



공개특허 10-2024-0146104



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0146104  
(43) 공개일자 2024년10월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 16/2866* (2013.01)  
*A61P 17/00* (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7032347(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월21일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2022-7045686  
원출원일자(국제) 2017년09월21일  
심사청구일자 2023년01월25일
- (85) 번역문제출일자 2024년09월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/052772
- (87) 국제공개번호 WO 2018/057776  
국제공개일자 2018년03월29일
- (30) 우선권주장  
62/397,988 2016년09월22일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
리제너론 파아마슈티컬스, 임크.  
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777  
사노피 바이오테크놀로지  
프랑스 94250 장티이 아브뉘 라스파이 82
- (72) 발명자  
라딘 알렌  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인코포레이티드  
그라함 닐  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인코포레이티드  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
장훈

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 IL-4R 저해제 투여에 의한 중증 아토피 피부염의 치료 방법

### (57) 요약

본 발명은 중등도 내지 중증 또는 중증 아토피 피부염(AD)을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 항-IL-4R 항체와 같은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 1회 이상의 용량을 투여하는 것을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 본 발명의 방법은 질환의 전신 요법(예: 사이클로스포린 A)으로 제어되지 않거나 이러한 요법이 권장될 수 없는 경우의 환자에서 중증 AD를 치료하기 위해 사용된다.

## (52) CPC특허분류

*A61K 2039/505* (2013.01)  
*A61K 2039/54* (2013.01)  
*A61K 2039/545* (2013.01)  
*C07K 2317/21* (2013.01)

## (72) 발명자

**아킨레이드 볼라늘**

미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버 로  
 드 777 리제너론 파아마슈티칼스 인코포레이티드  
**피로치 기안루카**

프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 사노피 바이  
 오테크놀로지

**쑨 성**

프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 사노피 바이  
 오테크놀로지

**홀트쉬 토마스**

프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 사노피 바이  
 오테크놀로지

**슈멜 브래드 에스.**

미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버 로  
 드 777 리제너론 파아마슈티칼스 인코포레이티드

**반살 아시쉬**

미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버 로  
 드 777 리제너론 파아마슈티칼스 인코포레이티드

## (30) 우선권주장

62/442,083	2017년01월04일	미국(US)
62/443,819	2017년01월09일	미국(US)
62/445,774	2017년01월13일	미국(US)
62/519,896	2017년06월15일	미국(US)
17306081.5		2017년08월18일
유럽특허청(EPO)(EP)		

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

소양증을 감소시키거나 아토피 피부염(AD)을 치료하거나 적어도 하나의 AD 연관 파라미터를 개선시키는 방법으로서,

- (a) 전신 면역억제제에 대한 부적절한 반응 또는 불내성의 이력을 갖고/갖거나 전신 면역억제제로의 치료가 권장될 수 없는 중등도 내지 중증 AD 환자를 선택하는 단계; 및
- (b) 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제를 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효성을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자가

- (i) 환자가 기준선 연구자의 종합 평가(Investigator's Global Assessment: IGA) 점수=4를 가짐;
- (ii) 환자가 3 이상의 기준선 IGA 점수를 가짐;
- (iii) 환자가 전신 요법의 후보임;
- (iv) 환자가 국소 AD 요법에 의해 제어되지 않는 질환을 가짐;
- (v) 환자가 국소 AD 요법에 대한 부적절한 반응의 문서화 이력을 갖고거나 환자에 대한 국소 요법이 유해 부작용 또는 안전성 위험으로 인해 권장될 수 없음;
- (vi) 환자가 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제, 항히스타민제, 에몰리언트, 피부과용 치료제, 전신 글루코코르티코이드, 비스테로이드성 전신 면역억제제, 사이클로스포린 A, 아자티오프린, 자외선(UV)광 요법 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약제 또는 절차로 이전에 치료받은 적이 있음; 및
- (vii) 환자가, IL-4R 저해제의 투여 전 또는 투여시에, 음식물 알레르기, 천식, 계절 알레르기, 알레르기 비염, 집먼지진드기 알레르기 및 알레르기성 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 장애를 갖고 있거나 이러한 질환 또는 장애로 진단됨

으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 특징을 갖는, 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 전신 면역억제제가 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 전신 코르티코스테로이드 및 인터페론-감마로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전신 면역억제제가 사이클로스포린 A(CSA)인, 방법.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 환자가 CSA에 대한 사전 노출이 없고, CSA 요법이 의학 금기, CSA 또는 부형제에 대한 과민성, CSA와 병용 약제와의 사용 금지, CSA-유도 신장 손상에 대한 감수성 증가, CSA-유도 간 손상에 대한 감수성 증가 및 심각한 감염의 위험성 증가로 이루어진 그룹으로부터 선택된 조건으로 인해 권장될 수 없는, 방법.

#### 청구항 6

제4항에 있어서, 상기 환자가 CSA에 이전에 노출되었고 CSA 요법이 불내성, 허용되지 않는 독성, 부적절한 반응, 환자 체중의 5 mg/kg/일 초과의 용량에서의 CSA의 필요성 및 1년 초과의 기간 동안 CSA 투여의 필요성으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 조건으로 인해 권장될 수 없는, 방법.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 약 50 내지 약 600 mg의 용량에서 투여되는, 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 약 300 mg의 용량에서 투여되는, 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 초기 용량에 이어서 1회 이상의 2차 용량으로 투여되고, 각 2차 용량이 직전의 용량 후 1주차 내지 4주차에 투여되는, 방법.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 초기 용량이 약 50 내지 약 600 mg의 IL-4R 저해제를 포함하는, 방법.

**청구항 12**

제10항 또는 제11항에 있어서, 각 2차 용량이 약 25 내지 약 400 mg의 IL-4R 저해제를 포함하는, 방법.

**청구항 13**

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 용량이 약 600 mg의 IL-4R 저해제를 포함하고, 각 2차 용량이 약 300 mg의 IL-4R 저해제를 포함하는, 방법.

**청구항 14**

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각 2차 용량이 직전의 용량 후 1주차에 투여되는, 방법.

**청구항 15**

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각 2차 용량이 직전의 용량 후 2주차에 투여되는, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제의 투여가

- (a) 기준선으로부터 습진 면적 및 중증도 지수(Eczema Area and Severity Index: EASI) 점수의 적어도 75% 감소;
- (b) 기준선으로부터 소양증 수치 평가 척도(Pruritus Numeric Rating Scale: NRS) 점수의 적어도 45% 감소;
- (c) 기준선으로부터 아토피 피부염 점수화(Scoring Atopic Dermatitis: SCORAD) 점수의 적어도 50% 감소;
- (d) 기준선으로부터 연구자의 종합 평가(IGA) 점수의 2 포인트 이상의 감소; 및
- (e) 기준선으로부터 NRS 점수의 3 포인트 이상의 감소

로 이루어진 그룹으로부터 선택된 AD 연관 파라미터의 개선을 야기하는, 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제의 투여가 종합 개별 징후 점수(Global Individual Signs Score: GISS), 환자 중심 습진 척도(Patient Oriented Eczema Measure: POEM), 환자 평가된 병원 불안 및 우울 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS) 및 피부과 환자 보고된 삶의 질 지수(Patient-reported Dermatology Life Quality Index: DLQI)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 환

자 관련 결과의 개선을 야기하는, 방법.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제의 투여가 환자에서 악화(flare) 또는 재연(exacerbation)의 횟수의 감소를 야기하는, 방법.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 피하 투여되는, 방법.

#### 청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 제2 치료제 또는 요법과 병용 투여되고, 상기 제2 치료제 또는 요법이 국소 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 저해제 및 에몰리언트로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 상기 국소 코르티코스테로이드(TCS)가 저 효능 TCS, 중간 효능 TCS 및 고 효능 TCS로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 TCS의 양이 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후에 점차 감소되는, 방법.

#### 청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 TCS의 양이 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 4주차까지 적어도 약 20% 감소되는, 방법.

#### 청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 TCS의 양이 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 4주차까지 약 50% 감소되는, 방법.

#### 청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 IL-4Ra에 결합하여 IL-4 및/또는 IL-13과 1형 IL-4 수용체 또는 2형 IL-4 수용체의 상호작용을 방지하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 IL-4 및 IL-13과 1형 IL-4 수용체 및 2형 IL-4 수용체들 다의 상호작용을 방지하는, 방법.

#### 청구항 27

제7항, 제25항 또는 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함하는, 방법.

#### 청구항 28

제7항, 제25항 또는 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 3개의 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, 상기 HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2가 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 HCVR이 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고 상기 LCVR이 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 30**

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 9의 아미노산을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 두필루맙 또는 이의 생물학적 등가물 (bioequivalent)인, 방법.

**청구항 32**

제25항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 AMG317 또는 MEDI9314인, 방법.

**청구항 33**

중등도 내지 중증 또는 중증 아토피 피부염(AD)을 치료하거나 AD 연관 파라미터를 개선시키는 방법으로서,

(a) (i) 환자가 기준선 IGA 점수 = 4를 가짐;

(ii) 환자가 3 이상의 기준선 IGA 점수를 가짐;

(iii) 환자가 6세 내지 18세임;

(iv) 환자가 국소 AD 요법에 의해 제어되지 않는 질환을 가짐;

(v) 환자가 국소 AD 요법에 대한 부적절한 반응의 문서화 이력을 갖거나 환자에 대한 국소 요법이 유해 부작용 또는 안전성 위험으로 인해 권장될 수 없음;

(vi) 환자가 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제, 항히스타민제, 에몰리언트, 피부과용 치료제, 전신 글루코코르티코이드, 비스테로이드성 전신 면역억제제, 사이클로스포린 A, 아자티오프린, 자외선(UV)광 요법 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약제 또는 절차로 이전에 치료받은 적이 있음; 및

(vii) 환자가 음식물 알레르기, 천식, 계절 알레르기, 알레르기 비염, 집먼지진드기 알레르기 및 알레르기 성 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동반 질환 또는 장애를 가짐

으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 속성을 갖는 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자를 선택하는 단계; 및

(b) IL-4R 저해제의 치료학적 유효량의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 환자가 중증 AD를 갖고, 6세 내지 11세이고, 기준선 IGA 점수 = 4를 갖고, 국소 AD 요법에 의해 제어되지 않는 질환을 갖는, 방법.

**청구항 35**

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

**청구항 36**

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, IL-4R 저해제의 각 용량이 1, 2, 3, 4 또는 5 mg/환자의 체중 kg 을 포함하고, 각 용량이 직전의 용량 후 1주차 내지 4주차에 투여되는, 방법.

**청구항 37**

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 각 용량이 약 20 내지 약 600 mg의 IL-4R 저해제를 포함하고, 각 용량이 직전의 용량 후 1주차 내지 4주차에 투여되는, 방법.

#### 청구항 38

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제의 투여가 (i) EASI 접수가 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 2주차까지 기준선으로부터 30% 초과의 감소; (ii) 소양증 NRS가 기준선으로부터 50% 초과의 감소; 및 (iii) IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 12주차까지 IGA 접수가 기준선으로부터 감소하여 0 또는 1의 IGA 접수를 달성함으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 효과를 초래하는, 방법.

#### 청구항 39

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제, 항히스타민제, 에몰리언트, 항바이러스성 치료제 및 폐쇄성 기도 질환용 치료제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 치료제와 병용 투여되는, 방법.

#### 청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 IL-4R $\alpha$ 에 결합하여 IL-4 및/또는 IL-13과 1형 IL-4 수용체 또는 2형 IL-4 수용체의 상호작용을 방지하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 IL-4 및 IL-13과 1형 IL-4 수용체 및 2형 IL-4 수용체들 다의 상호작용을 방지하는, 방법.

#### 청구항 42

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함하는, 방법.

#### 청구항 43

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 3개의 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, 상기 HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2가 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

#### 청구항 44

제43항에 있어서, 상기 HCVR이 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고 상기 LCVR이 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

#### 청구항 45

제35항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 9의 아미노산을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

#### 청구항 46

제35항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 두필루맙 또는 이의 생물학적 등가물인, 방법.

#### 청구항 47

제40항에 있어서, 상기 IL-4R 저해제가 AMG317 또는 MEDI9314인, 방법.

**청구항 48**

전신 면역억제제에 대한 부적절한 반응 또는 불내성의 이력을 갖고/갖거나 전신 면역억제제로의 치료가 권장될 수 없는 중등도 내지 중증 아토피 피부염(AD) 환자에서 소양증의 감소 또는 AD의 치료 또는 적어도 하나의 AD 연관 파라미터의 개선에서의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 용도.

**청구항 49**

전신 면역억제제에 대한 부적절한 반응 또는 불내성의 이력을 갖고/갖거나 전신 면역억제제로의 치료가 권장될 수 없는 중등도 내지 중증 아토피 피부염(AD) 환자에서 소양증을 감소시키거나 AD를 치료하거나 적어도 하나의 AD 연관 파라미터를 개선시키기 위한 약제의 제조에서의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 용도.

**청구항 50**

인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 치료학적 유효량을 포함하는, 전신 면역억제제에 대한 부적절한 반응 또는 불내성의 이력을 갖고/갖거나 전신 면역억제제로의 치료가 권장될 수 없는 중등도 내지 중증 아토피 피부염(AD) 환자에서 소양증을 감소시키거나 AD를 치료하거나 적어도 하나의 AD 연관 파라미터를 개선시키기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 51**

중등도 내지 중증 또는 중증 아토피 피부염(AD) 환자에서 중등도 내지 중증 또는 중증 AD의 치료 또는 AD 연관 파라미터의 개선에서의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 용도.

**청구항 52**

중등도 내지 중증 또는 중증 아토피 피부염(AD) 환자에서 중등도 내지 중증 또는 중증 AD를 치료하거나 AD 연관 파라미터를 개선시키기 위한 약제의 제조에서의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 용도.

**청구항 53**

인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 치료학적 유효량을 포함하는, 중등도 내지 중증 또는 중증 아토피 피부염(AD) 환자에서 중등도 내지 중증 또는 중증 AD를 치료하거나 AD 연관 파라미터를 개선시키기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 54**

전신 요법의 후보인 중등도 내지 중증 아토피 피부염(AD) 환자에서 소양증의 감소 또는 적어도 하나의 AD 연관 파라미터의 개선에서의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 용도.

**청구항 55**

전신 요법의 후보인 중등도 내지 중증 아토피 피부염(AD) 환자에서 소양증을 감소시키거나 적어도 하나의 AD 연관 파라미터를 개선시키기 위한 약제의 제조에서의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 용도.

**청구항 56**

인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 치료학적 유효량을 포함하는, 전신 요법의 후보인 중등도 내지 중증 아토피 피부염(AD) 환자에서 소양증을 감소시키거나 적어도 하나의 AD 연관 파라미터를 개선시키기 위한 약제학적 조성물.

**발명의 설명****기술 분야****[0001] 서열 서술**

본 출원은 서열목록을 함유하고 이는 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되었으며 그 전체가 본원에서 참조로 인용된다. 2017년 9월 11일에 작성된 상기 ASCII 카피는 SequenceList\_29.TXT라 명명되어 있으며 크기가 10.9 킬로

바이트이다.

### [0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 아토피 피부염의 치료에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제의 투여에 관한 것이다.

### 배경기술

[0005] 아토피 피부염(AD)은 강한 소양증(즉, 소양감), 건조증(피부 건조) 및 습진 병변을 특징으로 하는 만성/재발 염증성 피부 질환이며 이의 특성에는 홍반, 침윤/구진형성, 가파를 동반한 삼출액, 찰상 및 태선화가 포함된다. 아토피 피부염은 종종 알레르기 비염 및 천식과 같은 다른 아토피 장애와 연관된다. 중증 질환은 몇 가지 요인으로 인해 극도로 불능인 상태가 되게 할 수 있다: 높은 사회경제적 비용을 초래하는 주요 심리적 문제, 심각한 수면 부족 및 삶의 질(QOL) 손상. 성인의 약 2% 내지 10%가 AD에 걸리는 것으로 추정된다(Bieber 2008, N. Engl. J. Med. 358:1483-94).

[0006] AD의 병태생리는 염증, 환경 요인, 유전학 및 피부 장벽 기능장애 간의 복잡한 상호작용에 의해 영향을 받는다.

[0007] AD는 아동에서 가장 흔한 염증성 피부 질환이다(Illi et al 2004, J. Allergy Clin. Immunol. 113: 925-31). 상기 질환은 일반적으로 초기 유아기와 아동기 동안에 나타나지만 성인기까지 지속될 수 있거나 성인기에 시작할 수 있다(Kay et al 1994, J. Am. Acad. Dermatol. 30: 35-9). 상기 질환은 선진국에서 아동의 15 내지 30% 및 성인의 2 내지 10%가 걸린다(Bieber 2008, N. Engl. J. Med. 358: 1483-94). 아동의 천식 및 알레르기의 1 기 국제 연구는 오스트레일리아, 영국 및 스칸디나비아에서 20% 정도로 높은 1년 기간의 유병률을 보여주었다(Williams et al 1999, J. Allergy Clin. Immunol. 103: 125-38). 종종 AD는 아토피 행진(atopic march)(하나의 아토피 질환에서 다른 질환으로의 진행)의 첫번째 단계가 되는 것으로 여겨진다. 대략 60% 이하의 AD 환자가 수반되는 천식 또는 알레르기 비염 또는 식품 알레르기를 앓고 있다(Hong et al 2012, Envt. Health Toxicol. 27: e2012006).

[0008] 국소 코르티코스테로이드(TCS)는 AD 환자에 있어 압도적으로 가장 빈번하게 처방되는 약물 부류이다. 그러나, TCS의 장기 적용은 피부 위축, 색소침착이상, 여드름모양 발진의 위험 및 전신 흡수와 관련된 위험(예를 들어, 시상하부 뇌하수체축 효과, 쿠싱병 등) 때문에 권장될 수 없다. 국소 칼시뉴린 저해제(TCI)는 일반적으로 단기간 치료로서 효과적이고 안전하지만, 피부 악성 종양의 우려와 림프종 위험 증가는 규제 기관으로 하여금 그들의 처방 정보에 국소 타크롤리무스 및 피메크롤리무스의 장기 안전에 관한 경고를 요구하도록 촉구하였다. 임의의 국소 요법을 장기간에 걸쳐 또는 넓은 표면적에 반복 적용하는 것도 환자 순응도의 저하를 초래한다. 1세대 항히스타민제는 소양증의 급성 증상 치료용으로 널리 처방되고 있지만 이의 효과는 제한적이며 주로 이의 진정 효과에 기인한다. 경구 면역억제제(Schmitt et al 2007, JEADV 21 : 606-619) 및 글루코코르티코이드는 효과적이지만, 때로는 심각한 독성 및 부작용을 수반하므로 이의 사용이 단기간 코스 및/또는 간헐적 요법으로 한정된다. 전신성 제제는 아동의 AD 치료에서 승인되어 있지 않다. 모든 전신 제제는 오프 라벨(off label) 사용되고 있으며(사이클로스포린, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 전신 코르티코스테로이드) 사용의 근거가 부족하다. 이러한 모든 제제들은 장기간 사용될 경우에 환자를 심각한 감염 및 증가된 악성 종양의 위험에 취약하게 만드는 광범위한 면역억제 효과를 갖는다. 이러한 제제들에서 보고된 다른 중요한 부작용은 위염, 발육 부전, 당뇨병, 체중 증가, 고혈압, 골다공증 및 부신 억제(코르티코스테로이드), 신독성, 고혈압, 멜림, 다모증, 두통, 치은 증식증(사이클로스포린), 위장 장애, 궤양성 위염, 골수억제, 간독성 및 폐 섬유증(메토트렉세이트), 과민성 반응, 간 효소 상승 및 백혈구감소증(아자티오프린)을 포함한다. 또한, 요법이 중단되면, 질환이 처음에는 전신성 약물에 의해 제어되는 환자의 대부분은 재발을 앓는다(Granlund et al 1995, Br.J. Dermatol. 132 : 106-112; Schmitt et al, 2009 Br. J. Dermatol. 162: 661-8).

[0009] 일부 지역에서 중증 AD에 대한 현재 요법인 사이클로스포린 A(CSA)는 체액 성 면역반응과 세포성 면역반응 둘다에 영향을 미치는 강력한 면역억제제이다. 이것은 감염에 대한 감수성을 증가시키고 암 면역감시를 감소시킨다. 다른 통상적으로 인정된 독성은 고혈압 및 신장과 간 기능 손상을 포함한다. 또한, CSA는 다른 통상적으로 사용되는 의약과 상호작용하여 이의 대사작용 및 효과에 잠재적으로 영향을 미친다. 특히 전신성 글루코코르티코이드의 투여 후 치료가 중단될 경우 환자의 질환은 흔히 재발한다(Schmitt et al 2009, Brit J Dermatol journal compilation:1-8, Schram 2012, Allergy 67:99-106, Akhavan 2008, Semin Cutan Med Surg 2008; 27:151-155). 종양 괴사 인자  $\alpha$ (TNF) 저해제(예: 인플릭시맙, 에타녀셉트), IgE 저해제(예: 오말리주맙) 및 IL-5 저해제(예: 메폴리주맙) 및 CD11a 저해제(예: 에팔리주맙)을 포함하는 생물학적 제제는 일반적으로 임상

시험에서 효과가 없었다. 따라서, 전신 요법의 후보인 환자에서 AD, 특히 중증 AD를 위한 대체 치료에 대한 상당한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다.

## 발명의 내용

### [0010] 발명의 요지

본 발명의 특정의 양상에 따라, 중등도 내지 중증 아토피 피부염(AD) 및 중증 AD를 포함하는 AD의 증상을 치료 및/또는 예방하고/하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 본 발명의 특정의 실시형태는 치료에 내성이거나 전신 요법(면역억제제를 포함)에 의해 적절하게 제어되지 않는 중증 AD 환자의 치료 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 전신 치료제로의 치료에도 불구하고 제어되지 않는 중증 AD 환자의 치료 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 전신 치료제(예: 전신성 면역억제제)로의 치료가 의학적으로 권장될 수 없는 중증 AD 환자의 치료 방법을 포함한다. 본 발명의 방법은 치료학적 유효량의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제를 포함하는 약제학적 조성물의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제는 단일요법으로서 투여된다. 다른 실시형태에서, IL-4R 저해제는 국소 요법(예컨대, 국소 코르티코스테로이드 또는 국소 칼시뉴린 저해제)과 병용하여 투여된다.

[0012] 특정의 실시형태에서, 전신 치료제는 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 경구 코르티코스테로이드 및 인터페론-감마로 이루어진 그룹으로부터 선택된 면역억제제이다.

[0013] 특정의 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 중증 AD를 치료하거나 적어도 하나의 AD 연관 파라미터를 개선시키는 방법으로서, IL-4R에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계 및 AD 연관 파라미터의 개선을 결정하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제의 투여는 연구자의 종합 평가(Investigators Global Assessment: IGA); 아토피 피부염의 체표면 병발(Body Surface Area Involvement of Atopic Dermatitis: BSA), 습진 면적 및 중증도 지수(Eczema Area and Severity Index: EASI); 아토피 피부염 점수화(Scoring atopic dermatitis: SCORAD); 5-D 소양증 척도; 및 소양증 수치 평가 척도(Pruritus Numeric Rating Scale: NRS)로부터 선택된 하나 이상의 AD 연관 파라미터의 개선을 야기한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제의 투여는 종합 개별 징후 점수(Global Individual Signs Score: GISS), 환자 중심 습진 척도(Patient Oriented Eczema Measure: POEM), 환자 평가된 병원 불안 및 우울 척도(Patient-assessed Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS) 및 피부과 환자 보고 삶의 질 지수(Patient-reported Dermatology Life Quality Index, DLQI)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 AD 연관 결과의 개선을 야기한다.

[0014] 특정의 양상에 따라, 본 발명은 중증 AD 환자의 치료를 위한 또는 AD 환자에서 적어도 하나의 AD 연관 파라미터를 개선하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 상기 환자는, (i) 환자가 기준선 IGA 점수 = 4를 가짐; (ii) 환자가 3 이상의 기준선 IGA 점수를 가짐; (iii) 환자가 전신 요법의 후보임; (iv) 환자가 국소 AD 요법에 의해 제어되지 않는 질환을 가짐; (v) 환자가 국소 AD 요법에 대한 부적절한 반응의 문서화 이력을 갖거나 국소 요법이 유해 부작용 또는 안전성 위험으로 인해 권장될 수 없음; (vi) 환자가 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제, 항히스타민제, 에몰리언트(emollient), 피부과용 치료제, 전신 글루코코르티코이드, 비스테로이드성 전신 면역억제제, 사이클로스포린 A, 아자티오프린, 자외선(UV)광 요법 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약제 또는 절차로 이전에 치료받은 적이 있음; 및 (vii) 환자가 음식물 알레르기, 천식, 계절 알레르기, 알레르기 비염, 집먼지진드기 알레르기 및 알레르기성 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동반 질환 또는 장애를 갖고 있음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 속성을 갖거나 이러한 속성에 기반하여 선택된다. 이러한 양상에 따른 방법은 치료학적 유효량의 IL-4R 저해제를 포함하는 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 투여는 다음 효과들 중 하나 이상을 야기한다: (a) EASI 점수가 기준선으로부터 70% 초과의 감소; (b) 소양증 NRS가 제1 용량의 투여 후 2주차부터 기준선으로부터 50% 초과의 감소; (c) 소양증 NRS가 제1 용량의 투여 후 2주차만큼 조기에 기준선으로부터 4-포인트 이상의 감소; (d) 환자가 0 내지 4 IGA 스케일상에서 기준선으로부터 2 포인트 이상의 감소와 함께 0 또는 1("깨끗함(clear)" 또는 "거의 깨끗함(almost clear)")의 IGA를 달성함; (e) 환자의 삶의 질의 질의 개선. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제는 단일요법으로서 투여된다. 다른 실시형태에서, IL-4R 저해제는 국소 요법(예컨대, 국소 코르티코스테로이드 또는 국소 칼시뉴린 저해제)과 병용하여 투여된다.

