202423972

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202423972 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112131133 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 18 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/24 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/08/26 歐洲專利局 22192306.3

(71)申請人：英商梅迪繆思有限公司 (英國) MEDIMMUNE LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：薩迪克 穆罕默德 瓦卡斯 SADIQ, MUHAMMAD WAQAS (SE)；洛薩諾 歐拉利亞 希門尼斯 LOZANO, EULALIA JIMENEZ (ES)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：19 共 105 頁

(54)名稱

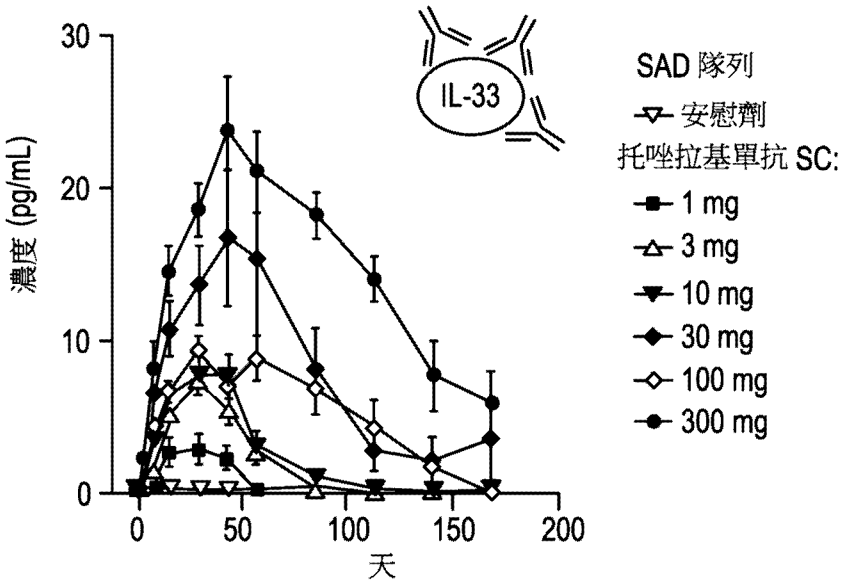
使用抗介白素－３３抗體的氣喘治療

(57)摘要

本揭露關於治療氣喘、特別地藉由以指定給藥方案投與抗 IL-33 抗體或其抗體變體來治療氣喘之方法。

The present disclosure relates to methods of treating asthma, particularly by administering an anti-IL-33 antibody or antibody variant thereof in a specified dosing regimen.

指定代表圖：



【圖1A】

202423972

【發明摘要】

【中文發明名稱】　使用抗介白素-33抗體的氣喘治療

【英文發明名稱】　TREATMENT OF ASTHMA WITH AN ANTI-INTERLEUKIN-33 ANTIBODY

【中文】

本揭露關於治療氣喘、特別地藉由以指定給藥方案投與抗IL-33抗體或其抗體變體來治療氣喘之方法。

【英文】

The present disclosure relates to methods of treating asthma, particularly by administering an anti-IL-33 antibody or antibody variant thereof in a specified dosing regimen.

【指定代表圖】　圖1A

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　使用抗介白素-33抗體的氣喘治療

【英文發明名稱】　TREATMENT OF ASTHMA WITH AN ANTI-INTERLEUKIN-33 ANTIBODY

【技術領域】

【0001】 本揭露關於治療氣喘、特別地藉由投與抗IL-33抗體或其抗體變體治療氣喘之方法。

【先前技術】

【0002】 氣喘係一種慢性氣道炎症性疾病，其特徵係支氣管高反應性和可逆性氣流受限。氣喘國際治療指南推薦ICS作為一線療法（GINA 2020）。對於接受中等劑量ICS單一療法仍有症狀的個體，推薦的下一個治療選擇係使用LABA進行的升階梯療法（step-up therapy），然後是其他控制劑（controller）療法，包括白三烯受體拮抗劑、茶鹼和口服皮質類固醇。抑制特定分子靶標（如IgE或Th2細胞介素及其對應受體）的「生物藥劑」（例如奧瑪利珠單抗和貝那利珠單抗）則保留給患有重度、不受控制的氣喘的患者。此外，所有目前批准的氣喘控制劑療法對疾病自然史的影響都很小或沒有影響（即，大多數患有中度-重度氣喘的人需要終身的療法）。對於不僅更好地控制症狀而且還帶來疾病改善的氣喘療法，顯然存在尚未滿足的需求。

【0003】 大量研究示出IL-33在氣喘中起關鍵作用。在幾個全基因組關聯研究中，編碼IL-33和ST2/IL1RL1的基因已鑒定為人類氣喘的主要易感基因座

（Bonnelykke等人 2014；Gudbjartsson等人 2009；Hirota等人 2011；Moffat等人 2010；Shrine等人 2019；Torgerson等人 2011；Wan等人 2012），並且屬於少數幾種在不同族群可重複地發現的與氣喘相關的基因。此外，最近描述了一種罕見的IL-33功能喪失突變，其使血液嗜酸性球計數降低並預防氣喘（Smith等人 2017）。在校正嗜酸性球計數後，保護作用儘管較弱但仍然得以保持，這表明IL-33可能部分藉由控制血液嗜酸性球計數，還通過另外的生物途徑來影響氣喘風險（Mousas等人 2017）。兩項II期研究支持了抗IL-33療法在氣喘治療中的作用。在一項涉及中度至重度氣喘成年患者的概念驗證研究中，REGN3500單一療法（ICS和LABA維持療法在實驗期間撤出）在失控的氣喘中符合改善的主要終點，並且與安慰劑相比顯著改善了肺功能，達到了關鍵的次要終點（NCT03387852）。在一項另外的II期臨床研究中，向正在接受高劑量的ICS加LABA組合療法的患有不受控制的中度至重度氣喘患者投與了單次IV劑量的艾托奇單抗（etokimab）。與安慰劑組相比，使用艾托奇單抗治療的氣喘患者肺功能（FEV1）有顯著的改善，並且血液嗜酸性球減少（NCT03469934）。

【0004】 托唑拉基單抗（tozorakimab）係與人IL-33結合的人類IgG1 mAb。托唑拉基單抗以極高的親和力結合全長和成熟形式的人IL-33，並防止IL-33與可溶性（sST2）和膜結合形式的ST2（也被稱為IL-1RL1）受體結合。幾項臨床和非臨床研究指出，IL-33/ST2傳訊軸在氣喘發病機理中起到關鍵作用。

【0005】 本揭露描述了隨機、雙盲、安慰劑對照的研究，以評估托唑拉基單抗在患有不受控制的中度至重度氣喘的成年參與者中的功效和安全性。

【發明內容】

【0006】本揭露提供了用於治療氣喘之方法。本文揭露的方法包括投與抗IL-33抗體或其抗體變體。

【0007】實例示出，抗IL33抗體托唑拉基單抗（也稱為MEDI3506和33-670087_7B）可以有效治療慢性阻塞性肺病（COPD），從而驗證了托唑拉基單抗在抑制IL-33活性方面的藥理活性。正如先前技術中所概述，至少兩項臨床研究已驗證了IL-33抑制可以有效治療氣喘。因此，可信的是，本文揭露的帶來有效的肺部靶抑制的托唑拉基單抗給藥方案會很好地用於治療COPD和氣喘。

【0008】在一方面，本揭露提供了治療受試者的氣喘之方法，該方法包括以每4週一次（Q4W）或每8週一次（Q8W）的間隔投與治療有效量的抗IL-33抗體或其抗體變體，劑量為從約300 mg至約600 mg的劑量，其中該抗IL-33抗體包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 1中列出的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO: 2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO: 3的序列的VHCDR3；和輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有SEQ ID NO: 5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO: 6的序列的VLCDR2、和具有SEQ ID NO: 7的序列的VLCDR3。

【0009】在另一方面，本揭露提供了治療受試者的氣喘之方法，該方法包括以每4週一次（Q4W）的間隔投與治療有效量的抗IL-33抗體或其抗體變體，劑量為約150 mg，其中該抗IL-33抗體包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 1中列出的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO: 2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO: 3的序列的VHCDR3；和輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有SEQ ID NO: 5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO: 6的序列的VLCDR2、和具有SEQ ID NO: 7的序列的VLCDR3。

【0010】在另一方面，本揭露提供了治療受試者的氣喘之方法，該方法包括以在肺或上皮細胞襯液（ELF）中有效實現至少80%的IL-33抑制的劑量投與治

療有效量的抗IL-33抗體或其抗體變體，其中該抗IL-33抗體包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含具有如SEQ ID NO:1中列出的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO: 2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO: 3的序列的VHCDR3；和輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有SEQ ID NO: 5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO: 6的序列的VLCDR2、和具有SEQ ID NO: 7的序列的VLCDR3。

【0011】 在一些情況下，該劑量在肺中有效實現至少約90%、視需要至少95%的IL-33抑制。

【0012】 在一些情況下，該劑量係約300 mg至約600 mg，間隔為每2週一次（Q2W）、每4週一次（Q4W）或每8週一次（Q8W）。在一些情況下，該劑量係約300 mg Q8W。在一些情況下，該劑量係約300 mg Q4W。在一些情況下，該劑量係約150 mg Q4W。在一些情況下，該劑量係約300 mg Q2W。

【0013】 在一些情況下，該抗IL-33抗體或其抗體變體選自：人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體、單株抗體、重組抗體、抗原結合抗體片段、單鏈抗體、單體抗體、雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、Fab片段、lgG1抗體、lgG2抗體、lgG3抗體、和lgG4抗體。

【0014】 在一些情況下，該抗IL-33抗體或其抗體變體係IgG1。

【0015】 在一些情況下，該抗IL-33抗體或其抗體變體係人類抗體。

【0016】 在一些情況下，該抗IL-33抗體或其抗體變體包含與SEQ ID NO:4中列出的序列具有至少95%、90%或85%同一性的VH結構域和與SEQ ID NO:8中列出的序列具有至少95%、90%或85%同一性的VL結構域。

【0017】 在一些情況下，該抗IL-33抗體包含如SEQ ID NO:4中列出的VH結構域序列和如SEQ ID NO:8中列出的VL結構域序列。

【0018】 在一些情況下，該抗IL-33抗體包含如SEQ ID NO:9中列出的輕鏈序列和如SEQ ID NO:10中列出的重鏈序列。

【0019】 在一些情況下，該抗IL-33抗體變體在人中具有與托唑拉基單抗相同的藥物動力學（pK）特徵。

【0020】 在一些情況下，該抗IL-33抗體係托唑拉基單抗。

【0021】 在一些情況下，該投與係皮下投與。

【0022】 在一些情況下，對於前述方面中之任一個，該抗IL-33抗體或其抗體變體投與至少12週的時間段。在一些情況下，對於前述方面中之任一個，該抗IL-33抗體或其抗體變體投與至少24週的時間段。在一些情況下，對於前述方面中之任一個，該抗IL-33抗體或其抗體變體投與至少52週的時間段。

【圖式簡單說明】

【0023】 **[圖1A]**示出了在來自NCT03096795的第I部分的健康參與者之血清中測量的IL-33/托唑拉基單抗複合物量

【0024】 **[圖1B]**示出了在來自NCT03096795的第I部分的健康參與者之血清中測量的IL-33/sST2複合物量

【0025】 **[圖1C]**示出了在來自NCT03096795的第II部分的患有COPD的參與者之血清中測量的IL-33/托唑拉基單抗複合物量

【0026】 **[圖1D]**示出了在來自NCT03096795的第II部分的患有COPD的參與者之血清中測量的IL-33/sST2複合物量

【0027】 **[圖2A]**示出了第29天在300 mg MAD隊列中測量的游離$IL\text{-}33^{red}$加$IL\text{-}33^{red}$/托唑拉基單抗的鼻黏膜襯液水平

【0028】 **[圖2B]**示出了第29天在300 mg MAD隊列中測量的游離$IL\text{-}33^{red}$的鼻黏膜襯液水平

【0029】 **[圖2C]**示出了第29天在300 mg MAD隊列中測量的游離IL-33^{ox}的鼻黏膜襯液水平

【0030】 **[圖3]**示出了托唑拉基單抗抑制來自健康參與者的全血中的離體IL-33攻擊

【0031】 **[圖4A]**示出了第1、14和28天300 mg MAD隊列中的參與者之IL-5的血清水平（安慰劑，n = 6；托唑拉基單抗（n = 6））。該圖示出了平均值 ± SEM。使用混合效應縱向模型來生成p值，從而比較托唑拉基單抗與安慰劑之間的生物標誌物的軌跡。（p = 0.0037）

【0032】 **[圖4B]**示出了第1、14和28天300 mg MAD隊列中的參與者之IL-13的血清水平（安慰劑，n = 6；托唑拉基單抗（n = 6））。該圖示出了平均值 ± SEM。使用混合效應縱向模型來生成p值，從而比較托唑拉基單抗與安慰劑之間的生物標誌物的軌跡。（p = 0.034）

【0033】 **[圖4C]**示出了第1、14和28天300 mg MAD隊列中的參與者之嗜酸性球的血清水平（安慰劑，n = 6；托唑拉基單抗（n = 6））。該圖示出了平均值 ± SEM。使用混合效應縱向模型來生成p值，從而比較托唑拉基單抗與安慰劑之間的生物標誌物的軌跡。（p = 0.0023）

【0034】 **[圖5]**示出了互生鏈隔孢菌（*Alternaria alternata*）在人源化IL-33小鼠的支氣管肺泡灌洗液（BALF）中誘導快速IL-33釋放

【0035】 **[圖6]**示出了托唑拉基單抗抑制人源化IL-33小鼠中ALT誘導的BALF IL-5。在用ALT攻擊之前-24小時經鼻內給與測試物質。在ALT攻擊之後24小時收穫BALF且分析IL-5的存在。通過邦弗倫尼多重比較檢驗使用單因子ANOVA確定測試物質的顯著影響。***p < 0.001，**p < 0.01（n = 4）

【0036】 **[圖7A]**示出了用野生型IL-33（IL-33）、oxIL-33和oxIL-33 + 抗ST2抗體治療後正常人支氣管上皮細胞的劃痕傷口修復

【0037】 **[圖7B]**示出了圖3A中描述的劃痕傷口測定的傷口閉合%之量化

【0038】 **[圖8]**示出了在從COPD受試者獲得的支氣管上皮細胞中也看到劃痕傷口損害

【0039】 **[圖9]**示出了具有增加濃度的托唑拉基單抗和抗TSLP抗體的A549細胞中的劃痕閉合%

【0040】 **[圖10]**係PK/PD靶標接合模型描述

【0041】 **[圖11]**示出了來自Ph1劑量隊列的托唑拉基單抗全身性濃度的預測值相對於觀察到的托唑拉基單抗全身性濃度

【0042】 **[圖12]**示出了來自Ph1劑量隊列的托唑拉基單抗:IL-33複合物配製物的預測值相對於觀察到的托唑拉基單抗:IL-33複合物配製物

【0043】 **[圖13]**示出了來自Ph1劑量隊列的IL-33:sST2複合物減少的預測值相對於觀察到的IL-33:sST2複合物減少

【0044】 **[圖14]**示出了由血液中IL33/sST2複合物抑制的劑量反應預測的IL-33抑制（Q2W - 頂行；Q4W - 中間行；Q6W - 底行）

【0045】 **[圖15]**示出了使用托唑拉基單抗在谷處肺中預測的IL-33抑制（Q4W - 頂行；Q8W - 底行）

【0046】 **[圖16]**示出了根據300 mg Q4W（上行）和300 mg Q8W（下行）預測的托唑拉基單抗血清濃度。藉由鏈格孢屬小鼠模型鑒定的60%、80%和90%所需的血清濃度藉由虛線指示

【0047】 **[圖17]**示出了根據300 mg Q4W（上行）和150 mg Q4W（下行）預測的托唑拉基單抗血清濃度。劃痕傷口閉合測定中反應的血清濃度閾值作為虛線示出

【0048】 **[圖18]**還示出了來自Ph1劑量隊列的托唑拉基單抗全身性濃度的預測值相對於觀察到的托唑拉基單抗全身性濃度

【0049】 **[圖19]**還示出了來自Ph1劑量隊列的IL-33:sST2複合物減少的預測值相對於觀察到的IL-33:sST2複合物減少

【實施方式】

【0050】 術語「約」或「大約」意指如熟悉該項技術者確定的特定值的可接受誤差，這部分取決於如何測量或確定該值。在某些實施方式中，術語「約」或「大約」意指在1、2、3或4個標準差內。在某些實施方式中，術語「約」或「大約」意指在給定值或範圍的30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、或0.05%內。每當術語「約」或「大約」在一系列兩個或多個數值中的第一個數值之前時，應理解術語「約」或「大約」適用於該系列中的每個數值。

氣喘

【0051】 氣喘係一種慢性氣道炎症性疾病，在不同國家影響1%-18%的人口，特徵係支氣管高反應性和可逆性氣流受限。氣喘由呼吸道症狀史（如喘鳴、呼吸短促、胸部緊束感和咳嗽等）定義。氣喘的病因被認為是多因素的，並且存在人口統計學、臨床和/或病理生理學表型的可識別群組。對於表型更嚴重的患者，可以採用一些表型指導的治療。然而，尚不確定病理症狀與臨床表現和對治療的反應之間存在密切關係。

【0052】 已經鑒定出了不同的氣喘亞型，包括過敏性氣喘、非過敏性氣喘、遲發性氣喘（典型地，往往是非過敏性）、伴有持續性氣流受限的氣喘（與氣道壁重塑有關，導致長期存在的、持續、不可逆的氣流受限）和伴有肥胖的氣喘（典型地與非/低嗜酸性球作用機制有關）。

【0053】 存在不同的氣喘嚴重性水平，目前根據控制症狀和加重所需的治療水平進行回顧性評估。嚴重性指數包括三個主要群組：輕度氣喘、中度氣喘和重度氣喘。氣喘的嚴重性在GINA量表上藉由獲得症狀的充分控制所需的治療水平來定義。GINA量表在「Pocket Guide for Asthma Management and Prevention *[氣喘管理和預防袖珍指南]*」, Global Initiative for Asthma [全球氣喘防治倡議]; 2019中定義。

【0054】 在某些情況下，適合藉由本文揭露的方法治療的受試者患有中度氣喘、重度氣喘或中度至重度氣喘。在一些情況下，適合藉由本文揭露的方法治療的受試者在GINA量表的步驟1和2中定義的控制劑或緩解劑（reliever）標準護理療法下沒有得到良好控制。

【0055】 在某些情況下，適合藉由本文揭露的方法治療的受試者患有在標準護理療法下不受控制的中度氣喘、在標準護理療法下不受控制的重度氣喘和在標準護理療法下不受控制的中度至重度氣喘。標準護理（SOC）療法如GINA量表中所定義。

【0056】 氣喘可以藉由多種不同的措施來診斷或評估，該等措施包括：

【0057】 使用標準化單次呼吸的呼出氣一氧化氮分數（FeNO）評估的氣道炎症（ATS, Am J Repir Crit Care Med. [美國呼吸道與危重護理醫學雜誌] 171(8):912-30, 2005）。FeNO尚不確定可用於確認氣喘診斷，但FeNO升高與以2型氣道炎症為特徵的氣喘有關。

【0058】 確定特異反應性狀態。這可以藉由用常見環境過敏原進行皮膚點刺試驗或藉由測量血清中特定IgE的水平來鑒定。與FeNO一樣，過敏試驗不能確認或排除氣喘的診斷，但特異反應性的存在會增加具有呼吸道症狀的患者患有過敏性氣喘的可能性。

【0059】 支氣管激發試驗。該等試驗監測可變氣流受限，以評估氣道高反應性（AHR）。可以用化學藥劑（例如乙醯甲膽鹼）對受試者進行攻擊。這樣的試驗對氣喘的診斷係中度敏感的。

【0060】 氣喘控制問卷（ACQ）6係由患者報告的問卷，評估了氣喘症狀（即夜間醒來、醒來症狀、活動受限、呼吸短促、喘鳴）以及日常急救支氣管擴張劑的使用和FEV1（Juniper等人, 1999年10月）。ACQ-6係ACQ的縮短版本，省略了原始ACQ分數中的FEV1測量值。問題同等地進行加權處理，並且評分為0（完全控制）至6（嚴重不受控制）。ACQ平均分係反應的平均值。平均分0.75表示氣喘控制良好，分數在0.75和1.5之間表示氣喘部分受控，分數 > 1.5表示氣喘不受控制（Juniper等人, Respir Med. [呼吸道醫學] 100(4): 616-21, 2006）。認為至少0.5的個體變化為臨床上有意義的（Juniper等人, Respir Med. [呼吸道醫學] 99(5): 553-8, 2005）。在某些情況下，在本文設想的療法的第一劑量之前，適合用本文設想的方法治療的患者的ACQ-6分數 ≥ 1.5。

【0061】 根據ATS/歐洲呼吸學會（European Respiratory Society，ERS）指南進行肺活量測量法（Miller等人, Eur Respir J. [歐洲呼吸雜誌] 26(1): 153-61，2005）。例如，在每個肺量測定期進行多次用力呼氣嘗試（至少3次但不超過8次），並記錄符合ATS/ERS可接受性和可重現性標準的2次最佳嘗試。最佳嘗試將基於最高FEV1。2次最佳嘗試的最大河流呼氣量（FEV1）將用於分析。將使用適當的參考值記錄絕對測量值（FEV1和用力肺活量（FVC））和預測正常值百分比二者。不管進行最高FVC的嘗試如何（即使該嘗試未產生最高FEV1），都將報告最高FVC。在某些情況下，適合用本文設想的方法治療的患者的早晨BD前FEV_1大於或等於預測正常值的40%且大於1 L，但BD前FEV_1小於預測正常值的85%。

【0062】在受試者進行BD前肺活量測量法之後，對支氣管擴張劑後（BD後）肺活量測量法試驗進行評估。使用短效β促效劑（SABA）（如沙丁胺醇（90 1-1g計量劑量）或柳丁胺醇（100 1-1g計量劑量）或等效物），使用間隔物裝置，誘導最大支氣管擴張，最多進行總共8次噴入（puff）（Sorkness等人, J Appl Physiol. [應用生理學雜誌]104(2):394-403, 2008）。將在4次、6次或8次噴入之後獲得的最高BD前和BD後FEV1用於確定可逆性並進行分析。可逆性演算法如下：

可逆性% = (BD後FEV1 - BD前FEV1) x 100/BD前FEV1

【0063】在某些情況下，適合用本文設想的方法治療的患者的%可逆性大於或等於12%且大於或等於200 ml（例如，在投與4次沙丁胺醇/柳丁胺醇噴入之後15至60分鐘）。

