



등록특허 10-2719720



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월22일
(11) 등록번호 10-2719720
(24) 등록일자 2024년10월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7006346
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월03일
심사청구일자 2021년07월20일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월03일
- (65) 공개번호 10-2020-0035442
- (43) 공개일자 2020년04월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/045195
- (87) 국제공개번호 WO 2019/028367
국제공개일자 2019년02월07일
- (30) 우선권주장
62/541,242 2017년08월04일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020160029750 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 활성 호산구 식도염을 치료하기 위한 방법

(57) 요약

본 발명은 활성 호산구 식도염을 치료하거나 예방하거나 이의 증증도를 감소시키는 방법을 제공한다. 특정 구현 예에서, 본 발명은 식도 확장성을 증가시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 항-IL-4R 항체와 같은 인터류킨-4/인터류킨-13(IL-4/IL-13) 경로 억제제를 포함하는 치료학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다.

대 표 도 - 도1

주간 EEsAI 스코어	
항목	스코어 (총 100으로 설정됨)
삼키기 곤란한 정도	
결코 없음	0
1 내지 3회/wk	15
4 내지 6회/wk	27
매일	31
삼키기 곤란한 지속기간	
<=5 min	0
>5 min	6
삼키는 경우의 통증	
아니오	0
예	15
VDQ 스코어	
0	0
0.1-2.5	12
2.6-5.0	19
5.1-7.5	21
7.6-10.0	23
AMS 스코어	
0	0
0.1-2.5	0
2.6-5.0	0
5.1-7.5	9
7.6-10.0	25
총계	100

(52) CPC특허분류

A61P 1/04 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2039/577 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/561,593 2017년09월21일 미국(US)
18305252.1 2018년03월08일
유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

호산구 식도염 (eosinophilic esophagitis: EoE)을 갖는 환자에서 식도 확장성(esophageal distensibility)을 증가시키는 방법에 사용하기 위한 인터류킨-4/인터류킨-13 (IL-4/IL-13) 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 환자가 식도 내에서 고배율 필드 (high powered field: hpf) 당 ≥ 15 의 호산구의 기준선을 갖고 양성자 펌프 억제제 (proton pump inhibitor: PPI)로 이전에 치료받은 적이 있는 것에 기초하여 선택되고; 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제가 IL-4R α 에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3개의 HCDR들 (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR들 (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서, 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 포함하며;

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

- (a) 상기 환자가 ≥ 12 세이고/이거나;
- (b) 상기 환자가 ≥ 18 세이고/이거나;
- (c) 상기 환자가 고용량 PPI로 이전에 치료 받은 적이 있고/있거나;
- (d) 상기 환자가 적어도 1회의 사전 식도 확장을 가졌었고/가졌었거나;
- (e) 상기 환자가 주당 적어도 2회의 연하 곤란 에피소드를 나타내는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 환자가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 특징을 갖는, 약제학적 조성물:

- (1) 식도 확장, 코르티코스테로이드, 알레르겐 제거, 및/또는 식이 변형 중 적어도 하나에 의한 사전 치료를 받았고/받았거나;
- (2) 상기 환자가 PPI 또는 식도 확장에 의한 사전 치료에 응답하지 않거나 내성이고/이거나;
- (3) 상기 환자가 호산구 식도염 중증도 및 활성 지수 (Eosinophilic Esophagitis Severity and Activity Index: EEsAI) 스코어 ≥ 30 , ≥ 40 또는 ≥ 50 을 갖고/갖거나;
- (4) 상기 환자가 적어도 3년 동안 EoE를 앓았고/앓았거나;
- (5) 상기 환자가 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 전 또는 투여 시점에 음식 알레르기, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기 비염 및/또는 알레르기 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 갖고/이를로 진단되고/되거나;
- (6) 상기 환자가 에오팍신-3, 페리오스틴, 혈청 IgE (총 및 알레르겐-특이적), IL-13, IL-5, 혈청 흥선 및 활성화 조절 케모카인 (TARC), 흥선 기질 림포포이에틴 (TSLP), 혈청 호산구 양이온성 단백질(ECP) 및/또는 호산구-유래된 신경독소 (EDN)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 상승된 수준을 갖는다.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여가, 임피던스 면적측정(impedance planimetry)에 의한 측정시, 식도 확장성에서 투여 전 또는 투여 시점으로부터 적어도 10%의 증가를 초래하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

- (a) 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제가 50 내지 600 mg의 용량으로 투여되거나;
- (b) 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제가 300mg의 용량으로 투여되고; 각각의 용량이 직전 투약 후 1주 또는 2주에 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제가 초기 용량에 이어서 하나 이상의 2차 용량으로 투여되고, 여기서, 각각의 2차 용량이 직전 투약 후 1 내지 4주에 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

- (a) 상기 초기 용량이 50 ~ 600mg의 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하고/하거나;
- (b) 각각의 2차 용량이 25 ~ 400mg의 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하고/하거나;
- (c) 상기 초기 용량이 600mg의 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하고, 각각의 2차 용량이 300mg의 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하고, 각각의 2차 용량이 직전 투약 후 1주에 투여되거나, 각각의 2차 용량이 직전 투약 후 2주에 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여가 환자에서 EoE-관련된 바이오마커의 수준 감소를 초래하고, 상기 EoE-관련된 바이오마커가 에오틱신-3, 페리오스틴, 혈청 IgE (총 및 알레르겐-특이적), IL-13, IL-5, 혈청 TARC, TSLP, 혈청 ECP 및/또는 EDN으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,

- (a) 상기 환자가 식품에 함유된 음식 알레르겐에 대한 알레르기 반응을 나타내고, 여기서, 상기 식품이 유제품, 달걀, 밀, 대두(soy), 옥수수, 어류, 조개류, 땅콩, 각과류(tree nut), 소고기, 닭고기, 귀리, 보리, 쇠지고기, 강낭콩(green beans), 사과 및/또는 과인애플로 이루어진 그룹으로부터 선택되고/되거나;
- (b) 상기 환자가 먼지, 꽃가루, 곰팡이, 식물, 고양이, 개 또는 곤충으로부터 유래된 비-음식 알레르겐에 대해 알레르기 반응을 나타내는, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제가 제2 치료학적 제제 또는 치료요법과 조합하여 투여되고, 여기서, 상기 제2 치료학적 제제 또는 치료요법이 IL-1베타 억제제, IL-5 억제제, IL-9 억제제, IL-13 억제제, IL-17 억제제, IL-25 억제제, TNF알파 억제제, 에오틱신-3 억제제, IgE 억제제, 프로스타글란дин D2 억제제, 면역억제제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 전신 코르티코스테로이드, 흡입 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 양성자 펌프 억제제, NSAID, 식도 확장, 알레르겐 제거 및/또는 식이 관리로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제가 피하로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제가 두필루맙인, 약제학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 현재 2018년 8월 3일에 PCT 국제 특허 출원으로 출원되어 있으며, 미국 가특허 출원인, 2017년 8월 4일에 출원된 제62/541,242호; 2017년 9월 21일에 출원된 제62/561,593호; 및 2018년 3월 8일에 출원된 유럽 출원 제18305252.1호에 대한 우선권을 주장하고, 이들의 개시내용은 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

[0002] 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 활성 호산구 식도염을 치료하거나 예방하기 위한 인터류킨-4/인터류킨-13 경로 억제제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 식도 협착 (식도의 좁아짐)은 식도 내벽의 손상으로부터 비롯되며, 특히 삼키기 어려움(연하 곤란), 음식 또는 액체 역류, 속 쓰림 및 의도하지 않은 체중 감소를 유도한다. 식도 협착의 치료는 이것이 연하 곤란, 체중 감소 및 영양 불균형으로 인해 삶의 질을 감소시키기 때문에 매우 중요하다. 식도 협착은 화학치료요법, 방사선치료요법, 식도암 또는 내시경 수술, 소화성 궤양 또는 위식도역류로 인한 합병증으로서 만성 궤양 또는 만성 염증으로 인해 유발될 수 있다. 식도 협착은 또한 호산구 식도염에 의해 유발된다.

[0004] 호산구 식도염(EoE)은 신생 만성 면역-/항원-매개된 질환이고 이는 식도 기능장애 및 식도 내 호산구 염증을 특징으로 한다(문헌참조: Liacouras et al 2011, The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 128: 3-20 e6; quiz 1-2; Weinbrand-Goichberg et al 2013, Immunologic Research. 56: 249-60; Zhang et al 2013, Digestive Diseases and Sciences 58: 1497-506). EoE를 갖는 성인 환자는 연하곤란 및 가능한 식편압입의 위험으로 인해 삶의 질 (QOL)이 실질적으로 손상된다(문헌참조: DeBrosse et al 2011, The Journal of Allergy and Clinical Immunology 128: 132-8; Falk et al 2014, Gastroenterology Clinics of North America 43: 231-42; Straumann 2008, Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America 18: 99-118; Straumann et al 2003, Gastroenterology 125: 1660-9). 활성 질환을 갖거나 중간정도 내지 중증 EoE를 갖는 환자는 식도 협착을 앓아 삼키기 어려움, 음식 및 액체 역류 및 체중 감소가 유발된다. 지속적 식편압입에 대한 긴급 내시경은 중증 식도 손상 위험과 관련된다. EoE는 많은 환자에서 음식 알레르기와 관련된 것으로 밝혀졌다. 일부 환자들은 또한 수반되는 천식 또는 아토피 질환, 예를 들어, 아토피성 피부염 또는 알레르기 비염을 가질 수 있다. 음식 회피, 변형된 섭식 거동, 및 사회적, 감정적, 재정적, 업무 및 학업, 및 수면 영향을 포함하는, EoE의 증상적 부담이 또한 중요하고 EoE 집단과 관련되어 있으며 개선되는 경우 EoE 환자에 대한 치료 이득을 반영할 수 있다.

[0005]

[0005] 현재 치료학적 접근법은 만성 식이 제거 (음식 알레르겐 철회를 포함하는), 삼키는 국소 제형 코르티코스테로이드 (미국에서 EoE의 치료를 위해 승인되지 않음), 및 식도 확장을 포함한다. 삼키는 국소 코르티코스테로이드가 임상 시험에서 부분 임상 반응 및 조직학적 차도를 유도하는 것으로 보고되었지만, 이들은 균일하게 효과적이지 않고 중단 후 질환 재발 뿐만 아니라 진균류 감염과 관련될 수 있다. 현재 EoE에 대해 승인된 약물 치료요법은 없다. 따라서, 부작용없이 호산구 식도염을 예방하거나 치료하는 효과적인 치료학적 접근법이 당업계에서 아직 충족되고 있지 않다. 식도 협착은 위산 분비를 억제하는, 양성자 펌프 억제제로 치료될 수 있다. 내시경에 의한 식도 확장은 현재 식도 협착을 치료하고 식도 확장성을 증가시키기 위해 사용된다. 그러나 이것은 침습성이고 천공 및 출혈과 같은 합병증을 유도할 수 있는 수술적 과정이다. 따라서, 식도 확장성을 증가시키고 식도 협착 (예를 들어, 호산구 식도염에서)을 치료하는 안전하고 효과적인 치료요법이 충족되고 있지 않다.

발명의 내용

[0006]

발명의 간단한 요약

[0007]

[0006] 본 발명의 하나의 양상에 따라, 식도의 확장을 증가시키기 위한 방법이 제공된다. 상기 양상에 따른 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 중간정도-내지-중증의 호산구 식도염 (EoE)를 환자를 선택하는 단계로서, 이를 필요로 하는 상기 환자가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 기준을 토대로 하는 속성을 갖거나 선택되는 단계: (i) 상기 환자는 치료 시점 전 또는 치료 시점 ("기준선")에 식도 내에서 고배율 필드 (powered field (hdf)) 당 ≥ 15 의 호산구를 갖고; (ii) 상기 환자는 주당 적어도 하나의 연하곤란 에피소드를 나타내고; (iii) 상기 환자는 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) 스코어 ≥ 2 를 갖는다; 및 (b) 인터류킨-4/인터류킨-13 (IL-4/IL-13) 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 기능성 루멘 이미지화 프로브(EndoFLIP®, Crospon, Ireland)에 의해 측정된 바와 같이 식도 확장성을 증가시키는 단계. 하나의 구현예에서, 상기 환자는 활성 EoE를 갖는다. 하나의 구현예에서, 상기 환자는 ≥ 18 세의 연령이다. 하나의 구현예에서, 상기 환자는 이전에 양성자 펌프 억제제 (PPI)로 치료받았다. 하나의 구현예에서, 상기 환자는 적어도 하나의 사전 식도 확장을 가졌다. 하나의 구현예에서, 상기 환자는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 특징을 갖는다: (1) PPI, 식도 확장, 코르티코스테로이드, 알레르겐 철회 및/또는 식이 변형 중 적어도 하나를 사용한 사전 치료; (2) 상기 환자는 PPI 또는 식도 확장을 사용한 사전 치료에 응답하지 않거나 이에 내성이고; (3) 상기 환자는 호산구 식도염 중증도 및 활성 지수(EEsAI) 스코어 ≥ 30 , ≥ 40 , 또는 ≥ 50 을 갖고; (4) 상기 환자는 적어도 3년 동안 EoE를 앓고; (5) IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 전 또는 투여 시점에 상기 환자는 음식 알레르기, 아토피 피부염, 천식, 알레르기 비염 및 알레르기 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 갖거나 이들로 진단되고; (6) 상기 환자는 에오팍신-3, 페리오스틴, 혈청 IgE (전체 및 알레르겐-특이적), IL-13, IL-5, 혈청 흥선 및 활성화 조절된 케모킨 (TARC), 흥선 기질 림포포이에틴 (TSLP), 혈청 호산구 양이온성 단백질 (ECP), 및 호산구-유래된 신경독소 (EDN)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 바이오마커의 상승된 수준을 갖는다.

[0008]

[0007] "로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나" 또는 단순히 "로 이루어진 그룹으로부터 선택되는"의 선택을 특정하는 본 발명의 구현예에서, 상기 용어 후 목록의 최종 2개의 항목 사이의 접속사 "및/또는"의 사용은 나열된 항목이 서로에 대안물이고 이를 항목 중 하나 (이상)이 선택되는 것을 지적한다. 이것은 상기 항목들 각각이 필연적으로 선택됨을 의미하지 않는다. 예를 들어, 식도 확장성을 증가시키는 방법에 대해, 여기서, 상기 환자는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 특징을 갖는다:

[0009]

(1) PPI, 식도 확장, 코르티코스테로이드, 알레르겐 철회 및/또는 식이 변형을 사용한 사전 치료

[0010]

(2) 상기 환자는 PPI 또는 식도 확장을 사용한 사전 치료에 응답하지 않거나 이에 내성이고;

[0011]

(3) 상기 환자는 호산구 식도염 중증도 및 활성 지수(EEsAI) 스코어 ≥ 30 , ≥ 40 , 또는 ≥ 50 을 갖고;

[0012]

(4) 상기 환자는 적어도 3년 동안 EoE를 앓고;

[0013]

(5) IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 전 또는 투여 시점에 상기 환자는 음식 알레르기, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기 비염, 및/또는 알레르기 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 갖거나 이들로 진단되고/되거나;

[0014]

(6) 상기 환자는 에오팍신-3, 페리오스틴, 혈청 IgE (총 및 알레르겐-특이적), IL-13, IL-5, 혈청 흥선 및 활성화 조절된 케모킨 (TARC), 흥선 기질 림포포이에틴 (TSLP), 혈청 호산구 양이온성 단백질(ECP), 및/또는 호산구

-유래된 신경독소 (EDN)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 상승된 수준을 갖고,

[0015] 이것은 환자가 적어도 특징 (1) 또는 특징 (2) 또는 특징 (3) 또는 특징 (4) 또는 특징 (5) 또는 특징 (6)을 가짐을 의미한다. 상기 환자는 또한 상기 용어를 기준으로 하나 초과의 6개 특징 (예를 들어, (1) 및 (2), 또는 (4) 및 (5), 또는 (1), (2), 및 (6) 등)을 가질 수 있다. 이것은 그러나 상기 환자가 적어도 특징 (1) 및 특징 (2) 및 특징 (3) 및 특징 (4) 및 특징 (5) 및 특징 (6)을 가져야만 하는 것을 의미하지 않는다.

[0016] [0008] 본 발명의 또 다른 양상에 따라, 방법은 대상체에서 활성 호산구 식도염 (EoE)의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료하거나, 예방하거나, 개선시키기 위해 제공된다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 중간정도 내지 중증의 EoE를 갖는 환자를 선택하고, 인터류킨-4/인터류킨-13 (IL-4/IL-13) 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다. 특정 구현예에서, 이를 필요로 하는 환자는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 특성 또는 기준을 토대로 선택된다: (1) 상기 환자는 치료 시점 (hpf) 전 또는 시점에 ("기준선") 식도에서 고배율 필드 (hpf) 당 ≥ 15 호산구를 갖고; (2) 고용량 양성자 펌프 억제제 (PPI), 식도 확장, 코르티코스테로이드, 알레르겐 철회 및/또는 식이 변형 중 적어도 하나를 사용한 사전 치료; (3) 상기 환자는 주당 연하곤란의 적어도 하나의 에피소드를 나타내고; (4) 상기 환자는 고용량 PPI 또는 식도 확장을 사용한 사전 치료에 응답하지 않거나 이에 내성이고; (5) 상기 환자는 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) 스코어 ≥ 5 를 갖고; (6) 상기 환자는 호산구 식도염 중증도 및 활성 지수 (EEsAI) 스코어 ≥ 30 , ≥ 40 , 또는 ≥ 50 을 갖고; (7) 상기 환자는 적어도 3년 동안 EoE를 앓고; (8) IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 전 또는 투여 시점에 상기 환자는 음식 알레르기, 아토피 피부염, 천식, 알레르기 비염 및 알레르기 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 갖거나 이들로 진단되고; (9) 상기 환자는 에오틱신-3, 페리오스틴, 혈청 IgE (전체 및 알레르겐-특이적), IL-13, IL-5, 혈청 흥선 및 활성화 조절된 케모킨 (TARC), 흥선 기질 림포포이에틴 (TSLP), 혈청 호산구 양이온성 단백질 (ECP), 및 호산구-유래된 신경독소 (EDN)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 상승된 수준의 바이오마커를 갖는다.

[0017] [0009] 본 발명에 따른 또 다른 양상에 따라, 상기 방법은 연하곤란을 감소시키기 위해 제공되고, 상기 방법은 중간정도 내지 중증 EoE를 갖는 환자를 선택하고(여기서, 상기 환자는 (i) 주당 연하곤란 ≥ 1 의 에피소드를 나타내고; (ii) 이전에 고용량 양성자 펌프 억제제 (PPI)로 치료받은 적이 있고/있거나; (iii) 이전에 적어도 하나의 식도 확장을 가진적이 있다); (b) IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.

[0018] [0010] 본 발명의 또 다른 양상에 따라, 방법은 파라미터를 개선하기 위해 제공되고, 상기 방법은 중간정도 내지 중증의 EoE를 갖는 환자를 선택하고; IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 투여는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 파라미터의 개선을 유도한다: (a) 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) 스코어에 의한 측정시 연하곤란 빈도 및 중증도에서 기준선으로부터 적어도 40%의 감소; (b) SDI 스코어에서 기준선으로부터 3포인트의 감소; (c) 식도의 근접, 중간 및/또는 원거리 영역에서 정점의 상피내 호산구 계수에서 85% 초과의 감소; (d) 임피던스 면적측정에 의한 측정시, 식도 확장성에서 기준선으로부터 적어도 10%의 증가; (e) EoE 조직학 스코어링 시스템 (HSS) 스코어에 의한 측정시, 질환의 중증도 및 정도에서 기준선으로부터 50% 초과의 감소; 및 (f) 호산구 식도염 중증도 및 활성 지수 (EEsAI) 스코어에 의한 측정시 연하곤란에서 기준선으로 30% 초과의 감소.

[0019] [0011] 본 발명의 또 다른 양상에 따라, 이를 필요로 하는 환자에서 식도의 호산구 침윤을 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 식도에서 염증을 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다. 특정 구현예에서, 식도의 호산구 침윤은 이를 필요로 하는 대상체의 식도에서 고배율 필드 당 약 15개 이상의 호산구로 나타난다. 특정 구현예에서, 호산구의 수는 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 후, $\geq 85\%$ 로 감소한다. 특정 구현예에서, 염증(예를 들어, 점막 염증)은 내시경 및 식도 부종, 고리, 삼출물, 주름 및 협착 (EREFs)과 같은 특성에 의해 동정된다. 특정 구현예에서, IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 EREFs 스코어에서 8 미만, 7 미만, 6 미만, 5 미만, 4 미만, 3 미만, 또는 2 미만 (본원의 다른 곳에 기재된)으로의 감소를 유도한다.

[0020] [0012] 본 발명의 또 다른 양상에 따라, 대상체에서 EoE-관련 바이오마커의 수준을 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, EoE-관련 바이오마커는 예를 들어, 순환계 또는 식도 호산구, 에오틱신-3, 페리오스틴, 혈청 IgE (총 및 알레르겐-특이적), IL-13, IL-5, 혈청 흥선 및 활성화 조절된 케모킨 (TARC; CCL17), 흥선 기질 림포포이에틴 (TSLP), 혈청 호산구 양이온성 단백질 (ECP), 및 호산구-유래된 신경독소 (EDN)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 상기 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을

투여함을 포함한다.

[0021] [0013] 특정 구현예에서, IL-4/IL-13 경로 억제제는 제2 치료학적 제제 또는 치료요법과 조합하여 투여된다.

[0022] [0014] 특정 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 음식 알레르기, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기 비염, 알레르기 결막염 및 유전 연결 조직 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 동반 질환 또는 장애를 갖는다.

[0023] [0015] 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 예시적 IL-4/IL-13 경로 억제제는 항-IL-4 항체, 항-IL-13 항체, 이특이적 항-IL-4/IL-13 항체 및 IL-4 수용체 (IL-4R) 억제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나의 구현예에서, IL-4/IL-13 경로 억제제는 IL-4R 억제제 (예를 들어, 항-IL-4R 항체)이다.

