



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0119446
(43) 공개일자 2022년08월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 11/06 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7025216
(22) 출원일자(국제) 2020년12월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/066559
(87) 국제공개번호 WO 2021/133776
국제공개일자 2021년07월01일
(30) 우선권주장
62/952,996 2019년12월23일 미국(US)
62/964,970 2020년01월23일 미국(US)

(71) 출원인
사노피 바이오테크놀로지
프랑스 에프-75008 파리 튀 라 보에티에 54
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리
버 로드 777
(72) 발명자
고올라오웁, 헬렌
프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54 사노피 바
이오테크놀로지 내
하다드, 엘-브다오위
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코퍼레이트 드라
이브 55 메일 스타 55에이-525 사노피 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 95 항

(54) 발명의 명칭 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여하여 알레르기성 천식을 치료 또는 예방하는 방법

(57) 요약

대상체의 알레르기성 천식 및 관련 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 본원에 개시된 특정 방법은 이
를 필요로 하는 대상체에게 항-IL-33 항체와 같은 인터류킨-33(IL-33) 길항제를 포함하는 치료 조성물을 투여하
는 단계를 포함한다. 본원에 개시된 다른 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-IL-4R 항체와 같은 인터류킨-
4R(IL-4R) 길항제를 포함하는 치료 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 개시된 또 다른 방법은 이를 필
요로 하는 대상체에게 항-IL-33 항체와 같은 인터류킨-33(IL-33) 길항제를 포함하는 제1 치료 조성물, 및 항-IL-
4R 항체와 같은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 제2 치료 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 알
레르기성 천식 관련 표지 유전자가 제공된다. 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 알레르기성 천식
관련 표지 유전자의 발현 수준을 변경하는(예를 들어, 감소시키는) 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2866 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

하몬, 사라

미국 70591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로
드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

하텔, 시반

미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로
드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

칼리오리아스, 게르기오스

미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로
드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

루디, 마르셀라

미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로
드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 피하 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 600 mg 또는 약 300 mg의 초기 용량으로 피하 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제3항, 제5항, 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 300 mg의 1회 이상의 2차 용량으로 피하 투여되는, 방법.

청구항 8

알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4R(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맙을 포함하는, 방법.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약

100 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 600 mg의 초기 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 300 mg의 1회 이상의 2차 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 매주(q1w), 격주로(q2w), 3주마다(q3w), 또는 4주마다(q4w) 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 격주로(q2w) 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 자동주사기, 주사바늘 및 시린지, 또는 펜 전달 장치를 사용하여 피하 투여되는, 방법.

청구항 18

알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 대상체에게

서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4R(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 600 mg의 초기 용량; 및

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 300 mg의 1회 이상의 후속 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 방법.

청구항 20

알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 대상체에게

서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편; 및

서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 방법.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맵을 포함하는, 방법.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 600 mg의 초기 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 27

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 300 mg의 1회 이상의 후속 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 28

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 매주(q1w), 격주로(q2w), 3주마다 1회(q3w), 또는 4주마다 1회(q4w) 투여되는, 방법.

청구항 29

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 격주로(q2w) 투여되는, 방법.

청구항 30

제20항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여되는, 방법.

청구항 31

제20항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 자동주사기, 주사바늘 및 시린지, 또는 펜 전달 장치를 사용하여 피하 투여되는, 방법.

청구항 32

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 피하 투여되는, 방법.

청구항 33

제20항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 600 mg 또는 약 300 mg의 초기 용량으로 피하 투여되는, 방법.

청구항 34

제20항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 300 mg의 1회 이상의 2차 용량으로 피하 투여되는, 방법.

청구항 35

제20항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 36

알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 대상체에게

서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 10 mg/kg의 단위 용량으로 투여됨); 및

서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편(제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 600 mg의 초기 용량 및 약 300 mg의 1회 이상의 후속 용량으로 투여됨)을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 알레르기성 천식은 경증 알레르기성 천식인, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 알레르기성 천식은 경증 지속성 알레르기성 천식인, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 집먼지 진드기 알레르겐(HDM)에 알레르기가 있는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 비흡연자인, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 임상적으로 안정하고 천식 증상을 조절하기 위해 필요에 따라 속효성 흡입 $\beta 2$ 작용제(SABA) 사용을 필요로 하는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 천식 조절 실패(LOAC)가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 기침, 천명, 및 속효성 흡입 $\beta 2$ 작용제 사용으로 이루어진 군으로부터 선택되는 천식 증상이 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 천식 관련 파라미터가 대상체에서 개선되는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 천식 관련 파라미터는 1초간 강제 호기량(FEV1), 최대 호기 유량(PEF), 강제 폐활량(FVC), 25%~75% 강제 호기 유량(FEF), 및 대상체에서의 속효성 흡입 $\beta 2$ 작용제 사용의 빈도 또는 투여량 감소로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 기관지확장제 사용전 FEV1이 대상체에서 개선되는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 혈중 호산구 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 천식 조절 설문 5-질문 버전(ACQ-5) 점수 및 표준화된 활동이 포함된 천식 관련 삶의 질 설문(AQLQ) 점수 중 하나 또는 둘 다가 대상체에서 개선되는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서의 SABA 사용의 빈도 또는 투여량이 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 기관지 알레르겐 시험감염(BAC)-유도 폐 염증이 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 제2형 사이토카인 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 제2형 사이토카인은 IL-13 및 IL-5 중 하나 또는 둘 다인, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 사이토카인 수치 또는 케모카인 수치가 대상체에서 감소되고, 사이토카인 또는 케모카인은 종양 괴사 인자-알파(TNF α), 흥선 및 활성화-조절 케모카인(TARC), 폐 및 활성화-조절 케모카인(PARC), CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, CCL17, 및 에오타신-3로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 초기 알레르겐 반응(EAR) 또는 후기 알레르겐 반응(LAR)이 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, FEV1이 대상체에서 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 또는 70% 이상 개선되는, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, FeNO 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, sST2, IL-33, 칼시토닌, 또는 매트릭스 메탈로프로테이나제-12(MMP12)의 혈청 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, CCL26, CCL17, 또는 SIGLEC8의 혈청 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL13, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, IL-13, IL-5, PTGDS, 또는 RD3의 혈청 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 60

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 사이토카인 수치 또는 케모카인 수치를 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 사이토카인은 IL-13 및 IL-5 중 하나 또는 둘 다인, 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 사이토카인 또는 케모카인은 $\text{TNF } \alpha$, TARC, PARC, CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, CCL17, 및 에오타신-3로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, sST2, IL-33, 칼시토닌, 또는 MMP12의 혈청 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 64

제60항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, CCL26, CCL17, 또는 SIGLEC8의 혈청 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 65

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자는 BC042385, AB209315, LOC100607117, BC035084, LOC145474, AX747853, TIMP1, NT5DC2, LOC541471, AREG, PTPN7, RUNDC3, XXYL1, FAM159A, PTGDS, TESC, ITGB2-AS1, D0574721, CLDN9, LOC100132052, AGAP7, NBEAL2, NTNG2, FLJ45445, KCNH3, POU51P3, OUG1, KIF21B, HSPA7, GAP7, BX6485Q2, PRR52, P1K3R6, LTC4S, CLEC11A, TRABD2A, DLGAP3, VDR, DKFZp686M11215, SIGLEC12, BC016361, BC052769, 및 RHOH로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자는 ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL17, CCL13, CCL26, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, SIGLEC8, IL13, IL5, PTGDS, 및 RD3로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 68

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 제2형 염증성 사이토카인 및 제2형 케모카인 표지 유전자의 임의 조합의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인 표지 유전자는 IL-5, CCL1, IL-13, GATA2, CCL26, FCER2, CACNG8, CLC, GATA1, LGALS12, SIGLEC8, GGT5, CCL17, 및 MMP10으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서, 하나 이상의 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인 표지 유전자는 IL-5, CCL1, IL-13, CCL26, FCER2, SIGLEC8, GGT5, 및 CCL17으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 71

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 호산구 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 하나 이상의 호산구 표지 유전자는 IL1RL1, ADARB1, SIGLEC8, ASB2, VSTM1, SYNE1, CLC, PTPN7, 및 HDC로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 73

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자는 IL-4, IL-13, CCL26, CCL13, CCL17, CCL11, POSTN, IL-5, 및 IL-9으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 75

제60항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 방법.

청구항 76

제60항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 77

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 사이토카인 수치 또는 케모카인 수치를 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 사이토카인은 IL-13 및 IL-5 중 하나 또는 둘 다인, 방법.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서, 사이토카인 또는 케모카인은 TNF α , TARC, PARC, CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8,

CCL17, 및 에오타신-3로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 80

제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, sST2, IL-33, 칼시토닌, 또는 MMP12의 혈청 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 81

제77항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, CCL26, CCL17, 또는 SIGLEC8의 혈청 수치가 대상체에서 감소되는, 방법.

청구항 82

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자는 BC042385, AB209315, LOC100607117, BC035084, LOC145474, AX747853, TIMP1, NT5DC2, LOC541471, AREG, PTPN7, RUNC3, XXYL1, FAM159A, PTGDS, TESC, ITGB2-AS1, D0574721, CLDN9, LOC100132052, AGAP7, NBEAL2, NTNG2, FLJ45445, KCNH3, POU51P3, OUG1, KIF21B, HSPA7, GAP7, BX6485Q2, PRR52, P1K3R6, LTC4S, CLEC11A, TRABD2A, DLGAP3, VDR, DKFZp686M11215, SIGLEC12, BC016361, BC052769, 및 RHOH로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 84

제82항 또는 제83항에 있어서, 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자는 ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL17, CCL13, CCL26, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, SIGLEC8, IL13, IL5, PTGDS, 및 RD3로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 85

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 제2형 염증성 사이토카인 및 제2형 케모카인 표지 유전자의 임의 조합의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인 표지 유전자는 IL-5, CCL1, IL-13, GATA2, CCL26, FCER2, CACNG8, CLC, GATA1, LGALS12, SIGLEC8, GGT5, CCL17, 및 MMP10으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 87

제85항 또는 제86항에 있어서, 하나 이상의 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인 표지 유전자는 IL-5, CCL1, IL-13, CCL26, FCER2, SIGLEC8, GGT5, 및 CCL17으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 88

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 호산구 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 하나 이상의 호산구 표지 유전자는 IL1RL1, ADARB1, SIGLEC8, ASB2, VSTM1, SYNE1, CLC, PTPN7, 및 HDC로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 90

알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자는 IL-4, IL-13, CCL26, CCL13, CCL17, CCL11, POSTN, IL-5, 및 IL-9으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 92

제77항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 방법.

청구항 93

제77항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맵을 포함하는, 방법.

청구항 94

제60항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는, 방법.

청구항 95

제77항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본 출원은 미국 특허 가출원 제62/952,996호(2019년 12월 23일 출원) 및 제62/964,970호(2020년 1월 23일 출원)에 대한 우선권을 주장한다. 이들 출원 각각의 전체 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

기술분야

본 발명은 알레르기성 천식 및 관련 병태의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 알레르기성 천식의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 알레르기성 천식을 치료 또는 예방하기 위한 인터류킨-33(IL-33) 길항제의 투여에 관한 것이다. 본 발명은 또한 알레르기성 천식의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 알레르기성 천식을 치료 또는 예방하기 위한 인터류킨-4(IL-4R) 길항제의 투여에 관한 것이다. 마지막으로, 본 발명은 알레르기성 천식의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 알레르기성 천식을 치료 또는 예방하기 위한 IL-33(IL-33) 길항제 및 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제의 투여에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 천식은 기도 과민반응, 급성 및 만성 기관지수축, 기도 부종, 및 점액 전색을 특징으로 하는 만성 염증성 기도 질환이다. 천식의 염증 요소는 비만세포, 호산구, T 림프구, 호중구, 및 상피세포를 비롯한 많은 세포 유형과 이들의 생물학적 산물을 포함하는 것으로 여겨진다. 천식 환자는 천명, 숨가쁨, 기침, 및 가슴 조임의 증상을 자주 나타낸다. 대부분의 천식 환자에 있어서, 장기적인 조절을 제공하기 위해 조절제 치료법 및 기관지확장제 치료법이 사용된다. 흡입 코르티코스테로이드(ICS)는 천식 증상의 조절에서 "최적 표준"으로 여겨지며, 흡입 베타2-작용제는 현재 이용가능한 가장 효과적인 기관지확장제이다.

[0006] 제2형-중증 천식은 가장 흔한 지속성 천식 유형이다(문헌[Fahy (2015) Nat. Rev. Immunol. 15:57-65]). 여기에는 중첩 표현형 알레르기성 천식(공기알레르겐에 대한 특정 면역글로불린 E(IgE)의 증가된 발현을 특징으로 함) 및 호산구성 천식(혈액 및/또는 기도/조직 호산구 증가증을 특징으로 함)이 포함된다(문헌[Fahy, Supra; Campo et al. (2013) J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 23:76-88; Wenzel (2012) Clin Exp Allergy 42:650-8]).

[0007] 알레르기성 천식은 가장 흔한 유형의 천식이다. 알레르기 감작은 아동 및 성인의 천식 발병 및 중증도에 대한 강력한 위험 인자이다(문헌[Gough et al. (2015) Pediatr. Allergy Immunol. 26:431-437]). 질환의 증상과 진행 중인 염증 과정을 다루는 현재의 알레르기성 천식 치료법은 기저의 조절되지 않는 면역 반응에 영향을 미치지 않으므로, 알레르기성 천식 진행을 조절하는 데 매우 제한적이다(문헌[Dhimi et al. (2017) Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 72(12):1825-1848]).

[0008] 천식, 예를 들어 알레르기성 천식의 치료 및/또는 예방을 위한 신규 표적 치료법에 대한 필요성이 당업계에 존재한다.

발명의 내용

[0009] 일 양태에 따르면, 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하기 위한 용도로 제공된다.

[0010] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에 따르면, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 REGN3500을 포함한다.

[0011] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 피하 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 600 mg 또는 약 300 mg의 초기 용량으로 피하 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 300 mg의 1회 이상의 2차 용량으로 피하 투여된다.

[0012] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4R(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4R(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하기 위한 용도로 제공된다.

[0013] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맵을 포함한다.

[0014] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400

mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 600 mg의 초기 용량으로 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 300 mg의 1회 이상의 2차 용량으로 투여된다.

[0015] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 매주(q1w), 격주로(q2w), 3주마다(q3w), 또는 4주마다(q4w) 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 격주로(q2w) 투여된다.

[0016] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 자동주사기, 주사바늘 및 시린지, 또는 펜 전달 장치를 사용하여 피하 투여된다.

[0017] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4R(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 600 mg의 초기 용량, 및 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 300 mg의 1회 이상의 후속 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 다른 양태에서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4R(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 600 mg의 초기 용량, 및 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 300 mg의 1회 이상의 후속 용량이 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하기 위한 용도로 제공된다.

[0018] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다.

[0019] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하기 위한 용도로 제공된다.

[0020] 특정 예시적 구현예에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 REGN3500을 포함한다.

[0021] 특정 예시적 구현예에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맵을 포함한다.

[0022] 특정 예시적 구현예에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 600 mg의 초기 용량으로 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 300 mg의 1회 이상의 후속 용량으로 투여된다.

[0023] 특정 예시적 구현예에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 매주(q1w), 격주로(q2w), 3주마다 1회(q3w), 또는 4주마다 1회(q4w) 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 격주로(q2w) 투여된다.

[0024] 특정 예시적 구현예에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 자동주사기, 주사바늘 및 시린지, 또는 펜 전달 장치를 사용하여 피하 투여된다.

[0025] 특정 예시적 구현예에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 특정 예

시적 구현예에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 피하 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 600 mg 또는 약 300 mg의 초기 용량으로 피하 투여된다. 특정 예시적 구현예에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 300 mg의 1회 이상의 2차 용량으로 피하 투여된다.

- [0026] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 10 mg/kg의 단위 용량으로 투여됨), 및 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편(제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 600 mg의 초기 용량 및 약 300 mg의 1회 이상의 후속 용량으로 투여됨)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 10 mg/kg의 단위 용량으로 투여됨), 및 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편(제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 600 mg의 초기 용량 및 약 300 mg의 1회 이상의 후속 용량으로 투여됨)이 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하기 위한 용도로 제공된다.
- [0027] 특정 예시적 구현예에서, 알레르기성 천식은 경증 알레르기성 천식이다. 특정 예시적 구현예에서, 알레르기성 천식은 경증 지속성 알레르기성 천식이다.
- [0028] 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 집먼지 진드기 알레르겐(HDM)에 알레르기가 있다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 비흡연자이다. 특정 예시적 구현예에서, 대상체는 임상적으로 안정하고 천식 증상을 조절하기 위해 필요에 따라 속효성 흡입 β_2 작용제(SABA) 사용을 필요로 한다.
- [0029] 특정 예시적 구현예에서, 천식 조절 실패(LOAC)가 대상체에서 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, 기침, 천명, 및 속효성 흡입 β_2 작용제 사용으로 이루어진 군으로부터 선택되는 천식 증상이 대상체에서 감소된다.
- [0030] 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 천식 관련 파라미터가 대상체에서 개선된다. 특정 예시적 구현예에서, 천식 관련 파라미터는 1초간 강제 호기량(FEV1), 최대 호기 유량(PEF), 강제 폐활량(FVC), 25%~75% 강제 호기 유량(FEF), 및 대상체에서의 속효성 흡입 β_2 작용제 사용의 빈도 또는 투여량 감소로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예시적 구현예에서, 기관지확장제 사용전 FEV1이 대상체에서 개선된다.
- [0031] 특정 예시적 구현예에서, 혈중 호산구 수치가 대상체에서 감소된다.
- [0032] 특정 예시적 구현예에서, 천식 조절 설문 5-질문 버전(ACQ-5) 점수 및 표준화된 활동이 포함된 천식 관련 삶의 질 설문(AQLQ) 점수 중 하나 또는 둘 다가 대상체에서 개선된다.
- [0033] 특정 예시적 구현예에서, 대상체에서의 SABA 사용의 빈도 또는 투여량이 감소된다.
- [0034] 특정 예시적 구현예에서, BAC-유도 폐 염증이 대상체에서 감소된다.
- [0035] 특정 예시적 구현예에서, 제2형 사이토카인의 수치가 대상체에서 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, 제2형 사이토카인은 IL-13 및 IL-5로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예시적 구현예에서, 제2형 사이토카인의 수치는 하나 이상의 제2형 매개체 유전자의 mRNA 수치를 결정함으로써 측정되며, mRNA 수치는 약 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이상 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, 종양 괴사 인자-알파(TNF α), TARC, 폐 및 활성화-조절 케모카인(PARC), CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, CCL17, 및 에오타신-3로 이루어진 군으로부터 선택되는 사이토카인 또는 케모카인의 수치가 대상체에서 감소된다.
- [0036] 특정 예시적 구현예에서, 초기 알레르겐 반응(EAR) 또는 후기 알레르겐 반응(LAR)이 대상체에서 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, FEV1이 대상체에서 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 또는 70% 이상 개선된다. 특정 예시적 구현예에서, FeNO 수치가 대상체에서 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, sST2, IL-33, 칼시토닌, 또는 매트릭스 메탈로프로테이나제-12(MMP12)의 혈청 수치가 대상체에서 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, CCL26, CCL17, 또는 SIGLEC8의 혈청 수치가 대상체에서 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, ASAP1-IT1, AX747757, BC042385,

PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL13, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, IL-13, IL-5, PTGDS, 또는 RD3의 혈청 수치가 대상체에서 감소된다.

- [0037] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 사이토카인 수치 또는 케모카인 수치를 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 사이토카인 수치 또는 케모카인 수치를 감소시키기 위한 용도로 제공된다.
- [0038] 특정 예시적 구현예에서, 사이토카인은 IL-13 및 IL-5 중 하나 또는 둘 다이다. 특정 예시적 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인은 TNF α , TARC, PARC, CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, CCL17, 및 에오타신-3로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0039] 특정 예시적 구현예에서, sST2, IL-33, 칼시토닌, 또는 MMP12의 혈청 수치가 대상체에서 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, CCL26, CCL17, 또는 SIGLEC8의 혈청 수치가 대상체에서 감소된다.
- [0040] 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0041] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.
- [0042] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자의 발현을 감소시키기 위해 제공된다.
- [0043] 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자는 BC042385, AB209315, LOC100607117, BC035084, LOC145474, AX747853, TIMP1, NT5DC2, LOC541471, AREG, PTPN7, RUNDC3, XXYLT1, FAM159A, PTGDS, TESC, ITGB2-AS1, D0574721, CLDN9, LOC100132052, AGAP7, NBEAL2, NTNG2, FLJ45445, KCNH3, POU51P3, OUG1, KIF21B, HSPA7, GAP7, BX6485Q2, PRR52, P1K3R6, LTC4S, CLEC11A, TRABD2A, DLGAP3, VDR, DKFZp686M11215, SIGLEC12, BC016361, BC052769, 및 RHOH로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자는 ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL17, CCL13, CCL26, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, SIGLEC8, IL13, IL5, PTGDS, 및 RD3로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0044] 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0045] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.

- [0046] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 제2형 염증성 사이토카인 및 제2형 케모카인 표지 유전자의 임의 조합의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 제2형 염증성 사이토카인 및 제2형 케모카인 표지 유전자의 임의 조합의 발현을 감소시키기 위해 제공된다.
- [0047] 특정 예시적 구현예에서, 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인 표지 유전자는 IL-5, CCL1, IL-13, GATA2, CCL26, FCER2, CACNG8, CLC, GATA1, LGALS12, SIGLEC8, GGT5, CCL17, 및 MMP10으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인 표지 유전자는 IL-5, CCL1, IL-13, CCL26, FCER2, SIGLEC8, GGT5, 및 CCL17으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0048] 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0049] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.
- [0050] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 호산구 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 호산구 표지 유전자의 발현을 감소시키기 위한 용도로 제공된다.
- [0051] 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 호산구 표지 유전자는 IL1RL1, ADARB1, SIGLEC8, ASB2, VSTM1, SYNE1, CLC, PTPN7, 및 HDC로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0052] 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0053] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.
- [0054] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자의 발현을 감소시키기 위한 용도로 제공된다.
- [0055] 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자는 IL-4, IL-13, CCL26, CCL13, CCL17, CCL11,

POSTN, IL-5, 및 IL-9으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0056] 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0057] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.
- [0058] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 사이토카인 수치 또는 케모카인 수치를 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 사이토카인 수치 또는 케모카인 수치를 감소시키기 위한 용도로 제공된다.
- [0059] 특정 예시적 구현예에서, 사이토카인은 IL-13 및 IL-5 중 하나 또는 둘 다이다.
- [0060] 특정 예시적 구현예에서, 사이토카인 또는 케모카인은 TNF α , TARC, PARC, CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, CCL17, 및 에오타신-3로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0061] 특정 예시적 구현예에서, sST2, IL-33, 칼시토닌, 또는 MMP12의 혈청 수치가 대상체에서 감소된다. 특정 예시적 구현예에서, CCL26, CCL17, 또는 SIGLEC8의 혈청 수치가 대상체에서 감소된다.
- [0062] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맵을 포함한다.
- [0063] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.
- [0064] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자의 발현을 감소시키기 위한 용도로 제공된다.
- [0065] 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자는 BC042385, AB209315, LOC100607117, BC035084, LOC145474, AX747853, TIMP1, NT5DC2, LOC541471, AREG, PTPN7, RUNDC3, XXYLT1, FAM159A, PTGDS, TESC, ITGB2-AS1, D0574721, CLDN9, LOC100132052, AGAP7, NBEAL2, NTNG2, FLJ45445, KCNH3, POU51P3, OUG1, KIF21B, HSPA7, GAP7, BX6485Q2, PRR52, P1K3R6, LTC4S, CLEC11A, TRABD2A, DLGAP3, VDR, DKFZp686M11215, SIGLEC12, BC016361, BC052769, 및 RHOH로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 알레르기성 천식 표지 유전자는 ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL17, CCL13, CCL26, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, SIGLEC8, IL13, IL5, PTGDS, 및 RD3로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0066] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변

영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맵을 포함한다.

[0067] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.

[0068] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 제2형 염증성 사이토카인 및 제2형 케모카인 표지 유전자의 임의 조합의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 제2형 염증성 사이토카인 및 제2형 케모카인 표지 유전자의 임의 조합을 감소시키기 위한 용도로 제공된다.

[0069] 특정 예시적 구현예에서, 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인 표지 유전자는 IL-5, CCL1, IL-13, GATA2, CCL26, FCER2, CACNG8, CLC, GATA1, LGALS12, SIGLEC8, GGT5, CCL17, 및 MMP10으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인 표지 유전자는 IL-5, CCL1, IL-13, CCL26, FCER2, SIGLEC8, GGT5, 및 CCL17으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0070] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맵을 포함한다.

[0071] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.

[0072] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 호산구 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 호산구 표지 유전자의 발현을 감소시키기 위한 용도로 제공된다.

[0073] 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 호산구 표지 유전자는 IL1RL1, ADARB1, SIGLEC8, ASB2, VSTM1, SYNE1, CLC, PTPN7, 및 HDC로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0074] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맵을 포함한다.

[0075] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.

[0076] 다른 양태에 따르면, 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

일 양태에서, 서열번호 21, 22 및 23을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 24, 25 및 26을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 알레르기성 천식이 있는 대상체에서 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자의 발현을 감소시키기 위한 용도로 제공된다.

[0077] 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 제2형 염증성 표지 유전자는 IL-4, IL-13, CCL26, CCL13, CCL17, CCL11, POSTN, IL-5, 및 IL-9으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0078] 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 두필루맵을 포함한다.

[0079] 특정 예시적 구현예에서, 상기 방법은 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4, 6 및 8을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 서열번호 12, 14 및 16을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0080] 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 1은 기관지 알레르겐 시험감염(BAC)-유도 기도 염증에 대한 치료 효과를 평가하기 위해 설계된 8주 연구의 도해를 나타낸다. 흐름도는 스크리닝시(치료 전)와 치료 개시 후 4주차 및 8주차의, 기준선(BAC 직전) 및 BAC 후(BAC 8시간 후 및 24시간 후)의 유도된 객담 수집 사례를 나타낸다. 객담내 염증성 표지의 BAC-유도 변화는 스크리닝 시점(스크리닝 변화), 치료 개시 후 4주차 시점(4주차 변화) 및 8주차 시점(8주차 변화)에, 기준선과 BAC 후의 객담내 표지를 비교하여 평가된다. 객담내 염증성 표지에 대한 치료 효과는 BAC-유도 스크리닝 변화와 BAC-유도 4주차 변화 사이(스크리닝부터 4주차까지)의 차이 및 BAC-유도 스크리닝 변화와 BAC-유도 8주차 변화 사이(스크리닝부터 8주차까지)의 차이를 평가함으로써 평가될 수 있다.

도 2는 연구 파트 1에 대한 도해를 나타낸다. 적격 환자(최대 총 32명)는 1:1:1로 무작위 배정되어 REGN3500, 두필루맵, REGN3500 + 두필루맵 조합, 또는 위약을 투여받는다.

도 3은 연구 파트 2에 대한 도해를 나타낸다. 약 6명의 환자가 1일차부터 4일 동안 하루에 두 번(총 8회 용량), 용량당 500 µg(250 µg씩 2회 퍼프)의 플루티카손 프로피오네이트를 흡입 투여받는다.

도 4는 선천 면역 및 적응 면역의 개시자 및 증폭자로서의 IL-33의 작용기전에 대한 도해를 나타낸다. **도 4**에 도시된 바와 같이, IL-33은 조직 손상 후 방출된다.

도 5는 항-IL-33을 사용한 치료가 폐 염증의 만성 집먼지 진드기(HDM) 모델에서 염증을 감소시킨다는 것을 보여주는 데이터를 제시한다. 이 도면은 항-IL-33을 사용한 치료가 염증촉진성 사이토카인 및 케모카인을 억제한다는 것을 보여준다. 항-IL-33 치료를 수반하거나 수반하지 않은 HDM 모델에서 폐 호산구 및 폐 호중구의 수치를 보여주는 데이터가 제시되어 있다. hIL-4, IL-5, IL-1b, TNF α, IFNγ, GROα, 및 MCP-1의 수치를 보여주는 폐 사이토카인 유전자 패널의 히트맵이 제시되어 있다. 폐포 SMA 검사 데이터도 제시되어 있다.

도 6은 제1형 및 제2형 염증을 감소시키는 데 있어 항-IL33의 작용기전에 대한 도해를 나타낸다. 이 도면에 나타난 바와 같이, IL-33은 지속적이고 악화되는 폐 염증 및 리모델링을 유도한다. 항-IL-33은 만성 HDM-유도 폐 염증의 여러 요소를 감소시킨다.

도 7은 본원에 기재된 실시예 1의 연구의 개략도를 나타낸다. 이 도면은 경증 천식 환자의 기관지 알레르겐 시험감염의 단계를 보여준다. 대상체는 위약, 위약과 REGN3500, 두필루맵과 위약, 또는 두필루맵과 REGN3500으로 치료받는다. 각 치료의 효과는 고장성 식염수 흡입 환자의 객담 배출 후 객담내 세포의 RNA 시퀀싱에 의해 결정된다.

도 8은 알레르겐 시험감염 전, 알레르겐 시험감염 8시간 후, 및 알레르겐 시험감염 24시간 후의 제2형 염증과 관련된 다양한 표지 유전자의 발현을 나타낸다. 이들 결과는 스크리닝시 기관지 알레르겐 시험감염에 의해 유도된 상위 유전자가 제2형 염증에 대해 풍부함을 보여주며, 특정 관심 유전자는 IL-4, IL-5, IL-13, IL-9,

IL1RL1(IL-33 수용체), Eot-3 (CCL26), TARC (CCL17), 및 FCER2를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 목록은 10 배보다 큰 평균 상대적 변화, 0.05 미만의 FDR을 기준으로 정렬하여 도출되었다. 알레르겐 시험감염 신호는 재현성이 있었지만, 그 크기는 그룹마다 달랐다. 식별된 상위 유전자는(위에서 아래로 나열) MMP10, WNT5A, CO1B, CD1A, CCL1, CCL17, PPP1R14A, IL-9, IL-5, IL-13, FCER2, CCL26, K3AA1755, GGT5, SIGLEC8, LGALS12, GATA1, CLC, CACNG8, BC015656, AKX05132, FFAR3, CACH1, IL1RL1, HPH4, CC5AML, GATA2, TAL1, HDC, NTRX1, IL-4를 포함했다.

도 9는 8시간 또는 24시간째 알레르겐 시험감염에 의해 유도되고(12 이상의 FC 또는 0.05 이하의 $p(\text{adj})$) REGN3500에 의해 억제된 상위 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인 표지 유전자를 나타낸다. 이러한 결과는 REGN3500이 IL-5, IL-13, TARC, 및 에오타신-3를 포함한 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인을 억제했음을 보여준다. REGN3500에 의해 억제되고 기관지 알레르겐 시험감염에 의해 유도된 다른 관심 유전자는 CCL1(활성화된 Th2형 및 Treg 세포를 유인하는 CCR8에 대한 리간드), CCL26, FCER2, SIGLEC8, 및 CCL17을 포함했다.

도 10은 객담내 호산구 수치에 대한 치료 효과를 평가하는 데 사용되는 호산구 유전자 표지를 나타낸다. 10개 유전자의 세트는 알레르겐 시험감염 전과 후 모두에서 객담내 호산구 수와 높은 상관관계를 나타냈다. 이 유전자 세트는 ADARB1, ASB2, CLC, GLOD5, HDC, IL1RL1, PTPN7, SIGLEC8, SYNE1, 및 VSTM1을 포함한다. mRNA 표지는 객담내 호산구 %에 걸쳐 치료 효과 크기(플루티카손)를 검출하는 통계적 성능을 향상시켰다. 유전자는 호산구, 예를 들어 SIGLEC8(호산구, 호염기구, 및 비만세포에서 발현됨), HDC(비만세포에서 발현됨), 및 VSTM1(골수 세포에서 발현됨)에만 국한되지는 않았다.

도 11은 호산구 표지 유전자의 억제를 보여주는, 객담내 호산구 표지 유전자에 대한 REGN3500의 효과를 나타낸다. **도 11**은 또한 REGN3500이 호중구 표지 유전자에 영향을 미치지 않았음을 보여준다. ADARB1, ASB2, CLC, HDC, IL1RL1, PTPN7, SIGLEC8, SYNE1, 및 VSTM1 유전자에 대한 데이터가 제시되어 있다.

도 12는 제2형 염증성 표지 유전자의 억제를 보여주는, 객담내 제2형 염증성 표지 유전자에 대한 REGN3500의 효과를 나타낸다. **도 12**는 또한 제1형 염증성 표지 유전자가 알레르겐 시험감염에 의해 유도되지 않았음을 보여준다. IL4, IL13, CCL26, CCL13, CCL17, CCL11, POSTN, IL5, 및 IL9에 대한 데이터가 제시되어 있다.

도 13a 및 **도 13b**는 조직 악화를 자극하는 자가-영속적 증폭 루프를 유도하는 데 있어 IL-33 수치 증가의 작용 기전을 보여주는 데이터를 나타낸다. **도 13a** 및 **도 13b**는 HDM 모델에서 얻은 데이터를 포함한다. 증가된 IL-33 수치는 조직 악화를 자극하는 자가-영속적 증폭 루프를 유도했다.

도 14는 치료군에 걸친 호산구 유전자 표지 점수를 나타낸다. 군에는 위약, 플루티카손, 두필루맵, REGN3500, 및 두필루맵과 REGN3500의 병용 요법이 포함된다. 기관지 알레르겐 시험감염 전후의 결과가 제시되어 있다. 이들 결과는 두필루맵과 REGN3500 둘 다 기관지 알레르겐 시험감염 후 호산구 유전자 표지 점수를 감소시킬 수 있었음을 보여준다. 두필루맵과 REGN3500의 병용 치료는 기관지 알레르겐 시험감염 후 호산구 유전자 표지 점수를 감소시키는 데 가장 효과적인 치료였다.

도 15는 치료군에 걸친 제2형 표지 점수를 나타낸다. 군에는 위약, 플루티카손, 두필루맵, REGN3500, 및 두필루맵과 REGN3500의 병용 요법이 포함된다. 기관지 알레르겐 시험감염 전후의 결과가 제시되어 있다. 이들 결과는 플루티카손 치료군보다 REGN3500 치료군에서 제2형 표지 점수의 더 낮은 감소를 보여준다.

도 16은 (8시간 및/또는 24시간째) REGN3500에 영향을 받는 알레르기성 천식 표지 유전자를 나타낸다. 기관지 알레르겐 시험감염 후 발생한, 스크리닝시 및 치료시 결과가 제시되어 있다. 테스트된 유전자는 위에서 아래로 BC042385, AB209315, LOC100607117, BC035084, LOC145474, AX747853, TIMP1, NT5DC2, LOC541471, AREG, PTPN7, RUNDC3, XXYLT1, FAM159A, PTGDS, TESC, ITGB2-AS1, D0574721, CLDN9, LOC100132052, AGAP7, NBEAL2, NTNG2, FLJ45445, KCNH3, POU51P3, OUG1, KIF21B, HSPA7, GAP7, BX6485Q2, PRR52, P1K3R6, LTC4S, CLEC11A, TRABD2A, DLGAP3, VDR, DKFZp686M11215, SIGLEC12, BC016361, BC052769, 및 RHOH를 포함했다.

