

(43) 공개일자 2023년05월12일

- (71) 출원인
사노피 바이오테크놀로지
프랑스 에프-75008 파리 뤼 라 보에티에 54
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리
버 로드 777
- (72) 발명자
마넵, 레다
프랑스 에프-75008 파리 뤼 라 보에티에 54 사노
피 내
피로치, 지안루카
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 55에
이-505에이 코포레이트 드라이브 55 사노피 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상영

(54) 발명의 명칭 IL-4R 길항제를 투여함에 의한 비용종증의 치료 방법

본 발명은 비용종증을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 인터유킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 치료적 조성물을 비용종증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[illegible]

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

라딘, 앨런

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

간디, 나미타, 에이.

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

에반스, 로버트

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

명세서

청구범위

청구항 1

비용중증을 치료하기 위한 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체의 사용.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 각각의 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함되는 2013년 6월 21일에 출원된 미국 가출원 제 61/837,912호 및 2014년 5월 7일에 출원된 유럽 출원 제14305670.3호의 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 염증성 질환의 치료적 처치의 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 비용중증을 치료하기 위한 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제의 투여에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 비용중증(NP)은 부비동개구 복합체(ostioameatal complex)로부터 기원하는 상부 비강 내의 다발성 용종의 존재를 특징으로 하는 임상 질환이다. NP는 코 및 부비동의 점막에 영향을 미치는 T 헬퍼 세포-2(Th-2) 유도 염증 과정이다. 상승된 수준의 인터류킨-5(IL-5; 호산구 생존 및 분화를 촉진), 호산구 양이온 단백질(ECP) 및 에오타신(호산구 화학주성인자), 호산구를 유인하고 활성화시키는 인자가 전형적으로 비용중에서 관찰되기 때문에, 호산구 및 그들의 산물은 비용중-관련 염증의 특징인 것으로 생각된다. 호산구는 부비동 및 비용중에서 관찰되는 주된 염증성 세포이며, 비용중은 또한 상승된 수준의 IgE와 관련이 있다. NP는 비폐색 및 비출혈의 장기간 증상, 후각의 감소 또는 소실, 전비루 및 후비루, 및 안면 통증을 특징으로 한다. 현행의 치료 옵션은 국소 또는 전신 코르티코스테로이드에서 기능적 내시경 부비동 수술까지의 범위이다.

발명의 내용

[0006] 발명의 간단한 요약

[0007] 일 양태에서, 본 발명은 비용중증의 치료 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물을 비용중증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 IL-4R α에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역(LCVR) 유래의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 CDR 서열 및 SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 두필루맵(dupilumab) 또는 그의 항원 결합 단편이다. 다른 예시적인 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 예를 들어, 미국 특허 제7,605,237호 및 제7,608,693호에 기재되어 있다.

[0008] IL-4R 길항제로의 치료에 적합한 대상체는 부비동염, 비염, 천식, 아스피린 과민증, 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID) 과민증 중 하나 이상을 갖거나, 이전에 비용중증을 치료하기 위한 수술을 겪은 적이 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 만성 부비동염 또는 만성 비부비동염을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 부비동염의 중증 증상과 함께 비용중증을 가질 수 있다.

[0009] 일부 구현예에서, IL-4R 길항제는 0.1 mg 내지 600 mg(예를 들어, 100 mg 내지 400 mg, 예를 들어, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg 또는 350 mg)의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게

전신 또는 국소 투여된다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 피하, 정맥내 또는 비강내 투여될 수 있다.

[0010] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 300 mg의 용량으로 대상체에게 피하 투여된다.

[0011] 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 IL-4R 길항제, 예를 들어, IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 하나 이상의 추가의 작용제, 예를 들어, 제2 치료제는 TNF 억제제, IL-1 억제제, IL-5 억제제, IL-8 억제제, IgE 억제제, NSAID(비-스테로이드성 항-염증 약물), 항생제, 항진균제, 비강내 코르티코스테로이드, 흡입 코르티코스테로이드, 전신 코르티코스테로이드, 장기간-작용 베타₂ 효능제, 충혈완화제 또는 그들의 임의의 조합일 수 있다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 흡입 코르티코스테로이드, 예를 들어, 플루티카손(fluticasone) 또는 부데소니드(budesonide), 또는 비강내 코르티코스테로이드, 예를 들어, 모메타손 푸로에이트 비강 스프레이(mometasone furoate nasal spray; MFNS)이다. 다른 구현예에서, 제2 치료제는 추가로 장기간-작용 베타₂ 효능제, 예를 들어, 살메테롤(salmeterol) 또는 포르모테롤(formoterol)을 포함한다.

[0012] 특정 구현예에서, IL-4R 길항제의 투여는 비용종증의 하나 이상의 증상의 개선으로 이어진다. 예를 들어, 길항제의 투여는 하나 이상의 비용종증-관련 파라미터의 개선, 예를 들어, 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 점수; 코 증상 점수; 야간 각성(nocturnal awakening) 횟수; 예를 들어, 비부비동염 증상 중증도에 대한 시각 유사 점수(Visual Analog Score; VAS); 5-항목 천식 조절 설문(five-item Asthma Control Questionnaire; ACQ5) 점수; 비강 최고 흡기 유량(nasal peak inspiratory flow; NPIF); 펜실베이니아 대학의 후각 식별 시험(UPSIT); 룬드 맥케이 점수(Lund McKay Score); 및 상악동의 3차원 부피 측정의 개선으로 이어질 수 있다. 특정 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 투여는 NPIF 및 UPSIT 중 하나 또는 둘 모두의 증가 및 SNOT-22 점수, 코 증상 점수, VAS, 룬드-맥케이 점수 및 3차원-부피 점수 중 하나 이상의 감소 중 하나 이상으로 이어진다. 일부 구현예에서, IL-4R 길항제의 투여는 환자에서 비용종 점수의 감소로 이어진다.

[0013] 일 양태에서, 본 발명은 단일의 초기 용량의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편에 이어서, 하나 이상의 2차 용량의 IL-4R 길항제를 비용종증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 순차적으로 투여함에 의한 비용종증의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 각각의 2차 용량은 직전 용량 이후 1주 내지 15주에 투여된다. 다른 구현예에서, 적어도 3회의 2차 용량의 IL-4R 길항제가 대상체에게 투여되고, 각각의 2차 용량은 직전 용량 이후 수일 또는 수주(예를 들어, 1주 또는 2주 또는 그 이상)에 투여된다. 다른 구현예에서, 초기 용량 및 하나 이상의 2차 용량은 각각 50 mg 내지 500 mg의 IL-4R 길항제, 예를 들어, 100 mg 내지 400 mg의 IL-4R 길항제, 예를 들어, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg 또는 350 mg의 IL-4R 길항제를 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 용량 및 하나 이상의 2차 용량은 각각 동일한 양의 IL-4R 길항제를 함유한다. 다른 구현예에서, 초기 용량은 제1 양의 IL-4R 길항제를 포함하며, 하나 이상의 2차 용량은 각각 제2 양의 IL-4R 길항제를 포함한다. 예를 들어, 제1 양의 IL-4R 길항제는 제2 양의 IL-4R 길항제보다 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 4배 또는 5배 또는 그 이상일 수 있다.

[0014] 일 구현예에서, 대상체(예를 들어, 환자)는 부비동염, 비염, 천식, 아스피린 과민증, 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID) 과민증 중 하나 이상을 갖거나 비용종에 대한 수술을 겪은 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 만성 부비동염 또는 만성 비부비동염을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 부비동염의 중증 증상과 함께 비용종증을 가질 수 있다.

[0015] 초기 용량 및 2차 용량의 IL-4R 길항제는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 초기 용량 및 2차 용량은 피하, 정맥내 또는 비강내 투여될 수 있다.

[0016] 특정 구현예에서, 초기 용량 및 하나 이상의 2차 용량의 투여는 하나 이상의 비용종증-관련 파라미터의 개선, 예를 들어, 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 점수; 비강 증상 점수; 야간 각성 횟수; 예를 들어, 비부비동염 증상 중증도에 대한 시각 유사 점수(VAS); 5-항목 천식 조절 설문(ACQ5) 점수; 비강 최고 흡기 유량(NPIF); 펜실베이니아 대학의 후각 식별 시험(UPSIT); 룬드 맥케이 점수; 및 상악동의 3차원 부피 측정의 개선으로 이어진다. 특정 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 투여는 NPIF 및 UPSIT 중 하나 또는 둘 모두의 증가 및 SNOT-22 점수, 코 증상 점수, VAS, 룬드-맥케이 점수 및 3차원-부피 점수 중 하나 이상의 감소 중 하나 이상으로 이어진다. 일부 구현예에서, IL-4R 길항제의 투여는 환자에서 비용종 점수의 감소로 이어진다.

[0017] 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 IL-4R 길항제, 예를 들어, IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 하나 이상의 추가의 작용제, 예를 들어, 제2 치료제는 TNF 억제제, IL-1 억제제, IL-5 억제제,

IL-8 억제제, IgE 억제제, NSAID, 항생제, 항진균제, 비강내 코르티코스테로이드, 흡입 코르티코스테로이드, 전신 코르티코스테로이드, 장기간-작용 베타₂ 효능제, 충혈완화제 또는 그들의 임의의 조합일 수 있다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 흡입 코르티코스테로이드, 예를 들어, 플루티카손 또는 부데소니드, 또는 비강내 코르티코스테로이드, 예를 들어, 모메타손 푸로에이트 비강 스프레이(MFNS)이다. 다른 구현예에서, 제2 치료제는 추가로 장기간-작용 베타₂ 효능제, 예를 들어, 살메테롤 또는 포르모테롤을 포함한다.

[0018] 일 양태에서, 본 발명은 최소 5의 양측 비용종 점수 또는 코 막힘/비폐색/비충혈, 전비루 또는 후비루, 안면 통증 또는 안면 압박감(facial pressure) 및 후각의 감소 또는 소실로 이루어진 군으로부터 선택되는 부비동염의 만성 증상 중 적어도 2개 이상을 갖는 환자를 선택하는 단계; 및 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 선택된 환자에게 투여하여, 환자의 비용종 점수가 감소되거나, 부비동염의 2개 이상의 만성 증상이 개선되게 하는 단계에 의한 비용종증의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 IL-4R α에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역(LCVR) 유래의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 CDR 서열 및 SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 두필루맙 또는 그의 항원 결합 단편이다. 다른 예시적인 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 예를 들어, 미국 특허 제7,605,237호 및 제7,608,693호에 기재되어 있다.

[0019] 일 양태에서, 본 발명은 최소 5의 양측 비용종 점수 또는 코 막힘/비폐색/비충혈, 전비루 또는 후비루, 안면 통증 또는 안면 압박감(facial pressure) 및 후각의 감소 또는 소실로 이루어진 군으로부터 선택되는 부비동염의 만성 증상 중 적어도 2개 이상을 갖는 환자를 선택하는 단계; 및 단일의 초기 용량의 약제학적 조성물, 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편에 이어서, 하나 이상의 2차 용량의 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 순차적으로 투여하여, 환자의 비용종 점수가 감소되거나, 부비동염의 2개 이상의 만성 증상이 개선되게 하는 단계에 의한 비용종증의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 IL-4R α에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역(LCVR) 유래의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 CDR 서열 및 SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 두필루맙 또는 그의 항원 결합 단편이다. 다른 예시적인 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 예를 들어, 미국 특허 제7,605,237호 및 제7,608,693호에 기재되어 있다.

[0020] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서 흉선 및 활성화-조절 케모카인(TARC), 예오탁신-3, 페리오스틴(periostin), 암태아 항원(CEA) 및 YKL-40으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계; 대상체가 하나 이상의 유전자의 상승된 발현 수준을 갖는다면, 대상체를 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용한 치료에 대한 후보자로서 선택하는 단계; 및 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 선택된 대상체에게 투여하여, 하나 이상의 유전자의 수준이 감소되게 하는 단계에 의한 비용종증의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 IL-4R α에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역(LCVR) 유래의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 CDR 서열 및 SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 두필루맙 또는 그의 항원 결합 단편이다. 다른 예시적인 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 예를 들어, 미국 특허 제7,605,237호 및 제7,608,693호에 기재되어 있다.

[0021] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서 흉선 및 활성화-조절 케모카인(TARC), 예오탁신-3, 페리오스틴, 암태아 항원(CEA) 및 YKL-40으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계; 대상체가 하나 이상의 유전자의 상승된 발현 수준을 갖는다면, 대상체를 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어

어, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용한 치료에 대한 후보자로서 선택하는 단계; 및 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는, 단일의 초기 용량의 억제학적 조성물에 이어서, 하나 이상의 2차 용량의 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 선택된 대상체에게 순차적으로 투여하여, 하나 이상의 유전자의 수준이 감소되게 하는 단계에 의한 비용중증의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 IL-4R α 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역(LCVR) 유래의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 CDR 서열 및 SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 두필루맵 또는 그의 항원 결합 단편이다. 다른 예시적인 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 예를 들어, 미국 특허 제7,605,237호 및 제7,608,693호에 기재되어 있다.

[0022] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서 혈중 호산구 또는 객담 호산구의 수준을 결정하는 단계; 대상체가 상승된 수준의 혈중 호산구 또는 객담 호산구를 갖는다면, 대상체를 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용한 치료에 대한 후보자로서 선택하는 단계; 및 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 억제학적 조성물을 선택된 대상체에게 투여하여, 혈중 호산구 또는 객담 호산구의 수준이 감소되게 하는 단계에 의한 비용중증의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 IL-4R α 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역(LCVR) 유래의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 CDR 서열 및 SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 두필루맵 또는 그의 항원 결합 단편이다. 다른 예시적인 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 예를 들어, 미국 특허 제7,605,237호 및 제7,608,693호에 기재되어 있다.

[0023] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서 혈중 호산구 또는 객담 호산구의 수준을 결정하는 단계; 대상체가 상승된 수준의 혈중 호산구 또는 객담 호산구를 갖는다면, 대상체를 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용한 치료에 대한 후보자로서 선택하는 단계; 및 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는, 단일의 초기 용량의 억제학적 조성물에 이어서, 하나 이상의 2차 용량의 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 선택된 대상체에게 순차적으로 투여하여, 혈중 호산구 또는 객담 호산구의 수준이 감소되게 하는 단계에 의한 비용중증의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 IL-4R α 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역(LCVR) 유래의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 3, 4 및 5의 중쇄 CDR 서열 및 SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 두필루맵 또는 그의 항원 결합 단편이다. 다른 예시적인 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 예를 들어, 미국 특허 제7,605,237호 및 제7,608,693호에 기재되어 있다.

[0024] 다른 구현예는 하기의 도면 및 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 천식 환자의 치료에서 배경 요법(background therapy) 중단 기간의 일 예의 개략도를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 상세한 설명

[0027] 본 발명을 기술하기 전에, 특정 방법 및 실험 조건은 변할 수 있으므로, 본 발명은, 기술된 특정 방법 및 실험 조건에 한정되지 않음이 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에 사용된 용어는, 단지 특정 구현예를 기술하기 위

한 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않음이 이해되어야 한다.

- [0028] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는, 본 발명이 속한 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 사용되는 용어 "약"은, 인용된 특정 수치와 관련하여 사용되는 경우, 당해 값이 인용된 값으로부터 1% 이하까지 변할 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 본 명세서에 사용되는 표현 "약 100"은, 99 및 101 및 이들 사이의 모든 값(예를 들면, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.
- [0029] 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 그들 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0030] **비용종증의 치료 방법**
- [0031] 본 발명은 비용종증의 치료 방법을 제공한다. 본 명세서에 사용되는 "비용종"은 비강 중 하나 이상에서의 조직의 과성장이다. 비용종의 질환은 "비용종증"으로 지칭된다. 비용종의 약 80%는 매우 부종성이며, 호산구로 채워져 있다. 또한, 비용종은 섬유성, 선성(glandular) 또는 낭성으로 존재할 수 있다.
- [0032] 비용종증(NP)은 부비동개구 복합체로부터 기원하는 상부 비강 내의 다발성 용종의 존재를 특징으로 하는 임상 질환이다. NP는 코 및 부비동의 점막에 영향을 미치는 T 헬퍼 세포-2(Th-2) 유도 염증 과정이다. 상승된 수준의 인터류킨-5(IL-5; 호산구 생존 및 분화를 촉진), 호산구 양이온 단백질(ECP) 및 에오타신(호산구 화학주성인자), 호산구를 유인하고 활성화시키는 인자가 전형적으로 비용종에서 관찰되기 때문에, 호산구 및 그들의 산물은 비용종-관련 염증의 특징인 것으로 생각된다. 호산구는 부비동 및 비용종에서 관찰되는 주된 염증성 세포이며, 비용종은 또한 상승된 수준의 IgE와 관련이 있다.
- [0033] NP는 비폐색 및 비충혈의 장기간 증상, 후각의 감소 또는 소실, 전비루 및 후비루, 및 안면 통증을 특징으로 한다. 비용종의 존재 또는 부재는 예를 들어, 내시경을 수행함으로써 확인할 수 있으며, 부비동 및 용종의 존재 및 그의 연루 정도는 관상 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔과 같은 방법에 의해 확인할 수 있다.
- [0034] IL-4R 길항제를 사용하여, 다양한 질환과 관련된 비용종증을 치료할 수 있다. 예를 들어, 비용종증은 부비동염, 비염(예를 들어, 알러지성 및 비알러지성 비염), 천식(예를 들어, 중등도 내지 중증 천식), NSAID 민감성(예를 들어, 아스피린 민감성) 및 감염, 예를 들어, 박테리아 및 진균 감염과 관련이 있다. 박테리아 감염은 예를 들어, 스태필로코커스(staphylococcus) 감염을 포함한다. 비용종증이 있는 대상체는 만성 감염, 예를 들어, 만성 박테리아 감염, 예를 들어, 만성 스태필로코커스 아우레우스(staphylococcus aureus) 감염을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 재발성 비용종증을 가지며, 예를 들어, 재발성 부비동염과 관련이 있을 수 있다. 다른 구현예에서, 대상체는 만성 섬유증 또는 NARES(호산구증가 증후군이 있는 비알러지성 비염)를 갖는다. 다른 구현예에서, 대상체는 용종을 치료하기 위한 수술을 받은 이후에 비용종증의 재발을 갖는다. 비용종증에 대한 위험 인자는 유전적 감수성, 해부학적 이상, 점액섬모 손상, 감염 및 국소 면역학적 불균형을 포함한다.
- [0035] 또한, IL-4R 길항제를 사용하여 이전에 NP에 대한 치료 또는 수술을 받은 적이 없는 환자에서 비용종증을 치료할 수 있다. 또한, IL-4R 길항제를 사용하여, 이전에, 수술, 예를 들어, 비용종의 치료를 위해, 예를 들어, 코 수술을 겪은 적이 있는 환자에서 비용종증을 치료할 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체가 용종에 대한 이전의 치료, 예를 들어, 이전의 코 수술을 받은 이후에 비용종증이 재발된 대상체에게 IL-4R 길항제가 투여된다.
- [0036] 본 명세서에 사용되는 용어 "부비동염"은 상악, 전두, 사골 및/또는 점형 부비동의 염증을 포함하는 부비동의 염증을 특징으로 하는 임의의 염증성 질환을 말한다. IL-4R 길항제는 급성 부비동염, 아급성 부비동염, 만성 부비동염 및 재발성 부비동염과 관련이 있는 비용종증의 치료에 적합하다. 급성 부비동염은 감기-유사 증상, 예를 들어, 10 내지 14일 후에 없어지지 않는 콧물, 코막힘 및 안면 통증의 급작스러운 발병을 특징으로 한다. 급성 부비동염은 전형적으로 4주 미만 지속된다. 아급성 부비동염은 4주 내지 8주 지속된다. 만성 부비동염은 8주 이상 지속되고, 재발성 부비동염은 1년에 3회 이상 발생하는 부비동염 에피소드를 특징으로 한다. 비용종과 함께 만성 부비동염이 있는 환자의 80% 초과는 호산구성 상기도 염증을 갖는다.
- [0037] 만성 부비동염이 있는 많은 환자는 뚜렷한 부비동 염증, 증가된 호산구 및 혼합된 단핵 세포 및 비교적 소량의 호중구를 특징으로 하는 "만성 증식성 호산구성 부비동염"을 갖는다. 이들 환자의 일부는 관련 비용종, 천식 및 아스피린 또는 NSAID 민감성 중 하나 이상을 갖는다. 특정 구현예에서, IL-4R 길항제를 사용하여 만성 증식성 호산구성 부비동염을 갖는 대상체에서 비용종증을 치료할 수 있다.
- [0038] 용어 "비염"은 예를 들어, 통상의 알러지원("알러지성 비염", 예를 들어, 통년 알러지성 비염) 또는 환경 자극제("비알러지성 비염")에 대한 알러지성 반응을 말한다. 알러지성 비염의 증상은 재채기; 코막힘 또는 콧물; 부

비동 압박감, 및 볼 또는 코의 통증 또는 박동; 및 코, 인후, 눈 및 귀의 가려움을 포함한다.

[0039] 비알러지성 비염의 증상은 알러지성 비염의 다수의 동일한 증상을 야기하는 비강 통로의 수축 또는 염증을 포함한다. 비알러지성 비염은 예를 들어, 강력한 화학 또는 연기가 나는 환경에 의해 또는 특정 약제의 장기간 사용 또는 코 스프레이에 대한 의존성에 의해 유발될 수 있다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 용어 "비부비동염"은 비염 및 부비동염 둘 모두의 증상을 갖는 질환을 말한다. 비부비동염은 급성 비부비동염 및 만성 비부비동염을 포함한다. 급성 비부비동염은 감염, 예를 들어, 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염에 의해 또는 화학적 자극에 의해 야기될 수 있다. 담배-연기-유도 급성 비부비동염 및 염소흙(chlorine fume)-유도 만성 비부비동염은 급성 비부비동염의 예이다. NP는 가장 흔하게 증상이 8주 넘게 지속되는 비강 및 부비동의 점막 염증을 특징으로 하는 만성 비부비동염(CRS)과 관련이 있다. 비용종이 있는 만성 호산구성 비부비동염은 8주 넘게 지속되는 질환이다.

