(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월09일
(11) 등록번호 10-2694419
(24) 등록일자 2024년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 31/573* (2021.01)
*A61K 39/00* (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
*A61P 17/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07K 16/2866* (2013.01)
*A61K 31/573* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7015223
(22) 출원일자(국제) 2018년10월29일
심사청구일자 2021년10월28일
(85) 번역문제출일자 2020년05월27일
(65) 공개번호 10-2020-0081429
(43) 공개일자 2020년07월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/058039
(87) 국제공개번호 WO 2019/089473
국제공개일자 2019년05월09일
(30) 우선권주장
62/579,120 2017년10월30일 미국(US)
*(뒷면에 계속)*
(56) 선행기술조사문헌
WO2015127229 A1
WO2016077675 A1

(73) 특허권자
**사노피 바이오테크놀로지**
프랑스 94250 장티이 아브뉘 라스파이 82
**리제너론 파아마슈티컬스, 인크.**
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
(72) 발명자
**아민, 니킬**
미국 10514 뉴욕주 채퍼콰 킹 스트리트 1005
**그레이엄, 네일**
미국 10520 뉴욕주 크로턴-온-허드슨 마운트 그린 로드 33
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**양영준**

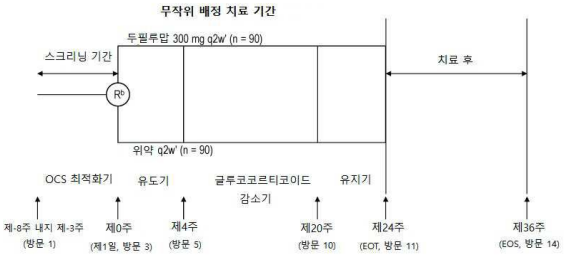
전체 청구항 수 : 총 20 항 심사관 : 이동욱

(54) 발명의 명칭 **IL-4R 길항제를 투여하여 천식을 치료 또는 예방하는 방법**

## (57) 요 약

본 발명은 환자에서 천식 및 관련 병태를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명에서 특징으로 하는 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 항-IL-4R 항체를 포함하는 치료적 조성물을, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
***A61P 11/06*** (2018.01)
***A61P 17/00*** (2018.01)
*A61K 2039/505* (2013.01)
*A61K 2039/54* (2013.01)
*A61K 2039/545* (2013.01)
*C07K 2317/21* (2013.01)
*C07K 2317/565* (2013.01)
*C07K 2317/76* (2013.01)

(72) 발명자
**피로치, 지안루카**
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드 55 에이-505에이 코포레이트 드라이브 55
**테이퍼, 아리엘**
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드 55 에이-505에이 코포레이트 드라이브 55

(30) 우선권주장
62/710,381 2018년02월16일 미국(US)
62/647,368 2018년03월23일 미국(US)
18305566.4 2018년05월04일 유럽특허청(EPO)(EP)
62/742,736 2018년10월08일 미국(US)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

중증의 조절되지 않은 천식을 앓는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 치료는

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 복수의 유지 용량은 유도기, 경구 코르티코스테로이드(OCS) 감소기, 및 OCS 유지기를 포함하는 치료기 동안 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2주마다 1회(q2w) 투여되거나;

로딩 용량은 약 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나;

각각의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나;

유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4주마다(q4w) 투여되거나;

유지 용량은 약 500 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나;

각각의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 750 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나;

유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 24주 동안 투여되거나;

제1 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 로딩 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 2주 후에 투여되거나;

로딩 용량이 제거되거나;

대상체가 성인이거나;

대상체가 청소년이거나; 또는

대상체가 12세 이상인, 약학적 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

OCS 감소기의 길이는 약 16주이거나;

대상체에 의한 OCS 사용은 OCS 감소기 동안 감소되며, 임의로 여기서 대상체는 유도기에 비해 유지기에 50%, 75%, 90% 이하의 OCS를 사용하거나, 또는 임의로 여기서 대상체에 의한 OCS 사용은 유지기에서 약 5 ㎎/일 이하로 감소되거나, 또는 임의로 여기서 OCS의 투여는 유지기에서 감소 및/또는 제거되거나;

대상체에 의한 OCS 사용은 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로의 치료 전에 최적화되거나; 또는

OCS는 프레드니손 또는 프레드니솔론인, 약학적 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

대상체는 약 150개 세포/㎕ 미만, 약 150개 세포/㎕ 이상, 또는 약 300개 세포/㎕ 초과의 혈중 호산구 수를 갖거나;

대상체는 연간 중증 천식 악화의 감소를 경험하거나; 또는

대상체는 강제 호기량($FEV_1$) 또는 25 내지 75%의 폐 부피에서의 강제 호기 유량(FEF25-75)으로 측정 시, 폐 기능의 개선을 경험하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 6**

중증의 조절되지 않은 천식을 앓는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 치료는

대상체에게 약 600 mg의 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 각각의 유지 용량은 약 300 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고,

여기서 복수의 유지 용량은 유도기, 경구 코르티코스테로이드(OCS) 감소기, 및 유지기를 포함하는 치료기 동안 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 7**

중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식을 앓는 대상체에서 연간 중증 악화 비율을 감소시키는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 감소는 대상체에게 q2w 또는 q4w의, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 8**

제7항에 있어서,

투여량은 약 200 mg q2w, 약 300 mg q2w, 약 500 mg q4w, 또는 약 750 mg q4w이거나;

로딩 용량이 제거되거나;

대상체는 약 150개 세포/㎕ 미만, 약 150개 세포/㎕ 이상, 또는 약 300개 세포/㎕ 초과의 혈중 호산구 수를 갖거나;

대상체는 약 25 ppb 이상 및 약 50 ppb 사이의 호기 산화질소 분율(FeNO) 수준을 갖거나;

대상체가 성인이거나;

대상체가 청소년이거나; 또는

대상체가 12세 이상인, 약학적 조성물.

**청구항 9**

약학적 조성물로서,

중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식을 앓는 대상체에서 $FEV_1$ 점수를 개선하는데 사용하기 위한 약학적 조성

물이며, 상기 개선은 대상체에게 q2w 또는 q4w의, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하여, 대상체가 항체 또는 항원 결합 단편의 투여 후 제4주, 제12주 또는 제24주에서 $FEV_1$ 점수의 개선을 나타내도록 하는 단계를 포함하고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것이거나; 또는

중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식을 앓는 대상체에서 25 내지 75%의 폐 부피에서의 강제 호기 유량(FEF25-75) 점수를 개선하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 개선은 대상체에게 q2w 또는 q4w의, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하여, 대상체가 항체 또는 항원 결합 단편의 투여 후 제4주 또는 제24주에서 FEF25-75 점수의 개선을 나타내도록 하는 단계를 포함하고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 10**

제9항에 있어서,

투여량은 약 200 mg q2w, 약 300 mg q2w, 약 500 mg q4w, 또는 약 750 mg q4w이거나;

대상체는 약 150개 세포/㎕ 미만의 혈중 호산구 수를 갖거나;

대상체는 약 150개 세포/㎕ 이상의 혈중 호산구 수를 갖거나;

대상체는 약 300개 세포/㎕ 초과의 혈중 호산구 수를 갖거나;

대상체는 약 25 ppb 이상 및 약 50 ppb 사이의 FeNO 수준을 갖거나;

대상체는 IL4R 항체 또는 이의 단편의 투여 후 제4주, 제12주, 또는 제24주에 FeNO, 에오탁신-3, 총 IgE, 페리오스틴 및 흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC)으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커의 적어도 10% 또는 25%의 감소를 나타내거나;

로딩 용량이 제거되거나;

대상체가 성인이거나;

대상체가 청소년이거나; 또는

대상체가 12세 이상인, 약학적 조성물.

**청구항 11**

스테로이드 의존성 중증 천식을 앓는 대상체에서 경구 코르티코스테로이드(OCS) 사용을 감소시키거나 제거하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 방법은

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 OCS 사용의 적어도 50%의 감소는 로딩 용량의 투여 후 제24주에서 달성되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서,

OCS 사용은 로딩 용량의 투여 후 제24주에 1일당 5 mg 미만으로 감소되거나;

OCS 사용에 대한 의존은 로딩 용량의 투여 후 일정 기간 후에 실질적으로 제거되며, 임의로 여기서 일정 기간은 40주, 45주, 50주, 52주 이상 후이거나;

유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2주마다 1회(q2w) 투여되거나;

로딩 용량은 약 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이며, 임의로 여기서 각각의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나;

유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 24주 동안 투여되거나;

제1 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 로딩 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 2주 후에 투여되거나;

OCS는 프레드니손 또는 프레드니솔론이거나;

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하거나;

유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4주마다(q4w) 투여되거나;

유지 용량은 약 500 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나;

각각의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 750 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나;

OCS 사용의 적어도 75%의 감소가 달성되거나;

OCS 사용의 적어도 90%의 감소가 달성되거나;

로딩 용량이 제거되거나;

대상체가 성인이거나;

대상체가 청소년이거나; 또는

대상체가 12세 이상인, 약학적 조성물.

**청구항 13**

약학적 조성물로서,

경구 코르티코스테로이드(OCS) 의존성의 중등도 내지 중증 천식을 앓는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 치료는

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적(add-on) 유지 천식 치료법으로서 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것이거나; 또는

경구 코르티코스테로이드 의존성 천식을 앓는 대상체에서 천식 제어를 개선하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 개선은

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 14**

제13항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하거나;

로딩 용량은 약 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나;

각각의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나;

로딩 용량이 제거되거나;

대상체가 성인이거나;

대상체가 청소년이거나;

대상체가 12세 이상이거나;

OCS는 프레드니손 또는 프레드니솔론이거나;

건강 관련 삶의 질이 개선되거나; 또는

OCS-의존성 천식은 경구 코르티코스테로이드 의존성 중증 천식인, 약학적 조성물.

**청구항 15**

경구 코르티코스테로이드 의존성 천식 또는 중등도 내지 중증의 천식 및 동시이환의 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 앓는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 치료는

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적(add-on) 유지 천식 치료법으로서 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 16**

약학적 조성물로서,

천식의 발병이 대상체가 40세를 초과하였을 때 발생한, 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식을 앓는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 치료는

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것이거나; 또는

중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식, 및 동시이환의 만성 비부비동염 및 코폴립증 중 하나 또는 둘 다를 앓는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 치료는

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 17**

약학적 조성물로서,

중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식 및 동시이환의 알레르기 비염을 앓는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 치료는

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것이거나; 또는

중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식 및 동시이환의 알레르기 비염을 앓는 대상체의 알레르기 비염 관련 삶의 질을 개선하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 개선은

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것이거나; 또는

경구 코르티코스테로이드 의존성 천식을 앓는 대상체에서 알레르기 비염 관련 삶의 질을 개선하는데 사용하기 위한 약학적 조성물이며, 상기 개선은

대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및

대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여되고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 오전 및 오후의 매일의 천식 증상이 개선되는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 19**

제15항에 있어서,

로딩 용량은 400 mg이고, 유지 용량은 200 mg이고, 유지 용량은 2주마다 투여되거나; 또는

로딩 용량은 600 mg이고, 유지 용량은 300 mg이고, 유지 용량은 2주마다 투여되는 것인, 약학적 조성물.

**청구항 20**

제15항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하거나;

대상체가 성인이거나;

대상체가 청소년이거나; 또는

대상체가 12세 이상인, 약학적 조성물.

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

**청구항 50**

삭제

**청구항 51**

삭제

**청구항 52**

삭제

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

**청구항 56**

삭제

**청구항 57**

삭제

**청구항 58**

삭제

**청구항 59**

삭제

**청구항 60**

삭제

**청구항 61**

삭제

**청구항 62**

삭제

**청구항 63**

삭제

**청구항 64**

삭제

**청구항 65**

삭제

**청구항 66**

삭제

**청구항 67**

삭제

**청구항 68**

삭제

**청구항 69**

삭제

**청구항 70**

삭제

**청구항 71**

삭제

**청구항 72**

삭제

**청구항 73**

삭제

**청구항 74**

삭제

**청구항 75**

삭제

**청구항 76**

삭제

**청구항 77**

삭제

**청구항 78**

삭제

**청구항 79**

삭제

**청구항 80**

삭제

**청구항 81**

삭제

**청구항 82**

삭제

**청구항 83**

삭제

**청구항 84**

삭제

**청구항 85**

삭제

**청구항 86**

삭제

**청구항 87**

삭제

**청구항 88**

삭제

**청구항 89**

삭제

**청구항 90**

삭제

**청구항 91**

삭제

**청구항 92**

삭제

**청구항 93**

삭제

**청구항 94**

삭제

## 발명의 설명

### 기 술 분 야

[0001] [관련 출원]

[0002] 본 출원은 2017년 10월 30일에 출원된 미국 가출원 제62/579,120호, 2018년 2월 16일에 출원된 미국 가출원 제62/710,381호, 2018년 3월 23일에 출원된 미국 가출원 제62/647,368호, 2018년 10월 8일에 출원된 미국 가출원 제62/742,736호, 및 2018년 5월 4일에 출원된 유럽 출원 제EP18305566.4호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] [기술분야]

[0004] 본 발명은 천식 및 관련 병태의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 천식의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 천식을 치료하거나 예방하기 위한 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제의 투여에 관한 것이다.

### 배 경 기 술

[0005] 천식은 기도 과민반응, 급성 및 만성 기관지수축, 기도 부종 및 점액 전색을 특징으로 하는 만성 염증성 기도 질병이다. 천식의 염증 구성요소에는 비만 세포, 호산구, T 림프구, 호중구 및 상피 세포를 포함하는 많은 세포

유형과, 그들의 생물학적 산물들이 관여하는 것으로 여겨진다. 천식 환자는 천명, 숨가쁨, 기침 및 가슴 조임의 증상을 자주 나타낸다. 대부분의 천식 환자에 있어서, 조절제 치료법 및 기관지확장제 치료법은 적절한 장기간의 조절을 제공한다. 흡입 코르티코스테로이드(ICS)는 천식 증상의 조절에서 "절대적 표준"으로 여겨지며, 흡입성 베타2-효능제는 현재 입수 가능한 가장 효율적인 기관지확장제이다. 연구에 의해, ICS와 흡입성 장기간 작용 베타2-효능제(LABA)의 병용 요법이 단독의 고용량의 ICS보다 더 나은 천식 조절을 제공하는 것으로 나타났다. 결과적으로, 병용 요법은 단독의 저용량의 ICS에서는 조절되지 않는 대상체에 대하여 권고되는 치료이다.

[0006] 그럼에도 불구하고, 천식 모집단 중 5% 내지 10%가 항-염증성 및 기관지확장제 약물을 병용하는 권고된 최대의 치료에도 불구하고, 증상성 질병을 갖는 것으로 추정된다. 더욱이, 이러한 중증의 천식 모집단에서는 병원 입원, 응급 진료의 이용 및 예정에 없던 내과의 방문이 총 의료비의 최대 50%를 차지한다. 이들 환자의 다수가 수많은 세포 및 분자 메커니즘으로 인해 ICS에 불량하게 반응하기 때문에, 이러한 중증 천식 모집단에서 새로운 치료법에 대한 요구가 충족되지 않고 있다. 또한, 골 대사, 부신 기능 및 소아의 성장에 대한 전신 및 흡입 코르티코스테로이드의 장기간 부작용에 의해, 코르티코스테로이드 사용량을 최소화시키려는 시도가 야기되었다. 대부분의 천식 환자는 현행의 치료로 상당히 잘 관리되지만, 중증의 조절되지 않는 천식(예를 들어, 중증의 코르티코스테로이드 불응성 천식 또는 스테로이드 비 내성 천식) 환자는 질병을 적절하게 조절할 수 있는 치료적 처치 옵션이 거의 없다. 치료법에 대한 무반응 또는 치료법에 대한 순응 결여의 결과는, 천식 조절의 실패 및 궁극적으로 천식 악화이다.

[0007] 중증 천식 환자의 약 45%는 질병을 조절하고, 폐 조직에 대한 영구적인 손상 위험 증가, 점진적인 고정 기도 폐쇄, 및 폐 기능 저하 가속화와 관련된 생명을 위협하는 악화를 예방하기 위하여 전신 글루코코르티코이드를 필요로 한다. 그러나 전신 글루코코르티코이드는 비 선택적으로 작용하며, 상당한 다기관 독성 및 광범위한 면역억제와 관련이 있다. 악화 및 폐 기능 손상을 예방하고, 천식 증상을 개선하고 조절하며, 경구 글루코코르티코이드의 필요성을 감소시키거나 제거하는 더욱 안전하고 더 효과적인 표적치료법이 필요하다.

[0008] 천식 환자의 약 20%는 최대 표준 치료 조절제 치료법에도 불구하고 재발성 악화 및 지속적인 증상을 나타내는 조절되지 않은 중등도 내지 중증의 질병을 앓고 있다. 이 모집단은 이환율(특히 악화)의 위험이 높고 상당한 의료 자원을 차지한다. 이들 환자는 최대 치료에도 불구하고 실질적으로 감소된 폐 기능을 나타내며, 불가피하게 폐 기능을 추가로 잃게 마련이다. 현재의 승인된 치료법은 이러한 환자에서 이 불가피한 감소를 늦추거나 폐 기능을 일관되고 의미 있게 증가시킨다고 밝혀진 바 없다.

[0009] 따라서, 천식의 치료 및/또는 예방을 위한 신규한 표적화된 치료법이 해당 분야에 필요하다.

## 발명의 내용

[0010] 일 양태에 따르면, 중증의 조절되지 않은 천식(예를 들어, 중증의 스테로이드 의존성 천식)을 앓는 대상체의 치료 방법으로서, 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 복수의 유지 용량은 유도기, 경구 코르티코스테로이드(OCS) 감소기, 및 OCS 유지기를 포함하는 치료기 동안 투여되는 것인 방법이 제공된다.

[0011] 특정 예시적 구현예에서, 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2주마다 1회(q2w) 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4주마다(q4w) 투여된다.

[0012] 특정 구현예에서, 대상체에게 로딩 용량이 투여되고, 대상체에게 500 ㎎ q4w 또는 750 ㎎ q4w의 용량 요법을 갖는 유지 용량이 투여된다.

[0013] 특정 구현예에서, 로딩 용량이 제거된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 500 ㎎ q4w 또는 750 ㎎ q4w의 용량 요법이 투여된다.

[0014] 특정 예시적 구현예에서, 로딩 용량은 약 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고/이거나, 각각의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0015] 특정 예시적 구현예에서, 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 24주 동안 투여된다.

[0016] 특정 예시적 구현예에서, 제1 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 로딩 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 2주 후에 투여된다.

[0017] 특정 예시적 구현예에서, OCS 감소기의 길이는 약 16주이다.

[0018] 특정 예시적 구현예에서, 대상체에 의한 OCS 사용은 OCS 감소기 동안 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 유도기와 비교하여 유지기에 50% 이하, 75% 이하 또는 90% 이하의 OCS를 사용한다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체에 의한 OCS 사용은 유지기에서 약 5 ㎎/일 이하로 감소된다. 다른 예시적 구현예에서, OCS는 감소되고/감소되거나 제거된다. 예를 들어, 대상체는 이전의 OCS 용량을 중단하게 된다. 특정 예시적 구현예에서, OCS의 투여는 치료 요법으로부터 완전히 제거된다.

[0019] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 약 150개 세포/㎕ 이하의 혈중 호산구 수를 갖는다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 약 150개 세포/㎕ 초과의 혈중 호산구 수를 갖는다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 약 300개 세포/㎕ 초과의 혈중 호산구 수를 갖는다.

[0020] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 연간 중증 천식 악화의 감소를 경험한다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 강제 호기량($FEV_1$)으로 측정 시 폐 기능의 개선을 경험한다. 다른 구현예에서, 대상체는 소기도 폐 기능의 개선 및/또는 소기도 염증의 감소를 나타낸다. 특정 구현예에서, 폐 기능의 개선 및 염증의 감소는 폐 부피의 25 내지 75%에서의 강제 호기 유량(FEF25-75)에 의해 측정한다.

[0021] 특정 예시적 구현예에서, 대상체에 의한 OCS 사용은 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로의 치료 전에 최적화된다. 특정 예시적 구현예에서, OCS는 프레드니손 또는 프레드니솔론이다.

[0022] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1 및 2를 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)/경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 CDR 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.

[0023] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 성인이다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 청소년이다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 성인 또는 청소년이다. 예를 들어, 12세 이상이다.

[0024] 또 다른 양태에서, 중증의 조절되지 않은 천식(예를 들어, 중증의 스테로이드 의존성 천식)을 앓는 대상체의 치료 방법으로서, 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 복수의 유지 용량은 유도기, 경구 코르티코스테로이드(OCS) 감소기, 및 유지기를 포함하는 치료기 동안 투여되고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1 및 2를 포함하는 HCVR/LCVR 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인 방법이 제공된다.

[0025] 또 다른 양태에서, 중증의 조절되지 않은 천식, 예를 들어, 중증의 스테로이드 의존성 천식을 앓는 대상체의 치료 방법으로서, 대상체에게 약 600 ㎎의 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 각각의 유지 용량은 약 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 복수의 유지 용량은 유도기, 경구 코르티코스테로이드(OCS) 감소기, 및 유지기를 포함하는 치료기 동안 투여되고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1 및 2를 포함하는 HCVR/LCVR 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 것인 방법이 제공된다.

[0026] 또 다른 양태에서, 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식을 앓는 대상체에서 연간 중증 악화 비율을 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 q2w 또는 q4w의, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0027] 특정 예시적 구현예에서, 투여량은 200 ㎎ q2w, 또는 300 ㎎ q2w이다.

[0028] 특정 예시적 구현예에서, 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4주마다(q4w) 투여된다.

[0029] 특정 구현예에서, 대상체에게 로딩 용량 및 유지 용량이 투여되고, 대상체에게 500 ㎎ q4w 또는 750 ㎎ q4w의 용량 요법이 투여된다.

[0030] 특정 구현예에서, 로딩 용량이 제거된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 500 ㎎ q4w 또는 750 ㎎ q4w의 용량 요법이 투여된다.

[0031] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 약 150개 세포/㎕ 미만, 약 150개 세포/㎕ 이상, 또는 약 300개 세포/㎕ 초

과의 혈중 호산구 수를 갖는다.

[0032] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 약 25 ppb 이상의 호기 산화질소 분율(fractional exhaled nitric oxide; FeNO) 수준을 나타내거나, 약 50 ppb 이상의 FeNO 수준을 나타내거나, 약 25 ppb 이상 및 약 50 ppb 사이의 FeNO 수준을 나타낸다.

[0033] 또 다른 양태에서, 조절되지 않은 중등도 내지 중증의 천식을 앓는 대상체에서 $FEV_1$ 점수를 개선하는 방법으로서, 대상체에게 q2w 또는 q4w의, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0034] 특정 예시적 구현예에서, 투여량은 200 mg q2w 또는 300 mg q2w로 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 투여량은 500 mg q4w 또는 750 mg q4w로 투여된다.

[0035] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 약 150개 세포/㎕ 미만, 약 150개 세포/㎕ 이상, 또는 약 300개 세포/㎕ 초과의 혈중 호산구 수를 갖는다.

[0036] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 약 25 ppb 이상의 호기 산화질소 분율(FeNO) 수준을 나타내거나, 약 50 ppb 이상의 FeNO 수준을 나타내거나, 약 25 ppb 이상 및 약 50 ppb 사이의 FeNO 수준을 나타낸다.

[0037] 또 다른 구현예에서, 대상체는 IL-4R 항체 또는 이의 단편의 투여 후 제4주, 제12주, 또는 제24주에 FeNO, 에오탁신-3, 총 IgE, 페리오스틴 및 흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC)으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커의 적어도 10%, 15%, 20% 또는 25%의 감소를 나타낸다.

[0038] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 성인이다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 청소년이다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 성인 또는 청소년이다. 예를 들어, 12세 이상이다.

[0039] 다른 양태에서, 본 개시는 조절되지 않은 중등도 내지 중증의 천식을 앓는 대상체에서 25 내지 75%의 폐 부피에서의 강제 호기 유량(FEF25-75) 점수를 개선하는 방법으로서, 대상체에게 q2w 또는 q4w의, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0040] 일 구현예에서, 투여량은 200 mg q2w 또는 300 mg q2w이다. 일 구현예에서, 투여량은 500 mg q4w 또는 750 mg q4w이다.

[0041] 일 구현예에서, 대상체는 약 150개 세포/㎕ 미만의 혈중 호산구 수를 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 약 150개 세포/㎕ 이상의 혈중 호산구 수를 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 약 300개 세포/㎕ 초과의 혈중 호산구 수를 갖는다.

[0042] 또 다른 구현예에서, 대상체는 약 25 ppb 이상의 FeNO 수준을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 약 50 ppb 이상의 FeNO 수준을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 약 25 ppb 이상 및 약 50 ppb 사이의 FeNO 수준을 갖는다.

[0043] 또 다른 구현예에서, 대상체는 IL4R 항체 또는 이의 단편의 투여 후 제4주, 제12주, 또는 제24주에 FeNO, 에오탁신-3, 총 IgE, 페리오스틴 및 흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC)으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커의 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 25%의 감소를 나타낸다.

[0044] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 성인이다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 청소년이다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 성인 또는 청소년이다. 예를 들어, 12세 이상이다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본 개시는 스테로이드 의존성 중증 천식을 앓는 대상체에서 OCS 사용을 감소시키거나 제거하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 로딩 용량의, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계; 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, OCS 사용의 적어도 50% 이상, 적어도 75% 이상, 또는 적어도 90% 이상의 감소는 로딩 용량의 투여 후 제24주에 달성된다.

[0046] 일 구현예에서, OCS 사용은 로딩 용량의 투여 후 제24주에 1일당 5 mg 미만으로 감소된다. 또 다른 구현예에서, OCS는 로딩 용량의 투여 후 일정 기간(예를 들어, 1년) 후에 실질적으로 제거된다. 특정 구현예에서, OCS는 로딩 용량의 투여 후 제1 용량 후 40주, 45주, 50주, 52주 이상 후에 실질적으로 제거된다.

[0047] 일 구현예에서, 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2주마다 1회(q2w) 투여된다. 일 구현예에서, 로딩 용량은 약 600 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일 구현예에서, 각각의 유지 용량의 항체 또는 이

의 항원 결합 단편은 약 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 또 다른 구현예에서, 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 24주 동안 투여된다. 일 구현예에서, 제1 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 로딩 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 2주 후에 투여된다. 일 구현예에서, OCS는 프레드니손 또는 프레드니솔론이다.

[0048] 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1 및 2를 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)/경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 CDR 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.

[0049] 특정 예시적 구현예에서, 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4주마다(q4w) 투여된다.

[0050] 특정 구현예에서, 대상체에게 로딩 용량이 투여되고, 대상체에게 500 ㎎ q4w 또는 750 ㎎ q4w의 용량 요법이 투여된다.

[0051] 특정 구현예에서, 로딩 용량이 제거된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 500 ㎎ q4w, 및 750 ㎎ q4w의 용량 요법이 투여된다.

[0052] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 성인이다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 청소년이다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 성인 또는 청소년이다. 예를 들어, 12세 이상이다.

[0053] 또 다른 양태에서, 경구 코르티코스테로이드(OCS) 의존성의, 중등도 내지 중증의 천식을 앓는 대상체를 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적(add-on) 유지 천식 치료법으로서 투여된다.

[0054] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1 및 2를 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)/경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 서열을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 3, 4, 및 5를 포함하는 세 개의 중쇄 CDR 서열 및 각각 서열번호 6, 7, 및 8을 포함하는 세 개의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.

[0055] 특정 예시적 구현예에서, 로딩 용량은 약 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 특정 예시적 구현예에서, 각각의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0056] 특정 예시적 구현예에서, 로딩 용량은 약 400 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 특정 예시적 구현예에서, 각각의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 200 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0057] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 12세 이상이다.

[0058] 특정 예시적 구현예에서, OCS는 프레드니손 또는 프레드니솔론이다.

[0059] 또 다른 양태에서, 중등도 내지 중증의 천식 및 동시이환의 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 앓는 대상체를 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여된다.

[0060] 또 다른 양태에서, 천식의 발병이 대상체가 40세를 초과하였을 때 발생한, 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식을 앓는 대상체를 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여된다.

[0061] 또 다른 양태에서, 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식, 및 동시이환의 만성 비부비동염 및 코 폴립증 중 하나 또는 둘 다를 앓는 대상체를 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지

용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여된다.

[0062] 또 다른 양태에서, 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식 및 동시이환의 알레르기 비염을 앓는 대상체를 치료하는 방법이 제공되며, 방법은 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여된다.

[0063] 또 다른 양태에서, 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식 및 동시이환의 알레르기 비염을 앓는 대상체의 알레르기 비염 관련 삶의 질을 개선하는 방법이 제공되며, 방법은 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여된다.

[0064] 또 다른 양태에서, 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식을 앓는 대상체의 알레르기 비염 관련 삶의 질을 개선하는 방법이 제공되며, 방법은 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여된다.

[0065] 특정 예시적 구현예에서, 오전 및 오후의 매일의 천식 증상이 개선된다.

[0066] 특정 예시적 구현예에서, 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식은 경구 코르티코스테로이드 의존성 중증 천식이다.

[0067] 또 다른 양태에서, 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식을 앓는 대상체의 천식 조절을 개선하는 방법이 제공되며, 방법은 대상체에게 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 로딩 용량 및 복수의 유지 용량은 부가적 유지 천식 치료법으로서 투여된다.

[0068] 특정 예시적 구현예에서, 건강 관련 삶의 질이 개선된다.

[0069] 특정 예시적 구현예에서, 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식은 경구 코르티코스테로이드 의존성 중증 천식이다.

[0070] 다른 구현예는 다음의 상세한 설명, 도면, 표 및 첨부된 청구범위의 검토로부터 명백해질 것이다.

## *도면의 간단한 설명*

[0071] 본 발명의 상기 및 다른 특징 및 이점은 첨부 도면과 함께 아래의 예시적인 구현예의 상세한 설명으로부터 보다 충분히 이해될 것이다. 본 특허 파일은 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면/사진을 포함한다. 컬러 도면(들)/사진(들)이 있는 본 특허의 사본은 필요한 비용을 납부하면서 요청할 경우 특허청에서 제공할 것이다.

**도 1**은 제3상 시험을 위한 Venture(EFC13691) 연구 설계를 도시한 것이다. EOS는 연구 종료, EOT는 치료 종료, OCS는 경구 글루코코르티코이드, q2w는 격주마다, R은 무작위 배정 방문을 나타낸다. [a]제1일에 600 mg(또는 대응 위약)의 로딩 용량; [b]무작위 배정 및 1차 임상시험용 의약품 투여가 이 방문에서 일어났다; [c]스크리닝 기간은 무작위 배정 전 2주의 안정화를 고려하여 글루코코르티코이드 용량의 변화를 필요로 하는 천식 악화를 경험하는 환자의 경우 10주로 증가될 수 있다.

**도 2**는 Venture(EFC13691) 연구를 위한 환자 배치를 나타내는 CONSORT 다이어그램을 도시한 것이다.

**도 3**은 환자 모집단에 대한 기준선 인구 통계를 보여주는 차트이다.

**도 4a 내지 도 4d**는 ITT(intent to treat) 모집단에서 24주의 치료 기간 동안의 1차 및 2차 종점을 그래프로 도시한 것이다. **도 4a**는 제24주의 1차 및 2차 경구 글루코코르티코이드 종점을 도시한 것이다. **도 4b**는 연간 중증 악화 비율을 도시한 것이다. **도 4c**는 기관지확장제 전 $FEV_1$(단위: ℓ)의 변화를 도시한 것이다. **도 4d**는 FeNO(단위: ppb)의 변화를 도시한 것이다.

**도 5a 내지 도 5d**는 기준선 혈중 호산구 하위군별 제24주 결과를 도시한 것이다. **도 5a**는 1차 종점 데이터를 도

시한 것이다. **도 5d**는 2차 경구 글루코코르티코이드 종점 데이터를 도시한 것이다.

**도 6a 및 도 6b**는 기준선 혈중 호산구 하위군별 24주의 치료 기간 동안의 중증 천식 악화**(도 6a)** 및 기관지확장제 전 $FEV_1$(ℓ)**(도 6b)**을 도시한 것이다.

**도 7**은 제3상 시험을 위한 Quest 연구 설계를 도시한 것이다.

**도 8**은 Quest 연구의 환자 배치이다.

**도 9a 및 도 9b**는 ITT 모집단 및 기준선 혈중 호산구 150개 세포/㎕ 이상 및 300개 세포/㎕ 이상 세포/㎕로 정의된 하위군**(도 9a)** 및 기준선 FeNO 수준 25 ppb 미만, 25 이상 50 ppb 미만, 50 ppb 이상으로 정의된 하위군**(도 9b)**에서의 중증 천식 악화를 그래프로 도시한 것이다.

**도 10a 내지 도 10c**는 ITT 모집단에서 시간 경과에 따른 $FEV_1$의 기준선으로부터의 변화**(도 10a)** 및 기준선 혈중 호산구 150개 세포/㎕ 이상 및 300개 세포/㎕ 이상으로 정의된 하위군**(도 10b)** 및 기준선 FeNO 수준 25 ppb 미만, 25 이상 50 ppb 미만, 50 ppb 이상으로 정의된 하위군**(도 10c)**에서의 제12주의 $FEV_1$의 기준선으로부터의 변화를 도시한 것이다.

**도 11a 및 도 11b**는 높은(25 ppb 이상) 또는 낮은(25 ppb 미만) 기준선 FeNO 수준 및 높은(150개 세포/㎕ 이상) 또는 낮은(150개 세포/㎕ 미만) 기준선 혈중 호산구를 갖는 환자에서 중증 천식 악화의 사후 분석**(도 11a)** 및 $FEV_1$의 기준선으로부터의 변화**(도 11b)**를 그래프로 도시한 것이다.

**도 12**는 청소년(n = 107)과 성인(n = 1795)의 기준선 인구 통계 및 임상 특성을 도시한 것이다. 굵은 활자체는 하위군 사이의 주요 차이점을 강조한 것이다. FeNO, 호기 산화질소 분율; LABA, 장기간 작용 β-효능제; SD, 표준 편차.

**도 13a 및 도 13b**는 전체 ITT(intent-to-treat) 모집단에서 중증 악화의 감소 및 개선된 $FEV_1$을 그래프로 도시한 것이다. 연회색 원형, 1.14 mℓ의 위약; 진회색 원형, 2 mℓ의 위약; 삼각형, 200 mg q2w의 두필루맙; Xs, 300 mg q2w의 두필루맙. *** 위약 대비 $P < 0.001$. CI, 신뢰 구간; LS, 최소 제곱; SE, 표준 오차; 화살표, 1차 종점.

**도 14a 및 도 14b**는 청소년 및 성인에서의 중증 악화 비율의 감소를 그래프로 도시한 것이다. 연회색 원형, 1.14 mℓ의 위약; 진회색 원형, 2 mℓ의 위약; 주황색, 200 mg q2w의 두필루맙; 파란색, 300 mg q2w의 두필루맙. *** 위약 대비 P < 0.001; NS, 유의미하지 않음.

**도 15a 및 도 15b**는 청소년 및 성인에서의 제12주 및 제52주에서의 개선된 $FEV_1$을 그래프로 도시한 것이다. 더 높은 기준선 수준에도 불구하고, 청소년은 $FEV_1$의 더 큰 증가를 나타내었다. 위약 대비 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$.

**도 16a 및 도 16b**는 청소년 및 성인에서 52주의 치료 기간 동안 개선된 $FEV_1$을 그래프로 도시한 것이다. 위약 대비 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$.

**도 17**은 프로파일링된 유해 사례가 하위군들(안전성 모집단) 사이에서 비슷하였음을 도시한 것이다. 호산구증가증은 AE로 확인되거나, HLT는 호산구성 장애로 확인되거나, PT는 호산구 수 증가로 확인된다. HLT, 상위 용어; PT, 대표 용어; SAE, 중증 유해 사례; TEAE, 치료로 인한 유해 사례.

**도 18a 및 도 18b**는 청소년 및 성인에서 52주의 치료 기간 동안 예측 $FEV_1$(%)의 개선을 그래프로 도시한 것이다. 연회색 원형, 1.14 mℓ의 위약; 진회색 원형, 2 mℓ의 위약; 삼각형, 200 mg q2w의 두필루맙; Xs, 300 mg q2w의 두필루맙. 위약 대비 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$.

**도 19a 및 도 19b**는 청소년 및 성인에서 52주의 치료 기간 동안의 FeNO 수준을 그래프로 도시한 것이다. 연회색 원형, 1.14 mℓ의 위약; 진회색 원형, 2 mℓ의 위약; 삼각형, 200 mg q2w의 두필루맙; Xs, 300 mg q2w의 두필루맙. 위약 대비 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$.

**도 20a 및 도 20b**는 청소년 및 성인에서 52주의 치료 기간 동안의 ACQ-5 점수를 그래프로 도시한 것이다. 연회색 원형, 1.14 mℓ의 위약; 진회색 원형, 2 mℓ의 위약; 삼각형, 200 mg q2w의 두필루맙; Xs, 300 mg q2w의 두필루맙. 위약 대비 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$.

**도 21a 및 도 21b**는 청소년 및 성인에서 52주의 치료 기간 동안의 AQLQ 점수를 그래프로 도시한 것이다. 연회색 원형, 1.14 mℓ의 위약; 진회색 원형, 2 mℓ의 위약; 삼각형, 200 mg q2w의 두필루맙; Xs, 300 mg q2w의 두필루맙. 위약 대비 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$.

**도 22**는 청소년 및 성인 하위군(안전성 모집단)에 따른 환자 중 10% 이상에서 발생하는 TEAE(PT)를 도시한 것이다.

**도 23**은 결막염 TEAE 정보(안전성 모집단)를 도시한 것이다.

**도 24**는 호산구증가증 TEAE 정보(안전성 모집단)를 도시한 것이다. 호산구증가증은 AE로 확인되거나, HLT는 호산구성 장애로 확인되거나, PT는 호산구 수 증가로 확인된다.

**도 25a 내지 도 25d**는 ITT 모집단**(도 25a)** 및 제24주까지 OCS 사용을 100% 감소시킨 환자의 하위군**(도 25b)**에서의 AM 증상 점수, 및 ITT 모집단**(도 25c)** 및 제24주까지 OCS 사용을 100% 감소시킨 환자의 하위군**(도 25d)**에서의 PM 증상 점수에 미치는 24주의 치료 기간 동안의 두필루맙의 영향을 도시한 것이다. $*P<0.05$, $***P<0.001$. SE, 표준 오차. 삼각형, 위약; 원형, 300 mg q2w의 두필루맙.

**도 26a 및 도 26b**는 OCS 의존성 중증 천식 환자에서 천식 조절 및 HRQoL에 미치는 두필루맙의 영향을 도시한 것으로, ACQ-5 점수**(도 26a)** 및 AQLQ 전체 점수**(도 26b)**를 보여준다. $*P<0.05$, $*P<0.01$, $***P<0.001$. SE, 표준 오차. 최소한의 임상적으로 중요한 차이는 모든 척도에서 0.5이다. 삼각형, 위약; 원형, 300 mg q2w의 두필루맙.

**도 27**은 천식 발병 시 40세를 초과하였으며 기준선 기관지확장제 후 FEV1/FVC가 0.7 미만이거나 0.7 이상인, 조절되지 않은, 중등도 내지 중증 천식 환자에서 중증 악화 비율, FEV1 및 FEV1/FVC 비에 미치는 두필루맙의 영향을 도시한 것이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0072] 본 발명을 기술하기 전에, 본 발명은, 기술된 특정한 방법 및 실험 조건이 변할 수 있으므로, 이러한 방법 및 실험 조건으로 한정되지 않음이 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 범주는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이므로, 본 명세서에 사용된 용어는 특수 구현예만을 기술할 목적이며, 제한하는 것으로 의도된 것이 아님이 이해되어야 한다.

[0073] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는, 본 발명이 속한 당해 분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0074] 본 명세서에 사용되는 용어 "약"은, 인용된 특정 수치를 참조하여 사용되는 경우, 당해 값이 인용된 값으로부터 1% 이하로 변할 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 본 명세서에 사용되는 표현 "약 100"은, 99 및 101 및 이들 사이의 모든 값(예를 들면, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.

[0075] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료", "치료하는" 등은 증상을 완화시키거나, 일시적 또는 영구적으로 증상의 원인을 제거하거나, 또는 지정된 장애 또는 병태의 증상의 출현을 예방하거나 늦추는 것을 의미한다.

[0076] 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시에 사용될 수 있지만, 전형적인 방법 및 물질이 이제 기술된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0077] **천식 악화의 발생률의 감소 방법**

[0078] 본 발명은 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 천식 악화 발생률의 감소 방법을 포함한다. 특정 구현예에 따르면, IL-4R 길항제는 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 본 발명에서 특징으로 하는 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 항-IL-4R 항체는 본 명세서의 다른 곳에 기술되어 있다. 본 명세서에 사용되는 표현 "천식 악화"는 천식의 하나 이상의 증상 또는 징후의 중증도 및/또는 빈도 및/또는 지속기간의 증가를 의미한다. 또한, "천식 악화"는 천식을 위한 치료 개입(예를 들어, 스테로이드 치료, 흡입 코르티코스테로이드 치료, 입원 등)을 필요로 하고/하거나 그에 의해 치료 가능한 대상체의 호흡기 건강의 임의의 악화를 포함한다. 천식 악화 사례에는 천식 조절 실패(LOAC) 사례와 중증 악화 사례의 두 가지 유형이 있다.

[0079] 특정 구현예에 따르면, 천식 조절 실패(LOAC) 사례는 다음 중 하나 이상으로 정의된다: (a) 2일 연속으로, 24시

간 기간 내에 (기준선과 비교하여) 6회 이상의 추가의 살부타몰/알부테롤 또는 레보살부타몰/레발부테롤의 완화제 퍼프; (b) 제2 방문 시 용량의 4배 이상의 ICS의 증가; 및 (c) 3일 이상 동안 전신 코르티코스테로이드의 이용; 또는 (d) 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하는 천식으로 인한 입원 또는 응급실 방문.

[0080] 특정 예에서, 천식 악화는 "중증 천식 악화 사례"로 분류될 수 있다. 중증 천식 악화 사례는 사건 이전에 취한 용량의 4배 이상의 전신 코르티코스테로이드 또는 흡입 코르티코스테로이드 중 어느 하나를 사용한 치료 형태의 즉각적인 개입을 필요로 하는 사건을 의미한다. 특정 구현예에 따르면, 중증 천식 악화 사례는 3일 이상 동안의 전신 코르티코스테로이드의 이용; 또는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하는 천식으로 인한 입원 또는 응급실 방문을 필요로 하는 천식의 악화로 정의된다. 이에 따라, 일반적인 표현 "천식 악화"는 더욱 구체적인 "중증 천식 악화"의 하위 범주를 포함하며, 이를 아우른다. 따라서, 중증 천식 악화의 발생률의 감소를 필요로 하는 환자에서의 중증 천식 악화의 발생률의 감소 방법이 포함된다.

[0081] 천식 악화의 "발생률의 감소"는 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 제공받은 대상체가 치료 전보다 치료 후에 더 적은 천식 악화(즉, 적어도 1회 더 적은 천식 악화)를 경험하거나, 또는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 적어도 4주(예를 들어, 4, 6, 8, 12, 14주 이상) 동안 천식 악화를 경험하지 않는 것을 의미한다. 천식 악화의 "발생률의 감소"는 대안적으로, 약학적 조성물의 투여 후에, 대상체가 천식 악화를 경험할 가능성이 약학적 조성물을 제공받지 않은 대상체에 비하여 적어도 10%(예를 들어, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 이상) 감소되는 것을 의미한다.