도 17은 24시간째 기관지 알레르겐 시험감염에 의해 유도되고 REGN3500에 의해 억제된 상위 알레르기성 천식 표지 유전자를 나타낸다. 기관지 알레르겐 시험감염 후 발생한, 스크리닝시 및 치료시 결과가 제시되어 있다. 표지된 유전자는 위에서 아래로 ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL17, CCL13, CCL26, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, SIGLEC8, IL13, IL5, PTGDS, 및 RD3를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0081] 본 발명을 설명하기 전에, 본 발명은 설명된 특정 방법 및 실험 조건이 변할 수 있으므로 이러한 방법 및 실험 조건으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 것이며, 첨부된 청구범위에 의해서만 본 발명의 범위가 제한될 것이기 때문에, 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.
- [0082] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0083] 본원에서 사용되는 "약"이라는 용어는 인용된 특정 수치와 관련하여 사용될 때, 해당 값이 인용된 값과 1% 이하로 다를 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 표현 "약 100"은, 99와 101 및 이들 사이의 모든 값(예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.
- [0084] 본원에서 사용되는 "치료" 등의 용어는 증상을 완화하거나, 일시적 또는 영구적으로 증상의 원인을 제거하거나, 또는 지정된 장애 또는 병태의 증상의 출현을 예방하거나 늦추는 것을 의미한다.
- [0085] 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실시예에 사용될 수 있지만, 일반적인 방법 및 재료를 이하 설명한다. 본원에 언급된 모든 간행물은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0086] **알레르기성 천식 악화 발생률을 감소시키는 방법**
- [0087] 본 발명은 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화 발생률을 감소시키는 방법으로서, 인터류킨-33(IL-33) 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 또한, 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화를 감소시키는 데 사용하기 위한 인터류킨-33(IL-33) 길항제가 제공된다. 본 발명은 또한 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화 발생률을 감소시키는 방법으로서, 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 또한, 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화 발생률을 감소시키는 데 사용하기 위한 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제가 제공된다. 본 발명에서 특징으로 하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 인터류킨-33(IL-33) 길항제를 포함하는 제1 치료 조성물, 및 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 제2 치료 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또한, 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화 발생률을 감소시키는 데 사용하기 위한 인터류킨-33(IL-33) 길항제 및 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제가 제공된다. 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제는 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 본 발명에서 특징으로 하는 방법 또는 용도의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 항-IL-33 항체는 본원에 기재되어 있다. 특정 구현예에 따르면, IL-4R 길항제는 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 본 발명에서 특징으로 하는 방법 또는 용도의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 항-IL-4R 항체는 본원에 기재되어 있다.
- [0088] 본원에서 사용되는 표현 "천식 악화"는 천식의 하나 이상의 증상 또는 징후의 중증도 및/또는 빈도 및/또는 지속기간의 증가를 의미한다. 또한, "천식 악화"는 천식에 대한 치료적 개입(예를 들어, 스테로이드 치료, 흡입 코르티코스테로이드 치료, 입원 등)을 필요로 하고/하거나 그에 의해 치료 가능한 대상체의 호흡기 건강의 임의의 악화를 포함한다. 2가지 유형의 천식 악화 사례, 즉 천식 조절 실패(LOAC) 사례 및 중증 악화 사례가 존재한다.
- [0089] 특정 구현예에 따르면, 천식 조절 실패(LOAC) 사례는 다음 중 하나 이상으로 정의된다: (a) 2일 연속 오전 PEF에서 기준선으로부터 30% 이상 감소; (b) 2일 연속 (기준선과 비교하여) 24시간 동안 살부타몰/알부테롤 또는 레보살부타몰/레발부테롤의 추가 완화제 퍼프 6회 이상; (c) 마지막으로 처방된 ICS 용량의 4배 이상 ICS 증가(또는 백그라운드 치료법 중단이 완료된 경우 V2에서 처방된 ICS 용량의 50% 이상); (d) 전신(경구 및/또는 비경구) 스테로이드 치료의 사용; 또는 (e) 천식으로 인한 입원 또는 응급실 방문.
- [0090] 특정 예에서, 천식 악화는 "중증 천식 악화 사례"로 분류될 수 있다. 중증 천식 악화 사례는 사건 이전에 복용한 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 동안 전신 코르티코스테로이드의 사용; 또는 전신 코르티코스테로이드가 필요한 천식으로 인한 입원 또는 응급실 방문을 필요로 하는 천식 악화로 정의된다. 따라서, 일반적인 표현 "천식 악화"는 "중증 천식 악화"의 보다 구체적인 하위 범주를 포함하고 포괄한다. 따라서, 중증 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 환자에서 중증 천식 악화 발생률을 감소시키는 방법이 포함된다.

[0091] 천식 악화 "발생률의 감소"는 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 제공받은 대상체가 치료 전보다 치료 후에 더 적은 알레르기성 천식 악화(즉, 적어도 1회의 더 적은 천식 악화)를 경험하거나, 또는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 적어도 4주(예를 들어, 4, 6, 8, 12, 14주 이상) 동안 알레르기성 천식 악화를 경험하지 않는 것을 의미한다. 천식 악화 "발생률의 감소"는 대안적으로, 약학적 조성물 투여 후에, 대상체가 천식 악화를 경험할 가능성이 약학적 조성물을 제공받지 않은 대상체에 비해 적어도 10%(예를 들어, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 이상) 감소되는 것을 의미한다.

[0092] 본 발명은 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화 발생률을 감소시키는 방법으로서, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계 및 흡입 코르티코스테로이드(ICS)의 1회 이상의 유지 용량 및/또는 제2 조절제, 예를 들어 지속형 베타-작용제(LABA) 또는 류코트리엔 수용체 길항제(LTA)의 1회 이상의 유지 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 또한, 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화 발생률을 감소시키기 위해, 흡입 코르티코스테로이드(ICS)의 1회 이상의 유지 용량 및/또는 제2 조절제, 예를 들어 지속형 베타-작용제(LABA) 또는 류코트리엔 수용체 길항제(LTA)의 1회 이상의 유지 용량과 조합하여 사용하기 위한 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 본 발명은 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화 발생률을 감소시키는 방법으로서, IL-33 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계 및 흡입 코르티코스테로이드(ICS)의 1회 이상의 유지 용량 및/또는 제2 조절제, 예를 들어 지속형 베타-작용제(LABA) 또는 류코트리엔 수용체 길항제(LTA)의 1회 이상의 유지 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 또한, 알레르기성 천식 악화를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화를 감소시키기 위해, 흡입 코르티코스테로이드(ICS)의 1회 이상의 유지 용량 및/또는 제2 조절제, 예를 들어 지속형 베타-작용제(LABA) 또는 류코트리엔 수용체 길항제(LTA)의 1회 이상의 유지 용량과 조합하여 사용하기 위한 인터류킨-33(IL-33) 길항제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 적합한 ICS는 플루티카손(예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트, 예를 들어 FloventTM), 부테소니드, 모메타손(예를 들어, 모메타손 푸로에이트, 예를 들어 AsmanexTM), 플루니솔리드(예를 들어, AerobidTM), 텍사메타손 아세테이트/페노바르비탈/테오필린(예를 들어, AzmacortTM), 베클로메타손 디프로피오네이트 HFA(QvarTM) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적합한 LABA는 살메테롤(예를 들어, SereventTM), 포르모테롤(예를 들어, ForadilTM) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적합한 LTA는 몬테루카스트(예를 들어, SingulairTM), 자피르루카스트(예를 들어, AccolateTM) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0093] 본 발명은 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화 발생률을 감소시키는 방법으로서, IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계, 및 하나 이상의 천식 관련 증상을 제거하거나 감소시키기 위한 하나 이상의 완화 약제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 또한, 알레르기성 천식 악화를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화를 감소시키기 위해, 흡입 코르티코스테로이드(ICS)의 1회 이상의 유지 용량 및/또는 제2 조절제, 예를 들어 지속형 베타-작용제(LABA) 또는 류코트리엔 수용체 길항제(LTA)의 1회 이상의 유지 용량과 조합하여 사용하기 위한 IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 본 발명은 알레르기성 천식 악화를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화를 감소시키는 방법으로서, IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계, 및 하나 이상의 천식 관련 증상을 제거하거나 감소시키기 위한 하나 이상의 완화 약제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 또한, 알레르기성 천식 악화를 필요로 하는 대상체에서 알레르기성 천식 악화를 감소시키기 위해, 하나 이상의 천식 관련 증상을 제거하거나 감소시키는 하나 이상의 완화 약제와 조합하여 사용하기 위한 IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 적합한 완화 약제는 속효성 베타₂-아드레날린성 수용체 작용제, 예를 들어 알부테롤(즉, 살부타몰, 예를 들어 ProventilTM, VentolinTM, XopenexTM 등), 피르부테롤(예를 들어, MaxairTM), 메타프로테레놀(예를 들어, AlupentTM) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0094] 천식 관련 파라미터의 개선 방법

[0095] 또한, 본 발명은 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 천식 관련 파라미터를 개선하는 방법으로서, IL-33 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하

는 방법을 포함한다. 또한, 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 천식 관련 파라미터를 개선하는 데 사용하기 위한 IL-33 길항제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 본 발명은 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 천식 관련 파라미터를 개선하는 방법으로, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 추가로 포함한다. 또한, 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 천식 관련 파라미터를 개선하는 데 사용하기 위한 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 또한, 본 발명은 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 천식 관련 파라미터를 개선하는 방법으로, IL-33 길항제를 포함하는 제1 약학적 조성물 및 IL-4R 길항제를 포함하는 제2 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 또한, 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 천식 관련 파라미터를 개선하는 데 사용하기 위한 IL-33 길항제를 포함하는 제1 약학적 조성물 및 IL-4R 길항제를 포함하는 제2 약학적 조성물이 제공된다. (전술한 바와 같은) 천식 악화 발생률의 감소는 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선과 상관관계가 있을 수 있으나, 이러한 상관관계가 모든 경우에 반드시 관찰되는 것은 아니다.

[0096] "천식 관련 파라미터"의 예는 다음을 포함한다: (1) 1초간 강제 호기량(FEV₁)의 (예를 들어, 12주차의) 기준선으로부터의 상대적 백분율 변화; (2) 25~75% 폐용적에서의 강제 호기 유량(FEF₂₅₋₇₅)으로 측정시 (예를 들어, 12주차의) 기준선으로부터의 상대적 백분율 변화; (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 활용; (10) (예를 들어, 12주차의) 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) 12주차 및 24주차의 i) 22-항목 비부비동 결과 테스트(SNOT-22), ii) 병원 불안 및 우울 점수(HADS), iii) EuroQual 설문(EEQ-5D-3L 또는 EQ-5D-5L)의 기준선으로부터의 변화. "천식 관련 파라미터의 개선"은 기준선으로부터 FEV₁, 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 파라미터와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "기준선"은 IL-33 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전 또는 투여 시점의 환자에 대한 천식 관련 파라미터의 수치, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전 또는 투여 시점의 환자에 대한 천식 관련 파라미터의 수치, 또는 IL-33 길항제를 포함하는 제1 약학적 조성물 및 IL-4R 길항제를 포함하는 제2 약학적 조성물을 대상체에게 투여하기 전 또는 투여하는 시점의 환자에 대한 천식 관련 파라미터의 수치를 의미한다.

[0097] 천식 관련 파라미터의 "개선" 여부를 결정하기 위해, 파라미터는 기준선에서 정량화되고 본원에 기재된 약학적 조성물의 투여 후 시점에서 정량화된다. 예를 들어, 천식 관련 파라미터는 약학적 조성물을 사용한 초기 치료 후 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차, 9일차, 10일차, 11일차, 12일차, 14일차, 또는 3주차, 4주차, 5주차, 6주차, 7주차, 8주차, 9주차, 10주차, 11주차, 12주차, 13주차, 14주차, 15주차, 16주차, 17주차, 18주차, 19주차, 20주차, 21주차, 22주차, 23주차, 24주차 이상에서 측정될 수 있다. 치료의 개시 후 특정 시점의 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값 사이의 차이는 천식 관련 파라미터의 "개선"(예를 들어, 경우에 따라 측정 특정 파라미터에 따른 증가 또는 감소) 여부를 확인하는 데 사용된다.

[0098] "천식 관련 파라미터"는 또한 기준선 발현과 비교하여 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상)의 알레르기성 천식 "표지 유전자"의 변경된(즉, 증가 또는 감소된) 발현을 포함한다. 표지 유전자와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "기준선"은 IL-33 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전 또는 투여 시점의 환자에 대한 하나 이상의 표지 유전자의 발현의 수치, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전 또는 투여 시점의 환자에 대한 하나 이상의 표지 유전자의 발현의 수치, 또는 IL-33 길항제를 포함하는 제1 약학적 조성물 및 IL-4R 길항제를 포함하는 제2 약학적 조성물을 대상체에게 투여하기 전 또는 투여하는 시점의 환자에 대한 하나 이상의 표지 유전자의 발현의 수치를 의미한다. 특정 예시적 구현예에 따르면, 환자는 하나 이상의 표지 유전자의 증가되거나 감소된 발현에 기초하여, IL-33 길항제를 포함하는 약학적 조성물, IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물, 또는 IL-33 길항제를 포함하는 제1 약학적 조성물 및 IL-4R 길항제를 포함하는 제2 약학적 조성물을 사용한 치료를 위해 선택된다.

[0099] 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 표지 유전자의 발현은 기준선 발현 수준에 비해 감소된다. 예를 들어, 발현은 기준선 발현 수준의 약 99%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 94%, 약 93%, 약 92%, 약 91%, 약 90%,

약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 또는 약 5%, 또는 이들 수치 사이의 임의의 범위인 수준으로 감소된다.

- [0100] 특정 예시적 구현예에서, 하나 이상의 표지 유전자의 발현은 기준선 발현 수준에 비해 증가된다. 예를 들어, 발현은 기준선 발현 수준의 약 105%, 약 110%, 약 120%, 약 125%, 약 130%, 약 135%, 약 140%, 약 145%, 약 150%, 약 175%, 약 200%, 약 225%, 약 250%, 약 275%, 약 300%, 약 400%, 또는 약 500% 이상, 또는 이들 수치 사이의 임의의 범위인 수준으로 감소된다.
- [0101] 적합한 표지 유전자는 알레르기성 천식 표지 유전자를 포함하며, 이는 제2형 염증성 표지 유전자, 사이토카인 표지 유전자, 케모카인 표지 유전자, 호산구 표지 유전자 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0102] 예시적인 알레르기성 천식 표지 유전자는 도 16 및 도 17에 표시되어 있으며, BC042385, AB209315, LOC100607117, BC035084, LOC145474, AX747853, TIMP1, NT5DC2, LOC541471, AREG, PTPN7, RUNDC3, XXYL1, FAM159A, PTGDS, TESC, ITGB2-AS1, D0574721, CLDN9, LOC100132052, AGAP7, NBEAL2, NTNG2, FLJ45445, KCNH3, POU51P3, OUG1, KIF21B, HSPA7, GAP1, BX6485Q2, PRR52, P1K3R6, LTC4S, CLEC11A, TRABD2A, DLGAP3, VDR, DKFZp686M11215, SIGLEC12, BC016361, BC052769, RHOH, ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL17, CCL13, CCL26, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, SIGLEC8, IL13, IL5, PTGDS, 및 RD3를포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0103] 예시적인 제2형 염증성 표지 유전자는 도 8 및 도 12에 표시되어 있으며, IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, IL1RL1(IL-33 수용체), Eot-3(CCL26), TARC(CCL17), FCER2, MMP10, WNT5A, CO1B, CD1A, CCL1, CCL17, PPP1R14A, IL-9, IL-5, IL-13, FCER2, CCL26, K3AA1755, GGT5, SIGLEC8, LGALS12, GATA1, CLC, CACNG8, BC015656, AKX05132, FFAR3, CACH1, IL1RL1, HPH4, CC5AML, GATA2, TAL1, HDC, NTRX1, IL-4, IL4, IL13, CCL26, CCL13, CCL17, CCL11, POSTN, IL5, 및 IL9을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0104] 예시적인 사이토카인 표지 유전자 및 케모카인 표지 유전자는 도 9에 표시되어 있으며, IL-5, IL-13, TARC, 에오타신-3, CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, 및 CCL17을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0105] 예시적인 호산구 표지 유전자는 도 11에 표시되어 있으며, ADARB1, ASB2, CLC, HDC, IL1RL1, PTPN7, SIGLEC8, SYNE1, 및 VSTM1을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0106] 표지 유전자의 수준은 노던 블롯팅, 웨스턴 블롯팅, 서던 블롯팅, 면역침강법, 인시튜 혼성화, PCR(예: RT-PCR), 어레이 기술(예: 유전자 발현 계열 분석(SAGE), DNA 마이크로어레이, RNA seq, 타일링 어레이 등), 뉴클레아제 분석 등을 포함한다(이에 한정되지 않음), 당업계에서 알려진 임의의 적합한 수단을 사용하여 생물학적 샘플에서 검출될 수 있다.
- [0107] 본원에서 사용되는 바와 같이, "생물학적 샘플"은 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 얻은 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 생물학적 샘플은 객담 및 혈액을 포함한다.
- [0108] 본원에서 사용되는 용어 "획득"은 천식 관련 파라미터와 같은 물리적 실체 또는 값을 "직접 획득"하거나 "간접적으로 획득"함으로써 물리적 실체 또는 값, 예를 들어 수치를 갖게 되는 것을 의미한다. "직접 획득함"은 프로세스를 수행하여(예를 들어, 합성 또는 분석 방법을 수행하여) 물리적 실체 또는 값을 얻는 것을 의미한다. "간접적으로 획득함"은 다른 단체 또는 공급처(예를 들어, 물리적 실체 또는 값을 직접 획득한 제3의 실험실)로부터 물리적 실체 또는 값을 제공받는 것을 의미한다. 물리적 실체를 직접 획득함은 물리적 물질, 예를 들어 출발 물질의 물리적 변화를 포함하는 프로세스를 수행하는 것을 포함한다. 예시적인 변화는 둘 이상의 출발 물질로부터 물리적 실체를 제조하는 것, 물질을 전단하거나 단편화하는 것, 물질을 분리하거나 정제하는 것, 둘 이상의 개별 실체를 혼합물로 조합하는 것, 공유 또는 비공유 결합을 끊거나 형성하는 것을 포함하는 화학 반응을 수행하는 것을 포함한다. 값을 직접 획득하는 것은 샘플 또는 다른 물질의 물리적 변화를 포함하는 프로세스를 수행하는 것, 예를 들어 물질(예: 샘플, 피분석물, 또는 시약)의 물리적 변화를 포함하는 분석 프로세스(본원에서 "물리적 분석"이라고도 함)를 수행하는 것을 포함한다.
- [0109] 간접적으로 획득되는 정보는 예를 들어 문서 또는 온라인 데이터베이스나 애플리케이션("앱")에서와 같이 전자 형식으로 공급되는 보고서 형식으로 제공될 수 있다. 보고서 또는 정보는 예를 들어 병원이나 진료소와 같은 의료 기관; 또는 의사나 간호사와 같은 의료인에 의해 제공될 수 있다.
- [0110] 1초간 강제 호기량(FEV₁)

[0111] 특정 구현예에 따르면, IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 1초간 강제 호기량(FEV₁)이 기준선으로부터 증가된다. 일부 구현예에서, IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 1초간 강제 호기량(FEV₁)이 기준선으로부터 증가된다. 다른 구현예에서, IL-4R 길항제를 IL-33(IL-33) 길항제와 조합하여 환자에게 투여하거나 사용하면 1초간 강제 호기량(FEV₁)이 기준선으로부터 증가된다. FEV₁을 측정하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 2005 미국 흉부 학회(American Thoracic Society, ATS)/유럽 호흡기 학회(European Respiratory Society, ERS) 권장사항을 충족하는 폐활량계(spirometer)를 사용하여 환자의 FEV₁을 측정할 수 있다. 폐활량 측정의 ATS/ERS 표준화를 지침으로 사용할 수 있다. 폐활량 측정은 일반적으로 적어도 6시간 동안 알부테롤을 중단한 후 오전 6시에서 10시 사이에 수행된다. 폐기능 검사는 일반적으로 앉은 자세에서 측정하며 FEV₁에 대해 가장 높은 측정치를 기록한다(리터 단위).

[0112] 특정 구현예에 따르면, 항-IL-33 길항제를 포함하는 약학적 조성물, 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주차에 기준선으로부터 적어도 0.05 L의 FEV₁ 증가를 야기하는 치료적 방법 또는 용도가 제공된다. 예를 들어, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 투여는 12주차에 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 FEV₁ 증가를 야기한다.

[0113] 기관지 알레르겐 시험감염

[0114] 일부 구현예에 따르면, IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 기관지 알레르겐 시험감염(BAC)-유도 폐염증이 감소된다. 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 BAC-유도 폐염증이 감소된다. 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 BAC-유도 폐염증이 감소된다. BAC는 천식 치료제 테스트를 위한 모델이며 30년 이상 사용되어 왔다(문헌[Diamant *et al.* Inhaled allergen bronchoprovocation tests. J Allergy Clin Immunol. 2013. 132:1045-1055 e1046; Fahy *et al.* Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for studying allergic airway inflammation. J Allergy Clin Immunol. 1994. 93:1031-1039; 및 Inman *et al.* Dose-dependent effects of inhaled mometasone furoate on airway function and inflammation after allergen inhalation challenge. Am J Respir Crit Care Med. 2001. 164:569-574]). BAC는 환자의 2상 기도 반응을 유발하는 알레르겐 흡입을 수반하며, 이는 FEV₁의 초기(알레르겐 시험감염 30분 내지 2시간 후) 및 후기(알레르겐 시험감염 약 3 내지 8시간 후) 감소를 특징으로 한다. 이 모델은 기관지폐포 세척, 기관지 생검, 또는 유도된 객담에서의 세포 함량, 사이토카인 생성, 및 mRNA 염증성 표지의 변화 측정을 통해 알레르기성 염증 반응의 평가를 용이하게 한다.

[0115] 객담내 mRNA 측정

[0116] 유도된 객담 샘플은 기도 염증 평가를 위해 천식의 임상 연구에서 사용된다. 천식 환자의 객담을 정상 대조군의 객담과 비교한 연구에서 단백질 및/또는 RNA를 사용하여 IL-33 및 ST2(문헌[Hamzaoui *et al.* Induced sputum levels of IL-33 and soluble ST2 in young asthmatic children (J Asthma. 2013. 50:803-809) 및 Salter *et al.* IL-25 and IL-33 induce Type 2 inflammation in basophils from subjects with allergic asthma. Respir Res. 2016. 17:5]), 에오탁신, TARC(문헌[Heijink *et al.* Effect of ciclesonide treatment on allergen-induced changes in T cell regulation in asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2008. 145:111-121 및 Sekiya *et al.* Increased levels of a TH2-type CC chemokine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in serum and induced sputum of asthmatics. Allergy. 2002. 57:173-177]), 및 IL-5와 IL-13 둘 다(문헌[Park *et al.* Interleukin-13 and interleukin-5 in induced sputum of eosinophilic bronchitis: comparison with asthma. Chest. 2005. 128:1921-1927 및 Peters, M.C., Z.K. Mekonnen, S. Yuan, N.R. Bhakta, P.G. Woodruff, and J.V. Fahy. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2014. 133:388-394])의 농도가 증가한 것으로 나타났다. IL-4, IL-5, 및 IL-13과 같은 객담내 사이토카인이 증가하고 천식 증상 및 중증도의 존재와 관련이 있다(문헌[Truyen *et al.* Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. Thorax. 2006. 61:202-208]). 이전 연구에서 경증 천식 환자의 BAC는 IL-13 및 IL-5와 같은 제2형 사이토카인 수치를 폐에서 약 10배만큼 급격히 증가시켰다. 흡입 코르티코스테로이드를 사용한 치료는 BAC 매개 제2형 사이토카인의 단백질 및 mRNA 수치의 BAC-매개 상향조절을 상당히 억제했다(문헌[Zuiker *et al.*

Kinetics of TH2 biomarkers in sputum of asthmatics following inhaled allergen. Eur Clin Respir J. 2015. 2 및 Zuiker *et al.* Sputum RNA signature in allergic asthmatics following allergen bronchoprovocation test. Eur Clin Respir J. 2016. 3:31324)).

[0117] 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 제2형 사이토카인의 단백질 및/또는 mRNA 수치의 BAC-유도 상향조절이 억제된다. 일부 구현예에 따르면, IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 제2형 사이토카인의 단백질 및/또는 mRNA 수치의 BAC-유도 상향조절이 억제된다. 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 제2형 사이토카인의 단백질 및/또는 mRNA 수치의 BAC-유도 상향조절이 억제된다. 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 CCL26, CCL17, SIGLEC8, IL-33, ST2, 에오타신, TARC, IL-4, IL-5, IL-13, ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL13, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, PTGDS, 또는 RD3 중 어느 하나의 단백질 및/또는 mRNA 수치의 BAC-유도 상향조절이 억제된다. 일부 구현예에 따르면, IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 CCL26, CCL17, SIGLEC8, IL-33, ST2, 에오타신, TARC, IL-4, IL-5, IL-13, ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL13, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, PTGDS, 또는 RD3 중 어느 하나의 단백질 및/또는 mRNA 수치의 BAC-유도 상향조절이 억제된다. 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 CCL26, CCL17, SIGLEC8, IL-33, ST2, 에오타신, TARC, IL-4, IL-5, IL-13, ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL13, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, PTGDS, 또는 RD3 중 어느 하나의 단백질 및/또는 mRNA 수치의 BAC-유도 상향조절이 억제된다.

[0118] 객담내 사이토카인 및 케모카인

[0119] 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 IL-13, IL-5, 종양 괴사 인자-알파(TNF α), TARC, 폐 및 활성화 관련 케모카인(PARC), CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, CCL17, 및 에오타신-3를 포함하여, IL-33 경로 및 IL4R 경로 둘 다와 관련된 사이토카인 및 케모카인의 BAC-유도 증가가 억제된다. 일부 구현예에 따르면, IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 IL-13, IL-5, 종양 괴사 인자-알파(TNF α), TARC, 폐 및 활성화 관련 케모카인(PARC), CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, CCL17, 및 에오타신-3를 포함하여, IL-33 경로 및 IL4R 경로 둘 다와 관련된 사이토카인 및 케모카인의 BAC-유도 증가가 억제된다. 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 IL-13, IL-5, 종양 괴사 인자-알파(TNF α), TARC, 폐 및 활성화 관련 케모카인(PARC), CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, CCL17, 및 에오타신-3를 포함하여, IL-33 경로 및 IL4R 경로 둘 다와 관련된 사이토카인 및 케모카인의 BAC-유도 증가가 억제된다. 이전 연구에서는 사이토카인 및 케모카인이 BAC 후 유도된 객담에서 측정될 수 있음을 보여주었다. IL-13, IL-5, 종양 괴사 인자-알파(TNF α), TARC, 폐 및 활성화 관련 케모카인(PARC), CCL1, CCL26, FCER2, SIGLEC8, CCL17, 및 에오타신-3를 포함하여, IL-33 경로 및 IL4R 경로 둘 다와 관련된 사이토카인 및 케모카인은 BAC 후에 증가할 것으로 예상된다.

[0120] 기관지 알레르겐 시험감염 후 초기 및 후기 단계에서의 FEV1 감소

[0121] BAC 후 폐기능의 변화는 흡입 코르티코스테로이드의 효과를 평가하는 대부분의 알레르겐 시험감염 연구에서 표준 평가변수이다. 감작된 환자에서, 알레르겐 흡입은 노출 후 0 내지 2시간 내에 기관지수축을 특징으로 하는 급성 반응을 유발하며, 이를 초기 알레르겐 반응(EAR)이라고 한다. 이러한 EAR은 주로 미리 형성된 비만세포 매개체의 방출을 나타내는 것으로 생각되며 일반적으로 스테로이드에 반응하지 않는다. 초기 알레르겐 반응에 이어 노출 약 3 내지 8시간 후에 후기 알레르겐 반응(LAR)이 발생하는 경우가 많다. 이러한 LAR은 성인 천식 환자의 50% 내지 60%에서 관찰된다. LAR은 염증 세포의 초기 유입과 일치하며 일반적으로 스테로이드에 반응한다. 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면, 예를 들어 FEV1으로 측정시, BAC-유도 EAR 또는 LAR이 약화된다. 일부 구현예에 따르면, IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면, 예를 들어 FEV1으로 측정시, BAC-유도 EAR 또는 LAR이 약화된다. 일부 구현예에 따르면, IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면, 예를 들어 FEV1으로 측정시, BAC-유도 EAR 또는 LAR이 약화된다.

[0122] 호기 산화질소 분율 측정

[0123] BAC에서, 객담내 호산구는 후기 반응을 보이는 천식 환자에서 증가하는 것으로 나타났다. 객담내 호산구와 FeNO의 연관성이 보고된 바 있지만, FeNO는 호산구-특이적 마커가 아니며 비호산구 염증에 존재할 수 있다(문헌 [Halder *et al.* Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2009.

360:973-984]). 또한, 기관지 조직의 mRNA 수치는 FeNO 측정과 상관관계가 있다(문헌[Porsbjerg *et al.* IL-33 is related to innate immune activation and sensitization to HDM in mild steroid-free asthma. Clin Exp Allergy. 2016. 46:564-574]).

[0124] 혈청 바이오마커

[0125] sST2, IL-33, 칼시토닌, 및 매트릭스 메탈로프로테이나제-12(MMP12)의 혈청 수치는 BAC 후 증가할 수 있다. 특정 구현예에 따르면, IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면, BAC 후에 일반적으로 나타나는 sST2, IL-33, 칼시토닌, 및 매트릭스 메탈로프로테이나제-12(MMP12)의 혈청 수치 증가가 감소된다. 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면, BAC 후에 일반적으로 나타나는 sST2, IL-33, 칼시토닌, 및 매트릭스 메탈로프로테이나제-12(MMP12)의 혈청 수치 증가가 감소된다. 특정 구현예에 따르면, IL-4R 길항제 및 IL-33 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면, BAC 후에 일반적으로 나타나는 sST2, IL-33, 칼시토닌, 및 매트릭스 메탈로프로테이나제-12(MMP12)의 혈청 수치 증가가 감소된다.

[0126] FEF25-75%

[0127] 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 FEF25-75%가 기준선으로부터 증가된다. FEF 측정 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 2005 미국 흉부 학회(American Thoracic Society, ATS)/유럽 호흡기 학회(European Respiratory Society, ERS) 권장 사항을 충족하는 폐활량계(spirometer)를 사용하여 환자의 FEV₁을 측정할 수 있다. FEF25-75(25% 내지 75%의 강제 호기 유량)는 사람이 최대 호기(즉, 강제 폐활량 또는 FVC) 중에 공기의 절반을 비울 수 있는 속도(초당 리터 단위)이다. 이 파라미터는 FVC의 25%가 호기된 시점으로부터 FVC의 75%가 호기된 시점까지의 평균 유량과 관련된다. 대상체의 FEF25-75%는 소기도 질환 및/또는 염증의 정도와 같은 소기도 기능에 관한 정보를 제공한다. FEF25-75의 변화는 폐쇄성 폐질환의 초기 지표이다. 특정 구현예에서, FEF25-75% 파라미터의 개선 및/또는 증가는 기준선과 비교하여 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.

[0128] 오전 및 오후 최대 호기 유량(AM PEF 및 PM PEF)

[0129] 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 오전(AM) 및/또는 오후(PM) 최대 호기 유량(AM PEF 및/또는 PM PEF)이 기준선으로부터 증가된다. PEF 측정 방법은 당업계에 알려져 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 환자에게 전자 PEF 계량기에 관련 변수를 기록하는 방법을 설명할 수 있다. AM PEF는 일반적으로 임의의 알부테롤을 복용하기 전에 기상 후 15분 내(오전 6시에서 오전 10시 사이)에 수행된다. PM PEF는 일반적으로 임의의 알부테롤을 복용하기 전에 오후(오후 6시에서 오후 10시 사이)에 수행된다. 대상체는 PEF를 측정하기 전에 적어도 6시간 동안 알부테롤을 중단해야 한다. 3회의 PEF 측정이 환자에 의해 수행되고, 3개의 값 모두 전자 PEF 계량기에 기록된다. 통상 가장 높은 값이 평가에 사용된다. 기준선 AM PEF는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 제1 용량 투여 전 7일 동안 기록된 평균 AM 측정으로 계산될 수 있으며, 기준선 PM PEF는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 제1 용량 투여 전 7일 동안 기록된 평균 PM 측정으로 계산될 수 있다.

[0130] 특정 예시적 구현예에 따르면, 항-IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주차에 기준선으로부터 적어도 1.0 L/분의 AM PEF 및/또는 PM PEF 증가를 야기하는 치료적 방법 또는 용도가 제공된다. 예를 들어, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하거나 사용하면 12주차에 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 이상의 PEF 증가를 야기한다.

[0131] 알부테롤/레발부테롤 사용

[0132] 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 1일 알부테롤 또는 레발부테롤 사용이 기준선으로부터 감소된다. 알부테롤/레발부테롤 흡입 횟수는

환자에 의해 다이어리, PEF 계량기, 또는 기타 기록 장치에 매일 기록될 수 있다. 본원에 기재된 약학적 조성물을 사용한 치료 중에, 알부테롤/레발부테롤은 정기적 또는 예방적으로 사용되는 것이 아니라, 일반적으로 증상에 대한 필요에 근거하여 사용될 수 있다. 기준선 알부테롤/레발부테롤 흡입 횟수/일은 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 제1 용량 투여 전 7일 동안의 평균에 기초하여 계산될 수 있다.

[0133] 특정 예시적 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주차에 기준선으로부터 적어도 0.25 퍼프/일의 알부테롤/레발부테롤 사용 감소를 야기하는 치료적 방법 또는 용도가 제공된다. 예를 들어, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하거나 사용하면 12주차에 기준선으로부터 약 0.25 퍼프/일, 0.50 퍼프/일, 0.75 퍼프/일, 1.00 퍼프/일, 1.25 퍼프/일, 1.5 퍼프/일, 1.75 퍼프/일, 2.00 퍼프/일, 2.25 퍼프/일, 2.5 퍼프/일, 2.75 퍼프/일, 3.00 퍼프/일 이상의 알부테롤/레발부테롤 사용 감소를 야기한다.

[0134] OCS 사용

[0135] 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 프레드니손과 같은 OCS와 함께 사용될 수 있다. OCS 투여 횟수는 환자에 의해 다이어리, PEF 계량기, 또는 기타 기록 장치에 매일 기록될 수 있다. 본원에 기재된 약학적 조성물을 사용한 치료 중에, 일반적으로 프레드니손의 간헐적인 단기간 사용은 급성 천식 에피소드, 예를 들어 기관지확장제 및 다른 항염증제가 증상을 조절하지 못하는 에피소드를 조절하는 데 사용될 수 있다. 다른 양태에서, 프레드니손은 ICS와 동시에 또는 ICS의 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 임의로 하루에 한 번 또는 하루에 여러 번(예를 들어, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 등) 투여될 수 있다.

