

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2019년 3월 7일 (07.03.2019)



(10) 국제공개번호

WO 2019/045452 A1

(51) 국제특허분류:

C07K 16/24 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

공개:

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2018/009998

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(22) 국제출원일:

2018년 8월 29일 (29.08.2018)

— 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2017-0110426 2017년 8월 30일 (30.08.2017) KR

10-2017-0144521 2017년 11월 1일 (01.11.2017) KR

10-2018-0017449 2018년 2월 13일 (13.02.2018) KR

(71) 출원인: (주)셀트리온 (CELLTRION INC.) [KR/KR];

22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR).

(72) 발명자: 김선정 (KIM, Sun Jung); 22014 인천시 연수구

아카데미로 23, Incheon (KR). 서지혜 (SUH, Jee Hye);

22014 인천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR). 안현

철 (AN, Hyun Chul); 22014 인천시 연수구 아카데미로

23, Incheon (KR). 이성영 (LEE, Sung Young); 22014 인

천시 연수구 아카데미로 23, Incheon (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국

내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,

EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,

ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ,

LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,

MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,

TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역

내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,

LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유

럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,

MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

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

(54) 발명의 명칭: TNF α 관련 질환을 치료하는 방법

(57) Abstract: The present invention relates to a method for treating a TNF α -related disease by subcutaneously administering an antibody (anti-TNF α antibody) or an antigen-binding fragment thereof that binds to TNF α . The treatment method, composition, kit or use thereof according to the present invention provides an advantage of increased patient satisfaction, through the improvement of convenience and enhancement of the quality of life, by reducing the time taken for administration compared to intravenous injections and decreasing the time that patients stay in a hospital.

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



WO 2019/045452 A1

명세서

발명의 명칭: TNF α 관련 질환을 치료하는 방법

기술분야

- [1] 본 출원은 TNF α 에 결합하는 항체 (항-TNF α 항체)를 피하로 투여하여 TNF α 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 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.
- [3] 인플릭시맵(Infliximab)은 상기 TNF α 억제제의 역할을 수행할 수 있는 키메라 단일클론항체의 일종으로, 현재 시판 중인 제품으로는 램시마(Remsuma), 레미케이드(Remicade), 렌플렉시스(Renflexis) 등이 있으나, 이들 제품은 모두 동결 건조 분말로 제조되며 이를 재용해 및 희석하여 각 질환의 투여 용법 및 용량에 맞춰 정맥에 주사하는 방식이다.
- [4] 그러나, 상기와 같은 정맥 투여방식은 환자가 투약을 위해 병원을 방문해야 하고, 대기 시간을 포함해 2~4시간이 소요되므로 일상 생활에서 상당한 부담과 불편으로 작용하고 있다. 또한 투여자가 의료 교육을 받은 사람으로 제한되는 문제점이 있다.
- [5] 따라서 이에 대안적인 투여 경로로서 피하(subcutaneous, SC) 투여가 제안되며, 피하 투여는 훈련된 환자가 스스로 투여할 수 있고, 기존 30~90분이 소요되던 투여 시간을 2~5분으로 단축시킬 수 있다.
- [6] 정맥 투여용 제제와 함께 피하 투여용 제제로도 개발되어 시판중인 제품으로는 리툭산(Rituxan)(리툭시맵(Rituximab)), 심포니(Simponi)(골리무맵(Golimumab)), 허셉틴(Herceptin)(트라스투주맵(Trastuzumab)), 악템라(Actemra)(토실리주맵(Tocilizumab)), 졸레어(Xolair)(오말리주맵(Omalizumab)) 등이 있으나, 아직 인플릭시맵의 피하 투여용 제제는 없다.
- [7] 피하 투여를 위해서는 항체를 고농도로 함유하면서도 안정한 액상 제제가 요구되며, 임상을 통해 유효성 및 안전성이 입증되어야 한다.
- [8] 본 출원인은 인플릭시맵 제제의 피하 투여 시, 기존 정맥 투여용 제제와 동등한 유효성 및 안정성을 입증하여, 환자의 투여 편의성을 증진되고 삶의 질을 개선한 피하 투여 요법을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 TNF α 관련 질환의 치료를 위해 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여하는 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 대상에게 피하 투여되어, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [13] 본 발명은 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [18] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 인플릭시맵일 수 있다.
- [19] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론항체를 포함할 수 있다.
- [20] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인

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

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

- [38] 본 발명의 일 구현예에서, 대상은 포유동물을 포함할 수 있다.
- [39] 본 발명의 일 구현예에서, 대상은 사람을 포함할 수 있다.
- [40] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 60 내지 300 mg 투여될 수 있다.
- [41] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 또는 300 mg 투여될 수 있다.
- [42] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90 내지 180 mg 투여될 수 있다.
- [43] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 120 내지 240 mg 투여될 수 있다.
- [44] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 80 내지 100 mg, 110 내지 130 mg, 170 내지 190 mg 또는 230 내지 250 mg 투여될 수 있다.
- [45] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 240 mg 투여될 수 있다.
- [46] 본 발명의 일 구현예에서, 환자의 체중이 80 kg 미만인 경우 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 90 내지 180 mg, 80 kg 이상인 경우 190 내지 270 mg 투여될 수 있다.
- [47] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 투여될 수 있다.
- [48] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 간격으로 투여될 수 있다.
- [49] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 또는 4주 간격으로 투여될 수 있다.
- [50] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염을 포함할 수 있다.
- [51] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상 환자는 다음으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 포함할 수 있다.
- [52] a) 메토트렉세이트를 포함하는, 질환 완화 항류마티스 약제(disease-modifying anti rheumatic drugs, DMARD)에 대한 반응이 불충분한 환자.
- [53] b) 기존에 메토트렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 환자.
- [54] c) 보편적인 치료에 적정한 반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및 염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 환자.
- [55] d) 메토트렉세이트, 시클로스포린 또는 피부광화학요법(psoralen ultraviolet A therapy, PUVA)을 포함하는 전신적 요법에 반응하지 않거나, 금기이거나, 불내성을 지닌 환자.
- [56] e) 코르티코스테로이드제, 6-머캅토피린, 아자치오프린 또는 면역억제제의

치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 환자.

[57] f) 항생제, 배출법 또는 면역억제 치료를 포함하는 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 환자.

[58] 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적어도 1회 이상 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.

[59] 본 발명의 일 구현예에서, 환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1회당 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여 받은 환자일 수 있다.

[60] 본 발명의 일 구현예에서, 최종 정맥 투여 후, 2 내지 8주째에 최초 피하 투여가 수행될 수 있다.

[61] 본 발명의 일 구현예에서, 최종 정맥 투여 후, 4주째에 최초 피하 투여가 수행될 수 있다.

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

[63] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물이 메토틀렉세이트, 레플루노미드 및 설파살라진, 하이드록시클로로퀸 또는 이들의 조합의 투여와 함께, 투여 전에, 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

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

[65] a) DAS28(Disease Activity Score in 28 joints)이 적어도 2.0 이상 감소.

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

발명의 효과

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

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

도면의 간단한 설명

[69] 도 1는 류마티스 관절염(RA) 환자에서 인플릭시맵 피하 투여 임상시험의 설계 개요를 보여준다.

[70] 도 2는 크론병(CD) 환자에서 인플릭시맵 피하 투여 임상시험의 설계 개요를

보여준다.

발명의 실시를 위한 형태

- [71] 본 발명은, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [72] 본 발명을 보다 용이하게 이해하기 위하여, 본 발명에서 사용한 용어를 하기에서 정의한다.
- [73] "TNF α "는 17 kD의 분비형(secreted form) 및 26 kD의 막 결합형(membrane associated form)으로 존재하며, 이의 생물학적 활성 형이 17 kD 분자에 비공유적으로 결합된 삼합체로 구성된 사람 사이토킨을 말하는 것으로 의도된다. TNF α 의 구조는 또한 예를 들면, 문헌[참조: Pennica, D., et al. (1984) Nature 312:724-729; Davis, J.M., et al. (1987) Biochemistry 26:1322-1326; 및 Jones, E.Y., et al. (1989) Nature 338:225-228]에 기술되어 있다.
- [74] "항체"는 2개의 중쇄(Heavy Chain) 및 2개의 경쇄(Light Chain)가 디설파이드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 4개의 폴리펩타이드쇄로 이루어진 면역글로불린 분자를 가리킨다. 기타 변화된 구조를 갖는 자연 발생 항체, 예를 들어 카멜리드 항체도 이 정의에 포함된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인(CH1, CH2 및 CH3)으로 이루어진다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(CL)으로 이루어진다. 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은, 골격 영역(FR)으로 불리는 보다 보존된 영역과 함께 배치된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변성 영역으로 더욱 세분될 수 있다. 각각의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어지고, 이들은 아미노 말단에서 카복시 말단까지 하기의 순서로 배열되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.
- [75] "항원 결합 단편"은 완전한 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하고 있는, 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 예시적인 항원 결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [76] "바이오시밀러(biosimilar)"는 FDA-승인된 생물학적 제품(대조약, reference drug)과 매우 유사하고 약물동역학, 안전성 및 효능의 측면에서 참조 제품과 임상적으로 의미 있는 차이가 없는 생물학적 생성물을 의미한다.
- [77] "투여"는 치료학적 목적(예: TNF α 관련 질환)을 달성하기 위한 물질(예: 항-TNF α 항체)의 투여를 말한다.
- [78] "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.

- [79] "대상"은 모든 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 용어 "비-인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 고양이, 토끼 및 흰족제비, 설치류, 예컨대 마우스, 래트 및 기니아 피그, 조류 중, 예컨대 치킨, 양서류, 및 파충류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 대상은 포유류, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 고양이, 토끼, 흰족제비 또는 설치류이다. 보다 바람직한 실시양태에서, 대상은 인간(사람)이다. 용어 "대상", "환자" 및 "개체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [80] "IC50"은 목적한 생물학적 결과를 억제하는데 요구되는, 예를 들면 세포독성 활성을 중화시키는데 요구되는 억제제의 농도를 말하는 것으로 의도된다.
- [81] "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.
- [82]
- [83] 본 발명의 다양한 측면을 본원에 추가로 상세히 기술한다.
- [84] - 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편
- [85] 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 재조합 항체, 단일쇄 항체, 하이브리드 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 이들의 단편을 포함할 수 있다. 키메라 항체는 어느 한 종으로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열과 다른 종으로부터의 불변 영역 서열을 포함하는 항체를 의미한다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체를 포함할 수 있다. 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체는 마우스 중쇄 및 경쇄 가변 영역과 이에 결합된 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체는 당해 기술분야에서 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 인플릭시맵의 경우, 미국 특허 제6,284,471호에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.
- [86] 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 TNF α 또는 TNF α 의 에피토프에 결합하는 항체를 포함할 수 있다. TNF α 또는 TNF α 의 에피토프에 결합하는 항체로서 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 항체로서 인플릭시맵을 포함할 수 있다.
- [87] 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.

- [88] 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.
- [89] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.
- [90] - 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물
- [91] 본원에서 용어 “본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 조성물”은 “안정한 액체 약제학적 제제”와 상호 교환적으로 사용된다.
- [92] 본 발명에 따른 조성물은 (A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 당 또는 이의 유도체; 및 (D) 완충제를 포함한다.
- [93] 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.
- [94] **(A) 항체 또는 이의 항원 결합 단편**
- [95] 본 발명에 따른 조성물은 일 구현예에서, 상술한 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다.
- [96] 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 범위내인 경우, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 고함량에 따라 투여 용량 및 투여 주기의 자유도를 높일 수 있고, 장기간 안정성 및 저점도를 우수하게 나타낼 수 있다.
- [97] **(B) 계면활성제**
- [98] 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.

[99] 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.

[100] 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.

[101] (C) 당 또는 당의 유도체

[102] 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.

[103] 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, 볼레미톨, 아이소말트, 말티톨, 락티톨, 말토티리톨, 말토테트라이트, 폴리글리시톨 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. 당 산의 예로는 알돈산(글리세르산 등), 울로손산(뉴라민산 등), 우론산(글루쿠론산 등), 알다르산(타르타르산 등) 등이 있으며 이에 제한되지 않는다.

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

[105] 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.

[106] (D) 완충제

[107] 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.

- [108] 본 발명의 일 구현예에서, 완충제는 아세테이트를 포함할 수 있다. 아세테이트의 예로는 아세트산나트륨, 아세트산아연, 아세트산알루미늄, 아세트산암모늄, 아세트산칼륨 등이 있으며 이에 제한되지 않는다. pH 조절을 위해 산, 예를 들어 아세트산을 추가로 포함할 수 있다. 완충제로서 아세테이트를 포함하는 것이, pH 조절 및 안정성 면에서 가장 바람직할 수 있다.
- [109] 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.
- [110] 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 시트레이트(시트르산염), 포스페이트(인산염) 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.
- [111] 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.
- [112] **(E) pH**
- [113] 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.
- [114] **(F) 기타 성분**
- [115] 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.

[116] 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.

[117] 본 발명의 일 구현예에서, 안정한 액체 약제학적 제제는 금속염으로서 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.

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

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

[120] 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 제한되지 않는다. 산화방지제는 아스코르브산 등이 있으며 이에 제한되지 않는다.

[121] (G) “안정한” 액체 약제학적 제제

[122] 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.

[123] 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.

- [124] 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.
- [125] 생물학적 활성은 당해 기술분야에 공지된 방법으로 평가할 수 있으며, 예를 들어 ELISA를 통해 항원 결합 친화도를 측정할 수 있다.
- [126] 본 발명의 일 구현예에서, 액체 약제학적 제제는 장기간 동안 안정할 수 있다.
- [127] 본 발명의 일 구현예에서, 용어 “안정한” 액체 약제학적 제제는 다음 중 하나 이상을 만족하는 액체 약제학적 제제를 의미한다.
- [128] 탁도
- [129] - 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;
- [130] - 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;
- [131] 주성분 함량(메인 피크)
- [132] - 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;
- [133] - 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;
- [134] 고분자량 성분(메인 피크(온전한 IgG)를 기준으로 체류 시간(retention time)이 앞쪽인 피크)
- [135] - 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;
- [136] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 고분자량 성분이 0 내지 1.00%인 액체 약제학적 제제;
- [137] 저분자량 성분(메인 피크(온전한 IgG)를 기준으로 체류 시간(retention time)이 뒤쪽인 피크)
- [138] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 저분자량 성분이 0 내지 0.40%인 액체 약제학적 제제;
- [139] - 온도 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 SE-HPLC로 측정한 저분자량 성분이 0 내지 0.40%인 액체 약제학적 제제;
- [140] 온전한 면역글로불린 G의 함량

- [141] - 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;
- [142] - 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;
- [143] - 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;
- [144] - 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;
- [145] 온전한 중쇄 및 경쇄의 함량
- [146] - 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;
- [147] - 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;
- [148] - 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;
- [149] - 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;
- [150] 불용성 이물 입자수
- [151] - 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;
- [152] - 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;
- [153] - 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;
- [154] - 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;
- [155] - 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;
- [156] - 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;
- [157] - 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;
- [158] - 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;
- [159] 산화율
- [160] - 온도 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 LC-MS로 측정된 중쇄 Met 255의 산화율이 0% 내지 2.5%인 액체 약제학적 제제;
- [161] - 온도 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75\pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 LC-MS로 측정된 중쇄 Met 255의 산화율이 0% 내지 2.5%인 액체 약제학적 제제;
- [162] 전하 변형체
- [163] - 온도 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정된 산성 피크가 20% 내지 35%인 액체 약제학적 제제;
- [164] - 온도 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75\pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정된 산성 피크가 20% 내지 35%인 액체 약제학적 제제;
- [165] - 온도 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정된 염기성 피크가 33% 내지 40%인 액체 약제학적 제제;
- [166] - 온도 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $75\pm 5\%$, 및 밀폐 조건에서 4주 동안 보관한 후 IEC-HPLC로 측정된 염기성 피크가 33% 내지 40%인 액체 약제학적 제제;
- [167] **TNF α 결합 친화도**
- [168] - 온도 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 12개월 동안 보관한 후 ELISA로 측정된 TNF α 결합 친화도가 80% 내지 120%인 액체 약제학적 제제; 및
- [169] - 온도 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 및 밀폐 조건에서 12개월 동안 보관한 후 ELISA로 측정된 TNF α 결합 친화도가 80% 내지 120%인 액체 약제학적 제제.
- [170] 본 발명의 일 구현예에서, 온도 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 1달 후 측정된 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 측정된 점도가 0.5cp 내지 5.0cp일 수 있다.
- [171] **(H)안정한 액체 약제학적 제제의 제조방법**
- [172] 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.
- [173] 또한, 상기 제제는 제조시 동결 건조 공정을 포함하지 않을 수 있거나 동결 건조 공정을 포함할 수 있다.
- [174] 동결 건조 공정을 포함하지 않은 경우, 예를 들어, 본 발명의 액체 약제학적

제제를 제조하고 멸균 등의 처리 후 바로 밀폐 용기에 담을 수 있다.

