



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0094361
(43) 공개일자 2011년08월23일

- (51) Int. Cl.
C07K 16/24 (2006.01) **A61K 39/395** (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
- (21) 출원번호 **10-2011-7018436(분할)**
(22) 출원일자(국제출원일자) **2004년04월12일**
심사청구일자 **없음**
- (62) 원출원 **특허 10-2005-7019347**
원출원일자(국제출원일자) **2004년04월12일**
심사청구일자 **2009년04월10일**
- (85) 번역문제출일자 **2011년08월08일**
(86) 국제출원번호 **PCT/US2004/011172**
(87) 국제공개번호 **WO 2004/091510**
국제공개일자 **2004년10월28일**
- (30) 우선권주장
60/462,259 2003년04월11일 미국(US)
60/477,797 2003년06월10일 미국(US)

- (71) 출원인
메디문 엘엘씨
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디문 웨이
- (72) 발명자
리드, 제니퍼, 엘.
미국 20871 메릴랜드주 클라크부르크 파이드몬트 트레일 로드 12656
데이비스, 줄리안
미국 92109 캘리포니아주 샌디에고 아케이트 스트리트 38
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 재조합 IL-9 항체 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 신규 항체 및 상기 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 1종 이상의 항체를 투여하는 단계를 포함하는, IL-9 또는 IL-9 수용체 또는 그의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성화와 관련된 질환 및 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 및 감염을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법 및 그를 위한 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 이들 장애를 진단, 모니터링 및 예후판단하는 방법 및 그를 위한 조성물을 포함한다. 추가로, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 제조 용품 및 키트에 관한 것이기도 하다.

대표도 - 도12

접속 번호 **NM_000590**

```

1   ccgctgtcaa gatgcttctg gccatggtcc ttacctctgc cctgctcctg tgctccgtgg
61  caggccaggg gtgtccaacc ttggcgggga tcctggacat caacttctct ctcaacaaga
121 tgcaggaaga tccagcttcc aagtgccact gcagtgctaa tgtgaccagt tgtctctgtt
181 tgggcattcc ctctgacaac tgcaccagac catgcttcag tgagagactg tctcagatga
241 ccaataccac catgcaaaaca agatacccac tgattttcag tcgggtgaaa aaatcagttg
301 aagtactaaa gaacaacaag tgtccatatt tttcctgtga acagccatgc aaccaaacca
361 cggcaggcaa cgcgctgaca tttctgaaga gtcttctgga aatcttcag aaagaaaaga
421 tgagagggat gagaggcaag atatgaagat gaaatattat ttatcctatt tattaatttt
481 aaaaagcttt ctctttaagt tgctacaatt taaaaatcaa gtaagctact ctaaatacgt
541 atcagttgtg attatttgtt taacattgta tgtctttatt ttgaaataaa t
    
```

(72) 발명자

와트킨스, 제프리, 디.

미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 포르투나 랜
치 3442

우, 헤렌

미국 20841 매릴랜드주 하베스트 문 로드 보이즈
14405

탕, 잉

미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 파크 빌리지 로
드 7179

특허청구의 범위

청구항 1

IL-9 폴리펩티드의 이상(異常) 발현 및(또는) 활성화 또는 IL-9R의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상체에게 인간 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 예방 또는 치유 유효량의 IL-9 항체를 투여하는 단계를 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상(異常) 발현 및(또는) 활성화 또는 IL-9R의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2003년 6월 10일 출원된 미국 가출원 제60/477,797호, 2003년 4월 11일 출원된 미국 가출원 제 60/462,259호를 우선권 주장하며, 상기 두 출원 모두 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

[0002] **1. 본 발명의 기술 분야**

[0003] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체, 및 상기 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 단독으로 또는 다른 요법제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 각종 장애 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 예방 및 치유 프로토콜을 제공한다. 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 유효량의 1종 이상의 그의 항체를 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 염증 장애 (예를 들어, 천식) 또는 호흡기 감염과 관련된 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 단편을 포함하는, 각종 장애의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위한 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 이용하여, IL-9 발현, 및 IL-9의 이상(異常) 발현과 관련된 장애를 검출 또는 진단하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 각종 장애의 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감을 위해 사용되는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 제조 용품 및 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] **2. 본 발명의 배경 기술**

[0005] **2.1 자가면역 장애**

[0006] 자가면역 질환은 세균, 바이러스 및 임의의 기타 외래 산물에 대항하여 신체를 방어하는 신체의 면역계가 기능 부전을 나타내어, 건강한 조직, 세포 및 장기에 대항하는 항체를 생산할 때 유발된다. 항체, T 세포 및 대식세포는 유익한 보호 기능을 제공하지만, 유해하거나 치명적인 면역 반응을 나타낼 수도 있다.

[0007] 자기-항체가 자가면역 질환을 유발하는 원리적인 메카니즘은 표적 세포의 보체-의존성 용균 파괴, 옵소닌작용 (opsonization), 면역 복합체의 형성, 생리학적 리간드를 위한 수용체 부위의 차단, 및 세포 표면 수용체의 자극이다. 자기-항체는 세포 표면 수용체에 결합하여, 세포의 특수화된 기능을 억제하거나 자극할 수 있다 (문헌 [Paul, W.E. Ed., 1989, Fundamental Immunology, Raven Press, New York, Chapter31, p.839]).

[0008] 자가면역 질환은 장기 특이적이거나 전신성일 수 있고, 여러 병원체 메카니즘에 의해 유발된다. 장기 특이적 자가면역화는 T 세포 구획 내에서의 내성 및 저해, 주조직적합성 복합체(Major Histocompatibility Complex, MHC) 항원의 이상 발현, 항원성 모방, 및 MHC 유전자에서의 대립유전자 변이를 특징으로 한다. 전신성 자가면역 질환은 폴리클로날 B 세포 활성화, 및 면역조절 T 세포, T 세포 수용체 및 MHC 유전자의 비정상화와 관련이 있다. 장기 특이적 자가면역 질환의 예로는 당뇨병, 하시모토(Hashimoto) 질환, 자가면역 부신 기능부전, 순수 적혈구 빈혈, 다발성 경화증 및 류마티스성 심질환이 있다. 대표적인 전신성 자가면역 질환은 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 만성 염증, 쇼그렌(Sjogren) 증후군 다발성근염, 피부근염 및 공피증이다.

[0009] 현재의 자가면역 질환 치료법은 면역저해제, 예컨대 코르티손, 아스피린 유도체, 히드록시클로로퀸, 메토타렉세이트, 아자티오프린 및 시클로포스파미드 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 포함한다. 그러나, 면역저해제

를 투여할 때 직면하게 되는 딜레마는, 자가면역 질환을 더욱 효과적으로 치료할수록 환자는 감염으로부터 공격에 더욱 무방비가 된다는 것이다. 따라서, 환자의 면역계를 손상시키지 않는 자가면역 질환의 효과적인 치료법이 요구된다.

[0010] **2.2 염증 장애**

[0011] 염증은 숙주 방어 및 면역-매개된 질환의 진행에 중요한 역할을 한다. 염증 반응은 조직 손상 (예를 들어, 외상, 허혈 및 외래 입자), 및 화학적 매개인자 (예를 들어, 사이토킨 및 프로스타글란딘) 및 염증 세포 (예를 들어, 백혈구)를 비롯한 해당 현상의 복합체 캐스케이드에 의한 감염에 의해 개시된다. 염증 반응은 혈류량 증가, 모세관 투과성 증가, 및 식작용 세포의 유입을 특징으로 한다. 이러한 현상의 결과, 손상 또는 감염 부위의 팽창, 발적, 발열 및 고름 형성이 유발된다.

[0012] 염증 반응에서 체액성 면역 요소와 세포성 면역 요소 사이의 정교하게 잘 균형잡힌 상호작용은 유해한 작용제의 감소 및 손상된 조직의 회복 개시를 가능하게 한다. 이러한 정교하게 균형잡힌 상호작용이 붕괴되면, 염증 반응은 정상적인 조직에 상당한 손상을 입히고, 초기 염증 반응을 유발시켰던 원래의 손상 또는 감염보다 더욱 유해할 수 있다. 제어되지 않는 염증 반응의 경우에는, 조직 손상 및 장기 기능부전을 예방하기 위한 임상적 개입이 필요하다. 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 건선, 염증성 장 질환, 천식 및 알러지와 같은 질환 및 장애는 염증을 특징으로 한다.

[0013] 염증 장애를 위한 현재의 요법제는 증상을 제어하는 증상 억제 및 면역저해제와 관련이 있다. 예를 들어, 진통 및 소염 효과를 갖는 비스테로이드성 소염 약물 (NSAID), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 페노프로펜, 나프록센, 톨메틴, 숄린다, 메클로페나메이트 나트륨, 피록시카, 플루비프로펜, 디클로페낙, 옥사프로진, 나부메톤, 에토돌락 및 케토프로펜을 사용하여 염증 장애를 치료한다. 그러나, NSAID는 질환의 진행을 변경할 수는 없는 것으로 믿어진다 (문헌 [Tierney et al. (eds.), Current Medical Diagnosis & Treatment, 37 ed., Appleton & Lange (1998), p793]). 더욱이, NSAID는 위장관 부작용을 빈번하게 유발하고, 하부 장관에 천공을 발생시키거나 염증성 장 질환을 악화시키고, 신 독성을 유발하고, 출혈 시간을 연장시킨다. 코르티코스테로이드는 염증성 증상을 제어하는데 흔히 사용되는 또다른 부류의 약물이다. NSAID와 마찬가지로 코르티코스테로이드는 약물이 중단되었을 때 질환의 자연적인 진행을 변경시켜서, 흔히 활성 질환의 임상적 징후가 다시 나타난다. 코르티코스테로이드 요법제의 장기 사용으로 인한 부정적인 반응의 심각한 문제점 (예를 들어, 골다공증, 감염 위험의 증가, 식욕 증가, 고혈압, 부종, 위궤양 및 정신이상)은 그의 장기 사용을 크게 제한한다.

[0014] 일반적으로, 세포독성제와 같은 면역저해제를 소량 사용하여 염증 장애를 치료한다. 예를 들어, 메토티렉세이트, 폴산의 길항제는 건선, 류마티스성 관절염 및 다른 염증 질환의 치료에 흔히 사용된다. 다른 세포독성제와 마찬가지로 메토티렉세이트는 구내염, 홍반, 탈모(slopecia), 메스꺼움, 구토, 설사, 및 신장 및 간과 같은 주요 장기의 손상을 빈번하게 일으킨다. 면역저해제의 장기 사용은 보통 감염에 대해 환자가 무방비 상태가 되게 한다.

[0015] 염증 장애에 대한 새로운 요법제가 꾸준히 요구되고 있다. 특히, 현재 사용되고 있는 작용제의 투여량 및(또는) 투여 빈도를 감소시키거나 현재 이용되는 치료법을 더욱 효과적으로 만들 수 있는 임의의 새로운 치료법이 꾸준히 요구된다.

[0016] **2.2.1 천식**

[0017] 약 1200만명의 미국인이 천식을 앓고 있으며, 아동이 입원하는 주요 원인이다 (문헌 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th ed., 1999)]).

[0018] 천식은 기도 과민 반응 ("AHR"), 기관지 수축 (즉, 천명), 호산성 염증, 점액 과분비, 상피하 섬유증, 및 IgE 수준의 상승을 특징으로 하는 폐의 염증 질환이다. 천식 발병은 환경적 인자 (예를 들어, 진드기, 곤충, 동물 (예를 들어, 고양이, 개, 토끼, 마우스, 래트, 햄스터, 기니아 피그, 마우스, 래트 및 조류), 진균, 대기 오염 물질 (예를 들어, 담배 연기), 자극성 가스, 연무, 증기, 에어로졸 또는 화학물질, 또는 꽃가루), 운동, 또는 찬 공기에 의해 유발될 수 있다. 천식의 원인(들)은 알려져 있지 않다. 그러나, 천식의 가족력 (문헌 [London et al., 2001, Epidemiology 12(5):577-83]), 응애, 담배 연기 및 바퀴벌레와 같은 알러젠에 대한 초기 노출 (문헌 [Melen et al., 2001, 56(7):646-52]), 및 호흡기 감염 (문헌 [Wenzel et al., 2002, Am J Med, 112(8):672-33] 및 [Lin et al., 2001, J Microbiol Immuno Infect, 34(4):259-64])이 천식 발병의 위험을 증가시킬 수 있다는 것이 고려되었다.

[0019] 천식은 재발성 천명 및 간헐적인 공기 흐름 제한에 의해 확인될 수 있다. 천식의 경향은 히스타민 또는 메타콜

린과 같은 기관지 수축제에 대한 개개인의 투여량-반응 곡선을 작성하는 기관지 과민 반응의 측정에 의해 정량화될 수 있다. 상기 곡선은 흔히 공기 흐름의 20%를 감소시키는 투여량 (PD20) 또는 초기 공기 흐름 측정치와 주어진 최종 투여량 사이의 기울기 (기울기)에 의해 요약될 수 있다.

[0020] 현재의 요법제는 주로 천식을 관리하는 것을 목적으로 하며, β-아드레날린성 약물 (예를 들어, 에피네프린 및 이소프로테레놀), 테오필린, 항-콜린성 약물 (예를 들어, 아트로핀 및 이프라트로프 브로마이드), 코르티코스테로이드, 및 류코트리엔 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 이들 요법제는 약물 상호작용, 구강 건조증, 흐린 시야, 아동에서의 성장 저해, 및 폐경기 여성에서의 골다공증과 같은 부작용과 관련이 있다. 크로몰린 및 네도크로밀은 염증 세포로부터 매개인의 방출을 억제하고, 기도 과민 반응을 감소시키고, 알러젠에 대한 반응을 차단하기 위해 예방적으로 투여된다. 그러나, 현재, 천식 발병의 위험이 큰 대상체에서 천식 발생을 예방하는 효과적인 요법제는 없다. 따라서, 부작용이 덜하고, 천식의 예방 및(또는) 치유 효능이 보다 양호한 새로운 요법제가 요구된다.

[0021] **2.2.2 알러지**

[0022] 염증의 흔한 원인은 알러지이다. 면역-매개된 알러지 (과민증) 반응은 알러지 증상의 징후를 유도하는 기본 메카니즘에 따라 네가지 유형 (I-IV)으로 분류된다. 제I형 알러지 반응은 비만(肥滿) 세포 및 호염기구로부터의 히스타민과 같은 혈관작용성 물질의 IgE-매개된 방출을 특징으로 하는 즉각적 과민 반응이다. 시간이 지남에 따라, 비만 세포 및 호염기구는 혈관확장, 모세관 투과성 증가, 샘 과다분비, 평활근 경련, 및 호산구 및 다른 염증 세포에 의한 조직 침윤을 발생시키는 염증전 사이토킨을 방출한다.

[0023] 제II형 알러지 반응은 세포독성 과민 반응이며, 후속적으로 보체가 고정되는 세포 표면 항원에 결합된 IgG 또는 IgM 항체와 관련이 있다. 특정한 세포독성 세포, 예컨대 킬러 T 세포 또는 대식세포가 활성화되어, IgG로 코팅된 세포에 결합하고, 표적 세포를 파괴한다. 제II형 반응은 세포 용해 또는 조직 손상을 일으킬 수 있다.

[0024] 제III형 반응은 혈관 또는 조직에서 순환 항원-항체 면역 복합체가 퇴적됨으로써 발생하는 면역-복합체 반응이다. 급성 염증은 다형핵 세포의 이동, 및 조직에서 리소좀성 단백질 분해 효소 및 투과 인자의 방출을 일으키는 일련의 현상을 개시하는 면역-복합체에 의해 발병한다.

[0025] 제IV형 반응은 특이적 항원과의 접촉 후 민감화된 T 림프구에 의해 유발되는 지연된 과민 반응이다. 활성화된 민감화 T 림프구는 직접적인 독성 효과에 의해 또는 림포카인 및 다른 가용성 물질의 방출을 통해 면역 손상을 유발한다. 활성화된 T 림프구는 또한 대식세포, 호중구 및 림프양 킬러 세포의 활성화에 영향을 미치는 사이토킨을 방출할 수 있다.

[0026] 알러지 반응은 즉각성, 후기성 또는 만성일 수 있다. 알러젠에 대한 지속적인 또는 만성적인 노출은 만성 알러지 염증을 유발할 수 있다. 만성 염증 부위의 조직은 조직 손상, 증가된 염증 및 증가된 민감성을 유발할 수 있는 매개인자를 방출하는 호산구 및 T 세포를 함유한다.

[0027] 현재, 알러지 반응은 알러지 반응과 관련된 증상을 완화시키는 항히스타민제, 코르티코스테로이드, 혈관확장제, 기관지 확장제, 류코트리엔 억제제, 및 면역조절제와 같은 약물로 치료한다. 알러지 반응에 대한 현재의 요법제는 부작용을 나타내거나, 제한된 용도를 갖는다. 예를 들어, 높은 투여량의 항히스타민제 및 코르티코스테로이드는 해로운 부작용 (예를 들어, 중추 신경계 장애, 변비 등)을 갖는다. 혈관확장제는 고혈압, 심혈관 질환, 갑상선 기능 항진과 같은 특정 증상을 갖는 환자에게서는 위험이 더욱 증가되어, 뇌혈관 출혈 또는 심장 부정맥으로 인한 사망을 유발할 수 있다. 따라서, 알러지 반응을 치료하기 위한 다른 방법이 요구된다.

[0028] **2.3 호흡기 감염**

[0029] 호흡기 감염은 상부 기도 (예를 들어, 코, 귀, 콧구멍 및 목구멍) 및 하부 기도 (예를 들어, 기관, 기관지 및 폐)의 일반적인 감염이다. 상부 호흡기 감염의 증상에는 콧물이 흐르거나 막힌 코, 과민성, 불안, 식욕 저하, 활성 수준의 감소, 기침 및 열이 있다. 바이러스 상부 호흡기 감염은 인후통, 감기, 위막성 후두염 및 독감을 유발하고(하거나) 관련이 있다. 상부 기도 감염을 유발하는 바이러스의 예로는 코카기 바이러스 및 인플루엔자 바이러스 A 및 B가 있다. 일반적인 상부 기도 세균 감염은 예를 들어 백일해 및 연쇄구균 인두염을 유발하고(하거나) 관련이 있다. 상부 기도 감염을 유발하는 세균의 예로는 스트렙토코커스(*Streptococcus*)가 있다

[0030] 하부 호흡기 감염의 임상적 징후에는 폐에서 가래를 생성시키는 얇은 기침, 열 및 호흡 지장이 있다. 하부 호흡기 바이러스 감염의 예로는 파라인플루엔자 바이러스 감염 ("PIV"), 호흡기 합포체 바이러스 (Respiratory Syncytial Virus, "RSV") 감염, 및 세기관지염 (RSV, PIV, 인플루엔자 바이러스, 마이코플라스마 및 일부 아데

노바이러스에 의해 유발됨)이 있다. 하부 기도 감염을 유발하는 세균의 예로는 폐렴구균 폐렴을 유발하는 스트렙토코커스 뉴모니에(*Streptococcus pneumoniae*) 및 결핵을 유발하는 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)이 있다. 진균에 의해 유발되는 호흡기 감염으로는 전신성 칸디다증, 분아균증, 효모균증, 콕시디오이데스 진균증 및 아스페르길루스증이 있다. 호흡기 감염은 1차 또는 2차 감염일 수 있다.

[0031] 호흡기 감염에 대한 현재의 요법제는 바이러스, 세균 및 진균 호흡기 감염을 치료, 예방 또는 경감하기 위해 각각 항바이러스제, 항균제 및 항진균제를 투여하는 것을 포함한다. 불행하게도, 특정 감염과 관련하여 유용한 요법제는 없으며, 감염은 요법제에 무반응(refractory)인 것으로 밝혀졌거나, 대상체에게 요법제를 투여하는 것보다 부작용의 발생이 더욱 심각하다. 세균성 호흡기 감염의 치료를 위한 항균제의 사용은 또한 부작용을 나타내거나, 내성 세균 균주를 발생시킬 수 있다. 항진균제의 투여는 신부전 또는 골수 기능부전을 유발할 수 있고, 면역계가 저해된 환자에서는 진균 감염에 대해 비효과적일 수 있다. 또한, 감염을 유발하는 미생물(예를 들어, 바이러스, 세균 또는 진균)은 투여된 치유제 또는 치유제의 조합물에 대해 내성이거나 내성으로 발전할 수 있다. 실제로, 투여된 치유제에 대해 내성으로 발전한 미생물은 대개 다면적인 약물 또는 다중약물 내성이 되고, 즉, 투여된 작용제의 메카니즘과 상이한 메카니즘으로 작용하는 치유제에 대해 내성이 된다. 따라서, 약물 내성의 결과, 여러 감염이 광범위한 방식의 표준 치료 프로토콜에 무반응이게 된다. 따라서, 호흡기 감염 및 그의 증상의 치료, 예방 및 경감을 위한 새로운 요법제가 요구된다.

[0032] **2.3.1 바이러스 호흡기 감염**

[0033] **2.3.1.1 파라인플루엔자 바이러스 감염**

[0034] 파라인플루엔자 바이러스 ("PIV") 감염은 유아 및 아동에서 심각한 기도 질환을 일으킨다 (문헌 [Tao et al., 1999, Vaccine 17:1100-08]). 감염성 파라인플루엔자 바이러스 감염은 전세계에서 기도 감염으로 고통받는 전체 소아과 입원 환자의 대략 20%의 병인이다 (상기 문헌).

[0035] PIV는 파라믹소바이러스과 족(family) 중 파라믹소바이러스 속의 구성원이다. PIV는 두 개의 구조 모듈, 즉 (1) 바이러스 게놈을 함유하는 내부 리보뉴클레오단백질 코어 또는 뉴클레오캡시드, 및 (2) 대략 구형의 외부 지단백질 외피로 구성된다. PIV 게놈은 뉴클레오티드 대략 15,456개 길이의 네가티브 센스 RNA의 단일 가닥이며, 8개 이상의 폴리펩티드를 코딩한다. 이들 단백질로는 뉴클레오캡시드 구조 단백질 (속에 따라 NP, NC 또는 N으로 달라짐), 인단백질 (P), 매트릭스 단백질 (M), 융합 당단백질 (F), 헤마글루티닌-뉴라미니다제 당단백질 (HN), 대형 폴리머라제 단백질 (L), 및 기능이 알려지지 않은 C 및 D 단백질을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 상기 문헌.

[0036] 파라인플루엔자 뉴클레오캡시드 단백질 (NP, NC 또는 N)은 각 단백질 단위내에 두 개의 도메인으로 구성되는데, 분자의 약 2/3를 포함하며 RNA와 직접 상호작용하는 아미노-말단 도메인 및 조립된 뉴클레오캡시드의 표면 상에 존재하는 카르복실-말단 도메인을 포함한다. 힌지(hinge)는 상기 두 도메인의 연결부에 존재함으로써 이러한 단백질에 얼마간의 유연성을 부여하는 것으로 생각된다 (그 전문이 본원에 참고로 도입되는 문헌 [Fields et al. (ed.), 1991, Fundamental Virology, 2nd ed., Raven Press, New York] 참조). 매트릭스 단백질 (M)은 바이러스 조립과 분명한 관련이 있으며, 바이러스 막 및 뉴클레오캡시드 단백질 둘 다와 상호작용한다. 인산화된 인단백질 (P)은 전사에서 조절 역할을 하는 것으로 생각되며, 메틸화, 인산화 및 폴리아데닐화에 관여할 수도 있다. 융합 당단백질 (F)는 바이러스 막과 상호작용하며, 먼저 불활성 전구체로 제조된 다음, 번역 후 절단되어 두 개의 디설피드 연결 폴리펩티드를 생성시킨다. 또한, 활성 F 단백질은 바이러스 외피와 숙주 세포 원형질막의 융합을 용이하게 함으로써 파라인플루엔자 바이러스입자가 숙주 세포에 침투하는데 관여한다. 상기 문헌. 당단백질, 헤마글루티닌-뉴라미니다제(HN)는 외피로부터 돌출되어 있어서, 바이러스는 헤마글루티닌 및 뉴라미니다제 활성을 둘 다 함유하게 된다. HN은 HN 단백질을 지질 이중층으로 앵커링시키는 기능을 하는 그의 아미노 말단에서 강한 소수성이다. 상기 문헌. 마지막으로, 대형 폴리머라제 단백질 (L)은 전사 및 복제 둘 다에서 중요한 역할을 한다. 상기 문헌.

[0037] 현재, PIV에 대한 요법은 특정 증상의 치료를 포함한다. 대부분의 경우, 휴식, 유체 및 안락한 환경은 PIV 감염에 대한 충분한 요법이다. 열이 높은 경우, 특히 아동에 있어서 인플루엔자를 갖는 라이에(Reye's) 증후군을 방지하기 위해 아스프린보다는 아세트아미노펜을 권장한다. PIV 감염과 관련된 크룹(croup)의 경우, 상부 기도 부종을 감소시키기 위해 가습된 공기, 산소, 에어로졸화된 라세미 에피네프린, 및 경구 텍사메타손(스테로이드)을 권장하고, 탈수에 대해 정맥내 유체를 투여한다. PIV 감염과 관련된 세기관지염에 대한 요법제로는 지지 요법제(예를 들어, 산소, 가습된 공기, 흉부 두드림(chest clapping), 및 분비물, 잔류물 및 투명 유체를 제거하기 위한 체위 배출(postural drainage)) 및 알부테롤 또는 스테로이드의 투여를 들 수 있다. 항

생제, 항-바이러스제 및(또는) 항진균제를 투여하여 2차 호흡기 감염을 예방할 수 있다. 문헌 [Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th ed., 1999)]을 참조한다.

[0038] 2.3.1.2 호흡기 합포체 바이러스 감염

[0039] 호흡기 합포체 바이러스 ("RSV")는 유아 및 아동의 중증 하부 기도 질환의 주요 원인이다 [Feigen et al., eds., 1987, Textbook of Pediatric Infectious Diseases, WB Saunders, Philadelphia at pages 1653-1675; New Vaccine Development, Establishing Priorities, Vol.1, 1985, National Academy Press, Washington DC at pages 397-409; and Ruuskanen et al., 1993, Curr. Probl. Pediatr. 23: 50-79]. 매년 유행하는 RSV 감염 특성은 전세계적으로 뚜렷하지만, RSV 질환의 발생 및 중증도는 지역에 따라 소정의 이유로 인해 달라진다 [Hall, C. B., 1993, Contemp. Pediatr. 10: 92-110]. 북반구의 온대 지방에서, RSV 질환은 일반적으로 늦가을에 시작해서 늦봄에 끝난다. 1차 RSV 감염은 가장 흔하게는 6주 내지 2년 연령의 아동에서 발병하며, 병원내에서 유행하는 동안 처음 4주 기간에 두드러진다 [Hall et al., 1979, New Engl. J. Med. 300: 393-396]. RSV 감염 위험이 증가된 아동으로는 조기분만된 유아 [Hall et al., 1979, New Engl. J. Med. 300: 393-396] 및 기관지폐 이형증을 앓는 아동 [Groothuis et al., 1988, Pediatrics 82: 199-203], 선천성 심장 질환을 앓는 아동 [MacDonald et al., New Engl. J. Med. 307: 397-400], 선천성 또는 후천성 면역결핍증을 앓는 아동 [Ogra et al., 1988, Pediatr. Infect. Dis. J. 7: 246-249; and Pohl et al., 1992, J. Infect. Dis. 165: 166-169], 및 남성 섬유증을 앓는 아동 [Abman et al., 1988, J. Pediatr. 113: 826-830]을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. RSV 감염으로 입원한, 심장 또는 폐 질환을 앓는 유아의 사망율은 3% 내지 4%이다 [Navas et al., 1992, J. Pediatr. 121: 348-354].

[0040] RSV는 유아 및 아동뿐만 아니라 성인도 감염시킨다. 건강한 성인에서, RSV는 주로 상부 기도 질환을 유발한다. 최근, 일부 성인, 특히 장년층이 기존에 보고된 것보다 더 빈번하게 RSV 감염 증상을 나타낸다는 사실이 분명해졌다 [Evans, A. S., eds., 1989, Viral Infections of Humans Epidemiology and Control, 3rd ed., Plenum Medical Book, New York at pages 525-544]. 또한, 요양원 환자 및 시설 밖에서 생활하는 젊은 성인들 중에서 여러 유행병이 보고되었다 [Falsey, A. R., 1991, Infect. Control Hosp. Epidemiol. 12: 602-608; and Garvie et al., 1980, Br. Med. J. 281: 1253-1254]. 마지막으로, RSV는 면역저해된 사람, 특히 골수 이식 환자에서 중증 질환을 유발할 수 있다 [Hertz et al., 1989, Medicine 68:269-281].

[0041] 만성 RSV 질환의 치료에 이용가능한 요법제는 한정된다. 하부 기도의 중증 RSV 질환은 흔히 가습된 산소 및 호흡 보조제의 투여를 비롯한 상당한 지지 간호를 필요로 한다 [Fields et al., eds, 1990, Fields Virology, 2nd ed., Vol. 1, Raven Press, New York at pages 1045-1072].

[0042] 백신은 RSV 감염을 예방할 수 있겠지만, 이러한 증세에 대하여 아직까지 어떤 백신도 인가되지 않았다. 백신 개발에 대한 주요 장애는 안전성이다. 포르말린-불활성화 백신은 면역원성이지만 예상치 못하게도, 유사하게 제조된 3가 파라인플루엔자 백신으로 면역화된 유아에서보다, 면역화된 유아에서 RSV로 인해 하부 기도 질환의 발생을 더 많이 더 심각하게 유발한다 [Kim et al., 1969, Am. J. Epidemiol. 89: 422-434; and Kapikian et al., 1969, Am. J. Epidemiol. 89: 405-421]. 여러 후보 RSV 백신들이 포기되었고, 다른 백신들은 개발 중에 있지만 [Murphy et al., 1994, Virus Res. 32: 13-36], 안전성 문제가 해결되었음에도 불구하고, 백신 효능을 개선시켜야만 한다. 해결해야할 문제들이 많이 있다. 하부 기도 질환은 2개월 내지 5개월 연령에서 최대로 발생하기 때문에, 신생아 기간 직후에 면역화해야 할 필요가 있다. 신생아 면역 반응의 미숙성은 모체 획득성 RSV 항체의 높은 역가와 함께 신생아 기간에서 백신 면역원성을 감소시키는 것으로 예상될 수 있다 [Murphy et al., 1988, J. Virol. 62: 3907-3910; and Murphy et al., 1991, Vaccine 9: 185-189]. 마지막으로, 1차 RSV 감염 및 질환은 추후의 RSV 질환에 대하여 잘 보호하지 못한다 [Henderson et al., 1979, New Engl. J. Med. 300: 530-534].

[0043] 현재, RSV 질환의 예방에 대해 유일하게 승인된 방법은 수동 면역화이다. 흰족제비 [Prince, G. A., Ph. D. diss., University of California, Los Angeles, 1975] 및 인간 [Lambrecht et al., 1976, J. Infect. Dis. 134: 211-217; and Glezen et al., 1981, J. Pediatr. 98: 708-715]에서 모체 항체를 포함하는 관찰로부터 IgG에 대한 보호 역할을 시사하는 초기 증거를 얻었다. 헤밍(Hemming) 등은 문헌 [Morell et al., eds., 1986, Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins, Academic Press, London at pages 285-294]에서 신생아 패혈증을 앓는 것으로 의심되는 신생아에서 정맥내 면역 글로불린 (IVIG)의 약물동태학을 포함하는 연구 동안 RSV 감염의 치료 또는 예방에 있어서의 RSV 항체의 가능한 용도를 인식하였다. 이들은 호흡기 분비물에 RSV가 존재하는 한 명의 유아가 IVIG 주입 후 빠르게 회복하였음을 주목하였다. IVIG 로트에 대한 이후의 분석에서, RSV

중화 항체의 역가는 통상적이지 않게 높은 것으로 밝혀졌다. 이후, 상기 동일한 연구자 그룹은 RSV 중화 항체에 대해 풍부해진 과면역 혈청 또는 면역 글로불린의 능력을 조사하여 RSV 감염에 대하여 코튼(cotton) 래트 및 영장류를 보호하였다 [Prince et al., 1985, *Virus Res.* 3: 193-206; Prince et al., 1990, *J. Virol.* 64: 3091-3092; Hemming et al., 1985, *J. Infect. Dis.* 152:1083-1087; Prince et al., 1983, *Infect. Immun.* 42: 81-87; and Prince et al., 1985, *J. Virol.* 55: 517-520]. 이러한 연구의 결과는 제공된 RSV 중화 항체가 코튼 래트에서 RSV의 기도 복제를 예방적으로 억제하였음을 시사하였다. 치유적으로 제공되는 경우, RSV 항체는 코튼 래트 및 비인간 영장류 모델 둘 다에서 폐 바이러스 복제를 감소시켰다. 또한, 면역 혈청 또는 면역 글로불린의 수동 주입은 추후에 RSV를 투여받은 코튼 래트에서 폐 병증을 향상시키지 못하였다.

[0044] 최근의 임상적 연구는 상기 수동 투여된 RSV 과면역 글로불린 (RSV IVIG)이 RSV에 의한 중증 하부 호흡기 감염으로부터 위험 상태의 아동을 예방하는 능력을 입증하였다 [Groothuis et al., 1993, *New Engl. J. Med.* 329: 1524-1530; and The PREVENT Study Group, 1997, *Pediatrics* 99: 93-99]. 이는 RSV 감염을 예방하는데 있어서 주된 진전이지만, 상기 요법제는 광범위한 사용에 있어서 여러 제한이 따른다. 첫째, RSV IVIG는 효과적인 투여량을 달성하기 위해서는 여러 시간 동안 정맥내 주입되어야 한다. 둘째, 과면역 글로불린 중 활성 물질의 농도는 위험 상태의 성인 또는 저하된 심폐 기능을 갖는 대부분의 아동을 치료하는데 불충분하다. 셋째, 정맥내 주입을 위해서는 RSV 시즌 동안 매월 병원에 내원해야 한다. 마지막으로, RSV에 대한 과면역 글로불린을 제조하여 상기 생성물에 대한 수요를 충족시키기 위해 충분한 공여자를 선별하는 것은 곤란한 것으로 입증될 수 있다. 현재, 정상적인 공여자의 대략 8% 만이 과면역 글로불린의 제조를 위한 필요 요건으로 충분히 높은 RSV 중화 항체 역가를 갖는다.

[0045] 이뮤노글로불린의 특이적 활성을 개선시키는 한가지 방법은 1종 이상의 고도로 강력한 RSV 모노클로날 중화 항체(MAb)를 개발하는 것이다. RSV 시즌 동안 반복 투여하는 것이 필요하기 때문에, 바람직한 약물통태학을 유지하고 인간 항-마우스 항체 반응의 발생을 방지하기 위해서는 상기 MAb는 인간 항체 또는 인간화 항체이어야 한다. RSV 표면 상의 두 가지 당단백질인 F 및 G는 중화 항체의 표적인 것으로 나타났다 [Fields et al., 1990, *supra*; and Murphy et al., 1994, *supra*]. 또한, 이들 두 단백질은 주로 바이러스를 인식하고 표적 세포로 진입시키는 역할을 하는데, G 단백질은 특정 세포 수용체와 결합하고, F 단백질은 바이러스와 세포의 융합을 촉진한다. 또한, F 단백질은 감염된 세포의 표면에 발현되며, 이후에 다른 세포와의 융합에 의해 합포체를 형성시키는 역할을 한다. 따라서, F 단백질에 대한 항체는 바이러스를 직접 중화시키거나 또는 바이러스가 세포로 진입하는 것을 차단하거나 또는 합포체 형성을 방지할 수 있다. A 아형과 B 아형 사이의 항원성 및 구조 차이는 G 단백질 및 F 단백질 둘 다에 대하여 기술되었지만, 더 유의한 항원성 차이는 G 당단백질 상에 존재하며, 여기서 아미노산 서열은 단지 53% 상동성만을 가지고, 항원성 관련성은 5%이다 [Walsh et al., 1987, *J. Infect. Dis.* 155: 1198-1204; and Johnson et al., 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 5625-5629]. 이와는 달리, F 단백질에 대해 생성된 항체는 아형 A 및 B 바이러스 중에서 고도의 교차반응성을 나타낸다. RSV F 단백질에 대해 지정되는 18가지 상이한 뮤린 MAb의 생물학적 및 생화학적 특성의 비교 결과, A, B 및 C로 표시되는 3개의 별개의 항원성 부위들이 확인되었다 [Beeler and Coelingh, 1989, *J. Virol.* 7: 2941-2950]. 1956년부터 1985년까지 단리된 RSV 균주의 패널에 대하여 중화 연구가 수행되었으며, 항원성 부위 A 및 C 내부의 에피토프는 고도로 보존되지만 항원성 부위 B의 에피토프는 가변성인 것으로 입증되었다.

[0046] RSV의 F 단백질의 A 항원성 부위내 에피토프에 대해 지정된 인간화 항체인 팔리비주맵(palivizumab)(SYNAGIS (등록상표))는 RSV에 의해 유발된 중증 하부 기도 질환의 예방을 위해 소아 환자에게 RSV 시즌 (북반구에서 11월에서 4월까지) 동안 체중 1 kg 당 15 mg의 월별 권장 투여량으로 근육내 투여되는 것에 대해 승인되었다. 팔리비주맵(SYNAGIS(등록상표))는 인간 (95%) 및 뮤린 (5%) 항체 서열의 합성물이다. 그의 전체 내용이 본원에 참고로 도입되는 문헌 [Johnson et al., 1997, *J. Infect. Diseases* 176: 1215-1224] 및 미국 특허 제 5,824,307호를 참조한다. 인간 중쇄 서열은 인간 IgG₁의 불변 도메인 및 Cor [Press et al., 1970, *Biochem. J.* 117: 641-660] 및 Cess [Takashi et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 194-198]의 VH 유전자의 가변 프레임워크 영역으로부터 유도되었다. 인간 경쇄 서열은 C κ 의 불변 도메인 및 J κ -4를 갖는 VL 유전자 K104의 가변 프레임워크 영역으로부터 유도되었다 [Bentley et al., 1980, *Nature* 288: 5194-5198]. 뮤린 서열은 뮤린 상보성 결정 영역을 인간 항체 프레임워크로 이식하는 것을 포함한 과정에서 뮤린 모노클로날 항체, Mab 1129 [Beeler et al., 1989, *J. Virology* 63: 2941-2950]로부터 유도되었다.

[0047] **2.3.1.3 조류 및 인간 메타뉴모바이러스**

[0048] 최근, 파라믹소바이러스과 족의 신규 구성원이, 경증 상부 기도 질환 내지 중증 세기관지염 및 폐렴 범위의 인

간 호흡기 합포체 바이러스 ("hRSV") 감염에 의해 유발된 것들을 암시하는 임상적 증상을 갖는 28명의 아동들로부터 단리하였다 [Van Den Hoogen et al., 2001, Nature Medicine 7: 719-724]. 상기 신규 바이러스는 서열 상동성 및 유전자 배열을 기준으로 인간 메타뉴모바이러스(hMPV)로 명명되었다. 추가로, 상기 연구에 의해 네덜란드에서 5세 연령까지 사실상 모든 아동들이 hMPV에 노출되며 상기 바이러스는 인간에서 적어도 50년 동안 순환하는 것으로 밝혀졌다.

[0049] 인간 메타뉴모바이러스의 계놈 조직은 문헌 [van den Hoogen et al., 2002, Virology 295: 119-132]에 기재되어 있다. 최근, 북미에서는 환자들로부터 인간 메타뉴모바이러스가 단리되었다 [Peret et al., 2002, J. Infect. Diseases 185: 1660-1663].

[0050] 인간 메타뉴모바이러스는 조류 메타뉴모바이러스와 관련된다. 예를 들어, hMPV의 F 단백질은 조류 뉴모바이러스 ("APV")의 F 단백질에 고도로 상동성이다. 인간 메타뉴모바이러스 F 단백질과 물오리(Mallard Duck)로부터 단리된 조류 뉴모바이러스의 F 단백질의 정렬은 엑토도메인에서 85.6%의 동일성을 나타낸다. 인간 메타뉴모바이러스 F 단백질과 칠면조(Turkey)로부터 단리된 조류 뉴모바이러스의 F 단백질의 정렬 (하위군 B)은 엑토도메인에서 75%의 동일성을 나타낸다. 예를 들어, 본 출원권 소유자가 동일하며 동시 계류중으로 그 전문이 본원에 참고로 도입되는 미국 가출원 제60/358,934호 (발명의 영문 명칭: "Recombinant Parainfluenza Virus Expression Systems and Vaccines Comprising Heterologous Antigens Derived from Metapneumovirus"; 출원인: 2002년 2월 21일; 할러(Haller) 및 탕(Tang))를 참조한다.

[0051] APV에 의해 유발된 호흡기 질환은 1970년대 후반 남아프리카에서 최초로 문헌 [Buys et al., 1980, Turkey 28: 36-46]에 기술되었으며, 여기서 상기 질환은 칠면조 산업을 황폐화시키는 결과를 가져왔다. 칠면조에서의 상기 질환은 부비동염 및 비염을 특징으로 하며, 칠면조 비기관염(TRT)이라 불리운다. 유럽인의 APV 단리물은 또한 병아리에서 종창성 두부 증후군(SHS)의 인자로서 밀접하게 관련되었다 [O'Brien, 1985, Vet. Rec. 117: 619-620]. 본래, 상기 질환은 뉴캐슬 질환 바이러스 (NDV)에 감염된 브로일러(broiler) 병아리 떼에서 나타났으며, 뉴캐슬 질환 (ND)과 관련된 2차 문제가 있는 것으로 추정되었다. 유럽인의 APV에 대한 항체는 SHS의 발병 후 감염된 병아리에서 검출되었으며 [Cook et al., 1988, Avian Pathol. 17: 403-410], 따라서 APV를 원인으로서 포함한다.

[0052] 조류 뉴모바이러스는 파라믹소바이러스과 족의 아족(subfamily) 뉴모바이러스과, 메타뉴모바이러스 속에 속하는 단일 가닥의 비-분절화된 RNA 바이러스이다 [Cavanagh and Barrett, 1988, Virus Res. 11: 241-256; Ling et al., 1992, J. Gen. Virol. 73: 1709-1715; Yu et al., 1992, J. Gen. Virol. 73: 1355-1363]. 파라믹소바이러스과 족은 2가지 아족, 즉 파라믹소비리내(*Paramyxovirinae*) 및 뉴모비리내(*Pneumovirinae*)로 분류된다. 아족인 파라믹소비리내로는 파라믹소바이러스, 루블라바이러스 및 모르빌리바이러스 속을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 최근, 아족 뉴모비리내는 유전자 순서를 기준으로 두 개의 속, 즉 뉴모바이러스 및 메타뉴모바이러스로 분류되었다 [Naylor et al., 1998, J. Gen. Virol., 79: 1393-1398; Pringle, 1998, Arch. Virol. 143: 1449-1159]. 뉴모바이러스 속으로는 인간 호흡기 합포체 바이러스 (hRSV), 소 호흡기 합포체 바이러스 (bRSV), 양 호흡기 합포체 바이러스, 및 마우스 뉴모바이러스를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 메타뉴모바이러스 속은 뉴모바이러스 속에 대한 종 유형인 hRSV와 구별되는 유럽 조류 뉴모바이러스 (하위군 A 및 B) [Naylor et al., 1998, J. Gen. Virol., 79: 1393-1398; Pringle, 1998, Arch. Virol. 143: 1449-1159]를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. APV의 미국 단리물은 항원성이며 유럽 단리물과 유전적으로 상이한 것으로 밝혀졌기 때문에 메타뉴모바이러스 속 내의 제3 하위군 (하위군 C)을 나타낸다 [Seal, 1998, Virus Res. 58: 45-52; Seime et al., 1998, In: Proc. 47th WPDC, California, pp. 67-68].

[0053] 음성으로 염색된 APV의 전자 현미경 조사에 의해 길이가 1000 내지 2000 nm 범위인 긴 필라멘트를 갖는 직경 80 내지 200 nm 범위의 다형성, 때로는 구형인 바이러스입자를 밝혀냈다 [Collins and Gough, 1988, J. Gen. Virol. 69: 909-916]. 외피는 길이 13 내지 15 nm의 스파이크가 박혀있는 막으로 이루어진다. 뉴클레오캡시드는 나선형이고, 직경이 14 nm이며, 높이가 7 nm이다. 뉴클레오캡시드 직경은 일반적으로 약 18 nm의 직경을 갖는 파라믹소바이러스 및 모르빌리바이러스 속의 직경보다 더 작다.

[0054] 조류 뉴모바이러스 감염은 수년 동안 전세계의 도처의 가금류에서 그의 존재에도 불구하고 미국에서 최근 생겨난 질환이다. 1996년 5월에, 고도로 전염성인 칠면조 호흡기 질환이 콜로라도에서 나타났으며, 이후에 APV가 미국 아이오와주 에임즈의 내셔널 버터리너리 서비스즈 래버러토리(National Veterinary Services Laboratory (NVSL))에서 단리되었다 [Senne et al., 1997, Proc. 134th Ann. Mtg., AVMA, pp. 190]. 이 시간에 앞서, 미국 및 캐나다는 조류 뉴모바이러스가 없는 것으로 고려되었다 [Pearson et al., 1993, In: Newly Emerging and

Re-emerging Avian Diseases: Applied Research and Practical Applications for Diagnosis and Control, pp. 78-83; Hecker and Myers, 1993, Vet. Rec. 132: 172]. 1997년 초에, APV의 존재가 미국 미네소타주에서 칠면조의 혈청에서 검출되었다. 진단을 처음 확인한 시간까지, APV 감염은 많은 농장으로 이미 확산되었다. 상기 질환은 상부 기도에서의 임상적 징후: 거품 같은 눈, 콧물, 및 공동의 부종과 임상적으로 관련된다. 이는 2차 감염에 의해 악화된다. 감염된 새에서의 이환율은 100% 만큼 높을 수 있다. 사망율은 1 내지 90%의 범위일 수 있으며, 6주 내지 12주령의 가금류에서 가장 높다.

[0055] 조류 뉴모바이러스는 접촉에 의해 전염된다. 콧물, 감염된 새의 이동, 오염된 물, 오염된 장치, 오염된 사료 트럭 및 로드-아웃 활성화는 바이러스의 전염의 원인이 될 수 있다. 회수된 칠면조는 캐리어인 것으로 생각된다. 상기 바이러스는 산란 칠면조의 난관 상피를 감염시키는 것으로 나타났고 APV는 어린 가금류에서 검출되었기 때문에, 난 전달이 가능한 것으로 생각된다.

[0056] hMPV에 대한 최근의 연구를 토대로, hMPV는 마찬가지로 인간, 특히 연소자 호흡기 질환에서 유의한 인자인 것으로 보인다.

[0057] 따라서, 상기 3가지 바이러스, 즉 RSV, hMPV, 및 PIV는 인간 호흡기 질환의 상당 부분을 유발한다. 따라서, 광범위한 요법제가 상기 바이러스에 의해 유발되는 바이러스성 호흡기 질환의 발생을 감소시키는데 사용된다.

[0058] **2.3.2 세균성 호흡기 감염**

[0059] **2.3.2.1 세균성 폐렴**

[0060] 매년 약 2백만 건의 폐렴이 발생하며, 이로 인해 40,000 내지 70,000 명이 사망한다 (문헌 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th ed. 1999)]). 특정 바이러스 및 진균은 폐렴을 유발하지만, 성인에서의 폐렴 대부분은 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 클마이디 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*), 씨. 시타키(*C. psittaci*), 씨. 트라코마티스(*C. trachomatis*), 모락셀라 카타르할리스(*Moraxella catarrhalis*) (브란하멜라 카타르할리스(*Branhamella catarrhalis*)), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 및 기타 그람-음성 바실러스에 의해 유발된다 (상기 문헌).

[0061] 폐렴은 통상적으로 폐포에 도달하기에 충분히 작은 소적을 흡입하고 기도 상부로부터의 분비물을 흡인함으로써 확산된다 (상기 문헌). 알코올중독자, 시설 수용자, 흡연자, 심부전증을 갖는 환자, 만성 폐쇄 기도 질환을 갖는 환자, 장년층, 아동, 유아, 미숙아, 면역계가 저하된 환자, 및 연하곤란을 갖는 환자는 폐렴이 발달될 위험이 더 크다 (상기 문헌).

[0062] 폐렴은 흉부 x-선 상의 특징적 증상 및 침윤물을 근거로 진단된다 (상기 문헌). 폐렴의 통상적인 증상에는 기침, 열, 가래 생성, 빈호흡, 및 기관지 호흡음을 갖는 수포음이 포함된다 (상기 문헌). 폐렴을 유발하는 특정 병원체의 측정은 약 30 내지 50%의 환자에서는 이루어지지 않으며, 정상적인 집단은 기도 상부를 통해 샘플을 오염시킬 수 있기 때문에 표본은 오독될 수 있다 (상기 문헌). 특정 배양 기술, 특정 균주, 혈청학적 검정, 또는 폐 생검은 진단용으로 사용될 수 있다 (상기 문헌).

[0063] 폐렴 치료용 요법제는 산소와 같은 호흡 보조물, 및 특정 세균의 측정을 근거로 한 및(또는) 환자의 연령, 역학, 숙주 위험 인자, 및 병의 중증도에 따른 항생제로 이루어진다 (상기 문헌). 예를 들어, 스타필로코쿠스성 폐렴의 경우, 항균 요법은 페니실린 (예를 들어 옥사실린 및 나프실린) 또는 세팔로스포린 (예를 들어 세팔로틴 또는 세파만들, 세파졸린, 및 세푸록심)의 투여를 포함한다. 스트렙토코쿠스성 폐렴의 경우, 항균 요법은 페니실린, 세팔로스포린, 에리트로마이신, 또는 클린다마이신의 투여를 포함한다 (상기 문헌).

[0064] 항생제의 투여는 부작용, 독성, 및 항생제 내성 균주의 발달을 초래할 수 있다. 또한, 폐렴을 유발하는 병원균은 진단하기 어렵기 때문에, 항생제의 사용은 바이러스와 진균 둘 다가 또한 폐렴을 유발하므로 비효과적일 수 있다. 따라서, 폐렴용 신규 요법제가 요구된다.

[0065] **2.3.2.2 결핵**

[0066] 결핵균 (미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*))은 19억명을 감염시키며, 활동적 질환인 결핵 ("TB")으로 인해 매년 전세계 19억 명이 사망한다 (문헌 [Dye et al., 1999, JAMA 282:677-686]). 미국에서 TB 발생건이 지속적인 감소율을 보인 1세기 후, 이 감소 경향은 결핵균의 다중약물-내성 균주의 출현, HIV 유행, 및 이주자 유입의 결과로 1980년대 후반에 역전되었다 (문헌 [Navin et al., 2002, Emerg. Infect. Dis.

8:11]).

[0067] 결핵균은 절대 산소성 부동 막대형 세균이다. 결핵의 전통적인 경우, 결핵균 복합체는 산소공급이 잘 된 폐의 상부엽에 존재한다. 결핵균은 특정 염료 및 염색에 의한 세포벽의 불투과성 때문에 항산성 세균으로 분류된다. 펩티도글리칸 및 복합 지질로 이루어진 결핵균의 세포벽은 많은 항생제, 산성 및 알칼리성 화합물, 삼투성 용균 작용, 및 치사성 산화작용, 및 대식세포 내부의 생존에 대한 세균의 내성에 책임이 있다.

[0068] TB는 5 단계로 진행된다. 제1 단계에서, 대상체는 3개 미만의 막대균을 함유하는 소적핵을 흡입한다. 폐포 대식세포는 결핵균을 흡수하지만, 대식세포는 활성화되지 않으며 세균을 파괴하지 않는다. 초기 감염 7일 내지 21일 후, 결핵균은 대식세포가 과열될 때까지 대식세포 내에서 증식하며, 이는 결핵균을 병원균화하는 감염 부위로 추가의 대식세포를 유인하지만, 대식세포는 활성화되지 않으며, 따라서 결핵균을 파괴하지 않는다. 제3 단계에서, 림프구, 특히 T-세포가 활성화되며, 결핵균 파괴가 가능한 대식세포를 활성화시키는 INF를 비롯한 사이토킨이 생성된다. 상기 단계에서, 환자는 투베르쿨린-양성이며, 대식세포가 활성화되어 용균 효소를 방출하고 T 세포가 사이토킨을 분비하는 것을 비롯한, 세포 매개 면역 반응이 개시된다. 일부 대식세포는 결핵균에 대해 활성화되지만, 세균은 불활성화된 대식세포 내에서 계속 증식하며, 반-고체 중심을 특징으로 하는 결절이 성장하기 시작한다. 제4 단계에서, 결절은 기관지, 폐의 다른 부분, 및 혈액 공급선을 침윤시킬 수 있으며, 환자는 비노생식계, 뼈, 관절, 림프절, 및 복막을 비롯한 신체의 다른 부분에 2차 병변을 나타낼 수 있다. 최종 단계에서, 결절이 액체화되어 결핵균의 성장 증가를 유발한다. 많은 세균 부하는 인접 기관지 벽의 파괴와, 감염을 폐의 다른 일부로 급속히 확산시킬 수 있는 공동 형성을 유발한다.

[0069] TB에 이용가능한 현재의 요법은 초기 2개월간 리팜프신, 이소니아지드, 피란지나미드, 에탐부톨, 또는 스트렙토마이신과 같은 다중적인 항생제를 처방하는 것을 포함한다. 그 다음 4개월에는, 리팜피신 및 이소니아지드만을 투여하여 저항성 결핵균을 파괴한다. 완전한 처방과 환자 순응성이 있으면 대부분의 경우 치료되지만, 현재의 항생제 요법제에 내성인 새로운 결핵균 균주의 출현의 결과로 TB로 인한 사망 수는 상승중이다 (문헌 [Rattan et al., 1998, Emerging Infectious Diseases, 4(2):195-206]). 또한, 리팜피신 및 피란지나미드를 사용한 잠복성 TB의 치료에는 치명적 및 중증 간 손상이 수반되었다 (문헌 [CDC Morbidity and Mortality Weekly Report, 51(44):998-999]).

[0070] **2.3.3 진균성 호흡기 감염**

[0071] 전신성 침윤성 진균 감염의 수는 장기 이식, 종양, 인간 면역결핍 바이러스, 혈관 카테터의 사용, 및 광범위한 항생제의 오용의 결과로서 위험 환자 집단의 증가로 인해 지난 십년 동안 급속하게 상승하였다 (문헌 [Dodds et al., 2000 Pharmacotherapy 20(11):1335-1355]). 진균-관련 사망의 70%는 칸디다(*Candida*) 종, 아스페르길루스(*Aspergillus*) 종, 및 크립토코쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*)에 의해 유발된다 (문헌 [Yasuda, California Journal of Health-System Pharmacy, May/June 2001, pp.4-11]).

[0072] **2.3.3.1 전신성 칸디다증**

[0073] 대다수 전신성 진균 감염의 80%는 칸디다 종 때문이다 (문헌 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed., 1999]). 침윤성 칸디다증은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 트로이칼리스(*Candida troicalis*), 및 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*)에 의해, 면역억제된 환자에서 가장 빈번히 유발된다 (상기 문헌). 칸디다증은 식도, 기관, 기관지, 및 폐를 감염시키는, AIDS의 한정된 기회 감염이다 (상기 문헌). HIV-감염 환자에서, 칸디다증은 통상적으로 점막피부성이며, 구인두, 식도, 및 질을 감염시킨다 (문헌 [Ampel, April-June 1996, Emerg. Infect. Dis. 2(2):109-116]).

[0074] 칸디다 종은 정상적인 위장관 및 피부에 군체화하는 공생체이다 (문헌 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow et al. (eds.), 17th ed., 1999]). 따라서, 가래, 입, 소변, 대변, 질, 또는 피부로부터의 칸디다 배양물이 반드시 침윤성 진행성 감염을 지시하지는 않는다 (상기 문헌). 대부분의 경우, 칸디다증의 진단은 특징적인 임상적 병변의 제시, 조직 침윤의 조직병리학적 증거의 제출, 또는 다른 원인의 배제를 필요로 한다 (상기 문헌). 연하곤란, 기침, 및 열을 비롯한 기도의 전신성 칸디다증 감염 증상은 전형적으로 비특정적이다 (상기 문헌).

[0075] 모든 형태의 칸디다증은 중증, 진행성, 및 잠재적 치명성이다 (상기 문헌). 칸디다증의 치료 요법은 전형적으로 항진균제인 암포테리신 B 및 플루시토신의 조합 투여를 포함한다 (상기 문헌). 불행히도, 암포테리신 B 요법제에는 급성 신부전증이 수반되었다 (Dodds, 상기 문헌). 플루코나졸은 칸디다의 특정 종을 치료하는데 암포테리신 B만큼 효과적이지는 않지만, 종 확인이 진행중인 경우 또는 정맥내 고투여량 초기 요법제로서 유용하다

(문헌 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed., 1999]). 그러나, 플루코나졸은 치료 실패를 증가시키고 항-진균 내성을 유발하였다 (Ampel, 상기 문헌). 따라서, 전신성 칸디다증의 치료용 신규 요법제가 필요하다.

[0076] 2.3.3.2 아스페르길루스증

[0077] 아스페르길루스는 132개의 종과 18개의 변이체를 포함하며, 그 중 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)는 아스페르길루스-관련 질환의 80%에 관여한다 (문헌 [Krup et al., 1999, Medscape General Medicine 1(3)]). 아스페르길루스 푸미가투스는 진행성, 및 궁극적으로 치명성 호흡기 부전증을 유발하는, 급속히 퍼지는 침윤성 폐 아스페르길루스증의 가장 흔한 원인이다 (문헌 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed., 1999]). 장기 고-투여량 코르티코스테로이드 요법을 받고 있는 환자, 장기 이식 환자, 중성구 기능의 유전적 장애를 갖는 환자, 및 AIDS 감염 환자는 아스페르길루스증의 위험이 있다.

[0078] 아스페르길루스에 의한 침윤성 폐 감염의 임상적 징후에는 열, 기침, 및 흉부 통증이 포함된다. 아스페르길루스는 영킨 덩어리 균사, 피브린 삼출물, 및 섬유성 조직에 의해 캡슐화된 염증 세포로 이루어진 아스페르길루스 종 (진균 불) 형태로 기존의 공동 폐 병변에 군체화한다 (상기 문헌). 아스페르길루스증은 통상적으로 기관지 확장증, 신생물, TB, 및 기타 만성 폐 감염에 의해 원래 유발된 폐 공동에 형성되어 확장된다 (상기 문헌). 대부분의 아스페르길루스증은 전신성 항-진균 요법제에 반응하지 않거나 이를 필요로 하지 않는다 (상기 문헌). 그러나, 침윤성 감염은 종종 급속하게 진행되며, 치명적이어서 암포테리신 B 또는 경구 이트라코나졸을 포함하는 공격적인 요법제가 필요하다 (상기 문헌). 불행히도, 고-투여량 암포테리신 B는 신부전증을 유발할 수 있으며, 이트라코나졸은 온건 중증의 경우에만 효과적이다 (상기 문헌). 따라서, 아스페르길루스증의 치료용 신규 요법제가 필요하다.

[0079] 2.3.3.3 크립토코쿠스증

[0080] 크립토코쿠스증의 발생건은 HIV 유행 전에는 드물었다 (Ampel, 상기 문헌). AIDS 환자, 호지킨병 또는 다른 림프종 또는 사코이드증을 갖는 환자, 및 장기 코르티코스테로이드 요법을 받고 있는 환자는 크립토코쿠스증의 위험이 증가된다 (문헌 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed., 1999]). 대부분의 경우 크립토코쿠스 감염은 자가-제어적이지만, AIDS-관련 크립토코쿠스 감염은 폐에 급성 호흡곤란 및 1차 병변을 갖는 중증 진행성 폐렴의 형태일 수 있다 (상기 문헌). 비-면역타협 환자에게 영향을 주는 진행성 파종 크립토코쿠스증의 경우, 임상적으로 명백한 폐 병변이 없는 만성 수막염이 가장 흔하다 (상기 문헌).

[0081] 면역반응 가능한 환자는 국소 폐 크립토코쿠스증을 치료하는 요법제의 투여를 항상 필요로 하지는 않는다. 그러나, 이러한 환자에게 국소 폐 크립토코쿠스증의 치료용 요법제를 투여할 경우, 이는 전형적으로 암포테리신 B를 플루시토신과 함께 또는 플루시토신 없이 투여하는 것으로 이루어진다 (상기 문헌). AIDS 환자는 일반적으로 암포테리신 B 및 플루시토신으로 이루어진 초기 요법제를 투여받은 후, 크립토코쿠스증을 치료하는 경구 플루코나졸을 투여받는다 (상기 문헌). 플루시토신과 함께 또는 플루시토신 없이 암포테리신 B를 투여받는 모든 환자의 신장 및 간 기능은, 플루시토신 혈중 농도를 모니터링하여 독성을 제한해야 하기 때문에 요법 전 및 요법 동안 평가되어야 하며, 플루시토신의 투여는 기존의 신부전증 또는 골수 기능부전을 갖는 환자에게는 안전하지 않을 수 있다 (상기 문헌). 따라서, 크립토코쿠스증의 치료용 신규 요법제가 필요하다.

[0082] 2.4 인터루킨-9

[0083] 인터루킨-9 ("IL-9")는 마우스에서의 다수의 항원-유도 반응, 예를 들어 기관지 과민반응, 상피 뮤신 생성, 호산구증가증, 상승된 T 세포, B 세포, 비만 세포, 대식세포, 중성구, 호산구, 및 기관지 세척에서 기타 염증 세포 계수, 염증과 관련된 폐의 조직학적 변화, 및 상승된 혈청 총 IgE에서 결정적인 역할을 한다 (본원에 참고로 도입된 레비트(Levitt) 등, 미국 특허 제6,261,559호 참조). 인간 및 마우스 IL-9 유전자에 대해 관찰된 구조적 유사성은 인간 IL-9가 천식성 면역 반응을 촉진하는데 중요한 역할을 함을 암시한다. IL-9는 활성화된 T-세포 및 비만세포에 의해 발현되며, T 세포 성장 인자로서 기능하고, 적혈구계 선조세포, B 세포, 비만 세포, 호산구, 및 치명성 흉선세포의 성장을 매개하고, 인터루킨-3 ("IL-3")과 상승작용하여 비만 세포 활성화 및 증식을 유도하고, 폐 상피에 의한 뮤신 생성을 촉진시킨다. 마우스 항체를 인간 대상체에 투여하는 것은 많은 단점을 수반한다. 따라서, 인간 IL-9에 대한 낮은 면역원성과 높은 친화도를 갖는 항체는 천식과 같은 IL-9 발현 및(또는) 활성화와 관련된 질환을 앓고 있는 인간 환자를 치료하는데 유용할 것이다.

[0084] 본원의 참고문헌의 인용 또는 논의는 이것이 본 발명에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 간주되지 않아야 한다.

발명의 내용

3. 발명의 요약

[0085]

[0086] 본 발명은 인터루킨-9 ("IL-9") 폴리펩티드 (바람직하게는, 인간 IL-9 폴리펩티드)에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 하기 항체를 제공한다: 4D4 또는 그의 항원-결합 단편, 4D4 H2-1 D11 또는 그의 항원-결합 단편, 4D4com-XF-9 또는 그의 항원-결합 단편, 4D4com-2F9 또는 그의 항원-결합 단편, 7F3 또는 그의 항원-결합 단편, 71A10 또는 그의 항원-결합 단편, 22D3 또는 그의 항원-결합 단편, 7F3com-2H2 또는 그의 항원-결합 단편, 7F3com-3H5 또는 그의 항원-결합 단편, 및 7F3com-3D4 또는 그의 항원-결합 단편.

[0087]

본 발명은 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 가변 중쇄 ("VH") 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하며, 인간 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 IL-9 항체를 제공한다. 본 발명은 또한 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 가변 경쇄 (VL) 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하며, 인간 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 IL-9 항체를 제공한다. 본 발명은 또한 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 도메인 및 VL 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하며, 인간 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 IL-9 항체를 제공한다. 본 발명은 추가로 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 상보성 결정 영역 ("CDR") 중 하나 이상의 아미노산 서열 및(또는) 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VL CDR 중 하나 이상의 아미노산 서열을 각각 갖는 1개 이상의 VH CDR 및(또는) 1개 이상의 VL CDR을 포함하며, 인간 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 IL-9 항체를 제공한다.

[0088]

바람직한 실시양태에서, 본 발명은 7F3com-2H2의 VH 도메인 및(또는) VL 도메인을 포함하는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 7F3com-2H2의 1개, 2개 또는 3개의 VH CDR (바람직하게는 VH CDR3 포함)을 포함하는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 7F3com-2H2의 1개, 2개 또는 3개의 VL CDR (바람직하게는 VL CDR3 포함)을 포함하는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 7F3com-2H2의 1개, 2개 또는 3개의 VH CDR 및 1개, 2개 또는 3개의 VL CDR을 포함하는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다.

[0089]

본 발명은, 본 발명의 상이한 항체를 적어도 1, 2, 3, 4, 5종 이상 포함하는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체 혼합물을 제공한다. 또한, 본 발명은, 본 발명의 상이한 항체를 적어도 1, 2, 3, 4, 5종 이상 갖는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 패널을 제공한다. 특히, 본 발명은 환경 내 IL-9 폴리펩티드 (즉, IL-9R 또는 그의 서브유닛에 결합되지 않음), IL-9 폴리펩티드의 수용체-결합 형태, 및(또는) IL-9 폴리펩티드의 수용체-결합 형태 및 환경 내 IL-9 폴리펩티드 양쪽 모두에 면역특이적으로 결합하는 상이한 항체의 패널을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 대한 상이한 친화도, IL-9 폴리펩티드에 대한 상이한 특이성, 또는 상이한 해리 속도를 갖는 항체의 패널을 제공한다. 본 발명은 10개 이상, 바람직하게는 25개 이상, 50개 이상, 75개 이상, 100개 이상, 125개 이상, 150개 이상, 175개 이상, 200개 이상, 250개 이상, 300개 이상, 350개 이상, 400개 이상, 450개 이상, 500개 이상, 550개 이상, 600개 이상, 650개 이상, 700개 이상, 750개 이상, 800개 이상, 850개 이상, 900개 이상, 950개 이상 또는 1000개 이상의 항체의 패널을 제공한다. 항체의 패널은, 예를 들어 ELISA와 같은 검정용 96 웰 플레이트에 사용할 수 있다.

[0090]

바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 인간 항체 또는 인간화 항체이다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 검출가능한 물질 또는 치유제에 접합된다. 방법의 실시양태에서, 본 발명의 항체는 검출가능한 물질 또는 치유제에 접합되지 않는다.

[0091]

본 발명은, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 ("IL-9R") 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상에 대한 현재의 단일 작용제 요법 또는 조합 요법보다 우수한 예방 또는 치유 프로

과일을 제공하는 치료 프로토콜을 포함한다. 특히, 본 발명은, 대상체에게 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 투여하는 단계를 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위한 예방 및 치유 프로토콜을 제공한다. 또한, 본 발명은, 대상체에게 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체 및 본 발명의 항체가 아닌 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어 예방제 또는 치유제)를 투여하는 단계를 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염), 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위한 예방 및 치유 프로토콜을 제공한다.

[0092] 한 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 1종 이상의 IL-9 항체를 단독으로 투여하거나, 또는 자가면역 질환을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는데 사용되거나 이러한 목적에 효과적인 것으로 알려진 본 발명의 항체가 아닌 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 장애 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 자가면역 장애는 류마티스성 관절염 또는 다발성 경화증이다. 자가면역 장애의 예방하고, 치료하고, 관리하고(하거나) 경감시키는데 사용할 수 있는 예방제 또는 치유제의 비제한적 예로는, 항바이러스제, 항균제, TNF- α 길항제, 면역조정제 및 소염제 등이 있다. 바람직한 실시양태에서는, 자가면역 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감을 위해, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 유효량의 비탁신(VITAXIN) (상표명), 시플리주맙 (MEDI-507; 메디툼 인코포레이티드(MedImmune, Inc.)), 1종 이상의 항-EphA2 항체 (그 전문이 본원에 참고로 도입된, 2004년 2월 12일자 미국 특허 출원 공개 제US2004/0028685 A1호 및 2003년 5월 12일자 미국 특허 출원 제10/436,783호 참조) 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여한다.

[0093] 한 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 1종 이상의 IL-9 항체를 단독으로 투여하거나, 또는 염증 장애를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는데 사용되거나 이러한 목적에 효과적인 것으로 알려진 본 발명의 항체가 아닌 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 염증 장애 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 염증 장애는 천식, 알러지, 관절염 또는 제2형 매개 염증을 특징으로 하는 장애이다. 염증 장애의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위한 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 비제한적 예로는, 항바이러스제, 항균제, 항진균제, TNF- α 길항제; 면역조정제, 비만 세포 조정제 및 소염제 등이 있다. 바람직한 실시양태에서는, 염증 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감을 위해, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 유효량의 비탁신 (상표명), 시플리주맙, 1종 이상의 항-EphA2 항체 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여한다.

[0094] 한 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 1종 이상의 IL-9 항체를 단독으로 투여하거나, 또는 증식성 장애를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는데 사용되거나 이러한 목적에 효과적인 것으로 알려진, 본 발명의 항체가 아닌 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 증식성 장애는 암, 만성 폐쇄성 폐 질환 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, "COPD") 또는 폐 섬유증이다. 증식성 장애의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위한 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 비제한적 예로는, 항바이러스제, 항균제, 항진균제, 항혈관형성제, TNF- α 길항제, 면역조정제, 항암제 및 소염제 등이 있다. 바람직한 실시양태에서는, 증식성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감을 위해, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 유효량의 비탁신 (상표명), 시플리주맙, 1종 이상의 항-EphA2 항체 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여한다.

[0095] 한 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 1종 이상의 IL-9 항체를 단독으로 투여하거나, 또는 감염을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는데 사용되거나 이러한 목적에 효과적인 것으로 알려진, 본 발명의 항체가 아닌 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 감염, 바람직하게는 호흡기 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 감염은 폐 또는 호흡기 감염이다. 구체적인 실시양태에서, 감염은 바이러스, 세균 또는 진균에 의해 유발된 호흡기 감염이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 호흡기 감염은 호흡기 합포체 바이러스 ("RSV"), 파라인플루엔자 바이러스 ("PIV") 또는 인간 메타뉴모바이러스 ("hMPV")에 의해 유발된

다. 감염의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위한 요법제 (예를 들어 예방제 또는 치유제)의 비제한적 예로는, 항바이러스제, 항균제, 항진균제, 면역조정제, 항암제 및 소염제 등이 있다. 바람직한 실시양태에서는, 감염 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감을 위해, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 유효량의 비탁신 (상표명), 시플리주맙, 팔리비주맙, 뉴막스(NUMAX) (상표명) (메디문 인코포레이티드), 1종 이상의 항-EphA2 항체 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여한다. 또한 본 발명의 1종 이상의 항체와 조합하여 사용할 수 있는 항체 유도체의 예로는, Bi-특이적 T 세포 내포체(Engager) (BiTE (상표명); 메디문 인코포레이티드)로서 공지된 항체 유도체의 군의 일부인 MT103 등이 있다.

[0096] 본 발명은, 본 발명의 IL-9 항체를 사용하여 대상체의 세포 또는 조직 샘플 내 IL-9의 수준을 검정하는 단계, 및 검정된 IL-9 수준을 대조군 (예를 들어, PBS)에서의 수준과 비교하는 단계를 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)을 진단, 예후판단 또는 모니터링하는 방법을 제공한다. 검정된 IL-9 수준이 대조군 IL-9 수준에 비해 증가되거나 감소된 것은 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염의 지표이다. 또한, 본 발명은, 본 발명의 항체가 아닌 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)를 함유하거나 함유하지 않으며 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 1종 이상의 항체를 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 사용하기 위한 제약 조성물, 키트 및 제조 용품을 제공한다. 키트 또는 제조 용품은 추가로 지침서를 포함할 수 있다.

