



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0041097
(43) 공개일자 2023년03월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/21 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
C07K 14/565 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/215 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7005777
- (22) 출원일자(국제) 2021년07월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년02월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2021/051853
- (87) 국제공개번호 WO 2022/018422
국제공개일자 2022년01월27일
- (30) 우선권주장
2011216.5 2020년07월20일 영국(GB)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
시네어젠 리서치 리미티드
영국, 에스오16 6와이디 햄프셔 사우샘프턴, 트레
모나 로드, 사우샘프턴 제너럴 হাসপিটাল, 사우스
블록, 레벨 에프, 메일포인트 810
- (72) 발명자
마스던, 리차드
영국, 에스오16 6와이디 햄프셔 사우샘프턴, 트레
모나 로드, 사우샘프턴 제너럴 হাসপিটাল, 사우스
블록, 레벨 에프, 메일포인트 810, 시네어젠 리서
치 리미티드 내
- 몽크, 필립
영국, 에스오16 6와이디 햄프셔 사우샘프턴, 트레
모나 로드, 사우샘프턴 제너럴 হাসপিটাল, 사우스
블록, 레벨 에프, 메일포인트 810, 시네어젠 리서
치 리미티드 내
- 윌킨슨, 톰
영국, 에스오16 6와이디 햄프셔 사우샘프턴, 트레
모나 로드, 사우샘프턴 제너럴 হাসপিটাল, 사우스
블록, 레벨 에프, 메일포인트 810, 시네어젠 리서
치 리미티드 내
- (74) 대리인
안소영

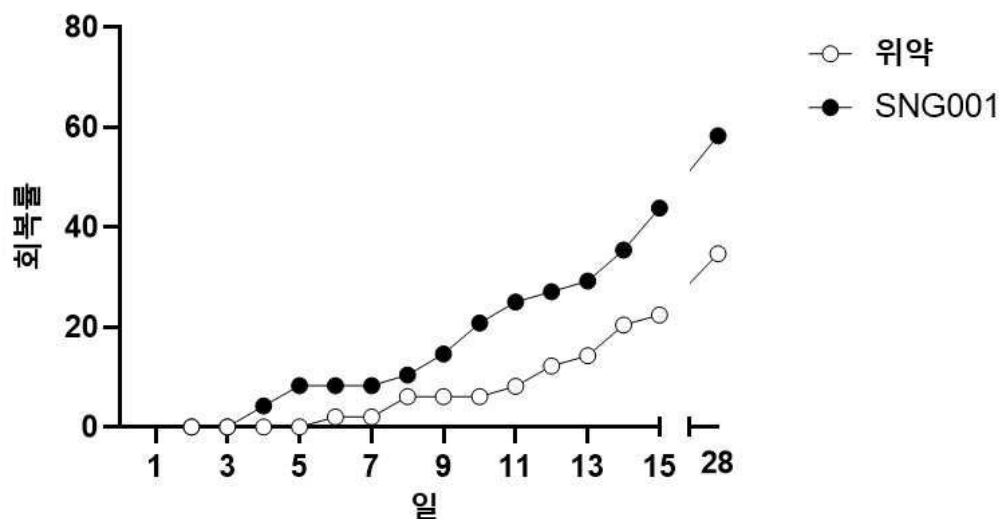
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 SARS-CoV-2 감염 환자의 결과를 개선하기 위한 흡입형 인터페론-베타

(57) 요약

본 발명은 급성 호흡 곤란 증후군을 야기할 수 있는 코로나바이러스에 감염된 환자에서 하기도(LRT) 질병의 중증도를 예방 또는 감소, 예를 들어 SARS-CoV-2에 감염된 COVID-19 환자에서 LRT 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 흡입형 인터페론-베타의 용도에 관한 것이다. 가정 및 병원 환경 둘 다에서 적용 가능한 간단하고 빠른 호흡곤란 점수에 기반하여 회복을 촉진하기 위한 이러한 치료를 표적화하는 것이 제안된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 14/565 (2013.01)

(30) 우선권주장

2011284.3 2020년07월21일 영국(GB)

2106014.0 2021년04월27일 영국(GB)

명세서

청구범위

청구항 1

코로나바이러스(coronavirus) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)을 야기할 수 있는 다른 잠재적으로 전염병을 일으키는 바이러스에 감염된 환자에서 하기도(lower respiratory tract) 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키고/시키거나 감염된 환자에서 하나 이상의 증상 및/또는 결과를 개선하는 데 사용하되, 흡입에 의해 투여되는, 인터페론-베타(IFN- β).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자가 코로나바이러스에 감염된, IFN- β .

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 코로나바이러스가 중증 급성 호흡기 증후군(severe acute respiratory syndrome)을 야기할 수 있는 SARS 바이러스인, IFN- β .

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인, IFN- β .

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, IFN- β 가 재조합 인간 IFN- β 1a인, IFN- β .

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, IFN- β 가 약 pH 6-7, 예를 들어 pH 6.5의 수용액에서 바람직하게는 만니톨, 인간 혈청 알부민 및 아르기닌을 생략하고 제형화되는, IFN- β .

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 기도로의 투여가 IFN- β 의 액체 제형의 에어로졸화(aerosolization)를 포함하는, IFN- β .

청구항 8

제7항에 있어서, 투여가 분무기(nebuliser)를 사용하는, IFN- β .

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, IFN- β 의 투여가 1일 1회 흡입 용량인, IFN- β .

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 IFN- β 의 첫번째 투여 시 WHO 임상 개선을 위한 순위 척도(Ordinal Scale for Clinical Improvement: OSCI)에서 적어도 3 또는 적어도 4의 점수를 갖는 것으로 평가되는, IFN- β .

청구항 11

제10항에 있어서, 환자가 IFN- β 투여 후 동일한 척도에서 점수를 증가시키지 않는, IFN- β .

청구항 12

제11항에 있어서, 환자가 IFN- β 투여 기간(바람직하게는 14일 이하, 예를 들어, 7일 미만, 보다 바람직하게는 6일 미만, 예를 들어 5일, 보다 더 바람직하게는 4일 미만, 예를 들어 3일 이내) 이내에 동일한 척도에서 하나

이상의 점수의 감소를 나타내는, IFN- β .

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡곤란 및/또는 호흡곤란, 기침 및 가래 점수(Breathlessness, Cough and Sputum Score, BCSS)의 개선이 IFN- β 투여 시작 후 관찰되는, IFN- β .

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 IFN- β 로 첫번째 치료 시 호흡곤란 점수가 3 내지 4인 것으로 평가되되, 상기 점수가 다음 척도에 따라 호흡 어려움 정도를 다시 질문하여 환자 응답에 기초하여 결정되는 것인, IFN- β :

0 = 없음 - 어떠한 어려움도 인지하지 못함

1 = 경미함 - 과격한 활동(예를 들어 달리기)을 수행할 때 뚜렷함

2 = 보통 - 가벼운 활동(예를 들어 침대 정리 또는 장보기)을 수행할 때조차 뚜렷함

3 = 현저함 - 씻거나 옷을 입을 때 뚜렷함

4 = 심각함 - 거의 일정하며, 휴식 시에도 존재함.

청구항 15

제14항에 있어서, 3-4의 호흡곤란 점수가 흡입형 IFN- β 의 투여를 위한 결정자(determiner)로서 사용되는, IFN- β .

청구항 16

제15항에 있어서, 환자가 2 이하의 OSCI 점수와 동일시되는 가정 환경에 있고, 적어도 3의 호흡곤란 점수가 흡입형 IFN- β 의 투여를 위한 결정자로서 사용되는, IFN- β .

청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, IFN- β 가 동일한 바이러스 감염으로 인한 하나 이상의 증상의 개선을 돕기 위해 하나 이상의 추가 치료제의 투여와 조합하여 흡입에 의해 투여되되, 각 추가 제제가 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는 것인, IFN- β .

청구항 18

제17항에 있어서, IFN- β 가 코르티코스테로이드와 조합하여 투여되는, IFN- β .