[0136] 특정 예시적 구현예에서, OCS 사용에 대한 대상체의 의존성을 감소시키거나 제거하는 방법 또는 용도가 제공된다. 스테로이드 의존성의 감소 또는 제거는 매우 유리하며 바람직하다. 특정 구현예에서, 일정 시점(예를 들어, 240주차)에 IL-4R 항체 치료법, IL-33 항체 치료법, 또는 IL-4R 항체 치료법과 조합된 IL-33 항체 치료법의 투여 후 50% 이상(예를 들어, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상)의 OCS 용량 감소가 달성된다. 특정 구현예에서, OCS는 초기 용량의 투여 이후 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 의존성은 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 사용한 치료 이후 3개월, 6개월, 9개월, 또는 1년 후에 실질적으로 제거된다.

[0137] 5-항목 천식 조절 설문(ACQ) 점수

[0138] 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 5-항목 천식 조절 설문(ACQ5) 점수가 기준선으로부터 감소된다. ACQ5는 천식 조절을 평가하는 검증된 설문이다.

[0139] 특정 예시적 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주차에 기준선으로부터 최소 0.10점의 ACQ5 점수 감소를 야기하는 치료적 방법 또는 용도가 제공된다. 예를 들어, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하거나 사용하면 12주차에 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 점수 감소를 야기한다.

[0140] 야간 각성

[0141] 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 평균 야간 각성 횟수가 기준선으로부터 감소된다.

[0142] 특정 구현예에서, 상기 방법 또는 용도는 치료의 개시 후 12주차에 평균 야간 각성 횟수를 기준선으로부터 하룻밤당 약 0.10회 이상 감소시킨다. 예를 들어, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하거나 사용하면 12주차에 기준선으로부터 하룻밤당 약 0.10회, 0.15회, 0.20회, 0.25회, 0.30회, 0.35회, 0.40회, 0.45회, 0.50회, 0.55회, 0.60회, 0.65회, 0.70회, 0.75회, 0.80회,

0.85회, 0.90회, 0.95회, 1.0회, 2.0회 이상의 평균 야간 각성 횟수 감소를 야기할 수 있다.

[0143] 22-항목 비부비동 결과 테스트(SNOT-22) 점수

[0144] 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 22-항목 비부비동 결과 테스트(SNOT-22) 점수가 기준선으로부터 감소된다. SNOT-22는 삶의 질에 대한 만성 비부비동염의 영향을 평가하는 검증된 설문이다(문헌[Hopkins et al 2009, Clin. Otolaryngol. 34: 447-454]).

[0145] 특정 예시적 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주차에 기준선으로부터 최소 1점의 SNOT-22 점수 감소를 야기하는 치료적 방법 또는 용도가 제공된다. 예를 들어, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하거나 사용하면 12주차에 기준선으로부터 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13점 이상의 SNOT-22 점수 감소를 야기할 수 있다.

[0146] 바이오마커

[0147] 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하거나 사용하면 바이오마커로 측정되는 폐기능이 개선된다. 예를 들어, 바이오마커는 호기 산화질소 분율(FENO), 예오탁신-3, 총 IgE, 페리오스틴, 또는 흉선 및 활성화-조절 케모카인(TARC)일 수 있다. 특정 구현예에서, 폐기능의 개선은 치료 후 4주차, 12주차, 또는 24주차의 감소 또는 증가로(적절하게) 표시된다.

[0148] 천식 치료 방법

[0149] 일부 구현예에서, 본 발명은 알레르기성 천식(예를 들어, 경증 알레르기성 천식 및 경증 지속성 알레르기성 천식 포함)의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 방법으로서, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 또한, 알레르기성 천식(예를 들어, 경증 알레르기성 천식 및 경증 지속성 알레르기성 천식 포함)의 치료를 필요로 하는 대상체의 알레르기성 천식을 치료하기 위한, 항-IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 대상체의 알레르기성 천식을 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체의 경증 지속성 알레르기성 천식을 치료하는 데 유용하다.

[0150] 본원에서 사용되는 용어 "천식"은 "간헐적 천식" 또는 "기관지 천식"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. "천식", "기관지 천식", 및 "간헐적 천식"은 다음 중 하나 또는 임의의 조합에 해당하는 천식을 지칭한다: 증상이 주당 2일 이하로 발생함; 증상이 정상 활동을 방해하지 않음; 야간 증상이 한 달에 2일 미만 발생함; 또는 대상체가 천식 발작을 앓고 있지 않은 경우 하나 이상의 폐기능 검사가 정상임(예를 들어, 80% 초과 1초간 강제 호기량(FEV1) 및/또는 최대 호기 유량(PEF)).

[0151] 알레르기성 천식은 알레르겐, 예를 들어 집먼지 진드기, 애완동물 비듬, 꽃가루, 진균 등과 같은 흡입 알레르겐(예: 통년성 공기알레르겐 및 계절성 공기알레르겐)에 의해 유발되는 천식을 지칭한다. 특정 구현예에서, 알레르겐은 집먼지 진드기(HDM) 알레르겐(예: 통년성 공기알레르겐)이다.

[0152] 본원에서 사용되는 바와 같이, "통년성 공기알레르겐"은 집먼지 진드기, 진균, 비듬 등과 같이 일년 내내 환경에 존재할 수 있는 공기 중 알레르겐을 지칭한다. 통년성 공기알레르겐은 *알테르나리아 알테르나타(Alternaria alternata)*, *아스페르길루스 푸미가투스(Aspergillus fumigatus)*, *아우레오바시디움 풀루란스(Aureobasidium pullulans)*, *칸디다 알비칸스(Candida albicans)*, *클라도스포리움 허바룸(Cladosporium herbarum)*, *더마토파고이테스 파리네(Dermatofagoides farinae)*, *더마토파고이테스 프테로니시누스(Dermatofagoides pteronyssinus)*, *뮤코 라세모수스(Mucor racemosus)*, *페니실리움 크리소게눔(Penicillium chrysogenum)*, *포마 베타에(Phoma betae)*, *세토멜라눔마 로스트라타(Setomelanomma rostrata)*, *스텝필리움 허바룸(Stemphylium herbarum)*, 고양이 비듬, 개 비듬, 소 비듬, 닭 깃털, 거위 깃털, 오리 깃털, 바퀴벌레(예를 들어, 독일 바퀴벌레, 동양 바퀴벌레), 마우스 소변, 땅콩 가루, 견과류 가루 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0153] 본원에서 사용되는 바와 같이, "계절성 공기알레르겐"은 꽃가루 및 포자와 같이 계절에 따라 환경에 존재하는 공기 중 알레르겐을 지칭한다. 계절성 공기알레르겐은 나무 꽃가루(예를 들어, 자작나무, 오리나무, 삼나무, 개암나무, 서어나무, 밤나무, 버드나무, 포플러, 린든, 소나무, 단풍나무, 참나무, 올리브 등), 잔디 꽃가루(예를 들어, 호밀, 부들 등), 잡초 꽃가루(예를 들어, 돼지풀, 질경이, 췌기풀, 쑥, 명아주, 수영 등), 특정 계절, 온

도 등에서 증가하는 진균 포자(예를 들어, 곰팡이) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0154] 본원에서 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: 주당 2일 초과 증상; 정상 활동을 방해하는 증상; 한 달에 2일을 초과하여 발생하는 야간 증상; 또는 대상체가 천식 발작을 앓고 있지 않은 경우 증상이 아닌 하나 이상의 폐기능 검사(예를 들어, 80% 미만의 1초간 강제 호기량(FEV₁) 및/또는 최대 호기 유량(PEF)); 대상체가 매일 천식 조절 약제에 의존함; 대상체가 중증 천식 재발(flare-up) 이후 지난 1년 동안 1회를 초과하여 전신 스테로이드를 사용함; 또는 천식 증상의 완화를 위해 주당 2일을 초과하여 속효성 베타-2 작용제를 사용함.

[0155] 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 주 1회 미만의 증상을 갖고, 80% 이상의 1초간 강제 호기량(FEV₁) 또는 최대 호기 유량(PEF)을 갖는 것으로 정의된다. "경증의 지속성 천식" 또는 "경증의 지속성 기관지 천식"은 증상 빈도가 주당 1회 초과이지만 1일당 1회 미만이고, FEV₁ 또는 PEF의 변동성이 20%~30% 미만인 점에서 상이하다. "중등도의 간헐적 천식" 또는 "중등도의 간헐적 기관지 천식"은 주 1회 미만의 증상을 갖고, 60~80%의 1초간 강제 호기량(FEV₁) 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, 주 1회 초과 야간 증상을 갖고, 속효성 흡입 베타-2 작용제의 매일 사용, 및 60~80%의 1초간 강제 호기량(FEV₁) 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(FEV₁) 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, 속효성 흡입 베타-2 작용제의 매일 사용, 및 60%의 1초간 강제 호기량(FEV₁) 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.

[0156] 본원에서 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 초과 증상, 주 1회 내지 3회의 야간 각성, 정상 활동에 대한 일부 제한, 증상 조절을 위한 주당 2일 초과 속효성 베타₂-작용제 사용, 예측 및/또는 개인 최고치의 60~80%의 FEV₁, 1~2의 ATAQ 점수, 1.5 이상의 ACQ 점수, 및 16~19의 ACT 점수를 갖는 것으로 정의된다. "매우 불량하게 조절되는 천식"은 하루 종일 나타나는 증상, 주당 4회 이상의 야간 각성, 정상 활동에 대한 극도의 제한, 증상 조절을 위한 1일당 수 회의 속효성 베타₂-작용제 사용, 예측 및/또는 개인 최고치의 60% 미만의 FEV₁, 3~4의 ATAQ 점수, N/A의 ACQ 점수, 및 15 이하의 ACT 점수를 갖는 것으로 정의된다.

[0157] 일부 구현예에서, 세계 천식 기구(Global Initiative for Asthma, GINA) 2009년도 지침 및 다음 기준 중 하나 이상에 기초하여 대상체가 의사로부터 중등도 내지 중증의 조절되지 않는 천식 진단을 받는 경우, 대상체는 그러한 천식을 갖는 것으로 식별된다: i) 초기 용량의 IL-4R 길항제, IL-33 길항제, 또는 초기 용량의 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 투여 전 1개월 이상 동안 안정적인 용량의 ICS/LABA와 함께 중간 내지 높은 용량의 ICS/LABA(1일 2회 2 플루티카손 프로피오네이트 250 µg 또는 효력이 동등한 ICS 1일 투여량)를 사용한 기준 치료; ii) 초기 용량의 IL-4R 길항제, IL-33 길항제, 또는 초기 용량의 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 투여 전 정상 예측치의 40 내지 80% FEV₁; iii) 초기 용량의 IL-4R 길항제, IL-33 길항제, 또는 초기 용량의 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 투여 전 1.5 이상의 ACQ-5 점수; iv) 초기 용량의 IL-4R 길항제, IL-33 길항제, 또는 초기 용량의 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 투여 전 살부타몰/알부테롤 200 µg 내지 400 µg(2~4회 흡입) 후 FEV₁에서 최소 12% 및 200 mL의 가역성; 또는 v) 초기 용량의 IL-4R 길항제, IL-33 길항제, 또는 초기 용량의 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 투여 전 1년 이내에, 다음 사례 중 임의의 사례를 경험함: (a) 천식 악화에 대

한 1회 이상의 전신(경구 또는 비경구) 스테로이드 버스트 치료, (b) 천식 악화에 대한 입원 또는 응급/긴급 진료 방문.

- [0158] "중증 천식"은 흡입 코르티코스테로이드 및 추가의 조절제(예를 들어, 지속형 흡입 베타 2 작용제, 몬테루카스트, 및/또는 테오필린)를 사용한 고용량 치료에 의해 또는 (예를 들어, 1년에 최소 6개월 동안) 경구 코르티코스테로이드 치료에 의해 적절한 조절이 달성될 수 없거나 치료를 줄이면 적절한 조절이 상실되는 천식을 지칭한다. 특정 구현예에서, 중증 천식은 고용량 ICS 및 적어도 하나의 추가 조절제(예를 들어, LABA, 몬테루카스트, 또는 테오필린) 또는 6개월/년 초과 경구 코르티코스테로이드로 치료되는 천식을 포함하며, 이 경우 치료를 줄이면 다음 중 적어도 하나가 발생하거나 발생할 것이다: ACT <20 또는 ACQ >1.5; 지난 12개월 동안 2회 이상의 악화; 지난 12개월 동안 병원에서 치료를 받았거나 기계 환기를 필요로 하는 1회 이상의 악화; 또는 80% 미만의 FEV1(FEV1/FVC가 정상 하한 미만인 경우).
- [0159] "스테로이드-의존성 천식"은 다음 치료 중 하나 이상을 필요로 하는 천식을 지칭한다: 지난 12개월 동안 빈번한 단기간의 경구 코르티코스테로이드 치료 버스트; 지난 12개월 동안 고용량 흡입 코르티코스테로이드의 정기적 사용; 지속형 주사 코르티코스테로이드의 정기적 사용; 경구 코르티코스테로이드의 매일 사용; 격일의 경구 코르티코스테로이드; 또는 지난 1년 동안 경구 코르티코스테로이드의 장기적인 사용.
- [0160] "경구 코르티코스테로이드-의존성 천식"은 12개월의 기간에 걸친 3회 이상의 30일의 경구 코르티코스테로이드(OCS) 조제 및 최초 OCS 조제 후 12개월 이내의 1차 천식 진단을 갖는 대상체를 지칭한다. OCS-의존성 천식이 있는 대상체는 또한 다음 중 하나 또는 임의의 조합을 경험할 수 있다: 의사 처방 LABA 및 고용량 ICS(총 1일 용량이 500 µg을 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, 지속형 무스카린 길항제(LAMA), 2차 ICS 및 크로몬을 받음; 7.5 이상 내지 30 mg 이하(프레드니손 또는 프레드니솔론 등가물)의 용량으로 천식 치료를 위해 OCS를 받음; 격일로(또는 격일마다 다른 용량으로) 투여된 OCS 용량을 받음; 정상 예측치의 80% 미만의 오전 기관지확장제(BD) 전 FEV1; (알부테롤/살부타몰 4회 퍼프의 투여 15 내지 30분 후) 12% 이상 및 200 mL 이상의 FEV1의 BD 후 (알부테롤/살부타몰) 가역성으로 기록된 바와 같은 천식의 증거가 있음; 또는 12개월 이내에 적어도 1회의 천식 악화 사례의 이력이 있음.
- [0161] 일 양태에서, 다음의 단계를 포함하는 천식 치료 방법이 제공된다: (a) 마이크로리터당 적어도 300개 세포의 혈중 호산구 수치를 나타내는 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계. 사용을 위한 조성물의 일 양태에서, 환자는 마이크로리터당 적어도 300개 세포의 혈중 호산구 수치를 나타낸다.
- [0162] 다른 양태에서, 다음의 단계를 포함하는 천식 치료 방법이 제공된다: (a) 마이크로리터당 150~299개 세포의 혈중 호산구 수치를 나타내는 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계. 사용을 위한 조성물의 일 양태에서, 환자는 마이크로리터당 150~299개 세포의 혈중 호산구 수치를 나타낸다.
- [0163] 다른 양태에서, 다음의 단계를 포함하는 천식 치료 방법이 제공된다: (a) 마이크로리터당 150개 미만 세포의 혈중 호산구 수치를 나타내는 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계. 사용을 위한 조성물의 일 양태에서, 환자는 마이크로리터당 150개 미만 세포의 혈중 호산구 수치를 나타낸다.
- [0164] 일 양태에서, 다음의 단계를 포함하는 천식 치료 방법이 제공된다: (a) 낮은 수준의 페리오스틴 수치를 나타내는 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계. 사용을 위한 조성물의 일 양태에서, 환자는 낮은 수준의 페리오스틴 수치를 나타낸다.
- [0165] 다른 양태에서, 다음의 단계를 포함하는 천식 치료 방법이 제공된다: (a) 높은 수준의 페리오스틴을 나타내는 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계. 사용을 위한 조성물의 일 양태에서, 환자는 높은 수준의 페리오스틴 수치를 나타낸다.
- [0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, "높은 수준의 페리오스틴"은 약 60 ng/mL 이상, 약 65 ng/mL 이상, 약 70 ng/mL 이상, 약 75 ng/mL 이상, 또는 약 80 ng/mL 이상, 약 85 ng/mL 이상, 약 90 ng/mL 이상, 약 95 ng/mL 이상, 약

100 ng/mL 이상의 혈중 페리오스틴 측정치를 의미한다. 특히 예시적인 구현예에서, 높은 수준의 페리오스틴은 약 75.0 ng/mL 이상 또는 약 74.4 ng/mL 이상이다.

[0167] 본원에서 사용되는 바와 같이, "낮은 수준의 페리오스틴"은 약 100 ng/mL 미만, 약 95 ng/mL 미만, 약 90 ng/mL 미만, 약 85 ng/mL 미만, 약 80 ng/mL 미만, 약 75 ng/mL 미만, 약 70 ng/mL 미만, 약 65 ng/mL 미만, 또는 약 60 ng/mL 미만의 혈중 페리오스틴 측정치를 의미한다. 특히 예시적인 구현예에서, 낮은 수준의 페리오스틴은 약 75.0 ng/mL 미만 또는 약 74.4 ng/mL 미만이다.

[0168] 관련 양태에서, 백그라운드 치료법에 대한 부가적(add-on) 치료법을 포함하는 천식 치료 방법이 제공된다. 관련 양태에서, 환자의 알레르기성 천식을 치료하는 데 사용하기 위한 IL-33 길항제로서, 백그라운드 치료법에 대한 부가적 치료법으로 사용되는 IL-33 길항제가 또한 제공된다. 특정 구현예에서, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제는 특정 기간(예를 들어, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 5개월, 12개월, 18개월, 24개월 이상)("안정기"라고도 함) 동안 백그라운드 치료법을 받고 있는 천식 환자에게 부가적 치료법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 백그라운드 치료법은 ICS 및/또는 LABA를 포함한다.

[0169] 일부 구현예에서, 본 발명은 1회 이상의 알레르기성 천식 악화의 치료를 위한 ICS 및/또는 LABA에 대한 천식 환자의 의존성을 감소시키는 방법으로서, (a) ICS, LABA, 또는 이의 조합을 포함하는 백그라운드 천식 치료법으로 잘 조절되지 않는 천식이 있는 환자를 선택하는 단계; 및 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 사용을 위한 조성물의 일 양태에서, 환자는 ICS, LABA, 또는 이의 조합을 포함하는 백그라운드 천식 치료법으로 잘 조절되지 않는 천식을 앓고 있다.

[0170] 일부 구현예에서, 본 발명은 만성 비부비동염, 알레르기성 비염, 알레르기성 진균 비부비동염, 알레르기성 기관지-폐 아스페르길루스증, 통합 기도 질환, 처그-스트라우스 증후군, 혈관염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 운동 유발성 기관지염과 같은 천식 관련 병태 또는 합병증을 치료하거나 완화하는 방법을 포괄한다. 또한, 만성 비부비동염, 알레르기성 비염, 알레르기성 진균 비부비동염, 알레르기성 기관지-폐 아스페르길루스증, 통합 기도 질환, 처그-스트라우스 증후군, 혈관염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 운동 유발성 기관지염과 같은 천식 관련 병태 또는 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체의 천식 관련 병태 또는 합병증을 치료하기 위한, 항-IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0171] 또한, 본 발명은 지속성 천식의 치료 방법을 포함한다. 또한, 지속성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체의 지속성 천식을 치료하기 위한, 항-IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 본원에서 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 갖고/갖거나 폐기능이 정상이거나 기관지확장제의 흡입으로 회복됨), "중등도 지속성"(예를 들어, 매일 증상이 발생하며, 적어도 주마다 수면이 방해되고/방해되거나 폐기능이 중등도로 비정상임), 또는 "중증 지속성"(예를 들어, 승인된 약제의 올바른 사용에도 불구하고 증상이 계속되고/계속되거나 폐기능이 심각하게 영향을 받음)이다.

[0172] **인터류킨-33(IL-33) 길항제 및 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제**

[0173] 본원에 개시된 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 IL-33 길항제를 포함하는 치료 조성물을 투여하는 단계를 임의로 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "IL-33 길항제"는 IL-33에 결합하거나 이와 상호작용하는 제제로서, IL-33이 시험관내 또는 생체내 세포에서 발현되는 경우 IL-33의 정상적인 생물학적 신호전달 기능을 억제하는 임의의 제제이다.

[0174] 본원에 개시된 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 IL-4R 길항제를 포함하는 치료 조성물을 투여하는 단계를 임의로 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "IL-4R 길항제"는 IL-4R에 결합하거나 이와 상호작용하는 제제로서, IL-4R이 시험관내 또는 생체내 세포에서 발현되는 경우 IL-4R의 정상적인 생물학적 신호전달 기능을 억제하는 임의의 제제이다.

[0175] IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제 카테고리의 비제한적 예는 소분자 IL-33 길항제, 소분자 IL-4R 길항제, 항-IL-33 압타머, 항-IL-4R 압타머, 펩티드계 IL-33 길항제 또는 펩티드계 IL-4R 길항제(예를 들어, "펩티바디" 분자), 및 인간 IL-33 또는 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0176] 특정 구현예에 따르면, IL-33 길항제는 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 본 발명에서 특징으로 하는 방법의

맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, IL-33 길항제는 각각 서열번호 2 및 10의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 경쇄 가변 영역(LCVR)으로부터 유래하는 중쇄 및 경쇄 CDR(상보성 결정 영역) 서열을 포함하고 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 다른 구현예에서, IL-33 길항제는 각각 서열번호 4, 6 및 8, 및 서열번호 12, 14 및 16의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하고 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 다른 구현예에서, IL-33 길항제는 각각 서열번호 2 및 10의 HCVR/LCVR 쌍을 포함하고 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

- [0177] REGN3500 HCVR, DNA 서열:
- [0178] aggtgcagct ggtggagtct gggggaaact tggaacagcc tgggggggtcc cttagactct cctgtacagc ctctggattc accttttagca gatctgccat gaactgggtc cgccgggctc cagggaaggg gctggagtgg gtctcaggaa ttagtggttag tgggtggtcga acatactacg cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttccaagaat acgctatc tgcaaatgaa cagcctgagc gccgaggaca cggccgcata ttactgtgcg aaagattcgt atactaccag ttggtacgga ggtatggacg tctggggcca cgggaccacg gtcaccgtct cctca (서열번호 1).
- [0179] REGN3500 HCVR, 아미노산 서열:
- [0180] VQLVESGGNLEQPGGSLRLSCTASGFTFSRSAMNWVRRAPGKLEWVSGISGSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLSAEDTAAYYCAKDSYTT SWYGGMDVWGHGTTTVSS (서열번호 2).
- [0181] REGN3500 HCDR1, DNA 서열:
- [0182] ggattcaccttttagcagatct gcc (서열번호 3).
- [0183] REGN3500 HCDR1, 아미노산 서열:
- [0184] GFTFSRSA (서열번호 4).
- [0185] REGN3500 HCDR2, DNA 서열:
- [0186] attagtggtag tgggtggtcga aca (서열번호 5).
- [0187] REGN3500 HCDR2, 아미노산 서열:
- [0188] ISGSGGRT (서열번호 6).
- [0189] REGN3500 HCDR3, DNA 서열:
- [0190] gcgaaagattc gtatactacc agttggtacg gaggtatgga cgtc (서열번호 7).
- [0191] REGN3500 HCDR3, 아미노산 서열:
- [0192] AKDSYTTSWYGGMDV (서열번호 8).
- [0193] REGN3500 LCVR, DNA 서열:
- [0194] acatccagat gaccagctct ccatcttccg tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgctg ggcgagtcag ggtattttca gctgggttagc ctggtatcag cagaaaccag gaaaagcccc taagctcctg atctatgctg ctccagttt acaaagtggtg gtcccatcaa gattcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc ctgcagcctg aggattttgc aatttactat tgtcaacagg ctaacagtgt cccgatcacc ttccggccaag ggacacgact ggagattaaa cga (서열번호 9).
- [0195] REGN3500 LCVR, 아미노산 서열:
- [0196] IQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIFSWLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQANSVPITFGQGR LEIKR (서열번호 10).
- [0197] REGN3500 LCDR1, DNA 서열:
- [0198] cagggtatttt cagctgg (서열번호 11).
- [0199] REGN3500 LCDR1, 아미노산 서열:
- [0200] QGIFSW (서열번호 12).

- [0201] REGN3500 LCDR2, DNA 서열:
- [0202] gctgcttcc (서열번호 13).
- [0203] REGN3500 LCDR2, 아미노산 서열:
- [0204] AAS (서열번호 14).
- [0205] REGN3500 LCDR3, DNA 서열:
- [0206] caacaggctaa cagtgtcccg atcacc (서열번호 15).
- [0207] REGN3500 LCDR3, 아미노산 서열:
- [0208] QQANSVPIT (서열번호 16).
- [0209] 다른 구현예에서, IL-33 길항제는 각각 서열번호 18 및 20의 HC/LC 쌍을 포함하는 REGN3500 항체이다.
- [0210] REGN3500 중쇄 DNA 서열:
- [0211] aggtgcagct ggtggagtct gggggaaact tggaaacagcc tgggggggtcc cttagactct cctgtacagc ctctggattc accttttagca
gatctgccat gaactgggtc cgccgggctc cagggaaggg gctggagtgg gtctcaggaa ttagtggttag tgggtggtcga acatactacg
cagactccgt gaagggccgg ttaccatct ccagagacaa ttccaagaat acgtatatc tgcaaatgaa cagcctgagc gccgaggaca
cggccgcata ttactgtgcg aaagattcgt atactaccag ttggtacgga ggtatggacg tctggggcca cgggaccacg gtcaccgtct
cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gcctgtctcc aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg
tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggtc gtcctacagt
cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc
ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agtccaaata tggccccca tggccaccct gccagcacc tgagttcctg gggggaccat
cagtcttctt gttccccca aaaccaagg aactctcat gatctcccg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg
aagaccccga ggtccagttc aactggtagc tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgag ggaggagcag ttcaacagca
cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgaac ggtctccaac aaaggcctcc
cgtcttccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acacctgcc cccatcccag gaggagatga
ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctacccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga
acaactacaa gaccacgcct ccctgtctgg actccgacgg ctccttctc ctctacagca ggctcaccgt ggacaagagc aggtggcagg
aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacacaga agtccctctc cctgtctctg ggtaaatga (서
열번호 17).
- [0212] REGN3500 중쇄 아미노산 서열:
- [0213] VQLVESGGNLEQPGGSLRLSCTASGFTFSRSAMNWRRAPGKGLEWVSGISGSGGRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLSAEDTAAYYCAKDSYTT
SWYGGMDVWGHGTTTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTC
NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFPLY
SRLTVDKSRWQEAGVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (서열번호 18).
- [0214] REGN3500 경쇄 DNA 서열:
- [0215] acatccagat gaccagctct ccatcttccg tgtctgcac ttagtaggagac agagtcacca tcacttctcg ggcgagtcag ggtattttca
gctggtagc ctggatcag cagaaaccag gaaaagcccc taagctctcg atctatgctg cttccagttt acaaagtggtg gtcccatcaa
gattcagcgg cagtggatct gggacagatt tcaactctac catcagcagc ctgcagcctg aggattttgc aatttactat tgtcaacagg
ctaacagtgt cccgatcacc ttccggccaag ggacacgact ggagattaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tttccgccat
ctgatgagca gttgaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgtgtaac aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tgggaaggtgg
ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc
tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca
ggggagagtg ttag (서열번호 19).
- [0216] REGN3500 경쇄 아미노산 서열:
- [0217] IQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGI FSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPQEDFAIYYCQQANSVPITFGQGTR
LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFPYREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV

TKSFNRGEC (서열번호 20).

[0218] 특정 구현예에 따르면, IL-4R 길항제는 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 본 발명에서 특징으로 하는 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 각각 서열번호 27 및 28의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 경쇄 가변 영역(LCVR)으로부터 유래하는 중쇄 및 경쇄 CDR(상보성 결정 영역) 서열을 포함하고 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 다른 구현예에서, IL-4R 길항제는 각각 서열번호 21, 22 및 23, 및 서열번호 24, 25 및 26의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하고 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 다른 구현예에서, IL-4R 길항제는 각각 서열번호 27 및 28의 HCVR/LCVR 쌍을 포함하고 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0219] 두필루맵 HCDR1 아미노산 서열:

[0220] GFTFRDYA (서열번호 21).

[0221] 두필루맵 HCDR2 아미노산 서열:

[0222] ISGSGGNT (서열번호 22).

[0223] 두필루맵 HCDR3 아미노산 서열:

[0224] AKDRLSITIRPRYYGL (서열번호 23).

[0225] 두필루맵 LCDR1 아미노산 서열:

[0226] QSLLYSIGYNY (서열번호 24).

[0227] 두필루맵 LCDR2 아미노산 서열:

[0228] LGS (서열번호 25).

[0229] 두필루맵 LCDR3 아미노산 서열:

[0230] MQALQTPYT (서열번호 26).

[0231] 두필루맵 HCVR 아미노산 서열:

[0232] EVQLVESGGGLEQPGGSLRLSCAGSGFTFRDYAMTWVRQAPGKGLEWVSSIISGSGGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLS ITIRPRYYGLDVWGQGTITVVS (서열번호 27).

[0233] 두필루맵 LCVR 아미노산 서열:

[0234] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLYSIGYNYLDWYLQKSGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQALQTPYT FGQGTKLEIK (서열번호 28).

[0235] 다른 구현예에서, IL-4R 길항제는 두필루맵이다.

[0236] 두필루맵 HC 아미노산 서열:

[0237] EVQLVESGGGLEQPGGSLRLSCAGSGFTFRDYAMTWVRQAPGKGLEWVSSIISGSGGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLS ITIRPRYYGLDVWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKQPPEPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG (서열번호 29) (아미노산 1~124 = HCVR; 아미노산 125~451 = HC 불변).

[0238] 두필루맵 LC 아미노산 서열:

[0239] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLYSIGYNYLDWYLQKSGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQALQTPYT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 30) (아미노산 1~112 = LCVR; 아미노산 112~219 = LC 불변).

[0240] 용어 "인간 IL-33"(hIL-33)은 인터류킨-33(IL-33)에 특이적으로 결합하는 인간 사이토카인 수용체를 지칭한다. 용어 "인간 IL-4R"(hIL-4R)은 인터류킨-4(IL-4)에 특이적으로 결합하는 인간 사이토카인 수용체, 예를 들어 IL-

4R α를 지칭한다.

[0241] 용어 "항체"는 4개의 폴리펩티드 쇄, 즉 이황화 결합에 의해 상호 연결된 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 이의 다량체(예를 들어, IgM)를 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 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. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 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 아미노-말단에서 카복시-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다. 상이한 구현예에서, 항-IL-33 항체, 항-IL-4R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 FR은 인간 생식계열 서열과 동일할 수 있거나, 또는 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 공통 서열은 둘 이상의 CDR의 병행 분석에 기초하여 정의될 수 있다.

[0242] 용어 "항체"는 또한 전체 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 자연적으로 발생하거나, 효소에 의해 얻을 수 있거나, 합성적이거나, 유전자 조작된 임의의 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은, 예를 들어 항체 가변 도메인 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 단백질 분해 또는 재조합 유전자 조작 기술과 같은 임의의 적합한 표준 기술을 사용하여 전체 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 알려져 있고/있거나, 예를 들어 상업적 공급원, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리 포함)로부터 쉽게 입수가능하거나, 합성될 수 있다. DNA는 시퀀싱될 수 있고 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용하여, 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 구성으로 배열하거나, 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가, 또는 결실시키는 것 등에 의해 조작될 수 있다.

[0243] 항원-결합 단편의 비제한적인 예는 (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 구속성 FR3-CDR3-FR4 펩티드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 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 면역억제(SMIP), 및 상어 가변 IgNAR 도메인과 같은 다른 조작된 분자도 "항원-결합 단편"이라는 표현에 포함된다.

[0244] 항체의 항원-결합 단편은 일반적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성을 가질 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 이와 인-프레임인 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_H 도메인이 V_L 도메인과 연관된 항원-결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 서로에 대해 임의의 적합한 배열로 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 단량체 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

[0245] 특정 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본원에 기재된 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적인 예시적 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 임의의 예시적 구성을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접 연결되거나 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 연결을 생성하는 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 이상)의 아미노산으로 구성될 수 있으며, 일반적으로 힌지 영역은 2 내지 60개의 아미노산, 일반적으로 5 내지 50개, 또는 일반적으로 10 내지 40개의 아미노산으로 구성될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 항체의 항원-결합 단편은 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의해) 서로 및/또는 하나 이상의 단량체 V_H 또는 V_L 도메인과 비공유적으로 연관된 위에 열거된 임의의

가변 및 불변 도메인 구성의 동종이량체 또는 이종이량체(또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

- [0246] 전체 항체 분자와 마찬가지로, 항원-결합 단편은 단일특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원-결합 단편은 일반적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인들을 포함할 것이며, 각각의 가변 도메인은 별개 항원에 또는 동일한 항원의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 다중특이적 항체 형식은 당업계에서 이용가능한 통상적인 기술을 사용하여 본원에 기재된 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하기 위해 조정될 수 있다.
- [0247] 항체의 불변 영역은 보체를 고정하고 세포-의존성 세포독성을 매개하는 항체의 능력에 있어 중요하다. 따라서, 항체의 동형은 항체가 세포 독성을 매개하는 것이 바람직한지 여부에 기초하여 선택될 수 있다.
- [0248] 용어 "인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 특징으로 하는 인간 항체는 그럼에도 불구하고, 예를 들어 CDR, 특히 CDR3 내에 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 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.
- [0249] 용어 "재조합 인간 항체"는 숙주 세포에 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(아래에서 추가로 설명됨), 재조합형 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(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 인간 면역글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열에 스플라이싱하는 것을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 항체와 같은, 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 모든 인간 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 특정 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열에 대해 유전자 이식 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발) 과정을 거치고, 이에 따라 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.
- [0250] 인간 항체는 힌지 이질성(hinge heterogeneity)과 관련이 있는 두 가지 형태로 존재할 수 있다. 한 형태에서, 면역글로불린 분자는 이량체가 사슬간 중쇄 이황화 결합에 의해 결합되어 있는 약 150~160 kDa의 안정적인 4개의 사슬 구성체를 포함한다. 제2 형태에서는, 이량체가 사슬간 이황화 결합을 통해 연결되어 있지 않으며, 공유 결합된 경쇄 및 중쇄로 구성된 약 75~80 kDa의 분자가 형성된다(절반 항체). 이러한 형태는 친화성 정제 후에도 분리하기가 매우 어려웠다.
- [0251] 여러 가지 온전한 IgG 동형에서 제2 형태의 출현 빈도는 항체의 힌지 영역 동형과 관련된 구조적 차이로 인한 것이지만, 이에 국한되지 않는다. 인간 IgG4 힌지의 힌지 영역 내의 단일 아미노산 치환은 인간 IgG1 힌지를 사용하여 일반적으로 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 포괄한다.
- [0252] "단리된 항체"는 자연 환경의 적어도 하나의 구성요소로부터 식별되고 분리 및/또는 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 유기체의 적어도 하나의 구성요소로부터 분리 또는 제거되거나, 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 단계를 거친 항체이다. 특정 구현예에 따르면, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화합물이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0253] "특이적으로 결합" 등의 용어는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 생리학적 조건에서 상대적으로 안정적인 항원과 복합체를 형성함을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지 여부의 결정 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 평형투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에서 특징으로 하는 IL-33 또는 IL-4R에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라즈몬 공명 분석으로 측정시, 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

4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만, 또는 약 0.5 nM 미만의 K_D 로 각각 IL-33 또는 IL-4R, 또는 이의 일부에 결합하는 항체를 포함한다. 그러나, 인간 IL-33 또는 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른(비인간) 종에서 유래한 IL-33 또는 IL-4R 분자와 같은 다른 항원에 대해 교차 반응성을 가질 수 있다.