- [175] 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.
- [176] 본 출원인이 기출원한 한국특허출원 제10-2017-0081814호는 본 발명의 명세서에 참조로서 통합된다.
- [177] - 본 발명의 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환의 치료 방법
- [178] 본 발명은 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물을 대상에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, 항-TNF α 로 치료 가능한 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [179] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세토리주맵 페골, 골리무맵, 및 이들의 바이오시밀러로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [180] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 인플릭시맵을 포함할 수 있다.
- [181] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 키메라 인간-마우스 IgG 단일클론 항체를 포함할 수 있다.
- [182] 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.
- [183] 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.
- [184] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.
- [185] 본 발명의 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 농도는 10 내지 200 mg/mL일 수 있다.
- [186] 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.

- [187] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴록사머 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [188] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [189] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제는 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.
- [190] 본 발명의 일 구현예에서, (B) 계면활성제의 농도는 0.02 내지 0.1 % (w/v) 일 수 있다.
- [191] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 당은 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함하고, 당의 유도체는 당 알코올, 당 산 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [192] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 당 또는 이의 유도체는 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 수크로오스 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [193] 본 발명의 일 구현예에서, (C) 당 또는 이의 유도체의 농도는 1 내지 10 % (w/v) 일 수 있다.
- [194] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제는 아세테이트 또는 히스티딘을 포함할 수 있다.
- [195] 본 발명의 일 구현예에서, (D) 완충제의 함량은 1 내지 50 mM 일 수 있다.
- [196] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물의 pH가 4.0 내지 5.5 일 수 있다.
- [197] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 아스파르트산, 리신, 아르기닌 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.
- [198] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ 또는 이들의 혼합물을 포함하지 않을 수 있다.
- [199] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 킬레이트제를 포함하지 않을 수 있다.
- [200] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 보존제를 포함하지 않을 수 있다.
- [201] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 수성 담체, 산화방지제, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 더 포함할 수 있다.
- [202] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 온도 40°C±2°C에서 1달 후 측정된 점도가 0.5cp 내지 10.0cp이거나, 5°C±3°C에서 6달 후 측정된 점도가 0.5cp 내지 5.0cp 일 수 있다.
- [203] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 항체 또는 이의

항원 결합 단편; (B) 계면활성제; (C) 당 또는 이의 유도체; 및 (D) 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제를 포함할 수 있다.

- [204] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 (A) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 90 내지 180 mg/ml; (B) 계면활성제 0.02 내지 0.1 % (w/v); (C) 당 또는 이의 유도체 1 내지 10 % (w/v); 및 (D) 아세테이트 또는 히스티딘을 포함하는 완충제 1 내지 50 mM을 포함할 수 있다.
- [205] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물을 피하로 투여할 수 있다.
- [206] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 사용 전에 재용해(reconstitution) 단계, 희석(dilution) 단계 또는 이들 모두를 거치지 않을 수 있다.
- [207] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 안정한 조성물은 사용 전에 프리-필드 시린지(pre-filled syringe) 내에 충전될 수 있다.
- [208] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 사용 전에 자동 주사기(auto-injector) 내에 포함될 수 있다.
- [209] **항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환**
- [210] 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.
- [211] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 인플릭시맵 정맥투여로 치료 가능한 질환일 수 있다.
- [212] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체로 치료 가능한 질환은 인플릭시맵 정맥투여로 치료 가능한 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 또는 강직성 척추염일 수 있다.
- [213] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 메토틱렉세이트를 포함하는, 질환 완화 항류마티스 약제(disease-modifying anti rheumatic drugs, DMARD)에 대한 반응이 불충분한 환자이다.
- [214] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 기존에 메토틱렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 환자이다.
- [215] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 보편적인 치료에 적절한

반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및 염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 환자이다.

- [216] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 메토티렉세이트, 시클로스포린 또는 피부광화학요법(psoralen ultraviolet A therapy, PUVA)을 포함하는 전신적 요법에 반응하지 않거나, 금기이거나, 불내성을 지닌 환자이다.
- [217] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 코르티코스테로이드제, 6-머캅토피린, 아자치오프린 또는 면역억제제의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 환자이다.
- [218] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 투여 대상은 항생제, 배출법 또는 면역억제 치료를 포함하는 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 환자이다.
- [219] 투여량 및 투여 간격
- [220] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 60 내지 300 mg 투여될 수 있다. 구체적으로는, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 또는 300 mg 투여될 수 있다.
- [221] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 90 내지 180 mg 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 120 내지 240 mg 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 120 내지 240 mg 투여될 수 있다.
- [222] 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 환자의 체중이 80 kg 미만인 경우 90 내지 180 mg, 80 kg 이상인 경우 190 내지 270 mg 투여될 수 있다.
- [223] 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.
- [224] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편은 2~4주 간격으로 투여될 수 있다.
- [225] 사전 투여
- [226] 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편의 피하 투여 단계 전에, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.
- [227] 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 10 mg/kg 정맥 투여되는 단계를 포함될 수 있다. 구체적으로는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/kg이 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.
- [228] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 8 mg/kg 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다. 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3 내지 5 mg/kg 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.

- [229] 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항-TNF 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.
- [230] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2 내지 4주 간격으로 정맥 투여되는 단계가 포함될 수 있다.
- [231] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 1 내지 8주인 단계가 포함될 수 있다. 구체적으로는, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 또는 8주 간격으로 투여되는 단계가 포함될 수 있다.
- [232] 또 다른 본 발명의 일 구현예에서, 상기 피하 투여 단계 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥 투여되는 단계를 포함하되, 최종 정맥 투여와 최초 피하 투여의 간격이 2 내지 4주인 단계가 포함될 수 있다.
- [233] 병용 투여
- [234] 본 발명의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 함께 다른 생물제제 또는 화학요법제가 투여될 수 있다.
- [235] 투여는 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여와 동시, 전 또는 후에 투여된다.
- [236] 본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 생물제제는 에타너셉트(Etanercept), 인플릭시맵(Infliximab), 아달리무맵(Adalimumab), 세토리주맵 페골(Sertolizumab pegol), 골리무맵(Golimumab) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [237] 본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 화학요법제는 질환 완화 항류마티스 약제 (DMARD)를 포함할 수 있다.
- [238] 본 발명의 일 구현예에서, 병용 투여되는 화학요법제는 메토틱렉세이트(Methotrexate), 레플루노미드(Leflunomide), 설파살라진(Sulfasalazine), 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [239] -제품
- [240] 본 발명은 또한 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물; 및 상기 조성물을 밀폐된 상태로 수용하는 용기를 포함하는 제품을 제공한다.
- [241] 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물은 상술한 바와 같다.
- [242] 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.

- [243] 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등의 구체적인 제품형태와 상기 안정한 액체 약제학적 제제를 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등에 충전하는 방법은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 용이하게 입수하거나 실시할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,861,335호, 제6,331,174호 등은 프리-필드 시린지의 구체적인 제품형태 및 충전방법을 개시한다. 예를 들어, 미국 특허 제5,085,642호, 제5,681,291호 등은 자동 주사기의 구체적인 제품형태 및 조립방법을 개시한다. 상기 바이알, 카트리지, 프리-필드 시린지, 자동 주사기 등으로서 상용화된 제품을 그대로 이용하거나, 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물의 물성, 투여부위, 투여량 등을 고려하여 별도로 주문 제작한 제품을 이용할 수 있다.
- [244] 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.
- [245] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 제품은 상기 항-TNF α 항체 또는 이의 결합 단편을 함유하는 조성물의 사용방법, 보관방법 또는 이들 모두를 제공하는 지시사항을 더 포함할 수 있다. 상기 사용방법은 TNF α 의 활성이 유해한 질병의 치료법을 포함하고, 투여경로, 투여량 및 투여시기를 포함할 수 있다.
- [246] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 제품은 상업적 및 사용자 관점에서 필요한 기타 도구, 예를 들어 바늘, 주사기 등을 포함할 수 있다.
- [247]
- [248] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [249]
- [250] 실시예 1. 류마티스 관절염(RA) 환자에서 인플릭시맵의 피하투여 시 안전성 및 치료 효능 평가
- [251]
- [252] 본 인플릭시맵 임상시험은 3개월 이상에 걸쳐 메토트렉세이트 (Methotrexate, MTX) 단독요법에 충분한 반응을 보이고 있지 않는 활동성 류마티스 관절염 환자들에서 MTX 및 엽산과 병용 투여 시 피하투여용 인플릭시맵과 (인플릭시맵 SC) 정맥투여용 인플릭시맵 (인플릭시맵 IV)간의 유효성, 약동학 및 안전성을 평가하도록 설계된 무작위배정, 다기관, 평행군, 제 1/3상 시험이며, 본 임상은 두 파트로 구성되어 있다.
- [253] 파트 1은 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인하도록 설계되었으며, 22주와 30주 사이의 항정상태 농도-시간 곡선하면적 (AUC)을 통해 첫 30주에 걸친 3 mg/kg 인플릭시맵 IV에 상응하는 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인하였다. 파트 1의 경우 임상시험 기간은 스크리닝 (최대 3 주)부터 임상시험 종료 방문까지

포함하여 최대 65 주였다.

- [254] 파트 2는 인플릭시맵 SC와 인플릭시맵 IV간 유효성의 비열등성을 입증하도록 설계되어있다. 22주에서 28개의 관절 수를 이용한 질병 활성화도 점수 (DAS28; Disease Activity Score in 28 joints) (C-반응 단백질[C-Reactive Protein, CRP])의 베이스라인 대비 변화에 따른 임상 반응을 통해, 유효성 측면에서 인플릭시맵 SC가 인플릭시맵 IV보다 열등하지 않음을 입증할 것이다. 파트 2에서의 인플릭시맵 SC 투여 용량 및 투여 간격은 120mg 2주 마다 투여로 설정 하였다.
- [255]
- [256] **파트 1**
- [257] 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험에 등록될 수 있었다.
- [258] * 28개의 관절 중 적어도 6개 이상의 부종 관절 (swollen joint)과 압통 관절 (tender joint) 및 혈청 C-reactive protein (CRP) 농도 >0.6 mg/dL로 정의된 활동성 질병을 앓는 경우
- [259] * 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
- [260] 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험에 등록될 수 없었다.
- [261] * 이전에 RA 의 치료를 위해 생물학적 제제 및/또는 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제 투여를 받았던 환자.
- [262] * 인플릭시맵 또는 다른 모든 류린 및/또는 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 환자, 또는 면역글로불린 제품에 과민성이 있는 환자.
- [263] 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.
- [264] 임상시험에 등록된 모든 환자에게 0주 및 2주에 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여하였다. 엽산은 MTX 부작용과 관련된 이상반응 (adverse event)을 최소화하거나 예방하기 위해 MTX, 시험약과 병용 투여 되었으며, MTX 용량은 임상시험 시작부터 종료 시까지 유지하여 복용할 것을 상기시켰다. 또한, 환자는 시험자의 재량으로 시험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 다음과 같은 예비투약(그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을 수 있었다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로]).
- [265] 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가

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

[266]

[267] [표1]

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

[268] PFS, 사전충전 주사기

[269]

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

[271] 환자는 임상 평가 및 채혈을 위해 사전 정의된 시간 간격으로 시험기관에 내원하였다. 각 방문에서, 환자는 이상반응(AE) 및 병용약물에 대한 질문을 받으며 TB의 임상 징후 및 증상에 대해 모니터링을 받았다. 일차 약동학 평가변수 평가는 22 주와 30 주 사이의 유지 단계 동안 실시되었고, 이차 약동학 평가변수 평가는 54 주까지 투여기간 동안 실시되었으며 분석용 혈액 검체, 유효성, PD 및 안전성 평가는 평가 일정에 명시된 시점에 채취 및 실시 되었다.

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

[273]

[274] **파트 2**

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

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

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

[278] 2회의 완전한 용량을 투여 받았고 시험자의 재량을 근거로 안전성에 우려가 없는 환자는 6주, 42일 투여 전 사전 충전 주사기(PFS, Pre-filled syringe)로 투여되는 인플릭시맵 SC와 위약 IV 또는 인플릭시맵 IV와 위약 SC(PFS) 투여군에 무작위로 배정 되었다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 국가, 2주 혈청 CRP 농도 (0.6 mg/dL 이하 또는 0.6 mg/dL 초과) 및 6주 체중 (100 kg 이하 또는 100 kg 초과)에 의해 층화 되었다. 최소 218명의 활동성 류마티스 관절염 환자가 2개의 임상시험 군에 1:1 비율로 무작위로 배정되었으며, 54주까지 시험 약 투여가 이루어진다. 30주까지 눈가림을 유지하기 위해 이중 위약 설계가 사용되었다(표 2).

[279]

[280] [표2]

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

- [281] PFS, 사전충전 주사기
- [282]
- [283] 1군에 배정된 환자의 경우 추가 3회 용량의 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 22주까지 8주 (14 및 22주)마다 투여되었고 위약 SC는 6주 및 이후 28주까지 매 2주마다 투여되었다. 이후 인플릭시맵 IV는 30주에 인플릭시맵 SC(PFS)로 전환되었다. 이후 인플릭시맵 SC(PFS)는 54주까지 투여된다. 2군에 배정된 환자의 경우 첫 인플릭시맵 SC(PFS)가 6주 및 이후 2주마다 투여되었고 54주까지 지속되며, 위약 IV는 6, 14, 그리고 22주에 투여되었다.
- [284] 인플릭시맵 SC (이중눈가림 기간에는 위약 SC) 는 각 시험기관 방문 (6, 14, 22, 24~28[PK 평가를 위해 방문을 하는 환자], 30, 38, 46, 54 주)에서는 의료인이 주사하며, 다른 모든 주 (8, 10, 12, 16, 18, 20, 24~28[PK 평가를 위한 방문을 하지 않는 환자], 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50, 52 주)에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC(이중눈가림 기간에는 위약 SC)를 자가 주사할 수 있다.
- [285] 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 수행된다.
- [286] 파트 2의 임상 평가, 채혈 및 임상시험 종류 방문의 파트 1과 같은 방식으로 이루어 지며 평가 일정에 명시된 시점에 채취 및 실시 한다.
- [287]
- [288] 결과
- [289] 1-1. 안전성 평가
- [290] 이상사례의 요약
- [291] 안전성 평가는 파트 1에서의 이차 평가 변수로, 면역원성, 과민반응 모니터링(자연 과민반응 모니터링 포함), 활력징후 측정(혈압, 심박수 및 호흡수, 체온 포함), 체중, 인터페론감마 분비검사, 흉부 X-선, B형, C형 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염 상태, 신체검사 소견, 12-유도 ECG, 이상 사례 (중대한 이상 사례 포함), 특별 관심대상 이상반응(주입 관련 반응/과민반응/아나필락시스 반응[투약관련반응], 자연 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.
- [292] 본 연구의 누적 안전성 데이터는 임상시험 종료방문까지 임상약과의 상관 관계 여부와 관련 없이 발생한 이상반응 (그리고 심각한 이상반응)이 포함되었으며, 유지 단계 (6주에서 54주) 동안에 치료 후 발생한 이상사례의 전반적인 요약은 표 3에 제시 되어있다. 전반적으로 109건의 치료 후 이상 사례가 33 (68.8 %)명의 환자에서 발생하였고, IV 코호트 (코호트 1)에서 9 (69.2%)명, 전체 SC 코호트

(코호트 2, 3, 4)에서 24 (68.6%)명 발생하여 전체 SC 코호트에서 IV 코호트와 비슷한 비율을 보였다. 또한 대부분의 치료 후 이상 사례의 강도는 1등급이나 2등급으로 나타났고, 모든 치료 후 이상 사례 중 총 23 (47.9%) 명의 환자에서 발생한 이상 사례가 본제와 관련이 있는 것으로 간주 되었다.

