



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0123817
(43) 공개일자 2024년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/60 (2017.01) A61K 38/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/60 (2017.08)
A61K 38/2013 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7022370

(22) 출원일자(국제) 2022년12월14일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년07월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/081541

(87) 국제공개번호 WO 2023/114833

국제공개일자 2023년06월22일

(30) 우선권주장

63/289,371 2021년12월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인

넥타르 테라퓨틱스

미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스 미
션 베이 블러바드 455 스위트 100

일라이 릴리 앤드 캄파니

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터

(72) 발명자

아쉬라프자데 알리

미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 씨/오

도드 스티븐 위트

미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 씨/오

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

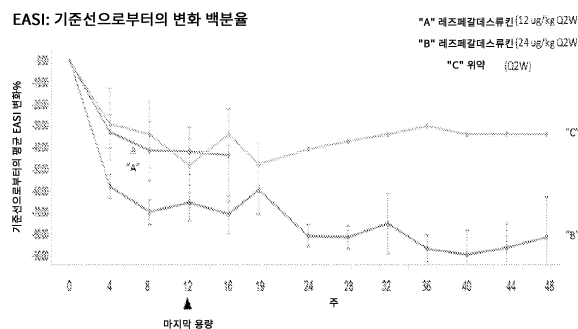
전체 청구항 수 : 총 117 항

(54) 발명의 명칭 선택적 TREG 자극제 RUR20kD-IL-2를 위한 투여 계획 및 관련 조성물

(57) 요약

본 개시내용은 RUR_{20kD}-IL-2 및 관련 조성물 및 레즈페갈데스류킨을 포함하는 선택적 Treg 자극제 조성물, 및 예
를 들어, 아토피 피부염을 포함하는 자가면역 질병을 치료하기 위한 이들 조성물의 이용 방법을 위한 제형 및 투
여 계획을 제공한다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61P 11/06 (2018.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 37/10 (2018.01)
A61P 37/02 (2018.01)
A61P 37/06 (2018.01)
A61P 37/08 (2018.01)

(72) 발명자

잭슨 김벌리 앤

미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 씨/오

가네시로 스테이지 마사아키

미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 씨/오

클레코트카 폴 앨런

미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 씨/오

코친 브라이언 레슬리

미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스 미
 션 베이 불러바드 455 스위트 100 넥타르 테라퓨틱
 스 씨/오

슈미츠 카르스텐

미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
 오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 씨/오

잘레브스키 조나단

미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스 미
 션 베이 불러바드 455 스위트 100 넥타르 테라퓨틱
 스 씨/오

(30) 우선권주장

63/323,126	2022년03월24일	미국(US)
63/325,923	2022년03월31일	미국(US)
63/343,505	2022년05월18일	미국(US)
63/374,632	2022년09월06일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서, 조성물이 화학식 A 내지 F의 조성물을 포함하는, 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물이 화학식 A의 조성물이며, 조성물이 몰 기준으로, 약 5 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 28 mol% 내지 약 60 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 24 mol% 내지 약 65 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 조성물이 화학식 F의 조성물이며, 조성물이 몰 기준으로, 약 2 내지 4 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 조성물이 화학식 B의 조성물이며, 조성물이 몰 기준으로, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 내지 약 50 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 38 내지 약 46 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 3 내지 약 10 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 조성물이 화학식 C의 조성물이며, 조성물이 몰 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 조성물이 화학식 C의 조성물이며, 조성물이 몰 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 상기 조성물이 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트의 혼합물을 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 조성물이 레즈페갈데스류킨(rezpegaldesleukin)을 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 투여하는 단계가 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행되는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 투여하는 단계가 2주마다 1회 수행되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 투여하는 단계가 4주마다 1회 수행되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 약 5.0의 pH의 약 5 mM 아세트산나트륨, 약 25 mM 염화나트륨, 약 7.5%(w/v)의 수크로스의 제형을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병, 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증 근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식으로부터 선택되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 450 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg 또는 약 2100 μg 인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 900 μg 인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 1200 μg 인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 1500 μg 인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 1800 μg 인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 2100 μg 인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 2400 μg 인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 2700 μg 인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 3000 μg 인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 전신홍반루푸스(SLE)인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 아토피 피부염인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 아토피 피부염이며, 아토피 피부염 환자가 생물제제-경험자(bio-experienced)인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 제1형 당뇨병인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 땅콩 알레르기인, 방법.

청구항 27

유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는, 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는, 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서; 상기 자가면역 질병이 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식으로부터 선택되는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 900 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 1200 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 1500 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 31

제27항에 있어서, 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 1800 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 32

제27항에 있어서, 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 2100 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 33

제27항에 있어서, 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 2400 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 34

제27항에 있어서, 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 2700 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 35

제27항에 있어서, 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 3000 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 36

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 900 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 37

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 1200 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 38

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 1500 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 39

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 1800 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 40

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 2100 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 41

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 2400 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 42

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 2700 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 43

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량이 3000 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 44

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유도 용량이 2주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 45

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유도 용량이 4주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 46

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 4주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 47

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 8주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 48

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 12주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 49

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 24주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 50

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 36주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 51

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 48주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 52

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 52주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 53

유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는, 단계; 유도 기간 후에 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 진행하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는, 단계를 포함하는 중등도 내지 중증 아토피 피부염의 치료를 필요로 하는 환자에서의 중등도 내지 중증 아토피 피부염의 치료 방법.

청구항 54

유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는, 단계; 유도 기간 후에 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 진행하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는, 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자에서의 수면 손실의 감소 방법.

청구항 55

환자에서 자가면역 질병의 치료에 사용하기 위한 화학식 A 내지 F의 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물로서, 환자에게 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량이 투여되는, 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 조성물이 화학식 A의 조성물이며, 조성물이 물 기준으로, 약 5 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 28 mol% 내지 약 60 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 24 mol% 내지 약 65 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 용도.

청구항 57

제55항에 있어서, 조성물이 화학식 F의 조성물이며, 조성물이 물 기준으로, 약 2 내지 4 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 용도.

청구항 58

제55항에 있어서, 조성물이 화학식 B의 조성물이며, 조성물이 물 기준으로, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 내지 약 50 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 38 내지 약 46 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 3 내지 약 10 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 용도.

청구항 59

제55항에 있어서, 조성물이 화학식 C의 조성물이며, 조성물이 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 용도.

청구항 60

제55항에 있어서, 조성물이 화학식 C의 조성물이며, 조성물이 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 상기 조성물이 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트의 혼합물을 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 용도.

청구항 61

제55항에 있어서, 조성물이 레즈페갈테스류킨을 포함하는, 용도.

청구항 62

제55항에 있어서, 상기 투여가 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행되는, 용도.

청구항 63

제55항에 있어서, 상기 투여가 2주마다 1회 수행되는, 용도.

청구항 64

제55항에 있어서, 상기 투여가 4주마다 1회 수행되는, 용도.

청구항 65

제55항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량이 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하는, 용도.

청구항 66

제55항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 전신홍반루푸스(SLE), 췌양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병, 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식으로부터 선택되는, 용도.

청구항 67

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 인, 용도.

청구항 68

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 900 μg 인, 용도.

청구항 69

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 1200 μg 인, 용도.

청구항 70

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 1500 μg 인, 용도.

청구항 71

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 1800 μg 인, 용도.

청구항 72

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 2100 μg 인, 용도.

청구항 73

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 2400 μg 인, 용도.

청구항 74

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 2700 μg 인, 용도.

청구항 75

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 용량당 약 3000 μg 인, 용도.

청구항 76

제55항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 전신홍반루푸스(SLE)인, 용도.

청구항 77

제55항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 아토피 피부염인, 용도.

청구항 78

제55항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 아토피 피부염이며, 아토피 피부염 환자가 생물 제제-경험자인, 용도.

청구항 79

제55항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 제1형 당뇨병인, 용도.

청구항 80

제55항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질병이 땅콩 알레르기인, 용도.

청구항 81

환자에서 자가면역 질병의 치료에 사용하기 위한 화학식 A 내지 F의 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물로서, 환자에게 유도 단계에서 용량당 약 300 μ g, 약 450 μ g, 약 600 μ g, 약 900 μ g, 약 1200 μ g, 약 1500 μ g, 약 1800 μ g, 약 2100 μ g, 약 2400 μ g, 약 2700 μ g, 약 3000 μ g, 약 3300 μ g 또는 약 3600 μ g의 용량이 투여되며; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 조성물이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되며; 용량당 약 300 μ g, 약 450 μ g, 약 600 μ g, 약 900 μ g, 약 1200 μ g, 약 1500 μ g, 약 1800 μ g, 약 2100 μ g, 약 2400 μ g, 약 2700 μ g, 약 3000 μ g, 약 3300 μ g 또는 약 3600 μ g의 용량을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로 이어지며; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되며; 상기 자가면역 질병이 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식으로부터 선택되는, 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물.

청구항 82

제81항에 있어서, 유도 단계에서 용량이 900 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 83

제81항에 있어서, 유도 단계에서 용량이 1200 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 84

제81항에 있어서, 유도 단계에서 용량이 1500 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 85

제81항에 있어서, 유도 단계에서 용량이 1800 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 86

제81항에 있어서, 유도 단계에서 용량이 2100 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 87

제81항에 있어서, 유도 단계에서 용량이 2400 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 88

제81항에 있어서, 유도 단계에서 용량이 2700 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 89

제81항에 있어서, 유도 단계에서 용량이 3000 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 90

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 용량이 900 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 91

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 용량이 1200 μ g을 포함하는, 용도.

청구항 92

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 용량이 1500 μg 을 포함하는, 용도.

청구항 93

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 용량이 1800 μg 을 포함하는, 용도.

청구항 94

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 용량이 2100 μg 을 포함하는, 용도.

청구항 95

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 용량이 2400 μg 을 포함하는, 용도.

청구항 96

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 용량이 2700 μg 을 포함하는, 용도.

청구항 97

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 단계에서 용량이 3000 μg 을 포함하는, 용도.

청구항 98

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유도 용량이 2주마다 1회 투여되는, 용도.

청구항 99

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유도 용량이 4주마다 1회 투여되는, 용도.

청구항 100

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 4주마다 1회 투여되는, 용도.

청구항 101

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 8주마다 1회 투여되는, 용도.

청구항 102

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 12주마다 1회 투여되는, 용도.

청구항 103

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 24주마다 1회 투여되는, 용도.

청구항 104

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 36주마다 1회 투여되는, 용도.

청구항 105

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 48주마다 1회 투여되는, 용도.

청구항 106

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 52주마다 1회 투여되는, 용도.

청구항 107

제81항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 레즈페갈데스류킨인, 용도.

청구항 108

유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800

μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 조성물이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는, 단계; 유도 기간 후에 환자가 조성물에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 진행하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 조성물이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는, 단계를 포함하는 중증 아토피 피부염의 치료를 필요로 하는 환자에서 중증 아토피 피부염의 치료에 사용하기 위한 화학식 A 내지 F의 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물.

청구항 109

제108항에 있어서, 조성물이 레즈페갈데스류킨인, 용도.

청구항 110

유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는, 단계; 유도 기간 후에 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 진행하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는, 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자에서 수면 손실의 감소에 사용하기 위한 화학식 A 내지 F의 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물.

청구항 111

제110항에 있어서, 조성물이 레즈페갈데스류킨인, 용도.

청구항 112

약 4.0 mg/mL 내지 약 5.0 mg/mL의 농도의 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물, 약 5 mM의 농도의 아세트산나트륨, 약 25 mM의 농도의 염화나트륨, 약 7.5%(w/v)의 농도의 수크로스 및 약 5.0의 pH를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 113

제112항에 있어서, 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물이 물 기준으로, 약 5 몰% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 28 몰% 내지 약 60 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 24 몰% 내지 약 65 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 몰% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 제형.

청구항 114

제112항에 있어서, 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물이 물 기준으로, 약 2 몰% 내지 약 4 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 55 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 55 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 몰% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를

포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 제형.

청구항 115

제112항에 있어서, 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물이 물 기준으로, 약 2.5 몰% 내지 약 4.5 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 50 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 38 몰% 내지 약 46 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 3 몰% 내지 약 10 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 제형.

청구항 116

제112항에 있어서, 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물이 물 기준으로, 약 2.8 몰% 내지 약 3.8 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 몰% 내지 약 48 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 몰% 내지 약 44 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 몰% 내지 약 9 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인, 제형.

청구항 117

제112항에 있어서, 상기 제형이 피하 주사에 적합한, 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 조절 T 세포의 수 및/또는 활성화를 증가시키는 장시간 작용 인터류킨-2 수용체(IL-2 R) 효능제인, 선택적 조절 T 세포(Treg) 자극제 조성물을 위한 제형 및 투여 계획, 및 자가면역 및 염증성 질병 및/또는 Treg 자극 요법에 대해 반응성인 기타 질환의 치료에서의 이들 조성물의 이용 방법에 관한 것이다. 특히, 본 출원은 자가면역 질병 및 염증성 장애의 치료를 위한 선택적 Treg 자극제 조성물 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물, 예컨대 레즈페갈데스류킨(rezpegaldesleukin)을 위한 제형 및 투여 계획에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 자가면역 질병을 위한 치료제의 개발을 향한 최근의 노력은 질병 발병에 잠재적으로 관여하는 특정 면역 경로의 억제에 중점을 둔다. T 조절 세포 메커니즘의 선택적 상향조절을 목표로 하는 대안적인 치료 개념이 출현하였다. 통상의 T 세포(Tcon)에 비한 기능적 Treg의 항상성 불균형은 많은 자가면역 질병에 의해 공유된다(문헌[Abbas AK, et. al., Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects. Sci Immunol. 2018;3(25)], 문헌[Sharabi A, et al., Regulatory T cells in the treatment of disease. Nat Rev Drug Discov. 2018 Oct 12]). IL-2는 림프구 상의 이량체 IL-2R $\beta\gamma$ 또는 삼량체 IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 수용체에 결합하고, 하류 신호전달 캐스케이드를 유도함으로써 Tcon 및 Treg 발생 둘 모두에 영향을 미치는 다면발현성 사이토카인이다. 감염에 대한 반응에서, 또는 종양학 환경에서, IL-2의 발현 증가는 생산적 Tcon 반응의 생성에 필수적이다. 더 높은 수준에서, IL-2는 T 이펙터 세포(Teff) 및 자연 살해(NK) 세포의 증식, 분화 및 기능을 자극하며, 이는 항종양 면역 반응을 촉진하기 위하여 이것이 치료적으로 고용량으로 사용되게 한다. 고용량 IL-2를 특정 암 환자에게 투여하여, 항종양 활성을 가질 수 있는 세포독성 림프구의 확장(expansion) 및 이에 따른 활성을 야기한다. 승인된 암 적응증에서, IL-2(알데스류킨(aldesleukin))에 대하여 권고된 치료 계획은 최대 14회 용량 동안 8시간마다 정맥내(IV) 주입을 통해 투여되는 600,000 국제 단위(International Unit)/kg(0.037 mg/kg)이다(프로류킨(Proleukin)® 패키지 인서트(package insert), 2015). 재조합 IL-2(알데스류킨)는 내인성 인간 IL-2와 유사한 생물학적 활성을 갖는 IL-2 유사체이며, 대략 85분의 제거 반감기를 가져, 암 치료 동안 8시간마다 투여를 필요로 한다(프로류킨 패키지 인서트, 2015). 그러나, 고용량 IL-2 요법은 중증 이상 사례(AE), 예컨대 저혈압, 혈관 누출 증후군, 폐부종, 파종성 감염 위험 증가, 사이토카인 방출 증후군, 염증성 질병, 심장 독성(심장 리듬 장애 및 협심증 또는 심근경색), 중증 빈혈/혈소판 감소증 및 기타 독성을 야기할 수 있다(프로류킨 패키지 인서트, 2015). 또한, 고용량 IL-2 요법은 이펙터 T 세포에 대한 Treg 세포의 정상적인 억제 활성을 감소시켜, 잠재적으로 면역 항상성을 파괴할 수 있다.

[0003] 그러나, 생리학적 휴지 수준에서, IL-2는 또한, Treg의 발생과 말초 순환에서의 이들의 생존에도 필요하다. IL-2 수용체 생물 작용의 차이 때문에, Treg는 Tcon보다 훨씬 더 낮은 IL-2의 농도에서 자극되며, 이는 국소적으로

낮은 용량의 IL-2 효능제가 자가면역 환자에서 Treg 반응을 선택적으로 향상시키기 위해 사용될 수 있는 치료적 투여 범위를 구성한다. 이들 차별적인 효과를 고려하여, 저용량 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 요법이 Treg를 선택적으로 유도함으로써, 자가면역 질병을 치료하기 위한 이의 능력에 대하여 평가되었다. 일부 임상 연구에 의해, 저용량의 IL-2가 Treg의 결핍을 완화시키고 이들 세포의 생존을 향상시킬 수 있음이 나타났으며, SLE 환자의 공개 라벨 연구 및 무작위 배정, 이중 맹검, 위약-대조 연구는 IL-2 치료가 개선된 질병 활성 지수를 초래할 수 있다는 증거를 제공하였다(예를 들어, 문헌[He et al., Efficacy and safety of low dose IL 2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomized, double blind, placebo controlled trial. Ann Rheum Dis. 2019] 참조). SLE에 더하여, 다양한 자가면역 질병을 갖는 46명의 환자의 작은 연구는 IL-2가 췌장성 대장염, 건선 및 강직성 척추염의 치료에서 이익을 가질 수 있다는 암시를 제공하였다(문헌[Rosenzweig et al., Immunological and clinical effects of low dose interleukin 2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. Ann Rheum Dis. 2019;78(2):209-217]). 유망한 초기 결과에도 불구하고, 저용량 rhIL-2 치료, 예컨대 비변형 알데스류킨의 유용성은 Treg 선택성을 위한 좁은 치료적 범위 및 짧은 반감기에 의해 제한되어, 빈번한 투여를 필요로 한다. 기존의 Treg 자극 접근법에 대한 대안을 제공하는 효과적이고 안전한 치료 옵션에 대한 충족되지 않은 요구가 여전히 높다.

[0004] 선택적 Treg 자극제 조성물, 특히 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물은 WO 2019/226,538호에 기재되어 있으며, 이는 특정 폴리에틸렌 글리콜(PEG)화 재조합 인간 인터류킨 2(rhIL-2) 컨쥬게이트 조성물을 포함한다. 고유 IL-2 및/또는 다른 전구-이펙터 peg화 IL-2 조성물과 비교하여, RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물은 대조적으로 통상의 T 세포(Tcon)의 것에 비하여 조절 T 세포(Treg)의 확장 및 활성화를 효과적이고 선택적으로 촉진하는 뛰어난 능력을 가져, 자가면역 질환을 위한 치료적 대안을 잠재적으로 제공한다. 자가면역 질병의 임상을 위한 치료적으로 유리한 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물 치료를 가능하게 하기 위한 제형화, 투여 및 치료 계획의 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0005] 요약

[0006] 몇몇 양태에서, 본 개시내용은 아토피 피부염, 전신홍반루푸스(SLE), 알레르기, GVHD, 크론병, 췌장성 대장염, 류마티스 관절염, 제1형 당뇨병, 다발성 경화증 및 다른 염증성 및/또는 면역 매개 질병을 비롯한 자가면역 질병의 치료를 위한 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물, 특히 레즈페갈데스류킨에 대한 치료적으로 유리한 제형, 용량 및 투여 계획을 제공한다. 제형, 용량 및 투여 계획은 환자 순응도, 편리 및 내약성을 최대화하면서, T 이펙터 자극의 위험을 최소화하여 자가면역 병태 관리를 향상시키는, 자가면역 질병을 치료하기 위한, 특히, 효과적인 질병 치료를 달성하기 위한 유도 및 유지 투여에 대한 다양한 고정된 단위 용량 및 투여 계획을 포함한다.

[0007] 상세한 설명

[0008] 본원에 기재된 선택적 Treg 자극제 조성물은 본 개시내용의 제형, 용량 및 투여 계획에 유용하다. 레즈페갈데스류킨, 본원에 기재된 RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물을 중증도 내지 중증 아토피 피부염을 갖는 환자의 1b상 시험(NCT04081350)에서 연구하였다. 이 1b상 연구는 중증도 내지 중증 아토피 피부염을 갖는 대략 40명의 성인에서 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 레즈페갈데스류킨의 이중-맹검, 무작위 배정, 위약-대조 다중-용량 연구이다. 환자를 2가지 상이한 용량 수준으로 12주 동안 2주마다 레즈페갈데스류킨으로 피하로 치료하였다. 환자는 연구를 계속하기 위하여 제19주에 EASI-50(EASI = 습진 면적 및 중증도 지수) 반응자여야 한다.

[0009] 이 연구로부터의 중간 데이터 분석에 의해, 레즈페갈데스류킨 치료가 습진 면적 및 중증도 지수(EASI) 점수의 용량 의존적 감소를 초래하였으며, 24 µg/kg 용량(환자의 체중에 따라, Q2W 투여)에서, 제12주에 EASI 점수의 대략 70% 최대 감소를 초래하였음이 나타났다. 도 3은 이 1b상 연구로부터의 중간 분석 결과를 예시한 것이며, 시간이 지남에 따른 EASI 점수의 기준선으로부터의 평균 변화 퍼센트를 나타내며, 위약 그룹의 환자보다 더욱 강건한 효과를 갖는 24 µg/kg 용량에 대한 EASI 점수의 변화의 증거를 제공한다. 환자의 하위세트에서의 이들 관찰은 중증도 내지 중증 아토피 피부염을 위한 레즈페갈데스류킨 치료에 대한 개념 증명의 증거를 제공한다. 24 µg/kg Q2W 용량에서 12주 기간에 걸친 이 연구에서의 치료가, 환자의 하위세트에서 마지막 용량 후 최대 6개월 동안 지속적인 질병 조절을 제공하였음이 놀랍게도 발견되었다(도 3 참조). 따라서, 이 치료에 의해 제공되는 지속적인 질병 조절은 현재의 표준 치료(standards of care)보다 뛰어난 아토피 피부염을 치료하기 위한

수단을 제공할 수 있다.

[0010] 다른 한편으로, 레즈페갈데스류킨의 투여가 환자에서 임상적으로 바람직하지 않은 주사 부위 반응(ISR)을 초래할 수 있는 것이 일반적으로 관찰되었으며, 이는 중등도 피크 크기, 통증, 부기 및 경화를 갖는 국소 홍반을 특징으로 하며, 발병은 투여 후 1 내지 5일에 일어나며, 대략 7 내지 27일일 수 있는 용량 관련 기간을 가지며, 치료 없이 해소될 수 있다. 염증성 피부 질병 및/또는 기타 자가면역 장애를 해소하고자 하는 환자는 관련 ISR의 빈도 및/또는 중증도를 최소화함과 동시에, 이들의 질병을 효과적으로 치료하기 위한 수단으로부터 이익을 얻을 수 있다. 또한, 더 긴 기간 동안, 예를 들어, 더 높은 빈도로 취한 더 높은 용량은 전구-이펙터 자극(예를 들어, NK 세포, 호산구 및 T 이펙터 세포의 과잉의 자극)의 위험을 증가시켜, 원하는 선택적 Treg 자극 효과에 불리하게 작용할 수 있다. 따라서, 유리한 고정 단위 용량 및 투여 계획의 발견은 레즈페갈데스류킨을 사용한 자가면역 질병의 임상적 관리에서 중요한 단계를 제공한다. 선택적으로, 레즈페갈데스류킨의 투여는 바람직하지 않은 주사 부위 반응(ISR)을 완화하기 위해 국소 코르티코스테로이드, 타크롤리무스 억제제, 경구 또는 국소 항히스타민, 또는 국소 JAK 억제제의 동시-투여 또는 후속 투여를 동반할 수 있다. 바람직하게는 ISR은 국소 항히스타민의 투여에 의해 예방되거나 완화된다. ISR을 완화하는 데 유용한 국소 항히스타민은 독세핀, 디펜하이드라민 및 디펜하이드라민/아세트산아연을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다.

[0011] 본 개시내용의 레즈페갈데스류킨 제형 및 투여 계획 구현에는 특정 유도 및 유지 용량 및 투여 계획을 비롯하여, 자가면역 질병의 치료에 유리한 수단을 제공하는 선택된 용량을 포함하는 덜 빈번한 및/또는 조정된 투여에 의해 환자 치료 순응도, 편리 및 효과적인 질병 관리를 최대화하는 수단을 제공한다. 따라서, 본원에 기재된 제형 및 투여 계획은 임상적 내약성의 개선을 제공하고, 아토피 피부염, SLE 및/또는 본원에 기재된 기타 자가면역 질병을 갖는 환자에 대한 순응도를 향상시키고 개선된 임상적 질병 관리를 촉진하도록 구상된다.

[0012] **자가면역 질병의 치료를 위한 제형, 단위 용량 및 투여 계획:**

[0013] 단위 용량:

[0014] 일부 양태에서, 본 개시내용의 구현에는 자가면역 질병의 치료에 사용하기 위한 용량당 약 300 μ g, 약 450 μ g, 약 600 μ g, 약 900 μ g, 약 1200 μ g, 약 1500 μ g, 약 1800 μ g, 약 2100 μ g, 약 2400 μ g, 약 2700 μ g, 약 3000 μ g, 약 3300 μ g 또는 약 3600 μ g인 단위 용량의 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 구현에는 자가면역 질병의 치료에 사용하기 위한 용량당 약 2100 μ g, 약 2400 μ g, 약 2700 μ g, 약 3000 μ g, 약 3300 μ g 또는 약 3600 μ g인 바람직한 단위 용량의 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물을 제공한다. 바람직하게는 본 개시내용은 자가면역 질병의 치료에 사용하기 위한 용량당 약 300 μ g, 약 450 μ g, 약 600 μ g, 약 900 μ g, 약 1200 μ g, 약 1500 μ g, 약 1800 μ g, 약 2100 μ g, 약 2400 μ g, 약 2700 μ g, 약 3000 μ g, 약 3300 μ g 또는 약 3600 μ g인 단위 용량의 레즈페갈데스류킨을 제공한다. 바람직하게는, 본 개시내용은 자가면역 질병의 치료에 사용하기 위한 용량당 약 300 μ g, 약 450 μ g, 약 600 μ g, 약 900 μ g, 약 1200 μ g, 약 1500 μ g 및 약 1800 μ g인 단위 용량의 레즈페갈데스류킨을 제공한다. 가장 바람직하게는, 본 개시내용은 자가면역 질병의 치료에 사용하기 위한 용량당 약 2100 μ g, 약 2400 μ g, 약 2700 μ g, 약 3000 μ g, 약 3300 μ g 또는 약 3600 μ g인 단위 용량의 레즈페갈데스류킨을 제공한다. 본원에 기재된 이들 단위 용량의 레즈페갈데스류킨 및/또는 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물의 용도는 하기에 추가로 기재된다. 예를 들어, 화학식 A 내지 F의 레즈페갈데스류킨 조성물의 설명에 대하여, 하기 약 68 및/또는 84페이지 및 본원의 다른 곳을 참조한다.

[0015] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μ g, 약 450 μ g, 약 600 μ g, 약 900 μ g, 약 1200 μ g, 약 1500 μ g, 약 1800 μ g, 약 2100 μ g, 약 2400 μ g, 약 2700 μ g, 약 3000 μ g, 약 3300 μ g 또는 약 3600 μ g의 용량의 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 화학식 A 내지 F의 조성물을 포함한다. 화학식 A 내지 F의 조성물의 설명에 대하여 하기 약 84페이지 및 본원을 참조한다. 바람직하게는, 조성물은 화학식 A의 조성물이다. 바람직하게는, 조성물은 화학식 F의 조성물이다. 바람직하게는, 조성물은 화학식 F의 조성물이다.

[0016] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μ g, 약 2400 μ g, 약 2700 μ g, 약 3000 μ g, 약 3300 μ g 또는 약 3600 μ g의 용량의 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 화학식 A 내지 F의 조성물을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 화학식 A의 조성물이다. 바람직하게는, 조성물은 예를 들어, 본원에 기재된 레

레즈페갈데스류킨의 예시된 특정 제제를 포함하는 화학식 B의 조성물이다.

- [0017] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공한다.
- [0018] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공한다.
- [0019] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.
- [0020] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg 또는 약 1800 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.
- [0021] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.
- [0022] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 A의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 5 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 28 mol% 내지 약 60 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 24 mol% 내지 약 65 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.
- [0023] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 A의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 5 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 28 mol% 내지 약 60 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 24 mol% 내지 약 65 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.
- [0024] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 B의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 35 내지 약 50 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 38 내지 약 46 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 3 내지 약 10 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.
- [0025] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg 또는 약 1800 μg 의 용량의 화학식 B의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병

을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 내지 약 50 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 38 내지 약 46 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 3 내지 약 10 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0026] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 B의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 내지 약 50 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 38 내지 약 46 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 3 내지 약 10 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0027] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 C의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0028] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 C의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0029] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 D의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트의 혼합물을 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0030] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 D의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트의 혼합물을 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다.

바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0031] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 E의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0032] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 E의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0033] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 F의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2 내지 4 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0034] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 F의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2 내지 4 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0035] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다.

[0036] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 투여는 2주마다 1회 수행된다.

[0037] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0038] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는

는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 투여는 4주마다 1회 수행된다.

[0039] 각각의 상기 구현예에 있어서, 본 개시내용은 자가면역 질병이 하기로부터 선택되는 구현예를 추가로 제공한다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.

[0040] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 2주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.

[0041] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 2주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.

[0042] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 4주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.

[0043] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 4주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식으로부터 선택된다.

[0044] 각각의 상기 구현예의 추가의 양태에서, 바람직하게는 자가면역 질병은 아토피 피부염이다. 자가면역 질병이 아토피 피부염인 구현예의 각각에서, 추가의 바람직한 환자는 본원에 정의된 바와 같은 생물체제-경험(bio-experienced)자이다. 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 자가면역 질병은 전신홍반루푸스(SLE)이다. 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 자가면역 질병은 궤양성 대장염이다. 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 자가면역 질병은 제1형 당뇨병이다. 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 자가면역 질병은 땅콩 알레르기이다.

[0045] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료

- [0058] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 2주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 제1형 당뇨병이다.
- [0059] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 4주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 제1형 당뇨병이다.
- [0060] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 4주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 제1형 당뇨병이다.
- [0061] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 2주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 땅콩 알레르기이다.
- [0062] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 2주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 땅콩 알레르기이다.
- [0063] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 4주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 땅콩 알레르기이다.
- [0064] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 투여는 4주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 땅콩 알레르기이다.
- [0065] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 켈리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.
- [0066] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 켈리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.
- [0067] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 4주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스

(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.

[0068] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 4주마다 1회 수행되며; 자가면역 질병은 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식으로부터 선택된다.

[0069] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 A의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 5 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 28 mol% 내지 약 60 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 24 mol% 내지 약 65 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

[0070] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 A의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 5 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 28 mol% 내지 약 60 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 24 mol% 내지 약 65 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

[0071] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 B의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 내지 약 50 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 38 내지 약 46 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 3 내지 약 10 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

[0072] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 B의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 내지 약 50 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 38 내지 약 46 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 3 내지 약 10 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

[0073] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 C의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치

료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

[0074] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 C의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

[0075] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 D의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트의 혼합물을 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

[0076] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 D의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트의 혼합물을 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

[0077] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 E의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

[0078] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 E의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다.

회 수행된다.

[0079] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 F의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2 내지 4 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 투여는 2주마다 1회 수행된다.

[0080] 일 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 화학식 F의 조성물을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며, 조성물은 물 기준으로, 약 2 내지 4 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이며; 상기 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함하며; 상기 투여는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행된다. 바람직하게는, 투여는 2주마다 1회 수행된다.

[0081] 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0의 제형을 추가로 포함한다. 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 1800 μg 용량을 위한 레즈페갈데스류킨 농도는 사용되는 자동주사기 또는 사전충전형 시린지(prefilled syringe)에 따라 0.9 또는 1.8 또는 3.6 mg/mL 단백질 당량으로부터 선택된다. 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 전달 디바이스는 0.5 mL 또는 1.0 mL 또는 2.0 mL 자동-주사기로부터 선택되는 자동주사기, 또는 동일한 용량 부피에 상응하는 사전충전형 시린지이다. 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 3000 μg 용량의 레즈페갈데스류킨은 (자동주사기 또는 사전충전형 시린지에 따라) 1.5 또는 3.0 또는 6.0 mg/mL의 농도를 갖는다. 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 3300 μg 용량의 레즈페갈데스류킨은 (자동주사기 또는 사전충전형 시린지에 따라) 1.5 또는 3.0 또는 6.0 mg/mL의 농도를 갖는다. 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는, 3600 μg 용량의 레즈페갈데스류킨은 (자동주사기 또는 사전충전형 시린지에 따라) 1.5 또는 3.0 또는 6.0 mg/mL의 농도를 갖는다.

[0082] 본 개시내용은 약 4.0 mg/mL 내지 약 5.0 mg/mL의 농도의 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물, 약 5 mM의 농도의 아세트산나트륨, 약 25 mM의 농도의 염화나트륨, 약 7.5%(w/v)의 농도의 수크로스 및 약 5.0의 pH를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 바람직하게는, 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물은 물 기준으로, 약 5 몰% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 28 몰% 내지 약 60 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 24 몰% 내지 약 65 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트 및 약 12 몰% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 바람직하게는 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물은 물 기준으로, 약 2 몰% 내지 약 4 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 55 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 55 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트 및 약 12 몰% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 바람직하게는, 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물은 물 기준으로, 약 2.5 몰% 내지 약 4.5 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 50 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 38 몰% 내지 약 46 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 3 몰% 내지 약 10 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 바람직하게는, 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 몰% 내지 약 3.8 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 몰% 내지 약 48 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 몰% 내지 약 44 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 몰% 내지 약 9 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다.

- [0083] 일 구현예에서, 유효 용량의 본원에서 상기 기재된 약제학적 조성물 중 하나를 자가면역 질병의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역 질병의 치료 방법이 제공된다. 바람직하게는, 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 췌양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 일 구현예에서, 유효 용량의 상기 기재된 조성물 중 하나를 SLE의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 SLE의 치료 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 유효 용량의 상기 기재된 조성물 중 하나를 아토피 피부염의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 아토피 피부염의 치료 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 유효 용량의 상기 기재된 조성물 중 하나를 제1형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 제1형 당뇨병의 치료 방법이 제공된다.
- [0084] 일 구현예에서, 의약으로서 사용하기 위한 본원에서 상기 기재된 약제학적 조성물 중 하나가 제공된다.
- [0085] 본 발명의 약제학적 조성물은 전형적으로, 예를 들어, 피하, 정맥내 및 근육내 주사 및 주입 주사를 포함하는 주사를 통해 투여된다. 환자로의 투여를 위한 예시적인 조성물은 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 피하 제형을 포함하며, 본원에 기재된 용량을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 액체 투여형의 용액이다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 전형적으로 피하로 투여된다. 약제학적 조성물은 전형적으로, 사전충전형, 일회용 펜(pen), 재사용 가능 펜 또는 자동 펜 주사기를 사용하여 투여된다. 약제학적 조성물은 적절한 게이지 및 길이의 부착된 주사바늘을 갖는 일회용 시린지를 사용하여 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 디바이스는 자동 주사 장치이다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 상기 기재된 약제학적 조성물 중 하나를 포함하는 제조 물품이 제공된다. 특정 구현예에서, 제조 물품은 일회용 바이얼이다. 특정 구현예에서, 제조 물품은 사전충전형 시린지, 예컨대 숙련자에게 알려져 있는 바와 같은 0.5 ml 자동주사기 또는 1 ml 자동주사기 또는 2 ml 자동주사기이다 (예를 들어, 문헌[Lange J, Richard P, Bradley N. Usability of a new disposable autoinjector platform device: results of a formative study conducted with a broad user population. Med Devices (Auckl). 2015; 8: 255-264] 및/또는 BD 피지오젝트(Physioject)TM 일회용 자동주사기(Disposable Autoinjector) 1 mL, 비디 메디컬 - 파마슈티컬 시스템스(BD Medical - Pharmaceutical Systems) 참조). 특정 구현예에서, 제조 물품은 자동 주사 장치("자동주사기")이다.
- [0086] 용량으로서 300 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 300 μ g이다. 용량으로서 450 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 450 μ g이다. 용량으로서 600 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 600 μ g이다. 용량으로서 900 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 900 μ g이다. 용량으로서 1200 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 1200 μ g이다. 용량으로서 1500 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 1500 μ g이다. 용량으로서 1800 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 1800 μ g이다. 용량으로서 2100 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 2100 μ g이다. 2400 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 2400 μ g이다. 용량으로서 2700 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 약 2700 μ g이다. 용량으로서 3000 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μ g 또는 약 3000 μ g이다. 용량으로서 3300 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μ g 또는 약 3300 μ g이다. 용량으로서 3600 μ g을 포함하는 상기 구현예의 각각의 추가의 양태에서, 바람직하게는 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μ g 또는 약 3600 μ g이다.
- [0087] 상기 구현예는 자가면역 질병 및 질환에 사용하기 위한 특정 용량을 제공하며, Treg 자극 효과를 최대화함과 동시에 T-이펙터 세포 반응 및 전구-염증 반응이 또한 유도되는 정도를 최소화함으로써, 이들 질병을 치료하기 위한 유리한 수단을 제공한다.
- [0088] 상기 기재된 구현예에 있어서, 환자에게는, 당업계에 알려져 있는 본원에 기재된 방법에 따라 숙련자에 의해 결정되는 바와 같이, 치료 중인 자가면역 질병을 치료할 필요가 있는 한, 표기된 용량 또는 용량들이 투여된다. 본원에 사용되는 바와 같이, "치료 방법"은 본원에 기재된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 조성물의 용도 및/

또는 본원에 기재된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 용도 및/또는 용도들을 위한 조성물에 동일하게 적용 가능하다.

[0089] **유도 단계에 이어서 유지 단계:**

[0090] 일부 양태에서, 본 개시내용의 구현에는 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물, 예를 들어, 레즈페갈데스류킨의 투여를 위한 투여 계획을 제공하며, 상기 조성물은 유도 단계에 이어서 유지 단계에서 투여된다. 상기 기재된 바와 같은 단위 용량의 레즈페갈데스류킨을 사용하여, 몇주, 예를 들어, 12 내지 24주의 기간 동안 선택적 Treg 자극 반응을 유도할 수 있으며, 이는 이어서, 하기 기재된 구현예에 따라, 용량이 저하될 수 있고/있거나 투여 빈도가 감소된 유지 단계로 이어질 수 있다. 이러한 계획은 ISR의 빈도 또는 세기가 감소될 수 있고/있거나 T 이펙터 및 전구-이펙터 반응의 유도 위험이 완화된다는 점에서 유리한 본원에 기재된 자가면역 질환의 치료 수단을 제공한다. 본 개시내용의 투여 계획의 특정 구현에는 하기 표에 요약되어 있다:

유도 단계			유지 단계		
하기로부터 선택되는 용량, 약:	하기로부터 선택되는 빈도:	하기로부터 선택되는 기간:	하기로부터 선택되는 용량, 약:	하기로부터 선택되는 빈도:	하기로부터 선택되는 기간:
용량당 300 μg, 450 μg, 600 μg, 900 μg, 1200 μg, 1500 μg, 1800 μg, 2100 μg, 2400 μg, 2700 μg, 3000 μg, 3300 μg 또는 3600 μg	Q1W, Q2W, Q3W, Q4W, Q6W 또는 Q8W 간격	12 주, 16 주, 20 주, 24 주의 투여	용량당 300 μg, 450 μg, 600 μg, 900 μg, 1200 μg, 1500 μg, 1800 μg, 2100 μg, 2400 μg, 2700 μg, 또는 3000 μg 3300 μg 또는 3600 μg	Q2W, Q4W, Q6W, Q8W, Q10W, Q12, Q16W, Q20W, Q24W, Q36W, Q48W, 또는 Q52W 간격	4 주 내지 52 주의 투여, 1 년 내지 5 년의 투여

[0091]

[0092] 유도 단계의 일부 구현예에서, 레즈페갈데스류킨은 12주 내지 24주(예를 들어, 약 12주, 약 13주, 약 14주, 약 15주, 약 16주, 약 17주, 약 18주, 약 19주, 약 20주, 약 21주, 약 22주, 약 23주, 약 24주)의 기간 동안 환자에게 투여된다.

[0093] 유지 단계의 일부 구현예에서, 레즈페갈데스류킨은 4주 내지 52주(예를 들어, 약 4주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 12주, 약 14주, 약 16주, 약 18주, 약 20주, 약 22주, 약 24주, 약 26주, 약 28주, 약 30주, 약 32주, 약 34주, 약 36주, 약 38주, 약 40주, 약 42주, 약 44주, 약 46주, 약 48주, 약 50주, 약 52주)의 기간 동안 환자에게 투여된다.

[0094] 일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg, 약 450 μg, 약 600 μg, 약 900 μg, 약 1200 μg, 약 1500 μg, 약 1800 μg, 약 2100 μg, 약 2400 μg, 약 2700 μg, 약 3000 μg, 약 3300 μg 또는 약 3600 μg의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg, 약 450 μg, 약 600 μg, 약 900 μg, 약 1200 μg, 약 1500 μg, 약 1800 μg, 약 2100 μg, 약 2400 μg, 약 2700 μg, 약 3000 μg, 약 3300 μg 또는 약 3600 μg의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상

체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.

[0095]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.

[0096]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근육무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.

[0097]

바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서

서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0098]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 1200 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회, 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 케양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기 또는 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0099]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 약 1500 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회, 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 케양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는

천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0100]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 1800 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 케양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기 또는 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0101]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 2100 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터

선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0102]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 2400 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0103]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 2700 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의

레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0104]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기 또는 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0105]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약

3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0106] 일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0107] 일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약

3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0108] 일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 자가면역 질병을 갖는 인간 대상체의 치료 방법을 제공하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0109] 상기 구현예의 각각에 있어서, 본 개시내용은 자가면역 질병이 하기로부터 선택되는 구현예를 추가로 제공한다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식.

[0110] 일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또

는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계; 유도 기간 후에 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 진행하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 중등도 내지 중증 아토피 피부염의 치료를 필요로 하는 환자에서의 중등도 내지 중증 아토피 피부염의 치료 방법을 제공한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0111]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계; 유도 기간 후에 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 진행하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자에서의 수면 손실의 감소 방법을 제공한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직

하계는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0112] 일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 중등도 내지 중증 아토피 피부염의 치료를 필요로 하는 환자에서의 중등도 내지 중증 아토피 피부염의 치료 방법을 제공하며, 환자는 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 억제제 또는 크리사보롤(crisaborole), 또는 국소 Jak 억제제, 전신 스테로이드, 사이클로스포린, 생물 요법(즉, IL-4/13 경로 표적화), 경구 JAK 억제제 및/또는 국소 PDE4 억제제를 사용한 치료 후에 중등도 내지 중증 질병을 계속 경험하거나; 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 억제제, 또는 크리사보롤, 또는 국소 JAK 억제제 및/또는 국소 PDE4 억제제, 전신 스테로이드, 사이클로스포린, 생물 요법(즉, IL-4/13 경로 표적화), 경구 JAK 억제제는 환자에 대해 의학적으로 부적당하며; 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0113] 다른 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상

체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 본원에서 확인된 자가면역 질병의 치료를 필요로 하는 환자에서의 본원에서 확인된 자가면역 질병의 치료 방법을 제공하며, 환자는 현재의 표준 치료를 사용한 치료 후에 임상적 질병 증상을 계속 경험하거나, 환자는 현재의 표준 치료에 대해 불내성이며, 상기 자가면역 질병은 하기로부터 선택된다: 전신홍반루푸스(SLE), 췌양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 전신 경화증, 강직성 척추염, 이식편대숙주병 및 다발근육염; 제1형 당뇨병, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 악성 빈혈, 사구체신염, 루푸스 신장염, 중증근무력증, 굿파스처 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 땅콩 알레르기, 폐섬유증, 셀리악병, 원형탈모, 건선, 화농성 한선염 또는 천식. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μ g을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다.

[0114] 본 개시내용의 바람직한 구현에는 레즈페갈데스류킨의 투여 계획을 포함하는 중등도 내지 중증 아토피 피부염의 치료 방법을 포함한다. 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 것은 환자의 피부 깨끗함(clearance), 피부 개선 및/또는 가려움증, 수면 또는 삶의 질의 개선을 평가함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 피부 깨끗함 및 피부 개선은 시험자 전반적 평가(IGA) 또는 습진 면적 및 중등도 지수(EASI) 점수에 의해 측정될 수 있다. 가려움증, 수면 손실 및 삶의 질은 각각 소양증 수치 평가 척도(NRS), 수면 손실 점수 및 DLQI(피부와 삶의 질 지수) 또는 CDLQI(소아 피부과 삶의 질 지수) 척도에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 유도 기간 후에 결정된 환자의 EASI 점수가 기준선에서의 환자의 EASI 점수에 비하여 75% 이상 감소되는 경우, 환자는 반응자이다. 일부 구현예에서, 유도 기간 후에 환자의 IGA 점수가 0 또는 1인 경우, 환자는 반응자이다. 일부 구현예에서, 유도 기간 후에 환자의 IGA 점수가 0 또는 1이고, 유도 기간 후에 결정된 환자의 IGA 점수가 기준선에서의 환자의 IGA 점수에 비하여 2점 이상 감소된 경우 환자는 반응자이다. 일부 구현예에서, 아토피 피부염 환자가 반응자이면, 레즈페갈데스류킨은 유지 기간 동안 용량당 약 300 μ g, 약 450 μ g, 약 600 μ g, 약 900 μ g, 약 1200 μ g, 약 1500 μ g, 약 1800 μ g, 약 2100 μ g, 약 2400 μ g, 약 2700 μ g, 약 3000 μ g, 약 3300 μ g 또는 약 3600 μ g으로 4주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 레즈페갈데스류킨은 환자에게 피하로 투여된다.

[0115] 일부 구현예에서, 환자는 기준선에서 적어도 1년 동안 중등도 내지 중증 아토피 피부염을 갖는다. 중등도 내지 중증 아토피 피부염은 해당 분야에 알려져 있는 기준, 예를 들어, 만성 아토피 피부염에 대한 미국 피부과학회 합의 기준에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 기준선에서 16 이상의 EASI 점수, 3 이상의 IGA 점수 및 10% 초과 아토피 피부염에 의해 이환된 체표면적(BSA)을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 억제제 또는 크리사보롤에 대하여 부적당한 반응을 갖거나; 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 억제제 또는 크리사보롤은 환자에 대해 의학적으로 부적당하다.

[0116] 아토피 피부염의 치료를 위한 본원에 기재된 각각의 구현예에서, 레즈페갈데스류킨으로 치료 중인 아토피 피부염 환자는 1) 두필루맙(dupilumab), 레브리키주맙(lebrikizumab) 또는 트랄로키누맙(tralokinumab)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 IL-4/IL-13 및/또는 IL-31에 대한 항체를 포함하는 생물학적 제제를 사용한 선행 치료에 대하여 나이브(naive)이거나, 2) 이들 치료에 대한 이전의 경험을 갖는 아토피 피부염 환자일 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "생물제제-경험 아토피 피부염 환자"는 IL-4/IL-13 및/또는 IL-31에 대하여 표적화된 하나 이상의 항체 요법으로 이전에 치료받은 적이 있는 자이다. 이들 작용제를 사용한 치료는 숙련자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Vikram N. Sahni, et al., (2022), The evolving atopic dermatitis management

landscape, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 23:4, 517-526] 참조). 아토피 피부염의 치료를 위한 본원에 기재된 구현예의 각각에서, 레즈페갈데스류킨으로 치료 중인 환자는 1) 아브로시티닙(abrocitinib), 바리시트닙(baricitnib) 또는 유파다시티닙(upadacitinib)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 PDE4 억제제 또는 야누스 키나제(JAK) 억제제를 사용한 선행 치료에 대하여 나이브이거나, 2) 이들 치료에 대한 이전의 경험을 갖는 환자일 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "JAK 억제제-경험 아토피 피부염 환자"는 하나 이상의 JAK 억제제 작용제로 이전에 치료받은 적이 있는 자이다. 일 구현예에서, 중등도 내지 중증 아토피 피부염에 대해 치료받을 환자는 아토피 피부염에 대한 생물학적 제제를 사용한 선행 치료에 대해 나이브인 환자이다. 일 구현예에서, 중등도 내지 중증 아토피 피부염에 대해 치료받을 환자는 생물제제-경험된 환자이며, 본원에 사용되는 바와 같이, 이는 아토피 피부염을 위한 생물학적 제제를 사용한 선행 치료를 받은 적이 있는 환자를 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 생물제제-경험된 아토피 피부염 환자는 예를 들어, 두필루맵, 트랄로키누맵, 레브리키주맵, 네몰리주맵(nemolizumab), 에블사키맵(ebilsakimab) 또는 센다키맵(cendakimab)을 포함하는 항체를 사용한 하나 이상의 선행 치료 과정을 받은 적이 있는 환자이다. 일 구현예에서, 중등도 내지 중증 아토피 피부염에 대해 치료받을 환자는 jak-경험된 환자이며, 본원에 사용되는 바와 같이, 이는 예를 들어, 바리시티닙(baricitinib), 유파다시니티닙(upadacitinib) 또는 아브로시티닙을 포함하는 아토피 피부염에 대한 jak-저해제 작용제를 사용한 하나 이상의 선행 치료를 받은 적이 있는 환자를 의미한다.

[0117] 이들 생물학적 또는 소분자 요법으로 치료받은 환자는 상당한 효능을 갖거나, 그렇지 않을 수도 있으며, 시간이 지남에 따라 대안적인 및/또는 보다 효과적인 치료가 필요한 정도로 이들 작용제의 효능이 감소하는 것을 관찰할 수 있으며, 레즈페갈데스류킨은 Treg 세포의 자극을 제공하는 이의 독특한 작용 메커니즘으로 인해 이들 환자에게 효능을 제공하는 것으로 여겨진다. 아토피 피부염 환자의 충족되지 않은 요구를 평가하는 방법은 숙련자에게 알려져 있고, 본원에 기재되어 있으며, 본원에 기재된 바와 같은 레즈페갈데스류킨 치료를 필요로 하는 환자는 아토피 피부염을 위한 다른 생물학적 또는 소분자 요법으로 치료받은 후에 경증, 중등도 또는 중증 아토피 피부염을 계속 갖는 환자로 확인될 수 있다. 본원에 제공되는 구현예에 따르면, 선행 아토피 피부염 요법이 본원에 기재된 바와 같은 질병 증상의 적당한 감소를 제공하지 않았거나, 감소된 또는 부적당한 경감을 제공하였다면, 아토피 피부염 환자는 레즈페갈데스류킨을 사용한 치료를 필요로 한다. 본원에 기재된 레즈페갈데스류킨의 투여 계획 및 제형을 사용한 아토피 피부염의 치료에 대한 구현예는 다양한 이점, 예컨대 향상된 효능 반응 및/또는 부작용 위험에 관하여 개선된 안전성 프로파일을 제공할 수 있다. 본원에 제공된 구현예는 유도 및 유지 투여 계획을 사용한 생물제제-경험 아토피 피부염 환자를 치료하기 위한 수단을 나타내며, 아토피 피부염의 치료에 대한 각각의 구현예는 생물제제-나이브 환자 또는 생물제제-경험 환자 또는 둘 모두의 치료를 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 기재된 아토피 피부염 환자의 연구는 생물제제-경험 아토피 피부염 환자를 포함하도록 변경될 수 있으며, 예를 들어, 연구에서 대상체는 예를 들어, 75%의 생물제제-경험 아토피 피부염 환자(예를 들어, 두필루맵 경험 환자) 및 25%의 생물제제-나이브 아토피 피부염 환자를 나타낸다. 상기 언급된 그룹의 수와 비는 원하는 연구 설계에 기초하여 달라질 수 있다.

[0118] 본원에 제공된 구현예는 유도 및 유지 투여 계획을 사용한 JAK 억제제-경험 아토피 피부염 환자를 치료하기 위한 수단을 나타내며, 아토피 피부염의 치료에 대한 각각의 구현예는 생물제제-나이브 환자 또는 JAK 억제제-경험 아토피 피부염 환자 또는 둘 모두의 치료를 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 기재된 아토피 피부염 환자의 연구는 JAK 억제제-경험 아토피 피부염 환자를 포함하도록 변경될 수 있으며, 예를 들어, 연구에서 대상체는 예를 들어, 75%의 JAK 억제제-경험 아토피 피부염 환자(예를 들어, 아브로시티닙 또는 유파다시티닙) 및 25%의 JAK-나이브 아토피 피부염 환자를 나타낸다. 상기 언급된 그룹의 수와 비는 원하는 연구 설계에 기초하여 달라질 수 있다.

[0119] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 기준선에서, 그리고 유도 기간 동안 및 그 후에 환자의 하기의 특징 중 하나 이상을 결정하는 단계를 추가로 포함한다: EASI 점수; IGA 점수; 아토피 피부염에 의해 이환된 BSA의 백분율; 소양증 NRS 점수; SCORAD(아토피 피부염의 점수화) 점수; 수면 손실 점수; POEM(환자-중심 습진 척도) 총 점수; DLQI(피부와 삶의 질 지수) 또는 CDLQI(소아 피부과 삶의 질 지수) 점수; EQ-5D(유럽 삶의 질-5 차원); ACQ-5(천식 조절 설문지-5); PROMIS(환자 보고 결과 측정 정보 시스템) 불안 및 우울 증상.

[0120] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 유지 기간 동안 및 그 후에 환자의 하기의 특징 중 하나 이상을 결정하는 단계를 추가로 포함한다: EASI 점수; IGA 점수; 아토피 피부염에 의해 이환된 BSA의 백분율; 소양증 NRS 점수; SCORAD 점수; 수면 손실 점수; POEM 총 점수; DLQI 또는 CDLQI 점수; EQ-5D; ACQ-5; PROMIS 불안 및 우울 증상.

[0121] 또 다른 양태에서, 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자에서의 수면 손실의 감소 방법이 본원에 제공되며; 이

러한 방법은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계에 이어서; 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하여, 레즈페갈데스류킨을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0122] 일부 구현예에서, 수면 손실은 환자의 수면 손실 점수에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 레즈페갈데스류킨 치료 후의 환자의 수면 손실 점수는 기준선에서의 환자의 수면 점수에 비하여 2점 이상 감소된다.

[0123] 또한, 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자에서의 수면 손실의 감소 방법이 본원에 제공되며; 이러한 방법은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계; 유도 기간 후에 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 실시하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여, 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하여, 레즈페갈데스류킨을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 수면 손실은 환자의 수면 손실 점수에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 레즈페갈데스류킨 치료 후의 환자의 수면 손실 점수는 기준선에서의 환자의 수면 점수에 비하여 2점 이상 감소된다.

[0124] 자가 세포 Treg 요법의 생존 및 효과를 향상시키기 위한, 레즈페갈데스류킨의 용도, 및 본원에 제공된 제형 및 투여 계획 구현예:

[0125] Treg 요법은 초기 임상 시험에서 이식편대숙주병, 이식 거부 및 자가면역 장애를 치료하기 위한 가능성을 보여주었지만, 충분히 순수한 Treg를 분리하고 이들을 임상 용량으로 확장하는 것이 과제였다(문헌[K. N. MacDonald, et al., Methods to manufacture regulatory T cells for cell therapy Clinical and Experimental Immunology, 197: 52-63]). 다양한 제조 프로토콜이 임상 시험에서 시험된 바 있으며, MacDonald 등에 의해 요약된 바와 같이, 숙련자에게 알려져 있다. 세포 공급처의 선택, 및 Treg 요법을 위한 세포 분리 및 확장을 위한 프로토콜을 포함하여, 이식편대숙주병, 이식 거부 및/또는 자가면역 장애에 대해 치료 중인 환자로의 투여를 위하여 Treg를 제조하기 위해 사용되는 방법이 숙련자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌[K. N. MacDonald, et al., Methods to manufacture regulatory T cells for cell therapy Clinical and Experimental Immunology, 197: 52-63] 참조). 또한, (이환된 대상체로부터의) 자가 Treg 및/또는 탈-분화 T 세포로부터의 Treg/Th2 하이브리드 세포의 투여에 의해 전구-염증 질병 및 질환을 치료하고/하거나 제조하는 방법도 당업계에, 예를 들어, WO2021231797 A1호에 기재되어 있다.

[0126] 단기 이식편 생존의 진전에도 불구하고, 만성 거부와 관련된 사망률 및 이환율 증가와 면역억제 약물의 독성을 고려하여, 장기 이식편 생존은 여전히 주요 과제가 남아 있다. 이식 수여자에서 이식편 생존을 연장하기 위해서는 새롭고 안전한 접근법이 또한 필요하다(문헌[A. H. Mansourabadi et al., Cell therapy in transplantation: A comprehensive review of the current applications of cell therapy in transplant patients with the focus on Tregs, CAR Tregs, and Mesenchymal stem cells, (2021), International Immunopharmacology 97:107669] 참조). 폴리클로날 Treg 및/또는 항원-특이적 Treg(예컨대 키메라 항원 수용체(CAR Treg)로 조작된 Treg)의 수 및/또는 활성을 통해 면역 반응을 억제하는 것은 본 개시내용의 추가의 개념이며, 여기서 레즈페갈데스류킨은 장기 이식에서의 응용을 위해 수여자에서 이들 세포의 생존, 증식 및/또는 활성을 촉진하는 데 사용된다. 본원에 기재된 유도 및 유지 계획에 따라 투여되는 레즈페갈데스류킨의 이용은 관용

을 유도하거나 촉진하고 바람직하지 않은 면역 및/또는 염증 반응을 억제하기 위해 이식편대숙주병, 이식 거부 및/또는 자가면역 장애 환자로 전달되는 세포 Treg 요법의 향상된 생존, 증식 및/또는 Treg 활성을 제공하는 것으로 여겨진다. 본원에 기재된 임상 연구 및 결과는 Treg 자극 및 증식의 증거뿐만 아니라, 자가면역 및/또는 염증 증상의 경감을 제공하며, 자가 Treg 세포 요법의 생존 및/또는 연장된 증식을 촉진하고/하거나 이식편대숙주병 및/또는 이식 거부를 치료하기 위한 수단으로서의 레즈페갈데스류킨 치료의 사용을 뒷받침한다.

[0127] 본 개시내용의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 레즈페갈데스류킨 및 이의 제형 및 조성물은 세포 Treg 요법의 방법으로서 이식편대숙주병, 이식 거부 및/또는 자가면역 장애 환자로의 전달 또는 투여를 위한 다양한 생체외 Treg 제제에 따른 세포 Treg 투여와 함께 보조 또는 병용 요법으로서 사용된다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 레즈페갈데스류킨 및 이의 제형 및 조성물은 이식편대숙주병 및/또는 이식 거부의 치료를 위해 수여자 내인성 Treg를 자극하기 위해 사용된다.

[0128] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이식편대숙주병, 이식 거부 및 자가면역 장애를 치료하기 위해 자가 Treg 세포 요법을 받고 있는 환자의 치료를 위한 레즈페갈데스류킨의 용도를 제공하며, 레즈페갈데스류킨 치료는 환자가 받는, 자가 Treg 세포 요법의 생존 및/또는 연장된 증식을 촉진한다.

[0129] 일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계; 유도 기간 후에 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 진행하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서 이식편대숙주병, 이식 수여자 및/또는 자가면역 장애 환자에서의 세포 Treg 투여와, 개별적인, 동시의 또는 순차적인 조합 요법의 방법을 제공한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 환자는 이식편대숙주병을 갖거나, 이식편대숙주병의 위험이 있다. 바람직하게는 환자는 이

식 수여자이다. 바람직하게는 환자는 자가면역 장애를 갖는다.

[0130]

일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주, 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계; 유도 기간 후에 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 진행하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서의, 이식편대숙주병을 갖거나, 이식편대숙주병의 위험이 있는 환자 또는 이식 수여자의 치료 방법을 제공한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 환자는 이식편대숙주병을 갖거나, 이식편대숙주병의 위험이 있다. 바람직하게는 환자는 이식 수여자이다. 바람직하게는 환자는 자가면역 장애를 갖는다.

[0131]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이식, 예컨대 조혈모세포 이식을 받는 환자의 치료를 위한 레즈페갈데스류킨의 용도를 제공하며, 레즈페갈데스류킨 치료는 이식 수여자 Treg의 증식 및/또는 활성을 자극하여, 관용을 유도한다(문헌[Copsel SN, et al., (2022), Recipient Tregs: Can They Be Exploited for Successful Hematopoietic Stem Cell Transplant Outcomes, Front. Immunol. 13:932527] 참조). Treg는 비-중복 조절 구획을 포함하며, 이는 자가-관용을 유지하고, 자가면역 장애 및 동종이계 조혈모세포 이식(allo-HSCT)을 포함하는 이식에서 잠재적인 치료적 유용성이 있는 것으로 관찰되었다. HSCT 수개월 후에 저용량 IL-2를 사용한 환자에서의 치료가 고 무적이었지만, 이식 후 초기에 수여자에서 Treg를 조작하는 것이 난제인데, 이는 부분적으로 거의 이해되어 있지 않은 Treg 확장을 뒷받침하는 데 필요한 미세환경에 대한 손상의 간접적인 결과일 것이다(문헌[Copsel SN, et al.] 참조). HSCT 이전 및 이후에 생체 내에서 수여자 Treg를 조작하기 위한 수단이 필요하며, 본 발명의 구현예는 관용을 유도하고 HSCT 결과를 개선하기 위해 Treg의 생존, 증식 및/또는 활성을 촉진시키기 위한 레즈페갈데스류킨의 용도를 제공한다. 레즈페갈데스류킨 투여를 사용하여 수여자에게 동시 투여되는 내인성 수여자 Treg 또는 자가 Treg를 자극할 수 있다. 이식 수여자에서 동종이식편 수용을 촉진하고, 자가면역 장애를 치료하

기 위한, 선택적으로 자연 살해(NK) 세포를 포함하는, 공여자 동종항원 또는 자가항원에 대한 면역 반응을 억제할 수 있는 Treg의 제조 및 이용 방법은 W02020123825 A1호에 기재되어 있다. Treg 또는 Treg 및 NK 세포의 혼합 집단은 대상체의 혈액 세포로부터 유래되며, 광범위-작용 면역억제제의 이용을 감소시키거나 대체할 수 있다. 자가 Treg 세포를 환자에게 투여함으로써 이식 환자에서 GvHD를 치료하거나 예방하기 위한 방법은 숙련자에게 알려져 있으며, 예를 들어, W02020095284 A1호에 기재되어 있다.

[0132] 키메라-항원-수용체 조절 T 세포(CAR-Treg)는 일반적으로 환자로의 투여 후에 제한된 지속성을 나타낸다. CAR-Treg의 제조 및 이용 방법은 예를 들어, W02019241549 A1호에 기재되어 있다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 키메라-항원-수용체 조절 T 세포 요법을 받고 있는 환자의 치료를 위한 레즈페갈데스류킨의 용도를 제공하며, 레즈페갈데스류킨 치료는 환자가 받는 키메라-항원-수용체 조절 T 세포 요법의 생존 및/또는 연장된 증식을 촉진한다.