[0041] 만성 부비동염(CS) 및 만성 비부비동염(CRS)은 8주 넘게 지속되는 질환이다. 급성 부비동염 및 급성 비부비동염의 근본 원인은 생성된 염증이 8주 넘게 지속된다면, 만성 부비동염 또는 만성 비부비동염을 야기할 수 있다. 만성 비부비동염은 예를 들어, 호산구성 만성 증식성 비부비동염을 포함한다.

[0042] 만성 부비동염(및 만성 비부비동염)의 추가의 하위범주는 예를 들어, 초항원-유도 호산구성 만성 부비동염(예를 들어, 박테리아, 예를 들어, 스태필로코커스 아우레우스에 의해 생성되는 외- 및 내-독소에 의해 유도되는 부비동염); 알러지성 진균 부비동염(예를 들어, 진균, 예를 들어, 아스페르길러스(Aspergillus) 또는 알테르나리아(Alternaria)에 의해 유도되는 부비동염); 비알러지성 진균 호산구성 만성 부비동염; 및 아스피린-악화 호산구성 만성 부비동염을 포함한다.

[0043] IL-4R 길항제를 사용하여, 상기 기재된 장애 중 임의의 것을 갖는 대상체에서 비용종증을 치료할 수 있다.

[0044] 비용종-관련 파라미터의 개선 방법

[0045] 본 발명은 하나 이상의 비용종-관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에서의 하나 이상의 비용종-관련 파라미터의 개선 방법을 포함하며, 여기서, 상기 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, IL-4R 수용체 길항제는 환자에서 내시경 비용종 점수를 감소시킬 수 있다. 0의 비용종 점수는 용종의 부재를 나타낸다. 1의 비용종 점수는 중비갑개의 하연 아래에 이르지 않는 중비도 내의 작은 용종의 존재를 나타낸다. 3의 비용종 점수는 하비갑개의 하연에 이르는 큰 용종 또는 중비갑개 안쪽의 용종을 나타낸다. 4의 비용종 점수는 하비갑개의 완전한 폐색을 야기하는 큰 용종을 나타낸다(하기 표 15 참조). 최대 점수는 8이다(비강마다 4점). IL-4R 길항제를 사용한 치료는 비용종 점수를 약 1 내지 약 8점 감소시킬 수 있다. 예를 들어, IL-4R 길항제를 사용한 치료는 비용종 점수를 약 1점 이상, 약 2점 이상 또는 약 3점 이상 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, IL-4R 길항제를 사용한 치료는 비용종 점수를 약 1점 또는 그의 소정의 분율; 2점 또는 그의 소정의 분율; 3점 또는 그의 소정의 분율; 4점 또는 그의 소정의 분율; 5점 또는 그의 소정의 분율; 6점 또는 그의 소정의 분율; 7점 또는 그의 소정의 분율; 또는 8점 또는 그의 소정의 분율 만큼 감소시킬 수 있다. 비용종 점수의 감소는 하나 이상의 다른 비용종 관련 파라미터의 개선과 상호관련될 수 있다. 그러나 그러한 상호관련은 본질적으로 모든 경우에 관찰되지 않는다.

[0046] "비용종-관련 파라미터"의 다른 예는 (a) 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 점수; (b) 대상체 평가 비출혈/비폐색, 전비루(콧물), 후비루(posterior rhinorrhea, post nasal drip) 및 후각의 소실; (c) 야간 각성의 횟수; (d) 환자-평가 비부비동염 증상 중증도를 평가하기 위한 시각 상사 점수(VAS); (e) 예를 들어, 천식이 있는 환자에서의 5-항목 천식 조절 설문(AQ5) 점수; (f) 비강 최고 흡기 유량(NPIF); (g) 후각 시험(펜실베니아 대학의 후각 식별 시험(UPSIT)); (h) 예를 들어, 코 내시경 및 CT 스캔에 의해 측정되는 생리학적인 파라미터; (i) 런던-맥케이 점수; 및 (j) 상악동의 3차원 부피 측정을 포함한다.

[0047] 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 점수. 특정 구현예에 따르면, 환자로서의 IL-4R 길항제의 투여는 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22)의 기준선으로부터의 감소를 초래한다. SNOT-22는 삶의 질에 대한 만성 비부비동염(CRS)의 영향을 평가하기 위한 설문이다. 설문은 비부비동 질환 및 수술적 치료와 관련된 항목을 평가한다. 점수는 0 내지 110 범위이며, 보다 높은 점수는 건강 관련 삶의 질(HRQoL)에 대하여 CRS의 영향이 더 큰 것을 암시한다(문헌[Hopkins et al 2009, Clin. Otolaryngol. 34: 447-454]).

[0048] 본 발명은 IL-4R 길항제의 투여 후 제4주 내지 제16주에, 기준선으로부터 적어도 1점의 SNOT-22 점수의 감소를 초래하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, IL-4R 길항제의 투여는 치료의 개시 후 제4주, 제6주, 제8주, 제12주 또는 제16주에, SNOT-22 점수의 감소를 초래할 것이다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체로서의

IL-4R 길항제의 투여는 제4주, 제6주, 제8주 또는 제12주에, 기준선으로부터 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13점 또는 그 이상의 SNOT-22 점수의 감소를 야기한다.

[0049] 개별 및 전체 코 증상 점수. 0 내지 3 범주 척도(여기서 0 = 증상 부재, 1 = 경증 증상, 2 = 중등도 증상 및 3 = 중증 증상)를 사용하여 충혈 및/또는 폐색의 증상, 전비루, 후비루 및 후각 소실을 포함하는 아침 및 저녁 개별 비부비동염 증상 질문에 답함으로써 대상체-평가 증상을 결정한다. 또한, 야간 각성의 척도를 추적할 수 있다. 예를 들어, 야간 각성의 척도를 대상체 자가-평가에 기초하여 하기의 점수에 따라 평가할 수 있다: 0 = 증상이 없고, 밤 내내 수면; 1 = 잘 수면하지만, 아침에 약간의 불편이 있음; 2 = 비부비동염 증상 때문에 1회 각성(조기 각성 포함); 3 = 증상 때문에 수회 각성(조기 각성 포함); 4 = 불쾌한 밤, 증상 때문에 밤의 대부분에 각성. IL-4R 길항제의 투여는 예를 들어, 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 제4주 내지 제16주에, 기준선으로부터 밤마다 적어도 약 0.10회의 밤마다 평균 야간 각성 횟수의 감소를 초래할 수 있다. 예를 들어, 기준선으로부터 밤마다 적어도 약 0.10회의 밤마다 야간 각성 빈도의 감소는 치료의 개시 이후 제4주, 제6주, 제8주, 제12주 또는 제16주에 검출될 수 있다. 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 예를 들어, 제4주, 제8주, 제12주 또는 제16주에, 기준선으로부터 밤마다 약 0.10회, 밤마다 0.15회, 밤마다 0.20회, 밤마다 0.25회, 밤마다 0.30회, 밤마다 0.35회, 밤마다 0.40회, 밤마다 0.45회, 밤마다 0.50회, 밤마다 0.55회, 밤마다 0.60회, 밤마다 0.65회, 밤마다 0.70회, 밤마다 0.75회, 밤마다 0.80회, 밤마다 0.85회, 밤마다 0.90회, 밤마다 0.95회, 밤마다 1.0회, 밤마다 2.0회 또는 그 이상의 밤마다 평균 야간 각성 횟수의 감소를 야기할 수 있다.

[0050] 시각 상사 점수(VAS). VAS는 1 내지 10의 척도에서 환자-관련 비부비동염 증상 중증도를 평가하기 위한 척도이다. 경증 증상은 0 내지 3의 점수에 의해 표시되고, 중등도 증상은 3 초과 내지 7의 VAS 점수에 의해 표시되며, 중증 증상은 7 초과 내지 10의 VAS 점수에 의해 표시된다. 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 제4주, 제6주 또는 제12주에, 기준선으로부터 약 0.5점, 1점, 1.5점, 2점, 2.5점, 3점, 3.5점, 4점 또는 그 이상의 VAS 점수의 감소를 야기한다. VAS 점수의 감소는 IL-4R 길항제의 투여 이후 제4주만큼 조기에, 그리고 제12주 또는 그 이후만큼 늦게 검출될 수 있다.

[0051] 5-항목 천식 조절 설문(ACQ) 점수. ACQ5는 자발적으로 또는 치료의 결과로서 발생하는 천식 조절의 적절성 및 천식 조절의 변화 둘 모두를 측정한다. ACQ5에 대한 5개 질문은 상위-점수 5개 천식 증상을 반영한다: 밤에 증상에 의해 각성, 아침에 증상과 함께 각성, 일상 생활의 제한, 숨참 및 천명. 환자는 7점 척도로 증상 질문에 답한다(0 = 손상 부재, 완전히 조절; 6 = 최대 손상, 중증으로 조절되지 않음).

[0052] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료의 개시 이후 제12주에, 기준선으로부터 적어도 0.10점의 ACQ5 점수의 감소를 초래하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 제4주, 제6주 또는 제12주에, 기준선으로부터 약 0.10점, 0.15점, 0.20점, 0.25점, 0.30점, 0.35점, 0.40점, 0.45점, 0.50점, 0.55점, 0.60점, 0.65점, 0.70점, 0.75점, 0.80점, 0.85점 또는 그 이상의 ACQ 점수의 감소를 야기한다. ACQ 점수의 감소는 IL-4R 길항제의 투여 이후 제4주만큼 조기에, 그리고 제12주 또는 그 이후만큼 늦게 검출될 수 있다.

[0053] 비강 최고 흡기 유량(NPIF). 비강 최고 흡기 유량(NPIF)은 분당 리터로 표현되는 강제 흡기 및/또는 호기 동안 둘 모두의 비강을 통한 통기의 생리학 척도를 나타낸다. 비강 흡기는 주관적인 폐색의 느낌과 가장 상호관련이 있으며, 비강 유량을 모니터링하기 위해 사용된다. 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 제4주, 제6주 또는 제12주에, 기준선으로부터 분당 약 0.10 리터, 분당 0.15 리터, 분당 0.20 리터, 분당 0.25 리터, 분당 0.30 리터, 분당 0.35 리터, 분당 0.40 리터, 분당 0.45 리터, 분당 0.50 리터, 분당 0.55 리터, 분당 0.60 리터, 분당 0.65 리터, 분당 0.70 리터, 분당 0.75 리터, 분당 0.80 리터, 분당 0.85 리터 또는 그 이상의 NPIF의 증가를 야기한다. NPIF 점수의 증가는 IL-4R 길항제의 투여 이후 제4주만큼 조기에, 그리고 제12주 또는 그 이후만큼 늦게 검출될 수 있다.

[0054] 웬실베니아 대학의 후각 식별 시험(UPSIT). UPSIT는 인간 후각 기능을 정량적으로 평가하기 위한 방법이다. 시험은 냄새의 시료로 이루어지며, 대상체는 냄새를 설명해야 한다. 점수는 정확한 답변의 횟수에 기초한다. 이러한 시험은 정상적인 후각("정상후각(normosmia)")을 갖는 환자를 상이한 수준의 감소(경증, 중등도 및 중증 "미세후각(microsmia)") 또는 소실("후각상실")을 갖는 환자로부터 구별할 수 있다. 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 제4주, 제6주 또는 제12주에, 기준선으로부터의 약 0.5점, 1점, 1.5점, 2점, 2.5점, 3점, 3.5점 또는 그 이상의 UPSIT 점수의 증가를 야기한다. UPSIT 점수의 증가는 IL-4R 길항제의 투여 이후 제4주만큼 조기에, 그리고 제12주 또는 그 이후만큼 늦게 검출될 수 있다.

- [0055] 생리학적 파라미터. IL-4R 길항제의 효능은 예를 들어, 코 내시경 또는 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔에 의해, 예를 들어, 비강 내에서 생리학적 파라미터의 효과를 측정함으로써 검증될 수 있다.
- [0056] 런드-맥케이 점수. 런드-맥케이 점수 체계는 혼탁도에 대하여 주어진 점수를 사용하여 국소화에 기초한다: 0 = 정상, 1 = 부분 혼탁, 2 = 전체 혼탁. 그 다음, 이들 점수는 각 측에서 상악, 전사골, 후사골, 접형 및 전두동에 적용된다. 부비동 개구 복합체는 0 = 폐색되지 않음 또는 2 = 폐색되어, 측마다 최대 12의 점수를 유도하는 것으로 등급화된다. 부비동개구 복합체(OC)가 소실되는(이전의 수술 때문에) 환자에 대하여, OC가 거기 존재하는 것처럼 이전의 OC의 위치가 고려되며, 점수가 제공된다. 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 제4주, 제6주 또는 제12주에, 기준선으로부터 약 0.10점, 0.15점, 0.20점, 0.25점, 0.30점, 0.35점, 0.40점, 0.45점, 0.50점, 0.55점, 0.60점, 0.65점, 0.70점, 0.75점, 0.80점, 0.85점 또는 그 이상의 런드-맥케이 점수의 감소를 야기한다. 런드-맥케이 점수의 감소는 IL-4R 길항제의 투여 이후 제4주만큼 조기에 그리고 제12주 또는 그 이후만큼 늦게 검출될 수 있다.
- [0057] 상악동의 3차원 부피 측정. 이러한 값을 사용하여 공기의 부피(ml); 점액의 부피(ml); 질병이 점유하는 부비동 백분율; 및 상악동 내의 측벽의 두께를 계산한다. 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 3차원 부피 측정의 증가를 야기한다.
- [0058] 삶의 질(QoL) 설문. Short-Form-36(SF-36) 설문, Euroqol-5D(EQ-5D), 비용중 관련 리소스 사용 설문 및 환자 정성적 자가-평가를 포함하는 다양한 QoL 설문을 사용하여 IL-4R 길항제의 효능을 모니터링할 수 있다.
- [0059] SF-36은 8가지 건강의 다중-항목 관점을 측정하는 36-항목 설문이다: 신체적 기능(10개 항목), 사회적 기능(2개 항목), 신체 문제로 인한 역할 제한(4개 항목), 감정 문제로 인한 역할 제한(3개 항목), 정신 건강(5개 항목), 에너지/활력(4개 항목), 통증(2개 항목) 및 전반적 건강 인식(5개 항목). 각 관점에 있어서, 항목 점수를 암호화하고, 합산하고, 0(설문에 의해 측정되는 가능한 최악의 건강 상태)에서 100(가능한 최적의 건강 상태)까지의 척도로 변환한다. 또한, 2개의 표준화 요약 점수는, 물리적 요소 요약(PCS) 및 정신 건강 요소 요약(MCS)을 SF-36으로부터 계산할 수 있다.
- [0060] EQ-5D는 임상적인 및 경제적인 평가 및 질병 간의 비교를 위한 간단하고 포괄적인 건강의 척도를 제공하기 위하여 EuroQol Group에 의해 개발된 표준화된 건강-관련 삶의 질 설문이다. 환자에 의한 자가-완료를 위해 설계된 EQ-5D는 2개의 부분, EQ-5D 기술 체계 및 EQ VAS로 이루어진다. EQ-5D 기술 체계는 5개의 관점, 이동성, 자가-관리, 일상 생활, 통증/불편 및 불안/우울을 포함하며; 각각의 관점은 3가지 수준을 갖는다: 문제 없음, 약간의 문제, 심각한 문제. EQ 시각 상사 척도(VAS)는 응답자의 자가-평가된 건강을 수직의 시각 상사 척도로 기록한다. EQ VAS '써모미터(thermometer)'는 최고에서 100(생각할 수 있는 최적의 건강 상태), 및 최하에서 0(생각할 수 있는 최악의 건강 상태)의 중점을 갖는다.
- [0061] 비용중 관련 리소스 사용 설문은 전문의 방문, 응급 진료 방문, 병가, 휴가 등을 포함하는 비용중증을 위한 건강 관리 리소스 사용의 설문이다.
- [0062] 비용중-관련 파라미터, 예를 들어, 상기 기재된 비용중-관련 파라미터의 개선은 백분율로 표현될 수 있다. 예를 들어, 점수는 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상 또는 80% 이상 개선될 수 있다.
- [0063] "비용중-관련 파라미터의 개선"은 기준선으로부터 NPIF, UPSIT 중 하나 이상의 증가 및/또는 기준선으로부터 SNOT-22 점수, 대상체-평가된 비출혈/비폐색, 전비루(콧물), 후비루 및 후각의 소실; 야간 각성 횟수; VAS 점수; 런드-맥케이 점수; 및 3차원 부피 점수; 및 천식이 있는 환자에서의 ACQ5 점수 중 하나 이상의 감소를 의미한다. 비용중-관련 파라미터에 관하여 본 명세서에 사용되는 용어 "기준선"은 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 이전 또는 그의 투여 시의 환자에 대한 비용중-관련 파라미터의 수치를 의미한다.
- [0064] 비용중-관련 파라미터가 "개선"되는지 여부를 결정하기 위하여, 파라미터를 기준선에서, 그리고 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 이후의 시점에서 정량화한다. 예를 들어, 비용중-관련 파라미터를 본 발명의 약제학적 조성물을 사용하는 초기 치료 이후 제1일, 제2일, 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제7일, 제8일, 제9일, 제10일, 제11일, 제12일, 제14일 또는 제3주, 제4주, 제5주, 제6주, 제7주, 제8주, 제9주, 제10주, 제11주, 제12주, 제13주, 제14주, 제15주, 제16주, 제17주, 제18주, 제19주, 제20주, 제21주, 제22주, 제23주, 제24주 또는 그 이상에 측정할 수 있다. 일부 구현예에서, 파라미터를 매일(예를 들어, 1일 1회 또는 2회), 주마다, 격주로 또는 개월마다 측정한다. 다른 구현예에서, 파라미터를 매일 측정하고, 1개월의 과정에 걸쳐 결정된 평균 값을 기준선과 비교한다.

- [0065] 치료의 개시 이후 특정 시점에서의 파라미터의 값과, 기준선에서의 파라미터의 값 간의 차이를 사용하여, 코 관련 파라미터에서 "개선"(예를 들어, 경우에 따라, 측정되는 특정 파라미터에 따라, 증가 또는 감소)이 존재하는지 여부를 확립한다.
- [0066] **인터류킨-4 수용체 길항제**
- [0067] 일 구현예에서, 그를 필요로 하는 대상체에는 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 치료적 조성물이 투여된다. 본 명세서에 사용되는 "IL-4R 길항제"는 IL-4R에 결합하거나 그와 상호작용하고, IL-4R이 시험관내 또는 생체내에서 세포상에 발현되는 경우, IL-4R의 정상적 생물학적 신호전달 기능을 억제하는 임의의 작용제이다. IL-4R 길항제의 범주의 비제한적인 예는 소분자 IL-4R 길항제, 펩티드-기반의 IL-4R 길항제(예를 들어, "펩티바디" 분자), 및 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0068] 본 명세서에 사용되는 용어 "인간 IL-4R"(hIL-4R)은 IL-4 수용체 I형 및 II형, 및 IL-13 수용체 시스템의 구성 성분인 IL-4R α 서브유닛을 지칭하는 것으로 의도된다. IL-4R 길항제, 예를 들어, 항-IL-4R α 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 IL-4 및 IL-13 신호 전달 둘 모두의 기능을 차단한다.
- [0069] 본 명세서에 사용되는 용어 "항체"는 4개의 폴리펩티드 쇄, 이황화 결합에 의해 상호-연결되는 2개의 중(H) 쇄 및 2개의 경(L) 쇄를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 그의 다량체(예를 들어, IgM)를 말하는 것으로 의도된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 HCVR 또는 V_H로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, C_H1, C_H2 및 C_H3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 LCVR 또는 V_L로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(C_L1)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 추가로 보다 보존된, 프레임워크 영역(FR)으로 명명된 영역이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명된, 추가 변형의 영역으로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은 아미노-말단으로부터 카복시-말단으로, 다음 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 배열된, 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다. 일부 구현예에서, 항-Ang-2 항체(또는 그의 항원 결합 부분)의 FR은 인간 생식계 서열과 동일할 수 있거나, 천연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 공통 서열은 2개 이상의 CDR의 병렬 분석을 기준으로 정의될 수 있다.
- [0070] 본 명세서에 사용되는 용어 "항체"는 또한 전체 항체 분자의 항원 결합 단편을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 항체의 "항원 결합 부분", 항체의 "항원 결합 단편" 등은 항원과 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 천연적으로 발생하는, 효소적으로 수득가능한, 합성, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원 결합 단편은, 예를 들어 항체 가변 및 선택적으로 불변 도메인을 인코딩하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 단백질 분해 또는 재조합 유전자 조작 기술과 같은 임의의 적합한 표준 기술을 사용하여 전체 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 그러한 DNA는, 예를 들어 상업적 공급처, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리를 포함)로부터 알려져 있고/거나 그로부터 용이하게 이용가능하거나, 합성될 수 있다. DNA를 시퀀싱하고, 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용하여 조작하여, 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 배치로 배열하거나 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실시킬 수 있다.
- [0071] 항원 결합 단편의 비-제한적인 예는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 추가 변형 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위(예를 들어, 단리된 상보성 결정 영역(CDR), 예를 들어, CDR3 펩티드) 또는 구축된 FR3-CDR3-FR4 펩티드를 포함한다. 다른 조작된 분자, 예를 들어, 도메인 특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), 미니바디(minibody), 나노바디(nanobody)(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 면역억제(SMIP) 및 상어 가변 IgNAR 도메인도 또한 본 명세서에 사용되는 표현 "항원 결합 단편" 내에 포함된다.
- [0072] 항체의 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성의 것일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 그와 프레임 내에 존재하는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_L 도메인과 회합되는 V_H 도메인을 가지는 항원 결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 배열로 서로에 대해 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고, V_H-V_H, V_H-V_L 또는 V_L-V_L 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원 결합 단편은 단량체 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