[0082] 본 발명은 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계 및 하나 이상의 유지 용량의 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 및/또는 하나 이상의 유지 용량의 제2 조절제, 예를 들어, 장기간 작용 베타-효능제(LABA) 또는 류코트리엔 수용체 길항제(LTA)를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 천식 악화의 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 천식 악화의 발생률의 감소 방법을 포함한다. 적합한 ICS는 플루티카손(예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트, 예를 들어, Flovent™), 부데소니드, 모메타손(예를 들어, 모메타손 푸로에이트, 예를 들어, Asmanex™), 플루니솔리드(예를 들어, Aerobid™), 덱사메타손 아세테이트/페노바르비탈/테오필린(예를 들어, Azmacort™), 베클로메타손 디프로피오네이트 HFA(Qvar™) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적합한 LABA는 살메테롤(예를 들어, Serevent™), 포르모테롤(예를 들어, Foradil™) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적합한 LTA는 몬텔루카스트(montelukast)(예를 들어, Singulaire™), 자피를루카스트(zafirlukast)(예를 들어, Accolate™) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0083] 본 발명은 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계 및 하나 이상의 천식 관련 증상을 제거하거나 감소시키기 위한 하나 이상의 완화 약제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 천식 악화의 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 천식 악화의 발생률의 감소 방법을 포함한다. 적합한 완화 약제는 신속 작용 베타$_2$-아드레날린 작용성 수용체 효능제, 예를 들어, 알부테롤(즉, 살부타몰, 예를 들어, Proventil™, Ventolin™, Xopenex™ 등), 피르부테롤(pirbuterol)(예를 들어, Maxair™), 메타프로테레놀(metaproterenol)(예를 들어, Alupent™) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0084] **천식 관련 파라미터의 개선 방법**

[0085] 또한, 본 발명은 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에서의 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선 방법을 포함하며, 방법은 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. (위에 기술된 바와 같은) 천식 악화의 발생률의 감소는 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선과 상관 관계가 있을 수 있으나; 이러한 상관 관계가 모든 경우에 반드시 관찰되는 것은 아니다.

[0086] "천식 관련 파라미터"의 예에는 (1) 1초간 강제 호기량($FEV_1$)의 (예를 들어, 제12주의) 기준선으로부터의 상대 변화 백분율; (2) 25 내지 75%의 폐 부피에서의 강제 호기 유량(FEF25-75)으로 측정 시 (예를 들어, 제12주의) 기준선으로부터의 상대 변화 백분율; (3) 치료 기간 동안 천식 조절 실패 사례의 연간 비율; (4) 치료 기간 동안 중증 악화 사례의 연간 비율; (5) 치료 기간 동안 천식 조절 실패 사례까지의 시간; (6) 치료 기간 동안 중증 악화 사례까지의 시간; (7) 전체 연구 기간 동안 천식 조절 실패 사례까지의 시간; (8) 전체 연구 기간 동안 중증 악화 사례까지의 시간; (9) 의료 자원 이용; (10) 제12주의 i) 오전 및 오후 천식 증상 점수, ii) ACQ-5 점수, iii) AQLQ 점수, iv) 오전 및 오후 PEF, v) 증상 경감을 위한 살부타몰/알부테롤 또는 레보살부타몰/레발부테롤의 흡입 횟수/일, vi) 야간 각성의 기준선으로부터의 변화; (11) 제12주 및 제24주의 i) 22-항목 부비동 결과 시험(SNOT-22), ii) 병원 불안 및 우울 점수(HADS), iii) EuroQual 설문(EQ-5D-3L 또는 EQ-5D-5L)의 기준선으로부터의 변화가 포함된다. "천식 관련 파라미터의 개선"은 기준선으로부터 $FEV_1$, AM PEF 또는 PM PEF 중

하나 이상의 증가 및/또는 기준선으로부터 1일 알부테롤/레발부테롤 사용, ACQ5 점수, 평균 야간 각성 또는 SNOT-22 점수 중 하나 이상의 감소를 의미한다. 천식 관련 파라미터에 관하여 본 명세서에 사용되는 용어 "기준선"은 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 이전의, 또는 그의 투여 시의 환자에 대한 천식 관련 파라미터의 수치를 의미한다.

[0087] 천식 관련 파라미터의 "개선" 여부를 결정하기 위하여, 파라미터는 기준선에서, 그리고 본 명세서에 기재된 약학적 조성물의 투여 후의 시점에서 정량화된다. 예를 들어, 천식 관련 파라미터는 약학적 조성물을 사용한 초기 치료 후 제1일, 제2일, 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제7일, 제8일, 제9일, 제10일, 제11일, 제12일, 제14일에, 또는 제3주, 제4주, 제5주, 제6주, 제7주, 제8주, 제9주, 제10주, 제11주, 제12주, 제13주, 제14주, 제15주, 제16주, 제17주, 제18주, 제19주, 제20주, 제21주, 제22주, 제23주, 제24주 이상에서 측정될 수 있다. 치료의 개시 후 특정 시점의 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값 사이의 차이를 사용하여, 천식 관련 파라미터의 "개선"(예를 들어, 경우에 따라, 측정되는 특정 파라미터에 따른 증가 또는 감소) 여부를 규명한다.

[0088] 본 명세서에 사용되는 용어 "획득" 또는 "획득하는"은 물리적 실체 또는 값, 예를 들어, 천식 관련 파라미터를 "직접적으로 획득"하거나 또는 "간접적으로 획득"함으로써 물리적 실체 또는 값, 예를 들어, 수치를 갖게 되는 것을 말한다. "직접적으로 획득"하는 것은 과정을 수행하여(예를 들어, 합성 또는 분석 방법을 수행하여), 물리적 실체 또는 값을 얻는 것을 의미한다. "간접적으로 획득"하는 것은 다른 단체 또는 공급처(예를 들어, 물리적 실체 또는 값을 직접적으로 획득하는 제3의 실험실)로부터 물리적 실체 또는 값을 제공받는 것을 말한다. 물리적 실체를 직접적으로 획득하는 것은 물리적 물질, 예를 들어, 출발 물질의 물리적 변화를 포함하는 과정을 수행하는 것을 포함한다. 예시적인 변화에는 2가지 이상의 출발 물질로부터 물리적 실체를 제조하는 것, 물질을 전단시키거나 단편화시키는 것, 물질을 분리하거나 정제하는 것, 2가지 이상의 개별 실체를 혼합물로 조합하는 것, 파괴를 포함하는 화학 반응을 수행하는 것 또는 공유 또는 비 공유 결합을 형성하는 것이 포함된다. 값을 직접적으로 획득하는 것은 시료 또는 다른 물질에서의 물리적 변화를 포함하는 과정을 수행하는 것, 예를 들어, 물질, 예를 들어, 시료, 피분석물 또는 시약에서의 물리적 변화를 포함하는 분석 과정(때때로, 본 명세서에서, "물리적 분석"으로 언급됨)을 수행하는 것을 포함한다.

[0089] 간접적으로 획득되는 정보는 보고서 형태로 제공될 수 있으며, 예를 들어, 종이, 또는 온라인 데이터베이스 또는 어플리케이션("앱")으로부터의 것과 같은 전자적 형태로 공급될 수 있다. 보고서 또는 정보는 예를 들어, 건강관리 시설, 예를 들어, 병원 또는 클리닉; 또는 건강관리 제공자, 예를 들어, 의사 또는 간호사에 의해 제공될 수 있다.

[0090] 1초간 강제 호기량(FEV1). 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 기준선으로부터의 1초간 강제 호기량($FEV_1$)의 증가가 야기된다. $FEV_1$을 측정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 2005 미국 흉부 학회(American Thoracic Society, ATS)/유럽 호흡기 학회(European Respiratory Society, ERS) 권고를 만족하는 폐활량계(spirometer)를 사용하여 환자에서 $FEV_1$을 측정할 수 있다. 폐활량계의 ATS/ERS 표준이 지침으로 사용될 수 있다. 폐활량계는 일반적으로 적어도 6시간의 알부테롤 중단 후 오전 6시에서 10시 사이에 수행된다. 폐 기능 시험은 일반적으로 앉은 자세에서 측정하며, $FEV_1$에 대하여 가장 높은 측정치를 기록한다(리터 단위).

[0091] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 제12주에 기준선으로부터 적어도 0.05 ℓ의 $FEV_1$의 증가를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 제12주에 기준선으로부터 약 0.05 ℓ, 0.10 ℓ, 0.12 ℓ, 0.14 ℓ, 0.16 ℓ, 0.18 ℓ, 0.20 ℓ, 0.22 ℓ, 0.24 ℓ, 0.26 ℓ, 0.28 ℓ, 0.30 ℓ, 0.32 ℓ, 0.34 ℓ, 0.36 ℓ, 0.38 ℓ, 0.40 ℓ, 0.42 ℓ, 0.44 ℓ, 0.46 ℓ, 0.48 ℓ, 0.50 ℓ 이상의 $FEV_1$의 증가가 야기된다.

[0092] FEF25-75%. 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 기준선으로부터 FEF25-75%의 증가가 야기된다. FEF를 측정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 2005 미국 흉부 학회(American Thoracic Society, ATS)/유럽 호흡기 학회(European Respiratory Society, ERS) 권고를 만족하는 폐활량계(spirometer)를 사용하여 환자에서 $FEV_1$을 측정할 수 있다. FEF25-75(25% 내지 75%의 강제 호기 유량)은 최대 호기 중 공기의 절반을 사람이 비울 수 있는 속도(초당 리터 단위)(즉, 강제 폐활량 또는 FVC)이다. 이 파라미터는 FVC의 25%가 흡입된 시점으로부터 FVC의 75%가 흡입된 시점까지의 평균 유량에 관한 것이다. 대상체의 FEF25-75%는 소기도 질병 및/또는 염증의 정도와 같은 소기도 기능에 관한 정보를 제공한다. FEF25-75의 변화는 폐쇄성 폐 질병의 조기 지표이다. 특정 구현예에서, FEF25-75% 파라미터의 개선 및/또는 증가는 기준선과 비교

하여 적어도 10%, 25%, 50% 이상의 개선이다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 정상적인 FEF25-75% 값(예를 들어, 평균의 50~60% 내지 최대 130% 범위의 값)을 야기한다.

[0093] 오전 및 오후 최대 호기 유량(AM PEF 및 PM PEF). 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해, 기준선으로부터 오전(AM) 및/또는 오후(PM) 최대 호기 유량(오전 PEF 및/또는 오후 PEF)의 증가가 야기된다. PEF를 측정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, PEF를 측정하는 한 방법에 따르면, 환자에게 오전(AM) 및 오후(PM) PEF(및 1일 알부테롤 사용, 오전 및 오후 천식 증상 점수 및 구급 약제를 필요로 하는 천식 증상으로 인한 야간 각성의 횟수)를 기록하기 위한 전자 PEF 계량기를 지급한다. 환자는 장치의 사용에 대해 교육을 받으며, 전자 PEF 계량기의 사용에 대한 설명서가 환자에게 제공된다. 또한, 전문 의료인이 전자 PEF 계량기에서 적절한 변수를 기록하는 방법을 환자에게 설명할 수 있다. AM PEF는 일반적으로 임의의 알부테롤을 취하기 전에 기상 후 15분 내(오전 6시에서 오전 10시 사이)에 수행된다. PM PEF는 일반적으로 임의의 알부테롤을 취하기 전에 오후(오후 6시에서 오후 10시 사이)에 수행된다. 대상체는 그들의 PEF를 측정하기 전에 적어도 6시간 동안 알부테롤을 중단하려고 해야 한다. 3회의 PEF 활동이 환자에 의해 수행되며, 모든 3개의 값은 전자 PEF 계량기에 의해 기록된다. 통상 가장 높은 값이 평가에 사용된다. 기준선 AM PEF는 제1 용량의, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전 7일 동안 기록된 평균 AM 측정으로 계산될 수 있으며, 기준선 PM PEF는 제1 용량의, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전 7일 동안 기록된 평균 PM 측정으로 계산될 수 있다.

[0094] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 제12주에 기준선으로부터 적어도 1.0 ℓ/분의 AM PEF 및/또는 PM PEF의 증가를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 이를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 제12주에 기준선으로부터 약 0.5 ℓ/분, 1.0 ℓ/분, 1.5 ℓ/분, 2.0 ℓ/분, 2.5 ℓ/분, 3.0 ℓ/분, 3.5 ℓ/분, 4.0 ℓ/분, 4.5 ℓ/분, 5.0 ℓ/분, 5.5 ℓ/분, 6.0 ℓ/분, 6.5 ℓ/분, 7.0 ℓ/분, 7.5 ℓ/분, 8.0 ℓ/분, 8.5 ℓ/분, 9.0 ℓ/분, 9.5 ℓ/분, 10.0 ℓ/분, 10.5 ℓ/분, 11.0 ℓ/분, 12.0 ℓ/분, 15 ℓ/분, 20 ℓ/분 또는 그 이상의 PEF의 증가를 야기한다.

[0095] 알부테롤/레발부테롤 사용. 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 기준선으로부터 1일 알부테롤 또는 레발부테롤 사용의 감소가 야기된다. 알부테롤/레발부테롤 흡입 횟수는 환자에 의해 다이어리, PEF 계량기 또는 기타 기록 장치에 매일 기록될 수 있다. 본 명세서에 기재된 약학적 조성물을 사용한 치료 중에, 알부테롤/레발부테롤의 사용은 전형적으로, 정기적 또는 예방적이 아니라, 증상을 위한 필요에 근거할 수 있다. 기준선 알부테롤/레발부테롤 흡입 횟수/일은 제1 용량의, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전 7일 동안의 평균에 기초하여 계산될 수 있다.

[0096] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 제12주에 기준선으로부터 적어도 0.25회 퍼프/일의 알부테롤/레발부테롤 사용의 감소를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 제12주에 기준선으로부터 약 0.25회 퍼프/일, 0.50회 퍼프/일, 0.75회 퍼프/일, 1.00회 퍼프/일, 1.25회 퍼프/일, 1.5회 퍼프/일, 1.75회 퍼프/일, 2.00회 퍼프/일, 2.25회 퍼프/일, 2.5회 퍼프/일, 2.75회 퍼프/일, 3.00회 퍼프/일 이상의 알부테롤/레발부테롤 사용의 감소가 야기된다.

[0097] OCS 사용. 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여는 경구 프레드니손과 같은 OCS와 병용될 수 있다. OCS 투여 횟수는 환자에 의해 다이어리, PEF 계량기 또는 기타 기록 장치에 매일 기록될 수 있다. 본 명세서에 기재된 약학적 조성물을 사용한 치료 중에, 전형적으로, 프레드니손의 간헐적인 단기간 사용은 급성 천식 에피소드, 예를 들어, 기관지확장제 및 다른 항염증제가 증상을 조절하지 못한 에피소드를 조절하는 데 이용될 수 있다. 다른 양태에서, 프레드니손은 ICS와 동시에 또는 그에 대한 대체물로 사용된다. 경구 프레드니손은 약 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg 또는 40 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. OCS는 선택적으로 1일 1회 또는 1일 복수 회(예를 들어, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 등) 투여될 수 있다.

[0098] 특정 예시적 구현예에서, 본 발명은 OCS 사용에 대한 대상체의 의존을 감소시키거나 제거하는 방법을 제공한다. 스테로이드 의존의 감소 또는 제거는 매우 유리하며 바람직하다. 특정 구현예에서, 50% 이상(예를 들어, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상)의 OCS 용량의 감소는 일정 시점(예를 들어, 제24주)에 IL-4R 항체 치료법의 투여 후에 달성된다. 특정 구현예에서, OCS는 로딩 용량의 투여 후 제1 용량 후 40주, 45주, 50주, 52주 이상 후에 실질적으로 제거된다. 다른 구현예에서, OCS 사용 수준은 1일당 5 mg 미만(예를 들어, 1일당 5 mg 미만, 4 mg, 3 mg, 2 mg 이하)으로 감소된다. 다른 구현예에서, OCS 사용에 대한 의존은 IL4R 항체 또는 이의 단편을 사용한 치료 후 3개월, 6개월, 9개월 또는 1년 후에 실질적으로 제거된다.

[0099] 5-항목 천식 조절 설문(ACQ) 점수. 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여는 기준선으로부터 5-항목 천식 조절 설문(ACQ5) 점수의 감소를 야기한다. ACQ5는 천식 조절을 평가하는 검증된 설문이다.

[0100] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 제12주에 기준선으로부터 적어도 0.10점의 ACQ5 점수의 감소를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 제12주에 기준선으로부터 약 0.10점, 0.15점, 0.20점, 0.25점, 0.30점, 0.35점, 0.40점, 0.45점, 0.50점, 0.55점, 0.60점, 0.65점, 0.70점, 0.75점, 0.80점, 0.85점 이상의 ACQ 점수의 감소를 야기한다.

[0101] 야간 각성. 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 기준선으로부터 평균 야간 각성 횟수의 감소가 야기된다.

[0102] 특정 구현예에서, 방법은 치료의 개시 후 제12주에 기준선으로부터 적어도 약 0.10회/야간으로 평균 야간 각성 횟수를 감소시킨다. 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 제12주에 기준선으로부터 약 0.10회/야간, 0.15회/야간, 0.20회/야간, 0.25회/야간, 0.30회/야간, 0.35회/야간, 0.40회/야간, 0.45회/야간, 0.50회/야간, 0.55회/야간, 0.60회/야간, 0.65회/야간, 0.70회/야간, 0.75회/야간, 0.80회/야간, 0.85회/야간, 0.90회/야간, 0.95회/야간, 1.0회/야간, 2.0회/야간 이상의 평균 야간 각성 횟수의 감소가 야기될 수 있다.

[0103] 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 점수. 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해, 기준선으로부터 22-항목 부비동 결과 시험(SNOT-22)의 감소가 야기된다. SNOT-22는 삶의 질에 대한 만성 비부비동염의 영향을 평가하는 검증된 설문이다(문헌[Hopkins et al 2009, Clin. Otolaryngol. 34: 447-454]).

[0104] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 제12주에 기준선으로부터 적어도 1점의 SNOT-22 점수의 감소를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 제12주에 기준선으로부터 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13점 이상의 SNOT-22 점수의 감소가 야기될 수 있다.

[0105] 바이오마커. 특정 구현예에서, 대상체는 바이오마커, 예를 들어, 중증 스테로이드 의존성 천식 또는 중증의 조절되지 않은 천식과 관련된 바이오마커에 의해 측정 시 폐 기능의 개선을 경험한다. 예를 들어, 바이오마커는 호기 산화질소 분율(FeNO), 에오탁신-3, 총 IgE, 페리오스틴, 또는 흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC)일 수 있다. 특정 구현예에서, 폐 기능의 개선은 치료 후 제4주, 제12주 또는 제24주에서의 (적절한) 감소 또는 증가로 나타내어진다.

[0106] **천식의 치료 방법**

[0107] 일부 구현예에서, 본 발명은 예를 들어, 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식 또는 부적절하게 조절된 천식을 포함하는 천식의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 천식의 치료 방법을 제공하며, 방법은 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 대상체에서 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식을 치료하는 데 유용하다.

[0108] 본 명세서에 사용되는 용어 "천식"은 "간헐적 천식" 또는 "기관지 천식"과 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다. "천식", "기관지 천식" 및 "간헐적 천식"은 다음 중 하나 또는 임의의 조합에 해당하는 천식을 지칭한다: 증상이 1주일에 2일 이하로 발생함; 증상이 정상 활동을 방해하지 않음; 야간 증상이 개월마다 2일 미만 발생함; 또는 대상체가 천식 발작을 앓고 있지 않은 경우 하나 이상의 폐 기능 시험이 정상임(예를 들어, 80% 초과의 1초간 강제 호기량($FEV_1$) 및/또는 최대 호기 유량(PEF)).

[0109] 본 명세서에 사용되는 용어 "지속성 천식" 또는 "지속성 기관지 천식"은 (기관지) 천식/간헐적 (기관지) 천식보다 더욱 중증인 천식을 지칭한다. 지속성 천식 또는 지속성 기관지 천식을 앓는 대상체는 다음 중 하나 이상을 경험한다: 주 2일 초과의 증상; 정상 활동을 방해하는 증상; 개월마다 2일을 초과하여 발생하는 야간 증상; 또는 대상체가 천식 발작을 앓고 있지 않은 경우 정상이 아닌 하나 이상의 폐 기능 시험(예를 들어, 80% 미만의 1초간 강제 호기량($FEV_1$) 및/또는 최대 호기 유량(PEF)); 대상체가 매일 천식 조절 약제에 의존함; 대상체가 중증 천식 재발(flare-up) 이후 지난 해에 1회를 초과하여 전신 스테로이드를 복용함; 또는 천식 증상의 완화를 위하여 주마다 2일을 초과하여 단기간 작용 베타-2 효능제의 이용.

[0110] 천식/간헐적 천식, 기관지 천식/간헐적 기관지 천식, 및 지속성 천식/지속성 기관지 천식은 "경증", "중등도",

"중증" 또는 "중등도 내지 중증"으로 분류될 수 있다. "경증의 간헐적 천식" 또는 "경증의 간헐적 기관지 천식"은 1주에 1회 미만의 증상을 갖고, 80% 이상의 1초간 강제 호기량($FEV_1$) 또는 최대 호기 유량(PEF)을 갖는 것으로 정의된다. "경증의 지속성 천식" 또는 "경증의 지속성 기관지 천식"은 증상 빈도가 1주에 1회 초과이지만 1일에 1회 미만이고, $FEV_1$ 또는 PEF의 변동성이 20% 내지 30% 미만인 점에서 상이하다. "중등도의 간헐적 천식" 또는 "중등도의 간헐적 기관지 천식"은 주 1회 미만의 증상을 갖고, 60 내지 80%의 1초간 강제 호기량($FEV_1$) 또는 최대 호기 유량(PEF)을 갖는 것으로 정의된다. "중등도의 지속성 천식" 또는 "중등도의 지속성 기관지 천식"은 매일의 증상, 활동 및/또는 수면에 영향을 미칠 수 있는 악화, 1주에 1회 초과의 야간 증상을 갖고, 단기간 작용 흡입 베타-2 효능제의 매일 사용, 및 60 내지 80%의 1초간 강제 호기량($FEV_1$) 또는 최대 호기 유량(PEF)을 갖는 것으로 정의된다. "중증의 간헐적 천식" 또는 "중증의 간헐적 기관지 천식"은 주 1회 미만의 증상을 갖고, 60%의 1초간 강제 호기량($FEV_1$) 또는 최대 호기 유량(PEF)을 갖는 것으로 정의된다. "중증의 지속성 천식" 또는 "중증의 지속성 기관지 천식"은 매일의 증상, 활동 및/또는 수면에 영향을 미칠 수 있는 빈번한 악화, 빈번한 야간 증상, 신체 활동의 제한을 갖고, 단기간 작용 흡입 베타-2 효능제의 매일 사용, 및 60%의 1초간 강제 호기량($FEV_1$) 또는 최대 호기 유량(PEF)을 갖는 것으로 정의된다. "중등도 내지 중증의 간헐적 천식" 또는 "중등도 내지 중증의 간헐적 기관지 천식"은 중등도의 간헐적 천식/중등도의 간헐적 기관지 천식의 증상과 중증의 간헐적 천식/중증의 간헐적 기관지 천식의 증상 사이의 증상을 갖는 것으로 정의된다. "중등도 내지 중증의 지속성 천식" 또는 "중등도 내지 중증의 지속성 기관지 천식"은 중등도의 지속성 천식/중등도의 지속성 기관지 천식의 증상과 중증의 지속성 천식/중증의 지속성 기관지 천식의 증상 사이의 증상을 갖는 것으로 정의된다.

[0111] 본 명세서에 사용되는 용어 "부적절하게 조절되는 천식"은 천식이 문헌["Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma," National Heart, Blood and Lung Institute, NIH, Aug. 28, 2007]에 의해 정의되는 바와 같이 "잘 조절되지 않는" 또는 "매우 불량하게 조절되는" 환자를 지칭한다. "잘 조절되지 않는 천식"은 주 2일 초과의 증상, 주 1회 내지 3회의 야간 각성, 정상 활동에 대한 일부 제한, 증상 조절을 위한 주 2일 초과의 단기간 작용 베타$_2$-효능제 사용, 예측 및/또는 개인 최고치의 60 내지 80%의 $FEV_1$, 1 내지 2의 ATAQ 점수, 1.5 이상의 ACQ 점수 및 16 내지 19의 ACT 점수를 갖는 것으로 정의된다. "매우 불량하게 조절되는 천식"은 주간 내내 증상, 주 4회 이상의 야간 각성, 정상 활동에 대한 극도의 제한, 증상 조절을 위한 1일 수 회의 단기간 작용 베타$_2$-효능제 사용, 예측 및/또는 개인 최고치의 60% 미만의 $FEV_1$, 3 내지 4의 ATAQ 점수, N/A의 ACQ 점수 및 15 이하의 ACT 점수를 갖는 것으로 정의된다.

[0112] 일부 구현예에서, 대상체가 2009년도 세계 천식 기구(Global Initiative for Asthma, GINA) 지침 및 다음의 기준 중 하나 이상에 기초하여, 내과의로부터 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식 진단을 받을 경우, 대상체는 "중등도 내지 중증의 조절되지 않은" 천식을 앓는 것으로 확인된다: i) 로딩 용량의 IL-4R 길항제의 투여 이전 1개월 이상 동안 항정 용량의 ICS/LABA와 함께, 중등- 또는 고-용량 ICS/LABA(1일 2회의 2 플루티카손 프로피오네이트 250 ㎍ 또는 동등한 효력의 1일 용량의 ICS)로의 기존의 치료; ii) 로딩 용량의 IL-4R 길항제의 투여 이전 정상 예측치의 40 내지 80%의 $FEV_1$; iii) 로딩 용량의 IL-4R 길항제의 투여 이전 1.5 이상의 ACQ-5 점수; iv) 로딩 용량의 IL-4R 길항제의 투여 이전 200 ㎍ 내지 400 ㎍(2 내지 4회 흡입)의 살부타몰/알부테롤 이후 $FEV_1$의 적어도 12% 및 200 ㎖의 가역성; 또는 v) 로딩 용량의 IL-4R 길항제의 투여 이전 1년 내에, 다음의 사례 중 임의의 것을 경험한 적이 있음: (a) 천식 악화에 대하여 하나 이상의 전신(경구 또는 비경구) 스테로이드 버스트로의 치료, (b) 천식 악화에 대한 입원 또는 응급/긴급 진료 방문.

[0113] "중증 천식"은 흡입 코르티코스테로이드 및 추가의 조절제(예를 들어, 장기간 작용 흡입 베타 2 효능제, 몬텔루카스트, 및/또는 테오필린)로의 고용량 치료에 의해 또는 (예를 들어, 1년에 적어도 6개월 동안의) 경구 코르티코스테로이드 치료에 의해 적절한 조절이 달성될 수 없거나 치료가 감소될 경우 적절한 조절이 상실되는 천식을 지칭한다. 특정 구현예에서, 중증 천식은 고용량 ICS 및 적어도 하나의 추가 조절제(예를 들어, LABA, 몬텔루카스트, 또는 테오필린) 또는 6개월/년 초과의 경구 코르티코스테로이드로 치료되는 천식을 포함하며, 치료가 감소될 경우 다음 중 적어도 하나가 발생하거나 발생할 것이다: ACT <20 또는 ACQ >1.5; 지난 12개월 내의 적어도 2회의 악화; 지난 12개월 내에 병원에서 치료되는 또는 기계적 환기를 필요로 하는 적어도 1회의 악화; 또는 80% 미만의 FEV1(FEV1/FVC가 정상 하한 미만인 경우).

[0114] "스테로이드 의존성 천식"은 다음의 치료 중 하나 이상을 필요로 하는 천식을 지칭한다: 지난 12개월 내의

잦은, 단기간의 경구 코르티코스테로이드 치료 버스트; 지난 12개월 내의 고용량 흡입 코르티코스테로이드의 정기적 사용; 장기간 작용 주사 코르티코스테로이드의 정기적 사용; 경구 코르티코스테로이드의 매일 사용; 격일의 경구 코르티코스테로이드; 또는 지난 해의 경구 코르티코스테로이드의 장기화된 사용.

[0115] "경구 코르티코스테로이드 의존성 천식"은 12개월의 기간에 걸친 3회 이상의 30일의 경구 코르티코스테로이드(OCS) 조제 및 최초 OCS 조제의 12개월 이내의 1차 천식 진단을 갖는 대상체를 지칭한다. 또한, OCS 의존성 천식을 앓는 대상체는 다음 중 하나 또는 임의의 조합을 경험할 수 있다: 내과의가 처방한 LABA 및 고용량 ICS(총 1일 용량이 500 ㎍을 초과하는 플루티카손 프로피오네이트 건조 분말 제형 등가물)를 적어도 3개월 동안 받음(ICS 및 LABA는 조합 제품의 일부일 수 있거나, 또는 개별 흡입기에 의해 제공될 수 있음); 표준 치료 관행에 따라 추가 유지 천식 조절제 약제, 예를 들어, 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA), 테오필린, 장기간 작용 무스카린 길항제(LAMA), 2차 ICS 및 크로몬을 받음; 7.5 이상 30 ㎎ 이하(프레드니손 또는 프레드니솔론 등가물)의 용량으로 천식 치료를 위해 OCS를 받았음; 격일로(또는 격일마다 다른 용량으로) 투여된 OCS 용량을 받음; 정상 예측치의 80% 미만의 오전 기관지확장제(BD) 전 FEV1; (4회 퍼프의 알부테롤/살부타몰의 투여 15 내지 30분 후) 12% 이상 및 200 ㎖ 이상의 FEV1의 BD 후 (알부테롤/살부타몰) 가역성으로 기록된 바와 같은 천식의 증거가 있음; 또는 12개월 이내에 적어도 1회의 천식 악화 사례의 이력이 있음.

[0116] 일 양태에서, 다음 단계를 포함하는 천식의 치료 방법이 제공된다: (a) 마이크로리터당 적어도 300개 세포의 혈중 호산구 수준을 나타내는 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계.

[0117] 또 다른 양태에서, 다음 단계를 포함하는 천식의 치료 방법이 제공된다: (a) 마이크로리터당 200 내지 299개 세포의 혈중 호산구 수준을 나타내는 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계.

[0118] 또 다른 양태에서, 다음 단계를 포함하는 천식의 치료 방법이 제공된다: (a) 마이크로리터당 200개 미만 세포의 혈중 호산구 수준을 나타내는 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계.

[0119] 관련 양태에서, 백그라운드 치료법에 대한 부가적(add-on) 치료법을 포함하는 천식의 치료 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, IL-4R 길항제는 부가적 치료법으로서, 소정의 기간(예를 들어, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 5개월, 12개월, 18개월, 24개월 또는 그 이상)("안정기"로도 지칭됨) 동안 백그라운드 치료법 중인 천식 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 백그라운드 치료법은 ICS 및/또는 LABA를 포함한다.

[0120] 일부 구현예에서, 본 발명은 1회 이상의 천식 악화 치료를 위한 ICS 및/또는 LABA에 대한 천식 환자의 의존을 감소시키는 방법을 포함하며, 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) ICS, LABA 또는 이의 조합을 포함하는 백그라운드 천식 치료법으로 조절되지 않는 중등도 내지 중증 천식을 앓는 환자를 선택하는 단계; 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계.

[0121] 일부 구현예에서, 본 발명은 천식과 관련된 병태 또는 합병증, 예를 들어, 만성 비부비동염, 알레르기 비염, 알레르기 진균 비부비동염, 알레르기 기관지 폐 아스페르길루스증, 통합 기도 질병(unified airway disease), 처그-스트라우스 증후군, 혈관염, 만성폐쇄폐병(COPD) 및 운동 유도성 기관지연축의 치료 또는 완화 방법을 포함한다.

[0122] 또한, 본 발명은 지속성 천식의 치료 방법을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "지속성 천식"은 대상체가 주간 및/또는 야간에 적어도 주 1회 증상을 가지며, 증상이 수 시간 내지 수 일 지속되는 것을 의미한다. 대안적인 특정 구현예에서, 지속성 천식은 "경증 지속성"(예를 들어, 주 2회 초과이나 매일보다는 적게, 일상 활동 또는 수면을 방해하기에 충분히 심각한 증상을 가지고/갖거나 폐 기능이 정상이거나 기관지확장제의 흡입으로 회복됨), "중등도 지속성"(예를 들어, 매일 증상이 발생하며, 적어도 주마다 수면이 방해되고/방해되거나 폐 기능이 중등도로 비정상임) 또는 "중증 지속성"(예를 들어, 승인된 약제의 올바른 사용에도 불구하고 증상이 계속되고/계속되거나 폐 기능이 심각하게 영향을 받음)이다.

[0123] **인터류킨-4 수용체 길항제**

[0124] 본 발명에서 특징으로 하는 방법은 IL-4R 길항제를 포함하는 치료적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 "IL-4R 길항제"는 IL-4R에 결합하거나 이와 상호 작용하며, IL-4R이 시험관 내에서 또는 생체 내에서 세포 상에 발현되는 경우 IL-4R의 정상의 생물학적 신호전달 기능을 억제하는 임의의 작용제이다. IL-4R 길항제의 범주의 비 제한적인 예에는 소분자 IL-4R 길항제, 항-IL-4R 압타머,

펩티드 기반의 IL-4R 길항제(예를 들어, "펩티바디" 분자) 및 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체의 항원 결합 단편이 포함된다. 특정 구현예에 따르면, IL-4R 길항제는 본 발명에서 특징으로 하는 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체를 포함하며, 이는 본 명세서의 다른 곳에 기술되어 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 IL-4R에 특이적으로 결합하며, 각각 서열번호 1 및 2의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 경쇄 가변 영역(LCVR) 유래의 중쇄 및 경쇄 (상보성 결정 영역) CDR 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0125] 용어 "인간 IL4R"(hIL-4R)은 인터류킨-4(IL-4)에 특이적으로 결합하는 인간 사이토카인 수용체, 예를 들어, IL-4Rα를 말한다.

[0126] 용어 "항체"는 4개의 폴리펩티드 쇄, 이황화 결합에 의해 상호 연결된 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄 및 이의 다량체(예를 들어, IgM)를 포함하는 면역글로불린 분자를 말한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 HCVR 또는 $V_H$로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, $C_H1$, $C_H2$ 및 $C_H3$을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 LCVR 또는 $V_L$로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인($C_L1$)을 포함한다. $V_H$ 및 $V_L$ 영역은, 프레임워크 영역(FR)으로 칭해지는 보다 보존된 영역이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 칭해지는 초가변성의 영역으로 더 세분될 수 있다. 각각의 $V_H$ 및 $V_L$은 다음 순서로 아미노 말단에서 카르복시 말단으로 배열되는 3개의 CDR과 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 상이한 구현예에서, 항-IL-4R 항체(또는 이의 항원 결합 부분)의 FR은 인간 생식계열 서열과 동일할 수 있거나, 또는 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열은 둘 이상의 CDR의 병행 분석을 기준으로 정의될 수 있다.

[0127] 용어 "항체"는 또한 전체 항체 분자의 항원 결합 단편을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 항체의 "항원 결합 부분", 항체의 "항원 결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 임의의 자연적으로 발생하는, 효소에 의해 얻을 수 있는, 합성, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원 결합 단편은, 예를 들어 항체 가변 도메인 및 선택적으로, 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 단백질 분해 또는 재조합 유전자 조작 기술과 같은 임의의 적절한 표준 기술을 사용하여 완전한 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는, 예를 들어 상업적 공급처, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리를 포함)로부터 알려져 있고/있거나 용이하게 이용 가능하거나, 또는 합성될 수 있다. DNA는 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용하여, 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적절한 구성으로 배열하는 것, 또는 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실시키는 것 등에 의해 시퀀싱 및 조작될 수 있다.

[0128] 항원 결합 단편의 비 제한적 예는 다음을 포함한다: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')2 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위(예를 들어, CDR3 펩티드와 같은 단리된 상보성 결정 영역(CDR)), 또는 구속된 FR3-CDR3-FR4 펩티드. 다른 조작된 분자, 예를 들어, 도메인 특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인 결실 항체, 키메라 항체, CDR 이식 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 면역약제(SMIP) 및 상어 가변 IgNAR 도메인 또한 "항원 결합 단편"이라는 표현에 포함된다.

[0129] 항체의 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성을 가질 수 있고, 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나, 그와 인 프레임(in frame)으로 존재하는 적어도 하나의 CDR을 일반적으로 포함할 것이다. $V_H$ 도메인이 $V_L$ 도메인과 연관된 항원 결합 단편에서, $V_H$ 및 $V_L$ 도메인은 임의의 적절한 배열로 서로 관련되어 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고 $V_H$-$V_H$, $V_H$-$V_L$ 또는 $V_L$-$V_L$ 이량체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원 결합 단편은 다량체의 $V_H$ 또는 $V_L$ 도메인을 함유할 수 있다.

[0130] 일부 구현예에서, 항체의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 명세서에 기재된 항체의 항원 결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비 제한적인 예시적인 구성은 (i) $V_H$-$C_H1$; (ii) $V_H$-$C_H2$; (iii) $V_H$-$C_H3$; (iv) $V_H$-$C_H1$-$C_H2$; (v) $V_H$-$C_H1$-$C_H2$-$C_H3$; (vi) $V_H$-$C_H2$-$C_H3$; (vii) $V_H$-$C_L$; (viii) $V_L$-$C_H1$; (ix) $V_L$-$C_H2$; (x) $V_L$-$C_H3$; (xi) $V_L$-$C_H1$-$C_H2$; (xii) $V_L$-$C_H1$-

$C_H2$-$C_H3$; (xiii) $V_L$-$C_H2$-$C_H3$; 및 (xiv) $V_L$-$C_L$을 포함한다. 위에 열거된 예시적인 구성들 중 임의의 것을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나 또는 전체 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩티드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이의 유연성 또는 준-유연성의 결합을 초래하는 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 이상)의 아미노산으로 구성될 수 있으며, 전형적으로 힌지 영역은 2 내지 60개 아미노산, 전형적으로 5 내지 50개, 또는 전형적으로 10 내지 40개 아미노산으로 구성될 수 있다. 게다가, 본 명세서에 기재된 항체의 항원 결합 단편은 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의한) 서로의 및/또는 하나 이상의 단량체 $V_H$ 또는 $V_L$ 도메인과의 비 공유적 회합으로 위에 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 구성의 동종이량체 또는 이종이량체(또는 기타 다량체)를 포함할 수 있다.

[0131] 전체 항체 분자와 같이, 항원 결합 단편은 단일특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적인 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 두 개의 상이한 가변 도메인들을 포함할 것이며, 이때, 각각의 가변 도메인은 개별 항원 또는 동일한 항원 위의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 다중특이적 항체 포맷은 당해 분야에서 이용 가능한 통상적인 기술을 사용하여 본 명세서에 기재된 항체의 항원 결합 단편의 맥락에서의 이용을 위해 조정될 수 있다.

[0132] 항체의 불변 영역은 보체를 고정하고 세포 의존성 세포독성을 매개하는 항체의 능력에서 중요하다. 따라서, 항체가 세포 독성을 매개하는 것이 바람직한지 여부를 기초로 하여, 항체의 이소형이 선택될 수 있다.

[0133] 용어 "인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 가지는 항체를 포함한다. 그럼에도 불구하고, 본 발명에서 특징으로 하는 인간 항체는, 예를 들어 CDR 및 특히 CDR3 내에 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관 내 무작위 또는 위치 특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체 내 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유동물 종의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함하지 않는다.

[0134] 용어 "재조합 인간 항체"는 숙주 세포에 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(아래에서 추가로 설명됨), 재조합체로부터 단리된 항체, 조합 인간 항체 라이브러리(아래에서 추가로 설명됨), 인간 면역글로불린 유전자에 대한 유전자 이식 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, 문헌[Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조) 또는 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 항체와 같이 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 모든 인간 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 특정 구현예에서, 그러한 재조합 인간 항체는 시험관 내 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열에 대해 유전자 이식 동물이 사용되는 경우, 생체 내 체세포 돌연변이유발)을 겪고, 이에 따라 재조합 항체의 $V_H$ 및 $V_L$ 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 $V_H$ 및 $V_L$ 서열로부터 유래되고 그와 관련되는 한편, 생체 내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에서 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0135] 인간 항체는 힌지 이질성(hinge heterogeneity)과 관련이 있는 두 가지 형태로 존재할 수 있다. 한 형태에서, 면역글로불린 분자는 이량체가 사슬 간 중쇄 이황화 결합에 의해 결합되는 대략 150 내지 160 kDa의 안정적인 4개의 사슬 작제물을 포함한다. 두 번째 형태에서는, 이량체가 사슬 간 이황화 결합을 통해 연결되어 있지 않으며, 약 75 내지 80kDa의 분자가 공유 결합으로 연결된 경쇄 및 중쇄로 이루어져 있다(절반 항체). 이러한 형태는 친화도 정제 후에도 분리하기가 매우 어려웠다.

[0136] 여러 가지 온전한 IgG 이소형에 있어서, 두 번째 형태의 출현 빈도는 항체의 힌지 영역 이소형과 관련된 구조적 차이 때문이나, 이에 한정되지 않는다. 인간 IgG4 힌지의 힌지 영역 내의 단일의 아미노산 치환은 인간 IgG1 힌지를 사용하여 전형적으로 관찰되는 수준까지 제2 형태의 출현을 상당히 감소시킬 수 있다(문헌[Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105]). 본 발명은, 예를 들어 생성에 있어 원하는 항체 형태의 수율을 개선하는 데 바람직할 수 있는 힌지, $C_H2$ 또는 $C_H3$ 영역 내의 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다.

[0137] "단리된 항체"는 그것의 천연 환경의 적어도 하나의 구성요소로부터 확인되고 분리 및/또는 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 유기체의 적어도 하나의 구성요소로부터, 또는 항체가 자연적으로 존재하거나, 자연적으로 생성되는 조직 또는 세포로부터 분리 또는 제거된 항체는 "단리된 항체"이다. 단리된 항체는 또한 재조합 세포 내의 동소 항체를 포함한다. 단리된 항체는 적어도 1회의 정제 또는 단리 단계로 처리된 항체이다. 특정 구현예에

따르면, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0138] "특이적으로 결합하는" 등의 용어는 생리적 조건 하에서 상대적으로 안정적인 항원과 복합체를 형성하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지를 결정하는 방법은 당해 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에서 특징으로 하는 IL-4R에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라즈몬 공명 분석으로 측정 시, 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 $K_D$로 IL-4R 또는 이의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. 그러나 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 (비 인간) 종 유래의 다른 항원, 예를 들어, IL-4R 분자에 대하여 교차 반응성을 가질 수 있다.

[0139] 이 방법에 유용한 항-IL-4R 항체는 항체가 유래되는 상응하는 생식계열 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 치환 및/또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 삽입 및/또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 결실)을 포함할 수 있다. 그러한 돌연변이들은 본 명세서에 개시된 아미노산 서열들을 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 이용할 수 있는 생식계열 서열들과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 것으로부터 유래된 항체 및 이의 항원 결합 단편의 사용을 수반하는 방법을 포함하며, 여기서, 하나 이상의 프레임워크 내의 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산) 및/또는 하나 이상(예를 들어, 사량체 항체에 대해서는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개, 또는 항체의 HCVR 및 LCVR에 대해서는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 CDR 영역은 항체가 유래되는 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 다른 인간 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 상응하는 생식계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환으로 돌연변이된다(이러한 서열 변화는 집합적으로 본 명세서에 "생식계열 돌연변이"로 지칭됨). 당업자는 본 명세서에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여, 하나 이상의 개별 생식계열 돌연변이를 포함하는 수많은 항체 및 항원 결합 단편 또는 그의 조합을 용이하게 생성할 수 있다. 특정 구현예에서, $V_H$ 및/또는 $V_L$ 도메인 내의 프레임워크 및/또는 CDR 잔기 모두는 항체가 유래된 원래 생식계열 서열에서 발견되는 잔기로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 오직 특정 잔기만이, 예를 들어, FR1의 처음 8개 아미노산 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 원래의 생식계열 서열로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식계열 서열(즉, 항체가 원래 유래된 생식계열 서열과 상이한 생식계열 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 더욱이, 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 둘 이상의 생식계열 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있으며, 예를 들어, 특정한 개별 잔기가 특정한 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 한편, 원래의 생식계열 서열과는 상이한 특정한 다른 잔기는 유지되거나, 상이한 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 하나 이상의 생식계열 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원 결합 단편은 일단 수득되면, 하나 이상의 원하는 특성, 예컨대 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화성, 개선되거나 향상된 길항적 또는 효능적 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이렇게 일반적인 방식으로 수득된 항체 및 항원 결합 단편의 용도가 본 발명 내에 포함된다.