[293] 치료 후 중대한 이상 사례는 총 6명 (12.5%) 의 환자에서 발생하였고, 각각 IV 코호트 (코호트 1)에서 1 (7.7%)명, 전체 SC 코호트 (코호트 2, 4) 에서 5 (14.3%)명 발생하였다. SC 코호트 중 코호트 3 에서는 치료 후 중대한 이상 사례가 발생하지 않았다. 치료 후 중대한 이상 사례의 강도는 2등급이나 3등급으로 나타났고, 이 중 본제와 관련 있는 것으로 간주된 환자는 코호트 4 에서 2 (16.7%)명으로 보고되었다. 또한 모든 치료 후 중대한 이상 사례 중 중요한 의학적 사건이라는 연구자의 판단에 따라 코호트 2 에서 1 (9.1%)명이 30 주 투여 이후, 코호트 3에서 2 (16.7%)명이 각각 30주 및 32주 투여 이후 본제 투여가 중단되었다.

[294] 투약관련반응으로 인한 치료 후 이상 사례 중 주입관련반응, 과민증 또는 아나필락시스는 총 4명 (8.3%)의 환자에서 발생하였고, IV 코호트 (코호트 1)에서 1 (7.7%)명, 전체 SC 코호트 (코호트 2, 3)에서는 3 (8.6%)명이 발생하였다. SC 코호트 중 코호트 4에서는 투약관련반응으로 인한 치료 후 이상 사례 중 주입관련반응, 과민증 또는 아나필락시스가 발생하지 않았다. 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 총 2명 (코호트 1, 2에서 각 한 명씩)이었다. 코호트 2의 환자 1명은 용량부하기간인 0주 및 2주에서 2번의 인플릭시맵 IV 투여를 받고 6주와 8주에 총 2번의 인플릭시맵 SC 투여를 받았다. 투약관련반응은 6주와 8주에서 발생하였고, 6주 그리고 임상시험 종료방문 (8주 방문으로부터 10주 후에 진행되었다)에서 약물에 대한 항체 및 중화항체에서 양성 확인 되었다. 코호트 1의 환자 1명은 투약관련반응이 38주에서 발생하였고, 30주와 38주 그리고 임상시험 종료방문 (38주 방문으로부터 10주 후에 진행되었다)에서 약물에 대한 항체 및 중화항체에서 양성 확인이 되었다.

[295] 주사부위반응으로 인한 치료 후 이상사례는 전체 SC 코호트 (코호트 2, 3, 4)에서 총 5명의 환자 (14.3%)가 발생하였고 강도는 모두 1등급 또는 2등급이었다. IV 코호트 (코호트 1)에서는 주사부위반응으로 인한 치료 후 이상사례가 보고되지 않았다. 주사부위반응을 보인 환자들에게서도 약에 대한 항체(ADA)의 유무를 평가 하였고 5명 중에 1명 (코호트 2)에게서 주사부위반응으로 인한 치료 후 이상사례가 발생하기 하루 전 날인 6주 방문에서 약에 대한 항체(ADA) 및 중화 항체(NAb)에 양성 반응을 보였다.

[296] 감염으로 인한 치료 후 이상사례는 IV 코호트 (코호트1) 에서 5명 (38.5%), 전체 SC 코호트 (코호트 2, 3, 4) 에서는 13명 (37.1%)에게서 발생하였다.

- [297] 치료 후 이상 사례 반응으로 인한 본제 투여 중단 케이스는 SC 코호트 (코호트 2, 3, 4) 에서 6명 (17.1%)이 있었고, 보고된 이상 사례 반응은 항인지질항체증후군, 주사부위반응, 투약관련반응, 폐 결핵 그리고 잠복 결핵이었다. IV 코호트에서는 감염으로 인한 치료 후 이상사례가 발생하지 않았다.
- [298] 임상 시험 기간 동안 보고된 사망사건은 없었다.
- [299]

[300] [표3]

	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 (%)	9 (69.2)	7 (63.6)	8 (66.7)	9 (75.0)	24 (68.6)
유관	4 (30.8)	5 (45.5)	7 (58.3)	7 (58.3)	19 (54.3)
무관	9 (69.2)	5 (45.5)	2 (16.7)	4 (33.3)	11 (31.4)
적어도 1건의 치료후 중대한 이상 사례를 경험한 환자 수 (%)	1 (7.7)	2 (18.2)	0	3 (25.0)	5 (14.3)
유관	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.7)
무관	1 (7.7)	2 (18.2)	0	1 (8.3)	3 (8.6)
적어도 1건의 투약관련반응으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	1 (7.7)	1 (9.1)	2 (16.7)	0	3 (8.6)
적어도 1건의 주사 부위 반응으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	0	2 (18.2)	1 (8.3)	2 (16.7)	5 (14.3)
적어도 1건의 감염으로 인한 치료후 이상사례를 경험한 환자 수 (%)	5 (38.5)	4 (36.4)	3 (25.0)	6 (50.0)	13 (37.1)
유관	2 (15.4)	1 (9.1)	3 (25.0)	3 (25.0)	7 (20.0)
적어도 1건의 치료후 이상사례를 경험한 환자 중 임상시험 연구약제 투여를 중단한 환자 수 (%)	0	2 (18.2)	2 (16.7)	2 (16.7)	6 (17.1)

[301] * 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.

[302]

[303] 면역원성

[304] 일반적으로 약물에 대한 항체(ADA)에 양성인 환자의 비율은 SC코호트에서 낮았고 54주에 대부분의 환자들은 약물에 대한 항체(ADA)에 음성을 보였다. 또한 SC용량이 증가할수록 약물에 대한 항체(ADA)에 양성인 비율이 낮은 경향성을 보였다. 54주에 약물에 대한 항체(ADA)에 양성인 환자의 수는 코호트 1에서 4까지 각각 9 (69.2%), 4 (36.4%), 2 (16.7%) 그리고 2 (16.7%)명 이었다 (표 4).

[305]

[306] [표4]

방문	코호트 1IV 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)
38 주					
ADA 양성	9 (69.2)	4 (36.4)	1 (8.3)	1 (8.3)	6 (17.1)
NAb 양성	6 (46.2)	3 (27.3)	1 (8.3)	0	4 (11.4)
46 주					
ADA 양성	7 (53.8)	5 (45.5)	2 (16.7)	0	7 (20.0)
NAb 양성	5 (38.5)	2 (18.2)	1 (8.3)	0	3 (8.6)
54 주					
ADA 양성	9 (69.2)	4 (36.4)	2 (16.7)	2 (16.7)	8 (22.9)
NAb 양성	5 (38.5)	2 (18.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (11.4)
한번이라도 ADA 양성**	11/13 (84.6)	5/9 (55.6)	4/12 (33.3)	3/12 (25.0)	12/33 (36.4)
한번이라도 NAb	7/13 (53.8)	2/9 (22.2)	1/12 (8.3)	1/12 (8.3)	4/33 (12.1)

양성**					
------	--	--	--	--	--

[307] * 약어: ADA, 약물에 대한 항체; NAb, 중화 항체

[308] ** 6주 투약 전에 한 번도 약물에 대한 항체와 중화 항체에서 양성으로 확인된 바가 없는 환자 중에서 6주 투약 이후에 한 번이라도 약물에 대한 항체와 중화 항체에서 양성으로 확인된 바가 있는 환자로 계산되었다.

[309]

[310] 시각 아날로그 척도(VAS)를 이용한 국소부위 통증 평가

[311] 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, 3, 4)에서 조금 더 높은 수준의 국소 부위 통증이 관찰되었다. 그러나 SC 투여가 반복되면서 국소부위 통증은 점점 감소되었고 SC 코호트 (코호트 2, 3, 4)에서 IV 코호트 (코호트 1)보다 좀 더 낮은 수준의 통증이 보고 되었다. SC 코호트들 중에서는 SC 90mg 제제를 두 차례 투여 받아야 하는 코호트 4에서 다른 두 SC 코호트에 비해 통증이 높은 것으로 나타났지만 IV 코호트 (코호트 1) 보다는 낮은 수준의 통증이 보고된 경향이 있다 (표 5).

[312]

[313] [표5]

방문통계	코호트 1IV 3 mg/kg(N=13)	코호트 2SC 90 mg(N=11)	코호트 3SC 120 mg(N=12)	코호트 4SC 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	5.00	2.00	8.00	7.50
최소값, 최대값	1, 39	0, 30	0, 65	0, 35
14 주				
명수	10	10	11	12
평균 (표준편차)	11.70 (14.080)	4.20 (6.210)	7.82 (8.072)	10.21 (13.934)
중앙값	7.00	1.25	6.00	5.00
최소값, 최대값	1, 45	0, 18	0, 23	0, 41
22 주				
명수	13	10	11	12
평균 (표준편차)	19.15 (32.080)	5.30 (5.912)	6.86 (10.460)	10.17 (10.100)
중앙값	3.00	2.25	2.00	7.00
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	3.00	2.25	3.00	3.50
최소값, 최대값	0, 77	0, 35	0, 17	1, 16
54 주				
명수	12	9	9	8
평균 (표준편차)	5.58 (7.868)	5.22 (5.974)	5.22 (5.094)	9.63 (6.718)
중앙값	2.00	2.00	3.00	9.50

최소값, 최대값	1, 26	0, 15	0, 17	1, 19
----------	-------	-------	-------	-------

[314]

[315] 1-2. 치료 효능 평가[316] **DAS28에 의해 측정된 질병 활성화도**

[317] 이차 유효성 평가 변수로 베이스라인과 비교하여 2, 6, 14, 22, 30 및 54주의 DAS28(C reactive protein; CRP), DAS28(erythrocyte sedimentation rate; ESR)를 분석한 결과, 세 개의 상이한 용량의 인플릭시맵 SC 및 인플릭시맵 IV 코호트 간에 임상적으로 큰 차이가 없고, 시간이 지날수록 실제 값이 줄어드는 경향을 확인 하였다.

[318] DAS28에 의해 측정된 질병 활성화도의 실제 값과 베이스라인 대비 변화 값이 표 6(CRP)과 표 7(ESR)에 요약 되어 있다. 각 코호트에서 2, 6, 14, 22, 30 와 54주에 DAS28 로 측정한 질병 활성화도의 평균점수는 베이스라인 대비 감소했다. DAS28(CRP)의 경우 22주에서부터, DAS28(ESR)의 경우 30주에서부터 모든 SC 코호트가 IV 코호트보다 낮은 DAS28 점수를 보였고, 이는 SC 코호트에서 더 높게 나타난 C_{trough} 와 일관성이 있었다.

[319]

[320] [표6]

	IV 3mg/kg (N=13)		SC 90mg(N=11)		SC 120mg (N=12)		SC 180mg (N=12)	
방문 통계	실제 값	베이스 라인 대비 변화	실제 값	베이스 라인 대비 변화	실제 값	베이스 라인 대비 변화	실제 값	베이스 라인 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
54주								
명수	12	12	8	8	10	10	10	10
평균	3.548	-1.961	3.025	-3.090	3.167	-2.545	2.911	-2.505
표준편차	1.1928	1.0766	1.0242	0.7390	0.9706	1.3996	0.9929	0.9279
최소값	1.26	-3.60	1.57	-4.44	1.35	-4.46	1.11	-3.51
중앙값	3.685	-1.742	2.770	-3.025	3.463	-2.585	2.877	-2.866
최대값	5.28	0.08	4.58	-1.93	4.60	0.00	4.31	-0.55

[321]

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
54주								
명수	12	12	9	9	11	11	10	10
평균	4.134	-2.078	3.984	-3.129	4.067	-2.320	3.434	-2.847
표준편차	1.3522	1.2491	1.1889	0.7665	0.9426	1.7582	1.1128	0.8623
최소값	1.92	-3.67	1.55	-4.68	2.24	-4.34	1.13	-3.91
중앙값	4.112	-2.001	4.305	-3.117	4.337	-2.602	3.284	-2.970
최대값	6.50	0.38	5.47	-2.00	5.45	0.91	4.87	-1.16

[323]

[324] **EULAR** 반응 평가

[325] DAS28(CRP) 기반하여 분류된 EULAR(European League Against Rheumatism) 반응 평가에서 좋은 또는 중증도 반응을 보인 환자의 비율은 각 치료군 간에 비슷하게 나타났다 (표 8). DAS28(ESR) 기반하여 분류된 EULAR 반응 평가 결과 또한 각 치료군 간에 비슷했다 (표 9).

[326]

[327] [표8]

방문통계	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)
54주				
반응한 환자, 명 (%)	11 (84.6)	8 (72.7)	9 (75.0)	9 (75.0)
- 중증도 반응	7 (53.8)	3 (27.3)	6 (50.0)	3 (25.0)
- 좋은 반응	4 (30.8)	5 (45.5)	3 (25.0)	6 (50.0)

[328]

[329] [표9]

방문통계	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)
54 주				
반응한 환자, 명 (%)	11 (84.6)	9 (81.8)	9 (75.0)	9 (75.0)
- 중증도 반응	9 (69.2)	8 (72.7)	7 (58.3)	5 (41.7)
- 좋은 반응	2 (15.4)	1 (9.1)	2 (16.7)	5 (41.7)

[330]

[331] ACR20에 따른 임상적 반응 달성 환자 비율

[332] 14주에서 54주까지의 ACR20(American College of Rheumatology 20% improvement) 분류 기준에 따른 임상적 반응을 만족하는 환자 비율은 IV 코호트

와 (코호트1) SC 코호트 (코호트 2, 3, 4) 간에 비슷하게 나타났다 (표 10).

[333]

[334] [표10]

파라미터방문	코호트 1IV 3 mg/kg(N=13)	코호트 2SC 90 mg(N=11)	코호트 3SC 120 mg(N=12)	코호트 4SC 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 (100.0)
54 주	9 (69.2)	9 (81.8)	8 (66.7)	10 (83.3)

[335]

[336] 실시예 2. 류마티스 관절염(RA) 환자에서 인플릭시맙의 피하투여에 대한 모델링

[337]

[338] PK-PD 모델 구축

[339] 인플릭시맙 피하 투여 (SC)에 대한 약동 학-약력학 (PK-PD) 모델은 미래의 투여 용량 및 레지멘의 PK를 시뮬레이션할 뿐만 아니라 인플릭시맙 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 인플릭시맙 정맥 투여 데이터와 크론병(CD) 환자, 류마티스 관절염(RA) 환자 및 건강한 대상자 (Healthy volunteer)의 인플릭시맙 피하 투여 데이터를 토대로 했다 (Clinicaltrials.gov 식별기호 NCT01220518, NCT01217086, NCT02096861).

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

[341] 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.

- [342] 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 수행되었다.

[343]

- [344] 류마티스 관절염(RA) 환자에서 모델링을 위한 피하(SC) 제형의 용량 및 레지멘(regimen) 시나리오

- [345] 아래와 같은 시뮬레이션(simulation) 시나리오를 바탕으로 약동학 측면을 예측하고, 이를 토대로 유효성(efficacy) 및 안전성(safety)을 예측하여 유지량 3 mg/kg 8주 간격으로 투여하는 인플릭시맵 정맥(IV)주사 용법과 비교 평가 되었다(표 11).