[0015] 특정의 양상에 따라, 본 발명은 전신 요법의 후보인 중증 AD 환자에서 소양증을 치료하거나 감소시키는 방법을 제공한다. 이러한 양상들에 따른 방법은 전신 면역억제제에 대해 내성이거나 부적절하게 반응성이거나 불내성인 중증 AD로 진단된 환자를 선택하는 단계; 및 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게

투여하는 단계를 포함한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제는 단일요법으로서 투여된다. 다른 실시형태에서, IL-4R 저해제는 국소 요법(예컨대, 국소 코르티코스테로이드 또는 국소 칼시뉴린 저해제)과 병용하여 투여된다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제의 투여는 EASI 점수가 기준선으로부터 70% 초과의 감소, 소양증 NRS의 기준선으로부터 50% 초과의 감소, 소양증 NRS의 기준선으로부터 4-포인트 이상의 감소 및/또는 0 내지 4 IGA 스케일상에서 기준선으로부터 2 포인트 이상의 감소를 야기한다.

[0016] 특정의 양상에 따라, 본 발명은 중증 AD 환자의 치료 방법을 포함한다. 이러한 양상들에 따른 방법은 사이클로스포린 A, IgE 저해제, TNF알파 저해제, CD11a 저해제, CD20 저해제, 항생제, IL-4R 저해제(예를 들어, 두필루맙(Dupilumab)과 같은 항-IL-4R 항체), 전신 면역억제제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 저해제 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료제로 이미 치료를 받은 중증 AD 환자를 선택하는 단계; 및 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0017] 특정의 실시형태에서, 본 발명은 중증 AD 환자에서 국소 코르티코스테로이드(TCS) 의존성을 감소시키는 방법으로서, IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 추가 실시형태에서, 중간 효능 내지 고 효능 TCS는 IL-4R 저해제와 병용 투여된다. 하나의 추가 실시형태에서, TCS의 양은 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여시 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50%만큼 서서히 감소된다.

[0018] 특정의 양상에 따라, 본 발명은 악화(flare) 또는 AD 재연(exacerbation)을 감소시키는 방법으로서, 중증 AD 환자를 선택하는 단계 및 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 환자는 난치성 AD를 앓고 있거나 전신 치료제(예: 전신 면역억제제)를 이용한 요법 후에 질환이 재발하였다.

[0019] 특정의 양상에 따라, 본 발명은 AD를 치료하거나 소양증을 감소시키거나 AD 연관 파라미터를 개선시키는 방법으로서, 5주보다 더 전, 8주보다 더 전, 13주보다 더 전 또는 20주보다 더 전에 IL-4R 저해제(예: 두필루맙과 같은 항-IL-4R 항체)로 이전에 치료되었던 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자를 선택하는 단계 및 치료를 필요로 하는 환자를 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량으로 재치료하고, 상기 재치료가 EASI 점수의 기준선으로부터 70% 초과의 감소, 소양증 NRS의 기준선으로부터 50% 초과의 감소, 소양증 NRS의 기준선으로부터 4-포인트 이상의 감소 및/또는 0 내지 4 IGA 스케일상에서 기준선으로부터 2 포인트 이상의 감소를 초래하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제의 각 용량은 약 50 내지 600mg을 포함하고 직전의 용량 후 1주차, 2주차, 3주차 또는 4주차에 투여된다.

[0020] 특정의 양상에 따라, 본 발명은 AD를 치료하거나 AD 환자에서 적어도 하나의 AD 연관 파라미터를 개선시키기 위한 방법으로서, (a) (i) 환자가 기준선 IGA 점수 = 4를 가짐; (ii) 환자가 3 이상의 기준선 IGA 점수를 가짐; (iii) 환자가 6세 내지 18세임; (iv) 환자가 국소 AD 요법에 의해 제어되지 않는 질환을 가짐; (v) 환자가 국소 AD 요법에 대한 부적절한 반응의 문서화 이력을 갖거나 국소 요법이 유해 부작용 또는 안전성 위험으로 인해 권장될 수 없음; (vi) 환자가 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제, 항히스타민제, 에몰리언트, 피부과용 치료제, 전신 글루코코르티코이드, 비스테로이드성 전신 면역억제제, 사이클로스포린 A, 아자티오프린, 자외선(UV)광 요법 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약제 또는 절차로 이전에 치료받은 적이 있음; 및 (vii) 환자가 음식물 알레르기, 천식, 계절 알레르기, 알레르기 비염, 집먼지진드기 알레르기 및 알레르기성 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동반 질환 또는 장애를 갖고 있음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 속성을 갖는 AD 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-4R 저해제의 치료학적 유효량의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제의 각 용량은 1, 2, 3, 4 또는 5 mg/환자의 체중 kg을 포함하고, 각 용량은 직전의 용량 후 1주차 내지 4주차에 투여된다.

[0021] 특정의 실시형태에 따라, 본 발명의 방법은 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 10 mg 내지 약 600 mg의 IL-4R 저해제를 초기 용량으로서 투여한 다음, 1회 이상의 2차 용량을 투여하는 것을 포함하고, 각 2차 용량은 25 내지 400 mg의 IL-4R 저해제를 포함한다. 특정의 실시형태에서, 초기 용량 및 1회 이상의 2차 용량은 각각 약 10 mg 내지 약 600 mg의 IL-4R 저해제를 포함한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제는 600mg의 초기 용량으로서 투여한 다음, 1회 이상의 2차 용량으로서 투여되고, 여기서 각 2차 용량은 300mg을 포함한다. 이러한 본 발명의 양상에 따라, IL-4R 저해제는, 예를 들어 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 4주에 1회의 투여 빈도로 대상체에게 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 각 2차 용량은 직전의 용량 후 1주차에 투여된다. 일 실시형태에서, 각 2차 용량은 직전의 용량 후 2주차에 투여된다. 특정의 실시형태에서, 본 발명의 방법은 IL-4R 저해제를 치료를 필요로

하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 IL-4R 저해제는 약 1 내지 10 mg/대상체의 체중 kg을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량이 투여되고, 여기서 각 용량은 1, 2, 4, 5 또는 10 mg/대상체의 체중 kg을 포함하고 각 용량은 직전의 용량 후 1주차 내지 4주차에 투여된다.

[0022] 본 발명의 방법의 범주에서 사용될 수 있는 예시적인 IL-4R 저해제는 예를 들어 IL-4R 또는 이의 리간드(IL-4 및/또는 IL-13)의 소분자 화학물질 저해제 또는 IL-4R 또는 이의 리간드를 표적으로 하는 생물학적 제제를 포함한다. 특정의 실시형태에 따라, IL-4R 저해제는 IL-4Ra 쇄에 결합하고, IL-4, IL-13, 또는 IL-4와 IL-13 둘다에 의한 신호전달을 차단하는 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)이다. 일 실시형태에서, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1/2의 중쇄 가변 영역(HCVR)/경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 쌍 내의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR(HCDR1), 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3, 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR(LCDR1), 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3을 포함한다. 본 발명의 방법의 범주에서 사용될 수 있는 이러한 항원-결합 단백질의 한 가지 유형은 두필루맙과 같은 항-IL-4R a 항체이다.

[0023] 일부 실시형태에서, IL-4R 저해제는 대상체에게 피하, 정맥내 또는 복강내 투여된다.

[0024] 특정의 실시형태에서, 본 발명은 전신 요법(예를 들어, 전신 면역억제제)의 후보인 환자에서 중등도 내지 중증 또는 중증 AD를 치료하거나 소양증을 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 IL-4R 저해제의 용도를 제공한다. 특정의 실시형태에서, 환자는 전신 요법에 내성 또는 불내성이거나 차선적(suboptimal) 효능과 결부된 안전성 및 건강상 위험으로 인해 전신 요법이 권장될 수 없는 자이다. 특정의 실시형태에서, 본 발명은 중증 AD 환자에서 국소 코르티코스테로이드 의존성을 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 IL-4R 저해제의 용도를 제공한다. 특정의 실시형태에서, 본 발명은 중증 AD를 치료하거나 중증 AD 환자에서 소양증을 감소시키기 위한 방법에서의 IL-4R 저해제의 용도를 제공하며, 여기서 상기 IL-4R 저해제는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 특정의 실시형태에서, 본 발명은 중증 AD 대상체에서 국소 코르티코스테로이드 의존성을 감소시키기 위한 방법에서의 IL-4R 저해제의 용도를 제공하며, 여기서 L-4R 저해제는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0025] 본 발명의 다른 실시형태는 다음의 상세한 설명의 검토로부터 명백해질 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 발명을 설명하기 전에, 본 발명의 방법 및 실험 조건은 다양할 수 있기 때문에 본 발명은 설명된 특정 방법 및 실험 조건으로 한정되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 한정될 것이기 때문에 본원에서 사용되는 용어는 특정 실시예를 설명하기 위한 목적이며 제한적인 용도가 아님을 이해해야 한다.

[0027] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 사용되는 "약"이란 용어는 인용된 특정 수치와 관련하여 사용될 때, 그 수치가 인용된 수치에서 1% 이하로 달라질 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 본원에서 사용되는 바와 같이, "약 100"이란 표현은 99 및 101과 그 사이의 모든 수치(예: 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 등)를 포함한다. 본원에서 사용되는 "치료하다", "치료" 등의 용어들은 일시적 또는 영구적으로 증상을 완화, 증상의 원인을 제거하거나, 또는 상기 질병이나 병태의 증상의 발현을 방지하거나 늦추는 것을 의미한다.

[0028] 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 설명된다. 본원에 언급된 모든 간행물은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

### 아토피 피부염의 치료 방법

[0030] 본 발명은 IL-4R 저해제를 포함하는 치료학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다. 본원에서 사용되는 "치료를 필요로 하는 대상체"란 표현은 아토피 피부염의 하나 이상의 증상 또는 징후를 나타내고/내거나 아토피 피부염으로 진단받은 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다.

[0031] 본원에서 사용되는 "아토피 피부염(AD)"이란 강렬한 소양감(예를 들면, 심한 가려움) 및 각질과 마른 습진성 병변을 특징으로 하는 염증성 피부 질환을 의미한다. 상기 "아토피 피부염"이란 용어는 피부 장벽 이상, 알레르기

(예를 들면, 특정 음식, 꽃가루, 곰팡이, 먼지 진드기, 동물 등에 대한 알레르기), 방사선 노출, 및/또는 천식에 기인하거나 연관된 AD를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 본 발명은 경증, 중등도 또는 중증 AD 환자를 치료하는 방법들을 포함한다. 본언에서 사용되는 "중등도 내지 중증 AD"란 흔히 지속적인 세균, 바이러스 또는 진균 감염이 합병된 심하게 소양감을 일으키는 광범위한 피부 병변을 특징으로 한다. 또한 중등도 내지 중증 AD란 환자의 만성 AD를 포함한다. 많은 경우에, 상기 만성 병변은 피부의 두꺼워진 플라크(plaque), 태선화 및 섬유성 구진을 포함한다. 또한 중등도 내지 중증 AD에 걸린 환자들은 일반적으로 신체 피부 면적의 20% 이상이 감염되거나, 눈, 손 및 신체의 접하는 곳의 침범 이외에도 피부 면적의 10% 이상이 감염된다. 중등도 내지 중증 AD는 또한 국소 코르티코스테로이드로 빈번하게 치료를 받아야 하는 환자에게 존재하는 것으로 간주된다. 환자가 국소 코르티코스테로이드 또는 칼시뉴린 저해제에 내성이거나 불응성인 경우도 이 환자는 중등도 내지 중증 AD를 갖는다고 말할 수 있다.

[0032] 특정의 바람직한 실시형태에서, "치료를 필요로 하는 대상체"란 용어는 중증 AD 환자를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "중증 AD"는 중간 효능 및 고 효능 TCS 및/또는 면역억제제 요법에 불응성인 만성 재발 AD를 지칭한다. 중증 AD는 또한 체표면적의 20%를 초과하여 발생하는, 심하게 소양감을 일으키는 만성 병변을 특징으로 한다. 특정의 실시형태에서, 상기 용어는 강력한 국소 코르티코스테로이드(TCS)로의 치료가 권고되는, 아이헨필드(Eichenfield) 기준(Eichenfield et al 2014, J. Am. Acad. Dermatol. 70: 338-351)에 따른 만성 AD를 지칭한다. 특정의 실시형태에서, 상기 용어는 전신 코르티코스테로이드 및/또는 비스테로이드성 면역억제제로의 치료에 대해 내성이거나 만성 AD 환자를 포함한다. 중증 AD 환자는 또한 질환의 빈번한 재연 또는 악화를 나타낼 수 있다. 특정의 실시형태에서, "중증 AD"란 용어는 연구자의 종합 평가(IGA) 점수가 4인 환자를 지칭한다.

[0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, "재연"으로서도 지칭되는 "악화"는 면역억제제 요법(예: 사이클로스포린 A)의 용량 증가, 고 효능 TCS 부류로의 전환 또는 또 다른 면역억제성 약물의 시작일 수 있는 요법의 단계적 확대를 초래하는 징후 및/또는 증상의 증가를 지칭한다. 특정의 실시형태에서, 본 발명은 중증 AD 환자에서 악화 또는 재연의 횟수를 감소시키기 위한 방법으로서, 치료학적 유효량의 IL-4R 저해제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다.

[0034] 특정의 실시형태에서, "치료를 필요로 하는 대상체"란 용어는 전신 면역억제제로의 치료에 내성이거나 비반응성이거나 부적절하게 반응성인 대상체를 포함한다. 본 발명은 전신 면역억제제로의 치료에 내성이거나 비반응성이거나 부적절하게 반응성인 대상체 또는 환자에서 AD를 치료하기 위한 방법을 포함한다. "전신 면역억제제에 내성이거나 비반응성이거나 부적절하게 반응성인"이란 용어는 본원에서 사용되는 바와 같이, 전신 면역억제제로 치료되었고 면역억제제가 치료 효과가 없는 AD 대상체 또는 환자를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 상기 용어는 AD의 증상을 감소, 개선 또는 저감시키기 위해 투여된 면역억제제의 감소된 환자 순응도 및/또는 독성 및 부작용 및/또는 무효성을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 상기 용어는 전신 면역억제제에 의한 치료에 불응성인, 중등도 내지 중증 AD 또는 중증 AD를앓는 환자를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 상기 용어는 면역억제제로의 치료에도 불구하고 제어되지 않는 AD 환자를 지칭한다. 일부 실시형태에서, "전신 면역억제제에 내성이거나 비반응성이거나 부적절하게 반응성인" 환자는 하나 이상의 AD 연관 파라미터의 개선을 나타내지 않을 수 있다. AD 연관 파라미터의 예는 본원의 다른 부분에 설명되어 있다. 예를 들어, 전신 면역억제제로의 치료는 소양증 또는 습진 면적 및 중증도 지수(EASI) 점수 또는 체표면적(BSA) 점수의 감소를 야기하지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 용어는 전신 면역억제제로 치료되었지만 이후에 질환이 재발되었고/되었거나 증가된 AD 재연 또는 악화를 나타내는 중증 AD 환자를 지칭한다. 특정의 실시형태에서, 상기 용어는 차선적(suboptimal) 효능과 결부된 환자에 대한 안전성 및 건강상 위험으로 인해 면역억제제 요법이 권장될 수 없는 중증 AD 환자를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 1개월 이상 동안 전신 면역억제제로 조기에 치료되었지만 하나 이상의 AD 연관 파라미터의 감소를 나타내지 않는 환자에서 중등도 내지 중증 AD 또는 중증 AD를 치료하기 위한 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 방법은 전신 면역억제제로 치료되었고 체표면적(BSA) 점수가 10% 이상이거나 연구자의 종합 평가 (IGA) 점수가 3 이상인 만성 재발 AD 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0035] 특정의 실시형태에서, "치료를 필요로 하는 대상체"란 용어는, 이의 질환이 TCS로 적절하게 제어될 수 없거나, 경구 면역억제제로 적절하게 제어되지 않거나 경구 면역억제제에 불내성이거나, 면역억제제 치료가 다음에 따라 현재 의사가 의학적으로 권장될 수 없다고 간주하는 경우의 중증 AD 환자를 포함한다:

[0036] (A) · 의학 금기;

[0037] · 면역억제 활성 물질 또는 부형제에 대한 과민성;

[0038] · 면역억제제와 병용 약제와의 사용이 금지됨; 또는

[0039] · 면역억제제에 대한 감수성 증가가 신장 손상을 유도하거나 심각한 감염 위험성을 증가시키는 등

[0040] 으로 인해 이전의 면역억제제 노출이 없음(환자가 현재도 이러한 치료의 후보가 아님)

[0041] 또는

[0042] (B) 이전에 면역억제제에 노출되었고

[0043] · 이전의 불내성 및/또는 허용되지 않는 독성;

[0044] · 부적절한 반응 - 최대 6주간의 고 용량(5 mg/kg/일) 내지 유지 용량(2 내지 3 mg/kg/일) 후 점감되는 면역억제에서의 AD의 악화 또는 유지 용량에서 최소 3개월 후의 악화로서 정의됨. 악화는 면역억제제 요법의 용량 증가, 고 효능 TCS 부류로의 전환 또는 또 다른 면역억제성 약물의 시작일 수 있는 요법의 단계적 확대를 초래하는 징후 및/또는 증상의 증가로서 정의된다; 또는

[0045] · 처방 정보에 명시된 용량 또는 기간 이상으로 면역억제제가 요구됨

[0046] 으로 인해 면역억제제가 지속 또는 재개되지 않아야 하는 환자.

[0047] 특정의 실시형태에서, "치료를 필요로 하는 대상체"란 용어는 전신 요법의 후보인 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "전신 요법"이란 용어는 전신 투여되는 치료제(예: 경구 투여되는 코르티코스테로이드) 및 기타 면역억제제 또는 면역조절제를 지칭한다. 본 발명의 범주에서, "전신 면역억제제"란 용어는 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 전신 또는 경구 코르티코스테로이드 및 인터페론-감마를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 특정의 실시형태에서, 상기 용어는 또한 종양 괴사 인자 알파(TNF  $\alpha$ ) 저해제(예: 인플릭시맙과 같은 항-TNF  $\alpha$  항체), CD11a 저해제(예: 에팔리주맙과 같은 항-CD11a 항체), IgE 저해제(예: 오말리주맙), CD20 저해제(예: 리툭시맙)와 같은 면역생물학제(immunobiologic)를 포함한다. 전신 면역억제제를 포함하는 전신 요법은 악화의 단기간 치료를 위해 또는 질환을 제어하기 위한 일시적 조치로서 사용될 수 있지만, 이의 사용은 현저한 부작용, 예를 들어 아동의 성장지연, 쿠신 증후군, 고혈압, 포도당 불내성, 근육병, 골괴사, 녹내장 및 백내장에 의해 제한된다. 전신 면역억제제의 사용은 또한 반동 현상(rebound phenomenon)의 위험을 수반하며, 이때 질환의 증상은 치료 중단 후에 상당히 악화될 수 있다. 특정의 실시형태에서, "전신 요법", "전신 치료제" 및 "전신 면역억제제"란 용어들은 본명세서 전반에 걸쳐 상호교환적으로 사용되었다.

[0048] 특정의 실시형태에서, "치료를 필요로 하는 대상체"란 용어는 면역억제제로의 정기적 치료 이외에도 6개월 이상, 1년 이상, 2년 이상, 약 5년 이상, 약 7년 이상 또는 약 10년 이상 동안 하나 이상의 TCS가 투여된 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자를 포함한다. 특정의 실시형태에서, "치료를 필요로 하는 대상체"란 용어는 사이클로스포린 A, IgE 저해제, TNF알파 저해제, CD11a 저해제, CD20 저해제, IL-4R 저해제(예: 두필루맙과 같은 항-IL-4R 항체), 항생제, 전신 면역억제제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 저해제 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료제로 이전에 치료된 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자를 포함한다. 환자는 TCS 및/또는 면역억제제의 유해 부작용을 최소화하거나 피하기를 바랄 수 있다. 본 발명은 환자에서 중등도 내지 중증 또는 중증 AD를 치료하기 위한 방법으로서, TCS와 병용하여 IL-4R 저해제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함하며, 이때 용량은 TCS의 유해 부작용을 최소화하거나 방지하도록 조정된다. 특정의 실시형태에서, 본 발명은 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자에게 TCS 의존성을 감소시키는 방법으로서, 강력한 TCS와 병용하여 치료적 유효량의 IL-4R 저해제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함하며, 이때 환자가 사용하는 TCS의 양은 IL-4R 저해제가 투여되지 않은 환자에 비해 약 50%만큼 감소된다. 특정의 실시형태에서, 본 발명은 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자에서 TCS 의존성을 감소시키는 방법으로서, 강력한 TCS와 병용하여 치료적 유효량의 IL-4R 저해제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함하며, 이때 환자가 사용하는 TCS의 양은 IL-4R 저해제로 치료하기 전에 환자가 사용하는 양에 비해 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50% 감소된다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제 및 TCS의 투여는 단독요법에 비해 AD 치료에서 부가적 혹은 시너지 활성을 야기한다.

[0049] 본원에서 사용되는 "TCS"란 용어는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III 및 그룹 IV 국소 코르티코스테로이드제를 포함한다. 세계보건기구의 의약품 분류 체계(Anatomical Therapeutic Classification System)에 따르면, 상기의 코르티코스테로이드제는 하이드로코르티손과 비교한 활성도에 근거하여 약함(그룹 I), 중간 (그룹 II), 강력(그룹 III) 및 매우 강력(그룹 IV)으로 분류된다. 그룹 IV TCS(매우 강력)는 하이드로코르티손의 최대 600배 정도로 강력하며 프로피온산 클로베타솔과 할시노나이드를 포함한다. 그룹 III TCS (강력)는 하이드로코르티손보다 50

내지 100배 강력하며, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 모메타손 푸로에이트 및 메틸프레드니솔론 아세포네이트를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 그룹 II TCS(중간 정도로 강력)는 하이드로코르티손보다 2 내지 25배 강력하며, 클로베타손 부티레이트와 트리암시놀론 아세토나이드를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 그룹 I TCS(약함)는 하이드로코르티손을 포함한다.

[0050] 중증 AD 환자는 AD의 치료를 위해 종종 중간 효능 또는 고 효능 TCS가 처방된다. 이러한 치료는 예를 들어 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상 또는 6개월 이상 동안일 수 있다. 종래 분야에는 TCS로의 치료가 유해 부작용을 초래한다고 알려져 있다. 특정의 양상에서, 본 발명은 중증 AD 환자에서 TCS의 사용 또는 TCS의 존성을 감소시키고/시키거나 TCS의 유해 부작용을 감소시키기 위한 방법으로서, IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제는 중간 효능 또는 고 효능 TCS와 병용하여 투여되고, 이때 투여되는 TCS의 양은 환자의 중증 AD가 치료되고/되거나 하나 이상의 AD 연관 파라미터가 현저하게 개선될 뿐만 아니라 TCS로 인한 부작용과 독성이 최소화되거나 예방되도록 점차 감소된다. 특정의 실시형태에서, 본 발명은 TCS 또는 면역억제제 감소 또는 중단시 반동 위험성을 감소시키거나 제거하는 방법으로서, 배경 요법으로 제어되지 않는 중증 AD 환자를 선택하는 단계 및 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 추가 실시형태에서, 환자에게 동반 실시되는 배경 요법과 병용하여 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량이 처음에 투여되고 이어서 상기 배경 요법이 점차 감소된다. 특정의 실시형태에서, 배경 요법은 TCS, 칼시뉴린 저해제, 전신 면역억제제 및 에몰리언트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료제를 포함한다. 일 실시형태에서, 중증 AD 환자는 전신 면역억제제로 조기에 치료되며, 이때 상기 전신 면역억제제는 사이클로스포린 A이다. 특정의 실시형태에서, 배경 요법의 양은 IL-4R 저해제가 투여되지 않는 환자에 비해 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50% 감소된다.

[0051] 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 아토피 피부염(AD) 연관 파라미터를 개선시켜 중증 AD를 치료하는 방법을 포함하며, 여기서 상기 방법은 전신 면역억제제 요법에 내성이거나 부적절하게 반응성이거나 불내성인 중증 AD 환자를 선택하는 단계 및 IL-4R 저해제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, IL-4R 저해제를 포함하는 약제학적 조성물은 강력한 TCS와 병용하여 투여된다.

[0052] "AD 연관 파라미터"의 예에는 다음이 포함된다: (a) 연구자의 종합 평가(IGA); (b) 아토피 피부염의 체표면 침범(BSA); (c) 습진 면적 및 중증도 지수(EASI); (d) SCORAD; (e) 5-D 소양증 척도; 및 (f) 소양증 수치 평가 척도(NRS). "AD 연관 파라미터 개선"이란 IGA, BSA, EASI, SCORAD, 5-D 소양증 척도 또는 NRS 중 하나 이상이 기준선으로부터 감소하는 것을 의미한다. 본원에서 사용되는 "기준선"이란 용어는 AD 연관 파라미터와 관련하여, 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 전 또는 투여시의 대상체에 대한 AD 연관 파라미터의 수치를 의미한다.

[0053] AD 연관 파라미터가 "개선"되었는가를 판정하기 위해, 상기 파라미터를 기준선에서 및 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 후 하나 이상의 시점에서 정량한다. 예를 들면, AD 연관 파라미터는 본 발명의 약제학적 조성물로 치료를 개시한 후 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차, 9일차, 10일차, 11일차, 12일차, 14일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차; 또는 1주차, 2주차, 3주차, 4주차, 5주차, 6주차, 7주차, 8주차, 9주차, 10주차, 11주차, 12주차, 13주차, 14주차, 15주차, 16주차, 17주차, 18주차, 19주차, 20주차, 21주차, 22주차, 23주차, 24주차에 또는 더 오랜 기간 후에 측정할 수 있다. 치료 개시 후 특정 시점의 파라미터 값과 기준선에서의 파라미터 값의 차이는 AD 연관 파라미터에서 "개선" (예를 들면, 감소)이 있는지를 확인하기 위해 사용된다. AD 연관 파라미터는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 공보 제US20140072583호에 기재되어 있다. 본 발명의 범주에서, "치료를 필요로 하는 대상체"는 예를 들어, 치료 전에 예를 들어 상승된 IGA, BSA, EASI, SCORAD, 5D-소양증 및/또는 NRS 점수와 같은 하나 이상의 AD 연관 파라미터를 나타내는 대상체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 3 이상 또는 4 이상의 IGA; 또는 10% 초과의 BSA를 갖는 환자에게 IL-4R 저해제를 투여하는 것을 포함한다.