[0140] 본 발명은 또한 하나 이상의 보존적 치환을 가지는 본 명세서에서 개시되는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 변이체를 포함하는 항-IL-4R 항체의 이용을 수반하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 본 명세서에서 개시되는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것에 대해, 예를 들어 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환이 있는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열을 가지는 항-IL-4R 항체의 용도를 포함한다.

[0141] 용어 "표면 플라즈몬 공명"은, 예를 들어 비아코어(BIAcore)™ 시스템(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내 단백질 농도의 변화의 검출에 의해 실시간 상호 작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 말한다.

[0142] 용어 "$K_D$"는 특정 항체-항원 상호 작용의 평형 해리상수를 말한다.

[0143] 용어 "에피토프"는 파라토프라고 알려진 항체 분자의 가변 영역 내의 특이적인 항원 결합 부위와 상호 작용하는 항원 결정기를 의미한다. 단일 항원은 둘 이상의 에피토프를 보유할 수 있다. 따라서, 상이한 항체들은 항원 상

의 상이한 영역에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프들은 입체형태적 또는 선형일 수 있다. 입체형태적인 에피토프는 선형의 폴리펩티드 사슬의 상이한 부분들로부터 공간적으로 나란히 놓인 아미노산에 의해 생성된다. 선형의 에피토프는 폴리펩티드 사슬 내의 인접한 아미노산 잔기들에 의해 생성된 것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상의 당류, 포스포릴기, 또는 술포닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0144] **인간 항체의 제조**

[0145] 유전자 이식 마우스에서 인간 항체를 생성하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 임의의 이러한 공지된 방법을 사용하여 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 제조할 수 있다.

[0146] VELOCIMMUNE® 기술(예를 들어, 미국 특허 제6,596,541호(Regeneron Pharmaceuticals) 참조) 또는 단클론 항체를 생성하기 위한 임의의 기타 공지된 방법을 사용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 IL-4R에 대한 고친화성 키메라 항체를 먼저 단리한다. VELOCIMMUNE® 기술은 마우스가 항원 자극에 반응하여 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 포함하는 항체를 생성하도록, 내인성 마우스 불변 영역 유전자좌에 작동 가능하게 연결된 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 게놈을 갖는 유전자 이식 마우스의 생성을 수반한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA를 단리하여, 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 암호화하는 DNA에 작동 가능하게 연결시킨다. 그런 다음, DNA를 완전 인간 항체를 발현할 수 있는 세포에서 발현시킨다.

[0147] 일반적으로, VELOCIMMUNE® 마우스를 관심 항원으로 시험 감염시키고, 림프 세포(예를 들어, B 세포)를 항체를 발현하는 마우스로부터 회수한다. 림프 세포를 불멸의 하이브리도마 세포주를 제조하기 위하여 골수종 세포주와 융합시킬 수 있으며, 그러한 하이브리도마 세포주를 스크리닝하고, 선택하여 관심 항원에 대해 특이적인 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 동정한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA는 단리되어, 중쇄 및 경쇄의 바람직한 이소형 불변 영역에 연결될 수 있다. 그러한 항체 단백질은 CHO 세포와 같은 세포에서 생산될 수 있다. 대안적으로, 항원 특이적 키메라 항체 또는 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인을 암호화하는 DNA가 항원 특이적인 림프구로부터 직접적으로 단리될 수 있다.

[0148] 처음에는, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 가지고 있는 고친화도의 키메라 항체가 단리된다. 항체를 특성화하고 당업자에게 공지된 일반 절차를 사용하여 친화도, 선택성, 에피토프 등을 포함한 바람직한 특성에 대해 선택한다. 마우스 불변 영역을 요망되는 인간 불변 영역으로 교체하여 본 발명에서 특징으로 하는 완전 인간 항체, 예를 들어 야생형 또는 변형된 IgG1 또는 IgG4를 생성한다. 선택된 불변 영역은 구체적인 용도에 따라 달라질 수 있지만, 고친화도 항원 결합 특성 및 표적 특이성 특성은 가변 영역에 존재한다.

[0149] 일반적으로, 방법에서 사용될 수 있는 항체는 고체상에 고정화되거나 용액상 중의 항원에 결합시킴으로써 측정되는 경우, 위에 기술된 바와 같이 고친화성을 갖는다. 마우스 불변 영역을 요망되는 인간 불변 영역으로 교체하여, 본 발명에서 특징으로 하는 완전 인간 항체를 생성한다. 선택된 불변 영역은 구체적인 용도에 따라 달라질 수 있지만, 고친화도 항원 결합 특성 및 표적 특이성 특성은 가변 영역에 존재한다.

[0150] 일 구현예에서, 본 발명에서 특징으로 하는 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 IL-4R에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(HCVR) 내에 포함되는 3개의 중쇄 CDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함한다. 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(LCVR) 내에 포함되는 3개의 경쇄 CDR(LCVR1, LCVR2, LCVR3)을 포함할 수 있다. HCVR 및 LCVR 아미노산 서열 내의 CDR을 확인하는 방법 및 기술은 당해 분야에 잘 알려져 있으며, 본 명세서에 개시된 소정의 HCVR 및/또는 LCVR 아미노산 서열 내의 CDR을 확인하는 데 사용될 수 있다. CDR의 경계를 확인하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 관례에는 예를 들어, 카바트(Kabat) 정의, 초티아(Chothia) 정의 및 AbM 정의가 포함된다. 일반적인 용어로, 카바트 정의는 서열 가변성에 기초하며, 초티아 정의는 구조 루프 영역의 위치에 기초하며, AbM 정의는 카바트 및 초티아 방법 간의 절충이다. 예를 들어, 문헌[Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]; 문헌[Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol. 273*:927-948 (1997)]; 및 문헌[Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86*:9268-9272 (1989)] 참조. 항체 내의 CDR 서열을 확인하기 위해 공개 데이터베이스도 이용할 수 있다.

[0151] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1 및 2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 쌍(HCVR/LCVR)으로부터의 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.

[0152] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 3/4/5/6/7/8의 아미노산 서열을 갖는 6개의 CDR(HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3)을 포함한다.

[0153] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1 및 2의 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을

포함한다.

[0154] 일 구현예에서, 항체는 서열번호 1 및 2의 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하는 두필루맙이다.

[0155] **약학적 조성물**

[0156] 본 발명은 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함하며, IL-4R 길항제는 약학적 조성물 내에 포함된다. 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물은 적절한 담체, 부형제 및 적절한 운반, 전달, 내약성 등을 제공하는 기타 작용제와 함께 제형화된다. 다수의 적당한 제형은 모든 약제사에게 공지된 처방서인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]에서 찾아볼 수 있다. 이들 제형은, 예를 들어 산제, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소낭(예컨대 리포펙틴(LIPOFECTIN)™), DNA 콘쥬게이트, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀젼, 에멀젼형 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고형 겔, 및 카보왁스를 포함하는 반-고형 혼합물을 포함한다. 또한 문헌[Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

[0157] 환자에게 투여되는 항체의 용량은 환자의 연령 및 사이즈, 증상, 상태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 용량은 전형적으로 체중 또는 체표면적에 따라 계산한다. 병태의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 지속시간이 조정될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물을 투여하기에 효과적인 투여량 및 스케쥴은 경험에 의거하여 결정될 수 있고; 예를 들어, 환자 경과는 정기적인 평가에 의해 모니터링될 수 있고, 이에 따라 용량이 조정된다. 더욱이, 투여량의 종간 규모 조정은 당해 분야에 널리 알려져 있는 방법을 사용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 문헌[Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res. 8*:1351]).

[0158] 다양한 전달 시스템이 공지되어 있고, 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있으며, 예를 들어, 리포좀, 마이크로입자, 마이크로캡슐 내의 캡슐화, 돌연변이 바이러스를 발현시킬 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개의 엔도시토시스(예를 들어, 문헌[Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432] 참조)가 있다. 투여 방법은 피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비강내, 기관내, 경막외 및 경구 경로를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어, 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부의 내벽(예컨대, 구강 점막, 직장 점막 및 내장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있으며, 다른 생물학적으로 활성이 있는 작용제와 함께 투여될 수 있다.

[0159] 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물은 표준 주사바늘 및 주사기에 의해 피하 또는 정맥내로 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치(예를 들어, 자동주사기 펜)는 용이하게 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물을 전달하는 데 용이하게 활용된다. 그러한 펜 전달 장치는 재사용할 수 있거나, 1회용일 수 있다. 재사용할 수 있는 펜 전달 장치는 일반적으로 약학적 조성물을 함유하는 교체할 수 있는 카트리지를 이용한다. 카트리지 내의 약학적 조성물 전부가 투여되어 카트리지가 비게 되면, 빈 카트리지는 용이하게 폐기되고, 약학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 그런 다음, 펜 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에서는, 교체할 수 있는 카트리지가 없다. 그 대신, 일회용 펜 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보유된 약학적 조성물로 미리 채워진다. 약학적 조성물의 저장소가 비게 되면, 전체 장치가 폐기된다.

[0160] 수많은 재사용 가능한 펜형 및 자동주사기 전달 장치는 약학적 조성물의 피하 전달에 활용된다. 예로서 몇 개만 언급하자면 AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ 펜(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ 펜, HUMALIN 70/30™ 펜(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II 및 III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ 펜(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ 및 OPTICLIK™(Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany)이 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물의 피하 전달에 활용되는 일회용 펜 전달 장치의 예로서 몇 개만 언급하자면, SOLOSTAR™ 펜(Sanofi-Aventis), FLEXPEN™(Novo Nordisk) 및 KWIKPEN™(Eli Lilly), SURECLICK™ 자기주사기(Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™(Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN(Dey, L.P.)및 HUMIRA™ 펜(Abbott Labs, Abbott Park IL)이 있으나, 이에 한정되지 않는다. 대량 전달 장치(예를 들어, 대량 주사기)의 예에는 예를 들어, BD Libertas West SmartDose, Enable Injections, SteadyMed PatchPump, Sensile SenseTrial, YPsomed YpsoDose, Bespak Lapas 등과 같은 볼루스 주사기가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0161] 부비동으로의 직접적인 투여를 위하여, 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물은 예를 들어, 마이크로카테터(예를 들어, 내시경 및 마이크로카테터), 에어로졸화기, 분말 디스펜서, 네뷸라이저 또는 흡입기를 사용하여 투

여될 수 있다. 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체로의 에어로졸화 제형의 IL-4R 길항제의 투여를 포함한다. 예를 들어, IL-4R에 대한 에어로졸화 항체를 투여하여 환자에서 천식을 치료할 수 있다. 에어로졸화 항체는 예를 들어, 본 명세서에 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제8,178,098호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0162] 특정 상황에서는, 약학적 조성물은 제어된 방출 시스템 내에 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다(위의 문헌[Langer]; 문헌[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201] 참조). 다른 구현예에서, 폴리머 재료가 사용될 수 있으며; 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]을 참조한다. 또 다른 구현예에서, 제어된 방출 시스템은 조성물의 표적에 근접하여 위치될 수 있으며, 따라서 전신 용량의 극히 일부분만이 필요하다(예컨대, 문헌[Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138] 참조). 다른 제어된 방출 시스템은 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533]에 의한 검토에서 논의된다.

[0163] 주사 가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여형을 포함할 수 있다. 이들 주사 가능한 제제는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사 가능한 제제는 예를 들어, 위에 기재된 항체 또는 그의 염을 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 용해, 현탁화, 또는 에멀젼화하는 것에 의해 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로서, 예를 들어, 생리 식염수, 글루코스 및 다른 보조제를 함유하는 등장성 용액 등이 있으며, 이들은 알코올(예를 들어 에탄올), 폴리알코올(예를 들어 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비 이온성 계면활성제(예를 들어 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화된 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가물) 등과 같은 적절한 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 예를 들어, 참기름, 대두유 등이 사용될 수 있으며, 이들은 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 이에 따라, 제조된 주사제는 전형적으로 적절한 앰플 내에 충전된다.

[0164] 유리하게는, 위에 기술된 경구 또는 비경구용 약학적 조성물은 활성 성분의 용량을 맞추기에 적합한 단위 용량의 투여형으로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여형은, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등을 포함한다.

[0165] 본 발명에 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체를 포함하는 예시적인 약학적 조성물은 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2012/0097565호에 개시되어 있다.

[0166] **투여량**

[0167] 본 발명에서 특징으로 하는 방법에 따라 대상체에게 투여되는 IL-4R 길항제(예를 들면, 항-IL-4R 항체)의 양은 일반적으로 치료적 유효량이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "치료적 유효량"은 다음 중 하나 이상을 야기하는 IL-4R 길항제의 양을 의미한다: (a) 천식 악화의 발생률의 감소; (b) 하나 이상의 천식 관련 파라미터(본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같음)의 개선; 및/또는 (c) 상기도 염증성 병태의 하나 이상의 증상 또는 징후의 검출 가능한 개선. 또한, "치료적 유효량"은 대상체에서 천식을 억제하거나, 예방하거나, 완화시키거나 또는 그의 진행을 지연시키는 IL-4R 길항제의 양을 포함한다.

[0168] 항-IL-4R 항체의 경우에, 치료적 유효량은 약 0.05 mg 내지 약 700 mg, 예를 들어, 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 약 5.0 mg, 약 7.0 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg 또는 약 700 mg의 항-IL-4R 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 300mg의 항-IL-4R 항체가 투여된다.

[0169] 개별 용량에 포함되는 IL-4R 길항제의 양은 환자 체중 킬로그램당 항체 밀리그램(즉, mg/kg)으로 표현될 수 있다. 예를 들어, IL-4R 길항제는 약 0.0001 내지 약 10 mg/kg(환자 체중)의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, IL-4R 길항제는 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg 또는 4 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0170] 일부 구현예에서, IL-4R 길항제의 용량은 호산구 수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 대상체는 300개 세포/㎕ 이상, 또는 300 내지 499개 세포/㎕ 또는 500개 세포/㎕ 이상의 혈중 호산구 수(고수준 혈중 호산구)(HEos); 200 내지 299개 세포/㎕의 혈중 호산구 수(중수준 혈중 호산구); 또는 200개 세포/㎕ 미만의 혈중 호산구 수(저

수준 혈중 호산구)를 가질 수 있다.

[0171] 특정 구현예에서, 방법은 약 400 내지 약 600 mg의 로딩 용량의 IL-4R 길항제를 포함한다.

[0172] 특정 구현예에서, 방법은 약 200 내지 약 300 mg의 하나 이상의 유지 용량의 IL-4R 길항제를 포함한다.

[0173] 특정 구현예에서, ICS 및 LABA는 IL-4R 길항제의 투여 기간 동안 투여된다.

[0174] 특정 구현예에서, 로딩 용량은 600 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0175] 특정 구현예에서, 로딩 용량은 400 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 200 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0176] 특정 구현예에서, 로딩 용량은 400 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 200 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 이는 격주로 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 증가될 수 있다.

[0177] 다른 구현예에서, 로딩 용량은 600 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0178] 다른 구현예에서, 로딩 용량은 400 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 200 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0179] 다른 구현예에서, 로딩 용량은 600 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 유지 용량은 주 1회 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0180] 다른 구현예에서, 로딩 용량은 400 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 유지 용량은 주 1회 투여되는 200 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0181] 다른 구현예에서, 로딩 용량은 600 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 유지 용량은 3주마다 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0182] 다른 구현예에서, 로딩 용량은 400 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 유지 용량은 3주마다 투여되는 200 mg의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0183] 일 구현예에서, 대상체는 6세 내지 18세 미만이며, IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0184] 다른 구현예에서, 대상체는 12세 내지 18세 미만이며, IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0185] 다른 구현예에서, 대상체는 6세 내지 12세 미만이며, IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0186] 다른 구현예에서, 대상체는 2세 내지 6세 미만이며, IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0187] 또 다른 구현예에서, 대상체는 2세 미만이며, IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0188] **병용 요법**

[0189] 본 발명에서 특징으로 하는 방법의 특정 구현예는 IL-4R 길항제와 병용하여 하나 이상의 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 표현 "와 병용하여"는 추가의 치료제가 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 투여되는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 용어 "와 병용하여"는 IL-4R 길항제와 제2 치료제의 순차적 또는 동시적 투여를 포함한다. 본 발명은 상가적 또는 상승적 활성을 위하여 제2 치료제와 병용되는 IL-4R 길항제의 투여를 포함하는 천식 또는 관련 병태 또는 합병증의 치료, 또는 적어도 1회의 악화의 감소 방법을 포함한다.

[0190] 예를 들어, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물 "이전에" 투여되는 경우, 추가의 치료제는 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10

시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분 또는 약 10분에 투여될 수 있다. IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물 "이후에" 투여되는 경우, 추가의 치료제는 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 이후 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간 또는 약 72시간에 투여될 수 있다. IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물과의 "동시적" 투여는 추가의 치료제가 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 5분 미만 이내에(그 이전, 그 이후 또는 그와 동시에) 개별 투여형으로 대상체에게 투여되거나, 또는 추가의 치료제 및 IL-4R 길항제 둘 모두를 포함하는 단일의 조합된 투여 제형으로서 대상체에게 투여되는 것을 의미한다.

[0191] 추가의 치료제는 예를 들어, 다른 IL-4R 길항제, IL-1 길항제(예를 들어, 미국 특허 제6,927,044호에 기재된 바와 같은 IL-1 길항제 포함), IL-6 길항제, IL-6R 길항제(예를 들어, 미국 특허 제7,582,298호에 기재된 바와 같은 항-IL-6R 항체 포함), TNF 길항제, IL-8 길항제, IL-9 길항제, IL-17 길항제, IL-5 길항제, IgE 길항제, CD48 길항제, 류코트리엔 억제제, 항진균제, NSAID, 장기간 작용 베타$_2$ 효능제(예를 들어, 살메테롤 또는 포르모테롤), 흡입 코르티코스테로이드(예를 들어, 플루티카손 또는 부데소니드), 전신 코르티코스테로이드(예를 들어, 경구 또는 정맥내), 메틸잔틴, 네도크로밀 나트륨, 크로몰린 나트륨 또는 이의 조합일 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물은 장기간 작용 베타$_2$ 효능제 및 흡입 코르티코스테로이드를 포함하는 조합물(예를 들어, 플루티카손 + 살메테롤[예를 들어, Advair®(GlaxoSmithKline)]; 또는 부데소니드 + 포르모테롤[예를 들어, SYMBICORT®(Astra Zeneca)])과 병용하여 투여된다.

[0192] **투여 요법**

[0193] 특정 구현예에 따르면, 다수의 용량의 IL-4R 길항제는 정의된 시간 경과에 걸쳐 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 방법은 다수의 용량의 IL-4R 길항제를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 "순차적으로 투여하는"은 IL-4R 길항제의 각 용량이 상이한 시점에 예를 들어, 소정의 간격(예를 들어, 수 시간, 수 일, 수 주 또는 수 개월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 본 발명은 단일의 초기 용량의 IL-4R 길항제 이후, 하나 이상의 제2 용량의 IL-4R 길항제 이후, 선택적으로, 하나 이상의 제3 용량의 IL-4R 길항제를 환자에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0194] 본 발명은 치료 반응이 달성되는 한, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 약 주 4회, 주 2회, 주 1회(q1w), 2주마다 1회(격주로 또는 q2w), 3주마다 1회(3주마다 또는 q3w), 4주마다 1회(개월마다 또는 q4w), 5주마다 1회(q5w), 6주마다 1회(q6w), 8주마다 1회(q8w), 12주마다 1회(q12w) 또는 그 미만의 빈도의 투여 빈도로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 특정 구현예에서, 주 1회의 약 75 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎ 또는 300 ㎎의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 2주마다 1회(격주)의 약 75 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎ 또는 300 ㎎의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 3주마다 1회의 약 75 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎ 또는 300 ㎎의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 4주마다 1회(개월마다)의 약 75 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎ 또는 300 ㎎의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 5주마다 1회의 약 75 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎ 또는 300 ㎎의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 6주마다 1회의 약 75 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎ 또는 300 ㎎의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 8주마다 1회의 약 75 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎ 또는 300 ㎎의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 12주마다 1회의 약 75 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎ 또는 300 ㎎의 양의 투여가 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 투여 경로는 피하이다.

[0195] 용어 "주"는 (n x 7일) ± 2일, 예를 들어, (n x 7일) ± 1일, 또는 (n x 7일)의 기간을 말하며, 여기서, "n"은 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 이상의 주 수를 나타낸다.

[0196] 용어 "초기 용량", "제2 용량" 및 "제3 용량"은 IL-4R 길항제의 투여의 시간 순서를 말한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 요법의 시작 시에 투여되는 용량(또한 "기준선 용량"으로 언급됨)이며; "제2 용량"은 초기 용량 이후 투여되는 용량이고; "제3 용량"은 제2 용량 후 투여되는 용량이다. 초기, 제2 및 제3 용량은 모두 동일한 양의 IL-4R 길항제를 함유할 수 있지만, 일반적으로 투여 빈도의 측면에서 서로 상이할 수 있다. 그러나 특정 구현예에서, 초기, 제2 및/또는 제3 용량 내에 함유된 IL-4R 길항제의 양은 치료 과정 중에 서로(예를 들면, 적절

하게 상향 또는 하향 조정됨) 달라진다. 특정 구현예에서, 둘 이상(예를 들어, 2, 3, 4 또는 5)의 용량이 "로딩 용량"으로서 치료 요법의 시작 시에 투여된 다음, 후속 용량은 덜 빈번한 기준(예를 들어, "유지 용량")으로 투여된다. 일 구현예에서, 유지 용량은 로딩 용량보다 더 적을 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 600㎎의 로딩 용량 이후 약 75 ㎎ 내지 약 300 ㎎의 유지 용량의 IL-4R 길항제가 투여될 수 있다.

[0197] 특정 구현예에서, 로딩 용량은 약 400 내지 약 600 ㎎의 IL-4R 길항제이다. 일 구현예에서, 로딩 용량은 400 ㎎의 IL-4R 길항제이다. 다른 구현예에서, 로딩 용량은 600 ㎎의 IL-4R 길항제이다.

[0198] 특정 구현예에서, 유지 용량은 약 200 내지 약 300 ㎎의 IL-4R 길항제이다. 일 구현예에서, 유지 용량은 200 ㎎의 IL-4R 길항제이다. 다른 구현예에서, 유지 용량은 300 ㎎의 IL-4R 길항제이다.

[0199] 특정 구현예에서, 로딩 용량은 유지 용량의 2배이다.

[0200] 일부 구현예에서, 로딩 용량은 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0201] 일부 구현예에서, 대상체는 OCS 의존성 천식을 앓고, 로딩 용량은 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0202] 일부 구현예에서, 대상체는 동시이환의 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 앓고, 로딩 용량은 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0203] 일부 구현예에서, 로딩 용량은 400 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 200 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0204] 일부 구현예에서, 대상체는 OCS 의존성 천식을 앓고, 로딩 용량은 400 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 200 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0205] 일부 구현예에서, 대상체는 동시이환의 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 앓고, 로딩 용량은 400 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 200 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0206] 일부 구현예에서, 로딩 용량은 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0207] 일부 구현예에서, 대상체는 OCS 의존성 천식을 앓고, 로딩 용량은 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0208] 일부 구현예에서, 대상체는 동시이환의 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 앓고, 로딩 용량은 600 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, 로딩 용량은 400 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 200 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0210] 일부 구현예에서, 대상체는 OCS 의존성 천식을 앓고, 로딩 용량은 400 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 200 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0211] 일부 구현예에서, 대상체는 동시이환의 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 앓고, 로딩 용량은 400 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 하나 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 200 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0212] 예시적인 일 구현예에서, 각각의 제2 및/또는 제3 용량은 직전의 용량 후 1 내지 14(예를 들어, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½ 또는 그 이상)주에 투여된다. 어구 "직전 용량"은, 다중 투여의 순서에서, 끼어드는 용량 없이 순서에서 바로 다음 용량의 투여 전에 환자에게 투여되는 IL-4R 길항제의 용량을 의미한다.

[0213] 방법은 임의의 수의 제2 및/또는 제3 용량의 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 특정 구현예에서, 오직 단일의 제2 용량이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2개 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상)의 제2 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 특정 구현예에서, 오직 단일의 제3 용

량이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2개 이상(*예를 들어*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상)의 제3 용량이 환자에게 투여된다.

[0214] 다중의 제2 용량을 수반하는 구현예에서, 각 제2 용량은 다른 제2 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각 제2 용량은 직전 용량 후 1 내지 2주에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다중의 제3 용량을 수반하는 구현예에서, 각 제3 용량은 다른 제3 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각 제3 용량은 직전 용량 후 2 내지 4주에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 제2 및/또는 제3 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 요법의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다. 또한, 투여 빈도는, 임상 검사 후에 개별 환자의 요구에 따라 내과의에 의해 치료 과정 중에 조정될 수 있다.

[0215] 본 발명은 천식 또는 관련 병태를 치료하기 위한, IL-4R 길항제 및 제2 치료제의 환자로의 순차적인 투여를 포함하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 하나 이상의 용량의 IL-4R 길항제 이후, 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 용량의 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 용량의 제2 치료제(예를 들어, 흡입 코르티코스테로이드 또는 베타2-효능제 또는 본 명세서의 다른 곳에 기술된 임의의 기타 치료제)가 투여된 후에, 약 75 ㎎ 내지 약 300 ㎎의 하나 이상의 용량의 IL-4R 길항제가 투여되어, 천식의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 완화시키거나, 감소시키거나, 개선시킬 수 있다. 일부 구현예에서, IL-4R 길항제를 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 용량으로 투여하여, 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선을 야기한 다음, 제2 치료제를 투여하여, 천식의 적어도 하나의 증상의 재발을 예방한다. 대안적인 구현예는 IL-4R 길항제와 제2 치료제의 동시 투여에 관한 것이다. 예를 들어, 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 용량의 IL-4R 길항제가 투여되며, 제2 치료제가 IL-4R 길항제와 비교하여 유사하거나 상이한 빈도로, 개별 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 치료제는 IL-4R 길항제 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 투여된다.

[0216] 특정 구현예에서, IL-4R 길항제는 12주, 14주, 16주, 18주, 20주, 22주, 24주, 26주, 28주, 30주, 32주, 34주, 36주, 38주, 40주, 42주, 44주, 46주, 48주 이상 동안 격주로 투여된다. 다른 구현예에서, IL-4R 길항제는 12주, 16주, 20주, 24주, 28주, 32주, 36주, 40주, 44주, 48주 이상 동안 4주마다 투여된다. 특정 구현예에서, IL-4R 길항제는 적어도 24주 동안 투여된다.

[0217] 본 발명은 대상체에게 로딩 용량의 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는 중증의 조절되지 않은 천식(예를 들어, 중증 스테로이드 의존성 천식)을 앓는 대상체의 치료 방법을 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 복수의 유지 용량은 치료기 동안 투여된다. 치료기는 유도기, OCS 감소기, 및 OCS 유지기를 포함한다.

[0218] 특정 예시적 구현예에서, 유도기는 대상체가 계속해서 그들의 OCS 용량(들)을 받는 기간을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 감소기는 대상체가 유도기 동안 받은 용량과 비교하여 더 적은 OCS 용량을 받는 기간을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 유지기는 대상체가 OCS의 특정한 안정적인 양 또는 용량(들)을 받는 기간을 포함한다. 대안적으로, 유지기는 OCS 치료법/투여가 감소되거나 제거되는 기간을 포함한다. 특정 구현예에서, 환자에 의한 OCS 사용은 완전히 제거되고, 환자는 IL4R 항체 또는 이의 단편을 이용한 치료의 1년 미만 이내에(예를 들어, 초기 치료의 1년, 6개월, 3개월 또는 1개월 이내에) 스테로이드를 사용하지 않는다.

[0219] 또 다른 양태에서, 중증의 스테로이드 의존성 천식 및/또는 중증의 조절되지 않은 천식을 앓는 대상체의 치료 방법은 대상체에게 약 600 ㎎의 로딩 용량의, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계, 및 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 각각의 유지 용량은 약 300 ㎎의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 복수의 유지 용량은 유도기, 경구 코르티코스테로이드(OCS) 감소기, 및 유지기를 포함하는 치료기 동안 투여되며, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1 및 2를 포함하는 HCVR/LCVR 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함한다.

[0220] **치료 모집단**

[0221] 본 발명에서 특징으로 하는 방법은 IL-4R 길항제를 포함하는 치료적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 표현 "이를 필요로 하는 대상체"는 천식(예를 들어, 중등도 내지 중증의 조절되지 않은 천식)의 하나 이상의 증상 또는 징후를 나타내거나, 또는 천식으로 진단된 인간 또는 비 인간 동물을 의미한다. 예를 들어, "이를 필요로 하는 대상체"는 예를 들어, 치료 전에 하나 이상의 천식 관련 파라미터, 예를 들

어, $FEV_1$ 저하(예를 들어, 2.0 ℓ 미만), FEF25-75% 저하; AM PEF 저하(예를 들어, 400 ℓ/분 미만), PM PEF 저하(예를 들어, 400 ℓ/분 미만), 적어도 2.5의 ACQ5 점수, 적어도 1회 야간 각성/야간 및/또는 적어도 20의 SNOT-22 점수를 나타내는(또는 나타낸 적이 있는) 대상체를 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 방법을 사용하여 경증, 중등도 내지 중증 및 중증 천식의 치료를 필요로 하는 환자에서, 경증, 중등도 내지 중증 및 중증 천식을 치료할 수 있다. 특정 구현예에서, 방법을 사용하여 경증, 중등도 내지 중증 및 중증 천식의 치료를 필요로 하는 환자에서, 경증, 중등도 내지 중증 및 중증 천식을 치료할 수 있으며, 환자는 동시이환 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 더 나타낸다.

[0222] 관련 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 IL-4R 길항제를 제공받기 전에, ICS/LABA의 병용이 처방되었거나, 현재 이를 취하고 있는 대상체일 수 있다. ICS의 예에는 모메타손 푸로에이트, 부데소니드 및 플루티카손 프로피오네이트가 포함된다. LABA의 예에는 포르모테롤 및 살메테롤이 포함된다. ICS/LABA 치료법의 예에는 플루티카손/살메테롤 병용 요법 및 부데소니드/포르모테롤 병용 요법이 포함된다. 예를 들어, 본 발명은 IL-4R 길항제의 투여 직전 2주 이상 동안 규칙적인 과정의 ICS/LABA(이러한 이전의 치료는 본 명세서에서 "백그라운드 치료"로 지칭됨)를 취한 환자에게 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 발명은 백그라운드 치료가 IL-4R 길항제의 투여와 병용하여 계속되는 치료 방법을 포함한다. 또 다른 구현예에서, ICS 구성요소, LABA 구성요소 또는 둘 모두의 양은 IL-4R 길항제 투여의 시작 전에 또는 그 후에 점진적으로 감소된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 12개월 이상 동안 지속성 천식 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 일 구현예에서, 지속성 천식 환자는 치료제, 예를 들어, 코르티코스테로이드에 의한 치료에 내성이 있을 수 있으며, 본 발명의 방법에 따라 IL-4R 길항제가 투여될 수 있다.

[0223] 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 상승된 수준의 천식 관련 바이오마커를 갖는 대상체일 수 있다. 천식 관련 바이오마커의 예에는 IgE, 흉선 및 활성화-조절 케모카인(TARC), 에오탁신-3, CEA, YKL-40 및 페리오스틴이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 300개 세포/㎕ 이상, 200개 내지 299개 세포/㎕, 200개 세포/㎕ 미만의 혈중 호산구를 갖는 대상체일 수 있다. 일 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 호기 산화질소 분율(FeNO)에 의해 측정 시, 상승된 수준의 기관지 또는 기도 염증이 있는 대상체일 수 있다.

[0224] 일부 구현예에서, "이를 필요로 대상체"는 18세 이상의 대상체, 12세 이상의 대상체, 12세 내지 17세(12세 내지 18세 미만)의 대상체, 6세 내지 11세(6세 내지 12세 미만)의 대상체 및 2세 내지 5세(2세 내지 6세 미만)의 대상체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 성인, 청소년 및 소아로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 18세 이상의 성인, 12세 내지 17세(12세 내지 18세 미만)의 청소년, 6세 내지 11세(6세 내지 12세 미만)의 소아 및 2세 내지 5세(2세 내지 6세 미만)의 소아로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대상체는 2세 미만, 예를 들어, 12개월 내지 23개월 또는 6개월 내지 11개월일 수 있다.

[0225] 건강한 대상체 내의 정상 IgE 수준은 약 100 kU/ℓ 미만이다(예를 들어, IMMUNOCAP® 검정[Phadia, Inc.Portage, MI]을 사용하여 측정 시). 따라서, 본 발명은 상승된 혈청 IgE 수준을 나타내는 대상체를 선택하는 단계로서 상승된 혈청 IgE 수준이 약 100 kU/ℓ 초과, 약 150 kU/ℓ 초과, 약 500 kU/ℓ 초과, 약 1000 kU/ℓ 초과, 약 1500 kU/ℓ 초과, 약 2000 kU/ℓ 초과, 약 2500 kU/ℓ 초과, 약 3000 kU/ℓ 초과, 약 3500 kU/ℓ 초과, 약 4000 kU/ℓ 초과, 약 4500 kU/ℓ 초과 또는 약 5000 kU/ℓ 초과의 혈청 IgE 수준인 단계 및 치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0226] 건강한 대상체에서 TARC 수준은 106 ng/ℓ 내지 431 ng/ℓ의 범위로, 평균은 약 239 ng/ℓ이다. (TARC 수준 측정을 위한 예시적인 분석 시스템은 R&D Systems(Minneapolis, MN.)가 카탈로그 번호 DDN00로서 제공한 TARC 정량적 ELISA 키트이다. 따라서, 본 발명은 상승된 TARC 수준을 나타내는 대상체를 선택하는 단계로서, 상승된 TARC 수준이 약 431 ng/ℓ 초과, 약 500 ng/ℓ 초과, 약 1000 ng/ℓ 초과, 약 1500 ng/ℓ 초과, 약 2000 ng/ℓ 초과, 약 2500 ng/ℓ 초과, 약 3000 ng/ℓ 초과, 약 3500 ng/ℓ 초과, 약 4000 ng/ℓ 초과, 약 4500 ng/ℓ 초과 또는 약 5000 ng/ℓ 초과의 혈청 TARC 수준인 단계 및 치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0227] 에오탁신-3은 Th2 사이토카인 IL-4 및 IL-13에 의해 상향 조절되는, 기도 상피 세포에 의해 방출되는 케모카인의 군에 속한다(문헌[Lilly et al 1999, J.Allergy Clin. Immunol. 104: 786-790]). 본 발명은 IL-4R 길항제를 투여하여, 상승된 수준, 예를 들어, 약 100 pg/mℓ 초과, 약 150 pg/mℓ 초과, 약 200 pg/mℓ 초과, 약 300 pg/mℓ 초과 또는 약 350 pg/mℓ 초과의 에오탁신-3이 있는 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 혈청 에

오탁신-3 수준은 예를 들어, ELISA에 의해 측정될 수 있다.

[0228] 페리오스틴은 Th2-매개의 염증 과정에 수반되는 세포외 기질 단백질이다. 페리오스틴 수준은 천식 환자에서 상향 조절되는 것으로 관찰된다(문헌[Jia et al 2012 J Allergy Clin Immunol. 130:647-654.e10.doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025. Epub 2012 Aug 1]). 본 발명은 IL-4R 길항제를 투여하여, 상승된 수준의 페리오스틴이 있는 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0229] 호기 NO 분율(FeNO)은 기관지 또는 기도 염증의 바이오마커이다. FeNO는 IL-4 및 IL-13을 포함하는 염증성 사이토카인에 반응하여 기도 상피 세포에 의해 생성된다(문헌[Alwing et al 1993, Eur. Respir. J. 6: 1368-1370]). 건강한 성인에서의 FeNO 수준은 2 내지 30 ppb(parts per billion) 범위이다. FeNO를 측정하기 위한 예시적인 분석은 Aerocrine AB(Solna, Sweden)에 의한 NIOX 기기를 사용하는 것에 의해 이루어진다. 평가는 폐활량 측정 전에, 그리고 적어도 1시간의 단식 후에 행해질 수 있다. 본 발명은 IL-4R 길항제를 약 30 ppb 초과, 약 31 ppb 초과, 약 32 ppb 초과, 약 33 ppb 초과, 약 34 ppb 초과 또는 약 35 ppb 초과와 같은 상승된 수준의 호기 NO(FeNO)가 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0230] 암배아 항원(CEA)(CEA 세포 부착 분자 5[CEACAM5]로도 알려져 있음)은 폐의 비신생물성 질병과 상관 관계가 있는 것으로 관찰된 종양 마커이다(문헌[Marechal et al 1988, Anticancer Res. 8: 677-680]). 혈청 중 CEA 수준은 ELISA에 의해 측정될 수 있다. 본 발명은 IL-4R 길항제를 약 1.0 ng/㎖ 초과, 약 1.5 ng/㎖ 초과, 약 2.0 ng/㎖ 초과, 약 2.5 ng/㎖ 초과, 약 3.0 ng/㎖ 초과, 약 4.0 ng/㎖ 초과 또는 약 5.0 ng/㎖ 초과와 같은 상승된 수준의 CEA가 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0231] YKL-40[이의 N-말단 아미노산 티로신(Y), 리신(K) 및 류신(L)과, 이의 40 kD의 분자량으로 명명됨]은 천식 악화, IgE 및 호산구와 상관 관계가 있으며, 상향 조절되는 것으로 관찰되는 키티나제-유사 단백질이다(문헌[Tang et al 2010 Eur. Respir. J. 35: 757-760]). 혈청 YKL-40 수준은 예를 들어, ELISA에 의해 측정된다. 본 발명은 IL-4R 길항제를 약 40 ng/㎖ 초과, 약 50 ng/㎖ 초과, 약 100 ng/㎖ 초과, 약 150 ng/㎖ 초과, 약 200 ng/㎖ 초과 또는 약 250 ng/㎖ 초과와 같이 상승된 수준의 YKL-40이 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0232] 페리오스틴은 섬유증과 관련된 분비된 기질세포(matricellular) 단백질이며, 그의 발현은 배양된 기관지 상피 세포 및 기관지 섬유모세포에서 재조합 IL-4 및 IL-13에 의해 상향 조절된다(문헌[Jia et al. (2012) J. Allergy Clin. Immunol.130:647]). 인간 천식 환자에서, 페리오스틴 발현 수준은 상피하 섬유증의 지표인 망상 기저막 두께와 상관 관계가 있다. 동일 문헌 참조. 본 발명은 IL-4R 길항제를 상승된 수준의 페리오스틴이 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0233] 유도 객담내 호산구 및 호중구는 널리 인정받는 직접적인 기도 염증의 마커이다(문헌[Djukanovic et al 2002, Eur. Respire. J. 37: 1S-2S]). 객담은 고장성 염수 용액의 흡입으로 유도되며, 당해 분야에 공지되어 있는 방법, 예를 들어, 유럽 호흡기 학회의 지침에 따라 세포 계수를 위해 처리된다.

[0234] 일부 구현예에서, 대상체는 300개 세포/㎕ 이상(고수준 혈중 호산구)(HEos), 또는 300개 내지 499개 세포/㎕, 또는 500개 세포/㎕ 이상의 혈중 호산구 수, 200개 내지 299개 세포/㎕의 혈중 호산구 수(중간 수준 혈중 호산구), 또는 200개 세포/㎕ 미만의 혈중 호산구 수(저수준 혈중 호산구)의 군으로 계층화되며, 호산구 수준에 기초한 용량 또는 투약 요법으로 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다.

[0235] 일부 구현예에서, 대상체는 300개 세포/㎕ 이상, 300개 내지 499개 세포/㎕, 또는 500개 세포/㎕ 이상의 혈중 호산구 수(고수준 혈중 호산구); 150개 세포/㎕ 이상의 혈중 호산구 수(중간 수준 혈중 호산구); 또는 150개 세포/㎕ 미만의 혈중 호산구 수(저수준 혈중 호산구)의 군으로 계층화되며, 호산구 수준에 기초한 용량 또는 투약 요법으로 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다.

[0236] 일부 구현예에서, 대상체는 150개 세포/㎕ 이상의 혈중 호산구 수, 300개 세포/㎕ 이상의 혈중 호산구 수, 300개 내지 499개 세포/㎕의 혈중 호산구 수, 또는 500개 세포/㎕ 이상의 혈중 호산구 수에 의해 정의된 "호산구 표현형"을 가지며, 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다.

[0237] **약력학적 천식 관련 파라미터의 평가 방법**

[0238] 또한, 본 발명은 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여에 의해 야기되는, 하나 이상의 약력학적 천식 관련 파라미터의 평가를 필요로 하는 대상체에서의 하나 이상의 약력학적 천식 관련 파라미터의 평가 방법을 포함한다. (위에 기술된 바와 같은) 천식 악화의 발생률의 감소 또는 (위에 기술된 바와 같은) 하나 이상의 천식

관련 파라미터의 개선은 하나 이상의 약력학적 천식 관련 파라미터의 개선과 상관 관계가 있을 수 있으나; 이러한 상관 관계가 모든 경우에 반드시 관찰되는 것은 아니다.

[0239] "약력학적 천식 관련 파라미터"의 예에는 예를 들어, 다음의 것이 포함된다: (a) 바이오마커 발현 수준; (b) 혈청 단백질 및 RNA 분석; (c) 유도 객담내 호산구 및 호중구 수준; (d) 호기 산화질소(FeNO); 및 (e) 혈중 호산구 수. "약력학적 천식 관련 파라미터의 개선"은 예를 들어, 기준선으로부터 하나 이상의 바이오마커, 예를 들어, TARC, 에오탁신-3 또는 IgE의 감소, 객담내 호산구 또는 호중구, FeNO, 페리오스틴 또는 혈중 호산구 수의 감소를 의미한다. 약력학적 천식 관련 파라미터에 관하여 본 명세서에 사용되는 용어 "기준선"은 본 명세서에 기재된 약학적 조성물의 투여 전의, 또는 투여 시의 환자에 대한 약력학적 천식 관련 파라미터의 수치를 의미한다.

[0240] 약력학적 천식 관련 파라미터를 평가하기 위하여, 파라미터는 기준선에서, 그리고 약학적 조성물의 투여 후의 시점에서 정량화된다. 예를 들어, 약력학적 천식 관련 파라미터는 약학적 조성물을 사용한 초기 치료 후 제1일, 제2일, 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제7일, 제8일, 제9일, 제10일, 제11일, 제12일, 제14일에, 또는 제3주, 제4주, 제5주, 제6주, 제7주, 제8주, 제9주, 제10주, 제11주, 제12주, 제13주, 제14주, 제15주, 제16주, 제17주, 제18주, 제19주, 제20주, 제21주, 제22주, 제23주, 제24주 이상에서 측정될 수 있다. 치료의 개시 후 특정 시점의 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값 사이의 차이를 사용하여, 약력학적 천식 관련 파라미터의 "개선"(예를 들어, 경우에 따라, 측정되는 특정 파라미터에 따른 증가 또는 감소)과 같은 변화 여부를 규명한다.

[0241] 특정 구현예에서, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해, 특정 바이오마커의 발현의 변화, 예를 들어, 감소 또는 증가가 야기된다. 천식 관련 바이오마커는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: (a) 총 IgE; (b) 흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC); (c) YKL-40; (d) 혈청 중 암배아 항원; (e) 혈장 중 에오탁신-3; 및 (f) 혈청 중 페리오스틴. 예를 들어, 천식 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 TARC 또는 에오탁신-3 수준의 감소, 또는 총 혈청 IgE 수준의 감소 중 하나 이상이 야기될 수 있다. 이러한 감소는 IL-4R 길항제의 투여 후 제1주, 제2주, 제3주, 제4주, 제5주 또는 그 이상에서 검출될 수 있다. 바이오마커 발현은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 단백질 수준은 ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)에 의해 측정될 수 있다. RNA 수준은 예를 들어, 중합효소 연쇄 반응에 결합된 역전사(RT-PCR)에 의해 측정될 수 있다.