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 하기도(lower respiratory tract, LRT) 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키고/시키거나 이러한 감염(흔히 COVID-19로 지칭됨)으로 발생하는 질병 중증도를 평가하기 위해 전 세계 임상 실습에서 활용되는 일반적으로 채택되는 척도에 따른 증상 상태를 개선함으로써, SARS-CoV-2 바이러스 감염 환자의 결과를 개선하는, 예를 들어 기도를 통한 분무기(nebuliser) 투여용으로 제형화된, 흡입형 인터페론-베타(IFN- β)의 용도에 관한 것이다. 가정 환경으로 확장되는 시험에 기초하여, 호흡곤란(breathlessness)의 중증도는 SARS-CoV-2 감염 환자에게 흡입형 IFN- β 투여 지표로서 사용될 간단한 현장 진단(point of care) 기준으로 제안된다. 현저하거나 심각한 호흡곤란이 있는 SARS-CoV-2 감염 환자에게 이러한 투여는 회복을 상당히 가속화하고 악화를 예방하는 것으로 밝혀졌으며 입원 필요성을 줄이는 데 도움이 될 수 있다. 본 발명의 기초는 SARS-CoV-2 감염 환자를 대상으로 한 흡입형 IFN- β 의 임상 시험이었지만, 본 발명이 중증 급성 호흡기 증후군(severe acute respiratory syndrome)을 야기하는 능력이 있고 따라서 SARS 바이러스로 분류되는 임의의 향후 출현할 코로나바이러스(coronavirus) 및 다른 알려지거나 향후 출현할 코로나바이러스, 또는 인간에서 심각한 LRT 질병을 야기하는 다른 잠재적으로 전염병을 일으키는 바이러스에 적용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] IFN-β에 의한 항바이러스 반응은 고령자 및 만성 기도 질환(chronic airway disease), 보다 특히 천식(asthma) 및 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)이 있는 사람에서 손상/결핍된 것으로 나타났다(Agrawal et al.(2013) Gerontology 59, 421-426; Wark et al.(2005) J. Exp. Med. 937-47; Singanavagam et al.(2019) Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 317(6): L893-L903).
- [0003] 이는 일반적인 감기를 유발하는 리노바이러스(rhinovirus)에 의한 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 바이러스-유도 악화를 치료하기 위해 이전에 제안된 흡입형 IFN-β의 사용(사우샘프턴 대학 명의 Synairgen plc에 독점으로 인가된 EP1734987B 참조) 및 리노바이러스 감염으로부터 발생하는 노인의 LRT 질병의 중증도를 감소시키기 위해 이전에 제안된 흡입형 IFN-β의 사용(Synairgen Research Limited 명의 US 7,871,603B 참조)을 따르고 있다. 추가로, 또한 Synairgen Research Limited 명의 EP2544705B는 인플루엔자 감염과 관련된 LRT 질병의 치료를 위한 흡입형 IFN-β의 사용을 제안한다. 호흡 작동식 분무기를 통해 전달되는 분무를 위한 흡입형 IFN-β 1a 제형을 사용한 임상 시험은 고무적인 결과와 함께 특히 감기 또는 인플루엔자를 통해 LRT 질병을 앓고 있는 천식 환자 또는 COPD 환자에서 이러한 투여를 추가로 수행하였다. 지금까지 수행된 모든 임상 시험(천식에서 3건 및 COPD 환자에서 1건)에서, 흡입형 IFN-β는 투약 후 24시간 동안 가래에서 폐 항바이러스 바이오마커를 상향조절하여, 생물학적 활성 약물을 폐로 성공적으로 전달함을 확인시켜주고, 기전증명(proof-of-mechanism)을 입증하고, 용량 선택을 뒷받침하였다. 그러나, 이러한 시험은 흡입형 IFN-β가 SARS-CoV-2와 같은 중증 급성 호흡기 증후군을 야기할 수 있는 임의의 코로나바이러스와 관련된 중증 LRT 질병을 예방하거나 치료하는 데 임의의 유의한 효과를 가질 수 있다고 가정할 근거를 제공하지 않는다.
- [0004] IFN-β는 세포-기반 분석에서 중증 호흡기 증후군-코로나바이러스(MERS-CoV), SARS-CoV 및 SARS-CoV-2를 포함한 다양한 코로나바이러스의 복제를 억제하는 것으로 나타났다. 예를 들어, 감염에 대한 반응으로 1형 인터페론을 발현할 수 없는 Vero 세포를 사용한 시험관 내 연구는 IFN-β 또는 IFN-α가 SARS-CoV 및 MERS 바이러스에 대한 결과와 유사하게 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스 활성을 가짐을 입증하였다(Mantlo et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. Antiviral Res. 2020;179:104811). CN1535724A(Beijing Jindike Biotech. Res. Institute)는 또한 SARS 바이러스 증식을 억제하는 능력을 나타내는 다양한 1형 인터페론을 사용한 세포 분석을 보고하지만, 오히려 IFN-α2b에 초점을 맞추는 것을 선호한다. 이러한 연구의 확장은 상기도(upper respiratory tract)에서 SARS 바이러스 감염에 대한 예방적 조치로서 재조합 인간 IFN-α2b 비강 스프레이의 사용을 보고하는 CN1927389A에 보고되어 있다. 그러나, 흡입형 전달에 적합한 1형 인터페론 제형은 교시되어 있지 않으며; 언급된 유일한 재조합 인간 IFN-β의 제형은 주사되는 상업적 제형이다. 이러한 연구에 비추어 볼 때, 흡입형 IFN-β가 임의의 코로나바이러스에 감염된 환자의 LRT 질병을 예방하거나 치료하는데 어떠한 이점을 가져올 수 있는지, 특히 SARS 바이러스 감염으로 인한 질병 및 입원 필요성과 관련하여 WHO가 인정한 임상 개선을 위한 순위 척도(Ordinal Scale for Clinical Improvement)에서 적어도 3 또는 4로 분류할 수 있는 LRT 질병이 있는 환자에서 개선된 증상 상태/결과를 제공하는지 여부는 알려지지 않았다.
- [0005] 실제로, SARS-CoV-2 감염으로 인해 확인된 COVID-19 질환이 있는 환자에서 IFN-β를 사용하는 것으로 유일하게 보고된 임상 시험은 로피나비르-리토나비르(lopinavir-ritonavir) 및 리바비린(ribavirin)의 경구 투여와 조합하여, 흡입 투여에 적합하지 않은 제형의 IFN-β-1b의 피하 주사만을 고려하였다(2020년 5월 8일 온라인에 처음 공개된 'COVID-19로 병원에 입원한 환자의 치료에서 인터페론 베타-1b, 로피나비르-리토나비르 및 리바비린의 삼중 조합: 공개형 무작위 배정 2상 시험'이라는 제목의 Hung et al.(2020) Lancet 395: 1695-16704 참조). 동일한 임상 시험 팀은 IFN-β-1b를 사용한 이중 항바이러스 요법이 연구된 삼중 조합 요법에 채용된 것으로 보장된다고 제안할 뿐이다. 보고된 시험에서 환자는 삼중 조합 요법 그룹 또는 로피나비르-리토나비르만 투여된 그룹에 무작위 배정되었다. 삼중 조합 그룹에서, 환자를 모집하고 증상 발현 후 7일 미만에 IFN-β-1b로 치료하였다; 환자는 약물 시작일에 따라 격일로 IFN-β-1b를 1회 내지 3회 용량으로 받았다. 증상 발현 후 1-2일에 시작한 경우, 환자는 IFN-β의 3회 용량을 모두 받았다. 증상 발현 후 3-4일에 약물 투여를 시작한 경우, 환자는 IFN-β의 2회 용량을 받았다. 증상 발현 후 5-6일에 약물 투여를 시작한 경우, 환자는 IFN-β의 1회 용량을 받았다. 7일 내지 14일 사이에 치료받은 환자의 경우, IFN-β를 전혀 투여하지 않았다. 따라서, IFN-β는 기껏해야 피하주사에 의한 COVID-19 질환의 조기 개입을 위해 제안된 것이고, 그러한 주사가 초기 바이러스 감염을 넘어선 염증 메커니즘에 연결된 증상 발달과 관련하여 바람직하지 않은 영향을 줄 수 있는지 여부에 대한 우려를 표시하고 있다.

- [0006] MERS에 감염된 마우스를 치료하기 위해 IFN- β 를 사용하는 선행 연구는 바이러스 부하가 절정에 도달하기 전인 감염 후 1일 이내에 치료가 제공되는 경우에만 효과적인 반면, 지연된 인터페론 치료는 바이러스 복제의 억제에 실패하고 염증의 증가와 전염증성 사이토카인의 발현 향상을 야기하여 지연된 치료가 사이토카인 폭풍(cytokine storm)을 일으킴으로써 증상을 악화시킬 수 있다는 제안으로 이어짐을 입증하였다(Channappanavar et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. J. Clin. Invest. 2019;129(9):3625-39 참조). 이는 오히려 상술된 인간 임상 시험과 일치하는 COVID-19에 대한 IFN- β 를 사용한 조기 치료(및 주사)를 뒷받침한다.
- [0007] 임상 상황에서 IFN- β 의 사용을 조기 개입(증상 시작 7일 전)으로 국한시키는 이유는 이후 치료가 COVID-19 환자에서 발견되고 MERS 바이러스 감염 동물 모델에서 관찰되는 사이토카인 폭풍을 일으킬 수 있다는 우려와 함께 SARS-CoV-2 바이러스 부하가 증상 발현 며칠 이내에 정점에 도달할 것이라는 예상으로 볼 수 있다. 실제로, 사이토카인 폭풍과 이로 인한 손상은 질환의 후기 단계 동안 바이러스 복제보다 중증 질환의 더 중요한 동인(driver)일 수 있으며, 인터페론의 2차 유도가 사이토카인 폭풍을 일으킬 수 있다고 제안되었다(Andreaskos E. & Tsiodras S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. EMBO Mol. Med. 2020;12(6):e12465 ; Jamilloux et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun. Rev. 2020;19(7):102567).
- [0008] 프랑스 아미앵 피카르디 대학 병원(Amiens-Picarde University Hospital) 팀은 '코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)에 대한 치료 옵션 - 1형 인터페론 반응의 조절은 유망한 전략인가?'(Mary et al(May 2020) Frontiers in Public Health, 8, Article 185)라는 제목의 리뷰 기사에서 COVID-19 질환의 치료에 대한 가능한 접근법에 대해 최근 언급하였다. 그들은 SARS-CoV, 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스(Middle East respiratory Syndrome Coronavirus, MERS 바이러스) 및 보다 최근에는 SARS-CoV-2와 관련된 LRT 질병을 치료할 목적으로 IFN-알파-2b(아래 IFN-알파에 대한 추가 정보 참조)의 분무 투여의 중국에서 잘 알려진 임상 사용을 언급하지만, COVID-19 질환의 임의의 단계에서 유의한 효과가 있는 IFN- β 의 유사한 전달을 뒷받침하는 새로운 데이터는 제공하지 않는다. 그들은 단지 상술된 삼중 조합 약물 시험에 대한 예비 정보만을 언급하고 오히려 조사를 위한 흥미로운 대체 전략을 나타내는 아지트로마이신(azithromycin)을 강조한다. 항박테리아 역할 외에도, 아지트로마이신은 건강한 기증자, 천식 환자 및 COPD 환자의 기관지 상피 세포에서 리노바이러스-유도된 1형 및 2형 IFN 반응을 증가시키는 것으로 보고되었다. 아지트로마이신과 하이드록시클로로퀸의 조합 요법이 일부 프랑스 COVID-19 환자에서 시험되었고(Gautret et al. Int. J. Antimicrob. Agents(2020) 105949) Mary 등은 "아지트로마이신이 h-CQ 치료를 받은 프랑스 환자의 하위 그룹에서 바이러스 운반의 빠른 감소에 관여하고 있을 수 있다는 가능성을 고려해야 한다"고 언급한다.
- [0009] 'COVID-19에 대한 잠재적 치료로서의 1형 인터페론'이라는 제목의 Sallard 등의 기사(Antiviral Research, 178, 104791, 온라인 7 April 2020)는 바이러스-유도 ARDS와 관련하여, IFN- α 및 IFN- β 둘 다의 1형 인터페론 사용의 이점을 판단하는 것과 관련한 다양한 연구를 검토한다. 흡입 투여와 관련하여, 논의는 다시 IFN- α 의 투여 및 예를 들어 로피나비르/리토나비르와 조합하여, 조합 요법의 일부로서 IFN- α 의 투여에 대한 일반적인 권고로 국한된다(예를 들어, Lu, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) Bioscience Trends (2020) 14(1); 69-71; Dong et al. Discovering Drugs to treat coronavirus disease 2019(COVID-19), Drug Discover. Therap.(2020) 14(1): 58-60; Liu et al. Critical care response to a hospital outbreak of the 2019-nCoV infection in Shenzhen, China; Crit. Care(2020) 24-56 참조). 흡입형 IFN- α 의 사용에 대한 이러한 보고서가 IFN- β 의 임의의 사용에 대해 추측하지 않는다는 점은 주목할 만하며 1형 인터페론에 대한 지식과 일치한다.
- [0010] IFN- α 및 IFN- β 와 같은 1형 인터페론은 동일한 수용체에 결합하는 항바이러스 단백질이지만, 항바이러스 및 면역조절 특성은 상이하다(Ng et al. Alpha and Beta Type 1 Interferon Signaling: Passage for Diverse Biologic Outcomes. Cell, 2016;164(3):349-52; Gibbert et al. IFN-alpha subtypes: distinct biological activities in anti-viral therapy. Br. J. Pharmacol. 2013;168(5):1048-58). 세포는 바이러스 감염과 싸우기 위한 선천적 면역 반응으로서 인터페론을 생산한다. 이 선천적 면역 반응은 적응 면역계가 항체 및 세포 매개 반응을 생성할 때까지 바이러스에 대한 1차 방어선을 제공하며, 이는 바이러스 감염을 제거하고 장기면역력을 제공할 수 있다. IFN- α 는 형질세포양 수지상 세포라고 불리는 특화된 백혈구에 의해 대량으로 생산되고 간염(hepatitis)과 같은 일부 전신 감염에서 사용하도록 승인되었다. IFN- β 는 상피 세포 및 섬유아세포를 포함한 많은 세포 유형에 의해 만들어지며 바이러스 감염에 대한 즉각적인 국소 반응으로 생산되고 조직이 감염과 싸워 물리치도록 준비하는 항바이러스 프로그램을 촉발시킨다. IFN- β 는 세포 연구에서 IFN- α 보다 코로나바이러스의

더 강력한 억제제인 것으로 보고되었다(Mantlo 등의 상술된 참고문헌을 다시 참조하고; 또한 Scagnolari et al. Increased sensitivity of SARS-coronavirus to a combination of human type I and type II interferons. Antiviral Ther. 2004;9(6):1003-11 및 Stockman et al. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. 2006;3(9):e343을 참조한다). 그러나, 이러한 세포 연구는 코로나바이러스 감염-유도 급성 하기도 질병의 복잡한 임상 상황에서 흡입형 IFN- β 의 이점을 예측할 수 없음이 이해될 것이다.

[0011] 상술된 Sallard 등에서 IFN- β 투여를 검토하는 유일한 참조는 주사에 의한 투여에 대한 것이며 다시 Channappanavar 등의 상술된 2019 보고서를 참조하면 항바이러스 요법을 최적화하고 부작용을 피하기 위해 가능한 한 빨리 임의의 1형 인터페론을 투여해야 할 필요성을 나타내고 있다. 실제로, 저자들은 중증 LRT 질병과 관련된 COVID-19 진행의 후기 단계에서, 항인터페론 약물의 투여가 더 유익할 수 있음을 제한하기까지 한다.