[0024] [0016] 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 예시적 IL-4R 억제제는 예를 들어, IL-4R 또는 이의 리간드 (IL-4 및/또는 IL-13), 또는 IL-4R 또는 이의 리간드를 표적화하는 생물학적 제제를 포함한다. 특정 구현예에 따라, IL-4R 억제제는 IL-4R α 쇄에 결합하고 IL-4, IL-13, 또는 IL-4 및 IL-13 둘다에 의한 신호 전달을 차단하는 항체 또는 항원-결합 단백질이다. 특정 구현예에서, 항-IL-4R 항체 또는 항원-결합 단백질은 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 CDR을 포함한다. 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 항원-결합 단백질의 하나의 상기 유형은 두필루맙과 같은 항-IL-4R α 항체이다.

[0025] [0017] 특정 구현예에서, 본 발명은 사람을 포함하는 대상체에서의 활성 호산구 식도염을 치료하거나 억제하거나 예방하기 위한 의약의 제조시 IL-4/IL-13 경로 억제제의 용도를 제공한다.

[0026] [0018] 특정 구현예에서, 본 발명은 사람을 포함하는 대상체에서의 활성 호산구 식도염을 치료하거나 억제하거나 예방하기 위한 의약의 제조시 IL-4R에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도를 제공한다.

[0027] [0019] 특정 구현예에서, 본 발명은 사람을 포함하는 대상체에서의 식도 확장성을 증가시키기 위한 의약의 제조시 IL-4/IL-13 경로 억제제의 용도를 제공한다. 하나의 구현예에서, 상기 대상체는 활성 EoE를 갖는다. 하나의 구현예에서, 상기 대상체는 중간정도 내지 중증의 EoE를 갖는다.

[0028] [0020] 특정 구현예에서, 본 발명은 사람을 포함하는 대상체에서의 식도 확장성을 증가시키기 위한 의약의 제조시 IL-4R에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도를 제공한다. 하나의 구현예에서, 상기 대상체는 활성 EoE를 갖는다. 하나의 구현예에서, 상기 대상체는 중간정도 내지 중증의 EoE를 갖는다.

[0029] [0021] 본 발명의 다른 구현예는 계속되는 상세한 설명의 검토로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0030] [0022] 도 1은 주간 호산구 식도염 중증도 및 활성 지수 (EEsAI) 스코어를 포함하는 요소들을 열거한다.

[0023] 도 2는 1주 1회(qw) 300 mg의 두필루맙 대 위약을 투여받은 환자에서 12주 치료 기간 동안에 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여준다.

[0024] 도 3은 1주 1회 (qw) 300mg의 두필루맙 대 위약의 투여시 10주 및 12주째에 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) 스코어의 연하곤란 빈도 및 중증도 요소들에서 기준선으로부터의 평균 퍼센트 변화를 보여준다.

[0025] 도 4는 1주 1회 (qw) 300mg 두필루맙 대 위약을 투여 받은 환자에서 12주 기간 동안에 EEsAI 스코어에서 기준선으로부터의 평균 퍼센트 변화를 보여준다.

[0026] 도 5는 1주 1회 (qw) 300mg 두필루맙 대 위약을 투여받은 환자에서 12주째에 EREFS 스코어의 서브 요소들에서 뿐만 아니라 총 EoE 부종 고리 삼출물 주름 및 협착 (EREFs)에서 기준선으로부터의 평균 퍼센트 변화를 보여준다.

[0027] 도 6은 1주 1회(qw) 300 mg의 두필루맙 대 위약을 투여받은 환자에서 12주째에 등급 (중증도) 서브요소에 대한 총 EoE 조직학 스코어링 시스템 (HSS) 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여준다.

[0028] 도 7은 1주 1회(qw) 300 mg의 두필루맙 대 위약을 투여받은 환자에서 12주 째에 단계 (정도) 서브 요소들에 대한 총 EoE HSS 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여준다.

[0029] 도 8은 도 8a, 8b, 8c, 및 8d로 구성된다. 도 8a는 기저 구역 비후 (basal zone hyperplasia)에 대한 EoE HSS 등급 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고; 도 8b는 호산구 표면 적층에 대한 EoE HSS

등급 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고; **도 8c**는 호산구 염증에 대한 EoE HSS 등급 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고; **도 8d**는 1주 1회 (qw) 300mg 두필루맙 대 위약을 투여받은 환자로부터의 12주째에 샘플링된 식도의 근접, 중간 및 원거리 영역에서 호산구 농양에 대한 EoE HSS 등급 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여준다.

[0030] **도 9**는 도 9a, 9b, 9c, 및 9d로 구성된다. **도 9a**는 기저 구역 비후 (basal zone hyperplasia)에 대한 EoE HSS 단계 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고; **도 9b**는 호산구 농양에 대한 EoE HSS 단계 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고; **도 9c**는 호산구 염증에 대한 EoE HSS 단계 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고; **도 9d**는 1주 1회 (qw) 300mg 두필루맙 대 위약을 투여받은 환자로부터의 12주째에 샘플링된 식도의 근접, 중간 및 원거리 영역에서 호산구 표면 적층에 대한 EoE HSS 단계 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여준다.

[0031] **도 10**은 도 10a, 10b, 10c, 및 10d로 구성된다. **도 10a**는 확장된 세포간 공간에 대한 EoE HSS 등급 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고; **도 10b**는 표면 변화에 대한 EoE HSS 등급 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고; **도 10c**는 1주 1회 (qw) 300mg 두필루맙 대 위약을 투여받은 환자로부터의 12주째에 샘플링된 식도의 근접, 중간 및 원거리 영역에서 아폽토시스 상피 세포에 대한 EoE HSS 단계 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여준다.

[0032] **도 11**은 도 11a, 11b, 및 11c로 구성된다. **도 11a**는 확장된 세포간 공간에 대한 EoE HSS 단계 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고; **도 11b**는 표면 변화에 대한 EoE HSS 단계 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여주고 **도 11c**는 1주 1회 (qw) 300mg 두필루맙 대 위약을 투여 받은 환자로부터 12주째에 샘플링된 식도의 근접, 중간 및 원거리 영역에서 아폽토시스 상피 세포에 대한 EoE HSS 단계 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화를 보여준다.

[0033] **도 12**는 1주 1회 (qw) 300mg 두필루맙 대 위약을 투여 받은 환자에서 12주째에 확장성 정체기에서 기준선으로부터의 평균 퍼센트 변화를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명을 기술하기에 앞서 본 발명은 방법 및 조건이 다양할 수 있으므로 기재된 특정 방법 및 실험 조건으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야만 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 잔자 특정 구현예를 기술할 목적인 것이고 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 제한될 것이기 때문에 제한하는 것으로 의도지 않는 것으로 이해되어야만 한다.

[0035] 달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"이 특정 인용된 수치 값을 언급하기 위해 사용되는 경우 상기 값은 언급된 값의 1% 이하에서 다양할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같이 표현 "약 100"은 99 및 101, 및 이들 사이의 모든 값 (예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.

[0036] 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 수행에 사용될 수 있지만 바람직한 방법 및 물질이 지금 기재된다. 본원에 언급된 모든 공보는 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

호산구 식도염을 치료하거나, 예방하거나 개선시키기 위한 방법

[0037] 본 발명은 대상체에서 활성 호산구 식도염 (EoE)의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료하거나, 예방하거나 개선시키기 위한 방법을 포함한다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료한다", "치료하는" 등은 일시적 또는 영구적 기반으로 증상을 완화시키거나, 증상의 원인을 제거하거나, 식도에서 호산구 염증의 증상 출현을 예방하거나 서행시키는 것을 의미한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 식도의 호산구 침윤, 식도 벽의 비후, 식도에서의 염증, 식도에서 기도-유사 고리 또는 리지 (ridges)의 출현, 흉통 및 복통, 음식 거부, 구토, 연하곤란 및 식편압입을 포함하지만 이에 제한되지 않는 EoE의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료하거나 개선시키기 위해 유용하다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같은 "호산구 식도염" (EoE)은 식도 내 비정상적 호산구 염증 및 식도 기능장애를 특징으로 하는 염증 질환을 의미한다. EoE의 1차 증상은 흉통 및 복통, 연하곤란, 속쓰림, 음식 거절, 구토 및 식편압입을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. EoE의 임상병리학은 식도 벽 내 리지 또는 기관-유사 고리의 존

재 및 식도 점막에서 호산구 침윤을 특징으로 한다. EoE는 식도의 내시경에 이어서 식도 점막 내벽의 현미경 및 생화학적 분석에 의해 진단된다. EoE는 대상체의 상태에 의존하여 알레르기 또는 비-알레르기성으로서 분류될 수 있다. 본 발명은 EoE의 알레르기 및 비-알레르기 형태 둘다를 치료하기 위한 방법을 포함한다.

[0037] [0039] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "활성 EoE"는 양성자 펌프 억제제 (PPI)을 사용한 치료 8주 후에도 식도 생검에서 ≥ 15 호산구/고배율 필드(hpf)를 갖는 환자에서 EoE 질환을 언급한다. 상기 용어는 또한 빈번한 연하 곤란을 나타내는 환자에서의 EoE 질환을 언급하고, 예를 들어, 상기 환자는 주당 연하곤란의 2, 3, 4, 5회 이상의 에피소드를 갖는다. 용어 "활성 EoE"는 중간정도 내지 중증 EoE 뿐만 아니라 약한 EoE를 포함한다. 용어 "중간정도 내지 중증"은 호산구 증가증(예를 들어, 식도 점막 내 ≥ 15 호산구/hpf) 및 연하곤란의 빈번한 에피소드에 추가로, SDI 스코어 ≥ 2 및/또는 EEsAI 스코어 ≥ 30 을 갖고, 적어도 2년 동안의 EoE의 지속기간을 갖고/갖거나 사전 치료요법 (PPI 또는 식도 확장을 포함하는)에 비반응성이거나 내성인, 환자에서의 EoE 질환을 언급한다.

[0038] [0040] 본원에 사용된 바와 같은 표현 "이를 필요로 하는 대상체"는 호산구 식도염의 하나 이상의 증상 또는 징후를 나타내고/나타내거나 호산구 식도염 (EoE)로 진단된 사람 또는 비-사람 포유동물을 의미한다. 본원 개시내용의 전반에 걸친 용어 "대상체는 용어 "환자"와 상호교환적으로 사용된다. 용어 "이를 필요로 하는 대상체"는 또한 예를 들어, 치료 전, 예를 들어, 비만 세포와 같은 염증 촉진 매개체의 식도 과발현, 식도의 호산구 침윤, 식도 벽의 비후, 연하 곤란, 식편압입 및 흉통 및 복통 및/또는 EoE-관련 바이오마커의 상승된 수준과 같은, EoE의 하나 이상의 징후를 나타내거나(나타낸 적이 있는) 환자를 포함할 수 있다. 상기 용어는 구체적으로 식도 내 고배율 필드 당 ≥ 15 호산구의 존재를 보여주는 대상체를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 용어는 또한 상승된 말초 호산구 계수(예를 들어, ≥ 100 , ≥ 150 , ≥ 200 , 또는 ≥ 300 세포/ μ l) 또는 상승된 혈청 IgE (>150 kU/L)을 갖는 대상체를 포함한다.

[0039] [0041] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 위식도 역류 질환 (GERD)을 포함하는 만성 식도염을 갖는 대상체에서 관찰되는 병리 및 증상을 나타내는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 용어 "이를 필요로 하는 대상체"는 항-GERD 치료요법에 반응하지 않거나 내성인 대상체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 방법을 사용하여 양성자 펌프 억제제 (PPI)에 내성인 대상체를 치료할 수 있다.

[0040] [0042] 본 발명과 관련하여, "이를 필요로 하는 대상체"는 EoE에 보다 민감할 수 있거나 EoE-관련 바이오마커의 상승된 수준을 보여줄 수 있는 집단 서브세트를 포함할 수 있다. 예를 들어, "이를 필요로 하는 대상체"는 음식 알레르기, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기 비염 및 알레르기 결막염과 같은 아토피 질환 또는 장애를 앓는 대상체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 용어 "이를 필요로 하는 대상체"는 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 전 또는 투여 시점에 상기 환자는 음식 알레르기, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기성 비염, 및 알레르기성 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 갖거나 이들로 진단된 환자를 포함한다. 특정 구현예에서, 용어 "이를 필요로 하는 대상체"는 유전된 연결 조직 장애를 갖는 환자를 포함할 수 있다. 상기 대상체 집단은 예를 들어, IgE, 에오틱신-3, 페리오스틴, IL-5, 또는 IL-13과 같은 EoE-관련 바이오마커의 상승된 수준을 보여줄 수 있다.

[0041] [0043] 특정 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 알레르겐에 민감할 수 있는 환자를 포함한다. 예를 들어, "이를 필요로 하는 대상체"는 하기의 특징 중 하나를 나타낼 수 있는 환자를 포함한다: (a) 하나 이상의 알레르겐에 노출된 경우 알레르기 반응 또는 응답을 나타낼 성향이 있는 환자; (b) 하나 이상의 알레르겐에 대해 알레르기 응답 또는 반응을 이전에 나타낸 적이 있는 환자; (c) 공지된 알레르기 병력을 갖는 환자; 및/또는 (d) 알레르기 응답 또는 과민증의 징후 또는 증상을 나타내는 환자. 특정 구현예에서, 상기 환자는 EoE와 관련되거나 대상체가 EoE에 민감하게 할 수 있고/있거나 발병 성향이 있도록 하는 알레르겐에 알레르기성이다.

[0042] [0044] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알레르겐"은 민감할 수 있는 개체에서 알레르기 반응을 자극할 수 있는 임의의 물질, 화학물질, 입자 또는 조성물을 포함한다. 알레르겐은 예를 들어, 유제품 (예를 들어, 우유), 달걀, 밀, 대두, 옥수수, 호밀, 어류, 조개류, 땅콩 및 나무 너트와 같은 음식 항목내에 함유될 수 있거나 이로부터 유래할 수 있다. 대안적으로, 알레르겐은 예를 들어, 먼지 (예를 들어, 먼지 진드기를 함유하는), 꽃가루, 곤충 독 (예를 들어, 벌, 말벌, 모기 등의 독), 곰팡이, 동물 비듬, 라텍스, 의약, 약물, 돼지풀, 풀 및 자작나무와 같은 비-음식 항목 내에 함유될 수 있거나 이로부터 유래될 수 있다.

[0043] [0045] 특정 구현예에서, 용어 "이를 필요로 하는 대상체"는 음식 알레르겐에 대해 알레르기 반응을 나타내는 집단의 서브세트를 포함한다. 예를 들어, "이를 필요로 하는 대상체"는 유제품, 달걀, 밀, 대두, 옥수수, 호밀, 어류, 조개류, 땅콩, 나무 너트, 소고기, 닭고기, 귀리, 보리, 돼지고기, 생두(green bean), 및 사과 및 파인애플

풀과 같은 과일을 포함하지만 이에 제한되지 않는 음식 항목 내에 함유된 알레르겐에 알레르기를 갖는 대상체를 포함할 수 있다.

[0044] 특정 구현예에서, 상기 용어는 먼지, 곤충, 꽃가루 포함 식물 및 고양이 및 개와 같은 애완동물로부터 유래된 알레르겐과 같은 비-음식 알레르겐에 알레르기성인 대상체를 포함한다. 비-음식 알레르겐(또한, 환경 알레르겐 또는 에어로알레르겐으로서 공지된)은 집 먼지 진드기 알레르겐, 꽃가루 알레르겐, 동물 비듬 알레르겐, 곤충 독, 풀 알레르겐 및 라텍스를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0045] [0047] 본원에 사용된 바와 같은 문구 "알레르기성 응답", "알레르기성 반응", "알레르기 증상" 등은 두드러기 (예를 들어, 하이브(hives)), 혈관부종, 비염, 천식, 구토, 재채기, 콧물, 부비동 염증, 눈물(watery eye), 천명, 기관지 경련, 감소된 최대 날숨 유량(peak expiratory flow (PEF)), 위장통, 홍조, 부은 입술, 부흔 혀, 감소된 혈압, 과민증 및 기관 기능장애/부전증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 징후 또는 증상을 포함한다. "알레르기 응답", "알레르기 반응", "알레르기 증상" 등은 또한 예를 들어, 증가된 IgE 생산, 증가된 알레르겐-특이적 면역글로불린 생산 및/또는 호산구 증가증과 같은 면역학적 응답 및 반응을 포함한다.

[0046] [0048] 일부 구현예에서, 본원에서의 방법은 성인, 청소년 또는 어린이의 치료를 위한 것이다. 성인은 ≥ 18 세이고, 청소년은 ≥ 12 내지 ≤ 18 세이고 어린이는 ≤ 12 세이다. 일부 구현예에서, 상기 방법을 사용하여 ≤ 3 세인 어린이에서 EoE를 치료할 수 있다. 하나의 구현예에서, IL-4/IL-13 경로의 억제제를 사용하여 치료 표준 치료 (예를 들어, 경구 코르티코스테로이드, 확장 등)로 적당히 제어되지 않는 대상체에서 중간정도 내지 중증의 EoE를 치료한다. 상기 대상체는 성인, 청소년 또는 어린이일 수 있다.

[0047] [0049] 본 발명은 또한 식도 확장성을 증가시키기 위한 방법을 포함한다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 하나 이상의 용량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하여 환자 내 식도의 확장성을 증가시킴을 포함한다.

[0048] [0050] 본 발명은 또한 호산구 침윤을 감소시키기 위한 방법을 포함한다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 하나 이상의 용량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하여 예를 들어, 식도 점막에서 호산구의 수를 감소시키거나 제거하는 것을 포함한다.

[0049] [0051] 본원에 사용된 바와 같은 "호산구 침윤"은 대상체의 혈액, 식도, 위, 십이지장 및 회장을 포함하는 기관 또는 조직 내 호산구의 존재를 언급한다. 본 발명과 관련하여, 용어 "호산구 침윤"은 식도 및 위를 포함하지만 이에 제한되지 않는 위장관의 영역의 점막 내벽에서 호산구의 존재를 언급한다. 호산구 침윤은 예를 들어, EoE를 앓는 대상체의 식도 조직 생검에서 분석된다. 특정 구현예에 따라, "호산구 침윤"은 식도에서 고배율 필드 당 ≥ 15 호산구의 존재를 언급한다. 용어 "고배율 필드"는 예를 들어, 대상체의 식도로부터 조직 내 호산구를 관찰하기 위해 사용되는 현미경에 의한 표준 총 400X 확대를 언급한다. 특정 구현예에서, "호산구 침윤"은 백혈구, 예를 들어, 림프구, 호중구 및 비만 세포에 의한 조직으로의 침윤을 포함한다. 예를 들어, 식도 조직으로의 백혈구 침윤은 호산구-특이적 마커(예를 들어, CD11c^{Low/Neg}, SiglecF⁺, F4/80⁺, EMR1⁺, Siglec 8⁺, 및 MBP2⁺), 대식세포-특이적 마커(예를 들어, CD11b⁺, F4/80⁺, CD14⁺, EMR1⁺, 및 CD68⁺), 호중구-특이적 마커(예를 들어, CD11b⁺, Ly6G⁺, Ly6C⁺, CD11b⁺, 및 CD66b⁺), 및 T-세포-특이적 마커(예를 들어, CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺)과 같은 세포 표면 마커에 의해 검출될 수 있다.

[0050] [0052] 본원에 사용된 바와 같은 식도 호산구에서의 감소는 EoE를 갖고 IL-4/IL-13 경로 억제제로 치료받은 대상체의 식도에서 측정된 호산구 및 다른 백혈구의 수가 IL-4/IL-13 경로 억제제로 치료받지 않은 동일하거나 균등한 대상체에서 측정된 식도 호산구 보다 적어도 5%, 10%, 20%, 50%, 70%, 80%, 또는 90% 낮음을 의미한다. 특정 구현예에서, 호산구 침윤을 감소시키는 것은 식도 점막의 생검에서 고배율 필드 당 15개 미만의 호산구, 보다 바람직하게 10개 미만의 호산구, 9개 미만의 호산구, 8개 미만의 호산구, 7개 미만의 호산구, 6개 미만의 호산구, 또는 5개 미만의 호산구를 검출함을 의미한다. 특정 구현예에서, 식도 호산구에서의 감소는 어떠한 호산구가 대상체의 식도 점막에서 검출되지 않음을 의미한다.

[0051] [0053] 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 호산구 식도염을 치료하거나, 예방하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 방법을 포함하고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 예를 들어, 특이적 치료학적 투여 용법의 일부로서 다중 용량으로 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 상기 치료학적 투여 용법은 약제학적 조성물의 다중 용량을 하루 약 1회, 2일 마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회, 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회,

4주마다 1회, 1개월 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 또는 덜 빈번한 빈도로 대상체에게 투여함을 포함할 수 있다.

[0052] 특정 구현예에 따른 본 발명의 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 제2 치료학적 제제와 함께 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함한다. 제2 치료학적 제제는 예를 들어, IL-1베타 억제제, IL-5 억제제, IL-9 억제제, IL-13 억제제, IL-17 억제제, IL-25 억제제, TNF알파 억제제, 에오틱신-3 억제제, IgE 억제제, 프로스타글란딘 D2 억제제, 면역억제제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드 (예를 들어, 부데소니드), 전신 코르티코스테로이드, 흡입 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 양성자 펌프 억제제, 충혈완화제, 항히스타민, 및 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제제일 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 IL-4/IL-13 경로 억제제는 식도 확장, 알레르겐 제거 및 식이 관리를 포함하는 치료요법과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 '조합된'은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물이 제2 치료학적 제제의 투여와 동시에, 직전에 또는 직후에 대상체에게 투여됨을 의미한다. 특정 구현예에서, 제2 치료학적 제제는 IL-4/IL-13 경로 억제제와의 공동-제형(co-formulation)으로서 투여된다. 관련 구현예에서, 본 발명은 백그라운드(background) 항-알레르기 치료학적 용법중에 있는 대상체에게 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 방법을 포함한다. 백그라운드 항-알레르기 치료학적 용법은 예를 들어, 스테로이드, 항히스타민, 충혈완화제, 항-IgE 제제 등의 투여 과정을 포함할 수 있다. IL-4/IL-13 경로 억제제 (예를 들어, 항-IL-4R 항체)는 백그라운드 항-알레르기 치료학적 용법 상위에서 첨가될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 "백그라운드 스텝-다운(step-down)" 계획(scheme)의 일부로서 부가되고, 여기서 백그라운드 항-알레르기 치료요법은 시간 경과에 따라(예를 들면, 단계적 방식으로) 대상체로부터 점진적으로 철회(withdrawn)되고, 한편 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 시간 경과에 따라 대상체에게 일정한 용량으로, 또는 증가하는 용량으로, 또는 감소하는 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 면역치료요법으로서 투여된다.