【0064】在一些情況下，適合藉由本文揭露的方法治療的受試者被診斷患有早發性氣喘。如本文所定義，「早發性」氣喘係指受試者在25歲之前、較佳的是在18歲之前被診斷患有氣喘。可以由臨床醫生進行診斷，例如，使用用於診斷氣喘的許多眾所周知的方法中的任何一種。應當理解，本文揭露的用於早發性氣喘患病者之方法不限於25歲（或甚至18歲）以下的受試者。例如，該等方法可用於成人（在本文中定義為高於18歲的人），但該成人自25歲之前就患有氣喘。

投與方案

【0065】本揭露關於抗IL-33抗體或抗體變體的劑量方案，該抗體或抗體變體在氣喘的治療中特別有效。劑量方案由一或多個大小受控、在整個治療窗口內投與的劑量組成。在存在多於一個劑量的情況下，將劑量藉由給藥間隔分開。抗IL-33抗體或抗體變體以治療有效量投與。如本文所用，包含IL-33抗體的藥劑（例如，藥物配製物）的「有效量」或「治療有效量」係指在必需劑量下且持續必需的時間段，有效實現所希望的治療或預防結果的量。

【0066】 抗IL-33抗體或其抗體變體的劑量大小可以用抗IL-33抗體或抗體變異體的重量來表示。在某些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體以約400至約800 mg、約450至約750 mg、約500至約700 mg、約510至約690 mg、約520至約680 mg、約530至約670 mg、約540至約660 mg、約550至約650 mg、約560至約640 mg、約570至約630 mg、約580至約620 mg、約590至約630 mg、或約600 mg的劑量投與。

【0067】 在一些情況下，該劑量係600 mg。在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體被配製成以150 mg/mL皮下注射，使得600 mg劑量作為4 mL治療投與。抗IL-33抗體或其抗體變體的600 mg劑量可以作為兩個並行300 mg劑量投與。如本文所用，「並行」劑量係指同時或順序投與的劑量，沒有間隔或只有最小時間段（例如，小於1小時、小於30分鐘、小於15分鐘、小於5分鐘）將它們分開。

【0068】 在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體以約200至約400 mg、約250至約350 mg、約260至約340 mg、約270至約330 mg、約280至約320 mg、約290至約310 mg、約295至約305 mg或約300 mg的劑量投與。

【0069】 在一些情況下，該劑量係300 mg。在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體被配製成以150 mg/mL皮下注射，使得300 mg劑量作為2 mL治療投與。在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體的300 mg劑量可以作為兩個並行150 mg劑量投與。如本文所用，「並行」劑量係指同時或順序投與的劑量，沒有間隔或只有最小時間段（例如，小於1小時、小於30分鐘、小於15分鐘、小於5分鐘）將它們分開。

【0070】 在一些情況下，該劑量係150 mg。在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體被配製成以150 mg/mL皮下注射，使得150 mg劑量作為1 mL治療投與。

【0071】 抗IL-33抗體或其抗體變體的劑量大小可以用藉由劑量提供的血漿藥物濃度來表示為被操縱來提供一定水平的血漿藥物濃度的活性化合物的

量。藉由改變投與的抗體或變體的量、生體可用率或時間/頻率，熟悉該項技術者可以控制受試者的血漿濃度。由於血漿濃度隨時間推移根據藥物攝取和清除而變化，因此它們可能以各種標準化方式表示 - 例如像最大值、最小值（谷值）或隨時間推移。

【0072】 在一些情況下，選擇劑量以提供在約20與約50 μg/mL之間、在約25與約45 μg/mL之間、在約30與約40 μg/mL之間、在約35與約40 μg/mL之間、或約37 μg/mL的Cmax,ss（在穩態下觀察到的最大濃度）。在一些情況下，$C_{maz.ss}$係在給藥時間段期間觀察到的最大濃度。在此上下文中，「給藥時間段」係指兩個連續劑量之間的時間。

【0073】 實例顯示預測MEDI3506的300 mg Q4W或Q8W給藥方案將實現抑制redIL-33:ST2傳訊軸和oxIL-33:RAGE/EGFR傳訊軸兩者所需的血清濃度，從而實現持續的雙通路抑制（圖16和圖17）。可以合適的測定形式測量抗藥物抗體試劑的MEDI3506血清濃度（並且因此用於確定$C_{max.ss}$），以捕獲並檢測來自生物樣本（例如，血液）的MEDI3506。在一些情況下，測定可以使用抗IgG1捕獲mAb和用可檢測標誌物標記的穩定化MEDI3506抗原。可以定量可檢測標誌物，以確定MEDI3506的濃度。在一些情況下，MEDI3506抗原（IL-33）可以還原形式穩定化，例如，藉由將一或多個半胱胺酸殘基突變為絲胺酸，以防止redIL-33通過二硫鍵形成轉化為氧化形式（oxIL-33）。適用於檢測血清生物標誌物的測定和平臺係熟悉該項技術者熟知的。

【0074】 在一些情況下，選擇劑量以提供在約10與約35 μg/mL之間、在約15與約30 μg/mL之間、在約15與約30 μg/mL之間、在約15與約25 μg/mL之間、約15至約20 μg/mL、或約18.6 μg/mL的Cmax,ss。

【0075】 在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體以被選擇來在整個給藥時間段（AUC）內提供血漿濃度-時間曲線下面積的劑量投與。

【0076】在一些情況下，選擇劑量以在給藥時間段內提供在約400與約800 μg天/mL之間、在約500與約750 μg天/mL之間、在約600與約700 μg天/mL之間、在約600與約650 μg天/mL之間、在約600與約620 μg天/mL之間、在約610與約620 μg天/mL之間、或約616 μg天/mL的AUC。

【0077】在一些情況下，選擇劑量以在給藥時間段內提供在約200與約515 μg天/mL之間、在約250與約500 μg天/mL之間、在約300與約450 μg天/mL之間、在約300與約350 μg天/mL之間、或約323 μg天/mL的AUC。

【0078】在一些情況下，選擇劑量以在給藥時間段內提供在約100與約300 μg天/mL之間、在約100與約250 μg天/mL之間、在約100與約200 μg天/mL之間、在約150與約200 μg天/mL之間、或約161.5 μg天/mL的AUC。

【0079】抗IL-33抗體或其抗體變體的投與作為藉由給藥間隔分開的多個劑量進行。在一些情況下，給藥間隔係2週（14天）、3週（21天）、4週（28天）或5週（35天）。在一些實施方式中，給藥間隔係4週（28天）。在一些情況下，給藥間隔係約4週（即，28 ± 4天）。在一些情況下，給藥間隔係約8週（即，56 ± 4天）。

【0080】在一些情況下，一個劑量可以例如作為兩個或多個子劑量在多天內投與。如本文所用，「子劑量」係一個劑量的治療劑的分量，使得以子劑量投與的治療劑的總量等於該劑量的總量。可以使用任何分量，例如使得兩個、三個、四個、五個或更多個子劑量構成單個劑量。在一些情況下，一個劑量可以作為被1、2、3、4、5、或6天的時間段分開的兩個或多個子劑量投與。在一些情況下，一個劑量可以作為被1、2、或3週的時間段分開的兩個或多個子劑量投與。子劑量可以連續投與兩天、三天、四天或更多天。構成一個劑量的子劑量可以大小相等，或者可以大小不同，只要其總量等於該劑量即可。

【0081】 因此，如本文所用，具有4週給藥窗口（Q4W）的600 mg的劑量可以被每週一次（Q1W）投與150 mg、每2週一次（Q2W）投與300 mg、或每3週一次（Q3W）投與450 mg取代，其中全部都提供等同於每4週一次600 mg的給藥方案。因此，在一些情況下，該劑量係約300 mg Q2W。具有4週給藥窗口（Q4W）的300 mg的劑量可以被每2週一次（Q2W）投與150 mg或每週一次（Q1W）投與75 mg取代。具有8週給藥窗口（Q8W）的300 mg的劑量可以被每4週一次（Q4W）投與150 mg或每2週一次（Q2W）投與75 mg、或每週一次（Q1W）投與37.5 mg取代。

【0082】 當給藥間隔表示為週數時，允許一定的誤差幅度，使得一週可以表示為7天 ± 1天。在一些實施方式中，一週可以表示為7天 ± 0.5天、7天 ± 0.25天、或正好7天。當給藥間隔為數週時，每週的誤差幅度可以合併。例如，在一些情況下，給藥間隔係4週 ± 4天。在一些情況下，給藥間隔係4週 ± 3天。在一些實施方式中，給藥間隔係4週 ± 2天。在一些實施方式中，給藥週期係4週 ± 1天。在一些情況下，給藥間隔係正好4週。在一些情況下，給藥間隔係8週 ± 4天。在一些情況下，給藥間隔係8週 ± 3天。在一些情況下，給藥間隔係8週 ± 2天。在一些情況下，給藥間隔係8週 ± 1天。在一些情況下，給藥間隔係正好8週。

【0083】 在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體在「治療窗口」期間投與，如本文所用的治療窗口係指在投與第一劑量時開始並運行直至投與最終劑量的抗IL-33抗體或其抗體變體的時間段。投與第一劑量的日期被稱為「第0週」的「第1天」，第1週在7天後開始，第2週在此後7天後開始，依此類推。在一些實施方式中，治療窗口長度係12週（即，從第0週運行至第12週）。在一些實施方式中，治療窗口長度係16週（即，從第0週運行至第15週），並且給藥間隔為4週，使得投與總計4個劑量（分別在第0、4、8和12週）。在一些實施方式中，

治療窗口長度係12週，並且給藥間隔為4週，使得在第1天（第0週）、第29±4天（第4週）、第57±4天（第8週）、和第85±4天（第12週）投與劑量。

【0084】在一些情況下，治療窗口係12週、14週、16週、18週、20週、22週、24週、26週、28週、30週、32週、34週、36週、38週、40週、42週、44週、46週、48週、50週、52週或更長時間。在一些情況下，治療窗口係52週或更長時間。在一些情況下，治療窗口係48週或更長時間。

【0085】在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體以約300 mg Q4W投與。實例顯示預測MEDI3506 300 mg Q4W的投與將在肺中實現大約94%消耗（靶標接合）。這種水平的靶標接合潛在地大於預測抗IL-33抗體依特吉單抗（itepekimab）所實現的水平，其中最近COPD的II期研究在曾吸煙者中導致COPD加重明顯減少以及FEV1顯著改善（Rabe等人 2021）。與MEDI3506相比，依特吉單抗的報告的半衰期顯著更長（依特吉單抗$t_{1/2}$，也稱為SAR440340和REGN3500，在US 2021/0000949中報告為30天 - 參見其中的[411]）。這樣的投與也適用於治療氣喘，因為消耗係這兩種病症的治療所希望的。

【0086】在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體以約300 mg Q8W投與。該等實例示出，預測投與MEDI3506 300 mg Q8W（即，給藥窗口的兩倍）在谷處肺組織中提供大約83%的IL 33抑制；因此，與Q4W相比，它可以以更方便的劑量頻率為患者提供足夠的氣喘功效。

【0087】因此，在一些情況下，IL-33抗體或其抗體變體以在肺中實現至少80%、85%或90%的靶標接合的劑量投與。在一些情況下，該劑量在肺中實現至少90%的靶標接合。在一些情況下，該劑量在肺中實現至少91%、92%、93%或94%的靶標接合。在一些情況下，%靶標接合在谷濃度下實現。

抗IL-33抗體

【0088】本文所述之療法涉及抗IL-33抗體及其變體和片段。

【0089】介白素-33（IL-33）係由IL33基因編碼的介白素-1（IL-1）細胞介素家族的成員。IL-33在多種細胞類型中組成性表現，包括結構細胞，諸如平滑肌細胞、上皮細胞、和內皮細胞。據報導，IL-33的表現也可以由巨噬細胞和樹突狀細胞中的發炎因子誘導。由環境觸發因子（諸如過敏原、毒素、和病原體）引起的細胞應激以及機械損傷可以導致IL-33釋放。游離IL-33與外源二聚體IL-33受體複合物締合，該受體複合物由致腫瘤性2（ST2）蛋白和介白素-1受體輔助蛋白（IL-1 RAcP）的抑制構成，以通過轉接蛋白髓樣分化初級反應88（MyD88）和可能的MyD88適配器樣（Mal）蛋白激活AP-1和NF-κB通路。IL-33刺激多種細胞類型，包括先天性淋巴II型細胞（ILC2）、肥大細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球、和樹突狀細胞，以促進免疫反應。

【0090】術語「介白素1受體樣1（IL1RL1）」和「ST2」在本文中可互換使用，係指來自任何脊椎動物來源的任何天然ST2，該脊椎動物來源包括哺乳動物諸如靈長類動物（例如，人）和齧齒動物（例如，小鼠和大鼠），除非另外指示。ST2在本領域中也被稱為DER4、T1、和FIT-1。該術語涵蓋「全長」未處理的ST2以及由在細胞中處理產生的任何形式的ST2。ST2的至少四種同種型係本領域已知的，包括可溶性ST2（sST2，也被稱為IL 1 RL 1-a）和跨膜ST2（ST2L，也被稱為IL 1 RL 1-b），其由雙啟動子系統的差異mRNA表現產生；以及ST2V和ST2LV，其由可變剪接產生。ST2L的結構域結構包括三個細胞外免疫球蛋白樣C2結構域、一個跨膜結構域和一個細胞質Toll/介白素-1受體（TIR）結構域。sST2缺少ST2L內包含的跨膜結構域和細胞質結構域，並且包括獨特的9個胺基酸（a.a.）C末端序列（參見例如，Kakkar等人 Nat. Rev. Drug Disc. [自然綜述:藥物發現] 40 7: 827-840, 2008）。sST2可以充當誘餌受體來抑制可溶性IL-33。該術語還涵蓋ST2的天然存在的變體，例如剪接變體（例如，缺少第三個免疫球蛋白模體並具有獨特的疏水尾的ST2V和缺少ST2L的跨膜結構域的ST2LV）或等位基因

變體（例如，如本文所述對氣喘風險具有保護作用或賦予氣喘風險的變體）。示例性人ST2的胺基酸序列可以例如在UniProtKB登錄號001638下找到。ST2與共受體蛋白IL-1 RAcP一起係IL-33受體的一部分。IL-33與ST2和共受體介白素-1受體輔助蛋白（IL-1 RAcP）的結合形成1 : 1 : 1三元傳訊複合物，以促進下游訊息轉導（Lingel等人 Structure [結構] 17(10): 1398-1410,2009；和Liu等人 Proc. Nat. Acad. Sci. [美國國家科學院院刊] 11 0(37): 14918-14924, 2013）。

【0091】 設想了特異性結合並抑制IL-33/ST2傳訊軸的組分的抗體或抗體變體可用於治療氣喘。

【0092】 「抗體」在最廣泛的意義上使用，並且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）、和抗體片段，只要它們表現出所希望的抗原結合活性即可。

【0093】 特別設想了抗IL33抗體或抗體變體，即特異性結合並抑制/中和IL-33的抗體，可有效治療氣喘。在一些情況下，該抗體可為單株抗體（MAb）；重組抗體；嵌合抗體；人源化抗體，諸如互補決定區（CDR）接枝的抗體；人類抗體；抗體變體，包括單鏈抗體變體；和/或雙特異性抗體變體；以及其片段；變體；或衍生物。抗體片段包括與感興趣的多肽上的表位結合的抗體的那些部分。此類片段之實例包括藉由全長抗體的酶促切割生成的Fab和F(ab')片段。其他結合片段包括藉由重組DNA技術生成的片段，諸如表現含有編碼抗體可變區的核酸序列的重組質體。

【0094】 可以修飾單株抗體以作為治療劑或診斷劑使用。如本文所用，「單株抗體」或「單株抗體組成物」係指具有基本上相同的胺基酸序列或源自相同的遺傳來源的多肽，包括抗體、雙特異性抗體等。該術語還包括單一分子組成物的抗體分子的製劑。單株抗體組成物展示出對特定表位的單一結合特異性和親和力。

【0095】 一個實例係「嵌合」抗體，其中重（H）鏈和/或輕（L）鏈的一部分與源自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類的抗體中的相應序列相同或同源，而該一或多個鏈的其餘部分與源自另一物種或屬於另一個抗體類別或亞類的抗體中的相應序列相同或同源。還包括此類抗體的片段，只要它們表現出所希望的生物活性即可。參見美國專利案號4,816,567；Morrison等人, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. [美國國家科學院院刊] 81:6851-55。

【0096】 在另一個實例中，單株抗體係一種「人源化」抗體。用於人源化非人類抗體的方法係本領域熟知的。參見美國專利案號5,585,089和5,693,762。通常，人源化抗體具有從非人來源引入其中的一或多個胺基酸殘基。人源化可以例如使用本領域描述的方法（Jones等人, 1986, Nature [自然] 321 :522-25；Riechmann等人, 1998, Nature [自然] 332:323-27；Verhoeyen等人, 1988, Science [科學] 239:1534-36），藉由用齧齒動物互補決定區的至少一部分取代人類抗體的相應區域來進行。

【0097】 還設想與IL-33結合的人類抗體和抗體變體（包括抗體片段）。使用能夠在不存在內源性免疫球蛋白產生的情況下產生人類抗體組庫的轉基因動物（例如，小鼠），藉由用多肽抗原（即，具有至少6個連續胺基酸）進行免疫化來產生此類抗體，視需要軛合到載體上。參見例如，Jakobovits等人, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. [美國國家科學院院刊] 90:2551-55；Jakobovits等人, 1993, Nature [自然] 362:255-58；Bruggermann等人, 1993, Year in lmmuno. [免疫學年]7:33。還參見PCT申請案號PCT/US 96/05928和PCT/US 93/06926。另外的方法描述於美國專利案號5,545,807、PCT申請案號PCT/US 91/245和PCT/GB 89/01207、以及歐洲專利案號54607381和546073A 1。人類抗體還可以藉由在宿主細胞中表現重組DNA或藉由在如本文所述之融合瘤細胞中表現來產生。

【0098】 嵌合抗體、CDR接枝抗體、和人源化抗體和/或抗體變體典型地藉由重組方法來產生。將編碼抗體的核酸引入宿主細胞中並且使用本文所述之材料和程序表現。在一個實例中，在哺乳動物宿主細胞，諸如CHO細胞中產生抗體。單株（例如，人類）抗體也可以藉由在宿主細胞中表現重組DNA或藉由在如本文所述之融合瘤細胞中表現來產生。

【0099】 可用於本揭露方法的抗體和抗體變體（包括抗體片段）可以包含：(a) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含具有如SEQ ID NO:1中列出的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO:3的序列的VHCDR3；和 (b) 輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有SEQ ID NO:5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的VLCDR2、和具有SEQ ID NO:7的序列的VLCDR3。

【0100】 還設想一種在本文揭露的方法中使用的抗IL-33抗體或其抗體變體，該抗體或其抗體變體包含與SEQ ID NO:4中列出的序列具有至少95%、90%、或85%同一性的重鏈可變區（VH）結構域。在一些情況下，該抗IL-33抗體或其抗體變體包含與SEQ ID NO:8中列出的序列具有至少95%、90%、85%同一性的輕鏈可變區（VL）結構域。在一些情況下，該抗IL-33抗體或其抗體變體包含：(a) 與SEQ ID NO:4中列出的序列具有至少95%、90%、或85%同一性的重鏈可變區（VH）；和 (b) 與SEQ ID NO:8中列出的序列具有至少95%、90%、或85%同一性的輕鏈可變區（VL）。

【0101】 在一些情況下，該IL-33抗體係33_640087_7B，如在WO 2016/156440中所揭露的，該文獻藉由援引併入本文。33_640087_7B，在本領域中也稱為MEDI3506和托唑拉基單抗，係一種抗IL-33抗體，其以高親和力結合IL-33的還原形式（redIL-33）。33_640087_7B還抑制redIL-33轉化為氧化形式（oxIL-33），該氧化形式已顯示經由RAGE誘導傳訊並誘導上皮細胞增殖。

【0102】33_640087_7B係一種示例性抗IL-33抗體，該抗體具有：(a) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含具有如SEQ ID NO:1中列出的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO:3的序列的VHCDR3；和 (b) 輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有SEQ ID NO:5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的VLCDR2、和具有SEQ ID NO:7的序列的VLCDR3。

【0103】33_640087_7B還包含具有如SEQ ID NO:4中列出的胺基酸序列的VH結構域和具有如SEQ ID NO:8中列出的胺基酸序列的VL結構域。

【0104】33_640087_7B係IgG1抗體，33_640087_7B的全長輕鏈和重鏈（包括IgG1鏈）的序列分別在SEQ ID NO: 9和10中列出。

【0105】在一些情況下，該抗IL-33抗體或其抗體變體在人中具有與33_670087_7B相似或相同的藥物動力學（pK）特徵。

【0106】特別地，該抗IL-33抗體或抗體變體可以在人中具有與33_670087_7B相似或相同的半衰期。當以30 mg Q2W的劑量投與時，在人中具有與33_670087_7B相似或相同半衰期的抗IL-33抗體或抗體變體可以具有約10至約20天、約12至約15天、或約12.7天的半衰期。當以100 mg Q2W的劑量投與時，在人中具有與33_670087_7B相似或相同半衰期的抗IL-33抗體或抗體變體可以具有約10至約20天、約12至約15天、或約13.2天的半衰期。當以300 mg Q2W的劑量投與時，在人中具有與33_670087_7B相似或相同半衰期的抗IL-33抗體或抗體變體可以具有約10至約20天、約12至約15天、或約14.8天的半衰期。

【0107】在一些情況下，該IL-33抗體或其變體可以競爭性地抑制IL-33與33_640087-7B的結合（如WO 2016/156440中所述）。WO 2016/156440揭露了33_640087-7B以特別高的親和力與redIL-33結合並且減弱ST-2和RAGE依賴性IL-33傳訊兩者。如果抗體或其變體以在某種程度上阻斷參考抗體與給定表位結合的程度與該表位特異性結合，則稱該抗體或其變體競爭性抑制參考抗體與該

表位的結合。競爭性抑制可以藉由本領域已知的任何方法確定，例如固相測定（諸如競爭ELISA測定）、解離增強鑭系螢光免疫測定（DELFIA®，珀金埃爾默公司（Perkin Elmer））和放射性配體結合測定。例如，技術者可以藉由使用體外競爭性結合測定諸如WO 2016/156440段落881-886中描述的HTRF測定來確定抗體或其變體是否競爭與IL-33結合，該文獻藉由引用併入本文。例如，技術者可以用供體螢光團標記33_640087-7B，並且將多個濃度的33_640087-7B與固定濃度的受體螢光團標記的redIL-33樣本混合。隨後，可以測量每個樣本內供體與受體螢光團之間的螢光共振能量轉移，以確定結合特徵。為了闡明競爭性結合抗體分子，技術者可以首先將各種濃度的測試結合分子與固定濃度的標記33_640087-7B抗體混合。當將混合物與標記的IL-33一起孵育時，與僅標記抗體的陽性對照相比，FRET訊息的減少指示與IL-33競爭性結合。抗體或其變體可以被認為將參考抗體與給定表位的結合競爭性抑制至少90%、至少80%、至少70%、至少60%、或至少50%。

