

# 정밀한 천식 치료를 위한 생물학적 제제

김성렬, 이재현

연세대학교 세브란스병원 알레르기내과

## Biologic agents for asthma treatment

Sung-Ryeol Kim, Jae-Hyun Lee

Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Most treatment strategies for asthma currently include inhaled corticosteroids, with the addition of long-acting beta-2-agonists or leukotriene modifiers, if necessary. However, some patients may not respond to conventional treatment. A better understanding of the pathophysiology of asthma has recently led to the development of biological agents, which have shown promising results for symptom control and future risk reduction in severe asthmatics. This article reviews currently available biologic agents, introduces related studies, and describes the subgroup of patients benefitting from each of biologic agents in the view point of precision medicine. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:3-12)

**Keywords:** Asthma, Biologic therapy, Precision medicine, Personalized medicine

### 서 론

천식은 기도의 만성염증성질환으로 시간에 따라 증상과 질환의 중증도가 다양하게 변하며 가역적인 기도 폐쇄, 기관지과민성을 보인다.<sup>1</sup> 전 세계적으로 약 3억 명의 인구가 천식에 이환되어 있을 것으로 추정되며, 건강보험 자료에 따르면 국내에도 약 200만 명의 환자가 있을 것으로 추정된다.<sup>2,3</sup>

천식의 높은 사회경제적 부담과 관련하여, 세계의 다양한 기관의 전문가들은 천식의 조절과 예방을 위한 적절한 가이드라인을 개발하기 위해 노력하고 있다. 대표적으로 The Global Initiative for Asthma (GINA)와 The National Heart, Lung, Blood Institute (NHLBI)에서 천식 조절을 위한 증거 기반의 전략을 제공하기 위한 개정된 가이드라인을 제시하고 있으며 천식 중증도에 따라 6단계의 치료를 권고하고 있다.<sup>1</sup> 대부분의 환자는 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제, 류코트리엔 조절제의 적절한 사용으로 천식 증상의 조절이 이루어진다.<sup>1</sup> 그러나 일부 환자는 이러한 치료로 조절되지 않아 전신 스테로이드를 반복적으로 사용하게 되며, 그에

따른 스테로이드 부작용이 치료의 부담으로 작용되고 있다. 최근 이에 대한 대안으로서 다양한 생물학적 제제가 개발되고 임상 적용됨에 따라 생물학적 제제에 대한 관심이 증가하고 있다. 현재 승인된 생물학적 제제와 임상시험 중인 생물학적 제제를 표에 나타냈다(Table 1).

### 천식의 병태생리와 생물학적 제제

천식의 병태생리학적 기전에 대한 이해는 지난 십여 년간 많은 발전이 있었다. 천식의 염증은 비만세포, 호중구, Th2 림프구, 상피세포, 여러 가지 사이토카인들(interleukin [IL]-4, 5, 6, 9, 13, 25, 33)이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>4-6</sup> 조직과 사이토카인, 면역세포들과 상피세포 그리고 외부의 요인들은 복잡하게 상호작용을 하여 기도의 염증과 손상을 일으킨다. 이로 인해 천식의 증상이 나타나며 일부에서는 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제에 완전하게 반응하지 않는 기도의 변형(airway remodeling)이 생길 수도 있다. 기도의 변형이란 기도의 구조적 변화와 상피하 섬유

**Correspondence to:** Jae-Hyun Lee  <https://orcid.org/0000-0002-0760-0071>

Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea

Tel: +82-2-2228-1987, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: jhleemd@yuhs.ac

• This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (Ministry of Science, ICT & Future Planning) (No. 2015R1C1A1A02036533).

Received: June 26, 2018 Revised: January 18, 2019 Accepted: January 18, 2019

© 2019 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

**Table 1.** Biologic therapies for severe asthma<sup>9,60</sup>

FDA approved						
Drug	Mechanism of action	Approval	Dose & route	Potential biomarkers	Effect	
Omalizumab	Blocks IgE interaction with FcεRI	Ages 6 and older	150–375 mg subcutaneous (SC) every 2–4 wk; frequency based on IgE and body weight	Elevated IgE. Patients with higher FeNO and blood eosinophils >300 cells/μL	Decrease asthma exacerbations	
Mepolizumab	IL-5 antagonist	Ages 12 and older	100 mg SC every 4 wk	Peripheral eosinophil count of >150 cells/μL or 300 cells/μL	Decrease in asthma exacerbations improvement in prepostbronchodilator FEV <sub>1</sub>	
Reslizumab	IL-5 antagonist	Ages 18 and older	3 mg/kg IV every 4 wk	Peripheral eosinophil count of >400 cells/μL	Decrease in asthma exacerbations and improvement in FEV <sub>1</sub>	
Benralizumab	IL-5 receptor α antagonists	Ages 12 and older	20–100 mg every 4–8 wk	Elevated peripheral blood eosinophil count	Decreased asthma exacerbations and in small study used in ER visit setting administration contributed to a 50% drop in exacerbation over 12 wk	
Dupilumab	Inhibits IL-13 and IL-4 by targeting IL-4 α, a common receptor domain for both cytokines	Ages 12 and older	200 mg SC every 2 wk or 300 mg SC every 4 wk	Peripheral eosinophil count of >300 cells/μL or sputum >3%	Decrease in asthma exacerbations and improvement in FEV <sub>1</sub>	
In clinical trials						
Tralokinumab	IL-13 antagonist	Phase 2b trials	NA	Elevated periostin and DDP-4	Decreased in asthma exacerbations and improvement in FEV <sub>1</sub>	
Pitrakinra	Blocking IL-4 receptor α	Phase 2b trials	NA	Peripheral eosinophil count of >300 cells/μL Elevated FeNO IL-4 receptor rs8832 SNP GG genotype	Decreased in asthma exacerbations	

FDA, U.S. Food and Drug Administration; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IL, interleukin; ER, emergency room; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; NA, not applicable.

