중단되었다.

【0325】 투약관련반응으로 인한 치료 후 이상 사례 중 주입관련반응, 과민증 또는 анафилакти시스가 SC코호트 (코호트 2-4)의 2명에게서 발생하였으며, 모든 케이스는 초기 임상단계인 6주나 8주에 발생했다. 인플릭시맵 투약관련반응은 약물에 대한 항체(ADA)와 관련이 있기 때문에 (Remsima SmPC 2017), 투약관련반응을 보인 환자에게는 약물에 대한 항체(ADA)의 유무 조사를 실시하였다. 약물에 대한 항체 (ADA) 및 중화 항체(NAb)에 양성 반응을 보인 환자는 단 1명으로, 용량부하기간인 0주 및 2주에서 2번의 인플릭시맵 IV 투여를 받고 6주에 양성 확인 되었으며, 6주와 8주에서 주입관련반응이 발생하였다.

【0326】 주사부위반응으로 인한 치료 후 이상사례는 SC 코호트 (코호트 2-4)의 4명의 환자 (11.4%) 에서 발생하였지만 강도는 모두 1등급 또는 2등급이었다. 주사부위반응을 보인 환자들에게서도 약에 대한 항체(ADA)의 유무를 평가 하였고 4명중에 1명만이 6주에 약에 대한 항체(ADA) 및 중화 항체(NAb)에 양성 반응을 보였다.

【0327】 감염으로 인한 치료 후 이상사례는 IV 코호트 (코호트1) 에서 4명 (30.8%), SC 코호트 (코호트 2-4) 에서는 6명 (17.1%)에게서 발생하였다.

【0328】 치료 후 이상 사례 반응으로 인한 본제 투여 중단 케이스는 SC 코호트 (코호트 2-4) 에서는 3명 (8.6%)이 있었고, 보고된 이상 사례 반응은 주사부위 반응, 주입관련반응 그리고 잠복 결핵이었다.

【0329】 임상 시험 기간 동안 보고된 사망사건은 없었다.

【0331】 투약 유지기간 동안 치료 후 이상사례에 대한 요약

【0332】 【표 9】

	코호트 1 IV 3 mg/kg (N=13)	코호트 2 SC 90 mg (N=11)	코호트 3 SC 120 mg (N=12)	코호트 4 SC 180 mg (N=12)	SC 총 계 (N=35)
적어도 1건의 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	8 (61.5)	6 (54.5)	2 (16.7)	7 (58.3)	15 (42.9)
유관	2 (15.4)	5 (45.5)	1 (8.3)	5 (41.7)	11 (31.4)
무관	7 (53.8)	3 (27.3)	1 (8.3)	4 (33.3)	8 (22.9)
적어도 1건의 치료후 중대한 이상 사례를 경험한 환자 수 (%)	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.9)
유관	0	0	0	0	0
무관	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.9)
적어도 1건의 주입관련반응 으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환 자 수 (%)	0	1 (9.1)	1 (8.3)	0	2 (5.7)
적어도 1건의 주사 부위 반응 으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환 자 수 (%)	0	2 (18.2)	0	2 (16.7)	4 (11.4)
적어도 1건의 감염으로 인한 치료 후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	4 (30.8)	2 (18.2)	0	4 (33.3)	6 (17.1)
유관	1 (7.7)	1 (9.1)	0	1 (8.3)	2 (5.7)
적어도 1건의 치료후 이상사례를 경험한 환자 중 임상시험 연구약제 투여를 중단한 환자 수 (%)	0	2 (18.2)	1 (8.3)	0	3 (8.6)

【0333】* 각 요약부분에서 환자가 1건을 초과하여 사례 보고된 경우 1건으로 산출 및 가장 심각한 경우만 산출되었음. 각 사례는 관계가 '가능한(Possible)', '개연성이 있는(Probable)' 또는 '확실한(Definite)'으로 정의되는 경우만 유관하다고 판단되었음.

【0335】면역원성

【0336】일반적으로 약물에 대한 항체(ADA)에 양성인 환자의 비율은 SC코호트에서 낮았고 30주에 대부분의 환자들은 약물에 대한 항체(ADA)에 음성을 보였다. 또한 SC용량이 증가할수록 약물에 대한 항체(ADA)에 양성인 비율이 낮은 경향성을 보였다. 30주에 약물에 대한 항체(ADA)에 양성인 환자의 수는 코호트 1에서 4까지 각각 9 (69.2%), 4 (36.4%), 3 (25.0%) 그리고 0 (0.0%)명 이었다 (표 10).

【0338】면역원성 결과

【0339】【표 10】

방문	코호트 1 IV 3 mg/kg (N=13)	코호트 2 SC 90 mg (N=11)	코호트 3 SC 120 mg (N=12)	코호트 4 SC 180 mg (N=12)	총 SC (N=35)
0 주					
ADA 양성	0	0	0	0	0
NAb 양성	0	0	0	0	0
6 주					
ADA 양성	0	2 (18.2)	0	0	2 (5.7)
NAb 양성	0	2 (18.2)	0	0	2 (5.7)
14 주					
ADA 양성	5 (38.5)	2 (18.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (11.4)

NAb 양성	3 (23.1)	1 (9.1)	1 (8.3)	0	2 (5.7)
22 주					
ADA 양성	7 (53.8)	3 (27.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	6 (17.1)
NAb 양성	5 (38.5)	2 (18.2)	1 (8.3)	0	3 (8.6)
30 주					
ADA 양성	9 (69.2)	4 (36.4)	3 (25.0)	0	7 (20.0)
NAb 양성	6 (46.2)	2 (18.2)	1 (8.3)	0	3 (8.6)
한번이라도 ADA 양성	9 (69.2)	5 (45.5)	4 (33.3)	1 (8.3)	10 (28.6)
한번이라도 NAb 양성	7 (53.8)	4 (36.4)	1 (8.3)	0	5 (14.3)

【0340】 * 약어: ADA, 약물에 대한 항체; NAb, 중화 항체퍼센트는 무작위 배정된 환자의 수를 분모로 사용하여 계산되었다.

【0342】 시각 아날로그 척도(VAS)를 이용한 국소부위 통증 평가

【0343】 시각 아날로그 척도(VAS)의 범위는 0에서 100 mm이고 높은 점수는 더 심각한 통증을 나타낸다. 처음 SC투여를 했을 때 (6주) IV 코호트 (코호트 1)보다 SC코호트 (코호트 2-4)에서 조금 더 높은 수준의 국소 부위 통증이 관찰 되었지만, SC 투여가 반복되면서 국소부위 통증은 점점 감소되었고 IV 코호트 (코호트 1)보다 SC코호트 (코호트 2-4)에서 좀 더 낮은 수준의 통증이 보고 되었다 (표 11).

【0345】 투약 유지 단계 에서 국소 부위 통증 평가의 요약

【0346】 【표 11】

방문 통계	코호트 1 IV 3 mg/kg (N=13)	코호트 2 SC 90 mg (N=11)	코호트 3 SC 120 mg (N=12)	코호트 4 SC 180 mg (N=12)
6 주				
명수	8	11	12	12

평균 (표준편차)	9.63 (12.817)	7.09 (9.648)	17.71 (21.922)	11.21 (12.496)
중앙값	5	2	8	7.5
최소값, 최대값	1, 39	0, 30	0, 65	0, 35
14 주				
명수	10	10	11	12
평균 (표준편차)	11.7 (14.08)	4.2 (6.21)	7.82 (8.072)	10.21 (13.934)
중앙값	7	1.25	6	5
최소값, 최대값	1, 45	0, 18	0, 23	0, 41
22 주				
명수	13	10	11	12
평균 (표준편차)	19.15 (32.08)	5.3 (5.912)	6.86 (10.46)	10.17 (10.1)
중앙값	3	2.25	2	7
최소값, 최대값	0, 84	0, 18	0, 36	1, 31
30 주				
명수	13	10	11	12
평균 (표준편차)	13.85 (22.649)	7.55 (10.828)	4.36 (5.446)	6.08 (5.351)
중앙값	3	2.25	3	3.5
최소값, 최대값	0, 77	0, 35	0, 17	1, 16

【0347】 2-2. 치료 효능 평가

【0348】 DAS28에 의해 측정된 질병 활성도

【0349】 이차 유효성 평가 변수로 베이스라인과 비교하여 2, 6, 14, 22 및 30주의 DAS28(CRP), DAS28(ESR)를 분석한 결과, 세 개의 상이한 용량 계획의 인플릭시맵 SC 및 인플릭시맵 IV 코호트 간에 임상적으로 큰 차이가 없고, 시간이 지날수록 실제 값이 줄어드는 경향을 확인 하였다.

【0350】 DAS28 에 의해 측정된 질병 활성도의 실제 값과 베이스라인 대비 변화 값이 표 9와 표 10에 요약 되어 있다. 각 코호트에서 2, 6, 14, 22 와 30주에 DAS28 로 측정한 질병 활성도의 평균점수는 베이스라인 대비 감소했다. 22주에 SC 코호트에서 조금 낮은 DAS28 점수를 보이는 경향이 있었고, 이는 SC 코호트에서 더 높게 나타난 C_{trough} 와 일관성이 있었다.