[0054] 하나의 양상에 따라, 본 발명은 중등도 내지 중증 또는 중증 AD를 치료하거나 소양증을 감소시키거나 AD 연관 파라미터를 개선시키는 방법으로서, (1) (a) 환자가 사이클로스포린 A(CsA)에 대한 부적절한 반응 또는 불내성의 문서화 이력을 가짐; (b) 환자가 4 이상의 기준선 피크 소양증 NRS를 가짐; (c) 환자가 3 이상의 기준선 IGA 점수를 가짐; (d) 환자가 기준선 IGA 점수 =4를 가짐; 및 (e) 환자가 천식, 알레르기 비염, 음식물 알레르기, 알레르기성 결막염, 두드러기, 알레르기 및 환경 알레르겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동반 질환 또는

장애를 가짐으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 속성을 갖는 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자를 선택하는 단계; 및 (2) IL-4R 저해제의 치료학적 유효량의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제의 투여는 (i) EASI가 기준선으로부터 70% 초과의 감소; (ii) EASI가 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 2주차까지 기준선으로부터 약 75% 감소; (iii) 소양증 NRS가 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 16주차까지 기준선으로부터 50% 초과의 감소; (iv) IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 2주차까지 피크 소양증 NRS의 4-포인트 이상의 개선; (v) IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 16주차까지 IGA 점수의 2-포인트 개선; (vi) IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 16주차까지 IGA이 기준선으로부터 감소하여 0 또는 1의 IGA 점수를 달성함; (vii) 악화 또는 재연의 횟수; 및 (viii) 피부 감염증 발생률의 감소; 및 (vii) 예를 들어, 피부과 환자 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index, DLQI) 또는 본원에 개시된 임의의 기타 환자 보고 결과에 의해 결정되는 삶의 질의 개선으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 효과를 초래한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제는 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편(두필루맙과 같은)이다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제는 제2 치료제와 병용하여 투여된다. 특정의 실시형태에서, 제2 치료제는 국소 코르티코스테로이드 및 국소 칼시뉴린 저해제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제의 각 용량은 50 내지 600 mg을 포함하고 각 용량은 직전의 용량 후 1주차 또는 2주차에 투여된다. 일 실시형태에서, 항-IL-4R 항체의 각 용량은 300 mg을 포함하고 각 용량은 주 1회 또는 2주에 1회 투여된다. 특정의 구체적 실시형태에서, 1회 이상의 용량은 600 mg을 포함하는 제1 용량에 이어서 2차 용량을 포함하고, 이때 각 2차 용량은 300 mg을 포함하고 각 2차 용량은 직전의 용량 후 1주차 또는 2주차에 투여된다.

**[0055]** 하나의 양상에 따라, 본 발명은 IL-4R 저해제 (예: 두필루맙과 같은 항-IL-4R 항체)로 이전에 치료된 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자에서 AD를 치료하거나 소양증을 감소시키거나 AD 연관 파라미터를 개선시키기 위한 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 환자는 4주보다 더 전, 8주보다 더 전, 12주보다 더 전 또는 20주보다 더 전에 두필루맙으로 이미 치료되었다. 특정의 실시형태에서, 본 발명은 IL-4R 저해제로의 사전 치료가 4주보다 더 전, 8주보다 더 전 또는 12주보다 더 전에 중단된 환자에서 중등도 내지 중증 또는 중증 AD를 치료하는 방법을 포함한다. 이러한 양상에 따른 방법은 치료를 필요로 하는 환자를 IL-4R 저해제로 재치료하는 것을 포함하고, 여기서 상기 재치료는 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 투여하여 환자의 질환이 치료되거나 적어도 하나의 AD 연관 파라미터가 개선되도록 하는 것을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 환자의 재치료는 IL-4R 저해제 투여시 EASI 점수가 기준선으로부터 70% 초과의 감소되도록 하고/하거나 소양증 NRS 점수가 기준선으로부터 50% 초과의 감소되도록 한다.

**[0056]** 특정의 실시형태에서, 본 발명의 방법은 하나 이상의 AD 연관 바이오마커(예: IgE)의 수준 상승을 나타내는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. AD 연관 바이오마커는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 공보 제US20140072583호에 설명되어 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 IL-4R 저해제를 IgE 또는 TARC 또는 폐리오스틴의 수준이 상승된 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 범주에서, "치료를 필요로 하는 환자"는 예를 들어 치료 전에, 예를 들어 IgE 및/또는 TARC와 같은 하나 이상의 AD 연관 바이오마커의 수준 상승을 나타내는(또는 나타낸) 대상체를 포함할 수 있다. 특정의 실시형태에서, "치료를 필요로 하는 대상체"는 AD에 걸리기가 더 쉽거나 AD 연관 바이오마커의 수준 상승을 나타낼 수 있는 집단의 서브세트를 포함할 수 있다.

**[0057]** 일부 실시형태에서, 본원의 방법은 1세 이하의 아동에서 중증 AD를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 방법은 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 미만 또는 12개월 미만의 유아를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 18세 이하의 아동 및/또는 청소년을 치료하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 방법은 17세, 16세, 15세, 14세, 13세, 12세, 11세, 10세, 9세, 8세, 7세, 6세, 5세, 4세, 3세 미만 또는 2세 미만의 아동 또는 청소년을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

**[0058]** 특정의 양상에 따라, 본 발명은 중등도 내지 중증 또는 중증 아토피 피부염(AD)을 치료하거나 AD 연관 파라미터를 개선하기 위한 방법으로서, (a) (i) 환자가 기준선 IGA 점수 = 4를 가짐; (ii) 환자가 3 이상의 기준선 IGA 점수를 가짐; (iii) 환자가 6세 내지 18세임; (iv) 환자가 국소 AD 요법에 의해 제어되지 않는 질환을 가짐; (iv) 환자가 국소 AD 요법에 의해 제어되지 않는 질환을 가짐; (v) 환자가 국소 AD 요법에 대한 부적절한 반응의 문서화 이력을 갖거나 환자에 대한 국소 요법이 유해 부작용 또는 안전성 위험으로 인해 권장될 수 없음; (vi) 환자가 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제, 항히스타민제, 에몰리언트, 피부과용 치료제, 전신 글루코코르티코이드, 비스테로이드성 전신 면역억제제, 사이클로스포린 A, 아자티오프린, 자외선(UV)광 요법 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약제 또는 절차로 이전에 치료받은 적이 있음; 및 (vii) 환자가 음식물 알레르기, 천식, 계절 알레르기, 알레르기 비염, 집먼지진드기 알레르기 및 알레르기성 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동반 질환 또는 장애를 갖고 있음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 속성을 갖는 중

등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-4R 저해제의 치료학적 유효량의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제의 투여는 (i) EASI가 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 2주차까지 기준선으로부터 30% 초과의 감소; (ii) 소양증 NRS가 기준선으로부터 50% 초과의 감소; 및 (iii) IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 12주차까지 IGA 점수가 기준선으로부터 감소하여 0 또는 1의 IGA 점수가 달성됨으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료 효과를 초래한다. 특정의 실시형태에서, IL-4R 저해제는 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제, 항히스타민제, 에몰리언트, 항바이러스성 치료제, 및 폐쇄성 기도 질환, 폐장애 및/또는 알레르기 반응용 치료제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2차 치료제와 병용하여 투여된다.

#### [0059] 인터류킨-4 수용체 저해제

본 발명의 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 저해제를 포함하는 치료적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 "IL-4R 저해제"(본원에서 "IL-4R 억제제", "IL-4R  $\alpha$  길항제", "IL-4R 차단제", "IL-4R  $\alpha$  차단제" 등으로도 지칭됨)는 IL-4R  $\alpha$  또는 IL-4R 리간드에 결합하거나 이와 상호작용하고, 1형 및/또는 2형 IL-4 수용체의 정상적인 생물학적 신호전달 기능을 저해하거나 약화시키는 임의의 제제이다. 인간 IL-4R  $\alpha$ 는 서열번호 11의 아미노산 서열을 갖는다. 1형 IL-4 수용체는 IL-4R  $\alpha$  쇄 및  $\gamma c$  쇄를 포함하는 이량체 수용체이다. 2형 IL-4 수용체는 IL-4R  $\alpha$  쇄 및 IL-13R  $\alpha 1$  쇄를 포함하는 이량체 수용체이다. 1형 IL-4 수용체는 IL-4와 상호작용하고 이에 의해 자극되는 한편, 2형 IL-4 수용체는 IL-4와 IL-13 둘 다와 상호작용하고 이에 의해 자극된다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 IL-4R 저해제는 IL-4-매개 신호전달, IL-13-매개 신호전달 또는 IL-4-매개 신호전달과 IL-13-매개 신호전달 둘 다를 차단함으로써 기능할 수 있다. 따라서, 본 발명의 IL-4R 저해제는 IL-4 및/또는 IL-13과 1형 또는 2형 수용체의 상호작용을 방지할 수 있다.

[0061] IL-4R 저해제의 범주의 비제한적인 예는 소분자 IL-4R 저해제, 항-IL-4R 압타머(aptamer), 웨티드-기반의 IL-4R 저해제(예를 들어, "웨티바디(peptibody)" 분자), "수용체-바디"(예를 들어, IL-4R 성분의 리간드-결합 도메인을 포함하는 조작된 분자) 및 인간 IL-4R  $\alpha$ 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체의 항원-결합 단편을 포함한다. 또한, 본원에서 사용되는 IL-4R 저해제는 IL-4 및/또는 IL-13에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질을 포함한다.

#### [0062] 항-IL-4R $\alpha$ 항체 및 이의 항원-결합 단편

[0063] 본 발명의 특정의 예시적인 실시형태에 따라, IL-4R 저해제는 항-IL-4R  $\alpha$  항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 본원에서 사용되는 "항체"란 용어는 4개의 폴리펩티드 쇄, 이황화 결합에 의해 상호-연결된 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 이의 다량체(예를 들어, IgM)를 포함한다. 전형적인 항체에서, 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 V<sub>H</sub>로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2 및 C<sub>H</sub>3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 V<sub>L</sub>로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(C<sub>L</sub>1)을 포함한다. V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 명명된 보다 보존된 영역들 사이에 개재된 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명된 초가변성의 영역들로 추가 세분될 수 있다. 각각의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub>은 아미노-말단부터 카르복시-말단까지 다음 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 발명의 상이한 실시형태에서, 항-IL-4R 항체(또는 이의 항원-결합 부분)의 FR은 인간 생식계 서열과 동일할 수 있거나, 천연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열은 2개 이상의 CDR의 병렬 분석에 기초하여 정의될 수 있다.

[0064] 본원에서 "항체"란 용어는 또한 전체 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에서 사용되는 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편"란 용어 등은 항원과 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 천연 발생, 효소적으로 수득 가능한, 합성, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은, 예를 들어 항체 가변 도메인 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 재조합 유전자 조작 기술 또는 단백질 분해와 같은 임의의 적합한 표준 기술을 사용하여 전체 항체 분자로부터 유도할 수 있다. 이러한 DNA는 알려져 있고/있거나 예를 들어 상업적 공급처, DNA 라이브러리(예를 들어, 파아지-항체 라이브러리를 포함)로부터 용이하게 임수 가능하거나 합성될 수 있다. DNA를 시퀀싱하고, 화학적으로 또는 분자생물학 기술을 사용하여 조작하여, 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 임체배치로 배열하거나, 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실시키는 등을 할 수 있다.

[0065] 항원-결합 단편의 비-제한적인 예에는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')<sub>2</sub> 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v)

단일쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위(예를 들어, CDR3 웨티드와 같은 단리된 상보성 결정 영역(CDR)) 또는 구속된 FR3-CDR3-FR4 웨티드가 포함된다. 도메인 특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결합 항체, 키메라 항체, CDR-이식된 항체, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), 미니바이(minibody), 나노바디(nanobody)(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 면역약제(SMIP) 및 상어 가변 IgNAR 도메인과 같은 다른 조작된 분자도 또한 본원에서 사용되는 "항원-결합 단편"이란 표현 내에 포함된다.

[0066] 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 하나 이상의 프레임워크 서열과 함께 프레임 내에 존재하는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다.  $V_L$  도메인과 회합되는  $V_H$  도메인을 가지는 항원-결합 단편에서,  $V_H$  도메인 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.

[0067] 특정 실시형태에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 결합된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 도메인 및 불변 도메인의 비-제한적인 예시적인 입체배치는 (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 입체배치를 포함하는 가변 도메인과 불변 도메인의 임의의 배치에서, 가변 도메인과 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나, 또는 전체 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리웨티드 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, 본 발명의 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 입체배치의 동종이량체 또는 이종이량체(또는 기타 다량체)를 포함할 수 있다.

[0068] 본원에서 사용되는 "항체"란 용어는 또한 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체를 포함한다. 다중특이적 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서, 각 가변 도메인은 별개의 항원 또는 동일한 항원상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 다중특이적 항체 형식은 당업계에서 이용가능한 통상의 기술을 사용하여 본 발명의 항체 또는 항체의 항원-결합 단편의 범주에서 사용하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 이중특이적 항체의 이용을 포함하는 방법을 포함하고, 여기서 면역글로불린의 하나의 아암(arm)은 IL-4Ra 또는 이의 단편에 특이적이고, 면역글로불린의 다른 아암은 제2 치료 표적에 특이적이거나 치료 모이어티에 접합된다. 본 발명의 범주에서 사용될 수 있는 예시적인 이중특이적 형식은 제한 없이, 예를 들어, scFv-기반 또는 디아바디 이중특이적 형식, IgG-scFv 융합체, 이중 가변 도메인(DVD)-Ig, 쿼드로마(Quadroma), 놈-인투-홀(knob-into-hole), 공통의 경쇄(예를 들어, 놈-인투-홀을 갖는 공통의 경쇄 등), CrossMab, CrossFab, (SEED) 바디, 류신 지퍼, 듀오바디(Duobody), IgG1/IgG2, 이중 작용 Fab(DAF)-IgG 및 Mab<sup>2</sup> 이중특이적 형식을 포함한다(예를 들어, 전술한 형식의 검토를 위해 문헌[Klein et al. 2012, mAbs 4:6, 1-11] 및 상기 문헌에 인용된 참고문헌을 참조). 또한, 이중특이적 항체는 웨티드/핵산 접합을 사용하여 작제될 수 있으며, 예를 들어, 직교 화학 반응성을 갖는 비천연 아미노산을 사용하여 부위-특이적 항체-올리고뉴클레오티드 접합체를 생성하고, 이는 이어서 정의된 조성, 원자가 및 기학을 갖는 다량체 복합체로 자가-조립된다(예를 들어, 문헌[Kazane et al., J. Am. Chem. Soc. [Epub: Dec. 4, 2012]] 참조).

[0069] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 인간 항체일 수 있다. 본원에서 사용되는 "인간 항체"란 용어는 인간 생식계 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역과 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 인간 항체는 예를 들어, CDR, 특히 CDR3 내의 인간 생식계 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 위치-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 "인간 항체"란 용어는 마우스와 같은 다른 포유동물 종의 생식계로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열로 이식된 항체를 포함한다.

함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0070] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 재조합 인간 항체일 수 있다. 본원에서 사용되는 "재조합 인간 항체"란 용어는 숙주 세포 내로 형질감염된 재조합 밸현 백터를 사용하여 발현된 항체(이하에 추가로 설명), 재조합, 조합적 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(하기에 추가로 기재), 인간 면역글로불린 유전자에 대하여 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 단리된 항체와 같은, 재조합 수단에 의해 제조되거나 발현되거나 생성되거나 단리된 모든 인간 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나, 특정 실시형태에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는 인간 Ig 서열에 대한 트랜스제닉 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)되고, 이에 따라 재조합 항체의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계 V<sub>H</sub> 서열 및 V<sub>L</sub> 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만, 생체내에서 인간 항체 생식계 레퍼토리 내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0071] 특정 실시형태에 따라, 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 IL-4R $\alpha$ 에 특이적으로 결합한다. "특이적으로 결합한다"란 용어 등은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 생리학적 조건 하에 비교적 안정한 항원과 복합체를 형성하는 것을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지 여부의 결정 방법은 당업계에 널리 알려져 있으며, 예를 들어, 평형 투석, 표면 플라스몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 범주에서 사용되는 IL-4R $\alpha$ 에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라스몬 공명 검정으로 측정시, IL-4R $\alpha$  또는 이의 부분에 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 1 nM 미만, 약 0.5 nM 미만, 약 0.25 nM 미만, 약 0.1 nM 미만 또는 약 0.05 nM 미만의 K<sub>D</sub>로 결합하는 항체를 포함한다. 그러나, 인간 IL-4R $\alpha$ 에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른(비-인간) 종 유래의 IL-4R $\alpha$  분자와 같은 다른 항원에 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0072] 본 발명의 특정의 예시적인 실시형태에 따르면, IL-4R 저해제는 미국 특허 제7,608,693호에 제시된 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 $\alpha$  항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 특정의 예시적인 실시형태에서, 본 발명의 방법의 범주에서 사용될 수 있는 항-IL-4R $\alpha$  항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다. 특정의 실시형태에 따라, 항-IL-4R $\alpha$  항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, 여기서 HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2를 포함하는 LCVR을 포함한다. 특정의 예시적인 실시형태에 따라, 본 발명의 방법은 서열번호 3-4-5-6-7-8의 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 아미노산 서열을 포함하는 항-IL-4R 항체 또는 이의 생물학적 등가물의 사용을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 본 발명의 방법은 항-IL-4R 항체의 사용을 포함하며, 여기서, 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-IL-4R 항체는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 예시적인 항체는 당업계에서 두필루맙으로 지칭되며 알려져 있는 완전 인간 항-IL-4R 항체이다. 특정의 예시적인 실시형태에 따라, 본 발명의 방법은 두필루맙 또는 이의 생물학적 등가물의 사용을 포함한다. 본원에서 사용되는 "생물학적 등가물"이란 용어는 유사한 실험 조건하에 동일한 물 용량에서 단일 용량(single dose) 또는 다중 용량(multiple dose)으로서 투여될 경우에 흡수율 및/또는 흡수 정도가 두필루맙의 흡수율 및/또는 흡수 정도와 현저한 차이를 나타내지 않는 약제학적 등가물 또는 약제학적 대체물인 항-IL-4R 항체 또는 IL-4R-결합 단백질 또는 이의 단편을 지칭한다. 본 발명의 범주에서, 상기 용어는 이의 안전성, 순도 및/또는 효력면에서 두필루맙과 임상적으로 의미있는 차이를 갖지 않는 IL-4R에 결합하는 항원-결합 단백질을 지칭한다.

[0073] 본 발명의 방법의 범주에서 사용될 수 있는 다른 항-IL-4R $\alpha$  항체는 예를 들어, 당업계에서 AMG317로 지칭되고 알려져 있는 항체(문헌[Corren et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181(8):788-796]) 또는 MEDI 9314

또는 미국 특허 제7,186,809호, 미국 특허 제7,605,237호, 미국 특허 제7,638,606호, 미국 특허 제8,092,804호, 미국 특허 제8,679,487호 또는 미국 특허 제8,877,189호에 제시된 바와 같은 항-IL-4R $\alpha$  항체 중 임의의 것을 포함한다.

[0074] 본 발명의 방법의 범주에서 사용되는 항-IL-4R $\alpha$  항체는 pH-의존적 결합 특징을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 항-IL-4R $\alpha$  항체는 중성 pH에 비하여 산성 pH에서 감소된 IL-4R $\alpha$ 에의 결합을 나타낼 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 항-IL-4R $\alpha$  항체는 산성 pH에서 중성 pH에 비해 증가된 이의 항원에의 결합을 나타낼 수 있다. "산성 pH"란 표현은 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 이하의 pH 값을 포함한다. 본원에서 사용되는 "중성 pH"란 용어는 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 의미한다. "중성 pH"란 표현은 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35 및 7.4의 pH 값을 포함한다.

[0075] 특정 예에서, "중성 pH에 비하여 산성 pH에서 감소된 IL-4R $\alpha$ 에의 결합"은 산성 pH에서 IL-4R $\alpha$ 에 결합하는 항체의  $K_D$  값 대 중성 pH에서 IL-4R $\alpha$ 에 결합하는 항체의  $K_D$  값(또는 그 반대)의 비에 관하여 표현된다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 3.0 이상의 산성/ $K_D$  비를 나타낸다면, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본 발명의 목적상 "중성 pH에 비하여 산성 pH에서 감소된 IL-4R $\alpha$ 에의 결합"을 나타내는 것으로 여겨질 수 있다. 특정의 예시적인 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 산성/ $K_D$  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 이상일 수 있다.

[0076] pH-의존적 결합 특징을 갖는 항체는 예를 들어, 중성 pH에 비하여 산성 pH에서 감소된(또는 증가된) 특정 항원에의 결합에 대하여 항체의 집단을 스크리닝함으로써 수득될 수 있다. 추가로, 아미노산 수준에서의 항원-결합 도메인의 변형은 pH-의존적 특징을 갖는 항체를 생성할 수 있다. 예를 들어, 항원-결합 도메인(예를 들어, CDR 내의) 하나 이상의 아미노산을 히스티딘 잔기로 치환함으로써, 중성 pH에 비하여 산성 pH에서 감소된 항원 결합을 갖는 항체가 수득될 수 있다. 본원에서 사용되는 "산성 pH"란 표현은 6.0 이하의 pH를 의미한다.

#### 약제학적 조성물

[0077] 본 발명은 IL-4R 저해제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함하며, 여기서 IL-4R 저해제는 약제학적 조성물 내에 함유된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 적합한 담체, 부형제 및 적합한 전달, 운반, 내약성 등을 제공하는 다른 제제와 함께 제형화된다. 다수의 적절한 제형은 모든 약제화학자들에게 알려져 있는 의약품집: 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]에서 찾아볼 수 있다. 이들 제형은 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 약스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(예컨대 LIPOFECTIN™), DNA 컨쥬게이트, 무수 흡착 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀젼, 에멀젼 카르보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 젤, 및 카르보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다. 또한, 문헌[Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

[0079] 본 발명의 방법에 따라 환자에게 투여되는 항체의 용량은 환자의 연령 및 체격, 증상, 병태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 용량은 전형적으로 체중 또는 체표면적에 따라 계산한다. 병태의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 기간을 조정할 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성을 투여하기 위한 효과적인 용량 및 일정은 경험적으로 결정할 수 있으며; 예를 들어, 환자 진행은 주기적 평가에 의해 모니터링될 수 있으며, 이에 따라 용량이 조정된다. 더욱이, 용량의 종간 규모조정은 당업계에 널리 알려져 있는 방법을 사용하여 수행할 수 있다(예를 들어, 문헌[Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351]). 본 발명의 범주에서 사용될 수 있는 항-IL4R 항체의 구체적인 예시적 용량 및 이를 수반하는 투여 방식은 본원의 다른 부분에 개시되어 있다.

[0080] 다양한 전달 시스템, 예를 들어, 리포좀, 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)가 알려져 있고, IL-4R 저해제를 포함하는 약제학적 조성을 투여하기 위해 사용될 수 있다. 투여 방법은 피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막 내 총(예를 들어, 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡착에 의해 투여될 수 있고 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다.

[0081] 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 바늘 및 주사기를 사용하여 피하 또는 정맥내 전달될 수 있다. 또한, 피하

전달과 관련하여 펜형 전달 장치는 용이하게 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하는 데 응용된다. 이러한 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 장치에는 교체가능한 카트리지가 없다. 오히려, 일회용 펜형 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보유되는 약제학적 조성물로 사전에 충전된다. 일단 저장소에서 약제학적 조성물이 비워지면, 전체 장치가 폐기된다.

[0082] 수많은 재사용가능한 펜형 및 자기주사 전달 장치가 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용된다. 예에는 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 JUNIORTM(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ 펜(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ 및 OPTICLIK™(Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany)이 포함되나 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 응용되는 일회용 펜형 전달 장치의 예에는 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)이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.

[0083] 특정 상황에서, 약제학적 조성물은 조절 방출 시스템에서 전달될 수 있다. 일 실시형태에서, 펌프가 사용될 수 있다(상기 문헌[Langer]; 문헌[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201] 참조). 다른 실시형태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있으며; 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]을 참조한다. 또 다른 실시형태에서, 조절 방출 시스템을 조성물의 표적에 인접하게 배치하여, 전신 용량의 일부분만을 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.

[0084] 주사가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점액 주입 등을 위한 용량 형태(dosage forms)를 포함할 수 있다. 이들 주사가능한 제제는 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사가능한 제제는 예를 들어, 상기 기재된 항체 또는 이의 염을 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멀균 수성 매질 또는 유성 매질에 용해시키거나, 혼탁화시키거나, 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로서, 예를 들어, 생리식 염수, 글루코스 및 다른 보조제를 함유하는 등장성 용액 등이 있으며, 이들은 알코올(예를 들어 에탄올), 폴리알코올(예를 들어 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화된 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가물)] 등과 같은 적절한 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 예를 들어, 참기름, 대두유 등이 사용될 수 있으며, 이들은 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 이에 따라, 제조된 주사제는 적절한 앰플 내에 충전될 수 있다.

[0085] 유리하게는, 상기 기재된 경구 또는 비경구 이용을 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량을 맞추기에 적합한 단위 용량의 용량 형태로 제조된다. 단위 용량의 이러한 용량 형태는 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등을 포함한다.

[0086] 본 발명의 범주에서 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체를 포함하는 예시적인 약제학적 조성물은 예를 들어 미국 특허 제8,945,559호에 개시되어 있다.