[0012] 바이러스 감염은 항바이러스 유전자를 유도하고 염증 반응을 조절하는 1형 및 2형 인터페론의 생산을 수반하는 선천적 면역 반응을 자연적으로 촉발한다. 그러나, 고도로 상동성인 SARS-CoV와 마찬가지로, SARS-CoV-2는 1형 인터페론의 숙주 발현, 뿐만 아니라 1형 인터페론 수용체로부터의 하류 신호전달을 모두 방지할 수 있는 일련의 비구조적 단백질을 보유한다(Kindler et al. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. Adv. Virus Res. 2016;96:219-43; Yuen et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. Emerging Microbes Infect. 2020;9(1):1418-28). 이와 일치하게, 중증 COVID-19 환자는 손상된 1형 인터페론 활성 및 염증 반응을 보이는 것으로 보고되었다(Hadjadj et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science (2020) 369, 718-724).

[0013] 위에 논의된 바와 같이 바이러스 복제의 정점을 줄이기 위한 인터페론의 조기 투여가 상당히 강조되었지만, 바이러스 부하가 높고 바이러스 발산 기간이 긴 환자는 중증 LRT 질병과 함께 중증 COVID-19 위험이 더 높은 것으로 보고되었다(Liu et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect. Dis. 2020; 20(6): 656-7). 또한, 어느 시점에서든 개입을 위한 흡입형 IFN- β 의 사용은 제안되지 않았다.

발명의 내용

[0014] 이제 처음으로 SARS-CoV-2 감염과 관련된 LRT 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키고/시키거나 SARS-CoV-2 감염과 관련된 COVID-19 질병에 대해 바로 아래에 제시된 바와 같은 WHO가 인정한 임상 개선을 위한 순위 척도에서 적어도 3 또는 적어도 4의 점수를 나타내는 경우에도 환자의 증상 상태/치료 결과를 개선하기 위한, 흡입형 IFN- β 의 사용을 뒷받침하는 데이터가 제시된다(또한 2020년 2월 18일자 WHO R&D 청사진 신규 코로나바이러스 COVID-19 치료 시험 시놉시스 참조).

[0015] 임상 개선을 위한 순위 척도

환자 상태	설명	점수
비감염	감염의 임상적 또는 바이러스학적 증거 없음	0
외래 환자	활동 제한 없음	1
	활동 제한	2
입원 환자	입원, 산소 요법 없음	3
경미한 질환	마스크 또는 비강	4
	프롱(prong)에 의한 산소	
	공급	
입원 환자	비침습적 환기 또는 고유량	5
중증 질환	산소 공급	
	삽관 및 기계적 환기	6
	환기 + 추가 장기 지원 -	7
	승압제, RRT, ECMO	
사망	사망	8

[0016]

[0017] 임상 개선의 순위 척도(OSCI)가 이하에서 언급되는 경우 위에 주어진 바와 같은 점수 체계를 지칭하는 것으로 이해될 것이다.

[0018] 이제 가정 환경에서 SARS-CoV-2 감염 환자에게 흡입형 IFN- β 를 투여한 데이터가 추가로 보고되며, 이러한 IFN- β 투여가 IFN- β 치료 시작 시 현저하거나 심각한 호흡곤란을 나타내는 환자에서 상술된 순위 척도에서 수준 1 또는 0으로 정의된 회복을 촉진할 수 있음을 보여주었다. 호흡곤란은 다음 질문에 대한 환자 응답에 기반한 인정된 점수 체계를 사용하여 점수를 매겼다: 오늘 호흡에 얼마나 어려움을 겪었습니까?

[0019] 0 = 없음 - 어떠한 어려움도 인지하지 못함

[0020] 1 = 경미함 - 과격한 활동(예를 들어 달리기)을 수행할 때 뚜렷함

[0021] 2 = 보통 - 가벼운 활동(예를 들어 침대 정리 또는 장보기)을 수행할 때조차 뚜렷함

[0022] 3 = 현저함 - 씻거나 옷을 입을 때 뚜렷함

[0023] 4 = 심각함 - 거의 일정하며, 휴식 시에도 존재함

[0024] 이러한 호흡곤란 점수는 COPD 환자의 호흡기 질환의 중증도를 평가하기 위해 고안된 BCSS 점수 체계의 요소를 형성한다(Leidy et al.(2003) Chest, 124, 2182-2191: 'The Breathlessness, Cough and Sputum Scale. The Development of Empirically Based Guidelines for Interpretation'). 호흡곤란 점수가 이하에서 언급되는 경우, 이 인정된 방식의 호흡곤란 점수를 지칭하는 것으로 이해될 것이다.

[0025] 회복을 촉진하는 능력은 이 척도에서 3 이상의 호흡곤란을 보이는, 즉 현저하거나 심각한 호흡곤란을 나타내는 SARS-CoV-2 감염된 개인에서 가장 뚜렷하였다. 병원 및 가정 코호트 둘 다에서, 현저하거나 심각한 호흡곤란이 있는 환자는 호흡곤란 척도에서 점수가 0-2인 환자보다 회복하는 데 현저하게 느렸다. 흡입형 IFN- β 치료는 가정 및 병원 코호트 연구 둘 다에서 현저하거나 심각한 호흡곤란이 있는 환자의 회복을 가속화하였다.

[0026] 따라서, 본 발명은 SARS 바이러스로서의 분류에 상응하는 급성 호흡 곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 예를 들어 중증 급성 호흡기 증후군을 야기할 수 있는 코로나바이러스에 감염된 환자에서 하기도 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키고/시키거나, 감염된 환자에서 하나 이상의 증상 및/또는 결과를 개선하는 데 사용하기 위한 IFN- β 를 제공하며, 여기서 IFN- β 는 흡입에 의해 투여된다.

[0027] 위에 나타난 바와 같이, SARS-CoV-2 감염된 환자의 경우, 호흡곤란은 입원으로 이어지는 질병의 중증도에 기여할 수 있을 뿐만 아니라 가정 환경에서도 SARS-CoV-2 감염된 개인, 즉, 예를 들어 WHO 순위 척도에서 점수가 2

(정상 활동에 현저한 제한 효과)인 개인에서 뚜렷한 문제일 수 있는 증상이다. 현저하거나 심각한 호흡곤란, 즉, 상술된 척도에서 호흡곤란 점수가 3-4인 경우 악화를 예방할 뿐만 아니라, 회복을 촉진할 목적으로 본원에서 언급된 유형의 바이러스 감염 환자를 표적화하기 위한 바람직한 기준으로 제안된다. 따라서, COVID-19 질환(또는 유사한 바이러스 질환)과 관련하여 효과적인 흡입형 IFN- β 치료를 표적화하는 수단은 간단한 현장 진단 호흡곤란 점수에 기반하여 제안되어 회복을 가속화하고 입원 필요성을 예방하려는 목적으로 가정 환경에서도 이러한 치료를 옵션으로 제시한다.

[0028] 본 발명은 이하 SARS-CoV-2 및 본원에 제시된 COVID-19 환자와 관련된 임상 시험 정보를 참조하여 주로 기재될 것이지만, 본 발명은 합리적인 추론에 의해 급성 호흡 곤란 증후군을 야기하는 능력을 갖는 임의의 알려지거나 향후 출현할 코로나바이러스(또는 다른 가능한 전염병을 일으키는 바이러스) 및 인간에서 심각한 LRT 질병을 야기하는 다른 알려지거나 향후 출현할 코로나바이러스, 예를 들어 다른 알려진 SARS 바이러스, MERS 바이러스 및 가능한 향후 출현할 코로나바이러스 또는 예를 들어 인수공통 전달에 의해 발생하는 인간에서 LRT 질병을 야기할 수 있는 다른 전염병 바이러스에 적용되는 것으로 여겨진다.

[0029] 따라서 가장 넓은 양태에서, 본 발명은 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)을 야기할 수 있는 바이러스에 감염된 환자에서 하기도 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키고/시키거나 감염된 환자에서 하나 이상의 증상 및/또는 결과를 개선하는 데 사용하기 위한 IFN- β 를 제공하는 것으로 여겨질 수 있으며, 여기서 IFN- β 는 흡입에 의해 투여된다. 바이러스는 코로나바이러스, 예를 들어 인간에서 COVID-19 질환을 야기하는 SARS-CoV-2(임의의 알려지거나 향후 출현할 SARS-CoV-2 변이체, 예를 들어 2021년 5월 31일 WHO 공고문에 따라 그리스 알파벳 명칭으로 지정된 임의의 변이체를 포함하는 것으로 간주됨)일 수 있다. 이는 예를 들어, 인수공통 전달에 의해 발생하고 잠재적으로 인간에서 유사한 ARDS를 야기할 수 있는 향후 출현할 바이러스일 수 있다.

[0030] 예를 들어 대안적으로 급성 호흡 곤란 증후군이라고도 할 수 있는 심각한 LRT 질병을 야기할 수 있는 바이러스란, 적어도 건강한 사람 또는 기저 비-바이러스 관련 건강 상태를 가진 사람의 하위 그룹에서 WHO 임상 개선을 위한 순위 척도에 따라 입원 필요성 및 마스크 또는 비강 프롱에 의한 산소 요법이 필요한 진행 가능성을 나타내는 LRT 질병을 야기하는 능력을 갖는 바이러스로 이해될 것이다. SARS로 분류된 코로나바이러스의 경우, 이러한 LRT 질병은 일반적으로 동일한 척도에 따라 여전히 가능한 더 높은 점수와 동일시되는 중증 급성 호흡기 증후군이라고도 할 수 있음이 이해될 것이다.

[0031] 본 발명에 따른 흡입형 IFN- β 의 투여 목적은 경미한 질환과 관련된 점수에서 중증 질환과 관련된 점수까지 진행하거나, 중증 질환의 하나의 수준에서 여전히 더 높은 수준의 중증도까지, 예를 들어 기계적 환기가 필요할 때까지 진행되는 SARS-감염, 또는 상응하는 LRT 질병을 야기할 수 있는 SARS-유형 바이러스 감염 환자를 예방하는 것일 수 있다. 이제 제공된 데이터는 위약 대조군을 받은 환자와 비교하여 LRT 질환의 중증도의 진행증가를 예방하고 그러한 환자가 퇴원하거나 아마도 더 빨리 퇴원할 가능성이 더 높다는 측면에서 투여가 개선된 결과와 어떻게 연관될 수 있는지를 예시한다. 실제로, 상술된 바와 같이, 호흡곤란 점수에 기초한 흡입형 IFN- β 치료의 투여는 이제 SARS-CoV-2 감염으로 입원한 환자 및 입원하지 않은 환자 둘 다에서 상당히 가속화된 회복(OSCI 척도에서 0 또는 1까지 떨어짐)을 보인 방식으로 치료를 표적화하는 간단한 수단으로 제시된다.

[0032] 흡입형 IFN- β 의 유효성은 하나 이상의 증상, 예를 들어 호흡곤란의 개선 면에서 추가적으로 또는 대안적으로 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 개선은 상술된 호흡곤란, 기침 및 가래 점수(BCSS) 체계, 또는 이의 호흡곤란 점수 요소에 의해 알려진 방식으로 평가될 수 있다. 추가의 세부사항은 하기 예시에서 제공된다.

[0033] 본 발명은 하기 기재된 바와 같이 예시에서 제공되고 도면에 의해 예증된 임상 시험 데이터를 참조하여 추가로 기재된다.

도면의 간단한 설명

[0034] 도 1:

환자 병원 코호트의 회복. SNG001을 받은 환자(n=48)는 위약을 받은 환자(n=49)보다 COVID-19로부터 회복할 가능성('활동 제한 없음' 또는 '감염의 임상적 또는 바이러스학적 증거 없음'으로 정의됨, 즉, OSCI 척도에서 수준 1 또는 0)이 2배 이상 높았다(HR 2.19 [95% CI 1.03-4.69]; p=0.043).

도 2:

입원 시 보다 중증 질환이 있는 환자(보조 산소 치료 필요)의 회복. SNG001로 치료받은 환자(n=36)는 치료 기간이 끝날 때까지 회복할 가능성이 2배 이상 높았고(HR 2.60 [95% CI 0.95-7.07]; p=0.062), 위약 그룹(n=28)보

다 28일에 회복할 확률이 더 컸다(OR 3.86 [95% CI 1.27-11.75]; $p=0.017$). 회복은 '활동 제한 없음' 또는 '감염의 임상적 또는 바이러스학적 증거 없음'으로 정의된다.