[0097] **3.1 용어**

[0098] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이상"은 기준, 예를 들어 평균적인 건강한 대상체 및(또는) 평균적인 건강한 대상체의 집단에서 벗어남을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이상 발현"은 정상적이고 건강한 세포 또는 대상체 및(또는) 정상적이고 건강한 세포 또는 대상체의 집단과 상대적인 세포 또는 대상체에 의한 유전자 생성물 (예를 들어, RNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드)의 비정상적인 발현을 지칭한다. 이러한 이상 발현은 유전자의 증폭에 의한 결과일 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 용어 "이상 발현"은, 정상적이고 건강한 세포 또는 대상체 및(또는) 정상적이고 건강한 세포 또는 대상체의 집단에 의한 유전자 생성물의 발현과 상대적인 세포 또는 대상체에 의한 IL-9 및(또는) IL-9R 또는 그의 서브유닛의 비정상적인 발현을 지칭하며, 이는 세포 또는 대상체 내의 비정상적 위치에서의 IL-9 및(또는) IL-9R 또는 그의 서브유닛 유전자 생성물의 발현, 세포 또는 대상체 내의 변경된 수준의 IL-9 및(또는) IL-9R 또는 그의 서브유닛 유전자 생성물의 발현, 돌연변이된 IL-9 및(또는) IL-9R 또는 그의 서브유닛 유전자 생성물의 발현, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이상 활성"은, 정상적이고 건강한 세포 또는 대상체 및(또는) 정상적이고 건강한 세포 또는 대상체의 집단과 상대적인 세포 또는 대상체에서의 유전자 생성물의 변경된 수준, 유전자 생성물에 의한 활성 증가, 또는 유전자 생성물의 활성 손실을 지칭한다. 구체적인 실시양태에서, 용어 "이상 활성"은 (예를 들어, 수용체에 대한 IL-9의 결합 능력 증가와 같은) 건강한 세포 또는 대상체 및(또는) 정상적이고 건강한 세포 또는 대상체의 집단에서 정상적으로 발견되는 활성에서 벗어난 IL-9 및(또는) IL-9R 또는 그의 서브유닛 활성을 지칭한다. IL-9 활성의 예로는, IL-9R의 인산화, Jak3의 활성화, MEK의 활성화, Stat 1의 활성화 및 Stat 3의 활성화 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0099] 본원에서 사용된 바와 같이, 단백질성 작용제 (예를 들어, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드 및 항체)의 개념에서의 용어 "유사체"는 제2 단백질성 작용제와 유사하거나 동일한 기능을 가지면서 제2 단백질성 작용제와 유사하거나 동일한 아미노산 서열을 필수적으로 포함하지는 않거나, 또는 제2 단백질성 작용제와 유사하거나 동일한 구조를 갖는 단백질성 작용제를 지칭한다. 유사한 아미노산 서열을 갖는 단백질성 작용제는, (a) 제2 단백질성 작용제의 아미노산 서열과 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 단백질성 작용제; (b) 5개 이상의 인접 아미노산 잔기, 10개 이상의 인접 아미노산 잔기, 15개 이상의 인접 아미노산 잔기, 20개 이상의 인접 아미노산 잔기, 25개 이상의 인접 아미노산 잔기, 40개 이상의 인접 아미노산 잔기, 50개 이상의 인접 아미노산 잔기, 60개 이상의 인접 아미노산 잔기, 70개 이상의 인접 아미노산 잔기, 80개 이상의 인접 아미노산 잔기, 90개 이상의 인접 아미노산 잔기, 100개 이상의 인접 아미노산 잔기,

125개 이상의 인접 아미노산 잔기, 150개 이상의 인접 아미노산 잔기의 제2 단백질성 작용제를 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 엄격 조건하에서 혼성화되는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 단백질성 작용제; 및 (c) 제2 단백질성 작용제를 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 단백질성 작용제 중 하나 이상을 만족시키는 제2 단백질성 작용제를 지칭한다. 제2 단백질성 작용제와 유사한 구조를 갖는 단백질성 작용제는 제2 단백질성 작용제와 유사한 2차, 3차 또는 4차 구조를 갖는 단백질성 작용제를 지칭한다. 단백질성 작용제의 구조는 펩티드 서열분석, X-선 결정학, 핵 자기 공명, 원편광 이색성 및 결정학 전자 현미경을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 당업자에게 공지된 방법에 의해 측정할 수 있다.

[0100] 두 아미노산 서열 또는 두 핵산 서열의 동일성(%)을 측정하기 위해서는, 서열을 최적의 비교를 위해 정렬한다 (예를 들어, 제2 아미노산 또는 핵산 서열과의 최적의 정렬을 위해 제1 아미노산 또는 핵산 서열의 서열 중에 갭을 도입할 수 있음). 이어서, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열 중의 위치가 제2 서열 중의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드로 채워져 있으면, 분자는 그 위치에서 동일하다. 두 서열간의 동일성(%)은 서열들에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, 동일성(%) = 동일한 중복 위치의 수/위치의 총 수 x 100%). 한 실시양태에서, 두 서열은 동일한 길이를 갖는다.

[0101] 또한, 두 서열간의 동일성(%)의 측정은 수학적 알고리즘을 이용하여 달성할 수 있다. 두 서열의 비교에 이용되는 수학적 알고리즘의 바람직한 비제한적 예는, 문헌 [Karlín and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90: 5873-5877]에서와 같이 변형된 문헌 [Karlín and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87: 2264-2268]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 문헌 [Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215: 403]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 도입되어 있다. BLAST 뉴클레오티드 검색을 NBLAST 뉴클레오티드 프로그램 파라미터 세트 (예를 들어, 스코어 = 100, 워드 길이 = 12)로 수행하여 본 발명의 핵산 분자에 대한 뉴클레오티드 서열 상동성을 얻을 수 있다. BLAST 단백질 검색을 XBLAST 프로그램 파라미터 세트 (예를 들어, 스코어 - 50, 워드 길이 = 3)로 수행하여 본 발명의 단백질 분자에 대한 아미노산 서열 상동성을 얻을 수 있다. 비교를 위한 갭이 있는 정렬을 얻기 위해서는, 문헌 [Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402]에 기재된 바와 같이 갭이 있는(Gapped) BLAST를 이용할 수 있다. 별법으로, PSI-BLAST를 사용하여 분자들 사이의 거리 관계 (*Id.*)를 탐색하는 반복 검색을 수행할 수 있다. BLAST, 갭핑된 (Gapped) BLAST 및 PSI-BLAST 프로그램을 사용하는 경우, 각각의 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터를 사용할 수 있다 (예를 들어, NCBI 웹사이트 참고). 서열의 비교를 위해 사용되는 수리학적 프로그램의 또다른 바람직한 비제한적 예는 문헌 [Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17]의 알고리즘이다. 상기 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 중에 도입된다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 사용하는 경우, PAM120 중량 잔기 표, 갭 길이 패널티 12 및 갭 패널티 4를 사용할 수 있다.

[0102] 두 서열 사이의 동일성(%)을 갭을 허용하거나 또는 허용하지 않으면서 상기 기재한 기술과 유사한 기술을 사용하여 측정할 수 있다. 동일성(%)을 계산하는데 전형적으로 정확한 매칭만이 계수된다.

[0103] 본원에서 사용된 바와 같이, 비-단백질성 유사체 맥락에서의 용어 "유사체"는 제1 유기 또는 무기 분자로서 유사하거나 동일한 기능을 갖고, 제1 유기 또는 무기 분자와 구조적으로 유사한 제2 유기 또는 무기 분자를 지칭한다.

[0104] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "길항제" 및 "길항제들"은 또다른 분자의 기능, 활성 및(또는) 발현을 차단, 억제, 감소 또는 중화시키는 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드모방체(peptidomimetic), 당단백질, 항체, 항체 단편, 탄수화물, 핵산, 유기 분자, 무기 분자, 대분자 또는 소분자(small molecule)를 지칭한다. 여러 실시양태에서, 길항제는 대조군, 예컨대 인산염 완충 식염수 (PBS)와 비교하여 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상으로 또다른 분자의 기능, 활성 및(또는) 발현을 감소시킨다.

[0105] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체" 및 "항체들"은 모노클로날 항체, 다중특이적 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 카멜화 항체, 키메라 항체, 단일쇄 Fvs (scFv), 단일쇄 항체, 단일 도메인 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, 디술포드-결합 Fvs (sdFv) 및 항-이디오타입(idiotype) (항-Id) 항체 (예를 들어, 본 발명의 항체에 대한 항-Id

항체를 포함함), 인트라바디 및 상기 기재한 임의의 것의 에피토프-결합 단편을 지칭한다. 특히, 항체는 이뮤노글로불린 분자 및 이뮤노글로불린 분자의 면역특이적으로 활성인 단편, 즉 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함한다. 이뮤노글로불린 분자는 임의의 형태 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류 (예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂) 또는 하위부류일 수 있다.

- [0106] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항-IL 9 항체", "IL-9 항체", "본 발명의 항체" 및 유사 용어는 단락 5.1.에 기재된 항체를 지칭한다.
- [0107] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대조군 IgG 항체"는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하지 않고, 바람직하게는 IL-9 폴리펩티드와 교차반응을 하지 않는 IgG 항체 또는 기타 "대조군 항체"를 지칭한다.
- [0108] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "사이토킨 수용체 조정제"는 사이토킨 수용체의 인산화, 사이토킨 수용체와 관련된 신호 도입 경로의 활성화 및(또는) 특정 단백질, 예컨대 사이토킨 또는 사이토킨 수용체의 발현을 조정하는 작용제를 지칭한다. 상기 작용제는 사이토킨 수용체의 인산화, 사이토킨 수용체와 관련된 신호 도입 경로의 활성화 및(또는) 특정 단백질, 예컨대 사이토킨의 발현을 직접적으로 또는 간접적으로 조정할 수 있다. 따라서, 사이토킨 수용체 조정제의 예는 사이토킨 수용체 또는 그의 단편에 면역특이적으로 결합하는 사이토킨, 사이토킨의 단편, 융합 단백질 및 항체를 포함하나 이로써 제한되지 않는다. 또한, 사이토킨 수용체 조정제는 사이토킨 또는 그의 단편에 면역특이적으로 결합하는 펩티드, 폴리펩티드 (예를 들어, 용해성 사이토킨 수용체), 융합 단백질 및 항체를 포함하나 이로써 제한되지 않는다.
- [0109] 본원에서 사용된 바와 같이, 단백질성 작용제 (예를 들어, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드 및 항체)의 맥락에서의 "유도체"는 아미노산 잔기 치환, 결실 및(또는) 부가의 도입에 의해 변경된 아미노산 서열을 포함하는 단백질성 작용제를 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유도체"는 또한 변형된, 즉 단백질성 작용제에 임의의 유형의 분자를 공유 부착시킴으로써 변형된 단백질성 작용제를 지칭한다. 예를 들어, 항체는 예를 들어, 당화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호기/차단기에 의해 유도체화, 단백질 절단, 세포성 리간드 또는 다른 단백질의 결합 등으로 변형시킬 수 있으나, 이로써 제한되지 않는다. 단백질성 작용제의 유도체는 특이적 화학 절단, 아세틸화, 포르밀화, 튜니카마이신의 대사적 합성 등을 포함하나 이로써 제한되지 않는 당업자에게 공지된 기술을 사용한 화학적 변형으로 제조할 수 있다. 추가로, 단백질성 작용제의 유도체는 1종 이상의 비통상적 아미노산을 함유할 수 있다. 단백질성 작용제의 유도체는 이것이 유도된 단백질성 작용제와 유사하거나 동일한 기능을 갖는다.
- [0110] 본원에서 사용된 바와 같이, 비-단백질성 유도체의 맥락에서의 용어 "유도체"는 제1 유기 또는 무기 분자의 구조를 기초로 하여 형성된 제2 유기 또는 무기 분자를 지칭한다. 유기 분자의 유도체는, 예를 들어 히드록실, 메틸, 에틸, 카복실, 니트릴 또는 아민 기의 부가 또는 결실에 의해 변형된 분자를 포함하나 이로써 제한되지 않는다. 유기 분자는 또한 에스테르화, 알킬화 및(또는) 인산화될 수 있다.
- [0111] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "장애" 및 "질환"은 구별없이 대상체에서의 상태를 지칭하는데 사용된다. 특히, 용어 "자가면역 질환"은 용어 "자가면역 장애"와 구별없이 사용되어 대상체 자신의 세포, 조직 및(또는) 기관에 대한 면역 반응에 의한 대상체의 세포, 조직 및(또는) 기관 손상을 특징으로 하는 대상체에서의 상태를 지칭한다. 용어 "염증 질환"은 용어 "염증 장애"와 구별없이 사용되어 염증, 바람직하게는 만성 염증을 특징으로 하는 대상체에서의 상태를 지칭한다. 자가면역 장애는 염증과 관련되거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 또한, 염증은 자가면역 장애에 의해 유발되거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 특정 상태는 하나 이상의 장애로서 특징화될 수 있다. 예를 들어, 특정 상태는 자가면역 및 염증성 장애 둘다로서 특징화될 수 있다.
- [0112] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 질환 또는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 중증도 및(또는) 기간을 감소시키고(거나) 경감시키거나, 상기 질환 또는 장애의 진전을 예방하거나, 상기 질환 또는 장애의 퇴행을 유발하거나, 상기 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 재발, 발생 또는 발병을 예방하거나 다른 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 예방 또는 치료 효과(들)을 향상 또는 개선하는데 충분한 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 양을 지칭한다.
- [0113] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "에피토프"는 동물에서, 바람직하게는 포유동물에서, 가장 바람직하게는 인간에서 항원성 또는 면역원성을 갖는 폴리펩티드 또는 단백질의 단편을 지칭한다. 면역원성을 갖는 에피토프는 동물에서 항체 반응을 유도해 내는 폴리펩티드 또는 단백질의 단편이다. 항원성을 갖는 에피토프는 항체가 당

업자에게 익히 공지된 임의의 방법, 예를 들어 면역검정으로 측정되어 면역특이적으로 결합된 폴리펩티드 또는 단백질의 단편이다. 항원성 에피토프는 반드시 면역원성일 필요는 없다.

- [0114] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단편"은 제2의 상이한 폴리펩티드 또는 단백질의 아미노산 서열의 5개 이상의 인접 아미노산 잔기, 10개 이상의 인접 아미노산 잔기, 15개 이상의 인접 아미노산 잔기, 20개 이상의 인접 아미노산 잔기, 25개 이상의 인접 아미노산 잔기, 40개 이상의 인접 아미노산 잔기, 50개 이상의 인접 아미노산 잔기, 60개 이상의 인접 아미노산 잔기, 70개 이상의 인접 아미노산 잔기, 80개 이상의 인접 아미노산 잔기, 90개 이상의 인접 아미노산 잔기, 100개 이상의 인접 아미노산 잔기, 125개 이상의 인접 아미노산 잔기, 150개 이상의 인접 아미노산 잔기, 175개 이상의 인접 아미노산 잔기, 200개 이상의 인접 아미노산 잔기 또는 250개 이상의 인접 아미노산 잔기의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 또다른 실시양태에서, 단백질 또는 폴리펩티드의 단편은 상기 단백질 또는 폴리펩티드의 하나 이상의 기능을 보유한다. 또다른 실시양태에서, 폴리펩티드 또는 단백질의 단편은 폴리펩티드 또는 단백질의 2, 3, 4 또는 5개 이상의 기능을 보유한다. 바람직하게는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 단편은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 능력을 보유한다.
- [0115] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "융합단백질"은 제1 폴리펩티드 또는 단백질, 또는 그의 단편, 유사체 또는 유도체의 아미노산 서열 및 이종 폴리펩티드 또는 단백질 (즉, 제1 폴리펩티드 또는 단백질, 또는 그의 단편, 유사체 또는 유도체와 상이한 제2 폴리펩티드 또는 단백질, 또는 그의 단편, 유사체 또는 유도체)의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 또는 단백질을 지칭한다. 한 실시양태에서, 융합 단백질은 이종 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드와 융합된 예방제 또는 치유제를 포함한다. 이 실시양태에 따르면, 이종 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 여러 유형의 예방제 또는 치유제이거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 예를 들어, 면역조정 활성을 갖는 2개의 상이한 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드가 함께 융합되어 융합 단백질을 형성할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 융합 단백질은 이종 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드에 융합되기 전에 본래의 폴리펩티드 또는 단백질의 활성과 관련된 활성을 보유하거나 개선시킬 수 있다.
- [0116] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 상기 세포의 핵산 분자로 형질감염 또는 형질전환된 특정 대상체 세포 및 자손 또는 잠재적 자손을 포함한다. 이러한 세포의 자손은 연속적인 세대 또는 숙주 세포 계통으로의 핵산 분자의 통합에서 발생할 수 있는 돌연변이 또는 환경의 영향으로 인해 핵산 분자로 형질감염된 모세포와 동일하지 않을 수 있다.
- [0117] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 성인" 또는 "성인"은 18세 이상의 인간을 지칭한다.
- [0118] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 아동" 또는 "아동" 또는 그의 변형어는 생후 24개월 내지 18세의 인간을 지칭한다.
- [0119] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "장년층 인간", "장년층" 또는 그의 변형어는 65세 이상, 바람직하게는 70세 이상의 인간을 지칭한다.
- [0120] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 유아" 또는 "유아" 또는 그의 변형어는 생후 24개월 미만, 바람직하게는 12개월 미만, 6개월 미만, 3개월 미만, 2개월 미만 또는 1개월 미만의 인간을 지칭한다.
- [0121] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 조산아", "조기 분만된 유아" 또는 "미숙아" 또는 그의 변형어는 임신 나이의 40주 미만, 바람직하게는 임신 나이의 35주 미만에서 태어난, 6개월 미만, 바람직하게는 3개월 미만, 보다 바람직하게는 2개월 미만, 가장 바람직하게는 1개월 미만의 인간을 지칭한다.
- [0122] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "염격 조건하에서 혼성화하다"는 서로 30% 이상 (바람직하게는, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 98%) 동일한 뉴클레오티드 서열이 전형적으로 서로에 혼성화되어 남아있는 혼성화 및 세척을 위한 조건을 기술한다. 이러한 염격 조건은 당업자에게 공지되어 있으며, 문헌 [Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N. Y. (1989), 6.3.1-6.3.6]에서 찾을 수 있다.
- [0123] 일반적으로, 염격 조건을 정의된 이온 강도 pH에서 구체적인 서열에 대한 열적 용점 (T_m)보다 약 5 내지 10 °C 낮은 것으로 선택된다. T_m은 표적에 상보적인 프로브의 50%가 표적 서열과 평형 상태로 혼성화되는 온도 (정의된 이온 강도, pH 및 핵산 농도 하에서의 온도)이다 (표적 서열은 과량으로 존재하기 때문에 T_m에서는 프로브의 50%가 표적 서열과 평형 상태로 차지함). 염격 조건은 pH 7.0 내지 8.3에서 염 농도가 약 1.0 M 나트륨 이온 미만, 전형적으로 약 0.01 내지 1.0 M 나트륨 이온 농도 (또는 기타 염)이며, 온도가 짧은 프로브 (예를 들어, 10 내지 50개의 뉴클레오티드)에 대해서는 약 30 °C 이상이고, 긴 프로브 (예를 들어, 50개 이상의 뉴클

레오티드)에 대해서는 60 °C 이상인 것일 것이다. 엄격 조건은 또한 불안정화제, 예를 들어 포름아미드의 첨가로 달성될 수 있다. 선택적이거나 특이적인 혼성화를 위해, 양성 신호는 배경의 2배 이상, 바람직하게는 배경 혼성화의 10배이다.

[0124] 한 비제한적 예에서, 엄격 혼성화 조건은 6X 염화나트륨/시트르산나트륨 (SSC)에서 약 45 °C로의 혼성화 이후, 0.1X SSC, 0.2% SDS 중에서 약 68 °C로의 1회 이상의 세척이다. 바람직한 비제한적 예에서, 엄격 혼성화 조건은 6X SSC에서 약 45 °C로의 혼성화 이후, 2X SSC, 0.1% SDS 중에서 약 50 내지 65 °C로의 1회 이상의 세척 (즉, 약 50 °C, 55 °C, 60 °C 또는 65 °C로의 1회 이상의 세척)이다. 본 발명의 핵산은 이들 조건하에서 단지 A 또는 T 뉴클레오티드로만 이루어진 뉴클레오티드 서열에 대해 혼성화되는 핵산 분자를 포함하지 않는 것으로 이해된다.

[0125] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "IL-9 폴리펩티드"는 IL-9의 성숙 및 미숙 형태를 비롯한 IL-9, 유사체, 유도체 또는 그의 단편 (문헌 [Van Snick et al., 1989, J Exp. Med. 169:363-68] 및 [Yang et al., 1989, Blood 74:1880-84] 참고 - 둘 다 그 전문이 본원에 참고로 도입됨) 또는 IL-9, 유사체, 유도체 또는 그의 단편을 포함하는 융합 단백질을 지칭한다. IL-9 폴리펩티드는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. IL-9 폴리펩티드의 뉴클레오티드 및(또는) 아미노산 서열은 문헌 또는 공개된 데이터베이스로부터 찾을 수 있거나, 또는 상기 뉴클레오티드 및(또는) 아미노산 서열은 당업자에게 공지된 클로닝 및 서열분석 기술을 이용하여 결정할 수 있다. 예를 들어, 인간 IL-9의 뉴클레오티드 서열은 진뱅크 (GenBank) 데이터베이스 (예를 들어, 접속 번호 NM_000590; 도 12 참고)에서 찾을 수 있다. 인간 IL-9의 아미노산 서열을 진뱅크 데이터베이스 (예를 들어, 접속 번호 A60480, NP_000584 및 AAC17735; 도 13 참고) 및 2002년 4월 12일에 출원된 발명의 영문 명칭이 "Recombinant Anti-Interleukin-9 Antibodies"인 미국 가출원 제60/371,683호 (페이지 15 상의 인간 IL-9의 아미노산 서열은 구체적으로 본원에 참고로 도입됨)에서 찾을 수 있다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드는 인간 IL-9, 유사체, 유도체 또는 그의 단편이다.

[0126] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "IL-9 수용체" 및 "IL-9R"은 IL-9 수용체, 유사체, 유도체 또는 그의 단편, 또는 IL-9 수용체, 유사체, 유도체 또는 그의 단편을 포함하는 융합 단백질을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, IL-9R의 맥락에서의 용어 "하나 이상의 서브유닛" 및 "서브유닛"은 IL-9R 리간드-특이적 알파 서브유닛 ("IL-9R α ") 및(또는) 기능적 IL-9R 또는 유사체, 유도체 또는 그의 단편의 일반 γ_c 쇄 (이는 또한 IL-2R, IL-4R, IL-7R 및 IL-15R 복합체 중에도 존재함)를 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 기능적 IL-9R은 당업자에게 공지된 임의의 세포 증식 검정 (예를 들어, [³H]-티미딘 혼입 검정 또는 핵소사미니다제 검정)으로 측정되어 IL-9로 처리된 T 세포 중에 증식성 반응을 매개한다 (예를 들어, 문헌 [Renauld et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:5690-94] 및 [Bauer et al., 1998, J Biol. Chem. 273:9255-60 - 둘 다 그 전문이 본원에 참고로 도입됨]). 바람직하게는, 기능적 IL-9R을 발현하는 T 세포주 (예를 들어, 인간 및 무린 IL-9R α 를 둘 다 발현하는 TS1 RA3 세포 (알 앤 디 시스템즈 (R & D Systems)))의 IL-9로의 처리는 당업자에게 공지된 임의의 세포 증식 검정으로 측정하여 T 세포 증식에 있어서의 투여량 의존성 증가를 가져온다 (문헌 [Renauld et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:5690-94] 및 [Bauer et al., 1998, J Biol. Chem. 273:9255-60] 참고). 또다른 바람직한 실시양태에서, γ_c 및 IL-9R α 쇄를 포함하는 기능적 IL-9R은 신호 도입자 및 활성화자 전사 (STAT) 인자인 STAT-1, STAT-3 및 STAT-5의 동종이량체 및 이종이량체를 활성화하는 야누스(Janus) 키나제인 JAK1 및 JAK3을 통한 신호 캐스케이드를 개시한다 (문헌 [Bauer et al., 1998, J Biol. Chem. 273:9255-60] 참고). 또다른 바람직한 실시양태에서, 기능적 IL-9R은 당업자에게 공지된 아폽토시스(apoptosis) 검정으로 측정되는 바와 같은 STAT-3 및 STAT-5를 포함하는 메카니즘으로 아폽토시스를 방지할 수 있다 (문헌 [Bauer et al., 1998, J Biol. Chem. 273:9255-60] 참고). IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛은 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. IL-9R 및 그의 서브유닛의 뉴클레오티드 및(또는) 아미노산 서열은 문헌 및 공개된 데이터베이스에서 찾을 수 있거나, 상기 뉴클레오티드 및(또는) 아미노산 서열은 당업자에게 공지된 클로닝 및 서열분석 기술을 이용하여 결정할 수 있다. 예를 들어, 인간 IL-9R의 뉴클레오티드 서열은 진뱅크 데이터베이스 (예를 들어, 접속 번호 NM_002186, NM_176786 및 NM_000206; 도 14 참고)에서 찾을 수 있다. 인간 IL-9R의 아미노산 서열을 진뱅크 데이터베이스 (예를 들어, 접속 번호 NP_002177; NP_789743 및 NP_000197; 도 15 참고) 및 2002년 4월 12일에 출원된 발명의 영문 명칭이 "Recombinant Anti-Interleukin-9 Antibodies"인 미국 가출원 제 60/371,683호 (16 페이지 상의 인간 IL-9R의 아미노산 서열은 구체적으로 본원에 참고로 도입됨)에서 찾을 수 있다. 바람직한 실시양태에서, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛은 인간 IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛, 유사체, 유도체 또는 그의 단편이다.

[0127] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역조정제" 및 면역조정제들, 면역조정약 또는 면역조정 약물을 포함하나 이로써 제한되지 않는 그의 변형어는 숙주의 면역계를 조정하는 작용제를 지칭한다. 구체적인 실시양태에서, 면역조정제는 대상체의 면역 반응의 한 측면을 바꾸는 작용제이다. 특정 실시양태에서, 면역조정제는 대상체의 면역계를 억제하거나 감소시키는 작용제 (즉, 면역억제제)이다. 또다른 특정 실시양태에서, 면역조정제는 대상체의 면역계를 활성화시키거나 증가시키는 작용제 (즉, 면역자극제)이다. 본 발명에 따라, 본 발명의 조합 요법제 중에 사용되는 면역조정제는 본 발명의 항체를 포함하지 않는다. 면역조정제는 소분자, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 핵산 (예를 들어, 생물학적 활성 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 코딩하는 안티센스 뉴클레오티드 서열, 삼중 나선, RNAi 및 뉴클레오티드 서열을 포함하나 이로써 제한되지 않는 DNA 및 RNA 뉴클레오티드), 항체, 합성 또는 천연 무기 분자, 모방제 및 합성 또는 천연 유기 분자를 포함하나 이로써 제한되지 않는다.

[0128] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원에 면역특이적으로 결합하는" 및 유사 용어는 항원 또는 단편에 특이적으로 결합하고 다른 항원에 특이적으로 결합하지 않는, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 융합 단백질 및 항체 또는 그의 단편을 지칭한다. 항원에 면역특이적으로 결합하는 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 또는 항체는 예를 들어, 면역검정법, BIAcore 또는 당업계에 공지된 다른 검정법으로 측정된 바 보다 낮은 친화도로 다른 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질에 결합할 수 있다. 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 단편은 관련 항원과 교차반응성일 수 있다. 바람직하게는, 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 단편은 다른 항원과 교차반응하지 않는다. 항체는, 방사선면역검정법(RIA) 및 효소-결합 면역흡착 검정법(ELISA)과 같은 실험적 기술을 사용하여 측정된 바 임의의 교차반응성 항원에 비해 보다 높은 친화도로 항원에 결합하는 경우에는 항원에 특이적으로 결합한다. 항체 특이성에 관한 논의에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Paul, ed., 1989, Fundamental Immunology, 2nd ed., Raven Press, New York at pages 332-336]을 참조한다.

[0129] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는" 및 유사 용어는 IL-9 폴리펩티드에 특이적으로 결합하고 다른 폴리펩티드에 특이적으로 결합하지 않는, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 융합 단백질 및 항체 또는 그의 단편을 지칭한다. 용어 "IL-9R에 면역특이적으로 결합하는" 및 유사 용어는 IL-9 수용체 또는 그의 서브유닛 중 하나 이상에 특이적으로 결합하고 다른 수용체에 특이적으로 결합하지 않는, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 융합 단백질 및 항체 또는 그의 단편을 지칭한다. IL-9 폴리펩티드 또는 IL-9R에 면역특이적으로 결합하는 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 또는 항체는 예를 들어, 면역검정법, BIAcore 또는 당업계에 공지된 다른 검정법으로 측정된 바 보다 낮은 친화도로 다른 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질에 결합할 수 있다. IL-9 폴리펩티드 또는 IL-9R에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 단편은 관련 항원과 교차반응성일 수 있다. 바람직하게는, IL-9 폴리펩티드 또는 그의 IL-9R에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 단편은 다른 항원과 교차반응하지 않는다. IL-9 폴리펩티드 또는 IL-9R에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 단편은 예를 들어, 면역검정법, BIAcore 또는 당업자에게 공지된 다른 기술에 의해 확인할 수 있다. 항체 또는 그의 단편은, 방사선면역검정법(RIA) 및 효소-결합 면역흡착 검정법(ELISA)과 같은 실험적 기술을 사용하여 측정된 바 임의의 교차반응성 항원에 비해 보다 높은 친화도로 IL-9 폴리펩티드 또는 IL-9R과 결합하는 경우에는 IL-9 폴리펩티드 또는 IL-9R에 특이적으로 결합한다. 항체 특이성에 관한 논의에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Paul, ed., 1989, Fundamental Immunology, 2nd ed., Raven Press, New York at pages 332-336]을 참조한다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 다른 항원과 결합하거나 교차반응하지 않는다. 또다른 실시양태에서, 융합 단백질인 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 IL-9인 융합 단백질의 부분에 특이적으로 결합한다.

[0130] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조합하여"는 1종 초과와 요법제 (예를 들어, 1종 초과와 예방제 및(또는) 치유제)의 사용을 지칭한다. 용어 "조합하여"의 사용은 질환 또는 장애를 갖는 대상체에 요법제 (예를 들어, 예방제 및(또는) 치유제)가 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 요법제 (예를 들어, 제1 예방제 또는 치유제)는 장애를 갖는 대상체에 제2 요법제 (예를 들어, 제2 예방제 또는 치유제)를 투여하기 이전에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전에), 동시에, 또는 이후에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후에) 투여할 수 있다.

[0131] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 단백질성 작용제 또는 핵산 분자 이외의 유기 또는 무기 분자 (소분자이든지 대분자이든지)에 대해 사용된 경우에는, 상이한 유기 또는 무기 분자가 실질적으로 없는 유기 또는 무기 분자를 지칭한다. 바람직하게는, 유기 또는 무기 분자는 제2의 상이한 유기 또는 무기 분자가 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 존재하지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 유기

및(또는) 무기 분자는 단리된다.

[0132] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 단백질성 작용제 (예를 들어, 펩티드, 폴리펩티드, 융합 단백질 또는 항체)에 대해 사용된 경우에는, 세포 내물질 또는 오염 단백질이 유도된 세포 또는 조직 공급원에 세포 내물질 또는 오염 단백질이 실질적으로 없거나, 화학적으로 합성되는 경우에 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없는 단백질성 작용제를 지칭한다. 문장 "세포 내물질이 실질적으로 없는"은 단리되거나 재조합적으로 생성된 세포의 세포 내성분으로부터 단백질성 작용제가 분리된 단백질성 작용제의 제제를 포함한다. 따라서, 세포 내물질이 실질적으로 없는 단백질성 작용제는 이중 단백질, 폴리펩티드, 펩티드 또는 항체 ("오염 단백질"이라고도 지칭함)가 약 30%, 20%, 10% 또는 5% (건조 중량) 미만인 단백질성 작용제의 제제를 포함한다. 단백질성 작용제가 재조합적으로 생성되는 경우에는, 배양 배지가 실질적으로 없는 것, 즉 배양 배지가 단백질성 작용제 제제의 부피의 약 20%, 10% 또는 5% 미만을 나타내는 것이 또한 바람직하다. 단백질성 작용제가 화학적 합성에 의해 생성되는 경우에는, 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없는 것, 즉 단백질성 작용제의 합성에 관여하는 화학적 전구체 또는 다른 화학물질로부터 분리된 것이 바람직하다. 따라서, 이러한 단백질성 작용제의 제제는 관심 단백질성 작용제가 아닌 화학적 전구체 또는 화합물을 약 30%, 20%, 10%, 5% (건조 중량) 미만으로 갖는다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 개시된 단백질성 작용제는 단리된다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 단리된다. 구체적인 실시양태에서, "단리된" 항체는 3가지 크로마토그래피 단계 (양이온 교환, 단백질 A 및 음이온 교환), 나노여과 단계 및 저 pH 처리 단계를 포함하는 다단계 정제 과정에 의해 정제된다 (좀더 자세한 내용은 이하 단락 6 참조).

[0133] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 핵산 분자에 대해 사용된 경우에는, 핵산 분자의 천연 공급원에 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 또한, cDNA 분자와 같은 "단리된" 핵산 분자는 재조합 기술에 의해 제조되는 경우에 배양 배지 또는 다른 세포 내물질이 실질적으로 없거나, 화학적으로 합성되는 경우에 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없을 수 있으나, "단리된"은 cDNA 라이브러리와 같은 클론의 라이브러리의 구성원은 제외한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체를 코딩하는 핵산 분자는 단리된다.

[0134] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 질환의 치유를 일으키지는 않는, 대상체가 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)로부터 획득하는 유익한 효과를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)를 대상체에 투여하여 질환의 진행 또는 악화를 예방하도록 질환을 "관리한다".

[0135] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비만 세포 조정제"는 비만 세포의 활성화, 비만 세포 탈과립 및(또는) 사이토킨과 같은 특정 단백질의 발현을 조정하는 작용제를 지칭한다. 이러한 작용제는 비만 세포의 활성화, 비만 세포의 탈과립 및(또는) 사이토킨과 같은 특정 단백질의 발현을 직접적으로 또는 간접적으로 조정할 수 있다. 비만 세포 조정제의 비제한적 예에는 소분자, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 핵산 (예를 들어, 안티센스 뉴클레오티드 서열, 삼중 나선, RNAi, 및 생물학적 활성 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 비롯한 (이에 한정되지 않음) DNA 및 RNA 뉴클레오티드), 융합 단백질, 항체, 합성 또는 천연 무기 분자, 합성 또는 천연 유기 분자, 또는 줄기 세포 인자, 비만 세포 프로테아제, 사이토킨 (예컨대 IL-3, IL-4 및 IL-9), 사이토킨 수용체 (예컨대 IL-3R, IL-4R 및 IL-9R) 및 줄기 세포 수용체의 발현, 작용 및(또는) 활성을 억제하고(하거나) 감소시키는 모방제가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 비만 세포 조정제의 다른 비제한적인 예에는 소분자, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 핵산 (예를 들어, 안티센스 뉴클레오티드 서열, 삼중 나선, RNAi, 및 생물학적 활성 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 비롯한 (이에 한정되지 않음) DNA 및 RNA 뉴클레오티드), 융합 단백질, 항체, 합성 또는 천연 무기 분자, 합성 또는 천연 유기 분자, 또는 IgE의 발현, 작용 및(또는) 활성을 억제하고(하거나) 감소시키는 모방제가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 비만 세포 조정제는 비만 세포의 탈과립후에 추가의 비만 세포의 활성화를 예방하거나 감소시키는 작용제이다. 다른 실시양태에서, 비만 세포 조정제는 비만 세포 탈과립을 억제하거나 감소시키는 작용제이다. 본 발명에 따라서, 본 발명의 조합 요법제에서 사용되는 비만 세포 조정제는 본 발명의 항체를 포함하지 않는다.

[0136] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비반응성" 및 "무반응"은 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상)와 관련된 하나 이상의 증상을 경감시키는데 임상적으로 적합하지 않은, 상기 장애에 대해 현재 이용되고 있는 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)로 치료된 환자를 기술한

다. 전형적으로, 이러한 환자들은 심각하고 계속되는 활성 질환을 앓으며, 상기 장애와 관련된 증상을 경감시키는 추가의 요법제를 필요로 한다.

- [0137] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "제약상 허용가능한"은 동물, 더욱 특히 인간에서 사용하기 위해, 연방정부 또는 주정부의 관리 기관에 의해 승인되었거나, 미국 약전, 유럽 약전 또는 일반적으로 인식되는 기타 약전에 나열된 것을 의미한다.
- [0138] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 투여 또는 조합 요법제 (예를 들어, 조합 예방제 및(또는) 조합 치유제)의 투여로부터 얻어진, 대상체에서의 질환 또는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 발생 또는 발병의 억제 또는 상기 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 재발, 발병 또는 발생의 예방을 지칭한다.
- [0139] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방제" 및 "예방제들"은 질환 또는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방에 사용될 수 있는 임의의 작용제(들)을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "예방제"는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 다른 특정 실시양태에서, 용어 "예방제"는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체가 아닌 작용제를 지칭한다. 바람직하게는, 예방제는 상기 질환 또는 장애의 발병, 발생, 진행 및(또는) 중증도를 예방하거나 억제하는데 유용한 것으로 알려졌거나, 이에 사용되어 왔거나 또는 현재 사용되고 있는 작용제이다. 예방제는 작용제가 시험관내 및(또는) 생체내에서 갖는 하나 이상의 효과에 기초하여 상이한 작용제로서 특징화될 수 있다. 예를 들어, 비만 세포 조정제는 면역조정제로서 또한 특징화될 수 있다.
- [0140] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방 유효량"은 질환 또는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 발생, 재발 또는 발병을 예방하거나, 또다른 요법제 (예를 들어, 예방제)의 예방 효과(들)을 향상시키거나 개선시키는데 충분한 요법제 (예를 들어, 예방제)의 양을 지칭한다.
- [0141] 본원에서 사용된 바와 같이, "예방 프로토콜"은 예방 효과를 갖는 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제)의 투여량 및 투여 시간에 관한 섭생(regimen)을 지칭한다.
- [0142] 본원에서 사용된 바와 같이, "프로토콜"은 투약 스케줄 및 투약법을 포함한다. 본원에서 프로토콜은 사용 방법이고, 예방 및 치유 프로토콜을 포함한다.
- [0143] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "부작용"은 예방제 또는 치유제의 원치않는 해로운 효과를 포함한다. 부작용은 항상 원치않는 것이지만, 원치않는 효과가 반드시 해로운 것은 아니다. 요법제 (예를 들어 예방제 또는 치유제)로부터의 부작용은 해롭거나, 불유쾌하거나 위험할 수 있다.
- [0144] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "소분자" 및 유사 용어는 펩티드, 펩티드모방체, 아미노산, 아미노산 유사체, 폴리뉴클레오티드, 폴리뉴클레오티드 유사체, 뉴클레오티드, 뉴클레오티드 유사체, 분자량이 1 몰당 약 10,000 그램 미만인 유기 또는 무기 화합물 (즉, 헤테로유기 및 유기금속 화합물 포함), 분자량이 1 몰당 약 5,000 그램 미만인 유기 또는 무기 화합물, 분자량이 1 몰당 약 1,000 그램 미만인 유기 또는 무기 화합물, 분자량이 1 몰당 약 500 그램 미만인 유기 또는 무기 화합물, 및 염, 에스테르, 및 이러한 작용제의 제약상 허용가능한 다른 형태를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0145] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 구별없이 사용된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "대상체들"은 동물, 바람직하게는 비-영장류 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류 (예를 들어, 시노몰고스(cynomolgus) 원숭이와 같은 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함하는 포유 동물, 더욱 바람직하게는 인간을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환

또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상)를 갖는 포유동물, 바람직하게는 인간이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상)를 갖는 가축 (예를 들어, 말, 돼지 또는 소) 또는 애완동물 (예를 들어, 개 또는 고양이)이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상) 발생의 위험이 있는 포유동물 (예를 들어, 면역타협되거나 면역저해된 포유동물), 바람직하게는 인간이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 면역타협되거나 면역저해된 포유동물, 바람직하게는 인간이 아니다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 림프구 수가 대략 500 세포/ mm^3 이상인 포유동물, 바람직하게는 인간이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 인간 유아 또는 인간 조산아이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 인간 아동 또는 인간 성인이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 기관지폐형성이상, 선천성 심장 질환 또는 낭성 섬유증을 갖는 인간 아동이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 장년층 인간이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 기관 또는 그룹 홈(group home), 비제한적인 예로 요양원에서 거주하는 인간이다.

[0146] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상승작용적"은 임의의 2종 이상의 단일 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)의 첨가 효과보다 더 효과적인 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 조합을 지칭한다. 요법제의 조합 (예를 들어, 예방제 또는 치유제의 조합)의 상승작용적 효과는 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)를 낮은 투여량으로 사용하고(하거나) 호흡기 질환을 앓고 있는 대상체에게 상기 요법제를 낮은 빈도로 투여할 수 있게 한다. 낮은 투여량의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)를 이용하고(하거나) 상기 요법제를 낮은 빈도로 투여하는 능력은 호흡기 질환의 예방 또는 치료에 있어서 상기 요법제의 효능을 감소시키지 않고 상기 요법제를 대상체에게 투여하는 것과 관련된 독성을 감소시킨다. 또한, 상승작용적 효과는 호흡기 질환의 예방 또는 치료에서 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 효능을 개선시킬 수 있다. 결국, 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 조합의 상승작용적 효과는 임의의 단일 요법제의 사용과 관련된 불리한 또는 원치않는 부작용을 막을 수 있다.

[0147] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "T 세포 수용체 조정제"는 T 세포 수용체의 인산화, T 세포 수용체와 관련된 신호 도입 경로의 활성화 및(또는) 사이토킨과 같은 T 세포 수용체 활성화와 관련된 특정 단백질의 발현을 조정하는 작용제를 지칭한다. 이러한 작용제는 T 세포 수용체의 인산화, T 세포 수용체와 관련된 신호 도입 경로의 활성화 및(또는) 사이토킨과 같은 T 세포 수용체 활성화와 관련된 특정 단백질의 발현을 직접 또는 간접적으로 조정할 수 있다. T 세포 수용체 조정제의 예로는 T 세포 수용체 또는 그의 단편에 면역특이적으로 결합하는 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 융합 단백질 및 항체를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, T 세포 수용체 조정제의 예로는 T 세포 수용체 또는 그의 단편에 대한 리간드에 면역특이적으로 결합하는 단백질, 펩티드, 폴리펩티드 (예를 들어, 가용성 T 세포 수용체), 융합 단백질 및 항체를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0148] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치유제" 및 "치유제들"은 질환 또는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상)의 예방, 치료, 관리 또는 경감에 사용될 수 있는 임의의 작용제(들)을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "치유제"는 IL-9 폴리펩티드에 결합하는 항체를 지칭한다. 특정 다른 실시양태에서, 용어 "치유제"는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체가 아닌 작용제를 지칭한다. 바람직하게는, 치유제는 이러한 질환 또는 장애의 예방, 치료, 관리 또는 경감에 유용한 것으로 공지되어 있거나, 현재 사용되고 있는 작용제이다. 치유제는 생체내 및(또는) 시험관내에서 갖는 하나 이상의 효과를 기재로 하는 여러가지 작용제로서 특화될 수 있으며, 예를 들어 소염제는 면역조절제로서도 특화될 수 있다.

[0149] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치유 유효량"은 질환 또는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환, 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상)의 증증도를 감소시키고, 호흡기 질환의 지속을 감소시키고, 이러한 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 경감시키고, 이러한 질환 또는 장애의 진전을 예방하고, 이러한 질환

또는 장애의 퇴행을 유발시키거나, 또다른 요법제의 치유 효과(들)를 향상 또는 개선시키기에 충분한 요법제 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체)의 양을 지칭한다.

[0150] 용어 "요법제들" 및 "요법제"는 질환 또는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상)의 예방, 치료, 관리 또는 경감에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜(들), 방법(들) 및(또는) 작용제(들)을 지칭할 수 있다. 특정 실시양태에서, 용어 "요법제" 및 "요법제"는 이러한 질환 또는 장애 또는 의학 분야의 기술자에게 공지된 하나 이상의 증상의 치료, 관리, 예방 또는 경감에 유용한 항-바이러스 요법제, 항균 요법제, 항-진균 요법제, 생물학적 요법제, 지지 요법제 및(또는) 다른 요법제를 지칭한다.

[0151] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치유 프로토콜"은 치유 효과를 갖는 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 치유제)의 투여 및 투여 시기에 대한 섭생을 지칭한다.

[0152] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다" "치료" 및 "치료하는"은 1종 이상의 요법제의 투여 (1종 이상의 예방제 또는 치유제의 투여를 포함하나, 이에 한정되지 않음)로 이러한 질환 또는 장애 (예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염))의 진행, 중증도 및(또는) 지속을 감소 또는 경감시키거나, 이들의 하나 이상의 증상을 경감시키는 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 이러한 용어들은 장기 또는 조직의 종창을 감소시키거나, 호흡기 질환과 관련된 통증을 감소시키는 것을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 이러한 용어들은 천식과 관련된 기도(들)의 염증 또는 수축을 감소시키는 것을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 이러한 용어들은 감염성 작용제의 복제 감소, 또는 한 대상체에서의 다른 장기 또는 조직으로의 또는 다른 대상체로의 감염성 작용제의 확산 감소를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 이러한 용어들은 비만 세포에 의한 염증성 작용제의 방출 감소 또는 이러한 염증성 작용제의 생물학적 효과 감소를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 이러한 용어들은 다수의 과다증식성 세포 (예를 들어, 암 세포)의 성장, 형성 및(또는) 증가를 감소시키는 것을 지칭한다. 또다른 실시양태에서, 이러한 용어들은 원발성 암, 국소 암 또는 전이성 암의 근절, 제거 또는 제어 (예를 들어, 암 확산의 최소화 또는 지연)를 지칭한다.

도면의 간단한 설명

[0153] 도 1A 및 1B는 (A) VH CDR1 (서열 1), VH CDR2 (서열 61) 및 VH CDR3 (서열 3) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 4D4의 가변 중쇄 도메인 (서열 7)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 4), VL CDR2 (서열 5) 및 VL CDR3 (서열 6) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 4D4의 가변 경쇄 도메인 (서열 8)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 2A 및 2B는 (A) VH CDR1 (서열 1), VH CDR2 (서열 10) 및 VH CDR3 (서열 3) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 4D4 H2-1 D11의 가변 중쇄 도메인 (서열 9)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 4), VL CDR2 (서열 5) 및 VL CDR3 (서열 6) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 4D4 H2-1 D11의 가변 경쇄 도메인 (서열 8)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 3A 및 3B는 (A) VH CDR1 (서열 11), VH CDR2 (서열 10) 및 VH CDR3 (서열 12) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 4D4com-XF-9의 가변 중쇄 도메인 (서열 15)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 13), VL CDR2 (서열 14) 및 VL CDR3 (서열 63) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 4D4com-XF-9의 가변 경쇄 도메인 (서열 16)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 4A 및 4B는 (A) VH CDR1 (서열 1), VH CDR2 (서열 10) 및 VH CDR3 (서열 12) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 4D4com-2F9의 가변 중쇄 도메인 (서열 17)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 4), VL CDR2 (서열 14) 및 VL CDR3 (서열 64) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 4D4com-2F9의 가변 경쇄 도메인 (서열 18)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 5A 및 5B는 (A) VH CDR1 (서열 19), VH CDR2 (서열 61) 및 VH CDR3 (서열 3) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3의 가변 중쇄 도메인 (서열 21)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 4), VL CDR2 (서열 5) 및 VL CDR3 (서열 20) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밑줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3의 가변 경쇄 도메인 (서열 22)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 6A 및 6B는 (A) VH CDR1 (서열 19), VH CDR2 (서열 2) 및 VH CDR3 (서열 3) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 71A10의 가변 중쇄 도메인 (서열 23)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 4), VL CDR2 (서열 5) 및 VL CDR3 (서열 20) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 71A10의 가변 경쇄 도메인 (서열 24)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 7A 및 7B는 (A) VH CDR1 (서열 19), VH CDR2 (서열 61) 및 VH CDR3 (서열 3) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3 22D3의 가변 중쇄 도메인 (서열 21)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 4), VL CDR2 (서열 14) 및 VL CDR3 (서열 20) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3 22D3의 가변 경쇄 도메인 (서열 25)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 8A 및 8B는 (A) VH CDR1 (서열 26), VH CDR2 (서열 2) 및 VH CDR3 (서열 3) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3com-2H2의 가변 중쇄 도메인 (서열 27)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 62), VL CDR2 (서열 65) 및 VL CDR3 (서열 20) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3com-2H2의 가변 경쇄 도메인 (서열 28)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 9A 및 9B는 (A) VH CDR1 (서열 44), VH CDR2 (서열 45) 및 VH CDR3 (서열 46) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3com-2H2의 가변 중쇄 도메인 (서열 43)의 뉴클레오티드 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 48), VL CDR2 (서열 49) 및 VL CDR3 (서열 50) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3com-2H2의 가변 경쇄 도메인 (서열 47)의 뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

도 10A 및 10B는 (A) VH CDR1 (서열 19), VH CDR2 (서열 2) 및 VH CDR3 (서열 3) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3com-3H5의 가변 중쇄 도메인 (서열 29)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 4), VL CDR2 (서열 14) 및 VL CDR3 (서열 20) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3com-3H5의 가변 경쇄 도메인 (서열 30)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 11A 및 11B는 (A) VH CDR1 (서열 26), VH CDR2 (서열 2) 및 VH CDR3 (서열 3) (가장 좌측을 VH CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3com-3D4의 가변 중쇄 도메인 (서열 31)의 아미노산 서열을 나타내며, (B) VL CDR1 (서열 62), VL CDR2 (서열 14) 및 VL CDR3 (서열 20) (가장 좌측을 VL CDR1로 출발하여 순서대로 밀줄을 그어 나타냄)을 갖는 7F3com-3D4의 가변 경쇄 도메인 (서열 32)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 12는 진뱅크 데이터베이스 (접속 번호 NM_000590)에서 발견된 인간 IL-9 (서열 51)의 뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

도 13은 진뱅크 데이터베이스 (접속 번호 A60480 (서열 52), NP_000584 (서열 53) 및 AAC17735 (서열 54))에서 발견된 인간 IL-9의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 14A 내지 14C는 진뱅크 데이터베이스 (접속 번호 NM_002186 (서열 55), NM_176786 (서열 56) 및 NM_000206 (서열 57))에서 발견된 인간 IL-9R 서브유닛의 뉴클레오티드 서열을 나타낸다. (A) 접속 번호 NM_002186 및 (B) 접속 번호 NM_176786은 인간 IL-9R 알파 서브유닛 이소형 전구체의 뉴클레오티드 서열이다. (C) 접속 번호 NM_000206은 인간 IL-9R 감마 쇠의 뉴클레오티드 서열이다.

도 15는 진뱅크 데이터베이스 (접속 번호 NP_002177 (서열 58); NP_789743 (서열 59) 및 NP_000197 (서열 60))에서 발견된 인간 IL-9R의 아미노산 서열을 나타낸다. 접속 번호 NP_002177 및 NP_789743은 인간 IL-9R 알파 서브유닛 이소형 전구체의 아미노산 서열을 나타낸다. NP_000197은 인간 IL-9R 감마 쇠의 아미노산 서열이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0154]

본 발명은 인터루킨-9 ("IL-9") 폴리펩티드 (바람직하게는, 인간 IL-9 폴리펩티드)에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 하기의 항체: 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4를 제공한다. 본 발명은 또한 각각 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 도메인 및(또는) VL 도메인의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 ("VH") 도메인 및(또는) 가변 경쇄 ("VL") 도메인을 포함하는 항체를 제공한다. 상기 항체는 당업계에 공지된 임의의 불변 영역, 바람직하게는 인간 경쇄 카파(κ), 인간 경쇄 람다(λ), IgG₁의 불변 영역, IgG₂의 불변 영역, IgG₃의 불

변 영역 또는 IgG₄의 불변 영역을 비롯한 (여기에만 제한되지는 않음) 당업계에서 공지된 임의의 인간 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본 발명은 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 1개 이상의 상보성 결정 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0155] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 ("IL-9R") 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상에 대해 최근의 단일 작용제 요법 또는 조합 요법보다 양호한 예방 또는 치유 프로파일을 제공하는 치료 프로토콜을 포함한다. 특히, 본 발명은 대상체에게 본 발명의 유효량의 1종 이상의 항체를 단독으로 또는 본 발명의 항체가 아닌 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위한 예방 및 치유 프로토콜을 제공한다.

[0156] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 사용하기 위한, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 1종 이상의 항체를 포함하는 제약 조성물, 키트 및 제조 용품을 제공한다. 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9 수용체 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 경감에 사용하기 위한, 본 발명의 항체가 아닌 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 1종 이상의 항체 및 1종 이상의 예방제 또는 치유제를 포함하는 제약 조성물, 키트 및 제조 용품을 제공한다.

[0157] **5.1 IL-9 항체**

[0158] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체 (바람직하게는, 인간 IL-9 폴리펩티드)를 제공한다. 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 하기의 항체: 4D4 또는 그의 항원-결합 단편, 4D4 H2-1 D11 또는 그의 항원-결합 단편, 4D4com-XF-9 또는 그의 항원-결합 단편, 4D4com-2F9 또는 그의 항원-결합 단편, 7F3 또는 그의 항원-결합 단편, 71A10 또는 그의 항원-결합 단편, 7F3 22D3 또는 그의 항원-결합 단편, 7F3com-2H2 또는 그의 항원-결합 단편, 7F3com-3H5 또는 그의 항원-결합 단편 및 7F3com-3D4 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 7F3com-2H2 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 7F3com-2H2의 1개 이상의 CDR)이다. 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 및 7F3com-3D4의 불변 영역은 팔리비주맙(Palivizumab) (메드이문, 인크(MedImmune, Inc.) 제품) IgG₁의 불변 영역과 동일하다 (1998년 10월 20일에 발행된 미국 특허 제5,824,307호 참조).

[0159] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, 4D4 (도 1A; 서열 7), 4D4 H2-1 D11 (도 2A; 서열 9), 4D4com-XF-9 (도 3A; 서열 15), 4D4com-2F9 (도 4A; 서열 17), 7F3 (도 5A; 서열 21), 71A10 (도 6A; 서열 23), 7F3 22D3 (도 7A; 서열 21), 7F3com-2H2 (도 8A; 서열 27), 7F3com-3H5 (도 10A; 서열 29) 또는 7F3com-3D4 (도 11A; 서열 31)의 VH 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하는 항체를 제공한다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 7F3com-2H2 (도 8A; 서열 27)의 VH 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함한다.

[0160] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, 하기 표 1에 열거된 VH CDR 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR을 포함하는 항체를 제공한다. 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, 하기 표 1에 열거된 임의의 VH CDR의 아미노산 서열을 갖는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 VH CDR을 포함하는 (또는 별법으로, 이들로 이루어진) 항체를 제공한다. 한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 1, 서열 11, 서열 19 또는 서열 26의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 2 또는 서열 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열

3 또는 서열 12의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 1, 서열 11, 서열 19 또는 서열 26의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 및 서열 2 또는 서열 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 1, 서열 11, 서열 19 또는 서열 26의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 및 서열 3 또는 서열 12의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 2 또는 서열 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2, 및 서열 3 또는 서열 12의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 1, 서열 11, 서열 19 또는 서열 26의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열 2 또는 서열 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2, 및 서열 3 또는 서열 12의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다.

[0161] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, 4D4 (도 1B; 서열 8), 4D4 H2-1 D11 (도 2B; 서열 8), 4D4com-XF-9 (도 3B; 서열 16), 4D4com-2F9 (도 4B; 서열 18), 7F3 (도 5B; 서열 22), 71A10 (도 6B; 서열 24), 7F3 22D3 (도 7B; 서열 25), 7F3com-2H2 (도 8B; 서열 28), 7F3com-3H5 (도 10B; 서열 30) 또는 7F3com-3D4 (도 11B; 서열 32)에 대한 VL 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하는 항체를 제공한다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 7F3com-2H2 (도 8B; 서열 28)에 대한 VL 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함한다.

[0162] 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, 하기 표 1에 열거된 VL CDR 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR을 포함하는 항체를 제공한다. 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, 하기 표 1에 열거된 임의의 VL CDR의 아미노산 서열을 갖는 1, 2, 3개 또는 그 이상의 VL CDR을 포함하는 (또는 별법으로, 이들로 이루어진) 항체를 제공한다. 한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 4 또는 서열 13의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 5 또는 서열 14의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 6 또는 서열 20의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 4 또는 서열 13의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 및 서열 5 또는 서열 14의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 4 또는 서열 13의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 및 서열 6 또는 서열 20의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 5 또는 서열 14의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열 6 또는 서열 20의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 4 또는 서열 13의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열 5 또는 서열 14의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열 6 또는 서열 20의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 항체의 일부로서 포함한다.

표 1

다양한 CDRs를 코딩하는 각각의 하이노산 서열 간에 상이한 잔기는 밑줄을 굵은 글씨체로 나타낸다.

항체 명	VH 도메인	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3	VL 도메인	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
4D4	서열 7	<u>GYTFI</u> <u>GYWI</u> E (서열 1)	<u>EIL</u> <u>PGSGT</u> <u>TN</u> YNEKFKG (서열 61)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 3)	서열 8	<u>KASQHV</u> <u>GTH</u> VT (서열 4)	<u>GTSYRYS</u> (서열 5)	<u>QHFYSY</u> <u>PLT</u> (서열 6)
4D4 H2-1 D11	서열 9	<u>GYTFI</u> <u>GYWI</u> E (서열 1)	<u>EWL</u> <u>PGSGT</u> <u>T</u> NYNEKFKG (서열 10)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 3)	서열 8	<u>KASQHV</u> <u>GTH</u> VT (서열 4)	<u>GTSYRYS</u> (서열 5)	<u>QHFYSY</u> <u>PLT</u> (서열 6)
4D4com-XF-9	서열 15	<u>GYTFI</u> <u>YWI</u> E (서열 11)	<u>EWL</u> <u>PGSGT</u> <u>T</u> NYNEKFKG (서열 10)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 12)	서열 16	<u>LASQHV</u> <u>GTH</u> VT (서열 13)	<u>GTSYRYS</u> (서열 14)	<u>QHFYD</u> <u>YPLT</u> (서열 63)
4D4com-2F9	서열 17	<u>GYTFI</u> <u>GYWI</u> E (서열 1)	<u>EWL</u> <u>PGSGT</u> <u>T</u> NYNEKFKG (서열 10)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 12)	서열 18	<u>KASQHV</u> <u>GTH</u> VT (서열 4)	<u>GTSYRYS</u> (서열 14)	<u>QHFYEY</u> <u>PLT</u> (서열 64)
7F3	서열 21	<u>GGTFS</u> <u>GYWI</u> E (서열 19)	<u>EIL</u> <u>PGSGT</u> <u>TN</u> YNEKFKG (서열 61)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 3)	서열 22	<u>KASQHV</u> <u>GTH</u> VT (서열 4)	<u>GTSYRYS</u> (서열 5)	<u>QQFYEY</u> <u>PLT</u> (서열 20)
71A10	서열 23	<u>GGTFS</u> <u>GYWI</u> E (서열 19)	<u>EIL</u> <u>PGSGT</u> <u>TN</u> PNEKFKG (서열 2)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 3)	서열 24	<u>KASQHV</u> <u>GTH</u> VT (서열 4)	<u>GTSYRYS</u> (서열 5)	<u>QQFYEY</u> <u>PLT</u> (서열 20)
7F3 22D3	서열 21	<u>GGTFS</u> <u>GYWI</u> E (서열 19)	<u>EIL</u> <u>PGSGT</u> <u>TN</u> YNEKFKG (서열 61)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 3)	서열 25	<u>KASQHV</u> <u>GTH</u> VT (서열 4)	<u>GTSYRYS</u> (서열 14)	<u>QQFYEY</u> <u>PLT</u> (서열 20)
7F3com-2H2	서열 27	<u>GGTFS</u> <u>YWI</u> E (서열 26)	<u>EIL</u> <u>PGSGT</u> <u>TN</u> PNEKFKG (서열 2)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 3)	서열 28	<u>KASQHV</u> <u>ITH</u> VT (서열 62)	<u>GTSYSYS</u> (서열 65)	<u>QQFYEY</u> <u>PLT</u> (서열 20)
7F3com-3H5	서열 29	<u>GGTFS</u> <u>GYWI</u> E (서열 19)	<u>EIL</u> <u>PGSGT</u> <u>TN</u> PNEKFKG (서열 2)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 3)	서열 30	<u>KASQHV</u> <u>GTH</u> VT (서열 4)	<u>GTSYRYS</u> (서열 14)	<u>QQFYEY</u> <u>PLT</u> (서열 20)
7F3com-3D4	서열 31	<u>GGTFS</u> <u>YWI</u> E (서열 26)	<u>EIL</u> <u>PGSGT</u> <u>TN</u> PNEKFKG (서열 2)	<u>ADYYGSD</u> <u>YV</u> KFDY (서열 3)	서열 32	<u>KASQHV</u> <u>ITH</u> VT (서열 62)	<u>GTSYRYS</u> (서열 14)	<u>QQFYEY</u> <u>PLT</u> (서열 20)

[0163]

[0164]

본 발명은, 본원에 개시된 VL 도메인 또는 다른 VL 도메인 (예를 들어, 전체 참고로 본원에 혼입되는, 미국 가출원 제60/371,683호 (2002년 4월 12일 출원) 및 미국 가출원 제60/371,728호 (2002년 4월 12일 출원)에 개시된 VL 도메인)과 조합된 본원에 개시된 VH 도메인을 포함하는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은, 본원에 개시된 VH 도메인 또는 다른 VH 도메인 (예를 들어, 미국 가출원 제 60/371,683호 (2002년 4월 12일 출원) 및 미국 가출원 제60/371,728호 (2002년 4월 12일 출원)에 개시된 VH 도메인)과 조합된 본원에 개시된 VL 도메인을 포함하는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다.

[0165]

본 발명은, 상기 표 1에 목록된 VH CDR 및 미국 가출원 제60/371,683호 (2002년 4월 12일 출원) 및 미국 가출원 제60/371,728호 (2002년 4월 12일 출원)에 개시된 VL CDR을 포함하는 (또는 상기 VH CDR 및 VL CDR로 구성되는), IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은, 상기 표 1에 목록된 VL CDR 및 미국 가출원 제60/371,683호 (2002년 4월 12일 출원) 및 미국 가출원 제60/371,728호 (2002년 4월 12일 출원)에 개시된 VH CDR을 포함하는 (또는 대체적으로, 상기 VL CDR 및 VH CDR로 구성되는), IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은, 본원에 개시되고 미국 가출원 제 60/371,683호 (2002년 4월 12일 출원) 및 미국 가출원 제60/371,728호 (2002년 4월 12일 출원)에 개시된 VH CDR과 VL CDR의 조합을 포함하는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다.

[0166]

본 발명은, 상기 표 1에 목록된 하나 이상의 VH CDR과 하나 이상의 VL CDR을 포함하는, IL-9 폴리펩티드에 면역 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 특히, 본 발명은, VH CDR1 및 VL CDR1; VH CDR1 및 VL CDR2; VH CDR1 및 VL CDR3; VH CDR2 및 VL CDR1; VH CDR2 및 VL CDR2; VH CDR2 및 VL CDR3; VH CDR3 및 VH CDR1; VH CDR3 및 VL CDR2; VH CDR3 및 VL CDR3; VH1 CDR1, VH CDR2 및 VL CDR1; VH CDR1, VH CDR2 및 VL CDR2; VH CDR1, VH CDR2 및 VL CDR3; VH CDR2, VH CDR3 및 VL CDR1, VH CDR2, VH CDR3 및 VL CDR2; VH CDR2, VH CDR2 및 VL CDR3; VH CDR1, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR1, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR2, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR2, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 및 VL CDR1; VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 및 VL CDR2; VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 및 VL CDR3; VH RCDR1, VH CDR2, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR1, VH CDR2, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1 및 VL

CDR2; VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR2, VH CDR3, VL CDR2 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR2, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3; VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3; 또는 상기 표 1에 목록된 VH CDR 및 VL CDR의 임의 조합을 포함하는(또는 구성되는) IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다.

[0167] 한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 1, 서열 11, 서열 19 또는 서열 26의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1 및 서열 4 또는 서열 13의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 1, 서열 11, 서열 19 또는 서열 26의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1 및 서열 5 또는 서열 14의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 1, 서열 11, 서열 19 또는 서열 26의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1 및 서열 6 또는 서열 20의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다.

[0168] 한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 2 또는 서열 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열 4 또는 서열 13의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 2 또는 서열 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열 5 또는 서열 14의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 2 또는 서열 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 및 서열 6 또는 서열 20의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다.

[0169] 한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 3 또는 서열 12의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3 및 서열 4 또는 서열 13의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 3 또는 서열 12의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3 및 서열 5 또는 서열 14의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 서열 3 또는 서열 12의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3 및 서열 6 또는 서열 20의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다.

[0170] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 7F3com-2H2의 뉴클레오티드 서열 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 핵산 서열에 의해 코딩된다. 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 7F3com-2H2의 VH 도메인의 뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산 서열에 의해 코딩된 VH 도메인을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 7F3com-2H2의 VL 도메인의 뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산 서열에 의해 코딩된 VL 도메인을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 7F3com-2H2의 VH 도메인 및 VL 도메인의 뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산 서열에 의해 코딩된 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함한다.

[0171] 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 7F3com-2H2의 VH CDR의 뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산 서열에 의해 코딩된 VH CDR을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 7F3com-2H2의 VL CDR의 뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산 서열에 의해 코딩된 VL CDR을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 7F3com-2H2의 VH CDR 및 VL CDR의 뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산 서열에 의해 코딩된 VH CDR 및 VL CDR을 포함한다.

[0172] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체를 코딩하는, 일반적으로 단리된 핵산 분자를 제공한다. 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공하며, 상기 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4, 또는 이들의 항원-결합 단편의 아미노산 서열을 갖는다. 바람직한 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하며, 상기 항체는 7F3com-2H2의 아미노산 서열을 갖는다.

[0173] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공하며, 상기 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5, 또는 7F3com-3D4의 VH 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함한다 (그렇지 않으면, 이들로 구성됨). 바람직한 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하며, 상기 항체는 7F3com-2H2의 VH 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함한다.

- [0174] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 임의의 VH CDR의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR을 포함한다 (그렇지 않으면, 이들로 구성됨). 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 임의의 VH CDR의 아미노산 서열을 갖는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 VH CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 VH CDR1의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 VH CDR2의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 VH CDR3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다.
- [0175] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공하며, 상기 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5, 또는 7F3com-3D4의 VL 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함한다 (그렇지 않으면, 이들로 구성됨). 바람직한 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하며, 상기 항체는 7F3com-2H2의 VL 도메인의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함한다.
- [0176] 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 임의의 VL CDR의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR을 포함한다 (그렇지 않으면, 이들로 구성됨). 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 임의의 VL CDR의 아미노산 서열을 갖는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 VL CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 VH CDR1의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 VL CDR2의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 VL CDR3의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함한다.
- [0177] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 핵산 분자를 제공하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 1개 이상의 VH CDR 및 1개 이상의 VL CDR을 포함한다. 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공하며, 상기 항체는 상기 표 1에 일람된 VH CDR 및 VL CDR 중에서 VH CDR1 및 VL CDR1; VH CDR1 및 VL CDR2; VH CDR1 및 VL CDR3; VH CDR2 및 VL CDR1; VH CDR2 및 VL CDR2; VH CDR2 및 VL CDR3; VH CDR3 및 VH CDR1; VH CDR3 및 VL CDR2; VH CDR3 및 VL CDR3; VH1 CDR1, VH CDR2 및 VL CDR1; VH CDR1, VH CDR2 및 VL CDR2; VH CDR1, VH CDR2 및 VL CDR3; VH CDR2, VH CDR3 및 VL CDR1, VH CDR2, VH CDR3 및 VL CDR2; VH CDR2, VH CDR2 및 VL CDR3; VH CDR1, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR1, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR2, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR2, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 및 VL CDR1; VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 및 VL CDR2; VH CDR1, VH CDR2, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR1, VH CDR2, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR2, VH CDR3, VL CDR2 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR2; VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR2, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3; VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3; VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3; 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다 (또는 그렇지 않으면 이들로 구성됨).
- [0178] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는, 본원에 기술되어 있는 VH 도메인, VH CDR, VL 도메인, 또는 VL CDR의 유도체를 포함한다. 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 본 발명의 항체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열에, 예를 들어 아미노산 치환을 초래하는 부위 지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발을 비롯한, 돌연변이 (예를 들어, 결실, 첨가 및(또는) 치환)를 도입할 수 있다. 바람직하게는, 유도체에는 원래 분자에 대해 25개 미만의 아미노산 치환, 20개 미만의 아미노산 치환, 15개 미만의 아미노산 치환, 10개 미만의 아미노산 치환, 5개 미만의 아미노산 치환, 4개 미만의 아미노산 치환, 3개 미만의 아미노산 치환, 또는 2개 미만의 아미노산 치환이 포함된다. 바람직한 실시양태에서, 보존적 아미노산 치환이 일어난 유도체는 1종 이상의 예상되는 비-필수 아미노산 잔기

(즉, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체에 있어서 중요하지 않은 아미노산 잔기)에서 발생한다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 전하의 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 전하의 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 부류는 당분야에서 한정되어 있다. 이들 부류에는 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소루이신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산이 포함된다. 별법으로, 돌연변이를 예컨대, 포화 돌연변이유발에 의해 코딩 서열의 전체에 또는 그 일부에 무작위로 도입할 수 있고, 생성된 돌연변이체를 생물학적 활성에 대해 스크리닝하여 활성을 보유하는 돌연변이체를 확인할 수 있다. 돌연변이유발 후에, 코딩된 항체를 발현시킬 수 있고 항체의 활성을 측정할 수 있다.

[0179] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 가변 경쇄 (VL) 도메인 및(또는) 가변 중쇄 (VH) 도메인에서 1개 이상의 아미노산 잔기 치환이 일어난, 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 1개 이상의 VL CDR 및(또는) 1개 이상의 VH CDR에서 1개 이상의 아미노산 잔기 치환이 일어난, 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5, 또는 7F3com-3D4의 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 1개 이상의 VH 프레임워크 및(또는) 1개 이상의 VL 프레임워크에서 1개 이상의 아미노산 잔기 치환이 일어난, 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5, 또는 7F3com-3D4, 또는 이들의 VH 및(또는) VL 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. VH 도메인, VH CDR, VL 도메인, VL CDR 및(또는) 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 프레임워크에 치환을 도입함으로써 제조된 항체를 예를 들어, 그의 IL-9 폴리펩티드에의 결합 능력, 또는 IL-9 매개 세포 증식을 억제하거나 감소시키는 능력, 또는 자가면역 장애, 염증성 장애, 증식성 장애 또는 호흡기 감염, 또는 이들의 증상을 예방하고, 치료하고(하거나) 경감시키는 능력에 대해 시험관내 및(또는) 생체내 시험할 수 있다.