[0254] 상기 방법에 유용한 항-IL-33 및 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. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들어 공개 항체 서열 데이터베이스로부터 이용할 수 있는 생식계열 서열과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 본 발명은 본원에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 것으로부터 유래된 항체 및 이의 항원-결합 단편의 사용을 수반하는 방법을 포함하며, 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 본원에서 집합적으로 "생식계열 돌연변이"로 지칭됨). 당업자는 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여, 하나 이상의 개별 생식계열 돌연변이 또는 이들의 조합을 포함하는 수많은 항체 및 항원-결합 단편을 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. 또한, 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에 2개 이상의 생식계열 돌연변이의 임의의 조합을 포함할 수 있으며, 예를 들어 특정 개별 잔기가 특정 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 한편, 원래의 생식계열 서열과는 상이한 특정 다른 잔기는 유지되거나, 상이한 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 하나 이상의 생식계열 돌연변이를 포함하는 항체 및 항원-결합 단편은 일단 획득되면, 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화성, 개선되거나 강화된 길항 또는 작용성 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등과 같은 하나 이상의 원하는 특성에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 획득된 항체 및 항원-결합 단편의 용도는 본 발명 내에 포함된다.

[0255] 본 발명은 또한 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 서열의 변이체를 포함하는 항-IL33 또는 항-IL-4R 항체의 사용을 수반하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 본원에 개시된 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 서열에 대해, 예를 들어 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환이 있는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-IL-4R 항체의 용도를 포함한다.

[0256] 용어 "표면 플라즈몬 공명"은, 예를 들어 BIAcore™ 시스템(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내 단백질 농도 변화의 검출에 의해 실시간 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 의미한다.

[0257] 용어 " K_D "는 특정 항체-항원 상호작용의 평형 해리상수를 의미한다.

[0258] 용어 "에피토프"는 파라토프로 알려진 항체 분자의 가변 영역 내의 특정 항원-결합 부위와 상호작용하는 항원 결정기를 의미한다. 단일 항원은 둘 이상의 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 서로 다른 항체는 항원의 서로 다른 영역에 결합할 수 있고 서로 다른 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 입체형태이거나 선형일 수 있다. 입체형태적 에피토프는 선형 폴리펩티드 사슬의 서로 다른 부분의 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생성된다. 선형 에피토프는 폴리펩티드 사슬 내의 인접한 아미노산 잔기들에 의해 생성된 것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상의 당류, 포스포릴기, 또는 설포닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0259] **인간 항체의 제조**

[0260] 유전자 이식 마우스에서 인간 항체를 생성하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 임의의 이러한 공지된 방법을 사

용하여 인간 IL-33 또는 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 제조할 수 있다.

- [0261] VELOCIMMUNE® 기술(예를 들어, 문헌[US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals] 참조) 또는 단클론 항체를 생성하기 위한 임의의 기타 공지된 방법을 사용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 IL-33 또는 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 작동가능하게 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 작동가능하게 연결한다. 그런 다음, 완전 인간 항체를 발현할 수 있는 세포에서 DNA를 발현시킨다.
- [0262] 일반적으로, VELOCIMMUNE® 마우스를 관심 항원으로 시험감염시키고, 항체를 발현하는 마우스로부터 림프 세포(예를 들어, B세포)를 회수한다. 림프 세포를 골수종 세포주와 융합시켜 불멸 하이브리도마 세포주를 제조할 수 있으며, 이러한 하이브리도마 세포주는 관심 항원에 특이적인 항체를 생성하는 하이브리도마 세포주를 식별하기 위해 스크리닝되고 선별된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA는 단리되어 중쇄 및 경쇄의 바람직한 동형 불변 영역에 연결될 수 있다. 이러한 항체 단백질은 CHO 세포와 같은 세포에서 생성될 수 있다. 대안적으로, 항원-특이적 키메라 항체 또는 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인을 암호화하는 DNA를 항원-특이적 림프구로부터 직접 단리할 수 있다.
- [0263] 먼저, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 고친화성 키메라 항체를 단리한다. 항체를 특성화하고, 당업자에게 알려진 표준 절차를 사용하여 친화성, 선택성, 에피토프 등을 비롯한 바람직한 특성에 대해 선별한다. 마우스 불변 영역을 목적하는 인간 불변 영역으로 대체하여 본 발명에서 특징으로 하는 완전 인간 항체, 예를 들어 야생형 또는 변형된 IgG1 또는 IgG4를 생성한다. 선택되는 불변 영역은 구체적인 용도에 따라 달라질 수 있지만, 가변 영역에는 고친화성 항원-결합 및 표적 특이성 특성이 존재한다.
- [0264] 일반적으로, 상기 방법에 사용될 수 있는 항체는 고체상에 고정된 항원 또는 용액상 중의 항원에 결합시켜 측정할 때 전술한 바와 같이 높은 친화성을 갖는다. 마우스 불변 영역을 목적하는 인간 불변 영역으로 대체하여 본 발명에서 특징으로 하는 완전 인간 항체를 생성한다. 선택되는 불변 영역은 구체적인 용도에 따라 달라질 수 있지만, 가변 영역에는 고친화성 항원-결합 및 표적 특이성 특성이 존재한다.
- [0265] 일 구현예에서, 본 발명에서 특징으로 하는 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 IL-33에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(HCVR) 내에 포함되는 3개의 중쇄 CDR(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함한다. 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(LCVR) 내에 포함되는 3개의 경쇄 CDR(LCVR1, LCVR2, LCVR3)을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명에서 특징으로 하는 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 IL-4R에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(HCVR) 내에 포함되는 3개의 중쇄 CDR(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함한다. 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(LCVR) 내에 포함되는 3개의 경쇄 CDR(LCVR1, LCVR2, LCVR3)을 포함할 수 있다.
- [0266] HCVR 및 LCVR 아미노산 서열 내의 CDR을 식별하는 방법 및 기술은 당업계에 잘 알려져 있으며, 본원에 개시된 특정 HCVR 및/또는 LCVR 아미노산 서열 내의 CDR을 식별하는 데 사용될 수 있다. CDR의 경계를 식별하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 규칙은 예를 들어 Kabat 정의, Chothia 정의, 및 AbM 정의를 포함한다. 일반적으로, Kabat 정의는 서열 가변성을 기반으로 하고, Chothia 정의는 구조 루프 영역의 위치를 기반으로 하며, AbM 정의는 Kabat와 Chothia 접근법 간의 절충이다. 예를 들어, 문헌[Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); 및 Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272 (1989)] 참조. 항체 내의 CDR 서열을 식별하기 위해 공개 데이터베이스도 이용할 수 있다.
- [0267] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2 및 10의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 쌍(HCVR/LCVR)으로부터의 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함한다.
- [0268] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4/6/8/12/14/16의 아미노산 서열을 갖는 6개의 CDR(HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3)을 포함한다.
- [0269] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2 및 10의 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함한다.
- [0270] 일 구현예에서, 항체는 서열번호 2 및 10의 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하고 서열번호 18 및 20의 중쇄/

경쇄 아미노산 서열 쌍을 포함하는 REGN3500이다.

[0271] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27 및 28의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 쌍(HCVR/LCVR)으로부터의 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함한다.

[0272] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 21/22/23/24/25/26의 아미노산 서열을 갖는 6개의 CDR(HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3)을 포함한다.

[0273] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 27 및 28의 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함한다.

[0274] 일 구현예에서, 항체는 서열번호 27 및 28의 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하고 서열번호 29 및 30의 중쇄/경쇄 아미노산 서열 쌍을 포함하는 두필루맵이다.

[0275] 약학적 조성물

[0276] 본 발명은 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제가 약학적 조성물 내에 함유되어 있는, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제가 약학적 조성물 내에 함유되어 있는, 사용을 위한 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함한다. 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물은 적절한 담체, 부형제, 및 적절한 운반, 전달, 내약성 등을 제공하는 기타 제제와 함께 제형화된다. 모든 약제사에게 알려진 처방집[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]에서 다수의 적절한 제형을 확인할 수 있다. 이러한 제형은 예를 들어 산제, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포체(예컨대, LIPOFECTIN™), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전형 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔, 및 카보왁스를 함유한 반고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌[Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) *J. Pharm. Sci. Technol.* 52:238-311] 참조.

[0277] 환자에게 투여되는 항체의 용량은 환자의 연령 및 체격, 증상, 병태, 투여경로 등에 따라 달라질 수 있다. 용량은 일반적으로 체중 또는 체표면적에 따라 계산된다. 병태의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 기간이 조정될 수 있다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물을 투여하기 위한 효과적인 투여량 및 일정은 경험적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 주기적인 평가로 환자 경과를 모니터링할 수 있고 그에 따라 용량을 조정할 수 있다. 또한, 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 투여량의 중간 조정을 수행할 수 있다(예를 들어, 문헌[Mordenti et al., 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351]).

[0278] 다양한 전달 시스템, 예를 들어 리포솜 내 캡슐화, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 돌연변이 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 세포내이입이 알려져 있으며, 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Wu et al., 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432] 참조). 투여 방법은 피내, 근육내, 복강내, 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 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다.

[0279] 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물은 표준 주사바늘 및 시린지를 사용하여 피하 또는 정맥내 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치(예를 들어, 자동주사기 펜)는 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물을 전달하는 데 용이하게 활용된다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용이 가능하거나 일회용일 수 있다. 재사용이 가능한 펜 전달 장치는 일반적으로 약학적 조성물을 함유하는 교체 가능한 카트리지를 이용한다. 카트리지 내의 약학적 조성물이 전부 투여되어 카트리지가 비게 되면, 빈 카트리지는 용이하게 폐기되고, 약학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 이후, 펜 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에는, 교체 가능한 카트리지가 없다. 대신, 일회용 펜 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보유된 약학적 조성물로 미리 채워진다. 약학적 조성물의 저장소가 비게 되면, 전체 장치가 폐기된다.

[0280] 다수의 재사용 가능 펜 및 자동주사기 전달 장치가 약학적 조성물의 피하 전달에 활용된다. 몇 가지만 예를 들면, 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 적용되는 일회용 펜 전달 장치의 예를 몇 가지만 언급하면, SOLOSTAR™ 펜(Sanofi-Aventis), FLEXPEN™(Novo Nordisk) 및 KWIKPEN™(Eli Lilly), SURECLICK™ 자동주사기(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. 대용량 전달 장치(예를 들어, 대용량 주사기)의 예는, 예를 들어 BD Libertas West SmartDose, Enable Injections, SteadyMed PatchPump, Sensile SenseTrial, YPsomed YpsoDose, Bepak Lapas 등과 같은 블루스 주사기를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0281] 부비동에 직접 투여하기 위해, 본 발명에서 특징으로 하는 약학적 조성물은 예를 들어 마이크로카테터(예를 들어, 내시경 및 마이크로카테터), 에어로졸화기, 분말 디스펜서, 네블라이저, 또는 흡입기를 사용하여 투여될 수 있다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 에어로졸화 제형으로 IL-33 길항제 또는 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, IL-33 또는 IL-4R에 대한 에어로졸화 항체를 투여하여 환자의 천식을 치료할 수 있다. 에어로졸화 항체는 예를 들어 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 US 8,178,098에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0282] 특정 상황에서, 약학적 조성물은 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다(상기 문헌[Langer]; 문헌[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201] 참조). 다른 구현예에서, 폴리머 재료가 사용될 수 있다(문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida] 참조). 또 다른 구현예에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적에 근접하여 배치될 수 있으므로, 전신 용량의 일부만 필요하다(예를 들어, 상기 문헌[Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138, Goodson, 1984] 참조). 다른 제어 방출 시스템은 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533]에 의한 검토에서 논의된다.

[0283] 주사용 제제는 정맥내, 피하, 피내, 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여 형태를 포함할 수 있다. 이러한 주사용 제제는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사용 제제는 예를 들어 주사용으로 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 상기 항체 또는 이의 염을 용해, 현탁, 또는 유화시킴으로써 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), 비이온성 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 참깨유, 대두유 등이 사용될 수 있으며, 이들은 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 이렇게 제조된 주사제는 일반적으로 적절한 앰플에 채워진다.

[0284] 유리하게는, 상기 기재된 경구 또는 비경구용 약학적 조성물은 활성 성분의 용량을 맞추기에 적합한 단위 용량의 투여 형태로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여 형태는 예를 들어 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등을 포함한다.

[0285] 본 발명에 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체를 포함하는 예시적인 약학적 조성물은 예를 들어 미국 특허 출원 공개 2012/0097565호에 개시되어 있다.

[0286] 투여량

[0287] 본 발명에서 특징으로 하는 방법 또는 용도에 따라 대상체에게 투여되는 IL-33 길항제(예를 들어, 항-IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 IL-4R 길항제(예를 들어, 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 양은 일반적으로 치료 유효량이다. 본원에서 사용되는 어구 "치료 유효량"은 다음 중 하나 이상을 야기하는 IL-33 길항제 또는 IL-4R 길항제의 양을 의미한다: (a) 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소; (b) (본원의 다른 곳에 정의된 바와 같은) 하나 이상의 알레르기성 천식 관련 파라미터의 개선; 및/또는 (c) 상기도 염증성 병태의 하나 이상의 증상 또는 징후의 검출 가능한 개선. 또한, "치료 유효량"은 대상체에서 알레르기성 천식을 억제하거나, 예방하거나, 완화하거나, 또는 그 진행을 지연시키는 IL-33 길항제 또는 IL-4R 길항제의 양을 포함한다.

[0288] 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R의 경우에, 치료 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-33 항체 또는 항-IL-4R 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 300 mg의 항-IL-4R 항체가 투여된다.

[0289] 개별 용량 내에 함유되는 IL-33 길항제 또는 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 30 mg/kg(환자 체중)의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체의 경우, 치료 유효량은 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 19 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 21 mg/kg, 약 22 mg/kg, 약 23 mg/kg, 약 24 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 26 mg/kg, 약 27 mg/kg, 약 28 mg/kg, 약 29 mg/kg, 또는 약 30 mg/kg의 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 10 mg/kg의 항-IL-33 항체가 투여된다.

[0290] 일부 구현예에서, IL-4R 길항제 또는 IL-33 길항제의 용량은 호산구 수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 대상체는 300개 세포/ μ L 이상, 또는 300~499개 세포/ μ L, 또는 500개 세포/ μ L 이상(HEos)의 혈중 호산구 수(높은 혈중 호산구); 200~299개 세포/ μ L의 혈중 호산구 수(중간 수준의 혈중 호산구); 또는 200개 세포/ μ L 미만의 혈중 호산구 수(낮은 혈중 호산구)를 가질 수 있다.

[0291] 일부 구현예에서, IL-4R 길항제 또는 IL-33 길항제의 용량은 페리오스틴 수치에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 대상체는 높은 페리오스틴 수치(예를 들어, 75.0 ng/mL 또는 74.4 ng/mL 이상) 또는 낮은 페리오스틴 수치(예를 들어, 75.0 ng/mL 미만 또는 74.4 ng/mL 미만)를 가질 수 있다.

[0292] 일부 구현예에서, 상기 방법은 IL-33 길항제 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예를 들어 IL-33 길항제 약 10 mg/kg의 초기 용량을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 IL-4R 길항제 약 200 내지 약 600 mg, 예를 들어 IL-4R 길항제 약 600 mg의 초기 용량을 포함한다.

[0293] 특정 구현예에서, 상기 방법은 IL-4R 길항제 약 200 내지 약 300 mg의 1회 이상의 유지 용량을 포함한다.

[0294] 특정 구현예에서, IL-33 길항제의 투여 기간 동안 ICS 및 LABA가 투여된다. 특정 구현예에서, IL-4R 길항제의 투여 기간 동안 ICS 및 LABA가 투여된다.

[0295] 특정 구현예에서, 초기 용량은 600 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 1회 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0296] 다른 구현예에서, 초기 용량은 600 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 1회 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0297] 다른 구현예에서, 초기 용량은 600 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 1회 이상의 유지 용량은 주 1회 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0298] 다른 구현예에서, 초기 용량은 600 mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 1회 이상의 유지 용량은 3주마다 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0299] 일 구현예에서, 대상체는 6세 내지 18세 미만이며, IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0300] 다른 구현예에서, 대상체는 12세 내지 18세 미만이며, IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0301] 다른 구현예에서, 대상체는 6세 내지 12세 미만이며, IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0302] 다른 구현예에서, 대상체는 2세 내지 6세 미만이며, IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0303] 또 다른 구현예에서, 대상체는 2세 미만이며, IL-33 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 2 mg/kg 또는 4 mg/kg으로 투여된다.

[0304] **병용 요법**

[0305] 본 발명에서 특징으로 하는 방법의 특정 구현예는 IL-33 길항제와 조합된 하나 이상의 추가 치료제, IL-4R 길항제와 조합된 하나 이상의 추가 치료제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제와 조합된 하나 이상의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 특정 구현예는 추가 치료제와 조합하여 사용하기 위한 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함한다. 본 발명의 특정 구현예는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제와 사용을 위한 추가 치료제의 조합을 포함한다. 본원에서 사용되는 "와 조합하여"라는 표현은 추가 치료제가 IL-4R 길항제, IL-33 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물 이전, 이후, 또는 그와 동시에 투여됨을 의미한다. 일부 구현예에서, "와 조합하여"라는 용어는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제, 및 추가 치료제의 순차적 또는 동시 투여를 포함한다. 본 발명은 천식 또는 관련 병태를 치료하거나 적어도 1회의 악화를 감소시키는 방법으로서, 상가적 또는 상승적 활성을 위해 추가 치료제와 조합하여 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0306] 예를 들어, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물 "이전에" 투여되는 경우, 추가 치료제는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분, 또는 약 10분 전에 투여될 수 있다. IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물 "이후에" 투여되는 경우, 추가 치료제는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여 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 72시간 후에 투여될 수 있다. IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물과 "동시" 투여는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여(전, 후, 또는 동시) 5분 미만 내에 추가 치료제가 별개 투여 형태로 대상체에게 투여되거나, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제와 추가 치료제 둘 다를 포함하는 단일 복합 투여 제형으로서 대상체에게 투여됨을 의미한다.

[0307] 추가 치료제는 예를 들어, 다른 IL-33 길항제, 다른 IL-4R 길항제, IL-1 길항제(예를 들어, 미국 특허 6,927,044호에 기재된 바와 같은 IL-1 길항제 포함), IL-6 길항제, IL-6R 길항제(예를 들어, 미국 특허 7,582,298에 기재된 바와 같은 항-IL-6R 항체), TNF 길항제, IL-8 길항제, IL-9 길항제, IL-17 길항제, IL-5 길항제, IgE 길항제, CD48 길항제, 류코트리엔 억제제, 항진균제, NSAID, 속효성 베타₂ 작용제(예를 들어, 비테롤, 페노테롤, 이소프레날린, 이소프로테네롤, 레보살부타몰, 레발부테롤, 오르시프레날린, 메타프로테레놀, 피르부테롤, 프로카테롤, 리토드린, 살부타몰, 알부테롤, 또는 터부탈린), 지속형 베타₂ 작용제(예를 들어, 살메테롤 또는 포르모테롤), 흡입 코르티코스테로이드(예를 들어, 플루티카손 또는 부데소니드), 전신 코르티코스테로이드(예를 들어, 경구 또는 정맥내), 메틸잔틴, 네도코로밀 소듐, 크로몰린 소듐, 또는 이들의 조합일 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, IL-4R 길항제, IL-33 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물은 지속형 베타₂ 작용제 및 흡입 코르티코스테로이드를 포함하는 조합물(예를 들어, 플루티카손 + 살메테롤[예를 들어, Advair®(GlaxoSmithKline)]; 또는 부데소니드 + 포르모테롤[예를 들어, SYMBICORT®(Astra Zeneca)])과 함께 투여된다.

[0308] **투여 요법**

[0309] 특정 구현예에 따르면, 정의된 시간 경과에 걸쳐 다회 용량의 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제가 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 방법 또는 용도는 대상체에게 다회 용량의 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "순차적 투여"는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 각 용량이 상이한 시점에, 예를 들어 소정 간격(예를 들어, 수 시간, 수 일, 수 주, 또는 수 개월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에게 투여됨을 의미한다. IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 단회 초기 용량, 이어지는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 1회 이상의 2차 용량, 및 임의로 이어지는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 1회 이상의 3차

용량을 환자에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법 또는 용도가 포함된다.

- [0310] 본 발명은 치료 반응이 달성되는 한, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 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(매월 또는 q4w), 5주마다 1회(q5w), 6주마다 1회(q6w), 8주마다 1회(q8w), 12주마다 1회(q12w)의 투여 빈도 또는 그 미만의 빈도로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법 또는 용도를 포함한다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 특정 구현예에서, 약 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양의 주 1회 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 약 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양의 2주마다 1회 투여(격주 투여)가 사용될 수 있다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 약 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양의 3주마다 1회 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 약 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양의 4주마다 1회 투여(매월 투여)가 사용될 수 있다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 약 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양의 5주마다 1회 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 약 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양의 6주마다 1회 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 약 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양의 8주마다 1회 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-33 항체 또는 항-IL-4R 항체를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 약 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양의 12주마다 1회 투여가 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 투여 경로는 피하이다.
- [0311] 용어 "주"는 (n x 7일) ± 2일, 예를 들어 (n x 7일) ± 1일, 또는 (n x 7일)의 기간을 의미하며, 여기서 "n"은 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 이상의 주 수를 나타낸다.
- [0312] 용어 "초기 용량", "후속 용량(들)", "2차 용량(들)", 및 "3차 용량(들)"은 IL-4R 길항제 또는 IL-33 길항제 투여의 시간 순서를 나타낸다. 따라서, "초기 용량"은 치료 요법의 시작시에 투여되는 용량("기준선 용량"이라고도 함)이고; "후속 용량" 또는 "2차 용량"은 초기 용량 후에 투여되는 용량이고; "3차 용량"은 2차 용량 후에 투여되는 용량이다. 초기, 후속, 2차, 및 3차 용량은 모두 동일한 양의 IL-33 길항제 또는 IL-4R 길항제를 함유할 수 있지만, 일반적으로 투여 빈도의 측면에서 서로 다를 수 있다. 그러나 특정 구현예에서, 초기, 후속, 2차, 및/또는 3차 용량에 함유된 IL-33 길항제 또는 IL-4R 길항제의 양은 치료 과정 중에 서로 달라진다(예를 들어, 적절하게 상향 또는 하향 조정됨). 특정 구현예에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5회 이상)의 용량이 "초기 용량" 또는 "로딩 용량"으로서 치료 요법의 시작시에 투여된 다음, 후속 용량(예를 들어, "유지 용량")이 덜 빈번하게 투여된다. 일 구현예에서, 유지 용량은 로딩 또는 초기 용량보다 더 적을 수 있다. 예를 들어, IL-4R 길항제 600 mg의 1회 이상의 로딩 용량에 이어 약 75 mg 내지 약 300 mg의 유지 용량이 투여될 수 있다.
- [0313] 특정 구현예에서, 초기 용량은 IL-4R 길항제 약 400 mg 내지 약 600 mg이다. 일 구현예에서, 초기 용량은 IL-4R 길항제 400 mg이다. 다른 구현예에서, 초기 용량은 IL-4R 길항제 600 mg이다.
- [0314] 특정 구현예에서, 후속 용량은 IL-4R 길항제 약 200 내지 약 300 mg이다. 일 구현예에서, 후속 용량은 IL-4R 길항제 200 mg이다. 다른 구현예에서, 후속 용량은 IL-4R 길항제 300 mg이다.
- [0315] 특정 구현예에서, 초기 용량은 IL-33 길항제 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg이다. 일 구현예에서, 초기 용량은 IL-33 길항제 10 mg/kg이다.
- [0316] 특정 구현예에서, 후속 용량은 IL-33 길항제 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg이다. 일 구현예에서, 후속 용량은 IL-33 길항제 5 mg/kg이다. 다른 구현예에서, 후속 용량은 IL-33 길항제 10 mg/kg이다. 다른 구현예에서, 대상체에게 후속 용량이 투여되지 않는다(예를 들어, 대상체에게 초기 용량만이 투여됨).
- [0317] 특정 구현예에서, 로딩 용량은 유지 용량의 2배이다. 특정 구현예에서, 초기 용량은 유지 용량과 동일한 양이다. 특정 구현예에서, 초기 용량은 유일한 투여 용량이다.
- [0318] 일부 구현예에서, 초기 용량은 300 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 1회 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0319] 일부 구현예에서, 초기 용량은 300 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 1회 이상의 유지 용량은 4

주마다 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

- [0320] 일부 구현예에서, 대상체는 경증 알레르기성 천식을 앓고, 초기 용량은 600 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 1회 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 300 mg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0321] 일부 구현예에서, 초기 용량은 10 mg/kg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 1회 이상의 유지 용량은 격주로 투여되는 10 mg/kg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0322] 일부 구현예에서, 초기 용량은 10 mg/kg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 1회 이상의 유지 용량은 4주마다 투여되는 10 mg/kg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0323] 일부 구현예에서, 대상체는 경증 알레르기성 천식을 앓고, 초기 용량은 10 mg/kg의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0324] 예시적인 일 구현예에서, 각각의 후속, 2차, 및/또는 3차 용량은 직전의 용량 후 1 내지 14주(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, 14½주 이상) 후에 투여된다. 어구 "직전 용량"은, 다중 투여의 순서에서, 사이에 끼어드는 용량 없이 순서에서 바로 다음 용량의 투여 전에 환자에게 투여되는 IL-33 길항제 또는 IL-4R 길항제의 용량을 의미한다.
- [0325] 상기 방법 또는 용도는 IL-33 길항제 또는 IL-4R 길항제의 임의의 횟수의 2차 및/또는 3차 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 단회의 2차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 특정 구현예에서, 단회의 3차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 3차 용량이 환자에게 투여된다.
- [0326] 다회의 2차 용량을 수반하는 구현예에서, 각각의 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 2차 용량은 직전 용량 후 1 내지 2주 후에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다회의 3차 용량을 수반하는 구현예에서, 각각의 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 3차 용량은 직전 용량 후 2 내지 4주 후에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 요법의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다. 또한, 투여 빈도는 임상 검사 후 개별 환자의 요구에 따라 의사에 의해 치료 과정 중에 조정될 수 있다.
- [0327] 본 발명은 천식 또는 관련 병태를 치료하기 위해 환자에게 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제, 및 추가 치료제를 순차 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 천식 또는 관련 병태를 치료하기 위해 환자에게 사용하기 위한 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하며, 상기 환자는 IL-33 길항제 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제 및 추가 치료제의 순차적 투여로 치료된다. 일부 구현예에서, 상기 방법 또는 용도는 IL-33 길항제의 1회 이상의 용량 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제 둘 다의 1회 이상의 용량에 이어 추가 치료제의 1회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, IL-4R 길항제 약 75 mg 내지 약 300 mg의 1회 이상의 용량 및/또는 IL-33 길항제 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 1회 이상의 용량이 투여될 수 있고, 이후 천식의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 완화하거나, 감소시키거나, 개선하기 위해 추가 치료제(예를 들어, 흡입 코르티코스테로이드 또는 베타2-작용제 또는 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 임의의 다른 치료제)의 1회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 용량이 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선을 야기하는 1회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 용량으로 IL-33 길항제 및/또는 IL-33 길항제가 투여된 후, 천식의 적어도 하나의 증상의 재발을 방지하기 위한 제2 치료제가 투여된다. 대안적인 구현예는 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제와 추가 치료제의 동시 투여에 관한 것이다. 예를 들어, IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제의 1회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 용량이 투여되고, IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제와 비교하여 유사하거나 상이한 빈도의 별개의 투여량으로 추가 치료제가 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제 이전, 이후, 또는 그와 동시에 투여된다.
- [0328] 특정 구현예에서, IL-33 길항제 및/또는 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-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제는 12주, 16주, 20주, 24주, 28주, 32주, 36주, 40주, 44주, 48주 이상 동안 4주마다 투여된다. 특정 구현예에서, IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제는 적어도 24주 동안 투여된다.

- [0329] 본 발명은 경증 알레르기성 천식이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및/또는 IL-33에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 로딩 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법 또는 용도는 대상체에게 복수의 유지 용량의 항체(들) 또는 이의 항원-결합 단편(들)을 투여하는 단계를 포함하며, 복수의 유지 용량은 치료 단계 중에 투여된다.
- [0330] **치료군**
- [0331] 예를 들어, "이를 필요로 하는 대상체"는 예를 들어, 치료 전에 하나 이상의 천식 관련 파라미터, 예를 들어 FEV₁ 저하(예를 들어, 2.0 L 미만), FEF_{25-75%} 저하, AM PEF 저하(예를 들어, 400 L/분 미만), PM PEF 저하(예를 들어, 400 L/분 미만), 최소 2.5의 ACQ5 점수, 하룻밤당 최소 1회의 야간 각성, 및/또는 최소 20의 SNOT-22 점수를 나타내는(또는 나타낸 적이 있는) 대상체를 포함할 수 있다.
- [0332] 본 발명에서 특징으로 하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제 둘 다를 포함하는 치료 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 표현 "이를 필요로 하는 대상체"는 천식(예를 들어, 알레르기성 천식)의 하나 이상의 증상 또는 징후를 나타내거나, 또는 천식으로 진단된 인간 또는 비인간 동물을 의미한다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 경증 지속성 알레르기성 천식을 포함하여, 경증, 중등도 내지 중증, 및 중증 알레르기성 천식의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0333] 관련 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 IL-4R 길항제 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제 둘 다를 투여 받기 전에 SABA 또는 ICS/LABA의 조합물을 처방받았거나 현재 복용하고 있는 대상체일 수 있다. SABA의 예는 비틀테롤, 페노테롤, 이소프레날린, 이소프로테네롤, 레보살부타몰, 레발부테롤, 오르시프레날린, 메타프로테레놀, 피르부테롤, 프로카테롤, 리토드린, 살부타몰, 알부테롤, 또는 터부탈린을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0334] ICS의 예는 모메타손 푸로에이트, 부데소니드, 및 플루티카손 프로피오네이트를 포함하나 이에 한정되지 않는다. LABA의 예는 포르모테롤 및 살메테롤을 포함하나 이에 한정되지 않는다. ICS/LABA 치료법의 예는 플루티카손/살메테롤 병용 요법 및 부데소니드/포르모테롤 병용 요법을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 본 발명은 필요에 따른 IL-4R 길항제 및/또는 IL-33 길항제의 투여 직전 2주 이상 동안 일련의 SABA를 복용한(이러한 이전의 치료는 본원에서 "백그라운드 치료"로 지칭됨) 환자에게 IL-4R 길항제 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제 둘 다를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 발명은 IL-4R 길항제 및/또는 IL-33 길항제의 투여와 조합하여 백그라운드 치료가 계속되는 치료 방법을 포함한다. 또 다른 구현예에서, LABA의 양은 IL-4R 길항제 및/또는 IL-33 길항제 투여 시작 전 또는 후에 점차적으로 감소된다. 일부 구현예에서, 적어도 12개월 이상 동안 경증 지속성 천식 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 경증 지속성 알레르기성 천식 환자는 본 방법에 따라 IL-4R 길항제 및/또는 IL-33 길항제를 투여받을 수 있다.
- [0335] 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 천식 관련 바이오마커의 수치가 증가된 대상체일 수 있다. 천식 관련 바이오마커의 예는 IgE, 흉선 및 활성화-조절 케모카인(TARC), 예오타신-3, CEA, YKL-40, 및 페리오스틴을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 300개 세포/ μ L 이상, 150~299개 세포/ μ L, 또는 150개 세포/ μ L 미만의 혈중 호산구를 갖는 대상체일 수 있다. 일 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 호기 산화질소 분율(FeNO)로 측정시 기관지 또는 기도 염증 수치가 증가된 대상체일 수 있다.
- [0336] 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 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 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 성인, 청소년, 및 소아로 구성된 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 구성된 군으로부터 선택된다. 대상체는 2세 미만, 예를 들어 12개월 내지 23개월, 또는 6개월 내지 11개월일 수 있다.
- [0337] 건강한 대상체의 정상 IgE 수치는 약 100 kU/L 미만이다(예를 들어, IMMUNOCAP® 분석[Phadia, Inc. Portage, MI]을 사용하여 측정). 따라서, 본 발명은 증가된 혈청 IgE 수치(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 초과)의 혈청 IgE 수치를

나타내는 대상체를 선택하는 단계, 및 치료 유효량의 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

- [0338] 건강한 대상체의 TARC 수치는 106 ng/L 내지 431 ng/L의 범위이고, 평균은 약 239 ng/L이다(TARC 수치를 측정하기 위한 예시적인 분석 시스템은 R&D Systems(Minneapolis, MN)에서 카탈로그 번호 DDN00로 제공하는 TARC 정량적 ELISA 키트임). 따라서, 본 발명은 증가된 TARC 수치(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 초과)의 혈청 TARC 수치를 나타내는 대상체를 선택하는 단계, 및 치료 유효량의 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0339] 에오타신-3는 Th2 사이토카인 IL-4 및 IL-13에 의해 상향조절되는, 기도 상피세포에 의해 방출되는 케모카인의 군에 속한다(문헌[Lilly et al 1999, J. Allergy Clin. Immunol. 104: 786-790]). 본 발명은 에오타신-3 수치가 증가된, 예컨대 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 초과인 환자를 치료하기 위해 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 혈청 에오타신-3 수치는 예를 들어 ELISA에 의해 측정될 수 있다.
- [0340] 호기 NO 분율(FeNO)은 기관지 또는 기도 염증의 바이오마커이다. FeNO는 IL-4 및 IL-13을 포함하는 염증성 사이토카인에 반응하여 기도 상피세포에 의해 생성된다(문헌[Alwing et al 1993, Eur. Respir. J. 6: 1368-1370]). 건강한 성인의 FeNO 수치는 2 내지 30 ppb(10억분율) 범위이다. FeNO를 측정하기 위한 예시적인 분석은 Aerocrine AB(Solna, Sweden)의 NIOX 기기를 사용하여 이루어진다. 평가는 폐활량 측정 전 및 최소 1시간의 금식 후에 수행될 수 있다. 호기 NO(FeNO)의 수치가 증가된, 예컨대 약 30 ppb 초과, 약 31 ppb 초과, 약 32 ppb 초과, 약 33 ppb 초과, 약 34 ppb 초과, 또는 약 35 ppb 초과인 환자에게 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 포함된다.
- [0341] 암배아 항원(CEA)(CEA 세포 부착 분자 5[CEACAM5]로도 알려져 있음)은 폐의 비신생물성 질환과 상관관계가 있는 것으로 확인된 종양 마커이다(문헌[Marechal et al 1988, Anticancer Res. 8: 677-680]). 혈청 중 CEA 수치는 ELISA에 의해 측정될 수 있다. 본 발명은 CEA 수치가 증가된, 예컨대 약 1.0 ng/ml 초과, 약 1.5 ng/ml 초과, 약 2.0 ng/ml 초과, 약 2.5 ng/ml 초과, 약 3.0 ng/ml 초과, 약 4.0 ng/ml 초과, 또는 약 5.0 ng/ml 초과인 환자에게 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0342] YKL-40[N-말단 아미노산 티로신(Y), 리신(K), 및 류신(L)과 40 kD의 분자량을 따서 명명]은 천식 악화, IgE, 및 호산구에 대해 상향조절되고 상관관계가 있는 것으로 확인된 키티나제-유사 단백질이다(문헌[Tang et al 2010 Eur. Respir. J. 35: 757-760]). 혈청 YKL-40 수치는 예를 들어, ELISA에 의해 측정된다. 본 발명은 YKL-40 수치가 증가된, 예컨대 약 40 ng/ml 초과, 약 50 ng/ml 초과, 약 100 ng/ml 초과, 약 150 ng/ml 초과, 약 200 ng/ml 초과, 또는 약 250 ng/ml 초과인 환자에게 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0343] 페리오스틴은 섬유증과 관련된 분비 기질세포(matricellular) 단백질이며, 이의 발현은 배양된 기관지 상피세포 및 기관지 섬유모세포에서 재조합 IL-4 및 IL-13에 의해 상향조절된다(문헌[Jia et al. (2012) J. Allergy Clin. Immunol.130:647]). 인간 천식 환자에서, 페리오스틴 발현 수준은 상피하 섬유증의 지표인 망상 기저막 두께와 상관관계가 있다(상기 문헌). 페리오스틴 수치가 증가된(예를 들어, 74.4 ng/mL 이상인) 환자에게 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 포함된다.
- [0344] 유도 객담내 호산구 및 호중구는 기도 염증의 잘 확립된 직접적인 마커이다(문헌[Djukanovic et al 2002, Eur. Respir. J. 37: 1S-2S]). 고장성 식염수 용액의 흡입으로 객담을 유도하고, 당업계에 알려진 방법, 예를 들어 유럽 호흡기 학회의 지침에 따라 세포 계수를 위해 처리한다.
- [0345] 일부 구현예에서, 대상체는 300개 세포/ μ L 이상(HEos), 또는 300~499개 세포/ μ L, 또는 500개 세포/ μ L 이상의 혈중 호산구 수(높은 혈중 호산구), 200~299개 세포/ μ L의 혈중 호산구 수(중간 수준의 혈중 호산구), 또는 200개 세포/ μ L 미만의 혈중 호산구 수(낮은 혈중 호산구)의 군으로 분류되며, 호산구 수치에 기초한 용량 또는 투약 요법으로 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여받는다.
- [0346] 일부 구현예에서, 대상체는 150개 세포/ μ L 이상의 혈중 호산구 수, 300개 세포/ μ L 이상의 혈중 호산구 수, 또는 500개 세포/ μ L 이상의 혈중 호산구 수에 의해 정의되는 "호산구 표현형" 천식을 앓고, IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여받는다.

