(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0089491
(43) 공개일자 2025년06월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 11/06 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7009896
(22) 출원일자(국제) 2023년08월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월26일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/073355
(87) 국제공개번호 WO 2024/042212
국제공개일자 2024년02월29일
(30) 우선권주장
22192306.3 2022년08월26일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
메디뮨 리미티드
영국 씨비2 0에이에이 케임브리지 케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비뉴 1
(72) 발명자
사딕, 무함마드 와카스
스웨덴 쇠데르텔리에 에스이-151 85 아스트라제네카 에이비
로사노, 에울랄리아 히메네스
스페인 28033 마드리드 파르케 노르테 에디피시오 알라모 씨/세르라노 갈바체 아스트라제네카 파르마세우티카 스페인 에스.아.
(74) 대리인
장덕순, 류현경

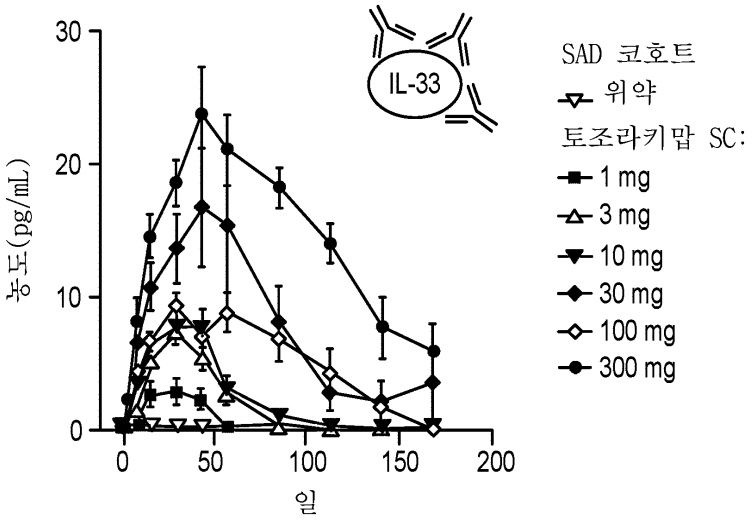
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **항-인터류킨-33 항체를 이용한 천식의 치료**

(57) 요 약

본 개시내용은 특히 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체를 명시된 투약 레지먼으로 투여함으로써 천식을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체에서 천식을 치료하는 방법으로서, 매 2 주(Q2W), 매 4 주(Q4W), 또는 매 8 주(Q8W)의 간격으로 약 300 내지 약 600 mg의 용량으로 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-IL-33 항체는,

a. 서열 번호 1에 기술된 바와 같은 서열을 갖는 VHCDR1, 서열 번호 2의 서열을 갖는 VHCDR2, 서열 번호 3의 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

b. 서열 번호 5의 서열을 갖는 VLCDR1, 서열 번호 6의 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열 번호 7의 서열을 갖는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 2

대상체에서 천식을 치료하는 방법으로서, 폐 또는 상피 표면액(ELF: epithelial lining fluid)에서 IL-33의 80% 이상의 억제를 달성하기 위해 효과적인 용량으로 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-IL-33 항체는,

a. 서열 번호 1에 기술된 바와 같은 서열을 갖는 VHCDR1, 서열 번호 2의 서열을 갖는 VHCDR2, 서열 번호 3의 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

b. 서열 번호 5의 서열을 갖는 VLCDR1, 서열 번호 6의 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열 번호 7의 서열을 갖는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 용량은 폐에서 IL-33의 약 90% 이상, 임의로 95% 이상의 억제를 달성하기 위해 효과적인, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 용량은 매 2 주(Q2W), 매 4 주(Q4W), 또는 매 8 주(Q8W)의 간격으로 약 300 내지 약 600 mg인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 약 300 mg Q8W인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 약 300 mg Q4W인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 약 600 mg Q4W인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 약 300 mg Q2W인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 천식은 중증 천식인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 천식은 중등도 천식인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 천식은 중등도-내지-중증 천식인, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 중등도-내지-중증 천식은 치료 표준 상에서 조절되지 않는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 치료 표준은 천식 조절제 약물, 예컨대, 250 ug 초과의 플루티카손 건조 분말 또는 등가물의 총 일일 용량으로 정의되는, 중간-내지-고용량 흡입 코르티코스테로이드(ICS), 장기-작용 무스카린 길항제(LAMA), 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA), 테오필린, 또는 경구 코르티코스테로이드인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 성인인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 아동 또는 청소년인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 기준선으로부터 제16주까지 기관지 확장제-전 FEV_1의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 기준선으로부터 제16주까지 ACQ-6 점수의 감소를 유발하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 기준선으로부터 제16주까지 ACQ-6 점수의 감소는 0.5 이상인, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 환자는 제16주에 ACQ-6 잘 조절된 상태를 달성하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 기준선으로부터 제16주까지 SGRQ 점수의 감소를 유발하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 기준선으로부터 제16주까지 SGRQ 점수의 감소는 4점 이상인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 기준선으로부터 제16주까지 호기 호흡 중 FENO의 농도의 감소를 유발하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 투약 기간 중에 약 10 내지 35 μg/ml의 $C_{max.ss}$를 달성하기 위해 효과적인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 단클론 항체, 재조합 항체, 항원-결합 항체 단편, 단일 사슬 항체, 단량체성 항체, 다이아바디, 트라이아바디, 테트라바디, Fab 단편, lgG1 항체, lgG2 항체, lgG3 항체, 및 lgG4 항체로부터 선택되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 IgG1인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 인간 항체인, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 서열 번호 4에 기술된 서열과 95%, 90%, 또는 85% 이상 동일한 VH 도메인 및 서열 번호 8에 기술된 서열과 95%, 90%, 또는 85% 이상 동일한 VL 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체는 서열 번호 4에 기술된 바와 같은 VH 도메인 서열 및 서열 번호 8에 기술된 바와 같은 VL 도메인 서열을 포함하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체는 서열 번호 9에 기술된 바와 같은 경쇄 서열 및 서열 번호 10에 기술된 바와 같은 중쇄 서열을 포함하는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 변이체는 인간에서 토조라키맙과 동일한 약동학(pK) 특징을 갖는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체는 토조라키맙인, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 피하 투여인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 12 주 이상의 기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 24 주 이상의 기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 52 주 이상의 기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 특성화된 천식을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 특성화된 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 특성화된 천식을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약물의 제조에서의, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 특성화된 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 8월 26일자로 출원된 유럽 특허 출원 제22192306.3호의 이익을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **전자적으로 제출된 서열 목록의 참조**

[0004] 본 출원은 2023년 8월 17일에 생성되고 크기가 13,496 바이트인 명칭이 "IL33-400-WO-PCT Sequence Listing"인 텍스트 파일로서 컴퓨터 판독가능 형태(CRF: Computer Readable Form)로 본 출원과 함께 제출된 서열 목록을 참고로 포함한다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본 개시내용은 특히 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체를 투여함으로써 천식을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 천식은 기관지 과민성 및 가역적 기류 제한을 특징으로 하는 기도의 만성 염증성 질환이다. 천식에 대한 국제 치료 지침은 제1 라인 요법으로서 ICS를 권장한다(GINA 2020). 중간 용량 ICS 단일요법 상의 증상이 있는 개인의 경우, LABA를 사용한 단계-상승 요법이 권장되는 다음 치료 옵션이며, 그 후에 류코트리엔 수용체 길항제, 테오필린, 및 경구 코르티코스테로이드를 포함하는 다른 조절제 요법이 이어진다. IgE 또는 Th2 사이토카인 및 이들 각각의 수용체와 같은 특이적 분자 표적을 억제하는 '생물학적 제제'(예를 들어, 오말리주맙 및 벤랄리주맙)는 중증의 조절되지 않는 천식이 있는 사람들을 위해 유보되어 있다. 추가로, 현재 승인된 모든 천식 조절제 요법은 질환의 자연 경과에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않았다(즉, 중등도-중증 천식이 있는 대부분의 사람들은 평생 요법을 필요로 함). 증상을 더 잘 조절할 뿐만 아니라 질환 변형으로 이어지는 천식 요법에 대한 명확한 충족되지 않은 필요성이 있다.

[0008] 다수의 연구들이 천식에서 IL-33에 대한 주요 역할을 나타냈다. IL-33 및 ST2/IL1RL1을 인코딩하는 유전자는 몇몇 전 게놈 연관 연구(genome wide association study)에서 인간 천식에 대한 주요 감수성 유전자좌로 확인되었으며(문헌[Bonnelykke et al 2014]; 문헌[Gudbjartsson et al 2009]; 문헌[Hirota et al 2011]; 문헌[Moffat et al 2010]; 문헌[Shrine et al 2019]; 문헌[Torgerson et al 2011]; 문헌[Wan et al 2012]) 다양한 민족군에 걸쳐 천식과 연관된 것으로 재현가능하게 밝혀진 몇 안 되는 유전자에 속하였다. 또한, 혈액 호산구 카운트를 감소시키고 천식으로부터 보호하는 희귀한 IL-33 기능 상실 돌연변이가 최근에 기재되었다(문헌[Smith et al 2017]). 호산구 카운트에 대해 보정한 후에, 보호 효과는 더 약했지만 유지되었으며, 이는 IL-33이 혈액 호산구 카운트를 조절함으로써 부분적으로, 그리고 또한 추가의 생물학적 경로를 통해, 천식 위험에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다(문헌[Mousa et al 2017]). 2개의 II상 연구는 천식 치료에서 항-IL-33 요법에 대한 역할을 지지한다. 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 환자를 포함하는 개념 증명 연구에서 REGN3500 단일요법(ICS 및 LABA 유지 요법은 시험 중에 철회됨)은 천식 조절의 손실의 1차 종점 개선을 충족시켰고 위약에 비교하여 폐 기능을 유의하게 개선하여 주요 2차 종점을 충족시켰다(NCT03387852). 별도의 II상 임상 연구에서, 고용량 조합 ICS + LABA 요법으로 치료하고 있음에도 불구하고 조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 환자에게 에토키맙의 단일 IV 용량을 투여하였다. 위약군과 비교하여 에토키맙으로 치료된 천식은 폐 기능(FEV1)의 유의한 개선 및 혈액 호산구의 감소를 가졌다(NCT03469934).

[0009] 토조라키맙은 인간 IL-33에 결합하는 인간 IgG1 mAb이다. 토조라키맙은 특별히 높은 친화도로 인간 IL-33의 전장 및 성숙 형태에 결합하고, 가용성(sST2) 및 막-결합 형태의 ST2(IL-1RL1로도 알려져 있음) 수용체에 대한 IL-33의 결합을 방지한다. 몇몇 임상 및 비-임상 연구는 천식의 병리 발생에서 중요한 역할을 하는 IL-33/ST2 신호전달 축을 시사한다.

[0010] 본 개시내용은 조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서 토조라키맙의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중-맹검, 위약-대조 연구를 기재한다.

[0011] **발명의 요약**

[0012] 본 개시내용은 천식을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 명세서에 개시된 방법은 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 투여를 포함한다.

[0013] 예는 항-IL33 항체 토조라키맙(MEDI3506 및 33-670087_7B로도 알려져 있음)이 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)의 치료에 효과적일 수 있음을 나타내며, 이는 IL-33 활성을 억제하는 것에 대한 토조라키맙의 약리학적 활성을 검증한다. 배경 기술에 개관된 바와 같이, IL-33 억제가 천식에 대한 효과적인 치료일 수 있음을 2개 이상의 임상 연구가 검증했다. 따라서, 폐에서 효과적인 표적 억제로 이어지는 본 명세서에 개시된 토조라키맙 투약 레지먼이 COPD 및 천식의 치료 둘 모두에 대해 잘 작용할 것이라는 것을 신뢰할 수 있다.

[0014] 일 태양에서 본 개시내용은, 대상체에서 천식을 치료하는 방법으로서, 매 4 주(Q4W) 또는 매 8 주(Q8W)의 간격으로 약 300 내지 약 600 mg의 용량으로 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-IL-33 항체는 서열 번호 1에 기술된 바와 같은 서열을 갖는 VHCDR1, 서열 번호 2의 서열을 갖는 VHCDR2, 서열 번호 3의 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 5의 서열을 갖는 VLCDR1, 서열 번호 6의 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열 번호 7의 서열을 갖는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법을 제공한다.

[0015] 다른 태양에서 본 개시내용은, 대상체에서 천식을 치료하는 방법으로서, 매 4 주(Q4W)의 간격으로 약 150 mg의 용량으로 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-IL-33 항체는 서열 번호 1에 기술된 바와 같은 서열을 갖는 VHCDR1, 서열 번호 2의 서열을 갖는 VHCDR2, 서열 번호 3의 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 5의 서열을 갖는 VLCDR1, 서열 번호 6의 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열 번호 7의 서열을 갖는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법을 제공한다.

[0016] 다른 태양에서 본 개시내용은, 대상체에서 천식을 치료하는 방법으로서, 폐 또는 상피 표면액(ELF: epithelial lining fluid)에서 IL-33의 80% 이상의 억제를 달성하기 위해 효과적인 용량으로 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-IL-33 항체는 서열 번호 1에 기술된 바와 같은 서열을 갖는 VHCDR1, 서열 번호 2의 서열을 갖는 VHCDR2, 서열 번호 3의 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 5의 서열을 갖는 VLCDR1, 서열 번호 6의 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열 번호 7의 서열을 갖는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법을 제공한다.

[0017] 일부 경우에, 용량은 폐에서 IL-33의 약 90% 이상, 임의로 95% 이상의 억제를 달성하기 위해 효과적이다.

[0018] 일부 경우에, 용량은 매 2 주(Q2W), 매 4 주(Q4W), 또는 매 8 주(Q8W)의 간격으로 약 300 내지 약 600 mg이다. 일부 경우에, 용량은 약 300 mg Q8W이다. 일부 경우에, 용량은 약 300 mg Q4W이다. 일부 경우에, 용량은 약 150 mg Q4W이다. 일부 경우에, 용량은 약 300 mg Q2W이다.

[0019] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 단클론 항체, 재조합 항체, 항원-결합 항체 단편, 단일 사슬 항체, 단량체성 항체, 다이아바디, 트라이아바디, 테트라바디, Fab 단편, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, 및 IgG4 항체로부터 선택된다.

[0020] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 IgG1이다.

[0021] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 인간 항체이다.

[0022] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 서열 번호 4에 기술된 서열과 95%, 90%, 또는 85% 이상 동일한 VH 도메인 및 서열 번호 8에 기술된 서열과 95%, 90%, 또는 85% 이상 동일한 VL 도메인을 포함한다.

[0023] 일부 경우에, 항-IL-33 항체는 서열 번호 4에 기술된 바와 같은 VH 도메인 서열 및 서열 번호 8에 기술된 바와 같은 VL 도메인 서열을 포함한다.

[0024] 일부 경우에, 항-IL-33 항체는 서열 번호 9에 기술된 바와 같은 경쇄 서열 및 서열 번호 10에 기술된 바와 같은 중쇄 서열을 포함한다.

[0025] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 변이체는 인간에서 토조라키맙과 동일한 약동학(pK) 특징을 갖는다.

[0026] 일부 경우에, 항-IL-33 항체는 토조라키맙이다.

[0027] 일부 경우에, 투여는 피하 투여이다.

[0028] 일부 경우에, 이전의 태양 중 임의의 것에 대해, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 12 주 이상의 기간 동안 투여된다. 일부 경우에, 이전의 태양 중 임의의 것에 대해, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 24 주 이상의 기간 동안 투여된다. 일부 경우에, 이전의 태양 중 임의의 것에 대해, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 52 주 이상의 기간 동안 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0029] **도 1a**는 NCT03096795의 파트 I로부터 건강한 참가자의 혈청에서 측정된 IL-33/토조라키맙 복합체의 양을 나타낸다.

도 1b는 NCT03096795의 파트 I로부터 건강한 참가자의 혈청에서 측정된 IL-33/sST2 복합체의 양을 나타낸다.

도 1c는 NCT03096795의 파트 II로부터 COPD가 있는 참가자의 혈청에서 측정된 IL-33/토조라키맙 복합체의 양을 나타낸다.

도 1d는 NCT03096795의 파트 II로부터 COPD가 있는 참가자의 혈청에서 측정된 IL-33/sST2 복합체의 양을 나타낸다.

도 2a는 300 mg MAD 코호트에서 제29일에 측정된 유리 $IL\text{-}33^{red}$ + $IL\text{-}33^{red}$/토조라키맙의 비 점막 표면액 수준을 나타낸다.

도 2b는 300 mg MAD 코호트에서 제29일에 측정된 유리 $IL\text{-}33^{red}$의 비 점막 표면액 수준을 나타낸다.

도 2c는 300 mg MAD 코호트에서 제29일에 측정된 유리 $IL\text{-}33^{ox}$의 비 점막 표면액 수준을 나타낸다.

도 3은 토조라키맙이 건강한 참가자의 전혈에서 생체외 IL-33 챌린지를 억제한다는 것을 나타낸다.

도 4a는 300 mg MAD 코호트(위약, n=6; 토조라키맙, n=6)의 참가자에서 제1일, 제14일, 및 제28일에서의 IL-5의 혈청 수준을 나타낸다. 플롯은 평균 ± SEM을 나타낸다. 토조라키맙과 위약 사이의 바이오마커의 궤적을 비교하는 p 값을 생성하기 위해 혼합-효과 종방향 모델을 사용하였다. (p = 0.0037)

도 4b는 300 mg MAD 코호트(위약, n=6; 토조라키맙, n=6)의 참가자에서 제1일, 제14일, 및 제28일에서의 IL-13의 혈청 수준을 나타낸다. 플롯은 평균 ± SEM을 나타낸다. 토조라키맙과 위약 사이의 바이오마커의 궤적을 비교하는 p 값을 생성하기 위해 혼합-효과 종방향 모델을 사용하였다. (p = 0.034)

도 4c는 300 mg MAD 코호트(위약, n=6; 토조라키맙, n=6)의 참가자에서 제1일, 제14일, 및 제28일에서의 호산구의 혈청 수준을 나타낸다. 플롯은 평균 ± SEM을 나타낸다. 토조라키맙과 위약 사이의 바이오마커의 궤적을 비교하는 p 값을 생성하기 위해 혼합-효과 종방향 모델을 사용하였다. (p = 0.0023)

도 5는 알테르나리아 알테르나타(*Alternaria alternata*)가 인간화 IL-33 마우스의 기관지 폐포 세척액(BALF)에서 신속한 IL-33 방출을 유도함을 나타낸다.

도 6은 토조라키맙이 인간화 IL-33 마우스에서 ALT-유도 BALF IL-5를 억제함을 나타낸다. ALT로 챌린지하기 전 -24 시간에 시험 물질을 비강내 투여하였다. ALT 챌린지 후 24 시간에 BALF를 수확하고 IL-5의 존재에 대해 분석하였다. 시험 물질의 유의한 효과는 본페로니 다중 비교 검정(Bonferroni's multiple comparisons test)을 이용한 일원 배치 ANOVA를 사용하여 결정하였다. ***p<0.001, **p< 0.01 (n=4)

도 7a는 야생형 IL-33(IL-33), oxIL-33, 및 oxIL-33 + 항-ST2 항체로 처리 시에 정상 인간 기관지 상피 세포에서의 스크래치 상처 복구를 나타낸다.

도 7b는 도 3a에 기재된 스크래치 상처 검정으로부터의 % 상처 폐쇄의 정량화를 나타낸다.

도 8은 COPD 대상체로부터 얻어진 기관지 상피 세포에서도 스크래치 상처 손상이 관찰되었음을 나타낸다.

도 9는 토조라키맙 및 항-TSLP 항체의 농도가 증가함에 따른 A549 세포에서의 % 스크래치 폐쇄를 나타낸다.

도 10은 PK/PD 표적 결합 모델 설명이다.

도 11은 Ph1 용량 코호트로부터 관찰된 토조라키맙 전신 농도에 대비하여 토조라키맙 전신 농도의 예측을 나타낸다.

도 12는 Ph1 용량 코호트로부터 관찰된 토조라키맙:IL-33 복합체 형성에 대비하여 토조라키맙:IL-33 복합체 형성의 예측을 나타낸다.

도 13은 Ph1 용량 코호트로부터 관찰된 IL-33:sST2 복합체 감소에 대비하여 IL-33:sST2 복합체 감소의 예측을 나타낸다.

도 14는 혈액에서의 IL33/sST2 복합체 억제에 대한 용량 반응으로부터 예측된 IL-33 억제를 나타낸다(Q2W - 상단 라인; Q4W - 중간 라인; Q6W - 하단 라인).

도 15는 토조라키맙을 이용한 트로프에서 폐에서의 IL-33의 예측된 억제를 나타낸다(Q4W - 상단 라인; Q8W - 하단 라인).

도 16은 300 mg Q4W(상위 라인) 및 300 mg Q8W(하위 라인) 후에 예측된 토조라키맙 혈청 농도를 나타낸다. 알테르나리아 마우스 모델에 의해 확인된 60%, 80%, 및 90%에 필요한 혈청 농도는 파선으로 표시하였다.

도 17은 300 mg Q4W(상위 라인) 및 150 mg Q4W(하위 라인) 후에 예측된 토조라키맙 혈청 농도를 나타낸다. 스크래치 상처 폐쇄 검정에서의 반응에 대한 혈청 농도 임계치는 파선으로 나타낸다.

도 18은 또한 Ph1 용량 코호트로부터 관찰된 토조라키맙 전신 농도에 대비하여 토조라키맙 전신 농도의 예측을 나타낸다.

도 19는 또한 Ph1 용량 코호트로부터 관찰된 IL-33:sST2 복합체 감소에 대비하여 IL-33:sST2 복합체 감소의 예측을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 용어 "약" 또는 "대략"은, 값이 측정되거나 결정되는 방법에 부분적으로 의존하는, 당업자에 의해 결정되는 바와 같은 특정 값에 대한 허용가능한 오차를 의미한다. 소정의 실시 형태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3, 또는 4 표준 편차 이내를 의미한다. 소정의 실시 형태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.05% 이내를 의미한다. 2개 이상의 수치 값의 시리즈 중의 제1 수치 값 앞에 용어 "약" 또는 "대략"이 있을 때는 언제나, 용어 "약" 또는 "대략"이 그 시리즈의 수치 값 중 각각의 수치 값에 적용됨이 이해된다.

[0031] ***천식***

[0032] 천식은 상이한 국가에서 인구의 1 내지 18%에 영향을 미치며 기관지 과민성 및 가역적 기류 제한을 특징으로 하는 기도의 만성 염증성 질환이다. 그것은 천명(wheeze), 숨가쁨, 가슴 답답함, 및 기침과 같은 호흡기 증상의 이력에 의해 정의된다. 천식의 병인은 다중-인자로 생각되며, 인구통계학적, 임상적, 및/또는 병리생리학적 표현형의 인식가능한 클러스터가 있다. 더 중증의 표현형을 가진 환자에서는, 일부 표현형-유도 치료가 이용가능하다. 그러나 병리학적 증상 및 임상적 표현과 요법에 대한 반응 사이에 강력한 관계가 확립되지 않았다.

[0033] 알레르기성 천식, 비-알레르기성 천식, 후발성 천식(이는 전형적으로 비-알레르기성인 경향이 있음), 지속적인 기류 제한이 있는 천식(이는 기도 벽 리모델링과 연결되어 장기간 지속적이고 비가역적인 기류 제한으로 이어짐), 및 비만이 있는 천식(이는 전형적으로 비/저 호산구성 작용 메커니즘과 연결됨)을 포함하는 상이한 천식 아형이 확인되었다.

[0034] 상이한 수준의 천식 중증도가 있으며, 이는 현재 증상 및 악화를 조절하기 위해 필요한 치료 수준으로부터 소급하여 평가된다. 중증도 지수는 경도 천식, 중등도 천식, 및 중증 천식의 3개의 주요 군을 포함한다. 천식의 중증도는 증상의 적절한 조절을 얻기 위해 필요한 치료 수준에 의해 GINA 척도 상에서 정의된다. GINA 척도는 문헌[“Pocket Guide for Asthma Management and Prevention,” Global Initiative for Asthma; 2019]에 정의되어 있다.

[0035] 소정의 경우에, 본 명세서에 개시된 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 중등도 천식, 중증 천식, 또는 중등도-내지-중증 천식을 앓고 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 개시된 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 GINA 척도의 단계 1 및 2에 정의된 조절제 또는 완화제 치료 표준 요법 상에서 잘 조절되지 않는다.

[0036] 소정의 경우에, 본 명세서에 개시된 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 치료 표준 요법 상에서 조절되지 않는

중등도 천식, 치료 표준 요법 상에서 조절되지 않는 중증 천식, 및 치료 표준 요법 상에서 조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식을 앓고 있다. 치료 표준(SOC) 요법은 GINA 척도에 정의된 바와 같다.

[0037] 천식은

[0038] 표준화된 단호흡 호기 산화 질소의 분획(FeNO)을 사용하여 평가되는 기도 염증(문헌[ATS, Am J Repir Crit Care Med. 171(8):912-30, 2005])을 포함하는 다수의 상이한 측정에 의해 진단되거나 평가될 수 있다. FeNO는 천식 진단을 확인하기 위해 확립되지 않았지만 상승된 FeNO는 유형 2 기도 염증을 특징으로 하는 천식과 연관되었다.

[0039] 아토피 상태의 결정. 이는 통상적인 환경 주장(environmental allege)이 있는 피부 단자 검사 또는 혈청 중의 특이적 IgE 수준의 측정에 의해 확인할 수 있다. FeNO에서와 같이, 알레르기 검사는 천식의 진단을 배제하거나 배제하지 않지만 아토피의 존재는 호흡기 증상이 있는 환자가 알레르기성 천식을 가질 확률을 증가시킨다.

[0040] 기관지 유발 검사. 이러한 검사는 기도 과반응성(AHR)을 평가하기 위해 가변 기류 제한을 모니터링한다. 메타콜린과 같은 화학 제제로 대상체를 챌린지할 수 있다. 그러한 검사는 천식의 진단에 중간 정도로 민감하다.

[0041] 천식 조절 설문지(ACQ) 6은 천식 증상(즉, 야간 각성, 각성 중의 증상, 활동 제한, 숨가쁨, 천명) 및 일일 구조 기관지 확장제 사용 및 FEV1을 평가하는 환자-보고 설문지이다(문헌[Juniper et al, Oct 1999]). ACQ-6은 원래의 ACQ 점수로부터 FEV1 측정을 생략하는 ACQ의 단축 버전이다. 질문은 동일하게 가중치를 두고 0(완전 조절) 내지 6(중증으로 조절 불가)으로 채점된다. 평균 ACQ 점수는 반응의 평균이다. 0.75의 평균 점수는 잘 조절되는 천식을 나타내고, 0.75 내지 1.5의 점수는 부분적으로 조절되는 천식을 나타내며, 1.5 초과의 점수는 조절되지 않는 천식을 나타낸다(문헌[Juniper et al, Respir Med. 1 00(4):616-21, 2006]). 0.5 이상의 개별 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다(문헌[Juniper et al, Respir Med. 99(5):553-8, 2005]). 소정의 경우에, 본 명세서에 고찰된 방법을 이용한 치료에 적합한 환자는, 본 명세서에 고찰된 요법을 이용한 제1 용량 전에, 1.5 이상의 ACQ-6 점수를 갖는다.