[0180] 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 엄격한 조건하에서, 예를 들어 6x 염화나트륨/시트르산 나트륨 (SSC) 중 약 45 °C에서의 필터-결합 DNA에의 혼성화 후에 약 50-65 °C에서 0.2xSSC/0.1% SDS로 1회 이상 세척, 매우 엄격한 조건하에서, 예를 들어 6xSSC 중 약 45 °C에서의 필터-결합 핵산에의 혼성화 후에 약 68 °C에서 0.1xSSC/0.2% SDS로 1회 이상 세척, 또는 당업자에게 공지된 (예를 들어, 문헌 [Ausubel, F. M. et al., eds., 1989, *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. I, Green Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc., New York at pages 6.3.1-6.3.6 and 2.10.3] 참조) 다른 엄격한 혼성화 조건하에서 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4, 또는 이들의 항원-결합 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0181] 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 본원에 기술되어 있는 엄격한 조건하에서 또는 당업자에게 공지된 다른 엄격한 혼성화 조건하에서 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 또는 VL 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH 도메인의 아미노산 서열 또는 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 본원에 기술되어 있는 엄격한 조건하에서 또는 당업자에게 공지된 다른 엄격한 혼성화 조건하에서 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH 도메인의 아미노산 서열 및 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 본원에 기술되어 있는 엄격한 조건하에서 또는 당업자에게 공지된 다른 엄격한 혼성화 조건하에서 상기 표 1에 일람된 VH CDR 또는 VL CDR 중 임의의 하나를 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH CDR의 아미노산 서열 또는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 본원에 기술되어 있는 엄격한 조건하에서 또는 당업자에게 공지된 다른 엄격한 혼성화 조건하에서 상기 표 1에 일람된 VH CDR 중 임의의 하나, 및 상기 표 1에 일람된 VL CDR 중 임의의 하나를 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH CDR의 아미노산 서열 및 VL CDR

의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0182] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 엄격한 조건하에서 7F3com-2H2의 VH 도메인 및(또는) VL 도메인의 뉴클레오티드 서열 (각각, 서열 43 및 서열 47)에 혼성화된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH 도메인 및(또는) VL 도메인을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하고, 상기 항체는 엄격한 조건하에서 7F3com-2H2의 VH CDR 및(또는) VL CDR의 뉴클레오티드 서열 (도 9A-B)에 혼성화된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH CDR 및(또는) VL CDR을 포함한다.
- [0183] 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4, 또는 이들의 항원-결합 단편의 아미노산 서열과 35% 이상, 바람직하게는 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 도메인과 35% 이상, 바람직하게는 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VL 도메인과 35% 이상, 바람직하게는 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0184] 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 상기 표 1에 일람된 임의의 VL CDR과 35% 이상, 바람직하게는 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 1개 이상의 VL CDR의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 상기 표 1에 일람된 임의의 VL CDR과 35% 이상, 바람직하게는 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 1개 이상의 VL CDR의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0185] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 7F3com-2H2를 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 65% 이상, 바람직하게는 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 7F3com-2H2의 VH 도메인 및(또는) VL 도메인의 뉴클레오티드 서열 (각각, 서열 43 및 서열 47)과 65% 이상, 바람직하게는 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH 도메인 및(또는) VL 도메인을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 7F3com-2H2의 VH CDR 및(또는) VL CDR의 뉴클레오티드 서열 (도 9A-B)과 65% 이상, 바람직하게는 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH CDR 및(또는) VL CDR을 포함한다.
- [0186] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 결합하기 위해 본원에 기재된 항체와 경쟁하는 항체를 포함한다. 특히, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 결합하기 위해 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4 또는 그의 항원-결합 단편과 경쟁하는 항체를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 대한 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 결합을 본원에 기재된 경쟁 검정 또는 당업계에 잘 공지된 경쟁 검정에서 대조군, 예컨대 PBS에 상대적으로 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 25% 내지 50%, 45 내지 75%, 또는 75 내지 99%까지 감소시키는 항체를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 대한 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 결합을 ELISA 경쟁 검정에서 대조군, 예컨대 PBS에 상대적으로 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 25% 내지 50%, 45 내지 75%, 또는 75

내지 99%까지 감소시키는 항체를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, ELISA 경쟁 검정은 하기 방식으로 수행할 수 있다: 재조합 IL-9를 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 PBS 중에서 제조한다. 이 용액 100 μl 를 ELISA 98-웰 마이크로타이터 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 밤새 4 내지 8 $^{\circ}\text{C}$ 에서 인큐베이션한다. ELISA 플레이트는 0.1% 트윈 (Tween)을 보충한 PBS로 세척하여 과잉 재조합 IL-9를 제거한다. 비-특이적 단백질-단백질 상호작용은 PBS 중에 제조한 소 혈청 알부민 (BSA) 100 μl 를 최종 농도 1%가 되도록 첨가함으로써 차단한다. 실온에서 1 시간 후에, ELISA 플레이트를 세척한다. 표지되지 않은 경쟁 항체를 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 차단 용액에서 제조한다. 대조군 웰은 단지 차단 용액만 또는 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도의 대조군 항체를 함유한다. 양고추냉이 퍼옥시다제로 표지된 시험 항체 (예를 들어, 7F3com-2H2)를 고정된 최종 농도 1 g/ml 에서의 경쟁 항체 희석물에 첨가한다. 시험 및 경쟁 항체 혼합물 100 μl 를 3벌의 ELISA 웰에 첨가하고, 플레이트를 1 시간 동안 실온에서 인큐베이션한다. 잔여 비결합 항체를 세척해낸다. 결합된 시험 항체는 양고추냉이 퍼옥시다제 기질 100 μl 를 각 웰에 첨가함으로써 검출한다. 플레이트를 30 분 동안 실온에서 인큐베이션하고, 흡광도를 자동 플레이트 판독기로 판독한다. 3벌의 웰의 평균을 계산한다. 시험 항체를 갖는 웰과 경쟁하는 항체는 대조군 웰에 비해 측정되는 흡광도를 감소시킨다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 대한 7F3com-2H2의 결합을 ELISA 경쟁 검정에서 대조군, 예컨대 PBS에 상대적으로 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 25% 내지 50%, 45 내지 75%, 또는 75 내지 99%까지 감소시키는 항체를 포함한다.

[0187] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 대한 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 항원-결합 단편 (예를 들어, VH 도메인, VH CDR, VL 도메인 또는 VL CDR)을 포함하는 (또는, 상기 항원-결합 단편으로 이루어진) 항체의 결합을 본원에 기재된 경쟁 검정 또는 당업계에 잘 공지된 검정에서 대조군, 예컨대 PBS에 상대적으로 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 25% 내지 50%, 45 내지 75%, 또는 75 내지 99%까지 감소시키는 항체를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 대한 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 항원-결합 단편 (예를 들어, VH 도메인, VL 도메인, VH CDR, 또는 VL CDR)을 포함하는 (또는, 상기 항원-결합 단편으로 이루어진) 항체의 결합을 ELISA 경쟁 검정에서 대조군, 예컨대 PBS에 상대적으로 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 25% 내지 50%, 45 내지 75%, 또는 75 내지 99%까지 감소시키는 항체를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 대한 7F3com-2H2의 항원-결합 단편을 포함하는 (또는, 상기 항원-결합 단편으로 이루어진) 항체의 결합을 ELISA 경쟁 검정에서 대조군, 예컨대 PBS에 상대적으로 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 25% 내지 50%, 45 내지 75%, 또는 75 내지 99%까지 감소시키는 항체를 포함한다.

[0188] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 결합하기 위해 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 도메인과 경쟁하는 VH 도메인을 포함하는 (또는, 상기 VH 도메인으로 이루어진) 폴리펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 결합하기 위해 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VL 도메인과 경쟁하는 VL 도메인을 포함하는 (또는, 상기 VL 도메인으로 이루어진) 폴리펩티드 또는 단백질을 포함한다.

[0189] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 결합하기 위해 상기 표 1에 열거한 VH CDR과 경쟁하는 VH CDR을 포함하는 (또는, 상기 VH CDR로 이루어진) 폴리펩티드 또는 단백질을 포함한다.

[0190] IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 즉, 임의의 유형의 분자가 항체에 공유적으로 부착하여 공유 결합함으로써 변형되는 유도체를 포함한다. 예를 들어, 제한 없이, 항체 유도체에는 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호/차단 기에 의한 유도체화, 단백질용균 절단, 세포 리간드 또는 기타 단백질에 대한 연결 등에 의해 변형된 항체가 포함된다. 임의의 다수의 화학적 변형은 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 투니카마이신의 대사 합성 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 추가로, 유도체는 1종 이상의 비통상적 아미노산을 함유할 수 있다.

[0191] 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 당업자에게

공지된 프레임워크 영역 (예를 들어, 인간 또는 비-인간 프레임워크)를 포함한다. 프레임워크 영역은 천연 발생되거나 또는 컨센서스 프레임워크 영역일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 항체의 단편 영역은 인간 (예를 들어, 인간 프레임워크 영역의 열거를 위해 문헌 [Chothia et al., 1998, J. Mol. Biol. 278: 457-479]을 참조하고, 그 전문이 본원에 참고로 도입됨).

[0192] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함하며, 여기서 상기 항체는 프레임워크 영역에 돌연변이 (예를 들어, 1개 이상의 아미노산 치환)를 갖는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 VH 및(또는) VL 도메인의 프레임워크 영역에 1개 이상의 아미노산 잔기 치환을 갖는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 프레임워크 영역 중의 아미노산 치환은 IL-9 폴리펩티드에 대한 항체의 결합을 개선시킨다.

[0193] 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 CDR, QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS (서열 33) 또는 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS (서열 37)의 아미노산 서열을 갖는 VH 프레임워크 영역 1, WVRQAPGQGLEWMG (서열 34)의 아미노산 서열을 갖는 VH 프레임워크 영역 2, RVTMTDRDTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR (서열 35) 또는 RVTITADESTSTAYMESSLRSEDTAVYYCAR (서열 38)의 아미노산 서열을 갖는 VH 프레임워크 영역 3, 및 WGQGLTVTSS (서열 36)의 아미노산 서열을 갖는 VH 프레임워크 영역 4 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 CDR, DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC (서열 39)의 아미노산 서열을 갖는 VL 프레임워크 영역 1, WYQQKPGKAPKLLIY (서열 40)의 아미노산 서열을 갖는 VL 프레임워크 영역 2, GVPFRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYYC (서열 41)의 아미노산 서열을 갖는 VL 프레임워크 영역 3, 및 FGGGTKVEIK (서열 42)의 아미노산 서열을 갖는 VL 프레임워크 영역 4 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 CDR, 서열 33 또는 서열 37의 아미노산 서열을 갖는 VH 프레임워크 영역 1, 서열 34의 아미노산 서열을 갖는 VH 프레임워크 영역 2, 서열 35 또는 서열 38의 아미노산 서열을 갖는 VH 프레임워크 영역 3, 서열 36의 아미노산 서열을 갖는 VH 프레임워크 영역 4, 서열 39의 아미노산 서열을 갖는 VL 프레임워크 영역 1, 서열 40의 아미노산 서열을 갖는 VL 프레임워크 영역 2, 서열 41의 아미노산 서열을 갖는 VL 프레임워크 영역 3, 및 서열 42의 아미노산 서열을 갖는 VL 프레임워크 영역 4 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다.

[0194] 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함하며, 여기서 상기 항체는 가변 영역 및 프레임워크 영역에 돌연변이 (예를 들어, 1개 이상의 아미노산 잔기 치환)를 갖는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2의 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 가변 영역 및 프레임워크 영역 중의 아미노산 치환은 IL-9 폴리펩티드에 대한 항체의 결합을 개선시킨다.

[0195] 본 발명은 또한 당업자에게 공지된 불변 영역을 포함하는 본 발명의 항체를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 항체의 불변 영역 또는 그의 단편은 인간이다.

[0196] 본 발명은 면역 세포, 예컨대 활성화된 T 세포 또는 비만 세포에 의해 발현되는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 본 발명은 또한 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, T 세포, B 세포, 비만 세포, 호중구, 및(또는) 호산구의 활성 또는 기능을 조정하는 항체를 포함한다. 본 발명은 추가로 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, 대상체의 조직, 관절, 또는 장기 내로의 염증 세포의 침윤을 억제 또는 감소시키고(거나) 상피 세포 과다형성을 억제 또는 감소시키는 항체를 포함한다.

[0197] 본 발명은 환경에서 발견되는, 즉 IL-9R 또는 그의 서브유닛에 결합하지 않는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 본 발명은 또한 가용성 IL-9R α 서브유닛에 결합하는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 본 발명은 추가로 세포 막-결합 IL-9R 또는 그의 서브유닛에 결합된 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0198] 한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 IL-9 폴리펩티드와 IL-9 수용체("IL-9R") 또는 그의 서브유닛 사이의 상호작용을 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정 (예를 들어, 면역검정, 예컨대 ELISA)에서 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 대

약 25%, 바람직하게는 대략 30%, 대략 35%, 대략 45%, 대략 50%, 대략 55%, 대략 60%, 대략 65%, 대략 70%, 대략 75%, 대략 80%, 대략 85%, 대략 90%, 대략 95%, 또는 대략 98%까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 별법 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 IL-9 폴리펩티드와 IL-9R 또는 그의 서브유닛 사이의 상호작용을 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정 (예를 들어, 면역검정, 예컨대 ELISA)에서 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 억제하지 않는다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 IL-9 폴리펩티드와 IL-9R 간의 상호작용을 예를 들어 면역검정, 예컨대 ELISA를 사용하여 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만까지 억제한다.

[0199] 한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 IL-9 폴리펩티드와 IL-9 수용체 ("IL-9R") 또는 그의 하나 이상의 서브유닛 사이의 상호작용을 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정 (예를 들어, IL-9 의존성 세포주, 예컨대 인간 IL-9R을 발현하는 IL-9 의존성 마우스 T 세포주를 사용하는 세포 증식 검정)에서 대조군, 예컨대 인간 IL-9R을 발현하는 IL-9 의존성 마우스 T 세포주를 사용하는 세포 증식 검정)에서 대조군, 예컨대 인간 IL-9R을 발현하는 IL-9 의존성 마우스 T 세포주를 사용하는 세포 증식 검정)에서 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 25% 이상, 바람직하게는, 30% 이상, 35% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제 또는 감소시킨다. 별법 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 IL-9 폴리펩티드와 IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛 사이의 상호작용을 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정 (예를 들어, IL-9 의존성 세포주, 예컨대 인간 IL-9R을 발현하는 IL-9 의존성 마우스 T 세포주를 사용하는 세포 증식 검정)에서 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 억제하지 않는다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 IL-9 폴리펩티드와 IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛 사이의 상호작용을 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정 (예를 들어, IL-9 의존성 세포주, 예컨대 인간 IL-9R을 발현하는 IL-9 의존성 마우스 T 세포주를 사용하는 세포 증식 검정)에서 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만까지 억제한다.

[0200] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정에서 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 사이토킨 발현을 유도 또는 감소시키지 않고(또는) 유리시키지 않는 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하고, 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 사이토킨, 예컨대, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, 및 IL-23의 농도에 상대적으로 상기 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 상기 사이토킨의 농도 증가를 유도하지 않는다. 별법 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정에서 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 사이토킨 발현을 유도하고(하거나) 유리시킨다. 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 사이토킨, 예컨대, IFN- γ , IL-2, IL-12, 및 IL-15의 농도에 상대적으로 상기 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 상기 사이토킨의 농도 증가를 유도한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 Th1 세포에 의해 생산되는 사이토킨, 예컨대 IFN- γ 및 IL-12의 농도에 상대적으로 상기 항체가 투여된 대상체 중의 상기 사이토킨의 농도 증가를 유도한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 사이토킨, 예컨대 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, 및 IL-23의 농도에 상대적으로 상기 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 상기 사이토킨의 농도 감소를 유도한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 비만 세포에 의해 생산되는 사이토킨, 예컨대 TNF- α , IL-4, 및 IL-13의 농도에 상대적으로 상기 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 상기 사이토킨의 농도 감소를 유도한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 Th2 세포에 의해 생산되는 사이토킨, 예컨대 IL-4, IL-5, IL-13, 및 IL-10의 농도에 상대적으로 상기 항체가 투여된 대상체의 혈청 중의 상기 사이토킨의 농도 감소를 유도한다. 사이토킨의 혈청 농도를 당업자에게 잘 공지된 임의의 기술, 예컨대 ELISA 또는 웨스턴 블롯 검정에 의해 측정할 수 있다.

[0201] 한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정 (예를 들어, 트리판 블루 (trypan blue) 검정 또는 ^3H -티미딘 검정)에서

대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 염증 세포 (예를 들어, 비만 세포, T 세포, B 세포, 대식세포, 호중구, 호염기구, 및(또는) 호산구)의 증식을 감소 및(또는) 억제한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정에서 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 상부 및(또는) 하부 기도 내로의 염증 세포의 침윤을 감소 및(또는) 억제한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 본원에 기재된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 또는 당업자에게 잘 공지된 검정 (예를 들어, 트리판 블루 검정 또는 ³H-티미딘 검정)에서 대조군, 예컨대 PBS 또는 대조군 IgG 항체에 상대적으로 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 염증 세포의 증식을 감소 및(또는) 억제한다.

[0202] 특정 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포 탈과립을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 감소시킨다 (비만 세포 탈과립 검정의 예로는, 예를 들어 문헌 [Windmiller and Backer, 2003, J Biol. Chem. 278: 11874-78] 참조). 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포 활성화를, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포 활성화 및(또는) 탈과립의 생성물의 발현 및(또는) 방출을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다.

[0203] 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 키마제 및 트립타제와 같은 비만 세포 프로테아제의 발현, 활성화, 혈청 농도 및(또는) 방출을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(거나) 감소시킨다. 바람직한 실시양태에서, 비만 세포 활성화는 IL-9 10 ng/ml의 존재하에 초대 비만 세포 또는 비만 세포주를 시험관내 배양함으로써 측정할 수 있다. 프로테아제 (예를 들어, 키마제 및 트립타제) 및 류코트리엔의 기저 수준은 시판되는 ELISA 키트에 의한 상등액에서 결정한다. 프로테아제 또는 류코트리엔 수준을 조정하는 항체의 능력은 IL-9-반응성 항체 또는 대조군 항체를 세포 배양물에 1 µg/ml의 농도로 직접 첨가함으로써 평가한다. 프로테아제 및 류코트리엔 수준은 24시 및 36시 시점에서 평가한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 C4, D4 및 E4와 같은 비만 세포 류코트리엔의 발현, 활성화, 혈청 농도 및(또는) 방출을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 또다른 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 TNF-α, IL-4, 및 IL-13과 같은 비만 세포 사이토킨의 발현, 활성화, 혈청 농도 및(또는) 방출을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, ELISA 또는 웨스턴 블롯 검정)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지

억제하고(하거나) 감소시킨다.

[0204] 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업계에 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포 증식을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, 트립탄 블루 검정, FACS 또는 ³H 티미딘 검정)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업계에 공지된 시험관내 및(또는) 생체내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시키며, 비만 세포 증식을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, 트립탄 블루 검정, FACS 또는 ³H 티미딘 검정)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 바람직한 실시양태에서, 비만 세포 침윤의 감소는 동물을 난백알부민에 감작시킴으로써 생체내 측정할 수 있다. 요약하자면, 알루미늄 아ジュ반트와 복합체화된 난백알부민 100 μg을 1일 및 21일에 피하로 투여한다. 3주의 감작 절차 동안 내내, IL-9 반응성 항체 또는 대조군 항체를 10 mg/kg 투여량으로 5 내지 7일 마다 동물에 투여한다. 29일, 30일 및 31일에, PBS 중에서 제조된 1 μg/ml 용액 100 μl의 에어로졸 전달 또는 별법으로는 비내 점적에 의해 동물을 아ジュ반트가 없는 난백알부민에 노출시킨다. 31일에, 마지막 난백알부민을 접종한지 6시간 후, 동물을 안락사시키고, 폐 조직을 포르말린 관류로 고정시킨다. 폐 상피 조직 절편의 영역당 비만 세포를 계수함으로써 비만 세포 침윤을 조직학적으로 평가하였다. 상기 실험적 고안을 이용하여, (예를 들어) 이염 과립이 존재하는지를 평가하고(하거나) 분화-의존성 세포 표면 마커 (예를 들어, FcεRI)를 이용하는 면역조직화학에 의해 비만 세포 전구체가 폐 상피에서의 비만 세포로부터 분화될 수 있다.

[0205] 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 상부 및(또는) 하부 기도에서의 비만 세포 전구체의 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업계에 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포 전구체의 증식을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, 트립탄 블루 검정, FACS 또는 ³H 티미딘 검정)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 상부 및(또는) 하부 기도에서의 비만 세포 전구체의 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업계에 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시키며, 비만 세포 전구체의 증식을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, 트립탄 블루 검정, FACS 또는 ³H 티미딘 검정)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 바람직한 실시양태에서, 비만 세포 전구체 침윤은 상기 기재된 비만 세포 침윤 검정으로 생체내 측정할 수 있다.

[0206] 특정 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 T-세포, 특히 Th2 세포의 아팍토시스 증가를 유도함으로써 말초 혈액 T-세포의 결핍을 매개한다. 바람직한 실시양태에서, Th2 T 림프구 결핍은 동물을 난백알부민으로 감작시킴으로써 생체내 측정할 수 있다. 요약하자면, 알루미늄 아ジュ반트와 복합체화된 난백

알부민 100 μg 을 1일 및 21일에 피하로 투여한다. 3주의 감각 절차 동안 내내, IL-9 반응성 항체 또는 대조군 항체를 10 mg/kg 투여량으로 5 내지 7일마다 동물에 투여한다. 28일에, 동물에 아췌반트가 없는 난백알부민 단백질의 100 μg 부스트(boost)를 정맥내로 투여하였다. 정맥내 부스트 후 2일째에, 동물을 안락사시켰다. 비장 세포를 회수하고, 유동 세포분석법으로 분석하였다. IL-4에 대한 세포질 염색에 의해 확인가능한 비장의 Th2 T 림프구는 대조군 항체 수용자에 비해 IL-9 중화 항체를 수용한 동물에서 감소되어야 한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 Th1 및 Th2 분화를 매개하여, 이를 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, FACS)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 특정 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 상부 및(또는) 하부 기도에서의 T 세포 침윤, 특히 Th2 세포 침윤을, 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 T 세포 증식을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, 트립탄 블루 검정, FACS 또는 ^3H 티미딘 검정)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 상부 및(또는) 하부 기도에서의 T 세포 침윤, 특히 Th2 세포 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시키며, T 세포 증식, 특히 Th2 세포 증식을 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시키고(거나), T 세포의 아팜토시스를 증가시킨다.

[0207] 특정 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 대식세포 침윤을, 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 감소시킨다. 바람직한 실시양태에서, 대식세포 침윤의 감소는 동물을 난백알부민에 감작시킴으로써 생체내 측정할 수 있다. 요약하자면, 알루미늄 아췌반트와 복합체화된 난백알부민 100 μg 을 1일 및 21일에 피하로 투여한다. 3주의 감각 절차 동안 내내, IL-9 반응성 항체 또는 대조군 항체를 10 mg/kg 투여량으로 5 내지 7일마다 동물에 투여한다. 29일, 30일 및 31일에, PBS 중에서 제조된 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 용액 100 μl 의 에어로졸 전달 또는 별법으로는 비내 점적에 의해 동물을 아췌반트가 없는 난백알부민에 노출시킨다. 31일에, 마지막 난백알부민을 접종한지 6시간 후, 동물을 안락사시키고, 폐 조직을 포르말린 관류로 고정시킨다. 폐 조직 절편의 영역 당 CD14 양성 세포를 계수함으로써 대식세포 침윤을 면역조직화학적으로 평가하였다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 대식세포 증식을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, 트립탄 블루 검정, FACS 또는 ^3H 티미딘 검정)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 대식세포 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시키며, 대식세포 증식을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다.

[0208]

특정 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 B 세포 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 감소시킨다. 바람직한 실시양태에서, B 림프구 침윤 감소는 동물을 난백알부민에 전신적으로 감각시킴으로써 생체내 측정할 수 있다. 요약하자면, 알루미늄 아유반트와 복합체화된 난백알부민 100 μg 을 1일 및 21일에 피하로 투여한다. 3주의 감각 절차 동안 내내, IL-9 반응성 항체 또는 대조군 항체를 10 mg/kg 투여량으로 5 내지 7일마다 동물에 투여한다. 29일, 30일 및 31일에, PBS 중에서 제조된 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 용액 100 μl 의 에어로졸 전달 또는 별법으로는 비내 점적에 의해 동물을 아유반트가 없는 난백알부민에 노출시킨다. 31일에, 마지막 난백알부민을 접종한지 6시간 후, 동물을 안락사시키고, 폐 조직을 포르말린 관류로 고정시킨다. 폐 조직 절편의 영역 당 CD19 양성 세포를 계수함으로써 B 림프구 침윤을 면역조직화학학적으로 평가하였다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 B 세포 증식을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, 트립탄 블루 검정, FACS 또는 ^3H 티미딘 검정)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 B 세포 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다.

[0209]

특정 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 상부 및(또는) 하부 기도에서의 호산구 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 (예를 들어, 문헌 [Li et al., 2000, Am. J Respir. Cell Mol. Biol. 25:644-51] 참조) 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 호산구 증식을, 본원에 기재되었거나 (단락 5.6 참조) 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, 트립탄 블루 검정, FACS 또는 ^3H 티미딘 검정)에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다. 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 호산구 침윤을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시키며, 호산구 증식을, 본원에 기재되었거나 당업자에게 공지된 생체내 및(또는) 시험관내 검정에서 PBS와 같은 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상까지 억제하고(하거나) 감소시킨다.

[0210]

다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 호중구 침윤을, 본원에 기재되어 있거나 또는 당업자에게 널리 알려져 있는 생체내 및(또는) 시험관내 검정 중 PBS 등의 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 호중구 증식을, 본원에 기재되어 있거나 또는 당업자에게 널리 알려져 있는 생체내 및(또는) 시험관내 검정 (예를 들어, 트립탄 블루(trypan blue) 검정, FACS 또는 ^3H 티미딘 검정) 중 PBS 등의 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85%

이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상 억제하거나(억제하고) 감소시킨다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 호중구 침윤을, 본원에 기재되어 있거나 또는 당업자에게 널리 알려져 있는 생체내 및(또는) 시험관내 검정 중 PBS 등의 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상 억제하거나(억제하고) 감소시키고, 호중구 증식을, 본원에 기재되어 있거나 또는 당업자에게 널리 알려져 있는 생체내 및(또는) 시험관내 검정 중 PBS 등의 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상 억제하거나(억제하고) 감소시킨다.

[0211] 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 염증 세포 동원, 상피 과다 형성, 상피 세포의 점액소 생성, 및 비만 세포의 활성화, 탈과립, 증식 및(또는) 침윤을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는 IL-9 매개 생물학적 영향을 중화시키거나 억제한다.

[0212] 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포의 활성화, 탈과립, 증식 및(또는) 침윤을 본원에 기재되어 있거나 또는 당업자에게 널리 알려져 있는 생체내 및(또는) 시험관내 검정 중 PBS 등의 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상 감소 또는 억제하기 위한 IgE의 발현, 기능 및(또는) 활성을 길항하는 단백질성 작용제 (예를 들어, 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 (항체 포함)) 및(또는) 비-단백질성 작용제와 상승 작용한다.

[0213] 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포의 활성화, 탈과립, 증식 및(또는) 침윤을 본원에 기재되어 있거나 또는 당업자에게 널리 알려져 있는 생체내 및(또는) 시험관내 검정 중 PBS 등의 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상 감소 또는 억제하기 위한 비만 세포 프로테아제의 발현, 기능 및(또는) 활성을 길항하는 단백질성 작용제 (예를 들어, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 (항체 포함)) 및(또는) 비-단백질성 작용제와 상승 작용한다.

[0214] 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 비만 세포의 활성화, 탈과립, 증식 및(또는) 침윤을 본원에 기재되어 있거나 또는 당업자에게 널리 알려져 있는 생체내 및(또는) 시험관내 검정 중 PBS 등의 대조군 또는 대조군 IgG 항체에 대해 25% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상 감소 또는 억제하기 위한 줄기 세포 인자의 발현, 기능 및(또는) 활성을 길항하는 단백질성 작용제 (예를 들어, 펩티드, 폴리펩티드 및 단백질 (항체 포함)) 및(또는) 비-단백질성 작용제와 상승 작용한다. 바람직한 실시양태에서, 초대 비만 세포 또는 비만 세포주는 1 ng/ml IL-9 + 1 ng/ml 줄기 세포 인자의 존재 하에 시험관 내에서 배양된다. 프로테아제 (예를 들어, 카이메이스 및 트립타아제) 및 류코트리엔의 기저 수준은 시판되는 ELISA 키트로 상등액 내에서 측정한다. 프로테아제 또는 류코트리엔의 수준을 조정하기 위한 항체의 활성은 IL-9 반응성 항체 또는 제어 항체를 1 µg/ml의 농도로 직접 세포 배양물에 첨가하여 평가한다. 프로테아제 및 류코트리엔의 수준은 24 및 36 시간의 시점에서 평가한다.

[0215] IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체는 단독이적, 이중특이적, 삼중특이적 또는 이보다 큰 다중특이적일 수 있다. 다중특이적 항체는 IL-9 폴리펩티드의 상이한 에피토프에 대해 특이적이거나, IL-9 폴리펩티드뿐만 아니라 이중 에피토프, 예컨대 이중 폴리펩티드 또는 고체 지지체 모두에 대해 특이적일 수 있다. 예를 들어, 국제 공개 WO 93/17715호, 동 WO 92/08802호, 동 WO 91/00360호 및 동 WO 92/05793호, 문헌 [Tutt, et al., J. Immunol. 147:60-69(1991)], 미국 특허 제4,474,893호, 동 제4,714,681호, 동 제4,925,648호, 동 제5,573,920호 및 동 제5,601,819호, 및 문헌 [Kostelny et al., J. Immunol.148:1547-1553 (1992)]을 참조하기 바란다.

[0216] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 대해 높은 결합 친화도를 갖는 항체를 제공한다. 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 결합 속도 상수 또는 k_{on} 속도 (항체 (Ab) + 항원 (Ag) $\xrightarrow{k_{on}}$ Ab-Ag)는 $10^5 M^{-1} s^{-1}$ 이상, $1.5 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ 이상, $2 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ 이상, $2.5 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ 이상, $5 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$

이상, $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, 또는 $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, 또는 10^5 내지 $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 2×10^5 내지 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 또는 4.5×10^5 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 k_{on} 은 BIAcore 검정으로 측정되는 바와 같이 $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, $2.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상, $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상 또는 $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이상이며, 항체는 본원에 기재된 바와 같이 미소중화(microneutralization) 검정 중 인간의 IL-9를 중화시킨다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 k_{on} 은 BIAcore 검정으로 측정되는 바와 같이 $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이하, $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이하, $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이하, $10^{11} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이하 또는 $10^{12} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 이하이고, 항체는 본원에 기재된 바와 같이 미소중화 검정 중 인간의 IL-9를 중화시킨다. 이들 실시양태에 따르면, 이러한 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 도메인 및(또는) VL 도메인, 또는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH CDR 및(또는) VL CDR을 포함할 수 있다.

[0217] 다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 k_{off} 속도 (항체 (Ab) + 항원 (Ag)

$\xleftarrow{k_{off}}$ Ab-Ag)는 10^{-3} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 미만, 10^{-4} s^{-1} 미만, $2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 미만, 10^{-5} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 미만, 10^{-6} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 미만, 10^{-7} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$, 10^{-8} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 미만, 10^{-9} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 미만 또는 10^{-10} s^{-1} 미만, 또는 10^{-3} 내지 10^{-10} s^{-1} , 10^{-4} 내지 10^{-8} s^{-1} , 또는 10^{-5} 내지 10^{-8} s^{-1} 이다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 k_{off} 는 BIAcore 검정으로 측정되는 바와 같이 10^{-5} s^{-1} , $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 미만, 10^{-6} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 미만, 10^{-7} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 미만, 10^{-8} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 미만, 10^{-9} s^{-1} 미만, $5 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 미만 또는 10^{-10} s^{-1} 미만이며, 항체는 본원에 기재된 미소중화 검정 중 인간의 IL-9를 중화시킨다. 또다른 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 k_{off} 는 10^{-13} s^{-1} 초과, 10^{-12} s^{-1} 초과, 10^{-11} s^{-1} 초과, 10^{-10} s^{-1} 초과, 10^{-9} s^{-1} 초과 또는 10^{-8} s^{-1} 초과이다. 이들 실시양태에 따르면, 이러한 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 도메인 및(또는) VL 도메인, 또는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH CDR 및(또는) VL CDR을 포함할 수 있다.

[0218] 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 친화도 상수 또는 $K_a(k_{on}/k_{off})$ 는 10^2 M^{-1} 이상, $5 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^3 M^{-1} 이상, $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^4 M^{-1} 이상, $5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^5 M^{-1} 이상, $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^6 M^{-1} 이상, $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^7 M^{-1} 이상, $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^8 M^{-1} 이상, $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^9 M^{-1} 이상, $5 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^{10} M^{-1} , $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^{11} M^{-1} 이상, $5 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^{12} M^{-1} 이상, $5 \times 10^{12} \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^{13} M^{-1} 이상, $5 \times 10^{13} \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^{14} M^{-1} 이상, $5 \times 10^{14} \text{ M}^{-1}$ 이상, 10^{15} M^{-1} 이상 또는 $5 \times 10^{15} \text{ M}^{-1}$ 이상, 또는 10^2 내지 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, 10^4 내지 $1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, 또는 10^5 내지 $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ 이다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 K_a 는 10^{11} M^{-1} 이하, $5 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ 이하, 10^{12} M^{-1} 이하, $5 \times 10^{12} \text{ M}^{-1}$ 이하, 10^{13} M^{-1} 이하, $5 \times 10^{13} \text{ M}^{-1}$ 이하, 10^{14} M^{-1} 이하 또는 $5 \times 10^{14} \text{ M}^{-1}$ 이하이다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 해리 상수 또는 $K_d(k_{off}/k_{on})$ 는 10^{-5} M 미만, $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 미만, 10^{-6} M 미만, $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 미만, 10^{-7} M 미만, $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 미만, 10^{-8} M 미만, $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 미만, 10^{-9} M 미만, $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ 미만, 10^{-10} M 미만, $5 \times 10^{-10} \text{ M}$ 미만, 10^{-11} M 미만, $5 \times 10^{-11} \text{ M}$ 미만, 10^{-12} M 미만, $5 \times 10^{-12} \text{ M}$ 미만, 10^{-13} M , $5 \times 10^{-13} \text{ M}$ 미만, 10^{-14} M 미만, $5 \times 10^{-14} \text{ M}$ 미만, 10^{-15} M 미만

또는 5×10^{-15} M 미만, 또는 10^{-2} 내지 5×10^{-5} M, 10^{-6} 내지 10^{-15} M, 또는 10^{-8} 내지 10^{-14} M이다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 k_d 는 BIAcore 검정으로 측정되는 바와 같이 10^{-9} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 10^{-10} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 1×10^{-11} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 1×10^{-12} M 미만, 5×10^{-12} M 미만, 10^{-13} M 미만, 5×10^{-13} M 미만 또는 1×10^{-14} M 미만, 또는 10^{-9} 내지 10^{-14} M이며, 항체는 본원에 기재된 미소중화 검정 중 인간의 IL-9를 중화시킨다. 또다른 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 k_d 는 10^{-9} M 초과, 5×10^{-9} M 초과, 10^{-10} M 초과, 5×10^{-10} M 초과, 10^{-11} M 초과, 5×10^{-11} M 초과, 10^{-12} M 초과, 5×10^{-12} M 초과, 6×10^{-12} M 초과, 10^{-13} M 초과, 5×10^{-13} M 초과, 10^{-14} M 초과, 5×10^{-14} M 초과, 또는 10^{-9} 내지 10^{-14} M 초과이다. 이들 실시양태에 따르면, 이러한 항체는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH 도메인 및(또는) VL 도메인, 또는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4의 VH CDR 및(또는) VL CDR을 포함할 수 있다.

[0219] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항체는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는, 당업계에 공지된 항체를 포함하지 않는다. IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 공지된 항체의 비제한적 예는 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 7F3 22D3, 7F3com-2H2, 7F3com-3H5 또는 7F3com-3D4를 포함한다.

[0220] 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 항체는 항원성 에피토프-보유 펩티드 및 IL-9의 폴리펩티드를 결합하며, 상기 항원성 에피토프-보유 펩티드 및 폴리펩티드는 4 개 이상, 5 개 이상, 6 개 이상, 7 개 이상, 더욱 바람직하게는 8 개 이상, 9 개 이상, 10 개 이상, 11 개 이상, 12 개 이상, 13 개 이상, 14 개 이상, 15 개 이상, 20 개 이상, 25 개 이상, 30 개 이상, 40 개 이상, 50 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 바람직하게는, 어떠한 종에서도 발견되는 IL-9의 인접 아미노산 약 15 내지 약 30 개의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성된다. 면역원성 또는 항원성 에피토프를 포함하는 바람직한 폴리펩티드는 아미노산 잔기의 길이가 8 개 이상, 10 개 이상, 15 개 이상, 20 개 이상, 25 개 이상, 30 개 이상 또는 35 개 이상이다.

[0221] IL-9 에피토프-보유 펩티드, 폴리펩티드 및 이들의 단편은 임의의 종래 수단으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Houghten, R. A. (1985) "General method for the rapid solid-phase synthesis of large numbers of peptides: specificity of antigen-antibody interaction at the level of individual amino acids"], 문헌 ["Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:5 13 1-5 135]을 참조하기 바라며, 이 "연속 다중 펩티드 합성 (SMPS)" 공정은 휴턴(Houghten) 등의 미국 특허 제4,631,211호 (1986)에도 기재되어 있다.

[0222] 본 발명은 본원에 기재된 항체의 하나 이상의 가변 영역 또는 초가변 영역을 포함하는 펩티드, 폴리펩티드 및(또는) 단백질을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 항체의 하나 이상의 가변 영역 또는 초가변 영역을 포함하는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질은 이중 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 이러한 이중 아미노산 서열은 5 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 10 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 15 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 20 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 25 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 30 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 40 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 50 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 75 개 이상의 인접 아미노산 잔기, 100 개 이상의 인접 아미노산 잔기 또는 이를 초과하는 개수의 인접 아미노산 잔기를 포함한다. 이러한 펩티드, 폴리펩티드 및(또는) 단백질은 융합 단백질로 칭할 수 있다.

[0223] 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 항체의 하나 이상의 가변 영역 또는 초가변 영역을 포함하는 펩티드, 폴리펩티드 및(또는) 단백질의 길이는 10 개의 아미노산 잔기, 15 개의 아미노산 잔기, 20 개의 아미노산 잔기, 25 개의 아미노산 잔기, 30 개의 아미노산 잔기, 35 개의 아미노산 잔기, 40 개의 아미노산 잔기, 45 개의 아미노산 잔기, 50 개의 아미노산 잔기, 75 개의 아미노산 잔기, 100 개의 아미노산 잔기, 125 개의 아미노산 잔기, 150 개의 아미노산 잔기 또는 이를 초과하는 개수의 아미노산 잔기이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 항체의 하나 이상의 가변 영역 또는 초가변 영역을 포함하는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체의 하나 이상의 가변 영역 또는 초가변 영역을 포함하는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하지 않는다.

[0224] 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체의 1종 이상의 VH 도메인 및(또는) VL 도메인을 포함하는 펩티드, 폴리펩티드 및(또는) 단백질을 제공한다 (상기 표 1 참조). 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 상기 표 1에 나열된 임의의 CDR의 아미노산 서열을 갖는 1종 이상의 CDR을 포함하는 펩티드, 폴리펩티드 및(또는) 단백질을 제공한다. 이들 실시양태에 따르면, 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질은 이중 아미노산 서열을 추가로

포함할 수 있다.

[0225] 하나 이상의 가변 영역 또는 초가변 영역을 포함하는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질은, 예를 들어 병 또는 장애 (예컨대, 자가면역 장애, 염증 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염))와 관련된 하나 이상의 증상을 차례대로 예방, 치료 및(또는) 완화시킬 수 있는 항-이디오타입 항체의 제조에 유용성을 갖는다. 제조되는 항-이디오타입 항체는 또한 면역검정, 예컨대 항-이디오타입 항체의 제조시 사용되는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질에 함유된 가변 영역 또는 초가변 영역을 포함하는 항체의 검출을 위한 ELISA에 사용될 수도 있다.

[0226] **5.1.1 반감기가 연장된 항체**

[0227] 본 발명은 생체내 반감기가 연장된, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 특히, 본 발명은 대상체, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간 내에서 3일 초과, 7일 초과, 10일 초과, 바람직하게는 15일 초과, 25일 초과, 30일 초과, 35일 초과, 40일 초과, 45일 초과, 2달 초과, 3달 초과, 4달 초과 또는 5달을 초과하는 반감기를 갖는, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 제공한다.

[0228] 생체내에서 항체 (예컨대, 모노클로날 항체, 단일쇄 항체 및 Fab 단편)의 혈청 순환을 연장시키기 위해서, 예를 들어 불활성 중합체 분자, 예컨대 고분자량의 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 다중기능적 링커(linker)의 존재 여부에 관계없이, 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 PEG의 부위-특이적 접합을 통하거나, 리신 잔기 상에 존재하는 엡실론-아미노기를 통해 항체에 부착시킬 수 있다. 생물학적 활성의 손실을 최소화 하는 선형 또는 분지형 중합체 유도체화를 사용할 것이다. 접합도는 SDS-PAGE 및 질량 분광법으로 근접 모니터링하여 항체에 대한 PEG 분자의 적절한 접합을 확보한다. 반응하지 않은 PEG는 크기 배제 크로마토그래피나 이온 교환 크로마토그래피로 항체-PEG 접합체로부터 분리할 수 있다. PEG 유도 항체는 당업자에게 널리 알려진 방법, 예컨대 본원에 기재된 면역검정을 사용하여 결합 활성뿐만 아니라 생체내 유효성을 시험할 수 있다.

[0229] 생체내 반감기가 연장된 항체는 또한 1종 이상의 아미노산 변형 (즉, 치환, 삽입 또는 결실)을 IgG 불변도메인, 또는 그의 FcRn 결합 단편 (바람직하게는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편) 내에 도입하여 생성할 수 있다. 예를 들어, 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입되어 있는, 국제 공개 WO 98/23289호, 동 WO 97/34631호, 동 WO 02/060919호, 및 미국 특허 제6,277,375호를 참조하기 바란다.

[0230] 또한, 항체는 항체 또는 그의 단편을 생체내에서 더욱 안정하게 하거나, 생체내에서 더욱 긴 반감기를 갖도록 하기 위해 알부민에 접합시킬 수 있다. 그 기술은 당업계에 널리 알려져 있으며, 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입되어 있는, 국제 공개 WO 93/15199호, 동 WO 93/15200호 및 동 WO 01/77137호, 및 유럽 특허 제413,622호를 참조하기 바란다.

[0231] **5.1.2 항체 접합체**

[0232] 본 발명은 이중 단백질 또는 폴리펩티드 (또는 그의 단편, 바람직하게는 10개 이상, 20개 이상, 30개 이상, 40개 이상, 50개 이상, 60개 이상, 70개 이상, 80개 이상, 90개 이상 또는 100개 이상의 아미노산으로 이루어진 폴리펩티드)에 제조합적으로 융합되거나 또는 화학적으로 접합 (공유 접합 및 비-공유 접합 둘 모두를 포함함)된 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하여 융합 단백질을 생성하는 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 본원에 기재된 항체의 항원-결합 단편 (예를 들어, Fab 단편, Fd 단편, Fv 단편, F(ab)₂ 단편, VH 도메인, VH CDR, VL 도메인 또는 VL CDR), 및 이중 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 바람직하게는, 항체 또는 항체 단편과 융합되는 이중 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 항체를 호흡기 상피 세포, 비만 세포, 호중구, 호산구, B 세포, 대식세포 또는 활성화된 T 세포에 대해 표적화시키는 데 유용하다. 예를 들어, 특정 세포 유형 (예를 들어, 호흡기 상피 세포, 비만 세포, 호중구, 호산구, B 세포, 대식세포 또는 활성화된 T 세포)에 의해 발현된 세포 표면 수용체에 면역특이적으로 결합하는 항체는 본 발명의 항체 또는 단편에 융합되거나 접합될 수 있다. 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체는 항-줄기 세포 인자 또는 항-kit 리간드에 융합되거나 접합된다. 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 항체 또는 항체 단편에 융합시키거나 접합시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 미국 특허 제5,336,603호, 제5,622,929호, 제5,359,046호, 제5,349,053호, 제5,447,851호 및 제5,112,946호; 유럽 특허 제EP 307,434호 및 제EP 367,166호; 국제 공개번호 제WO 96/04388호 및 제WO 91/06570호; 문헌 [Ashkenazi et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539]; [Zheng et al., 1995, J. Immunol. 154:5590-5600]; 및 [Vil et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-11341] (상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨) 참조).

- [0233] 부가적인 융합 단백질은 유전자-서플링, 모티프-서플링, 엑손-서플링 및 (또는) 코돈-서플링 (이들을 통합하여 "DNA 서플링"이라 언급함)의 기술을 통해 생성될 수 있다. DNA 서플링은 본 발명의 항체 또는 그의 단편 (예를 들어, 친화도는 더 높고 해리 속도는 더 낮은 항체 또는 그의 단편)의 활성을 변경하는 데 사용될 수 있다 (일반적으로, 미국 특허 제5,605,793호, 제5,811,238호, 제5,830,721호, 제5,834,252호 및 제5,837,458호; 문헌 [Patten et al., 1997, *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:724-33]; [Harayama, 1998, *Trends Biotechnol.* 16(2):76-82]; [Hansson et al., 1999, *J. Mol. Biol.* 287:265-76]; 및 [Lorenzo and Blasco, 1998, *Biotechniques* 24(2):308-313] (상기 각 특허 및 공개문은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨) 참조). 항체 또는 그의 단편, 또는 코딩된 항체 또는 그의 단편은 제조하기 전에 에러-프론(error-prone) PCR, 무작위적인 뉴클레오티드 삽입 또는 다른 방법에 의해 무작위적으로 돌연변이유발시킴으로써 변경될 수 있다. IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 이중분자의, 하나 이상의 성분, 모티프, 절편, 부분, 도메인, 단편 등과 제조할 수 있다.
- [0234] 또한, 항체 또는 그의 단편은 마커 서열, 예컨대 펩티드에 융합되어 정제를 용이하게 할 수도 있다. 바람직한 실시양태에서, 마커 아미노산 서열은 pQE 벡터 (미국 91311 캘리포니아주 체트스위스 에톤 에비뉴 9259 소재의 키아젠, 인크.(QIAGEN, Inc.)), 다른 벡터, 시판되는 다수의 벡터에 제공된 태그와 같은 헥사-히스티딘 펩티드이다. 예를 들어, 문헌 [Gentz et al., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:821-824]에 기재된 바와 같이, 헥사-히스티딘은 융합 단백질의 정제를 편리하게 한다. 정제에 유용한 다른 펩티드 태그로는 인플루엔자 헤마글루티닌 단백질로부터 유래된 에피토프에 상응하는 헤마글루티닌 ("HA") 태그 (문헌 [Wilson et al., 1984, *Cell* 37:767]), 및 "플래그(flag)" 태그가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0235] 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 진단 또는 검출가능한 작용제에 접합된다. 상기 항체는 특정 요법제의 효능을 결정하는 것과 같은 임상 시험 절차의 일부로서, 질환 또는 장애 (예를 들어, 자가면역 장애, 염증성 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염))의 발병, 발생, 진행 및 (또는) 중증도를 모니터링하거나 그 예후를 판단하는 데 유용할 수 있다. 상기 진단 및 검출은, 다양한 효소, 예컨대 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스터라제 등; 보결분자단, 예컨대 스트렙타비딘/바이오틴 및 아비딘/바이오틴 등; 형광 물질, 예컨대 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린 등; 발광 물질, 예컨대 루미놀 등; 생체발광 물질, 예컨대 루시페라제, 루시페린 및 에쿠오린 등; 방사능 물질, 예컨대 요오드 (¹³³I, ¹²⁵I, ¹²³I 및 ¹²¹I), 탄소 (¹⁴C), 황 (³⁵S), 트리튬 (³H), 인듐 (¹¹⁵In, ¹¹³In, ¹¹²In 및 ¹¹¹In), 테크네튬 (⁹⁹Tc), 티탈륨 (²⁰¹Ti), 갈륨 (⁶⁸Ga, ⁶⁷Ga), 팔라듐 (¹⁰³Pd), 몰리브덴 (⁹⁹Mo), 제논 (¹³³Xe), 불소 (¹⁸F), ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ⁴⁷Sc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁴²Pr, ¹⁰⁵Rh, ⁹⁷Ru, ⁶⁸Ge, ⁵⁷Co, ⁶⁵Zn, ⁸⁵Sr, ³²P, ¹⁵³Gd, ¹⁶⁹Yb, ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁷⁵Se, ¹¹³Sn 및 ¹¹⁷Sn 등; 및 다양한 양전자방출 단층촬영술을 이용하는 양전자방출 금속, 및 비방사능 상자성 금속 이온 등을 비롯한 검출가능한 물질에 항체를 커플링시켜 수행할 수 있다.
- [0236] 또한, 본 발명은 치유 잔기에 접합된 항체 또는 그의 단편의 용도를 포함한다. 항체 또는 그의 단편은 세포독소, 예를 들어 세포증식 억제제 또는 세포파괴제와 같은 치유 잔기, 치유제 또는 방사능 금속 이온, 예를 들어 알파-방사체에 접합될 수 있다. 세포독소 또는 세포독성제는 세포에 해로운 임의의 작용제를 포함한다. 치유 잔기로는 항대사물질 (예를 들어, 메토타렉세이트, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 5-플루오로우라실 데카르바진); 알킬화제 (예를 들어, 메클로레타민, 티오에파 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴 (BCNU) 및 로무스틴 (CCNU), 시클로토스파미드, 부술판, 디브로모만니톨, 스트렙토도토신, 미토마이신 C, 시스디클로디아민 백금(II)(DDP) 및 시스플라틴); 안트라시클린 (예를 들어, 다우노루비신 (이전에는, 다우노아미신) 및 독소루비신); 항생제 (예를 들어, 닥티노마이신 (이전에는, 악티노마이신), 블레오마이신, 미트라마이신 및 안트라마이신 (AMC)); 아우리스타틴 분자 (예를 들어, 아우리스타틴 PHE, 브리오스타틴 1 및 솔라스타틴 10 (문헌 [Woyke et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:3802-8 (2002)], [Woyke et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:3580-4 (2001)], [Mohammad et al., *Anticancer Drugs* 12:735-40 (2001)], [Wall et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 266:76-80 (1999)], [Mohammad et al., *Int. J. Oncol.* 15:367-72 (1999)] 참조, 이들은 모두 본원에 참고로 도입됨); 호르몬 (예를 들어, 글루코코르티코이드, 프로게스테인, 안드로겐 및 에스트로겐), DNA-복구 효소 억제제 (예를 들어, 에토포시드 또는 토포테칸), 키나제 억제제 (예를 들어, 화합물 ST1571, 이마티닙 메실레이트 (문헌 [Kantarjian et al., *Clin Cancer Res.* 8 (7):2167-76 (2002)])); 세포독성제 (예를 들어, 파클리탁셀, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티뉼 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜치신, 독소루비신, 다우노루비신, 디히드록시 안트라신 디온,

미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데히드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤 및 퓨로마이신 및 이들의 유사체 또는 상동체, 및 미국 특허 제6,245,759호, 제6,399,633호, 제6,383,790호, 제6,335,156호, 제6,271,242호, 제6,242,196호, 제6,218,410호, 제6,218,372호, 제6,057,300호, 제6,034,053호, 제5,985,877호, 제5,958,769호, 제5,925,376, 제5,922,844호, 제5,911,995호, 제5,872,223호, 제5,863,904호, 제5,840,745호, 제5,728,868호, 제5,648,239호, 제5,587,459호에 개시된 화합물); 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 (예를 들어, R115777, BMS-214662, 및 예를 들어 미국 특허 제6,458,935호, 제6,451,812호, 제6,440,974호, 제6,436,960호, 제6,432,959호, 제6,420,387호, 제6,414,145호, 제6,410,541호, 제6,410,539호, 제6,403,581호, 제6,399,615호, 제6,387,905호, 제6,372,747호, 제6,369,034호, 제6,362,188호, 제6,342,765호, 제6,342,487호, 제6,300,501호, 제6,268,363호, 제6,265,422호, 제6,248,756호, 제6,239,140호, 제6,232,338호, 제6,228,865호, 제6,228,856호, 제6,225,322호, 제6,218,406호, 제6,211,193호, 제6,187,786호, 제6,169,096호, 제6,159,984호, 제6,143,766호, 제6,133,303호, 제6,127,366호, 제6,124,465호, 제6,124,295호, 제6,103,723호, 제6,093,737호, 제6,090,948호, 제6,080,870호, 제6,077,853호, 제6,071,935호, 제6,066,738호, 제6,063,930호, 제6,054,466호, 제6,051,582호, 제6,051,574호 및 제6,040,305호에 개시된 화합물); 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 캄프토테신; 이리노테칸; SN-38; 토포테칸; 9-아미노캄프토테신; GG-211 (GI 147211); DX-8951f; IST-622; 루비테칸; 피라졸로아크리딘; XR-5000; 사인토펜; UCE6; UCE1022; TAN-1518A; TAN-1518B; KT6006; KT6528; ED-110; NB-506; ED-110; NB-506; 및 레벡카마이신); 불가레인; DNA 마이너 그루브(minor groove) 결합제, 예컨대 보쉬트(Hoescht) 염료 33342 및 보쉬트 염료 33258; 니티딘; 파가로닌; 에피베르베린; 코랄린; 베타-라파론; BC-4-1; 비스포스포네이트 (예를 들어, 알렌드로네이트, 시마드론테, 클로드로네이트, 티루드로네이트, 에티드로네이트, 이반드로네이트, 네리드로네이트, 올판드로네이트, 리세드로네이트, 피리드로네이트, 파미드로네이트, 졸렌드로네이트), HMG-CoA 리덕타제 억제제 (예를 들어, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 스타틴, 세리바스타틴, 레스콜, 루피터, 로수바스타틴 및 아토바스타틴); 안티센스 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 미국 특허 제6,277,832호, 제5,998,596호, 제5,885,834호, 제5,734,033호 및 제5,618,709호에 개시된 안티센스 올리고뉴클레오티드); 아데노신 데아미나제 억제제 (예를 들어, 플루다라빈 포스페이트 및 2-클로로데옥시아데노신); 이브리투모맵 티옥세탄 (제발린 (Zevalin) (등록상표)); 토시투모맵 (벡사르(Bexxar) (등록상표)), 및 이들의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 클라트레이트 및 전구약물이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0237] 또한, 항체 또는 그의 단편을, 주어진 생물학적 반응을 변형시키는 치유 잔기 또는 약물 잔기에 접합시킬 수 있다. 치유 잔기 또는 약물 잔기는, 고전적인 화학적 치료제로 제한되는 것으로 잘못 이해해서는 안된다. 예를 들어, 약물 잔기는 목적하는 생물학적 활성을 보유한 단백질, 펩티드 또는 폴리펩티드일 수 있다. 상기 단백질은 예를 들어, 독소, 예컨대, 아브린, 리신 A, 슈우도모나스 외독소, 콜레라 독소, 또는 디프테리아 독소; 단백질, 예컨대, 종양 괴사 인자, α -인터페론, β -인터페론, 신경 성장 인자, 혈소판 유도 성장 인자, 조직 플라스미노겐 활성화제, 아팍토시스 작용제(apoptotic agent), 예컨대, TNF- α , TNF- β , AIM I (국제 공개 WO 97/33899 참조), AIM II (국제 공개 WO 97/34911 참조), Fas 리간드 [Takahashi et al., 1994, J. Immunol., 6:1567-1574], 및 VEGF (국제 공개 WO 99/23105 참조), 항혈관형성인자, 예컨대, 혈관생성억제인자, 엔도스타틴, 또는 혈액응고 경로의 성분 (예컨대, 조직 인자); 또는 생물학적 반응 변형제, 예를 들어 림포카인 (예컨대, 인터페론 감마 ("IFN- γ "), 인터루킨-1("IL-1"), 인터루킨-2 ("IL-2"), 인터루킨-5("IL-5"), 인터루킨-6 ("IL-6"), 인터루킨-7 ("IL-7"), 인터루킨-10 ("IL-10"), 인터루킨-12 ("IL-12"), 인터루킨-15 ("IL-15"), 인터루킨-23 ("IL-23"), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 ("GM-CSF"), 및 과립구 콜로니 자극 인자 ("G-CSF")), 또는 성장인자 (예컨대, 성장 호르몬 ("GH")), 또는 응고제 (예컨대, 칼슘, 비타민 K, 조직 인자, 예컨대 하게만 인자 (Hageman factor) (인자 XII), 고분자량 키니노겐 (HMWK), 프리칼리크레인 (PK), 응고 단백질-인자 II (프로트롬빈), 인자 V, XIIa, VIII, XIIa, XI, XIa, IX, IXa, X, 인지질, 피브리노겐의 α 및 β 쇠로부터의 피브리노펩티드 A 및 B, 피브린 단량체가 있으나, 이에 한정되지 않음)가 포함될 수 있다. 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체를 류코트리엔 길항제 (예컨대, 몬텔루카스트(montelukast), 자피르루카스트(zafirlukast), 프란루카스트(pranlukast) 및 자일류톤(zileuton))과 접합시킨다.

[0238] 또한, 항체를 방사성 금속 이온, 예컨대, ²¹³Bi와 같은 알파-방출자 또는 ¹³¹In, ¹³¹L, ¹³¹Y, ¹³¹Ho, ¹³¹Sm을 포함하나 이에 한정되지 않는 마크로시클릭 킬레이터와 같은 치유 잔기, 폴리펩티드 또는 상기 나열된 것들 중 임의의 것에 접합시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 마크로시클릭 킬레이터는 링커 분자를 통해 항체에 부착될 수 있는 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (DOTA)이다. 상기 링커 분자는 당업계에 흔히 공지되어 있고, 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입되는 문헌 [Denardo et al., 1998, Clin Cancer Res.

4(10):2483-90; Peterson et al., 1999, Bioconjug. Chem. 10(4):553-7; and Zimmerman et al., 1999, Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50]에 기재되어 있다.

- [0239] 치유 잔기를 항체에 접합시키는 기술은 널리 공지되어 있고, 예컨대, 문헌 [Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), and Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62: 119-58]를 참조한다.
- [0240] 별법으로, 그 전문이 본원에 참고로 도입되는 세갈(Segal)의 미국 특허 제4,676,980호에 기재된 바와 같이 항체를 제2의 항체에 접합시켜 항체 이중접합체를 형성할 수 있다.
- [0241] IL-9 폴리펩티드 또는 그의 단편에 면역특이적으로 결합하는 항체에 접합된 치유 잔기 또는 약물은, 대상체에서 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성과 연관되거나 또는 그를 특징으로 하는 특정 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 1종 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성과 연관되거나 또는 그를 특징으로 하는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 대해 원하는 예방 또는 치유 효과(들)을 달성하도록 선택한다. 임상의 또는 다른 의료 인력은 IL-9 폴리펩티드 또는 그의 단편에 면역특이적으로 결합하는 항체에 접합시킬 치유 잔기 또는 약물을 결정할 때, 질환의 속성, 질환의 중증도, 및 대상체의 상태를 고려하여야 한다.
- [0242] 항체는 또한 고체 지지체에 부착될 수도 있으며, 이것은 표적 항원의 면역검정 또는 정제에 특히 유용하다. 그러한 고체 지지체로는 유리, 셀룰로오스, 폴리아크릴아미드, 나일론, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드 또는 폴리프로필렌을 포함하나, 그에 한정되지 않는다.
- [0243] **5.2 IL-9 항체와 관련하여 유용한 요법제**
- [0244] 본 발명은 또한, IL-9의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 장애, IL-9R 또는 그의 1종 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 장애, 염증 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)을 포함하나 이에 한정되지 않는 질환을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시키는 것을 필요로 하는 대상체에게 유효량의, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 1종 이상의 항체, 및 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체 이외의 1종 이상의 요법제(예컨대, 예방제 또는 치유제) (모두 그 전문이 본원에 참고로 도입되는 2003년 6월 10일자 출원된, 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Respiratory Conditions"인 미국 가출원 제60/477,801호, 2003년 4월 11일자 출원된, 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Respiratory Conditions"인 미국 가출원 제60/462,307호, 및 본원과 함께 동시 출원된 (2004년 4월 12일자), 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Respiratory Conditions"인 미국 가출원 (대리인 관리번호 10271-113-999로 확인됨) 참조)를 투여하는 것을 포함하는, IL-9의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 장애, IL-9R 또는 그의 1종 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 장애, 염증 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)을 포함하나 이에 한정되지 않는 질환을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 유효량의, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 1종 이상의 항체 및 IL-9 폴리펩티드에 면역 특이적으로 결합하는 항체 이외의 1종 이상의 치유제를 포함하는 조성물, 및 이 조성물을 이용하여 질환 또는 장애를 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 치유제 또는 예방제로는 소분자, 합성 약물, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 핵산(예컨대, 안티센스 뉴클레오티드 서열, 삼중 나선, RNAi 및 생물학적으로 활성인 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열)을 포함하나 이에 한정되지 않는 DNA 및 RNA 뉴클레오티드) 항체, 합성 또는 천연 무기 분자, 모방제, 및 합성 또는 천연 유기 분자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0245] IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 장애, IL-9R 또는 그의 1종 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성과 연관된 장애 또는 질환, 염증 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)과 관련된 1종 이상의 증후를 예방, 관리, 치료 또는 경감시키는데 유용한 것으로 공지되어 있거나, 이를 위해 사용되었거나 또는 현재 사용되고 있는 임의의 요법제 (예컨대, 예방제 또는 치유제)를 본

원에 기재된 본 발명에 따라 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체와 조합하여 사용할 수 있다. IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성화와 연관된 장애, IL-9R 또는 그의 1종 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성화와 연관된 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 데 사용되었거나 또는 현재 사용되고 있는 요법제, 특히 예방제 또는 치유제에 대한 정보는 예컨대 문헌 [Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis And Therapy, Berkow, M. D. et al. (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; and Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1996]을 참조한다. 예방제 및 치유제의 예로는 면역조정제, 소염제(예컨대, 아드레노코르티코이드, 코르티코스테로이드 (예컨대, 베클로메타손, 부테소나이드, 플루니솔리드, 플루티카손, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 히드로코르티손), 글루코코르티코이드, 스테로이드, 비스테로이드계 소염 약물 (예컨대, 아스피린, 이부프로펜, 디클로페낙, 및 COX-2 저해제), 및 류코트리엔 길항제 (예컨대, 몬테루카스트, 메틸 크산틴, 자피르루카스트 및 자일류톤), 베타 2-길항제 (예컨대, 알부테롤, 비테롤, 페노테롤, 이소에타리, 메타프로테레놀, 피르부테롤, 살부타몰, 테르부탈린 포르모테롤, 살메테롤, 및 살부타몰 테르부탈린), 항콜린성 작용제(예컨대, 이프라트로피움 브로마이드 및 옥시트로피움 브로마이드), 술파살라진, 페니실라민, 다프손, 항히스타민, 항말라리아제 (예컨대, 히드록시클로로퀸), 항바이러스제, 및 항생제(예컨대, 닥티노마이신(정식으로는 악티노마이신), 블레오마이신, 에리토마이신, 페니실린, 미트라마이신, 및 안트라마이신(AMC))이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0246] **5.2.1 면역조절 요법제**

[0247] 당업자에게 널리 공지된 임의의 면역조정제를 본 발명의 방법 및 조성물에 사용할 수 있다. 면역조정제는 대상체의 면역 반응의 하나 이상의 측면 또는 모든 측면에 영향을 미칠 수 있다. 면역 반응의 측면에는 염증 반응, 보체 캐스케이드, 백혈구 및 림프구 분화, 증식 및(또는) 이펙터 기능, 단핵구 및(또는) 호염기구 계산, 및 면역계의 세포간 소통이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 면역조정제는 면역 반응의 한 측면을 조정한다. 다른 실시양태에서, 면역조정제는 면역 반응의 하나 초과 측면을 조정한다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 면역조정제를 대상체에게 투여하는 것은 대상체의 면역 반응 능력의 하나 이상의 측면을 저해하거나 또는 감소시킨다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 면역조정제는 대상체의 면역 반응을 저해하거나 또는 억제한다. 본 발명에 따라서, 면역조정제는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체가 아니다. 특정 실시양태에서, 면역조정제는 소염제가 아니다. 특정 실시양태에서, 면역조정제는 항혈관형성제가 아니다. 다른 실시양태에서, 면역조정제는 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 길항제가 아니다. 다른 실시양태에서, 면역조정제는 TNF α 길항제가 아니다. 특정 실시양태에서, 면역조정제는 화학치유제이다. 특정 실시양태에서, 면역조정제는 화학치유제가 아니다.

[0248] 면역조정제의 예로는 단백질 작용제, 예컨대 사이토킨, 펩티드 모방제, 및 항체 (예컨대, 인간, 인간화, 키메라성, 모노클로날, 폴리클로날, Fvs, ScFvs, Fab 또는 F(ab)₂ 단편 또는 에피토프 결합 단편), 핵산 분자 (예컨대, 안티센스 핵산 분자 및 삼중 나선), 소분자, 유기 화합물, 및 무기 화합물이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 특히, 면역조정제로는 메토티렉세이트, 레플루노미드, 시클로포스파미드, 사이톡산, 이뮤란, 시클로스포린 A, 미노시클린, 아자티오프린, 항생제 (예컨대, FK506 (타크롤리무스)), 메틸프레드니솔론 (MP), 코르티코스테로이드, 스테로이드, 마이코페놀레이트 모페틸, 라파마이신(시롤리무스), 미조리빈, 데옥시시페르구알린, 브레퀴나르, 말로노니트릴로아미드 (예컨대, 레플루나미드), T 세포 수용체 조정제, 사이토킨 수용체 조정제, 및 조정제 비만 세포 조정제가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0249] T 세포 수용체 조정제, 사이토킨 수용체 조정제, 및 조정제 비만 세포 조정제에 대해 명확히 알려면 단락 3.1을 참조한다. T 세포 수용체 조정제로는 항-T 세포 수용체 항체 (예컨대, 항-CD4 항체 (예컨대, cM-T412 (보링거(Boeringer)), IDEC-CE9.1(등록상표) (IDEC and SKB), mAb 4162W94, 오르토클론(Orthoclone) 및 OKTcdr4a (얀센-실락(Janssen-Cilag))), 항-CD3 항체 (예컨대, 누비온(Nuvion) (프로덕트 디자인 랩스(Product Design Labs))), OKT3 (존슨 앤 존슨(Johnson & Johnson)), 또는 리투산(Rituxan) (IDEC)), 항-CD5 항체 (예컨대, 항-CD5 리신-결합 면역접합체), 항-CD7 항체 (예컨대, CHH-380 (노바티스(Novartis))), 항-CD8 항체, 항-CD40 리간드 모노클로날 항체 (예컨대, IDEC-131 (IDEC)), 항-CD52 항체 (예컨대, 캠페쓰(CAMPATH) 1H (일렉스(Ilex))), 항-CD2 항체 (예컨대, 시플리주마브(siplizumab) (메드이뮌, 인크.(MedImmune, Inc.)), 국제 공개 WO 02/098370 및 WO 02/069904)), 항-CD11a 항체 (예컨대, 크사넬림(Xanelim) (제넨테크(Genentech))), 및 항-B7 항체 (예컨대, IDEC-114 (IDEC))), CTLA4-이뮤노글로불린, 및 LFA-3TIP (비오젠(Biogen), 국제 공개 WO 93/08656 및 미국 특허 제6,162,432호)가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

- [0250] 사이토킨 수용체 조정제의 예로는 가용성 사이토킨 수용체 (예를 들어, TNF- α 수용체의 세포의 도메인 또는 그의 단편, IL-1 β 수용체의 세포의 도메인 또는 그의 단편, 및 IL-6 수용체의 세포의 도메인 또는 그의 단편), 사이토킨 또는 이들의 단편 (예를 들어, 인터루킨 IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-23, TNF- α , TNF- β , 인터페론(IFN)- α , IFN- β , IFN- γ 및 GM-CSF), 항-사이토킨 수용체 항체 (예를 들어, 항-IFN 수용체 항체, 항-IL-2 수용체 항체 (예를 들어, 제나팍스(Zenapax) (프로테인 디자인 랩스(Protein Design Labs)), 항-IL-3 수용체 항체, 항-IL-4 수용체 항체, 항-IL-6 수용체 항체, 항-IL-10 수용체 항체, 항-IL-12 수용체 항체, 항-IL-13 수용체 항체, 항-IL-15 수용체 항체 및 항-IL-23 수용체 항체), 항-사이토킨 항체 (예를 들어, 항-IFN 항체, 항-TNF- α 항체, 항-IL-1 β 항체, 항-IL-3 항체, 항-IL-6 항체, 항-IL-8 항체 (예를 들어, ABX-IL-8 (아브게닉스(Abgenix))), 항-IL-12 항체, 항-IL-13 항체, 항-IL-15 항체 및 항-IL-23 항체)가 포함되니, 이에 제한되지 않는다.
- [0251] 구체적인 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조정제는 IL-3, IL-4, IL-10 또는 이들의 단편이다. 또다른 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조정제는 항-IL-1 β 항체, 항-IL-6 항체, 항-IL-12 수용체 항체 또는 항-TNF- α 항체이다. 또다른 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조정제는 TNF- α 수용체의 세포의 도메인 또는 그의 단편이다. 구체적인 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조정제는 TNF- α 길항제가 아니다.
- [0252] 한 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조정제는 비만 세포 조정제이다. 별도 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조정제는 비만 세포 조정제가 아니다. 비만 세포 조정제의 예로는 줄기 세포 인자 (c-키트 수용체 리간드) 억제제 (예를 들어, mAb 7H6, mAb 8H7a, pAb 1337, FK506, CsA, 텍사메타손 및 플루콘시노리드), c-kit 수용체 억제제 (예를 들어, STI 571 (이전에 CGP 57148B로서 공지됨)), 비만 세포 프로테아제 억제제 (예를 들어, GW-45, GW-58, 워트만닌, LY 294002, 칼포스틴 C, 사이토칼라신 D, 제니스테인, KT5926, 스타우로스프로인 및 락토펜), 렐락신 ("RLX"), IgE 길항제 (예를 들어, 항체 rhuMAB-E25 오말리주마브, HMK-12 및 6HD5, 및 mABHu-901), IL-3 길항제, IL-4 길항제, IL-10 길항제 및 TGF-베타가 포함되니, 이에 제한되지 않는다.
- [0253] 면역조정제는 T 헬퍼 서브세트 (TH1 또는 TH2)와 중화 항체 형성을 억제하는 B 세포 간의 상호작용을 방해하도록 선택될 수 있다. TH (T 헬퍼) 세포에 의한 B 세포의 활성화에 필수적인 상호작용을 방해하거나 또는 차단하여 그에 따라 중화 항체 생성을 차단하는 항체가 본 발명의 방법에서 면역조정제로서 유용하다. 예를 들어, T 세포에 의한 B 세포의 활성화는 CD40 리간드의 B 세포 상의 CD40 항원으로의 결합 및 T 세포 상의 CD28 및(또는) CTLA4 리간드의 B 세포 상의 B7 항원으로의 결합 같은 특정 상호작용의 발생을 요구한다 (문헌 [Durie et al., Immunol. Today, 15(9): 406-410 (1994)]). 상기 두가지 상호작용 없이, B 세포는 중화 항체의 생성이 유도되도록 활성화될 수 없다.
- [0254] CD40 리간드 (CD40L)-CD40 상호작용은 T 헬퍼 세포 활성화 및 기능 둘다에서의 넓은 활성 뿐만 아니라 그의 신호 경로에서 중복성의 부재 때문에 면역 반응을 차단하는 바람직한 목적점이다. 따라서, 본 발명의 구체적인 실시양태에서, CD40L과 CD40과의 상호작용은 1종 이상의 면역조정제의 투여 시 일시적으로 차단된다. 이는 TH 세포 상의 CD40 리간드를 차단하고 T 헬퍼 세포 상의 CD40 리간드와 B 세포 상의 CD40 항원과의 정상적인 결합을 방해하는 작용제로 처리함으로써 달성될 수 있다. CD40 리간드에 대한 항체 (항-CD40L) (브리스톨-마이어드스 스킵 캄파니로부터 구입; 예를 들어, 1993년 8월 18일자로 공개된 유럽 특허 출원 제555,880호 참조) 또는 가용성 CD40 분자는 본 발명의 방법에 따라 면역조정제로서 선택되고 사용될 수 있다.
- [0255] TH1 세포와 세포독성 T 림프구 ("CTL") 간의 상호작용을 억제하는 면역조정제를 선택하여 CTL-매개 사멸의 발생을 감소시킬 수 있다. 면역조정제는 CD4⁺ 및(또는) CD8⁺ T 세포의 증식, 분화, 활성 및(또는) 기능을 변경 (예를 들어, 억제 또는 저해)하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, T 세포에 특이적인 항체는 CD4⁺ 및(또는) CD8⁺ T 세포의 증식, 분화, 활성 및(또는) 기능을 격감 또는 변경하는 면역조정제로서 사용될 수 있다.
- [0256] 본 발명의 한 실시양태에서, T 세포, 바람직하게는 기억 T 세포를 감소시키거나 격감시키는 면역조정제가 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 본 발명의 방법에 따라 투여된다. 예를 들어, 미국 특허 제4,658,019호를 참조한다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, CD8⁺ T 세포를 불활성화시키는 면역조정제가 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)

에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 본 발명의 방법에 따라 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 항-CD8 항체는 CD8⁺ T 세포를 감소시키거나 격감시키는 데 사용된다.