【0108】在各種情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體選自人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體、單株抗體、重組抗體、抗原結合抗體片段、單鏈抗體、單體抗體、雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、Fab片段、lgG1抗體、lgG2抗體、lgG3抗體、和lgG4抗體。在一些情況下，抗IL-33抗體變體選自由雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、Fab片段、單結構域抗體、scFv組成之群組，其中調整劑量，使得結合位點與藉由雙價抗體給藥的那些結合位點等莫耳。

【0109】在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體與包含SEQ ID NO:11的胺基酸序列的IL-33結合。在各種情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體可以能夠與包含SEQ ID NO:11的胺基酸序列的成熟形式的全長IL-33蛋白結合。在各種情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體可以能夠與包含SEQ ID NO:11的胺基酸72-270、

79-270、95-270、99-270、107-270、109-270、111-270、或112-270的IL-33蛋白片段結合。

【0110】在各種情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體可以能夠與還原（red-IL-33）和/或氧化（ox-IL-33）形式的IL-33結合。在一些情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體可以能夠較佳的是與還原（red-IL-33）和/或氧化（ox-IL-33）形式的IL-33結合。

【0111】在各種情況下，抗IL-33抗體或其抗體變體可為抑制性抗體，其能夠抑制如本文定義的IL-33或其片段。在各種情況下，抑制性抗體可以能夠抑制IL-33或其片段與IL-33受體的締合。

實例

實例1 - 抗介白素-33抗體托唑拉基單抗的機制證據：在健康成人和患有慢性阻塞性肺病的參與者中的1期研究結果

【0112】警報素細胞介素介白素（IL）-33協調組織損傷後的炎症和重塑反應（Scott IC等人 *Sci Rep* [科學報告] 2018;8:3363；Cohen E等人 *Nat Commun* [自然-通訊] 2015;6:8327；Murdaca G等人 *Int J Mol Sci* [國際分子科學雜誌] 2019;20:5856）。過量的IL-33在COPD中在啟動和驅動慢性阻塞性肺病中起著關鍵作用（Allinne J等人 *J Allergy Clin Immunol* [變態反應與臨床免疫學雜誌] 2019;144:1624-37.e10；Schmitz J等人 *Immunity* [免疫力] 2005;23:479-90）。托唑拉基單抗（MEDI3506）係特異性且有效地靶向IL-33的人免疫球蛋白G1單株抗體。這項首次人體研究（NCT03096795）評價了托唑拉基單抗的安全性、耐受性、藥物動力學和免疫原性。此報告通過此研究詳細介紹了托唑拉基單抗的機制證據。

方法

[0113] 這項由三部分組成的1期隨機盲法安慰劑對照研究於2017年5月15日至2019年9月30日期間在英國的兩個中心進行。在所有隊列中，參與者被3:1隨機分配以接受託吡拉其單抗：安慰劑。此報告呈現了來自第1部分和第2部分的數據。

[0114] 第1部分對屋塵螨（HDM）具有輕度特異反應性和敏感性病史的合格參與者接受單次上升劑量（SAD）的300 mg靜脈內（IV）或者1 mg、3 mg、10 mg、30 mg、100 mg或300 mg皮下（SC）託吡拉其單抗或安慰劑。第2部分患有慢性阻塞性肺病全球倡議（GOLD）II級COPD的合格參與者接受多次上升劑量（MAD）的30 mg、100 mg或300 mg SC託吡拉其單抗或安慰劑。

[0115] 作為探索性結果評估藥效學（PD）。藉由超選擇性測定針對血清（所有隊列）中的IL-33形式和藉由非侵入性鼻吸附（MAD隊列）在上部氣道黏膜襯液（MLF）樣本中測量靶標接合。還測量sST2的血清水平。在IL-33攻擊之後，用全血測定法（SAD隊列）離體測量干擾素γ（IFN-γ）。使用多重免疫測定（中尺度發現公司（Meso Scale Discovery））來探索託吡拉其單抗對炎症介質的PD效應（MAD隊列）。在全血中測量嗜酸性球水平（MAD隊列）。

結果

[0116] 患者基線人口統計數據如下：

	SAD隊列（n=56）		MAD隊列（n=24）		日本人隊列（n=8）	
	Tozo n=42	安慰劑 n=14	Tozo n=18	安慰劑 n=6	Tozo n=6	安慰劑 n=2
男性，n（%）	41（97.6）	14（100.0）	10（55.6）	5（83.3）	6（100.0）	2（100.0）
年齡，歲，平均值（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）
人種，n（%）						
亞洲人	6（14.3）	3（21.4）	0（0.0）	0（0.0）	6（100.0）	2（100.0）

黑人或非裔美國人	1（2.4）	1（7.1）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
白人	30（71.4）	8（57.1）	18（100.0）	6（100.0）	0（0.0）	0（0.0）
其他	5（11.9）	1（7.1）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
身體質量指數，kg/m²，平均值（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）

[0117] 總計有56名參與者被招募並隨機分配到SAD隊列中（對HDM有輕度特異反應性和敏感性的健康成人）：托唑拉其單抗治療組為42名，並且安慰劑治療組為14名。24名患者被招募並隨機分配至MAD隊列（患有GOLD（I-II級COPD）的成人）：托唑拉其單抗治療組為18名，安慰劑治療組為6名。

靶標接合生物標誌物的評估（探索性終點）

[0118] 在血清（圖1）和上部氣道鼻MLF（圖2）中測量了托唑拉其單抗靶標接合。在血清中，與安慰劑相比，托唑拉其單抗增加所有隊列中的IL-33/托唑拉其單抗複合物水平（圖1A [SAD隊列] 和圖1C [MAD隊列]），而內源性IL-33/sST2複合物的水平在所有隊列中均下降（圖1B [SAD隊列] 和圖1D [MAD隊列]）。與安慰劑相比，托唑拉其單抗在任何劑量水平下均未顯著影響血清總sST2水平。

[0119] 在上部氣道鼻黏膜襯液（MLF）中，與安慰劑相比，托唑拉其單抗增加IL-33/托唑拉其單抗複合物的水平（MAD隊列）（圖2A），並且降低還原和氧化形式的IL-33兩者的水平（圖2B和圖2C）。

[0120] 循環中較高水平的托唑拉其單抗與較低水平的誘導的IFN-γ相關（圖3）。

藥效學生物標誌物的評估（探索性終點）

【0121】 與安慰劑相比托唑拉基單抗（300 mg SC）顯著降低血清IL-5和IL-13水平（圖4A和圖4B）。此外，托唑拉基單抗顯著降低了血液嗜酸性球水平（圖4C），並且該等降低與IL-5（重複測量相關性 [r] = 0.64；95%信賴區間 [CI]：0.23-0.86，p = 0.0034）和IL-13（r = 0.75；95% CI：0.43-0.91，p = 0.00019）的血清水平降低相關。

結論

【0122】 該等數據在患有COPD的患者中的首次人體研究（NCT03096795）中通過PD生物標誌物的靶標接合和鑒定示出了托唑拉基單抗的機制證據。使用開創性的鼻吸附採樣，在循環和局部氣道中證明了靶標接合。該等結果支持托唑拉基單抗進入2期和3期研究。目前正在進行2期（NCT04631016）和3期研究（NCT05166889和NCT05158387），以研究托唑拉基單抗用於治療COPD的安全性和功效。

實例2 - 用於評估MEDI3506在患有中度至重度慢性阻塞性肺病和慢性支氣管炎的參與者中的功效、安全性和耐受性的II期隨機、雙盲、安慰劑對照研究（FRONTIER [前沿] 4）

【0123】 本實例描述了一項2期隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組、概念驗證研究，以評價MEDI3506在接受標準護理（雙重或三重療法）作為維持療法的患有中度或重度COPD的成人受試者中的功效、安全性、PK、和免疫原性。參與者在先前12個月內在接受穩定背景治療期間也具有≥ 1次中度或重度急性加重，以及中度至重度慢性支氣管炎，伴有活動性痰液和咳嗽症狀的病史

【0124】 MEDI3506（在本文中也被稱為33_640087_7B）係與人IL-33結合的人類IgG1 mAb。MEDI3506以極高的親和力結合全長和成熟形式的人IL-33，並防止IL-33與可溶性（sST2）和膜結合形式的ST2（也被稱為IL-1RL1）受體結合。

【0125】若干臨床和非臨床研究指出，IL-33/ST2傳訊軸在COPD發病機制中起關鍵作用。因此，阻斷此傳訊通路可以在COPD中具有治療益處。

【0126】參與者在招募之前≥3個月內必須接受穩定劑量的雙重療法（ICS + LABA，或LABA + LAMA）或三重療法（ICS + LABA + LAMA），並且應該在研究期間保持該穩定劑量。在進入研究之前，在前一次加重之後，維持COPD治療應該沒有變化。

【0127】參與者將被隨機分配到治療組中，該等治療組將接受600 mg MEDI3506 SC（20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽，220 mM L-精胺酸鹽酸鹽，0.03%（w/v）聚山梨醇酯80，pH 5.5）或體積匹配的安慰劑SC（總稱為「研究產品」）；總體比率為1 : 1，每4週一次（Q4W），總計7個劑量，最終劑量在第24週。

【0128】參與者將被招募到此研究，持續至少4週的篩選/磨合時間段，24週的干預時間段（或「治療窗口」，在此期間他們接受7個劑量的SC Q4W），4週的額外時間段，和8週的跟蹤時間段。研究方案在表2中列出

【0129】主要估計目標如下：對於ITT群體，將使用協方差模型的重複測量混合效應分析來估計第12週FEV1的自基線的平均變化的差異（MEDI3506 - 安慰劑）。這將包括截至（並且包括）第12週來自所有訪問的所有可用數據，無論參與者是否中止研究干預或接受緩解劑療法。該模型將包括基線、嗜酸性球分層、背景藥物分層、訪問、研究干預、和訪問基線、以及藉由訪問相互作用進行的研究干預的固定效應。非結構化協方差矩陣將用於描述訪問之間對參與者的觀察之間的相關性。

【0130】將採用類似的方法來分析咳嗽VAS、BCSS、CASA-Q、SGRQ、和緩解劑藥物。在適當的情況下，可以在分析之前對數據進行對數轉換。將使用協方差分析來分析第12週客觀咳嗽參數和示波測量法參數的自基線的變化。對

事件的時間和事件數據的年度化率的分析將包括所有參與者的可用數據（在可用的情況下，截至第28週）。將分析事件終點的時間

篩選程序

【0131】參與者應符合以下標準：

1. 參加者必須為40至75歲（包括端值）。

2. 參與者係當前吸煙者或前吸煙者（ex-smoker），具有≥10包年的吸煙史。

3. 到目前為止根據當地治療指南接受肺炎球菌和流感疫苗的參與者。

4. 參與者具有至少1年COPD記錄病史。

5. 在篩選時參與者的BD後FEV1/FVC < 0.70並且BD後FEV1 > 預測正常值的30%且 < 80%。集中式肺活量測量法將用於此標準評估。

6. 參與者具有醫師確認的慢性支氣管炎的病史，定義為在即將進行SV1（篩選）之前的至少2年時間段內，在大多數時間裡≥3個月/年存在咳嗽和痰液。

7. 在SV3前14天內，參與者在咳嗽領域中的平均BCSS分數 ≥ 2，並且在痰液領域中的平均BCSS分數≥2。

8. 參與者在招募之前具有持續 ≥ 3個月的記錄的穩定雙重療法或三重療法方案；在進入研究之前，在前一次加重之後，治療應該沒有變化。其中雙重療法由ICS + LABA或LABA + LAMA組成，並且三重療法由ICS + LABA + LAMA組成。雙重和三重療法兩者均可以呈固定劑量組合吸入器的單獨吸入器的形式，但可以不呈霧化形式。

9. 參與者具有需要全身性皮質類固醇和/或抗生素、持續至少3天（或1次貯存配製物注射）的 ≥ 1次中度或重度AECOPD的記錄病史，或在篩選之前的先前12個月內因AECOPD原因而住院治療。

10. 參與者在SV1（篩選）之前和第1天之前1個月係臨床穩定的並且沒有COPD加重。

11. 身體質量指數在19至35 kg/m2的範圍內（包括端值）。

隨機分配和投與

【0132】 隨機分配將在第3次研究訪問（SV3 - 第1天）時進行。繼續符合資格標準的參與者將隨機分配到如上所述之治療組中。將進行血液樣本、尿液樣本、功效評估和安全性評估，以確定基線。

【0133】 隨機分配將根據基線血液嗜酸性球（< 300個細胞/μL相對於 ≥ 300個細胞/μL）和背景藥物（包括ICS相對於不包括ICS）進行分層。

【0134】 第一次研究產品（IP）投與將在第3次研究訪問（第1天）時進行，並且將包括在治療窗口期間投與第一劑量的研究產品。投與600 mg MEDI3506將需要2 × 2 mL SC注射/劑量。安慰劑組的注射體積將與MEDI3506組相匹配。

【0135】 在第4次研究訪問（第2天）時，參與者將返回以評估他們對自我評估功效報告程序的遵守情況，並進行安全性評估。程序在表4中概述。

【0136】 第二次研究產品投與將在第6次研究訪問（第29 ± 3天）時進行。

【0137】 第三次研究產品投與將在第7次研究訪問（第57 ± 3天）時進行。

【0138】 第四次研究產品投與將在第8次研究訪問（第85 ± 3天）時進行。

【0139】 第五次研究產品投與將在第9次研究訪問（第113 ± 3天）時進行。

【0140】 第六次研究產品投與將在第10次研究訪問（第141 ± 3天）時進行。

【0141】 第七次研究產品投與將在第11次研究訪問（第169 ± 3天）時進行。

終點

【0142】 主要終點訪問在第12週進行，在第10次研究訪問（第113 ± 4天）時進行評估。

【0143】 主要終點係至第12週臨床BD前FEV_1的自基線的變化有所改善。第一秒用力呼氣容積係COPD研究中經過驗證且臨床重要的終點，並且已在實驗中廣泛用於支持在類似的慢性支氣管炎患者群體中對當前標準護理（雙重/三重療法）註冊附加療法（Martinez等人 2015）。

【0144】 基於可用數據，預期樣本量確定中假設的FEV_1改善將在第12週實現。然而，FEV1改善被認為是重要的，但不足以滿足COPD中未滿足的醫療需求。為了能夠評價COPDCompEx的次要終點，在收集主要終點數據之後繼續進行治療，以收集另外的事件。較長的干預時間段持續時間還允許在第12週之後對FEV_1的治療效果進行探索性評估。

【0145】 次要終點係在第28週的COPDCompEx。還將在第28週評估臨床BD前FEV_1的變化。

【0146】 將從受試者收集血液樣本，以評估與疾病病理學和/或MEDI3506的作用機制相關的生物標誌物。

結果

【0147】 在此2期臨床研究中，向受試者投與的MEDI3506的最高劑量將是藉由SC注射Q4W的600 mg。與1期臨床研究（研究D9180C00001）中所投與的最高劑量（即，單劑量300 mg IV MEDI3506）相比，就穩態最大濃度（$C_{max,ss}$；大約2.5倍）和AUC（大約1.6倍）而言，預測該劑量具有較低的暴露。與同一研究中所投與的最高多個劑量（即，300 mg SC Q2W）相比，預測藉由SC注射Q4W的600 mg的劑量將具有更高的$C_{max,ss}$，但具有相同的AUC（表6）。

【0148】 預期研究群體中疾病的性質和嚴重性將不會顯著影響總體暴露或清除。針對獲准在AD中使用的單株抗體公佈的PK數據指示疾病狀況（即，健

康受試者相對於患有AD的受試者）對暴露或清除沒有顯著影響（Kovalenko等人, 2016）。因此，我們預計MEDI3506對健康受試者和患有COPD的受試者兩者均表現出類似的PK曲線。

實例3 - COPD的治療中MEDI3506的劑量選擇標準

【0149】 為了選擇靶劑量，使用來自Ph1研究（NCT03096795）的靶標接合數據生成PK/PD模型。更具體地，PK/PD模型係基於：

- MEDI3506:IL33和IL33:ST2複合物在1期全身性循環中的定量資訊。使用與還原形式的IL-33（redIL-33）特異性結合的專有IL-33檢測試劑來測量兩種複合物的濃度。
- 來自1期的MEDI3506 PK數據（線性PK，半衰期（$t_{1/2}$）為17天）

為劑量選擇提供資訊的額外臨床前資訊包括：

- *redIL-33:ST2傳訊通路*
- *oxIL-33:RAGE:EGFR傳訊通路*

redIL-33:ST2傳訊通路

【0150】 先前已描述了互生鏈隔孢菌（ALT）誘導的小鼠氣道炎症的模型（Kouzaki等人 J. Immunol. [免疫學雜誌] 2011, 186: 4375-4387；Bartemes等人 J Immunol [免疫學雜誌], 2012, 188: 1503-1513）。內源性IL-33在ALT暴露後快速釋放並驅動肺中的IL-33依賴性IL-5產生。將雄性或雌性野生型或人源化IL-33小鼠（6-10週）用異氟醚簡單麻醉，並且經鼻內投與總體積為50 µl的25 µg ALT提取物（格瑞爾公司，雷諾瓦，北卡羅來納州（Greer, Lenoir, NC））或媒介物。將小鼠在腹膜內用MEDI3506（0.1、1、2或10 mg/kg）、同種型對照IgG（NIP228）或媒介物（PBS，10 ml/kg）處理，在24小時後用ALT鼻內攻擊。在攻擊之後24小時，將小鼠用戊巴比妥鈉最終麻醉，隨後放血並收集支氣管肺泡灌洗液（BALF）。經由氣管套管藉由灌洗收集BALF。使BALF離心，計數細胞（藉由

FACS（FacsCALIBER，BD）的總細胞）並藉由ELISA（中尺度發現公司，羅克維爾，馬里蘭州（Meso Scale Discovery, Rockville, MD））分析細胞介素的上清液。對經Diff-Quik（飛世爾科技公司，英國（Fisher Scientific, UK））染色的細胞離心塗片製劑進行分類細胞計數（200個細胞/載片）。所有工作均在適當項目許可證授權下根據英國內政部道德與管理標準進行。在BALF中觀察到藉由MEDI3506進行的對IL5的劑量依賴性抑制，在此研究中測試的最低劑量0.1 mg/kg下實現顯著抑制。在3 mg/kg下實現90%的抑制，對應於小鼠中20 μg/mL的平均血清全身性暴露。結果在圖5和圖6中示出。

oxIL-33:RAGE:EGFR傳訊通路

【0151】 最近已經發現，氧化形式的IL-33（oxIL-33、IL-33ox或IL-33DSB）直接損害上皮細胞修復反應，減少上皮杯狀細胞分化和增殖，並增加黏液產生和黏蛋白相關基因（諸如MUC5AC）的產生。發現oxIL-33藉由與RAGE和EGFR的複合物結合並通過其進行傳訊來介導對上皮細胞的病理學效應（如WO 2021/089563中所述，該文獻特此藉由引用併入）。

【0152】 以下關於oxIL-33傳訊通路的MEDI3506濃度用於為劑量選擇提供資訊：

- 逆轉oxIL-33介導的功能失調性劃痕傷口閉合的閾值

劃痕傷口閉合

【0153】 先前的實驗顯示，oxIL-33會損害健康人支氣管上皮細胞中的上皮劃痕傷口閉合（圖7A和圖7B）。抗ST2抗體處理未逆轉受損害的傷口閉合，從而指示病理學效應係經由oxIL-33-RAGE/EGFR傳訊軸介導的。在從COPD受試者獲得的支氣管上皮細胞中也看到劃痕傷口損害（圖8）。

【0154】 在A549細胞培養物中計算逆轉oxIL-33介導的劃痕傷口閉合功能障礙所需的MEDI3506濃度。

【0155】從ATCC獲得A549，並在補充有1%青黴素/鏈黴素和10% FBS的RPMI GlutaMax培養基中培養。用accutase（PAA，# L11-007）收穫細胞，並以5 x 10^5個/100 µl接種到96孔板中，並且在37°C、5% CO_2下孵育6-8小時。然後將孔用100 µl PBS洗滌兩次，隨後添加100 µl饑餓培養基（補充有1%青黴素/鏈黴素的RPMI GlutaMax培養基），並在37°C、5% CO_2下孵育18-24小時。使用WoundMakerTM（Essen Bioscience公司），將細胞劃傷，並且然後用200 µl PBS將孔洗滌2x，隨後添加補充有0.1% FBS（v/v）和1%（v/v）青黴素/鏈黴素的RPMI GlutaMax培養基，該培養基含有指示的刺激物；單獨的培養基（非刺激對照），不同濃度的MEDI3506或抗TSLP抗體，返回至37°C、5% CO_2。將板放置在IncucyteZoom中以在72小時時間段內進行傷口癒合成像和分析。通過Incucyte Zoom軟體中的傷口癒合演算法計算相對傷口密度。圖9示出了A549細胞中劃痕傷口閉合的MEDI3506劑量依賴性改善。需要大於50.4 pM（或7.26 ng/ml）濃度的MEDI3506才能實現完全反應。這被認為相當於血液中0.15 µg/mL的濃度（假設皮下投與後5%分佈到上皮細胞襯液中）。對於抗TSLP抗體沒有看到作用。

靶標接合的整合性PK/PD模型

【0156】基於來自MEDI3506 Ph1研究的SAD/MAD/IV MEDI3506全身性暴露和靶標接合（TE）臨床數據，建立整合popPK/PD模型。所使用的TE資訊係全身性IL33-MEDI3506複合物形成和自FTIM降低的IL33-ST2水平。

【0157】模型中覆蓋的群體和劑量包括：

- 在單次皮下（SC）劑量（1至300 mg SC）和300 mg靜脈內（IV）劑量之後具有輕度特異反應性的健康受試者
- 接受多個劑量的30、100和300 mg SC的輕度COPD患者