호산구 식도염 관련 바이오마커

[0054] 본 발명은 또한 EoE-관련 바이오마커의 용도, 정량 및 분석을 포함하는 방법을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "EoE-관련 바이오마커"는 비-EoE 환자에 존재하거나 검출될 수 있는 마커의 수준 또는 양과는 상이한 (이를 초과하거나 미만인)수준으로 EoE 환자에 존재하거나 검출될 수 있는 임의의 생물학적 반응, 세포 유형, 파라미터, 단백질, 폴리펩타이드, 효소, 효소 활성, 대사물, 혼산, 탄수화물 또는 다른 생분자를 의미한다. 예시적인 EoE-관련 바이오마커는 예를 들어, 식도 호산구, 에오틱신-3 (CCL26), 페리오스틴, 혈청 IgE (총 및 알레르겐-특이적), 혈청 IgG (총 및 알레르겐-특이적), IL-13, IL-5, 혈청 흉선 및 활성화 조절된 케모킨(TARC; CCL17), 흉선 기질 림포포이에틴 (TSLP), 혈청 호산구 양이온성 단백질 (ECP), 칼파인 14, 필라그린 (FLG), 전사 6의 신호 전달제 및 활성화제 (STAT6), 인터류킨 4 수용체 (IL-4R), 및 호산구-유래된 신경독소 (EDN)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "EoE-관련 바이오마커"는 또한 EoE가 없는 대상체와 비교하여 EoE를 갖는 대상체에서 차등적으로 발현되는 당업계에 공지된 유전자 또는 유전자 프로브를 포함한다. 예를 들어, EoE를 갖는 대상체에서 상당히 상향 조절되는 유전자는 T-헬퍼 2 (Th2)-관련 케모킨, 예를 들어, CCL8, CCL23 및 CCL26, 페리오스틴, 캐드헤린-유사-26, 및 TNF α -유도된 단백질 6을 포함하지만 이에 제한되지 않는다 (문헌참조: Blanchard et al 2006, J. Clin. Invest. 116: 536 - 547). 대안적으로, "EoE-관련 바이오마커"는 또한 말단 분화 단백질 (예를 들어, 플라그린)과 같이 EoE로 인해 하향 조절되는 유전자를 포함한다(문헌참조: Blanchard et al 2006, J. Clin. Invest. 116: 536 - 547). 발명의 특정 구현예는 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여와 함께 질환 역전을 모니터링하기 위한 이들 바이오마커의 용도에 관한 것이다. 상기 EoE-관련 바이오마커를 검출하고/하거나 정량하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있고; 상기 EoE-관련 바이오마커를 측정하기 위한 키트는 다양한 상업적 공급원으로부터 가용하고; 다양한 상업적 진단 연구소는 또한 상기 바이오마커의 측정을 제공하는 서비스를 제공한다.

[0055] 본 발명의 특정 양상에 따라, (a) 질환 상태를 의미하는 치료 전 또는 치료시에 적어도 하나의 EoE-관련 바이오마커의 수준을 나타내는 대상체를 선택하고; (b) 치료학적 유효량의 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하는, EoE를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 본 발명의 상기 양상의 특정 구현예에서, 상기 대상체는 IgE 또는 에오틱신-3의 상승된 수준을 기준으로 선택된다.

[0056] 본 발명의 다른 양상에 따라, 치료학적 유효량의 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하는 EoE를 치료하기 위한 방법이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물의 대상체로의 투여는 투여 전 대상체 내 바이오마커의 수준과 비교하여, 약제학적 조성물의 투여 후 특정 시점에 적어도

하나의 EoE-관련 바이오마커 (예를 들어, 식도 호산구, 에오탁신-3, IgE, 등)을 감소시킨다.

[0057] [0058] 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, EoE-관련 바이오마커에서의 증가 또는 감소는 (i) IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후 한정된 시점에서 대상체에서 측정된 바이오마커의 수준을 (ii) IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 전에 환자에서 측정(즉, "기준선 측정")된 바이오마커의 수준을 비교함에 의해 결정될 수 있다. 바이오마커가 측정되는 한정된 시점은 예를 들어, IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후 약 4 시간, 8 시간, 12 시간, 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 15 일, 20 일, 35 일, 40 일, 50 일, 55 일, 60 일, 65 일, 70 일, 75 일, 80 일, 85 일 이상에 있을 수 있다.

[0058] [0059] 본 발명의 특정 구현예에 따라, 대상체는 IL-4/IL-13 경로 억제제 (예를 들어, 항-IL-4R 항체)를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후 IgE 및/또는 에오탁신-3의 하나 이상의 수준에서의 감소를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 약 75 mg 내지 약 600 mg의 항-IL-4R 항체(예를 들어, 두필루맙)를 포함하는 제1, 제2, 제3 또는 제4 용량의 약제학적 조성물의 투여 후 약 1 일, 4 일, 8 일, 15 일, 22 일, 25 일, 29 일, 36 일, 43 일, 50 일, 57 일, 64 일, 71 일 또는 85 일에서, 본 발명에 따른 대상체는 기준선 (여기서, "기준선"은 제1 투여 직전 대상체에서 에오탁신-3의 수준으로서 정의된다)으로부터 약 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 에오탁신-3에서의 감소를 나타낼 수 있다. 유사하게, 약 75 mg 내지 약 600 mg의 항-IL-4R 항체(예를 들어, 두필루맙)를 포함하는 제1, 제2, 제3 또는 제4 용량의 약제학적 조성물의 투여 후 약 1 일, 4 일, 8 일, 15 일, 22 일, 25 일, 29 일, 36 일, 43 일, 50 일, 57 일, 64 일, 71 일 또는 85 일에서, 본 발명에 따른 대상체는 기준선 (여기서, "기준선"은 제1 투여 직전 대상체에서 IgE의 수준으로서 정의된다)으로부터 약 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 IgE에서의 감소를 나타낼 수 있다.

[0059] [0060] 본 발명은 또한 대상체가 IL-4/IL-13 경로 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여가 이로운 적합한 대상체인지를 결정하기 위한 방법을 포함한다. 예를 들어, IL-4/IL-13 경로 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여받기 전에 개체가 질환 상태를 의미하는 EoE-관련 바이오마커의 수준을 나타내는 경우, 상기 개체는 따라서 본 발명의 약제학적 조성물 (항-IL-4R 항체를 포함하는 조성물)의 투여가 이로운 적합한 환자로서 동정된다. 관련 구현예에서, 본 발명은 적합한 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 여기서, 적합한 대상체는 예를 들어, 음식 알레르기 또는 아토피성 피부염으로 인해 EoE에 보다 민감할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 길항제를 음식 알레르기, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기성 비염 또는 알레르기성 결막염을 갖는 대상체에게 투여함을 포함하는 방법을 포함한다. 또 다른 예에서, 본 발명은 멘델리안(Mendelian)-유전된 연결 조직 장애, 예를 들어, 마관(Marfan) 증후군, 로에이스-디츠 (Loeys-Dietz) 증후군, 과운동성 애플리 단로스 증후군(hypermobile Ehlers Danlos syndrome) (EDS) 또는 관절 과운동성 증후군(JHS)을 갖는 대상체에게 IL-4/IL-13 경로 길항제를 투여함을 포함하는 방법을 포함한다. 상기 대상체 집단은 상승된 수준의 EoE-관련된 바이오마커를 가질 수 있다.

[0060] [0061] 특정 예시적 구현예에 따라, 개체는 개체가 하기 중 하나 이상을 나타내는 경우 항-IL-4/IL-13 치료요법에 대해 양호한 후보물로서 동정될 수 있다: (i) 약 30 pg/ml 초과, 약 40 pg/ml 초과, 약 50 pg/ml 초과, 약 100 pg/ml 초과, 약 1500 pg/ml 초과, 약 200 pg/ml 초과, 약 250 pg/ml 초과, 약 300 pg/ml 초과, 약 350 pg/ml 초과, 약 400 pg/ml 초과, 약 450 pg/ml 초과, 또는 약 500 pg/ml 초과의 에오탁신-3 수준; 또는 (ii) 약 114 kU/L 초과, 약 150 kU/L 초과, 약 500 kU/L 초과, 약 1000 kU/L 초과, 약 1500 kU/L 초과, 약 2000 kU/L 초과, 약 2500 kU/L 초과, 약 3000 kU/L 초과, 약 3500 kU/L 초과, 약 4000 kU/L 초과, 약 4500 kU/L 초과, 또는 약 5000 kU/L 초과의 혈청 IgE 수준; 또는 (iii) 대상체의 식도에서 고배율 필드 당 ≥ 15 호산구. EoE의 다른 임상적 지표 (예를 들어, EoE를 지적하는 연하곤란, 식도 벽의 비후, 및 음식 알레르기)와 같은 추가의 기준은 임의의 이전에 EoE-관련 바이오마커와 조합 사용하여 본원의 다른 곳에서 기재된 바와 같이 항-IL-4/IL-13 치료요법을 위해 적합한 후보물로서 개체를 동정하는 것이다.

호산구 식도염-관련 파라미터

[0062] [0062] 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 호산구 식도염 (EoE)-관련 파라미터를 개선시키기 위한 방법을 포함하고, 여기서, 상기 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함한다.

[0063] [0063] "EoE-관련 파라미터"의 예는 다음을 포함한다: (a) 스트라우만 연하곤란 장비(SDI); (b) 호산구 식도염 활성 지수(EEsAI); (c) 호산구 식도염 부종 고리 삼출물 주름 및 협착(EoE-EREFs); (d) 호산구 식도염 조직학적

스코어링 시스템(EoE-HSS) (e) 식도 상피내 호산구; 및 (f) 식도 확장성. "EoE-관련 파라미터에서의 개선"은 SDI, EEsAI, EoE-EREFs, EoE-HSS, 또는 식도 상피내 호산구 중 하나 이상의 기준선으로부터의 감소를 의미한다. 식도 확장성에서의 개선은 기준선으로부터의 증가를 의미한다. EoE-관련 파라미터와 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 용어 "기준선"은 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 전 또는 투여 시점에 대상체에 대한 EoE-관련 파라미터의 수치값을 의미한다.

[0064] EoE-관련 파라미터가 "개선"되었는지를 결정하기 위해, 상기 파라미터는 기준선에서 및 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 후 하나 이상의 시점에서 정량한다. 예를 들어, EoE-관련 파라미터는 본 발명의 약제학적 조성물을 사용한 초기 치료 후 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 14 일, 15 일, 22 일, 25 일, 29 일, 36 일, 43 일, 50 일, 57 일, 64 일, 71 일, 85 일; 또는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 13 주, 14 주, 15 주, 16 주, 17 주, 18 주, 19 주, 20 주, 21 주, 22 주, 23 주, 24 주 이상의 말기에서 측정될 수 있다. 치료 개시 후 특정 시점에서 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값 간의 차이를 사용하여 EoE-관련 파라미터에서 "개선" (예를 들어, 감소)되었는지를 확립한다.

[0065] 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI). SDI는 비-확증된 환자 보고 결과(PRO)이고 이는 임상 연구에 사용되어 왔고 연하곤란의 빈도 및 강도를 결정한다(문헌참조: Straumann 2010). SDI는 1-주 리콜 기간을 갖는다. 연하곤란 사건의 빈도는 5-포인트 스케일: 0 = 부재, 1 = 주당 1회, 2 = 주당 수회, 3 = 일당 1회, 및 4 = 일당 수회로 등급화되고, 연하곤란 사건의 강도는 6-포인트 스케일: 0 = 삼키기가 제한되지 않음, 1 = 약간의 내성 감지, 2 = 지연된 통과와 함께 약간의 구역질, 3 = 중재 (예를 들어, 음료 마시기, 호흡)를 필요로 하는 짧은 기간의 폐색, 4 = 구토에 의해서만 제거될 수 있는 보다 긴-지속적인 기간의 폐색, 및 5 = 내시경 중재를 요구하는 긴 지속적인 완전한 폐색. 총 SDI 스코어는 0 내지 9의 범위이다. 본 발명의 특정 구현예에 따라, 환자에게 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 기준선으로부터 3 포인트의 SDI 스코어를 감소시킨다. 예를 들어, 본 발명은 SDI에서 기준선으로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6 이상의 포인트 감소된 SDI 스코어에서 기준선으로부터의 감소를 유도하는 치료학적 방법을 포함한다. 특정 예시적 구현예에서, IL-4/IL-13 경로 억제제의 환자로의 투여는 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 후(예를 들어, 약 300mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후), 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 또는 85일 이후에 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 이상 감소시킨다. 본 발명의 특정 예시적인 구현예에서, IL-4/IL-13 경로 억제제의 대상체로의 투여는 기준선으로부터 SDI에서 적어도 40%를 감소시킨다.

[0066] 호산구 식도염 활성 지수 (EEsAI). EEsAI는 국제 EEsAI 연구 그룹의 일부인 대학 (University Hospital Inselspital (Berne, Switzerland) (Schoepfer 2014))에서의 비-확증된 다중모듈 개발 지수이다. 본 연구에 사용된 EEsAI PRO 모듈 (설문지)은 연하곤란의 강도 및 빈도, 연하곤란 증상에 대한 특정 음식 그룹의 영향 및 섭식 또는 음용과 무관한 다른 증상 (즉, 속쓰림, 산 역류 및 흉통)과 관련된 항목을 포함한다. 총 EEsAI PRO 스코어는 0 내지 100의 범위이고(도 1), 여기서, 보다 높은 스코어는 보다 중증의 증상을 지적한다. 스코어는 5개 파트로 이루어진다: 삼키기 어려움의 빈도, 삼키기 어려움의 지속기간, 삼키는 경우 통증, 가시적 연하곤란 의문, 및 회피, 변형 및 느린 섭식(AMS). 본 발명의 특정 구현예에 따라, 환자에게 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 EEsAI 스코어를 감소시킨다. 예를 들어, 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 후 (예를 들어, 약 300mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후), 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 또는 85일 이후에 기준선으로부터 EEsAI 스코어를 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 이상 감소시키는 치료학적 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 예시적인 구현예에서, IL-4/IL-13 경로 억제제의 대상체로의 투여는 투여 후 기준선으로부터 EEsAI 스코어를 적어도 30% 감소시킨다.

[0067] 호산구 식도염 부종 고리 삼출물 주름 및 협착(EoE-EREFs). EoE-EREFs (부종, 고리, 삼출물, 주름, 협착)를 사용하여 내시경으로 동정된 EoE 식도 점막 염증 및 리모델링 특성을 측정한다. 이러한 장비는 식도 특성의 존재 및 중증도와 관련된 총 17개 항목을 포함한다. 특이적 식도 특성은 다음을 포함한다: 고리 (식도 주변의 동심원 고리 -부재, 약함, 중간 정도, 중증, 적용될 수 없음); 협착 (식도의 좁아짐 - 예, 아니오, 적용될 수 없음); 협착의 직경 (적용될 수 있는 경우); 삼출물(백색 플라크를 언급함 - 부재, 약함, 중증), 주름(식도 아래 수직선 - 부재, 존재); 부종 (점막의 혈관 표시의 상실 - 부재, 존재); 주름지(crepe paper) 식도 (부재, 존재); 모든 내시경적으로 동정된 EoE 발견을 반영하는 총체적 일반 외관(즉, 고정된 고리, 협착, 백색 삼출물, 주름, 부종, 및 주름지 점막). 추가로, 위식도 역류 질환과 관련된 점막 변화는 미란에 대한 로스앤젤레스 분류 시스템 (미란 부재 또는 LA 분류 A, B, C, D)을 사용하여 기록한다. EoE 식도 특징은 EoE-EREFs, 염증 및 전체 스코어 및 각각의 개별 특징에 대한 스코어 둘다를 사용한 질환의 리모델링 특성에 대해 확증된 스코어링

시스템을 기준으로 분석한다(문헌참조: Hirano 2014). 본 발명의 특정 구현예에 따라, 환자에게 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 EoE-ERES 스코어를 감소시킨다. 예를 들어, 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 후 (예를 들어, 약 300mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후), 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 또는 85일 이후에 기준선으로부터 ERES 스코어를 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 이상 감소시키는 치료학적 방법을 포함한다.

[0068] 호산구 식도염 조직학적 스코어링 시스템(EoE-HSS). EoE-HSS는 별도의 중증도 (등급) 및 정도 (단계) 질환 스코어를 생성한다. 상기 스코어를 사용하여 식도의 3개의 상이한 영역 (근접, 중간 및 원거리)으로부터 EoE의 8개 조직학적 특성 (파라미터)을 측정한다(문헌참조: Collins et al 2017). 8개 파라미터는 다음을 포함한다: 호산구 밀도, 기저 구역 비후, 호산구 농양, 호산구 표면 적층, 확장된 세포간 공간, 표면 상피 변화, 각화부전증 세포 및 점막 고유층 섬유증(lamina propria fibrosis). 0 - 3의 스케일은 각각의 파라미터, 등급 및 단계 둘다 (0은 최소 염증, 정상이다)에 대해 사용된다. 본 발명의 특정 구현예에 따라, 환자에게 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 EoE-HSS 스코어를 감소시킨다. 예를 들어, 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 후 (예를 들어, 약 300mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후), 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 또는 85일 이후에 기준선으로부터 EoE-HSS를 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 이상 감소시키는 치료학적 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 예시적인 구현예에서, IL-4/IL-13 경로 억제제의 대상체로의 투여는 기준선으로부터 EoE-HSS 스코어에서 적어도 50% 감소시킨다.

[0069] 식도 상피내 호산구. 이것은 식도 생검에서 고배율 필드 (hpf) 당 ≥ 15 호산구를 언급한다. 최대 상피내 호산구는 샘플 채취된 3개의 식도 영역 중 적어도 2개에서 고배율 필드 당 ≥ 15 호산구를 언급한다. 본 발명의 특정 구현예에 따라, 환자에게 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 최대 상피내 호산구를 감소시킨다. 예를 들어, 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 후 (예를 들어, 약 300mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후), 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 또는 85일 이후에 기준선으로부터 상피내 호산구를 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 이상 감소시키는 치료학적 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 예시적인 구현예에서, IL-4/IL-13 경로 억제제의 대상체로의 투여는 기준선으로부터 상피내 호산구를 적어도 85% 감소시킨다.

[0070] 식도 확장성. 식도 확장성은 관내 기능성 루멘 이미지화 프로브(endoluminal functional lumen imaging probe) (EndoFLIP, Crospon, Ireland)를 사용함에 의해 평가하여 식도 루멘의 직경 및 압력을 측정하였다. EndoFLIP 장치는 식도의 용적 확장 동안에 동시 관내 압력 기록과 함께 식도를 따라 다중 부위에서 단면적을 측정하는 카테터 기반 과정이다. 식도의 단면적 대 압력 관계의 분석은 확장성 정체기 (DP) 뿐만 아니라 식도 순응도의 결정을 가능하게 한다. DP는 건강한 대조군과 비교하여 EoE를 갖는 환자에서 상당히 감소되는 것으로 나타났다(문헌참조: Kwiatek 2011). 본 발명의 특정 구현예에 따라, 환자에게 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 식도 확장성을 증가시킨다. 예를 들어, 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 후 (예를 들어, 약 300mg의 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12주 이후 말기에 기준선으로부터 식도 확장성을 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 이상 증가시키는 치료학적 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 예시적인 구현예에서, IL-4/IL-13 경로 억제제의 대상체로의 투여는 임피던스 면적 측정에 의해 측정된 바와 같이, 식도 기준선으로부터 식도 확장성을 적어도 10% 증가시킨다.

[0071] 성인 호산구 식도염 삶의 질 (EoE-QoL-A) 설문지. EoE-QoL-A 설문지는 EoE 환자에서 건강-관련 삶의 질의 확증된 질환-특이적 척도이다(문헌참조: Taft 2011). 본 연구에 사용된 장비, EoE-QoL-Av.3.0,은 사회적 기능, 정서적 기능, 및 일상 생활 경험의 질환 영향과 같은 확립된 도메인과 관련된 30개 항목을 포함한다. EoE-QoL-A는 1-주 리콜 기간을 갖는다. 항목은 5-포인트 스케일로 등급화된다: '전혀 아니다', '약간', '중간 정도', '매우 조금' 및 '극히'. 특정 구현예에 따라, 환자에게 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 환자에서 삶의 질 파라미터의 증가를 유도한다.

IL-4/IL-13 경로 억제제

[0072] 본 발명의 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다.