## 투여 방식

[0088] 본 발명은 약 주 4회, 주 2회, 주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회의 투여 빈도로 또는 치료 반응이 달성되는 한 덜 빈번하게 IL-4R 저해제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다. 항-IL-4R 항체의 투여를 수반하는 특정 실시형태에서, 약 25 mg, 50 mg, 150 mg, 200 mg 또는 300 mg의 양의 주 1회 투여가 사용된다. 항-IL-4R 항체의 투여를 수반하는 특정의 실시형태에서, 약 25 mg, 50 mg, 150 mg, 200 mg 또는 300 mg의 양의 주 2회 투여가 사용된다.

[0089] 본 발명의 특정 실시형태에 따라, 다회 용량의 IL-4R 저해제는 정의된 시간 경과에 걸쳐 대상체에게 투여될 수 있다. 본 발명의 이러한 양태에 따른 방법은 다회 용량의 IL-4R 저해제를 대상체에게 순차적으로 투여하는 것을

포함한다. 본원에서 사용되는 "순차적으로 투여하는"은 IL-4R 저해제의 각 용량이 상이한 시점에, 예를 들어 소정의 간격(예를 들어, 수시간, 수일, 수주 또는 수개월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 본 발명은 단일의 초기 용량의 IL-4R 저해제에 이어서 1회 이상의 2차 용량의 IL-4R 저해제를 투여하고 임의로 1회 이상의 3차 용량의 IL-4R 저해제를 환자에게 순차적으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다.

[0090] "초기 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"란 용어들은 IL-4R 저해제의 투여의 시간적 순서를 지칭한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 방식의 시작시에 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 저해제를 함유할 수 있으나, 일반적으로 투여 빈도에 관하여 서로 상이할 수 있다. 그러나, 특정의 실시형태에서, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 함유된 IL-4R 저해제의 양은 치료의 과정 동안 서로 달라진다(예를 들어, 적절한 대로 상향 또는 하향 조절). 특정의 실시형태에서, 초기 용량은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1의 양을 포함하며, 1회 이상의 2차 용량은 각각 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제2의 양을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단편의 제1의 양은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제2의 양의 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배 또는 5배이다. 특정의 실시형태에서, 1회 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5회)의 용량이 "도입 용량(loader dose)"으로서 치료 방식의 시작시에 투여된 다음, 덜 빈번하게 투여되는 이후의 용량(예를 들어, "유지 용량")으로 이어진다. 예를 들어, IL-4R 저해제는 약 300 mg 또는 약 600 mg의 도입 용량으로 치료를 필요로 하는 환자에게 투여된 다음, 약 25 mg 내지 약 400 mg의 1회 이상의 유지 용량으로 이어질 수 있다. 일 실시형태에서, 초기 용량 및 1회 이상의 2차 용량은 각각 10 mg 내지 600 mg의 IL-4R 저해제, 예를 들어, 100 mg 내지 400 mg의 IL-4R 저해제, 예를 들어, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg 또는 500mg의 IL-4R 저해제를 포함한다.

[0091] 본 발명의 예시적인 일 실시형태에서, 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 이상)주차에 투여된다. 본원에서 사용되는 "직전 용량"이란 어구는 다중의 투여의 순서에서, 개재 용량이 없이 바로 다음 순서의 용량의 투여 전에 환자에게 투여되는 IL-4R 저해제의 용량을 의미한다.

[0092] 본 발명의 이러한 양태에 따른 방법은 임의의 수의 2차 및/또는 3차 용량의 IL-4R 저해제를 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정의 실시형태에서, 오직 단일의 2차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 특정의 실시형태에서, 오직 단일의 3차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 또는 그 이상)의 3차 용량이 환자에게 투여된다.

[0093] 다수의 2차 용량을 수반하는 실시형태에서, 각 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각 2차 용량은 직전 용량 이후 1 내지 6주차에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다수의 3차 용량을 수반하는 실시형태에서, 각 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각 3차 용량은 직전 용량 후 2 내지 4주차에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 방식의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다.

[0094] 본 발명의 방법은, 특정의 실시형태에 따라, 국소 코르티코스테로이드(TCS)를 IL-4R 저해제(예: 항-IL-4R 항체)와 병용하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "와 병용하여"란 표현은 TCS가 IL-4R 저해제 전에, 후에 또는 이와 동시에 투여되는 것을 의미한다. 또한, "와 병용하여"란 용어는 IL-4R 저해제와 TCS의 순차적 또는 동시적 투여를 포함한다.

[0095] 예를 들어, IL-4R 저해제 "전에" 투여되는 경우, TCS는 IL-4R 저해제를 투여하기 72시간보다 더 전에, 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분 또는 약 10분 전에 투여될 수 있다. IL-4R 저해제 "후에" 투여되는 경우, TCS는 IL-4R 저해제를 투여한지 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, 약 72시간 후에 또는 72시간보다 더 후에 투여될 수 있다. IL-4R 저해제와의 "동시적" 투여는 TCS가 IL-4R 저해제를 투여한지 5분 미만 내에(이전, 이후 또는 이와 동시에) 별도의 투여 형태로 대상체에게 투여되거나, TCS와 IL-4R 저해제 둘 다를 포함하는 단일의 조합된 투여 제형으로서 대상체에게 투여되는 것을 의미한다.

[0096] 용량(Dosage)

[0097] 본 발명의 방법에 따라 대상체에게 투여되는 IL-4R 저해제(예를 들어, 항-IL-4R 항체)의 양은 일반적으로 치료

적 유효량이다. 본원에서 사용되는 "치료적 유효량"이란 어구는 (a) 하나 이상의 AD 연관 파라미터(본원의 다른 부분에서 언급한 바와 같음)의 개선; 및/또는 (b) 아토피 피부염의 하나 이상의 증상 또는 정후의 검출 가능한 개선 중 하나 이상을 야기하는 IL-4R 저해제의 양을 의미한다. 본 발명의 범주에서, "치료적 유효량"은 (a) EASI가 기준선으로부터 적어도 70% 감소; (b) 소양증이 적어도 30% 감소; (c) IGA가 기준선으로부터 2 포인트 이상의 감소; (d) NRS가 기준선으로부터 4 포인트 이상의 감소; (e) 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)의 피부 콜로니화의 감소; (f) IgE 또는 TARC와 같은 AD 연관 바이오마커 수준의 감소; (g) TCS 사용이 적어도 20% 감소; 및/또는 (h) 악화 AD 재연의 횟수의 감소 중 하나 이상을 야기하는 IL-4R 저해제의 양을 포함한다.

[0098] 항-IL-4R 항체의 경우, 면역학적 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 항체일 수 있다. 특정의 실시형태에서, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg 또는 300 mg의 항-IL-4R 항체가 대상체에게 투여된다.

[0099] 개별 용량에 함유되는 IL-4R 저해제의 양은 대상체 체중 kg당 항체 mg(즉, mg/kg)에 관하여 표현될 수 있다. 예를 들어, IL-4R 저해제는 약 0.0001 내지 약 100 mg/대상체 체중 kg의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.

#### 선택된 실시형태

[0101] 실시형태 1에서, 본 발명은 중증 아토피 피부염(AD)의 치료 방법으로서, (a) 전신 면역억제제 요법에 대해 내성하거나 부적절하게 반응성이거나 불내성이고/하거나 상기 요법이 권장될 수 없는 중증 AD 환자를 선택하는 단계; 및 (b) 인터류킨 4 수용체(IL-4R) 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0102] 실시형태 2에서, 본 발명은 상기 요법이 차선적 효능과 결부된 환자에 대한 안전성 및 건강상 위험으로 인해 권장될 수 없는 실시형태 1의 방법을 포함한다.

[0103] 실시형태 3에서, 본 발명은 전신 면역억제제가 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 전신 코르티코스테로이드 및 인터페론-감마로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 실시형태 1 또는 2의 방법을 포함한다.

[0104] 실시형태 4에서, 본 발명은 전신 면역억제제가 사이클로스포린 A(CSA)인 실시형태 3의 방법을 포함한다.

[0105] 실시형태 5에서, 본 발명은 환자가 CSA에 대한 사전 노출이 없고 CSA 요법이 의학 금기, CSA 또는 부형제에 대한 과민성, CSA와 병용 약제와의 사용 금지, CSA-유도 신장 손상에 대한 감수성 증가, CSA-유도 간 손상에 대한 감수성 증가 및 심각한 감염의 위험성 증가로 이루어진 그룹으로부터 선택된 조건으로 인해 권장될 수 없는 실시형태 4의 방법을 포함한다.

[0106] 실시형태 6에서, 본 발명은 환자가 CSA에 이전에 노출되었고 CSA 요법이 불내성, 허용되지 않는 독성, 부적절한 반응, 환자 체중의 5 mg/kg/일 초과의 용량에서의 CSA의 필요성 및 1년 초과의 기간 동안 CSA 투여의 필요성으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 조건으로 인해 권장될 수 없는 실시형태 4의 방법을 포함한다.

[0107] 실시형태 7에서, 본 발명은 환자가 사이클로스포린 A, IgE 저해제, TNF알파 저해제, CD11a 저해제, CD20 저해제, 항생제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 저해제 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료제로 이전에 치료된, 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나의 방법을 포함한다.

[0108] 실시형태 8에서, 본 발명은 (a) 전신 면역억제제 요법에 내성이거나 부적절하게 반응성이거나 불내성인 중증 AD 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 소양증을 치료하거나 감소시키는 방법을 포함한다.

[0109] 실시형태 9에서, 본 발명은 전신 면역억제제가 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 전신 코르티코스테로이드 및 인터페론-감마로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 실시형태 8의 방법

을 포함한다.

- [0110] 실시형태 10에서, 본 발명은 전신 면역억제제가 사이클로스포린 A(CSA)인 실시형태 8 또는 9의 방법을 포함한다.
- [0111] 실시형태 11에서, 본 발명은 환자가 중증 AD를 앓는, 실시형태 8 내지 10 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0112] 실시형태 12에서, 본 발명은 IL-4R 저해제의 투여가 환자에서 소양증의 기준선으로부터 적어도 30% 감소를 초래하는, 실시형태 8 내지 11 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0113] 실시형태 13에서, 본 발명은 중증 AD를 치료하는 방법으로서, (a) 사이클로스포린 A, IgE 저해제, TNF알파 저해제, CD11a 저해제, CD20 저해제, 항생제, IL-4R 저해제, 두필루맙, 전신 면역억제제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 저해제 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료제로 이전에 치료된 중증 AD 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함하다.
- [0114] 실시형태 14에서, 본 발명은 환자가 치료제에 내성이거나 부적절하게 반응성이거나 불내성인, 실시형태 13의 방법을 포함하다.
- [0115] 실시형태 15에서, 본 발명은 요법이 차선적 효능과 결부된 환자에 대한 안전성 및 건강상 위험으로 인해 권장될 수 없는, 실시형태 13 또는 14의 방법을 포함하다.
- [0116] 실시형태 16에서, 본 발명은 상기 1회 이상의 용량이 50 내지 600 mg의 IL-4R 저해제를 포함하는, 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0117] 실시형태 17에서, 본 발명은 상기 1회 이상의 용량이 300 mg의 IL-4R 저해제를 포함하는, 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0118] 실시형태 18에서, 본 발명은 IL-4R 저해제의 1회 이상의 용량이 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 4주에 1회 투여되는, 실시형태 16 또는 17의 방법을 포함한다.
- [0119] 실시형태 19에서, 본 발명은 IL-4R 저해제가 초기 용량에 이어서 1회 이상의 2차 용량으로 투여되는, 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0120] 실시형태 20에서, 본 발명은 초기 용량이 50 내지 600mg의 IL-4R 저해제를 포함하고 각 2차 용량이 25 내지 400mg의 IL-4R 저해제를 포함하는, 실시형태 19의 방법을 포함한다.
- [0121] 실시형태 21에서, 본 발명은 초기 용량이 600mg의 IL-4R 저해제를 포함하고 각 2차 용량이 300mg의 IL-4R 저해제를 포함하는, 실시형태 20의 방법을 포함한다.
- [0122] 실시형태 22에서, 본 발명은 각 2차 용량이 직전의 용량 후 1주차에 투여되는, 실시형태 19 또는 20의 방법을 포함한다.
- [0123] 실시형태 23에서, 본 발명은 각 2차 용량이 직전의 용량 후 2주차에 투여되는, 실시형태 19 또는 20의 방법을 포함한다.
- [0124] 실시형태 24에서, 본 발명은 IL-4R 저해제의 투여가 (a) 기준선으로부터 습진 면적 및 중증도 지수(EASI) 점수의 적어도 75% 감소; (b) 기준선으로부터 소양증 수치 평가 척도(NRS) 점수의 적어도 30% 감소; (c) 기준선으로부터 아토피 피부염의 체표면 병발(BSA) 점수의 적어도 25% 감소; (d) 기준선으로부터 연구자의 종합 평가(IGA) 점수의 2 포인트 이상의 감소; 및 (e) 기준선으로부터 NRS 점수의 3 포인트 이상의 감소로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 AD 연관 파라미터의 개선을 야기하는, 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0125] 실시형태 25에서, 본 발명은 IL-4R 저해제의 투여가 종합 개별 징후 점수(GISS), 환자 중심 습진 척도(POEM), 환자 평가된 병원 불안 및 우울 척도(HADS) 및 피부과 환자 보고 삶의 질 지수(DLQI)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 환자 관련 결과의 개선을 야기하는, 실시형태 1 내지 24 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0126] 실시형태 26에서, 본 발명은 IL-4R 저해제의 투여가 환자에서 악화 또는 재연의 횟수의 감소를 야기하는, 실시형태 1 내지 25 중 어느 하나의 방법을 포함한다.

- [0127] 실시형태 27에서, 본 발명은 IL-4R 저해제가 피하 투여되는, 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0128] 실시형태 28에서, 본 발명은 IL-4R 저해제가 제2 치료제와 병용 투여되는, 실시형태 1 내지 27 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0129] 실시형태 29에서, 본 발명은 제2 치료제가 국소 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 저해제 및 에몰리언트로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 실시형태 28의 방법을 포함한다.
- [0130] 실시형태 30에서, 본 발명은 국소 코르티코스테로이드가 저 효능 TCS, 중간 효능 TCS 및 고 효능 TCS로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 실시형태 29의 방법을 포함한다.
- [0131] 실시형태 31에서, 본 발명은 환자가 사용하는 국소 코르티코스테로이드의 양이 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후에 점차 감소되는, 실시형태 30의 방법을 포함한다.
- [0132] 실시형태 32에서, 본 발명은 환자가 사용하는 국소 코르티코스테로이드의 양이 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 4주 이내에 적어도 약 20% 감소되는, 실시형태 31의 방법을 포함한다.
- [0133] 실시형태 33에서, 본 발명은 환자가 사용하는 국소 코르티코스테로이드의 양이 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 4주 이내에 약 50% 감소되는, 실시형태 31 또는 32의 방법을 포함한다.
- [0134] 실시형태 34에서, 본 발명은 IL-4R 저해제가 IL-4Ra에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고 IL-4 및/ 또는 IL-13의 1형 또는 2형 IL-4 수용체와의 상호작용을 방지하는, 실시형태 1 내지 33 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0135] 실시형태 35에서, 본 발명은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 IL-4 및 IL-13의 1형 IL-4 수용체와 2형 IL-4 수용체 둘 다와의 상호작용을 방지하는, 실시형태 34의 방법을 포함한다.
- [0136] 실시형태 36에서, 본 발명은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함하는, 실시형태 34 또는 35의 방법을 포함한다.
- [0137] 실시형태 37에서, 본 발명은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 3개의 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2가 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는, 실시형태 34 또는 35의 방법을 포함한다.
- [0138] 실시형태 38에서, 본 발명은 HCVR이 서열번호 1을 포함하고 LCVR이 서열번호 2를 포함하는, 실시형태 37의 방법을 포함한다.
- [0139] 실시형태 39에서, 본 발명은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 9의 아미노산을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 10의 아미노산을 포함하는 경쇄를 포함하는, 실시형태 36 또는 37의 방법을 포함한다.
- [0140] 실시형태 40에서, 본 발명은 IL-4R 저해제가 두필루맙 또는 이의 생물학적인, 실시형태 1 내지 38 중 어느 하나의 방법을 포함한다.
- [0141] 실시형태 41에서, 본 발명은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 MEDI9314 또는 AMG317인, 실시형태 34의 방법을 포함한다.
- [0142] 실시형태 42에서, 본 발명은 중등도 내지 중증 또는 중증 아토피 피부염(AD)을 치료하거나 AD 연관 파라미터를 개선시키는 방법으로서, (a) (i) 환자가 기준선 IGA 점수 = 4를 가짐; (ii) 환자가 3 이상의 기준선 IGA 점수를 가짐; (iii) 환자가 6세 내지 18세임; (iv) 환자가 국소 AD 요법에 의해 제어되지 않는 질환을 가짐; (v) 환자가 국소 AD 요법에 대한 부적절한 반응의 문서화 이력을 갖거나 환자에 대한 국소 요법이 유해 부작용 또는 안전성 위험으로 인해 권장될 수 없음; (vi) 환자가 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제, 항히스타민제, 에몰리언트, 피부과용 치료제, 전신 글루코코르티코이드, 비스테로이드성 전신 면역억제제, 사이클로스포린 A, 아자티오프린, 자외선(UV)광 요법 및 광요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약제 또는 절차로 이전에 치료받은 적이 있음; 및 (vii) 환자가 음식물 알레르기, 천식, 계절 알레르기, 알레르기 비염, 짐면지진드기 알레르기 및 알레르기성 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 동반 질환 또는 장애를 갖고 있음으로 이루어진

그룹으로부터 선택된 속성을 갖는 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-4R 저해제의 치료학적 유효량의 1회 이상의 용량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0143] 실시형태 43에서, 본 발명은 환자가 중증 AD를 갖고, 6세 내지 11세이고, 기준선 IGA 점수 = 4를 갖고, 국소 요법에 의해 제어되지 않는 질환을 갖는, 실시형태 42의 방법을 포함한다.

[0144] 실시형태 44에서, 본 발명은 IL-4R 저해제가 실시형태 34 내지 41 중 어느 하나의 항-IL-4R 항체인, 실시형태 42 또는 43의 방법을 포함한다.

[0145] 실시형태 45에서, 본 발명은 IL-4R 저해제의 각 용량이 1, 2, 3, 4 또는 5 mg/환자의 체중 kg을 포함하고 각 용량이 직전의 용량 후 1주차 내지 4주차에 투여되는, 실시형태 42 내지 44 중 어느 하나의 방법을 포함한다.

[0146] 실시형태 46에서, 본 발명은 각 용량이 20 내지 600 mg의 IL-4R 저해제를 포함하고 각 용량이 직전의 용량 후 1주차 내지 4주차에 투여되는, 실시형태 42 내지 44 중 어느 하나의 방법을 포함한다.

[0147] 실시형태 47에서, 본 발명은 IL-4R 저해제의 투여가 (i) EASI 점수가 IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 2주차 까지 기준선으로부터 30% 초과의 감소; (ii) 소양증 NRS가 기준선으로부터 50% 초과의 감소; 및 (iii) IL-4R 저해제의 제1 용량의 투여 후 12주차까지 IGA 점수가 기준선으로부터 감소하여 0 또는 1의 IGA 점수를 달성함으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 효과를 초래하는, 실시형태 42 내지 44 중 어느 하나의 방법을 포함한다.

[0148] 실시형태 48에서, 본 발명은 IL-4R 저해제가 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 저해제, 항히스타민제, 에몰리언트, 항바이러스성 치료제 및 폐쇄성 기도 질환용 치료제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 치료제와 함께 투여되는, 실시형태 42 내지 47 중 어느 하나의 방법을 포함한다.

#### 실시예

[0150] 하기의 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 기술을 당업자에게 제공하기 위하여 기재된 것으로, 본 발명자들이 자신들의 발명으로 고려하는 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 관한 정확성을 보장하기 위한 노력이 있었으나, 일부 실험적 오차 및 편차를 고려해야 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 그 부근이다.

#### 실시예 1: 사이클로스포린 A로 적절하게 제어되지 않거나 사이클로스포린 A에 불내성이거나 이러한 치료가 의학적으로 권장될 수 없는 경우의 중증 아토피 피부염(AD) 성인 환자에서의 항-IL-4R 항체의 임상 시험

[0152] 이것은 사이클로스포린 A(CSA)가 적절한 효능을 나타내지 않았거나 허용되지 않는 부작용을 나타냈거나 CSA 개시가 의학적으로 권장될 수 없는 중증 AD 성인에서 투여된 두필루맙의 효능, 안전성 및 내약성(tolerability)을 확인하기 위한 32주 이중맹검 무작위화 위약-대조된 병렬 그룹 연구이다.

[0153] 두필루맙은 서열번호 9의 아미노산을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산을 포함하는 경쇄; 서열번호 1/2 를 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍; 및 서열번호 3 내지 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 완전 사람 항-IL-4R 항체이다.

[0154] 본 연구는 2주 스크리닝 기간, 2주 중간 효능 TCS 표준화 기간, 16주 처리 기간 및 12주 안전성 추적조사 기간을 포함한다. 본 연구는 TCS에 대한 부적절한 반응을 이전에 또한 나타낸 이러한 환자들에서 두필루맙 처리를 평가하기 위해 수행된다. 모든 환자들은 이러한 중증 집단의 표준 관리 처리를 반영하는 배경 병용 요법으로서 병용 중간 효능 TCS를 투여 받았다.

#### 연구 목적

[0156] 본 연구의 1차 목적은 경구 CSA로 적절하게 제어되지 않거나 경구 CSA에 불내성이거나 이러한 치료가 현재 의학적으로 권장될 수 없는 경우의 중증 AD 성인 환자에서, 병용 국소 코르티코스테로이드(TCS)와 함께 투여되는 두필루맙의 2회 용량 방식의 효능을 위약과 비교하여 평가하는 것이다.

[0157] 본 연구의 2차 목적은 경구 CSA로 적절하게 제어되지 않거나 경구 CSA에 불내성이거나 이러한 치료가 현재 의학적으로 권장될 수 없는 경우의 중증 AD 성인 환자에서, 병용 TCS와 함께 투여되는 두필루맙의 2회 용량 방식의 안전성과 내약성을 위약과 비교하여 평가하는 것이다.

#### 연구 설계

- [0159] 본 연구는 2주 스크리닝 기간, 2주 중간 효능 TCS 표준화 기간, 16주 처리 기간 및 12주 안전성 추적조사 기간을 포함한다. 본 연구는 TCS에 대한 부적절한 반응을 이전에도 나타낸 이러한 중증 AD 환자들에서 두필루맙 처리를 평가하기 위해 수행된다. 모든 환자들은 이러한 중증 집단의 표준 관리 처리를 반영하는 배경 병용 요법으로서 병용 중간 효능 TCS를 투여 받는다.
- [0160] 사전동의서를 제공한 후, 환자들을 스크리닝 방문시에 연구 적격성에 대해 평가한다. 환자들은 무작위 분류 전 -28일 내지 -15일에 스크리닝한다. 이러한 2주간 스크리닝 기간 동안, 연구자의 재량에 따라 TCS 처리가 허용된다.
- [0161] -14일차에 시작하여, 모든 환자들은 표준화된 TCS 처리 방식을 시작하고 처리 기간(16주차) 종료까지 표준화된 중간 효능 방식을 지속한다. 12주 추적조사 기간 동안, 환자들은 불내성 AD 질환 활성의 경우에는 연구자의 재량에 따라 TCS를 지속적으로 투여 받을 수 있다.
- [0162] 환자들은 또한 무작위 분류(기준선/1일) 전에 적어도 7일 연속해서 매일 적어도 2회 보습제를 도포하고 연구 전 기간에 걸쳐 매일 적어도 2회 지속하도록 요구된다.
- [0163] 기준선(1일)에 적격성 기준을 지속적으로 충족하는 환자가 평가되고 1:1:1 비율로 무작위 분류되어 주 1회(qw) 또는 2주에 1회(q2w) 300 mg 두필루맙의 피하(SC) 주사(1일차에 600 mg의 SC 도입 용량 후) 또는 도입 용량에 대한 위약을 포함하는 필적하는 주사가능한 위약을 투여 받는다. 두필루맙이 (q2w 방식으로) 투여되지 않는 주간 동안에 환자들은 주사가능한 위약을 투여 받는다. 맹검을 유지하기 위해, 모든 환자들은 1일차부터 16주차까지(처리 기간) 매주 주사(활성제 또는 위약)을 투여 받는다.
- [0164] 환자들은 1) 질환 종증도의 기준선 평가(연구자의 종합 평가[IGA] 3 대 IGA 4) 및 2) 사전 CSA 노출이 없고 현재 CSA 치료의 후보가 아니거나 지속 또는 재개되지 않아야 하는 CSA 사전 노출의 문서화 이력에 의해 계층분류 한다.
- [0165] 환자들을 치료 기간의 종료 후에 안전성에 대해 추가로 12주 동안 추적조사한다.
- [0166] **연구 집단**
- [0167] 질환이 TCS로 적절하게 제어될 수 없거나 경구 CSA로 적절하게 제어되지 않거나 경구 CSA에 불내성거나 CSA 치료가 다음에 따라 현재 의사에 의해 의학적으로 권장될 수 없다고 간주되는 경우의 성인 남성 및 여성 중증 AD 환자:
- [0168] (A) · 의학 금기;
- [0169] · CSA 활성 물질 또는 부형제에 대한 과민성;
- [0170] · CSA와 병용 약제와의 사용이 금지됨; 또는
- [0171] · CSA에 대한 감수성 증가가 신장 손상을 유도하거나 심각한 감염 위험성을 증가시키는 등
- [0172] 으로 인해 사전 CSA 노출이 없음(환자가 현재 CSA 치료의 후보가 아님)
- [0173] 또는
- [0174] (B) 이전에 CSA에 노출되었고
- [0175] · 이전의 불내성 및/또는 허용되지 않는 독성;
- [0176] · 부적절한 반응 - 최대 6주간의 고 용량(5 mg/kg/일) 내지 유지 용량(2 내지 3 mg/kg/일) 후 점감되는 CSA에서의 AD의 악화 또는 유지 용량에서 최소 3개월 후의 악화로서 정의됨. 악화는 CSA 용량의 증가, 고 효능 TCS 부류로의 전환 또는 또 다른 경구 면역억제성 약물의 시작일 수 있는 요법의 단계적 확대를 초래하는 징후 및/또는 증상의 증가로서 정의된다; 또는
- [0177] · 처방 정보에 명시된 용량 또는 기간 이상으로 CSA가 요구됨
- [0178] 으로 인해 CSA가 지속 또는 재개되지 않아야 하는 환자.
- [0179] **포함 기준:** 환자는 본 연구에의 포함에 적격하기 위해 다음의 기준을 충족시켜야 했다: (1) 장력한 TCS로의 치료가 권고되는 중증 만성 AD를 앓는 18세 이상의 남성 또는 여성(American Academy of Dermatology) 합의 기준[Eichenfield et al 2014, J. Am. Acad. Dermatol. 70: 338-351])에 따름);