【0352】 유효성 집단에서 30주까지 DAS28(CRP) 통계 결과

【0353】 【표 12】

	IV 3mg/kg (N=13)		SC 90mg (N=11)		SC 120mg (N=12)		SC 180mg (N=12)	
방문 통계	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대 비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화
베이스라인								
명수	13		11		12		12	
평균	5.413		6.273		5.719		5.527	
표준편차	0.7776		0.8234		0.9120		0.8185	
최소값	4.11		5.13		4.53		4.62	
중앙값	5.355		6.265		5.492		5.299	
최대값	6.68		7.46		7.31		7.10	
2주								
명수	13	13	11	11	12	12	12	12
평균	4.328	-1.086	5.030	-1.243	4.421	-1.297	4.230	-1.297
표준편차	1.5161	0.9000	1.3922	1.2509	0.8815	0.5899	1.2647	0.8990
최소값	1.71	-2.41	2.27	-4.09	3.39	-2.10	2.60	-2.94
중앙값	4.661	-1.143	5.367	-1.191	4.067	-1.206	4.317	-1.206
최대값	6.59	0.34	6.35	0.24	6.48	-0.23	6.59	-0.04
6주								
명수	13	13	11	11	12	12	11	11
평균	3.902	-1.512	4.600	-1.673	3.921	-1.798	3.419	-2.007
표준편차	1.4765	0.9278	1.0735	0.7104	1.1911	0.8442	1.1775	0.9631
최소값	1.82	-2.75	2.90	-2.37	2.55	-3.25	1.56	-3.97
중앙값	4.414	-1.451	4.663	-1.919	3.323	-1.890	3.370	-2.004
최대값	6.37	-0.28	6.24	-0.03	6.28	-0.43	5.09	-0.27
14주								
명수	13	13	10	10	11	11	12	12
평균	3.558	-1.856	3.968	-2.296	3.446	-2.255	2.933	-2.594
표준편차	1.2612	0.8621	1.2485	0.8131	1.3406	1.1376	1.1779	0.8486
최소값	1.92	-2.89	1.84	-3.43	1.39	-4.41	1.50	-4.00
중앙값	3.549	-2.102	3.740	-2.392	3.223	-1.881	2.702	-2.665
최대값	6.15	-0.52	5.58	-1.18	5.83	-0.89	5.63	-1.00
22주								
명수	13	13	10	10	11	11	12	12
평균	3.885	-1.529	3.730	-2.534	3.257	-2.444	2.789	-2.738
표준편차	1.6167	1.3228	1.0430	0.8491	1.4077	1.2380	1.3266	0.8753
최소값	1.86	-3.33	1.69	-4.07	1.50	-4.35	1.11	-3.95
중앙값	4.066	-1.404	3.626	-2.324	2.977	-1.989	2.606	-2.922
최대값	6.74	1.38	5.27	-1.45	5.79	-1.07	5.53	-1.10
30주								
명수	13	13	10	10	10	10	12	12
평균	3.315	-2.099	3.029	-3.236	3.105	-2.586	2.741	-2.786

표준편차	1.2515	0.8499	1.1446	1.2430	1.0076	0.9749	0.9661	0.5621
최소값	1.80	-3.02	1.35	-6.11	1.77	-4.56	1.15	-3.79
중앙값	3.150	-2.312	2.917	-2.931	3.038	-2.345	2.831	-2.668
최대값	6.41	0.26	4.78	-1.81	4.74	-1.18	4.51	-2.04

【0355】 유효성 집단에서 30주까지 DAS28(ESR) 통계 결과

【0356】 【표 13】

	IV 3mg/kg (N=13)		SC 90mg (N=11)		SC 120mg (N=12)		SC 180mg (N=12)	
방문 통계	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화
베이스라인								
명수	13		11		12		12	
평균	6.031		7.091		6.410		6.362	
표준편차	0.8940		0.8481		1.1642		0.8497	
최소값	3.85		5.33		4.54		5.04	
중앙값	6.009		7.182		6.360		6.318	
최대값	7.41		8.18		8.11		7.98	
2주								
명수	13	13	11	11	12	12	12	12
평균	4.970	-1.061	5.773	-1.317	5.203	-1.207	5.019	-1.343
표준편차	1.7649	0.9720	1.8342	1.4313	1.3003	0.8837	1.3065	0.9234
최소값	1.31	-2.55	1.93	-4.86	3.22	-3.35	3.43	-3.19
중앙값	5.481	-0.816	6.433	-1.116	5.073	-1.014	4.793	-1.285
최대값	7.51	0.44	7.51	0.10	8.04	-0.07	7.61	-0.01
6주								
명수	13	13	11	11	12	12	12	12
평균	4.496	-1.535	5.387	-1.704	4.685	-1.725	4.418	-1.944
표준편차	1.5015	0.8285	1.1940	0.6497	1.3766	1.0068	1.4161	1.0233
최소값	2.13	-2.78	2.88	-2.45	3.27	-3.37	2.25	-4.38
중앙값	4.714	-1.151	5.331	-1.775	4.184	-1.551	4.361	-1.919
최대값	7.35	-0.06	7.09	-0.35	7.66	-0.03	7.20	-0.46
14주								
명수	13	13	10	10	11	11	12	12
평균	4.236	-1.795	4.830	-2.291	4.306	-2.081	3.740	-2.621
표준편차	1.2772	0.7825	1.4762	0.9005	1.3940	1.3178	1.1732	0.7395
최소값	2.32	-3.14	1.77	-3.56	2.68	-4.16	2.14	-3.94
중앙값	4.065	-1.588	4.821	-2.288	4.220	-1.395	3.417	-2.732
최대값	6.88	-0.53	6.48	-0.97	7.00	-0.32	6.48	-1.19
22 주								
명수	13	13	10	10	11	11	12	12
평균	4.354	-1.677	4.515	-2.606	3.875	-2.512	3.380	-2.981

표준편차	1.8065	1.4558	1.2611	0.8066	1.8028	1.7593	1.1641	0.6857
최소값	1.60	-4.02	1.57	-3.76	0.60	-6.28	1.85	-3.96
중앙값	4.267	-1.479	4.483	-2.470	3.890	-1.706	2.989	-2.908
최대값	7.75	1.76	5.90	-1.59	6.67	-0.57	5.97	-1.70
30주								
명수	13	13	10	10	10	10	12	12
평균	3.866	-2.165	3.669	-3.452	3.776	-2.562	3.318	-3.044
표준편차	1.3425	0.9643	1.3555	1.1242	1.1186	1.2496	1.0164	0.5380
최소값	1.83	-3.79	1.15	-5.65	2.02	-4.63	1.54	-3.79
중앙값	4.156	-2.226	3.517	-3.239	3.642	-2.401	3.088	-2.992
최대값	6.72	-0.03	5.32	-1.81	5.55	-0.69	5.38	-1.98

【0358】 EULAR 반응 평가

【0359】 DAS28(CRP) 기반하여 분류된 EULAR 반응 평가에서 좋은 또는 중증도 반응을 보인 환자의 비율은 각 치료군 간에 비슷하게 나타났다 (표 14). DAS28(ESR) 기반하여 분류된 EULAR 반응 평가 결과 또한 각 치료군 간에 비슷했다 (표 15).

【0361】 유효성 집단에서 EULAR (CRP) 반응 기준을 만족하는 환자 비율

【0362】 【표 14】

방문 통계	IV 3 mg/kg (N=13)	SC 90 mg (N=11)	SC 120 mg (N=12)	SC 180 mg (N=12)
2 주				
반응한 환자, 명 (%)	7 (53.8)	6 (54.5)	10 (83.3)	8 (66.7)
- 중증도 반응	3 (23.1)	4 (36.4)	10 (83.3)	4 (33.3)
- 좋은 반응	4 (30.8)	2 (18.2)	0	4 (33.3)
6 주				
반응한 환자, 명 (%)	9 (69.2)	9 (81.8)	10 (83.3)	10 (88.3)
- 중증도 반응	4 (30.8)	8 (72.7)	5 (41.7)	6 (50.0)
- 좋은 반응	5 (38.5)	1 (9.1)	5 (41.7)	4 (33.3)
14 주				
반응한 환자, 명 (%)	12 (92.3)	9 (81.8)	10 (83.3)	11 (91.7)
- 중증도 반응	6 (46.2)	7 (63.6)	5 (41.7)	2 (16.7)

- 좋은 반응	6 (46.2)	2 (18.2)	5 (41.7)	9 (75.0)
22 주				
반응한 환자, 명 (%)	10 (76.9)	10 (90.9)	10 (83.3)	11 (91.7)
- 중증도 반응	5 (38.5)	8 (72.7)	3 (25.0)	4 (33.3)
- 좋은 반응	5 (38.5)	2 (18.2)	7 (58.3)	7 (58.3)
30 주				
반응한 환자, 명 (%)	12 (92.3)	10 (90.9)	10 (83.3)	12 (100.0)
- 중증도 반응	5 (38.5)	5 (45.5)	5 (41.7)	5 (41.7)
- 좋은 반응	7 (53.8)	5 (45.5)	5 (41.7)	7 (58.3)

【0363】 약어: EULAR, European League Against Rheumatism; CRP, C reactive protein

【0365】 유효성 집단에서 EULAR (ESR) 반응 기준을 만족하는 환자 비율

【0366】 【표 15】

방문 통계	IV 3 mg/kg (N=13)	SC 90 mg (N=11)	SC 120 mg (N=12)	SC 180 mg (N=12)
2 주				
반응한 환자, 명 (%)	6 (46.2)	5 (45.5)	7 (58.3)	9 (75.0)
- 중증도 반응	4 (30.8)	3 (27.3)	7 (58.3)	9 (75.0)
- 좋은 반응	2 (15.4)	2 (18.2)	0	0
6 주				
반응한 환자, 명 (%)	8 (61.5)	9 (81.8)	10 (83.3)	10 (83.3)
- 중증도 반응	5 (38.5)	8 (72.7)	10 (83.3)	8 (66.7)
- 좋은 반응	3 (23.1)	1 (9.1)	0	2 (16.7)
14 주				
반응한 환자, 명 (%)	11 (84.6)	8 (82.7)	9 (75.0)	11 (91.7)
- 중증도 반응	8 (61.5)	7 (63.6)	6 (50.0)	6 (50.0)
- 좋은 반응	3 (23.1)	1 (9.1)	3 (25.0)	5 (41.7)
22 주				
반응한 환자, 명 (%)	10 (76.9)	10 (90.9)	10 (83.3)	12 (100.0)
- 중증도 반응	6 (46.2)	9 (81.8)	6 (50.0)	6 (50.0)
- 좋은 반응	4 (30.8)	1 (9.1)	4 (33.3)	6 (50.0)
30 주				
반응한 환자, 명 (%)	12 (92.3)	10 (90.9)	10 (83.3)	12 (100.0)
- 중증도 반응	7 (53.8)	6 (54.5)	8 (66.7)	4 (33.3)
- 좋은 반응	5 (38.5)	4 (36.4)	2 (16.7)	8 (66.7)

【0367】 약어: EULAR, European League Against Rheumatism; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

【0369】 ACR20에 따른 임상적 반응 달성 환자 비율

【0370】 14주에서 30주까지의 ACR 20 분류 기준에 따른 임상적 반응을 만족하는 환자 비율은 IV 코호트 와 (코호트1) SC 코호트 (코호트 2-4) 간에 비슷하게 나타났다 (표 16).

【0372】 ACR20에 따른 임상적 반응을 만족하는 환자 비율

【0373】 【표 16】

파라미터 방문	코호트 1 IV 3 mg/kg (N=13)	코호트 2 SC 90 mg (N=11)	코호트 3 SC 120 mg (N=12)	코호트 4 SC 180 mg (N=12)
ACR20				
2 주	4 (30.8)	3 (27.3)	4 (33.3)	6 (50.0)
6 주	8 (61.5)	8 (72.7)	7 (58.3)	7 (58.3)
14 주	10 (76.9)	8 (72.7)	8 (66.7)	11 (91.7)
22 주	8 (61.5)	8 (72.7)	9 (75.0)	11 (91.7)
30 주	11 (84.6)	10 (90.9)	10 (83.3)	12 (100)

【0374】 약어: ACR, American College of Rheumatology; ACR20, ACR 20% 개선 기준

【0376】 실시예 3. 크론병(CD) 또는 궤양성 대장염(UC) 환자에서 인플릭시맵의 피하투여 시 안전성 및 치료 효능 평가

【0377】 본 인플릭시맵 임상시험은 54주까지 활동성 크론병 또는 활동성 궤양성 대장염 환자들에서 인플릭시맵 SC와 인플릭시맵 IV간의 약동학, 유효성 및 안전성을 평가하도록 설계된 공개, 무작위배정, 다기관, 평행군, 제 1상 시험이며, 본 임상은 두 파트로 구성되어 있다.