- [0257] 또다른 실시양태에서, CD4⁺ T 헬퍼 세포의 TH0, TH1 및(또는) TH2 서브세트의 하나 이상의 생물학적 활성 (예를 들어, 분화, 증식 및(또는) 이펙터 기능)을 감소시키거나 억제하는 면역조절제가 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 본 발명의 방법에 따라 투여된다. 상기 면역조절제의 일례는 IL-4이다. IL-4는 TH1 세포 기능이 소모된 TH2 세포의 항원-특이적 활성을 향상시킨다 (예를 들어, 문헌 [Yokota et al., 1986 Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 83:5894-5898]; 및 미국 특허 제 5,017,691호 참조). T-헬퍼 세포 (특히, TH1 및(또는) TH2 세포)의 생물학적 활성 (예를 들어, 증식, 분화 및(또는) 이펙터 기능)에 영향을 미치는 면역조절제의 다른 예로는 IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-23 및 인터페론(IFN)- γ 가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.
- [0258] 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 본 발명의 방법에 따라 투여되는 면역조절제는 항원 제시를 방지하는 사이토킨이다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용되는 면역조절제는 IL-10이다. IL-10은 또한 세균 제거를 포함하는 대식세포의 활동을 감소시키거나 억제한다.
- [0259] 면역조절제는 비만 세포의 활성화, 탈과립화, 증식 및(또는) 침윤을 감소시키거나 억제시키도록 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역조절제는 비만 세포와 비만 세포 활성화제 간의 상호작용을 방해하며, 이는 줄기 세포 인자 (c-키트 리간드), IgE, IL-4, 환경 자극원 및 감염원을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 구체적인 실시양태에서, 면역조절제는 환경 자극원, 예를 들어 이에 제한되지는 않지만, 꽃가루, 먼지 진드기, 담배 연기 및(또는) 애완동물 비듬에 대한 비만 세포의 반응을 감소시키거나 억제한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 면역조절제는 감염원, 예를 들어 바이러스, 세균 및 진균에 대한 비만 세포의 반응을 감소시키거나 억제한다. 비만 세포의 활성화, 탈과립화, 증식 및(또는) 침윤을 감소시키거나 억제하는 비만 세포 조절제의 예로는 줄기 세포 인자 (c-키트 수용체 리간드) 억제제 (예를 들어, mAb 7H6, mAb 8H7a 및 pAb 1337 (문헌 [Mendiz et al., 1996, Eur J Biochem 293(3): 842-849] 참조), FK506 및 CsA (문헌 [Ito et al., 1999 Arch Dermatol Res 291(5): 275-283] 참조), 텍사메타손 및 플루론시노니드 (문헌 [Finoot et al. J Clin Invest 1997 99(7): 1721-1728]) 참조), c-kit 수용체 억제제 (예를 들어, STI 571 (이전에 CGP5 7148B로서 공지됨) (문헌 [Heinrich et al., 2000 Blood 96 (3): 925-932]) 참조), 비만 세포 프로테아제 억제제 (예를 들어, GW-45 및 GW-58 (문헌 [Temkin et al., 2002 J Immunol 169(5): 2662- 2669] 참조), 워트만닌, LY 294002, 칼포스틴 C 및 사이토칼라신 D (문헌 [Vosseller et al., 1997, Mol Biol Cell 1997: 909-922] 참조), 제니스테인, KT5926 및 스타우로스프로인 (문헌 [Nagai et al. 1995, Biochem Biophys Res Commun 208(2):576-581] 참조), 및 락토펜 (문헌 [He et al., 2003 Biochem Pharmacol 65(6): 1007-1015]) 참조), 렐락신 ("RLX") (문헌 [Bani et al., 2002 Int Immunopharmacol 2(8): 1195-1294]) 참조), IgE 길항제 (예를 들어, 항체 rhuMAb-E25 오말리주마브 (문헌 [Finn et al., 2003 J Allergy Clin Immuno 111(2): 278-284]; [Corren et al., 2003 J Allergy Clin Immune 111(1): 87-90]; [Busse and Neaville, 2001 Curr Opin Allergy Clin Immune 1(1): 105-108]; 및 [Tang and Powell, 2001, Eur J Pediatr 160(12): 696-704] 참조), HMK-12 및 6HD5 (문헌 [Miyajima et al., 2002 Int Arch Allergy Immune 128(1): 24-32] 참조), 및 mAb Hu-901 (문헌 [van Neerven et al., 2001 Int Arch Allergy Immune 124(1-3): 400] 참조), IL-3 길항제, IL-4 길항제, IL-10 길항제 및 TGF-베타 (문헌 [Metcalfe et al., 1995, Exp Dermatol 4(4 Pt 2): 227-230] 참조)가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.
- [0260] 바람직한 실시양태에서, 면역조절제로서 사용되는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드 (항체 포함)는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드 수용자로서의 동일한 종으로부터 유래되므로, 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 면역 반응의 가능성을 감소시킨다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 상기 대상체가 인간인 경우, 면역조절제로서 사용되는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 인간의 것이거나 인간화된다.
- [0261] 본 발명에 따라, 1종 이상의 면역조절제는 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸

렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게, IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체 투여 이전에, 항체 투여 후에 또는 항체와 동시에 투여된다. 바람직하게는, 1종 이상의 면역조정제는 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체와 함께 투여되어, 당업자들에 의해 필수적으로 예상되는 면역 반응의 하나 이상의 양상을 감소시키거나 억제시킨다. 당업자들에게 공지된 임의의 기술을 이용하여 특정 대상체에서의 면역 반응의 하나 이상의 양상을 평가하고, 이에 따라 상기 대상체에게 면역조정제를 투여할 필요가 있는 경우를 결정한다. 바람직한 실시양태에서, 평균 절대 림프구수는 대상체에서 대략 500 개의 세포수/mm³, 바람직하게는 600 개의 세포수/mm³, 650 개의 세포수/mm³, 700 개의 세포수/mm³, 750 개의 세포수/mm³, 800 개의 세포수/mm³, 900 개의 세포수/mm³, 1000 개의 세포수/mm³, 1100 개의 세포수/mm³ 또는 1200 개의 세포수/mm³으로 유지된다. 또다른 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에서 이들의 절대 림프구수가 500 개의 세포수/mm³ 이하, 550 개의 세포수/mm³ 이하, 600 개의 세포수/mm³ 이하, 650 개의 세포수/mm³ 이하, 700 개의 세포수/mm³ 이하, 750 개의 세포수/mm³ 이하, 800 개의 세포수/mm³ 이하인 경우, 상기 대상체에는 면역조정제가 투여되지 않는다.

[0262] 바람직한 실시양태에서, 1종 이상의 면역조정제는 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체와 함께 투여되어, 면역 반응의 하나 이상의 양상을 일시적으로 감소시키거나 억제한다. 면역계의 하나 이상의 양상의 상기 일시적인 감소 또는 억제는 수 시간, 수 일, 수 주 또는 수 개월동안 지속될 수 있다. 바람직하게는, 상기 면역 반응의 하나 이상의 양상에서의 일시적인 억제 또는 감소는 수 시간 (예를 들어, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 24시간, 36 시간 또는 48시간), 수 일 (예를 들어, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 또는 14일) 또는 수 주 (예를 들어, 3주, 4주, 5주 또는 6주) 동안 지속된다. 면역 반응의 하나 이상의 양상의 일시적인 감소 또는 억제가 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체의 예방 및(또는) 치료 효과 (들)을 향상시킨다.

[0263] 면역조정 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드를 코드화하는 핵산 분자 또는 면역조정 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드는, 본 발명의 방법에 의해, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 또는 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그것의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 또는 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증성 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 면역조정 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 유도체, 유사체, 또는 단편을 코드화하는 핵산 분자 또는 면역조정 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 유도체, 유사체, 또는 단편은, 본 발명의 방법에 의해, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 또는 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그것의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현을 특징으로 하거나 또는 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증성 질환, 증식성 질환 또는 감염(바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 유도체, 유사체, 및 단편은 전장의 야생형 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 면역조정 활성을 보유한다.

[0264] 바람직하게는, 상업적으로 입수 가능하고 면역조정제로서의 기능으로 알려진 작용제가 본 발명의 방법에 사용된다. 작용제의 면역조정 활성은 보조-자극 분자 및 사이토킨과 같은 특정 단백질의 발현에 대해 시험관 내 및 (또는) 생체 내에서, 예를 들어, CTL 검정, 증식 검정, 및 면역검정(예를 들어, ELISA)를 포함하는 임의의 당업자에게 공지된 기술에 의해 측정될 수 있다.

[0265] **5.2.2 항혈관형성 요법제**

[0266] 당업자에게 공지된 임의의 항혈관형성제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 항혈관형성제의 비제한적인 예들은 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질, 항체(예를 들어, 인간, 인간화, 키메라, 모노클로날,

폴리클로날, Fvs, ScFvs, Fab 단편, F(ab)₂ 단편, 및 그들의 항원-결합 단편), 예컨대, TNF- α , 핵산 분자(예를 들어, 안티센스 분자 또는 삼중 나선), 유기 분자, 무기 분자, 및 혈관형성을 감소하거나 억제하는 소분자에 면역특이적으로 결합한 항체를 포함한다. 특히, 항혈관형성제의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 엔도스타틴, 안지오스타틴, 아포미그린, 항-혈관형성 안티트롬빈 III, 피브로넥틴의 29 kDa N-말단 및 40 kDa C-말단 단백질 가수분해 단편, uPA 수용체 길항제, 프로락틴의 16 kDa 단백질 가수분해 단편, 혈소판 인자-4의 7.8 kDa 단백질 가수분해 단편, 혈소판 인자-4의 항-혈관형성 24 아미노산 단편, 13.40으로 지정된 항-혈관형성 인자, 트롬보스폰딘 I의 항-혈관형성 22 아미노산 펩티드 단편, 펩티드, 라미닌, 피브로넥틴, 프로콜라겐 및 EGF의 작은 항혈관형성 펩티드를 함유하는 SPARC, RGD 및 NGR의 항-혈관형성 20 아미노산 펩티드 단편, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 길항제, 산성 섬유아세포 성장 인자(aFGF) 길항제, 염기성 섬유아세포 성장 인자(bFGF) 길항제, 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 길항제(예를 들어, 항-VEGF 항체), 및 VEGF 수용체(VEGFR) 길항제(예를 들어, 항-VEGFR 항체)를 포함한다.

[0267] 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 길항제의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 비-촉매적 금속성 단백질 분해 효소 단편과 같은 단백질성 작용제, RGD 펩티드, 펩티드 모방제, 융합 단백질, 디스인테그린 또는 그들의 유도체 또는 유사체, 및 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, 핵산 분자, 유기 분자, 및 무기분자에 면역특이적으로 결합한 항체를 포함한다. 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 에 면역특이적으로 결합한 항체의 비제한적인 예들은 11D2(씨얼(Searle)), LM609(스크립스(Scripps)), 및 비탁신(상표명)(메드이문, 인코포레이션(MedImmune, Inc.))을 포함한다. 소분자 펩티드측정(peptidometric) 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 길항제의 비제한적인 예들은 S836(씨얼) 및 S448(씨얼)을 포함한다. 디스인테그린의 예들은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아쿠틴(Accutin)을 포함한다. 본 발명은 또한 하기 미국 특허 및 국제 공개에 개시된 임의의 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 길항제의 본 발명의 조성물 및 방법에 대한 용도를 포함한다: 미국 특허 제 5,149,780호; 5,196,511호; 5,204,445호; 5,262,520호; 5,306,620호; 5,478,725호; 5,498,694호; 5,523,209호; 5,578,704호; 5,589,570호; 5,652,109호; 5,652,110호; 5,693,612호; 5,705,481호; 5,753,230호; 5,767,071호; 5,770,565호; 5,780,426호; 5,817,457호; 5,830,678호; 5,849,692호; 5,955,572호; 5,985,278호; 6,048,861호; 6,090,944호; 6,096,707호; 6,130,231호; 6,153,628호; 6,160,099호; 및 6,171,588호; 및 국제 공개 제 WO 95/22543호; WO 98/33919호; WO 00/78815호; 및 WO 02/070007호, 각각은 그 본문이 본원에 참고로 도입된다. 바람직한 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 비탁신(상표명)(메드이문, 인코포레이션) 또는 그것의 항원-결합 단편이다.

[0268] 본 발명의 구체적인 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 엔도스타틴이다. 천연 발생 엔도스타틴은 콜라겐 XVIII의 C-말단-180 아미노산을 포함한다(콜라겐 XVIII의 두 가지 스플라이스 형태를 코드화하는 cDNA는 진뱅크(GenBank) 접속 번호 AF18081 및 AF18082를 가짐). 본 발명의 또다른 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 플라스미노겐 단편이다(플라스미노겐에 대한 코딩 서열은 진뱅크 접속 번호 NM_000301 및 A33096에서 발견될 수 있음). 안지오스타틴 펩티드는 천연적으로 플라스미노겐의 네 개의 크링글(kringle) 도메인, 즉 크링글 1 내지 크링글 4를 포함한다. 재조합 크링글 1, 2 및 3이 천연 펩티드의 항혈관형성 성질을 가지는 반면, 크링글 4는 그런 활성을 갖지 않는다고 입증되었다(문헌 [Cao et al., 1996, J. Biol. Chem. 271: 29461-29467]). 따라서, 안지오스타틴 펩티드는 크링글 1, 크링글 2 및 크링글 3으로 이루어진 군으로부터 선택된 크링글 도메인을 적어도 하나 및 바람직하게는 하나 이상 포함한다. 구체적인 실시양태에 있어서, 항혈관형성 펩티드는 인간 안지오스타틴 분자의 40 kDa 동형, 인간 안지오스타틴 분자의 42 kDa 동형, 인간 안지오스타틴 분자의 45 kDa 동형, 또는 그들의 조합이다. 또다른 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 플라스미노겐의 크링글 5 도메인이고, 이는 안지오스타틴보다 더 잠재적인 혈관형성 억제제이다(안지오스타틴은 크링글 도메인 1 내지 4를 포함함). 본 발명의 또다른 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 안티트롬빈 III이다. 이하에서 안티트롬빈으로 언급될 안티트롬빈 III은 단백질을 맥관 구조 벽에 속박시키는 헤파린 결합 도메인, 및 트롬빈과 상호작용하는 활성 부위 루프(loop)를 포함한다. 안티트롬빈이 헤파린에 속박되는 경우, 단백질은 활성 루프가 트롬빈과 상호작용하게 하는 형태 변화를 유도하고, 그 결과로서 트롬빈에 의한 상기 루프의 단백질 가수분해 절단이 일어난다. 단백질 가수분해 절단은 안티트롬빈의 형태의 또다른 변화를 초래하는데, 이는 (i) 트롬빈과 안티트롬빈 사이의 상호작용 경계부를 변경하고 (ii) 헤파린으로부터 복합체를 방출한다(문헌 [Carrell, 1999, Science 285: 1861-1862], 및 그 참조문헌). 오 라일리(O'Reilly) 등(문헌 [1999, Science 285: 1926-1928])은 절단된 안티트롬빈이 잠재적인 항혈관형성 활성을 가진다는 점을 발견하였다. 따라서, 한 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 안티트롬빈의 항혈관형성 형태이다. 본 발명의 또다른 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 피브로넥틴의 40 kDa 및(또는) 29 kDa 단백질 가수분해 단편이다.

[0269] 본 발명의 또다른 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 유로키나아제 플라스미노겐 활성화자(uPA) 수용체 길항제이다. 실시양태의 하나의 모드에 있어서, 길항제는 uPA의 우성 음성 돌연변이체이다(예를 들어, 문헌 [Crowley et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5021-5025] 참조). 실시양태의 또다른 모드에 있어서, 길항제는 펩티드 길항제 또는 그 융합 단백질이다(문헌 [Goodson et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 7129-7133]). 실시양태의 또다른 모드에 있어서, 길항제는 우성 음성 가용성 uPA 수용체이다(문헌 [Min et al., 1996, Cancer Res. 56: 2428-2433]). 본 발명의 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 치유 분자는 프로락틴의 16 kDa N-말단 단편이고, 이는 약 120의 아미노산, 또는 그것의 생물학적으로 활성인 단편을 포함한다(프로락틴에 대한 코딩 서열은 진뱅크 접속 번호 NM 000948에서 발견될 수 있음). 본 발명의 또다른 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 7.8 kDa 혈소판 인자-4 단편이다. 본 발명의 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 치유 분자는 혈소판 인자-4의 항혈관형성 13 아미노산 단편, 13.40으로 지정된 항혈관형성 인자, 트롬보스폰딘 I의 항혈관형성 22 아미노산 펩티드 단편, SPARC의 항혈관형성 20 아미노산 펩티드 단편, 라미닌, 피브로넥틴, 프로콜라겐, 또는 EGF의 작은 항혈관형성 펩티드, 또는 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 또는 VEGF 수용체의 작은 펩티드 길항제에 상응하는 작은 펩티드이다. 또다른 실시양태에 있어서, 작은 펩티드는 RGD 또는 NGR 모티프를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 TNF- α 길항제이다. 다른 실시양태에 있어서, 항혈관형성제는 TNF- α 길항제가 아니다.

[0270] 항혈관형성 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드를 코드화하는 핵산 분자 또는 항혈관형성 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드는, 본 발명의 방법에 의해, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그것의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 염증성 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 항혈관형성 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 유도체, 유사체, 단편, 또는 변이체를 코드화하는 핵산 분자 또는 항혈관형성 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 유도체, 유사체, 단편, 또는 변이체는, 본 발명의 방법에 의해, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그것의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 염증성 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 유도체, 유사체, 변이체, 및 단편은 전장의 야생형 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 항혈관형성 활성을 보유한다.

[0271] 항혈관형성제로서 사용될 수 있는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드는 당업계에 공지되거나 본원에 기재된 임의의 기술에 의해 제조될 수 있다. 항혈관형성 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 당업계에 공지되거나 본원에 기재된 임의의 기술을 사용하여 상기 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 생체 내 반감기를 증가시키도록 유전자 조작될 수 있다. 바람직하게는, 상업적으로 입수 가능한 항혈관형성제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용된다. 작용제의 항혈관형성 활성은 당업자에게 공지된 임의의 기술에 의해 생체 외 및(또는) 생체 내에서 측정될 수 있다.

[0272] **5.2.3 TNF- α 길항제**

[0273] 당업자에게 공지된 임의의 TNF- α 길항제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. TNF- α 길항제의 비제한적인 예들은 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질, 항체(예를 들어, 인간, 인간화, 키메라, 모노클로날, 폴리클로날, Fvs, ScFvs, Fab 단편, F(ab)₂ 단편, 및 그들의 항원-결합 단편), 예컨대, TNF- α , 핵산 분자(예를 들어, 안티센스 분자 또는 삼중 나선), 유기 분자, 무기 분자, 및 TNF- α 의 기능, 활성 및(또는) 발현을 차단, 감소, 억제 또는 중화하는 소분자에 면역특이적으로 결합한 항체를 포함한다. 여러 실시양태에 있어서, TNF- α 길항제는 인산 완충 용액(PBS) 같은 대조군에 비해 TNF- α 의 기능, 활성 및(또는) 발현을 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 감소시킨다.

[0274] TNF- α 에 면역특이적으로 결합한 항체의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 인플릭시맵(레미케이드(REMICADE)(등록상표); 센타코(Centacor)), D2E7(에보트 래보라토리즈/놀 파마슈티칼즈 코포레이션(Abbott Laboratories/Knoll Pharmaceuticals Co.)), 마운틴 올리브, 뉴저지주), 휴미케이드(HUMICADE)(상표명)로도 알려진 CDP571 및 CDP-870(모두 셀텍/파마시아(Celltech/Pharmacia), 슬라우, 영국), 및 TN3-19.12(문헌 [Williams et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 2762-2766]; 문헌 [Thorbecke et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7375-7397])를 포함한다. 본 발명은 또한 하기 미국 특허에 개시된 TNF- α 에 면역

특이적으로 결합한 항체의 본 발명의 조성물 및 방법에 대한 용도를 포함한다: 미국 특허 제 5,136,021호; 5,147,638호; 5,223,395호; 5,231,024호; 5,334,380호; 5,360,716호; 5,426,181호; 5,436,154호; 5,610,279호; 5,644,034호; 5,656,272호; 5,658,746호; 5,698,195호; 5,736,138호; 5,741,488호; 5,808,029호; 5,919,452호; 5,958,412호; 5,959,087호; 5,968,741호; 5,994,510호; 6,036,978호; 6,114,517호; 및 6,171,787호, 각각은 그 본문이 본원에 참고로 도입된다. 가용성 TNF- α 수용체의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, sTNF-R1(암젠(Amgen)), 이태너셉트(엔브렐(ENBREL)(상표명); 이뮤넥스(Immunex)) 및 그것의 래트 동족체 렌브렐(RENBREL)(상표명), TNFrI, TNFrII로부터 유도된 TNF- α 의 가용성 억제제(문헌 [Kohno et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8331-8335]), 및 TNF- α Inh(문헌 [Seckinger et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 5188-5192])를 포함한다.

[0275] 한 실시양태에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용된 TNF- α 길항제는 가용성 TNF- α 수용체이다. 구체적인 실시양태에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용된 TNF- α 길항제는 이태너셉트(엔브렐(상표명); 이뮤넥스) 또는 그것의 단편, 유도체 또는 유사체이다. 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용된 TNF- α 길항제는 TNF- α 에 면역특이적으로 결합한 항체이다. 구체적인 실시양태에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용된 TNF- α 길항제는 인플릭시맵(레미케이드(등록상표); 센타코) 또는 그것의 유도체, 유사체 또는 항원-결합 단편이다.

[0276] 본 발명에 포함되는 다른 TNF- α 길항제는, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 인터페론 γ -활성화된 대식세포에 의한 TNF- α 생성을 차단하는 것으로 알려진 IL-10(문헌 [Oswald et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 8676-8680]), TNFR-IgG(문헌 [Ashkenazi et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535-10539]), 뮤린 생성물 TBP-1(세로노/예다(Serono/Yeda)), 백신 사이토탐(CytoTAB)(프로테릭스(Protherics)), 안티센스 분자 104838(이시스(ISIS)), 펩티드 RDP-58(상스타트(SangStat)), 탈리도미드(셀진(Celgene)), CDC-801(셀진), DPC-333(듀퐁(Dupont)), VX-745(버텍스(Vertex)), AGIX-4207(아테로제닉스(AtheroGenics)), ITF-2357(이탈파마코(Italfarmaco)), NPI-13021-31(네레우스(Nereus)), SCIO-469(사이오스(Scios)), TACE 표적제(이뮤닉스(Immunix)/AHP)), CLX-120500(칼릭스(Calyx)), 티아졸로피림(다이나박스(Dynavax)), 아우라노핀(리도라(Ridaura))(스미스클라인 비캄 파마슈티칼즈(SmithKline Beecham Pharmaceuticals)), 퀴나크린(메파크린 디클로로하이드레이트), 테니덱(이나블렉스(Enblex)), 멜라닌(라지 스케일 바이올로지칼(Large Scale Biological)), 및 유리악(Uriach)에 의한 항-p38 MAPK 작용제를 포함한다.

[0277] TNF- α 길항제 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드를 코드화하는 핵산 분자 또는 TNF- α 길항제 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드는, 본 발명의 방법에 의해, 염증성 또는 자가면역 질환에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, TNF- α 길항제 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 유도체, 유사체, 단편, 또는 변이체를 코드화하는 핵산 분자 또는 TNF- α 길항제 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 유도체, 유사체, 단편, 또는 변이체는, 본 발명의 방법에 의해, 염증성 또는 자가면역 질환에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 유도체, 유사체, 변이체, 및 단편은 전장의 야생형 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 TNF- α 길항제 활성을 보유한다.

[0278] TNF- α 길항제로서 사용될 수 있는 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드는 당업계에 공지되거나 본원에 기재된 임의의 기술에 의해 제조될 수 있다. TNF- α 길항제 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 당업계에 공지되거나 본원에 기재된 임의의 기술을 사용하여 상기 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 생체 내 반감기를 증가시키도록 유전자 조작될 수 있다. 바람직하게는, 상업적으로 입수 가능하고 TNF- α 길항제로서 작용하는 것으로 알려진 작용제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용된다. 작용제의 TNF- α 길항제 활성은 당업자에게 공지된 임의의 기술에 의해 생체 외 및(또는) 생체 내에서 측정될 수 있다.

[0279] **5.2.4 항염증성 요법제**

[0280] 염증성 장애의 치료에 유용한 작용제를 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 소염제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 소염제의 비제한적인 예들은 비스테로이드성 소염제(NSAID), 스테로이드성 소염제, 항콜린 작용제{예를 들어, 아트로핀 술페이트, 아트로핀 메틸나이트레이트, 및 이프라트로피움 브로미드(아트로벤트(ATROVENT)(상표명))}, 베타2-아고니스트{예를 들어, 아부테롤(벤틀린(VENTOLIN)(상표명) 및 프로벤틸(PROVENTIL)(상표명)), 비틀테롤(토르날레이트(TORNALATE)(상표명)), 레발부테롤(조포넥스(XOPONEX)(상표명)), 메타프로테레놀(알루펜트(ALUPENT)(상표명)), 피르부테롤(막사이어(MAXAIR)(상표명)), 터부틀라인(브레테어(BRETHAIRE)(상표명) 및 브레틴(BRETHINE)(상표명)), 알부테롤(프로벤틸(상표명)), 레피탭스(REPETABS)(상표명), 및 볼맥스(VOLMAX)(상표명)), 포르모테롤(포라딜 에어로라이저(FORADIL AEROLIZER)(상표명), 및 살메테롤

(세러벤트(SEREVENT)(상표명) 및 세러벤트 디스크스(SEREVENT DISKUS)(상표명)), 및 메틸잔틴{예를 들어, 테오필린(유니필(UNIPHYL)(상표명), 테오-더(THEO-DUR)(상표명), 슬로비드(SLOBID)(상표명), 및 테오(THEO)-42(상표명)}을 포함한다. NSAID의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 아스피린, 부프로펜, 셀레콕시브(셀레브렉스(CELEBREX)(상표명)), 디클로페낙(볼타렌(VOLTAREN)(상표명)), 에토돌락(로딘(LODINE)(상표명)), 페노프로펜(날폰(NALFON)(상표명)), 인도메타신(인도신(INDOCIN)(상표명)), 케토랄락(토라돌(TORADOL)(상표명)), 옥사프로진(데이프로(DAYPRO)(상표명)), 나부멘톤(렐라펜(RELAFEN)(상표명)), 숄린닥(클리노릴(CLINORIL)(상표명)), 톨멘틴(톨렉틴(TOLECTIN)(상표명)), 로페콕시브(바이옥스(VIOXX)(상표명)), 나프록센(알레브(ALEVE)(상표명)), 나프로신(NAPROSYN)(상표명)), 케토프로펜(악트론(ACTRON)(상표명)) 및 나부메톤(렐라펜(상표명))을 포함한다. 상기 NSAID는 시클로옥시게나아제 효소(예를 들어, COX-1 및(또는) COX-2)를 억제하는 것에 의해 작용한다. 스테로이드성 소염제의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 글루코코르티코이드, 텍사메타손(데카드론(DECADRON)(상표명)), 코르티코스테로이드{예를 들어, 메틸프레드니솔론(메드롤(MEDROL)(상표명))}, 코르티손, 히드로코르티손, 프레드니손(프레드니손(PREDNISONE)(상표명) 및 델타손(DELTAONE)(상표명)), 프레드니솔론(프레론(PRELONE)(상표명) 및 페디아프레드(PEDIAPRED)(상표명)), 트리암시놀론, 아줄피딘, 및 에이코사노이드의 억제제(예를 들어, 프로스타글란딘, 트롬복산, 및 루코트리엔(루코트리엔의 비제한적인 예들 및 이러한 작용제들의 전형적인 투여량은 표 2를 참조))를 포함한다.

[0281] 특정 실시양태에 있어서, 소염제는 천식 또는 그것의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감에 유용한 작용제이다. 상기 작용제의 비제한적인 예들은 아드레날린성 자극제{예를 들어, 카테콜아민(예를 들어, 에피네프린, 이소프로테레놀, 및 이소에타린), 레조시놀(예를 들어, 메타프로테레놀, 터부탈린, 및 페노테롤), 및 살리게닌(예를 들어, 살부타몰)}, 아드레노코르티코이드, 블루코르티코이드, 코르티코스테로이드(예를 들어, 베클로메타돈스, 부테소나이드, 플루니솔라이드, 플루티카손, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 및 프레드니손), 다른 스테로이드, 베타2-아고니스트(예를 들어, 알부테롤, 비톨테롤, 페노테롤, 이소에타린, 메타프로테레놀, 피르부테롤, 살부타몰, 터부탈린, 포르모테롤, 살메테롤, 및 알부타몰 터부탈린), 항콜린작용제(예를 들어, 이프라트로피움 브로미드 및 옥시트로피움 브로미드), IL-4 길항제(항체 포함), IL-5 길항제(항체 포함), IL-13 길항제(항체 포함), PDE4-억제제, NF-Kappa-β 억제제, VLA-4 억제제, CpG, 항-CD23, 셀렉틴(selectin) 길항제(TBC 1269), 비만 세포 프로테아제 억제제(예를 들어, 트립타아제 키나제 억제제(예를 들어, GW-45, GW-58, 및 케니스타인), 포스파티딜리노시티드-3'(PI3)-키나제 억제제(예를 들어, 칼포스틴 C), 및 다른 키나제 억제제(예를 들어, 스타우로스포린)(문헌 [Temkin et al., 2002 J Immunol 169(5): 2662-2669]; 문헌 [Vosseller et al., 1997 Mol. Biol. Cell 8(5): 909-922]; 및 문헌 [Nagai et al., 1995 Biochem Biophys Res Commun 208(2): 576-581] 참조)}, C3 수용체 길항제(항체 포함), 면역저해제(예를 들어, 메토크세이트 및 금염), 비만 세포 조정제(예를 들어, 크로몰린 소듐(인탈(INTAL)(상표명)) 및 네도크로밀 소듐(틸레이드(TILADE)(상표명)), 및 뮤코 다당류 가수분해 작용제(예를 들어, 아세틸시스테인)을 포함한다. 구체적인 실시양태에 있어서, 소염제는 루코트리엔 억제제이다(예를 들어, 몬테루카스트(싱글레어(SINGULAIR)(상표명)), 자피르루카스트(아콜레이트(ACCOLATE)(상표명)), 프란루카스트(온온(ONON)(상표명)), 또는 질류톤(자이플로(ZYFLO)(상표명)) (표 2 참조)).

표 2

[0282]

천식 요법제용 루코트리엔 억제제	
루코트리엔 변형제	통상적인 일일 투여량
몬테루카스트(싱글레어(상표명))	2-5세: 2mg 6-15세: 5mg 15세 이상: 10mg
자피르루카스트(아콜레이트(상표명))	5-12세: 10mg 하루 두 번 12세 이상: 20mg 하루 두 번
프란루카스트(온온(상표명))	아시아에서만 입수 가능
질류톤(자이플로(상표명))	12세 이상: 600mg 하루 네 번

[0283]

특정 실시양태에 있어서, 소염제는 알러지 또는 그것의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 유용한 작용제이다. 상기 작용제의 비제한적인 예들은 항매개 약물(예를 들어, 항히스타민, 항히스타민의 비제한적인 예들과 이러한 작용제들의 전형적인 투여량은 표 3을 참조), 코르티코스테로이드, 충혈 완화제, 교감 신경 흥분 약물(예를 들어, α-아드레날린성 및 β-아드레날린성 약물), TNX901(문헌 [Leung et al., 2003, N Engl J Med 348(11): 986-993]), IgE 길항제(예를 들어, 항체 rhuMAb-E25 오말리주맵(omalizumab)(문헌 [Finn

et al., 2003 J Allergy Clin Immuno 111(2): 278-284]; 문헌 [Corren et al., 2003 J Allergy Clin Immuno 111(1): 87-90]; 문헌 [Busse and Neaville, 2001 Curr Opin Allergy Clin Immuno 1(1): 105-108]; 및 문헌 [Tang and Powell, 2001, Eur J Pediatr 160(12): 696-704] 참조), HMK-12 및 6HD5(문헌 [Miyajima et al., 2202 Int Arch Allergy Immuno 128(1): 24-32] 참조), 및 mAB Hu-901(문헌 [van Neerven et al., 2001 Int Arch Allergy Immuno 124(1-3): 400] 참조), 테오필린 및 그 유도체, 글루코코르티코이드, 및 면역요법제 (예를 들어, 알러젠의 반복 장기간 주사, 짧은 경로 탈감작(desensitization), 및 베놈(venom) 면역요법제)를 포함한다.

표 3

[0284]

H ₁ 항히스타민	
화학적 분류 및 대표적인 약물	통상적인 일일 투여량
에탄올아민 디페히드라민 클레마스틴	매 4-6 시간마다 25-50mg 매 12 시간마다 0.34-2.68mg
에틸렌디아민 트리펠렌아민	매 4-6 시간마다 25-50mg
알킬아민 브롬페니라민 클로르페니라민 트리프로리딘(1.25mg/5ml)	매 4-6 시간마다 4mg; 또는 매 8-12 시간마다 8-12 mg의 SR 형태 매 4-6 시간마다 4mg; 또는 매 8-12 시간마다 8-12 mg의 SR 형태 매 4-6 시간마다 2.5mg
페노티아진 프로메타진	취침 시 25mg
피페라진 히드록시진	6-8 시간마다 25mg
피페리딘 아스테미졸(비진정성) 아자타딘 세티르진 사이프로헵타딘 펙소페나딘(비진정성) 로라타딘(비진정성)	10mg/일 12 시간마다 1-2mg 10mg/일 6-8 시간마다 4mg 12 시간마다 60mg 24 시간마다 10mg

[0285]

소염 요법제 및 그들의 투여량, 투여 경로, 및 추천되는 사용법은 당업계에 공지되어 있고 문헌 [Physician's Desk Reference(57th ed., 2003)] 같은 문헌에 기재되어 있다.

[0286]

5.2.5 항암 요법제

[0287]

증식성 장애, 예를 들어, 암, 또는 그것의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 또는 경감에 유용하다고 알려지고, 사용되어 왔거나, 또는 현재 사용되고 있는 임의의 요법제 (예를 들어, 치유제 또는 예방제)가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 요법제 (예를 들어, 치유제 또는 예방제)는, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 펩티드, 폴리펩티드, 융합 단백질, 핵산 분자, 소분자, 모방제, 합성 약물, 무기 분자, 및 유기 분자를 포함한다. 암 요법제의 비제한적인 예들은 화학요법제, 방사선 요법제, 호르몬 요법제, 및(또는) 생물학적 요법제/면역요법제를 포함한다.

[0288]

특정 실시양태에서, 항암제는 면역조정제, 예를 들어 화학요법제이다. 다른 특정 실시양태에서, 항암제는 화학요법제가 아닌 면역조정제이다. 다른 실시양태에서, 항암제는 면역조정제가 아니다. 특정 실시양태에서, 항암제는 항혈관형성제이다. 다른 실시양태에서, 항암제는 항혈관형성제가 아니다. 특정 실시양태에서, 항암제는 소염제이다. 다른 실시양태에서, 항암제는 소염제가 아니다.

[0289]

구체적인 실시양태에서, 항암제는 액시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로리드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데슬루킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스펠린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조테파; 비갈

루타미드; 비산트렌 히드로클로리드; 비스나피드 디메실레이트; 비스포스포네이트 (예를 들어, 파미드로네이트 (아레드리아(Aredria)), 소듐 클론드로네이트 (보네포스(Bonafos)), 졸레드론산 (조메타(Zometa)), 알렌드로네이트 (포사맥스(Fosamax)), 에티드로네이트, 이반도르네이트, 시마드로네이트, 리세드로메이트 및 티르루드로메이트); 비젤레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리민; 부솔판; 각티노마이신; 칼러스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로리드; 카르켈레신; 세데펩골; 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로리드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로리드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로리드; EphA2 억제제 (예를 들어, EphA2의 인산화 및 EphA2의 분해를 일으키는 항-EphA2 항체 (본원에 그 전문이 참고로 도입된 미국 특허원 제60/418,213호 참조)); 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로리드; 에르볼로졸; 에소루비신 히드로클로리드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로리드; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 소듐; 쟈시타빈; 쟈시타빈 히드로클로리드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로리드; 이포스파미드; 일모포신; 인터루킨 II (제조함 인터루킨 II 또는 rIL2를 포함함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로리드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 루프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로리드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로리드; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로르에타민 히드로클로리드; 항-CD2 항체 (예를 들어, 시플리주맵 (메드이뮤 인코포레이티드(MedImmune Inc.)); 본원에 그 전문이 참고로 도입된 국제 공개 제WO 02/098370호)); 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가렐; 머캅토프린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 소듐; 메토프린; 메투레데파; 미턴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토질린; 미토말신; 미토마이신; 미토스파; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로리드; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르파플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 피포스파미드; 피포브로만; 피포솔판; 피록산트론 히드로클로리드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로리드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로리드; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핑골; 사핑골 히드로클로리드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 소듐; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로리드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로리드; 테모포르핀; 테니포시드; 터록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라과자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프토텔린; 투블로졸 히드로클로리드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 버르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈루로신 술페이트; 비노렐빈 타르trate이트; 빈로시딘 술페이트; 빈줄리딘 술페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 또는 조루비신 히드로클로리드이나, 이들로 제한되지 않는다.

[0290] 다른 항암 약물들은 다음을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다: 20-에피-1,25-디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실플벤; 아데시펜올; 아도젤레신; 알데슬루킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레블린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관형성 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-배방화(dorsalizing) 형태형성 단백질-1; 항안드로젠, 전립선암종; 항에스트로젠; 항네오플라스톤; 안티센스(antisense) 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아팍토시스 유전자 조정제; 아팍토시스 조절제; 아프린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스틴 1; 악시나스틴 2; 악시나스틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 베카틴 III 유도제; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린스; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도제; 베타-알레틴; 베나클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 억제제; 비갈루타미드; 비산트렌; 비사지리디닐스퍼민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 술폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토텐신 유도제; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; 카레스트(CaRest) M3; CARN 700; 연골 유도 억제제; 카르켈레신; 카제인 키나제 억제제(ICOS); 카스타노스퍼민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴녹살린 술폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤프레타스타틴 A4; 콤프레타스타틴 유사체; 코나제닌; 크람페시딘 816; 크리나톨; 크립토파이신 8; 크립토파이신 A

유도체; 쿠라신 A; 시클로펜트안트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 다클릭시팜; 데시타빈; 데히드로디엠닌 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파미드; 텍스라죽산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디엠닌 B; 디독스; 디에틸노르스퍼민; 디히드로-5-아자시티딘; 디히드로탁솔; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코산올; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비롤; 듀오카르마이신 SA; 엠셀렌; 에코무스틴; 에틸포신; 에드레콜로팜; 에플로르니딘; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 아고니스트; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스티م; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루라스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드로클로리드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사파이린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 쟈시타빈; 글루타치온 억제제; HMG CoA 리덕타제 억제제 (예를 들어, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 레스콜, 루피도르, 로바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴); 헵술팜; 헤레굴린; 핵사메틸렌 비스아세타미드; 히퍼리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극성 펩티드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 아고니스트; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메안올, 4-이로플라트; 어소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할알리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스티م; 렌티난 술페이트; 램툴스타틴; 레드로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 루프롤리드+에스트로겐+프로게스테론; 루프로렐린; 레바미솔; LFA-3TIP (비오젠(Biogen), 미국 매사추세츠주 캠브리지; 국제 공개 제WO 93/0686호 및 미국 특허 제6,162,432호); 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리스클리나미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사파이린; 리소필린; 용균 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가릴; 머바론; 메테렐린; 메티오나제; 메토클로프라마이드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 불일치된 이중 나선 RNA; 미토구아존; 미토라톨; 미토마이신 유사체; 미토파피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미토크산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 모노클로날 항체, 인간 용모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약물 내성 유전자 억제제; 다중 종양 저해제 1-기체 요법제; 머스타드 항암제; 미카피옥시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스탐; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조정제; 니트록시드 산화방지제; 니트룰린; O6-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토킨 유도자; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리주신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠레신; 펜토산 폴리술페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로리드; 피라루비신; 피리트렉스; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화억제제; 백금 복합체; 백금 화합물; 백금-트리아민 복합체; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A-기체 면역 조정제; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오티드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 결합물; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레텔립틴 탈메틸화; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리주신; 리보짐; RII 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로키니맥스; 루비지논 B1; 루복실; 사핑골; 사인토펜; SarCNU; 사르코파이톨 A; 사르그라모스탐; Sdi 1 모의체; 세무스틴; 세네센 유도 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 억제제; 신호 전달 조정제; 단일 쇠 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부죽산; 소듐 보로카프테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔버롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소녀민; 스파르포산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스피레노렐린; 스폰지스타틴 1; 스크알라민; 줄기 세포 억제제; 줄기-세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 술폰노신; 초활성 혈관작용성 장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스웨인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 5-플루오로우라실; 루코보린; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모의체; 타이말파신; 타이모포이에틴 수용체 아고니스트; 타이모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루르핀; 티라파자민; 티타노센 바이클로리드; 톱센틴; 토레미펜, 분화능성 줄기 세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토펜; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나제 억

제제; 타이르포스틴; UBC 억제제; 우베니멕스; 비노생식동-유도 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법제; 탈리도미드; 벨라레술; 베라민; 버르딘스; 버르테포르핀; 비노렐빈; 빈크살틴; 비탁신 (상표명) (2002년 11월 14일자로 출원되고 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin α 3 Antagonists in Combination With Other Prophylactic or Therapeutic Agents"인 미국 특허 공개공보 제 2002/0168360 A1호 참조); 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 또는 지노스타틴스티말라머.

[0291] 구체적 실시양태에서는, x-선, 감마선 및 그밖의 암세포를 파괴하는 방사선 공급원을 포함하는 방사선 요법제가 본 발명의 항체와 조합하여 사용된다. 바람직한 실시양태에서, 방사선 치료는 외부광선 조사 또는 원격요법으로 이루어지며, 이때 방사선은 원격 공급원으로부터 유도된다. 다른 바람직한 실시양태에서, 방사선 치료는 방사능 공급원이 암세포 또는 종양피에 가까운 신체 내부에 놓여지는 내부요법 또는 근접요법으로 이루어진다.

[0292] 암 요법제들 및 이들의 투여량, 투여 경로 및 권장 용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [*Physician's Desk Reference* (56th ed., 2002)]과 같은 문헌들에 기재되어 있다.

[0293] **5.2.6 항바이러스제**

[0294] 당업자에게 잘 알려진 임의의 항바이러스제를 본 발명의 조성물 및 방법에 사용할 수 있다. 항바이러스제의 비제한적인 예로는 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질 항체, 핵산 분자, 유기 분자, 무기 분자, 및 바이러스의 그의 수용체와의 부착, 바이러스의 세포로의 내재화, 바이러스의 복제 또는 세포로부터의 바이러스의 방출을 억제하고(하거나) 감소시키는 소분자들이 포함된다. 특히, 항바이러스제는 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 지도부딘, 아시클로비르, 강시클로비르, 비다라빈, 이독수리딘, 트리플루리딘 및 리바비린), 포스카르넷, 아만타딘, 리만타딘, 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 알파-인터페론 및 다른 인터페론, 및 AZT를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0295] 구체적 실시양태에서, 항바이러스제는 바이러스 항원에 면역특이적인 면역조절제이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "바이러스 항원"은 면역 반응을 일으킬 수 있는 임의의 바이러스 펩티드, 폴리펩티드 및 단백질 (예를 들어, HIV gp120, HIV nef, RSV F 당단백질, RSV G 당단백질, 인플루엔자 바이러스 뉴라미니다제, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌, HTLV 택스 및 단순 포진 바이러스 당단백질 (예를 들어, gB, gC, gD 및 gE) 및 B형 간염 표면 항원)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 발명에서 바이러스 감염성 질환의 치료에 유용한 항체들은 병원성 바이러스들, 비제한적인 예로써 아데노바이러스과 (예를 들어, 마스트아데노바이러스 및 아비아데노바이러스), 허피스바이러스과 (예를 들어, 단순 포진 바이러스 1, 단순 포진 바이러스 2, 단순 포진 바이러스 5, 및 단순 포진 바이러스 6), 레비바이러스과 (예를 들어, 레비바이러스, 엔테로박테리아 상 MS2, 알룰레 바이러스), 폭스바이러스과 (예를 들어, 코르도폭스바이러스아과, 파라폭스바이러스, 아비폭스바이러스, 카프리 폭스바이러스, 레포리이폭스바이러스, 수이폭스바이러스, 몰루시폭스바이러스, 및 엔토모폭스바이러스아과), 파포바이러스과 (예를 들어, 폴리오마바이러스 및 파필로마바이러스), 파라믹소바이러스과 (예를 들어, 파라믹소 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 1, 모빌리바이러스 (예를 들어, 홍역 바이러스), 루볼라바이러스 (예를 들어, 뎀프스 바이러스), 뉴모노바이러스과 (예를 들어, 뉴모바이러스, 인간 호흡기 세포융합 바이러스), 및 메타뉴모바이러스 (예를 들어, 조류 뉴모바이러스 및 인간 메타뉴모바이러스)), 피코르나바이러스과 (예를 들어, 엔테로바이러스, 리노바이러스, 헤파토바이러스 (예를 들어, 인간 A형 간염 바이러스), 카르디오바이러스 및 아프토바이러스), 레오바이러스과 (예를 들어, 오르토크레오바이러스, 오르비바이러스, 로타바이러스, 시포바이러스, 피지바이러스, 피토크레오바이러스 및 오리자바이러스), 레트로바이러스과 (예를 들어, 포유동물 유형 B 레트로바이러스, 포유동물 유형 C 레트로바이러스, 조류 유형 C 레트로바이러스, 유형 D 레트로바이러스 그룹, BLV-HTLV 레트로바이러스, 렌티바이러스 (예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 1 및 인간 면역결핍 바이러스 2), 스푸마바이러스), 플라비바이러스과 (예를 들어, C형 간염 바이러스), 헤파드나바이러스과 (예를 들어, B형 간염 바이러스), 토가바이러스과 (예를 들어, 알파바이러스 (예를 들어, 신드비스 바이러스) 및 루비바이러스 (예를 들어, 풍진 바이러스)), 램도바이러스과 (예를 들어, 베시쿨로바이러스, 리사바이러스, 에페메로 바이러스, 사이토람도바이러스 및 네클레오람도바이러스), 아레나바이러스과 (예를 들어, 아레나바이러스, 림프구성 맥락수막염 바이러스, 이피 바이러스, 및 라사 바이러스), 및 코로나바이러스과 (예를 들어, 코로나바이러스 및 토로바이러스)의 항원들에 대한 항체들을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0296] 바이러스 감염성 질환의 치료에 유용한 항체들의 특정한 예에는 HIV 감염의 치료에 유용한 CD4 융합 항체인 PR0542 (프로제닉스(Progenics)); B형 간염 바이러스의 치료에 유용한 인간 항체인 오스타비르(Ostavir) (미국 캘리포니아주 프로테인 디자인 랩스 인코포레이티드(Protein Design Labs, Inc.)); 사이토메갈로바이러스(CMV)

의 치료에 유용한 인간화 IgG1 항체인 프로토비르(Protovir) (미국 캘리포니아주 프로테인 디자인 랩스 인코포레이티드); 및 RSV의 치료에 유용한 인간화 항체인 팔리비주맙(palivizumab) (시나지스(SYNAGIS) (등록상표); 메드이문 인코포레이티드; 국제 공개 제WO 02/43660호)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0297] 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 항바이러스제는 폐 또는 호흡기의 바이러스 감염을 억제 또는 감소시키거나, 폐 또는 호흡기의 감염을 유발시키는 바이러스의 복제를 억제 또는 감소시키거나, 또는 폐 또는 호흡기의 감염을 유발시키는 바이러스의 다른 세포 또는 대상체로의 확산을 억제 또는 감소시킨다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 항바이러스제는 RSV, hMPV 또는 PIV의 감염을 억제 또는 감소시키거나, RSV, hMPV 또는 PIV의 복제를 억제 또는 감소시키거나, 또는 RSV, hMPV 또는 PIV의 다른 세포 또는 대상체로의 확산을 억제 또는 감소시킨다. RSV, hMPV 및(또는) PIV 감염을 치료하는 이러한 작용제 또는 방법의 예로는 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 지도부딘, 아시클로비르, 강시클로비르, 비다라빈, 이독수리딘, 트리플루리딘 및 리바비린, 및 포스카르넷, 아만타딘, 리만타딘, 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르 및 알파-인터페론이 포함되지만, 이들로 제한되지 않는다. 각각 본원에 그 전문이 참고로 도입된, 2002년 7월 25일자로 출원되고 발명의 영문 명칭이 "Methods of Treating and Preventing RSV, HMPV, and PIV Using Anti-RSV, Anti-HMPV, and Anti-PIV Antibodies"인 미국 가출원 제60/398,475호 및 2003년 2월 21일자로 출원된 미국 가출원 제10/371,122호를 참조한다.

[0298] 바람직한 실시양태에서, 바이러스 감염은 RSV이고, 항-바이러스 항원은 RSV의 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-RSV-항원 항체는 RSV의 그룹 A의 RSV 항원에 면역특이적으로 결합한다. 다른 실시양태에서, 항-RSV-항원 항체는 RSV의 그룹 B의 RSV 항원에 면역특이적으로 결합한다. 다른 실시양태에서, 항체는 한 그룹의 RSV의 항원에 결합하고, 다른 그룹의 유사 항원에 교차 반응한다. 특정 실시양태에서, 항-RSV-항원 항체는 RSV 핵산단백질, RSV 인단백질, RSV 매트릭스 단백질, RSV 작은 소수성 단백질, RSV RNA-의 존성 RNA 폴리머라제, RSV F 단백질 및(또는) RSV G 단백질에 면역특이적으로 결합한다. 추가의 구체적인 실시양태에서, 항-RSV-항원 항체는 RSV 핵산단백질, RSV 뉴클레오캡시드 단백질, RSV 인단백질, RSV 매트릭스 단백질, RSV 부착 당단백질, RSV 융합 당단백질, RSV 뉴클레오캡시드 단백질, RSV 매트릭스 단백질, RSV 작은 소수성 단백질, RSV RNA-의존성 RNA 폴리머라제, RSV F 단백질, RSV L 단백질, RSV P 단백질 및(또는) RSV G 단백질의 대립유전자 변이체에 결합한다.

[0299] RSV 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체들은 당업계에 공지되어 있음을 이해하여야 한다. 예를 들어, 팔리비주맙 (시나지스 (등록상표))은 현재 소아 환자의 RSV 감염을 예방하기 위해 사용되는 인간화 모노클로날 항체이다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 항체는 팔리비주맙 또는 그의 항체-결합 단편 (예를 들어, 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR) 및 바람직하게는 팔리비주맙의 가변 도메인을 함유하는 단편)이다. 팔리비주맙의 아미노산 서열은, 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입된, 문헌 [Johnson 등, 1997, *J. Infectious Disease* **176**: 1215-1224], 미국 특허 제5,824,307호, 및 영(Young) 등에 의한 발명의 영문 명칭이 "Methods of Administering/Dosing Anti-RSV Antibodies for Prophylaxis and Treatment"인 국제 출원 공개 제WO 02/43660호에 개시되어 있다.

[0300] 팔리비주맙의 Fc 도메인보다 FcRn 수용체에 더 높은 친화도를 갖는 Fc 도메인을 포함하는, RSV 항원에 면역특이적으로 결합하는 1종 이상의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 또한 본 발명에 따라 사용할 수 있다. 이러한 항체들은 본원에 그 전문이 참고로 도입된, 2001년 12월 12일에 출원된 미국 특허원 제10/020,354호에 기재되어 있다. 또한, 하나 이상의 항-RSV-항원 항체들 A4B4; P12f2 P12f4; P11d4; A1e9; A12a6; A13c4; A17d4; A4B4; 1X-493L1; FR H3-3F4; M3H9; Y10H6; DG; AFFF; AFFF(1); 6H8; L1-7E5; L2-15B10; A13a11; A1h5; A4B4(1); A4B4-F52S; 또는 A4B4L1FR-S28R을 본 발명에 따라 사용할 수 있다. 이들 항체들은 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입된, 영 등에 의한 발명의 영문 명칭이 "Methods of Administering/Dosing Anti-RSV Antibodies for Prophylaxis and Treatment"인 국제 출원 공개 제WO 02/43660호, 및 2002년 7월 25일자로 출원되고 발명의 영문 명칭이 "Methods of Treating and Preventing RSV, HMPV, and PIV Using Anti-RSV, Anti-HMPV, and Anti-PIV Antibodies"인 미국 가출원 제60/398,475호에 개시되어 있다.

[0301] 특정 실시양태에서, 항-RSV-항원 항체는 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입되고 발명의 영문 명칭이 모두 "Methods of Administering/Dosing Anti-RSV Antibodies for Prophylaxis and Treatment"인 영 등의, 2000년 11월 28일자로 출원된 미국 특허원 제09/724,531호; 2001년 11월 28일자로 출원된 동 제09/996,288호; 및 2003년 5월 15일자로 공개된 미국 특허 공개공보 제2003/0091584 A1호의 항-RSV-항원 항체들이거나 또는 상기 특허 문헌들의 방법들에 의해 제조된다. 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 안정화된 항체 배합물을 위한 방법 및 조성물은 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입된, 2002년 6월 14일자로 출원된 미국 가출원 제60/388,921호, 및

2002년 6월 14일자로 출원된 동 제60/388,920호에 개시되어 있다.

[0302] 항바이러스 요법제들 및 이들의 투여량, 투여 경로 및 권장 용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [*Physician's Desk Reference* (56th ed., 2002)]과 같은 문헌들에 기재되어 있다. 호흡기의 바이러스성 감염에 대한 추가 정보는 문헌 [*Cecil Textbook of Medicine* (18th ed., 1988)]에서 찾아볼 수 있다.

[0303] **5.2.7 항균제**

[0304] 세균 감염의 예방, 치료, 관리 또는 경감을 위해 당업자에게 잘 알려져 있는 항균제 및 요법제들을 본 발명의 조성물 및 방법에 사용할 수 있다. 항균제의 비제한적인 예로는 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질, 항체, 핵산 분자, 유기 분자, 무기 분자, 및 세균 감염을 억제 또는 감소시키거나, 세균 복제를 억제 또는 감소시키거나, 또는 세균의 다른 대상체로의 확산을 억제 또는 감소시키는 소분자가 포함된다. 특히, 항균제의 예로는 페니실린, 세팔로스포린, 이미페넴, 악스트레오남, 반코마이신, 시클로세린, 바시트라신, 클로람페니콜, 에리트로마이신, 클린다마이신, 테트라사이클린, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 젠타미신, 아미카신, 카나마이신, 네오마이신, 스펙티노마이신, 트리메토프림, 노르플록사신, 리팜핀, 폴리믹신, 암포테리신 B, 니스타틴, 메토카나졸, 이소니아지드, 메트로니다졸 및 펜타미딘이 포함되나, 이들로 제한되지 않는다.

[0305] 바람직한 실시양태에서, 항균제는 폐 또는 호흡기의 세균 감염을 억제 또는 감소시키거나, 폐 또는 호흡기의 감염을 유발시키는 세균 복제를 억제 또는 감소시키거나, 또는 폐 또는 호흡기의 감염을 유발시키는 세균의 다른 대상체로의 확산을 억제 또는 감소시킨다. 폐 또는 호흡기의 세균 감염이 미코플라스마 감염 (예를 들어, 인두염, 기관기관지염 및 폐렴)인 경우, 항균제는 바람직하게는 테트라사이클린, 에리트로마이신 또는 스펙티노마이신이다. 폐 또는 호흡기의 세균 감염이 호기성 그람 음성 간균(GNB)에 의해 유발된 폐렴인 경우, 항균제는 바람직하게는 페니실린, 제1, 제2 또는 제3 세대 세팔로스포린 (예를 들어, 세파클로르, 세파드록실, 세팔렉신 또는 세파졸린), 에리토마이신, 클린다마이신, 아미노글리코사이드 (예를 들어, 젠타미신, 토브라마이신 또는 아미카신) 또는 모노락탐 (예를 들어, 아제트레오남)이다. 폐 또는 호흡기의 세균 감염이 결핵인 경우, 항균제는 바람직하게는 리팜프신, 이소니아지드, 파이란지나미드, 에탐부톨 및 스트렙토마이신이다. 호흡기 감염이 재발성 흡인폐렴인 경우, 항균제는 바람직하게는 페니실린, 아미노글리코사이드, 또는 제2 또는 제3 세대 세팔로스포린이다.

[0306] 항균 요법제들 및 이들의 투여량, 투여 경로 및 권장 용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [*Physician's Desk Reference* (56th ed., 2002)]과 같은 문헌들에 기재되어 있다. 호흡기의 감염 및 항균 요법제들에 대한 추가 정보는 문헌 [*Cecil Textbook of Medicine* (18th ed., 1988)]에서 찾아볼 수 있다.

[0307] **5.2.8 항진균제**

[0308] 진균성 감염 또는 그의 하나 이상의 증상 (예를 들어, 진균성 호흡기 감염)의 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선을 위해 당업자에게 잘 알려진 항진균제 및 요법제는 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 항진균제의 비-제한적 예는 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질, 항체, 핵산 분자, 유기 분자, 무기 분자, 및 진균성 감염을 억제 및(또는) 감소시키거나, 진균의 복제를 억제 및(또는) 감소시키거나, 또는 진균이 다른 대상체로 퍼지는 것을 억제 및(또는) 감소시키는 소분자를 포함한다. 항진균제의 특정 예로는, 아졸 약물 (예를 들어, 미코나졸, 케토코나졸 ((니조랄(NIZORAL) (등록상표)), 캐스포핀진 아세테이트 (칸시다스(CANCIDAS) (등록상표)), 이미다졸, 트리아졸 (예를 들어, 플루코나졸 (디플루칸(DIFLUCAN) (등록상표))), 및 이트라코나졸 (스포라녹스(SPORANOX) (등록상표)), 폴리엔 (예를 들어, 니스타틴, 암포테리신 B (펀지존(FUNGIZONE) (등록상표)), 암포테리신 B 지질 복합체("ABLC") (아벨세트(ABELCET) (등록상표)), 암포테리신 B 콜로이드성 분산물("ABCD") (암포테크(AMPHOTEC) (등록상표)), 리포좀성 암포테리신 B (암비존(AMBISONE) (등록상표))), 요오드화갈륨(KI), 피리미딘 (예를 들어, 플루사이토신 (안코본(ANCOBON, 등록상표))), 및 보리코나졸 (브이펜드(VFEND) (등록상표))를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 항진균제 및 그들의 바람직한 투여량의 목록인 표 4를 참조한다.

표 4

[0309]

항진균제	
항진균제	투여량

암포테리신 B 아벨세트 (등록상표)(지질 복합체 주사) 암비죤(AMBISOME (등록상표))(주사용 리포죤) 암포테크 (등록상표)(주사용 복합체)	5 mg/kg/일 3-5 mg/kg/일 3-4 mg/kg/일
캐스포핀진 아세테이트(칸디다스 (등록상표))	1일째에는 70 mg, 그 이후 50 mg/일
플루코나졸 (디플루칸 (등록상표))	최대 400 mg/일 (성인) 최대 12 mg/kg/일 (소아)
이트라코나졸 (스포라눅스 (등록상표))	200-400 mg/일
플루사이토신 (안코본 (등록상표))	매 6시간마다 분할 투약하여 50-150 mg/kg/일
리포죤성 니스타틴	1-4 mg/kg
케토코나졸 (니조랄 (등록상표))	회당 200 mg, 하루 2회 분할 투여하여 최대 400 mg/일 (성인) 2세 이상의 소아는 3.3-6.6 mg/kg/일
보리코나졸 (브이펜드 (등록상표))	2차레는 매 12시간마다 6 mg/kg 정맥내 투여, 그 이후 매 12시간마다 4 mg/kg 정맥내 투여, 그 뒤 200-100 mg 정제로 경구 투여

[0310] 특정 실시양태에 있어서, 항진균제는 호흡기 진균성 감염을 억제 및(또는) 감소시키거나, 폐 또는 호흡기 감염을 유발하는 진균의 복제를 억제 및(또는) 감소시키거나, 또는 폐 또는 호흡기 감염을 유발하는 진균이 다른 대상으로 퍼지는 것을 억제 및(또는) 감소시키는 작용제이다. 폐 또는 호흡기 진균성 감염이 블라스토마이시스 데르마티티디스(*blastomyces dermatitidis*)인 경우, 항진균제는 바람직하게는 이트라코나졸, 암포테리신 B, 플루코나졸, 또는 케토코나졸이다. 폐 또는 호흡기 진균성 감염이 폐 아스페르길루스증(*aspergilloma*)인 경우, 항진균제는 바람직하게는 암포테리신 B, 리포죤성 암포테리신 B, 이트라코나졸, 또는 플루코나졸이다. 폐 또는 호흡기 진균성 감염이 히스토플라즈마증(*histoplasmosis*)인 경우, 항진균제는 바람직하게는 암포테리신 B, 이트라코나졸, 플루코나졸, 또는 케토코나졸이다. 폐 또는 호흡기 진균성 감염이 콕시데오이테스증(*coccidioidomycosis*)인 경우, 항진균제는 바람직하게는 플루코나졸 또는 암포테리신 B이다. 폐 또는 호흡기 진균성 감염이 효모균증(*cryptococcosis*)인 경우, 항진균제는 바람직하게는 암포테리신 B, 플루코나졸, 또는 두 작용제의 조합이다. 폐 또는 호흡기 진균성 감염이 흑색진균증(*chromomycosis*)인 경우, 항진균제는 바람직하게는 이트라코나졸, 플루코나졸, 또는 플루사이토신이다. 폐 또는 호흡기 진균성 감염이 뮤코르진균증(*mucormycosis*)인 경우, 항진균제는 바람직하게는 암포테리신 B 또는 리포죤성 암포테리신 B이다. 폐 또는 호흡기 진균성 감염이 유사 알레스케리아시스(*pseudoallescheriasis*)인 경우, 항진균제는 바람직하게는 이트라코나졸 또는 미코나졸이다.

[0311] 항진균 요법제 및 그의 투여량, 투여 경로, 및 바람직한 사용법은 당업계에 공지되어 있고, 문헌 ([Dodds et al., 2000 *Pharmacotherapy* 20 (11) 1335-1355, the *Physician's Desk Reference* (57th ed., 2003)] 및 [the *Merk Manual of Diagnosis and Therapy* (17th ed., 1999)]) 등에 기재되어 있다.

[0312] **5.3 항체의 예방 및 치유 용도**

[0313] 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 항체 및 상기 항체를 포함하는 조성물을 대상체, 바람직하게는 인간 대상체에 투여하여 질환 또는 장애, 또는 그들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 단계를 수반하는 요법에 관한 것이다. 일실시양태에 있어서, 본 발명은 질환 또는 장애, 또는 그들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 그를 필요로 하는 대상체에 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본 발명의 하나 이상의 항체 또는 항체 단편을 포함하는 하나 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 및 단백질의 유효량이 그를 필요로 하는 대상체에 투여되어, 질환 또는 장애, 또는 그들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선한다.

[0314] 본 발명은 또한, 질환 또는 장애, 또는 그들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 하나 이상의 본 발명의 항체 및, 상기 질환 또는 장애, 또는 그들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선에 현재 사용되고 있거나, 사용되어 왔거나, 또는 유용한 것으로 알려진, 본 발명의 항체와는 다른 하나 이상의 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)를 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 조합 요법의 예방제 또는 치유제는 순차적으로, 또는 동시에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에 있어서, 본 발명의 조합 요법은, 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량

및 상기 항체와 동일한 활성 메카니즘을 가진 하나 이상의 다른 요법제의 유효량을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본 발명의 조합 요법은 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량 및 상기 항체와 다른 활성 메카니즘을 가진 하나 이상의 다른 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 유효량을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본 발명의 조합 요법은, 추가 또는 상승 효과를 가지도록 항체와 함께 기능하도록 하여, 본 발명의 하나 이상의 항체의 예방 및 치료 효과를 개선한다. 특정 실시양태에 있어서, 본 발명의 조합 요법은 예방제 또는 치유제와 관련된 부작용을 감소시킨다.

[0315] 조합 요법의 예방제 또는 치유제는 대상체, 바람직하게는 인간 대상체에, 동일한 제약 조성물로 투여될 수 있다. 별법으로, 조합 요법의 예방제 또는 치유제는 대상체에 별개의 제약 조성물로 동시에 투여될 수 있다. 예방제 또는 치유제는 대상체에 동일 또는 별개 투여 경로로 투여될 수 있다. 본원과 동시에 출원되어 함께 계속중이며, 발명의 영문 명칭이 "Anti-IL-9 Antibody Formulations and Uses Thereof"인, 본원에 전체로서 참조로 포함된 미국 가출원 (번호사 도켓번호 10271-126-888로 식별)을 참조한다.

[0316] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 본 발명의 하나 이상의 항체를 포함하는 제약 조성물은, 대상체, 바람직하게는 인간 대상체에 투여되어, 질환 또는 장애, 또는 그들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선시킨다. 본 발명과 관련하여, 본 발명의 제약 조성물은 또한, 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 또는 개선에 현재 사용되고 있거나, 사용되어 왔거나, 또는 유용한 것으로 알려진, 본 발명의 항체와는 다른 하나 이상의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)를 포함할 수도 있다.

[0317] 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량을 투여하여 예방, 치료, 관리 및(또는) 개선될 수 있는 질환 및 장애는, IL-9 폴리펩티드의 비정상 발현 및(또는) 활성과 관련된 질환 및 장애, 및 IL-9R 또는 그들의 하나 이상의 서브유닛의 비정상 발현 및(또는) 활성과 관련된 질환 및 장애, 자가면역 장애 (예를 들어, 루푸스, 류마티즘성 관절염, 및 다발성 경화증), 염증 장애 (예를 들어, 천식, 알러지성 장애, 및 관절염), 증식성 장애 (예를 들어, 백혈병, 섬유증, 암종, 및 임파종), 및 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 항체 및 상기 항체를 포함하는 조성물은 대상체, 바람직하게는 인간 대상체에 본 발명의 방법에 따라 투여되어 IL-9 폴리펩티드의 비정상 발현 및(또는) 활성과 관련된 질환 또는 장애, 또는 IL-9R 또는 그들의 하나 이상의 서브유닛의 비정상 발현 및(또는) 활성과 관련된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선한다. 특정 실시양태에 있어서, 본 발명의 항체 및 그를 포함하는 조성물은 증식성 장애를 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 데 사용된다. 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 항체 및 그를 포함하는 조성물은 염증 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 데 사용된다. 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 항체 및 그를 포함하는 조성물은 천식 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 데 사용된다. 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 항체 및 그를 포함하는 조성물은 비염, 습진, 만성 두드러기, 아토피성 피부병, 및 알러지성 천식을 포함하나 이에 한정되지 않는 알러지성 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 데 사용된다. 또 다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 항체 및 그를 포함하는 조성물은 자가면역 장애를 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 데 사용된다. 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 항체 및 그를 포함하는 조성물은 감염, 바람직하게는 호흡기 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 데 사용된다. 또 다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 항체 및 그를 포함하는 조성물은 뮤신의 과잉 또는 비정상적 생산이 질환 생리학에 수반되는 장애 또는 질환을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 데 사용된다. 이러한 질환 및 장애의 예는 낭포성 섬유증, 기종, 및 COPD를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0318] **5.3.1 증식성 장애**

[0319] 본 발명의 항체 및 상기 항체를 포함하는 조성물은 증식성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에 있어서, 증식성 장애는 IL-9가 T 세포, 적혈구 선조세포(erythroid progenitor), B 세포, 비만 세포, 호산구, 호중구 및 배아 홍선세포를 포함하나 이에 한정되지 않는 것들의 성장을 매개하는 세포의 비정상적 증식 (예를 들어, 조절되지 않은 증식 또는 증식 결핍)에 의해 특징화된다.

[0320] 본 발명은 IL-9 매개 세포 과다증식증 (특히 상피세포 (예를 들어, 천식, COPD, 폐 섬유증, 기관지 과민증, 건선, 림프구 증식성 장애, 및 습진성 피부염에서) 및 내피세포 (예를 들어, 재협착, 과다증식성 혈관 질환, 베체트 증후군, 아테롬성 동맥 경화증, 및 황반 변성에서)의)과 관련된 비-중양성 장애 (즉, 잠재 전이성이 없는 장애)의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량을 그를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한, IL-9

매개 세포 과다증식증과 관련된 비-종양성 장애를 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량 및, 본 발명의 항체와는 다른 상기 장애의 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선에 유용한 하나 이상의 다른 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)의 유효량을 그 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 요법제의 비-제한적 예는 상기 5.2절에 기재된 작용제, 특히 5.2.1절에 기재된 면역조절제, 5.2.2절에 기재된 항혈관형성제, 5.2.3절에 기재된 TNF- α 길항제, 5.2.4절에 기재된 항염증제, 5.2.5절에 기재된 항암제, 및 5.2.6절에 기재된 항바이러스제를 포함한다. 본 발명의 하나 이상의 항체는 또한 5.2.5절에 기재된 방사선 요법 등의 항암 요법과 조합하여 사용될 수도 있다.

[0321] 본 발명은 IL-9 매개 세포 과다증식증과 관련된 비-종양성 장애의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 방법을 이러한 장애의 통상적인 요법에 불응성을 보이는 대상체에 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체, 조성물, 또는 그들의 조합 요법제의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, IL-9 매개 세포 과다증식증과 관련된 비-종양성 장애를 가진 환자는 과다증식증이 근절되고 (거나) 증상이 완화되지 않으면 요법제에 불응성을 보인다. 환자가 불응성을 보이는지 여부의 결정은, 이러한 문맥의 “불응성”의 본 기술분야에서 받아들여지는 의미를 사용할 때, 생체 내 또는 시험관 내에서 비-종양성 과다증식증 장애의 치료 효과를 시험하는 동안, 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 내려질 수 있다. 다양한 실시양태에 있어, IL-9 매개 세포 과다증식증과 관련된 비-종양성 장애를 가진 환자는, 환자의 IL-9 수준이 비정상적 수치를 유지하고(하거나) 세포 증식이 감소하지 않는다면, 불응성을 보인다. 본 발명은 또한 이러한 장애에 대한 통상적인 요법제에 불응성을 보이는 대상체에 대한 IL-9 매개 세포 과다증식증과 관련된 비-종양성 장애를 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이러한 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량 및, 상기 장애의 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선에 유용한, 본 발명의 항체가 아닌 하나 이상의 다른 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 요법제의 비-제한적 예는 상기 5.2절에 기재된 작용제, 특히 5.2.1절에 기재된 면역조절제, 5.2.2절에 기재된 항혈관형성제, 5.2.3절에 기재된 TNF- α 길항제, 5.2.4절에 기재된 항염증제, 5.2.5절에 기재된 항암제, 및 5.2.6절에 기재된 항바이러스제를 포함한다. 본 발명의 하나 이상의 항체는 또한 5.2.5절에 기재된 방사선 요법 등의 항암 요법과 조합하여 사용될 수도 있다.

[0322] 본 발명은 암 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 암을 치료할 필요가 있는 대상체에게 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량이 암 또는 이와 관련된 2차 증상 (예를 들어, 바이러스성, 세균성, 또는 진균성 감염)의 예방, 치료, 관리, 또는 개선에 유용한 본 발명의 항체가 아닌 하나 이상의 다른 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 조합하여 투여되는, 암을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 방법을 제공한다. 이러한 요법제의 비-제한적 예는 상기 5.2절에 기재된 작용제, 특히 5.2.1절에 기재된 면역조절제, 5.2.2절에 기재된 항혈관형성제, 5.2.3절에 기재된 TNF- α 길항제, 5.2.4절에 기재된 항염증제, 5.2.5절에 기재된 항암제, 및 5.2.6절에 기재된 항바이러스제를 포함한다. 본 발명의 하나 이상의 항체는 또한 5.2.5절에 기재된 방사선 요법 등의 항암 요법과 조합하여 사용될 수도 있다.