[0133] 일 구현예에서, 본 개시내용은 유도 단계에서 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 단계로서; 상기 투여가 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회 또는 8주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 상기 유도 단계에서 총 12주, 총 16주, 총 20주 또는 총 24주의 투여 동안 투여되는 단계; 유도 기간 후에 환자가 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자인지를 결정하는 단계; 및 환자가 반응자이면, 용량당 약 300 μg , 약 450 μg , 약 600 μg , 약 900 μg , 약 1200 μg , 약 1500 μg , 약 1800 μg , 약 2100 μg , 약 2400 μg , 약 2700 μg , 약 3000 μg , 약 3300 μg 또는 약 3600 μg 의 용량의 레즈페갈데스류킨을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 진행하는 단계로서; 상기 투여가 2주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 24주마다 1회, 36주마다 1회, 48주마다 1회 또는 52주마다 1회 수행되며; 상기 레즈페갈데스류킨이 총 4주 내지 52주의 투여 또는 총 1년 내지 5년의 투여 동안 투여되는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서의, 이식편대숙주병, 이식 수여자 및/또는 자가면역 장애 환자에서의 세포 Treg, NK 세포 또는 키메라-항원-수용체 조절 T 세포(CAR-Treg) 또는 이의 혼합물 투여와, 개별적인, 동시의 또는 순차적인 조합 요법의 방법을 제공한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 450 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 900 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1200 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1500 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 1800 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2100 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2400 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 2700 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3000 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3300 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유지 단계에서 레즈페갈데스류킨의 용량은 3600 μg 을 포함한다. 바람직하게는 유도 용량은 2주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유도 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 4주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 8주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 12주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 24주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 36주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 48주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 유지 용량은 52주마다 1회 투여된다. 바람직하게는 환자는 이식편대숙주병을 갖거나, 이식편대숙주병의 위험이 있다. 바람직하게는 환자는 이식 수여자이다. 바람직하게는 환자는 자가면역 장애를 갖는다. 바람직하게는 세포 요법은 Treg 및 NK 세포를 포함한다. 바람직하게는 세포 요법은 키메라-항원-수용체 조절 T 세포(CAR-Treg)를 포함한다.

[0134] 상기 유도 및 유지 구현예의 각각에서, 바람직하게는 투여되는 레즈페갈데스류킨 조성물은 하기의 화학식 A 내

지 F의 조성물 중 하나에 의해 정의된 조성물로 대체된다:

- [0135] 조성물이 물 기준으로, 약 5 몰% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 28 몰% 내지 약 60 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 24 몰% 내지 약 65 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트 및 약 12 몰% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인 화학식 A의 조성물.
- [0136] 조성물이 물 기준으로, 약 5 몰% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 28 몰% 내지 약 60 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 24 몰% 내지 약 65 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트 및 약 12 몰% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤이며; 조성물이 약 5.0의 pH의 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스의 제형을 추가로 포함하는 화학식 A의 조성물.
- [0137] 조성물이 물 기준으로, 약 2.5 몰% 내지 약 4.5 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 50 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 38 몰% 내지 약 46 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 3 몰% 내지 약 10 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인 화학식 B의 조성물.
- [0138] 조성물이 물 기준으로, 약 2.5 몰% 내지 약 4.5 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 50 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 38 몰% 내지 약 46 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 3 몰% 내지 약 10 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤이며; 조성물이 약 5.0의 pH의 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스의 제형을 추가로 포함하는 화학식 B의 조성물.
- [0139] 조성물이 물 기준으로, 약 2.8 몰% 내지 약 3.8 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 몰% 내지 약 48 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 몰% 내지 약 44 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 몰% 내지 약 9 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인 화학식 C의 조성물.
- [0140] 조성물이 물 기준으로, 약 2.8 몰% 내지 약 3.8 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 몰% 내지 약 48 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 몰% 내지 약 44 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 몰% 내지 약 9 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤이며; 조성물이 약 5.0의 pH의 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스의 제형을 추가로 포함하는 화학식 C의 조성물.
- [0141] 조성물이 물 기준으로, 약 2.8 몰% 내지 약 3.8 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 몰% 내지 약 48 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 몰% 내지 약 44 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 몰% 내지 약 9 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 상기 조성물이 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트의 혼합물을 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인 화학식 D의 조성물.
- [0142] 조성물이 물 기준으로, 약 2.8 몰% 내지 약 3.8 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 몰% 내지 약 48 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 몰% 내지 약 44 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 몰% 내지 약 9 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 상기 조성물이 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트의 혼합물을 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤이며; 조성물이 약 5.0의 pH의 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스의 제형을 추가로 포함하는 화학식 D의 조성물.
- [0143] 조성물이 물 기준으로, 약 2.8 몰% 내지 약 3.8 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 몰% 내지 약 48 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 몰% 내지 약 44 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 몰% 내지 약 9 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 상기 조성물이 리신 K7에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인 화학식 E의 조성물.
- [0144] 조성물이 물 기준으로, 약 2.8 몰% 내지 약 3.8 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 44 몰% 내지 약 48 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 41 몰% 내지 약 44 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 7 몰% 내지 약 9 몰%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 상기 조성물이 리신 K7에서 부착된 PEG 모이

어터를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤이며; 조성물이 약 5.0의 pH의 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스의 제형을 추가로 포함하는 화학식 E의 조성물.

[0145] 조성물이 물 기준으로, 약 2 몰% 내지 약 4 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 55 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 55 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트 및 약 12 몰% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤인 화학식 F의 조성물.

[0146] 조성물이 물 기준으로, 약 2 몰% 내지 약 4 몰%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 55 몰%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 몰% 내지 약 55 몰%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트 및 약 12 몰% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량이 약 20,000 달톤이며, 조성물이 약 5.0의 pH의 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스의 제형을 추가로 포함하는 화학식 F의 조성물.

[0147] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 환자의 하기의 특징 중 하나 이상을 결정하는 단계를 추가로 포함한다: EASI 점수; IGA 점수; 아토피 피부염에 의해 이환된 BSA의 백분율; 소양증 NRS 점수; SCORAD 점수; 수면 손실 점수; POEM 총 점수; DLQI 또는 CDLQI 점수; EQ-5D; ACQ-5; PROMIS 불안 및 우울 증상.

[0148] 레즈페갈데스류킨으로의 치료 전, 그 동안 및 그 후에, 환자는 아토피 피부염과 연관된 특정 징후, 증상, 특징 또는 파라미터를 결정하고 정량적으로 또는 정성적으로 평가될 수 있는 아토피 피부염 질병 중증도 척도(ADDSM)의 하나 이상의 특징에 대해 평가될 수 있다. 예시적인 ADDSM은 습진 면적 및 중증도 지수(EASI), 시험자 전 반적 평가(IGA), 체표면적(BSA), 아토피성 피부염의 점수화(SCORAD), 소양증 수치 평가 척도(NRS), 수면 손실 척도, 피부 통증 NRS 점수, 환자-중심 습진 척도(POEM) 총 점수, 피부과 삶의 질 지수(DLQI) 또는 소아 피부과 삶의 질 지수(CDLQI), DLQI-관련(DLQI-R) 점수, 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS) 불안 및 우울 증상, EQ-5D(유럽 삶의 질-5 차원), ACQ-5(천식 조절 설문지-5), 세계 보건 기구 - 5 웰빙 지수(WHO-5) 점수, 아토피 습진 요약(RECAP) 점수, 약제에 대한 치료 만족도 설문지 - 9 항목(TSQM-9) 점수를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. ADDSM은 기준선에서, 그리고 레즈페갈데스류킨의 투여 후 하나 이상의 시점에서 측정될 수 있다. 치료 개시 후의 특정한 시점에서의 ADDSM의 값과 기준선에서의 ADDSM의 값 사이의 차이를 사용하여 ADDSM에서 개선 (예를 들어, 감소)이 존재하였는지 여부를 확립한다.

[0149] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 기준선에서, 그리고 유도 기간 동안 및 그 후에 환자의 하기의 특징 중 하나 이상을 결정하는 단계를 추가로 포함한다: EASI 점수; IGA 점수; 아토피 피부염에 의해 이환된 BSA의 백분율; 소양증 NRS 점수; SCORAD 점수; 수면 손실 점수; POEM 총 점수; DLQI 또는 CDLQI 점수; EQ-5D; ACQ-5; PROMIS 불안 및 우울 증상.

[0150] 일부 구현예에서, 환자의 EASI 점수는 유도 기간 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 유도 기간 후에 결정된 환자의 EASI 점수는 기준선에서의 환자의 EASI 점수와 비교하여 50% 이상 감소되고, 이는 환자가 "EASI-50"을 달성하였음을 의미한다. 일부 구현예에서, 유도 기간 후에 결정된 환자의 EASI 점수는 기준선에서의 환자의 EASI 점수와 비교하여 75% 이상 감소되고, 이는 환자가 "EASI-75"를 달성하였음을 의미한다. 일부 구현예에서, 유도 기간 후에 결정된 환자의 EASI 점수는 기준선에서의 환자의 EASI 점수와 비교하여 90% 이상 감소되고, 이는 환자가 "EASI-90"을 달성하였음을 의미한다. 유도 기간 후에 환자가 EASI-75에 도달한 경우에 환자는 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자로 간주된다.

[0151] 일부 구현예에서, 환자의 IGA 점수는 유도 기간 후에 결정된다. 환자의 IGA 점수가 유도 기간 후에 0 또는 1인 경우에 환자는 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자로 간주된다. 일부 구현예에서, 환자의 IGA 점수가 유도 기간 후에 0 또는 1이고 유도 기간 후 환자의 IGA 점수가 기준선에서 결정된 환자의 IGA 점수와 비교하여 2점 이상 감소된 경우에 환자는 레즈페갈데스류킨에 대한 반응자로 간주된다.

[0152] 일부 구현예에서, 표기된 바와 같이, 유도 기간의 완료 후, 환자는 유지 기간에 진입한다. 유지 기간 동안, 환자는 레즈페갈데스류킨으로 추가로 치료된다. 유지 기간 동안의 투여 계획은 유도 기간 후의 환자의 ADDSM 평가 및 레즈페갈데스류킨에 대한 반응, 예를 들어 유도 기간 후의 환자의 IGA 또는 EASI 점수 및/또는 환자 자신의 특징, 예를 들어, 체중, 연령에 기초하여 선택될 수 있다.

[0153] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 유지 기간 동안 및 그 후에 환자의 하기 특징 중 하나 이상을 결정하는 단계를 추가로 포함한다: EASI 점수; IGA 점수; 아토피 피부염에 의해 이환된 BSA의 백분율; 소양증 NRS 점수;

SCORAD 점수; 수면 손실 점수; POEM 총 점수; DLQI 또는 CDLQI 점수; EQ-5D; ACQ-5; PROMIS 불안 및 우울 증상. 유사하게, 유지 기간 동안 및 그 후에 환자의 EASI 점수를 평가하여 환자가 EASI-50, EASI-75, 또는 EASI-90에 도달하였는지 확인할 수 있다. 유지 기간 동안 및 그 후에 환자의 IGA 점수를 평가하여 환자의 IGA 점수가 0 또는 1인지, 그리고 환자의 IGA 점수가 2점 이상 감소되는지 확인할 수 있다.

[0154] "시험자 전반적 평가" 또는 "IGA"는 환자의 AD의 중증도를 평가하기 위해 전반적으로 사용되는 평가 척도이다 (문헌[Simpson E, et al., J Am Acad Dermatol. 2020;83(3):839-846]). 이는 0(깨끗함) 내지 4(중증) 범위의 5-점 척도에 기초하고, 주어진 시점에서의 병변의 전체 외양을 가장 잘 기술하는 기술어를 사용하여 점수가 선택된다(표 2 참조). 형태학적 설명 하의 모든 특징이 존재할 필요는 없다. IGA는 EASI 및 BSA 평가의 수행 전에 수행될 수 있다.

[0155] [표 2]

[0156] **시험자 전반적 평가(IGA)**

점수	등급	정의
0	깨끗함	미소한, 잔류 변색; 홍반 또는 경화/구진형성 부재; 진물/딱지 부재; 부종 부재.
1	거의 깨끗함	거의 지각 가능하지 않은 경화/구진형성을 동반하고 진물/딱지가 없는 미소한, 희미한 분홍색 홍반; 부종 부재.
2	경증	구진형성 및 촉진시 지각 가능한 부종을 동반하고 진물/딱지가 없는 희미한 분홍색 홍반; 최소의 경화.
3	중등도	명확한 부종의 피부 구진 및 플라크를 동반한 분홍색-적색 홍반; 약간의 진물/딱지가 존재할 수 있음; 촉진 가능한 경화.
4	중증	진물/딱지와 함께 상당한 부기 및 명백한 용기된 경계의 구진 및 플라크를 동반한 암적색/선홍색 홍반; 상당한 경화.

[0157]

[0158] "습진 면적 및 중증도 지수" 또는 "EASI"는 AD의 중증도 및 정도를 평가하기 위해 임상 환경에서 사용되는 척도이다(문헌[Hanifin et al., Exp Dermatol. 2001; 10:11-18]). EASI는 0 내지 72 범위의 점수를 갖는 복합 지수이며, 더 높은 값은 더 중증 및/또는 광범위한 질병을 나타낸다. 홍반, 경화/구진형성, 찰상 및 태선화의 중증도는 임상의 또는 다른 의료 전문가에 의해 4가지 신체 부위: 두정부, 몸통, 상지, 및 하지 각각에 대해 0(부재) 내지 3(중증)의 척도로 평가될 수 있고, 절반의 점수가 허용된다. 또한, 4가지 신체 부위 각각에서의 AD 병발의 정도를 머리, 몸통, 상지, 및 하지의 체표면적에 의한 백분율로서 평가하고, 0 내지 6의 점수로 전환시킬 수 있다. 4가지 신체 부위 점수 각각에 대한 총 점수의 합에 기초하여 총 점수(0 내지 72)가 지정된다.

[0159] 체표면적(BSA) 평가는 AD와 관련된 질병 또는 피부 병발의 정도를 추정하고, 전체 체표면의 백분율로서 표현된다. BSA는 임상의 또는 다른 의료 전문가에 의해 환자 손바닥이 약 1% BSA 규칙인 것으로 사용하여 결정된다.

[0160] "아토피 피부염의 점수화" 또는 "SCORAD"는 아토피 피부염에 대한 유럽 태스크 포스(European Task Force)에 의해 개발된 AD의 정도 및 강도를 평가하기 위한 검증된 임상 도구이다(문헌[Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23-31]). 평가에는 3가지 구성요소가 존재한다: (i) AD의 정도는 각각의 정의된 신체 부위의 백분율로서 평가하고, 0 내지 100 범위의 점수를 사용하여, 모든 부위의 합으로서 보고됨(전체 SCORAD 계산에서 "A"로 지정됨); (ii) AD의 6가지 증상의 중증도: 발적, 부기, 진물/딱지, 찰상, 피부 비후/태선화, 건조. 각각의 항목은 하기와 같이 등급화됨: 없음(0), 경증(1), 중등도(2) 또는 중증(3)(최대 총 18점, 전체 SCORAD 계산에서 "B"로서 지정됨); (iii) 가려움증 및 불면의 주관적 평가는 각각의 증상에 대해 시각 상사 척도(VAS)를 사용하여 기록되며, 여기서 0은 가려움증(또는 불면) 부재이고 10은 상상 가능한 최악의 가려움증(또는 불면)이며, 가능한 최대 점수 20임(전체 SCORAD 계산에서 "C"로서 지정됨). SCORAD 지수 식은 $A/5 + 7B/2 + C$ 이다. SCORAD 지수의 최대 점수는 103이다.

[0161] 소양증 수치 평가 척도(NRS)는 지난 24시간에 걸친 이들의 가장 심한 가려움증 중증도를 평가하기 위해 환자에 의해 (및 적용 가능한 경우에, 필요한 경우 부모/간병인의 도움 하에) 사용되는 11점 척도이며, 0은 "가려움증 없음"을 나타내고, 10은 "상상 가능한 최악의 가려움증"을 나타낸다(문헌[Phan NQ, et al., Acta Derm Venereol 2012; 92: 502-507]). 평가는 전자 다이어리를 사용하여 매일 환자에 의해 기록된다. 기준선 직전 7일 동안의 매일의 소양증 NRS의 평균에 기초하여 기준선 소양증 NRS가 결정된다. 기준선 직전 7일 중 최소 4일의 매일의 점수가 이 계산에 필요하다.

[0162] 수면 손실 척도는 소양증으로 인한 환자의 수면 손실을 5-점 리커트 척도로 평가한다(0[전혀 없음], 1[약간],

2[중간], 3[상당히], 내지 4[전혀 수면할 수 없음] 범위의 점수). 평가는 전자 다이어리를 사용하여 매일 환자에 의해 기록될 것이다. 수면 손실은 또한 숙련자에게 알려져 있는 활동기록기(actigraphy) 방법에 의해 모니터링될 수 있다.

[0163] 피부 통증 NRS는 지난 24시간에 걸친 이들의 가장 심한 피부 통증(예를 들어 불편감 또는 근통증) 중증도를 평가하기 위해 환자에 의해 (및 적용 가능한 경우에, 필요한 경우 부모/간병인의 도움 하에) 완료되는 11-점 척도이며, 0은 "통증 없음"을 나타내고, 10은 "상상 가능한 최악의 통증"을 나타낸다(문헌[Newton L, et al., *J Patient Rep Outcomes*. 2019 Jul 16; 3:42]). 평가는 전자 다이어리를 사용하여 제16주까지는 매일, 그리고 제16주부터는 매주 환자에 의해 기록된다. 기준선 직전 7일 동안의 매일의 피부 통증 NRS의 평균에 기초하여 기준선 피부 통증 NRS를 결정한다. 기준선 직전 7일 중 최소 4일의 매일 점수가 이 계산에 필요하다.

[0164] 환자-중심 습진 척도(POEM)는 마지막 주에 걸쳐 질병 증상을 평가하기 위해 환자에 의해 (및 적용 가능한 경우에, 필요한 경우 부모/간병인의 도움 하에) 완료되는 7-항목, 검증된 설문지이다(Centre of Evidence Based Dermatology. POEM - Patient Oriented Eczema Measure. <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/poem.aspx>에서 이용 가능함). 환자는 피부 건조, 가려움증, 벗겨짐(flaking), 갈라짐, 수면 손실, 출혈, 및 삼출에 대한 7개의 질문에 응답하도록 요청받는다. 모든 7개의 답변은 동등한 가중치를 보유하며, 가능한 총 점수는 0 내지 28이다(답변은 하기와 같이 점수화됨: 하루도 없음=0; 1 내지 2일 = 1; 3 내지 4일 = 2; 5 내지 6일 = 3; 매일 = 4). 높은 점수는 불량한 삶의 질을 나타낸다. POEM 응답은 전자 다이어리를 사용하여 매주 캡처된다.

[0165] 피부과 삶의 질 지수(DLQI)는 환자의 삶의 질에 대한 피부 질병의 영향을 평가하기 위해 사용되는, 환자 또는 간병인에 의해 완료되는 10-항목, 검증된 설문지이다(문헌[Finlay, A. Y. and Khan, G. K. 1994. *Clinical and Experimental Dermatology* 1993 Sep 23; 19:210-216]). 10개의 질문은 하기 주제를 포괄한다: 이전의 주에 걸친 증상, 곤란, 쇼핑 및 가정 관리, 옷 입기, 사회 및 여가, 스포츠, 작업 또는 연구, 친밀한 관계, 성관계, 및 치료. 각각의 질문은 0 내지 3("전혀 없음", "약간", "많음" 및 "매우 많음")으로 점수화되어, 0 내지 30 범위의 총 점수를 제공한다. 높은 점수는 불량한 삶의 질을 나타낸다.

[0166] 16세 미만의 청소년에 대해서는, DLQI의 것과 상이한 10개의 질문 세트에 기초한 소아 DLQI(CDLQI)를 사용한다(문헌[Lewis-Jones MS, Finlay AY. *British Journal of Dermatology*, 1995; 132:942-949]).

[0167] DLQI-관련(DLQI-R)은 DLQI 설문지의 총 점수를 환자가 표시한 관련없는 응답(NRR)의 수에 대해 조정한 최근에 개발된 점수지이다(문헌[Rencz F, et al., *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1167-1175]).

[0168] 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS)은 성인 및 소아에서 신체적, 정신적 및 사회적 건강을 평가하고 모니터링하는 개인-중심 척도 세트이다. 본 연구에 사용된 PROMIS® 척도는 이전 주에 걸쳐 환자의 증상을 평가하는 불안 및 우울 축약형을 포함한다. 17세 이하의 환자는 연구 기간 동안 소아 버전을 완료할 것이다.

[0169] PROMIS 불안 축약형 v1.0 - 불안 8a는 성인에서 하기 항목을 평가하는 참여자 실시 설문지이다: 자가-보고 공포(두려움, 공황); 불안 고통(걱정, 염려); 과다각성(긴장, 신경과민, 안절부절), 및 각성과 관련된 신체적 증상(심장 두근거림, 어지럼증)(PROMIS Anxiety 2019, Published March 01, 2019. Accessed March 8, 2021. https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Anxiety_Scoring_Manual.pdf에서 이용 가능함). 각각의 질문은 5개의 응답 옵션을 가지며, 점수는 1 내지 5의 범위이다. 총 점수는 8 내지 40의 범위이고, 더 높은 점수는 더 높은 수준의 불안을 나타낸다. 성인 자가-보고는 "지난 7일 내"의 불안을 평가한다.

[0170] PROMIS 우울 축약형 v1.0 - 우울 8a는 성인에서 하기 항목을 평가하는 참여자 실시 설문지이다: 자가-보고 부정적 기분(슬픔, 좌절감); 자기 관점(자기-비판, 무가치감); 사회적 인지(고독, 대인관계 소외), 및 감소된 긍정적 정서 및 유대감(관심, 의도 및 목적의 상실)(PROMIS Depression 2019, Published February 28, 2019. Accessed March 8, 2021. https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Depression_Scoring_Manual.pdf에서 이용 가능함). 신체적 증상(예컨대 식욕 또는 수면 패턴의 변화)은 포함되지 않는다. 이는 동시이환 신체 질환을 갖는 참여자를 평가할 때 이들 항목의 잠재적 혼동 효과를 제거하는 것을 돕는다. 각각의 질문은 5개의 응답 옵션을 가지며, 점수는 1 내지 5의 범위이다. 총 점수는 8 내지 40의 범위이고, 더 높은 점수는 더 높은 수준의 우울을 나타낸다. 성인 자가-보고는 "지난 7일 내"의 우울을 평가한다.

[0171] EQ-5D(유럽 삶의 질-5 차원)는 5가지 차원: 운동능력(mobility), 자기-관리, 일상 활동, 통증/불편감 및 불안/우울을 포함한다. EQ VAS는 환자의 자가-평가 건강을 수직형 시각 상사 척도 상에 기록한다. 이들 5 차원에 대

한 점수는 건강 프로파일로서 제시될 수 있거나, 또는 다른 건강 프로파일과 비교하여 선호도를 반영한 단일 요약 지수 점수(유용성)로 전환될 수 있다. EQ-5D는 연구 진료소에서 환자에 의해 완료된다.

[0172] 유럽 삶의 질-5 차원-5 수준(EuroQol-5D-5L 또는 EQ-5D-5L)은 임상적 및 경제적 평가를 위한 단순하고 일반적인 건강 척도를 제공하는, 성인에서의 건강 상태의 참여자-실시, 5개 질문 플러스 1개 시각 상사 척도(VAS) 표준화된 척도이다. EQ-5D-5L은 2가지 구성요소: 응답자의 건강의 기술 시스템 및 0 내지 100 mm VAS(20 cm)를 사용한 그의 또는 그녀의 현재 건강 상태의 평가로 이루어진다. 기술 시스템은 하기 5 차원: 운동능력, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편감, 및 불안/우울을 포함한다. 각각의 차원은 5가지 수준: 문제없음, 약간의 문제, 중등도의 문제, 중증 문제 및 극도의 문제를 갖는다. 응답자는 각각의 5 차원에서 가장 적절한 진술과 연관된 박스에 체크함으로써 (또는 십자 표시함으로써) 그의 또는 그녀의 건강 상태를 표시할 것을 요청받는다. 수치 1 내지 5는 산술 특성을 갖지 않으며, 서수 점수로서 사용되지 않아야 함을 주목해야 한다. EQ-5D-5L 기술 시스템에 의해 정의되는 EQ-5D-5L 건강 상태는 본질적으로 값(가중치로도 불림)을 각각의 차원에서 각각의 수준에 부여하는 식을 적용함으로써 단일 요약 지수로 전환될 수 있다. VAS는 응답자의 자가-평가 건강을 수직형 VAS에 기록한 것으로, 여기서 평가변수는 "상상 가능한 최상의 건강 상태" 및 "상상 가능한 최악의 건강 상태"로 표시된다. 이 정보는 건강 결과의 정량적 척도로서 사용될 수 있다(문헌[Herdman et al., *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-1736]; EuroQol Group, EQ-5D-5L User Guide. Version 2.1. April 2015. Accessed: January 14, 2021. https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf에서 이용 가능함). EQ-5D-5L에 의해 캡처된 자가-평가 건강 상태는 완료 시의 참여자의 상황에 관한 것이다. 이전의 며칠 또는 몇 주에 걸쳐 건강 상태를 회상하는 시도는 이루어지지 않는다(EuroQol Group 2015).

[0173] ACQ-5는 천식 조절 설문지이다. 등록 전에 동시이환 천식을 보고한 환자는 본 시험에서 다른 환자 보고 결과에 더하여 천식 조절 설문지(ACQ-5)를 작성할 것이다. ACQ-5는 천식 조절을 신뢰 가능하게 측정하고, 잘-조절된 천식을 갖는 환자(0.75 이하의 점수)를 비조절된 천식을 갖는 환자(1.5점 이상의 점수)와 구별하는 것으로 밝혀졌다. 이는 7-점 리커트 척도로 점수화되는 5개의 질문으로 이루어지며, 회상 기간은 1주이다. 총 ACQ-5 점수는 모든 질문의 평균 점수이고; 더 낮은 점수는 더 나은 천식 조절을 나타낸다. ACQ-5는 연구 진료소에서 환자에 의해 완료된다.

[0174] 본원에 사용된 용어 "부적당한 반응"은 제품 처방 정보에 의해 권고되는 기간 동안의 치료의 사용 후 아토피 피부염의 우수한 질병 조절의 달성 불능(예를 들어, 2 이하의 IGA 또는 EASI 75를 달성할 수 없음), 또는 치료 중 아토피 피부염의 급성악화(flare)의 발생을 지칭한다.

[0175] 본원에 사용된 용어 "불내성" 또는 "불내증"은 허용 가능하지 않은 독성(예를 들어, 상승된 크레아티닌, 상승된 간 기능 검사, 조절되지 않은 고혈압, 하반신감각마비, 두통, 오심, 다모증), 또는 처방 정보에 명시된 것을 넘어서는 약물에 대한 용량 또는 기간의 요건을 지칭한다.

[0176] 본원에 사용된 용어 "국소 코르티코스테로이드" 또는 "TCS"는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III 및 그룹 IV 국소 코르티코스테로이드를 포함한다. 세계 보건 기구의 해부학적 치료적 화학적(ATC) 분류 체계에 따르면, 코르티코스테로이드는 하이드로코르티손에 비한 이들의 활성에 기초하여, 약함(그룹 I), 중등으로 강력함(그룹 II) 및 강력함(그룹 III) 및 매우 강력함(그룹 IV)으로 분류된다. 그룹 IV TCS(매우 강력함)는 하이드로코르티손의 600배까지 강력하고, 클로베타솔 및 할시노니드를 포함한다. 그룹 III TCS(강력함)는 하이드로코르티손의 50 내지 100 배만큼 강력하고, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 모메타손 푸로에이트 및 메틸프레드니솔론 아세포네이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 그룹 II TCS(중등으로 강력함)는 하이드로코르티손의 2 내지 25배만큼 강력하고, 클로베타솔 부티레이트 및 트리암시놀론 아세토니드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 그룹 I TCS(약함 또는 순함)는 하이드로코르티손, 프레드니솔론 및 메틸프레드니솔론을 포함한다.

[0177] 본원에 사용된 용어 "국소 칼시뉴린 억제제" 또는 "TCI"는 피메크롤리무스, 타크롤리무스, 및 칼시뉴린 활성을 억제하고 환자의 피부에 국소로 도포될 수 있는 다른 억제제를 포함한다.

[0178] 본원에 기재된 바와 같은 치료 방법을 언급하는 구현예에서, 이러한 구현예는 또한 당해 치료에 사용하기 위한 또는 대안적으로 당해 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 추가의 구현예이다.

[0179] **RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물 생성의 제조 및 예**

[0180] RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물 약물 물질은 리신 기에 공유결합으로 연결된 다중 폴리에틸렌 글리콜

(PEG) 모이어티에 컨쥬게이트된 재조합 인간 인터류킨-2(rhIL-2, 알테스류킨 서열)로 이루어진 PEG화 컨쥬게이트 조성물이다. rhIL-2 분자당 PEG 모이어티의 수(PEG화 정도)는 분자당 우세하게 2개 및 3개 PEG 모이어티(디-또는 트리-PEG화)의 분포이며, 미소한 종은 1개 PEG(모노-PEG화) 및 4개 PEG(테트라-PEG화) 및 보다 고도의 PEG화 분자를 함유하여, rhIL-2당 평균 약 2.5개 PEG 모이어티를 초래한다. 각각의 PEG 모이어티는 20 kDa의 공칭 분자량을 갖고, rhIL-2는 15.3 kDa의 분자량을 가지며, 결과적으로 공칭 RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물 분자량은 65 kDa이다. 달리 특정되지 않는 한, RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물의 농도, 양 및 투여 수준은 단백질 구성요소에 의해 기여된 질량만 계수하고 PEG 쇄에 의해 기여된 질량은 계수하지 않은 단백질 기준으로 보고된다. 단백질 기준을 사용하여, 투여 및 농도 계산에 사용되는 경우 유효 분자량은 15.3 kDa로 일정하게 되며, rhIL-2 단백질만 계수되기 때문에, PEG화 rhIL-2 분자의 분포에 의해 영향을 받지 않는다.

[0181] 제조 및 예는 제한이 아닌 예시의 방식으로 제시되며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 다양한 변형이 이루어질 수 있다. RUR_{20kd}-IL-2 구현에 및 관련 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 조성물의 제조 방법이 WO 2019/226,538호(본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있거나, 본원에 기재되어 있거나 숙련자에게 공지되어 있다. 시약 및 출발 물질은 쉽게 입수 가능하거나 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 합성될 수 있다. 이들 방법의 단계에 적합한 조건은 널리 공지되어 있으며, 완충액 및 시약의 적절한 치환은 관련 기술분야의 기술 내에 있다. 또한, 숙련자는 일부 상황에서 조성물이 생성되는 단계 및 순서가 변형될 수 있고, 숙련된 생화학자에 의해 잘 이해된다는 것을 이해할 것이다. 마찬가지로, 제제는 필요에 따라 또는 원하는 대로 다양한 널리 공지된 기법에 의해 분리 및/또는 정제될 수 있음을 이해할 것이다.

[0182] IL-2 중간체의 제조:

[0183] IL-2 모이어티는 비-재조합 방법 및/또는 재조합 방법으로부터 유래될 수 있으며, 본 개시내용은 이와 관련하여 제한되지 않는다. IL-2 모이어티는 인간 공급원, 동물 공급원 및 식물 공급원으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 생물체로부터 IL-2를 분리하고, 그렇지 않으면 배양된 배지로부터 IL-2를 얻을 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,401,756호 및 문헌[Pauly et al. (1984) *J. Immunol Methods* 75(1):73-84]에 기재된 절차를 참조한다. 예시적인 IL-2 모이어티는 문헌, 및 예를 들어, 미국 특허 제5,116,943호, 제5,153,310호, 제5,635,597호, 제7,101,965호 및 제7,567,215호 및 미국 특허 출원 공개 제2010/0036097호 및 제2004/0175337호에 기재되어 있다. 바람직한 IL-2 모이어티는 도 2에 제공된 아미노산 서열을 가지며, 본원에 사용된 바와 같은 알테스류킨의 아미노산 서열을 나타낸다.

[0184] 시험관내 및 원핵생물 및 진핵생물 숙주 세포에서 재조합 폴리펩티드를 생성하고 발현하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,614,185호를 참조한다. IL-2 모이어티는 박테리아[예를 들어, 이. 콜라이, 예를 들어, 문헌[Fischer et al. (1995) *Biotechnol. Appl. BioIL-2m*. 21(3):295-311] 참조], 포유류[예를 들어, 문헌[Kronman et al. (1992) *Gene* 121:295-304] 참조], 효모[예를 들어, 피치아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 예를 들어, 문헌[Morel et al. (1997) *Biochem. J.* 328(1):121-129] 참조], 및 식물[예를 들어, 문헌[Mor et al. (2001) *Biotechnol. Bioeng.* 75(3):259-266] 참조] 발현 시스템에서 발현될 수 있다. 단백질을 제조하기 위한 재조합 기반 방법은 상이할 수 있지만, 재조합 방법은 전형적으로 원하는 폴리펩티드 또는 단편을 인코딩하는 핵산을 구축하고, 핵산을 발현 벡터로 클로닝하고, 숙주 세포(예를 들어, 식물, 박테리아, 효모, 트랜스제닉 동물 세포, 또는 포유류 세포, 예컨대 중국 햄스터 난소 세포 또는 햄스터 새끼 신장 세포)를 형질전환시키고, 핵산을 발현하여 원하는 폴리펩티드 또는 단편을 생성하는 것을 수반한다. 다양한 단백질 정제 방법을 사용하여 본 개시내용의 조성물을 정제할 수 있으며, 이러한 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, 3rd Edition, Springer, NY (1994)]에 기재되어 있다. 재조합 폴리펩티드의 확인 및 정제를 용이하게 하기 위해, 에피토프 태그를 인코딩하는 핵산 서열 또는 다른 친화성 결합 서열은 코딩 서열과 인-프레임으로 삽입되거나 부가되며, 이에 의해 원하는 폴리펩티드 및 결합에 적합한 폴리펩티드로 구성된 융합 단백질을 생성할 수 있다.

[0185] RUR_{20kd}-IL-2 구현에 및 관련 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 조성물의 제조:

[0186] RUR_{20kd}-IL-2의 예시적인 선택적 Treg 자극제 조성물은 일반적으로 정제된 IL-2를 약 9의 높은 pH의 비신 용액에서 물 과량의 PEG 시약(IL-2에 관하여 과잉의 물 당량), mPEG2(20kd)-부탄산, N-하이드록시숙신이미드 에스테르(또는 임의의 다른 적합하게 활성화된 에스테르)(1,3-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜) MW 10,000 카바모일)-2-프로판옥시)-4-숙신이미딜 부타노에이트와 반응시킴으로써 제조된다. 반응물질을 약 30분 내지 약 5시간, 또

는 약 30분 내지 4시간, 또는 약 30분 내지 2시간, 또는 약 30분 내지 1시간 동안, 일반적으로 온건한 조건 하에, 예를 들어, 약 20℃ 내지 약 65℃, 또는 약 20℃ 내지 약 40℃, 또는 주위 온도 또는 실온에서 혼합한다. 적합한 산, 예컨대 아세트산의 첨가에 의해 낮은 pH로 산성화함으로써 반응을 촉진한다.

[0187] 그 후, PEG화 rIL-2 반응 생성물을 적합한 방법, 예컨대 이온 교환 크로마토그래피에 의해 정제한다. 예를 들어, 이온 교환 크로마토그래피를 사용하는 경우, RUR_{20kd}-IL-2 조성물은 수지에 결합한 후, 적합한 구배, 예컨대 염화나트륨 구배로 용리된다. 그 후, 크로마토그래피 생성물 풀을 농축시키고, 예를 들어, 접선 유동 여과(TFF)를 사용하여 적합한 제형 완충액(예를 들어, 수크로스가 있는 아세트산나트륨 완충액)으로 정용여과한다.

[0188] 원하는 경우, 생성물 풀을 적합한 컬럼(예를 들어, 아머샴 바이오사이언시스(Amersham Biosciences) 또는 바이탁(Vydac)과 같은 회사로부터 시판되는 C18 컬럼 또는 C3 컬럼)을 사용하는 역상-고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해, 또는 이온 교환 컬럼, 예를 들어, 아머샴 바이오사이언시스로부터 입수 가능한 세파로스(Sepharose)TM 이온 교환 컬럼을 사용하는 이온 교환 크로마토그래피에 의해 위치 이성질체로 추가로 분리할 수 있다. 동일한 분자량을 갖는 중합체-활성제 이성질체(즉, 위치 이성형)를 분리하기 위해 어느 접근법이든 사용할 수 있다.

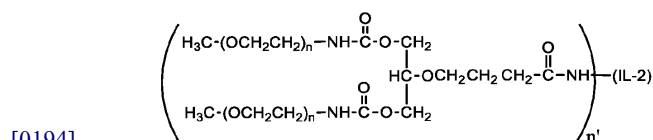
[0189] RUR_{20kd}-IL-2 구현예 및 관련 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 조성물은, 분석용 HPLC, SDS-Page, LCMS, 및 생물검정, 예컨대 CTLL-2 증식, 및 생체내 Treg 유도를 포함하여 본원에 기재되고/되거나 숙련자에게 공지된 다양한 분석적 및 생물검정 기법에 의해 특성화할 수 있다.

[0190] RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물의 구현예

[0191] RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물은 20kDa 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티에 안정적으로 공유결합으로 컨쥬게이트된 재조합 인간 인터류킨-2(rhIL-2, 및 특히 추가의 아미노산 돌연변이 또는 치환을 갖지 않는 알테스류킨 아미노산 서열)를 포함하는 컨쥬게이트의 혼합물이며, 여기서 혼합물은 IL-2 모이어티당 특정 정도의 PEG화를 갖는 정의된 분획을 갖는다. 본 개시내용의 조성물은 우세하게 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2의 정의된 분획, 및 모노-PEG화 IL-2 및/또는 테트라 또는 보다 고도의 PEG화 IL-2의 정의된 더 적은 분획을 갖는 IL-2 PEG 컨쥬게이트의 선택된 혼합물을 포함한다.

[0192] 본 개시내용의 구현예는 하기 화학식의 컨쥬게이트를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0193] [화학식 I]



[0195] 상기 식에서,

[0196] IL-2는 인터류킨-2이고, n은 약 3 내지 약 4000의 정수이고, n'는 1, 2 및 3이다.

[0197] 화학식 I의 중합체 부분은 또한 1,3-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜) MW 10,000 카바모일)-2-프로판옥시)-4-부타노일(IL-2 모이어티의 아미노 질소에 공유결합으로 부착된 카보닐 기까지 포함)로 지칭된다.

[0198] 본 개시내용의 구현예는 RUR_{20kd}-IL-2 구현예 및 관련 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 조성물을 추가로 제공하며, 상기 조성물의 바람직한 구현예는 알테스류킨을 포함한다. 상기 조성물의 특정 구현예에서, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 상기 조성물의 추가의 특정 구현예에서, 조성물의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트는 리신 31에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는다. 화학식 I에 따른 혼합물 조성물은 일반적으로 본원에서 다양한 PEG 크기를 포함하는 RUR-IL2로 지칭된다.

[0199] n의 예시적인 범위는 예를 들어, 약 3 내지 약 4000에 더하여, 약 5 내지 2000, 또는 약 10 내지 1000, 또는 약 10 내지 750, 또는 약 10 내지 500, 또는 약 10 내지 400, 또는 약 10 내지 300, 또는 약 10 내지 250, 또는 약 20 내지 250을 포함한다. 일부 구현예에서, n은 평균 약 226이다.

[0200] 일부 구현예에서, 화학식 I의 선택적 Treg 자극제 조성물은 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티와 안정적으로 공유결합으로 연결된 IL-2R을 포함하며, IL-2 모이어티당 분지형 PEG 모이어티의 수(PEG화의 정도)는 1-mer(모

노-PEG화) 및 4-mer(테트라-PEG화)를 포함하는 미소한 분획을 갖는 혼합물에서 주로 2 및 3-mer(디- 및 트리-PEG화)의 분포이다. 따라서, 일부 구현예에서, 화학식 I에 따른 조성물에서 미소한 분획은 n'이 1, 4, 5 이상이지만, 11 이하인 컨쥬게이트를 포함할 것이다. 본원에 사용되는 바와 같이, 보다 고도의 peg화 컨쥬게이트는 4 내지 11, 또는 4 내지 7을 지칭한다.

[0201] 본원에 제공되는 일부 바람직한 구현예에서, 조성물은 총 약 20 kD의 공칭 분자량을 갖는 개별적인 공유결합에 의한 PEG 부착을 갖는 알데스류킨 컨쥬게이트를 포함한다. 이들 조성물은 정의된 분획의 주로 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2, 및 더 적은 정의된 분획의 모노-PEG화 IL-2 및/또는 테트라 또는 보다 고도의 PEG화 IL-2를 갖는 IL-2 PEG 컨쥬게이트의 선택된 혼합물을 추가로 포함한다. RUR_{20kd}-IL-2 조성물의 특정 제제는 하기에 그리고 본 출원 내내 기재되어 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 화학식 A의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물, 화학식 B의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물, 화학식 C의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물, 화학식 D의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물 및/또는 화학식 E의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물 및/또는 화학식 F의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물은 선택적 Treg 자극제 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물의 특정 구현예를 나타내며, 이들 구현예에서, IL-2 모이어티는 (본원에 기재된 바와 같이) 알데스류킨이다. 선택적으로, 이들 조성물은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0202] 일 구현예에서, 화학식 A의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물이 본원에 제공되며, 조성물은 물 기준으로, 약 5 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 28 mol% 내지 약 60 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 24 mol% 내지 약 65 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 바람직하게는 화학식 A의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물은 80 mol% 이상의 조합된 디- 및 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다.

[0203] 일 구현예에서, 화학식 B의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물이 본원에 제공되며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 내지 약 50 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 38 내지 약 46 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 3 내지 약 10 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 바람직하게는, 화학식 B의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물은 총 약 80 내지 약 95 mol%의 조합된 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다.

[0204] 일 구현예에서, 화학식 C의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물이 본원에 제공되며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 바람직하게는 화학식 C의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물은 총 약 87 내지 약 90 mol%의 조합된 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다.

[0205] 일 구현예에서, 화학식 D의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물이 본원에 제공되며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트의 혼합물을 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 바람직하게는 화학식 D의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물은 총 약 87 내지 약 90 mol%의 조합된 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다.

[0206] 일 구현예에서, 화학식 E의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물이 본원에 제공되며, 조성물은 물 기준으로, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 44 내지 약 48 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 41 내지 약 44 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 7 내지 약 9 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 상기 조성물은 리신 K7에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 바람직하게는 화학식 E의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물은 총 약 87 내지 약 90 mol%의 조합된 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다.

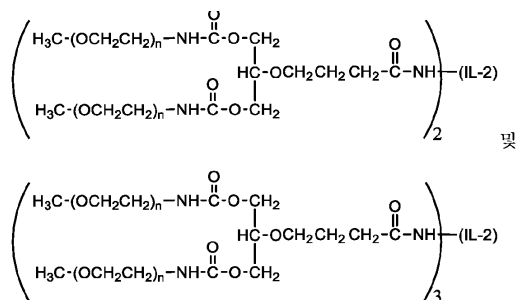
- [0207] 일 구현예에서, 화학식 F의 RUR_{20kd} -IL-2의 조성물이 본원에 제공되며, 조성물은 물 기준으로, 약 2 내지 4 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 바람직하게는 화학식 F의 RUR_{20kd} -IL-2의 조성물은 80 mol% 이상의 조합된 디- 및 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다.
- [0208] 본원에 사용된 바와 같이, " RUR_{20kd} -IL-2 및 관련 조성물"은 화학식 A의 RUR_{20kd} -IL-2 및/또는 화학식 B의 RUR_{20kd} -IL-2 및/또는 화학식 C의 RUR_{20kd} -IL-2 및/또는 화학식 D의 RUR_{20kd} -IL-2 및/또는 화학식 E의 RUR_{20kd} -IL-2 및/또는 화학식 F의 RUR_{20kd} -IL-2 중 어느 하나에 따른 하나 이상의 조성물 및/또는 이들 조성물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭할 수 있다. 실시예 1 및/또는 실시예 1A의 제조는 본 개시내용의 " RUR_{20kd} -IL-2 및 관련 조성물"의 비제한적인 예이다.
- [0209] **본원에 제공되는 선택적 Treg 자극제 조성물의 추가의 구현예:**
- [0210] 본원에 제공되는 조성물은 n이 2인 컨쥬게이트, 예를 들어, 디-PEG화 컨쥬게이트를 포함할 수 있으며, 각각이 상기 나타난 1,3-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜)10kd카바모일)-2-프로파녹시)-4-부타노일 구조를 갖는 2개의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 중합체는 조성물 중 실질적으로 모든 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트에 대하여 동일한 상대 위치에서 부착된다. 대안적으로, 디-PEG화 컨쥬게이트는 디-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물, 예를 들어, 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 부착이 IL-2 상의 2개의 부위에서 일어나며, 특정 부착 부위가 조성물에 포함된 모든 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트에 대하여 동일하지 않은 디-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물을 포함할 수 있다. 따라서, 이러한 디-PEG화 조성물은 PEG화의 정도, 특히 부착된 분지형 PEG 모이어티의 수(예를 들어, 2-mer)에 관하여 균질하지만, IL-2 분자 상의 PEG 부착의 위치에 관하여 이질적이며, 이 경우에 PEG 부착의 위치 이성질체를 나타낸다.
- [0211] 조성물은 또한, n이 3인 단일의 컨쥬게이트, 예를 들어, 3개의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티가 조성물 중 실질적으로 모든 IL-2 컨쥬게이트에 대하여 동일한 상대 위치에서 부착된 트리-PEG화 컨쥬게이트를 포함할 수 있다. 대안적으로, 트리-PEG화 컨쥬게이트는 트리-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물, 예를 들어, 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 부착 부위가 조성물에 포함된 컨쥬게이트에 대하여 IL-2 상의 상이한 부위에 존재하는 트리-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물을 포함할 수 있다. 따라서, 이러한 트리-PEG화 조성물은 PEG화의 정도, 특히 부착된 분지형 PEG 모이어티의 수에 관하여 균질하지만, IL-2 분자 상의 PEG 부착의 위치에 관하여 이질적이며, 이 경우에 PEG 부착의 위치 이성질체를 나타낸다. 본원에 사용되는 바와 같이, "보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트"는 IL-2에 부착되는 3개 초과 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티, 예를 들어, 4 내지 11개 범위의 부착된 모이어티를 지칭한다.
- [0212] 조성물은 또한, n이 1인 단일의 컨쥬게이트, 예를 들어, 모노-PEG화 컨쥬게이트를 포함할 수 있으며, 하나의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티는 조성물 중 실질적으로 모든 IL-2 컨쥬게이트에 대하여 동일한 상대 위치에서 부착된다. 대안적으로, 모노-PEG화 컨쥬게이트는 모노-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물, 예를 들어, 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 부착 부위가 조성물에 포함된 컨쥬게이트에 대하여 IL-2 상의 상이한 부위에 존재하는 모노-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물을 포함할 수 있다. 따라서, 이러한 모노-PEG화 조성물은 PEG화의 정도, 특히 부착되는 분지형 PEG 모이어티의 수에 관하여 균질하지만, IL-2 분자 상의 PEG 부착의 위치에 관하여 이질적이며, 이 경우에, PEG 부착의 위치 이성질체를 나타낸다.
- [0213] 본원에 기재된 조성물에서 IL-2 분자 상의 PEG 부착의 특정 위치가 더 우세하다. 예를 들어, 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75가 혼한 PEG화 부위이다. RUR_{20kd} -IL-2의 조성물 및 관련 조성물은 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75가 PEG 부위인 컨쥬게이트를 포함할 수 있다. RUR_{20kd} -IL-2의 조성물 및 관련 조성물은 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75가 PEG화 부위인 모노-PEG화 컨쥬게이트를 포함할 수 있다. RUR_{20kd} -IL-2의 조성물 및 관련 조성물은 리신 K7이 PEG화 부위인 모노-PEG화 컨쥬게이트를 포함할 수 있다. RUR_{20kd} -IL-2의 조성물 및 관련 조성물은 리신 K31이 PEG화 부위인 모노-PEG화 컨쥬게이트를 포함할 수 있다.
- [0214] 일부 구현예에서, 조성물은 집합적으로 고려되는 경우 n'이 1, 4, 5로부터 선택되는 정수, 또는 5 초과 정수인 화학식 I에 의해 포함되는 약 20 mol% 이하, 바람직하게는 약 15 mol% 이하의 컨쥬게이트를 함유하며, 여기

서, 몰 백분율은 총 PEG-IL-2 컨쥬게이트에 기초한다. 일부 구현예에서, 조성물은 집합적으로 고려되는 경우 n' 이 1, 4, 5로부터 선택되는 정수, 또는 5 초과인 화학식 I에 의해 포함되는 약 10 mol% 이하의 컨쥬게이트를 함유하며, 여기서, 몰 백분율은 총 PEG-IL-2 컨쥬게이트에 기초한다. 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 약 10 mol% 이하의 단량체, 바람직하게는 약 7 mol% 이하의 단량체 또는 약 5 mol% 이하의 단량체(즉, n 이 1인 구조 I에 따름)를 함유한다. 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 약 10 mol% 이하의 사량체, 바람직하게는 약 7 mol% 이하의 사량체, 또는 약 5 mol% 이하의 사량체(즉, n 이 4인 구조 I에 따름)를 함유한다. 추가의 특정 구현예에서, 조성물은 약 10 mol% 이하의 단량체 및 약 10 mol% 이하의 사량체를 포함한다. 대안적으로, 조성물은 약 7 mol% 이하의 단량체 및 약 7 mol% 이하의 사량체를 포함하거나, 약 5 mol% 이하의 단량체 및 약 5 mol% 이하의 사량체를 포함할 수 있다.

[0215] 일부 구현예에서, 조성물 중 PEG화 IL-2에 관하여, 조성물은 일반적으로 하기의 특징 중 하나 이상을 충족할 것이다: 조성물 중 적어도 약 80%의 컨쥬게이트는 일부가 IL-2 모이어티에 부착된 상기 화학식 I에 나타난 구조를 갖는 분지형 중합체 2개를 갖고 일부가 3개를 갖는 디-PEG화 및 트리-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물을 포함할 것이며; 조성물 중 적어도 약 85%의 컨쥬게이트는 일부가 IL-2 모이어티에 부착된 상기 화학식 I에 나타난 구조를 갖는 분지형 중합체 2개를 갖고 일부가 3개를 갖는 디-PEG화 및 트리-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물을 포함할 것이며; 조성물 중 적어도 약 90%의 컨쥬게이트는 일부가 IL-2 모이어티에 부착된 상기 화학식 I에 나타난 구조를 갖는 분지형 중합체 2개를 갖고 일부가 3개를 갖는 디-PEG화 및 트리-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물을 포함할 것이며; 조성물 중 적어도 약 95%의 컨쥬게이트는 일부가 IL-2 모이어티에 부착된 상기 화학식 I에 나타난 구조를 갖는 분지형 중합체 2개를 갖고 일부가 3개를 갖는 디-PEG화 및 트리-PEG화 컨쥬게이트의 혼합물을 포함할 것이며; 조성물 중 약 20% 이하의 컨쥬게이트는 IL-2 모이어티에 부착된 상기 화학식 I에 나타난 구조를 갖는 1개 또는 4개 이상의 분지형 중합체를 가질 것이며; 조성물 중 약 15% 이하의 컨쥬게이트는 IL-2 모이어티에 부착된 상기 화학식 I에 나타난 구조를 갖는 1개 또는 4개 이상의 분지형 중합체를 가질 것이며; 조성물 중 약 10% 이하의 컨쥬게이트는 IL-2 모이어티에 부착된 상기 화학식 I에 나타난 구조를 갖는 1개 또는 4개 이상의 분지형 중합체를 가질 것이며; 조성물 중 약 7% 이하의 컨쥬게이트는 IL-2 모이어티에 부착된 상기 화학식 I에 나타난 구조를 갖는 1개 또는 4개 이상의 분지형 중합체를 가질 것이다.

[0216] 일부 구현예에서, 조성물은 집합적으로 고려되는 경우, n' 이 1, 4, 5로부터 선택되는 정수, 또는 5 초과인 화학식 I에 의해 포함되는 약 20 mol% 이하, 바람직하게는 약 15 mol% 이하의 화합물을 함유하며, 여기서, 몰 백분율은 총 PEG-IL-2 컨쥬게이트에 기초한다. 일부 구현예에서, 조성물은 집합적으로 고려되는 경우 n' 이 1, 4, 5로부터 선택되는 정수, 또는 5 초과인 화학식 I에 의해 포함되는 약 10 mol% 이하의 컨쥬게이트를 함유하며, 여기서, 몰 백분율은 총 PEG-IL-2 컨쥬게이트에 기초한다. 추가의 일부 구현예에서, 조성물은 약 10 mol% 이하의 단량체, 바람직하게는 약 7 mol% 이하의 단량체, 또는 약 5 mol% 이하의 단량체(즉, n 이 1인 구조 I에 따름)를 함유한다. 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 약 10 mol% 이하의 사량체, 바람직하게는 약 7 mol% 이하의 사량체 또는 약 5 mol% 이하의 사량체(즉, n 이 4인 구조 I에 따름)를 함유한다. 추가의 특정 구현예에서, 조성물은 약 10 mol% 이하의 단량체 및 약 10 mol% 이하의 사량체를 포함한다. 대안적으로, 조성물은 약 7 mol% 이하의 단량체 및 약 7 mol% 이하의 사량체를 포함하거나, 약 5 mol% 이하의 단량체 및 약 5 mol% 이하의 사량체를 포함할 수 있다.

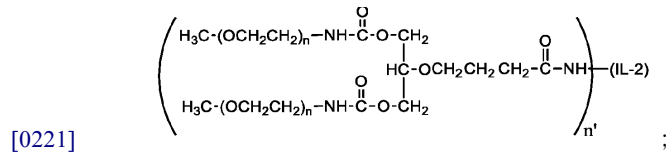
[0217] 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 대략적으로 등몰량의 하기의 컨쥬게이트를 포함한다:



[0218]

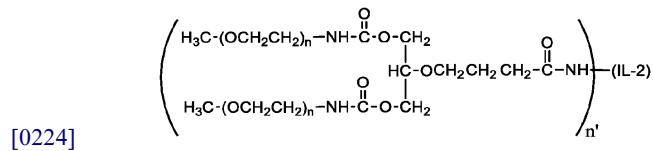
[0219] 예를 들어, 예시적인 조성물은 하기의 대략적인 비의 디-PEG화 종 대 트리-PEG화 종 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다: 1.4:1; 1.3:1; 1.2:1; 1.1:1; 1:1; 1:1.1; 1:1.2; 1:1.3; 또는 1:1.4. 이러한 조성물에 대한 IL-2 당 PEG 모이어티의 평균 수는 예를 들어, 2; 2.1; 2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6; 2.7; 2.8; 2.9; 및 3으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, IL-2당 PEG 모이어티의 평균 수는 약 2.5이다.

[0220] 예를 들어, 일부 구현예에서, 조성물은 집합적으로 고려되는 경우 하기 화학식에 의해 포함되는 약 20 몰%(mol%) 이하의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다:



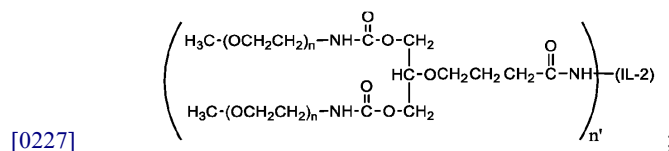
[0222] 상기 식에서, n' 은 1, 4, 5, 또는 5 초과인 정수로부터 선택된다.

[0223] 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 집합적으로 고려되는 경우 하기 화학식에 의해 포함되는 약 15 몰%(mol%) 이하의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다:



[0225] 상기 식에서, n' 은 1, 4, 5, 또는 5 초과인 정수로부터 선택된다.

[0226] 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 집합적으로 고려되는 경우 하기 화학식에 의해 포함되는 약 10 몰%(mol%) 이하의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다:



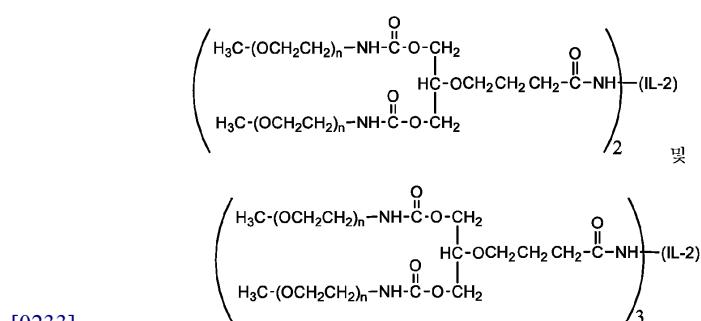
[0228] 상기 식에서, n' 은 1, 4, 5, 또는 5 초과인 정수로부터 선택된다.

[0229] 상기의 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 n' 이 1인 약 10 몰% 이하의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다. 일부 또 다른 구현예에서, 조성물은 n' 이 1인 약 7 몰% 이하의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다.

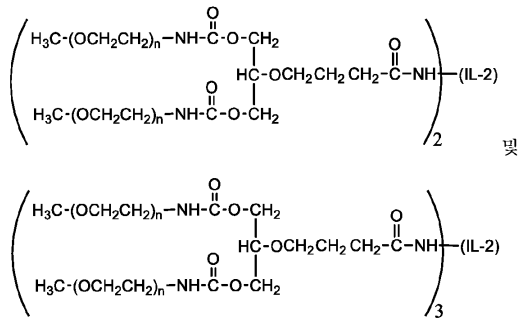
[0230] 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 n' 이 1인 약 5 몰% 이하의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다. 일부 또 다른 대안적인 구현예에서, 조성물은 n' 이 1인 약 5 몰% 미만의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다.

[0231] 일부 추가의 구현예에서, 상기 중 어느 하나 이상과 관련하여, 조성물은 n' 이 4인 약 10 몰% 이하의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다. 또는, 일부 다른 구현예에서, 조성물은 n' 이 4인 약 7 몰% 이하의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다. 또 다른 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 n' 이 4인 약 5 몰% 이하의 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다.

[0232] 또한, 대략적으로 등몰량의 하기의 컨쥬게이트를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:



[0234] 또 다른 추가의 구현예에서, 하기 화학식의 IL-2 컨쥬게이트를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:



[0235]

[0236]

상기 식에서, 디PEG/트리PEG 컨쥬게이트의 몰 비는 1.4:1; 1.3:1; 1.2:1; 1.1:1; 1:1; 1:1.1; 1:1.2; 1:1.3; 및 1:1.4로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0237]

또 다른 일부 추가의 구현예에서, 조성물은 2; 2.1; 2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6; 2.7; 2.8; 2.9; 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 IL-2 잔기당 (상기 나타낸 바와 같은 구조를 갖는) 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 평균 수를 갖는다. 특정 구현예에서, IL-2 모이어티당 (상기 나타낸 바와 같은 구조를 갖는) 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 평균 수는 약 2.5이다. 상기 중 하나 이상과 관련된 일부 구현예에서, n의 값은 5 내지 2000의 범위이다. 일부 다른 구현예에서, n의 값은 10 내지 1000의 범위이다. 또 다른 일부 추가의 구현예에서, n의 값은 10 내지 750의 범위이다. 일부 구현예에서, n의 값은 10 내지 500 또는 20 내지 250의 범위이다.

[0238]

본원에 제공된 구현예에서, n의 값은 각 경우에 독립적으로 달라질 수 있다. 본원에 기재된 하나 이상의 구현예에서, 분지형 중합체의 각각의 폴리에틸렌 글리콜 아암(arm)에서 n의 값은 실질적으로 동일하다. 일부 추가의 구현예에서, 분지형 중합체를 구성하는 각각의 중합체 아암에서 n의 값은 약 170 내지 285의 범위이다. 또 다른 일부 추가의 구현예에서, 분지형 중합체를 구성하는 각각의 중합체 아암에서 n의 값은 약 204 내지 약 250의 범위이다. 하나 이상의 특정 구현예에서, 분지형 중합체를 구성하는 각각의 중합체 아암에서 n의 값은 약 226이다.

[0239]

본원에 제공된 양태 또는 구현예 중 어느 하나 이상에 관한 하나 이상의 구현예에서, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 250 달톤 내지 약 90,000 달톤의 범위이다. 일부 다른 구현예에서, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 1000 달톤 내지 약 60,000 달톤의 범위이다. 또 다른 추가의 구현예에서, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤의 범위이다. 일부 다른 구현예에서, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 10,000 달톤 내지 약 55,000 달톤의 범위이다.

[0240]

또 다른 일부 추가의 구현예에서, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 15,000 달톤 내지 약 25,000 달톤의 범위이다. 또 다른 하나 이상의 추가의 구현예에서, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 18,000 달톤 내지 약 22,000 달톤의 범위이다. 또 다른 일부 추가의 구현예에서, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다.

[0241]

추가예시적인 조성물은 분자의 전체 중합체 부분이 약 250 달톤 내지 약 90,000 달톤의 범위의 공칭 평균 분자량을 갖는 상기 화학식에 따른 조성물을 포함한다. 분자의 중합체 부분에 대한 추가의 적합한 범위는 약 1,000 달톤 내지 약 60,000 달톤으로부터 선택되는 범위, 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤의 범위, 약 10,000 달톤 내지 약 55,000 달톤의 범위, 약 15,000 달톤 내지 약 50,000 달톤의 범위, 및 약 20,000 달톤 내지 약 50,000 달톤의 범위의 공칭 평균 분자량을 포함한다.

[0242]

폴리에틸렌 글리콜 중합체 부분에 대한 추가예시적인 중량-평균 분자량은 약 200 달톤, 약 300 달톤, 약 400 달톤, 약 500 달톤, 약 600 달톤, 약 700 달톤, 약 750 달톤, 약 800 달톤, 약 900 달톤, 약 1,000 달톤, 약 1,500 달톤, 약 2,000 달톤, 약 2,200 달톤, 약 2,500 달톤, 약 3,000 달톤, 약 4,000 달톤, 약 4,400 달톤, 약 4,500 달톤, 약 5,000 달톤, 약 5,500 달톤, 약 6,000 달톤, 약 7,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 8,000 달톤, 약 9,000 달톤, 약 10,000 달톤, 약 11,000 달톤, 약 12,000 달톤, 약 13,000 달톤, 약 14,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 22,500 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 약 50,000 달톤, 약 55,000 달톤, 약 60,000 달톤, 약 65,000 달톤, 약 70,000 달톤 및 약 75,000 달톤을 포함한다. 일부 바람직한 구현예에서, 분지형 폴리에틸렌 글리콜 중합체의 중량-평균 분자량은 약 20,000 달톤이다. 각각의 분지형 PEG 모이어티가 약 20,000 달톤의 공칭 분자량을 갖는 일부 특정 구현예

에서, 전체 조성물에 대하여 특성화되는 경우 조성물의 초래되는 분자량 범위는 약 55 내지 75 kDa이다.