- [0180] (2) 스크리닝 및 기준선 방문시 습진 면적 중증도 지수(EASI) 점수  $\geq 20$ (Leshem et al 2015, doi:10.1111/bjhd.13662 [epub ahead of print]). EASI 점수의 단일 재평가는 초기 스크리닝 방문시의 EASI 점수가 18 또는 19일 경우에 초기 스크리닝의 48시간 이내에 허용된다;
- [0181] (3) 스크리닝 및 기준선 방문시의 IGA 점수 $\geq 3$ (0 내지 4 IGA 스케일상에서);
- [0182] (4) 스크리닝 및 기준선 방문시의 AD 병발의 체표면적(BSA)  $\geq 10\%$ ;
- [0183] (5) 의사에 의한, (A) 사전 CSA 노출이 없고 다음 이유로 인해 현재 CSA 치료의 후보가 아님:
- 의학 금기(예를 들어, 약제 투여 중에 제어되지 않는 고혈압), 또는
  - 금지된 병용 약제(예를 들어, 스타틴, 디옥신, 마크롤라이드 항생제, 바비투레이트, 항발작제, 비스테로이드 성 소염 약물, 이뇨제, 안지오텐신-전환-효소 저해제, 세인트존스워트(St John's Wort) 등), 또는
  - CSA-유도 신장 손상(크레아티닌 상승) 및 간 손상(기능검사 상승)에 대한 감수성 증가, 또는
  - 심각한 감염의 위험성 증가, 또는
  - CSA 활성 물질 또는 부형제에 대한 과민성, 또는
- [0189] (B) 이전에 CSA에 노출되었고 CSA 치료가 다음 이유로 인해 지속 또는 재개되지 않아야 함:
- [0190] · 불내성 및/또는 허용되지 않는 독성(예를 들어, 크레아티닌 상승, 간기능 검사 상승, 제어되지 않는 고혈압, 감각이상, 두통, 오심, 다모증 등), 또는
- [0191] · CSA에 대한 부적절한 반응(최대 6주간의 고 용량[5 mg/kg/일] 후 유지 용량[2 내지 3 mg/kg/일]까지 점감된 CSA에서의 AD의 악화 또는 유지 용량에서 최소 3개월 후의 악화로서 정의됨). 악화는 용량 증가, 고 효능 TCS 부류로의 전환 또는 또 다른 전신 비스테로이드성 면역억제성 약물의 시작일 수 있는 요법의 단계적 확대를 초래하는 징후 및/또는 증상의 증가로서 정의된다; 또는
- [0192] · 처방 정보에 명시된 것들 이상의  $>5$  mg/kg/일 또는 기간으로 CSA가 요구됨.
- [0193] 의 문서화 이력;
- [0194] (6) TCS로의 치료에 대한 부적절한 반응의 최근의 문서화 이력(스크리닝 방문 전 6개월 이내).
- [0195] 주: 부적절한 반응이란, 적어도 28일 동안 또는 약품 처방 정보의 최대 권장 기간(예를 들면, 초고효능의 TCS의 경우 14일) 동안(둘 중 더 짧은 기간을 적용) 적용된 중간 내지 고 효능의 TCS(해당 되는 경우 ± TCS)의 1일 방식을 사용한 치료에도 불구하고 완화 또는 낮은 질환 활성도 상태(0=깨끗함 내지 2=경미의 IGA에 필적함)의 달성을 및 유지 실패로서 정의된다;
- [0196] (7) 기준선 방문 직전 적어도 7일 연속해서 1일 2회 국소 에몰리언트(보습제)의 안정한 용량을 도포함;
- [0197] (8) 내원 및 연구 관련 절차를 준수할 의지와 능력이 있음;
- [0198] (9) 서명된 사전동의서를 제공함; 및
- [0199] (10) 연구 관련 설문지를 이해하고 모두 답할 수 있음.
- [0200] 제외 기준: 다음 기준들 중 어느 하나라도 충족하는 환자는 본 연구에서 제외된다: (1) 이전의 두필루맙 임상 연구에 참여함; (2) 스크리닝 전 8주 이내 또는 5반감기(알려진 경우) 이내(둘 중 더 긴 기간을 적용) 조사 약물로 치료; (3) 코르티코스테로이드 또는 본 연구에서 사용되는 TCS 제품에 함유된 임의의 기타 성분에 대한 과민감성 및/또는 불내성; (4) 스크리닝 전 4주 이내의 전신 CSA, 전신 코르티코스테로이드 또는 광요법, 및 스크리닝 전 8주 이내의 아자티오프린(AZA), 메토트렉세이트(MTX), 미코페놀레이트 모페틸(MMF) 또는 야누스 키나제(Janus kinase: JAK) 저해제; (5) 스크리닝 방문 전 1주 이내의 TCI로의 치료; (6) 다음과 같은 생물학제로의 치료: (a) 스크리닝 방문 전 6개월 이내 또는 럼프구 계수가 정상으로 복구될 때까지(둘 중 더 긴 기간을 적용) 리툭시맙을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 세포 고갈제; (b) 5반감기(알려진 경우) 이내 또는 스크리닝 방문 16주 전(둘 중 더 긴 기간을 적용) 다른 생물학제; (7) 기준선 방문시, 중간 효능 TCS로 안전하게 치료될 수 없는 얇은 피부(예를 들어, 얼굴, 목, 간찰 부위, 음부, 피부 위축 부위)에 위치하는 총 병변 표면의 30% 이상; (8) 스크리닝 기간 동안 처방 보습제, 또는 세라마이드, 히알루론산, 우레아 또는 필라그린 분해 산물과 같은 첨가제를 함유하는 보습제로의 AD 치료의 개시(스크리닝 방문 전에 개시된다면 환자는 이러한 보습제의 안정

한 용량의 사용을 지속할 수 있다); (9) 스크리닝 방문의 4주 이내에 태닝 부스/태닝샵(tanning booth/parlor)의 정기적 사용; (10) 연구 처리 동안 임의의 금지 약제 및 절차의 사용이 계획 또는 예정됨; (11) 스크리닝 방문 전 12주 이내에 생(약독화) 백신으로 처리; (12) 스크리닝 방문 전 2주 이내의 전신 항생제, 항바이러스제, 항기생충제, 항원충제 또는 항진균제로의 치료를 필요로 하는 만성 또는 급성 활동성 감염, 또는 스크리닝 방문 전 1주 이내의 표피 감염. 주: 환자는 감염이 해결된 후 2주가 되자마자 후원자의 의학적 모니터의 승인하에 재스크리닝될 수 있다; (13) 감염 호전에도 불구하고 침습적 기회 감염(예: 결핵[TB], 히스토플라스마증, 리스테리아증, 콕시디오이데스진균증, 폐포자충증, 아스페르길루스증)의 이력; 또는 연구자의 판단에 따른 비통상적으로 빈번한, 재발성 또는 지속성 감염을 포함하는 알려진 또는 의심되는 면역억제 이력; (14) 다음 TB 기준들 중 어느 하나의 존재: (a) 스크리닝 방문시 양성 결핵 피부 검사; (b) 양성 혈액 Quant iFERON<sup>®</sup>-TB 또는 T-스팟 검사; 또는 (c) 이전의 TB 감염(정점부 흉터형성, 정점부 섬유증 또는 다발성 석회화 육아종을 포함하나 이에 한정되지 않음)과 일치하는 결과를 갖는, 스크리닝시 또는 스크리닝 방문 전 (방사선 보고가 이용가능하여야 함) 3개월 이내의 흉부 x-선(전면-후면 및 측면도). 이것은 비건락 육아종을 포함하지 않는다. 주: 이러한 3가지 TB 검사 중 어느 것이라도 규제기관 또는 윤리 위원회에 의해 요구되는 경우에만 현지 지침에 따라 국가별로 수행될 것이다; (15) 스크리닝시 인간 면역결핍증 바이러스(HIV) 감염 또는 양성 HIV 혈청학의 이력; (16) 스크리닝 방문시의 양성 B형 간염 표면 항원(HBsAg), B형 간염 코어 항체(HBcAb) 또는 C형 간염 항체(HCV Ab); (17) 기준선에서, 연구 약물 중단의 기준으로서 기재된 임의의 조건의 존재; (18) 연구 평가를 방해할 수 있는 피부 특징의 존재; (19) 완치된 자궁경부의 상피내 암종, 완치되고 해결된 피부의 비전이성 편평세포 또는 기저세포 암종을 제외한, 스크리닝 방문 전 5년 이내의 악성종양 이력; (20) 진단된 활동성 체내기생충 감염; 임상 및 (필요에 따라) 실험실 평가가 무작위 분류 전 활동성 감염을 배제하지 않은 경우 의심되는 체내기생충 감염 또는 이의 높은 위험성; (21) 스크리닝 방문 전 2년 이내의 알코올 또는 약물 남용의 이력; (22) 연구자가 판단하기에 환자의 연구 참여에 약영향을 줄 수 있는 중증 동반 질병(들). 예에는 기대 수명이 짧은 환자, 당뇨병이 제어되지 않는 환자(헤모글로빈 A1c [HbA1c]≥9%), 심혈관 병태 환자(예를 들어, 뉴욕 심장학회 분류에 따라 III기 또는 IV기 심부전증), 중증 신장 병태(예를 들어, 투석 중인 환자), 간-담관 병태(예: 차일드-페 분류 B 또는 C), 신경학적 병태(예를 들어, 탈수초성 질환), 활동성 주요 자가면역 질환(예를 들어, 루프스, 염증성 장질환, 류마티스 관절염 등), 신경염증성 질환, 기타 중증 내분비, 위장관, 대사성, 폐 또는 림프성 질환을 갖는 환자를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이러한 기준에서 제외된 환자의 구체적 사유는 연구 문서(차트 주석, 사례 보고 양식[CRF] 등)에서 언급될 것이다; (23) 연구자의 소견상 신규 및/또는 불충분하게 이해된 질환을 시사할 수 있거나, 본 임상 시험 참여로 인해 연구 환자에게 과도한 위험을 초래할 수 있거나, 환자의 참여를 불확실하게 만들 수 있거나, 연구 평가를 방해할 수 있는 기타 임의의 의학적 또는 심리학적 병태(스크리닝시의 관련 실험실 검사결과 이상을 포함). 이러한 기준에서 제외된 환자의 구체적 사유는 연구 문서(차트 주석, CRF 등)에서 언급될 것이다; (24) 환자가 본 연구에 참여하는 동안 계획되거나 예정된 주요 외과 수술; (25) 환자가 본 조사팀의 구성원이거나 구성원의 직계 가족임; (26) 연구 동안 임신 중이거나 수유 중인 여성 또는 임신 또는 수유 예정인 여성; 및 (27) 임신 가능성이 있고 성적 활동이 활발한 경우에도 적절한 피임법을 사용할 의지가 없는 여성.

#### [0201] 연구 처리

**[0202] 연구 약물:** 환자들은 16주 치료 기간 동안 300 mg 두필루맙의 qw SC 주사(1일차에 600 mg의 도입 용량 후) 또는 300 mg 두필루맙의 q2w SC 주사(1일차에 600 mg의 도입 용량 후)를 투여 받는다. 두필루맙이 (q2w 방식으로) 투여되지 않는 주간 동안에 환자들은 주사가능한 위약을 투여 받는다.

**[0203] 위약:** 환자들은 16주 처리 기간 동안에 필적하는 위약(1일차에 위약 "도입 용량" 후)의 주사를 매주 투여 받는다.

#### [0204] 배경 치료

**[0205] 국소 코르티코스테로이드:** -14일차에 시작하여, 모든 환자들은 다음 지침에 따라 표준화된 방식을 사용하여 TCS 처리를 받도록 요구된다:

- 중간 효능 TCS를 활성 병변을 갖는 영역에 1일 1회 도포한다

- 저 효능 TCS는 짧은 피부 부위(얼굴, 목, 간찰 부위 및 음부, 피부 위축 부위) 또는 중간 효능 TCS로의 처리를 지속하는 것이 안전하지 못한 것으로 간주되는 부위에 1일 1회 사용되어야 한다.

- 환자를 국소 또는 전신 TCS 독성의 징후에 대해 모니터링하고 필요에 따라 처리를 중단한다.

- [0209] 중간 효능을 위해 트리암시놀론 아세토나이드 0.1% 크림 또는 플루오시놀론 아세토나이드 0.025% 연고를 사용하고 저 효능을 위해 하이드로코르티손 1% 크림을 사용하는 것이 권장된다. 환자가 이러한 스테로이드류 중 임의의 것에 대한 내용성(tolerance) 문제를 가질 경우 또는 이러한 스테로이드류가 일부 국가에서 시판되지 않을 경우, 이것들은 연구 참조 매뉴얼에 제공된 목록 중에서 동일한 효능의 제품으로 대체될 수 있다. TCS로 처리된 부위에, 보습제는 TCS가 도포되지 않은 때에만 1일 1회 도포되어야 한다(즉, 보습제와 TCS는 그 하루 동안은 동일한 부위에 동시에 도포되지 않아야 한다). 예를 들어, TCS가 저녁에 도포될 경우, 보습제는 TCS로 처리된 부위에 저녁에 사용되지 않아야 하지만, 아침에 그 부위에 도포된다. TCS로 처리되지 않은 부위에는 보습제가 1일 2회, 즉 아침과 저녁에 도포될 것이다.
- [0210] 본 연구 동안 사용되는 국소 제품의 종류, 양, 빈도 및 효능은 환자가 가정에서 투약 일지에 기록한다. 환자는 16주차까지 각 내원시마다 TCS튜브를 반환하고 이 튜브는 현장 직원이 칭량하여 사용된 TCS의 실제 양을 결정한다. 12주 안전성 추적조사 기간 동안에는 튜브의 칭량이 더 이상 필요하지 않다.
- [0211] 16주 위약-대조된 연구 처리 기간 동안, 중간 효능 TCS 투약 빈도는 다음의 프로토콜-지정된 점감 알고리즘에 따라 매 4주마다 증상 기반(IGA 점수)하여 조정될 것이다:
- [0212] 29일차(4주차)에서: \*매일(qd) 투약 중인 환자가 0의 IGA를 달성할 경우, 이들은 57일차(8일차)까지 격일(qod) 투약으로 전환될 것이다; \*qd 투약 중인 환자가 0의 IGA를 달성하지 못할 경우, 이들은 57일차(8주차)까지 qd 투약을 유지할 것이다.
- [0213] 57일차(8주차)에서: \*qd 투약 중인 환자가 0의 IGA를 달성할 경우, 이들은 85일차(12주차)까지 qod 투약으로 전환된다; \*qd 투약 중인 환자가 0의 IGA를 달성하지 못할 경우, 이들은 85일차(12주차)까지 qd 투약을 유지한다; \*qod 투약 중인 환자가 IGA 0을 유지할 경우, 이들은 85일차(12주차)까지 주 2회 투약으로 전환된다; \*qod 투약 중인 환자가 IGA 0을 유지하지 못할 경우, 이들은 85일차(12주차)까지 qd 투약으로 전환된다.
- [0214] 85일차(12주차)에서: \*qd 투약 중인 환자가 IGA 0을 달성하지 못할 경우, 이들은 113일차(16주차)까지 qd 투약을 유지한다; \*qd 투약 중인 환자가 IGA 0을 달성할 경우, 이들은 113일차(16주차)까지 qod 투약으로 전환된다; \*qod 투약 중인 환자가 IGA 0을 유지할 경우, 이들은 113일차(16주차)까지 주 2회 투약으로 전환된다; \*주 2회 투약 중인 환자가 IGA 0을 유지할 경우, 이들은 113일차(16주차)까지 주 2회 투약을 유지한다; \*주 2회 투약 중인 환자가 IGA 0을 유지하지 못할 경우, 이들은 113일차(16주차)까지 qod 투약으로 전환된다.
- [0215] 에몰리언트: 모든 환자들은 무작위 분류(기준선/1일) 직전에 적어도 7일 연속해서 매일 적어도 2회 보습제(에몰리언트)를 도포하고 연구(모든 32주) 전기간에 걸쳐 지속하도록 요구된다. 그러나, 피부 건조의 적절한 평가가 가능하기 위해, 각 내원 전 적어도 8시간 동안에는 이러한 평가를 위해 지정된 비-병변 피부 부위(들)에 보습제가 도포되지 않아야 한다. 모든 종류의 보습제가 허용되지만, 환자는 스크리닝 기간 동안 또는 연구 동안 처방 보습제 또는 첨가제를 함유한 보습제로의 처리를 개시할 수 없다. 스크리닝 방문 전에 개시된다면, 환자는 처방 보습제 또는 첨가제를 함유한 보습제의 안정한 용량의 사용을 지속할 수 있다.
- [0216] 구조 치료
- [0217] 의학적으로 필요할 경우(즉, 불내성 AD 증상을 제어하기 위해), AD용 구조 치료가 연구 환자에게 제공될 수 있으며, 고 효능 TCS로 시작하여 필요에 따라, 적어도 7일간의 국소 치료 후에 적절하게 반응하지 않는 환자의 경우에는 전신 약물 투여로 단계적 확대된다.
- [0218] 연구 종점
- [0219] 연구의 1차 종점은: 16주차에 습진 면적 및 중증도 지수(EASI)가 75(기준선으로부터 75% 이상의 개선)인 환자의 비율이다.
- [0220] 2차 종점은:
- [0221] 효율: · 사전에 CSA를 사용한 환자에 대해 16주차에 EASI 75(기준선으로부터 75% 이상의 개선)를 갖는 환자의 비율; · 16주차에 IGA 0 또는 1(5-포인트 스케일상에서) 및 기준선으로부터 2 포인트 이상의 감소를 갖는 환자의 비율; · 기준선부터 16차까지의 소양증 수치 평가 척도(NRS)의 변화 퍼센트; · 16주차에 3 이상의 소양증 NRS의 개선(감소)을 갖는 환자의 비율; · 기준선부터 16차까지의 EASI 점수의 변화 퍼센트; · 기준선부터 16차까지의 체표면적(BSA)의 변화 퍼센트; · 기준선부터 16차까지의 아토피 피부염 점수화(SCORAD)의 변화 퍼센트; \* 16주차에 SCORAD 50(기준선으로부터 50% 이상의 개선)을 갖는 환자의 비율; · 기준선부터 16차까지의 종합 개별 징후 점수(GISS)(홍반, 침윤/구진형성, 찰상, 태선화)의 변화 퍼센트; · 기준선부터 16차까지의 피부과 환자

삶의 질 지수(DLQI)의 변화; · 기준선부터 16차까지의 환자 중심 습진 척도(POEM)의 변화; · 기준선부터 16차까지의 병원 불안 및 우울 척도(HADS)의 변화; · 기준선부터 2주차까지의 소양증 NRS의 변화 퍼센트; · 16주 동안의 평균 1주 TCS 용량

[0222] 안전성 및 내약성: \* 치료 중인 기간 동안 기준선부터 전신 치료를 필요로 하는 피부 감염 치료 후 발생한 유해사례(treatment-emergent adverse event: TEAE)의 발생률; · 치료 후 발생한 심각한 유해사례(TESAE)의 발생률; · 치료 중인 기간 동안 기준선부터 치료 중단을 초래하는 TEAE의 발생률; · 기준선부터 치료 중인 기간 동안 TEAE의 전체 발생률

[0223] 이다.

#### 절차 및 평가

[0225] 전체 안전성을 TEAE, 활력 징후, 신체검사, 심전도(ECG) 및 임상 안전성 실험실 검사의 모니터링/평가에 의해 평가한다.

[0226] 다른 척도에는 약동학적(PK) 평가, 두필루맙에 대한 항-약물 항체(ADA)의 잠재적 발생 및 연구 시험이 포함된다.

#### 효능 절차

[0228] AD 중증도의 측정, AD용 병용 치료의 사용 및 AD 증상과 QOL의 환자 보고 측정을 포함하는 두필루맙의 효능/유익성을 평가하기 위해 연구 동안 다양한 파라미터가 수집된다. 효능은 소양증 NRS, 소양증 범주형 척도, POEM, HADS, DLQI, 유럽인의 삶의 질-5차원(European Quality of Life-5 Dimensions: EQ-5D), 질환의 환자 종합 평가, 치료의 환자 종합 평가, 천식 조절 설문지(ACQ-5), 비부비동 결과 시험(SNOT-22), 병가/결석일수의 평가, IGA, EASI, AD 병발의 BSA, GISS 및 SCORAD을 사용하여 평가된다.

[0229] 소양증 NRS, 소양증 범주형 척도, POEM, HADS, DLQI, 유럽인의 삶의 질-5차원(EQ-5D), 질환의 환자 종합 평가, 치료의 환자 종합 평가, IGA, EASI, AD 병발의 BSA, GISS 및 SCORAD는 그 전체가 본원에서 참조로 포함되는 미국 특허출원 공보 20140072583에 기재되어 있다.

[0230] 쥬니퍼 천식 조절 설문지(Juniper Asthma Control Questionnaire): 5가지 질문 베픈의 쥬니퍼 ACQ는 천식 조절을 평가하는 인증된 설문지이다. 상기 설문지는 설문지에 제시된 언어(참여 국가의 인증된 번역문의 입수 가능성에 기반함)를 유창하게 구사하는 천식 병력을 갖는 환자의 서브세트에게만 부여된다.

[0231] 비부비동 결과 시험: SNOT-22는 만성 비부비동이 QOL에 미치는 영향을 평가하는 인증된 설문지이다. 상기 설문지는 설문지에 제시된 언어를 유창하게 구사하는 비점막 및/또는 부비강의 만성 염증성 병태(예를 들어, 만성 비염/비부비동염, 비용증, 알레르기 비염)를 갖는 환자의 서브세트에게만 부여된다.

[0232] 병가/결석일수의 평가: 학교에서 일하거나 등재된 환자들은 마지막 연구 평가 이후로 병가일수/결석일수를 보고하도록 요청 받는다.

[0233] 종합 개별 징후 점수: AD 병변(홍반, 침윤/구진형성, 찰상 및 태선화)의 개별 성분들을 EASI 중증도 등급화 기준을 사용하여 4-포인트 스케일(0=없음 내지 3=중증)상에서 종합적으로 평가한다(즉, 해부학적 영역에 의해서가 아니라 전신에 대해 각각 평가된다).

#### 탐색 바이오마커 시험

[0235] 본 연구에서 분석될 바이오마커는 TARC 및 총 혈청 IgE이다. 이것들은 AD 연관 바이오마커의 추가 이해 및 두필루맙 처리에 대한 반응에 대한 탐색적 평가이다. 흉선 및 활성화 조절된 케모킨 및 총 IgE는 Th2 활성의 마카이며 IL-4/13 신호전달의 하류에 있다. 이러한 분석물들은 Th2 활성 및 약물의 약력학적 효과의 척도로서 평가된다. 이러한 결과들은 또한 두필루맙 활성을 약물 수준으로 모델링하기 위해 사용될 수 있다. 흉선 및 활성화 조절된 케모킨 수준은 AD 질환 활성도 및 중증도와도 밀접하게 연관되었고 효능의 탐색적 마커로서 평가될 것이다. 이러한 마커들은 치료 반응을 예측하는데 있어서 이들의 잠재적 가치에 대해서도 평가될 수 있다.

#### 안전성 평가

[0237] 유해사례 및 심각한 유해사례를 모니터링함으로써 연구 전기간에 걸쳐 안전성을 평가하였다.

[0238] 유해사례(AE)는 약제품이 투여된 대상체 또는 임상 조사 대상체에서의 임의의 원치 않는 의학적 사건이다. 따라서, AE는 의약(조사) 제품과 관련이 있는 것으로 간주되는지 여부와 상관없이, 의약 제품의 사용과 일시적으로

연관된 임의의 바람직하지 않고 의도되지 않은 정후(비정상적인 실험실 검사결과를 포함), 증상 또는 질환일 수 있다. 또한, AE는 연구 약물의 사용과 일시적으로 연관이 있는 기존 병태의 임의의 악화(즉, 임의의 임상적으로 유의적인 빈도 및/또는 강도의 변화); 연구자에 의해 임상적으로 유의적인 것으로 고려되는 비정상적인 실험실 검사결과; 및 임의의 원치 않는 의학적 사건을 포함한다.

[0239] 심각한 유해사례(SAE)는 임의의 용량에서 사망을 야기하거나; 생명을 위협하거나; 환자 입원 또는 기준의 입원의 연장을 필요로 하거나; 지속적 또는 상당한 장애/무능을 초래하거나; 선천성 기형/선천성 결함이거나; 또는 중요한 의학적 사례인, 임의의 원치 않는 의학적 사건이다.

## [0240] 결과

[0241] 연구 기간의 종료시에, 투여된 두필루맙은 경구 사이클로스포린 A로 적절하게 제어되지 않거나 경구 사이클로스포린 A에 불내성이거나 이러한 치료가 현재 의학적으로 권장될 수 없는 경우의 중증 AD 환자에서 중증 및/또는 난치성 AD를 포함하는 AD를 치료할 것으로 예상된다. 두필루맙으로 치료된 환자는 위약과 비교해 적어도 하나의 AD 연관 파라미터에서 현저한 개선을 나타낸다. 두필루맙으로 치료된 환자는 위약보다 최대 50% 적은 TCS를 사용한다.

[0242] 기준선 인구통계학 및 기준선 질환 특징은 처리군들 간에 유사하였다(표 1).