[0042] 폐활량 측정은 ATS/유럽 호흡기 학회(ERS: European Respiratory Society) 지침에 따라 수행된다(문헌[Miller et al, Eur Respir J. 26(1):153-61, 2005]). 예를 들어, 각각의 폐활량 측정 세션에서 다수의 강제 호기 노력(3회 이상, 그러나 8회 이하)을 수행하고, ATS/ERS 허용가능성 및 재현가능성 기준을 충족하는 2개의 최상의 노력을 기록한다. 최상의 노력은 최고 FEV1에 기초할 것이다. 2개의 최상의 노력 중 최대 강제 호기 부피(FEV1)를 분석에 사용할 것이다. 절대 측정(FEV1 및 강제 활력 용량(FVC)에 대한) 및 예측된 정상값의 백분율 둘 모두는 적절한 참조값을 사용하여 기록될 것이다. 최고 FVC는 그것이 발생한 노력에 무관하게 보고될 것이다(노력이 최고 FEV_1을 유발하지 않은 경우에도). 소정의 경우에, 본 명세서에 고찰된 방법을 이용한 치료에 적합한 환자는 예측된 정상의 40% 이상이고 1 L 이상인 아침 BD-전 FEV_1을 갖지만, 예측된 정상의 85% 미만인 BD-전 FEV_1을 갖는다.

[0043] 기관지 확장제-후(BD-후) 폐활량 측정 검사는 대상체가 BD-전 폐활량 측정을 수행한 후에 평가된다. 알부테롤(90 1-1 g 계량된 용량) 또는 살부타몰(1 00 1-1 g 계량된 용량)과 같은 단기-작용 베타 작용제(SABA) 또는 최대 총 8회 퍼프에 대해 스페이서 장치를 가진 등가물을 사용하여 최대 기관지 확장을 유도한다(문헌[Sorkness et al, J Appl Physiol. 1 04(2):394-403, 2008]). 가역성을 결정하고 분석하기 위해 4, 6, 또는 8회 퍼프 후에 얻어진 최고 BD-전 및 BD-후 FEV1을 사용한다. 가역성 알고리즘은 하기와 같다:

[0044] %가역성= (BD-후 FEV1 - BD-전 FEV1) x 1 00/BD-전 FEV1

[0045] 소정의 경우에, 본 명세서에 고찰된 방법을 이용한 치료에 적합한 환자는 12% 이상 및 200 ml 이상의 %가역성(예를 들어, 알부테롤/살부타몰의 4회 퍼프의 투여 후 15 내지 60 분)을 갖는다.

[0046] 일부 경우에, 본 명세서에 개시된 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 조발성 천식으로 진단된다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, "조발성" 천식은 25세 전, 바람직하게는 18세 전에 천식으로 진단된 대상체를 지칭한다. 예를 들어, 천식을 진단하기 위한 다수의 잘 알려진 방법 중 어느 하나를 사용하여 임상의에 의해 진단이 이루어질 수 있다. 조발성 천식 환자에서 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 방법은 25세(또는 심지어 18세) 미만의 대상체에 국한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, 본 방법은 성인(본 명세서에서 18세 초과인 사람으로 정의됨)이지만 25세 전부터 천식을 앓고 있는 사람들에게 사용될 수 있다.

[0047] ***투여 레지먼***

[0048] 본 개시내용은 천식의 치료에서 특정 유효성을 발견하는 항-IL-33 항체 또는 항체 변이체의 투여 레지먼에 관한

것이다. 투여 레지먼은 치료 윈도우 전체에 걸쳐 투여되는 조절된 크기의 하나 이상의 용량으로 구성된다. 1회 초과의 용량이 있는 경우, 용량은 투약 간격에 의해 분리된다. 항-IL-33 항체 또는 항체 변이체는 치료적 유효량으로 투여된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 제제, 예를 들어, IL-33 항체를 포함하는 약제학적 제형의 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 원하는 치료적 결과 또는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 용량 및 기간에서의 효과적인 양을 지칭한다.

[0049] 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 용량의 크기는 항-IL-33 항체 또는 항체 변이체의 중량의 관점에서 표현될 수 있다. 소정의 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 약 400 내지 약 800 mg, 약 450 내지 약 750 mg, 약 500 내지 약 700 mg, 약 510 내지 약 690 mg, 약 520 내지 약 680 mg, 약 530 내지 약 670 mg, 약 540 내지 약 660 mg, 약 550 내지 약 650 mg, 약 560 내지 약 640 mg, 약 570 내지 약 630 mg, 약 580 내지 약 620 mg, 약 590 내지 약 630 mg, 또는 약 600 mg의 용량으로 투여된다.

[0050] 일부 경우에, 용량은 600 mg이다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 150 mg/mL의 피하 주사를 위해 제형화되어, 600 mg 용량이 4 mL 치료로서 투여된다. 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 600 mg 용량은 2회의 동시 300 mg 투여량으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "동시" 용량은 동시에, 또는 이들을 분리하는 기간 없이, 또는 단지 최소의 기간(예를 들어, 1 시간 미만, 30 분 미만, 15 분 미만, 5 분 미만)으로 순차적으로 투여되는 용량을 지칭한다.

[0051] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 약 200 내지 약 400 mg, 약 250 내지 약 350 mg, 약 260 내지 약 340 mg, 약 270 내지 약 330 mg, 약 280 내지 약 320 mg, 약 290 내지 약 310 mg, 약 295 내지 약 305 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 투여된다.

[0052] 일부 경우에, 용량은 300 mg이다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 150 mg/mL의 피하 주사를 위해 제형화되어, 300 mg 용량이 2 mL 치료로서 투여된다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 300 mg 용량은 2회의 동시 150 mg 투여량으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "동시" 용량은 동시에, 또는 이들을 분리하는 기간 없이, 또는 단지 최소의 기간(예를 들어, 1 시간 미만, 30 분 미만, 15 분 미만, 5 분 미만)으로 순차적으로 투여되는 용량을 지칭한다.

[0053] 일부 경우에, 용량은 150 mg이다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 150 mg/mL의 피하 주사를 위해 제형화되어, 150 mg 용량이 1 mL 치료로서 투여된다.

[0054] 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 용량의 크기는 소정 수준의 혈장 약물 농도를 제공하도록 조작되는 활성 화합물의 양으로서 용량에 의해 제공되는 혈장 약물 농도의 관점에서 표현될 수 있다. 투여되는 항체 또는 변이체의 양, 생체이용률, 또는 타이밍/빈도를 변동시킴으로써, 당업자는 대상체에서의 혈장 농도를 조절할 수 있다. 혈장 농도가 약물 흡수 및 제거에 따라 시간에 걸쳐 변동되므로, 이들은 다양한 표준화된 방식으로 - 예를 들어, 최대, 최소(트로프)로서, 또는 시간에 따라 - 표현될 수 있다.

[0055] 일부 경우에, 용량은 약 20 내지 약 50 μg/mL, 약 25 내지 약 45 μg/mL, 약 30 내지 약 40 μg/mL, 약 35 내지 약 40 μg/mL, 또는 약 37 μg/mL의 Cmax,ss(정상 상태에서 관찰된 최대 농도)를 제공하도록 선택된다. 일부 경우에, $C_{maz.ss}$는 투약 기간 중에 관찰되는 것이다. 이러한 맥락에서, "투약 기간"은 2개의 연속적인 용량 사이의 시간을 지칭한다.

[0056] 예는 MEDI3506의 300 mg Q4W 또는 Q8W 투약 레지먼이 redIL-33:ST2 신호전달 축 및 oxIL-33:RAGE/EGFR 신호전달 축 둘 모두의 억제에 필요한 혈청 농도를 달성하여, 지속적인 이중 경로 억제를 달성할 것으로 예측됨을 나타낸다(도 16 및 도 17). 생물학적 시료(예를 들어, 혈액)로부터 MEDI3506을 캡처 및 검출하기 위한 적합한 검정 포맷으로 항-약물 항체 시약에 의해 MEDI3506 혈청 농도가 측정될 수 있다(그러므로 $C_{max.ss}$를 결정하기 위해 사용됨). 일부 경우에, 검정은 검출가능한 마커로 표지된 안정화된 MEDI3506 항원 및 항-IgG1 캡처 mAb를 사용할 수 있다. MEDI3506의 농도를 결정하기 위해 검출가능한 마커를 정량화할 수 있다. 일부 경우에, 예를 들어, 하나 이상의 시스테인 잔기를 세린으로 돌연변이화하여 다이설파이드 결합 형성을 통해 redIL-33이 산화된 형태(oxIL-33)로 전환되는 것을 방지함으로써, MEDI3506 항원(IL-33)은 환원된 형태로 안정화될 수 있다. 혈청 바이오마커의 검출에 적합한 검정 및 플랫폼은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0057] 일부 경우에, 용량은 약 10 내지 약 35 μg/mL, 약 15 내지 약 30 μg/mL, 약 15 내지 약 25 μg/mL, 약 15 내지 약 20 μg/mL, 또는 약 18.6 μg/mL의 Cmax,ss를 제공하도록 선택된다.

[0058] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 투약 기간 전반에 걸쳐 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AU

C)을 제공하도록 선택된 용량으로 투여된다.

[0059] 일부 경우에, 용량은 투약 기간에 걸쳐 약 400 내지 약 800 μg · 일/mL, 약 500 내지 약 750 μg · 일/mL, 약 600 내지 약 700 μg · 일/mL, 약 600 내지 약 650 μg · 일/mL, 약 600 내지 약 620 μg · 일/mL, 약 610 내지 약 620 μg · 일/mL, 또는 약 616 μg · 일/mL의 AUC를 제공하도록 선택된다.

[0060] 일부 경우에, 용량은 투약 기간에 걸쳐 약 200 내지 약 515 μg · 일/mL, 약 250 내지 약 500 μg · 일/mL, 약 300 내지 약 450 μg · 일/mL, 약 300 내지 약 350 μg · 일/mL, 또는 약 323 μg · 일/mL의 AUC를 제공하도록 선택된다.

[0061] 일부 경우에, 용량은 투약 기간에 걸쳐 약 100 내지 약 300 μg · 일/mL, 약 100 내지 약 250 μg · 일/mL, 약 100 내지 약 200 μg · 일/mL, 약 150 내지 약 200 μg · 일/mL, 또는 약 161.5 μg · 일/mL의 AUC를 제공하도록 선택된다.

[0062] 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 투여는 투약 간격에 의해 분리된 다중 용량으로 수행된다. 일부 경우에, 투약 간격은 2 주(14 일), 3 주(21 일), 4 주(28 일), 또는 5 주(35 일)이다. 일부 실시 형태에서, 투약 간격은 4 주(28 일)이다. 일부 경우에, 투약 간격은 약 4 주(즉, 28 ± 4 일)이다. 일부 경우에, 투약 간격은 약 8 주(즉, 56± 4 일)이다.

[0063] 일부 경우에, 용량은 여러 날에 걸쳐, 예를 들어, 2회 이상의 하위-용량으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, “하위-용량"은 치료제의 용량의 분획 분량이며, 하위-용량으로 투여된 치료제의 총 분량이 용량에서의 것과 동일하도록 한다. 임의의 분획 분량이 사용될 수 있으며, 예를 들어, 2, 3, 4, 5회 이상의 하위-용량이 단일 용량을 구성한다. 일부 경우에, 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 일의 기간에 의해 분리된 2회 이상의 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 일부 경우에, 용량은 1, 2, 또는 3 주의 기간에 의해 분리된 2회 이상의 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 2 일, 3 일, 4 일 이상의 연속하는 날에 하위-용량이 투여될 수 있다. 용량을 구성하는 하위-용량은, 이들의 합계가 용량과 동일한 한, 동일한 크기일 수 있거나, 크기가 상이할 수 있다.

[0064] 따라서, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 4 주 투약 윈도우(Q4W)를 가진 600 mg의 용량은 매주 투여되는(Q1W) 150 mg, 매 2 주마다 투여되는(Q2W) 300 mg, 또는 매 3 주마다 투여되는(Q3W) 450 mg으로 대체될 수 있으며, 이들 모두는 매 4 주마다 600 mg과 등가인 투약 레지먼을 제공한다. 따라서, 일부 경우에, 용량은 약 300 mg Q2W이다. 4 주 투약 윈도우(Q4W)를 가진 300 mg의 용량은 매 2 주마다 투여되는(Q2W) 150 mg 또는 매주 투여되는(Q1W) 75 mg으로 대체될 수 있다. 8 주 투약 윈도우(Q8W)를 가진 300 mg의 용량은 매 4 주마다 투여되는(Q4W) 150 mg 또는 매 2 주마다 투여되는(Q2W) 75 mg 또는 매주 투여되는(Q1W) 37.5 mg으로 대체될 수 있다.

[0065] 투약 간격을 주 수로 표현할 때, 1 주를 7 일 ± 1 일로 표현할 수 있도록 하는 오차 범위가 허용된다. 일부 실시 형태에서, 1 주는 7 일 ± 0.5 일, 7 일 ± 0.25 일, 또는 정확히 7 일로 표현될 수 있다. 투약 간격이 여러 주인 경우, 각각의 주에서의 오차 범위는 조합될 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 투약 간격은 4 주 ± 4 일이다. 일부 경우에, 투약 간격은 4 주 ± 3 일이다. 일부 실시 형태에서, 투약 간격은 4 주 ± 2 일이다. 일부 실시 형태에서, 투약 간격은 4 주 ± 1 일이다. 일부 경우에, 투약 간격은 정확히 4 주이다. 일부 경우에, 투약 간격은 8 주 ± 4 일이다. 일부 경우에, 투약 간격은 8 주 ± 3 일이다. 일부 경우에, 투약 간격은 8 주 ± 2 일이다. 일부 경우에, 투약 간격은 8 주 ± 1 일이다. 일부 경우에, 투약 간격은 정확히 8 주이다.

[0066] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 "치료 윈도우" 중에 투여되며, 이는 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 제1 용량의 투여에서 시작하여 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체의 최종 용량이 투여될 때까지 진행하는 기간을 지칭한다. 제1 용량이 투여되는 날짜를 "제0주"의 "제1일"로 지칭하며, 7 일 후에 제1주가 시작되고, 그로부터 7일 후에 제2주가 시작되는 등이다. 일부 실시 형태에서, 치료 윈도우는 길이가 12 주이다(즉, 제0주로부터 제12주까지 진행함). 일부 실시 형태에서, 치료 윈도우는 길이가 16 주이고(즉, 제0주로부터 제15주까지 진행함) 투약 간격은 4 주이며, 총 4회의 용량이 투여되도록 한다(각각 제0주, 제4주, 제8주, 및 제12주에). 일부 실시 형태에서, 치료 윈도우는 길이가 12 주이고, 투약 간격은 4 주이며, 제1일(제0주), 제29일 ± 4(제4주), 제57일 ± 4(제8주), 및 제85일 ± 4(제12주)에 용량이 투여되도록 한다.

[0067] 일부 경우에, 치료 윈도우는 12 주, 14 주, 16 주, 18 주, 20 주, 22 주, 24 주, 26 주, 28 주, 30 주, 32 주, 34 주, 36 주, 38 주, 40 주, 42 주, 44 주, 46 주, 48 주, 50 주, 52 주 이상이다. 일부 경우에, 치료 윈도우는 52 주 이상이다. 일부 경우에, 치료 윈도우는 48 주 이상이다.

[0068] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 약 300 mg Q4W로 투여된다. 예는 MEDI3506 300 mg Q4W

의 투여가 폐에서 대략 94% 고갈(표적 결합)을 달성할 것으로 예측됨을 나타낸다. 이러한 표적 결합의 수준은 항-IL-33 항체 이테페키맙에 대해 달성되는 것으로 예측되는 것보다 잠재적으로 더 크며, 여기서 COPD에서의 최근 II상 연구는 COPD 악화의 현저한 감소뿐만 아니라 과거 흡연자에서의 FEV1의 유의한 개선을 유발했다(문헌[Rabe et al 2021]). 이테페키맙은 MEDI3506에 비교하여 유의하게 더 긴 반감기가 보고되었다(SAR440340 및 REGN3500으로도 알려져 있는 이테페키맙 $t_{1/2}$은 US2021/0000949에서 30 일로 보고되어 있음 - 그 안의 [411] 참조). 그러한 투여는 또한 천식의 치료에 적합하며, 이는 고갈이 둘 모두의 병태의 치료에 바람직하기 때문이다.

[0069] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 약 300 mg Q8W로 투여된다. 예는 MEDI3506 300 mg Q8W (즉, 길이가 2배인 투약 윈도우를 가짐)의 투여가 폐 조직에서 트로프에서 IL 33의 대략 83% 억제를 제공할 것으로 예측되며; 따라서, 그것은 Q4W와 비교하여 환자에게 더 편리한 용량 빈도로 천식에 적절한 효능을 제공할 수 있을 것임을 나타낸다.

[0070] 따라서, 일부 경우에, IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 폐에서 80%, 85%, 또는 90% 이상의 표적 결합을 달성하는 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 용량은 폐에서 90% 이상의 표적 결합을 달성한다. 일부 경우에, 용량은 폐에서 91%, 92%, 93%, 또는 94% 이상의 표적 결합을 달성한다. 일부 경우에, % 표적 결합은 트로프 농도에서 달성된다.

[0071] ***항-IL-33 항체***

[0072] 본 명세서에 기재된 요법은 항-IL-33 항체, 및 그의 변이체 및 단편에 관한 것이다.

[0073] 인터류킨-33(IL-33)은 IL33 유전자에 의해 인코딩되는 인터류킨-1(IL-1) 사이토카인 계통의 구성원이다. IL-33은, 평활근, 상피, 및 내피 세포와 같은 구조 세포를 포함하는 다수의 세포 유형에서 구성성으로 발현된다. IL-33 발현은 대식세포 및 수지상 세포에서의 염증 인자에 의해서도 유도될 수 있다는 것이 보고되었다. 알레르겐, 독소, 및 병원체와 같은 환경적 촉발인자에 의해 야기되는 세포 스트레스, 및 기계적 인설트는 IL-33 방출로 이어질 수 있다. 유리 IL-33은 종양 형성 2(ST2) 단백질 및 인터류킨-1 수용체 부속 단백질(IL-1 RAcP)의 억제로 구성된 이종이량체성 IL-33 수용체 복합체와 결합하여 어댑터 단백질 골수성 분화 1차 반응 88(MyD88) 및 가능하게는 MyD88-어댑터-유사(Mal) 단백질을 통해 AP-1 및 NF-κB 경로를 활성화시킨다. IL-33은 선천성 림프 유형 II 세포(ILC2), 비만 세포, 호염기구, 호산구, 및 수지상 세포를 포함하는 다수의 세포 유형을 자극하여 면역 반응을 촉진한다.

[0074] 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "인터류킨 1 수용체-유사 1(IL1RL1)" 및 "ST2"는, 달리 지시하지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 ST2를 지칭한다. ST2는 또한 당업계에서 DER4, T1, 및 FIT-1로 지칭된다. 이 용어는 "전장", 가공되지 않은 ST2뿐만 아니라 세포 내의 가공으로부터 생성되는 ST2의 임의의 형태를 포함한다. 이중 프로모터 시스템으로부터의 차등 mRNA 발현으로부터 발생하는 가용성(sST2, IL 1 RL 1-a로도 알려짐) 및 막관통(ST2L, IL 1 RL 1-b로도 알려짐), 및 대안적인 스플라이싱으로부터 발생하는 ST2V 및 ST2LV를 포함하여, ST2의 4개 이상의 동형이 당업계에 알려져 있다. ST2L의 도메인 구조는 3개의 세포외 면역글로불린-유사 C2 도메인, 막관통 도메인, 및 세포질 톨/인터류킨-1 수용체(TIR) 도메인을 포함한다. sST2는 ST2L 내에 함유된 막관통 도메인 및 세포질 도메인이 결여되어 있으며 고유한 9개의 아미노산(a.a.) C-말단 서열(예를 들어, 문헌[Kakkar et al. Nat. Rev. Drug Disc.40 7: 827-840, 2008] 참조)을 포함한다. sST2는 가용성 IL-33을 억제하는 디코이 수용체로서 기능할 수 있다. 이 용어는 또한 ST2의 자연 발생 변이체, 예를 들어, 스플라이스 변이체(예를 들어, 제3 면역글로불린 모티프가 결여되고 고유한 소수성 테일을 갖는 ST2V, 및 ST2L의 막관통 도메인이 결여된 ST2LV) 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 천식 위험에 대해 보호성이거나 천식 위험을 부여하는 변이체)를 포함한다. 예시적인 인간 ST2의 아미노산 서열은, 예를 들어, UniProtKB 수탁 번호 001638 하에 확인할 수 있다. ST2는 공동-수용체 단백질 IL-1 RAcP와 함께 IL-33 수용체의 일부이다. ST2 및 공동-수용체 인터류킨-1 수용체 부속 단백질(IL-1 RAcP)에 대한 IL-33의 결합은 1:1:1 삼원 신호전달 복합체를 형성하여 다운스트림 신호 전달을 촉진한다(문헌[Lingel et al. Structure 17(10): 1398-1410,2009], 및 문헌[Liu et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 11 0(37): 14918-14924, 2013]).

[0075] IL-33/ST2 신호전달 축의 구성요소에 특이적으로 결합하고 이를 억제하는 항체 또는 항체 변이체가 천식의 치료에 유용할 수 있을 것으로 예상된다.

[0076] "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 이들이 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 한, 단클론 항체, 다클론

항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.

[0077] 항-IL33 항체 또는 항체 변이체, 즉, IL-33에 특이적으로 결합하고 IL-33을 억제/중화시키는 항체가 천식의 치료에 효과적일 것으로 특히 예상된다. 일부 경우에, 항체는 단클론(MAb); 재조합; 키메라; 인간화, 예컨대 상보성-결정 영역(CDR)-이식; 인간; 단일 사슬을 포함하는 항체 변이체; 및/또는 이중특이적; 뿐만 아니라 이들의 단편; 변이체; 또는 유도체일 수 있다. 항체 단편은 관심 폴리펩티드 상의 에피토프에 결합하는 항체의 부분을 포함한다. 그러한 단편의 예는 전장 항체의 효소적 절단에 의해 생성된 Fab 및 F(ab') 단편을 포함한다. 다른 결합 단편은 항체 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 재조합 플라스미드의 발현과 같은 재조합 DNA 기술에 의해 생성된 것들을 포함한다.

[0078] 단클론 항체는 치료제 또는 진단제로 사용하기 위해 변형될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "단클론 항체" 또는 "단클론 항체 조성물"은 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖거나 동일한 유전적 공급원으로부터 유래된 항체, 이중특이적 항체 등을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 이 용어는 또한 단일 분자 조성의 항체 분자의 제제를 포함한다. 단클론 항체 조성물은 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타낸다.

[0079] 일례는, 중쇄(H) 및/또는 경쇄(L)의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 반면에 사슬(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유래되거나 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 항체이다. 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 그러한 항체의 단편이 또한 포함된다. 미국 특허 제4,816,567호; 문헌[Morrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-55]을 참조한다.

[0080] 다른 경우에, 단클론 항체는 "인간화" 항체이다. 비-인간 항체를 인간화하기 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 미국 특허 제5,585,089호 및 제5,693,762호를 참조한다. 일반적으로, 인간화 항체는 비-인간 공급원으로부터 그것에 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 예를 들어, 본 기술 분야에 기재된 방법(문헌[Jones et al., 1986, Nature 321 :522-25]; 문헌[Riechmann et al., 1998, Nature 332:323-27]; 문헌[Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-36])을 사용하여, 설치류 상보성-결정 영역의 적어도 일부를 인간 항체의 상응하는 영역으로 대체함으로써 인간화를 수행할 수 있다.

[0081] IL-33에 결합하는 인간 항체 및 항체 변이체(항체 단편을 포함함)도 고려된다. 내인성 면역글로불린 생성의 부재 하에 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 유전자이식 동물(예를 들어, 마우스)을 사용하여, 임의로 담체에 접합된 폴리펩티드 항원(즉, 6개 이상의 인접 아미노산을 가짐)으로 면역화함으로써 그러한 항체가 생성된다. 예를 들어, 문헌[Jakobovits et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:2551-55]; 문헌[Jakobovits et al., 1993, Nature 362:255-58]; 문헌[Bruggermann et al., 1993, Year in Immuno. 7:33]을 참조한다. 또한 PCT 출원 번호 PCT/US96/05928호 및 PCT/US93/06926호를 참조한다. 추가의 방법은 미국 특허 제5,545,807호, PCT 출원 번호 PCT/US91/245호 및 PCT/GB89/01207호, 및 유럽 특허 제54607381호 및 제546073A 1호에 기재되어 있다. 인간 항체는 또한 숙주 세포에서의 재조합 DNA의 발현에 의해, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하이브리도마 세포에서의 발현에 의해 생성될 수 있다.

[0082] 키메라, CDR 이식, 및 인간화 항체 및/또는 항체 변이체는 전형적으로 재조합 방법에 의해 생성된다. 항체를 인코딩하는 핵산은 본 명세서에 기재된 재료 및 절차를 사용하여 숙주 세포에 도입되고 발현된다. 일례에서, 항체는 포유동물 숙주 세포, 예컨대 CHO 세포에서 생성된다. 단클론(예를 들어, 인간) 항체는 숙주 세포에서의 재조합 DNA의 발현에 의해, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하이브리도마 세포에서의 발현에 의해 생성될 수 있다.

[0083] 본 방법에 유용한 항체 및 항체 변이체(항체 단편을 포함함)는, (a) 서열 번호 1에 기술된 서열을 갖는 VHCDR1, 서열 번호 2의 서열을 갖는 VHCDR2, 서열 번호 3의 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열 번호 5의 서열을 갖는 VLCDR1, 서열 번호 6의 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열 번호 7의 서열을 갖는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0084] 또한, 서열 번호 4에 기술된 서열과 95%, 90%, 또는 85% 이상 동일한 중쇄 가변 영역(VH) 도메인을 포함하는 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체가 본 명세서에 개시된 방법에 사용하기 위해 고찰된다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 서열 번호 8에 기술된 서열과 95%, 90%, 85% 이상 동일한 경쇄 가변 영역(VL) 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는, (a) 서열 번호 4에 기술된 서

열과 95%, 90%, 또는 85% 이상 동일한 중쇄 가변 영역(VH); 및 (b) 서열 번호 8에 기술된 서열과 95%, 90%, 또는 85% 이상 동일한 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[0085] 일부 경우에, 본 명세서에 참고로 포함된 WO2016/156440호에 개시된 바와 같이, 항-IL-33 항체는 33_640087_7B이다. 당업계에서 MEDI3506 및 토조라키맙으로도 지칭되는 33_640087_7B는 IL-33의 환원된 형태(redIL-33)에 높은 친화도로 결합하는 항-IL-33 항체이다. 33_640087_7B는 또한 redIL-33이 산화된 형태(oxIL-33)로 전환되는 것을 억제하며, 이는 RAGE를 통해 신호전달을 유도하고 상피 세포 증식을 유도하는 것으로 나타났다.