도 3:

입원 시 보다 중증 질환이 있는 환자(보조 산소 치료 필요)의 퇴원. SNG001($n=36$) 치료는 위약($n=28$)과 비교하여 퇴원 가능성을 증가시켰다(HR 1.72 [95% CI 0.91-3.25]; $p=0.096$). 퇴원까지 중위 시간은 SNG001로 치료받은 환자의 경우 6일이고 위약을 받은 환자의 경우 9일이었다.

도 4:

환자 병원 코호트의 기준선으로부터 호흡곤란 변화. 치료 기간에 걸쳐, 호흡곤란(환자에 의해 5-점 호흡곤란 점수 척도로 평가됨)은 위약을 받은 환자($n=49$)와 비교하여 SNG001을 받은 환자($n=46$)에서 현저하게 감소하였다(차이 -0.6 [95% CI -1.0 내지 -0.2]; $p=0.007$).

도 5:

흡입형 IFN- β (SNG001 제형) 또는 위약으로 치료 시작 시 호흡곤란 ≥ 3 (11%)인 SARS-CoV-2 감염 환자의 가정 코호트에 대한 회복. 회복은 '활동 제한 없음' 또는 '감염의 임상적 또는 바이러스학적 증거 없음'으로 정의된다. (위약 $n=6$; SNG001 치료 $n=6$).

도 6:

(a) 위약 제공($n=6$) (b) 흡입형 IFN- β 로 치료($n=6$)로 치료 시작 시 현저한/심각한 호흡곤란을 나타내는 SARS-CoV-2 감염 환자의 가정 코호트 중에서 호흡곤란 상태의 변화.

도 7:

흡입형 IFN- β (SNG001 제형) 또는 위약으로 치료 시작 시 현저한/심각한 호흡곤란이 있거나 없는 조합된 병원 및 가정 코호트에 대한 회복. 회복은 '활동 제한 없음' 또는 '감염의 임상적 또는 바이러스학적 증거 없음'으로 정의된다. (a) 호흡곤란 점수가 3 미만으로 치료를 시작하는 환자에 대한 회복(위약 $n=51$; SNG001 $n=47$). (b) 호흡곤란 점수가 적어도 3으로 치료를 시작하는 환자에 대한 회복(위약 $n=36$; SNG001 $n=33$; HR 3.41; 95% CI 1.47-7.94; $p=0.004$).

도 8:

SNG001 및 위약으로 치료받은 입원 및 가정 환자 코호트의 하위 그룹에 대한 회복. 회복은 '활동 제한 없음' 또는 '감염의 임상적 또는 바이러스학적 증거 없음'으로 정의된다. (a) 호흡곤란 점수가 적어도 3이거나 OSCI 점수가 적어도 3인 하위 그룹에 대한 회복. (위약 $n=55$; SNG001 $n=54$; HR 2.49; 95% CI 1.26-4.93; $p=0.009$) (b) 호흡곤란 점수가 적어도 3이거나 OSCI 점수가 적어도 4인 하위 그룹에 대한 회복(위약 $n=43$; SNG001 $n=48$; HR 2.68; 95% CI 1.25-5.75; $p=0.011$).

도 9:

"우한-유사(Wuhan-like)"(Germany/BavPat1/2020)로 지정된 SAR2-CoV-2 및 인정된 우려 변이체인 알파 변이체(B.1.17) 및 베타 변이체(B.1.351)를 억제하는 SNG100 제형에 흡입형 사용에 의해 달성 가능한 농도로 존재하는 IFN- β 1a의 능력을 보여주는 결과.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035]

본 발명에 따른 흡입형 IFN- β 의 용도는 현재 주로 코로나바이러스 SARS-CoV-2로 감염된 환자에서 하기도 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키고/시키거나 감염된 환자에서 하나 이상의 증상 및/또는 결과를 개선하려는 것과 관련하여 제안된 적용이다. 그러나, SARS-CoV-2는 일반적으로 바이러스-유도 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이라고 지칭되는 중증 호흡기 질병의 원인 인자로서 최근 몇 년 내에 출현한 코로나바이러스의 한 예일 뿐이다. 이 범주에서 다른 이전에 알려진 코로나바이러스는 또 다른 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(SARS-CoV, SARS-CoV-1로도 알려짐) 및 중등 호흡기 증후군 코로나바이러스(MERS 바이러스)를 포함한다. 위에 나타난 바와 같이, 본 발명은 알려진 것이든 향후 출현할 것이든, 임의의 이러한 코로나바이러스에 동일하게 적용 가능하다. 코로나바이러스-유도 ARDS에 대한 호흡기 바이러스 분야에서 잘 알려진 정보는 예를 들어, 문헌[Luyt et al. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: epidemiology, management and outcome. Presse Med. 2011;40(12 Pt 2):e561-8] 및 문헌[Horie et al. Emerging pharmacological therapies for ARDS: COVID-19

and beyond. Intensive Care Med. 2020; 46(12) 2265-2283]을 참조하여 찾을 수 있다.

- [0036] 이러한 코로나바이러스에 의해 야기된 호흡기 질환의 중증도에 대한 원인은 인수공통 기원(비-인간 동물 숙주에서 인간 숙주로, 때때로 중간 숙주를 통해 뛰어넘음)과 관계된 것으로 생각된다(Heeney et al.(2006) J. Intern. Med. 260, 399-408). 백신의 부재 하에, 인간 숙주는 새로운 병원체에 대한 특이적인 면역이 결여되어 있어 바이러스가 감염하고 취약한 세포 내에서 복제되어 조직 손상을 야기하는 기회를 향상시킨다. 그러나, 전 반적인 위험은 집단 내에서 확산되는 바이러스의 능력에 의해 균형을 이룬다. 불행하게도, SARS CoV-2의 경우, 바이러스는 인간 간 전염에 잘 적응되고 사람 간에 빠르게 퍼진다(Chan et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020;395(10223):514-23). 결과적으로, 2020년 7월까지, COVID-19 전염병은 전 세계적으로 약 1400만 건을 초래하여 대략 600,000명이 사망하였고(<https://covid19.who.int/>), 많은 이환된 환자의 경우, 폐 및 다른 장기의 손상으로 인해 장기간 건강 결과의 위험이 여전히 남아있다(George et al. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet Respir. Med.(2020) 8, 807-815). 또한, 전 세계적으로 바이러스 확산을 통제하기 위해 취해진 봉쇄 조치는 막대한 경제적 결과를 가져왔다(<https://www.ons.gov.uk/economy/grossdomesticproductgdp/articles/coronavirusandtheimpactonoutputintheconomy/may2020>). 다수의 표적화 및 비-표적화된 개입이 보고되고, 이 중 일부가 위에서 논의되었음에도 불구하고, COVID-19에 대한 새로운 치료는 최우선 요구사항으로 남아있다.
- [0037] SARS-CoV-2에 감염된 많은 사람들이 무증상이지만, 취약한 개인의 폐로 바이러스가 퍼지면 확산된 폐포 손상을 야기하여 모세혈관에서 체액이 모이는 폐포 공간으로 체액이 누출되고 산소와 이산화탄소의 정상적인 교환을 제한하여 호흡 부전을 초래한다(Buja et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019(COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. Cardiovasc Pathol. 2020; 48:107233). SARS-CoV-2에 감염되면, 중간 잠복기는 증상 발현 전 대략 4-5일이며 유증상 환자의 97.5%는 11.5일 이내에 증상이 발생한다(Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N. Engl. J. Med.(2020) 382(18):1708-20; Lauer et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019(COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann. Intern. Med. 2020;172(9):577-82; Pung et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. Lancet. 2020;395(10229):1039-46 및 Li et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N. Engl. J. Med. 2020;382(13):1199-207 참조).
- [0038] COVID-19 환자는 일반적으로 열, 마른 기침, 숨가쁨, 두통 및 권태감을 겪게 된다. 일반적으로 증상이 시작되고 1-2주 후에 폐렴으로 진행되고 산소 포화도 감소, 혈액 가스 악화, 다초점 젓빛 유리 혼탁, 또는 흉부 X-선 또는 CT에서 반점형/분절형 경화를 수반한다. 중증 COVID-19 사례는 증상 발현 후 평균 약 8-9일에 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)으로 진행된다(Huang et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506; Wang et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020, 323(11): 1061-1069). 폐가 SARS-CoV-2 감염되면 과활성 면역 반응을 시사하는 "사이토카인 폭풍"으로 알려진 극심한 하류 사이토카인 캐스케이드를 동반하고 조절장애는 폐 손상, ARDS, 패혈증(sepsis), 장기 부전의 원인이 되고 대부분의 중증 사례에서 치명적일 수 있다(Rageb et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. Front Immunol. 2020;11:1446). 본 발명은 ARDS의 발생과 관련된 유사한 임상 상황을 나타내거나 대안적으로 중증 급성 호흡기 증후군으로 지칭되는 임의의 코로나바이러스에 적용 가능하다.
- [0039] 코로나바이러스는 주로 조류 및 포유류를 감염시키는 외피보유 RNA 바이러스의 큰 계열이다. SARS-CoV-2는 SARS-CoV와 79% 유전적 상동성, 및 박쥐 코로나바이러스 RaTG13에 대해 98% 상동성을 갖는 베타코로나바이러스이다(Zhou et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, Nature, 2020;579(7798):270-3). 이는 호흡기 비말로 퍼지고 바이러스 스파이크 단백질이 세포 수용체 ACE2에 결합함으로써 비강, 기관지 및 폐포 상피 세포를 감염시킨다(Walls et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell.(2020)180, 281-292).
- [0040] 바이러스 복제 과정의 오류 야기 속성으로 인해, SARS-CoV-2와 같은 RNA 바이러스는 돌연변이를 축적하여 일부 서열 다양성을 초래한다. 그럼에도 불구하고, SARS-CoV-2의 상이한 변종은 서열분석 및 계통발생 서열 트리에 의해 인식될 수 있다. 단리물의 신속 서열분석에 따른 이러한 계통발생 트리 분석의 예시는 예를 들어 2020년 7

월 14일 온라인에 공개된 Meredith 등의 의료 관련 COVID-19 사례를 조사하기 위한 SARS-CoV-2 서열분석의 신속 구현: The Lancet의 전향적 계놈 감시 연구에 보고되어 있다. 증폭된 SARS 바이러스 계놈의 서열은 NCBI 참조 서열 NC_045512.2 또는 SARS-CoV-2 단리물 우한-Hu-1 완전 계놈에 상응하는 SARS-CoV-2에 대한 동등한 GenBank 참조 MN908947.3과 비교될 수 있다(Wu et al. Nature 579, 265-269). 따라서 SARS2-CoV-2 변이체 변종이 인식될 수 있고 참조 계놈에 대해 높은 상동성, 예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%를 가질 것으로 예상될 수 있다. 이러한 서열분석 감시는 인간을 감염시키는 임의의 새로운 SARS 바이러스를 동일하게 식별할 수 있다. 흡입형 IFN- β 의 사용은 임의의 SARS-CoV 바이러스, 특히 임의의 SARS-CoV-2 바이러스 변종으로 감염된 인간에서 하기도 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키는 데 바람직한 것으로 보인다.

[0041] 투여를 위한 인터페론 베타의 속성

[0042] 본원에 사용된 바와 같은 용어 IFN-베타 또는 IFN- β 는 천연 IFN- β 의 생물학적 활성을 유지하고 바람직하게는 인플루엔자 또는 리노바이러스 감염과 같은 바이러스 감염에 의해 유도될 때 폐, 특히 폐 상피에 존재하는 IFN- β 의 활성을 유지하는 IFN- β 의 임의의 형태 또는 유사체를 지칭하는 것으로 이해될 것이다.

