

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和5年3月29日(2023.3.29)

【国際公開番号】WO2020/200960
 【公表番号】特表2022-526524(P2022-526524A)
 【公表日】令和4年5月25日(2022.5.25)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-092
 【出願番号】特願2021-557186(P2021-557186)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 38/17(2006.01)
 A 6 1 P 11/06(2006.01)
 A 6 1 K 9/12(2006.01)
 C 0 7 K 14/46(2006.01)
 C 1 2 N 15/12(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/17
 A 6 1 P 11/06 Z N A
 A 6 1 K 9/12
 C 0 7 K 14/46
 C 1 2 N 15/12

20

【手続補正書】
 【提出日】令和5年3月20日(2023.3.20)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更

【補正の内容】
 【特許請求の範囲】

30

【請求項1】

ヒト対象の喘息を処置する方法に使用される、配列番号1に記載のアミノ酸配列を含む抗IL-4受容体アルファ(IL-4R)リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントであって、前記方法が、少なくとも1日1回、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に吸入で投与するステップを含み、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの送達用量が、約0.1mg~約160mgである、前記IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項2】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少なくとも約8mgである、請求項1に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

40

【請求項3】

前記送達用量が、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露をもたらす、請求項2に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項4】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の阻害がもたらされる、請求項2または3に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインま

50

たはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 5】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記対象の CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または少なくとも約 99 % の障害がもたらされる、請求項 4 に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 6】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約 10 nM 以下の IC₅₀ で、CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の障害がもたらされる、請求項 2 または 3 に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 7】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約 2 mg 未満である、請求項 1 に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 8】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) が低減する、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 9】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNO が、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、または少なくとも 50 % 低減する、請求項 8 に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 10】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 11】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約 0.2 mg ~ 約 60 mg である、請求項 1 に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 12】

リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少なくとも約 6 mg である、請求項 1 または 11 に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 13】

少なくとも 6 mg の前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント前記送達用量が、1日2回投与される、請求項 12 に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 14】

前記送達用量により、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露がもたらされる、請求項 12 または 13 に記載の使用のための、IL - 4 R リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の障害がもたらされる、請求項12~14のいずれか1項に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項16】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%の障害がもたらされる、請求項15に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

10

【請求項17】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約10nM以下のIC₅₀で、CD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の障害がもたらされる、請求項12~14のいずれか1項に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項18】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約2mg以下である、請求項1または11に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

20

【請求項19】

約2mg以下の前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、1日2回投与される、請求項18に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項20】

前記送達用量により、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの局所肺曝露がもたらされる、請求項11または18または19に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項21】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)が低減する、請求項11~20のいずれか1項に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

30

【請求項22】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNOが、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、または少なくとも50%低減する、請求項21に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

40

【請求項23】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、請求項11~22のいずれか1項に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

【請求項24】

ヒト対象の喘息の処置に使用される薬品の製造のための配列番号1に記載のアミノ酸配列またはその多様体もしくはフラグメントを含む抗IL-4受容体アルファ(IL-4R)リポカリンムテインの使用であって、前記処置が、少なくとも1日1回、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に吸入で投与することを含み、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの送達用量が、約

50

0.1 mg ~ 約 160 mg である、前記使用。

【請求項 25】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少なくとも約 8 mg である、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記送達用量により、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露がもたらされる、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 27】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象の CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の阻害がもたらされる、請求項 24 または 25 に記載の使用。

10

【請求項 28】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記対象の CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または少なくとも約 99 % の阻害がもたらされる、請求項 27 に記載の使用。

【請求項 29】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約 10 nM 以下の IC₅₀ で、CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の阻害がもたらされる、請求項 25 または 26 に記載の使用。

20

【請求項 30】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約 2 mg 未満である、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 31】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) が低減する、請求項 24 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 32】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNO が、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、または少なくとも 50 % 低減する、請求項 31 に記載の使用。

30

【請求項 33】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、請求項 24 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 34】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約 0.2 mg ~ 約 60 mg である、請求項 24 に記載の使用。

40

【請求項 35】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少なくとも約 6 mg である、請求項 24 または 34 に記載の使用。