[0243]

본원에 제공되는 선택적 Treg 자극제 조성물의 추가의 구현에는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 기재된 바와 같이, IL-2 컨주게이트 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 전형적으로, 이러한 염은 약제학적으로 허용 가능한 산 또는 산 등가물과의 반응에 의해 형성된다. 이와 관련하여, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 일반적으로 비교적 비-독성, 무기 및 유기 산 부가 염을 지칭할 것이다. 이들 염은 투여 비히클 또는 투여형 제조 공정에서 원위치에서(in situ) 제조될 수 있거나, 또는 개별적으로 본원에 기재된 바와 같은 장기 작용 인터류킨-2 조성물을 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 대표적 염은 브롬화수소산염, 염산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 발레르산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 락트산염, 인산염, 토실산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르트산염, 나프틸레이트, 옥살레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 및 라우릴술포네이트 염 등을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19] 참조). 따라서, 기재된 바와 같은 염은 무기 산, 예컨대 염산염, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유래될 수 있거나; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이소티온산 등으로부터 제조될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 본원에 기재된 RUR_{20kd}-IL-2 구현에 및 관련 조성물을 포함하는 용어 "조성물" 또는 "조성물들"은 PEG화 IL-2 컨주게이트의 임의의 및/또는 모든 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 이 설명은 용어 "또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염"이 조성물의 설명에 부가되든지 그렇지 않든지 적용된다.

도면의 간단한 설명

[0244]

도 1a 및 도 1b는 RUR_{20kd}-IL-2 조성물의 일반적인 조성을 예시하는 대표적인 역상 HPLC 플롯이며, 이의 제조는 실시예 1 및 1A에 기재되어 있다. x-축(용리 시간, 분)을 따라 좌측에서 우측으로 이동하여, 정제된 컨주게이트 조성물은 주로 디-PEG화 및 트리-PEG화 rIL-2를 포함한다.

도 2는 알데스류킨(125-L-세린-2-133 인터류킨-2, 이. 콜라이에서 발현되는 재조합 비-글리코실화된 인터류킨-2)의 아미노산 서열이다.

도 3은 레즈페갈데스류킨, RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물로 치료받은 중등도 내지 중증 아토피 피부염을 갖는 환자(NCT04081350)의 1b상 연구의 중간 분석으로부터의 결과를 예시한 것이며, 환자의 하위세트에서 시간이 지남에 따른 EASI 점수의 기준선으로부터의 평균 변화 퍼센트를 나타낸다. 12주 동안 2주마다 24 µg/kg 용량의 레즈페갈데스류킨으로 피하로 치료받고 있는 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자는 위약 그룹의 환자보다 더 강건한 효과를 갖는 EASI 점수의 변화를 나타낸다. 환자는 연구를 계속하기 위하여 제19주에 EASI-50 반응자여야 한다. (EASI = 습진 면적 및 중증도 지수). 또한, 실시예 2를 참조한다.

도 4 및 도 5는 연구 일정 프로토콜 J1P-MC-KFAD를 제공한다: 치료 및 초기 추적관찰.

도 6 연구 일정 프로토콜 J1P-MC-KFAD: 제19주 안전성 추적관찰에서 EASI 50 반응자를 위한 임상 반응 추적관찰.

도 7 1b상 이중-맹검, 위약-제어 연구 KFAD(NCT04081350): EASI 점수의 기준선으로부터의 변화.

도 8 PBO, 12 µg/kg 및 24 µg/kg 코호트에서 (도 8a) 총 Treg 세포 및 (도 8b) CD25bright Treg 세포의 기준선으로부터의 변화.

도 9 (도 9a) PBO 및 24 µg/kg 코호트에서 W12 내지 W19의 PASI 점수의 기준선으로부터의 변화. PBO 및 24 µg/kg 코호트에서 W19까지 (도 9b) PASI-50 및 (도 9c) PASI-75 반응을 달성한 환자의 비.

도 10 PBO 24 µg/kg 코호트에서 (도 10a) 총 Treg 세포 및 (도 10b) CD25bright Treg 세포 및 (c) Tcon 세포의 기준선으로부터의 변화.

도 11 연구 J1P-MC-KFAJ, 전신홍반루푸스를 갖는 성인에서 레즈페갈데스류킨의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 2상 연구의 개략도.

도 12a 및 도 12b 중등도 내지 중증 아토피 피부염을 갖는 성인 환자의 치료에서 레즈페갈데스류킨(LY3471851, NKTR-358)의 효능을 평가하기 위한 실시예 5 2상, 무작위 배정, 이중-맹검, 병행-그룹, 위약-대조, 52주 연구에 대한 연구 개략도.

도 13 KFAD의 연구 설계 개요. (a) 완전한 연구 설계가 나타나 있지 않으며; LY3471851 10 μ g/kg 코호트는 이 분석에 포함되지 않는다. (b) 총 7회 용량/환자 EASI50=습진 면적 및 중증도 지수의 기준선으로부터의 50% 개선; PBO=위약; Q2W=2주마다 1회; SC=피하; W=주.

도 14 아토피 피부염 연구 KFAD 결과 - 기준선으로부터의 EASI 변화 퍼센트의 용량-의존적인 경향이 제48주까지 PBO에 비해 레즈페갈데스류킨(LY3471851)에서 관찰되었다. n=방문 시에 평가를 갖는 환자의 수, EASI=습진 면적 및 중증도 지수; PBO = 위약; SD = 표준 편차.

도 15 아토피 피부염 연구 KFAD 결과 - EASI75 반응자의 용량-의존적인 경향이 제48주까지 PBO에 비해 레즈페갈데스류킨(LY3471851)에서 관찰되었다. n=반응자의 수, EASI75=습진 면적 및 중증도 지수 점수의 기준선으로부터의 75% 개선; NRI=비반응자 대체; PBO = 위약.

도 16 아토피 피부염 연구 KFAD 결과 - vIGA-AD (0,1) 반응자의 용량-의존적인 경향이 제48주까지 PBO에 비해 레즈페갈데스류킨(LY3471851)에서 관찰되었다.

도 17 아토피 피부염 연구 KFAD 결과 - 제16주 반응자에서의 vIGA-AD (0,1) 지속성. 높은 백분율의 제16주 vIGA-AD (0,1) 반응자가 LY3471851 24 μ g/kg에서 제48주까지 반응을 유지하였다. 분석은 제16주에 vIGA-AD (0,1)를 달성한 환자를 포함한다, n=반응자의 수, PBO = 위약.

도 18 아토피 피부염 연구 KFAD 결과 - 4점 이상의 가려움증 NRS 개선. 가려움증 NRS 반응자의 용량-의존적 경향이 제48주까지 PBO에 비해 LY3471851에서 관찰되었다. N = 반응자의 수, NRI = 비반응자 대체; NRS=수치 평가 척도; PBO = 위약.

도 19 KFAC의 연구 설계 개요. 총 7회 용량/환자, PBO = 위약; Q2W = 2주마다 1회; SC=피하; W=주.

도 20 건선 연구 KFAC 결과 - 기준선으로부터의 PASI 변화 퍼센트. PASI는 PBO에 비해 LY3471851에서 개선되었으며, 제19주까지 유지되었다.

도 21 생물제제-나이프 및 생물제제-경험 환자를 포함하여 중등도 내지 중증 아토피 피부염을 갖는 성인 환자의 치료에서 레즈페갈데스류킨(LY3471851, NKTR-358)의 효능을 평가하기 위한 실시예 5 2상, 무작위 배정, 이중-맹검, 병행-그룹, 위약-대조, 52주 연구에 대한 연구 개략도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0245] 본 개시내용의 투여 계획에서 사용하기 위한 RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물 및 제형의 제조 및 예

[0246] 실시예

[0247] 상기 설명 및 하기의 실시예가 본원에 제공되는 개시내용(들)을 예시하고자 하며, 이의 범위를 제한하지 않는 것을 이해해야 한다. 본 개시내용의 범위 내의 다른 양태, 이점 및 변형은 본 개시내용이 속하는 해당 기술 분야의 숙련자에게 명백해질 것이다. 하기의 RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물, 이의 제형의 제조 및 예에 기재된 구현에는 본원에 기재된 치료 및 예방 투여 계획에 사용하기 위한 조성물로서 유용하다.

[0248] 재료 및 방법

[0249] 알데스류킨(데스-알라닌-1, 세린-125 인간 인터류킨-2, 도 2 참조)의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 재조합 인간 IL-2를 클로닝하고, 발현시키고, 이를 사용하여, 본원에서 RUR_{20kd}-IL-2로 지칭되는 예시적인 선택적 Treg 자극제 조성물을 제조한다. 서열은 고유 성숙 인간 IL-2 서열로부터 아미노산 #1(알라닌)을 제외하며, 아미노산 # 125에 시스테인에서 세린으로의 아미노산 돌연변이가 존재한다. 서열에서 제1 아미노산은 박테리아 발현을 유도하기 위한 메티오닌이다(신호 펩티드 인코딩되지 않음). 발현 시에, N-말단 메티오닌은 숙주 메티오닌 아미노 펩티다제에 의해 제거된다. 단일의 디설피드 연결기는 아미노산 위치 #58 및 #105에서 시스테인 사이에서 형성된다. 단백질은 이것이 이. 콜라이로부터 유래되기 때문에 글리코실화되지 않는다. 일부 설명에서, 컨쥬게이트된 IL-2 조성물은 일부 양태에서 (1,3-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜)카바모일)-2-프로파녹시)-4-부탄아미드)인터류킨-2)로 기재될 수 있으며, 이 명명법은 PEG화 패턴 또는

혼합물을 완전히 설명하지 않는 것을 주의한다.

[0250] 폴리에틸렌 글리콜 시약, mPEG2(20kD)-부탄산, N-하이드록시숙신이미드 에스테르 (1,3-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜))_{10kD}카바모일)-2-프로파녹시)-4-숙신이미딜 부타노에이트(본원에서 mPEG2-ru-20K NHS로도 지칭됨)는 미국 특허 제7,887,789호의 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된다. 외양: 백색 내지 회백색 과립상 분말; 분자량 (Mn) 18 내지 22 kDa(중합체 다분산성으로 인함). 1,3-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜))_{10kD}카바모일)-2-프로파녹시)-4-숙신이미딜 부타노에이트의 구조가 하기에 나타나 있다.

[0251]

[0252] 달리 특정되지 않는 한, RUR_{20kD}-IL-2 구현에 및 본원에 제공된 관련 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 조성물의 농도, 양 및 투여 수준은 단백질 기준으로 기록되며, 이는 단백질 구성요소에 의해 기여되는 질량만을 계수하고, PEG 모이어티에 의해 기여되는 질량을 계수하지 않는다. 단백질 기준을 사용함으로써, rIL-2 단백질만이 계수되기 때문에, 다양한 PEG화 정도를 갖는 컨쥬게이트된 rIL-2 분자의 혼합물에 대해서도, 계산을 위해 사용되는 유효 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 분자량은 15.3 kDa이다.

[0253] RUR_{20kD}-IL-2 관련 조성물은 리신 기에서 공유결합으로 연결된 다수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티에 컨쥬게이트된 rhIL-2(바람직하게는 알테스류킨 서열)로 이루어진 PEG화 컨쥬게이트 혼합물 조성물이다. rhIL-2 분자당 PEG 모이어티의 수(PEG화의 정도)는 주로 분자당 2 및 3개의 PEG 모이어티(디- 또는 트리-PEG화)의 분포이며, 미소한 종이 1개의 PEG(모노-PEG화) 및 4개의 PEG(테트라-PEG화) 및/또는 보다 고도의 PEG화 분자를 함유하여, rhIL-2당 평균 약 2.5개의 PEG 모이어티를 초래한다. 바람직하게는, 각각의 PEG 모이어티는 20 kDa의 공칭 분자량을 가지며, rhIL-2는 15.3 kDa의 분자량을 가져, 약 65 kDa의 공칭 RUR_{20kD}-IL-2 분자량을 초래한다.

[0254] 실시예 1

[0255] RUR_{20kD}-IL-2 및 관련 조성물의 제조

[0256] mPEG2-ru-20K NHS의 원액(100 mg/mL)을 2 mM HCl에서 제조한다. IL-2의 전형적인 PEG화 반응을 하기와 같이 수행한다: 115 mL의 IL-2(알테스류킨) 원액(1.3 mg/mL)을 250 mL 플라스틱 병으로 옮기고, 15 mL의 0.5 M 비신(N,N-비스(2-하이드록시에틸)글리신), pH 9.2 및 0.5 mL의 물을 IL-2의 용액에 첨가한다. IL-2-함유 용액으로의 19.5 mL의 mPEG2-ru-20K NHS 원액의 적가에 의해 PEG화를 개시한다. 생성되는 반응 혼합물은 1 mg/mL IL-2, 50 mM 비신 및 (단백질에 관하여) 10 몰 당량의 mPEG2-ru-20K NHS를 함유하며, 8.7의 pH를 갖는다. 반응을 주위 온도에서 40분 동안 온건한 교반 하에 진행되게 한다. 2.2 mL 아세트산을 첨가하여, 반응물 pH를 4.1로 환원시킴으로써 반응을 종결시킨다.

[0257] 생성된 IL-2 컨쥬게이트 생성물을 SP FF 세파로스(Sephacrose)를 사용한 양이온 교환 크로마토그래피에 의해 정제한다. 컨쥬게이션 반응의 완료 시에, 반응 혼합물을 20 부피의 10 mM 아세트산나트륨 완충액(pH 4.0)에 대해 투석한다. 투석된 샘플을 물로 1:4 희석하고, SP FF 세파로스 수지가 팩킹된 컬럼 상에 로딩한다. 양이온 교환 크로마토그래피에 사용되는 완충액은 하기와 같다: 완충액 A: 10 mM 아세트산나트륨(pH 4.0) 및 완충액 B: 10 mM 아세트산나트륨, 1.0 M 염화나트륨(pH 4.0). 수지를 완충액 B로 세척하고, 샘플 로딩 전에 완충액 A로 평형화시킨다. 로딩 후에, 수지를 3 컬럼 부피의 완충액 A로 세척한다. 컨쥬게이트된 및 비-컨쥬게이트된 IL-2를 28 cm/h의 유속으로, 5 컬럼 부피에 걸친 0에서 50% 완충액 B, 1 컬럼 부피에 걸친 25에서 50% 완충액 B, 1 컬럼 부피에 걸친 50% 완충액 B, 1 컬럼 부피에 걸친 50%에서 100% 완충액 B 및 1 컬럼 부피에 걸친 100% 완충액 B로 이루어진 4-단계 구배를 사용하여 용리시킨다. 2 및 3(즉, 이량체 및 삼량체)의 PEG화 정도(dP)를 갖는 IL-2 컨쥬게이트를 함유하는 분획을 SDS-PAGE에 의해 확인하고, 폴링한다.

[0258] 이량체 및 삼량체를 함유하는 폴링된 분획을 교반 한외여과 셀(stirred ultrafiltration cell)(아미콘(Amicon)) 및 질소 기체를 사용하여 농축시킨다. 최종 생성물의 조성을 이동상: A, 수 중 0.09% TFA, 및 B, 아세트오니트릴 중 0.04% TFA를 사용하여 RP-HPLC에 의해 결정한다. 인트라다(Intrada) WP-RP C18 컬럼(3 x 150 mm)을 0.5 ml/분의 유속 및 50°C의 컬럼 온도와 함께 사용한다. 정제된 컨쥬게이트 혼합물은 약 4.6%(mol)의 모

노-PEG화 rIL-2, 약 47.7%(mol)의 디-PEG화 rIL-2, 약 42.9%(mol)의 트리-PEG화 rIL-2 및 약 4.8%(mol)의 테트라-PEG화 IL-2를 포함하는 것으로 결정된다. 용리 시간이 x-축에 제공되는 도 1을 참조한다. 최종 생성물 혼합물의 평균 PEG화 정도는 2.48(즉, 약 2.5)인 것으로 결정된다. 유리 IL-2는 최종 생성물 혼합물에서 검출되지 않는다. 이 제제는 화학식 A의 RUR_{20kd}-IL-2의 조성물의 일 예이다.

[0259] 실시예 1-A

[0260] RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물의 대안적인 제조

[0261] 원하는 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물의 제조는 rhIL-2 단백질 공정 중간체의 발효 및 정제, rhIL-2와 PEG 시약 출발 물질 mPEG2-ru-20K NHS의 컨쥬게이션, 특정 PEG화 정도를 갖는 IL-2 컨쥬게이트 분획의 정제, 및 본원에 기재된 구현예에 따른 원하는 분포의 RUR_{20kd}-IL-2 조성물을 생성하기 위한 PEG화 rhIL-2 컨쥬게이트의 최종 제형으로 이루어진다.

[0262] 1,3-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜)_{10kd}카바모일)-2-프로파녹시)-4-숙신이미딜 부타노에이트(본원에서 mPEG2-ru-20K NHS로도 지칭됨)를 인터류킨-2(IL-2) 단백질(알테스류킨 서열) 상의 리신 잔기와 반응시켜, PEG화 IL-2 컨쥬게이트의 분포를 초래함으로써 원하는 RUR_{20kd}-IL-2 조성물을 제조한다. 생성물은 주로 디-PEG화 및 트리-PEG화 종과 함께, 더 적은 양의 모노- 및/또는 테트라-PEG화 종을 함유한다.

[0263] 동결된 IL-2 출발 물질(-70°C에서 보관된 10 mM 아세트이트, 5% 트레할로스, pH 4.5 완충액 중 정제된 재조합 IL-2(알테스류킨 서열))을 실온까지 해동시킨다. PEG 시약, mPEG2-ru-20K NHS(분말)를 실온에서 약 90 g/L로 2mM HCl 용액에 첨가함으로써 용해시키고, 최소 15분 동안 진탕시킨다. 이어서, 용액을 반응 용기에 채운다. 해동된 IL-2를 반응 용기에 첨가하고, 적절하게 물로 희석한 후, 0.75 M 비신 pH 9.7 완충액을 첨가한다. 반응 혼합물 중 최종 IL-2 농도는 대략 1.0 g/L이며, 8.7의 목표 pH에 도달하기 위해 비신 농도는 대략 50 mM이다. 일반적으로, 단백질을 PEG화시키기 위해 PEG:rhIL-2 질량 비는 pH 8.5 내지 9.5의 비신 완충 용액 중에서 약 10:1 내지 13:1이다. 반응물을 mPEG2-ru-20K NHS 용액 첨가의 완료로부터 측정되는 바와 같이 22°C에서 40분 동안 교반을 계속하면서 인큐베이션시킨다. 인큐베이션 기간의 마지막에, 1 N 아세트산의 첨가를 사용하여 반응을 켄칭시켜, pH를 신속하게 낮춘 후 즉시, 추가 1 N 아세트산을 사용하여 pH 4.0으로의 추가의 단계적 적정을 행한다. 켄칭된 반응물을 물의 첨가에 의해 10배 희석한다. 희석된 켄칭된 반응물을 0.22 µm 필터를 통해 여과하여, 미정제 생성물을 제공한다.

[0264] 이어서, SP 세파로스® 패스트 플로우(Fast Flow) 양이온 교환 크로마토그래피를 미정제 생성물에서 행하여, PEG화 반응 분획을 부분적으로 분리한다. SP 세파로스® 패스트 플로우 양이온 교환 크로마토그래피 컬럼을 평형화시키고, 공급물을 약 5분의 체류 시간에서 실온에서 로딩한 후, 로딩 완충액을 사용한 5 CV(컬럼 부피)의 세척을 행한다. PEG화 rhIL-2는 수지에 결합하는 한편, 유리 PEG는 세척 제거된다. 이어서, 생성물을 10 mM 아세트산나트륨 pH 4.0 완충액 백그라운드에서 0 내지 500 mM 염화나트륨을 사용한 선형 구배 용리를 사용하여 용리시킨다. 각각 0.15 CV의 분획을 수집하고, 약 1 CV에서 용리를 시작한다. 280 nm의 흡광도가 피크 최대치의 5% 미만이었을 때, 분획 수집을 종료한다. 각각의 분획에서의 PEG화 분획 농도(즉, 모노-PEG화 IL-2(단량체), 디-PEG화 IL-2(이량체), 트리-PEG화 IL-2(삼량체), 테트라-PEG화 IL-2(사량체) 등)를 280 nm의 파장에서 흡광도에 의해 측정한다. PEG화 분획의 분포를 본원에 기재되어 있거나, 다르게 숙련자에게 알려져 있는 바와 같이 RP-HPLC에 의해 측정하고, 모노-PEG, 디-PEG, 트리-PEG 및 보다 고도의 구성요소를 함유하는 분획을 확인하고, 이를 사용하여, 본원에, 특히 화학식 A 내지 F에 제공된 바와 같은 RUR_{20kd}-IL-2 조성물에 기재된 바와 같이 표적 PEG화 분획 분포 프로파일을 가질 조성물을 생성하기 위하여 필요한 분획의 재폴링을 결정한다. 확인된 조성물의 선택된 분획, 예를 들어, 디-PEG-IL-2 및 트리-PEG-IL-2 및/또는 모노-PEG 또는 보다 고도의 PEG의 분취액을 계산하여, 본원에 제공되는 바와 같은 표적 프로파일을 달성한 다음, 원하는 PEG화 분획의 분포를 갖는 생성물을 갖는 RUR_{20kd}-IL-2 조성물을 수득하기 위해 필요한 대로 재폴링한다. 대안적으로, 용리 및 수집에 의해, 재폴링의 필요 없이 본원에 기재된 구현예에 따라 원하는 프로파일을 제공할 수 있는 정제 계획이 고안될 수 있다. 이어서, 원하는(및/또는 재폴링된) 크로마토그래피 정제된 제제를 농축시키고, 접선 유동 여과(TFF)를 사용하여 10 mM 아세트산나트륨, 150 mM 염화나트륨, 2% w/v 수크로스, pH 5.0으로 정용여과하여, 1 mg/mL(단백질 기준)의 최종 목표 농도의 RUR_{20kd}-IL-2 조성물 약물 물질을 달성한다.

[0265] 재폴링된 및 표적 생성물을 분석하고, RP-HPLC를 포함하는 본원에 기재된 방법에 의해 조성 분포를 확인하여,

PEG 분획의 프로파일을 평가한다. 화학식 A 내지 F의 RUR_{20kD} -IL-2 조성물을 위한 본원의 명세서에 따른 조성물의 제조는 하기 표 1에 열거된 1 내지 4로 넘버링된 예시적인 생성물 배치에 의해 예시된다. 속성에 대한 검정은 숙련자에게 공지되어 있고/있거나 본원에, 또는 예를 들어, WO 2019/226,538호에 기재된 검정 방법에 기재되어 있다. 적절한 과거의 참조 샘플 조성물을 확립하고, 후속 제조에서 비교를 위해 사용한다.

[표 1]

RP-HPLC 및 SEC-HPLC에 의한 상이한 배치의 RUR_{20kD} -IL-2 조성물 유래의 샘플의 예시적인 분석의 요약

속성	분획 (적용 가능한 경우)	배치 1	배치 2	배치 3	배치 4
샘플의 외양	NA	투명한 무색의 액체	약간 불투명한 무색의 액체	투명한 무색의 액체	투명한 무색의 액체
pH	NA	5.1	5.0	5.1	5.1

SDS- PAGE 에 의한 아이덴티티	NA	일치함	참조물질과 일치함	참조물질과 일치함	참조물질 과 일치함
RP- HPLC 에 의한 아이덴티티	NA	일치함	참조물질과 일치함	참조물질과 일치함	참조물질 과 일치함
BCA 에 의한 단백질 함량(rhIL- 2 에 비해)	NA	1.58 mg/mL	0.96 mg/mL	1.00 mg/mL	1.12 mg/mL
순도 RP-HPLC	유리 IL-2	<0.1%	ND (0.3% 이하)	ND (0.3% 이하)	ND (0.3% 이하)
	모노-PEG	3.0%	3.5%	3.1%	3.1%
	디-PEG	42.4%	45.8%	46.8%	44.4%
	트리-PEG	46.6%	42.6%	42.4%	44.8%
	보다 고도의 PEG 화	8.0%	8.1%	7.7%	7.7%
	기타	ND	ND (0.5% 이하)	ND (0.5% 이하)	ND (0.5% 이하)
	전체 디- PEG/트리 -PEG	89.0%	88.4%	89.2%	89.2%
순도 SEC-HPLC	저분자량(모노)	3.0%	3.0%	2.4%	1.4%
	디-PEG	47.0%	48.6%	50.7%	47.2%
	트리-PEG	45.0%	42.5%	41.2%	45.6%

	고분자량	4.9%	5.8%	5.8%	5.8%
	전체 디-PEG/트리-PEG	92.0%	91.1%	91.9%	92.8%
유리 PEG (HPLC/ELSD)		<0.1%	ND (NMT 0.1%)	ND (NMT 0.1%)	ND (NMT 0.1%)

ND는 검출 가능하지 않음이며, NMT는 이하이다.

일부 구현예에서, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 생성물은 물 기준으로, 1% 미만의 유리, 비컨쥬게이트된 IL-2(더욱 바람직하게는 검출 가능한 유리 IL-2 부재), 5% 이하의 모노-PEG화 IL-2, 28% 내지 약 60%의 디-PEG화 IL-2, 약 24% 내지 약 65%의 트리-PEG화 IL-2, 12% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 종 및 80% 이상의 조합된 디- 및 트리-PEG화 IL-2 종을 함유할 것이다.

일부 구현예에서, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 생성물은 예를 들어, 0.5 mol% 미만의 유리 IL-2, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%의 모노-PEG화 IL-2, 약 35 내지 약 50 mol%의 디-PEG화 IL-2, 약 38 내지 약 46 mol%의 트리-PEG화 IL-2, 약 3 내지 약 10 mol%의 보다 고도의 PEG화 IL-2 종 및 총 약 80 내지 약 95 mol%의 조합된 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2를 함유할 것이다.

일부 구현예에서, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 생성물은 예를 들어, 물 기준으로, 5% 이하의 모노-PEG화 IL-2, 및 28% 내지 약 60%의 디-PEG화 IL-2, 및 약 24% 내지 약 65%의 트리-PEG화 IL-2, 및 12% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 종을 함유할 것이다. 바람직하게는, 조성물은 80% 이상의 조합된 디- 및 트리-PEG화 IL-2 종을 포함한다.

일부 구현예에서, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 생성물은 예를 들어, 약 2.5 내지 약 4.5 mol%를 구성하는 모노-PEG화 IL-2, 및 약 35 내지 약 50 mol%를 구성하는 디-PEG화 IL-2, 및 약 38 내지 약 46 mol%를 구성하는 트리-PEG화 IL-2, 및 약 3 내지 약 10 mol%를 구성하는 보다 고도의 PEG화 IL-2 종을 함유할 것이다. 바람직하게는, 조성물은 총 약 80 내지 약 95 mol%의 조합된 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2를 포함한다.

일부 구현예에서, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 생성물은 예를 들어, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%를 구성하는 모노-PEG화 IL-2, 및 약 44 내지 약 48 mol%를 구성하는 디-PEG화 IL-2, 및 약 41 내지 약 44 mol%를 구성하는 트리-PEG화 IL-2, 및 약 7 내지 약 9 mol%를 구성하는 보다 고도의 PEG화 IL-2 종을 함유할 것이다. 바람직하게는, 조성물은 총 약 87 내지 약 90 mol%의 조합된 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2를 포함한다.

일부 구현예에서, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 생성물은 예를 들어, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%를 구성하는 모노-PEG화 IL-2, 및 약 44 내지 약 48 mol%를 구성하는 디-PEG화 IL-2, 및 약 41 내지 약 44 mol%를 구성하는 트리-PEG화 IL-2, 및 약 7 내지 약 9 mol%를 구성하는 보다 고도의 PEG화 IL-2 종을 함유할 것이며, 상기 조성물은 리신 K7 또는 K8 또는 K31 또는 K75 중 하나에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 총 약 87 내지 약 90 mol%의 조합된 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2를 포함한다.

일부 구현예에서, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 생성물은 예를 들어, 약 2.8 내지 약 3.8 mol%를 구성하는 모노-PEG화 IL-2, 및 약 44 내지 약 48 mol%를 구성하는 디-PEG화 IL-2, 및 약 41 내지 약 44 mol%를 구성하는 트리-PEG화 IL-2, 및 약 7 내지 약 9 mol%를 구성하는 보다 고도의 PEG화 IL-2 종을 함유할 것이며, 상기 조성물은 리신 K7에서 부착된 PEG 모이어티를 갖는 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 총 약 87 내지 약 90 mol%의 조합된 디-PEG화 및 트리-PEG화 IL-2를 포함한다.

일부 구현예에서, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 생성물은 예를 들어, 약 2 내지 4 mol% 이상의 모노-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨쥬게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨쥬게이트 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨쥬게이트를 함유할 것이며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이다.

일부 구현예에서, RUR_{20kD}-IL-2 및 관련 조성물 구현예는 본원에서 "레즈페갈테스류킨"으로 지칭되며, 이는 본원

에 기재되고/되거나 WO 2019/226,538호(본원에 참조로 포함됨)에 기재된 방법에 따라 제조되며, "레즈페갈데스류킨" 조성물은 예를 들어, 화학식 A의 조성물에 속하며, 물 기준으로, 약 5 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 28 mol% 내지 약 60 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 24 mol% 내지 약 65 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이고/이거나; "레즈페갈데스류킨" 조성물은 예를 들어, 화학식 F의 조성물에 속하며, 물 기준으로, 약 2 내지 4 mol% 이하의 모노-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 디-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 35 mol% 내지 약 55 mol%의 트리-PEG화 IL-2 컨주게이트, 및 약 12 mol% 이하의 보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트를 포함하며, 각각의 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의 공칭 평균 분자량은 약 20,000 달톤이고/이거나; "레즈페갈데스류킨" 조성물은 예를 들어, 상기 표 1에 기재된 배치 1 내지 4에 의해 예시된다. "레즈페갈데스류킨" 컨주게이트 조성물에는 CAS 등록 번호 2641686-76-0이 제공된다.

[0280] 실시예 1-B

[0281] 역상 고성능 액체 크로마토그래피를 통한 RUR_{20kD}-IL-2 조성물의 순도 및 특성화

[0282] 다이오드 어레이 검출기(215 nm의 UV)가 장착된 아질런트(Agilent) 1200 시리즈 기기를 사용하여 RUR_{20kD}-IL-2 조성물의 샘플의 크로마토그래피 순도 및 아이덴티티를 평가하기 위해 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)를 사용한다. 사용된 컬럼은 0.6 mL/분의 용리액 유속을 사용한 ACE 3 페닐(Phenyl)-300 컬럼(맥-모드 어널리티컬 인코포레이티드(Mac-Mod Analytical Inc.))(또는 기타 적합한 컬럼)일 수 있다. RP-HPLC를 2가지 이동상의 혼합물을 함유하는 구배를 사용하여 수행한다: (1) 이동상 A, 수 중 0.1% 포름산의 용액, 및 (2) 이동상 B, 아세트니트릴 중 0.1% 포름산의 용액. 선형 구배는 60% 이동상 A/40% 이동상 B에서 40% 이동상 A/60% 이동상 B까지, 20% 이동상 A/80% 이동상 B까지, 60% 이동상 A/40% 이동상 B까지의 범위이다. 희석제/제형 완충액의 구성성분은 5.0의 pH의 10 mM 아세트산나트륨, 200 mM 염화나트륨, 2% 수크로스이다.

[0283] 동결된 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 참조 물질 및 샘플을 해동시키고, 제형 완충액을 사용하여 1.0 mg/mL로 희석한다. 제형 완충액의 적어도 하나의 블랭크 대조군을 먼저 주입을 통해 RP-HPLC로 처리하여, RUR_{20kD}-IL-2-조성물 관련 피크의 분석에서 간섭이 없음을 보장한다. 다음으로, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 참조 물질 또는 대조군을 5회 주입한다. 다음으로 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 샘플을 주입한다. RUR_{20kD}-IL-2 조성물 참조 물질/대조군을 매 6회의 샘플 주입 후에 그리고 주입 순서의 마지막에 주입한다.

[0284] 디-PEG화(디-PEG) 및 트리-PEG화(트리-PEG) RUR_{20kD}-IL-2 조성물을 포함하는 처음 5회의 참조 물질 주입에 대한 체류 시간의 % 상대 표준 편차(RSD)는 2.0% 이하이다. 디-PEG 및 트리-PEG 구성성분의 모든 참조 물질 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 주입에 대한 %RSD 면적 퍼센트는 5.0% 이하이다. 참조물질 및 샘플 주입으로부터의 모든 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 피크를 적분한다. 구체적으로, 1.0 mg/mL 농도의 RUR_{20kD}-IL-2 조성물에 있어서, 0.5% 검출 한계(LOD) 초과인 디-PEG 및 트리-PEG RUR_{20kD}-IL-2 조성물 중 및 0.3% LOD 초과인 rhIL-2 피크를 각각 적분한다. 1.0 mg/mL 농도의 RUR_{20kD}-IL-2에 있어서, 정량화 한계(LOQ)는 디-PEG 및 트리-PEG RUR_{20kD}-IL-2 중에 대하여 1.0% 및 rhIL-2에 대하여 0.5%이다. 분석으로부터의 결과는 하기 표 2(6개 샘플) 및 표 3(12개 샘플)에 나타나 있다.

[0285] [표 2]

[0286] RP-HPLC에 의해 분석된 6개의 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 중복 샘플 유래의 모노-PEG, 디-PEG, 트리-PEG, 테트라-PEG 및 펜타-PEG 분획에 대한 면적 퍼센트

샘플 명칭	결과 식별번호	모노- PEG (면적%)	디-PEG (면적%)	트리- PEG (면적%)	테트라- PEG (면적%)	펜타- PEG (면적%)
샘플 1	1084	2.93	42.54	46.69	7.10	0.75
샘플 2	1085	2.98	42.48	46.67	7.17	0.70
샘플 3	1086	2.98	42.60	46.65	7.21	0.56
샘플 4	1087	3.04	42.58	46.50	7.18	0.71
샘플 5	1088	2.97	42.52	46.62	7.33	0.56
샘플 6	1089	2.88	42.51	46.69	7.34	0.58
평균		2.96	42.54	46.64	7.22	0.64
%RSD(디-PEG 및 트리-PEG 에 대하여 2.0% 이하)		1.8	0.1	0.2	1.3	13.3

[표 3]

RP-HPLC에 의해 분석되는 12개의 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 중복 샘플 유래의 모노-PEG, 디-PEG, 트리-PEG, 테트라-PEG 및 펜타-PEG 분획에 대한 면적 퍼센트

샘플 명칭	결과 식별번호	모노-PEG (면적%)	디-PEG (면적%)	트리-PEG (면적%)	테트라- PEG (면적%)	펜타-PEG (면적%)
샘플 7	2323	3.30	42.37	46.20	7.84	0.29
샘플 8	2324	3.07	42.36	46.55	7.76	0.26
샘플 9	2325	3.10	42.30	46.59	7.69	0.30
샘플 10	2326	3.02	42.37	46.59	7.75	0.26
샘플 11	2327	3.10	42.29	46.59	7.75	0.26
샘플 12	2328	3.05	42.33	46.58	7.78	0.26
샘플 13	1084	2.93	42.54	46.69	7.10	0.75
샘플 14	1085	2.98	42.48	46.67	7.17	0.70
샘플 15	1086	2.98	42.60	46.65	7.21	0.56
샘플 16	1087	3.04	42.58	46.50	7.18	0.71
샘플 17	1088	2.97	42.52	46.62	7.33	0.56
샘플 18	1089	2.88	42.51	46.69	7.34	0.58
평균		3.04	42.44	46.58	7.49	0.46
%RSD(디-PEG 및 트리-PEG 에 대하여 2.0% 이하)		3.5	0.3	0.3	3.9	44.4

[0290]

[0291]

실시예 1-C

[0292]

크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피를 통한 RUR_{20kD}-IL-2 조성물의 순도 및 특성화

[0293]

다이오드 어레이 검출기(280 nm의 UV) 및 Yarra SEC-2000 컬럼(페노메넥스(Phenomenex))이 장착된 아질런트 1200 시리즈 기기 및 0.225 mL/분의 용리액 유속을 사용하여 RUR_{20kD}-IL-2 조성물의 순도를 결정하고, 이를 특성화하기 위해 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피(SEC-HPLC)를 또한 사용할 수 있다. 이동상은 아세트니트릴과 80:20의 부피 비의 0.2M 아세트산암모늄(pH 5.5)이다. 희석액/제형 완충액은 5.0의 pH의 10 mM 아세트산나트륨, 200 mM 염화나트륨, 2% 수크로스를 함유하였다. 동결된 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 참조 물질 및 분석 샘플을 해동시키고, 제형 완충액을 사용하여 1.0 mg/mL로 희석한다. 샘플은 5℃에서 용액 중에 5일까지 안정하다.

[0294]

절차상, 제형 완충액의 적어도 하나의 블랭크 대조군을 먼저 주입을 통해 RP-HPLC로 처리하여, RUR_{20kD}-IL-2-관련 피크의 분석에 간섭이 없음을 보장한다. 다음으로, RUR_{20kD}-IL-2 조성물, 시스템 적합성 용액을 주입하여, 응집물 또는 더 큰 분자량 종이 테트라-PEG RUR_{20kD}-IL-2 분획으로부터 분리되는 것을 보장한다. 이후에, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 참조 물질 또는 대조군을 5회 주입한다. 다음으로 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 샘플을 주입한다. RUR_{20kD}-IL-2 조성물 참조 물질/대조군을 매6회의 샘플 주입 후에 그리고 주입 순서의 마지막에 주입한다.

[0295]

처음 5회의 참조 물질 주입에 있어서, 디-PEG 및 트리-PEG RUR_{20kD}-IL-2 분획의 체류 시간의 %RSD는 2.0% 이하이다. 모든 참조 물질 주입에 있어서, 디-PEG 및 트리-PEG RUR_{20kD}-IL-2의 %RSD 면적 퍼센트는 5.0% 이하이다. 참조 물질 및 샘플 주입으로부터의 모든 RUR_{20kD}-IL-2 분획 피크를 적분한다. 구체적으로, 1.0 mg/mL 농도의 RUR_{20kD}-IL-2 조성물에 있어서, 1.0% 검출 한계(LOD) 초과와 디-PEG 및 트리-PEG RUR_{20kD}-IL-2 분획을 적분한다. 1.0

mg/mL 농도의 RUR_{20kD}-IL-2에 있어서, 3.0% LOQ 초과인 디-PEG 및 트리-PEG RUR_{20kD}-IL-2만을 기록하였다.

[0296] RUR_{20kD}-IL-2 조성물의 중복 샘플의 분석은 하기 표 4 및 표 5에 나타나 있으며, 여기서, 피크 면적은 RUR_{20kD}-IL-2 조성물의 모노-PEG, 디-PEG, 트리-PEG, 테트라-PEG 및 펜타-PEG 분획에 대하여 제공된다.

[0297] [표 4]

[0298] SEC-HPLC에 의한 RUR_{20kD}-IL-2의 모노-PEG, 디-PEG, 트리-PEG, 테트라-PEG 및 펜타-PEG 구성성분에 대한 피크 면적%

샘플 명칭	결과 식별번호	RT (분) 테트라- PEG	면적% 테트라- PEG	RT (분) 트리- PEG	면적% 트리- PEG	RT (분) 디- PEG	면적% 디-PEG	RT (분) 모노- PEG	면적% 모노- PEG
샘플 1	1119	21.62	4.59	22.40	46.73	23.91	46.99	28.65	1.70
샘플 2	1120	21.62	4.53	22.41	46.67	23.91	47.11	28.66	1.69
샘플 3	1121	21.62	4.45	22.41	46.75	23.92	47.04	28.75	1.76
샘플 4	1122	21.63	4.66	22.42	46.68	23.92	46.91	28.76	1.75
샘플 5	1123	21.64	4.63	22.44	46.81	23.94	46.80	28.76	1.77
샘플 6	1124	21.64	4.54	22.43	46.79	23.94	46.87	28.86	1.80
평균	NA	21.63	4.57	22.42	46.74	23.92	46.95	28.74	1.74
%RSD (허용 기준)	NA	0.0 (NA)	1.6 (NA)	0.0 (NA)	0.1 (10.0% 이하)	0.1 (NA)	0.2 (10.0% 이하)	0.3 (NA)	2.4 (NA)

[0299]

[0300] [표 5]

[0301] SEC-HPLC에 의한 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 샘플의 모노-PEG, 디-PEG, 트리-PEG, 테트라-PEG 및 펜타-PEG 분획에 대한 피크 면적%

샘플 명칭	결과 식별번호	RT (분) 테트라- PEG	면적% 테트라- PEG	RT (분) 트리- PEG	면적% 트리- PEG	RT (분) 디- PEG	면적% 디-PEG	RT (분) 모노- PEG	면적% 모노- PEG
샘플 7	2021	23.32	4.93	24.12	45.21	25.58	46.82	29.39	3.04
샘플 8	2022	23.32	4.83	24.10	45.67	25.58	46.97	29.42	2.52
샘플 9	2023	23.32	4.74	24.11	45.08	25.59	46.66	29.44	3.52
샘플 10	2024	23.32	4.90	24.11	45.05	25.59	46.74	29.41	3.31
샘플 11	2025	23.31	4.89	24.11	45.00	25.58	46.72	29.41	3.39
샘플 12	2026	23.32	4.86	24.11	45.12	25.59	46.90	29.48	3.12
샘플 13	1119	21.62	4.59	22.40	46.73	23.91	46.99	28.65	1.70
샘플 14	1120	21.62	4.53	22.41	46.67	23.91	47.11	28.66	1.69
샘플 15	1121	21.62	4.45	22.41	46.75	23.92	47.04	28.75	1.76
샘플 16	1122	21.63	4.66	22.42	46.68	23.92	46.91	28.76	1.75
샘플 17	1123	21.64	4.63	22.44	46.81	23.94	46.80	28.76	1.77
샘플 18	1124	21.64	4.54	22.43	46.79	23.94	46.87	28.86	1.80
평균	NA	22.47	4.71	23.26	45.96	24.75	46.88	29.08	2.45
%RSD (허용 기준)	NA	3.9 (NA)	3.5 (NA)	3.8 (NA)	1.8 (10.0% 이하)	3.5 (NA)	0.3 (10.0% 이하)	1.2 (NA)	31.6 (NA)

[0302]

[0303]

RP-HPLC 및 SEC-HPLC 둘 모두에 의한 RUR_{20kD}-IL-2 조성물의 상이한 샘플의 대표적인 분석의 요약이 표 1에 나타나 있다. 알 수 있는 바와 같이, RUR_{20kD}-IL-2 조성물 제제는 PEG화 분획(즉, 모노-PEG화, 디-PEG화, 트리-PEG화, 테트라-PEG화, 펜타-PEG화 등)의 혼합물에 관하여 우수한 배치-대-배치 일관성을 나타낸다.

[0304]

실시예 1-D

[0305]

SDS-Page

[0306]

SDS-PAGE는 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 아이덴티티의 확인을 위해 사용된다. RUR_{20kD}-IL-2 조성물의 샘플, 분자량 마커 및 적절한 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 참조 물질을 NuPAGE Bis-Tris 겔 상에 로딩하고, 겔을 통과하여 이동시킨다. 전기영동 후에, 겔을 겔코드(GelCode)TM 블루 세이프(Blue Safe) 단백질 염료를 사용하여 염색한다. 참조 물질과의 겔 이동 밴딩 패턴의 비교 및 샘플에서의 신규 밴드의 부재의 확인에 의해, 샘플의 아이덴티티를 확인한다. 가장 진한 2개의 밴드는 트리-PEG화 및 디-PEG화 분획에 해당할 것이다. 레인(lane)에서 가장 상측의 밴드는 보다 고도의 PEG화 변이체에 해당하며, 가장 하측의 밴드는 모노-PEG화 변이체에 해당한다.

[0307]

실시예 1-E

[0308]

CTL-2 세포 증식 검정

[0309]

세포 증식 검정에서, 세포 성장을 CTL-2 세포를 사용하여 약 26시간 동안의 샘플 및 참조물질의 인큐베이션 후

에 시험관내에서 측정하며, 여기서, 세포 증식을 발광 아데노신 트리포스페이트-기반의 검정(셀타이터-글로(CellTiter-Glo)[®], 미국 위스콘신주 소재의 프로메가(Promega))을 통해 측정한다. 예를 들어, 이 세포-기반의 증식 검정은 rhIL-2 단백질에 대하여 용량-의존적인 증식 반응을 나타내는 CTLL-2 세포주를 사용한다. rhIL-2는 검정 대조군으로서 사용되며, 이 방법에서 RUR_{20kD}-IL-2 조성물과 상이한 농도 범위로 제조된다. 이 검정을 96-웰 플레이트 형식에서 수행한다. CTLL-2 세포를 기아 배지에서 rhIL-2 기아처리하고, 37℃ 및 5% CO₂ 인큐베이터에서 20 ± 3시간 동안 밤새 인큐베이션시킨다. 기아처리된 세포를 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, RUR_{20kD}-IL-2 조성물의 단계 희석액을 세포에 공급하고, 37℃ 및 5% CO₂ 인큐베이터에서 또 다른 25 ± 3시간 동안 인큐베이션시킨다. 각 웰에서 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 유도된 세포 성장을 프로메가에 의한 셀타이터 글로[®] 검출 키트를 사용하여 측정한다. 셀타이터 글로[®]는 존재하는 생존 가능 세포에 정비례하는 각 웰에 존재하는 ATP의 양에 비례하는 발광 신호를 생성한다. 발광 신호를 스펙트라맥스(SpectraMax) M5 플레이트 판독기에서 판독한다. 발광 신호(y-축)를 농도(x-축)에 대해 플롯팅함으로써 RUR_{20kD}-IL-2 조성물 참조 물질 및 각각의 샘플의 용량 반응 곡선을 생성한다. 플롯은 4-파라미터 로지스틱 비선형 회귀 모델에 피팅된다. 평행선 분석(PLA) 소프트웨어를 사용하여, 기울기 차이(평행성), 회귀 유의성에 대한 동등성 검정을 평가하고, 동일한 플레이트에서의 참조 물질과 비교하여 샘플의 효력 비를 계산한다.

[0310] 실시예 1-F

[0311] 포스포-STAT5 활성화

[0312] 수용체 결합 후에 포스포-STAT5 검정에서, 하류 세포 신호전달은 이어서 인산화를 통해 전사 신호 전달 및 활성 인자 5(STAT5)를 활성화시켜, 세포 증식을 유도하기 위해 유전자 발현을 촉진시킬 수 있다. 포스포-STAT5의 활성화를 약 10분 동안의 샘플 및 참조물질 처리에 대한 반응에서, 포스포-STAT5/총 STAT5 다중화 검정(미국 메릴랜드주 소재의 메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery))을 사용하여 IL-2-의존성 컷과 T 림프구 세포주인 CTLL-2 세포에서 측정한다.

[0313] RUR_{20kD}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물 제형 및 전달 디바이스

[0314] 또 다른 하나 이상의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 IL-2 컨쥬게이트 조성물을 비롯한 RUR_{20kD}-IL-2 구현예 및 관련 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 선택적 Treg 자극제 조성물이 본원에 제공된다.

[0315] "약제학적으로 허용 가능한 부형제" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 대상체에게 유의미한 유해한 독성 효과를 야기하지 않는 본원에 기재된 조성물에 포함될 수 있는 구성성분을 지칭한다. 추가의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제에는 예를 들어, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th ed., Rowe, R.C., Ed., Pharmaceutical Press, 2012]에 기재된 것들이 포함된다. 본 개시내용의 조성물은 바람직하게는 조성물을 생물학적으로 이용 가능하게 만드는 임의의 경로, 예컨대 정맥내, 근육내 또는 피하를 포함하는 비경구 투여에 의해 투여되는 약제학적 조성물로서 제형화된다. 피하 투여는 본 개시내용의 구현예를 위해 바람직하다. 이러한 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)] 참조). 유용한 제형이 WO 2019/226,538호에 기재되어 있다. 추가의 및 바람직한 제형이 하기에 기재되어 있다.

[0316] 일부 구현예에서, 레즈페갈데스류킨 또는 레즈페갈데스류킨, 예컨대 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0을 포함하는 약제학적 제형은 피하 투여 디바이스를 사용하여 환자에게 투여된다. 피하 투여 디바이스는 사전충전형 시린지, 일회용 펜 주사 디바이스, 마이크로니들 디바이스, 마이크로인퓨저(microinfuser) 디바이스, 무침 주사 디바이스 또는 자동주사기 디바이스로부터 선택될 수 있다. 자동주사기 디바이스를 포함하는 다양한 피하 투여 디바이스가 당업계에 공지되어 있으며, 상업적으로 입수 가능하다. 예시적인 디바이스에는 사전충전형 시린지(예컨대, 벡톤 디킨슨(Becton Dickinson)으로부터의 BD HYPAK SCF[®], READYFILL[™] 및 STERIFILL SCFTM; 박스터(Baxter)로부터의 CLEARSHOT[™] 공중합체 사전충전형 시린지; 및 웨스트 파마슈티컬 서비스즈(West Pharmaceutical Services)로부터 입수 가능한 다이코 세이코(Daikyo Seiko) CRYSTAL ZENITH[®] 사전충전형 시린지); 일회용 펜 주사 디바이스, 예컨대 벡톤 디킨슨으로부터의 BD 펜; 울트라-샤프(ultra-sharp) 및 마이크로니들 디바이스(예컨대, 벡톤 디킨슨으로부터의 INJECT-EASE[™] 및 마이크로인퓨저 디바이스; 및 발레리타스(Valeritas)로부터 입수 가능한 H-PATCH[™]) 및 무침 주사 디바이스(예컨대 바이오펙

트(Bioject)로부터 입수 가능한 BIOJECTOR® 및 IJECT®; 및 메드트로닉(Medtronic)으로부터 입수 가능한 SOF-SERTER® 및 패치 디바이스)가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0317] 레즈페갈데스류킨을 포함하는 본원에 제공된 RUR_{20kd}-IL-2 구현예 및 관련 조성물을 포함하는 선택적 Treg 자극제 조성물의 바람직한 제형은 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0이다. RUR_{20kd}-IL-2 조성물은 실리콘 라이너를 갖는 폴리프로필렌 캡이 있는 적절한 부피의 멸균 일회용 폴리카보네이트 병에 저장될 수 있으며, 멸균 공급되고, 바로 사용 가능할 수 있다. 1800 µg 용량을 위한 약물 제품 API(예를 들어, 레즈페갈데스류킨) 농도는 사용되는 자동주사기 또는 사전충전형 시린지에 따라 0.9 또는 1.8 또는 3.6 mg/mL 단백질 당량으로부터 선택된다. 바람직한 전달 디바이스는 선택된 용량에 적합한 대로 0.5 ml 자동주사기 또는 1 ml 자동주사기 또는 2 ml 자동주사기로부터 선택되는 자동주사기, 또는 동일한 용량 부피에 해당하는 사전충전형 시린지이다. 3000 µg 용량에 있어서, 약물 제품 API(예를 들어, 레즈페갈데스류킨) 농도는 (자동주사기 또는 사전충전형 시린지에 따라) 1.5 또는 3.0 또는 6.0 mg/mL일 것이다. 필요한 용량 및 부피를 달성하는데 필요한 다른 농도는 본원에 기재되고/되거나 숙련자에게 공지되어 있는 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0318] 레즈페갈데스류킨은 SLE 환자에서의 레즈페갈데스류킨의 2상 시험(NCT04433585), 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염 환자에서의 레즈페갈데스류킨의 2상 시험(NCT 04677179) 및 아토피 피부염(NCT04081350) 및 건선(NCT04119557) 환자에서의 1b상 연구를 포함하는 몇몇의 진행 중인 또는 완료된 시험에서 연구 중이다. 본원에 기재된 본 개시내용의 구현예는 본원에 기재되어 있거나, 숙련자에게 공지된 방법, 예를 들어, SLE 환자에 대하여 WO 2019/226,538호에 기재된 시험 방법에 의해 임상적으로 시험될 수 있다. 고정된 단위 용량 및/또는 본원에 기재된 유도 및 유지 투여 계획은 용량, 제형, 투여 수단, 환자 선택, 투여 빈도, 투여 기간 및 본 개시내용의 유도 및 유지 계획에 의해 구현되는 변화에 대한 개시된 구현예의 제한에 적응하도록 변형이 이루어진 시험에서 평가될 수 있다.

[0319] 실시예 2

[0320] 아토피 피부염 환자에서 피하 레즈페갈데스류킨의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 1상, 이중-맹검, 무작위 배정, 위약-대조, 다중-용량 연구

[0321] 근거: 연구 J1P-MC-KFAD는 아토피 피부염(AD) 환자에서 레즈페갈데스류킨의 다중 피하(SC) 용량의 안전성, 내약성 및 약동학(PK)을 평가하기 위해 설계된 1상 연구이다. 레즈페갈데스류킨은 안정한 공유결합으로 부착된 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티를 갖는 재조합 인간 인터류킨 2(rhIL-2)이다. IL-2는 다면발현성 면역조절 기능을 가지며, AD를 포함하는 다양한 자가면역 질병 및 염증성 피부 질병에서 손상되는 조절 T(Treg) 세포의 증식 및 생존의 조절에 역할이 있다. AD 환자 유래의 피부 병변의 분석에 의해, Treg 세포 수의 감소 또는 Treg 세포의 면역억제 기능의 감소가 나타났다(문헌[Nedoszytko et al. 2017]). 더욱이, 필라그린 널(null) 돌연변이는 AD 환자에서 변경된 순환 Treg와 관련이 있다(문헌[Moosbrugger-Martinz et al. 2018]). Treg 세포의 증식 및 기능적 결함은 AD 및 기타 피부-관련 염증성 질병의 발병에 기여하는 것으로 가정되며, 저용량 IL-2 컨쥬게이트 요법(레즈페갈데스류킨)을 사용한 치료는 통상의 T(Tcon) 세포와 Treg 세포 간의 불균형을 극복할 잠재적인 경로를 제공한다. 레즈페갈데스류킨 요법의 목적은 염증성 질병, 예컨대 AD 환자에서 Tcon 세포에 대한 최소의 영향과 함께, Treg 세포 수 및 기능을 증가시키는 것이며, 이는 유리한 임상적 결과로 전환될 것이다.

[0322] 목적(들)/평가변수:

목적	평가변수
일차 AD 환자에게 투여되는 레즈페갈데스류킨의 다중 SC 용량의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한	이상 사례, 치료 후 발생 이상 사례 및 중대한 이상 사례의 발생
이차 AD 환자에서 다중 SC 용량 후의 레즈페갈데스류킨 혈장 농도를 정량화하기 위한	제 1 용량 후의 Cmax, Tmax 및 AUC, 및 반복 투여 후의 최저 농도.

약어: AD = 아토피 피부염; AUC = 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적; Cmax = 관찰된 최대

혈장 농도; SC = 피하; Tmax = 관찰된 최대 혈장 농도까지의 시간.

이는 AD 환자의 최대 2개의

코호트에서 다중 용량의 레즈페갈데스류킨의 안전성, 내약성, PK 및 PD 효과를 평가하기 위한 이중-맹검, 무작위 배정, 위약-대조 연구이다.

치료 기간(제12주까지): 레즈페갈데스류킨 또는 위약을 환자마다 총 7회 용량을 위해 2주마다 SC 투여할 것이다. 치료 기간은 12주일 것이며, 이 동안 혈액 및 피부 샘플을 PK 및 PD 측정, 및 의사- 및 환자-평가된 결과 및 안전성 척도를 위해 수집할 것이다. 주요 탐색적 질병 활동 평가를 연구 약물의 최종 투여 전, 제85일(제12주)에 행할 것이다.

추적관찰 기간(제12주부터 제19주까지): 모든 환자를 안전성, PK, PD 및 질병 활성 평가를 위해 연구 약물의 마지막 용량 50일 후인 제134일(제19주)까지 모니터링할 것이다. 제134일에 습진 면적 및 중증도 지수(EASI) 50 반응을 만족하지 않는 환자는 연구를 완료한 것으로 간주될 것이다.

지속적인 EASI 50 반응자를 위한 추적관찰 기간(제19주부터 제48주까지): 반응의 지속성을 평가하기 위하여, 제134일에 EASI 50(이들의 기준선 점수에 비하여 적어도 50% 감소된 환자의 EASI 점수) 반응자이고 계속하는 것을 동의한 환자는 제48주까지 또는 이들이 EASI 25 반응을 만족하지 못할 때까지 계속할 것이다. 계속하는 환자는 제24주에 시작하여 제337일(제48주)까지 4주마다 방문하여 질병 활성 및 PK를 평가할 것이다.

대략 50명의 활성 AD 환자는 레즈페갈데스류킨 또는 위약 중 어느 하나에 무작위로 지정되도록 계획된다. 각각의 코호트는 최대 20명의 환자가 레즈페갈데스류킨을 받도록 무작위로 지정되고, 최대 5명의 환자가 위약(일치하는 염수 용액)을 받도록 무작위로 지정되도록 계획된다. 이는 대략 40명의 환자가 둘 모두의 코호트에서 연구를 완료하는 것을 가능하게 할 것이다. 연구의 종료는 마지막 환자 방문, 또는 마지막 환자를 위한 활동 일정에 나타난 마지막 일정 절차의 날짜이다.

통계적 분석: 안전성 집단은 무작위 배정에 따라 적어도 1회 용량의 연구 약물을 받는 모든 환자로 이루어질 것이다. PK 집단은 레즈페갈데스류킨을 받고, 의미 있는 분석을 허용할 적당한 PK 데이터를 갖는 모든 무작위 배정된 환자로 이루어질 것이다. 이상 사례는 국제공통의약용어 기관계 분류 및 우선 용어에 따라 분류될 것이며, 치료에 따라 요약될 것이다. 활력 징후 및 임상 실험실 검사를 포함하는 다른 안전성 데이터는 치료에 따라 요약될 것이다. 약동학적 파라미터를 표준 비구획 분석 방법을 사용하여 제1 용량 후의 혈장 농도-시간 데이터로부터 계산하고, 기술 통계학을 사용하여 요약할 것이다. 시간이 지남에 따른 치료 그룹별 안전성에 대하여 데이터 목록 및 요약 통계가 제공될 것이다. 연속 변수에 대하여, 요약 통계는 평균, 표준 편차, 최소치, 최대치, 중간값 및 관찰 수를 포함할 것이다. 범주형 변수에 있어서, 빈도 계수 및 백분율을 제공할 것이다.

활동 일정

연구 일정 프로토콜 J1P-MC-KFAD: 치료 및 초기 추적관찰(도 4 및 도 5 참조)

동시 약제 기록 및 이상 사례 기록이 연구 내내 존재한다.

도 4 및 도 5에 대한 약어:

BP = 혈압; BSA = 체표면적; C-SSRS = 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도; DLQI = 피부과 삶의 질 지수; DNA = 데옥시리보핵산; EASI = 습진 면적 및 중증도 지수; EASI 50 = 환자의 기준선 점수에 비하여 적어도 50% 감소된 환자의 EASI 점수; ECG = 심전도; ED = 조기 중단; HBV = B형 간염 바이러스; HCV = C형 간염 바이러스; HIV = 인간 면역결핍 바이러스; HR = 심박수; IGA = 시험자 전반적 평가; IL = 인터류킨; IP = 임상시험용 의약품;

mRNA = 메신저 리보핵산; NRS = 수치 평가 척도; PBMC = 말초 혈액 단핵 세포; PD = 약력학; POEM = 환자-중심 습진 척도; PK = 약동학; RR = 호흡수; T = 온도; TB = 결핵; VAS = 시각 상사 척도.

- [0334]^a 연구 약물이 투여되는 날에, 용량을 제공하기 전에 모든 절차를 완료해야 한다.
- [0335]^b 제85일(제12주): 주요 탐색적 질병 활성 평가 및 마지막 용량의 투여.
- [0336]^c 제134일(제19주): 제12주 EASI 50 비-반응자 및 이 방문 시에 더 이상 반응하지 않는 제12주 반응자를 위한 마지막 연구 방문.
- [0337]^d 스크리닝 및 연구 약물의 마지막 용량(또는 ED) 후의 방문 시에 유방 및 생식기 검사를 제외한 완전한 신체 검사로서, 이는 완전한 신체 검사가 방문 14에서도 또한 필요함을 의미함. 증상-중심 신체 검사를 모든 다른 예정된 시간에 또는 시험자에 의해 필요한 것으로 여겨지는 시간에 행할 것이다.
- [0338]^e 자해 보충 서식(Self-Harm Supplement Form)에 의해 촉발되는 경우에만 자해 추적관찰 서식(Self-Harm Follow-up Form)이 필요하다.
- [0339]^f 흉부 방사선촬영 및 투베르쿨린 피부 검사 또는 QuantiFERON[®]-TB Gold 검사 중 어느 하나를 수행한다.
- [0340]^g 연구 약물을 투여하는 날에, 투여 전 및 투여 2시간 ±15분 후에 활력 징후를 측정한다.
- [0341]^h 혈액 샘플링과 동시에 ECG 또는 활력 징후를 갖는 날에, 이들은 대략 동일한 시간에 일어나야 한다. ECG 기록 및 활력 징후 측정(어느 하나의 순서)은 임의의 채혈 전에 일어나야 한다. 환자는 ECG 또는 활력 징후 수집 전 대략 5분 내지 10분 동안 양와위이고, ECG 수집 동안 양와위를 유지하고 깨어 있어야 한다.
- [0342]ⁱ 제1일(기준선)에서의 환자의 체중을 연구 내내 사용하여, 환자의 임상시험용 의약품 용량을 계산할 것이다.
- [0343]^j ED가 제12주(제85일) 전에 발생하는 경우에만 수집한다.
- [0344]^k 급성 심장 효과를 찾아내기 위해 투여 전 및 투여 2시간(±15분) 후에 ECG를 수집한다.
- [0345]^l 정상 상태에서 심장 효과를 찾아내기 위해 투여 전 ECG를 수집한다.
- [0346]^m 지역 검사를 포함하는 추가의 임상 실험실 검사를 즉각적인 환자 관리/안전성을 위해 시험자에 의해 결정되는 대로 또는 현지 규제에 의해 필요한 대로 임의의 시간에 수행할 수 있다.
- [0347]ⁿ 제8일 및 제22일에 혈액학을 위해 오직 3 mL만의 혈액 샘플.
- [0348]^o 혈청 임신 검사를 스크리닝 방문을 위해 사용하고; 그 후에는 소변 임신 검사를 사용할 것이다.
- [0349]^p 시험자의 재량으로 약물 스크리닝을 반복할 수 있다.
- [0350]^q 각각의 지정된 방문의 마지막에, 시험자는 환자가 임의의 주사 부위 문제를 갖는지를 환자에게 질의하고, 임의의 새로운 또는 진행 중인 주사 부위 반응 또는 문제를 포함하는 환자 반응을 주사 부위 평가 및 통증 VAS 도구에 따라 기록할 것이다. 주사 부위 평가 및 통증 VAS 도구는 이전의 방문으로부터 새로운 주사 부위 문제 및/또는 반응, 또는 진행 중인 주사 부위 반응 또는 문제가 존재하는 경우에만 완료된다.
- [0351]^r 주사 부위 반응이 발생하는 경우, 선택적인 생검을 취할 수 있으며, 필요한 대로 임의의 방문 시에 취할 수 있지만, 방문 8(제22일)이 바람직하다. ISR 생검의 수집 전에, ISR 생검 동의서를 사용하여 동의를 얻어야 한다.
- [0352]^s 주사 부위 반응이 발생하는 경우, 임상 사진촬영을 사용하여 주사 부위를 영상화할 수 있으며, 필요한 대로 임의의 방문 시에 취할 수 있다.