【0158】模型結構具有四個定義的區室，並且在圖10中示出。

【0159】PKPD模型可靠地描述了觀察到的MEDI3506的PK曲線、MEDI3506: IL33複合物形成和血液中的IL33: ST2劑量依賴性抑制（圖11、圖12和圖13）。圖18和圖19分別示出了圖11和圖13的不同呈現方式。實線代表觀測值的中位數。陰影區域代表模型預測的中位數的95%信賴區間。虛線分別代表托唑拉基單抗（0.01 ng/ml）和IL-33:sST2（0.5 pg/ml）的LLOQ值。

【0160】對於Q2W、Q4W和Q6W給藥方案，在谷處血液中MEDI3506的ST2:IL33複合物抑制的劑量反應在圖14中示出。

【0161】進一步轉化血液中IL-33/sST2複合物抑制的PK/PD模型以預測肺組織中的IL-33抑制（假設：血液:組織分配係數為14%，並且肺中的IL-33水平係血液中的兩倍高）。

【0162】對於Q4W和Q8W給藥頻率，在谷處肺組織中的%IL-33抑制在圖15中示出。

【0163】劑量選擇：

針對300 mg劑量Q4W給藥頻率預測了在谷處肺組織中幾乎95%的靶抑制。預測MEDI3506 300 mg Q8W將在肺中實現大於80%的TE，這意味著對患者使用更長但更方便的給藥間隔可以在患者的肺中實現持續IL-33抑制（圖15）。

【0164】基於Ph1 PK數據和其他輸入參數，針對300 mg Q4W和300 mg Q8W對MEDI3506血清濃度進行建模。預測這兩種方案的谷濃度均高於由鏈格孢屬人源化IL-33小鼠模型預測的實現60%抑制所需的量（圖16）。鏈格孢屬模型更能代表加重或病毒感染引起的急性效應。因此，使用此截止值的劑量預測可能足以實現人類慢性IL-33介導的疾病（諸如COPD）的有效劑量。預測這兩種方案的谷濃度也高於藉由劃痕傷口模型鑒定的抑制經由oxIL-33:RAGE/EGFR傳訊軸進行的病理學傳訊的閾值量（圖17）。

實例4 - 用於評價兩種劑量方案的MEDI3506在具有COPD加重病史的患有症狀性慢性阻塞性肺病（COPD）的參與者中的功效和安全性的III期、多中心、隨機、雙盲、慢性給藥、平行組、安慰劑對照研究

總體設計

【0165】 此III期研究之目的係評價皮下（SC）投與的MEDI3506 300 mg每8週一次（Q8W）和300 mg每4週一次（Q4W）劑量方案在患有症狀性COPD並且在先前12個月內具有 ≥ 2次中度或 ≥ 1次重度COPD加重的病史的成人參與者中的功效和安全性。參與者應在招募之前的整個至少3個月內接受用穩定劑量的維持吸入療法（ICS/LABA/LAMA三重療法，或者如果沒有指示三重療法或有禁忌證，則為雙重療法）進行的優化治療。

【0166】 該研究將對大約1272名參與者進行隨機化，按地區、維持吸入療法（雙重相對於三重）和吸煙狀況（當前吸煙者相對於曾吸煙者）分層。該研究包括曾吸煙者和當前吸煙者。在整個研究期間，參與者將繼續使用相同的COPD維持療法。

【0167】 該研究將由至少2週的篩選時間段、52週的治療時間段（每4週進行一次現場訪問和IP投與）、和8週的治療後跟蹤時間段組成。

【0168】 關鍵主要和次要目標和終點在下表中描述：

目標	終點/估計目標
主要	
評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於曾吸煙者的中度至重度COPD加重率的影響。	終點：年度化中度至重度COPD加重率。 概括性量度：率比。 群體：全分析集，曾吸煙者。作為曾吸煙者的參與者，患有症狀性COPD並且具有加重病史，正在接受用維持吸入療法進行的優化治療。 間發事件：治療方針。將包括截至第52週的所有數據，無論IP中止或維持吸入療法的變化如何。 支持性分析：治療期間[c]。

目標	終點/估計目標
關鍵次要	
評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於曾吸煙者和當前吸煙者的中度至重度COPD加重率的影響。	終點：年度化中度至重度COPD加重率。 概括性量度：率比。 群體：全分析集，曾吸煙者或當前吸煙者。作為曾吸煙者或當前吸煙者的參與者，患有症狀性COPD並且具有加重病史，正在接受用維持吸入療法進行的優化治療。 間發事件：治療方針。
評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於中度至重度COPD加重的時間的影響。	終點：首次中度至重度COPD加重的時間。 概括性量度：危險比。 群體：全分析集，曾吸煙者。 間發事件：治療方針。
評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於BD前肺功能的變化的影響。	美國關鍵次要 終點：第52週BD前、劑量前谷FEV_1（mL）的自基線的變化。 概括性量度：自基線的平均變化的差異。 群體：全分析集，曾吸煙者。 間發事件：治療方針。
	前美國關鍵次要 終點：52週內BD前、劑量前谷FEV_1（mL）的自基線的變化。 概括性量度：自基線的平均變化的差異。 群體：全分析集，曾吸煙者。 間發事件：治療方針。
評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於呼吸症狀的影響。	美國關鍵次要 終點：實現E-RS:COPD總分的MCID的參與者的比例（第52週E-RS:COPD總分自基線降低 ≥ 2分的參與者的百分比）。 概括性量度：優勢比。 群體：全分析集，曾吸煙者。 間發事件：組成物。

目標	終點/估計目標
	前美國關鍵次要 終點：52週內E-RS:COPD總分的自基線的變化。 概括性量度：自基線的平均變化的差異。 群體：全分析集，曾吸煙者。 間發事件：治療方針。
評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於呼吸健康狀況/健康相關生活品質的影響。	美國關鍵次要 終點：實現SGRQ分數的MCID的參與者的比例（第52週SGRQ總分自基線降低 ≥ 4分的參與者的百分比）。 概括性量度：優勢比。 群體：全分析集，曾吸煙者。 間發事件：組成物。
	前美國關鍵次要 終點：52週內SGRQ總分的自基線的變化。 概括性量度：自基線的平均變化的差異。 群體：全分析集，曾吸煙者。 間發事件：治療方針。
次要	
評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於重度COPD加重的影響。	首次重度COPD加重的時間[b]。 年度化重度COPD加重率。
進一步評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於COPD健康狀況/健康相關生活品質的影響。	第52週CAT總分的自基線的變化。 實現CAT分數的MCID的參與者的比例（第52週CAT總分自基線降低 ≥ 2分的參與者的百分比）。

目標	終點/估計目標
評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於總體和COPD相關HRU的影響。	具有≥1個HRU類型的參與者的比例。 年度化住院治療率。 年度化ER/ED訪問率。 組合的年度化住院治療和ER/ED訪問率。 住院天數，藉由在醫院、普通病房、ICU、CCU中的總天數、和任何其他HRU測量，如果存在足夠的數據。 年度化計畫外訪問/測試/程序率，包括由於COPD對研究現場的計畫外訪問。 再次住院率。
評價與SoC加安慰劑相比，SoC加2個劑量方案的MEDI3506（作為附加療法）對於日常急救藥物使用的影響。	52週內急救藥物使用的自基線的變化（平均噴入次數/天的差異）。

【0169】 AE = 不良事件；BD = 支氣管擴張劑；CAT = COPD評估測試；CCU = 危重病房；COPD = 慢性阻塞性肺病；ECG = 心電圖；ED = 急診部門；ER = 急診室；E-RS:COPD = COPD呼吸症狀評價表（Evaluating Respiratory Symptoms in COPD）；FEV_1 = 第一秒用力呼氣容積；HRU = 醫療資源利用率；ICU = 重症監護病房；IP = 研究產品；MCID = 最小臨床重要差異；SGRQ = 聖喬治呼吸問卷；SoC = 標準護理。

參與者類型和疾病特徵

1 招募之前持續至少一年的COPD的記錄診斷。

2 BD後FEV_1/FVC < 0.70並且BD後FEV_1 > 預測正常值的20%（在篩選時藉由中心肺活量測量法評估）。

3 招募之前12個月內≥2次中度或≥1次重度COPD加重的記錄病史：

(a) 如果加重需要用全身性類固醇和/或抗生素治療，則認為該加重為中度，並且如果加重需要住院治療，則認為該加重為重度。注意：將住院治療

定義為住院病人在醫院中、在觀察區、急診部門、或其他等同的衛生保健設施（取決於國家和醫療體系）中入院 ≥ 24小時。

(b) 至少一次符合條件的加重應用全身性皮質類固醇治療。

(c) 僅用抗生素治療的事件只有在針對COPD症狀惡化專門開抗生素時才算作中度加重。

(d) 應確認先前加重在參與者正在接受針對COPD的穩定雙重或三重（ICS/LABA/LAMA）維持吸入療法期間發生，並且不是由於治療中的間隔或下降而發生。

(e) 至少一次符合條件的加重應在招募之前接受最新的穩定非間斷療法時發生。

4 在招募之前至少3個月內用穩定劑量的COPD維持療法（ICS/LABA/LAMA三重療法，或者如果沒有指示三重療法或有禁忌證，則為雙重療法）進行的記錄優化治療。

5 ≥ 10包年的吸煙史：

(a) 將曾吸煙者定義為目前不吸煙並且在篩選之前戒煙 ≥ 6個月並打算永久戒煙的參與者。

(b) 將當前吸煙者定義為目前吸煙（在過去7天期間平均每天至少一根煙）且目前不參與戒煙的參與者。

(c) 對於合格條件，電子煙（e-香煙）使用不構成包年計數。

6 在篩選和隨機分配時，CAT總分 ≥ 10，黏痰（痰液）和咳嗽項目中的每一個具有 ≥ 2的分數。

7 在整個篩選時間段期間具有至少70%的每日PRO完成，在隨機分配之前的14天時間段內具有至少50%的每日PRO完成。

8 在整個篩選時間段期間至少70%遵從COPD維持吸入療法（定義為按計劃每天服用COPD維持吸入藥物）。

9 能夠讀取和使用電子裝置。

研究干預

研究產品（IP）

臂名稱	MEDI3506 300 mg Q8W	MEDI3506 300 mg Q4W	安慰劑
干預名稱	MEDI3506	MEDI3506	安慰劑
類型	生物劑	生物劑	安慰劑
劑型	小瓶	小瓶	小瓶
單位劑量強度	150 mg/mL	150 mg/mL	不適用
劑量水平	用300 mg MEDI3506和安慰劑交替給藥Q4W	300 mg Q4W	與MEDI3506 Q4W等體積
投與途徑	SC注射	SC注射	SC注射
IMP和NIMP	IMP	IMP	NIMP
來源	贊助商集中提供	贊助商集中提供	贊助商集中提供
包裝和標籤	具有唯一編號的單個小瓶套組（kit），該唯一編號印在套組內的所有標籤上（即，外紙箱標籤和紙箱內小瓶的標籤）。標籤將按照GMP和當地法規要求來製備。	具有唯一編號的單個小瓶套組，該唯一編號印在套組內的所有標籤上（即，外紙箱標籤和紙箱內小瓶的標籤）。標籤將按照GMP和當地法規要求來製備。	具有唯一編號的單個小瓶套組，該唯一編號印在套組內的所有標籤上（即，外紙箱標籤和紙箱內小瓶的標籤）。標籤將按照GMP和當地法規要求來製備。

急救藥物

【0170】在研究期間在COPD症狀惡化的事件中，可以使用短效β2-促效劑（SABA，例如柳丁胺醇、沙丁胺醇、特布他林、左旋沙丁胺醇）、短效蕈毒鹼拮抗劑（SAMA）、SABA/SAMA組合或符合當地標準護理的替代性急救藥物。

維持療法

【0171】穩定優化維持吸入療法（ICS/LABA/LAMA三重療法，或者如果沒有指示三重療法或有禁忌證，則為雙重療法）。任何其他COPD維持療法（例如，黃嘌呤、抗生素、PDE4抑制劑等）劑量和方案應在研究之前和整個研究時間段內穩定3個月。

功效評估

COPD加重的評估

【0172】出於方案之目的，將COPD加重定義為參與者的日常COPD症狀（例如，呼吸困難、痰量、膿性痰液、咳嗽、喘鳴、和其他COPD相關症狀和/或發現）的惡化，該惡化超出正常的每日變化，在發作時係急性的，持續2天或更多天（如果惡化迅速且顯著，以至於治療醫師判斷不能延遲治療的強化，則持續更少時間），並且可能需要改變常規藥物以及導致以下中的任一種：

使用全身性皮質類固醇至少3天；單次貯存注射（IM）劑量的皮質類固醇將被認為等同於3天療程的全身性皮質類固醇。

使用抗生素。

住院病人由於COPD住院治療（定義為住院病人在醫院、觀察區、急診部門、或其他等同的衛生保健設施（取決於國家和醫療體系）中入院 ≥ 24小時）。

導致死亡。

【0173】如果加重需要用全身性類固醇和/或抗生素治療並且不符合重度事件標準，則認為該加重為**中度**。如果加重導致由於COPD住院治療或死亡，則將認為該加重為**重度**。

【0174】將加重的開始定義為全身性皮質類固醇或抗生素治療的開始日期或入院，以較早發生為準，並且將結束日期定義為全身性皮質類固醇或抗生素治療的最後一天或出院，以較晚發生為準。單次貯存注射劑量的皮質類固醇將被認為等同於3天療程的全身性皮質類固醇。因此，將此治療的相應停止日期確定為投與日期加2天。

肺活量測量法（支氣管擴張劑前後評估）

【0175】在劑量前進行所有肺活量測量法。

【0176】肺功能（FEV_1和FVC）將使用中央供應商提供的設備藉由肺活量測量法進行測量。肺活量測量法將由研究者或授權代表根據美國胸科學會（ATS）/歐洲呼吸學會（ERS）指南進行（Graham等人 2019）。

肺活量測量法參考

【0177】全球肺功能倡議公式將用於確定預測正常值（PNV），並預先程序設計到肺量計中（Quanjer等人 2012）。

【0178】第一秒用力呼氣容積以PNV的百分比表示，計算如下：

$$PNV的FEV_1\% = (所測量的FEV_1/FEV_1PNV) \times 100$$

$FEF_{25-75\%}$將使用與FEV_1類似的方法計算。

BD後肺活量測量法

【0179】在最後BD前肺活量測量法測量的30分鐘 ± 15分鐘內，在使用或不使用間隔物裝置的情況下，使用沙丁胺醇（90 μg計量的劑量）或柳丁胺醇（100 μg計量的劑量）誘導終點最大BD，最多進行高達4次吸入。將在15至30分鐘後進行BD後肺活量測量法。如果參與者不能耐受4次噴入的沙丁胺醇或柳丁胺醇，則可根據研究者的臨床判斷考慮較低的吸入次數。

患者報告結果（PRO）

【0180】參與者將按以下順序完成以下非每日PRO：SGRQ、CAT、五水平五維健康量表（5-level EuroQol-5 Dimension，EQ-5D-5L）、工作效率和活動能力下降調查問卷-整體健康（Work Productivity and Activity Impairment-General Health，WPAI-GH）、PGIS、和患者整體印象變化量表（Patient Global Impression of Change，PGIC）。參考SoA（部分1.3）以評估頻率。

慢性肺病加重工具-患者報告結果（EXACT-PRO）

【0181】該EXACT-PRO係被開發以評估COPD加重的頻率、嚴重性和持續時間的14個項目PRO工具（Jones等人 2011；Leidy等人 2011）。該工具被開發使用掌上型電子裝置用於日常在家投與。回答者被指導在每天晚上即將就寢之前完成日記，並且在考慮他們「今天」的經歷時回答問題。每日EXACT-PRO總分具有0至100的範圍，其中較高的分數指示更大的嚴重性。總分變化被用來鑒定EXACT-PRO定義的加重事件發作和恢復。在鑒定事件發作和恢復中，該EXACT-PRO可以提供關於事件頻率和持續時間以及事件嚴重性的資訊。

COPD呼吸症狀評價表（E-RS）

【0182】該E-RS:COPD被開發以評價COPD的呼吸症狀的嚴重性的11個項目PRO（Leidy等人 2014a；Leidy等人 2014b）。E-RS:COPD係來自EXACT-PRO的項目子集。E-RS:COPD被設計成作為每日EXACT-PRO評估的部分而獲得。對E-RS:COPD項目反應求和產生了從0至40範圍內的總分，其中較高分數指示更大嚴重性。除了該總分以外，可以藉由對應領域內的項目反應求和來對於氣促（5個項目；分數範圍：0至17）、咳嗽和痰液（3個項目；分數範圍：0至11）和胸部症狀（3個項目；分數範圍：0至12）計算症狀域分數。針對該總分，較高域分數指示更大嚴重性。E-RS:COPD總分中單個分數降低至少2分被認為是有意義的，並且將用作反應者定義（Leidy等人 2014a）。

氣促、咳嗽和痰液量表（BCSS）

【0183】該BCSS係在0至4的量表上評估氣促、咳嗽、和痰液的嚴重性的3個項目PRO（Leidy等人 2003a，Leidy等人 2003b）。對項目分數求和以產生總分，其中較高分數指示更嚴重的症狀。

聖喬治呼吸問卷（SGRQ）

【0184】該SGRQ係被開發以測量患有氣道阻塞性疾病的參與者的健康狀況的50個項目PRO工具（Jones等人 1991，Jones和Forde 2009）。問卷分為2個部分：第1部分由關於前4週中呼吸症狀的嚴重性的8個項目組成；第2部分由與個體呼吸病症的日常活動和心理社會影響相關的42個項目組成。SGRQ產生總分和3個組成部分分數（症狀、活動、和影響）。總分指示疾病對總體健康狀況的影響。此總分表示為總損害的百分比，其中100表示最差可能的健康狀況並且0指示最好可能的健康狀況。同樣，組成部分分數在從0至100的範圍內，其中較高的分數指示更大的損害。SGRQ總分中單個分數降低至少4分被認為是有意義的，並且將用於支持反應者定義。評分演算法的具體詳細資訊由開發者提供於用戶手冊中（Jones和Forde 2009）。

COPD評估測試（CAT）

【0185】該CAT係被開發以測量COPD對健康狀況的影響的8個項目PRO（Jones等人 2009，Kon等人 2014）。該工具使用語義差異6分反應量表，其係藉由對比形容詞以獲得COPD的影響來定義的。內容包括與咳嗽、黏痰、胸部緊束感、爬山/爬樓梯氣促、在家活動受限、離家信心、睡眠、和精力相關的項目。每個項目反應的範圍係從0至5，其中0對健康狀況的影響最小，並且5對健康狀況的影響最大。CAT總分係項目反應的總和，分數範圍為從0至40，較高的分數指示COPD對健康狀況的影響更大。CAT總分中單個分數降低至少2分被認為是有意義的，並且將用於支持反應者定義（Kon等人 2014）。

五水平五維健康量表（EQ-5D-5L）

【0186】 EQ-5D-5L係用作健康結果量度的五水平標準化工具。適用於廣泛範圍的健康狀況和治療，它提供了簡單的描述性概述和健康狀況的單一指數值。EQ-5D-5L由2個評估（描述系統和視覺模擬量表（VAS））組成。描述系統包括以下5個維度：行動能力、自我護理、日常活動、疼痛/不適、和焦慮/抑鬱。每個維度具有5個嚴重性水平：沒有問題、輕微問題、中度問題、嚴重問題、和極端問題。EQ-5D-5L指數分數可以基於參與者對5個維度的反應並使用適當的值集來計算，這將在統計分析計畫（SAP）中進一步描述。

【0187】 EQ-5D VAS在20 cm的0至100的垂直量表上記錄回答者的自我評估健康狀況，終點標有「您能想像到的最佳健康狀況」和「您能想像到的最差健康狀況」，較高的分數對應於更好的健康狀態。此資訊被用作由單個回答者判斷的健康狀況的定量量度。

工作效率和活動能力下降調查問卷（WPAI-GH）

【0188】 WPAI-GH（2.0版）係一種自填式工具，該工具包括6個問題，涉及缺勤、出勤主義（工作時效率降低）、整體工作效率損失（缺勤加出勤主義）、和活動能力下降。此經過驗證的工具獲得過去7天的數據。WPAI-GH結果作為損傷百分比進行評分，較高的百分比指示更大的損傷和更低的效率（Reilly等人1993）。

患者嚴重程度整體印象量表（Patient Global Impression of Severity，PGIS）

【0189】 PGIS係設計用於使用6分量表（0 - 無症狀至5 - 非常嚴重）來獲得參與者在完成時對總體COPD症狀嚴重性的感知的單獨項目。

患者整體印象變化量表（PGIC）

【0190】 PGIC係設計用於使用7分量表（1 - 好很多至7 - 差很多）來獲得參與者在第一劑量的IP後總體COPD症狀變化的感知的單獨項目。

COPD加重的綜合終點（COPDCompEx）

【0191】COPD加重的綜合終點(COPDCompEx)係基於將加重與每日PRO定義的事件和研究終止組合的終點（Vogelmeier等人 2020）。COPDCompEx組成部分的定義如下：

加重：導致以下中的一或多種的情況：住院治療、急診室就診、用全身性皮質類固醇治療、或用抗生素治療。

每日PRO事件：藉由閾值和斜率標準定義，使用以下PRO變量：BCSS的單個項目和急救藥物使用。

統計學考量

主要終點

【0192】主要終點係年度化中度至重度加重率。這將首先在主要群體（曾吸煙者）中針對每個劑量的MEDI3506相對於安慰劑進行評估，然後在當前吸煙者和曾吸煙者的整個群體中進行評估。

【0193】將使用負二項模型對每個MEDI3506劑量方案組中的中度至重度加重率與安慰劑組中的中度至重度加重率進行比較。模型中的反應變量將是在完全雙盲52週治療時間段內參與者所經歷的COPD加重次數。該模型將包括治療組、區域、維持吸入療法（三重或雙重）的共變量，和作為分類因子的前一年的加重次數（1相對於≥2），以及作為連續共變量的在篩選時預測的BD後FEV1%和對數篩選血液嗜酸性球計數。參與者的相應跟蹤時間的對數將被用作該模型中的位移變量。對於整個群體中的分析，吸煙狀況也將作為共變量被包括在內。

【0194】將呈現估計的治療效果(即，每個劑量的MEDI3506相對於安慰劑的率比）、相應的95%信賴區間（CI）、和率比的雙邊p值。另外，將呈現每個治療組中模型調整的加重率。