화, 그물 기저막의 두꺼워짐, 평활근 비대, 술잔세포의 과증식, 신생 혈관의 생성을 의미한다.<sup>7</sup>

천식의 특정 표현형마다 염증세포와 사이토카인이 다른 역할을 하고 있기 때문에 최근에는 천식을 내재형(endotype)에 따라 새롭게 분류하게 되었다. 천식은 High T2 (Th2 high)와 Low T2 (Th2 low)의 2가지의 내재형으로 나눌 수 있다.<sup>8</sup> High T2 그룹은 고전적인 의미의 천식에 해당하며 전형적으로 객담과 기도, 말초혈액 호산구의 증가를 관찰할 수 있다. 반면 새롭게 제기된 Low T2 그룹은 객담과 기도에서 호중구가 증가하거나 과립구가 거의 관찰되지 않는 양상을 보인다.<sup>9</sup> 과거 새로운 중증 천식 치료제의 임상 시험이 실패했던 사례를 보면 이처럼 천식 내에서도 상반된 염증 반응이 나타나는 점을 고려하지 못하여 대상 환자군을 잘못 선택하거나 부적절한 일차 유효성 평가변수를 선택한 경우가 많다. 즉 임상적 증상이 발현되는 과정에 있어 다양한 경로를 가지고 있는 중증 천식 환자에게 모두 같은 방식으로 접근하는 것은 적절하지 않다는 것이다. 그래서 연구자들과 임상 의사들은 중증 천식 환자를 분류하

기 위한 표지자를 찾기 위해 많은 노력을 하였다. 말초혈액 호산구 수, 혈청 IgE, 혈청 페리오스틴, 호기산화질소, dipeptidyl peptidase 4 (DPP 4)와 같은 생체표지자(biomarker)는 환자의 천식 염증이 Th2 표현형으로 기울어진 상태임을 나타낸다. 이런 표지자들의 증가는 특정한 염증 경로의 활성화를 나타내기 때문에 천식 치료 효과를 예측하는 지표로서 활용 가능성을 보여주었다.<sup>10</sup> 최근에는 천식 염증에 대한 깊은 이해를 바탕으로 다양한 전달자를 치료 목표(target)로 하는 단클론항체가 개발되고 있다. 이런 목표에는 IgE, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, chemokine receptor homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes (CRTH2), Prostaglandin D2 receptor 2 (DP2 수용체)가 있다.<sup>9</sup> 앞에서 언급했듯이 생물학적 제제와 관련된 많은 연구는 전통적으로 활용했던 폐기능 향상을 주요 일차 유효성 평가변수로 선택하여 목표 달성에 실패했다. 따라서 최근에는 중요 염증 경로 활성화를 더 잘 반영하는 다른 척도를 유효성 평가변수로 설정하고 임상 시험을 진행하고 있다. 그 척도의 예로는 급성 악화 빈도의 감소나 전신 스테로이드 혹은 고용량 흡입

스테로이드 사용량의 감소가 있다. 천식 치료 유효성을 평가하는 목표를 수정한 뒤 생물학적 제제는 긍정적인 결과들을 보여주었고 새로운 관심을 받고 있다.

## 면역글로블린 E

IgE는 알레르기 천식의 염증 진행과정에 중요한 항체이다. 항원이 기도에 들어오면 항원제시세포는 T 림프구에게 항원을 제시한다. 항원을 제시받은 T 림프구는 세포 매개 면역 반응을 시작한다.<sup>11</sup> Th2 림프구 및 관련 사이토카인은 B 세포를 자극하여 IgE 항체와 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 같은 사이토카인을 분비시킨다. B 세포로부터 방출된 IgE는 비만세포와 호염기구의 표면에 있는 고친화성 수용체인 FCεRI 수용체에 붙는다. 수용체와 결합한 IgE의 Fab 부분과 외부의 항원이 붙게 되면 탈과립이 일어나고 프로스타글란딘, 류코트리엔, 히스타민, 단백분해효소(protease), 사이토카인이 방출되어 초기의 알레르기 반응이 일어난다.<sup>12</sup>

## Omalizumab

Omalizumab (Xolair; Novartis, Basel, Switzerland)은 중증 천식 적응증에 처음으로 U.S. Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받은 생물학적 제제이다. Omalizumab은 IgE 항체에 대한 인간화 단클론항체로, 결합하고 있지 않은 상태의 IgE의 Fc 부분에 결합하여 omalizumab:IgE 복합체를 형성한다. 이로 인해 IgE가 비만세포의 FCεRI 수용체에 붙지 못하게 됨으로써 비만세포의 탈과립과 염증 전달물질의 방출이 억제된다. 그뿐만 아니라 IgE는 FCεRI의 조절과도 관계가 있는데, omalizumab은 혈청의 IgE를 낮춤으로써 비만세포 표면의 FCεRI의 수를 감소시킨다.<sup>13</sup> 현재 알레르기 천식에서 omalizumab은 6-12세이면서 IgE가 30-1,300 IU/mL인 소아 및 12세 이상이면서 IgE가 30-700 IU/mL인 경우 승인되었다. Omalizumab의 용량은 환자의 체중과 혈청 IgE 수치에 따라 결정한다. EPR-3 가이드라인에서는 5단계, 6단계 환자의 추가치료로 추천되고 있다.<sup>1</sup>

항 IgE 치료의 잠재력과 기전은 알레르기천식 환자를 대상으로 시행한 Omalizumab 초기 연구를 통해 알려졌다. 이 연구에서 Omalizumab은 노출된 항원에 대한 조기 반응과 후기 반응을 억제하였다.<sup>14</sup> 525명의 중증 알레르기천식 환자를 대상으로 한 omalizumab 3상 임상연구에서는 2주 혹은 4주마다 omalizumab을 추가치료로 시행하면서 천식의 악화와 흡입 스테로이드 감량 정도를 확인하였다. 안정적으로 흡입 스테로이드를 유지하는 기간 동안 omalizumab 치료군은 39명(14.6%), 위약군은 60명(23.3%)에서 급성 악화를 보였다( $P<0.0009$ ). 이후 스테로이드를 감량하는 기간에는 omalizumab 사용군은 57명(21.3%), 위약군은 83명(32.3%)에

서 급성 악화를 보였다( $P<0.0004$ ). 결과적으로 omalizumab 사용군은 위약군에 비해 급성 악화 빈도가 낮았으며 흡입 스테로이드 사용량도 상대적으로 50% 이상 감량할 수 있었다( $P<0.001$ ).<sup>15</sup> 몇몇 추가적인 연구에서도 omalizumab을 사용한 그룹이 대조군에 비해 계획에 없던 외래 방문이나 응급실 방문, 급성 악화로 인한 입원이 감소하는 것을 확인하였다.<sup>15,16</sup> 그러나 이런 연구에서 폐기능의 호전은 관찰되지 않았다. 이후 7개의 초기 연구를 이용한 메타분석에서 omalizumab은 환자의 나이, 성별, 기저 IgE 수치에 관계 없이 급성 악화 빈도를 상당히 줄여주는 것을 재확인하였다. 이 효과는 특히 중증-지속성 천식 환자에서 컸다.<sup>17</sup>