【0378】 파트 1은 크론병(CD) 환자에서 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인하도록 설계되었으며, 22주와 30주 사이의 항정상태 농도-시간 곡선하면적 (AUC_{τ})을 통해 첫 30주에 걸친 5 mg/kg 인플릭시맵 IV에 상응하는 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인한다. 파트 1의 경우 임상시험 기간은 스크리닝 (최대 3 주)부터 임상시험 종료 방문까지 포함하여 최대 65 주 이다.

【0379】 파트 2는 크론병(CD) 또는 궤양성 대장염(UC) 환자에서 인플릭시맵 SC가 인플릭시맵 IV 보다 약동학적으로 열등하지 않음을 확인하도록 설계되었으며, 22주에서의 투여 전 농도 (C_{trough})를 통해 입증할 것이다. 파트 2에서의 5 mg/kg 인플릭시맵 IV에 상응하는 인플릭시맵 SC 최적 투여 용량 및 투여 간격은 파트 1의 첫 30주에 걸친 약동학 및 유효성, 약력학, 안전성 데이터를 바탕으로 독립 데이터 안전성모니터링위원회 (Data Safety Monitoring Board, DSMB)에 의해 다음과 같이 결정되었다.

【0380】 ● 몸무게 80 kg 미만인 환자: 인플릭시맵 SC 120 mg 2주 간격 투여

【0381】 ● 몸무게 80 kg 이상인 환자: 인플릭시맵 SC 240 mg 2주 간격 투여

【0383】 파트 1

【0384】 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험에 등록될 수 있었다.

【0385】 * 크론병 활동성 지표 (CAI) 점수 220~450점으로 활동성 질병을 앓는 경우

【0386】 * 시험약 첫 투여일 전 최소 3개월 이상 전부터 크론병을 진단받은 경우

【0387】 * 활동성 크론병에 대한 치료를 받았으나 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 요법의 적절한 전체 과정을 투여 받았음에도 불구하고 반응을 보이지 않았거나, 그러한 요법에 대해 내약성이 없거나 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 경우

【0388】 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험에 등록될 수 없었다.

【0389】* 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제 및/또는 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제 투여를 받은 경우

【0390】* 인플릭시맵, 다른 모든 류린 및/또는 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 환자, 또는 면역 글로불린 제품에 과민성이 있는 경우

【0391】* 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 6개월 이내에 활동성 장방광, 장후복막, 장피 및 장질 누공이 있는 경우. 시험자의 견해상 임상적으로 유의한 증상이 없는 장장 누공 및 배액 문제가 없는 항문 누공은 허용됨

【0392】* 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 3회를 초과하는 소장절제술을 받은 경우

【0393】본 임상시험은 스크리닝, 투여 기간, 임상시험 종료의 3가지 임상시험 기간으로 구성되었다. 스크리닝은 시험약 첫 투여 전 -21일과 -1일 사이에 실시되었으며, 환자의 연구에 대한 적격성을 평가하였다. B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염, 가임 여성에 대한 소변 및 혈청 임신검사, 대장내시경, CRP, 12-유도 ECG, 임상 실험실 검사 등을 포함하는 모든 검사를 수행하였다. 또한, 결핵 환자를 배제하기 위한 인터페론감마 분비(IGRA)검사와 흉부 X-선 검사도 수행하였다.

【0394】제 0주, 0일에, 모든 선정 기준에 부합하고 제외 기준 중 어디에도 해당하지 않은 환자가 임상시험에 등록되었으며, 모든 등록 환자에게 0주 및 2주에 2회에 걸쳐 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여하였다. 환자는 시험자의 재량으로 시

험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 선택된 다음과 같은 예비투약(그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을 수 있었다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로]).

【0395】 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가 없는 환자는 6주, 42일 투여 전 인플릭시맵 SC 또는 인플릭시맵 IV 투여군에 무작위로 배정되었다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 지역 (유럽 또는 비유럽), 현재 아자티오프린 또는 6-머캅토푸린 또는 MTX 치료 사용 여부, 6주 시 CDAI-70에 의한 임상 반응 여부 및 6주 체중 (70 kg 이하 또는 70 kg 초과)에 의해 층화되었다. 총 45명의 활동성 크론병 환자가 등재 되었고, 그 중 44명의 환자가 4개의 임상시험 코호트에 1:1:1:1 비율로 무작위로 배정되었으며, 54주까지 시험약 투여가 이루어진다.

【0397】 【표 17】

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

【0398】 PFS, 사전충전 주사기

【0400】 코호트 1에 배정된 환자의 경우 추가 7회 용량의 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 8주 (14, 22, 30, 38, 46 및 54주)마다 투여된다. 코호트 2, 3 및 4에 배정된 환자의 경우 첫 인플릭시맵 SC는 6주에 투여되었으며, 추가 인플릭시맵 SC 투여는 54주까지 2주마다 투여된다. 코호트 2, 3 및 4의 모든 환자들에게 처음 배정된 용량은 용량 확인 후 최적 용량으로 조절된다. 이후 최적 용량을 이용한 추가 SC 주사는 54주까지 투여된다. 인플릭시맵 SC는 각 시험기관 방문 (6, 8, 10, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46, 54주)에서는 의료인이 주사하며, 다른 모든 주 (12, 16, 18, 20, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50, 52주)에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC를 자가 주사할 수 있다.

【0401】 환자는 임상 평가 및 채혈을 위해 사전 정의된 시간 간격으로 시험기관에 내원한다. 각 방문에서, 환자는 이상반응(AE) 및 병용약물에 대한 질문을 받으며 TB의 임상 징후 및 증상에 대해 모니터링을 받는다. 일차 약동학 평가변수 평가는 22주와 30주 사이의 유지 단계 동안 실시하며, 이차 약동학 평가변수 평가는 54주까지 투여기간 동안 실시하고 분석용 혈액 검체, 유효성, PD 및 안전성 평가는 평가 일정(하기 표 18)에 명시된 시점에 채취 및 실시한다.

【0402】 임상시험 종료 방문은 유지 단계 종료 시로부터 8주 후에 실시한다.

단, 환자가 중도에 임상시험을 중지하게 되는 경우, 마지막 투여 시점으로부터 8주 후에 실시한다. 중도 탈락한 환자의 경우 중도 탈락일 또는 중도 탈락 후 다음 날에 모든 임상시험 절차를 실시하며, 환자가 마지막 투여를 받은 후 8주 시점에 모든 임상시험 종료 평가를 완료하기 위한 모든 노력을 기울인다.

【0404】 【표 18】

시험 주	스크리닝	투여 기간												EOS
		0	2	6	8	10	14	22	PK 모니터링 방문	30	38	46	54	
시험 일	-21 ~ -1	0	14	42	56	70	98	154		210	266	322	378	
방문 시간범위		± 3일								± 3일		± 5일		
코호트 1: 투여		IV	IV	IV			IV	IV		IV	IV	IV	IV	
코호트 2, 3 및 4: 투여				SC	SC	SC				SC				
동의서	X													
인구통계	X													
의학력 병력	X													
B형/C형간염 및 HIV-1/-2	X													
선정 및 제외 기준	X	X												
무작위배정				X										
혈청 임신검사	X													X
소변 임신검사		X	X	X			X	X		X	X	X	X	
임상 실험실 검사	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
ESR (원지)	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
흉부 X-선	X													
인터페론감마 분배검사	X									X			X	X
신체검사	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
활력징후 및 체중	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
12-유도 ECG	X			X			X			X			X	X
대장내시경검사	X									X			X	X
CD4# 침수	X		X	X			X	X		X			X	X
SIBDQ		X	X	X			X	X		X			X	X
VAS 국소 부위 통증				X			X	X		X			X	
대변 칼프로택틴		X	X	X			X	X		X			X	X
면역완성		X	X	X			X	X		X	X	X	X	X
과민반응 모니터링		X	X	X			X	X		X	X	X	X	
C3, C4 및 총 용혈성 보체		X												
약동학 채혈		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
약력학 채혈(CRP)	X	X	X	X			X	X		X			X	X
이전, 병용약물									X					
결핵 임상 모니터링									X					
이상 사례 모니터링									X					

【0406】 파트 2

【0407】파트2는 파트1에서 확인 된 첫 30주에 걸친 PK, 유효성, PD 및 안전성 데이터를 포함하는 PK 모델링 보고서 데이터에 대한 독립데이터안전성모니터링 위원회의 검토에 기반하여 개시될 것이다.

【0409】환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험의 파트 2에 등록될 수 있다.

【0410】활동성 크론병 환자

【0411】* 크론병 활동성 지표 (CAI) 점수 220~450점으로 활동성 질병을 앓는 경우

【0412】* 시험약 첫 투여일 전 최소 3개월 이상 전부터 크론병을 진단받은 경우

【0413】* 활동성 크론병에 대한 치료를 받았으나 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 요법의 적절한 전체 과정을 투여 받았음에도 불구하고 반응을 보이지 않았거나, 그러한 요법에 대해 내약성이 없거나 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 경우

【0414】* 아래 항목 한 가지 이상 만족하는 경우

【0415】- 혈청 CRP (C-reactive protein)농도가 0.5mg/dL 초과인 경우

【0416】- 분변 칼프로텍틴 농도가 100 μ g/g 초과인 경우

【0417】 - 회장-결장 크론병 환자에서 대장내시경 검사 (SES-CD) 점수가 6점 이상이거나, 회장 또는 결장 크론병 환자에서 4점 이상이며 최소 한 부분 이상 궤양 점수가 있는 경우

【0419】 활동성 궤양성 대장염 환자

【0420】 * Total Mayo 점수 6~12 점이며, 내시경 검사 점수가 2점 이상으로 활동성 질병을 앓는 경우

【0421】 * 시험약 첫 투여일 전 최소 3개월 이상 전부터 궤양성 대장염을 진단받은 경우

【0422】 * 활동성 궤양성 대장염에 대한 치료를 받았으나 코르티코스테로이드 및/또는 6-머캅토피린 또는 아자치오프린 등 보편적인 치료 약제에 대해 반응을 보이지 않았거나, 내약성이 없거나 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 경우

【0424】 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험의 파트 2에 등록될 수 없다.