【0195】在完成先前的療程後7天內開始的全身性皮質類固醇或抗生素療程將被視為對同一單次加重的治療。

次要終點

【0196】所有次要終點的分析將在主要群體（曾吸煙者）中進行。類似的分析將在整個群體（曾吸煙者和當前吸煙者）中進行。

首次中度或重度COPD加重的時間

【0197】將首次中度或重度COPD加重的時間作為主要目標的關鍵次要功效變量進行分析，以探索與安慰劑相比，用每個劑量的MEDI3506進行的治療延緩首次加重時間的程度。Cox比例風險模型將與治療組、區域、維持吸入療法的共變量、前一年的加重次數、篩選時預測的BD後FEV1%、以及對數篩選血液嗜酸性球計數擬合。將報告危險比、95% CI和p值以及具有事件的參與者的比例。

聖喬治呼吸問卷

【0198】將使用重複測量線性模型在MEDI3506與安慰劑之間比較52週內SGRQ總分的自基線的變化。因變量將是SGRQ總分在基線後方案指定訪問（截止第52週訪問）處的自基線的變化。治療、訪問、邊治療邊訪問相互作用、區域、維持吸入療法和前一年的加重次數將作為分類共變量與作為連續共變量的基線SGRQ總分、預測的BD後FEV1%、和對數篩選血液嗜酸性球計數擬合。非結構化方差協方差矩陣將用於對參與者內的相關性進行建模。對比將用於在每次訪問（包括第24週和第52週）時和52週內產生治療效果估計。這將與雙邊95% CI和p值一起報告。

【0199】將在第52週對SGRQ總分進行反應者分析。反應者被定義為相對於基線改善（降低）≥ 4.0分的參與者。出於任何原因中止研究或在第52週丟失數據的參與者將被歸類為非反應者。邏輯回歸將應用於通過治療、區域、維持吸入療法、和作為分類共變量的前一年的加重次數以及作為連續共變量的預測的BD後FEV1%、對數篩選血液嗜酸性球計數、和基線SGRQ總分將治療組進行比較。將針對每個治療比較產生P值和優勢比以及95% CI。

E-RS:COPD總分的自基線的變化

【0200】將使用與SGRQ總分的自基線的變化類似的模型分析52週內E-RS:COPD總分的自基線的變化。以與SGRQ反應者分析類似的方式，還將基於自基線改善（降低）≥2分在第52週進行E RS:COPD總分的反應者分析。

劑量前FEV1的自基線的變化

【0201】將使用與SGRQ分數的自基線的變化類似的重複測量分析模型分析劑量前/BD前FEV1的自基線的變化，但藉由治療、訪問、邊治療邊訪問相互作用、區域、維持吸入療法和作為分類共變量擬合的前一年的加重次數、以及作為連續共變量的基線FEV1和對數篩選血液嗜酸性球計數進行分析。對比將用於在每次訪問（包括第24週和第52週）時和52週內產生治療效果估計。這將與雙邊95% CI和p值一起報告。

其他次要終點

【0202】將以與如上所述之中度或重度加重類似的方式分析首次重度加重的時間和年度化重度加重率。

【0203】將使用與SGRQ總分類似的方法來分析CAT總分的自基線的變化和CAT總分中具有≥2分降低（改善）的參與者的比例。

實例5 - 用於評估MEDI3506在患有不受控制的中度至重度氣喘的參與者中的功效、安全性和耐受性的II期、隨機、雙盲、安慰劑對照研究

【0204】本實施方式描述了一項II期、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組、概念驗證研究，以評價MEDI3506在患有在標準護理（SOC）下不受控制的中度至重度氣喘的成人參與者中的功效、安全性、藥物動力學（PK）和免疫原性。參與者將以1 : 1 : 1的比率隨機分配為每4週一次（Q4W）藉由皮下（SC）注射接受600 mg MEDI3506、300 mg MEDI3506或安慰劑，總共4次給藥。參與者將被

招募到此研究中長達29週。該研究分為3個時間段，包括長達5週的篩選時間段、16週的干預時間段和8週的跟蹤時間段。

【0205】 MEDI3506（在本文中也被稱為33_640087_7B）係與人IL-33結合的人類IgG1 mAb。MEDI3506以極高的親和力結合全長和成熟形式的人IL-33，並防止IL-33與可溶性（sST2）和膜結合形式的ST2（也被稱為IL-1RL1）受體結合。

【0206】 幾項臨床和非臨床研究指出，IL-33/ST2傳訊軸在氣喘發病機理中起到關鍵作用。因此，阻斷此傳訊通路可以在氣喘中具有治療益處。

【0207】 MEDI3506臨床前概況表明，MEDI3506可以減輕氣喘性氣道炎症、改善上皮完整性、減少黏液產生並改善黏液纖毛運輸。因此，假設MEDI3506藉由增加FEV1（以及其他肺功能生理指標）並降低氣喘加重的頻率和嚴重性來影響氣喘疾病狀態，從而改善生活品質。

篩選程序

【0208】 將在第1次研究訪問（SV1-在第-35天至第-28天之間）時對參與者的研究資格進行評估。在SV1時被評估為患有不受控制的氣喘的參與者將在SV1時接受進一步的基線評估。然後，在返回進行SV2（在第-14天到第-6天之間）之前，參與者將記錄他們的SOC氣喘控制劑和緩解劑藥物的遵守情況，持續至少14天的時間段。在SV2時，儘管對氣喘控制劑藥物的遵守情況可接受（在電子日記（eDiary）中記錄的對控制劑藥物的遵守[天數] ≥ 70%，並且ACQ-6 ≥ 1.5）、但氣喘仍不受控制的參與者將接受進一步的篩查評估。繼續符合所有資格標準的參與者將被要求在SV2後6至14天參加SV4（隨機分配）。

【0209】 將在整個篩選時間段中收集ACQ-6、SGRQ、FeNO、BD前肺量測定評估和BD後肺量測定評估的基線測量值。

終點和評估

【0210】 主要功效終點係與安慰劑相比的肺功能治療效果，如在臨床上藉由BD前FEV_1（L）自基線至第16週的變化所測量的。

【0211】 次要終點包括評估與安慰劑相比的氣喘控制治療效果，如藉由ACQ-6分數自基線至第16週的變化所測量的。這包括測量ACQ-6分數自基線至第16週的降低大於或等於0.5的受試者比例。這還包括測量達到ACQ-6良好控制狀態（定義為第16週時ACQ-6分數小於或等於0.75）的受試者比例。

【0212】 評估還包括監測與安慰劑相比的肺功能治療效果，如在臨床上藉由BD後FEV1（L）自基線至第8週和第16週的變化所測量的。

【0213】 次要終點還包括基於自基線至第16週的時間段，評估與安慰劑相比對CompEx（CompEx年度化事件率）的治療效果。

【0214】 次要終點還包括評估與安慰劑相比的對FeNO濃度的治療效果，如藉由呼出氣中FeNO濃度自基線至第16週的百分比變化所測量的。

【0215】 用於評估與安慰劑相比對氣喘控制和健康狀況的縱向治療效果的另外的終點包括：

- ACQ-6分數自基線至第1、4、8、12和24週的變化。
- SGRQ分數自基線至第4、12和24週的變化。
- 2週平均日常急救藥物使用（噴入次數/天）自基線至第24週的變化。
- 以下各項自基線至第4、8、12、16、20和24週的變化：
    - 氣喘症狀分數。
    - 平均夜間醒來次數。

【0216】 用於評估與安慰劑相比對氣喘相關炎症性氣道生物標誌物的治療效果的另外的終點包括FeNO濃度自基線至第1、4、8、12、16、20和24週的百分比變化。

【0217】下表總結了關鍵的主要和次要目標和終點：

目標	終點
主要	
在患有不受控制的中度至重度氣喘的成年參與者中評估MEDI3506對肺功能的效果（與安慰劑相比）。	如在臨床上測量的，BD前FEV1（L）自基線至第16週的變化。
次要	
在患有不受控制的中度至重度氣喘的成年參與者中進一步評估MEDI3506對肺功能的效果（與安慰劑相比）。	如在臨床上測量的，BD後FEV1（L）自基線至第8週和第16週的變化。
在患有不受控制的中度至重度氣喘的成年參與者中評估MEDI3506的PK。	干預時間段和跟蹤時間段期間的血清MEDI3506濃度-時間曲線。
在患有不受控制的中度至重度氣喘的成年參與者中評估MEDI3506的免疫原性。	干預時間段和跟蹤時間段期間的ADA。
在患有不受控制的中度至重度氣喘的成年參與者中評估MEDI3506對氣喘控制的效果（與安慰劑相比）。	ACQ-6分數自基線至第16週的變化。 ACQ-6分數自基線至第16週的降低 ≥ 0.5的參與者比例。 達到ACQ-6良好控制狀態（定義為第16週時ACQ-6分數 ≤ 0.75）的參與者比例。
在患有不受控制的中度至重度氣喘的成年參與者中評估MEDI3506對健康狀況的效果（與安慰劑相比）。	SGRQ分數自基線至第16週的變化。 SGRQ總分自基線至第16週的降低 ≥ 4分的參與者比例。

在患有不受控制的中度至重度氣喘的成年參與者中評估MEDI3506對CompEx的效果（與安慰劑相比）。	基於自基線至第16週的時間段，首次CompEx事件的時間。 CompEx年度化事件率。
在患有不受控制的中度至重度氣喘的成年參與者中評估MEDI3506對FeNO濃度的效果（與安慰劑相比）。	呼出氣中FeNO濃度自基線至第16週的百分比變化。

研究干預

研究產品（IP）

干預名稱	**MEDI3506**	**安慰劑**
類型	生物劑	藥物
劑量配製物	以2R小瓶提供，標稱1 mL MEDI3506，含20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽，220 mM L-精胺酸鹽酸鹽，0.03%（w/v）聚山梨醇酯80，pH 5.5	以3-cc小瓶提供，標稱1 mL的20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽溶液，240 mM蔗糖，0.02%（w/v）聚山梨醇酯80，pH 6.0
單位劑量強度	150 mg/mL	不適用
劑量水平	600 mg Q4W和300 mg Q4W	4 mL Q4W
投與途徑	SC注射	SC注射

急救藥物

【0218】在研究期間氣喘加重的情況下可以使用全身性皮質類固醇療法。儘管在研究期間的任何時間都允許使用急救藥物，但如果可能的話，急救藥物的

使用應在投與研究干預後延遲至少2小時。必須記錄急救藥物投與的日期和時間以及急救藥物的名稱和劑量方案。

功效評估

肺活量測量法（支氣管擴張前後）

【0219】 全球肺功能倡議公式將用於確定PNV，並預先程序設計到肺量計中。FEV1，以PNV的百分比表示，將計算如下：

PNV的FEV1% = (所測量的FEV1/FEV1PNV) × 100

【0220】 可以使用沙丁胺醇（90 μg計量劑量）、柳丁胺醇（100 μg計量劑量）或左旋沙丁胺醇（45 μg計量劑量）誘導支氣管擴張，最多進行高達4次吸入。強烈推薦在此程序中使用間隔物裝置。

【0221】 在溫和且完全地呼氣後，應使用間隔物裝置最多投與高達4次柳丁胺醇（100 μg計量劑量）或沙丁胺醇（90 μg計量劑量）的吸入。在參與者對沙丁胺醇/柳丁胺醇有不良反應或變態反應的極少數情況下，可以使用左旋沙丁胺醇（45 μg計量劑量，最多進行高達4次吸入）（Sorkness等人 2008）。不應使用霧化器。如果擔心對參與者的安全性有任何影響，可以使用較低的總劑量（例如，吸入2次而不是4次，如果需要，最多進行高達4次噴入）；原因應記錄在參與者的病歷中。

【0222】 最高的技術上可接受的BD前FEV1和BD後FEV1將用於確定可逆性。可逆性計算如下：

FEV1%可逆性 = (BD後FEV1- BD前FEV1)/BD前FEV1 × 100

呼出氣一氧化氮分數

【0223】 將使用標準化單次呼吸FeNO測試來評價氣道炎症。將遵循製造商推薦的單次呼氣技術（Allakhverdi等人 2007年；Alving等人 2017年）。FeNO測試將在AO和肺活量測量法之前進行。參與者應事先遵守相關藥物限制和其他

限制（部分6.5.3和部分5.3）。如果上述限制中的任一項未滿足，並且評估在當天不能得到充分延遲，則應當在允許的訪問窗口內重新安排評估。

【0224】 NIOX VERO®氣道炎症監測儀將用於測量FeNO。該監測儀的使用說明將在單獨的用戶手冊中提供。NIOX VERO®感測器將按照製造商的建議進行更換。提供設備的供應商將負責確保在研究開始之前用於測量FeNO的設備和程序係經驗證的。

【0225】 如果可能，所有隨機分配後FeNO的評估應在進行FeNO隨機分配的時間的 ± 1.5小時內進行。

氣喘加重的評估和記錄

【0226】 在研究期間，氣喘加重將被定義為參與者通常的氣喘症狀發生變化，導致以下情況中的任一種：

a. 臨時性全身性皮質類固醇的加量（bolus）/突釋（burst）（或穩定的OCS背景劑量的臨時性增加）持續至少連續3天以治療惡化的氣喘症狀；單次貯存注射劑量的皮質類固醇將被認為等同於3天的全身性皮質類固醇加量/突釋。

b. 因氣喘需要全身性皮質類固醇（如上所述）而進入急診室或緊急護理就診（定義為在急診科或緊急護理中心進行 < 24 小時的評價和治療）。

c. 住院病人住院治療（定義為在住院病人設施中入住和/或在衛生保健設施中進行評價和治療 ≥ 24小時）。

【0227】 住院的氣喘加重被定義為任何導致上述 (c.) 的氣喘惡化。注意：對於每次加重，應記錄確認加重狀態要符合的一或多個標準。

【0228】 下面的列表定義了什麼是可接受的歷史加重記錄：

- 醫院、急診室或緊急護理設施的出院總結表明參與者因氣喘加重而住院/用全身性皮質類固醇治療。

• 轉診醫生簽署並注明日期的注釋，包括有關診斷和用全身性皮質類固醇治療加重的資訊。

• 加重期間使用的全身性皮質類固醇的處方證據。

• 研究者（或代表）與已參與OCS行動計畫的參與者之間的對話記錄，包括評估納入標準19所需的資訊。

• 治療/轉診醫生或護士/執業護士之間的對話記錄，證明參與者在他們的診所或在他們的監督下用皮質類固醇治療加重。加重的日期（月/年）和提供適當處方的口頭確認係必要的。僅在獲取參與者記錄的合理嘗試不成功時才應使用這一選項。

【0229】以下指南定義了氣喘加重的評估。

【0230】加重的開始定義為以下中最早的日期：

• 全身性皮質類固醇或穩定的OCS背景劑量的臨時增加的開始日期。

• 需要全身性皮質類固醇而進入急診室或緊急護理就診的日期。

• 因氣喘入院的日期。

【0231】加重的結束日期定義為以下中的最晚日期：

• 全身性皮質類固醇或穩定的OCS背景劑量的臨時增加的最後日期。

• 從急診室或緊急護理就診出院的日期。

• 出院日期。

【0232】如果氣喘加重的結束日期和新的氣喘加重的開始日期相隔小於7天，則第二次事件將在統計分析中被視為先前的氣喘加重的復發。

【0233】治療時間段期間和跟蹤期間發生的所有氣喘加重都必須記錄在加重eCRF中。

【0234】 通過電子日記報告的任何氣喘症狀的持續增加（不符合氣喘加重標準的定義）都將被分級為氣喘惡化。特別地：

- 與基線期間的平均使用量相比，至少連續2天急救藥物使用量增加4次噴入或以上，或在任何一天使用12次噴入/天，和/或
- 與基線期間的平均使用量相比，至少連續2天額外使用霧化β2促效劑，和/或
- 與基線期間的平均值相比，7天時間段內因氣喘需要急救藥物而醒來的夜晚增加2個或更多個，和/或
- 先前7晚中有≥ 6晚因氣喘需要急救藥物而醒來

【0235】 如果參與者連續2天經歷≥ 30%的PEF下降，將觸發研究地點警報。

【0236】 如果氣喘加重事件與上述電子日記數據惡化標準中的至少一者無關，則研究者將必須解釋將該事件定義為加重並且將其記錄在eCRF中的決定的合理理由。未得到任何客觀評估支持的事件將被視為不是方案定義的加重。

CompEx

【0237】 CompEx係氣喘加重與日記事件的組合（即電子日記變量的組合）。CompEx係阿斯利康公司（AstraZeneca）最近開發的氣喘加重的綜合替代終點（尚未獲得監管機構批准的臨床終點）。日記事件係藉由閾值和斜率標準使用以下早晨/晚上（AM/PM）日記變量定義的：

- PEF
- 症狀分數（0 - 3）
- 急救藥物的使用

【0238】 CompEx可以在進行傳統的長期加重實驗之前預測對早期發生的加重的治療功效。CompEx可廣泛用於評估新的氣喘治療干預措施（Fuhlbrigge等

人 2017；注：引用的出版物使用了術語「嚴重加重」，但使用了與本方案中「加重」相同的定義；因此，為了方案的內部一致性，本部分中使用了術語「加重」。）

參與者報告的結果問卷

【0239】 參與者將在提供給現場的電子設備上完成PRO問卷。在現場訪問時要完成的PRO問卷必須在治療投與之前完成，理想地是在任何關於健康狀況或其他研究程序（例如收集實驗室樣本）的討論之前完成，以避免參與者對問題的回答產生偏差。在家的所有早晨和晚上評估的窗口內PRO評估都應在這種程序設計到設備中的設定的時間窗口內完成，並且在到回答問題的時間時，將通知參與者。

每日電子日記

【0240】 在研究時間段期間，參與者將被要求定期接受氣喘控制劑療法，並每天完成兩次電子日記。

【0241】 在SV1時，參與者將收到手持電子日記設備，以在研究期間完成每日兩次、每日和非每日的PRO評估。將為參與者提供有關手持設備使用的培訓。每日評估將包括夜間和日間氣喘症狀（分別為早晨日記和晚上日記）、針對症狀惡化而使用吸入急救藥物、因氣喘症狀而醒來的夜晚（僅早晨日記）以及背景藥物的使用。PEF數據（從家庭峰值流量計獲得）將在早晨和晚上的電子日記登記結束時獲得。

【0242】 日間定義為早晨肺功能評估（早晨起床後）和晚上肺功能評估之間的時間段。夜間被定義為晚上肺功能評估（就寢時）和早晨肺功能評估之間的時間段。

【0243】 參與者將每天兩次在電子日記中記錄所服用的急救藥物的劑量數（1劑量單位＝吸入器上的1次噴入）。早晨和晚上肺功能評估之間所服用的吸入次數將在晚上記錄。

【0244】晚上和早晨肺功能評估之間所服用的吸入次數將在早晨記錄。

【0245】參與者每天早晨將因氣喘症狀而夜醒的情況記錄在每日電子日記中，藉由以下進行：藉由回答「是」或「否」來對他/她是否因氣喘症狀而在夜間醒來的問題做出回答。

【0246】將在每日電子日記中每天記錄一次背景（吸入ICS/LABA）藥物投與的使用情況，記錄為「是」或「否」的回答。

氣喘控制問卷-6

【0247】ACQ（Juniper等人 1999）係為了測量氣喘控制而開發的，並且已經過充分驗證可用於成人和年齡為6歲至17歲的兒童。國際氣喘治療指南已確定，氣喘管理的主要臨床目標係優化氣喘控制（使症狀、行動受限、支氣管收縮和急救BD使用最小化），從而降低危及生命的加重和長期發病的風險。藉由測量氣喘控制的充分性和氣喘控制的變化（自發或因治療而發生）二者，開發了ACQ以符合該等標準。

【0248】在ACQ-6中，參與者被要求藉由回答一個BD使用問題和5個症狀問題來回憶前一週期間他們的氣喘情況。問題同等地進行加權處理，並且評分為0（完全控制）至6（嚴重不受控制）。ACQ-6平均分係回答的平均值。平均分≤0.75表示氣喘控制良好，分數在0.75和 ≤ 1.5之間表示氣喘部分控制，分數 > 1.5表示氣喘未得到良好控制（Juniper等人 2006）。至少0.5的個體變化被認為具有臨床意義。

聖喬治呼吸問卷

【0249】SGRQ係被開發用於測量患有氣道阻塞性疾病的患者的健康狀況的50個項目PRO工具（Jones等人，1991）。問卷分為兩個部分：第一部分由關於前4週中呼吸道症狀嚴重性的8個項目組成；第2部分由與個體呼吸病症的日常活動和心理社會影響相關的42個項目組成。SGRQ產生總分和三個域分數（症狀、

活動和影響）。總分指示疾病對總體健康狀況的影響。此總分表示為總損害的百分比，其中100表示最差可能的健康狀況並且0指示最好可能的健康狀況。同樣，域分數在從0至100的範圍內，其中較高的分數指示更大的損害。評分演算法的具體詳細資訊由開發者提供於用戶手冊中（Jones和Forde 2009）。

統計學考量

主要終點

【0250】對於ITT人群，將使用協方差模型的重複測量混合效應分析來估計第16週時FEV1的自基線的平均變化的差異（MEDI3506 - 安慰劑）。該模型將包括截至（並且包括）第16週來自所有訪問的所有可用數據，無論參與者是否中止研究干預或接受急救療法。由於正在應用重複測量模型，因此不會對缺失的數據進行插補。該模型將包括基線、訪問、治療以及訪問基線和藉由訪問相互作用進行的治療的固定效應。治療效果的顯著性將在10%的單側顯著性水平上進行檢驗。

次要和探索性終點

【0251】類似於針對主要功效分析所述，將使用協方差模型的重複測量分析來分析ACQ-6和SGRQ參數自基線的變化。第16週時的PRO反應者終點將使用卡方檢驗進行分析。

【0252】將使用Cox比例風險模型分析首次CompEx事件的時間和首次氣喘加重的時間，並將治療作為共變量。數據還將展示在卡普蘭-麥爾圖（Kaplan-Meier plot）中。CompEx事件率將使用負二項式回歸進行分析，其中包含對數（跟蹤時間）作為位移項。因變量將是截至第16週的CompEx事件數量，模型將包括治療組作為固定效應。參與者截至第16週的所有可用數據都將包括在內，無論他們是否中止研究干預。

【0253】類似於針對主要功效分析所述，將使用協方差模型的重複測量分析來分析FeNO濃度自基線至第16週的變化。在適當的情況下，可以在分析之前對終點進行對數轉換。將從每次訪問的模型中獲得每次治療自基線的最小二乘均值變化的估計值以及它們之間的差異以及80%信賴區間和單側p值。

【0254】類似於針對主要功效分析所述，將使用協方差模型的重複測量混合效應分析來估計第8週和第16週時BD後FEV1自基線的平均變化的差異以及FEV1%可逆性的變化。

【0255】綜合估計目標將是ITT人群中第16週時MEDI3506和安慰劑反應率之間的差異。第16週時缺少數據的參與者將被視為無反應者。對於每個MEDI3506組（與安慰劑相比），將報告優勢比和80%以及單側p值。

參考文獻

【0256】上面引用了許多出版物以便更全面地描述和揭露本發明以及本發明所屬領域的技術水平。下面提供了該等參考文獻的完整引用。該等參考文獻中的每一篇參考文獻整體併入本文。

【0257】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.