FDA 승인 이래로 omalizumab은 더 많은 환자들에게 사용되고 있으며 “Real-life” effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma (PERSIST) 연구, the ‘real-world’ effectiveness of omalizumab in allergic asthma (eXpeRience) 연구 같은 실제 환자를 대상으로 한 연구들도 보고되고 있다. PERSIST 연구에서는 omalizumab을 사용한 환자군에서 대조군에 비해 생활의 질이 좋아지고 급성 악화 발생률이 낮아지는 것을 보고하였고, eXpeRience 연구에서도 급성 악화 비율이 낮아지고, 전신 스테로이드 사용이 감소함을 확인하였다.<sup>18,19</sup> 어떤 환자에서 omalizumab에 대한 반응이 좋을지 예측할 수 있는 임상적, 생체표지자를 찾기 위한 노력이 있었다. EXTRA (a study of omalizumab in subjects with moderate to severe persistent asthma) 연구의 데이터를 이용한 분석에서는 호기산화질소 농도(fractional exhaled nitric oxide, FeNO) (19.5 ppb 이상,  $P<0.001$ ), 말초혈액 호산구(260/μL 이상,  $P=0.005$ ), 혈청 페리오스틴(50 ng/mL 이상,  $P=0.07$ )치가 높았던 경우 omalizumab에 반응이 좋았고 급성 악화 빈도도 감소하였다.<sup>20</sup> 또한 Busse 등<sup>21</sup>은 시판 후 연구에서 기저 말초혈액 호산구가 300 cell/μL 이상인 경우 급성 악화 빈도가 위약군에 비해 59% 감소됨을 보고했다. 이 연구에서 기저 말초혈액 호산구가 300/μL 미만인 경우에는 위약군에 비해 급성 악화 빈도를 의미 있게 감소시키지 못했다.<sup>21</sup>

소아를 대상으로 omalizumab의 효과 및 안전성을 확인한 연구도 있었다. 중간용량의 흡입 스테로이드를 사용해도 증상 조절이 잘 되지 않은 627명의 천식 소아를 대상으로 한 연구에서 omalizumab은 급성 악화 빈도를 31% 감소시켰으며 위약군에 비해 의미 있는 부작용의 증가도 없었다.<sup>22</sup> 그리고 중등도 이상의 천식 소아(6-12세)를 대상으로 한 3가지 시험의 메타분석은 omalizumab 치료군에서 상대적으로 급성 악화 빈도가 낮았던 것을 확인하였다.<sup>23</sup> 이런 자료를 기반으로 FDA는 6-12세의 소아의 추가치료로 omalizumab을 사용할 수 있도록 적응증을 개정하였다.

이 외에 omalizumab은 종양 발생에 대한 우려가 있었다. 2003년에 1-3상 연구 데이터를 이용하여 시행한 메타분석에서 omalizumab을 사용한 환자는 0.5%에서 종양이 발생했다(대조군: 0.2%).<sup>24</sup> 하



지만 4상 연구 환자 데이터를 추가한 메타 연구와 코호트 연구에서 종양 발생에 대한 우려는 없는 것으로 나타났다.<sup>24,25</sup> 추가적으로 omalizumab의 투여 후 아주 낮은 빈도로 아나필락시스가 보고되었기 때문에(0.09%) 처음 3번의 주사 시에는 2시간 동안 관찰하고 이후에는 30분간 관찰하는 것을 권장하고 있다.<sup>26</sup>

### Interleukin-5

호산구는 천식의 병태생리와 중증도에 중요한 역할을 한다. 호산구는 호흡기의 기능 이상을 일으킬 수 있는 염증 신호 전달자나 과립단백질을 가지고 있다. 몇몇 연구에서 흡입 스테로이드를 사용해 객담의 호산구를 낮게 유지했을 때 급성 악화 빈도가 감소한 것을 확인했다.<sup>27-29</sup> IL-5는 림프구와 비만세포, 호산구에서 분비되는 사이토카인으로 호산구의 분화와 증식, 활성화와 깊이 관련되어 있다.<sup>30</sup> 이런 이유로 호산구성천식 환자에서 생물학적 치료를 고려할 때 IL-5가 중요한 목표가 되고 있다. 항 IL-5 치료는 1990년대 말 동물실험을 통해 기도의 과민반응성을 억제하고 기관지폐포세척액의 호산구를 줄여주는 것으로 처음 소개되었다.<sup>31</sup> 하지만 당시에는 폐기능의 호전을 주요 연구의 목표로 삼았기 때문에 이런 발견이 임상적 성공으로 이어지지는 못했다.

### Mepolizumab

Mepolizumab (Nucala; GlaxoSmithKline, London, UK)은 최근 12세 이상의 호산구성 중증 천식 환자에 대한 추가치료로 FDA 승인을 받은 약제이다. Mepolizumab은 IL-5에 대한 인간화 단클론 항체로 선택적으로 호산구성 염증을 억제하고 객담과 혈액에서 호산구의 수를 감소시킨다.<sup>32,33</sup> 전신 스테로이드와 고용량 흡입 스테로이드를 사용함에도 증상이 조절되지 않던 중증 호산구성천식 환자를 대상으로 한 소규모 연구에서 mepolizumab을 사용한 치료군은 위약군에 비해 평균적으로 47.7%의 전신 스테로이드 사용량을 줄일 수 있었다( $P=0.04$ ).<sup>34</sup> 또한 61명의 환자를 대상으로 한 무작위 이중맹검 위약대조 연구에서 mepolizumab은 고용량의 스테로이드를 사용에도 불구하고 심한 악화를 반복하는 난치성호산구성천식 환자에서 위약군에 비해 급성 악화 빈도를 감소시켰다(2.0회/50주 vs. 3.4회/50주,  $P=0.02$ ). 또한 위약군과 비교하여 asthma quality of life questionnaire (AQLQ) 점수를 평균 0.35점 호전시켰으며( $P=0.02$ ) 말초혈액과 객담에서 호산구 수를 감소시켰다( $P<0.001$ ).<sup>35</sup> 하지만 이 연구에서 forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>)나 기도과민반응성의 호전은 보이지 않았다.

Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab (DREAM) 연구는 대규모의 다기관 이중맹검 위약대조 연구를 통해, 반복되는 중증 천식 악화가 있는 호산구성천식 환자에서 mepolizumab

이 급성 악화 빈도의 조절에 효과가 있는지 확인한 연구이다. 621명의 환자를 3가지 용량(75, 250, 750 mg)의 mepolizumab을 4주 간격으로 13번 투여한 3그룹의 환자군과 위약군으로 무작위로 배치한 뒤 결과를 비교했다. 이 연구에서 위약군은 1년간 평균 2.4회의 급성 악화가 있었고 75-mg mepolizumab 그룹은 1.24회, 250-mg mepolizumab 그룹은 1.45회, 750-mg mepolizumab 그룹은 1.15회의 급성 악화가 있었다. 즉 mepolizumab은 위약군에 비해 급성 악화의 빈도를 최대 52%까지 감소시켰다( $P<0.0001$ ). 그러나 위약군에 비해 FEV<sub>1</sub>의 호전은 보이지 않았다. 이 연구에서 의미 있는 급성 악화의 감소와 연관된 인자는 기저 말초혈액 호산구와 이전 년도의 급성 악화 빈도였다. 추가적으로 혈청 IgE 치와 아토피 상태는 mepolizumab에 대한 반응과 연관이 없는 것으로 확인되었다.<sup>36</sup>

이후 Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma (MENZA) 연구와 Steroid Reduction with Mepolizumab Study (SIRIUS) 연구에서 호산구성천식 환자에게 mepolizumab이 이점이 있다는 것을 보고했다.<sup>37,38</sup> MENZA 연구에서는 고용량의 흡입 스테로이드를 사용함에도 불구하고 조절되지 않고 반복적으로 급성 악화가 있는 호산구성천식 환자를 대상으로 mepolizumab 추가치료에 따른 효과를 시험하였다. 두 가지 용량의 mepolizumab (75 mg 정맥주사, 100 mg 피하주사)을 576명의 환자에게 4주 간격으로 32주 동안 투여하였다. 위약군과 비교했을 때 정맥 투여군은 47%, 피하 투여군은 53%의 급성 악화의 감소를 보였다( $P<0.001$ ). 응급실 방문이나 입원이 필요한 급성 악화의 경우 정맥 투여군은 32% ( $P=0.03$ ), 피하 투여군은 61% ( $P=0.02$ )의 감소를 보였다. 추가적으로 정맥, 피하 투여군 모두 위약군에 비해 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), 5-item Asthma Control Questionnaire 5 (ACQ-5) 점수가 좋아졌다( $P<0.001$ ). 또한 FEV<sub>1</sub>이 위약군에 비해 평균적으로 정맥 투여군의 경우 100 mL ( $P=0.02$ ), 피하 투여군의 경우 98 mL ( $P=0.03$ )의 증가를 보였다. SIRIUS 연구는 말초혈액 호산구 증가가 있고 전신 스테로이드를 사용하고 있는 중증 천식 환자를 대상으로 mepolizumab의 전신 스테로이드 감량 효과에 대한 연구였다. 결과는 mepolizumab 치료군에서 평균적으로 50%의 스테로이드 용량을 감량할 수 있었다. 특히 위약군에 비해서 2.39배 스테로이드를 감량할 수 있었다( $P=0.008$ ). 또한 스테로이드 용량을 위약군에 비해 많이 감량했음에도 불구하고 급성 악화의 비율이 32% 더 낮았고( $P=0.04$ ), ACQ-5 점수도 위약군에 비해 평균적으로 0.52점 낮았다( $P=0.04$ ). 이런 연구들을 통해 mepolizumab은 호산구성천식 환자에 있어 효과적인 일 수 있음이 알려졌다.

그러나 mepolizumab 치료를 중지한 뒤 혈액과 객담의 호산구증가증이 이전의 상태로 3개월 안에 돌아간다는 점은 주목할 필요가 있다. 또한 mepolizumab 중단 3-6개월 뒤에는 사용하기 이전과 비슷한 정도의 급성 악화 빈도를 보이게 된다.<sup>39</sup> 추가적으로, 급성 악

화 빈도를 감소시키는 의미 있는 결과에도 불구하고 대부분의 연구에서 mepolizumab은 FEV<sub>1</sub>, peak expiratory flow, 기도의 과민 반응성, AQLQ, ACQ 점수의 의미 있는 호전은 보이지 못했다.