[346]

- [347] [표11]

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

[348]

- [349] 류마티스 관절염 환자의 체중 별 인플릭시맵 SC 용량 용법에 대한 인플릭시맵 노출 파라미터 추정치

- [350] 인플릭시맵 SC 용량 용법에 대한 노출(exposure) 약동학 파라미터 (AUC_t , 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_t) 추정치는 약물 투여량과의 상관관계를 보여주었다 (표 12).

[351]

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	1125	SC	6.4	4.86	4.55-5.18	16904.6	1.03	1.00-1.05	17.3	0.23	0.23;0.24
		IV	1.3			16467.2			74.8		
50-60 kg	100	SC	7.8	5.77	4.48;7.44	20079.1	1.28	1.17;1.41	20.4	0.31	0.29;0.32
		IV	1.3			15688.4			66.7		
60-70 kg	100	SC	6.8	4.94	4.04;6.05	17638	1.08	1.01;1.16	18	0.31	0.29;0.32
		IV	1.4			16310.1			72.1		
70-80 kg	100	SC	5.9	4.66	3.63;5.99	15874.1	0.94	0.86;1.03	16.3	0.22	0.20;0.23
		IV	1.3			16812			76		
80-90 kg	100	SC	5.6	3.97	3.24;4.87	14770.1	0.83	0.77;0.90	15.2	0.19	0.18;0.20
		IV	1.4			17720.6			80.5		
90-100 kg	100	SC	5.9	3.11	2.52;3.84	14659.7	0.75	0.69;0.81	14.7	0.18	0.17;0.19
		IV	1.9			19596.1			80.4		

100-11 0 kg	100	SC	5.2	3.04	2.37;	13442.9	0.67	0.61;0	13.6	0.16	0.15;0
		IV	1.7		3.91	19982.3		.74			
110-12 0 kg	100	SC	4.4	3.04	2.42;	11861.8	0.61	0.57;0	12.2	0.14	0.13;0
		IV	1.5		3.83	19353.4		.66			
120-13 0 kg	100	SC	4.7	2.58	2.05;	12121.8	0.57	0.52;0	12.3	0.13	0.12;0
		IV	1.8		3.24	21419.9		.62			

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 됨CI:Confidence Interval, LS:Least Square, SD:Standard Deviation

[353]

[354] 실시예 3. 크론병(CD) 또는 궤양성 대장염(UC) 환자에서 인플릭시맵의
피하투여 시 안전성 및 치료 효능 평가

[355]

[356] 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 임상시험은 두 파트로 구성되어 있다.

[357] 파트 1은 크론병(CD) 환자에서 인플릭시맵 SC의 최적 용량을 확인하도록 설계되었으며, 22주와 30주 사이의 항정상태 농도-시간 곡선하면적 (AUC₀₋₂₄)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.

[358] 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 데이터안전성모니터링위원회 (Data Safety Monitoring Board, DSMB)에 의해 다음과 같이 결정되었다.

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

[360] ● 몸무게 80 kg 이상인 환자: 인플릭시맵 SC 240 mg 2주 간격 투여

[361]

[362] 파트 1

- [363] 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험에 등록될 수 있었다.
- [364] * 크론병 활동성 지표 (CDAI) 점수 220~450점으로 활동성 질병을 앓는 경우
- [365] * 시험약 첫 투여일 전 최소 3개월 이상 전부터 크론병을 진단받은 경우
- [366] * 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
- [367] 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험에 등록될 수 없었다.
- [368] * 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제 및/또는 다른 질병의 치료를 위해 TNF α 억제제 투여를 받은 경우
- [369] * 인플릭시맵, 다른 모든 무린 및/또는 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 환자, 또는 면역 글로불린 제품에 과민성이 있는 경우
- [370] * 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
- [371] * 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 3회를 초과하는 소장절제술을 받은 경우
- [372] 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.
- [373] 제 0주, 0일에, 모든 선정 기준에 부합하고 제외 기준 중 어디에도 해당하지 않은 환자가 임상시험에 등록되었으며, 모든 등록 환자에게 0주 및 2주에 2회에 걸쳐 1회 용량씩 인플릭시맵 IV를 투여하였다. 환자는 시험자의 재량으로 시험약에 대한 과민반응을 예방하기 위해 시험약 투여 시작 전 30~60 분 시점에 시험자 재량으로 선택된 다음과 같은 예비투약(그러나 이에 한정하지는 않음)을 받을 수 있었다 (예: 항히스타민제 [2~4 mg 클로르페니라민 등가량으로], 히드로코르티손, 파라세타몰 및/또는 진정 작용이 없는 항히스타민제 [10 mg 세티리진 등가량으로]).
- [374] 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-머캅토프린 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 (표 13).

[375]

[376] [표13]

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

[377] PFS, 사전충전 주사기

[378]

[379] 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 54 주까지 투여된다. 인플릭시맵 SC는 각 시험기관 방문 (6, 8, 10, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46, 54 주)에서는 의료인이 주사하며, 다른 모든 주 (12, 16, 18, 20, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50, 52 주)에서는 적절한 주사 기법 훈련 후 시험자가 적절하다고 결정하는 경우 환자가 인플릭시맵 SC를 자가 주사할 수 있다.

[380] 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 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 일정에 명시된 시점에 채취 및 실시 한다.

[381] 임상시험 종료 방문은 유지 단계 종료 시로부터 8주 후에 실시한다. 단, 환자가 중도에 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 8주 시점에 모든 임상시험 종료 평가를 완료하기 위한 모든 노력을 기울인다.

[382]

[383] **파트 2**

[384] 파트 2는 파트 1에서 확인 된 첫 30주에 걸친 PK, 유효성, PD 및 안전성 데이터를 포함하는 PK 모델링 보고서 데이터에 대한

독립데이터안전성모니터링위원회의 검토에 기반하여 개시될 것이다.

- [385] 환자들은 다음 기준에 모두 부합해야 본 임상시험의 파트 2에 등록될 수 있다.
- [386] 활동성 크론병 환자
- [387] * 크론병 활동성 지표 (CAAI) 점수 220~450점으로 활동성 질병을 앓는 경우
- [388] * 시험약 첫 투여일 전 최소 3개월 이상 전부터 크론병을 진단받은 경우
- [389] * 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
- [390] * 아래 항목 한 가지 이상 만족하는 경우
- [391] - 혈청 CRP (C-reactive protein) 농도가 0.5mg/dL 초과인 경우
- [392] - 분변 칼프로텍틴 농도가 100µg/g 초과인 경우
- [393] - 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
- [394] 활동성 궤양성 대장염 환자
- [395] * Total Mayo 점수 6~12 점이며, 내시경 검사 점수가 2점 이상으로 활동성 질병을 앓는 경우
- [396] * 시험약 첫 투여일 전 최소 3개월 이상 전부터 궤양성 대장염을 진단받은 경우
- [397] * 활동성 궤양성 대장염에 대한 치료를 받았으나 코르티코스테로이드 및/또는 6-머캅토피리딘 또는 아자치오프리딘 등 보편적인 치료 약제에 대해 반응을 보이지 않았거나, 내약성이 없거나 그에 대한 의학적 금기를 가지고 있는 경우
- [398] 환자들은 다음 기준 중 한 가지라도 부합되면 임상시험의 파트 2에 등록될 수 없다.
- [399] * 이전에 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료를 위해 생물학적 제제 및/또는 다른 질병의 치료를 위해 TNFα 억제제 투여를 받은 경우
- [400] * 인플릭시맵, 다른 모든 듀린 및/또는 인간 단백질의 부형제에 대해 알레르기가 있는 환자, 또는 면역 글로불린 제품에 과민성이 있는 경우
- [401] * 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 6개월 이내에 활동성 장방광, 장후복막, 장피 및 장질 누공이 있는 크론병 환자. 시험자의 견해상 임상적으로 유의한 증상이 없는 장장 누공 및 배액 문제가 없는 항문 누공은 허용됨
- [402] * 시험약 첫 투여 (제 0일) 전 3회를 초과하는 소장절제술을 받은 크론병 환자
- [403] * 스크리닝 전 2주 이내에 코르티코스테로이드 또는 5-아미노살리실산을 투여한 궤양성 대장염 환자
- [404] 파트 2는 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.

[405] 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]).

[406] 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 (표 14).

[407]

[408] [표14]

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	

[409] PFS, 사전충전 주사기

[410]

[411] 1군에 배정된 환자의 경우 추가 인플릭시맵 IV가 6주 및 이후 22주까지 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

중량은 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.

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

[413] 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.

[414] 파트 2의 임상 평가, 채혈 및 임상시험 종류 방문의 파트 1과 같은 방식으로 이루어지며 평가 일정에 명시 된 시점에 채취 및 실시 한다.

[415]

[416] 결론

[417] 3-1. 안전성 평가

[418] 이상사례의 요약

[419] 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 면역 결핍 바이러스 (HIV-1, HIV-2) 감염 상태, 신체검사 소견, 12-유도 ECG, 이상 사례 (중대한 이상 사례 포함), 특별 관심 대상 이상 사례 (주입 관련 반응/과민 반응/아나필락시스 반응[투약관련반응], 지연된 과민 반응, 주사 부위 반응, 감염 및 악성 종양), 결핵 징후 및 증상, 임상 실험실 분석, 임신 검사, 이전 및 병용 약물, 100 mm 시각 아날로그 척도 (Visual Analogue Scale, VAS) 를 이용한 국소 부위 통증 등에 대해 실시하였다.

[420] 본 연구의 누적 안전성 데이터는 30 주까지 포함되었으며, 유지 단계 (6 주에서 30 주) 동안에 치료 후 발생한 이상사례의 전반적인 요약은 표 15에 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.

- [421] 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.
- [422] 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 투약관련반응이 발생하였다.
- [423] 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.
- [424] 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.
- [425] 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.
- [426] 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.
- [427]

[428] [표15]

	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 투약관련반응 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)

[429] * 각 요약 부분에서 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.

[430]

[431] 면역원성

[432] 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 16).

[433]

[434] [표16]

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)

[435] 약어: ADA, 약물에 대한 항체; NAb, 중화 항체

- [436] * 방문 별 퍼센트는 무작위 배정된 환자의 수를 분모로 사용하여 계산되었음.
- [437] * 분모: 0 주와 6 주에 ADA 음성인 환자 수; 분자: 14 주와 30 주에 한번이라도 ADA 혹은 NAb 양성인 환자 수
- [438]
- [439] 시각 아날로그 척도(VAS)를 이용한 국소 부위 통증 평가
- [440] 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 4에서는 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 17).
- [441]

[442] [표17]

방문통계	코호트 1IV 5 mg/kg(N=13)	코호트 2SC 120 mg(N=11)	코호트 3SC 180 mg(N=12)	코호트 4SC 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

[443]

[444] 3-2. 치료 효능 평가[445] **CDAI에 의해 측정된 질병 활성도**

[446] 이차 유효성 평가 변수로 베이스라인과 비교하여 2, 6, 14, 22 및 30주의 CDAI(Crohn's disease activity index) 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.

[447] CDAI에 의해 측정된 질병 활성도의 실제 값과 베이스라인 대비 변화 값이 표

18에 요약되어 있다.

[448]

[449] [표18]

	IV 5mg/kg (N=12)		SC 120mg (N=11)		SC 180mg (N=12)		SC 240mg(N=7)	
방문 통계	실제 값	베이스 라인 대비 변화	실제 값	베이스 라인 대비 변화	실제 값	베이스 라인 대비 변화	실제 값	베이스 라인 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

[450]

[451] **CDAI-70, CDAI-100 반응 기준에 따른 반응 평가**

[452] 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 19). 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 20).

[453]

[454] [표19]

방문통계	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)

[455]

[456] [표20]

방문통계	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)

[457]

[458] 임상 관해 평가

[459] 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 21).

[460]

[461] [표21]

방문통계	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)

[462]

[463] 실시예 4. 크론병(CD) 환자에서 인플릭시맵의 피하투여에 대한 모델링

[464]

[465] PK-PD 모델 구축

[466] 실시예 2의 방법과 동일하게 수행되었다.

[467]

[468] 크론병(CD) 환자에서 모델링을 위한 피하(SC) 제형의 용량 및 레지멘(regimen) 시나리오

[469] 아래와 같은 시뮬레이션(simulation) 시나리오를 바탕으로 약동학 측면을 예측하고, 이를 토대로 유효성(efficacy) 및 안전성(safety)을 예측하여 유지량 5 mg/kg 8주 간격으로 투여하는 인플릭시맵 정맥(IV)주사 용법과 비교 평가되었다 (표 22).

[470]

[471] [표22]

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

[472]

[473] 크론병(CD) 환자의 체중 별 인플릭시맵 SC 용량 용법에 대한 인플릭시맵 노출 파라미터 추정치

[474] 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_t) 추정치는 약물 투여량과의 상관관계를 보여주었다 (표 23).

[475]

[476] [표 23]

Comparison ^(a)	N	Parameter	C _{trough}			AUC _τ			C _{max}		
			Geometric 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 (%)
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; 10.75	21721.4	0.88	0.80;0.96	18.2	0.15	0.14;0.16
		IV	1.5		24685.5			119.6			
70-80 kg	100	SC	12.3	6.68	5.26; 8.48	20668.2	0.76	0.70;0.83	17.2	0.13	0.13;0.14
		IV	1.8		27245.1			129			
80-90 kg	100	SC	11.3	6.18	4.75; 8.03	19046.9	0.67	0.61;0.74	15.9	0.12	0.11;0.13
		IV	1.8		28287.6			134.3			
90-100 kg	100	SC	11.2	4.93	3.82; 6.37	18698.2	0.6	0.55;0.66	15.5	0.11	0.10;0.12
		IV	2.3		30916.4			139.7			

100-110 kg	10 0	SC	10.3	4.64	3.59; 5.99	17331.1	0.54	0.49;0 .60	14.4	0.1	0.09;0 .10
		IV	2.2			31999.9			149		
110-120 kg	10 0	SC	9.9	4.17	3.20; 5.42	16654.4	0.5	0.45;0 .55	13.9	0.09	0.08;0 .10
		IV	2.4			33437.4			152.6		
120-130 kg	10 0	SC	9	4.43	3.33; 5.90	15388.5	0.46	0.41;0 .51	12.9	0.08	0.07;0 .09
		IV	2			33509.7			161.9		
Test: 180 mg SC at 2 weekly intervals vs Reference^(b)											
All weight	26 5	SC	19.2	11.62	9.85; 13.72	32367.4	1.34	1.26;1 .43	26.9	0.26	0.25;0 .28
		IV	1.7			24093.4			102.3		
50-60 kg	10 0	SC	23.7	12.19	9.57; 15.51	39576.4	1.57	1.44;1 .72	32.8	0.29	0.27;0 .31
		IV	1.9			25184.2			112.4		
60-70 kg	10 0	SC	19.2	12.62	9.90; 16.11	32541.4	1.32	1.20;1 .45	27.2	0.23	0.21;0 .24
		IV	1.5			24685.5			119.6		
70-80 kg	10 0	SC	18.4	10.01	7.88; 12.72	30981	1.14	1.05;1 .24	25.8	0.2	0.19;0 .21
		IV	1.8			27245.1			129		
80-90 kg	10 0	SC	16.9	9.26	7.13; 12.04	28541.7	1.01	0.92;1 .11	23.8	0.18	0.16;0 .19
		IV	1.8			28287.6			134.3		