[0043] IFN- β 는 인간 IFN- β 1a 또는 인간 IFN- β 1b의 서열과 동일하거나 이를 포함할 수 있다. 그러나 IFN- β 는 또한 이러한 천연 서열에 대한 변이체, 예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95-99% 동일성을 갖는 변이체일 수 있다. 원하는 생물학적 활성이 유지된다면 하나 이상의 화학적 변형을 가질 수 있다.

[0044] IFN- β 는 바람직하게는 예를 들어 재조합 발현 벡터로부터 폴리펩티드의 발현에 의해 시험관 내에서 세포에서 생성되고 이러한 배양물로부터 정제된 재조합 IFN- β 일 것이다.

[0045] 예를 들어 Rentschler Biopharma SE 또는 Akron Biotechnology, LLC(Akron Biotech)로부터 입수 가능한 인간 재조합 IFN- β 1a가 바람직하다.

[0046] 제형 및 투여 방식

[0047] 흡입에 의한 투여를 위한 IFN- β 는 일반적으로 수용액으로, 바람직하게는 약 중성 pH, 예를 들어 약 pH 6-7, 바람직하게는, 예를 들어 pH 6.5에서 제형화될 것이다. 수용액에서 기도 전달을 위한 IFN- β 를 제형화하는 방법은 잘 알려져 있으며, 예를 들어 미국 특허 번호 6,030,609 및 유럽 특허 번호 2544705를 참조한다. 바람직하게는 주사 가능한 IFN- β 제형에 존재하는 만니톨, 인간 혈청 알부민(HSA) 및 아르기닌을 함유하지 않는 이러한 수성 제형이 이용될 것이다. 조성물은 바람직하게는 메티오닌, 예를 들어 DL-메티오닌과 같은 산화방지제를 함유할 수 있다. 이러한 IFN- β 1a의 바로 사용 가능한 제형은 또한 예를 들어 Vetter Pharma로부터 상업적으로 취득할 수 있으며, 예를 들어 IFN- β 의 적절한 희석액으로 주사기에 준비될 수 있다. 이는 천식 또는 COPD의 바이러스 악화를 나타내는 환자(정확한 IFN- β 1a 농도의 가능한 변경으로 적용)에서 상술된 바와 같이 임상 시험에서 이전에 사용된 SNG001로서 본원에서 지정된 제형과 일치할 수 있다. 이 제형에 대한 추가의 세부사항은 유럽 특허 번호 2544705 및 본원의 하기 예시에서 이용가능하다. IFN- β 1a의 농도는 하기 논의된 바와 같이 조정될 수 있다. IFN- β , 또는 보다 특히 IFN- β 1a의 정확한 바람직한 농도는 정확한 전달 방식에 따라 달라질 수 있다.

[0048] SNG001은 세포-기반 분석에서 광범위한 바이러스를 억제하는 것으로 나타났다. 특정 연관성 중, SNG001은 세포-기반 분석에서 중등 호흡기 증후군-코로나바이러스(MERS-CoV) 감염 후 바이러스 발산을 억제하는 것으로 나타났으며, 이는 문헌 및 다른 바이러스 유형에 대해 보고된 것과 유사한 효능을 갖는다. 또한 SNG001이 흡입형 전달 적용 가능한 농도에서 다양한 SARS-CoV-2 변이체에 대한 활성을 갖는 능력을 확인하는 예시에 보고된 세포-기반 분석을 참조한다. 이것은 제안되는 치료적 용도를 뒷받침하는 일반적으로 제안된 메커니즘을 반영한다.

[0049] pH 중성 또는 약 중성 pH IFN- β 제형, 예를 들어 pH 6.5는 더 낮은 pH 제형보다 특히 선호된다. 낮은 pH는 기침을 촉발하는 것으로 알려져 있다. 천식 환자에 대한 SNG001의 II상 시험에서, 기침은 환자의 <10%에서 발생하였고 발생률은 위약에서 보여진 것과 상이하지 않았다.

[0050] 전달은 IFN- β 활성을 유지하는 액체 제형의 에어로졸화(aerosolization)를 위한 임의의 장치, 예를 들어 분무기를 사용하여 이루어질 수 있다. 약물 전달을 위한 다양한 분무기는 상업적으로 입수가능하고, 예를 들어 각각 Philips Respironics 및 Aerogen에서 제조된 I-neb 또는 Ultra 분무기를 이용할 수 있다. 두 장치는 에어로졸화 후 IFN- β 활성을 유지하면서 IFN- β 1a의 편리한 흡입 전달을 가능하게 하는 것으로 제시되었다.

[0051] 투여량

[0052] 임의의 흡입 전달 방식에 적합한 IFN- β 용량, 바람직하게는 1일 1회 투약 레지멘을 지원하기 위해 일반적으로 용량 투여 후 24시간 이내에 강력한 항바이러스 반응을 보장하는 용량은 폐에서 유도된 항바이러스 반응의 평가

와 함께 용량 증량 연구에 의해 달성될 수 있다. 이는 적절한 바이오마커를 참조하여 평가될 수 있다.

[0053] IFN-β 1a를 함유하는 수성 제형의 분무기 전달을 위해, 약 11-13 MIU/ml IFN-β 1a, 예를 들어 11-12 MIU/ml를 함유하는 위에서 논의된 바와 같은 수성 제형이 적합하다는 것을 알 수 있다.

[0054] 적합한 1일 1회 투약 일정은 I-neb 분무기(Phillips Respironics)로부터 약 11-12 MIU/ml IFN-β 1a, 바람직하게는 12 MIU/ml IFN-β 1a를 함유하는 수성 제형 0.5 ml 또는 약 0.5 ml를 전달함으로써 달성되었고 기도 전달의 유사한 효율을 제공하는 다른 분무기의 사용이 적합하다는 것을 알 수 있다. 대체 분무기를 사용하는 경우, 용량은 폐로의 약물 전달 효율의 차이를 고려하여 조정해야 할 필요가 있을 수 있다. 1일 1회 전달이 바람직하게 수행될 수 있다. 전달은 LRT 질병을 완화하고 바람직하게는 더 낮은 점수로 다시 점수를 개선하는, 예를 들어 적어도 OSCI 점수 1까지 떨어지는 회복 단계를 위해 며칠에 걸쳐, 예를 들어 3일 이상 동안, 5일 이상 동안 또는 7일 이상 동안, 예를 들어 최대 14-15일 이상 수행될 수 있다.

[0055] **투여 시기**

[0056] 상술된 바와 같이, 이전 적응증은, SARS-CoV-2에 감염 후 COVID-19 환자에서 관찰된 바와 같은 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 예를 들어 중증 급성 호흡기 증후군을 야기할 수 있는 코로나바이러스 감염과 관련된 환자에서 LRT 질병 감소를 전혀 고려하지 않은 경우, IFN-β의 투여는 증상의 시작부터, 보다 특히 7일 이전의 조기 개입으로 한정하는 것으로 권고되고, 투여량은 그 시점 이전에 서서히 감소되어야 한다(2020년 5월 8일 온라인에 처음 공개된 'covid-19로 병원에 입원한 환자의 치료에서 인터페론 베타-1b, 로피나비르-리토나비르 및 리바비린의 삼중 조합: 공개형 무작위 배정 2상 시험'이라는 제목의 Hung et al.(2020) Lancet 395: 1695-16704를 다시 참조). 대조적으로, 이제 제시된 데이터는 흡입에 의한 IFN-β의 투여가 SARS-CoV-2 감염으로 인한 LRT 질병을 완화하는 데 유의할 수 있음을 처음으로 확립할 뿐만 아니라 이러한 개입이 임상 개선을 위한 순위 척도에서 임상 점수가 적어도 3 또는 심지어 적어도 4로 할당되어야 하는 LRT 질병과 동일한 증상을 제시하는 환자에게도 유의할 수 있다. 환자는 일반적으로 입원의 근거가 되는 LRT 질병을 확립하게 될 것이고 일반적으로 활동에 영향을 미치는 SARS-CoV-2 감염 증상을 경험하게 될 것이다. 환자는 통상적으로 적어도 7일 동안 이러한 감염 증상을 갖게 될 것이다. 본원의 연구에 보고된 환자의 경우, 증상의 시작부터 흡입형 IFN-β로의 치료 시작까지 중위 시간은 9일 이상이었다.

[0057] 따라서 본 발명에 따르면, IFN-β, 예를 들어 제조합 IFN-β 1a는 WHO 임상 개선을 위한 순위 척도에서 점수가 적어도 3 또는 적어도 4에 상응하는 단계에서 중증 LRT 질병, 예를 들어 SARS-CoV-2를 야기할 수 있는 바이러스 감염, 보다 특히 예를 들어 코로나바이러스 감염된 환자에게 흡입에 의해 투여될 수 있다. 사용은 바이러스 감염 증상의 발현 후 7일 이상, 예를 들어 바이러스 감염 증상의 발현 후 9일 이상 지난 환자를 포함할 수 있다. 일반적으로, 이러한 투여는 환자가 점수 5에 도달하기 전에 또는 환자가 점수 6에 도달하기 전에 이루어질 것이다. 바람직하게는 투여는 임의의 기계적 환기 전에 이루어질 것이다. 이러한 투여는 위약과 비교하여 집중 관리 및/또는 비-침습적 환기 또는 기계적 환기의 필요성과 같이 환자가 더 높은 점수로 진행하는 것을 예방할 더 큰 확률을 제공하고, 오히려 더 낮은 점수로 물러서도록 장려하는 것으로 제시되었다. 바람직하게는 흡입형 IFN-β의 투여는 점수 증가를 동반하지 않을 것이다.

[0058] 유효성은 호흡곤란을 평가하거나 BCSS 점수를 수득함으로써 매일 평가될 수 있다. 일반적으로 투여는 호흡곤란 또는 BCSS 점수의 개선과 함께 계속될 것이다. 바람직하게는, 예를 들어, 14일 이하, 7일 미만, 보다 바람직하게는 6일 미만, 예를 들어 5일, 보다 더 바람직하게는 4일 미만, 예를 들어 3일 이내에 WHO 임상 개선을 위한 순위 척도에서 하나 이상의 단계 감소, 바람직하게는 한 단계 이상의 점수 감소를 달성할 것이다. 바람직하게는, 흡입형 IFN-β의 투여는 예를 들어 IFN-β 투여 후 14일 이하 이내에 활동 제한 없음 또는 감염의 임상적 또는 바이러스학적 증거 없음의 달성을 동반할 것이다. 전반적으로 원하는 결과는 마스크 또는 비강 프루에 의한 보충 산소 공급 외에 치료 없이 예상보다 더 빨리 퇴원하는 것일 것이다.

[0059] 위에 나타난 바와 같이, 흡입형 IFN-β 치료의 바람직한 표적화는 호흡곤란 점수, 보다 특히 호흡곤란 점수 3 또는 4(현재하거나 심각한 호흡곤란과 동일)에 기초할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이는 입원할 필요 없이 OSCI 점수 2(활동 제한 있음과 동일)에서 OSCI 점수 1 또는 0으로 떨어지는 신속한 개선이 바람직한 경우 OSCI 점수를 갖는 SARS-Cov-2 감염된 개인 및 가정 환경으로 해석된다. 도 5 및 예시를 참조한다.

[0060] 따라서 이제 본 발명에 따라 바이러스 감염, 보다 특히 예를 들어 SARS-CoV-2 감염 결과로서 질병을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 흡입형 IFN-β가 제안되며, 여기서 호흡곤란 점수 3-4는 병원 또는 가정 환경에서 흡입형 IFN-β의 투여를 위한 결정자로서 사용된다.