【請求項 36】

少なくとも約 6 mg の、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、1 日 2 回投与される、請求項 35 に記載の使用。

【請求項 37】

前記送達用量により、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露がもたらされる、請求項 35 または 36 に記載の使用。

【請求項 38】

50

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象のCD3 + T細胞におけるIL - 4刺激性STAT6リン酸化の阻害がもたらされる、請求項35 ~ 37のいずれか1項に記載の使用。

【請求項39】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記対象のCD3 + T細胞におけるIL - 4刺激性STAT6リン酸化の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%の阻害がもたらされる、請求項38に記載の使用。

10

【請求項40】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約10 nM以下のIC₅₀の、CD3 + T細胞におけるIL - 4刺激性STAT6リン酸化の阻害がもたらされる、請求項35 ~ 37のいずれか1項に記載の使用。

【請求項41】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約2 mg以下である、請求項24または34に記載の使用。

【請求項42】

約2 mg以下の、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、1日2回投与される、請求項41に記載の使用。

20

【請求項43】

前記送達用量により、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの局所肺曝露がもたらされる、請求項34または41または42に記載の使用。

【請求項44】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)が低減する、請求項34 ~ 43のいずれか1項に記載の使用。

【請求項45】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNOが、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、または少なくとも50%低減する、請求項44に記載の使用。

30

【請求項46】

前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、請求項34 ~ 45のいずれか1項に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0233

【補正方法】変更

【補正の内容】

40

【0233】

配列

50

【表 20 - 1】

表 20

配列番号	記載	タンパク質 /DNA	配列
1	ヒト涙リポ カリウムテ インPRS -060/ AZD14 02のアミ ノ酸配列	タンパク質	ASDEEIQDVSGTWYLKAMTVDSRCPRAYNSVTP MTLTTLEGGNLEAKFTAQRKGRWQKYKLVLEKTD EPGKYTASGGRHVAYIIRSHVKDHYIFHSEGLCP GQPVPGVWLVGRDPKNNLEALEDFEKAAGARGLS TESILIPRQSETSSPGSD
2	ヒト涙リポ カリン	タンパク質	MKPLLLAVSLGLIAALQAHLLASDEEIQDVSGT WYLKAMTVDREFPEMNLESVTPMTLTTLEGGNLE AKVTMLISGRCQEVKAVLEKTDEPGKYTADGGKH VAYIIRSHVKDHYIFYCEGELHGKPVVGVKLVGR DPKNNLEALEDFEKAAGARGLSTESILIPRQSET CSPGSD
3	ヒト涙成熟 形態	タンパク質	HHLLASDEEIQDVSGTWYLKAMTVDREFPEMNLE SVTPMTLTTLEGGNLEAKVTMLISGRCQEVKAVL EKTDEPGKYTADGGKHVAYIIRSHVKDHYIFYCE GELHGKPVVGVKLVGRDPKNNLEALEDFEKAAGA RGLSTESILIPRQSETCSPGSD

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 2】

4	ヒトインターロイキン-4受容体アルファ鎖のアミノ酸配列	タンパク質	MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMGPTNCSTELR LLYQLVFLLEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDDV VSADNYTLDLWAGQQLLWKGSEHKPSEHVKPRAPG NLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPPDNYLYNHLTYAV NIWSENDPADFRINYVTYLEPSLRIAASTLKSGI SYRAR VRAWAQCYNNTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQHLL LGVSVSCIVILAVCLLCYVSITKIKKEWWDQIPN PARSRLVAIIIQDAQGSQWEKRSRGQEPKCPHW KNCLTKLLPCFLEHNMKRDEDPHKAAKEMPFQGS GKSAWCPVEISKTVLWPESISVVRVELFEAPVE CEEEEVEEEKGSFCASPESSRDFQEGREGIVA RLTESLFLDLLGEENGFCQDMGESCLLPSPGS TSAHPWDEFPSAGPKEAPPWGKEQLHLEPSPP ASPTQSPDNLCTETPLVIAGNPAYRSFNSLSQ SPCPRELGPDPLLARHLEVEPEMPCVPQLSEPT TVPQPEPETWEQILRRNVLQHGA AAPVSAPTSG YQEFVHAVEQGGTQASAVVGLGPPGEAGYKAFSS LLASSAVSPEKCGFGASSGEEGYKPFQDLIPGCP GDPAPVPVPLFTFGLDREPPRSPQSSHLPSSSPE HLGLEPGEKVEDMPKPPLPQEATDPLVDSLGS IVYSALTCHLCGHLKQCHGQEDGGQTPVMASPC GCCCGDRSSPPTPLRAPDPSGGVPLEASLCPA SLAPSGISEKSKSSSFHPAPGNAQSSSQTPKIV NFVSVGPTYMRVS	10
5	ヒトインターロイキン-4受容体アルファ鎖の細胞外ドメインのアミノ酸配列	タンパク質	MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMGPTNCSTELR LLYQLVFLLEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDDV VSADNYTLDLWAGQQLLWKGSEHKPSEHVKPRAPG NLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPPDNYLYNHLTYAV NIWSENDPADFRINYVTYLEPSLRIAASTLKSGI SYRAR VRAWAQCYNNTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQH	30