- [0347] 일부 구현예에서, 대상체는 본원에서 정의된 바와 같은 높은 혈중 페리오스틴 수치에 의해 정의되는 "페리오스틴 표현형" 천식을 앓고, IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여받는다.
- [0348] 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 천식 증상을 조절하기 위해 필요에 따라 흡입 속효성 $\beta 2$ 작용제(SABA)만을 필요로 하거나 피부단자검사로 측정시 집먼지 진드기(HDM) 알레르겐에 알레르기가 있는 경증 지속성 알레르기성 천식을 앓는 임상적으로 안정한 비흡연자인 대상체이다.
- [0349] **약력학적 천식 관련 파라미터의 평가 방법**
- [0350] 또한, 본 발명은 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 포함하는 약학적 조성물의 투여에 의해 야기되는 하나 이상의 약력학적 천식 관련 파라미터의 평가를 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 약력학적 천식 관련 파라미터를 평가하는 방법을 포함한다. (전술한 바와 같은) 알레르기성 천식 악화 발생률의 감소 또는 (전술한 바와 같은) 하나 이상의 천식 관련 파라미터의 개선은 하나 이상의 약력학적 천식 관련 파라미터의 개선과 상관관계가 있을 수 있으나, 이러한 상관관계가 모든 경우에 반드시 관찰되는 것은 아니다.
- [0351] "약력학적 천식 관련 파라미터"의 예는 예를 들어 다음을 포함한다: (a) 바이오마커 발현 수준; (b) 혈청 단백질 및 RNA 분석; (c) 유도 객담내 호산구 및 호중구 수치; (d) 호기 산화질소(FeNO); 및 (e) 혈중 호산구 수. "약력학적 천식 관련 파라미터의 개선"은 예를 들어 페리오스틴, TARC, 에오타신-3, 또는 IgE와 같은 하나 이상의 바이오마커의 기준선으로부터의 감소, 객담내 호산구 또는 호중구, FeNO , 페리오스틴, 또는 혈중 호산구 수의 감소를 의미한다. 약력학적 천식 관련 파라미터와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "기준선"은 본원에 기재된 약학적 조성물의 투여 전 또는 투여 시점의 환자에 대한 약력학적 천식 관련 파라미터의 수치를 의미한다.
- [0352] 약력학적 천식 관련 파라미터를 평가하기 위해, 파라미터는 기준선에서 정량화되고 약학적 조성물의 투여 후 시점에서 정량화된다. 예를 들어, 약력학적 천식 관련 파라미터는 약학적 조성물을 사용한 초기 치료 후 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차, 9일차, 10일차, 11일차, 12일차, 14일차, 또는 3주차, 4주차, 5주차, 6주차, 7주차, 8주차, 9주차, 10주차, 11주차, 12주차, 13주차, 14주차, 15주차, 16주차, 17주차, 18주차, 19주차, 20주차, 21주차, 22주차, 23주차, 24주차 이상에서 측정될 수 있다. 치료의 개시 후 특정 시점의 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값 사이의 차이는 약력학적 천식 관련 파라미터의 "개선"과 같은 변화(예를 들어, 경우에 따라 측정 특정 파라미터에 따른 증가 또는 감소) 여부를 확인하는 데 사용된다.
- [0353] 특정 구현예에서, IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하면 특정 바이오마커의 발현의 감소 또는 증가와 같은 변화를 야기한다. 천식 관련 바이오마커는 (a) 총 IgE; (b) 흥선 및 활성화-조절 케모카인(TARC); (c) YKL-40; (d) 혈청 중 암배아 항원; (e) 혈장 중 에오타신-3; 및 (f) 혈청 중 페리오스틴을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 천식 환자에게 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 투여하면 TARC 또는 에오타신-3 수치의 감소, 또는 총 혈청 IgE 수치의 감소 중 하나 이상을 야기할 수 있다. 이러한 감소는 IL-33 길항제, IL-4R 길항제, 또는 IL-33 길항제 및 IL-4R 길항제의 투여 후 1주차, 2주차, 3주차, 4주차, 5주차 이상에서 검출될 수 있다. 바이오마커 발현은 당업계에 알려진 방법에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 단백질 수치는 ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)에 의해 측정될 수 있다. RNA 수치는 예를 들어 중합효소 연쇄 반응에 커플링된 역전사(RT-PCR)에 의해 측정될 수 있다.
- [0354] 위에 논의된 바와 같은 바이오마커 발현은 혈청 중 단백질 또는 RNA의 검출에 의해 분석될 수 있다. 혈청 샘플은 또한 IL-33 길항제 및/또는 IL-4R 길항제를 사용한 치료에 대한 반응, IL-4/IL-13 신호전달, 천식, 아토피, 또는 호산구성 질환과 관련된 추가의 단백질 또는 RNA 바이오마커를 모니터링하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 가용성 IL-4R α , IL-4, IL-13, 페리오스틴 등의 측정에 의함). 일부 구현예에서 RNA 샘플은 RNA 수치(비유전적 분석), 예를 들어 바이오마커의 RNA 수치를 결정하는 데 사용되고, 다른 구현예에서 RNA 샘플은 전사체 시퀀싱(예: 유전자 분석)에 사용된다.
- [0355] **실시예**
- [0356] 하기 실시예는 본 발명에서 특징으로 하는 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하는 의도는 아니다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력했지만, 일부 실험 오차 및 편차를 고려해야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.
- [0357] 하기 실시예에서 사용된 예시적인 IL-33 길항제는 SAR440340으로 명명된 인간 항-IL-33 항체이며, 이는

REGN3500 또는 이의 국제 일반 명칭(INN)인 이테페키맙으로도 지칭된다. 하기의 실시예에 사용된 예시적인 IL-4R 길항제는 두필루맙(즉, DUPIXENT®)으로 명명된 인간 항-IL-4R 항체이다.

- [0358] 실시예 1. 알레르기성 천식 환자에서의 기관지 알레르겐 시험감염 후 염증 마커에 대한 REGN3500, 두필루맙, 및 REGN3500 + 두필루맙 조합의 효과를 평가하기 위한 무작위, 위약대조, 병행패널 연구
- [0359] 개요 및 연구 근거
- [0360] REGN3500과 두필루맙은 완전 인간 단클론 항체(mAb)이다. 두필루맙은 항-인터류킨-4 수용체 알파 서브유닛(IL-4R α) mAb이다. REGN3500은 선천성 및 적응성 염증 캐스케이드를 개시 및 증폭하는 염증촉진성 사이토카인인 IL-33을 표적화한다(문헌[Cayrol *et al.* IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol.* 2014. 31:31-37]).
- [0361] 본 연구는 집먼지 진드기(HDM)에 감수성이 있는 경증 천식 성인 환자에서, 위약 대비 REGN3500, 두필루맙, 및 REGN3500 + 두필루맙 조합의 치료 효과, 및 흡입 HDM 기관지 알레르겐 시험감염(BAC)에 의해 유발된 알레르기성 염증 경로에 대한 흡입 코르티코스테로이드의 효과를 평가하기 위한 것이다. 흡입 BAC 모델은 30년 이상 천식 치료제 개발에 효과적으로 사용되어 왔다(문헌[Diamant *et al.* Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *J Allergy Clin Immunol.* 2013. 132:1045-1055 e1046, Fahy *et al.* Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 1994. 93:1031-1039, Inman *et al.* Dose-dependent effects of inhaled mometasone furoate on airway function and inflammation after allergen inhalation challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001.164:569-574]).
- [0362] 기관지 알레르겐 시험감염은 환자의 2상 기도 반응을 유발하는 알레르겐 흡입을 수반하며, 이는 1초간 강제 호기량(FEV1)의 초기(알레르겐 시험감염 30분 내지 2시간 후) 및 후기(알레르겐 시험감염 약 3 내지 8시간 후) 감소를 특징으로 한다. 이 모델은 기관지폐포 세척, 기관지 생검, 또는 유도된 객담에서의 세포 함량, 사이토카인 생성, 및 mRNA 염증성 표지의 변화 측정을 통해 알레르기성 염증 반응의 평가를 용이하게 한다(문헌[Zuiker *et al.* Sputum RNA signature in allergic asthmatics following allergen bronchoprovocation test. *Eur Clin Respir J.* 2016. 3:31324]). 도 7에 도시된 바와 같이, 본 연구는 BAC 모델을 활용하여 유도 객담에서 측정되는 알레르기성 염증의 치료로 인한 변화를 평가하며, 특히 표적화 선택된 mRNA 표지의 변화에 중점을 둔다.
- [0363] 본 연구 설계의 주요 특징은 BAC에 대한 치료 전후 효과의 환자내 비교를 가능하게 하기 위한 치료전 BAC의 요건이다.
- [0364] 본 연구의 목적은 천식 발병에 기여하는 것으로 여겨지는, 천식 기도의 알레르기성 염증과 관련된 분자적 기전에 대한 REGN3500, 두필루맙, 및 REGN3500 + 두필루맙 조합의 효과를 평가하는 것이다. 이 목표를 달성하기 위해, 본 연구에서는 HDM을 사용하여 조절된 BAC로 유도된 경증 알레르기성 천식 환자의 객담내 염증의 선별 마커의 발현을 조사한다. 객담내 염증 경로 분자의 발현 변화에 대한 REGN3500, 두필루맙, 또는 REGN3500 + 두필루맙 조합을 사용한 치료의 효과 비교는 REGN3500 + 두필루맙 조합이 상가 효과가 있는지 여부에 대한 데이터를 제공한다.
- [0365] 목적
- [0366] 1차 목적은 스크리닝시와 비교하여 치료 개시 후 4주차의, 경증 알레르기성 천식이 있는 성인에서 기관지 알레르겐 시험감염(BAC) 후 유도된 객담내 염증성 유전자 발현 표지의 변화에 대한, 위약 대비, REGN3500, 두필루맙, 및 REGN3500 + 두필루맙 조합의 효과를 평가하는 것이다.
- [0367] 본 연구의 2차 목적은 다음과 같다: BAC를 겪는 경증 알레르기성 천식 성인 환자에서 제한된 용량의 REGN3500 및 REGN3500 + 두필루맙 조합의 안전성 및 내약성 평가; BAC를 겪는 경증 알레르기성 천식 성인 환자에서 REGN3500의 약동학(PK) 프로파일 평가; 연속 BAC를 겪는 경증 알레르기성 천식 성인 환자에서 REGN3500 및 두필루맙의 면역원성 평가; 연속 BAC를 겪는 경증 알레르기성 천식 성인 환자에서 혈청내 총 인터류킨-33(IL-33) 수치의 측정을 통한 REGN3500의 표적 결합 평가; 및 스크리닝시와 비교하여 치료 개시 후 4일차의, 경증 알레르기성 천식이 있는 성인에서 BAC 후 유도된 객담내 염증성 유전자 발현 표지의 변화에 대한 플루티카손의 효과 평가.
- [0368] 본 연구의 탐구적 목적은 경증 알레르기성 천식 성인 환자에서 다음을 수행하는 것이었다: 스크리닝시와 비교하여 치료 개시 후 8주차의, BAC 후 유도된 객담내 염증성 유전자 발현 표지의 변화에 대한 REGN3500, 두필루맙,

REGN3500 + 두필루맵 조합, 및 위약의 효과 평가; 스크리닝시와 비교하여 치료 개시 후 4주차 및 8주차의, BAC 후 유도된 객담내 염증성 사이토카인 단백질의 변화에 대한 REGN3500, 두필루맵, REGN3500 + 두필루맵 조합, 및 위약의 효과 평가; 스크리닝시와 비교하여 치료 개시 후 4주차 및 8주차의, BAC 후 IL-33 경로 활성화의 혈청 마커의 변화에 대한 REGN3500, 두필루맵, REGN3500 + 두필루맵 조합, 및 위약의 잠재적 효과 평가; 스크리닝시와 비교하여 치료 개시 후 4주차 및 8주차의, BAC 전 FEV1 및 호기 산화질소 분율(FeNO)의 변화 및 BAC 0~2시간 후 및 3~8시간 후 FEV1 곡선 아래 면적(AUC)의 변화를 비롯한 폐기능 파라미터에 대한 REGN3500, 두필루맵, REGN3500 + 두필루맵 조합, 및 위약의 효과 평가; 및 스크리닝시와 비교하여 치료 개시 후 4주차 및 8주차의, 객담내 유전자 발현 표지, 객담내 사이토카인, IL-33 및 IL-4R 활성화의 혈청 바이오마커의 변화, 및 BAC 후 FeNO 및 FEV1 AUC의 변화에 대한 REGN3500, 두필루맵, 또는 REGN3500 + 두필루맵 조합의 효과와 흡입 플루티카손 프로피오네이트의 효과의 비교.

[0369] 연구 설계

[0370] 본 연구에서는 흡입 BAC 모델을 사용하여 기도 염증에 대한 REGN3500, 두필루맵, 및 REGN3500 + 두필루맵 조합의 영향을 평가한다. 흡입 BAC 모델은 유도된 알레르기성 기도 염증의 잘 확립되고 재현 가능한 모델로서, 기능적, 세포적, 및 분자적 수준에서 약물 치료 효과를 평가할 수 있다. 이전 연구에서 이 모델의 적용이 유도 객담내 염증성 유전자의 mRNA 측정을 통해 치료 반응을 평가하는 데 사용될 수 있음이 입증되었다(문헌[Zuiker *et al.* Sputum RNA signature in allergic asthmatics following allergen bronchoprovocation test. *Eur Clin Respir J.* 2016. 3:31324]). 여러 발표된 보고서에 따르면 BAC에 따른 염증 반응은 기관지 폐포액과 객담 모두에서 제2형 사이토카인의 상향조절을 유발하는 것으로 나타났다(문헌[Erin *et al.* Optimized dialysis and protease inhibition of sputum dithiothreitol supernatants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008. 177:132-141, Huang *et al.* IL-13 expression at the sites of allergen challenge in patients with asthma. *J Immunol.* 1995. 155:2688-2694]). 본 연구의 가설은 BAC 모델로부터의 제2형 염증의 급성 상향조절이 이러한 알레르기성 기도 염증에 대한 REGN3500, 두필루맵, 및 REGN3500 + 두필루맵 조합의 효과 평가를 가능하게 한다는 것이다.

[0371] 본 연구는 무작위, 이중맹검, 위약대조 요소(파트 1)와 오픈라벨 요소(파트 2)로 구성된 2-파트 연구이다.

[0372] 도 1에 도시된 바와 같이, 연구 파트 1에서, 환자는 REGN3500(정맥내(IV), 단회 용량), 두필루맵(피하(SC), 2회 용량, 14일 간격), REGN3500(IV, 단회 용량) + 두필루맵(SC, 2회 용량, 14일 간격), 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정된다. 등록된 환자는 스크리닝 기간 중에, 그리고 연구 약물(들)의 제1 용량 투여 4주 및 8주 후에 BAC를 받는다. BAC-유도 폐 염증에 대한 연구 약물의 효과는 객담내 분자 표지(mRNA 및 단백질)의 측정을 통해 평가된다. 객담내 분자 표지는 스크리닝시 및 치료 개시 후 4주차 및 8주차에 BAC 전(기준선)과 BAC 후에 평가된다(도 1). BAC 전과 후의 객담내 표지의 BAC-유도 차이가 스크리닝시(스크리닝 변화) 및 치료후 4주차 및 8주차(4주차 변화 및 8주차 변화)에서 평가되고 관찰될 것이다. REGN3500과 두필루맵은 모두 긴 반감기를 나타내기 때문에, 현재 연구에서 4주차와 8주차 모두에서 BAC 변화를 평가하여 기도 염증에 대한 연구 약물 치료의 잠재적 영향의 지속성을 모니터링한다. 유도된 객담내 유전자 표지에 대한 연구 약물 치료의 효과는 BAC-유도 스크리닝 변화와 BAC-유도 4주차 변화 사이(스크리닝부터 4주차까지)의 차이 및 BAC-유도 스크리닝 변화와 BAC-유도 8주차 변화 사이(스크리닝부터 8주차까지)의 차이를 평가함으로써 평가될 수 있다.

[0373] BAC 모델은 흡입 코르티코스테로이드와 같이 천식에 효과적이고 강력한 항염증제를 개발하는 데 사용되어 왔다(문헌[Hansel *et al.* The allergen challenge. *Clin Exp Allergy.* 2002. 32:162-167, Inman *et al.* Dose-dependent effects of inhaled mometasone furoate on airway function and inflammation after allergen inhalation challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001. 164:569-574, 및 Ravensberg *et al.* Validated safety predictions of airway responses to house dust mite in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007. 37:100-107]). 이러한 연구의 일반적인 평가변수가 후기 FEV1의 변화이지만(알레르겐 노출 4~8시간 후에 일반적으로 관찰되는 FEV1의 감소), 이 모델은 또한 BAC 후 기도에서 측정된 염증성 마커의 우수한 테스트 재현성을 나타냈다(문헌[Fahy *et al.* Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 1994. 93:1031-1039, Inman *et al.* Dose-dependent effects of inhaled mometasone furoate on airway function and inflammation after allergen inhalation challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001. 164:569-574, 및 Zuiker *et al.* Kinetics of TH2 biomarkers in sputum of asthmatics following inhaled allergen. *Eur Clin Respir J.* 2015. 2]).

- [0374] 적은 수의 환자로 결과를 해석하는 능력을 향상시키기 위해, 각 환자는 스크리닝 기간 중에 BAC를 받는다. 연구에 포함되기 위해, 각 환자는 (BAC 0~30분 후) 초기 FEV1 감소 및 (BAC 3~8시간 후) 후기 FEV1 감소를 모두 나타내야 한다. 이전 연구에서는 초기 및 후기 FEV1 감소가 모두 있는 환자가 이 기간에 FEV1 감소가 없는 환자보다 후기 단계에서 더 높은 제2형 사이토카인 수치를 갖는다는 것이 입증되었다. 연구 파트 1에서 두 번째 BAC는 연구 치료의 제1 용량 후 약 4주 후에 수행된다. 효과의 지속성에 대한 평가를 제공하기 위해 치료 개시 약 8주 후에 세 번째 BAC가 제안된다. 이러한 데이터는 REGN3500, 두필루맵, 및 REGN3500 + 두필루맵 조합의 기도 효과에 대한 PK/약력학(PD) 모델을 생성할 수 있는 능력을 제공한다.
- [0375] 6명의 환자로부터 얻은 데이터는 치료 효과를 검증하기 위해 충분한 통계적 검정력을 제공할 것으로 예상된다. 모든 절차를 성공적으로 완료하는 데 기술적 어려움이 있을 수 있으므로 각 치료 그룹에 대해 최대 8명의 환자가 등록된다. 그룹당 6명의 환자로부터 얻은 데이터는 지정된 mRNA 사이토카인 발현에 대해 2.5~5배의 치료 효과 크기를 검증하는 80%보다 높은 검정력을 허용할 것으로 예상된다.
- [0376] 도 3에 도시된 바와 같이, 본 연구의 파트 2에서 환자는 스크리닝 BAC를 받은 후, 오픈라벨 고용량 흡입 플루티카손 프로피오네이트의 단기 과정을 받는다. 흡입 플루티카손 프로피오네이트 치료 개시 4일 후에 두 번째 BAC가 제공된다. 본 연구의 이 파트는 mRNA 알레르기성 염증 표지에 대한 이전에 보고된 코르티코스테로이드 효과 (문헌[Zuiker *et al.* Sputum RNA signature in allergic asthmatics following allergen bronchoprovocation test. *Eur Clin Respir J.* 2016. 3:31324])를 확인하고, 알레르겐-유도 염증에 대한 연구 약물의 효과를 평가하기 위해 비교기를 제공하기 위한 양성 대조군 역할을 한다.
- [0377] 이는 2개의 별개 파트를 가진 1b상 연구이다. 파트 1은 스크리닝 기간을 제외하고 42주로 구성된다. 파트 2는 스크리닝 기간을 제외하고 2주로 구성된다. 파트 1과 파트 2는 동시에 진행된다.
- [0378] 본 연구의 파트 1은 경증 지속성 알레르기성 천식 환자에서 (객담내 사이토카인 mRNA에 의해 측정되는) 폐 염증 및 HDM을 이용한 BAC에 대한 후기 염증성 기도 반응의 측정에 대한 REGN3500, 두필루맵, REGN3500 + 두필루맵 조합, 또는 위약의 효과를 평가하기 위한 무작위, 이중맹검, 위약대조, 이중터미 병행그룹 연구이다. 환자는 다음 치료 그룹 중 하나로 무작위 배정된다: REGN3500(IV 단회 용량); 두필루맵(SC 2회 용량, Q2W); REGN3500(IV 단회 용량) + 두필루맵(SC 2회 용량, Q2W) 조합, 및 위약(IV 단회 용량 및 SC 2회 용량, Q2W).
- [0379] 폐 염증에 대한 치료 효과 및 HDM을 이용한 BAC에 대한 후기 염증성 기도 반응의 측정에 대한 치료 효과가 평가된다. 환자는 58일차부터 293일차 연구 방문 종료시까지 추적 관찰된다.
- [0380] 파트 2는 흡입 플루티카손 프로피오네이트의 단기 과정을 수반한 오픈라벨 치료를 포함한다. 환자는 4일에 걸쳐 8회 용량의 흡입 플루티카손 프로피오네이트를 투여받고 15일차 연구 방문이 끝날 때까지 추적 관찰된다. 객담내 사이토카인 mRNA 및 후기 기도 반응의 측정에 대한 플루티카손 프로피오네이트의 효과는 파트 1의 측정과 비교하기 위한 양성 대조군으로 사용된다.
- [0381] 항약물 항체 변수에는 다음과 같은 상태(양성 또는 음성) 및 역가가 포함된다: 분석된 모든 시점의 ADA 분석에서 음성인 총 환자 수, 분석된 모든 시점의 ADA 분석에서 양성인 총 환자 수, 기존 면역반응성이 있는 총 환자 수, 치료-응급 ADA 반응이 있는 총 환자 수, 치료-강화 ADA 반응이 있는 총 환자 수, 및 역가 범주: 낮음(역가 <1,000), 보통($1,000 \leq \text{역가} \leq 10,000$), 및 높음(역가 >10,000).
- [0382] 스크리닝
- [0383] 본 연구에 포함된 모든 환자는 천식 증상을 조절하기 위해 필요에 따라 속효성 흡입 $\beta 2$ 작용제만을 필요로 하고 피부단자검사로 측정시 HDM에 대해 아토피성인 경증 지속성 알레르기성 천식이 있는 임상적으로 안정한 비흡연자이다.
- [0384] 스크리닝 기간(-28일차 ~ -1일차) 중에, 잠재적인 연구 환자에 대해 사전 연구 절차를 수행한다. 다른 모든 항목 기준을 충족하는 환자는 기도 알레르기 반응의 기준선 평가를 제공하고 적격성을 결정하기 위해 흡입 HDM 알레르겐 시험감염을 받는다. 스크리닝 기간(-28일차 ~ -1일차) 중, 환자는 스크리닝 BAC 중에 초기 및 후기 단계 알레르기 반응을 모두 나타내야 한다.
- [0385] 환자는 객담 유도를 견뎌야 하고 스크리닝 중에 적절한 객담 샘플을 제공해야 한다. 적절한 객담 샘플에 대한 정의는 연구 매뉴얼에 제공된다. 스크리닝 과정 중에 BAC 전 적절한 객담 샘플을 생성하지 못한 환자는 임상시험자의 승인을 받아 객담 유도를 위해 다시 스크리닝될 수 있다. BAC 후 객담을 생성하지 못한 환자는 연구에 등록할 수 없다.

- [0386] 스크리닝 시험감염 중에 개별 환자에 대해 적절한 EAR을 나타내는 데 필요한 알레르겐의 용량은 치료 후 BAC(파트 1에 대해 치료 개시 후 29일차 및 57일차, 및 파트 2에 대해 치료 개시 후 4일차)에서 이 특정 환자에 대한 알레르겐의 용량 요법을 계산하는 데 사용된다. 연구에 포함되기 위해, 환자는 BAC 전 FEV1으로부터 15% 이상의 FEV1 감소로 정의되는 적절한 LAR을 나타내야 한다(그러나, 환자는 자신의 FEV1이 예측치의 25% 미만 또는 1.4 L 미만으로 떨어지지 않아야 함). 스크리닝 BAC 중의 절차는 시험의 치료 단계에서 수행된 절차와 유사하다.
- [0387] 연구 파트 1
- [0388] 도 2에 도시된 바와 같이, 적격 환자(최대 총 32명)는 1:1:1:1로 무작위 배정되어 REGN3500, 두필루맵, REGN3500 + 두필루맵 조합, 또는 위약을 투여받는다. 본 연구의 치료 그룹에는 REGN3500 + 두필루맵 조합의 첫 번째 임상 투여가 포함되기 때문에, 잠재적인 안전성 문제를 해결하기 위해 파트 1은 2개의 단계로 수행된다. 처음 8명의 환자가 연구 약물을 투여받기 위해 1:1:1:1로 무작위 배정된다. 1일차에, REGN3500 그룹의 환자는 REGN3500(IV 10 mg/kg)에 이어 두필루맵-매칭 위약(SC)을 투여받고, 두필루맵 그룹의 환자는 REGN3500-매칭 위약(IV)에 이어 두필루맵(SC 600 mg)의 로딩 용량을 투여받고(300 mg 2회 주사), REGN3500 + 두필루맵 조합의 환자는 REGN3500(10 mg/kg IV)에 이어 두필루맵(SC 600 mg)을 투여받고(300 mg 2회 주사), 위약 그룹의 환자는 REGN3500-매칭 위약(IV)에 이어 두필루맵-매칭 위약(SC)의 2회 주사를 투여받는다.
- [0389] 15일차(2주차)에, 두필루맵 그룹 또는 REGN3500 + 두필루맵 조합 그룹에 배정된 환자는 두필루맵(SC 300 mg)을 투여받고, 다른 모든 환자는 두필루맵-매칭 위약(SC)을 투여받는다.
- [0390] 이러한 처음 8명의 환자는 연구 24일차(방문 7)까지 안전성 평가를 완료한다. RSOC(Regeneron Safety Oversight Committee)에서 데이터의 비맹검 안전성 검토를 수행한다. RSOC에서 안전성 데이터를 검토하고 추가 등록을 승인하면 나머지 약 24명의 환자가 등록된다. 이 나머지 환자는 무작위로 배정되어 처음 8명의 환자에 대해 설명한 바와 같이 치료를 받는다.
- [0391] 등록된 모든 환자는 24일차±2일 및 52일차±2일에 병원에 복귀해 기준선 유도 객담 샘플을 제공한다. 적절한 객담 샘플을 얻을 수 없는 경우, 환자는 기준선 객담 생성을 위한 두 번째 시도를 위해 72시간 후에 복귀할 수 있다. BAC 전 객담 수집은 BAC 최소 72시간 전에 이루어져야 한다. 기준선 유도 객담 샘플 수집 72시간 후, 각각 29일차±2일 및 57일차±2일에, 환자는 병원에 복귀하고, HDM을 이용한 BAC를 받기 전에 FEV1 및 FeNO의 측정을 수행한다. 29일차±2일(4주차) 및 57일차±2일(8주차) 방문 모두에서 흡입 BAC 8시간 후 및 24시간 후 객담 유도를 수행한다. 환자는 내부에서 BAC 후 적어도 8시간 모니터링되고, 연구 의사가 안정하다고 간주할 때 연구 장소를 떠날 수 있다. BAC 사이의 휴약 기간은 최소 21일이다.
- [0392] 폐활량 측정에 의해 평가되는 폐기능, 객담내 mRNA, 객담내 사이토카인, FeNO, 및 IL-33 및 IL-4R 활성의 추가 혈청 마커의 측정은 아래 표 1에 표시된 이벤트 일정에 자세히 기재된 바와 같이 수행된다. 환자는 연구 방문 종료시(293일차)까지 예정 방문 BAC 후 추적 관찰된다.

표 1

파트 1의 이벤트 일정

	스크리닝				치료		치료 후											EOS ET*		
	객담 유도 & BAC						객담 유도 & BAC			객담 유도 & BAC			객담 유도 & BAC							
연구 절차	방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7	방문 8	방문 9	방문 10	방문 11	방문 12	방문 13	방문 14	방문 15	방문 16	방문 17			
연구일 (± 허용범위 일수)	-28 ~ -1				1	15 (±2)	24 (±2)	29 (±2)	30 (±2)	43 (±2)	52 (±2)	57 (±2)	58 (±2)	86 (±2)	113 (±2)	203 (±2)	293 (±2)			
관리																				
사전 동의	X ^a																			
개능 하위연구 등의 ^a	X ^b																			
병력	X																			
인구 통계	X																			
포함 제외	X				X															
연구 약물																				
무작위 배정					X															
연구 약물 투여 ^c					X ^{e2, f2, g1, m}	X ^{e2, f2, g1}														
실험실 검사(용량전 수집된 모든 기준선 샘플)																				
간염(HBsAg, HBcAb, HCV), 및 HIV 스크린, TB 혈액 검사 ^{d,e1, f1}	X																			
소변 약물 스크린 및 알코올 호흡 검사 (현장 SOP에 따름)	X				X															

[0393]

	스크리닝				치료		치료 후												EOS ET*
		객담 유도 & BAC					객담 유도 & BAC				객담 유도 & BAC								
연구 절차	방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7	방문 8	방문 9	방문 10	방문 11	방문 12	방문 13	방문 14	방문 15	방문 16	방문 17		
연구일 (± 허용범위 일수)		-28 ~ -1				1	15 (±2)	24 (±2)	29 (±2)	30 (±2)	43 (±2)	52 (±2)	57 (±2)	58 (±2)	86 (±2)	113 (±2)	203 (±2)	293 (±2)	
관리																			
혈액학 패널 ^{d, e1, f1}	X		X		X ^{e2, f2}	X ^{e2, f2}		X				X			X	X	X	X	
실험실 화학(이온화된 칼슘 포함) ^{d, e1, f1}	X		X		X ^{e2, f2}	X ^{e2, f2}		X				X			X	X	X	X	
안전한 부갑상선 호르몬(iPTH) ^{d, e1, f1}	X				X ^{e2, f2}			X				X				X	X	X	
25-하이드록시 비타민 D ^{d, e1, f1}	X				X ^{e2, f2}			X				X				X	X	X	
혈청 임신 테스트 ^{d, e1}	X															X	X	X	
소변 임신 테스트	X		X		X	X		X				X				X	X	X	
FSH (무월경 여성만) ^{d, e1}	X																		
소변검사	X				X			X				X				X	X	X	
임상 절차 평가																			
활력징후 ^a	X ^{e1}	X	X ^{e1}	X	X ^{e2}	X ^{e2}	X ^{e1}	X ^{e1}	X	X	X	X ^{e1}	X	X ^{e1}	X ^{e1}	X ^{e1}	X ^{e1}	X ^{e1}	
신체 검사	X															X	X	X	
체중	X				X			X				X		X	X	X	X	X	
키	X																		

[0394]

	스크리닝				치료		치료 후											EOS ET*
	객담 유도 & BAC						객담 유도 & BAC						객담 유도 & BAC					
연구 절차	방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7	방문 8	방문 9	방문 10	방문 11	방문 12	방문 13	방문 14	방문 15	방문 16	방문 17	
연구일 (± 허용범위 일수)	-28 ~ -1				1	15 (±2)	24 (±2)	29 (±2)	30 (±2)	43 (±2)	52 (±2)	57 (±2)	58 (±2)	86 (±2)	113 (±2)	203 (±2)	293 (±2)	
관리																		
심전도 ^{en}	X		X		X ¹²	X ¹²		X				X					X	
이상사례	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
병용 약물	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
약동학(PK) 및 항약물 항체(ADA)																		
REGN3500 약물 농도 에 대한 혈청 샘플 ^{4a}						X ¹¹	X ¹¹		X		X		X		X	X	X	
두필루맵 약물 농도 에 대한 혈청 ^{4a}						X ¹¹	X ¹¹		X		X		X		X			
ADA (항- REGN3500) ^{1d,e}						X ¹¹											X	
ADA (항- 두필루맵) 샘플 ^{4a}						X ¹¹									X			
절차																		
HDM 피부단자검사 (표준 & 피부 감수성 검사)	X																	
병원 내 폐활량 측정 ^b	X ¹¹	X ^{11,m}	X ^{11,m}	X ^{11,m}	X ¹¹	X	X ^{11,m}	X ^{11,m}	X ¹¹	X	X ^{11,m}	X ^{11,m}	X ^{11,m}	X ^{11,m}	X ^{11,m}	X ^{11,m}	X ^{11,m}	
FeNO ¹¹	X ¹¹		X ^{12,13}	X ^{12,13}	X	X		X ^{12,13}	X ^{12,13}	X		X ^{12,13}	X ^{12,13}	X	X	X	X	

	스크리닝				치료		치료 후												EOS ET*
		객담 유도 & BAC					객담 유도 & BAC				객담 유도 & BAC								
연구 절차	방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7	방문 8	방문 9	방문 10	방문 11	방문 12	방문 13	방문 14	방문 15	방문 16	방문 17		
연구일 (± 허용범위 일수)	-28 ~ -1				1	15 (±2)	24 (±2)	29 (±2)	30 (±2)	43 (±2)	52 (±2)	57 (±2)	58 (±2)	86 (±2)	113 (±2)	203 (±2)	293 (±2)		
관리																			
메타폴린 시험감염	X ¹¹																		
유도된 객담 ¹		X ¹¹	X ^{12,j2, m}	X ^{12,j2, m}			X ¹¹	X ^{12,j2, m}	X ^{12,j2, m}		X ¹¹	X ^{12,j2, m}	X ^{12,j2, m}						
HDM을 이용한 BAC ²			X ^{13,j2, m, n1}					X ^{13,j2, m, n1}				X ^{13,j2, m, n1}							
샘플 수집 및 바이오마커 ⁴																			
DNA(선택적) ^{1d}					X														
전혈 RNA 샘플(선택적) ^{1d,m}		X	X	X	X		X	X			X	X							
혈청 및 혈장 sST2, 칼시토닌, MMP12, TARC, PARC, 예오탁산-3 ¹ⁿ	X		X ⁿ¹	X ⁿ²	X	X		X ⁿ¹	X ⁿ²			X ⁿ¹	X ⁿ²	X	X	X	X		
혈청 총 IL-33 ¹ⁿ	X		X ⁿ¹	X ⁿ²	X	X		X ⁿ¹	X ⁿ²	X		X ⁿ¹	X ⁿ²	X	X	X	X		
향후 생물학적 연구 혈청 및 혈장 샘플 ⁴	X				X			X				X		X	X	X	X		

* EOS/ET: 연구 종료/조기 종료; BAC: 기관지 알레르겐 시험감염; HDM: 집먼지 진드기

이벤트 일정 표 1에 대한 각주

a. 스크리닝 기간 전에 별도의 방문을 통해 사전 동의를 받을 수 있다.

b. 환자는 DNA 분석을 위한 샘플을 수집하기 전에 별도의 사전 동의서(ICF)에 서명해야 한다. 포함/제외 기준을 충족하는 환자는 계층 하위연구 참여 선택 여부와 관계없이 연구에 등록할 자격이 있다.

c. REGN3500(또는 매칭 위약)은 1일차에 단회 IV 용량으로 투여된다. 두필루맵(또는 매칭 위약)은 1일차 2회 주사 및 15일차 1회 주사로 SC 투여된다. 연구 약물의 정맥내 투여는 연구 약물의 SC 투여 전에 IV와 SC 투여 사이에 적어도 1시간을 두고 수행한다. 두필루맵의 SC 용량 투여 후 1일차 및 15일차에 환자는 퇴원 전 8시간 동안 관찰된다. 환자는 주입 완료 2시간 후에 식사를 할 수 있다.

d. 모든 혈액 샘플(안전성 실험, PK, ADA, 바이오마커, 및 향후 생물학적 연구)은 최소 8시간의 밤새 금식 후에 수집해야 한다.

e. 활력징후 측정:

e1. 활력징후는 채혈 전에 수집해야 한다.

e2. 연구 1일차 및 15일차에, 활력징후는 연구 약물 투여 전, 연구 약물의 IV 주입 종료 직후(10분 이내) 및 SC 주사 전, 및 주사 종료 1, 2, 4, 및 8시간 후에 수집한다.

f. ECG 측정에 대한 세부사항:

f1. 심전도는 채혈을 필요로 하는 방문 중 채혈 전에 수행한다.