[0323] 특정 실시양태에 있어서, 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량이 비탁신(상표명)(각각 본원에 전체로서 참조로 포함된 메디문 인코포레이티드 사의 국제 공개번호 WO 00/78815, 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin AlphaV Beta3 Antagonists"인 2002년 9월 12일자 국제 공개번호 WO 02/070007 A1, 발명의 영문 명칭이 "The Prevention or Treatment of Cancer Using Integrin AlphaVBeta3 Antagonists in Combination With Other Agents"인 2003년 9월 18일자 국제 공개번호 WO 03/075957 A1, 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin $\alpha_v\beta_3$ Antagonists in Combination With Other Prophylactic or Therapeutic Agents"인 2002년 11월 14일자 미국 특허공보번호 US2002/0168360 A1, 및 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Disorders by Administering an Integrin $\alpha_v\beta_3$ Antagonist in Combination With an HMG-CoA Reductase Inhibitor or a Bisphosphonate"인 2003년 9월 18일자 국제 공개번호 WO 03/075741 A2)의 유효량과 조합하여 증식성 장애로 위급하거나 이를 가진 대상체에게 투여된다. 다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량이 시플리주맵 (본원에 참조로 포함된 메디문 인코포레이티드 사의 국제 공개번호 WO 02/069904)의 유효량과 조합하여 대상체에게 투여되어, 증식성 장애를 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선한다. 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량이 하나 이상의 EphA2 억제제 (예를 들어, 하나 이상의 항-EphA2 항체 (각각 본원에 참조로 포함된 메디문 인코포레이티드 사의, 발명의 영문 명칭이 "Mutant Proteins, High Potency Inhibitory Antibodies and FIMCH

Crystal Structure"인 2002년 12월 27자 국제 공개번호 WO 02/102974, 발명의 영문 명칭이 "EphA2 Monoclonal Antibodies and Methods of Use Thereof"인 2003년 11월 20일자 국제 공개번호 03/094859 A2, 미국 출원번호 10/436,783, 및 미국 출원번호 60/379,368))의 유효량과 조합하여 대상체에게 투여되어, 증식성 장애를 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선한다. 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 하나 이상의 항체의 유효량이 비타신(상표), 시플리주맵, 및(또는) EphA2 억제제의 유효량과 조합하여 대상체에 투여되어, 증식성 장애를 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선한다. 또다른 바람직한 실시양태에 있어서, 이특정 T 세포 연관자 (Bi-Specific T Cell Engagers) (BiTE, 메디퐁 인코포레이티드)(상표)로 알려진 항체 유도체의 항체 부류의 일종인, MT103 등의 항체 유도체 또한 본 발명의 하나 이상의 항체와 조합하여 사용될 수 있다.

[0324] 본 발명의 항체 또는 본 발명의 조합 요법은 증식성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선을 위한 제 1, 제 2, 제 3, 제 4, 또는 제 5 요법으로 사용될 수 있다. 본 발명은 또한, 다른 질환 또는 장애를 위한 요법제를 복용중인 환자에 대한 증식성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 본 발명은 본 발명의 항체와는 다른 요법제에 대한 임의의 역효과 또는 과민 반응이 발전하기 이전의 환자에 대한 증식성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 통상적인 요법제에 역효과를 나타내기 쉬운 환자에 대한 증식성 장애 또는 그의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다.

[0325] 본 발명은 다른 암 요법을 받은 결과 면역력이 저하된 암 환자에 대한 암 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 다른 요법에는 불응성을 보이거나 이 요법에는 더 이상 불응성을 보이지 않는 것으로 판명된 환자에 대한 암 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한, 화학 요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 및(또는) 생물학적 요법/면역요법이 (환자가 이러한 요법을 받는 동안) 너무 독성이 큰, 즉 허용 불가능하거나 견디기 어려운 부작용을 일으키는 것으로 판명되었거나 판명될 수 있는 환자에 대한 암 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 대체 요법을 포함한다. 본 발명은 또한, 암의 소인이 있는 환자에 대한 암 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한, 평균 절대 림프구 세포가 500 세포/mm³ 이상, 바람직하게는 600 세포/mm³ 이상, 더욱 바람직하게는 750 세포/mm³ 이상인 환자에 대한 암 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한, 암 환자의 하나 이상의 증상의 발병 또는 발전을 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 치료 불가능한 암 환자, 특히 말기 환자에 대한 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 암 치료를 받아 왔으나 질환 활성을 보이지 않는 환자에 대한 암을 예방하는 방법을 제공한다.

[0326] 바람직한 실시양태에 있어서, 본 발명은 화학 요법을 받았거나 받고 있는 환자에 대한 암 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 이 실시양태에 따르면, 이러한 환자에는 방사선 요법, 호르몬 요법, 생물학적 요법/면역요법 및(또는) 수술을 받았거나 받고 있는 환자가 포함된다. 암 치료에 사용되는 화학요법제의 예는 메토티렉세이트, 택솔, 머캅토피린, 티오구아닌, 히드록시우레아, 시타라빈, 시클로스포린 A, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 니트로소우레아, 시스플라틴, 카르보플라틴, 미토마이신, 다카르바진, 프로카르비진, 에토포시드, 캄파테신, 블레오마이신, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 플리카마이신, 미톡산트론, 아스파라기나제, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 페클리탁셀, 도세탁셀 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0327] 특정 실시양태에 있어서, 본 발명은 방사선 요법을 받았거나 받고 있는 암환자에 대한 암 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 이 실시양태에 따르면, 이러한 환자에는 화학 요법, 호르몬 요법, 생물학적 요법/면역요법 및(또는) 수술을 받았거나 받고 있는 환자가 포함된다. 또다른 실시양태에 있어서, 본 발명은 호르몬 요법 및(또는) 생물학적 요법/면역요법을 받았거나 받고 있는 환자의 치료 및 관리 방법을 포함한다. 이 실시양태에 따르면, 이러한 환자에는 화학 요법, 방사선 요법, 및(또는) 수술을 받았거나 받고 있는 환자가 포함된다.

[0328] 본 발명은 본 발명의 항체, 조성물, 또는 조합 요법과는 다른 요법에 불응성을 보이는 것으로 판명된 환자에 대한 증식성 장애 또는 그의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 개선하는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 증식성 장애를 가지는 환자는 증식성 장애가 근절되고(거나) 증상이 개선되지 않으면 요법제에 불응성을 보인다. 환자가 불응성을 보이는지 여부의 결정은, 이러한 문맥의 “불응성”의 본 기술분야에서 받아들여지는 의미를 사용할 때, 생체 내 또는 시험관 내에서 증식성 장애의 치료 효과를 시험하는 동안, 당업계에 공지된 임

의의 방법에 의해 내려질 수 있다. 다양한 실시양태에 있어, 증식성 장애를 가지는 환자는, 환자의 IL-9 수준이 비정상적 수치를 유지하고(하거나) 세포 증식이 감소하지 않는다면, 불응성을 보인다.

[0329] 본 발명은 다른 통상적인 요법에 대한 대체물로서 증식성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 관리될 또는 치료될 환자는 다른 요법 또는 그러한 요법으로부터의 부작용에 감수성이 있을 수 있다. 환자는 저해된 면역계를 가진 사람 (예컨대, 수술 후의 환자, 화학요법 환자 및 면역결핍 질환을 가진 환자), 신장 또는 간장 기능에 결함이 있는 사람, 장년층, 아동, 유아, 신경정신병적 장애를 가진 사람 또는 항정신성약을 복용한 사람, 졸도력이 있는 사람, 또는 증식성 장애를 관리 또는 치료하기에 사용되는 통상적인 제제와 해롭게 상호작용하는 약제가 처방된 사람들일 수 있다.

[0330] 본 발명은 그러한 암에 대한 현존하는 단일 작용제 요법에 난치인 대상체에 암의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한, 에 암 또는 그와 관련된 2차 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한, 다른 암 요법을 이전에 거친 이유로 인해 면역저해된 환자에서 암의 예방, 치료, 관리 또는 경감 방법을 포함한다. 본 발명은, 화학 요법, 방사능 요법, 호르몬 요법 및(또는) 생물학적 요법/면역 요법이 치료 받는 대상체에 대해 너무 독성인 것으로 또는 독성일 수 있는 것, 즉 허용불가능하거나 견딜 수 없는 부작용을 야기하는 것으로 판명되는 경우에 암의 예방, 치료, 관리 또는 경감을 위한 대체 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 치료되었고 질환을 가지지 않는 환자에게 암의 재발을 예방하는 방법을 포함한다.

[0331] 본 발명에 포함되는 방법에 의해 치료될 수 있는 암으로는, 이에 제한되지는 않으나, 신생물, 종양, 전이, 또는 조절불가능한 세포 성장에 의해 특징지어지는 임의의 질환 또는 장애가 포함된다. 상기 암들은 1차 암 또는 전이 암일 수 있다. 본 발명에 포함되는 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 특정 예로는, 이에 제한되지는 않으나, 머리, 목, 눈, 구강, 인후, 식도, 가슴, 뼈, 허파, 결장, 직장, 위장, 전립선, 유방, 난소, 신장, 간장, 췌장, 및 두뇌의 암이 포함된다. 부가적인 암으로는, 이에 제한되지는 않으나 이하의 것이 포함된다: 이에 제한되지는 않으나, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 골수모구, 전골수구성, 골수단핵구, 단핵구, 적백혈병 백혈병 및 골수형성이상 증후군과 같은 급성 골수구성 백혈병, 이에 제한되지는 않으나, 만성 골수구성 (과립구) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상 백혈병과 같은 만성 백혈병을 포함하는 백혈병; 진성적혈구 증가증; 이에 제한되지는 않으나, 호지킨병, 비-호지킨병을 포함하는 림프종; 이에 제한되지는 않으나, 전구 다발 골수종, 비분비성 골수종, 골경화성 골수종, 형질세포 백혈병, 고립성 형질세포종 및 골수의 형질세포종을 포함하는 다발 골수종; 발덴스트림 마크로글로불린혈증; 미측정된 의미의 단세포군 감마글로불린병증; 온화성 단세포 감마글로불린병증; 중쇄 질환; 이에 제한되지는 않으나, 뼈 육종, 골수종 뼈 질환, 다발 골수종, 진주종-유도형 뼈육종, 뼈의 파제트병, 뼈육종, 연골육종, 어빙 육종, 악성 거대세포 종양, 뼈의 섬유육종, 척삭종, 뼈막 육종, 연-조직 육종, 맥관육종 (혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 신경집종, 횡문근육종, 및 윤활막육종을 포함하는 뼈 암 및 결합 조직 육종; 이에 제한되지는 않으나, 신경아교종, 별아교세포종, 두뇌줄기 신경아교종, 뇌실막세포종, 희소돌기아교세포종, 비아교성 종양, 청신경초종, 두개인두종, 속질모세포종, 수막종, 송과체세포종, 송과체모세포종, 및 일차뇌포 림프종을 포함하는 두뇌 종양; 이에 제한되지는 않으나, 샘암종, 소엽 (소세포) 암종, 관내 암종, 골수 유방암, 점액 유방암, 관 유방암, 유두상 유방암, 파제트병 (아동 파제트병 포함) 및 염증성 유방 암을 포함하는 유방 암; 이에 제한되지는 않으나, 크롬친화 세포종 및 부신피질 암종과 같은 부신 암; 이에 제한되지는 않으나, 유두상 또는 소포상 갑상샘암, 골수 갑상샘암 및 역형성 갑상샘암을 포함하는 갑상샘 암; 이에 제한되지는 않으나, 도선종, 다발성 위궤양, 글루카곤종, VIP종, 성장억제호르몬-분비형 종양, 및카르시노이드 또는 섬세포 종양을 포함하는 췌장암; 이에 제한되지는 않으나, 쿠싱병, 프로락틴-분비형 종양, 말단거대증, 및 당뇨병 인시피우스(insipius)을 포함하는 뇌하수체 암; 이에 제한되지는 않으나, 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 및 섬모체 흑색종과 같은 안구 흑색종, 및 망막모세포종을 포함하는 안암; 편평세포암종, 샘암종, 및 흑색종과 같은 질암; 편평세포암종, 흑색종, 샘암종, 기저세포암종, 육종, 및 파제트병과 같은 외음성 암; 이에 제한되지는 않으나, 편평세포 암종, 및 샘암종을 포함하는 경부암; 이에 제한되지는 않으나, 자궁내막 암종 및 자궁 육종을 포함하는 자궁 암; 이에 제한되지는 않으나, 난소 상피 암종, 경계형 종양, 배아 세포 종양, 및 난소머뎀질종양을 포함하는 난소 암; 이에 제한되지는 않으나, 편평 암, 샘암종, 아데노이드 낭성 암종, 점막표피모양-암종, 선 편평상피 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 사마귀 모양 암종, 및 귀리세포 (소세포) 암종을 포함하는 식도정맥류 암; 이에 제한되지는 않으나, 샘암종, 균상 (폴립형), 궤양성, 알은확산, 광범위확산 (diffusely spreading), 악성 림프종, 지방 육종, 섬유 육종, 및 암 육종을 포함하는 위장 암; 결장 암; 직장 암; 이에 제한되지는 않으나, 간세포 암종 및 간모세포, 샘암종과 같은 담낭 암을 포함하는 간장 암; 이에 제한되지는 않으나, 유두상, 결절, 및 광범위를 포함하는 담낭관암종; 비

-소세포 폐암, 편평세포 암종(편평세포 암종), 샘암종, 대세포 암종 및 소세포 폐암과 같은 폐암; 이에 제한되지는 않으나, 배아 종양, 고환종, 역형성, 고전적(통상적), 정모세포성, 비정상피종성, 배아암종, 기형암종, 용모막암종(난황낭종양)을 포함하는 고환암, 이에 제한되지는 않으나, 샘암종, 평활근육종, 및 횡문근육종을 포함하는 전립선암; 형적 암(penal cancer); 이에 제한되지는 않으나, 편평세포암종을 포함하는 구강암; 기저암; 이에 제한되지는 않으나, 샘암종, 점막표피모양 암종, 및 샘낭 암종을 포함하는 타액선 암; 이에 제한되지는 않으나, 편평세포 암, 및 사마귀모양을 포함하는 인두 암; 이에 제한되지는 않으나, 기저세포 암종, 편평세포 암종 및 흑색종, 얇은확산 흑색종, 결절 흑색종, 악성흑자 흑색종, 말단 흑자 흑색종을 포함하는 피부암; 이에 제한되지는 않으나, 신세포 암, 샘암종, 신선암, 섬유육종, 이행세포 암(신우 및(또는) 어터러(uterer))을 포함하는 신장 암; 율름 종양; 이에 제한되지는 않으나, 이행세포 암종, 편평세포 암, 샘암종, 암육종을 포함하는 방광 암이 포함된다. 또한, 암으로는 점액육종, 뼈육종, 내피육종, 림프관내피육종, 중피종, 운활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭샘암종, 기관지원성 암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종 및 유두상 샘암종이 포함된다(그러한 장애의 리뷰를 위해서는, 문헌[Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America] 참조). 또한, 세포자멸사에서의 이상에 의해 야기된 암도 또한 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있다는 것도 고려되어야 한다. 그러한 암으로는, 이에 제한되는 것은 아니나, 거대세포 림프종, p53 변이를 갖는 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬의존성 종양, 및 점암성 병변(예컨대, 가족샘종폴립증), 및 골수형성이상증후군이 포함된다.

[0332] 증식성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위한 요법제의 권장된 사용, 투여 경로, 요법 및 투약량은 당업계에 공지되어 있으며, 예컨대, 문헌[*Physicians'a Desk Reference* (57th ed., 2003)]에 기재되어 있다.

[0333] **5.3.2 염증성 장애**

[0334] 본 발명의 1종 이상의 항체 및 상기 항체를 포함하는 조성물은 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 상기 항체를 포함하는 조성물은, 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 유용한 하나 이상의 기타 요법제(예컨대, 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 예방제 또는 치유제)과 조합하여 투여될 수도 있다. 그러한 요법제의 비제한적인 예로는, 상기 단락 5.2에 기재된 제제, 및 특히 단락 5.2.1에 기재된 면역조절 제제, 단락 5.2.2에 기재된 항혈관형성 제제, 단락 5.2.3에 기재된 TNF- α 길항제, 단락 5.2.4에 기재된 항염증성 제제, 단락 5.2.5에 기재된 항암제, 단락 5.2.6에 기재된 항바이러스제, 단락 5.2.7에 기재된 항균제, 및 단락 5.2.8에 기재된 항진균제가 포함된다.

[0335] 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량을, 염증성 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량 및 본 발명의 항체 이외의 하나 이상의 요법제(예컨대, 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 예방제 또는 치유제)의 유효량을 염증성 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0336] 본 발명은, 그러한 염증성 장애에 대한 통상적인 요법제(예컨대, 메토티렉세이트 및 TNF- α 길항제(예컨대, REMICADE(상표명) 또는 ENBREL(상표명))에 대해 난치성인 대상체에 있어서 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량을 염증성 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한, 그러한 염증성 장애에 대한 현존하는 단일 제제 요법에 난치성인 대상체에 있어서 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량 및 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 치료 요법(예컨대, 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 예방제 또는 치유제)의 유효량을 염증성 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한, 다른 요법제에 무반응인 것으로 입증되었으나 이러한 요법에는 무반응이 아닌 환자에 있어서 염증성 장애를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 다른 요법이 치료될 대상체에 대해 너무 독성인 것으로 또는 독성일 수 있는 것, 즉 허용불가능하거나 견딜 수 없는 부작용을 야기하는 것으로 판명되는 경우에 염증성 장애의 예방, 치료, 관리 또는 경감을 위한 대체 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 치료되었고

질환활동을 가지지 않는 환자에게 염증성 장애의 재발을 예방하는 방법을 포함한다.

[0337] 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료, 관리 또는 경감될 수 있는 염증성 장애의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 천식, 알러지성 장애, 제2형 매개 염증의 특징이 있는 염증성 장애, 폐의 섬유증, 만성 폐색성 폐의 질환 (COPD), 뇌염, 염증성 내장 질환, 패혈쇼크, 미분화 척추관절병, 미분화 관절염, 관절염, 염증성 골용해, 및 만성 바이러스성 또는 세균 감염으로 발생하는 만성 염증이 포함된다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료, 관리 또는 경감될 수 있는 염증성 장애는 제2 매개 염증의 특징이 있는 염증성 장애이다. 제2 매개 염증은 호산성 및 호염기성 조직 침윤 및(또는) 광범위 비만세포 탈과립, 표면-바인딩된 IgE의 가교화에 의존적인 공정 등의 특징을 가진다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료, 관리 또는 경감되는 염증성 장애는 천식, 만성 폐색성 폐의 질환 (COPD), 폐의 섬유증, 또는 알러지성 장애이다.

[0338] 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량은, 천식 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 유용한 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 요법제 (예컨대, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)의 유효량과 조합하여, 천식 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위해 대상체에 투여된다. 그러한 요법제의 비제한적인 예로는, 아드레날린 자극제 (예컨대, 카테콜라민 (예컨대, 에피네프린, 이소프로테레놀, 및 이소에타린), 레조르시놀 (예컨대, 메타프로테레놀, 테르부탈린, 및 페노테롤), 살리제닌 (예컨대, 살부타몰), 항콜린작용약물 (예컨대, 아트로핀 술페이트, 아트로핀메틸니트레이트, 및 이프라트로핀 브로마이드(ATROVENT) (상표명)), 베타2-작용제 (예컨대 아부테롤 (VENTOLIN (상표명) 및 PROVENTIL (상표명)), 비탈테롤(TORNALATE (상표명)), 레발부테롤(XOPONEX (상표명)), 메타프로테레놀(ALUPENT (상표명)), 피르부테롤(MAXAIR (상표명)), 테르부틀레인(BRETHAIRE (상표명) 및 BRETHINE (상표명)), 알부테롤 (PROVENTIL (상표명), REPETABS (상표명) 및 VOLMAX (상표명)), 포르모테롤 (FORADIL AEROLIZER (상표명)), 및 살메테롤 (SEREVENT (상표명) 및 SEREVENT DISKUS (상표명)), 코르티코스테로이드 (예컨대, 메틸프레오니솔론 (MEDROL (상표명)), 프레드니손(PREDNISON (상표명) 및 DELTASONE (상표명)), 및 프레드니솔론 (PRELONE (상표명)), PEDIAPRED (상표명)), 글루코코르티코이드 (예컨대 구강 스테로이드 또는 기타 전신제 또는 구강 스테로이드, 및 흡입된 당류코르티코이드), 기타 스테로이드, 면역억제제 (예컨대 메토트렉세이트 및 금 염), 류코트리엔 억제제 (예컨대, 몬텔루카스트(SINGULAIR (상표명)), 자피르루카스트(ACCOLATE (상표명)), 및 질로이톤 (ZYFLO (상표명))), 비만세포 조절제 (예컨대, 크로몰린 나트륨(INTAL (상표명)) 및 네도크로밀 나트륨(TILADE (상표명))), 메틸잔타인 (예컨대, 테오필린(UNIPHYL (상표명), THEO-DUR (상표명), SLO-BID (상표명) 및 TEHO-42 (상표명))), 및 점액 용해제 (예컨대, 아세틸시스테인)와 같은 제제가 포함된다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체는 천식 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 대상체에 시플리주맙 (MedImmune, Inc.)과 조합하여 투여된다.

[0339] 본 발명은, 천식을 앓고 있다고 예상되거나 천식에 걸릴 위험이 있는 환자, 예컨대 천식에 대한 유전 소인을 갖는 환자, 1회 이상의 호흡기 감염을 가지고 있거나 가졌던 환자, 유아, 미숙아, 아동, 장년층, 또는 독성 화학 물질을 취급한 환자 (즉, 직업상 천식 발생 위험에 있는) 에 있어서 천식의 발생을 예방하는 방법을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 대상체들은 천식 발생 위험이 있는 아동, 호흡기 감염, 특히 PIV, RSV, 및 hMPV을 가지고 있거나 가졌던 아동, 천식 가족력이 있거나 IgE 수준이 높았거나 천식 자극 및(또는) 알레르겐 (예컨대, 동물, 바퀴벌레 알레르겐, 및 담배 연기)에 노출되었거나 쉼쉼거리거나 또는 기관지 과다반응성을 겪었던 아동이다. 천식의 위험 인자의 논의를 위해서는, 예컨대, 문헌들[Kliment et al., 2001, Pediatrics 108 (4): E69; London et al., 2001, Epidemiology, 12 (5): 577-83; Melen et al., 2001, Allergy, 56 (7): 464-52; Mochizuki et al., 2001, J Arthma 38(1):1-21;Arruda et al., 2001, Curr Opin Pulm Med, 7(1): 14-19;Castro-Rodriguez et al., 2000, Am J Respir Crit Care Med 162: 1403-6; Gold, 2000, Environ Health Perspect 108: 643-51; 및 Csonka et al., 2000, Pediatr Allergy Immuno, 11 (4): 225-9] 참조.

[0340] 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량은 알러지 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 유용한 1종 이상의 요법제 (예컨대, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)의 유효량과 조합하여, 알러지 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위해 대상체에 투여된다. 그러한 요법제의 비제한적인 예로는, 항매개제 (예컨대, 항히스타민, 표 5 참조), 코르티코스테로이드, 충혈제거제, 교감신경 흥분제 (예컨대, α -아드레날린성약 및 β -아드레날린성약), 테오필린 및 그의 유도체, 당류코르티코이드와 같은 제제, 및 면역요법 (예컨대, 반복식 장기간 알레르겐의 주사, 단경로 탈민감화, 및 독물 면역요법)이 포함된다.

표 5

[0341]

H ₁ 항히스타민	통상적인 매일 투약량
에탄올아민 디페히드라민 클레마스틴	매 4-6시간 25-50 mg 매 12시간 0.34-2.68 mg
에틸렌디아민 트리펠렌아민	매 4-6시간 25-50 mg
알킬아민 브로르페니르아민 클로르페니르아민 트리프로리딘 (1.25 mg/5ml)	매 4-6시간 4 mg; 또는 매 8-12시간 SR형태 8-12 mg 매 4-6시간 4 mg; 또는 매 8-12시간 SR형태 8-12 mg 매 4-6시간 2.5mg
페노티아진 프로메타진	취침시 25mg
피페라진 히드록시진	매 6-8시간 25 mg
피페리딘 아스테미졸 (비진정성) 아자타딘 세티르진 사이프로헵타딘 펙소페나딘 (비진정성) 로라티딘 (비진정성)	10 mg/d 매 12시간 1-2mg 10 mg/d 매 6-8시간 4mg 매 12시간 60mg 매 24시간 10mg

[0342]

한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특정적으로 바인딩하는 1종 이상의 항체의 유효량이, 알러지 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 대상체에 1종 이상의 항-IgE 항체의 유효량과 동반되어 투여된다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특정적으로 바인딩하는 1종 이상의 항체의 유효량이, 알러지 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 대상체에 항-IgE 항체 TNX901의 유효량과 함께 투여된다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특정적으로 바인딩하는 1종 이상의 항체의 유효량이, 알러지 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 대상체에 항-IgE 항체 rhuMAb-E25 오말리주맙의 유효량과 함께 투여된다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특정적으로 바인딩하는 1종 이상의 항체의 유효량이, 알러지 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 대상체에 항-IgE 항체 HMK-120의 유효량과 함께 투여된다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드에 면역특정적으로 바인딩하는 1종 이상의 항체의 유효량이, 알러지 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 알러지의 위험에 있거나 알러지를 가진 대상체에 항-IgE 항체 MAb Hu-901의 유효량과 함께 투여된다.

[0343]

구체적인 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량은, COPD 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 유용한 IL-9 폴리펩티드에 면역특정적으로 바인딩하는 항체 이외의 1종 이상의 요법제 (예컨대, 예방 또는 요법 제제)의 유효량과 조합하여 대상체에 투여된다. 그러한 요법제의 비제한적인 예로는, 기관지 확장제 (예컨대 단기작용 β_2 -아드레날린성 작용제 (예컨대, 알부테롤, 피르부테롤, 테르부탈린, 및 메타프로테레놀), 장기 작용 β_2 -아드레날린 작용제 (예컨대, 구강 지속 방출형 알부테롤 및 흡입형 살메테롤), 항콜린작용약물 (예컨대, 이프라트로퓜 브로마이드) 및 테오필린과 그의 유도체 (테오필린에 대한 요법제의 범위는 바람직하게는 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)과 같은 제제, 당류코르티코이드, 외인성 $\alpha_1\text{AT}$ (예컨대, 60 mg/kg의 주간 투약량으로 정맥식 투여된 혼주 인간 혈장으로부터 유도된 $\alpha_1\text{AT}$), 산소, 폐 이식, 폐 용량 감소 수술, 기관내삽관, 보조 환기, 연단위 인플루엔자 백신 및 폐렴알균 예방접종 (23가 다당류 포함), 운동, 및 금연이 포함된다.

[0344]

구체적인 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량은, 폐섬유증 및 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 유용한 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 요법제 (예컨대, 예방 또는 요법 제제)

의 유효량과 조합하여 폐섬유증을 치료할 필요가 있는 대상체에 투여된다. 그러한 요법제의 비제한적인 예로는, 산소, 코르티코스테로이드 (예컨대, 6주간 1-1.5 mg/kg/d (최대 100 mg/d)에서 시작하는 프레드니손의 매일 투여 후, 3-6개월에 걸쳐 0.25 mg/kg/d의 최소 유지량으로 서서히 점감시킴), 세포독성 약물 (예컨대, 매일 1회 시클로포스파미드 100-120 mg, 및 매일 1회 구강 아자티오프린 3 mg/kg (최대 200 mg)), 기관지확장제 (예컨대, 단기작용 및 장기작용 β_2 -아드레날린 작용제, 항콜린작용약물, 및 테오필린 및 그의 유도체), 및 항히스타민 (예컨대, 디펜히드라민 및 독실아민)이 포함된다.

[0345] 구체적 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량은, 염증성 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위해 비타신 (상표명)의 유효량과 조합하여 대상체에 투여된다 (MedImmune, Inc., 이들 모두가 본원에 참조로 포함된 문헌들[WO 00/78815; WO 02/070007 A1, 2002년 9월 12일, 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin AlphaV Beta3 Antagonists"; WO 03/075957 A1, 2003년 9월 18일, 발명의 영문 명칭이 "The Prevention or Treatment of Cancer Using hitegrin AlphaVBeta3 Antagonists in Combination With Other Agents"; US2002/0168360 A1, 2002년 11월 14일, 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Inflammntory or Autoimmune Disorders by AdministeringIntegrin $\alpha v\beta 3$ Antagonists in Combination With Other Prophylatic or Therapeutic Agents"; WO 03/075741 A2, 2003년 9월 18일, 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Disorders by Administering an Integrin $\alpha v\beta 3$ Antagonist in Combination With an HMG-CoA Reductase Inhibitor or a Bisphosphonate"] 참조). 또다른 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량은, 염증성 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위해 시플리주맙 (상표명) (MedImmune, Inc., 문헌 [WO 02/069904] 참조)의 유효량과 조합하여 대상체에 투여된다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량은, 염증성 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위해 1종 이상의 EphA2 억제제의 유효량과 조합하여 대상체에 투여된다 (예컨대, 1종 이상의 항-EphA2 항체 (MedImmune, Inc.; 각각이 그 전체로 본원에 포함된 문헌들[WO 02/102974 A4, 2002년 12월 27일, 발명의 영문 명칭이 "Mutant Proteins, High Potency Inhibitory Antibodies and FIMCH Crystal Structure"; WO 03/094859 A2, 2003년 11월 20일, 발명의 영문 명칭이 "EphA2 Monoclonal Antibodies and Methods of Use Thereof"; U.S. Appn. No. 10/436,783; 및 U.S. Appn. No. 60/379,368])). 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량은, 염증성 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위해 비타신 (상표명), 시플리주맙, 및(또는) EphA2 억제제의 유효량과 조합하여 대상체에 투여된다.

[0346] 한 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량은 MAb 7H6, MAb 8H7a, pAb 1337, FK506, 및 CsA와 같은 (이에 한하지는 않음) 줄기 세포 인자 (c-키트 리간드)의 유효량과 함께 염증성 질환 또는 하나 이상의 그의 증상을 예방, 치료, 조절, 및(또는) 개선하기 위해 환자에게 투여된다. 본 실시양태에 따르면, 줄기세포 인자 억제제가 바람직하게는 환부 (즉, 염증 부위)에 국부적으로 투여된다. 또다른 실시양태에서, 1종 이상의 본 발명의 항체의 유효량이 STI 571와 같은 (이에 한하지는 않음) 1종 이상의 c-kit 수용체 억제제의 유효량과 함께 염증성 질환 또는 하나 이상의 그의 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감하기 위해 환자에게 투여된다. 본 실시양태에 따르면, c-kit 수용체 억제제가 바람직하게는 환부에 국부적으로 투여된다.

[0347] 한 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 유효량의 항체가 비만세포 프로테아제 억제제와 함께 염증성 질환의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 또다른 실시양태에서, 비만세포 프로테아제 억제제는 GW-45, GW-58, 및 체니스테인과 같은 (이에 한하지는 않음) 트립타아제 키나아제 억제제이다. 구체적 실시양태에서, 비만세포 프로테아제 억제제는 칼포스틴 C와 같은 (이에 한하지는 않음) 포스파티딜리노스티드-3' (PI3)-키나아제 억제제이다. 또다른 실시양태에서, 비만세포 프로테아제 억제제는 스타우로스포린과 같은 (이에 한하지는 않음) 단백질 키나아제 억제제이다. 본 실시양태에 의하면, 비만세포 프로테아제 억제제는 바람직하게는 환부에 국부적으로 투여된다.

[0348] 본 발명의 항체 또는 본 발명의 조합 요법제는 염증성 질환 또는 하나 이상의 그 증상을 예방, 조절, 치료 및(또는) 개선하기 위해 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5의 요법으로 이용될 수 있다. 본 발명은 또한 다른 질병 또는 질환을 앓고 있는 환자에게서, 염증성 질환 또는 하나 이상의 그 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감시키기 위한 방법을 포함할 수도 있다. 본 발명은 본 발명의 항체 이외의 요법에 임의의 역효과 또는 불내성을 나타내기 전에 환자에게서 염증성 질환 또는 하나 이상의 그 증상을 예방, 조절, 치료 및(또는) 개선하기 위한 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 무반응 환자에서 염증성 질환 또는 그 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감하기 위한 방법을 포함한다. 본 발명은 본 발명의 항체, 조성물 또는 요법의 조합 이외의 요법에 무반응으로

판명된 환자에서 증식성 질환 또는 그 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감시키기 위한 방법을 포함한다. "무반응"을 당업계에서 수용되는 의미에서 사용할 때, 환자가 무반응인지 여부의 결정은 증식성 질환의 치료의 유효성을 검증하는 당업계에 공지된 임의의 방법으로 생체내 또는 시험관내 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 염증성 질환이 있는 환자는 염증이 예방, 조절 및(또는) 경감되지 않는 경우 요법에 대해 무반응이다. 본 발명은 종래의 요법에 부작용을 나타낼 여지가 있는 환자에게서 염증성 질환 또는 그 증상의 예방, 조절, 치료 및(또는) 개선의 방법을 추가로 포함한다.

[0349] 본 발명은 면역특이적으로 IL-9 폴리펩티드에 결합하지만 더 이상 유효하지 않은 항체 이외의 요법에 무반응으로 판명된 환자에서 염증성 질환 또는 그 증상의 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감을 위한 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 조절 또는 치료되는 환자는 이미 항-염증성제, 항생제, 항바이러스 치료, 항진균제 또는 기타 생물학적 치료/면역 치료로 치료된 환자들이다. 이들 환자 가운데는, 무반응 환자, 종래의 요법으로는 너무 어린 환자, 기존 요법으로 조절 또는 치료하였음에도 염증성 질환이 재발한 환자 등이 있다.

[0350] 본 발명은 기타 종래의 요법으로서 염증성 질환 또는 하나 이상의 그 질환을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감하기 위한 방법을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 조절 또는 치료받는 환자는 다른 요법에 무반응이거나 그러한 요법에 부작용의 여지가 있다. 환자는 저해된 면역계 (예컨대, 수술후 환자, 화학치료 환자, 면역결핍증 환자, 기관지-폐 이상 환자, 선천성 심장 질환을 갖는 환자, 감염 질환 환자, 낭성섬유증 환자, 후천성 또는 선천성 심장 질환을 갖는 환자, 감염 환자)을 갖는 환자, 손상된 신장 또는 간 기능을 갖는 환자, 노인, 어린이, 유아, 미숙아, 신경정신병을 갖는 환자 또는 정신병약을 먹는 환자, 발작 병력이 있는 환자, 또는 바이러스성 호흡기 감염 또는 하나 이상의 그 증상을 예방, 조절, 치료 또는 개선하는데 이용되는 종래의 제제와 부정적으로 상호작용하는 치료를 약물 치료를 받는 환자일 수 있다.

[0351] 항-염증성 치료 및 그들의 용법, 투약 경로 및 추천되는 이용은 당업계에 공지되어 있고 문헌 [Desk Reference (57th ed., 2003)] 등에 기술되어 있다.

[0352] **5.3.3 자가면역 질환**

[0353] 본 발명의 1종 이상의 항체 및 상기 항체를 포함하는 조성물은 자가면역 질환 또는 하나 이상의 그 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감시키는데 사용될 수 있다. 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량이 환자에게 자가면역 질환 또는 하나 이상의 그 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 환자에게, 자가면역 질환의 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감에 유용한 본 발명의 항체 이외의 하나 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)의 유효량과 함께 자가면역 질환 또는 그 하나 이상의 증상을 예방, 조절, 치료 및(또는) 개선하기 위해 투여될 수 있다. 그러한 요법의 비제한적인 실시예는 단락 5.2에 기술된 제제, 특히 5.2.1에 기술된 면역조절제, 5.2.2.에 기술된 항혈관형성제, 5.2.3에 기술된 TNF- α 길항제, 5.2.4에 기술된 항-염증제, 5.2.5.에 기술된 항종양제, 5.2.6.에 기술된 항-바이러스제, 5.2.7.에 기술된 항균제, 5.2.8.에 기술된 항진균제 등을 포함한다.

[0354] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 자가면역 질환 또는 하나 이상의 그 증상의 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감이 필요한 환자에게 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 자가면역 질환 또는 하나 이상의 그 증상의 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감이 필요한 환자에게 1종 이상의 본 발명의 항체의 유효량 및 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 유효량의 요법 (예컨대 예방제 또는 치료제)을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0355] 자가면역 질환에서, 면역계는 싸울 외래 물질이 있을 때, 신체의 정상적인 방어 면역계가 자신을 실수로 공격하여 그 자체의 조직에 손상을 줄 때 면역 반응을 촉발한다. 상이한 방식으로 신체에 영향을 주는 많은 상이한 자가면역 질환이 있다. 예를 들어, 뇌는 다발 경화증, 창자는 크론병, 활막, 뼈 및 여러 관절의 연골은 류마티스 관절염이 걸릴 수 있다. 자가면역 질환이 진행됨에 따라, 하나 이상의 신체 조직 유형의 파괴, 기관의 비정상적인 성장, 또는 기관 기능의 변화가 초래될 수 있다. 자가면역 질환은 단지 하나의 기관 또는 조직 유형에 영향을 줄 수도 있고, 다수의 기관 및 조직에 영향을 줄 수도 있다. 자가면역 질환에 의해 일반적으로 영향을 받는 기관 및 조직은 적혈구 세포, 혈관, 연결 조직, 내분비샘 (예컨대 갑상샘 또는 췌장), 근육, 관절 및 피부를 포함한다. 본 발명의 방법에 의해 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감될 수 있는 자가면역 질환의 예는 아드레날린성 약물 내성, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 증후군, 자가면역 에디슨증, 부신의 자가면역 질환, 알러지성 뇌척수염, 자가면역 용혈빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 염증성 안 질환, 자가면역 신생아 저혈소판증, 자가면역 호중성 백혈구 감소증, 자가면역 난소염 및 고환염, 자가면역 저혈소판증, 자가면역 갑상

샘염, 베체트병, 수포성 유천포창, 심근병증, 심장절개 증후군, 비열대 스프루-피부염, 만성 활성 간염, 만성 피로 면역 기능이상 증후군 (CFIDS), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 초그-스트라우스 증후군, 반흔성 유천포창, CREST 증후군, 저온 응집증, 크론병, 고밀도 침착병, 원관상 루프스, 특발성 혼합 한냉글로불린 혈증, 근섬유통-섬유근염, 사구체신염 (예컨대, IgA 신장병증), 글루텐 민감 장병증, 구드패스슈어 증후군, 그레이브스증, 길랑-바레증, 갑상선 기능 항진증 (예컨대, 하시모토 갑상선염), 특발성 폐섬유화증, 특발 에디슨증, 특발성 저혈소판증 자색반증 (ITP), IgA 신경병증, 소아 관절염, 편평 태선, 루프스 아테마토시스, 메니에르증, 혼합성 결체조직 질환, 다발 경화증, 중증 근육 무력증, 심장근육염, 제1형 또는 면역매개 당뇨병, 중근육 무력증, 신근염, 신경염, 기타 내분비샘 손상, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 결절성 다발 동맥염, 다색소혈증, 폴리엔도크리노파시, 다분비선 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 다발근육염 및 피부근염, 포스트-MI, 원발성 무감마글로불린증, 원발성 담즙성 경화증, 건선, 건선 관절염, 레이노 현상, 재발성 다발성 연골염, 라이터 증후군, 류마티스 심장병, 류마티스성 관절염, 사르코이드증, 피부경화증, 스즈그렌 증후군, 근육강직 증후군, 전신 홍반 루프스, 홍반 루프스, 다카야스 동맥염, 측두 동맥염/거세포 동맥염, 폐양 결장염, 두드러기, 포도막염, 안포도막염, 혈관염, 예컨대 포진상 피부염 맥관염, 백반증 및 웨게너 육아종을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0356] 구체적 실시양태에서, 본 발명의 항체의 유효량이, 다발성 경화증 또는 하나 이상의 그 증후군을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감시키기에 유용한 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)과 함께 다발성 경화증 또는 1종 이상의 그 요법을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감하기 위해 투여된다. 그러한 요법의 비제한적인 실시예는 IFN-β 1b(베트세론 (BETSERON) (등록상표)) (예컨대 8.0 백만 국제단위 (MIU)가 피하 주사로 하루 걸러서 투여됨), IFN-β 1a (아보넥스 (AVONEX) (등록상표)) (예컨대, 6.0 MIU가 매주 한번 근육 주사로 투여됨), 글라티라메르 아세테이트 (COPAXONE (등록상표)) (예컨대, 20 mg가 매일 피하 주사로 투여됨), 미토잔트론 (예컨대, 12 mg/m²이 매 3개월 마다 정맥 주사로 투여됨), 아자티오프린 (예컨대, 체중 킬로그램 당 2-3 mg을 매일 경구로 투여함), 메토티렉세이트 (예컨대, 7.5 mg을 매주 경구로 투여함), 시클로포스파미드, 정맥내 이뮤노글로불린 (예컨대, 0.15-0.2g/체중 kg을 2년 까지 다달이 투여함), 글루코코르티코이드, 메틸프레드니솔론 (예컨대, 고투여량으로 두달마다 투여함), 2-클로로데옥시 아데노신 (예컨대, 클라드리빈 (LEUSTATIN (등록상표))), 바크로펜 (예컨대, 15 내지 80 mg/d을 분할 용법으로, 또는 경구로 고 투여량 240 mg/d 이하, 유치 카테터를 통한 경막내 투여), 시클로엔자프린 히드로클로라이드 (예컨대, 5-10 mg bid 또는 tid), 클로나제팜 (예컨대, 0.5 내지 1.0 mg tid, 취침 투약 포함), 클로니딘 히드로클로라이드 (예컨대, 0.1 내지 0.2 mg tid, 취침 투약 포함), 카르바마제핀 (예컨대, 분할하여 100-1200 mg/d, 증가 투약), 가바펜틴 (예컨대, 300-3600 mg/d), 딜란틴 (예컨대, 300-400 mg/d), 아미트리프틸린 (예컨대, 25-150 mg/d), 바크로펜 (예컨대, 10-80 mg/d), 프리미돈 (예컨대, 125-250 mg bid 또는 tid), 온단세트론 (예컨대, 4 내지 8 mg bid 또는 tid), 이소니아지드 (예컨대, 분할 용법으로 1200 mg 이하), 옥시부티닌 (예컨대, 5 mg bid 또는 tid), 톨테로딘 (예컨대, 1-2 mg bid), 프로판테린 (예컨대, 7.5 내지 15 mg qid), 베타네콜 (예컨대, 10-50 mg tid 또는 qid), 테라조신 히드로클로라이드 (예컨대, 취침시 1-5 mg), 실데나필 사이트레이트 (예컨대, 50-100 mg po prn), 아만타딘 (예컨대, 100 mg bid), 페몰린 (예컨대, 37.5 mg bid), 고용량 비타민, 칼슘 오로테이트, 간시클로버, 항생제, 및 혈장 교환 등을 포함한다.

[0357] 구체적 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량이, 1종 이상의 건선 또는 하나 이상의 그 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감시키는데 유용한 유효량의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)과 함께 건선을 예방, 조절, 치료 및(또는) 개선하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 그러한 요법의 비제한적인 실시예는 국소 스테로이드 크림 또는 연고, 타르 (예컨대, ESTAR (등록상표), PSORIGEL (등록상표), FOTOTAR (등록상표), 및 뉴트라덤 (Nutraderm) 로션 내 또는 트리암시놀론 0.1% 크림과 직접 혼합된 LCD 10%), 폐색, 국소 비타민 D 유사체 (예컨대, 칼시포트리엔 연고), 자외광 PUVA (프소라렌 플러스 자외선 A), 메토티렉세이트 (예컨대, 주 1회 25 mg 이하 또는 주 1회 3회 투약동안 매 12 시간 마다 분할 투약), 합성 레티노이드 (예컨대, 0.5-1mg/kg/d의 투여량으로 에트레네이트), 면역 조절성 요법 (예컨대, 시클로스포린), 및 슬과살라진 (예컨대, 매일 3회 1 g의 투여량)과 같은 제제를 포함한다.

[0358] 구체적 실시양태로, 본 발명의 1종 이상의 항체의 유효량이, 크론병 또는 하나 이상의 그의 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 개선시키는데 유용한 본 발명의 항체 이외의 하나 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)과 함께 크론병을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 그러한 요법의 비제한적인 실시예는 지사제 (예컨대, 일일 4회 이하의 로페라마이드 2-4 mg, 일일 4회 이하의 아트로핀 1정과 디페녹시레이트, 일일 4회 이하의 아편 8-15 방울의 덩크제, 일일 1회 또는 2회의 콜레스티라민 2-4

g 또는 콜레스티폴 5 g), 진경제 (예컨대, 프로판테린 15 mg, 디시클로민 10-20 mg, 식전 오리오스시아민 0.125 mg), 5-아미노살리실산제 (예컨대, 일일 2회 술과살라진 1.5-2g, 메살라민 (ASACOL (등록상표)) 특히 고투약량에서 그의 서방형 형태 (PENTASA(등록상표)), 예컨대, 일일 4회의 PENTASA (등록상표) 1g 및 일일 4회의 ASACOL(등록상표) 8-1.2g), 코르티코스테로이드, 면역 조절성 약물 (예컨대, 아자티오프린 (1-2 mg/kg), 머캅토피린 (50-100 mg), 시클로스포린 및 메토티렉세이트), 항생제, TNF 억제제 (예컨대, 인플릭스맵 (REMICADE(등록상표)), 면역 억제제 (예컨대, 타크로리움, 미코페놀레이트 모페틸, 및 탈리도마이드), 항염증성 사이토킨 (예컨대, IL-10 및 IL-11), 영양 요법, 기본식에 의한 소화관 요법 (예컨대, 4주간의 비보넥스 (Vivonex)), 및 총 비경구 영양법을 포함한다.

[0359] 또다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 유효량의 항체는, 홍반성 루프스 또는 하나 이상의 그 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감시키는데 유용한 본 발명의 항체 이외의 하나 이상의 유효량의 요법 (예컨대, 치료 또는 예방제)과 함께 홍반성 루프스 또는 하나 이상의 그의 증상을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감시키기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 그러한 치료제의 비제한적인 실시예는 항말라리아제 (예컨대, 히드록시클로로퀸), 글루코코르티코이드 (예컨대, 저 투여량, 고 투여량, 또는 고 투여량 정맥내 펄스 요법), 면역 억제제 (예컨대, 사이클로포스파미드, 클로로암부실, 및 아잔티오프린), 세포 독성제 (예컨대, 메토티렉세이트 및 미코페놀레이트 모페틸), 남성화 스테로이드 (예컨대, 다나졸), 및 항응집제 (예컨대, 와파린) 등을 포함한다.

[0360] 구체적인 실시양태에서, 예방적으로 또는 치료적으로 유효한 양의 1종 이상의 본 발명의 항체가 유효량의 비타신 (상표명)과 함께 자가면역 질환 또는 그의 하나 이상의 증후군을 예방, 치료, 조절 및(또는) 경감시키기 위해 환자에게 투여된다 (MedImmune, Inc., 국제 공개 WO 00/78815, 국제 공개 WO 02/070007 A1 (2002.9.12), "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin $\alpha_V\beta_3$ Antagonists", 국제 공개 WO 03/075957 A1 (2003.9.18.) "The Prevention or Treatment of Cancer Using Integrin AlphaVBeta3 Antagonists in Combination With Other Agents" 미국 공개 특허 US2002/0168360 A1 (2002.11.14), "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin $\alpha_V\beta_3$ Antagonists in Combination With Other Prophylactic or Therapeutic Agents", 및 국제 공개 WO 03/075741 A2 (2003.9.18), "Methods of Preventing or Treating Disorders by Administering an Integrin $\alpha_V\beta_3$ Antagonist in Combination With an HMG-CoA Reductase Inhibitor or a Bisphosphonate" - 각각은 그 전체로서 본원에 참고로 포함됨). 또다른 바람직한 실시양태, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체가 유효량의 시플리주맵 (MedImmune, Inc., 국제 공개 WO 02/069904)과 함께 대상체에 자가면역 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 투여된다. 또다른 실시양태에서, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체가 유효량의 1종 이상의 EphA2 억제제 (예컨대, 1종 이상의 항-EphA2 항체 (MedImmune, Inc.; 국제 공개 WO 02/102974 A4 (2002.12.27), "Mutant Proteins, High Potency Inhibitory Antibody and FIMCH Crystal Structure," 국제 공개 03/094859 A2 (2003.11.23), "EphA2 Monoclonal Antibody and Methods of Use Thereof," 미국 특허 출원 10/436,783; 및 미국 특허 출원 60/379,368 -각각은 본원에 참고로 도입))와 함께 대상체에 자가면역 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 투여된다. 또다른 실시양태, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체가 유효량의 비타신 (상표명), 시플리주맵, 및(또는) EphA2 억제제와 함께 대상체에 자가면역 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 투여된다.

[0361] 본 발명의 항체 또는 본 발명의 조합 요법제는 자가면역 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키기 위해 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5의 요법제로 사용될 수도 있다. 본 발명은 또한 다른 질환 또는 장애에 대한 요법을 받는 환자에서 자가면역 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 본 발명의 항체가 아닌 요법제에 임의의 부작용 또는 불내성이 발현되기 전에 환자에게서 자가면역 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 본 발명의 항체, 조성물, 또는 조합 요법제가 아닌 요법제에 무반응인 것으로 입증된 환자에서 증식성 장애 또는 그의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. "무반응"을 당업계에서 수용되는 의미에서 사용할 때, 환자가 무반응인지 여부의 결정은 자가면역 장애의 치료의 유효성을 검정하는 당업계에 공지된 임의의 방법으로 생체내 또는 시험관내 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 자가면역 장애가 있는 환자는 자가면역 장애의 하나 이상의 증상이 예방, 관리, 및(또는) 완화되지 않는 경우 요법제에 무반응이다. 본 발명은 또한 통상의 요법제에 대한 부작용에 감수성이 있는 환자에서 자가면역 장애 또는 그의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다.

- [0362] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 항체가 아닌 요법제에 무반응인 것으로 입증되었으나 이러한 요법에는 무반응이 아닌 환자에서 증식성 장애 또는 그의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 관리되거나 또는 치료된 환자는 소염제, 면역조절제, 항생제, 항-바이러스 요법제, 항-진균제, 또는 기타 생물학적 요법제/면역요법제로 이미 치료된 환자이다. 이들 환자 가운데는, 기존의 요법제로 관리 또는 치료함에도 불구하고 무반응 환자, 통상의 요법을 하기에는 너무 어린 환자, 알리지 반응이 재발되는 환자가 있다.
- [0363] 본 발명은 통상의 요법제에 대한 별법으로서, 자가면역 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 관리되거나 치료받는 환자는 다른 요법제에 무반응이거나 또는 그러한 요법제에 의한 부작용에 감수성이 있다. 환자는 저해된 면역계 (예컨대, 수술 후 환자, 화학요법제 환자, 및 면역결핍 질환이 있는 환자, 기관지-폐 이상이 있는 환자, 선천성 심장 질환을 갖는 환자, 감염 질환 환자, 낭성섬유증 환자, 후천성 또는 선천성 심장 질환을 갖는 환자, 감염 환자)를 갖는 사람, 손상된 신장 또는 간 기능을 갖는 사람, 장년층, 아동, 유아, 미숙아, 신경정신 장애를 갖는 사람 또는 정신병 약물을 섭취하는 사람, 발작 병력이 있는 사람, 또는 바이러스 호흡기 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 또는 경감시키기 위해 사용되는 통상의 작용제와 부정적으로 상호작용하는 약제를 처방받는 사람일 수 있다.
- [0364] 자가면역 요법제 및 그의 투여량s, 투여 경로 및 바람직한 용도가 당업계에 공지되어 있고, 문헌 [Physician's DeskReference (57th ed., 2003)] 등에 기술되어 있다.
- [0365] **5.3.4 바이러스 감염**
- [0366] 상기 항체를 포함한 본 발명의 1종 이상의 항체 및 조성물은 대상체에 바이러스 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 투여될 수 있다. 상기 항체를 포함한 본 발명의 1종 이상의 조성물은 항체 및 바이러스 감염의 예방, 치료, 관리 또는 경감에 유용한 본 발명의 항체가 아닌 1종 이상의 다른 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 조합하여 바이러스 감염, 바람직하게는 호흡기 바이러스 감염 위험이 있는 대상체에 투여될 수 있다. 그러한 요법제의 비제한적인 예는 단락 5.2에 기술된 작용제, 특히 단락 5.2.1의 면역 조절제, 단락 5.2.2의 항혈관형성제, 단락 5.2.3의 TNF- α 길항제, 단락 5.2.4의 소염제, 단락 5.2.5의 항암제, 단락 5.2.6의 항바이러스제, 단락 5.2.7의 항균제, 단락 5.2.8의 항진균제를 포함한다.
- [0367] 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 바이러스 호흡기 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 환자에게 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 제공하는 방법을 포함하는, 바이러스 호흡기 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 바이러스 호흡기 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상체에게 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체 및 본 발명의 항체가 아닌 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)를 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 호흡기 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다.
- [0368] 특정 실시양태에서, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체가 현재 사용되거나 사용되어 왔거나 또는 바이러스 감염, 바람직하게는 바이러스 호흡기 감염 또는 그의 하나 이상의 증상에 유용한 것으로 알려진 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 함께 그것이 필요한 대상체에 투여되는 것을 포함한다. 바이러스 감염, 바람직하게는 바이러스 호흡기 감염에 대한 요법제는 아만타딘, 오셀타미버, 리바비란, 팔리비주맵 및 아나미버와 같은 항바이러스제를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 특정 실시양태에서, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체는 하나 이상의 보조 수단이 필요한 대상체에 보조 수단과 함께 바이러스 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시키기 위해 투여된다. 보조 수단의 비제한적 예는 초음파 분무기에 의한 공기의 가습, 기체화된 라세미 에피네프린, 경구 텍사메타손, 정맥내 유체, 삼관, 열 감력제 (예컨대, 이부프로펜, 아세트메타핀), 및 항생제 및(또는) 항-진균 요법제 (즉, 2차 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위함)을 포함한다.
- [0369] 본원 방법에 따라 바이러스 감염과 관련되거나 이로부터 빚어지는 임의의 유형의 바이러스 감염 또는 상태(예를 들어, 호흡기 증상)를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 수 있고, 상기 방법은 본원발명의 하나 이상의 항체의 유효량을 단독으로 또는 다른 요법 (예를 들어, 본 발명의 항체 이외의 예방제 또는 치유제)의 유효량과 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 바이러스 감염을 야기하는 바이러스의 비제한적인 예로서 레트로바이러스 (예를 들어, 인간 T-세포 림프친화 바이러스 (HTLV) 제I형 및 제II형 및 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)), 헤르페스

바이러스 (예를 들어, 헤르페스 단순 바이러스 (HSV) 제I형 및 제II형, 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스, HHV6-HHV8, 및 사이토메갈로 바이러스), 아레나바이러스 (예를 들어, 라싸 열 바이러스), 파라믹소바이러스 (예를 들어, 홍역 바이러스, 휴먼 호흡기 합포체 바이러스, 볼거리, hMPV, 및 뉴모바이러스), 아데노바이러스, 분야바이러스 (예를 들어, 한타바이러스), 코로나바이러스, 필로바이러스 (예를 들어, 에볼라 바이러스), 플라비 바이러스 (예를 들어, 간염 C 바이러스 (HCV), 황열병 바이러스, 및 일본 뇌염 바이러스), 헤파드나바이러스 (예를 들어, 간염 B 바이러스 (HBV)), 오르쏘미오바이러스 (예를 들어, 인플루엔자 바이러스 A, B 및 C 및 PIV), 파포바바이러스 (예를 들어, 유두종바이러스), 피코르나바이러스 (예를 들어, 리노바이러스, 장바이러스 및 간염 A 바이러스), 마마 바이러스, 레오바이러스 (예를 들어, 로타바이러스), 토가바이러스 (예를 들어, 풍진 바이러스), 및 랩도바이러스 (예를 들어, 광견병 바이러스)를 포함하며 이에 한정되지 않는다. 바이러스 감염에 대한 생물학적 반응은 IgE 항체의 수준의 상승, T 세포의 증식 및(또는) 침윤의 증가, B세포의 증식 및(또는) 침윤의 증가, 상피 과다형성, 및 류신 생성을 포함하며 이에 제한되지 않는다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 또한 흔한 감기를 야기하거나 관련이 있는 바이러스 호흡기 감염, 바이러스 인두염, 바이러스 후두염, 바이러스 상기도막힘증, 바이러스 기관지염, 인플루엔자, 의사인플루엔자 바이러스 질병("PIV") (예를 들어, 상기도막힘증, 세기관지염, 기관지염, 폐렴), 호흡기 합포체 바이러스 ("RSV") 질병, 메타뉴마바이러스 질병, 및 아데노바이러스 질병 (예를 들어, 열 호흡기 질병, 상기도막힘증, 기관지염, 폐렴)을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 다른 요법의 유효량과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0370] 한 구체적인 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스 감염, PIV 감염, hMPV 감염, 아데노바이러스 감염, 및(또는) RSV 감염, 또는 이들의 하나 이상의 증상을 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킨다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 RSV 호흡기 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 하나 이상의 항바이러스제, 이의 비제한적인 예를 들어 아만타딘(amantadine), 리만타딘(rimantadine), 오셀타미버(oseltamivir), 즈나미버(zanamivir), 리바비란(ribavirin), RSV-IVIG (즉, 정맥내 면역 글로불린 주입액)(레스피감(RESPIGAM)(상표명)), 및 팔리비주맙(palivizumab)과 조합하여 RSV 호흡기 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 PIV 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 하나 이상의 항바이러스제의 유효량, 비제한적인 예로 아만타딘, 리만타딘, 오셀타미버, 즈나미버, 리바비란, 및 팔비주맙의 유효량과 조합하여 PIV 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 또다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은 ahMPV 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 하나 이상의 항바이러스제, 비제한적인 예로 아만타딘, 리만타딘, 오셀타미버, 즈나미버, 리바비란, 및 팔비주맙의 유효량과 조합하여 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 인플루엔자를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 항바이러스제, 비제한적인 예로 자나미버(zanamivir)(레렌자(RELENZA)(등록상표)), 오셀타미버(타미플루(TAMIFLU)(등록상표)), 리만타딘 및 아만타딘 (시마딘SYMADINE(등록상표), 시메트렐(SYMMETREL)(등록상표))의 유효량을 조합하여 인플루엔자를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0371] 본 발명은 바이러스 호흡기 감염을 겪거나 겪었던 대상에서의 천식의 발전을 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 다른 요법의 유효량과 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 이 대상은 조산아, 유아 또는 아동을 포함한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 이 대상은 RSV 감염을 앓고 있거나 앓았다.

[0372] 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 일차 바이러스 감염에 대한 하나 이상의 이차 반응을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 다른 치료제 유효량과 조합하여 (예를 들어, 다른 예방제 또는 치유제) 투여하는 것을 포함한다. 일차 바이러스 감염, 특히 일차 바이러스 호흡기 감염에 대한 이차 반응의 예는 점막 자극에 대한 천식형 반응, 총 호흡 저항의 상승, 2차 바이러스, 세균, 및 균류 감염 가능성의 증가, 및 이러한 증상 비제한적인 예로 폐렴, 상기도막힘증, 및 열 기관지염의 발전을 포함하며 이에 한정되지는 않는다.

[0373] 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경

감 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 비탁신 (상표명) 유효량과 조합하여 (메드이문, 인크(MedImmune, Inc.)제, 국제 공개 WO 00/78815, 2002년 9월 12일자 국제 공개 WO 02/070007 A1, 표제 " Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin Alpha V Beta3 Antagonists", 2003년 9월 18일자 국제 공개 WO 03/075957 A1, 표제 "The Prevention or Treatment of Cancer Using Integrin Alpha V Beta3 Antagonists in Combination With Other Agents", 2002년 11월 14일자 미국 특허 공보 US2002/0168360 A1, 표제 "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin $\alpha v\beta 3$ Antagonists in Combination With Other Prophylactic or Agents" 및 2003년 9월 18일자 국제 공개 WO 03/075741 A2, 표제 "Methods of Preventing or Treating Disorders by Administering an Integrin $\alpha v\beta 3$ Antagonist in Combination With an HMG-CoA Reductase Inhibitor or a Bisphosphonate" 이들 각각은 본원에서 전체로 참고로 혼입되어 있음) 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 또다른 특이태양으로, 본 발명은 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 시플리주맙(siplizumab)의 유효량과 조합하여(메드이문 인크, 국제 공개 WO 02/069904) 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 하나 이상의 EphA2 억제제 유효량과 조합하여 (예를 들어, 하나 이상의 항-EphA2 항체 (메드이문, 인크제; 2002년 12월 27일자 국제 공개 WO02/102974 A4, 표제 "Mutant Proteins, High Potency Inhibitory Antibodies and FIMCH Crystal Structure, 2003년 11월 20일자 "국제 공개 03/094859 A2, 표제 "EphA2 Monoclonal Antibodies and Methods of Use Thereof", 미국 출원 10/436,783, 및 미국출원 60/379,368, 이들 모두는 참고 문헌으로 혼입되어 있음)) 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 비탁신(상표명), 시플리주맙 및(또는) EphA2의 유효량과 조합하여 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0374] 한 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 하나 이상의 항-IgE 항체 유효량과 조합하여 대상에게 투여하여, 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킨다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 항-IgE 항체 TNX901의 유효량과 조합하여 대상에게 투여하여, 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킨다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 항-IgE 항체 rhuMAb-E25 오말리주맙 유효량과 조합하여 대상에게 투여하여, 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킨다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 항-IgE 항체 HMK-12 유효량과 조합하여 대상에게 투여하여, 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킨다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 항-IgE 항체 6HD5의 유효량과 조합하여 대상에게 투여하여, 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킨다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 항-IgE 항체 MAb Hu-901의 유효량과 조합하여 대상에게 투여하여, 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킨다.

[0375] 본 발명은 바이러스 감염을 앓고 있거나 이러한 감염의 위험이 높은 환자, 예를 들어, 면역 체계가 저해된 환자 (예를 들어, 장기 이식 수혜자, AIDS 환자, 화학치료를 받는 환자, 노인, 조산아, 유아, 아동, 식도 폐색암 환자, 기관지 누관 환자, 신경 질환 환자 (예를 들어, 뇌중풍, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 및 근육병 증에 야기됨), 및 호흡기 감염을 이미 앓고 있는 환자)에 있어서 바이러스 감염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염의 발전을 예방하는 방법을 포함한다. 환자는 호흡기 감염에 대하여 사전에 치료받거나 받지 않을 수 있다.

[0376] 본 발명의 항체, 본 발명의 조성물, 또는 조합 치료를 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5 요법으로 사용하여, 바이러스 감염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염, 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 수 있다. 또한, 본 발명은 이상 발현 및(또는) IL-9 폴리펩티드 활성으로 특징되거나 관련된 기타 질병 또는 질환, 이상 발현 및(또는) IL-9R 또는 이의 하나 이상의 서브유닛의 활성으로 특징되거나 관련된 질병 또는 질환, 염증 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게, 호흡기 감염)에 대한 치료를 받고 있는 환자에 있어서, 바이러스 감염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 본 발명의 항체 외의 치료에 대한 역효과 발전 또는 과민이 진행되기 전에 환자에게 바이러스 감염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염, 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 소화기 환자에 있어서 바이러스 감

염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염, 또는 이의 징후를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 바이러스 감염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염을 겪는 환자는 감염이 현저히 제거되지 않고(않거나) 그 징후가 현저히 경감되지 않을 때 치료에 난치성이다. 환자가 난치성인가는 본문에서 "난치성"에 관한 당업계가 인정하고 있는 의미를 사용하여, 감염 치료의 유효성을 평가하는 당업계에 잘 알려진 시험 관내 또는 생체 내 방법으로 결정할 수 있다. 여러 실시양태에서, 바이러스 호흡기 감염 환자는 바이러스 복제가 감소되지 않거나 증가할 때 난치성이다. 또한, 본 발명은 이러한 감염을 발전시킬 위험을 갖는 환자에 바이러스 호흡기 감염의 발발 또는 재발을 예방하는 방법도 포함한다. 또한, 본 발명은 통상 치료에 대한 역반응을 일으킬 여지가 있는 환자에 있어서 바이러스 감염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염, 또는 이의 징후의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감 방법을 포함한다. 나아가, 본 발명은 항바이러스 치료가 가능하지 않는 환자에 대하여 바이러스 감염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다.

[0377] 본 발명은 본 발명의 항체 이외의 치료를 난치성이어서 더이상 이 치료에 듣지 않는 것이 드러난 환자에게 바이러스 감염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염, 또는 이의 징후의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 관리 또는 치료되는 환자는 항생제, 항바이러스제, 항균제 또는 기타 생물학적 치료/면역치료로 이미 처리된 환자들이다. 이들 환자들 중에 통상의 치료를 받기에 너무 어린 환자들과 현존하는 치료로 관리 또는 치료에도 불구하고 바이러스 감염이 재발한 환자들이다.

[0378] 본 발명은 다른 통상 치료의 대체법으로서 바이러스 감염, 바람직하게 바이러스 호흡기 감염, 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 관리 또는 치료받는 환자는 다른 치료로부터 역반응을 보일 여지가 있거나 난치성인 환자들이다. 상기 환자들은 억제된 면역 체계를 갖는 사람(예를 들어, 수술후 환자, 화학치료 환자, 및 면역결핍 질환 환자), 손상된 간 또는 신장 기능을 갖는 환자, 노인, 아동, 유아, 조생아, 신경정신 질환의 사람 또는 항정신제를 복용하는 사람, 발작 내력을 가진 사람 또는 바이러스 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감하기 위하여 사용되는 통상 치료제에 안 좋게 반응하는 약제를 투여하고 있는 사람일 수 있다.

[0379] 바이러스 감염 치료 및 이들의 투여, 투여 경로 및 추천 용도는 당업계에서 알려져 있고 문헌 [*Physician's Desk Reference* (57th ed. , 2003)]에서와 같이 기술되어 있다.

[0380] **5.3.5 세균 감염**

[0381] 본 발명은 세균 감염 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 세균 감염 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 세균 감염 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감 방법을 제공하며, 상기 방법은 하나 이상의 본 발명의 항체 유효량 및 본 발명의 항체 외에 하나 이상의 요법 유효량 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치료제)을 세균 감염 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 요법의 비제한적인 예로 앞선 본문 5.2.에서 기술된 약제를 포함하고, 특히, 5.2.1에서 기술된 면역조절제, 5.2.4에서 기술된 항염증제, 5.2.5에서 기술된 항암제, 5.2.6에서 기술된 항바이러스제, 5.2.7에서 기술된 항균제 및 5.2.8에서 기술된 항균제를 포함한다.

[0382] 본 방법에 따라 모든 유형의 세균 감염 또는 세균 감염(예를 들어, 호흡기 감염)과 관련되거나 야기되는 상태를 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 수 있다. 세균 감염을 야기하는 세균의 예는 아쿠아스피릴룸 (*Aquaspirillum*) 군, 아조스피릴룸(*Azospirillum*) 군, 아조토박테라케아이(*Azotobacteraceae*) 군, 박테로이다케아이(*Bacteroidaceae*) 군, 바르토넬라(*Bartoinella*) 종, 브델로비브리오(*Bdellovibrio*) 군, 캄피로박터(*Campylobacter*) 종, 클라미디아(*Chlamydia*) 종 (예를 들어, 클라미디아 뉴모니아에 (*Chlamydia pneumoniae*), 클로스트리듐, 장내세균군(*Enterobacteriaceae*) (예를 들어, 시트로박터 (*Citrobacter*) 종, 에드워드균(*Edwardsiella*), 엔테로박터 아에로게네스 (*Enterobacter aerogenes*), 에르위니아 (*Erwinia*) 종, 에셰리히아 콜라이(*Escherichia coli*), 하프니아 (*Hafnia*) 종, 클렙시엘라 (*Klebsiella*) 종, 모르가넬라 (*Morganella*) 종, 프로테우스 불가리스 (*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 (*Providencia*), 살모넬라 (*Salmonella*) 종, 세라티아 마르세스켄스 (*Serratia marcescens*), 및 쉬겔라 플렉스네리 (*Shigella flexneri*)), 가르디넬라 (*Gardinella*) 군, 해모필러스 인플루에르쯔아이 (*Haemophilus influenzae*), 할로박테리아케아이 (*Halobacteriaceae*) 군, 헬리오박터(*Helicobacter*) 군, 레지오날라케아이 (*Legionellaceae*) 군, 리스테리아 (*Listeria*) 종, 메틸로코카케아이 (*Methylococcaceae*) 군, 향산균 (*mycobacteria*) (예를 들어, 미코박테리움 튜버쿨로시스 (*Mycobacterium*

tuberculosis)), 네이세리아케아이 (*Neisseriaceae*) 군, 오세아노스피릴룸 (*Oceanospirillum*) 군, 파스퇴렐라 케아이 (*Pasteurellaceae*) 군, 뉴모코커스 (*Pneumococcus*) 종, 슈도모나스 (*Pseudomonas*) 종, 리조비아케아이 (*Rhizobiaceae*) 군, 스피릴룸 (*Spirillum*) 군, 스피로소마케아이 (*Spirosomaceae*) 군, 스태필로코쿠스 (*Staphylococcus*) (예를 들어, 메티실린(methicillin) 내성 스태필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 및 스태필로코쿠스 피로게네스(*Staphylococcus pyrogenes*)), 스트렙토코쿠스 (*Streptococcus*) (예를 들어, 스트렙토코쿠스 엔테리티디스 (*Streptococcus enteritidis*), 스트렙토코쿠스 파스키아이 (*Streptococcus fasciae*), 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아 (*Streptococcus pneumoniae*), 밤피로비블 헬리코박터 (*Vampirovibr Helicobacter*) 군, 및 밤피로비브리오 (*Vampirovibrio*) 군을 포함하며 이에 제한되지는 않는다.

[0383] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 세균성 호흡기 감염 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 세균성 호흡기 감염 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 항체 및 본 발명의 항체 이외의 하나 이상의 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)의 유효량을 세균성 호흡기 감염 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 요법의 비제한적인 예로 앞선 5.2에 기술된 약제, 및 특히, 5.2.1에서 기술된 면역조절제, 5.2.4에서 기술된 항염증제, 5.2.5에서 기술된 항암제, 5.2.6에서 기술된 항바이러스제, 5.2.7에서 기술된 항균제 및 5.2.8에서 기술된 항균제를 포함한다.

[0384] 일부 실시양태에서, 본 발명은 세균 감염, 바람직하게 세균성 호흡기 감염, 또는 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감하는 것을 포함하며, 상기 방법은 하나 이상의 본 발명의 항체와 본 발명의 항체외에 세균 감염을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감하는 데에 사용되는 하나 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)과 조합하여 하여 세균 감염, 바람직하게 세균성 호흡기 감염, 또는 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 세균 감염, 특히 세균성 호흡기 감염에 대한 요법은 항균제 (예를 들어, 아미노글리코시드 (예를 들어, 겐타마이신(gentamicin), 토브라마이신(tobramycin), 아미카신(amikacin), 네틸리마이신(netilimicin)) 아즈트레오남(aztreonam), 세파로스포린(cephalosporin) (예를 들어, 세파크로르(cefaclor), 세파드록실(cefadroxil), 세팔렉신(cephalexin), 세파졸린(cephazolin)), 클린다마이신(clindamycin), 에리트로마이신(erythromycin), 페니실린 (예를 들어, 페니실린 V, 결정형 페니실린 G, 프로케인 페니실린 G), 스펙티노마이신 (spectinomycin), 및 테트라시클린(tetracycline) (예를 들어, 클로르테트라시클린(chlortetracycline), 독시시클린(doxycycline), 옥시테트라시클린(oxytetracycline)) 및 호흡기 보조 요법, 예컨대 기계 보충 통풍장치를 포함하며 이에 한정되지는 않는다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 본 발명의 항체를 하나 이상의 보충장치와 결합하여 필요한 대상에게 투여하여, 세균 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시킨다. 보충 장치의 비제한적인 예로 초음파 분무기에 의한 공기 가습, 에어로졸화 라세미성 에피네프린, 경구 텍사메타손, 정맥 내 유액, 삽관(intubation), 열 하강제 (예를 들어, 이부프로펜, 아세트메타핀), 및 더욱 바람직하게, 항생 치료 또는 항바이러스 치료 (즉, 이차 감염을 예방 또는 치료하기 위함)을 포함한다.