### Reslizumab

Reslizumab (Cinqair; Teva Respiratory, Frazer, PA, USA)은 최근 18세 이상의 호산구성 중증 천식에 대한 추가치료로 FDA 승인을 받은 생물학적 제제이다. Reslizumab은 IL-5에 대한 인간화 단클론항체로 순환하는 IL-5를 호산구에 붙지 못하게 하여 중화(neutralization)시킨다. Castro 등<sup>40</sup>은 고용량 흡입 스테로이드를 쓰고 있음에도 불구하고 잘 조절되지 않는 호산구성천식 환자를 대상으로 15주 요법으로 reslizumab의 효과를 확인했다. 위약과 비교했을 때 reslizumab 치료군은 상당한 기도 기능의 개선을 보였으며 ACQ 점수의 호전을 보였다. 흥미롭게도 이런 효과는 호산구와 연관된 것으로 알려진 비용종을 가진 환자에서 두드러졌다. 무작위 이중맹검 위약대조 연구로 시행한 두 3상 연구에서 reslizumab은 흡입 스테로이드로 잘 조절되지 않는 말초혈액 호산구증가증(400 cell/ $\mu$ L 이상)을 동반한 천식 환자에서 위약군과 비교하여 천식의 급성 악화의 빈도를 줄여주는 것으로 나타났다(첫 번째 3상 연구: 위약군의 0.5배, 두 번째 3상 연구: 위약군의 0.41배,  $P < 0.0001$ ).<sup>41</sup> 이후의 3상 연구에서는 중간용량 이상의 흡입 스테로이드를 사용함에도 불구하고 잘 조절되지 않는 천식 환자를 대상으로 FEV<sub>1</sub>을 일차 유효성 평가변수로 설정하여 이중맹검 위약대조 연구를 시행하였다. 그러나 4달의 관찰 기간 동안 reslizumab 치료군과 위약군 사이에는 의미 있는 FEV<sub>1</sub> 차이를 보이지 않았다. 하지만 말초혈액 호산구가 400 cell/ $\mu$ L 이상인 환자에서는 위약군에 비해 reslizumab 치료군에서 FEV<sub>1</sub>이 상당히 호전되었다(270 mL,  $P = 0.04$ ). 또한 통계적인 차이를 보이지는 않았으나 ACQ-7, forced vital capacity (FVC)도 호전되었다.<sup>42</sup> 비슷한 시기에 중간용량 이상의 흡입 스테로이드를 사용함에도 불구하고 천식이 잘 조절되지 않으면서 말초혈액 호산구가 400 cell/ $\mu$ L 이상인 환자를 대상으로 reslizumab 3상 임상 연구가 있었다. 이 연구에서 reslizumab 0.3 mg/kg 치료군과 3.0 mg/kg 치료군은 위약군에 비해 FEV<sub>1</sub>이 평균적으로 각각 115 mL ( $P = 0.0237$ ), 160 mL ( $P = 0.0018$ ) 호전되었다. 또한 reslizumab 치료군에서는 위약군에 비해 ACQ, AQLQ 점수도 좋아졌다. 그뿐만 아니라 reslizumab 3.0 mg/kg 치료군에서는 FVC와 forced expiratory flow 25%–75%도 의미 있게 증가하였다.<sup>43</sup> Mepolizumab과 달리 reslizumab에서는 폐기능을 호전시킨 연구 결과들이 보고되고 있다. 그런데 이것은 대상 환자 선정의 차이 때문일 가능성이 있다. Reslizumab 연구에 참가한 환자는 mepolizumab 연구에 참여한 환자에 비해 주로 높은 호산구증가증을 가졌다.

### Benralizumab

Benralizumab (Fasenra; AstraZeneca, Cambridge, UK)은 IL-5 수용체의  $\alpha$  소단위에 결합하는 인간화 단클론항체이다. Benralizumab은 항체 의존 세포독성을 통해 호산구의 세포자멸사를 유도하고, IL-5R $\alpha$ 를 발현하는 세포를 효율적으로 억제한다.<sup>44</sup>

경한 알레르기천식 환자를 대상으로 시행한 1상 연구에서, benralizumab은 한 번의 정맥 주사로 말초혈액 호산구를 감소시켰다.<sup>45</sup> 뒤따르는 연구에서 benralizumab은 기도 점막과 객담, 골수, 말초혈액에서 호산구를 감소시켰다.<sup>46</sup> 이후 benralizumab의 이중맹검 위약대조 2b상 연구가 있었다.<sup>47</sup> 이 연구에서는 호산구성천식 환자에게 benralizumab 2 mg, 20 mg, 100 mg을 사용하였으며 비호산구성천식 환자에게 benralizumab 100 mg을 사용하였다. 호산구성천식 환자 중 benralizumab 100 mg 치료군에서 위약군에 비해 급성 악화 빈도가 41% 감소했다( $P = 0.096$ ). 하지만 benralizumab 2 mg, 20 mg 치료군에서는 급성 악화 빈도에 있어 위약군과 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 추가적으로 부집단 연구를 통해 기저 말초혈액 호산구가 300 cell/ $\mu$ L 이상인 경우 benralizumab 20 mg, 100 mg을 사용했을 때 급성 악화 빈도가 위약군에 비해 감소하는 것을 확인할 수 있었다(20 mg: 57%,  $P = 0.015$ ; 100 mg: 43%,  $P = 0.049$ ). 최근 시행한 3상 연구인 CALIMA (benralizumab, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma)에서는 중간용량 이상의 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제를 사용하고 있는 환자에서 benralizumab 30 mg을 4주 혹은 8주 간격으로 사용하며 효과를 비교했다.<sup>48</sup> 이 연구에서 benralizumab 치료군은 기저 말초혈액 호산구 수치가 300 cell/ $\mu$ L 이상인 경우 4주 간격 치료군은 36% ( $P = 0.0018$ ), 8주 간격 치료군은 28% ( $P = 0.0188$ )의 급성 악화 빈도의 감소를 보였다. 또한 기저 말초혈액 호산구의 수치가 300 cell/ $\mu$ L 이상인 경우 ACQ-6 점수를 호전시켰고, 말초혈액 호산구는 4주에 걸쳐 거의 사라졌다(4주 간격 치료군 평균 470 cell/ $\mu$ L 감소, 8주 간격 치료군: 평균 480 cell/ $\mu$ L 감소). 또한 FEV<sub>1</sub>도 치료 시작 4주 이내에 상당한 호전을 보였다. 그뿐만 아니라 benralizumab은 기저 말초혈액 호산구의 수치가 300 cell/ $\mu$ L 이하인 경우에도 급성 악화 빈도의 감소와 말초혈액 호산구의 감소 효과를 보였다. 그러나 이 경우 FEV<sub>1</sub>의 호전은 보이지 않았다. 이 외에도 Nair 등<sup>49</sup>은 전신 스테로이드 의존 천식 환자들을 대상으로 benralizumab의 스테로이드 감량 효과를 확인하였다. 이 연구에서 benralizumab 치료군은 28주의 기간 동안 위약군에 비해 전신 스테로이드 사용량을 상당히 줄일 수 있었다(치료군: 75%, 위약군: 25%,  $P < 0.001$ ). 그뿐만 아니라 전신 스테로이드를 줄였음에도 불구하고 급성 악화의 빈도가 위약군에 비해 감소하였다(4주 간격 치료군: 55% 감소,  $P = 0.003$ ; 8주 간격 치료군: 70% 감소,  $P < 0.001$ ).