【0258】Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells.J Exp Med. 2007; 204(2):253-8.

【0259】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.

【0260】 Alving K AR, Crater G, LaForce C F, Rickard K. Validation of a new portable exhaled nitric oxide analyzer, NIOX VERO: randomized studies in asthma.Pulm Ther.2017; 3(1):207-18.

【0261】 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.

【0262】 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.

【0263】 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.

【0264】 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.

【0265】 EMA.Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012 [16 July 2021]. 可獲得自：https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease_en.pdf 2021年7月16日訪問.

【0266】 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.

【0267】 GOLD.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.2020 Report 2020 [04 August 2020]. 可獲得自：https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. 2020年8月04日訪問

【0268】 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.

【0269】 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.

【0270】 Gudbjartsson, Daniel F et al. 「Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction.」 Nature genetics vol. 41,3 (2009): 342-7.

【0271】 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.

【0272】 Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance.Biometrika.1988; 75(4):800-2.

【0273】 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.

【0274】 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM.The St George's Respiratory Questionnaire.Respir Med. 1991; 85 Suppl B25-31; discussion 3-7.

【0275】 Jones PW, Forde Y. St George's Respiratory Questionnaire Manual. 2009; Version 2.3.

【0276】 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.

【0277】 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.

【0278】 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.

【0279】 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.

【0280】 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.

【0281】 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.

【0282】 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.

【0283】 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.

【0284】 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.

【0285】 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).

【0286】 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.

【0287】 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.

【0288】 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.

【0289】 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.

【0290】 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.

【0291】 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.

【0292】 Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease.Proc Am Thorac Soc. 2007; 4(7):502-6.

【0293】 Miravitlles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD.Respir Res. 2017; 18(1):67.

【0294】 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.

【0295】 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.

【0296】 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.

【0297】 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.

【0298】 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).

【0299】 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.

【0300】 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.

【0301】 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.

【0302】 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.

【0303】 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.

【0304】 Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM.The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument.Pharmacoeconomics.1993; 4(5):353-65.

【0305】 Ritchie AI, Wedzicha JA.Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations.Clin Chest Med. 2020; 41(3):421-38.

【0306】 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.

【0307】 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.

【0308】 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.

【0309】 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.

【0310】 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.

【0311】 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.

【0312】 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.

【0313】 Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation.J Appl Physiol (1985).2008; 104(2):394-403.

【0314】 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.

【0315】 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.

【0316】 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.

【0317】 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.

【0318】 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.

【0319】 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.

【0320】 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.

【0321】 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.

【0322】 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

【0323】 Wedzicha JA, Seemungal TA.COPD exacerbations: defining their cause and prevention.Lancet.2007; 370(9589):786-96.

【0324】 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.

【0325】 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.

【0326】 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.

【0327】 Jones PW and Forde Y. St George's respiratory questionnaire manual.2009 · Version 2.3.

【0328】 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.

【0329】 Kim V and Criner GJ.Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease.Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(3):228-37.

【0330】 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.

【0331】 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.

【0332】 NIH.Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. 可獲得自 URL：https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.2019年公佈。2020年3月17日訪問。

【0333】 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.

【0334】 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.

【0335】 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

序列

SEQ ID NO:	**描述**	**序列**
1.	托唑拉基單抗VHCDR1（胺基酸）	SYAMS
2.	托唑拉基單抗VHCDR2（胺基酸）	GISAIDQSTYYADSVKG
3.	托唑拉基單抗VHCDR3（胺基酸）	QKFMQLWGGGLRYPFGY
4.	托唑拉基單抗VH結構域（胺基酸）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS GISAIDQSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR QKFMQLWGGGLRYPFGYWGQGT MVTVSS
5.	托唑拉基單抗VLCDR1（胺基酸）	SGEGMGDKYAA
6.	托唑拉基單抗VLCDR2（胺基酸）	RDTKRPS
7.	托唑拉基單抗VLCDR3（胺基酸）	GVIQDNTGV
8.	托唑拉基單抗VL結構域（胺基酸）	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEG MGDKYAAWYQQKPGQSPVLVIYR DTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCGVIQDNTGVFG GGTKLTVL

SEQ ID NO:	描述	序列
9.	托唑拉基單抗輕鏈（胺基酸）	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEG MGDKYAAWYQQKPGQSPVLVIYR DTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCGVIQDNTGVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
10.	托唑拉基單抗重鏈（胺基酸）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS GISAIDQSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR QKFMQLWGGGLRYPFGYWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
11.	IL-33全長蛋白	MKPKMKYSTNKISTAKWKNTASK ALCFKLGKSQQKAKEVCPMYFMK LRSGLMIKKEACYFRRETTKRPSLK TGRKHKRHLVLAACQQQSTVECFA FGISGVQKYTRALHDSSITGISPITEY LASLSTYNDQSITFALEDESYEIYVE DLKKDEKKDKVLLSYYESQHPSNE SGDGVDGKMLMVTLSPTKDFWLH ANNKEHSVELHKCEKPLPDQAFFV LHNMHSNCVSFECKTDPGVFIGVK DNHLALIKVDSSENLCT ENILFKLSET

【符號說明】

【0336】無

【生物材料寄存】

【0337】無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C258595SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-01-
18">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>us 63/364,734</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-05-16</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>IL33-410-US-PSP[2]</ApplicantFileReference>
 <ApplicantName languageCode="zh">英商梅迪繆思有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>MEDIMMUNE LIMITED</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">TREATMENT OF ASTHMA WITH AN ANTI-INTERLEUKIN-
33 ANTIBODY</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">使用抗介白素-33抗體的氣喘治療
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>11</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q2">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SYAMS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GISAIDQSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QKFMQLWGGGLRYPFGY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..126</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..126</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISAIDQSTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQKFMQLWGGGLRYPFGYWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequen
ce>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGEGMGDKYAA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q11">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RDTKRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q13">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q14">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GVIQDNTGV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="8">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEGMGDKYAAWYQQKPGQSPVLVIYRDTKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCGVIQDNTGVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>212</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..212</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q17">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..212</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEGMGDKYAAWYQQKPGQSPVLVIYRDTKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCGVIQDNTGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG
AVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_
sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>456</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..456</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..456</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISAIDQSTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQKFMQLWGGGLRYPFGYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSD
Seq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="11">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>270</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..270</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKPKMKYSTNKISTAKWKNTASKALCFKLGKSQQKAKEVCPMYFMKLRSGLMIKKEACYFRR
ETTKRPSLKTGRKHKRHLVLAACQQQSTVECFAFGISGVQKYTRALHDSSITGISPITEYLASLSTYNDQSITFALEDES
YEIYVEDLKKDEKKDKVLLSYYESQHPSNESGDGVDGKMLMVTLSPTKDFWLHANNKEHSVELHKCEKPLPDQAFFVLHN
MHSNCVSFECKTDPGVFIGVKDNHLALIKVDSSENLCTENILFKLSET</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療受試者的氣喘之方法，該方法包括以每2週一次（Q2W）、每4週一次（Q4W）或每8週一次（Q8W）的間隔投與治療有效量的抗IL-33抗體或其抗體變體，劑量為從約300 mg至約600 mg，其中該抗IL-33抗體包含：

a. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 1中列出的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO: 2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO: 3的序列的VHCDR3；和

b. 輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有SEQ ID NO: 5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO: 6的序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO: 7的序列的VLCDR3。

【請求項2】 一種治療受試者的氣喘之方法，該方法包括以在肺或上皮細胞襯液（ELF）中有效實現至少80%的IL-33抑制的劑量投與治療有效量的抗IL-33抗體或其抗體變體，其中該抗IL-33抗體包含：

a. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含具有如SEQ ID NO:1中列出的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO: 2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO: 3的序列的VHCDR3；和

b. 輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有SEQ ID NO: 5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO: 6的序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO: 7的序列的VLCDR3。

【請求項3】如請求項2所述之方法，其中該劑量在肺中有效實現至少約90%、視需要至少95%的IL-33抑制。

【請求項4】如請求項2或3所述之方法，其中該劑量係約300 mg至約600 mg，間隔為每2週一次（Q2W）、每4週一次（Q4W）或每8週一次（Q8W）。

【請求項5】 如任一前述請求項所述之方法，其中該劑量係約300 mg Q8W。

【請求項6】 如請求項1至4中任一項所述之方法，其中該劑量係約300 mg Q4W。

【請求項7】 如請求項1至4中任一項所述之方法，其中該劑量係約600 mg Q4W。

【請求項8】 如請求項1至4中任一項所述之方法，其中該劑量係約300 mg Q2W。

【請求項9】 如任一前述請求項所述之方法，其中該氣喘係重度氣喘。

【請求項10】 如請求項1至8中任一項所述之方法，其中該氣喘係中度氣喘。

【請求項11】 如請求項1至8中任一項所述之方法，其中該氣喘為中度至重度氣喘。

【請求項12】 如請求項11所述之方法，其中該中度至重度氣喘在標準護理下不受控制。

【請求項13】 如請求項12所述之方法，其中該標準護理係氣喘控制劑藥物，例如定義為每日總劑量 > 250 ug的氟替卡松乾粉或等效物的中到高劑量吸入型皮質類固醇（ICS），長效蕈毒鹼拮抗劑（LAMA），白三烯受體拮抗劑（LTRA），茶鹼或口服皮質類固醇。

【請求項14】 如任一前述請求項所述之方法，其中該受試者係成人。

【請求項15】 如任一前述請求項所述之方法，其中該受試者係兒童或青少年。

【請求項16】 如任一前述請求項所述之方法，其中該投與導致支氣管擴張劑前FEV_1自基線至第16週的增加。

【請求項17】 如任一前述請求項所述之方法，其中該投與導致ACQ-6分數自基線至第16週的降低。

【請求項18】如請求項17所述之方法，其中該ACQ-6分數自基線至第16週的降低大於或等於0.5。

【請求項19】如請求項17所述之方法，其中該患者在第16週達到ACQ-6良好控制狀態。

【請求項20】如任一前述請求項所述之方法，其中該投與導致SGRQ分數自基線至第16週的降低。

【請求項21】如請求項20所述之方法，其中該SGRQ分數自基線至第16週的降低大於或等於4分。

【請求項22】如任一前述請求項所述之方法，其中該投與導致呼出氣中FENO濃度自基線至第16週的降低。

【請求項23】如任一前述請求項所述之方法，其中該劑量在給藥時間段期間有效實現從約10 μg/ml至35 μg/ml的$C_{max.ss}$。

【請求項24】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體或其抗體變體選自：人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體、單株抗體、重組抗體、抗原結合抗體片段、單鏈抗體、單體抗體、雙抗體、三抗體、四抗體、Fab片段、lgG1抗體、lgG2抗體、lgG3抗體和lgG4抗體。

【請求項25】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體或其抗體變體係IgG1。

【請求項26】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體或其抗體變體係人類抗體。

【請求項27】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體或其抗體變體包含與SEQ ID NO: 4中列出的序列具有至少95%、90%或85%同一性的VH結構域和與SEQ ID NO: 8中列出的序列具有至少95%、90%或85%同一性的VL結構域。

【請求項28】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體包含如SEQ ID NO:4中列出的VH結構域序列和如SEQ ID NO:8中列出的VL結構域序列。

【請求項29】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體包含如SEQ ID NO:9中列出的輕鏈序列和如SEQ ID NO:10中列出的重鏈序列。

【請求項30】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體變體在人中具有與托唑拉基單抗相同的藥物動力學（pK）特徵。

【請求項31】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體係托唑拉基單抗。

【請求項32】 如任一前述請求項所述之方法，其中該投與係皮下投與。

【請求項33】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體或其抗體變體投與至少12週的時間段。

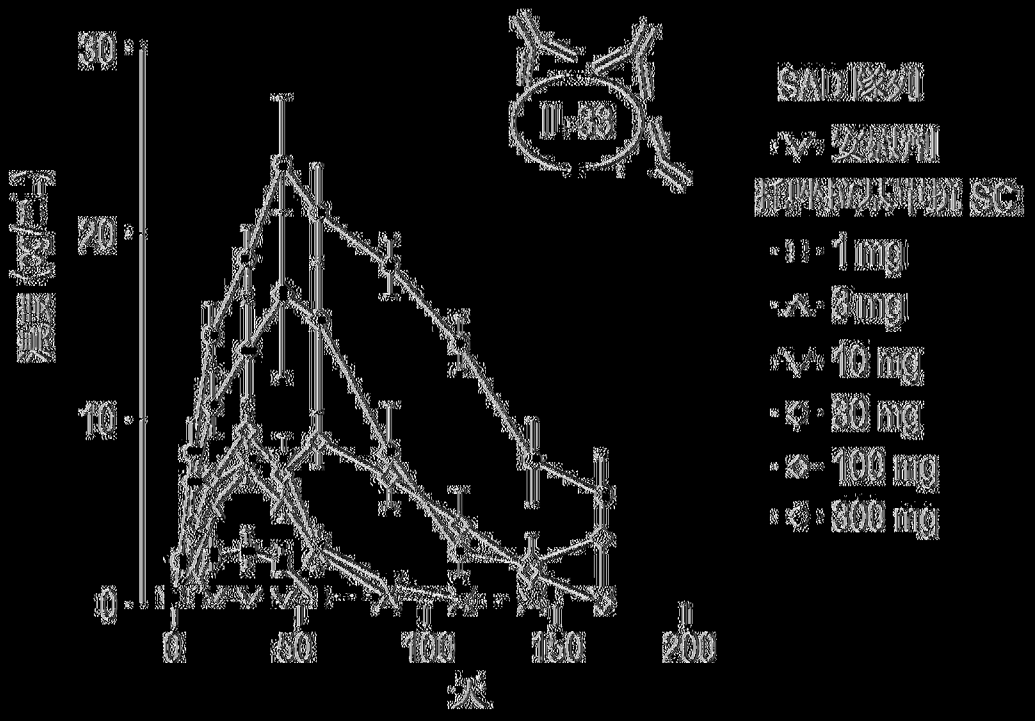
【請求項34】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體或其抗體變體投與至少24週的時間段。

【請求項35】如任一前述請求項所述之方法，其中該抗IL-33抗體或其抗體變體投與至少52週的時間段。

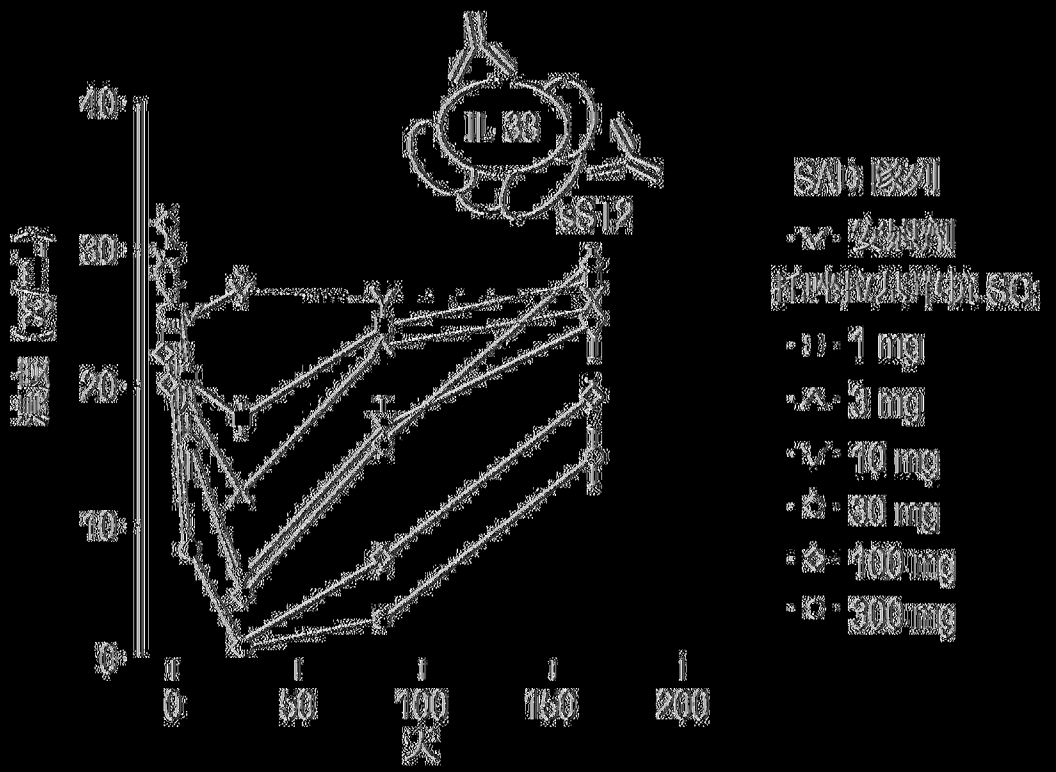
【請求項36】如任一前述請求項所述之抗IL-33抗體或其抗體變體，該抗體或其抗體變體用於在治療氣喘之方法中使用，其中該方法係如任一前述請求項所述之方法。

【請求項37】如請求項1至36中任一項所述之抗IL-33抗體或其抗體變體在製造用於在如請求項1至36中任一項所述之治療氣喘之方法中使用的藥劑中之用途。

[發明圖式]


30
20
10
0
0
50
100
150
200
天
II-33
SA1b 隊列
交聯劑
SG
1 mg
3 mg
10 mg
30 mg
100 mg
300 mg

[圖1A]


40
30
20
10
0
0
50
100
150
200
天
IL-33
SG12
SA1b 隊列
交聯劑
1 mg
3 mg
10 mg
30 mg
100 mg
300 mg

[圖1B]

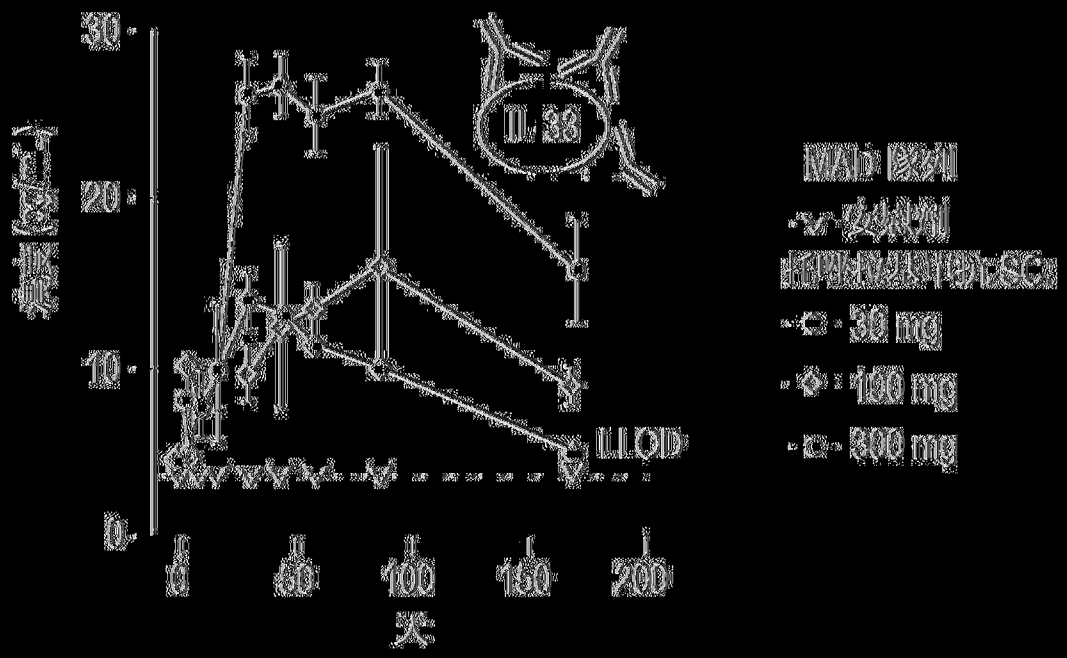

IL-33
30
20
10
0
LLOD
0
50
100
150
200
天
MAb 劑量
安慰劑
30 mg
100 mg
300 mg

圖1C

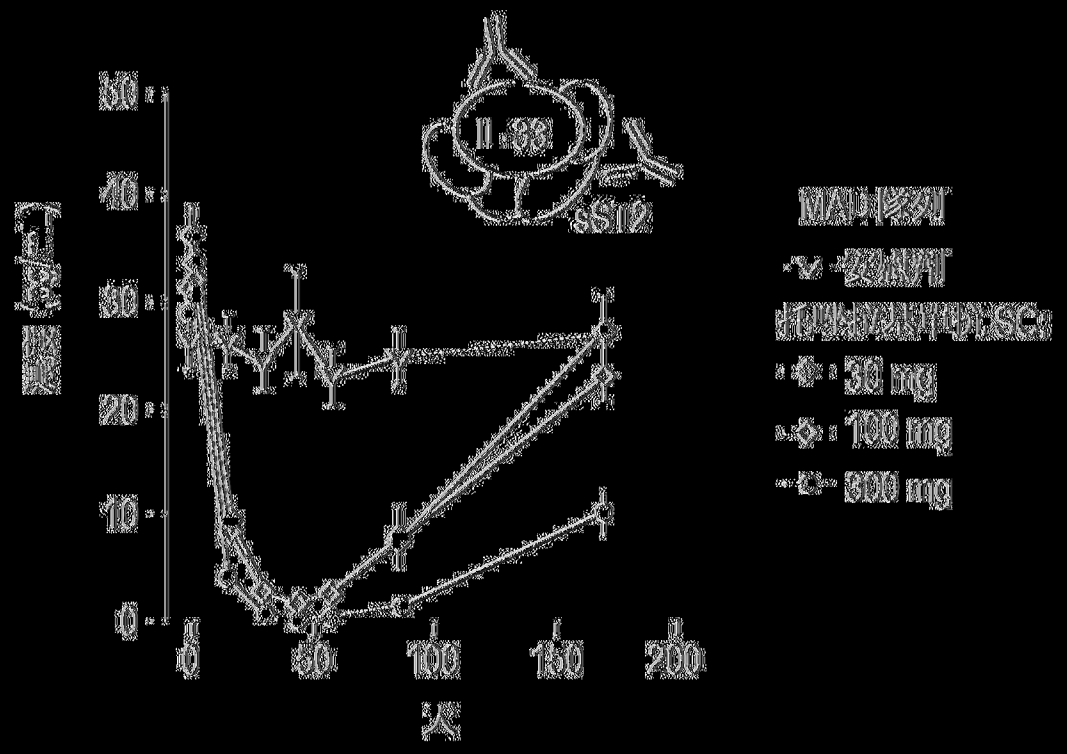

IL-33
sST2
60
40
30
20
10
0
0
50
100
150
200
天
MAb 劑量
安慰劑
30 mg
100 mg
300 mg

圖1D

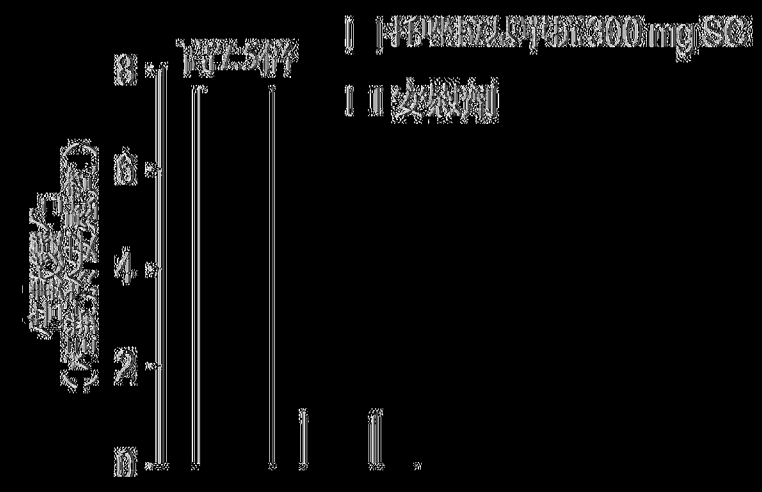

I：Nivolumab平均300mg SC
II：安慰劑
8
6
4
2
0
.