90-100 kg	10 0	SC	16.7	7.39	5.72; 9.54	28000.4	0.91	0.82;0 .99	23.2	0.17	0.15;0 .18
		IV	2.3			30916.4			139.7		
100-110 kg	10 0	SC	15.4	6.95	5.38; 8.98	25959	0.81	0.74;0 .89	21.6	0.14	0.14;0 .16
		IV	2.2			31999.9			149		
110-120 kg	10 0	SC	14.9	6.25	4.80; 8.13	24932.8	0.75	0.68;0 .82	20.7	0.14	0.13;0 .15
		IV	2.4			33437.4			152.6		
120-130 kg	10 0	SC	13.5	6.64	4.98; 8.84	23025	0.69	0.62;0 .76	19.3	0.12	0.11;0 .13
		IV	2			33509.7			161.9		
Test: 240 mg SC at 2 weekly intervals vs Reference ^(b)											
All weight	26 5	SC	25.6	15.49	13.12 ;18.2	43143.1	1.79	1.68;1 .91	35.9	0.35	0.33;0 .37
		IV	1.7		8	24093.4			102.3		
50-60 kg	10 0	SC	31.6	16.23	12.75 ;20.6	52743.5	2.09	1.91;2 .29	43.7	0.39	0.36;0 .42
		IV	1.9		6	25184.2			112.4		
60-70 kg	10 0	SC	25.5	16.81	13.18 ;21.4	43361.1	1.76	1.60;1 .93	36.3	0.3	0.28;0 .33
		IV	1.5		4	24685.5			119.6		
70-80 kg	10 0	SC	24.5	13.34	10.50 ;16.9	41293.8	1.52	1.39;1 .65	34.4	0.27	0.25;0 .28
		IV	1.8		4	27245.1			129		

80-90 kg	10 0	SC	22.5	12.34	9.49; 16.04	38036.3	1.34	1.22;1 .48	31.7	0.24	0.22;0 .25
		IV	1.8			28287.6			134.3		
90-100 kg	10 0	SC	22.3	9.85	7.62; 12.72	37302	1.21	1.10;1 .32	31	0.22	0.21;0 .24
		IV	2.3			30916.4			139.7		
100-110 kg	10 0	SC	20.6	9.26	7.17; 11.96	34586.7	1.08	0.98;1 .19	28.8	0.19	0.18;0 .21
		IV	2.2			31999.9			149		
110-120 kg	10 0	SC	19.8	8.33	6.40; 10.83	33210.9	0.99	0.90;1 .10	27.6	0.18	0.17;0 .19
		IV	2.4			33437.4			152.6		
120-130 kg	10 0	SC	18.0	8.84	6.64; 11.78	30661.1	0.91	0.83;1 .01	25.7	0.16	0.15;0 .17
		IV	2			33509.7			161.9		

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 됨CI:Confidence Interval, LS:Least Square, SD:Standard Deviation

[477]

청구범위

- [청구항 1] 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, TNF α 관련 질환의 치료 방법으로, 환자에게 60 내지 300 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1 내지 8주 간격으로 피하 투여하는, 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
TNF α 관련 질환은 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [청구항 3] 제2항에 있어서,
TNF α 관련 질환은 류마티스 관절염인, 방법.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
환자에게 90 내지 180 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 5] 제2항에 있어서,
TNF α 관련 질환은 궤양성 대장염, 크론병, 판상 건선, 건선성 관절염 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
환자에게 120 내지 240 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
환자에게 80 내지 100 mg, 110 내지 130 mg, 170 내지 190 mg 또는 230 내지 250 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
환자에게 90 mg, 120 mg, 180 mg 또는 240 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
환자의 체중에 따라 투여량을 결정하는 단계를 추가로 포함하며, 환자의 체중이 80 kg 미만인 경우 90 내지 180 mg, 80 kg 이상인 경우 190 내지 270 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는, 방법.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,
환자에게 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 간격으로 투여하는, 방법.
- [청구항 11] 제10항에 있어서,
환자에게 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2 또는 4주 간격으로 투여하는, 방법.

- [청구항 12] 제1항에 있어서,
항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 질환 완화 항류마티스 약제 (DMARD)와 병용 투여되는, 방법.
- [청구항 13] 제12항에 있어서,
상기 질환 완화 항류마티스 약제 (DMARD)는
메토트렉세이트(Methotrexate), 레플루노미드(Leflunomide),
설파살라진(Sulfasalazine) 및
하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine)으로 이루어진 군으로부터
선택된 것인, 방법.
- [청구항 14] 제1항에 있어서,
환자는 피하 투여 전, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 적어도
1회 이상 정맥 투여 받은 환자인, 방법.
- [청구항 15] 제14항에 있어서,
환자는 1회당 1 내지 10 mg/kg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합
단편을 투여 받은 환자인, 방법.
- [청구항 16] 제14항에 있어서,
최종 정맥 투여 후, 2 내지 8주째에 최초 피하 투여가 수행되는, 방법.
- [청구항 17] 제1항에 있어서,
환자에게 피하 투여한 후, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의
최저혈중농도(C_{trough})가 3 내지 16 $\mu\text{g/mL}$ 로 유지되는, 방법.
- [청구항 18] 제1항에 있어서,
환자에게 피하 투여한 후, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의
최저혈중농도(C_{trough})가 9 내지 32 $\mu\text{g/mL}$ 로 유지되는, 방법.
- [청구항 19] 제1항에 있어서,
피하 투여 후 환자는 하기 특성 중 하나 이상을 가지는, 방법:
a) DAS28(Disease Activity Score in 28 joints)이 적어도 2.0 이상 감소; 또는
b) CDAI(Crohn's disease activity index)가 적어도 70 이상 감소.
- [청구항 20] 제1항에 있어서,
피하 투여 전 환자는 하기 특성 중 하나 이상을 가지는, 방법:
a) 메토트렉세이트를 포함하는 질환 완화 항류마티스
약제(disease-modifying anti rheumatic drugs, DMARD)에 대한 반응이
불충분한 환자;
b) 기존에 메토트렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 환자;
c) 보편적인 치료에 적절한 반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및
염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 환자; 또는
d) 메토트렉세이트, 시클로스포린(Cyclosporine) 또는
피부광화학요법(psoralen ultraviolet A therapy, PUVA)을 포함하는 전신적
요법에 반응하지 않거나, 금기이거나, 불내성을 지닌 환자.

- [청구항 21] 제1항에 있어서,
피하 투여 전 환자는 하기 특성 중 하나 이상을 가지는, 방법:
a) 코르티코스테로이드제(Corticosteroid), 6-머캅토피린(6-Mercaptopurine), 아자치오프린(Azathioprine) 또는 면역억제제의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 환자; 또는
b) 항생제, 배출법, 또는 면역억제 치료를 포함하는 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 환자.
- [청구항 22] 제1항에 있어서,
항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,
서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변영역; 및
서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 것인, 방법.
- [청구항 23] 제1항에 있어서,
항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,
서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변영역; 및
서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 것인, 방법.
- [청구항 24] 제1항에 있어서,
항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,
서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및
서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 것인, 방법.
- [청구항 25] 제1항에 있어서,
항-TNF α 항체는 인플릭시맙인, 방법.
- [청구항 26] 제1항에 있어서,
항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물은 (A) 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편 90 내지 180 mg/ml; (B) 폴리소르베이트 0.02 내지 0.1 % (w/v); (C) 소르비톨 1 내지 10 % (w/v); 및 (D) 아세테이트를 포함하는 완충제 1 내지 50 mM을 포함하는, 방법.
- [청구항 27] 제1항에 있어서,
항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물은 프리-필드 시린지(pre-filled syringe) 또는 자동 주사기(auto-injector)에 충전되어 환자에게 투여되는, 방법.
- [청구항 28] 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 TNF α 관련 질환

치료용 약제학적 조성물로,

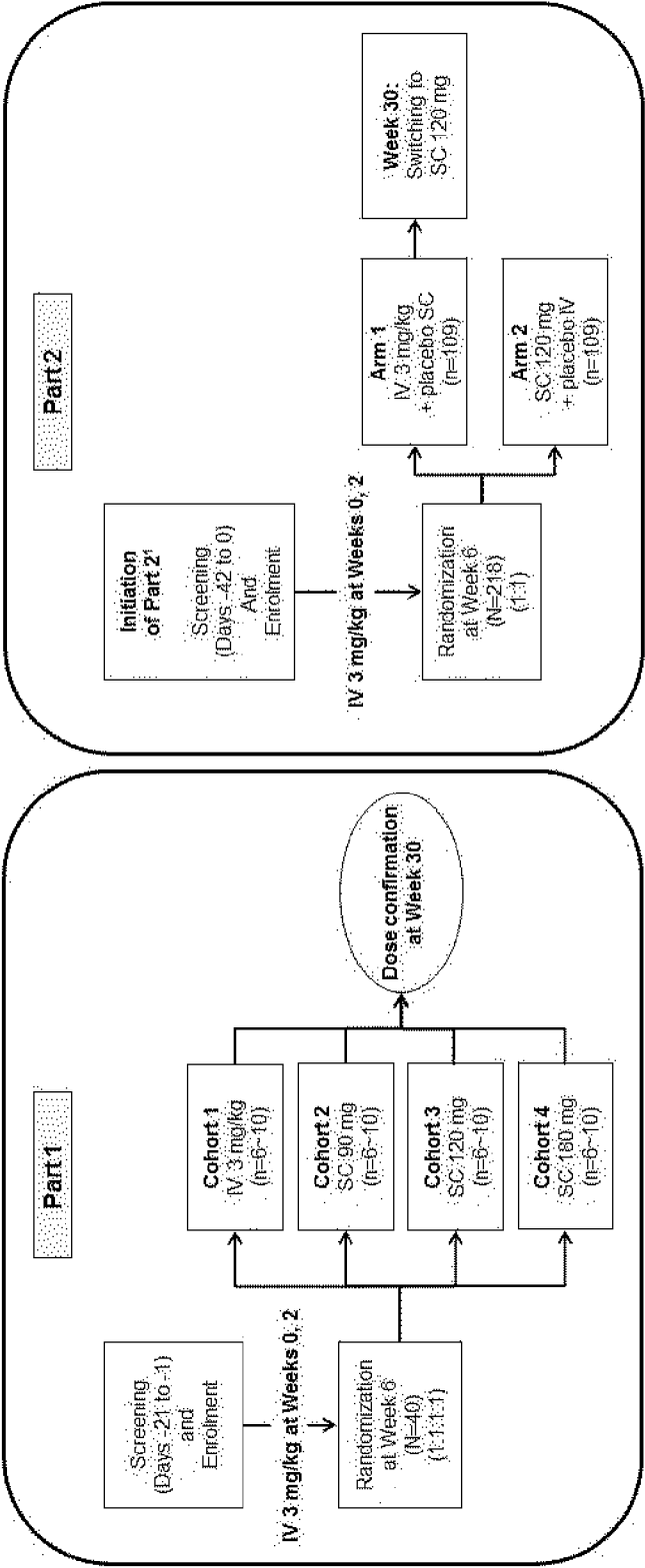
60 내지 300 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1 내지 8주 간격으로 피하 투여하는, TNF α 관련 질환 치료용 약제학적 조성물.

[청구항 29] (a) 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물;
및

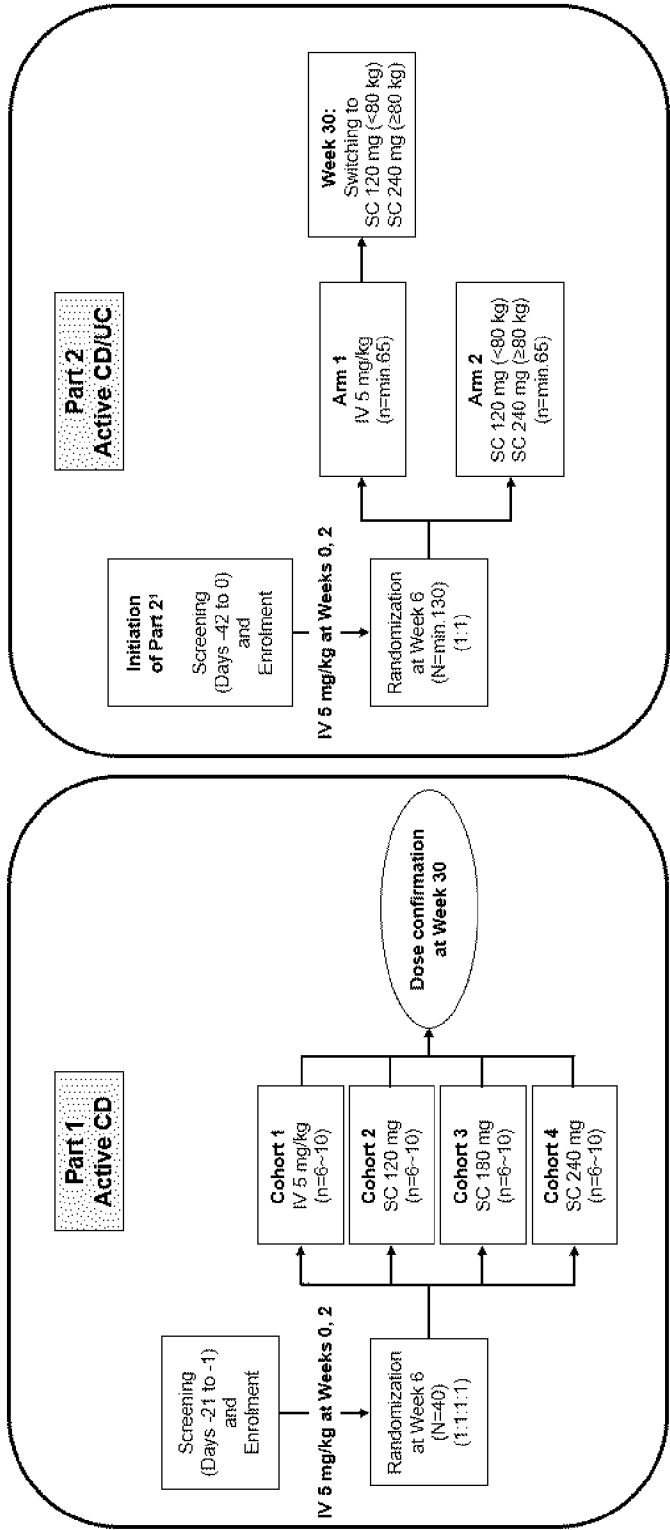
(b) TNF α 관련 질환 환자의 치료를 위해, 60 내지 300 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1 내지 8주 간격으로 피하 투여할 것을 지시하는 지침을 포함하는 키트.

[청구항 30] 환자에게 투여되어 TNF α 관련 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도로,
60 내지 300 mg 용량의 항-TNF α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 1 내지 8주 간격으로 피하 투여 되는 용도.