[0073] 본원에 사용된 바와 같은 "IL-4/IL-13 경로 억제제" (또한 본원에서 "IL-4/IL-13 경로 길항제", "IL-4/IL-13 경로 차단제" 등으로서 언급됨)는 하기 중 적어도 하나를 억제하거나 약화시키는 임의의 제제이다: (i) IL-4 및/또는 IL-13의 이들 각각의 수용체로의 결합; (ii) IL-4 및/또는 IL-13의 신호전달 및/또는 활성; 및/또

는 (iii) IL-4 및/또는 IL-13의 이들 각각의 수용체로의 결합으로부터 비롯되는 다운스트림 신호전달/활성. 예시적 IL-4/IL-13 경로 억제제는 항-IL-4 항체(예를 들어, 미국 특허 제7740843호, 및 미국 특허 출원 공개 공보 제20100297110호, 제20160207995호에 기재된 항체), 항-IL-13 항체 (예를 들어, 미국 특허 제7501121호, 제7674459호, 제7807788호, 제7910708호, 제7915388호, 제7935343호, 제8088618호, 제8691233호, 제9605065호, 미국 특허 출원 공개 공보 제20060073148호, 제20080044420호, 및 EP2627673B1에 기재된 항체), IL-4 및 IL-13에 결합하는 이특이적 항체 (예를 들어, 미국 특허 제8388965호, 미국 특허 출원 공개 공보 제20110008345호, 제20130251718호, 제20160207995호에 기재된 항체), 및 IL-4 수용체 (IL-4R) 억제제 (하기된)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같은 "IL-4R 억제제" (또한 본원에서 "IL-4/IL-13 경로 억제제", "IL-4R α 길항제", "IL-4R 차단제", "IL-4R α 차단제" 등으로 언급됨)는 IL-4R α 또는 IL-4R 리간드에 결합하거나 이들과 상호작용하고, 1형 및/또는 2형 IL-4 수용체의 정상 생물학적 신호전달 기능을 억제하거나 약화시키는 임의의 제제이다. 사람 IL-4R α 는 서열번호 11의 아미노산 서열을 갖는다. 1형 IL-4 수용체는 IL-4R α 쇄 및 γ κ 쇄를 포함하는 이량체 수용체이다. 2형 IL-4 수용체는 IL-4R α 쇄 및 IL-13R α 1 쇄를 포함하는 이량체 수용체이다. 1형 IL-4 수용체는 IL-4와 상호작용하고 이에 의해 자극되고, 2형 IL-4 수용체는 IL-4 및 IL-13 둘다와 상호작용하고 이들에 의해 자극된다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 IL-4R 억제제는 IL-4-매개된 신호 전달, IL-13-매개된 신호 전달, 또는 IL-4 및 IL-13-매개된 신호 전달 둘다를 차단함에 의해 기능할 수 있다. 본 발명의 IL-4R 억제제는 따라서 IL-4 및/또는 IL-13과 1형 또는 2형 수용체의 상호작용을 차단할 수 있다.

[0076] [0075] IL-4R 억제제의 카테고리의 비제한적인 예는 IL-4 뮤테인 (예를 들어, 피트라킨라), 소분자 IL-4R 억제제, 항-IL-4R 암타머, 웨타이드-기반 IL-4R 억제제 (예를 들어, "웨티바디" 문자), "수용체-바디" (예를 들어, IL-4R 성분의 리간드-결합 도메인을 포함하는 가공된 문자), 및 사람 IL-4R α 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 IL-4R 억제제는 또한 IL-4 및/또는 IL-13에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질을 포함한다.

항-IL-4R α 항체 및 이의 항원 결합 단편

[0077] 본 발명의 특정 예시적 구현예에 따라, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 항-4R α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄가 디설파이드 결합에 의해 상호 연결된 4개의 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 면역글로불린 문자, 및 이의 다량체 (예를 들어, IgM)를 포함한다. 전형적인 항체에서, 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 HCVR 또는 V_H 로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, C_H1, C_H2 및 C_H3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 LCVR 또는 V_L 로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인 (C_L1)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 추가로 프레임워크 영역 (FR)으로 호칭되는 보다 보존된 영역과 함께 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 호칭되는 초가변 영역으로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 하기의 순서로 아미노 말단으로부터 카복시 말단으로 정렬된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 발명의 상이한 구현예에서, 항-IL-4R 항체 (또는 이의 항원 결합부)의 FR은 사람 생식 계열 서열과 동일할 수 있거나 천연적으로 또는 인위적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열 (consensus sequence)은 2개 이상의 CDR의 병행 (side-by-side)에 대한 나란한 분석을 기반으로 정의될 수 있다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 또한 전체 항체 문자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 항체의 "항원 결합부", 항체의 "항원 결합 단편" 등은 임의의 천연적으로 존재하거나, 효소적으로 수득될 수 있거나, 합성되거나 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 유전학적으로 가공된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원 결합 단편은 예를 들어, 항체 가변 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 포함하는 단백질용해 분해 또는 재조합 유전학적 가공과 같은 임의의 적합한 표준 기술을 사용하여 전체 항체 문자로부터 유래될 수 있다. 상기 DNA는 공지되어 있고/있거나 예를 들어, 상업적 공급원, DNA 라이브러리 (예를 들어, 파아지-항체 라이브러리를 포함하는)로부터 용이하게 가용하거나, 합성될 수 있다. DNA는 화학적으로 또는 문자 생물학 기술을 사용함에 의해 서열 분석하고 조작하여, 예를 들어, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 구성으로 정렬하거나 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성시키거나, 아미노산을 변형시키거나, 침가하거나 결실시키는 것 등을 할 수 있다.

[0080]

[0078] 항원 결합 단편의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')2 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 인지 유닛 (예를 들어, 단리된 상보성 결정 영역 (CDR), 예를 들어, CDR3 웨타이드), 또는 속박된 FR3-CDR3-FR4 웨타이드. 다른 가공된 분자, 예를 들어, 도메인-특이적 항체, 단일쇄 항체, 도메인-결실된 항체, 키메라 항체, CDR-접목 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디 (예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈러 면역약제(SMIP), 및 샤크 가변 IgNAR 도메인은 또한 본원에 사용된 바와 같은 표현 "항원 결합 단편"에 포함된다.

[0081]

[0079] 항체의 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함한다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성을 가질 수 있고 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접해 있거나 프레임내에 있는 적어도 하나의 CDR을 포함한다. V_L 도메인과 연합된 V_H 도메인을 갖는 항원 결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 서로 상대적으로 임의의 적합한 정렬로 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고 V_H-V_H , V_H-V_L 또는 V_L-V_L 이량체를 함유한다. 대안적으로, 항체의 항원 결합 단편은 단량체성 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

[0082]

[0080] 특정 구현예에서, 항체의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원 결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적인 예시적 구성은 다음을 포함한다: (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 . 상기 열거된 예시적 임의의 구성은 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나 완전한 또는 부분적 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 적어도 2 (예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60 이상) 아미노산으로 이루어질 수 있고 이는 단일 폴리웨타이드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 간에 유연하거나 반-유연한 연결체를 생성한다. 더욱이, 본 발명의 항체의 항원 결합 단편은 서로 간에 및/또는 하나 이상의 단량체 V_H 또는 V_L 도메인과 함께 (예를 들어, 디설파이드 결합(들)에 의해) 비-공유적 연합하여 상기 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 구성의 동종-이량체 또는 이종-이량체(또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

[0083]

[0081] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 또한 다중특이적 (예를 들어, 이특이적) 항체를 포함한다. 항체의 다중특이적 항체 또는 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 각각의 가변 도메인은 별도의 항원에 특이적으로 결합할 수 있거나 동일한 항원 상에 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 다중특이적 항체 포맷은 당업계에서 사용한 통상적인 기술을 사용하여 본 발명의 항체 또는 항체의 항원-결합 단편과 관련된 사용을 위해 채택될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 이특이적 항체의 사용을 포함하는 방법을 포함하고, 여기서, 면역글로불린의 하나의 아암은 IL-4R α 또는 이의 단편에 특이적이고 면역글로불린의 다른 아암은 제2 치료학적 제제에 특이적이거나 치료학적 모이어티에 접합된다. 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 예시된 이특이적 포맷은 제한 없이, 예를 들어, scFv-기반 또는 디아바디 이특이적 포맷, IgG-scFv 융합체, 이원 가변 도메인 (DVD)-Ig, 3기능성 항체(Quadroma), 크냅-인투-홀, 공통의 경쇄 (예를 들어, 크냅-인투-홀을 갖는 공통의 경쇄 등), 크로스Mab, 크로스Fab, (씨드) 바디, 류신 지퍼, 두오바디, IgG1/IgG2, 이원 작용 Fab (DAF)-IgG, 및 Mab² 이특이적 포맷을 포함한다(문헌참조: 예를 들어, Klein *et al.* 2012, mAbs 4:6, 1-11, 및 이전 포맷의 검토를 위해 본원에 인용된 문헌들). 이특이적 항체는 또한 웨타이드/핵산 접합을 사용하여 작제될 수 있고, 예를 들어, 여기서, 칙교화학적 반응성을 갖는 비천연 아미노산을 사용하여 부위-특이적 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체를 생성하고 이는 이어서 한정된 조성, 결합가 및 기하학적 구조를 갖는 다량체성 복합체로 자가 어셈블리한다. (문헌참조, 예를 들어, Kazane *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* [Epub: Dec. 4, 2012]).

[0084]

[0082] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 사람 항체일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사람 항체"는 사람 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 사람 항체는 그럼에도 불구하고 예를 들어, CDR 및 특히 CDR3에 사람 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되어 있지 않은 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사람 항체"는 마우스와 같은 또 다른 포유동물 종의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 사람 프레임워크

서열 상으로 접목된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0085] [0083] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 재조합 사람 항체일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "재조합 사람 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 모든 사람 항체, 예를 들어, 숙주 세포로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기에 추가로 기재된), 재조합의 조합 사람 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 (추가로 하기에 기재된), 사람 면역글로불린 유전자에 대해 유전자전이된 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(문현참조: 예를 들어, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) 또는 사람 면역글로불린 유전자 서열의 다른 DNA 서열로의 스플라이싱을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 상기 재조합 사람 항체는 사람 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 특정 구현예에서, 그러나, 상기 재조합 사람 항체는 시험관내 돌연변이유발 (또는 사람 Ig 서열에 대해 유전자전이된 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)에 적용되고 따라서, 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 사람 생식계열 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만 천연적으로 생체내 사람 항체 생식계열 래퍼토리 내에 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0086] [0084] 특정 구현예에 따라, 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 IL-4R α 에 특이적으로 결합한다. 용어 "특이적으로 결합한다" 등은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 생리학적 조건하에서 비교적 안정한 항원과 복합체를 형성함을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합할지를 결정하기 위한 방법은 당업계에 널리 공지되어 있고 예를 들어, 평형 투석, 표면 플라스몬 공명, 등을 포함한다. 예를 들어, 본 발명과 관련하여 사용된 바와 같은 IL-4R α 에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라스몬 공명 검정에 의한 측정 시 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 1약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 K_D 로 IL-4R α 또는 이의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. 사람 IL-4R α 에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 그러나 다른 (비-사람) 종 기원의 IL-4R α 분자와 같은 다른 항원에 대해 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0087] [0085] 본 발명의 특정 예시적 구현예에 따라, IL-4/IL-13 경로 억제제는 중쇄 가변 영역 (HCVR), 경쇄 가변 영역 (LCVR), 및/또는 미국 특허 제7,608,693호 제시된 바와 같은 항-IL-4R 항체의 임의의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 항-IL-4R α 항체 또는 항원-결합 단편이다. 특정 예시적 구현예에서, 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 항-IL-4R α 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. 특정 구현예에 따라, 항-IL-4R α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3개의 HCDR (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서, 상기 HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다. 여전히 다른 구현예에서, 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2를 포함하는 LCVR을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 항-IL-4R 항체의 용도를 포함하고, 여기서, 상기 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현 예에서, 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 예시적 항체는 두필루맙으로서 공지된 완전한 사람 항-IL-4R 항체이다. 특정 예시적 구현예에 따라, 본 발명의 방법은 두필루맙, 또는 이의 생등가물의 용도를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "생등가물"은 이의 흡수율 및/또는 흡수 정도가 유사한 실험적 조건하에 동일한 물 용량, 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여되는 경우 두필루맙의 것과 상당한 차이를 보여주지 않는 약제학적 등가물 또는 약제학적 대체물인 항-IL-4R 항체 또는 IL-4R-결합 단백질 또는 이의 단편을 언급한다. 본 발명과 관련하여, 상기 용어는 이들의 안정성, 순도 및/또는 효능에서 두필루맙과 임상적으로 유의적인 차이를 갖지 않는 IL-4R에 결합하는 항원 결합 단백질을 언급한다.

[0088] [0086] 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 다른 항-IL-4R α 항체는 예를 들어, AMG317 (문현참조: Corren et al., 2010, *Am J Respir Crit Care Med.*, 181(8):788-796), 또는 MEDI 9314, 또는 미국 특허 제 7,186,809호, 미국 특허 제7,605,237호, 미국 특허 제7,638,606호, 미국 특허 제8,092,804호, 미국 특허 제 8,679,487호, 또는 미국 특허 제8,877,189호에 제시된 바와 같은 임의의 항-IL-4R α 항체로서 당업계에 언급되

고 공지된 항체를 포함한다.

[0089] 본 발명의 방법과 관련하여 사용되는 항-IL-4R α 항체는 pH-의존성 결합 특징을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 항-IL-4R α 항체는 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 IL-4R α 로의 감소된 결합을 나타낼 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 항-IL-4R α 항체는 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 이의 항원으로의 증진된 결합을 나타낼 수 있다. 표현 "산성 pH"는 약 6.2 미만, 예를 들어, 약 6.0, 5.95, 5.9, 5.85, 5.8, 5.75, 5.7, 5.65, 5.6, 5.55, 5.5, 5.45, 5.4, 5.35, 5.3, 5.25, 5.2, 5.15, 5.1, 5.05, 5.0 또는 그 이하의 pH 값을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 표현 "중성 pH"는 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 의미한다. 표현 "중성 pH"는 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35, 및 7.4의 pH 값을 포함한다.

[0090] 특정 경우에, "중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 IL-4R α 로의 감소된 결합"은 중성 pH에서 IL-4R α 로의 항체 결합의 K_D 값에 대한 산성 pH에서 IL-4R α 로의 항체 결합의 K_D 값의 비율로 나타낸다(또 그 역으로). 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3.0 이상의 산성/중성 K_D 비율을 나타내는 경우, 본 발명의 목적을 위해 "중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 IL-4R α 로의 감소된 결합"을 나타내는 것으로서 간주될 수 있다. 특정 예시적 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편의 산성/중성 K_D 비율은 약 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 100.0, 또는 그 이상일 수 있다.

[0089] pH-의존성 결합 특징을 갖는 항체는 예를 들어, 중상 pH와 비교하여 산성 pH에서 특정 항원으로의 감소된 (또는 증진된) 결합에 대해 항체 집단을 스크리닝함에 의해 수득될 수 있다. 추가로, 아미노산 수준에서 항원 결합 도메인의 변형은 pH-의존성 특징을 갖는 항체를 생성시킬 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 도메인 (예를 들어, CDR 내)의 하나 이상의 아미노산을 히스티딘 잔기로 치환함에 의해, 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 감소된 항원 결합을 갖는 항체가 수득될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 표현 "산성 pH"는 6.0 이하의 pH를 의미한다.

약제학적 조성물

[0090] 본 발명은 대상체에게 IL-4/IL-13 경로 억제제를 투여함을 포함하는 방법을 포함하고, 여기서 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 약제학적 조성물 내에 함유된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 적합한 담체, 부형제, 및 적합한 이동, 전달, 관용성 등을 제공하는 다른 제제와 함께 제형화될 수 있다. 다수의 적당한 제형은 모든 약제학적 화학에 공지된 처방에서 발견될 수 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. 이들 제형은 예를 들어, 산제, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(예를 들어 LIPOFECTINTM), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 애멸전, 애멸전 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 젤, 및 카보 왁스를 함유하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌(Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311)을 참조한다.

[0091] 다양한 전달 시스템이 공지되어 있고 이를 사용하여 본 발명의 약제학적 조성물을 투여할 수 있고, 예를 들면, 리포좀 내 캡슐화, 미세캡슐, 돌연변이체 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개된 엔도시토시스가 있다(문헌참조: 예를 들면, Wu et al., 1987, J. Chem. 262: 4429-4432). 투여 방법은 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 및 경구 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 조성물은 임의의 간편한 경로에 의해, 예를 들어, 주입 또는 볼러스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내벽(예를 들어, 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다.

[0092] 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 니들 및 시린지로 피하 또는 정맥내 전달될 수 있다. 추가로, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치는 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하는데 적용된다. 그러한 펜 전달 장치는 재사용가능하거나 1회용일 수 있다. 재사용가능한 펜 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 대체가능한 카트리지를 사용한다. 일단 카트리지를 내 모든 약제학적 조성물이 투여되고 카트리지가 속 빈 상태가 되면, 속 빈 카트리지는 용이하게 처분될 수 있고 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 대체될 수 있다. 그렇게 한 후, 펜 전달 장치를 재사용할 수 있다. 1회용 펜 전달 장치에서는 대체가능한 카트리지가 없다. 차라리, 1회용 펜 전달 장치는 장치내 저장소에 유지되는 약제학적 조성물로 미리 채워진다. 일단 저장소에 약제학적 조성물이 속 빈 상태가 되면 전체 장치를 버린다.

- [0096] [0093] 특정 상황에서, 약제학적 조성물은 조절 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 하나의 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 중합체 물질이 사용될 수 있고; 문헌(Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida)을 참조한다. 또 다른 구현예에서, 조절 방출 시스템은 조성물의 표적에 인접하게 위치할 수 있고 따라서 전신 용량의 분획만을 필요로 한다(문헌참조, 예를 들어, Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138). 다른 조절 방출 시스템은 문헌 (Langer, 1990, Science 249:1527-1533)에 의한 검토에서 논의된다.
- [0097] [0094] 주사가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여 형태를 포함할 수 있다. 이들 주사가능한 제제는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사 가능한 제제는 예를 들어,, 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 오일 매질 중에 상기된 바와 같은 항체 또는 이의 염을 용해시키거나, 혼탁시키거나 유화시킴에 의해 제조될 수 있다. 주사를 위한 수성 매질로서 예를 들어, 생리학적 식염수, 글루코스를 함유하는 등장성 용액 및 다른 보조제 등이 있가 있고, 이는 적당한 가용화제, 예를 들어, 알콜 (예를 들어, 에탄올), 폴리알콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면 활성제[예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50 (수소화된 아주까리유의 폴리옥시에틸렌 (50 mol) 부가물)] 등과 조합하여 사용될 수 있다. 오일 매질로서, 예를 들어, 참깨유, 대두유 등이 사용되고, 이것은 벤질 벤조에이트, 벤질 알콜 등과 같은 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서 제조된 주사액은 바람직하게 적당한 앰풀을에 충전된다.
- [0098] [0095] 유리하게, 상기된 경구 또는 비경구 사용을 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량에 맞도록 적합화된 단위 용량 중 투여 형태로 제조된다. 이러한 단위 용량의 제형으로는, 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐, 주사제 (앰플), 좌제 등을 포함한다.
- [0099] [0096] 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체를 포함하는 예시적 약제학적 조성물은 예를 들어, 미국 특히 제8,945,559호에 기재되어 있다.
- [0100] **투여 용법**
- [0101] [0097] 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 주당 약 4회, 주당 2회, 주당 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 또는 치료학적 반응이 성취되는 한, 적은 빈도의 투여 빈도로 대상체에게 투여함을 포함하는 방법을 포함한다. IL-4/IL-13 경로 억제제 (예를 들어, 항-IL-4R 항체)의 투여를 포함하는 특정 구현예에서, 약 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양으로 1주 1회 투여가 사용된다. 항-IL-4R 항체의 투여를 포함하는 특정 구현예에서, 약 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양으로 2주 1회 투여가 사용된다.
- [0102] [0098] 본 발명의 특정 구현예에 따라, 대상체에게 한정된 시간 과정 동안 IL-4/IL-13 경로 억제제의 다중 용량이 투여될 수 있다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 다중 용량을 대상체에게 연속적으로 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 "연속적으로 투여"하는 이라는 말은, IL-4/IL-13 경로 억제제의 각각의 용량이 서로 다른 시점에, 예를 들면, 소정의 간격(예컨대, 수시간, 수일, 수주 또는 수개월)에 의해 분리된 서로 다른 날짜에 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다. 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 단일 초기 용량에 이어서 IL-4/IL-13 경로 억제제의 하나 이상의 2차 용량 및 임의로 이어서 IL-4/IL-13 경로 억제제의 하나 이상의 3차 용량을 환자에게 연속적으로 투여함을 포함하는 방법을 포함한다.
- [0103] [0099] "초기 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"이라는 용어는 IL-4/IL-13 경로 억제제의 일시적 투여 순서를 언급한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 용법의 개시에 투여되는 용량(또한 "기준선 용량"으로서 언급됨)이고; "2차 용량"은 초기 용량 후 투여되는 용량이고; "3차 용량"은 2차 용량 후 투여되는 용량이다. 상기 초기, 2차 및 3차 용량은 모두 동일한 양의 IL-4/IL-13 경로 억제제를 함유할 수 있으나, 일반적으로 투여 빈도의 관점에서는 서로 다를 수 있다. 그러나, 특정 구현예에서, 상기 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 함유된 IL-4/IL-13 경로 억제제의 양은 치료 과정 동안 서로 다르다 (예를 들면, 적절히 상향 또는 하향 조절됨). 특정 구현예에서, 초기 용량은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1 양을 포함하고 하나 이상의 2차 용량은 각각 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제2 양을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 단편 (초기 용량)의 제1 양은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 양 (2차 용량)의 1.5x, 2x, 2.5x, 3x, 3.5x, 4x, 또는 5x이다. 특정 구현예에서, 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5)의 용량은 "부하 용량"으로서 치료 용법의 개시에 투여되고 이어서 덜 빈번한 기준 (예를 들어, "유지 용량")으로 투여되는 후속적 용량으로 투여된다. 예를 들어, IL-4/IL-13 경로 억제제는 약 300mg 내지 약 600mg의 부하 용량에 이어서 약 25mg 내지 약 400mg의 하나 이상

의 유지 용량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 하나의 구현예에서, 초기 용량 및 하나 이상의 2차 용량은 각각 IL-4/IL-13 경로 억제제의 10mg 내지 600mg, 예를 들어, IL-4/IL-13 경로 억제제의 100mg 내지 400mg, 예를 들어, IL-4/IL-13 경로 억제제의 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg 또는 500mg을 포함한다. 하나의 구현예에서, 초기 용량은 2차 용량의 2x이다.