[0242] 위에 논의된 바와 같은 바이오마커 발현은 혈청 중 단백질 또는 RNA의 검출에 의해 분석될 수 있다. 또한, 혈청 시료를 사용하여 IL-4R 길항제를 사용한 치료에 대한 반응, IL-4/IL-13 신호전달, 천식, 아토피 또는 호산구성 질병과 관련된 추가의 단백질 또는 RNA 바이오마커를 모니터링할 수 있다(예를 들어, 가용성 IL-4Rα, IL-4, IL-13, 페리오스틴의 측정에 의함). 일부 구현예에서, RNA 시료를 사용하여 RNA 수준(비 유전학적 분석), 예를 들어, 바이오마커의 RNA 수준을 결정하며; 다른 구현예에서, RNA 시료를 전사체(transcriptome) 시퀀싱(예를 들어, 유전학적 분석)을 위해 사용한다.

[0243] **제형**

[0244] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 i) IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 약 150 ㎎/㎖, ii) 약 20 mM의 히스티딘, iii) 약 12.5 mM의 아세테이트, iv) 약 5%(w/v)의 수크로스, v) 약 25 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드, vi) 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함하는 조성물로 제형화되며, 제형의 pH는 약 5.9이고, 제형의 점도는 약 8.5 cP이다.

[0245] 대안적인 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 i) IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 약 175 ㎎/㎖, ii) 약 20 mM의 히스티딘, iii) 약 12.5 mM의 아세테이트, iv) 약 5%(w/v)의 수크로스, v) 약 50 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드, vi) 약 0.2%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함하는 조성물로 제형화되며, 제형의 pH는 약 5.9이고, 제형의 점도는 약 8.5 cP이다.

[0246] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.

[0247] 본 발명은 하기의 실시예에 의해 더 예시되며, 이는 추가의 제한으로 이해되어서는 안 된다. 본 출원에 언급된 도면 및 모든 참조문헌, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 모든 목적을 위하여 본 명세서에 명시적으로 참조로 포함된다.

[0248] 추가로, 본 발명에 따르면, 당해 분야의 기술 내의 통상의 분자 생물학, 미생물학 및 재조합 DNA 기술이 사용될 수 있다. 이러한 기술들은 문헌에 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌[Green & Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Fourth Edition (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring

Harbor, New York]; 문헌[*DNA Cloning: A Practical Approach,* Volumes I and II (D.N. Glover ed. 1985)]; 문헌[*Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait ed. 1984)]; 문헌[*Nucleic Acid Hybridization* [B.D. Hames & S.J. Higgins eds. (1985)]]; 문헌[*Transcription And Translation* [B.D. Hames & S.J. Higgins, eds. (1984)]]; 문헌[*Animal Cell Culture* [R.I. Freshney, ed. (1986)]]; 문헌[*Immobilized Cells And Enzymes* [IRL Press, (1986)]]; 문헌[B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984)]; 문헌[F.M. Ausubel et al. (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc. (1994)] 참조.

[0249] **실시예**

[0250] 하기 실시예는 본 발명에서 특징으로 하는 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 존재하며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하는 의도는 아니다. 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 대해서 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 일부 실험적 오차 및 편차는 설명되어야 한다. 달리 표시되지 않는다면, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

[0251] 하기의 실시예에 사용되는 예시적인 IL-4R 길항제는 두필루맙으로 명명된 인간 항-IL-4R 항체이다(본 명세서에 "mAb1"로도 지칭).

[0252] **실시예 1. VENTURE 제3상 시험 연구(NCT02528214)**

[0253] 중증의 조절되지 않은 천식은 전신 스테로이드 노출과 함께, 경구 코르티코이드에 대한 의존으로 이어질 수 있다. 이는 잠재적으로 체중 증가, 당뇨병, 골다공증, 녹내장, 불안, 우울, 심혈관 질환 및 면역억제를 포함한 심각한 단기 및 장기 부작용을 초래할 수 있다. 중증 만성 천식 환자는, 이 연구에서 기준선에서의 정상 예측치의 대략 52%의, 크게 저하된 폐 기능을 가지고 산다. 폐 기능의 감소는 정상적으로 호흡하는 능력에 영향을 미치며 급성 치료 및 입원을 필요로 하는 빈번한 악화로 이어질 수 있다. 이러한 문제는 만성 OCS로 치료 받는 환자에서도 발생한다.

[0254] 24주 동안 2주마다 부가적 두필루맙 300 ㎎ 또는 위약을 받을, 최소한의 혈중 호산구 요건 없이 중증 스테로이드 의존성 천식이 있는 성인 및 청소년에서 임상시험용 두필루맙을 평가하고자 제3상 시험/연구를 수행하였다. 제3상 임상시험(VENTURE)은 연구 전 6개월 동안 유지 OCS를 정기적으로 사용하는 중증 천식 환자 210명(101명은 두필루맙군, 102명은 위약군인, 203명이 무작위 배정된 치료 기간을 완료하였음)을 등록하였다(**도 1**). 연구에서, 처방된 OCS는 프레드니손 또는 프레드니솔론이었다. 환자를 1:1 무작위 배정 비율을 사용하여 무작위 배정하고, 600 ㎎의 로딩 용량과 함께 격주마다 300 ㎎의 두필루맙 또는 위약으로 치료하였다(**도 2**). 연구에서 중앙값의 기준선 호산구 수는 260개 호산구/마이크로리터였다. 1차 종점은 제24주의 글루코코르티코이드 용량의 감소였다. 주요 2차 종점은 제24주의 글루코코르티코이드 용량의 50% 이상의 감소 및 글루코코르티코이드 용량의 5 ㎎/일 미만으로의 감소를 달성한 환자의 비율을 포함하였다. 중증 악화 비율 및 기관지확장제 전 1초간 강제 호기량($FEV_1$)을 전체 모집단 및 혈중 호산구 300개 세포/㎕ 이상인 환자에서 평가하였다. 안전성은 전반적으로 평가하였다.

[0255] 연구의 포함 기준은 아래 표 1에 제시되어 있다. 연구의 기준선 인구 통계는 **도 3**에 도시되어 있다.

【표 1】 포함 기준.

| | VENTURE 연구 |
|---|---|
| 연령 | 성인 및 청소년, 12 세 이상 |
| 천식 이력 | 적어도 6 개월의 기록된 OCS 요건(GINA 5 - 중증에 상응함) |
| 기존의 천식 치료 | 고용량 ICS<br>OCS 1 일 용량: 최소 5 ㎎ 내지 최대 35 ㎎<br>최대 3 개의 조절제가 바람직함. |
| BD 전 $FEV_1$ | 성인은 80% 이하; 청소년은 90% 이하 |
| ACQ-5 | 지정되지 않음 |
| $FEV_1$ 가역성 | 전년도 이내의 기록된 이력 |
| 전년도 동안의 중증 악화 횟수 | 지정되지 않음 |

[0256]

[0257] Venture 연구의 제외 기준 또한 사용되었다. 환자의 제외 기준은 총 모집단의 25% 이하로 제한된 150 미만의 EOS였다.

[0258] 분석된 1차 종점은 제24주의 OCS 용량의 감소 백분율이었다. 분석된 주요 2차 종점은 OCS 용량의 50% 이상의 감소 및 5 ㎎/일 미만으로의 OCS 용량의 감소를 포함하였다. 조사된 기타 2차 종점은 프로토콜에 따른 환자의 최대로 가능한 감소 달성 및 OCS를 더 이상 필요로 하지 않는 환자를 포함하였다. 질병 특이적 효능 척도를 사용하였다. 척도는 연간 중증 악화의 감소 및 폐 기능($FEV_1$)의 개선이었다. **도 2**는 연구에서 환자의 전체적인 배치를 보여준다.

[0259] 1차 결과

[0260] ITT(intent to treat) 모집단에서, 두필루맙 치료는 위약과 비교하여 경구 글루코코르티코이드 용량을 상당히 감소시켰지만, 천식 조절은 유지하였다: 기준선으로부터 제24주까지의 최소 제곱(LS) 평균 (표준 오차[SE]) 백분율 변화 (기준선으로부터 각각 -70.1% (4.90) 대 -41.9% (4.57), (P<0.001; **도 4a**; **표 2**)). 두필루맙 치료 환자에서 기준선으로부터 제24주까지의 관찰된 중앙값 변화는 100%(사분위수 범위(IQR), 62.5% 내지 100%) 대 위약군에서 50%(IQR, 0% 내지 100%)였다.

【표 2】 제 24 주의 결과 요약 - ITT 모집단

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| 제 24 주에서의 기준선으로부터 경구 글루코코르티코이드 용량 감소 백분율 | | |
| LS 평균 변화 (SE) | -41.85 (4.57) | -70.09 (4.90) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | -28.24 (-40.67 내지 -15.81) |
| 위약 대비 p 값 | | <0.001 |
| 중앙값 감소 (IQR)[a] | -50 (-100 내지 0) | -100 (-100 내지 -62.50) |
| 100% | 29.0 | 52.4 |
| ≥90% | 30.8 | 55.3 |
| ≥75% | 39.3 | 68.9 |
| ≥50% | 53.3 | 79.6 |
| 0% | 68.2 | 86.4 |
| 글루코코르티코이드 용량의 감소 또는 증가 없음, 또는 연구 도중 하차 없음 | 31.8 | 13.6 |
| 제 24 주에서의 기준선으로부터 경구 글루코코르티코이드 용량의 감소(㎎/일) | | |
| LS 평균 변화 (SE) | -4.77 (0.54) | -7.58 (0.58) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | -2.81 (-4.29 내지 -1.33) |
| 위약 대비 p 값 | | <0.001 |
| 제 24 주에서의 경구 글루코코르티코이드 용량의 50% 이상의 감소를 나타낸 환자의 비율 | | |
| 해당 ㅡ 수 (%) | 57 (53.3) | 82 (79.6) |
| 추정치 (95% CI) | 0.50 (0.40 내지 0.61) | 0.80 (0.70 내지 0.87) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 3.98 (2.06 내지 7.67) |
| 위약 대비 p 값 | | <0.001 |
| 제 24 주에서의 경구 글루코코르티코이드가 5 ㎎/일 미만으로 감소된 환자의 비율 | | |
| 해당 ㅡ 수 (%) | 40 (37.4) | 74 (71.8) |
| 추정치 (95% CI) | 0.33 (0.24 내지 0.44) | 0.69 (0.58 내지 0.79) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 4.48 (2.39 내지 8.39) |

[0261]

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| 위약 대비 P 값 | | <0.001 |
| 제 24 주에서의 경구 글루코코르티코이드를 더 이상 필요로 하지 않는 환자의 비율 | | |
| 해당 ― 수 (%) | 31 (29.2) | 54 (52.4) |
| 추정치 (95% CI) | 0.25 (0.17 내지 0.35) | 0.48 (0.36 내지 0.59) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 2.74 (1.47 내지 5.10) |
| 위약 대비 P 값 | | 0.002 |
| 제 24 주에서의 최대 가능한 경구 글루코코르티코이드 용량의 환자의 비율 | | |
| 해당 ― 수 (%) | 32 (29.9) | 54 (52.4) |
| 추정치 (95% CI) | 0.26 (0.18 내지 0.36) | 0.48 (0.36 내지 0.59) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 2.57 (1.40 내지 4.73) |
| 위약 대비 P 값 | | 0.002 |
| 24 주의 치료 기간 동안 조정된 중증 악화 사례의 연간 비율 | | |
| 추정치 (95% CI) | 1.597 (1.248 내지 | 0.649 (0.442 내지 |
| 위약 대비 상대 위험 (95% CI) | | 0.407 (0.263 내지 0.630) |
| 위약 대비 P 값 | | <0.001 |
| 제 24 주에서의 기관지확장제 전 $FEV_1$(L)의 기준선으로부터의 변화 | | |
| LS 평균 변화 (SE) ― L | 0.01 (0.05) | 0.22 (0.05) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | 0.22 (0.09 내지 0.34) |
| 위약 대비 P 값 | | <0.001 |
| 제 24 주에서의 FeNO(ppb)의 기준선으로부터의 변화 | | |
| 평균 변화 (SE) ― ppb | 0.3 (27.9) | -17.3 (27.9) |
| 위약 대비 P 값 [b] | | <0.001 |

CI 는 신뢰 구간, FeNO 는 호기 산화질소 분율, $FEV_1$ 은 1 초간 강제 호기량, IQR 은 사분위수 범위, LS 는 최소 제곱, ppb 는 십억분율, q2w 는 격주마다, SD 는 표준 편차, SE 는 표준 오차를 나타낸다. [a]관찰된 데이터에서만 계산됨. [b]FeNO 는 비모수적으로 시험하였음.

[0262]

[0263] 2차 결과

[0264] *글루코코르티코이드 감소 결과*

[0265] 1차 종점의 경우, 전체 모집단에서 제24주에, 표준 치료법에 부가된 두필루맙은 위약으로의 41.9%(중앙값 50%)에 비해 유지 경구 코르티코스테로이드(OCS)의 사용을 70.1%(중앙값 100%)까지 유의하게 감소시켰다($p$ <0.001).

[0266] 기준선 호산구 수가 300개 세포/마이크로리터 이상인 환자에 대한 소정의 분석에서,두필루맙 첨가는 위약의 43%(중앙값 50%)와 비교하여 평균 80%(중앙값 100%)까지 OCS 사용을 유의하게 감소시켰다.

[0267] 제24주에서의 기준선과 비교하여 경구 글루코코르티코이드 용량의 50% 이상의 감소를 달성한 환자의 비율은 위약 대비 두필루맙에서 유의하게 높았다(80% 대 50%; P<0.001; 관찰치: 두필루맙의 경우 80%, 위약의 경우 53%)(**도 4a; 표 2**). 또한, 민감도 분석 결과, 두필루맙에서 경구 글루코코르티코이드의 50%, 75% 및 90% 감소 환자의 비율이 더 큰 것으로 나타났다(표 3). 위약과 비교하여 상당히 많은 두필루맙 치료 환자가 5 ㎎/일 미만으로의 경구 글루코코르티코이드 용량의 감소를 달성하였다(69% 대 33%; P<0.001; 관찰치: 두필루맙의 경우 72%, 위약의 경우 37%)(**도 4a; 표 2**).

【표 3】 민감도 분석: 비례 교차 모델로 분석한 제 24 주에서의 경구 글루코코르티코이드 용량(㎎/일)의 감소 백분율 - ITT 모집단.

| 제 24 주에서의 기준선으로부터 경구 글루코코르티코이드 용량 감소 백분율 | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| ≥90% | 33 (30.8) | 57 (55.3) |
| ≥75% | 42 (39.3) | 71 (68.9) |
| ≥50% | 57 (53.3) | 82 (79.6) |
| >0% | 73 (68.2) | 89 (86.4) |
| 경구 글루코코르티코이드 용량의 감소 또는 임의의 증가없음, 또는 연구 도중 하차없음 | 34 (31.8) | 14 (13.6) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 3.25 (1.90 내지 5.55) |
| 위약 대비 P 값 | | <0.001 |

데이터는 평균 (SD), 또는 환자 수 (%)이다. CI 는신뢰 구간, q2w 는 격주마다, 및 ITT 는 치료 목적(intent-to-treat)을 나타낸다. 제 24 주에서의 경구 글루코코르티코이드 용량의 감소 백분율을 다섯 개의 순서형 범주로 분류하였다(90% 내지 100%, 75% 내지 <90%, 50% 내지 <75%, >0% 내지 <50%, 경구 글루코코르티코이드 용량의 감소 또는 임의의 증가 없음, 또는 연구 도중 하차 없음). 모델은 종점 카테고리를 반응 변수로서, 그리고 치료군, 기준선에서의 최적화된 경구 글루코코르티코이드 용량, 지역, 및 기준선 혈중 호산구 수준 하위군(≥150 개 세포/μL 또는 <150 개 세포/μL)을 공변량으로 사용하였다.

[0268]

[0269] 특히, 25%의 위약 치료 환자 대비 48%의 두필루맙 치료 환자가 제24주에 최대 가능한 글루코코르티코이드 용량 감소를 달성하였다(P=0.002; 관찰치: 두필루맙의 경우 52%, 위약의 경우 30%)(**도 4a**; **표 2**). 유사하게, 25%의 위약 치료 환자 대비 48%의 두필루맙 치료 환자가 제24주에 경구 글루코코르티코이드를 더 이상 필요로 하지 않았다(P=0.002; 관찰치: 두필루맙의 경우 52%, 위약의 경우 30%)(**도 4a**; **표 2**). 두필루맙은 기준선 혈중 호산구 수와 관계 없이 경구 글루코코르티코이드 결과 척도를 일관되게 감소시켰다(**도 5a** 및 **도 5b**; **표 4**).

【표 4】 기준선 혈중 호산구 하위군별 제 24 주에서의 경구 글루코코르티코이드 종점의 하위군 분석.

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| *기준선으로부터 경구 글루코코르티코이드 용량의 감소(㎎/일)* | | |
| 기준선 혈중 호산구 ≥300 개 세포/μL – 수 | 41 | 47 |
| LS 평균 변화 (SE) | -42.71 (6.77) | -79.54 (6.36) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | -36.83 (-54.71 내지 -18.94) |
| 기준선 혈중 호산구 < 300 개 세포/μL – 수 | 65 | 54 |
| LS 평균 변화 (SE) | -44.98 (6.00) | -66.31 (6.47) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | -21.33 (-38.75 내지 -3.90) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.238 |
| 기준선 혈중 호산구 ≥150 개 세포/μL | 69 | 80 |
| LS 평균 변화 (SE) | -46.51 (5.21) | -75.91 (4.76) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | -29.39 (-43.12 내지 -15.67) |
| 기준선 혈중 호산구 < 150 개 세포/μL – 수 | 37 | 21 |
| LS 평균 변화 (SE) | -36.87 (8.60) | -63.77 (11.14) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | -26.89 (-54.52 내지 0.73) |

[0270]

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | 0.708 | |
| *경구 글루코코르티코이드 용량의 50% 이상의 감소를 나타낸 환자* | | |
| 기준선 혈중 호산구 ≥300 개 세포/μL – 수 | 41 | 48 |
| 추정치 (95% CI) | 0.52 (0.36 내지 0.68) | 0.88 (0.74 내지 0.95) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 6.59 (2.13 내지 20.42) |
| 기준선 혈중 호산구 < 300 개 세포/μL – 수 | 66 | 55 |
| 추정치 (95% CI) | 0.52 (0.40 내지 0.65) | 0.76 (0.63 내지 0.86) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 2.91 (1.28 내지 6.63) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | 0.296 | |
| 기준선 혈중 호산구 ≥150 개 세포/μL – 수 | 69 | 81 |
| 추정치 (95% CI) | 0.53 (0.41 내지 0.65) | 0.84 (0.74 내지 0.90) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 4.49 (2.04 내지 9.85) |
| 기준선 혈중 호산구 < 150 개 세포/μL – 수 | 38 | 22 |
| 추정치 (95% CI) | 0.47 (0.31 내지 0.64) | 0.75 (0.52 내지 0.89) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 3.33 (0.97 내지 11.48) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | 0.493 | |
| *5 ㎎/일로 감소된 경구 글루코코르티코이드를 나타내는 환자* | | |
| 기준선 혈중 호산구 ≥300 개 세포/μL – 수 | 41 | 48 |
| 추정치 (95% CI) | 0.40 (0.25 내지 0.57) | 0.84 (0.70 내지 0.92) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 8.04 (2.71 내지 23.82) |
| 기준선 혈중 호산구 < 300 개 세포/μL – 수 | 66 | 55 |
| 추정치 (95% CI) | 0.35 (0.24 내지 0.48) | 0.63 (0.49 내지 0.75) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 3.12 (1.41 내지 6.93) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | 0.226 | |
| 기준선 혈중 호산구 ≥150 개 세포/μL – 수 | 69 | 81 |

[0271]

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| 추정치 (95% CI) | 0.44 (0.32 내지 0.57) | 0.77 (0.66 내지 0.85) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 4.29 (2.04 내지 9.04) |
| 기준선 혈중 호산구 < 150 개 세포/㎕ - 수 | 38 | 22 |
| 추정치 (95% CI) | 0.21 (0.10 내지 0.38) | 0.62 (0.39 내지 0.80) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 6.03 (1.70 내지 21.44) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.826 |
| *경구 글루코코르티코이드를 더 이상 필요로 하지 않는 환자의 비율* | | |
| 기준선 혈중 호산구 ≥300 개 세포/㎕ - 수 | 40 | 48 |
| 추정치 (95% CI) | 0.26 (0.13 내지 0.44) | 0.59 (0.41 내지 0.74) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 4.07 (1.46 내지 11.33) |
| 기준선 혈중 호산구 < 300 개 세포/㎕ - 수 | 66 | 55 |
| 추정치 (95% CI) | 0.26 (0.16 내지 0.38) | 0.43 (0.30 내지 0.57) |
| 위약 대비 교차비 | | 2.15 (0.96 내지 4.81) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.413 |
| 기준선 혈중 호산구 ≥150 개 세포/㎕ - 수 | 68 | 81 |
| 추정치 (95% CI) | 0.30 (0.19 내지 0.43) | 0.54 (0.42 내지 0.66) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 2.73 (1.31 내지 5.70) |
| 기준선 혈중 호산구 < 150 개 세포/㎕ - 수 | 38 | 22 |
| 추정치 (95% CI) | 0.19 (0.09 내지 0.35) | 0.42 (0.23 내지 0.65) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 3.15 (0.93 내지 10.73) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.966 |
| *최대 가능한 경구 글루코코르티코이드 용량의 환자의 비율* | | |
| 기준선 혈중 호산구 ≥300 개 세포/㎕ - 수 | 41 | 48 |
| 추정치 (95% CI) | 0.31 (0.18 내지 0.48) | 0.59 (0.43 내지 0.74) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 3.26 (1.26 내지 8.43) |

[0272]

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| 기준선 혈중 호산구 < 300 개 세포/㎕ - 수 | 66 | 55 |
| 추정치 (95% CI) | 0.26 (0.16 내지 0.38) | 0.43 (0.30 내지 0.57) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 2.15 (0.96 내지 4.81) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.544 |
| 기준선 혈중 호산구 ≥150 개 세포/㎕ - 수 | 69 | 81 |
| 추정치 (95% CI) | 0.32 (0.21 내지 0.45) | 0.54 (0.42 내지 0.65) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 2.47 (1.21 내지 5.02) |
| 기준선 혈중 호산구 < 150 개 세포/㎕ - 수 | 38 | 22 |
| 추정치 (95% CI) | 0.19 (0.09 내지 0.35) | 0.42 (0.23 내지 0.65) |
| 위약 대비 교차비 (95% CI) | | 3.15 (0.93 내지 10.73) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.842 |

CI 는 신뢰 구간, LS 는 최소 제곱, SE 는 표준 오차, q2w 는 격주마다를 나타낸다.

[0273]

[0274] 모든 기준선 혈중 호산구 하위군에서 개선이 관찰되었지만, 치료 효과의 규모는 더 높은 기준선 호산구 수를 갖는 하위군에서 가장 컸다(예를 들어, 경구 글루코코르티코이드 용량의 50% 이상의 감소를 나타낸 환자에서 위약 대비 교차비는 기준선에서 300개 세포/㎕ 이상의 환자의 경우 6.59(95% CI, 2.1 내지 20.4)였고, 300개 세포/㎕ 미만의 환자의 경우 2.91(95% CI, 1.3 내지 6.6)이었다. 전체 모집단에서, 두필루맙을 받은 환자의 69%는 위약을 받은 환자의 33%와 비교하여 천식 조절을 유지하면서 OCS 용량을 1일당 5 ㎎ 미만으로 감소시킬 수 있었고(*p*

는 0.0001 미만임); 높은 EOS군에서는, 두필루맙 환자의 84%가 위약의 40%와 비교하여 OCS 용량을 1일당 5 ㎎ 미만으로 감소시킬 수 있었다. (*p*는 0.0002임.) 환자의 절반은 경구 글루코코르티코이드 사용을 완전히 제거하였다. 글루코코르티코이드 감소에도 불구하고, 전체 모집단 및 300개 세포/㎕ 이상의 Eos 하위군에서 위약 대비 두필루맙은 각각 중증 악화를 59.3%(P<0.001) 및 71.1% 감소시켰고, $FEV_1$을 0.22 L(P<0.001) 및 0.32 ℓ 개선하였다.

[0275] *악화 및 $FEV_1$*

[0276] 24주의 치료 기간 동안 경구 글루코코르티코이드 사용의 상당한 감소 이외에도, 두필루맙은 전체 모집단에서 위약 대비 중증 천식 악화를 59.3%만큼 유의하게(P<0.001) 감소시켰고(**도 4b** 및 **표 7**), 또한 전체 모집단에서 제24주에서의 $FEV_1$을 LS 평균 (SE) 0.22 ℓ (0.05)만큼 개선하였다(위약에 의한 0.01 ℓ [0.05] 대비, P<0.001). 두필루맙이 기준선 호산구 수와 관계 없이 위약 대비 연간 중증 천식 악화 비율을 감소시키고 $FEV_1$을 개선하였지만(**도 6a** 및 **도 6b**, **표 5**), 이러한 이점은 더 높은 기준선 혈중 호산구 수의 환자에서 더욱 두드러졌다. 예를 들어, 두필루맙은 기준선 혈중 호산구 ≥ 300개 세포/㎕인 환자에서 중증 악화를 71.1% 감소시켰고 $FEV_1$을 LS 평균 (SE) 0.32 ℓ(95% CI 0.10 내지 0.54) 개선하였다(둘 다 위약 대비 P < 0.001).

**【표 5】** 기준선 혈중 호산구 하위군별 제 24 주에서의 악화 및 기관지확장제 전 $FEV_1$의 변화의 하위군 분석.

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| *중증 악화의 연간 사례 비율* | | |
| 기준선 혈중 호산구≥300 개 세포/μL – 수 | 41 | 48 |
| 추정치 (95% CI) | 1.742 (1.202 내지 2.525) | 0.504 (0.260 내지 0.975) |
| 위약 대비 상대 위험 (95% CI) | | 0.289 (0.139 내지 0.601) |
| 기준선 혈중 호산구 < 300 개 세포/μL – 수 | 66 | 55 |
| 추정치 (95% CI) | 1.440 (1.045 내지 1.984) | 0.784 (0.502 내지 1.226) |
| 위약 대비 상대 위험 (95% CI) | | 0.545 (0.315 내지 0.940) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.143 |
| 기준선 혈중 호산구≥150 개 세포/μL – 수 | 69 | 81 |
| 추정치 (95% CI) | 1.536 (1.139 내지 2.071) | 0.642 (0.425 내지 0.971) |
| 위약 대비 상대 위험 (95% CI) | | 0.418 (0.254 내지 0.689) |

[0277]

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| 기준선 혈중 호산구 < 150 개 세포/μL – 수 | 38 | 22 |
| 추정치 (95% CI) | 1.537 (1.009 내지 2.342) | 0.609 (0.276 내지 1.340) |
| 위약 대비 상대 위험 (95% CI) | | 0.396 (0.166 내지 0.946) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.824 |
| *기관지확장제 전 $FEV_1$(L)* | | |
| 기준선 혈중 호산구≥300 개 세포/μL | | |
| 기준선 – 수 | 41 | 48 |
| 평균 기준선 (SD) – L | 1.57 (0.59) | 1.55 (0.49) |
| 제 24 주 – 수 | 39 | 45 |
| LS 평균 변화 (SE) – L | 0.12 (0.09) | 0.44 (0.09) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | 0.32 (0.10 내지 0.54) |
| 기준선 혈중 호산구 < 300 개 세포/μL | | |
| 기준선 – 수 | 66 | 55 |
| 평균 기준선 (SD) – L | 1.66 (0.62) | 1.52 (0.56) |
| 제 24 주 – 수 | 65 | 52 |
| LS 평균 변화 (SE) – L | 0.00 (0.05) | 0.13 (0.05) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | 0.13 (-0.02 내지 0.28) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.174 |

[0278]

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| 기준선 혈중 호산구≥150 개 세포/μL | | |
| 기준선 – 수 | 69 | 81 |
| 평균 기준선 (SD) – L | 1.68 (0.61) | 1.56 (0.55) |
| 제 24 주 – 수 | 66 | 76 |
| LS 평균 변화 (SE) – L | 0.09 (0.06) | 0.32 (0.06) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | 0.22 (0.06 내지 0.38) |
| 기준선 혈중 호산구 < 150 개 세포/μL | | |
| 기준선 – 수 | 38 | 22 |
| 평균 기준선 (SD) – L | 1.53 (0.61) | 1.45 (0.45) |
| 제 24 주 – 수 | 38 | 21 |
| LS 평균 변화 (SE) – L | -0.08 (0.06) | 0.16 (0.08) |
| 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) | | 0.24 (0.05 내지 0.44) |
| 상호 작용에 대한 전체 P 값 | | 0.949 |

CI 는 신뢰 구간, $FEV_1$ 은 1 초간 강제 호기량, LS 는 최소 제곱, q2w 는 격주마다, SD 는 표준 편차, SE 는 표준 오차를 나타낸다.

[0279]

[0280] $FEV_1$의 개선은 제2주 초기에 신속하고 지속적이었고(LS 평균 변화 0.15 ℓ; 95% CI 0.04 내지 0.26), 제24주까지 계속 더 증가하였다(모든 시점에서 P<0.05)(**도 4c** 및 **표 2**). 제24주에서, 두필루맙은 1초간 강제 호기량($FEV_1$)으로 평가 시 위약의 10 ㎖과 비교하여 전체 모집단에서 220 ㎖(15%)($p$는 0.0007임), 300개 세포/마이크로리터 이상의 호산구 수의 환자에서는 위약의 120 ㎖과 비교하여 320 ㎖(25%)($p$는 0.0049임)만큼 폐 기능을 개선하였다.

[0281] *기타 2차 및 탐색적 결과*

[0282] 제3상 임상시험은 호산구 수준 또는 기타 바이오마커와 관계 없이 스테로이드 의존성 중증 천식 환자를 등록하

였고, 결과는 위약과 비교하여 기준선 호산구 수 300개 세포/마이크로리터 초과; 150개 세포/마이크로리터 초과; 및 150개 세포/마이크로리터 미만의 환자 하위군 전반에 걸쳐 폐 기능 및 악화에 대한 개선을 보여주었다. 두필루맙은 일상적인 호흡 능력 쇠퇴로 분투하는 중증 천식 환자를 위한 천식 프로그램 전체에 걸쳐 폐 기능의 일관된 개선을 보여주었다.

[0283] 제24주에서의 ACQ-5 점수는 위약 대비 두필루맙으로의 천식 조절의 유의미한 개선(P=0.002)을 나타내었다(기준선으로부터 변화의 LS 평균 차이: -0.47 [95% CI, -0.76 내지 -0.18]). 두필루맙 사용 시, 제24주에서의 기준선으로부터 LS 평균 개선(-1.05)은 ACQ-5 기기의 최소한의 임상적으로 중요한 차이인 0.5의 두 배였다.

[0284] 두필루맙 치료는 제2주까지 FeNO를 억제하였고, 24주의 치료 기간 동안 지속되었다(모든 시점에서 위약 대비 P<0.001; **도** 4d). FeNO <25 ppb(정상 상한) 환자의 백분율(**표 6**)은 두필루맙군에서 기준선에서 43.6%에서 84.4%로 증가된 반면, 위약군에서는 어떠한 변화도 관찰되지 않았다(44.7% 내지 45.1%).

【표 6】 기준선 및 제 24 주에서의 <25 ppb 의 FeNO 억제를 달성한 환자의 비율.

| | 위약 (N=107) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| 기준선, n | 103 | 101 |
| 중앙값 (IQR) | 29.0 (17.0 내지 56.0) | 28.0 (14.0 내지 48.0) |
| < 25 ppb – 수 (%) | 46 (44.7) | 44 (43.6) |
| 제 24 주, n | 91 | 90 |
| 중앙값 (IQR) | 27.0 (16.0 내지 45.0) | 15.0 (11.0 내지 21.0) |
| 기준선으로부터의 변화, 평균 (SD) | 0.3 (27.9) | -17.3 (27.9) |
| < 25 ppb – 수 (%) | 41 (45.1) | 76 (84.4) |
| 위약 대비 P 값 | | <0.001 |

FeNO 는 호기 산화질소 분율, IQR 은 사분위수 범위, ppb 는 십억분율, q2w 는 격주마다, SD 는 표준 편차를 나타낸다.

[0285]

[0286] ***경구 코르티코스테로이드 의존성 중증 천식 환자에서 오전 및 오후의 매일의 천식 증상***

[0287] 환자의 천식 증상은, 야간 동안의 증상(AM 증상)에 대해 오전에 그리고 주간 동안의 증상(PM 증상)에 대해 오후에, 중증도를 0(가장 경증)에서 4(가장 중증)까지 점수를 매겨, 전자 다이어리에 점수로 기록되었다. 24주의 치료 기간 동안 천식 증상 점수의 기준선으로부터의 변화를 반복 측정을 사용한 혼합 효과 모델을 사용하여 분석하였다.

[0288] 두필루맙군과 위약군에서 평균 기준선 AM/PM 증상 점수는 각각 ITT 모집단(n=210)에서 1.37/1.37 및 1.50/1.52이었고, 제24주까지 OCS 사용을 100% 줄인 환자(40.5%)에서는 1.45/1.49 및 1.50/1.52였다. 두필루맙군에서, 증상은 신속하게 개선되었고(제2주에서의 AM/PM 증상 점수의 기준선으로부터 LS 평균 변화, -0.18/-0.23; 둘 다 위약 대비 P<0.05), 제16주까지 계속 개선되었으며(-0.47/-0.47, 둘 다 위약 대비 P<0.05), 제24주까지 긍정적인 효과를 유지하였다(**도 25a** 및 **도 25c**). 제24주까지 OCS 사용을 100% 감소시킨 두필루맙군의 환자는 비슷한 패턴의 반응을 보여주었는데, 더 큰 규모의 증상 개선을 나타내었다(**도 25b** 및 **도 25d**). 전반적으로, 위약 치료 환자 대비 두필루맙 치료 환자에서 발생하는 가장 빈번한 치료로 인한 유해 사례는 호산구증가증이었다(14% 대 1%). 주사 부위 반응은 위약 치료 환자의 4% 대비 두필루맙 치료 환자의 9%로 발생하였다.

[0289] 두필루맙은 OCS 의존성 중증 천식 환자에서 OCS 사용 중지에도 불구하고 신속하고 지속적인 방식으로 오전 및 오후의 매일의 천식 증상을 개선하였다. 증상 개선은 제24주까지 OCS 사용을 100% 감소시킨 환자에서 가장 컸다. 두필루맙은 일반적으로 내약성이 우수하였다.

[0290] 모집단: ITT; 100% OCS 감소 하위군. 종점: 치료 기간 동안 AM/PM 천식 증상의 기준선으로부터의 LS 평균 변화. 치료 아암(arm): 두필루맙 300 mg q2w; 위약.

[0291] ***천식 조절 및 건강 관련 삶의 질***

[0292] 천식 조절은 검증된 5-항목 천식 조절 설문(ACQ-5)의 전자 다이어리에 매주 기록하여 평가하였으며, 이때, 더 높은 점수(범위 0 내지 6)는 덜 조절됨을 나타냈다. 건강 관련 삶의 질(HRQoL)은 자가 관리 7-항목 천식 삶의 질 설문(AQLQ)을 사용하여 평가하였으며, 이때, 더 높은 전체 점수(범위 0 내지 7)는 더 나은 HRQoL을 나타냈다. 24주의 치료 기간 동안 ACQ-5 및 AQLQ 점수의 기준선으로부터의 변화를 반복 측정을 사용한 혼합 효

과 모델을 사용하여 분석하였다.

[0293] 두필루맙군과 위약군에서, 각각, 평균 기준선 ACQ-5 점수는 2.42 및 2.58이었고, 평균 기준선 AQLQ 점수는 4.38 및 4.31이었다. 두필루맙군에서, 천식 조절은 신속하게 개선되었고(제2주, ACQ-5 점수의 기준선으로부터의 LS 평균 변화, 0.57; 위약 대비 P=0.002), 제12주에서는 더욱 개선되었으며(1.01; 위약 대비 P=0.001), 제24주까지 안정적으로 유지되었다(1.05; 위약 대비 P=0.002)(**도 26a**). 두필루맙 치료를 받는 환자에서, 0.76의 AQLQ 점수의 기준선으로부터의 LS 평균 개선이 제12주에 관찰되었는데(위약 대비 P=0.14), 이는 제24주에 0.89로 더 개선되었다(위약 대비 P=0.008)(**도 26b**). 전반적으로, 위약 치료 환자 대비 두필루맙 치료 환자에서 발생하는 가장 빈번한 치료로 인한 유해 사례는 호산구증가증이었다(14% 대 1%). 주사 부위 반응은 위약 치료 환자의 4% 대비 두필루맙 치료 환자의 9%로 발생하였다.

[0294] 위약 대비 부가적 두필루맙은 OCS 의존성 중증 천식 환자에서 천식 조절을 유의미하게 개선하였고 HRQoL을 개선하였다. 천식 조절의 개선은 제2주의 초기에 발생하였고 24주 동안 유지되었다. 두필루맙은 일반적으로 내약성이 우수하였다.

[0295] 모집단: ITT. 종점: 제2주, 제12주 및 제24주에서의 ACQ-5의 기준선으로부터의 LS 평균 변화; 제12주 및 제24주에서의 AQLQ의 기준선으로부터의 LS 평균 변화; 치료 기간 동안의 안전성. 치료 아암(arm): 두필루맙 300 mg q2w; 위약.

[0296] 안전성

[0297] TEAE의 발생률은 안전성 모집단에서 치료군 전반에 걸쳐 유사하였다(두필루맙 대 위약의 경우 62.1% 대. 64.5%). 두필루맙 대 위약으로 치료된 환자의 5% 이상에서 가장 빈번하게 발생하는, 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 대표 용어(Preferred Term)에 의한 TEAE는, 바이러스 상기도 감염(8.7% 대 17.8%), 기관지염(6.8% 대 5.6%), 부비동염(6.8% 대 3.7%), 인플루엔자(2.9% 대 5.6%), 주사 부위 반응(8.7% 대 3.7%) 및 호산구증가증의 실험실 측정('호산구 수 증가' 및 '호산구증가증'의 대표 용어로 그룹화됨)(13.6% 대 0.9%)이었다. 연구 프로토콜에 따라, 치료 시 호산구 수 > 3,000개 세포/㎕의 모든 사례는 AE로 보고되었고, 두필루맙 치료 환자의 12.6% 대 위약군에서 0.9%로 발생되었다. 보고된 호산구증가증 TEAE는 임의의 임상적 결과 또는 관련된 AE 없이 모두 오로지 실험실 결과였다.

[0298] 심각한 TEAE는 9명(8.7%)의 두필루맙 치료 환자 및 6명(5.6%)의 위약 치료 환자에서 보고되었는데, 심각한 TEAE는 임상시험용 의약품과 관련이 없었다. 연구에는 사망자가 없었다. 치료로 인한 항-약물 항체 반응이 각 군에서 5명의 환자에서 관찰되었으나(두필루맙 5.0%; 위약 4.7%), 효능 또는 안전성에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

【표 7】 두필루맙 대 위약 치료 환자에서 제 4 주 및 제 24 주에서의 $FEV_1$ 및 염증성 바이오마커의 변화.

| | PBO (N = 107) | DPL 300 ㎎ q2w (N = 103) |
|---|---|---|
| 기관지확장제 전 $FEV_1$ | | |
| BL, L, 평균 (SD) | 1.63 (0.61) | 1.53 (0.53) |
| 제 4 주에서의 BL 로부터의 변화, LS 평균 (SE) | 0.04 (0.04) | 0.18 (0.04)* |
| 제 24 주에서의 BL 로부터의 변화, LS 평균 (SE) | 0.01 (0.05) | 0.22 (0.05)*** |
| FeNO | | |
| BL, ppb, 평균 (SD) | 39.6 (34.1) | 35.6 (28.3) |
| 제 4 주에서의 BL 로부터의 변화, ppb, 평균 (SD) | -0.7 (25.4) | -14.6 (23.0) |
| 제 24 주에서의 BL 로부터의 변화, ppb, 평균 (SD) | 0.3 (27.9) | -17.3 (27.9) |
| 제 4 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | 8.05 (74.96) | -28.19 (38.99)*** |
| 제 24 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | 11.07 (51.93) | -30.36 (46.00)*** |
| 에오탁신-3 | | |
| BL, PG/ML, 평균 (SD) | 50.62 (40.75) | 47.86 (52.18) |
| 제 4 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | 64.68 (231.22) | -1.46 (176.66)*** |
| 제 24 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | 57.13 (187.87) | 4.90 (181.84)*** |
| 총 IgE | | |
| BL, IU/ML, 평균 (SD) | 426.62 (881.22) | 434.65 (654.54) |
| 제 4 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | -0.02 (86.60) | -19.97 (18.01)*** |
| 제 24 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | 7.98 (92.76) | -56.21 (19.91)*** |
| 페리오스틴- Shino test | | |
| BL, PG/ML, 평균 (SD) | 69.10 (24.96) | 78.88 (34.72) |
| 제 4 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | 3.50 (20.97) | -14.41 (25.79)*** |
| 제 24 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | 8.60 (36.81) | -19.03 (25.35)*** |
| TARC | | |
| BL, PG/ML, 평균 (SD) | 428.03 (663.07) | 369.81 (298.11) |
| 제 4 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | 22.46 (121.05) | -25.03 (54.16)*** |
| 제 24 주에서의 BL 로부터의 평균 변화 백분율 (SD) | 12.63 (65.52) | -22.96 (44.94)*** |

위약 대비 *P < 0.05, **P<0.01, ***P<0.001.
CI, 신뢰 구간, SE, 표준 오차, SD, 표준 편차, 1 초간 강제 호기량, $FEV_1$, 호기 산화질소 분율, FeNO, 흉선 및 활성화 조절 케모카인, TARC.

[0299]

[0300]

[0301] 방법

[0302] *연구 설계 및 관리*

[0303] 이 제3상 다국적, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구는 경구 글루코코르티코이드 의존성 중증 천식 환자에서 두필루맙의 효능 및 안전성을 평가하였다. 환자는 8 내지 10주의 경구 글루코코르티코이드 용량 최적화 기간을 완료한 후, 24주의 치료 기간 동안의 두필루맙 또는 위약으로 1:1 무작위 배정되었다. 이 치료 기간은 4주의 유도 기간(이 기간 동안 최적화된 경구 글루코코르티코이드 용량이 계속됨); 16주의 경구 글루코코르티코이드 감소 기간(제4주 내지 제20주)(이 기간 동안 글루코코르티코이드 용량은 미리 지정된 알고리즘의 프로토콜에 따라 4주마다 하향 적정됨); 4주의 유지 기간(이 기간 동안 환자는 제20주에 설정된 글루코코르티코이드 용량으로 유지됨); 및 12주의 치료 후 평가 기간으로 구성되었다. 치료를 마친 적격 환자는 장기간 개방 표지 확장 연구에 참여할 수 있었다.

[0304] 이 연구는 헬싱키 선언, ICH-GCP(International Conference on Harmonization Good Clinical Practice

guidelines), 및 적용 가능한 규제 요건에 따라 수행되었다. 독립적인 데이터 및 안전성 모니터링 위원회가 환자 안전성 데이터에 대한 맹검 모니터링을 수행하였다. 각 연구 센터의 지역 기관 검토위원회 또는 윤리위원회가 임상시험 실시 및 문서화를 관리하였다. 모든 환자는 임상시험에 참여하기 전에 서면 동의서를 제공하였다.