[도1]



[도2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/009998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 16/24(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 47/14(2006.01)i, A61K 47/26(2006.01)i, A61K 47/18(2006.01)i, A61K 39/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K 16/24; A61K 39/395; A61K 47/18; A61K 9/08; A61P 1/00; A61P 19/02; C12N 5/07; A61K 9/00; A61K 47/14; A61K 47/26; A61K 39/00

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

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: anti-TNF α antibody, composition for treatment, capacity

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2010-0075698 A (ABBOTT BIOTECHNOLOGY LTD.) 02 July 2010 See claims 1-4 and 9; paragraphs [0133]-[0136].	28-30
X	KR 10-2013-0108477 A (ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD.) 02 October 2013 See claims 68 and 80.	28-30
A	KR 10-2010-0106631 A (ABBOTT BIOTECHNOLOGY LTD.) 01 October 2010 See claims 12, 17 and 18.	28-30
A	KR 10-2013-0135266 A (ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD.) 10 December 2013 See claims 22, 24 and 26.	28-30
A	KR 10-2014-0054085 A (GLAXO GROUP LIMITED) 08 May 2014 See claims 1-9.	28-30
A	KR 10-2015-0110659 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 02 October 2015 See claims 1, 20-21 and 24.	28-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 DECEMBER 2018 (05.12.2018)

Date of mailing of the international search report

05 DECEMBER 2018 (05.12.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR



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

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/009998

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

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

1. ☒ Claims Nos.: **1-27**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-27 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0075698 A	02/07/2010	AR 034429 A1	25/02/2004
		AR 077572 A2	07/09/2011
		AR 090099 A2	22/10/2014
		AU 2002-314922 B2	15/05/2008
		AU 2002-314922 C1	09/11/2017
		AU 2008-202001 A1	29/05/2008
		AU 2008-202001 B2	22/09/2011
		AU 2011-218743 A1	22/09/2011
		AU 2011-218743 B2	06/09/2012
		AU 2012-209040 A1	23/08/2012
		AU 2012-209040 B2	06/04/2017
		AU 2013-204357 A1	09/05/2013
		AU 2013-204357 B2	30/03/2017
		AU 2013-204359 A1	09/05/2013
		AU 2013-204359 B2	06/04/2017
		AU 2017-201562 A1	23/03/2017
		BG 108514 A	30/04/2005
		BG 111719 A	30/06/2014
		BG 66459 B1	31/10/2014
		BR 0206289 A	30/11/2004
		CA 2385745 A1	08/12/2002
		CA 2385745 C	17/02/2015
		CA 2817619 A1	08/12/2002
		CA 2868614 A1	08/12/2002
		CN 101574520 A	11/11/2009
		CN 103110944 A	22/05/2013
		CN 103495165 A	08/01/2014
		CN 105412922 A	23/03/2016
		CN 1638796 A	13/07/2005
		CY 1113774 T1	27/07/2016
		CZ 20040020 A3	12/01/2005
		DK 1406656 T3	15/04/2013
		DK 2940044 T3	20/02/2017
		EC SP034867 A	28/01/2004
		EP 1406656 A2	14/04/2004
		EP 1406656 B1	09/01/2013
		EP 2324851 A1	25/05/2011
		EP 2359855 A2	24/08/2011
		EP 2359855 A3	02/11/2011
		EP 2359855 A9	20/06/2012
		EP 2364731 A2	14/09/2011
		EP 2364731 A3	02/11/2011
		EP 2364731 A9	20/06/2012
		EP 2940044 A1	04/11/2015
		EP 2940044 B1	16/11/2016
		EP 2940044 B8	18/01/2017
		EP 3190124 A1	12/07/2017
		ES 2400458 T3	10/04/2013
		ES 2612436 T3	16/05/2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		HK 1065471 A1	13/09/2013
		HU 0600688 A2	28/11/2006
		HU 0600688 A3	28/09/2012
		IL 158831 A	12/05/2004
		IL 212419 A	30/06/2011
		IL 212419 B	31/03/2015
		IL 222495 A	29/11/2012
		IL 222495 B	31/03/2015
		JP 2005-517629 A	16/06/2005
		JP 2009-167193 A	30/07/2009
		JP 2012-184242 A	27/09/2012
		JP 2013-100311 A	23/05/2013
		JP 2015-003922 A	08/01/2015
		JP 2015-166389 A	24/09/2015
		JP 2017-031213 A	09/02/2017
		JP 5832952 B2	16/12/2015
		JP 6074462 B2	01/02/2017
		JP 6302529 B2	28/03/2018
		KR 10-1142825 B1	08/05/2012
		KR 10-1282807 B1	05/07/2013
		KR 10-1497363 B1	03/03/2015
		KR 10-1715028 B1	10/03/2017
		KR 10-2004-0030661 A	09/04/2004
		KR 10-2008-0089681 A	07/10/2008
		KR 10-2009-0035746 A	10/04/2009
		KR 10-2011-0039505 A	18/04/2011
		KR 10-2012-0139851 A	27/12/2012
		KR 10-2014-0012210 A	29/01/2014
		KR 10-2016-0096222 A	12/08/2016
		LT 2940044 T	10/01/2017
		MX 341001 B	03/08/2016
		MX PA03011316 A	06/12/2004
		NO 20035426 A	03/02/2004
		NO 20120288 A	03/02/2004
		NO 334490 B1	17/03/2014
		NZ 529574 A	26/05/2006
		NZ 545649 A	30/04/2009
		NZ 560792 A	25/09/2009
		NZ 573478 A	25/02/2011
		NZ 586063 A	24/02/2012
		NZ 596878 A	26/07/2013
		PE 00652003 A1	12/02/2003
		PE 09992016 A1	08/10/2016
		PH 12013500297 A1	07/09/2015
		PL 215861 B1	28/02/2014
		PL 217217 B1	30/06/2014
		PL 217666 B1	29/08/2014
		PL 217702 B1	29/08/2014
		PL 366694 A1	07/02/2005
		PL 394085 A1	04/07/2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		PL 399491 A1	08/10/2012
		PL 399548 A1	05/11/2012
		PT 1406656 E	25/03/2013
		PT 2940044 T	12/01/2017
		SA 2257 B1	19/08/2009
		SI 1406656 T1	30/04/2013
		SI 2940044 T1	31/03/2017
		SI EP1406656 T1	30/04/2013
		SI EP2940044 T1	31/03/2017
		SK 16462003 A3	03/08/2004
		SK 288509 B6	03/11/2017
		TW 201332570 A	16/08/2013
		TW 1473622 B	21/02/2015
		US 2003-0235585 A1	25/12/2003
		US 2012-0177596 A1	12/07/2012
		US 2013-0004507 A1	03/01/2013
		US 2014-0186368 A1	03/07/2014
		US 2014-0271637 A1	18/09/2014
		US 2014-0322232 A1	30/10/2014
		US 2015-0017175 A1	15/01/2015
		US 2015-0023982 A1	22/01/2015
		US 2015-0071939 A1	12/03/2015
		US 2015-0071945 A1	12/03/2015
		US 2015-0079101 A1	19/03/2015
		US 2015-0165023 A1	18/06/2015
		US 2015-0175691 A1	25/06/2015
		US 2015-0246968 A1	03/09/2015
		US 2016-0280777 A1	29/09/2016
		US 8889135 B2	18/11/2014
		US 8911737 B2	16/12/2014
		US 8974790 B2	10/03/2015
		US 8992926 B2	31/03/2015
		US 9017680 B2	28/04/2015
		US 9073987 B2	07/07/2015
		US 9546212 B2	17/01/2017
		WO 02-100330 A2	19/12/2002
		WO 2002-100330 A3	12/02/2004
		WO 2002-100330 A9	21/06/2007
		ZA 200308861 B	13/09/2004
KR 10-2013-0108477 A	02/10/2013	AR 040603 A1	13/04/2005
		AR 045710 A1	09/11/2005
		AR 077474 A2	31/08/2011
		AR 077573 A2	07/09/2011
		AR 098173 A2	04/05/2016
		AT 517632 T	15/08/2011
		AU 2003-267999 A1	09/02/2004
		AU 2003-267999 B2	11/03/2010
		AU 2003-301522 A1	13/05/2004
		AU 2003-301522 B2	08/07/2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		AU 2003-301522 B8	05/08/2010
		AU 2005-244261 A1	24/11/2005
		AU 2005-244261 B2	22/09/2011
		AU 2006-246721 A1	23/11/2006
		AU 2006-246721 B2	13/12/2012
		AU 2007-269791 A1	10/01/2008
		AU 2007-269791 B2	03/10/2013
		AU 2010-200708 A1	18/03/2010
		AU 2010-200708 B2	05/04/2012
		AU 2010-206042 A1	19/08/2010
		AU 2010-206042 B2	13/12/2012
		AU 2011-218744 A1	22/09/2011
		AU 2011-218744 B2	20/09/2012
		AU 2012-203853 A1	19/07/2012
		AU 2012-203853 B2	03/09/2015
		AU 2012-213946 A1	06/09/2012
		AU 2012-213946 A8	13/09/2012
		AU 2012-213946 B2	16/07/2015
		AU 2012-254978 A1	13/12/2012
		AU 2012-254978 B2	11/08/2016
		AU 2012-254978 C1	01/06/2017
		AU 2012-258373 A1	13/12/2012
		AU 2013-203670 A1	02/05/2013
		AU 2013-203672 A1	02/05/2013
		AU 2013-203672 B2	28/04/2016
		AU 2013-204147 A1	02/05/2013
		AU 2013-204147 B2	03/09/2015
		AU 2013-204153 A1	02/05/2013
		AU 2013-204275 A1	09/05/2013
		AU 2013-204275 B2	22/12/2016
		AU 2013-204472 A1	09/05/2013
		AU 2013-204472 B2	22/12/2016
		AU 2015-215873 A1	10/09/2015
		AU 2015-215873 A8	17/09/2015
		AU 2016-202154 A1	28/04/2016
		AU 2016-202154 B2	30/11/2017
		AU 2017-201666 A1	30/03/2017
		AU 2017-268678 A1	21/12/2017
		BR 0312785 A	30/08/2005
		BR 0315597 A	06/09/2005
		BR P10509326 A	04/09/2007
		BR P10610058 A2	25/05/2010
		BR P10713802 A2	06/11/2012
		CA 2493067 A1	29/01/2004
		CA 2497909 A1	06/05/2004
		CA 2504868 A1	26/09/2005
		CA 2504868 C	29/11/2016
		CA 2564435 A1	10/10/2007
		CA 2608728 A1	23/11/2006
		CA 2651992 A1	10/01/2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		CA 2800126 A1	29/01/2004
		CA 2803741 A1	29/01/2004
		CA 2847142 A1	26/09/2005
		CA 2847142 C	07/04/2015
		CA 2847331 A1	26/09/2005
		CA 2880296 A1	29/01/2004
		CA 2885759 A1	10/01/2008
		CA 2890586 A1	29/01/2004
		CA 2898009 A1	23/11/2006
		CA 2898009 C	27/03/2018
		CA 2903138 A1	23/11/2006
		CA 2950817 A1	10/01/2008
		CA 2950817 C	24/07/2018
		CA 2970891 A1	26/09/2005
		CN 101484199 A	15/07/2009
		CN 101484199 B	25/06/2014
		CN 101500607 A	05/08/2009
		CN 101500607 B	27/11/2013
		CN 101745112 A	23/06/2010
		CN 102614512 A	01/08/2012
		CN 102755646 A	31/10/2012
		CN 102764436 A	07/11/2012
		CN 102961746 A	13/03/2013
		CN 102961746 B	15/06/2016
		CN 103203019 A	17/07/2013
		CN 103251945 A	21/08/2013
		CN 103316402 A	25/09/2013
		CN 103316403 A	25/09/2013
		CN 103316403 B	24/05/2017
		CN 103623408 A	12/03/2014
		CN 105106951 A	02/12/2015
		CN 105148273 A	16/12/2015
		CN 107243099 A	13/10/2017
		CN 1732015 A	08/02/2006
		CY 1113524 T1	22/06/2016
		CY 1116323 T1	08/02/2017
		CY 1118564 T1	12/07/2017
		DK 1578439 T3	31/10/2011
		DK 1737491 T3	06/02/2017
		DK 1944322 T3	22/06/2015
		EP 1542720 A2	22/06/2005
		EP 1578439 A2	28/09/2005
		EP 1578439 A4	26/04/2006
		EP 1578439 B1	27/07/2011
		EP 1737491 A2	03/01/2007
		EP 1737491 B1	02/11/2016
		EP 1885397 A2	13/02/2008
		EP 1944322 A2	16/07/2008
		EP 1944322 A3	17/12/2008
		EP 1944322 B1	11/03/2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 2007426 A2	31/12/2008
		EP 2010213 A2	07/01/2009
		EP 2010214 A2	07/01/2009
		EP 2010215 A2	07/01/2009
		EP 2012586 A2	14/01/2009
		EP 2012824 A2	14/01/2009
		EP 2043711 A2	08/04/2009
		EP 2152318 A2	17/02/2010
		EP 2295071 A1	16/03/2011
		EP 2298810 A2	23/03/2011
		EP 2298810 A3	03/08/2011
		EP 2332565 A1	15/06/2011
		EP 2335731 A2	22/06/2011
		EP 2335731 A3	26/10/2011
		EP 2335732 A2	22/06/2011
		EP 2335732 A3	26/10/2011
		EP 2336182 A1	22/06/2011
		EP 2338516 A2	29/06/2011
		EP 2338516 A3	26/10/2011
		EP 2371859 A2	05/10/2011
		EP 2371859 A3	28/12/2011
		EP 2500037 A2	19/09/2012
		EP 2500037 A3	24/10/2012
		EP 2666472 A2	27/11/2013
		EP 2666472 A3	02/04/2014
		EP 2666478 A2	27/11/2013
		EP 2666478 A3	22/10/2014
		EP 2666479 A2	27/11/2013
		EP 2666479 A3	26/03/2014
		EP 2666480 A2	27/11/2013
		EP 2666480 A3	30/07/2014
		EP 2703010 A2	05/03/2014
		EP 2703010 A3	06/08/2014
		EP 2708242 A2	19/03/2014
		EP 2708242 A3	26/03/2014
		EP 2942359 A1	11/11/2015
		ES 2370351 T3	14/12/2011
		ES 2535365 T3	08/05/2015
		ES 2611286 T3	08/05/2017
		HK 1104454 A1	11/08/2017
		HK 1121463 A1	18/12/2015
		HK 1133397 A1	08/08/2014
		HK 1215265 A1	19/08/2016
		HU E031558 T2	28/07/2017
		IL 178430 A	11/02/2007
		IL 178430 B	24/09/2015
		IL 187017 A	09/02/2008
		IL 195235 A	03/08/2009
		IL 195235 B	28/05/2014
		IL 210090 A	31/07/2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		IL 210091 A	31/07/2011
		IL 210091 B	31/05/2015
		IL 213400 A	31/07/2011
		IL 215312 A	30/11/2011
		IL 215312 B	31/05/2015
		IL 220192 A	31/07/2012
		IL 220192 B	31/08/2017
		IL 221300 A	24/09/2012
		IL 221300 B	29/02/2016
		IL 221301 A	24/09/2012
		IL 225938 A	27/06/2013
		IL 239312 A	30/07/2015
		IL 240740 A	29/10/2015
		IL 244058 A	21/04/2016
		JP 2006-506465 A	23/02/2006
		JP 2006-507286 A	02/03/2006
		JP 2008-502596 A	31/01/2008
		JP 2008-545662 A	18/12/2008
		JP 2009-542334 A	03/12/2009
		JP 2010-209070 A	24/09/2010
		JP 2012-021001 A	02/02/2012
		JP 2012-046524 A	08/03/2012
		JP 2012-211138 A	01/11/2012
		JP 2013-034869 A	21/02/2013
		JP 2013-056892 A	28/03/2013
		JP 2014-208026 A	06/11/2014
		JP 2015-013869 A	22/01/2015
		JP 2015-028040 A	12/02/2015
		JP 2015-142747 A	06/08/2015
		JP 2015-157821 A	03/09/2015
		JP 2015-221798 A	10/12/2015
		JP 2016-039906 A	24/03/2016
		JP 2016-155801 A	01/09/2016
		JP 2017-185255 A	12/10/2017
		JP 2017-197547 A	02/11/2017
		JP 5535623 B2	02/07/2014
		JP 5594803 B2	24/09/2014
		JP 5676386 B2	25/02/2015
		JP 5748317 B2	15/07/2015
		JP 5757495 B2	29/07/2015
		JP 5758860 B2	05/08/2015
		JP 5913422 B2	11/05/2016
		JP 6133949 B2	24/05/2017
		JP 6145434 B2	14/06/2017
		KR 10-1282801 B1	15/07/2013
		KR 10-1283877 B1	08/07/2013
		KR 10-1378873 B1	28/03/2014
		KR 10-1396797 B1	26/05/2014
		KR 10-1440795 B1	22/09/2014
		KR 10-1465456 B1	27/11/2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0106631 A	01/10/2010	KR 10-2005-0042466 A	09/05/2005
		KR 10-2005-0083805 A	26/08/2005
		KR 10-2007-0012701 A	26/01/2007
		KR 10-2008-0011665 A	05/02/2008
		KR 10-2009-0025305 A	10/03/2009
		KR 10-2011-0000757 A	05/01/2011
		KR 10-2011-0027851 A	16/03/2011
		KR 10-2012-0013443 A	14/02/2012
		KR 10-2012-0034749 A	12/04/2012
		KR 10-2012-0112503 A	11/10/2012
		KR 10-2012-0137421 A	20/12/2012
		KR 10-2013-0001318 A	03/01/2013
		KR 10-2013-0086254 A	31/07/2013
		KR 10-2014-0058649 A	14/05/2014
		KR 10-2014-0117697 A	07/10/2014
		KR 10-2015-0043568 A	22/04/2015
		KR 10-2015-0055116 A	20/05/2015
		KR 10-2016-0079933 A	06/07/2016
		KR 10-2017-0036138 A	31/03/2017
		KR 10-2017-0143008 A	28/12/2017
		KR 10-2018-0094148 A	22/08/2018
		LT 1737491 T	27/12/2016
		MX 342777 B	12/10/2016
		MX PA06011677 A	23/01/2007
		AR 039656 A1	02/03/2005
		AR 077473 A2	31/08/2011
		AU 2003-278692 A1	23/01/2004
		AU 2003-278692 B2	09/04/2009
		AU 2009-200817 A1	26/03/2009
		BR 0306444 A	26/10/2004
		CA 2385777 A1	14/10/2003
		CN 101890163 A	24/11/2010
		EP 1501545 A2	02/02/2005
		EP 2196218 A2	16/06/2010
		EP 2196218 A3	07/07/2010
		EP 2347766 A1	27/07/2011
		IL 164759 A	18/12/2005
		IL 209010 A	31/01/2011
		JP 2005-523946 A	11/08/2005
		JP 2010-248199 A	04/11/2010
		KR 10-2005-0016366 A	21/02/2005
		MX PA04010498 A	13/12/2004
		NZ 560793 A	27/11/2009
		PE 04742004 A1	12/08/2004
		PL 373333 A1	22/08/2005
		TW 200401647 A	01/02/2004
		TW 201138826 A	16/11/2011
		TW I353851 B	11/12/2011
		US 2003-0206898 A1	06/11/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