- [0061] 따라서 단일 증상 점수(호흡곤란)에 기반한 SARS-CoV2 감염 환자에 대한 흡입형 IFN- β 치료를 표적화하는 간단한 현장 진단은 이제 인터페론 I형 작용에 대한 임의의 이전 지식으로부터 예측할 수 없었던 환자의 임상 관리에 중요한 기여로서 나타났다.
- [0062] **조합 요법**
- [0063] 이제 제시된 데이터는 위에서 논의된 바와 같이 코로나바이러스 감염 환자에서 LRT 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키기 위한 단독 치료제로서 흡입형 IFN- β 의 사용을 뒷받침하지만, IFN- β 의 투여는 바이러스 감염으로 인한 환자의 하나 이상의 증상의 개선을 도울 수 있는 하나 이상의 다른 치료제를 배제하지 않음이 이해될 것이다. 흡입형 IFN- β 의 사용은 예를 들어 코르티코스테로이드, 예를 들어 덱사메타손, 또는 ARDS를 나타내기 쉬운 코로나바이러스-감염된 개인에서 LRT 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키기 위해 이전에 제안된 임의의 다른 제제, 예를 들어 로피나비르-리토나비르 및/또는 리바비린 또는 정맥내 렘데시비르(remdesivir)(COVID-19 환자의 퇴원까지 시간을 단축하는 것으로 나타났지만 기도 바이러스 부하를 감소시키지 않는 RNA 폴리머라제 억제제)의 투여와 조합될 수 있다. 이러한 조합 요법은 IFN- β 및 적절한 경우 또 다른 치료제의 동시, 순차적 또는 개별 투여를 수반할 수 있다. 특히 흥미로운 것은 흡입형 IFN- β 와 덱사메타손의 조합일 수 있다(The RECOVERY Collaborative Group, Dexamethasone in Hospitalised Patients with Covid-19 - Preliminary Report, N. England J. Med. 17 July 2020). 특히 흥미로운 것은 추가로 흡입형 코르티코스테로이드의 투여일 수 있다. 예를 들어 기도로 에어로졸 전달하기 위한 단일 약제학적 조성물로서 이러한 코르티코스테로이드 및 IFN- β 의 조합 사용은 천식 또는 COPD의 바이러스 악화를 완화하는 데 사용하기 위해 이전에 제안되었다(EP1734987B 참조).
- [0064] **치료 방법**
- [0065] 또 다른 양태에서, 본 발명은 코로나바이러스 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)을 야기할 수 있는 다른 잠재적으로 전염병을 일으키는 바이러스에 감염된 환자에서 하기도 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키고/시키거나 감염된 환자에서 하나 이상의 증상 및/또는 결과를 개선하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 방법은 흡입에 의한 IFN- β 의 투여를 포함한다. IFN- β 는 단독 치료제로서 또는 위에서 논의된 바와 같은 동일한 바이러스 감염으로 인한 하나 이상의 증상의 개선을 돕기 위한 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 위에 나타난 바와 같이, 이러한 투여는 바람직하게는 현저하거나 심각한 것과 동일시되는 호흡곤란 점수의 결정에 의해 선행될 수 있고 바람직하게는 OSCI에서 적어도 1까지 떨어져 회복을 가속화하려는 목적으로 가정 또는 병원 환경에서 이루어질 수 있다.
- [0066] 본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 하기도 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 조성물의 제조를 위한 IFN- β 의 용도를 제공하며, 여기서 조성물은 흡입에 의해 투여된다. 위에 나타난 바와 같이, 이러한 투여는 일반적으로 IFN- β 활성을 유지하는 액체 제형의 에어로졸화를 위한 장치, 예를 들어 분무기를 이용할 것이다.
- [0067] **실시예**
- [0068] SARS-CoV-2로 야기된 COVID-19로 입원한 환자에게 투여된 흡입형 인터페론-베타 대 위약의 효능 및 안정성 비교.
- [0069] **프로토콜 요약**
- [0070] 이는 SARS-CoV-2 감염이 확인된 환자에게 분무에 의한 전달을 위해 중성 pH에서 수성 제형으로 제형화된 흡입형 재조합 IFN- β 1a의 무작위 배정, 이중 맹검, 평행, 위약 대조 시험이었다. SARS-CoV-2 감염이 확인된 98명의 입원 환자(2020년 3월 30일부터 5월 27일까지의 기간 동안 영국의 9개 전문 병원 사이트에서 모집)를 흡입형 IFN- β (n=48) 또는 위약(n=50)으로의 14-일 치료를 위해 무작위 배정하였다. 환자를 (양성 테스트 결과가 입원 전에 나온 경우가 아닌 한) 첫번째 치료에 대한 양성 테스트 결과가 나오고 24시간 이내에 무작위 배정하였다. 포함 기준은 COVID-19 질환의 중증도로 인해 입원한 ≥ 18 세의 SARS-CoV-2 감염 환자(강한 임상 의심의 존재 하에 양성 RT-PCR 테스트 결과 또는 양성 현장 진단 테스트에 의해 결정)를 포함하였다.
- [0071] 환자 그룹은 평균 연령(위약의 경우 56.5세 및 SNG001의 경우 57.8세), 동반질환 및 등록 전 COVID-19 증상의 평균 지속기간(위약의 경우 9.8일 및 SNG001의 경우 9.6일) 측면에서 대등하게 일치하였다.
- [0072] 환자는 휴대용 메쉬 분무기(영국 치체스터 소재의 Philips Respironics에 의해 공급된 I-neb)로부터 흡입형 IFN- β 또는 위약(IFN- β 가 없는 제형 완충액)을 받았다. 1차 종료점은 임상 개선을 위한 9-점 순위 척도 내에

서 단계 이동으로 결정되는 중증 하기도 질병 예방이었다.

[0073] **제조합 IFN-β 1a의 제형**

[0074] 제형(SNG001로 언급)은 pH 6.5에서 완충된 수용액으로 제형화된 제조합 IFN-β 1a(Rentschler Biopharma SE 또는 Akron Biotechnology, LCC에서 제조)를 제공한다. 조성은 하기 표에 제시되어 있다. 일부 다른 상업적 제제와 달리, 만니톨, 인간 혈청 알부민 또는 아르기닌을 함유하지 않는다. 제형은 Vetter Pharma의 바로 사용 가능한 주사기로 제공하였다.

[0075] SNG001 제형:

성분	양(ml 당)	기능
IFN-β1a	약 12 MIU/ml	활성 성분
인산이수소나트륨 이수화물	5.92 mg	완충액 구성요소
인산이나트륨 이수화물	2.13 mg	완충액 구성요소
구연산나트륨	20.58 mg	킬레이트화제, 완충액 구성요소
메티오닌	0.30 mg	안정화제, 산화방지제
물	1 ml	용매

[0076]

[0077] 상술된 바와 같이, SNG001은 세포-기반 분석에서 광범위한 바이러스를 억제하는 것으로 나타났다. 특히 관련성이 있는 SNG001은 세포-기반 분석에서 중등 호흡기 증후군-코로나바이러스(MERS-CoV) 감염 후 바이러스 발산을 억제하는 것으로 나타났으며, 문헌에서 및 다른 바이러스 유형에 대해 보고된 것과 유사한 효능으로 나타났다 (Scagnolari et al. Increased sensitivity of SARS-coronavirus to a combination of human type I and type II interferons. Antivir. Ther. 2004 Dec;9(6):1003-11; Sheahan et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat. Commun. 2020 Jan 10;11(1):222; Spiegel et al. The antiviral effect of interferon-beta against SARS-coronavirus is not mediated by MxA protein. J. Clin. Virol. 2004 Jul;30(3):211-3).

[0078] 흡입형 SNG001의 모든 이전 임상 시험에서(천식에서 3건 및 만성 폐쇄성 폐 질환[COPD]에서 1건), 투약 후 24시간 동안 가래에서 폐 항바이러스 바이오마커를 상당히 조절하는 것으로 나타났으며, 이는 생물학적 활성 약물을 폐로 성공적으로 전달함을 확인시켜주고, 기전증명을 입증하고 용량 선택을 뒷받침하였다.

[0079] 선택된 분무기를 사용한 용량 증량 시험은 용량 투여 24시간 후 존재하는 폐에서 항바이러스 반응을 유도하는 표적 폐 용량을 확립하였다.

[0080] **투여 프로토콜**

[0081] SNG001 분무기 용액을 12 MIU/ml의 IFN-β 1a 농도로 IFN-β 1a 수용액 0.65 ml를 함유하는 유리 주사기에 제공하였다. 0.53 ml 챔버가 장착된 I-neb 분무기를 1개 주사기의 내용물로 채웠다. 환자는 하루에 1회 용량 또는 위약 용액을 흡입하였다. 분무기는 정상 호흡(tidal breathing) 방식으로 사용하였다. 이 방식으로, I-neb는 에어로졸의 짧은 펄스를 각 흡입으로 전달하고 환자에게 정상 호흡 사용을 요구한다.

[0082] **호흡기 및 다른 평가**

[0083] 임상 개선을 위한 순위 척도를 참조하여 하루에 1회 평가하는 것 이외에, 시험의 환자를 또한 BCSS 평가 및 폐렴 평가에 적용하였다.

[0084] BCSS 평가

[0085] BCSS는 매일 일기로 고안된 환자 보고 결과 측정으로서, 여기서 환자는 호흡곤란, 기침 및 가래의 3가지 증상의 중증도를 기록하도록 요청된다.

[0086] 각 증상은 0-4 범위의 5-점 척도로 평가된 단일 항목으로 표시하며, 점수가 높을수록 증상이 더 심각함을 나타낸다. 총 점수는 3-항목 점수의 합으로 0-12의 범위로 표현한다. BCSS 총 척도에서 평균 1점 감소는 증상 중증도의 상당한 감소를 의미한다.

- [0087] 이 평가를 매일 동일한 시간(+/- 3시간)에 하루에 1회 수행하였다. 가능한 경우 환자가 완료하였다. 그러나, 필요하다면, 현장 직원은 대면으로 또는 전화/영상 연결을 통해 환자에게 질문을 읽어준다.
- [0088] BCSS 질문 및 가능한 응답은 다음과 같다:
- [0089] 1. 오늘 호흡에 얼마나 어려움을 겪었습니까?
- [0090] 0 = 없음 - 어떠한 어려움도 인지하지 못함
- [0091] 1 = 경미함 - 과격한 활동(예를 들어 달리기)을 수행할 때 뚜렷함
- [0092] 2 = 보통 - 가벼운 활동(예를 들어 침대 정리 또는 장보기)을 수행할 때조차 뚜렷함
- [0093] 3 = 현저함 - 씻거나 옷을 입을 때 뚜렷함
- [0094] 4 = 심각함 - 거의 일정하며, 휴식 시에도 존재함
- [0095] 2. 오늘 기침은 어땠습니까?
- [0096] 0 = 기침 없음 - 기침을 인지하지 못함
- [0097] 1 = 드물게 - 가끔 기침
- [0098] 2 = 때때로 - 매시간 미만
- [0099] 3 = 빈번하게 - 1시간에 1회 이상
- [0100] 4 = 거의 일정하게 - 기침에서 결코 자유롭지 않거나 기침이 나오려 함
- [0101] 3. 오늘 가래로 인해 얼마나 곤란하였습니까?
- [0102] 0 = 없음 - 어떠한 곤란도 인지하지 못함
- [0103] 1 = 경미함 - 드물게 곤란함
- [0104] 2 = 보통 - 현저하게 곤란함
- [0105] 3 = 현저함 - 많은 곤란을 야기함
- [0106] 4 = 심각함 - 거의 지속적으로 곤란함
- [0107] **COVID-19 환자에게 IFN- β 투여의 이점을 뒷받침하는 결과**
- [0108] 치료 기간 동안 중증 질환이 발병할 환자의 확률은 위약 그룹과 비교하여 SNG001로 치료받은 환자에서 72%까지 감소하였다. 보다 특히, 치료 기간 동안 중증 질환이 발병할(예를 들어, 환기를 필요로 하거나 사망을 초래할) 환자의 확률은 위약을 받은 환자와 비교하여 SNG001을 받은 환자의 경우 72%까지 현저하게 감소하였다(OR 0.28 [95% CI 0.07-1.08]; $p=0.064$)
- [0109] 시험 결과는 SNG001이 산소 요구(WHO 임상 개선을 위한 순위 척도에서 점수 4)에서 환기 요구(점수 5 이상)로 진행된 입원한 COVID-19 환자의 수를 크게 감소시킨 것으로 나타났다.
- [0110] SNG001을 받은 환자는 위약을 받은 환자보다 COVID-19로부터 회복('활동 제한 없음' 또는 '감염의 임상적 또는 바이러스학적 증거 없음'으로 정의됨)할 가능성이 2배 이상 높았다(HR 2.19 [95% CI 1.03-4.69]; $p=0.043$). 도 1을 참조한다.
- [0111] 입원 시 보다 중증 질환이 있는 환자(즉, 보조 산소 치료 필요)의 경우, SNG001로 치료받은 환자($n=28$)는 치료 기간이 끝날 때까지 회복될 가능성이 2배 이상 높았고 위약 그룹($n=36$)보다 28일에 회복 확률이 더 컸다($n=36$). 도 2를 참조한다. 다시 회복은 '활동 제한 없음' 또는 '감염의 임상적 또는 바이러스학적 증거 없음'으로 정의하였다.
- [0112] 입원 시 보다 중증 질환이 있는 환자(즉, 보조 산소 치료 필요)의 경우, SNG001로의 치료는 퇴원 가능성을 증가시켰다. 퇴원까지의 중위 시간은 SNG001로 치료받은 환자의 경우 6일이고 위약으로 치료받은 환자의 경우 9일이었다. 도 3을 참조한다.
- [0113] 치료 기간에 걸쳐, 중증 COVID-19의 주요 증상 중 하나인 호흡곤란은 위약을 받은 환자와 비교하여 SNG001을 받

은 환자에서 현저하게 감소하였다($p=0.007$). 도 4를 참조한다.