[0086] 33_640087_7B는, (a) 서열 번호 1에 기술된 바와 같은 서열을 갖는 VHCDR1, 서열 번호 2의 서열을 갖는 VHCDR2, 서열 번호 3의 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열 번호 5의 서열을 갖는 VLCDR1, 서열 번호 6의 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열 번호 7의 서열을 갖는 VLCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 예시적인 항-IL-33 항체이다.

[0087] 33_640087_7B는 또한 서열 번호 4에 기술된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열 번호 8에 기술된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함한다.

[0088] 33_640087_7B는 IgG1 항체이고, IgG1 사슬을 포함하는 33_640087_7B의 전장 경쇄 및 중쇄의 서열은 각각 서열 번호 9 및 10에 기술되어 있다.

[0089] 일부 경우에 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 인간에서 33_670087_7B와 유사하거나 동일한 약동학(pK) 특징을 갖는다.

[0090] 특히, 항-IL-33 항체 또는 항체 변이체는 인간에서 33_670087_7B와 유사하거나 동일한 반감기를 가질 수 있다. 인간에서 33_670087_7B와 유사하거나 동일한 반감기를 갖는 항-IL-33 항체 또는 항체 변이체는, 30 mg Q2W의 용량으로 투여될 때, 약 10 내지 약 20 일, 약 12 내지 약 15 일, 또는 약 12.7 일의 반감기를 가질 수 있다. 인간에서 33_670087_7B와 유사하거나 동일한 반감기를 갖는 항-IL-33 항체 또는 항체 변이체는, 100 mg Q2W의 용량으로 투여될 때, 약 10 내지 약 20 일, 약 12 내지 약 15 일, 또는 약 13.2 일의 반감기를 가질 수 있다. 인간에서 33_670087_7B와 유사하거나 동일한 반감기를 갖는 항-IL-33 항체 또는 항체 변이체는, 300 mg Q2W의 용량으로 투여될 때, 약 10 내지 약 20 일, 약 12 내지 약 15 일, 또는 약 14.8 일의 반감기를 가질 수 있다.

[0091] 일부 경우에, IL-33 항체 또는 이의 변이체는 33_640087-7B에 대한 IL-33의 결합을 경쟁적으로 억제할 수 있다(WO2016/156440호에 기재된 바와 같음). WO2016/156440호는 33_640087-7B가 특히 높은 친화도로 redIL-33에 결합하고 ST-2 및 RAGE-의존성 IL-33 신호전달 둘 모두를 감쇠시킨다는 것을 개시한다. 항체 또는 이의 변이체는, 그것이 에피토프에 대한 참조 항체의 결합을 어느 정도 차단할 정도로 그 에피토프에 특이적으로 결합하는 경우, 주어진 에피토프에 대한 참조 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다고 한다. 경쟁적 억제는 당업계에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 경쟁적 ELISA 검정, 해리-강화 란탄족 형광 면역검정(Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay)(DELFIA®, Perkin Elmer), 및 방사성리간드 결합 검정과 같은 고체상 검정에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 당업자는 본 명세서에 참고로 포함된 WO2016/156440호, 단락 881 내지 886에 기재된 HTRF 검정과 같은 시험관내 경쟁적 결합 검정을 사용함으로써 항체 또는 이의 변이체가 IL-33에 대한 결합에 대해 경쟁하는지 여부를 결정할 수 있다. 예를 들어, 당업자는 33_640087-7B를 공여자 형광단으로 표지하고, 수용자 형광단 표지-redIL-33의 고정 농도 샘플과 다중 농도를 혼합할 수 있다. 이어서, 각각의 샘플 내의 공여자 및 수용자 형광단 사이의 형광 공명 에너지 전달을 측정하여 결합 특징을 확인할 수 있다. 경쟁적 결합 항체 분자를 규명하기 위해, 당업자는 먼저 다양한 농도의 시험 결합 분자를 고정 농도의 표지된 33_640087-7B 항체와 혼합할 수 있다. 표지된 항체-전용 양성 대조군과 비교하여, 혼합물을 표지된 IL-33과 함께 인큐베이션할 때, FRET 신호의 감소는 IL-33에 대한 경쟁적 결합을 나타낼 것이다. 항체 또는 이의 변이체는 주어진 에피토프에 대한 참조 항체의 결합을 90% 이상, 80% 이상, 70% 이상, 60% 이상, 또는 50% 이상만큼 경쟁적으로 억제한다고 할 수 있다.

[0092] 다양한 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 단클론 항체, 재조합 항체, 항원-결합 항체 단편, 단일 사슬 항체, 단량체성 항체, 다이아바디, 트라이아바디, 테트라바디, Fab 단편, lgG1 항체, lgG2 항체, lgG3 항체, 및 lgG4 항체로부터 선택된다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체 변이체는 다이아바디, 트라이아바디, 테트라바디, Fab 단편, 단일 도메인 항체, scFv로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 용량은 결합 부위가 2가 항체에 의해 투약된 것들과 등몰이도록 조정된다.

[0093] 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 IL-33에 결합한다. 다양한 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 전장

IL-33 단백질의 성숙 형태에 결합이 가능할 수 있다. 다양한 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 서열 번호 11의 아미노산 72 내지 270, 79 내지 270, 95 내지 270, 99 내지 270, 107 내지 270, 109 내지 270, 111 내지 270, 또는 112 내지 270을 포함하는 IL-33 단백질 단편에 결합이 가능할 수 있다.

[0094] 다양한 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 IL-33의 환원된 형태(red-IL-33) 및/또는 산화된 형태(ox-IL-33)에 결합이 가능할 수 있다. 일부 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 IL-33의 환원된 형태(red-IL-33) 및/또는 산화된 형태(ox-IL-33)에 우선적으로 결합이 가능할 수 있다.

[0095] 다양한 경우에, 항-IL-33 항체 또는 이의 항체 변이체는 본 명세서에 정의된 바와 같은 IL-33 또는 이의 단편을 억제할 수 있는 억제성 항체일 수 있다. 다양한 경우에, 억제성 항체는 IL-33 또는 이의 단편과 IL-33 수용체의 결합을 억제하는 것이 가능할 수 있다.

[0096] **실시예**

[0097] ***실시예 1 - 항-인터류킨-33 항체 토조라키맙에 대한 메커니즘의 증명: 건강한 성인 및 만성 폐쇄성 폐질환이 있는 참가자에서의 1상 연구의 결과***

[0098] 알라르민 사이토카인 인터류킨(IL)-33은 조직 손상 후 염증 및 리모델링 반응을 조정한다(문헌[Scott IC *et al. Sci Rep* 2018;8:3363]; 문헌[Cohen E *et al. Nat Commun* 2015;6:8327]; 문헌[Murdaca G *et al. Int J Mol Sci* 2019;20:5856]). 과량의 IL-33은 COPD에서 만성 폐쇄성 폐질환을 개시하고 추진함에 있어서 중요한 역할을 한다(문헌[Allinne J *et al. J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1624-37.e10]; 문헌[Schmitz J *et al. Immunity* 2005;23:479-90]). 토조라키맙(MEDI3506)은 IL-33을 특이적으로 강력하게 표적화하는 인간 면역글로불린 G1 단클론 항체이다. 이 인체내 최초 연구(NCT03096795)는 토조라키맙의 안전성, 내약성, 약동학, 및 면역원성을 평가하였다. 이 보고서는 본 연구로부터의 토조라키맙에 대한 메커니즘의 증명을 상술한다.

[0099] *방법*

[0100] 2017년 5월 15일부터 2019년 9월 30일까지 영국에서 2개의 기관에 걸쳐 3-파트, 1상, 무작위배정, 맹검, 위약-대조 연구를 수행하였다. 모든 코호트에서 참가자들은 토조라키맙:위약을 받도록 3:1로 무작위배정되었다. 이 보고서는 파트 1 및 파트 2로부터의 데이터를 제공한다.

[0101] 경도 아토피의 이력 및 집먼지 진드기(HDM)에 대한 민감도가 있는 파트 1 적격성 참가자는 300 mg 정맥내(IV) 또는 1 mg, 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 또는 300 mg 피하(SC) 토조라키맙 또는 위약의 단일 상승 용량(SAD)을 받았다. 국제 만성 폐쇄성 폐질환 기구(GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 등급 I 내지 II COPD가 있는 파트 2 적경성 참가자는 30 mg, 100 mg, 또는 300 mg SC 토조라키맙 또는 위약의 다중 상승 용량(MAD)을 받았다.

[0102] 탐색적 결과로서 약력학(PD)을 평가하였다. 혈청(모든 코호트) 및 비-침습적 비흡수에 의한 국소 기도 비점막 표면액(MLF) 샘플(MAD 코호트)에서 IL-33 형태에 대해 초선택적 검정으로 표적 결합을 측정하였다. sST2의 혈청 수준도 측정되었다. IL-33 챌린지 후, 인터페론 감마(IFN-γ)를 전혈 검정으로 생체외 측정하였다(SAD 코호트). 다중 면역 검정(Meso Scale Discovery)을 사용하여 염증 매개체에 대한 토조라키맙의 PD 효과를 탐색했다(MAD 코호트). 호산구 수준은 전혈에서 측정되었다(MAD 코호트).

[0103] *결과*

[0104] 환자 기준선 인구통계학은 하기와 같았다:

[0105]

	SAD 코호트 (n = 56)		MAD 코호트(n = 24)		일본 코호트(n = 8)	
	토조 n = 42	위약 n = 14	토조 n = 18	위약 n = 6	토조 n = 6	위약 n = 2
남성, n(%)	41(97.6)	14(100.0)	10(55.6)	5(83.3)	6(100.0)	2(100.0)
연령, 세, 평균(SD)	37.2(8.9)	37.6(9.7)	64.2(5.6)	66.2(4.1)	32.2(9.6)	31.5(9.2)
인종, n(%)						
아시아인	6(14.3)	3(21.4)	0(0.0)	0(0.0)	6(100.0)	2(100.0)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1(2.4)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
백인	30(71.4)	8(57.1)	18(100.0)	6(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
기타	5(11.9)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
체질량 지수, kg/m^2, 평균(SD)	24.7(2.7)	26.9(2.4)	28.0(4.8)	25.6(4.0)	23.8(2.4)	21.0(1.2)

[0106] 총 56명의 참가자를 SAD 코호트(경도 아토피 및 HDM에 대한 민감도가 있는 건강한 성인)에 등록하고 무작위배정하였다: 토조라키맙-치료군에 42명 및 위약-치료군에 14명. 24명의 환자를 MAD 코호트(GOLD 등급 I 내지 II COPD가 있는 성인)에 등록하고 무작위배정하였다: 토조라키맙-치료군에 18명 및 위약-치료군에 6명.

[0107] *표적 결합 바이오마커 연구(탐색적 종점)*

[0108] 토조라키맙 표적 결합은 혈청(도 1) 및 국소 기도 비강 MLF(도 2)에서 입증되었다. 혈청에서, 토조라키맙은 모든 코호트에 걸쳐 위약과 비교하여 IL-33/토조라키맙 복합체의 수준을 증가시킨 반면에(도 1a[SAD 코호트] 및 도 1c[MAD 코호트]), 내인성 IL-33/sST2 복합체의 수준은 모든 코호트에서 감소되었다(도 1b[SAD 코호트] 및 도 1d[MAD 코호트]). 임의의 용량 수준에서, 토조라키맙은 위약과 비교하여 총 sST2의 혈청 수준에 유의한 영향을 미치지 않았다.

[0109] 국소 기도 비강 점막 표면액(MLF)에서, 토조라키맙은 위약과 비교하여 IL-33/토조라키맙 복합체의 수준을 증가시켰고(MAD 코호트)(도 2a), IL-33의 환원된 형태 및 산화된 형태 둘 모두의 수준을 감소시켰다(도 2b 및 도 2c).

[0110] 순환 중의 토조라키맙의 더 높은 수준은 유도된 IFN-γ의 더 낮은 수준과 상관관계가 있다(도 3).

[0111] *약력학적 바이오마커 연구(탐색적 종점)*

[0112] 토조라키맙(300 mg SC)은 위약과 비교하여 혈청 IL-5 및 IL-13 수준을 유의하게 감소시켰다(도 4a 및 도 4b). 또한, 토조라키맙은 혈액 호산구 수준을 유의하게 감소시켰고(도 4c), 이러한 감소는 IL-5(반복 측정 상관관계[r] = 0.64; 95% 신뢰 구간[CI]: 0.23 내지 0.86, p = 0.0034) 및 IL-13(r = 0.75; 95% CI: 0.43 내지 0.91, p = 0.00019)의 혈청 수준의 감소와 상관관계가 있었다.

[0113] *결론*

[0114] 이러한 데이터는 COPD가 있는 환자에서의 인체내 최초 연구(NCT03096795)에서 토조라키맙에 대한 PD 바이오마커의 표적 결합 및 확인을 통한 메커니즘의 증명을 나타낸다. 선구적 비흡수 샘플링을 사용하여 순환에서, 그리고 국소적으로 기도에서 표적 결합이 입증되었다. 그 결과는 토조라키맙이 2상 및 3상 연구에 진입하는 것을 지지한다. COPD의 치료를 위한 토조라키맙의 안전성 및 효능을 조사하기 위해 2상(NCT04631016) 및 3상 연구(NCT05166889 및 NCT05158387)가 현재 진행 중이다.

[0115] ***실시예 2 - 중등도 내지 중증 만성 폐쇄성 폐질환 및 만성 기관지염이 있는 참가자에서 MEDI3506의 효능, 안전성, 및 내약성을 평가하기 위한 II상, 무작위배정, 이중-맹검, 위약-대조 연구(FRONTIER 4)***

[0116] 본 실시예는 유지 요법으로서 치료 표준(이중 또는 삼중 요법)을 받는 중등도 또는 중증 COPD가 있는 성인 대상체에서 MEDI3506의 효능, 안전성, PK, 및 면역원성을 평가하기 위한 2상 무작위배정, 이중-맹검, 위약-대조, 병렬-군, 개념 증명 연구를 기재한다. 참가자들은 또한 안정적인 배경 치료를 받는 동안 이전 12 개월 내에 1회 이상의 중등도 또는 중증 급성 악화의 이력, 및 활발한 객담 및 기침 증상을 동반하는 중등도 내지 중증 만성 기관지염을 갖는다.

[0117] MEDI3506(본 명세서에서 33_640087_7B로도 지칭됨)은 인간 IL-33에 결합하는 인간 IgG1 mAb이다. MEDI3506은 특별히 높은 친화도로 인간 IL-33의 전장 및 성숙 형태에 결합하고, 가용성(sST2) 및 막-결합 형태의 ST2(IL-1RL1로도 알려져 있음) 수용체에 대한 IL-33의 결합을 방지한다.

[0118] 몇몇 임상 및 비-임상 연구는 COPD의 병리 발생에서 중요한 역할을 하는 IL-33/ST2 신호전달 축을 시사한다. 따라서, 이러한 신호전달 경로를 차단하는 것은 COPD에서 치료적 이익을 얻을 수 있다.

[0119] 참가자들은 등록 전 3 개월 이상 동안 이중 요법(ICS + LABA, 또는 LABA + LAMA) 또는 삼중 요법(ICS + LABA + LAMA)의 안정적인 용량 상에 있어야 하며, 연구 중에 그렇게 유지되어야 한다. 이전의 악화 후 연구에 진입하기 전에 유지 COPD 치료에 변화가 없었어야 한다.

[0120] 참가자들은 전체적으로 매 4 주마다(Q4W) 총 7회 용량에 대해 제24주에서의 최종 용량으로 600 mg MEDI3506 SC(20 mM L-히스티딘/L-히스티딘-하이드로클로라이드, 220 mM L-아르기닌-하이드로클로라이드, 0.03%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.5)를 받을 치료군 또는 부피-일치 위약 SC(총칭하여 "연구 제품"으로 지칭됨)에 1:1의 비로 무작위배정될 것이다.

[0121] 참가자들은 적어도 4-주 스크리닝/도입 기간, 이들이 7회 용량 SC Q4W를 받는 24-주 개입 기간(또는 "치료 윈도우"), 4 주 추가 기간, 및 8-주 추적 관찰 기간 동안 본 연구에 등록될 것이다. 표 2에 설명된 연구 개요

[0122] 1차 추정은 하기와 같다: 제12주에 FEV1의 기준선으로부터의 평균 변화의 차이(MEDI3506 - 위약)는 ITT 집단에 대해 공분산 모델의 반복 측정 혼합 효과 분석을 사용하여 추정될 것이다. 이는 참가자가 연구 개입을 중단했는지 또는 완화제 요법을 받았는지 여부에 무관하게 제12주까지의(종점 포함) 모든 방문으로부터의 모든 이용가능한 데이터를 포함할 것이다. 이 모델은 기준선에 대한 고정 효과, 호산구 층, 배경 약물 층, 방문, 연구 개입, 및 방문에 의한 기준선, 및 방문 상호작용에 의한 연구 개입을 포함할 것이다. 방문 사이의 참가자에 대한 관찰 사이의 상관관계를 설명하기 위해 비구조화된 공분산 행렬이 사용될 것이다.

[0123] 기침 VAS, BCSS, CASA-Q, SGRQ, 및 완화제 약물의 분석을 위해 유사한 접근법이 채택될 것이다. 데이터는 적절한 경우에 분석 전에 로그-변환될 수 있다. 공분산의 분석을 사용하여 제12주에서의 객관적 기침 파라미터 및 오실로메트리 파라미터의 기준선으로부터의 변화를 분석할 것이다. 이벤트까지의 시간 및 이벤트의 연율 데이터의 분석은 모든 참가자에 대한 이용가능한 데이터(이용가능한 경우에 제28주까지)를 포함할 것이다. 이벤트까지의 시간 종점이 분석될 것이다.

[0124] **스크리닝 절차**

[0125] 참가자는 하기 기준을 충족시켜야 한다:

[0126] 1. 참가자는 40 내지 75세(종점 포함)의 연령이어야 한다.

[0127] 2. 10 갑년 이상의 흡연 이력이 있는 현재 또는 과거 흡연자인 참가자.

[0128] 3. 현지 치료 지침에 따라 최신의 폐렴구균 및 인플루엔자 백신을 접종한 참가자.

[0129] 4. 1 년 이상 동안 COPD의 문서화된 이력을 갖는 참가자.

[0130] 5. 스크리닝에서 0.70 미만인 BD-후 FEV1/FVC 및 예측된 정상 값의 30% 초과이고 80% 미만인 BD-후 FEV1을 갖는 참가자. 이 기준 평가에는 중앙화 폐활량 측정(centralized spirometry)이 사용될 것이다.

[0131] 6. SV1(스크리닝) 직전 2 년 이상의 기간에서 3 개월/년 이상 동안 대부분의 날에 기침 및 객담의 존재로 정의되는 바와 같은 의사가 확인한 만성 기관지염의 참가자 이력을 갖는 참가자.

[0132] 7. SV3 이전 14 일에 걸쳐 평가된, 기침에서 평균 BCSS 점수가 2 이상이고 객담 도메인에서 2 이상인 참가자.

[0133] 8. 등록 전 3 개월 이상 동안 이중 요법 또는 삼중 요법의 문서화된 안정적인 레지먼을 갖는 참가자; 이전의 악화 후 연구에 진입하기 전에 치료에 변화가 없었어야 한다. 여기서 이중 요법은 ICS + LABA 또는 LABA + LAMA로 구성되고, 삼중 요법은 ICS + LABA + LAMA로 구성된다. 이중 및 삼중 요법 둘 모두는 고정 용량 조합 흡입기의 별도의 흡입기의 형태일 수 있지만 분무 형태는 아닐 수 있다.

[0134] 9. 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제를 3 일 이상의 지속기간 동안(또는 데포 제형의 1회 주사) 필요로 하는 1회 이상의 중등도 또는 중증 AECOPD의 문서화된 이력, 또는 스크리닝 전 12 개월 내의 AECOPD를 이

유로 하는 입원을 갖는 참가자.

[0135] 10. SV1(스크리닝) 전 및 제1일 전 1 개월 동안 임상적으로 안정적이고 COPD의 악화가 없는 참가자.

[0136] 11. 범위 19 내지 35 kg/m2(종점 포함) 이내의 체질량 지수.

[0137] **무작위배정 및 투여**

[0138] 무작위배정은 연구 방문 3(SV3 - 제1일)에 발생할 것이다. 적격성 기준을 계속 충족시키는 참가자들은 상기 기재된 바와 같이 치료군으로 무작위배정될 것이다. 기준선을 확립하기 위해 혈액 샘플, 소변 샘플, 효능 평가, 및 안전성 평가를 수행할 것이다.

[0139] 무작위배정은 기준선 혈액 호산구(300 세포/μL 미만 대 300 세포/μL 이상) 및 배경 약물(ICS를 포함함 대 ICS를 포함하지 않음)에 의해 계층화될 것이다.

[0140] 제1 연구 제품(IP) 투여는 연구 방문 3(제1일)에 발생할 것이며, 치료 윈도우 중에 연구 제품의 제1 용량을 투여하는 단계를 포함할 것이다. 600 mg의 MEDI3506을 투여하는 단계는 용량 당 2 × 2 mL SC 주사를 필요로 할 것이다. 위약군은 MEDI3506 군과 일치하는 주사 부피일 것이다.

[0141] 연구 방문 4 (제2일)에, 참가자들은 자가-평가 효능 보고 절차에 대한 이들의 준수의 평가 및 안전성 평가를 위해 복귀할 것이다. 절차는 표 4에 요약되어 있다.

[0142] 제2 연구 제품 투여는 연구 방문 6(제29일 ± 3)에 발생할 것이다.

[0143] 제3 연구 제품 투여는 연구 방문 7(제57일 ± 3)에 발생할 것이다.

[0144] 제4 연구 제품 투여는 연구 방문 8(제85일 ± 3)에 발생할 것이다.

[0145] 제5 연구 제품 투여는 연구 방문 9(제113일 ± 3)에 발생할 것이다.

[0146] 제6 연구 제품 투여는 연구 방문 10(제141일 ± 3)에 발생할 것이다.

[0147] 제7 및 최종 연구 제품 투여는 연구 방문 11(제169일 ± 3)에 발생할 것이다.

[0148] **종점**

[0149] 연구 방문 10(제113일 ± 4)에 평가된 바와 같이, 1차 종점 방문은 제12주에 발생한다.

[0150] 1차 종점은 기준선으로부터 제12주까지의 변화에서 임상 BD-전 FEV_1의 개선이다. 1 초 내의 강제 호기 부피는 COPD 연구에서 검증되고 임상적으로 중요한 종점이며, 유사한 만성 기관지염 환자 집단에서 현재의 치료 표준에 대한 추가 요법(이중/삼중 요법)의 등록을 지지하기 위해 사용되는 시험에서 광범위하게 사용되었다(문헌 [Martinez et al 2015]).

[0151] 이용가능한 데이터에 기초하여, 샘플 크기 결정에서 가정된 FEV_1의 개선은 제12주까지 달성할 것으로 예상된다. 그러나, FEV1의 개선은 COPD의 충족되지 않은 의학적 요구를 충족시키기 위해 중요하지만 충분하지는 않은 것으로 간주된다. COPDCompEx의 2차 종점의 평가를 가능하게 하기 위해, 치료는 1차 종점 데이터의 수집 후에 계속되어 추가의 이벤트를 수집한다. 더 긴 개입 기간 지속기간은 제12주 이후의 FEV_1에 대한 치료 효과의 탐색적 평가를 또한 가능하게 한다.

[0152] 2차 종점은 제28주에서의 COPDCompEx이다. 임상 BD-전 FEV_1의 변화가 또한 제28주에 평가될 것이다.

[0153] 질환 병리학 및/또는 MEDI3506의 작용 메커니즘과 관련된 바이오마커의 평가를 위해 대상체로부터 혈액 샘플이 수집될 것이다.

[0154] **결과**

[0155] 이 2상 임상 연구에서 대상체에게 투여된 MEDI3506의 최고 용량은 SC 주사 Q4W에 의한 600 mg일 것이다. 정상-상태에서의 최대 농도($C_{max,ss}$; 대략 2.5-배) 및 AUC(대략 1.6-배)의 관점에서, 1상 임상 연구(연구 D9180C00001)에서 투여된 최고 용량(즉, 300 mg IV MEDI3506의 단일 용량)과 비교하여, 이 용량은 더 낮은 노출을 가질 것으로 예측된다. SC 주사 Q4W에 의한 600 mg의 용량은, 동일한 연구에서 투여된 최고 다중 용량(즉, 300 mg SC Q2W)과 비교하여, 더 높은 $C_{max,ss}$를 갖지만 동일한 AUC를 가질 것으로 예측된다(표 6).

[0156] 연구 집단에서 질환의 성질 및 중증도는 전체 노출 또는 제거 중 어느 것에도 유의한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. AD에 사용하기 위해 허가된 단클론 항체에 대한 공개된 PK 데이터는 질환 상태(즉, 건강한 대상체 대 AD가 있는 대상체)가 노출 또는 제거에 유의한 영향을 미치지 않았다는 것을 나타낸다(문헌[Kovalenko et al, 2016]). 따라서, 본 발명자들은 MEDI3506이 건강한 대상체 및 COPD가 있는 대상체 둘 모두에 대해 유사한 PK 프로파일을 나타낼 것으로 예상한다.

[0157] ***실시예 3 - COPD의 치료에서 MEDI3506에 대한 용량 선택 기준***

[0158] 표적 용량을 선택하기 위해, Ph1 연구(NCT03096795)로부터의 표적 결합 데이터를 사용하여 PK/PD 모델을 생성하였다. 더욱 구체적으로, PK/PD 모델은 하기에 기초하였다:

[0159] ● 1상으로부터의 전신 순환 내의 MEDI3506:IL33 및 IL33:ST2 복합체의 정량적 정보. IL-33의 환원된 형태(redIL-33)에 특이적으로 결합하는 전용 IL-33 검출 시약을 사용하여 둘 모두의 복합체 농도를 측정하였다.