- [0407] f2. 1일차 및 15일차에, 연구 약물의 IV 주입 종료 직후(10분 이내) 및 SC 주사 종료 4시간 후에 ECG를 수행한다.
- [0408] g. PK 및 ADA에 대한 모든 혈액 샘플은 연구 약물 투여의 개시 전에 수집한다.
- [0409] g1. 1일차 및 15일차에, 안전성 실험, ADA, 및 바이오마커에 대한 샘플은 연구 약물 투여의 시작 전에 수집한다(금식).
- [0410] h. 병원 내 폐활량 측정은 표준 폐활량계로 미국 흉부 학회의 적합성 품질 관리 기준에 따라 수행된다(문헌 [Miller *et al.* Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005. 26:319-338]).
- [0411] i. FeNO는 최소 1시간의 금식 후에 수행해야 한다.
- [0412] i1. FeNO 측정은 폐활량 측정 및 메타콜린 시험감염 전에 수행해야 한다.
- [0413] i2. FeNO 측정은 객담 유도 전에 수행해야 한다.
- [0414] i3. 시험감염일(방문 3, 방문 8, 및 방문 12)에, BAC 수행 전, 및 BAC 8시간 후 및 23시간 후에 FeNO를 측정한다.
- [0415] j. 객담을 채취할 수 있는 날은 회색으로 표시되어 있다.
- [0416] j1. 알레르겐 전 스크리닝 객담 샘플은 방문 1에서 수행된 메타콜린 시험감염 최소 48시간 후, 및 방문 3에서 수행된 BAC 72시간 전에 수집한다. 다른 알레르겐 전 객담 샘플은 BAC 최소 72시간 전에 수집한다. 첫 번째 시도에서 BAC 전 샘플을 수집할 수 없는 경우, 최소 72시간 후에 반복 시도를 수행할 수 있다.
- [0417] j2. BAC 일(방문 3, 방문 8, 방문 12)에, 객담을 시험감염 8시간 후, 및 다음 날, BAC 약 24시간 후(방문 4, 방문 9, 및 방문 13)에 또한 수집한다.
- [0418] l. DNA 샘플은 1일차에 수집해야 한다. 그러나, DNA는 시험 과정 중 임의의 방문시에 수집할 수도 있다.
- [0419] m. RNA 샘플 추출을 위한 전혈은 지정 날짜에 BAC, 폐활량 측정, 또는 유도 객담 절차 전에 지정 연구 방문에서만 수집해야 한다. RNA 샘플에 대한 전혈은 연구 약물 치료일에 약물 투여 전에 수집해야 한다.
- [0420] n. 바이오마커 샘플은 연구 중 특정 시점에 수집하고, 주의 사항은 다음과 같다:
- [0421] n1. BAC 일(방문 3, 방문 8, 및 방문 12)의 바이오마커 및 총 IL-33 샘플은 BAC 전 및 BAC 8시간 후(BAC 8시간 후 객담 샘플의 수집 후)에 수집해야 한다.
- [0422] n2. BAC 다음 날(방문 4, 방문 9, 및 방문 13)에 수집되는 바이오마커 샘플은 객담 샘플의 수집 후, BAC 24시간 후에 수집해야 한다.
- [0423] 연구 파트 2
- [0424] 도 3에 도시된 바와 같이, 연구 파트 2에서, 약 6명의 환자가 1일차부터 4일 동안 하루에 두 번(총 8회 용량), 용량당 500 μ g(250 μ g씩 2회 퍼프)의 플루티카손 프로피오네이트를 흡입 투여받는다. 환자는 1일차에 병원에서 약물을 투여받고 흡입기 기술을 검토한다. 환자는 2일차 및 3일차 동안 약물을 자가 투여하기 위해 집으로 보내진다. 유도 객담 샘플은 1일차 플루티카손의 제2 용량 후에 수집한다. 4일차에, 환자는 BAC 절차 전에 (병원에서) 플루티카손 프로피오네이트를 투여받고, (병원 또는 집에서) 객담 유도 후 다음 날 제2 용량을 자가 투여한다. 환자는 플루티카손 프로피오네이트 8회 용량 중 7번째를 투여받은 후 연구 파트 1에서와 유사한 HDM을 이용한 흡입 BAC를 제공받는다. 유도된 객담 샘플은 4일차 HDM 시험감염 8시간 후 및 24시간 후에 수집한다. 폐활량 측정에 의해 평가되는 폐기능, 객담내 mRNA, 객담내 사이토카인, FeNO, 및 IL-33 및 IL-4R 활성의 추가 혈청 마커의 측정은 파트 1에 기재된 것과 유사하게 수행된다. 환자가 4일차에 복귀할 수 없는 경우, 환자는 추가로 최대 2일 동안 1일 2회 플루티카손 프로피오네이트를 계속 투여할 수 있다. 환자가 병원에 복귀하면 4일차 절차를 따른다.
- [0425] 환자는 약 2주의 총 기간 동안 일반적인 시험 활동을 유지한다.
- [0426] 본 연구의 파트 2는 파트 1과 병행하여 진행된다. 파트 2를 완료한 환자는 최소 21일의 휴약 기간 후 파트 1에 참여할 수 있다.

표 2

파트 2의 이벤트 일정

	스크리닝				치료		치료 후		
	객담 유도 & BAC				객담 유도 & BAC				EOS/ ET*
연구 절차	방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7	방문 8	방문 9
연구일(±허용범위 일수)	-42 ~ -1				1	4 (+2)	5 (+2)	6 (+2)	15 (+2)
관리									
사전 동의 ^a	X								
계능 하위연구 동의 ^b	X								
병력	X								
인구 통계	X								
포함 제외	X								
연구 약물									
연구 약물을 투여 ^c					X ^{e1,f,g,i}	X ^{e,i}			
실험실 검사(용량전 수집된 모든 기준선 샘플) ^d									
간염(HBsAg, HBcAb, HCV), 및 HIV 스크린, TB 혈액 검사 ^{d,e1,f}	X								
소변/혈액 약물 스크린 (현장 SOP에 따름) ^{d,e1,f,i}	X								
혈액학 패널 ^{d,e1,f}	X		X				X		X
실험실 화학(이온화된 칼슘 포함) ^{d,e1,f,i}	X		X				X		X
혈청 임신 테스트 ^{d,e1,f}	X								X
FSH ^{d,e1,f}	X								
소변검사(안전성 실험)	X		X				X		X
활력징후 ^e	X ^{e1}	X	X ^{e1}	X	X ^{e2}		X	X	X
신체 검사	X								

[0427]

	스크리닝				치료		치료 후		
	객담 유도 & BAC				객담 유도 & BAC			EOS/ET*	
연구 절차	방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7	방문 8	방문 9
연구일(±허용범위 일수)	-42 ~ -1				1	4 (+2)	5 (+2)	6 (+2)	15 (+2)
체중	X								X
키	X								
심전도 ^{6h}	X		X		X ¹²		X		X
이상사례	X	X	X	X	X		X	X	X
병용 약물	X	X	X	X	X		X	X	X
절차									
HDM 피부단자검사 (표준 & 피부 감수성 검사)	X								
병원 내 폐활량 측정 ^h	X ^{h1}	X ^{h1}	X ^{h1,1}	X ^{h1,1}	X ^{h1,1}	X ^{h1,1}	X ^{h1,1}	X ^{h1}	X ^{h1,1}
FeNO ^{h1}	X ^{h1}	X ^{h1, h2}	X ^{h1, h2, h3}	X ^{h1, h2, h3}	X ^{h1, h2, h4}	X ^{h1, h2, h3}	X ^{h1, h2, h3}	X ^{h1, h2}	X ^{h1}
메카폴린 시험감염	X ^{h1}								
유도된 객담 ⁱ		X ^{h2, 11}	X ^{h2,11}	X ^{h2,11}	X ^{1, h2, 12, 1}	X ^{h2, 13, 1}	X ^{h2, 13, 1}		
HDM을 이용한 BAC ^{h,j}			X			X			
샘플 수집 및 바이오마커									
DNA(선택적) ^k					X				
전혈 RNA 샘플(선택적) ^{l,j}			X	X	X	X	X		X
혈청/혈장 sST2, 림프토킨, MMP12, TARC, PARC, 예오탁신-3 ^{4m}	X		X ^{m1}	X ^{m2}		X ^{m1}	X ^{m2}	X	
혈청 총 IL-33 ^{4m}	X	X	X ^{m1}	X ^{m2}		X ^{m1}	X ^{m2}	X	X
항후 샘플의학 연구 혈청 및	X						X		

[0428]

	스크리닝				치료		치료 후		
	객담 유도 & BAC				객담 유도 & BAC			EOS/ET*	
연구 절차	방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7	방문 8	방문 9
연구일(±허용범위 일수)	-42 ~ -1				1	4 (+2)	5 (+2)	6 (+2)	15 (+2)
혈장 샘플 ⁴									

[0429]

* EOS/ET: 연구 종료/조기 종료; BAC: 기관지 알레르겐 시험감염; HDM: 집먼저 진드기

[0430]

이벤트 일정 표 2에 대한 각주

[0431]

a. 스크리닝 기간 전에 별도의 방문을 통해 사전 동의를 받을 수 있다.

[0432]

b. 환자는 DNA 분석을 위한 샘플을 수집하기 전에 별도의 사전 동의서(ICF)에 서명해야 한다. 포함/제외 기준을 충족하는 환자는 계능 하위연구 참여 선택 여부와 관계없이 연구에 등록할 자격이 있다.

[0433]

c. 환자는 1일차부터 4일 연속 1일 2회 흡입 플루티카손 프로피오네이트의 자가 투여를 시작한다. 환자는 1일차에 병원에서, 2일차 및 3일차에 집에서 플루티카손 프로피오네이트를 투여받는다. 4일차에, 환자는 BAC 절차 전에 (병원에서) 플루티카손 프로피오네이트를 투여받고, (병원 또는 집에서) 객담 유도 후 다음 날 제2 용량을 자가 투여한다.

- [0434] d. 모든 혈액 샘플(안전성 실험, 바이오마커, 및 향후 생물의학 연구)은 최소 8시간의 밤새 금식 후에 수집해야 한다.
- [0435] e. 활력징후 측정에 대한 세부사항:
- [0436] e1. 활력징후는 채혈 전에 수집해야 한다.
- [0437] e2. 연구 1일차에, 활력징후는 연구 약물 투여 전, 플루티카손 투여 종료 직후(10분 이내), 및 1, 2, 4, 8, 및 12시간 후에 수집한다.
- [0438] f. ECG 측정에 대한 세부사항:
- [0439] f1. 심전도는 채혈 전에 수행한다.
- [0440] f2. 1일차에, ECG는 플루티카손 프로피오네이트의 투여 전 및 종료 직후(10분 이내)에 수행해야 한다.
- [0441] g. 병원 내 폐활량 측정은 표준 폐활량계로 미국 흉부 학회의 적합성 품질 관리 기준에 따라 수행된다(문헌 [Miller *et al.* Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005. 26:319-338]).
- [0442] h. FeNO는 최소 1시간의 금식 후에 수행해야 한다.
- [0443] h1. FeNO 측정은 폐활량 측정 및 메타콜린 시험감염 전에 수행해야 한다.
- [0444] h2. FeNO 측정은 객담 유도 전에 수행해야 한다.
- [0445] h3. FeNO는 BAC 일에 BAC 전 및 BAC 8시간 후 및 23시간 후에 측정한다.
- [0446] h4. 1일차 FeNO 측정은 투여 전이어야 한다.
- [0447] i. 스크리닝 및 치료 기간 동안, 모든 BAC 전 객담 샘플은 BAC 72시간 전에 수집해야 한다.
- [0448] i1. 스크리닝 중에, BAC 전 유도 객담 샘플은 BAC 최소 72시간 전에 수집한다. 스크리닝시 첫 번째 시도에서 BAC 전 샘플을 수집할 수 없는 경우, 최소 72시간 후에 반복을 수행할 수 있다. 방문 3에, 객담을 시험감염 8시간 후, 및 다음 날, BAC 약 24시간 후(방문 4)에 수집한다.
- [0449] i2. 유도 객담 샘플(BAC 전)은 1일차 플루티카손의 제2 용량 후에 수집한다. BAC 전 객담 샘플의 반복은 치료 중 BAC에 대해 허용되지 않는다.
- [0450] i3. 4일차에, 환자는 제1 용량의 플루티카손 투여 후 연구 파트 1에서와 유사한 HDM을 이용한 BAC를 제공받는다. 유도된 객담 샘플은 4일차 BAC 8시간 후 및 24시간 후에 수집한다.
- [0451] k. DNA 샘플은 1일차에 수집해야 하지만, 시험 과정 중 임의의 방문시에 수집할 수도 있다.
- [0452] l. 전혈 RNA 샘플은 해당 날짜에 BAC, 폐활량 측정, 또는 유도 객담 절차 전, 표에 표시된 방문에서만 수집해야 한다. 전혈 RNA 샘플은 약물 투여 전에 수집해야 한다.
- [0453] m. 바이오마커 샘플은 연구 차트에 명시된 바와 같이 연구 중 수시로 수집할 수 있고, 주의 사항은 다음과 같다:
- [0454] m1. BAC 일의 바이오마커 및 총 IL-33 샘플은 BAC 전 및 BAC 8시간 후 객담 샘플의 수집 후, BAC 8시간 후에 수집해야 한다.
- [0455] m2. BAC 다음 날 수집되는 바이오마커는 객담 샘플의 수집 후, BAC 24시간 후에 수집해야 한다.
- [0456] **연구 모집단:**
- [0457] 본 연구의 환자 집단은 HDM 알레르겐에 알레르기가 있는 성인 천식 환자이다. 많은 연구에서 BAC가 알레르기성 천식 환자의 유도된 객담에서 측정될 수 있는 염증성 유전자 표지의 현저하고 재현 가능한 상향조절을 유도한다는 것이 입증되었다. 기관지 알레르겐 시험감염(BAC)은 폐 염증에 대한 REGN3500 및 두필루맙의 잠재적 영향을 평가할 수 있는 기회를 제공한다. 경험이 풍부한 임상시험자가 적절한 환경에서 수행하는 경우, BAC는 본 연구에 제안된 환자 모집단에서 안전하고 내약성이 좋다. 그러나, 중증의 급성 기관지수축이나 아나필락시스를 유발할 위험이 있으므로(문헌[Diamant *et al.* Inhaled allergen bronchoprovocation tests. J Allergy Clin Immunol. 2013. 132:1045-1055 e1046]), BAC는 중증 또는 불안정한 천식이 있는 환자에 대해 수행되지 않는다.
- [0458] 인구통계 및 기준선 특성은 표준 인구통계(예를 들어, 연령, 성별, 인종, 민족, 체중, 키), 각 환자의 병력 및

약물 이력을 포함한 질환 특성, 및 바이오마커(총 IL-33, sST2, 칼시토닌, 및 MMP12)를 포함한다.

[0459] 등록에는 연구의 2개 파트에 대해 영국에서 최대 38명의 환자(파트 1에 대해 약 32명의 환자 및 파트 2에 대해 약 6명의 환자)가 포함된다.

[0460] 경증 지속성 알레르기성 천식이 있는 18~60세의 최대 약 38명의 비흡연 성인 환자(남성과 여성)가 본 연구에 등록된다. 본 연구에 포함된 환자는 임상적으로 안정적이어야 하며, 천식 증상을 조절하기 위해 필요에 따라 속효성 β 2 작용제만을 필요로 해야 한다. 본 연구에 포함된 환자는 피부단자검사로 측정된 HDM에 알레르기가 있어야 한다.

[0461] 연구 코호트

[0462] 본 연구에는 2개의 파트가 있다. 연구 파트 1의 환자는 코호트 1을 구성하고 파트 2의 환자는 코호트 2를 구성한다.

[0463] 파트 1에서는, 약 32명의 환자가 1:1:1:1로 무작위 배정되어 REGN3500(IV 단회 용량), 두필루맵(SC 2회 용량, Q2W), REGN3500(IV 단회 용량) + 두필루맵(SC 2회 용량, Q2W), 또는 위약(IV 단회 용량 및 SC 2회 용량, Q2W)을 투여받고, 치료 그룹당 약 8명의 환자가 포함된다. 코호트 1에서 치료 그룹당 6명의 환자에 대한 데이터를 얻기 위해 약 8명의 환자가 치료 그룹에 배정된다.

[0464] 파트 2에서는, 약 6명의 환자가 코호트 2에서 흡입 플루티카손 프로피오네이트로 오픈라벨 치료를 받는다.

[0465] 포함 기준

[0466] 환자는 연구에 포함될 자격이 있으려면 다음 기준을 충족해야 한다. 1. 18세 이상 60세 이하의 남성 및 여성. 2. 스크리닝시 사전 연구에서 체질량 지수(BMI)가 17~33 kg/m²임(BMI= 체중 [kg]/ 신장 [m]²). 3. 필요에 따라 속효성 β 2 작용제를 사용한 치료만을 필요로 하고 임상적으로 안정한, 기침, 천명을 포함한 전형적인 증상과 함께 최소 6개월 동안 경증 알레르기성 천식의 병력이 있음. 천식 병력을 제외하고, 환자는 스크리닝시 및/또는 연구 약물의 초기 용량 투여 전에 수행된 병력, 신체 검사, 활력징후 측정, ECG, 및 실험실 안전성 테스트에 기초하여 양호한 건강 상태인 것으로 판단됨. 4. 스크리닝시 기관지확장제 전 강제 호기량 FEV1이 예측치의 70% 이상임. 5. 최소 12개월 동안 비흡연자이거나 과거 흡연자임. 환자의 누적 담배 노출이 5갑-년 이하이어야 함 [갑-년 = (하루에 피우는 담배 수 × 흡연 연수) ÷ 20]. 6. HDM에 대해 아토피를 나타내며, 스크리닝시 피부단자검사 양성으로 확인됨(양성 반응을 정의하기 위해 발진은 음성 대조군보다 3 mm 이상 커야 함). 7. 양성 알레르겐-유도 초기 및 후기 기도 기관지수축으로 나타나는 흡입 BAC에 대한 이중 반응자임(EAR은 흡입 BAC 후 30분 동안 시험감염 전 희석제 후 기준선 값으로부터 최소 20%의 FEV1 감소로 정의되고, LAR은 최종 농도의 알레르겐 투여 후 3~8시간 사이에 최소 3번(그중 2번은 연속적이어야 함) 215%의 FEV1의 희석제 후 값으로부터의 감소로 정의됨). 8. 객담 유도를 견딜 수 있고 스크리닝 기간 중 BAC 후(BAC 8시간 후 또는 24시간 후 시점)에 적절한 객담을 생성할 수 있음. 9. 이용가능한 대체 치료법 및 연구와 관련된 위험을 이해하고, 연구 절차를 수행할 수 있고, 서면 동의서를 제공하여 참여에 자발적으로 동의함. 10. 금지된 약물 및 절차를 포함하여 연구 프로토콜에 명시된 제한 사항을 기꺼이 준수함. 11. 스크리닝시 메타콜린 시험감염 테스트에 양성 반응을 나타냄(메타콜린 PC20이 16 mg/mL 이하에서 희석제 후 값과 비교하여 220% FEV1 감소).

[0467] 제외 기준

[0468] 1. 삽관이 필요하고/하거나 과탄산혈증, 호흡정지 및/또는 저산소 발작과 관련된 천식 에피소드로 정의되는, 생명을 위협하는 천식의 병력이 있는 환자. 2. 스크리닝 전 12개월 동안 천식으로 입원했거나 응급실에 다녀온 적이 있는 환자. 3. 스크리닝 전 또는 연구 약물의 초기 용량 투여 전 4주 이내에 천식 악화 또는 호흡기 감염이 있었던 환자. 4. 세계 만성 폐쇄성 폐질환 기구(GOLD) 지침(2013년 업데이트)에 정의된 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)과 같은 기타 기도/폐 질환의 진단, 낭포성 섬유증, 기관지확장증, 또는 알파-1 항트립신 결핍 또는 제한성 폐질환의 병력이 있는 환자. 5. 스크리닝 BAC 후, FEV1이 예측치의 25% 미만으로 감소하고/하거나 FEV1이 1.4 L 미만이거나, 알레르겐 노출 후 합리적인 시간(약 30분) 이내에 기관지확장제로 해결되지 않는 숨가쁨과 관련된 FEV1의 증상성 감소가 있는 환자. 6. 처방 또는 비처방 약 또는 음식에 대해 중증 알레르기의 병력 또는 아나필락시 반응의 병력 또는 심각한 불내성이 있는 환자. 7. 스크리닝 후 및/또는 무작위 배정 전 8주 이내에 경구 또는 전신 코르티코스테로이드를 사용했거나 4주 이내에 코르티코스테로이드/비강 코르티코스테로이드를 흡입한 적이 있는 환자. 8. 스크리닝 후 또는 연구 약물의 초기 용량 투여 전 4주 이내에 속효성 β -작용제를 제외한 임의의 다른 천식 치료제(예를 들어, 류코트리엔 수용체 길항제, 무스카린 길항제, 터부탈린, 테오필린 베타 차단제, 디곡신, NSAID, MAO 억제제, 또는 삼환계 항우울제)을 사용한 적이 있는 환자. 승인된 약물 또는

임상시험용 생물학적 제제(예를 들어, 항-IgE 또는 항-IL5)에 대해, 스크리닝 후 6개월 또는 최소 5 반감기 중 더 긴 기간 내에 사용한 적이 있는 환자. 9. 스크리닝 전 또는 연구 약물의 초기 용량 투여 전 8주 또는 5 반감기(알고 있는 경우) 중 더 긴 기간 내에 임상시험용 약물로 치료를 받은 적이 있는 환자. 10. 스크리닝 전 12주 이내에 생(약독화) 백신으로 치료를 받은 적이 있는 환자. 11. MDRD 식을 기반으로 추정된 사구체 여과율이 스크리닝시 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자. 12. 스크리닝시 HBsAg, HBcAb, 또는 HCV에 대해 양성인 환자. 13. 스크리닝 방문시 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 또는 HIV 혈청양성의 알려진 병력이 있는 환자. 14. 스크리닝시 결핵(TB)에 대한 혈액 검사에서 양성 결과를 받은 환자. 15. 결핵 또는 전신 진균 질환의 병력이 있는 환자. 16. 현재 또는 최근(스크리닝 이전 2개월 이내)의 진단된 박테리아, 원충, 바이러스, 기생충 감염이 있거나; 기생충 감염이 의심되거나 기생충 감염 위험이 높은 환자. 17. 임상적으로 유의미한 신경계, 내분비, 위장, 심혈관, 혈액, 간, 면역, 신장, 또는 임의의 기타 기관계 질환의 병력이 있는 환자(천식 또는 알레르기성 비염과 같은 기타 경증 알레르기성 질환은 제외). 단순 신결석(신장 결석)의 병력이 있는 환자는 임상시험자의 재량에 따라 연구에 등록될 수 있음. 18. 지난 2개월 내에 대수술을 받았거나 연구 또는 추적 기간 중에 수술이 예상되는 환자. 19. 적절하게 치료된 기저세포 암종 또는 자궁경부 상피 암종 환자 및 스크리닝 전 10년 넘게 성공적으로 치료된 기타 악성종양 환자(임상시험자 및 치료의사 모두의 판단에 따라, 적절한 추적관찰에서 스크리닝 시간 동안 재발의 징후가 나타나지 않았음). 20. 스크리닝 중 또는 무작위 배정 전 소변 약물 검사 결과가 양성인 환자(예를 들어, 암페타민/메스암페타민, 바르비투르산염, 벤조디아제핀, 칸나비노이드, 코카인, 아편제, 및 코티닌), 단 임상시험자의 소견에 따라 양성 검사 결과가 환자에게 현재 허용된 약물로 인한 것일 수 있는 경우는 제외. 21. 스크리닝 방문 전 1년 이내에 약물 또는 알코올 남용의 병력이 있는 환자. 22. 스크리닝 전 48시간 이내에 알코올을 섭취한 환자. 23. 알코올 섭취에 대한 연구 제한사항을 준수하려 하지 않는 환자. 연구 기간 동안, 성인의 알코올 섭취는 하루 2잔 이하로 제한됨(1잔은 일반 맥주 12온스, 와인 5온스, 또는 80프루프 증류주 1.5온스에 해당). 환자는 BAC와 관련된 연구 방문 후 48시간 이내에 알코올 섭취를 자제해야 함. 24. 카페인 섭취에 대한 연구 제한사항을 준수하려 하지 않는 환자. 환자는 모든 연구 방문 전 8시간 동안 카페인을 자제해야 함. 디카페인 제품은 허용됨. 25. 법적 동의 연령 미만이거나 정신적 또는 법적으로 무능력자인 환자. 26. 연구 임상시험자의 소견에 따라 연구 결과에 혼동을 초래할 수 있거나 연구 참여가 환자에게 추가적인 위험을 초래할 수 있는 임의의 질병에 대한 병력이 있는 환자. 27. 스크리닝 방문 전 4주 이내에 새로운 운동 루틴이 있거나 이전 운동 루틴에 대한 주요 변경이 있는 환자. 연구 기간 동안 유사한 수준의 운동을 유지하려 하지 않거나 시험 기간 동안 비정상적으로 격렬한 운동을 자제하려 하지 않는 환자는 제외됨. 28. 임신 중이거나, 임신을 계획 중이거나, 수유 중인 환자. 29. 성생활 활동 가임기 여성으로서, 첫 번째 치료 시작 전, 연구 중, 및 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하려 하지 않는 환자. 매우 효과적인 피임법에는 스크리닝 전 2회 이상의 월경 주기 동안 배란 억제와 관련된 경구 피임약(에스트로겐/프로게스테론 또는 고용량 프로게스테론을 함유한 피임약 등)의 안정적인 사용; 자궁내 기구; 자궁내 호르몬 방출 시스템; 양측 난관 절찰; 파트너의 정관수술; 및/또는 성적 금욕이 포함됨. 남성 환자의 피임은 필요하지 않음. 30. 독시사이클린 및/또는 테트라사이클린에 대해 또는 임상시험용 제품 제형의 임의의 성분에 대해 알려진 감수성이 있는 환자.

[0469] 연구 치료

[0470] 파트 1

[0471] REGN3500은 동결 건조 분말로서 공급된다. REGN3500과 매칭되는 위약(REGN3500-매칭 위약)은 REGN3500과 동일한 제형으로 제조되지만 단백질(즉, 활성물질, 항-IL-33 단클론 항체)이 첨가되지 않는다. REGN3500 또는 REGN3500-매칭 위약의 바이알은 주입 전에 멸균수로 재구성된다. REGN3500 및 REGN3500-매칭 위약은 1일차에 임상시험자 또는 기타 자격을 갖춘 연구 인력에 의해 IV 투여된다.

[0472] 두필루맵은 프리필드(pre-filled) 시린지로 공급되며, 각 시린지는 150 mg/mL 용액의 연구 약물 2 mL(300 mg)를 전달할 수 있다. 두필루맵과 매칭되는 위약(두필루맵-매칭 위약)은 단백질의 첨가 없이, 두필루맵과 동일한 제형으로 제조된다. 두필루맵 또는 두필루맵-매칭 위약은 1일차 2회 주사(600 mg) 및 15일차 1회 주사(300 mg)로 임상시험자 또는 기타 자격을 갖춘 연구 인력에 의해 SC 투여된다. 모든 SC 주사는 복부에 주사된다.

[0473] 환자는 다음 치료 요법 중 하나로 REGN3500, 두필루맵, REGN3500 + 두필루맵 조합, 또는 위약을 투여받도록 무작위로 균등하게 배정된다. REGN3500: 1일차에 REGN3500 IV 10 mg/kg + 두필루맵-매칭 위약 SC 2회 주사; 15일차에 두필루맵-매칭 위약 SC 1회 주사; 두필루맵: 1일차에 REGN3500-매칭 위약 IV + 두필루맵 SC 300 mg 2회 주사(600 mg 총 로딩 용량); 15일차에 두필루맵 SC 300 mg 1회 주사; REGN3500 + 두필루맵 조합: 1일차에 REGN3500 IV 10 mg/kg + 두필루맵 SC 300 mg 2회 주사(600 mg 총 로딩 용량); 15일차에 두필루맵 SC 300 mg 1

회 주사; 및 위약: 1일차에 REGN3500-매칭 위약 IV + 두필루맵-매칭 위약 SC 2회 주사; 15일차에 두필루맵-매칭 위약 SC 1회 주사. 모든 환자는 먼저 IV 주입 후 SC 주사를 받는다. SC 주사와 IV 주입 사이에 최소 1시간 동안 환자를 관찰한다.

[0474] 파트 2

[0475] 플루티카손 프로피오네이트(250 μ g/퍼프)는 정량 흡입기로 공급되며, 1일차부터 4일차까지 1일 2회, 용량당 500 μ g(250 μ g씩 2회 퍼프)을 흡입하여 투여된다.

[0476] 치료 배정

[0477] 연구 파트 1에서, 무작위 배정은 2개의 개별 단계로 이루어진다. 대화형 음성 응답 시스템(IVRS)/대화형 웹 응답 시스템(IWRS)에 의해 지정 연구 약사(또는 자격을 갖춘 피지정자)에게 제공되는 중앙 무작위 배정 방식에 따라 8명의 환자가 1:1:1:1로 무작위 배정되어 REGN3500, 두필루맵, REGN3500 + 두필루맵 조합, 또는 위약을 투여 받는다. 처음 8명의 환자가 24일(방문 7) 연구 방문을 통해 안전성 평가를 완료하고 RSOC가 안전성 데이터를 검토하고 추가 등록을 승인한 후, 또 다른 약 24명의 환자가 처음 8명의 환자와 유사하게 1:1:1:1로 무작위 배정되어 REGN3500, 두필루맵, REGN3500 + 두필루맵 조합, 또는 위약을 투여받을 수 있다.

[0478] 연구 파트 2에서는, 약 6명의 환자가 등록되어 플루티카손 프로피오네이트로 오픈라벨 치료를 받는다. 파트 2를 완료한 환자는 최소 21일의 휴약 기간 후 파트 1에 참여할 수 있다.

[0479] 파트 1의 경우, 연구 환자, 주요 임상시험자, 및 연구 현장 직원은 연구 전반에 걸쳐 모든 무작위 배정에 대해 맹검 상태를 유지한다. Regeneron 연구 책임자, 의료 모니터, 연구 모니터, 및 연구 현장과 정기적으로 접촉하는 임의의 기타 Regeneron 및 계약 연구기관(CRO) 직원은 모든 환자 무작위 배정에 대해 맹검 상태를 유지한다.

[0480] 연구 수행에 관련되지 않은 선별된 개인은 안전성 검토 또는 기타 데이터 검토를 위해 필요에 따라 비맹검 데이터에 액세스할 수 있다.

[0481] 약제 넘버링 시스템으로 코딩된 맹검 연구 약물 키트가 사용된다. 맹검을 유지하기 위해, 이러한 코드를 제품 로트 번호와 연결하는 목록은 연구 수행에 관련된 개인이 액세스할 수 없다.

[0482] 항약물 항체 및 약물 농도 결과는 현장에 전달되지 않으며, 임상시험의뢰 운영팀은 최종 데이터베이스 잠금이 끝날 때까지 환자 식별과 관련된 결과에 액세스할 수 없다. 혈청 약물 농도 수준, ADA, 및 바이오마커의 결정을 담당하는 생물분석 분석자, 생물분석팀 대표, 및 임상 약리학 대표는 투여 정보에 대해 맹검되지 않는다.

[0483] 치료 물류 및 책임

[0484] 연구 파트 1의 경우, 약제 넘버링 시스템을 사용하여 맹검 임상시험용 연구 약물에 라벨을 부착한다. 약제 번호와 제품 로트 번호를 연결하는 목록은 연구 약물 포장에 담당하는 그룹(또는 회사)에서 관리한다. 맹검을 유지하기 위해, 이 목록은 연구 수행에 관련된 개인이 액세스할 수 없다. 이 자동화 시스템은 또한, 만료 날짜 처리에 특히 중점을 둔, 임상시험에서 대화형 음성 응답 기술(IVRS)의 사용에 대한 EMA 소견서에 따라 임상시험용 연구 약물의 만료 날짜를 관리하는 데 사용된다(EMA/INS/GCP/600788/2011, Dec 2013). 두필루맵 약물 라벨에는 만료 날짜가 포함된다. REGN3500의 약물 라벨에는 만료 날짜가 포함되지 않는다.