【0425】 * 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제 및/또는 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제 투여를 받은 경우

【0426】 * 인플릭시맵, 다른 모든 류린 및/또는 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 환자, 또는 면역 글로불린 제품에 과민성이 있는 경우

【0427】* 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 6개월 이내에 활동성 장방광, 장후 복막, 장피 및 장질 누공이 있는 크론병 환자. 시험자의 견해상 임상적으로 유의한 증상이 없는 장장 누공 및 배액 문제가 없는 항문 누공은 허용됨

【0428】* 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 3회를 초과하는 소장절제술을 받은 크론병 환자

【0429】* 스크리닝 전 2주 이내에 코르티코스테로이드 또는 5-아미노살리실산을 투여한 궤양성 대장염 환자

【0430】파트2는 스크리닝, 투여 기간, 임상시험 종료의 3가지 임상시험 기간으로 구성될 것이다. 스크리닝은 시험약 첫 투여 전 -42일과 0일 사이에 실시되고, 환자의 연구에 대한 적격성을 평가할 것이다. B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염, 가임 여성에 대한 소변 및 혈청 임신검사, 대장내시경 (크론병 환자), 직장S상결장경 검사 (궤양성 대장염 환자), CRP, 12-유도 ECG, 임상 실험실 검사 등을 포함하는 모든 검사를 수행 할 것이다. 또한, 결핵 환자를 배제하기 위한 인터페론감마 분비(IGRA)검사와 흉부 X-선 검사도 수행 할 것이다.

【0431】제 0주, 0일에, 모든 선정 기준에 부합하고 제외 기준 중 어디에도 해당하지 않은 환자가 임상시험에 등록되며, 모든 등록 환자에게 0주 및 2주에 2회에 걸쳐 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여 할 것이다. 환자는 시험자의 재량으로 시험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 선택된 다음과 같은 예비투약(그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을

수 있다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로])).

【0432】 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가 없는 환자는 6주, 42일 투여 전 인플릭시맵 SC 또는 인플릭시맵 IV 투여군에 무작위로 배정 될 것이다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 현재 아자티오프린 또는 6-머캅토프린 또는 MTX 치료 사용 여부, 질환 (크론병 또는 궤양성 대장염), 6주 시 CDAI-70에 의한 크론병 임상 반응 또는 부분 Mayo 점수에 의한 궤양성 대장염 임상 반응 여부 및 6주 체중 (80 kg 미만 또는 80 kg 이상)에 의해 층화 될 것이다. 최소 130명의 활동성 크론병 환자 또는 활동성 궤양성 대장염 환자가 2개의 임상시험 군에 1:1 비율로 무작위로 배정되며, 54주까지 시험약 투여가 이루어진다.

【0434】 【표 19】

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

【0435】 PFS, 사전충전 주사기

【0437】 1군에 배정된 환자의 경우 추가 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 22주 까지 8주 (14 및 22주)마다 투여되고, 이후 30 주부터 인플릭시맵 SC 투여로 전환되며, 30 주의 몸무게를 바탕으로 SC 용량이 결정된다. 이 용량으로 54주까지 2주마다 투여된다. 2군에 배정된 환자의 경우 인플릭시맵 SC는 6주의 몸무게를 바탕으로 SC 용량이 결정되며, 이 용량으로 6주부터 54주까지 2주마다 투여된다. 용량 증량은 시험자 판단에 따라 30주 이후 허용 된다. 인플릭시맵 SC 는 각 시험기관 방문 (6, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46, 54 주)에서는 의료인이 주사하며, 다른 모든 주에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC를 자가 주사할 수 있다.

【0438】 일차 약동학 평가변수 평가는 22주에 실시되며, 이차 약동학 평가변수 평가는 22 주와 30 주 사이의 유지 단계 및 54 주까지 투여기간 동안 실시한다. 분석용 혈액 검체, 유효성, PD 및 안전성 평가는 평가 일정에 명시된 시점에 채취 및 실시 한다.

【0439】 임상시험 종료 방문은 유지 단계 종료 시로부터 2 주 후에 실시한다. 단, 환자가 중도에 SC 투여 후 임상시험을 중지하게 되는 경우, 마지막 투여 시점으로부터 2 주 후에 실시한다. 환자가 중도에 IV 투여 후 임상시험을 중지하게 되는 경우, 마지막 투여 시점으로부터 8 주 후에 실시한다. 중도 탈락한 환자의 경우 중도 탈락일 또는 중도 탈락 후 다음 날에 모든 임상시험 절차를 실시하며, 환자가 마지막 투여를 받은 후 정해진 시점에 모든 임상시험 종료 평가를 완료하기 위한 모든 노력을 기울인다.

【0440】 파트 2의 임상 평가, 채혈 및 임상시험 종류 방문의 파트 1과 같은 방식으로 이루어지며 평가 일정 (하기 표 20 참고)에 명시 된 시점에 채취 및 실시한다.

【0442】 【표 20】

시험 주	스크리닝	투여 기간										EOS
		0	2	6	14	22	PK 모니터링 방문	30	38	46	54	
시험 일	-42 -	0	14	42	98	154		210	266	322	378	
방문 시간범위		N/A	± 3 일									
1군 투여		IV	IV	IV	IV	IV		SC		SC		
2군 투여				SC				SC				
동의서	X											
연구통계	X											
의학적 병력	X											
B 형 간염 및 HBV-DNA	X					(X)				(X)		(X)
C 형 간염 및 HIV-1/2	X											
선정 및 제외 기준	X	X										
무작위배정				X								
혈청 임신검사	X											X
소변 임신검사		X	X	X	X	X		X	X	X	X	
임상 실험실 검사	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
ESR (원지)	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
흉부 X-선	X											
인터페론감마 통보검사	X							X			X	X
신제검사	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
활력징후 및 체중	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
12-유도 ECG	X			X	X			X			X	X
대변 칼프로텍틴	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
SIBDO		X	X	X	X	X		X			X	X
근본형 환자												
대장내시경검사 (SES-CD)	X					X					X	X
CDAI 점수	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X
궤양성 대장염 환자												
탄성 직장 S 상결장검사 (flexible proctosigmoidoscopy) (endoscopic subscore of MSS)	X										X	X
Mayo 점수 시스템 평가	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X
VAS 국소 부위 통증		X	X	X	X	X		X	X	X	X	
VAS 환자 만족도 평가		X	X	X	X	X		X	X	X	X	
면역원성		X		X	X	X		X	X	X	X	X
과민반응 모니터링		X	X	X	X	X		X	X	X	X	
C3, C4 및 총 용혈성 보체		X										
약동학 재혈		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
약리학 재혈(CRP)	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
생체지표 (유전자, 선택형)		X										
생체지표 (아미노 산)		X		X		X					X	
이전, 병용약물						X						
결핵 임상 모니터링						X						
이상 사례 모니터링						X						

【0444】 결론**【0445】 3-1. 안전성 평가****【0446】 이상사례의 요약**

【0447】 안전성 평가는 파트 1의 이차 평가 변수로, 면역원성, 과민반응 모니터링 (지연된 과민 반응 모니터링 포함), 활력징후 측정 (혈압, 심박수 및 호흡수, 체온 포함), 체중, 인터페론감마분비 검사, 흉부 X-선, B형, C형 및 인간 면역결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염 상태, 신체검사 소견, 12-유도 ECG, 이상 사례 (중대한 이상 사례 포함), 특별 관심 대상 이상 사례 (주입 관련 반응/과민 반응/아나필락시스 반응, 지연된 과민 반응, 주사 부위 반응, 감염 및 악성 종양), 결핵 징후 및 증상, 임상 실험실 분석, 임신 검사, 이전 및 병용 약물, 100 mm 시각 아날로그 척도 (Visual Analogue Scale, VAS) 를 이용한 국소 부위 통증 등에 대해 실시하였다.

【0448】 본 연구의 누적 안전성 데이터는 30 주까지 포함되었으며, 유지 단계 (6 주에서 30 주) 동안에 치료 후 발생한 이상사례의 전반적인 요약은 표 21에 제시되어 있다. 전반적으로 70 건의 치료 후 이상 사례가 28(63.6%)명의 환자에서 발생하였고, IV 코호트(코호트 1)에서 8(61.5%)명, 전체 SC 코호트(코호트 2-4)에서 20(64.5%)명 발생하여 두 그룹에서 유사한 비율을 보였다. 또한 대부분의 치료

후 이상 사례의 강도는 1 등급 혹은 2 등급으로 나타났고, 모든 치료 후 이상 사례 중 9(20.5%)명의 환자에서 발생한 이상 사례가 본제와 관련이 있는 것으로 간주되었다.

【0449】 치료 후 중대한 이상 사례는 8(18.2%)명의 환자에서 발생하였고, IV 코호트(코호트 1)에서 2(15.4%)명, 전체 SC 코호트(코호트 2-4)에서 6(19.4%)명 발생하였다. 모든 치료 후 중대한 이상 사례는 본제와 관련이 없는 것으로 간주되었다.

【0450】 투약 관련 반응으로 인한 치료 후 이상 사례 중 주입관련반응, 과민증 또는 아나필락시스가 IV 코호트(코호트 1)에서 1명 (30 주 투약 당일), SC 코호트(코호트 4)에서 1명 (6 주 투약 2일 후) 보고되었다. 인플릭시맵 투약관련반응은 약물에 대한 항체(ADA)와 관련이 있기 때문에 (Remsima SmPC 2017), 투약관련반응을 보인 환자에게는 약물에 대한 항체(ADA)의 유무 조사를 실시하였다. 약물에 대한 항체(ADA) 및 중화 항체(NAb)에 양성 반응을 보인 환자는 단 1명(IV 코호트 [코호트 1])으로, 용량부하기간 투약 후 유지 단계에서 6 주와 14 주에 IV 제제를 투약 받고 22 주부터 양성 확인되었으며, 30 주에 주입관련반응이 발생하였다.

【0451】 주사 부위 반응으로 인한 치료 후 이상 사례는 SC 코호트(코호트 2-4)의 4(12.9%)명의 환자에서 발생하였지만 강도는 모두 1 등급 또는 2 등급이었다. 주사 부위 반응을 보인 환자들에게서도 약에 대한 항체(ADA)의 유무를 평가하였고, 4 명 중에 2 명이 임상 기간 동안에 약에 대한 항체(ADA) 및 중화 항체(NAb)에 양성 반응을 보였다.

【0452】 감염으로 인한 치료 후 이상 사례는 IV 코호트(코호트 1)에서 2(15.4%)명, SC 코호트(코호트 2-4)에서 7(22.6%)명에게서 발생하였다.