[0104]

[00100] 본 발명의 하나의 예시적 구현예에서, 각각의 2차 및/또는 3차 용량은 직전 투약 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) 주에 투여된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "직전 투약"은 다중 투여 순서에서 어떠한 중간 투여 없이 순서에 있어서 바로 다음 용량의 투여 전 환자에게 투여되는 IL-4/IL-13 경로 억제제의 용량을 의미한다.

[0105]

[00101] 본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 임의의 횟수의 2차 및/또는 3차 용량의 IL-4/IL-13 경로를 환자에게 투여함을 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 단일 2차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2개 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 이상)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 또한, 특정 구현예에서, 단일 3차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2개 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 이상)의 3차 용량이 환자에게 투여된다.

[0106]

[00102] 다중 2차 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 6차 용량은 바로 이전 용량 후 1 내지 2주에 환자에게 투여될 수 있다. 다중 3차 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 3차 용량은 바로 이전 용량 후 2 내지 4주에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 용법의 과정에 따라 다양할 수 있다.

[0107]

[00103] 특정 구현예에 따른 본 발명의 방법은 IL-4/IL-13 경로 억제제 (예를 들어, 항-IL-4R 항체)와 조합된 코르티코스테로이드 (CS)를 대상체에게 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 표현 "와 조합된"은 CS가 IL-4/IL-13 경로 억제제 이전에, 이후에 또는 동시에 투여됨을 의미한다. 용어 "와 조합된"은 또한 IL-4/IL-13 경로 억제제 및 CS의 후속적 및 동시 투여를 포함한다.

[0108]

[00104] 예를 들면, IL-4/IL-13 경로 억제제 "전"에 투여되는 경우, CS는 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 전 72시간 초과 시점, 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10 시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 또는 약 30분, 약 15분 또는 약 10분에 투여될 수 있다. IL-4/IL-13 경로 억제제 "후"에 투여되는 경우, CS는 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 후 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, 또는 72시간 초과 시점에 투여될 수 있다. IL-4/IL-13 경로 억제제와 "동시" 투여는 CS가 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여의 5분 미만 (전, 후 또는 동시에) 내 별도의 투여 형태로 대상체에게 투여되거나 CS 및 IL-4/IL-13 경로 억제제 둘 다를 포함하는 단일 조합 투여 제형으로서 대상체에게 투여된다.

[0109]

용량

[0110]

[00105] 본 발명의 방법에 따라 대상체에게 투여되는 IL-4/IL-13 경로 억제제 (예를 들어, 항-IL-4R 항체)의 양은 일반적으로 치료학적 유효량이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 유효량"은 하기 중 하나 이상을 유도하는 IL-4/IL-13 경로 억제제의 양을 의미한다: (a) 호산구 식도염의 증상의 중증도 또는 지속성의 감소; (b) 식도에서 호산구 수에서의 감소; (c) 식도 확장성에서의 증가; (d) 연하곤란 에피소드의 감소; (e) 알레르기 반응의 예방 또는 완화; 및 (f) 통상의 알레르기 치료요법에 대한 사용 또는 필요의 감소 (예를 들어, 항히스타민, 충혈 완화제, 비강 또는 흡입 스테로이드, 항-IgE 치료, 에피네프린 등의 감소되거나 제거된 용도).

[0111]

[00106] 항-IL-4R α 항체의 경우에, 치료학적 유효량은 항-IL-4R α 항체의 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 mg 일 수 있다. 특정 구현예에서, 300 mg의 항-IL-4R 항체가 투여된다.

- [0112] [00107] 개별 용량 내에 함유된 IL-4/IL-13 경로 억제제의 양은 환자 체중의 킬로그램 당 항체의 밀리그램 (즉, mg/kg)으로 나타낼 수 있다. 예를 들어, IL-4/IL-13 경로 억제제 (예를 들어, 항-IL-4R α 항체)는 환자 체중의 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0113] 선택된 구현예
- [0114] [00108] 구현예 1에 있어서, 본 발명은 연하곤란을 감소시키는 방법을 포함하고, 상기 방법은 (a) (i) 상기 환자는 주당 연하곤란 ≥ 1 의 에피소드를 나타내고; (ii) 상기 환자는 이전에 고용량 양성자 펌프 억제제(PPI)로 치료받은 적이 있고; (iii) 상기 환자는 이전에 적어도 하나의 식도 확장을 가진적이 있는 특징의 적어도 하나를 갖는 환자를 선택하고; (b) 인터류킨-4/인터류킨-13 (IL-4/IL-13) 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.
- [0115] [00109] 구현예 2에 있어서, 본 발명은 식도 확장성을 증가시키는 방법을 포함하고, 상기 방법은 (a) (i) 상기 환자는 주당 연하곤란 ≥ 1 의 에피소드를 나타내고; (ii) 상기 환자는 이전에 고용량 PPI로 치료받은 적이 있고; (iii) 상기 환자는 이전에 적어도 하나의 식도 확장을 가진적이 있는 특징의 적어도 하나를 갖는 환자를 선택하고; (b) IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.
- [0116] [00110] 구현예 3에 있어서, 본 발명은 구현예 1 또는 2의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 중간정도 내지 중증의 EoE를 갖는다.
- [0117] [00111] 구현예 4에 있어서, 본 발명은 IL-4/IL-13 경로 억제제를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 활성 호산구 식도염 (EoE)의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료하거나, 예방하거나 개선시키는 방법을 포함한다.
- [0118] [00112] 구현예 5에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 4 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 특징을 갖는다: (1) 상기 환자는 치료 시점 전 또는 시점에 ("기준선") 식도에서 고배율 필드(hpf) 당 ≥ 15 호산구를 갖고; (2) 고용량 PPI, 식도 확장, 코르티코스테로이드, 알레르겐 철회 및/또는 식이 변형 중 적어도 하나를 사용한 사전 치료; (3) 상기 환자는 주당 연하곤란의 ≥ 1 에피소드를 나타내고; (4) 상기 환자는 고용량 PPI 또는 식도 확장을 사용한 사전 치료에 응답하지 않거나 이에 내성이고; (5) 상기 환자는 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) 스코어 ≥ 2 를 갖고; (6) 상기 환자는 호산구 식도염 중증도 및 활성 지수(EEsAI) 스코어 ≥ 30 , ≥ 40 , 또는 ≥ 50 을 갖고; (7) 상기 환자는 적어도 3년 동안 EoE를 앓고; (8) IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여 전 또는 투여 시점에 상기 환자는 음식 알레르기, 아토피 피부염, 천식, 알레르기 비염 및 알레르기 결막염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 갖거나 이들로 진단되고; (9) 상기 환자는 에오팍신-3, 페리오스틴, 혈청 IgE (전체 및 알레르겐-특이적), IL-13, IL-5, 혈청 흥선 및 활성화 조절된 케모킨 (TARC), 흥선 기질 림포포이에틴 (TSLP), 혈청 호산구 양이온성 단백질 (ECP), 및 호중구-유래된 신경독소 (EDN)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 상승된 수준의 바이오마커를 갖는다.
- [0119] [00113] 구현예 6에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 5 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 EoE 관련 파라미터를 개선시킨다: (a) 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) 스코어에 의한 측정시 연하곤란 빈도 및 중증도에서 기준선으로부터 적어도 40%의 감소; (b) SDI 스코어에서 기준선으로부터 3포인트의 감소; (c) 식도의 근접, 중간 및/또는 원거리 영역에서 정점의 상피내 호산구 계수에서 기준선으로부터 85% 초과의 감소; (d) 임피던스 면적측정에 의한 측정시, 식도 확장성에서 기준선으로부터 적어도 10%의 증가; (e) EoE 조직학 스코어링 시스템 (HSS) 스코어에 의한 측정시, 질환의 중증도 및 정도에서 기준선으로부터 50% 초과의 감소; 및 (f) 호산구 식도염 중증도 및 활성 지수(EEsAI) 스코어에 의한 측정시 연하곤란에서 기준선으로 30% 초과의 감소.
- [0120] [00114] 구현예 7에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 6 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 IL-4 수용체 (IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.
- [0121] [00115] 구현예 8에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 7 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 약 50 - 600 mg의 용량으로 투여된다.
- [0122] [00116] 구현예 9에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 8 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 약 300mg의 용량으로 투여된다.

- [0123] [00117] 구현예 10에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 7의 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 초기 용량에 이어서 하나 이상의 2차 용량으로 투여되고, 여기서, 각각의 2차 용량은 직전 투약 후 1 내지 4주에 투여된다.
- [0124] [00118] 구현예 11에 있어서, 본 발명은 구현예 10의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 초기 용량은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 50-600mg을 포함한다.
- [0125] [00119] 구현예 12에 있어서, 본 발명은 구현예 10 또는 11의 방법을 포함하고, 여기서, 각각의 2차 용량은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 25-400mg을 포함한다.
- [0126] [00120] 구현예 13에 있어서, 본 발명은 구현예 10 내지 12 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 초기 용량은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 600mg을 포함하고 각각의 2차 용량은 IL-4/IL-13 경로 억제제의 300mg을 포함한다.
- [0127] [00121] 구현예 14에 있어서, 본 발명은 구현예 13의 방법을 포함하고, 각각의 2차 용량은 직전 투약 후 1주에 투여된다.
- [0128] [00122] 구현예 15에 있어서, 본 발명은 구현예 13의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 각각의 2차 용량은 직전 투약 후 2주에 투여된다.
- [0129] [00123] 구현예 16에 있어서, 본 발명은 구현예 4 내지 15 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 EoE의 증상 또는 정후가 식도의 호산구 침윤, 식도 벽의 비후, 음식 거부, 구토, 복통, 속쓰림, 역류, 연하곤란 및 식편압입으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0130] [00124] 구현예 17에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 16 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 유제품, 달걀, 밀, 대두, 옥수수, 어류, 조개류, 땅콩, 나무 너트, 소고기, 닭고기, 귀리, 보리, 돼지고기, 생두, 사과 및 파인애플로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 음식 항목에 함유된 음식 알레르겐에 대한 알레르기 반응을 나타낸다.
- [0131] [00125] 구현예 18에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 17 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 먼지, 꽃가루, 곰팡이, 식물, 고양이, 개 또는 곤충 중 하나로부터 유래된 비-음식 알레르겐에 대한 알레르기 반응을 나타낸다.
- [0132] [00126] 구현예 19에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 18 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제의 투여는 대상체 내 EoE-관련된 바이오마커의 수준을 감소시킨다.
- [0133] [00127] 구현예 20에 있어서, 본 발명은 구현예 19의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 EoE-관련된 바이오마커는 에오탁신-3, 폐리오스틴, 혈청 IgE (전체 및 알레르겐-특이적), IL-13, IL-5, 혈청 TARC, TSLP, 혈청 ECP, 및 EDN으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0134] [00128] 구현예 21에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 20 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 제2 치료학적 제제 또는 치료요법과 조합하여 투여되고, 여기서, 상기 제2 치료학적 제제 또는 치료요법은 IL-1베타 억제제, IL-5 억제제, IL-9 억제제, IL-13 억제제, IL-17 억제제, IL-25 억제제, TNF알파 억제제, 에오탁신-3 억제제, IgE 억제제, 프로스타글란딘 D2 억제제, 면역억제제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 전신 코르티코스테로이드, 흡입 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 양성자 펌프 억제제, NSAID, 식도 확장, 알레르겐 제거 및 식이 관리로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0135] [00129] 구현예 22에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 21 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 항-IL-4 항체, 항-IL-13 항체, 항-IL-4/IL-13 이특이적 항체, IL-4 수용체(IL-4R) 억제제, 및 항-IL-4R 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0136] [00130] 구현예 23에 있어서, 본 발명은 구현예 22의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 IL-4R 억제제이다.
- [0137] [00131] 구현예 24에 있어서, 본 발명은 구현예 22의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 항-IL-4 항체이다.
- [0138] [00132] 구현예 25에 있어서, 본 발명은 구현예 22의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 항-IL-13 항체이다.

- [0139] [00133] 구현예 26에 있어서, 본 발명은 구현예 22의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 IL-4 및 IL-13에 특이적으로 결합하는 이특이적 항체이다.
- [0140] [00134] 구현예 27에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 23 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 IL-4R α 에 결합하고 IL-4 및/또는 IL-13과 1형 또는 2형 IL-4 수용체의 상호작용을 차단하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.
- [0141] [00135] 구현예 28에 있어서, 본 발명은 구현예 27의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-4와 1형 및 2형 IL-4 수용체 둘다의 상호작용을 차단한다.
- [0142] [00136] 구현예 29에 있어서, 본 발명은 구현예 28의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 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.
- [0143] [00137] 구현예 30에 있어서, 본 발명은 구현예 28의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3개의 HCDR (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서, 상기 HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0144] [00138] 구현예 31에 있어서, 본 발명은 구현예 30의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 HCVR은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고 상기 LCVR은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0145] [00139] 구현예 32에 있어서, 본 발명은 구현예 29 내지 31 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0146] [00140] 구현예 33에 있어서, 본 발명은 구현예 1 내지 31 중 어느 하나의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제는 두필루맙 또는 이의 생등가물이다.
- [0147] [00141] 구현예 34에 있어서, 본 발명은 구현예 23의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 IL-4R 억제제는 AMG317 또는 MEDI9314이다.
- [0148] **실시예**
- [0149] [00142] 하기의 실시예는 당업자에게 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 법의 완전한 기재 및 기술을 제공하기 위해 제시된 것이고 발명자가 이들의 발명으로서 간주하는 것의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 확실히 정확하게 하기 위해 노력하였지만 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야만 한다. 달리 지정되지 않는 경우, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.
- [0150] **실시예 1 활성, 중간정도 내지 중증의 호산구 식도염 (EoE)를 갖는 성인 환자에서 피하 투여된 두필루맙의 임상 시험**
- [0151] [00143] 본 연구는 활성 EoE를 갖는 성인 환자에서 두필루맙의 효능, 안전성, 관용성 및 면역원성을 조사하기 위한 32-주, 이중 맹검, 무작위화된, 위약 제어 연구이다. 두필루맙은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 서열번호 1/2를 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍; 및 서열번호 3 내지 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 완전한 사람 모노클로날 항-IL-4R 항체이다.
- [0152] **연구 목적**
- [0153] [00144] 연구의 1차 목적은 위약과 비교하여 활성, 중간정도 내지 중증의 EoE를 갖는 성인 환자에서 증상을 경감시키기 위해 두필루맙의 반복 피하 (SC) 용량의 임상적 효능을 평가하는 것이다.
- [0154] [00145] 연구의 2차 목적은 다음과 같다: (1) 활성, 중간정도 내지 중증의 EoE를 갖는 성인 환자에서 두필루맙의 SC 용량의 안전성, 관용성 및 면역원성을 평가하는 것; (2) 식도 호산구 침윤에 대한 두필루맙의 효과를 평가하는 것; 및 (3) EoE를 갖는 성인 환자에서 두필루맙의 약동학 (PK)을 평가하는 것.
- [0155] [00146] 상기 연구의 탐구 목적은 EoE와 관련된 다른 식도 생검 병리학적 특성에 대한 두필루맙의 효과를 평가

하는 것이다.

[0156] 연구 디자인

[0157] [00147] 이것은 EoE를 갖는 성인 환자에서 두필루맙의 효능, 안전성, 관용성, PK 및 면역원성을 조사하는 멀티 센터, 이중 맹검, 무작위화된, 위약 제어 연구이다.

[0158] [00148] 서면 동의서를 제공한 후, 환자 적격성은 스크리닝 방문 (-35일 내지 -1일 사이에 수행하는)에서 평가하였다. 적격성 기준을 충족하는 환자는 1일 기준선 평가를 진행하였다. 환자는 1:1의 비율로 무작위화하여 12-주 이중 맹검 치료 단계 동안에 두필루맙 또는 위약을 투여받았다. 12주 이중 맹검 치료 단계 후, 환자는 추가로 16주 동안 연구 약물로 이어졌다.

[0159] [00149] 환자들은 요구되는 바와 같이 동시 의약처방 (금지된 의약처방을 제외한 [하기 참조])을 받고, 연구 치료를 계속한다. 두필루맙 농도에 대한 효능, 안전성 및 실험 평가, 및 연구 샘플 뿐만 아니라 두필루맙에 대한 잠재적 항-약물 항체(ADA) 반응을 수행하거나 연구 전반에 걸쳐 특정 시점에 수거된다.

[0160] 연구 집단

[0161] [00150] 표적 집단은 활성 EoE를 갖는 성인 (18세 내지 65세) 남성 또는 여성 환자를 포함하였다.

[0162] [00151] 포함 기준: 환자는 연구에 포함시키기에 적격성인 하기의 기준을 충족해야만 한다:

(1) 남성 또는 여성, 18 내지 65세;

[0164] (2) 스크리닝 전 또는 스크리닝 시에 내시경에 의한 EoE의 보고된 진단. 주지사항: 고용량 (또는 하루 2회 투여) 양성자 펌프 억제제 (PPI)를 사용한 치료 적어도 8주 후 2주 이하에서 수행된 내시경으로부터 식도 생검 표본으로부터의 상피내 호산구 침윤 (최대 세포 계수 ≥ 15 호산구/고배율 필드 [eos/hpf] [400X])의 입증을 포함해야만 하고;

[0165] (3) 스크리닝 전 4주 동안 주당 연하곤란의 평균 적어도 2회 에피소드 (항-염증 치료요법에 대해 고형물 섭취와 함께) 및 스크리닝과 기준선 사이의 주주 동안 주당 보고된 연하곤란의 평균 적어도 2회 에피소드 (환자 보고에 의한)의 병력; 연하곤란은 환자 보고에 의해 고형물 음식을 삼키기 곤란하거나 고형물 음식 스틱을 섭취하기가 곤란한 것으로서 정의되고;

[0166] (4) 스크리닝 전 적어도 6 주동안 및 연구 과정 동안에 안정화된 식이상에서 유지해야만 하고; 안정한 식이는 단일 또는 다중 제외 식이를 개시하지 않거나 이전에 제외된 음식 그룹을 재도입하는 것으로서 정의되고;

[0167] (5) 스크리닝 및 기준선에서 SDI PRO 스코어 ≥ 5 ;

[0168] (6) 하기 중 임의의 하나 이상의 보고된 병력 또는 존재: 알레르기 질환 (예를 들어, 알레르기 천식, 알레르기 비염, AD, 또는 음식 알레르기), 말초 호산구 계수 ≥ 0.25 GI/L, 혈청 총 면역글로불린 E (IgE) ≥ 100 kU/L;

[0169] (7) 모든 진료소 방문 및 연구 관련 과정을 준수할 의지하고 준수할 수 있어야하고; 연구 관련 설문지를 이해하고 완료할 수 있어야 하고; 서명된 서면 동의서를 제공해야 하고;

[0170] (8) 3개의 생검 식도 영역 (근접, 중앙 또는 원거리)의 적어도 2개에서 상피내 호산구 침윤 (최대 세포 계수 ≥ 15 eos/hpf)의 입증과 함께, 스크리닝시에 사진과 함께 내시경이 수행된다.

[0171] [00152] 배제 기준: 하기의 기준 중 어느 하나를 충족하는 환자는 본 연구에 참여하는데 부적격일 수 있다: (1) 두필루맙(항-IL-4R) 임상 시험에서 이전 참여; (2) 식도 호산구 증가증의 다른 원인 또는 하기의 질환들: 과호산구 증가증 증후군, 쳐르그-스트라우스 혈관염, 및 호산구 위장염; (3) 식도이완불능증, 활성 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*) 감염, 크론 질환, 궤양성 대장염, 셀리악(celiac) 질환, 및 스크리닝 전 사전 식도 수술의 병력; (4) 표준, 진단 성인 (9 내지 10mm) 상부 내시경이 통과될 수 없는 임의의 식도 협착 또는 스크리닝시에 확장이 필요한 임의의 상당한 식도 협착; (5) 출혈 장애 또는 식도 정맥류의 병력; (6) 스크리닝 전 2주 이내에 만성 아스피린, 비스테로이드성 제제, 또는 항-응고제의 복용. 환자들은 유일하게 본 연구에 진입하기에 적격성이 되기 위해 이들 제제를 중단하지 말아야하고; (7) 스크리닝 전에 어느 것이 더 길든 2개월 이내 또는 반수명 (공지된 경우) 내에 연구 약물을 사용한 치료; (8) 스크리닝 전 3개월 이내 전신 코르티코스테로이드의 복용 또는 6주 내에 국소 코르티코스테로이드의 섭취; (9) 스크리닝 전 3개월 이내 및 연구 동안에 흡입 또는 비강 코르티코스테로이드의 복용, 연구 동안에 변화될 수 없는, 스크리닝 생검 전 적어도 3개월 동안 안정한 용량을 제외함; (10) 스크리닝 정 6개월 이내 경구 면역치료요법 (OIT)을 사용한 치료; (11) 스크리닝 전 적어

도 1년 동안 안정한 용량에 있지 않은 경우, 알레르겐 면역치료요법(설하 면역치료요법 [SLIT] 및/또는 피하 면역치료요법[SCIT]); (12) 스크리닝 방문 전 3개월 이내에 하기의 치료, 또는 연구자 의견으로 연구 치료의 3개월 동안 상기 치료(들)을 요구할 가능성이 있는 임의의 병태: 전신 면역억제/면역조절 약물(예를 들어, 오말리주맙, 사이클로스포린, 마이코페놀레이트-모페틸, 인터페론-감마 [IFN-γ], 앤누스 키나제 억제제, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 류코트리엔 억제제 [스크리닝 전 적어도 3개월 동안 안정한 용량을 제외한], 등); (13) 활성 기생충 감염; 의심된 기생충 감염으로 진단된, 임상적 및 (필요한 경우) 연구 평가가 무작위화 전 활성 감염을 배제하지 않는 경우; (14) 스크리닝 전 1개월 이내에 전신 항생제, 항바이러스제 또는 항진균제를 사용한 치료를 요구하는 만성 또는 급성 감염; (15) 스크리닝 전 2주이내에 경구 항생제/항-감염제의 복용; (16) 감염 치유에도 불구하고, 침습성 기회 감염(예를 들어, 결핵, 비-결핵 마이코박테리아 감염, 히스토플라스모증, 리스테리아병, 콕시디오이데스 진균증, 뉴모시스티스증, 아스페르길루스증), 또는 비정상적인 빈도의 재발성 감염, 또는 연구자에 의해 판단된 바와 같이 면역 손상된 상태를 시사하는 지속적 감염의 병력을 포함하는, 공지된 또는 의심되는 면역 억제; (17) 사람 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 공지된 병력; (18) 스크리닝시에 양성 또는 쉽게 가늠할 수 없는 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 또는 C형 간염 항체; (19) 스크리닝시에 정상 상한치 3배 초과 (>3 x 정상 [ULN]의 상한치)의 상승된 트랜스아미나제 (알라닌 아미노트랜스퍼라제[ALT] 및/또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 [AST]); (20) 스크리닝 전 5년 이내에 악성종양의 병력, 자궁경부의 동일계 암종이 완전히 치료되고 피부의 비-전이성 평평 또는 기저 세포 암종이 완전히 치료되고 치유된 경우는 제외함; (21) 스크리닝 전 6개월 내 환자-보고된 알콜 또는 약물 남용의 병력; (22) 연구자의 의견으로 새로운 및/또는 불충분하게 이해되는 질환을 시사하거나, 상기 임상 시험에 참여한 결과로서 연구 환자에게 부적당한 위험을 제공할 수 있거나, 환자의 참여가 신뢰할 수 없도록 하거나 연구 평가를 방해할 수 있는, 스크리닝시 관련된 연구 비정상을 포함하는 임의의 다른 의학적 또는 생리학적 병태. 상기 기준하에 배제되는 환자에 대한 특정 타당 이유는 연구 보고 (챠트 노트, 사건 보고 형태 [CRF] 등)에서 주지된다; (23) 연구자의 판단하에서 상기 연구에 환자의 참여에 안좋은 영향을 미치는 중증의 공존 질병; (24) 연구 치료 동안에 임의의 금지된 의약처방 및 과정 (하기 참조)의 계획되거나 예상된 사용; (25) 스크리닝 전 3개월 내 생 (약독화된) 백신을 사용한 치료; (26) 환자 또는 친족은 연구 팀의 구성원이고; (27) 임신 또는 모유 수유 여성 또는 연구 동안에 임신 또는 모유수유할 것을 계획한 여성; (28) 가임기*이고 성적 활동을 하는 경우, 적당한 출산 제어를 사용할 의지가 없는 여성.