- [0114] 위약으로 무작위 배정받은 후에 3명의 대상체가 사망하였다. SNG001로 치료받은 대상체 중에는 사망자가 없었다.
- [0115] 상술된 바와 같이, 28일까지, SNG001 치료를 받은 입원 시 보다 중증 질환이 있는 환자(즉, 보조 산소 치료 필요)는 회복 확률이 상당히 더 나았다(OR 3.86 [95% CI 1.27-11.75]; $p=0.017$).
- [0116] 흥미롭게도, 효능 분석은 흡입형 SNG001 치료 효과와 COVID-19 증상의 이전 지속기간 사이에 연관성의 증거가 없음을 나타낸다. 이는 IFN- β 의 사용이 증상 시작부터 7일 미만의 조기 개입으로 한정되어야 한다는 이전 제안과 대조적이다.
- [0117] **가정 환경에서 SARS-CoV-2 감염된 개인에게 흡입형 IFN- β 투여**
- [0118] 입원 환자에 대한 위에서 논의된 시험은 가정 환경에서 120명의 SARS-CoV-2 감염 환자 코호트로 확장하였다. 모든 환자는 입원이 필요한 진행된 위험 환자로 간주하였다(위험 인자에 따라 >65세, 또는 >50세). 시험의 모든 참여자는 치료 시작 시 WHO 순위 척도에서 점수 1(활동 제한 없음) 또는 점수 2(활동 제한되지만 입원할 필요 없음)였다. SNG001 또는 위약을 하루에 1회 메쉬 분무기로 다시 흡입하였다. 영상 전화를 사용하여 시험이 진행되는 참여자는 원격 장치 교육을 제공받았다.
- [0119] 참여자는 악화에 대해 평가받았고, 초기에 점수 2에서 반등 없이 점수 1 또는 0으로 회복하였다. 2명의 환자만이 점수 3 이상으로 악화하였고 둘 다 위약을 받았다. 이는 위험에 처한 SARS-CoV-2 감염된 개인에 대한 기대치와 일치하였다.
- [0120] 매일 평가되는 WHO 순위 척도에서 전반적인 질환 점수 외에도, 시험의 참여자는 또한 위에 제시되고 하기에 반복된 호흡곤란 점수 척도에서 호흡곤란에 대해 매일 점수를 매겼다:
- [0121] **질문에 대한 응답으로 호흡곤란 점수 기록: 오늘 호흡에 얼마나 어려움을 겪었습니까?**
- [0122] 0 = 없음 - 어떠한 어려움도 인지하지 못함
- [0123] 1 = 경미함 - 과격한 활동(예를 들어 달리기)을 수행할 때 뚜렷함
- [0124] 2 = 보통 - 가벼운 활동(예를 들어 침대 정리 또는 장보기)을 수행할 때조차 뚜렷함
- [0125] 3 = 현저함 - 씻거나 옷을 입을 때 뚜렷함
- [0126] 4 = 심각함 - 거의 일정하며, 휴식 시에도 존재함.
- [0127] 특히 흥미로운 것은 치료 시작 시 호흡곤란 점수가 적어도 3인 환자의 11%에 대해, 회복 촉진에 대해 위약과 비교하여 SNG001의 효과가 도 5에 제시된 바와 같이 명백하였다는 예측불가능한 발견이었다. 위약과 비교하여 치료 시작 시 현저하거나 심각한 호흡곤란이 있는 환자에서 호흡곤란 상태 개선을 상당히 촉진하는 SNG001의 능력은 또한 도 6a 및 6b에 예시되고 있다.
- [0128] 따라서, 흡입형 IFN- β 를 회복을 가속화하고 입원이 필요한 진행 위험을 감소시키기 위해 가정에서 현저하거나 심각한 호흡곤란을 경험한 SARS-CoV-2 환자를 위한 유용한 현장 진단 치료로 제시한다.
- [0129] 더욱이, 병원 및 가정 연구 코호트의 데이터를 조합하여, 이제 동일한 호흡곤란 점수(점수 3-4는 현저하거나 심각한 호흡곤란으로 동일시)가 회복을 가속화하려는 목적으로 흡입형 IFN- β 로 치료하기 위해 병원 환경에서든 가정에서든 COVID-19 환자를 표적화하는 데 유용하게 이용될 수 있는 간단하고 빠른 기준임을 나타낸다. 호흡곤란 점수가 0, 1 또는 2인 환자에서 SNG001과 위약 치료 사이의 회복률에서 유의한 차이가 관찰되지 않았지만, 호흡곤란 점수가 3 또는 4인 SNG001을 받은 환자는 위약을 받은 이러한 환자와 비교하여 상당히 가속화된 회복을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 도 7a 및 7b를 참조한다.
- [0130] 호흡곤란 점수가 3 또는 4이고 SNG001을 투여받은 환자는 위약을 받은 환자보다 회복할 가능성이 3배 이상 높은 것으로 밝혀졌다[HR 3.41(95% CI: 1.47, 7.94) $p=0.004$].
- [0131] 회복을 촉진하기 위해 흡입형 IFN- β 로 치료하기 위한 COVID-19 환자를 분류하는 간단한 호흡곤란 점수의 유용성은 도 8a 및 8b에 의해 추가로 뒷받침되며, 이는 WHO 순위 점수 척도의 전반적인 질환 중증도 점수 또는 호흡곤란 점수 적어도 3에 기반한 입원 및 가정 환자의 하위 그룹에 대한 치료(SNG001 또는 위약)에 따른 회복률을 나타낸다(그룹 1: 호흡곤란 점수 적어도 3, 또는 순위 점수 적어도 3; 그룹 2: 호흡곤란 점수 적어도 3, 또는

순위 점수 적어도 4). 현저한 호흡곤란 또는 OSCI 점수 3 또는 4를 나타내는 환자는 SNG001의 매우 유의한 효과를 나타냈다.

[0132] 따라서 이제 간단한 호흡곤란 점수에 기반하여 SARS-CoV2 감염 환자에 대한 흡입형 IFN- β 치료를 표적화하는 것은 환자의 임상 관리에 대한 중요한 기여로 나타났고, 이는 이러한 인터페론의 임의의 작용에 대한 이전 지식에 의해 예상되지 않았다. 현저한/심각한 호흡곤란에 기초하여 입원한 COVID-19 환자에서 흡입형 IFN- β 치료를 표적화하는 것은 가정에서 호흡곤란 문제가 있지만 병원 침대가 필요한 정도의 전반적인 질환 증상 중증도를 아직 나타내지 않는 COVID-19 환자로 전환될 수 있는 회복 촉진 수단으로 나타난다.

[0133] SARS-CoV-2 변이체를 억제하는 흡입형 제형에 존재하는 IFN- β 1a의 능력을 확인하는 시험관내 연구

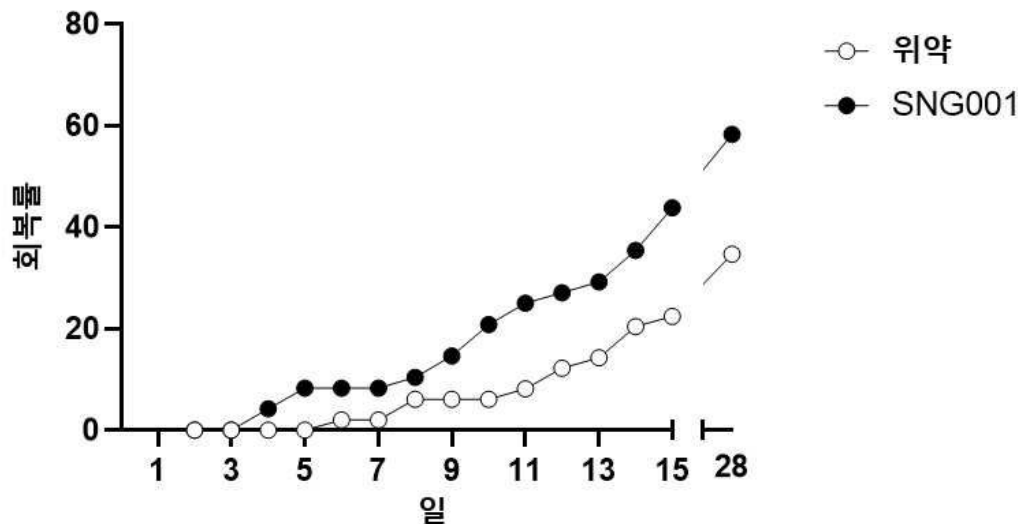
[0134] 위에서 논의한 시험을 보완하기 위해, 흡입형 전달에 의해 달성 가능한 농도의 SNG001이 SAR2-CoV-2의 알파 및 베타 변이체 둘 다(현재 이러한 변이체에 대해 WHO 그리스 알파벳 표지 체계로 지정됨), 뿐만 아니라 "우한-유사" SAR2-CoV-2(Germany/BavPat1/2020)에 대한 활성을 가짐을 확인하기 위해 시험관내 실험을 수행하였다. 알파 및 베타 변이체는 이전에 각각 B.1.1.7 및 B.1.351로 또는 통상적으로 각각 영국 켄트 변이체 및 남아프리카 변이체로 지정되었다. WHO 웹사이트 및 2021년 5월 31일 발행된 SAR2-CoV-2 변이체 재지정 공지를 참조한다.

[0135] Vero E6 세포를 상술된 바와 같이 SARS-CoV-2로 감염 전 및 후에 다양한 농도의 SNG001 제형으로 처리하였다. 감염 16-24시간 후에 SAR2-CoV-2 바이러스 단백질의 존재를 면역염색 방법을 사용하여 결정하였다. SNG001은 "우한-유사" 바이러스 또는 상술된 변이체 중 어느 하나로 감염된 세포에서 바이러스를 검출할 수 없는 수준으로 강력하게 감소시켰다. 90% 억제(IC₉₀)를 제공하는 것으로 밝혀진 IFN- β 의 흡입형 전달 후 용이하게 달성 가능한 농도는 도 9에 나타난 바와 같이 3.2, 3.4 및 4.0 IU/ml였다.