[0305] *환자*

[0306] 2014년도 세계 천식 기구 지침을 기초로 12개월 이상 내과의가 진단한 천식을 앓는 12세 이상의 환자는 참여할 수 있었다. 환자는 스크리닝 전 4주 동안 이전 6개월 내에 정기적인 전신 글루코코르티코이드(5 내지 35 ㎎/일의 프레드니손 또는 프레드니솔론 또는 등가물)를 받고, 3개월 이상 동안 최대 2종의 조절제(예를 들어, 장기간 작용 β2-효능제 또는 류코트리엔 수용체 길항제)와 병용하여 고용량 흡입 글루코코르티코이드(총 1일 용량이 500 ㎍을 초과하는 플루티카손 프로피오네이트 또는 동등한 효능의 등가물)를 받을 것이 요구되었다. 적격 환자는 정상 예측치의 80% 이하(청소년의 경우 90% 이하)의 기관지확장제 전 1초간 강제 호기량($FEV_1$), 12% 및 200 ㎖ 이상의 17 $FEV_1$ 가역성, 또는 스크리닝 방문 1 전 12개월 이내에 기록된 기도 과민반응을 가지고 있어야 했다. 기준선 혈중 또는 객담 호산구 수 또는 임의의 기타 2형 바이오마커(예를 들어, FeNO 또는 IgE)에 대한 최소한의 요건 없이 환자를 모집하였다. 주요 제외 기준에는 천식 이외의 폐 질환, 방문 1의 4주 이내에 응급 치료 또는 입원을 필요로 하는 천식 악화, 및 현 흡연자 또는 스크리닝 전 6개월 이내에 흡연을 중단하였거나 10 초과의 팩 이어의 흡연 이력이 있는 흡연자가 포함되었다.

[0307] *치료 및 절차*

[0308] 격주마다(q2w) 부가 치료법으로서 피하 두필루맙 300 ㎎(제1일의 600 ㎎ 로딩 용량 후) 또는 대응 위약을 받도록 환자를 (1:1) 무작위 배정하였다. 대화형 음성/웹 반응 기술에 의해 무작위 배정을 수행하였고, 환자를 최적화된 경구 글루코코르티코이드 용량(≤10 ㎎/일 또는 > 10 ㎎/일의 프레드니손/프레드니솔론) 및 국가에 따라 계층화하였다. 다른 경구 글루코코르티코이드를 사용하는 환자는 스크리닝 기간 동안 임상적으로 비슷한 용량의 프레드니손 또는 프레드니솔론으로 전환시켰다.

[0309] 최적화된 경구 글루코코르티코이드 용량은 환자가 5-항목 천식 조절 설문(ACQ-5) 점수에서 0.5 이상의 증가, 중증 악화 또는 경구 글루코코르티코이드 용량 조정을 필요로 하는 임의의 임상적으로 유의한 사례를 경험하지 않고 견딜 수 있는 최저 용량으로 정의되었다. 임상적으로 유의한 사례의 위험 및 이전 용량으로부터의 이월 효과를 최소화하기 위하여, 용량 감소기 동안 경구 글루코코르티코이드 용량은 4주마다 감소되었다. 안전성의 이유를 제외하고는 제20주 이후에는 용량 조정이 허용되지 않았다. 백그라운드 천식 조절제는 안정적인 용량으로 계속되었고, 천식 증상에 필요한 경우 단기간 작용 β2-효능제 사용이 허용되었다.

[0310] *종점*

[0311] 1차 효능 종점은, 천식 조절을 유지하면서, 기준선으로부터 제24주까지의 경구 글루코코르티코이드 용량의 감소 백분율이었다. (임상시험자의 판단을 기초로 한) 임상적으로 유의한 사례가 경구 글루코코르티코이드 용량의 조정을 필요로 하지 않는 경우, 환자는 제20주 내지 제24주에 천식 조절을 유지한 것으로 간주되었다. 악화를 경험한 환자의 경우, 최종 경구 글루코코르티코이드 용량은 악화 시점에 받은 용량보다 한 단계 높은 것으로 간주되었다.

[0312] 천식 조절을 유지하는 환자에서 평가된 주요 2차 효능 종점은 경구 글루코코르티코이드 용량의 기준선으로부터 50% 이상의 감소를 달성한 환자의 비율 및 5 ㎎/일 미만으로 경구 글루코코르티코이드 용량의 감소를 달성한 환자의 비율이었다. 다른 2차 종점에는 경구 글루코코르티코이드 용량의 절대 감소, 최대 가능한 경구 글루코코르티코이드 용량 감소를 달성한 환자의 비율, 및 경구 글루코코르티코이드를 더 이상 필요로 하지 않는 환자의 비율이 포함되었다.

[0313] 추가 효능 종점에는 치료 기간 동안 중증 악화 사례의 연간 비율(입원, 응급실 방문 또는 현재 용량의 적어도 2배의 전신 글루코코르티코이드를 이용한 3일 이상의 치료를 필요로 하는 것으로 정의됨); 제2주, 제4주, 제8주, 제12주, 제16주, 제20주 및 제24주에서의 기관지확장제 전 $FEV_1$의 기준선으로부터의 절대 변화; 및 제24주에서의 ACQ-5 점수의 기준선으로부터의 변화가 포함되었다.

[0314] FeNO(ppb)의 기준선으로부터의 절대 변화의 탐색적 종점은 제2주, 제4주, 제8주, 제12주, 제16주, 제20주 및 제24주에서의 NIOX 기기(Aerocrine AB, Solna, Sweden)를 사용하여 평가하였다.

[0315] *통계학적 분석*

[0316] 치료군당 90명의 무작위 환자는 50%의 공통 표준 편차를 가정하여 1일 글루코코르티코이드 용량18에서 27%의 치료 차이를 검출하기 위해 연구에 94%의 검정력( α = 0.05에서 양측 검정)을 제공할 것으로 추정되었다.

[0317] 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 1차 종점을 분석하였다. 모델은 제24주에서의 경구 글루코코르티코이드 용량의 감소 백분율을 반응 변수로서, 그리고 치료군, 기준선에서의 최적화된 경구 글루코코르티코이드 용량, 지역(풀링된 국가), 및 기준선 호산구 하위군(≥150개 세포/㎕, <150개 세포/㎕)을 공변량으로 사용하였다. 치료 차이를 α = 0.05의 양측 유의 수준에서 검정하였다. 연구를 중단하거나 제24주의 경구 글루코코르티코이드 용량 데이터가 없는 환자(두필루맙군 2명 및 위약군 1 명)의 경우, 1차 결손 데이터 처리 접근법은 다중 대체에 의한 패턴 혼합 모델(MI에 의한 PMM)이었다.

[0318] 주요 2차 및 기타 이분형(binary) 2차 종점은 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 분석하였다. 24주의 치료 기간 동안 중증 악화 사례의 연간 비율을 음의 이항 회귀 모델을 사용하여 분석하였다. 반복 측정을 사용한 혼합 효과 모델 접근법을 사용하여 24주의 치료 기간 동안 다양한 시점에서 기준선으로부터 기관지확장제 전 $FEV_1$ 변화 및 제24주에서의 기준선으로부터 5-항목 천식 조절 설문(ACQ-5) 변화를 분석하였다.

[0319] 제공된 치료와 관계 없이, 할당된 치료에 따라 분석된 모든 무작위 배정된 환자로 정의된 치료 목적(intent-to-treat, ITT) 모집단에 대해 효능 분석을 수행하였다. 1차 및 주요 2차 종점, $FEV_1$, 및 중증 천식 악화 비율도 기준선 혈중 호산구 수준으로 정의된 환자의 하위군(≥ 300개 세포/㎕, < 300개 세포/㎕, ≥ 150개 세포/㎕ 및 < 150개 세포/㎕)에서 분석하였다. 안전성 모집단은, 받은 치료에 따라 분석된, 임상시험 치료의 1 이상의 용량 또는 부분 용량을 받은 모든 환자를 포함하였다.

[0320] 모든 분석은 SAS 소프트웨어 버전 9.4(SAS Institute)를 사용하여 수행하였다.

[0321] 결론

[0322] 이 연구는 부가 치료법으로서의 두필루맙이 경구 글루코코르티코이드 의존성 중증 천식 환자에서 경구 글루코코르티코이드 사용을 현저하게 감소시켰으며, 전체 모집단에서 중증 천식 악화를 59.3% 감소시켰고, $FEV_1$을 0.22 ℓ 개선하였으며, 기준선 혈중 호산구 ≥ 300개 세포/㎕의 "호산구성" 환자에서 악화의 71% 감소 및 $FEV_1$의 0.32 ℓ 개선을 가져왔음을 보여주었다. 두필루맙 치료는 또한 천식 조절을 개선하였고 기도 2형 염증의 마커인 FeNO 수준을 감소시켰다.

[0323] 부가적 두필루맙 300 ㎎ 격주(q2w)는 (위약 대비) 제24주에서의 경구 코르티코스테로이드(OCS) 사용을 현저히 감소시키는 한편(최소 제곱 [LS] 평균 70.1% 대 41.9%, 중앙값 100% 대 50%), 동시에 24주의 치료 기간 동안 중증 천식 악화 비율을 감소시키고(59%) 제24주에서의 1초간 강제 호기량(FEV1)을 개선하였으며(LS 평균 차이 0.22 ℓ), OCS 의존성 중증 천식 환자에서 일반적으로 내약성이 우수하였다.

[0324] 두필루맙은 기준선 혈중 호산구 수(즉, ≥ 300, < 300, ≥ 150 및 < 150개 세포/㎕)와 관계 없이 전체 연구 모집단에서 다수의 천식 결과 측정에 기초하여 긍정적인 효능을 나타내는 최초의 생물제제이다. 실제로, 등록된 환자의 28.6%는 150개 세포/㎕ 미만의 기준선 혈중 호산구를 가졌다. 이 하위군에서, 두필루맙 치료 환자의 75%는 경구 글루코코르티코이드 용량을 50% 감소시켰고, 환자의 62%는 경구 글루코코르티코이드 용량을 5 ㎎/일 미만으로 감소시켰다. 이러한 데이터는, 높은 기준선 혈중 호산구를 갖는 환자에서만 치료 효과를 보여준, 메폴리주맙 및 벤랄리주맙을 포함하는 항-인터류킨-5 단클론 항체를 이용한 이전의 연구와 대조적이다.

[0325] 이 연구에서, 위약 치료 환자 또한 경구 글루코코르티코이드 의존도에서 41.9%의 감소를 보여주었다. 임상 연구 환경에서 약물 요법에 대한 더 나은 준수가 이러한 관찰에 기여했을 수 있다. 그러나 연구가 끝날 무렵, 이러한 위약 치료 환자는 폐 기능($FEV_1$)의 가벼운 악화를 보여주어, 경구 글루코코르티코이드 의존성 중증 천식 환자에서 폐 기능을 개선하는 치료법의 필요성을 더욱 강조하였다. 글루코코르티코이드 사용 중지에도 불구하고, 본 연구에서와 같이 폐 기능을 현저하게 증가시키는 두필루맙의 능력은 그것이 폐 기능의 저하를 초래하는 폐 염증의 주요 원인을 억제하는 것으로 보임을 나타낸다.

[0326] 두필루맙은, 만성 글루코코르티코이드의 사용에도 불구하고 지속성 2형 염증(상승된 FeNO에 의해 결정됨)을 나타내는 연구 모집단에서의 경구 글루코코르티코이드의 유의한 사용 중지 설정에서 FeNO 수준을 감소시켰다.

[0327] 두필루맙은 최소 기준선 혈중 호산구 수를 요구하지 않으면서 더 넓은 모집단에서 74%의 관찰된 평균(100%의 관찰된 중앙값)만큼 경구 글루코코르티코이드 용량을 감소시켰다. 과학적 이론에 구속되고자 함 없이, 이러한 결과는 두필루맙이, 인터류킨-4 수용체-알파 차단을 통한 인터류킨-4 및 인터류킨-13 신호전달 경로를 이중 차단

하여, 호산구를 단독으로 표적화하기 보다는 2형 염증을 더 광범위하게 억제함을 나타낸다. 인터류킨-4가 사이토카인 생성 및 IgE 합성을 유도하는 T-헬퍼 2 세포의 분화 및 증식의 중심인 반면, 인터류킨-13은 술잔 세포 과다형성, 점액 생성, 평활근 수축, 및 기도 과민반응과 같은 질병의 병리학적 특징에서 중추적인 역할을 한다.

[0328] 글루코코르티코이드 의존성 중증 천식 환자에서, 두필루맙은 일반적으로 내약성이 우수하며, 천식 및 기타 적응증, 예컨대, 호산구 식도염, 비 폴립증, 및 아토피 피부염에서의 이전의 연구와 일치하는 안전성 프로파일을 갖는다. 두필루맙 치료 환자는 위약과 비교하여 혈중 호산구 수의 기준선으로부터의 더 큰 평균 일시적 증가를 보여주었고, 호산구 수 > 3,000개 세포/㎕인 환자의 증가된 비율(12.6 %)을 보여주었다. 혈중 호산구가 일시적으로 상승한 환자는 수반되는 임상 AE 또는 결과가 없었다. 혈중 호산구 수의 증가는 두필루맙이 호산구 생존, 활성화 및 조직으로의 동원에서 인터류킨-4 및 인터류킨-13의 기능을 차단하지만, 골수로부터 회귀하지 못하여 순환 호산구 수의 일시적 증가를 초래한다는 가설과 일치한다. 글루코코르티코이드는 순환 호산구를 억제하기 때문에, 두필루맙군에서 경구 글루코코르티코이드의 더 큰 감소는 또한 호산구 상승에 기여할 수 있다. 두필루맙 아토피 피부염 연구와는 달리, 치료 관련 결막염 AE는 두필루맙군과 위약군 간에 관찰되지 않았다.

[0329] 결론적으로, 두필루맙으로의 부가 치료법은 경구 글루코코르티코이드의 필요성을 현저히 감소시키면서, 동시에 기준선 혈중 호산구 수와 관계 없이 글루코코르티코이드 의존성 중증 천식 환자에서 중증 악화를 감소시키고 폐기능($FEV_1$)을 개선하였으며, 일반적으로 내약성이 우수하였다.

[0330] **실시예 2. QUEST 제3상 시험 연구(NCT02414854)**

[0331] 방법

[0332] ICS 및 1 또는 2종의 조절제로 조절되지 않는, 중등도 내지 중증 천식을 앓는 12세 이상의 천식 환자를 이중 맹검, 위약 대조 제3상 연구(NCT02414854)에서 52주 동안 2주마다(q2w) 부가적 피하 두필루맙 200 또는 300 ㎎, 또는 대응 위약으로 2:1로 무작위 배정하였다. 1차 종점은 전체 연구 모집단에서의 중증 천식 악화의 연간 비율 및 기관지확장제 전 1초간 강제 호기량($FEV_1$)의 기준선으로부터 제12주까지의 절대 변화였다. 2차 종점은 300개 호산구/㎕ 이상의 환자에서의 악화 및 $FEV_1$을 포함하였다. 천식 조절 및 두필루맙 안전성 또한 평가하였다. 공동 1차 종점은 52주에 걸친 연간 중증 악화 비율 및 $FEV_1$(ℓ)의 기준선으로부터 제12주까지의 변화였다.

[0333] 연구의 구체적인 내용은 아래에 설명하였다. 이 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 평행군 시험은 조절되지 않은 중등도 내지 중증 천식 환자에서 두필루맙의 효능을 평가하였다. 환자는 4 ± 1주의 스크리닝 기간을 완료한 후, 두필루맙 및 대응 위약으로의 무작위 배정, 52주의 무작위 배정된 치료 기간 및 12주의 치료 후 추적 기간을 완료하였다(**도 7 참조**).

[0334] 환자

[0335] 2014년도 세계 천식 기구 지침을 기초로 12개월 이상 내과의가 진단한 지속성 천식을 앓는 12세 이상의 환자는 참여할 수 있었으며, 다음의 주요 기준을 충족한다: 중간 내지 고용량 흡입 글루코코르티코이드(총 1일 용량이 500 ㎍을 초과하는 플루티카손 프로피오네이트 또는 동등한 효능의 등가물) + 최대 2종의 추가 조절제(예를 들어, 장기간 작용 $\beta_2$ 효능제 또는 류코트리엔 수용체 길항제)를 이용한 현재 치료; 정상 예측치의 80% 이하(12세 내지 17세의 경우 90% 이하)의 기관지확장제(BD) 전 1초간 강제 호기량($FEV_1$); 12% 및 200 ㎖ 이상의 $FEV_1$ 가역성; 1.5 이상의 5-항목 천식 조절 설문(ACQ-5) 점수; 입원, 응급 진료, 또는 3일 이상의 전신 글루코코르티코이드로의 치료를 필요로 하는 이전 해의 천식의 악화. 기준선 혈중 호산구 수 또는 2형 바이오마커와 관계 없이 환자를 모집하였다. (**도 8** 참조)

[0336] 치료 및 절차

[0337] 2주마다(q2w) 피하 두필루맙 200 ㎎(로딩 용량 400 ㎎) 또는 300 ㎎(로딩 용량 600 ㎎) 또는 각각의 활성 용량에 대한 대응 부피의 위약(사전 충전된 주사기에 공급됨, 200 ㎎의 두필루맙의 경우 1.14 ㎖, 300 ㎎의 두필루맙의 경우 2.0 ㎖)을 이용한 52주의 부가 치료법을 받도록 환자를 무작위 배정하였다(2:2:1:1). 대화형 음성/웹 반응 기술에 의해 무작위 배정을 수행하였고, 스크리닝 시 연령(18세 미만, 18세 이상), 말초 혈액 호산구 수(< 300개 세포/㎕, ≥ 300개 세포/㎕), 흡입 글루코코르티코이드 용량 수준(중간/고용량), 및 국가로 계층화하였다. 백그라운드 천식 조절제를 연구 전반에 걸쳐 안정적인 용량으로 지속하였고, 환자가 전자 다이어리에 매일 기록하였다. 흡입 글루코코르티코이드, 장기간 작용 $\beta_2$ 효능제, 장기간 작용 무스카린 길항제, 항-류코트리엔, 및 메틸잔틴의 사용이 허용되었다. 연구 전반에 걸쳐, 환자는 증상 완화에 필요한 경우 단기간 작용

$\beta_2$-아드레날린 수용체 효능제를 사용하는 것이 허용되었다. 2형 바이오마커를 측정하였다; 바이오마커는 혈중 호산구, FeNO, 혈청 IgE, 페리오스틴, TARC, 및 혈장 에오탁신-3을 포함하였다.

[0338] 종점

[0339] 1차 효능 종점은 전체 연구 모집단에서의 52주의 치료 기간 동안의 중증 악화 사례의 연간 비율 및 제12주에서의 BD 전 $FEV_1$의 기준선으로부터의 절대 변화였다. 이들 종점은 또한 혈중 호산구 수가 300개 호산구/$\mu\ell$ 이상인 자들에 대한 2차 연구 종점으로 포함되었다. 추가 2차 연구 종점은 표 8에 요약되어 있다. 중증 천식 악화는 3일 이상 전신 글루코코르티코이드로의 치료 또는 입원 또는 전신 글루코코르티코이드를 필요로 하는 응급실 방문을 필요로 하는 천식의 악화로 정의되었다. 안전성 및 내약성은 치료로 인한 유해 사례(TEAE) 및 심각한 TEAE의 발생률에 따라 보고하였다.

**【표 8】** 계층적 시험 절차에 따른 연구 결과 척도 요약.

| 결과 척도 | 타임 프레임 |
|---|---|
| ***일차 효능 종점*** | |
| 중증 천식 악화의 연간 비율 | 52 주 |
| 기관지확장제 전 $FEV_1$의 기준선으로부터의 절대 변화 | 제 12 주 |
| ***이차 효능 종점*** | |
| 기관지확장제 전 $FEV_1$의 기준선으로부터의 변화 백분율 | 제 12 주 |
| 150 개 호산구/μl 이상의 환자에서 중증 천식 악화의 연간 비율 | 52 주 |
| 150 개 호산구/μl 이상의 환자에서 기관지확장제 전 $FEV_1$의 기준선으로부터의 절대 변화 | 제 12 주 |
| 300 개 호산구/μl 이상의 환자에서 중증 천식 악화의 연간 비율 | 52 주 |
| 300 개 호산구/μl 이상의 환자에서 기관지확장제 전 $FEV_1$의 기준선으로부터의 절대 변화 | 제 12 주 |
| 300 개 호산구/μl 미만의 환자에서 중증 천식 악화의 연간 비율 | 52 주 |
| 고용량 흡입 글루코코르티코이드 환자에서 중증 천식 악화의 연간 비율 | 52 주 |
| 고용량 흡입 글루코코르티코이드/장기간 작용 $\beta_2$ 효능제 환자에서 기관지확장제 전 $FEV_1$의 기준선으로부터의 절대 변화 | 제 12 주 |
| AQLQ [S] 전체 점수의 기준선으로부터의 변화 | 제 24 주 |
| 300 개 호산구/μl 이상의 환자에서 AQLQ [S] 전체 점수의 기준선으로부터의 변화 | 제 24 주 |
| ACQ-5 점수의 기준선으로부터의 변화 | 제 24 주 |
| 입원 또는 응급실 방문을 초래하는 중증 천식 악화의 연간 비율 | 52 주 |
| 300 개 호산구/μl 미만의 환자에서 기관지확장제 전 $FEV_1$의 기준선으로부터의 절대 변화 | 제 12 주 |

ACQ-5 는 천식 조절 설문 5-항목 버전, AQLQ (S)는 천식 삶의 질 설문(표준화 버전)을 나타낸다.

[0340]

[0341] 통계학적 분석

[0342] 약 1638명의 환자의 샘플 크기는 중증 악화의 연간 비율에서 55%의 상대 위험 감소(즉, 위약군 및 두필루맙군에 대해 각각 0.6 및 0.27의 연간 비율)를 검출하기 위해 연구에 99%의 검정력( $\alpha$ = 0.05에서 양측 검정)을 제공할 것으로 추정되었다. 이 샘플 크기는 또한 기준선으로부터 제12주까지의 BD 전 $FEV_1$ 변화에서 0.15 L의 치료 차이를 검출하기 위해 98%의 검정력을 제공할 것으로 예상되었다. 치료 여부와 관계 없이, 할당된 치료별 모든 무작위 배정된 환자로 정의된 치료 목적(ITT) 모집단에 대해 효능 분석을 수행하였다. 4개 치료군, 연령, 지역, 기준선 호산구 계층, 기준선 흡입 글루코코르티코이드 용량 수준, 및 1년 전 악화를 공변량으로 포함하는 음의

이항 회귀 모델을 사용하여 중증 악화의 연간 비율을 분석하였다. 치료, 연령, 기준선 호산구 계층, 기준선 흡입 글루코코르티코이드 용량 수준, 방문, 방문에 의한 치료 상호 작용(treatment-by-visit interaction), 기준선 값, 및 방문에 의한 기준선 상호 작용(baseline-by-visit interaction)을 공변량으로 포함하는, 반복 측정을 사용한 혼합 효과 모델(MMRM)을 이용하여 $FEV_1$과 같은 연속적인 종점의 기준선으로부터의 변화 및 환자가 보고한 결과를 분석하였다. 성별 및 기준선 높이는 폐활량 측정 파라미터에 대한 모델에서만 공변량으로서 포함되었다.

[0343] 결과

[0344] ITT 모집단의 기준선 인구 통계 및 임상 특성을 표 4에 제시하였으며, 일반적으로 4개의 치료군 전반에 걸쳐 비슷하였다(**표 10**). 1,902명의 환자에서, 위약과 비교하여 두필루맙 200/300 ㎎ q2w는 52주의 치료 기간 동안 연간 중증 악화 비율을 48%/46% 감소시켰다(둘 다 $P < 0.0001$)(**도 9a**). 전체 모집단에서 제12주에 개선된 $FEV_1$이 관찰되었다(위약 대비 LS 평균 차이 0.14 ℓ/0.13 ℓ; 둘 다 $P < 0.0001$).

[0345] 기준선 혈중 호산구 수에 의한 사전 지정 하위군 분석은 두필루맙 200 및 300 ㎎으로 300개 호산구/㎕ 이상의 환자(위약 대비 각각 65.8% 및 67.4%의 감소) 및 150개 호산구/㎕ 이상의 환자(위약 대비 55.8% 및 59.8%의 감소)에서 대응 부피의 위약과 비교하여 악화 비율이 유의미하게 감소됨을 보여주었다(P<0.001). 300개 호산구/㎕ 미만의 환자에서는 악화 및 $FEV_1$ 결과에서 일관된 경향이 있었으나 유의성은 없었다. 기준선 FeNO 수준에 의한 사전 지정 하위군 분석은 유사한 효과를 보여주었다(P < 0.001). (**도 9b** 및 **표 9 참조**)

**【표 9】** 1 차 효능 및 2 차 종점의 요약.

| | 전체 모집단에 대한 무작위 배정된 치료군 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 위약 (N = 317) | 두필루맙 200 ㎎ q2w (N = 631) | 위약 (N = 321) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 633) |
| 조정된 중증 천식 악화의 연간 비율 | | | | |
| 추정치 (95% CI) | 0.871 (0.724 내지 1.048) | 0.456 (0.389 내지 0.534) | 0.970 (0.810 내지 1.160) | 0.524 (0.450 내지 0.611) |
| 대응 위약 대비 상대 위험†(95% CI) | — | 0.523 (0.413 내지 0.662) | — | 0.540 (0.430 내지 0.680) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | <0.001 | | <0.001 |
| 평균 기준선 (SD) 기관지확장제 전 $FEV_1$ — L | 1.76 (0.61) | 1.78 (0.62) | 1.75 (0.57) | 1.78 (0.60) |
| 제 12 주에서의 $FEV_1$의 기준선으로부터의 변화 | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 — L | 0.18 (0.02) | 0.32 (0.02) | 0.21 (0.02) | 0.34 (0.02) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | — | 0.14 (0.08 내지 0.19) | — | 0.13 (0.08 내지 0.18) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | <0.001 |
| 제 12 주에서의 $FEV_1$의 기준선으로부터의 변화 백분율 | | | | |

[0346]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LS 평균 (SE) | 12.11 (1.56) | 21.34 (1.13) | 13.67 (1.56) | 23.08 (1.13) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | — | 9.23 (5.54 내지 12.92) | — | 9.41 (5.74 내지 13.07) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | <0.001 |
| 300 개 호산구/μl 이상의 환자에서 조정된 중증 천식 악화의 연간 비율 | **N = 148** | **N = 264** | **N = 142** | **N = 277** |
| 추정치 (95% CI) | 1.081 (0.846 내지 1.382) | 0.370 (0.289 내지 0.475) | 1.236 (0.972 내지 1.571) | 0.403 (0.317 내지 0.512) |
| 대응 위약 대비 상대 위험†(95% CI) | — | 0.342 (0.244 내지 0.480) | — | 0.326 (0.234 내지 0.454) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | <0.001 | | <0.001 |
| 제 12 주에서의 300 개 호산구/μl 이상의 환자에서 $FEV_1$의 기준선으로부터의 변화 | **N = 144** | **N = 256** | **N = 139** | **N = 266** |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.21 (0.03) | 0.43 (0.03) | 0.22 (0.03) | 0.47 (0.02) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | — | 0.21 (0.13 내지 0.29) | — | 0.24 (0.16 내지 0.32) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | <0.001 |
| 150 개 호산구/μl 이상의 환자에서 조정된 중증 천식 악화의 연간 비율 | **N = 232** | **N = 437** | **N = 237** | **N = 452** |
| 추정치 (95% CI) | 1.007 (0.814 내지 1.245) | 0.445 (0.368 내지 0.538) | 1.081 (0.879 내지 1.329) | 0.434 (0.359 내지 0.525) |
| 대응 위약 대비 상대 위험† | — | 0.442 (0.337 내지 0.581) | — | 0.402 (0.307 내지 0.526) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | <0.001 | | <0.001 |
| 제 12 주에서의 150 개 호산구/μl 이상의 환자에서 $FEV_1$의 기준선으로부터의 변화 | **N = 224** | **N = 425** | **N = 229** | **N = 434** |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.18 (0.03) | 0.36 (0.02) | 0.22 (0.03) | 0.37 (0.02) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | | 0.17 (0.11 내지 0.23) | | 0.15 (0.09 내지 0.21) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | <0.001 |

[0347]

[0348]

[0349] 전체 연구 모집단에서, 두필루맙 200 및 300 ㎎ q2w는 각각 제12주에서의 BD 전 $FEV_1$을 0.32 ℓ 및 0.34 ℓ만큼 개선하였다(대응 위약 대비 0.14 및 0.13 ℓ의 차이, P < 0.001) (**도 10a**). 300개 호산구/㎕ 이상의 환자에서, FEV 개선은 더 컸는데, 두필루맙은 제12주에 $FEV_1$을 각각 0.43 ℓ 및 0.47 ℓ만큼 개선하였다(대응 위약 대비 0.21 내지 0.24 ℓ 차이, P < 0.001). (**도 10b** 참조.) $FEV_1$의 개선은 신속하였고(두 요법 모두에 대해 제2주에서의 첫 번째 평가에 의해 명백한 위약과 비교하여 유의미한 차이가 있음), 52주의 치료 기간 내내 지속되었다

(제52주에서의 두 요법 모두에 대해 P < 0.001). 또한, 제8주와 제52주 사이의 기관지확장제 후 $FEV_1$ 기울기 분석은 위약에서 0.04 ℓ/년의 폐 기능 상실을 보여주었으나, 두필루맙 용량은 어느 것도 상실이 없었다(P<0.05).

[0350] 두 용량 요법 모두에서 제12주에서의 $FEV_1$ 개선(P < 0.05)은 더 높은 기준선 FeNO 수준의 환자의 하위군에서 더 컸다(FeNO ≥25 내지 50의 경우 0.19 및 0.12 ℓ; FeNO ≥ 50 ppb의 경우 0.30 및 0.39 ℓ). (**도 10c** 및 **표 8** 참조.)

[0351] 또한, 두필루맙 200 및 300 ㎎은 위약과 비교하여 기관지확장제 전 $FEV_1$의 기준선으로부터 제12주까지의 변화 백분율을 유의하게 개선하였다: 각각 21.34% 대 12.11% 및 23.08% 대 13.67%(P <0.001). 합한 두필루맙 치료 환자를 합한 위약 치료 환자와 비교 시 52주의 치료 기간 동안 입원 또는 응급실 방문을 초래하는 중증 악화 사례의 비율은 0.035 대 0.065(P = 0.004)였다. 이는 46.8%의 위약 대비 두필루맙의 상대 위험 감소를 가져왔다. (**표 9** 참조.)

[0352] 두필루맙은 제2주만큼 조기에 ACQ-5를 유의하게 개선하였고, 치료 과정에 걸쳐 효과가 지속되었다(P < 0.01). 마찬가지로, 천식 삶의 질 설문, 표준화된 버전 점수, AM 및 PM 천식 증상 점수 및 AM 및 PM 최대 호기 유량이 제24주 및 제52주에 개선되었다. (**표 9** 참조.)

[0353] 두필루맙으로 치료한 환자는 FeNO, 총 IgE, 페리오스틴, 에오탁신-3 및 TARC에서 위약 대비 치료 과정에 걸쳐 기준선으로부터 더 큰 감소를 보여주었다(표 13). 혈중 호산구 수의 일시적 상승은 제52주까지 기준선 수준에 가깝게 감소된 두 치료군에서 관찰되었다.

[0354] 2형 염증의 증거가 있는 환자에 대한 두필루맙의 효과를 더 잘 이해하기 위해, 바이오마커 효능 관계를 평가하기 위한 분석을 수행하였다. 악화 및 $FEV_1$과 관련하여 치료에 의한 바이오마커 상호 작용(biomarker-by treatment interaction)에 대해 각각의 바이오마커를 비 벌칙화 스플라인 모델에서 검정하였다. 이러한 분석에서, 악화가 결과 척도일 때, 호산구와 FeNO에 대한 상호 작용은 유의한 것으로 나타났으며(P < 0.05), 호산구, FeNO, 페리오스틴, ECP, IgE 및 에오탁신-3은 제12주에서의 $FEV_1$에 대해 유의했다(표 11). 악화에 대한 두필루맙 효과는 기준선에서의 중앙값(167 IU/㎖) 초과 및 미만의 IgE 수준에 대해 유사하였고, 중앙값 초과의 IgE 수준에 대한 $FEV_1$ 개선에 대해서는 더 컸다.

[0355] 기준선 혈중 호산구 ≥ 150개 세포/㎕ 및 FeNO ≥ 25 ppb(2형-높음)의 두필루맙 치료 환자는 중증 악화 비율 감소 및 $FEV_1$ 개선 둘 다에 대해 위약 대비 더 큰 치료 이익을 경험하였다. (**도 11a** 및 **도 11b** 참조.) 기준선 호산구 < 150개 세포/㎕ 및 FeNO < 25 ppb(2형-낮음) 환자에서는 치료 효과가 관찰되지 않았다. 그러나 기준선 혈중 호산구 < 150개 세포/㎕ 및 FeNO ≥ 25 ppb 또는 ≥ 150개 세포/㎕ 및 < FeNO 25 ppb를 나타내는 두필루맙 치료 환자는 중증 악화 비율에서 수치 감소를 경험하였다.

[0356] 위약 대비 두필루맙 치료군에서 가장 빈번한 유해 사례는 주사 부위 반응이었다(각각 15%/18% 대 5%/10%). 아토피 피부염에서의 두필루맙 연구와는 달리, 결막염 비율은 두필루맙과 위약 간에 유사하였다.

【표 10】 기준선 인구 통계 및 임상 특성(ITT 모집단).

[0357]

| | 위약 | 두필루맙 200 ㎎ q2w | 위약 | 두필루맙 300 ㎎ q2w | 전체 모집단 |
|---|---|---|---|---|---|
| | N = 317 | N = 631 | N = 321 | N = 633 | N = 1902 |
| 평균 (SD) 연령 — 세 | 48.2 (15.6) | 47.9 (15.3) | 48.2 (14.7) | 47.7 (15.6) | 47.9 (15.3) |
| 18 세 미만 — 환자 수 (%) | 21 (6.6) | 34 (5.4) | 18 (5.6) | 34 (5.4) | 107 (5.6) |
| 여성 — 환자 수 (%) | 198 (62.5) | 387 (61.3) | 218 (67.9) | 394 (62.2) | 1197 (62.9) |
| 평균 (SD) BMI — $kg/m^2$ | 29.76 (7.25) | 29.05 (6.52) | 29.21 (6.95) | 29.07 (6.68) | 29.20 (6.77) |
| 평균 (SD) 기관지확장제 전 $FEV_1$ — L | 1.76 (0.61) | 1.78 (0.62) | 1.75 (0.57) | 1.78 (0.60) | 1.78 (0.60) |
| 평균 (SD) 기관지확장제 전 $FEV_1$ — 예측% | 58.43 (13.22) | 58.38 (13.52) | 58.35 (13.87) | 58.51 (13.52) | 58.43 (13.52) |
| 평균 (SD) $FEV_1$ 가역성 — % | 25.06 (18.76) | 27.39 (22.79) | 26.45 (17.65) | 25.73 (23.79) | 26.29 (21.73) |
| 지난해 평균 (SD) 악화 — 횟수 | 2.07 (1.58) | 2.07 (2.66) | 2.31 (2.07) | 2.02 (1.86) | 2.09 (2.15) |
| 고용량 흡입 글루코코르티코이드/LABA 사용 — 환자 수 (%) | 172 (54.3) | 317 (50.2) | 167 (52.0) | 323 (51.0) | 979 (51.5) |

[0358]

| | 위약 | 두필루맙 200 ㎎ q2w | 위약 | 두필루맙 300 ㎎ q2w | 전체 모집단 |
|---|---|---|---|---|---|
| | N = 317 | N = 631 | N = 321 | N = 633 | N = 1902 |
| 평균 (SD) ACQ-5† 점수 | 2.71 (0.73) | 2.76 (0.80) | 2.77 (0.77) | 2.77 (0.76) | 2.76 (0.77) |
| 평균 (SD) AQLQ‡ 전체 점수 | 4.26 (1.02) | 4.31 (1.08) | 4.30 (1.03) | 4.28 (1.05) | 4.29 (1.05) |
| 평균 (SD) AM 천식 증상 점수§ | 1.16 (0.81) | 1.14 (0.85) | 1.12 (0.84) | 1.12 (0.87) | 1.14 (0.85) |
| 평균 (SD) PM 천식 증상 점수§ | 1.27 (0.82) | 1.26 (0.85) | 1.23 (0.82) | 1.27 (0.84) | 1.26 (0.84) |
| 진행 중인 아토피/알레르기 병태 — 환자 수 (%) | 266 (83.9) | 509 (80.7) | 266 (82.9) | 524 (82.8) | 1565 (82.3) |
| 아토피 피부염 | 35 (11.0) | 61 (9.7) | 38 (11.8) | 62 (9.8) | 196 (10.3) |
| 알레르기 비염 | 221 (69.7) | 421 (66.7) | 225 (70.1) | 438 (69.2) | 1305 (68.6) |
| 코 폴립증 및/또는 만성 비부비동염 | 63 (19.9) | 126 (20.0) | 70 (21.8) | 123 (19.4) | 382 (20.1) |
| 전 흡연자 — 환자 수 (%) | 59 (18.6) | 126 (20.0) | 67 (20.9) | 116 (18.3) | 368 (19.3) |
| 평균 (SD) 팩 이어(pack-year) — 수 | 3.96 (2.81) | 3.89 (2.69) | 4.07 (3.12) | 4.15 (3.04) | 4.02 (2.89) |

[0359]

| | 위약 | 두필루맙 200 ㎎ q2w | 위약 | 두필루맙 300 ㎎ q2w | 전체 모집단 |
|---|---|---|---|---|---|
| | N = 317 | N = 631 | N = 321 | N = 633 | N = 1902 |
| 바이오마커 수준 | | | | | |

[0360]

| | 위약 | 두필루맙 200 ㎎ q2w | 위약 | 두필루맙 300 ㎎ q2w | 전체 모집단 |
|---|---|---|---|---|---|
| | N = 317 | N = 631 | N = 321 | N = 633 | N = 1902 |
| 평균 (SD) 혈중 호산구 수 — 개 세포/μl | 370 (338) | 349 (345) | 391 (419) | 351 (369) | 360 (366) |
| 중앙값 (최소값 – 최대값) 혈중 호산구 수 — 개 세포/μl | 270 (0 – 2200) | 250 (0 – 3610) | 265 (0 – 3580) | 250 (0 – 4330) | 255 (0 – 4330) |
| 평균 (SD) FeNO — ppb | 34.47 (28.54) | 34.45 (34.91) | 38.39 (38.00) | 34.01 (29.74) | 34.97 (32.85) |
| 중앙값 (최소값 – 최대값) FeNO — ppb | 26.00 (3.0 – 197.0) | 23.00 (3.0 – 387.0) | 27.00 (5.0 – 351.0) | 24.00 (4.0 – 202.0) | 25.00 (3.0 – 387.0) |
| 평균 (SD) 총 IgE — IU/ml | 393.90 (624.70) | 460.96 (817.75) | 448.47 (796.66) | 415.08 (701.40) | 432.40 (746.66) |
| 중앙값 (최소값 – 최대값) 총 IgE — IU/ml | 174.50 (1.0 – 5000.0) | 154.00 (1.0 – 5000.0) | 178.50 (3.0 – 5000.0) | 174.00 (1.0 – 5000.0) | 167.00 (1.0 – 5000.0) |
| 평균 (SD) TARC — pg/ml | 377.88 (288.22) | 394.12 (457.89) | 398.00 (344.16) | 364.35 (295.58) | 382.22 (364.25) |
| 중앙값 (최소값 – 최대값) TARC — pg/ml | 296.00 (33.1 내지 1970.0) | 314.50 (15.6 내지 8600.0) | 300.00 (34.0 내지 3210.0) | 295.00 (15.6 내지 3170.0) | 302.00 (15.6 내지 8600.0) |
| 평균 (SD) 페리오스틴 — ng/ml | 79.62 (36.58) | 79.88 (39.18) | 80.94 (40.73) | 78.49 (37.90) | 79.55 (38.58) |
| 중앙값 (최소값 – 최대값) 페리오스틴 — ng/ml | 71.70 (27.8 내지 244.9) | 70.60 (20.5 내지 368.2) | 71.00 (25.1 내지 312.8) | 69.70 (19.2 내지 298.5) | 70.60 (19.2 내지 368.2) |
| 평균 (SD) 에오탁신-3 — pg/ml | 52.11 (86.35) | 78.30 (340.04) | 50.89 (57.85) | 69.53 (481.53) | 66.36 (342.53) |
| 중앙값 (최소값 – 최대값) 에오탁신-3 — pg/ml | 36.50 (2.0 내지 1180.0) | 39.15 (2.0 내지 6430.0) | 37.45 (2.0 내지 723.0) | 38.30 (2.0 내지 12000.0) | 38.20 (2.0 내지 12000.0) |

ACQ-5 는 5-항목 천식 조절 설문, AQLQ (S)는 천식 삶의 질 설문(표준화된 버전), BMI 는 체질량 지수, FeNO 는 호기 산화질소 분율, $FEV_1$은 1 초간 강제 호기량, LABA 는 장기간 작용 $\beta_2$-효능제, '최소값 내지 최대값(min to max)'은 최소값 내지 최대값, ppb 는 십억분율, q2w 는 격주마다, q4w 는 4 주마다, SD 는 표준 편차, TARC 는 흉선 및 활성화 조절 케모카인을 나타낸다.

† ACQ-5 는 자발적으로 또는 치료의 결과로서 발생하는 천식 조절의 적절성 및 천식 조절의 변화에 대해 환자가 보고한 척도이다. 점수가 높을수록 조절이 덜 됨을 나타낸다. 0 에서 6 범위의 전체 점수가 계산된다.

[0361]

‡ AQLQ (S)는 삶의 질에 미치는 천식의 영향에 대해 환자가 보고한 척도이다. 점수가 높을수록 삶의 질이 우수함을 나타낸다. 1 에서 7 범위의 전체 점수가 계산된다.

§ 천식 증상 점수는 천식 증상과 이들이 활동(PM) 및 수면(AM)에 미치는 영향에 대해 각성 시와 오후에 측정한, 환자가 보고한 척도이다. 점수가 높을수록 방해가 더 큼을 나타낸다. 증상은 0 에서 4 까지의 범위로 점수가 매겨진다.

[0362]

‡ AQLQ (S)는 삶의 질에 미치는 천식의 영향에 대해 환자가 보고한 척도이다. 점수가 높을수록 삶의 질이 우수함을 나타낸다. 1 에서 7 범위의 전체 점수가 계산된다.
§ 천식 증상 점수는 천식 증상과 이들이 활동(PM) 및 수면(AM)에 미치는 영향에 대해 각성 시와 오후에 측정한, 환자가 보고한 척도이다. 점수가 높을수록 방해가 더 큼을 나타낸다. 증상은 0 에서 4 까지의 범위로 점수가 매겨진다.