**표 1**

### 처리군 전체에 걸친 기준선 인구통계학적 특징 및 질환 특징

	위약 + TCS (N=108)	300 mg 두필루맙 q2w + TCS (N=107)	300 mg 두필루맙 qw + TCS (N=110)
연령, 평균 ± SD, 세	38.9 (13.35)	37.5 (12.89)	38.7 (13.21)
남성, n (%)	68 (63.0)	65 (60.7)	66 (60.0)
AD 기간(년), 평균 (SD)	29.2 (14.72)	29.6 (15.61)	32.3 (14.00)
EASI 점수, 평균 ± SD	32.9 ± 10.80	33.3 ± 9.93	33.1 ± 11.02
IGA=4 를 갖는환자 <sup>a</sup> , n (%)	52 (48.1)	50 (46.7)	52 (47.3%)
피크 1 주간 평균 소양증 NRS, 평균 ± SD	6.4 ± 2.23	6.6 ± 2.10	6.2 ± 2.01
BSA, 평균 ± SD	55.0 ± 20.51	56.1 ± 17.83	56.0 ± 19.26
SCORAD 점수, 평균 (SD)	67.0 (12.20)	68.6 (11.91)	66.0 (12.70)
POEM 점수, 평균 ± SD	19.1 ± 5.99	19.3 ± 6.21	18.6 (6.97)
DLQI 점수, 평균 (SD)	13.2 (7.60)	14.5 (7.63)	13.8 (8.03)

[0243]

[0244] 위약과 비교해, 2가지 두필루맙 용량 방식(300 mg qw + TCS; 300 mg q2w + TCS) 모두는 다수의 임상 결과에 걸쳐 강력한 효능을 나타냈으며, 이는 AD의 객관적 정후, 소양증, 삶의 질 및 정신 건강의 개선을 반영한다. 16주 차의 1차 종점은 2가지 두필루맙 용량 방식 모두에 대해 달성되었다. 위약+TCS과 비교해, 두필루맙 q2w+TCS는 소양증 수치 평가 척도; 수면 부족에 대한 점수화 아토피 피부염 시각 아날로그 척도(Visual Analog Scale); 환자 중심 습진 척도; 및 피부과 환자 삶의 질 지수에 의해 측정된 바에 따르면 환자 보고된 가려움, 수면, 피부 증상, 삶의 질(QoL) 및 건강 상태를 현저하게 개선시켰다. 표 2는 SAP에서 지정된 종점 계층구조(hierarchy)에서 종점에 대한 1차 및 2차 종점 효능 결과를 제시한다.

표 2

## 처리군 전체에 걸친 임상 파라미터에 미치는 두필루맙의 효과

종점	용량 방식	위약 + TCS	두필루맙 + TCS
EASI-75 를 갖는 환자%	300 mg qw	29.6%	59.1%
	300 mg q2w		62.6%
기준선부터 16 주차까지의 EASI 점수의 변화%	300 mg qw	-46.6	-78.2
	300 mg q2w		-79.8
기준선으로부터 피크 1 일 소양증 NRS 의 1 주간 평균의 변화%	300 mg qw	-25.4	-51.7
	300 mg q2w		-53.9
기준선으로부터 SCORAD 의 변화%	300 mg qw	-29.5	-62.4
	300 mg q2w		-58.3
기준선으로부터 4 이상의 1 주간 평균 피크 1 일 소양증 NRS 의 감소를 갖는 환자%	300 mg qw	14.3% (N=91)	40.4% (N=94)
	300 mg q2w		45.7% (N=94)
기준선으로부터 BSA 의 변화%	300 mg qw	-19.6	-37.5
	300 mg q2w		-39.2
IGA 0 또는 1 및 기준선으로부터 2 포인트 이상의 감소를 갖는 환자%	300 mg qw	13.9%	39.1%
	300 mg q2w		40.2%
기준선으로부터 DLQI 의 변화	300 mg qw	-4.5	-8.9
	300 mg q2w		-9.6
기준선으로부터 POEM 의 변화	300 mg qw	-4.3	-11.4
	300 mg q2w		-11.9
이전의 CSA 사용이 있었던 환자 중 EASI-75 를 갖는 환자 %	300 mg qw	26.4% (N=72)	56.5% (N=69)
	300 mg q2w		58.0% (N=69)
처리 기간 동안 사용된 TCS 의 평균 1 주 용량	300 mg qw	25.1	17.5 (0.0003)
	300 mg q2w		15.0
기준선으로부터 HADS 의 변화	300 mg qw	-2.3	-5.2
	300 mg q2w		-6.1

P-값은 제시되지 않는다면 본 시험 계층구조에서의 효능 종점에 대해 0.0001 미만이었다.

[0245]

[0246] 종점의 순서는 SAP의 미리 지정된 계층구조 시험 순서를 따랐다. AE 관련 종점을 제외한 모든 2차 종점은 5% 유의 수준에서 통계학적으로 유의적이었다.

[0247]

표 3은 환자 보고된 결과 및 기준 값 대비 개선의 일부를 요약한 것이다.

표 3

## 선택된 환자 보고 결과에 미치는 두필루맙의 효과

	위약 + TCS (N=108)	300 mg 두필루맙 q2w + TCS (N=107)
<b>기준선</b>		
SCORAD VAS 수면 부족, 평균 $\pm$ SD	4.3 $\pm$ 3.29	4.6 $\pm$ 3.27
POEM 점수, 평균 $\pm$ SD	19.1 $\pm$ 5.99	19.3 $\pm$ 6.21
<b>소양증 NRS</b>		
16 주차에 4-포인트 이상의 개선을 갖는 환자의 비율, n/N1 <sup>b</sup> (%)	13/91 (14.3)	43/94 (45.7) <sup>***</sup>
16 주차에 3-포인트 이상의 개선을 갖는 환자의 비율, n/N1 <sup>c</sup> (%)	19/98 (19.4)	56/99 (56.6) <sup>***</sup>
<b>SCORAD VAS</b>		
기준선부터 16 주차까지의 LS 평균 변화 ( $\pm$ SE)		
수면 부족 <sup>d</sup>	-0.7 (0.25)	-3.0 (0.25) <sup>***</sup>
기준선부터 16 주차까지의 LS 평균 변화 % ( $\pm$ SE)		
수면 부족 <sup>e</sup>	85.8 (34.3)	-61.2 (34.38) <sup>*</sup>
<b>POEM 점수</b>		
기준선부터 16 주차까지의 평균 변화 ( $\pm$ SE)		
16 주차에 4-포인트 이상의 개선을 갖는 환자의 비율, n (%)	45 (41.7)	89 (83.2) <sup>***</sup>
‘하루도 없음’ 또는 ‘1 일 내지 2 일’을 보고한 환자의 비율, n (%)	기준선 16 주차	기준선 16 주차
마지막 주간에 피부가 가려웠다	3 (2.8)	19 (17.6)
마지막 주 밤에 수면을 방해 받았다	47 (43.5)	59 (54.6)
마지막 주간에 피부에서 출혈이 있었다	44 (40.7)	52 (48.1)
마지막 주간에 진물/분비물이 있었다	54 (50.0)	56 (51.9)
마지막 주간에 피부가 갈라졌다	20 (18.5)	36 (33.3)
마지막 주간에 피부에서 각질이 일어났다	15 (13.9)	28 (25.9)
마지막 주간에 피부가 건조하거나 거칠게 느껴졌다	8 (7.4)	21 (19.4)
<b>DLQI 점수</b>		
16 주차에 DLQI 0 또는 1을 갖는 환자의 비율, n (%)	12 (11.1)	32 (29.9) <sup>**</sup>
기준선부터 16 주차까지의 평균 변화 ( $\pm$ SE)	-3.1 (0.58)	-9.7 (0.64) <sup>***</sup>
16 주차에 4-포인트 이상의 개선을 갖는 환자의 비율, n (%)	42 (38.9)	85 (79.4) <sup>***</sup>
“영향 없음” 또는 “영향이 거의 없음”을 보고한 환자의 비율, n (%)	기준선 16 주차	기준선 16 주차
얼마나 가렵고, 따갑고, 고통스럽고, 쑤시는가	24 (22.2)	46 (42.6)
얼마나 곤란한가, 자각	53 (49.1)	68 (63.0)
쇼핑시, 가정, 마당에서 방해가 됨	68 (63.0)	80 (74.1)
귀하기 촉진하는 의류에 영향을 끼침	47 (43.5)	66 (61.1)
사회활동, 여가활동에 영향을 미침	60 (55.6)	69 (63.9)
어떤 스포츠 활동도 하기 어려움	69 (63.9)	72 (66.7)
일이나 학업에 지장이 있음/문제가 됨	62 (57.4)	77 (71.3)
파트너, 친구, 친지에게 문제가 됨	72 (66.7)	76 (70.4)
임의의 성적 어려움이 발생함	84 (77.8)	80 (74.1)
치료에 얼마나 많은 문제가 있는가	64 (59.3)	72 (66.7)

<sup>a</sup> P < 0.05; <sup>b</sup>P < 0.01; <sup>\*\*</sup>P < 0.001; <sup>\*\*\*</sup>P ≤ 0.0001. <sup>a</sup>는 중증 질환을 나타낸다; <sup>b</sup>분석은 기준선 피크 소양증 NRS 가 4 이상인 환자에 대해 수행되었다. N1은 기준선 NRS 점수가 4 이상인 환자의 수를 나타낸다; <sup>c</sup>분석은 기준선 피크 소양증 NRS 가 3 이상인 환자에 대해 수행되었다. N1은 기준선 NRS 점수가 3 이상인 환자의 수를 나타낸다; <sup>d</sup>위약 + TCS: n=107, 300 mg 두필루맙 q2w + TCS: n=106; <sup>e</sup>위약 + TCS: n=99, 300 mg 두필루맙 q2w + TCS: n=98; <sup>f</sup>MedDRA 선호 용어. BSA, 체 표면적; DLQI, 피부과 환자 삶의 질 지수; EQ-5D, EuroQol 5 차원 설문지; MedDRA, 국제의학용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities); NRS, 수치 평가 척도; PGATE, 치료 효과의 환자 종합 평가; POEM, 환자 중심 습진 척도; q2w, 매 2 주마다; SCORAD, 아토피 피부염 점수평가; SE, 표준오차; TCS, 국소 코르티코스테로이드.

[0248]

[0249] 안전성: 두필루맙과 병용 TCS로의 처리는 내약성이 우수하였으며 16주 처리 기간 동안 허용되는 안전성 프로파일을 나타냈다. 표 4는 16주 처리 기간 동안 선택된 AE들을 요약한 것이다.

표 4

## 선택된 AE 목록

	위약 + TCS (N=108)	300 mg 두필루맙 q2w + TCS (N=107)
TEAE 가 있는 환자의 수, n (%)	75 (69.4)	77 (72.0)
비인두염 <sup>f</sup>	18 (16.7)	22 (20.6)
알레르기성 결막염 <sup>f</sup>	7 (6.5)	16 (15.0)
결막염 <sup>f</sup>	3 (2.8)	12 (11.2)
두통 <sup>f</sup>	9 (8.3)	10 (9.3)
아토피 피부염 <sup>f</sup>	16 (14.8)	8 (7.5)
알레르기성 비염 <sup>f</sup>	1 (0.9)	7 (6.5)

<sup>f</sup>MedDRA 선호 용어

[0250]

[0251] 본 연구 동안 사망은 일어나지 않았다. 치료 후 발생한 유해사례(TEAE)가 있는 환자의 백분율은 모든 처리군에 걸쳐 유사하였다. 심각한 유해사례는 처리군들 간에 고르게 분포되었다(각 군마다 2건의 사례). 위약과 비교해 병용 두필루맙 처리된 군들에서 심각한 TEAE는 더 적었다. 두필루맙 처리는 감염률을 증가시키지 않았다: 감염(Infestation) 및 침범(Infestation)에서의 유해사례는 모든 처리군들에서 유사한 비율로 발생하였다. 또한, 위약에 비해서 병용 두필루맙-처리된 군에서 피부 감염이 더 적었다. 두필루맙-처리된 군에서 결막염 발병률이 더 높았으며, 300 mg Q2W 군에서 발생한 사례가 300 mg QW 군보다 더 많았다. 한 건의 사례만이 강도면에서 심각하였으며 결막염의 AE로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다. 주사 부위 반응은 두필루맙 군에서 보다 일반적이었으며, 300 mg q2w 군에 비해 300 mg qw 군에서 비율이 더 높았다; 심각한 ISR은 없었다.

[0252] 결론

[0253] 본 두필루맙 + TCS 대 위약 + TCS의 16주 연구에서, 16주차에서 EASI-75의 1차 효능 종점은 두필루맙 용량 방식들 다에서 충족되었다. 16주차에서의 EASI-75 반응자 비율은 위약 + TCS 군에서는 29.6%였고 두필루맙 300 mg q2w + TCS 군 및 두필루맙 300 mg qw + TCS 군에서는 각각 62.6% 및 59.1%였다. 모든 미리 지정된 주요 2차 및 기타 효능 종점은 두필루맙 300 mg qw + TCS 군에 대한 피부 감염 발생의 종점까지 충족되었다.

[0254] TCS와 병행 사용된 두필루맙은 일반적으로 내약성이 우수하고 허용되는 안전성 프로파일을 가졌다.

[0255] CsA에 대해 내용성이거나 부적절한 반응의 이력이 있거나 그 외에 CsA로의 치료가 의학적으로 권장될 수 없는 환자들에서, 두필루맙과 병용 TCS는 단독의 TCS에 비해서 환자 보고된 가려움, 수면, 피부 증상 및 QoL를 유의적으로 개선시켰으며 허용되는 안전성 프로파일을 가졌다.

[0256] 실시예 2: 중등도 내지 중증 또는 중증 AD 소아청소년 집단에서 두필루맙의 약동학, 안전성 및 효능: 2a기 임상 시험의 결과

[0257] 본 실시예는 국소 약물 투여에 의해 제어되지 않는 중등도 내지 중증 AD 청소년(12세 내지 17세) 및 중증 AD 아동(6세 내지 11세)을 포함한 2a상, 다기관, 오픈-라벨, 용량 상승, 순차적 코호트 연구(NCT02407756)를 설명한다. 환자들은 2mg/kg 또는 4mg/kg 단일 용량 피하 두필루맙을 투여 받았고 8주 추적조사한 다음, 4회의 매주 2mg/kg 또는 4mg/kg 용량을 투여 받았다.

## 연구 목적

[0259] 본 연구의 1차 목적은 중등도 내지 중증 AD(12세 이상 내지 18세 미만의 청소년) 또는 중증 AD(6세 이상 내지 12세 미만의 아동) 소아청소년 환자에서 두필루맙의 안전성 및 PK를 특징규명하는 것이었다. 본 연구의 2차 목적은 중등도 내지 중증 AD(12세 이상 내지 18세 미만의 청소년) 또는 중증 AD(6세 이상 내지 12세 미만의 아동) 소아청소년 환자에서 두필루맙의 면역원성 및 효능을 조사하는 것이었다.

## 연구 설계

[0261] 이것은 국소 치료에 의해 적절하게 제어되지 않은 중등도 내지 중증 AD(12세 이상 내지 18세 미만의 청소년) 또는 중증 AD(6세 이상 내지 12세 미만의 아동) 소아청소년 환자에서 피하 투여된(SC) 두필루맙의 단일 용량 및 반복 용량의 안전성, 내약성, 약동학(PK), 면역원성 및 효능을 조사하는 2a상, 다기관, 오픈-라벨(open-label), 용량 상승(ascending dose), 순차적 코호트 연구로서 수행되었다.

- [0262] 2가지 순차적 상승 SC 용량 코호트를 계획하였다: 300 mg의 최대 용량 이하의 용량 코호트 1 (2 mg/kg) 및 용량 코호트 2(4 mg/kg). 각 용량 코호트 내에서, 약 36명 내지 40명의 환자가 2가지 연령 서브세트에 등재되는 것으로 계획되었다: 서브세트 A (12세 이상 내지 18세 미만의 청소년) 및 서브세트 B(6세 이상 내지 12세 미만의 아동). 등재 및 연구 투약은 코호트 1A(2 mg/kg, 청소년 연령 서브세트)로 시작한 다음, 코호트 1B(2 mg/kg, 6세 이상 내지 12세 미만의 아동 서브세트), 코호트 2A (4 mg/kg, 청소년 연령 서브세트) 및 코호트 2B (4 mg/kg, 6 세 이상 내지 12세 미만의 아동 서브세트)로 순서대로 진행하였다; 이전의 코호트(들)의 데이터의 안전성 검토는 다음 코호트로 진행하기 전에 실시하였다.
- [0263] 본 연구는 스크리닝 기간(-35일차 내지 -1일차), 기준선 방문, A부(단일 용량 치료에 이어서 8주 반조밀(semi-dense) PK 샘플추출 기간을 포함) 및 B부(4주 반복 용량 치료 기간[4회의 매주 투약]에 이어서 8주 추적조사 기간을 포함)으로 구성되었다.
- [0264] 환자들은 연구 처리를 지속하면서 필요에 따라 병용 약제(금지 약제는 제외함)를 투여 받았다. 치료의 사용 횟수 및 종류가 기록되었다. 의학적으로 필요한 경우, 구조 치료가 연구 환자에게 제공되었다. 구조 치료는 의학적으로 적절한 경우 구조 치료를 전신 약제로 확대시키기 전에 더 집중적인 국소 치료(약제 및/또는 절차)를 포함하였다. A부(단일 용량 치료 및 8주 반조밀 PK 샘플추출 기간) 동안 전신 코르티코스테로이드 또는 전신 비스테로이드 면역억제제성 약물(예를 들어, 사이크로스포린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트-모페틸, 아자티오프린 등)을 이용한 구조 치료를 받은 환자들은 B부를 시작하기 적어도 2주 전(즉, 연구 처리의 반복 용량의 투여를 시작하기 전)에 이러한 구조 치료를 중단하는 것이 요구되었으며; 반복 용량 치료 기간 동안 이러한 구조 치료들 중 어느 것이라도 받은 환자들은 연구 약물을 중단하였다.
- [0265] 용량 상승: 투약은 코호트 1A로 시작하였다. 다음 코호트(1B)로의 진행은, 코호트 1A에 등재된 초기 8명의 모든 환자들을 적어도 2주 동안 관찰하고 2주차(15일차) 안전성 평가를 완료하고 데이터를 검토한 후에 실시하였다. 투약은 코호트 1A 및/또는 1B에 등재된 초기 20명의 모든 환자들을 적어도 2주 동안 관찰하고 2주차(15일차) 안전성 평가를 완료하고 데이터를 검토한 후에 코호트 2A로 상승시켰다. 다음 코호트(2B)로의 진행은 코호트 2A에 등재된 초기 8명의 모든 환자들을 적어도 2주 동안 관찰하고 2주차(15일차) 안전성 평가를 완료하고 데이터를 검토한 후에 실시하였다.
- [0266] 연구 집단
- [0267] 본 연구 집단은 국소 약제로 적절하게 제어되지 않은 중등도 내지 중증 AD(기준선 당시 12세 이상 내지 18세 미만의 청소년) 또는 중증 AD(기준선 당시 6세 이상 내지 12세 미만의 아동) 소아청소년 환자를 포함하였다.
- [0268] 포함 기준:
- [0269] 환자는 본 연구에의 포함에 적격하기 위해 다음의 기준을 충족시켜야 했다: (1) 기준선 당시에 6세 이상 내지 18세 미만의 남성 또는 여성; (2) 스크리닝 적어도 1년 전에 확립된, 미국 피부학회 기준[Eichenfield et al 2014, J. Am. Acad. Dermatol. 70: 338-351])에 따른 AD 진단; (3) 국소 AD 약제(들)을 이용한 외래환자 치료의 충분한 과정에 대한 부적절한 반응의 최근의 문서화 이력(스크리닝 방문 전 6개월 이내)을 갖거나 (예를 들어, 부작용 또는 안전성 위험 때문에) 그 외에 국소 AD 요법이 권장될 수 없는 환자. 주: 본 발명의 목적상, 부적절한 반응이란, 적어도 28일 동안 중간 내지 고 효능의 TCS(해당 되는 경우 ± TCS)의 방식을 사용한 치료에도 불구하고 완화 또는 낮은 질환 활성도 상태(0=깨끗함 내지 2=경미의 연구자의 종합 평가[IGA]에 필적함)의 달성을 및 유지 실패로서 정의된다. 잠재적인 치료 이익보다 클 수 있는 부작용 또는 안전성 위험은 치료에 대한 불내성, 과민성 반응, 심한 피부 위축 및 전신 흡수와 관련된 부작용을 포함하였다. 허용되는 기록문서는 TCI 쳐방과 함께 또는 TCI 쳐방 없이 TCS를 기록한 동시 차트 노트, 또는 환자의 치료 의사와의 의사소통을 기반으로 한 연구자 기록문서를 포함하였다. 기록문서가 불충분한 경우에, 잠재적 환자는 상기 언급한 쳐방된 치료 기간 동안 중간 내지 고 효능 TCS(±TCI)에 실패한 것으로 나타난 후에 재스크리닝될 수 있었다; (4) 기준선에서의 IGA: a. 12세 이상 내지 18세 미만의 청소년에서 IGA = 3 또는 4; b. 6세 이상 내지 12세 미만의 아동에서 IGA = 4; (5) 기준선에서 AD 병변에 의해 영향을 받은 적어도 10%의 체표면적(BSA). 주: 상기 포함 기준은 AD에 의해 영향을 받은 BSA가 기준선에서 수행된 평가에 기반해야 함을 명확하게 하기 위해 본래의 기준으로부터 변형되었다. (6) 내원 및 연구 관련 절차를 준수할 의지와 능력이 있음; (7) 부모/돌보미 또는 법정후견인과 함께 연구 요건을 이해할 수 있음; (8) 부모 또는 법정후견인은 서명된 사전동의서를 제공해야 함. 7세 이상의 환자(또는 IRB/IEC에 의해 결정된 연령 이상 및 지역 규정 및 요건에 따름)에게는 연구에 등재하기 위해 사전승인서가 또한 제공되어야 하며 별도의 IAF 또는 ICF에 서명하고 날짜를 기입해야 함; 및 (9) 부모 또는 법정후견인/

환자는 적절한 경우 연구 관련 설문지를 이해하고 모두 답할 수 있어야만 한다.

**[0270]** 제외 기준: 다음 기준들 중 어느 하나라도 충족하는 환자는 본 연구에서 제외된다: (1) 기준선 방문 전 8주 이내 또는 5반감기(알려진 경우) 이내(둘 중 더 긴 기간을 적용) 조사 약물로 치료; (2) 기준선 방문 전 2주 이내에 a. 전신 코르티코스테로이드 b. 면역억제성/면역조절성 약물(예: 사이클로스포린, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론-감마, 앤누스 키나제 저해제, 아자티오프린 또는 메토트렉세이트) c. AD용 광요법으로 치료; (3) 다음과 같은 생물학제로의 치료: a. 기준선 방문 전 6개월 이내 또는 림프구 계수가 정상으로 복구될 때까지(둘 중 더 긴 기간을 적용) 리툭시맙을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 세포 고갈제, b. 기준선 방문 전 5반감기(알려진 경우) 이내 또는 4개월 이내(둘 중 더 긴 기간을 적용) 다른 생물학제; (4) 연구 처리 동안 임의의 금지 약제 및 절차의 사용이 계획 또는 예정됨; (5) 스크리닝 방문 전 3개월 이내에 생(약독화) 백신으로 처리; (6) 기준선 방문 전 4주 이내의 전신 항생제, 항바이러스제, 항원충제 또는 항진균제로의 치료를 필요로 하는 활동성 만성 또는 급성 감염, 또는 기준선 방문 전 1주 이내의 표피 감염; (7) 감염 호전에도 불구하고 침습적 기회 감염(예: 결핵, 히스토플라스마증, 리스테리아증, 콕시디오이데스진균증, 폐포자충증, 아스페르길루스증)의 이력, 또는 면역 약화된 상태를 시사하는 그 외의 비정상적 빈도 또는 장기간의 재발성 감염을 포함하는 알려진 또는 의심되는 면역결핍; (8) 인간 면역결핍증 바이러스 감염의 알려진 이력; (9) 스크리닝시 B형 또는 C형 간염으로의 활동성 감염, 또는 스크리닝시 보고된 B형 또는 C형 간염으로의 활동성 감염의 이전의 이력; (10) 스크리닝 기간 동안 정상 범위 상한치(ULN)보다 3배 초과인 지속적(2주 이상의 간격으로 반복된 시험에 의해 확인됨) 상승된 트랜스아미나제(알라닌 아미노트랜스퍼라제[ALT] 및/또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제[AST]); (11) 기준선에서, 연구 약물 중단의 기준으로서 기재된 임의의 조건들의 존재; (12) 연구 평가를 방해할 수 있는 피부 동반질환의 존재; (13) 완치된 자궁경부의 상피내 암종, 완치되고 해결된 피부의 비전이성 편평세포 또는 기저세포 암종을 제외한, 스크리닝 방문 전 5년 이내의 악성종양 이력; (14) 후속적 의학적 평가(예: 분변 검사, 혈액 검사 등)가 기생충 감염/침습의 가능성을 배제하지 않은 경우, 기준선 방문 전 12개월 이내의 임상적 내부기생충증(즉, 연충 감염)의 이력, 또는 환경이 기생충에 노출되기 쉬운, 내부기생충증이 만연한 지역(예를 들어, 오랜 체류, 변두리 또는 슬럼가, 상수도가 없는 곳, 익히지 않거나, 덜 익히거나, 또는 기타 오염 가능성이 있는 음식의 섭취, 기생충 감염자 및 매개물파의 접촉 등)에서의 거주 또는 최근 여행(기준선 방문 전 12개월 이내)과 같은 장내기생충 감염의 높은 위험; (15) 스크리닝 방문 전 2년 이내의 알코올 또는 약물 남용의 이력; (16) 환자의 연구 참여에 약영향을 줄 수 있는 중증 동반 질병(들). 예에는 기대 수명이 짧은 환자, 당뇨병이 제어되지 않는 환자(헤모글로빈 A1c $\geq$ 9%), 심혈관 병태 환자(예를 들어, 뉴욕 심장학회 분류에 따라 III기 또는 IV기 심부전증), 중증 신장 병태(예를 들어, 투석 중인 환자), 간담도 병태(예: 차일드-퍼 분류 B 또는 C), 신경학적 병태(예를 들어, 탈수초성 질환), 활동성 주요 자가면역 질환(예를 들어, 루프스, 염증성 장 질환, 류마티스 관절염 등) 및 기타 중증 내분비, 위장관, 대사성, 폐 또는 림프성 질환을 갖는 환자를 포함하지만 이에 한정되지 않는다; (17) 신규 및/또는 불충분하게 이해된 질환을 시사하였거나, 본 임상 시험 참여로 인해 연구 환자에게 과도한 위험을 초래할 수 있거나, 환자의 참여를 불확실하게 만들 수 있거나, 연구 평가를 방해할 수 있는 스크리닝시의 관련 실험실 검사결과 이상을 포함하는 기타 임의의 의학적 또는 심리학적 병태; (18) 환자가 본 연구에 참여하는 동안 계획된 주요 외과 수술; (19) 환자가 본 조사팀의 구성원이거나 구성원의 직계 가족이었음; 및 (20) 연구 동안 임신 중이거나 수유 중이거나 임신 또는 수유 예정인 여성 환자, 또는 본 연구 전 기간에 걸쳐 및 연구 약물의 마지막 용량 후 120일 동안 적절한 피임 방법을 사용할 의지가 없는 임신 가능성이 있는 여성 환자.