## Interleukin-4 및 Interleukin-13

IL-4와 IL-13은 Th2 세포와 비만세포에서 분비되는 사이토카인으로 알레르기 천식에 중요한 병인이다. IL-4는 미성숙 Th0 세포를 Th2 세포로 분화시키고 B 세포가 항체종류변환을 통해 IgE를 생산하는 데 중요한 사이토카인이다. IL-4는 또한 2형 MHC 분자의 생산을 증가시키고, 점액 과분비와 호산구 이동에 중요한 역할을 한다. 그뿐만 아니라 IL-4는 Th1 세포 및 interferon- $\gamma$ 와 IL-12를 억제한다. 이런 역할때문에 생물학 제제 사용에 있어 IL-4는 중요한 치료 목표가 되고 있다. IL-13은 Th2 염증반응의 유도에 중요한 역할을 하는 사이토카인이며 IL-13의 수용체는 IL-4 수용체  $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ) 아단위(subunit)를 공유하는 구조로 인하여 IL-4와 많은 역할을 공유한다. IL-4와 IL-13의 신호는 STAT-6 경로를 통해 호산구, 대식구, 수지상세포의 활성화를 일으켜 기도의 염증을 발생시키고, 섬유아세포의 증식과 활성을 통해 기도의 변형을 만든다. 또한 B 세포의 활성화를 통해 IgE 항체종류변환을 일으켜 기도 상피와 술잔세포의 점액 분비를 유도하고, 기도의 평활근을 자극하여 기도의 과민반응성을 일으킨다.<sup>50</sup>

### Lebrikizumab

Lebrikizumab은 IL-13을 차단하는 IgG4 인간화 단클론항체이다. 흡입 스테로이드를 사용함에도 불구하고 조절이 잘 되지 않던 천식 환자 219명을 대상으로 lebrikizumab을 사용하는 무작위 이중맹검 위약대조 연구에서 lebrikizumab 치료군은 위약군에 비해 FEV<sub>1</sub>의 호전을 보였다(5.5%,  $P=0.02$ ). 그리고 FEV<sub>1</sub>의 호전은 기저 혈청 페리오스틴 수치가 높은 환자에서 위약군에 비해 더 두드러졌다(8.2%,  $P=0.03$ ).<sup>51</sup> 페리오스틴은 IL-13에 반응하여 기관지 상피 세포에서 분비되는 단백질이다.<sup>52,53</sup> 이런 결과는 혈청의 페리오스틴이 IL-13과 연관된 천식 환자에게 중요한 생체표지자가 될 수 있음을 말해주며 항 IL-13 치료에 대해 반응을 예측할 수 있는 지표로 활용될 수 있음을 의미한다. 뒤따르는 2개의 연구인 LUTE (a study of lebrikizumab in patients whose asthma is uncontrolled with inhaled corticosteroids and a second controller medication)와 VERSE (a study of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma who are on inhaled corticosteroids and a second controller medication)에서는 중간용량 이상의 흡입 스테로이드와 추가적인 조절 치료를 하고 있음에도 불구하고 조절되지 않던 천식 환자를 대상으로 lebrikizumab의 효과를 확인하였다. 이 연구들에서 Lebrikizumab 치료군(37.5 mg, 125 mg, 250 mg 치료군)은 위약군에 비해 천식 악화 빈도가 감소하였다. 특히 페리오스틴이 높은 경우(50 ng/mL 이상) 위약군에 비해 81% (37.5 mg 치료군), 77% (125 mg 치료군), 22% (250 mg 치료군)의 급성 악화 빈도의 감소를 보였

다. Lebrikizumab 치료군은 위약군에 비해 FEV<sub>1</sub>의 호전도 보였는데 페리오스틴이 높은 경우 더욱 두드러졌다(페리오스틴이 높은 경우: 9.1%, 페리오스틴이 낮은 경우: 2.6%).<sup>54</sup> 그러나 2,000명이 넘는 환자가 참여한 2번의 대규모 3상 연구였던 LAVOLTA I & 2 (efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma)에서 lebrikizumab은 급성 악화 빈도의 감소를 보여주지 못했다. 또한 이전 연구와는 다르게 높은 페리오스틴을 가진 환자에서 의미 있는 FEV<sub>1</sub> 차이가 나타나지 않았다.<sup>55</sup>

### Tralokinumab

Tralokinumab은 IL-13에 대한 인간 IgG4 단클론항체이다. Tralokinumab은 전임상시험에서 기도의 과민반응성과 기도 호산구 증가증을 억제했다.<sup>50</sup> 최근 중증 천식 환자 194명을 대상으로 한 2상 시험에서 tralokinumab을 2주마다 투여한 치료군에서 FEV<sub>1</sub>의 호전이 있었으나(7.3%,  $P=0.003$ ) 4주마다 투여한 치료군에서는 통계적으로 의미 있는 결과를 보여주지 못했다. 또한 천식 급성 악화 빈도에서 위약군과 의미 있는 차이는 없었다. 하지만 즉시형 베타2 항진제의 사용은 감소시켰다( $P=0.020$ ).<sup>56</sup> 흥미롭게도 객담에서 IL-13이 올라있는 그룹에서 tralokinumab을 사용했을 때 FEV<sub>1</sub>의 증가와 ACQ-6 점수의 호전이 더 컸다. 추가로 FEV<sub>1</sub>의 증가는 tralokinumab 중단 이후에도 12주까지 남아 있었다. 전년도에 2-6 번의 급성 악화가 있었던 452명의 중증 천식환자를 대상으로 시행한 2b상 연구에서는 2주 혹은 4주 간격으로 tralokinumab을 사용하며 효과를 확인하였다. 이 연구에서 tralokinumab 치료군은 위약군에 비해 의미 있는 급성 악화의 빈도 감소는 없었지만 2주에 한 번씩 tralokinumab을 사용한 치료군에서 FEV<sub>1</sub>의 호전을 보였다(7.3%,  $P=0.003$ ). 추가적으로 사후 부집단 분석에서 기저 DPP4 수치와 IL-13 경로 활성화의 표지자들이 높았던 경우에 ACQ-6, FEV<sub>1</sub>, AQLQ 점수의 호전이 더 두드러지는 것으로 나타났다.<sup>57</sup> 그러나 최근 2,310명을 대상으로 시행한 3상 연구에서는 급성 악화 빈도나 스테로이드 사용의 의미 있는 감소를 보여주지 못했다.<sup>58</sup>

### Pitrakinra

Pitrakinra는 경쟁적으로 IL-4R $\alpha$  복합체를 억제하여 IL-4와 IL-13의 신호 전달을 방해하는 사람 재조합 IL-4이다. 두 연구에서 pitrakinra는 항원 노출 후 후기 반응으로 FEV<sub>1</sub>이 떨어지는 것을 약화시켰으며 기도의 과민반응성을 호전시켰다.<sup>52,59</sup> 이후 2b상 연구에서 pitrakinra는 말초혈액 호산구 증가증(350 cell/ $\mu$ L 이상)이 있거나 FeNO의 증가를 보인 경우 혹은 IL-4R rs8832 SNP (Single nucleotide polymorphism)에서 GG 유전자형을 가진 경우 급성 악화 빈도의 감소를 보였다.<sup>60</sup>