【0453】 치료 후 이상 사례 반응으로 인한 본제 투여 중단 케이스는 IV 코호트(코호트 1)에서 1(7.7%)명, SC 코호트(코호트 2-4)에서 4(12.9%)명이었다. 이 중 코호트 3의 1명만 본제와 관련이 있는 것으로 간주된 치료 후 이상 사례 반응으로 본제 투여를 중단하였으며, 강도 1 등급의 잠복 결핵이었다.

【0454】 임상 시험 기간 동안 보고된 사망은 2건 (코호트 1과 코호트 3에서 각각 1명) 이었다. IV 코호트(코호트 1)에서 환자 1명이 6 주차 투약 완료 약 한 달 후 돌연 심장사(Sudden cardiac death)로 집에서 사망하였으나, 본제와는 관련이 없는 것으로 보고되었다. 해당 환자는 고혈압과 만성 심부전의 동반 질환을 가지고 있었다. SC 코호트(코호트 3)에서 환자 1명이 30 주차 투약 후 당일 밤에 돌연사(Sudden death)로 집에서 사망하였으나, 본제와는 관련이 없는 것으로 보고되었다. 해당 환자는 만성 대동맥 석회화, 당뇨, 비만 및 대사성 증후군의 동반 질환을 가지고 있었다.

【0456】 투약 유지기간 동안 치료 후 이상사례에 대한 요약

【0457】 【표 21】

	코호트 1 IV 5 mg/kg (N=13)	코호트 2 SC 120 mg (N=11)	코호트 3 SC 180 mg (N=12)	코호트 4 SC 240 mg (N=8)	SC 총 계 (N=31)
적어도 1건의 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	8 (61.5)	8 (72.7)	7 (58.3)	5 (62.5)	20 (64.5)
유관	4 (30.8)	1 (9.1)	1 (8.3)	3 (37.5)	5 (16.1)

무관	6 (46.2)	7 (63.6)	7 (58.3)	4 (50.0)	18 (58.1)
적어도 1건의 치료후 중대한 이상 사례를 경험한 환자 수 (%)	2 (15.4)	2 (18.2)	1 (8.3)	3 (37.5)	6 (19.4)
유관	0	0	0	0	0
무관	2 (15.4)	2 (18.2)	1 (8.3)	3 (37.5)	6 (19.4)
적어도 1건의 주입관련반응 으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	1 (7.7)	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
적어도 1건의 주사 부위 반응 으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	0	1 (9.1)	2 (16.7)	1 (12.5)	4 (12.9)
적어도 1건의 감염으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	2 (15.4)	4 (36.4)	1 (8.3)	2 (25.0)	7 (22.6)
유관	1 (7.7)	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (6.5)
적어도 1건의 치료후 이상사례를 경험한 환자 중 임상시험 연구약제 투여를 중단한 환자 수 (%)	1 (7.7)	1 (9.1)	2 (16.7)	1 (12.5)	4 (12.9)

【0459】 각 요약 부분에서 환자가 1건을 초과하여 사례 보고된 경우 1건으로 산출 및 가장 심각한 경우만 산출되었음. 각 사례는 관계가 '가능한(Possible)각한 경계연성이 있는(Probable)각한또는 는확실한(Definite)각으로 정의되는 경우만 유관하다고 판단되었음.

【0461】 면역원성

【0462】 일반적으로 약물에 대한 항체(ADA)에 양성인 환자의 비율은 SC 코호트에서 낮았고 30 주에 대부분의 환자들은 약물에 대한 항체(ADA)에 음성을 보였다. 30주에 약물에 대한 항체(ADA)에 양성인 환자의 수는 코호트 1에서 4까지 각각 8 (61.5%), 0 (0.0%), 3 (25.0%) 그리고 1 (12.5%)명 이었다 (표 22).

【0464】면역원성 결과

【0465】 【표 22】

방문	코호트 1 IV 5 mg/kg (N=13)	코호트 2 SC 120 mg (N=11)	코호트 3 SC 180 mg (N=12)	코호트 4 SC 240 mg (N=8)	SC 총 계 (N=31)
0 주					
ADA 양성	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
NAb 양성	0	0	0	0	0
6 주					
ADA 양성	1 (7.7)	0	0	3 (37.5)	3 (9.7)
NAb 양성	1 (7.7)	0	0	2 (25.0)	2 (6.5)
14 주					
ADA 양성	4 (30.8)	0	1 (8.3)	2 (25.0)	3 (9.7)
NAb 양성	2 (15.4)	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (6.5)
22 주					
ADA 양성	7 (53.8)	0	1 (8.3)	2 (25.0)	3 (9.7)
NAb 양성	5 (38.5)	0	1 (8.3)	2 (25.0)	3 (9.7)
30 주					
ADA 양성	8 (61.5)	0	3 (25.0)	1 (12.5)	4 (12.9)
NAb 양성	4 (30.8)	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (6.5)
6 주 투약 이후 한번이라도 ADA 양성*	7 (58.3)	0	3 (25.0)	0	3 (9.7)
6 주 투약 이후 한번이라도 NAb 양성*	5 (41.7)	0	1 (8.3)	0	1 (3.2)

【0466】 약어: ADA, 약물에 대한 항체; NAb, 중화 항체방문 별 퍼센트는 무작위 배정된 환자의 수를 분모로 사용하여 계산되었음.

【0467】* 분자: 0 주와 6 주에 ADA 음성인 환자 수; 분모: 14 주와 30 주에 한번이라도 ADA 혹은 NAb 양성인 환자 수

【0469】시각 아날로그 척도(VAS)를 이용한 국소 부위 통증 평가

【0470】 시각 아날로그 척도(VAS)의 범위는 0 에서 100 mm 이고, 높은 점수는 더 심각한 통증을 나타낸다. 방문 당 2회의 주사를 시행해야 했던 코호트 3 및 4 에서는 다른 코호트보다 조금 더 높은 수준의 국소 부위 통증이 관찰되었다. 전반적으로 모든 코호트에서 낮은 수준의 국소 부위 통증이 관찰되었다 (평균 21.05 mm 이하) (표 23).

【0472】 투약 유지 단계 에서 국소 부위 통증 평가의 요약

【0473】 【표 23】

방문 통계	코호트 1 IV 5 mg/kg (N=13)	코호트 2 SC 120 mg (N=11)	코호트 3 SC 180 mg (N=12)	코호트 4 SC 240 mg (N=8)
6 주				
명수	13	11	12	8
평균 (표준편차)	16.32 (18.929)	8.43 (7.807)	21.87 (26.124)	19.31 (18.676)
중앙값	7	7	11.85	11.5
최소값, 최대값	0, 67	0, 25	0, 79.2	6, 63
14 주				
명수	12	10	12	6
평균 (표준편차)	6.38 (8.742)	5.60 (4.203)	11.93 (13.145)	18.75 (22.018)
중앙값	2.25	6	6.65	8.5
최소값, 최대값	0, 28	0, 13	0, 39	3, 59
22 주				
명수	11	10	11	7
평균 (표준편차)	4.23 (5.574)	10.10 (12.838)	14.15 (13.828)	12.07 (10.675)
중앙값	2	6	9	10
최소값, 최대값	0, 15	0, 45.5	0, 40	3, 34.5
30 주				
명수	10	9	11	5
평균 (표준편차)	4.69 (6.872)	9.08 (8.851)	21.05 (21.887)	12.60 (10.158)
중앙값	2.7	9	12	8
최소값, 최대값	0, 23.5	0, 29.1	1, 71	3.5, 29

【0475】 3-2. 치료 효능 평가

【0476】 CDAI에 의해 측정된 질병 활성도

【0477】 이차 유효성 평가 변수로 베이스라인과 비교하여 2, 6, 14, 22 및 30주의 CDAI 점수를 분석한 결과, 각 코호트에서 시간이 지날수록 실제 값이 줄어드는 경향을 확인하였다. 무작위 배정 층화 변수 중 하나인 6 주에서 CDAI-70 기준에 반응한 환자의 비율이 코호트 2에서 다른 코호트 보다 약간 높았으며 이를 고려하여 유효성 결과 해석에 주의를 요했다.

【0478】 CDAI에 의해 측정된 질병 활성도의 실제 값과 베이스라인 대비 변화 값이 표 24 에 요약되어 있다.

【0480】 유효성 집단에서 30주까지 CDAI 통계 결과

【0481】 【표 24】

	IV 5mg/kg (N=12)		SC 120mg (N=11)		SC 180mg (N=12)		SC 240mg (N=7)	
방문 통계	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화	실제 값	베이스라인 대비 변화
베이스라인								
명수	12		11		12		7	
평균	310.13		298.16		302.38		324.36	
표준편차	73.353		56.490		73.633		47.866	
최소값	221.8		228.8		229.1		249.9	
중앙값	279.35		290.10		266.75		317.40	
최대값	433.5		409.2		422.5		394.9	
2주								
명수	12	12	11	11	12	12	7	7
평균	243.01	-67.13	219.88	-78.28	266.96	-35.43	254.59	-69.77
표준편차	97.757	59.875	99.370	72.811	52.401	67.369	90.915	69.656
최소값	48.8	-173.0	120.9	-169.6	175.0	-163.4	117.5	-199.9
중앙값	227.05	-57.10	174.70	-77.70	269.75	-39.25	228.90	-42.00
최대값	394.1	72.0	457.8	48.6	357.8	86.0	381.0	-7.8

6주								
명수	12	12	11	11	12	12	7	7
평균	212.20	-97.93	172.58	-125.58	216.43	-85.96	220.34	-104.01
표준편차	92.019	98.599	105.719	115.909	70.507	82.388	79.041	61.204
최소값	56.2	-211.1	47.6	-268.0	28.6	-209.4	103.5	-213.9
중앙값	230.65	-145.40	149.20	-141.70	240.20	-88.25	215.30	-88.40
최대값	371.7	102.2	365.4	102.3	280.5	42.0	340.5	-34.6
14주								
명수	12	12	10	10	12	12	7	7
평균	192.33	-117.81	138.86	-156.55	188.41	-113.98	216.24	-108.11
표준편차	96.466	103.053	97.259	128.873	82.635	109.633	108.773	105.399
최소값	5.0	-259.0	49.0	-360.2	27.0	-328.3	54.8	-252.4
중앙값	203.55	-101.95	89.40	-151.00	206.10	-101.70	258.40	-85.30
최대값	346.0	76.5	334.6	61.3	276.5	23.4	355.8	17.6
22 주								
명수	11	11	10	10	11	11	7	7
평균	145.25	-168.58	126.86	-168.55	155.41	-136.05	159.67	-164.69
표준편차	103.340	107.225	78.765	109.101	66.512	90.717	124.519	117.773
최소값	-11.8	-369.6	35.6	-312.2	23.6	-314.0	22.6	-293.2
중앙값	154.40	-133.00	107.20	-164.15	164.00	-106.40	158.20	-198.40
최대값	348.1	-32.3	304.2	41.1	252.9	-0.2	317.2	7.3
30주								
명수	10	10	9	9	11	11	6	6
평균	138.10	-178.92	83.37	-215.63	121.38	-170.08	136.12	-191.07
표준편차	109.844	105.117	40.112	62.241	70.646	79.501	96.749	87.759
최소값	-16.0	-355.6	21.4	-299.0	17.8	-265.0	19.6	-297.8
중앙값	125.40	-156.95	73.40	-199.50	125.80	-178.40	135.65	-211.70
최대값	397.4	-36.1	138.5	-107.9	274.1	21.0	306.6	-68.4

【0483】 CDAI-70, CDAI-100 반응 기준에 따른 반응 평가

【0484】 CDAI 점수를 기반으로 CDAI-70 반응 기준 (베이스라인 값 대비 CDAI 점수 70점 이상 감소가 있는 환자) 에 반응을 보인 환자의 비율은 각 치료군 간에 유사한 수준을 보였다 (표 25). CDAI-100 반응 기준 (베이스라인 값 대비 CDAI 점수 100점 이상 감소가 있는 환자) 에 반응을 보인 환자의 비율 또한 각 치료군 간에 유사한 수준을 보였다 (표 26).