연구 치료

[0172] **[00153] 연구 약물:** 두필루맙 SC, 1일째 600mg의 부하 용량에 이어서 1주 내지 11주에 300mg의 주간 용량

[0174] **[00154] 위약:** 위약 (활성 물질, 항-IL-4R 모노클로날 항체 없이, 두필루맙과 동일한 제형) SC, 1일 째 두필루맙 부하 용량에 일치하는 용적에 이어서 1주 내지 11주에 두필루맙 주간 용량의 용적과 일치하는 주간 용량.

[0175] **[00155]** 환자는 12주 이중 맹검 치료 단계 동안에 SC 두필루맙 300 mg 또는 일치하는 위약을 qw로 투여받는다. 환자는 1일째에 2회 주사(300-mg 초기 용량에 이어서 300-mg 부하 용량)에 이어서 주간 주사를 투여받는다.

허용되는 (수반) 의약처방

[0176] **[00156]** 수반되는 의약처방을 사용한 치료는 연구 동안에 허용하였다. 이것은 피임약, 안정한 용량의 양성자 펌프 억제제 (PPI)(스크리닝시에 PPI를 사용하는 환자는 치료 종료 [EOT] 방문 전 투여 용법을 중단하거나 변화시키지 않았다); 안정한 용량의 전신 류코트리엔 억제제, 국소, 비강 및/또는 흡입 코르티코스테로이드(스크리닝 전 적어도 3개월 동안); 임의의 지속 기간 동안 경구 항히스타민; 및 최대 2주 동안 경구 항생제를 사용한 치료를 포함하였다.

제한된 의약처방 및 과정

[0177] **[00157]** 연구 지속기간 동안에 제한된 의약처방은 다음을 포함하였다: (1) EoE의 치료를 위해 사용된 의약처방 (이들은 구급 의약처방으로서 고려되었다): 삼키는 국소 코르티코스테로이드, 전신 코르티코스테로이드, 전신 류코트리엔 억제제, 국소, 비강, 및/또는 흡입 코르티코스테로이드의 개시 또는 용량 변화, 및 면역억제/면역조절 물질(오말리주맙, 사이클로스포린, 마이코페놀레이트-모페틸, 아자티오프린, 메토트렉세이트, IFN-γ, 또는 기타 생물학적 제제를 포함하지만 이에 제한되지 않음)을 사용한 EoE에 대한 전신 치료; (2) 알레르겐 면역치료요법 (SCIT 및 SLIT는 용량이 1년 이상 동안 안정한 경우 허용하였고; 그러나, OIT는 금지되었다); (3) 스크리닝 전 8주에 PPI를 사용하지 않은 환자는 EOT 방문 전 PPI 치료요법을 개시하는 것이 금지되었고; (4) 생 (약독화된) 백신을 사용한 치료(수두 (바리셀라(varicella)), 플루미스트(FluMist)-인플루엔자, 비강내 인플루엔자, 홍역 (루베올라(rubeola)), 홍역-멈프-루벨라 조합, 홍역-멈프-루벨라-바리셀라 조합, 멈프, 경구 폴리오 (사빈

(Sabin)), 경구 장티푸스, 루벨라, 천연두(백시니아(vaccinia)), 황열(Yellow fever), 바실 칼메트-구에린 (Bacille Calmette-Guerin), 바리셀라 조스터 (Varicella zoster) (청글(shingles)), 로타바이러스 (Rotavirus)); 및 (5) 연구 약물 (두필루맙 이외의)을 사용한 치료

[0180] [00158] 하기의 수반되는 과정들은 연구 치료 동안(12주 동안)에 금지되었다: (1) 주요 선택적 수술 과정; (2) 식도 확장 (구급 과정으로 고려되는); 및 (3) 식이 변화(환자는 스크리닝 전 적어도 6주 동안 및 연구 과정 동안에 안정한 식이 상태로 유지되어야 하고; 안정한 식이는 단일 또는 다중 제외 식이 또는 이전에 제외된 음식 그룹의 재도입의 개시 부재로서 정의되었다).

연구 평가변수

[0182] [00159] 주요 효능 평가변수는 다음과 같다: 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) 환자에서의 변화-기준선으로부터 10주까지 보고된 결과 (PRO) 스코어.

[0183] [00160] 2차 평가변수는 다음과 같다: 기준선으로부터 10주까지 주간 호산구 식도염 활성 지수 (EEsAI) PRO 스코어에서 퍼센트 변화; 기준선으로부터 10주까지 주간 EEsAI PRO 스코어에서 변화; 기준선으로부터 12주까지 주간 EEsAI PRO 스코어에서 퍼센트 변화; 기준선으로부터 12주까지 기준선으로부터 주간 EEsAI PRO 스코어에서 변화; 기준선으로부터 10주까지 SDI PRO 스코어에서 퍼센트 변화; 기준선으로부터 12주까지 SDI PRO 스코어에서 퍼센트 변화; 기준선으로부터 12주까지 성인 호산구 식도염 생활의 질 (EoE-QOL-A) (설문지) PRO 스코어에서 변화; 10주에서 SDI PRO 반응을 사용한 환자의 퍼센트; 여기서, 반응은 기준선과 비교하여 SDI에 대한 적어도 3 포인트의 감소로서 정의되고; 기준선으로부터 10주까지 EEsAI 스코어에서 $\geq 40\%$ 개선을 성취하는 환자 퍼센트; 기준선으로부터 12주까지 전체 최대 식도 상피내 eos/hpf (400X)에서 퍼센트 변화; 기준선으로부터 12주까지 호산구 식도염-내시경 참조 스코어 (EoE-EREF) (내시경 가시적 해부학적 스코어)에서 변화; 12주 동안 구급 의약처방 또는 과정 (예를 들어, 식도 확장)을 사용한 환자의 퍼센트; 및 치료-신생 부작용(TEAE)의 발병률

[0184] [00161] 탐구 효능 평가변수는 다음과 같다: 기준선으로부터 12주까지 평균 식도 상피내 호산구 계수(eos/hpf)에서의 변화[각각의 식도 부위로부터 최대 계수를 사용하여 계산되는]; 12주에서 식도 상피내 호산구 계수 < 1 eos/hpf를 성취한 환자의 비율; 기준선으로부터 12주까지 콜린스 조직학 스코어에서의 변화; 및 기준선으로부터 12주까지 기능성 루멘 이미지화에 의해 측정된 바와 같이 식도 확장성 정체기에서의 변화.

과정 및 평가

[0186] [00162] 스크리닝/기준선 과정: 하기의 과정들은 스크리닝에서만 및/또는 유일하게 기준선 집단의 연구 적격성을 결정하거나 특정 분석하는 목적을 위한 기준선 방문시에만 수행하였다: 혈청 FSH (폐경 여부를 확인하기 위해), 혈청 총 IgE, HBsAg, 및 C형 간염 항체.

[0187] [00163] 효능 과정들: 효능은 스트라우만 연하곤란 장비(SDI), 호산구 식도염 활성 지수 (EEsAI), 및 호산구 식도염 삶의 질 (EoE-QOL-A) 설문지, 및 식도 생검 및 사진 (내시경 과정)을 포함하는, 환자-보고된 결과 (PRO)를 사용한 특정 진료소 방문시 연구 동안에 평가하였다. 호산구 식도염 부종 고리 삼출물 주름 및 협착 (EoE-EREFs) 스코어를 기준으로 하는 염증의 측정 및 식도 특성의 리모델링은 내시경 과정의 일부로서 포함시켰다. 식도 확장성을 측정하기 위한 관내 기능성 루멘 이미지화 프로브 (EndoFLIP) 과정은 내시경 과정동안에 수행하였다. EoE 조직학적 스코어링 시스템(HSS)을 사용하여 EoE의 8개 조직학적 특성을 측정하였다.

스트라우만 연하곤란 장비 - 환자-보호된 결과

[0189] [00164] SDI는 비-확증된 PRO이고 이는 임상 연구에 사용되어 왔고 연하곤란의 빈도 및 강도를 결정한다(문헌참조: Straumann 2010). SDI는 1-주 리콜 기간을 갖는다. 연하곤란 사건의 빈도는 5-포인트 스케일로 등급화한다: 0 = 부재, 1 = 주당 1회, 2 = 주당 수회, 3 = 일당 1회, 및 4 = 하루 당 수회, 및 연하곤란 사건의 강도는 6-포인트 스케일로 등급화된다: 0 = 삼키기가 제한되지 않음, 1 = 약간의 내성 감지, 2 = 지연된 통과와 함께 약간의 구역질, 3 = 중재 (예를 들어, 물 마시기, 호흡)를 필요로 하는 짧은 기간의 폐색, 4 = 구토에 의해서만 제거될 수 있는 보다 긴-지속적인 기간의 폐색, 및 5 = 내시경 중재를 요구하는 긴 지속적인 폐색. 총 SDI 스코어는 0 내지 9의 범위이다. 스트라우만 연구에서, 임상적 반응 (개선)은 기준선으로부터 적어도 3 포인트의 SDI 스코어에서의 감소로서 정의하였다.

[0190] [00165] 상기 평가는 스크리닝 개시로부터 연구의 종점 또는 조기 종결까지 설문지에서 주마다 전자적으로 환자에 의해 완료하였다. SDI를 정량하기 위해 사용되는 항목은 EEsAI/SDI에 포함시켰다.

[0191] **호산구 식도염 활성 지수 - 환자-보고된 결과**

[00166] EEsAI는 국제 EEsAI 연구 그룹의 일부인 대학 (University Hospital Inselspital (Berne, Switzerland) (Schoepfer 2014))에서의 비-확증된 다중모듈 개발 지수이다. 본 연구에 사용된 EEsAI PRO 모듈 (설문지)은 연하곤란의 강도 및 빈도, 연하곤란 증상에 대한 특정 음식 그룹의 영향 및 섭식 또는 음용과 무관한 다른 증상 (즉, 속쓰림, 산 역류 및 흉통)과 관련된 항목을 포함한다. 총 EEsAI PRO 스코어는 0 내지 100의 범위이고(도 1), 여기서, 보다 높은 스코어는 보다 중증의 증상을 지적한다. 스코어는 5개 파트로 이루어진다: 삼키기 어려움의 빈도, 삼키기 어려움의 지속기간, 삼키는 경우 통증, 가시적 연하곤란 의문, 및 회피, 변형 및 느린 섭식(AMS). EEsAI PRO는 24시간 및 1주 리콜 기간을 사용한다.

[0193] [00167] 상기 평가는 스크리닝 개시로부터 연구의 종점 또는 조기 종결까지 설문지에서 매일 및 주마다 전자적으로 환자에 의해 완료하였다.

[0194] **성인 호산구 식도염 삶의 질 설문지 - 환자-보고된 결과**

[00168] EoE-QOL-A 설문지는 EoE 환자에서 건강-관련 삶의 질의 확증된 질환-특이적 척도이다(문헌참조: Taft 2011). 본 연구에 사용된 장비, EoE-QOL-Av.3.0,은 사회적 기능, 정서적 기능, 및 일상 생활 경험의 질환 영향과 같은 확립된 도메인과 관련된 30개 항목을 포함한다. EoE-QOL-A는 1-주 리콜 기간을 갖는다. 항목은 5-포인트 스케일로 등급화된다: ‘전혀 아니다’, ‘약간’, ‘중간 정도’, ‘매우 조금’ 및 ‘극히’.

[0196] [00169] 상기 평가는 기준선에서 및 이어서 연구 종결 또는 조기 종결때까지 개월마다 설문지에서 환자가 기록하였다.

[0197] **식도 생검 및 사진과 함께 내시경**

[00170] 식도 생검은 스크리닝 및 12주 방문에서 내시경에 의해 수득하였다. 스크리닝 내시경은 결과가 적격성 평가를 위한 -1일 전 가용하도록하기 위해 스크리닝 기간 동안 수행하였다. 총 9개 점막 편치 생검은 3개의 식도 영역으로부터 각각의 시점에서 수거하였다: 3 근접, 3 중간 및 3 원거리. 각각의 영역으로부터 2개의 샘플은 조직학 (연구 내포 기준, 및 2차 평가변수를 위해 연구되는)을 위해 사용되었다. 연구에 참여하기 위해, 환자는 샘플링된 3개 식도 영역의 적어도 2개 영역에서 최대 상피내 호산구 계수 ≥ 15 eos/hpf (400X)를 가져야만 한다. 기준선으로부터 12주까지 최대 식도 eos/hpf (400X)에서의 변화는 2차 평가변수이고; 이것은 각각의 시점에서 샘플 채취된 각각의 식도 영역의 대부분의 염증 영역에서 호산구를 계수하고 12주에 수득된 계수와 비교하여 기준선에서 수득된 각각의 부위에서 최대 계수에서의 변화를 계산함에 의해 결정하였다. 탐구 목적으로서, 모든 3개의 최대 계수, 즉, 각각의 시점 (스크리닝 및 12주에)에서 각각의 환자에 대한 3개의 식도 영역의 각각에서 최대 계수를 계산하였다. 조직학적 평가 후 나머지 조직 블록은 탐구 연구를 위해 저장하였다.

[00171] EoE-EREFs (부종, 고리, 삼출물, 주름, 협착)를 사용하여 내시경으로 동정된 EoE 식도 점막 염증 및 리모델링 특성을 측정하였다. 이러한 장비는 식도 특성의 존재 및 중증도와 관련된 총 17개 항목을 포함한다. 특이적 식도 특성은 다음을 포함한다: 고리 (식도 주변의 동심원 고리 -부재, 약함, 중간 정도, 중증, 적용될 수 없음); 협착 (식도의 좁아짐 - 예, 아니오, 적용될 수 없음); 협착의 직경 (적용될 수 있는 경우); 삼출물(백색 플라크를 언급함 - 부재, 약함, 중증), 주름(식도 아래 수직선 - 부재, 존재); 부종 (점막의 혈관 표시의 상실 - 부재, 존재); 주름지(crepe paper) 식도 (부재, 존재); 모든 내시경적으로 동정된 EoE 발견을 반영하는 총체적 일반 외관(즉, 고정된 고리, 협착, 백색 삼출물, 주름, 부종, 및 주름지 점막). 추가로, 위식도 역류 질환과 관련된 점막 변화는 미란에 대한 로스앤젤레스 분류 시스템 (미란 부재 또는 LA 분류 A, B, C, D)을 사용하여 기록한다. EoE 식도 특징은 EoE-EREFs, 염증 및 전체 스코어 및 각각의 개별 특징에 대한 스코어 둘다를 사용한 질환의 리모델링 특성에 대해 확증된 스코어링 시스템을 기준으로 분석한다(문헌참조: Hirano 2014). 본 연구에서 변형된 EREFs 스코어는 0 내지 8의 총 스코어 범위를 기반으로 하고; 여기서, 보다 높은 스코어는 보다 큰 손상을 지적한다. 각각의 스코어는 다음을 포함하였다: 부종: 0 - 1; 고리: 0 - 3; 삼출물: 0 - 2; 주름: 0 - 1; 및 협착: 0 - 1으로 총 8의 가능한 스코어를 부여한다.

[0200] [00172] 관내 기능성 루멘 이미지화 프로브 (EndoFLIP, Crospon, Ireland)를 사용한 식도 확장성의 평가를 또한 수행하여 식도 루멘의 직경 및 압력 (예를 들어, 식도 강직)을 측정하였고, 상기 측정은 스크리닝 및 12주에 수행된 내시경 과정의 일부로서 취득한다. EndoFLIP 장치는 식도의 용적 확장 동안에 동시 관내 압력 기록과 함께 식도를 따라 다중 부위에서 단면적을 측정하는 카테터 기반 과정이다. 식도의 단면적 대 압력 관계의 분석은 확장성 정체기 (DP) 뿐만 아니라 식도 순응도의 결정을 가능하게 한다. DP는 건강한 대조군과 비교하여

EoE를 갖는 환자에서 상당히 감소되는 것으로 나타났다(문헌참조: Kwiatek 2011). 더욱이, 식도 확장성은 식편 압입 및 식도 확장에 대한 필요성 둘다의 결과와 관련되어 있다(Nicodeme 2013).

[0201] [00173] EoE-HSS는 별도의 중증도 (등급) 및 정도 (단계) 질환 스코어를 생성한다. 상기 스코어를 사용하여 식도의 3개의 상이한 영역 (근접, 중간 및 원거리)으로부터 EoE의 8개 조직학적 특성 (파라미터)을 측정한다(문헌 참조: Collins et al 2017). 8개 파라미터는 다음을 포함한다: 호산구 밀도, 기저 구역 비후, 호산구 농양, 호산구 표면 적층, 확장된 세포간 공간, 표면 상피 변화, 각화부전증 세포 및 점막 고유층 섬유증(lamina propria fibrosis). 0 - 3의 스케일은 각각의 파라미터, 등급 및 단계 둘다 (0은 최소 염증, 정상이다)에 대해 사용하였다. 본 연구를 위한 각각의 영역에 대한 총 스코어 범위는 0 - 21이었다(점막고유층 파라미터를 제외함). 점막 고유층 평가는 배제하였고, 단 핀치 생검의 50%는 점막 고유층 평가를 위해 충분히 깊게 있지 않다). 환자 당 총 스코어는 (0 - 21 스코어 x 3개 영역 = 시점 당 63의 총 가능한 스코어)로서 계산하였다. 2개의 스코어를 시점 당 환자 당 생성하였고, 각각의 하나는 등급 (중증도) 및 단계 (정도)에 대한 것이다.

[0202] [00174] 사진은 내시경 과정 및 생검 수거의 일부로서 현장에서 촬영하였다.

[0203] [00175] 안전성 과정: AE는 연구 약물과 인과 관계를 가질 수 있거나 가질 수 없는 연구 약물이 투여된 환자에서의 임의의 원치 않는 의학적 발생이다. 따라서, AE는 연구 약물의 용도와 일시적으로 연관된, 임의의 선호될 수 없고 의도되지 않은 징후 (비정상적 연구 발견을 포함하는), 증상 또는 질환, 상기 연구 약물과 관련된 것으로 고려되거나 고려되지 않는 지의 여부이다. AE는 또한 연구 약물의 용도와 일시적으로 연관된 기준의 병태의 임의의 악화 (즉, 빈도 및/또는 강도에서 임의의 임상적으로 유의적인 변화)를 포함한다.

[0204] [00176] 중증의 부작용 (SAE)은 임의의 용량에서 사망을 유도하고, 생명을 위협하고 환자의 입원을 필요로 하고, 지속적이거나 유의적인 장애/무능력을 유도하고, 선천적 기형/선천적 결손이고/이거나 중요한 의학적 사건 (예를 들어, 사건은 환자를 위험에 처할 수 있게 하거나 상기 열거된 다른 중증의 결과 중 1개를 예방하기 위해 중재를 필요로 할 수 있다)인 임의의 원치 않는 의학적 발생이다.

[0205] [00177] 안전성 및 관용성은 물리적 검사, 활력 징후, 심전도 (ECG), 임상적 연구 시험 및 임상적 평가에 의해 평가하였다. 환자들에게는 이들의 마지막 연구 방문때까지 서면 동의서 시점으로부터 경험한 모든 AE를 모니터링할 것을 요구하였다.

[0206] [00178] 약동학 및 항체 과정: 혈청 샘플은 두필루맙 수준의 검정을 위해 수거하였고 PK 파라미터는 두필루맙 농도 데이터를 사용하여 계산하였다. 혈청 샘플은 ADA의 검정 및 탐구 분석을 위해 수거하였다.