- [0353] EASI 50 반응자를 제48주까지 추적관찰할 것이다.
- [0354] 연구 일정 프로토콜 J1P-MC-KFAD: 제19주 안전성 추적관찰 시의 EASI 50 반응자를 위한 임상 반응 추적관찰
- [0355] (도 6 참조)
- [0356] 약어: BP = 혈압; BSA = 체표면적; C-SSRS = 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도; DLQI = 피부과 삶의 질 지수; EASI = 습진 면적 및 중증도 지수; ED = 조기 중단; HR = 심박수; IGA = 시험자의 전반적 평가; NRS = 수치 평가 척도; POEM = 환자-중심 습진 척도; PK = 약동학.
- [0357] 연구 집단:
- [0358] 연구에 대한 환자의 적격성은 병력, 신체 검사, 활력 징후, 임상 실험실 검사 및 ECG의 스크리닝의 결과에 기초할 것이다. 임의의 측정치가 범위를 벗어나는 경우 활력 징후 측정을 1회 반복할 수 있다. 신체 검사 시에 존재하는 임의의 질환 및 임의의 기존의 질환의 성질을 문서화할 것이다. 스크리닝은 등록하기 최대 28일 전에 일어날 수 있다. 스크리닝으로부터 28일 내에 등록하지 않은 환자는 이들의 적격성을 확인하기 위해 추가의 의학적 평가 및/또는 임상적 측정을 받을 수 있다. 프로토콜 유보(waiver) 또는 면제(exemption)로도 공지되어 있는 동원 및 등록 기준에 대한 프로토콜 위반의 향후 승인은 허용되지 않는다.
- [0359] 포함 기준:
- [0360] 환자는 이들이 스크리닝 및/또는 등록 시에 하기의 기준을 모두 만족하는 경우에만 연구에 포함되기에 적격하다.
- [0361] 1. 하기의 전부를 포함하여, 문헌[American Academy of Dermatology: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis; Section 1. Diagnosis and assessment of moderate to severe atopic dermatitis (Eichenfield et al. 2014)]에 의해 정의된 바와 같이, 스크리닝 적어도 12개월 전에 AD의 진단을 받음:
- [0362] 2. 기준선(제1일)에서 16 이상의 EASI 점수
- [0363] 3. 기준선(제1일)에서 3 이상의 시험자 전반적 평가(IGA) 점수
- [0364] 4. 기준선(제1일)에서 10% 이상의 체표면적(BSA) 병발
- [0365] 5. 스크리닝 전 6개월 내에 기존의 국소 약제에 대한 부적당한 반응의, 의사 및/또는 시험자에 의해 문서화된 이력, 또는 하기 중 적어도 하나에 의해 정의된 바와 같은 국소 요법에 대한 불내성의 이력:
- [0366] 6. 적어도 4주 또는 제품 처방 정보에 의해 권고되는 최대 기간(예를 들어, 초강력 TCS에 대하여 14일) 중 더 짧은 기간 동안 적어도 중등의 효력의 국소 코르티코스테로이드(TCS)를 사용한 후 경증 또는 더 나은 질병(예를 들어, 2 이하의 IGA)으로 정의되는 우수한 질병 조절을 달성할 수 없음,
- [0367] (주의: TCS는 국소 칼시뉴린 억제제[TCNI]와 함께 또는 이것 없이 사용될 수 있음).
- [0368] 또는
- [0369] 7. 시험자의 의견으로, 제치료의 이익보다 더 큰, TCS의 사용 시의 임상적으로 유의미한 이상 반응, 예컨대 피부 위축, 알레르기 반응 또는 전신 효과의 문서화된 이력, 및/또는
- [0370] 8. 스크리닝 전 6개월 내에 AD를 치료하고자 하는 전신 요법, 예컨대 사이클로스포린, 메토트렉세이트, 아자티오프린 및 미코페놀레이트 모페틸에 실패함(국소 요법에 대해 부적당한 반응을 갖는 것으로 간주될 것임)
- [0371] 9. 기준선(제1일) 전 적어도 2주 동안 그리고 연구 내내 하기의 배제된 약제의 사용 중단에 동의함:
- [0372] 10. 국소 코르티코스테로이드 또는 국소 면역 조절제(예를 들어, 타크롤리무스 또는 피메크롤리무스), 및
- [0373] 11. 국소 포스포디에스테라제 4형(PDE 4)억제제(크리사보롤)
- [0374] 12. 스크리닝(제1일) 전 적어도 14일 동안 연화제를 매일 도포하고, 치료 기간 내내 매일 연화제를 사용하는 것에 동의함
- [0375] 13. 피임 요건을 준수하는 데 동의한, 스크리닝 시에 18세 내지 70세의 연령의 남성 및 여성

- [0376] 14. 18.0 내지 45.0 kg/m² (18.0 및 45.0 kg/m² 포함)의 체질량지수(BMI)
- [0377] 15. 집단 또는 연구 현장에 대한 정상 참조 범위 내의 임상 실험실 검사 결과, 또는 시험자에 의해 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 판단된 허용 가능한 편차를 갖는 결과
- [0378] 16. 혈액 샘플링을 가능하게 하기에 충분한 정맥 접근
- [0379] 17. 연구 기간 동안 신뢰 가능하고, 기꺼이 자신을 이용 가능하게 하고, 연구 절차를 기꺼이 따름
- [0380] 18. 제1일, 제22일 및 제85일에 피부 병변 생검을 기꺼이 받으며, 이를 받을 수 있음
- [0381] 19. 서명된 사전 동의서를 기꺼이 제공하고, 이를 제공할 수 있음, 및
- [0382] 20. 최대 6개월의 기간 동안 연구에 기꺼이 참여하고, 이에 참여할 수 있음.
- [0383] **제외 기준:**
- [0384] 환자가 스크리닝 및/또는 등록 시에 하기의 기준 중 임의의 것을 만족하는 경우, 환자를 연구 등록으로부터 제외할 것이다:
- [0385] 21. 이 연구와 직접 관계된 연구 현장 인원 및 이들의 직계 가족(배우자, 생물학적 또는 법적 보호자, 자녀 또는 형제 자매)
- [0386] 22. 릴라이(Lilly) 직원 또는 연구와 관련된 제3자 조직의 직원
- [0387] 23. 현재 임상시험용 의약품(IP)을 포함하는 임상 연구 또는 본 연구와 과학적 또는 의학적으로 양립 가능하지 않은 것으로 판단되는 임의의 다른 유형의 의학적 연구에 등록됨
- [0388] 24. 본 연구 또는 레즈페갈데스류킨을 시험하는 임의의 다른 연구를 이전에 완료하거나 중단한 바 있고, 이전에 IP를 받은 바 있음
- [0389] 25. 레즈페갈데스류킨, 관련 화합물 또는 제형의 임의의 구성성분에 대한 알레르기가 알려져 있음
- [0390] 26. 남성에 있어서 450 msec 초과 및 여성에 있어서 470 msec 초과와 프리데리시아(Fridericia) 공식을 사용하여 보정된 QT 간격을 포함하는 임상적으로 유의미한 ECG 비정상
- [0391] 27. 염전성 심실빈맥에 대한 추가의 위험 인자의 이력(예를 들어, 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 증후군의 가족력)
- [0392] 28. QT/QTc 간격을 연장하는 병용 약제(우울증을 치료하기 위해 사용할 수 있는 약제 제외)의 사용
- [0393] 29. 시험자에 의해 결정되는 바와 같이 임상적으로 관련이 있는 비정상적인 혈압(BP) 및/또는 심박수(HR)
- [0394] 30. 스크리닝 시에 하기 중 임의의 것을 포함하는 유의미한 간 또는 신장 기능이상의 증거:
- [0395] 1. 신장 질병 식이 변경 식을 사용하여, 60 mL/분 이하의 추정된 사구체 여과율:
- [0396] 1. 사구체 여과율(mL/분/1.73 m²) = 175 X (Scr)^{-1.154} X (연령)^{-0.203} X (여성이면 0.742) X (아프리카계 미국인이면 1.212)
- [0397] 2. 1.5X 정상 상한(ULN) 초과와 아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 또는 알칼리성 포스파타제(ALP); 또는
- [0398] 3. 1.5X ULN 초과와 총 빌리루빈 수준(TBL)
- [0399] 31. 지난 1년 내에 시험자의 의견으로, 임의의 유의미한 심혈관 질병(예를 들어, 심근경색, 울혈성 심부전, 조절되지 않는 고혈압, 뇌혈관 사건), 혈전증 에피소드 또는 임의의 중증 의학적 질병의 이력.
- [0400] 32. 스크리닝 시에 하기 중 임의의 것을 포함하는 유의미한 혈액학적 기능이상의 증거:
- [0401] 1. 10.0 g/dL 미만의 헤모글로빈
- [0402] 2. 1.8 x 10⁹/L 미만의 절대 호중구 계수
- [0403] 3. 3.6 x 10⁹/L 미만의 총 백혈구(WBC)

- [0404] 4. 0.8 x 10⁹/L 이하의 절대 림프구 계수
- [0405] 5. 100 x 10⁹/L 미만의 혈소판 계수, 또는
- [0406] 6. 3000 μ L 초과와 호산구 계수
- [0407] 33. AD에 대한 연구 약물의 영향의 평가를 방해하지 않을 다른 동시 피부 질환(예를 들어, PsO 또는 피부 루푸스)을 현재 경험하고 있거나, 이의 이력이 있음
- [0408] 34. 시험자의 의견으로, 연구의 참여를 방해할 수 있는 피부 감염을 위한 빈번한 입원 및/또는 정맥내 치료를 필요로 하는 홍피성, 불응성 또는 불안정 피부 질병을 현재 경험하고 있거나, 이의 이력을 갖는 환자
- [0409] 35. 스크리닝 전 12개월 내의 포진상 습진의 이력
- [0410] 36. 2회 이상의 포진상 습진의 에피소드의 이력
- [0411] 37. 국소 또는 전신 항생제를 사용한 치료를 필요로 하는 피부 감염을 현재 경험하고 있거나, 현재 치료 중인 환자
- [0412] 주의:
- [0413] 환자는 이전의 스크리닝 실패일로부터 적어도 4주 후까지, 그리고 감염의 해소로부터 적어도 2주 후까지 재스크리닝될 수 없다.
- [0414] 38. 전신 코르티코스테로이드의 사용을 필요로 하거나 다르게는 연구 참여를 방해하거나 활동적인 빈번한 모니터링을 필요로 할 것으로 예상되는 임의의 중대한 동반 질병(예를 들어, 불안정 만성 천식)
- [0415] 39. 사전 동의서(ICF)에 서명하기 전 지난 24주 내에 2주 넘게 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 필요로 하는 AD 외의 임의의 질병의 이력
- [0416] 40. 원발성 면역결핍, 비장절제술, 또는 대장체를 감염에 취약하게 하는 임의의 기저 질환의 이력
- [0417] 41. 제외 기준[33]이 제거됨
- [0418] 42. 스크리닝으로부터 12주 이내에 대수술의 이력, 또는 연구 동안 대수술을 필요로 할 것임
- [0419] 43. 하기 기준에 기초하여 시험자에 의해 유의미한 자살 위험이 있는 것으로 간주됨:
- [0420] 지난 6개월 내에 발생한 생각 또는 행동, 및
- [0421] 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)의 "자살 생각" 부분의 질문 4 또는 질문 5에 "예"로 답변하거나,
- [0422] C-SSRS의 "자살 행동" 부분의 자살 관련 행동 중 임의의 것에 "예"로 답변함
- [0423] 44. 공지되어 있는 남용 약물을 정기적으로 사용하고/하거나 약물 스크리닝으로부터 양성 결과를 보임
- [0424] 45. 지난 해에 알코올 또는 기타 약물 남용의 이력
- [0425] 46. HIV 감염 및/또는 양성 인간 HIV 항체의 증거
- [0426] 47. 스크리닝 시에 B형 간염의 증거 및/또는 양성 B형 간염 표면 항원 및/또는 (B형 간염 표면 항원에 대하여 음성일지라도) B형 간염 코어 항체에 대하여 양성임
- [0427] 48. 스크리닝 시에 C형 간염의 증거 및/또는 양성 C형 간염 항체
- [0428] 주의
- [0429] 항바이러스 요법으로 치료받은 바 있고, 지속적인 바이러스학 반응을 달성한 이전에 C형 간염의 진단을 받은 환자는 연구에 포함시키기에 적격할 수 있되, 단, 이들은 이 프로토콜을 위한 스크리닝 검사에서 검출 가능한 C형 간염 바이러스(HCV) RNA를 갖지 않는다. 지속적인 바이러스학 반응은 HCV를 위해 승인된 항바이러스 요법의 완전한 문서화된 과정의 완료로부터 24주 후의 검출 가능하지 않은 HCV RNA로서 정의된다.
- [0430] a. 양성 HCV 항체 검사 및
- [0431] b. 항-HCV 치료의 이력 없이 음성 HCV RNA 검사로 정의된, HCV 감염을 자발적으로 제거한 환자는

연구에 포함시키기에 적격할 수 있되, 단, 이들은 이 연구를 위한 스크리닝에서 검출 가능한 HCV RNA를 갖지 않는다. 시험자의 판단에 기초하여, 환자를 HCV로의 재감염 위험에 놓이게 할 행동을 나타내는 임의의 환자는 연구로부터 중단될 수 있다.

- [0432] 연구 동안 3X ULN 이상의 상승된 ALT 수준이 발생된 HCV 감염의 이력이 있는 임의의 환자를 완전한 간 평가에 더하여 HCV RNA에 대하여 검사할 것이다. 연구 동안 C형 간염으로 진단받은 사람은 누구나 연구를 중단할 것이며, 적절한 후속 의료를 받아야 한다.
- [0433] 49. 수유 중인 여성
- [0434] 50. 연구 스크리닝 전 4주 내에 500 mL 초과 의 헌혈
- [0435] 51. 스크리닝 전 6개월 내에 혈액 제제를 받음
- [0436] 52. 스크리닝으로부터 3개월 내의 증상성 대상 포진
- [0437] 53. 병력 및 흉부 x-선 검사(후방-전방; 방사선 전문의, 폐전문의 또는 지정인에 의해 판독됨; 임상적으로 또는 방사선학적으로 표시된 경우, 외측 흉부 x-선을 수행할 수 있음) 및/또는 하기로 정의된 양성 TB 검사를 통해 문서화된 바와 같이 활동성 또는 잠복성 TB의 증거를 보임:
- [0438] 이전의 칼메트-게랭간균(BCG: bacille Calmette-Guerin) TB 백신접종과 관계없이, 48시간 내지 72시간에 5 mm 초과 의 피부 경화로 정의된 양성 투베르쿨린 피부 검사(TST), 또는
- [0439] 양성 또는 2회의 연속 미결정(indeterminate) QuantiFERON[®]-TB Gold 검사 결과
- [0440] 주의
- [0441] TST 또는 QuantiFERON-TB Gold 검사를 수행하는 선택은 현지 허가 및 표준 치료에 따라 시험자에 의해 이루어질 것이다. QuantiFERON-TB Gold 검사는 이것이 허가된 국가에서만 사용될 수 있다.
- [0442] 54. 스크리닝으로부터 4주 내에 생백신(들)(약독화 생백신 포함)을 받았거나, 연구 동안 그리고 연구 약물의 마지막 투여 후 5번의 약물 반감기 동안(제19주까지) 받을 의향이 있음
- [0443] 55. 스크리닝으로부터 12개월 내에 BCG 백신을 받았거나, 연구 동안 그리고 연구 약물의 마지막 투여 후 5번의 약물 반감기 동안 받을 의향이 있음
- [0444] 56. 투여 전 3개월 또는 5번의 반감기(어느 것이든 더 긴 기간) 이내에 생물학적 제제(예컨대, 시판되는 약물을 비롯한, 모노클로날 항체)를 사용한 치료를 받음
- [0445] 주의
- [0446] 두필루맙으로 치료받은 바 있는 환자는 기준선(제1일)으로부터 6개월 내에 이를 받지 않아야 한다.
- [0447] 57. 스크리닝 전 4주 또는 5번의 반감기 중 어느 것이든 더 긴 기간 내에 임의의 소분자 IP를 받음
- [0448] 58. 시험자의 의견으로, 환자를 레즈페갈데스류킨 또는 이의 제형화 부형제에 대한 임상적으로 유의미한 과민 반응에 취약하게 할 수 있는 임상적으로 유의미한 약물 과민성 반응의 이력, 또는
- [0449] 59. TCS에 대한 불내성
- [0450] 60. 연구 시작 전 2주 내에 또는 계획된 기준선(제1일) 전 6주 내에 관절내 주사 또는 근육내 또는 정맥내 주사를 통해 투여되는 임의의 비경구 코르티코스테로이드를 받았거나, 연구 동안 코르티코스테로이드의 비경구 주사가 필요할 것으로 예상됨
- [0451] 주의
- [0452] 비강내 또는 흡입 스테로이드 이용이 시험 동안 허용된다.
- [0453] 61. 임의의 시간에 알데스류킨 또는 임의의 임상시험용 IL-2 유사체를 받았음
- [0454] 62. 기준선(제1일) 전 4주 이내에 하기의 약제/치료를 받았거나, 연구 내내 계속 사용할 계획임:
- [0455] 63. 경구 전신 코르티코스테로이드 및 류코트리엔 억제제
- [0456] 64. 사이클로스포린, 메토타렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린 및 야누스 키나제(JAK) 억제제

(토파시티닙, 록솔리티닙)를 포함하지만 이에 한정되지 않는 전신 면역조절제

- [0457] 65. AD 또는 AD의 증상을 치료하기 위해 사용되는 임의의 다른 전신 요법(승인된 또는 오프-라벨 사용), 또는
- [0458] 66. 치료적 광선요법(소랄렌 + 자외선 A, 자외선 B), 엑시머 레이저 또는 테닝 베드를 포함하는 광선요법
- [0459] 67. 기관 또는 골수 이식의 이력
- [0460] 68. 하기의 예외와 함께, 지난 5년 내의 림프종, 백혈병 또는 임의의 악성종양:
- [0461] 3년 동안 전이성 질병의 증거 없이, 절제된 피부의 기저 세포 또는 편평 상피 암종, 또는
- [0462] 기준선 이전 5년 내의 재발의 증거 없이, 원위치 자궁경부 암종
- [0463] 69. 지난 10년 내의 유방암, 또는
- [0464] 70. 시험자 또는 의뢰자의 의견으로, 연구에 포함시키기에 적합하지 않음.
- [0465] 71. 현재 또는 최근에 급성 활동성 감염이 있음. 스크리닝 전 적어도 30일 동안, 환자는 스크리닝 또는 기준선에서 100.5°F(38°C) 이상의 열을 포함하는 유의미한 증상 및/또는 확인된 또는 의심되는 감염의 징후를 갖지 않아야 하며, 임의의 적절한 항-감염 치료를 완료해야 한다.
- [0466] 72. 스크리닝으로부터 6개월 내에, 하기의 유형의 감염 중 어느 하나를 가졌음:
- [0467] 1) 심각한 감염(입원 및/또는 정맥내 항생제 치료를 필요로 함)
- [0468] 2) (문헌[Winthrop et al. 2015]에 정의된 바와 같은) 기회 감염
- [0469] 3) 모든 수포가 건조해지고 딱지가 생길 때까지 활동성이고 진행 중인 것으로 간주되는 대상 포진
- [0470] 4) 만성 감염(6주 이상의 증상, 징후 및/또는 치료 기간)
- [0471] 5) 감염 재발(단순 포진, 대상 포진, 재발성 봉와직염, 만성 골수염을 포함하지만 이에 한정되지 않음)
- [0472] 오직 재발성, 경증, 합병증이 없는 구순 및/또는 생식기 포진만이 있는 환자는 이 제외 기준으로부터의 가능한 면제에 대해 킬라이 또는 킬라이-지정된 의료 모니터와 논의할 수 있다.
- [0473] **치료:**
- [0474] 레즈페갈데스류킨 약물 제품은 SC 주사를 위한 멸균 용액이다. 위약 투여 용액은 주사용 0.9% 염화나트륨(미국 약전)이다. 주사용 레즈페갈데스류킨 약물 제품 및 위약 용량 제조는 맹검해제 약사에 의해 행해질 것이다.
- [0475] 연구 약물을 피하 주사로서 투여할 것이다.
- [0476] 약물 제품을 주사당 2.0 mL 이하의 부피(최대 총 부피 8.0 mL)를 갖는 4회 이하의 주사를 사용하여 투여할 것이다.
- [0477] c. 피하 투여를 위해 선택되는 주사 부위는 배꼽으로부터 대략 5 cm의 복부 부위여야 하며, 주사는 피부를 꼬집어 대략 45°로 적용되는 니들을 사용하여 투여되어야 한다.
- [0478] d. 1회 초과 주사가 주어진 날에 투여될 경우, 각각의 추가 주사는 시계 방향 순서에 따라 다음의 복부 사분면에 제공되어야 하며(사분면당 오직 1회 주사), 전체 의도된 용량을 전달하기 위한 모든 계획된 주사를 최대 5분 내에 투여해야 한다.
- [0479] e. 한 복부 부위에 지속적인 ISR이 존재하는 경우, ISR이 해소될 때까지 해당 부위를 사용하지 않는다(AE 평가를 혼동하지 않기 위함).
- [0480] f. 연구 약물의 피하 투여는 일관성을 위해 제한된 수의 개인에 의해 수행되어야 한다.
- [0481] 모든 IP를 적용 가능한 규정에 따라 보관하고, 목록 작성하고, 조정하고, 파기할 것이다. 임상 시험 물질을 현행 우수 제조 기준에 따라 제조한다. 레즈페갈데스류킨은 바이얼 중 용액으로서 임상 시험용으로 공급된다. 0.5 mg의 레즈페갈데스류킨을 전달하도록 각각의 0.5 mL 바이얼을 제조한다. 바이얼을 IP의 계획된 분배 일정에 특정한 적절한 양으로 상자에 공급할 것이다. 모든 코호트에 대한 위약은 0.9% 염화나트륨이다. 지침에 따라 투여

를 위해 제조되는 경우, 레즈페갈데스류킨과 위약을 구별할 수 없을 것이다. 임상시험용 의약품은 임의의 다른 연구 관련 절차와 관련되지 않은 비맹검 약국 직원 또는 약사에 의해 제조될 것이다.

[0482] 각 코호트 기간의 제1일에, 모든 스크리닝 및 적격성 기준을 충족하는 환자를 용량 군 내에서 레즈페갈데스류킨 또는 위약 중 어느 하나에 4:1 비로 무작위 배정할 것이다. 치료 그룹으로의 지정은 양방향 웹-응답 시스템 (IWRs)을 사용하여 컴퓨터-생성된 무작위 순서에 의해 결정될 것이다. 블록 크기는 시험자에게 알려져 있지 않을 것이다.

[0483] 연구 활동에 참여하는 시험자, 환자 및 모든 연구 현장 및 의뢰 인원은 하기를 제외하고 맹검될 것이다:

[0484] 약물 제조 및 책임에 참여하는 자들

[0485] 중간 분석을 위한 표, 도면 및 목록을 생성할 통계 분석 센터(통계 및 PK 그룹[의뢰자 및 CRO 인원 둘 모두 포함할 수 있음]의 개인), 및

[0486] 평가 위원회[AC]

[0487] 맹검해제되도록 계획된 개인 또는 기능 그룹을 연구 맹검해제 계획에서 확인할 것이다. 맹검해제는 맹검해제 및 관련 문서화를 위해 의뢰자 절차를 따를 것이다. 응급의 경우, 시험자는 환자의 치료 지정의 맹검해제가 사례의 의학적 관리를 위해 정당한지 여부를 결정하는 단독의 책임을 갖는다. 환자의 안전성은 이러한 결정을 내리는 데 있어서 항상 최우선 고려사항이어야 한다. 시험자가 맹검해제가 정당하다고 결정하는 경우, 결정 및 근거를 적절하게 문서화하고, 가능한 빨리 의뢰자에게 통지하는 것이 시험자의 책임이다.

[0488] 모든 용량의 레즈페갈데스류킨 또는 위약은 현장에서 적절한 자격이 있는 훈련된 임상 직원에 의해 투여될 것이다. 레즈페갈데스류킨은 약제학 매뉴얼의 설명서에 따라, 맹검해제된 약사 또는 다른 자격이 있는 맹검해제된 인원에 의해 주사용으로 제조될 것이다. 개별 환자는 필요 용량을 달성하기 위해 최대 3회의 주사를 받을 수 있다. 주사된 정확한 용량 및 부피의 제제는 각 개별 환자에 대하여 기록될 것이다.

[0489] 스크리닝 전 1년에 취한 약제는 근거 문서와 병용 약제 로그 eCRF에 다음과 함께 문서화해야 한다: 약제의 명칭(일반명), 적응증, 용량, 투여 빈도, 투여 경로 및 투여 시작 및 중단 날짜.

[0490] 연구 과정 동안 환자가 취한 임의의 약제 및 이의 이용에 대한 이유는 근거 문서와 병용 약제 로그 eCRF에 다음과 함께 문서화해야 한다: 약제의 명칭(일반명), 적응증, 용량, 투여 빈도, 투여 경로 및 투여 날짜.

[0491] 연구 동안 AD에 대한 병용 요법으로의 치료는 오직 하기에 기재된 바와 같이 허용된다.

[0492] 연화제의 매일의 이용은 백그라운드 치료로서 필요하다. 첨가제, 예컨대 항소양제 또는 소독제가 있는 보습제는 허용되지 않는다. 매일의 도포가 누락된 경우, 프로토콜 위반으로 간주되지 않을 것이다.

[0493] 환자는 피부 건조의 적당한 평가를 가능하게 하기 위한 절차 전에 이들의 연구 방문일에 연화제를 도포하지 않아야 한다.

[0494] 경구 및 국소 항히스타민이 허용된다.

[0495] AE 및 SAE를 위한 모든 약제 및 치료(예를 들어, 정맥내 용액, 혈액 수혈)를 마지막 연구 방문(EASI 50 비반응자에 있어서 제134일 및 EASI 50 반응자에 있어서 제169일)까지 근거 문서에 그리고 병용 약제 로그에 문서화해야 한다.

[0496] 하기 열거된 치료가 금지된다. 본원에 열거된 금지된 치료가 필요한 경우, 연구 약물을 중단해야 한다.

[0497] 국소 치료: 구제 요법으로서 제공되는 경우를 제외하고 TCS, 국소 면역 조절제(예를 들어, 타크롤리무스 또는 피메크롤리무스) 또는 PDE-4 억제제(예를 들어, 크리사보롤).

[0498] 전신 코르티코스테로이드: 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드(근육내, 관절내 또는 정맥내). 주의: 시험 동안 비강내 또는 흡입 스테로이드 이용이 허용된다.

[0499] 하기를 포함하지만 이에 한정되지 않는 합성(경구) 면역조절제

[0500] JAK 억제제(예를 들어, 토파시티닙, 루솔리티닙)

[0501] 사이클로스포린

[0502] 메토티렉세이트

- [0503] 미코페놀레이트 모페틸 또는
- [0504] 아자티오프린
- [0505] 생물제제: 면역조절 모노클로날 항체(두필루맙, 유스테키누맙, 오말리주맙을 포함하지만 이에 한정되지 않음). 불활성화 인플루엔자 및 폐렴구균 백신접종이 허용된다. SARS-CoV-2 백신접종 및 현지 규제 당국에 의해 공인된 COVID-19를 위한 생물학적 치료, 예컨대 밤라니비맙(bamlanivimab), 렘데시비르(remdesivir), 비리시티닙(baricitinib), 카시리비맙(casirivimab) 및 임데비맙(imdevimab)이 허용된다.
- [0506] 류코트리엔 억제제
- [0507] 하기를 포함하는 광선요법
- [0508] 치료적 광선요법(소랄렌 자외선-A, 자외선-B)
- [0509] 엑시머 레이저, 또는
- [0510] 태닝 베드를 사용한 자가-치료
- [0511] 레즈페갈데스류킨이 아닌 임의의 임상시험용 요법
- [0512] 표백제 목욕
- [0513] 알레르기원 면역요법
- [0514] 스크리닝 전 4주 또는 5번의 반감기(어느 것이든 더 긴 기간) 내에 임의의 임상시험용 연구 약물, 및 마지막 연구 방문(EASI 50 비반응자에 대하여 제134일 및 EASI 50 반응자에 대하여 제169일)까지 레즈페갈데스류킨 이외의 임의의 다른 임상시험용 연구 약물을 받음.
- [0515] 언제든지 알데스류킨 또는 임의의 임상시험용 IL-2 유사체를 받음.
- [0516] 구체 요법은 시험자의 판단에 따라 제21일 이후 언제든지 환자를 위해 허용된다.
- [0517] 치료 후 발생 SAE 또는 특정 AE가 발생하는 경우, 개별 환자에 대한 투여 및 등록을 연기하고, 연구팀은 AC와 상의할 것이다.
- [0518] 개체에서 투여의 중단을 필요로 하는 이상 사례는 하기를 포함한다:
- [0519] 환자가 제1 용량을 받은 후에 하기 중 임의의 것을 경험함:
- [0520] 시험자의 의견으로, 연구 약물과 관련이 있는 치료 후 발생 SAE 또는
- [0521] 시험자의 의견으로, 연구 약물과 관련이 있는 중대한 또는 생명을 위협하는 치료 후 발생 AE.
- [0522] 환자가 또 다른 명백한 원인(예를 들어, 감염)의 부재 하에 연구 약물 투여와 밀접한 시간적 관계에서 전형적으로 발생하는 발열, 구역, 오한, 저혈압, 빈맥, 발진, 두통, 흉통, 피로/전신 무력감(generalized weakness) 및 호흡곤란/숨참을 포함하는 증상의 무리에 의해 정의되는, 중등도 내지 중증 사이토카인 방출 증후군의 임상적 소견을 경험한다.
- [0523] 환자는 시험자의 의견으로 다른 명백한 원인 없이, 검출되고 확인된 하기의 실험실 비정상 중 하나를 갖는다:
- [0524] 8.0 g/dL 미만의 헤모글로빈
- [0525] $0.75 \times 10^9/L$ 미만의 호중구
- [0526] $2.0 \times 10^9/L$ 미만의 WBC
- [0527] $0.4 \times 10^9/L$ 미만의 총 림프구
- [0528] $50 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판
- [0529] 환자는 하기와 같은 호산구 계수를 갖는다:
- [0530] 3000개 세포/uL 초과인 호산구 계수를 갖는 무증상 환자는 계수를 확인하기 위해 반복 측정을 가져야

하며, 확인되는 경우, 연구 치료로부터 중단해야 하거나,

[0531] 1500개 세포/uL 초과와 호산구 계수 및 표적 기관 병발(예를 들어, 피부, 기도, 위장관, 간, 심장 또는 신경계 관련)의 징후 및 증상을 갖는 환자는 연구 약제를 중단하고, 적절한 의학적 평가를 받아야 한다.

[0532] 의뢰자의 관점에서 AC의 소집이 정당한 임의의 다른 AE/임상적 소견.

[0533] 비정상 간 검사에 대한 임상시험용 의약품의 중단은 환자가 의뢰자 지정된 의료 모니터와의 상담 후에 하기의 조건 중 1가지를 충족하는 경우 시험자에 의해 고려되어야 한다:

[0534] ULN(정상 상한) 초과와[건강한 대상체에 대하여 5X, 환자에 대하여 8X] ALT(알라닌 아미노트랜스퍼라제) AST(아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제)

[0535] 2주 넘게 지속되는 [건강한 대상체에 대하여 3X ULN, 환자에 대하여 5X ULN] 초과와 ALT 또는 AST, 또는

[0536] 3X ULN 초과와 ALT 또는 AST, 및 2X ULN 초과와 총 빌리루빈 수준(TBL), 또는 1.5 초과와 INR, 또는

[0537] 3X ULN 초과와 ALT 또는 AST 피로, 구역, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진 및/또는 호산구 증가증의 출현(5% 초과)

[0538] 3X ULN 초과와 ALP(알칼리성 포스파타제)

[0539] 2.5X ULN 초과와 ALP 및 2X ULN 초과와 TBL

[0540] 2.5X ULN 초과와 ALP와 함께, 피로, 구역, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진 및/또는 호산구 증가증의 출현(5% 초과)

[0541] 연구 평가 및 절차

[0542] 활동 일정에는 연구 절차 및 이들의 시기가 상세화되어 있다. 이 연구를 위해 수행될 검정은 하기에 기재되어 있다.

[0543] 아토피 피부염 환자를 위한 질병 활성 척도

[0544] 기재된 하기의 질병 활성 척도를 활동 일정에 나타낸 시간에 수집할 것이다. 스크리닝 시에 EASI 점수, BSA 및 IGA 점수만을 수집할 것이다.

[0545] 습진 면적 및 중증도 지수: EASI는 4개의 신체 부위에서 질병의 정도를 평가하고, 4가지 임상 징후를 측정한다: 각각 0 내지 3의 척도의 (1) 홍반, (2) 경화/구진형성, (3) 찰상 및 (4) 태선화. EASI는 최대 72의 점수를 부여한다. EASI는 2 차원의 AD를 평가한다: 질병의 정도 및 임상 징후(문헌[Hanifin et al. 2001]).

[0546] AD에 의해 이환된 BSA 백분율은 EASI 평가의 일부로서 도출될 것이다. 체표면적은 0%(병발 없음) 내지 100%(완전 병발)의 척도의 AD의 병발 백분율이며, 여기서 1%는 환자의 손의 크기(손바닥 및 손가락 포함)에 해당한다(문헌[Scarisbrick and Morris 2013]).

[0547] 아토피 피부염에 대한 검증된 시험자 전반적 평가(vIGA-AD): 본 연구에서 사용된 IGA, vIGA-AD(프로토콜 전체에 IGA로서 지칭됨)는 0(깨끗한 피부) 내지 4(중증 질병)의 정적, 수치 5-점 척도에 기초하여, 이들의 AD의 환자의 전체 중증도의 IGA를 측정한다. 점수는 홍반, 구진형성/경화, 진물/딱지 형성 및 태선화 정도의 전반적인 평가에 기초한다.

[0548] 아토피 피부염 환자에 대한 환자-보고 결과/삶의 질 척도

[0549] 기재된 하기의 환자-보고 결과/삶의 질(QoL) 척도를 활동 일정에 나타낸 시간에 수집할 것이다.

[0550] 피부과 삶의 질 지수(DLQI): DLQI는 증상 및 감정, 일상 활동, 여가, 직장 및 학교, 개인 관계 및 치료를 포함한 6개 항목을 포괄하는 간단한, 환자-실시, 10-항목, 검증된 QoL 설문지이다. 이 척도의 회상 기간은 '지난 주'이다. 응답 범주에는 "전혀 없음", "많음" 및 "매우 많음"이 포함되며, 해당 점수는 각각 1, 2 및 3이고, 답변하지 않은("관련 없음") 응답은 0으로 점수화된다. 점수는 0 내지 30의 범위이며, 더 높은 점수는 QoL의 더 큰 손상을 나타낸다. 0 내지 1의 DLQI 총 점수는 환자의 건강-관련 QoL에 영향을 갖지 않는 것으로 간주되며(문헌[Hongbo et al. 2005]), 기준선으로부터 4-점 변화는 임상적으로 중요한 최소의 차이 임계값으로 간주된다(문헌[Khilji et al. 2002]; 문헌[Basra et al. 2015]).

- [0551] 환자-중심 습진 척도(POEM): POEM은 소아와 성인의 질병 중증도를 평가하는 간단한, 7-항목, 환자-실시 척도이다. 환자는 지난주에 걸쳐 7가지 증상(가려움증, 수면 장애, 출혈, 삼출/진물, 갈라짐, 벗겨짐 및 건조/거칠음)의 빈도에 대한 질문에 응답한다. 응답 범주에는 "하루도 없음", "1 내지 2일", "3 내지 4일", "5 내지 6일" 및 "매일"이 포함되며, 해당 점수는 각각 0, 1, 2, 3 및 4이다. 점수는 0 내지 28의 범위이며, 더 높은 총 점수는 더 큰 질병 중증도를 나타낸다(문헌[Charman et al. 2004]).
- [0552] 가려움증 수치 평가 척도(가려움증 NRS): 가려움증 NRS는 0 및 10을 기준으로 하는, 환자-실시, 11-점 수평 척도이며, 0은 "가려움증 없음"을 나타내고 10은 "상상 가능한 최악의 가려움증"을 나타낸다. 환자의 가려움증의 전반적 중증도는 지난 24시간에 가려움증의 최악의 수준을 가장 잘 설명하는 숫자를 선택함으로써 표시된다(문헌[Naegeli et al. 2015]; 문헌[Kimball et al. 2016]).
- [0553] **아토피 피부염 환자에 대한 피부 생검**
- [0554] 모든 환자에 대하여 피부 생검이 필요할 것이며, 기준선(제1일), 제22일 및 제85일에 수행할 것이다. 제1일 및 제85일에, 병변 및 비병변 생검을 수집할 것이다. 제22일에, 병변 생검만을 수집할 것이다.
- [0555] 피부 생검을 활동 일정에 나타낸 시간에 수집할 것이다. 국소 마취제를 도포할 것이며, 2개의 4-mm 피부-편지 생검을 제1일, 제22일 및 제85일에 동일한 표적 병변으로부터 취득할 것이다. 병변이 해소되면, 그 부위의 깨끗해진 피부로부터 생검을 취해야 한다. 생검을 조직학적, 면역조직화학적, mRNA 및 후성유전학적 마커 면역모니터링 분석을 위해 사용할 것이다.
- [0556] 연구 현장에서 생검 조직을 취급하기 위한 상세한 지침은 의뢰자에 의해 실험실 메뉴얼에 제공될 것이다. 이들 생검을 레즈페갈데스류킨으로의 치료 후의 질병 활성 척도의 변경과 관련하여 분석할 것이다.
- [0557] 생검을 의뢰자에 의해 선택된 시설에서, 마지막 환자 방문 후 최대 15년 동안 또는 현지 규제 및 연구윤리위원회(ERB)가 허용한다면 더 짧은 기간 동안 보유할 것이다. 이 보유 기간은 새로운 기술의 이용, 규제 질문에 대한 응답 및 화합물의 개발에서 나중까지 관찰되지 않을 수 있는 가변적인 반응의 조사를 가능하게 한다. 샘플은 레즈페갈데스류킨, 질병 과정, 질병과 관련된 경로, 작용 메커니즘, 레즈페갈데스류킨 치료에 대한 반응 및/또는 조사 방법에 대한 조사, 또는 진단 도구 또는 검정법(들)의 검증에 사용될 수 있다.
- [0558] 기술은 15년의 보관 기간 동안 개선될 것으로 예상되며, 이에 따라, 구체적으로 명명될 수 없다. 돌연변이 프로파일링, 카피수 가변성 분석, 유전자 발현 검정, 다중 검정 및/또는 면역조직화학을 포함한 기존의 접근법을 이들 조직 샘플에서 수행하여 이들 바이오마커와 임상 결과 간의 잠재적인 연관성을 평가할 수 있다.
- [0559] **임상적 사진촬영술**
- [0560] 모든 환자에 대해 레즈페갈데스류킨으로의 치료 이전, 그 동안, 이후에 선택된 병변의 순차적인 사진촬영술을 통해 임상적 반응의 문서화가 허용될 것이다. 임상 사진을 활동 일정에 나타낸 시간에 수집할 것이다. 임상 사진을 얻기 위한 상세한 지침은 연구 메뉴얼에 제공될 것이다.
- [0561] **이상 사례**
- [0562] 시험자는 환자에 의해 보고되든지, 연구 직원에 의해 관찰되든지, 모든 관련 AE/SAE 정보를 eCRF에 기록할 것이다. 시험자는 이 연구에 진입한 환자의 안전성을 모니터링하고, 비정상적으로 보이는 임의의 사례에 대해, 이 사례가 환자에 대한 예상치 못한 이익으로 간주될 수 있더라도, 의뢰자 또는 이의 지정자에게 알릴 책임이 있다.
- [0563] 시험자는 연구 동안 환자의 적절한 의료의 책임이 있다. 시험자는 각각의 실험실 안전성 보고서의 이들의 검토를 문서화해야 한다. 시험자는 적절한 건강 관리 옵션을 통해, 중대하거나 다르게는 의학적으로 중요하거나, IP 또는 연구와 관련된 것으로 간주되거나, 연구를 완료하기 전에 환자가 IP를 중단하게 하는 AE를 추적할 책임이 있다. 사례가 해소되거나, 적절한 진단 평가로 안정화되거나, 합리적으로 설명될 때까지, 환자를 추적관찰해야 한다. AE의 추적관찰 평가의 빈도는 시험자의 재량에 달려 있다.
- [0564] AE의 중증도 및 중대성은 동의어가 아니다. 중증도는 사례의 강도를 등급화하는 것이다. 사례의 중대성은 대상체/사례 결과에 기초한다.
- [0565] 이 연구에서, AE를 하기의 정의를 사용하여 경증, 중등도 또는 중증으로 등급화할 것이다:
- [0566] 1. 경증: 질환은 일상 생활 활동을 방해하지 않는다. 병용 요법의 이용은 환자가 일상 생활 활동을 수행할

수 있는 한, 여전히 경증 증증도와 일치할 수 있다.

- [0567] 2. 중증도: 질환은 일상 생활 활동을 방해하지만, 환자는 해야 할 일상 활동(예를 들어, 출근, 등교, 식료품점 쇼핑 등)을 보충하고 행할 수 있다.
- [0568] 3. 중증: 질환은 환자가 일상 생활 활동을 완료하는 것을 방해하여, 병상에 누워 있거나, 절근 또는 절석해야 한다.
- [0569] 이상 사례를 각각의 AE 중증도 등급에 대한 개별 시작 및 종료 날짜와 함께 기록할 것이다. 상세한 기록 지침에 대해서는 eCRF 완료 지침을 참조한다.
- [0570] 임상 실험실 검사는 혈액학, 화학 및 소변검사(클린 캐치(clean catch))로 이루어진다. 간 기능(AST, ALT, 감마-글루타밀 트랜스퍼라제, ALP, 락트산염 탈수소효소 및 TBL 포함)을 화학 패널의 부분으로서 검사할 것이다. 혈액 및 소변 샘플을 활동 일정에 명시된 시간에 수집할 것이다. 샘플 수집 및 처리에 대한 지침을 실험실 매뉴얼에 제공할 것이다.
- [0571] 주사-부위 평가
- [0572] 활동의 일정에 따라, 주사-부위 평가를 제1일 내지 제99일의 각 방문의 마지막에, 그리고 발생한다면 ED 방문 시에 수행할 것이다. 시험자는 환자에게 그녀/그가 이전의 방문으로부터, 또는 제1일에 평가되는 경우 처음의 주사로부터 임의의 주사-부위 문제를 가졌는지를 질의할 것이다. 주사-부위 문제 및/또는 반응이 존재하는 경우, 주사 부위와 관련된 구체적인 정보를 캡처하기 위해 환자의 응답을 주사 부위 평가 및 통증 시각 상사 척도 도구에 따라 기록할 것이다. 주사 부위와 관련된 임의의 사례를 연구 탐색 평가변수로서 캡처하고, AE로서 기록하지 않을 것이다. 이전의 방문으로부터의 임의의 새로운 및/또는 진행 중인 ISR 증상은 주사-부위 평가 및 시각 상사 척도를 완료하는 것이 필요하다.
- [0573] 주사 부위 반응이 발생하는 경우, 환자마다 1개의 선택적인 생검을 최대 8명의 환자로부터 취할 수 있다. 생검을 아무때나 취할 수 있지만, 방문 8(제22일)이 바람직하다. 연구 현장에서 생검 조직을 취급하기 위한 상세한 지침은 의뢰자에 의해 실험실 매뉴얼에 제공될 것이다. 생검을 수집하고, 분석하고, 피부 생검과 동일한 방식으로 유지할 것이다.
- [0574] ISR의 선택적인 임상 사진을 언제든지 수집할 수 있다. 환자마다 2개의 사진을 최대 8명의 환자로부터 취할 수 있다. 임상 사진을 수득하기 위한 상세한 지침은 연구 매뉴얼에 제공될 것이다.
- [0575] 활동 일정에 명시된 방문 및 시간에, 정맥 혈액 샘플을 수집하여, 레즈페갈데스류킨의 혈장 농도를 결정할 것이다. 시험자와 의뢰자 둘 모두가 보증하고 동의한 경우, 최대 3개의 샘플을 연구 동안 추가의 시점에 수집할 수 있다. 혈액 샘플의 수집 및 취급을 위한 지침은 의뢰자에 의해 제공될 것이다. 각 샘플링의 실제 날짜 및 시간(24시간 기반의 시간)을 기록할 것이다.
- [0576] 활동 일정에 명시된 방문 및 시간에, 정맥 혈액 샘플을 수집하여 레즈페갈데스류킨에 대한 항체 생성을 결정할 것이다. 면역원성의 결과를 해석하기 위해, 동일한 시점에 정맥 혈액 PK 샘플을 수집하여 레즈페갈데스류킨의 혈장 농도를 결정할 것이다. 치료 기간 동안 면역원성을 위한 모든 샘플을 투여 전에 취할 것이다. 혈액 샘플의 수집 및 취급에 대한 지침은 의뢰자에 의해 제공될 것이다. 각 샘플링의 실제 날짜 및 시간(24시간 기반의 시간)을 기록할 것이다.
- [0577] 치료 후 발생 ADA(ADA): 마지막 예정된 평가 또는 중단 방문 시에 TE-ADA 양성인 환자는 역가가 기준선 역가의 2배 내로 복귀될 때까지 또는 최대 1년 동안 중 어느 것이든 더 짧은 기간에, 마지막 평가 3, 6, 9(선택적) 및 12개월 후에 추가의 샘플을 취할 수 있다. 면역원성은 의뢰자에 의해 승인된 실험실에서 레즈페갈데스류킨의 존재 하에 ADA를 검출하도록 설계된 검증된 검정법에 의해 평가될 것이다. 항체는 레즈페갈데스류킨의 활성을 중화시키는 이들의 능력에 대해 추가로 특성화 및/또는 평가될 수 있다.
- [0578] **코호트:**
- [0579] 대략 25명의 AD 환자가 최대 2개의 코호트(50명의 환자)에 대하여 각 코호트에 등록될 것이다. 이는 대략 20명의 환자가 최대 2개의 코호트(40명의 환자)에 대한 연구를 완료하게 할 것이다. 샘플 크기는 안전성 및 PK를 평가하는 1상 연구에 대해 관례적이다. 제85일 평가를 완료하기 전에 연구를 중단한 환자는 의뢰자의 재량에 따라 교체될 수 있다. 교체 환자는 중단된 환자와 동일한 치료 할당에 지정되어야 한다. 주요 임상 평가는 제12주의 EASI의 기준선으로부터의 변화 백분율이다. 코호트당 연구를 완료하는 대략 20명의 환자의 샘플 크기를 사용하

여, 레즈페갈데스류킨 또는 위약으로 4:1 비로 무작위 배정하고, 레즈페갈데스류킨과 위약 간의 EASI의 기준선으로부터의 변화 백분율의 95% 신뢰 구간의 반폭은 20%의 표준 편차를 가정하여 22% 이내일 것이다.

[0580] 적어도 1회 용량의 연구 약물을 받은 모든 무작위 배정된 환자를 이들이 모든 프로토콜 요건을 완료하였는지 여부와 관련 없이, 무작위 배정된 치료에 따라 포함시킬 것이다. PK 분석 집단은 레즈페갈데스류킨을 받고, 의미 있는 분석을 허용하기에 적당한 PK 데이터를 갖는 모든 무작위 배정된 환자로 이루어질 것이다. 무작위 배정된 치료에 따라 적어도 1회 용량의 연구 약물을 받고 있는 모든 환자로부터의 모든 평가 가능한 데이터를 포함하는 완전한 분석 세트에서 약력학적 분석을 행할 것이다. 이 집단에서 약력학, 면역원성, 사이토카인 및 질병 활성 척도를 분석할 것이다. 연령, 인종, 민족, 체중, 신장, BMI 및 출생시 성별을 포함하는 인구통계 및 기준선 특징을 기술적으로 요약할 것이다.

[0581] 시간이 지남에 따른 치료군별 안전성, PD, PK 및 임상 데이터에 대한 데이터 목록 및 요약 통계가 제공될 것이다. 연속형 변수에 있어서, 요약 통계에는 평균, 표준 편차, 최소값, 최대값, 중간값 및 관찰 수가 포함된다. 범주형 변수에 있어서, 빈도 계수 및 백분율이 제공될 것이다. 위약 그룹으로부터의 데이터를 1개의 위약 그룹으로서 코호트에 걸쳐 풀링할 것이다. 데이터의 추가의 탐색적 분석을 적절하다고 판단되는 바와 같이 행할 것이다. 안전성 분석은 안전성 집단에 기초할 것이다. 어느 하나의 코호트에서 위약을 받는 환자에 있어서, 안전성 데이터가 풀링될 것이다. 이상 사례는 국제공통의약용어(MedDRA)에 따라 분류될 것이다. 치료 후 발생 이상 사례는 제1 용량의 연구 약물을 받을 때 또는 그 후에 발생하는 AE로서 정의될 것이다. TEAE의 빈도는 MedDRA를 사용하여 기관계 분류 및 선호 용어 및 치료에 따라 표로 작성될 것이다. 또한, TEAE 및 SAE에 대한 환자별 목록이 제공될 것이다. 임상 실험실 결과, 활력 징후 및 ISR도 또한 요약될 것이다. 하기의 PK 파라미터는 데이터가 허용하는 대로 표준 비구획 분석 방법을 사용하여 제1 투여 후에 혈장 농도-시간 데이터로부터 계산될 것이다: AUC, C_{max} 및 관찰된 최대 혈장 농도까지의 시간(T_{max}).

[0582] 시간이 지남에 따른 임상 평가변수는 치료에 따라 요약될 것이다. 반복 측정에 대한 혼합 효과를 사용하여 연속 임상 평가변수의 치료 비교가 분석될 것이다. 범주형 임상 데이터에 있어서, Fisher 정확 검정을 사용하여 평가변수가 분석될 것이다. 질병 활성 데이터는 탐색적 척도이다. 코호트 2로부터의 대략 8명의 환자가 최소한 제6주 방문을 완료할 기회를 가졌던 경우, 제1 중간 검토가 계획된다. 제2 중간 검토는 코호트 2로부터의 대략 16명의 환자가 최소한 제12주 방문을 완료할 기회를 가졌던 경우에 계획된다. 안전성/내약성, PD, PK 및 질병 활성 측정 데이터는 KFAD 평가위원회 현장에 설명된 대로 이들 중간 검토에 포함될 것이다. 중간 검토의 목적은 이용 가능한 안전성/내약성, PD, PK 및 질병 활성 척도를 검토함으로써 용량이 각 코호트에 대해 평가되도록 지원하는 것이다. AC는 맹검해제된 중간 분석을 평가할 권한이 있다. 의뢰자 임상 개발 대표자(들) 및 통계, PK/PD 및 바이오마커 기능을 포함하는 AC는 PK, 임상 및 말초 혈액 세포 유형 및 조직학 데이터를 검토할 것이다.

용어	정의
AC	평가 위원회
AD	아토피 피부염
ADA	항약물 항체
AE	이상 사례: 반드시 이 치료와 인과 관계를 갖는 것은 아닌 약품이 투여된 환자 또는 임상 시험 환자에서의 임의의 원치 않는 의학적 발생. 따라서, AE는 의약품(임상시험용)과 관련이 있든지 그렇지 않든지 간에, 의약품(임상시험용)의 사용과 일시적으로 관련된 임의의 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후(비정상적인 실험실 소견 포함), 증상 또는 질병일 수 있다.
ALP	알칼리성 포스파타제
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
AST	아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제
AUC	혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적
BCG	칼메트-게랭간균
BMI	체질량지수
BP	혈압
BSA	체표면적
C_{max}	관찰된 최대 혈장 농도
CP	임상 약리학자
CRP	임상 연구 의사
CRS	사이토카인 방출 증후군
C-SSRS	컬럼비아 자살 심각성 평가 척도
DLQI	피부과 삶의 질 지수
DLT	용량 제한 독성
EASI	습진 면적 및 중증도 지수

[0583]

EASI 50	이들의 기준선 점수에 비하여 적어도 50% 감소된 환자 EASI 점수
ECG	심전도
eCRF	전자 증례 기록 서식
ERB	윤리심의위원회
FDA	식약청
FoxP3	포크헤드 박스 P3
GCP	임상시험 관리 기준
HCV	C 형 간염 바이러스
HIV	인간 면역결핍 바이러스
HR	심박수
IB	임상시험자 자료집
ICF	사전 동의서
ICH	국제약품규제조화위원회
IGA	시험자 전반적 평가
IL-2	인터류킨 2
IP	임상시험용 의약품
IRB	임상시험심사위원회
ISR	주사 부위 반응
IV	정맥내
IWRS	양방향 웹-응답 시스템
MAD	다중 상승 용량
MedDRA	국제공통의약용어
NK	자연 살해
NOAEL	무영향관찰용량

[0584]

NRS	수치 평가 척도
PD	약력학(들)
PDE 4	포스포디에스테라제 4 형
PEG	폴리에틸렌 글리콜
PK	약동학(들)
POEM	환자-중심 습진 척도
PsO	건선
QoL	삶의 질
RR	호흡수
SAD	단일 상승 용량
SAE	중대한 이상 사례
SAP	통계 분석 계획
SC	피하
SLE	전신홍반루푸스
TB	결핵
TBL	총 빌리루빈 수준
TCNI	국소 칼시뉴린 억제제
Tcon	기존의 T
TCS	국소 코르티코스테로이드
TEAE	치료 후 발생 이상 사례
TRAE	치료 관련 AE
T_{max}	관찰된 최대 혈장 농도까지의 시간
Treg	조절 T
TST	투베르쿨린 피부 검사
ULN	정상 상한
USP	미국 약전
VAS	시각 상사 척도
vIGA-AD	아토피 피부염에 대한 검증된 시험자 전반적 평가
WBC	백혈구

[0585]

[0586]

[0587] 임상 실험실 검사:

혈액학	화학	혈청학
1. 헤모글로빈 ^a 2. 적혈구용적률 ^a 3. RBC 4. WBC ^a 5. 혈소판 계수 ^a 6. 호중구(절대값) ^a 7. 림프구(절대값) 8. 단핵구(절대값) 9. 호산구(절대값) 10. 호염기구(절대값) 11. 평균 적혈구 부피(MCV) 12. 평균 적혈구 헤모글로빈(MCH) 13. 평균 적혈구 헤모글로빈 농도(MCHC) 14. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 분리	73. AST (SGOT) ^b 74. ALT (SGPT) ^b 75. GGT ^b 76. TBL ^b 77. 알칼리성 포스파타제 ^b 78. LDH ^b 79. 알부민 80. 크레아티닌 81. 포도당 82. 총 단백질 83. 나트륨 84. 칼륨 85. 염화물 86. CO ₂ 함량 또는 중탄산염 87. 요소 질소	2. B 형 간염 표면 항원(HBsAg) 3. B 형 간염 코어 항체(HBcAb+) 4. C 형 간염 바이러스 항체(항-HCV) 5. 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 항체 약물 및 알코올 스크리닝 4. 오피오이드(소변) 5. 코카인(소변) 6. 암페타민(소변) 7. 카나비노이드(소변) 8. 알코올(소변) 임신(가임 여성을 위함) • 혈청 인간 용모 생식선자극호르몬(hCG; 스크리닝에 필수) • 소변
(딥스틱(dipstick)에 의한) 소변 검사		
9. 비중 10. pH 11. 포도당 12. 단백질 13. 빌리루빈 14. 케톤 15. 백혈구 16. 혈액	양성 단백질, WBC 또는 혈액에 대하여, 하기를 포함하는 현미경 검사: 17. RBC 18. WBC 19. 상피 세포 20. 박테리아 21. 결정체 22. 원주	

약어: ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST = 아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제; GGT = 감마-글루타밀 트랜스퍼라제; LDH = 락트산염 탈수소효소; RBC = 적혈구; SGOT = 혈청 글루타믹 옥살로아세트 트랜스아미나제; SGPT = 혈청 글루타믹 피루브 트랜스아미나제; TBL = 총 빌리루빈 수준; WBC = 백혈구.

[0588]

[0589] 아토피 피부염에 대한 검증된 시험자 전반적 평가 척도 - vIGA-ADTM

[0590] 지침:

[0591] IGA 점수는 주어진 시점에서의 병변의 전체 외양을 가장 잘 설명하는 하기의 기술어를 사용하여 선택된다. 형태학적 설명 하의 모든 특징이 존재할 필요는 없다.

점수	형태학적 설명
0 - 깨끗함	아토피 피부염의 염증성 징후 부재(홍반 부재, 경화/구진형성 부재, 태선화 부재, 진물/딱지 부재). 염증 후 과색소침착 및/또는 저색소침착이 존재할 수 있다.
1 - 거의 깨끗함	거의 지각 가능하지 않은 홍반, 거의 지각 가능하지 않은 경화/구진형성 및/또는 최소의 태선화. 진물 또는 딱지 부재.
2 - 경증	약하지만 분명한 홍반(분홍색), 약하지만 분명한 경화/구진형성 및/또는 약하지만 분명한 태선화. 진물 또는 딱지 부재.
3 - 중등도	명백하게 지각 가능한 홍반(탁한 적색), 명백하게 지각 가능한 경화/구진형성 및/또는 명백하게 지각 가능한 태선화. 진물 및 딱지가 존재할 수 있다.
4 - 중증	현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 현저한 경화/구진형성 및/또는 현저한 태선화. 질병은 범위가 광범위하다. 진물 또는 딱지가 존재할 수 있다.

[0592]

[0593]

주의:

[0594]

불확실한 경우에, 점수를 구분하기 위해 정도를 사용한다.

[0595]

예를 들어:

[0596]

정도가 제한된 현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 현저한 구진형성 및/또는 현저한 태선화를 갖는 환자는 "3 - 중등도"로 간주될 것이다.

[0597]

질병 중증도를 평가하는 경우 착상을 고려하지 않아야 한다.

[0598]

자료 출처: http://www.eczemacouncil.org/wp-content/uploads/2018/02/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale_vIGA-AD_2017.pdf

[0599]

참고문헌:

[0600]

Abbas AK, Trotta E, R Simeonov D, Marson A, Bluestone JA. Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol*. 2018;3(25). pii: eaat1482. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1482.

[0601]

Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33.

[0602]

Boyman O, Krieg C, Homann D, Sprent J. Homeostatic maintenance of T cells and natural killer cells. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(10):1597-1608.

[0603]

Charman CR, Venn AJ, Williams, HC. The Patient-Oriented Eczema Measure. *Arch Dermatol*. 2004;140:1513-1519.

[0604]

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmetts CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-351.

[0605]

Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-18.

[0606]

Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659-664.

[0607]

ICH S6(R1) Guideline: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. June 2011. Available at: <https://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>. Accessed June 12, 2019.

- [0608] Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *Br J Dermatol*. 2002;147(suppl 62):25-54.
- [0609] Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikai E, Wyrwich K, Yosipovitch G. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):157-162.
- [0610] Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):283-294.
- [0611] Malek TR, Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity*. 2010;33(2):153-165.
- [0612] Mizui M. Natural and modified IL-2 for the treatment of cancer and autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.11.002>. Accessed April 13, 2020.
- [0613] Moon B-I, Kim TH, Seoh J-Y. Functional modulation of regulatory T cells by IL-2. *PLoS ONE*. 2015;10(11): e0141864. doi:10.1371/journal.pone.0141864.
- [0614] Moosbrugger-Martinz V, Gruber R, Ladstaetter K, Belluti M, Blunder S, Schmuth M, Dubrac S. Filaggrin null mutations are associated with altered circulating Tregs in atopic dermatitis. *J Cell Mol Med*. 2018 (in press). Available at: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14031>. Accessed June 12, 2019.
- [0615] Naegeli AN, Flood E, Tucker J, Devlen J, Edson-Heredia E. The Worst Itch Numeric Rating Scale for patients with moderate to severe plaque psoriasis or psoriatic arthritis. *Int J Dermatol*. 2015;54(6):715-722.
- [0616] Nedoszytko B, Lange M, Sokolowska-Wojdylo M, Renke J, Trzonkowski P, Sobjanek M, Szczerkowska-Dobosz A, Niedozytko M, Goerska A, Romantowski J, Czarny J, Skokowski J, Kalinowski L, Nowicki R. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part II: The Treg role in skin diseases pathogenesis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(5):405-417.
- [0617] Proleukin [package insert]. San Diego, CA: Prometheus Laboratories Inc; 2015. Available at: <https://www.proleukin.com/downloads/proleukin-pi.pdf>. Accessed June 12, 2019.
- [0618] Scarisbrick JJ, Morris S. How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *Br J Dermatol*. 2013;169(2):260-265.
- [0619] Sharabi A, Tsokos MG, Ding Y, Malek TR, Klatzmann D, Tsokos GC. Regulatory T cells in the treatment of disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Oct 12. doi: 10.1038/nrd.2018.148. [Epub ahead of print]
- [0620] Sim GC, Radvanyi L. The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25:377-390.
- [0621] Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, Bartalesi F, Lipman M, Mariette X, Lortholary O, Weinblatt ME, Saag M, Smolen J. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2107-2116.
- [0622] 세포-하위세트 약어 및 정의:
- [0623] 마커에 의해 정의되는 바와 같은 몇몇의 상이한 세포 하위세트는 이 문서에 참조되며, 단순화를 위해 명명 규칙으로 약칭된다. 이들 명명 규칙 및 이들의 관련 마커 정의는 표 KFAD 1에 나타나 있다.
- [0624] [표 KFAD. 1]

[0625] 관련 마커에 의해 정의되는 세포-하위세트 약어

약어	세포 마커에 의한 정의
Tcon 세포 ^a	Tcon-세포 하위세트 1. CD3+ CD4+ CD8- CD25+ FoxP3- 2. CD3+ CD4+ CD8- CD25- FoxP3+ 3. CD3+ CD4+ CD8- CD25- FoxP3- 4. CD3+ CD4- CD8+
중 Treg 세포	CD3+ CD4+ CD8- CD25+ FoxP3+
CD25bright Treg 세포 ^b	CD3+ CD4+ CD8- CD25bright FoxP3+
NK 세포 ^c	CD3- CD16+ CD56+
증식 세포	Ki67+

약어: CD = 분화 클러스터; FoxP3 = 포크헤드 박스 P3; NK = 자연 살해; Tcon = 기존의 T; Treg = 조절 T.

^a Tcon 세포는 모든 4 개의 하위세트를 지칭한다.

^b CD25^{bright} 는 유세포분석에서 확립된 게이트에 의해 정의되며, 0.5%(기준선에서) 최고 발현 중 Treg 세포를 선택한다. 기준선에서 0.5%로 확립된 게이트는 시간 경과에 따라 수행된다.

^c CD56+ NK 세포만을 일부 이전의 연구에서 측정하였다.