【표 11】 기준선 혈중 호산구 수 및 FeNO 수준에 의한 1 차 종점의 하위군 분석.

| 하위군/종점 | 무작위 배정된 치료군 - ITT 모집단 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 위약 (N = 317) | 두필루맙 200 ㎎ q2w (N = 631) | 위약 (N = 321) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 633) |
| **기준선 EOS ≥ 300 개 세포/μl** | | | | |
| 제 52 주에서의 중증 악화의 연간 비율 | **N = 148** | **N = 264** | **N = 142** | **N = 277** |
| 추정치 (95% CI) | 1.081 (0.846 내지 1.382) | 0.370 (0.289 내지 0.475) | 1.236 (0.972 내지 1.571) | 0.403 (0.317 내지 0.512) |
| 대응 위약 대비 상대 위험† | — | 0.342 (0.244 내지 0.480) | — | 0.326 (0.234 내지 0.454) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | <0.001 | | <0.001 |
| 제 12 주에서의 $FEV_1$(l)의 기준선으로부터의 변화 | **N = 144** | **N = 256** | **N = 139** | **N = 266** |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.21 (0.03) | 0.43 (0.03) | 0.22 (0.03) | 0.47 (0.02) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | — | 0.21 (0.13 내지 0.29) | — | 0.24 (0.16 내지 0.32) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | <0.001 |
| **기준선 EOS ≥ 150 개 세포/μl** | | | | |
| 제 52 주에서의 중증 악화의 연간 비율 | **N = 232** | **N = 437** | **N = 237** | **N = 452** |
| 추정치 (95% CI) | 1.007 (0.814 내지 1.245) | 0.445 (0.368 내지 0.538) | 1.081 (0.879 내지 1.329) | 0.434 (0.359 내지 0.525) |
| 대응 위약 대비 상대 위험† | — | 0.442 (0.337 내지 0.581) | — | 0.402 (0.307 내지 0.526) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | <0.001 | | <0.001 |
| 제 12 주에서의 $FEV_1$(l)의 기준선으로부터의 변화 | **N = 224** | **N = 425** | **N = 229** | **N = 434** |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.18 (0.03) | 0.36 (0.02) | 0.22 (0.03) | 0.37 (0.02) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | | 0.17 (0.11 내지 0.23) | | 0.15 (0.09 내지 0.21) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | <0.001 |
| **기준선 EOS < 300 개 세포/μl** | | | | |
| 제 52 주에서의 중증 악화의 연간 비율† | **N = 169** | **N = 366** | **N = 178** | **N = 356** |
| 추정치 (95% CI) | 0.675 (0.515 내지 0.884) | 0.512 (0.418 내지 0.628) | 0.732 (0.562 내지 0.954) | 0.610 (0.502 내지 0.742) |
| 대응 위약 대비 상대 위험† | — | 0.759 (0.548 내지 1.052) | — | 0.834 (0.608 내지 1.144) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | 0.10 | | 0.26 |
| 제 12 주에서의 $FEV_1$(l)의 기준선으로부터의 변화‡ | **N = 163** | **N = 354** | **N = 173** | **N = 344** |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.15 (0.03) | 0.23 (0.02) | 0.18 (0.03) | 0.22 (0.02) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | — | 0.08 (0.01 내지 0.15) | — | 0.04 (-0.03 내지 0.11) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | 0.02 | | 0.25 |
| **기준선 EOS < 150 개 세포/μl** | | | | |

[0363]

[0364]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 제 52 주에서의 중증 악화의 연간 비율† | **N = 85** | **N = 193** | **N = 83** | **N = 181** |
| 추정치 (95% CI) | 0.511 (0.346 내지 0.755) | 0.472 (0.358 내지 0.623) | 0.642 (0.445 내지 0.927) | 0.737 (0.575 내지 0.946) |
| 대응 위약 대비 상대 위험† | — | 0.925 (0.580 내지 1.474) | — | 1.149 (0.747 내지 1.767) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | 0.74 | | 0.53 |
| 제 12 주에서의 $FEV_1$(l)의 기준선으로부터의 변화‡ | **N = 83** | **N = 185** | **N = 83** | **N = 176** |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.13 (0.04) | 0.19 (0.03) | 0.11 (0.04) | 0.20 (0.03) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | — | 0.06 (-0.04 내지 0.15) | — | 0.09 (-0.01 내지 0.18) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | 0.26 | | 0.08 |
| **기준선 FeNO ≥50 ppb** | | | | |
| 제 52 주에서의 중증 악화의 연간 비율 | **N = 71** | **N = 119** | **N = 75** | **N = 124** |
| 추정치 (95% CI) | 1.057 (0.722 내지 1.547) | 0.326 (0.221 내지 0.480) | 1.274 (0.901 내지 1.801) | 0.388 (0.270 내지 0.558) |
| 대응 위약 대비 상대 위험† | — | 0.308 (0.183 내지 0.519) | — | 0.305 (0.188 내지 0.494) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | <0.001 | | <0.001 |
| 제 12 주에서의 $FEV_1$(l)의 기준선으로부터의 변화 | **N = 69** | **N = 114** | **N = 73** | **N = 113** |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.23 (0.05) | 0.53 (0.04) | 0.19 (0.05) | 0.59 (0.04) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | — | 0.30 (0.17 내지 0.44) | — | 0.39 (0.26 내지 0.52) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | <0.001 |

[0365]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **기준선 FeNO ≥ 25 내지 50 ppb** | | | | |
| 제 52 주에서의 중증 악화의 연간 비율 | **N = 91** | **N = 180** | **N = 97** | **N = 186** |
| 추정치 (95% CI) | 0.925 (0.648 내지 1.322) | 0.358 (0.258 내지 0.495) | 1.045 (0.739 내지 1.478) | 0.462 (0.343 내지 0.622) |
| 대응 위약 대비 상대 위험† | — | 0.386 (0.243 내지 0.616) | — | 0.442 (0.282 내지 0.693) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | <0.001 | | <0.001 |
| 제 12 주에서의 $FEV_1$(l)의 기준선으로부터의 변화 | **N = 88** | **N = 174** | **N = 94** | **N = 182** |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.21 (0.04) | 0.39 (0.03) | 0.23 (0.04) | 0.35 (0.03) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | — | 0.19 (0.09 내지 0.28) | — | 0.12 (0.03 내지 0.21) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | 0.01 |
| **기준선 FeNO < 25 ppb** | | | | |
| 제 52 주에서의 중증 악화의 연간 비율 | **N = 149** | **N = 325** | **N = 144** | **N = 317** |
| 추정치 (95% CI) | 0.693 (0.525 내지 0.916) | 0.521 (0.418 내지 0.650) | 0.748 (0.565 내지 0.992) | 0.593 (0.478 내지 0.735) |
| 대응 위약 대비 상대 위험† | — | 0.752 (0.541 내지 1.046) | — | 0.792 (0.572 내지 1.098) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | 0.09 | | 0.16 |
| 제 12 주에서의 $FEV_1$(l)의 기준선으로부터의 변화 | **N = 144** | **N = 316** | **N = 141** | **N = 309** |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.15 (0.03) | 0.20 (0.02) | 0.20 (0.03) | 0.23 (0.02) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)‡ | — | 0.05 (-0.02 내지 0.12) | — | 0.03 (-0.04 내지 0.10) |

[0366]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | 0.14 | | 0.39 |

*CI 는 신뢰 구간, EOS 는 호산구, FeNO 는 호기 산화질소 분율, $FEV_1$ 은 1 초간 강제 호기량, LS 는 최소 제곱, NA 는 해당 없음, ppb 는 십억분율, q2w 는 격주마다, q4w 는 4 주마다, SE 는 표준 오차를 나타낸다.
† 무작위 배정으로부터 시작하여 방문 18 또는 마지막 접촉 날짜까지의 사례의 총 횟수를 반응 변수로; 4 개 치료군, 연령, 지역(풀링된 국가), 기준선 호산구 계층, 기준선 ICS 용량 수준, 및 연구 전년도의 중증 악화의 횟수를 공변량으로; 및 로그 변환된 표준화된 관찰 기간을 보상 변수로 하는 음의 이항 모델을 사용하여 도출됨.
‡ 제 12 주의 기준선으로부터의 변화는 제 12 주에서의 기관지확장제 전 $FEV_1$ 값의 기준선으로부터의 변화를 반응 변수로, 그리고 치료, 연령, 성별, 기준선 높이, 지역(풀링된 국가), 기준선 호산구 계층, 기준선 ICS 용량 수준, 방문, 방문에 의한 치료 상호 작용, 기준선 기관지확장제 전 $FEV_1$ 값, 및 방문에 의한 기준선 상호 작용을 공변량으로 하는, MMRM 접근법을 사용하여 도출되었다.

[0367]

【표 12】 추가의 2 차 종점 요약.

| 종점 | 무작위 배정된 치료군 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 위약 (N = 317) | 두필루맙 200 ㎎ q2w (N = 631) | 위약 (N = 321) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 633) |
| **제 24 주에서의 AQLQ (S) 전체 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.94 (0.06) | 1.14 (0.04) | 1.00 (0.06) | 1.15 (0.04) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) † | — | 0.20 (0.06 내지 0.34) | — | 0.15 (0.01 내지 0.28) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | 0.004 | | 0.03 |
| **제 52 주에서의 AQLQ (S) 전체 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.99 (0.06) | 1.28 (0.04) | 1.03 (0.06) | 1.29 (0.04) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) † | — | 0.29 (0.15, 0.44) | — | 0.26 (0.12, 0.40) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | <0.001 | | <0.001 |
| **300 개 호산구/μL 이상의 환자에서 제 24 주에서의 AQLQ (S) 전체 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | 0.96 (0.09) | 1.37 (0.06) | 0.98 (0.09) | 1.32 (0.06) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) † | — | 0.41 (0.20 내지 0.62) | — | 0.34 (0.13 내지 0.54) |
| 대응 위약 대비 P 값† | | <0.001 | | 0.001 |
| **제 2 주에서의 ACQ-5 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | -0.56 (0.05) | -0.89 (0.04) | -0.61 (0.05) | -0.92 (0.04) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) ‡ | — | -0.34 (-0.46, -0.22) | — | -0.31 (-0.42, -0.19) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | <0.001 |

[0368]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **제 24 주에서의 ACQ-5 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | -1.10 (0.06) | -1.44 (0.04) | -1.21 (0.06) | -1.40 (0.04) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) ‡ | — | -0.35 (-0.48 내지 -0.21) | — | -0.19 (-0.32 내지 -0.05) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | 0.007 |
| **제 52 주에서의 ACQ-5 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | -1.15 (0.06) | -1.54 (0.04) | -1.30 (0.06) | -1.52 (0.04) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) ‡ | — | -0.39 (-0.53, -0.25) | — | -0.22 (-0.36, -0.08) |
| 대응 위약 대비 P 값‡ | | <0.001 | | 0.002 |
| **제 24 주에서의 AM 증상 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | -0.33 (0.03) | -0.52 (0.02) | -0.37 (0.03) | -0.49 (0.02) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) § | | -0.19 (-0.27 내지 -0.11) | | -0.12 (-0.20 내지 -0.04) |
| 대응 위약 대비 P 값§ | | <0.001 | | 0.004 |
| **제 52 주에서의 AM 증상 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | -0.40 (0.04) | -0.55 (0.03) | -0.43 (0.04) | -0.58 (0.03) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) § | | -0.15 (-0.24 내지 -0.06) | | -0.16 (-0.24 내지 -0.07) |
| 대응 위약 대비 P 값§ | | <0.001 | | <0.001 |
| **제 24 주에서의 PM 증상 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | -0.33 (0.04) | -0.53 (0.03) | -0.36 (0.04) | -0.51 (0.03) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)§ | | -0.20 (-0.28 내지 -0.11) | | -0.15 (-0.24 내지 -0.06) |
| 대응 위약 대비 P 값§ | | <0.001 | | <0.001 |
| **제 52 주에서의 PM 증상 점수의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | -0.39 (0.04) | -0.57 (0.03) | -0.42 (0.04) | -0.57 (0.03) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)§ | | -0.18 (-0.28 내지 -0.09) | | -0.14 (-0.24 내지 -0.05) |
| 대응 위약 대비 P 값§ | | <0.001 | | 0.003 |
| **제 24 주에서의 AM PEF(L/분)의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | 6.15 (3.49) | 28.19 (2.51) | 15.61 (3.47) | 25.01 (2.50) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI) ¶ | | 22.04 (13.70 내지 30.38) | | 9.40 (1.11 내지 17.68) |
| 대응 위약 대비 P 값¶ | | <0.001 | | 0.03 |
| **제 52 주에서의 AM PEF(l/분)의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | 2.35 (3.94) | 28.97 (2.82) | 12.69 (3.91) | 26.00 (2.82) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)¶ | | 26.62 (17.20 내지 36.04) | | 13.31 (3.94 내지 22.67) |
| 대응 위약 대비 P 값¶ | | <0.001 | | 0.005 |
| **제 24 주에서의 PM PEF(l/분)의 기준선으로부터의 변화** | | | | |
| LS 평균 (SE) 변화 | -2.86 (3.52) | 19.62 (2.53) | 8.14 (3.51) | 16.53 (2.52) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)¶ | | 22.48 (14.08 내지 30.89) | | 8.39 (0.03 내지 16.74) |
| 대응 위약 대비 P 값¶ | | <0.001 | | 0.049 |

[0369]

[0370]

| 제 52 주에서의 PM PEF(l/분)의 기준선으로부터의 변화 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LS 평균 (SE) 변화 | -6.01 (3.96) | 17.50 (2.84) | 4.44 (3.95) | 15.34 (2.84) |
| 대응 위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)¶ | | 23.51 (14.04 내지 32.99) | | 10.90 (1.47 내지 20.32) |
| 대응 위약 대비 P 값¶ | | <0.001 | | 0.024 |

| | 위약 1.14 ml 및 2ml의 q2w 병용 (N=638) | 두필루맙 200 ㎎ 및 300 ㎎의 q2w 병용 (N=1264) |
|---|---|---|
| 입원 또는 응급실 방문을 필요로 하는 중증 악화 사례의 연간 비율 | | |
| 추정치 (95% CI) | 0.065 (0.047 내지 0.090) | 0.035 (0.025 내지 0.048) |
| 대응 위약 대비 상대 위험# | | 0.532 (0.347 내지 0.816) |
| 대응 위약 대비 *P* 값# | | 0.004 |

* ACQ-5 는 천식 조절 설문 5-항목 버전, AQLQ 는 천식 삶의 질 설문, CI 는 신뢰 구간, ER 은 응급실, LS 는 최소 제곱, PEF 는 최대 호기 유량, q2w 는 격주마다, q4w 는 4 주마다, SE 는 표준 오차를 나타낸다.
† 기준선으로부터 제 24 주 또는 제 52 주까지의 AQLQ 전체 점수의 변화를 반응 변수로, 4 개 치료군, 연령, 지역(풀링된 국가), 기준선 호산구 계층, 기준선 ICS 용량 수준, 방문, 방문에 의한 치료 상호 작용, 기준선 AQLQ 전체 점수 및 방문에 의한 기준선 상호 작용을 공변량으로 하는 MMRM 모델로부터 도출됨.
‡ 기준선으로부터 제 24 주 또는 제 52 주까지의 ACQ-5 의 변화를 반응 변수로, 4 개 치료군, 연령, 지역(풀링된 국가), 기준선 호산구 계층, 기준선 ICS 용량 수준, 방문, 방문에 의한 치료 상호 작용, 기준선 ACQ-5 및 방문에 의한 기준선 상호 작용을 공변량으로 하는 MMRM 모델로부터 도출됨.
§ 기준선으로부터 제 52 주까지의 am/pm 증상 점수(주기적 평균)의 변화를 반응 변수로, 치료, 연령, 지역(풀링된 국가), 기준선 호산구 계층, 기준선 ICS 용량 수준, 방문, 방문에 의한 치료 상호 작용, 기준선 am/pm 상호 작용 점수 및 방문에 의한 기준선 상호 작용을 공변량으로 하는 MMRM 모델로부터 도출됨.
¶ 기준선으로부터 제 52 주까지의 am/pm PEF 값(주기적 평균)의 변화를 반응 변수로, 치료, 연령, 성별, 기준선 높이, 지역(풀링된 국가), 기준선 호산구 계층, 기준선 ICS 용량 수준, 방문, 방문에 의한 치료 상호 작용, 기준선 am/pm PEF 값 및 방문에 의한 기준선 상호 작용을 공변량으로 하는 MMRM 모델로부터 도출됨.

[0371]

#무작위 배정으로부터 시작하여 방문 18 또는 마지막 접촉 날짜까지의 사례의 총 횟수를 반응 변수로; 2 개의 풀링된 치료군, 연령, 지역(풀링된 국가), 기준선 호산구 계층, 기준선 ICS 용량 수준, 및 연구 전년도의 중증 악화의 횟수를 공변량으로; 및 로그 변환된 표준화된 관찰 기간을 보상 변수로 하는 음의 이항 모델을 사용하여 도출됨.

【표 13】 2 형 바이오마커 수준의 기준선으로부터의 변화 요약.

| | 무작위 배정된 치료군 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 위약 (N = 317) | 두필루맙 200 ㎎ q2w (N = 631) | 위약 (N = 321) | 두필루맙 300 ㎎ q2w (N = 633) |
| 호기 산화질소 분율 | | | | |
| 평균 기준선 (SD) — ppb | 34.5 (28.7) | 34.4 (34.9) | 38.4 (38.0) | 34.0 (29.8) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 기준선 — ppb | 26.0 (3 내지 197) | 23.0 (3 내지 387) | 27.0 (5 내지 351) | 24.0 (4 내지 202) |

[0372]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 기준선으로부터 제 12 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — ppb | -2.4 (21.1) | -15.1 (31.4) | -3.6 (29.6) | -15.8 (25.2) |
| 평균 변화 (SD) — % | 8.641 (68.047) | -21.954 (49.522) | 5.794 (63.044) | -27.254 (46.861) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — ppb | -1.0 (-81 내지 78) | -6.0 (-371 내지 69) | -1.0 (-309 내지 69) | -7.0 (-177 내지 62) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — % | -6.782 (-83.93 내지 500.00) | -29.289 (-95.87 내지 360.00) | -5.814 (-91.96 내지 450.00) | -34.615 (-93.16 내지 266.67) |
| 기준선으로부터 제 24 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — ppb | -2.9 (21.3) | -16.6 (32.8) | -4.6 (30.2) | -16.6 (25.9) |
| 평균 변화 (SD) — % | 9.774 (70.868) | -24.710 (49.373) | 4.383 (72.603) | -28.165 (50.465) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — ppb | -1.0 (-96 내지 122) | -7.0 (-373 내지 42) | -2.0 (-306 내지 96) | -8.0 (-171 내지 29) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — % | -6.667 (-87.50 내지 583.33) | -33.333 (-97.16 내지 420.00) | -10.526 (-91.07 내지 620.00) | -38.462 (-92.26 내지 580.00) |
| 기준선으로부터 제 52 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — ppb | -2.1 (20.7) | -16.5 (27.3) | -5.2 (36.0) | -16.5 (27.0) |
| 평균 변화 (SD) — % | 5.494 (58.379) | -28.705 (47.319) | 1.561 (61.831) | -26.450 (57.383) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — ppb | -1.0 (-76 내지 103) | -8.0 (-188 내지 46) | -2.0 (-307 내지 218) | -8.0 (-177 내지 54) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — % | -5.882 (-82.35 내지 381.48) | -37.931 (-96.41 내지 383.33) | -10.000 (-91.37 내지 380.00) | -37.500 (-93.44 내지 600.00) |

[0373]

| **총 IgE (IU/ml)** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 평균 기준선 (SD) — IU/ml | 394.2 (626.2) | 460.6 (816.6) | 448.5 (796.7) | 415.0 (701.4) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 기준선 — IU/ml | 174.5 (1 내지 5000) | 154.0 (1 내지 5000) | 178.5 (3 내지 5000) | 174.0 (1 내지 5000) |
| 기준선으로부터 제 12 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — IU/ml | 11.6 (306.6) | -161.9 (327.3) | -4.5 (174.1) | -143.9 (304.3) |
| 평균 변화 (SD) (단위: IU/ml) — % | 24.088 (349.934) | -18.998 (207.581) | 3.062 (33.718) | -10.317 (488.825) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — IU/ml | -1.0 (-1044 내지 4545) | -53.0 (-2612 내지 687) | -1.0 (-791 내지 1337) | -57.0 (-4974 내지 1384) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — % | -1.875 (-55.18 내지 6060.00) | -35.356 (-94.85 내지 3816.67) | -0.327 (-53.95 내지 266.67) | -36.364 (-99.48 내지 11600.00) |
| 기준선으로부터 제 24 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — IU/ml | 13.9 (304.3) | -246.6 (462.5) | 33.9 (372.8) | -217.0 (369.1) |
| 평균 변화 (SD) (단위: IU/ml) — % | 28.049 (306.538) | -44.719 (98.770) | 28.770 (380.881) | -47.871 (65.897) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — IU/ml | -1.0 (-1654 내지 3851) | -85.0 (-4007 내지 571) | -1.0 (-931 내지 3478) | -88.0 (-4241 내지 871) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — % | -2.020 (-70.83 내지 5134.67) | -53.280 (-98.97 내지 1841.94) | -0.697 (-65.31 내지 6485.71) | -53.913 (-99.18 내지 1060.00) |
| 기준선으로부터 제 52 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — IU/ml | 2.2 (433.3) | -318.1 (582.3) | -3.9 (323.2) | -303.4 (521.7) |
| 평균 변화 (SD) (단위: IU/ml) — % | 32.774 (436.822) | -61.817 (67.319) | 8.203 (64.731) | -59.547 (160.018) |

[0374]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — IU/ml | -3.0 (-1704 내지 4925) | -110.0 (-4637 내지 573) | -3.0 (-1000 내지 3246) | -119.0 (-4994 내지 509) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — % | -3.271 (-68.51 내지 6566.67) | -69.427 (-96.91 내지 1202.70) | -4.444 (-80.12 내지 652.94) | -70.258 (-99.88 내지 3360.00) |
| **혈중 호산구(개 세포/μl)** | | | | |
| 평균 기준선 (SD) — 개 세포/μl | 370 (338) | 349 (345) | 391 (419) | 351 (369) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 기준선 — 개 세포/μl | 270 (0 – 2200) | 250 (0 – 3610) | 265 (0 – 3580) | 250 (0 – 4330) |
| 기준선으로부터 제 12 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — 개 세포/μl | -12.66 (269.52) | 118.31 (539.03) | -43.3 (350.43) | 88.88 (532.6) |
| 평균 변화 (SD) — % | 46.375 (172.116) | 78.610 (403.288) | 34.649 (181.064) | 93.299 (576.646) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — 개 세포/μl | 5 (-1610 내지 1630) | 10 (-1790 내지 5350) | -10 (-2220 내지 1180) | 0 (-2970 내지 6660) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — % | 0.000 (-100.00 내지 1400.00) | 2.986 (-97.67 내지 6900.00) | -3.704 (-100.00 내지 1700.00) | 0.000 (-100.00 내지 10100.00) |
| 기준선으로부터 제 24 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — 개 세포/μl | -23.556 (335.679) | 86.52 (622.63) | -32.049 (376.45) | 49.657 (494.575) |
| 평균 변화 (SD) — % | 39.519 (156.576) | 62.538 (250.177) | 49.673 (252.040) | 68.958 (367.619) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — 개 세포/μl | 0 (-1290 내지 2630) | 0 (-2170 내지 10200) | 0.000 (-2970 내지 1390) | 0 (-3080 내지 5350) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — % | 0.000 (-100.00 내지 1200.00) | 0.000 (-100.00 내지 2850.00) | 0.000 (-100.00 내지 2300.00) | 0.000 (-100.00 내지 5800.00) |

[0375]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 기준선으로부터 제 52 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — 개 세포/μl | -2.78 (313.82) | 23.849 (399.395) | -47.88 (344.83) | -2.26 (425.596) |
| 평균 변화 (SD) — % | 115.548 (876.073) | 28.472 (150.256) | 33.603 (206.264) | 43.764 (301.609) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — 개 세포/μl | 0 (-1670 내지 1540) | -20 (-1690 내지 3170) | -30 (-2330 내지 1740) | -25 (-3670 내지 3420) |
| 중앙값 (최소값 내지 최대값) 변화 — % | 0.000 (-99.26 내지 12800.00) | -9.091 (-100.00 내지 1900.00) | -11.438 (-100.00 내지 2400.00) | -14.583 (-100.00 내지 4300.00) |
| **흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC; pg/mL)** | | | | |
| 평균 기준선 (SD) — pg/mL | 377.8 (289.0) | 393.8 (457.4) | 398.0 (344.2) | 364.7 (295.4) |
| 중앙값 기준선 (최소값 내지 최대값) — pg/mL | 296 (33 내지 1970) | 314.5 (16 내지 8600) | 300 (34 내지 3210) | 295 (16 내지 3170) |
| 기준선으로부터 제 12 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — pg/mL | -12.6 (199.2) | -153.6 (392.3) | 29.9 (472.7) | -139.9 (226.8) |
| 평균 변화 (SD) — % | 9.537 (57.893) | -26.434 (40.121) | 14.583 (77.359) | -24.414 (86.001) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — pg/mL | -1 (-1554 내지 800) | −96.5 (−7560 내지 835) | -7.1 (-617 내지 7850) | −96.4 (−2011 내지 1674) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — % | -0.645 (-95.36 내지 427.81) | −32.883 (−90.71 내지 236.97) | −3.815 (−77.37 내지 827.81) | −34.559 (−91.79 내지 1747.6) |
| 기준선으로부터 제 24 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — pg/mL | 0.6 (279.0) | -160.5 (427.0) | 118.0 (2206.6) | -135.8 (215.8) |

[0376]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 평균 변화 (SD) — % | 12.279 (75.287) | -26.666 (46.770) | 16.714 (115.621) | -26.925 (38.823) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — pg/mL | -10.0 (-1525 내지 2820) | -103.5 (-7629 내지 2327) | -0.0 (-910 내지 37250) | -93.0 (-2005 내지 590) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — % | −3.175 (−83.53 내지 580.58) | −34.988 (−94.24 내지 313.19) | 0.000 (−79.92 내지 1354.55) | −34.251 (−92.12 내지 211.47) |
| 기준선으로부터 제 52 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — pg/mL | -11.4 (197.9) | -161.4 (450.9) | 138.3 (2169.6) | -125.2 (219.5) |
| 평균 변화 (SD) — % | 11.384 (69.774) | -27.018 (42.836) | 26.028 (148.647) | -23.379 (50.305) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — pg/mL | −5.0 (−1456 내지 1090) | −101.0 (−8187 내지 885) | 8.0 (−669 내지 33650) | −90.0 (−2196 내지 590) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — % | −2.419 (−86.99 내지 519.34) | −33.544 (−97.86 내지 233.64) | 2.226 (−70.99 내지 1725.64) | −34.483 (−91.24 내지 586.71) |
| **페리오스틴(ng/mL)** | | | | |
| 평균 기준선 (SD) — ng/mL | 79.83 (36.60) | 79.85 (39.12) | 80.94 (40.73) | 78.42 (37.94) |
| 중앙값 기준선 (최소값 내지 최대값) — ng/mL | 72.1 (27.8 내지 244.9) | 70.6 (20.5 내지 368.2) | 71 (25.1 내지 312.8) | 69.7 (19.2 내지 298.5) |
| 기준선으로부터 제 12 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — ng/mL | -1.22 (23.46) | -16.52 (32.20) | -1.27 (26.71) | -15.54 (29.51) |
| 평균 변화 (SD) — % | 2.118 (27.112) | -12.795 (29.683) | 1.911 (28.007) | -13.554 (26.622) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — ng/mL | -0.6 (-119.7 내지 106.6) | −8.40 (−266.4 내지 66.4) | -0.6 (-103.5 내지 127.6) | −10.65 (−234.5 내지 77.8) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — % | -1.211 (-48.88 내지 121.94) | −13.483 (−75.76 내지 296.59) | −1.068 (−92.47 내지 141.78) | −15.350 (−78.56 내지 105.03) |
| 기준선으로부터 제 52 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — ng/mL | -4.79 (22.23) | -18.83 (34.79) | -5.24 (27.29) | -19.49 (30.37) |
| 평균 변화 (SD) — % | -2.004 (25.992) | -15.065 (31.303) | -2.538 (29.531) | -18.187 (24.427) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — ng/mL | −3.90 (−108.4 내지 75.7) | −11.40 (−260 내지 70.4) | −4.20 (−110.3 내지 189.5) | −12.65 (−202.4 내지 38.2) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — % | −5.410 (−70.89 내지 134.18) | -17.213 (-77.16 내지 343.41) | −6.988 (−70.84 내지 236.28) | −19.719 (−72.28 내지 75.11) |
| **에오탁신-3(pg/mL)** | | | | |
| 평균 기준선 (SD) — pg/mL | 52.172 (86.619) | 78.202 (339.495) | 50.892 (57.855) | 69.516 (481.528) |
| 중앙값 기준선 (최소값 내지 최대값) — pg/mL | 36.5 (1.95 내지 1180) | 39.2 (1.95 내지 6430) | 37.45 (1.95 내지 723) | 38.3 (1.95 내지 12000) |
| 기준선으로부터 제 12 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — pg/mL | -3.157 (27.405) | -35.661 (137.286) | -1.795 (30.136) | -39.233 (355.197) |
| 평균 변화 (SD) — % | 20.179 (145.501) | -14.212 (137.332) | 30.046 (260.896) | -25.550 (107.262) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — pg/mL | -0.2 (-164 내지 114.8) | −14.650 (−2110 내지 245.3) | 0 (-233 내지 119.6) | −14.000 (−8750 내지 33) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — % | -0.719 (-95.19 내지 1571.73) | −39.587 (−98.78 내지 1443.59) | 0 (-96.89 내지 3858.97) | −40.977 (−98.73 내지 1264.1) |
| 기준선으로부터 제 24 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — pg/mL | -1.483 (34.127) | -31.796 (153.247) | -6.335 (35.606) | -44.278 (448.676) |
| 평균 변화 (SD) — % | 33.047 (191.426) | -17.149 (136.065) | 15.413 (139.984) | -24.072 (108.415) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — pg/mL | -0.700 (-235.00 내지 270.00) | -16.900 (-2872.00 내지 1650.00) | -2.500 (-315.20 내지 200.60) | -13.600 (-10690.00 내지 113.40) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — % | -3.101 (-96.88 내지 1889.74) | -42.700 (-98.78 내지 1458.97) | -7.734 (-96.88 내지 1315.38) | -40.326 (-98.61 내지 1587.18) |
| 기준선으로부터 제 52 주까지의 변화 | | | | |
| 평균 변화 (SD) — pg/mL | -1.341 (52.531) | 62.496 (2227.767) | -1.178 (42.275) | -50.095 (533.671) |
| 평균 변화 (SD) — % | 27.331 (132.523) | -3.527 (210.111) | 52.327 (304.987) | -23.606 (113.851) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — pg/mL | 0.000 (-528.00 내지 337.30) | -12.900 (-3178.00 내지 48070.00) | -0.850 (-312.10 내지 205.90) | -14.100 (-11374.00 내지 222.50) |
| 중앙값 변화 (최소값 내지 최대값) — % | 0.000 (-94.07 내지 1094.87) | -35.157 (-99.58 내지 3294.87) | -2.729 (-95.14 내지 3156.41) | -39.962 (-97.19 내지 1780.00) |

*'최소값 내지 최대값(min to max)'은 최소값 내지 최대값, ppb 는 십억분율, q2w 는 격주마다, SD 는 표준 편차를 나타낸다.

[0377]

[0378]

[0379]

【표 14】 효능에 대한 상호 작용 시험 요약.

| | 대응 위약 대비 두필루맙 200 ㎎ q2w 의 P 값 | 대응 위약 대비 두필루맙 300 ㎎ q2w 의 P 값 | 전체 P 값 |
|---|---|---|---|
| **52 주의 치료 기간 동안 중증 악화의 연간 비율*** | | | |
| 혈중 호산구(개 세포/μL) | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| FeNO(ppb) | 0.0076 | <0.001 | <0.001 |
| 페리오스틴(ng/mL) | 0.1667 | 0.1347 | 0.1046 |
| ECP(ng/mL) | 0.0766 | 0.1302 | 0.079 |
| 총 IgE(IU/mL) | 0.4161 | 0.2755 | 0.3036 |
| TARC(pg/mL) | 0.9688 | 0.5591 | 0.7689 |
| 에오탁신-3(pg/mL) | 0.8099 | 0.1845 | 0.4494 |
| **제 12 주에서의 기관지확장제 전 $FEV_1$†** | | | |
| 혈중 호산구(개 세포/μL) | 0.0361 | <0.001 | <0.001 |
| FeNO(ppb) | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| 페리오스틴(ng/mL) | 0.0154 | 0.0195 | <0.001 |
| ECP(ng/mL) | 0.3076 | 0.0049 | 0.0102 |
| 총 IgE(IU/mL) | 0.0270 | 0.0483 | 0.0245 |
| TARC(pg/mL) | 0.6540 | 0.3062 | 0.3759 |
| 에오탁신-3(pg/mL) | 0.0421 | 0.0134 | 0.0151 |

* ITT 모집단에서의 비 벌칙화된 음의 이항 회귀 스플라인 모델을 기초로 한 바이오마커에 의한 치료 상호 작용(treatment-by-biomarker interaction) 효과를 검정한 P 값.

† ITT 모집단에서의 비 벌칙화된 회귀 스플라인 모델을 기초로 한 바이오마커에 의한 치료 상호 작용 효과를 검정한 P 값.

[0380]

[0381]

[0382] 논의

[0383] 두필루맙은 ITT 모집단에서 연간 중증 악화 비율을 유의하게 감소시켰으며, 혈중 호산구 및 FeNO의 기준선 수준이 증가함에 따라 더 큰 치료 효과가 관찰되었다. 또한, 두필루맙은 입원 또는 응급실 방문을 필요로 하는 가장 중증의 천식 악화의 비율을 유의하게 감소시켰다. 시간 경과에 따른 $FEV_1$ 및 천식 조절의 평가는 두필루맙의 효능이 신속하고, 위약 대비 유의한 차이가 제2주에서의 첫 번째 평가만큼 조기에 명백하며, 두 용량 요법 모두에 대해 52주의 치료 기간 내내 유지됨을 보여주었다. 기준선 혈중 호산구 수와 관계 없이 제12주에 0.32 내지 0.34 ℓ의 $FEV_1$의 유의미하고 임상적으로 의미 있는 개선이 관찰되었으며, 기준선 혈액 ≥ 300개 호산구/㎕ 의 환자에서 0.43 내지 0.47 ℓ의 훨씬 더 큰 증가가 관찰되었다.

[0384] 또한, 기관지확장제 후 $FEV_1$ 기울기 분석은 위약 환자에서 관찰된 폐 기능의 상실과 비교하여, 두필루맙 치료 환자에서 상실이 관찰되지 않았음을 나타내어, 기도 재형성에 미치는 두필루맙의 잠재적 효과를 시사하였다. 기울기 분석에 따르면, 위약 환자는 매년 평균 약 40 ㎖을 상실하며, 이는 다른 천식 코호트의 데이터와 일치한다. 또한, IL-4Rα는 평활근 세포에서 발현되므로, 항-2형 염증 효과 이외에도 약물의 직접적인 기관지확장제 효과가 있을 수 있다.

[0385] 두필루맙으로 관찰된 일관되고도 강력한 개선은 그 독특한 작용 기전에서 기인할 가능성이 크다. 비용 효율성에 대한 지불자의 관심으로 인한, 천식 공동체의 악화에 대한 최근 초점이 증가함에 따라, 중등도 내지 중증의 천식 환자에서 관찰되는 폐 기능의 실질적인 상실과 관련된 삶의 질 문제 및 상당한 이환률로부터 강조점이 변화되었다. 현재의 치료법에도 불구하고, 이들 중등도 내지 중증 천식 환자는 계속해서 폐 기능을 더 잃고 시간이 지남에 따라 쇠퇴하게 마련이다. 따라서, 새로운 치료법이 임상적으로 의미 있는 폐 기능 수준의 실질적인 회복을 제공할 수 있고, 심지어 미래의 악화를 방지할 수 있는 가능성은 이들 환자에게 막대한 이익을 제공할 수 있다.

[0386] 이 연구의 결과는 인터류킨-4 및 인터류킨-13이 천식에서 2형 염증의 주요한 가까운 동인임을 확인시켜 준다. 두필루맙은, IgE와 같은 다른 전신 2형 바이오마커 외에도, FeNO 수준을 현저하게 감소시키는 최초의 생물제제로, 기도 염증에 대한 이의 생물학적 활성을 확인시켜 준다. 과학적 이론에 구속되고자 함 없이, 두필루맙의 고유한 작용 기전은, 인터류킨-4 및 인터류킨-13 신호전달을 이중 차단하는 것과 함께, 두필루맙이 더 광범위한 환자 모집단에서 유의한 치료 효과를 나타내고 폐 기능 개선에 전례 없는 효과를 나타내는 이유를 설명할 수 있

어, 이의 항염증 효과 이외에도 잠재적인 직접적인 기관지확장제 효과를 시사한다. 이 연구는 두필루맙을 사용한 다른 두 가지의 중추적인 연구와 비교하여 혈중 호산구의 기준선 수준에 대한 가장 두드러진 이점의 연관성을 보여준다. 이 연구에서 연관성이 더 두드러진 이유에 대한 명확한 설명은 없지만, 혈중 호산구는 2형 염증의 불충분한 척도일 수 있으며, 이는 FeNO와 같은 2형 염증의 다른 바이오마커가 중요할 수 있음을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 일반적으로 모든 세 가지 연구에서, 두필루맙은 상승된 혈중 호산구 또는 IgE 수준(이는 다른 승인된 생물제제에 요구됨)에 의해서만 정의되는 것보다 더 폭넓은 천식 모집단을 다루는 것으로 보인다.

[0387] 두필루맙 활성은 천식 환자에서 종종 동반되는 몇몇 아토피/알레르기 병태에 대해 증명되었다. 이 연구에서, 환자의 80% 이상이 아토피 피부염(모집단의 약 10%), 비 폴립증(모집단의 약 20%) 및 알레르기 비염(모집단의 65% 이상)을 포함한 동시이환의 아토피 또는 알레르기 병태를 앓았다. 동시이환 아토피/알레르기 병태의 높은 비율은 이들 환자가 2형 염증 축의 전신 과다활성으로 고통받고 있으며, 따라서 두필루맙을 이용한 천식의 치료가 이들 관련 병태를 동시에 완화시키는 것을 도울 수 있음을 시사한다.

[0388] 두필루맙은 일반적으로 내약성이 우수하였고, 수용 가능한 안전성 프로파일을 가졌다. 주사 부위 반응을 제외하고, TEAE의 발생률은 처리군 전반에 걸쳐 유사하였다. 작용 기전과 일관되게, 그리고 아토피 피부염 임상시험에서 관찰된 바와 유사하게, 두필루맙 치료 환자는 위약과 비교하여 혈중 호산구 수의 기준선으로부터 평균 일시적 증가가 더 큰 것으로 나타났다. 연구 프로토콜에 따라, 치료 시 호산구 수 > 3,000개 세포/㎕ 의 모든 사례는 이 연구에서 AE로 보고되었다. 호산구 수에서 관찰된 대부분의 상승은 임상적 결과나 관련 AE가 없는 실험실 소견이었다. 혈중 호산구 수의 증가는 두필루맙이 호산구 생존, 활성화 및 조직으로의 동원에서 인터류킨-4 및 인터류킨-13의 기능을 차단하지만, IL-5에 의해 영향 받는 골수로부터는 회귀하지 못한다는 가설과 일치한다. 그 결과, 두필루맙으로의 초기 치료는 순환 혈중 호산구 수의 일시적인 증가를 초래할 수 있다. 두필루맙 아토피 피부염 연구와는 달리, 치료 관련 결막염 AE는 두필루맙군과 위약군 간에 관찰되지 않았다.

[0389] 결론적으로, 조절되지 않은 중등도 내지 중증의 천식 환자에서의 현재까지의 최대의 두필루맙 연구에서, 두필루맙으로의 인터류킨-4 및 인터류킨-13의 이중 차단이 효과적으로 광범위한 천식 모집단을 치료하여, 중증 악화 비율의 상당한 감소, 폐 기능 및 천식 조절의 신속하고 지속적인 개선, 및 증상 완화를 제공한다는 것이 본원에서 증명된다. 가장 강력한 결과는 호산구 수 및 FeNO를 포함한 2형 면역 특성이 높은 환자에서 관찰되었다. 두필루맙은 기준선의 2형 바이오마커 수준과 무관하게, 중등도 내지 중증의 천식 환자의 다중 연구에서 효능을 증명하는 유일한 생물제제이다. 두필루맙은 일반적으로 내약성이 우수하였고, 수용 가능한 안전성 프로파일을 가졌다. 이러한 데이터는 충족되지 않은 요구가 높은 천식 환자의 이 모집단을 위한 효과적인 부가 치료법으로서 두필루맙의 사용을 지지한다.

[0390] **실시예 3. QUEST 제3항 임상시험 연구 - 두필루맙은 조절되지 않은 중등도 내지 중증 천식을 앓는 청소년 환자에서 중증 악화 비율을 감소시키고 폐 기능을 개선한다**

[0391] 소아 및 청소년에서 천식 유병률은 지난 30년 동안 증가하였다(문헌[Asher (2014) *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*]). 2011년 미국의 청소년(12 내지 17세)의 약 11.4%가 현재 천식을 앓고 있다고 보고하였다(문헌[Bloom (2011) *Vital and Health Statistics Series*]).

[0392] 천식으로 인한 이환율은 소아에서만큼 청소년에서 높지만(또는 종종 더 높지만), 청소년은 의학적 도움을 구할 가능성이 적다(문헌[Couriel (2003) *J. Paediatric Resp. Rev.*]). 많은 청소년은 그들의 천식의 중증도를 과소평가하고, 기관지확장제에 대한 그들의 반응을 과대평가한다(문헌[Rhee (2008) *J. Asthma*; Andersson (2013) *Pediatrics*]). 천식은 청소년의 신체적, 심리적, 사회적 건강에 심오한 영향을 미치고, 건강 관련 삶의 질에 악영향을 미친다(문헌[Cui (2016) *J. Pediatrics*]).

[0393] 이 연구는 조절되지 않은, 중등도 내지 중증의 천식을 앓는 청소년(12 내지 17세)과 성인(18세 이상)의 하위군에 의한 두필루맙의 효능 및 안전성을 평가하였다. 52주의 치료 기간 동안 평가된 종점은 중증 악화의 연간 비율 및 기관지확장제 전 $FEV_1$(ℓ)의 기준선으로부터의 변화였다. 기준선 인구 통계 및 임상 특성은 **도 12**에 도시되어 있다.

[0394] 포함 기준: 12개월 이상 내과의가 진단한 조절되지 않은 천식을 앓는 12세 이상(2014년도 세계 천식 기구(GINA)); 중간 내지 고용량 ICS(흡입 코르티코스테로이드) + 최대 2종의 추가 조절제를 이용한 치료 중임; 스크리닝 및 기준선에서 정상 예측치의 80% 이하(성인) 및 90% 이하(청소년)의 기관지확장제 전 $FEV_1$(1초간 강제 호기량); 12% 및 200 ㎖ 이상의 기관지확장제 가역성; 스크리닝 및 기준선에서 1.5 이상의 ACQ-5(5-항목 천식 조절 설문) 점수; 전년도 동안 1회 이상의 악화; 기준선 혈중 호산구 수 또는 임의의 기타 2형 바이오마커에 대한

최소한의 요건 없음.

[0395] 제외 기준: 폐 기능을 손상시킬 수 있는 만성 폐쇄성 폐 질환 또는 기타 폐 질환; 등록 방문 1개월 이내에 또는 스크리닝 기간 동안 중증 천식 악화; 현 흡연자, 스크리닝 전 6개월 이내에 중단한 흡연자 또는 10 초과의 팩 이어의 흡연 이력이 있는 흡연자; 연구 약물의 평가를 방해할 수 있는 동반 질환.

[0396] 통계학적 분석: 치료 여부와 관계 없이, 할당된 치료별 모든 무작위 배정된 환자로 정의된 ITT 모집단에 대해 효능 분석을 수행하였다.

[0397] 52주의 치료 기간 동안 중증 천식 악화 사례의 연간 비율을 음의 이항 회귀 모델을 사용하여 분석하였다. 52주의 치료 기간 동안 다양한 시점에서의 $FEV_1$의 기준선으로부터의 변화를 반복 측정을 사용한 혼합 효과 모델을 사용하여 분석하였다.

[0398] 1차 종점, 중증 천식 악화 비율 및 $FEV_1$을 또한 연령에 의해 정의된 환자의 하위군(18세 미만 및 18세 초과)에서 분석하였다. 안전성 모집단은, 받은 치료에 따라 분석된, 임상시험 치료의 1 이상의 용량 또는 용량 일부를 받은 모든 환자를 포함하였다.

[0399] 두필루맙은 전체 ITT 모집단에서 중증 악화를 감소시키고 $FEV_1$을 개선하였고(**도 13a** 및 **도 13b**), 청소년 및 성인에서 중증 악화 비율을 감소시켰고(**도 14a** 및 **도 14b**), 청소년 및 성인에서 제12주(**도 15a**) 및 제52주(**도 15b**)에서뿐만 아니라, 52주의 치료 기간 전체에 걸쳐(**도 16a** 및 **도 16b**) $FEV_1$을 개선하였다.