- [0073] 특정 구현예에서, 항체의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 결합된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 비-제한적인 항체의 항원 결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 예시적인 배치는 (i) V_H-C_H1 ; (ii) V_H-C_H2 ; (iii) V_H-C_H3 ; (iv) $V_H-C_H1-C_H2$; (v) $V_H-C_H1-C_H2-C_H3$; (vi) $V_H-C_H2-C_H3$; (vii) V_H-C_L ; (viii) V_L-C_H1 ; (ix) V_L-C_H2 ; (x) V_L-C_H3 ; (xi) $V_L-C_H1-C_H2$; (xii) $V_L-C_H1-C_H2-C_H3$; (xiii) $V_L-C_H2-C_H3$; 및 (xiv) V_L-C_L 을 포함한다. 상기 열거한 예시적인 임의의 배치를 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 배치에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나, 또는 전체 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩티드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이의 유연성 또는 준-유연성 결합을 초래하는 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 또는 그 이상)의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 게다가, 항체의 항원 결합 단편은 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의해) 서로 및/또는 하나 이상의 단량체 V_H 또는 V_L 도메인과 비-공유 회합된 상기 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 배치의 동중-이량체 또는 이종-이량체(또는 기타 다량체)를 포함할 수 있다.
- [0074] 전체 항체 분자와 같이, 항원 결합 단편은 단일특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이종특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 각각의 가변 도메인은 개별 항원 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본 명세서에 개시되는 예시적인 이종특이적 항체 포맷을 포함하는 임의의 다중특이적 항체 포맷은 당업계에서 이용가능한 통상적인 기술을 사용하여 항-IL-4R 항체의 항원 결합 단편의 맥락의 용도를 위해 조정될 수 있다.
- [0075] 항체의 불변 영역은 보체를 고정하고 세포-의존적 세포독성을 매개하는 항체의 능력에서 중요하다. 따라서, 항체의 이소형은 항체가 세포독성을 매개하는 것이 바람직한지 여부에 기초하여 선택될 수 있다.
- [0076] 본 명세서에 사용되는 용어 "인간 항체"는 인간 생식계 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 가지는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 그럼에도 불구하고, 본 발명에서 특성화된 인간 항체는, 예를 들어 CDR 및 특히 CDR3에서 인간 생식계 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내에서 무작위 또는 위치-지정 돌연변이유발에 의해 도입되는 돌연변이 또는 생체내 체세포 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본 명세서에 사용되는 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유동물 종의 생식계로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0077] 본 명세서에 사용되는 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 모든 인간 항체, 예를 들어, 숙주 세포에 트랜스펙션된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기에서 추가로 설명), 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(하기에서 추가로 설명), 인간 면역글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, 문헌[Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조) 또는 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 그러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 특정 구현예에서, 그러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열에 대해 트랜스제닉인 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)을 겪고, 이에 따라 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계 V_H 및 V_L 로부터 유래되고 그와 관련되는 한편, 생체내 인간 항체 생식계 레퍼토리 내에서 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.
- [0078] 인간 항체는 힌지 이질성과 관련된 2가지 형태로 존재할 수 있다. 한 형태에서, 면역글로불린 분자는 이량체가 사슬간 중쇄 이황화 결합에 의해 함께 유지되는 대략 150 내지 160 kDa의 안정한 4개의 사슬 작제물을 포함한다. 제2 형태에서, 이량체는 사슬간 이황화 결합을 통해 연결되지 않고, 약 75 내지 80 kDa의 분자는 공유 결합된 경쇄 및 중쇄(절반의 항체)로 이루어지도록 형성된다. 이들 형태는 친화성 정제 후에도 분리하는 것이 극도로 어렵다.
- [0079] 다양한 무손상(intact) IgG 이소형에서 제2 형태의 출현 빈도는, 제한되는 것은 아니지만, 항체의 힌지 영역 이소형과 관련된 구조적 차이에 기인한다. 인간 IgG4 힌지의 힌지 영역에서의 단일의 아미노산 치환은 인간 IgG1 힌지를 사용하여 전형적으로 관찰되는 수준으로 제2 형태의 출현을 상당히 감소시킬 수 있다(문헌[Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105]). 본 발명은, 예를 들어 생성시 원하는 항체 형태의 수율을 개선시키는 데 바람직할 수 있는 힌지, C_H2 또는 C_H3 영역 내의 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다.
- [0080] 본 명세서에 사용되는 "단리된 항체"는 확인되고, 그의 천연 환경의 적어도 하나의 구성성분으로부터 분리되고/

거나 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 항체가 천연적으로 존재하거나, 천연적으로 생성된 유기체의 적어도 하나의 구성성분으로부터, 조직 또는 세포로부터 분리 또는 제거된 항체는 "단리된 항체"이다. 단리된 항체는 또한 재조합 세포 내의 동소 항체를 포함한다. 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계로 처리되는 항체이다. 특정 구현예에 따르면, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0081] 용어 "특이적으로 결합하는" 등은 생리적 조건 하에서 상대적으로 안정한 항원과 복합체를 형성하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지 여부를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어 평형 투석, 표면 플라스몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용되는 IL-4R에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라스몬 공명 검정으로 측정시 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 K_D 로 IL-4R 또는 그의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. 그러나 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른(비-인간) 종 유래의 IL-4R 분자와 같은 다른 항원과 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0082] 본 명세서에서 특성화된 방법에 유용한 항-IL-4R 항체는 항체가 유래되는 상응하는 생식계 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 그러한 돌연변이는 본 명세서에 개시된 아미노산 서열을 예를 들어, 공개 항체 서열 데이터베이스로부터 입수가 가능한 생식계 서열과 비교함으로써 용이하게 확인될 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 것으로부터 유래된 항체 및 그의 항원 결합 단편의 이용을 수반하는 방법을 포함하며, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체가 유래되는 생식계 서열의 상응하는 잔기(들) 또는 다른 인간 생식계 서열의 상응하는 잔기(들) 또는 상응하는 생식계 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환(그러한 서열 변화는 본 명세서에서 집합적으로 "생식계 돌연변이"로 지칭됨)으로 돌연변이된다. 당업자는 본 명세서에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여, 하나 이상의 개별 생식계 돌연변이 또는 그들의 조합을 포함하는 수많은 항체 및 항원 결합 단편을 용이하게 생성할 수 있다. 특정 구현예에서, VH 및/또는 VL 도메인 내의 프레임워크 및/또는 CDR 잔기 모두는 항체가 유래되는 원래의 생식계 서열에서 관찰되는 잔기로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 오직 특정 잔기만이, 예를 들어, FR1의 처음 8개 아미노산 내에서 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 관찰되는 돌연변이된 잔기만이 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 관찰되는 돌연변이된 잔기만이 원래의 생식계 서열로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식계 서열(즉, 항체가 원래 유래되는 생식계 서열과 상이한 생식계 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 추가로, 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 2개 이상의 생식계 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있으며, 예를 들어, 여기서, 특정 개별 잔기는 특정 생식계 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 한편, 원래 생식계 서열과 상이한 특정 다른 잔기는 유지되거나, 상이한 생식계 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 하나 이상의 생식계 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원 결합 단편은 일단 수득되면, 하나 이상의 요망되는 특성, 예를 들어, 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화성, 개선되거나 향상된 길항성 또는 효능성 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등에 대하여 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 수득되는 항체 및 항원 결합 단편의 용도는 본 발명에 포함된다.

[0083] 또한, 본 발명은 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본 명세서에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것의 변이체를 포함하는 항-IL-4R 항체의 이용을 수반하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 본 명세서에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것에 비하여 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-IL-4R 항체의 용도를 포함한다.

[0084] 본 명세서에 사용되는 용어 "표면 플라스몬 공명"은 예를 들어 BIAcore™ 시스템(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도의 변경의 검출에 의해 실시간 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 말한다.

[0085] 본 명세서에 사용되는 용어 " K_D "는 특정 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 말하는 것으로 의도된다.

[0086] 용어 "에피토프"는 파라토프로서 알려져 있는 항체 분자의 가변 영역 내의 특정 항원 결합 부위와 상호작용하는 항원 결정기를 말한다. 단일의 항원은 하나 초과개의 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원의 상이한 영역에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 입체형태 또는 선형 중 어느

하나일 수 있다. 입체형태 에피토프는 선형 폴리펩티드 사슬의 상이한 세그먼트로부터 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생성된다. 선형 에피토프는 폴리펩티드 사슬 내의 인접 아미노산 잔기에 의해 생성되는 것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상의 당류, 포스포릴기, 또는 술폰닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0087] 본 발명의 특정 예시적인 구현예에 따르면, IL-4R 길항제는 미국 특허 제7,608,693호 및 제7,605,237호에 기재된 항-IL-4R 항체의 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR) 및/또는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 항-IL-4R α 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 특정 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-4R α 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다. 특정 구현예에 따르면, 항-IL-4R α 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 3개의 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, HCDR1은 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 1을 포함하는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2를 포함하는 LCVR을 포함한다. 특정 예시적인 구현예에 따르면, 본 발명의 방법은 당업계에 두필루맵 또는 그의 생물학적 등가물로 지칭되고, 그로 알려져 있는 항-IL-4R α 항체의 이용을 포함한다.

[0088] 본 명세서에 사용되는 용어 "생물학적 등가물"은 효능 및 안전성 둘 모두에 관하여, 효과가 비교 분자와 본질적으로 동일한 것으로 예상될 수 있도록, 동일한 몰 용량에서, 그리고 유사한 조건(예를 들어, 동일한 투여 경로) 하에서 투여 후에 유사한 생체이용가능성(이용률 및 이용가능 정도)을 갖는 분자를 말한다. IL-4R 길항제를 포함하는 2개의 약제학적 조성물은 그들이 약제학적으로 동등하면, 생물학적 동등성이며, 이는 그들이 동일한 투여 경로를 위해 동일한 투여형에 동일한 양의 활성 성분(예를 들어, IL-4R 길항제)을 함유하는 것을 의미하며, 동일하거나 유사한 기준을 만족시킨다. 생물학적 동등성은 예를 들어, 2가지 조성물에 대하여 약동학적 파라미터를 비교하는 생체내 연구에 의해 결정될 수 있다. 생물학적 동등성 연구에 통상적으로 사용되는 파라미터는 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 혈장 약물 농도 시간 곡선 아래 면적(AUC)을 포함한다.

[0089] 본 발명의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 다른 항-IL-4R α 항체는 예를 들어, 당업계에 AMG317로 지칭되고 그로 알려져 있는 항체(문헌[Corren et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181(8):788-796]), 또는 미국 특허 제7,186,809호 또는 제8,092,804호에 기재된 항-IL-4R α 항체 중 임의의 것을 포함한다.

[0090] 본 발명의 방법의 맥락에서 사용되는 항-IL-4R α 항체는 pH-의존적 결합 특징을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 항-IL-4R α 항체는 산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된 IL-4R α 로의 결합을 나타낼 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 항-IL-4R α 항체는 산성 pH에서 중성 pH에 비하여 증가된 그의 항원으로의 결합을 나타낼 수 있다. 표현 "산성 pH"는 약 6.2 미만, 예를 들어, 약 6.0, 5.95, 5.9, 5.85, 5.8, 5.75, 5.7, 5.65, 5.6, 5.55, 5.5, 5.45, 5.4, 5.35, 5.3, 5.25, 5.2, 5.15, 5.1, 5.05, 5.0 또는 그 이하의 pH 값을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 표현 "중성 pH"는 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 의미한다. 표현 "중성 pH"는 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35 및 7.4의 pH 값을 포함한다.

[0091] 특정 예에서, "산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된 IL-4R α 로의 결합"은 산성 pH에서 IL-4R α 에 결합하는 항체의 K_D 값 대 중성 pH에서 IL-4R α 에 결합하는 항체의 K_D 값(또는 그 반대)의 비에 관하여 표현된다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 약 3.0 이상의 산성/중성 K_D 비를 나타낸다면, 본 발명의 목적을 위해 "산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된 IL-4R α 로의 결합"을 나타내는 것으로 여겨질 수 있다. 특정 예시적인 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편에 대한 산성/중성 K_D 비는 약 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 100.0 또는 그 이상일 수 있다.

[0092] pH-의존적 결합 특징을 갖는 항체는 예를 들어, 산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된(또는 증가된) 특정 항원으로의 결합에 대하여 항체의 집단을 스크리닝함으로써 획득될 수 있다. 추가로, 아미노산 수준에서 항원 결합 도메인의 변형은 pH-의존적 특징을 갖는 항체를 제공할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 도메인의(예를 들어, CDR 내의) 하나 이상의 아미노산을 히스티딘 잔기로 치환함으로써, 산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된 항원 결합을 갖는 항체가 획득될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 표현 "산성 pH"는 6.0 이하의 pH를 의미한다.

[0093] 약제학적 조성물

[0094] 본 발명은 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함하며, 여기서, IL-4R 길항제가 약제학적 조성물 내에 함유된다. 본 발명에서 특성화된 약제학적 조성물은 적합한 담체, 부형제 및 적합한 전달, 운반, 내약성 등을 제공하는 다른 작용제와 함께 제형화된다. 다수의 적절한 제형은 모든 약제 화학자에게 알려져 있는 의약품집에서 찾을 수 있다: 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]. 이들 제형은 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(예컨대 LIPOFECTIN™), DNA 컨쥬게이트, 무수 흡착 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카르보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카르보왁스를 함유하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한, 문헌[Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

[0095] 환자에 투여되는 항체의 용량은 환자의 연령 및 크기, 증상, 질환, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 바람직한 용량은 전형적으로 체중 또는 체표면적에 따라 계산한다. 질환의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 기간을 조정할 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하기 위한 효율적인 투여량 및 일정은 실험에 의해 결정될 수 있으며; 예를 들어, 환자 진행은 주기적 평가에 의해 모니터링될 수 있으며, 이에 따라 용량이 조정된다. 더욱이, 투여량의 중간 크기 조정은 당업계에 널리 알려져 있는 방법을 사용하여 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌[Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351]).

[0096] 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐 내의 봉입, 돌연변이 바이러스를 발현시킬 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 엔도시토시스(예를 들어, 문헌[Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432] 참조)를 포함하는 다양한 전달 시스템이 알려져 있고, IL-4R 길항제를 함유하는 약제학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있다. 투여 방법은, 제한되는 것은 아니지만, 피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함한다. 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 라이닝 (예를 들어, 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡착에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다.

[0097] 약제학적 조성물은 표준 주사바늘 및 주사기를 사용하여 피하 또는 정맥내 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달에 관하여, 펜형 전달 장치는 용이하게 약제학적 조성물을 전달하는데 응용을 갖는다. 자기주사 펜형 전달 장치를 포함하는 그러한 펜형 전달 장치는 재사용가능하거나 또는 일회용일 수 있다. 재사용가능한 펜형 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 교체가능한 카트리지를 이용한다. 일단 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되어, 카트리지가 비워지면, 빈 카트리지는 용이하게 폐기될 수 있고, 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 그 다음에 펜형 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜형 전달 장치에서, 교체가능한 카트리지는 없다. 오히려, 일회용 펜형 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보유되는 약제학적 조성물로 사전에 채워진다. 일단 저장소에서 약제학적 조성물이 비워지면, 전체 장치가 폐기된다.

[0098] 수많은 재사용가능한 펜형 및 자기주사 전달 장치는 약제학적 조성물의 피하 전달에 응용을 갖는다. 예는 몇 가지만을 말하면, AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ 펜(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ 펜, HUMALIN 70/30™ 펜(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II 및 III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ 펜(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ 및 OPTICLIK™(sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 약제학적 조성물의 피하 전달에 응용을 갖는 일회용 펜형 전달 장치의 예는 몇 가지만을 말하면, SOLOSTAR™ 펜(sanofi-aventis), FLEXPEN™(Novo Nordisk) 및 KWIKPEN™(Eli Lilly), SURECLICK™ 자기주사기(Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™(Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN(Dey, L.P.) 및 HUMIRA™ 펜(Abbott Labs, Abbott Park IL)을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

[0099] 부비동으로의 직접적인 투여를 위하여, IL-4R 길항제를 함유하는 약제학적 조성물은 예를 들어, 마이크로카테터 (예를 들어, 내시경 및 마이크로카테터), 연무기, 분말 디스펜서, 네불라이저(nebulizer) 또는 흡입기(inhaler)를 사용하여 투여될 수 있다.

[0100] 특정 상황에서, 약제학적 조성물은 조절 방출 시스템에서 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다(상기 문헌[Langer]; 문헌[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201] 참조). 다른 구현예에서, 폴리머 물질이 사용될 수 있으며; 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]을 참조한다. 또 다른 구현예에서, 조절 방출 시스템을 조성물의 표적

에 인접하게 배치하여, 전신 용량의 오직 소정의 분율만을 필요로 할 수 있다(예를 들어, 문헌[Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138] 참조). 다른 조절 방출 시스템은 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533]에 의한 검토에 논의되어 있다.

[0101] 주사가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여형을 포함할 수 있다. 이들 주사가능한 제제는 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사가능한 제제는 예를 들어, 상기 기재된 항체 또는 그의 염을 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 용해시키거나, 현탁화시키거나, 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로서, 예를 들어, 생리 식염수, 글루코스를 함유하는 등장성 용액 및 다른 보조제 등이 있으며, 이들은 알코올(예를 들어 에탄올), 폴리알코올(예를 들어 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화된 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가물)] 등과 같은 적절한 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 참기름, 대두유 등이 사용될 수 있으며, 이들은 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 이에 따라, 제조된 주사제는 바람직하게는 적절한 앰플 내에 충전된다.

[0102] 유리하게는, 상기 기재된 경구 또는 비경구 이용을 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량을 맞추기에 적합한 단위 용량의 투여형으로 제조된다. 단위 용량의 그러한 투여형은 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등을 포함한다.

[0103] 투여량

[0104] 본 명세서에 특성화된 방법에 따라 대상체에게 투여되는 IL-4R 길항제(예를 들어, 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원 결합 단편)의 양은 일반적으로 치료적 유효량이다. 본 명세서에 사용되는 어구 "치료적 유효량"은 비용종과 관련된 하나 이상의 증상의 검출가능한 개선을 야기하는 IL-4R 길항제의 용량 또는 비용종 또는 비용종과 관련된 질환의 진행을 억제하거나, 예방하거나, 경감시키거나, 지연시키는 IL-4R 길항제의 용량을 의미한다. 항-IL-4R 항체의 경우에, 치료적 유효량은 약 0.05 mg 내지 약 600 mg, 예를 들어, 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg 또는 약 600 mg의 항-IL-4R 항체 또는 항원 결합 단편일 수 있다.

[0105] 개별 용량에 함유되는 IL-4R 길항제의 양은 환자 체중 킬로그램당 항체의 밀리그램(즉, mg/kg)에 관하여 표현될 수 있다. 예를 들어, IL-4R 길항제는 약 0.0001 내지 약 10 mg/kg(환자 체중)의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0106] 병용 요법

[0107] 특정 구현예에 따른 방법은 IL-4R 길항제와 병용하여 하나 이상의 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 표현 "와 병용하여"는 추가의 치료제가 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 투여되는 것을 의미한다. 예를 들어, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 "이전에" 투여되는 경우, 추가의 치료제는 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 이전 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분 또는 약 10분에 투여될 수 있다. IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 "이후에" 투여되는 경우, 추가의 치료제는 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 이후 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간 또는 약 72시간에 투여될 수 있다. IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물과 "동시의" 투여는 추가의 치료제가 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 5분 내에(그 이전, 그 이후 또는 그와 동시에) 개별 투여형에서 대상체에게 투여되거나, 추가의 치료제 및 IL-4R 길항제 둘 모두를 포함하는 단일의 조합된 투여 제형으로서 대상체에게 투여되는 것을 의미한다.

[0108] 추가의 치료제는 예를 들어, 다른 IL-4R 길항제, IL-1 길항제(예를 들어, 미국 특허 제6,927,044호에 기재된 바와 같은 IL-1 길항제 포함), IL-6 길항제, IL-6R 길항제(예를 들어, 미국 특허 제7,582,298호에 기재된 바와 같

은 항-IL-6R 항체 포함), IL-13 길항제, TNF 길항제, IL-8 길항제, IL-9 길항제, IL-17 길항제, IL-5 길항제, IgE 길항제, CD48 길항제, 항생제(예를 들어, 독시사이클린(doxycycline)), 항진균제, 류코트리엔(leukotriene), 항히스타민, α -아드레날린성 충혈완화제, 점액용해제, NSAID, 장기간-작용 베타₂ 효능제(예를 들어, 살메테롤(salmeterol) 또는 포르모테롤(formoterol)), 단기간-작용 베타₂ 효능제, 스테로이드(예를 들어, 경구 스테로이드), 코르티코스테로이드, 예를 들어, 비강내 코르티코스테로이드(예를 들어, 모메타손 푸로에이트(MFNS; 예를 들어, Nasonex®)) 또는 흡입 코르티코스테로이드(예를 들어, 플루티카손(fluticasone) 또는 부데소니드(budesonide)), 알려진 면역요법 또는 그들의 조합일 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물은 장기간-작용 베타₂ 효능제 및 흡입 코르티코스테로이드(예를 들어, 플루티카손 + 살메테롤[예를 들어, Advair®(GlaxoSmithKline)]; 또는 부데소니드 + 포르모테롤[예를 들어, Symbicort®(Astra Zeneca)])를 포함하는 조합과 병용하여 투여된다.