[0160] ● 1상으로부터의 MEDI3506 PK 데이터(선형 PK, 17 일의 반감기($t_{1/2}$))

[0161] 용량 선택에 정보를 제공한 추가의 전임상 정보는 하기를 포함한다:

[0162] ● *redIL-33:ST2 신호전달 경로*

[0163] ● *oxIL-33:RAGE:EGFR 신호전달 경로*

[0164] *redIL-33:ST2 신호전달 경로*

[0165] 마우스에서 기도 염증을 유도한 알테르나리아 알테르나타(ALT) 모델은 이전에 기재되어 있다(문헌[Kouzaki et al. J. Immunol. 2011, 186: 4375-4387]; 문헌[Bartemes et al J Immunol, 2012, 188: 1503-1513]). 내인성 IL-33은 ALT 노출 후에 신속하게 방출되고 폐 내에서 IL-33-의존성 IL-5 생성을 추진한다. 웅성 또는 자성 야생형 또는 인간화 IL-33 마우스(6 내지 10 주)를 아이소플루오란으로 간단히 마취시키고 25 μg의 ALT 추출물(미국 노스캐롤라이나주 르누아 소재의 Greer) 또는 비히클을 50 μl의 총 부피로 비강내 투여하였다. ALT를 이용한 비강내 챌린지 전 24 시간에 마우스를 MEDI3506(0.1, 1, 2, 또는 10 mg/kg), 동종형 대조 IgG(NIP228), 또는 비히클(PBS, 10 ml/kg)로 복강내 처리하였다. 챌린지 후 24 시간에, 방혈 및 기관지 폐포 세척액(BALF) 수집 전에 펜토바르비탈 소듐으로 마우스를 말기 마취시켰다. BALF는 기관 캐뉼라를 통한 세척에 의해 수집되었다. BALF를 원심분리하고, 세포를 카운팅하고(FACS(FacsCALIBER, BD)에 의한 총 세포), ELISA(미국 메릴랜드주 록빌 소재의 Meso Scale Discovery)에 의해 상청액을 사이토카인에 대해 분석했다. Diff-Quik(영국 소재의 Fisher Scientific)으로 염색된 사이토스핀 제제 상에서 감별 세포 카운트(differential cell count)(200 세포/슬라이드)를 수행하였다. 모든 작업은 적절한 프로젝트 면허의 권한 하에 영국 본부의 윤리 및 농업 표준에 따라 실행되었다. 본 연구에서 시험된 최저 용량 0.1 mg/kg에서 달성된 유의한 억제와 함께 MEDI3506에 의한 IL5의 용량 의존적 억제가 BALF에서 관찰되었다. 3 mg/kg에서 90%의 억제가 달성되었으며, 이는 마우스에서 20 μg/mL의 평균 혈청 전신 노출에 상응한다. 결과는 도 5 및 도 6에 나타낸다.

[0166] *oxIL-33:RAGE:EGFR 신호전달 경로*

[0167] IL-33의 산화된 형태(oxIL-33, IL-33ox, 또는 IL-33DSB)는 상피 복구 반응을 직접적으로 손상시키고, 상피 배상세포 분화 및 증식을 감소시키고, 점액 생성 및 MUC5AC와 같은 뮤신-연관 유전자의 생성을 증가시킨다는 것이 최근에 발견되었다. oxIL-33은 RAGE와 EGFR의 복합체에 결합하고 이를 통해 신호를 전달함으로써 상피에 대한 병리학적 효과를 매개하는 것으로 밝혀졌다(본 명세서에 참고로 포함된 WO2021/089563호에 기재된 바와 같음).

[0168] 용량 선택에 정보를 제공하기 위해 oxIL-33 신호전달 경로에 대한 하기 MEDI3506 농도를 사용하였다:

[0169] ● oxIL-33-매개 기능장애 스크래치 상처 폐쇄를 역전시키기 위한 임계치

[0170] *스크래치 상처 폐쇄*

[0171] 이전의 실험은 oxIL-33이 건강한 인간 기관지 상피 세포에서 상피 스크래치 상처 폐쇄를 손상시킨다는 것을 나타냈다(도 7a 및 도 7b). 손상된 상처 폐쇄는 항-ST2 항체 치료로 역전되지 않았으며, 이는 병리학적 효과가 oxIL-33-RAGE/EGFR 신호전달 축을 통해 매개된다는 것을 나타낸다. COPD 대상체로부터 얻어진 기관지 상피 세포에서도 스크래치 상처 손상이 관찰되었다(도 8).

[0172] oxIL-33-매개 스크래치 상처 폐쇄 기능장애를 역전시키기 위해 필요한 MEDI3506의 농도를 A549 세포 배양에서

계산하였다.

[0173] A549는 ATCC로부터 입수하였고 1% 페니실린/스트렙토마이신 및 10% FBS로 보충된 RPMI GlutaMax 배지 중에 배양하였다. accutase(PAA, #L1 1-007)로 세포를 수확하고, 96 웰 플레이트에 $5x10^5$/100 μl로 시딩하고, 37℃, 5% CO_2에서 6 내지 8 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 웰을 100 μl의 PBS로 2회 세척한 후, 100 μl의 기아 배지(starve media)(1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된 RPMI GlutaMax 배지)를 첨가하고, 37℃, 5% CO_2에서 18 내지 24 시간 동안 인큐베이션하였다. WoundMakerTM(Essen Bioscience)을 사용하여 세포를 스크래치한 후에 웰을 200 μl의 PBS로 2회 세척한 후, 배지 단독(비자극 대조군), 상이한 농도의 MEDI3506, 또는 항-TSLP 항체의 표시된 자극을 함유하는 0.1% FBS(v/v) 및 1%(v/v) 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된RPMI GlutaMax 배지를 첨가하고, 37℃, 5% CO_2로 복귀시켰다. 72 시간의 기간에 걸쳐 상처 치유 영상화 및 분석을 위해 플레이트를 IncucyteZoom에 넣었다. Incucyte Zoom 소프트웨어 내의 상처 치유 알고리즘을 통해 상대적 상처 밀도를 계산하였다. 도 9는 A549 세포에서 스크래치 상처 폐쇄의 MEDI3506 용량-의존적 개선을 나타낸다. 완전한 반응을 달성하기 위해서는 50.4 pM(또는 7.26 ng/ml) 초과의 MEDI3506의 농도가 필요하였다. 이는 0.15 μg/mL의 혈중 농도와 등가인 것으로 가정되었다(피하 투여 후 상피 표면액에 대한 5% 분포를 가정함). 항-TSLP 항체에 대한 효과는 관찰되지 않았다.

[0174] *표적 결합을 위한 통합 PK/PD 모델*

[0175] 통합 popPK/PD 모델은 MEDI3506 Ph1 연구로부터의 SAD/MAD/IV MEDI3506 전신 노출 및 표적 결합(TE) 임상 데이터에 기초하여 확립되었다. 사용된 TE 정보는 FTIM으로부터의 전신 IL33-MEDI3506 복합체 형성 및 IL33-ST2 감소 수준이었다.

[0176] 모델에서 다루는 집단 및 용량은 하기를 포함한다:

[0177] - 단일 피하(SC) 용량(1 내지 300 mg SC) 및 300 mg 정맥내(IV) 후에 경도 아토피가 있는 건강한 대상체

[0178] - 30, 100, 및 300 mg SC의 다중 용량을 받는 경도 COPD 환자

[0179] 모델 구조는 4개의 정의된 구획을 가지며, 도 10에 나타낸다.

[0180] PKPD 모델은 혈중의 MEDI3506, MEDI3506:IL33 복합체 형성, 및 IL33:ST2 용량 의존적 억제의 관찰된 PK 프로파일을 신뢰가능하게 설명한다(도 11, 도 12, 및 도 13). 도 18 및 도 19는 각각 도 11 및 도 13의 상이한 표현을 나타낸다. 실선은 관찰의 중위값을 나타낸다. 음영 영역은 모델에 의해 예측되는 중위값의 95% 신뢰 구간을 나타낸다. 파선은 각각 토조라키맙(0.01 ng/ml) 및 IL-33:sST2(0.5 pg/ml)에 대한 LLOQ 값을 나타낸다.

[0181] Q2W, Q4W, 및 Q6W 투약 레지먼에 대해 트로프에서의 혈중 MEDI3506에 대한 ST2:IL33 복합체 억제의 용량 반응을 도 14에 나타낸다.

[0182] 혈중 IL-33/sST2 복합체 억제에 대한 PK/PD 모델은 폐 조직에서의 IL-33 억제를 예측하기 위해 추가로 변환되었다(가정: 14%의 혈액:조직 분배 계수, 및 폐에서의 IL-33 수준은 혈액에서보다 2-배 더 높음).

[0183] Q4W 및 Q8W 투약 빈도에 대해 트로프에서의 폐 조직 내의 %IL-33 억제를 도 15에 나타낸다.

[0184] 용량 선택:

[0185] 300 mg 용량 Q4W 투약 빈도에 대해 트로프에서 폐 조직에서의 거의 95%의 표적 억제가 예측된다. MEDI3506 300 mg Q8W는 폐에서 80% 초과의 TE를 달성할 것으로 예측되며, 이는 환자에게 더 길지만 더 편리한 투약 간격을 사용하여 환자의 폐에서 IL-33의 지속적인 억제가 달성가능할 수 있음을 의미한다(도 15).

[0186] Ph1 PK 데이터 및 다른 입력 파라미터에 기초하여, MEDI3506 혈청 농도를 300 mg Q4W 및 300 mg Q8W에 대해 모델링하였다. 이러한 레지먼 둘 모두는 60% 억제를 달성하기 위해 필요한 알테르나리아 인간화 IL-33 마우스 모델로부터 예측된 양보다 더 높은 트로프 농도를 가질 것으로 예측된다(도 16). 알테르나리아 모델은 악화 또는 바이러스 감염에서 야기되는 급성 효과를 더 잘 대표한다. 이와 같이, 이러한 컷 오프를 사용하는 용량 프로젝션(dose projection)은 COPD와 같은 인간 만성 IL-33-매개 질환에 대한 효능 용량을 달성하기에 충분할 것이다. 둘 모두의 레지먼은 또한 oxIL-33:RAGE/EGFR 신호전달 축을 통한 병리학적 신호전달을 억제하기 위해 스크래치 상처 모델에 의해 확인된 임계량보다 더 높은 트로프 농도를 가질 것으로 예측된다(도 17).

[0187] ***실시예 4 - COPD 악화 이력을 가진 중상성 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)이 있는 참가자에서 MEDI3506의 2회 용량***

레지먼의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 이중-맹검, 장기-투약, 병렬-군, 위약-대조 연구

[0188] *전체적인 설계*

[0189] 이 3상 연구의 목적은 증상성 COPD 및 이전 12 개월 내에 2회 이상의 중등도 또는 1회 이상의 중증 COPD의 악화 이력이 있는 성인 참가자에서 피하(SC) 투여된 매 8 주마다(Q8W) MEDI3506 300 mg 및 매 4 주마다 MEDI3506 300 mg(Q4W) 용량 레지먼의 효능 및 안전성을 평가하는 것이다. 참가자는 등록 전 3 개월 이상에 걸쳐 안정적인 용량으로 유지 흡입 요법(ICS/LABA/LAMA 삼중 요법, 또는 삼중 요법이 지시되지 않거나 금기인 경우에는 이중 요법)을 이용한 최적화된 치료를 받는 중이어야 한다.

[0190] 본 연구는 대략 1272명의 참가자를 무작위배정하고, 지역, 유지 흡입 요법(이중 대 삼중), 및 흡연 상태(현재 대 과거)에 의해 계층화할 것이다. 본 연구는 과거 및 현재 흡연자를 포함할 것이다. 참가자는 연구의 지속기간에 걸쳐 동일한 COPD 유지 요법을 계속할 것이다.

[0191] 본 연구는 2-주 이상의 스크리닝 기간, 52-주의 치료 기간(매 4 주마다 현장 방문 및 IP 투여를 이용함), 및 8 주의 치료 후 추적 관찰 기간으로 구성될 것이다.

[0192] 주요 1차 및 2차 목적 및 종점은 하기 표에 기재되어 있다:

목적	종점/추정
1 차	
과거 흡연자에서 중등도 내지 중증 COPD 악화 비율에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 평가하기 위함.	종점: 중등도 내지 중증 COPD 악화의 연율. 요약 측정: 비율비. 집단: 전체 분석 세트, 과거 흡연자. 유지 흡입 요법으로 최적화된 치료 중인, 증상성 COPD 및 악화의 이력이 있는 과거 흡연자인 참가자. 병발성 이벤트: 치료 방침. IP 중단 또는 유지 흡입 요법의 변화와 무관하게 제 52 주까지의 모든 데이터가 포함될 것임. 지원 분석: 치료 중[c].
주요 2 차	
과거 및 현재 흡연자에서 중등도 내지 중증 COPD 악화 비율에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 평가하기 위함.	종점: 중등도 내지 중증 COPD 악화의 연율. 요약 측정: 비율비. 집단: 전체 분석 세트, 과거 또는 현재 흡연자. 유지 흡입 요법으로 최적화된 치료 중인, 증상성 COPD 및 악화의 이력이 있는 과거 흡연자 또는 현재 흡연자인 참가자. 병발성 이벤트: 치료 방침.
중등도 내지 중증 COPD 악화까지의 시간에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 평가하기 위함.	종점: 최초 중등도 내지 중증 COPD 악화까지의 시간. 요약 측정: 위험비. 집단: 전체 분석 세트, 과거 흡연자. 병발성 이벤트: 치료 방침.
BD-전 폐 기능의 변화에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 평가하기 위함.	US 주요 2 차 종점: 제 52 주에 BD-전, 용량-전 트로프 FEV_1(mL)의 기준선으로부터의 변화 요약 측정: 기준선으로부터의 평균 변화의 차이 집단: 전체 분석 세트, 과거 흡연자. 병발성 이벤트: 치료 방침.
	Ex-US 주요 2 차 종점: 52 주에 걸친 BD-전, 용량-전 트로프 FEV_1(mL)의 기준선으로부터의 변화 요약 측정: 기준선으로부터의 평균 변화의 차이 집단: 전체 분석 세트, 과거 흡연자. 병발성 이벤트: 치료 방침.

[0193]

목적	종점/추정
호흡기 증상에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 평가하기 위함.	US 주요 2 차 종점: E-RS:COPD 총점에서 MCID 를 달성하는 참가자의 비율(제 52 주에 E-RS:COPD 총점의 기준선으로부터 2 점 이상의 감소가 있는 참가자의 백분율). 요약 측정: 교차비. 집단: 전체 분석 세트, 과거 흡연자. 병발성 이벤트: 복합.
	Ex-US 주요 2 차 종점: 52 주에 걸친 E-RS:COPD 총점의 기준선으로부터의 변화. 요약 측정: 기준선으로부터의 평균 변화의 차이 집단: 전체 분석 세트, 과거 흡연자. 병발성 이벤트: 치료 방침.
호흡기 건강 상태/건강-관련 삶의 질에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 평가하기 위함.	US 주요 2 차 종점: SGRQ 점수에서 MCID 를 달성하는 참가자의 비율(제 52 주에 기준선으로부터 4 점 이상의 SGRQ 총점의 감소가 있는 참가자의 백분율). 요약 측정: 교차비. 집단: 전체 분석 세트, 과거 흡연자. 병발성 이벤트: 복합.
	Ex-US 주요 2 차 종점: 52 주에 걸친 SGRQ 총점의 기준선으로부터의 변화. 요약 측정: 기준선으로부터의 평균 변화의 차이 집단: 전체 분석 세트, 과거 흡연자. 병발성 이벤트: 치료 방침.

[0194]

2 차	
중증 COPD 악화에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 평가하기 위함.	최초 중증 COPD 악화까지의 시간[b]. 중증 COPD 악화의 연율.
COPD 건강 상태/건강-관련 삶의 질에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 추가로 평가하기 위함.	제 52 주에 CAT 총점의 기준선으로부터의 변화. CAT 점수에서 MCID 를 달성하는 참가자의 비율(제 52 주에 기준선으로부터 2 점 이상의 CAT 총점의 감소가 있는 참가자의 백분율).
전체 및 COPD-관련 HRU 에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 평가하기 위함.	1 개 이상의 HRU 유형을 갖는 참가자의 비율. 입원의 연율. ER/ED 방문의 연율. 입원 및 ER/ED 방문 조합의 연율. 충분한 데이터가 있는 경우, 병원, 일반 병동, ICU, CCU, 및 임의의 다른 HRU 에서의 총 일수에 의해 측정된, 병원에서의 일수. COPD 로 인한 일정외 연구 현장 방문을 포함하는, 일정외 방문/검사/절차의 연율. 병원 재입원 비율.
일일 구조 약물 사용에 대하여 SoC + 위약과 비교하여 SoC 에 추가된 MEDI3506 의 2 회 용량 레지먼의 효과를 평가하기 위함.	52 주에 걸친 구조 약물 사용의 기준선으로부터의 변화(평균 퍼프의 수/일의 차이).

AE = 유해 이벤트; BD = 기관지 확장제; CAT = COPD 평가 검사; CCU= 중환자실; COPD = 만성 폐쇄성 폐질환; ECG = 심전도; ED = 응급의학과; ER = 응급실; E-RS:COPD = COPD 에서의 호흡기 증상 평가; FEV_1 = 1 초 내의 강제 호기 부피; HRU = 보건 자원 이용; ICU = 집중 치료실; IP = 연구 제품; MCID = 임상적으로 중요한 최소 차이; SGRQ = 세인트 조지 호흡기 설문지; SoC = 치료 표준.

[0195]

[0196] *참가자의 유형 및 질환 특징*

[0197] 1 등록 전 1 년 이상 동안의 COPD의 문서화된 진단.

[0198] 2 0.70 미만의 BD-후 FEV_1/FVC 및 예측된 정상값의 20% 초과의 BD-후 FEV_1(스크리닝에서 중앙 폐활량 측

정에 의해 평가된 바와 같음).

[0199] 3 등록 전 12 개월 이내의 2건 이상의 중등도 또는 1건 이상의 중증 COPD 악화의 문서화된 이력:

[0200] (a) 악화는 그것이 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제를 이용한 치료가 필요한 경우에 중등도로 간주되고, 그것이 입원을 필요로 하는 경우에 중증으로 간주된다. 주: 입원은 국가 및 보건 시스템에 따라 병원, 관찰 구역, 응급의학과, 또는 다른 등가의 보건 시설에서 24 시간 이상의 환자 입원으로 정의된다.

[0201] (b) 1건 이상의 자격부여 악화를 전신 코르티코스테로이드로 치료한 적이 있어야 한다.

[0202] (c) 항생제 단독으로 치료된 이벤트는 COPD 증상의 악화에 대해 항생제가 구체적으로 처방된 경우에만 중등도 악화로 자격부여된다.

[0203] (d) 이전의 악화는 참가자가 COPD에 대한 안정적인 이중 또는 삼중(ICS/LABA/LAMA) 유지 흡입 요법을 받는 동안 발생했으며 치료의 갭 또는 단계 하강의 결과가 아님이 확인되어야 한다.

[0204] (e) 등록 전에 가장 최근의 안정적인 중단없는 요법을 받는 동안 1건 이상의 자격부여 악화가 발생한 적이 있어야 한다.

[0205] 4 등록 전 3 개월 이상 동안 안정적인 용량에서의, COPD 유지 요법(ICS/LABA/LAMA 삼중 요법, 또는 삼중 요법이 지시되지 않거나 금기인 경우에는 이중 요법)을 이용한 문서화된 최적화된 치료.

[0206] 5 10 갑년 이상의 흡연 이력:

[0207] (a) 과거 흡연자는 현재 금연 중이고 영구적으로 금연할 의도로 스크리닝 전 6 개월 이상 흡연을 중단하고 있는 참가자로 정의될 것이다.

[0208] (b) 현재 흡연자는 현재 흡연 중이고(과거 7일 동안 하루 평균 1개 이상의 담배) 현재 흡연 중단에 참여하고 있지 않은 참가자로 정의될 것이다.

[0209] (c) 전자 담배(e-담배) 사용은 적격성에 대한 갑년 카운트에 기여하지 않는다.

[0210] 6 스크리닝 및 무작위배정 둘 모두에서, 가래(객담) 및 기침 항목 각각이 2 이상의 점수를 가진, 10 이상의 CAT 총점.

[0211] 7 전체 스크리닝 기간 중에 70% 이상의 일일 PRO 완료, 및 무작위배정 전 14-일 기간에 50% 이상의 일일 PRO 완료.

[0212] 8 전체 스크리닝 기간 중에 COPD 유지 흡입 요법(당일 예정된 바와 같은 COPD 유지 흡입 약물을 받는 것으로 정의됨)에 대한 70% 이상의 순응도.

[0213] 9 전자 장치를 판독하고 사용할 수 있다.

[0214] *연구 개입*

[0215] **연구 제품(IP)**

아암 명칭	MEDI3506 300 mg Q8W	MEDI3506 300 mg Q4W	위약
개입 명칭	MEDI3506	MEDI3506	위약
유형	생물제제	생물제제	위약
투여형	바이알	바이알	바이알
단위 용량 강도(들)	150 mg/mL	150 mg/mL	적용 불가
투여량 수준(들)	300 mg MEDI3506 및 위약으로 교번하여 Q4W 투약함	300 mg Q4W	MEDI3506 Q4W 와 등가인 부피
투여 경로	SC 주사	SC 주사	SC 주사
IMP 및 NIMP	IMP	IMP	NIMP
공급원	스폰서에 의해 중앙에서 제공됨	스폰서에 의해 중앙에서 제공됨	스폰서에 의해 중앙에서 제공됨
포장 및 표지화	키트 내의 모든 표지(즉, 외부 상자 표지 및 상자 내의 바이알의 표지) 상에 인쇄된 고유 번호를 가진 단일 바이알 키트. 표지는 GMP 및 현지 규제 요건에 따라 제조된다.	키트 내의 모든 표지(즉, 외부 상자 표지 및 상자 내의 바이알의 표지) 상에 인쇄된 고유 번호를 가진 단일 바이알 키트. 표지는 GMP 및 현지 규제 요건에 따라 제조된다.	키트 내의 모든 표지(즉, 외부 상자 표지 및 상자 내의 바이알의 표지) 상에 인쇄된 고유 번호를 가진 단일 바이알 키트. 표지는 GMP 및 현지 규제 요건에 따라 제조된다.

[0216]

[0217] **구조 의약**

[0218] 단기-작용 β2-작용제(SABA, 예를 들어 살부타몰, 알부테롤, 테르부탈린, 레발부테롤), 단기 작용 무스카린 길항제(SAMA), SABA/SAMA 조합, 또는 대안적 구조 약물은, 현지 치료 표준에 따라, COPD 증상 악화의 이벤트에서 연구 중에 사용될 수 있다.

[0219] **유지 요법**

[0220] 안정적이고 최적화된 유지 흡입 요법(ICS/LABA/LAMA 삼중 요법, 또는 삼중 요법이 지시되지 않거나 금기인 경우에는 이중 요법) 임의의 다른 COPD 유지 요법(예를 들어, 잔틴, 항생제, PDE4 억제제 등) 용량 및 레지먼은 연구 전 3 개월 동안 및 연구 기간에 걸쳐 안정적이어야 한다.

[0221] *효능 평가*

[0222] **COPD 악화의 평가**

[0223] 프로토콜의 목적을 위해, COPD 악화는 참가자의 일반적인 COPD 증상(예를 들어, 호흡 곤란, 객담 부피, 객담 화농, 기침, 천명, 및 다른 COPD-관련 증상 및/또는 소견)의 악화로 정의될 것이며, 이는 정상적인 일상 변동을 넘어서고, 발병이 급성이고, 2 일 이상 지속되고(악화가 너무 빠르고 극심하여 치료의 강화를 지체시킬 수 없다고 치료 의사가 판단하는 경우에는 2 일 이하), 정기적인 약물의 변화를 보증하고 하기 중 어느 하나로 이어질 수 있다:

[0224] 3 일 이상 동안의 전신 코르티코스테로이드의 사용; 코르티코스테로이드의 단일 데포 주사제(IM) 용량은 전신 코르티코스테로이드의 3-일 과정과 등가로 간주될 것이다.

[0225] 항생제의 사용.

[0226] COPD로 인한 환자 입원(국가 및 보건 시스템에 따라 병원, 관찰 구역, 응급의학과, 또는 다른 등가의 보건 시설에서 24 시간 이상의 환자 입원으로 정의됨).

[0227] 사망을 유발한다.

[0228] 악화는, 그것이 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제를 이용한 치료를 필요로 하며 중증 이벤트 기준을 충족시키지 않는 경우에 **중등도**로 간주될 것이다. 악화는, 그것이 COPD로 인한 입원 또는 사망을 유발하는 경우에 **중증**으로 간주될 것이다.

[0229] 악화의 시작은 전신 코르티코스테로이드 또는 항생제 치료 또는 병원 입원 중 더 일찍 발생하는 것의 시작일로 정의되며, 종료일은 전신 코르티코스테로이드 또는 항생제 치료의 마지막 날 또는 병원 퇴원 중 더 늦게 발생하는 것으로 정의된다. 코르티코스테로이드의 단일 데포 주사제 용량은 전신 코르티코스테로이드의 3-일 과정과 등가로 간주될 것이다. 이 치료에 대한 상응하는 중단일은 결과적으로 투여일 + 2 일로 결정될 것이다.

[0230] **폐활량 측정(기관지 확장제-전 및 기관지 확장제-후 평가)**

[0231] 모든 폐활량 측정은 용량-전에 수행된다.

[0232] 폐 기능(FEV_1 및 FVC)은 중앙 벤더에 의해 제공되는 장비를 사용하여 폐활량 측정에 의해 측정될 것이다. 폐활량 측정은 미국 흉부 학회(ATS)/유럽 호흡기 학회(ERS) 지침에 따라 연구자 또는 인가된 대리인에 의해 수행될 것이다(문헌[Graham et al 2019]).

[0233] **폐활량 측정 참조**

[0234] 국제 폐 기능 기구(Global Lung Function Initiative) 방정식을 사용하여 예측된 정상값(PNV)을 결정하고 폐활량계에 사전-프로그램할 것이다(문헌[Quanjer et al 2012]).

[0235] PNV의 퍼센트로 표현된 1 초 내의 강제 호기 부피는 하기와 같이 계산될 것이다:

[0236] $PNV의\ FEV_1\% = (측정된\ FEV_1/FEV_1PNV) \times 100$

[0237] FEV_1과 유사한 방법을 사용하여 $FEF_{25-75\%}$를 계산할 것이다.

[0238] **BD-후 폐활량 측정**

[0239] 최종 BD-전 폐활량 측정으로부터 30 분 ± 15 분 이내에 스페이서 장치의 존재 또는 부재 하에 최대 4회 흡입까지 알부테롤(90 μg 계량된 용량) 또는 살부타몰(100 μg 계량된 용량)을 사용하여 종점 최대 BD를 유도할 것이다. BD-후 폐활량 측정은 15 내지 30 분 후에 수행될 것이다. 참가자가 알부테롤 또는 살부타몰의 4회 퍼프를 용인할 수 없는 경우, 연구자의 임상적 판단으로 더 낮은 수의 흡입을 고려할 수 있다.