### 연구 처리

**[0272]** 멸균 두필루맙 약품 150 mg/mL을 수성 완충된 비히클(pH 5.0) 중에서 제공하였다. 이것은 2.0 mL 또는 300 mg의 두필루맙의 회수 가능한 용적을 갖는 2.5 mL(150 mg/mL)을 함유하는 5-mL 바이알로 공급하였다. 연구 약물은 다음의 용량 및 투약 스케줄로 연구자 또는 다른 자격을 갖춘 연구원이 SC 투여하였다:

· 용량 코호트 1의 경우: A부에서 단일 용량으로서 1일차에 2 mg/kg, 이어서 B부에서 1일차부터 3주차까지 매주 반복 용량으로서

· 용량 코호트 2의 경우: A부에서 단일 용량으로서 1일차에 4 mg/kg, 이어서 B부에서 1일차부터 3주차까지 매주 반복 용량으로서

**[0275]** 연구 약물의 피하 주사 부위는 동일한 부위에 2주 연속해서 주사를 놓지 않도록 복부, 대퇴상부 및 상완의 상이한 사분면(배꼽 및 허리 부분은 피한다) 중에서 번갈아 선택하였다. 가능한 주사 부위 반응의 적절한 평가가 가능하기 위해, 연구 약물은 정상으로 보이는 피부 영역에만 투여되어야 했다.

**[0276] 1차 및 2차 종점**

[0277] 1차 목적은 6세 이하 내지 18세 미만의 소아청소년 AD 환자에서 두필루맙의 PK 프로파일을 특정규명하는 것이었다. 2차 종점은 다음과 같았다:

[0278] · TEAE의 발생률

[0279] · 습진 면적 및 중증도 지수(EASI)의 기준선으로부터의 변화 퍼센트

[0280] · 아토피 피부염 점수화(SCORAD) 점수의 기준선으로부터의 변화 퍼센트

[0281] · 소양증 수치 평가 척도 (NRS)의 기준선으로부터의 변화 퍼센트

[0282] · IGA 점수가 0 또는 1인 환자의 백분율

[0283] · AD에 의해 영향을 받은 % BSA의 기준선으로부터 변화

**[0284] 연구 변수 및 절차**

[0285] 안전성 및 내약성을 활력 징후, 신체검사, 임상 실험실 검사 및 임상 평가에 의해 평가하였다. 환자들에게 사전 동의/사전승인 당일부터 이들의 마지막 연구 방문까지 경험한 모든 유해사례(AE)를 모니터링하도록 요청하였다. 두필루맙 수준의 검정을 위해 혈청 샘플을 수집하고, 두필루맙 농도 데이터를 사용하여 PK 파라미터를 계산하였다. ADA의 검정 및 탐색적 분석을 위해 혈청 샘플을 수집하였다. 연구 동안 지정된 내원일에 AD의 정도 및 중증도를 측정하는 소양증 NRS, SCORAD와 EASI, 및 AD의 전체적 중증도를 평가하는 IGA를 사용하여 효능을 평가하였다.

**[0286] 결과****[0287] (A) 기준선 질환 특징**

[0288] 본 연구에는 12세 이상 내지 18세 미만의 중등도 내지 중증 AD 청소년 환자(3 또는 4의 기준선 IGA 점수) 및 6세 이상 내지 12세 미만의 중증 AD 아동 환자가 등재되었다(4의 기준선 IGA 점수: 각 연령 군에 대해서는 포함 기준을 참조한다). 따라서, 기준선에서의 질환 특징은 상기 두 연령 군 간에 상이하였다.

[0289] 12세 이상 내지 18세 미만의 청소년 환자: 지정된 연령 범위 내에서 AD로 진단된 청소년 환자의 비율은 용량 코호트들 간에 일반적으로 유사하였으며, 각 용량 코호트의 대다수의 환자들은 5세 전에 진단되었다(표 1). 평균 AD 기간 또한 용량 코호트들 간에 유사하였다. 예상대로, 각 용량 코호트 내에서 더 연령이 많은 서브세트의 환자들이 더 어린 환자들보다 AD 기간이 더 길었다. 모든 AD 평가에 대한 평균 기준선 값은 중등도 내지 중증 AD 와 일치하였다. 기준선에서의 평균 EASI 점수, 평균 소양증 NRS 점수, 평균 BSA 및 SCORAD 점수의 차이는 작았으며 비-무작위 분류된 군에서 예상된 것과 일치하였다(표 5). 종합적으로, 기준선 질환 특징은 두 용량 코호트 간에 유사하였다.

표 5

## 12 세 이상 내지 18 세 미만의 청소년 환자에 대한 기준선 질환 특징들의 요약

	2 mg/kg SC (N=20)	4 mg/kg SC (N=20)	총합(N=40)
만성 AD 진단 연령:			
5세 전	16 (80%)	18 (90%)	34 (85%)
5세 내지 9세 전	3 (15%)	2 (10%)	5 (12.5%)
10세 내지 17세 전	1 (5%)	0	1 (2.5%)
AD 평균 (SD) 기간(년)	11.8 (4.21)	12.5 (2.28)	12.2 (3.36)
EASI 점수 평균 (SD)	34.8 (17.00)	28.6 (14.70)	31.7 (16.00)
IGA 점수 3을 갖는 환자의 수 n(%)	8 (40%)	11 (55%)	19 (47.5%)
IGA 점수 4를 갖는 환자의 수 n (%)	12 (60%)	9 (45%)	21 (52.5%)
소양증 NRS 평균 (SD)	6.1 (2.47)	6.9 (2.21)	6.5 (2.34)
3 이상의 소양증 NRS를 갖는 환자의 수 n (%)	18 (90%)	19 (95%)	37 (92.5%)
4 이상의 소양증 NRS를 갖는 환자의 수 n (%)	15 (75%)	18 (90%)	33 (82.5%)
BSA 평균 (SD)	52.2 (24.78)	45.9 (25.34)	49 (24.94)
SCORAD 평균 (SD)	68.0 (13.19)	63.0 (14.43)	65.5 (13.88)

BSA, 체표면적; EASI, 습진 면적 중증도 지수; IGA, 조사자의 종합 평가; NRS, 수치 평가 척도; SAF, 안전성 분석 세트; SC, 피하; SCORAD, 아토피 피부염 점수평가; SD, 표준편차

[0290]

**[0291] 6세 이하 12세 미만의 환자:** 지정된 연령 범위 내에서 AD로 진단된 6세 이하 내지 12세 미만의 환자의 비율은 용량 코호트들 간에 일반적으로 유사하였으며, 각 용량 코호트의 대다수의 환자들은 5세 전에 진단되었다(표 2). 평균 AD 기간 또한 용량 코호트들 간에 유사하였다. 예상대로, 각 용량 코호트 내에서 더 연령이 많은 서브 세트의 환자들이 더 어린 환자들보다 AD 기간이 더 길었다. 모든 AD 평가에 대한 평균 기준선 값은 중증/중등도 AD와 일치하였다. 기준선에서의 평균 EASI 점수, 평균 소양증 NRS 점수, 평균 BSA 및 SCORAD 점수의 차이는 작았으며 비-무작위 분류된 군에서 예상된 것과 일치하였다(표 6). 종합적으로, 기준선 질환 특징은 두 용량 코호트 간에 유사하였다.

표 6

## 6 세 이상 내지 12 세 미만의 아동 환자에 대한 기준선 질환 특징들의 요약

	2 mg/kg SC (N=18)	4 mg/kg SC (N=19)	총합(N=37)
만성 AD 진단 연령			
5세 전	16 (88.9%)	19 (100%)	35 (94.6%)
5세 내지 9세 전	2 (11.1%)	0	2 (5.4%)
AD 평균 (SD) 기간(년)	6.8 (2.46)	7.4 (2.24)	7.1 (2.33)
EASI 평균 (SD)	32.9 (15.53)	38.8 (18.64)	35.9 (17.22)
IGA 점수 3을 갖는 환자의 수 n (%)	1 (5.6%)	0	1 (2.7%)
IGA 점수 4를 갖는 환자의 수 n (%)	17 (94.4%)	19 (100%)	36 (97.3%)
소양증 NRS 평균 (SD)	6.4 (2.23)	6.7 (2.35)	6.6 (2.27)
3 이상의 소양증 NRS를 갖는 환자의 수 n(%)	18 (100%)	18 (94.7%)	36 (97.3%)
4 이상의 소양증 NRS를 갖는 환자의 수 n (%)	18 (100%)	17 (89.5%)	35 (94.6%)
BSA 평균 (SD)	59.0 (22.49)	62.3 (30.34)	60.7 (26.49)
SCORAD 평균 (SD)	66.4 (13.06)	72.7 (12.96)	69.7 (13.22)

BSA, 체표면적; EASI, 습진 면적 중증도 지수; IGA, 조사자의 종합 평가; NRS, 수치 평가 척도; SAF, 안전성 분석 세트; SC, 피하; SCORAD, 아토피 피부염 점수화; SD, 표준편차

[0292]

[0293] (B) 병력

- [0294] 병력은 일반적 설문지를 사용하여 평가하였고, 구체적 아토피 질환 병력은 광범위한 아토피 병력을 도출한 표적 설문지를 사용하여 수집하였다.
- [0295] 12세 이상 내지 18세 미만의 청소년 환자: 모든 청소년 환자들(100%)은 일반적 설문지를 사용하였을 때 적어도 1개의 병력 검사결과를 가졌다. 환자들의 30% 이상에서 보고된 가장 흔한 비-AD MedDRA PT는 전반적으로 음식물 알레르기(45.0%), 천식(45.0%), 집먼지진드기 알레르기(35.0%), 계절 알레르기(35.0%), 알레르기 비염(35.0%) 및 동물 알레르기(30.0%)였다. 알레르기성 결막염의 병력은 11명(27.5%)의 환자에서 나타났다.
- [0296] 구체적 아토피 질환 설문지에 기반하여, 아토피/알레르기 병태의 가족력을 갖는 환자의 비율은 두 용량 코호트 간에 유사하였다. 환자 가족력에서 가장 흔한 아토피/알레르기 병태는 AD(전체 37.5%)였다. 2 mg/kg 용량 코호트의 환자 가족력에서 가장 흔한 아토피/알레르기 병태는 AD(50.0%)인 반면에, 4 mg/kg 용량 코호트의 환자 가족력에서 가장 흔한 아토피/알레르기 병태는 기타 알레르기(30.0%)였다. AD 이외의 가장 흔한 현재의 아토피/알레르기 병태는 기타 알레르기(전체 60.0%; 2 mg/kg 용량 코호트에서 55.0% 및 4 mg/kg 용량 코호트에서 65.0%)였다. 종합적으로, 모든 환자의 30.0%는 현재 알레르기성 결막염의 병력을 나타냈고 37.5%는 현재 천식 병력을 가졌고, 이들 둘 다는 4 mg/kg 용량 코호트의 가장 높은 비율의 환자에서 보고된 것이었다. 모든 환자의 5%는 현재는 해결된 아토피/알레르기 병태를 가졌다. 가장 흔한, 현재는 해결된 아토피/알레르기 병태는 두 용량 코호트 모두에서 유사한 빈도로 보고된 천식이었다.
- [0297] 6세 이상 내지 12세 미만의 환자: 6세 이상 내지 12세 미만의 모든 환자(100%)는 일반적 설문지를 사용하였을 때 적어도 1개의 병력 검사결과를 가졌다. 환자들의 30% 이상에서 보고된 가장 흔한 비-AD MedDRA PT는 전반적으로 음식물 알레르기(67.6%), 알레르기 비염(51.4%), 집먼지진드기 알레르기(48.6%), 천식(43.2%) 및 계절 알레르기(35.1%)였다. 알레르기성 결막염의 이력을 9명(24.3%)의 환자에서 나타났다. 일반적으로, 병력은 용량 코호트들 간에 유사하였다. 용량 코호트들 간의 차이는 각각 2 mg/kg 용량 코호트보다 4 mg/kg 용량 코호트에서의 더 높은 발생률의 음식물 알레르기(73.7%, 61.1%), 우유 알레르기(15.8%, 5.6%) 및 알레르기성 결막염(31.6%, 16.7%)을 포함하였다. 동물 알레르기(38.9%, 5.3%), 진균 알레르기(Mycotic Allergy)(16.7%, 5.3%) 및 알레르기 비염(61.1%, 42.1%)은 각각 4 mg/kg 용량 코호트보다 2 mg/kg 용량 코호트에서 더 높았다.
- [0298] 구체적 아토피 질환 설문지에 기반하여, 아토피/알레르기 병태의 가족력을 갖는 환자의 비율은 2 mg/kg 용량 코호트보다 4 mg/kg 용량 코호트에서 더 높았다. 환자 가족력에서 가장 흔한 아토피/알레르기 병태는 AD(전체 32.4%)였다. 2 mg/kg 용량 코호트의 환자 가족력에서 가장 흔한 아토피/알레르기 병태는 알레르기 비염(33.3%)인 반면에, 4 mg/kg 용량 코호트의 환자 가족력에서 가장 흔한 아토피/알레르기 병태는 AD(36.8%)였다. AD 이외의 가장 흔한 현재의 아토피/알레르기 병태는 기타 알레르기 및 음식물 알레르기(각각 전체 64.9%)였다. 현재의 음식물 알레르기의 발생률은 2 mg/kg 용량 코호트(55.6%)보다 4 mg/kg 용량 코호트(73.7%)에서 더 높았다. 종합적으로, 모든 환자의 21.6%는 현재 알레르기성 결막염 이력을 나타냈고 43.2%는 현재 천식 병력을 가졌고, 이들 둘 다는 4 mg/kg 용량 코호트의 가장 높은 비율의 환자에서 보고된 것이었다.
- [0299] (C) 이전의 약제/절차
- [0300] 이전의 약제/절차는 연구 약물의 제1 투여 전에 투여된 약제 또는 수행된 절차로서 정의된다.
- [0301] 12세 이상 내지 18세 미만의 청소년: 모든 청소년 환자들은 적어도 하나의 이전 약제를 투여 받았다. 치료제 부류에 의해 가장 흔하게 사용되는(모든 환자의 50% 이상) 이전의 약제는 코르티코스테로이드 피부과 제제(97.5%), 전신용 항히스타민제(67.5%) 및 기타 피부과 제제(67.5%)였다. 이전의 약제 사용은 두 용량 코호트 간에 일반적으로 유사하였다. 코르티코스테로이드의 피부과 제제는 강력(그룹 III; 환자 전체 87.5%), 약함(그룹 I; 환자 전체 35.0%), 중간 정도로 강력(그룹 II; 환자 전체 27.5%) 및 매우 강력(그룹 IV; 12.5%)을 포함하였다. 총 7명(17.5%)의 청소년 환자가 전신 글루코코르티코이드 사용의 이력을 가졌다. 13명의 환자는 사이클로스포린 및 아자티오프린을 포함한 비스테로이드성 전신 면역억제제의 이전 사용을 보고하였다. 9명(22.5%)의 청소년 환자는 적어도 한 가지의 이전의 절차를 보고하였다. 1명 초과의 환자에서 가장 흔하게 보고된 이전의 절차는 자외선(UV) 광 요법(전체 환자 7.5%) 및 광요법(전체 환자 5.0%)였다.
- [0302] 6세 이상 내지 12세 미만의 환자: 모든 6세 이상 내지 12세 미만의 환자들은 적어도 한 가지의 이전의 약제를 투여 받았다. 치료제 부류에 의해 가장 흔하게 사용되는(모든 환자의 50% 이상) 이전의 약제는 코르티코스테로이드 피부과 제제(97.3%), 전신용 항히스타민제(91.9%), 에몰리언트 및 보호제(70.3%) 및 기타 피부과 제제(70.3%)였다. 이전의 약제는 두 용량 코호트 간에 일반적으로 유사하였다. 코르티코스테로이드의 피부과 제제는 강력(그룹 III; 환자 전체 83.8%), 약함(그룹 I; 환자 전체 43.2%), 중간 정도로 강력(그룹 II; 환자 전체

29.7%) 및 매우 강력(그룹 IV; 10.8%)을 포함하였다. 이전의 전신 글루코코르티코이드 사용은 11명(29.7%)의 환자가 보고하였다. 10명의 환자는 사이클로스포린 및 아자티오프린을 포함한 비스테로이드성 전신 면역억제제의 이전 사용을 보고하였다. 7명(18.9%)의 환자가 적어도 한 가지의 이전의 절차를 보고하였다. 1명 초과의 환자가 보고한 이전의 절차는 전체적으로 자외선(UV)광 요법(전체 환자 10.8%) 및 광요법(전체 환자 5.4%)을 포함하였다.

#### [0303] (D) 병용 약제 및 절차

12세 이상 내지 18세 미만의 청소년: 대부분의 청소년 환자(97.5%)는 전체 연구 동안 적어도 1가지 병용 약제를 투여 받았다. 본 연구 전체 기간에 걸쳐 치료 부류에 의해 가장 흔하게(전체 환자 25% 이상) 사용된 병용 약물은 코르티코스테로이드 피부과 제제(75.0%), 전신용 항히스타민제(67.5%), 에몰리언트 및 보호제(45.0%), 기타 피부과 제제(42.5%) 및 폐쇄성 기도 질환용 약물(27.5%)이었다. 종합적으로, 2 mg/kg 용량 코호트의 환자의 85.0%와 4 mg/kg 용량 코호트의 환자의 70.0%를 포함한 환자의 77.5%가 본 연구 동안 AD용 병용 치료제를 사용하였다. 어떠한 TCS 사용이라도 4 mg/kg 용량 코호트보다 2 mg/kg 용량 코호트에서 더 높았다. 두 용량 코호트 모두에서 가장 흔하게 사용된 TCS는 강력한(그룹 III) TCS였다. TCI의 사용도 4 mg/kg 용량 코호트보다 2 mg/kg 용량 코호트에서 더 높았다. 타크롤리무스는 두 용량 코호트 모두에서 가장 흔하게 사용된 TCI였다. 임의의 병용 AD 약제를 사용한 청소년 환자의 수는 B부 기간 동안(11 [27.5%])보다 A부 기간(31 [77.5%]) 동안 더 높았다. 청소년에서 사용된 TCS와 TCI는 두 용량 코호트 모두의 경우 B부 기간에 비해 A부 기간 동안 더 높았다. 전신 코르티코스테로이드 사용은 낮았고 A부와 B부 간에 유사하였다.

6세 이상 내지 12세 미만의 환자: 대부분의 6세 이상 내지 12세 미만의 환자(97.3%)는 전체 연구 동안 적어도 1 가지의 병용 약제를 투여 받았다. 전체 연구 동안 치료 부류에 의해 가장 흔하게(전체 환자 25% 이상) 사용된 병용 약제는 전신용 항히스타민제(89.2%), 코르티코스테로이드 피부과 제제(89.2%), 에몰리언트 및 보호제(75.7%), 기타 피부과 제제(48.6%), 동반질환으로서 천식과의 중복을 나타낼 수 있는 폐쇄성 기도 질환용 약물(40.5%) 및 전신용 항세균제(27.0%)였다. 종합적으로, 2 mg/kg 용량 코호트의 환자의 88.9%와 4 mg/kg 용량 코호트의 환자의 94.7%를 포함한 6세 이상 내지 12세 미만의 환자의 91.9%가 본 연구 동안 AD용 병용 치료제를 사용하였다. 어떠한 TCS 사용이라도 용량 코호트들 간에 유사하였으며, 두 용량 코호트 모두에서 가장 흔하게 사용되는 TCS는 강력한(그룹 III) TCS였다. TCI의 사용은 4 mg/kg 용량 코호트보다 2 mg/kg 용량 코호트에서 더 높았다. 타크롤리무스는 두 용량 코호트 모두에서 가장 흔하게 사용된 TCI였다. 임의의 병용 AD 약제를 사용한 청소년 환자의 수는 B부 기간(10[27%])보다 A부 기간(33[89.2%]) 동안 더 높았다. TCS와 TCI의 사용도 두 용량 코호트 모두의 경우 B부 기간에 비해 A부 기간 동안 더 높았다. 6세 이상 내지 12세 미만의 연령 군에서 전신 코르티코스테로이드 사용은 A부 또는 B부 중 어느 기간 동안에도 요구되지 않았다.

#### [0306] (E) 효능

40명의 청소년/38명의 아동(평균 습진 면적 및 중증도 지수[EASI]  $\pm$  SD=31.7  $\pm$  16.00/35.9  $\pm$  17.22)가 등재되었다; 22.5% 청소년/16.2% 아동은 1가지 이상의 이전의 전신 치료에 반응하지 않았다. 두필루맙의 약동학 프로파일은 성인(표적 매개 약물 분해)과 유사하였다. 성인과 비교해 새로운 안전성 시그널은 검출되지 않았다.

청소년 환자 군에서, 2 mg/kg 또는 4 mg/kg의 단일 용량으로서 투여된 두필루맙은 2주차에 환자에서 질환 활성도의 유의적이고 신속한 감소를 유도하였다(2 mg/kg 용량 및 4 mg/kg 용량에 대해, EASI 점수가 기준선으로부터 각각 34% 및 51% 감소함). 두필루맙의 반복된 매주 용량은 두 용량 코호트 모두에서 질환 중증도의 추가 개선을 초래하였다. 12주차에, 청소년 2mg/4mg 코호트들에서, 기준선 EASI는 66.4%/69.7%만큼 유의적으로 개선되었고 피크 소양증 수치 평가 척도(NRS)는 30.8%/37.6%만큼 개선되었고; 10%/35%는 0 내지 1의 연구자 종합 평가(IG A)를 달성하였다.

2 mg/kg 또는 4 mg/kg의 단일 용량으로서 투여된 두필루맙은 2주차에 환자에서 질환 활성도의 유의적이고 신속한 감소를 유도하였다(2 mg/kg 용량 및 4 mg/kg 용량에 대해, EASI 점수가 기준선으로부터 각각 37% 및 33% 감소함). 두필루맙의 반복된 1주간 용량은 두 용량 코호트 모두에서 질환 중증도의 추가 개선을 초래하였다. 12주차에, 아동 2mg/4mg 코호트들에서 기준선 EASI는 76.2%/63.4%만큼 유의적으로 개선되었고 피크 소양증 NRS는 41.6%/39.6%만큼 개선되었고; 16.7%/21.1%는 0 내지 1의 IGA를 달성하였다.

종합적으로, 연구된 두 용량 방식 모두는 두 소아청소년 연령 군 모두에서 유의적인 임상적 이익을 보여주었다. 2 mg/kg 및 4 mg/kg 두필루맙의 단일 용량은 두 연령 군 모두에서 AD의 징후와 증상의 신속한 감소를 초래하였다. 반복된 매주 용량은 두 연령 군 모두에서 단일 용량보다 개선되고 더 지속되는 반응을 제공하였다. 이러한

임상 반응은 기준선에서 질환 활성도가 높고 환자들의 질환용으로 승인된 모든 이용가능한 요법에 실패한 환자들에서 나타났다.

### [0311] 결론

[0312] 4주 동안 2 mg/kg 및 4 mg/kg의 단일 용량 및 반복된 매주 용량으로서 투여된 두필루맙은 본 연구에 포함된 두소아청소년 연령 군 모두에서 일반적으로 안전하고 내약성이 우수하였다. 소아청소년 AD 환자에서, 두필루맙 약동학 프로파일은 성인과 일치하였으며; 두필루맙은 성인 임상 시험에서 관찰된 속도보다 빠르게 임상적 이익(가려움 개선을 포함)과 함께 유사한 안전성 프로파일을 제공하였다.

### [0313] 실시예 3: 치료 중단은 두필루맙의 효능 또는 장기 안전성에 영향을 주지 않았다: 3상 오픈-라벨 시험

[0314] 치료 중단은 임상 실습시 일어날 수 있다. 본 연구의 목적은 두필루맙의 장기간 안전성 및 효능에 미치는 치료 중단의 효과를 보여주는 것이다.

[0315] 본 실시예는 최대 3년 동안 진행 중인 두필루맙 치료의 다기관, 오픈-라벨 시험(NCT01949311)의 중간 분석을 제시한다. 중등도 내지 중증 아토피 피부염(AD) 환자는 이전의 두필루맙 시험에 참여한 후 등재되었다. 두필루맙 나이브(naive)(이전에는 노출되지 않은) 환자 및 두필루맙 재치료된(모연구(parent study)와 오픈-라벨 연구 간의 13주 초과의 간격) 환자에 대한 52주차의 안전성 및 효능을 평가하였다.