[0400] 두필루맙은 청소년 및 성인에서 52주의 치료 기간 동안 예측 $FEV_1$(%)을 개선하였다(**Fig 18a** 및 **도 18b**). FeNO 수준(**도 19a** 및 **도 19b**), ACQ-5 점수(**도 20a** 및 **도 20b**), 및 AQLQ 점수(**도 21a** 및 **도 21b**)를 평가하였다.

[0401] 청소년은 1,902명의 등록 환자 중 107명으로 구성되었고(두필루맙군 34명, 대응 위약군 21/18명); 35.5%가 여성이었고, 평균 기준선 FEV1은 2.33 ℓ였고, 평균 % 예측 FEV1은 70.45%였고, 전년도의 중증 악화의 평균 횟수는 1.91이었다. 위약을 받은 청소년은 성인(0.89/1.00)보다 더 적은 중증 악화를 경험하였다(0.36/0.33). 청소년에서, 두필루맙 200 ㎎은 연간 악화 비율을 46.4% 감소시켰지만, 두필루맙 300 ㎎은 위약에 비해 치료 효과가 없었다(과학적 이론에 구속되고자 함 없이, 이는 작은 샘플 크기 및 이전 사례 수의 불균형(각각 평균 1.53 대 2.22) 때문일 수 있다). 조정되지 않은 악화 비율은 0.46(두필루맙 300 ㎎) 및 0.76(위약)이었다. 위약 대비 기준선으로부터의 FEV1(ℓ)의 변화의 유의한 개선이 청소년에서 관찰되었고(두필루맙 200 ㎎: 최소 제곱 평균 0.36 [95% CI 0.12-0.61]; 300 ㎎: 0.27 [0.02-0.52])($P < 0.05$), 성인 대비 수치적으로 더 컸다(200 및 300 ㎎: 0.12 [0.07-0.18]).

[0402] 유해 사례 프로파일은 하위군 간에 비슷하였다(**도 17**, **도 22**, **도 23** 및 **도 24**). 합한 두필루맙군에서 가장 빈번하게 발생하는 가장 흔한 치료로 인한 유해 사례(TEAE)는 청소년의 경우 바이러스 호흡기 감염(위약, 2 [5.1%]); 두필루맙, 7 [10.3%]); 성인의 경우 주사 부위 홍반(위약, 34 [5.7%]; 두필루맙, 168 [14.1%])이었다. 호산구증가증은 성인 모집단에서만 관찰되었다.

[0403] 두필루맙은 조절되지 않은, 중등도 내지 중증 천식을 앓는 성인에서 현저하게 중증 악화의 연간 비율을 감소시키고 폐 기능을 개선하였다. $FEV_1$의 개선은 빠르고 52주의 치료 기간 내내 지속적이었다. 두필루맙은 또한 조절되지 않은 중등도 내지 중증의 천식을 앓는 청소년에서 현저하게 폐 기능을 개선하였고, 중증 악화에 대한 수치 감소가 관찰되었다.

[0404] 성인에서와 같이, 청소년의 $FEV_1$의 개선은 빠르고 52주의 치료 기간 내내 지속적이었다. $FEV_1$의 개선 규모는 청소년에서 더 컸다. 두필루맙은 일반적으로 내약성이 우수하였다.

[0405] **실시예 4. QUEST 제3상 임상시험 연구 - 두필루맙은 중등도 내지 중증 천식 환자에서 건강 관련 비결막염 삶의 질을 개선하고, 폐 기능을 개선하고, 중증 악화 비율을 감소시킨다**

[0406] ***동시이환 알레르기 비염 환자에서의 건강 관련 삶의 질***

[0407] 천식 환자에서의 일반적인 2형 동시이환인 알레르기 비염(AR)은 증가된 전체 질환 부담에 기여한다. 조절되지 않은, 중등도 내지 중증 천식 호나자에서 제3상 LIBERTY ASTHMA QUEST 연구(NCT02414854)에서의 이 분석은 자가 보고된 동시이환 AR 환자에서 표준화된 비결막염 삶의 질 설문[RQLQ(S)+12]에 미치는 두필루맙의 영향을 평가하였다.

[0408] 중간 내지 고용량 ICS + 2종 이하의 추가 조절제로 조절되지 않는 12세 이상의 천식 환자는 52주 동안 격주마다(q2w) 부가적 두필루맙 200/300 mg 또는 대응 위약을 받았다. 자가 보고된 AR 병력이 있는 환자(63.5%; n/N = 1,207/1,902)는 제12주와 제52주에 검증된 RQLQ(S) + 12를 완료하였다. 임상적인 AR 진단은 보고되지 않았다.

[0409] 전체 RQLQ(S) + 12 점수(기준선 평균 [SD] 1.90[1.12]-2.01[1.16])는 제52주에 위약 대비 두필루맙 200/300 mg q2w에 의해 유의하게 개선되었다(최소 제곱 평균 차이 [95%CI] 0.42[0.61,0.24]/0.39 [0.56,0.21];P<0.0001). 두필루맙 200/300 mg은 위약 대비 기준선으로부터 제52주까지 활동(0.44 [0.68, 0.21]/0.39 [0.61, 0.16]), 수면(0.47 [0.69 ,0.25]/0.38 [0.59, 0.17]), 눈 증상(0.37 [0.58, 0.16]/0.39 [0.59, 0.19]) 도메인 점수를 유의하게($P$<0.001) 개선하였고; 제12주까지 두필루맙 300 mg의 경우 (각각 0.23 [0.42, 0.04], 0.26 [0.45, 0.07], 0.26 [0.45, 0.08]; $P$<0.05)였다. 코 증상 도메인 점수는 위약 대비 두필루맙 200/300 mg으로 제12주까지 (0.36 [0.56, 0.16]/0.32 [0.51, 0.13]; $P$<0.001) 그리고 제52주까지 (0.61 [0.84, 0.39]/0.55 [0.76, 0.33]; $P$<0.0001)으로 유의하게 개선되었다. 위약 대비 두필루맙에서 더 높은 빈도를 나타낸 가장 흔한 유해 사례는 주사 부위 반응이었다(15%/18% 대 5%/10%).

[0410] 두필루맙은 조절되지 않은, 중등도 내지 중증 천식 및 동시이환 AR을 앓는 환자에서 비결막염 특이적 건강 관련 삶의 질을 유의하게 개선하였고, 일반적으로 내약성이 우수하였다.

[0411] 모집단: 동시이환 AR 환자. 종점/방문: RQLQ 도메인(코 증상, 눈 증상, 활동, 수면)에 대한 52주의 치료 기간 동안의 기준선으로부터의 LS 평균 변화; 안전성(ITT). 치료 아암(arm): 두필루맙 200 mg 및 300 mg q2w 및 대응 위약.

[0412] ***동시이환 알레르기 비염이 있거나 없는 환자에서의 개선된 폐 기능 및 감소된 중증 악화***

[0413] 자가 보고된 동시이환 AR 병력(63.5%; n/N = 1,207/1,902)이 있거나 동시이환 AR이 없는 천식 환자(12세 이상, 중간 내지 고용량 ICS + 2종 이하의 추가 조절제로 조절되지 않음)에서 제3상 LIBERTY ASTHMA QUEST 연구(NCT02414854)의 사후 분석은 중증 악화의 연간 비율 및 1초간 강제 호기량($FEV_1$)에 미치는 격주마다(q2w)의 부가적 두필루맙 200 mg 또는 300 mg 또는 대응 위약의 영향을 평가하였다. AR의 임상적인 진단은 보고되지 않았다.

[0414] AR이 있는 환자와 AR이 없는 환자의 기준선 특성은 일반적으로 비슷하였다. 중증 악화의 연간 비율은 위약 대비 두필루맙 200 mg q2w로 감소되었고(AR 있는 환자의 상대 위험:0.606 [95% CI, 0.451 - 0.814]; $P$=0.0009; AR 없는 환자:0.406 [95% CI, 0.273 - 0.605]; $P$<0.0001), 300 mg q2w에 대해 비슷한 결과였다. $FEV_1$은 두필루맙 200 mg q2w로 제12주에 개선되었고(AR이 있는 환자, 위약 대비 LS 평균 차이: 0.14 ℓ [95% CI, 0.07 - 0.21]; $P$<0.0001; AR이 없는 환자: 0.13 ℓ [95% CI, 0.05 - 0.22]; $P$=0.0023), 제52주까지 지속되었으며(AR이 있는 환자와 AR이 없는 환자 모두: $P$<0.0001), 300 mg q2w에 대해 제52주에서 비슷한 결과였다. (위약 대비) 두필루맙 치료군에서 가장 흔한 유해 사례는 주사 부위 반응이었다(200 mg/300 mg 대 대응 위약: 15%/18% 대 5%/10%).

[0415] 두필루맙은 동시이환 AR이 있는 이러한 조절 곤란 천식 모집단 및 동반 AR이 없는 환자에서도 유의하게 $FEV_1$을 개선하였고 연간 중증 악화 비율을 감소시켰다.

[0416] 모집단: 동시이환 AR이 있는 환자와 동시이환 AR이 없는 환자(AR은 CSR에 따라 정의됨). 종점: 제12주 및 제52주에서의 FEV1의 기준선으로부터의 LS 평균 변화; 52주의 치료 기간 동안의 중증 악화. 안전성: ITT.

[0417] **실시예 5. QUEST 제3상 임상시험 연구 - 두필루맙은 중등도 내지 중증 천식 환자에서 코 폴립증이 있는 동시이환 만성 비부비동염(CRS + NP) 또는 코 폴립증이 없는 만성 비부비동염(CRS - NP)이 있는 천식 환자 및 없는 천식 환자에서 2형 바이오마커를 억제한다**

[0418] 제3상 LIBERTY ASTHMA QUEST 연구(NCT02414854)에서, 격주마다의 두필루맙 200/300 mg은 대응 위약 대비 조절되지 않은, 중등도 내지 중증 천식 환자에서 2형 바이오마커를 억제하였고, 코 폴립증이 있는 동시이환 만성 비부비동염((CRS + NP) 또는 (CRSwNP)) 및 코 폴립증이 없는 동시이환 만성 비부비동염(CRS - NP)이 있는 치료 곤란 하위군에서 SNOT-22에 의해 평가 시, 건강 관련 삶의 질을 개선하였다. 이 사후 분석은 이 하위군에서 2형 바이오마커에 미치는 두필루맙의 영향을 평가하였다.

[0419] 호기 산화질소 분율(FeNO), 총 IgE, 및 에오탁신-3의 기준선/시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화를 평가하였다. NP가 있는 CRS 또는 NP가 없는 CRS는 20.1%(n/N = 382/1,897)의 환자에 의해 자가 보고되었다.

[0420] 기준선 FeNO 및 에오탁신-3 값은 CRS - NP 또는 CRS + NP가 없는 환자에서보다 CRS - NP 또는 CRS + NP가 있는

환자에서 수치적으로 더 높았다. 바이오마커 억제는 제12주까지의 모든 두필루맙 치료 환자에서 명백하였다. 제52주에, 기준선으로부터 중앙값 백분율 변화(두필루맙 200/300 mg 대 대응 위약)에 의해 나타난 바와 같이, CRS - NP 또는 CRS + NP가 있는 환자 및 CRS - NP 또는 CRS + NP가 없는 환자에서 유의한 바이오마커 억제가 관찰되었다: CRS - NP 또는 CRS + NP가 있는 환자: FeNO 46.2 / 37.7 대 5.5 / 6.4, IgE 74.8 / 76.8 대 0.0 / 2.0, 에오탁신-3 47.7 / 50.9 대 1.5 / 5.4 (모두 $P \leq 0.0001$); CRS - NP 또는 CRS + NP가 없는 환자: FeNO 31.0 / 35.9 대 5.9 / 10.1, IgE 67.3 / 67.7 대 3.3 / 6.6, 에오탁신-3 31.8 / 37.2 대 0.0 / 0.8 (모두 $P<0.0001$). 위약 대비 두필루맙에서 더 높은 빈도를 나타낸 가장 흔한 유해 사례는 주사 부위 반응이었다(15%/18% 대 5%/10%).

[0421] 두필루맙은 CRS+/-NP가 있는 환자 및 CRS+/-NP가 없는 환자에서 국소 및 전신 2형 바이오마커를 억제하였다.

[0422] 모집단: 동시이환 CRS 또는 NP가 있는 환자 및 동시이환 CRS 또는 NP가 없는 환자. 종점: 52주의 치료 기간에 걸친 기준선 혈청 총 IgE, 혈장 에오탁신-3, 및 FeNO로부터의 변화 백분율. 안전성: ITT. 치료 아암: 두필루맙 200 및 300 mg q2w 및 대응 위약.

[0423] **실시예 6. QUEST 제3상 임상시험 연구 - 두필루맙은 후기 발병, 조절되지 않은, 중등도 내지 중증 천식 환자에서 중증 악화 비율을 감소시키고 폐 기능을 개선한다**

[0424] 제3상 LIBERTY ASTHMA QUEST 연구(NCT02414854)에서, 이 사후 분석은 후기 발병 천식(40세 초과의 연령) 및 기준선 기관지확장제 후 FEV1/강제 폐활량[FVC] 비율이 0.7 미만(이는 고정 기도 폐쇄를 시사함) 또는 0.7 이상인 환자에서 두필루맙의 효능을 평가하였다.

[0425] 52주의 치료 기간 동안 중증 악화의 연간 비율을 음의 이항 회귀 모델을 사용하여 평가하였다. 제12주 및 제52주에서의 기관지확장제 전 및 후 FEV1(ℓ) 및 기관지확장제 전 FEV1/FVC 비율의 기준선으로부터의 변화를 반복 측정을 사용한 혼합 효과 모델을 사용하여 분석하였다.

[0426] 위약 대비 두필루맙 200 mg 및 300 mg q2w는 후기 발병 천식 및 고정 기도 폐쇄 환자(각각 68.8% 및 75.7%, 둘 다 P<0.0001) 및 고정 기도 폐쇄가 없는 환자(각각 55.1% 및 50.7%, 둘 다 P<0.05)에서 중증 악화의 연간 비율을 유의하게 감소시켰다(**도 27**). 제12주에서, 기관지확장제 전 및 후 FEV1 및 FEV1/FVC 비율은 후기 발병 천식 및 고정 기도 폐쇄를 앓는 두필루맙 치료 환자에서 개선되었다(위약 대비 P<0.05, 어느 하나의 용량 또는 두 용량). 비슷한 개선이 제52주에서 관찰되었다(기관지확장제 전 및 후 FEV1의 경우 두필루맙 200 mg q2w P<0.05; 두필루맙 300 mg q2w 기관지확장제 전 FEV1 P=0.09, 기관지확장제 후 FEV1 P=0.06). 고정 기도 폐쇄가 없는 후기 발병 천식 환자는 고정 기도 폐쇄가 있는 환자보다 제12주 및 제52주에서의 기관지확장제 전 FEV1에서 위약 대비 소규모의 개선을 나타내었다(P≥0.05). 대응 위약 대비 두필루맙 치료군에서 가장 빈번한 유해 사례는 주사 부위 반응이었다(15%/18% 대 5%/10%).

[0427] 고정 기도 폐쇄가 있거나 없는 후기 발병 천식 환자에서, 두필루맙은 중증 악화 비율을 유의하게 감소시켰다. 나아가, 폐 기능 개선이 후기 발병 천식 및 고정 기도 폐쇄 환자에서 제12주 및 제52주에 관찰되었는데, 이 환자들은 전형적으로 고정 기도 폐쇄가 없는 환자들보다 더 나쁜 천식 결과를 경험한다.

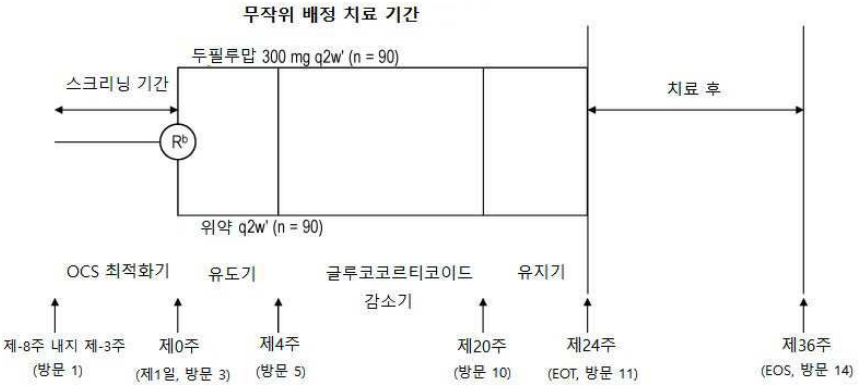
[0428] 모집단: 천식 발병 연령 40세 초과 및 BD 후 FEV1/FVC < 0.7인 ITT 모집단; 천식 발병 연령 40세 초과 및 BD 후 FEV1/FVC ≥0.7인 ITT 모집단.

[0429] 종점/방문(요약에 포함하기 위한 데이터: 52주의 치료 기간 동안의 중증 악화; 제12주 및 제52주에서의 BD 전 FEV1(ℓ)의 기준선으로부터의 LS 평균 변화; 제12주 및 제52주에서의 BD 후 FEV1(ℓ)의 기준선으로부터의 LS 평균 변화; 제12주 및 제52주에서의 FEV1/FVC 비율의 기준선으로부터 LS 평균 변화; 안전성.

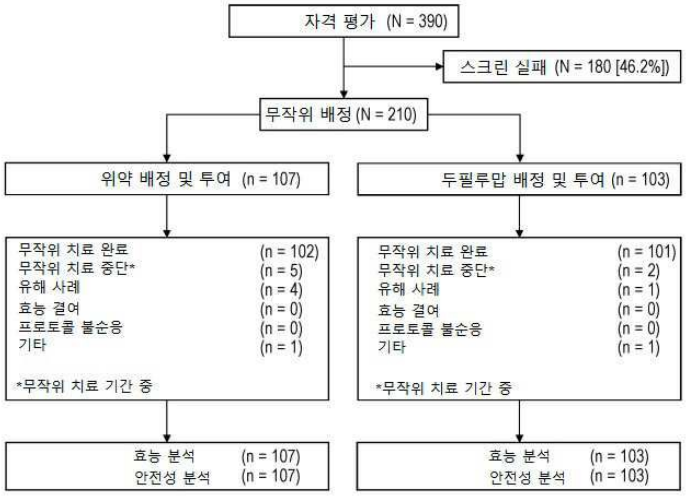
[0430] 치료 아암(arm): 두필루맙 200 mg q2w, 두필루맙 300 mg q2w 및 대응된 위약군.

## 도면

### 도면1




### 도면2

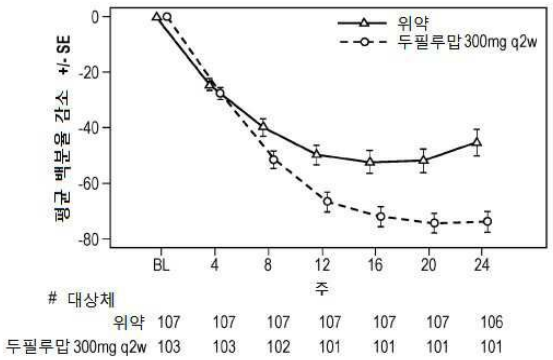



### 도면3

기준선 인구 통계 – ITT

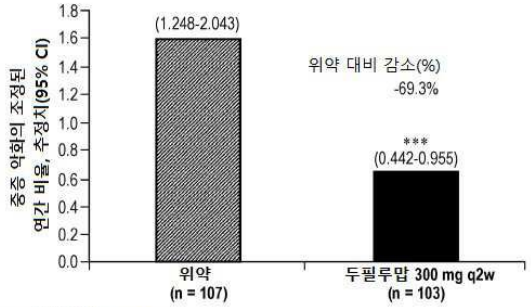
| | | N=116 | N=94 | N=210 | N=1902 |
|---|---|---|---|---|---|
| 범주 | 데이터 | V PBO | V 300 | V 전체 | QUEST 전체 |
| 연령(세) | 평균 (SD) | 50.7 (12.8) | 51.9 (12.5) | 51.3 (12.6) | 47.9 (15.3) |
| 성별[n (%)] | 여성 | 65 (60.7%) | 62 (60.2%) | 127 (60.5%) | 1197 (62.9%) |
| BMI 군 (kg/m2) [n (%)] | >=30 | 49 (45.8%) | 38 (36.9%) | 87 (41.4%) | 751 (39.5%) |
| BL에서의 ICS | 높음 | 높음 | 높음 | 높음 | 979 (51.5%) |
| 천식 발병 시 연령(세) | 평균 (SD) | 31.6 (16.4) | 31.2 (18.9) | 31.4 (17.6) | 27.0 (19.1) |
| 천식 발병 시 연령(세) | <18 | 24 (22.4%) | 26 (25.2%) | 50 (23.8%) | 704 (37.0%) |
| 천식 발병 시 연령(세) | 18 - 40 | 51 (47.7%) | 43 (41.7%) | 94 (44.8%) | 665 (35.0%) |
| 천식 발병 시 연령(세) | >40 | 32 (29.9%) | 34 (33.0%) | 66 (31.4%) | 533 (28.0%) |
| 전년도 중증 천식 악화 경험 횟수 | 평균 (SD) | 2.17 (2.24) | 2.01 (2.08) | 2.09 (2.16) | 2.09 (2.15) |
| 1일 OCS @ V1 | 평균 (SD) | 11.83 (6.02) | 11.79 (6.40) | 11.81(6.20) | n/a |
| 1일 OCS @ BL | 평균 (SD) | 11.75 (6.31) | 10.75 (5.90) | 11.26 (6.12) | n/a |
| BL BD 전 FEV1 (L) | 평균 (SD) | 1.63 (0.61) | 1.53 (0.53) | 1.58 (0.57) | 1.78 (0.60) |
| BL BD 전 FEV1 예측(%) | 평균 (SD) | 52.69 (15.14) | 51.64 (15.28) | 52.18 (15.18) | 58.43 (13.52) |
| BL BD 후 FEV1 (L) | 평균 (SD) | 1.89 (0.73) | 1.83 (0.60) | 1.86 (0.67) | 2.16 (0.72) |
| BL FEV1 가역성 (%) | 평균 (SD) | 18.39 (22.97) | 20.58 (23.59) | 19.47 (23.25) | 26.29 (21.73) |
| BL ACQ-5 점수 | 평균 (SD) | 2.58 (1.09) | 2.42 (1.24) | 2.50 (1.16) | 2.76 (0.77) |
| BL ACQ-7 점수 | 평균 (SD) | 2.81 (1.00) | 2.70 (0.98) | 2.75 (0.99) | 2.86 (0.69) |
| BL 전체 AQLQ 점수 | 평균 (SD) | 4.31 (1.12) | 4.38 (1.24) | 4.35 (1.17) | 4.29 (1.05) |
| BL 혈중 호산구 (GIGA/L) | 평균 (SD) | 0.33 (0.30) | 0.37 (0.32) | 0.35 (0.31) | 0.36 (0.37) |
| BL 혈중 호산구 (GIGA/L) | 중앙값 | 0.24 | 0.28 | 0.26 | 0.26 |
| BL 총 IgE(IU/ML) | 평균 (SD) | 426.62 (881.22) | 434.65 (654.54) | 430.58 (775.96) | 432.40 (746.66) |
| BL FeNO (ppb) | 평균 (SD) | 39.62 (34.12) | 35.55 (28.34) | 37.61 (31.38) | 34.97 (32.85) |
| BL FeNO (ppb) | 중앙값 | 29 | 28 | 28.5 | 25 |

도면4a



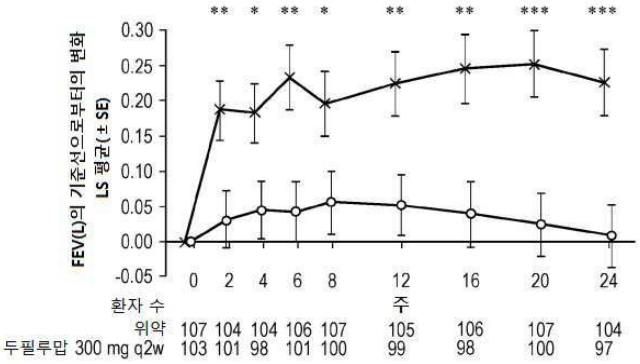

| # 대상체 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 위약 | 107 | 107 | 107 | 107 | 107 | 107 | 106 |
| 두필루맙 300mg q2w | 103 | 103 | 102 | 101 | 101 | 101 | 101 |

도면4b




***위약 대비 P<0.001

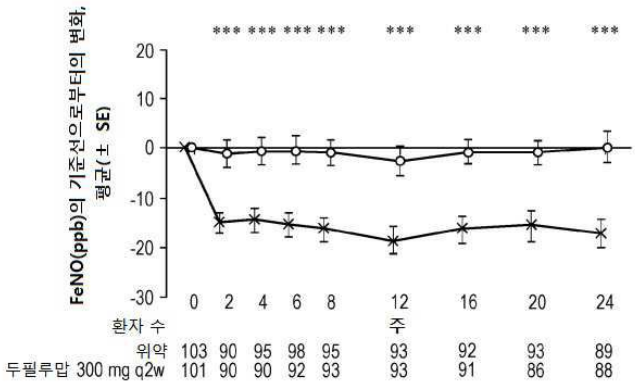
도면4c




| 환자 수 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 위약 | 107 | 104 | 104 | 106 | 107 | 105 | 106 | 107 | 104 |
| 두필루맙 300 mg q2w | 103 | 101 | 98 | 101 | 100 | 99 | 98 | 100 | 97 |

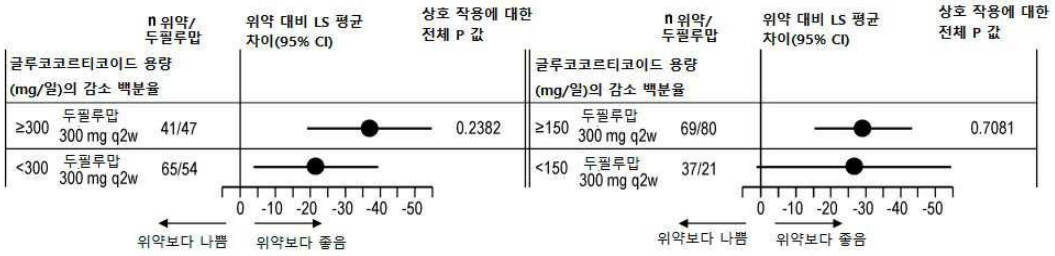
위약 대비 *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

도면4d

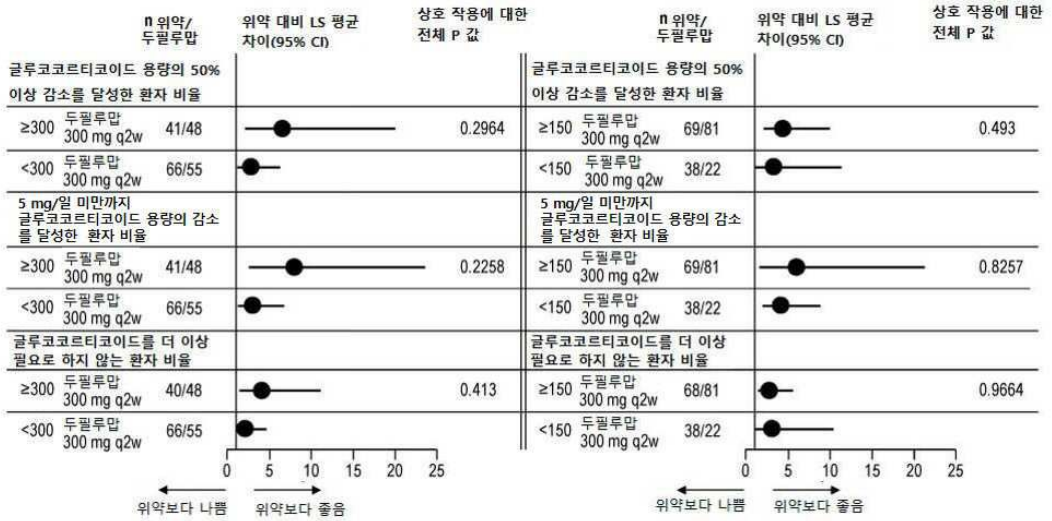



위약 대비 ***P<0.001.

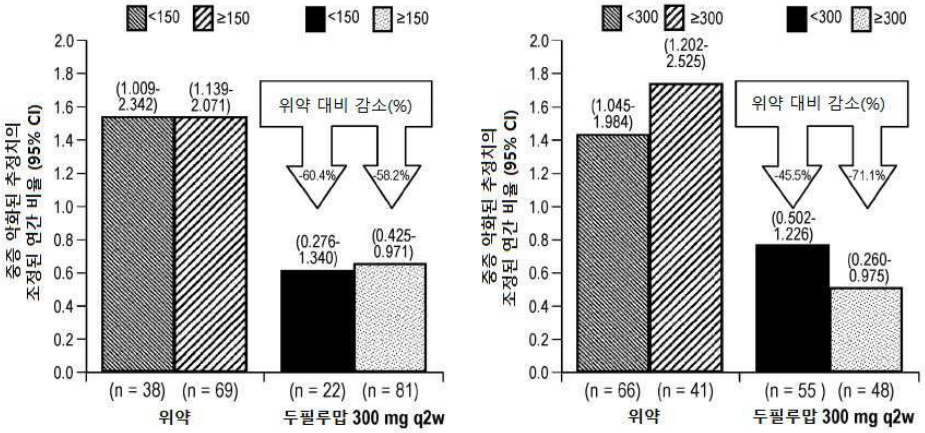
도면5a



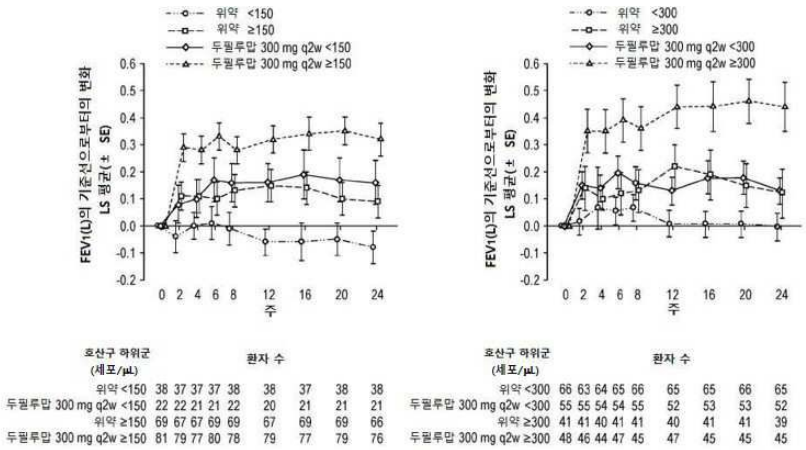

도면5b



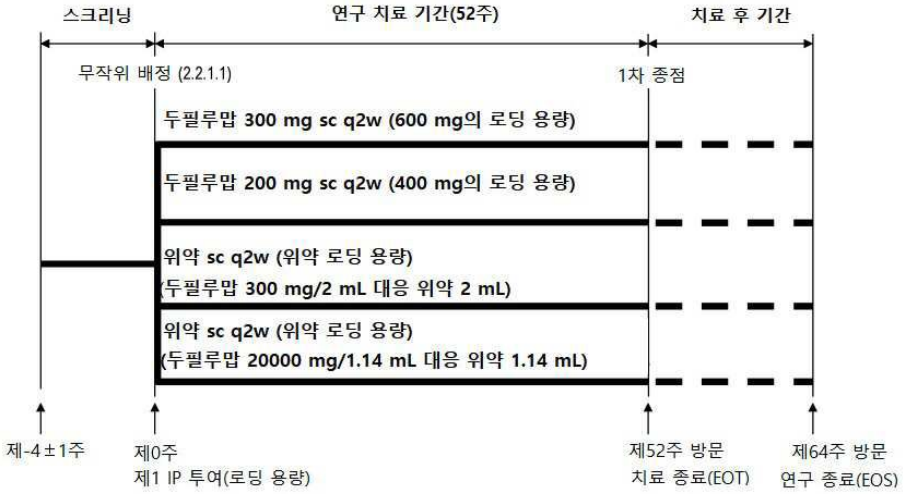
도면6a



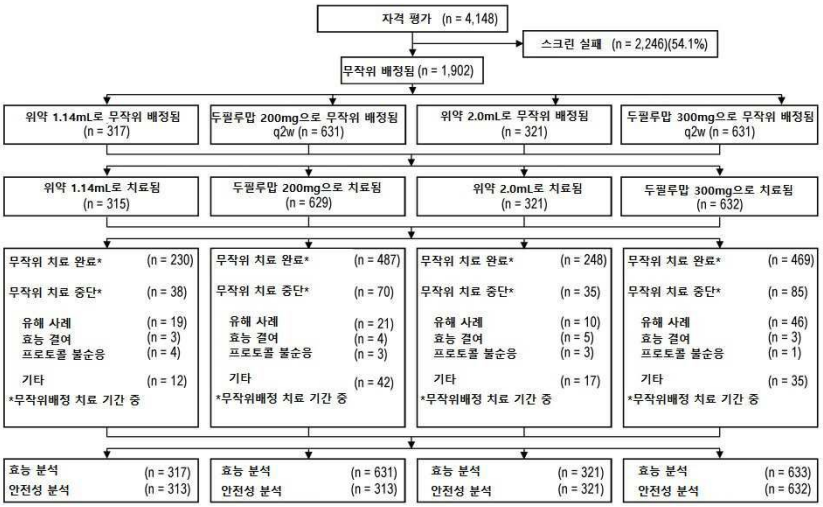

도면6b



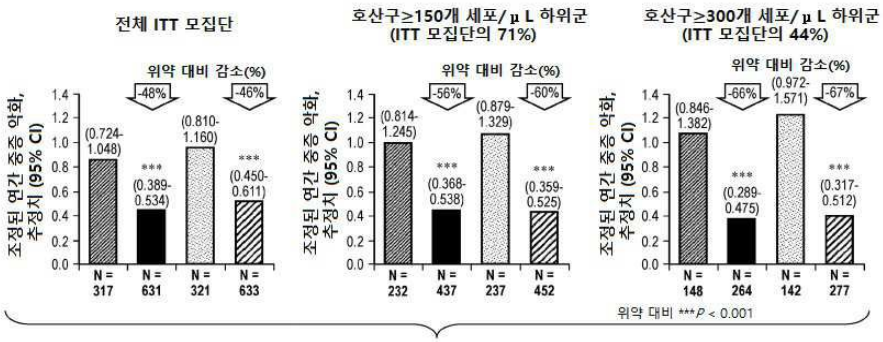

도면7



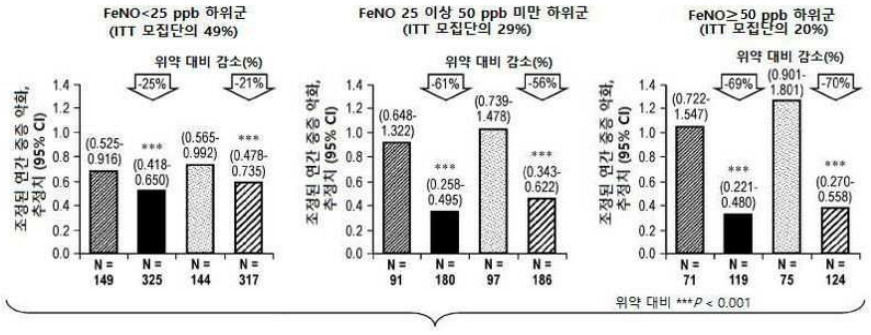
도면8



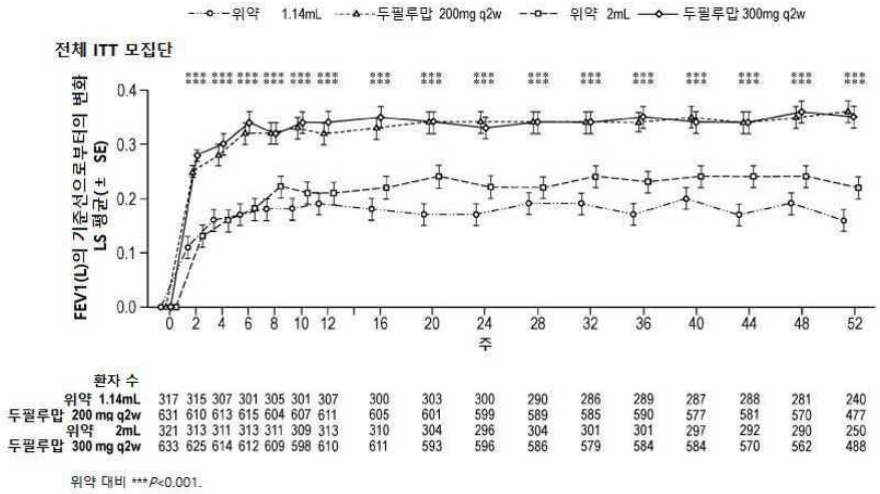

도면9a



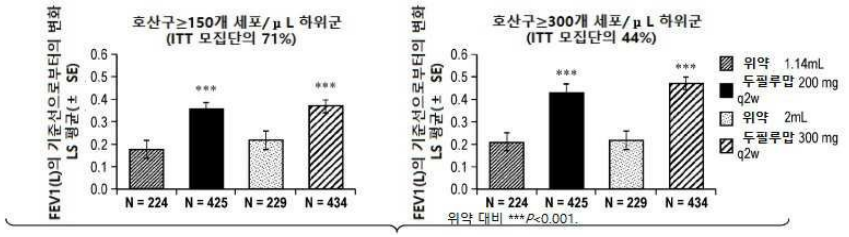

도면9b



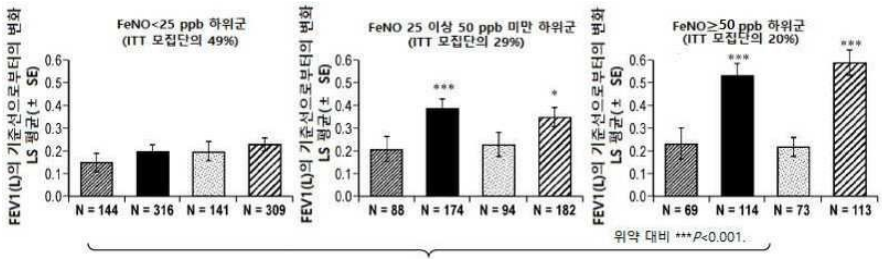
도면10a



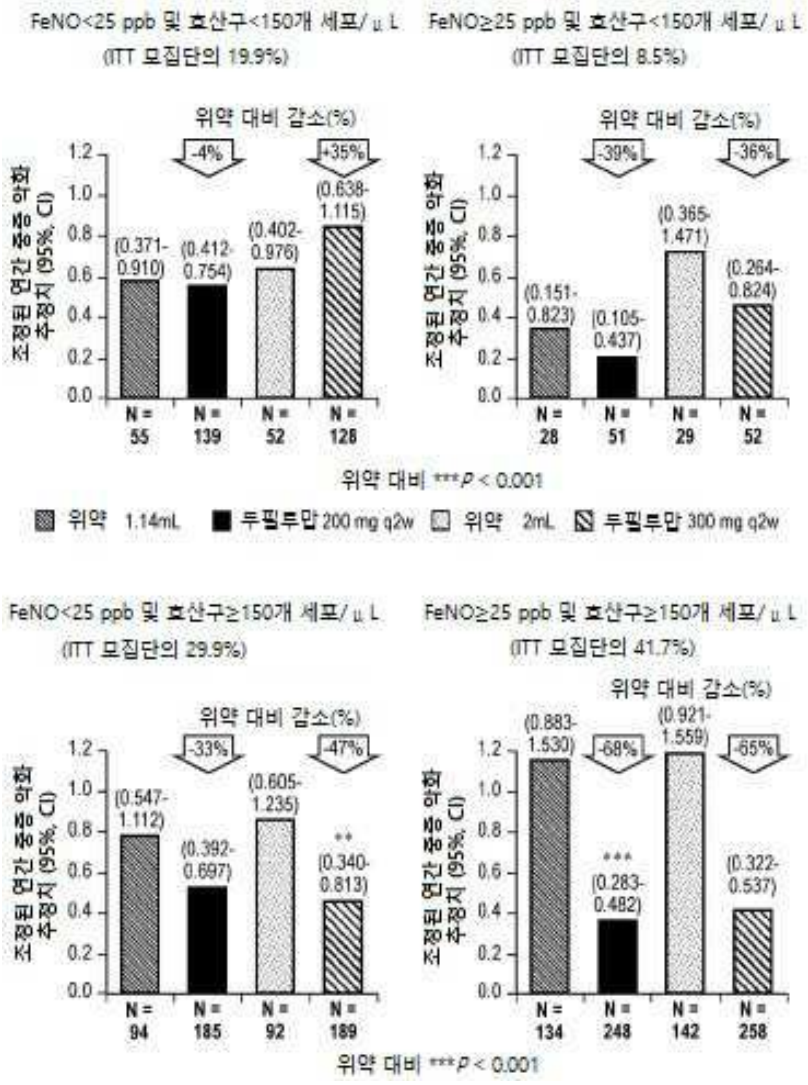

도면10b



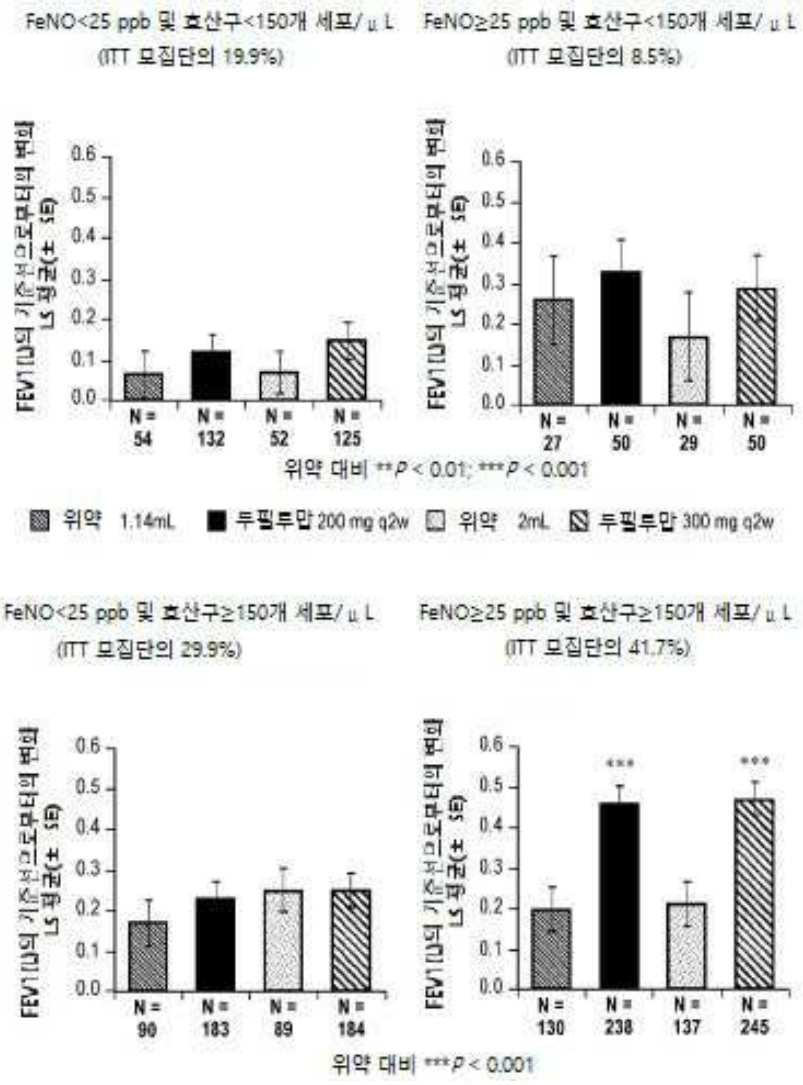

도면10c



도면11a


FeNO<25 ppb 및 호산구<150개 세포/㎕
(ITT 모집단의 19.9%)
FeNO≥25 ppb 및 호산구<150개 세포/㎕
(ITT 모집단의 8.5%)
위약 대비 감소(%)
조정된 연간 중증 악화 추정치 (95% CI)
-4%
+35%
-39%
-36%
(0.371-0.910)
(0.412-0.754)
(0.402-0.976)
(0.638-1.115)
(0.151-0.823)
(0.105-0.437)
(0.365-1.471)
(0.264-0.824)
N = 55
N = 139
N = 52
N = 128
N = 28
N = 51
N = 29
N = 52
위약 대비 ***P < 0.001
위약 1.14mL
두필루맙 200 mg q2w
위약 2mL
두필루맙 300 mg q2w
FeNO<25 ppb 및 호산구≥150개 세포/㎕
(ITT 모집단의 29.9%)
FeNO≥25 ppb 및 호산구≥150개 세포/㎕
(ITT 모집단의 41.7%)
위약 대비 감소(%)
조정된 연간 중증 악화 추정치 (95% CI)
-33%
-47%
-68%
-65%
(0.547-1.112)
(0.392-0.697)
(0.605-1.235)
(0.340-0.813)
(0.883-1.530)
(0.283-0.482)
(0.921-1.559)
(0.322-0.537)
**
***
N = 94
N = 185
N = 92
N = 189
N = 134
N = 248
N = 142
N = 258
위약 대비 ***P < 0.001