[0240] **환자-보고 결과(PRO)**

[0241] 참가자들은 하기 순서로 하기 비-일일 PRO를 기입할 것이다: SGRQ, CAT, 5-수준 EuroQol-5 관점(EQ-5D-5L), 업무 생산성 및 활동 손상-일반 건강(WPAI-GH), PGIS, 및 환자 전반적 변화의 인상(PGIC). 평가의 빈도에 대해서는 SoA(섹션 1.3)를 참조한다.

[0242] ***만성 폐질환의 악화 도구-환자-보고 결과(EXACT-PRO)***

[0243] EXACT-PRO는 COPD 악화의 빈도, 중증도, 및 지속기간을 평가하기 위해 개발된 14-항목 PRO 매체이다(문헌[Jones et al 2011], 문헌[Leidy et al 2011]). 이 매체는 휴대형 전자 기기를 사용하는 가정에서의 일일 투여를 위해 개발되었다. 반응자들은 매일 저녁 취침 직전에 다이어리를 기입하고 이들의 "오늘" 경험을 고려하면서 질문에 답변하도록 지시받는다. 일일 EXACT-PRO 총점은 0 내지 100의 범위를 가지며, 더 높은 점수는 더 높은 중증도를 나타낸다. 총점 변화는 EXACT-PRO 정의된 악화 이벤트로부터의 발병 및 회복을 확인하기 위해 사용된다. 이벤트 발병 및 회복을 확인함에 있어서, EXACT-PRO는 이벤트 중증도뿐만 아니라 이벤트 빈도 및 지속기간에 대한 정보를 제공할 수 있다.

[0244] ***COPD에서의 호흡기 증상 평가(E-RS)***

[0245] E-RS:COPD는 COPD의 호흡기 증상의 중증도를 평가하기 위해 개발된 11-항목 PRO이다(문헌[Leidy et al 2014a], 문헌[Leidy et al 2014b]). E-RS:COPD는 EXACT-PRO로부터의 항목의 하위집합이다. E-RS:COPD는 일일 EXACT-PRO 평가의 일부로서 캡처되도록 설계되었다. E-RS:COPD 항목 반응의 합계는 0 내지 40의 범위의 총점을 생성하며, 더 높은 점수는 더 높은 중증도를 나타낸다. 총점에 더하여, 숨가쁨(5개 항목; 점수 범위: 0 내지 17), 기침 및 객담(3개 항목; 점수 범위: 0 내지 11), 및 흉부 증상(3개 항목; 점수 범위: 0 내지 12)에 대해 각각의 도메인 내의 항목의 반응을 합산함으로써 증상 도메인 점수를 계산할 수 있다. 총점의 경우와 같이, 더 높은 도메인 점수는 더 높은 중증도를 나타낸다. E-RS:COPD 총점에서 2점 이상의 개별 점수 감소는 의미 있는 것으

로 간주되며 반응자 정의로 사용될 것이다(문헌[Leidy et al 2014a]).

[0246] ***숨가쁨, 기침, 및 객담 척도(BCSS)***

[0247] BCSS는 숨가쁨, 기침, 및 객담의 중증도를 0 내지 4의 척도 상에서 평가하는 3-항목 PRO이다(문헌[Leidy et al 2003a], 문헌[Leidy et al 2003b]). 항목 점수를 합산하여 총점을 산출하며, 더 높은 점수는 더 중증의 증상을 나타낸다.

[0248] ***세인트 조지 호흡기 설문지(SGRQ)***

[0249] SGRQ는 기도 폐쇄 질환이 있는 참가자의 건강 상태를 측정하기 위해 개발된 50-항목 PRO 매체이다(문헌[Jones et al 1991], 문헌[Jones and Forde 2009]). 설문지는 2개의 파트로 분할된다: 파트 1은 이전 4 주 내의 호흡기 증상의 중증도에 관한 8개의 항목으로 구성되고; 파트 2는 개인의 호흡기 병태의 일상 활동 및 심리사회적 영향에 관한 42개의 항목으로 구성된다. SGRQ는 총점 및 3개의 구성요소 점수(증상, 활동, 및 영향)를 산출한다. 총점은 전반적인 건강 상태에 대한 질환의 영향을 나타낸다. 이 총점은 전체 손상의 백분율로 표시되며, 여기서 100은 최악의 가능한 건강 상태를 나타내고 0은 최상의 가능한 건강 상태를 나타낸다. 마찬가지로, 구성요소 점수는 0 내지 100의 범위이고, 더 높은 점수는 더 큰 손상을 나타낸다. SGRQ 총점에서 4점 이상의 개별 점수 감소는 의미 있는 것으로 간주되며 반응자 정의를 지원하기 위해 사용될 것이다. 채점 알고리즘에 대한 특이적 상세사항은 개발자에 의해 사용자 매뉴얼에 제공된다(문헌[Jones and Forde 2009]).

[0250] ***COPD 평가 검사(CAT)***

[0251] CAT는 건강 상태에 대한 COPD의 영향을 측정하기 위해 개발된 8-항목 PRO이다(문헌[Jones et al 2009], 문헌[Kon et al 2014]). 이 매체는 COPD의 영향을 캡처하기 위해 대조되는 형용사에 의해 정의되는 의미 차등 6-점 반응 척도를 사용한다. 내용은 기침, 가래, 가슴 답답함, 언덕/계단을 오를 때의 숨가쁨, 가정에서의 활동 제한, 집을 떠나는 자신감, 수면, 에너지에 관한 항목을 포함한다. 각각의 항목 반응은 0 내지 5의 범위이며, 건강 상태에 대해 0은 가장 적은 영향을 갖고, 5는 가장 큰 영향을 갖는다. CAT 총점은 0 내지 40의 범위의 점수를 가진 항목 반응의 합계이며, 더 높은 점수는 건강 상태에 대한 더 큰 COPD 영향을 나타낸다. CAT 총점에서 2점 이상의 개별 점수 감소는 의미 있는 것으로 간주되며 반응자 정의를 지원하기 위해 사용될 것이다(문헌[Kon et al 2014]).

[0252] ***5-수준 EuroQol-5 관점(EQ-5D-5L)***

[0253] EQ-5D-5L은 건강 결과의 척도로 사용하기 위한 5-수준 표준화 매체이다. 광범위한 건강 상태 및 치료에 적용가능하며, 그것은 단순한 설명 프로파일 및 건강 상태에 대한 단일 지수 값을 제공한다. EQ-5D-5L은 2개의 평가, 설명 시스템, 및 시각 아날로그 척도(VAS)로 구성된다. 설명 시스템은 하기 5개의 관점으로 구성된다: 이동성, 자기-관리, 일상 활동, 통증/불편감, 및 불안/우울. 각각의 관점은 문제가 없음, 경미한 문제, 중등도의 문제, 중증의 문제, 및 극도의 문제의 5개의 중증도 수준을 갖는다. 5개의 관점에 대한 참가자의 반응에 기초하여, 그리고 통계적 분석 계획(SAP)에 추가로 기재될 적절한 값 세트를 사용하여, EQ-5D-5L 지수 점수가 계산될 수 있다.

[0254] EQ-5D VAS는 "상상할 수 있는 최상의 건강" 및 "상상할 수 있는 최악의 건강"이라고 표지된 종점이 있는 20 cm, 0 내지 100 수직 척도 상에 반응자의 자체-등급화 건강을 기록하며, 더 높은 점수는 더 양호한 건강 상태에 상응한다. 이 정보는 개별 반응자가 판단하는 바와 같은 건강의 정량적 척도로 사용된다.

[0255] ***업무 생산성 및 활동 손상 설문지(WPAI-GH)***

[0256] WPAI-GH(버전 2.0)는 잦은 결근, 출근 중독(업무 중의 감소된 유효성), 전체 업무 생산성 손실(잦은 결근 + 출근 중독), 및 활동 손상을 다루는 6개의 질문으로 구성된 자기-관리 도구이다. 이 검증된 도구는 과거 7 일로부터 데이터를 캡처한다. WPAI-GH 결과는 손상 백분율로 채점되며, 더 높은 백분율은 더 큰 손상 및 더 적은 생산성을 나타낸다(문헌[Reilly et al 1993]).

[0257] ***환자 전반적 중증도의 인상(PGIS)***

[0258] PGIS는 6-점 척도(0 - 증상 없음 내지 5 - 매우 중증)를 사용하여 완료 시점의 전체 COPD 증상 중증도에 대한 참가자의 인식을 캡처하도록 설계된 단일 항목이다.

[0259] ***환자 전반적 변화의 인상(PGIC)***

[0260] PGIC는 7-점 척도(1 - 훨씬 좋음 내지 7 - 훨씬 나쁨)를 사용하여 IP의 최초 용량 이후의 전체 COPD 증상의 변화에 대한 참가자의 인식을 캡처하도록 설계된 단일 항목이다.

[0261] ***COPD의 악화에 대한 복합 종점(COPDCompEx)***

[0262] COPD의 악화에 대한 복합 종점(COPDCompEx)은 일일 PRO 정의된 이벤트 및 연구 중단과 악화를 조합하는 것에 기초하는 종점이다(문헌[Vogelmeier et al 2020]). COPDCompEx 구성요소에 대한 정의는 하기와 같다:

[0263] 악화: 하기 중 하나 이상으로 이어지는 에피소드: 입원, 응급실 방문, 전신 코르티코스테로이드를 이용한 치료, 또는 항생제를 이용한 치료.

[0264] 일일 PRO 이벤트: 하기 PRO 변수를 사용하여 임계치 및 기울기 기준에 의해 정의된다: BCSS의 개별 항목 및 구조 약물 사용.

[0265] *통계적 고려사항*

[0266] **1차 종점**

[0267] 1차 종점은 중등도-내지-중증 악화의 연율이다. 이는 먼저 1차 집단(과거 흡연자)에서, 그리고 이어서 현재 및 이전 흡연자의 전체 집단에서, MEDI3506 대 위약의 각각의 용량에 대해 평가될 것이다.

[0268] 음성 이항 모델을 사용하여 각각의 MEDI3506 용량 레지먼 군에서의 중등도-내지-중증 악화 비율을 위약군에서의 중등도-내지-중증 악화 비율과 비교할 것이다. 모델에서의 반응 변수는 전체 이중-맹검 52-주 치료 기간에 걸쳐 참가자가 경험한 COPD 악화의 횟수일 것이다. 이 모델은 치료군, 지역, 유지 흡입 요법(삼중 또는 이중), 전년도 악화의 횟수(1회 대 2회 이상)의 공변량을 카테고리 인자로서 포함하고, 스크리닝에서 예측된 BD-후 FEV1% 및 로그 스크리닝 혈액 호산구 카운트를 연속 공변량으로서 포함할 것이다. 참가자의 상응하는 추적 관찰 시간의 로그를 모델에서 오프셋 변수로 사용할 것이다. 전체 집단에서의 분석을 위해, 흡연 상태도 공변량으로서 포함될 것이다.

[0269] 추정된 치료 효과(즉, MEDI3506의 각각의 용량 대 위약의 비율비), 상응하는 95% 신뢰 구간(CI), 및 비율비에 대한 양측 p-값이 제공될 것이다. 또한, 각각의 치료군에서 모델 조정된 악화 비율이 제공될 것이다.

[0270] 이전 치료 과정을 완료한 후 7 일 이내에 시작된 전신 코르티코스테로이드 또는 항생제를 이용한 치료 과정은 동일한 단일 악화에 대한 치료로 간주될 것이다.

[0271] **2차 종점**

[0272] 모든 2차 종점에 대한 분석은 1차 집단(과거 흡연자)에서 수행될 것이다. 유사한 분석이 전체 집단(과거 및 현재 흡연자)에서 수행될 것이다.

[0273] *최초 중등도 또는 중증 COPD 악화까지의 시간*

[0274] MEDI3506의 각각의 용량을 이용한 치료가 위약과 비교하여 최초 악화까지의 시간을 지연시키는 정도를 탐색하기 위해, 1차 목적에 대한 주요 2차 효능 변수로서 최초 중등도 또는 중증 COPD 악화까지의 시간을 분석할 것이다. 콕스 비례 위험 모델은 치료군, 지역, 유지 흡입 요법, 전년도 악화의 횟수, 스크리닝에서 예측된 BD-후 FEV1%, 및 로그 스크리닝 혈액 호산구 카운트의 공변량과 적합될 것이다. 이벤트가 있는 참가자의 비율뿐만 아니라 위험비, 95% CI, 및 p-값이 보고될 것이다.

[0275] *세인트 조지 호흡기 설문지*

[0276] 반복 측정 선형 모델을 사용하여, 52 주에 걸친 SGRQ 총점의 기준선으로부터의 변화를 MEDI3506과 위약 사이에서 비교할 것이다. 종속 변수는 제52주 방문까지 기준선-후 프로토콜-명시된 방문에서 SGRQ 총점의 기준선으로부터의 변화일 것이다. 치료, 방문, 방문 상호작용에 의한 치료, 지역, 유지 흡입 요법, 및 전년도 악화의 횟수는 카테고리 공변량으로서 적합되고, 기준선 SGRQ 총점, 예측된 BD-후 FEV1%, 및 로그 스크리닝 혈액 호산구 카운트는 연속 공변량으로서 적합될 것이다. 비구조화된 분산 공분산 행렬을 사용하여 참가자 내의 상관관계를 모델링할 것이다. 대조를 사용하여 각각의 방문(제24주 및 제52주를 포함함)에서, 그리고 52 주에 걸쳐 치료 효과 추정치를 생성할 것이다. 이는 양측 95% CI 및 p-값과 함께 보고될 것이다.

[0277] 반응자 분석은 제52주에 SGRQ 총점에 대해 수행될 것이다. 반응자는 기준선에 비해 4.0점 이상 개선된(감소된) 참가자로 정의된다. 임의의 이유로 연구를 중단하거나 제52주에 데이터가 누락된 참가자는 무반응자로 분류될

것이다. 치료, 지역, 유지 흡입 요법, 및 전년도 악화의 횟수를 카테고리 공변량으로서 이용하고, 예측된 BD-후 FEV1%, 로그 스크리닝 혈액 호산구 카운트, 및 기준선 SGRQ 총점을 연속 공변량으로서 이용하는 로지스틱 회귀를 사용하여 치료군을 비교할 것이다. 각각의 치료 비교에 대해 95% CI로 P-값 및 교차비가 생성될 것이다.

[0278] *E-RS:COPD 총점의 기준선으로부터의 변화*

[0279] SGRQ 총점의 기준선으로부터의 변화와 유사한 모델을 사용하여 52 주에 걸쳐 E-RS:COPD 총점의 기준선으로부터의 변화를 분석할 것이다. 기준선으로부터 2점 이상의 개선(감소)에 기초하는 제52주에서의 E RS:COPD 총점에 대한 반응자 분석도 SGRQ 반응자 분석과 유사하게 생성될 것이다.

[0280] *용량-전 FEV1에서의 기준선으로부터의 변화*

[0281] SGRQ 점수의 기준선으로부터의 변화에 대한 것과 유사하지만, 치료, 방문, 방문 상호작용에 의한 치료, 지역, 유지 흡입 요법, 및 전년도 악화의 횟수는 카테고리 공변량으로서 적합되고, 기준선 FEV1 및 로그 스크리닝 혈액 호산구 카운트는 연속 공변량으로서 적합된 반복 측정 분석 모델을 사용하여 용량-전/BD-전 FEV1의 기준선으로부터의 변화를 분석할 것이다. 대조를 사용하여 각각의 방문(제24주 및 제52주를 포함함)에서, 그리고 52 주에 걸쳐 치료 효과 추정치를 생성할 것이다. 이는 양측 95% CI 및 p-값과 함께 보고될 것이다.

[0282] *다른 2차 종점*

[0283] 상기 기재된 바와 같은 중등도 또는 중증 악화와 유사한 방식으로 최초 중증 악화까지의 시간 및 중증 악화의 연율이 분석될 것이다.

[0284] SGRQ 총점과 유사한 방법을 사용하여 CAT 총점의 기준선으로부터의 변화 및 CAT 총점이 2점 이상 감소된(개선) 참가자의 비율의 분석을 수행할 것이다.

[0285] ***실시예 5 - 조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 참가자에서 MEDI3506의 효능, 안전성, 및 내약성을 평가하기 위한 II상, 무작위배정, 이중-맹검, 위약-대조 연구***

[0286] 본 실시예는 치료 표준(SOC) 상의 조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서 MEDI3506의 효능, 안전성, 약동학(PK), 및 면역원성을 평가하기 위한 II상, 무작위배정, 이중-맹검, 위약-대조, 병렬-군, 개념 증명 연구를 기재한다. 참가자들은 총 4회 용량에 대해 매 4 주마다(Q4W) 피하(SC) 주사에 의해 600 mg MEDI3506, 300 mg MEDI3506, 또는 위약을 받도록 1:1:1 비로 무작위배정될 것이다. 참가자들은 최대 29 주 동안 본 연구에 등록될 것이다. 본 연구는 최대 5 주의 스크리닝 기간, 16 주의 개입 기간, 및 8 주의 추적 관찰 기간을 포함하는 3개의 기간으로 구성된다.

[0287] MEDI3506(본 명세서에서 33_640087_7B로도 지칭됨)은 인간 IL-33에 결합하는 인간 IgG1 mAb이다. MEDI3506은 특별히 높은 친화도로 인간 IL-33의 전장 및 성숙 형태에 결합하고, 가용성(sST2) 및 막-결합 형태의 ST2(IL-1RL1로도 알려져 있음) 수용체에 대한 IL-33의 결합을 방지한다.

[0288] 몇몇 임상 및 비-임상 연구는 천식의 병리 발생에서 중요한 역할을 하는 IL-33/ST2 신호전달 축을 시사한다. 따라서, 이러한 신호전달 경로를 차단하는 것은 천식에서 치료적 이익을 얻을 수 있다.

[0289] MEDI3506 전임상 프로파일은 MEDI3506이 천식 기도 염증을 감소시키고, 상피 무결성을 개선하고, 점액 생성을 감소시키고, 점막-섬모 수송을 개선할 수 있음을 시사한다. 이와 같이, MEDI3506은 FEV1(및 폐 기능의 다른 생리학적 척도)을 증가시키고 천식 악화의 빈도 및 중증도를 감소시킴으로써 천식 질환 상태에 영향을 미치며, 이에 의해 삶의 질을 개선하는 것으로 가정된다.

[0290] *스크리닝 절차*

[0291] 참가자들은 연구 방문 1(SV1, -35일 내지 -28일)에서 연구 적격성에 대해 평가될 것이다. SV1에서 조절되지 않는 천식을 갖는 것으로 평가된 참가자들은 SV1에서 추가의 기준선 평가를 받을 것이다. 이어서, 참가자들은 SV2(-14일 내지 -6일)를 위해 복귀하기 전 14 일의 최소 기간 동안 이들의 SOC 천식 조절제 및 완화제 약물에 대한 준수를 기록할 것이다. SV2에서, 천식 조절제 약물에 대한 허용가능한 준수(eDiary에 문서화된 조절제 약물에 대한 70% 이상의 준수[일] 및 1.5 이상의 ACQ-6)에도 불구하고 천식이 조절되지 않은 상태로 유지되는 참가자들은 추가의 스크리닝 평가를 받을 것이다. 모든 적격성 기준을 계속 충족시키는 참가자들은 SV2 후에 6 내지 14일 동안 SV4(무작위 배정)에 참석하도록 요청받을 것이다.

[0292] 스크리닝 기간에 걸쳐 ACQ-6, SGRQ, FeNO, BD-전 및 BD-후 폐활량 측정 평가의 기준선 측정이 수집될 것이다.

[0293] *종점 및 평가*

[0294] 1차 효능 종점은 BD-전 FEV_1(L)에서 기준선으로부터 제16주까지의 변화에 의해, 클리닉에서 측정된 바와 같이, 폐 기능에 대한 위약에 비교한 치료의 효과이다.

[0295] 2차 종점은, ACQ-6 점수에서 기준선으로부터 제16주까지의 변화에 의해 측정되는 바와 같이, 천식 조절에 대한 위약에 비교한 치료 효과의 평가를 포함한다. 이는 기준선으로부터 제16주까지 ACQ-6 점수의 감소가 0.5 이상인 대상체의 비율의 측정을 포함한다. 이는 또한 ACQ-6 잘 조절되는 상태(제16주에 0.75 이하의 ACQ-6 점수로 정의됨)를 달성하는 대상체의 비율의 측정을 포함한다.

[0296] 이 평가는 또한 BD-후 FEV_1(L)에서 기준선으로부터 제8주 및 제16주까지의 변화에 의해, 클리닉에서 측정된 바와 같이, 폐 기능에 대한 위약에 비교한 치료의 효과를 모니터링하는 단계를 포함한다.

[0297] 2차 종점은 또한 기준선으로부터 제16주까지의 기간에 기초하여 CompEx(CompEx 이벤트 연율)에 대한 위약과 비교한 치료 효과의 평가를 포함한다.

[0298] 2차 종점은 또한, 호기 호흡 중 FeNO의 농도에서 기준선으로부터 제16주까지의 퍼센트 변화에 의해 측정되는 바와 같이, FeNO의 농도에 대한 위약과 비교한 치료 효과의 평가를 포함한다.

[0299] 천식 조절 및 건강 상태에 대한 위약과 비교한 치료의 종단 효과(longitudinal effect)를 평가하기 위한 추가의 종점은 하기를 포함한다:

[0300] ● 기준선으로부터 제1주, 제4주, 제8주, 제12주, 및 제24주까지의 ACQ-6 점수의 변화.

[0301] ● 기준선으로부터 제4주, 제12주, 및 제24주까지의 SGRQ 점수의 변화.

[0302] ● 기준선으로부터 제24주까지의 2-주 평균 일일 구조 약물 사용(퍼프/일)의 변화

[0303] ● 기준선으로부터 제4주, 제8주, 제12주, 제16주, 제20주, 및 제24주까지의:

[0304] o 천식 증상 점수

[0305] o 야간 각성 평균 횟수의 변화.

[0306] 천식-관련 염증성 기도 바이오마커에 대한 위약과 비교한 치료 효과를 평가하기 위한 추가의 종점은 기준선으로부터 제1주, 제4주, 제8주, 제12주, 제16주, 제20주, 및 제24주까지의 FeNO의 농도의 퍼센트 변화를 포함한다.

[0307] 주요 1차 및 2차 목적 및 종점은 하기 표에 요약되어 있다:

목적	종점
1 차	
조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서, 폐 기능에 대한 위약과 비교한 MEDI3506 의 효과를 평가하기 위함.	클리닉에서 측정된 바와 같은, 기준선으로부터 제 16 주까지의 BD-전 FEV1(L)의 변화.
2 차	
조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서, 폐 기능에 대한 위약과 비교한 MEDI3506 의 효과를 추가로 평가하기 위함.	클리닉에서 측정된 바와 같은, 기준선으로부터 제 8 주 및 제 16 주까지의 BD-후 FEV1(L)의 변화.
조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서, MEDI3506 의 PK 를 평가하기 위함.	개입 및 추적 관찰 기간 중의 혈청 MEDI3506 농도-시간 프로파일.
조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서, MEDI3506 의 면역원성을 평가하기 위함.	개입 및 추적 관찰 기간 중의 ADA.
조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서, 천식 조절에 대한 위약과 비교한 MEDI3506 의 효과를 평가하기 위함.	기준선으로부터 제 16 주까지의 ACQ-6 점수의 변화. 기준선으로부터 제 16 주까지 ACQ-6 점수가 0.5 이상 감소된 참가자의 비율. ACQ-6 잘 조절되는 상태(제 16 주에 0.75 이하의 ACQ-6 점수로 정의됨)를 달성하는 참가자의 비율.
조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서, 건강 상태에 대한 위약과 비교한 MEDI3506 의 효과를 평가하기 위함.	기준선으로부터 제 16 주까지의 SGRQ 점수의 변화. 기준선으로부터 제 16 주까지 SGRQ 총점이 4 점 이상 감소된 참가자의 비율.
조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서, CompEx 에 대한 위약과 비교한 MEDI3506 의 효과를 평가하기 위함.	기준선으로부터 제 16 주까지의 기간에 기초하는 최초 CompEx 이벤트까지의 시간. CompEx 이벤트 연율.
조절되지 않는 중등도-내지-중증 천식이 있는 성인 참가자에서, FeNO 의 농도에 대한 위약과 비교한 MEDI3506 의 효과를 평가하기 위함.	기준선으로부터 제 16 주까지의 호기 호흡 중 FeNO 의 농도의 퍼센트 변화.

[0308]

[0309] *연구 개입*

[0310] **연구 제품(IP)**

개입 명칭	**MEDI3506**	**위약**
유형	생물제제	약물
용량 제형	20 mM L-히스티딘 /L-히스티딘-하이드로클로라이드, 220 mML-아르기닌-하이드로클로라이드, 0.03%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 5.5 를 함유하는 공칭 1 mL 의 MEDI3506 을 가진 2R 바이알 내에 공급됨	20 mM L-히스티딘 / L-히스티딘-하이드로클로라이드, 240 mM 수크로스, 0.02%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.0 의 공칭 1 mL 용액을 가진 3-cc 바이알 내에 공급됨
단위 용량 강도	150 mg/mL	적용 불가
투여량 수준	600 mg Q4W 및 300 mg Q4W	4 mL Q4W
투여 경로	SC 주사	SC 주사

[0311]

[0312] **구조 의약**

[0313] 연구 중의 천식 악화의 경우에 전신 코르티코스테로이드 요법이 사용될 수 있다. 연구 중의 임의의 시간에 구조 약물의 사용이 허용가능하지만, 가능한 경우, 연구 개입의 투여 후 2 시간 이상 동안은 구조 약물의 사용을 지연시켜야 한다. 구조 약물의 명칭 및 투여 레지먼뿐만 아니라 구조 약물의 투여 일시를 기록해야 한다.

[0314] *효능 평가*

[0315] **폐활량 측정(기관지 확장-전 및 기관지 확장-후)**

[0316] 국제 폐 기능 기구 방정식을 사용하여 PNV를 결정하고 폐활량계에 사전-프로그램할 것이다. PNV의 퍼센트로 표현된 FEV1은 하기와 같이 계산될 것이다:

[0317] *PNV의 FEV1% = (측정된 FEV1/FEV1PNV) × 100*

[0318] 알부테롤(90 µg 계량된 용량), 살부타몰(100 µg 계량된 용량), 또는 레발부테롤(45 µg 계량된 용량)을 최대 4회 흡입까지 사용하여 기관지 확장을 유도할 수 있다. 이 절차에는 스페이서 장치를 사용하는 것이 강력히 권장된다.

[0319] 온화하고 완전한 호기 후, 스페이서 장치를 사용하여 최대 4회까지의 살부타몰(100 µg 계량된 용량) 또는 알부테롤(90 µg 계량된 용량)의 흡입을 투여해야 한다. 참가자가 알부테롤/살부타몰에 대해 유해 반응 또는 알레르기 반응을 갖는 드문 경우, 레발부테롤(45 µg 계량된 용량, 최대 4회 흡입까지)을 사용할 수 있다(문헌[Sorkness et al 2008]). 분무기를 사용해서는 안 된다. 참가자의 안전에 대한 임의의 효과에 관한 우려가 있는 경우, 더 낮은 총 용량(예를 들어, 4회 대신 2회의 흡입 및 필요한 경우에 최대 4회의 퍼프까지)을 사용할 수 있으며; 그 이유는 참가자의 의료 기록에 언급되어야 한다.