[0626]

[0627] **결과 - 아토피 피부염 연구 KFAD - 1b상 이중-맹검, 위약-대조(NCT04081350):**

[0628]

Treg 세포 수의 감소 또는 Treg의 면역억제 기능의 감소가 아토피 피부염(AD)을 포함하는 다수의 자가면역 및 염증성 질병의 발병에 기여하는 주요 면역학적 결함으로서 확인되었다. 레즈페갈데스류킨("rezpeg"로 약칭됨) 요법의 목적은 염증성 질병, 예컨대 AD 환자에서 Treg 세포 발현 및 활성화를 증가시키는 것이며, 이는 유리한 임상 결과를 초래할 수 있다. 이 1b상 이중-맹검, 위약-대조 연구(NCT04081350)에서, 환자를 제12주(W)까지 피하 주사를 통한 2주마다의 12 µg/kg 레즈페갈데스류킨(N=16), 24(N=17) µg/kg 레즈페갈데스류킨 또는 위약(PBO)(N=11) 용량 중 어느 하나와 함께 W12 내지 48의 추적관찰 기간으로 무작위로 배정하였다. 포함 기준은 이 환된 피부에서 10% 이상의 체표면적을 포함하는 중등도-내지-중증 AD 환자, 3 이상의 검증된 시험자의 전반적 평가, 및 16 이상의 습진 면적 및 중증도 지수(EASI) 점수로 이루어졌다. 효능을 EASI를 통해 W12까지 평가하였다. 여기서 안전성 평가는 치료 후 발생 이상 효과(TEAE), 사망, 중단, 혈액학 및 주사 부위 반응(ISR)을 포함한다. 약력학(PD)을 유세포분석을 사용하여 평가하였다.

[0629]

인구통계 및 질병 기준선 특징은 표 KFAD 2에 제시되어 있다.

[0630]

KFAD 중간 결과:

[0631]

도 3에는 레즈페갈데스류킨, RUR_{20kd}-IL-2 선택적 Treg 자극제 조성물로 치료받는 중등도-내지-중증 아토피 피부염 환자의 1b상 연구(NCT04081350)의 중간 분석으로부터의 결과가 예시되어 있으며, 환자의 하위세트에서 시간 이 지남에 따른 EASI 점수의 기준선으로부터의 평균 변화 퍼센트를 나타낸다. 2가지 상이한 용량 수준으로 12주 동안 2주마다 피하로 레즈페갈데스류킨으로 치료받고 있는 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자에서, 더 높은 용량이 위약 그룹의 환자보다 더 강건한 효과를 갖는 EASI 점수의 변화를 나타내었다. 환자는 연구를 계속하기 위하여 제19주에 EASI-50(EASI = 습진 면적 및 중증도 지수) 반응자여야 한다.

[0632]

도 7에는 24 ug/kg 코호트가 제4주 내지 제10주에 EASI 점수의 기준선으로부터의 변화에 대해, 위약과 분리되는 것을 보여주는 결과가 예시되어 있다(도 7). 12 ug/kg 용량은 위약과 분리되지 않는다(도 7). PBO, 12 및 24 µg/kg 레즈페갈데스류킨에 대한 안전성 변수 및 ISR 사례의 요약은 표 KFAD 3에 제시되어 있다. 레즈페갈데스류킨으로 치료받는 환자에서, 12 µg/kg 용량에서 16건의 TEAE 및 24 µg/kg 용량에서 28건이 발생하였다. 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서는 중증 또는 중대한 TEAE가 보고되지 않았다. 레즈페갈데스류킨으로 치료받는 환자에서, 12 µg/kg 코호트에서 1건의 TEAE(두통)가 중단으로 이어졌고, 24 µg/kg 코호트에서 3건의 TEAE(사지 농양, 호산구 계수 증가 및 두드러기)가 중단으로 이어졌다. 임의의 치료 그룹에서 치료받는 환자에서 사망이 보고되지 않았다. 가장 흔히 발생하는 ISR 보고된 PBO는 명(10%)이었고, 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서, ISR은 12 µg/kg 코호트(75.0%)에서, 그리고 24 µg/kg 코호트(52.9%)에서 홍반을 포함하였다. W12에 호

산구 계수는 PBO에 비해 12 및 24 $\mu\text{g/kg}$ 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서 기준선으로부터 증가하였다 (0.070 대 0.152 및 0.418 GI/L). 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서, PBO에 비해, Treg 세포는 기준선으로부터 W12까지, 그리고 CD25bright Treg 세포는 W8까지 증가하였다(도 8). NK 세포는 W12에서, PBO에 비해, 12 및 24 $\mu\text{g/kg}$ 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서 기준선으로부터 증가하였다(32.0 대 400.25 및 1019.25개 세포/ μL). W12에서, Tcon 세포는 PBO에 비해, 24 $\mu\text{g/kg}$ 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서 기준선으로부터 증가하였다(309.3 대 474.34개 세포/ μL). AD 환자에서, 시험된 용량 범위의 레즈페갈데스류킨은 내약성이 우수하고, 안전하였으며, PBO에 비해 W12까지 EASI 및 가려움증 NRS 결과에 대한 용량 의존적인 개선이 존재하였다.

[0633] [표 KFAD 2]

[0634] 인구통계 및 질병 기준선 특징

특징	PBO (N=10)	12 $\mu\text{g/kg}$ rezpeg. (N=16)	24 $\mu\text{g/kg}$ rezpeg. (N=17)
성별, n (%)			
여성	6 (60.0)	11 (68.8)	7 (41.2)
남성	4 (40.0)	5 (31.3)	10 (58.8)
인종			
백인	6 (60.0)	11 (68.8)	14 (82.4)
흑인 또는 아프리카계 미국인	3 (30.0)	3 (18.8)	3 (17.6)
아시아인	1 (10.0)	2 (12.5)	0
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	0	0
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민	0	0	0
기타	0		0
민족, n (%)			
히스패닉계 또는 라틴계	0	3 (18.8)	7 (41.2)
비 히스패닉계 또는 라틴계	10 (100)	13 (81.3)	10 (58.8)
연령 (세), 평균 (SD)	42.5 (19.76)	47.9 (17.49)	37.5 (16.36)
EASI (점수), 평균 (SD)	24.8 (7.13)	23.4 (11.32)	22.1 (6.31)
vIGA-AD			
0-깨끗함	0	0	0
1-거의 깨끗함	0	0	0
2-경증	0	0	0
3-중등도	5 (50.0)	9 (56.3)	11 (64.7)
4-중증	5 (50.0)	7 (43.8)	6 (35.3)
가려움증 NRS (점수), 평균 (SD)	8.5 (1.27)	7.8 (2.10)	7.4 (2.50)
임의의 선행 약제, n (%)	10 (100)	15 (93.8)	13 (76.5)

AD: 아토피 피부염; EASI: 습진 면적 및 중증도 지수; IGA: 시험자의 전반적 평가; NRS: 수치 평가 척도

[0635]

[0636] [표 KFAD 3]

[0637] PBO, 12 및 24 $\mu\text{g/kg}$ 레즈페갈데스류킨("rezpeg."로 약칭됨)에 대한 안전성 변수 및 ISR 사례의 요약

범주	PBO (N=10)	12 $\mu\text{g/kg}$ rezpeg. (N=16)	24 $\mu\text{g/kg}$ rezpeg. (N=17)
이상 사례[n (%) m]	8 (80.0) 13	9 (56.3) 16	13 (76.5) 28
감염 및 감염증	2 (20.0) 2	4 (25.0) 5	7 (41.2) 11
수술 후 상처 감염	0	0	1 (5.9) 1
위장 장애	3 (30.0) 4	1 (6.3) 1	3 (17.6) 3
위식도 역류 질병	1 (10.0) 1	0	0
시험 ^a	0	0	4 (23.5) 4
신경계 장애	0	2 (12.5) 2	2 (11.8) 2
일반 장애 및 투여 부위 질환	1 (10.0) 1	1 (6.3) 1	2 (11.8) 2
주사 부위 변색	0	1 (6.3) 1	0
혈액 및 림프계 장애	0	0	0
눈 장애	0	2 (12.5) 2	1 (5.9) 1
피부 및 피하 조직 장애	0	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
면역계 장애	0	1 (6.3) 1	0
상해, 중독 및 수술 합병증	2 (20.0) 2	1 (6.3) 1	0
대사 및 영양 장애	1 (10.0) 1	1 (6.3) 1	0
근골격 및 연결 조직 장애	1 (10.0) 2	0	1 (5.9) 1
신장 및 비뇨기 장애	0	0	1 (5.9) 1
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	0	0	1 (5.9) 1
중증 이상 사례[n (%) m]	3 (30.0) 4	0	0
사망의 결과를 갖는 이상 사례[n (%) m]	0	0	0
중대한 이상 사례[n (%) m]	2 (20.0) 3	0	0
연구 중단으로 이어지는 이상 사례[n (%) m]	0	1 (6.3) 2	3 (17.6) 3
주사 부위 반응[m]	1	43	34

n = 대상체의 수; m = 사례의 수

각 범주에 있어서, 대상체는 이들이 그 범주 내의 다수의 사례를 경험하더라도 오직 1회만 포함된다.

^a하기를 지칭함: 호산구 계수, 간 효소, 림프구 계수 및 체중의 증가.

KFAD - 1상 무작위 배정 아토피 피부염 연구로부터의 결과:

아토피 피부염의 치료에서 레즈페갈데스류킨, 즉, 선택적 조절 T-세포 유도 IL-2 컨쥬게이트의 효능 및 안전성:

레즈페갈데스류킨(LY3471851, NKTR-358)은 인간 연구에서 Treg 확장 및 억제 기능을 선택적으로 자극하는 것으로 나타난, 본원에 기재된 재조합 인간 인터류킨(IL)-2의 폴리에틸렌 글리콜 컨쥬게이트이다. 이 활성은 염증 질병, 예컨대 AD 환자에서 유리한 임상 결과를 초래하는 것으로 예상된다. 하기는 AD 환자의 1b상, 이중-맹검, 위약-대조 연구(NCT04081350)에서의 레즈페갈데스류킨의 효능, 안전성 및 생물학적 효과의 보고이다.

일반적인 연구 설계는 도 13에 나타나 있다. (a) 완전한 연구 설계는 나타나 있지 않으며; LY3471851 10 $\mu\text{g/kg}$ 코호트는 이 분석에 포함되지 않는다. (b) 총 7회 용량/환자 EASI50=습진 면적 및 중증도 지수의 기준선으로부터의 50% 개선; PBO=위약; Q2W=2주마다 1회; SC=피하; W=주. "Resp"는 반응자를 나타낸다. 주요 적격성 기준은 하기와 같았다; 18 내지 70세의 연령, 이환된 피부의 10% 이상의 체표면적을 포함하는 중등도-내지-중증 AD, 국소 약제에 대한 부적당한 반응 또는 불내성의 이력, 3 이상의 vIGA-AD™ 및 16 이상의 습진 면적 및 중증도 지수(EASI). 평가 및 통계적 분석은 하기와 같았다:

평가:

효능:

- [0645] - EASI의 기준선으로부터의 변화
- [0646] - EASI 점수의 기준선으로부터 75% 개선을 달성한 환자의 비(EASI75)
- [0647] - 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)의 vIGA-AD를 달성한 환자의 비
- [0648] - 제16주 vIGA-AD (0,1) 반응자의 vIGA-AD (0,1) 반응의 지속성
- [0649] - 가려움증 수치 평가 척도의 4점 이상의 개선을 달성한 환자의 비

[0650] 안전성: 치료 후 발생 유해 효과 및 주사 부위 반응

[0651] 약력학: 유세포분석 및 후성유전학적 마커

[0652] 통계적 분석

[0653] 분석은 기술 통계학을 사용하여 효능에 대하여 2022년 5월 10일의 중간 데이터 컷오프로부터, 그리고 약력학 및 안전성에 대하여 2021년 9월 17일로부터 이루어졌다.

[0654] 반응률은 결측 데이터에 대해 비반응자 대체를 사용하였다.

[0655] 인구통계 및 기준선 특징:

	PBO (N=10)^a	LY3471851 12 µg/kg (N=16)	LY3471851 24 µg/kg (N=17)
연령, 세	42.5 (19.8)	47.9 (17.5)	37.5 (16.4)
성별, n (%)			
여성	6 (60.0)	11 (68.8)	7 (41.2)
남성	4 (40.0)	5 (31.3)	10 (58.8)
인종, n (%)			
백인	6 (60.0)	11 (68.8)	14 (82.4)
흑인	3 (30.0)	3 (18.8)	3 (17.6)
아시아인	1 (10.0)	2 (12.5)	0
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	0	0
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민	0	0	0
기타	0	0	0
민족, n (%)			
히스패닉계 또는 라틴계	0	3 (18.8)	7 (41.2)
비 히스패닉계 또는 라틴계	10 (100)	13 (81.3)	10 (58.8)
EASI	24.8 (7.1)	23.4 (11.3)	22.1 (6.3)
vIGA-AD, n (%)			
0 (깨끗함)	0	0	0
1 (거의 깨끗함)	0	0	0
2 (경증)	0	0	0
3 (중등도)	5 (50.0)	9 (56.3)	11 (64.7)
4 (중증)	5 (50.0)	7 (43.8)	6 (35.3)
가려움증 NRS	8.5 (1.3)	7.8 (2.1)	7.4 (2.5)
선행 약제, n (%)	10 (100)	15 (93.8)	13 (76.5)

데이터는 달리 언급되지 않는 한 평균(표준 편차)이다.

^a 1 개의 현장을 품질 문제로 인해 종료하였으며, 대상체를 분석으로부터 제외하였다(PBO 그룹의 1 명의 대상체)

[0656] EASI=습진 면적 및 중증도 지수; NRS=수치 평가 척도; PBO=위약 기준선으로부터 EASI 변화 퍼센트의 용량-의존적 경향이 도 14에 나타난 바와 같이, 제48주까지 PBO에 비해 레즈페갈데스류킨(LY3471851)에서 관찰되었

다. EASI75 및 vIGA-AD (0,1) 반응자에서의 용량-의존적 경향은 EASI75에 대하여 도 15(n=반응자의 수, EASI75=습진 면적 및 중증도 지수 점수의 기준선으로부터 75% 개선; NRI=비-반응자 대체; PBO=위약)에, 그리고 vIGA-AD (0,1)에 대하여 도 16에 나타난 바와 같이 제48주까지 PBO에 비해 레즈페갈테스류킨(LY3471851)에서 관찰되었다. n=반응자의 수, NRI=비-반응자 대체; PBO=위약. 높은 백분율의 제16주 vIGA-AD (0,1) 반응자는 도 17에 나타난 바와 같이, LY3471851 24 µg/kg에서 제48주까지 반응을 유지하였다. 가려움증 NRS 반응자에서의 용량-의존적인 경향은 도 18에 나타난 바와 같이, 제48주까지 PBO에 비해 LY3471851에서 관찰되었다. 용량-의존적 개선을 향한 경향은 12주의 치료까지 위약에 비해 LY3471851에서 EASI 및 vIGA-AD 점수 및 EASI75, vIGA-AD (0,1) 및 4점 이상의 가려움증 개선 반응자 비에서 관찰되었다. LY3471851 24 µg/kg에서의 개선은 추적관찰 동안 48주까지 지속되었다. 총 Treg 및 CD25bright Treg는 제12주까지 위약에 비해 LY3471851에서 증가하였다. 아토피 피부염 환자에서 관찰된 레즈페갈테스류킨 효과는 본원에 제공되는 유도 및 유지 투여 계획 구현예를 뒷받침하는 지속적인 임상 효능 반응의 증거를 제공한다.

[0657]

연구된 용량에서 관찰된 안전성 프로파일은 AD 환자에서 레즈페갈테스류킨의 추가의 임상적 개발을 뒷받침한다. 이상 사례 및 주사 부위 반응:

AE, n (%) 사례#	PBO (N=10)	LY3471851 12 µg/kg (N=16)	LY3471851 24 µg/kg (N=17)
AE	8 (80.0) 13	9 (56.3) 16	13 (76.5) 28
감염 및 감염증	2 (20.0) 2	4 (25.0) 5	7 (41.2) 11
위장 장애	3 (30.0) 4	1 (6.3) 1	3 (17.6) 3
시험 ^a	0	0	4 (23.5) 4
신경계 장애	0	2 (12.5) 2	2 (11.8) 2
일반 장애 및 투여 부위 질환	1 (10.0) 1	1 (6.3) 1	2 (11.8) 2
눈 장애	0	2 (12.5) 2	0
피부 및 피하 조직 장애	0	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
근골격 및 연결 조직 장애	1 (10.0) 20	0	1 (5.9) 1
수술 후 상처 감염	0	0	1 (5.9) 1
신장 및 비뇨기 장애	0	0	1 (5.9) 1
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	0	0	1 (5.9) 1
상해, 중독 및 수술 합병증	2 (20.0) 2	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
대사 및 영양 장애	1 (10.0) 1	1 (6.3) 1	0
위식도 역류 질병	1 (10.0) 1	0	0

[0658]

혈액 및 림프계 장애	0	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
주사 부위 변색	0	1 (6.3) 1	0
면역계 장애	0	1 (6.3) 1	0
혈액 및 림프계 장애	0	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
중증 Ae	3 (30.0) 4	0	0
SAE	2 (20.0) 3	0	0
사망	0	0	0
연구 중단으로 이어지는 AE	0	1 (6.3) 2 ^b	3 (17.6) 3 ^c
주사 부위 반응 ^d , 사례#	1	43	34

a 호산구 계수, 간 효소, 림프구 계수 및 체중의 증가; b 구역 및 두통; c 사지 농양, 호산구 계수 증가 및 두드러기; d 요청된 보고서

AE=이상 사례; PBO=위약; SAE=중대한 AE. 주사 부위 반응의 대부분은 중증도가 경증 또는 중등도였다.

[0659]

[0660]

실시예 3

[0661]

건선 환자에서 피하 레즈페갈데스류킨의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 1상, 이중-맹검, 무작위 배정, 위약-대조 연구

[0662]

조절 T 세포 생물학에서의 손상된 IL-2 생성 및 기능 이상은 건선(PsO)을 포함한 다수의 자가면역 및 염증성 질병의 발병에 기여하는 주요 면역학적 결함으로서 확인된 바 있다. PsO 환자는 Treg 세포 수의 감소 또는 Treg 세포의 면역억제 기능의 감소 중 어느 하나를 나타내었다. 레즈페갈데스류킨은 Treg 세포 확장 및 활성화를 선택적으로 자극한다. 본원에서, 본 발명자들은 PsO 환자의 연구에서 레즈페갈데스류킨의 효능, 안전성 및 생물학적 효과를 설명한다.

[0663]

이 1b상, 이중-맹검, 위약-대조 연구 KFAC(NCT04081350)에서, 환자를 제12주(W)까지 피하 주사를 통해 2주마다 투여되는 24 µg/kg 레즈페갈데스류킨(N=21) 또는 위약(PBO)(N=5) 중 어느 하나와 함께 W12 내지 19의 추적관찰 기간으로 무작위로 배정하였다. 기준선에서의 포함 기준은 이환된 피부에서 10% 이상의 체표면적을 포함하는 플라크 PsO, 3 이상의 정적인 의사의 전반적 평가(sPGA), 적어도 2개의 유사한 및 평가 가능한 병변, 및 12 이상의 건선 면적 및 중증도 지수(PASI) 점수를 갖는, 전신 요법 또는 광선요법을 위한 후보였던 성인 환자로 이루어졌다. PASI, sPGA 및 가려움증 수치 평가 척도(가려움증 NRS)를 통해 효능을 평가하였다. 안전성을 치료 후 발생 유해 효과(TEAE), 사망, 중단, 혈액학 실험실 결과 및 주사 부위 반응(ISR)을 통해 평가하였다. 약력학(PD)을 유세포분석을 사용하여 평가하였다.

[0664]

인구통계 및 질병 기준선 특징은 표 KFAC 1에 제시되어 있다.

[0665]

레즈페갈데스류킨 치료받는 환자는 PBO에 비해 W19까지 PASI 점수의 지속적인 개선을 보였다(도 9). W12에, 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자의 26.3% 및 10.5%는 각각 PASI-50 및 PASI-75를 달성하였다(도 9). W12에, 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서, PBO에 비해, 가려움증 NRS의 기준선으로부터의 변화(CFB)의 지속적인 감소가 존재하였다(-2.9 대 -0.4). sPGA(0/1)에 대하여, W12에, PBO에 비해, 더 큰 백분율의 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자가 반응자였다(18.2% 대 0%). W19까지의 데이터는 PASI-75의 유지와 함께, 레즈페갈데스류킨 치료를 중단한 후의 효능의 지속을 입증하며, 이 W7 관찰 기간에 걸쳐 재발의 징후 또는 효능 감소는 없었다. PBO 및 24 µg/kg 레즈페갈데스류킨과 관련된 안전성 변수 및 ISR 사례의 요약은 표 KFAC 2에 제시되어 있다. 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서, 34건의 TEAE가 발생하였으며, 4건의 TEAE는 중단으로 이어졌다. 1건의 중증 TEAE(PsO의 악화)가 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서에서 발생하였으며, 사망은 발생하지 않았다. AE, 중증 TEAE, 사망 또는 중단이 PBO 치료받는 환자에서 발생하지 않았다. 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에 대하여 보고된 가장 흔하게 발생하는 ISR은 홍반(71.4%) 및 경화(61.9%)였다. 호산구는 W12까지 PBO에 비해, 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서 증가하였다(CFB, 0.392[GL/L] 대 0.02[GL/L]). W12에, 총 Treg 세포는 PBO에 비해

레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서 증가하였으며(CFB, 57.3[세포/uL] 대 -39.0[세포/uL]), CD25bright Treg 세포는 PBO에 비해 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서 상승하였다(CFB, 64.94[세포/uL] 대 11.88[세포/uL]) (도 10). W12에, Tcon 세포는 PBO에 비해 감소하였다(CFB, 308.80[세포/uL] 대 673.13[세포/uL]). NK 세포는 W12에 PBO에 비해 레즈페갈데스류킨 치료받는 환자에서 상승하였다(CFB, 955.1[세포/uL] 대 96.0[세포/uL]). 레즈페갈데스류킨은 PsO 환자에서 내약성이 좋고, 안전하였다. 레즈페갈데스류킨으로 치료받는 환자에서, T reg 세포 수는 W12까지 증가하였으며, PASI, sPGA 및 가려움증 NRS 결과는 W12까지 개선되었으며, PASI는 약물 중단 후에 W19까지 유지되었다.

[표 KFAC 1]

인구통계 및 질병 기준선 특징

특징	PBO (N=5)	24 µg/kg rezpeg. (N=21)
성별, n (%)		
여성	2 (40.0)	9 (42.9)
남성	3 (60.0)	12 (57.1)
인종, n (%)		
백인	5 (100)	14 (66.7)
흑인 또는 아프리카계 미국인	0	2 (9.5)
아시아인	0	3 (14.3)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	1 (4.8)
기타	0	0
민족, n (%)	0	1 (4.8)
히스패닉계 또는 라틴계	0	2 (9.5)
비 히스패닉계 또는 라틴계	5 (100)	19 (90.5)
연령 (세), 평균 (SD)	42.6 (15.09)	47.5 (13.39)
PASI (점수), 평균 (SD)	31.6 (7.96)	29.3 (6.21)
sPGA (점수), 평균 (SD)	3.4 (0.55)	3.2 (0.44)
가려움증 NRS (점수), 평균 (SD)	6.2 (2.95)	7.9 (1.92)
PGA, 평균 (SD)	4.2 (1.30)	4.5 (0.87)
임의의 선행 약제, n (%)	4 (80)	16 (76.2)

PASI = 건선 면적 및 중증도 지수(점수 0 내지 72); sPGA: 정적인 의사의 전반적 평가;

NRS: 수치 평가 척도; PGA: 질병 중증도의 환자의 전반적 평가.

[0669] [표 KFAC 2] PBO 및 24 $\mu\text{g/kg}$ 레즈페갈데스류킨에 대한 안전성 변수 및 ISR 사례의 요약.

범주	PBO (N=5)	24 $\mu\text{g/kg}$ rezpeg. (N=21)
이상 사례[n (%) m]	0	14 (66.7) 34
감염 및 감염증	0	6 (28.6) 7
피부 및 피부 조직 장애	0	3 (14.3) 3
혈액 및 림프계 장애	0	2 (9.5) 3
일반 장애 및 투여 부위 질환	0	4 (19.0) 8
시험 호산구 계수 증가	0	2 (9.5) 2
위장 장애		1 (4.8) 2
근골격 및 연결 조직 장애	0	2 (9.5) 5
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	0	2 (9.5) 5
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	0	1 (4.8) 1
신장 및 비뇨기 장애	0	1 (4.8) 1
중증 이상 사례[n (%) m]	0	1 (4.8) 1
사망의 결과를 갖는 이상 사례[n (%) m]	0	0
중대한 이상 사례[n (%) m]	0	0
연구 중단으로 이어지는 이상 사례[n (%) m]	0	4 (19.0) 4
피부 및 피부 조직 장애	0	2 (9.5) 2
시험 (호산구 계수 증가)	0	1 (4.8) 1
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	0	1 (4.8) 1
주사 부위 반응[n (%)]	0	28

[0670] n = 대상체의 수; m = 사례의 수

[0671] 각 범주에 있어서, 대상체는 이들이 그 범주 내의 다수의 사례를 경험하더라도 오직 1회만 포함된다.

[0672] **KFAC - 1상 무작위 배정 건선 연구로부터의 결과:**

[0673] 건선의 치료에서의 선택적 조절 T-세포 유도 IL-2 컨쥬게이트 레즈페갈데스류킨(NKTR-358/LY3471851)의 효능 및 안전성:

[0674] 조절 T 세포(Treg) 생물학에서의 손상된 인터류킨(IL)-2 생성 및 기능 이상은 건선을 포함한 다수의 자가면역 및 염증성 질병의 발병에 기여한다. 건선 환자는 Treg 수 또는 Treg의 면역억제 기능 중 어느 하나의 감소를 나타낸 바 있다. 레즈페갈데스류킨(LY3471851/NKTR-358)은 Treg 확장 및 억제 기능을 선택적으로 자극하는 재조합 인간 IL-2의 폴리에틸렌 글리콜 컨쥬게이트이다. 하기의 결과는 건선 환자의 1b상, 이중-맹검, 위약-대조 연구 KFAC(NCT04081350)에서 LY3471851의 효능, 안전성 및 생물학적 효과를 설명한다.

[0675] 일반적인 연구 설계는 도 19에 나타나 있다. 주요 적격성 기준은 하기와 같았다; 18 내지 70세의 연령, 이환된 피부의 10% 이상의 체표면적을 포함하는 플라크 건선, 전신 요법 또는 광선요법을 위한 후보, 적어도 2개의 유사한 및 평가 가능한 병변, 3 이상의 정적인 의사의 전반적 평가(sPGA) 점수 및 12 이상의 건선 면적 및 중증도 지수(PASI) 평가 및 통계적 분석은 하기와 같았다:

[0676] 평가

- [0677] 효능: PASI, sPGA 및 가려움증 수치 평가 척도(NRS)
- [0678] 안전성: 치료 후 발생 유해 효과 및 주사 부위 반응
- [0679] 약리학: 유세포분석 및 후성유전학 마커
- [0680] 통계적 분석
- [0681] 관찰된 데이터를 기술 통계학을 사용하여 요약하였다
- [0682] 인구통계 및 기준선 특징:

	PBO (N=5)	LY3471851 24 µg/kg (N=21)
연령, 세	42.6 (15.1)	47.5 (13.4)
성별, n (%)		
여성	2 (40.0)	9 (42.9)
남성	3 (60.0)	12 (57.1)
인종, n (%)		
백인	5 (100)	14 (66.7)
흑인 또는 아프리카계 미국인	0	2 (9.5)
아시아인	0	3 (14.3)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	1 (4.8)
기타	0	1 (4.8)
민족, n (%)		
히스패닉계 또는 라틴계	0	2 (9.5)
비 히스패닉계 또는 라틴계	5 (100.0)	19 (90.5)
PASI	31.6 (8.0)	29.3 (6.2)
sPGA 점수	3.4 (0.6)	3.2 (0.4)
가려움증 NRS 점수	6.2 (3.0)	7.9 (1.9)
선행 약제, n (%)	4 (80.0)	16 (76.2)

데이터는 달리 언급되지 않는 한 평균 (표준 편차)이다. NRS=수치 평가 척도; PASI=건선 면적

- [0683] 및 중증도 지수; PBO=위약; sPGA=정적인 의사의 전반적 평가

[0684] PASI는 도 20에 나타난 바와 같이, PBO에 비해 레즈페갈테스류킨(LY3471851)에서 개선되었으며, 제19주까지 유지되었다. 제12주에, LY3471851-치료받는 환자의 26%는 PASI 50을 달성하였고, 11%는 PASI 75를 달성하였으며, 반응률은 제19주까지 유지되었다. 제12주에, 가려움증 NRS 및 sPGA 점수는 PBO에 비해 LY3471851에서 개선되었다. 제12주에, 총 Treg 및 CD25^{bright} Treg는 PBO에 비해 LY3471851에서 증가되었다. 건선 환자에서 관찰된 레즈페갈테스류킨 효과는 지속적인 임상 효능 반응의 증거를 제공하며, 이는 본원에 제공된 유도 및 유지 투여 계획 구현예를 뒷받침한다.

- [0685] 실시예 4
- [0686] 전신홍반루푸스를 갖는 성인에서의 레즈페갈테스류킨의 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조, 2상 연구

[0687] 전신홍반루푸스는 자가반응성 B 세포의 존재 및 상승된 수준의 자가항체를 특징으로 하는 만성적인, 쇠약해지는 자가면역 질병이다. 당해 질병은 다수의 기관계에 영향을 미칠 수 있으며, 예측 가능하지 않은 임상 경과를 따른다. 환자는 관절통, 관절염, 피부 발진, 탈모증, 구강 궤양, 홍막염, 심낭염, 신장염, 혈관염, 뇌졸중, 발작,

백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈, 광과민증 및 핵 항원에 대해 유도된 자가항체의 존재를 나타낼 수 있다. 60% 초과 SLE 환자는 전신 루푸스 국제 협력 클리닉/미국 류마티스 학회 손상 지수(Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; SDI)에 의해 측정되는 바와 같이, 진단 약 4년 후에 임상적으로 검출 가능한 기관 손상이 발생할 것이다(문헌[Cooper et al. 2007]).

[0688] SLE에 대한 표준 치료는 광범위하게 달라지며, 현재 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 항-염증 약물(NSAID), 항말라리아 약제, 세포독성제 및 면역억제제의 이용을 포함한다. 불행히도, 건강 관련 삶의 질, 업무 생산성 손실, 통증 및 피로를 평가하기 위한 다양한 도구에 의해 측정되는 바와 같이, 질병의 이환율은 여전히 상당히 높다(문헌[Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue 2007]; 문헌[Oezel and Argon 2015]). 27,000명 초과 환자를 포함하는 메타 분석은, SLE 환자가 일반 집단에 비해 사망 위험의 3배 증가를 가졌음을 보여주었다(문헌[Yurkovich et al. 2014]). SLE 환자는 더 나은 치료 옵션을 필요로 한다.

[0689] Treg 세포 생물학의 기능 이상은 면역 자가 관용의 파괴를 야기하는 SLE의 주요 결함으로서 제안되었다(문헌[Ohl 및 Tenbrock 2015]). 레즈페갈데스류킨 요법의 목적은 Tcon 및 자연 살해(NK) 세포에 대한 최소의 효과와 함께, Treg 수 및 기능을 증가시키는 것이다. 연구 J1P-MC-KFAJ(KFAJ)는 성인 SLE 환자에서 레즈페갈데스류킨의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 2상 연구이다. 이 연구의 결과는 용량 선택을 안내하고 레즈페갈데스류킨의 이익/위험 프로파일을 추가로 특성화하기 위해 사용될 것이다.

목적	추정대상/평가변수
일차	
레즈페갈데스류킨 Q2W 로의 치료가 SLEDAI-4 에 의해 측정되는 바와 같이 SLE 의 징후 및 증상을 감소시키는데 위약보다 뛰어날지 여부를 결정하기 위함	연구는 SLE 를 갖는 참여자에서 레즈페갈데스류킨을 위약과 비교할 것이다. 일차 관심 비교는 제 24 주에 SLEDAI-4 반응을 달성한 참여자의 비의 차이이다. 일차 비교는 금지 약제의 이용 및 조기 중단에 병발 사례가 반응 정의의 부분인 복합 추정대상을 사용하여 평가될 것이다.
이차	
레즈페갈데스류킨 Q2W 로의 치료가 SLE 의 징후 및 증상의 다른 척도를 감소시키는데 위약보다 뛰어날지 여부를 결정하기 위함	연구는 SLE 를 갖는 참여자에서 레즈페갈데스류킨을 위약과 비교할 것이다. 이차 관심 비교는 제 24 주에 하기를 달성하는 참여자의 비의 차이이다: - BILAG-기반의 복합 루푸스 평가(BICLA) 반응 - SRI-4 반응 - 루푸스 저 질병 활성 상태(Lupus Low Disease Activity State; LLDAS) 이차 목적을 (상기 기재된 바와 같이) 복합 추정대상을 사용하여 평가할 것이다.

약어: BILAG = 영국 제도 루푸스 평가 그룹(British Isles Lupus Assessment Group) - 2004; Q2W = 2 주마다; SLE = 전신홍반루푸스; SLEDAI-2K = 전신홍반루푸스 질병 활성 지수 2000; SLEDAI-4 = 기준선으로부터 SLEDAI-2K 점수의 4 점 이상의 감소로서 정의됨; SRI-4 = 전신홍반루푸스 반응자 지수-4.

[0690]

- [0691] 전반적 설계:
- [0692] 연구 J1P-MC-KFAJ(KFAJ)는 적어도 중등의 활성 SLE를 갖는 성인 연구 참여자에서 위약에 비해 2주마다(Q2W) 피하 주사(SC)를 통해 제공되는 3회 용량 수준의 레즈페갈데스류킨의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조, 병행 그룹 2상 연구이다. 연구 기간은 필요한 3개의 연구 기간에 걸쳐 대략 35주이다:
- [0693] -스크리닝 기간: 무작위 배정 전 5주 내에 시작, -치료 기간: 무작위 배정 방문에서 이 기간의 마지막 방문까지를 포함하여 24주, 및 -치료 후 추적관찰 기간: 최소 6주와 함께, 일부 참여자에 있어서 추가의 8주. 선택적인 사전 스크리닝 기간은 필요한 스크리닝 기간보다 선행한다. 참여자는 연구 내내 SLE를 위한 이들의 일반적인 표준 치료 약제 계획을 유지할 것이다. 진입시 허용되는 일일 최대 스테로이드 용량은 프레드니손(prednisone) 20 mg(또는 당량)일 것이며, 참여자를 반응자로 간주하기 위하여 제12주 평가를 위해 이를 제시간에 일일 10 mg(또는 당량)으로 줄여야 한다. 이는 참여자-맹검 및 시험자-맹검인 병행, 4-아암(arm) 치료 연구이다. 대략 280명의 참여자를 연구 개입에 무작위로 지정할 것이다.
- [0694] 개입 그룹 및 기간: 참여자를 하기의 연구 개입 중 하나를 받도록 1:1:1:1 비로 무작위 배정할 것이다(그룹당 70명): 1800 µg 레즈페갈데스류킨 Q2W, 900 µg 레즈페갈데스류킨 Q2W, 300 µg 레즈페갈데스류킨 Q2W 또는 위약 Q2W.
- [0695] 연구 J1P-MC-KFAJ, 전신홍반루푸스를 갖는 성인에서 레즈페갈데스류킨의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 2상 연구의 개략도는 도 11에 나타나 있다. (주의: 레즈페갈데스류킨은 LY3471851로도 지칭된다.)
- [0696] 주의: 방문 802는 스크리닝 시에 B형 간염 코어 항원에 대한 항체(항-HBc)에 대하여 양성이었던 무작위 배정된 참여자의 HBV DNA 검사를 위한 것이다. 약어: FD = 투여되는 제1 용량; HBV = B형 간염 바이러스; LD = 투여되는 마지막 용량; Q2W = 2주마다; V = eCRF 방문; W = 기준선 방문에 비한 연구 주.
- [0697] 국소 주사 부위 반응(ISR)이 레즈페갈데스류킨에서 발생할 수 있다. 상승된 사이토카인 수준에 기여하는 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 복합 임상 증상은 IL-2 효능제에서 관찰될 수 있다. 호산구증가증이 IL-2 효능제에서 관찰될 수 있다. 기타 이상 사례가 IL-2 효능제에서 관찰될 수 있으며, 예컨대 모세혈관 누출 증후군, 감염 위험 증가, 악화되거나 새로 발병하는 자가면역 질병, 심장 장애(심장 리듬 장애, 협심증 또는 심근경색), 폐 장애, 중추신경계 효과 또는 중증 빈혈/혈소판감소증의 특징적인 사례가 고용량 IL-2(알데스류킨)에서 관찰될 수 있다.
- [0698] 등록된 참여자는 적절한 투여 전 안전성 평가 및 투여 후 모니터링이 가능하도록 진료소에서 연구 약물 용량을 받을 것이다. 일상적인 안전성 평가는 신체 검사, 임상 안전성 실험실 검사(혈액학 및 화학 포함), 자살/자해 및 우울 평가, 및 활력 징후 및 자발적으로 보고된 이상 사례의 수집을 포함한다. 연구 설계는 안전성 평가를 위해 적어도 1회의 연구 방문을 갖는 치료 후 추적관찰 기간을 포함한다. 아나필락시스를 포함하는 전신 알레르기/과민 반응(문헌[Sampson et al. 2006]) 및 다른 즉각적인 알레르기-유형 반응, 예컨대 비-항체 매개된 전신 반응(예를 들어, CRS)은 연구의 관심 이상 사례 중 하나이다. 이들 반응이 발생하는 경우, 이들은 추가의 검사 및 데이터 수집을 촉구할 것이며, 참여자가 연구 약물로부터 중단될 수 있는 이유 중 하나이다. 프로토콜에는 황달, 공막 황달 및 소양증을 포함하여 간 또는 담즙 독성을 시사하는 증상 및 신체 징후에 대한 모니터링을 지원하기 위한 간-관련 실험실 검사가 포함된다. 안전성 데이터의 진행 중인 연구-수준 모니터링을 수행할 것이다. 맹검해제된 안전성 데이터를 검토하기 위한 중간 분석도 또한 행할 것이다.
- [0699] 연구 KFAJ는 적어도 중등의 활성 SLE를 갖는 성인 연구 참여자에서 레즈페갈데스류킨의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조, 병행-그룹 2상 연구이다. 연구는 3개의 필수 연구 기간 및 선택적인 사전 스크리닝 기간을 갖는다. 선택적인 사전 스크리닝 기간: 연구 참여자는 방문 2에서의 무작위 배정에 적격하기 위하여 방문 1에서 양성 항핵, 항-dsDNA 및/또는 항-Sm 항체를 가져야 한다. 선택적인 사전 스크리닝 방문(방문 601)은 완전한 스크리닝 활동을 개시하기 전에 예비 참여자의 항핵 항체(ANA), 항-dsDNA 및 항-Sm 항체 상태의 중앙 실험실 평가를 선택한 시험자를 위해 의도된다. 선택된 경우, ANA, 항-dsDNA 및 항-Sm 항체 상태의 사전 스크리닝 결정이 적절한 사전 동의서(ICF)에서 기재될 것이다. 사전 스크리닝 활동에 대한 사전 동의를 취득할 것이며, 참여자 식별 번호를 지정하고, 특정 실험실 검사를 위한 샘플을 취득할 것이다. 선택적인 사전 스크리닝 방문을 참여자마다 2회 (이상) 반복할 수 있으며, 방문 사이에 최소 4주를 갖는다. 주의: 선택적인 사전 스크리닝이 선택되는 경우, 방문 1에서 행한 스크리닝 절차의 부분으로서 ANA, dsDNA 및 항-Sm 항체에 대한 중앙 실험실 검사가 여전히 필요하다. 방문 1에서 음성 결과를 갖는 참여자는 사전 스크리닝에서의

양성 값에도 불구하고, 등록에 적격하지 않을 것이다. 참여자는 그 또는 그녀가 SoA에 나타난 마지막 방문 또는 마지막 예정된 절차를 포함하는 모든 필요한 연구 기간을 완료한 경우, 연구를 완료한 것으로 간주된다. "연구의 마지막"은 전세계적인 연구의 마지막 참여자에 대한 SoA에서의 마지막 방문 또는 마지막 예정된 절차의 날짜로서 정의된다.

[0700] 활동 일정(SoA)

연구 JIP-MC-KFAJ의 사전 스크리닝 및 스크리닝 기간			
허용 가능한 방문 범위 내에서 모든 활동이 완료되는 한, 방문 1 절차를 1일 넘게 행할 수 있다.			
	사전스크리닝 (선택적)	스크리닝 (필수)	코멘트
방문 번호	V601	V1	
무작위 배정으로부터의 주		-5	
연구 일		—	
방문 간격 범위(일)		-35 내지 -3	
공복 방문			이 기간에는 공복 부제
사전 동의(사전 스크리닝만을 위함)	X		ANA, 항-dsDNA 및/또는 항-Sm의 중앙 사전 스크리닝은 사전 스크리닝 ICF에 서명한 후에 허용되며, 참여자가 주요 KFAJ ICF에 서명하기 전에 수행될 수 있다.
사전 동의(연구 KFAJ를 위함)		X	KFAJ ICF는 임의의 필수 프로토콜-특정 검사 또는 필수 절차를 수행하기 전에 서명되어야 한다.
포함 및 제외 기준, 검토 및 확인		X	참여자 적격성은 무작위 배정 전에 적격성 검토 위원회에 의해 검토되고 확인되어야 한다.
인구통계	X	X	방문 601에서 이미 수집되지 않은 경우에만 방문 1에서 수집한다.
관련 수술 이력을 포함하는 기존의 질환 및 병력		X	
사전 명시된 병력(적응증 및 관심 이력)		X	

[0701]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 사전 스크리닝 및 스크리닝 기간 허용 가능한 방문 범위 내에서 모든 활동이 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다.			
	사전스크리닝 (선택적)	스크리닝 (필수)	코멘트
방문 번호	V601	V1	
무작위 배정으로부터의 주		-5	
연구 일		—	
방문 간격 범위(일)		-35 내지 -3	
공복 방문			이 기간에는 공복 부제
적응증에 대한 선행 치료		X	하기를 포함함: 1) 현재는 중단된, 지난 10 년 내의 SLE 를 위한 (승인된 또는 임상시험용) 임의의 선행 항말라리아 또는 면역억제 요법, 2) 현재는 중단된, 지난 24 주 내의 면역학적 질병을 위한 임의의 선행 생물제제 또는 약제, 및 3) 현재는 중단된, 지난 24 주 내의 임의의 선행 코르티코스테로이드.
병용 약제		X	
이상 사례(AE)		X	KFAJ ICF 에 서명한 경우 AE 수집을 시작한다. AESI 에 있어서, 추가의 데이터를 수집한다.
물 질 사용(알코올, 카페인, 담배 사용)		X	
신체 평가			
활력 징후		X	혈압, 체온, 맥박수. 참여자가 적어도 5 분 동안 앉아 있는 후에 활력 징후를 측정해야 한다.
신체 검사		X	완전한 신체 검사는 골반, 직장 및 유방 검사를 제외할 것이며, 말초 림프절을 포함하는 결핵(TB)의 징후 및 증상에 대한 평가를 포함할 것이다. SLE 증상 신체 평가를 전자 태블릿에 캡처한다.
12-유도 ECG (지역)		X	

[0702]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 사전 스크리닝 및 스크리닝 기간 허용 가능한 방문 범위 내에서 모든 활동이 완료되는 한, 방문 1 절차를 1일 넘게 행할 수 있다.			
	사전스크리닝 (선택적)	스크리닝 (필수)	코멘트
방문 번호	V601	V1	
무작위 배정으로부터의 주		-5	
연구 일		—	
방문 간격 범위(일)		-35 내지 -3	
공복 방문			이 기간에는 공복 부재
흉부 x-선(후면- 전면)(지역)		X	방사선 전문의 또는 폐전문의에 의해 해석되고 보고됨. 스크리닝 전 3 개월 내에 수행되는 경우 및 자격을 갖춘 방사선 사진 또는 동등한 영상화 연구 및/또는 공식적인 보고서가 시험자의 검토를 위해 이용 가능한 경우, 스크리닝 시에 수행되지 않는다. 측면도 또한 촬영할 수 있다.
환자-보고 결과(전자)			
중증도의 환자의 전반적 인상 - 7 일(루푸스)		X	설문지는 루푸스 증상 중증도에 관한 것이다.
PROMIS SF 피로 7a		X	
임상의-실시 설문지(전자)			
SLEDAI-2K		X	전자 태블릿 디바이스를 통해 수집됨.
28 개 압통 및 부종 관절 개수		X	전자 태블릿 디바이스를 통해 수집됨.
임상의-실시 설문지(지면)			
C-SSRS 스크리닝/기준선		X	생각 및 행동 범주의 평가만을 위해 조정됨.
자해 보충 서식		X	
자해 추적관찰 서식		X	지침에 따라 자해 보충 서식에 의해 촉발되는 경우에 필요함.
실험실 검사 및 샘플 수집			
혈액학		X	
입상 화학		X	

[0703]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 사전 스크리닝 및 스크리닝 기간 허용 가능한 방문 범위 내에서 모든 활동이 완료되는 한, 방문 1 절차를 1일 넘게 행할 수 있다.			
	사전스크리 닝 (선택적)	스크리닝 (필수)	코멘트
방문 번호	V601	V1	
무작위 배정으로부터의 주		-5	
연구 일		—	
방문 간격 범위(일)		-35 내지 -3	
공복 방문			이 기간에는 공복 부재
소변 중 단백질, 소변 크레아티닌 및 소변 단백질/소변 크레아티닌 비(계산)		X	
소변검사		X	
추정 사구체 여과율(eGFR)		X	신장 질병 식이 변경(MDRD) 방법을 사용하여 계산됨.
혈청 임신		X	오직 가임 여성 및 난관 결찰술의 이력이 있는 여성만. 중앙 실험실.
난포-자극 호르몬(FSH)		X	“폐경 상태”를 확인하기 위해서만 필요함
결핵(TB) 검사		X	투베르쿨린 피부 검사(TST)를 가졌던 참여자는 이들의 검사 결과 판독을 위한 배치 48 내지 72 시간 후에 복귀할 것이다. 샘플을 검사 유형에 기초하여 중앙 또는 지역 실험실로 보낼 수 있다. 지역 실험실은 현지 규정에 적격해야 한다.
HIV 스크리닝 검사		X	
C 형 간염 바이러스(HCV) 스크리닝 검사		X	HCV RNA 를 측정하여, 양성 C 형 간염 항체를 확인할 것이다.
B 형 간염 바이러스(HBV) 스크리닝 검사		X	HBsAg 및 항-HBc 에 대한 검사 포함.
HBV DNA		X	스크리닝 시에 항-HBc 에 대하여 양성인 참여자에 대해서만.
총 면역글로불린(IgG)		X	

[0704]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 사전 스크리닝 및 스크리닝 기간 허용 가능한 방문 범위 내에서 모든 활동이 완료되는 한, 방문 1 절차를 1일 넘게 행할 수 있다.			
	사전스크리 닝 (선택적)	스크리닝 (필수)	코멘트
방문 번호	V601	V1	
무작위 배정으로부터의 주		-5	
연구 일		—	
방문 간격 범위(일)		-35 내지 -3	
공복 방문			이 기간에는 공복 부재
항핵 항체(ANA)	X	X	
항-이중 가닥 DNA(항- dsDNA)	X	X	
항-Smith 항체(항-Sm)	X	X	

약어: AESI = 특히 관심 있는 이상 사례; ANA = 항핵 항체; 항-dsDNA = 항-이중 가닥 DNA;
항-HBc = B 형 간염 코어 항원에 대한 항체; 항-Sm = 항-Smith 항체; C-SSRS = 컬럼비아-자살
심각성 평가 척도; DNA = 데옥시리보핵산; ECG = 심전도; HBsAg = B 형 간염 표면 항원; HIV
= 인간 면역결핍 바이러스; ICF = 사전 동의서; RNA = 리보핵산; PROMIS = 환자-보고 결과
측정 정보 시스템; SF = 요약형; SLE = 전신홍반루푸스; SLEDAI-2K = 전신홍반루푸스 질병
활성 지수 2000; V = 방문.

[0705]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 초기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
포함 및 제외 기준, 및 검토 및 확인	X															참여자 적격성은 무작위 배정 전에 적격성 검토 위원회에 의해 검토되고 확인되어 야 한다.
비용 약제	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
이상사 례(AE)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	AESI 에 있어서, 추가 데이터를 수집한다.
신체 평가																
신장	X															신발 없이
체중	X			X		X		X		X		X		X	X	

[0706]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 초기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
활력 징후	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	혈압, 체온, 맥박수. 참여자 적어도 5 분 동안 앉아 있을 후에 활력 징후를 측정해야 한다.
주사 부위 평가	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	맹검 현장 직원이 참여자 를 관찰 하기 전 에 독립 적인 주 사 부위 평가자 에 의해 수행된 다.

[0707]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X		X				X		
증상- 중심 신체 검사				X		X		X		X		X		X	X	SLE 증상 신체 평가는 전자 태블릿에 캡처된다
12-유도 ECG (지역)								X						X	X	
환자-보고 결과(전자)																
FACIT 피로	X													X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다
변화의 환자 전반적 인상 - 루푸스 -5 점 비전								X						X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다

[0708]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
변화의 환자 전반적 인상 - 피로 - 5 점 비전								X						X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다 .
증증도 의 환자 전반적 인상 - 7 일(루 푸스)	X			X		X		X		X		X		X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다 . 설문지는 은 루푸스 증상 증증도에 관한 것이다.
증증도 의 환자 전반적 인상 - 7 일(피 로)	X			X		X		X		X		X		X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다 . 설문지는 은 피로 증증도에 관한 것이다.

[0709]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
PROMIS SF 피로 7a	X			X		X		X		X		X		X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다
QIDS- SR16	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다
SF-36v2 급성	X							X						X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다
최악의 관절 통증 NRS	X			X		X		X		X		X		X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다
최악의 통증 NRS	X			X		X		X		X		X		X	X	임의의 임상 평가 전에 실시한다
임상의-실시 설문지(전자)																

[0710]

연구 JIP-MC-KFAJ의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
BILAG 2004	X			X		X		X		X		X		X	X	전자 태블릿 디바이스 를 통해 수집됨.
CLASI	X			X		X		X		X		X		X	X	전자 태블릿 디바이스 를 통해 수집됨.
질병 활성의 의사의 전반적 평가(PG A) – VAS	X			X		X		X		X		X		X	X	전자 태블릿 디바이스 를 통해 수집됨.
SLEDAI 급성악 화 지수	X			X		X		X		X		X		X	X	전자 태블릿 디바이스 를 통해 수집됨.
SLEDAI -2K	X			X		X		X		X		X		X	X	전자 태블릿 디바이스 를 통해 수집됨.
SLICC/ ACR 손상 지수	X													X	X	전자 태블릿 디바이스 를 통해 수집됨.

[0711]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V1 1	V1 2	V1 3	V1 4	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
28 개 압통 및 부종 관절 개수	X			X		X		X		X		X		X	X	전자 테블릿 디바이스 를 통해 수집됨.
임상의-실시 설문지(지면)																
마지막방 문 이후 C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	생각 및 행동 범주의 평가만을 위해 조정됨.
자해 보충 서식	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
자해 추적 관찰 서식	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	지침에 따라 자해 보충 서식에 의해 촉발되는 경우에 필요함.
실험실 검사 및 샘플 수집																
혈액학	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	

[0712]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V1 1	V1 2	V1 3	V1 4	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
임상 화학	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	

[0713]

지질 패널	X						X						X	X	공복 지질 패널을 위하여, 참여자는 방문 전에 12 시간 동안 물을 제한 하는 것도 먹거나 마시지 않아야 한다. ETV 에 서 공복은 필요하지 않다. 환자가 비공복 상태로 이들 방문에 참석하는 경우, 샘플을 여전히 수집해야 한다. 이는 프로토콜 위반으로 간주되지 않을 것이다.
소변검 사	X			X		X	X		X		X		X	X	
소변 총 단백질, 소변 크레아 티닌 및 소변 단백질/ 소변	X			X		X	X		X		X		X	X	

[0714]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 치료 기간																	
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																	
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V1 1	V1 2	V1 3	V1 4	V15	ET V	코멘트	
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	1 0 7	12	14	16	18	20	22	24	—		
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—		
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	± 3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—		
공복 방문	X							X						X			
크레아 티닌 비(계산)																	
소변 임신(지 역)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	오직 가임 여성 및 난관 절찰술의 이력이 있는 여성만.	
HBV DNA								X						X	X	스크리닝 시에 항- HBc 에 대하여 양성인 참여자 에 대해서만 .	
총 면역글 로불린(IgG, IgA, IgM)	X			X				X						X	X		
항해 항체(A NA)								X						X	X		

[0715]

연구 J1P-MC-KFAJ 의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
항-이중 가닥 DNA(항- dsDNA)	X			X		X		X		X		X		X	X	
자가항 체(항- Sm, 항- RNP, 항- SSA/Ro, 항- SSB/La)	X							X						X	X	
항인지 질 항체	X							X						X	X	
보체(C3 및 C4)	X			X		X		X		X		X		X	X	
림프구 하위세 트	X		X											X	X	검정 요건을 만족하는 혈지에서 만 수행할 것이다.

[0716]

연구 JIP-MC-KFAJ 의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV 에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V1 1	V1 2	V1 3	V1 4	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	1 0	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	7 1	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	± 3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
약동학(PK) 샘플	X	X	X	X		X		X						X	X	투여가 예정된 경우, 투여 전에 샘플을 수집한다 . 전신 과민 반응 후 가능한 한 빨리 추가 의 샘플을 수집한다 .
면역원 성(ADA) 샘플	X		X	X		X		X						X	X	투여가 예정된 경우, 투여 전에 샘플을 수집한다 . 전신 과민 반응 후 가능한 한 빨리 추가 의 샘플을 수집한다 .

[0717]

연구 JIP-MC-KFAJ의 치료 기간																
치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 종료에 대하여, 이 표에서 ETV에 대해 열거된 활동을 참조한다.																
방문 번호	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ET V	코멘트
무작위 배정으 로부터 의 주	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
연구 일	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
방문 간격 범위(일)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
공복 방문	X							X						X		
약물유 전학 샘플	X															DNA 약물유전학 을 위한 샘플은 명시된 방문 사에 또는 그 후에 수득될 수 있다.
탐색적 바이오 마커 샘플	X			X				X						X	X	
무작위 배정 및 투여																
무작위배 정	X															
투여	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			V3 또는 V15에는 투여 부재

약어: ACR = 미국류마티스학회; ADA = 항-약물 항체; AESI = 특히 관심 있는 이상 사례; 항-dsDNA = 항-이중 가닥 DNA; 항-HBc = B 형 간염 코어 항원에 대한 항체; 항-RNP = 항-리보핵단백질; 항-Sm = 항-Smith 항체; 항-SSA/Ro = 항-쇼그렌-증후군-관련 항원 A(항-Ro로도 지칭됨); 항-SSB/La = La 단백질로도 알려져 있는 항-쇼그렌 증후군 B 형 항원(SSB); BILAG = 영국 제도 루푸스 평가 그룹; CLASI = 피부 홍반 루푸스 질병 면적 및 중증도 지수; C-SSRS = 컬럼비아-자살 심각성 평가 척도; DNA = 테옥시리보핵산; ECG = 심전도; ETV = 조기 종료 방문; FACIT-피로 = 만성 질병 요법의 기능 평가-피로; HBV = B 형 간염 바이러스; IL = 인터루킨; NRS = 수치 평가 척도; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; QIDS-SR16 = 16-항목 간이우울증상평가척도-자가보고형; SF = 요약형; SF-36v2 = 의학 결과 요약형 36-항목 건강 설문 버전 2; SLE = 전신홍반루푸스; SLEDAI-2K = 전신홍반루푸스 질병 활성 지수 2000; SLICC = 전신홍반루푸스 국제 협력 클리닉; V = 방문; VAS = 시각 상사 척도.

[0718]

연구 JIP-MC-KFAJ의 치료 후 추적관찰 기간			
방문 802는 스크리닝 시에 항-HBc에 대해 양성이었던 무작위 배정된 참여자만을 위한 것이다. 모든 다른 참여자는 V801에 연구를 완료할 것이다.			
방문 번호	V801	V802	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	30 또는 ETV + 6	38 또는 ETV + 14	
연구 일	211	267	
방문 간격 범위(일)	±7	±7	
공복 방문			이 기간에 공복 부재.
비용 약제	X	X	
이상 사례(AE)	X	X	AESI에 있어서, 추가의 데이터를 수집한다.
신체 평가			
체중	X		
활력 징후	X	X	혈압, 체온, 맥박수. 참여자가 적어도 5분 동안 앉아 있는 후에 활력 징후를 측정해야 한다.
주사 부위 평가	X		맹검 현지 직원이 참여자를 관찰하기 전에 독립적인 주사 부위 평가자에 의해 수행된다.
증상-중심 신체 검사	X	X	.
임상의-실시 설문지(지면)			
마지막 방문 이후 C-SSRS	X	X	생각 및 행동 범주의 평가만을 위해 조정됨.
자해 보충 서식	X	X	
자해 추적관찰 서식	X	X	지침에 따라 자해 보충 서식에 의해 촉발되는 경우에 필요함.
실험실 검사 및 샘플 수집			
혈액학	X	X	
임상 화학	X	X	
소변검사	X		
소변 임신(지역)	X	X	오직 가입 여성 및 난관 결찰술의 이력이 있는 여성만.
HBV DNA 검사		X	스크리닝 시에 항-HBc에 대하여 양성인 참여자에 대해서만.
약동학(PK) 샘플	X		
면역원성(ADA) 샘플	X		

약어: ADA = 항-약물 항체; AESI = 특히 관심 있는 이상 사례; 항-HBc = B 형 간염 코어 항원에 대한 항체; C-SSRS = 컬럼비아-자살 심각성 평가 척도; DNA = 데옥시리보핵산; ETV = 조기 종료 방문; HBV = B 형 간염 바이러스; V = 방문.

[0719]

연구 설계를 위한 과학적 근거:

[0720]

일차 평가변수로서의 SLEDAI-4 반응:

[0721]

일차 평가변수는 제24주에 SLEDAI-4 반응을 달성하는 참여자의 비이다. 일차 평가변수 척도를 위한 SLEDAI-4의 선택은 유사한 환자 집단에서 2200명 초과와 환자를 수반하는 2건의 최근의 SLE 3상 연구로부터의 분석에 기초 하였다(문헌[Isenberg et al. 2016]; 문헌[Merrill et al. 2016]). 분석의 목적은 전신홍반루푸스 반응 지수-5(SRI-5)를 갖는 반응자 상태의 달성에 가장 기여하는 임상 징후 및 증상을 특성화한 다음, 이 정보를 사용하여 임상적으로 관련 있는 평가변수를 갖는 더욱 효율적인 연구를 설계하는 것이었다(문헌[Kalunian et al. 2018]). 2건의 최근의 연구의 일차 평가변수는 영국 제도 루푸스 평가 그룹(BILAG) 점수 또는 질병 활성의 의사의 전반 적 평가(PGA)의 악화 없이, SLEDAI의 5점 감소를 필요로 하였다. 분석에 의해, 1% 미만의 연구 참여자가 SLEDAI의 5점 이상의 감소를 달성한 후에 BILAG 또는 PGA 악화로 인하여 SRI-5에 실패하였음이 관찰되었다. 이들 데이터는 임상 반응의 주요 추진요인으로서 SLEDAI에 집중하는 근거를 제공한다. SLEDAI의 4점 감소는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되며, SLEDAI-4의 일차 평가변수를 위한 기반의 역할을 한다(문헌[Gladman et al. 2000]).

[0723]

적어도 중등의 활성 SLE 환자는 면역조절 특성을 갖는 신규한 임상시험용 의약품을 위한 적절한 연구 집단이다. 연구 진입 기준은 스크리닝 동안 6 이상 및 연구 약물의 투여 전 무작위 배정 시의 임상 특징에 있어서 4 이상의 전신홍반루푸스 질병 활성 지수(SLEDAI)에 의해 정의된 바와 같이 적어도 중등의 활성 SLE를 갖는 일반적인 환자 집단을 대표하는 환자의 등록을 가능하게 할 것이다. 이 SLEDAI 컷오프는 SLE의 다른 2상 연구에서 사용된

바 있다(문헌[van Vollenhoven et al. 2018]; 문헌[Wallace et al. 2018]).