[0385] 본 발명은 세균 감염, 바람직하게 세균성 호흡기 감염에 대한 생물학적 반응을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 비제한적인 예로 IgE 항체 수준의 상승, 비만 세포 증식, 과립 감소 및(또는) 침윤, B 세포의 증식 및(또는) 침윤의 증가, 및 T 세포의 증식 및(또는) 침윤의 증가를 포함하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 본 발명의 항체 외에 하나 이상의 요법 (예를 들어 예방제 또는 치유제)의 유효량과 조합하여 세균 감염, 바람직하게 세균성 호흡기 감염에 대한 생물학적 반응을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시킬 필요가 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 세균 감염, 바람직하게 세균성 호흡기 감염, 비제한적인 예로, 호기성 그람 음성균에 의하여 야기되는 뉴모코커스성(pneumococcal) 폐렴, 재발성 흡인 폐렴, 레지오넬라증, 헤모필러스(*Hemophilus*)에 의하여 야기되는 스트렙토코쿠스성(streptococcal) 질환, 백일해, 수막염, 또는 결핵에 의해 야기되거나 그와 관련된 호흡기 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 다른 요법의 유효량과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0386] 구체적 실시양태에서, 뉴모노코쿠스, 항산균, 호기성 그람 음성균, 스트렙토코쿠스 또는 헤모필러스에 의하여 야기되는 세균성 호흡기 감염 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감하기 위하여, 본 발명의 방법을 사용하고, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 본 발명의 항체 이외의 하나 이상의 다른 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)과 조합하여 필요한 대상에게 투여하

는 것을 포함한다.

- [0387] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 일차 세균 감염, 바람직하게 일차 세균성 호흡기 감염에 이차적인 하나 이상의 증상 또는 반응을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 단독으로 또는 기타 요법(예를 들어, 기타 예방제 또는 치유제)의 유효량과 조합하여 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 일차 세균 감염, 특히 세균성 호흡기 감염에 이차적인 증상 및 반응의 예는 점막 자극에 대한 천식성 반응, 총호흡저항의 상승, 2차 바이러스, 세균 및 균류 감염 가능성의 증가, 및 이러한 증상, 비제한적인 예로 폐렴, 상기도막힘증 및 열 기관지염의 발전을 포함하며 이에 한정되지는 않는다.
- [0388] 구체적 실시양태에서, 세균 감염, 바람직하게 세균성 호흡기 감염, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감하기 위하여 본 발명의 방법을 사용하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 비탁신(상표명) (메드이문, 인크제, 국제 공개 WO 00/78815, 2002년 9월 12일자 국제 공개 WO 02/070007 A1, 표제 "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin AlphaV Beta3 Antagonists", 2003년 9월 18일자 국제 공개 WO 03/075957 A1, 표제 "The Prevention or Treatment of Cancer Using Integrin AlphaV Beta3 Antagonists in Combination With Other Agents", 2002년 11월 14일자 미국 특허 공보 US2002/0168360 A1, 표제 "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering IntegrinRev3 Antagonists in Combination With Other Prophylactic or Therapeutic Agents" 및 2003년 9월 18일자 국제 공개 WO 03/075741 A2 표제, "Methods of Preventing or Treating Disorders by Administering an Integrin $\alpha v \beta 3$ Antagonist in Combination With an HMG- CoA Reductase Inhibitor or a Bisphosphonate", 이들 각각은 본원에서 전체로 참고로 혼입되어 있음)의 유효량과 조합하여 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 또다른 특이태양으로, 세균 감염, 바람직하게 세균성 호흡기 감염, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감하기 위하여 본 발명의 방법을 사용하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 시플리주맙(메드이문 인크, 국제 공개 WO 02/069904)의 유효량과 조합하여 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 세균 감염, 바람직하게 세균성 호흡기 감염, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감하기 위하여 본 발명의 방법을 사용하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체 유효량을 EphA2 억제제(예를 들어, 하나 이상의 항-EphA2 항체(메드이문, 인크.; 2002년 12월 27일자 국제 공개 WO 02/102974 A4, 표제 "Mutant Proteins, High Potency Inhibitory Antibodies and FIMCH Crystal Structure", 2003년 11월 20일자 국제 공개 03/094859 A2, 표제 "EphA2 Monoclonal Antibodies and Methods of Use Thereof", 미국출원 10/436, 783; 및 미국출원 60/379,368, 이들 각각은 본원에서 참고로 혼입되어 있음))의 유효량과 조합하여 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 세균 감염, 바람직하게 세균성 호흡기 감염, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감하기 위하여 본 발명의 방법을 사용하며, 상기 방법은 본 발명의 하나 이상의 항체와 비탁신(상표명), 시플리주맙 및(또는) EphA2의 유효량과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.
- [0389] 본 발명은, 세균성 호흡기 감염으로 고통받을 것이 기대되는 환자 또는 그러한 감염의 위험이 증가되어 있는 환자, 예를 들어 억제된 면역계를 갖는 환자(예를 들어, 장기-이식 수용자, AIDS 환자, 화학요법을 받는 환자, 장년층, 조산아, 유아, 아동, 식도 폐쇄의 암종을 갖는 환자, 기관기관지 셋길을 갖는 환자, 신경성 질환을 갖는 환자(예를 들어, 중풍, 근육위축기축경화증, 다발성 경화증, 및 근육병증에 의해 유발됨), 및 이미 감염으로 고통받는 환자, 특히 호흡기 감염)에서, 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염의 발생을 예방하는 방법을 포함한다. 환자는 이전에 감염에 대한 치료를 받았을 수도 받지 않았을 수도 있다.
- [0390] 본 발명의 항체 또는 본 발명의 조합 요법제는, 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5의 요법제로 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 다른 질환 또는 장애에 대한 치료를 받고 있는 환자에서 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 본 발명의 항체 이외의 다른 요법제에 대하여 부작용 또는 비허용성을 나타내기 전의 환자에서 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 무반응 환자에서 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염, 또는 그의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세균성 호흡기 감염에 걸린 환자는 감염이 유의하게 근절되지 않았고(않았거나) 해당 증상이 유의하게 경감되지 않는 경우 요법제에 무반응이다. "무반응"을 당업계에서 수용되는 의미에서 사용할 때, 환자가 무반응인지 여부의 결정은 감염의 치료의 유효성을 검정하는 당업계에 공지된 임의의 방법으로 생체내 또는 시험관내 수행될 수 있다. 여러 실시

양태에서, 세균성 호흡기 감염에 걸린 환자는 세균 복제가 감소되지 않거나 증가된 경우에 무반응이다. 본 발명은 또한 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염의 발생 위험이 있는 환자에서 그러한 감염의 발병 또는 재발을 예방하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 통상의 요법제에 대한 부작용에 대하여 감수성인 환자에서 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염, 또는 그의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 적용될 수 있는 항균 요법제가 없는 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 더욱 포함한다.

[0391] 본 발명은 본 발명의 항체 이외의 요법제에 무반응인 것으로 판명되었으나 더 이상 그 요법제를 받지 않는 환자에서 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염, 또는 그의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 관리 또는 치료되는 환자는 소염제, 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 또는 기타 생물학적 요법제/면역요법제로 이미 치료되고 있는 환자이다. 이들 환자 중에는 무반응 환자, 통상의 요법제에는 너무 어린 환자, 및 통상의 요법제로 관리하거나 치료했음에도 불구하고 세균성 감염이 재발한 경우의 환자가 있다.

[0392] 본 발명은 통상의 요법제에 대한 대안으로서 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 관리 또는 치료되는 환자는 다른 요법제에 무반응이거나 또는 그러한 요법제에 의한 부작용에 감수성이다. 환자는 억제된 면역계(예를 들어, 수술 후 환자, 화학요법 환자, 및 면역 결핍증에 걸린 환자)을 갖는 사람, 손상된 신장 또는 간 기능을 갖는 사람, 장년층, 아동, 유아, 조산아, 신경정신병증 장애를 갖는 사람 또는 정신작용제를 투여받는 사람, 발작의 전력이 있는 사람, 또는 세균성 감염, 바람직하게는 세균성 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는데 사용되는 종래의 약제와 부정적인 상호작용을 할 약물처치를 받고 있는 사람일 수 있다.

[0393] 세균성 감염 요법제 및 그의 투여량, 투여 경로 및 추천 용법은 당 분야에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference (57th ed., 2003)]에 기재된 바 있다.

[0394] **5.3.6 진균 감염**

[0395] 본 발명의 1종 이상의 항체는 진균 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키기 위해 본 발명의 방법에 따라 대상체에 투여될 수 있다. 본 발명의 1종 이상의 항체는, 진균 감염 또는 그의 1종 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 또는 경감에 효과적인 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 다른 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 조합하여 진균 감염 및(또는) 그의 1종 이상의 증상을 치료, 관리, 및(또는) 경감시키기 위해 대상체에 투여될 수 있다. 그러한 요법제의 비제한적 예는 상기 단락 5.2에 기술된 약제를 포함하며, 특히, 단락 5.2.1에 기술된 면역조절제, 단락 5.2.4에 기술된 소염제, 단락 5.2.6에 기술된 항바이러스제, 단락 5.2.7에 기술된 항균제 및 단락 5.2.8에 기술된 항진균제를 포함한다.

[0396] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 진균 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 것을 필요로 하는 대상체에 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 투여하는 것을 포함하는, 진균 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 진균 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 것을 필요로 하는 대상체에 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체 및 본 발명의 항체 이외의 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)을 투여하는 것을 포함하는, 진균 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다.

[0397] 임의의 유형의 진균 감염 또는 진균 감염 (예를 들어, 호흡기 감염)에 기인하거나 이와 연관된 상태는 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감될 수 있다. 진균 감염을 일으키는 진균의 예들은 아브시디아 (*Absidia*) 종 (예를 들어, 아브시디아 코림비페라(*Absidia corymbifera*) 및 아브시디아 라모사(*Absidia ramosa*), 아스페르길루스(*Aspergillus*) 종, (예를 들어, 아스페르길루스 플라부스(*Aspergillus flavus*), 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 아스페르길루스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*), 아스페르길루스 니게르(*Aspergillus niger*), 및 아스페르길루스 테레우스(*Aspergillus terreus*)), 바시디오볼루스 라나룸 (*Basidiobolus ranarum*), 블라스토마이세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 칸디다(*Candida*) 종(예를 들어, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 칸디다 커르(*Candida kerr*), 칸디다 크루세이(*Candida krusei*), 칸디다 파라프실로시스(*Candida parapsilosis*), 칸디다 슈도트로피칼리스(*Candida pseudotropicalis*), 칸디다 퀴러몬디(*Candida quilliermondii*), 칸디다 루고사(*Candida rugosa*), 칸디다 스텔라토이데아(*Candida stellatoidea*), 및 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*)), 코시

디오이테스 이미티스(*Coccidioides immitis*), 코니디오볼루스(*Conidiobolus*) 종, 크립토크커스 네오포스(*Cryptococcus neoforms*), 쿠닝하멜라(*Cunninghamella*) 종, 더마토피테스(*dermatophytes*), 히스토플라즈마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 마이크로스포룸 집세움(*Microsporium gypseum*), 뮤코 푸실루스(*Mucor pusillus*), 파라코시디오이테스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 슈달레스케리아 보이디(*Pseudallescheria boydii*), 리노스포르디움 시베리(*Rhinosporidium seeberi*), 뉴모크리티스 카리니(*Pneumocystis carinii*), 리조푸스(*Rhizopus*) 종 (예를 들어, 리조푸스 아르히주스(*Rhizopus arrhizus*), 리조푸스 오리자에(*Rhizopus oryzae*), 및 리조푸스 마이크로스포루스(*Rhizopus microsporus*)), 사카로마이세스(*Saccharomyces*) 종, 스포로트릭스 쉥키(*Sporothrix schenckii*), 자이코마이세테스(*zygomycetes*), 및 자이코마이세테스, 아스코마이세테스(*Ascomycetes*), 바시디오마이세테스(*Basidiomycetes*), 듀테로마이세테스(*Deuteromycetes*), 및 오마이세테스(*Oomycetes*)와 같은 부류를 포함하나 이로 제한되지는 않는다.

[0398] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 진균 호흡기 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 것을 필요로 하는 대상체에 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 투여하는 것을 포함하는, 진균 호흡기 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 진균 호흡기 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 것을 필요로 하는 대상체에 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체 및 본 발명의 항체 이외의 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)을 투여하는 것을 포함하는, 진균 호흡기 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 그러한 요법제의 비제한적 예는 상기 단락 5.2에 기술된 약제를 포함하며, 특히, 단락 5.2.1에 기술된 면역조정제, 단락 5.2.4에 기술된 소염제, 단락 5.2.6에 기술된 항바이러스제, 단락 5.2.7에 기술된 항균제 및 단락 5.2.8에 기술된 항진균제를 포함한다.

[0399] 특정 실시양태에서, 유효량의 1종 이상의 항체를, 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염을 예방, 관리, 치료 또는 경감시키는데 현재 사용되거나, 사용되어 왔거나 또는 유용한 것으로 알려진 본 발명의 항체 이외의 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)와 조합하여 투여한다. 진균 감염에 대한 요법제는 항진균제, 예컨대, 아졸계 약물, 예를 들어 미코나졸, 카토코나졸(NIZORAL(등록상표)), 카스포핑진 아세테이트(CANCIDAS(등록상표)), 이미다졸, 트리아졸(예를 들어, 플루코나졸(DIFLUCAN (등록상표)), 및 이트라코나졸(SPORANOX(등록상표)), 폴리엔(예를 들어, 나이스타틴, 암포테리신 B 콜로이드성 분산액 ("ABCD")(AMPHOTEC(등록상표)), 리포좀 암포테리신 B(AMBISONE(등록상표)), 요오드화 칼륨 (KI), 피리미딘(예를 들어, 플루사이토신(ANCOBON(등록상표)), 및 보리코나졸(VFEND(등록상표))을 포함하나 이로 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체는, 진균 감염 또는 그의 1종 이상의 증상의 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감이 필요한 대상체에 1종 이상의 보조적 조치와 조합하여 투여된다. 보조적 조치의 비제한적 예는 초음파 분무기에 의한 가습, 에어로졸화된 라세믹 에피네프린, 경구 데사메타손, 정맥내 유체, 삼관, 해열제 (예: 이부프로펜 및 아세트메타핀) 및 항바이러스 또는 항균 요법제(예: 2차 바이러스 또는 세균성 감염의 예방 또는 치료)를 포함한다.

[0400] 본 발명은 또한, 단독으로 또는 1종 이상의 다른 요법제와 조합으로 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합되는 1종 이상의 항체의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, IgE 항체의 증가된 수준, 증가된 신경성장인자(NGF) 수준, 비만세포 증식, 탈과립화 및(또는) 침윤, B 세포의 증가된 증식 및(또는) 침윤, 및 T 세포의 증가된 증식 및(또는) 침윤과 같은 그러나 이로 한정되지는 않는 진균성 호흡기 감염에 대한 생물학적 반응을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다.

[0401] 구체적 실시양태에서, 본 발명은, 1차 진균 감염, 바람직하게는 1차 진균 호흡기 감염에 대한 1종 이상의 2차적 상태 또는 반응을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 것을 필요로 하는 대상체에 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 단독으로 또는 본 발명의 항체 이외의 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 1차 진균 감염, 바람직하게는 1차 진균 호흡기 감염에 대한 1종 이상의 2차적 상태 또는 반응을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 1차 진균 감염, 바람직하게는 1차 진균 호흡기 감염에 대한 2차적 상태 또는 반응의 예들은 점막 자극에 대한 천식-유사 반응성, 상승된 전체 호흡기 내성, 2차 바이러스성, 진균성, 및 진균 감염에 대한 증가된 감수성, 및 그러한 상태의 발생 (예컨대 폐렴, 크룹(croup), 및 열성 기관지염이 있으나, 이로 제한되지는 않음)을 포함하나 이로 제한되지는 않는다.

[0402] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감을 필요로 하는 대상체에 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 유효량의 비탁신 (상표명) (MedImmune, Inc., 국제 공개 제WO 00/78815호, 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or

Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin AlphaV Beta3 Antagonists"인 국제 공개 제WO 02/070007 A1호(2002년 9월 12일자), 발명의 영문 명칭이 "The Prevention or Treatment of Cancer Using Integrin AlphaV Beta3 Antagonists in Combination With Other Agents"인 국제 공개 제WO 03/075957 A1호(2003년 9월 18일자), 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin $\alpha_v\beta_3$ Antagonists in Combination With Other Prophylactic or Therapeutic Agents"인 미국 특허공개 제US 2002/0168360 A1호(2002년 11월 14일자), 및 발명의 영문 명칭이 "Methods of Preventing or Treating Disorders by Administering an Integrin $\alpha_v\beta_3$ Antagonists in Combination With anHMG-CoA Reductase Inhibitor or a Bisphosphonate"인 국제 공개 제WO 03/075741 A2호(2003년 9월 18일자), 상기 문헌은 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입된다)과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 다른 구체적 실시양태에서, 본 발명은 진균 호흡기 감염 또는 그의 1종 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감을 필요로 하는 대상체에 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 유효량의 시플리주맙(siplizumab) (MedImmune, Inc., 국제 공개 제WO 02/069904호)과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 진균 호흡기 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 진균 호흡기 감염 또는 그의 1종 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감을 필요로 하는 대상체에 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체를 유효량의 1종 이상의 EphA2 억제제(예: 1종 이상의 항EphA2 항체(MedImmune, Inc.; 발명의 영문 명칭이 "Mutant Proteins, High Potency Inhibitory Antibodies and FIMCH Crystal Structure"인 국제 공개 제WO 02/102974 A4호(2002년 12월 27일자), 발명의 영문 명칭이 "EphA2 Monoclonal Antibodies and Methods of Use Thereof"인 국제 공개 제WO 03/094859 A2호(2003년 11월 20일자), 미국 특허출원 제10/436,783호; 및 미국 특허출원 제60/379,368호, 이들은 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입된다))와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 진균 호흡기 감염 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감이 필요한 대상체에 본 발명의 1종 이상의 항체를 유효량의 비타신(등록상표), 시플리주맙 및(또는) EphA2와 함께 투여하는 것을 포함하는, 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다.

[0403] 본 발명은 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염에 걸릴 것으로 기대되는 환자 또는 그러한 감염의 위험이 증가되어 있는 환자에서 진균 호흡기 감염의 발생을 예방하는 방법을 포함한다. 그러한 대상체는 억제된 면역계를 갖는 환자(예를 들어, 장기-이식 수용자, AIDS 환자, 화학요법을 받는 환자, 식도 폐쇄의 암증을 갖는 환자, 기관지관지 셋길을 갖는 환자, 신경성 질환을 갖는 환자(예를 들어, 중풍, 근육위축가쪽경화증, 다발성 경화증, 및 근육병증에 의해 유발됨), 및 이미 호흡기 상태, 특히 호흡기 감염으로 고통받는 환자)를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 환자는 기관지허과 형성이상, 선천적 심장 질환, 낭종 섬유증, 및(또는) 후천성 또는 선천적 면역결핍증으로 고통받는다. 또다른 특정 실시양태에서, 환자는 조산아, 유아, 아동, 장년층 인간, 또는 집단 시설, 보육기관, 또는 어떤 다른 유형의 기관에 있는 사람이다. 본 발명은 또한 적용가능한 요법제가 없는, 호흡기 상태에 대한 통상의 요법제의 부작용에 대해 감수성인 환자에서 호흡기상태 또는 1종 이상의 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 관리, 치료 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다.

[0404] 본 발명의 항체 또는 본 발명의 조합 요법제는, 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5의 요법제로 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 다른 질환 또는 장애에 대한 치료를 받고 있는 환자에서 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 본 발명의 항체 이외의 다른 요법제에 대하여 부작용 또는 비허용성을 나타내기 전의 환자에서 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 무반응 환자에서 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 진균 호흡기 감염에 걸린 환자는 감염이 유의하게 근절되지 않았고(않았거나) 해당 증상이 유의하게 경감되지 않는 경우 요법제에 무반응이다. "무반응"을 당업계에서 수용되는 의미에서 사용할 때, 환자가 무반응인지 여부의 결정은 감염의 치료의 유효성을 검정하는 당업계에 공지된 임의의 방법으로 생체내 또는 시험관내 수행될 수 있다. 여러 실시양태에서, 진균 감염, 바람직하게는, 진균 호흡기 감염에 걸린 환자는 진균 복제가 감소되지 않거나 증가된 경우에 무반응이다. 본 발명은 또한 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염의 발생 위험이 있는 환자에서 그러한 감염의

발병 또는 재발을 예방하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 통상의 요법제에 대한 부작용에 대하여 감수성인 환자에서 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 적용될 수 있는 항진균 요법제가 없는 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염을 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 더욱 포함한다.

[0405] 본 발명은 본 발명의 항체 이외의 요법제에 무반응인 것으로 판명되었으나 더 이상 그 치료를 받지 않는 환자에서 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 관리 또는 치료되는 환자는 소염제, 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 또는 기타 생물학적 요법제/면역요법제로 이미 치료되고 있는 환자이다. 이들 환자 중에는 무반응 환자, 통상의 요법제에는 너무 어린 환자, 및 통상의 요법제로 관리하거나 치료했음에도 불구하고 세균성 감염이 재발한 경우의 환자가 있다.

[0406] 본 발명은 통상의 요법제에 대한 대안으로서 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 관리 또는 치료되는 환자는 다른 요법제에 무반응이거나 또는 그러한 요법제에 의한 부작용에 감수성이다. 환자는 억제된 면역계(예를 들어, 수술 후 환자, 화학요법 환자, 및 면역 결핍증에 걸린 환자)을 갖는 사람, 손상된 신장 또는 간 기능을 갖는 사람, 장년층, 아동, 유아, 조산아, 신경정신병증 장애를 갖는 사람 또는 정신작용제를 투여받는 사람, 발작의 전력이 있는 사람, 또는 진균 감염, 바람직하게는 진균 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방, 관리, 치료, 및(또는) 경감시키는데 사용되는 종래의 약제와 부정적인 상호작용을 할 약물처치를 받고 있는 사람일 수 있다.

[0407] 진균 감염 요법제 및 그의 투여량, 투여 경로 및 추천 용법은 당 분야에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference (57th ed., 2003)]에 기재된 바 있다.

[0408] **5.4 조성물 및 항체 투여 방법**

[0409] 본 발명은 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성과 관련된 장애, IL-9R 또는 그의 1종 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성과 관련된 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 및 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상)의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 본 발명의 1종 이상의 항체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 본 발명의 1종 이상의 항체, 및 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성과 관련된 장애, IL-9R 또는 그의 1종 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성과 관련된 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 및 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염, 또는 그의 1종 이상의 증상)을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는데 유용한 것으로 알려지거나, 이에 사용되어 왔거나 또는 현재 사용되고 있는, 본 발명의 항체 이외의 1종 이상의 예방제 또는 치유제를 포함한다.

[0410] 한 실시양태에서, 조성물은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질을 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질 이외의 1종 이상의 다른 요법제 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 함께 포함한다.

[0411] 구체적인 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질, 및 1종 이상의 면역조절제를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질, 및 1종 이상의 비만 세포 조절제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질, 및 1종 이상의 항혈관형성제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 또는 단백질, 및 1종 이상의 소염제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 또는 단백질, 및 1종 이상의 항균제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 또는 단백질, 및 1종 이상의 항바이러스제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 또는 단백질, 또는 1종 이상의 항균제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 또는 단백질,

또는 1종 이상의 항진균제를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 또는 단백질, 및 하기 예방제 또는 치유제 각각의 1, 2, 3 또는 그 이상의 임의의 조합을 포함한다: 면역조정제, 비만 세포 조정제, 항혈관형성제, 면역조정제 또는 항혈관형성제 이외의 항암제, 소염제, 항바이러스제, 항균제, 항진균제.

[0412] 구체적 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 또는 단백질 및 1종 이상의 TNF- α 길항제 (예를 들어, ENBREL (상표명) 및(또는) REMICADE (등록상표))를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 또는 단백질, 및 1종 이상의 인테그린 $\alpha_v\beta$ 길항제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 항체 단편을 포함하는 1종 이상의 폴리펩티드, 펩티드, 또는 단백질, 및 비탁신 (상표명), 시플리주맵, 팔리비주맵, EphA2 억제제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 예방제 또는 치유제 이외에, 본 발명의 조성물은 담체를 또한 포함할 수 있다.

[0413] 본 발명의 조성물은 단위 복용 형태의 제조에 사용될 수 있는 제약 조성물의 제조에 유용한 벌크 약물 조성물 (예를 들어, 대상체 또는 환자에게 투여되기에 적합한 조성물)을 포함한다 (본원과 동시 계류 중인 미국 가출원 (대리인 관리 번호 10271-126-888) (발명의 영문 명칭: "Anti-IL-9 Antibody Formulations and Uses Thereof") 참고, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨). 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 제약 조성물이다. 상기 조성물은 예방 또는 치료 효료량의 1종 이상의 예방제 또는 치유제 (예를 들어, 본 발명의 항체; 본 발명의 항체 단편을 포함하는 폴리펩티드, 펩티드 또는 단백질, 또는 다른 예방제 또는 치유제), 및 제약상 허용가능한 담체를 포함한다. 바람직하게는, 제약 조성물은 대상체에게 투여되는 경로에 적합하도록 제제화된다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 pH 6.0의 10 mM 히스티딘 완충제 및 150 mM 염화 나트륨을 함유하는 멸균 액체로서 단일 투여량 바이알에서 제제화된다. 각 1.0 ml의 용액은 최적의 안정성 및 용해성을 위해 물 중에서 100mg의 단백질, 1.6 mg의 히스티딘, 및 8.9 mg의 염화 나트륨을 함유한다. 본 발명의 항체 또는 그의 단편을 포함하는 액상 제제의 더욱 구체적인 기재는 본원과 동시 계류 중인 미국 가출원 (대리인 관리 번호 10271-126-888) (발명의 영문 명칭: "Anti-IL-9 Antibody Formulations and Uses Thereof")에서 제공된다.

[0414] 구체적 실시양태에서, "제약상 허용가능한"이라는 용어는 연방정부 또는 주정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 동물 및 더욱 특히 인간을 위해 사용되는 것으로 열거되어 있는 것을 의미한다. "담체"라는 용어는 치료제와 함께 투여되는 희석제, 아주반트(예를 들어, 프로인트 아주반트 (완전 및 불완전), 부형제, 또는 비히클을 말한다. 상기 제약상 담체는 멸균 액체, 예를 들어, 물 및 오일 (석유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 오일을 포함함), 예를 들어, 땅콩유, 두유, 미네랄 오일, 쉐싸미 오일 등일 수 있다. 물은 제약 조성물이 정맥내로 투여되는 경우 바람직한 담체이다. 또한 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 특히 주사가능 용액을 위한 액체 담체로서 작용될 수 있다. 적절한 제약상 부형제는 전분, 글루코스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 말트, 쌀, 밀, 쇼크, 실리카겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화 나트륨, 무수 스킵 밀크, 글리세롤, 프로필렌, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 필요하다면, 조성물은 또한 소량의 습윤화제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 포함할 수도 있다. 상기 조성물은 용액, 서스펜션, 에멀전, 정제, 필, 캡슐, 분말, 지연-방출 제제 등의 형태를 취할 수 있다.

[0415] 일반적으로, 본 발명의 조성물의 성분은 단위 복용 형태로 개별적으로 또는 함께 혼합되어, 예를 들어, 활성 작용제의 양을 명시하는 앰플 또는 사세와 같은 용접 밀폐된 용기에 무수 동결건조된 산제 또는 무수 농축물로서 공급된다. 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 제약 등급의 멸균수 또는 멸균염수를 함유하는 주입 보틀을 이용하여 분배될 수 있다. 상기 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 멸균 주사용수 또는 염수의 앰플이 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있도록 제공될 수 있다.

[0416] 본 발명의 조성물은 중성 또는 염 형태로서 제제화될 수 있다. 제약상 허용가능한 염은 음이온을 이용하여 형성된 염들, 예를 들어, 염화수소산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산 등으로부터 유래되는 염들 및 양이온을 이용하여 형성된 염들, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 수산화 제2철, 이소프로필아민, 트리에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유래되는 염들을 포함한다.

[0417] 다양한 전달 시스템이 당업계에 공지되어 있으며, 본 발명의 예방제 또는 치유제 또는 조성물을 투여하여 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의

하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 염증 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상, 예를 들어 수용체-매개 식균 작용, 항체 또는 항체 단편을 발현할 수 있는 재조합 세포, 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐에서의 캡슐화, 레트로바이러스 또는 다른 벡터의 일부로서 핵산의 생성 등을 예방, 치료, 관리 및 (또는) 경감시키는데 사용될 수 있다. 본 발명의 치료제 (예를 들어, 예방제 또는 치유제)를 투여하는 방법은 비경구 투여 (예를 들어, 피부내, 근육내, 복강내, 정맥내, 및 피하), 경막외 투여, 종양내 투여, 및 점막 투여 (비측(鼻側) 또는 경구 경로)를 포함하며 이에 제한되지 않는다. 또한, 폐를 통한 투여도 예를 들어, 흡입기 또는 분무기의 사용 및 에어로졸화제와의 제제화에 의해 이용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,019,968호, 동 제5,985,320호, 동 제5,985,309호, 동 제5,934,272호, 동 제5,874,064호, 동 제5,855,913호, 동 제5,290,540호 및 동 제4,880,078호; 및 PCT 공보 WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, 및 WO 99/66903 참조. 상기 문헌들은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 항체, 조합 요법제, 또는 조성물이 알케르메스에서(Alkermes AIR)(상표명) 폐 약물 전달 기술 (미국 메사추세츠주 캠브리지에 소재한 알케르메스, 인크(Alkermes, Inc.) 제공)을 이용하여 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 예방제 또는 치유제는 근육내로, 정맥내로, 종양내로, 경구로, 비측으로, 폐로 또는 피하로 투여된다. 예방제 또는 치유제는 임의의 통상적인 경로로, 예를 들어 주입에 의해 또는 협측 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내층 (예를 들어, 경구 점막, 직장 및 창자 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 기타 생물학적 활성 작용제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신적 또는 국소적으로 가능하다.

[0418] 구체적인 실시양태에서, 치료할 필요가 있는 부위로 본 발명의 예방제 또는 치유제를 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있으며, 이는 예를 들어(이에 한정되는 것이 아님), 국소 주입, 주사 또는 임플란트에 의해 이루어질 수 있고, 상기 임플란트는 실라스틱 막, 중합체, 섬유상 매트릭스 (예를 들어, 티슈엘(Tissuel)(등록상표)) 또는 콜라겐 매트릭스와 같은 막 및 매트릭스를 포함하는 다공성 또는 비다공성 물질이다. 한 실시양태에서, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체는 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 염증 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 감염 부위에 국소적으로 투여된다. 또다른 실시양태에서, 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항체는 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 염증 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염(바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 본 발명의 항체가 아닌 유효량의 1종 이상의 요법제 (예를 들어 1종 이상의 예방제 또는 치유제)와 조합하여 감염된 부위에 국소적으로 투여된다. 또다른 실시양태에서, 유효량의 요법제, 예를 들어, 비만 세포 조정제 (예를 들어, 줄기 세포 인자 (c-Kit 수용체 리간드) 억제제 (예를 들어, mAb 7H6, mAb 8H7a, pAb 1337, FK506, CsA, 텍삼타손 및 플루콘시노나이드), c-kit 수용체 억제제(예를 들어, STI 571 (이전에 CGP 57148B으로서 알려져 있음)), 비만 세포 프로테아제 억제제(예를 들어, GW-45, GW-58, 워트만닌(wortmannin), LY 294002, 칼포스틴 C, 사이토찰라신 D, 제니스테인, KT5926, 스타우로스프로인 및 락토페린), 및 릴렉신("RLX"))를 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 염증 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염)에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체에게 감염된 부위로 국소적으로 투여된다.

[0419] 또다른 실시양태에서, 본 발명의 요법제는 조절 방출 또는 지연 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 한 실시양태에서, 펌프는 조절 또는 지연 방출을 달성시키기 위해 사용될 수 있다 (문헌 [Langer, 상동]; 문헌 [Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20]; 문헌 [Buchwald et al., 1980, Surgery88:507]; 문헌 [Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574]) 참고). 또다른 실시양태에서, 중합성 물질이 본 발명의 요법제의 조절 또는 지연 방출을 성취하기 위해 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)]; 문헌 [Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball(eds.), Wiley, New York(1984)]; 문헌 [Ranger and Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61] 참고; 문헌 [Levy et al., 1985, Science 228:190]; 문헌 [During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351]; 문헌 [Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71: 105]); 미국 특허 제5,679,377호; 미국 특허 제5,916,597호; 미국 특허 제5,912, 015호; 미국 특허 5,989,463호; 미국 특허 제5,128,326호; PCT 공보 WO 99/15154; 및 PCT 공보 No. WO 99/20253 참고). 지연 방출 제제에 사용되는 중합체의 예에는 폴리(2-히드록시 에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트),

폴리(아크릴산), 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리(메타크릴산), 폴리글리콜리드(PLG), 폴리안히드리드, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 알콜), 폴리아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리락티드(PLA), 폴리(락티드-코-글리콜리드) (PLGA), 및 폴리오르토에스테르를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직한 실시양태에서, 지연 방출 제제에 사용되는 중합체는 불활성이고, 침출성 불순물이 없고, 저장시 안정하고, 멸균된 것이고, 생체분해성이다. 또다른 실시양태에서, 조절 또는 지연 방출 시스템은 예방 또는 치유 표적 근처에 위치시킬 수 있고, 따라서, 전신성 투여량의 일부만이 요구될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 상동, vol. 2, pp. 115-138(1984)] 참고).

[0420] 조절 방출 시스템은 랑게르(Langer)에 의한 검토(1990, Science 249: 1527-1533)에서 논의된다. 당업자에게 공지된 임의의 기술은 본 발명의 1종 이상의 치유제를 함유하는 지연 방출 제제를 제조하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,526,938호, PCT 공보 WO 91/05548, PCT 공보 WO 96/20698, 문헌 [Ning et al., 1996, "Intratumoral Radioimmunotherapy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel", Radiotherapy & Oncology 39:179-189], 문헌 [Song et al., 1995, "Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397], 문헌 [Creek et al., 1997, "Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application", Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.24:853-854], 및 문헌 [Lam et al., 1997, "Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery", Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24: 759-760] 참고. 상기 문헌들은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

[0421] 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 조성물이 예방제 또는 치유제를 코딩하는 핵산이 경우, 상기 핵산은 예를 들어, 레트로바이러스 벡터의 사용에 의해(미국 특허 제4,980,286호 참고), 또는 직접 주사에 의해, 또는 마이크로 입자 충격의 사용에 의해(예를 들어 유전자 총; 듀퐁의 바이오리스틱(Biolistic) 제공) 적절한 핵산 발현 벡터의 일부로서 구성하고 투여시킴으로써 세포 내로 되도록 하거나, 또는 지질 또는 세포-표면 수용체 또는 형질 감염체로 코팅시키거나, 또는 핵에 삽입되는 것으로 알려진 호메오박스(homeobox)-유사 펩티드로 연결시켜 투여시킴으로써 코딩된 예방제 또는 치유제의 발현을 촉진하도록 생체 내로 투여될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Joliot et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868] 참고). 별법으로, 핵산을 세포 내로 도입시키고, 상동성 재조합에 의해 발현시키기 위한 숙주 세포 DNA 내로 혼입시킬 수 있다.

[0422] 본 발명의 제약 조성물은 투여의 의도 경로와 상용가능하도록 제제화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피부내, 피하, 경구, 비측 (예를 들어, 흡입), 경피적(예를 들어, 국부적), 점막통과 및 직장 투여를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적인 실시양태에서, 상기 조성물은 인간에게 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비측, 또는 국소 투여에 적합화시킨 제약 조성물로서 통상적인 과정을 따라 제제화된다. 전형적으로, 정맥내 투여를 위한 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액 중 용액이다. 필요한 경우, 상기 조성물은 또한 용해화제, 국소 마취제, 예를 들어, 주사 부위의 고통을 완화시키는 리그노케임(lignocaine)을 포함할 수도 있다.

[0423] 본 발명의 조성물이 국소적으로 투여되는 경우, 조성물은, 연고, 크림, 경피 패치, 로손, 젤, 샴푸, 스프레이, 에어로졸, 용액, 에멀전 또는 당업자에게 공지된 기타 형태로 제제화시킬 수 있다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, PA (1995)] 참고. 비분무성 국소적 투여량 형태를 위해, 경피 도포와 상용가능한 담체 또는 1종 이상의 부형제를 포함하며 바람직하게는 물보다 더 동적 점도를 갖는 점성 내지는 반고체 또는 고체 형태가 전형적으로 사용된다. 적합한 제제는 용액, 현탁액, 에멀전, 크림, 연고, 파우더, 도착제(liniment), 고약(salve) 등을 비제한적으로 포함하며, 이들은 원하는 경우 멸균화되거나 또는 예를 들어 삼투압과 같은 다양한 성질에 영향을 주는 보조 작용제 (예를 들어, 방부제, 안정화제, 습윤화제, 완충액 또는 염)와 혼합된 것이다. 다른 적합한 국소 투여 형태는 활성 성분, 바람직하게는 고체 또는 액체 불활성 담체와 조합하여, 가압 휘발성 물질(예를 들어 기체성 촉진제, 예를 들어, 프레온)과 혼합되거나 스퀴즈(squeeze) 보틀에서 충전되는 분무성 에어로졸 제제를 포함한다. 습윤화제 또는 보습제도 또한 원하는 경우 제약 조성물 및 복용 형태로 첨가될 수 있다. 상기 추가 성분의 예는 당업계에 공지된 것이다.

[0424] 본 발명의 방법이 조성물의 비측 투여를 포함하는 경우, 조성물은 에어로졸 형태, 스프레이, 미스트 또는 드롭의 형태로 제제화시킬 수 있다. 특히, 본 발명에 따라 사용되는 예방제 또는 치유제는 적합한 촉진제 (예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체)를 이용하여 가압 액 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 제공 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 복용 단위는 계측된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 측정될 수 있다. 흡입기 또는

취입기에서 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴으로 구성됨)는 화합물의 산제 혼합물 및 적합한 분말 기재, 예를 들어, 락토오즈 또는 전분을 함유하도록 제제화될 수 있다.

- [0425] 본 발명의 방법이 경구 투여를 포함한다면, 조성물은 정제, 캡슐, 사세, 젤캡, 용액, 현탁액 등의 형태로 경구로 제제화될 수 있다. 정제 또는 캡슐은 제약상 허용가능한 부형제, 예를 들어, 결합제 (예를 들어, 호화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스); 충전제 (예를 들어, 락토오즈, 미세결정질 셀룰로오스, 또는 칼슘 히드로젠 포스페이트); 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 붕해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤화제 (예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트)를 이용하여 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 정제는 당업계에 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니고, 또는 이들은 사용전 물 또는 기타 적합한 비히클과 조합하는 무수 생성물로서 제공될 수 있다. 상기 액상 제제는 제약상 허용가능한 첨가제, 예를 들어, 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소화 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클(예를 들어, 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올 또는 분할 식물성 오일); 및 방부제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르빈산)를 이용하여 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 제제는 적절한 경우 완충 염, 향미제, 착색제 및 감미제를 함유할 수도 있다. 경구 투여를 위한 제제는 예방제 또는 치유제(들)의 저속 방출, 조절된 방출, 또는 지연 방출을 위해 적절히 제제화될 수 있다.
- [0426] 본 발명의 방법은 예를 들어, 흡입기 또는 분무기의 사용에 의한 에어로졸화제로 제제화된 조성물의 폐 투여를 포함할 수 있다. 미국 특허 제6,019,968호, 동 제5,985,320호, 동 제5,985,309호, 동 제5,934,272호, 동 제5,874,064호, 동 제5,855,913호, 동 제5,290,540호, 및 동 제4,880,078호; 및 PCT 공보 WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, 및 WO 99/66903 참고. 상기 문헌들은 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입된다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 항체, 조합 요법제, 및(또는) 본 발명의 조성물은 알케르메스 에어(상표명) 폐 약물 전달 기술(미국 메사추세츠 주의 캠브리지의 알케르메스 인크 제공)을 이용하여 투여된다.
- [0427] 본 발명의 방법은 주사(예를 들어, 협측 주사 또는 연속 주입)에 의해 비경구 투여용으로 제제화된 조성물의 투여를 포함할 수 있다. 주사용 제제는 단위 복용 형태 (예를 들어, 앰플 또는 수화-복용 용기)로 추가 방부제와 함께 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 에멀전, 현탁액, 또는 용액과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및(또는) 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 사용전 적합한 비히클(예를 들어, 멸균 무발열수)과 구성되는 분말 형태일 수 있다.
- [0428] 본 발명의 방법은 데포(depot) 제제로서 제제화된 조성물의 투여를 더 포함할 수 있다. 상기 장기 작용 제제는 이식에 의해(예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용가능한 오일 중의 에멀전) 또는 이온 교환 수지 또는 거의 불용성인 유도체로서(예를 들어, 거의 불용성인 염으로서) 제제화될 수 있다.
- [0429] 본 발명의 방법은 중성 또는 염 형태로서 제제화된 조성물의 투여를 포함한다. 제약상 허용가능한 염은 음이온으로 형성된 염, 예를 들어, 염화수소산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산 등으로부터 유래되는 염, 및 양이온으로 형성된 염, 예를 들어, 나트륨, 포타슘, 암모늄, 칼슘, 수산화 제2철, 이소프로필아민, 트리에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유래된 염을 포함한다.
- [0430] 일반적으로, 조성물의 성분은 예를 들어, 활성 작용제의 양을 명시하는 앰플 또는 사세(sachette)와 같은 용접 밀폐된 용기에서 무수 동결건조된 산제 또는 무수 농축물로서, 단위 복용 형태에서 개별적으로 또는 함께 혼합되어 공급된다. 투여 방법이 주입인 경우, 조성물은 제약 등급의 멸균수 또는 멸균 염수를 함유하는 주입 보틀을 이용하여 분배될 수 있다. 투여 방법이 주사인 경우, 멸균 주사용수 또는 염수의 앰플이 성분이 투여 전에 혼합될 수 있도록 제공될 수 있다.
- [0431] 특히, 본 발명은 또한 본 발명의 1종 이상의 예방제 또는 치유제, 또는 제약 조성물이 상기 작용제의 양을 명시하는 앰플 또는 사세(sachette)와 같은 용접 밀폐된 용기에 충전되는 것을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 예방제 또는 치유제, 또는 제약 조성물은 용접 밀폐된 용기에서 건조 멸균된 동결건조된 산제 또는 무수 농축물로서 공급되고, 대상체에 투여되기 위한 적절한 농도로 (물 또는 염수를 이용하여) 재구성될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 1종 이상의 예방제 또는 치유제 또는 제약 조성물은 용접 밀폐된 용기에서 무수 멸균 동결건조된 산제로서 5 mg 이상, 더 바람직하게는 10 mg 이상, 15 mg 이상, 25 mg 이상, 35 mg 이상, 45 mg 이상, 50 mg 이상, 75 mg 이상, 또는 100 mg 이상의 단위 투여량으로 공급된다. 본 발명의 동결건조된 예방제 또는 치유제 또는 제약 조성물은 원래의 용기에서 2°C 내지 8°C 사이에서 저장되어야 하고, 본 발명의

예방제 또는 치유제 또는 제약 조성물은 재구성된 후 1주 이내, 바람직하게는, 5일 이내, 72 시간 이내, 48 시간 이내, 24 시간 이내, 12 시간 이내, 6 시간 이내, 5 시간 이내, 3 시간 이내, 또는 1 시간 이내 투여되어야 한다. 별법 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 예방제 또는 치유제 또는 제약 조성물은 작용제의 양 및 농도를 명시하는 용접 밀폐된 용기로 액체 형태로 공급된다. 바람직하게는, 투여되는 조성물의 액체 형태가 0.25 mg/ml 이상, 더 바람직하게는 0.5 mg/ml 이상, 1 mg/ml 이상, 2.5 mg/ml 이상, 5 mg/ml 이상, 8 mg/ml 이상, 10 mg/ml 이상, 15 mg/kg 이상, 25 mg/ml 이상, 50 mg/ml 이상, 75 mg/ml 이상 또는 100 mg/ml 이상으로 용접 밀폐된 용기에 공급된다. 액체 형태는 그의 원래의 용기에서 2 °C 내지 8 °C 사이에서 저장되어야 한다.

[0432] 일반적으로, 본 발명의 조성물의 성분은 상기 조성물의 수용자와 같은 종류의 기원 또는 같은 종류의 반응성인 대상체로부터 유래된다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 인간 항체 또는 인간화 항체는 치료 또는 예방을 위해 인간 환자에게 투여된다.

[0433] **5.4.1 유전자 요법**

[0434] 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 또다른 예방제 또는 치유제를 코딩하는 핵산을 포함하는 뉴클레오티드 서열은 유전자 요법에 의해 호흡기 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 치료, 예방, 관리 및(또는) 경감시키도록 투여된다. 유전자 요법은 발현된 또는 발현가능한 핵산의 대상체로 투여에 의해 수행되는 요법을 말한다. 본 발명의 본 실시양태에서, 핵산은 예방 또는 치유 효과를 매개하는 예방제 또는 치유제 또는 본 발명의 코딩된 항체를 제공한다.

[0435] 당업계에서 이용가능한 유전자 요법을 위한 임의의 방법은 본 발명을 따라 사용될 수 있다. 유전자 요법의 방법의 일반적인 검토를 위해, 문헌 [Goldspiel et al., 1993, Clinical Pharmacy 12:488-505]; 문헌 [Wu and Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95]; 문헌 [Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596]; 문헌 [Mulligan, Science 260:926-932 (1993)]; 및 문헌 [Morgan and Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217]; 문헌 [May, 1993, TIBTECH 11 (5):155-215] 참고. 사용될 수 있는 재조합 DNA 기술의 일반적으로 당업계에 공지된 방법은 문헌 [Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)]; 및 문헌 [Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)]에 기재되어 있다.

[0436] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 항체 또는 또다른 예방제 또는 치유제를 코딩하는 핵산을 포함하는 조성물의 투여를 포함하고, 상기 핵산은 적합한 숙주에서 본 발명의 항체, 또다른 예방제 또는 치유제, 또는 단편 또는 키메라 단백질 또는 그의 중쇄 또는 경쇄를 발현하는 발현 벡터의 일부이다. 특히, 상기 핵산은 항체 코딩 영역과 작동가능하게 연결된 프로모터, 바람직하게는 이중 프로모터를 가지며, 상기 프로모터는 유도가능하거나 구성적(constitutive)이며, 임의로는 조직-특이적이다. 또다른 실시양태에서, 핵산 분자는 본 발명의 항체 또는 또다른 예방제 또는 치유제의 코딩 서열 및 임의의 다른 원하는 서열은 게놈내 원하는 부위에서 상동성 재조합을 촉진시키는 영역에 의해 플랭킹(flanking)되어 있어서, 핵산을 코딩하는 항체의 염색체내 발현을 제공하도록 사용된다. (문헌 [Koller and Smithies, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:8932-8935]; 문헌 [Zijlstra et al., 1989, Nature 342: 435-438]). 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 발현되는 항체 또는 다른 예방제 또는 치유제는 단일 쇠 항체이고; 별법으로, 핵산 서열은 본 발명의 항체 또는 또다른 예방제 또는 치유제를 중쇄 및 경쇄 둘다, 또는 그의 단편을 코딩하는 서열을 포함한다.

[0437] 핵산의 대상체로의 전달은 직접적이거나 (이 경우, 대상체는 핵산 또는 핵산 함유 벡터에 직접 노출됨), 또는 간접적 (이 경우, 우선 세포가 핵산으로 시험관내 형질전환된 다음, 대상체에 이식됨)일 수 있다. 이 두 개의 방법은 각각 생체내 또는 생체의 유전자 요법으로 알려져 있다.

[0438] 구체적인 실시양태에서, 핵산 서열은 직접 생체내 투여되고, 여기서 상기 핵산 서열이 발현되어 코딩된 생성물을 생성한다. 이것은 당업계에 공지된 다수의 방법 중 임의의 것, 예를 들어, 상기 핵산 서열을 적절한 핵산 발현 벡터의 일부로서 구성하여, 상기 핵산 서열이 세포 내에 있도록 상기 벡터를 투여하거나, 결손 또는 약화된 레트로바이러스 또는 기타 바이러스 벡터를 사용한 감염 (미국 특허 제4,980,286호 참조), 또는 네이키드 DNA의 직접 주사, 또는 미세입자 충격 (예를 들어, 유전자 건; Biolistic, Dupont)의 사용, 또는 지질, 세포 표면 수용체 또는 형질감염제로의 코팅, 리포솜, 미세입자 또는 미세캡슐로의 피막화, 또는 핵에 도입되는 것으로 공지된 펩티드와 결합하여 투여, 수용체-매개 세포 내가입에 감수성인 리간드와 함께 투여 (예를 들어, Wu and Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432 참조) (이 리간드는 상기 수용체를 특이적으로 발현하는 세포 유형을 표적화하는데 사용될 수 있음)하는 것에 의해 달성될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 핵산-리간드 복합체가 형성될 수 있고, 여기서 상기 리간드는 엔도솜을 파괴하는 융합 생성 바이러스 펩티드를 포함함으로써, 상기 핵

산이 리소좀 분해되는 것을 회피한다. 또다른 실시양태에서, 상기 핵산은 특이적 수용체를 표적화함으로써 세포 특이적 흡수 및 발현을 위해 생체내 표적화될 수 있다 (예를 들어, 국제 공개 번호 WO 92/06180; WO 92/22635; WO 92/20316; WO 93/14188; 및 WO 93/20221 참조). 별법으로, 상기 핵산은 상동성 재조합에 의해 세포 내 도입되고, 숙주 세포 DNA 내에 혼입되어 발현될 수 있다 (Koller and Smithies, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 8932-8935; 및 Zijlstra et al., 1989, Nature 342: 435-438).

[0439] 구체적 실시양태에서, 본 발명의 항체, 또다른 예방제 또는 치유제, 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산 서열을 함유하는 바이러스 벡터가 사용된다. 예를 들어, 레트로바이러스 벡터가 사용될 수 있다 (Miller et al., 1993, Meth. Enzymol. 217: 581-599 참조). 상기 레트로바이러스 벡터는 바이러스 계통의 정확한 패키징 및 숙주 세포 DNA로의 통합에 필요한 성분들을 함유한다. 유전자 요법에 사용되는 본 발명의 항체, 또는 또다른 예방제 또는 치유제를 코딩하는 핵산 서열은, 상기 유전자의 대상체로의 전달을 용이하게 하는 하나 이상의 벡터 내로 클로닝된다. 레트로바이러스 벡터에 대한 더 자세한 사항은, 조혈 줄기 세포가 화학요법에 더 저항성이 되도록 하기 위해 상기 줄기 세포에 *mdr 1* 유전자를 전달하는 레트로바이러스 벡터의 사용을 기술하는 문헌 [Boesen et al., 1994, Biotherapy 6: 291-302]에서 찾을 수 있다. 유전자 요법에서 레트로바이러스 벡터의 사용을 예시하는 다른 참고문헌은 다음과 같다: Clowes et al., 1994, J. Clin. Invest. 93:644-651; Klein et al., 1994, Blood 83: 1467-1473; Salmons and Gunzberg, 1993, Human Gene Therapy 4: 129-141; 및 Grossman and Wilson, 1993, Curr. Opin. in Genetics and Devel. 3: 110-114.

[0440] 아데노바이러스는 유전자 요법에 사용될 수 있는 다른 바이러스 벡터이다. 아데노바이러스는 유전자를 호흡기 상피에 전달하는데 특히 매력적인 비히클이다. 아데노바이러스는 호흡기 상피를 천연적으로 감염시켜 가벼운 질환을 유발한다. 아데노바이러스-기재 전달 시스템의 다른 표적은 간, 중추 신경계, 내피 세포 및 근육이다. 아데노바이러스는 비분리 세포를 감염시킬 수 있는 이점을 갖는다. 문헌 [Kozarsky and Wilson, 1993, Current Opinion in Genetics and Development 3: 499-503]은 아데노바이러스-기재 유전자 요법의 검토를 제공한다. 문헌 [Bout et al., 1994, Human Gene Therapy 5: 3-10]은 레서스 원숭이의 호흡기 상피로 유전자를 전달하기 위한 아데노바이러스 벡터의 사용을 입증하였다. 유전자 요법에서 아데노바이러스의 사용에 관한 다른 예는 문헌 [Rosenfeld et al., 1991, Science 252: 431-434; Rosenfeld et al., 1992, Cell 68: 143-155; Mastrangeli et al., 1993, J. Clin. Invest. 91: 225-234; PCT 간행물 WO 94/12649; 및 Wang et al., 1995, Gene Therapy 2: 775-783]에서 찾을 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 아데노바이러스 벡터가 사용된다.

[0441] 또한, 아데노-관련 바이러스 (AAV)가 유전자 요법에서의 사용에 제안되었다 (Walsh et al., 1993, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204: 289-300; 및 미국 특허 제5,436,146호).

[0442] 유전자 요법의 또다른 방법은 전기천공, 리포펙션, 인산칼슘 매개 형질감염 또는 바이러스 감염과 같은 방법에 의해 조직 배양에서 유전자를 세포에 전달하는 것을 포함한다. 보통, 상기 전달 방법은 선별가능한 마커를 세포에 전달하는 것을 포함한다. 이어서, 세포를 선별 하에 두어, 전달된 유전자를 흡수하여 이를 발현하는 세포를 단리한다. 이어서, 이러한 세포를 대상체에 전달한다.

[0443] 이 실시양태에서, 생성된 재조합 세포의 생체내 투여 전에 핵산이 세포에 도입된다. 상기 도입은 형질감염, 전기천공, 미세주사, 핵산 서열을 함유하는 바이러스 또는 박테리오파지 벡터로의 감염, 세포 융합, 염색체-매개 유전자 전달, 미세세포-매개 유전자 전달, 스페로플라스트 융합 등을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 외래 유전자를 세포에 도입하기 위한 수많은 방법이 당업계에 공지되어 있으며(예를 들어, Loeffler and Behr, 1993, Meth. Enzymol. 217: 599-618; Cohen et al., 1993, Meth. Enzymol. 217: 618-644; Clin. Pharma Ther. 29: 69-92 (1985) 참조), 수용자 세포의 필요한 발달 및 생리학적 기능이 파괴되지 않는다면, 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 상기 기술은, 핵산이 세포에 의해 발현가능하고, 바람직하게는 그의 세포 자손에 의해 유전 및 발현가능하도록, 상기 핵산의 세포로의 안정한 전달을 제공해야 한다.

[0444] 생성된 재조합 세포는 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 대상체에 전달될 수 있다. 재조합 혈액 세포 (예를 들어, 조혈 줄기 세포 또는 선조 세포)가 바람직하게는 정맥내 투여된다. 사용에 고려되는 세포의 양은 원하는 효과 및 환자 상태를 비롯한 수 개의 인자에 의존하고, 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0445] 유전자 요법의 목적으로 핵산이 도입될 수 있는 세포는 임의의 원하는, 이용가능한 세포 유형을 포함하고, 상피 세포, 내피 세포, 각질세포, 섬유모세포, 근육 세포, 간세포; T 림프구, B 림프구, 단핵구, 대식세포, 중성구, 호산구, 비만 세포, 거대핵세포, 과립구와 같은 혈액 세포; 다양한 줄기 세포 또는 선조 세포, 특히 조혈 줄기 세포 또는 선조 세포 (예를 들어, 골수, 제대혈, 말초 혈액, 태아 간 등으로부터 얻어진 것)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 유전자 요법에 사용되는 세포는 대상체의 자가 유래이다.

- [0446] 재조합 세포가 유전자 요법에 사용되는 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산 서열이 이들이 세포 또는 그의 자손에 의해 발현될 수 있도록 세포에 도입되고, 이어서 재조합 세포가 치유 효과를 위해 생체내 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 줄기 세포 또는 선조 세포가 사용된다. 단리되어 시험관내 유지될 수 있는 임의의 줄기 세포 및(또는) 선조 세포가 본 발명의 이 실시양태에 따라 잠재적으로 사용될 수 있다 (예를 들어, PCT 간행물 WO 94/08598; Stemple and Anderson, 1992, Cell 7 1: 973-985; Rheinwald, 1980, Meth. Cell Bio. 21A: 229; 및 Pittelkow and Scott, 1986, Mayo Clinic Proc. 61: 771 참조).
- [0447] 구체적인 실시양태에서, 유전자 요법 목적으로 도입되는 핵산은 코딩 영역과 작동가능하게 연결된 유도가능한 프로모터를 포함하여, 적절한 전사 유도자의 존재 또는 부재를 조절함으로써 핵산의 발현을 조절할 수 있다.
- [0448] **5.5 투여량 및 투여 빈도**
- [0449] IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성화와 관련된 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성화와 관련된 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 효과적인 본 발명의 예방제 또는 치유제 또는 조성물의 양은 표준 임상적 방법에 의해 결정될 수 있다. 투여 빈도 및 투여량은 또한, 투여되는 구체적인 요법제 (예를 들어, 구체적인 치유제 또는 예방제 또는 작용제), 장애, 질환 또는 상태의 중증도, 투여 경로, 및 환자의 연령, 신체, 중량, 반응 및 과거 병력에 따라 각 환자에 특이적인 인자에 따라 변할 것이다. 예를 들어, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성화와 관련된 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성화와 관련된 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 효과적인 본 발명의 예방제 또는 치유제 또는 조성물의 투여량은 상기 조성물을 동물 모델, 예를 들어, 본원에 기재되거나 당업자에게 공지된 동물 모델에 투여함으로써 결정될 수 있다. 또한, 최적의 투여량 범위를 확인하는 것을 돕기 위해 시험관내 검정이 임의로 사용될 수 있다. 상기 인자들을 고려하고, 예를 들어, 문헌에 보고되고 Physician's Desk Reference (57th ed., 2003)에서 권장된 투여량에 따름으로써 적합한 섭생이 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- [0450] 소분자의 예시적 투여량은 대상체 또는 샘플 중량 1 kg 당 소 분자 mg 또는 μg 양(예를 들어, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 500 mg/kg, 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)을 포함한다.
- [0451] 본 발명에 포함되는 항체, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드 및 융합 단백질의 경우, 환자에 투여되는 투여량은 전형적으로 환자의 체중을 기준으로 0.0001 mg/kg 내지 100 mg/kg이다. 바람직하게는, 환자에 투여되는 투여량은 환자의 체중을 기준으로 0.0001 mg/kg 내지 20 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.0001 내지 2 mg/kg, 0.0001 내지 1 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 0.75 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 0.5 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 0.25 mg/kg, 0.0001 내지 0.15 mg/kg, 0.0001 내지 0.10 mg/kg, 0.001 내지 0.5 mg/kg, 0.01 내지 0.25 mg/kg 또는 0.01 내지 0.10 mg/kg이다. 일반적으로, 인간 항체는, 외래 폴리펩티드에 대한 면역 반응으로 인해 인간 생체 내에서 다른 종으로부터의 항체보다 더 긴 반감기를 갖는다. 따라서, 인간 항체의 더 낮은 투여량 및 덜 빈번한 투여가 종종 가능하다. 나아가, 지질화와 같은 변형에 의해 항체의 흡수 및 조직 침투를 증진시킴으로써 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 투여량 및 투여 빈도가 감소될 수 있다.
- [0452] 구체적인 실시양태에서, 환자에 투여되는 투여량은 환자의 중량(kg)에 mg/kg으로 투여되는 투여량을 곱함으로써 계산될 것이다. 요구되는 부피(mL)는 요구되는 mg 투여량을 조성물 중의 항체 또는 그의 단편의 농도(100 mg/mL)로 나눔으로써 결정된다. 최종 계산된 요구되는 부피는 필요한 다수의 바이알의 내용물을 약물을 투여할 실린지(들) 내에 됴으로써 얻어질 것이다. 조성물 중의 항체 또는 그의 단편 2.0 mL의 최대 부피가 1 부위에 주사될 수 있다.
- [0453] 구체적인 실시양태에서, 환자에서 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성화와 관련된 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성화와 관련된 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감하기 위해 투여되는 본 발명의 항체, 조성물 또는 조합 요법제의 투여량은 환자의 체중을 기준으로 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 바람직하게는 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 95 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 85 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하, 또는 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하이다. 또다른 실시양태에서, 환자에서 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성화와 관련된 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성화와 관련된 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 증식성

장애 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감하기 위해 투여되는 본 발명의 항체, 조성물 또는 조합 요법제의 투여량은 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.1 mg 내지 12 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 8 mg, 0.1 mg 내지 7 mg, 0.1 mg 내지 5 mg, 0.1 mg 내지 2.5 mg, 0.25 mg 내지 20 mg, 0.25 mg 내지 15 mg, 0.25 mg 내지 12 mg, 0.25 mg 내지 10 mg, 0.25 mg 내지 8 mg, 0.25 mg 내지 7 mg, 0.25 mg 내지 5 mg, 0.5 mg 내지 2.5 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 8 mg, 1 mg 내지 7 mg, 1 mg 내지 5 mg, 또는 1 mg 내지 2.5 mg의 단위 투여량이다.

[0454] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 투여량의 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체, 조성물 또는 조합 요법제가 대상체에 투여되며, 상기 투여량의 유효량의 상기 항체, 조성물 또는 조합 요법제는 적어도 20% 내지 25%, 바람직하게는 적어도 25% 내지 30%, 적어도 30% 내지 35%, 적어도 35% 내지 40%, 적어도 40% 내지 45%, 적어도 45% 내지 50%, 적어도 50% 내지 55%, 적어도 55% 내지 60%, 적어도 60% 내지 65%, 적어도 65% 내지 70%, 적어도 70% 내지 75%, 적어도 75% 내지 80%, 또는 적어도 85%까지의 내인성 IL-9가 그의 수용체에 결합하는 것을 방지한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 투여량의 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체, 조성물 또는 조합 요법제가 대상체에 투여되며, 상기 투여량의 유효량의 상기 항체, 조성물 또는 조합 요법제는 당업계에 널리 공지된 시험관내 및(또는) 생체내 검정에서 PBS와 같은 대조군에 비해 비만 세포 탈과립을 적어도 20% 내지 25%, 바람직하게는 적어도 25% 내지 30%, 적어도 30% 내지 35%, 적어도 35% 내지 40%, 적어도 40% 내지 45%, 적어도 45% 내지 50%, 적어도 50% 내지 55%, 적어도 55% 내지 60%, 적어도 60% 내지 65%, 적어도 65% 내지 70%, 적어도 70% 내지 75%, 적어도 75% 내지 80%, 적어도 80% 내지 85%, 적어도 85% 내지 90%, 적어도 90% 내지 95%, 또는 적어도 95% 내지 98% 감소시키고(시키거나) 억제한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 투여량의 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체, 조성물 또는 조합 요법제가 대상체에 투여되며, 상기 투여량의 유효량의 상기 항체, 조성물 또는 조합 요법제는 당업계에 널리 공지된 시험관내 및(또는) 생체내 검정에서 PBS와 같은 대조군에 비해 비만 세포 탈과립을 적어도 20% 내지 25%, 바람직하게는 적어도 25% 내지 30%, 적어도 30% 내지 35%, 적어도 35% 내지 40%, 적어도 40% 내지 45%, 적어도 45% 내지 50%, 적어도 50% 내지 55%, 적어도 55% 내지 60%, 적어도 60% 내지 65%, 적어도 65% 내지 70%, 적어도 70% 내지 75%, 적어도 75% 내지 80%, 적어도 80% 내지 85%, 적어도 85% 내지 90%, 적어도 90% 내지 95%, 또는 적어도 95% 내지 98% 감소시키고(시키거나) 억제한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 투여량의 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체, 조성물 또는 조합 요법제가 대상체에 투여되며, 상기 투여량의 유효량의 상기 항체, 조성물 또는 조합 요법제는 당업계에 널리 공지된 시험관내 및(또는) 생체내 검정에서 PBS와 같은 대조군에 비해 비만 세포 증식을 적어도 20% 내지 25%, 바람직하게는 적어도 25% 내지 30%, 적어도 30% 내지 35%, 적어도 35% 내지 40%, 적어도 40% 내지 45%, 적어도 45% 내지 50%, 적어도 50% 내지 55%, 적어도 55% 내지 60%, 적어도 60% 내지 65%, 적어도 65% 내지 70%, 적어도 70% 내지 75%, 적어도 75% 내지 80%, 적어도 80% 내지 85%, 적어도 85% 내지 90%, 적어도 90% 내지 95%, 또는 적어도 95% 내지 98% 감소시키고(시키거나) 억제한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 투여량의 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체, 조성물 또는 조합 요법제가 대상체에 투여되며, 상기 투여량의 유효량의 상기 항체, 조성물 또는 조합 요법제는 당업계에 널리 공지된 시험관내 및(또는) 생체내 검정에서 PBS와 같은 대조군에 비해 비만 세포 침윤을 적어도 20% 내지 25%, 바람직하게는 적어도 25% 내지 30%, 적어도 30% 내지 35%, 적어도 35% 내지 40%, 적어도 40% 내지 45%, 적어도 45% 내지 50%, 적어도 50% 내지 55%, 적어도 55% 내지 60%, 적어도 60% 내지 65%, 적어도 65% 내지 70%, 적어도 70% 내지 75%, 적어도 75% 내지 80%, 적어도 80% 내지 85%, 적어도 85% 내지 90%, 적어도 90% 내지 95%, 또는 적어도 95% 내지 98% 감소시키고(시키거나) 억제한다.

[0455] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 투여량의 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체가 대상체에 투여되며, 상기 투여량의 유효량은 적어도 0.1 µg/ml, 적어도 0.5 µg/ml, 적어도 1 µg/ml, 적어도 2 µg/ml, 적어도 5 µg/ml, 적어도 6 µg/ml, 적어도 10 µg/ml, 적어도 15 µg/ml, 적어도 20 µg/ml, 적어도 25 µg/ml, 적어도 50 µg/ml, 적어도 100 µg/ml, 적어도 125 µg/ml, 적어도 150 µg/ml, 적어도 175 µg/ml, 적어도 200 µg/ml, 적어도 225 µg/ml, 적어도 250 µg/ml, 적어도 275 µg/ml, 적어도 300 µg/ml, 적어도 325 µg/ml, 적어도 350 µg/ml, 적어도 375 µg/ml, 또는 적어도 400 µg/ml의 본 발명의 항체의 혈청 역가를 달성한다. 또다른 실시양태에서, 일정 투여량의 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체가 대상체에 투여되어 적어도 0.1 µg/ml, 적어도 0.5 µg/ml, 적어도 1 µg/ml, 적어도 2 µg/ml, 적어도 5 µg/ml, 적어도 6 µg/ml, 적어도 10 µg/ml, 적어도 15 µg/ml, 적어도 20 µg/ml, 적어도 25 µg/ml, 적어도 50 µg/ml, 적어도 100 µg/ml, 적어도 125 µg/ml, 적어도 150 µg/ml, 적어도 175 µg/ml, 적어도 200 µg/ml, 적어도 225 µg/ml, 적어도 250 µg/ml, 적어도 275 µg/ml, 적어도 300 µg/ml, 적어도

325 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 350 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 375 $\mu\text{g/ml}$, 또는 적어도 400 $\mu\text{g/ml}$ 의 본 발명의 항체의 혈청 역가를 달성하고, 후속 투여량의 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체가 투여되어 적어도 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 1 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 2 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 5 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 6 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 10 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 15 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 20 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 25 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 50 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 100 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 125 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 150 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 175 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 200 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 225 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 250 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 275 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 300 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 325 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 350 $\mu\text{g/ml}$, 적어도 375 $\mu\text{g/ml}$, 또는 적어도 400 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈청 역가를 유지한다. 이들 실시양태에 따르면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 그 이상의 후속 투여량이 대상체에 투여될 수 있다.

[0456] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 경감할 필요가 있는 대상체에게 적어도 10 μg , 바람직하게는 적어도 15 μg , 적어도 20 μg , 적어도 25 μg , 적어도 30 μg , 적어도 35 μg , 적어도 40 μg , 적어도 45 μg , 적어도 50 μg , 적어도 55 μg , 적어도 60 μg , 적어도 65 μg , 적어도 70 μg , 적어도 75 μg , 적어도 80 μg , 적어도 85 μg , 적어도 90 μg , 적어도 95 μg , 적어도 100 μg , 적어도 105 μg , 적어도 110 μg , 적어도 115 μg , 또는 적어도 120 μg 투여량의 1종 이상의 본 발명의 항체, 조합 요법제 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 경감할 필요가 있는 대상체에게 적어도 10 μg , 바람직하게는 적어도 15 μg , 적어도 20 μg , 적어도 25 μg , 적어도 30 μg , 적어도 35 μg , 적어도 40 μg , 적어도 45 μg , 적어도 50 μg , 적어도 55 μg , 적어도 60 μg , 적어도 65 μg , 적어도 70 μg , 적어도 75 μg , 적어도 80 μg , 적어도 85 μg , 적어도 90 μg , 적어도 95 μg , 적어도 100 μg , 적어도 105 μg , 적어도 110 μg , 적어도 115 μg , 또는 적어도 120 μg 투여량의 1종 이상의 본 발명의 항체, 조합 요법제 또는 조성물을 3일에 한 번, 바람직하게는 4일에 한 번, 5일에 한 번, 6일에 한 번, 7일에 한 번, 8일에 한 번, 10일에 한 번, 2주에 한 번, 3주에 한 번, 또는 한 달에 한 번 투여하는 것을 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다.

[0457] 본 발명은 (a) IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 경감할 필요가 있는 대상체에게 하나 이상의 투여량의 예방 또는 치유 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체, 조합 요법제 또는 조성물을 투여하고, (b) 일정 수의 투여량의 상기 항체(들)의 투여 후 상기 대상체에서 상기 투여된 항체(들)의 혈장 수준/농도를 모니터링하는 것을 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 또한, 바람직하게는, 상기 일정 수의 투여량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 투여량의 예방 또는 치유 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체, 조합 요법제 또는 조성물이다.

[0458] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 (a) IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 경감할 필요가 있는 대상체에게 적어도 10 μg (바람직하게는 적어도 15 μg , 적어도 20 μg , 적어도 25 μg , 적어도 30 μg , 적어도 35 μg , 적어도 40 μg , 적어도

45 μg , 적어도 50 μg , 적어도 55 μg , 적어도 60 μg , 적어도 65 μg , 적어도 70 μg , 적어도 75 μg , 적어도 80 μg , 적어도 85 μg , 적어도 90 μg , 적어도 95 μg , 적어도 100 μg) 투여량의 1종 이상의 본 발명의 항체를 투여하고, (b) 상기 대상체에서 투여된 항체(들)의 혈장 수준이 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 바람직하게는 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 0.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 또는 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만일 경우, 하나 이상의 후속 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 (a) IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 경감할 필요가 있는 대상체에게 하나 이상의 투여량의 적어도 10 μg (바람직하게는 적어도 15 μg , 적어도 20 μg , 적어도 25 μg , 적어도 30 μg , 적어도 35 μg , 적어도 40 μg , 적어도 45 μg , 적어도 50 μg , 적어도 55 μg , 적어도 60 μg , 적어도 65 μg , 적어도 70 μg , 적어도 75 μg , 적어도 80 μg , 적어도 85 μg , 적어도 90 μg , 적어도 95 μg , 적어도 100 μg)의 1종 이상의 본 발명의 항체를 투여하고, (b) 일정 수의 투여량의 투여 후 상기 대상체에서 본 발명의 투여된 항체(들)의 혈장 수준/농도를 모니터링하고, (c) 상기 대상체에서 투여된 항체(들)의 혈장 수준이 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 바람직하게는 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 0.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 또는 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만일 경우, 후속 투여량의 본 발명의 항체(들)을 투여하는 것을 포함하는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련이 있는 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식성 질환 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 감염) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감시키는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 일정 수의 투여량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 투여량의 유효량의 1종 이상의 본 발명의 항체이다.