[0320] 가역성을 결정하기 위해 기술적으로 허용가능한 최고 BD-전 및 BD-후 FEV1이 사용될 것이다. 가역성은 하기와 같이 계산된다:

[0321] *FEV1% 가역성 = (BD-후 FEV1- BD-전 FEV1)/BD-전 FEV1× 100*

[0322] **분획 호기 산화 질소**

[0323] 기도 염증은 표준화된 단호흡 FeNO 검사를 사용하여 평가될 것이다. 제조사가 권장하는 단일 호기 기술에 따를 것이다(문헌[Allakhverdi et al 2007]; 문헌[Alving et al 2017]). FeNO 검사는 AO 및 폐활량 측정 전에 수행될 것이다. 참가자들은 사전에 관련 약물 및 다른 제한에 따라야 한다(섹션 6.5.3 및 5.3).

[0324] 상기 제한 중 임의의 것이 충족되지 않았고, 평가가 그 날에 충분히 연기될 수 없는 경우, 허용된 방문 윈도우 내에서 평가를 재예정해야 한다.

[0325] NIOX VERO® 기도 염증 모니터를 사용하여 FeNO를 측정할 것이다. 이 모니터의 사용 설명서가 별도의 사용자 매뉴얼에 제공될 것이다. NIOX VERO® 센서는 제조사가 권장하는 바와 같이 대체될 것이다. 장비를 공급하는 벤더는 연구 시작 전에 FeNO의 측정을 위한 장비 및 절차가 검증되었음을 보장할 책임이 있을 것이다.

[0326] 가능한 경우, 모든 무작위배정-후 FeNO 평가는 무작위배정 FeNO가 수행된 시간의 ± 1.5 시간 이내에 수행되어야 한다.

[0327] **천식 악화의 평가 및 문서화**

[0328] 연구 중에, 천식 악화는 하기 중 임의의 것으로 이어지는 참가자의 일반적인 천식 증상의 변화로 정의될 것이다:

[0329] a. 천식 악화의 증상을 치료하기 위한, 연속하는 3 일 이상 동안의 전신 코르티코스테로이드의 일시적 볼루스/버스트(bolus/burst)(또는 안정적인 OCS 배경 용량의 일시적 증가); 코르티코스테로이드의 단일 데포-주사제 용량은 전신 코르티코스테로이드의 3-일 볼루스/버스트와 등가로 간주될 것이다.

[0330] b. 전신 코르티코스테로이드가 필요한 천식(상기에 따름)으로 인한 응급실 또는 긴급 치료 방문(응급의학과 또는 긴급 치료 센터에서 24 시간 미만 동안의 평가 및 치료로 정의됨).

[0331] c. 환자 입원(입원 환자 시설에 대한 입원 및/또는 보건 시설에서의 24 시간 이상 동안의 평가 및 치료로 정의됨).

[0332] 입원한 천식 악화는 상기 (c.)로 이어지는 천식의 임의의 악화로 정의된다.

[0333] 주: 각각의 악화에 대해, 악화 상태를 확인하기 위해 충족되는 기준/기준들은 문서화되어야 한다.

[0334] 하기 목록은 이력상의 악화에 대해 허용가능한 문서화를 정의한다:

[0335] ● 참가자가 천식 악화로 인해 전신 코르티코스테로이드로 입원/치료를 받았음을 나타내는 병원, 응급실, 또는 긴급 치료 시설로부터의 퇴원 요약지.

[0336] ● 전신 코르티코스테로이드를 이용한 악화의 진단 및 치료에 관한 정보를 포함하는, 의뢰 의사로부터의 서명되고 날짜가 기입된 메모.

[0337] ● 악화 중에 사용되는 전신 코르티코스테로이드에 대한 처방의 증거.

[0338] ● 포함 기준 19를 평가하기 위해 필요한 정보를 포함하는, 이미 OCS 실행 계획 상에 있는 참가자와 연구자(또는 대리인) 사이의 문서화된 대화.

[0339] ● 참가자가 이들의 클리닉에서 또는 이들의 감독 하에 코르티코스테로이드로 악화에 대해 치료를 받았음을 증명하는 치료/의뢰 의사 또는 간호사/임상 간호사 사이의 문서화된 대화. 악화의 날짜(월/년) 및 적절한 처방이 제공되었다는 구두 확인이 필요하다. 이 옵션은 참가자 기록을 입수하려는 합리적인 시도가 성공적이지 않은 경우에만 사용해야 한다.

[0340] 하기 지침은 천식 악화의 평가를 정의한다.

[0341] 악화의 시작은 하기 중 가장 빠른 것으로 정의된다:

[0342] ● 전신 코르티코스테로이드의 시작일 또는 안정적인 OCS 배경 용량의 일시적인 증가.

[0343] ● 전신 코르티코스테로이드가 필요한 응급실 또는 긴급 치료 방문의 날짜.

[0344] ● 천식으로 인한 병원 입원의 날짜.

[0345] 악화의 종료일은 하기 중 가장 늦은 것으로 정의된다:

[0346] ● 전신 코르티코스테로이드의 마지막 날짜 또는 안정적인 OCS 배경 용량의 일시적인 증가.

[0347] ● 응급실 또는 긴급 치료 방문으로부터의 퇴원 날짜.

[0348] ● 병원 퇴원 날짜.

[0349] 천식 악화의 종료일 및 새로운 천식 악화의 시작일 이후로 7 일 미만이 경과된 경우, 제2 이벤트는 통계 분석에서 선행 천식 악화의 재발로 간주될 것이다.

[0350] 치료 기간 및 추적 관찰 중에 발생하는 모든 천식 악화는 악화 eCRF에 기록되어야 한다.

[0351] eDiary를 통해 보고된 바와 같은 천식 증상의 임의의 지속적인 증가(천식 악화의 기준의 정의에 부합하지 않음)는 천식의 악화로 등급화될 것이다. 구체적으로:

[0352] ● 기준선 중의 평균 사용 또는 임의의 날에 12회 퍼프/일의 사용과 비교하여 2 일 이상의 연속하는 날에 4회 이상의 퍼프의 구조 약물 사용의 증가, 및/또는

[0353] ● 기준선 중의 평균 사용과 비교하여 2 일 이상의 연속하는 날에 추가의 분무 β2 작용제 사용, 및/또는

[0354] ● 기준선 중의 평균과 비교하여 7-일 기간에 걸친 구조 약물을 필요로 하는 천식으로 인한 각성이 있는 밤의 2회 이상의 증가, 및/또는

[0355] ● 구조 약물을 필요로 하는 천식으로 인한 각성이 있는 이전의 7회 중 6회 이상의 밤

[0356] 2 일의 연속하는 날에 30% 이상의 PEF의 하락을 경험하는 참가자에게는 연구 현장으로의 경보가 촉발될 것이다.

[0357] 천식 악화 이벤트가 상기 eDiary 데이터 악화 기준 중 하나 이상과 연관되지 않은 경우,

[0358] 연구자는 이벤트를 악화로 정의하는 결정을 해명하고

[0359] 그것을 eCRF에 기록해야 할 것이다. 임의의 객관적 평가에 의해 지지되지 않는 이벤트는

[0360] 프로토콜-정의 악화가 아닌 것으로 간주될 것이다.

[0361] **CompEx**

[0362] CompEx는 천식 및 다이어리 이벤트의 악화의 조합(즉, eDiary 변수의 조합)이다. CompEx는 AstraZeneca가 최근에 개발한 천식의 악화에 대한 복합 대리 종점이다(그것은 아직 규제-승인을 받은 임상 종점은 아님). 다이어리 이벤트는 하기 아침/저녁(AM/PM) 다이어리 변수를 사용하여 임계치 및 기울기 기준에 의해 정의된다:

[0363] - PEF

[0364] - 증상 점수(0 내지 3)

[0365] - 구조 약물의 사용

[0366] CompEx는 전통적인 장기 악화 시험을 실행하기 전에 초기 개발에서 악화에 대한 치료 효능을 예측할 수 있다. CompEx는 천식에 대한 새로운 치료 개입의 평가에 광범위하게 사용될 수 있다(문헌[Fuhlbrigge et al 2017]; 주: 참조된 간행물은 용어 '중증 악화'를 사용했지만 이 프로토콜에서 '악화'에 사용된 것과 동일한 정의를 사용했으므로; 프로토콜의 내부 일관성을 위해 이 섹션에서는 용어 '악화'를 사용하였다.)

[0367] **참가자 보고 결과 설문지**

[0368] 참가자들은 현장에 공급된 전자 장치 상에 PRO 설문지를 기입할 것이다. 현장 방문 시에 기입할 PRO 설문지는, 질문에 대한 참가자의 반응이 편향되는 것을 피하기 위해 치료 투여 전에, 그리고 이상적으로는 건강 상태에 대한 임의의 논의 또는 다른 연구 절차, 예컨대 실험실 샘플의 수집 전에 기입해야 한다. 가정에서 아침 및 저녁 평가를 위한 모든 윈도우 내의 PRO 평가는 장치 내에 프로그래밍되고 질문에 응답할 시간이 될 때 이를 참가자에게 고지할 이러한 설정 시간 윈도우 내에 기입되어야 한다.

[0369] **일일 eDiary**

[0370] 연구 기간 중에, 참가자들은 정기적으로 이들의 천식 조절제 요법을 받고 일일 2회 eDiary를 기입하도록 요청받을 것이다.

[0371] SV1에서, 참가자들은 연구 중에 일일-2회, 일일, 및 비-일일 PRO 평가를 기입하기 위해 휴대용 eDiary 장치를 받을 것이다. 참가자들에게는 휴대용 장치의 사용에 대한 교육이 제공될 것이다. 일일 평가는 야간 및 주간 천식 증상(각각 아침 및 저녁 다이어리), 악화 증상에 반응하여 흡입 구조 약물의 사용, 천식 증상으로 인한 각성이 있는 밤(아침 다이어리 단독), 및 배경 약물 사용을 포함할 것이다. PEF 데이터(가정용 피크 유량계로부터 얻어짐)는 아침 및 저녁 eDiary 항목 종결 시에 캡처될 것이다.

[0372] 주간은 아침 폐 기능 평가(아침 기상 시)와 저녁 폐 기능 평가 사이의 기간으로 정의된다. 야간은 저녁 폐 기능 평가(취침 시)와 아침 폐 기능 평가 사이의 기간으로 정의된다.

[0373] 받은 구조 약물의 용량 횟수(1회 용량 단위 = 흡입기 상의 1회 퍼프)는 참가자에 의해 eDiary에 일일 2회 기록될 것이다. 아침과 저녁 폐 기능 평가 사이에 받은 흡입의 횟수는 저녁에 기록될 것이다.

[0374] 저녁과 아침 폐 기능 평가 사이에 받은 흡입의 횟수는 아침에 기록될 것이다.

[0375] 천식 증상으로 인한 야간 각성은, 밤 동안에 그/그녀가 천식 증상으로 인해 각성되었는지 여부에 대한 질문에 '예' 또는 '아니오' 반응으로 답변함으로써 참가자에 의해 매일 아침 일일 eDiary에 기록될 것이다.

[0376] 배경(흡입 ICS/LABA) 약물 투여 사용은 일일 eDiary에 "예" 또는 "아니오" 반응으로 일일 1회 기록될 것이다.

[0377] **천식 조절 설문지-6**

[0378] ACQ(문헌[Juniper et al 1999])는 천식 조절을 측정하기 위해 개발되었으며, 성인 및 6 내지 17세의 아동에서의 사용에 대해 완전히 검증되었다. 천식의 치료에 대한 국제 지침은 천식 관리의 1차 임상 목표가 천식 조절을 최적화하여(증상, 활동 제한, 기관지 수축, 구조 BD 사용의 최소화) 생명을 위협하는 악화 및 장기 이환의 위험을 감소시키는 것임을 확인했다. ACQ는 자발적으로 또는 치료의 결과로서 발생하는 천식 조절의 적절성 및 천

식 조절의 변화 둘 모두를 측정함으로써 이러한 기준을 충족시키기 위해 개발되었다.

[0379] ACQ-6에서, 참가자들은 1개의 BD 사용 질문 및 5개의 증상 질문에 반응함으로써 이전 주 중에 이들의 천식이 어떠하였는지를 상기하도록 요청받는다. 질문은 동일하게 가중치를 두고 0(완전 조절) 내지 6(중증으로 조절 불가)으로 채점된다. 평균 ACQ-6 점수는 반응의 평균이다. 0.75 이하의 평균 점수는 잘 조절되는 천식을 나타내고, 0.75 내지 1.5 이하의 점수는 부분적으로 조절되는 천식을 나타내며, 1.5 초과의 점수는 잘 조절되지 않는 천식을 나타낸다(문헌[Juniper et al 2006]). 0.5 이상의 개별 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다.

[0380] **세인트 조지 호흡기 설문지**

[0381] SGRQ는 기도 폐쇄 질환이 있는 참가자의 건강 상태를 측정하기 위해 개발된 50-항목 PRO 매체이다(문헌[Jones et al 1991]). 설문지는 2개의 파트로 분할된다: 파트 1은 이전 4 주 내의 호흡기 증상의 중증도에 관한 8개의 항목으로 구성되고; 파트 2는 개인의 호흡기 병태의 일상 활동 및 심리사회적 영향에 관한 42개의 항목으로 구성된다. SGRQ는 총점 및 3개의 도메인 점수(증상, 활동, 및 영향)를 산출한다. 총점은 전반적인 건강 상태에 대한 질환의 영향을 나타낸다. 이 총점은 전체 손상의 백분율로 표시되며, 여기서 100은 최악의 가능한 건강 상태를 나타내고 0은 최상의 가능한 건강 상태를 나타낸다. 마찬가지로, 도메인 점수는 0 내지 100의 범위이고, 더 높은 점수는 더 큰 손상을 나타낸다. 채점 알고리즘에 대한 특이적 상세사항은 개발자에 의해 사용자 매뉴얼에 제공된다(문헌[Jones and Forde 2009]).

[0382] *통계적 고려사항*

[0383] **1차 종점**

[0384] 제16주에 FEV1의 기준선으로부터의 평균 변화의 차이(MEDI3506 - 위약)는 ITT 집단에 대해 공분산 모델의 반복 측정 혼합 효과 분석을 사용하여 추정될 것이다. 이 모델은 참가자가 연구 개입을 중단했는지 또는 구조 요법을 받았는지 여부에 무관하게 제16주까지의(종점 포함) 모든 방문으로부터의 모든 이용가능한 데이터를 포함할 것이다. 반복 측정 모형을 적용하고 있으므로, 누락 데이터에 대해서는 귀속이 이루어지지 않을 것이다. 이 모델은 기준선에 대한 고정 효과, 방문, 방문에 의한 치료 및 기준선, 및 방문 상호작용에 의한 치료를 포함할 것이다. 치료 효과의 유의성은 10% 편측 유의성 수준에서 검정될 것이다.

[0385] **2차 및 탐색적 종점**

[0386] ACQ-6 및 SGRQ 파라미터의 기준선으로부터의 변화는 1차 효능 분석에 대해 기재된 것과 유사한 공분산 모델의 반복 측정 분석을 사용하여 분석될 것이다. 제16주에서의 PRO 반응자 종점은 카이-제곱 검정을 사용하여 분석될 것이다.

[0387] 최초 CompEx 이벤트까지의 시간 및 최초 천식 악화까지의 시간은 치료가 공변량으로서 적합된 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 분석될 것이다. 데이터는 또한 카플란-마이어 플롯(Kaplan-Meier plot)으로 표시될 것이다. CompEx 이벤트 비율은 로그(추적 관찰 시간)이 오프셋 항으로서 포함된 음성 이항 회귀를 사용하여 분석될 것이다. 종속변수는 제16주까지의 CompEx 이벤트의 횟수일 것이고, 모델은 고정 효과로서 치료군을 포함할 것이다. 제16주까지의 참가자부터의 모든 이용가능한 데이터는, 이들이 연구 개입을 중단했는지 여부에 무관하게 포함될 것이다.

[0388] 기준선으로부터 제16주까지의 FeNO의 농도의 변화는 1차 효능 분석에 대해 기재된 것과 유사한 공분산 모델의 반복 측정 분석을 사용하여 분석될 것이다. 적절한 경우에, 분석 전에 종점을 로그-변환할 수 있다. 각각의 치료에 대한 기준선으로부터의 최소 제곱 평균 변화, 및 이들 사이의 차이의 추정치는, 80% 신뢰 구간 및 편측 p-값과 함께, 각각의 방문에 대한 모델로부터 얻어질 것이다.

[0389] BD-후 FEV1의 기준선으로부터의 평균 변화의 차이, 및 제8주 및 제16주에서의 FEV1% 가역성의 변화는, 1차 효능 분석에 대해 기재된 것과 유사한, 공분산 모델의 반복 측정 혼합 효과 분석을 사용하여 추정될 것이다.

[0390] 복합 추정은 ITT 집단에서 제16주에서의 MEDI3506과 위약 반응률 사이의 차이가 될 것이다. 제16주에서의 데이터가 누락된 참가자는 무반응자로 간주될 것이다. 위약과 비교한 각각의 MEDI3506 군에 대해, 교차비 및 80%, 및 편측 p-값이 보고될 것이다.

[0391] **참고문헌**

[0392] 본 발명 및 본 발명이 관련된 선행 기술을 더 완전하게 기재하고 개시하기 위하여 다수의 간행물이 상기 인용된다. 이러한 참고문헌에 대한 전체 인용문은 하기 제공된다. 이러한 참고문헌 각각의 전문이 본 명세서에 포함

된다.

[0393] Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015;5(2):020415.

[0394] Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S et al. Thymic

[0395] stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma,

[0396] or inflammation and potently activates mast cells. J Exp Med. 2007;204(2):253-8.

[0397] Allinne J, Scott G, Lim WK, Birchard D, Erjefält JS, Sandén C et al. IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(6):1624-37. e10.

[0398] Alving K AR, Crater G, LaForce C F, Rickard K. Validation of a new portable exhaled nitric

[0399] oxide analyzer, NIOX VERO: randomized studies in asthma. Pulm Ther. 2017;3(1):207-18.

[0400] Bønnelykke, Klaus et al. “A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations.” Nature genetics vol. 46,1 (2014): 51-5.

[0401] Byers DE, Alexander-Brett J, Patel AC, Agapov E, Dang-Vu G, Jin X et al. Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease. J Clin Invest. 2013;123(9):3967-82.

[0402] Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23(6):932-46.

[0403] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002;57(10):847-52.

[0404] EMA. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012 [16 July 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease_en.pdf Accessed on: 16 July 2021.

[0405] Fuhlbrigge AL, Bengtsson T, Peterson S, Jauhiainen A, Eriksson G, Da Silva CA et al. A novel endpoint for exacerbations in asthma to accelerate clinical development: a post-hoc analysis of randomised controlled trials. The Lancet Respiratory medicine. 2017;5(7):577-90.

[0406] GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report 2020 [04 August 2020]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. Accessed on: 04 August 2020

[0407] Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):e70-e88.

[0408] Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. Clinicoecon Outcomes Res. 2013;5235-45.

[0409] Gudbjartsson, Daniel F et al. “Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction.” Nature genetics vol. 41,3 (2009): 342-7.

[0410] Hirota, Tomomitsu et al. “Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population.” Nature genetics vol. 43,9 893-6. 31 Jul. 2011.

[0411] Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988;75(4):800-2.

[0412] Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal

Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009;34(5):447-54.

[0413] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med. 1991;85 Suppl B25-31; discussion 3-7.

[0414] Jones PW, Forde Y. St George's Respiratory Questionnaire Manual. 2009;Version 2.3.

[0415] Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009;34(3):648-54.

[0416] Jones PW, Chen WH, Wilcox TK, Sethi S, Leidy NK, Group E-PS. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. Chest. 2011;139(6):1388-94.

[0417] Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14(4):902-7.

[0418] Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, Committee G. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006;100(4):616-21.

[0419] Kearley J, Silver JS, Sanden C, Liu Z, Berlin AA, White N et al. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. Immunity. 2015;42(3):566-79.

[0420] Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in A. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. Allergy. 2008;63(8):1061-70.

[0421] Kim V, Crapo J, Zhao H, Jones PW, Silverman EK, Comellas A et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPDGene. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(3):332-9.

[0422] Kim V, Zhao H, Regan E, Han MK, Make BJ, Crapo JD et al. The St. George's Respiratory Questionnaire Definition of Chronic Bronchitis May Be a Better Predictor of COPD Exacerbations Compared With the Classic Definition. Chest. 2019;156(4):685-95.

[0423] Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. Lancet Respir Med. 2014;2(3):195-203.

[0424] Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, Franco OH, Stricker BH, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2017;50(2).

[0425] Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MK, Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. Chest. 2003a;124(6):2182-91.

[0426] Leidy NK, Schmier JK, Jones MK, Lloyd J, Rocchiccioli K. Evaluating symptoms in chronic obstructive pulmonary disease: validation of the Breathlessness, Cough and Sputum Scale. Respir Med. 2003b;97 Suppl AS59-70.

[0427] Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, Roberts L, Powers JH, Sethi S et al. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(3):323-9.

[0428] Leidy NK, Murray LT, Monz BU, Nelsen L, Goldman M, Jones PW et al. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. Respir Res. 2014a;15124.

[0429] Leidy NK, Sexton CC, Jones PW, Notte SM, Monz BU, Nelsen L et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. Thorax. 2014b;69(5):443-9.

[0430] Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(21):2223-31.

[0431] Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(7):502-6.

[0432] Miravitlles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. Respir Res. 2017;18(1):67.

[0433] Moffatt, Miriam F et al. "A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma." The New England journal of medicine vol. 363,13 (2010): 1211-1221.

[0434] Müllerová H, Maskell J, Meeraus WH, Galkin D, Albers FC, Gait C. Characterization of COPD Patients Treated with Inhaled Triple Therapy Containing Inhaled Corticosteroids [ICS], Long-Acting Beta2-Agonists [LABA], and Long-Acting Muscarinic Antagonists [LAMA] in the UK. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:A4986.

[0435] Mütze T, Glimm E, Schmidli H, Friede T. Group sequential designs with robust semiparametric recurrent event models. Stat Methods Med Res. 2019;28(8):2385-403.

[0436] Okajima Y, Come CE, Nardelli P, Sonavane SK, Yen A, Nath HP et al. Luminal Plugging on Chest CT Scan: Association With Lung Function, Quality of Life, and COPD Clinical Phenotypes. Chest. 2020;158(1):121-30.

[0437] Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, deFilippi CR. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. J Am Heart Assoc. 2016;5(8).

[0438] Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20- Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;126(1):41-7.

[0439] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012;40(6):1324-43.

[0440] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48.

[0441] Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. Lancet Respir Med. 2021.

[0442] Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, Alexis NE, Barr RG, Bleecker ER et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. Lancet Respir Med. 2021.

[0443] Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993;4(5):353-65.

[0444] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Clin Chest Med. 2020;41(3):421-38.

[0445] Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

[0446] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity. 2005;23(5):479-90.

[0447] Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on

quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(5 Pt 1):1418-22.

[0448] Shrine, Nick et al. “Moderate-to-severe asthma in individuals of European ancestry: a genome-wide association study.” The Lancet. Respiratory medicine vol. 7,1 (2019): 20-34.

[0449] Smith D, Helgason H, Sulem P, Bjornsdottir US, Lim AC, Sveinbjornsson G et al. A rare IL33 loss-of-function mutation reduces blood eosinophil counts and protects from asthma. PLoS Genet. 2017;13(3):e1006659.

[0450] Smith J, Owen E, Jones A, Dodd M, Webb A, Woodcock A. Objective measurement of cough during pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis. Thorax. 2006;61(5):425-9.

[0451] Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60(11):925-31.

[0452] Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF et al. Lung

[0453] function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of

[0454] obstruction with bronchodilation. J Appl Physiol (1985). 2008;104(2):394-403.

[0455] Stanczak MA, Sanin DE, Apostolova P, Nerz G, Lampaki D, Hofmann M et al. IL-33 expression in response to SARS-CoV-2 correlates with seropositivity in COVID-19 convalescent individuals. Nat Commun. 2021;12(1):2133.

[0456] Stone A. The application of bespoke spending functions in group-sequential designs and the effect of delayed treatment switching in survival trials. Pharm Stat. 2010;9(2):151-61.

[0457] Stott-Miller M, Mullerova H, Miller B, Tabberer M, El Baou C, Keeley T et al. Defining Chronic Mucus Hypersecretion Using the CAT in the SPIROMICS Cohort. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;152467-76.

[0458] Torgerson, Dara G et al. “Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations.” Nature genetics vol. 43,9 887-92. 31 Jul. 2011.

[0459] Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. COPD. 2010;7(3):214-28.

[0460] van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, Bottema BJ, van der Zee JS, Ijzermans CJ et al. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. J clin epidemiol. 2003;56(12):1177-84.

[0461] Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10082):1919-29.

[0462] Vogelmeier CF, Fuhlbrigge A, Jauhiainen A, Scheepers L, Bengtsson T, Peterson S et al. COPDCompEx: A novel composite endpoint for COPD exacerbations to enable faster clinical development. Respir Med. 2020;173106175.

[0463] Wan, Y I et al. “Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma.” Thorax vol. 67,9 (2012): 762-8. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201262

[0464] Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet. 2007;370(9589):786-96.

[0465] Corhay JL, Vincken W, Schlesser M, Bossuyt P and Imschoot J. Chronic bronchitis in COPD patients is associated with increased risk of exacerbations: a cross-sectional multicentre study. Int J Clin Pract 2013;67(12):1294-301.

[0466] Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, Roche N, Rubin B, Magnussen H, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire. Respir Med2008;102(11):1545-55.

[0467] de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. Eur Respir J 2012;40(1):28-36.

[0468] Jones PW and Forde Y. St George's respiratory questionnaire manual. 2009. Version 2.3.

[0469] Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. Chest 2011;140(3):626-33.

[0470] Kim V and Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013;187(3):228-37.

[0471] Martinez FJ, Calverley PM, Goehring U-M, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2015;358(9971):857-66.

[0472] Monz BU, Sachs P, McDonald J, Crawford B, Nivens MC and Tetzlaff K. Responsiveness of the cough and sputum assessment questionnaire in exacerbations of COPD and chronic bronchitis. Respir Med 2010;104(4):534-41.

[0473] NIH. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. Available from URL: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Published 2019. Accessed 17Mar2020.

[0474] Smith J, Owen E, Earis J and Woodcock A. Cough in COPD: correlation of objective monitoring with cough challenge and subjective assessments. Chest 2006;130(2):379-85.

[0475] Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. N Engl J Med 2016;374(19):1811-21.