圖2A

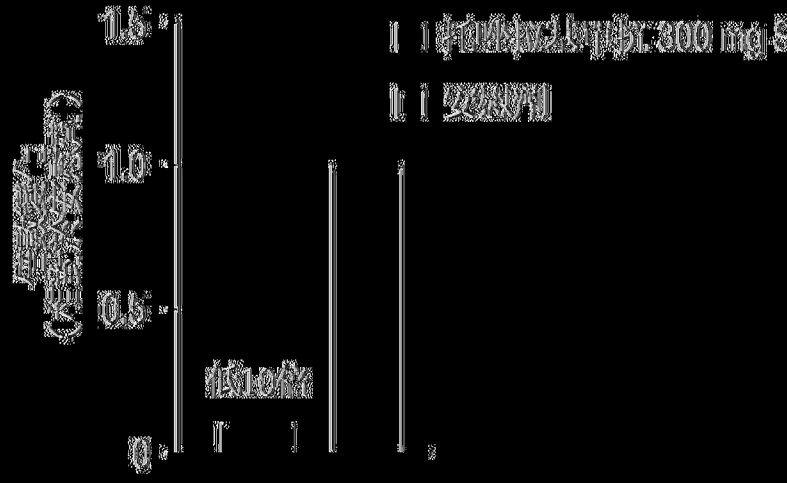

I：Nivolumab平均300 mg SC
II：安慰劑
1.5
1.0
0.5
0
.

圖2B

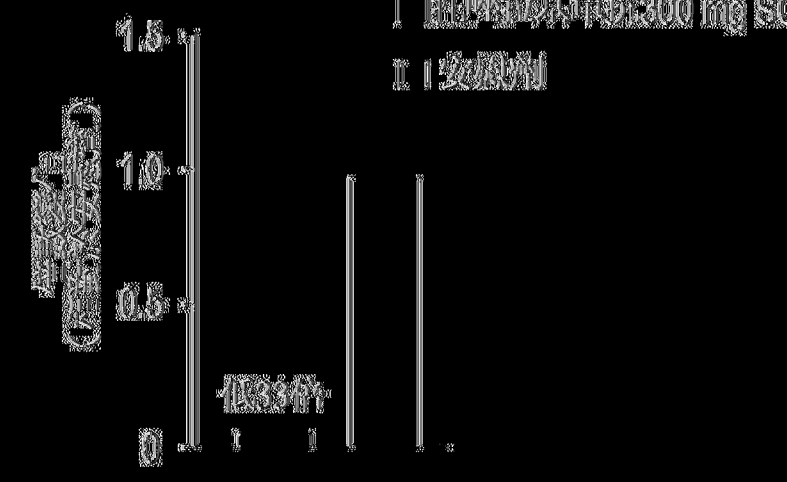
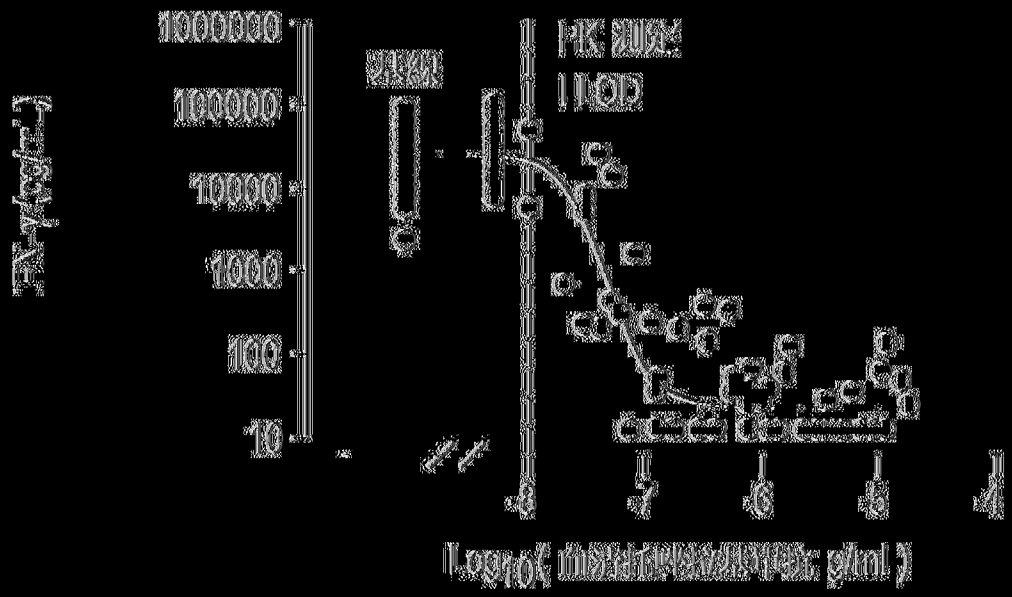
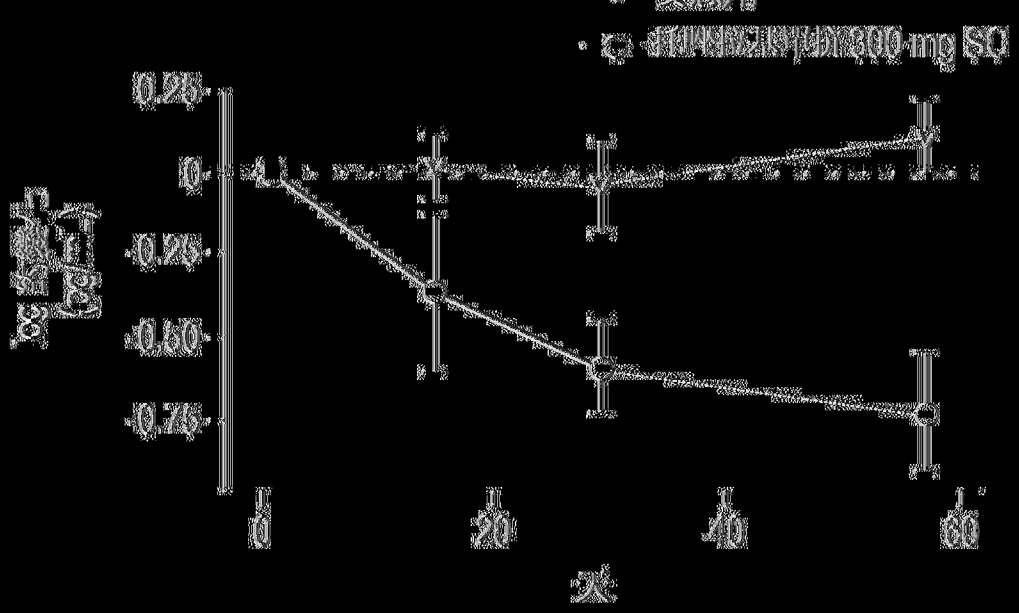

I：Nivolumab平均300 mg SC
II：安慰劑
1.5
1.0
0.5
0
.

圖2C


1000000
100000
10000
1000
100
10
PK 濃度
LOD
8
7
6
5
4

[圖3]


0.25
0
-0.25
-0.50
-0.75
0
20
40
60

[圖4A]

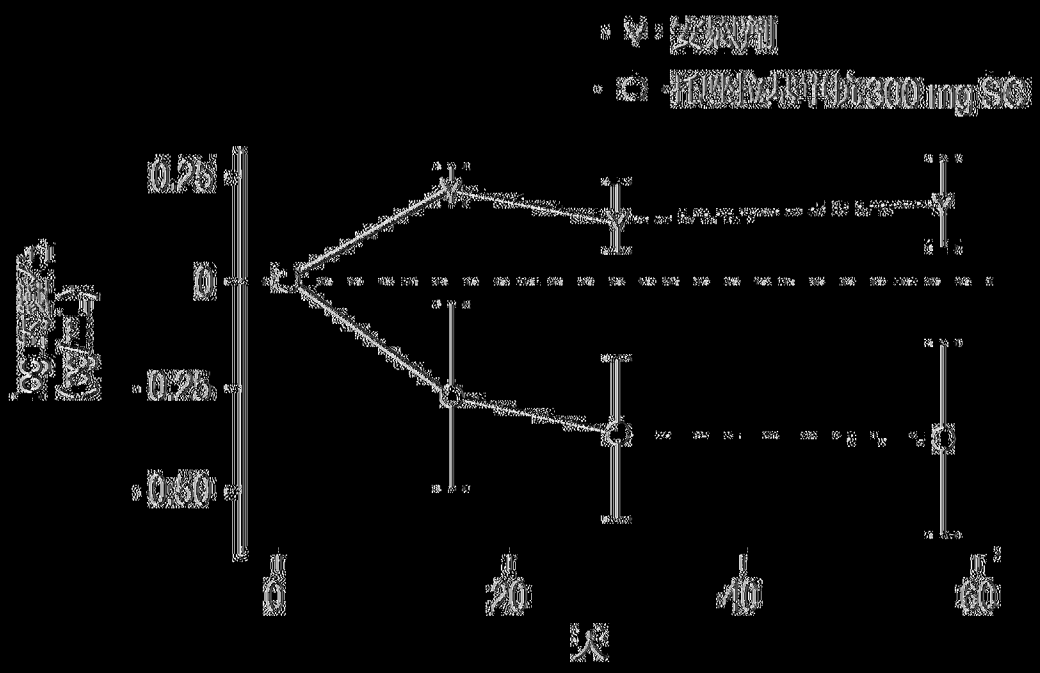

V：安慰劑
C：抗IL-23p19 300 mg SC
0.25
0
-0.25
-0.50
0
20
40
60
天

圖4B

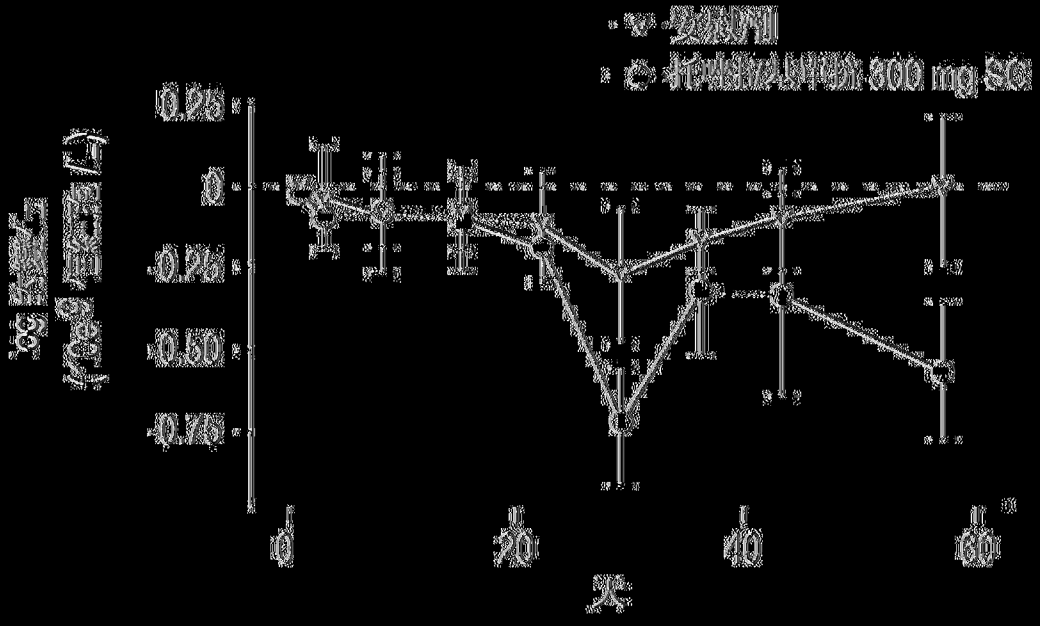
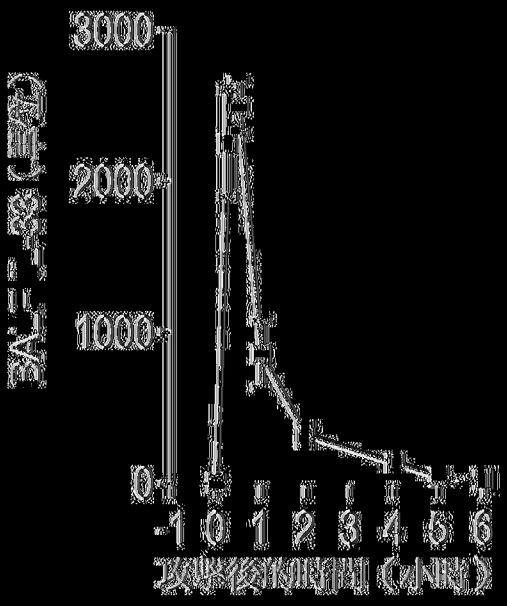
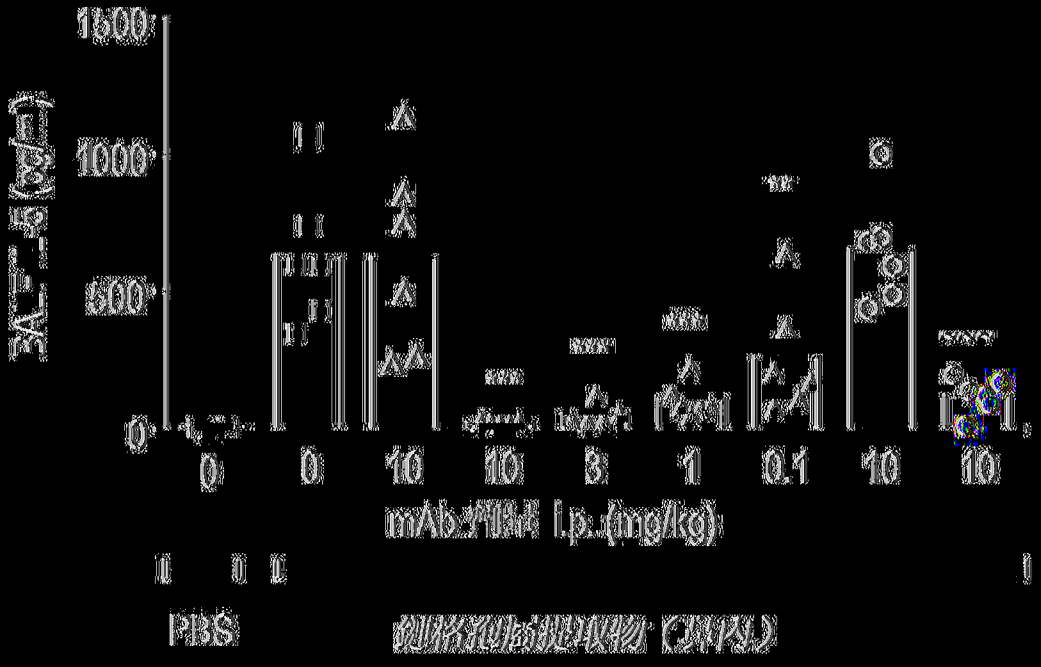

V：安慰劑
C：抗IL-23p19 300 mg SC
0.25
0
-0.25
-0.50
-0.75
0
20
40
60
天

圖4C


3000
2000
1000
0
-1
0
1
2
3
4
5
6

[圖5]


1500
1000
500
0
0
0
10
10
3
1
0.1
10
10
PBS

[圖6]