[0109] 일부 구현예에서, 대상체가 비용종증을 치료하기 위한 수술을 받은 이후에, IL-4R 길항제가 투여된다.

[0110] 투여 섭생

[0111] 특정 구현예에 따르면, 다수의 용량의 IL-4R 길항제는 정의된 시간 경과에 걸쳐 대상체에게 투여될 수 있다. 상기 방법은 다수의 용량의 IL-4R 길항제를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 "순차적으로 투여하는"은 IL-4R 길항제의 각 용량이 상이한 시점에 예를 들어, 소정의 간격(예를 들어, 수 시간, 수일, 수주 또는 수개월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 본 발명은 단일의 초기 용량의 IL-4R 길항제 이후에 하나 이상의 2차 용량의 IL-4R 길항제 이후에 선택적으로 하나 이상의 3차 용량의 IL-4R 길항제를 환자에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0112] 용어 "초기 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"은 IL-4R 길항제의 투여의 시간적 순서를 말한다. 이에 따라, "초기 용량"은 치료 섭생의 시작 시에 투여되는 용량("기준선 용량"으로도 지칭)이며; "2차 용량"은 초기 용량 후에 투여되는 용량이며; "3차 용량"은 2차 용량 후에 투여되는 용량이다. 초기, 2차 및 3차 용량은 모두 동일한 양의 IL-4R 길항제를 함유할 수 있으나, 일반적으로 투여 빈도에 관하여 서로 상이할 것이다. 그러나 특정 구현예에서, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 함유된 IL-4R 길항제의 양은 치료의 과정 동안 서로 달라질 것이다(예를 들어, 적절한 대로 상향 또는 하향 조절).

[0113] 예시적인 일 구현예에서, 각각의 2차 및/또는 3차 용량은 직전의 용량 후 1 내지 14(예를 들어, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½ 또는 그 이상)주에 투여된다. 본 명세서에 사용되는 어구 "직전 용량"은 다수의 투여의 순서에서, 개재 용량이 없는 순서로 바로 다음의 용량의 투여 이전에 환자에게 투여되는 IL-4R 길항제의 용량을 의미한다.

[0114] 이들 방법은 임의의 수의 2차 및/또는 3차 용량의 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 오직 단일의 2차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2개 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 특정 구현예에서, 오직 단일의 3차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2개 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 3차 용량이 환자에게 투여된다.

[0115] 다수의 2차 용량을 수반하는 구현예에서, 각 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각 2차 용량은 직전 용량 이후 1 내지 2주에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다수의 3차 용량을 수반하는 구현예에서, 각 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각 3차 용량은 직전 용량 이후 2 내지 4주에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 섭생의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다. 또한, 투여의 빈도는 임상 시험 후에 개별 환자의 요구에 따라 내과의에 의해 치료의 과정 동안 조정될 수 있다.

[0116] 특정 구현예에서, 초기 용량(예를 들어, "로딩 용량")은 2차 및 3차 용량 중 어느 하나 또는 둘 모두보다 더 높다. 예를 들어, 초기 용량은 2차 용량보다 1.5배, 2배, 2.5배, 3배 또는 그 이상 더 큰 로딩 용량일 수 있다.

[0117] 치료 집단

[0118] IL-4R 길항제를 포함하는 치료적 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본 발명에서 특성화된다. 본 명세서에 사용되는 표현 "그를 필요로 하는 대상체"는 비용종증의 하나 이상의 증상 또는 적응증을 나타내거나, 비용종증 또는 부비동염의 만성 증상이 있는 것으로 진단된 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다. 예를 들어, 그를 필요로 하는 대상체는 양측 비용종, 및 각 비공에 대하여 적어도 2의 점수와 함

게, 양측 비공에 대하여 8의 최대치 중 적어도 5의 비용중 점수를 갖는다. 특정 구현예에서, 용종은 중비도 내에 존재한다. 특정 구현예에서, 비용중의 존재는 내시경에 의해 확인된다. 일부 구현예에서, 대상체는 또한, CT 스캔과 같은 방법에 의해 확인되는 양측 점막병을 갖는다. 본 명세서에 사용되는 "양측 점막병"은 부비강, 예를 들어, 상악강의 점막 내층의 감염이다. 일부 구현예에서, 비용중중(예를 들어, 각각의 비공에 대하여 적어도 2의 점수와 함께, 양측 비공에 대하여 8의 최대치 중 적어도 5의 비용중 점수)은 예를 들어, INCS를 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주 또는 그 이상 동안 투여하는 흡입 코르티코스테로이드(INCS)의 치료 섭생 후에도 지속된다.

[0119] 특정 구현예에서, 그를 필요로 하는 대상체는 전방 및/또는 후방 점액농축 배출, 비폐색 및 감소된 후각을 갖는다. 특정 구현예에서, 그를 필요로 하는 대상체는 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주 또는 그 이상 동안 비용중중의 증상을 가진 적이 있다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 IL-4R 길항제를 사용한 치료를 받기 이전에 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9주, 적어도 10주 또는 그 이상 동안 예를 들어, 비강내 코르티코스테로이드(예를 들어, MFNS)를 사용한 이전의 치료를 받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 IL-4R 길항제를 사용한 치료를 받으면서 INCS를 계속 받을 것이다. 다른 구현예에서, 대상체는 IL-4R 길항제를 사용한 치료를 받기 이전에 INCS를 받는 것을 중단하거나, 대상체는 IL-4R 길항제의 투여가 비용중중을 치료하는데 효과적이면, INCS를 사용한 치료를 받는 것을 중단한다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료를 완전히 중단하기 이전에 INCS의 용량을 점점 줄인다.

[0120] 그를 필요로 하는 대상체는 추가로 다음 중 하나 이상에 기초하여 비용중중이 있는 것으로 진단될 수 있다: (a) 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 점수; (b) 대상체-평가된 비충혈/비폐색, 전비루, 후비루 및 후각의 소실; (c) 야간 각성 횟수; (d) 환자-평가 비부비동염 증상 중증도를 평가하기 위한 시각 상사 점수(VAS); (e) 천식이 있는 환자에서의 5-항목 천식 조절 설문(ACQ5) 점수; (f) 비강 최고 흡기 유량(NPIF); (g) 후각 시험(펜실베이니아 대학의 후각 식별 시험(UPSIT)); (h) 예를 들어, 코 내시경 및 CT 스캔으로 측정되는 생리학적 파라미터; (i) 런드-맥케이 점수; 및 (k) 상악동의 3차원 부피 측정.

[0121] 예를 들어, 특정 구현예에서, "그를 필요로 하는 대상체"는 하기의 증상 중 적어도 2개가 존재하는 비부비동염의 만성 증상이 있는 인간 환자이다: 코 막힘/비폐색/비충혈 또는 비루(전비루 또는 후비루), 안면 통증/안면 압박감; 및 후각의 감소 또는 소실.

[0122] 특정 구현예에서, "그를 필요로 하는 대상체"는 약 7 초과, 약 10 초과, 약 15 초과, 약 20 초과, 약 25 초과, 약 30 초과, 약 35 초과, 약 40 초과, 약 45 초과 또는 약 50 초과의 SNOT-22 점수를 갖는 인간 환자이다. "그를 필요로 하는 대상체"는 또한, 약 4 초과, 약 5 초과, 약 6 초과, 약 7 초과, 약 8 초과, 약 9 초과, 약 10 초과, 약 11 초과, 약 12 초과 또는 약 13 초과의 런드-맥케이 점수를 나타내는 인간 환자일 수 있다.

[0123] 관련 구현예에서, "그를 필요로 하는 대상체"는 IL-4R 길항제를 받기 이전에 다른 약제, "배경 요법"이 처방된 적이 있거나, 현재 그를 취하고 있는 대상체일 수 있다. 배경 요법은 예를 들어, 비강내 코르티코스테로이드(INCS 또는 ICS), 예를 들어, 모메타손 푸로에이트 비강 스프레이(MFNS; Nasonex®)일 수 있다. 일부 구현예에서, "그를 필요로 하는 대상체"는 IL-4R 길항제를 받기 이전에 장기간-작용 베타₂-아드레날린 길항제(LABA)와 병용하여 INCS가 처방된 적이 있거나, 현재 그를 취하고 있는 천식 환자이다. INCS/LABA 치료법의 예는 플루티카손/살메테롤 병용 요법 및 부테소니드/포르모테롤 병용 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 배경 요법은 비강 식염수, 국소 충혈완화제, 국소 마취제, 류코트리엔 길항제 또는 전신 항히스타민이다. 일부 구현예에서, "그를 필요로 하는 대상체"는 대상체가 IL-4R 길항제를 받은 이후에 배경 요법을 계속하며, 다른 구현예에서, 그를 필요로 하는 대상체는 IL-4R 길항제를 받기 이전에 배경 요법을 받는 것을 (예를 들어, 한꺼번에 또는 점차적으로) 중단한다.

[0124] 실시예

[0125] 하기의 실시예는 본 발명에서 특성화된 방법 및 조성물을 이루고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 기술을 당업자에게 제공하기 위하여 기재되며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 고려하는 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 관한 정확성을 보장하기 위한 노력이 이루어지나, 일부 실험적 오차 및 편차를 고려해야 한다. 다르게 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 도이고, 압력은 대기압 또는 그 부근이다.

[0126] 실시예 1: 만성 증식성 호산구성 비부비동염이 있는 천식 환자를 포함하는 지속성 중등-내지-중증 호산구성 천식이 있는 환자에서의 피하 투여되는 항-IL-4R 항체(mAb1)의 임상 시험

[0127] **A. 연구 목표 및 개요**

[0128] 무작위화, 위약-조절, 이중-맹검, 병행 그룹 연구를 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 및 장기간-작용 베타₂ 효능제(LABA) 요법에 의해 부분적으로 조절/비조절되는 지속성 중등도 내지 중증 호산구성 천식이 있는 환자로의 300 mg의 두필루맵("mAb1") 또는 위약의, 12주 동안 주 1회의 피하 투여로 행하였다. 두필루맵은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 경쇄 가변 영역을 갖는 항-IL-4R 항체이다. 두필루맵은 미국 특허 제 US7,608,693호에 기재되어 있다.

[0129] 연구의 일차 목표는 지속성 중등도 내지 중증 호산구성 천식이 있는 환자에서 천식 악화의 발생의 감소에 대한, 12주 동안 주 1회 피하 투여되는, 위약에 비해 mAb1의 효과를 조사하는 것이었다. 연구의 2차 목표는 지속성 중등도 내지 중증 호산구성 천식이 있는 환자에서 12주 동안 주 1회 피하 투여되는 mAb1의 안전성 및 내약성을 평가하고, 지속성 중등도 내지 중증 호산구성 천식이 있는 환자에서 12주 동안 주 1회 피하 투여 이후의 mAb1 혈청 농도를 평가하는 것이었다.

[0130] 스크리닝 이전에, 환자는 적어도 1개월 동안 하기의 용량 중 임의의 것의 안정한 용량 및 제형의 ICS/LABA 병용 요법("배경 요법"으로도 지칭)이 진행 중일 필요가 있었다:

[0131] 플루티카손/살메테롤 병용 요법

[0132] - Advair® Diskus - 건조 분말 흡입기(DPI): 250/50 µg BID 또는 500/50 µg BID; 또는

[0133] - Advair® HFA - 계량된 용량 흡입기(MDI): 230/42 µg BID 또는 460/42 µg BID; 또는

[0134] 부데소니드/포르모테롤 병용 요법(Symbicort® 160/9 µg BID 또는 320/9 µg BID); 또는

[0135] 모메타손/포르모테롤 병용 요법(Dulera® 200/10 µg BID 또는 400/10 µg BID)

[0136] 부데소니드/포르모테롤 또는 모메타손/포르모테롤이 진행 중이었던 환자를 무작위화 시에(제1일) 동등한 용량의 플루티카손/살메테롤로 전환시키고, 플루티카손/살메테롤이 진행 중이었던 환자를 배경 요법과 동일하게 유지하였다.

[0137] 포함 및 배제 기준(하기 참조)을 만족하는 환자를 하기의 치료 중 하나로 무작위화시켰다: 300 mg의 mAb1을 12주 동안 주 1회 피하 투여; 또는 위약을 12주 동안 주 1회 피하 투여.

[0138] 연구는 2주의 스크리닝 기간, 4주의 배경 요법 안정기 및 무작위화 이후 8주의 배경 요법 중단기를 포함하는 12주 치료 기간에 이어서, 치료후 8주의 추적조사 기간을 포함하였다.

[0139] 배경 요법(ICS/LABA) 중단을 위한 알고리즘:

[0140] 환자는 추가 요법 또는 300 mg mAb1(또는 위약)의 치료를 시작한 이후 4주 동안 BID 플루티카손/살메테롤 배경 요법으로 유지시켰다. 무작위화 후 제4주에, 환자를 BID 플루티카손/살메테롤 병용 요법으로부터 동등한 ICS 용량의 플루티카손 단일요법(250 µg 또는 500 µg BID의 Flovent® Diskus - DPI 제형; 또는 220 µg 또는 440 µg BID의 Flovent® HFA - MDI 제형 중 어느 하나 포함)으로 전환하였다. LABA 성분(즉, 살메테롤)을 중단하였다. 이후의 방문 시에, 6주에 시작하여, 플루티카손 용량을 대략 50%로 줄이되, 단, 환자는 천식 악화에 대한 기준(하기 정의된 바와 같음) 중 임의의 것을 만족시키지 않았다. 천식 악화가 발생하지 않는다면, 하기의 투여 일정에 따라 ICS 중단을 진행하였다:

배경 요법 안정기	배경 요법 중단기				
	4주	6주	7주	8주	9주
플루티카손/살메테롤 (DPI): 250/50 µg BID	플루티카손 (DPI): 250 µg BID	100 µg BID	50 µg BID	0 µg BID	0 µg BID
플루티카손/살메테롤 (DPI): 500/50 µg BID	플루티카손 (DPI): 500 µg BID	250 µg BID	100 µg BID	50 µg BID	0 µg BID
플루티카손/살메테롤 (MDI): 230/42 µg BID	플루티카손 (MDI): 220 µg BID	110 µg BID	44 µg BID	0 µg BID	0 µg BID
플루티카손/살메테롤 (MDI): 460/42 µg BID	플루티카손 (MDI): 440 µg BID	220 µg BID	110 µg BID	44 µg BID	0 µg BID

[0141]

[0142]

시험 제품으로의 12주의 치료의 완료 시에(또는 조기의 중단 이후에), 환자를 그들의 원래 용량의 플루티카손/살메테롤, 부데소니드/포르모테롤 또는 모메타손/포르모테롤(연구 참가 시의 용량) 및 최종 안전성 평가 이전에 연구 약제를 제공하지 않는 추가 8주 동안 그들의 증상을 조절하기 위하여 필요한 대로 알부테롤 또는 레발부테롤에 두었다.

[0143]

연구 프로토콜의 개략도는 도 1에 제공되어 있다.

[0144]

성인 환자를 하기의 기준에 기초하여 연구에 포함시켰다: (1) 2009년도 세계 천식 기구(Global Initiative for Asthma, GINA) 지침에 기초하여, 적어도 12개월 이상 동안 내과 의사 지속성 천식을 진단하고, 그의 기도 염증이 호산구성일 가능성이 있음; 및 (2) 하기의 기준에 따라 흡입 코르티코스테로이드/장기간 작용 베타-효능제 병용 요법에서 천식이 부분적으로 조절되거나 조절되지 않음: (i) 스크리닝 이전 적어도 1개월 동안 안정한 용량의 플루티카손/살메테롤 병용 요법(DPI 제형: 250/50 µg BID 또는 500/50 µg BID 또는 MDI 제형: 230/42 µg BID 또는 460/42 µg BID) 또는 부데소니드/포르모테롤 병용 요법(160/9 µg BID 또는 320/9 µg BID) 또는 모메타손/포르모테롤 병용 요법(200/10 µg BID 또는 400/10 µg BID); (ii) 스크리닝 단계 동안 300개 세포/µl 이상의 혈중 호산구 또는 3% 이상의 객담 호산구; (iii) 스크리닝 시의 1.5 이상 및 3.0 이하의 주니퍼(Juniper) 천식 조절 설문(5-질문 버전, ACQ) 점수; (iv) 스크리닝 단계 동안(3회 시도 최대치) 그리고 제1 용량 전의 무작위화 일에(3회 시도 최대치) 정상 예측치의 50% 이상의 FEV1; (v) 스크리닝 이전 2년 내에, 천식 악화에 대하여 1회 이상의 전신(경구 및/또는 비경구) 스테로이드 버스트(burst)를 사용하여 치료된 적이 있거나 또는 천식 악화에 대하여 입원환자 입원 또는 응급 진료를 방문한 적이 있음; 및 (vi) 스크리닝 단계 동안(3회 시도 최대치) 200 µg 내지 400 µg(2 내지 4회 흡입)의 알부테롤 이후 적어도 12% 및 200 ml의 FEV1의 기준을 만족시키는 스크리닝 12개월 내에 문서로 기록된 가역성(reversibility)의 이력 또는 스크리닝 전 12개월 내에 양성의 메타콜린 시험 감염(8 mg 이하의 PD20 메타콜린)의 문서로 기록된 이력.

[0145]

흡입 코르티코스테로이드 및 장기간 작용 베타 효능제(ADVAIR®, SYMBICORT® 또는 DULERA®)를 사용한 중간 내지 높은 용량의 병용 요법을 사용하여 부분적으로 조절되거나 조절되지 않는 중등도 내지 중증 천식이 있고, 스크리닝 단계 동안 300개 세포/µl 이상의 혈중 호산구 또는 3% 이상의 객담 호산구를 갖는 환자를 연구에 포함시켰다.

[0146]

모든 포함 기준을 만족시키는 환자를 하기의 배제 기준에 대하여 스크리닝하였다: (1) 18세 미만 또는 65세 초과 환자; (2) 미지의 질병을 시사하며 추가 평가를 필요로 하는 임상적으로 관련된 비정상적인 검사 값; (3) 만성폐쇄성폐병(COPD) 및/또는 기타 폐 질병 손상 폐 기능 시험; (4) 어떠한 이유로든 베타-아드레날린 수용체 차단제를 필요로 하는 환자; (5) 현재 흡연자 또는 스크리닝 이전 6개월 내에 금연; (6) 10 팩-이어(pack-year) 초과 담배의 흡연 이력이 있는 이전의 흡연자; (7) 스크리닝 이전 2개월 내에 천식 악화로 인한 입원환자 입원 또는 응급 진료 방문; (8) 연구 기간 내에 알려지지 않은 면역요법을 시작할 계획; (9) 항체의 스크리닝 이전의 5 반감기 미만이나 30일 이상의 기간, 또는 항체의 반감기가 공지되지 않은 경우에는 스크리닝 이전 적어도 6개월 기간 내에 다른 조사 항원에 노출; (10) 현재 연구로의 이전의 등록; (11) 환자가 조사자, 그의/그녀의 가족 구성원 또는 조사 현장의 직원이었음; (12) 알려져 있거나 의심되는 불응, 알코올 또는 약물 남용; (13) 연구의 절차를 따를 수 없음(예를 들어, 언어 문제 또는 정신 장애 때문에); (14) 수면 패턴이 뒤바뀐(예를 들어, 야간 근무 근로자); (15) QTc 간격을 연장시키는 것으로 공지되어 있는 약물을 사용한 치료; (16) ICS(예를 들어, 활동형 또는 비활동형 폐결핵) 또는 LABA(예를 들어, 당뇨병, 심혈관 질병, 고혈압, 갑상선항진

증, 갑상선중독증 등)의 사용이 금지되는 중증의 동시이환 질병(들); (17) 스크리닝 이전 2개월 이내에 주사가 가능한 글루코코르티코스테로이드 또는 경구 전신 글루코코르티코스테로이드의 사용 또는 스크리닝 이전 6개월 이내에 3회 초과와 과정의 사용; (18) 단독의 또는 비-스테로이드성 조절제(플루티카손/살메테롤 병용 요법, 부테소니드/포르모테롤 병용 요법 또는 모메타손/포르모테롤 병용 요법 제외)와 병용한, 가변 용량의 ICS를 사용한 사전 치료; (19) 금지된 동반 약제(하기 열거)를 제공받은 환자; (20) 독시사이클린 또는 관련 화합물에 대한 알러지가 알려져 있음; (21) 임신 또는 연구 과정 동안 임신하려는 의지, 수유, 또는 효과적인 피임 방법을 사용하는 것을 꺼림; 및 (22) 최근의 기생충 감염 이력 또는 스크리닝 이전 6개월 이내에 기생충 풍토병 지역으로 여행.

[0147] 환자는 배경 요법의 용량을 점진적으로 감소시킨 후에 처음 연구 4주 동안 고정 용량의 배경 천식 요법을 유지하였다. 먼저, 배경 요법의 장기간 작용 베타 효능제 구성요소를 제4주에 중단시킨 다음, 흡입 코르티코스테로이드 용량을 제12주까지, 2주마다 절반으로 감소시켰다. 환자는 연구의 종료시까지 또는 그들이 천식 악화로 인해 또는 임의의 다른 이유로 중단할 때까지 연구 치료를 계속하였다.