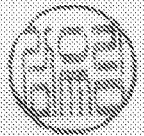
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2013-0135266 A	10/12/2013	UY 27780 A1	28/11/2003
		WO 2004-004633 A2	15/01/2004
		WO 2004-004633 A3	10/06/2004
		ZA 200408509 B	28/06/2006
KR 10-2013-0135266 A	10/12/2013	AU 2011-325974 A1	09/05/2013
		AU 2011-325974 B2	27/10/2016
		AU 2016-202136 A1	28/04/2016
		BR 112013011699 A2	29/09/2015
		CA 2789907 A1	11/05/2013
		CA 2815689 A1	18/05/2012
		CA 2815689 C	22/11/2016
		CN 103458926 A	18/12/2013
		CN 103458926 B	26/10/2016
		CN 105854016 A	17/08/2016
		CY 1118373 T1	28/06/2017
		DK 2637690 T3	02/01/2017
		EP 2637690 A2	18/09/2013
		EP 2637690 B1	21/09/2016
		ES 2601202 T3	14/02/2017
		HK 1189162 A1	23/06/2017
		HR P20161753 T1	10/02/2017
		HU E029457 T2	28/02/2017
		IL 226217 A	31/07/2013
		IL 226217 B	31/08/2017
		JP 2013-543868 A	09/12/2013
		JP 2016-128466 A	14/07/2016
		JP 2016-172740 A	29/09/2016
		JP 5919606 B2	18/05/2016
		JP 6062582 B2	18/01/2017
		LT 2637690 T	25/10/2016
		ME 02506 B	20/02/2017
		MX 2013005341 A	05/07/2013
		MX 344727 B	05/01/2017
		NZ 609469 A	27/02/2015
		PL 2637690 T3	31/03/2017
		PT 2637690 T	27/12/2016
		RS 55385 B1	31/03/2017
		RU 2013126655 A	20/12/2014
		RU 2639386 C2	21/12/2017
		SG 190069 A1	28/06/2013
		SG 2014015069 A	30/07/2014
		SI 2637690 T1	30/11/2016
		SM T201600443 B	10/01/2017
		TW 201244736 A	16/11/2012
		TW 201641119 A	01/12/2016
		TW I603739 B	01/11/2017
		TW I606840 B	01/12/2017
		US 2012-0263731 A1	18/10/2012
		US 2014-0377275 A1	25/12/2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0054085 A	08/05/2014	US 2016-0017030 A1	21/01/2016
		US 8821865 B2	02/09/2014
		WO 2012-065072 A2	18/05/2012
		WO 2012-065072 A3	26/07/2012
		ZA 201406542 B	30/09/2015
KR 10-2014-0054085 A	08/05/2014	AU 2012-285786 A1	06/02/2014
		AU 2012-285786 B2	12/05/2016
		BR 112014000341 A2	14/02/2017
		CA 2841105 A1	24/01/2013
		CL 2014000134 A1	25/07/2014
		CN 103748110 A	23/04/2014
		CO 6862106 A2	10/02/2014
		CR 20140029 A	05/03/2014
		DO P2014000007 A	30/04/2014
		EA 201391789 A1	30/06/2014
		EP 2734548 A2	28/05/2014
		EP 2734548 B1	17/08/2016
		EP 3009450 A1	20/04/2016
		ES 2600854 T3	13/02/2017
		IL 229957 A	27/02/2014
		JP 2014-524748 A	25/09/2014
		MA 35345 B1	01/08/2014
		MX 2014000739 A	19/02/2014
		NZ 618897 A	26/02/2016
		PE 16602014 A1	21/11/2014
		SG 10201601154 A	30/03/2016
		US 2013-0243764 A1	19/09/2013
		WO 2013-011076 A2	24/01/2013
		WO 2013-011076 A3	04/04/2013
		ZA 201400062 B	30/08/2017
KR 10-2015-0110659 A	02/10/2015	AU 2014-209994 A1	13/08/2015
		AU 2014-209994 B2	16/03/2017
		BR 112015017619 A2	21/11/2017
		CA 2898262 A1	31/07/2014
		CN 105051064 A	11/11/2015
		EP 2948473 A1	02/12/2015
		JP 2016-505633 A	25/02/2016
		RU 2015130100 A	03/03/2017
		US 2015-0368333 A1	24/12/2015
		WO 2014-114651 A1	31/07/2014
		WO 2014-114651 A9	19/05/2016

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07K 16/24(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 47/14(2006.01)i, A61K 47/26(2006.01)i, A61K 47/18(2006.01)i, A61K 39/00(2006.01)i																							
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07K 16/24; A61K 39/395; A61K 47/18; A61K 9/08; A61P 1/00; A61P 19/02; C12N 5/07; A61K 9/00; A61K 47/14; A61K 47/26; A61K 39/00 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 항-TNF α 항체, 치료용 조성물, 용량																							
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KR 10-2010-0075698 A (애보트 바이오테크놀로지 리미티드) 2010.07.02 청구항 1-4 및 9; 단락 [0133]-[0136] 참조.</td> <td>28-30</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>KR 10-2013-0108477 A (애브비 바이오테크놀로지 리미티드) 2013.10.02 청구항 68 및 80 참조.</td> <td>28-30</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2010-0106631 A (애보트 바이오테크놀로지 리미티드) 2010.10.01 청구항 12, 17 및 18 참조.</td> <td>28-30</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2013-0135266 A (애브비 바이오테크놀로지 리미티드) 2013.12.10 청구항 22, 24 및 26 참조.</td> <td>28-30</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2014-0054085 A (글락소 그룹 리미티드) 2014.05.08 청구항 1-9 참조.</td> <td>28-30</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2015-0110659 A (글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드) 2015.10.02 청구항 1, 20-21 및 24 참조.</td> <td>28-30</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X	KR 10-2010-0075698 A (애보트 바이오테크놀로지 리미티드) 2010.07.02 청구항 1-4 및 9; 단락 [0133]-[0136] 참조.	28-30	X	KR 10-2013-0108477 A (애브비 바이오테크놀로지 리미티드) 2013.10.02 청구항 68 및 80 참조.	28-30	A	KR 10-2010-0106631 A (애보트 바이오테크놀로지 리미티드) 2010.10.01 청구항 12, 17 및 18 참조.	28-30	A	KR 10-2013-0135266 A (애브비 바이오테크놀로지 리미티드) 2013.12.10 청구항 22, 24 및 26 참조.	28-30	A	KR 10-2014-0054085 A (글락소 그룹 리미티드) 2014.05.08 청구항 1-9 참조.	28-30	A	KR 10-2015-0110659 A (글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드) 2015.10.02 청구항 1, 20-21 및 24 참조.	28-30
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																					
X	KR 10-2010-0075698 A (애보트 바이오테크놀로지 리미티드) 2010.07.02 청구항 1-4 및 9; 단락 [0133]-[0136] 참조.	28-30																					
X	KR 10-2013-0108477 A (애브비 바이오테크놀로지 리미티드) 2013.10.02 청구항 68 및 80 참조.	28-30																					
A	KR 10-2010-0106631 A (애보트 바이오테크놀로지 리미티드) 2010.10.01 청구항 12, 17 및 18 참조.	28-30																					
A	KR 10-2013-0135266 A (애브비 바이오테크놀로지 리미티드) 2013.12.10 청구항 22, 24 및 26 참조.	28-30																					
A	KR 10-2014-0054085 A (글락소 그룹 리미티드) 2014.05.08 청구항 1-9 참조.	28-30																					
A	KR 10-2015-0110659 A (글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드) 2015.10.02 청구항 1, 20-21 및 24 참조.	28-30																					
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																							
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																							
국제조사의 실제 완료일 2018년 12월 05일 (05.12.2018)		국제조사보고서 발송일 2018년 12월 05일 (05.12.2018)																					
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516 																					

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

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

1. ☒ 청구항: 1-27
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 1-27은 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

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

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

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

이의신청에
관한 기재

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

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2010-0075698 A	2010/07/02	AR 034429 A1	2004/02/25
		AR 077572 A2	2011/09/07
		AR 090099 A2	2014/10/22
		AU 2002-314922 B2	2008/05/15
		AU 2002-314922 C1	2017/11/09
		AU 2008-202001 A1	2008/05/29
		AU 2008-202001 B2	2011/09/22
		AU 2011-218743 A1	2011/09/22
		AU 2011-218743 B2	2012/09/06
		AU 2012-209040 A1	2012/08/23
		AU 2012-209040 B2	2017/04/06
		AU 2013-204357 A1	2013/05/09
		AU 2013-204357 B2	2017/03/30
		AU 2013-204359 A1	2013/05/09
		AU 2013-204359 B2	2017/04/06
		AU 2017-201562 A1	2017/03/23
		BG 108514 A	2005/04/30
		BG 111719 A	2014/06/30
		BG 66459 B1	2014/10/31
		BR 0206289 A	2004/11/30
		CA 2385745 A1	2002/12/08
		CA 2385745 C	2015/02/17
		CA 2817619 A1	2002/12/08
		CA 2868614 A1	2002/12/08
		CN 101574520 A	2009/11/11
		CN 103110944 A	2013/05/22
		CN 103495165 A	2014/01/08
		CN 105412922 A	2016/03/23
		CN 1638796 A	2005/07/13
		CY 1113774 T1	2016/07/27
		CZ 20040020 A3	2005/01/12
		DK 1406656 T3	2013/04/15
		DK 2940044 T3	2017/02/20
		EC SP034867 A	2004/01/28
		EP 1406656 A2	2004/04/14
		EP 1406656 B1	2013/01/09
		EP 2324851 A1	2011/05/25
		EP 2359855 A2	2011/08/24
		EP 2359855 A3	2011/11/02
		EP 2359855 A9	2012/06/20
		EP 2364731 A2	2011/09/14
		EP 2364731 A3	2011/11/02
		EP 2364731 A9	2012/06/20
		EP 2940044 A1	2015/11/04
		EP 2940044 B1	2016/11/16
		EP 2940044 B8	2017/01/18
		EP 3190124 A1	2017/07/12
		ES 2400458 T3	2013/04/10
		ES 2612436 T3	2017/05/16

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		HK 1065471 A1	2013/09/13
		HU 0600688 A2	2006/11/28
		HU 0600688 A3	2012/09/28
		IL 158831 A	2004/05/12
		IL 212419 A	2011/06/30
		IL 212419 B	2015/03/31
		IL 222495 A	2012/11/29
		IL 222495 B	2015/03/31
		JP 2005-517629 A	2005/06/16
		JP 2009-167193 A	2009/07/30
		JP 2012-184242 A	2012/09/27
		JP 2013-100311 A	2013/05/23
		JP 2015-003922 A	2015/01/08
		JP 2015-166389 A	2015/09/24
		JP 2017-031213 A	2017/02/09
		JP 5832952 B2	2015/12/16
		JP 6074462 B2	2017/02/01
		JP 6302529 B2	2018/03/28
		KR 10-1142825 B1	2012/05/08
		KR 10-1282807 B1	2013/07/05
		KR 10-1497363 B1	2015/03/03
		KR 10-1715028 B1	2017/03/10
		KR 10-2004-0030661 A	2004/04/09
		KR 10-2008-0089681 A	2008/10/07
		KR 10-2009-0035746 A	2009/04/10
		KR 10-2011-0039505 A	2011/04/18
		KR 10-2012-0139851 A	2012/12/27
		KR 10-2014-0012210 A	2014/01/29
		KR 10-2016-0096222 A	2016/08/12
		LT 2940044 T	2017/01/10
		MX 341001 B	2016/08/03
		MX PA03011316 A	2004/12/06
		NO 20035426 A	2004/02/03
		NO 20120288 A	2004/02/03
		NO 334490 B1	2014/03/17
		NZ 529574 A	2006/05/26
		NZ 545649 A	2009/04/30
		NZ 560792 A	2009/09/25
		NZ 573478 A	2011/02/25
		NZ 586063 A	2012/02/24
		NZ 596878 A	2013/07/26
		PE 00652003 A1	2003/02/12
		PE 09992016 A1	2016/10/08
		PH 12013500297 A1	2015/09/07
		PL 215861 B1	2014/02/28
		PL 217217 B1	2014/06/30
		PL 217666 B1	2014/08/29
		PL 217702 B1	2014/08/29
		PL 366694 A1	2005/02/07
		PL 394085 A1	2011/07/04

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2018/009998

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		PL 399491 A1	2012/10/08
		PL 399548 A1	2012/11/05
		PT 1406656 E	2013/03/25
		PT 2940044 T	2017/01/12
		SA 2257 B1	2009/08/19
		SI 1406656 T1	2013/04/30
		SI 2940044 T1	2017/03/31
		SI EP1406656 T1	2013/04/30
		SI EP2940044 T1	2017/03/31
		SK 16462003 A3	2004/08/03
		SK 288509 B6	2017/11/03
		TW 201332570 A	2013/08/16
		TW I473622 B	2015/02/21
		US 2003-0235585 A1	2003/12/25
		US 2012-0177596 A1	2012/07/12
		US 2013-0004507 A1	2013/01/03
		US 2014-0186368 A1	2014/07/03
		US 2014-0271637 A1	2014/09/18
		US 2014-0322232 A1	2014/10/30
		US 2015-0017175 A1	2015/01/15
		US 2015-0023982 A1	2015/01/22
		US 2015-0071939 A1	2015/03/12
		US 2015-0071945 A1	2015/03/12
		US 2015-0079101 A1	2015/03/19
		US 2015-0165023 A1	2015/06/18
		US 2015-0175691 A1	2015/06/25
		US 2015-0246968 A1	2015/09/03
		US 2016-0280777 A1	2016/09/29
		US 8889135 B2	2014/11/18
		US 8911737 B2	2014/12/16
		US 8974790 B2	2015/03/10
		US 8992926 B2	2015/03/31
		US 9017680 B2	2015/04/28
		US 9073987 B2	2015/07/07
		US 9546212 B2	2017/01/17
		WO 02-100330 A2	2002/12/19
		WO 2002-100330 A3	2004/02/12
		WO 2002-100330 A9	2007/06/21
		ZA 200308861 B	2004/09/13
KR 10-2013-0108477 A	2013/10/02	AR 040603 A1	2005/04/13
		AR 045710 A1	2005/11/09
		AR 077474 A2	2011/08/31
		AR 077573 A2	2011/09/07
		AR 098173 A2	2016/05/04
		AT 517632 T	2011/08/15
		AU 2003-267999 A1	2004/02/09
		AU 2003-267999 B2	2010/03/11
		AU 2003-301522 A1	2004/05/13
		AU 2003-301522 B2	2010/07/08