【0486】 유효성 집단에서 CDAI-70 반응 기준을 만족하는 환자 비율

【0487】 【표 25】

방문 통계	IV 5 mg/kg (N=12)	SC 120 mg (N=11)	SC 180 mg (N=12)	SC 240 mg (N=7)
2 주				
반응한 환자, 명 (%)	5 (41.7)	7 (63.6)	3 (25.0)	3 (42.9)
6 주				
반응한 환자, 명 (%)	7 (58.3)	9 (81.8)	7 (58.3)	5 (71.4)
14 주				
반응한 환자, 명 (%)	8 (66.7)	8 (72.7)	8 (66.7)	4 (57.1)
22 주				
반응한 환자, 명 (%)	9 (75.0)	9 (81.8)	9 (75.0)	5 (71.4)
30 주				
반응한 환자, 명 (%)	8 (66.7)	9 (81.8)	10 (83.3)	5 (71.4)

【0489】 유효성 집단에서 CDAI-100 반응 기준을 만족하는 환자 비율

【0490】 【표 26】

방문 통계	IV 5 mg/kg (N=12)	SC 120 mg (N=11)	SC 180 mg (N=12)	SC 240 mg (N=7)
2 주				
반응한 환자, 명 (%)	3 (25.0)	5 (45.5)	2 (16.7)	3 (42.9)
6 주				
반응한 환자, 명 (%)	7 (58.3)	6 (54.5)	5 (41.7)	3 (42.9)
14 주				
반응한 환자, 명 (%)	6 (50.0)	6 (54.5)	6 (50.0)	3 (42.9)
22 주				
반응한 환자, 명 (%)	8 (66.7)	7 (63.6)	7 (58.3)	4 (57.1)
30 주				
반응한 환자, 명 (%)	7 (58.3)	9 (81.8)	10 (83.3)	5 (71.4)

【0492】 임상 관해 평가

【0493】 임상 관해 (절대 CDAI 점수 150점 미만인 환자)를 달성한 환자의 비율은 각 치료군 간에 비슷했다. 투약 유지 기간 (6 주에서 30 주) 동안에 코호트 2에서 임상 관해를 달성한 환자가 비교적 높은 비율로 관찰되었으나, 코호트 2의 6(54.5%)명의 환자가 6 주에 이미 임상 관해를 달성한 상태였으며, 대부분의 환자들이 30 주까지 임상 관해 상태를 유지하였다 (표 27).

【0495】 유효성 집단에서 임상 관해를 달성한 환자 비율

【0496】 【표 27】

방문 통계	IV 5 mg/kg (N=12)	SC 120 mg (N=11)	SC 180 mg (N=12)	SC 240 mg (N=7)
2 주				
달성한 환자, 명 (%)	2 (16.7)	2 (18.2)	0	1 (14.3)
6 주				
달성한 환자, 명 (%)	3 (25.0)	6 (54.5)	2 (16.7)	1 (14.3)
14 주				
달성한 환자, 명 (%)	3 (25.0)	6 (54.5)	4 (33.3)	2 (28.6)
22 주				
달성한 환자, 명 (%)	5 (41.7)	7 (63.6)	4 (33.3)	3 (42.9)
30 주				
달성한 환자, 명 (%)	7 (58.3)	9 (81.8)	7 (58.3)	5 (71.4)

【청구범위】**【청구항 1】**

항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 로 치료 가능한 질환의 치료 방법.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵, 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는, 방법.

【청구항 3】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맵인, 방법.

【청구항 4】

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론항체를 포함하는, 방법.

【청구항 5】

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 방법.

【청구항 6】

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 방법.

【청구항 7】

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 방법.

【청구항 8】

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 10 내지 200 mg/ml인, 방법.

【청구항 9】

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 계면활성제; 당 또는 이의 유도체; 및 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제를 포함하는, 방법.

【청구항 10】

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 계면활성제로서 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

【청구항 11】

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 계면활성제 농도는 0.02 내지 0.1 %(w/v)인, 방법.

【청구항 12】

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 당 또는 이의 유도체로서 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

【청구항 13】

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 당 또는 이의 유도체 농도는 1 내지 10 %(w/v)인, 방법.

【청구항 14】

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 완충제로서 아세트산을 포함하는, 방법.

【청구항 15】

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 완충제 함량은 1 내지 50 mM인, 방법.

【청구항 16】

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 pH가 4.0 내지

5.5인, 방법.

【청구항 17】

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않는, 방법.

【청구항 18】

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않는, 방법.

【청구항 19】

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 킬레이트제를 포함하지 않는, 방법.

【청구항 20】

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 1달 후 점도가 0.5cp 내지 10.0cp이거나, 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 6달 후 점도가 0.5cp 내지 5cp인, 방법.

【청구항 21】

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 사용 전에 재용해(reconstitution) 단계, 희석(dilution) 단계 또는 이들 모두를 거치지 않는, 방법.

【청구항 22】

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 프리-필드 시린지(pre-filled syringe) 또는 자동 주사기(auto-injector)에 충전되어 대상에게 투여되는, 방법.

【청구항 23】

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 포유동물을 포함하는, 방법.

【청구항 24】

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 사람을 포함하는, 방법.

【청구항 25】

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 포함하는 방법:

- a) 50 내지 130kg의 사람;
- b) 18 내지 75세의 사람;
- c) 2010 ACR(American College of Rheumatology)/EULAR(European League Against Rheumatism) 분류 기준상 적어도 6개 이상의 부종 관절(swollen joint)와 압통 관절(tender joints)을 갖는 사람;
- d) 혈청 CRP(C-reactive protein) 농도가 0.5mg/dL 이상인 사람;
- e) 최초 투여 전 최소 3개월동안 메토티렉세이트 8~30 mg/주의 치료를 받은 사람;
- f) 크론병에 대한 질환 활성화도 (CAAI) 점수 200 내지 500점인 사람;
- g) 최초 투여일로부터 최소 3개월 이상 전에 크론병을 진단받은 사람; 또는
- h) 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 요법에 반응을 보이지 않거나, 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 사람.

【청구항 26】

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 제외하는 방법:

- a) 이전에 류마티스 관절염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;
- b) 인플릭시맵 또는 다른 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 사람;
- c) 결핵에 대한 병력을 가지고 있거나, 직계 가족 또는 직장 동료 중에 결핵 환자가 있어 노출된 적이 있거나, 또는 잠복성 결핵에 대한 불확정 결과가 있는 사람;
- d) C형 간염, HIV-1 또는 HIV-2에 대한 병력을 가지고 있거나, 최근 B형 간염에 감염된 적이 있는 사람;
- e) BMI(body mass index)가 30kg/m^2 이상인 사람;
- f) 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;
- g) 최초 투여일로부터 6개월 이내에 활동성 장-방광루(entero-vesical fistula), 장-후복막루(entero-retroperitoneal fistula), 장-피부루(entero-cutaneous fistula) 또는 장-질루(entero-vaginal fistula)가 있었던 사람; 또는
- h) 최초 투여일 전에 적어도 3번의 소장 절제술을 받은 사람.

【청구항 27】

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합

단편이 90~240mg/일 투여되는, 방법.

【청구항 28】

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 110~230mg/일 투여되는, 방법.

【청구항 29】

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 120~180mg/일 투여되는, 방법.

【청구항 30】

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1~8주 간격으로 투여되는, 방법.

【청구항 31】

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2~4주 간격으로 투여되는, 방법.

【청구항 32】

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 신생아 용혈성 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 장기이식거부의 예방, 비호지킨 림프종, 전이성 암, 미숙아 망막병증, 난소암, 위암, 두경부암, 골다공증, 발작성 야간혈색 소뇨증, 침습성 칸디다균 감염, 유방암, 흑색종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신세포암, 결직장암, 천식, 비인두암, 출혈성 쇼크, 황색포도상구균 감염 및 여포성 림프종로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

【청구항 33】

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염을 포함하는, 방법.

【청구항 34】

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 궤양성 대장염 또는 크론병을 포함하는, 방법.

【청구항 35】

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

【청구항 36】

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 8 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

【청구항 37】

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3 내지 5 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

【청구항 38】

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

【청구항 39】

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 4주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

【청구항 40】

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 1 내지 6주인, 방법.

【청구항 41】

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 2 내지 4주인, 방법.

【청구항 42】

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골,

폴리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여되는, 방법.

【청구항 43】

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 메토티렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸 또는 이들의 혼합물의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여되는, 방법.

【청구항 44】

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 피하 투여 후 하기 특성 중 하나 이상을 갖는, 방법:

a) 30주의 피하 투여 후에 류마티스 관절염에 대한 질환 활성도(DAS28)가 적어도 2.0 이상 감소; 또는

b) 30주의 피하 투여 후에 크론병에 대한 질환 활성도(CDAI)가 적어도 80 이상 감소.

【청구항 45】

(a) 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약학적으로 허용되는 담체

를 포함하는 억제학적 조성물; 및 (b) 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위해 당해 억제학적 조성물을 대상에게 피하 투여할 것을 지시하는 지침을 포함하는 키트.

【청구항 46】

제45항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는, 키트.

【청구항 47】

제45항 또는 제46항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맵인, 키트.

【청구항 48】

제45항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론항체를 포함하는, 키트.

【청구항 49】

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포

함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 키트.