[0148] B. 연구 치료

[0149] 조사 제품: 피하 주사용 멸균 mAb1 150 mg/ml 용액을 5 ml 유리 바이알(vial)에 제공하였다. 각 바이알은 2 ml의 회수가 가능한 부피를 함유하였다. 300 mg의 용량을 12주 동안 주 1회 아침에 연구 현장에서 피하 투여하였다. 위약: 피하 주사용 멸균 위약을 동일하게 일치하는 5 ml 유리 바이알에 제공하였다. 각 바이알은 2 ml의 회수가 가능한 부피를 함유하였다. 위약을 12주 동안 주 1회 아침에 연구 현장에서 피하 투여하였다.

[0150] 하기의 동반 약제를 연구 기간 동안 허용하지 않았다: 프로토콜마다 투여되는 플루티카손/살메테롤 병용 요법 또는 플루티카손(또는 스크리닝 기간 동안 부테소니드/포르모테롤 또는 모메타손/포르모테롤) 이외의 임의의 다른 흡입 스테로이드; 전신 또는 안구 스테로이드; 프로토콜마다 투여되는 플루티카손/살메테롤 병용 요법의 살메테롤 구성요소 이외의 LABA; 상기 제공된 것들 이외의 임의의 다른 ICS/LABA 병용 제품; 임의의 흡입 항-콜린성 작용제(예를 들어, 이프라트로피움(ipratropium) 브로마이드 또는 티오토트로피움(tiotropium)); 메틸잔틴(테오필린, 아미노필린); 크로몬(cromone); 항-IgE 치료법; 리폭시게나제 억제제; 및 류코트리엔 수용체 길항제 또는 류코트리엔 합성 억제제.

[0151] C. 치료의 효능

[0152] 이러한 연구의 일차 종점(endpoint)은 다음 중 임의의 것에 의해 정의되는 바와 같은 천식의 악화의 발생이었다: (1) 2일 연속으로, 기준선으로부터 30% 이상의 아침 최대 호기 유량(PEF)의 감소; 또는 (2) 2일 연속으로, 24시간 기간 내에 (기준선과 비교하여) 6 이상의 추가의 알부테롤 또는 레발부테롤의 완화제 퍼프(puff); 또는 (3) (a) 전신(경구 및/또는 비경구) 스테로이드 치료 또는 (b) 연구의 중단 전에 받은 마지막 용량의 4배 이상의 ICS의 증가 또는 (c) 입원을 필요로 하는, 조사자에 의해 결정되는 바와 같은 천식의 악화.

[0153] 연구의 이차 종점은 기준선으로부터 하기의 파라미터의 평균 변화를 포함하였다: (1) 매 방문 시에 측정된 리터 단위의 1초간 강제 호기량(FEV1); (2) 매일 측정되는 리터/분 단위의 아침 및 저녁 최대 호기 유속(AM PEF 및 PM PEF); (3) 흡입/일 단위의 1일 알부테롤/레발부테롤 사용; (4) 매 방문 시의 5-항목 천식 조절 설문(ACQ5) 점수; 및 (5) 매일 측정되는 야간 각성(횟수/야간); 및 (6) 상기도 증상을 평가하기 위한 기준선 및 치료 마지막(12주)에 평가된 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22). 또한, 이차 종점은 2일 연속으로, 기준선으로부터 30% 이상의 아침 PEF의 감소와 함께, 2일 연속으로, 24시간 기간 내에 (기준선과 비교하여) 6 이상의 추가의 알부테롤 또는 레발부테롤의 완화제 퍼프에 의해 정의되는 복합 천식 사례가 있는 환자의 비율을 포함하였다. PEF, ACQ5, 천식 증상 점수, 야간 각성 및 완화제 약제 사용은 매일 전자 다이어리에 담았다. 0 내지 10회 범위의 1일 평균 야간 각성을 이전의 7일로부터 평균을 냈다. 아침 및 저녁 천식 증상 점수는 5-점 리커트(Likert)-형 척도로 평가되는 입증되지 않은 환자-보고된 결과로 구성되며, 더 큰 점수는 더 나쁜 결과를 나타낸다(표 2). 환자는 PEF를 측정하기 이전에 1일 2회 전체 증상 점수를 기록하였다. 데이터를 특정 시점 이전 7일 동안 평균으로 기재하였다.

[0154] [표 2]

천식 증상 점수 평가

A) 아침 증상 점수:	
0 =	천식 증상이 없고, 밤 내내 수면
1 =	잘 수면하지만, 오전에 약간의 불편이 있음. 야간 각성 없음
2 =	천식 때문에 1회 각성(조기 각성 포함)
3 =	천식 때문에 수회 각성(조기 각성 포함)
4 =	불쾌한 밤, 천식 때문에 밤의 대부분에 각성
B) 저녁 증상 점수:	
0 =	매우 좋음, 천식 증상 없음
1 =	천명, 기침 또는 호흡곤란 중 하나의 에피소드
2 =	일상 생활의 방해 없이, 천명, 기침 또는 호흡곤란 중 하나 초과 에피소드
3 =	일상 생활을 어느 정도 방해하는 하루의 대부분의 천명, 기침 또는 호흡곤란
4 =	매우 심각한 천식. 일상 생활을 평상시처럼 수행할 수 없음

[0155]

[0156]

D. 유해 사례(Adverse Event) 모니터링

[0157]

유해 사례 및 심각한 유해 사례를 모니터링함으로써 연구 내내 안전성을 평가하였다.

[0158]

유해 사례(AE)는 약제학적 제품을 투여한 대상체 또는 임상 조사 대상체에서의 임의의 원치 않는 의학적 사건이다. 따라서, AE는 약용(조사) 제품과 관련이 있는 것으로 여겨지는지 여부를 불문하고, 약용 제품의 사용과 일시적으로 관련된 임의의 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후(비정상 검사 소견 포함), 증상 또는 질병일 수 있다. 또한, AE는 연구 약물의 사용과 일시적으로 관련이 있는 기존 질환의 임의의 악화(즉, 임의의 임상적으로 유의미한 빈도 및/또는 세기의 변화); 조사자에 의해 임상적으로 유의미한 것으로 고려되는 비정상 검사 소견; 및 임의의 원치 않는 의학적 사건을 포함한다.

[0159]

심각한 유해 사례(SAE)는 임의의 용량에서 사망을 초래하거나; 생명을 위협하거나; 입원환자 입원 또는 기존의 입원의 연장을 필요로 하거나; 지속적 또는 상당한 장애/무능을 초래하거나; 선천성 기형/선천성 결함이거나; 또는 중요한 의학적 사례인, 임의의 원치않는 의학적 사건이다.

[0160]

E. 통계적 방법

[0161]

천식 악화를 경험하는 환자의 비율의 일차적 분석을 위하여, 로지스틱 회귀 모델을 사용하여, SAR 군과 위약을 비교하였다. 모델은 치료 및 층화 계수(stratification factor)(이전의 ICS/LABA 병용 요법 용량)에 대한 조건을 포함하였다. 적어도 하나의 용량의 mAb1을 받은 모든 무작위화된 환자를 포함하는 mITT(modified intent-to-treat) 집단에 기초하여 일차 분석을 수행하였다. 또한, 층화 카이-제곱 검정을 사용하여 일차 분석을 입증하였다.

[0162]

SNOT-22를 제외한 이차 효능 중점을 위하여, 기준선으로부터의 변화를 반복 측정을 사용한 혼합-효과 모델(MMRM) 방법을 사용하여 분석하였다. 모델은 반응 변수로서 기준선 값으로부터 제12주까지의 변화, 및 치료에 대한 계수(고정 효과), 층화 계수, 방문, 방문에 의한 치료 상호작용, 기준선 값 및 방문에 의한 기준선 상호작용을 포함하였다. 제12주에 기준선으로부터의 변화에 대한 치료 비교의 통계적 추론을 혼합-효과 모델로부터 유도하였다. 기준선으로부터 SNOT-22의 변화를 공분산 분석(ANCOVA)을 사용하여 분석하였으며, 마지막 치료 측정치를 사용하여 결측 자료를 추정하였다. 약력학적 효과를 사후(post hoc) 방식으로 MMRM 모델을 사용하여 평가하였다. 다중성에 대하여 조정이 이루어지지 않았는데, 이는 오직 하나의 일차 중점 및 분석만이 존재하였기 때문이다. AE, 검사 파라미터, 활력 징후, ECG, 임상 검사 소견 및 신체 검사를 포함하는 안전성 변수를 기술 통계학을 사용하여 요약하였다.

[0163]

인구통계 및 임상 특징을 서술적 특징을 사용하여 요약하였다. 이차 및 약력학적 변수의 플롯은 표준 오차와 함께 시간에 따른 기준선으로부터의 평균 변화로서 제시된다. MMRM 분석으로부터의 치료 효과의 비교는 제12주에 기준선으로부터의 최소 제곱 평균 변화(95% 신뢰 구간[CI])에 기초한다.

[0164]

F. 결과

[0165]

연구의 치료 단계가 완료되거나 중단된 모든 104명의 무작위화된 환자(스크리닝된 491명 유래)로 관찰된 결과가 하기에 요약된다. 모든 무작위화 환자를 연구 치료에 노출시키고, mITT 집단에 포함시켰다. 기준선 특징은 군들 간에 유사하였다. 또한, 인구통계 및 임상 특징도 2개의 군들 간에 유사하였다(표 3). 상기 언급된 바와 같이, 환자를 주 1회 피하로 300 mg mAb1으로 또는 위약으로 치료하였다. 각각 mAb1 및 위약 환자의 86.5% 및 67.3%가

연구 치료 기간을 완료하였다. 가장 흔한 중단 원인은 효능의 결여였으며, 이는 mAb1(1.9%)보다 위약(21.2%)에서 더욱 빈번하였다.

[표 3]

치료군의 기준선 인구통계 및 임상 특징*

변수	위약 (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
연령(세)	41.6 ± 13.1	37.8 ± 13.2
남성, 수(%)	26 (50.0)	26 (50.0)
인종 또는 민족 그룹, 수(%)		
백인	38 (73.1)	45 (86.5)
흑인 또는 아프리카계 미국인	9 (17.3)	5 (9.6)
아시아인	3 (5.8)	1 (1.9)
기타	2 (3.8)	1 (1.9)
체질량지수		
평균(kg/m ²)	31.6 ± 7.0	31.3 ± 8.0
30 이상, 수(%)	25 (48.1)	24 (46.2)
천식 기간(년)	26.9 ± 14.8	24.2 ± 12.6
이전 2년 내의 천식 악화의 수	1.4 ± 1.3	1.4 ± 1.0
이전의 ICS/LABA 병용 요법 용량, 수(%)		
고용량	41 (78.8)	42 (80.8)
저용량	11 (21.2)	10 (19.2)
혈중 호산구($\times 10^{-9}/l$)	0.47 ± 0.21	0.55 ± 0.19
FEV ₁ (l)	2.54 ± 0.66	2.47 ± 0.65
FEV ₁ (예측된 값의 %)	72.0 ± 12.7	72.0 ± 12.6
PEF (l/분)		
아침	406.9 ± 110.7	393.0 ± 101.1

변수	위약 (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
저녁	416.6 ± 116.8	414.6 ± 102.3
ACQ5 점수	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.5
천식 증상 점수		
아침	0.73 ± 0.63	0.75 ± 0.81
저녁	1.12 ± 0.73	0.92 ± 0.71
1일 야간 각성	0.21 ± 0.50	0.44 ± 0.80
SNOT-22	26.2 ± 15.6	30.9 ± 14.8
알부테롤 또는 레발부테롤의 흡입/24시간 기간	2.0 ± 1.8	2.2 ± 2.4
FeNO (ppb)	35.0 ± 27.1	37.6 ± 28.1
TARC (pg/ml)	470.5 ± 204.7	496.1 ± 342.4
에오타신-3(pg/ml)	117.3 ± 349.2	75.4 ± 44.0
IgE (IU/ml)	694.7 ± 1837.8	657.7 ± 1482.3

* 다르게 언급되는 것을 제외하고, 플러스-마이너스 값은 평균±SD이다. ACQ5는 천식 조절 설문(5 질문 버전)을 나타내고, FeNO는 호기 산화질소 분율을 나타내며, FEV₁은 1초간 강제 호기량을 나타내고, IgE는 면역글로불린 E를 나타내며, PEF는 최대 호기량을 나타내고, SNOT-22는 22-항목 비부비동 결과 시험을 나타내고, TARC는 흉선 및 활성화 조절 케모카인을 나타낸다.

(i) 일차 효능 중점

위약 및 mAb1 치료군에서의 천식 악화의 발생률은 표 4에 제시되어 있다.

[표 4]

mITT 집단에서의 천식 악화의 발생률

	위약 (N=52)	mAb1 (N=52)
천식 악화가 없는 환자	29 (55.8%)	49 (94.2%)
천식 악화가 있는 환자	23 (44.2%)	3 (5.8%)
오즈비 대 위약(95% CI)	--	0.077 (0.021, 0.279)

치료 기간 동안 총 26건의 천식 악화가 존재하였으며, 천식 악화 때문에 입원한 환자는 없었다. 위약 군에서 천식 악화를 경험한 23명의 환자(44.2%)가 존재한 한편, 오직 3명의 환자(5.8%)만이 mAb1 치료군에서 천식 악화를 경험하였다. 오즈비는 0.077(p < 0.0001)이며, 상대적 위험 감소는 대략 87%이다.

이러한 연구 동안 경험한 26건의 천식 악화 중에, 사례 전에 취한 용량의 4배 이상의 전신 코르티코스테로이드 또는 흡입 코르티코스테로이드를 사용한 치료의 형태의 즉각적인 개입에 대한 필요에 의해 입증되는 바와 같이, 9건이 중증으로 여겨졌다. 중증 천식 악화의 발생률의 요약은 표 5에 제시되어 있다.

[0175] [표 5]

mITT 집단에서의 중증 천식 악화의 발생률

	위약 (N=52)	mAb1 (N=52)
천식 악화가 없는 환자	29 (55.8%)	49 (94.2%)
중증 천식 악화가 있는 환자	8 (15.4%)	1 (1.9%)
비-중증 천식 악화가 있는 환자	15 (28.8%)	2 (3.8%)

[0176]

[0177] 표 5에 나타난 바와 같이, 8건의 중증 천식 악화가 위약 군에서 관찰되었으며, 오직 1건의 중증 천식 악화가 mAb1 치료군에서 관찰되었다. 남아 있는 위약 군에서의 15건의 천식 악화와 mAb1 군에서의 2건이, 감소된 아침 PEF 및/또는 증가된 알부테롤/레발부테롤 사용에 기초한 악화의 프로토콜 정의를 만족시켰다. 활성 치료군에서, 스테로이드 중단에도 불구하고, 모든 파라미터에 대하여 기준선에 비한 지속적인 개선이 연구 과정 동안 관찰되었다.

[0178] [표 6]

악화 사례

결과	위약 (N = 52)	mAb1 (N = 52)
연속 2일, 24시간 기간에, 기준선으로부터 30% 이상의 아침 PEF의 감소	10* (19.2)	1 (1.9)
연속 2일 24시간 기간에, 알부테롤/레발부테롤의 6회 이상의 추가의 흡입	10 (19.2)	1 (1.9)
전신 스테로이드 치료	5 (9.6)	1 (1.9)
이전의 용량에서 ICS의 4배 이상의 증가	3 (5.8)	0
입원	0	0

*4명의 위약 환자는 PEF 및 전신 스테로이드 치료 기준 둘 모두를 만족시켰으며, 1명의 위약 환자는 PEF 및 추가의 알부테롤/레발부테롤 사용 둘 모두를 만족시켰다.

[0179]

[0180] mAb1을 사용하여, 악화까지의 시간이 더 길었으며, 악화의 위험은 위약에 비해 감소하였다(위험비 0.10; 95% CI 0.03, 0.34; $P < 0.001$). 카플란-마이어 플롯에 의한 천식 악화까지의 시간의 분석에 의해, 환자가 스테로이드 중단으로 인한 악화 발생 위험이 높은 경우에는 8주 이후를 포함하여 시간이 지남에 따라 mAb1을 사용한 치료의 효과가 지속되는 것이 드러났다.

[0181] 위약 군으로부터의 오직 1명의 환자가 복합 천식 사례를 가졌다. 복합 천식 사례는 2일 연속으로 기준선으로부터 30% 이상의 아침 PEF의 감소와 함께, 2일 연속으로 24시간 기간에 (기준선과 비교하여) 6회 이상의 추가의 알부테롤 또는 레발부테롤의 완화제 퍼프로 정의된다.

[0182] (ii) 기타 효능 중점

[0183] 폐 기능 파라미터(FEV1, AM PEF 및 PM PEF), 천식 증상-기반의 중점(ACQ 점수, 야간 각성) 및 알부테롤 사용을 각 방문 시에 각 환자에 대하여 평가하였다. 또한, SNOT-22 점수를 기준선에, 그리고 치료의 마지막에, 평가하였다. 모든 파라미터에 대하여, 치료군(SNOT-22를 위한 ANOVA 모델) 간의 평균 차이와 함께, 기준선 및 제12주(LOCF) 평균 값은 표 7에 요약되어 있다. 표 7에서, "위약에 대한 차이"로 표기된 열은 기준선으로부터의 위약-보정된 값을 나타내며, 이는 위약-치료군에서 파라미터에 대하여 관찰된 변화와 비교한, 파라미터의 값에서 관찰되는 변화를 고려한다.

[0184] [표 7]

폐 기능의 이차 파라미터 및 증상 점수

	N	기준선 평균 (SD)	최소-제공 평균 변화(SD)	위약에 대한 차이	p 값
FEV1 (L)					
위약	52	2.54 (0.66)	-0.22 (0.06)	--	
mAb1	52	2.47 (0.65)	0.05 (0.06)	0.27 (0.11, 0.42)	0.0009
AM PEF (L/분)					
위약	52	406.9 (110.7)	-20.7 (9.1)	--	
mAb1	51	393.0 (101.1)	13.9 (8.8)†	34.6 (10.6, 58.5)	0.0051
PM PEF (L/분)					
위약	51	416.6 (116.8)	-18.4 (8.9)†	--	
mAb1	52	414.6 (102.3)	4.3 (8.5)	22.7 (-0.7, 46.0)	0.0567
알부테롤 사용 (퍼프/일)					
Placebo	52	2.0 (1.8)	0.7 (0.3)	--	
mAb1	50	2.2 (2.4)	-1.3 (0.3)‡	-2.0 (-2.9, -1.2)	<0.0001
ACQ 점수					
위약	52	2.08 (0.52)	-0.27 (0.16)	--	
mAb1	52	2.09 (0.46)	-1.00 (0.16)	-0.73 (-1.15, -0.30)	0.0011
야간 각성 (횟수/야간)					
위약	52	0.2 (0.5)	0.1 (0.1)	--	
mAb1	52	0.4 (0.8)	-0.2 (0.1)	-0.2 (-0.5, -0.0)	0.0518
SNOT22 평균 점수					

[0185]

위약	51	26.24 (15.62)	0.23 (2.15)†	--	
mAb1	50	30.92 (14.77)	-8.26 (2.20)‡	-8.49 (-13.96, -3.03)	0.0027

† 적어도 1회의 기준선 후 평가를 사용한 51명의 환자

‡ 적어도 1회의 기준선 후 평가를 사용한 50명의 환자

[0186]

[0187] mAb1을 사용한 치료에 의해 제1주에 기준선으로부터 FEV1의 유의미한 변화가 야기되었으며, 이는 LABA 및 ICS 중단에도 불구하고, 제12주까지 유지되었으며, 제5주의 FEV1의 약간의 감소는 LABA 중단과 동시에 일어났다. 유사한 개선이 아침 PEF에서 관찰되었으나, 저녁 PEF에서는 그보다 낮았다. 기준선으로부터 제12주까지의 FEV1의 최소-제공(LS) 평균 변화는 위약에 대해서는 -0.22 ℓ 였고, mAb1 군에 대해서는 0.05 ℓ 였다(p=0.0009).

[0188] ACQ5 점수가 제1주에 둘 모두의 치료군에서 개선되었다. 그러나 ACQ5가 제1주 내지 제4주에 mAb1을 사용하여 추가로 개선되었지만, 위약 효과는 안정되었고, 제12주까지 차이가 유지되었다.

[0189] 위약을 사용하여, 아침 증상 점수가 기준선으로부터 제12주까지 증가하였다. mAb1을 사용하여, 제12주까지 기준선 아래로 유지되는 초기 감소가 존재하였다. 유사한 패턴(가변성이 더 큼)이 저녁 천식 증상 점수에 대하여 관찰되었다.

[0190] 위약 군으로부터 야간 각성은 제6주까지 안정적이고, 그 후 제6주에서 제12주까지 증가하였다. 대조적으로, mAb1 군에서 제1주까지 야간 각성이 감소하였으며, 제12주까지 기준선에 비해 개선되어 유지되었다.

[0191] 알부테롤/레발부테롤 사용의 변화는 다른 이차 종점과 유사하였다: 위약을 사용하여, 초기에 감소한 후에, 기준선을 향해 복귀. mAb1을 사용하여, 초기 감소가 시간이 지남에 따라 유지되었다.

[0192] 기준선에서, SNOT-22 값 간에는 유의미하지 않은 차이가 존재하였으며, 평균 위약 점수는 26.24이고, 평균 mAb1 점수는 30.92였다. 제12주에, LS 평균 변화는 위약 군에 대해서는 0.23점의 약간의 증가였고, mAb1 군에 대해서는 8.26점의 평균 감소(개선)였다. 이는 mAb1 군에 대한 8.49점의 개선의 세기를 나타낸다(p=0.0027).