[0476] For standard molecular biology techniques, see Sambrook, J., Russel, D.W. *Molecular Cloning, A Laboratory Manual.* 3 ed. 2001, Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press

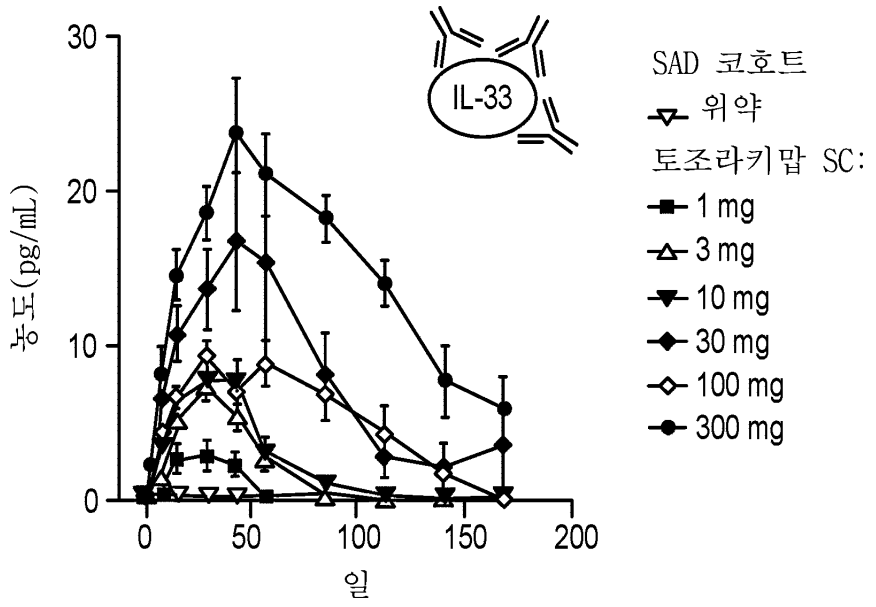
[0477] 서열

서열 번호	설명	서열
1.	토조라키맙 VHCDR1(아미노산)	SYAMS
2.	토조라키맙 VHCDR2(아미노산)	GISAIDQSTYYADSVKG
3.	토조라키맙 VHCDR3(아미노산)	QKFMQLWGGGLRYPFGY
4.	토조라키맙 VH 도메인(아미노산)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSGISAIDQSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQKFMQ LWGGGLRYPFGYWGQGTMVTVSS
5.	토조라키맙 VLCDR1(아미노산)	SGEGMGDKYAA
6.	토조라키맙 VLCDR2(아미노산)	RDTKRPS
7.	토조라키맙 VLCDR3(아미노산)	GVIQDNTGV
8.	토조라키맙 VL 도메인(아미노산)	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEGMGDKYAAW YQQKPGQSPVLVIYRDTKRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISGTQAMDEADYYCGVIQDNTGVFGGGTKLT VL
9.	토조라키맙 경쇄(아미노산)	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEGMGDKYAAW YQQKPGQSPVLVIYRDTKRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISGTQAMDEADYYCGVIQDNTGVFGGGTKLT VLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS
10.	토조라키맙 중쇄(아미노산)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSGISAIDQSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQKFMQ LWGGGLRYPFGYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
11.	IL-33 전장 단백질	MKPKMKYSTNKISTAKWKNTASKALCFKLGKSQ QKAKEVCPMYFMKLRSGLMIKKEACYFRRETTKR PSLKTGRKHKRHLVLAACQQQSTVECFAFGISGVQ KYTRALHDSSITGISPITEYLASLSTYNDQSITFALE DESYEIYVEDLKKDEKKDKVLLSYYESQHPSNESG DGVDGKMLMVTLSPTKDFWLHANNKEHSVELHK CEKPLPDQAFFVLHNMHSNCVSFECKTDPGVFIGV KDNHLALIKVDSSENLCT ENILFKLSET

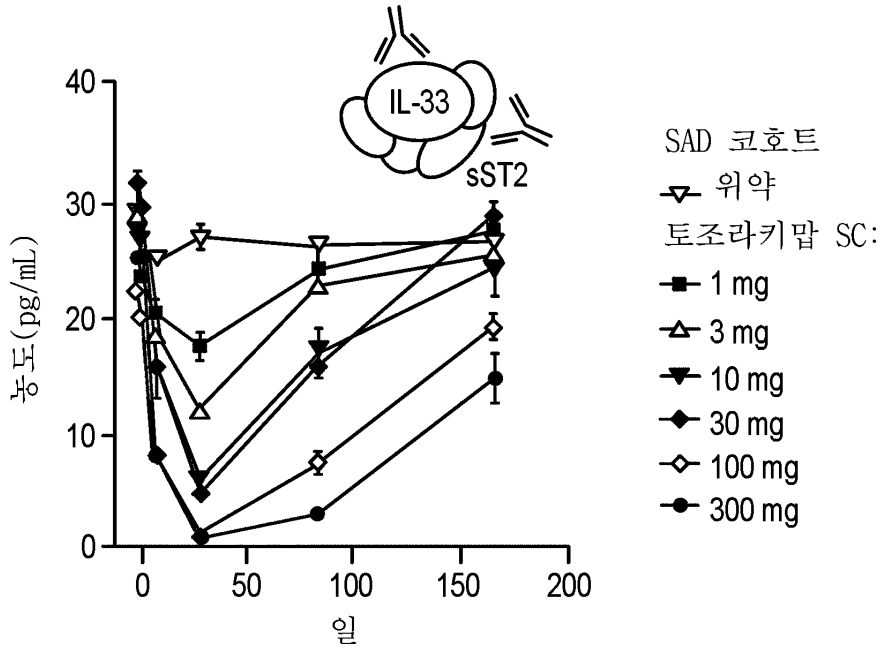
[0478]

도면

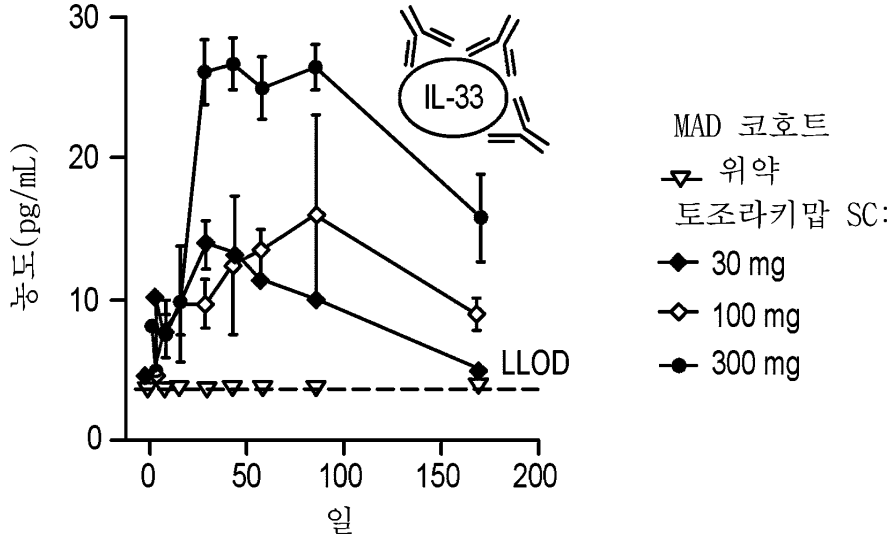
도면1a


IL-33
농도(pg/mL)
30
20
10
0
0
50
100
150
200
일
SAD 코호트
위약
토조라키맙 SC:
1 mg
3 mg
10 mg
30 mg
100 mg
300 mg

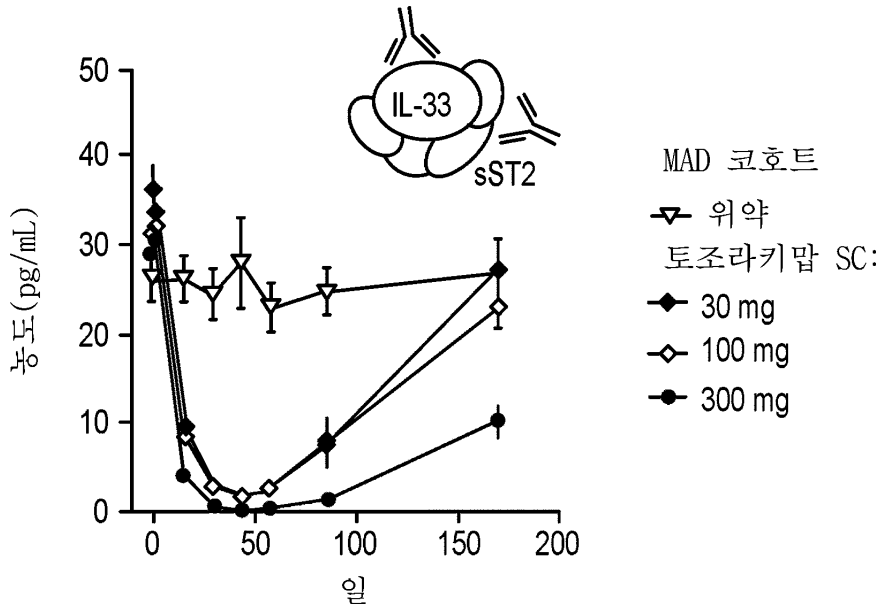
도면1b


IL-33
sST2
농도(pg/mL)
40
30
20
10
0
0
50
100
150
200
일
SAD 코호트
위약
토조라키맙 SC:
1 mg
3 mg
10 mg
30 mg
100 mg
300 mg

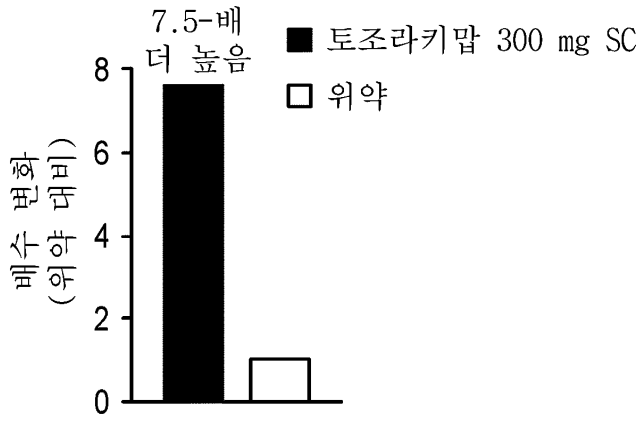
도면1c



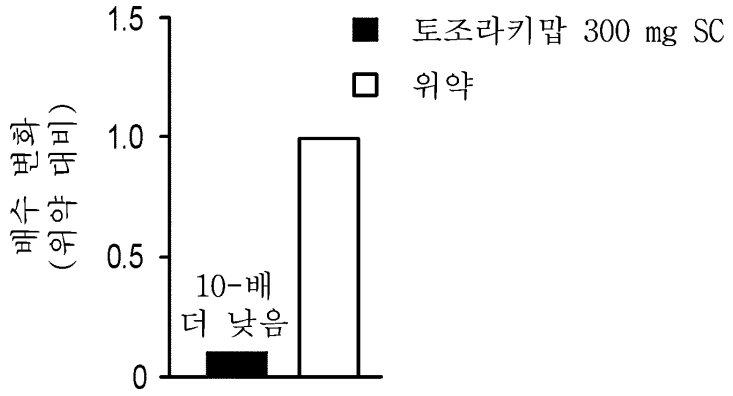
도면1d



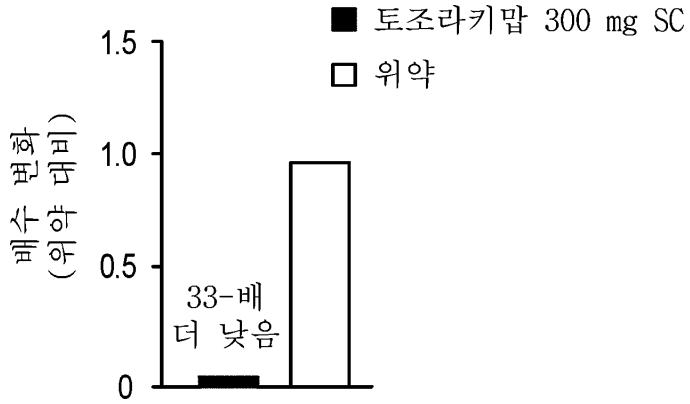
도면2a



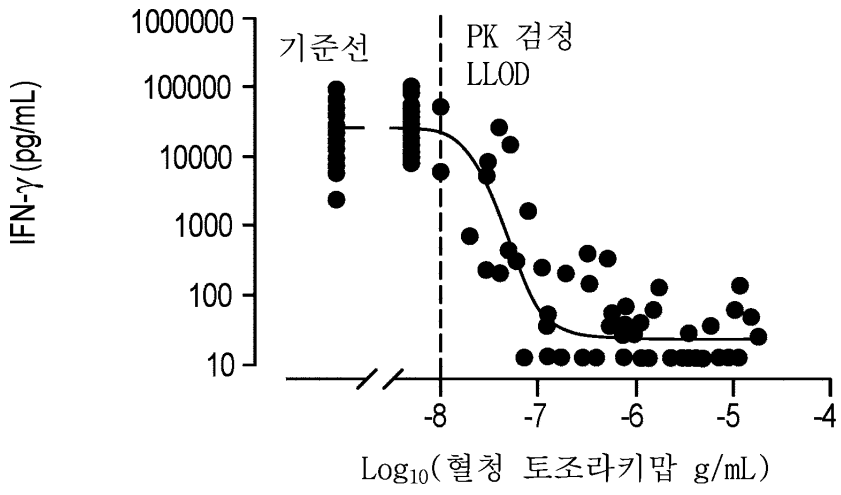
도면2b



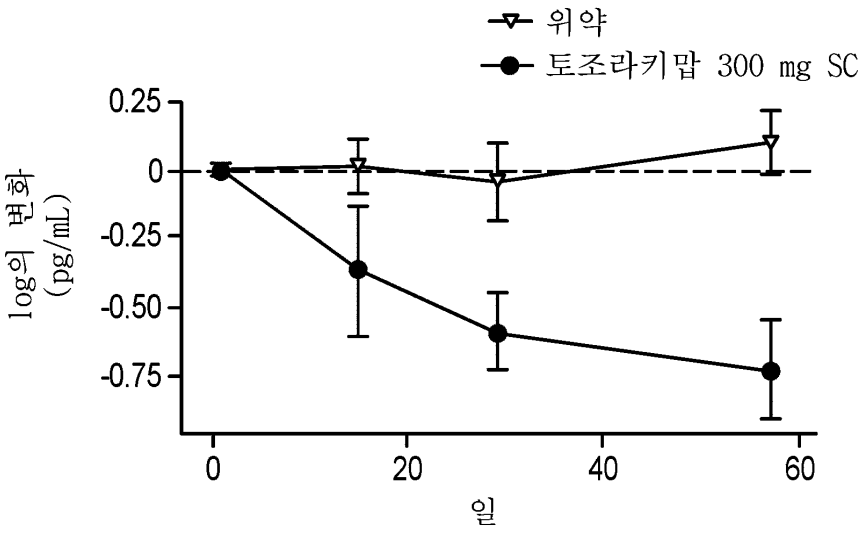
도면2c



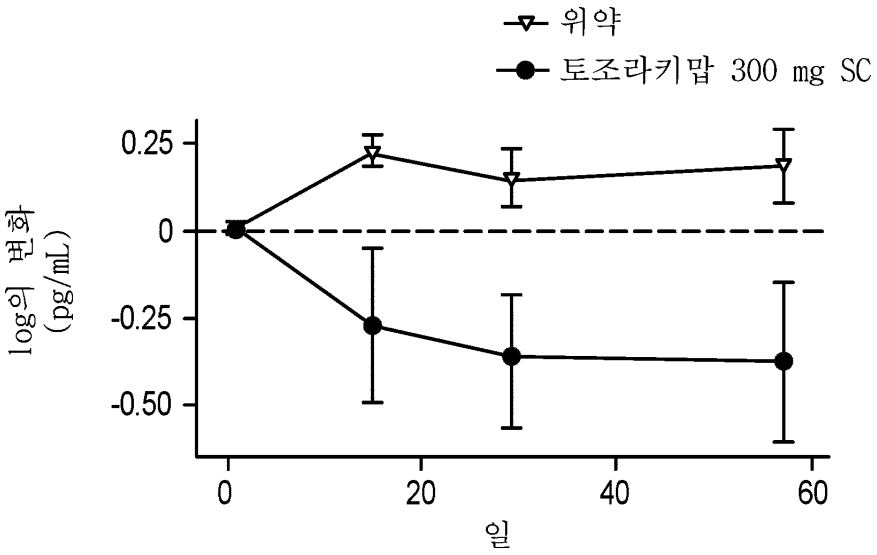
도면3



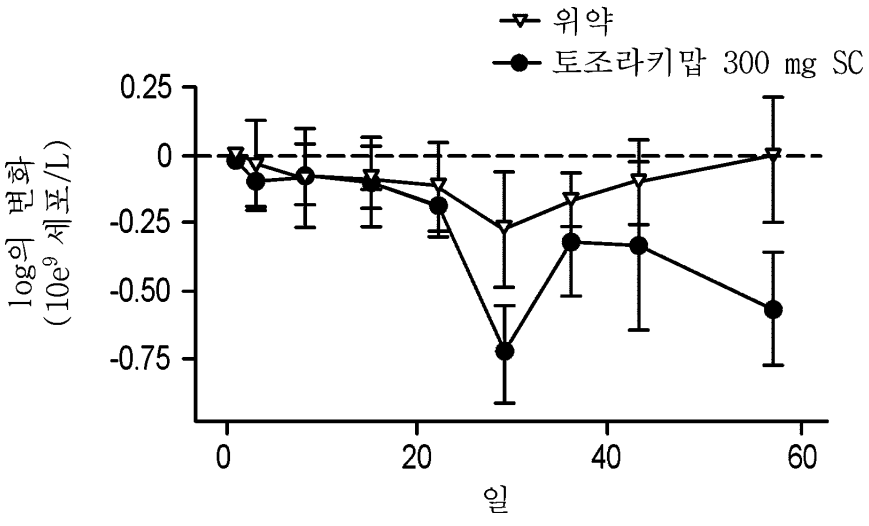
도면4a



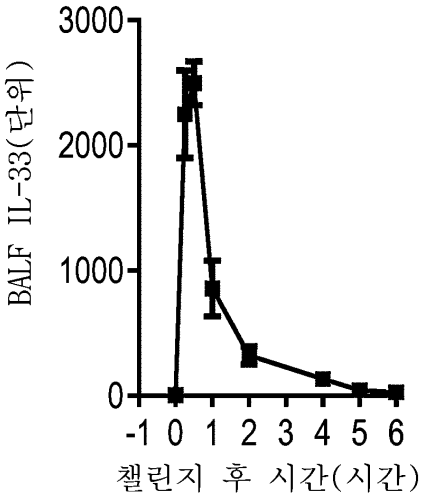
도면4b



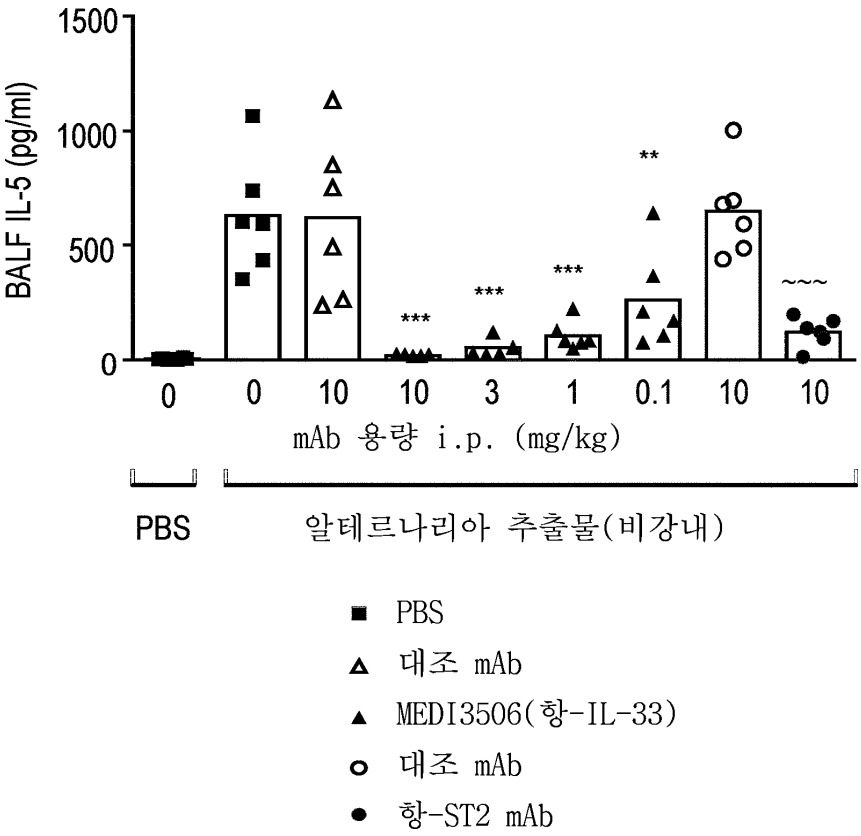
도면4c



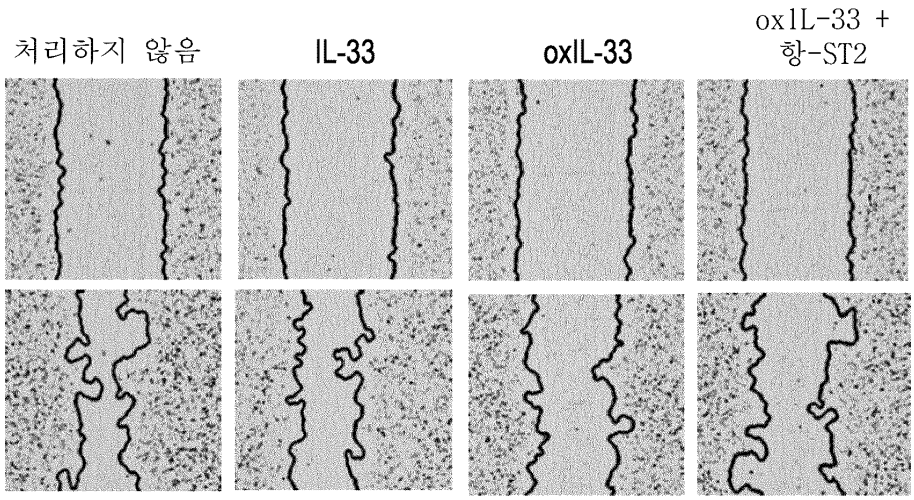
도면5


3000
2000
1000
0
BALF IL-33(단위)
-1 0 1 2 3 4 5 6
챌린지 후 시간(시간)

도면6

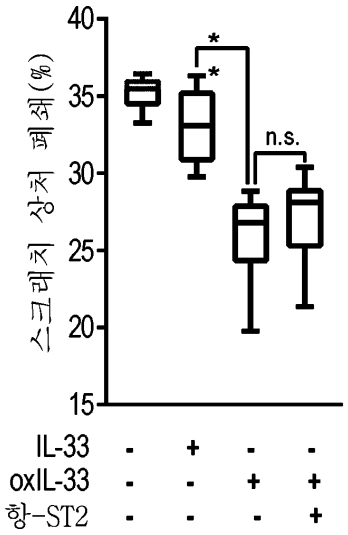

1500
1000
500
0
BALF IL-5 (pg/ml)
***
***
***
**
~~~
0 0 10 10 3 1 0.1 10 10
mAb 용량 i.p. (mg/kg)
PBS
알테르나리아 추출물(비강내)
PBS
대조 mAb
MEDI3506(항-IL-33)
대조 mAb
항-ST2 mAb
~~~