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		AU 2003-301522 B8	2010/08/05
		AU 2005-244261 A1	2005/11/24
		AU 2005-244261 B2	2011/09/22
		AU 2006-246721 A1	2006/11/23
		AU 2006-246721 B2	2012/12/13
		AU 2007-269791 A1	2008/01/10
		AU 2007-269791 B2	2013/10/03
		AU 2010-200708 A1	2010/03/18
		AU 2010-200708 B2	2012/04/05
		AU 2010-206042 A1	2010/08/19
		AU 2010-206042 B2	2012/12/13
		AU 2011-218744 A1	2011/09/22
		AU 2011-218744 B2	2012/09/20
		AU 2012-203853 A1	2012/07/19
		AU 2012-203853 B2	2015/09/03
		AU 2012-213946 A1	2012/09/06
		AU 2012-213946 A8	2012/09/13
		AU 2012-213946 B2	2015/07/16
		AU 2012-254978 A1	2012/12/13
		AU 2012-254978 B2	2016/08/11
		AU 2012-254978 C1	2017/06/01
		AU 2012-258373 A1	2012/12/13
		AU 2013-203670 A1	2013/05/02
		AU 2013-203672 A1	2013/05/02
		AU 2013-203672 B2	2016/04/28
		AU 2013-204147 A1	2013/05/02
		AU 2013-204147 B2	2015/09/03
		AU 2013-204153 A1	2013/05/02
		AU 2013-204275 A1	2013/05/09
		AU 2013-204275 B2	2016/12/22
		AU 2013-204472 A1	2013/05/09
		AU 2013-204472 B2	2016/12/22
		AU 2015-215873 A1	2015/09/10
		AU 2015-215873 A8	2015/09/17
		AU 2016-202154 A1	2016/04/28
		AU 2016-202154 B2	2017/11/30
		AU 2017-201666 A1	2017/03/30
		AU 2017-268678 A1	2017/12/21
		BR 0312785 A	2005/08/30
		BR 0315597 A	2005/09/06
		BR PI0509326 A	2007/09/04
		BR PI0610058 A2	2010/05/25
		BR PI0713802 A2	2012/11/06
		CA 2493067 A1	2004/01/29
		CA 2497909 A1	2004/05/06
		CA 2504868 A1	2005/09/26
		CA 2504868 C	2016/11/29
		CA 2564435 A1	2007/10/10
		CA 2608728 A1	2006/11/23
		CA 2651992 A1	2008/01/10

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		CA 2800126 A1	2004/01/29
		CA 2803741 A1	2004/01/29
		CA 2847142 A1	2005/09/26
		CA 2847142 C	2015/04/07
		CA 2847331 A1	2005/09/26
		CA 2880296 A1	2004/01/29
		CA 2885759 A1	2008/01/10
		CA 2890586 A1	2004/01/29
		CA 2898009 A1	2006/11/23
		CA 2898009 C	2018/03/27
		CA 2903138 A1	2006/11/23
		CA 2950817 A1	2008/01/10
		CA 2950817 C	2018/07/24
		CA 2970891 A1	2005/09/26
		CN 101484199 A	2009/07/15
		CN 101484199 B	2014/06/25
		CN 101500607 A	2009/08/05
		CN 101500607 B	2013/11/27
		CN 101745112 A	2010/06/23
		CN 102614512 A	2012/08/01
		CN 102755646 A	2012/10/31
		CN 102764436 A	2012/11/07
		CN 102961746 A	2013/03/13
		CN 102961746 B	2016/06/15
		CN 103203019 A	2013/07/17
		CN 103251945 A	2013/08/21
		CN 103316402 A	2013/09/25
		CN 103316403 A	2013/09/25
		CN 103316403 B	2017/05/24
		CN 103623408 A	2014/03/12
		CN 105106951 A	2015/12/02
		CN 105148273 A	2015/12/16
		CN 107243099 A	2017/10/13
		CN 1732015 A	2006/02/08
		CY 1113524 T1	2016/06/22
		CY 1116323 T1	2017/02/08
		CY 1118564 T1	2017/07/12
		DK 1578439 T3	2011/10/31
		DK 1737491 T3	2017/02/06
		DK 1944322 T3	2015/06/22
		EP 1542720 A2	2005/06/22
		EP 1578439 A2	2005/09/28
		EP 1578439 A4	2006/04/26
		EP 1578439 B1	2011/07/27
		EP 1737491 A2	2007/01/03
		EP 1737491 B1	2016/11/02
		EP 1885397 A2	2008/02/13
		EP 1944322 A2	2008/07/16
		EP 1944322 A3	2008/12/17
		EP 1944322 B1	2015/03/11

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 2007426 A2	2008/12/31
		EP 2010213 A2	2009/01/07
		EP 2010214 A2	2009/01/07
		EP 2010215 A2	2009/01/07
		EP 2012586 A2	2009/01/14
		EP 2012824 A2	2009/01/14
		EP 2043711 A2	2009/04/08
		EP 2152318 A2	2010/02/17
		EP 2295071 A1	2011/03/16
		EP 2298810 A2	2011/03/23
		EP 2298810 A3	2011/08/03
		EP 2332565 A1	2011/06/15
		EP 2335731 A2	2011/06/22
		EP 2335731 A3	2011/10/26
		EP 2335732 A2	2011/06/22
		EP 2335732 A3	2011/10/26
		EP 2336182 A1	2011/06/22
		EP 2338516 A2	2011/06/29
		EP 2338516 A3	2011/10/26
		EP 2371859 A2	2011/10/05
		EP 2371859 A3	2011/12/28
		EP 2500037 A2	2012/09/19
		EP 2500037 A3	2012/10/24
		EP 2666472 A2	2013/11/27
		EP 2666472 A3	2014/04/02
		EP 2666478 A2	2013/11/27
		EP 2666478 A3	2014/10/22
		EP 2666479 A2	2013/11/27
		EP 2666479 A3	2014/03/26
		EP 2666480 A2	2013/11/27
		EP 2666480 A3	2014/07/30
		EP 2703010 A2	2014/03/05
		EP 2703010 A3	2014/08/06
		EP 2708242 A2	2014/03/19
		EP 2708242 A3	2014/03/26
		EP 2942359 A1	2015/11/11
		ES 2370351 T3	2011/12/14
		ES 2535365 T3	2015/05/08
		ES 2611286 T3	2017/05/08
		HK 1104454 A1	2017/08/11
		HK 1121463 A1	2015/12/18
		HK 1133397 A1	2014/08/08
		HK 1215265 A1	2016/08/19
		HU E031558 T2	2017/07/28
		IL 178430 A	2007/02/11
		IL 178430 B	2015/09/24
		IL 187017 A	2008/02/09
		IL 195235 A	2009/08/03
		IL 195235 B	2014/05/28
		IL 210090 A	2011/07/31

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		IL 210091 A	2011/07/31
		IL 210091 B	2015/05/31
		IL 213400 A	2011/07/31
		IL 215312 A	2011/11/30
		IL 215312 B	2015/05/31
		IL 220192 A	2012/07/31
		IL 220192 B	2017/08/31
		IL 221300 A	2012/09/24
		IL 221300 B	2016/02/29
		IL 221301 A	2012/09/24
		IL 225938 A	2013/06/27
		IL 239312 A	2015/07/30
		IL 240740 A	2015/10/29
		IL 244058 A	2016/04/21
		JP 2006-506465 A	2006/02/23
		JP 2006-507286 A	2006/03/02
		JP 2008-502596 A	2008/01/31
		JP 2008-545662 A	2008/12/18
		JP 2009-542334 A	2009/12/03
		JP 2010-209070 A	2010/09/24
		JP 2012-021001 A	2012/02/02
		JP 2012-046524 A	2012/03/08
		JP 2012-211138 A	2012/11/01
		JP 2013-034869 A	2013/02/21
		JP 2013-056892 A	2013/03/28
		JP 2014-208026 A	2014/11/06
		JP 2015-013869 A	2015/01/22
		JP 2015-028040 A	2015/02/12
		JP 2015-142747 A	2015/08/06
		JP 2015-157821 A	2015/09/03
		JP 2015-221798 A	2015/12/10
		JP 2016-039906 A	2016/03/24
		JP 2016-155801 A	2016/09/01
		JP 2017-185255 A	2017/10/12
		JP 2017-197547 A	2017/11/02
		JP 5535623 B2	2014/07/02
		JP 5594803 B2	2014/09/24
		JP 5676386 B2	2015/02/25
		JP 5748317 B2	2015/07/15
		JP 5757495 B2	2015/07/29
		JP 5758860 B2	2015/08/05
		JP 5913422 B2	2016/05/11
		JP 6133949 B2	2017/05/24
		JP 6145434 B2	2017/06/14
		KR 10-1282801 B1	2013/07/15
		KR 10-1283877 B1	2013/07/08
		KR 10-1378873 B1	2014/03/28
		KR 10-1396797 B1	2014/05/26
		KR 10-1440795 B1	2014/09/22
		KR 10-1465456 B1	2014/11/27

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		KR 10-2005-0042466 A	2005/05/09
		KR 10-2005-0083805 A	2005/08/26
		KR 10-2007-0012701 A	2007/01/26
		KR 10-2008-0011665 A	2008/02/05
		KR 10-2009-0025305 A	2009/03/10
		KR 10-2011-0000757 A	2011/01/05
		KR 10-2011-0027851 A	2011/03/16
		KR 10-2012-0013443 A	2012/02/14
		KR 10-2012-0034749 A	2012/04/12
		KR 10-2012-0112503 A	2012/10/11
		KR 10-2012-0137421 A	2012/12/20
		KR 10-2013-0001318 A	2013/01/03
		KR 10-2013-0086254 A	2013/07/31
		KR 10-2014-0058649 A	2014/05/14
		KR 10-2014-0117697 A	2014/10/07
		KR 10-2015-0043568 A	2015/04/22
		KR 10-2015-0055116 A	2015/05/20
		KR 10-2016-0079933 A	2016/07/06
		KR 10-2017-0036138 A	2017/03/31
		KR 10-2017-0143008 A	2017/12/28
		KR 10-2018-0094148 A	2018/08/22
		LT 1737491 T	2016/12/27
		MX 342777 B	2016/10/12
		MX PA06011677 A	2007/01/23
KR 10-2010-0106631 A	2010/10/01	AR 039656 A1	2005/03/02
		AR 077473 A2	2011/08/31
		AU 2003-278692 A1	2004/01/23
		AU 2003-278692 B2	2009/04/09
		AU 2009-200817 A1	2009/03/26
		BR 0306444 A	2004/10/26
		CA 2385777 A1	2003/10/14
		CN 101890163 A	2010/11/24
		EP 1501545 A2	2005/02/02
		EP 2196218 A2	2010/06/16
		EP 2196218 A3	2010/07/07
		EP 2347766 A1	2011/07/27
		IL 164759 A	2005/12/18
		IL 209010 A	2011/01/31
		JP 2005-523946 A	2005/08/11
		JP 2010-248199 A	2010/11/04
		KR 10-2005-0016366 A	2005/02/21
		MX PA04010498 A	2004/12/13
		NZ 560793 A	2009/11/27
		PE 04742004 A1	2004/08/12
		PL 373333 A1	2005/08/22
		TW 200401647 A	2004/02/01
		TW 201138826 A	2011/11/16
		TW I353851 B	2011/12/11
		US 2003-0206898 A1	2003/11/06

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2013-0135266 A	2013/12/10	UY 27780 A1	2003/11/28
		WO 2004-004633 A2	2004/01/15
		WO 2004-004633 A3	2004/06/10
		ZA 200408509 B	2006/06/28
KR 10-2013-0135266 A	2013/12/10	AU 2011-325974 A1	2013/05/09
		AU 2011-325974 B2	2016/10/27
		AU 2016-202136 A1	2016/04/28
		BR 112013011699 A2	2015/09/29
		CA 2789907 A1	2013/05/11
		CA 2815689 A1	2012/05/18
		CA 2815689 C	2016/11/22
		CN 103458926 A	2013/12/18
		CN 103458926 B	2016/10/26
		CN 105854016 A	2016/08/17
		CY 1118373 T1	2017/06/28
		DK 2637690 T3	2017/01/02
		EP 2637690 A2	2013/09/18
		EP 2637690 B1	2016/09/21
		ES 2601202 T3	2017/02/14
		HK 1189162 A1	2017/06/23
		HR P20161753 T1	2017/02/10
		HU E029457 T2	2017/02/28
		IL 226217 A	2013/07/31
		IL 226217 B	2017/08/31
		JP 2013-543868 A	2013/12/09
		JP 2016-128466 A	2016/07/14
		JP 2016-172740 A	2016/09/29
		JP 5919606 B2	2016/05/18
		JP 6062582 B2	2017/01/18
		LT 2637690 T	2016/10/25
		ME 02506 B	2017/02/20
		MX 2013005341 A	2013/07/05
		MX 344727 B	2017/01/05
		NZ 609469 A	2015/02/27
		PL 2637690 T3	2017/03/31
		PT 2637690 T	2016/12/27
		RS 55385 B1	2017/03/31
		RU 2013126655 A	2014/12/20
		RU 2639386 C2	2017/12/21
		SG 190069 A1	2013/06/28
		SG 2014015069 A	2014/07/30
		SI 2637690 T1	2016/11/30
		SM T201600443 B	2017/01/10
		TW 201244736 A	2012/11/16
		TW 201641119 A	2016/12/01
		TW I603739 B	2017/11/01
		TW I606840 B	2017/12/01
		US 2012-0263731 A1	2012/10/18
		US 2014-0377275 A1	2014/12/25

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2018/009998

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2014-0054085 A	2014/05/08	US 2016-0017030 A1	2016/01/21
		US 8821865 B2	2014/09/02
		WO 2012-065072 A2	2012/05/18
		WO 2012-065072 A3	2012/07/26
		ZA 201406542 B	2015/09/30
KR 10-2014-0054085 A	2014/05/08	AU 2012-285786 A1	2014/02/06
		AU 2012-285786 B2	2016/05/12
		BR 112014000341 A2	2017/02/14
		CA 2841105 A1	2013/01/24
		CL 2014000134 A1	2014/07/25
		CN 103748110 A	2014/04/23
		CO 6862106 A2	2014/02/10
		CR 20140029 A	2014/03/05
		DO P2014000007 A	2014/04/30
		EA 201391789 A1	2014/06/30
		EP 2734548 A2	2014/05/28
		EP 2734548 B1	2016/08/17
		EP 3009450 A1	2016/04/20
		ES 2600854 T3	2017/02/13
		IL 229957 A	2014/02/27
		JP 2014-524748 A	2014/09/25
		MA 35345 B1	2014/08/01
		MX 2014000739 A	2014/02/19
		NZ 618897 A	2016/02/26
		PE 16602014 A1	2014/11/21
		SG 10201601154 A	2016/03/30
		US 2013-0243764 A1	2013/09/19
		WO 2013-011076 A2	2013/01/24
		WO 2013-011076 A3	2013/04/04
		ZA 201400062 B	2017/08/30
KR 10-2015-0110659 A	2015/10/02	AU 2014-209994 A1	2015/08/13
		AU 2014-209994 B2	2017/03/16
		BR 112015017619 A2	2017/11/21
		CA 2898262 A1	2014/07/31
		CN 105051064 A	2015/11/11
		EP 2948473 A1	2015/12/02
		JP 2016-505633 A	2016/02/25
		RU 2015130100 A	2017/03/03
		US 2015-0368333 A1	2015/12/24
		WO 2014-114651 A1	2014/07/31
		WO 2014-114651 A9	2016/05/19