[0193] [표 8]

2차 중점

결과	위약 (N = 52)	mAb1 (N = 52)	위약에 대한 차이 (95% CI)**	P 값
제12주의 카플란-마이어 추정치	46.0 (31.8, 60.2)	5.8 (0.0, 2.1)	0.10 (0.03 to 0.34)	<0.001
기준선에서 제12주까지 아침 천식 증상 점수의 변화	0.3 ± 0.1	-0.4 ± 0.1	-0.7 (-0.9 to -0.4)	<0.001

[0194]

기준선에서 제12주까지 저녁 천식 증상 점수의 변화	0.1 ± 0.1	-0.6 ± 0.1	-0.7 (-0.9 to -0.4)	<0.001
---------------------------------	-----------	------------	---------------------	--------

[0195]

[0196] [표 9]

상기도 질병과 관련된 SNOT-22 항목의, 제12주에서의 기준선으로부터의 변화

SNOT-22 하위척도	최소-제곱 평균 변화 ± 표준 오차		위약에 대한 차이 (95% CI)	P 값
	위약 (N = 52)	mAb1 (N = 52)		
코골기가 필요	-0.25 ± 0.17*	0.95 ± 0.17†	-0.70 (-1.13, -0.26)	0.002
코막힘	-0.20 ± 0.19*	-0.94 ± 0.19†	0.75 (-1.22, -0.28)	0.002
감소된 후각/미각	0.04 ± 0.18*	-1.13 ± 0.18†	-1.16 (-1.62, -0.71)	< 0.001

각각 적어도 1회의 기준선 후 평가를 사용한 *51명 및 †50명의 환자

[0197]

[0198] 모든 이차 중점에 대하여, 제12주 측정치는 mAb1 치료를 지지하며, 저녁 PEF 및 야간 각성을 제외하고 유의미하였다(표 7 및 표 8). 또한, mAb1을 사용하여, 상기도 질병과 관련이 있는 3개의 SNOT-22 항목에 대하여 유의미한 개선이 관찰되었다(표 9).

[0199] (iii) 안전성

[0200] mAb1은 일반적으로 안전하고, 우수한 내약성을 가졌다. 치료 긴급 유해 사례(Treatment-emergent adverse event, TEAE)가 40명(76.9%)의 위약-치료 환자 및 42명(80.8%)의 mAb1-치료 환자에 의해 유사하게 보고되었다(표 10). TEAE는 비특이적이며, 일반적으로 세기가 경증 내지 중증도였고, 대부분은 연구의 마지막에 회복되었다. 하기의 TEAE의 보고 증가는 위약과 비교하여 mAb1에 대하여 관찰되었다: 주사 부위 반응은 15명(28.8%)의 mAb1 환자 및 5명(9.6%)의 위약 환자에 의해 보고되었으며; 비인두염은 7명(13.5%)의 mAb1 환자 및 2명(3.8%)의 위약 환자에 의해 보고되었고; 두통은 6명(11.5%)의 mAb1 환자 및 3명(5.85%)의 위약 환자에 의해 보고되었으며; 구역은 4명(7.7%)의 mAb1 환자 및 1명(1.9%)의 위약 환자에 의해 보고되었다.

[0201] [표 10]

유해 사례

유해 사례	위약 (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
	환자의 수(%)	
임의의 유해 사례	40 (76.9)	42 (80.8)
임의의 심각한 유해 사례	3 (5.8)	1 (1.9)
유해 사례로 인한 연구 중단	3 (5.8)	3 (5.8)
사망	0	0
가장 흔한 AE*		
주사 부위 반응†	5 (9.6)	15 (28.8)
비인두염	2 (3.8)	7 (13.5)

[0202]

유해 사례	위약 (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
	환자의 수(%)	
상기도 감염	9 (17.3)	7 (13.5)
두통	3 (5.8)	6 (11.5)
구역	1 (1.9)	4 (7.7)
절지동물 교상	0	3 (5.8)
근육 연축	0	3 (5.8)
비 출혈	1 (1.9)	3 (5.8)
발진	1 (1.9)	3 (5.8)
두드러기	0	3 (5.8)
바이러스 상기도 감염	0	3 (5.8)

*바람직할 용어에 의해 임의의 치료군에서 3명 이상의 환자

†주사 부위 반응은 주사 부위 통증, 주사 부위 반응, 주사 부위 홍반, 주사 부위 발진, 주사 부위 혈종, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 피부염, 주사 부위 염증, 주사 부위 결절, 주사 부위 가려움 및 주사 부위 종창으로 보고된 사례를 포함한다.

[0203]

[0204]

연구 기간 동안 사망이 보고되지 않았다. 보고된 4건의 치료 긴급 심각한 유해 사례(SAE) 중에, 1명의 mAb1 환자는 양극성 장애를 경험하였고, 3명의 위약 환자는 폐렴을 동반한 천식, 좌측 기흉을 동반한 총상 및 우측 발목 골절의 SAE를 경험하였다. 이들 SAE 중 어느 것도 mAb1과 관련이 있는 것으로 여겨지지 않으며, 최근의 발목 골절을 제외한 모두가 연구의 마지막에 회복되었다. 사망은 없었다.

[0205]

총 6명의 환자가 TEAE 때문에 연구를 중단하였다: mAb1 군에서 3명의 환자(양극성 장애, 천명을 동반한 천식 및 혈관부종) 및 위약 군에서 3명의 환자(상기도 감염, 건선 및 천식). 혈관부종의 TEAE는 42세 아프리카계 미국인 여성에서 9번째 연구 치료제 투여 후에, 주사 부위에서, 그리고 그와 멀리서 관찰되는 소양증, 구진상 발진 (popular rash)으로서 발생하였다. 그것은 1주 동안 계속되고, 연구 치료 중단 및 프레드니손 및 디펜하이드라민 치료 후에 해결되었다. 그것은 치료와 관련이 있는 것으로 여겨진다. 이러한 AE는 제1 및 제6 연구 치료제 투여 후의 주사 부위에서의 보다 경증의 발진 후에 이루어졌다.

[0206]

임의의 치료군 내의 3명 이상의 환자에서 발생하는 가장 흔한 AE 중에(표 10), 주사 부위 반응, 비인두염, 구역 및 두통이 위약보다 mAb1에서 더욱 빈번하게 발생하였다. 어느 군에서도, 활력 징후, 신체 검사, 임상 검사 또는 ECG 결과에는 임상적으로 유의미한 변화가 보고되지 않았다.

[0207]

G. 결론

[0208]

폐 기능 및 기타 천식 조절 파라미터에 대하여 유의미한 개선이 관찰되었다. 효능은 조기에 관찰되었으며, 배경 요법 중단에도 불구하고 유지되었다. 호산구증가증이 있는 지속성, 중등도 내지 중증 천식 환자에서의 일차 종점의 천식 악화의 발생률의 대략 87%의 상대적 감소($p < 0.0001$)가 위약과 비교하여(44.2%) 주 1회 300 mg의 mAb1를 사용한 12주 치료 후에 관찰되었다(5.8%). 표 7에 나타난 바와 같이, 위약에 비하여 치료에서 임상적으로 의미가 있으며, 통계적으로 유의미한(다중성 조정 없이) 개선이 폐 기능 파라미터(FEV1, PEF AM), 천식 증상 점수(ACQ) 및 알부테롤 사용에서 관찰되었다. PEF PM($p=0.0567$) 및 야간 각성($p=0.0518$)에 대하여 긍정적인 경향이 관찰되었다. 또한, 통계적으로 유의미한(다중성 조정 없이) 개선이 SNOT-22 점수에 대해 관찰되었다. 활성 치료군에서, LABA 및 ICS 중단에도 불구하고, 기준선에 대하여 지속된 개선이 연구 과정 동안 모든 파라미터에 대하여 관찰되었다. mAb1은 일반적으로 안전하고 우수한 내약성을 가졌다.

[0209]

실시예 2: 바이오마커 연구

[0210]

mAb1의 임상 시험에 참여한 대상체로부터 취한 시료에서 바이오마커 분석을 행하였다(상기 실시예 1 참조). 특히, TH2 염증과 관련된 혈청/혈장 바이오마커, 예를 들어, 흥선 및 활성화 케모카인(TARC; CCL17), 면역글로불린 E(IgE), 에오타신-3, 페리오스틴, 암배아 항원(CEA), YKL-40 및 혈중 호산구를 기준선에서, 그리고 연구 치료(들)의 개시 후 상이한 시점에서 환자 유래의 시료에서 측정하였다. 이들 바이오마커의 기준선 수준을 치료 반응에 대한 잠재적 예측치에 대해 평가하였다. 또한, 호기 NO 분율(FENO) 및 유도된 객담 호산구 및 호중구를 기관지 염증의 바이오마커로서 측정하였다. 호기 산화질소 평가를 NIOX 기기(Aerocrine AB, Solna, Sweden)를 사용하여 폐활량 측정 전에 그리고 적어도 1시간의 공복 후에 행하였다. 바이오마커를 혼합 모델을 사용하여 분석하였고, 모델로부터 유도된 최소 제곱 평균은 하기에 기록되어 있다.

[0211]

천식 대상체(N=104)에, 연구 제1일, 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 제36일, 제43일, 제50일, 제57일, 제64일, 제71일 및 제78일(즉, 12회의 주마다 투여)에 mAb1(300 mg) 또는 위약을 피하 투여하였다(상기 실시예

1 참조). 바이오마커 분석을 위한 시료를 제0주, 제1주, 제4주, 제8주 및 제12주에 항체- 및 위약-치료 대상체로부터 수집하였다. 항원-특이적 IgE를 파디아톱(Phadiatop)® 시험을 사용하여 검출하였다.

[0212] TARC, 에오타신-3 및 IgE는 위약에 대한 반응으로 변하지 않고 유지되었다. 대조적으로, TARC(평균 변화% -22.7% 대 +0.3%; $p=0.0003$) 및 에오타신-3(평균 변화% -39.62% 대 12.69%; $p<0.0001$)의 신속한 감소가 mAb1로 치료된 환자에서 1주 내에 관찰되었으며, 제12주까지 지속되었다: TARC: -26.0% 대 +7.6% 위약($p=0.0005$); 에오타신-3: -45.67% 대 +5.13% 위약($p<0.0001$).

[0213] 피하 투여되는 300 mg의 mAb1에 대한 노출 후 1주 내에 TARC 수준이 반응하였다. TARC 수준은 ICS 중단과 상관없이, mAb1-치료된 대상체에서 기준선 수준의 대략 50%에서 안정기를 유지하였다. 데이터는 TARC 발현이 FEV1 변화(ICS 중단[4주 후]과 함께 감소)보다 더욱 직접적으로 IL-4R 신호전달에 관련이 있으며, IL-4R 차단이 예를 들어, IFN감마 투여로 관찰되는 바와 같이 TH1 시그니처(signature)를 향한 이동을 유도하는 것을 시사한다. 특히 장기간 치료를 필요로 하며, TH1형 면역 질환의 위험이 있는 환자에서 TARC(및 예를 들어, CXCL10)를 사용하여 mAb1 용량을 적정하는 것이 가능할 수 있다.

[0214] 또한, mAb1 치료 후에 총 혈청 IgE가 감소하였다. 총 혈청 IgE 반응은 TARC 반응과 비교하여 더욱 이질적이며 지연되었다. 평균(SD) 기준선 IgE 수준은 위약 군($n=52$)에 대하여 694.68 IU/ℓ (1837.82)였으며, mAb1 군($n=52$)에 대하여 657.66(1482.25)이었던 한편, 중간값은 위약 군에 대해서는 169.95였고, mAb1 군에 대해서는 206.15였다. 이러한 이질성에도 불구하고, 위약과 비교하여 mAb1-노출 환자에서 IgE 감소 경향이 관찰되었으나, 오직 4주에서야 시작하였다. 혈청 IgE는 4주부터 시작하여 위약과 비교하여 mAb1 군에서 유의미하게 감소하였으며(평균 변화%, -10.1% 대 +13.5%; $p=0.0325$), 제12주까지 계속 감소하였다(평균 변화%, mAb1에 대하여 -36.8% 대 위약에 대하여 -5.5%; $p<0.0001$).

[0215] 제12주의 FeNO, TARC, 에오타신-3 및 IgE 모두에 대한 기준선 및 위약으로부터의 변화는 mAb1에게 유리하였다(모두 $P<0.001$)(표 11). YKL-40 또는 CEA에서 기준선으로부터의 또는 치료 간의 차이가 관찰되지 않았다.

[0216] [표 11]

제12주에 약력학적 중점에서 기준선으로부터의 변화 백분율

결과	최소-제곱 평균 백분율 변화± 표준 오차		P 값
	위약 (N = 52)	mAb1 (N = 52)	
FeNO	35.0 ± 10.8	28.7 ± 11.2	< 0.001
TARC	7.6 ± 6.9	-26.0 ± 6.9	< 0.001
에오타신-3	5.1 ± 4.7	-45.7 ± 4.7	< 0.001
IgE	5.5 ± 3.6	-36.8 ± 3.6	< 0.001
혈중 호산구	2.7 ± 15.8	41.6 ± 15.7	0.078

[0217]

[0218] 페리오스틴 수준이 일시적으로 감소한 후 LABA/ICS 중단으로 증가하였다. mAb1의 투여는 증가를 지연시켰으나, 기준선을 넘는 증가를 막지 못하였다. CEA 및 YKL-40을 사용하여 일관된 치료 효과가 관찰되지 않았다. 혈중 호산구 개수는 6주까지 변하지 않고 유지된 다음, 제8주 및 제12주에 증가하였다. 말초 혈중 호산구 개수는 위약에서는 치료 내내 변하지 않았다. 치료 간의 차이는 유의미하지 않았으며, 경계선 증가는 mAb1으로 치료된 오직 소수의 환자에서의 더 큰 혈중 호산구 증가에 의해 유도되었다. 대부분의 환자에서 증가가 거의 관찰되지 않거나, 전혀 관찰되지 않았다.

[0219] [표 12]

혈중 호산구 수준의 변화의 역치를 달성하는 환자의 비율

호산구의 변화	환자의 수(%)	
	위약 (n = 52)	mAb1 (n = 52)
15% 초과 감소	13 (30.2)	21 (47.7)
15% 감소 내지 0% 변화	7 (16.3)	6 (13.6)
0% 내지 15% 증가	8 (18.6)	4 (9.1)
15% 내지 100% 증가	13 (30.2)	6 (13.6)
100% 내지 200% 증가	2 (4.7)	3 (6.8)
200% 초과 증가	0	4 (9.1)

[0220]

[0221] 오직 3명의 mAb1 환자만이 연구 동안 천식 악화를 경험하기 때문에, 기준선 바이오마커 수준과 천식 악화 간의 연관성에 관한 결론을 도출할 수 없었다.

[0222] 또한, mAb1 치료는 제4주에서의 FeNO의 기준선으로부터의 유의미한 감소와 관련이 있었으며, FeNo는 ICS의 중단과 관련 없이 제12주까지 기준선 미만으로 유지되었다(제12주의 평균 변화%: mAb1에 대한 -28.7 대 위약에 대한 35.0; $p < 0.0001$). 대조적으로, 위약 FeNo 값은 제8주까지 안정하게 유지된 후, ICS 중단과 함께 제12주까지 증가하였다.

[0223] 1초간 강제 호기량(FEV₁) 개선은 제12주에서의 FeNO 감소와 유의미하게 상관관계가 있었다($r = -0.408$, $p = 0.009$). 유사하게, AM-PEF 및 PM-PEF의 개선은 FeNO 감소와 상관관계가 있었다. FeNO와의 다른 상관관계는 유의미하지 않았다. 표 13을 참조한다.

[0224] [표 13]

FEV₁과 PD 중점 간의 상관관계

결과	상관관계	P 값
FeNO	-0.408	<0.009
TARC	-0.248	0.10
에오타신-3	-0.146	0.34
IgE	-0.279	0.06
혈중 호산구	0.165	0.28

[0225]

[0226] 기준선 호산구 대 제12주에서의 FEV₁의 기준선으로부터의 변화의 산포도 분석은 연구 집단(3억개/ℓ 이상의 기준선 호산구)에서 제12주에서의 FEV₁의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정되는 바와 같이, 기준선 호산구와 치료 효과의 관련성을 뒷받침하는 것으로 보이지 않았다. 기준선 호산구는 감소된 ACQ 및 감소된 알부테롤/레발부테롤 사용과 상관관계가 있었다. 기준선에서의 페리오스틴 및 YKL-40은 감소된 ACQ와 상관관계가 있었다.

[0227] 제12주에서의 FEV₁의 기준선으로부터의 변화는 ICS의 중단(제4주에 시작)에 의해 악화되었다. 유사한 분석에 의해, 연구 집단(3억개/ℓ 이상의 기준선 호산구)에서 기준선 TARC 또는 IgE와, 제12주에서의 FEV₁의 기준선으로부터의 변화 간의 관련성이 뒷받침되지 않았다.

[0228] **H. 요약**

[0229] 이들 결과는 mAb1이 성인 천식 환자에서 Th2 염증(TARC, 에오타신-3 및 IgE) 및 기관지 염증(FeNO)과 관련된 혈청 바이오마커를 유의미하게 감소시키는 것을 보여준다. 조절되지 않은 중등도 내지 중증 천식에서, FeNO 감소와 FEV₁ 개선 간의 상관관계는 IL-4/IL-13 매개의 항염증 활성화와 폐기능의 개선 간의 관계를 뒷받침한다.

[0230] **실시예 3. 양측 비용중증 및 부비동염의 만성 증상이 있는 환자에서 피하 투여되는 항-IL-4R 항체(mAb1)의 임상 시험**

[0231] **A. 연구 목표 및 개요**

[0232] 실시예 1에 기재된 SNOT-22 시험에 대한 mAb1의 긍정적인 효과는 항-IL-4R 항체가 비용중증을 치료하는데도 효과적일 수 있음을 시사한다. 추가로, 비용중증은 가장 흔하게는 호산구/TH2 유도되며, mAb1은 Th2 염증과 관련된 바이오마커를 유의미하게 감소시킨다(실시예 2 참조). 따라서, 비용중증에 대한 mAb1의 치료적 효과를 시험하기 위하여 임상 시험을 설계하였다.

[0233] 무작위화, 이중-맹검, 2 단계, 위약 조절, 2 아암 연구를 수행하여, 양측 비용중증 및 부비동염의 만성 증상이 있는 환자에서 16주 동안 주 1회(QW) 피하(SC) 투여되는 mAb1을 평가할 것이다. 연구의 일차 목표는 위약에 비한 내시경 비용중 점수의 평가에 의한 양측 비용중증(NP)의 치료에서의 mAb1의 효능을 평가하는 것일 것이다. 연구의 이차 목표는 부비동염의 증상에 관하여 양측 비용중증이 있는 환자에서의 mAb1의 평가, 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔 변화, 동시이환 천식이 있는 환자의 하위군에서의 비용중 점수, 안전성 및 내약성, TH2 바이오마커의 억제에 기초한 약력학적 반응, 혈청 중 mAb1의 농도, mAb1(항-약물 항체(ADA))에 대한 면역 반응, 및 환자 보고된 결과 및 삶의 질(QoL) 척도에서의 mAb1의 효과를 포함한다.

[0234] mAb1은 모메타손 푸로에이트 비강 스프레이(MFNS)와 동시에 투여될 것이다. 또한, NP와 천식, 아스피린/비스테로이드성 항-염증 약물(NSAID) 과민증 및 이전의 수술의 높은 동시이환이 존재하며, 이에 따라, 환자는 그들에게 하기 기재된 배제 기준 중 임의의 것이 존재하지 않는 한, 연구에 참가될 것이다. 대략 56명의 환자를 군마다 28명의 환자의 2개의 치료군으로 무작위화시킬 것이다. 동시이환 천식이 있는 적어도 28명의 환자가 연구에 포함되는 것을 보장하기 위하여, 천식이 없는 대략 28명의 환자가 무작위화되는 경우, 동시이환 천식이 없는 NP 환자의 동원을 중단할 것이다. 환자 및 조사자 둘 모두는 지정된 처리군을 알지 못할 것이다.