도면7a

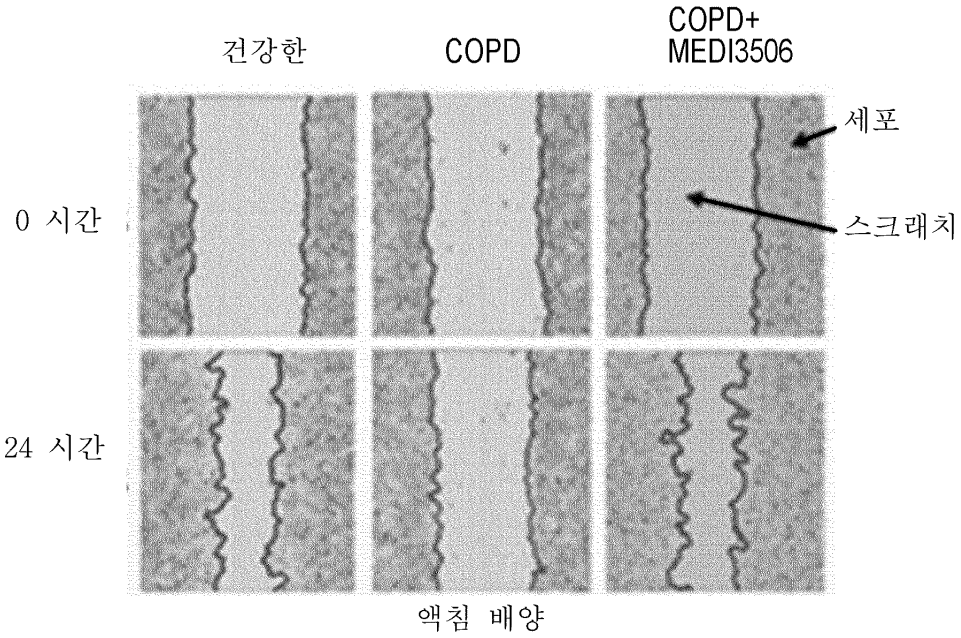


정상 인간 기관지 상피 세포-24 시간

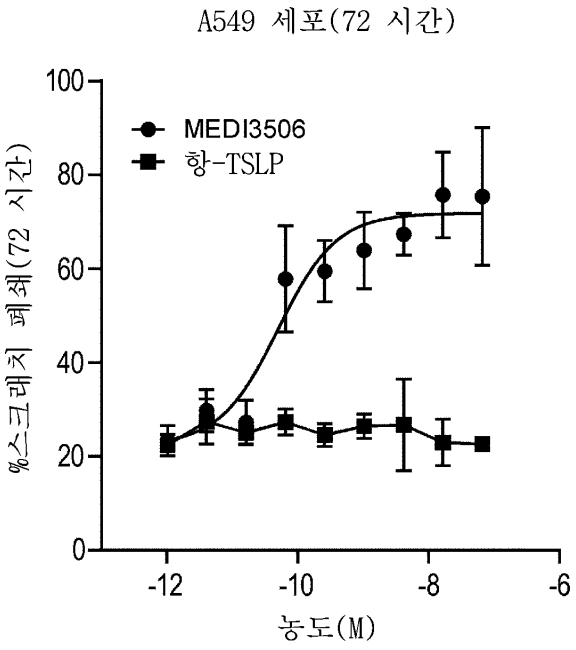
도면7b



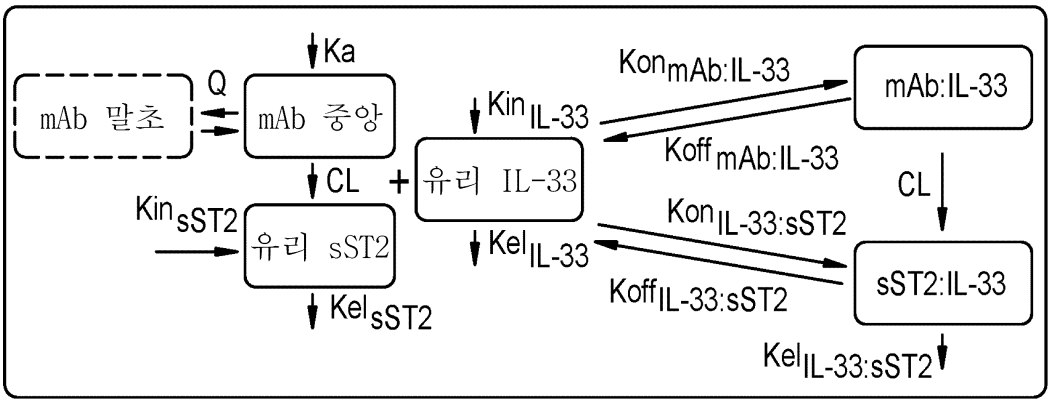
도면8


건강한
COPD
COPD+
MEDI3506
세포
스크래치
0 시간
24 시간
액침 배양

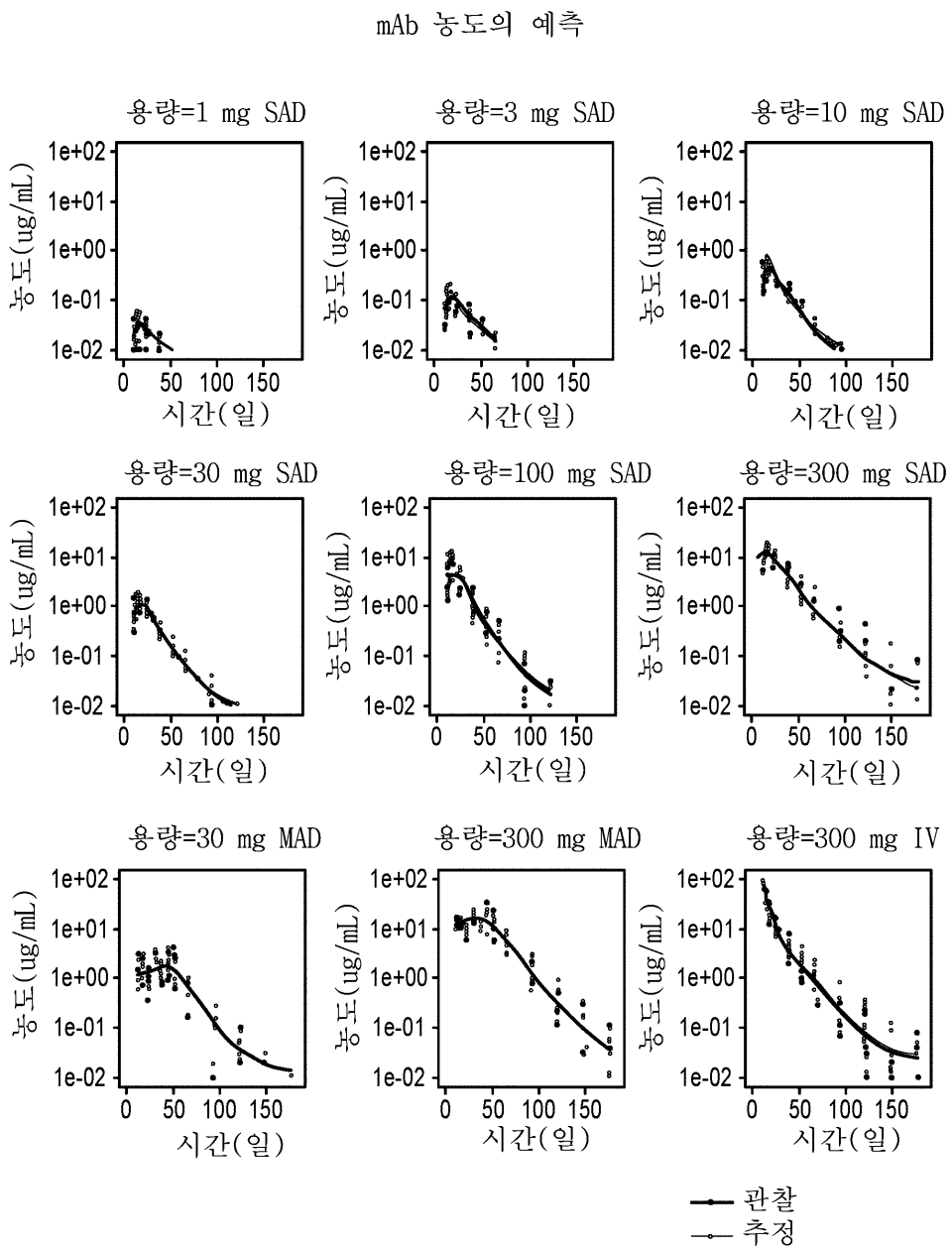
도면9


A549 세포(72 시간)
MEDI3506
항-TSLP
%스크래치 폐쇄(72 시간)
100
80
60
40
20
0
-12
-10
-8
-6
농도(M)

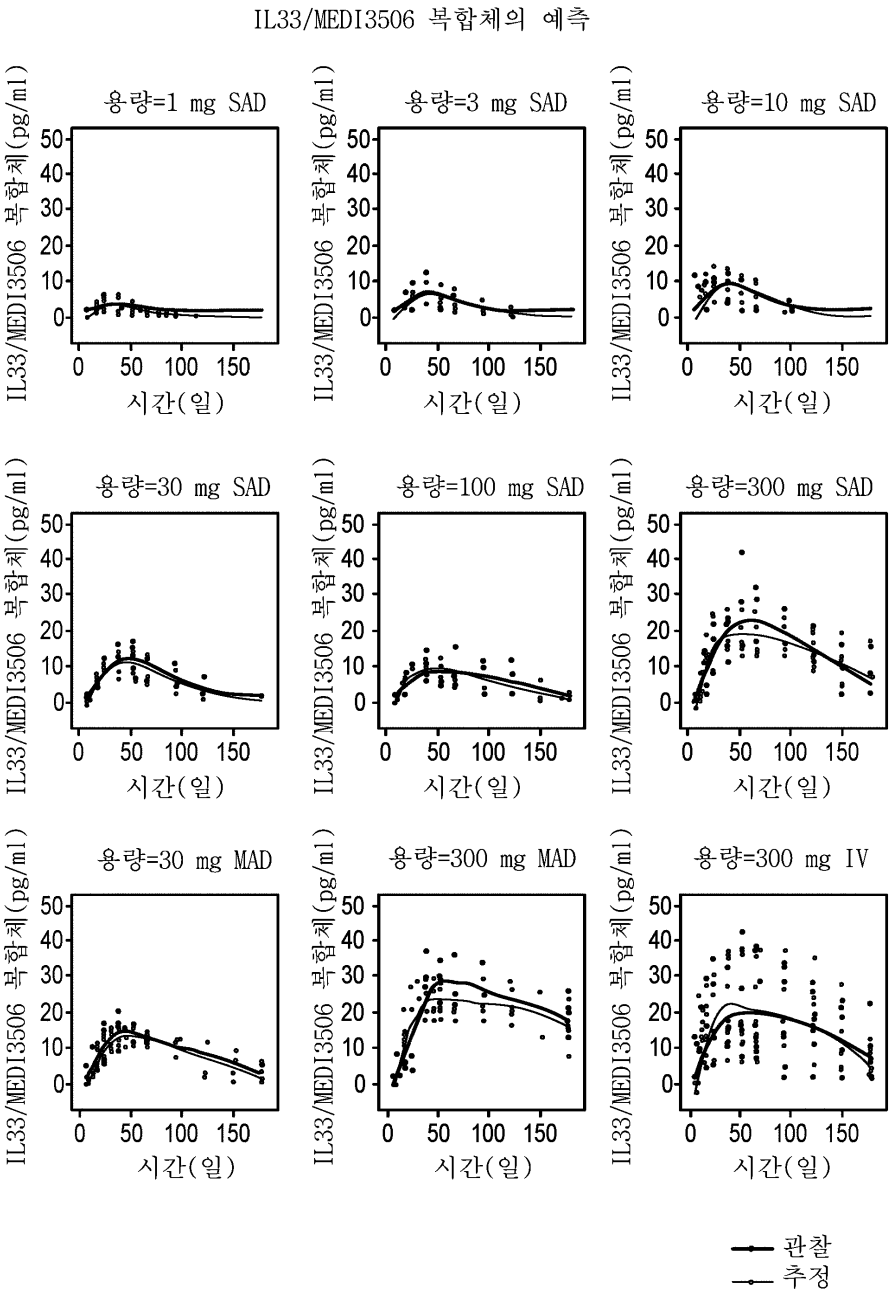
도면10


mAb 말초
Q
mAb 중앙
Ka
CL
Kin sST2
유리 sST2
Kel sST2
+
Kin IL-33
유리 IL-33
Kel IL-33
Kon mAb:IL-33
Koff mAb:IL-33
mAb:IL-33
CL
Kon IL-33:sST2
Koff IL-33:sST2
sST2:IL-33
Kel IL-33:sST2

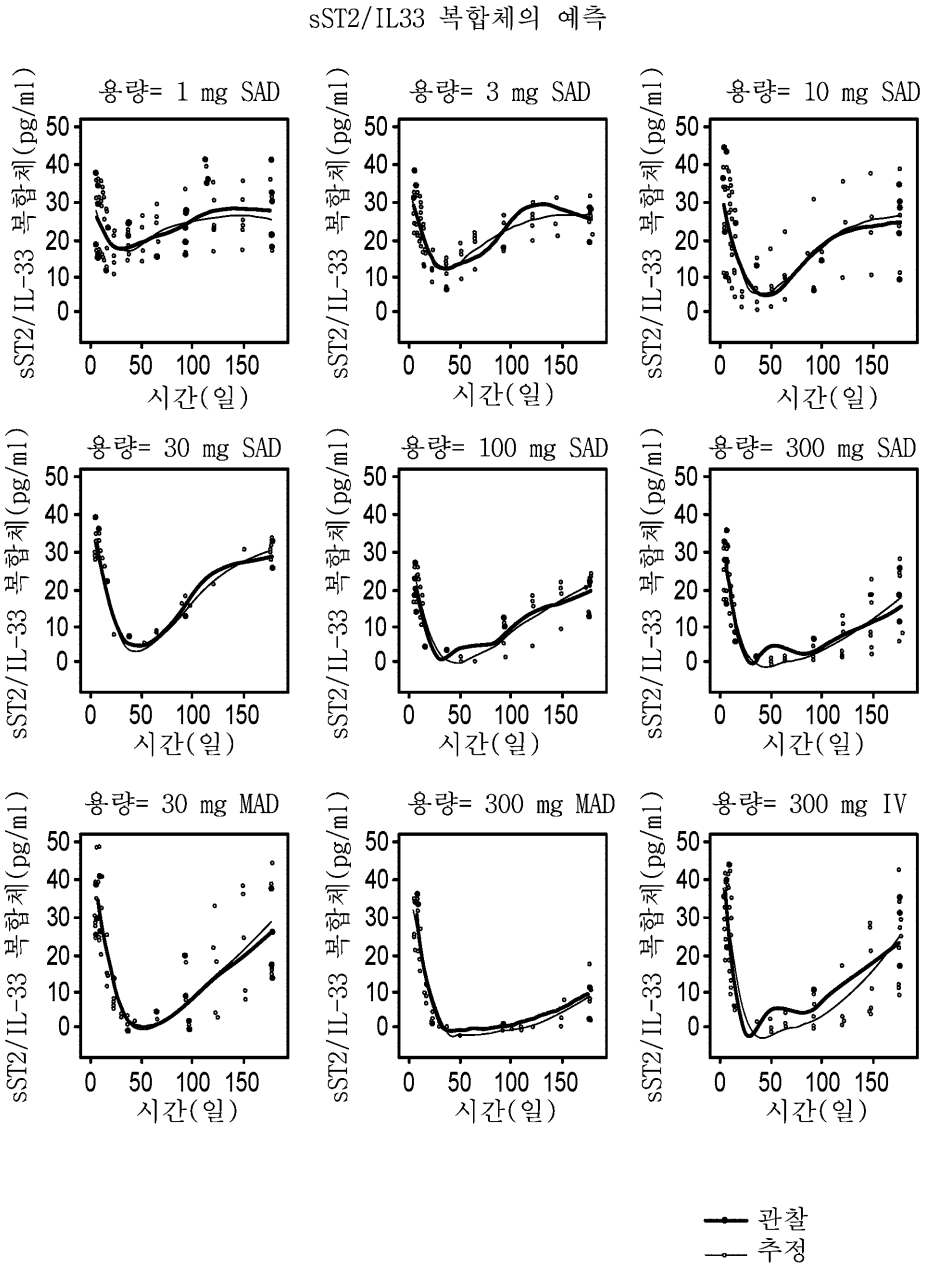
도면11


mAb 농도의 예측
용량=1 mg SAD
용량=3 mg SAD
용량=10 mg SAD
용량=30 mg SAD
용량=100 mg SAD
용량=300 mg SAD
용량=30 mg MAD
용량=300 mg MAD
용량=300 mg IV
농도(ug/mL)
1e+02
1e+01
1e+00
1e-01
1e-02
0
50
100
150
시간(일)
관찰
추정

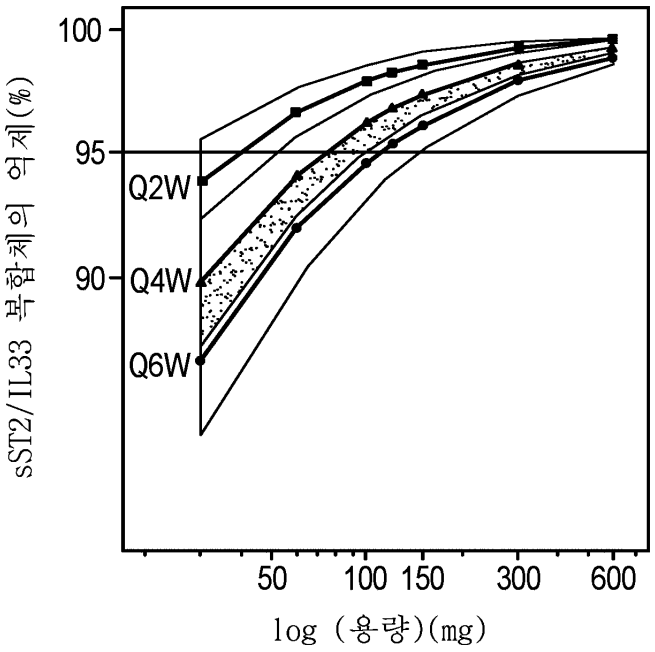
도면12


IL33/MEDI3506 복합체의 예측
용량=1 mg SAD
용량=3 mg SAD
용량=10 mg SAD
용량=30 mg SAD
용량=100 mg SAD
용량=300 mg SAD
용량=30 mg MAD
용량=300 mg MAD
용량=300 mg IV
IL33/MEDI3506 복합체(pg/ml)
시간(일)
0
10
20
30
40
50
0
50
100
150
관찰
추정

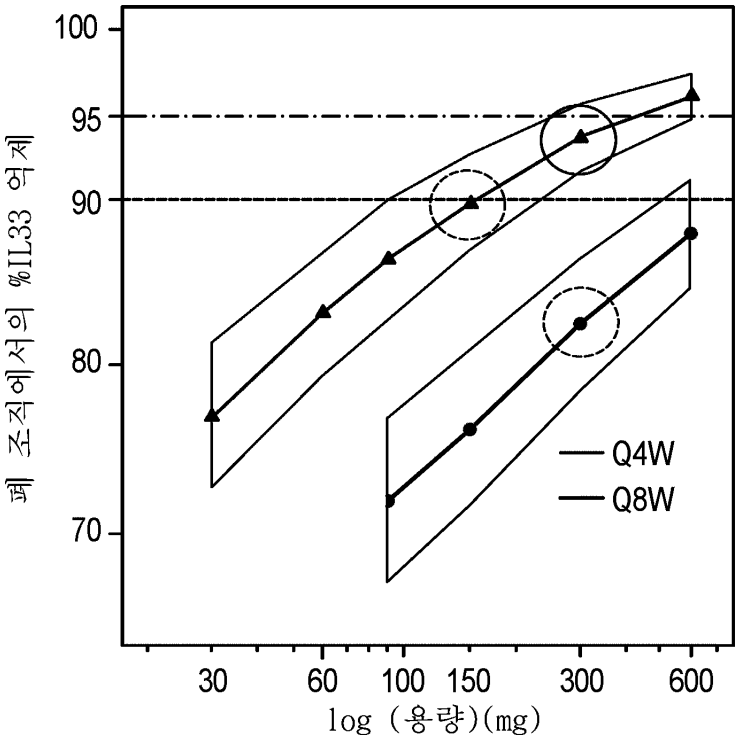
도면13


sST2/IL33 복합체의 예측
용량= 1 mg SAD
용량= 3 mg SAD
용량= 10 mg SAD
용량= 30 mg SAD
용량= 100 mg SAD
용량= 300 mg SAD
용량= 30 mg MAD
용량= 300 mg MAD
용량= 300 mg IV
sST2/IL-33 복합체(pg/ml)
시간(일)
0 50 100 150
0 10 20 30 40 50
관찰
추정

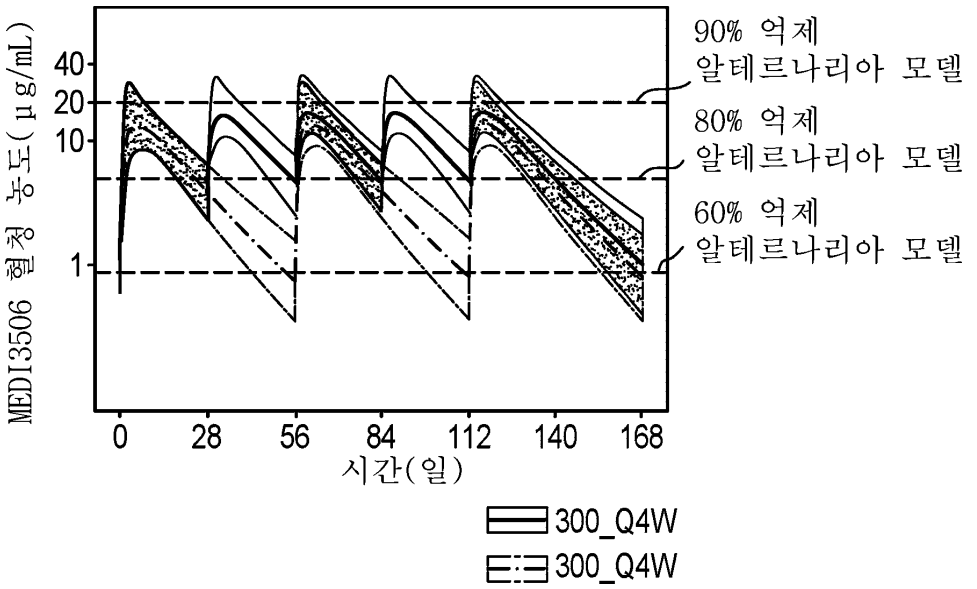
도면14


100
95
90
Q2W
Q4W
Q6W
sST2/IL33 복합체의 억제(%)
50
100
150
300
600
log (용량)(mg)

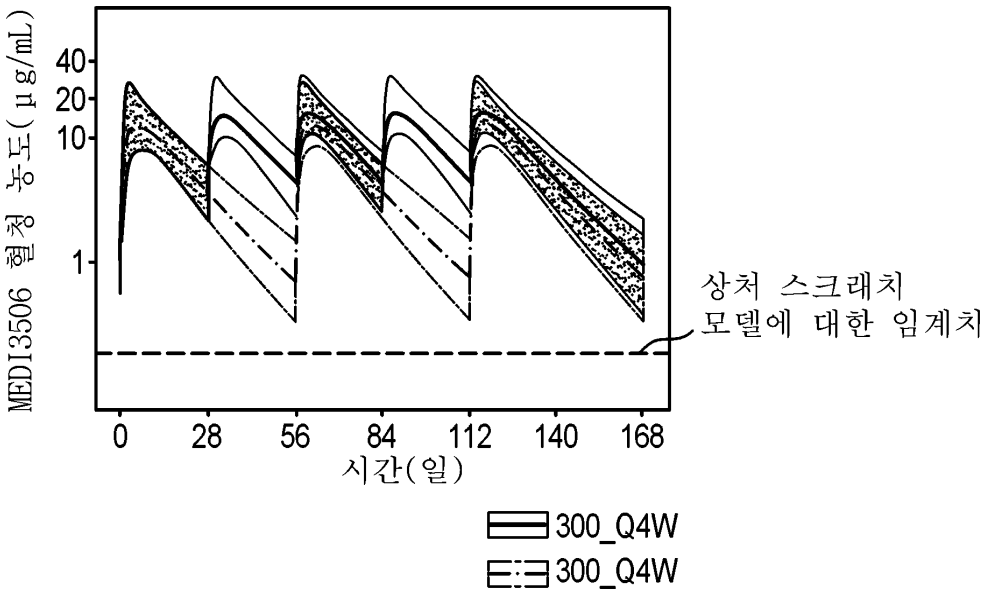
도면15


100
95
90
80
70
폐 조직에서의 %IL33 억제
Q4W
Q8W
30
60
100
150
300
600
log (용량)(mg)

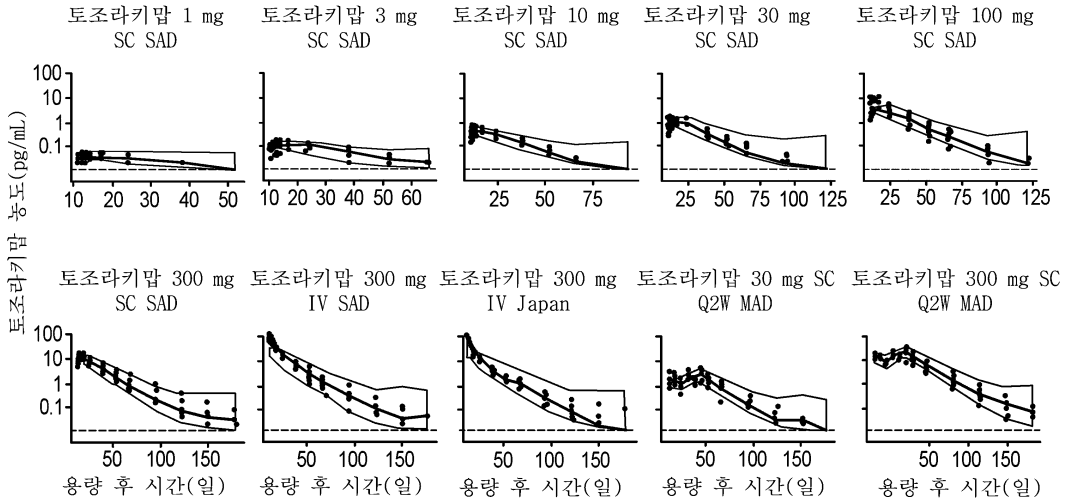
도면16


MEDI3506 혈청 농도(μg/mL)
40
20
10
1
0
28
56
84
112
140
168
시간(일)
90% 억제
알테르나리아 모델
80% 억제
알테르나리아 모델
60% 억제
알테르나리아 모델
300_Q4W
300_Q4W

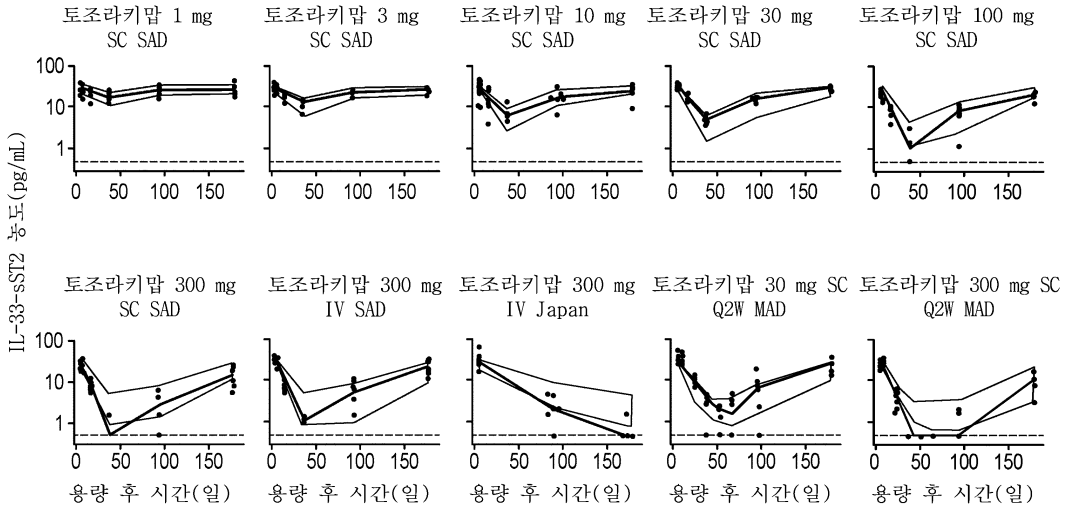
도면17


MEDI3506 혈청 농도(μg/mL)
40
20
10
1
0
28
56
84
112
140
168
시간(일)
상처 스크래치
모델에 대한 임계치
300_Q4W
300_Q4W

도면18


토조라키맙 1 mg SC SAD
토조라키맙 3 mg SC SAD
토조라키맙 10 mg SC SAD
토조라키맙 30 mg SC SAD
토조라키맙 100 mg SC SAD
토조라키맙 300 mg SC SAD
토조라키맙 300 mg IV SAD
토조라키맙 300 mg IV Japan
토조라키맙 30 mg SC Q2W MAD
토조라키맙 300 mg SC Q2W MAD
토조라키맙 농도(pg/mL)
용량 후 시간(일)

도면19


토조라키맙 1 mg SC SAD
토조라키맙 3 mg SC SAD
토조라키맙 10 mg SC SAD
토조라키맙 30 mg SC SAD
토조라키맙 100 mg SC SAD
토조라키맙 300 mg SC SAD
토조라키맙 300 mg IV SAD
토조라키맙 300 mg IV Japan
토조라키맙 30 mg SC Q2W MAD
토조라키맙 300 mg SC Q2W MAD
IL-33-sST2 농도(pg/mL)
용량 후 시간(일)

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.