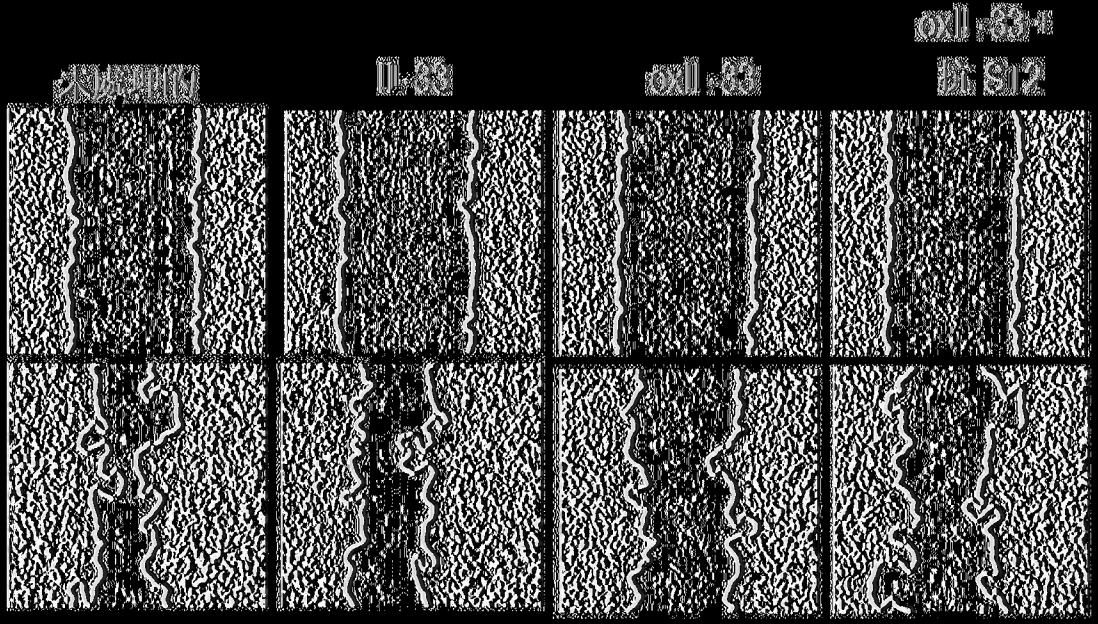

oxll ,33,ll
未施加電位
ll,33
oxl ,33
鹽 S12
正電大源极接線柱上或細胞外液

圖 7A

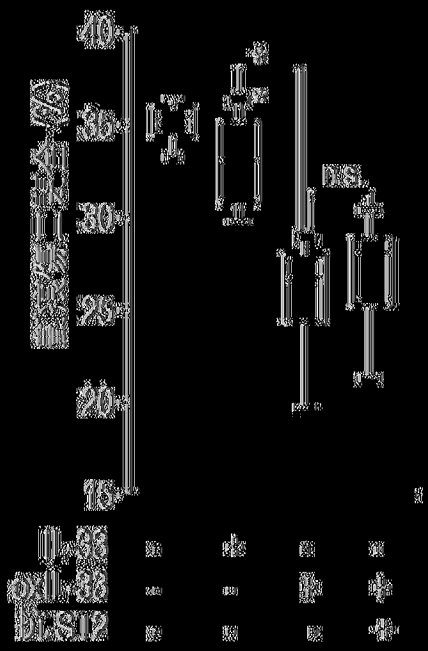

40
35
30
25
20
15
ll,96
oxl,33
鹽 S12

圖 7B

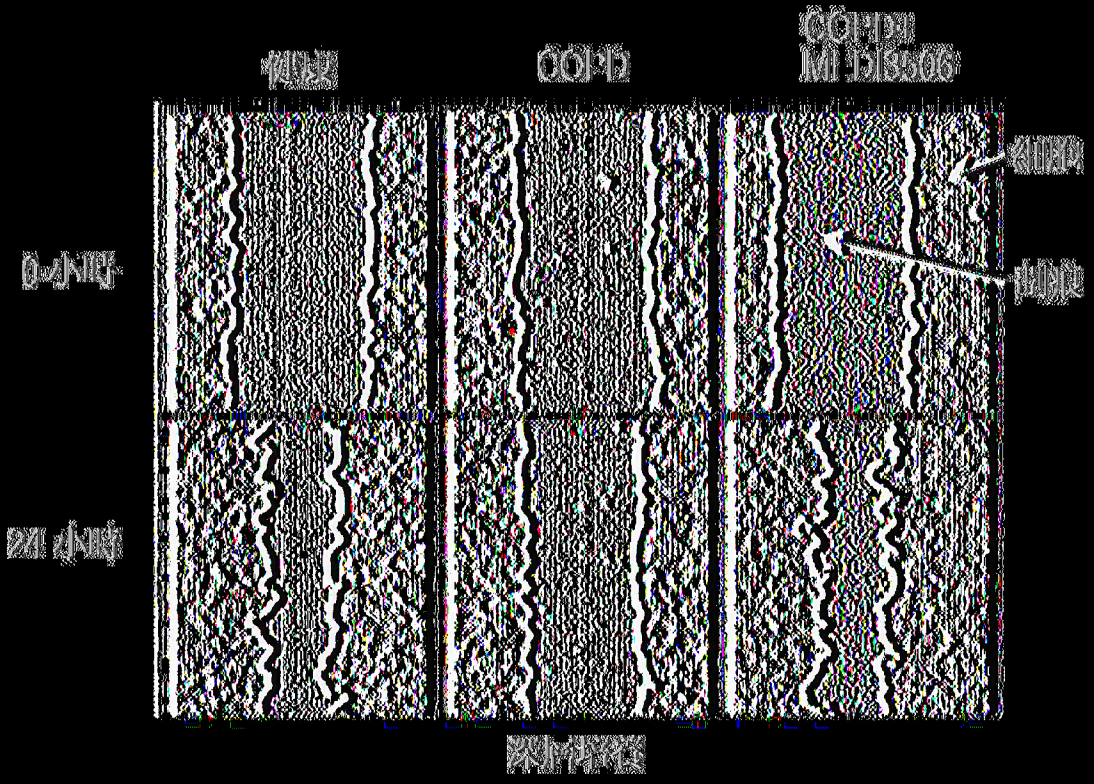


圖8

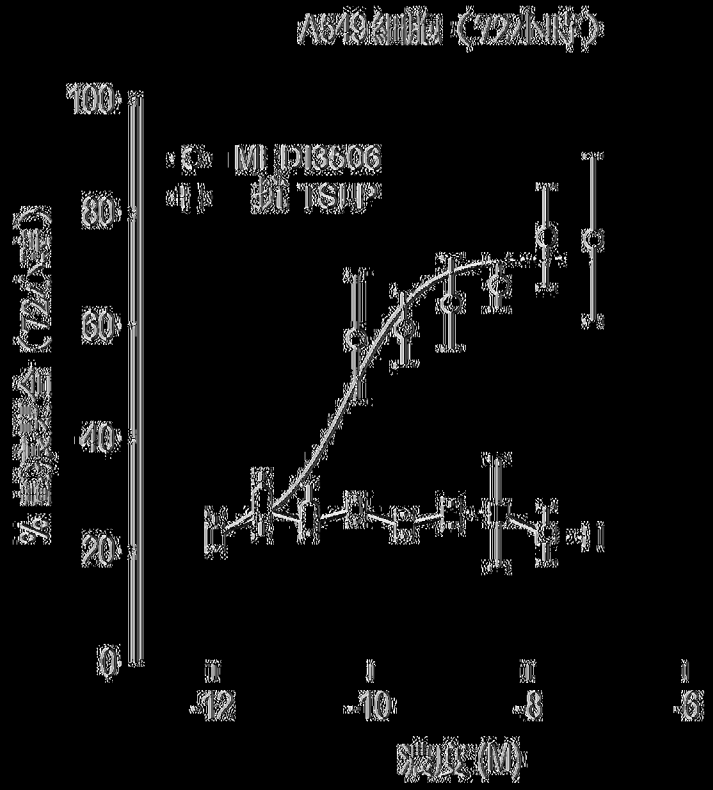
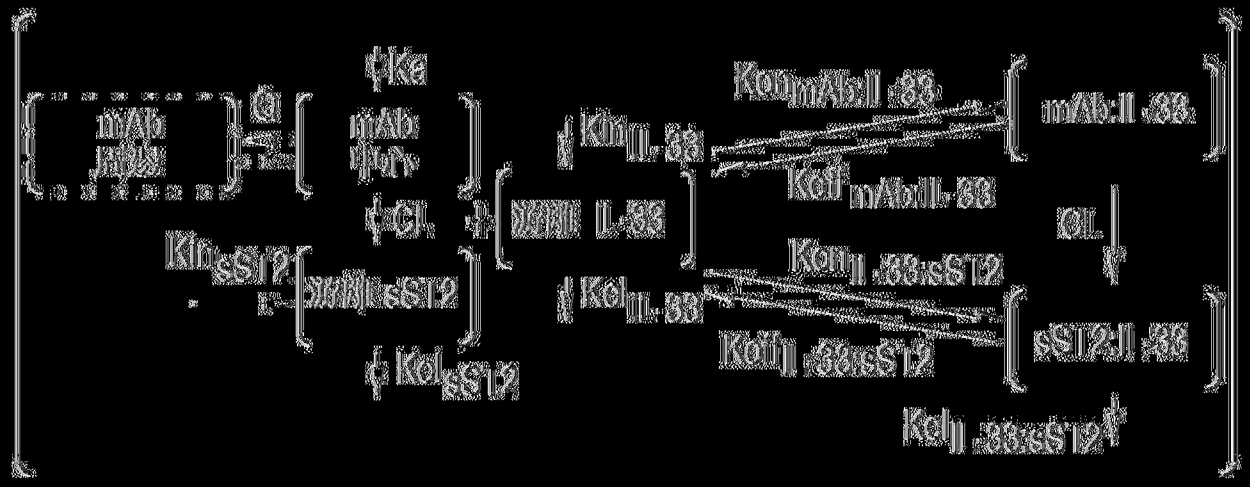


圖9



|(圖10)|

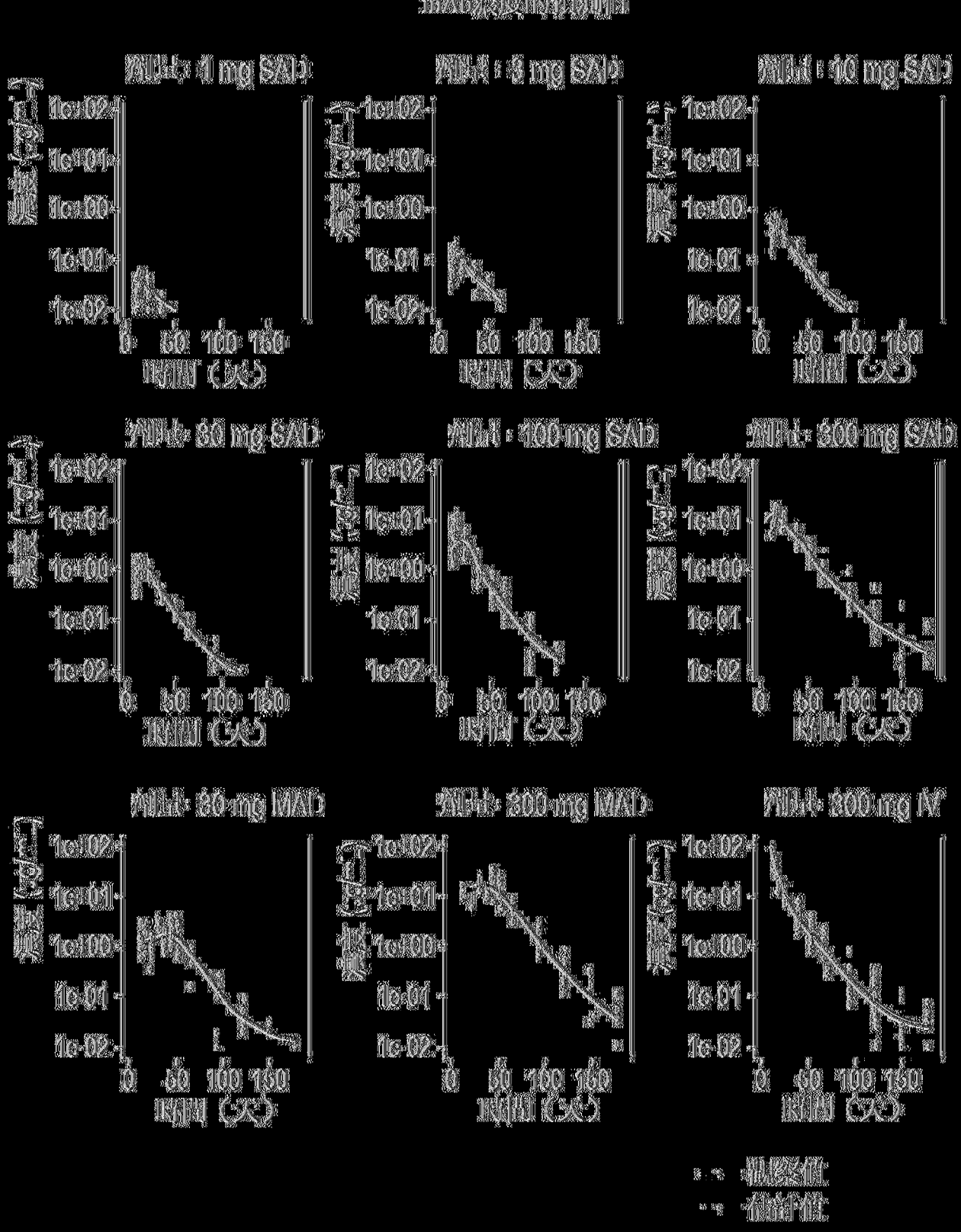
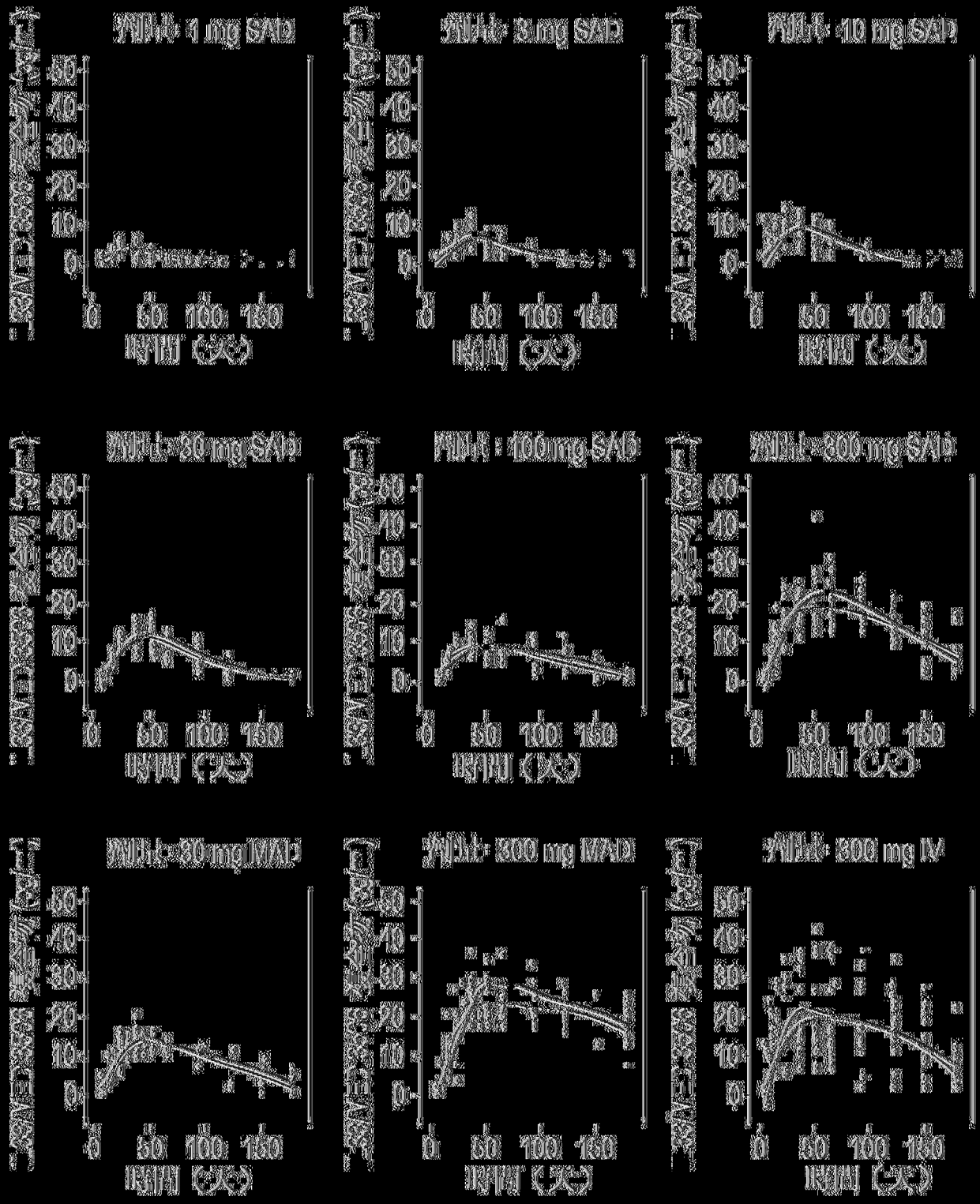

mAb濃度時系列測定
治験薬 1 mg SAD
治験薬 3 mg SAD
治験薬 10 mg SAD
治験薬 30 mg SAD
治験薬 100 mg SAD
治験薬 300 mg SAD
治験薬 30 mg MAD
治験薬 300 mg MAD
治験薬 300 mg IV
血漿中濃度
時間（日）
観測値
予測値

図11


劑量: 1 mg SAD
劑量: 3 mg SAD
劑量: 10 mg SAD
劑量: 30 mg SAD
劑量: 100 mg SAD
劑量: 300 mg SAD
劑量: 30 mg MAD
劑量: 300 mg MAD
劑量: 300 mg IV
時間 (天)
0
50
100
150
10
20
30
40
60
■ ■ ■ 臨終前
■ ■ ■ 臨終後

[圖12]

[圖13]

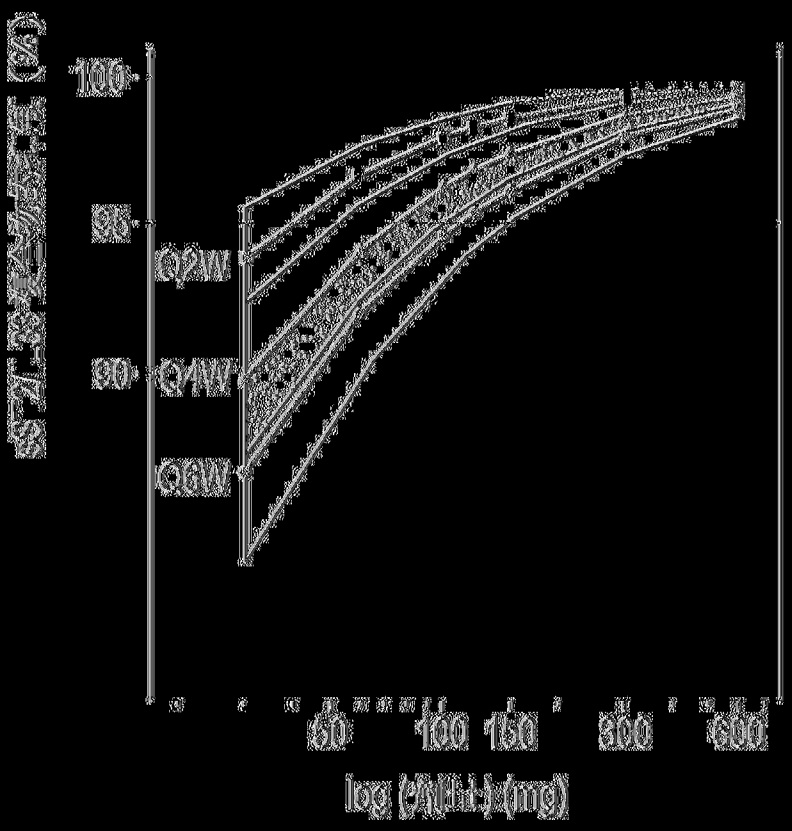

100
95
90
Q2W
Q4W
Q6W
60
100
150
300
600

圖14

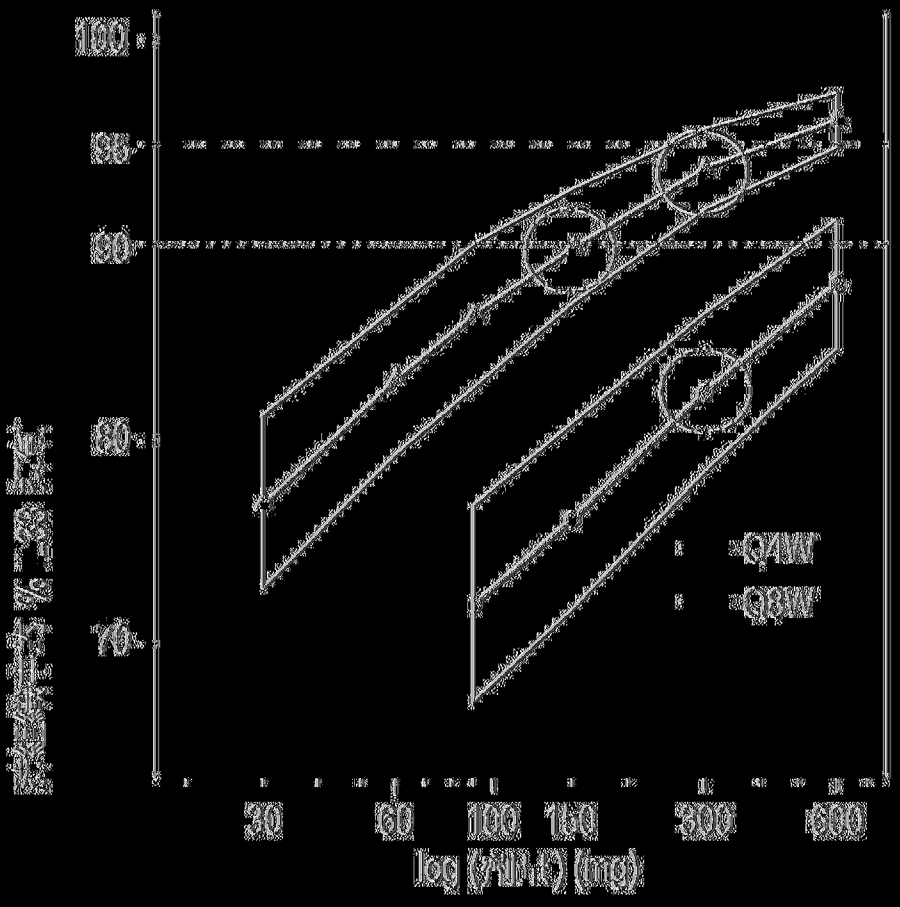
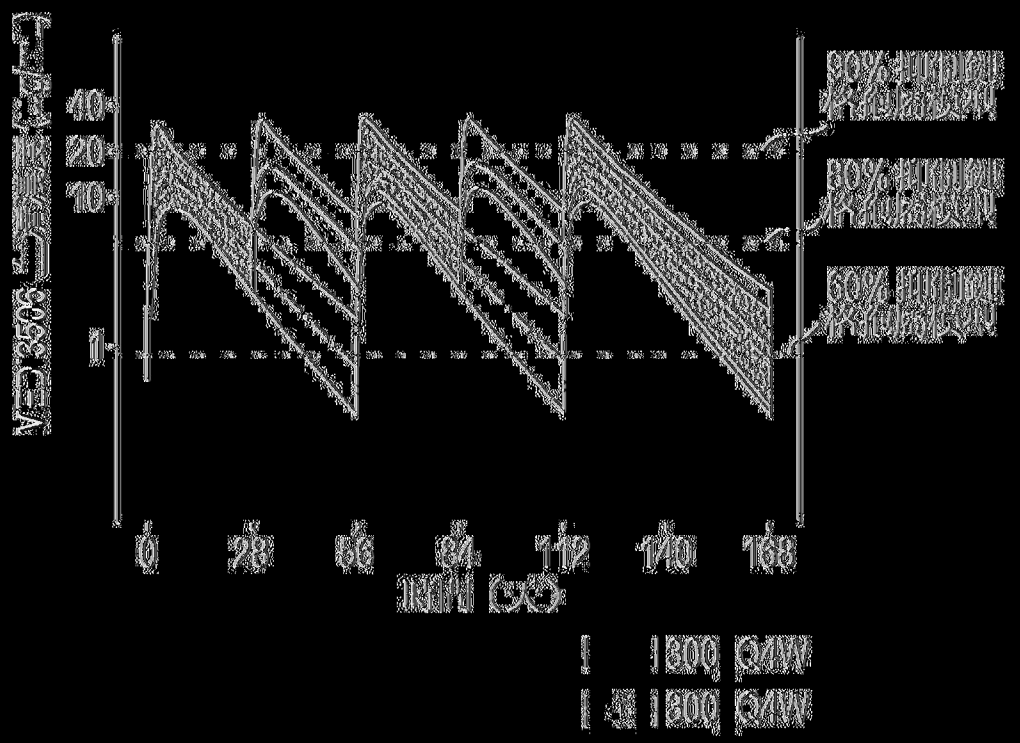
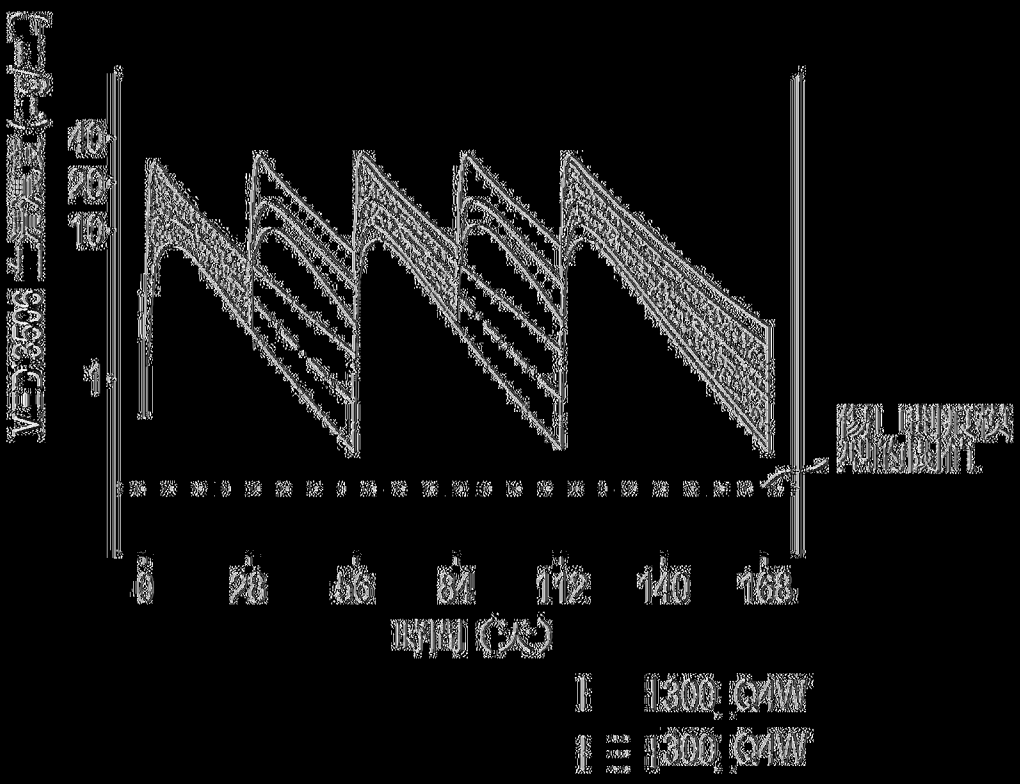

100
95
90
85
70
Q4W
Q8W
30
60
100
150
300
600

圖15


40
20
10
1
0
28
56
84
112
140
168
300
300

[圖16]


40
20
10
1
0
28
56
84
112
140
168
300
300

[圖17]

圖 7

圖 3-5