[0485] 파트 2의 경우, 오픈라벨 연구 약물은 라벨에 제품 로트 번호와 만료 날짜를 표시한다. 연구 약물은 2°C 내지 8°C의 온도에서 현장에 보관된다.

[0486] REGN3500, 두필루맵, 및 각 연구 약물에 대한 매칭 위약은 정기적으로 또는 연구 중 필요에 따라 임상시험자 또는 피지정자에게 2°C 내지 8°C의 온도로 배송된다. 연구 중 특정 시점(예를 들어, 중간 현장 모니터링 방문), 현장 폐쇄 방문시, 및 현장 모니터에 의한 약물 조정 및 문서화 후, 모든 개봉 및 미개봉 연구 약물은 폐기되거나 임상시험의뢰자 또는 피지정자에게 반환된다.

[0487] 모든 약물 책임 기록은 최신 상태로 유지해야 한다. 임상시험자는 모든 개봉 및 미개봉 연구 약물에 대해 설명할 수 있어야 한다. 이러한 기록에는 각 환자에게 분배된 날짜, 수량, 및 연구 약물, 각 환자로부터 반환된(해당되는 경우) 날짜, 수량, 및 연구 약물, 및 현장에서 폐기하거나 임상시험의뢰자 또는 피지정자에게 반환된 날짜, 수량, 및 연구 약물이 포함되어야 한다. 모든 책임 기록은 임상시험의뢰자 및 규제 기관 검사관이 검사할 수 있도록 해야 하며; 사본은 연구 종료시 임상시험의뢰자에게 제공되어야 한다.

[0488] 모든 약물 준수 기록은 최신 상태로 유지해야 하며, 임상시험의뢰자 및 규제 기관 검사관이 검사할 수 있도록

해야 한다.

[0489] 병용 약물 및 절차

[0490] 사전 동의 시점부터 치료 기간 종료시까지 투여된 모든 치료는 병용 약물로 간주된다. 여기에는 연구 이전에 시작되었고 연구 중에 진행 중인 약물이 포함된다. 모든 병용 약물은 Regeneron 의료 모니터의 검토 및 승인을 받아야 한다. 각 환자에 대한 병용 약물에 대한 정보는 스크리닝부터 연구가 끝날 때까지 각 연구 방문시 기록된다.

[0491] 임상시험책임자 또는 피지정자와 의료 모니터가 동의하지 않는 한, 임의의 새로운 처방약으로 치료를 시작하는 것은 스크리닝 시점부터 연구 방문 종료시까지 금지된다.

[0492] 또한, 자격 기준에 따라 연구 기간 동안 다음의 약물 및 절차가 금지된다: 류코트리엔 수용체 길항제, 무스카린 길항제, 터부탈린, 테오필린 베타 차단제, 디곡신, NSAID, MAO 억제제, 또는 삼환계 항우울제, 로플루밀라스트, 및 크로글리케이트; 생물학적 요법(예: 항-IgE, 항-IL-5) 또는 면역요법(피하 면역요법(SCIT), 설하 면역요법(SLIT), 또는 경구 면역요법(OIT)); 생(약독화) 백신 치료; 경구 및 전신 코르티코스테로이드; 흡입 또는 비강 코르티코스테로이드 치료; 스크리닝 방문 전 4주 이내에 새로운 운동 루틴의 시작 또는 이전 운동 루틴에 대한 주요 변경(환자는 연구 기간 동안 유사한 수준의 운동을 유지하고 시험 기간 동안 비정상적으로 격렬한 운동을 자제할 의사가 있었어야 함); 연구 기간 동안, 성인의 알코올 섭취는 하루 2잔 이하로 제한되고(1잔은 일반 맥주 12온스, 와인 5온스, 또는 80프로프 증류주 1.5온스에 해당) 환자는 스크리닝 및 알레르겐 관련 연구 방문 전 48시간 동안 알코올 섭취를 자제해야 함; 및 환자는 모든 연구 방문 전 8시간 동안 카페인을 자제해야 함(디카페인 제품은 허용됨).

[0493] 다음의 약물은 허용된다: 속효성 β -작용제; 스크리닝 전 6개월 넘게 안정적인 용량을 투여받은 환자에 의한 갑상선 대체 요법; 비타민과 칼슘 보충제; 처방전 없이 구입할 수 있는 항히스타민제 및 충혈 완화제; 파라세타몰(파라세타몰 투여와 관련된 모든 지침을 준수하고 국소 최대 허용 일일 복용량을 초과하지 않도록 주의해야 함); 완하제; 제산제; 및 가열-사멸 백신.

[0494] 연구 절차

[0495] 하기 절차는 연구 적격성의 결정 또는 기준선 모집단의 특성화를 위한 유일한 목적으로 수행된다: 인구 통계, 병력, HIV, 간염 및 약물 스크리닝, HDM 피부단자검사, 메타콜린 시험감염.

[0496] 안전 절차: 환자에 의해 보고되거나 임상시험자에 의해 관찰된 AE를 통해, 그리고 임상 실험실 검사(예를 들어, 생화학, 혈액학, 및 소변검사), 활력징후, 및 표준 12-리드 ECG 자동 판독을 통해 환자 안전을 모니터링한다. 임상적으로 유의한 이상(존재하는 경우)은 해결될 때까지 또는 임상적으로 안정될 때까지 모니터링한다.

[0497] 활력징후: 표 1 및 표 2에 따른 시점에서 투여 전 최소 5분의 휴식 후, 온도, 혈압, 맥박, 및 호흡을 포함한 활력징후를 수집한다.

[0498] 신체 검사: 표 1 및 표 2에 따른 시점에, 키와 체중을 포함한 철저하고 완전한 신체 검사를 수행한다. 환자의 병력에 따라 나타날 수 있는 모든 이상을 검사하고 평가하는 데 주의를 기울여야 한다.

[0499] 심전도: 심전도는 채혈을 필요로 하는 방문 중 채혈 전에 수행해야 한다. 표 1 및 표 2에 명시된 시점에 표준 12-리드 ECG를 수행한다. 심실 박동수로부터 심박수를 기록하고, PR, QRS, RR, 및 QT 간격을 기록한다. ECG 스트립 또는 보고서는 소스와 함께 유지한다. ECG 절차의 경우, 환자가 최소 10분 동안 양와위 자세를 유지한 후 12-리드 ECG가 전신적으로 디지털 기록된다. 연구 전반에 걸쳐 각 ECG 기록에 대해 동일한 위치에 전극을 배치한다. 각각의 ECG는 날짜, 시간, 환자의 이니셜 및 번호, 연구 의사의 서명, 및 각 리드에 대한 최소 3개의 복합파를 포함하는 평가(HR, PR, QRS, RR, QT 간격, 및 QTc)가 포함된 단일 12리드 ECG(25 mm/s, 10 mm/mV) 출력으로 이어지는 12개 리드의 10초간 동시 기록으로 구성된다. 판독값은 즉각적인 안전성 평가에 사용된다. 임상 시험자의 의학적 소견 및 ECG 값을 eCFF에 기록한다.

[0500] HDM 피부단자검사: 스크리닝 방문시, 포함 기준을 확인하기 위해 HDM 알레르겐을 이용한 표준 피부단자검사를 수행한다. 이후, 희석된 HDM 용액을 이용한 일련의 피부단자검사를 수행하여 피부 감수성을 측정한다. 피부 감수성은 스크리닝 BAC 중에 사용될 알레르겐 용량 요법을 결정하는 데 사용된다.

[0501] 메타콜린 시험감염: 스크리닝 방문시, 포함 기준을 확인하고 스크리닝 BAC 중에 사용되는 알레르겐 용량 요법을 결정하기 위해 메타콜린 시험감염을 수행한다. 메타콜린 시험감염은 2분 평상호흡 프로토콜을 사용하여

ATS/ERS(1999) 지침에 따라 수행된다(Crapo RO, *et al.* Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999, 미국 흉부 학회의 이 공식 성명은 ATS 이사회에서 채택되었음, July 1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jan;161(1):309-29).

[0502] 실험실 검사:

[0503] 혈액학, 화학, 소변검사, 및 임신 테스트 샘플은 중앙 실험실에서 분석한다. 혈액 샘플 수집에 대한 자세한 지침은 연구 현장에 제공된 실험실 매뉴얼에 있다.

[0504] 실험실 검사를 위한 샘플은 표 1에 따라 방문시 수집한다. 검사는 다음을 포함한다:

혈액 화학

소름	총 단백질, 혈청	총 빌리루빈
포타슘	크레아티닌	총 콜레스테롤*
클로라이드	혈중 요소 질소(BUN)	트리카글리세리드
이산화탄소	아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)	요산
칼슘	알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)	크레아틴 포스포키나제 (CPK)
글루코스(공복)	알칼린 포스파타제	이온화된 칼슘
알부민	락트산 탈수소효소 (LDH)	
*(저밀도 지단백질 [LDL] 및 고밀도 지단백질 [HDL])		

혈액학

헤모글로빈	차이:
헤마토크릿	호중구
적혈구 (RBC)	림프구
백혈구 (WBC)	단핵구
적혈구 지수	호염기구
혈소판 수	호산구

소변검사

색	글루코스	RBC
투명도	혈액	초자원주 및 기타 원주
pH	빌리루빈	박테리아
비중	백혈구 에스테라제	상피세포
케톤	아질산염	결정질
단백질	WBC	효모균

[0505]

[0506] 기타 실험실 검사

[0507] 환자는 난포 자극 호르몬(FSH) 수치(폐경기 여성만 해당)에 대해 검사를 받고, 표 1 및 표 2에 나열된 시점에 혈청 및 소변 임신 검사(여성만 해당)를 받는다. 혈청/혈장 sST2, 및 총 IL-33, 칼시토닌, MMP12, TARC, PARC, 에오타닌-3의 평가를 위해 샘플을 수집한다. HIV, HBsAg, HBcAb, 및 HCV에 대한 검사와 TB에 대한 혈액 검사를 수행한다. 또한, 약물 스크리닝을 위해 소변 샘플을 수집한다. 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH), 25-하이드록시 비타민 D 샘플은 파트 1에서 수집하고(표 1), 연구 파트 2에서는 수집하지 않는다.

[0508] 약동학 및 항약물 항체 절차

[0509] 표 1에 나열된 시점에 약물 농도에 대한 샘플을 수집한다. 미사용 샘플은 탐구적 바이오마커 연구에 사용될 수 있다.

[0510] 항약물 항체 측정 및 샘플: 표 1에 나열된 시점에 ADA 평가용 샘플을 수집한다. 탐구적 분석의 결과는 임상 연구 보고서와는 별도로 보고한다. ADA 분석을 위해 수집된 미사용 샘플은 향후 생물의학 연구에 사용될 수 있다.

[0511] 약력학적 절차: 약력학적 절차에는 BAC, 객담 유도, 객담내 mRNA의 유전자 발현 수준 측정, 병원 내 FEV1, FeNO의 측정, 및 순환 바이오마커의 측정이 포함된다.

[0512] 기관지 알레르겐 시험감염: HDM을 이용한 BAC는 Cockcroft 알레르겐 계산(문헌[(Cockcroft *et al.* The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. Allergy. 2005 Jan;60(1):56-59)])을 활용하는 표준 절차에 따라, 그리고 표 1 및 표 2에 명시된 스크리닝 방문시 초기 및 후기 반응의 존재를 확인하기 위한 연구 매뉴얼에 기술된 바와 같이 수행한다. 치료 후 BAC는 스크리닝 BAC로부터 계산된 용량 요법을 사용하여 수행한다. EAR은 처음 120분(스크리닝시 포함되는 경우 30분)

이내에 FEV1의 가장 큰 감소로서 측정된다. LAR은 알레르겐 흡입 3~8시간 후에 FEV1의 감소로서 측정된다.

- [0513] 객담 유도: 표 1 및 표 2에 따른 시점에 객담 유도를 수행한다. 고장성 식염수(4.5% NaCl)를 분무하고, 클립으로 코를 막은 상태에서 5분 동안(x4) 입을 통해 흡입한다. 폐활량 측정은 안전 절차에 따라 각각의 5분 유도 후 약 7분 후에 수행한다. 일부 환자에서는 천명과 호흡곤란이 발생하지만, 객담 유도는 일반적으로 내약성이 좋다. 고장성 식염수를 사용한 객담 유도로 인한 기도 수축은 흡입 속효성 β_2 작용제로 치료하면 신속하게 회복될 수 있다(문헌[Wong *et al.* Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med. 1997. 156:299-303]).
- [0514] 유도된 객담내 유전자 발현 수준의 측정: 표 1 및 표 2에 따른 시점에, 유도된 객담 샘플을 수집한다. 객담을 RNA로 처리하고, Taqman 분석, RNAseq 또는 Nanostring을 사용하여 유전자 발현 분석을 수행한다. 연구된 유전자는 천식의 병태생리학(제1형 및 제2형 염증), 표적 결합, 및 REGN3500, 두필루맵, 및/또는 REGN3500 + 두필루맵 병용 요법의 작용기전과 관련이 있는 것으로 여겨지는 유전자이다. 제1형 염증에 대한 분자 표지는 IFN γ , CXCL9, CXCL10, CXCL11, IL-8, MPO, 및 호중구 엘라스타제에 대한 유전자를 포함할 수 있다. 제2형 염증에 대한 분자 표지는 IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, CCL17, CCL26, CCL13, 및 CCL11에 대한 유전자를 포함할 수 있다. 연구 기간 동안 잠재적으로 관련성이 있거나 새로운 바이오마커가 추가로 발견되면 연구 유전자 목록이 변경되거나 확장될 수 있다.
- [0515] 폐활량 측정: 병원 내 폐활량 측정은 표준 폐활량계로 미국 흉부 학회의 적합성 품질 관리 기준에 따라 수행된다(문헌[Miller *et al.* Force. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005. 26:319-338]). 연구 기간(스크리닝 및 치료, 및 치료 후 기간) 동안, 환자는 예정된 연구 방문마다(표 1 및 표 2) 병원 내 폐활량 측정(FEV1) 측정을 받아야 한다.
- [0516] 호기 산화질소 분율: 천식 환자의 FeNO 수치 측정은 기도 염증의 지표로 사용된다. 호기 산화질소 분율은 호기 응축물로부터 분석된다. FeNO 측정 전 최소 2시간 동안 질산염이 풍부한 음식 및 최소 1시간 동안 음식 또는 음료를 식음하지 않도록 환자에게 지시하고, FeNO 측정은 폐활량 측정 전에 수행해야 한다. 연구 기간(스크리닝, 치료, 및 치료 후 기간) 동안, 환자는 지정된 대로(표 1 및 표 2) FeNO 측정을 받아야 한다.
- [0517] 순환 바이오마커: 표 1 및 표 2에 따른 시점에 순환 바이오마커 샘플을 수집한다. 바이오마커 측정은 염증성 질환 병리생물학 또는 관련 생리학적 및 병원성 과정의 바이오마커에 대한 영향을 결정하기 위해 혈청 및 혈장 샘플에서 수행한다. 연구된 바이오마커는 질환의 병태생리학, 표적 결합, REGN3500(및/또는 병용 요법)의 작용기전, 및 가능한 독성과 관련이 있는 것으로 여겨지는 것이다. 혈액에서 연구된 바이오마커는 IL-33, 가용성 ST2, 칼시토닌, 및 MMP12를 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.
- [0518] 향후 생물의학 연구: 미사용 PK 및 ADA 샘플뿐만 아니라 향후 생물의학 연구 샘플은 데이터베이스 잠금의 최종 날짜 이후 최대 15년 동안 보관된다. 미사용 샘플은 염증성 질환 연구를 포함한 향후 생물의학 연구에 활용될 수 있다. 15년이 지나면 남은 샘플은 모두 폐기된다.
- [0519] 게놈 하위연구 - 선택사항: 게놈 하위연구 참여에 동의한 환자는 샘플을 수집하기 전에 별도의 게놈 하위연구 ICF에 서명해야 한다. 환자는 1차 연구에 등록하기 위해 게놈 하위연구에 참여할 필요는 없다. DNA 및 전혈 RNA 샘플 모두 게놈 하위연구에서 다룬다. DNA 추출을 위한 샘플은 1일차/기준선(투여 전)에 수집해야 하지만, 임의의 연구 방문시 수집할 수도 있다. 전혈 RNA 샘플은 연구 차트에 명시된 대로 수집해야 한다. 게놈 하위연구를 위한 DNA 샘플은 ICH(International Council of Harmonisation) 가이드라인 E15에 정의된 바와 같이 이중-암호화된다. 하위연구 샘플은 데이터베이스 잠금의 최종 날짜 이후 최대 15년 동안 보관되며 연구 목적으로 사용될 수 있다. 게놈 분석의 목적은 임상 또는 바이오마커 반응, 기타 임상 결과 측정, 및 가능한 AE와의 게놈 연관성을 확인하는 것이다. 또한 게놈 변이와 다른 질환의 예후 또는 진행 사이의 연관성도 연구할 수 있다. 이러한 데이터는 연구 약물 또는 질환과 관련된 게놈 마커를 확인하고 검증하기 위해 다른 연구에서 수집된 데이터와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 분석에는 후보 유전자 및 주변 게놈 영역의 서열 결정 또는 단일 뉴클레오타이드 다형성 연구가 포함될 수 있다. 전체 엑솜 시퀀싱, 전체 게놈 시퀀싱, DNA 복제 수 변이, 및 전사체 시퀀싱을 포함한 다른 방법도 사용할 수 있다. 방법 목록은 본 연구 과정이나 샘플 보관 기간 중에 개발될 수 있는 새로운 방법론을 포함하도록 확장될 수 있다.
- [0520] **평가변수**
- [0521] 객담내 mRNA 측정
- [0522] 유도된 객담 샘플은 기도 염증 평가를 위해 천식의 임상 연구에서 사용되었다. 천식 환자의 객담을 정상 대조군

의 객담과 비교한 연구에서 단백질 및/또는 RNA를 사용하여 IL-33 및 ST2(문헌[Hamzaoui *et al.* Induced sputum levels of IL-33 and soluble ST2 in young asthmatic children. *J Asthma*. 2013. 50:803-809 및 Salter *et al.* IL-25 and IL-33 induce Type 2 inflammation in basophils from subjects with allergic asthma. *Respir Res*. 2016. 17:5]), 에오탁신, TARC(문헌[Heijink *et al.* Effect of ciclesonide treatment on allergen-induced changes in T cell regulation in asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008. 145:111-121 및 Sekiya *et al.* Increased levels of a TH2-type CC chemokine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in serum and induced sputum of asthmatics. *Allergy*. 2002. 57:173-177]), 및 IL-5와 IL-13 둘 다(문헌[Park *et al.* Interleukin-13 and interleukin-5 in induced sputum of eosinophilic bronchitis: comparison with asthma. *Chest*. 2005. 128:1921-1927 및 Peters *et al.* Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. 133:388-394])의 농도가 증가한 것으로 나타났다. IL-4, IL-5, 및 IL-13과 같은 객담내 사이토카인이 증가하고 천식 증상 및 중증도의 존재와 관련이 있다(문헌[Truyen *et al.* Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax*. 2006. 61:202-208]).

[0523] 이전 연구에서 경증 천식 환자의 BAC는 IL-13 및 IL-5와 같은 제2형 사이토카인 수치를 폐에서 약 10배만큼 급격히 증가시켰다. 흡입 코르티코스테로이드를 사용한 치료는 BAC 매개 제2형 사이토카인의 단백질 및 mRNA 수치의 BAC-매개 상향조절을 상당히 억제했다(문헌[Zuiker *et al.* Kinetics of TH2 biomarkers in sputum of asthmatics following inhaled allergen. *Eur Clin Respir J*. 2015. 2 및 Zuiker *et al.* Sputum RNA signature in allergic asthmatics following allergen bronchoprovocation test. *Eur Clin Respir J*. 2016. 3:31324]).

[0524] 본 연구에서 평가변수는 제2형 염증성 유전자 발현에 대한 REGN3500, 두필루맵, 및 조합된 REGN3500 + 두필루맵 치료의 효과를 조사하기 위해 설계되었다. 또한, 객담내 mRNA 측정을 분석하여 제1형 및 제2형 염증과 관련된 유전자와 세포 함량의 변화를 반영하는 유전자를 포함하는 보다 광범위한 유전자 발현 프로파일을 평가한다.

[0525] 객담내 사이토카인 및 케모카인

[0526] 이전 연구에서는 사이토카인 및 케모카인이 BAC 후 유도된 객담에서 측정될 수 있음을 보여주었다. 이전 연구에서 볼 수 있는 변화의 효과 크기는 mRNA 유전자 표지의 측정이 단백질 표지의 측정보다 우수할 수 있음을 보여주었지만, 본 연구는 탐구적 평가변수로서 사이토카인 및 케모카인 단백질 평가를 위한 샘플을 수집한다. IL-13, IL-5, 종양 괴사 인자-알파(TNF α), TARC, 폐 및 활성화 관련 케모카인(PARC), 및 에오탁신-3를 포함하여, IL-33 경로 및 IL4R 경로 둘 다와 관련된 사이토카인 및 케모카인은 BAC 후에 증가할 것으로 예상된다. 사이토카인 및 케모카인의 이러한 증가는 REGN3500 및/또는 두필루맵을 사용한 치료에 의해 둔화될 것으로 예상된다.

[0527] 기관지 알레르겐 시험감염 후 초기 및 후기 단계에서의 FEV1 감소

[0528] BAC 후 폐기능의 변화는 흡입 코르티코스테로이드의 효과를 평가하는 대부분의 알레르겐 시험감염 연구에서 표준 평가변수이다. 감염된 환자에서, 알레르겐 흡입은 노출 후 0 내지 2시간 내에 기관지수축을 특징으로 하는 급성 반응을 유발하며, 이를 초기 알레르겐 반응(EAR)이라고 한다. 이러한 EAR은 주로 미리 형성된 비만세포 매개체의 방출을 나타내는 것으로 생각되며 일반적으로 스테로이드에 반응하지 않는다. 초기 알레르겐 반응에 이어 노출 약 3 내지 8시간 후에 후기 알레르겐 반응(LAR)이 발생하는 경우가 많다. 이러한 LAR은 성인 천식 환자의 50% 내지 60%에서 관찰되지만, 본 연구의 모든 환자에 대해 등록이 필요하다. LAR은 염증 세포의 초기 유입과 일치하며 일반적으로 스테로이드에 반응한다.

[0529] 이러한 FEV1 평가변수의 재현성은 교차 연구 설계가 12명의 환자를 대상으로 시행되는 경우 90% 초과와 검정력으로 EAR 및/또는 LAR의 약 50% 약화를 나타내기에 충분한 것으로 보고된다. 본 병행설계 연구의 경우, 목표는 궁극적으로 FEV1의 변화로 이어지는 염증 자극 변화를 반영하는 객담내 유전자 표지의 변화를 평가하는 것이다.

[0530] 호기 산화질소 분율 측정

[0531] BAC에서, 객담내 호산구는 후기 반응을 보이는 천식 환자에서 증가하는 것으로 나타났다. 객담내 호산구와 FeNO의 연관성이 보고된 바 있지만, FeNO는 호산구-특이적 마커가 아니며 비호산구 염증에 존재할 수 있다(문헌[Haldar *et al.* Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009. 360:973-984]). 제1형 및 제2형 유전자의 mRNA 수치 변화로 평가할 때 기준선에서의 FeNO 수치와 REGN3500 및/또는 두필루맵 반응 사이의 강한 상관관계는 향후 연구를 위한 반응성 환자에 대한 PD 바이오마커로서 비교적

간단하고 저렴한 측정인 FeNO의 유용성을 뒷받침할 것이다.

[0532] 통계 분석

[0533] 본 연구는 역사적으로 BAC 시험(일반적으로 치료 그룹당 약 20명의 환자)의 1차 평가변수인 LAR의 변화가 아닌 1차 평가변수, 즉 (위약에 대해서가 아닌) 활성 치료에 대한 객담내 IL-13, IL-15, 및 ST2 mRNA의 억제에 대해 강화되었다. 치료 그룹당 6명의 환자는 흡입 코르티코스테로이드에서 관찰된 변화와 동일한 IL-5 및 IL-13 유전자 발현 수준의 변화를 검출하기 위해 양측 0.05 유의 수준에서 99% 초과 검정력을 제공한다(위약에 대한 치료 차이를 기반으로 한 최대 관찰 효과 크기 3.7). 객담 샘플이 BAC 후 생성되고 mRNA 측정에 적합하도록 하기 위해 치료 그룹당 약 8명의 환자가 연구 파트 1에 등록될 수 있다.

[0534] 효능 평가변수는 전체 분석 세트(FAS)를 사용하여 분석된다. 연구 파트 1의 경우, FAS는 모든 무작위 배정된 환자를 포함하며 할당된(무작위 배정) 치료를 기반으로 한다.

[0535] 안전성 분석 세트: 안전성 분석 세트(SAF)는 연구 약물의 적어도 1회 용량을 받은 모든 무작위 배정 환자를 포함한다. 환자는 치료에 따라 분석된다. 모든 안전성 분석은 SAF를 기반으로 요약된다.

[0536] 약동학 분석 세트: PK 분석 세트는 연구 약물을 투여받았고 연구 약물 투여 후 누락되지 않은 투여 후 PK 결과가 1개 이상 있는 치료받은 모든 환자를 포함한다.

[0537] 항약물 항체(ADA) 분석 세트: ADA 집단은 연구 약물을 투여받았고 연구 약물의 제1 용량 후 누락되지 않은 ADA 결과가 1개 이상 있는 치료받은 모든 환자를 포함한다.

[0538] 통계 방법

[0539] 연속 변수의 경우, 기술통계는 다음의 정보를 포함한다: 계산에 반영된 환자 수(n), 평균, 중앙값, 표준 편차, Q1, Q3, 최소값, 및 최대값. 범주형 또는 순서형 데이터의 경우, 각 범주에 대한 빈도 및 백분율이 표시된다.

[0540] 환자 배치에 대해, 다음과 같은 것들이 제공된다: 표적 적응증에 관한 포함 기준을 충족하고 ICF에 서명한 스크리닝된 총 환자 수; 무작위 배정 번호를 받은 무작위 배정된 총 환자 수; 각 분석 세트의 총 환자 수; 연구를 중단한 총 환자 수 및 중단 사유; 치료받았지만 무작위 배정되지 않은 환자, 무작위 배정되었지만 치료받지 않은 환자, 및 무작위 배정되었지만 무작위 배정된 대로 치료받지 않은 환자의 목록; 및 치료를 조기에 중단한 환자의 목록과 중단 사유.

[0541] 인구통계학적 및 기준선 특성은 치료 그룹 및 모든 환자를 합하여 기술적으로 요약된다.

[0542] 1차 효능 분석: 연구의 각 개별 환자에 대해, 스크리닝시 및 29일차에 HDM을 이용한 BAC를 수행한다. BAC 전 값으로부터의 유도된 IL-13 mRNA의 배수 변화를 시험감염 8시간 후 및 24시간 후에 얻는다(스크리닝시 및 29일차). 스크리닝시 BAC 전 값으로부터의 배수 변화와 29일차의 BAC 전 값으로부터의 배수 변화의 차이(8시간 및 24시간)를 각 환자에 대해 계산한다. 스크리닝과 29일차 사이의 기준선으로부터의 이러한 배수 변화를 REGN3500, 두필루맷, REGN3500 + 두필루맷 조합, 및 위약 그룹 간에 계산한다. 또한, 더 광범위한 제2형 알레르겐 표지에 대한 REGN3500의 효과를 평가한다. 공분산 모델의 분석(ANCOVA)을 사용하여 mRNA 발현 수준의 배수 변화 차이를 별도로 분석한다. mRNA 수치 및 기준선으로부터의 배수 변화에 대한 기술통계가 치료 및 시점에 의해 또한 제공된다.

[0543] 2차 효능 분석: 유전자 발현 기반 평가변수의 경우, 연속 효능 변수는 1차 분석과 동일한 분석 방법을 사용한다. REGN3500의 약동학적 파라미터는 산술 평균, SD, 변동계수(CV, %), 최소값, Q1, 중앙값, Q3, 최대값, 및 관찰 횟수로 요약된다.

[0544] 안전성 분석: 치료 순응도/투여 및 모든 임상 안전성 변수는 SAF를 사용하여 분석된다. 안전성 분석은 SAF를 기반으로 한다. 여기에는 보고된 TEAE 및 기타 안전 정보가 포함된다(즉, 임상 실험실 평가, 활력징후, 및 12-리드 ECG 결과). 각 치료 그룹에 대한 안전성 결과 요약이 제시된다. 안전성 변수의 경우, 3개의 관찰 기간이 정의된다: 치료전 기간은 ICF에 서명한 때부터 연구 약물의 제1 용량 전까지의 시간으로 정의된다. 치료 기간은 연구 약물의 제1 용량부터 연구 약물의 마지막 용량까지의 날 + 7일로 정의된다. 치료후 기간은 연구 약물의 마지막 용량 후 시간 + 7일로 정의된다. 치료 후 발생하는 이상사례(TEAE)는 기준선에 존재하지 않거나 치료 기간 동안 기존 상태의 악화를 나타내는 것으로 정의된다.

[0545] 활력징후: 활력징후(온도, 맥박, 혈압, 및 호흡수)는 기술통계를 사용해 기준선 및 기준선으로부터의 각 예정된 평가 시간까지의 변화로 요약된다.

- [0546] 실험실 검사: 실험실 검사 결과는 기술통계를 사용해 기준선 및 기준선으로부터의 각 예정된 평가 시간까지의 변화로 요약된다. 임의의 무작위 배정 후 시점에서 잠재적으로 임상적으로 유의한 값(PCSV)을 갖는 환자의 수 및 백분율이 각 임상 실험실 검사에 대해 요약된다. 기준선 정상/비정상 및 기타 표 및 그래프 방법을 기반으로 하는 이동 표를 사용하여 관심 실험실 검사에 대한 결과를 표시할 수 있다.
- [0547] 치료 노출: 연구 중 노출 기간은 치료 그룹별(위약 통합)로 표시되고 다음과 같이 계산된다: (마지막 연구 약물 주사 날짜 - 첫 번째 약물 주사 날짜) +7. 무작위 배정되고 이중 맹검 연구 약물에 노출된 환자의 수(%)가 각 치료 그룹에 대해 특정 기간으로 표시된다. 또한, 연구 중 노출 기간은 환자 수, 평균, SD, 최소값, Q1, 중앙값, Q3, 및 최대값을 사용하여 각 치료 그룹에 대해 요약된다.
- [0548] 치료 순응도: 프로토콜 정의 임상시험용 제품을 사용한 순응도는 다음과 같이 계산된다: 치료 순응도 = (노출 기간 동안 임상시험용 제품 주사 횟수) / (노출 기간 동안 계획된 임상시험용 제품 주사 횟수) x 100%. 치료 순응도는 연구 파트 1에서 각 치료 그룹에 대해 특정 범위로 표시된다.
- [0549] 약물 농도 데이터의 분석: 각 샘플링 시간의 약물 및 총목표 농도는 기술통계를 사용해 요약된다. 약물 및 총목표 농도의 요약은 명목 시점(즉, 프로토콜에 지정된 시점)으로 표시된다. REGN3500 및 총 IL-33의 농도의 플롯은 시간 경과에 따라 표시된다(선형 및 로그 척도). 척도가 선형인 경우, 정량화 하한(LLOQ) 미만의 농도는 0으로 설정된다. 로그 척도 수치에서, LLOQ 미만의 농도는 LLOQ/2로 간주된다.
- [0550] 항약물 항체 데이터의 분석: REGN3500 및/또는 두필루맵에 대한 ADA 분석에서 양성 반응의 발생률은 그룹별로, 절대 발생률(n) 및 환자 백분율(%)로 평가된다. 모든 ADA 역가 수준 목록은 REGN3500 및/또는 두필루맵에 대한 ADA 분석에서 양성인 환자에 대해 제공된다. 기능적 REGN3500의 농도 플롯을 조사할 수 있고 개별 농도-시간 프로파일에 대한 ADA의 잠재적 영향을 평가할 수 있다. 안전성 및 효능에 대한 REGN3500 및/또는 두필루맵에 대한 ADA의 잠재적 영향에 대한 평가를 조사할 수 있다.
- [0551] 약력학 및 바이오마커 데이터의 분석: 객담내 유전자 발현(mRNA) 결과에 대한 REGN3500, 두필루맵, 및 REGN3500 + 두필루맵의 약력학적 효과는 하우스키피нг 유전자 발현으로 정규화된 사이토카인 유전자 발현의 평균 log2 배수-변화(FCH) 값(SD, Q1, Q2, SEM, 최소값, 최대값, 및 관찰 횟수)으로 요약된다. 유전자 발현의 변화는 알레르겐 흡입 시험감염 후의 변화와 치료 전 기준선으로부터 시간 경과에 따른 변화로 평가된다. 위약에 대비 REGN3500, 두필루맵, 또는 REGN3500과 두필루맵의 조합의 잠재적 완화 효과를 조사하기 위해 4주차 및 8주차에 알레르겐 흡입 시험감염 후 사이토카인 유전자 발현의 증가를 투여 전 수준과 비교한다. FEV1에 대한 REGN3500, 두필루맵, 및 REGN3500과 두필루맵의 조합의 약력학적 효과는 측정값(SD, Q1, Q3, SEM, 최소값, 평균, 중앙값, 최대값, 및 관찰 횟수), 29일차 기준선(SD, Q1, Q3, SEM, 최소값, 평균, 중앙값, 최대값, 및 관찰 횟수)으로부터의 백분율 변화로 요약된다(병원 내 FEV1). REGN3500, 두필루맵, 및 REGN3500과 두필루맵의 조합의 약력학적 파라미터(순환 마커 및 FeNO)는 측정값(SD, Q1, Q3, SEM, 최소값, 평균, 중앙값, 최대값, 및 관찰 횟수), 기준선(SD, Q1, Q3, SEM, 최소값, 평균, 중앙값, 최대값, 및 관찰 횟수)으로부터의 변화, 및 기준선(SD, Q1, Q3, SEM, 최소값, 평균, 중앙값, 최대값, 및 관찰 횟수)으로부터의 백분율 변화로 요약된다. IL-33의 기준선 농도와 다른 기준선 바이오마커(칼시토닌, sST2, 및 MMP12, TARC, PARC, 에오타신-3, 및 FeNO) 간의 상관관계 분석이 수행된다. 각 상관 분석에 대해 Pearson 또는 Spearman 상관관계가 있는 산점도가 제공된다.
- [0552] 추가 통계 데이터 처리 규칙: 기준선의 정의. 달리 명시되지 않는 한, 모든 측정에 대한 기준선 평가는 연구 약물의 투여 전에 취해진 가장 최근의 유효한 측정값이다. 대부분의 변수에 대해, 1일차 절차 및 평가가 기준선으로 간주된다.
- [0553] 누락된 데이터를 처리하기 위한 일반 규칙: 아래에 달리 명시되지 않는 한, 누락된 샘플링 또는 농도 값은 파생된 PK 파라미터의 계산에서 값을 가정하지 않고 누락된 상태로 둔다. 실제 샘플링 시간이 누락되었지만 유효한 농도 값이 측정된 경우, 예정된 프로토콜 시간을 파생된 PK 파라미터의 계산에 사용할 수 있다. SC 투여에서 이전 용량 값의 누락은 PK 계산을 위해 0으로 설정된다. AE 또는 병용 약물의 시작 날짜가 불완전하거나 누락된 경우, 불완전한 날짜(예: 월 및 연도)가 이벤트가 치료 전에 시작되었음을 분명히 나타내는 경우를 제외하고는 연구 약물 복용 당일 또는 이후에 발생한 것으로 가정한다. 부분 날짜가 연구 약물 복용 날짜와 같은 월 또는 연도를 나타내는 경우, 시작 날짜는 연구 약물 복용 날짜로 가정되고, 그렇지 않으면 누락된 날짜 또는 달이 첫 번째 날 또는 첫 번째 달로 가정된다. 누락된 실험실 데이터, ECG 데이터, 활력징후 데이터, 또는 신체 검사 데이터에 대해서는 데이터를 가정하지 않는다. 프로토콜 허용범위를 벗어난 평가는 임상시험자가 기록한 CRF 평가에 따라 표시된다. 추가 평가(비프로토콜 임상 방문과 관련되거나 AE를 조사 또는 관리하는 과정에서 얻은 실험실 데이터 또는 활력징후)는 목록에 포함되지만 요약에는 포함되지 않는다. 주어진 방문에 대해 둘 이상의 실험

실 값을 사용할 수 있는 경우, 첫 번째 관찰이 요약에 사용되고 목록에는 모든 관찰이 표시된다.