## Dupilumab

Dupilumab (Dupixent; Sanofi, Gentilly, France, and Regeneron Pharmaceuticals, Eastview, NY, USA)은 IL-4R $\alpha$  아단위에 대한 인간 단클론항체로 IL-4와 IL-13의 활동을 억제한다. 말초혈액 호산구가 300 cell/ $\mu$ L 이상 증가해 있는 중등도 이상 천식 환자 104명을 대상으로 시행한 dupilumab의 2상 연구에서는 dupilumab 치료군 52명에게 일주일마다 한 번씩 dupilumab 300 mg을 12주 동안 피하로 투여하였다. 이 연구에서 dupilumab 치료군은 위약군에 비해 87% 급성 악화 빈도의 감소를 보였다( $P < 0.001$ ).<sup>61</sup> 또한 위약군에 비해 FEV<sub>1</sub>을 호전시켰으며 Th2 염증과 관련된 FeNO, eotaxin-3, thymus and activation-regulated chemokine (TARC), 혈청 IgE를 감소시켰다. 최근에는 지속성 베타2 항진제 및 흡입 스테로이드에 잘 조절되지 않는 중등도 이상 천식 환자 769명을 대상으로 dupilumab 2b상 연구가 있었다.<sup>62</sup> 이 연구에서는 dupilumab을 2주 혹은 4주 간격으로 200 mg 및 300 mg 피하 투여 후 경과를 관찰하였다. 24주의 치료 기간 동안 dupilumab을 2주 간격으로 사용한 치료군에서 기저 말초혈액 호산구 수치와 관련 없이 FEV<sub>1</sub>이 호전되었다(200 mg: 430 mL,  $P = 0.0008$ ; 300 mg: 390 mL,  $P = 0.0063$ ). 그리고 dupilumab 치료군은 위약군에 비해 급성 악화 빈도가 낮았으며 이 효과는 기저 말초혈액 호산구가 300 cell/ $\mu$ L 이상일 때 더 명확했다. 또한 dupilumab 200 mg을 3주 간격으로 사용한 치료군을 제외하고는 AQLQ 점수가 위약군에 비해 높았으며, 기저 말초혈액 호산구가 300 cell/ $\mu$ L 이상일 때는 모든 치료군에서 위약군보다 AQLQ 점수가 높았다. 또한 모든 dupilumab 치료군에서 용량에 비례하여 FeNO의 감소를 보였는데 이 효과 역시 기저 말초혈액 호산구가 300 cell/ $\mu$ L 이상일 때 더 뚜렷했다. 이외에도 dupilumab은 SOLO 1 & 2 (phase 3 trials of dupilumab monotherapy),<sup>63</sup> PROs (dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes),<sup>64</sup> LIBERTY AD CHRONOS (long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids)<sup>65</sup> 같은 몇몇 대규모 무작위 연구에서 효과와 안전성이 인정되어 중등도 이상 아토피성 피부염을 가진 성인에서 추가치료로 사용하는 것이 허가되었다. 그 뿐만 아니라 증상이 있는 비용종을 동반한 만성부비동염 환자에서도 dupilumab은 추가치료로 효과가 있는 것으로 나타났다. 이 연구에서 환자의 증상은 크게 호전되었으며 16주의 치료 후에 내시경적 비용종 점수가 감소하였다.<sup>66</sup>

## 기타 생물학적 제제

High T2 내재형과 호산구성 염증을 목표로 하는 다른 생물학적 제제가 활발하게 개발되고 있다. 그 치료 목표로는 Th2나 호산구,

호염기구에 흔하게 표현되는 CRTH2나 DP2 수용체가 있다. Fevipiprant는 선택적 DP2 수용체 길항제로 중등도 이상의 천식 환자를 대상으로 12주간 fevipiprant를 투여하였을 때 위약군에 비해 객담의 호산구가 감소했으며(3.5배,  $P = 0.0014$ ) 기관지확장제 투여 후 FEV<sub>1</sub>, AQLQ 점수가 호전되었다.<sup>67</sup> 그러나 다른 2상 연구에서는 FEV<sub>1</sub>, ACQ의 호전을 보이지 않았다. 이 연구의 부집단 연구에서 FEV<sub>1</sub>이 예측치의 70% 이하로 떨어진 경우에는 FEV<sub>1</sub>과 ACQ7 점수의 호전을 보였다.<sup>68</sup>

이외에 tumor necrosis factor- $\alpha$ 도 천식 치료에 있어서 주목받았다. 그러나 TNF- $\alpha$  억제제는 폐기능과 급성 악화 빈도 감소에 대해 효과가 없는 것으로 나타나고 있다.<sup>69</sup> 그뿐만 아니라 생명을 위협하는 감염이나 종양 발생에 대한 우려도 있다.<sup>70</sup> TSLP는 상피에서 유래한 사이토카인으로 수지상 세포나 미만세포를 활성화시켜 알레르기반응을 유지시킬 뿐만 아니라 자체적으로도 알레르기반응에 영향을 미친다. 천식 환자의 기도에서는 항상 상승된 TSLP가 발견되고 질병의 중증도와 연관성을 보인다.<sup>71</sup> 31명의 경증 알레르기 천식 환자를 대상으로 항 TSLP IgG2 단클론항체(AMG 157)를 사용한 이중맹검 위약대조 연구에서, AMG 157은 항원에 의해 유도된 후기 반응으로 FEV<sub>1</sub>이 떨어지는 것을 약화시켰으며, 혈액과 객담에서 호산구 수를 의미 있게 감소시켰다. 또한 연구 기간 동안 환자의 FeNO 수치를 감소시켰다.<sup>72</sup> 현재 추가적인 연구가 진행되고 있는 중이다.