【청구항 50】

제45항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 키트.

【청구항 51】

제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 키트.

【청구항 52】

제45항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 10 내지 200 mg/ml인, 키트.

【청구항 53】

제45항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 계면활성제; 당 또는 이의 유도체; 및 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제를 포함하는, 키트.

【청구항 54】

제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 계면활성제로서 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 키트.

【청구항 55】

제45항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 계면활성제 농도는 0.02 내지 0.1 %(w/v)인, 키트.

【청구항 56】

제45항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 당 또는 이의 유도체로서 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 키트.

【청구항 57】

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 당 또는 이의 유도체 농도는 1 내지 10 %(w/v)인, 키트.

【청구항 58】

제45항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 완충제로서 아세테이트를 포함하는, 키트.

【청구항 59】

제45항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 완충제 함량은 1 내지 50 mM인, 키트.

【청구항 60】

제45항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 pH가 4.0 내지 5.5인, 키트.

【청구항 61】

제45항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않는, 키트.

【청구항 62】

제45항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않는, 키트.

【청구항 63】

제45항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 킬레이트제를 포함하지 않는, 키트.

【청구항 64】

제45항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 1달 후 점도가 0.5cp 내지 10.0cp이거나, 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 6달 후 점도가 0.5cp 내지 5cp인, 키트.

【청구항 65】

제45항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 사용 전에 재용해(reconstitution) 단계, 희석(dilution) 단계 또는 이들 모두를 거치지 않는, 키트.

【청구항 66】

제45항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 프리-필드 시린지(pre-filled syringe) 또는 자동 주사기(auto-injector)에 충전되어 대상에게 투여되는, 키트.

【청구항 67】

제45항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 포유동물을 포함하는, 키트.

【청구항 68】

제45항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 사람을 포함하는, 키트.

【청구항 69】

제45항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 포함하는, 키트:

- a) 50 내지 130kg의 사람;
- b) 18 내지 75세의 사람;

- c) 2010 ACR(American College of Rheumatology)/EULAR(European League Against Rheumatism) 분류 기준상 적어도 6개 이상의 부종 관절(swollen joint)와 압통 관절(tender joints)을 갖는 사람;
- d) 혈청 CRP(C-reactive protein) 농도가 0.5mg/dL 이상인 사람;
- e) 최초 투여 전 최소 3개월동안 메토티렉세이트 8~30 mg/주의 치료를 받은 사람;
- f) 크론병에 대한 질환 활성도 (CDAI) 점수 200 내지 500점인 사람;
- g) 최초 투여일로부터 최소 3개월 이상 전에 크론병을 진단받은 사람; 또는
- h) 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 요법에 반응을 보이지 않거나, 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 사람.

【청구항 70】

제45항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 제외하는, 키트:

- a) 이전에 류마티스 관절염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;
- b) 인플릭시맵 또는 다른 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 사람;
- c) 결핵에 대한 병력을 가지고 있거나, 직계 가족 또는 직장 동료 중에 결핵

환자가 있어 노출된 적이 있거나, 또는 잠복성 결핵에 대한 불확정 결과가 있는 사람;

d) C형 간염, HIV-1 또는 HIV-2에 대한 병력을 가지고 있거나, 최근 B형 간염에 감염된 적이 있는 사람;

e) BMI(body mass index)가 30kg/m^2 이상인 사람;

f) 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;

g) 최초 투여일로부터 6개월 이내에 활동성 장-방광루(entero-vesical fistula), 장-후복막루(entero-retroperitoneal fistula), 장-피부루(entero-cutaneous fistula) 또는 장-질루(entero-vaginal fistula)가 있었던 사람; 또는

h) 최초 투여일 전에 적어도 3번의 소장 절제술을 받은 사람.

【청구항 71】

제45항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90~240mg/일 투여되는, 키트.

【청구항 72】

제45항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 110~230mg/일 투여되는, 키트.

【청구항 73】

제45항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 120~180mg/일 투여되는, 키트.

【청구항 74】

제45항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1~8주 간격으로 투여되는, 키트.

【청구항 75】

제45항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2~4주 간격으로 투여되는, 키트.

【청구항 76】

제45항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 신생아 용혈성 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 장기이식거부의 예방, 비호지킨 림프종, 전이성 암, 미숙아 망막병증, 난소암, 위암, 두경부암, 골다공증, 발작성 야간혈색 소뇨증, 침습성 칸디다균 감염,

유방암, 흑색종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신세포암, 결직장암, 천식, 비인두암, 출혈성 쇼크, 황색포도상구균 감염 및 여포성 림프종로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

【청구항 77】

제45항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염을 포함하는, 키트.

【청구항 78】

제45항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 궤양성 대장염 또는 크론병을 포함하는, 키트.

【청구항 79】

제45항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 키트.

【청구항 80】

제45항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-

TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 8 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 키트.

【청구항 81】

제45항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3 내지 5 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 키트.

【청구항 82】

제45항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 키트.

【청구항 83】

제45항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 4주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 키트.

【청구항 84】

제45항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 1 내지 6주인, 키트.

【청구항 85】

제45항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 2 내지 4주인, 키트.

【청구항 86】

제45항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여되는, 키트.

【청구항 87】

제45항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 메토틱렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진,

하이드록시클로로퀸 또는 이들의 혼합물의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여되는, 키트.

【청구항 88】

제45항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 피하 투여 후 하기 특성 중 하나 이상을 갖는, 키트:

- a) 30주의 피하 투여 후에 류마티스 관절염에 대한 질환 활성도(DAS28)가 적어도 2.0 이상 감소; 또는
- b) 30주의 피하 투여 후에 크론병에 대한 질환 활성도(CDAI)가 적어도 80 이상 감소.

【청구항 89】

항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하며, 대상에게 피하 투여되는, 항TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물.

【청구항 90】

제89항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 91】

제89항 또는 제90항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맙인, 약제학적 조성물.

【청구항 92】

제89항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론항체를 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 93】

제89항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 94】

제89항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 95】

제89항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 96】

제89항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 10 내지 200 mg/ml인, 약제학적 조성물.

【청구항 97】

제89항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 계면활성제; 당 또는 이의 유도체; 및 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제를 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 98】

제89항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 계면활성제로서 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 99】

제89항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 계면활성제 농도는 0.02 내지 0.1 %(w/v)인, 약제학적 조성물.

【청구항 100】

제89항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 당 또는 이의 유도체로서 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 101】

제89항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 당 또는 이의 유도체 농도는 1 내지 10 %(w/v)인, 약제학적 조성물.

【청구항 102】

제89항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 완충제로서 아세테이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 103】

제89항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 완충제 함량은 1 내지 50 mM인, 약제학적 조성물.

【청구항 104】

제89항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 pH가 4.0 내지 5.5인, 약제학적 조성물.

【청구항 105】

제89항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

【청구항 106】

제89항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않는, 약제

학적 조성물.

【청구항 107】

제89항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 킬레이트제를 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

【청구항 108】

제89항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 1달 후 점도가 0.5cp 내지 10.0cp이거나, 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 6달 후 점도가 0.5cp 내지 5cp인, 약제학적 조성물.

【청구항 109】

제89항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 사용 전에 재용해(reconstitution) 단계, 희석(dilution) 단계 또는 이들 모두를 거치지 않는, 약제학적 조성물.

【청구항 110】

제89항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 프리-필드 시린지(pre-filled syringe) 또는 자동 주사기(auto-injector)에 충전되어 대상에게

투여되는, 약제학적 조성물.

【청구항 111】

제89항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 포유동물을 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 112】

제89항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 사람을 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 113】

제89항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 포함하는, 약제학적 조성물:

a) 50 내지 130kg의 사람;

b) 18 내지 75세의 사람;

c) 2010 ACR(American College of Rheumatology)/EULAR(European League Against Rheumatism) 분류 기준상 적어도 6개 이상의 부종 관절(swollen joint)와 압통 관절(tender joints)을 갖는 사람;

d) 혈청 CRP(C-reactive protein) 농도가 0.5mg/dL 이상인 사람;

- e) 최초 투여 전 최소 3개월동안 메토틱세이트 8~30 mg/주의 치료를 받은 사람;
- f) 크론병에 대한 질환 활성도 (CDAI) 점수 200 내지 500점인 사람;
- g) 최초 투여일로부터 최소 3개월 이상 전에 크론병을 진단받은 사람; 또는
- h) 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 요법에 반응을 보이지 않거나, 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 사람.

【청구항 114】

제89항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 제외하는, 약제학적 조성물:

- a) 이전에 류마티스 관절염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;
- b) 인플릭시맵 또는 다른 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 사람;
- c) 결핵에 대한 병력을 가지고 있거나, 직계 가족 또는 직장 동료 중에 결핵 환자가 있어 노출된 적이 있거나, 또는 잠복성 결핵에 대한 불확정 결과가 있는 사람;
- d) C형 간염, HIV-1 또는 HIV-2에 대한 병력을 가지고 있거나, 최근 B형 간염에 감염된 적이 있는 사람;

e) BMI(body mass index)가 30kg/m^2 이상인 사람;

f) 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;

g) 최초 투여일로부터 6개월 이내에 활동성 장-방광루(entero-vesical fistula), 장-후복막루(entero-retroperitoneal fistula), 장-피부루(entero-cutaneous fistula) 또는 장-질루(entero-vaginal fistula)가 있었던 사람; 또는

h) 최초 투여일 전에 적어도 3번의 소장 절제술을 받은 사람.

【청구항 115】

제89항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90~240mg/일 투여되는, 약제학적 조성물.

【청구항 116】

제89항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 110~230mg/일 투여되는, 약제학적 조성물.

【청구항 117】

제89항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결

합 단편이 120~180mg/일 투여되는, 약제학적 조성물.

【청구항 118】

제89항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1~8주 간격으로 투여되는, 약제학적 조성물.

【청구항 119】

제89항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2~4주 간격으로 투여되는, 약제학적 조성물.

【청구항 120】

제89항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 신생아 용혈성 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 장기이식거부의 예방, 비호지킨 림프종, 전이성 암, 미숙아 망막병증, 난소암, 위암, 두경부암, 골다공증, 발작성 야간혈색 소뇨증, 침습성 칸디다균 감염, 유방암, 흑색종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신세포암, 결직장암, 천식, 비인두암, 출혈성 쇼크, 황색포도상구균 감염 및 여포성 림프종로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

【청구항 121】

제89항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염을 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 122】

제89항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 궤양성 대장염 또는 크론병을 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 123】

제89항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 124】

제89항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 8 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 125】

제89항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3 내지 5 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 126】

제89항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 127】

제89항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 4주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

【청구항 128】

제89항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 1 내지 6주인, 약제학적 조성물.