さらに、本発明は次の態様を包含する。

1. ヒト対象の喘息を処置するための方法であって、少なくとも1日1回、治療有効量の配列番号1に記載のアミノ酸配列を含む抗IL-4受容体アルファ(IL-4R)リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に吸入で投与することを含み、リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの送達用量が、約0.1mg~約160mgである、前記方法。
2. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少なくとも約8mgである、項1に記載の方法。
3. 前記送達用量により、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露がもたらされる、項2に記載の方法。
4. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の阻害がもたらされる、項2または3のいずれか1項に記載の方法。
5. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記

40

50

対象の CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または少なくとも約 99 % の障害をもたらされる、項 4 に記載の方法。

6. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約 10 nM 以下の IC₅₀ で、CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の障害をもたらされる、項 2 または 3 に記載の方法。

7. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約 2 mg 未満である、項 1 に記載の方法。

8. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) が低減する、先行項のいずれか 1 項に記載の方法。

9. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNO が、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、または少なくとも 50 % 低減する、項 8 に記載の方法。

10. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、先行項のいずれか 1 項に記載の方法。

11. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約 0.2 mg ~ 約 60 mg である、項 1 に記載の方法。

12. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少なくとも約 6 mg である、項 1 または 11 に記載の方法。

13. 少なくとも約 6 mg の、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、1 日 2 回投与される、項 12 に記載の方法。

14. 前記送達用量により、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露がもたらされる、項 12 または 13 に記載の方法。

15. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象の CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の障害がもたらされる、項 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

16. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記対象の CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または少なくとも約 99 % の障害がもたらされる、項 15 に記載の方法。

17. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約 10 nM 以下の IC₅₀ で、CD3 + T 細胞における IL - 4 刺激性 STAT6 リン酸化の障害がもたらされる、項 12 ~ 14 に記載の方法。

18. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約 2 mg 以下である、項 1 または 11 に記載の方法。

19. 約 2 mg 以下の、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、1 日 2 回投与される、項 18 に記載の方法。

20. 前記送達用量により、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの局所肺曝露がもたらされる、項 11 または 18 または 19 に記載の方法。

21. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) が低減する、項 11 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

22. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNO が、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なく

10

20

30

40

50

とも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、または少なくとも50%低減する、項21に記載の方法。

23. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、項11~22のいずれか1項に記載の方法。

24. ヒト対象の喘息を処置する方法に使用される、配列番号1に記載のアミノ酸配列を含む抗IL-4受容体アルファ(IL-4R)リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントであって、前記方法が、少なくとも1日1回、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に吸入で投与するステップを含み、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの送達用量が、約0.1mg~約160mgである、前記IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

10

25. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少なくとも約8mgである、項24に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

26. 前記送達用量が、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露をもたらす、項25に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

27. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の障害をもたらされる、項25または26のいずれか1項に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

20

28. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%の障害をもたらされる、項27に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

29. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約10nM以下のIC₅₀で、CD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の障害をもたらされる、項25または26に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

30

30. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約2mg未満である、項24に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

31. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)が低減する、項24~30に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

32. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNOが、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、または少なくとも50%低減する、項31に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

40

33. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、項24~32のいずれか1項に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

34. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約0.2mg~約60mgである、項24に記載の使用のための、IL-4Rリポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

35. リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少

50

なくとも約 6 mg である、項 2 4 または 3 4 に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

3 6. 少なくとも 6 mg の前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント前記送達用量が、1 日 2 回投与される、項 3 5 に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

3 7. 前記送達用量により、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露がもたらされる、項 3 5 または 3 6 に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

3 8. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象の CD3 + T 細胞における IL-4 刺激性 STAT6 リン酸化の阻害がもたらされる、項 3 5 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

3 9. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記対象の CD3 + T 細胞における IL-4 刺激性 STAT6 リン酸化の少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または少なくとも約 99 % の阻害がもたらされる、項 3 8 に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

4 0. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約 10 nM 以下の IC₅₀ で、CD3 + T 細胞における IL-4 刺激性 STAT6 リン酸化の阻害がもたらされる、項 3 5 ~ 3 7 に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

4 1. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約 2 mg 以下である、項 2 4 または 3 4 に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

4 2. 約 2 mg 以下の前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、1 日 2 回投与される、項 4 1 に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

4 3. 前記送達用量により、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの局所肺曝露がもたらされる、項 3 4 または 4 1 または 4 2 に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

4 4. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) が低減する、項 3 4 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

4 5. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNO が、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、または少なくとも 50 % 低減する、項 4 4 に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

4 6. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、項 3 4 ~ 4 5 の 1 項に記載の使用のための、IL-4R リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント。

4 7. ヒト対象の喘息の処置に使用される薬品の製造のための配列番号 1 に記載のアミノ酸配列またはその多様体もしくはフラグメントを含む抗 IL-4 受容体アルファ (IL-4R) リポカリウムテインの使用であって、前記処置が、少なくとも 1 日 1 回、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に吸入で投与することを含み、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの送達用量が、約 0.1 mg ~ 約 160 mg である、前記使用。

10

20

30

40

50

48. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少なくとも約8mgである、項47に記載の使用。

49. 前記送達用量により、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露がもたらされる、項48に記載の使用。

50. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の阻害がもたらされる、項48または49のいずれか1項に記載の使用。

51. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%の阻害がもたらされる、項50に記載の使用。

52. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約10nM以下のIC₅₀で、CD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の阻害がもたらされる、項48または49に記載の使用。

53. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約2mg未満である、項47に記載の使用。

54. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)が低減する、項47~53のいずれか1項に記載の使用。

55. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNOが、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、または少なくとも50%低減する、項54に記載の使用。

56. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、項47~55のいずれか1項に記載の使用。

57. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約0.2mg~約60mgである、項47に記載の使用。

58. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、少なくとも約6mgである、項47または57に記載の使用。

59. 少なくとも約6mgの、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、1日2回投与される、項58に記載の使用。

60. 前記送達用量により、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの全身曝露がもたらされる、項58または59に記載の使用。

61. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の阻害がもたらされる、項58~60のいずれか1項に記載の使用。

62. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、前記対象のCD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%の阻害がもたらされる、項61に記載の使用。

63. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを投与すると、約10nM以下のIC₅₀の、CD3+T細胞におけるIL-4刺激性STAT6リン酸化の阻害がもたらされる、項58~60に記載の使用。

64. 前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの前記送達用量が、約2mg以下である、項47または57に記載の使用。

65. 約2mg以下の、前記リポカリウムテインまたはその多様体もしくはフラグメント

10

20

30

40

50

の前記送達用量が、1日2回投与される、項64に記載の使用。

66. 前記送達用量により、前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントの局所肺曝露がもたらされる、項57または64または65に記載の使用。

67. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)が低減する、項57~66のいずれか1項に記載の使用。

68. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントを前記対象に投与した後、FeNOが、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、または少なくとも50%低減する、項67に記載の使用。

10

69. 前記リポカリンムテインまたはその多様体もしくはフラグメントが、前記対象に噴霧で投与される、項57~68のいずれか1項に記載の使用。

20

30

40

50