- [0724] 이중-맹검, 위약-대조 설계는 참여자 평가 및 시험자 평가 둘 모두에 대하여 편향을 제한하며, 활성 약물의 효과의 더 명확한 해석을 가능하게 한다. 다수의 활성 용량 수준은 넓은 용량 범위에 걸친 안전성 및 효능의 평가를 가능하게 하여, 장래의 연구를 위해 용량 선택을 안내하기 위한 정보를 제공할 것이다. 제24주 시점에서의 효능의 척도의 평가는 SLE를 위한 다른 개입의 개념 입증 연구를 위한 주요 평가변수에서의 치료 기간과 일치한다(문헌[Furie et al. 2017]; 문헌[van Vollenhoven et al. 2018]; 문헌[Wallace et al. 2018]). 더 긴 연구에서, 제24주 SLE 효능 결과는 등록 연구를 위해 전형적으로 사용되는 시점인 제52주에 관찰된 것과 유사하다(문헌[Furie et al. 2011]; 문헌[Navarra et al. 2011]; 문헌[Isenberg et al. 2016]; 문헌[Merrill et al. 2016]). 저용량 IL-2 제형의 오픈-라벨 SLE 연구에서 24주보다 더 조기에 임상적으로 의미 있는 효과가 관찰되었으며(문헌[He et al. 2016][rhIL-2Ser125]; 문헌[Rosenzweig et al. 2019][알데스류킨 및 ILT-101]), 이에 의해, 레즈페갈데스류킨의 메커니즘과 유사한 작용 메커니즘을 통해 작용하는 것으로 가정된다.
- [0725] 연구 집단: 프로토콜 유보 또는 면제로도 알려져 있는 동원 및 등록 기준에 대한 프로토콜 위반의 장래의 승인은 허용되지 않는다. 잠재적인 참여자가 모든 적격성 기준을 만족하는 것을 확인하기 위해 모든 스크리닝 평가를 완료하고 검토해야 한다. 참여자 적격성은 무작위 배정 전에 적격성 검토 위원회에 의해 검토되고 확인될 것이다. 시험자는 스크리닝된 모든 참여자의 상세사항을 기록하기 위해, 그리고 적용 가능한 대로 적격성을 확인하거나 스크리닝 실패에 대한 이유를 기록하기 위해 스크리닝 로그를 유지할 것이다.
- [0726] 포함 기준: 하기의 포함 기준을 모두 만족하는 경우에만 환자가 연구에 포함될 것이다:
- [0727] 사전 동의
- [0728] [1] ICF 및 이 프로토콜에 열거된 요건 및 제한사항의 준수를 포함하는 서명된 사전 동의를 제공할 수 있음.
- [0729] 참여자 특징
- [0730] [2] 스크리닝(방문 1) 시에 18세 내지 65세(18세 및 65세 포함)의 남성 또는 여성 환자임.
- [0731] SLE-관련 포함 기준
- [0732] [3] 스크리닝 방문(방문 1) 적어도 24주 전에 SLE의 임상 진단을 받은 바 있음.
- [0733] [4] 무작위 배정 전에 1982 ACR의 1997년 업데이트(문헌[Tan et al. 1982]; 문헌[Hochberg 1997])에 따라 전신 홍반루푸스의 분류에 대한 11개의 개정 기준 중 적어도 4개를 만족하였음이 문서화됨.
- [0734] [5] 중앙 실험실에 의해 평가된 대로 스크리닝(방문 1)에서 양성 ANA(1:80 이상의 역가) 및/또는 양성 항-dsDNA 및/또는 양성 항-Sm 항체 검사를 받음.
- [0735] 주의: 이 기준은 방문 601에서 수집한 사전 스크리닝 샘플이 아닌, 방문 1에서 수집한 샘플에서 평가해야 한다. 스크리닝 기간 동안의 ANA, 항-dsDNA 및/또는 항-Sm에 대한 반복 시험에 대하여, 섹션 5.4.1을 참조한다.
- [0736] [6] 스크리닝(방문 1) 시에 6 이상의 SLEDAI-2K 점수 및 무작위 배정(방문 2) 시에 4 이상의 임상 SLEDAI-2K 점수를 가짐.
- [0737] [7] 스크리닝 및 무작위 배정 시에 SLEDAI-2K에 의해 정의된 활성 관절염 및/또는 활성 발진을 가짐.
- [0738] 제외 기준
- [0739] 하기의 기준 중 어느 하나를 만족하는 경우, 환자를 연구로부터 제외할 것이다:
- [0740] 코르티코스테로이드 사용
- [0741] [8] 현재 하루에 20 mg 초과 용량(또는 당량)의 프레드니손의 경구 코르티코스테로이드를 받고 있거나, 무작위 배정(방문 2) 전 2주 내에 코르티코스테로이드의 용량을 조정한 바 있음.
- [0742] [9] 무작위 배정(방문 2) 전 8주 내에 안정한 용량의 클래스 VI(데소나이드와 같은 약한 것) 또는 클래스 VII(하이드로코르티손과 같은 최소의 효력) 이외의 국소 코르티코스테로이드를 받은 바 있음.
- [0743] [10] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 비경구(즉, 정맥내 또는 근육내) 코르티코스테로이드를 받았거나, 연구 동안 비경구 코르티코스테로이드가 필요할 것으로 예상됨.
- [0744] 기타 선행 또는 병용 요법

- [0745] [11] 무작위배정(방문 2) 전 2주 내에 SLE의 징후 및 증상의 치료를 위해 의도된 NSAID를 사용한 치료를 시작하거나 이의 투여량을 조정한 바 있음.
- [0746] [12] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 항말라리아제(예컨대, 하이드록시클로로퀸, 클로로퀸 또는 퀴나크린)를 사용한 치료를 시작하거나, 이의 투여량을 조정한 바 있거나; 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 단일 초과항말라리아제를 받은 바 있음.
- [0747] [13] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 면역억제제(예컨대 메토트렉세이트, 아자티오프린, 마이코페놀레이트 모페틸 또는 미조리빈)를 사용한 치료를 시작하거나 이의 투여량을 조정한 바 있거나; 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 단일 초과항면역억제제를 받은 바 있음.
- [0748] [14] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 경구 칼시뉴린 억제제, 예컨대 사이클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스 또는 보클로스포린을 받은 바 있음.
- [0749] [15] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 바리시티닙, 토파시티닙 및 유파시티닙을 포함하지만 이에 한정되지 않는 경구 야누스 키나제(JAK) 억제제를 받은 바 있음.
- [0750] [16] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 사이클로포스파미드(또는 임의의 다른 세포독성제)를 받은 바 있음.
- [0751] [17] 스크리닝 전 명시된 주수 내에 생물 요법을 받은 바 있음:
- [0752] [17a] 무작위 배정(방문 2) 전 24주 내에 리툭시맙 또는 우스테키누맙,
- [0753] [17b] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 항사이토카인 또는 수용체 차단제(에타너셉트, 인플릭시맙, 세르톨리주맙, 아달리무맙, 골리무맙, 토실리주맙, 아나킨라, 익세키주맙, 세쿠키누맙, 벨리무맙, 아바타셉트)를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다른 생물 요법.
- [0754] [18] 무작위 배정(방문 2) 전 24주 내에 정맥내 Ig를 받은 바 있음.
- [0755] [19] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 혈장분리만출술을 받은 바 있음.
- [0756] [20] 스크리닝(방문 1)으로부터 12주 내에 임의의 생백신(즉, 생약독화)을 받거나, 연구 동안 생백신을 받을 의향이 있거나, 이 연구에서 치료 완료로부터 8주 내에 이러한 백신을 받을 계획이 있음.
- [0757] [21] 스크리닝(방문 1)으로부터 12개월 내에 박테리아 칼메트-게랭(BCG) 백신접종 또는 치료를 받았거나, 연구 과정 동안 BCG로의 백신접종을 받을 의향이 있거나, 이 연구에서 치료 완료로부터 8주 내에 이러한 백신접종을 받을 계획이 있음.
- [0758] [22] 지난 30일 내에 임상시험용 의약품과 관련된 임상 연구에 참여한 바 있음. 이전의 임상시험용 의약품이 긴 반감기를 갖는 경우, 연구 KFAJ의 무작위 배정 방문(방문 2) 전에 적어도 5번의 반감기 또는 30일(어느 것이든 더 긴 기간)이 지나야 함.
- [0759] [23] 알데스류킨을 사용한 치료 또는 다른 IL-2-관련 치료를 받은 바 있음.
- [0760] 현재의 또는 과거의 감염
- [0761] [24] 현재 또는 최근의 급성 활성 감염. 스크리닝(방문 1) 전 적어도 30일 동안 그리고 무작위 배정(방문 2)의 시간까지, 참여자는 확인된 또는 의심되는 감염의 증상 또는 징후를 갖지 않아야 하며, 임의의 적절한 항-감염 치료를 완료해야 한다.
- [0762] [25] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 하기의 유형의 감염 중 어느 하나를 가진 바 있음:
- [0763] 심각한(입원 및/또는 정맥내 또는 동등한 경구 항생제 치료가 필요함),
- [0764] 기회(문헌[Winthrop et al. 2015]에 정의된 바와 같음),
- [0765] 만성(6주 이상의 증상, 징후 및/또는 치료의 기간),
- [0766] 재발(단순 포진, 대상 포진, 재발성 봉와직염, 만성 골수염을 포함하지만 이에 한정되지 않음).
- [0767] [26] 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 가짐.
- [0768] [27] B형 간염 바이러스(HBV DNA)로의 현재의 감염을 가짐(즉, B형 간염 표면 항원[HBsAg]에 대하여 양성 및/또는 HBV DNA에 대하여 PCR 양성).

- [0769] [28] C형 간염 바이러스로의 현재의 감염을 가짐(즉, HCV RNA에 대하여 양성).
- [0770] [29] 활성 결핵(TB)의 현재의 또는 지난 이력을 가짐.
- [0771] [30] 이러한 치료가 진행 중이 아닌 한, 세계보건기구(WHO) 및/또는 미국 질병 통제 예방 센터(United States Centers for Disease Control and Prevention)에 의해 정의된 바와 같은 적절한 요법의 완전한 과정으로 치료되지 않은 잠복 TB 감염(LTBI)이 있거나 있었음.
- [0772] 다른 현재 또는 과거의 의학적 질환
- [0773] [31] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 임상적으로 및/또는 300 mg/mmol 초과 소변 단백질/크레아티닌 비(3 g/일 초과 대략적인 단백뇨 추정치) 또는 적혈구 원주(들)가 있는 활성 요침전물, 또는 루푸스 신장염(국제 신장학회 분류 기준에 따른 클래스 III, IV, V 또는 VI)의 조직학적 증거에 의해 정의된 중증 활성 루푸스 신장염을 가짐.
- [0774] [32] 무작위 배정(방문 2) 전 24주 내에 무균수막염, 뇌혈관염, 탈수초 증후군, 척수병증, 급성 혼돈 상태, 정신병, 급성 염증성 탈수초 다발신경근병증, 뇌신경병증, 신경총병증, 간질지속증 또는 소뇌 실조증을 포함한 활성 중증 중추신경계 루푸스를 가짐.
- [0775] [33] 시험자의 의견으로, 이 연구의 목적을 위해 SLE 활성을 적절하게 평가하기 어렵게 만들 활성 섬유근통을 가짐.
- [0776] [34] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 SLE 이외의 전신 염증 질환, 예컨대, 비제한적으로, 류마티스 관절염, 소아 만성 관절염, 척추관절병증, 크론병, 궤양성 대장염 또는 건선성 관절염에 대해 치료받았거나, 활동성 발생을 가졌음.
- [0777] [35] 무작위 배정 전 24주 내에 혈전증 사례를 경험하거나, 항응고제를 복용 중이며, 시험자의 의견으로, 과도고 위험의 관리에 관하여 잘 조절되지 않음.
- [0778] [36] 스크리닝 전 12개월 내에 하기 중 임의의 것을 경험함: 심근경색, 불안정 허혈성 심장병, 뇌졸중 또는 뉴욕심장협회 IV기 심부전.
- [0779] [37] 임상적으로 유의미하거나 조절되지 않는 심혈관 질환(예를 들어, 고혈압, 협심증, 울혈성 심부전); 내분비 장애(예를 들어, 당뇨병, 갑상선 기능이상); 또는 호흡기, 간, 신장, 위장, 혈액학 또는 신경정신과 장애; 또는 시험자의 의견으로, 임상시험용 의약품을 취하는 경우 참여자에게 허용 가능하지 않은 위험을 초래하거나, 연구 데이터의 해석을 방해할 수 있는 임의의 다른 심각하고/하거나 불안정한 질병의 이력을 가짐.
- [0780] [38] 시험관의 판단으로, 적극적으로 자살 충동을 느끼고, 이에 따라 상당한 자살 위험이 있는 것으로 간주됨.
- [0781] [39] 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)의 "자살 생각" 부분에서 질문 4 또는 질문 5에 "예"로 답하거나,
- [0782] C-SSRS의 "자살 행동" 부분에서 자살-관련 행동 중 임의의 것에 "예"로 답하고, 무작위 배정(방문 2) 전 4주 내에 생각 또는 행동이 발생함.
- [0783] [40] 림프증식성 질병의 이력을 갖거나; (주로 SLE로 인한 경우 외의) 림프절증 또는 비장종대를 포함하는 가능한 림프증식성 질병을 시사하는 징후 또는 증상을 갖거나; 활성 일차 또는 재발성 악성 질병을 갖거나; 5년 미만 동안 임상적으로 유의미한 악성종양으로부터 관해됨.
- [0784] 예외:
- [0785] 적어도 3년 동안 재발 또는 전이성 질병의 증거 없이 절제된 자궁경부 상피내 암종을 갖는 참여자는 다른 연구 항목이 만족되는 경우 연구에 참여할 수 있다.
- [0786] 적어도 3년 동안 재발의 증거 없이 완전히 절제된 기저 세포 또는 편평 상피 피부암을 갖는 참여자는 다른 연구 항목이 만족되는 경우 연구에 참여할 수 있다.
- [0787] [41] 무작위 배정(방문 2) 전 12주 내에 임의의 대수술을 받았거나, 연구 동안 조사자의 의견으로, 참여자에게 허용 가능하지 않은 위험을 초래할 수 있는 대수술이 필요할 것임.
- [0788] [42] 임상시험 개입 또는 이의 부형제 중 임의의 것에 대해 알려져 있는 알레르기, 임상적으로 유의미한 다수의 또는 중증 약물 알레르기, 국소 코르티코스테로이드에 대한 불내성 또는 다형 홍반 메이저(erythema multiforme major), 선형 면역글로불린 A(IgA) 피부병, 독성 표피 괴사 또는 박리성 피부염을 포함하지만 이에 한정되지 않

는 중증 치료 후 과민 반응의 이력을 가짐.

[0789]

진단 평가 또는 비정상적인 실험실 값

[0790]

[43] 스크리닝 실험실 검사에서 하기의 구체적인 비정상 중 임의의 것을 가짐:

[0791]

- 정상 상한(ULN)의 2배 초과와 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 또는 아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제(AST)

[0792]

- ULN의 1.5배 이상의 총 빌리루빈 수준(TBL)

[0793]

- 8.5 g/dL 미만(85.0 g/L 미만)의 헤모글로빈

[0794]

- 2500개 세포/ μ L 미만($2.50 \times 10^3/\mu$ L 미만 또는 2.50 GI/L 미만)의 총 백혈구 계수(WBC)

[0795]

- 호산구증가증(3000개 세포/ μ L 초과($3.0 \times 10^3/\mu$ L 초과 또는 3.0 GI/L 초과)의 절대 호산구 계수)

[0796]

- 호중구감소증 - 1000개 세포/ μ L 미만($1.00 \times 10^3/\mu$ L 미만 또는 1.00 GI/L 미만)의 절대 호중구 계수(ANC)

[0797]

- 림프구감소증 - 500개 세포/ μ L 미만($0.50 \times 10^3/\mu$ L 미만 또는 0.50 GI/L 미만)의 절대 림프구 계수(ALC)

[0798]

- 혈소판 감소증 - 50,000개 세포/ μ L 미만($50 \times 10^3/\mu$ L 미만 또는 50 GI/L 미만)의 혈소판

[0799]

- 50 mL/분/1.73 m² 미만의 추정된 사구체 여과율(eGFR)(신장 질병 식이 변경[MDRD])(FDA 2010).

[0800]

[44] 저감마글로불린혈증 또는 565 mg/dL 미만(5.65 g/L 미만)의 스크리닝 면역글로불린 G(IgG) 수준이 알려져 있음.

[0801]

[45] 스크리닝 시에 시험자의 의견으로, 연구에서 참여자의 안전성에 대한 허용 가능하지 않은 위험을 나타내는 다른 비정상 실험실 값을 가짐.

[0802]

[46] 시험자의 의견으로 임상적으로 유의미하고, 연구에서 참여자의 안전성에 대한 허용 가능하지 않은 위험을 나타내는 스크리닝 심전도(ECG) 비정상을 가짐.

[0803]

연구 개입은 연구 프로토콜에 따라 연구 참여자에게 실시될 것으로 의도된 임의의 임상시험 개입, 시판되는 제품, 위약 또는 의료 디바이스로 정의된다.

[0804]

연구 개입:

[0805]

이 연구는 하기에 나타낸 바와 같이, 3가지 용량 수준의 레즈페갈데스류킨 및 위약을 포함한다:

치료 명칭	레즈페갈데스류킨	위약
투여 제형	0.5-mL 바이얼은 0.5 mg 레즈페갈데스류킨을 전달한다	0.9% 염화나트륨
투여량 수준	1800 μ g 900 μ g 300 μ g	해당 없음
투여 경로	피하 주사	피하 주사
투여 지침	2 주마다 투여	2 주마다 투여

[0806]

[0807]

레즈페갈데스류킨 약물 제품은 SC 주사를 위해 바이얼 내의 멸균 용액으로서 제공될 것이다. 약물 제품 바이얼을 임상시험용 의약품(IP)의 계획된 분배 일정에 특정한 적절한 양으로 상자에서 공급할 것이다. 투여 용액은 각 임상 연구 현장에서 맹검 약사(또는 기타 자격을 갖춘 맹검 개인)에 의해 제조되고, SC 투여를 위해 시린지 내로 로딩될 것이다. 투여 용액이 제공된 지침에 따라 제조되는 경우, 레즈페갈데스류킨을 위약과 구별할 수 없을 것이다. 모든 참여자를 시험자 실무 또는 현지 표준 치료에 따라 투여 후 30분 이상 동안 모니터링해야 한다.

[0808]

맹검을 개별 맹검해제 계획에 기재된 바와 같이 연구 수행 내내 유지할 것이다. 치료 그룹으로의 지정을 양방향

웹 응답 시스템(IWRS)을 사용하여 컴퓨터-생성된 무작위 순서에 의해 결정할 것이다. 맹검 치료의 실시 또는 평가의 수행에 관여하는 시험자 및 모든 개인은 연구 과정 내내 각각의 참여자의 지정된 연구 개입에 대해 맹검을 유지할 것이다. 이 맹검을 유지하기 위하여, 달리 관여하지 않은 자(맹검해제된 약사 또는 다른 맹검해제된 자격을 갖춘 개인)가 모든 연구 개입의 제조 및 분배를 담당할 것이다. 맹검 현장 인원은 참여자에게 연구 개입을 실시할 것이다. 제1 용량 후 및 임의의 맹검 연구 활동 전 모든 방문 시에, 다른 연구 절차에 관여하지 않은 독립적인 주사 부위 반응(ISR) 평가자가 ISR의 존재에 대하여 각 참여자를 평가할 것이다. 참여자가 ISR의 증상을 나타내는 경우, ISR 평가자는 영향받은 부위를 검사하고, 전자 증례 기록 서식(eCRF)에 정보를 기록할 것이다. ISR이 존재하든지, 그렇지 않든지, ISR 평가자는 참가자가 그의 또는 그녀의 마지막 용량을 받은 해부학적 부위를 덮기 위해 봉대(또는 유사한 재료)를 사용할 것이다. 이 부위를 덮는 목적은 분자에 대한 ISR의 알려진 빈도를 고려하여, 맹검 연구 인원이 다른 연구 평가를 수행할 때 편향을 최소화하기 위한 것이다.

- [0809] 참여자는 연구 현장에서 의료 감독 하에 참여자 또는 지정자로부터 바로 연구 개입을 받을 것이다. 진료소에서 투여되는 각 용량의 날짜 및 시간을 근거 문서에 기록하고, eCRF에 기록할 것이다. 처방된 투여 계획으로부터의 편차를 eCRF에 기록해야 한다.
- [0810] 일차 및 이차 효능 평가변수는 하기의 섹션에 기재되어 있다. 자가-보고 설문지는 설문지가 해당 지역의 모국어로 번역되고 언어적으로 검증된 국가에서 실시될 것이다. 참여자의 자가-평가인 임의의 결과 측정을 임의의 임상 검사를 수행하기 전에 작성해야 한다. 모든 환자-보고 및 임상-보고 효능 평가를 현장 방문 시에 수거된 전자 태블릿에서 캡처할 것이다.
- [0811] 일차 효능 결과 척도: SLEDAI-4:
- [0812] 일차 효능 평가변수는 제24주에 SLEDAI-4 반응을 달성하는 참여자의 비이다. SLEDAI-5 4 반응은 기준선으로부터 전신홍반루푸스 질병 활성 지수 2000(SLEDAI-2K) 점수의 4점 이상의 감소로 정의된다. SLEDAI-4 반응자로 간주되기 위하여, 참여자는 24주 치료 기간을 완료하고, 병용 약제 규칙을 준수해야 한다.
- [0813] 이차 효능 결과 척도:
- [0814] 영국 제도 루푸스 평가 그룹(BILAG)-기반의 복합 루푸스 평가(BICLA)
- [0815] BILAG-기반의 복합 루푸스 평가(BICLA)는 SLE에서 질병 활성을 평가하기 위해 사용되는 복합 지수이다. BICLA 반응은 하기와 같이 정의된다:
- [0816] - 모든 기준선 BILAG-2004 A에서 B 또는 C 또는 D로의; 및 기준선 BILAG-2004 B에서 C 또는 D로의 감소; 및 1개 이상의 새로운 BILAG-2004 A 또는 2개 이상의 새로운 BILAG-2004 B에 의해 정의된 바와 같이, 다른 기관계에서 BILAG-2004 악화 부재.
- [0817] - SLEDAI-2K의 기준선으로부터의 악화의 부재로서, 악화는 SLEDAI-2K의 기준선으로부터의 임의의 증가로 정의됨
- [0818] - 참여자의 루푸스 질병 활성의 기준선으로부터의 악화의 부재로서, 악화는 3점 PGA 시각 상사 척도(VAS)에서 0.30점 이상의 증가로 정의됨
- [0819] - 임상시험용 의약품의 영구적인 중단 부재, 및
- [0820] - 평가 전 프로토콜-허용된 역치를 넘어선 제한된 약제의 사용 부재.
- [0821] 전신홍반루푸스 반응 지수-4(SRI-4)
- [0822] SRI-4는 SLE에서 질병 활성을 평가하는 데 사용되는 복합 지수이다. SLEDAI-2K 구성요소는 임상적으로 의미 있는 질병 활성의 개선을 포착하는 데 사용되는 반면, 질병 활성 구성요소의 BILAG 및 PGA는 전체 질병의 개선이 다른 기관계에서의 질병 악화를 동반하지 않음을 보장한다. SRI-4 반응은 하기로 정의된다: SLEDAI-2K 점수의 기준선으로부터 4점 이상의 감소, 새로운 BILAG-2004 A의 부재 또는 1 이하의 새로운 BILAG-2004 B 질병 활성 점수 및 질병 활성의 PGA에서의 악화(기준선으로부터 0.3점[10 mm] 이상의 증가로서 정의됨) 부재. 참여자는 SRI-4 분석에 대한 반응자로 간주되기 위해 24주의 연구를 완료하고 병용 약제 규칙을 준수해야 한다.
- [0823] 루푸스 저질병 활성 상태(LLDAS)
- [0824] LLDAS 반응은 저용량 스테로이드 및/또는 허용된 표준 유지 용량의 표준 치료 면역억제 약제의 사용과 함께 또는 이것 없이 달성된 낮은 수준의 질병의 활성으로 정의된다(문헌[Franklyn et al. 2016]).
- [0825] 안전성 평가는 SoA에 명시된 방문 시에 일어난다. 동일한 방문에 대해 다수의 안전성 평가가 예정된 경우, 바람

직한 완료 순서는 1) ECG에 이어서 활력 징후, 2) 신체 검사 및 비유도(nonleading)(자발적) 이상 사례 수집을 포함한 다른 안전성 평가에 이어서 C-SSRS(섹션 8.3.1.1), 및 마지막으로 4) 임상 실험실, PK, PD, 약물유전학, 바이오마커 및 면역원성 검사를 위한 혈액 샘플 수집이다. 진단을 초래하는, 참여자가 제1 용량의 연구 약물을 받은 후 발생하는 임의의 임상적으로 유의미한 결과는 eCRF를 통해 이상 사례로서 릴라이 또는 이의 지정자에게 보고되어야 한다. 주 시험자는 연구 전반에 걸쳐 안전성 데이터를 모니터링할 것이며, 참여자가 연구 약물을 계속해야 하는지 중단해야 하는지 여부를 결정하기 위해 발생 또는 인지 즉시 의뢰자와 즉각적으로 안전성 문제를 논의해야 한다. 의뢰자는 적어도 분기마다 수행되는 맹검 검토 및 기타 적절한 방법에 의해 이상 사례 및 중대한 이상 사례, 중단, 활력 징후 및 임상 실험실 결과를 포함한 안전성 데이터를 모니터링할 것이다. 이들 방법은 SAE 보고서를 실시간으로 연구에 걸쳐 정기적으로 검토하고, 문헌으로부터 적용 가능한 임상 안전성 및 역학 간행물을 검토하는 기능적으로 독립적인 안전성 의사 및/또는 임상 연구 과학자에 의한 검토를 포함한다.

[0826] 모든 프로토콜-요구 실험실 평가를 실험실 매뉴얼 및 SoA에 따라 행해야 한다. 기관의 지역 실험실에서 수행된 비-프로토콜 지정 실험실 평가로부터의 실험실 값이 참여자 관리의 변경을 요구하거나, 시험자에 의해 임상적으로 유의미한 것(예를 들어, SAE 또는 이상 사례 또는 용량 변경)으로 간주되는 경우, 결과를 eCRF에 기록해야 한다. 시험자는 실험실 보고서를 검토하고, 이 검토를 문서화하고, eCRF의 이상 사례 섹션에 연구 동안 발생하는 임의의 임상적으로 관련 있는 변화를 기록해야 한다.

[0827] 주사 부위 평가:

[0828] 국소 주사 부위 반응의 증상은 홍반, 경화, 통증, 소양증 및 부종을 포함할 수 있다. 주사 부위 평가로부터의 요청된 데이터는 일상적으로 이상 사례로 분류되지 않을 것이다. 참여자가 증상을 보고한 경우(즉, 참여자에 의해 자원된 자발적인 사례) 또는 시험자가 임상적으로 관련 있는 주사 부위 반응이 발생했다고 결정하는 경우, 해당 사례를 이상 사례로서 캡처할 것이다. 이러한 경우, eCRF의 주사 부위 평가 설문지를 작성하는 것에 더하여, 주사 부위 반응의 구체적인 이상 사례를 보고하고, 해당 사례가 완료될 때까지 추적관찰할 것이다.

[0829] 이상 사례(AE)는 참여자에 의해 또는 적절한 경우, 간병인, 대리인 또는 참여자의 대리인에 의해 보고될 것이다. 본 연구의 이상 사례에는 사이토카인 방출 증후군을 포함한 전신 알레르기/과민 반응 및 심각한 감염 및 기회 감염이 포함된다.

[0830] 약동학: SoA에 명시된 방문 및 시간에, 정맥혈 샘플을 수집하여, 레즈페갈데스류킨의 혈장 농도를 결정할 것이다. 투여 및 샘플 수집의 실제 날짜 및 시간(24시간 기반의 시간)을 적절한 서식에 정확하게 기록해야 한다. 혈액 샘플의 수집 및 취급에 대한 지침은 의뢰자에 의해 제공될 것이다. 샘플을 의뢰자에 의해 승인된 실험실에서 분석할 것이다. 레즈페갈데스류킨의 농도를 검증된 PK 검정을 사용하여 검정할 것이다. 위약을 받은 참여자로부터 수집된 샘플의 분석은 계획되지 않는다.

[0831] 약력학: 측정할 PD 바이오마커에는 T 세포 하위세트의 변화가 포함된다. SoA에 명시된 방문 및 시간에, PD 바이오마커의 탐색적 분석을 위해 혈액 샘플을 수집할 것이다.

[0832] 면역원성 평가: SoA에 명시된 방문 및 시간에, 레즈페갈데스류킨에 대한 항체 생성을 결정하기 위해 투여 전 정맥혈 샘플을 수집할 것이다. 각 샘플 수집의 실제 날짜 및 시간(24시간 기반의 시간)을 기록할 것이다. 이들 결과의 해석을 돕기 위해, PK 분석을 위한 투여 전 혈액 샘플을 동일한 시점에 수집할 것이다. 면역원성을 의뢰자에 의해 승인된 실험실에서 레즈페갈데스류킨의 존재 하에 항-약물 항체(ADA)를 검출하도록 설계된 검증된 검정에 의해 평가할 것이다. 항체를 PEG 및 고유 IL-2에 대한 교차 반응성 결합, 및 레즈페갈데스류킨 및/또는 고유 IL-2의 활성을 중화하는 이들의 능력에 대해 추가로 특성화할 수 있다. 마지막 예정된 평가 또는 중단 방문 시에 면역원성 샘플이 치료 후 발생(TE)-ADA 양성이고 ADA가 고유 IL-2에 교차 반응적으로 결합하는 경우, 마지막 용량으로부터 최대 1년 동안 또는 ADA 신호가 기준선으로 복귀될 때까지(즉, 더 이상 TE-ADA 양성이 아님) 3개월마다 추가의 샘플을 취할 수 있다.

[0833] 통계적 가설: 일차 평가변수에 대한 귀무 가설은 제24주에 SLEDAI-4 반응을 달성한 참여자의 비에 의해 측정되는 바와 같이 SLE의 징후 및 증상을 감소시키는 데 레즈페갈데스류킨과 위약 간에 차이가 없다는 것이다. 대략 280명의 참여자를 연구 개입에 무작위로 지정할 것이다. 수정된 치료 의향(mITT) 집단의 모든 무작위 배정된 참여자는 평가 가능한 것으로 간주될 것이다. 알파 = 0.05인 비의 쌍별 2-측 검정을 각 레즈페갈데스류킨 용량 대 위약에 대해 수행할 것이다. KFAJ는 제24주에 레즈페갈데스류킨과 위약 간의 SLEDAI-4 반응에서 위약에 비해 24% 개선의 통계적으로 유의미한 차이를 검출하는 데 적어도 80%의 검정력을 갖는다. 일차 및 이차 평가변수 분석은 빈도주의적 분석을 위하여 0.05의 2-측 알파 수준에서 검정될 것이다. 일차 및 이차 평가변수를 분석하는

데 사용될 일차 추정대상은 복합 반응 추정대상이며, 여기서 비교는 백그라운드 요법으로의 변경 또는 중단의 병발성 사례 후에 수집된 데이터를 포함하지 않을 것이다. 24주 전에 치료를 중단하거나 병용 약제 규칙을 준수하지 않은 참여자는 비반응자로 정의된다. 평가변수 정의는 분석할 완전한 데이터를 효과적으로 제공한다. 베이 지안 모델 평균화 접근법을 사용하여 용량 반응 관계를 추정할 것이다. 베이 지안 모델 평균화는 일반적인 혼합 분포이며, 여기서 각 혼합 구성요소는 상이한 파라미터 모델이다. 각 모델에 사전 가중치를 적용하고, 각 모델 이 데이터에 얼마나 잘 핏팅되는지에 기초하여 사후 모델 가중치를 업데이트한다(문헌[Gould 2019]). 이 베이 지안 모델 평균화 접근법은 MCP-MOD 방법의 베이 지안 유사법이며(문헌[Bretz et al. 2005]), MCP-Mod 절차의 적 격성(문헌[FDA 2015])은 용량 선택 결정을 보조하기 위한 MCP-MOD 또는 베이 지안 모델 평균화의 사용을 지시한다. 다중성에 대한 조정을 수행하지 않을 것이다. 효능 및 PRO 분석 모델은 독립적인 변수, 예컨대 치료 그룹, 기준선 질병 활성 및 지리적 지역을 함유할 수 있다. 이분형 반응자 평가변수에 대한 결측 데이터는 비반응자 대체(NRI) 방법을 사용하여 대체될 것이다. 참여자가 모든 임상 반응 기준을 만족하지 않거나, 참여자가 병용 약제 규칙을 준수하지 않거나, 참여자가 임의의 이유로 치료 기간의 종료 전 임의의 시간에 연구 개입을 영구적으로 중단하거나, 참여자가 무작위 배정되고 적어도 1회의 기준선 후 관찰을 갖지 않는 경우 참여자를 NRI 분석에 대한 비반응자로 간주할 것이다. 반복 측정을 위한 혼합 효과 모델(MMRM)은 연속 효능 평가변수를 분석하기 위한 주요 방법이다. 모든 평가변수 유형에 대해 추가의 대체 방법을 고려할 수 있다. 기준선은 효능 및 안전성 분석 둘 모두에 대한 제1 용량의 연구 개입 전의 마지막 이용 가능한 값으로 정의될 것이다. 대부분의 경우에, 이 값은 무작위 배정 방문(방문 2)에서 기록된 값일 것이다. 기준선으로부터의 변화는 관심 방문 값에서 기준선 값을 제한 값으로 계산될 것이다. 치료 후 추적관찰 기간의 경우, 기준선은 치료 후 추적관찰 기간에 참가할 때 의 또는 그 이전의, 즉, 제24주 방문 또는 조기 종료 방문(ETV 포함) 시의 또는 그 이전의 마지막 비-결측 평가 로 정의된다. 일차 평가변수는 위약에 비한 레즈페갈데스류킨 치료 그룹에 대한 제24주의 SLEDAI-4 반응물이다. 24주 치료 기간을 완료하지 못하거나 병용 약제 규칙을 위반한 참여자는 일차 평가변수 분석의 목적을 위해 비 반응으로 대체될 것이다. 일차 평가변수의 목적은 레즈페갈데스류킨이 위약보다 뛰어난지 여부를 결정하는 것이다. 일차 평가변수를 모델 공변량으로서 기준선 질병 활성, 기준선에서의 코르티코스테로이드 용량 및 지리적 지역을 갖는 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 분석할 것이다. 치료 차이 및 95% CI를 기록할 것이다. 이차 효능 평가변수는 제24주에 하기를 포함한다: BILAG-기반의 복합 루푸스 평가(BICLA) 반응을 달성한 참여자의 비, SRI-4 반응을 달성한 참여자의 비 및 LLDAS를 달성한 참여자의 비. 이분형 이차 평가변수를 일차 분석을 위해 특정된 모델을 사용하여 분석할 것이다. 레즈페갈데스류킨의 혈장 농도를 기술 통계학을 사용하여 시점에 따라 열거할 것이다. 데이터를 또한 NONMEM 소프트웨어를 사용하여 비선형 혼합 효과 모델링(NONMEM)을 통해 집단 접근법을 사용하여 분석할 수 있다. 환자-보고 결과: 범주형 변수를 로지스틱 회귀 분석을 사용하여 분석할 것인 한편, MMRM은 연속 평가변수를 위한 주요 분석 방법일 것이다. 분석은 달리 특정되지 않는 한, mITT 집단에 기초할 것이다. 번역원성: 하기에 대하여 빈도 및 백분율을 표로 작성할 것이다: 기존의 ADA를 갖는 참여자, 및 레즈페갈데스류킨에 대하여 TE-ADA 양성(TE-ADA+)인 참여자. 치료 후 발생 ADA는 ADA가 기준선에서 검출되지 않는 경우(치료-유도 ADA) 최소 필요 회석보다 2배(1회 회석) 더 큰 역가를 갖는 것들, 또는 ADA가 기준선에서 검출되는 경우(치료-부스팅된 ADA) 기준선에 비하여 역가의 4배(2회 회석) 증가를 갖는 것들로 정의된다. TE ADA+ 참여자에 있어서, 최대 역가의 분포를 설명할 것이다. 평가되는 경우, 교차-반응성 및 중화 항체의 빈도를 또한 TE-ADA+ 참여자에 대하여 표로 작성할 수 있다. 항체의 존재와 레즈페갈데스류킨 농도 및 안전성 및 효능을 포함하는 PD 반응 간의 관계도 또한 평가할 수 있다. 레즈페갈데스류킨 노출과 바이오마커 및/또는 효능 및 안전성 평가변수 간의 관계를 탐색할 수 있다. 안전성 분석에는 치료군에 따라 기술적으로 요약된 안전성 집단 데이터를 사용한 AE, SAE, AESI, C-SSRS, QIDS-SR16, 활력 징후, ECG 및 실험실 분석물이 포함될 것이다. 범주형 안전성 척도를 발생률과 함께 요약할 것이다. 연속형 안전성 척도는 방문에 따른 평균 변화로서 요약될 것이다. 연구 개입에 대한 노출은 각 참여자에 대하여 계산되고, 치료 그룹에 따라 요약될 것이다. 하위그룹 분석을 mITT 집단을 사용하여 제24주에 일차 평가변수 SLEDAI-4에 대하여 행할 수 있다. 평가될 수 있는 하위그룹에는 인터페론 유전자 시그니처 상태, 기준선 항-dsDNA 상태, 기준선 SLEDAI-2K, 보체 상태, 선행 요법 및 질병 기간 이 포함된다. 보충 분석은 치료 중 비교가 이루어지지만 백그라운드 요법의 변경이나 조기 중단과 관계 없는 치료 방침 추정대상을 사용하여 일차 평가변수에서 수행될 것이다. 치료 방침 추정대상을 사용하는 경우, 데이터는 치료, 기준선, 방문 및 치료별 방문 상호작용을 갖는 로지스틱 무작위 효과 모델을 사용하여 분석될 것이다. 주요 데이터베이스 잠금에 대한 분석은 모든 참여자가 치료 기간을 완료하거나 치료를 중단한 경우 섹션 9.4에 기재된 대로 수행될 것이다. 대략 32명의 참여자가 연구에서 3개월을 완료한 경우, 안전성 데이터를 검토하기 위해 주요 데이터베이스 잠금의 분석 전에 중간 분석이 수행될 것이다. 또한, 참여자의 대략 30 내지 50%가 치료 기간을 완료했거나 치료를 중단한 경우, 안전성 및 효능 데이터를 검토하기 위하여 주요 데이터베이스 잠금의 분석 전에 중간 분석이 수행될 것이다. 필요한 대로, 다른 중간 분석이 수행될 수 있다. 모든 중간 분석은

임상 개발 프로그램과 관련된 활동을 계획하는 것을 지원하고 PK/PD 모델링의 개발을 돕기 위해 사용될 것이다. 이 연구의 외부 데이터에 따라, 레즈페갈데스류킨과 위약 간의 관련 치료 차이가 가능성이 없는 경우, 이 연구의 조기 종료를 위해 중간 효능 데이터가 고려될 수 있다. 맹검해제된 중간 데이터의 평가는 내부 평가 위원회(IAC)에 의해 수행될 것이다.

[0834] 효능 및 환자-보고 결과 평가: 본 연구에서 검증 중인 PROMIS SF 피로 7a를 제외하고, 본 연구에서 사용된 결과 척도는 표준이고, 널리 사용되며, 일반적으로 신뢰 가능하고 정확하며 관련이 있는 것으로 인식된다. 영국 제도 루푸스 평가 그룹 2004(BILAG-2004): BILAG 2004 지수는 의사의 치료 의향을 기반으로 설계된 검증된 전체 질병 활성 지수이며, 이는 이전 4주와 비교하여 지난 4주에 발생하는 질병 소견의 변화(존재하지 않음, 개선, 동일, 악화 또는 신규)에 중점을 둔다. 당해 도구는 9개 기관계 영역: 체질, 피부점막, 신경정신, 근골격, 심폐, 위장, 안과, 신장 및 혈액에 걸쳐 97개의 임상 징후, 증상 및 실험실 파라미터를 평가한다. BILAG A 질병 활성 점수는 고용량 경구 또는 정맥내 코르티코스테로이드, 면역조절제, 또는 고용량 코르티코스테로이드 또는 면역조절제와 함께 고용량 항응고제를 필요로 하는 중증 질병 활성이다. BILAG B 질병 활성 점수는 저용량 경구 코르티코스테로이드, 근육내 또는 관절내 코르티코스테로이드 주사, 국소 코르티코스테로이드 또는 면역조절제, 항말라리아제 또는 대증 요법을 필요로 하는 중등도 질병 활성이다. BILAG C는 안정한 경증 질병에 해당한다. BILAG D는 이전에 활성이었던 비활성 질병이다. BILAG E는 시스템이 전혀 관련되지 않았음을 나타낸다.

[0835] 피부 홍반 루푸스 질병 면적 및 중증도 지수(CLASI):

[0836] CLASI는 2가지 점수로 이루어진 SLE의 피부 소견을 평가하는 데 사용되는 검증된 척도이다. 제1 점수는 질병의 활성을 요약하고, 제2 점수는 질병에 의해 행해진 손상의 척도이다. 활성은 홍반, 인설/과각화증, 점막 병발, 급성 탈모 및 비흉터 탈모증에 기초하여 점수화된다. 손상은 흉터성 탈모증을 포함하는 색소침착이상 및 흉터에 관하여 점수화된다.

[0837] 질병 활성의 의사의 전반적 평가(PGA) - 시각 상사 척도: 질병 활성의 PGA는 SLE를 갖는 모든 가능한 대상체와 비교하여, SLE로 인한 참여자의 전반적 질병 활성의 의사의 평가이다. 질병 활성의 PGA는 100-mm 시각 상사 척도를 사용하여 점수화되며, 여기서 0 mm(선의 좌측 시작점으로부터 측정됨)는 질병 활성이 없음을 나타내고, 100 mm(선의 좌측 시작점으로부터 측정됨)는 중증 질병 활성을 나타낸다. 질병 활성 점수의 PGA를 0과 100 mm 사이의 선에 수직 체크 표시를 하여 나타낸다. 선에는 각각 SLE 질병 활성의 부재, 경증, 중등도 및 중증에 해당하는 0(0 mm), 1(33 mm), 2(67 mm) 및 3(100 mm)의 기준점이 존재한다.

[0838] 전신홍반루푸스 질병 활성 지수 2000(SLEDAI-2K): SLEDAI-2K는 9개 기관계에 걸친 질병 소견에 중점을 둔 입증된 전반적 질병 활성 도구이다. 이는 하기와 같은 이환된 기관계에 의해 등급화된 소견을 갖는 24개의 임상 및 실험실 변수를 포함한다: 중추신경계(CNS)(발작, 정신병, 기질성 뇌 증후군, 시각 장애, 뇌 신경 장애, 루푸스 두통, 뇌혈관 사고); 혈관(혈관염); 근골격계(관절염, 근염); 신장(요원주(urinary cast), 혈뇨, 단백뇨, 농뇨); 피부점막(발진, 탈모증, 점막 궤양); 심혈관 및 호흡기(흉막염, 심낭염); 면역학적(낮은 보체, 증가된 DNA 결합); 체질(발열); 및 혈액학적(혈소판 감소증, 백혈구 감소증).

[0839] 전신홍반루푸스 질병 활성 지수(SLEDAI) 급성악화 지수: SLEDAI 급성악화 지수는 SLEDAI-2K 점수, 질병 활성 시나리오, 치료 변경 및 질병 활성의 의사의 전반적 평가(PGA)를 사용하여, 경증/중등도 및 중증 급성악화를 정의한다. 당해 지수는 총 점수의 절대치 변화, 새로운 또는 악화된 증상 및 질병 활성으로 인한 약제 사용의 증가 또는 입원을 고려한다.

[0840] 전신홍반루푸스 국제 협력 클리닉 - 미국 류마티스 학회(SLICC/ACR) 손상 지수:

[0841] SLICC/ACR 손상 지수는 12개 기관계에 대한 손상을 나타내는 41개 항목에 대해 점수화된다. 당해 지수는 이의 원인과 관계없이 SLE를 갖는 참여자에서 발생하는 손상을 기록하며, 치료 관련 독성으로 인한 것일 수 있는 SLE와 관련된 특정 동반질환을 포함한다.

[0842] 28개 압통 관절 계수 및 부종 관절 계수:

[0843] 압통 관절 계수에 대해 압통 또는 압통 부재, 및 부종 관절 계수에 대해 부종 또는 부종 부재로 검사되고 평가될 28개 관절은 참여자의 신체의 각 측 상의 14개의 관절을 포함한다: 어깨 2개, 팔꿈치 2개, 손목 2개, 손허리 손가락 관절 10개, 엄지손가락의 지절간관절 2개, 근위 지절간관절 8개 및 무릎 2개.

[0844] 만성 질병 요법의 기능적 평가-피로(FACIT-피로)

[0845] FACIT-피로 척도(문헌[Cella and Webster 1997])는 참여자의 자가-보고된 피로의 중증도 및 일상 활동 및 기능

에서의 이의 영향을 구체적으로 평가하는 간단한, 13-항목, 증상-특이적 설문지이다. FACIT-피로는 지난 7일에 피로와 이의 영향을 평가하기 위해 0 "전혀 그렇지 않음"에서 4 "매우 많음"을 사용한다. 점수는 0 내지 52의 범위이며, 점수가 높을수록 피로가 낮은 것을 나타낸다.

[0846] 변화의 환자 전반적 인상 - 루푸스 - 5점 버전

[0847] 변화의 환자 전반적 인상 - 루푸스 - 5점 버전은 5명의 참여자에게 이들이 연구 약제를 취하기 시작한 이후 루푸스 증상의 변화를 어떻게 평가할지 질의하는 단일-항목 질문이다. 5가지 범주의 응답은 "훨씬 나옴"에서 "훨씬 나쁨"까지의 범위이다.

[0848] 중증도의 환자의 전반적 인상 - 7일(루푸스)

[0849] 중증도의 환자의 전반적 인상 - 루푸스의 경우 7일은 환자에게 이들이 지난 7일에 이들의 전반적 루푸스 증상을 어떻게 평가할지 질의하는 단일-항목 질문이다. 5가지 범주의 응답은 "증상 없음"에서 "중증"까지의 범위이다.

[0850] 변화의 환자 전반적 인상 - 피로 - 5점 버전

[0851] 변화의 환자 전반적 인상 - 피로-- 5점 버전은 환자에게 이들이 연구 약제를 취하기 시작한 이후 피로의 변화를 어떻게 평가할지 질의하는 단일-항목 질문이다. 5가지 범주의 응답은 "훨씬 나옴"에서 "훨씬 나쁨"까지의 범위이다.

[0852] 중증도의 환자의 전반적 인상 - 7일(피로)

[0853] 중증도의 환자의 전반적 인상 - 피로의 경우 7일은 환자에게 으일이 지난 7일에 걸쳐 이들의 전반적 피로 중증도를 어떻게 평가할지 질의하는 단일-항목 질문이다. 5가지 범주의 응답은 "증상 없음"에서 "매우 중증"까지의 범위이다.

[0854] 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS) 요약형 피로 7a

[0855] 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS®) 요약형 피로 7a는 PROMIS 피로 항목 은행으로부터 유래된 고정 길이 요약형 PRO 척도이다. PROMIS SF 피로 7a는 7개 항목을 포함하는 단일의 간단한 척도에서 자가-보고된 피로 경험과 이의 영향을 평가하도록 설계되며, 응답자를 일차원 피로 T 점수 측정항목(평균 50 및 표준 편차 10)에 위치시키는 점수를 생성한다. 이들 T 점수는 2000년 인구 조사를 기반으로 한 미국 일반 인구를 대표하는 큰 샘플에 기초한다. PROMIS T-점수가 높을수록 피로가 증가된 것을 반영한다. PROMIS SF 피로 7a는 7일의 회상 기간을 가지며 "절대 아님"에서 "항상"까지의 범위의 5점 언어 평가 척도를 포함한다(문헌[Health Measures 2019]; 문헌[Cella et al. 2010]; 문헌[Cella et al. 2007]; 문헌[DeWalt et al. 2007]).

[0856] 의학 결과 요약형 36-항목 건강 설문 버전 2(SF-36v2) 급성:

[0857] 의학 결과 요약형 36-항목 건강 설문 버전 2(SF-36v2) 급성 척도는 참여자가 보고하는 주관적이고 일반적인 건강 관련 삶의 질 도구이며, 8가지 건강 영역: 신체 기능, 신체적 통증, 신체적 문제로 인한 역할 제한, 정서적 문제로 인한 역할 제한, 일반적인 건강 인식, 정신 건강, 사회적 기능 및 활력을 포괄하는 36개 질문으로 이루어진다. 또한 8개의 SF-36v2 급성 영역에 기초하여 2가지 요약 점수-신체 구성요소 점수 및 정신 구성요소 점수가 평가될 것이다. 이 도구의 급성 버전은 1주 회상 기간을 갖는다(문헌[Brazier et al. 1992]; 문헌[Ware and Sherbourne 1992]).

[0858] 최악의 관절 통증 수치 평가 척도(NRS)

[0859] 최악의 관절 통증 NRS는 0 및 10을 기준으로 하는 단일 항목, 참여자-실시, 11점 수평 척도이며, 0은 "관절 통증 없음"을 나타내고, 10은 "상상 가능한 심한 관절 통증"을 나타낸다. 전반적으로, 참여자의 관절 통증의 중증도는 참여자가 이전 7일에 걸친 그의 또는 그녀의 최악의 관절 통증의 수준을 가장 잘 설명하는 숫자를 선택함으로써 표시된다.

[0860] 최악의 통증 수치 평가 척도(NRS)

[0861] 최악의 통증 NRS는 0 및 10을 기준으로 하는 단일 항목, 참여자-실시, 11점 수평 척도이며, 0은 "통증 없음"을 나타내고, 10은 "상상 가능한 심한 통증"을 나타낸다. 전반적으로, 참여자의 통증의 중증도는 참여자가 이전 7일에 걸친 그의 또는 그녀의 최악의 통증의 수준을 가장 잘 설명하는 숫자를 선택함으로써 표시된다.

[0862] KFAJ의 중간 평가에서는 제24주까지 160명의 대상체로부터의 효능 및 안전성 데이터를 검토하였고, 수정 없이

연구를 계속하게 하였다.

[0863]

참고문헌

Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1348-1357. [https://doi.org/ 10.1002/art.23113](https://doi.org/10.1002/art.23113)

[0864]

[APA] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.; 2013.

Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992;305(6846):160-164. [https://doi.org/ 10.1136/bmj.305.6846.160](https://doi.org/10.1136/bmj.305.6846.160)

Bretz F, Pinheiro JC, Branson M. Combining multiple comparisons and modeling techniques in dose-response studies. *Biometrics.* 2005;61(3):738-748. [https://doi.org/ 10.1111/j.1541-0420.2005.00344.x](https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2005.00344.x)

Cella D, Riley W, Stone AA, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005–2008. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(11):1179–1194. [https://doi.org/ 10.1016/j.jclinepi.2010.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.011)

Cella D, Yount S, Rothrock N, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care.* 2007;45(5 Suppl 1):S3–S11. [https://doi.org/ 10.1097/01.mlr.0000258615.42478.55](https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000258615.42478.55)

Cella D, Webster K. Linking outcomes management to quality-of-life measurement. *Oncology (Williston Park).* 1997;11(11A):232-235.

[Columbia Lighthouse Project.] The Columbia Protocol for Research. Columbia-Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide. Version 2.0. Available at: <http://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials-1.pdf>. Accessed 30 January 2019

Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, et al. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):993–999. [https://doi.org/ 10.1002/art.22894](https://doi.org/10.1002/art.22894)

DeWalt DA, Rothrock N, Yount S, Stone AA, PROMIS Cooperative Group. Evaluation of item candidates: The PROMIS qualitative item review. *Med Care.* 2007;45(5 Suppl 1):S12-S21. [https://doi.org/ 10.1097/01.mlr.0000254567.79743.e2](https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000254567.79743.e2)

[FDA] Office of Clinical Pharmacology Division of Pharmacometrics. “Request for Qualification of MCP-Mod as an efficient statistical methodology for model-based design and analysis of Phase II dose finding studies under model uncertainty.” FDA (2015). Available at: <https://www.fda.gov/media/99313/download>. Accessed January 27, 2020.

[0865]

- [FDA] Food and Drug Administration. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis, and impact on dosing and labeling; 2010. Available at: <https://www.fda.gov/media/78573/download>. Accessed January 27, 2020.
- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1615–1621. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207726>
- Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al... Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):376–386. <https://doi.org/10.1002/art.39962>
- Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918–3930. <https://doi.org/10.1002/art.30613>
- Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27(2):377–379.
- Gould AL. BMA-Mod: A Bayesian model averaging strategy for determining dose-response relationships in the presence of model uncertainty. *Biom J*. 2019;61(5):1141–1159. <https://doi.org/10.1002/bimj.201700211>
- He J, Zhang R, Shao M, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):141–149. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215396>
- He J, Zhang X, Wei Y, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016;22(9):991–993. <https://doi.org/10.1038/nm.4148>
- Health Measures. PROMIS Fatigue Scoring Manual. Available at http://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Fatigue_Scoring_Manual.pdf. 2019. Accessed January 27, 2020.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>

[0866]

- Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):323–331. [https://doi.org/ 10.1136/annrheumdis-2015-207653](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207653)
- Kalunian K, Urowitz M, Isenberg D, et al. Clinical trial parameters that influence outcomes in lupus trials that use the systemic lupus erythematosus responder index. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):125–133. [https://doi.org/ 10.1093/rheumatology/kex368](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex368)
- Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):332–340. [https://doi.org/ 10.1136/annrheumdis-2015-207654](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207654)
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721–731. [https://doi.org/ 10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)
- Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol*. 2015;45(2):344–355. [https://doi.org/ 10.1002/eji.201344280](https://doi.org/10.1002/eji.201344280)
- Özel F, Argon G. The effects of fatigue and pain on daily life activities in systemic lupus erythematosus. *Agri*. 2015;27(4):181–189. [https://doi.org/ 10.5505/agri.2015.38278](https://doi.org/10.5505/agri.2015.38278)
- Rosenzwajg M, Lorenzon R, Cacoub P, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):209–217. [https://doi.org/ 10.1136/annrheumdis-2018-214229](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214229)
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391–397. [https://doi.org/ 10.1016/j.jaci.2005.12.1303](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303)
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–1277.
- van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a

[0867]

multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 2018;392(10155):1330-1339. [https://doi.org/ 10.1016/S0140-6736\(18\)32167-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32167-6)

von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1407-1415. [https://doi.org/ 10.1136/annrheumdis-2015-207776](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207776)

Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-231. [https://doi.org/ 10.1016/S0140-6736\(18\)31363-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31363-1)

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483.

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2107-2116. [https://doi.org/ 10.1136/annrheumdis-2015-207841](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841)

Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):608-616. [https://doi.org/ 10.1002/acr.22173](https://doi.org/10.1002/acr.22173)

용어

본 개시내용의 소정의 특징을 설명하고 청구함에 있어서, 달리 명시되지 않는 한 하기 기재된 정의에 따라 하기의 용어가 사용될 것이다.

단위 용량은 단일 용량 또는 단일의 표기된 투여에서 환자에게 투여되는 약제의 양이다. 용어 단위 용량이 사용되는 경우, 일 구현예에서, 본 개시내용이 단위 용량에 따른 약제학적 (단위 용량) 조성물을 또한 제공하는 것을 이해할 것이다.

용어 Q1W는 1주마다 1회의 투여를 지칭하며, Q2W는 2주 간격마다 1회의 투여를 지칭하며; Q3W는 3주 간격마다 1회의 투여를 지칭하며; Q4W는 4주 간격마다 1회의 투여를 지칭하며; Q6W는 6주 간격마다 1회의 투여를 지칭하며; Q8W는 8주 간격마다 1회의 투여를 지칭하며; Q12는 12주 간격마다 1회의 투여를 지칭하며; Q24W는 24주 간격마다 1회의 투여를 지칭하며; Q36W는 36주 간격마다 1회의 투여를 지칭하며; Q48W는 48주 간격마다 1회의 투여를 지칭하며; Q52W는 52주 간격마다 1회의 투여를 지칭한다. 숙련자는 예를 들어, 주수가 변경된 경우 또는 표기된 간격이 연간인 경우, 다른 용어가 유사한 의미를 가질 수 있음을 인식하고 이해할 것이다.

"유지 용량"은 유도 용량 치료 후에 환자에게 투여되는 용량이다. 유지 용량은 치료 중인 자가면역 질병의 마커에서의 바람직한 반응을 포함하는 원하는 치료 반응을 유지하기 위하여 투여되는 레즈페갈데스류킨의 양이다. 유지 용량은 유도 용량과 비교하여 레즈페갈데스류킨의 양이 동일하거나 더 적은 용량일 수 있다.

본원에 사용되고 기재된 바와 같은 용어 "선택적"은 유도된 면역 세포의 특징 또는 면역학적 신호 반응을 일부 면에서는 구현하지만 다른 면에서는 구현하지 않는 생체내 면역학적 반응을 지칭한다. 특히, Treg 유도 및/또는 활성화와 관련하여 "선택적"은 하나 이상의 활성화 마커, 예컨대 ICOS 또는 Ki67 또는 Stat5에 의해 표시된 바와 같이 Treg 세포 수의 증가 (유세포측정법에 의해 CD25 높음 및 전체), 및/또는 Treg 활성화 상태의 증가를 나타내는 면역 반응을 지칭하고/하거나, 활성화는 소정의 다른 면역 반응이 결여되는 동안 하류 유도된 면역-억제 반응 및/또는 유도된 면역학적 관용 반응을 지칭한다. 이러한 맥락에서, "선택적 Treg 유도"는 유의미한 및/또는 임상적으로 물질적인 이펙터 T 세포 및 연관된 면역학적 활성화 반응이 결여되는 동안, 동시에 기재된 바와 같은 Treg의 면역 반응을 지칭한다. 유의미한 및/또는 임상적으로 물질적인 이펙터 T 세포 및 연관된 면역학적 활성화 반응은 예를 들어 CD4 양성 T 이펙터 세포, 및/또는 CD8 양성 T 이펙터 세포 증식, 및/또는 활성화 마커, 예컨대 ICOS 또는 Ki67, 또는 다른 널리 공지된 이펙터 면역 반응을 포함한다. 다른 이펙터 면역 반응 신호는 특정 전구-염증성 사이토카인, 예컨대 "사이토카인 증후군"으로 공지된 것, 및/또는 예컨대 IL-5, INF_{감마}, IL-6, INF_{알파}, IL-17, IL-22, IL-19의 상승을 포함할 수 있다. 선택적 Treg 자극은 또한 평균 Treg:Tcon 비에

반영될 수 있다. 바람직하게는, 본원에 기재된 RUR-IL-2 또는 RUR_{20kd}-IL-2 관련 조성물에 반응하여 달성되는 평균 Treg:Tcon 비는 적어도 5배, 바람직하게는 7배, 보다 바람직하게는 10배 이상이다.

- [0875] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "PEG화 정도"는 개별 알테스류킨 폴리펩티드의 아미노 기(들)에 공유결합으로 연결된 안정한 PEG 치환체의 수를 지칭한다.
- [0876] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약"은 언급된 수치의 합리적 부근, 예컨대 언급된 수치의 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다. 바람직하게는, 본원에서 사용된 바와 같은 "약" 또는 "대략"은 주어진 양의 플러스 또는 마이너스 5% 이내를 의미한다.
- [0877] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "n'는 1 및 2 및 3이다"는 IL-2 컨주게이트의 혼합물을 지칭하며, 여기서 혼합물은 본원에 기재된 바와 같은 디-PEG화 및 트리-PEG화 컨주게이트를 포함한다.
- [0878] 용어 "조절 T 세포" 또는 "Treg"는 CD4+FoxP3+CD25^{bright} 표현형과 같은 T 세포를 지칭한다(예를 들어, 문헌 [Jeffrey A. Bluestone and Qizhi Tang, Treg cells—the next frontier of cell therapy, Science, 12 October 2018 ?Vol. 362 Issue 6411, p154-155] 참조).
- [0879] 용어 "T con" 또는 "통상의 T 세포"는 αβ T 세포 수용체(TCR), 뿐만 아니라 공동-수용체 CD4 또는 CD8을 발현하고 잘-확립된 적응 면역 이펙터 기능, 예컨대 T 헬퍼 세포 기능 및 세포독성 T 세포 이펙터 기능을 수행하는 T 림프구를 지칭한다. 예를 들어, Tcon은 CD4⁺ CD25⁻ 나이브 통상의 T 세포를 지칭할 수 있다. "이펙터 T 세포 (Teff)"는 숙련자에게 공지된 바와 같이 CD4⁺ 및 CD8⁺ 세포 이펙터 표현형, 예컨대 헬퍼 T 세포, 세포독성 T 세포 등을 지칭한다. "자연 살해 세포", "K 세포" 또는 "살해 세포"로도 공지된 "NK 세포"는 림프구(백혈구)의 한 유형이며, 선천 면역계의 구성성분이다. NK 세포는 중앙 및 바이러스 감염된 세포의 숙주-거부에서 중요한 역할을 한다.
- [0880] "IL-2 중간체"는 IL-2 폴리펩티드, 특히 알테스류킨을 지칭한다. "RUR_{20kd}-IL-2"는 IL-2 PEG 컨주게이트를 지칭하며, 여기서 IL-2 부분은 본원에 기재된 바와 같은 알테스류킨이고, PEG 부분은 본원에 기재된 바와 같다. RUR_{20kd}-IL-2 조성물은 또한 일반적인 방법으로 화학명 (1,3-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜)_{10kd}카바모일)-2-프로판옥시)-4-부탄아미드)인터류킨-2)로 지칭될 수 있으며, 이것이 조성물을 완전히 설명하는 것이 아님을 인식한다. 본원에서 사용된 바와 같은 알테스류킨은 이. 콜라이에서 발현되는 제조합 비-글리코실화된 인터류킨-2인 125-L-세린-2-133 인터류킨-2를 지칭한다. 알테스류킨의 아미노산 서열의 서열은 도 2에 제시되어 있다. 숙련자에게 공지된 다른 숙주계에서 발현되는 알테스류킨은 또한 본원에서 사용된 바와 같은 용어의 의미 내에 있다.
- [0881] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "IL-2"는 인간 IL-2 활성을 갖는 모이어티를 지칭한다. 용어 "IL-2 모이어티"는 분지형 폴리에틸렌 글리콜 모이어티에 부착되기 전의 IL-2 모이어티 뿐만 아니라 공유결합 부착 후 IL-2 모이어티를 지칭한다. 원래 IL-2 모이어티가 폴리에틸렌 글리콜 중합체, 예컨대 본원에 제공된 분지형 폴리에틸렌 글리콜 중합체에 부착될 때, IL-2 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티에 대한 연결과 연관된 하나 이상의 공유결합의 존재로 인해 약간 변경된다는 것이 이해될 것이다. 또 다른 분자에 부착된 IL-2 모이어티의 이러한 약간 변경된 형태는 본원에서 IL-2 모이어티의 "잔기"로 지칭된다. IL-2의 잔기의 맥락에서 용어 '잔기'는 본원의 화학식에 제시된 바와 같이 하나 이상의 공유결합 부착 부위에서 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜에 공유결합 부착 후 남아있는 IL-2 분자의 부분을 의미한다. 전형적으로 부착 부위는 IL-2에서 리신의 11개의 아민 기 중 하나일 것이다.
- [0882] 비변형된 IL-2가 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜에 부착될 때, IL-2는 중합체(들)에 대한 연결과 연관된 하나 이상의 공유결합의 존재로 인해 약간 변경된다는 것이 이해될 것이다. 또 다른 분자, 예컨대 분지형 PEG 모이어티에 부착된 IL-2의 이러한 약간 변경된 형태는 일부 경우에 IL-2의 "잔기"로 지칭될 수 있거나, 또는 단순히 "IL-2" 등으로 지칭될 수 있으며, 이러한 중합체 컨주게이트에 포함된 IL-2는 각각 분지형 PEG 모이어티를 IL-2에 연결하는 하나 이상의 공유결합의 존재로 인해 약간 변경된다는 것이 이해될 것이다. 용어 "보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트"는 테트라 PEG 컨주게이트 또는 펜타 PEG 컨주게이트 또는 최대 11개의 PEG 모이어티의 컨주게이트를 지칭한다. 바람직하게는 "보다 고도의 PEG화 IL-2 컨주게이트"는 테트라 PEG 컨주게이트 또는 펜타 PEG 컨주게이트를 지칭한다.
- [0883] 예를 들어, 국제 특허 공개 번호 WO 2012/065086호에 기재된 SEQ ID NO: 1 내지 4 중 어느 하나에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 단백질은 이에 실질적으로 상동성인 임의의 단백질 또는 폴리펩티드와 마찬가지로 예시적인

IL-2 단백질이다. 용어 실질적으로 상동성은 특정한 대상 서열, 예를 들어, 돌연변이체 서열이 하나 이상의 치환, 결실 또는 첨가에 의해 참조 서열과 다르며, 그의 순 효과는 참조 및 대상 서열 간에 유해한 기능적 차이를 초래하지 않음을 의미한다. 본원의 목적을 위해, 95 퍼센트 초과 상동성, 동등한 생물학적 활성 (반드시 동등한 강도의 생물학적 활성은 아니지만) 및 동등한 발현 특징을 갖는 서열은 실질적으로 상동성인 것으로 간주된다. 상동성을 결정하기 위해, 성숙 서열의 말단절단은 무시되어야 한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "IL-2"는 의도적으로, 예를 들어, 부위 지정 돌연변이 유발에 의해 또는 우연히 돌연변이를 통해 변형된 이러한 단백질을 포함한다. 이들 용어는 또한 1 내지 6개의 추가 글리코실화 부위를 갖는 유사체, 단백질의 카복시 종말단에 적어도 하나의 추가 아미노산을 갖는 유사체로서, 추가 아미노산(들)이 적어도 하나의 글리코실화 부위를 포함하는 유사체, 및 적어도 하나의 글리코실화 부위를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 유사체를 포함한다. 당해 용어는 천연 및 재조합적으로 생성된 모이어티 둘 다를 포함한다. 또한, IL-2는 인간 공급원, 동물 공급원, 및 식물 공급원으로부터 유래될 수 있다. 하나의 예시적인 IL-2는 알데스류킨(도 2 참조)으로 지칭되는 인간 재조합 IL-2이다. 본원에 기재된 바와 같은 장기 작용 IL-2R 효능제에 대한 언급은 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 형태를 포괄하는 것을 의미한다.