- [0235] 연구는 3개의 기간으로 이루어질 것이다: 1) MFNS에 대한 4주 스크리닝 준비 기간(제1 방문); (2) 16주 무작위 mAb1 또는 위약 치료 기간(제2 내지 제18 방문); 및 (3) 약동학, 면역원성, 안전성 및 효능을 검증하기 위한 16주 치료후 기간(제19 내지 제22 방문). 총 연구 기간은 최대 36주이다.
- [0236] 일차 종점은 제16주에, 양측 비용종 점수(NPS)의 기준선으로부터의 변화일 것이다.
- [0237] 수많은 이차 효능 종점을 측정하여, mAb1의 효능을 더욱 완전히 평가할 것이다. 연구에서는 CT 스캔에서의 비용종 및 관련 부비동 염증의 개선, 대상체의 삶의 질(QOL)에 대한 비용종증의 영향을 더 잘 이해하기 위한 질환 특이적이고, 전반적인 의료 설문의 개선을 탐구할 것이다.
- [0238] 이들 종점은 탐구적 하위군 분석 및 바이오마커와 함께, 비용종 점수를 줄이고, NP 및 그의 서브셋에서 증상을 개선시키는 mAb1의 치료적 가치에 대한 정보를 제공할 것이다. 효과의 지속성도 또한 4개월의 치료후 평가 기간을 통해 탐구할 것이다.
- [0239] 300 mg의 QW 용량 섭생은 명백한 표적 매개의 제거 수준(10 내지 15 mg/ℓ)을 포화시키는 것으로 예상된다. 전식 및 아토피성 피부염에서 mAb1을 사용하여 수행되는 이전의 2회의 개념 연구의 증명(예를 들어, 상기 실시예 1, USSN 61/805797호 및 USSN 61/816191호 참조)에서 이러한 섭생을 시험하였으며, 통계적으로 유의미하고 임상적으로 관련있는 반응이 제공되었다. 제1 용량은 보다 신속한 항정-상태 농도를 달성하기 위하여 600 mg의 로딩 용량을 사용할 것이다. 이러한 로딩 용량 범위는 건강한 일본인 대상체에서 행해진 이전의 연구에서 입증된 가장 높은 로딩 용량(600 mg)의 허용가능한 안전성 프로파일에 의해 뒷받침된다.
- [0240] 또한, 600 mg 로딩 용량 이후 C_{max}가 대략 70 mg/ℓ 이고, 300 mg QW의 항정 상태 C_{trough}가 대략 150 mg/ℓ 임을 고려하면, 제안된 투여 섭생(즉, 600 mg 로딩 용량에 이어서 300 mg QW) 이후의 C_{max}는 내약성이 우수한 건강한 대상체에서 시험한 가장 높은 단일 용량인 12 mg/kg의 IV 용량(421 mg/ℓ)의 평균 C_{max} 미만이어서, 이러한 용량 섭생이 허용가능한 안전성 프로파일을 가져야 한다는 추가의 신뢰를 제공한다.
- [0241] 환자 포함 기준은 (i) 스크리닝 이전 적어도 8주 동안 양측 비용종증의 내과의 내시경 진단(즉, 이전의 INCS(비강내 코르티코스테로이드) 치료의 완료에도 불구하고, 둘 모두의 비공에 대하여 8의 최대 점수 중 최소 5의 양측 비용종 점수와 함께 각 비공에 대하여 적어도 2의 점수), 및 (ii) 스크리닝 이전에 하기의 증상 중 적어도 2개가 존재하는 부비동염의 만성 증상: 코 막힘/비폐색/비출혈 또는 비루(전/후비루); 안면 통증/안면 압박감; 및 후각의 감소 또는 소실을 포함한다.
- [0242] 이들 기준을 만족하는 환자는 하기의 배제 기준에 대하여 스크리닝할 것이다: 18세 미만 또는 65세 초과 연령; 연구에서 환자를 무작위화시킬 수 없게 하는 임의의 기술적/행정적 이유; mAb1의 임의의 임상 시험의 이전의 참여; 7 미만의 SNOT22 점수; 스크리닝 이전 2개월, 또는 5 반감기 이내 중 어느 쪽이든 더 긴 기간 내에, 임의의 다른 조사 약물 또는 이러한 연구에 대한 금지된 요법을 받음; 스크리닝 이전 2개월 또는 1개월 이내의 경구 코르티코스테로이드(OCS) 또는 비강내 코르티코스테로이드 점적을 받거나, 다른 질환에 대하여 연구 기간 동안 OCS를 받도록 예정됨; mAB 또는 면역억제 요법으로의 치료; 제1 방문의 130일 이내에 항-면역글로불린 E(IgE) 요법(예를 들어, 오말리주맵(omalizumab))으로의 치료; 제1 방문 이전 30일 이상 동안 연속 치료가 진행 중인 환자에 대한 류코트리엔 길항제/변형제로의 치료; 제1 방문 이전 3개월 이내에 알러지원 면역요법의 개시, 또는 스크리닝 기간 또는 무작위화 치료 기간 동안의 치료법의 시작 계획; 스크리닝 이전 6개월 이내에 임의의 코 수술 또는 과거에 5회 초과 비부비동 수술을 받은 적이 있고, 그 중 최대 2개가 코의 측벽 구조를 변경시키는 수술이었음; 또는 환자가 일차 효능 종점(예를 들어, 상악동후비강 용종; 적어도 하나의 비공을 폐색시킬 비중격만곡증; 스크리닝 시에 또는 스크리닝 이전 2주 내에 급성 부비동염, 비감염 또는 상기도 감염; 진행 중인 약물성 비염; 처르그 스트라우스 증후군, 영 증후군(Young's syndrome), 카르타게너 증후군 또는 이상운동 섬모 증후군(dyskinetic ciliary syndrome), 낭성 섬유증; 알러지성 진균 비부비동염을 시사하는 징후 또는 CT 스캔)에 대하여 평가가능하지 않게 하는 질환/동시이환 질병. 환자가 60% 이하의 강제 호기량(FEV₁)을 갖거나; 천식의 치료를 위한 전신(경구 및/또는 비경구) 스테로이드 치료 또는 입원(24시간 초과)을 필요로 하는 악화가 스크리닝 이전 3개월 이내에 발생하거나; 환자가 1000 μg 초과 용량의 플루티카손 또는 등가의 흡입 코르티코스테로이드를 받고 있다면, 동시이환 천식이 있는 환자를 배제한다. 다른 배제 기준은 짧은 기대 수명(6개월 미만)을 갖는 환자; 연구에서 금하는 동반 치료를 받는 중인 환자; 연구 동안 임신 중이거나 임신하고자 하는 여성 또는 수유 중인 여성을 포함한다. 다른 배제 기준은 동시이환 중증 질병(예를 들어, 활동성 및 비활동성 폐결핵, 당뇨병 등); 활동성 기생충 감염 진단; 기생충 감염 의심 또는 고위험; 제1 방문에서 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 및 양성 HIV 스크린의 이력; 급성 또는 만성 감염의 증거; 감염 소산에도 불구하고,

침습성 기회 감염(예를 들어, 결핵, 히스토플라스마증, 리스테리아증, 콕시디오이데스 진균증, 뉴모시스티스병, 아스페르길루스증)의 이력을 포함하는 알려져 있거나 의심되는 면역억제; 제1 방문 이전 12주 내의 생 백신접종 또는 연구 동안 계획된 백신접종; 활동성 자가면역 질병이 있는 환자 또는 자가면역 질병(예를 들어, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 염증성 장 질병, 원발성 담즙 간경변증, 전신 홍반성 낭창, 다발성 경화증, 심상성 건선, 류마티스 관절염)에 대한 면역억제 요법을 사용하는 환자; 제1 방문시에, 양성 또는 불확정 B형 간염 표면 항원(HBsAg), B형 간염 코어 항체(HBcAb) 또는 C형 간염 항체가 있는 환자; 간 손상 관련 기준(예를 들어, 기저 간담도 질병 또는 ULN의 3배 초과 ALT)이 있는 환자를 포함한다.

[0243] **B. 연구 치료**

[0244] 조사 제품: 다양한 농도의 멸균 mAb1을 5 mL 유리 바이알에 제공할 것이다. 각 바이알은 2 mL의 회수가 가능한 부피를 함유할 것이다: 150 mg/mL 용액(300 mg 용량/2 mL). 멸균 위약을 동일하게 일치되는 유리 5 mL 바이알에 제공할 것이며, 각 바이알은 2 mL의 전달가능한 부피를 함유한다.

[0245] mAb1을 7 ± 2 일마다(QW) 투여할 것이다. 과용을 피하기 위하여 mAb1의 용량을 5일 이상으로 분리시킬 것이다. 제2 방문(V2) 시에, 2회의 주사를 수행할 것이다. V2 이후에, 무작위 치료 기간에 내내, 조사 현장에서 mAb1의 1회의 주사를 주마다 수행할 것이다. mAb1을 임상 절차 및 혈액 수집 후에 투여할 것이다. 환자를 국소 부위 주사, 또는 과민증 반응 중 임의의 징후 또는 증상에 대하여 각 투여 이후 적어도 1시간 동안 모니터링할 것이다. 피하 주사 부위를 복부의 4분면(배꼽 및 허리 영역을 회피) 또는 허벅지 간에 교대하여, 동일한 부위가 연속 2회/주 동안 주사되지 않게 할 것이다.

[0246] 연구 동안 매일, 대상체는 전자 다이어리를 사용하여, 매일의 MFNS의 사용을 기록할 것이다. 모메타손 푸로에이트(NASONEX®) 50 µg/작동 비강 스프레이는 병에 포함되며, 이는 18 g(140회 작동)의 제품 제형을 함유한다.

[0247] **스크리닝 기간:** 스크리닝 이전에, 대상체는 제1 방문 이전 2개월 이상 동안 안정된 용량의 비강내 코르티코스테로이드(INCS)를 투여 중이어야 한다. 환자가 스크리닝 방문 이전에 MFNS 이외의 대체 INCS 제품을 사용 중이면, 제1 방문 시에 환자를 MFNS로 전환시킬 것이다. V1 이후에, 모든 환자는 4주의 준비 기간에 참가할 것이며, 여기서, 그들이 BID INCS에 대한 내약성이 없지 않는 한, 그들은 MFNS: 1일 2회(BID) 각 비공에 2회 작동(50 µg/작동)(400 µg의 총 1일 용량)을 받을 것이며, BID INCS에 대한 내약성이 없는 경우, 그들을 보다 낮은 용량(QD) 섭생으로 유지할 수 있다. 연구를 위해 허용되도록, 환자는 또한 스크리닝 이전에 하기의 증상 중 적어도 2개의 존재를 가져야 한다: 코 막힘/비폐색/비출혈 또는 비루(전/후비루); +/- 안면 통증/안면 압박감 또는 +/- 후각의 감소 또는 소실.

[0248] **치료 기간:** 치료 기간을 표 14에서 연구 순서도에 나타난 바와 같이 진행할 것이다.

[0249] [표 14]

	스크리닝 기간	무작위화 치료 기간																	치료후 기간			
		RDN																E O T ^a				E O S
방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
주(일)	W-4(D-28)	W0(D1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	24	28	33
고지 동의(들)를 포함하는 포함 기준	X	X																				
배제 기준	X	X																				
환자	X																					

[0250]

	스크리닝 기간	무작위화 치료 기간																	치료후 기간			
		RDN																E O T ^a				E O S
방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
주(일)	W-4(D-28)	W0(D1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	24	28	32
인구통계																						
병력/수술력	X																					
이전의 병력 ^b	X																					
신체 검사	X																	X				X
폐환량 측정 ^c		X				X			X					X				X				
무작위화		X																				
치료: mAb1 주마다 SC 투여 ^d		X (로 딩)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
IVRS 호출	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X
전자 다이어 리/NPIF 제공 또는 다운로드 ^e	X	X				X			X					X				X	X	X	X	X
NIMP (MFNS)	----- -----																					
동반 약제 기록	----- -----																					
효능																						
코 내시경 ^f	X	X				X			X					X				X				X
CT 스캔 ^g		X																X				
후각 시험 (UPSIT)		X							X									X				
SNOT-22	X	X				X			X					X				X				X
시각 상사 척도 (VAS)		X				X			X					X				X				X
QoL (SF-36, EQ-5D)		X				X			X					X				X				X
비용종 관련 리 소스 사용 설문		X				X			X					X				X				X
ACQ-5 ^h		X				X			X					X				X				X
안전성																						
AE /SAE 기록(존제한다면)	----- -----																					
활력 징후	X	X				X			X					X				X	X	X	X	X
ECG	X								X					X				X				X
검사 시험																						

[0251]

	스크리닝 기간	무작위화 치료 기간																	치료 후 기간			
		RDN																E O T ^a				E O S
방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
주(일)	W-4(D-28)	W0(D1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	24	28	32
임상 검사 시험 ¹	X	X				X				X					X			X		X		X
요검사(딥스틱(dipstick))	X									X								X				X
임신 검사(WOCHP에 대한) ²	X	X				X				X					X			X				X
PK/항-약물 항체 시료추출 PK ^k		X		X		X				X					X			X	X	X	X	X
혈청 바이오마커 시료추출		X		X		X				X					X			X	X			X
기록의 코 분비 물 시료추출 ^m		X				X				X					X			X	X			
용종 생검 ⁿ		X																X				
보관된 DNA 시료 추출		X																				
보관된 전혈 RNA 시료추출 ^o		X		X														X				X

스크리닝 기간은 MFNS에서 임의의 환자를 준비하고 기준선 데이터를 획득하기 위한 28일 기간이다. V2는 V1 이후 28일+/-2일 창에서 일어난 것이다

- a 이러한 방문 동안 mAb1 투여 부재. 치료를 초기에 중단한 환자는 보통 치료-종료 방문 및 4회의 치료후 기간 방문을 위해 계획된 절차를 사용하여 가능한 초기에 평가할 것이다
- b 스크리닝 이전에, 환자는 8주 초과 동안 안정한 용량의 INCS를 진행해야 한다
- c 폐활량 측정: 모든 환자는 스크리닝 기간(V2 이전) 동안 그리고 무작위화 처치 기간 동안 다른 예정된 방문 시에 언제든지 FEV1을 가져야 한다
- d 조사 현장에서 V2에서 시작한 주마다의 mAb1 투여가 적어도 5일로 분리되어야 한다
- e 전자 다이어리/NPIF 계량기가 MFNS 사용, 야간 각성, 아침 및 저녁 NPIF, 및 0 내지 3점 범주 척도(여기서, 0 = 증상 부재, 1 = 경증 증상, 2 = 중등도 증상 및 3 = 중증 증상)를 사용하여 점수화되는 비부비동염 증상 점수 1) 비중혈/비폐색 2) 전비루(콧물), 3) 후비루 및 4) 후각의 소실의 매일의 기록을 위해 사용되며; 이러한 장치는 제1 방문시에 제공되며, 다른 지정일에 이러한 장치로부터 정보를 다운로드한다. V2 이전 마지막 7일의 평균이 기준선 값을 결정하는 데 필요하다
- f 코 내시경: 각 방문에 있어서 모든 다른 효능 평가를 완료한 후에 내시경(전자 이전 중혈완화제의 사용 포함)을 수행할 것이며; 조사자가 표준 비디오 시퀀스를 중앙 기록기의 보안 인터넷 위치에 로딩할 것이다. 적격성을 위하여, V1의 중앙 기록이 사용될 것이다. V2 시에, 조사자는 중앙 기록기로부터 V1 결과를 검토하여, 포함/배제 기준 및 V2 내시경 국소 기록의 검토에 기초하여, 참가 기준을 확인하고, 적격성을 재확인한다

- g CT 스캔을 mAb1의 제1 투여 이전의 스크리닝 기간 동안 그리고 EOT 시에 언제든지 수행해야 한다. 비교를 위해 기준선(BL)에서 EOT까지 중앙 기록을 사용할 것이다
- h 오직 동반 전석이 있는 환자에 대해서만, ACQ-5를 임상 방문 동안 환자의 전자 다이어리에서 완료한다
- i 혈액학: 헤모글로빈, 적혈구용적, 혈소판 계수, 5-부 감별 계수(differential count)를 사용한 중 백혈구 계수, 감별 계수 및 중 적혈구 계수. 혈청 화학(예정된 방문 시 공복에 획득하나 V2는 아님): 크레아티닌, 혈중 요소 질소, 글루코스, 요산, 총 콜레스테롤, 총 단백질, 알부민, 총 빌리루빈, 알라닌 아미노트랜스퍼라제, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 알칼리성 포스파타제, 전해질(나트륨, 칼륨, 염화물), 중탄산염 및 크레아틴 포스포키나제. 제1 방문 시의 임상 검사 시험은 간염 스크린(B형 간염 표면 항원(HBsAg), B형 간염 IgM 코어 항체(HBcAb-IgM), C형 간염 항체(HC Ab), HIV 스크린(항-HIV-1 및 HIV-2 항체), 항-핵 항체(ANA)를 포함한 다. 제2 방문 시에 임상 검사 시험은 혈액학, 국소 분석을 위해 획득되는 개별 혈액학 시료에 제한된다. 주의: ANA가 양성이면(1:160 이상의 역가), 항-ds DNA 항체를 시험할 것이다. 제2 방문 시에 임상 검사 시험은 오직 혈액학만으로 이루어진다
- j 제1 방문 시의 혈청 임신 시험 및 다른 방문 시의 소변 임신 시험. 무작위화 방문 이전에 제1 방문 및 제2 방문 시에 부정적인 결과가 획득되어야 한다
- k 혈청 약동학적 시료, 면역 반응 평가(ADA) 시료 및 임의의 전혈 RNA 시료를 무작위화 치료 기간 동안 조사 제품의 투여 이전에 수집할 것임. 치료후 기간 동안, PK 시료를 모든 방문시에, 그리고 ADA 시료를 EOS 방문 시에만 수집할 것임. 마지막 방문시에 1000 초과 ADA 역가를 갖는 환자를 연구 후에 추적할 수 있다. PK 및 ADA 평가를 위한 혈액 시료를 SAE가 일어나는 경우 언제든지 수집할 것이다
- m 코 분비물 시료를 치료 반응의 예측자를 확인하기 위한 가능한 장래의 발견 노력을 위해 수집하고 보관할 것이다
- n 임의의 용종 생검을 선택된 임상 센터에서 수집할 것이다
- o 시료를 무작위화 치료 기간 동안 조사 제품의 투여 이전에 수집할 것이다

치료 기간 동안, 환자는 안정한 용량의 모메타손 푸로에이트를 계속할 것이다: 각 비공에서 BID 또는 QD(환자가

고 용량에 내약성이 없는 경우) MFNS의 2회의 작동. 제2 방문 시에, 환자는 SNOT-22 시험, VAS 및 QoL 설문(SF-36, EQ-5D, 비용중 관련 리소스 사용 설문), 후각 시험 및 천식이 있는 환자의 ACQ-5를 시행할 것이다.

[0255] 제2 방문 시에 임상 검사 시험은 혈액학, 약동학, 항-약물 항체, 혈청 및 혈장 중 바이오마커 및 알러지원-특이적 IgE 패널 시료추출에 제한된다. 혈액 시료를 mAb1의 투여 이전에 취한다. 바이오마커를 위한 코 분비물 시료 추출. 특정 고지 동의 형태에 서명한 환자에 있어서, DNA 및 RNA 시료추출을 위해 혈액 시료를 수집한다(무작위화 치료 기간 동안 조사 제품의 투여 이전).

[0256] 일시적인 치료 중단은 의심되는 AE 때문에 조사자에 의해 고려될 수 있다. 일단 조사자가 그/그녀의 최적의 의학적 판단에 따라 관심 사례의 발생에 mAb1의 책임이 있을 것 같지 않다고 여겨질 것이면, 그리고 연구에 대한 선택 기준이 여전히 만족되면, mAb1으로의 치료의 재개는 면밀하고 적절한 임상 및/또는 검사 모니터링 하에 행해질 것이다.

[0257] 유해 사례(AE)는 약제학적 제품을 투여하고, 본질적으로 이러한 치료와 인과 관계를 가질 필요가 없는 환자 또는 임상 조사 환자에서의 임의의 원치 않은 의학적 사건이다.

[0258] 심각한 유해 사례(SAE)는 임의의 용량에서 사망을 초래하거나, 생명을 위협하거나("심각한"의 정의에서 용어 "생명을 위협하는"은 환자가 사례의 시기에 사망의 위험이 있는 사례를 말하며; 그것은 그것이 더욱 중증이었다면, 가설에 근거하여 사망을 야기할 수 있는 사례를 말하지 않는다), 입원환자 입원 또는 기존의 입원의 연장을 필요로 하거나, 지속적 또는 상당한 장애/무능을 초래하거나, 선천성 기형/선천성 결함이나, 또는 중요한 의학적 사례인, 임의의 원치않는 의학적 사건이다. 보고 추진이 다른 상황, 예를 들어, 즉시 생명을 위협하거나 사망 또는 입원을 초래하지 않을 수 있으나 환자를 위태롭게 할 수 있거나, 상기 정의에서 열거된 다른 결과 중 하나를 예방하기 위해 개입(즉, 특정 조치 또는 바로잡는 치료)을 필요로 할 수 있는 중요한 의학적 사례에서 적절한지 여부의 결정에서 의학적 및 과학적 판단이 발휘되어야 한다(의학적으로 중요한 사례 중 하기의 목록은 어떠한 질환이 의학적으로 중요한 사례로 여겨져야 하는지를 결정하기 위한 지침을 제공하는 의도이다). 목록은 배제하고자 하지 않는다: 알려지지 않은 기관지염, 아나필락시스, 혈액질환(즉, 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 골수 형성부전증, 척수형성이상, 범혈구감소증 등), 경련(발작, 간질, 간질 발작, 소발작 등), 약물 의존성 또는 약물 남용의 발생에 대한 응급실에서 또는 집에서의 집중적인 치료; ULN의 3배 초과 ALT + ULN의 2배 초과 총 빌리루빈 또는 ULN의 10배 초과 무증상 ALT 증가; 자살 시도 또는 자살경향을 암시하는 임의의 사례; 실신, 의식 상실(혈액 시료추출의 결과로서 기록되는 경우를 제외); 수포성 피부 발진; 연구 동안 진단되거나 연구 동안 악화되는 암; 만성 신경변성 질병(신규 진단 또는 연구 동안 악화)(오직 이들 질병에 대한 연구 약물의 효과를 구체적으로 평가하는 연구에서 조사자에 의해 특이한/유의미한 것으로 판단되는 경우).

[0259] **치료후 기간:** 무작위화 치료 기간의 완료 시에(또는 mAb1의 조기 중단 이후에), 환자는 무작위화 치료 기간에 걸쳐 유지되는 안정한 용량의 MFNS로의 치료를 계속하거나 의학적 판단에 기초하여 치료를 변형시킬 것이다.