[0316] 1,491명의 치료된 환자들 중에서, 116명의 나이브 환자 및 290명의 재치료된 환자가 본 연구에 포함되었다(Wk52 까지 완료했거나 Wk52 전에 중도 탈락한 환자를 포함한다). 나이브 환자들 및 재치료된 환자들은 각각 432.5건 및 371.0건의 유해사례/100명 환자 년수(AEs/100PY), 11.7 및 5.4가지 심각한 AE/100PY, 및 AE로 인한 치료 중단율 2.6% 및 2.8%를 가졌다; 사망은 없었다. 52주차에, 49.1%/50.7% 나이브 환자/재치료된 환자는 연구자의 종합 평가 점수가 0 또는 1이었고, 73.3%/80.7%는 EASI-75(모연구의 기준선으로부터)를 달성하였고; 52주차에서의 피크 소양증 수치 평가 척도 점수는 나이브 환자와 재치료된 환자의 경우 모연구의 기준선으로부터 64.9% 및 60.6% 감소하였다. 종합적으로, 52주차 이전의 모든 시점에서의 효능 평가는 군들 간에 유사한 결과를 나타냈다.

[0317] 결론적으로, 3개월이 넘는 두필루맙 치료의 중단은 치료 나이브 환자와 비교해 중등도 내지 중증 AD 성인에서 안전성 또는 효능 종점에 효과를 미치지 않았다.

### [0318] 실시예 4: 사이클로스포린으로의 전신 치료의 후보인 성인 아토피 피부염 환자에서 두필루맙의 효능 및 안전성: 1년 시험의 하위군 분석

[0319] 아토피 피부염(AD)은 수십년 동안 지속될 수 있어서 장기간 동안의 전신 요법을 필요로 하는 만성 염증성 피부 질환이다. 사이클로스포린(CsA)은 신속하고 광범위한 면역억제 효과를 제공하지만, 이의 장기 사용은 고혈압 및 신장과 간 기능 손상을 포함한 안전성 문제로 인해 제한된다. 인터류킨(IL)-4 수용체 알파에 대한 완전 사람 모노클로날 항체인 두필루맙은 2형 사이토킨 IL-4 및 IL-13을 저해한다. 두필루맙의 장기 안전성 및 효능은 3상 임상 시험(NCT02260986)에서 조사되었다.

[0320] 본 실시예는 국소 코르토코스테로이드(TCS)에 대한 부적절한 반응 이력을 갖는 중등도 내지 중증 AD 성인에서의 1년간의 이중맹검, 무작위화, 위약-대조된, 평행-그룹 연구를 설명한다. 환자들은 3:1:3(두필루맙 300 mg 주 1회[qw], 2주 1회[q2w] 또는 위약)으로 무작위 분류되었다. 환자들은 임상 반응에 기반하여 점감되고 중지될 수 있는 병용 저 및/또는 중간 효능 TCS를 투여 받았다. TCS가 권장될 수 없다고 간주되는 영역에는 국소 칼시뉴린 저해제가 사용될 수 있었다.

[0321] 여기서 본 발명자들은 집단의 두 환자 서브세트: CsA에 대한 부적절한 반응 또는 불내성의 문서화 이력을 갖거나 AD의 중증도에 기반하여 CsA가 고려되었지만, CsA가 금지되거나 부적절하였기 때문에 CsA 치료를 받지 않은 환자(CsA-부적격, n=126) 및 나머지 CsA-적격 서브세트(n=497)에서 두필루맙의 효능과 안전성을 위약과 비교한다.

[0322] CsA-부적격 환자는 습진 면적 및 중증도 지수(EASI)(평균 기준선 ± SD EASI 점수 36.9±13.09 대 31.5±12.66; 공칭 p<0.001 [사후분석])으로 평가한 바에 따르면 평균적으로 CsA-적격 환자보다 더 중증의 질환을 가졌다. 52주차에 두 서브세트 모두에서, 두필루맙 처리는 EASI의 75% 개선을 달성한 환자의 비율을 증가시켰다 (CsA-부적격: 18.6% 위약, 52.4%/50.0% 두필루맙 q2w/qw; CsA-적격: 22.4% 위약, 69.1%/67.0% 두필루맙 q2w/qw). 두필루맙 처리는 또한 52주차에 피크 소양증 수치 평가 척도의 4-포인트 이상의 개선을 달성한 환자의 비율을 증가시켰다 (CsA-부적격: 12.3% 위약, 42.9%/35.6% 두필루맙 q2w/qw; CsA-적격: 13.0% 위약,

53.8%/39.7% 두필루맙 q2w/qw). 처리군들은 치료 후 발생한 유해사례(TEAE) 비율이 유사하였다(CSA-부적격: 88.5%, 91.7%/88.5%; CSA-적격: 88.3%, 87.2%/81.7%).

[0323] 추가 분석에서, 52주차에 두필루맙 대 위약(PBO)의 효능과 안전성을 집단의 두 환자(pt) 서브세트: 조기에 CsA로 치료되었지만 CsA에 부적절하게 반응하거나 불내성인 pt(서브세트 A; n=114) 및 나머지 연구 집단(서브세트 B; n=509)에서 비교하였다. 서브세트 A pt는 습진 면적 및 중증도 지수(EASI)(평균 기준선 ± SD EASI 점수  $37.0 \pm 12.70$  vs  $31.6 \pm 12.77$ ; 공정  $p < 0.0001$  [사후분석])으로 평가한 바에 따르면 평균적으로 서브세트 B pt보다 더 중증의 질환을 가졌다. 52주차에 두 서브세트 모두에서, 두필루맙 치료는 EASI의 75% 개선을 달성한 환자의 비율; 및 피크 소양증 수치 평가 척도의 4-포인트 이상의 개선을 달성한 환자의 비율을 증가시켰다(표 7). 처리군들은 치료 후 발생한 유해사례(TEAE) 비율이 유사하였다(서브세트 A: 88.9%, 90.9%/87.0%; 서브세트 B: 83.5%, 87.5%/82.2%).

표 7

#### CsA-노출된 환자(서브세트 A)와 CsA-나이브 환자(서브세트 B)에서 두필루맙의 효능 비교

	서브세트 A (n=114) CsA에 대한 부적절한 반응 또는 불내성			서브세트 B (n=509) 나머지 연구 집단		
	PBO ± TCS (N=52)	두필루맙 300 mg Q2W ±TCS (N=19)	두필루맙 300 mg QW ± TCS (N=43)	PBO ± TCS (N=212)	두필루맙 300 mg Q2W ±TCS (N=70)	두필루맙 300 mg QW ±TCS (N=227)
EASI-75를 달성한 환자, n (%)	10 (19.2)	10 (52.6)	21 (48.8)	47 (22.2)	48 (68.6)	152 (67.0)
기준선으로부터 4 포인트 이상의 피크 소양증 NRS 점수 개선을 달성한 환자, n/N1 (%)†	6/51 (11.8)	9/19 (47.4)	16/42 (38.1)	26/198 (13.1)	35/67 (52.2)	81/207 (39.1)
적어도 한 건의 치료 후 발생한 유해사례가 있는 환자, n/N (%)‡	48/54 (88.9)	20/22 (90.9)	40/46 (87.0)	218/261 (83.5)	77/88 (87.5)	221/269 (82.2)

† 분석은 기준선 피크 소양증 NRS 가 4 이상인 환자에 대해 수행되었다. N1은 기준선 NRS 점수가 4 이상인 환자의 수를 나타낸다. EASI-75, 기준선으로부터 EASI의 75% 개선; NRS, 수치 평가 척도. ‡ N은 안전성 분석 세트에 포함된 환자의 수를 나타낸다.

[0324]

[0325] 가장 흔한 TEAE는 상기도 감염, 비인두염, 결막염, AD 재연 및 주사 부위 반응이었다.

[0326] 결론적으로, 두필루맙으로의 장기 치료는 CsA에 대한 부적절한 반응 또는 불내성의 문서화 이력에 상관없이 그리고 이러한 환자들이 기준선에서 유의적으로 증가된 질환 활성도를 갖더라도 AD의 정후 및 증상을 유의적으로 개선시켰다. 마찬가지로, 두필루맙은 CsA에 적격한 환자에서도 AD의 정후 및 증상을 개선시켰다.

[0327] 실시예 5: 사이클로스포린으로의 전신 치료의 후보인 성인 아토피 피부염 환자에서 두필루맙의 효능 및 안전성: 2가지 3상 무작위화 시험의 풀링된(pooled) 2차 서브그룹 분석

[0328] 서론: 국소 치료에 불응성인 아토피 피부염(AD) 환자(pt)는 전신 치료의 후보이다. 사이클로스포린(CsA)은 이러한 질환용으로 승인되어 있지만, 이의 임상 사용은 주로 고혈압 및 신장과 간 기능 손상을 포함한 안전성 문제로 인해 제한된다. 인터류킨(IL)-4 수용체 알파에 대한 완전 사람 모노클로날 항체인 두필루맙은 IL-4 및 IL-13 신호전달 둘 다를 강력하게 저해한다. 두필루맙은 2가지의 동일하게 설계된 중등도 내지 중증 AD pt의 3상 시험(NCT02277743 및 NCT02277769)에서 허용되는 안전성 프로파일을 가지면서 AD 결과를 개선시키는 것으로 보고되었다.

[0329] 목적 및 방법: 풀링된 집단의 두 서브세트: CsA에 대한 부적절한 반응 또는 불내성의 문서화 이력을 갖거나 AD의 중증도에 기반하여 CsA가 고려되었지만, CsA가 금지되거나 부적절하였기 때문에 CsA 치료를 받지 않은 환자(CSA-부적격, n=288) 및 나머지 CSA-적격 서브세트(n=1091)에서 두필루맙의 효능과 안전성을 위약과 비교하는 것. 질환이 국소 약제로 적절하게 제어되지 않았거나 국소 치료가 의학적으로 권장될 수 없는 중등도 내지 중증 AD Pt(N=1379)를 무작위 분류하여, 위약(PBO) 또는 두필루맙 300 mg의 피하 주사를 16동안 매 2주 1회(q2w) 또

는 주 1회(qw) 투여 받도록 하였다.

[0330]

**결과:** CsA-부적격 pt는 습진 면적 및 중증도 지수(EASI; 평균 기준선 ± SD EASI 점수  $36.1 \pm 14.54$  대  $32.1 \pm 13.35$ ; 공칭  $p<0.0001$ )로 평가한 바에 따르면 평균적으로 CsA-적격 pt보다 더 중증의 질환을 가졌다. 두 서브세트 모두에서, 두필루맙 처리는 EASI의 75% 개선에 도달하거나; 연구자의 종합 평가 0 내지 1을 달성하거나; 또는 피크 소양증 수치 평가 척도의 4-포인트 이상의 개선을 보고한 pt의 비율을 증가시켰다(표 8). 본 연구에서 가장 혼란 치료 후 발생한 유해사례는 비인두염, AD 재연 및 주사부위 반응이었다. 두 서브세트 모두에서, 세균성 결막염(CsA-부적격 1.1%, 3.8%/4.2% PBO, 두필루맙 q2w/qw; CsA-적격 0.3%, 0.6%/1.1%) 및 결막염 비율 (CsA-부적격 2.3%, 1.9%/4.2%; CsA-적격 0.3%, 5%/3.3%)은 PBO 군보다 두필루맙 군에서 수치상으로 더 높았다.

### 표 8

**CsA-부적격 환자와 CsA-적격 환자에서 두필루맙의 효능의 비교**

	CSA-부적격 서브세트			CSA-적격 서브세트		
	PBO (N=88)	두필루맙 300 mg Q2W (N=104)	두필루맙 300 mg QW (N=96)	PBO (N=372)	두필루맙 300 mg Q2W (N=353)	두필루맙 300 mg QW (N=366)
EASI 75 를 달성한 환자, n (%)	10 (11.4)	42 (40.4)	34 (35.4)	51 (13.7)	176 (49.9)	198 (54.1)
IGA 0 내지 1 을 달성한 환자, n (%)	6 (6.8)	32 (30.8)	27 (28.1)	37 (9.9)	137 (38.8)	143 (39.1)
4 포인트 이상의 피크 소양증 NRS 개선을 달성한 환자, n/N1 (%)†	7/88 (8.0)	33/98 (33.7)	33/91 (36.3)	40/345 (11.6)	135/340 (39.7)	137/338 (40.5)

† 분석은 기준선 피크 소양증 NRS 가 4 이상인 환자에 대해 수행되었다. N1 은 기준선 NRS 점수가 4 이상인  
환자의 수를 나타낸다. EASI-75, 기준선으로부터 EASI 의 75% 개선; IGA, 조사자의 종합 평가; NRS, 수치 평가  
척도.

[0331]

[0332] 추가 연구에서는, 두필루맙 대 위약(PBO)의 효능과 안전성을 풀링된 집단의 두 서브세트: CsA에 대한 부적절한 반응 또는 불내성의 문서화 이력을 갖는 pt(서브세트 A; n=255) 및 나머지 연구 집단(서브세트 B; n=1124)에서 비교하였다. 서브세트 A pt는 습진 면적 및 중증도 지수 (EASI; 평균 기준선 ± SD EASI 점수  $37.2 \pm 14.69$  대  $32.0 \pm 13.29$ ; 공칭  $p<0.0001$ )로 평가한 바에 따르면 평균적으로 서브세트 B pt보다 더 중증의 질환을 가졌다. 두 서브세트 모두에서, 두필루맙 처리는 EASI의 75% 개선에 도달하거나; 연구자의 종합 평가 0 내지 1을 달성하거나(표 9); 또는 피크 소양증 수치 평가 척도의 4-포인트 이상의 개선을 보고한(표 9) pt의 비율을 증가시켰다

표 9

## CsA-노출된 환자(서브세트 A)와 CsA-나이브 환자(서브세트 B)에서 두필루맙의 효능 비교

	서브세트 A CsA에 대한 부적절한 반응 또는 불내성			서브세트 B 나머지 연구 집단		
	PBO (N=78)	두필루맙 300 mg Q2W (N=94)	두필루맙 300 mg QW (N=83)	PBO (N=382)	두필루맙 300 mg Q2W (N=363)	두필루맙 300 mg QW (N=379)
EASI 75를 달성한 환자, n (%)	10 (12.8)	36 (38.3)	29 (34.9)	51 (13.4)	182 (50.1)	203 (53.6)
IGA 0 내지 1을 달성한 환자, n (%)	6 (7.7)	28 (29.8)	23 (27.7)	37 (9.7)	141 (38.8)	147 (38.8)
피크 소양증 NRS의 4- 포인트 이상의 개선을 달성한 환자, n/N1 (%)†	7/78 (9.0)	30/89 (33.7)	28/82 (34.1)	40/355 (11.3)	138/349 (39.5)	142/379 (40.9)

† 분석은 기준선 피크 소양증 NRS 가 4 이상인 환자에 대해 수행되었다. N1은 기준선 NRS 점수가 4 이상인 환자의 수를 나타낸다. EASI-75, 기준선으로부터 EASI의 75% 개선; IGA, 조사자의 종합 평가; NRS, 수치 평가 척도.

[0333]

[0334] 결론: 두필루맙 16주 단일요법은 CsA로의 치료에 적격하지 않은 두 pt 모두(이러한 pt가 기준선에서 유의적으로 증가된 질환 활성도를 갖더라도)뿐만 아니라, CsA 치료에 적격한 pt에서도 AD의 정후와 증상을 유의적으로 개선시킨다.

[0335] 실시예 6: 중등도 내지 중증 아토피 피부염 성인 환자의 장기 3상 연구에서 두필루맙의 약동학

[0336] 본 실시예는 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자에서 두필루맙의 효능과 안전성을 평가하는 2가지의 장기 3상 연구의 약동학(PK) 데이터를 제시한다.

[0337] 방법: 본 임상 시험은 위약, 두필루맙 300 mg 2주 1회(q2w) 및 두필루맙 300 mg 주 1회(qw)로 3:1:3 무작위 분류된 740명의 성인 환자에서의 피하 두필루맙과 병용 국소 코르티코스테로이드(TCS)의 52주 무작위화, 다기관, 이중맹검, 위약-대조된 시험(NCT02260986)이었으며; 환자들은 600 mg의 도입 용량으로 투여되는 두필루맙으로 무작위 분류되었다. 두필루맙 300 mg qw의 오픈-라벨 연장 연구(NCT01949311)는 이전의 연구들에 참여한 환자들에서 진행 중이고 최대 68주 동안 치료된 1076명의 환자들로부터의 결과가 또한 보고되어 있다. 본 실시예는 다양한 시점의 혈액 샘플 유래의 혈청 중에서 측정되고 기술통계를 사용하여 분석된 기능적 두필루맙 농도를 설명한다.

[0338] 결과: 본 무작위화 연구에서, 혈청 중 두필루맙의 평균 기능적 농도는 2주차부터 16주차까지 증가하여, q2w 치리군 및 qw 치리군에 대해 각각 80 mg/L 및 185 mg/L에 도달하였다. 그 결과는 TCS를 투여 받지 않은 환자의 공개된 데이터와 일치하며, 이는 병용이 두필루맙 PK에 영향을 주지 않음을 시사한다. 정상상태 농도는 나머지 치리 기간 동안 유지되었다. 52주 시험의 qw 군의 농도는 68주 전 기간에 걸쳐 20주차의 오픈-라벨 연장 연구에서의 농도와 유사하였다.

[0339] 결론: 혈청 중 두필루맙의 평균 기능적 농도는 두 연구 모두에서 일치하였으며, 이는 장기 치리 동안에 PK의 시간 의존적 변화가 없음을 시사한다.

[0340] 실시예 7: 중등도 내지 중증 아토피 피부염 성인 환자의 5상 확증 연구(confirmatory study)에서의 두필루맙의 약동학

[0341] 본 실시예는 중등도 내지 중증 아토피 피부염 성인에서 두필루맙 단일요법의 효능과 안전성을 평가하기 위해 실시된 2가지 3상 연구들의 약동학적(PK) 데이터를 설명한다.

[0342] 방법: 본 연구들은 1379명의 성인 환자에서 피하 투여된 두필루맙의 다기관, 무작위화, 이중맹검, 위약-대조된

연구였다; 각 연구는 기간이 16주였다(NCT02277743 및 NCT02277769). 환자들은 위약, 두필루맙 300 mg 주 1회(qw) 및 두필루맙 300 mg 주 2회(q2w)로 1:1:1 무작위 분류하였고; 환자들은 600 mg의 도입 용량으로 투여되는 두필루맙으로 무작위 분류하였다. 본 실시예에 제시된 것은 다양한 약동학적 시점의 혈액 샘플 유래의 혈청에서 측정되고 기술통계를 사용하여 분석된 기능적 두필루맙 농도이다.

[0343] **결과:** 혈청 중 두필루맙의 평균 기능적 농도는 2주차부터 16주차까지 증가하여, 두필루맙 300 q2w 처리군 및 두필루맙 300 qw 처리군에 대해 각각 약 75 mg/L 및 180 mg/L에 도달하였으며, 16주차에 비(qw:q2w)는 2.4였다. 12주차에서의 평균  $C_{trough}$  값은 두필루맙  $C_{trough}$  값이 두 투약 방식 모두에 있어 16주 전기간에 걸쳐 12주차에 정상상태에 있었다는 것을 나타냈다. 600 mg 도입 용량은 q2w 용량에서 정상상태에 빠르게 도달할 수 있게 하여, 12주차  $C_{trough}$ 의 약 80%가 4주차까지 도달될 수 있게 하였다. qw 용량을 사용할 경우, 12주차  $C_{trough}$ 의 약 67%가 4주차까지 도달되었다.

[0344] **결론:** 3상 연구에서의 두필루맙의 약동학 프로파일은 초기 상의 임상 연구들과 일치하였으며 16주차의  $C_{trough}$ 의 비는 연구된 q2w 및 qw 방식의 경우 용량 비례에 가까웠다.

[0345] **실시예 8: 중등도 내지 중증 아토피 피부염 성인 환자에서 시토크롬 P450 기질의 약동학에 미치는 두필루맙의 효과: 오픈 라벨 I상 시험**

[0346] 본 연구는 5종의 CYP 동형-특이적 기질의 PK에 미치는 두필루맙의 효과뿐만 아니라 두필루맙의 안전성과 효능을 오픈 라벨 I상 시험(NCT02647086)으로 평가하였다.

[0347] **방법:** 중등도 내지 중증 AD 성인은 1일차 및 36일차에 미다졸람, 오메프라졸, S-와파린, 카페인 및 메토프롤론(각각 CYP3A, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 및 CYP2D6에 의해 대사됨)로 이루어진 경구 칙테일을 투여 받았다. 특히 두필루맙이 8일차에 600 mg 도입 용량으로서 투여된 다음, 15일차부터 50일차까지 300 mg의 주 1회 용량이 투여되었다. PK 파라미터는 1일차 및 35일차에 측정된  $AUC_{last}$ (시간 0부터 마지막 정량가능한 농도의 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적)와  $C_{max}$ (관찰된 최대 혈장 농도)의 기하평균비(GMR)를 포함한 한편, 효능 평가는 습진 면적 및 중증도 지수(EASI) 점수(스케일 0 내지 72)의 변화를 포함하였다.

[0348] **결과:** 총 14명의 환자가 본 연구에 등재되었고(기준선 평균 EASI 점수 [SD] = 29.2 [14.2]) 13명이 연구를 완료하였다.  $AUC_{last}$  및  $C_{max}$  둘 다에 대한 GMR 및 90% 신뢰구간(표 10)은 미다졸람, 오메프라졸, S-와파린 또는 카페인의 PK에 미치는 두필루맙의 의미있는 효과가 없음을 나타낸다. 메토프롤론 노출의 약간의 증가에 기반하면, 두필루맙에 의한 IL-4/IL-13 신호전달의 차단은 CYP2D6의 활성에 작은 수치상 효과를 미칠 수 있으며 임상적 관련성은 거의 없는 것으로 고려된다. 총 3명의 환자에서 적어도 한 건의 유해사례(AE)가 있었으며; 치료 중단을 초래하는 1건의 심각한 AE(전신 염증반응 증후군)가 있었다. 평균 EASI(SD) 점수는 30일차 및 50일차에 각각 59.3%(37.6) 및 87.2%(13.4) 감소하였다.

## 표 10

모든 분석물에 대한 약동학적 기하평균비(36 일차/1 일차)

분석물	약동학적 파라미터	기하평균비	90% CI
미다졸람, n=13	C <sub>max</sub>	1.13	0.93-1.36
	AUC <sub>last</sub>	0.98	0.89-1.09
오메프라졸, n=13	C <sub>max</sub>	0.98	0.83-1.15
	AUC <sub>last</sub>	1.00	0.88-1.12
와파린, n=13	C <sub>max</sub>	0.96	0.83-1.11
	AUC <sub>last</sub>	0.90	0.83-0.98
카페인, n=12	C <sub>max</sub>	1.05	0.95-1.17
	AUC <sub>last</sub>	1.12	0.87-1.45
메트프롤루, n=13	C <sub>max</sub>	1.22	1.05-1.41
	AUC <sub>last</sub>	1.29	1.10-1.51

90% CI, 90% 신뢰구간; AUC<sub>last</sub>, 시간 0부터 마지막 정량 가능한 농도의 시간까지의 헐장 농도-시간 곡선 하면적; C<sub>max</sub>, 관찰된 최대 헐장 농도

[0349]

[0350] 결론: 본 연구는 IL-4R α를 통한 두필루맙에 의한 IL-4/IL-13 신호전달 차단이 중등도 내지 중증 AD 성인 환자에서 CYP3A, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 또는 CYP2D6의 활성에 의미있는 효과를 미치지 않는다는 것을 보여주었다. 이전의 연구와 일치하여, 두필루맙은 허용되는 안전성 프로파일을 가졌으며 AD 환자에 실질적인 임상적 이익을 제공하였다.

[0351] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 실시형태에 의해 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 본 명세서에 기술된 것들 이외에도 본 발명의 다양한 변형이 상기의 설명 및 첨부된 도면으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

## 서열 목록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

SANOFI BIOTECHNOLOGY, Societe par actions simplifiee

&lt;120&gt; METHODS FOR TREATING SEVERE ATOPIC

DERMATITIS BY ADMINISTERING AN IL-4R INHIBITOR

&lt;130&gt; 10306W001

&lt;150&gt; US 62/397,988

&lt;151&gt; 2016-09-22

&lt;150&gt; US 62/442,083

&lt;151&gt; 2017-01-04

&lt;150&gt; US 62/443,819

&lt;151&gt; 2017-01-09

&lt;150&gt; US 62/445,774

&lt;151&gt; 2017-01-13

&lt;150&gt; US 62/519,896

&lt;151&gt; 2017-06-15

&lt;150&gt; EP 17306081.5

&lt;151&gt; 2017-08-18

&lt;160&gt; 11

&lt;170&gt; KoPatentIn 3.0

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 124

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; HCVR

&lt;400&gt; 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; LCVR

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; HCDR1

&lt;400&gt; 3

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1 5

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; HCDR2

&lt;400&gt; 4

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR3

<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>

<223> LCDR1

<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>

<223> LCDR2

<400> 7

Leu Gly Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR3

<400> 8

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 9

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HC

<400> 9

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
165	170	175	
180	185	190	
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys			
195	200	205	
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu			
210	215	220	
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu			
225	230	235	240
245	250	255	
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
260	265	270	
275	280	285	
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr			
290	295	300	
305	310	315	320
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser			
325	330	335	
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
340	345	350	
355	360	365	
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
370	375	380	
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
385	390	395	400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
 405                    410                    415  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 420                    425                    430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435                    440                    445  
 Ser Leu Gly  
 450

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 219

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; LC

&lt;400&gt; 10

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 Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65                    70                    75                    80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
 85                    90                    95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100                    105                    110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 115                    120                    125

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

130	135	140	
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
145	150	155	160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
165	170	175	
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
180	185	190	
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
195	200	205	
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		
<210> 11			
<211> 207			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> hIL-4Ralpha			
<400> 11			
Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile			
1	5	10	15
Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu			
20	25	30	
Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr			
35	40	45	
Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu			
50	55	60	
Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala			
65	70	75	80
Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val			
85	90	95	
Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp			
100	105	110	

Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu

115

120

125

Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro

130

135

140

Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg

145 150 155 160

Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val

165

170

175

Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro

180

185

190

Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His

195

200

205