[0459] IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, IL-9R 또는 1개 이상의 그 아단위의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, 자가면역 질환, 염증 질환, 과증식 질환, 감염(바람직하게는 호흡기 감염) 또는 이들의 1 이상의 징후를 예방, 치료, 관리 및(또는) 약화시키기 위해 사용되어 왔거나 현재 사용되고 있는, 본 발명의 항체 이외의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)는 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, IL-9R 또는 1개 이상의 그 아단위의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, 자가면역 질환, 염증 질환, 과증식 질환, 감염(바람직하게는 호흡기 감염) 또는 이들의 1 이상의 징후를 예방, 치료, 관리 및(또는) 약화시키기 위해 본 발명의 방법에 따라 본 발명의 항체 1개 이상과 조합하여 투여할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 요법제와 조합하여 사용하는 예방제 또는 치료제의 투여량은 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, IL-9R 또는 1개 이상의 그 아단위의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, 자가면역 질환, 염증 질환, 과증식 질환, 감염(바람직하게는 호흡기 감염) 또는 이들의 1 이상의 징후를 예방, 치료, 관리 및(또는) 약화시키기 위해 사용되어 왔거나 현재 사용되고 있는 것들보다 적다. IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, IL-9R 또는 1개 이상의 그 아단위의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, 자가면역 질환, 염증 질환, 과증식 질환, 감염(바람직하게는 호흡기 감염) 또는 이들의 1 이상의 징후를 예방, 치료, 관리 및(또는) 약화시키기 위해 사용되어 왔거나 현재 사용되고 있는 제제의 권장 투여량은 문헌 [Hardman et al., eds., 2001, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York; Physician's Desk Reference(PDR) 57th ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ]을 포함하는 선행 문헌에서 찾아 볼 수 있다. 선행 문헌은 여기에 한정되는 것은 아니며, 선행 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서에 참고로 인용한다.

[0460] 다양한 실시양태에서, 상기 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)는 5분 미만의 간격으로, 30분 미만의 간격으로, 1시간 간격으로, 약 1시간 간격으로, 약 1 내지 2시간 간격으로, 약 2 내지 3시간 간격으로, 약 3 내지 4시간 간격으로, 약 4 내지 5시간 간격으로, 약 5 내지 6시간 간격으로, 약 6 내지 7시간 간격으로, 약 7 내지 8시간 간격으로, 약 8 내지 9시간 간격으로, 약 9 내지 10시간 간격으로, 약 10 내지 11시간 간격으로, 약 11 내지 12시간 간격으로, 약 12 내지 18시간 간격으로, 18 내지 24시간 간격으로, 24 내지 36시간 간격으로, 36 내지 48시간 간격으로, 48 내지 52시간 간격으로, 52 내지 60시간 간격으로, 60 내지 72시간 간격으로, 72 내지 84시간 간격으로, 84 내지 96시간 간격으로, 96 내지 120시간 간격으로 투여할 수 있다. 바람직한 실시양태에

서, 2 이상의 요법제를 환자의 같은 방문시에 투여한다.

[0461] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항체 1개 이상과 다른 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제) 1개 이상을 주기적으로 투여한다. 주기적 투여는 첫 번째 요법제 (예를 들어, 첫 번째 예방제 또는 치료제)를 일정 시간 동안 투여하고 나서, 두 번째 요법제 (예를 들어, 두 번째 예방제 또는 치료제)를 일정 시간 동안 투여하고, 임의적으로 세 번째 요법제 (예를 들어, 세 번째 예방제 또는 치료제)를 일정 시간 동안 투여하고, 그 후의 요법제를 일정 시간 동안 투여하는 것을 포함한다. 요법제 중 어느 하나에 대한 저항성이 발생하는 것을 감소시키고, 요법제의 부작용을 피하거나 감소시키고(거나), 요법제의 효능을 향상시키기 위해 이러한 일련의 투여는 반복한다.

[0462] 특정 실시양태에서, 본 발명의 같은 항체를 반복해서 투여할 수도 있고, 1일 이상, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2달, 75일, 3달, 또는 6달 이상 간격을 두고 투여할 수도 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체 이외의 같은 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)를 반복해서 투여할 수도 있고, 1일 이상, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2달, 75일, 3달, 또는 6달 이상 간격을 두면서 투여할 수도 있다.

[0463] **5.6 생물학적 분석**

[0464] **5.6.1 본 발명의 항체의 면역특이성**

[0465] 본 발명의 항체 또는 그 단편은 다양한 공지된 수단으로 그 특징을 알 수 있다. 특히, 본 발명의 항체 또는 그 단편은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 능력을 분석할 수 있다. 이러한 분석은 용액 중에서(예를 들어, Houghten, 1992, Bio/Technologies 13:412-421), 비드 상에서(예를 들어, (Lam,1991, Nature 354: 82-84), 칩 상에서(Fodor, 1993, Nature 364: 555-556), 세균 상에서(U.S. Patent No. 5,223,409), 포자 상에서(U.S. Patent Nos. 5,571,698; 5,403,484; and 5,223,409), 플라즈미드 상에서(Cull et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:1865-1869) 또는 파지 상에서(Scott and Smith, 1990, Science 249: 386-390; Cwirla et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 6378-6382; and Felici, 1991, J. Mol. Biol. 222:301-310) 행할 수 있다. 이들 문헌은 그 전체 내용을 본 명세서에 참고로 인용한다. IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 것으로 밝혀진 항체 또는 단편은 IL-9 폴리펩티드에 대한 특이성 및 친화성으로 분석할 수 있다.

[0466] 본 발명의 항체 또는 단편은 공지된 임의의 방법으로 IL-9 폴리펩티드에 대한 면역특이적 결합 그리고 다른 항원과의 교차 반응을 분석할 수 있다. 면역특이적 결합 및 교차 반응성을 분석하기 위해 사용되는 면역분석에는 웨스턴 블롯, 방사선면역분석, ELISA(효소면역측정법), “샌드위치” 면역분석, 면역침강분석, 침강반응, 겔확산침강반응, 면역확산분석, 응집분석, 보체고정분석, 면역방사분석, 형광면역분석, 단백질A 면역분석과 같은 기술을 사용하는 경쟁적 및 비경쟁적 분석 시스템이 포함되지만 여기에 한정되는 것은 아니다. 이들 분석은 통상적이고, 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [Ausubel et al., eds., 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York] 참조). 면역분석의 예를 아래에 간단히 설명한다(그러나 여기에 한정되지는 않음).

[0467] 일반적으로 면역침강 검사법은 세포균을 단백질인산화효소 및(또는) 단백질분해효소억제제(예를 들어, EDTA, PMSF, 아프로티닌, 소듐 바나데이트)를 공급한 RIPA 완충액(1% NP-40 또는 트리톤 X-100, 1% 소듐 데옥시콜레이트, 0.1% SDS, pH 7.2의 0.15M 소듐 포스페이트, 트라실롤)와 같은 용해 완충액에 용해시키는 단계, 관심 항체를 세포 용해질에 넣는 단계, 40°C에서 일정 시간(예를 들어, 1-4시간) 동안 배양하는 단계, 단백질 A 및(또는) 단백질 G 세파로스 비드를 세포 용해질에 넣는 단계, 40°C에서 1시간 이상 배양하는 단계, 비드를 용해 완충액에서 세척하고 SDS/샘플 완충액에 재현탁하는 단계를 포함한다. 관심 항체가 특정 항원을 면역침강시키는 능력은 예를 들어 웨스턴 블롯 분석으로 평가할 수 있다. 당업자는 항체가 항원에 결합하는 세기를 증가시키고 배경 잡음을 감소시키기 위해 조절해야 하는 변수(예를 들어, 세포 용해질을 세파로스 비드로 미리 세척하는 것)들을 잘 알고 있을 것이다. 면역침강 검사법에 관한 더 자세한 내용은 예를 들어 문헌 [Ausubel et al., eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York at 10.16.1.]에 나와 있다.

[0468] 일반적으로 웨스턴 블롯 분석은 단백질 샘플을 준비하는 단계, 단백질 샘플을 폴리아크릴아미드 겔(예를 들어, 항원의 분자량에 따라 8%-20% SDS-PAGE)에 전기영동하는 단계, 단백질 샘플을 폴리아크릴아미드 겔로부터 니트로셀룰로스, PVDF, 또는 나일론과 같은 막에 전달하는 단계, 막을 세척 완충액(예를 들어, PBS-Tween 20)에 세척하는 단계, 막을 블로킹 완충액으로 희석한 1차 항체(관심 항체)와 함께 배양하는 단계, 막을 세척 완충액

에 세척하는 단계, 막을 블로킹 완충액으로 희석한, 효소 기질(예를 들어, 양고추냉이 퍼옥시다제 또는 알칼린 포스파타제) 또는 방사선활성 분자(예를 들어, ^{32}P 또는 ^{125}I)와 결합하고 있는 2차 항체(1차 항체를 인식하는 것, 예를 들어 항인간 항체)와 함께 배양하는 단계, 막을 세척 완충액에 세척하는 단계, 및 항원의 존재를 탐지하는 단계를 포함한다. 당업자는 탐지해야 하는 신호를 증가시키고 배경 잡음을 감소시키기 위해 조절해야 하는 변수들을 잘 알고 있을 것이다. 웨스턴 블롯에 관한 더 자세한 내용은 예를 들어 문헌 [Ausubel et al, eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York at 10.8. 1.]에 나와 있다.

[0469] ELISA는 항원을 준비하는 단계, 96웰 마이크로타이터 플레이트를 항원으로 코팅하는 단계, 효소 기질(예를 들어, 양고추냉이 퍼옥시다제 또는 알칼린 포스파타제)과 같은 표지 화합물에 결합된 관심 항체를 웰에 넣고 일정 시간 동안 배양하는 단계, 및 항원의 존재를 탐지하는 단계를 포함한다. ELISA에서 관심 항체는 표지 화합물에 반드시 결합될 필요는 없고, 대신 표지 화합물에 결합된 2차 항체(관심 항체를 인식함)를 웰에 넣어 줄 수도 있다. 또한, 웰을 항원으로 코팅하는 대신에 항체를 웰에 코팅할 수도 있다. 이 경우, 표지 화합물에 결합된 2차 항체는 관심 항원을 코팅된 웰에 넣은 후 넣을 수 있다. 당업자는 탐지해야 하는 신호를 증가시키기 위해 조절해야 하는 변수들과 기타 다른 변수들을 잘 알고 있을 것이다. 바람직한 실시양태에서, 고결합 96웰 마이크로타이터 플레이트(코스타)를 PBS 중의 $2\ \mu\text{l}/\text{ml}$ rhu-IL-9로 코팅하여 ELISA를 수행할 수 있다. 이어서 PBS로 3회 세척하고, 플레이트를 Fab으로 3배씩 연속적으로 희석하여 25°C 에서 1시간 동안 배양한다. PBS로 3회 더 세척하고, $1\ \mu\text{l}/\text{ml}$ 항인간 카파-알칼린 포스파타제 결합물을 넣고, 플레이트를 25°C 에서 1시간 동안 배양한다. PBST로 3회 세척하고, 알칼린 포스파타제의 활성을 $50\ \mu\text{l}/\text{AMP}/\text{PPMP}$ 기질에서 측정한다. 반응을 멈추고 $560\ \text{nm}$ 에서의 흡광도를 VMAX 마이크로플레이트 검출기로 측정한다. ELISA에 관한 더 자세한 내용은 예를 들어 문헌 [Ausubel et al, eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York at 11.2. 1.]에 나와 있다.

[0470] 항체와 항원의 친화력 및 항체-항원 상호작용의 오프-레이트(off-rate)는 경쟁적결합분석으로 측정할 수 있다. 경쟁적결합분석의 한 예는 표지화된 항원(예를 들어, ^3H 또는 ^{125}I)을 관심 항체와 함께 증가하는 양의 비표지 항원의 존재 하에서 배양하는 단계, 및 표지화된 항원에 결합한 항체를 탐지하는 단계를 포함하는 방사선면역분석이다. 본 발명의 항체 또는 그 단편의 IL-9 폴리펩티드에 대한 친화력 및 결합 오프-레이트는 스캐차드 플롯 분석법으로 측정할 수 있다. 제2 항체와의 경쟁은 또한 방사선면역분석법으로 측정할 수 있다. 이 경우, IL-9 폴리펩티드는 표지화된 화합물(예를 들어, ^3H 또는 ^{125}I)에 결합된 본 발명의 항체와 함께 증가하는 양의 비표지 제2 항체의 존재 하에서 배양된다.

[0471] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체가 IL-9 폴리펩티드에 결합하는 온-레이트 및 오프-레이트를 측정하기 위해 BIAcore 동력학 분석을 사용한다. BIAcore 동력학 분석은 IL-9 폴리펩티드를 본 발명의 항체가 표면에 고정되어 있는 칩으로부터 결합 및 해리하는 것을 분석하는 것을 포함한다. 전형적인 BIAcore 동력학 연구는 0.005% Tween-20을 함유하는 HBS 완충액에 용해시킨 다양한 농도의 항체 작용제(mAb, Fab) $250\ \mu\text{l}$ 를 항원이 고정되어 있는 센서 칩 표면에 주사하는 것을 포함한다. 유속은 $75\ \mu\text{l}/\text{분}$ 으로 일정하게 유지한다. 15분 또는 필요에 따라 그 이상동안 해리 데이터를 수집한다. 각 주사/해리 사이클 후, 다른 재생 제제는 제반사항을 보증하기 위해 사용하지만, 일반적으로 10-100 mM HCl의 1분간 펄스를 이용하여 결합되어 있는 mAb를 항원 표면에서 분리한다. 더 구체적으로, 결합(k_{on}) 및 해리(k_{off}) 레이트를 측정하기 위해, 표준 아민 결합 화학, 즉 EDC/NHS 법(EDC=N-디에틸아미노프로필)-카르보디이미드)을 사용하여 항원을 직접 센서 칩 표면에 고정시킨다. 간단히 설명하면, pH 4 또는 pH 5의 10 mM NaOAc 중의 항원 5-100 nM을 준비하여, 약 30-50 RU 정도의 항원이 고정될 때까지 EDC/NHS 활성화 표면에 통과시킨다. 그 후, 1M Et-NH₂를 주사하여 반응하지 않은 활성 에스테르를 캡오프한다. 참고용으로 동일한 고정 조건에서 항원을 함유하지 않는 빈 표면을 만든다. 일단 적절한 표면이 만들어지면, 각 항원 작용제를 HBS/Tween-20에서 적절하게 연속적으로 희석시키고, 서로 연속적으로 연결되어 있는 항원 셀 표면 및 참고 셀 표면에 통과시킨다. 준비하여야 하는 항체 농도의 범위는 평형결합상수 K_D 가 어떻게 산정되는가에 따라 달라진다. 앞에서 기술하였듯이, 결합된 항체는 각 주사/해리 사이클 후 적절한 재생 제제를 사용하여 분리한다.

[0472] 본 발명의 항체 또는 그 단편은 공지된 기술을 이용하여 IL-9가 호스트 세포 수용체에 결합하는 것을 억제하는 능력을 분석할 수 있다. 예를 들어, IL-9 수용체를 발현하는 세포는 항체 또는 그 단편의 존재 또는 부재 하에 IL-9와 접촉시킬 수 있고, 항체 또는 그 단편이 IL-9의 결합을 억제하는 능력을 예를 들어 유동세포분석법 또는 섬광분석법으로 측정할 수 있다. IL-9 또는 항체 또는 항체 단편은 방사선활성 표지(예를 들어, ^{32}P , ^{35}S ,

125I) 또는 형광 표지(예를 들어, 플루오레세인 이소티오사이네이트, 로다민, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로 피코시아닌, o-프탈데히드, 플루오레스카민)와 같은 표지 화합물로 표시하여 IL-9와 호스트 세포 수용체 사이의 상호작용을 탐지할 수 있다. 또는, 항체 또는 그 단편이 IL-9가 그 수용체에 결합하는 것을 억제하는 능력을 무세포 분석으로 측정할 수 있다. 예를 들어, IL-9 폴리펩티드를 항체 또는 그 단편과 접촉시켜 항체 또는 항체 단편이 IL-9 폴리펩티드가 호스트 세포 수용체에 결합하는 것을 억제하는 능력을 측정할 수 있다. 바람직하게는, 항체 또는 항체 단편을 고정 지지체에 고정시키고, IL-9 폴리펩티드를 표지 화합물로 표시한다. 또는, IL-9 폴리펩티드를 고정 지지체에 고정시키고, 항체 또는 그 단편을 표지 화합물로 표시한다. IL-9 또는 세포 용해질의 일부는 부분적으로 또는 완전히 정제될 수 있다(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 다른 폴리펩티드를 제거함). 또한, IL-9 폴리펩티드는 IL-9, 그 유도체, 그 유사체 및 도메인(예를 들어, 글루타티오닌-S-전이 효소)을 포함하는 융합 단백질일 수 있다. 또는, IL-9 폴리펩티드는 공지된 기술(예를 들어, 바이오티닐화 키트, Pierce Chemicals; Rockford, IL)을 사용하여 바이오티닐화할 수 있다.

[0473] 본 발명의 항체 또는 그 단편이 IL-9가 호스트 세포 수용체에 결합하는 것을 억제하는 능력은 세포증식분석으로 측정할 수 있다. 예를 들어, 인간 IL-9R α 또는 설치류 IL-9R α 를 둘 다 발현하는 설치류 TS1-RA3 T 세포주는 rhuIL-9(25 ng/ml, R&D Systems)를 함유하는 성장 배지(DMEM)에서 연속적으로 배양할 수 있다. rhuIL-9를 제거하고 나면 TS1-RA3은 18-24시간 후 죽는다. TS1-RA3 세포는 10% FBS 및 25 ng/ml rhuIL-9를 공급한 RPMI 1640(ATCC) 배지에서 배양한다. 분석 전에, 상기 세포를 IL-9를 함유하지 않는 배지로 세척하고, 2 ng/ml rhuIL-9를 함유하는 배지 1 ml 당 5×10^5 세포가 되도록 현탁한다. 상기 세포를 흑색 투명 바닥 비결합 96웰 마이크로타이터 플레이트에 분배하고(100 μ l 세포/웰), 연속적으로 희석한 가변 Fab 100 ml를 플레이트에 첨가한다. 플레이트를 5% CO₂, 37°C에서 72시간 동안 배양한다. 알라머 블루 (상표명) 20 μ l / 웰을 첨가하고, 상기 세포를 4-5시간 더 배양한다. 세포 대사 활동은 555 nm에서 여기하고 590nm에서 방출하는 형광강도측정기로 정량화한다. 본 발명의 항체 또는 그 단편이 IL-9가 호스트 세포 수용체에 결합하는 것을 억제하는 능력은 IL-9 결합 ELISA 분석과 같은 세포결합분석으로 측정할 수 있다. 예를 들어, 96웰 ELISA 플레이트의 각 웰을 본 발명의 IL-9 항체 또는 그 단편 100 μ l로 2 내지 8°C에서 밤새 코팅한다. 플레이트를 PBS/0.5% Tween-20 완충액으로 3회 세척하고, PBS/0.1% Tween-20 완충액, 1% (w/v) BSA로 상온에서 1시간 동안 블로킹한다. 플레이트를 세척한 후, 참고용 표준 샘플 및 대조 샘플 100 μ l를 분석 플레이트에 넣고, 상온에서 1시간 동안 세척한다. 세척 후, 1:15,000으로 희석한 양고추냉이 퍼옥시다제로 표시한 (HRP) 염소 항인간 IgG 100 μ l를 분석 플레이트에 넣는다. 1시간 배양한 후, 플레이트를 세척하고, 100 μ l/웰의 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB) 기질을 플레이트에 넣고 어두운 곳에서 10분 동안 상온에서 배양한다. 50 μ l/웰의 2 N 황산을 첨가하여 효소 반응을 멈춘다. 마이크로플레이트 검출기를 사용하여 450 nm에서의 흡광도를 측정한다. 샘플 곡선을 참고용 표준 곡선과 비교하고 3.91-31.91 ng/ μ l의 범위에 드는 ED₅₀ 값에 기초해서 샘플들을 통과/실패로 분류한다.

[0474] **5.6.2 생체의 연구**

[0475] 본 발명의 항체, 조성물, 또는 조합 요법제는 면역 세포(예를 들어, T 세포, 호중구, 비만 세포), 내피 세포, 및 상피 세포의 생물학적 활성을 조절하는 능력을 생체내에서 또는 생체외에서 시험할 수 있다. 본 발명의 항체, 조성물, 또는 조합 요법제가 면역 세포(예를 들어, T 세포, B 세포, 비만 세포, 대식 세포, 호중구, 호산구), 내피 세포, 및 상피 세포의 생물학적 활성을 조절하는 능력은 항원의 발현(비제한적 예를 들어, IL-9에 의한 유전자의 활성, 예를 들어, 뮤신 유전자(예를 들어, MUC2, MUC5AC, MUC5B, 및 MUC6) 및 입과구 활성화에 관계된 유전자(예를 들어, Lgamma-6A/E))의 발현을 탐지함으로써, 면역 세포, 내피 세포, 및(또는) 상피 세포의 증식을 탐지함으로써, 신호 분자의 활성(예를 들어, Stat2의 인산화, JAK3의 인산화 또는 IL-9R의 인산화)을 탐지함으로써, 면역 세포(예를 들어, T 세포, B 세포, 비만 세포, 대식 세포, 호중구, 호산구), 내피 세포, 및(또는) 상피 세포의 효과기 작용을 탐지함으로써, 또는 면역 세포, 내피 세포, 및(또는) 상피 세포의 분화를 탐지함으로써 평가할 수 있다. 이러한 활성을 측정하기 위해 공지된 기술을 사용할 수 있다. 예를 들어, 3H-티미딘 혼입 분석법 및 트리판 블루 세포 계수법으로 세포 증식을 평가할 수 있다. 항원 발현은 예를 들어 면역분석(웨스턴 블롯, 면역조직화학 방사선면역분석, ELISA(효소면역측정법), “샌드위치” 면역분석, 면역침강분석, 침강반응, 겔확산침강반응, 면역확산분석, 응집분석, 보체고정분석, 면역방사분석, 형광면역분석, 단백질A 면역분석, 및 FACS 분석과 같은 기술을 사용하는 경쟁적 및 비경쟁적 분석 시스템을 포함하지만 여기에 한정되는 것은 아님)으로 평가할 수 있다. 신호 분자의 활성은 예를 들어 키나제 분석 및 전기영동 전이 분석(EMSA)으로 평가할 수 있다. 비만 세포 탈과립은 예를 들어 고성능액체크로마토그래피로 세로토닌(5-HT) 방출 또는 히스타민 방출을 측정하여 평가할 수 있다(문헌 [Taylor et al. 1995 Immunology 86 (3): 427-433 and Kurosawa et al., 1998 Clin Exp Allergy 28 (8): 1007-1012] 참조).

- [0476] 본 발명의 항체, 조성물, 또는 조합 요법제는 바람직하게는 인간에게 사용하기 전에 원하는 치료 활성 또는 예방 활성을 생체내에서 또는 생체외에서 시험할 수 있다. 예를 들어, 특정 제약 조성물의 투여를 지시할 지 여부를 결정하기 위해 사용되는 분석은 세포 배양 분석을 포함한다. 세포 배양 분석에서는 환자의 조직 샘플을 배양액에서 키우고, 제약 조성물에 노출 또는 접촉시켜 제약 조성물이 조직 샘플에 미치는 영향을 관찰한다. 조직 샘플은 환자로부터 조직 검사로 얻을 수 있다. 이러한 시험은 각 환자에게 가장 효과적인 요법제(예방제 또는 치료제)를 발견할 수 있게 한다. 다양한 특정 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, IL-9R 또는 1개 이상의 그 아단위의 이상 발현 또는 이상 활성이 특징적이거나 연관된 질환 또는 질병, 염증 질환, 자가면역 질환, 과증식 질환, 또는 감염(바람직하게는 호흡기 감염)에 관계된 대표적인 세포를 가지고 생체의 분석을 수행하여 본 발명의 제약 조성물이 상기 세포에 대해 원하는 효과를 나타내는 지 측정할 수 있다.
- [0477] 본 발명의 항체, 조성물, 또는 조합 요법제가 말초혈액 림프구 수에 미치는 영향은 공지된 기술을 사용하여 관찰/평가할 수 있다. 한 개체에서의 말초혈액 임파구 수는 예를 들어 상기 개체로부터 말초혈액을 얻고, 예를 들어 피콜-하이페크(파마시아) 그라디언트 원심분리를 사용하여 혈액의 다른 성분들(예를 들어, 혈장)로부터 임파구를 분리하고, 트리판 블루를 사용하여 임파구의 수를 계수함으로써 측정할 수 있다. 개체의 말초혈액 T 세포는 예를 들어 피콜-하이페크(파마시아) 그라디언트 원심분리를 사용하여 혈액의 다른 성분들(예를 들어, 혈장)로부터 임파구를 분리하고, FITC 또는 피코에리트린에 결합해 있는 T 세포 항원에 대한 항체로 T 세포를 표시하고, FACF로 T 세포의 수를 셈으로써 측정할 수 있다.
- [0478] 바이러스 호흡기 감염 또는 그 1 이상의 징후를 치료, 관리, 예방 및(또는) 약화시키기 위한 본 발명의 방법은 생체의 분석으로 바이러스 증식을 억제하는 능력 또는 바이러스 양을 감소시키는 능력으로 시험할 수 있다. 예를 들어, 바이러스 증식은 문헌 [Johnson et al., 1997, Journal of Infectious Diseases 176: 1215-1224 176: 1215-1224]에 기술되어 있는 플라크 분석법으로 분석할 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 투여된 항체, 조성물, 또는 조합 요법제는 바이러스 폴리펩티드의 발현을 억제하거나 감소시키는 능력에 대해 분석할 수 있다. 바이러스 폴리펩티드의 발현을 측정하기 위해 웨스턴 블롯 분석, 노던 블롯 분석, RT-PCR을 포함하는 공지된 기술을 사용할 수 있다.
- [0479] 호흡기 감염 또는 그 1 이상의 징후를 치료, 관리, 예방 및(또는) 약화시키기 위한 본 발명의 방법은 호흡기 감염을 일으키는 세균에 대한 활성을 공지된 생체의 분석으로 시험할 수 있다. 공지된 생체의 분석은 세균이 본 발명의 요법제 (예를 들어, 본 발명의 항체, 다른 예방제 또는 치료제, 이들의 조합, 또는 이들의 조성물)에 대해 저항성이 있는지 또는 저항성을 갖게 되는지 여부를 시험하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 생체의 분석법은 문헌 [Gales et al., 2002, Diag. Microbiol. Infect. Dis. 44 (3): 301-311; Hicks et al., 2002, Clin. Microbiol. Infect. 8(11): 753-757; and Nicholson et al., 2002, Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 44(1): 101-107]에 기재되어 있다.
- [0480] 호흡기 감염 또는 그 1 이상의 징후를 치료, 관리, 예방 및(또는) 약화시키기 위한 본 발명의 요법제 (예를 들어, 본 발명의 항체 단독 또는 본 발명의 항체 이외의 예방제 또는 치료제와의 조합)는 다양한 종류의 진균에 대한 항진균 활성을 시험할 수 있다. 요법제의 항진균 활성을 평가하기 위해 임의의 공지된 표준 항진균 분석법을 사용할 수 있다. 다양한 종류의 진균에 대한 항진균 효과를 시험할 수 있다. 요법제의 항진균 효과를 평가하기 위해 임상실험 국립위원회(NCCLS)가 추천한 시험법(문헌 [National Committee for Clinical Laboratories Standards. 1995, Proposed Standard M27T. Villanova, Pa.,] 참조. 문헌의 모든 내용은 본 명세서에 참고로 도입됨) 및 공지된 다른 방법(Pfaller et al., 1993, Infectious Dis. Clin. N. Am. 7: 435-444)을 사용할 수 있다. 요법제의 항진균 특성은 진균용해분석; 및 성장억제분석, 형광성에 기초한 진균 생존성 분석, 유세포분석, 및 다른 공지된 표준 분석을 포함하는 기타 다른 방법으로 측정할 수 있다.
- [0481] 예를 들어 요법제의 항-진균 활성은 당업자에게 공지된 프로토콜에 따라 마크로희석법(macrodilution) 및(또는) 마이크로희석법 (microdilution)을 사용하여 시험할 수 있다 (예를 들어 문헌 [Clancy et al., 1997 Journal of Clinical Microbiology, 35(11): 2878-82; Ryder et al., 1998, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 42(5):1057-61; 미국 특허 제5,521,153호; 동 제5,883,120호, 동 제5,521,169호: 그 전문이 본원에 참고로 도입됨). 간단히 말해서, 사용되는 특정의 진균 균주에 따라 소정의 시간 동안 진균 균주를 적절한 액체 배지에서 배양하고, 적절한 온도에서 성장시킨다. 이어서 접종원 (inoculum)을 광학적으로 제조하고, 그 현탁액의 혼탁도를 표준 물질 (예: McFarland standard)의 혼탁도에 맞춘다. 접종원의 혼탁도에 대한 요법제의 효과를 육안으로 또는 광학계를 사용하여 측정한다. 요법제의 최소억제농도 (MIC)를 측정하는데, 여기서 최소억제농도는 접종원의 가시적 성장을 억제하는 선도 화합물의 최소 농도로서 정의되며, 가시적 성장은 배양액의 혼탁도를 결

정하여 측정된다.

- [0482] 요법제의 항-진균 활성은 또한 당업자에게 공지된 색도계 기반 검정 (assay)을 사용하여 측정될 수 있다. 요법제의 항-진균 활성을 측정하기 위해 사용될 수 있는 하나의 예시적인 색도계 검정은 팔러 등에 의해 개시된다 (문헌 [Pfaller et al. 1994, Journal of Clinical Microbiology, 32(8): 1993-6: 그 전문이 본원에 참고로 도입됨; Tiballi et al., 1995, Journal of Clinical Microbiology, 33(4): 915-7] 참조). 이 검정은 산화-환원 지시약(미국 캘리포니아주의 사크라멘토에 소재한 알라마르 바이오사이언시즈, 인크(Alamar Biosciences, Inc.))을 사용하는 색도 종점(endpoint)을 채택한다.
- [0483] 요법제의 항-진균 활성은 또한 당업자에게 공지된 광학 검정을 사용하여 측정될 수 있다 (문헌 예를 들어 [Clancy et al., 1997 Journal of Clinical Microbiology, 35(11): 2878-82; Jahn et al., 1995, Journal of Clinical Microbiology, 33(3): 661-667] 참조, 이들은 모두 그 전문이 본원에 참고로 도입됨). 이 광학 검정은 3-(4,5-디메틸-2티아졸릴)-2,5,-디페닐-2H-테트라졸리움 브로마이드 (MTT)의 포르마잔(formazan)으로의 환원을 통하여 생존가능한 진균의 미토콘드리아 호흡의 정량에 기초한다. 이러한 검정에 의해 측정된 MIC들은 광학 밀도에서 첫번째의 급격한 감소와 연관된 시험 요법제의 최고 농도로 정의된다. 몇몇 실시양태에서, 요법제의 항-진균 활성은 마크로회석법, 마이크로회석법 및 MTT 검정을 병렬적으로 사용하여 검정된다.
- [0484] 나아가, 당업자에게 공지된 임의의 시험관내 검정이 호흡기 감염 또는 그의 1 이상의 증상에 대하여 본원에서 개시된 항체, 조성물, 조합 요법제의 예방적 및(또는) 치료적 유용성을 평가하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0485] **5.6.3 생체내 검정**
- [0486] 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제를 인간에게 사용하기 전에 적절한 동물 모델 시스템에서 시험할 수 있다. 그러한 동물 모델 시스템은 래트, 마우스, 닭, 젓소, 원숭이, 돼지, 개, 토끼 등을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 당업계에 공지된 임의의 동물 모델이 사용될 수 있다. 시험 절차의 몇가지 측면은 변경될 수 있으며, 그러한 측면으로는 요법제(예: 예방 및(또는) 치료제)를 투여하는 일시적인 레짐, 요법제를 별도로 투여할지 또는 혼합하여 투여할지 여부, 요법제의 투여 주기가 있으며 이에 한정되지는 않는다.
- [0487] 자가면역 질환에 대한 동물 모델은 또한 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 효능을 평가하기 위하여 사용될 수 있다. 제1형 당뇨병, 갑상선 자가면역증, 전신 홍반 루푸스 및 사구체신염과 같은 자가면역 질환에 대한 동물 모델들이 개발되어 왔다 (문헌 [Flanders et al., 1999, Autoimmunity 29: 235-246; Krogh et al., 1999, Biochimie 81: 511-515; Foster, 1999, Semin. Nephrol. 19:12-24] 참조).
- [0488] 자가면역 질환의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감 효능은 예를 들어 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 자가면역 질환의 1 이상의 증상을 감소시키는 능력, 평균 절대 림프구 수를 감소시키는 능력, T 세포 활성을 감소시키는 능력, T 세포 증식을 감소시키는 능력, 사이토킨 생성을 감소시키는 능력, 또는 1 종 이상의 특정 사이토킨 프로파일을 조정하는 능력을 검출함으로써 증명될 수 있다. 건선의 예방 또는 치료 효능은 예를 들어 본 발명의 항체, 그의 단편 또는 조합 요법제가 건선의 1 이상의 증상을 감소시키는 능력, 평균 절대 림프구 수를 감소시키는 능력, 사이토킨 생성을 감소시키는 능력, 1 종 이상의 특정 사이토킨 프로파일을 조정하는 능력, 낙설(scaling)을 감소시키는 능력, 홍반을 감소시키는 능력, 판 상승(plaque elevation)을 감소시키는 능력, 감염된 영역의 진피 또는 표피에서의 T 세포 활성화를 감소시키는 능력, 감염된 영역의 진피 또는 표피의 T 세포의 침투를 감소시키는 능력, PASI를 감소시키는 능력, 의사의 전체적인 평가 점수(physician's global assessment score)를 개선시키는 능력 또는 삶의 질을 개선하는 능력을 검출함으로써 증명될 수 있다.
- [0489] 암에 대한 동물 모델이 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 효능을 평가하기 위하여 사용될 수 있다. 폐암용 동물 모델의 예로는 장 및 로스[Zhang & Roth (1994, In Vivo 8(5): 755-69)]에 의해 개시된 폐암 동물 모델 및 파열된 p53 기능을 갖는 트랜스제닉 마우스 모델 (예를 들어 문헌 [Morris et al., 1998, J La State Med Soc 150(4): 179-85] 참조)을 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다. 유방암용 동물 모델의 예로는 시클린 D1을 과발현하는 트랜스제닉 마우스 (예를 들어 문헌 [Hosokawa et al., 2001, Transgenic Res 10(5): 471-8] 참조)를 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다. 결장암용 동물 모델의 예로는 TCR b 및 p53의 이중 유전자 결핍 마우스 (예를 들어 문헌 [Kado et al., 2001, Cancer Res 61(6): 2395-8] 참조)를 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다. 췌장암용 동물 모델의 예로는 Panc02 무린 췌장 선암의 전이성 모델 (예를 들어 문헌 [Wang et al., 2001, Int J Pancreatol 29(1):37-46] 참조) 및 피하 췌장 종양에서 생성된 nu-nu 마우스 (예를 들어 문헌 [Ghaneh et al., 2001, Gene Ther 8(3): 199-208] 참조)를 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다. 비-호킨(non-Hodgkin's) 림프종에 대한 동물 모델의 예로는 중증 합병 면역 결핍증 ("SCID") 마우스 (예를 들어 문헌

[Bryant et al., 2000, Lab Invest 80(4): 553-73) 및 Ighmu-HOX11 트랜스제닉 마우스 (예를 들어 문헌 [Hough et al., 1998, Proc Natl Acad Sci USA 95(23): 13853-8] 참조)를 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다. 식도암용 동물 모델의 예로는 인간 유도종 바이러스 유형 16 E7 종양 유전자에 대한 트랜스제닉 마우스 (예를 들어 문헌 [Herber et al., 1996, J Virol 70(3): 1873-81] 참조)가 있으나 이에 한정되지는 않는다. 직장결장암중에 대한 동물 모델의 예로는 Apc 마우스 모델 (예를 들어 문헌 [Fodde & Smits, 2001, Trends Mol Med 7(8): 369-73 및 Kuraguchi et al., 2000, Oncogene 19(50): 5755-63] 참조)을 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

- [0490] 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 소염 활성은 당업계에 공지되고, 문헌 [Crofford L. J. and Wilder R. L., "Arthritis and Autoimmunity in Animals," in Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, McCarty(eds.), Chapter 30 (Lee and Febiger, 1993)]에 개시된 염증성 관절염의 여러가지 실험적인 동물 모델을 사용하여 측정될 수 있다. 염증성 관절염 및 자가면역성 류마티스성 질환의 실험적 및 자발적 동물 모델은 또한 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 소염 활성을 평가하기 위해 사용될 수 있다.
- [0491] 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 소염 활성은 또한 토끼에 있어서 카라기난(carageenan)에 의해 유발된 발 부종의 억제를 문헌 [Winter C. A. et al., "Carrageenan-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Anti-inflammatory Drugs" Proc. Soc. Exp. Biol Med. 111, 544-547, (1962)]에 기술된 방법의 개량법을 사용하여 측정함으로써 평가될 수 있다. 이 검정은 대부분의 NSAID의 소염 활성에 대한 1차 생체내 스크리닝으로서 사용되어 왔으며, 인간에 대한 효능의 예측으로 생각된다. 시험 요법제(예: 예방제 또는 치료제)의 소염 활성은 비히클을 투여한 대조군에 비하여 시험군의 뒷발(hind paw) 중량의 증가의 억제로 표현된다.
- [0492] 사용되는 실험적 동물 모델이 아류반트-유도된 관절염 래트 모델인 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 소염 활성을 측정하기 위해 대조군에 비하여 체중을 측정할 수 있다.
- [0493] 문헌 [Ewart et al., 1995 J Appl Physiol 79(2): 560-566]에 기술되어 있는 종말 흡기 폐색을 갖는 일정 유량 팽창(constant-flow inflation with end-inspiratory occlusion) 및 예를 들어 문헌 [Komai et al., 2003 Br J Pharmacol 138(5): 912-920; Kenyon et al., 2003 Toxicol Appl Pharmacol 186(2): 90-100; Path et al., 2002 Am J Resp & Critical Care Med 166(6): 818-826; Martins et al., 1990 Crit Care Med 19: 515-519; Nicolaidis et al., 1997 Proc Natl Acad Sci USA 94: 13175-13180; McLane et al., 1998 19:713-720; 및 Temann et al., 1998 J Exp Med 188(7): 1307-1320]에 기술되어 있는 기타 검정과 같은 알러지 및 천식에 대한 동물 모델은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 무린 양자 이입(adoptive transfer) 모델은 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 예방, 치료, 관리 및(또는) 천식 포함을 평가하기 위해 사용되는 동물 모델이다. 상기 무린 양자 이입 모델에서, TH1 또는 TH2 수용(recipient) 마우스의 대기항원(aeroallergen) 유발 시험은 TH 이펙터 세포의 기도로의 이동을 초래하고 강렬한 호중성(TH1) 및 호산성(TH2) 폐 점막 염증 반응과 관련된다 (문헌 [Cohn et al., 1997, J. Exp. Med. 186:1737-1747] 참조). 기도 과민성은 난백 알부민에 의해 (문헌 [Tomkinson et al., 2001, J. Immunol. 166:5792-5800] 참조) 또는 만손 주혈흡충의 충란 항원(Schistosoma mansoni egg antigen)에 의해 (문헌 [Tesciuba et al., 2001, J. Immunol. 167: 1996-2003] 참조) 마우스에서 유도될 수 있다.
- [0494] 염증성 질환의 예방 또는 치료 효능은 예를 들어 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 상기 염증성 질환의 1 이상의 증상을 감소시키는 능력, T 세포 활성을 감소시키는 능력, T 세포 증식을 감소시키는 능력, 1 종 이상의 특정 사이토킨 프로파일을 조정하는 능력, 사이토킨 생성을 감소시키는 능력, 관절, 기관 또는 조직의 염증을 감소시키는 능력 또는 삶의 질을 개선하는 능력을 검출함으로써 증명될 수 있다.
- [0495] 염증성 질병 활성의 변화는 압통 및 종창 관절 수(tender and swollen joint counts), 환자 및 의사의 통증 및 질병 활성에 대한 전체적인 점수 및 ESR/CRP를 통하여 평가될 수도 있다. 구조 관절 손상의 진행은 손, 손목 및 발의 X-선의 정량적 스코어[샤프 방법(Sharp method)]에 의해 평가될 수 있다. 염증성 질환을 가지고 있는 인간의 기능적 상태의 변화는 건강 평가 질문서(Health Assessment Questionnaire: HAQ)를 사용하여 평가될 수 있고, 삶의 질 변화는 SF로 평가될 수 있다.
- [0496] 제I형 알러지 반응의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감에 있어서 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 효능은 시험관내 비만 세포 또는 호염기구 상에서 IgE가 그의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 항-IgE 항체를 유도하는 능력에 의해 평가될 수 있다. IgE 수준은 면역검정, 겔 전기이동에 의한 시각화, 방사선면역흡수법(RIST), 방사선알러젠흡수법(RAST) 또는 당업자에게 공지된 임의의 시험법에 의해 검정될 수 있다.

- [0497] 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 효능을 평가하기 위하여 바이러스 감염용 동물 모델을 사용할 수도 있다. 바이러스 감염, 예를 들어 EBV-관련 질환, 감마헤르페스바이러스, 감염성 단핵구증, 원숭이 면역 결핍 바이러스("SIV") 보르나(Borna) 질환 바이러스 감염, 간염, 바리셀라 바이러스 감염, 바이러스성 폐렴, 엡스타인-바르 (Epstein-Barr) 바이러스 발병기전(pathogenesis), 고양이 면역결핍 바이러스("FIV"), HTLV 제1형 감염, 인간 로타바이러스 및 성기 단순 포진에 대한 동물 모델들이 개발되어 왔다 (예를 들어 문헌 [Hayashi et al., 2002, *Histol Histopathol* 17(4): 1293-310; Arico et al., 2002, *J Interferon Cytokine Res* 22(11): 1081-8; Flano et al., 2002, *Immunol Res* 25(3): 201-17; Sauermann, 2001, *Curr Mol Med* 1(4): 515-22; Pletnikov et al., 2002, *Front Biosci* 7:d593-607; Engler et al., 2001, *Mol Immunol* 38(6): 457-65; White et al., 2001, *Brain Pathol* 11(4): 475-9; Davis & Matalon, 2001, *News Physiol Sci* 16: 185-90; Wang, 2001, *Curr Top Microbiol Immunol.* 258: 201-19; Phillips et al., 2000, *J Psychopharmacol.* 14(3): 244-50; Kazanji, 2000, *AIDS Res Hum Retroviruses.* 16(16): 1741-6; Saif et al., 1996, *Arch Virol Suppl.* 12:153-61; 및 Hsiung et al., 1984, *Rev Infect Dis.* 6(1): 33-50] 참조).
- [0498] 바이러스성 호흡기 감염에 대한 동물 모델로는 PIV (예를 들어, 문헌 [Shephard et al., 2003 *Res Vet Sci* 74(2): 187-190; Ottolini et al., 2002 *J Infect Dis* 186(12): 1713-1717] 참조), RSV (예를 들어, 문헌 [Culley et al., 2002 *J Exp Med* 196(10): 1381-1386; 및 Curtis et al., 2002 *Exp Biol Med* 227(9): 799-802] 참조)가 있으나 이에 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 카튼 래트 (cotton rat)에게 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제를 본 발명의 방법에 따라서 투여한 후, RSV 10^5 pfu를 투여하고, 4 일 이상 경과한 후 래트를 희생시키고 RSV 역가 및 항-RSV 항체 혈청 역가를 측정한다. 따라서, 상기 제제를 투여받지 않은 채 RSV 10^5 pfu를 투여한 카튼 래트에 비하여 RSV 10^5 pfu를 투여한 상기 카튼 래트에 있어서 RSV 역가의 2 log 감소 또는 99% 감소를 초래하는 투여량이 RSV 감염과 관련된 1 이상의 증상의 치료, 예방 또는 경감을 위하여 인간에게 투여될 수 있는 제제의 투여량이다. 나아가, 상기 실시양태에 따라서, 희생된 래트의 조직 (예: 폐 조직)의 조직학적 변화를 검사할 수 있다.
- [0499] 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 바이러스 감염의 진행(time course)을 감소시키는 능력을 측정할 수 있다. 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 바이러스에 감염된 인간의 생존 기간을 25% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 60% 이상, 75% 이상, 85% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 증가시키는 능력도 측정될 수 있다. 나아가, 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 바이러스에 감염된 인간의 입원 기간을 60% 이상, 바람직하게는 75% 이상, 85% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 감소시키는 능력도 측정될 수 있다. 당업자에게 공지된 기술들이 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 생체내 기능을 분석하는 데 이용될 수 있다.
- [0500] 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 효능을 평가하기 위하여 세균 감염용 동물 모델도 사용될 수 있다. 세균 감염, 예를 들어 에이치. 필로리(*H. pylori*)-감염, 생식기 마이코플라즈마감염증, 원발성 경화쓸개관염, 콜레라, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)에 의한 만성 폐 감염, 레지오네어(Legionnaires) 질환, 위샘장자 궤양 질환, 세균성 수막염, 위장 헬리코박터(*Helicobacter*) 감염, 폐렴알균 중이염, 실험적 알러지 신경염, 나병 신경병증, 항산균(mycobacterial) 감염, 심장내막염, 에어로모나스(*Aeromonas*)-관련 감염, 박테로이드 프라길리스(*Bacteroides fragilis*) 감염, 매독(syphilis), 연쇄구균 심장내막염, 급성 혈행 골수염, 인간 쓰쓰가무시병, 독성 충격 증후군, 혐기균 감염, 에셰리히아 콜라이(*Escherichia coli*) 감염, 마이코플라즈마 폐렴(*Mycoplasma pneumoniae*) 감염에 대한 동물 모델이 개발되어 왔다 (예를 들어 문헌 [Sugiyama et al., 2002, *J Gastroenterol.* 37 Suppl 13: 6-9; Brown et al., 2001, *Am J Reprod Immunol.* 46(3): 232-41; Vierling, 2001, *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 15(4): 591-610; Klose, 2000, *Trends Microbiol.* 8(4): 189-91; Stotland et al., 2000, *PediatrPulmonol.* 30(5): 413-24; Brieland et al., 2000, *Immunopharmacology* 48(3): 249-52; Lee, 2000, *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 14(1): 75-96; Koedel & Pfister, 1999, *Infect Dis Clin North Am.* 13(3): 549-77; Nedrud, 1999, *FEMS Immunol Med Microbiol.* 24(2): 243-50; Prellner et al., 1999, *Microb Drug Resist.* 5(1): 73-82; Vriesendorp, 1997, *J Infect Dis.* 176 Suppl 2: S164-8; Shetty & Antia, 1996, *Indian J Lepr.* 68(1): 95-104; Balasubramanian et al., 1994, *Immunobiology* 191(4-5): 395-401; Carbon et al., 1994, *Int J Biomed Comput.* 36(1-2): 59-67; Haberberger et al., 1991, *Experientia.* 47(5): 426-9; Onderdonk et al., 1990, *Rev Infect Dis.* 12 Suppl 2: S169-77; Wicher & Wicher, 1989, *Crit Rev Microbiol.* 16(3): 181-234; Scheld, 1987, *J Antimicrob Chemother.* 20 Suppl A: 71-85; Emslie & Nade, 1986, *Rev Infect Dis.* 8(6): 841-9; Ridgway et al., 1986, *Lab Anim Sci.* 36(5): 481-5; Quimby & Nguyen, 1985, *Crit Rev Microbiol.* 12(1): 1-44; Onderdonk et al., 1979, *Rev Infect Dis.* 1(2): 291-301; Smith, 1976, *Ciba Found Symp.* (42): 45-72, 및

Taylor-Robinson, 1976, Infection. 4(1 Suppl): 4-8] 참조).

[0501] 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 세균 감염, 특히 세균성 호흡기 감염의 진행을 25% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 60% 이상, 75% 이상, 85% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 감소시키는 능력을 측정할 수 있다. 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 세균에 감염된 인간의 생존 기간을 25% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 60% 이상, 75% 이상, 85% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 증가시키는 능력도 측정될 수 있다. 나아가, 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 세균 감염 특히 세균성 호흡기 감염으로 고통을 겪는 인간의 입원 기간을 60% 이상, 바람직하게는 75% 이상, 85% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 감소시키는 능력도 측정될 수 있다. 당업자에게 공지된 기술들이 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 생체내 기능을 분석하는 데 이용될 수 있다.

[0502] 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 진균 감염의 예방, 관리, 치료 또는 경감 효능을 그러한 감염에 대한 동물 모델에서 평가할 수 있다. 진균 감염, 예를 들어 칸디다(*Candida*) 감염, 접합균증(*zygomycosis*), 칸디다 유방염(*mastitis*), 잠재적 트리코스포론 혈증을 갖는 진행성 파종 트리코스포로노시스(*trichosporonosis*), 파종 칸디다증, 폐 파라콕시디오이테스진균증, 폐 아스페르길루스증, 폐포자충(*Pneumocystis carinii*) 폐렴, 크립토콕쿠스성 수막염, 콕시디오이테스 수막뇌염(*coccidioidal meningoencephalitis*) 및 뇌척수 맥관염, 아스페르길루스 니게르 감염, 푸사리움(*Fusarium*) 각막염, 부비동 진균증(*paranasal sinus mycoses*), 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*) 심장내막염, 정강이뼈 연골형성이상(*tibial dyschondroplasia*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*) 질염, 입인두막 칸디다증(*oropharyngeal candidiasis*), X-관련 만성 육아종(*granulomatous*) 질환, 무좀(*tinea pedis*), 피부 칸디다증, 진균성 태반염(*mycotic placentitis*), 파종 트리코스포로노시스, 알라지성 기관지폐 아스페르길루스증, 진균성 각막염, 크립토콕쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*) 감염, 진균성 복막염(*fungal peritonitis*), 쿠르볼라리아 제니쿨라타(*Curvularia geniculata*) 감염, 포도알균 안구내염(*staphylococcal endophthalmitis*), 스포로트릭스증(*sporotrichosis*), 및 백선증(*dermatophytosis*)에 대한 동물 모델이 개발되어 왔다 (예를 들어 문헌 [Arendrup et al., 2002, Infection 30(5): 286-91; Kamei, 2001, Mycopathologia 152(1): 5-13; Guhad et al., 2000, FEMS Microbiol Lett. 192(1):27-31; Yamagata et al., 2000, J Clin Microbiol. 38(9): 32606; Andrutis et al., 2000, J Clin Microbiol. 38(6): 2317-23; Cock et al., 2000, Rev Inst Med Trop Sao Paulo 42(2): 59-66; Shibuya et al., 1999, Microb Pathog. 27(3):123-31; Beers et al., 1999, J Lab Clin Med. 133(5): 423-33; Najvar et al., 1999, Antimicrob Agents Chemother. 43(2): 413-4; Williams et al., 1988, J Infect Dis. 178(4): 1217-21; Yoshida, 1988, Kansenshogaku Zasshi. 1998 Jun; 72(6): 621-30; Alexandrakis et al., 1998, Br J Ophthalmol. 82(3): 306-11; Chakrabarti et al., 1997, J Med Vet Mycol. 35(4): 295-7; Martin et al., 1997, Antimicrob Agents Chemother. 41(1): 13-6; Chu et al., 1996, Avian Dis. 40(3): 715-9; Fidel et al., 1996, J Infect Dis. 173(2): 425-31; Cole et al., 1995, FEMS Microbiol Lett. 15; 126(2): 177-80; Pollock et al., 1995, Nat Genet. 9(2): 202-9; Uchida et al., 1994, Jpn J Antibiot. 47(10): 1407-12; Maebashi et al., 1994, J Med Vet Mycol. 32(5): 349-59; Jensen & Schonheyder, 1993, J Exp Anim Sci. 35(4): 155-60; Gokaslan & Anaissie, 1992, Infect Immun. 60(8): 3339-44; Kurup et al., 1992, J Immunol. 148(12): 3783-8; Singh et al., 1990, Mycopathologia. 112(3): 127-37; Salkowski & Balish, 1990, Infect Immun. 58(10): 3300-6; Ahmad et al., 1986, Am J Kidney Dis. 7(2): 153-6; Altire-Werber E, Edberg SC, 1985, Mycopathologia. 89(2): 69-73; Kane et al., 1981, Antimicrob Agents Chemother. 20(5): 595-9; Barbee et al., 1977, Am J Pathol. 86(1): 281-4; 및 Maestroni et al., 1973, Am J Vet Res. 34(6): 833-6] 참조).

[0503] 진균성 호흡기 감염, 예를 들어 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 아스페르길루스 푸미가투스, 침습적 폐 아스페르길루스증, 폐포자충, 폐 크립토콕쿠스증, 슈도모나스 아에루기노사, 쿠닝하멜라 베르톨레시아(*Cunninghamella bertholletia*)에 대한 동물 모델이 개발되어 왔다 (예를 들어 문헌 [Aratani et al., 2002 Med Mycol 40(6): 557-563; Bozza et al., 2002 Microbes Infect 4(13): 1281-1290; Kurup et al., 2002 Int Arch Allergy Immunol 129(2): 129-137; Hori et al., 2002 Eur J Immune 32(5): 1282-1291; Rivera et al., 2002 J Immune 168(7): 3419-3427; Vassallo et al., 2001, Am J Respir Cell Mol Biol 25(2): 203-211; Wilder et al., 2002 Am J Respir Cell Mol Biol 26(3): 304-314; Yonezawa et al., 2000 J Infect Chemother 6(3): 155-161; Cacciapuoti et al., 2000 Antimicrob Agents Chemother 44(8): 2017-2022; 및 Honda et al., 1998 Mycopathologia 144(3): 141-146] 참조).

[0504] 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 진균성 호흡기 감염의 진행을 25% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 60

% 이상, 75% 이상, 85% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 감소시키는 능력을 측정할 수 있다. 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 진균성 호흡기 감염으로 고통을 겪는 인간의 생존 기간을 25% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 60% 이상, 75% 이상, 85% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 증가시키는 능력도 측정될 수 있다. 나아가, 본 발명의 방법에 따라 투여된 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제가 진균성 호흡기 감염으로 고통을 겪는 인간의 입원 기간을 60% 이상, 바람직하게는 75% 이상, 85% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 감소시키는 능력도 측정될 수 있다. 당업자에게 공지된 기술들이 본 발명의 항체, 조성물, 조합 요법제의 생체내 기능을 분석하는 데 이용될 수 있다.

[0505] 나아가, 당업자에게 공지된 임의의 검정법을 사용하여, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 장애 또는 질환, IL-9R 또는 그의 일 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 장애 또는 질환, 염증성 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염 (바람직하게는 호흡기 감염) 또는 그의 1 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 및(또는) 경감을 위한, 본원에서 공개된 항체, 조성물, 조합 요법제의 예방적 및(또는) 치료적 유용성을 평가할 수 있다.

[0506] **5.6.4 독성 검정**

[0507] 본 발명의 예방적 및(또는) 치료적 프로토콜의 독성 및(또는) 효능은 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 방법, 예를 들어 LD50 (개체수의 50%에게 치사량인 투여량) 및 ED50 (개체수의 50%에게 치료 효과량인 투여량)을 결정하는 방법에 의해 측정될 수 있다. 독성 투여량과 치료효과 투여량의 비율은 치료 지수 (therapeutic index)이고, 비율 LD50/ED50으로 나타낼 수 있다. 치료 지수가 큰 요법제가 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 요법제가 사용될 수 있지만, 감염되지 않은 세포에 미칠 수 있는 손상을 최소화하기 위하여, 즉, 부작용을 감소시키기 위하여, 그러한 요법제를 감염된 조직 부위에 보내는 전달 시스템을 설계함에 있어 주의 기울여야 한다.

[0508] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에게 사용하기 위한 예방 및(또는) 요법제의 투여량의 범위를 결정할 때 사용될 수 있다. 그러한 체제의 투여량은 ED50을 포함하지만 독성은 거의 또는 전혀 없는 순환 농도의 범위 안에 있는 것이 바람직하다. 채택된 투여 형태 및 투여 경로에 따라서 상기 투여량은 상기 범위 안에서 변할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용되는 임의의 치료제에 대하여, 치료 효과 투여량은 처음에는 세포 배양 검정으로부터 추정될 수 있다. 세포 배양에서 결정된 IC50(즉, 시험 화합물이 증상의 최대 절반을 억제할 수 있는 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위하여 동물 모델에서 투여량을 제형화할 수 있다. 그러한 정보를 사용하여 사람에게서 유용한 투여량을 더욱 정확히 결정할 수 있다. 혈장에서의 수준은 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0509] 나아가, 당업자에게 공지된 임의의 검정법을 사용하여, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하는 장애 또는 질환, IL-9R 또는 그의 일 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성을 특징으로 하거나 그와 관련되는 장애 또는 질환, 염증성 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애 또는 감염(바람직하게는 호흡기 감염) 또는 그의 1 이상의 증상을 위한, 본원에서 공개된 항체, 조성물, 조합 치료제의 예방적 및(또는) 치료적 유용성을 평가할 수 있다.

[0510] **5.7 항체의 진단 용도**

[0511] IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체 (그 항체 단편 또는 변이체를 포함 또는 그로 선택적으로 구성되는 분자 포함)는 다음 장애의 검출, 진단, 예측, 또는 모니터를 위한 진단 목적으로 사용될 수 있다: IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성 관련 장애; IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성 관련 장애; 자가면역 장애; 염증 장애; 증식 장애; 감염 (바람직하게는, 호흡기 질환) 또는 이들의 하나 이상의 증상. 본 발명은 다음을 포함하는 IL-9의 이상 발현의 검출을 제공한다: (a) IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는, 하나 이상의 본 발명의 항체를 사용하여, 개인의 생물학적 샘플에서 IL-9 발현을 검정하고; (b) IL-9의 수준을, 예컨대, 정상 생물학적 샘플의 IL-9의 표준 수준과 비교하며, IL-9의 표준 수준과 비교되는 IL-9의 검정 수준의 증가 또는 감소는, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성 관련 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛 관련 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 증식 장애, 감염 (바람직하게는, 호흡기 질환) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 표시이다. 특정 실시양태에서, IL-9의 이상 발현 수준은 자가면역 장애 또는 그의 관련 질환 또는 상태의 표시이다. 다른 특정 실시양태에서, IL-9의 이상 발현 수준은 염증 장애 또는 그의 질환 또는 상태 (예: 천식)의 표시이다. 바람직한 실시양태에서, IL-9의 이상 발현 수준은 호흡기 질환, 예컨대, RSV, PVI, 또는 hMPV의 표시이며, 이에 한정되지 않는다.

- [0512] 바람직한 실시양태에서, IL-9와 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 표지 항체는, 호흡기 질환, 바람직하게는 RSV 감염, PIV 감염, 또는 hMPV 감염의 검출, 진단, 예측 또는 모니터링을 위한 진단 목적으로 사용된다. 본 발명은 다음을 포함하는 호흡기 질환의 검출을 제공한다: (a) IL-9와 면역특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체를 사용하여 대상체의 세포 또는 조직 샘플에서 IL-9의 발현을 검정하고; (b) IL-9의 수준을, 예컨대, 비감염 정상 조직 샘플의 조절 수준과 비교하며, IL-9의 검정 수준의 증가는 호흡기 질환을 표시한다.
- [0513] 본 발명의 항체는, 본원에 기재되어 있거나 당업자들에게 알려져 있는 전형적인 면역 조직학적 방법을 사용하여, 생물학적 샘플에서 IL-9 수준의 검정을 위해 사용할 수 있다 (예: 문헌 ([Jalkanen et al., 1985, J. Cell. Biol. 101: 976-985]; 및 [Talkanen et al., 1987, J. Cell. Biol. 105: 3087-3096])). 단백질 유전자 발현을 검출하기 위한 다른 항체 기초 방법은 면역 검정법, 예컨대, ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) 및 RIA (radioimmunoassay)을 포함한다. 적합한 항체 검정 표지는 당업계에 알려져 있으며, 다음을 포함한다: 효소 표지 (예: 포도당 산화제); 방사성 동위원소 (예: 요오드(¹²⁵I, ¹²¹I), 탄소 (¹⁴C), 유황 (³⁵S), 트리튬 (³H), 인듐 (¹²¹In), 및 테크네튬 (⁹⁹Tc)); 발광 표지 (예: 루미놀); 및 형광 표지 (예: 플루오레세인 및 로다민), 및 비오틴).
- [0514] 본 발명의 일면은, 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간에서, IL-9의 이상 발현 관련 질환 또는 장애의 검출 및 진단이다. 한 실시양태에서, 검출 및 진단은 다음을 포함한다: a) 대상체에, IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는, 유효량의 본 발명의 표지 항체 (그의 항체 단편 또는 변이체를 포함 또는 그로 선택적으로 구성되는 분자 포함)를 (예컨대, 비경구, 피하, 또는 복강내) 투여하고; b) 투여 후, 표지 항체는 IL-9가 발현되는 대상체 부위에 우선적으로 축적되도록 (또한, 유리 표지 분자가 배경 수준으로 제거되도록) 시간 간격을 두고 기다리고; c) 배경 수준을 결정하고; d) 대상체 내의 표지 항체를 검출하며, 그의 표지 항체 또는 단편의 검출이, 배경 수준의 초과, 및 질환 또는 장애 없는 사람에서의 관측 수준보다 초과 또는 미만이면, 대상체가 IL-9의 이상 발현 관련 특정 질환 또는 장애를 표시한다. 배경 수준은, 검출 표지 분자의 양을 특정 시스템에 대해 미리 측정된 표준값과 비교하는 것을 포함하는 다양한 방법으로 측정할 수 있다. IL-9의 이상 발현은 림프 및 골수 세포에서 특히 발생할 수 있다. 호흡기 질환에 관한 더욱 명확한 진단은 건강 전문가가 보다 신속하게 예방 조치 또는 적극적인 조치를 수행할 수 있도록 하여, 감염의 발달 또는 추가적인 진행을 예방하게 할 수 있다.
- [0515] 대상체 크기 및 사용 영상 시스템이 제조 진단 영상에 필요한 영상 부분의 양을 결정할 수 있다는 것은 당업계에 알려져 있다. 방사성 동위원소 부분의 경우, 인간 대상체에 대하여, 방사능의 주사량은 일반적으로 약 5 내지 20 밀리큐리의 ⁹⁹TC일 것이다. 그 후, 표지 항체는 특정 단백질을 포함하는 세포의 위치에서 우선적으로 축적될 것이다. 생체내 (in vivo) 종양 영상은 다음 문헌에 기재되어 있다: 문헌 [S. W. Burchiel et al., "Immunopharmacokinetics of Radiolabeled Antibodies and Their Fragments." (Chapter 13 in Tumor Imaging: The Radiochemical Detection of Cancer, S. W. Burchiel and B. A. Rhodes, eds, Masson Publishing Inc.(1982))]. 투여 후 표지 분자가 대상체 부위에 우선적으로 축적되고 유리 표지 분자가 배경 수준으로 제거되기 위한 시간 간격은, 사용되는 표지 유형 및 투여 방식을 포함하는 다양한 변이체에 따라, 6 내지 48 시간, 6 내지 24 시간, 또는 6 내지 12 시간이다. 다른 실시양태에서, 투여 후의 시간 간격은 5 내지 20 일 또는 5 내지 10 일이다.
- [0516] 한 실시양태에서, 질환 또는 장애 모니터링, 예컨대, 최초 진단 후 1달, 최초 진단 후 6달, 최초 진단 후 1년에, 질환 또는 장애 진단 방법을 반복 수행한다.
- [0517] 표지 IL-9 항체의 존재는 생체내 스캐닝으로 당업계에 알려져 있는 방법을 이용하여 환자 내에서 검출할 수 있다. 이러한 방법은 사용하는 표지 유형에 따라 달라진다. 당업자는 적절한 특정 표지 검출 방법을 결정할 수 있을 것이다. 본 발명의 진단 방법에 사용될 수 있는 방법 및 장치는 CT (Computed tomography), 전신 스캔 (예: PET (position emission tomography)), MRI (magnetic resonance imaging)) 및 초음파 촬영술을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다.
- [0518] 특정 실시양태에서, IL-9 항체는 방사성 동위원소로 표지하고, 방사선 반응성 수술기구를 사용하여 환자 내에서 검출한다 (문헌 [Thurston et al., 미국 특허 제 5,441, 050]). 다른 실시양태에서, IL-9 항체는 형광 화합물로 표지하고, 형광 반응성 수술기구를 사용하여 환자 내에서 검출한다. 다른 실시양태에서, IL-9 항체는 양전자 방출 금속으로 표지하고, 양전자 방출 단층 촬영술을 사용하여 환자 내에서 검출한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 항체는 상자성 표지로 표지하고, MRI를 사용하여 환자 내에서 검출한다.

[0519] 본 발명의 항체 (그의 항체 단편 또는 변이체를 포함 또는 그로 선택적으로 구성되는 분자 포함)는 IL-9 발현 또는 IL-9 수용체 발현으로 세포주 및 생물학적 샘플의 면역 표현형을 위해 사용할 수 있다. 세포 집단의 스크리닝을 위해, 본 발명의 항체, 단편 또는 변이체를 사용하여, 다양한 기술을 이용할 수 있다 (세포 집단은 IL-9 및(또는) IL-9 수용체, 특히 면역 세포, 즉 T 및 B 림프구, 비만 세포, 호산구, 대식 세포, 호중성 백혈구 및 상피 세포 또는 IL-9 수용체를 발현하고, 고형 매트릭스 (즉, 플레이트) 및 흐름 세포 측정으로 "가려낸" ("panning") 항체 코팅된 자성 비드를 사용하는 자성 분리를 포함함) (예: 문헌 [(미국 특허 제5,985, 660호); 및 (Morrison et al., Cell, 96: 737-49 (1999))] 참조).

[0520] 이러한 기술은 혈액암 (즉, 급성 백혈병 파트렌트 (patrent)에서 MRD (minimal residual disease)) 및 이식편대 숙주질환 (GVHD) 방지를 위한 "비자립" ("non-self") 세포에서 발견되는 것처럼, 특정 집단의 세포의 스크리닝을 할 수 있도록 한다. 선택적으로, 이러한 기술은 인간 태줄 혈액에서 발견되는 것처럼, 증식 및(또는) 분화를 할 수 있는 조혈 줄기 및 원종 세포의 스크리닝을 할 수 있도록 한다.

[0521] **5.8 키트**

[0522] 본 발명은 상기 방법에서 사용할 수 있는 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 용기 내의 본 발명의 항체, 바람직하게는 정제된 항체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 키트는 실질적으로 단리된 IL-9 폴리펩티드를 조절자로 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 키트는 추가적으로 IL-9 폴리펩티드와 반응하지 않는 조절 항체를 포함한다. 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 키트는 IL-9 폴리펩티드와 항체의 결합의 검출 수단을 포함한다 (예컨대, 항체는 검출가능한 기질 (예: 형광 화합물, 효소 기질, 방사성 화합물 또는 발광성 화합물)과 접합할 수 있거나, 제1의 항체를 인식하는 제2의 항체는 검출가능한 기질과 접합할 수 있음). 특정 실시양태에서, 키트는 재조합으로 제조 또는 화학적으로 합성된 IL-9 폴리펩티드를 포함한다. 키트 내에서 제공되는 IL-9 폴리펩티드는 또한 고형 지지체와 부착한다. 보다 특정한 실시양태에서, 상기 기재된 키트의 검출 수단은 IL-9 폴리펩티드가 부착된 고형 지지체를 포함한다. 이러한 키트는 또한 비부착 정보제공 표지 비인간 항체를 포함한다. 이 실시예에서, IL-9 폴리펩티드와 항체의 결합은 상기 정보제공 표지 항체의 결합으로 검출할 수 있다.

[0523] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 IL-9 폴리펩티드를 포함하는 스크리닝 혈청에 사용하는 진단 키트를 포함한다. 진단 키트는 IL-9 폴리펩티드와 특이적으로 면역 반응적인 실질적으로 단리된 항체를 포함하고, IL-9 폴리펩티드와 항체의 결합의 검출 수단을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체가 고형 지지체에 부착한다. 특정 실시양태에서, 항체는 모노클로날 항체일 수 있다. 키트의 검출 수단은 제2의 표지 모노클로날 항체를 포함할 수 있다. 선택적 또는 추가적으로, 검출 수단은 항원과 경쟁적인 표지를 포함할 수 있다.

[0524] **5.9 제조 용품**

[0525] 본 발명은 또한 최종적으로 포장된 표지 제약 물품을 포함한다. 이 제조 용품은, 밀봉된 유리 바이알 또는 기타 매트와 같은 적절한 그릇 또는 용기 내의 단위 투여량 형태를 포함한다. 제약 물품은 pH 6.0 및 150 mM 염화나트륨에서 10 mM 히스티딘 완충액을 포함하는 면역 액체와 같은 단일 투여량 바이알 내에서 제형화할 수 있다. 각각의 1.0 mL의 용액은 주입수 내의 100 mg의 단백질, 1.6 mg의 히스티딘 및 8.9 mg의 염화나트륨을 포함할 수 있다. 제조 공정 중에 제형 완충액의 pH는 염산을 사용하여 6.0으로 조절한다. 비경구 투여에 적합한 투여량 형태의 경우, 활성 성분, 예컨대, IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체는, 멸균된 미립자 유리 용액으로 투여에 적합하다. 달리 말해, 본 발명은 비경구 용액 및 동결건조 분말을 모두 포함하고, 각각은 무균이며, 후자는 주입 전 재구성에 적합하다. 선택적으로, 단위 투여량 형태는 구강, 경피, 비강내, 또는 국소 전달에 적합한 고형물일 수 있다.

[0526] 바람직한 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 정맥내, 근육내, 비강내, 구강, 국소, 또는 피하 전달에 적합하다. 따라서, 본 발명은 바람직하게는 각각 전달에 적합한 무균 용액을 포함한다.

[0527] 제약 물품과 함께 하기 때문에, 포장 재료 및 용기는 저장 및 운송 중의 물품의 안정성을 보호하도록 설계한다. 추가적으로, 본 발명의 물품은 문제되는 질환 또는 장애의 적절한 예방 또는 질환에 관하여 의사, 전문가 또는 환자에게 제공하는 용도 또는 다른 정보 사항에 관한 지침을 포함한다. 달리 말해, 제조 용품은, 실제 투여량, 모니터링 과정, 총 림프구, 비만 세포 측정, T 세포 측정, IgE 생성 및 기타 모니터링 정보를 포함하며, 이에 한정되지 않는 투여량 요법을 표시 또는 제시하는 지침 사항을 포함한다.

[0528] 특히, 본 발명은 다음을 포함하는 제조 용품을 제공한다: 박스, 병, 튜브, 바이알, 용기, 스프레이, 취입기, 정

맥내 (i.v.) 백, 봉투 등과 같은 포장 재료; 및 상기 포장 재료 내에 포함되는 하나 이상의 단위 투여량 형태의 약제. 여기서, 상기 약제는 IL-9와 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 또한, 여기서, 상기 포장 재료는, 상기 항체를 본원에 기재된 바와 같이 특정 투여량을 투여하고 특정 투여량 요법을 사용함으로써, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성 관련 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성 관련 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 증식 장애, 감염 (바람직하게는, 호흡기 질환) 또는 이들의 하나 이상의 증상과 관련된 증상의 예방, 관리, 치료, 및(또는) 완화를 위하여 사용할 수 있음을 나타내는 지침 사항을 포함한다.

[0529] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 제조 용품을 제공한다: 박스, 병, 튜브, 바이알, 용기, 스프레이, 취입기, 정맥내 (i.v.) 백, 봉투와 같은 포장 재료; 및 상기 포장 재료 내에 포함되는 하나 이상의 단위 투여량 형태의 각각의 약제. 여기서, 하나의 약제는 IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함하고, 다른 약제는 IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는 제2의 다른 항체를 포함한다. 또한, 여기서, 상기 포장 재료는, 본원에 기재된 바와 같이 특정 투여량을 투여하고 특정 투여량 요법을 사용함으로써, 상기 작용제를 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성 관련 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성 관련 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 증식 장애, 감염 (바람직하게는, 호흡기 질환) 또는 이들의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 및(또는) 완화를 위하여 사용할 수 있음을 나타내는 지침 사항을 포함한다.

[0530] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 제조 용품을 제공한다: 박스, 병, 튜브, 바이알, 용기, 스프레이, 취입기, 정맥내 (i.v.) 백, 봉투 등과 같은 포장 재료; 및 상기 포장 재료 내에 포함되는 하나 이상의 단위 투여량 형태의 각각의 약제. 여기서, 하나의 약제는 IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함하고, 다른 약제는 IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는 항체 이외의 예방제 또는 치료제를 포함한다. 그리고, 여기서, 상기 포장 재료는, 본원에 기재된 바와 같이 특정 투여량을 투여하고 특정 투여량 요법을 사용함으로써, 상기 작용제를 IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성 관련 장애, IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성 관련 장애, 자가면역 장애, 염증 장애, 증식 장애, 감염 (바람직하게는, 호흡기 질환) 또는 이들의 하나 이상의 증상과 관련된, 하나 이상의 증상의 치료, 예방 및(또는) 완화를 위하여 사용할 수 있음을 나타내는 지침 사항을 포함한다.