IL-9이 천식 병태생리에서 중요한 역할을 할 가능성이 있다는 점이 유전자 연관 연구에서 밝혀진 뒤, 329명의 중등도 이상의 천식 환자를 대상으로 IL-9에 대한 IgG1 단클론항체의 효과를 확인하는 시험이 있었다. 그러나 안타깝게도 ACQ-6 점수나 급성 악화의 빈도 감소, FEV<sub>1</sub>의 호전을 보이지 못했다.<sup>73</sup> 이 외에 새롭게 연구 중인 생물학적 제제로 keliximab (항 CD4 항체), daclizumab (IL-2R $\alpha$  항체), brondalumab (항 IL-17R $\alpha$  항체)이 있다.<sup>74-76</sup> 이 중에서 keliximab과 brondalumab은 의미 있는 결과를 보이지 못하고 있으며, daclizumab의 경우에는 FEV<sub>1</sub>과 천식 증상 조절의 호전을 보였다.

## 결론

오랜 시간 동안 천식 조절을 위한 많은 노력이 있었으며 현재는 다양한 생물학적 치료법까지 나오고 있다. 최근에는 표현형과 내재형에 따라 천식을 구분하는 것이 강조되고 있으며 이와 관련된 생체표지자가 명확해지고 있다. 이에 따라 생체표지자의 분류를 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이런 접근법은 정밀한 치료(precision medicine)를 하기 위한 타겟 치료를 가능하게 하고 개인화 약물을 발전시켜 환자의 질병을 조절하는 데 큰 기여를 하게 될 것이다.

천식 치료에서 생물학적 제제는 특히 중증 천식 환자에서 의미

있는 결과들을 보여주고 있다. 고용량 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제의 사용에도 불구하고 나타나는 급성 악화는 해결되지 않던 임상적 문제였다. 생물학적 제제의 큰 발전은 이런 중증 천식 환자의 Th2 염증 반응을 조절하여 급성 악화 빈도를 감소시키고 있다. 생체표지자의 발견과 이해가 점차 발전함에 따라 천식에 있어 생물학적 제제의 사용은 늘어나고 효과는 증가할 것이다.

## REFERENCES

1. Wurth M, Papantonakis CM, Nevel RJ, Thomas CS, Sokolow AG, Moore PE, et al. Risk factors associated with asthma development and control in children. Mouse infestation, antipyretics, respiratory viruses, and allergic sensitization. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1605-7.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
3. Kim BK, Kim JY, Kang MK, Yang MS, Park HW, Min KU, et al. Allergies are still on the rise? A 6-year nationwide population-based study in Korea. *Allergol Int* 2016;65:186-91.
4. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:958-72.
5. Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol* 2008;9:310-8.
6. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013;19:977-9.
7. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:215-25.
8. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
9. Tabatabaian F, Ledford DK, Casale TB. Biologic and new therapies in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:329-43.
10. Katial RK, Bensch GW, Busse WW, Chipps BE, Denson JL, Gerber AN, et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:S1-14.
11. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
12. Kuhl K, Hanania NA. Targeting IgE in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:1-5.
13. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
14. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-34.
15. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
16. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003559.
17. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302-8.
18. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009;103:1633-42.
19. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRIence registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med* 2013;107:1141-51.
20. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:525-36.
21. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:485-6.
22. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
23. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87-90.
24. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-9.
25. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560-7.
26. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:210-2.
27. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
28. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemièrre C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;27:483-94.
29. Chlumský J, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res* 2006;34:129-39.
30. Takatsu K, Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. *Curr Opin Immunol* 2008;20:288-94.
31. Shardonofsky FR, Venzor J 3rd, Barrios R, Leong KP, Huston DP. Therapeutic efficacy of an anti-IL-5 monoclonal antibody delivered into the respiratory tract in a murine model of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:215-21.
32. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029-36.
33. Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, Burman J, Hamid Q, Robinson DS, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;



- 111:714-9.
34. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
  35. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
  36. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
  37. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
  38. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
  39. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:921-3.
  40. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125-32.
  41. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:355-66.
  42. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016;150:799-810.
  43. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016;150:789-98.
  44. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab--a humanized mAb to IL-5R $\alpha$  with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity--a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:113-8.
  45. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor  $\alpha$  antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1237-44.
  46. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1086-96.
  47. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2:879-90.
  48. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
  49. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
  50. Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, Monk P, Anderson I, Rothenberg ME. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy* 2005;35:1096-103.
  51. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
  52. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370: 1422-31.
  53. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, Yen YP, Peters SP, Wenzel SE, et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor  $\alpha$  antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:516-22.
  54. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: 9 pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015;70:748-56.
  55. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016; 4:781-96.
  56. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;41:330-8.
  57. Brightling CE, Chaney P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:692-701.
  58. Panettieri RA Jr, Wang M, Braddock M, Bowen K, Colice G. Tralokinumab for the treatment of severe, uncontrolled asthma: the ATMOSPHERE clinical development program. *Immunotherapy* 2018;10:473-90.
  59. Tomkinson A, Tepper J, Morton M, Bowden A, Stevens L, Harris P, et al. Inhaled vs subcutaneous effects of a dual IL-4/IL-13 antagonist in a monkey model of asthma. *Allergy* 2010;65:69-77.
  60. Otulana BA, Wenzel SE, Ind PW, Bowden A, Puthukkeril S, Tomkinson A, et al. A phase 2b study of inhaled pitrakinra, an IL-4/IL-13 antagonist, successfully identified responder subpopulations of patients with uncontrolled asthma. D101. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A6179.
  61. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
  62. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388:31-44.
  63. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
  64. Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): a phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol* 2016;75:506-15.
  65. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.

66. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:469-79.
67. Gonem S, Berair R, Singapuri A, Hartley R, Laurencin MFM, Bacher G, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016;4: 699-707.
68. Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, Weinstein SF, Spector S, Magnusson B, et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipiprant): a phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;39:54-63.
69. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2011;37:1352-9.
70. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549-58.
71. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005;174:8183-90.
72. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014;370:2102-10.
73. Oh CK, Leigh R, McLaurin KK, Kim K, Hultquist M, Molfino NA. A randomized, controlled trial to evaluate the effect of an anti-interleukin-9 monoclonal antibody in adults with uncontrolled asthma. *Respir Res* 2013;14:93.
74. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1002-8.
75. Kon OM, Sihra BS, Compton CH, Leonard TB, Kay AB, Barnes NC. Randomised, dose-ranging, placebo-controlled study of chimeric antibody to CD4 (keliximab) in chronic severe asthma. *Lancet* 1998;352: 1109-13.
76. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1294-302.