[0554] **결과**

[0555] REGN3500 및 두필루맵 단독요법에 의한 치료는 알레르겐-유도 호산구 표지 및 CCL26, CCL17, 및 SIGLEC8을 포함한 광범위한 제2형 염증성 표지를 유의하게 억제했다. REGN3500에 의해 억제된 많은 유전자는 비록 역학은 다르지만 두필루맵에 의해서도 억제되었다. 하나의 군에서만 여러 유전자가 억제되었으며, 이는 두 분자가 중첩 경로 및 별개의 경로를 모두 조절함을 시사한다. 두 분자의 조합은 단독요법에서 관찰된 것과 유사한 제2형 염증 억제를 제공했다.

[0556] **도 5**는 REGN3500을 사용한 치료에 폐 염증의 만성 집먼지 진드기(HDM) 모델에서 염증을 감소시켰음을 보여주는 데이터를 제시한다. REGN3500을 사용한 치료는 염증촉진성 사이토카인과 케모카인을 억제했다. 이러한 결과는 항-IL-33 치료를 수반하거나 수반하지 않은 HDM 모델에서 폐 호산구 및 폐 호중구의 수치를 보여주는 데이터를 기반으로 했다. 제시된 다른 데이터는 hIL-4, IL-5, IL-1b, TNF α , IFN γ , GRO α , 및 MCP-1의 수치를 보여주는 사이토카인 패널의 폐 히트맵을 포함한다. 폐포 SMA 검사도 수행되었다.

[0557] 객담내 기관지 알레르겐 시험감염 분자 표지의 분석이 **도 8**에 나타나 있으며, 이는 알레르겐 시험감염 전, 알레르겐 시험감염 8시간 후, 및 알레르겐 시험감염 24시간 후의 제2형 염증과 관련된 다양한 유전자의 발현을 나타낸다. IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, IL1RL1(IL-33 수용체), Eot-3 (CCL26), TARC (CCL17), 및 FCER2를 비롯한, 스크리닝시 기관지 알레르겐 시험감염에 의해 유도된 상위 유전자는 제2형 염증에 대해 풍부했다.

[0558] 알레르겐 시험감염에 의해 유도된 다양한 유전자의 REGN3500에 의한 억제에 대한 분석이 **도 9**에 나타나 있으며, 이는 IL-5, IL-13, Eot-3(CCL26), 및 TARC(CCL17)를 비롯한, 기관지 알레르겐 시험감염에서 유도된 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인의 다양한 유전자가 REGN3500에 의해 억제되었음을 보여준다. REGN3500에 의해 억제되고 기관지 알레르겐 시험감염에 의해 유도된 다른 유전자는 CCL1(활성화된 Th2형 및 Treg 세포를 유인하는 CCR8에 대한 리간드), CCL26, FCER2, SIGLEC8, 및 CCL17을 포함했다.

[0559] 객담내 호산구에 대한 치료 효과 평가에 활용되는 유전자 표지가 **도 10**에 제시된다. 10개 유전자의 세트는 알레르겐 시험감염 전과 후 모두에서 객담내 호산구 수와 높은 상관관계를 나타냈다. 이러한 유전자는 ADARB1, ASB2, CLC, GLOD5, HDC, IL1RL1, PTPN7, SIGLEC8, SYNE1, 및 VSTM1을 포함했다. 이러한 유전자는 호산구에만 국한되지는 않는다. 예를 들어 SIGLEC8은 호산구, 호염기구, 및 비만세포에서 발현되고; HDC는 비만세포에서 발현되고; VSTM1은 골수세포에서 발현된다.

[0560] **도 11**은 REGN3500 치료가 객담내 호산구 표지 유전자를 억제했음을 보여준다. ADARB1, ASB2, CLC, HDC, IL1RL1, PTPN7, SIGLEC8, SYNE1, 및 VSTM1에 대한 데이터가 제시되어 있다. 항-IL-33(REGN3500) 치료 매개 효과는 호중구 표지 유전자에 대해 언급되지 않았다.

[0561] **도 12**는 REGN3500 치료가 객담내 제2형 염증성 표지 유전자를 억제했음을 보여준다. IL-4, IL-13, CCL26, CCL13, CCL17, CCL11, POSTN, IL-5, 및 IL-9에 대한 데이터가 제시되어 있다. **도 12**는 또한 제1형 염증성 표지 유전자가 알레르겐 시험감염에 의해 유도되지 않았음을 보여준다.

[0562] 종합하면, **도 8** 내지 **도 12**의 데이터는 혈액 호산구의 감소가 항-IL-33의 일관된 약력학적 효과임을 보여준다. 호중구에서 항-IL-33 매개 감소는 관찰되지 않았다. 또한, 기타 순환 제2형 염증성 매개체에서 항-IL-33 매개 감소는 관찰되지 않았다.

[0563] **도 14**는 두필루맵과 REGN3500 둘 다 기관지 알레르겐 시험감염 후 호산구 유전자 표지 점수를 감소시킬 수 있음을 보여준다. 두필루맵과 REGN3500의 병용 치료는 기관지 알레르겐 시험감염 후 호산구 유전자 표지 점수를 감소시키는 데 가장 효과적인 치료였다. **도 14**는 치료군에 걸친 호산구 유전자 표지 점수를 나타낸다. 군에는 위약, 플루티카손, 두필루맵, REGN3500, 및 두필루맵과 REGN3500의 병용 요법이 포함된다. 기관지 알레르겐 시험감염 전후의 결과가 제시되어 있다.

[0564] **도 15**는 플루티카손 치료군보다 REGN3500 치료군에서 제2형 표지 점수의 더 낮은 감소를 보여준다. **도 15**는 치료군에 걸친 제2형 표지 점수를 나타낸다. 군에는 위약, 플루티카손, 두필루맵, REGN3500, 및 두필루맵과 REGN3500의 병용 요법이 포함된다. 기관지 알레르겐 시험감염 전후의 결과가 제시되어 있다.

[0565] **도 16**은 기관지 알레르겐 시험감염 8시간 후 및 24시간 후에 다양한 치료군에 의해 영향을 받는 유전자를 보여주는 데이터를 제시한다. **도 16**은 위약, 플루티카손, 두필루맵, REGN3500, 및 두필루맵과 REGN3500의 병용 요법에 의해 영향을 받는 유전자를 나타낸다. 기관지 알레르겐 시험감염 후 발생하는, 스크리닝시 및 치료시 결과가

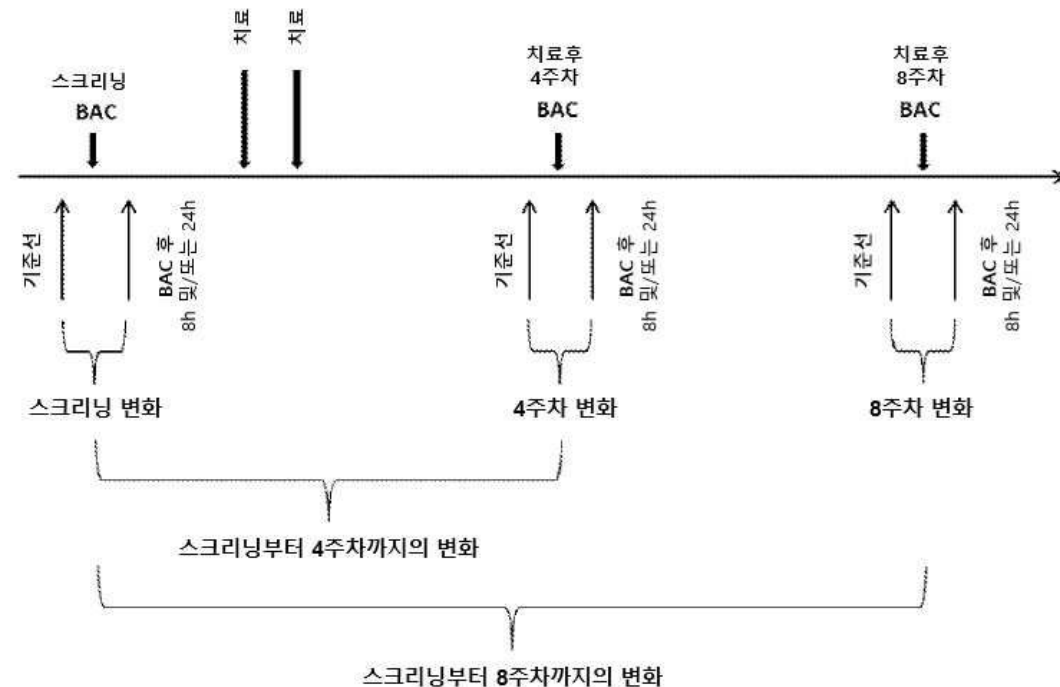
제시되어 있다. 테스트된 유전자는 위에서 아래로 BC042385, AB209315, LOC100607117, BC035084, LOC145474, AX747853, TIMP1, NT5DC2, LOC541471, AREG, PTPN7, RUNDC3, XXYL1, FAM159A, PTGDS, TESC, ITGB2-AS1, D0574721, CLDN9, LOC100132052, AGAP7, NBEAL2, NTNG2, FLJ45445, KCNH3, POU51P3, OUG1, KIF21B, HSPA7, GAP7, BX6485Q2, PRR52, P1K3R6, LTC4S, CLEC11A, TRABD2A, DLGAP3, VDR, DKFZp686M11215, SIGLEC12, BC016361, BC052769, 및 RHOH를 포함한다.

[0566]

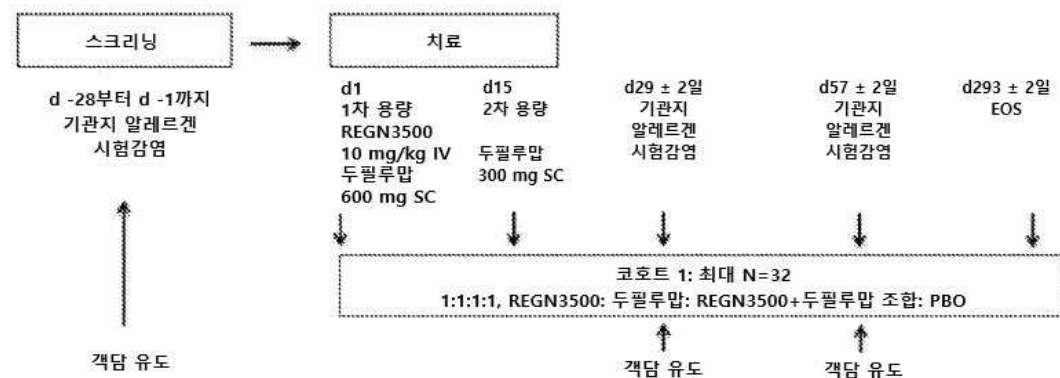
도 17은 24시간째 기관지 알레르겐 시험감염에 의해 유도되고 REGN3500에 의해 억제된 상위 유전자가 ASAP1-IT1, AX747757, BC042385, PABPC1P2, AB209315, AX748268, TCEAL5, CCL17, CCL13, CCL26, CLC, CACNG8, GPR82, GATA1, PRSS33, FFAR3, LGALS12, ASB2, PTGDR2, SIGLEC8, IL13, IL5, PTGDS, 및 RD3임을(위에서 아래로) 보여준다. **도 17**은 위약, 플루티카손, 두필루맙, REGN3500, 및 두필루맙과 REGN3500의 병용 요법에 의해 영향을 받는 유전자를 나타낸다. 기관지 알레르겐 시험감염 후 발생하는, 스크리닝시 및 치료시 결과가 제시되어 있다.

도면

도면1

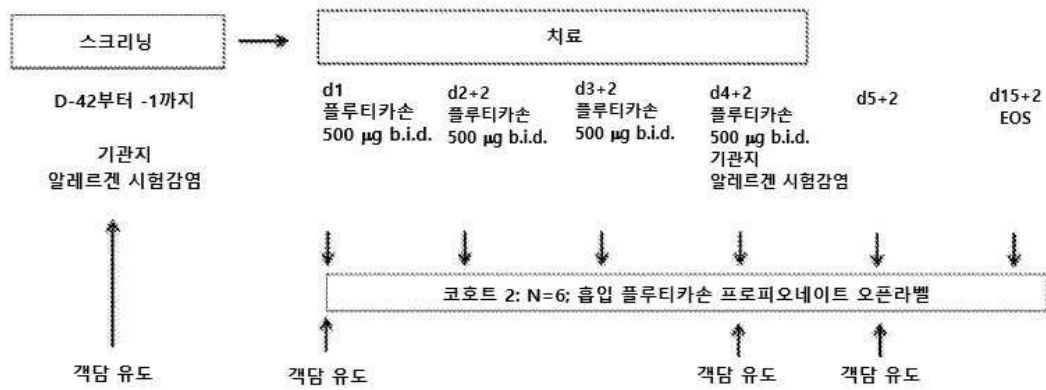


도면2



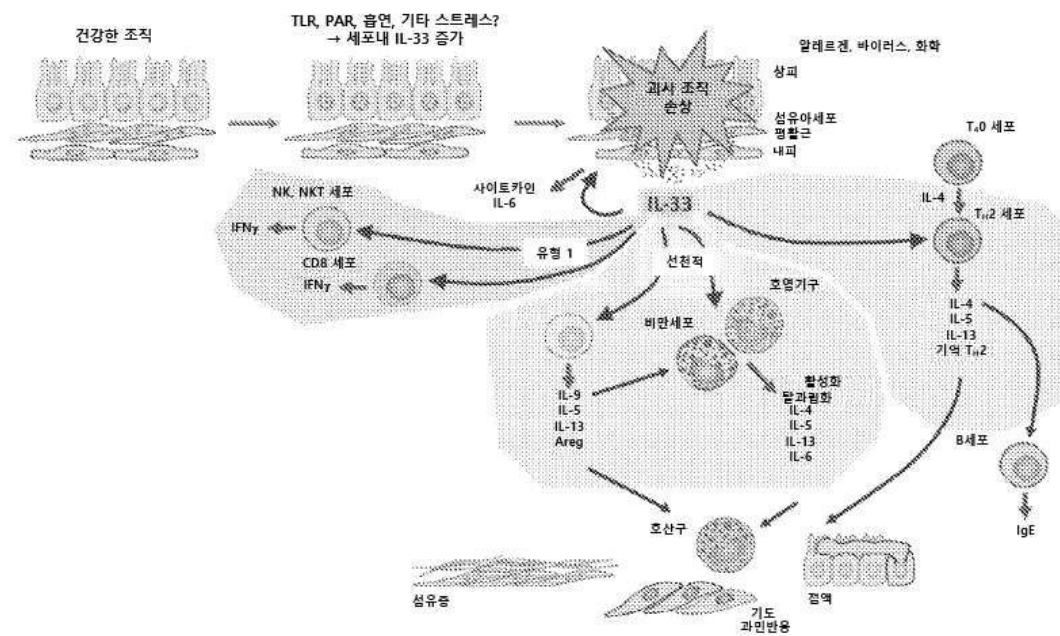
참고: d- 연구일; EOS- 연구종료

도면3



참고: d- 연구일; EOS- 연구종료

도면4



도면7

경증 천식 환자에서의 기관지 알레르겐 시험감염 연구 연구 설계

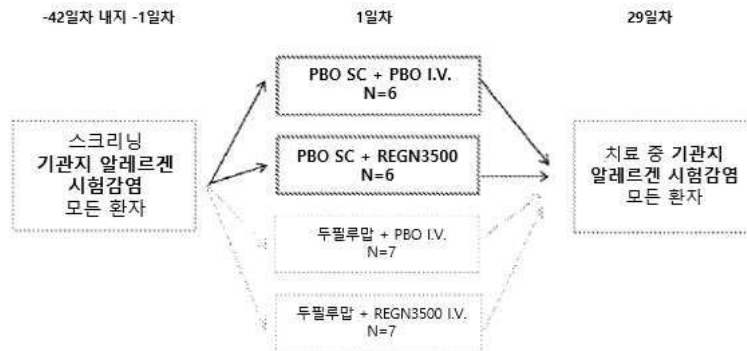
환자가 HDM 흡입



폐에서 제2형 염증 ↑

환자가 고장성 식염수 흡입
객담 배출

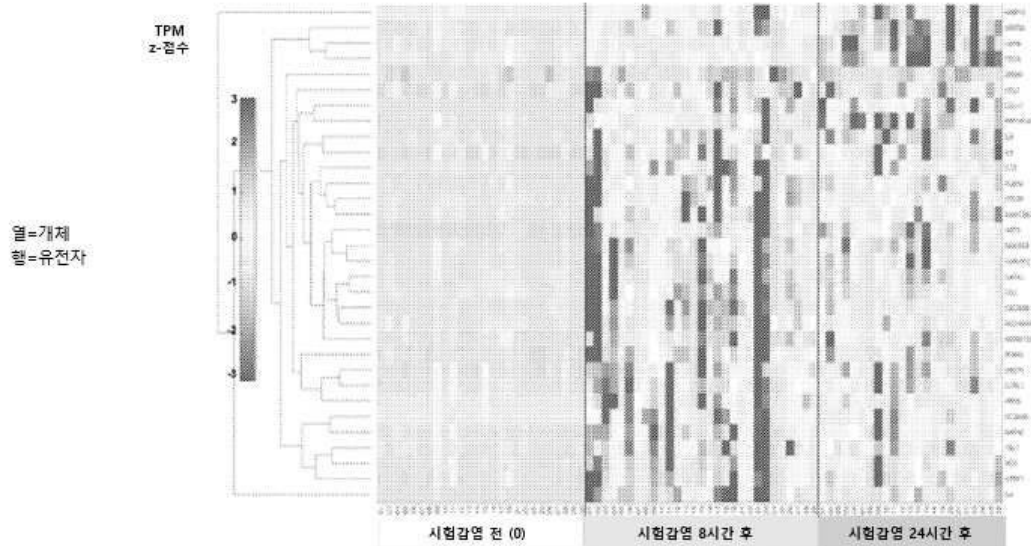
객담 세포의
RNA 시퀀싱



도면8

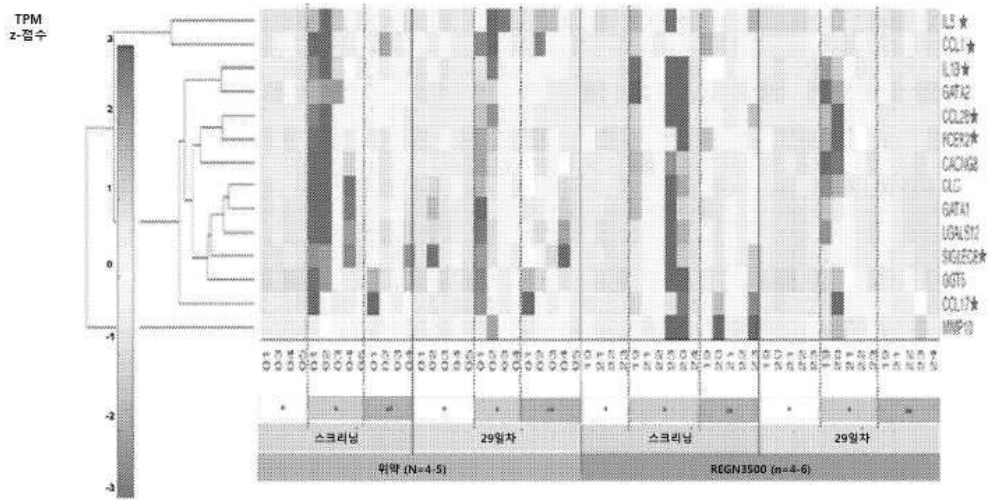
객담의 알레르겐 시험감염 분자 표지

스크리닝시 시험감염에 의해 유도된 상위 유전자는 제2형 염증에 대해 풍부함



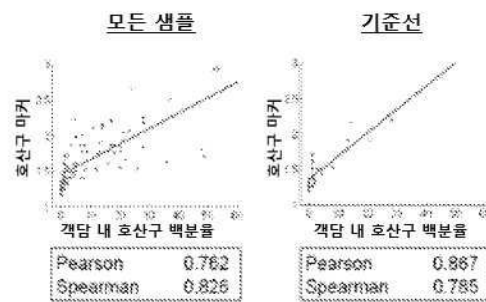
도면9

항-IL33은 제2형 염증성 사이토카인 및 케모카인을 억제하였음
(IL-5, IL-13, TARC 및 예오타신-3 포함)

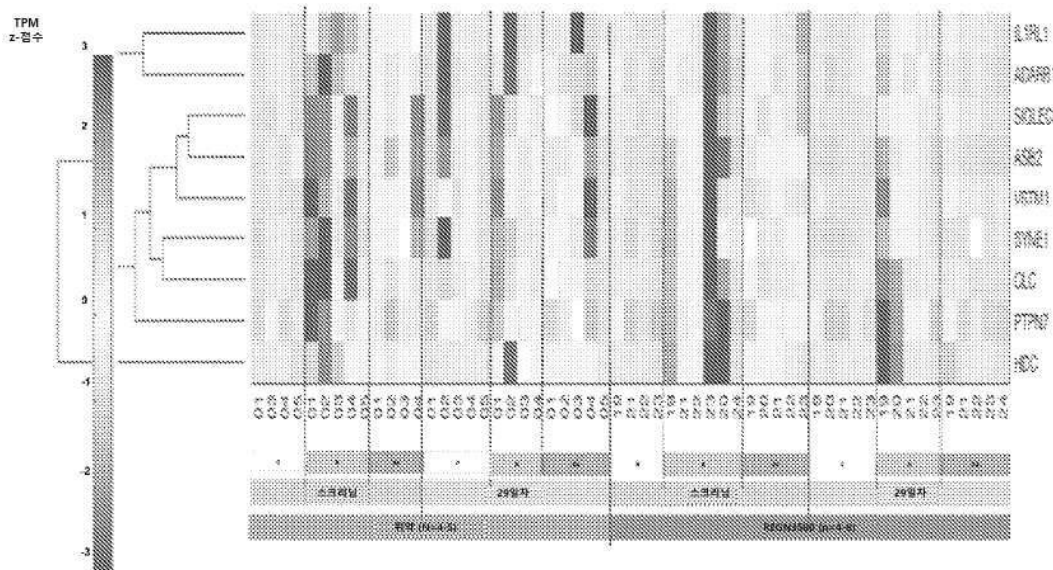


도면10

유전자 기호	유전자 명칭
ADARB1	아데노신 데아미나제, RNA-특이적, B1
ASB2	안키린 반복 및 SOCS 박스-함유 2
CLC	Charcot-Leyden 결정 단백질
GLD5	글리옥살라제 도메인 함유 5
HDC	히스티딘 데카복실라제
IL1RL1	인터류킨 1 수용체-유사 1
PTRN7	단백질 티로신 포스파타제, 비수용체 유형 7
SIGLEC8	시알산 결합 Ig-유사 렉틴 8
SYNE1	스펙트린 반복 함유, 핵막 1
VSTM1	V-set 및 막관통 도메인 함유 1

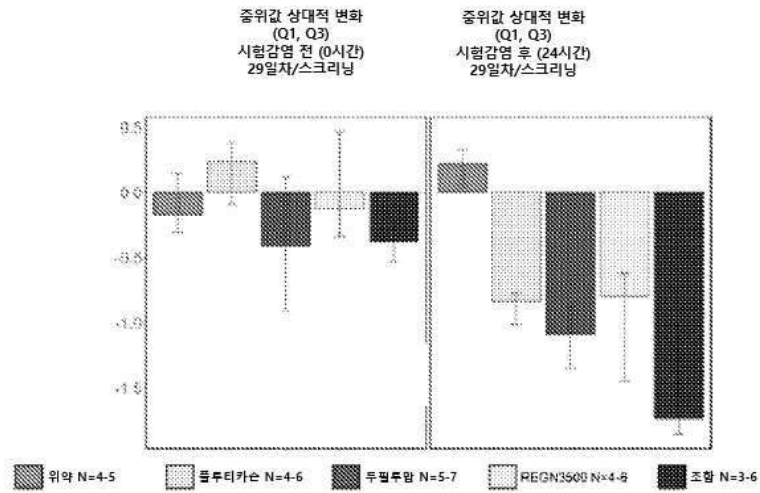


도면11



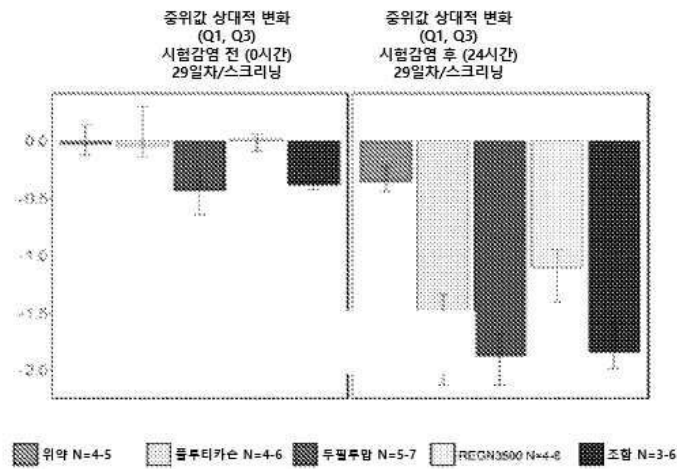
도면14

치료군에 걸친 호산구 유전자 표지 점수



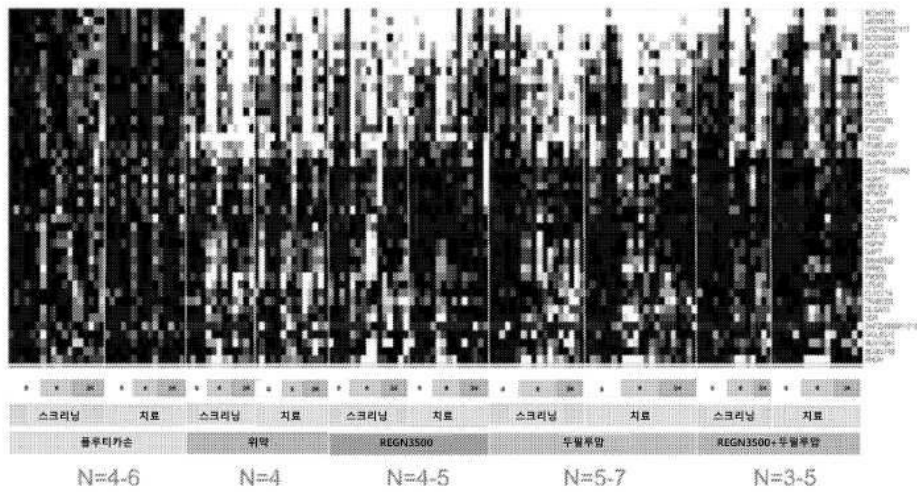
도면15

치료군에 걸친 제2형 표지 점수



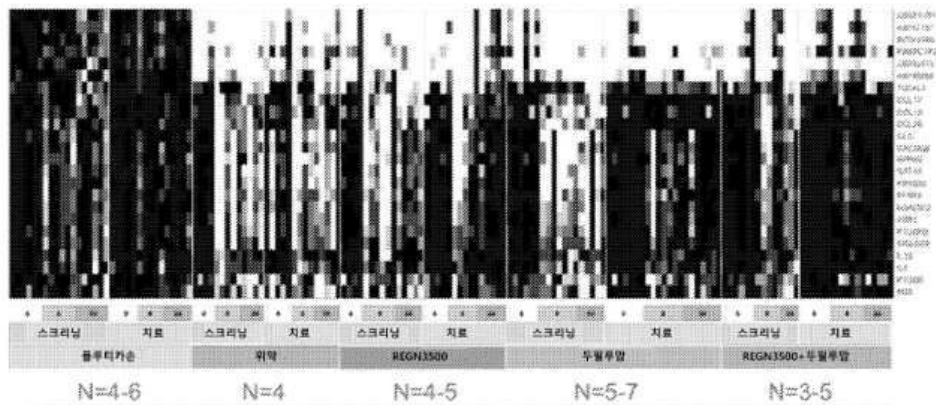
도면16

8시간 및/또는 24시간째 항-IL33 단독요법에 의해서만 영향을 받은 유전자 (43개 유전자)



도면17

24시간째 알레르겐 시험감염에 의해 유도되고($FC \geq 2$, FDR 또는 $p(\text{adj}) \leq 0.05$)
REGN3500에 의해 억제된($FC \geq 2$, 및 $p \leq 0.05$) 상위 유전자



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI

<120> METHODS FOR TREATING OR PREVENTING ALLERGIC ASTHMA BY

ADMINISTERING AN IL-33 ANTAGONIST AND/OR AN IL-4R ANTAGONIST

<130> 712480: SA9-284PC

<140> PCT/US2020/066559

<141> 2020-12-22

<150> 62/964,970

<151> 2020-01-23

<150> 62/952,996

<151> 2019-12-23

<160> 30

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1

agggtgcagct ggtggagtct gggggaaact tggacagcc tgggggtcc cttagactct	60
cctgtacagc ctctggattc accttagca gatctgcat gaactgggtc cgccgggtc	120
caggaaggg gctggagtgg gtctcaggaa ttagtgtag tgggtgtcga acatactacg	180
cagactccgt gaaggccgg ttcaccatct ccagagaca ttccaagaat acgtatatc	240
tgcaaatgaa cagcctgagc gccgaggaca cgccgcata ttactgtgcg aaagattcgt	300
atactaccag ttgttacgga ggtatggacg tctggggcca cgggaccacg gtcaccgtct	360
cctca	365

<210> 2

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 2

Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Asn	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
1				5				10						15	
Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala
				20				25						30	

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

Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3

ggattcacct ttagcagatc tgcc

24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Ser Ala

1 5

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5

attagtggta gtggtggtcg aaca 24

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 6

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr

1 5

<210> 7

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 7

gcgaaagatt cgtatactac cagttggtac ggaggtatgg acgtc 45

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 8

Ala Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 9

<211> 323

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 9

acatccagat gacccagtct ccatcttccg tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca 60
tcacttgctg ggcgagtcag ggtattttca gctggttagc ctggtatcag cagaaaccag 120
gaaaagcccc taagctcctg atctatgctg ctccagttt acaaagtggg gtcccatcaa 180
gattcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc ctgcagcctg 240
aggattttgc aatttactat tgtcaacagg ctaacagtgt cccgatcacc ttcggccaag 300

ggacacgact ggagattaaa cga 323

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 10

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Phe Ser Trp Leu

20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Val Pro Ile Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 11

cagggtattt tcagctgg

18

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400>

12

Gln Gly Ile Phe Ser Trp

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 13
gctgcttcc 9
<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 14
Ala Ala Ser
1
<210> 15
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 15
caacaggcta acagtgtccc gatcacc 27
<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 16
Gln Gln Ala Asn Ser Val Pro Ile Thr
1 5
<210> 17
<211> 1349

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 17

```
agggtgcagct ggtaggtctt gggggaaact tggaaacagcc tgggggggtcc cttagactct      60
cctgtacagc ctctggattc accttttagca gatctgccat gaactgggtc cgccgggctc      120
cagggaaggg gctggagtgg gtctcaggaa ttagtggttag tgggtggtcga acatactacg      180
cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttccaagaat acgtatatc      240
tgcaaatgaa cagcctgagc gccgaggaca cgccgcata ttactgtgcg aaagattcgt      300
```

```
atactaccag ttgttacgga ggtatggacg tctggggcca cgggaccacg gtcaccgtct      360
cctcagctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc aggagcacct      420
ccgagagcac agccgcctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg      480
tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggtc gtcctacagt      540
cctcaggact ctactcctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcacga      600
agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg      660
agtccaaata tgggtcccca tgcccaccct gccagcacc tgagttcctg gggggaccat      720
```

```
cagtcttctt gttccccca aaaccaagg acactctcat gatctcccg acccctgagg      780
tcacgtgcgt ggtaggtggc gtgagccagg aagacccga ggtccagttc aactggtacg      840
tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgag ggaggagcag ttcaacagca      900
cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaac ggcaaggagt      960
acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc atctccaaag      1020
ccaaagggca gcccagagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggagatga      1080
ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaagctt ctacccagc gacatcgccg      1140
```

```
tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccagcct cccgtgctgg      1200
actccagcg ctcttcttct ctctacagca ggctcaccgt ggacaagagc aggtggcagg      1260
aggggaatgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacacaga      1320
agtcctctc cctgtctctg ggtaaatga      1349
```

<210> 18

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 18

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Leu Glu Gln Pro Gly Gly Ser

1 5 10 15
Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Ser Ala

 20 25 30
Met Asn Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

 35 40 45
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

 50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys Ala

 85 90 95
Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly

 100 105 110
His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

 115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

 130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

 165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

 180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 19
 <211> 644

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 19

acatccagat gaccagctct ccattcttcg tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca	60
tcacttgctg ggcgagtcag ggtattttca gctggtttagc ctggtatcag cagaaaccag	120
gaaaagcccc taagctcctg atctatgctg cttccagttt acaaagtggg gtcccatcaa	180
gattcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc ctgcagcctg	240
aggattttgc aatttactat tgtcaacagg ctaacagtgt cccgatcacc ttcggccaag	300
ggacacgact ggagattaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccgcat	360

ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc	420
ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg	480
agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc	540
tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc	600
tgagctgcgc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag	644

<210> 20

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 20

Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp
1				5					10					15	
Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Phe	Ser	Trp	Leu
				20					25					30	
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
				35					40					45	
Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Val Pro Ile Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 21
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 21
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5
 <210> 22

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 22
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5

<210> 23
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 23
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15

<210> 24
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 24
 Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 25
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 25

Leu Gly Ser

1

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 26

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 27

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 27

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> 28

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 28

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> 29

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 29

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 Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser

130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys

195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Gly

450

<210> 30

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 30

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

	180		185		190	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys
	195		200			205
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn
	210		215			