【청구항 129】

제89항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 2 내지 4주인, 약제학적 조성물.

【청구항 130】

제89항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵, 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여되는, 약제학적 조성물.

【청구항 131】

제89항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 메토티렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸 또는 이들의 혼합물의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여되는, 약제학적 조성물.

【청구항 132】

제89항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 피하 투여 후 하기 특성 중 하나 이상을 갖는, 약제학적 조성물:

a) 30주의 피하 투여 후에 류마티스 관절염에 대한 질환 활성도(DAS28)가 적어도 2.0 이상 감소; 또는

b) 30주의 피하 투여 후에 크론병에 대한 질환 활성도(CDAI)가 적어도 80 이상 감소.

【청구항 133】

대상에게 피하 투여되어, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도.

【청구항 134】

제133항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는, 용도.

【청구항 135】

제133항 또는 제134항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 인플릭시맙인, 용도.

【청구항 136】

제133항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론항체를 포함하는, 용도.

【청구항 137】

제135항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 용도.

【청구항 138】

제135항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 용도.

【청구항 139】

제135항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 용도.

【청구항 140】

제135항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 10 내지 200 mg/ml인, 용도.

【청구항 141】

제135항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 계면활성제; 당 또는 이의 유도체; 및 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제를 포함하는, 용도.

【청구항 142】

제133항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 계면활성제로서 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 용도.

【청구항 143】

제133항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 계면활성제 농도는 0.02 내지 0.1 %(w/v)인, 용도.

【청구항 144】

제133항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 당 또는 이의 유도체로서 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 용도.

【청구항 145】

제133항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 당 또는 이의 유도체 농도는 1 내지 10 %(w/v)인, 용도.

【청구항 146】

제133항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 완충제로서 아세트에이트를 포함하는, 용도.

【청구항 147】

제133항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 완충제 함량은 1 내지 50 mM인, 용도.

【청구항 148】

제133항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 pH가 4.0 내지 5.5인, 용도.

【청구항 149】

제133항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않는, 용도.

【청구항 150】

제133항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않는, 용도.

【청구항 151】

제133항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 킬레이트제를

포함하지 않는, 용도.

【청구항 152】

제133항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 온도 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 1달 후 점도가 0.5cp 내지 10.0cp이거나, 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 6달 후 점도가 0.5cp 내지 5cp인, 용도.

【청구항 153】

제133항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 사용 전에 재용해(reconstitution) 단계, 희석(dilution) 단계 또는 이들 모두를 거치지 않는, 용도.

【청구항 154】

제133항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 프리-필드 시린지(pre-filled syringe) 또는 자동 주사기(auto-injector)에 충전되어 대상에게 투여되는, 용도.

【청구항 155】

제133항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 포유동물을 포

함하는, 용도.

【청구항 156】

제133항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 사람을 포함하는, 용도.

【청구항 157】

제133항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 포함하는, 용도:

- a) 50 내지 130kg의 사람;
- b) 18 내지 75세의 사람;
- c) 2010 ACR(American College of Rheumatology)/EULAR(European League Against Rheumatism) 분류 기준상 적어도 6개 이상의 부종 관절(swollen joint)와 압통 관절(tender joints)을 갖는 사람;
- d) 혈청 CRP(C-reactive protein) 농도가 0.5mg/dL 이상인 사람;
- e) 최초 투여 전 최소 3개월동안 메토티렉세이트 8~30 mg/주의 치료를 받은 사람;
- f) 크론병에 대한 질환 활성화도 (CAAI) 점수 200 내지 500점인 사람;
- g) 최초 투여일로부터 최소 3개월 이상 전에 크론병을 진단받은 사람; 또는

h) 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 요법에 반응을 보이지 않거나, 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 사람.

【청구항 158】

제133항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 사람을 제외하는, 용도:

a) 이전에 류마티스 관절염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;

b) 인플릭시맵 또는 다른 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 사람;

c) 결핵에 대한 병력을 가지고 있거나, 직계 가족 또는 직장 동료 중에 결핵 환자가 있어 노출된 적이 있거나, 또는 잠복성 결핵에 대한 불확정 결과가 있는 사람;

d) C형 간염, HIV-1 또는 HIV-2에 대한 병력을 가지고 있거나, 최근 B형 간염에 감염된 적이 있는 사람;

e) BMI(body mass index)가 30kg/m^2 이상인 사람;

f) 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제를 투여 받았거나, 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제를 투여 받은 사람;

g) 최초 투여일로부터 6개월 이내에 활동성 장-방광루(entero-vesical

fistula), 장-후복막루(entero-retroperitoneal fistula), 장-피부루(entero-cutaneous fistula) 또는 장-질루(entero-vaginal fistula)가 있었던 사람; 또는

h) 최초 투여일 전에 적어도 3번의 소장 절제술을 받은 사람.

【청구항 159】

제133항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90~240mg/일 투여되는, 용도.

【청구항 160】

제133항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 110~230mg/일 투여되는, 용도.

【청구항 161】

제133항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 120~180mg/일 투여되는, 용도.

【청구항 162】

제133항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1~8주 간격으로 투여되는, 용도.

【청구항 163】

제133항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2~4주 간격으로 투여되는, 용도.

【청구항 164】

제133항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 신생아 용혈성 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 장기이식거부의 예방, 비호지킨 림프종, 전이성 암, 미숙아 망막병증, 난소암, 위암, 두경부암, 골다공증, 발작성 야간혈색 소뇨증, 침습성 칸디다균 감염, 유방암, 흑색종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신세포암, 결직장암, 천식, 비인두암, 출혈성 쇼크, 황색포도상구균 감염 및 여포성 림프종로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

【청구항 165】

제133항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 류마티스 관절염을 포함하는, 용도.

【청구항 166】

제133항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환이 궤양성 대장염 또는 크론병을 포함하는, 용도.

【청구항 167】

제133항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 용도.

【청구항 168】

제133항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 8 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 용도.

【청구항 169】

제133항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3 내지 5 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 용도.

【청구항 170】

제133항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 용도.

【청구항 171】

제133항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 4주 간격으로 정맥 투여되는 단계를 포함하는, 용도.

【청구항 172】

제133항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 1 내지 6주인, 용도.

【청구항 173】

제133항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 2 내지 4주인, 용도.

【청구항 174】

제133항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵, 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여되는, 용도.

【청구항 175】

제133항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 메토틀렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸 또는 이들의 혼합물의 투여와 함께, 투여 전에 또는 투여 후에 투여되는, 용도.

【청구항 176】

제133항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 피하 투여 후 하기 특성 중 하나 이상을 갖는, 용도:

- a) 30주의 피하 투여 후에 류마티스 관절염에 대한 질환 활성도(DAS28)가 적어도 2.0 이상 감소; 또는
- b) 30주의 피하 투여 후에 크론병에 대한 질환 활성도(CDAI)가 적어도 80 이

상 감소.

【요약서】**【요약】**

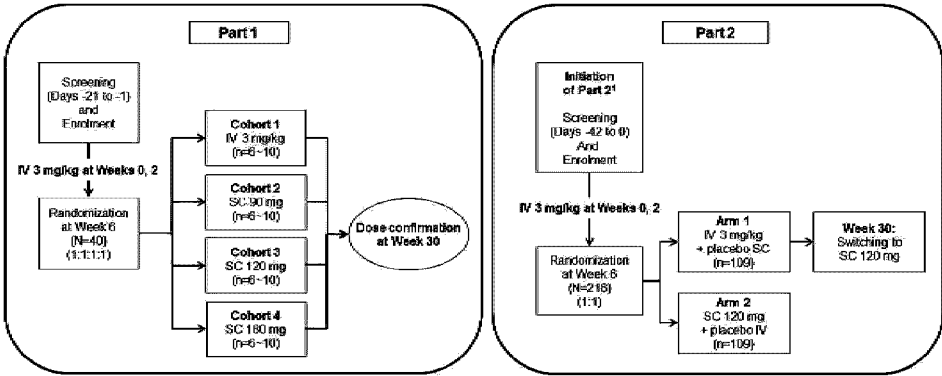
본 발명은 TNF α 에 결합하는 항체 (항-TNF α 항체)를 피하로 투여하여 TNF α 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 치료 방법은 치료 시간을 줄이고, 비용을 절감함으로써 환자와 건강 관리 종사자에게 있어 편리한 이점을 제공한다.

【대표도】

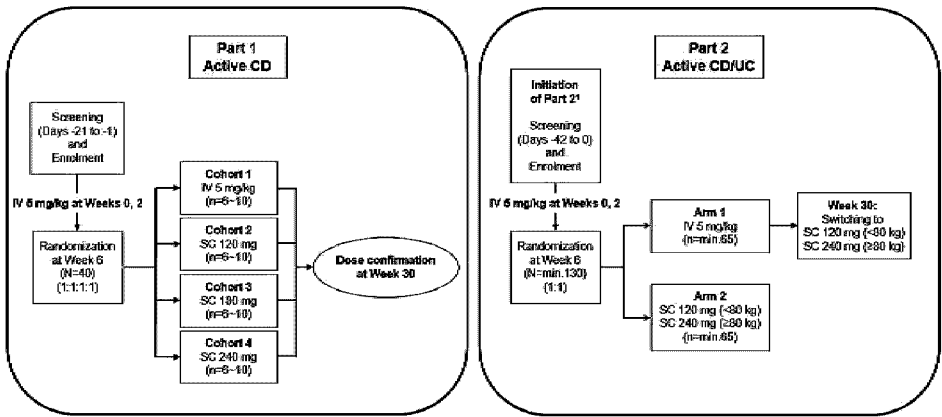
도 1

【도면】

【도 1】



【도 2】



【서열목록】

서열목록 전자파일 첨부

【서열목록】

<110> CELLTRION, INC.

<120> Subcutaneous Dose Regimen For Treating TNFa related Disorders

<130> 43KR

<160> 10

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody

<400> 1

Gln Phe Val Gly Ser Ser

1 5

<210> 2

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody

<400> 2

Tyr Ala Ser

1

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Antibody

<400> 3
Gln Gln Ser His Ser Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Antibody

<400> 4
Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp
1 5

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Antibody

<400> 5

Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr

1 5 10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody

<400> 6

Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody

<400> 7

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys
100 105

<210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody

<400> 8

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

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85

90

95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
 115

<210> 9

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody

<400> 9

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
 20 25 30

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
 50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
 85 90 95

Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln

100	105	110
Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val		
115	120	125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
130	135	140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
145	150	155
		160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
165	170	175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		
180	185	190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr		
195	200	205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser		
210	215	220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
225	230	235

<210> 10
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Antibody

<400> 10
 Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His			
20	25	30	
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu			
50	55	60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala			
65	70	75	80
Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser			
115			