[0260] 하기의 동반 치료는 스크리닝 기간 및 무작위화 치료 기간 동안 허용되지 않는다: 비강내 식염수를 제외하고 질병의 증상을 방해할 비강내 약제(항히스타민, 비강 아트로핀, 이프라트로피움 브로마이드, 비강 크로몰린)의 사용; INCS 점적; 전신 코르티코스테로이드; 내시경 이전을 제외하고 충혈완화제(국소 또는 전신); 전신 항생제의 장기간 사용(2주 이상 동안); 리폭시게나제 억제제; 메토크레이트, 사이클로스포린, 마이코페놀레이트, 타크롤리무스, 골드, 페니실라민, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸, 아자티오프린, 사이클로포스파미드를 포함하나 이들에 한정되지 않는 임의의 면역억제 치료; 항-면역글로불린 E(IgE) 치료법(오말리주맵); 및 아스피린에 대한 과민증이 있는 환자에서의 아스피린 또는 NSAID.

[0261] 하기의 동반 치료는 허용된다: 스크리닝 동안, 그리고 전체 연구 내내 MFNS; 보통의 코 식염수; 국소 충혈완화제(예를 들어, 종창을 감소시키고 내시경을 위한 통로를 넓히기 위한 옥시메타졸린 하이드로클로라이드) 및 국소 마취제, 예를 들어, 리도카인이 내시경 이전에 허용됨; 단기간 항생제 사용(2주 미만); 및 천식이 있는 환자에 대한 SABA, LABA 및 메틸잔틴(예를 들어, 테오필린, 아미노필린). 하기의 흡입 코르티코스테로이드가 1000 µg 이하의 안정한 용량(또는 동등한 용량의 다른 흡입 CS; 표 16 참조)의 플루티카손이 진행 중인 환자에 대하여 허용되며, 오직 제1 방문 이전 30일 이상 안정한 용량이 진행 중이었던 환자에 대해서만: 류코트리엔 길항제/변형체가 연구 동안 허용되며, 오직 제1 방문 이전에 30일 이상 연속 치료가 진행 중이었던 환자에 대해서만 전신 항히스타민 및 알러지원 면역요법의 개시(제1 방문 이전 3개월 이상 동안 적절한 알러지원 면역요법)가 허용된다.

[0262] **C. 치료의 효능**

[0263] 이러한 연구의 일차 중점은 16주에 양측 내시경 비용중 점수의 기준선으로부터의 변화이다.

[0264] [표 15]

용중 점수	용중 크기
0	용중 부재
1	중비갑개의 하연 아래에 이르지 않는 중비도 내의 작은 용중
2	중비갑개의 하연 아래에 이르는 용중
3	하비갑개의 하연에 이르는 큰 용중 또는 중비갑개 안쪽의 용중
4	하비강의 완전한 폐색을 야기하는 큰 용중

[0265]

[0266] 코 내시경을 예정된 방문의 마지막에 수행하고, 충혈완화제와 병용하여 마취 약물의 국소 투여가 선행될 것이다. 표준 영상 시퀀스를 다운로드하거나 중앙 판독기에 보낼 것이다. 모든 내시경에 대하여 영상 데이터에 대한 독립적인 내과의 검토자에 의한 중앙 영상 데이터 평가 및 점수화를 수행할 것이다. V2 시에 적격성을 확인하기 위하여, 오직 V1 중앙 판독이 현장에서 이용가능하게 될 것이다. 중앙 판독의 최종의 결과는 연구 후에 이용가능하게 될 것이다.

[0267] 일차 중점의 분석을 위하여, V2의 중앙 판독을 EOT 판독과의 비교를 위해 사용할 것이다. 상기 현장에서, 영상 데이터를 중앙 판독기로 보내기 이전에 영상 데이터 헤더(header)로부터 대상체-식별 정보를 제거할 것이다.

[0268] 연구의 이차 중점은 16주에 기준선으로부터의 환자에 의해 보고된 증상(22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 포함); 대상체-평가된 비충혈/비폐색, 전비루(콧물), 후비루 및 후각의 소실, (매일의 AM 및 PM 전자-다이어리) 월 평균; 야간 각성 횟수; 시각 상사 척도(VAS)를 사용한 환자-평가된 비부비동염 증상 중증도; 천식 하위군에서의 5-항목 천식 조절 설문(ACQ-5); 비강 최대 흡기 유량(NPIF); 후각 시험(UPSIT); 동시이환 천식이 있는 환자에서의 NPS; CT 스캔 평가; 폐활량 측정(전체 및 천식이 있는 하위군 내); NPS에서 제1 반응까지의 시간(1점 이상의 개선); 연구 치료 중단까지의 시간; 및 OCS 또는 코 수술의 필요로 인한 치료 중단의 발생률의 변화를 포함할 것이다.

[0269] 삶의 질(QoL) 중점은 제16주에 기준선으로부터의 36-항목 약식 건강 조사(SF36); 유럽 삶의 질 척도(EQ-5D); 및 비용중 관련 리소스 사용 설문의 변화를 포함할 것이다.

[0270] 질병-특이적 효능 척도는 컴퓨터 단층촬영(CT)을 포함한다. 부비동의 CT를 V2 이전에, 그리고 EOT 시에 수행해야 한다. 상악동의 런드-맥케이 점수 및 3차원 부피 측정 둘 모두에 있어서, 영상 데이터에 대한 독립적인 내과의 검토자에 의한 중앙 영상 데이터 평가 및 점수화를 위하여 동일한 수집(시퀀스)을 사용할 것이다. EOT와의 비교를 위하여 V2의 중앙 판독을 사용할 것이다. 중앙 판독의 최종 결과는 연구 후에 이용가능하게 될 것이다.

[0271] 상악동의 3차원 부피 측정을 위하여, V2 이전의 중앙 판독을 EOT 판독과의 비교를 위하여 사용할 것이다. 상기 위치에서, 영상 데이터를 중앙 판독기로 보내기 이전에 영상 데이터 헤더로부터 대상체-식별 정보를 제거할 것이다. BL에서 EOT까지의 혼탁화의 변화%를 계산할 것이다.

[0272] 스크리닝(제1 방문) 시에, 아침(AM) 및 저녁(PM) NPIF를 기록하기 위해 NPIF 계측기를 환자에게 지급할 것이다. 매일 전자-다이어리에 하기의 변수를 기록하도록 환자에게 지시할 것이다: MFNS를 취하기 이전 기상 후 15분 내에 수행되는 AM NPIF(오전 6시 내지 오전 10시); 및 MFNS를 취하기 이전 저녁에(오후 6시 내지 오후 10시) 수행되는 PM NPIF.

[0273] 3회의 NPIF 노력을 환자가 수행할 것이며; 모든 3개의 값을 환자가 전자-다이어리에 기록하고, 가장 높은 값을 평가를 위해 사용할 것이다. 기준선 AM NPIF는 조사 제품의 처음의 투여 이전 28일 동안 기록된 평균 AM 측정치일 것이며, 기준선 PM NPIF는 조사 제품의 처음의 투여 이전 28일 동안 기록된 평균 PM 측정치일 것이다.

[0274] 질병-특이적 매일의 증상을 평가하기 위하여, 환자는 전자 다이어리를 사용하여, 0 내지 3 범주 척도(여기서 0 = 증상 부재, 1 = 경증 증상, 2 = 중등도 증상 및 3 = 중증 증상)를 사용하여 충혈 및/또는 폐색의 증상, 전비루(콧물), 후비루 및 후각의 소실을 포함하는 아침 및 저녁 개별 비부비동염 증상 질문에 응답할 것이다. 야간 각성의 횟수도 또한 기록할 것이다.

[0275] 동일한 안전성 평가를 모든 아암에 걸쳐 적용할 것이다. 심각한 유해 사례(SAE) 및 특히 흥미있는 유해 사례

(AESI)를 포함하는 유해 사례를 매 방문 시에 수집할 것이다.

- [0276] 투여된 혈액 시료를 표 14에 지정된 바와 같은 혈청 기능성 mAb1 및 항-mAb1 항체의 결정을 위해 수집할 것이다.
- [0277] DNA 및 RNA의 탐구적 분석을 위한 선택적 시료추출은 개별 약리유전학 고지 동의를 필요로 한다.
- [0278] 약동학. 혈청 중 기능성 mAb1 및 항-mAb1 항체를 ELISA에 의해 검정할 것이다. 제2 방문(제1일)시에 혈청 중 투여된 기능성 mAb1 농도, 제2주, 제4주, 제8주, 제12주, 제16주에 mAb1 최저 농도, 및 제20주, 제24주, 제28주 및 제32주에 추적조사 혈청 mAb1을 제공할 것이다. 제2 방문(제1일), 제2주, 제4주, 제8주, 제12주, 제16주 및 제32주에 항-mAb1 항체 상태(음성 또는 역가 값)도 또한 제공할 것이다. 연구 방문의 종료 시에 1000 이상의 ADA 역가를 갖는 환자는 대략 6개월 이후에 ADA 역가의 추가의 평가를 위해 돌아오도록 예정될 것이다. 항체 역가 및 임상 표현의 전반적인 평가에 기초하여 추가의 추적조사가 고려될 것이다.
- [0279] 약력학. 특정 단백질의 분비가 적어도 부분적으로 Th2 사이토카인에 의존적이며, 부비동 조직을 포함하는 기도 점막의 만성 염증과 관련이 있기 때문에, 특정 바이오마커의 발현을 검정하여 mAb1의 치료 효과를 모니터링할 것이다. 또한, 이들 바이오마커를 독성을 예측하고/거나 약물의 반응의 시간 경과를 문서화함에 있어서의 그들의 가치에 대하여 평가할 것이다. 기준선으로 사용될 값은 제1일(투여전 평가)에 수집된 값일 것이다.
- [0280] 코 면봉을 5분 동안 양측으로 비강 내로 삽입함으로써 코 분비물을 수득할 것이다. 비용종증과 관련된 추가의 바이오마커 및 mAb1 치료에 대한 반응의 가능한 분석을 위하여 코 분비물을 보존할 것이다.
- [0281] 선택된 임상 현장(들)에서, 그리고 특정 고지 동의와 함께, 비용종 조직을 임의로 생검에 의해 수득할 것이다. 기준선 생검을 연구 V2 시에 수득할 것이다. 무작위화 후에, 비용종 조직의 다른 생검을 마지막 치료 방문(제16주) 시에 수득할 것이다.
- [0282] 생검된 비용종 조직을 염증의 다양한 바이오마커 및 질병 진행 또는 반응에 대하여 평가할 것이다. 예를 들어, RNA를 추출하고 발현 프로파일링을 위해 사용할 것이다(예를 들어, 마이크로어레이, 전사체 시퀀싱 또는 정량적 RT-PCR).
- [0283] DNA 및 RNA 시료를 사용하여, 유전자 간의 가능한 관계 및 mAb1을 사용한 치료에 대한 반응 및 mAb1에 대한 가능한 부작용을 결정할 수 있다.
- [0284] 바이너리(binary) 사례가 있는 환자의 비율의 분석. 바이너리 사례가 있는 환자의 비율을 다음에 대하여 평가할 것이다: 제16주에 NPS의 1점 이상의 개선(감소)(중앙에서 판독시); 제16주에 기준선으로부터 CT 혼탁화의 10% 이상의 개선; 경구 CS 또는 수술로 인한 드롭-아웃(drop-out); 또는 제8주 이후의 INCS 증가를 반응 변수로서 각각 상기 반응, 및 공변인으로서 치료군, 풀링된 국가/지역 및 연구 이전의 층화 계수(들)와 함께 로지스틱 모델을 사용하여 분석할 것이다.
- [0285] 사례 변수까지의 시간의 분석. 사례(예를 들어, NPS의 1점 이상의 개선(감소)가 있는 첫번째 반응, 연구 치료 중단 등)까지의 시간을 종속 변수로서 사례까지의 시간, 및 공변인으로서 치료, 풀링된 국가/지역, 연구 이전의 천식 동시이환과 함께 Cox 회귀 모델을 사용하여 분석할 것이다. 카플란-마이어 방법을 사용하여 제4주, 제8주, 제12주 및 제16주에 각 치료 군에 특이적인 사례가 있는 환자의 비율을 도출할 것이다. 치료 기간 동안의 분석을 위하여, 환자가 치료 중단/완료 이전에 사례가 없다면, 환자는 치료 기간의 마지막(마지막 투여일 + 7일)까지 사례가 없는 것으로 간주할 것이다.
- [0286] 연속 변수에 대한 기준선으로부터의 변화의 분석. 제16주에 기준선으로부터의 동시이환 천식이 있는 환자에 대한 NPS; 런드-맥케이 점수; 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22); 대상체-평가된 총혈 및/또는 폐색 점수; 비강 최대 흡기 유량(NPIF); 동시이환 천식이 있는 환자에서의 ACQ-5; QoL 측정치(SF36, EQ-5D) 및 VAS의 변화를 일차 종점과 동일한 MMRM을 사용하여 분석할 것이다. 환자의 수, 평균, 표준 오차 및 LS 평균을 포함하는 기술 통계학이 제공될 것이다. 또한, LS 평균의 차이, 상응하는 95% CI 및 p-값이 위약에 대한 각 용량의 비교를 위해 제공될 것이다.
- [0287] 특징적인 정의된 서브셋의 기준선 바이오마커의 효능의 분석. 치료 반응을 예측하기 위한 잠재적인 가치에 대해 기준선 바이오마커를 시험하기 위하여, NPS의 변화의 분석도 또한 각 용량 군 및 선택된 풀링된 용량 군에 의해 하기의 서브셋 및 전체 ITT 집단에 대하여 수행할 것이다.
- [0288] 하위군 분석. 하위군 수준에 걸친 치료 효과의 일관성을 평가하고, 치료 반응을 예측하기 위한 잠재적인 가치에

대하여 기준선 바이오마커를 시험하기 위하여, 연령 군, 성별, 지역, 인종, INCS 용량 수준, 기준선 NPS, 기준선 CT 스캔 점수, 친식 동시이환 및 연구 이전에 선택된 바이오마커에 대한, NPS의 기준선으로부터의 변화에 대하여 탐구적 하위군 분석을 행할 것이다.

[0289] 항-mAb1 항체 결과의 목록(음성 또는 역가 값)은 환자, 시점 및 치료군에 의해 표현될 것이다. ADA 역가 수준은 낮은 수준, 중등 수준 및 높은 수준의 범주로 분류될 것이다. 낮은 수준의 ADA 역가는 1000 미만의 역가로 정의되고; 중등 수준의 ADA 역가는 1000 내지 10,000의 역가로 정의되며, 높은 수준의 ADA 역가는 10,000 초과 역가로 정의된다.

[0290] 항-mAb1 항체 검정 결과가 명확히 기술될 것이다. 하기의 요약은 TEAE 기간 동안 임의의 양성 ADA 검정 반응을 갖는 환자; TEAE 기간 동안 치료 유도된 양성 ADA 검정 반응을 갖는 환자에 대해 제공될 것이며; TEAE 기간 동안 치료 유도된 양성 ADA 검정 반응을 갖는 환자는 일시적 양성 반응을 갖는 환자 및 지속적인 양성 반응을 갖는 환자로서 추가로 기술될 것이다. TEAE 기간 동안 임의의 양성 ADA 검정 반응을 갖는 환자는 ADA 검정에서 양성인 적어도 하나의 시료를 갖는 환자로 정의된다.

[0291] 치료 유도된 양성 ADA 검정 반응은 기준선에 양성 검정 반응을 갖지 않으나, TEAE 기간 동안 양성 검정 반응을 갖는 환자 또는 기준선에 양성 ADA 검정 반응을 갖고 또한 TEAE 기간 동안 역가의 적어도 4배 증가를 갖는 환자로 정의된다.

[0292] 지속적인 양성 반응은 치료 유도된 양성 ADA 검정 반응이며, 여기서, 환자 유래의 적어도 2개의 연속 기준선후 시료는 ADA 검정에서 양성이거나, 수집된 마지막 기준선 이후 시료가 ADA 검정에서 양성이다. 일시적인 양성 반응은 지속적인 것으로 여겨지지 않는 임의의 치료 유도된 양성 ADA 검정 반응으로 정의된다.

[0293] [표 16]

허용가능한 흡입 글루코코르티코스테로이드/장기간 작용 베타2 효능제 병용 제품 및 허용가능한 투여형, 세기 및 투여 일정

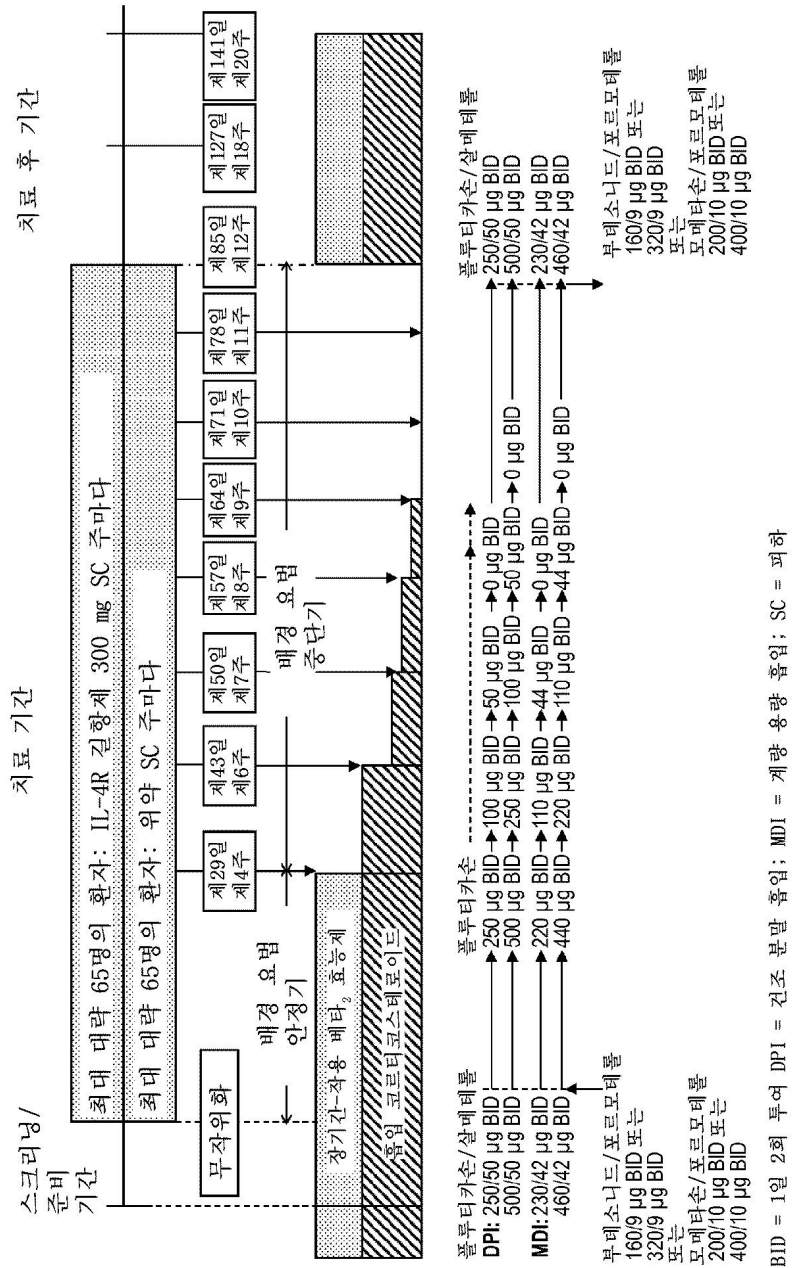
일반명	상표명	허용가능한 제품	허용가능한 투여형, 세기 및 투여 일정
플루티카손 프로피오네이트 및 살메테롤	Advair® / Seretide®	DPI (250/50 또는 500/50)	DPI: 1일 2회 1 퍼프 (500/50)
		MDI (115/21 또는 230/21)	DPI: 1일 2회 1 퍼프 (250/50) MDI: 1일 2회 2 퍼프 (115/21) MDI: 1일 2회 2 퍼프 (230/21)
부테소나드 및 포르모테롤	Symbicort®	DPI (200/6 또는 400/12)	DPI: 1일 2회 1 퍼프 (400/12)
		MDI (160/4.5)	DPI: 1일 2회 2 퍼프 (200/6) MDI: 1일 2회 2 퍼프 (160/4.5)
모메타손 푸로에이트 및 포르모테롤	Dulera®	MDI (100/5 또는 200/5)	MDI: 1일 2회 2 퍼프 (200/5) MDI: 1일 2회 2 퍼프 (100/5)

[0294]

[0295] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 구현예에 의해 범주가 제한되지 않는다. 실제로, 본 명세서에 기술된 것에 더하여 다양한 변형이 상기의 설명 및 첨부된 도면으로부터 당해 분야의 숙련자에게 명백해질 것이다. 그러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

도면1



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> GENZYME CORPORATION

<120> METHODS FOR TREATING NASAL POLYPOSIS BY ADMINISTERING AN

IL-4R ANTAGONIST

<130> 558276: SA9-162PC

<140><141><150> EP 14305670.3

<151> 2014-05-07

<150> 61/837,912

<151> 2013-06-21

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

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

1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Ala	Gly
Ser	Gly	Phe	Thr
Phe	Arg	Asp	Tyr
20	25	30	
Ala	Met	Thr	Trp
Val	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Val
35	40	45	
Ser	Ser	Ile	Ser
Gly	Ser	Gly	Gly
Asn	Thr	Tyr	Tyr
Ala	Asp	Ser	Val
50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe
Thr	Ile	Ser	Arg
Asp	Asn	Ser	Lys
Asn	Thr	Leu	Tyr

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

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic HCDR1 peptide"

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic HCDR2
peptide"

<400> 4

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic HCDR3

peptide"

<400> 5

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

1 5 10 15

Asp Val

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic LCDR1
peptide"

<400> 6

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic LCDR2
peptide"

<400> 7

Leu Gly Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic LCDR3
peptide"

<400> 8

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1

5