[0884] 본원에 기재된 RUR-IL-2 또는 RUR_{20kd}-IL-2 관련 조성물은 일 양태에서 장기 작용 작용제이다. 본원에 제공된 바와 같은 RUR-IL-2 또는 RUR_{20kd}-IL-2 관련 조성물과 관련하여 장기 작용은 비변형된 동일한 IL-2R 효능제 (예를 들어, 알데스류킨 또는 다른 적합한 인터류킨-2 서열)의 것보다 연장된 혈장 중 순환 반감기를 갖는 이러한 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 비교 효능제는 하나 이상의 수용성 중합체 모이어티, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 모이어티로의 공유결합 부착에 의해 변형되지 않으며, 동일한 대상체에게 단백질 등가 용량의 IL-2R 효능제를 투여함에 따라 비교되고, 동일한 약동학적 분석에 의해 평가된다.

[0885] 본원에 사용된 바와 같은 "PEG" 또는 "폴리에틸렌 글리콜"은 임의의 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포함하는 것으로 의미된다. 달리 나타내지 않는 한, "PEG 중합체" 또는 폴리에틸렌 글리콜은, 중합체가, 예를 들어 컨주게이션을 위해 별개의 말단 캡핑 모이어티 또는 작용기를 함유할 수도 있지만, 실질적으로 모든(바람직하게는 모든) 단량체 서브유닛이 에틸렌 옥사이드 서브유닛인 것이다. 본 개시 내용에서 사용하기 위한 PEG 중합체는 말단의 산소(들)가, 예를 들어 합성 전환 동안 대체되었는지 여부에 따라, 하기의 2가지의 구조: $-(CH_2CH_2O)_n-$ 또는 $-(CH_2CH_2O)_{n-1}CH_2CH_2-$ 중 하나를 포함할 것이다. 언급되는 경우, PEG 중합체에 대해, 변수(n)는 약 3 내지 4000의 범위일 수 있으며, 말단기 및 전반적인 PEG의 구조는 다를 수 있다. 바람직하게는, PEG는 본원에 상세히 기재된 바와 같은 특정한 의미를 갖는다.

[0886] 중합체의 기하학 또는 전반적인 구조와 관련하여 "분지형"은 분지점 또는 중심 구조적 특징으로부터 연장되는 2개 이상의 중합체 "아암" 또는 "쇄"를 갖는 중합체를 지칭한다. 일 예로서, 예시적인 PEG 시약, mPEG2-부탄산, N-하이드록시숙신이미드 에스테르 (1,3-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜)카바모일)-2-프로판옥시)-4-숙신이미딜 부타노에이트)는 2개의 선형 PEG 쇄로 구성된 분지형 폴리에틸렌 글리콜 중합체이며, 각각은 카바메이트 연결($\sim NHC(O)O\sim$)을 통해 각각 중심 프로필 기의 1- 및 3-탄소에 공유결합으로 부착되며, 이로부터 옥시부타노에이트 숙신이미딜 에스테르를 연장한다.

[0887] 수용성 중합체, 예컨대 PEG와 관련하여 분자량은 수(공칭) 평균 분자량 또는 중량 평균 분자량 중 어느 하나로 표현될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 분자량에 대한 모든 언급은 공칭 평균 분자량을 지칭한다. 수평균 분자량 및 중량 평균 분자량 둘 모두의 결정은 겔 투과 크로마토그래피, 겔 여과 크로마토그래피 또는 기타 액체 크로마토그래피 기법을 사용하여 측정될 수 있다. 분자량 값을 결정하기 위한 기타 방법, 예컨대, 수평균 분자량을 결정하기 위한 말단기 분석의 사용 또는 총괄 성질(colligative property)(예를 들어, 빙점 강하, 비점 상승, 또는 삼투압)의 측정, 또는 중량 평균 분자량을 결정하기 위한 광산란 기법, 초원심분리 또는 점도측정법의 사용도 또한 사용될 수 있다. 분지형 중합체의 평균 분자량을 결정하기 위하여 겔 여과 크로마토그래피가 자주 사용된다. PEG 중합체는 통상적으로 다분산(즉, 중합체의 수평균 분자량 및 중량 평균 분자량이 동일하지 않음)이어서, 바람직하게는 약 1.2 미만, 더 바람직하게는 약 1.15 미만, 더욱 더 바람직하게는 약 1.10 미만, 더욱 더 바람직하게는 약 1.05 미만, 가장 바람직하게는 약 1.03 미만의 낮은 다분산도 값을 갖는다.

[0888] "안정한" 연결 또는 결합은 물에서 실질적으로 안정한 화학적 결합을 지칭하며, 즉, 생리적 조건 하에 장기간에 걸쳐 임의의 인식 가능한 정도로 가수분해를 겪지 않는다. 가수분해적으로 안정한 연결의 예는 일반적으로 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 탄소-탄소 결합 (예를 들어, 지방족 쇄), 에테르, 아마이드, 아민 등. 일반적으로, 안정한 연결은 생리적 조건 하에 1일당 약 1 내지 2% 미만의 가수분해 속도를 나타내는 것이다. 대표적

인 화학적 결합의 가수분해 속도는 대부분의 표준 화학 교과서에서 찾을 수 있다.

- [0889] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수형 "하나"("a", "an") 및 "상기"("the")는 문맥상 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.
- [0890] "실질적으로" 또는 "본질적으로"는 달리 반대로 언급되지 않는 한, 거의 전적으로 또는 완전히, 예를 들어, 주어진 양의 95% 이상을 의미한다.
- [0891] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "환자"는 인간 환자를 지칭한다. 특정 구현예에서, 환자는 본 개시내용의 조성물의 투여로부터 이익을 얻을 질병, 장애 또는 질환, 예컨대 자가면역 질환을 추가로 특징으로 한다.
- [0892] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환의 증상 및 합병증을 퇴치 또는 경감시킬 목적으로 본 개시내용의 조성물의 투여가 지시되는 질환을 갖는 환자의 관리 및 케어를 지칭한다. 치료는 증상 또는 합병증의 발병을 예방하거나, 증상 또는 합병증을 경감시키거나, 질병, 질환 또는 장애, 예를 들어 자가면역 장애를 제거하기 위해 이를 필요로 하는 환자에게 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 치료는 면역억제 및/또는 관용을 유발하기 위해 이를 필요로 하는 환자에게 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 치료될 환자는 동물이며, 바람직하게는 인간이다. 본원에서 사용된 바와 같은 투여는 환자가 조성물을 소비하는 경우 및/또는 환자가 조성물을 소비하도록 지시받는 경우를 포함한다.
- [0893] 어구 "약제학적 유효량" 및 "약리학적 유효량" 및 "치료적 유효량" 및 "생리적 유효량"은 본원에서 상호교환 가능하게 사용되며, 혈류 또는 표적 조직에서 물질의 원하는 수준을 달성하는 데 필요한 본원에 제공된 RUR_{20kd}-IL-2 및 관련 조성물의 양을 지칭한다. 정확한 양은 수많은 인자, 예컨대 예를 들어, 치료될 특정한 질환, 의도된 환자 집단, 개별 환자 고려사항, 투여될 치료적 조성물의 구성성분 및 물리적 특징 등에 따라 달라질 것이다.
- [0894] 실시예 5
- [0895] 중등도-내지-중증 아토피 피부염 성인 환자의 치료에서 LY3471851 (NKTR-358)의 효능을 평가하기 위한 2상, 무작위 배정, 이중-맹검, 병행-그룹, 위약-대조, 52주 연구
- [0896] 전반적 설계
- [0897] 이는 이들 투여 계획을 사용한 중등도-내지-중증 AD를 갖는 성인 참여자에서 16주 유도 기간 동안 위약에 비하여 피하 투여된(SC) LY3471851의 효능을 평가하고 안전성을 설명하기 위한 2상, 다기관, 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조, 병행-그룹, 외래환자 용량-범위 연구이다:
- [0898] LY3471851 1800 μ g 2주마다(Q2W)
- [0899] LY3471851 1800 μ g 4주마다(Q4W)
- [0900] LY3471851 900 μ g Q2W 및
- [0901] 위약 단독.
- [0902] 본원에 기재된 아토피 피부염 환자의 연구를 생물제제-경험 아토피 피부염 환자를 포함하도록 수정할 수 있으며, 예를 들어, 연구의 대상체는 예를 들어, 75%의 생물제제-경험 아토피 피부염 환자(예를 들어, 두필루맙 경험 환자) 및 25%의 생물제제-나이프 아토피 피부염 환자를 나타낸다. 상술된 그룹의 수 및 비는 원하는 연구 설계에 기초하여 달라질 수 있다. 본원에 기재된 아토피 피부염 환자의 연구를 JAK 억제제-경험 아토피 피부염 환자를 포함하도록 수정할 수 있으며, 예를 들어, 연구의 대상체는 예를 들어, 75%의 JAK 억제제-경험 아토피 피부염 환자(예를 들어, 아브로시티닙 또는 유파다시티닙) 및 25%의 JAK-나이프 아토피 피부염 환자를 나타낸다. 상술된 그룹의 수 및 비는 원하는 연구 설계에 기초하여 달라질 수 있다.
- [0903] EASI-25 반응을 달성하지 않은 참여자에 대하여 제8주에 시작하는 국소 구제 요법이 허용된다.
- [0904] 맹검 28주 유지 치료 기간은 제16주에 용량을 투여하면서 시작된다. 제16주에 적어도 EASI-50 반응을 갖는 참여자는 본원에 열거된 바와 같이, 유지 투여 계획으로 재지정될 것이다.

원래 이 유도 계획으로 무작위 배정되었던 제 16 주 반응자...	이 유지 계획으로 재지정될 것이다:
LY3471851 1800 µg Q2W	1:1 비로의 재무작위 배정에 의해: LY3471851 1800 µg Q4W 또는 LY3471851 1800 µg Q12W
LY3471851 1800 µg Q4W	1:1 비로의 재무작위 배정에 의해: LY3471851 1800 µg Q4W 또는 LY3471851 1800 µg Q12W
LY3471851 900 µg Q2W	LY3471851 900 µg Q4W
위약	LY3471851 1800 µg Q4W

[0905]

[0906]

참여자자는 이들이 제16주에 EASI-50 반응을 달성하지 않고 제8주 내지 제16주의 임의의 시간에 구제 요법을 받은 경우 또는 제20주, 제24주, 제28주 또는 제32주에 EASI-25 반응을 달성하지 않은 경우, "탈출 요법"으로서 LY3471851 1800 µg Q4W를 받을 것이다. 탈출 요법은 유지 기간의 마지막 투여 방문을 통해 투여된다. 임의의 연구 개입 중인 참여자자는 제36주 또는 그 이후에 EASI-50 반응을 달성하지 않는 경우, 중단할 것이다. 적어도 1회 용량의 탈출 요법을 받은 참여자자는 이들이 제16주 이후의 임의의 시간에 EASI-50 반응을 달성하지 않는 경우, 중단할 것이다. 요약하여, 연구는 스크리닝을 포함하여 대략 54 내지 57주의 총 연구 기간에 걸쳐 4가지 기간을 포함한다:

[0907]

스크리닝: 제0주(방문 2) 무작위 배정 15 내지 35일 전

[0908]

치료 기간 - 유도: 제0주(방문 2)의 무작위 배정으로부터 제16주(방문 10)의 평가까지

[0909]

치료 기간 - 유지: 제16주의 용량 투여로부터 제44주(방문 17)의 평가까지, 및

[0910]

치료후 추적관찰: 2회 방문, 마지막 방문은 무작위 배정 52주 후이다(제40주에 제공된 마지막 용량 12주 후).

[0911]

Treg 세포의 증식 및 생존은 아토피 피부염(AD)을 포함하는 다양한 자가면역 및 염증성 피부 질병에서 손상된다. LY3471851(NKTR-358로도 알려져 있음)은 Treg의 확장 및 활성화를 촉진시키는 능력을 갖는다. 이 연구의 목적은 중등도-내지-중증 AD를 갖는 성인 참여자에서 위약에 비하여 다양한 투여 계획의 피하 투여되는(SC) LY3471851로의 치료 후의 AD 징후 및 증상의 개선을 측정하는 것이다.

[0912]

총 연구 기간은 스크리닝 및 치료 후 추적관찰 기간을 포함하여 대략 54 내지 57주이다.

[0913]

치료는 무작위 배정 방문에 제공되는 제1 용량(제0주)으로부터 유지 기간에 제공되는 마지막 용량(제40주)까지 투여된다.

[0914]

방문 빈도는 무작위 배정으로부터 제16주까지 2주마다이고, 그 후에는 4주마다이다.

[0915]

연구 집단:

[0916]

연구 집단은 하기에 의해 측정된 바와 같은 중등도-내지-중증인 AD의 진단을 갖는 18세 내지 70세(18세 및 70세 포함)의 성인 남성 또는 여성 참여자를 포함한다:

[0917]

16 이상의 습진 면적 및 중증도 지수,

[0918]

3 이상의 시험자의 전반적 평가 점수, 및

[0919]

10% 이상의 체표면적 병발.

[0920]

기타 주요 포함 기준에는 다음이 포함된다

[0921]

17.0 내지 45.0 kg/m²(17.0 및 45.0 kg/m² 포함)의 체질량지수(BMI),

[0922]

전신 요법을 위한 후보이고, 국소 요법에 대한 부적당한 반응의 이력 또는 불내성 이력을 가짐

[0923]

연구 내내 매일 적어도 1회 연화제를 사용하는 것에 동의함.

- [0924] 주요 제외 기준은 다음을 포함한다
- [0925] 기타 피부 질환, 예컨대, 건선, 피부 루푸스 및 포진성 습진
- [0926] 무작위 배정 전 명시된 휴약 기간에 AD 치료 사용:
- [0927] 생물제제, 5번 반감기 또는 12주; 광선요법, 전신 코르티코스테로이드 또는 전신 면역조절제, 4주; 국소 약물, 2주.
- [0928] 연구 동안 금지된 병용 약제로의 치료를 필요로 할 것으로 예상됨
- [0929] 연구 동안 임신하거나 임신할 의향이 있음
- [0930] 병력 또는 현재의 심각한 의료 질환으로 인해 연구 참여에 적합하지 않음
- [0931] 참여자의 대략 80%는 이전에 두필루맵을 받은 적이 없을 것으로 예상된다(두필루맵-나이프).
- [0932] 참여자의 수:
- [0933] 대략 300명의 참여자가 연구 개입에 무작위 배정될 것이다.
- [0934] 개입 그룹 및 기간:
- [0935] 연구는 스크리닝을 포함하여 대략 54 내지 57주의 총 연구 기간에 걸친 4개 기간을 포함한다. 이들은 제0주의 무작위 배정으로부터 제16주까지의 치료 그룹이다:
- [0936] LY3471851 1800 μ g 2주마다(Q2W)
- [0937] LY3471851 1800 μ g 4주마다(Q4W)
- [0938] LY3471851 900 μ g 2주마다(Q2W), 및
- [0939] 위약 단독.
- [0940] EASI-25 반응을 달성하지 않은 참여자에 대하여 제8주에 시작하는 국소 구제 요법이 허용된다.
- [0941] 제16주에, 위약-단독 유도 그룹의 참여자는 LY3471851 1800 μ g Q4W로 지정된다. 다른 참여자는 이들 치료 그룹에 재지정되거나 재무작위 배정된다:
- [0942] LY3471851 1800 μ g Q4W
- [0943] LY3471851 1800 μ g 12주마다(Q12W), 및
- [0944] LY3471851 900 μ g Q4W.
- [0945] 유지 용량은 제40주를 포함하여 제40주까지 계속된다.
- [0946] 참여자는 이들이
- [0947] 제16주에 EASI-50 반응을 달성하지 못하거나,
- [0948] 제16주 내지 제32주의 임의의 시간에 EASI-25 반응을 달성하지 못한 경우,
- [0949] LY3471851 1800 μ g Q4W를 "탈출 요법"으로서 받을 것이다.
- [0950] 탈출 요법은 유지 기간의 마지막 투여 방문을 통해 투여된다.
- [0951] 연구 계획은 도 12a 및 도 12b에 나타나 있다.

[0952] 활동 일정(SoA)

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.										
	스크리닝	치료 기간 - 유도								
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
공복 방문		X								X
사전 동의	X									
포함 및 제외 기준, 검토 및 확인	X	X								

[0953]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
인구통계	X										민족(미국만), 출생년도, 성(성별) 및 인종을 포함한다
기존의 질환 및 병력	X										모든 진행 중인 질환 및 관련 과거 병력을 수집해야 한다.
사전 명시된 병력(관심 있는 적응증 및 이력)	X										사전 명시된 병력은 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염, 알레르기, 천식, 우울증 및 불면증을 포함한다.
적응증에 대한 선행 치료	X										관련 선행 요법은 두원루마를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 기준선으로부터 1 년 이내의 모든 국소 약제 및 일생의 모든 생물/전신 요법을 포함한다.
병용 약제	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	구제 요법 및 백그라운드 연화제를 포함하는 약제에 대하여 데이터를 수집할 것이다.
이상 사례(AE)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0954]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
신체 평가											
신장	X										
체중	X									X	
활력 징후	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	맥박수, 혈압, 호흡률 및 체온을 포함한다. 참여자가 적어도 5 분 동안 앉아 있는 후에 측정한다.
완전한 신체 검사	X										완전한 신체 검사는 임상적으로 나타나 있지 않은 한, 골반, 직장 및 유방 검사를 제외한다. 말초 림프절의 평가를 포함하여, 결핵(TB) 위험 인자에 대하여, 그리고 활성 TB 의 징후 및 증상에 대하여 평가한다.

[0955]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
증상-중심 신체 평가		X								X	이 일정에 표시된 대로, 그리고 참여자 상태 및 표준 치료에 기초하여 필요한 대로. 현지 규정에 따라 자격을 갖춘 직원에 의해 수행될 수 있다. 말초 림프절의 평가를 포함하여, TB 위험 인자에 대하여, 그리고 활성 TB 의 징후 및 증상에 대하여 평가한다;
12-유도 ECG	X									X	지역 ECG 를 수집한다
흉부 x-선([CXR], PA 및 필요에 따라, 측면)	X										지역에서 수행된다. 방사선 전문의 또는 폐전문의에 의해 해석되고 보고된다.
참여자 교육 및 공급											
다이어리 교육	X								X		필요한 대로 추가의 교육이 제공된다.
활동기록기	X				X				X		참여 현장에서 환자에 대해 선택적임.

[0956]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
참여자 다이어리(전자)											
다이어리 분배	X										매일의 수집을 위해 하기를 포함함: ADSS, 가려움증 NRS, PGI-S-AD, 피부 통증 NRS 및 적용 가능한 경우, TCS 질문
다이어리 준수 점검		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
다이어리 회수		X									무작위 배정에 적격하지 않았던 참여자로부터 다이어리 수거(스크리닝 실패).
환자-보고 결과(전자)											임의의 임상의-실시 평가 전에 완료.
DLQI	X	X		X		X		X		X	
POEM	X	X		X		X		X		X	
HADS		X		X		X		X		X	
SCORAD(환자 부분)	X	X		X		X		X		X	

[0957]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
임상의-실시 평가(전자)											
EASI	X	X		X		X	X	X	X	X	
vIGA-AD	X	X		X		X		X		X	
SCORAD(임상의 부분)	X	X		X		X		X		X	
임상의-실시 평가(지면)											
C-SSRS 스크리닝/기준선	X										생각 및 행동 범주의 평가만을 위해 조정됨.
마지막 방문 이후 C-SSRS		X		X		X		X		X	생각 및 행동 범주의 평가만을 위해 조정됨.
피츠페트릭 피부 유형		X									
실험실 검사 및 샘플 수집											달리 명시되지 않는 한, 투여 전에 수집한다.

[0958]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
혈액학	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
임상 화학	X	X		X		X		X		X	
지질 패널		X								X	
소변검사	X	X								X	
추정 사구체 여과율(eGFR)	X										CKD-EPI 크레아티닌 식(2021)을 사용하여 계산.
혈청 임신	X										
소변 임신(지역)		X		X		X		X		X	WOCBP 에 있어서, 임신 검사를 수행해야 하며, 결과가 투여 전에 입수 가능하여야 함. 월경 기간이 누락되거나, 임신이 임상적으로 의심되는 경우 또는 현지 법 또는 규제에 의해 요구되는 대로, 연구 동안 언제든지 추가의 임신 검사를 수행해야 한다.

[0959]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3의 EDV에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1과 V2 사이의 간격은 35 내지 3일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
난포-자극 호르몬(FSH)	X										선택적; 폐경 후 상태를 확인하기 위하여 WNOCBP인 것으로 여겨지는 여성을 위해서만 수행한다.
전체 면역글로불린 E(IgE)		X				X				X	
인터류킨 19(IL-19)		X	X	X		X		X		X	
TARC		X	X	X		X		X		X	
페리오스틴		X	X	X		X		X		X	
림프구 하위세트(유세포 분석)		X						X		X	샘플을 최소 대략 60 내지 100 명의 참여자로부터 취할 것이다.
TB 검사	X										방문 1에 배치된 PPD를 갖는 참여자에 있어서, PPD를 배치 48 내지 72 시간 후에 판독해야 한다. PPD 검사를 현장에서 판독하지 않아도 되지만, 훈련된 의료 전문가가 판독하여야 하며, 결과를 무작위 배정 전에 현장에 제공하여야 한다.

[0960]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
HIV 스크리닝 검사	X										
C 형 간염 바이러스(HCV) 스크리닝 검사	X										HCV 항체에 대하여 양성인 참여자에 있어서, HCV RNA 에 대한 추적관찰 검사를 수행할 것이다. 항-HCV 양성 및 HCV RNA 음성인 참여자는 등록하기에 적격할 수 있다.
B 형 간염 바이러스(HBV) 스크리닝 검사	X										HBsAg 음성 및 항-HBc 양성인 참여자는 스크리닝 시에 HBV DNA 가 수행될 것이다. 항-HBc 양성 및 HBV DNA 음성인 참여자는 등록하기에 적격할 수 있지만, HBV DNA 모니터링을 받아야 한다.
HBV DNA	X							X			스크리닝 시에 항-HBc 에 대하여 양성인 참여자에 대해서만.

[0961]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
약동학(PK) 샘플		X	X	X		X		X		X	투여가 예정된 경우, 투여 전에 샘플을 수집한다. 과민 사례의 발생에 관하여 특정 시간에 추가의 샘플을 수집한다
면역원성(ADA) 샘플		X	X	X				X		X	투여가 예정된 경우, 투여 전에 샘플을 수집한다. 과민 사례의 발생에 관하여 특정 시간에 추가의 샘플을 수집한다
생검											참여 현장에서 환자에 대해 선택적임.
피부 펀치 생검		X		X						X	방문 2 에서 병변 및 비병변. 다른 시점에는 병변만.
비침습적 피부 샘플링(피부 패치)		X	X	X		X				X	샘플을 연구에 걸쳐 총 대략 40 내지 60 명의 참여자로부터 취할 것이다.

[0962]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
활동기록기											참여 현장에서 환자에 대해 선택적임.
활동기록기 디바이스 분배	X				X				X		
활동기록기 디바이스 회수		X				X				X	디바이스를 방문 2 에서 회수하기 전에 최소 14 일의 활동기록기 데이터를 수집해야 하지만; 방문 2 에 대하여 14 일 미만의 데이터의 수집은 프로토콜 위반으로 간주되지 않을 것이다.
샘플 보관											
유전학 샘플		X									샘플은 방문 2 에서 또는 이후에 수득될 수 있다.
탐색적 바이오마커 샘플		X	X	X		X		X		X	투여가 예정된 경우, 샘플을 투여 전에 수집해야 한다.
무작위 배정 및 투여											
IWRS 를 사용한 등록 방문	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
IWRS 를 통한 무작위 배정		X									

[0963]

표 1. 연구 JIP-MC-KFAE 의 스크리닝 및 유도 치료 기간 주의: 모든 활동이 허용 가능한 방문 범위 내에 완료되는 한, 방문 1 절차를 1 일 넘게 행할 수 있다. 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 대하여, 표 3 의 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.											
	스크리닝	치료 기간 - 유도									
방문 번호	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
연구 일	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
방문 간격 범위(일)	V2 전 35 내지 15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	활동기록기에 참여하지 않은 참여자에 대하여 V1 과 V2 사이의 간격은 35 내지 3 일이다.
공복 방문		X								X	공복 지침을 참조한다
IWRS 를 통한 제무작위 배정										X	
IWRS 를 통한 연구 약물 분배		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
연구 약물 투여		X	X	X	X	X	X	X	X	X	V2 투여는 모든 평가/샘플 수집을 수행한 후 마지막에 발생해야 한다.

[0964]

표 2. 연구 JIP-MC-KFAE의 유지 치료 기간								
주의: 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 있어서, 표 3에서 EDV에 열거된 활동을 참조한다.								
	치료 기간 - 유지							
방문 번호	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	코멘트
부작용 배경으로부터의 주	20	24	28	32	36	40	44	
연구 일	141	169	197	225	253	281	309	
방문 간격 범위(일)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	
공복 방문								이 기간에 공복은 필요하지 않다.
비용 약제	X	X	X	X	X	X	X	구제 요법 및 백그라운드 연화제를 포함하는 약제에 대하여 데이터를 수집할 것이다.
이상 사례(AE)	X	X	X	X	X	X	X	ICF에 서명한 후 발생하는 사례는 AE로 간주된다.
신체 평가								
체중			X					
활력 징후	X	X	X	X	X	X	X	맥박수, 혈압, 호흡률 및 체온을 포함한다. 참여자가 적어도 5분 동안 앉아 있는 후에 측정한다.
증상-중심 신체 평가			X			X		이 일정에 표시된 대로, 그리고 참여자 상태 및 표준 치료에 기초하여 필요한 대로, 현지 규정에 따라 자격을 갖춘 직원에 의해 수행될 수 있다. 말초 림프절의 평가를 포함하여, TB 위험 인자에 대하여, 그리고 활성 TB의 징후 및 증상에 대하여 평가한다.
12-유도 ECG			X				X	지시된 바와 같이 지역 ECG를 수집한다.
참여자 교육 및 공급								
다이어리 교육			X					필요한 대로 추가의 교육이 제공된다.
활동기록기						X		
참여자 다이어리(전자)								
다이어리 준수 점검	X	X	X	X	X	X	X	
환자-보고 결과(전자)								임의의 임상-실시 평가 전에 완료한다.
DLQI	X	X	X	X	X	X	X	
POEM	X	X	X	X	X	X	X	
HADS	X	X	X	X	X	X	X	
SCORAD (환자 부분)	X	X	X	X	X	X	X	
임상-실시 평가 (전자)								
EASI	X	X	X	X	X	X	X	

[0965]

표 2. 연구 JIP-MC-KFAE의 유지 치료 기간							
주의: 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 있어서, 표 3에서 EDV에 열거된 활동을 참조한다.							
	치료 기간 - 유지						
방문 번호	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17
부작위 배정으로부터의 주	20	24	28	32	36	40	44
연구 일	141	169	197	225	253	281	309
방문 간격 범위(일)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
공복 방문							이 기간에 공복은 필요하지 않다.
vIGA-AD	X	X	X	X	X	X	X
SCORAD (임상의 부분)	X	X	X	X	X	X	X
임상의-실시 평가 (지면)							
마지막 평가 이후 C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X
실험실 검사 및 샘플 수집							달리 명시되지 않는 한 투여 전에 수집한다.
혈액학	X	X	X	X	X	X	X
임상 화학	X	X	X	X	X	X	X
지질 패널						X	
소변검사						X	
소변 임신 (지역)	X	X	X	X	X	X	X
							WOCBP에 있어서, 지역 임신 검사를 수행해야 하며, 결과가 투여 전에 입수 가능하여야 한다. 월경 기간이 누락되거나, 임신이 임상적으로 의심되는 경우 또는 현지 법 또는 규제에 의해 요구되는 대로, 연구 동안 언제든지 추가의 임신 검사를 수행해야 한다.
전체 면역글로불린 E(IgE)						X	
인터류킨 19(IL-19)	X	X	X	X		X	
TARC	X	X	X	X		X	
페리오스틴	X	X	X	X		X	
림프구 하위세트(유세포분 석)			X			X	샘플을 최소 대략 60 내지 100 명의 참여자로부터 취할 것이다.
HBV DNA		X			X		스크리닝 시에 항-HBc에 대하여 양성인 참여자만.
약동학(PK) 샘플	X	X	X			X	X
							투여가 예정된 경우, 투여 전에 샘플을 수집한다. 과민 사례의 발생에 관하여 특정 시간에 추가의 샘플을 수집한다

[0966]

표 2. 연구 JIP-MC-KFAE 의 유지 치료 기간 주의: 치료 기간의 마지막 방문 전에 발생하는 조기 중단에 있어서, 표 3 에서 EDV 에 열거된 활동을 참조한다.								
	치료 기간 - 유지							
방문 번호	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	20	24	28	32	36	40	44	
연구 일	141	169	197	225	253	281	309	
방문 간격 범위(일)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	
공복 방문								이 기간에 공복은 필요하지 않다.
면역원성(ADA) 샘플			X				X	투여가 예정된 경우, 투여 전에 샘플을 수집한다. 과민 사례의 발생에 관하여 특정 시간에 추가의 샘플을 수집한다
생검								이 연구 기간에 생검 부재
활동기록기								참여 현장에서 환자에 대해 선택적임.
활동기록기 디바이스 분배						X		
활동기록기 디바이스 회수							X	
보관된 샘플								
유전학 샘플								샘플은 방문 2 에 또는 이후에 수득될 수 있다.
탐색적 바이오마커 샘플						X		투여가 예정된 경우, 투여 전에 샘플을 수집해야 한다.
무작위 배정 및 투여								
IWRS 를 사용한 등록 방문	X	X	X	X	X	X	X	
IWRS 를 통한 연구 약물 분배	X	X	X	X	X	X		
연구 약물 투여	X	X	X	X	X	X		

[0967]

표 3. 연구 JIP-MC-KFAE 의 예정되지 않은 방문(UV), 조기 중단 방문(EDV) 및 치료 후 추적관찰 방문(801 및 802) 주의: 모든 무작위 배정된 참여자에 대하여 치료 후 추적관찰 방문이 필요하다.					
방문 번호	UV	ED V	801	802	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	마지막 용량 후 48 또는 EDV+8w	마지막 용량 후 52 또는 EDV+12w	
연구 일	—	—	337	365	
방문 간격 범위(일)	—	—	±3	±3	
공복 방문		X		X	.
비용 약제	X	X	X	X	구제 요법 및 백그라운드 연화제를 포함하는 약제에 대하여 데이터를 수집할 것이다.
이상 사례(AE)	X	X	X	X	ICF 에 서명한 후 발생한 사례는 AE 로 간주된다
신체 평가					
체중		X		X	
활력 징후	X	X	X	X	맥박수, 혈압, 호흡률 및 체온을 포함한다. 참여자가 적어도 5 분 동안 앉아 있는 후에 측정한다.
증상-중심 신체 평가	X	X		X	이 일정에 표시된 대로, 그리고 참여자 상태 및 표준 치료에 기초하여 필요한 대로. 현지 규정에 따라 자격을 갖춘 직원에 의해 수행될 수 있다. 말초 림프절의 평가를 포함하여, TB 위험 인자에 대하여, 그리고 활성 TB 의 징후 및 증상에 대하여 평가한다;
12-유도 ECG		X		X	지시된 바와 같이 현지 ECG 를 수집한다.
참여자 교육 및 공급					
다이어리 교육			X		필요한 대로 추가의 교육이 제공된다.
참여자 다이어리(전자)					
다이어리 준수 점검	X	X	X	X	

[0968]

표 3. 연구 JIP-MC-KFAE 의 예정되지 않은 방문(UV), 조기 중단 방문(EDV) 및 치료 후 추적관찰 방문(801 및 802)					
주의: 모든 부작용 배정된 참여자에 대하여 치료 후 추적관찰 방문이 필요하다.					
방문 번호	UV	ED V	801	802	코멘트
부작용 배정으로부터의 주	—	—	마지막 용량 후 48 또는 EDV+8w	마지막 용량 후 52 또는 EDV+12w	
연구 일	—	—	337	365	
방문 간격 범위(일)	—	—	±3	±3	
공복 방문		X		X	.
다이어리 회수		X		X	참여자의 마지막 방문 시에 참여자로부터 다이어리를 수거한다.
환자-보고 결과(전자)					임의의 임상-실시 평가 전에 완료한다.
DLQI		X	X	X	
POEM		X	X	X	
HADS		X	X	X	
SCORAD(환자 부분)	X	X	X	X	
임상-실시 평가(전자)					
EASI	X	X	X	X	
vIGA-AD	X	X	X	X	
SCORAD(임상의 부분)	X	X	X	X	
임상의-실시 평가(지면)					
마지막 평가 이후 C-SSRS	X	X	X	X	
실험실 검사 및 샘플 수집					
혈액학		X	X	X	
임상 화학		X	X	X	
지질 패널		X		X	
소변검사		X		X	

[0969]

표 3. 연구 JIP-MC-KFAE 의 예정되지 않은 방문(UV), 조기 중단 방문(EDV) 및 치료 후 추적관찰 방문(801 및 802) 주의: 모든 무작위 배정된 참여자에 대하여 치료 후 추적관찰 방문이 필요하다.					
방문 번호	UV	ED V	801	802	코멘트
무작위 배정으로부터의 주	—	—	마지막 용량 후 48 또는 EDV+8w	마지막 용량 후 52 또는 EDV+12w	
연구 일	—	—	337	365	
방문 간격 범위(일)	—	—	±3	±3	
공복 방문		X		X	.
소변 임신(지역)		X	X	X	WOCBP 에 있어서, 지역 임신 검사를 수행해야 하며, 결과가 투여 전에 입수 가능하여야 한다. 월경 기간이 누락되거나, 임신이 임상적으로 의심되는 경우 또는 현지 법 또는 규제에 의해 요구되는 대로, 연구 동안 언제든지 추가의 임신 검사를 수행해야 한다.
전체 면역글로불린 E(IgE)		X		X	
인터루킨 19(IL-19)		X		X	
TARC		X		X	
페리오스틴		X		X	
HBV DNA		X		X	스크리닝 시에 항-HBc 에 대하여 양성인 참여자에 대해서만.
약동학(PK) 샘플		X		X	과민 사례의 발생에 관하여 특정 시간에 추가의 샘플을 수집한다.
면역원성(ADA) 샘플		X		X	과민 사례의 발생에 관하여 특정 시간에 추가의 샘플을 수집한다.
생검					참여 현장에서 환자에 대하여 선택적임.
피부 펀치 생검		X			병변만. 샘플을 연구에 걸쳐 총 대략 40 내지 60 명의 참여자로부터 취할 것이다.
비침습적 피부 샘플링(피부 패치)		X		X	샘플을 연구에 걸쳐 총 대략 40 내지 60 명의 참여자로부터 취할 것이다.

[0970]

표 3. 연구 JIP-MC-KFAE 의 예정되지 않은 방문(UV), 조기 중단 방문(EDV) 및 치료 후 추적관찰 방문(801 및 802)					
주의: 모든 부작용 배정된 참여자에 대하여 치료 후 추적관찰 방문이 필요하다.					
방문 번호	UV	ED V	801	802	코멘트
부작용 배정으로부터의 주	—	—	마지막 용량 후 48 또는 EDV+8w	마지막 용량 후 52 또는 EDV+12w	
연구 일	—	—	337	365	
방문 간격 범위(일)	—	—	±3	±3	
공복 방문		X		X	.
활동기록기					참여 현장에서 환자에 대하여 선택적임.
활동기록기 디바이스 회수		X			
샘플 보관					
유전학 샘플					샘플은 방문 2 에 또는 이후에 수득될 수 있다.
탐색적 바이오마커 샘플		X		X	
부작용 배정 및 투여					연구 약물을 EDV, 방문 801 또는 방문 802 에서 투여하지 않는다.
IWRS 를 사용한 등록 방문		X	X	X	

약어: ADSS = 아토피 피부염 수면 척도; AESI = 특히 관심 있는 이상 사례; 항-HBc = B 형 간염 코어 항원에 대한 항체; CKD-EPI = 만성 신장 질환 역학 협력(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); C-SSRS = 컬럼비아 자살-심각성 평가 척도; DLQI = 피부과 삶의 질 지수; DNA = 데옥시리보핵산; EASI = 습진 면적 및 중증도 지수; ECG = 심전도; EDV = 조기 중단 방문; HADS = 병원 불안 우울 척도; HBV = B 형 간염 바이러스; ICF = 사전 동의서; IWRS = 양방향 웹-응답 시스템; NRS = 수치 평가 척도; PA = 후방-전방; PGI-S-AD = 중증도의 환자 전반적 인상-아토피 피부염; POEM = 환자-중심 습진 척도; PPD = 정제된 단백질 유도제; RNA = 리보핵산; SCORAD = 아토피 피부염 점수화; TARC = 흉선 및 활성화-조절 케모카인; TB = 결핵; UV = 예정되지 않은 방문; V = 증례 보고서 방문; WNOCBP = 비가임 여성; WOCBP = 가임 여성.

[0971]

[0972]

목적, 평가변수 및 추정대상

[0973] 이 표에는 위약에 비한 LY3471851의 평가를 위한 목적 및 평가변수가 열거되어 있다.

목적	평가변수
일차 중등도-내지-중증 AD 를 갖는 참여자의 치료에서 EASI-75 에 의해 측정되는 바와 같이 LY3471851 대 위약의 효능을 비교하기 위함	제 16 주에 EASI-75 를 달성하는 두필루맵-나이트 참여자의 비
이차 중등도-내지-중증 AD 를 갖는 참여자의 치료에서 징후 및/또는 증상의 개선에 의해 측정되는 바와 같이, LY3471851 대 위약의 효능을 비교하기 위함	제 16 주에 하기를 달성하는 두필루맵-나이트 참여자의 비: EASI-50 EASI-90 SCORAD-75 SCORAD-90 0 또는 1 의 vIGA-AD 두필루맵-나이트 참여자에 대한 기준선으로부터 제 16 주까지의 평균 변화 퍼센트: EASI SCORAD
중등도-내지-중증 AD 를 갖는 참여자에서 LY3471851 의 pK 를 특성화하기 위함	제 16 주의 LY3471851 혈장 최저 농도

[0974]

탐색적 목적/평가변수 탐색적 목적 및 평가변수는 다양한 연구 시점에 하기의 평가를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다: 두필루맵-나이트 또는 두필루맵-경험 환자에서 수집된 각 시점에서의 징후 및 증상(효능 및 환자-보고 결과 척도 포함)을 평가하기 위함 LY3471851 의 관찰된 안전성을 설명하기 위함 ADA 의 잠재적인 발생, 및 안전성, 효능 및 LY3471851 농도에 대한 이들의 잠재적인 효과를 평가하기 위함 용량-반응 및/또는 노출-반응을 바이오마커, PD, 효능 및 안전성과 관련된 것으로 특성화하기 위함 추가 상세사항이 SAP 에 제공될 것이다.

약어: AD = 아토피 피부염; ADA = 항-약물 항체; EASI = 습진 면적 및 중증도 지수; EASI-50/75/90 = 참여자의 EASI 점수가 이들의 기준선 점수에 비해 적어도 50%/75%/90% 감소됨; SCORAD = 아토피 피부염 점수화; SCORAD-75/90 = 참여자의 SCORAD 점수가 이들의 기준선 점수에 비해 적어도 75%/90% 감소됨; PD = 약리학; PK = 약동학;

[0975]

[0976] 일차적인 추정대상

- [0977] 일차적인 임상 관심 질문은 다음과 같다: AD에 대한 임의의 구제 약제의 사용, 또는 효능의 결여 또는 이상 사례로 인한 조기 중단 없이, 모든 참여자가 16주 동안 치료를 계속한 경우, 제16주에 성공적인 반응을 달성하는 데 있어서 표적 환자 집단에서 LY3471851과 위약의 각각의 투여 계획 간의 차이가 무엇인가?
- [0978] 추정대상은 하기의 속성에 의해 설명된다:
- [0979] 집단: 중등도-내지-중증 아토피 피부염을 갖는 두필루맵-나이프 참여자
- [0980] 평가변수: 제16주의 EASI-75
- [0981] ICE를 설명하기 위한 방법:
- [0982] 연구 개입과 관련된 ICE는 AD에 대한 임의의 구제 약제의 사용 및 효능 또는 이상 사례의 결여로 인한 조기 중단을 포함한다. 이들 유형의 ICE를 위해 복합 전략이 사용될 것이다. 구체적으로, 연구 개입과 관련된 ICE가 있는 참여자는 이들 ICE의 처음의 발생 후에 치료 실패(기준선으로부터 변화를 갖지 않음), 즉, 비-반응자로 간주될 것이다.
- [0983] 모든 나머지 ICE에 있어서:
- [0984] 데이터가 이용 가능한 경우, 치료 정책 전략이 사용될 것이며, 관찰된 데이터는 연구 개입과 무관한 ICE가 발생하였는지 여부와 관계없이 사용될 것이다.
- [0985] 데이터가 이용 가능하지 않은 경우, 가정 전략을 사용하여 참여자가 ICE 없이 치료를 계속했다면 어떤 치료 반응이 있었을지 추정할 것이다.
- [0986] 집단-수준 요약: LY3471851과 위약의 각각의 투여 계획 간의 제16주의 EASI-75의 반응률의 차이.
- [0987] 추정대상에 대한 근거: 주요 추정대상 전략은 하기를 가정한다:
- [0988] 참여자가 AD를 위한 임의의 구제 약제를 사용한 경우, 참여자는 연구 개입으로부터 충분한 이익을 받고 있지 않다.
- [0989] 참여자가 효능의 결여 또는 이상 사례로 인해 연구 개입을 조기에 중단한 경우, 참여자는 이의 이익보다 더 큰 연구 개입의 부담을 경험하였다.
- [0990] AD를 위한 임의의 구제 약제의 사용, 또는 효능의 결여 또는 이상 사례로 인한 조기 중단을 제외한 모든 나머지 ICE는 연구 개입과 관련 없다.
- [0991] 이차적인 추정대상
- [0992] 이차적인 목적을 위한 임상 관심 질문은 다음과 같다: AD에 대한 임의의 구제 약제의 사용, 또는 효능의 결여 또는 이상 사례로 인한 조기 중단 없이, 모든 참여자가 16주 동안 치료를 계속한 경우, 제16주에 성공적인 반응을 달성하는 데 있어서 표적 환자 집단에서 LY3471851과 위약의 각각의 투여 계획 간의 차이가 무엇인가?
- [0993] 추정대상은 하기의 속성에 의해 설명된다:
- [0994] 집단: 중등도-내지-중증 아토피 피부염을 갖는 두필루맵-나이프 참여자
- [0995] 평가변수: 모든 이차적인 평가변수, 즉, EASI-50, EASI-90, SCORAD-75, SCORAD-90, 0 또는 1의 vIGA-AD, EASI의 기준선으로부터의 변화 퍼센트 및 제16주의 SCORAD의 기준선으로부터의 변화 퍼센트
- [0996] 병발 사례는 일차 추정대상과 동일한 추정대상 전략을 사용하여 설명될 것이다.
- [0997] 집단-수준 요약:
- [0998] 이분형 평가변수에 있어서, EASI-50, EASI-90, SCORAD-75, SCORAD-90, 0 또는 1의 vIGA-AD, LY3471851과 위약의 각각의 투여 계획 간의 제16주의 반응률의 차이
- [0999] 연속형 평가변수에 있어서, EASI의 기준선으로부터의 변화 퍼센트 및 SCORAD의 기준선으로부터의 변화 퍼센트, LY3471851과 위약의 각각의 투여 계획 간의 제16주의 평균의 차이
- [1000] 전반적인 설계
- [1001] 이는 AD를 갖는 성인 참여자에서 다수의 LY3471851 유도 및 유지 투여 계획의 효능을 평가하고, 안전성을 설명하기 위한 2상, 다기관, 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조, 병행-그룹 외래환자 용량 범위 연구이다. 연구 집

단은 16 이상의 EASI 점수, 3 이상의 vIGA-AD 점수 및 10% 이상의 BSA 병발에 의해 측정되는 바와 같이 중등도-내지-중증인 AD가 진단된 두필루맵-나이트 및 두필루맵-경험 참여자를 포함한다.

[1002] 연구 기간

[1003] 연구 설계의 개략도는 도 12a에 제시되어 있다. 대안적인 연구 설계는 도 12b 및 도 21에 제시되어 있다(생물제제-나이트(BN) 및 생물제제-경험 환자(BE) 둘 모두에 관함).

[1004] 스크리닝 기간

[1005] 스크리닝 기간은 무작위 배정 방문 15 내지 35일 전에 일어나는 방문 1에서 시작한다. 방문 1에서 다른 연구 절차를 수행하기 전에 사전 동의를 취득할 것이며, 참여자 식별 번호를 지정할 것이다. SoA에는 방문 1을 위한 스크리닝 절차가 열거되어 있다.

[1006] 모든 연구 참가 기준(섹션 5)에 따라 적절한 것으로 관찰된 참여자를 본원에 열거된 유도 투여 계획 중 하나에 2:2:1:1 비로 무작위로 지정할 것이다.

유도 계획	계획된 참여자의 대략적인 수
LY3471851 1800 µg Q2W	100
LY3471851 1800 µg Q4W	100
LY3471851 900 µg Q2W	50
위약	50

[1007]

[1008] 무작위 배정 층화 인자에는 두필루맵을 사용한 선행 치료가 포함되며, 방문 2에서 무작위 배정된 대략 적어도 80%의 참여자가 두필루맵-나이트가 되는 것이 목적이지만; 이 목표보다 많거나 적은 등록은 프로토콜 위반으로 간주되지 않을 것이다.

[1009] 맹검 유도 기간

[1010] 무작위 배정된 참여자는 초기 용량이 방문 2에서 투여되는 때, 이중-맹검, 위약-대조, 16주 유도 기간을 시작할 것이다. 평가, 샘플 수집 및 연구 약물 투여는 유도 기간 동안 SoA에 나타난 방문에서 발생한다.

[1011] 평가 및 실험실 수집은 약물 투여 전에 발생해야 한다. EASI-25 반응을 달성하지 않은 참여자에 대하여 제8주에 시작하는 국소 구제 요법이 허용된다.

[1012] 맹검 유지 기간

[1013] 맹검 28주 유지 치료 기간은 제16주에 용량을 투여하면서 시작한다. 제16주에 적어도 EASI-50 반응을 갖는 참여자는 여기에 열거된 바와 같은 유지 투여 계획으로 재지정될 것이다.

원래 이 유도 계획으로 무작위 배정되었던 제 16 주 반응자...	이 유지 계획으로 재지정될 것이다:
LY3471851 1800 µg Q2W	1:1 비로의 재무작위 배정에 의해: LY3471851 1800 µg Q4W 또는 LY3471851 1800 µg Q12W
LY3471851 1800 µg Q4W	1:1 비로의 재무작위 배정에 의해: LY3471851 1800 µg Q4W 또는 LY3471851 1800 µg Q12W
LY3471851 900 µg Q2W	LY3471851 900 µg Q4W
위약	LY3471851 1800 µg Q4W

주의: 제 32 주 또는 그 이후에 EASI-50 반응을 달성하지 않은 참여자는 연구 개입으로부터

[1014] 중단될 것이다.

[1015] 유지 기간은 EASI 반응에 의해 더 높은 용량 및 더 빈번하게 투여되는 용량이 필요함이 뒷받침된 참여자를 위한 "탈출 아암"을 포함한다. 탈출 요법은 LY3471851 1800 µg Q4W이다. 유지 기간 동안, 참여자는 여기에 열거된 조건 하에 이 탈출 요법으로 재지정될 것이다.

LY3471851 1800 µg Q4W 를 탈출 요법으로서 시작한다...	참여자가...
제 16 주에	제 16 주에 EASI-50 반응을 달성하지 않은 경우
제 16 주에	제 8 주 내지 제 16 주의 임의의 시간에 구제 요법을 받은 경우
제 20 주, 제 24 주, 제 28 주 또는 제 32 주에	제 20 주, 제 24 주, 제 28 주 또는 제 32 주에 EASI-25 반응을 달성하지 않은 경우

[1016]

[1017]

탈출 요법으로 지정된 참여자는 참여자가 예를 들어, 비반응으로 인해 연구 개입을 중단하지 않는 한, 연구의 마지막 투여 방문(제40주)까지 이를 계속 받을 것이다.

[1018]

치료후 추적관찰 기간

[1019]

모든 참여자는 여기에 열거된 바와 같이, 마지막 투여 방문 후에 2회의 추적관찰 방문을 가질 것으로 예상된다.

조건	방문 801	방문 802
참여자가 연구 개입을 초기에 중단하지 않았던 경우...	무작위 배정(방문 2) 48 주 후에 일어남.	무작위 배정(방문 2) 52 주 후에 일어남.
참여자 연구 개입을 초기에 중단하였던 경우...	마지막 투여와 방문 801 사이에 8 주 간격을 갖고 EDV 후에 일어남.	마지막 투여와 방문 802 사이에 12 주 간격을 갖고 EDV 후에 일어남.

[1020]

[1021]

모든 참여자가 이들의 마지막 치료 후 추적관찰 방문을 완료하거나, 연구를 중단할 때까지, 참여자의 유도 및 유지 치료 지정의 맹검을 계속할 것이다.

[1022]

연구 평가 및 절차

[1023]

연구 절차 및 이들의 시기가 SoA에 요약되어 있다. SoA에 명시된 것들을 포함하는 연구 설계 요건에 대한 고수는 필수적이며, 연구 수행을 위해 필요하다. 투여 방문 시에 용량을 투여하기 전에 모든 맹검 평가 및 샘플 수집을 완료해야 한다.

[1024]

효능 평가

[1025]

일차 효능 평가

[1026]

슬진 면적 및 중증도 지수

[1027]

EASI는 아토피 피부염의 2가지 관점을 평가하는 성인에서의 시험자-실시, 20-항목 척도이다:

[1028]

4가지 신체 영역(머리/목, 몸통, 상지 및 하지) 및

[1029]

4가지 임상 징후(홍반, 경화/구진형성, 찰상 및 태선화).

[1030]

임상 징후를 0(부재) 내지 3(중증)의 척도로 중증도에 대하여 평가한다.

[1031]

점수를 4가지 신체 영역의 각각에 대하여 합산한다. 각 신체 섹션에 대하여 지정된 BSA의 백분율은 다음과 같다:

[1032]

각각, 머리/목에 대하여 10%,

[1033]

상지에 대하여 20%,

[1034]

몸통에 대하여 30%, 및

[1035]

하지에 대하여 40%.

- [1036] 각 소제 점수를 해당 부위가 나타내는 BSA와 곱한다.
- [1037] 또한, 해당 부위에서의 AD-이환된 피부의 백분율에 따라, 각 신체 부위에 대하여 0 내지 6의 부위 점수를 지정한다:
- [1038] 0(부재),
- [1039] 1(1% 내지 9%),
- [1040] 2(10% 내지 29%),
- [1041] 3(30% 내지 49%),
- [1042] 4(50% 내지 69%),
- [1043] 5(70% 내지 89%), 또는
- [1044] 6(90% 내지 100%).
- [1045] 각 신체 부위 점수를 이환된 면적과 곱한다. 생성된 EASI 점수는 0 내지 72점의 범위이며, 가장 높은 점수는 더 심한 아토피 피부염의 중증도를 나타낸다(문헌[Hanifin et al. 2001]). 이 척도의 회상 기간은 현재 시간이다.
- [1046] 이차 효능 평가
- [1047] AD에 대한 검증된 시험자의 전반적 평가
- [1048] 이 연구에 사용되는 IGA는 vIGA-AD™이다. vIGA-AD는 0(깨끗한 피부)에서 4(중증 질병)까지의 수치적 5-점 척도에 기초하여, 이들의 AD의 참여자의 전체 중증도의 시험자의 전반적 평가를 측정한다(문헌[Simpson et al. 2020]). 점수는 홍반, 삼출/딱지 및 태선화의 정도의 전반적 평가에 기초한다. 이 평가의 회상 기간은 현재 시간이다.
- [1049] 아토피 피부염 점수화
- [1050] SCORAD 지수는 하기에 제공되는 바와 같이 3가지 양태를 평가하는 시험자 및 참여자-실시, 9-항목 평가이다.
- [1051] AD의 **정도**(1-항목)는 각각의 정의된 신체 부위의 백분율로서 평가되고, 모든 부위의 합으로 기록된다. 최대 점수는 100%이다.
- [1052] AD의 6가지 구체적 증상의 **중증도**: 홍반, 부종/구진형성, 삼출/딱지, 태선화 및 건조증(6-항목)은 4-점 척도(즉, 부재 = 0, 경증 = 1, 중등도 = 2, 중증 = 3)를 사용하여 시험자에 의해 평가되며, 가능한 최대 총계는 18점이다.
- [1053] 소양증 및 수면 손실(2개 항목)의 **주관적인 증상**은 시험자에 의해 10-cm VAS를 통해 평가된다. 증상(가려움증 및 불면증)은 참여자에 의해 시각적 상사 척도로 기록되며, 0은 증상 부재이며, 10은 상상 가능한 최악의 증상이며, 가능한 최대 점수는 20이다.
- [1054] 상기 3가지 양태에 기초하여 계산된 가능한 최대 SCORAD 점수는 103이다. 더 높은 점수는 더 불량한 또는 더 중증의 질환을 나타낸다(문헌[Stalder and Taieb 1993]; 문헌[Oranje et al. 2007]; 문헌[Schram et al. 2012]; 문헌[Kunz et al. 1997]). 정도 및 강도에 대한 회상 기간은 현재 시간이고, AD의 주관적 증상에 대해서는 지난 3일 낮/밤 동안의 평균이다.
- [1055] 기타 효능, 환자-보고 결과 및 삶의 질 평가
- [1056] 가려움증 수치 평가 척도
- [1057] 가려움증 NRS는 0 및 10을 기준으로 하는 참여자-실시, 단일 항목, 11-점 수평 척도이며, 성인에서 0은 "가려움증 없음"을 나타내고 10은 "상상 가능한 최악의 가려움증"을 나타낸다. 참여자의 가려움증의 전반적 중증도는 지난 24시간에 심한 가려움증의 수준을 가장 잘 설명하는 수를 선택함으로써 표시된다(문헌[Naegeli et al. 2015]; 문헌[Kimball et al. 2016]; 문헌[Newton et al. 2019]).
- [1058] 환자-중심 습진 척도
- [1059] POEM은 소아 및 성인에서 질병 중증도를 평가하는 간단한, 참여자-실시, 7-항목, 척도이다. 참여자는 지난 주에 걸쳐 7가지 증상(가려움증, 수면 장애, 출혈, 삼출/진물, 갈라짐, 벗겨짐, 건조함/거침)의 빈도에 대한 질의에

응답한다. 응답 범주에는 각각 0, 1, 2, 3 및 4의 해당 점수를 갖는 "없음", "1 내지 2일", "3 내지 4일", "5 내지 6일" 및 "매일"이 포함된다. 점수는 0 내지 28의 범위이며, 더 높은 총점은 더 큰 질병 중증도를 나타낸다(문헌[Charman et al. 2004]).

[1060] 아토피 피부염 수면 척도(ADSS)

[1061] ADSS는 지난 밤에 잠들기 어려움, 각성 빈도 및 다시 잠들기 어려움을 포함하여, 수면에 대한 가려움증의 영향을 평가하기 위해 개발된 성인에서의 참여자-실시 3-항목 설문이다. 참여자는 각각 항목 1 및 3인 이들의 잠들기 어려움 및 다시 잠들기 어려움을 5점 리커트-형 척도를 사용하여 평가하며, 응답 선택은 0 "전혀 그렇지 않음"에서 4 "매우 어려움"까지의 범위이다. 참여자는 각 밤에 이들이 각성한 횟수를 0 내지 29단 범위에서 선택함으로써 항목 2인 지난 밤 이들의 각성 빈도를 기록한다. ADSS는 "지난 밤"의 수면에 관한 응답자의 생각으로 매일 완료하도록 설계된다. 각 항목은 개별적으로 점수화된다.

[1062] 중증도의 환자 전반적 인상 -아토피 피부염

[1063] PGI-S-AD는 참여자가 지난 24시간에 걸친 이들의 전반적 AD 증상을 어떻게 평가할지를 참여자에게 질의하는 시험자-실시, 단일-항목 평가이다. 5가지 범주의 반응은 "증상 없음" 내지 "중증"의 범위이다.

[1064] 피부 통증 수치 평가 척도

[1065] 피부 통증 NRS는 0 및 10을 기준으로 하는 참여자-실시, 11-점 수평 척도이며, 0은 "통증 없음"을 나타내며, 10은 "상상 가능한 최악의 통증"을 나타낸다. 참여자의 피부 통증의 전반적 중증도는 지난 24시간에 피부 통증의 가장 심한 수준을 가장 잘 설명하는 수를 선택함으로써 표시된다(문헌[Newton et al. 2019]).

[1066] 피부와 삶의 질 지수

[1067] DLQI는 증상 및 감정상태, 일상 활동, 여가, 직장 및 학교, 대인 관계 및 치료를 포함하는 6가지 영역을 포괄하는 성인에서의 간단한, 참여자-실시, 10-항목, 검증된 QoL 설문이다. 응답 범주에는 각각 0, 1, 2 및 3의 해당 점수를 갖는 "전혀 없음", "조금", "많음" 및 "매우 많음"이 포함되며, 답변하지 않은(또는 "관련 없는") 응답은 0으로 점수화된다. 점수는 0 내지 30의 범위이며, 더 큰 점수는 QoL의 더 큰 손상을 나타낸다. 0 내지 1의 DLQI 총점은 참여자의 건강-관련 QoL에 영향이 없는 것으로 간주되며(문헌[Hongbo et al. 2005]), 기준선으로부터의 4-점 변화는 임상적으로 중요한 최소의 차이 임계값으로 간주된다(문헌[Khilji et al. 2002]; 문헌[Basra et al. 2015]). DLQI에 대한 회상 기간은 지난 주이다.

[1068] TCS 질문

[1069] TCS 질문은 승인된 프로토콜 구체 요법으로 구체된 참여자가 답변할 것이다. 현장 직원이 참여자가 구체 요법을 받기 시작했음을 전자 태블릿에 표시한 후, 참여자의 일일 전자 다이어리에 하기의 단일 질문이 추가될 것이다: "지난 24시간에 당신의 피부에 국소 스테로이드 약제(예를 들어, 스테로이드 크림, 하이드로코르티손, 트리암시놀론)를 도포한 적이 있습니까?"

[1070] 일차 및 이차 추정대상에 해당하는 귀무 가설은 이들이다:

[1071] 제16주에 EASI-75를 달성한 환자의 비(일차)

[1072] 제16주에 EASI-50을 달성한 환자의 비(이차)

[1073] 제16주에 EASI-90을 달성한 환자의 비(이차)

[1074] 제16주에 SCORAD-75를 달성한 환자의 비(이차)

[1075] 제16주에 SCORAD-90을 달성한 환자의 비(이차)

[1076] 제16주까지 0 또는 1의 vIGA-AD를 달성한 환자의 비(이차)

[1077] 제16주까지 EASI의 기준선으로부터의 평균 변화 퍼센트(이차)

[1078] 제16주까지의 SCORAD의 기준선으로부터의 평균 변화 퍼센트(이차)에 관하여 중등도-내지-중증 AD를 갖는 두필루맵-나이프 참여자에서의 LY3471851과 위약 간의 차이가 존재하지 않는다.

[1079] 다중성 보정

[1080] 다중성에 대한 보정을 수행하지 않을 것이다.

[1081] 분석 세트

[1082] 분석의 목적을 위해, 하기의 분석 세트가 정의된다:

분석 세트	설명	이 분석 세트에서 행해진 분석
참가	ICF에 서명한 모든 참여자.	참여자 배치
완전한 분석 세트	모든 무작위 배정된 참여자, 즉, 치료-의향(ITT) 집단. 모든 관찰된 데이터는 분석 세트에 포함될 것이다.	유도 및/또는 유지 기간 탐색적 효능 또는 환자-보고 결과 분석
일차 분석 세트	두팔루맵-나이프인 모든 무작위 배정된 환자. 연구-개입-관련 ICE의 처음의 발생 후의 관찰은 이 분석 세트로부터 제외되고, 비반응(또는 기준선)에 의해 대체될 것이다.	유도 기간 일차 및 이차 추정 대상 분석
이차 분석 세트	두팔루맵-경험된 모든 무작위 배정된 환자. 연구-개입-관련 ICE의 처음의 발생 후의 관찰은 이 분석 세트로부터 제외되고, 비반응(또는 기준선)에 의해 대체될 것이다.	유도 기간 탐색적 효능 또는 환자-보고 결과 분석
안전성 분석 세트	적어도 1회 용량의 연구 개입을 취한 연구 개입으로 무작위 배정된 모든 참여자. 모든 관찰된 데이터는 분석 세트에 포함될 것이다.	유도 및/또는 유지 기간 안전성 데이터 분석
PK 분석 세트	적어도 1회 용량의 연구 개입을 취하고, 이용 가능한 PK 데이터를 갖는 연구 개입으로 무작위 배정된 모든 참여자. 모든 관찰된 데이터는 분석 세트에 포함될 것이다.	유도 및/또는 유지 기간 약동학 데이터 분석
추적관찰 분석 세트	적어도 1회 용량의 연구 개입을 취하고, 치료 후 추적관찰 기간에 참가한 모든 무작위 배정된 참여자. 모든 관찰된 데이터는 분석 세트에 포함될 것이다.	치료 후 추적관찰 기간 안전성 및 효능 데이터 분석

[1083]

[1084] 탐색적 분석을 뒷받침하기 위하여 추가의 분석 세트가 SAP에 정의될 것이다.

[1085] 통계적 분석

[1086] 일반적인 고려사항

[1087] 본 연구의 통계적 분석은 의뢰자 또는 이의 지정인의 책임일 것이다. SAP에서 다르게 나타내지 않는 한, 분석을 이 섹션에 기재된 바와 같이 행할 것이다. 이 프로토콜에 기재된 데이터 분석 방법에 대한 임의의 변화는 당해 변화가 프로토콜의 주요 특징에 영향을 미치는 경우에만 보정이 필요할 것이다. 프로토콜에 기재된 데이터 분석 방법에 대한 임의의 다른 변화, 및 변화를 만들기 위한 정당성은 임상 연구 리포트(CSR)에 기재될 것이다. 데이터의 추가의 탐색적 분석을 적절한 것으로 간주되는 바와 같이 수행할 것이다. 계획된 분석의 완전한 상세사항을 SAP에 문서화할 것이다. 연속형 데이터를 평균, 표준 편차, 최소값, 최대값, 중간값 및 고나찰 횟수에 관하여 요약할 것이다. 범주형 데이터를 빈도 계수 및 백분율로서 요약할 것이다. 다중 비교에 대한 보정 없이, 유도 기간 동안 모든 효능 및 환자-보고 평가변수 분석에 대하여 각각의 LY3471851 투여 계획과 위약 간의 비교를 수행할 것이다. 유도 기간의 마지막의 용량 선택은 각 계획과 위약 간의 쌍별 비교에 기초할 것이다. 용량 선택 규칙 및 상세사항은 SAP에 상세히 열거될 것이다. 효능 및 PRO 분석을 위하여, 기준선은 제1 용량의 연구 개입

전의 마지막 이용 가능한 값으로 정의될 것이다. 대부분의 경우에, 이 값은 무작위 배정 방문(방문 2)에서 기록된 것일 것이다. 효능 척도에 있어서, 참여자가 임의의 연구 개입을 취하지 않은 경우, 무작위 배정 날에 또는 그 이전에 이용 가능한 마지막 값이 사용될 것이다. 기준선으로부터의 변화는 기준선 값을 제한 관심 방문 값으로서 계산될 것이다.