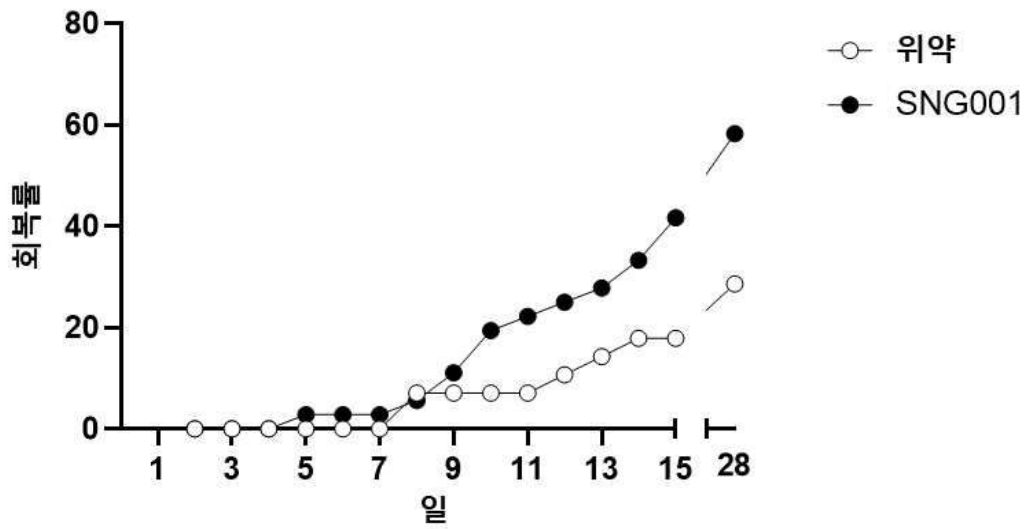
[0136] 이 데이터는 SARS-CoV-2 바이러스와 관련된 하기도 질병의 중증도를 예방 또는 감소시키기 위한 청구된 바와 같은 흡입형 IFN- β 의 용도를 추가로 뒷받침하고, 이는 그 용도를 일반적인 메커니즘을 통해 알려진 변이체 및 가능한 향후 출현할 변이체까지 흡입형 광범위 스펙트럼 항바이러스 생성물로서 확장한다.

도면

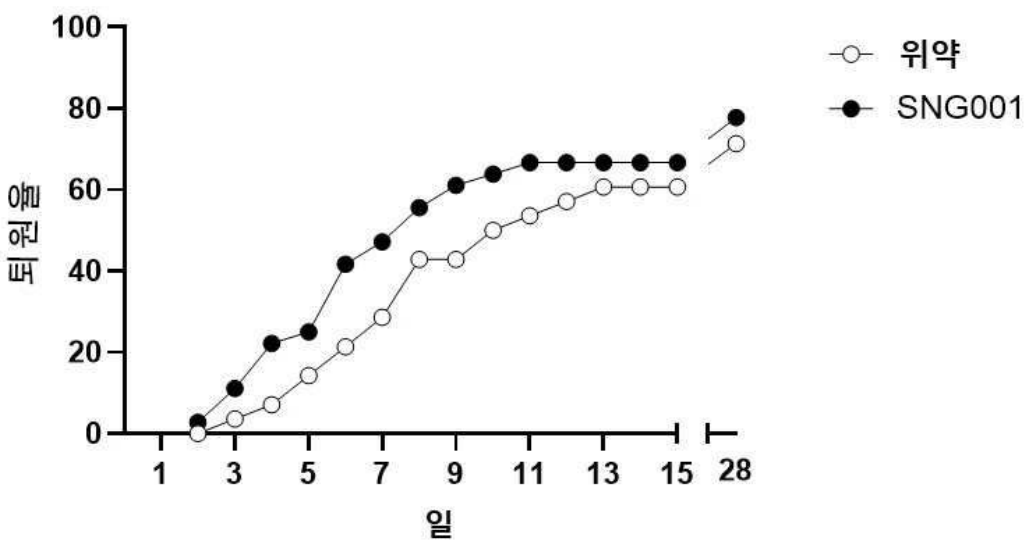
도면1



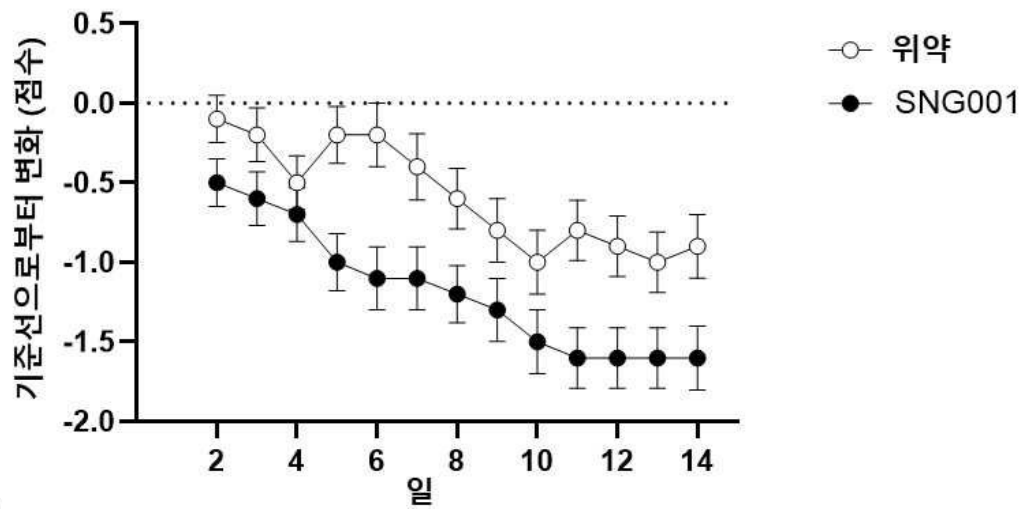
도면2



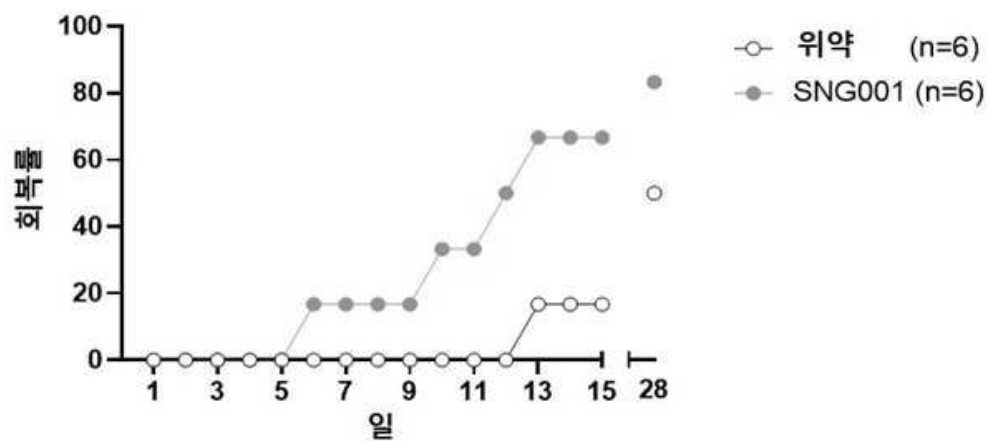
도면3



도면4

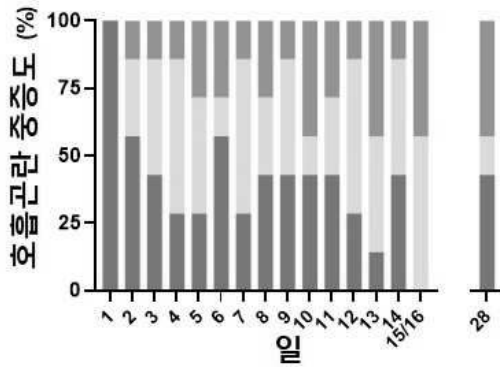


도면5

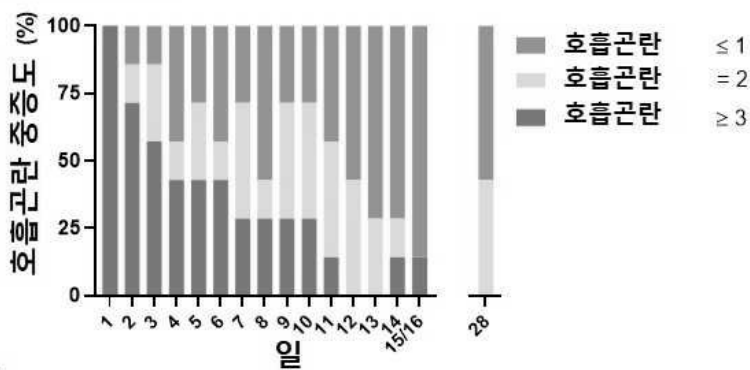


도면6

(a) 위약



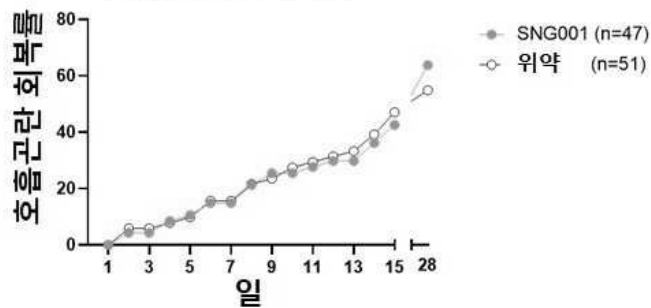
(b) SNG001



도면7

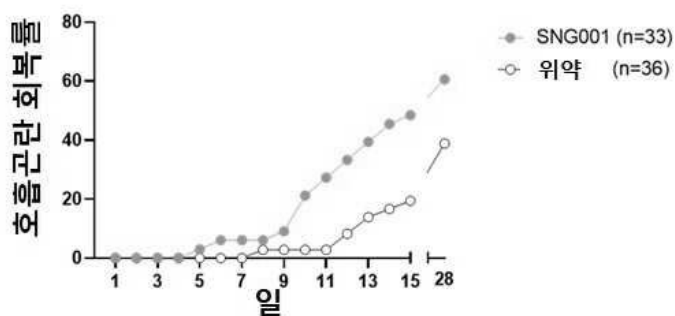
(a)

호흡곤란 회복 < 3

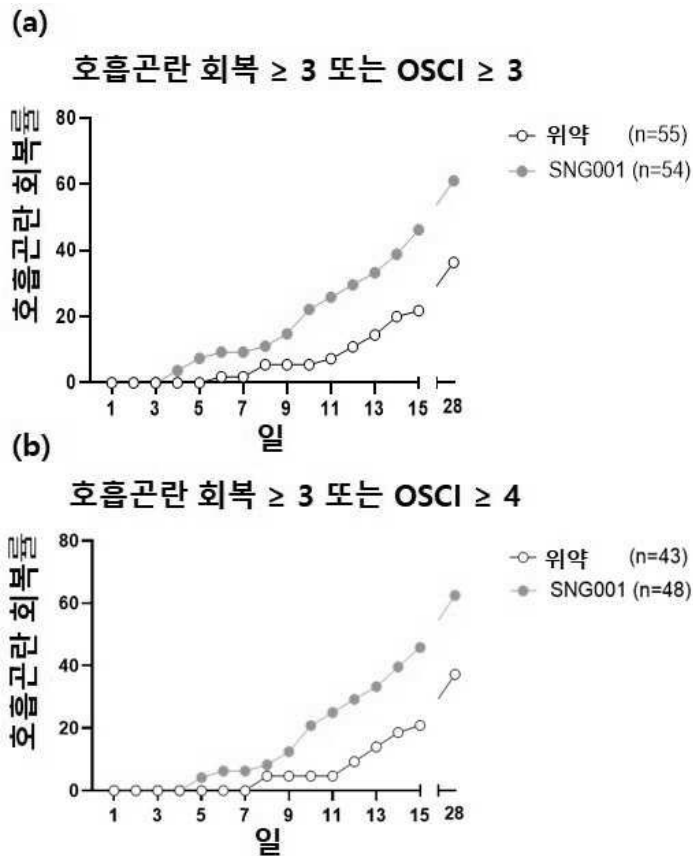


(b)

호흡곤란 회복 ≥ 3



도면8



도면9