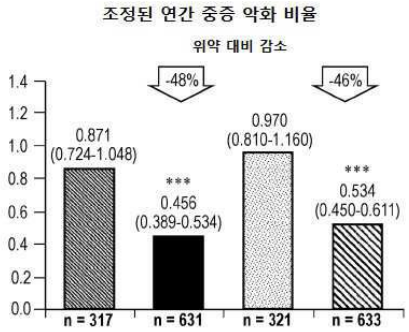
도면11b



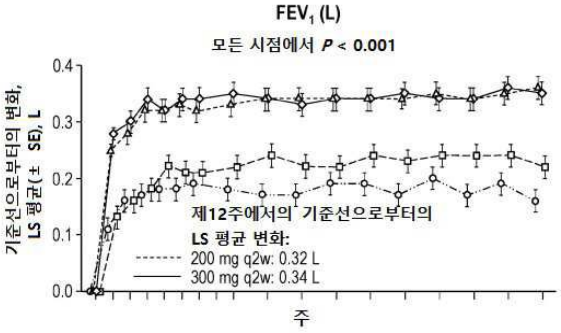

도면12

| | 청소년 (n = 107) | | 성인 (n = 1795) | |
|---|---|---|---|---|
| | 위약 q2w 풀링됨 (n = 39) | 두필루맙 200+300 mg q2w (n = 68) | 위약 q2w 풀링됨 (n = 599) | 두필루맙 200+300 mg q2w (n = 1196) |
| 연령, 평균 (SD), 세 | 14.4 (1.6) | 14.1 (1.9) | 50.4 (12.9) | 49.7 (13.5) |
| 여성, n (%) | 13 (33.3) | 25 (36.8) | 403 (67.3) | 756 (63.2) |
| 천식 발병 연령, 평균 (SD), 세 | 4.7 (3.8) | 5.1 (3.9) | 28.8 (18.5) | 28.1 (19.1) |
| 기관지확장제 전 $FEV_1$, 평균 (SD), L | 2.47 (0.65) | 2.25 (0.51) | 1.71 (0.55) | 1.76 (0.61) |
| 기관지확장제 전 $FEV_1$, 평균 (SD), 예측% | 72.13 (10.35) | 69.49 (11.70) | 57.50 (13.24) | 57.82 (13.34) |
| $FEV_1$ 가역성(%), 평균 (SD) | 22.86 (12.99) | 24.94 (17.11) | 25.94 (18.49) | 26.65 (23.61) |
| 전년도의 악화, 평균 (SD), n | 2.18 (1.93) | 1.75 (1.30) | 2.19 (1.84) | 2.06 (2.34) |
| 고용량 ICS 사용, n (%) | 9 (23.1) | 17 (25.0) | 330 (55.1) | 623 (52.1) |
| ACQ-5 점수, 평균 (SD) | 2.52 (0.66) | 2.49 (0.62) | 2.75 (0.76) | 2.78 (0.78) |
| 혈중 호산구 수, 중앙값(IQR), GIGA/L | 0.29 (0.12–0.69) | 0.21 (0.13–0.57) | 0.27 (0.14–0.47) | 0.25 (0.13–0.46) |
| FeNO, 중앙값(IQR), ppb | 41.00 (21.00–73.00) | 24.00 (13.00–48.00) | 26.00 (15.00–44.00) | 24.00 (14.00–42.00) |
| 임의의 동시이환 병력, n (%) | 38 (97.4) | 63 (92.6) | 474 (79.1) | 926 (77.4) |
| 아토피 피부염 | 15 (38.5) | 14 (20.6) | 68 (11.4) | 125 (10.5) |
| 알레르기 비염 | 38 (97.4) | 62 (91.2) | 411 (68.6) | 808 (67.6) |
| 코 폴립증 | 0 | 0 | 106 (17.7) | 204 (17.1) |
| 코 폴립증 | 0 | 0 | 106 (17.7) | 204 (17.1) |

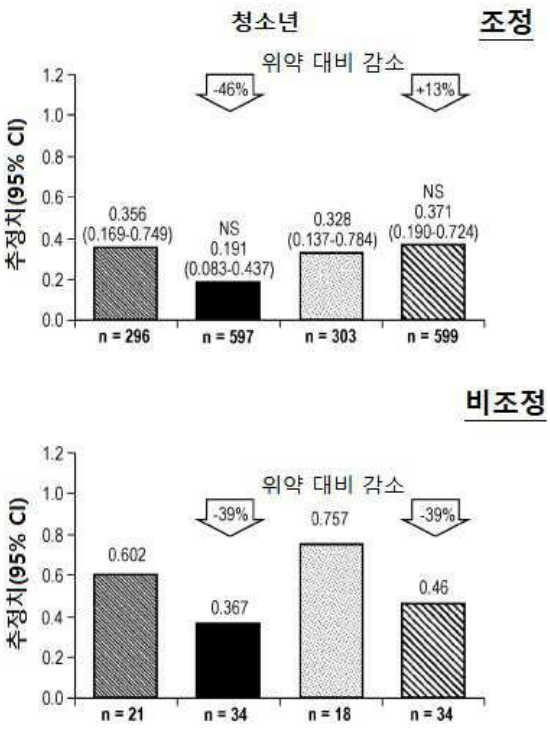
도면13a



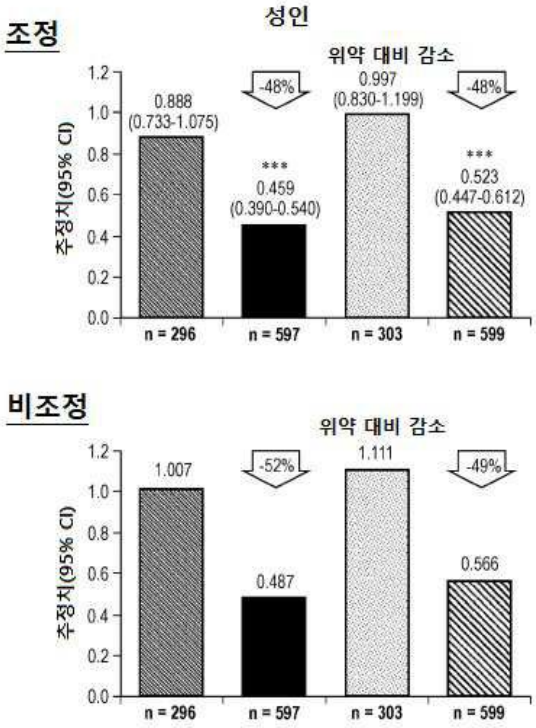

도면13b



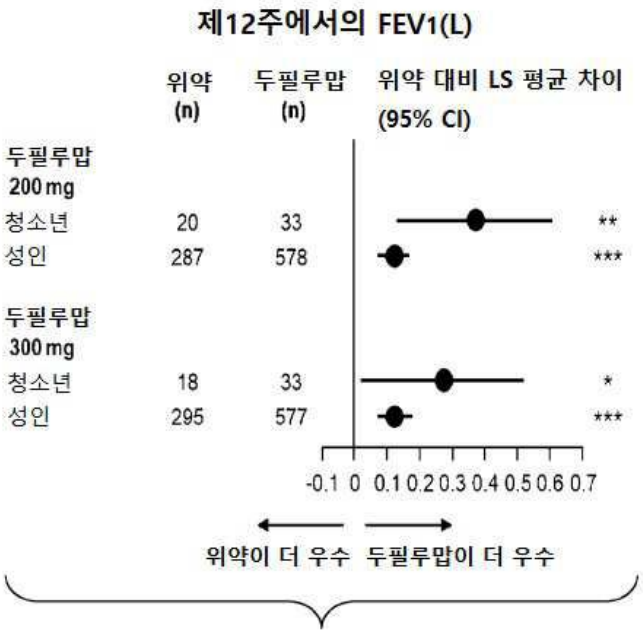

도면14a



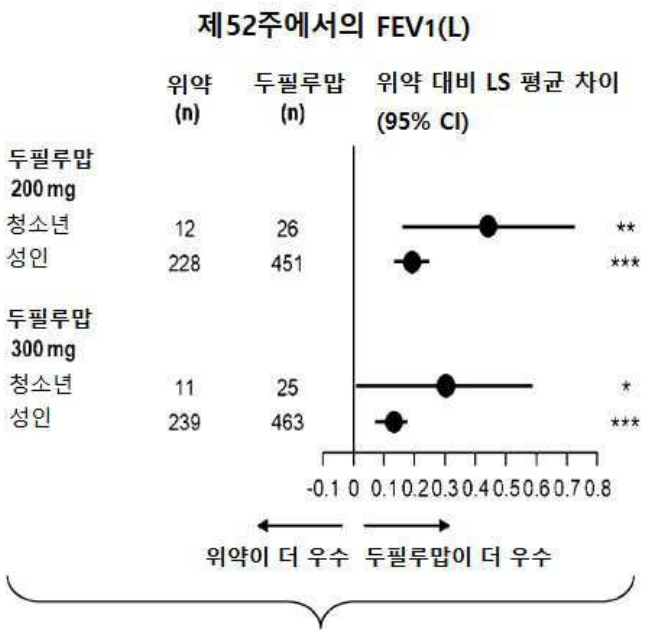
도면14b


조정
성인
위약 대비 감소
추정치(95% CI)
0.888
(0.733-1.075)
-48%
***
0.459
(0.390-0.540)
0.997
(0.830-1.199)
-48%
***
0.523
(0.447-0.612)
n = 296
n = 597
n = 303
n = 599
비조정
위약 대비 감소
추정치(95% CI)
1.007
-52%
0.487
1.111
-49%
0.566
n = 296
n = 597
n = 303
n = 599

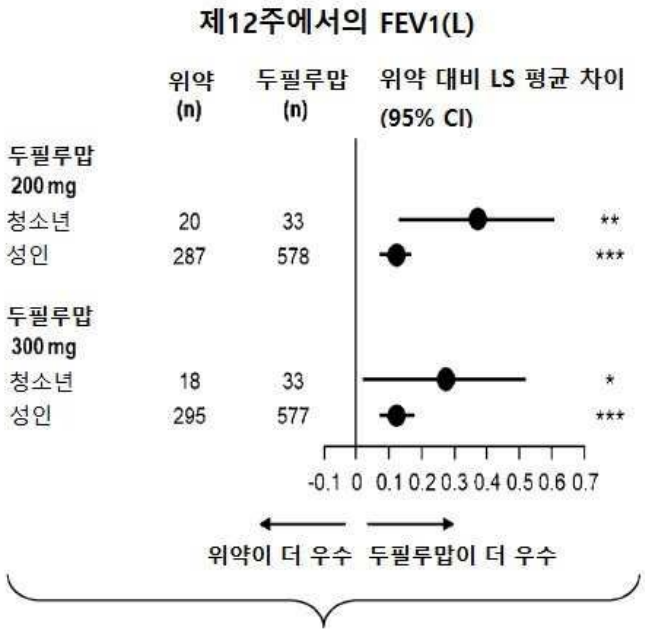
도면15a


제12주에서의 FEV1(L)
위약 (n)
두필루맙 (n)
위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)
두필루맙 200 mg
청소년 20 33 **
성인 287 578 ***
두필루맙 300 mg
청소년 18 33 *
성인 295 577 ***
-0.1 0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7
위약이 더 우수
두필루맙이 더 우수

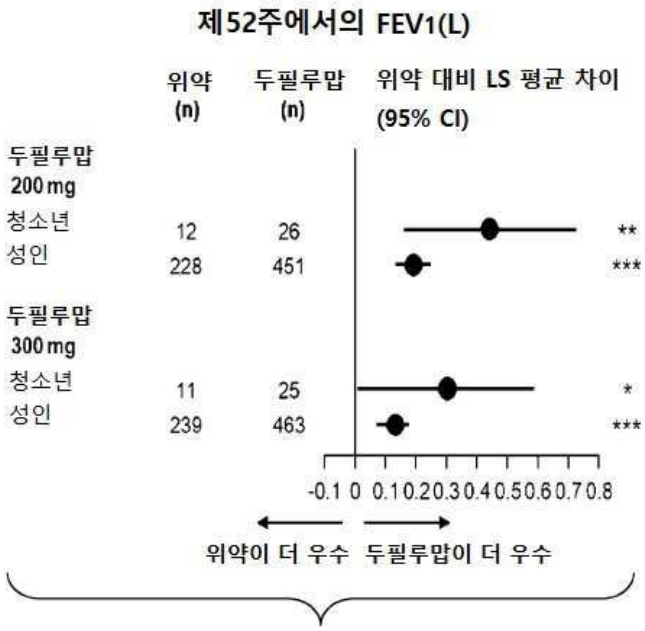
도면15b


제52주에서의 FEV1(L)
위약 (n)
두필루맙 (n)
위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)
두필루맙 200 mg
청소년 12 26 **
성인 228 451 ***
두필루맙 300 mg
청소년 11 25 *
성인 239 463 ***
-0.1 0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8
위약이 더 우수
두필루맙이 더 우수

도면16a


제12주에서의 FEV1(L)
위약 (n)
두필루맙 (n)
위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)
두필루맙 200 mg
청소년 20 33 **
성인 287 578 ***
두필루맙 300 mg
청소년 18 33 *
성인 295 577 ***
-0.1 0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7
위약이 더 우수
두필루맙이 더 우수

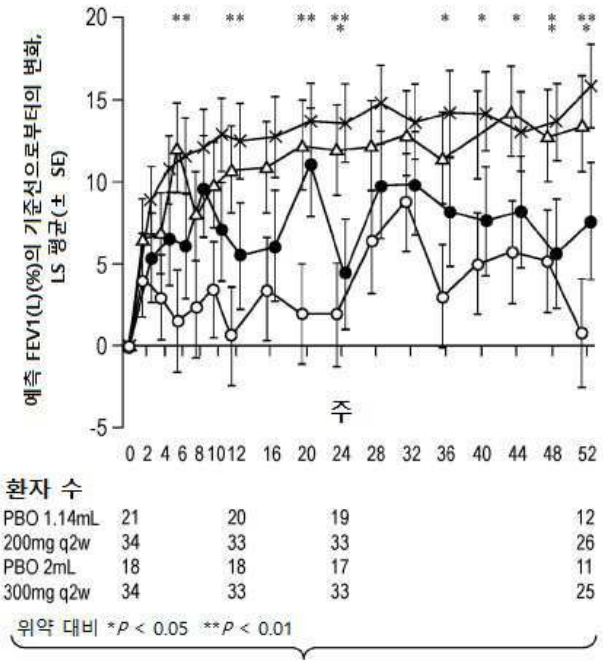
도면16b



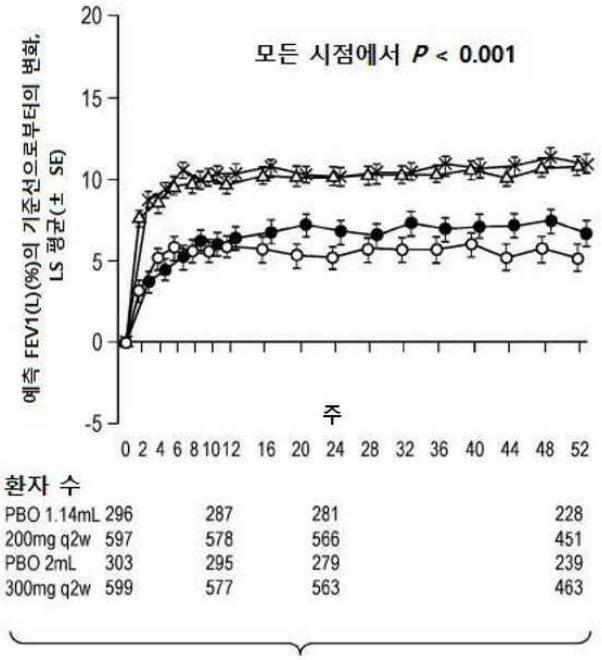

도면17

| n (%) | 청소년 (N = 107) | | | | 성인 (N = 1,795) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 위약 1.14mL (n = 21) | 두필루맙 200mg q2w (n = 34) | 위약 2mL (n = 18) | 두필루맙 300mg q2w (n = 34) | 위약 1.14mL (n = 21) | 두필루맙 200mg q2w (n = 34) | 위약 2mL (n = 18) | 두필루맙 300mg q2w (n = 34) |
| 임의의 TEAE | 16 (76.2) | 24 (70.6) | 16 (88.9) | 26 (76.5) | 241 (82.5) | 484 (81.1) | 254 (83.8) | 489 (81.8) |
| 치료로 인한 SAE | 0 | 3 (8,8) | 2 (11.1) | 1 (2.9) | 26 (8.9) | 46 (7.7) | 25 (8.3) | 54 (9.0) |
| 사망에 이르는 임의의 TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.0) | 1 (0.2) | 0 | 4 (0.7) |
| 치료 중단에 이르는 임의의 TEAE | 0 | 1 (2.9) | 1 (5.6) | 2 (5.9) | 19 (6.5) | 18 (3.0) | 9 (3.0) | 42 (7.0) |
| 결막염(PT) | 0 | 0 | 1 (5.6) | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 3 (1.0) | 4 (0.7) |
| 호산구증가증* | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.0) | 28 (4.7) | 1 (0.3) | 24 (4.0) |
| 주사 부위 반응(HLT) | 0 | 3 (8.8) | 1 (5.6) | 4 (11.8) | 17 (5.8) | 93 (15.6) | 32 (10.6) | 112 (18.7) |

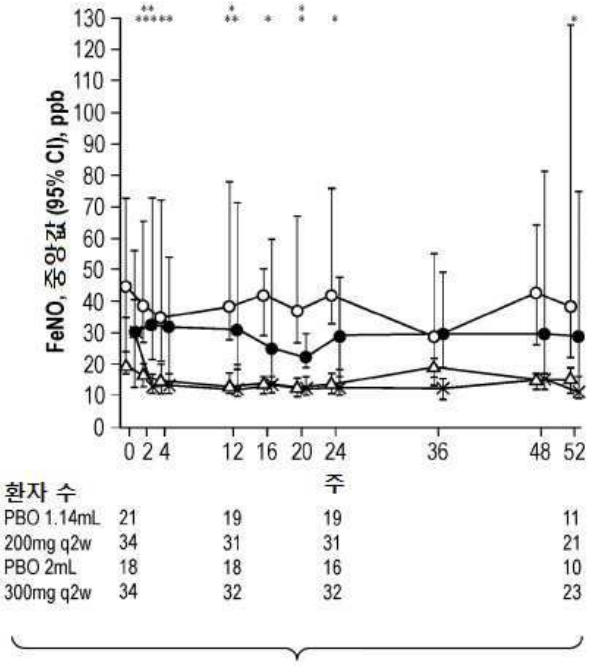
도면18a


예측 FEV1(L)(%)의 기준선으로부터의 변화,
LS 평균(± SE)
20
15
10
5
0
-5
주
0 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52
환자 수
PBO 1.14mL 21 20 19 12
200mg q2w 34 33 33 26
PBO 2mL 18 18 17 11
300mg q2w 34 33 33 25
위약 대비 *P < 0.05 **P < 0.01

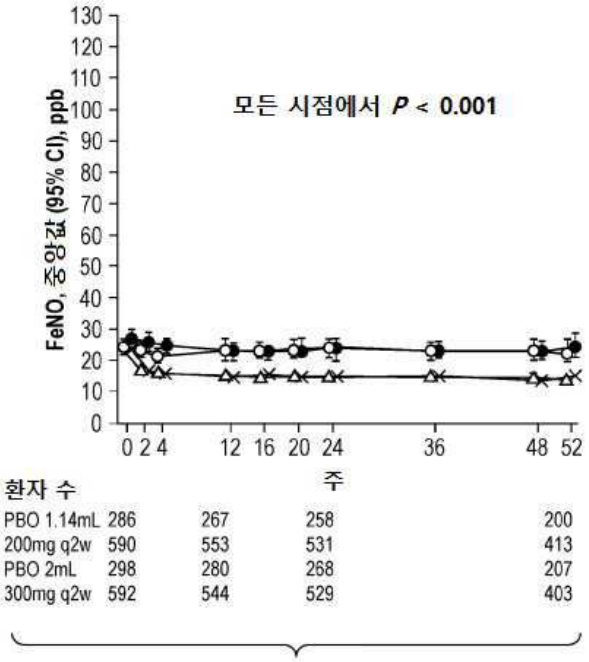
도면18b


모든 시점에서 P < 0.001
예측 FEV1(L)(%)의 기준선으로부터의 변화,
LS 평균(± SE)
20
15
10
5
0
-5
주
0 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52
환자 수
PBO 1.14mL 296 287 281 228
200mg q2w 597 578 566 451
PBO 2mL 303 295 279 239
300mg q2w 599 577 563 463

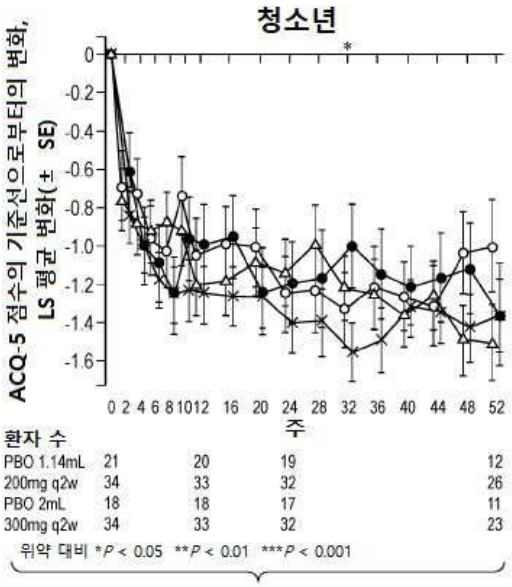
도면19a


FeNO, 중앙값 (95% CI), ppb
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 2 4 12 16 20 24 36 48 52
주
환자 수
PBO 1.14mL 21 19 19 11
200mg q2w 34 31 31 21
PBO 2mL 18 18 16 10
300mg q2w 34 32 32 23

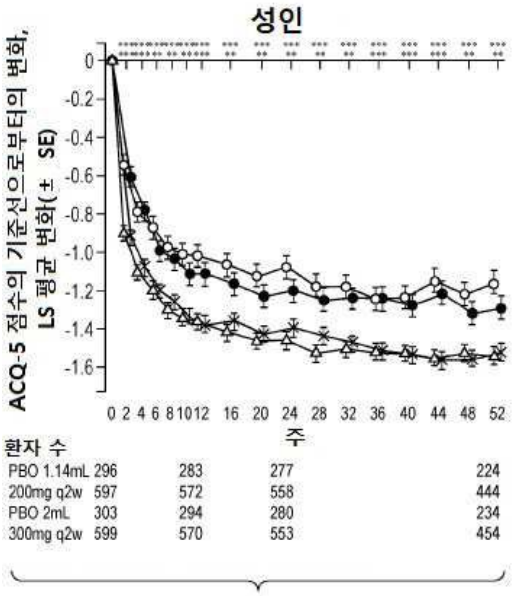
도면19b


모든 시점에서 P < 0.001
FeNO, 중앙값 (95% CI), ppb
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 2 4 12 16 20 24 36 48 52
주
환자 수
PBO 1.14mL 286 267 258 200
200mg q2w 590 553 531 413
PBO 2mL 298 280 268 207
300mg q2w 592 544 529 403

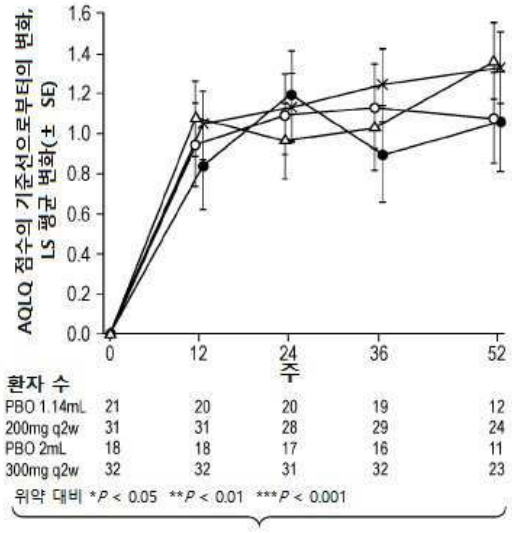
도면20a


청소년
ACQ-5 점수의 기준선으로부터의 변화, LS 평균 변화(± SE)
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
-1.4
-1.6
0 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52
주
환자 수
PBO 1.14mL 21 20 19 12
200mg q2w 34 33 32 26
PBO 2mL 18 18 17 11
300mg q2w 34 33 32 23
위약 대비 *P < 0.05 **P < 0.01 ***P < 0.001

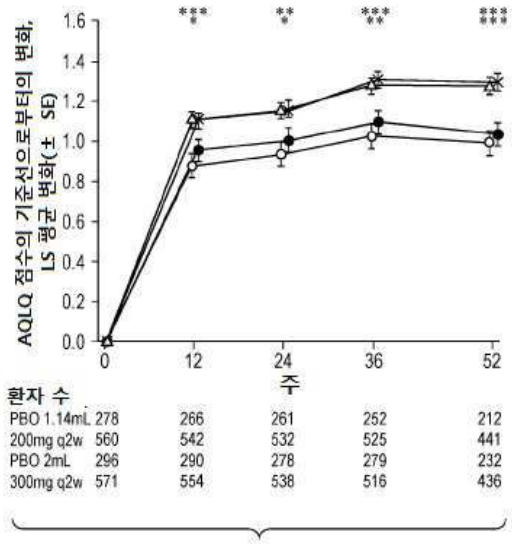
도면20b


성인
ACQ-5 점수의 기준선으로부터의 변화, LS 평균 변화(± SE)
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
-1.4
-1.6
0 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52
주
환자 수
PBO 1.14mL 296 283 277 224
200mg q2w 597 572 558 444
PBO 2mL 303 294 280 234
300mg q2w 599 570 553 454

도면21a


AQLQ 점수의 기준선으로부터의 변화. LS 평균 변화(± SE)
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
12
24
36
52
주
환자 수
PBO 1.14mL 21 20 20 19 12
200mg q2w 31 31 28 29 24
PBO 2mL 18 18 17 16 11
300mg q2w 32 32 31 32 23
위약 대비 *P < 0.05 **P < 0.01 ***P < 0.001

도면21b


AQLQ 점수의 기준선으로부터의 변화. LS 평균 변화(± SE)
***
**
***
***
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
12
24
36
52
주
환자 수
PBO 1.14mL 278 266 261 252 212
200mg q2w 560 542 532 525 441
PBO 2mL 296 290 278 279 232
300mg q2w 571 554 538 516 436

도면22

| n (%) | 위약 1.14 mL 2qw | 두필루맙 200 mg q2w | 위약 2 mL q2w | 두필루맙 300 mg q2w |
|---|---|---|---|---|
| 청소년(12 내지 17세) | (n = 21) | (n = 34) | (n = 18) | (n = 34) |
| 바이러스 상기도 감염 | 6 (28.6) | 2 (5.9) | 7 (38.9) | 10 (29.4) |
| 상기도 감염 | 0 | 4 (11.8) | 1 (5.6) | 2 (5.9) |
| 호흡기 감염, 바이러스 | 0 | 3 (8.8) | 2 (11.1) | 4 (11.8) |
| 호흡기 감염 | 1 (4.8) | 0 | 2 (11.1) | 0 |
| 기관지염 | 1 (4.8) | 4 (11.8) | 0 | 2 (5.9) |
| 주사 부위 홍반 | 0 | 2 (5.9) | 1 (5.6) | 4 (11.8) |
| 주사 부위 부종 | 0 | 2 (5.9) | 1 (5.6) | 4 (11.8) |
| 인두염 | 4 (19.1) | 1 (2.9) | 1 (5.6) | 0 |
| 바이러스 인두염 | 0 | 1 (2.9) | 2 (11.1) | 0 |
| 인플루엔자 | 3 (14.3) | 1 (2.9) | 3 (16.7) | 1 (2.9) |
| 비염(알레르기) | 1 (4.8) | 0 | 3 (16.7) | 1 (2.9) |
| 성인(18세 이상) | (n = 292) | (n = 597) | (n = 303) | (n = 598) |
| 바이러스 상기도 감염 | 54 (18.5) | 117 (19.6) | 57 (18.8) | 101 (16.9%) |
| 상기도 감염 | 37 (12.7) | 65 (10.9) | 48 (15.8) | 75 (12.5%) |
| 기관지염 | 46 (15.8) | 69 (11.6) | 42 (13.9% | 69 (11.5%) |
| 주사 부위 홍반 | 13 (4.5) | 74 (12.4) | 21 (6.9%) | 94 (15.7%) |

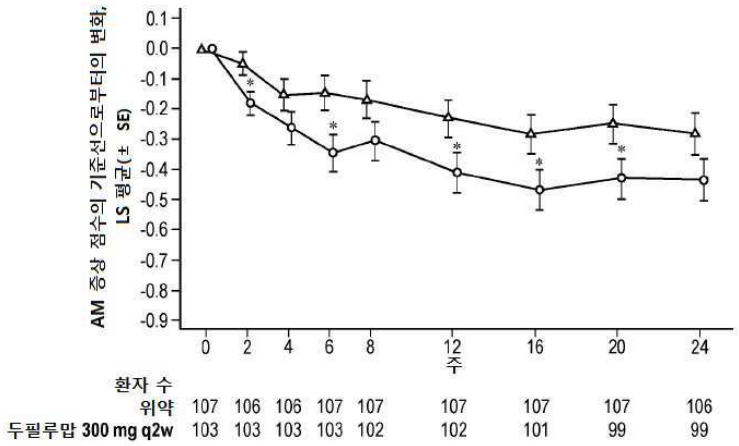
도면23

| 결막염 (협의) , n (%) | 청소년 환자(12 내지 17세) | | | | 성인(18세 이상) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 위약 1.14 mL q2w (n = 21) | 두필루맙 200 mg q2w (n = 34) | 위약 2 mL q2w (n = 18) | 두필루맙 300 mg q2w (n = 34) | 위약 1.14 mL q2w (n = 292) | 두필루맙 200 mg q2w (n = 597) | 위약 1.14 mL q2w (n = 303) | 두필루맙 300 mg q2w (n = 598) |
| 임의의 TEAE | 0 | 2 (5.9) | 1 (5.6) | 0 | 6 (2.1) | 6 (1.0) | 8 (2.6) | 14 (2.3) |
| 임의의 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 임의의 치료로 인한 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 영구적 치료 중단으로 이어지는 임의의 TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 결막염 (광의) | | | | | | | | |
| 임의의 TEAE | 0 | 2 (5.9) | 1 (5.6) | 0 | 10 (3.4) | 8 (1.3) | 10 (3.3) | 19 (3.2) |
| 임의의 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 임의의 치료로 인한 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 영구적 치료 중단으로 이어지는 임의의 TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

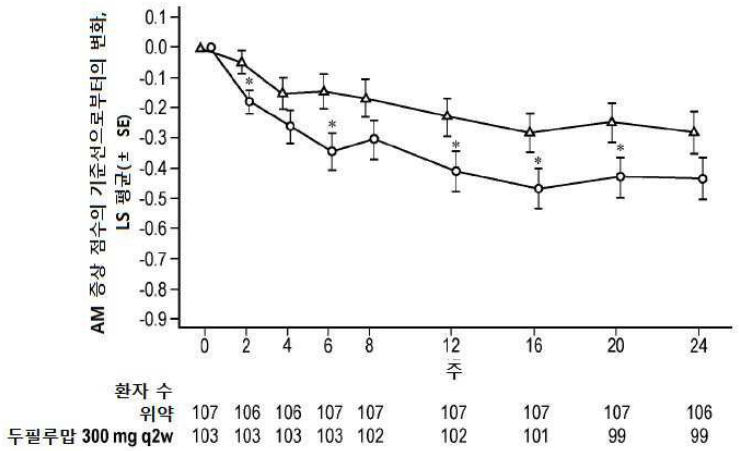
도면24

| 호산구증가증, n(%) | 청소년 환자(12 내지 17세) | | | | 성인(18세 이상) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 위약 1.14 mL q2w (n = 21) | 두필루맙 200 mg q2w (n = 34) | 위약 2 mL q2w (n = 18) | 두필루맙 300 mg q2w (n = 34) | 위약 1.14 mL q2w (n = 292) | 두필루맙 200 mg q2w (n = 597) | 위약 2 mL q2w (n = 303) | 두필루맙 300 mg q2w (n = 598) |
| 임의의 TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.0) | 28 (4.7) | 1 (0.3) | 24 (4.0) |
| 임의의 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 임의의 치료로 인한 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 영구적 치료 중단으로 이어지는 임의의 TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **호산구성 장애(HLT), n(%)** | | | | | | | | |
| 임의의 TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 21 (3.5) | 0 | 17 (2.8) |
| 임의의 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 임의의 치료로 인한 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 영구적 치료 중단으로 이어지는 임의의 TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.3) |
| **호산구 수 증가(PT), n(%)** | | | | | | | | |
| 임의의 TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 8 (1.3) | 1 (0.3) | 7 (1.2) |
| 임의의 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 임의의 치료로 인한 SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 영구적 치료 중단으로 이어지는 임의의 TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.5) |

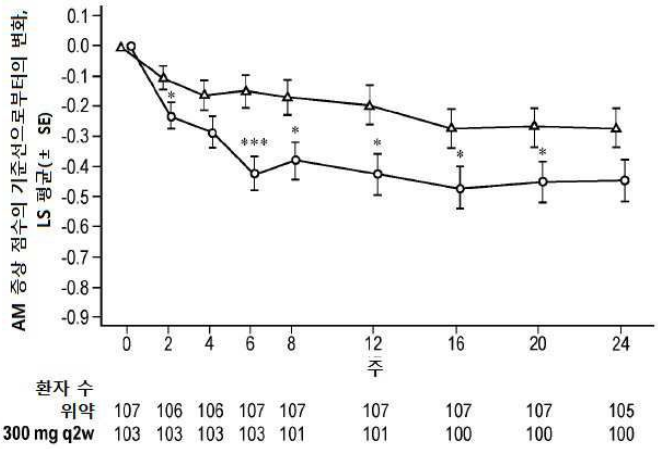
도면25a



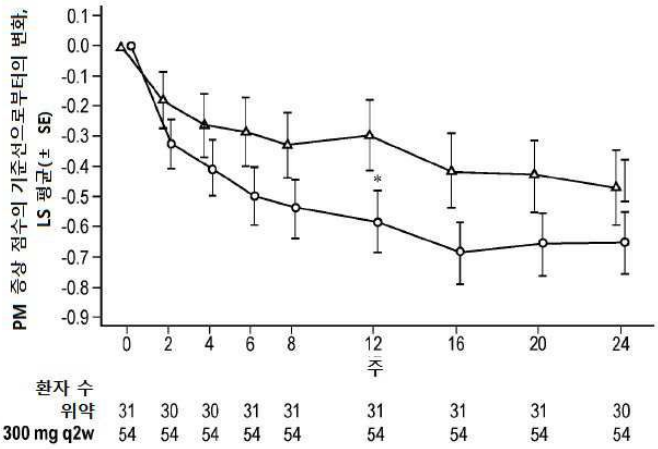

도면25b



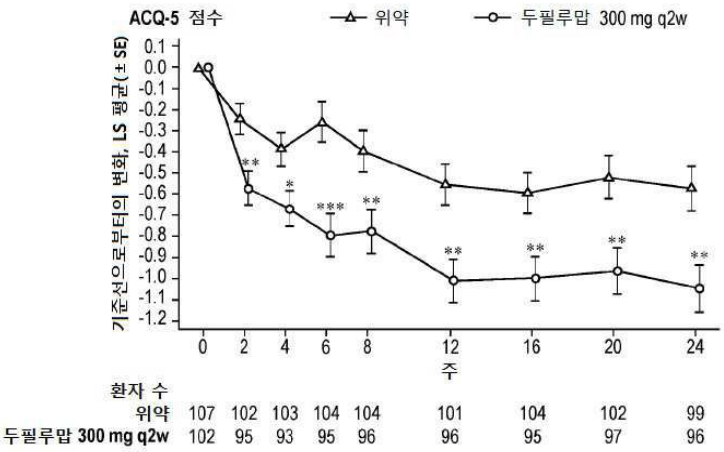
도면25c



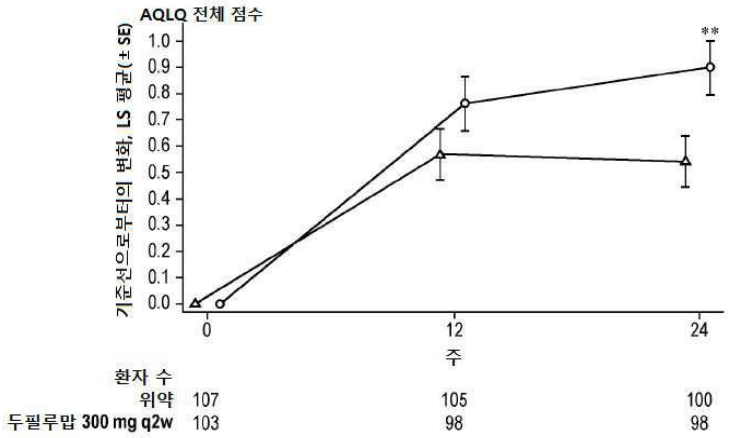

도면25d




도면26a



도면26b




도면27

| | 천식 발병 연령 40세 조과 및 기준선 기관지확장제 후 FEV₁/FVC <0.7 | | | | 천식 발병 연령 40세 조과 및 기준선 기관지확장제 후 FEV₁/FVC ≥0.7 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.14mL/200mg q2w | | 2mL/300mg q2w | | 1.14mL/200mg q2w | | 2mL/300mg q2w | |
| | 위약 (n=56) | 두필루맙 (n=104) | 위약 (n=53) | 두필루맙 (n=95) | 위약 (n=38) | 두필루맙 (n=74) | 위약 (n=41) | 두필루맙 (n=72) |
| 추정치 (95% CI) | 1.53 (1.02—2.30) | 0.48 (0.33—0.70) | 1.34 (0.90—2.00) | 0.33 (0.21—0.51) | 0.82 (0.49—1.39) | 0.37 (0.23—0.59) | 0.75 (0.47—1.22) | 0.37 (0.23—0.60) |
| 위약 대비 상대 위험 (95% CI), % | | —68.8 (—45.6 내지 —82.1) | | —75.7 (—56.0 내지 —86.6) | | —55.1 (—7.9 내지 —78.1) | | —50.7 (—4.3 내지 —74.6) |
| 위약 대비 P 값 | | <0.0001 | | <0.0001 | | 0.03 | | 0.04 |
| 기준선, 평균 (SD) | 1.42 (0.48) | 1.45 (0.48) | 1.36 (0.50) | 1.37 (0.44) | 1.66 (0.42) | 1.67 (0.52) | 1.65 (0.38) | 1.68 (0.47) |
| 제12주에서의 기준선으로부터의 변화, n | 52 | 101 | 52 | 91 | 36 | 72 | 41 | 70 |
| LS 평균 (SE) | 0.19 (0.05) | 0.34 (0.04) | 0.14 (0.05) | 0.34 (0.04) | 0.12 (0.06) | 0.23 (0.04) | 0.18 (0.05) | 0.30 (0.04) |
| 위약 대비 P 값 | | 0.01 | | 0.003 | | 0.12 | | 0.05 |
| 제52주에서의 기준선으로부터의 변화, n | 44 | 80 | 43 | 71 | 24 | 51 | 32 | 59 |
| LS 평균 (SE) | 0.16 (0.06) | 0.36 (0.04) | 0.20 (0.06) | 0.33 (0.04) | 0.10 (0.07) | 0.25 (0.05) | 0.19 (0.06) | 0.30 (0.05) |
| 위약 대비 P 값 | | 0.004 | | 0.09 | | 0.06 | | 0.12 |
| 기관지확장제 후 $FEV_1$, L | | | | | | | | |
| 기준선, 평균 (SD) | 1.74 (0.56) | 1.77 (0.57) | 1.62 (0.56) | 1.64 (0.48) | 2.08 (0.54) | 2.06 (0.62) | 2.07 (0.54) | 2.12 (0.52) |
| 제12주에서의 기준선으로부터의 변화, n | 52 | 101 | 51 | 91 | 36 | 72 | 40 | 69 |
| LS 평균 (SE) | 0.12 (0.05) | 0.22 (0.04) | 0.04 (0.05) | 0.24 (0.04) | —0.09 (0.06) | 0.00 (0.04) | —0.05 (0.05) | 0.03 (0.04) |
| 위약 대비 P 값 | | 0.09 | | 0.003 | | 0.18 | | 0.16 |
| 제52주에서의 기준선으로부터의 변화, n | 43 | 85 | 44 | 71 | 24 | 53 | 32 | 60 |
| LS 평균 (SE) | 0.05 (0.06) | 0.23 (0.04) | 0.07 (0.06) | 0.21 (0.04) | —0.15 (0.07) | —0.01 (0.05) | —0.07 (0.06) | 0.00 (0.04) |
| 도 | | | | | | | | |
| 위약 대비 P 값 | | 0.01 | | 0.06 | | 0.06 | | 0.30 |
| 기관지확장제 전 $FEV_1$/FVC비율, % | | | | | | | | |
| 기준선, 평균 (SD) | 55.13 (8.07) | 55.06 (8.89) | 56.42 (9.71) | 56.00 (9.03) | 70.53 (6.60) | 70.66 (7.92) | 69.88 (7.15) | 70.57 (5.63) |
| 제12주에서의 기준선으로부터의 변화, n | 52 | 101 | 52 | 91 | 36 | 72 | 41 | 70 |
| LS 평균 (SE) | 2.02 (0.84) | 4.45 (0.62) | 1.10 (0.86) | 4.78 (0.65) | 0.67 (1.02) | 0.31 (0.74) | 0.84 (0.95) | 2.43 (0.72) |
| 위약 대비 P 값 | | 0.02 | | 0.0006 | | 0.77 | | 0.17 |
| 제52주에서의 기준선으로부터의 변화, n | 44 | 80 | 43 | 71 | 24 | 51 | 32 | 59 |
| LS 평균 (SE) | 2.16 (0.99) | 5.59 (0.74) | 3.02 (1.03) | 4.95 (0.77) | 0.10 (1.10) | 2.05 (0.79) | 1.64 (1.00) | 2.31 (0.75) |
| 위약 대비 P 값 | | 0.005 | | 0.13 | | 0.14 | | 0.58 |

## 서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110>

<120> METHODS FOR TREATING OR PREVENTING ASTHMA BY ADMINISTERING AN IL-4R ANTAGONIST

<130> 601407: SA9-217-4

<140>

<141>

<150>

<151>

<150>

<151>

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic HCVR polypeptide

<400> 1

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic LCVR

polypeptide

<400> 2

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic HCDR1

peptide

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic HCDR2
peptide

<400> 4

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic HCDR3
peptide

<400> 5

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

1 5 10 15

Asp Val

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic LCDR1
peptide

<400> 6

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic LCDR2
peptide

<400> 7

Leu Gly Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic LCDR3
peptide

<400> 8

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5