결과

[0208] [00179] 기준선 특징: 12주 이중 맹검 치료 단계 동안에 600 mg의 두필루맙을 피하(SC)로 또는 위약 부하 용량을 SC로 투여하고 이어서 주마다 300mg 두필루맙을 SC로 또는 위약을 SC로 투여하기 위해 1:1의 비율로 무작위화하였다. 무작위화는 기준선 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) PRO 스코어 (≥ 5 및 ≤ 7 대 >7)에 의해 계층화하였다. 기준선 통계 및 질환 특징은 일반적으로 평균 총 IgE (두필루맙 217.8 kU/L; 위약 468.2 kU/L)를 제외하고 2개 그룹 간에 균형을 이루었다 (표 1-2).

[0209] [표 1]

기준선 통계 특징의 요약

	위약(N=24)	300 mg 두필루맙 qw (N=23)
연령, 평균(SD), 연수	36.1 (12.75)	33.1 (8.70)
연령 그룹, n (%)		
≥ 18 내지 <40 세	15 (62.5%)	16 (69.6%)
≥ 40 내지 <65 세	9 (37.5%)	7 (30.4%)
≥ 65 세	0	0
남성 성별, n (%)	10 (41.7%)	13 (56.5%)
인종: 백인, n (%)	21 (87.5%)	23 (100%)
BMI (평균 kg/m ²)	30.0	27.7

[0210]

[0211]

[표 2]

기준선 질환 특징의 요약

	위약(N=24)	300 mg 두필루맙 qw (N=23)
EoE 발병시 연령, n (%)		
0 내지 18 세	4 (16.7%)	7 (13.0%)
19 내지 24 세	5 (20.8%)	10 (21.7%)
25 내지 50 세	13 (54.2%)	28 (65.2%)
>50 세	2 (8.3%)	0
EoE 지속기간 연수	5.0	3.6
혈액 호산구 (SD) GI/L	0.43 (0.3)	0.31 (0.2)
평균 총 IgE (SD) kU/L	486.2 (900.7)	217.8 (288.8)
평균 SDI 스코어 (SD), (0 - 9)	6.4 (1.0)	6.4 (1.0)
주간 EEsAI 스코어 (0 - 100)	62.2	62.0
평균 총 최대 호산구/hpf (SD)	101.1 (57.1)	102.1 (53.5)
EoE 조직학 스코어링 시스템 (0 - 63)	27.4	27.9
스크리닝파 기준선 사이에 연하곤란/주 횟수	12.4	13.7
EREF 내시경 스코어 (0 - 9)	4.3	3.9
고용량 PPI 를 사용한 사전 치료, n (%)	24 (100%)	23 (100%)
사전 국소 코르티코스테로이드 사용, n (%)	20 (83.3)	18 (78.3)
사전 확장, n (%)	10 (41.7)	11 (47.8)
사전 식도 확장의 수 (SD)	3.9 (3.3)	5.7 (8.0)
임의의 동시이환 질환, n (%)	19 (79.2)	20 (87.0)

[0212]

[00180] 그룹 둘다는 고수준의 아토피 질환을 나타냈다(표 3).

[0214]

[표 3]

EoE/알레르기 질환 개인 병력의 요약

	위약(N=24)	300 mg 두필루맙 qw (N=23)
적어도 하나의 개인 병력을 갖는 환자	24 (100%)	23 (100%)
음식 알레르기	17 (70.8%)	14 (60.9%)
알레르기성 비염	15 (62.5%)	16 (69.6%)
기타 알레르기 (의약처방, 동물, 식물, 곰팡이, 먼지, 진드기 등)	12 (50.0%)	14 (60.9%)
천식	9 (37.5%)	11 (47.8%)
만성 부비강염	8 (33.3%)	2 (8.7%)
하이브 (Hive)	6 (25.0%)	7 (30.4%)
아토피 피부염	5 (20.8%)	3 (13.0%)
알레르기 결막염	3 (12.5%)	3 (13.0%)

[0215]

[0216]

[00181] 효능 결과: 표 4는 1차 및 2차 평가변수 결과를 요약한다. 두필루맙은 위약과 비교하여 연하곤란에 의해 반영된 바와 같이 EoE의 주관적 측정 및 EoE에서 질환의 객관적 조직학적 및 내시경 측정을 유의적으로 개선시켰다. 어떠한 환자도 12주 이중 맹검 치료 기간 동안에 구급 의약처방/과정을 적용받지 않았다.

[0217]

[표 4]

결과 - 1차 및 2차 평가변수*

평가변수	위약 ¹ (N=24)	300mg 두필루맙 qw ¹ (N=23)	LS 평균 차이 대 위약(95% CI)	P-값**
1차 효능 평가변수				
기준선으로부터 10 주까지 SDI 스코어의 변화(범위 0 - 9)	N=14	N=17		
	-1.3 (0.6)	-3.0 (0.5)	-1.7 (-3.22, -0.16)	0.0304
2차 효능 평가변수				
기준선으로부터 10 주까지 주간 EEsAI 스코어의 % 변화(범위 0 - 100)	N=13	n=17		
	-11.3 (9.9)	-34.6 (9.1)	-23.2 (-49.68, 3.21)	0.0850
기준선으로부터 10 주까지 주간 EEsAI 스코어의 변화(범위 0 - 100)	N=13	N=17		
	-9.0 (5.6)	-22.9 (5.0)	-13.9 (-28.54, 0.78)	0.0635
기준선으로부터 12 주까지 주간 EEsAI 스코어의 % 변화(범위 0 - 100)	N=8	N=15		
	-3.3 (12.7)	-37.0 (11.2)	-33.6 (-68.83, 1.54)	0.0608
기준선으로부터 12 주까지 주간 EEsAI 스코어의 변화(범위 0 - 100)	N=8	N=15		
	-5.0 (7.1)	-26.1 (5.9)	-21.1 (-40.42, 1.86)	0.0318
기준선으로부터 10 주까지 SDI 스코어의 % 변화(범위 0 - 9)	N=14	N=17		
	-18.6 (9.0)	-45.0 (9.4)	-26.5 (-50.52, -2.39)	0.0312
기준선으로부터 12 주까지 SDI 스코어의 변화(범위 0 - 9)	N=9	N=16		
	-2.2 (0.7)	-2.9 (0.6)	-0.8 (-2.48, 0.96)	0.3830
기준선으로부터 12 주까지 SDI 스코어의 % 변화(범위 0 - 9)	N=9	N=16		
	-31.8 (10.7)	-42.8 (8.6)	-11.0 (-37.46, 15.47)	0.4147
기준선으로부터 12 주까지 EoE-QOL-A PRO 총 스코어의 변화(범위 1 - 5)	N=21	N=23		
	0.47 (0.14)	0.80 (0.14)	0.33 (-0.05, 0.72)	0.0910
기준선으로부터 10 주까지 SDI에 대한 적어도 3 포인트의 감소를 갖는 환자의 비율	N=14	N=17		
	3 (12.5%)	9 (39.1%)	26.6 (-3.04, 51.05)	0.049
기준선으로부터 10 주까지 EEsAI PRO 스코어에서 ≥40% 개선을 성취하는 환자의 비율	N=13	N=17		
	2 (8.3%)	6 (26.1%)	17.8 (-11.54, 43.55)	0.1365
기준선으로부터 12 주까지 전체 최대 식도 상피내 호산구/고배율 필드(eos/hpf) (400X)의 % 변화	N=22	N=22		
	15.1 (12.5)	-91.8 (12.3)	-107 (-141.4, -72.46)	<0.0001
기준선으로부터 12 주까지 EoE-EREFs 총 스코어(내시경 가시적 해부학적 스코어) (범위 0 내지 9)의 변화	N=22	N=22		
	-0.3 (0.33)	-1.9 (0.32)	-1.6 (-2.50, -0.68)	0.0006

¹n은 기준선 및 기준선 후 실제 관찰된 값 둘다를 갖는 환자의 수를 나타낸다.

* 연속 변수에 대하여, 다중 대체법/ANCOVA를 사용하였고, LS (SE)를 제공하고; 이분 변수에 대해, 손실 데이터를 갖는 환자는 비-응답자로서 처리하고 피셔 정확도 시험(Fisher exact test)은 비교를 위해 사용하였고, 응답자의 수 및 %를 제공하였다.

** 2차 평가변수에 대해, 모든 p-값은 공정값이었다.

[0218]

[00182] 두필루맙은 10주에 위약 (-3 대 -1.3, P=0.0304; 45.05% 대 18.59%, P=0.0312)과 비교하여 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI) 스코어를 개선시켰다(표 4, 도 2). 두필루맙-처리된 환자의 39%는 10주에 위약 그룹에서 12.5%와 비교하여 SDI에서 ≥3 감소를 성취하였다. 10주 및 12주 둘다에서, 두필루맙은 SDI 스코어의 연하곤란의 빈도 및 중증도 성분 둘다를 개선시켰다(도 3).

[0220]

[00183] 두필루맙은 수치적으로 10주 동안 위약 대비 EEsAI 스코어 (-34.6% 대 -11.3%, P=0.085)를 감소시켰다(표 4, 도 4).

[0221]

[00184] 두필루맙은 위약과 비교하여 [94.1 (91.8%) 대 7.4 (+15.1%), P<0.0001] 기준선으로부터 12주까지 최대 호산구 계수 (eos/hpf)를 유의적으로 감소시켰다(표 4 및 6). 호산구 조직 침윤에서 감소는 두필루맙 그룹에서 모든 환자에서 관찰되었다(표 5). 두필루맙 효과는 식도의 근접, 중간 및 원거리 영역 상에 유사하였다.

[0222]

[표 5]

응답자 분석

12 주에 최대 Eos (eos/hpf)	12 주에 응답을 갖는 환자의 비율, n (%)		
	300mg 두필루맙	위약	P 값
<1	3 (13)	0 (0)	0.1092
<6	14 (60.9)	0 (0)	<0.0001
<15	18 (78.3)	0 (0)	<0.0001

[0223]

[00185] 두필루맙은 12주에 위약에 비해 유의적으로 EREFS를 감소시켰다(LS 평균 변화 $p=0.0006$, LS 평균 % 변화 $p=0.0004$) (표 4). 두필루맙은 부종, 고리 및 협착 서브성분들에 대해 관찰된 경향과 함께 삼출물 및 주름 서브성분들 뿐만 아니라 총 EREFS 스코어를 유의적으로 감소시켰다(도 5).

[0225]

[00186] 두필루맙은 위약 (위약에 대해 $P<0.001$)과 비교하여, 기준선으로부터 12주까지 EoE-HSS의 총 등급 및 단계 스코어 둘다를 유의적으로 감소시켰다(표 6; 도 6 및 7). 두필루맙은 근접, 중간 및 원거리 영역에서 기저 구역 비후 (BZH), 호산구 염증 (EI), 호산구 표면 적층 (SL) 및 호산구 농양 (EA)에 대해 등급 (중증도) 및 단계 (정도) 스코어 둘다를 유의적으로 감소시켰다(도 8 및 9). 또한, 두필루맙은 모든 영역 및 원거리 아폽토시스 상피 세포에서 확장된 세포내 공간 및 표면 변화에 대한 등급 및 단계 스코어를 감소시켰다(도 10 및 11).

[0226]

[00187] 두필루맙은 위약과 비교하여 12주에 식도 확장성을 유의적으로 개선시켰다(표 6). 확장성 정체기에서 증가 (개선)는 위약 보다 두필루맙으로 치료받은 보다 많은 환자에서 관찰되었다(도 12).

[0227]

[00188] 표 6은 연하곤란에 대해 주관적 환자 보고된 결과에 대한 것 및 임상의-평가된 객관적 측정에 대한 두필루맙의 효과를 요약한다.

[0228]

[표 6]

주관적 및 객관적 EoE 측정에 대한 두필루맙의 효능

	PBO (N = 24)	두필루맙 300 mg qw (N = 23)	LS 평균 (95% CI)	차이 대 PBO
SDI 스코어				
BL 스코어, 평균 (± SD)	6.4 (1.01)	6.4 (1.04)		
10 주	n = 14	n = 17		
BL로부터 LS 평균 변화(± SE)	-1.3 (0.6)	-3.0 (0.5)	-1.7 (-3.2, -0.2)*	
EESAI 스코어				
BL 스코어, 평균 (± SD)	62.2 (16.45)	62.0 (18.36)		
10 주	n = 13	n = 17		
BL로부터 LS 평균 % 변화(± SE)	-11.3 (9.9)	-34.6 (9.1)	-23.2 (-49.7, 3.2)†	
최대 식도 상피내 (eos/hpf)				
BL 스코어, 평균 (± SD)	101.1 (57.1)	102.1 (53.5)		
12 주	n = 22	n = 22		
BL로부터 LS 평균 변화(± SE)	-7.4 (9.61)	-94.1 (9.52)		
BL로부터 LS 평균 % 변화(± SE)	15.1 (12.5)	-91.8 (-12.3)	-106.9 (-141.4, -72.5)***	
반응 <6 eos/hpf 을 갖는 Pts, n (%)	0.0	14 (60.9)		
반응 <15 eos/hpf 을 갖는 Pts, n (%)	0.0	18 (78.3)		
EoE-ERES 스코어				
BL 스코어, 평균 (± SD)	4.3 (1.46)	3.9 (1.87)		
12 주	n = 22	n = 23		
BL로부터 LS 평균 변화(± SE)	-0.3 (0.3)	-1.9 (0.3)	-1.6 (-2.5, -0.7)***	
EoE-HSS				
BL 스코어, 평균 (± SD)	27.4 (6.46)	27.9 (6.05)		
총 - 등급 (중증도) 스코어				
12 주	n = 20	n = 21		
BL로부터 모든 LS 평균 % 변화(± SE)	3.9 (6.6)	-64.2 (6.4)	-68.1 (-85.8, -50.3)***	
BL로부터 원거리 LS 평균 % 변화 (± SE)	2.7 (5.3)	-57.0 (5.3)	-59.7 (-74.3, -45.1)***	
BL로부터 중간 LS 평균 % 변화 (± SE)	-8.1 (7.0)	-70.8 (6.8)	-62.7 (-81.7, -43.7)***	
BL로부터 근접 LS 평균 % 변화(± SE)	66.1 (27.4)	-50.2 (24.5)	-116.3 (-188.0, -44.5)***	
총 - 단계 (정도) 스코어				
12 주	n = 20	n = 21		
BL로부터 모든 LS 평균 % 변화(± SE)	-3.5 (5.0)	-58.1 (4.7)	-54.6 (-68.1, -41.0)***	
BL로부터 원거리 LS 평균 % 변화 (± SE)	5.1 (6.3)	-50.6 (6.3)	-55.6 (-73.2, -38.1)***	
BL로부터 중간 LS 평균 % 변화 (± SE)	-18.4 (5.7)	-62.0 (5.5)	-43.5 (-59.1, -28.0)***	
BL로부터 근접 LS 평균 % 변화(± SE)	43.1 (21.6)	-46.9 (19.2)	-90.0 (-146.5, -33.5)***	
확장성 정체기 (mm)				
BL, 평균 (± SD)	17.60 (2.879)	18.66 (3.799)		
12 주	n = 12	n = 12		
BL로부터 LS 평균 % 변화(± SE)	-6.2 (2.7)	11.8 (2.7)	18.0 (10.9, 25.2)***	

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, # = $P=0.085$ vs PBO. SDI 는 연하곤란의 9-항목 측정이고; 스코어는 0 내지 9 의 범위이고 보다 높은 스코어는 악화된 증상을 지적한다. EESAI 는 연하곤란의 5-항목 측정이고; 스코어는 0 내지 100 의 범위이고 보다 높은 스코어는 악화된 증상을 지적한다. EoE 조직학 스코어링 시스템(EoEHSS)은 호산구 밀도, 기저 구역 비후, 호산구 농양, 호산구 표면 적층, 표면 상피 변화, 각화부전증 상피 세포 및 확장된 세포간 공간을 측정한다. 점막 고유층은 ~50%의 편처 생검이 평가를 위해 충분히 깊지 않기 때문에 분석으로부터 배제하였다. 식도 확장성 정체기는 임피던스 면적측정을 사용하는 기능성 투렌 이미지화 프로브 (EndoFLIP,® Crospon)을 사용하여 측정한다. 연속 효능 평가변수는 다중 대체법(MI)을 사용한 완전한 분석 세트 (FAS)에서 이어서 고정된 효과로서 치료 그룹과 함께 공분산 (ANCOVA) 모델 (ANCOVA), 및 기준선 SDI 및 공변량으로서 관련 기준선 값의 분석에 의해 분석하였다. LS, 최소-제곱; qw, 주마다

[0229]

[0230]

[0231]

[00189] 안전성 결과: 두플리맙은 EoE 환자에서 매우 관용성이었다. 가장 통상의 치료-신생 부작용(TEAE)은 주사-부위 홍반 (두플리맙 34.8%, 위약 8.3%) 및 비인두염 (두플리맙 17.4%, 위약 4.2%)이었다.

[0232]

결론

[0233]

[00190] 위약과 비교하여, 두플리맙은 1차 평가변수에서 통계학적으로 유의적인 감소, 10주에 스트라우만 연하곤란 장비 (SDI)에서 기준선으로부터의 변화를 입증하였고, 두플리맙과 위약 간에 10주째 기준선으로부터의 변화에서 LS 평균 차이는 -1.7 ($p=0.0304$)이었다. EESAI (10주째) 및 EOE-QOL (12주째)를 포함하는 다른 주관적

연하곤란 측정에서의 개선이 또한 주지되었다. 최종적으로, 최대 호산구에서 기준선으로부터 퍼센트 변화 및 12 주에 호산구 식도염 부종, 고리, 삼출물, 주름 및 협착 (EoE-EREFs) 스코어에서 기준선으로부터의 절대 변화를 포함하는, 질환 활성의 조직학적 및 가시적 내시경 객관적 평가 둘다가 현저하게 통계학적으로 개선되었다. 두 플리ップ 치료는 일반적으로 안전하고 매우 관용성이었다. 가장 통상의 TEAE는 약한 ISR 및 바이러스 상부 호흡기 감염 및 비인두염이었다.

[0234]

[00191] 본 발명은 본원에 기재된 구체적 구현예에 의한 범위로 제한되지 말아야 한다. 정확히 말하자면, 본원에 기술된 것들 이외의 이에 대한 다양한 변형들은 상기 상세한 설명과 첨부한 도면으로부터 당업계의 숙련자들에게는 명백해질 것이다. 상기 변형은 첨부된 청구항의 범위내에 있는 것으로 의도된다.

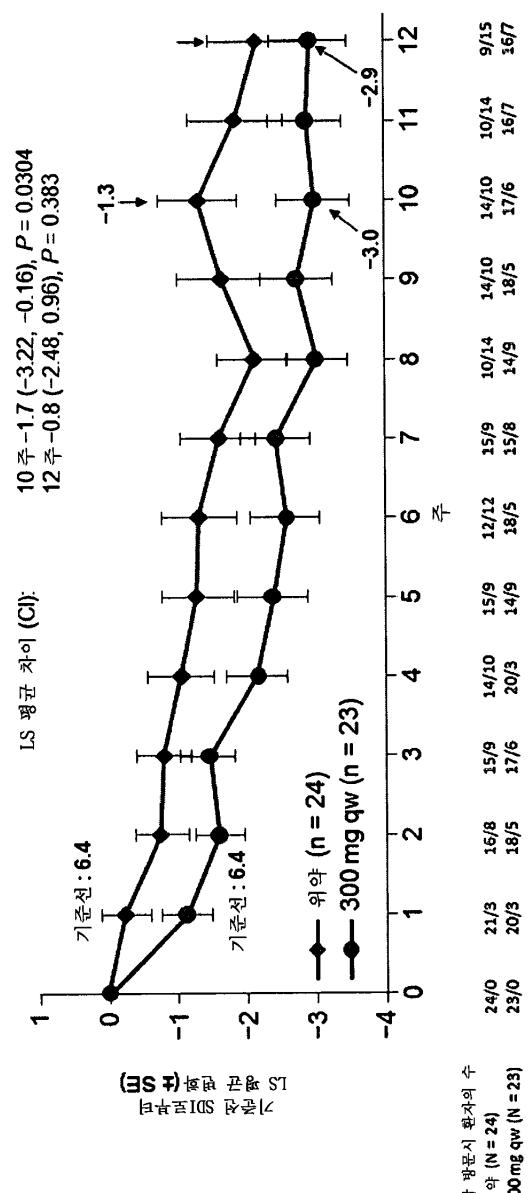
도면

도면1

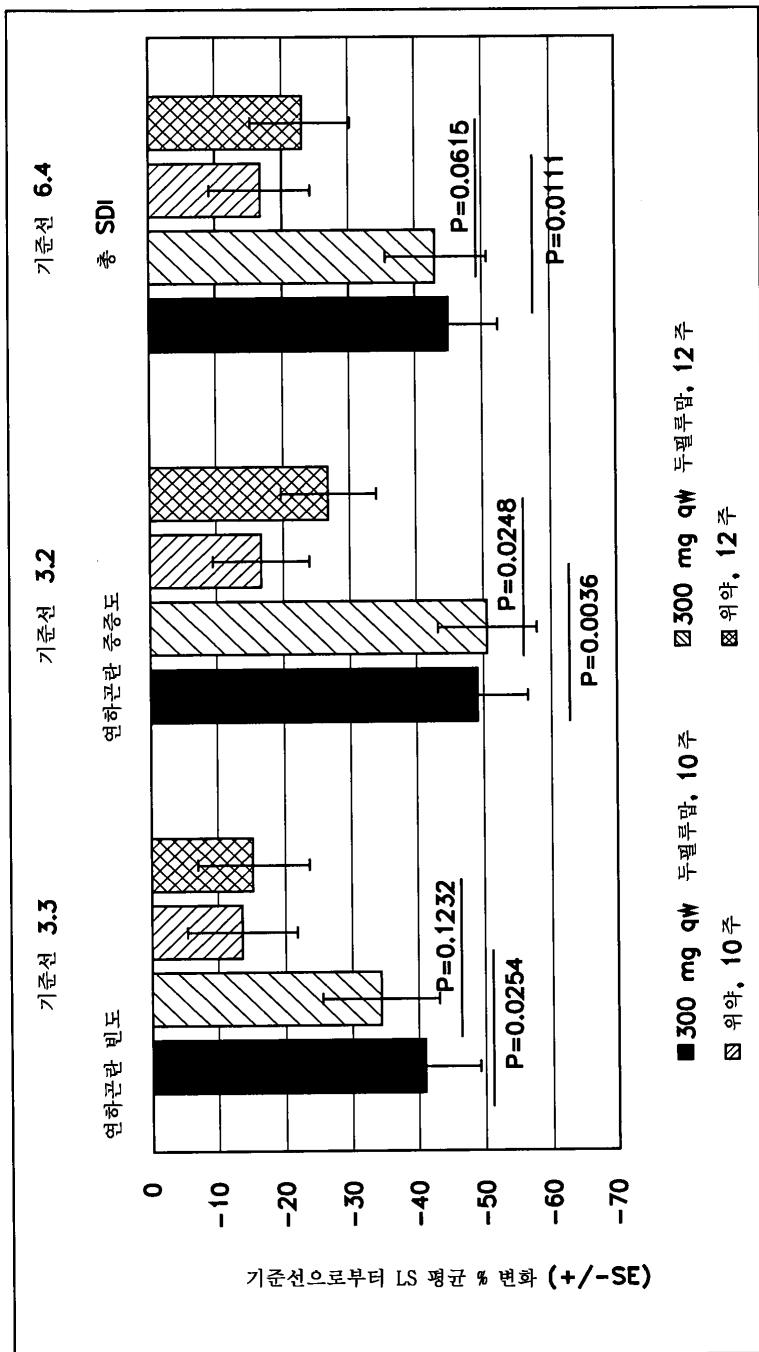
주간 EEsAI 스코어

항목	스코어 (총 100으로 설정됨)
삼키기 곤란한 빈도	
결코 없음	0
1 내지 3회/wk	15
4 내지 6회/wk	27
매일	31
삼키기 곤란한 지속기간	
<=5 min	0
>5 min	6
삼키는 경우의 통증	
아니오	0
예	15
VDQ 스코어	
0	0
0.1-2.5	12
2.6-5.0	19
5.1-7.5	21
7.6-10.0	23
AMS 스코어	
0	0
0.1-2.5	0
2.6-5.0	0
5.1-7.5	9
7.6-10.0	25
총계	100