- [1088] 유도 기간 안전성 분석을 위하여, 기준선 기간은 방문 1에서 제1 용량의 연구 개입까지의 시간으로서 정의된다. 유지 기간 동안의 안전성 분석을 위하여, 기준선은 유지 기간 동안 제1 용량의 연구 개입 전에 이용 가능한 마지막 값으로서 정의된다. 대부분의 경우에, 이는 제16주(방문 10)에서 기록되는 척도일 것이다. 치료 후 추적 관찰 기간 동안의 안전성 분석을 위하여, 기준선은 치료 후 기간의 참가 시의 또는 그 이전의, 즉, 제44주(방문 17) 또는 EDV의 또는 그 이전의 마지막 비결측 평가로서 정의된다.
- [1089] 섹션 3.1.1 및 3.1.2에서 정의된 일차 및 이차 추정대상에 있어서, 결측 데이터는 마르코프 연쇄 몬테 카를로 다중 대체(MCMC-MI)를 사용하여 취급될 것이다. 결측 데이터 대체는 추정대상 전락과 혼동되지 않을 것이다. 연구 개입과 관련된 ICE 이후 참여자는 섹션 3.3.1 및 3.1.2에 기재된 바와 같이, 비반응자(또는 연속형 평가변수에 대하여 기준선으로부터 변화가 없음)로 간주될 것이다. 보충 추정 대상을 위한 결측 데이터 대체 방법은 SAP에 기재될 것이다.
- [1090] 유도 기간 동안의 각각의 LY3471851 투여 섭생과 위약 간의 이분형 효능 및 환자-보고 결과에 대한 치료 비교는 무작위 배정 층화 인자에 의해 층화된 코크란-멘텔-헨젤(CMH) 검정을 사용하여 이루어질 것이다. 치료 반응률 및 치료 차이와 연관된 95% 신뢰 구간이 기록될 것이다.
- [1091] 유도 기간 동안의 각각의 LY3471851 투여 계획과 위약 간의 연속형 효능 및 환자-보고 결과에 대한 치료 비교는 모델에서 하기와 함께 공변량의 분석(ANCOVA)을 사용하여 이루어질 것이다: 치료 그룹, 기준선 값 및 무작위 배정 층화 인자. 통계적 치료 비교를 위해 최소 제곱(LS) 평균에 대한 제III형 검정이 사용될 것이다. LS 평균 차이, 표준 오차, p-값 및 95% CI가 기록될 것이다.
- [1092] 유도 기간에 있어서, 피서 정확 검정을 모든 AE 및 기타 범주형 안전성 척도에 대하여 사용할 것이다. 연속형 활력 징후 및 실험실 값을 모델에서 치료 및 기준선 값과 함께 ANCOVA를 사용하여 분석할 것이다.
- [1093] 달리 나타내지 않는 한, 모든 통계 검정은 양측일 것이며, 0.05의 유의성 수준에서 수행할 것이다.
- [1094] 추가의 상세사항을 SAP에 제공할 것이다.
- [1095] 일차 평가변수/추정대상 분석
- [1096] 제16주에 EASI-75를 달성한 두필루맵-나이트 참여자의 비에 있어서 각각의 LY3471851 투여 계획과 위약 간의 치료 비교를 무작위 배정 층화 인자에 의해 층화된, 0.05의 유의성 수준을 갖는 2-측 CMH 검정을 사용하여 수행할 것이다. 분석을 일차 분석 세트를 사용하여 행할 것이며, 제16주 전에 연구 개입과 관련된 ICE를 갖는 참여자를 비반응자로 간주할 것이다. 연구-개입-관련 ICE 외의 임의의 이유로 인한 결측 데이터를 MCMC-MI를 사용하여 대체할 것이다.
- [1097] 치료 반응률, 위약에 비한 치료 차이 및 이들의 상응하는 95% 신뢰 구간을 환자가 제0주(방문 2)에서 무작위 배정된 연구 개입에 따라 제공할 것이다.
- [1098] 이차 평가변수/추정대상 분석
- [1099] 제16주에 하기의 효능 척도를 달성한 두필루맵-나이트 참여자의 비에서의 각각의 LY3471851 투여 계획과 위약 간의 치료 비교를 무작위 배정 층화 인자에 의해 층화된, CMH 검정을 사용하여 행할 것이다:
- [1100] EASI-50
- [1101] EASI-90
- [1102] SCORAD-75
- [1103] SCORAD-90
- [1104] 0 또는 1의 vIGA-AD
- [1105] 기준선으로부터 제16주까지의 EASI의 평균 변화 퍼센트
- [1106] 기준선으로부터 제16주까지의 SCORAD의 평균 변화 퍼센트에서의 두필루맵-나이트 참여자에 대한 각각의

LY3471851 투여 계획과 위약 간의 치료 비교를 치료, 기준선 값 및 무작위 층화 인자와 함께 ANCOVA 모델로부터의 LS 평균에 대한 제III형 검정을 사용하여 행할 것이다. 비교는 양측일 것이며, 0.05의 유의성 수준에서 수행될 것이다. 분석은 일차 분석 세트를 사용하여 수행될 것이며(섹션 9.2), 제16주 전에 연구 개입과 관련된 ICE를 갖는 참여자는 비반응자(또는 연속형 평가변수에 대하여 기준선으로부터 변화가 없음)로 간주될 것이다. 연구-개입-관련 ICE 외의 임의의 이유로 인한 결측 데이터를 MCMC-MI를 사용하여 대체할 것이다. 이분형 평가변수에 있어서, 치료 반응률, 위약에 비한 치료 차이 및 이들의 상응하는 95% 신뢰 구간이 제공될 것이다. 연속형 평가변수에 있어서, LS 평균, LS 평균 차이 및 이들의 95% 신뢰 구간이 제공될 것이다.

[1107] 실시예 6:

[1108] 레즈페갈데스류킨 약제학적 조성물

[1109] 원하는 임상 용량 범위에 대한 주사 디바이스 양립성, 허용 가능한 안정성 및 허용 가능한 환자 주사 경험을 제공하는 레즈페갈데스류킨 조성물에 대한 요구가 있다. 본 개시내용은 레즈페갈데스류킨의 약제학적으로 허용 가능한 제형을 제공함으로써 이들 요구를 충족하고자 한다. 본 개시내용은 피하 주사를 위한 약제학적 레즈페갈데스류킨 조성물을 제공한다. 조성물은 레즈페갈데스류킨 및 약 5 mM 아세트산나트륨, 약 25 mM 염화나트륨, 약 7.5% w/v 수크로스 및 약 pH 5.0을 포함한다. 다양한 약물 제품 농도로의 희석을 가능하게 함으로써 약물 제품 제조에서 유연성을 가능하게 하기 위하여, 레즈페갈데스류킨 약물 물질 농도는 약 4.0 mg/mL 내지 약 5.0 mg/mL rhIL-2 단백질 당량, 바람직하게는 약 4.5 mg/mL rhIL-2 단백질 당량일 수 있다. 약물 제품 농도는 1 mL 부피 중 표적 용량을 제공하기 위해 필요한 바와 같이, 예를 들어, 0.9 mg/mL 또는 1.8 mg/mL를 포함하는, 예를 들어, 0.3 mg/mL 내지 3.6 mg/mL의 범위일 수 있다. 더 낮은 농도의 제제도 또한 제공된다. 약제학적 조성물은 원하는 용량 범위, 저장 기간 안정성, 사용 중 안정성에 대하여 상업적으로 허용 가능한 주사 디바이스 양립성을 제공하며, 허용 가능한 환자 주사 경험과 관련된다. 조성물은 상대적으로 더 낮은 아세트산나트륨, 더 낮은 염화나트륨 및 더 높은 수크로스 농도, 및 등장성을 위한 용액 삼투질농도 목표 약 300 mOsm/kg을 사용한다. 본 조성물은 반제품 시린지(SFS)에서 최대 5 mg/mL의 농도를 위해 전반적으로 낮은 육안으로 보이지 않는 입자 계수 및 바람직한 디바이스 기능을 제공하고, 예상되는 레즈페갈데스류킨 농도 범위(0.3 mg/mL 내지 5 mg/mL)에 걸쳐 낮은 점도를 제공한다. Gen3 SFS에 사용되는 경우, 이들 제형은 각각 0.5 mL 자동-주사기 또는 1 mL 자동-주사기 또는 2 mL 자동-주사기 디바이스에서 적합한 성능을 나타낸다.

[1110] 레즈페갈데스류킨 약제학적 제형의 제조:

[1111] 재조합 인간 IL-2 단백질(알데스류킨)은 생산 발효기로 규모 확대되는 이. 콜라이(E. coli) 세포에 의해 발현된다. 세포를 수거하고, 균질화시키고, 봉입체를 분리한다. 봉입체를 용해시키고, 침출 여과하고, 산 침전시키고, 접선 유동 여과(TFF)에 의해 세척한다. 세척된 IL-2 침전물을 재용해시키고, 재폴딩시킨 다음, 농축/TFF에 의해 완충액 교환한다. IL-2의 정제는 양이온 교환 크로마토그래피, 세라믹 수산화인회석 크로마토그래피 및 혼합 모드 양이온 교환 크로마토그래피를 포함한 다중모드 접근법을 사용한다. 이어서, 정제된 IL-2를 TFF 보관 및/또는 후속 PEG화에 의해 완충제 교환한다. PEG화 반응은 분지형 20kDa PEG(PEG2ruNHS20K) 모이어티를 IL-2에 공유결합으로 부착시키며, 생성된 IL-2 컨주게이트 레즈페갈데스류킨을 양이온 교환 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하고, 분획을 본원에 및/또는 본원에 참조로 포함되는 WO 2019/226538호에 기재된 바와 같이 표적 PEG화 중 분포 범위에 따라 폴링한다. 레즈페갈데스류킨 양이온 교환 크로마토그래피 중간물질을 농축시켜, 측정된 UV 생성물 농도 g/L 및 초기 양이온 교환 크로마토그래피 중간물질의 부피에 기초하여 4 내지 6g/L의 계산된 IL-2 농도를 달성한다. 레즈페갈데스류킨 약물 물질 제제를 정용여과하고, 시스템의 잔류물 측의 생성물을 약 5 mM 아세트산나트륨, 약 25mM 염화나트륨, 약 7.5%(w/v) 수크로스, pH 5.0에 대해 완충제 교환하고, 병에 분배하고, -65°C 이하에서 동결 보관한다.

[1112] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 4.0 mg/mL 내지 5.0 mg/mL의 레즈페갈데스류킨 약물 물질의 농도를 갖는다. 본 발명의 조성물은 0.3 mg/mL 내지 3.6 mg/mL, 바람직하게는 0.3 mg/mL 내지 1.8 mg/mL, 또는 본원에 기재된 바와 같은 용량 구현예의 전달에 편리한 기타 농도의 레즈페갈데스류킨 약물 제품의 농도를 갖는다. IL-2 농도는 UV 흡광도에 의해 측정된다. 최종 약물 물질 농도 목표는 4.5 mg/mL이며, 최종 범위는 4.0 내지 5.0 mg/mL이다. 최종 범위가 pH 4.5 내지 5.5이기 때문에, 약물 물질을 위한 최종 잔류물 pH는 4.8 내지 5.2의 범위이다.

[1113] 대안적으로, 레즈페갈데스류킨 약물 물질(DS) 동결 용액을 냉장 또는 주위 온도 조건에서 해동시킴으로써 더 낮은 농도의 약물 물질 제조 배치를 제조할 수 있다. DS가 벌크 용액의 전체에 균일하게 분포되도록 보장하기 위하여 해동의 완료 후에 용기를 수회 역위시켜야 한다. DS 분취물을 해동시키고 혼합하면, 적합한 양을 단일 용기에 폴링한다. 단백질 함량을 사용하여 배치에 필요한 DS 용액의 중량을 계산한다. 다음 단계는 완충 부형제

용액을 제조하기 위해 모든 다른 제형 부형제를 용해시키는 것이다. 배치에 필요한 양의 빙초산, 아세트산나트륨 삼수화물, 염화나트륨 및 수크로스를 계산한다.

- [1114] 예를 들어, 하기의 예는 1 mL 용량이 1800 µg을 제공하도록 1.8 mg/mL를 제공한다. 레즈페갈데스류킨을 2 mL의 1.8 mg/mL 용액(레즈페갈데스류킨 주사, 3.6 mg/2 mL)을 함유하도록 멸균 유리 바이얼 내로 충전할 것이다. mL 당 기준의 성분 및 정량적 제형의 완전한 목록이 하기 표에 제공된다.

약제학적 레즈페갈데스류킨 제형의 조성:

성분	양(mg/mL)	작용
활성 성분		
레즈페갈데스류킨	1.8	활성
기타 성분^a		
빙초산	0.091	완충액
아세트산나트륨 3 수화물 ^b	0.475	완충액
염화나트륨	1.46	등장화제
수크로스	75.0	등장화제 / 안정화제
주사용수	1 mL 까지 충분량	용매

^a 아세트산나트륨 3 수화물에 대한 대체물로서, 아세트산나트륨 무수물이 0.286 mg/mL의 양으로 사용될 수 있다.

- [1115]
- [1116] 알려져 있는 양의 주사용수를 깨끗한 용기에 첨가한다. 계산된 양의 빙초산, 아세트산나트륨 삼수화물, 염화나트륨 및 수크로스를 첨가하고, 혼합하여 용해시킨다. 그 다음, 최종 완충제 충분량 중량에 도달하도록 주사용수를 첨가하고, 용액을 완전히 혼합한다. 완충 부형제 용액의 pH 및 삼투질농도를 점검하고, 용액을 여과한다. pH 및/또는 삼투질농도가 이들의 각각의 범위를 벗어난 경우, 용액을 폐기하고, 새로운 완충 부형제 용액을 제조해야 한다.

- [1117] 소정의 양의 여과된 완충 부형제 용액을 DS 용액을 함유하는 제형 용기에 첨가하여, 80%의 최종 배치 중량을 제공한다. 용액을 완전히 혼합하고, 용액의 단백질 함량을 측정한다. 공정-중 UV 검정이 예상된 범위 내인 경우, 최종 배치 중량을 측정된 UV 값 및 80%의 표적 배치 중량에서 용액의 중량에 기초하여 계산한다. UV 결과가 예상된 범위를 벗어난 경우, 혼합을 계속한 후, 추가의 UV 분석을 행한다. 데이터의 평가에 기초하여, 배치에 대한 최종 중량을 결정한다. 추가의 여과된 완충 부형제 용액을 100%의 최종 충분량 배치 중량으로 첨가하고, 용액을 완전히 혼합한다. 용액의 pH 및 UV 측정을 점검한다.

- [1118] 사전 멸균 여과 바이오버든(bioburden) 시험을 위해 약물 제품 용액을 샘플링한 다음, 바이오버든 감소를 위해 0.22 미크론의 포어 크기 등급을 갖는 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF) 필터를 통과시킨다. 이어서, 약물 제품 용액을 0.22 미크론의 포어 크기 등급을 갖는 PVDF 막 여과에 의해 멸균시킨다. 멸균 여과된 용액을 멸균 용기 내로 무균적으로 충전하고, 멸균 마개를 무균적으로 적용한다. 약물 제품 바이얼을 밀봉하고, 보이는 결함에 대하여 검사하고, 허용 가능하지 않은 단위를 거부한다. 이러한 조성물은 사전-충전된 시린지에 제시될 수 있다. 이러한 사전-충전된 시린지는 환자당 용량당 1/2 밀리리터 또는 1 밀리리터의 이러한 조성물을 투여하는 데 유용할 수 있다. 소정의 용량의 레즈페갈데스류킨 조성물은 본원에 기재된 구현예에 제공된 바와 같은 투여 일정을 사용하여 투여될 수 있다. 조성물은 처음 생성되는 때 무균이다. 본원에 사용되는 경우, "약제학적으로 허용 가능한 염"은 숙련자에게 잘 알려져 있다. 일회용 사전충전형 시린지를 위한 조성물은 보존제를 필요로 하지 않는다.

- [1119] 본 발명의 레즈페갈데스류킨 조성물의 pH는 전형적으로 약 5.0이며, 원하는 pH를 달성하기 위한 빙초산 및 아세트산나트륨("산" 및 "염기")의 양을 조심히 조절함으로써 이를 조절한다. 환자 주사 부위 경험은 피하 투여되는 조성물에 대한 고려사항이다. 허용 가능한 환자 주사 부위 경험, 예컨대 주사 시의 통증과 관련된 조성물을 선택하는 것이 바람직하다. 예를 들어, NaCl 및 시트르산염은 주사 부위에서의 고통스러운 따끔거림과 관련이 있다(문헌[Laursen, T.]; 문헌[Hansen, B.]; 문헌[Fisker, S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2006, 98, (2), 218-221].), (문헌[Fransson, J.; Espander-Jansson, A., Local tolerance of subcutaneous injections. Journal

of Pharmacy and Pharmacology 1996, 48, (10), 1012-1015].) 또한, 체액과 대략 등장성이 아닌 용액이 투여되는 경우 고통스러운 따금거림을 유발할 수 있기 때문에, 조성물을 투여할 때 주사 부위에서 체액의 장성(즉, 삼투질농도)을 가능한 한 가깝게 일치시키는 것이 바람직하다. 약 5 mM 아세트산나트륨, 약 25 mM 염화나트륨, 약 7.5% w/v 수크로스 및 약 pH 5.0을 포함하는 본 레즈페갈데스류킨 조성물은 허용 가능한 환자 주사 부위 경험을 제공한다.

[1120] 약 5 mM 아세트산나트륨, 약 25 mM 염화나트륨, 약 7.5% w/v 수크로스 및 약 pH 5.0을 포함하는 레즈페갈데스류킨 약제학적 조성물은 원하는 저장 수명 안정성을 제공하며, 환자에게 허용 가능한 주사 부위 경험을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, "저장 수명 안정성"은 약 5°C에서 조절된 조건 하에서 측정된다. 약 5 mM 아세트산나트륨, 약 25 mM 염화나트륨, 약 7.5% w/v 수크로스 및 약 pH 5.0을 포함하는 레즈페갈데스류킨 약제학적 조성물은 허용 가능한 사용 중 안정성을 추가로 제공한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "사용 중 안정성"은 25°C 또는 약 25°C에서 조절된 조건 하에 측정되는 조성물의 안정성을 지칭한다.

[1121] 시린지 상용성:

[1122] 유리 바이얼 및 시린지 내의 하기의 제형을 비교하는 레즈페갈데스류킨 약물 제품의 3개월 안정성 연구를 행하였다.

[1123] 제형 A: 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM NaCl, 7.5% 수크로스, pH 5.0; 1.5 mg/mL 레즈페갈데스류킨.

[1124] 제형 B: 5 mM 아세트산나트륨, 50 mM L-아르기닌 HCl, 6.0% 수크로스, pH 5.0; 1.5 mg/mL 레즈페갈데스류킨.

[1125] 1.5 mg/mL로 제형화된 레즈페갈데스류킨 약물 제품 샘플을 본원에 기재된 바와 같이 제조하였다. 레즈페갈데스류킨 샘플을 위해 수행된 분석 시험에는 pH, 삼투질농도, 탁도(기기에 의한 투명도 및 A550), UV, CEX, RP-HPLC 및 SEC가 포함된다. pH, 탁도, UV 또는 CEX 분석에 대하여 변화가 관찰되지 않았다. SEC 분석 동안 오직 작은 변화만이 관찰되었으나, 35°C에서 보관되고 RP-HPLC에 의해 분석되는 경우 로트 - 제형 B에 대하여 디-PEG 피크 앞쪽에서 밸리(valley)-분리된 종이 관찰되었다. 이 결과는 5 mM 아세트산나트륨, 50 mM L-아르기닌 HCl, 6.0% 수크로스, pH 5.0 중에 제형화된 1.5 mg/mL 레즈페갈데스류킨이 이 연구를 위해 사용된 시린지와 상용성이 아닐 수 있음을 뒷받침한다. 따라서, 제형 A는 뛰어난 시린지 상용성을 제공할 수 있다.

[1126] 결과 및 논의

[1127] 로트 - 제형 A에 대한 삼투질농도는 305 mOsm/kg이었다. 로트 - 제형 B에 대한 삼투질농도는 290 mOsm/kg이었다. 시험된 모든 샘플에 있어서, 목표 pH의 0.3 단위 이내이고, 초기 시점의 pH의 0.2 단위 이내였다. 단백질 농도는 모든 샘플에 대하여 1.5 mg/mL였다. 투명도 분석을 위하여, 모든 샘플에 대하여 A550 측정치는 -0.0029 내지 0.0389의 범위였으며, 기기에 의한 탁도는 1.20 내지 6.01 NTU의 범위였다. 이들 결과는 제형, 보관 용기, pH를 위한 보관 시간 또는 온도, 단백질 농도 및 탁도에 관하여 경향이 존재하지 않음을 나타낸다.

[1128] RP-HPLC에 의한 레즈페갈데스류킨의 분석에 대한 결과는 하기와 같이 요약되어 있다. 모노-PEG 중 피크 면적%는 2.4 내지 3.2%의 범위였다. 디-PEG는 41.9 내지 43.3%의 범위였으며, 트리-PEG는 45.6 내지 46.2%의 범위였다. IL-2 컨주게이트 샘플에 대한 조합된 디 및 트리-PEG 피크 면적은 88.0 내지 88.9%의 범위였다. 보다 고도의-PEG화 피크는 7.9 내지 9.4% 면적의 범위였다. 유리 IL-2는 임의의 샘플에서 검출되지 않았다. 35°C에서 8주 후에, 로트 - 제형 B는 크로마토그래피 프로파일에서 인지 가능한 변화를 가졌다; 밸리-분리된 피크는 디-PEG 피크의 앞쪽에서 나타났다. 또한, 25°C에서 3개월의 보관 후에, 로트 - 제형 B에 대한 디-PEG 피크의 앞에서 숄더(shoulder)가 관찰되었다. 새로운 숄더 또는 피크를 디-PEG 피크와 통합하였으며; 이에 따라, 초래되는 피크 면적은 영향을 받지 않는다. 로트 - 제형 A에서 35°C에서 8주 후에 또는 25°C에서 3개월 후에 피크는 존재하지 않으며, 이에 따라, 아마도 pH 5.0에서 5 mM 아세트산나트륨, 50 mM L-아르기닌 HCl, 6.0% 수크로스 중에 제형화되는 때(로트 - 제형 B) 시린지 내로의 레즈페갈데스류킨의 보관 때문일 것이다.

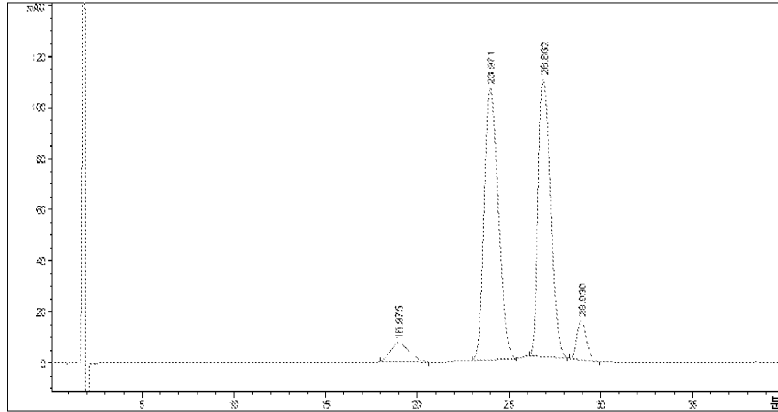
[1129] 결론

[1130] 이 연구는 3개월 안정성 연구의 과정에 걸쳐 시린지 및 유리 바이얼 내의 레즈페갈데스류킨의 안정성에 대한 부형제 유형 및 농도의 영향을 평가하였다. 연구 내내 CEX에 의해 pH, 단백질 농도, 탁도 및 전하 이질성에 대해 유의미한 변화가 관찰되지 않았다. RP-HPLC에 의한 수치적 순도는 시험된 로트에 대하여 유사하였지만; 35°C에서 보관되는 경우 로트 - 제형 B에 대하여 디-PEG 피크 앞쪽에서 밸리-분리된 종이 관찰되었다. 이 결과는 5 mM 아세트산나트륨, 50 mM L-아르기닌 HCl, 6.0% 수크로스, pH 5.0 중에 제형화된 1.5 mg/mL 레즈페갈데스류킨이 제형 A: 5 mM 아세트산나트륨, 25 mM NaCl, 7.5% 수크로스, pH 5.0; 1.5 mg/mL 레즈페갈데스류킨과

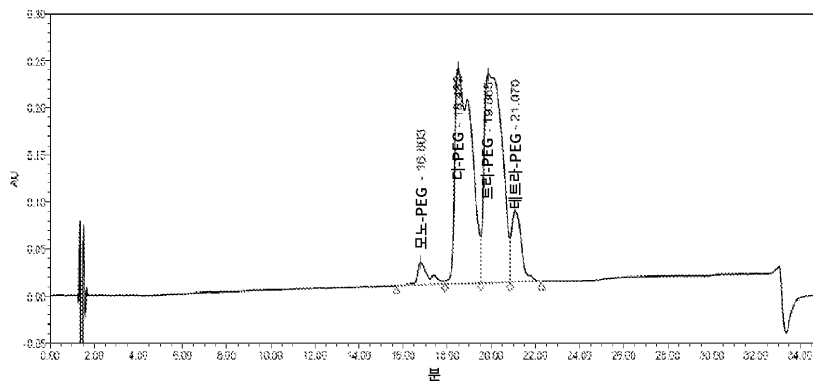
대조적으로, 이 연구에서 사용되는 시린지와 상용성이 아닐 수 있음을 나타낸다. 따라서, 제형 A는 제형 B에 비하여 개선된 시린지 상용성을 제공할 수 있다.

도면

도면1a



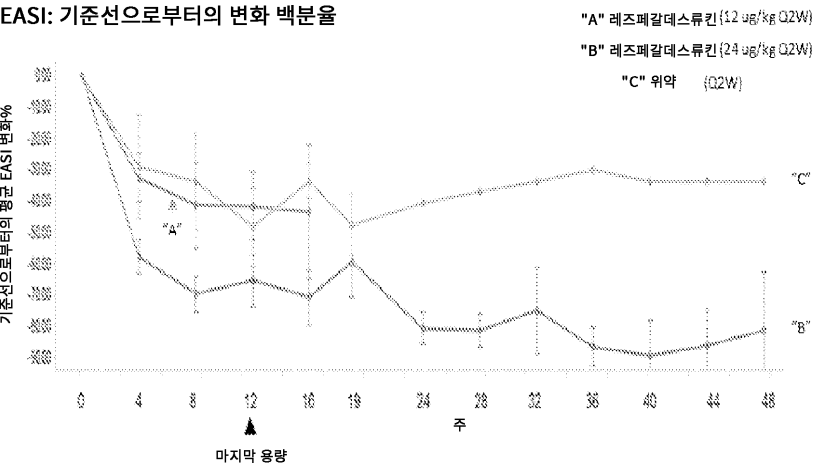
도면1b



도면2

MPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK
HLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE
TATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

도면3



도면4

평가 기간	스크리닝	치료												추적관찰				ED
완료된 연구 주				1	2	4	6	8	10	12	14	16	19					
연구 일	-28 내지 -2	1 ^a	3	5	8 ±1	11 ±1	15 ^a	22 ±3	29 ^a ±3	43 ^a ±3	57 ^a ±3	71 ^a ±3	85 ^{a,b} ±3	99 ±3	113 ±3	134 ^c ±3		
환자 방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
포함/제외 기준	X	X																
신체 검사 ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
병력	X	X																
C-SSRS "기준선/스크리닝"	X																	
C-SSRS "마지막 방문 이후"		X			X		X		X		X		X		X	X	X	
자해 보충 서식 및 추적관찰 서식 ^e	X	X			X		X		X		X		X		X	X	X	
TB 검사 ^f	X																	
활력 징후(HR, RR, BP, T)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
체중	X	X ^g					X		X	X	X	X	X				X ^g	
HIV, HBV(표면 항원 및 코어 항체) 및 HCV	X																	
12-유도 단일 ECG(양와위) ^h	X	X ^k		X									X ^l					
임상 실험실 검사 ^m	X	X			X ⁿ		X	X ⁿ	X	X	X	X	X	X		X	X	
혈청/소변 임신 검사 ^o	X	X					X		X	X	X	X	X	X		X	X	
소변 약물 스크리닝 ^p	X																	
무작위 배정, DNA를 위한 혈액		X																
IP 투여		X					X		X	X	X	X	X					
PK 혈액 샘플		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PD 혈액 수집 (유세포분석)		X		X	X		X	X	X		X		X	X			X ^l	
면역원성 샘플(혈청)		X					X		X		X		X			X	X	

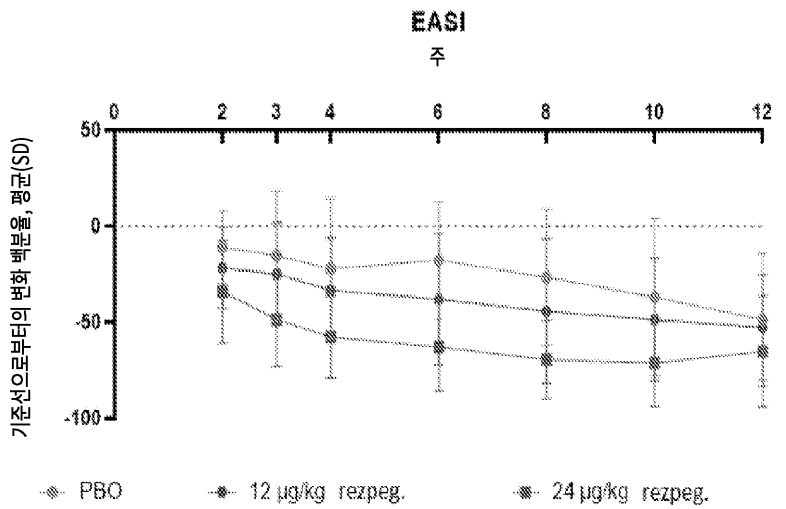
도면5

평가 기간	스크리닝	치료																추적관찰	ED
완료된 연구 주				1		2		4	6	8	10	12	14	16	19				
연구 일	-28 내지-2	1 ^a	3	5	8 ±1	11 ±1	15 ^a	22 ±3	29 ^a ±3	43 ^a ±3	57 ^a ±3	71 ^a ±3	85 ^{a,b} ±3	99 ±3	113 ±3	134 ^c ±3			
환자 방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
사이토카인 혈액 샘플		X	X	X		X	X	X		X		X	X						X
IL-19 샘플(혈청)		X	X	X		X	X	X		X		X	X	X	X				X
탐색적 바이오마커를 위한 보관된 샘플		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X					X
탐색적 mRNA 발현 및 DNA를 위한 보관된 샘플		X		X	X		X	X	X		X		X		X				X
후성유전학 마커 면역모니터링 검정 (T-세포 하위세트)		X		X	X		X	X	X		X		X	X					X
PBMC 분리		X					X		X				X						
주사 부위 평가 ^a		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X
선택적인 주사 부위								X											
선택적인 주사 부위 반응 임상																			
병변 피부 생검 x 2		X						X					X						
비병변 피부 생검 x 1		X											X						
임상 사진촬영		X									X		X						
IGA	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EASI ^{II}	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BSA	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI		X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
POEM		X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
가려움증 NRS		X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

도면6

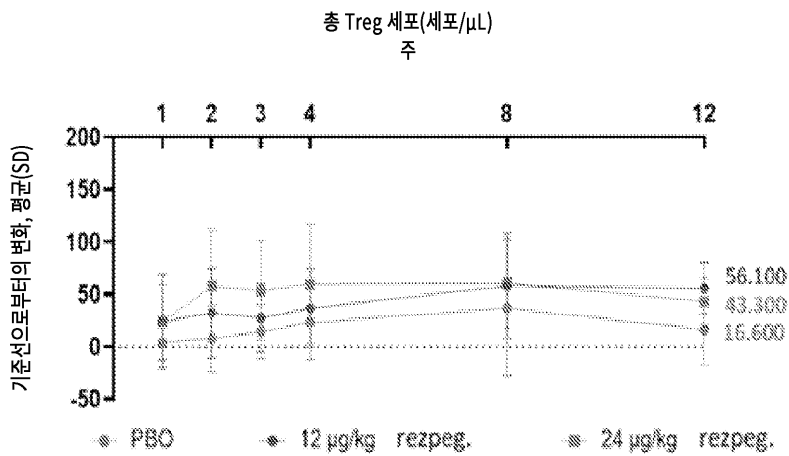
평가 기간	반응 추적관찰 기간							ED
완료된 연구 주	24	28	32	36	40	44	48	
연구 일	169 ± 3	197 ± 3	225 ± 3	253 ± 3	281 ± 3	309 ± 3	337 ± 3	
환자 방문	17	18	19	20	21	22	23	
활력 징후(HR, BP) (양아위)	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS "마지막 방문 이후"	X	X	X	X	X	X	X	X
PK 혈액 샘플	X			X			X	X
IGA	X	X	X	X	X	X	X	X
EASI	X	X	X	X	X	X	X	X
BSA	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI	X	X	X	X	X	X	X	X
POEM	X	X	X	X	X	X	X	X
가려움증 NRS	X	X	X	X	X	X	X	X
동시								
이상 사례								

도면7



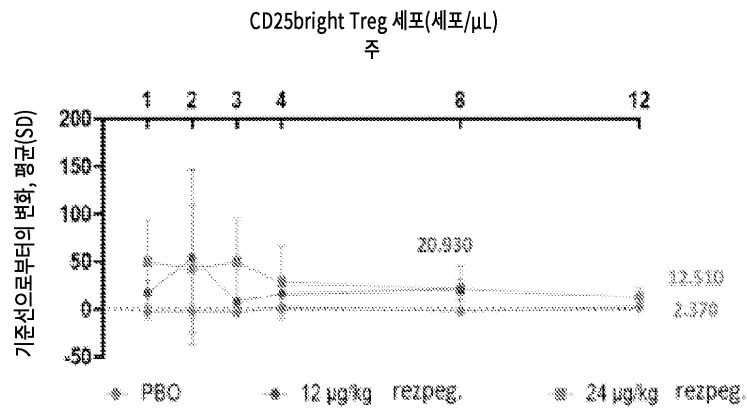
주	2	3	4	6	8	10	12
PBO, n/N	8/10	6/10	8/10	6/10	8/10	4/10	6/10
12 µg/kg rezpeg., n/N	16/16	15/16	15/15	14/16	14/16	12/16	12/16
24 µg/kg rezpeg., n/N	16/17	16/17	15/17	15/17	14/17	13/17	12/17

도면8a



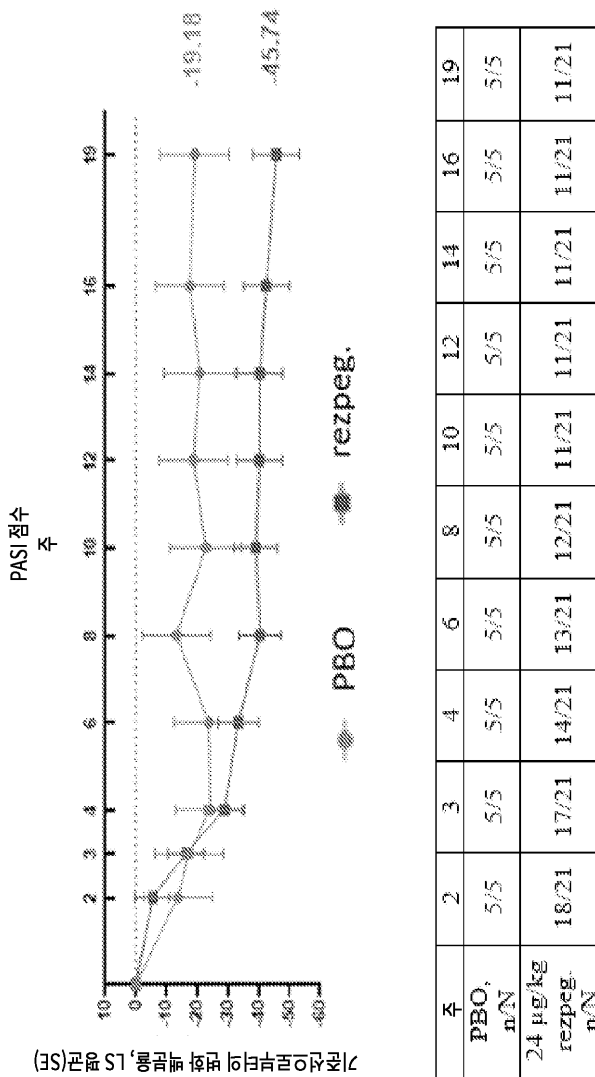
주	1	2	3	4	8	12
PBO, n/N	9/11	9/11	6/11	7/11	7/11	5/11
12 µg/kg rezpeg. n/N	14/16	16/16	14/16	13/16	10/16	8/16
24 µg/kg rezpeg. n/N	14/17	16/17	16/17	14/17	14/17	12/17

도면8b

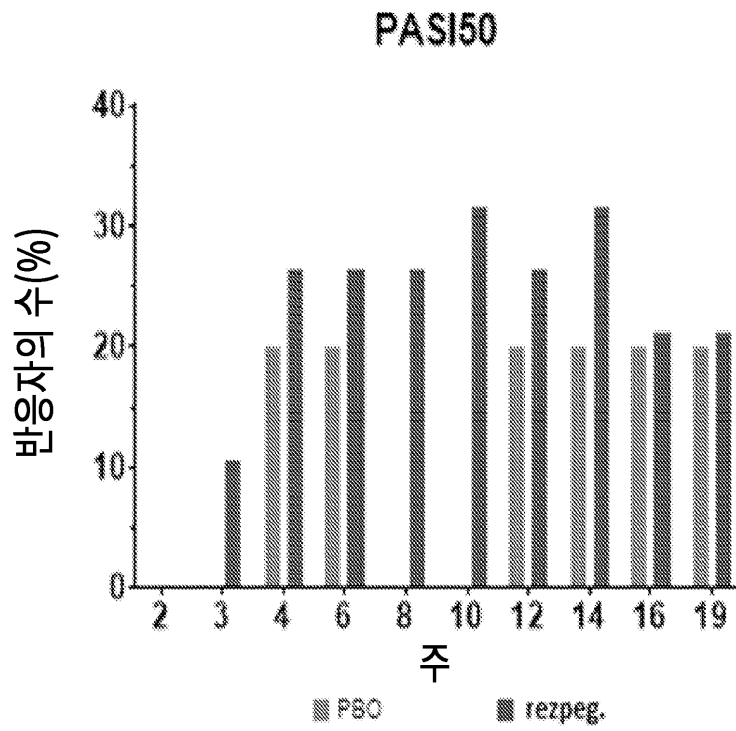


주	1	2	3	4	8	12
PBO, n/N	7/11	7/11	5/11	6/11	4/11	3/11
12 μg/kg rezpeg, n/N	6/16	9/16	5/16	3/16	3/16	0/16
24 μg/kg rezpeg, n/N	8/17	13/17	10/17	10/17	12/17	10/17

도면9a

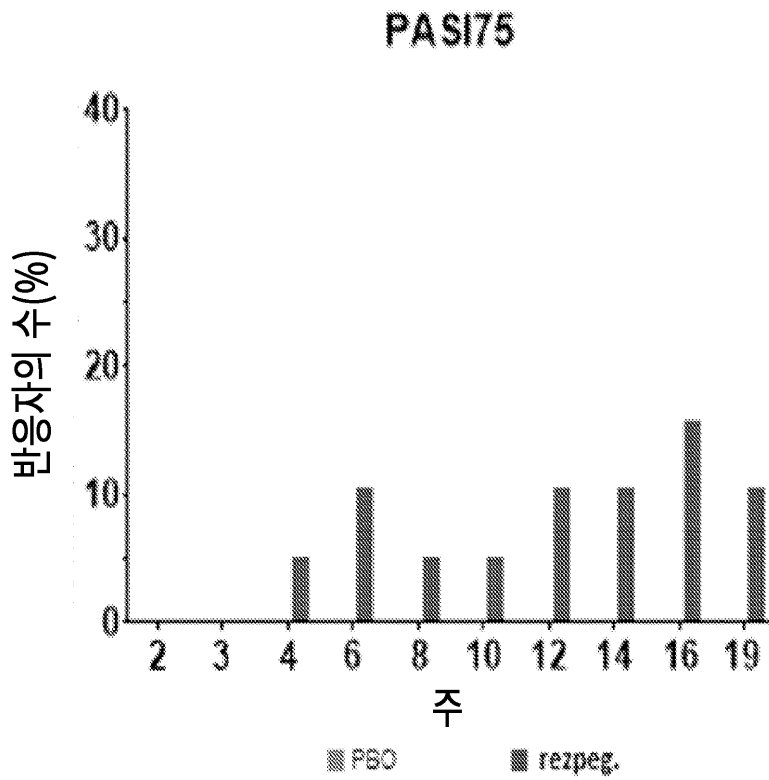


도면9b



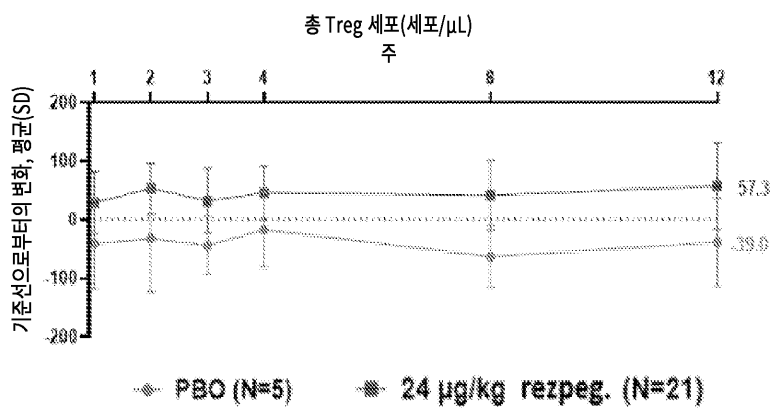
주	2	3	4	6	8	10	12	14	16	19
PBO, n/N	0/5	0/5	1/5	1/5	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5
24 µg/kg rezpeg. n/N	0/18	2/19	5/19	5/19	5/19	6/19	5/19	6/19	4/19	4/19

도면9c

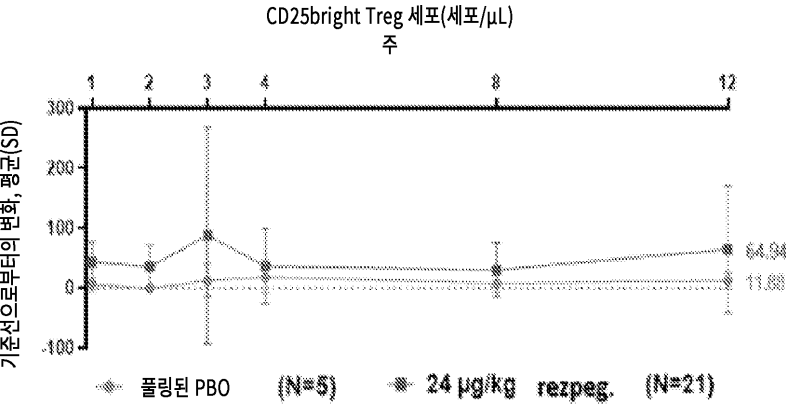


주	2	3	4	6	8	10	12	14	16	19
PBO, n/N	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
24 µg/kg rezpeg. n/N	0/18	0/19	1/19	2/19	1/19	1/19	2/19	2/19	3/19	2/19

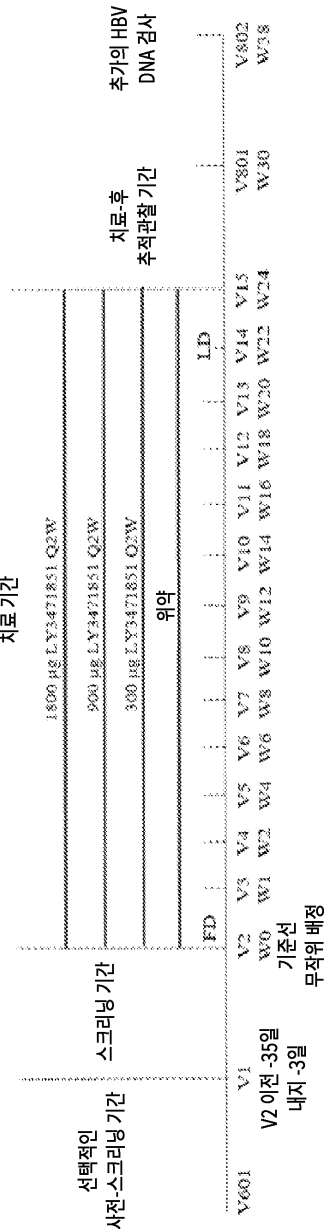
도면10a



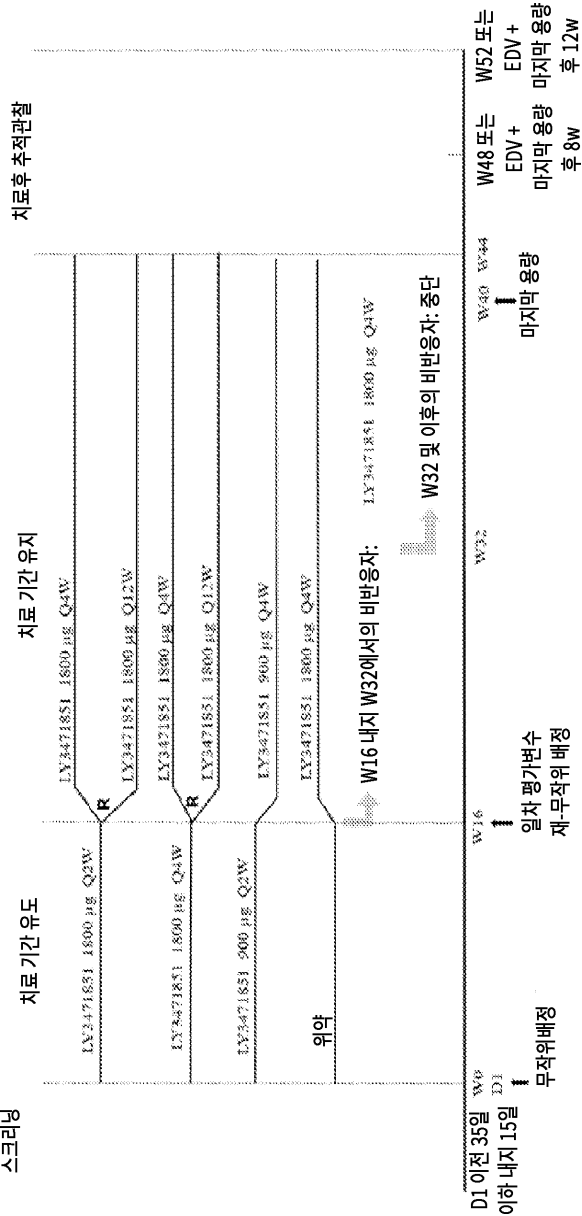
도면10b



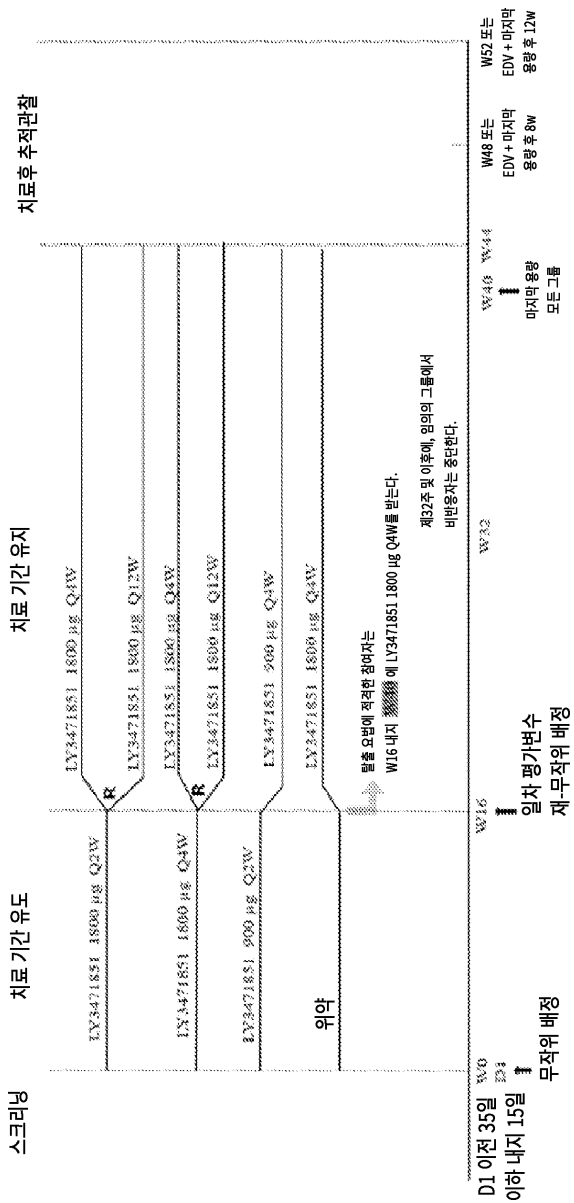
도면11



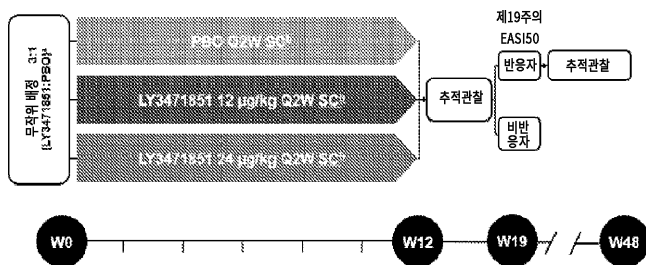
도면 12a



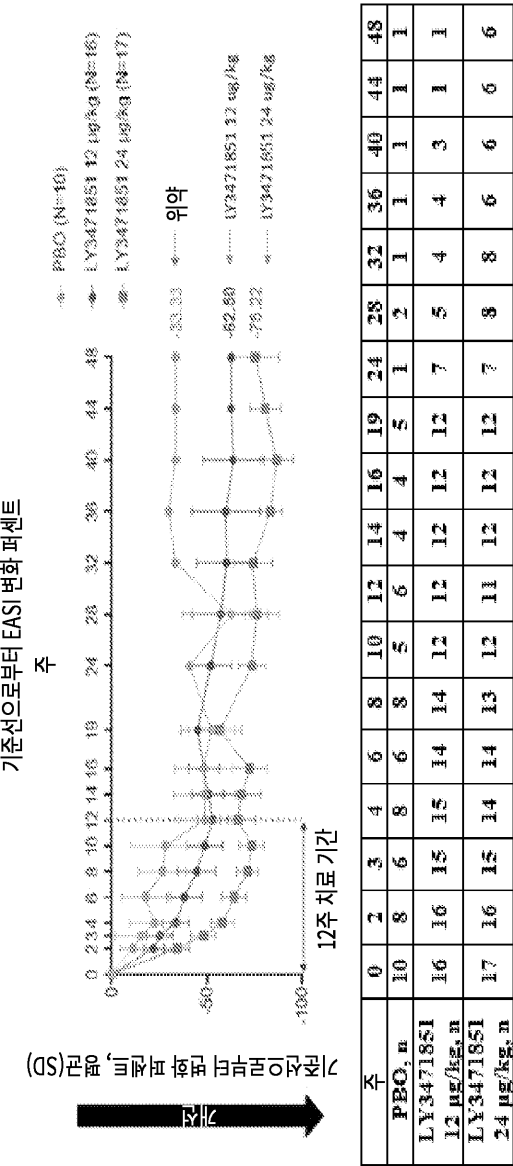
도면12b



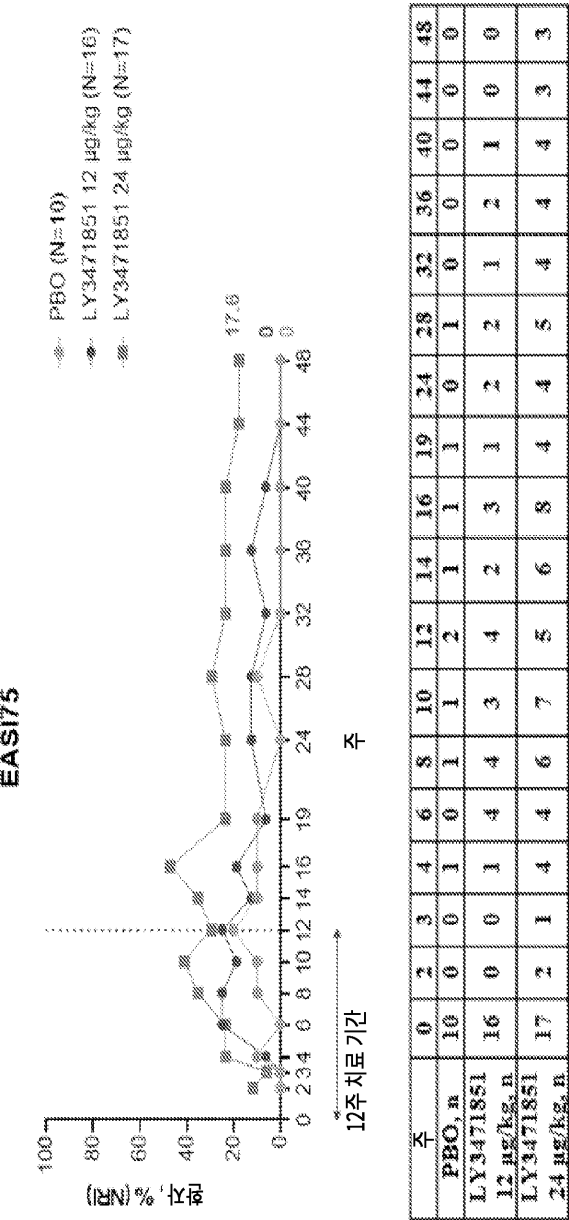
도면13



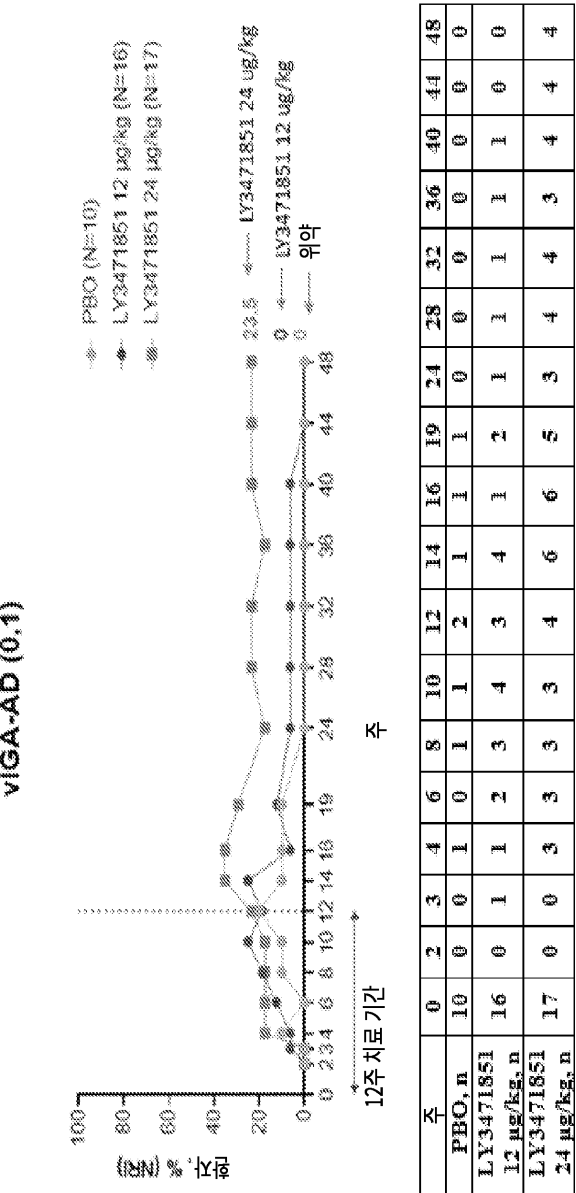
도면14



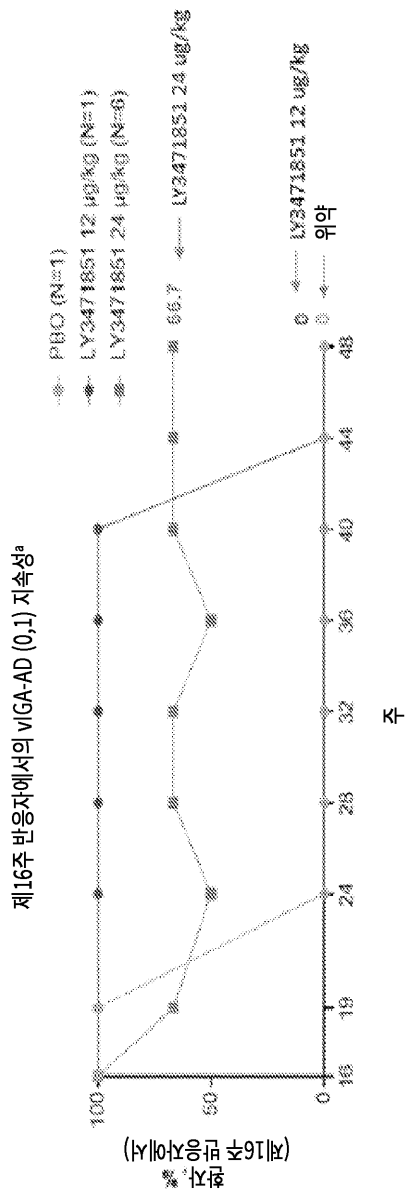
도면15



도면16

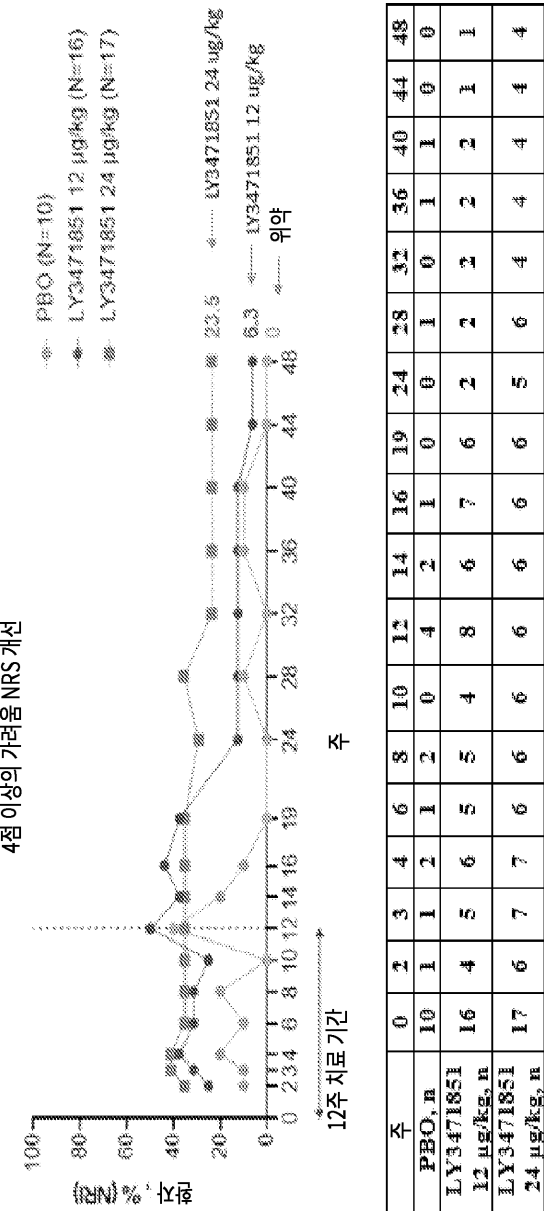


도면17

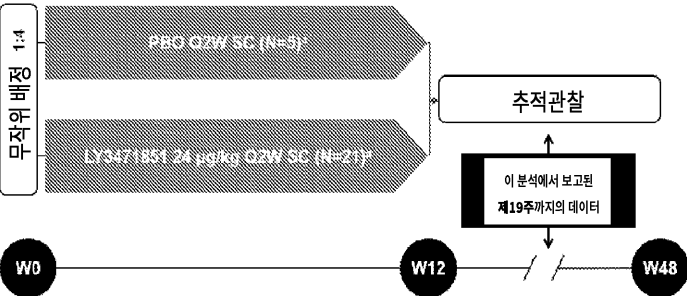


주	16	19	24	28	32	36	40	44	48
PBO, n	1	1	0	0	0	0	0	0	0
LY3471851 12 μg/kg, n	1	1	1	1	1	1	1	0	0
LY3471851 24 μg/kg, n	6	4	3	4	4	3	4	4	4

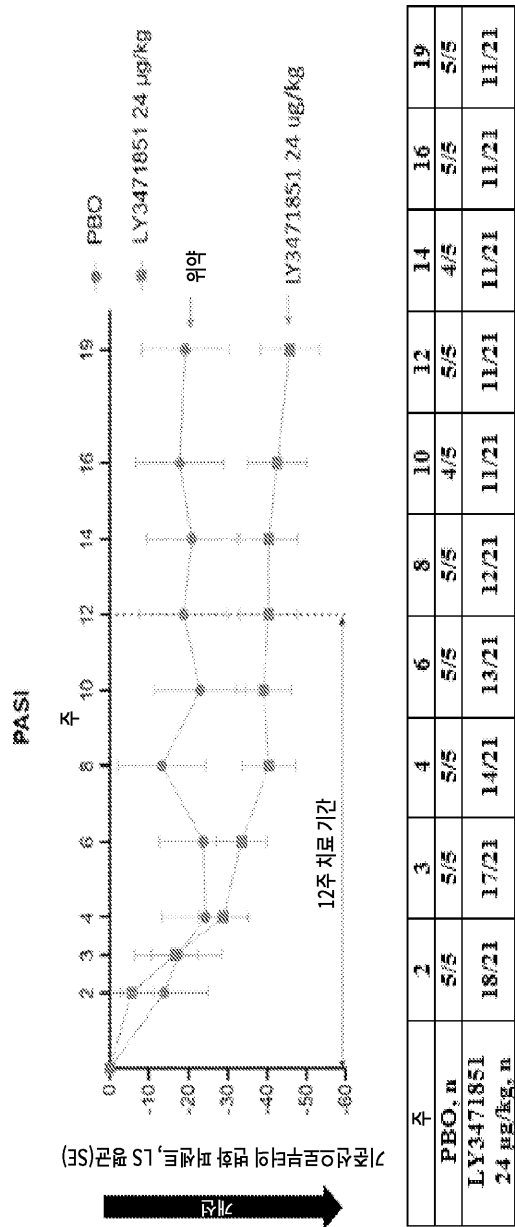
도면18



도면19



도면20



도면21