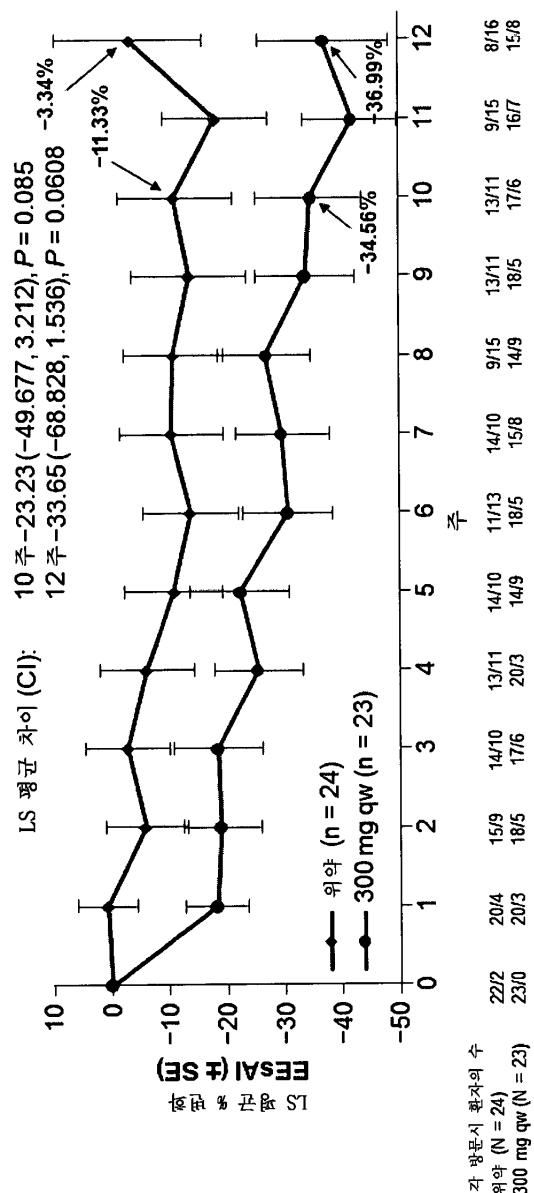
도면2



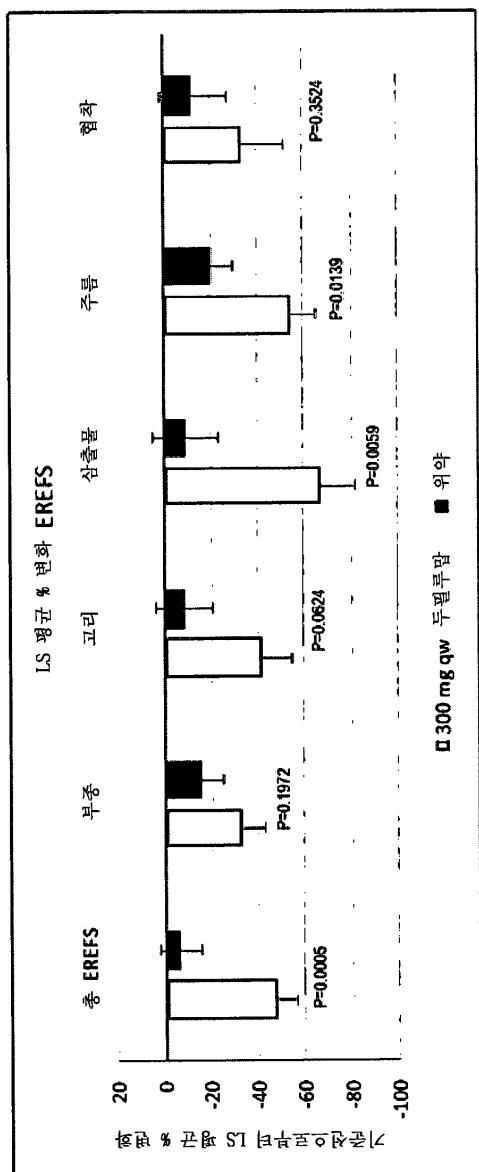
도면3



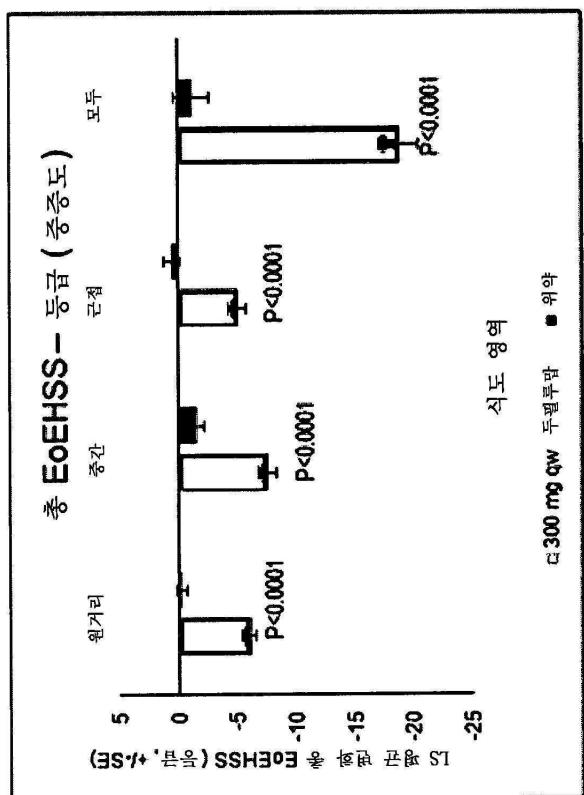
도면4



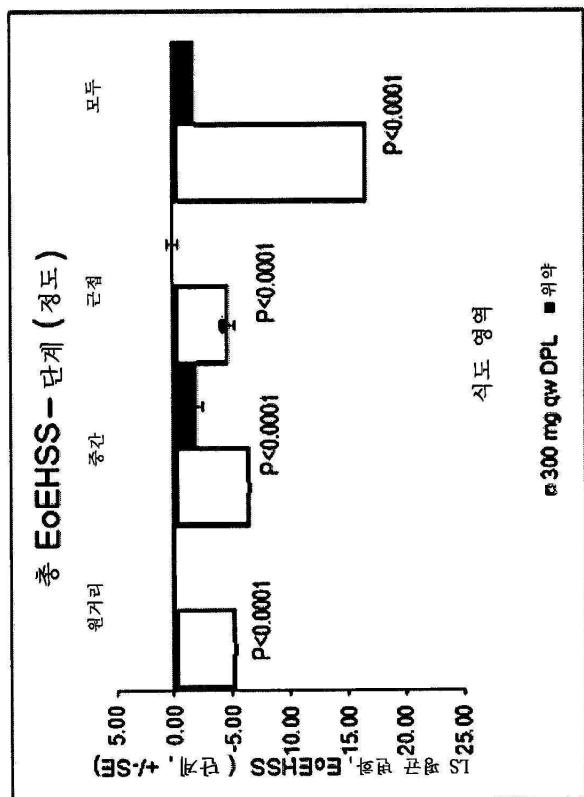
도면5



도면6

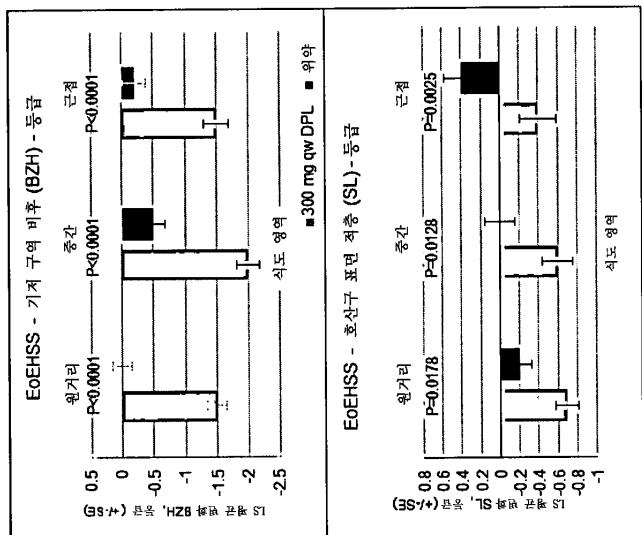


도면7

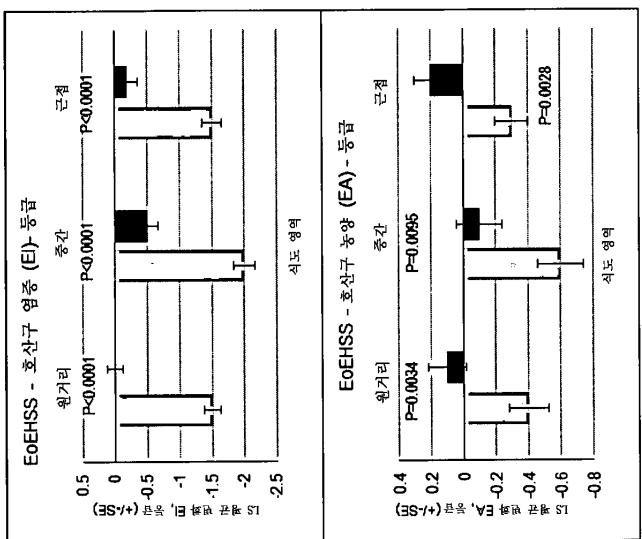


도면 8

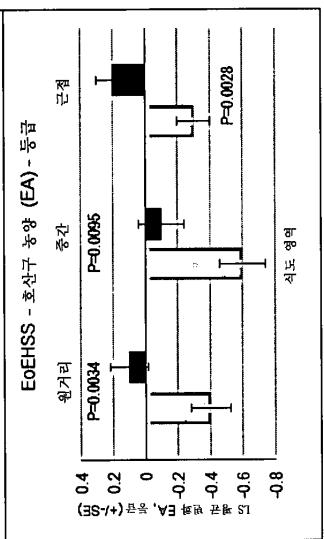
도 8A



도 8B



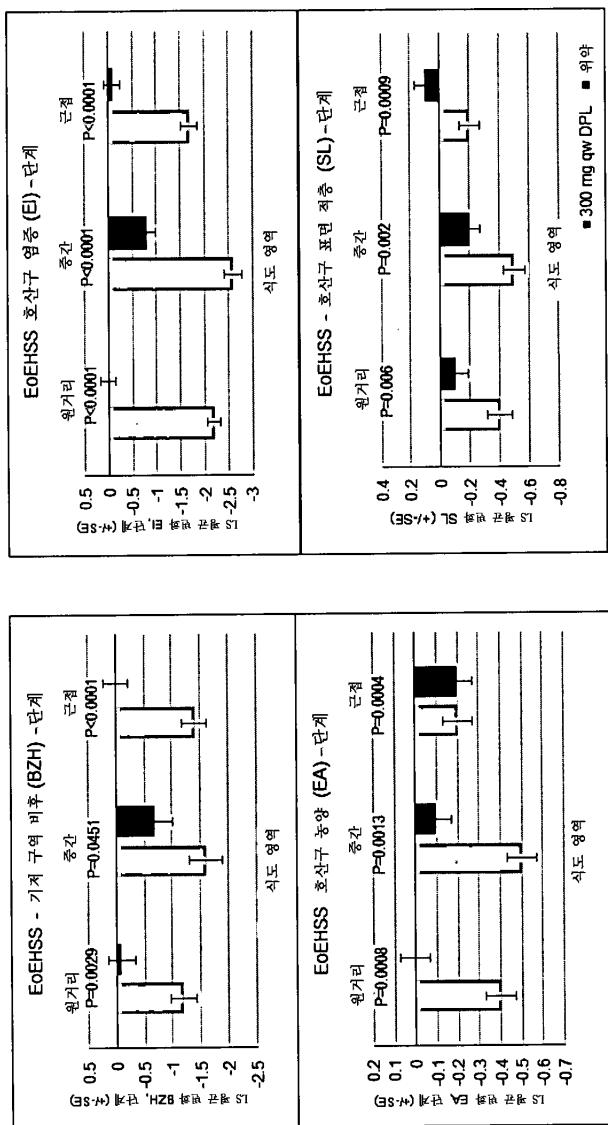
도 8C



도 8D

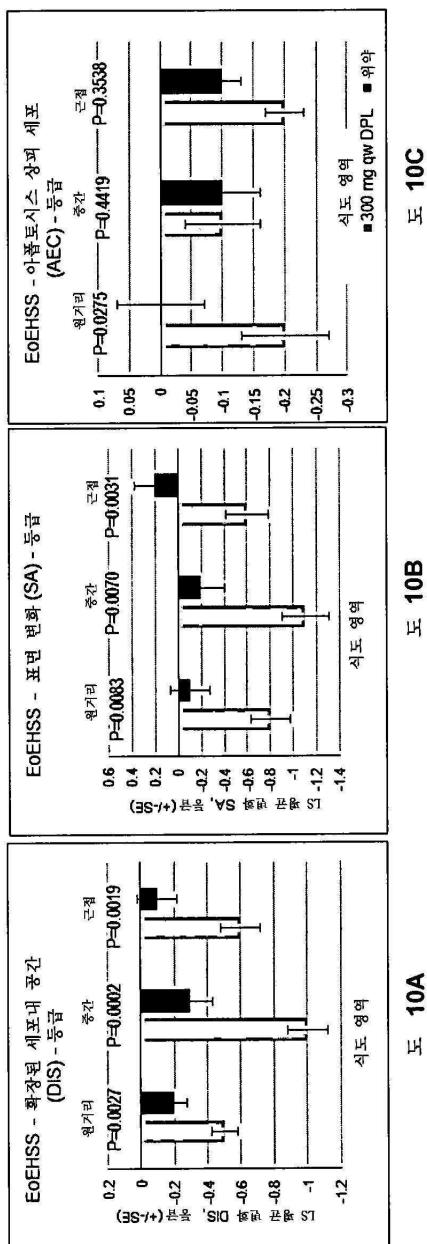
도면9

도 9A 도 9C



도 9B 도 9D

도면10

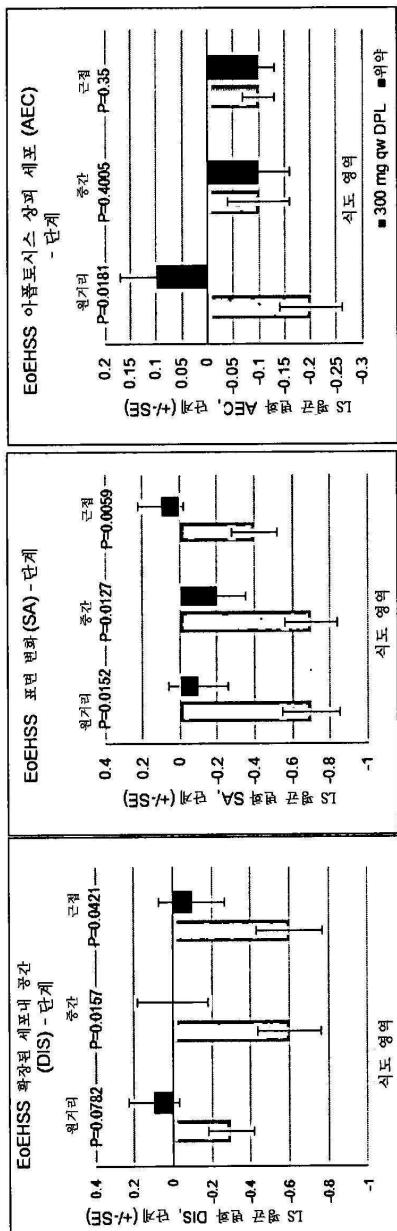


10C

10B

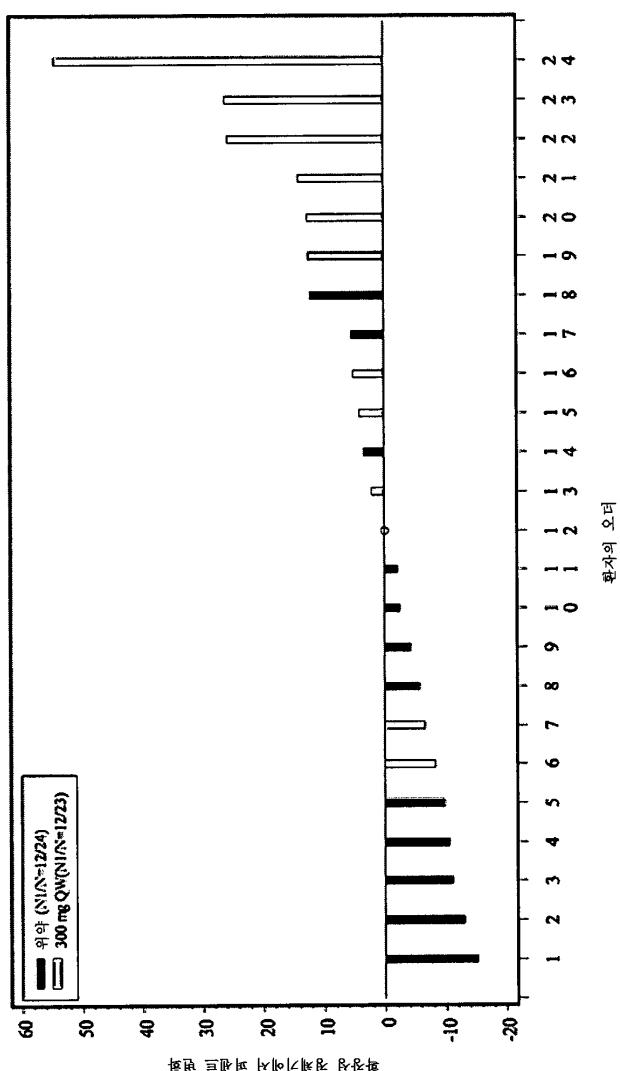
≤ 10A

도면11



도 11A 도 11B 도 11C

도면12



서열 목록

- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
 Sanofi Biotechnology
- <120> Methods for Treating Active Eosinophilic Esophagitis
- <130> 10375W001
- <160> 11
- <170> FastSEQ for Windows Version 4.0
- <210> 1
- <211> 124
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220>

<223> HCVR

<400> 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

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCVR

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala			

85	90	95	
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR1

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR2

<400> 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 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

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

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
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 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

 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 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
 <210> 10
 <211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LC

<400> 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 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

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

호산구 식도염 (eosinophilic esophagitis: EoE)을 갖는 환자에서 식도 확장성(esophageal distensibility)을 증가시키는 방법에 사용하기 위한 인터류킨-4/인터류킨-13 (IL-4/IL-13) 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 환자가 식도 내에서 고배율 필드 (high powered field: hpf) 당 ≥ 15 의 호산구의 기준선을 갖고 양성자 펌프 억제제 (proton pump inhibitor: PPI)로 이전에 치료받은 적이 있는 것에 기초하여 선택되고; 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제가 IL-4R α 에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3개의 HCDR들 (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR들 (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서, 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 포함하며;

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는, 약제학적 조성물.

【변경후】

호산구 식도염 (eosinophilic esophagitis: EoE)을 갖는 환자에서 식도 확장성(esophageal distensibility)을 증가시키는 방법에 사용하기 위한 인터류킨-4/인터류킨-13 (IL-4/IL-13) 경로 억제제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 환자가 식도 내에서 고배율 필드 (high powered field: hpf) 당 ≥ 15 의 호산구의 기준선을 갖고 양성자 펌프 억제제 (proton pump inhibitor: PPI)로 이전에 치료받은 적이 있는 것에 기초하여 선택되고; 상기 IL-4/IL-13 경로 억제제가 IL-4R α 에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3개의 HCDR들 (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR들 (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서, 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 포함하며;

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는, 약제학적 조성물.