[0531] 본 발명은, 자가면역 장애, 염증 장애 또는 감염과 관련된 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 및(또는) 완화하기 위한 제조 용품 내에 포함된 정보 사항에, 본 발명의 방법에 의해 감소 또는 회피될 수 있는 역효과를 나타냄을 제공한다. 본 발명의 방법에 의해 감소 또는 회피될 수 있는 역효과는 생명 신호 비정상 (열, 빠른맥, 느린맥, 고혈압, 저혈압), 혈액학적 문제 (빈혈, 림프구감소증, 백혈구감소증, 저혈소판증), 두통, 오한, 현기증, 구역질, 무력증, 허리통증, 가슴통증 (가슴압박), 설사, 근육통, 통증, 가려움증, 건선, 비염, 발한, 주사 부위 반응, 및 혈관확장을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다. IL-9 폴리펩티드와 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체는 면역억제성이 있기 때문에, 자연 면역억제는 기회 면역을 포함하여 감염 위험을 증가시킬 수 있다. 자연 및 지속 면역억제는 또한 특정 형태의 암의 발달에 있어 위험을 증가시킬 수 있다.

[0532] 추가적으로, IL-9 폴리펩티드의 이상 발현 및(또는) 활성에 의해 특징지어지는 장애, 및 IL-9R 또는 그의 하나 이상의 서브유닛의 이상 발현 및(또는) 활성에 의해 특징지어지는 장애, 염증 장애, 자가면역 장애, 증식 장애, 또는 감염 (바람직하게는, 호흡기 질환) 또는 이들의 하나 이상의 증상을 특징으로 하는 장애의 예방, 치료, 관리 및(또는) 완화를 위한 제조 용품 내에 포함된 정보 사항은, 외래 단백질이 또한 아나필락시스 또는 시토신 방출 증후군과 같은 알레르기 반응을 초래할 수 있다는 것을 표시하여야 한다. 정보 사항은 또한 알레르기 반응이 발진 가려움과 같이 가볍게 나타날 수 있거나, 홍색피부증, 스티븐스-존스 증후군, 맥관염 또는 아나필락시스와 같이 심하게 나타날 수 있다는 것을 표시하여야 한다. 정보 사항은 또한 아나필락시스 반응 (아나필락시스)이 심각하고 경우에 따라서는 치명적 과민 반응을 나타낼 수 있다는 것을 표시하여야 한다. 아나필락시스를 포함하는 알레르기 반응은 임의의 외래 단백질이 신체 내로 주사될 때 발생할 수 있다. 그 반응은 두드러기와 같은 가벼운 소견으로부터 전신 치사 반응을 일으키는 발진까지의 범위일 수 있다. 아나필락시스 반응은 노출 즉시, 대개 10분 이내에 발생한다. 환자는 감각이상, 저혈압, 후두부종, 정신 상태 변화, 안면 또는 인두 혈관부종, 기도막힘, 기관지축소, 두드러기 및 가려움, 혈청병, 관절염, 알레르기 신경염, 사구체신염, 일시적 관절염, 또는 호산구증가증을 경험할 수 있다.

[0533] **5.10 항체 생성 방법**

[0534] 항원과 면역특이적으로 결합하는 항체는 항체 합성으로 당업계에 알려져 있는 방법, 특히, 화학 합성 또는 바람직하게는 제조업 발현 기술로 제조할 수 있다.

- [0535] 항원과 면역특이적으로 결합하는 다클론 항체는 당업계에서 널리 알려져 있는 다양한 공정으로 제조할 수 있다. 예컨대, 인간 항원은 토끼, 쥐, 래트 등을 포함하며 이에 한정되지는 않는 다양한 숙주 동물에 투여되어 인간 항원에 특이적인 다클론 항체를 포함하는 혈청의 생산을 유도할 수 있다. 다양한 아주반트를 숙주 종에 따라 면역 반응을 증가시키기 위하여 사용할 수 있으며, 프로인트 (완전 및 불완전), 무기젤 (예: 수산화 알루미늄), 표면 활성 물질 (예: 리소레시틴), 플루로닉 폴리에틸렌, 폴리염화비닐, 오일 에멀전, 키텐 리포솜, 키홀 리포솜, 헤모시아닌, 디니트로페닐 및 잠재적으로 유용한 인간 아주반트 (예: BCG (Bacille Calmette-Guérin) 및 코리박테리아 포자충)를 포함하며, 이에 한정되지는 않는다. 이러한 아주반트는 또한 당업계에 널리 알려져 있다.
- [0536] 모노클로날 항체는 하이브리도마, 재조합, 및 위상 표시 (phage display) 기술, 또는 그의 조합을 포함하는 당업계에 알려져 있는 매우 다양한 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예컨대, 모노클로날 항체는 당업계에 알려져 있고, 예컨대, 다음과 같은 문헌에 교시되어 있는 기술을 포함하는 하이브리도마 기술을 사용하여 제조할 수 있다: 문헌 [(Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988)); (Hammerling, et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N. Y., 1981))] (상기 문헌들은 그 전체가 본원에서 참고로 인용됨). 본원에서 사용하는 "모노클로날 항체"란 용어는 하이브리도마 기술을 통해 제조된 항체에 한정되지는 않는다. "모노클로날 항체"란 용어는, 진핵 또는 파지 클론을 포함하는 단일 클론으로부터 유래되는 항체를 의미하며, 제조 방법을 의미하지 않는다.
- [0537] 하이브리도마 기술을 사용한 특정 항체의 생산 및 스크리닝 방법은 통상적이며 당업계에 널리 알려져 있다. 간단하게 설명하면, 쥐는 IL-9 폴리펩티드로 면역될 수 있고, 면역 반응이 검출되는 즉시, 예컨대, 쥐 혈청에서 항체 특이적 IL-9가 검출되는 즉시, 쥐의 비장을 수확하고 비장 세포를 분리한다. 그 후, 비장 세포를 잘 알려져 있는 기술로 골수종 세포, 예컨대, ATCC로부터 구입가능한 세포주 SP20의 세포로 융합한다. 하이브리도마는 제한 희석에 의해 클론화한다. 추가적으로, RIMMS (repetitive immunization multiple sites) 기술을 사용하여 동물을 면역화할 수 있다 (문헌 [Kilpatrick et al., 1997 *Hybridoma* 16: 381-9]) (그 전체가 본원에서 참고로 인용됨). 그 후, 하이브리도마 클론을 본 발명의 폴리펩티드와 결합할 수 있는 항체를 분비하는 세포에 대해 당업계에 알려져 있는 방법으로 검정한다. 쥐를 양성 하이브리도마 클론으로 면역화하여, 일반적으로 고수준의 항체를 포함하는 복수액 (ascites fluid)을 생성한다.
- [0538] 따라서, 본 발명은 본 발명의 항체를 분비하는 하이브리도마 세포를 배양하여 항체를 생성하는 방법을 제공한다. 여기서, 바람직하게는, 하이브리도마를 골수종 세포를 갖는 IL-9 폴리펩티드로 면역화한 쥐로부터 분리한 비장 세포를 융합하여 생성한 후, 융합으로부터 얻은 하이브리도마를 스크리닝하여, IL-9 폴리펩티드와 결합할 수 있는 항체를 분비하는 하이브리도마 클론을 얻는다.
- [0539] 특정 IL-9 에피토프를 인식하는 항체 단편은 당업자에게 공지된 임의의 기술로 생성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 Fab 및 F(ab')₂ 단편은 과파인 효소(Fab 단편 생성) 또는 펩신 효소(F(ab')₂ 단편 생성)과 같은 효소를 이용하여, 이뮤노글로불린 분자의 단백질 절단으로 생성될 수 있다. F(ab')₂ 단편은 가변 영역, 경쇄 불변 영역 및 중쇄의 CH1 도메인을 함유한다. 또한, 본 발명의 항체는 당업계에 공지된 다양한 파지 디스플레이법으로 생성될 수도 있다.
- [0540] 파지 디스플레이법에서는, 기능적 항체 도메인을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 갖는 파지 입자 표면에 기능적 항체 도메인이 디스플레이된다. 특히, VH 및 VL 도메인을 코딩하는 DNA 서열은 동물 cDNA 라이브러리 (예를 들어, 손상된 조직의 인간 또는 무린 cDNA 라이브러리)로부터 증폭된다. VH 및 VL 도메인을 코딩하는 DNA는 scFv 링커와 함께 PCR로 재조합되어 파지미드 벡터내로 클로닝된다. 이 벡터를 대장균 내로 전기천공하고, 이 대장균을 헬퍼 파지로 감염시킨다. 이들 방법에서 사용된 파지는 전형적으로 섬유상 파지, 예를 들어 fd 및 M13이고 VH 및 VL 도메인은 일반적으로 파지 유전자 III or 파지 유전자 VIII과 재조합적으로 융합된다. 특정 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 발현하는 파지는 표지된 항원 또는 고체 표면이나 비드에 결합 또는 포획된 항체로 선택 또는 확인할 수 있다. 본 발명이 항체 생산에 사용될 수 있는 파지 디스플레이법의 예는, 문헌 [Brinkman et al., 1995, *J. Immunol. Methods* 182: 41-50; Ames et al., 1995, *J. Immunol. Methods* 184: 177-186; Kettleborough et al., 1994, *Eur. J. Immunol.* 24: 952-958; Persic et al., 1997, *Gene* 187:9-18; Burton et al., 1994, *Advances in Immunology* 57: 191-280], 국제특허출원 문헌 [PCT 출원 PCT/GB91/01134; 국제 공개 번호 WO 90/02809, WO 91/10737, WO 92/01047, WO 92/18619, WO 93/11236, WO 95/15982, WO 95/20401, 및 WO 97/13844], 및 미국 특허문헌 [U. S. Patent Nos. 5,698,426, 5,223,409, 5,403,484, 5,580,717, 5,427,908, 5,750,753, 5,821,047, 5,571,698, 5,427,908, 5,516,637, 5,780,225, 5,658,727, 5,733,743 및 5,969,108]에서 찾아볼 수 있다. 이들 문헌 전문을 본 명세서에 참고문헌으로서 포함한다.

- [0541] 상기 참고문헌에 기재된 바와 같이, 과지 선택 후, 과지로부터 항체 코딩 영역을 단리하여, 임의의 원하는 숙주, 예를 들어 하기 기술하는 바와 같은 포유동물 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 효모, 및 세균을 포함하는 숙주 세포에서 발현되는 인간 항체, 또는 임의의 다른 원하는 항원 결합 단편을 포함하는 온전한 항체를 제조하는데 사용할 수 있다. Fab, Fab' 및 F(ab')₂ 단편을 재조합적으로 제조하는 기술 또한 PCT 공개 번호 WO 92/22324; Mullinax et al., 1992, BioTechniques 12 (6):864-869; Sawai et al., 1995, AJRI34:26-34; 및 Better et al., 1988, Science 240:1041-1043 (상기 참고문헌 전문을 본 명세서에 참고로 도입)에 기재된 바와 같은 당업자에게 공지된 방법을 이용할 수 있다.
- [0542] 온전한 항체를 제조하기 위하여, VH 또는 VL 뉴클레오티드 서열, 제한효소 부위, 및 제한효소 부위를 보호하기 위한 플랭킹 서열을 포함하는 PCR 프라이머를 이용하여 scFv 클론 내 VH 또는 VL 서열을 증폭시킬 수 있다. 당업자에게 공지인 클로닝 기술을 이용하여, PCR 증폭된 VH 도메인은 예를 들어 인간 감마 4 불변영역과 같은 VH 불변 영역을 발현시키는 벡터내로 클로닝시킬 수 있고, PCR 증폭된 VL 도메인은 인간 카파 또는 람다 불변 영역과 같은 VL 불변 영역을 발현시키는 벡터내로 클로닝될 수 있다. 바람직하게는, VH 또는 VL 도메인을 발현시키기 위한 벡터들이, EF-1a 프로모터, 분비 신호, 가변 도메인을 위한 클로닝 부위, 불변 도메인, 및 네오마이신과 같은 선택적 마커를 포함한다. VH 및 VL 도메인은 또한 필요한 불변 영역을 발현시키는 하나의 벡터내로 클로닝될 수 있다. 그 다음, 당업자에게 공지인 기술을 이용하여 상기 중쇄 전환(conversion) 벡터 및 경쇄 전환 벡터를 세포주에 함께 형질감염시켜 전장 항체(예 IgG)를 발현하는 안정한 또는 일시적 세포주를 생성한다.
- [0543] 인간에게서의 생체내 항체의 사용 및 시편관내 검출 아세이와 같은 일부 용도에서는 인간 또는 키메라 항체를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 인간을 대상으로 한 치료목적이라면 완전 인간 항체가 특히 바람직하다. 인간 항체는, 상기 기술한 바와 같이 인간 이뮤노글로불린 서열로부터 유도된 항체 라이브러리를 이용하는 과지 디스플레이법과 같이, 당업자에게 공지된 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 또한 미국 특허공보 [U. S. Patent Nos. 4,444,887 및 4,716,111]; 및 국제 공개 [WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, W098/16654, WO 96/34096, WO 96/33735, 및 W091/10741] 참고 (그 전문을 본원에 참고로 도입함).
- [0544] 인간 항체는 또한 기능적인 내인성 이뮤노글로불린을 발현할 수 없고 인간 이뮤노글로불린을 발현할 수 있는 트랜스제닉 마우스를 이용하여 제조할 수도 있다. 예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 이뮤노글로불린 유전자 복합체는 랜덤하게 또는 상동성 재조합에 의해 마우스 배아 줄기 세포로 도입될 수 있다. 별법으로, 인간 중쇄 및 경쇄 유전자 이외에도, 인간 가변 영역, 불변 영역, 및 다양성 영역이 마우스 배아 줄기 세포에 도입될 수 있다. 마우스 중쇄 및 경쇄 이뮤노글로불린 유전자는 인간 이뮤노글로불린 자위가 상동성 재조합으로 도입됨과 동시에 또는 별도로 비기능적이 될 수 있다. 특히, J_H 영역의 동형 결실(homozygous deletion)은 내인성 항체 생산을 억제한다. 변형된 배아 줄기 세포를 증식시켜 상실배기 세포(blastocysts)에 미세주사하여 키메라 마우스를 제조한다. 그 다음, 키메라 마우스를 번식시켜 인간 항체를 발현하는 동종 자손을 생산한다. 통상적인 방법을 사용하여 트랜스제닉 마우스를 선택된 항원, 예를 들어 본 발명의 폴리펩티드의 일 부분으로 면역화시킨다. 상기 항원에 대한 모노클로날 항체는 면역화된 트랜스제닉 마우스로부터 통상적인 하이브리도마 기술로 얻을 수 있다. 트랜스제닉 마우스가 갖고 있는 인간 이뮤노글로불린 트랜스유전자는 B 세포 분화 도중에 재배열하고, 이후에 클래스 스위칭(class switching) 및 체세포 돌연변이를 거친다. 따라서, 이러한 기술을 이용하여, 치료적으로 유용한 IgG, IgA, IgM 및 IgE 항체를 생산할 수 있다. 인간 항체 제조에 대한 기술에 대해서는, Lonberg and Huszar (1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93)을 참조. 인간 항체 및 인간 모노클로날 항체 생산 기술 및 이러한 항체 생산 프로토콜에 대한 보다 자세한 설명은, 예를 들어, PCT 공개번호 WO 98/24893, WO 96/34096, 및 WO 96/33735; 및 미국 특허 문헌 번호 US 5,413,923, 5,625,126, 5,633,425, 5,569,825, 5,661,016, 5,545,806, 5,814,318, 및 5,939,598 (이들 문헌 전문을 본 명세서에 참고로 도입함) 참조. 또한 아브제닉스(Abgenix, Inc.; Fremont, CA) 및 젠팜(Genpharm; San Jose, CA)와 같은 회사가 상기한 바와 유사한 기술을 이용하여 선택된 항원에 대한 인간 항체를 제공하는데 관여할 수 있다.
- [0545] 키메라 항체는 서로 다른 부위들이 다른 이뮤노글로불린 분자들로부터 유도된 분자이다. 키메라 항체를 생산하는 방법은 공지이다. 예를 들어, 논문 [Morrison, 1985, Science 229:1202; Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214; Gillies et al., 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202] 및 특허문헌 [U. S. Patent Nos. 5,807,715, 4,816,567, 4,816,397, 및 6,331,415] 참조 (그 전문을 본원에 참고로 도입함).
- [0546] 인간화 항체는 예정된 항원에 결합할 수 있고, 실질적으로 인간 이뮤노글로불린의 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 부위를 포함하고 실질적으로 비인간 이뮤노글로불린의 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체 또는 이의 변이체 또는 이들의 단편이다. 인간화 항체는 실질적으로 하나 이상, 전형적으로는 두 개의 가변 도메인

(Fab, Fab', F(ab').sub.2, Fabc, Fv), (여기서, 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비인간 이뮤노글로불린(즉, 공여자 항체)에 해당하고, 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 영역은 인간 이뮤노글로불린 공통 서열에 해당함)을 실질적으로 모두 함유한다. 바람직하게, 인간화 항체는 또한 이뮤노글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일 부분, 전형적으로는 인간 이뮤노글로불린의 것을 함유한다. 통상적으로, 항체는 경쇄 두 개 및 중쇄 중 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 것이다. 상기 항체는 또한 중쇄의 CH1, 힌지, CH2, CH3, 및 CH4 영역을 함유할 수 있다. 인간화 항체는 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE, 및 임의의 이소형, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하는 임의의 종류의 이뮤노글로불린으로부터 선택될 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체가 세포독성 활성을 가질 것이 요구되는 경우 불변 도메인은 보체 고정 불변 도메인이고, 이 불변 도메인은 IgG.sub.1 클래스의 것일 수 있다. 이러한 세포독성이 요구되지 않는다면, 불변 도메인은 IgG.sub.2 클래스일 수 있다. 인간화 항체는 1종 이상 클래스 또는 이소형의 서열을 함유할 수 있고, 소망하는 이펙터 기능을 최적화하는 특정 불변 도메인을 선택하는 것은 당업자의 통상적인 기술에 속한다. 인간화 항체의 프레임워크 및 CDR 영역이 부모 서열과 정확히 일치할 필요는 없다. 예를 들어, 공여체 CDR 또는 공통 프레임워크가 하나 이상의 잔기에서 치환, 삽입 또는 결실로 변이가 일어나, 그 부위에서의 CDR 또는 프레임워크 잔기가 공통 또는 수입된 항체의 것과 일치하지 않을 수도 있다. 그러나 이러한 돌연변이가 광범위한 것은 아닐 것이다. 일반적으로, 인간화 항체 잔기의 75% 이상이, 바람직하게는 90%, 가장 바람직하게는 95% 이상의 서열이 부모 FR 및 CDR 서열과 일치할 것이다. 인간화 항체는 당업자에게 공지인 다양한 방법으로 생산될 수 있고, 예를 들어, CDR-그래프팅 (유럽 특허 EP 239,400; 국제 공개 WO 91/09967; 및 미국 특허번호 US 5,225,539, 5,530,101, 및 5,585,089), 베니어링(veneering) 또는 리설페이싱(resurfacing) (유럽 특허 EP 592,106 및 EP 519,596; Padlan, 1991, *Molecular Immunology* 28 (4/5): 489-498; Studnicka et al., 1994, *Protein Engineering* 7(6):805-814; 및 Roguska et al., 1994, *PNAS* 91: 969-973), 체인 셔플링(chain shuffling) (미국 특허번호 US 5,565,332), 및 기타 예를 들어, 미국 특허 US 6,407,213, 5,766,886, WO 9317105, Tan et al., *J. Immunol.* 169: 1119-25(2002), Caldas et al., *Protein Eng.* 13(5):353-60(2000), Morea et al., *Methods* 20(3):267-79(2000), Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272(16):10678-84(1997), Roguska et al., *Protein Eng.* 9(10):895-904(1996), Couto et al., *Cancer Res.* 55(23 Supp): 5973s-5977s (1995), Couto et al., *Cancer Res.* 55(8):1717-22(1995), Sandhu JS, *Gene* 150(2):409-10(1994), 및 Pedersen et al., *J. Mol. Biol.* 235(3):959-73 (1994)에 기술된 것과 같은 기술을 이용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다 (상기 문헌 전부를 참고로 본 명세서에 도입함).

[0547] 단일 도메인 항체, 예를 들어 경쇄가 없는 항체들은 당업계에 공지된 방법으로 제조할 수 있다. [Riechmann et al., 1999, *J. Immune.* 231:25-38; Nuttall et al., 2000, *Curr. Pharm. Biotechnol.* 1(3):253-263; Muyllderma, 2001, *J. Biotechnol.* 74(4):277302; 미국 특허 US 6,005,079; 및 국제 공개 번호 WO 94/04678, WO 94/25591, 및 WO 01/44301 참조, 그 전문이 본원에 참고로 도입됨]

[0548] 또한, 하나의 항원(예를 들어, IL-9 폴리펩티드)에 면역특이적으로 결합할 수 있는 항체는 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 항원을 "모방"하는 항-이디오타입 항체를 제조하는데 사용될 수 있다 (예를 들어, [Greenspan & Bona, 1989, *FASEB J.* 7(5):437-444] 및 [Nissinoff, 1991, *J. Immunol.* 147(8):2429-2438] 참조).

[0549] **5.10.1 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열**

[0550] 본 발명은 항원(예를 들어 IL-9 폴리펩티드)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 함유하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 본 발명은 또한 매우 엄격, 중간 엄격 또는 낮은 엄격 혼성화 조건(예를 들어, 상기 정의한 바와 같음)에서 본 발명의 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 혼성화하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0551] 상기 폴리뉴클레오티드는 당업자에게 공지인 임의의 방법으로 얻어서 그 핵산 서열을 결정할 수 있다. 4D4, 4D4 H2-1 D11, 4D4com-XF-9, 4D4com-2F9, 7F3, 71A10, 22D3, 7F3com-3H5, 및 7F3com-3D4의 아미노산 서열이 공지이므로, 이들 항체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 즉, 특정 아미노산을 코딩하는 것으로 알려진 뉴클레오티드 코돈을 조립하여 항체를 코딩하는 핵산을 제조한다. 이러한 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오티드로부터 조립될 수 있고(예를 들어, Kutmeier et al., 1994, *BioTechniques* 17: 242에 기재된 바와 같이), 이는 요약하면, 항체, 단편 또는 그 변이체를 코딩하는 서열의 일부를 함유하는 중첩 올리고뉴클레오티드를 합성하고, 이들 올리고뉴클레오티드를 어닐링 및 라이게이션 한 후, 라이게이션된 올리고뉴클레오티드를 PCR을 이용하여 증폭하는 것을 포함한다.

[0552] 별법으로, 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 적합한 공급원으로부터의 핵산으로부터 생성될 수도 있다. 특

정 항체를 코딩하는 핵산을 함유하는 클론이 이용가능하지 않지만 항체 분자의 서열이 공지인 경우에는, 그 이뮤노글로불린을 코딩하는 핵산을 화학적으로 합성하거나 또는 적합한 공급원(예를 들어 항체 cDNA 라이브러리 또는 이로부터 생성된 cDNA 라이브러리, 또는 예를 들어 본 발명의 항체를 발현하는 것으로 선택된 하이브리도마 세포와 같은 항체를 발현하는 조직 또는 세포로부터 단리된 핵산, 바람직하게는 poly A+ RNA)으로부터 PCR 증폭으로 얻을 수 있다. 이때 상기 서열의 3' 및 5' 말단에 혼성화 가능한 합성 프라이머를 사용하여 증폭하거나, 특정 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용한 클로닝으로 상기 항체를 코딩하는 cDNA 라이브러리로부터의 cDNA 클론을 확인한다. PCR로 생성된 증폭된 핵산 서열은 당업계에 공지된 임의의 방법으로 복제가능한 클로닝 벡터내로 클로닝될 수 있다.

[0553] 일단 항체의 뉴클레오타이드 서열이 밝혀지면, 항체의 뉴클레오타이드 서열 조작을 위하여 당업계에 공지된 방법으로 뉴클레오타이드 서열을 조작할 수 있다. 예를 들어, 다른 아미노산 서열을 갖는 항체를 생성하기 위하여, 예를 들어, 아미노산 치환, 결실 및(또는) 삽입을 위하여, 재조합 DNA 기술, 부위 지정 돌연변이유발, PCR, 등을 사용할 수 있다 (Sambrook et al., 1990, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2d Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY 및 Ausubel et al., eds., 1998, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY 참조, 이들 모두 그 전문이 본원에 참고로 도입된다).

[0554] 구체적인 실시양태에서, 1개 이상의 CDR이 통상적인 재조합 DNA 기술을 이용하여 프레임워크 영역내로 삽입된다. 프레임워크 영역은 천연적으로 존재하거나 또는 공통된 프레임워크 영역일 수 있고, 바람직하게는 인간 프레임워크 영역이다 (인간 프레임워크 영역들의 리스팅으로는 예를 들어, Chothia et al., 1998, J. Mol. Biol. 278:457-479 참조). 바람직하게는, 프레임워크 영역 및 CDR의 조합으로 생성된 폴리뉴클레오타이드 서열은 특정 항원(예를 들어 IL-9 폴리펩티드)에 면역특이적으로 결합하는 항체를 코딩한다. 바람직하게는, 1개 이상의 아미노산 치환이 프레임워크 영역내에 이루어질 수 있고, 바람직하게는, 이 아미노산 치환이 항체의 항원 결합도를 개선시킨다. 부가적으로, 이러한 방법은 하나 이상의 쇠내 디설피드 결합이 결핍된 항체를 생성하기 위하여 쇠내 디설피드 결합에 참여하는 하나 이상의 가변 영역 시스테인 잔기를 아미노산 치환 또는 결실시키는데 사용할 수도 있다. 폴리뉴클레오타이드의 기타 다른 변형도 또한 본 발명의 범주에 속하고 당업자의 통상적인 기술범위에 속한다.

[0555] **5.10.2 항체의 재조합 발현**

[0556] IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체(예를 들어, 본 발명의 항체의 중쇄 또는 경쇄 또는 이들의 단편 또는 본 발명의 단일쇄 항체)의 재조합적 발현은 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 발현벡터의 구축을 요한다. 일단 본 발명의 항체 분자, 항체의 경쇄 또는 중쇄, 또는 그 단편(필수적이지는 않지만, 바람직하게는 가변 경쇄 또는 가변 중쇄 도메인을 함유)을 코딩하는 폴리펩티드를 얻은 다음, 당업계에 잘 알려진 기술을 이용하여 항체 분자를 생산하는 벡터를 재조합 DNA 기술로 제조할 수 있다. 따라서, 항체 코딩 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 폴리뉴클레오타이드를 발현함으로써 단백질을 제조하는 방법을 기술한다. 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 항체 코딩 서열 및 적합한 전사 및 번역 조절 신호를 함유하는 발현 벡터를 구축할 수 있다. 비제한적인 이들 방법의 예로는 시험관내 재조합 DNA 기술, 합성 기술, 및 생체내 유전자 재조합 기술 등이 있다. 따라서, 본 발명은 프로모터에 작동가능하게 연결된, 본 발명의 항체 분자, 항체의 중쇄 또는 경쇄, 항체 가변 도메인의 중쇄 또는 경쇄 또는 이들의 단편 또는 중쇄 또는 경쇄 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 복제가능한 벡터를 제공한다. 상기 벡터는 항체 분자의 불변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있고(예를 들어, 국제 공개 WO 86/05807; 국제 공개 WO 89/01036; 및 미국 특허 US 5,122,464 참조), 이 벡터 내로 항체의 가변 도메인을 클로닝하여 전체 중쇄, 전체 경쇄, 또는 전체 중쇄 및 경쇄를 발현시킬 수도 있다.

[0557] 상기 발현 벡터는 통상적인 방법으로 숙주 세포로 전달하고, 형질감염된 세포는 통상적인 방법으로 배양하여 본 발명의 항체를 생산한다. 따라서, 본 발명은 이중 프로모터에 작동가능하게 연결된, 본 발명의 항체, 또는 그 단편, 또는 그의 중쇄 또는 경쇄, 또는 그 단편 또는 본 발명의 단일쇄 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 숙주 세포를 포함한다. 이중쇄 항체의 생산을 위한 바람직한 실시양태에서는, 전체 이뮤노글로불린 분자의 발현을 위하여 중쇄 및 경쇄를 모두 코딩하는 벡터들이 숙주 세포 내에서 동시 발현될 수 있다.

[0558] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템을 이용하여 본 발명의 항체 분자를 발현시킬 수 있다(예를 들어 미국 특허 US 5,807,715 참조). 대표적으로, 이들 숙주-발현 시스템은 관심 코딩 서열을 생산하고 이어서 정제할 수 있는 비히클일 수 있고, 또한 적당한 뉴클레오타이드 코딩 서열로 형질전환된 경우 본 발명의 항체 분자를 계내(in situ) 발현시킬 수 있는 세포일 수 있다. 비제한적인 예로는, 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA,

플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 세균(예, 대장균 및 비.섭틸리스(*B. subtilis*))와 같은 미생물; 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예, 사카로마이세스 피치아(*Saccharomyces Pichia*)); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예, 바쿨로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 항체 코딩 서열을 포함하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV) 또는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예, Ti 플라스미드)로 감염된 식물세포 시스템; 또는 포유동물 세포로부터 유도된 프로모터(예, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스에서 유래된 프로모터(예, 아데노바이러스 후기 프로모터; 박시니아(vaccinia) 바이러스 7.5K 프로모터)를 함유하는 재조합 발현 구축물을 갖는 포유동물 세포 시스템(예, COS, CHO, BHK, 293, NS0, 및 3T3 세포)이 있다. 바람직하게는, 대장균과 같은 세균, 더욱 바람직하게는, 온전한 재조합 항체 분자의 발현을 위하여는 진핵 세포가 재조합 항체 분자의 발현에 사용될 수 있다. 예를 들어, 차이니즈 햄스터 난소 세포(Chinese hamster ovary cells:CHO)가, 인간 사이토메갈로바이러스로부터의 주요 중간 초기 유전자 프로모터 요소(major intermediate early gene promoter element)와 같은 벡터와 함께, 항체의 효과적인 발현 시스템일 수 있다(Foecking et al., 1986, Gene 45:101; 및 Cockett et al., 1990, Bio/Technology 8:2). 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드 또는 그 단편에 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체, 유도체, 유사체, 또는 그 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 발현은 구성적 프로모터, 유도가능한 프로모터 또는 조직 특이적 프로모터에 의해 조절된다.

[0559] 세균 시스템에서, 발현시킬 항체 분자의 의도된 용도에 따라, 다수의 발현 벡터를 유리하게 선택할 수 있다. 예를 들어, 항체 분자의 제약조성물 제조목적으로 다량의 항체를 생산하고자 할 때는, 즉시 정제할 수 있고 다량의 융합 단백질 산물을 발현시킬 수 있는 벡터가 소망스러울 것이다. 이러한 벡터의 비제한적인 예로는, 항체 코딩 서열이 lac Z 코딩 영역과 인 프레임(in frame)으로 벡터 내로 개별적으로 라이게이션되어 융합 단백질이 생산될 수 있는 대장균 발현 벡터 pUR278 (Ruther et al., 1983, EMBO 12:1791); pIN 벡터(Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109; Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509); 등이 있다. pGEX 벡터를 사용하여 글루타티온 5-트랜스퍼라제(GST)와의 융합 단백질로서 외부 폴리펩티드를 발현시킬 수 있다. 일반적으로 이러한 융합 단백질들은 가용성이어서, 매트릭스 글루타티온 아가로스 비드에 흡착 및 결합시키고 이어서 자유 글루타티온의 존재에서 용출시킴으로써 용혈된 세포로부터 용이하게 정제할 수 있다. pGEX 벡터는 클로닝된 표적 유전자 산물이 GST 부분으로부터 이탈될 수 있도록 트롬빈 또는 인자 Xa 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계되어 있다.

[0560] 곤충 시스템에서, 오토그라파 캘리포니카 (Autographa californica) 핵 다각체병 바이러스(AcNPV)가 외래 유전자를 발현하는 벡터로서 사용된다. 상기 바이러스는 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포 중에서 성장한다. 항체 코딩 서열은 개별적으로 바이러스의 비-필수 영역(예를 들어, 다각체단백질 유전자)으로 클로닝되어 AcNPV 프로모터 (예를 들어, 다각체단백질 프로모터)의 제어를 받을 수 있다.

[0561] 포유동물 숙주 세포에서, 다수의 바이러스-기재 발현 시스템이 활용될 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 경우, 관심 항체 코딩 서열을 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, 예를 들어, 후기 프로모터 및 3부분(tripartite) 리더 서열에 라이게이션시킬 수 있다. 이 키메라 유전자를 이어 시험관내 또는 생체내 재조합에 의해 아데노바이러스 게놈에 삽입할 수 있다. 바이러스 게놈의 비-필수 영역 (예, 영역 E1 또는 E3) 중의 삽입은, 감염 숙주 중에서 생존 가능하며 항체 분자를 발현시킬 수 있는 재조합 바이러스를 만들 것이다 (예, [Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 355-359]). 특정 개시 신호는 삽입된 항체 코딩 서열의 효율적인 번역을 위해 또한 요구될 수 있다. 이들 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접 서열들을 포함한다. 또한, 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위하여 개시 코돈은 원하는 코딩 서열의 해독 프레임과 상(phase)이 일치해야 한다. 이들 외인성 번역 제어 신호 및 개시 코돈은 천연 및 합성 양자의, 다양한 기원을 가질 수 있다. 발현 효율은 적절한 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등을 포함시킴으로써 향상될 수 있다 (예, [Bittner et al., 1987, Methods in Enzymol. 153: 51-544]).

[0562] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조정하거나 원하는 특정 방식으로 유전자 생성물을 변형시키고 조작하는 숙주 세포 균주를 선택할 수 있다. 그러한 단백질 생성물의 변형(예, 글리코실화) 및 조작 (예, 절단)은 단백질의 기능을 위해 중요할 수 있다. 상이한 숙주 세포는 단백질 및 유전자 생성물의 번역후 조작 및 변형을 위한 특징적이고 특이적인 메커니즘을 갖는다. 적절한 세포주 또는 숙주 시스템을 선택하여 발현되는 외래 단백질의 올바른 변형 및 조작을 확보할 수 있다. 이 목적으로, 유전자 생성물의 1차 전사체, 글리코실화, 및 인산화의 적절한 조작을 위한 세포 장치를 가지는 진핵 숙주 세포를 사용할 수 있다. 그러한 포유류 숙주 세포는 CHO, VERY, BHK, Hela, COS, MDCK, 293,3T3,W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NS0(내인성으로 임의의 이뮤노글로불린

쇄를 생산하지 않는 쥐 골수종 세포주), CRL7030 및 HsS78Bst 세포를 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다.

[0563] 재조합 단백질의 장기간 고수율 생산을 위해, 안정한 발현이 바람직하다. 예를 들어, 항체 분자를 안정적으로 발현하는 세포주를 유전자조작할 수 있다. 바이러스 복제 기점을 함유하는 발현 벡터를 사용하기보다는, 적절한 발현 제어 요소 (예. 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위, 등)에 의해 제어되는 DNA, 및 선별가능한 마커로 숙주 세포를 형질전환시킬 수 있다. 외래 DNA의 도입에 이어, 유전자조작된 세포를 강화 배지에서 1-2일간 성장시킨 후 선택 배지로 스위칭할 수 있다. 재조합 플라스미드 중의 선별가능한 마커는 선택에 저항성을 부여하며 세포가 플라스미드를 그들의 크로모솜 내로 안정하게 통합하고 성장하여, 클로닝되어 세포주 내로 확장될 수 있는 초점(foci)를 형성토록 한다. 이 방법은 항체 분자를 발현하는 세포주를 유전자조작하는 데에 유리하게 사용될 수 있다. 그러한 유전자조작된 세포주는, 항체 분자와 직접 또는 간접적으로 상호작용하는 조성물의 스크리닝 및 평가에 특히 유용할 수 있다.

[0564] 다수의 선별 시스템을 사용할 수 있으며, 비제한적으로 다음을 포함한다: tk-, hgprt- 또는 aprt- 세포에 각각 이용될 수 있는, 단순포진 바이러스 티미딘 키나제 [Wigler et al., 1977, Cell 11: 223], 하이포잔틴구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 [Szybalska & Szybalski, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48: 202], 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제 [Lowy et al., 1980, Cell 22: 8-17] 유전자. 또한, 다음 유전자의 선별을 위한 근거로서 대사길항물질 (antimetabolite) 내성을 이용할 수 있다: 메토타렉세이트에 내성을 부여하는 *dhfr* [Wigler et al., 1980, Natl. Acad. Sci. USA 77: 357]; [O'Hare et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 1527]; 미코페놀산에 내성을 부여하는 *gpt* [Mulligan & Berg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 2072]; 아미노글리코시드 G-418에 내성을 부여하는 *neo* [Wu and Wu, 1991, Biotherapy 3: 87-95]; [Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32: 573-596]; [Mulligan, 1993, Science 260: 926-932]; and [Morgan and Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62: 191-217]; [May, 1993, TIB TECH 11 (5): 155-215]; 히그로마이신에 내성을 부여하는 *hygro* [Santerre et al., 1984, Gene 30: 147]. 재조합 DNA 기술 분야에 흔히 공지된 방법을 일상적으로 적용하여 원하는 재조합 클론을 선별할 수 있으며, 그러한 방법은 예를 들어, 그 전문이 본원에 참고로 도입된 다음 문헌에 기재되어 있다: [Ausubel et al.(eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)]; [Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)]; 및 [Chapters 12 and 13, Dracopoli et al.(eds), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994)]; [Colberre-Garapin et al., 1981, J. Mol. Biol. 150:1].

[0565] 항체 분자의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가될 수 있다 (검토를 위해, 다음 문헌을 참고할 수 있다: [Bebington and Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3. (Academic Press, New York, 1987)]). 항체를 발현하는 벡터 시스템 중의 마커가 증폭 가능한 경우, 숙주 세포 배양 중 존재하는 억제제의 수준의 증가는 마커 유전자의 카피 수를 증가시킬 것이다. 증폭된 영역이 항체 유전자와 연관되어 있기 때문에, 항체의 생산 또한 증가할 것이다 [Crouse et al., 1983, Mol. Cell. Biol. 3: 257].

[0566] 숙주 세포를 본 발명의 두 발현 벡터, 즉 중쇄 유래 폴리펩티드를 코딩하는 제1 벡터 및 경쇄 유래 폴리펩티드를 코딩하는 제2 벡터와 함께 공동 형질감염시킬 수 있다. 상기 두 벡터는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드의 동등한 발현을 가능케 하는 동일한 선별가능한 마커를 함유할 수 있다. 별법으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 양자 모두를 코딩하고 발현시킬 수 있는 단일 벡터를 사용할 수 있다. 그러한 상황에서, 경쇄는 중쇄 전에 위치하여 과량의 독성 유리 중쇄를 예방해야 한다 [Proudfoot, 1986, Nature 322: 52; and Kohler, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 2197]. 중쇄 및 경쇄를 위한 코딩 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다.

[0567] 일단 본 발명의 항체 분자가 재조합 발현에 의해 생산되면, 이뮤노글로불린 분자의 정제를 위한 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 크로마토그래피 (예. 이온 교환, 친화성, 특히 단백질 A 이후의 특정 항원에 대한 친화성, 및 크기 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 분별 용해도 방법에 의해, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 기타 표준 기술에 의해 정제될 수 있다. 또한, 본 발명의 항체 또는 그 단편을, 본원에 기재되거나 또는 달리 당업계에 공지된 이중 폴리펩티드 서열에 융합시켜 정제를 용이하게 할 수 있다.

[0568] **5.11 IL-9 폴리펩티드**

[0569] IL-9 폴리펩티드는 IL-9, 유사체, 유도체 또는 그의 단편이거나, 또는, IL-9, 유사체, 유도체 또는 그의 단편을 포함하는 융합 단백질일 수 있다. IL-9 폴리펩티드는 임의의 종으로부터 온 것일 수 있다. IL-9 폴리펩티드의 뉴클레오티드 및(또는) 아미노산 서열은 문헌 또는 공공 데이터베이스에서 찾을 수 있거나, 또는 뉴클레오티드

및(또는) 아미노산 서열은 당업자에게 알려진 클로닝 및 서열분석 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간 IL-9의 뉴클레오티드 서열은 진뱅크 데이터베이스에서 찾을 수 있다 (예. 접속 번호.NM_000590; FIG. 12 참조). 인간 IL-9의 아미노산 서열은 진뱅크 데이터베이스 (예. 접속 번호 A60480 및 AAC17735; FIG. 13 참조) 및 미국 가출원 제 60/371,683호 (제15면의 인간 IL-9의 아미노산 서열은 특히 본원에 참고로 도입됨)에서 찾을 수 있다. 바람직한 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드는 인간 IL-9, 유사체, 유도체 또는 그의 단편이다.

[0570] IL-9 폴리펩티드는 IL-9의 "프리-스탠딩 (free-standing)" 단편이거나 또는, 그 단편이 부분 또는 영역을, 가장 바람직하게는 단일 연속 영역으로서 형성하는 더 큰 폴리펩티드 내의 IL-9 단편일 수 있다. 본 발명의 항체에 의해 결합될 수 있는 IL-9 단편의 대표적인 예는, 예를 들어, 인간 IL-9에 상응하는 아미노산 서열의 아미노산 잔기 1-15, 16-30, 31-46, 47-55, 56-72, 73-104, 105-126을 포함하거나 또는 이들로 구성된 단편을 포함한다. 또한, 본 발명의 항체에 의해 결합될 수 있는 IL-9 폴리펩티드는, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 10 이상, 11 이상, 12 이상, 13 이상, 14 이상, 15 이상, 20 이상, 30 이상, 40 이상, 50 이상, 60 이상, 70 이상, 80 이상, 90 이상, 100 이상, 110 이상, 120 이상 또는 125 이상 아미노산 길이일 수 있다. 이러한 관계에서, "약"은, 특히 인용된 범위 및 아미노- 및 카르복시-말단 중 어느 하나 또는 양쪽 모두에 몇몇, 약간, 5,4,3,2 또는 1 아미노산 잔기만큼 크거나 작은 범위를 의미한다.

[0571] IL-9 폴리펩티드는 이뮤노글로불린 (IgA, IgE, IgG, IgM)의 불변 도메인, 또는 그 부분 (CH1, CH2, CH3, 또는 이들의 임의의 조합 및 그 부분), 또는 알부민 (재조합 인간 알부민 또는 그 단편 또는 변이체를 비제한적으로 포함 (예를 들어, 본원에 참고로서 그 전체가 도입된, 미국 특허 제5,876,969호 (1999년 3월 2일 발행), 유럽 특허 0 413 622, 및 미국 특허 제 5,766,883호 (1998년 6월 16일 발행) 참조))과 융합하여 키메라 폴리펩티드를 생성할 수 있다. 그러한 융합 단백질은 정제를 용이하게 할 수 있으며 생체 내 반감기를 증가시킬 수 있다. 이는, 인간 CD4 폴리펩티드의 처음 두 도메인 및 포유동물 이뮤노글로불린의 중쇄 및 경쇄의 불변 영역의 다양한 도메인으로 구성된 키메라 단백질에 대하여 보여졌다. 예를 들어, 유럽 특허 394,827호; [Traunecker et al., Nature, 33 1: 84 86 (1998)]를 참고할 수 있다. 상피 장벽을 지나 면역계로의 항원의 향상된 전달은, IgG 또는 Fc 단편과 같은 FcRn 결합 파트너에 접합된 항원 (예. 인슐린)에 대해 입증되었다 (예. 국제 공개 WO 96/22024 및 WO 99/04813 참조). IgG 부분 디설피드 결합으로 인해 디설피드-연결된 2량체 구조를 가지는 IgG 융합 단백질 또한 단량체성 폴리펩티드 또는 그 단편 단독 보다 다른 분자를 결합 및 중화하는 데 더욱 효율적인 것으로 나타났다. 예를 들어, [Fountoulakis et al., J. Biochem., 270: 3958-3964 (1995)]를 참조할 수 있다. 상기 에피토프를 코딩하는 핵산 또한 관심 에피토프 태그(예. 헤마글루티닌 ("HA") 태그 또는 플래그 태그)로서 관심 유전자와 재조합되어, 발현된 폴리펩티드의 검출 및 정제를 보조할 수 있다. 예를 들어, Janknecht 등에 의해 기술된 시스템은 인간 세포주에서 발현된 비변성 융합 단백질의 즉각적인 정제를 허용한다 [Janknecht et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8972-897]. 이 시스템에서, 관심 유전자는 우두 (vaccinia) 재조합 플라스미드로 서브클로닝되어, 유전자의 오픈 해독 프레임이 여섯개의 히스티딘 잔기로 구성된 아미노-말단 태그에 과다기적으로 융합된다. 태그는 융합 단백질을 위한 매트릭스-결합 도메인으로서의 역할을 한다. 재조합 우두 바이러스로 감염된 세포로부터의 추출물을 Ni²⁺ 니트릴로아세트산-아가로스 컬럼 상에 로딩하고, 히스티딘 태그된 단백질을 이미다졸 함유 완충액으로 선별적으로 용출할 수 있다.

[0572] 구체적인 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드는 이중 항원 (예를 들어, 폴리펩티드, 탄수화물, 인지질 또는 핵산)과 융합된다. 구체적인 실시양태에서, 이중 항원은 면역원이다.

[0573] 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드는 IL-9의 유도체 또는 그 에피토프-함유 단편이다. 그러한 유도체는, IL-9를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 무작위 돌연변이유발에 의해, 오류가 쉬운 (error-prone) PCR, 무작위 뉴클레오티드 삽입 또는 재조합 이전의 기타 방법에 의해 생성될 수 있다. 별법으로, 부위 지정 돌연변이유발 기술을 사용하여 유도체를 생성할 수 있다. 기능을 위해 필수적인 IL-9 폴리펩티드 중의 아미노산은, 당업계에 공지된, 부위 지정 돌연변이유발 또는 알라닌-스캐닝 돌연변이유발 [Cunningham and Wells, Science 244: 1081-1085 (1989)]과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 확인할 수 있다. 후자의 절차는 분자 중의 모든 잔기에 단일 알라닌 돌연변이를 도입한다. 생성된 돌연변이체 분자를 이어, 예를 들어 증식, 분화, 및(또는) 활성화와 같은 리간드 결합 및 림프구 (예를 들어, B 세포) 자극 능력과 같은 기능적 활성화에 대해 테스트한다. 본 발명의 일 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드는 천연 IL-9 아미노산 서열(예를 들어, 천연 인간 IL-9 아미노산 서열)에 비해, 하나 이상의 보존적 아미노산 치환, 그러나 50 이하의 보존적 아미노산 치환, 더더욱 바람직하게는 40 이하의 보존적 아미노산 치환, 더더욱 바람직하게는 30 이하의 보존적 아미노산 치환, 그리고 더더욱 바람직하게는 20 이하의 보존적 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 또다른 실시양태에

서, IL-9 폴리펩티드는 천연 IL-9 아미노산 서열 (예. 천연 인간 IL-9 아미노산 서열)에 비해 하나 이상의 보존적 아미노산 치환; 그러나 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 이하의 보존적 아미노산 치환을 함유하는 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드는 천연 IL-9 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 보존적 치환 또는 비-보존적 및 보존적 아미노산 치환의 조합을 함유하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0574] IL-9 폴리펩티드의 특성을 개선 또는 변경시키기 위해, 단백질 공학을 사용할 수 있다. 당업자에게 공지된 재조합 DNA 기술을 사용하여 단일 또는 복수의 아미노산 치환, 결실, 부가 또는 융합 단백질을 포함하는 신규 돌연변이체 단백질 또는 "뮤테인"을 생성시킬 수 있다. 그러한 변형 폴리펩티드는 예를 들어, 향상된 활성 또는 증가된 안정성을 나타낼 수 있다. 또한, 이들은 최소한 특정 정제 및 저장 조건 하에서, 상응하는 천연 폴리펩티드에 비해 더욱 높은 수율로 정제되고 더욱 양호한 용해도를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 많은 단백질의 경우, 생물학적 기능을 실질적으로 상실하지 않고 N-말단 또는 C-말단에서 하나 이상의 아미노산을 제거할 수 있다는 것이 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, [Ron et al., J. Biol. Chem., 268:2984-2988 (1993)]는 심지어 3, 8 또는 27 아미노-말단 아미노산 잔기가 없어도 해파린 결합 활성을 가지는 변형 KGF 단백질을 보고하였다. 따라서, 본 발명의 항체는 단백질 공학에 의해 생성된 IL-9 폴리펩티드 돌연변이체 또는 변이체와 결합할 수 있다.

[0575] 또다른 실시양태에서, IL-9 폴리펩티드는 천연 IL-9 아미노산 서열 (예를 들어, 천연 인간 IL-9 아미노산 서열)과 50% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상 동일하다.

[0576] **5.12 폴리펩티드 생산 방법**

[0577] 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 및 융합 단백질은 표준 재조합 DNA 기술 또는 단백질 합성 기술에 의해, 예를 들어 펩티드 합성기를 사용하여, 생산할 수 있다. 예를 들어, 자동화된 DNA 합성기를 포함하는 통상적인 기술에 의해 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질을 코딩하는 핵산 분자를 합성할 수 있다. 별법으로, 앵커 (anchor) 프라이머를 사용하여 유전자 단편의 PCR 증폭을 수행할 수 있는데, 앵커 프라이머는 두 개의 연속적인 유전자 단편 사이의 상보적 돌출(overhang)을 야기시키며, 이는 후속적으로 어닐링 및 재증폭되어 키메라 유전자 서열을 생성한다 (예를 들어, [Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, 1992] 참조).

[0578] 당업자가 얻을 수 있는 임의의 정보로부터 (즉, 진뱅크, 문헌으로부터 또는 일상적인 클로닝에 의해), 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 획득할 수 있다. 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 및 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 적절한 발현 벡터, 즉 삽입된 단백질-코딩 서열의 전사 및 번역에 필요한 요소를 함유하는 벡터 내로 삽입할 수 있다. 본 발명에서 다양한 숙주-벡터 시스템을 활용하여 단백질-코딩 서열을 발현시킬 수 있다. 이들은 바이러스에 의해 감염된 포유동물 세포 시스템 (예. 우두 바이러스, 아데노바이러스 등); 바이러스에 의해 감염된 곤충 세포 시스템 (예. 바콜로바이러스); 효모 벡터를 함유하는 효모와 같은 미생물; 또는 박테리오파지, DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA로 형질전환된 박테리아를 비제한적으로 포함한다. 벡터의 발현 요소는 강도 및 특이성 면에서 다양하다. 사용되는 숙주-벡터 시스템에 따라, 다수의 적합한 전사 및 번역 요소 중 임의의 것을 사용할 수 있다.

[0579] 폴리펩티드, 펩티드, 단백질, 또는 융합 단백질의 발현을 당업계에 공지된 임의의 프로모터 또는 인핸서 요소에 의해 제어할 수 있다. 융합 단백질을 코딩하는 유전자의 발현을 제어하기 위해 사용될 수 있는 프로모터는 다음을 비제한적으로 포함한다: SV40 초기 프로모터 영역 [Bernoist and Chambon, 1981, Nature 290:304-310], 라우스(Rous) 육종 바이러스의 3' 긴 말단 반복부에 함유된 프로모터 [Yamamoto, et al., 1980, Cell 22:787-797], 헤르페스 티미딘 키나제 프로모터 [Wagner et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 78: 1441-1445], 메탈로티오네인 유전자의 조절 서열 [Brinster et al., 1982, Nature 296: 39-42], 테트라사이클린 (Tet) 프로모터 [Gossen et al., 1995, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 89: 5547-5551]; 베타-락타마제 프로모터와 같은 원핵생물 발현 벡터 [Villa-Kamaroff, et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:3727-3731], 또는 tac 프로모터 [DeBoer, et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 21-25]; [Scientific American, 1980, 242: 74-94의 "Useful proteins from recombinant bacteria"] 또한 참조); 노팔린(nopaline) 합성효소 프로모터 영역을 포함하는 식물 발현 벡터 [Herrera-Estrella et al., Nature 303: 209-213] 또는 콜리플라워 모자이크 바이러스 35S RNA 프로모터 [Gardner, et al., 1981, Nucl. Acids Res. 9:2871], 및 광합성 효소 리블로스 이인산 카복실라제의 프로모터 [Herrera-Estrella et al., 1984, Nature 310: 115-120]; Gal 4 프로모터, ADC (알코올 데히드로게나제) 프로모터, PGK (포스포글리세롤 키나제) 프로모터, 알칼린 포스파타제 프로모

터와 같은 효모 또는 다른 진균으로부터의 프로모터 요소, 및 조직 특이성을 나타내고 유전자이식 동물에서 사용되어 온 다음과 같은 동물 전사 제어 영역: 췌장선방세포에서 활성인 엘라스타제 I 유전자 제어 영역 [Swift et al., 1984, Cell 38: 639-646]; [Ornitz et al., 1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50: 399-409]; [MacDonald, 1987, Hepatology 7: 425-515]; 췌장 베타 세포에서 활성인 인슐린 유전자 제어 영역 [Hanahan, 1985, Nature 315:115-122], 림프양 세포에서 활성인 이뮤노글로블린 유전자 제어 영역 [Grosschedl et al., 1984, Cell 38: 647-658]; [Adames et al., 1985, Nature 318: 533-538]; [Alexander et al., 1987, Mol. Cell. Biol. 7: 1436-1444], 고환, 유방, 임파 및 비만 세포에서 활성인 마우스 유방 종양 바이러스 제어 영역 [Leder et al., 1986, Cell 45: 485-495], 간에서 활성인 알부민 유전자 제어 영역 [Pinkert et al., 1987, Genes and Devel. 1: 268-276], 간에서 활성인 알파-태아단백질 유전자 제어 영역 [Krumlauf et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5: 1639-1648]; [Hammer et al., 1987, Science 235: 53-58]; 간에서 활성인 알파 1-안티트립신 유전자 제어 영역 [Kelsey et al., 1987, Genes and Devel. 1: 161-171], 골수 세포에서 활성인 베타-글로빈 유전자 제어 영역 [Mogram et al., 1985, Nature 315: 338-340]; [Kollias et al., 1986, Cell 46: 89-94]; 뇌 중의 올리고덴드로사이트 세포 중에서 활성인 미엘린 기저 단백질 유전자 제어 영역 [Readhead et al., 1987, Cell 48: 703-712]; 골격근에서 활성인 미오신 경쇄-2 유전자 제어 영역 [Sani, 1985, Nature 314: 283-286]; 뉴런성 세포에서 활성인 뉴론-특이적 에놀라제 (NSE) [Morelli et al., 1999, Gen. Virol. 80: 571-83]; 뉴런성 세포에서 활성인 뇌-유래 신경성장인자 (BDNF) 유전자 제어 영역 [Tabuchi et al., 1998, Biochem. Biophysic. Res. Com. 253: 818-823]; 성상세포에서 활성인 성상교세포 특이 단백질 (GFAP) 프로모터 [Gomes et al., 1999, Braz J Med Biol Res 32 (5):619-631]; [Morelli et al., 1999, Gen. Virol. 80: 571-83] 및 시상하부에서 활성인 성선자극 방출 호르몬 유전자 제어 영역 [Mason et al., 1986, Science 234: 1372-1378].

[0580] 구체적 실시양태에서, 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질의 발현은 구성적 프로모터에 의해 조절된다. 또다른 실시양태에서, 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질의 발현은 유도가능한 프로모터에 의해 조절된다. 또다른 실시양태에서, 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질의 발현은 조직-특이적 프로모터에 의해 조절된다.

[0581] 구체적 실시양태에서, 폴리펩티드, 펩티드, 단백질, 또는 융합 단백질-코딩 핵산에 작동가능하게 연결된 프로모터, 1개 이상의 복제 기점, 및 임의적으로 1종 이상의 선별가능한 마커 (예를 들어 항생제 내성 유전자)를 포함하는 벡터를 사용한다.

[0582] 포유동물 숙주 세포에서, 다수의 바이러스-기저 발현 시스템을 사용할 수 있다. 아데노바이러스를 발현 벡터로서 사용하는 경우, 폴리펩티드 또는 융합 단백질 코딩 서열을 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, 예를 들어 후기 프로모터 및 3부분 리더 서열에 라이게이션시킬 수 있다. 이어 이 키메라 유전자를 시험관내 또는 생체내 재조합에 의해 아데노바이러스 계놈에 삽입할 수 있다. 바이러스 계놈의 비-필수 영역 (예. 영역 E1 또는 E3)에의 삽입은 감염 숙주 중에서 생존할 수 있고 항체 분자를 발현시킬 수 있는 재조합 바이러스를 생성시킬 것이다 (예. [Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA81: 355-359]). 삽입된 융합 단백질 코딩 서열의 효율적인 번역을 위해 특정 개시 신호가 또한 요구될 수 있다. 이들 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접 서열을 포함한다. 또한, 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해 원하는 코딩 서열의 해독 프레임과 상이 일치해야 한다. 이들 외인성 번역 제어 신호 및 개시 코돈은 천연 및 합성 모두의 다양한 기원을 가질 수 있다. 발현의 효율성은 적절한 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등을 포함함으로써 향상될 수 있다 [Bittner et al., 1987, Methods in Enzymol. 153: 51-544].

[0583] 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질을 코딩하는 유전자의 삽입을 함유하는 발현 벡터를 세 가지 일반적 접근법으로 확인할 수 있다: (a) 핵산 혼성화, (b) "마커" 유전자 기능의 존재 또는 부재, 및 (c) 삽입된 서열의 발현. 첫번째 접근법에서, 각각 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질을 코딩하는 삽입된 유전자에 상동성인 서열을 포함하는 프로브를 사용하는 핵산 혼성화에 의해, 발현 벡터 중에서 폴리펩티드, 펩티드, 단백질, 또는 융합 단백질을 코딩하는 유전자의 존재를 검출할 수 있다. 두번째 접근법에서, 벡터 중 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 삽입에 의해 야기되는 어떤 "마커" 유전자 기능 (예. 티미딘 키나제 활성, 항생제에 대한 내성, 형질전환 표현형, 바콜로바이러스 중 봉입체 형성 등)의 존재에 기초하여 재조합 벡터/숙주 시스템을 확인 및 선별할 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 벡터의 마커 유전자 서열 내에 삽입하면, 융합 단백질 삽입체를 코딩하는 유전자를 함유하는 재조합체를 마커 유전자 기능의 부재에 의해 확인할 수 있다. 세번째 접근법에서, 재조합체에 의해 발현되는 유전자 생성물 (예를 들어, 융합 단백질)을 검정함으로써 재조합 발현 벡터를 확인할 수 있다. 그러한 검정

은 예를 들어 시험관내 검정 시스템 중의 융합 단백질의 물리적 또는 기능적 특성, 예를 들어, 항체에 대한 결합을 기초로 할 수 있다.

[0584] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조정하거나 원하는 특정 방식에서의 유전자 생성물을 변형하고 처리하는 것을 숙주 세포 균주로 선택할 수 있다. 특정한 프로모터로부터의 발현은 특정한 유도자의 존재하에서 향상될 수 있다. 즉, 유전자조작 처리된 융합 단백질의 발현을 조절할 수 있다. 나아가 여러 숙주 세포들은 번역 및 번역 후 처리와 변형 (예컨대 글리코실화, 단백질의 인산화)에 있어서 특징적이고 특이한 메커니즘을 갖는다. 적절한 세포주 또는 숙주 시스템은 발현되는 외래 단백질의 목적하는 변형 및 처리를 보장하도록 선택할 수 있다. 예컨대, 박테리아 시스템에서의 발현은 글리코실화 되지 않은 생성물을 얻게 되고 효모에서의 발현은 글리코실화된 생성물을 얻게 된다. 유전자 생성물의 1차 전사체, 글리코실화 및 인산화의 적절한 처리를 위한 세포 기구를 갖고 있는 진핵 숙주 세포를 사용할 수 있다. 이러한 포유류 숙주 세포들로는 CHO, VERY, BHK, HeLa, COS, MDCK, 293, 3T3, WI38, NS0, 특히, 예컨대 SK-N-AS, SK-N-FI, SK-N-DZ 인간 뉴로블라스토마 (neuroblastomas)[Sugimoto et al., 1984, J. Natl. Cancer Inst. 73:51-57], SK-N-SH 인간 뉴로블라스토마 [Biochim. Biophys. Acta, 1982,704: 450-460], 다오이(Daoy) 인간 소뇌 메둘로블라스토마(medulloblastomas) [He et al., 1992, Cancer Res. 52: 1144-1148] DBTRG-05MG 글리오블라스토마(glioblastoma) 세포 [Kruse et al., 1992, In Vitro Cell. Dev. Biol. 28A: 609-614], IMR-32 인간뉴로블라스토마 [CancerRes., 1970,30: 2110-2118], 1321N1 인간 아스트로시토마 (astrocytoma) [Proc. Natl Acad. Sci. USA, 1977,74: 4816], MOG-G-CCM 인간 아스트로시토마 [Br. J. Cancer, 1984, 49: 269], U87MG 인간 글리오블라스토마-아스트로시토마 [Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1968,74: 465-486], A172 인간 글리오블라스토마 [Olopade et al., 1992, Cancer Res. 52: 2523-2529], C6 래트 신경교종 세포 [Benda et al., 1968, Science 161: 370-371], Neuro-2a 마우스 뉴로블라스토마 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1970,65: 129-136], NB41A3 마우스 뉴로블라스토마 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1962,48: 1184-1190], SCP 양(sheep) 맥락막 망상조직 [Bolin et al., 1994, J. Virol. Methods 48: 211-221], G355-5, PG-4 고양이 정상 성상세포 [Haapala et al., 1985, J. Virol. 53: 827-833], Mpf 흰족제비 뇌 [Trowbridge et al., 1982, In Vitro 18: 952-960]와 같은 뉴로날 세포주, 및 예컨대, CRL7030 and Hs578Bst와 같은, 예컨대 CTX TNA2 래트 정상 대뇌피질 [Radany et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 6467-6471]과 같은 정상 세포주를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 더욱이, 상이한 벡터/숙주 발현 시스템은 처리 반응에 상이한 정도로 영향을 미칠 수 있다.

[0585] 재조합 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질을 장기간 고수율로 제조하기 위해서는 안정적인 발현이 바람직하다. 예를 들어, 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질을 안정적으로 발현하는 세포주를 처리할 수 있다. 바이러스 복제 기점을 포함하는 발현 벡터를 사용하기보다는, 적절한 발현 조절 요소 (예컨대 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위 등) 및 선별가능한 마커에 의해 조절되는 DNA로 숙주 세포를 형질전환시킬 수 있다. 외래 DNA를 도입한 후 유전자조작 처리한 세포를 영양 배지에서 1-2일간 성장하도록 하고 그 다음에 선택된 배지로 바꿀 수 있다. 재조합 플라스미드 중의 선별가능한 마커는 선별에 대한 저항성을 부여하고 세포가 플라스미드를 그 염색체 내로 안정적으로 통합하고 성장하여, 차례로 클로닝 및 세포주 내로 확장될 수 있는 중심(foci)을 형성할 수 있게 한다. 이 방법은 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질을 발현하는 세포주를 처리하는데 바람직하게 사용될 수 있다. 이렇게 유전자 조작된 세포주는 IL-9 폴리펩티드에 면역특이적으로 결합하는 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질의 활성에 영향을 미치는 화합물들을 스크리닝 및 평가하는데 특히 유용할 수 있다.

[0586] 많은 선별 시스템이 사용될 수 있으며, 여기에는 헤르페스 단순 바이러스 티미딘 키나아제 [Wigler, et al., 1977, Cell 11: 223], 하이포크산틴-구아닌 포스포리보오실트랜스퍼라제 [Szybalska & Szybalski, 1962, Proc. Natl. Acad. Sci. USA48: 2026], 및 아데닌 포스포리보오실트랜스퍼라제 [Lowy, et al., 1980, Cell 22: 817] 유전자가 포함되나 이들로 한정되지는 않으며, 이들은 각각 tk-, hgprt- 또는 aprt-세포에 사용될 수 있다. 또한, 메토타렉세이트에 대한 내성을 부여하는 dhfr [Wigler, et al.,1980, Natl. Acad. Sci. USA 77:3567; O'Hare, et al.,1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 1527], 마이코페놀산에 대한 내성을 부여하는 gpt [Mulligan & Berg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 2072], 아미노글리코사이드 G-418에 대한 내성을 부여하는 neo [Colberre-Garapin,et al., 1981, J. Mol. Biol. 150: 1], 및 하이그로마이신 유전자에 대한 내성을 부여하는 hygro [Santerre, et al., 1984, Gene 30: 147]에 대한 선별의 근거로서 대사 길항물질 내성을 사용할 수 있다.

[0587] 재조합 발현에 의해 일단 본 발명의 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 융합 단백질을 제조하면, 당업계에 공지된 임의의 단백질 정제 방법, 예컨대 크로마토그래피 (예컨대 이온교환, 친화도, 특히 단백질 A 후의 특이 항원

에 대한 친화도, 및 크기별 분리 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 용해도 차이, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 기타 표준 기술에 의하여 이를 정제할 수 있다.

[0588] <실시예>

[0589] **6. 실시예**

[0590] 본 발명의 특정 실시양태를 이하의 실시예에서 예시하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0591] **6.1 실시예 1: 항-IL-9 항체 7F3com-2H2의 제조**

[0592] pMI347 벡터를 사용하여 항-IL-9 인간화 모노클로날 항체 7F3com-2H2를 제조하였다. 7F3com-2H2의 발현을 코딩하는 pMI347 벡터는 글루타민 합성효소 선별가능한 마커 발현 카세트, 2H2 카파(kappa) 경쇄 cDNA 발현 카세트, 2H2 γ 1 중쇄 미니유전자 발현 카세트, 및 박테리아 복제 기점 및 항생제 내성 유전자의 4가지 독립적인 유전 요소들로 이루어져 있다.

[0593] 첫 번째 요소, 글루타민 합성효소 선별가능한 마커 발현 카세트는 효율적인 mRNA 절단 및 폴리아데닐레이트 꼬리의 부가를 위한 원숭이 바이러스 40 (SV40) 초기 인핸서 및 프로모터 및 SV40 초기 스플라이싱 및 폴리아데닐화 영역의 지배를 받는 햄스터 글루타민 합성효소 (GS) cDNA 요소로 이루어진다. 이 요소는 숙주 세포 계놈 내에서 플라스미드의 통합, 증폭 및 안정한 유지를 위해 필요하다.

[0594] 2H2 중쇄 및 경쇄 발현 카세트 각각은 인간 사이토메갈로바이러스 메이저 극초기(hCMVie) 인핸서, 프로모터, 및 2H2 경쇄 cDNA의 고수준 전사를 명령하는 5'- 미번역 영역, 및 효율적인 폴리아데닐화를 위한 아테(athe) SV40 초기 폴리아데닐화 영역으로 이루어진다. 이러한 강력한 인핸서/프로모터 및 효율적인 폴리아데닐화 영역의 조합은 세포 내에서 안정한 2H2 경쇄 mRNA의 높은 수준을 보장한다. 경쇄 및 중쇄 발현 카세트들은 무린 면역글로불린 뮤(mu) 전사 종결 영역에 의해 분리되어 다운스트림 유전자의 전사 방해를 예방한다.

[0595] pMI347 벡터의 마지막 요소는 바이러스 복제 기점 및 항생제 내성 유전자 (예를 들어, 베타-락타마제 유전자)이고, 벡터 대장균의 전파 및 선택을 고려한 것이다.

[0596] 항-IL-9 모노클로날 항체 7F3com-2H2를 코딩하는 pMI347 벡터는 대장균(DH5- α)의 형태로 특허 절차상 미생물 기탁의 국제적 승인에 관한 부다페스트 조약 ("부다페스트 조약")의 규정하에 2004년 4월 9일자로 미국 버지니아주 마나사스에 소재하는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection, ATCC)에 기탁 번호 PTA-5913으로 기탁되었다.

[0597] **7F3com-2H2의 일시적인 포유동물 세포 발현**

[0598] 발현 벡터 pMI347을 일시적 발현을 위한 지질 매개 형질감염을 통하여 293-H 세포에 도입하였다. 72시간 후에 세포 배양 상등액을 수거하고 신선한 성장 배지를 각 플레이트에 가하였다. 96시간 후 이 과정을 반복하였다. 세 번째 수거 후, 세포 배양 상등액을 폴딩하고 인간 IgG 함량을 분석하였다.

[0599] **7F3com-2H2의 안정한 포유동물 세포 발현**

[0600] 발현 벡터 pMI347을 Sal I 제한 효소로 선형화하고 전기천공에 의해 NSO 세포 내로 도입하였다. 글루타민 무함유 배지 내에서 숙주 세포 계놈 내로 플라스미드를 통합시키기 위하여 세포를 선별하였다. 글루타민 무함유 환경에서 생존한 콜로니들을 면역글로불린 발현을 위해 스크리닝하고 최고 발현 콜로니들을 확장시켰다. 그리고 나서 이들 1차 형질감염체들을 글루타민 무함유 배지 내에서 제한 희석하여 클로닝하고 생산성이 높은 아집단들을 단리 하였다. 상기 클론들을 특정 생산성 및 성장 특성에 대해 스크리닝하였다. 높은 생산성과 신속한 성장의 가장 바람직한 조합을 나타낸 클론들을 생산 세포주로서 평가하기 위해 선별하였다.

[0601] **7F3com-2H2의 정량화**

[0602] 샌드위치 ELISA를 사용하여 7F3com-2H2 항체에 대해 세포 배양 상등액을 스크리닝하였다. 염소-항-인간 IgG로 코팅된 검정 플레이트를 세척하고 세포 배양 상등액 및 인간 IgG 표준과 함께 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 플레이트들을 세척하여 비결합 IgG를 제거하였다. 그 다음 플레이트들을 양고추냉이 퍼옥시다제-표지된 염소-항-인간 IgG 2차 항체와 반응시켰다. 인큐베이션한 후, 플레이트들을 다시 세척하였다. 발색성 기질 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘을 각 웰에 가하고 5분 후 0.1N 황산을 가하여 기질 턴오버(turnover)를 종결시켰다. 그 다음 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 450nm에서 기질 턴오버를 측정하였다. 표준 곡선을 로그-직선 상관관계로 플로팅하고 미지의 시료를 표준 곡선과 비교하여 그들의 인간 IgG 함량을 평가하였다.

- [0603] **6.2 항체 정제**
- [0604] 이하의 단락에서는 본 발명의 방법에 사용되는 항체 정제 방법을 기술한다.
- [0605] **완충액 성분 및 장치**
- [0606] 완충액, 처리 용액 및 세척 용액들은 주사용수 (Water For Injection, WFI)로 제조한다. 완충액들을 생체부담 (bioburden) 및 내독소에 대해 시험한다.
- [0607] **완충액 및 처리 용액**
- [0608] 0.1M 시트르산
- [0609] 10 mM 시트르산 나트륨, 80 mM NaCl, pH 4.6
- [0610] 25 mM 인산 나트륨, pH 6.5
- [0611] 20 mM 트리스-염산, 40 mM NaCl, pH 7.5
- [0612] 0.5 M 인산 나트륨, pH 6.5
- [0613] 5 mM 인산 나트륨, 40 mM NaCl, pH 6.5
- [0614] 50 mM 글리신-염산, 30 mM NaCl, pH 2.5
- [0615] 50 mM 글리신-염산, pH 2.35
- [0616] 1.0 mM 트리스 염기
- [0617] **세척 및 저장 용액**
- [0618] 주사용수 (WFI)
- [0619] 1.0 N NaOH
- [0620] 0.1 N NaOH
- [0621] 20% (v/v) 에탄올
- [0622] 0.5 N NaOH, 400 ppm 하이포아염소산 나트륨염
- [0623] **제형화 완충액**
- [0624] 10 mM 히스티딘, 150 mM NaCl, pH 6.0
- [0625] 4 M 염화나트륨
- [0626] **장치 (동등한 성능을 갖는 것들로 치환할 수 있음)**
- [0627] 300 kg 저울
- [0628] 전도도 계량기
- [0629] 교반 플레이트
- [0630] pH 측정기
- [0631] 용기: 적절한 크기의 스테딤(Stedim (상표명)) 봉투, 완충액 탱크, PETG 병
- [0632] 왓슨 말로우(Watson Marlow) 1700 연동펌프
- [0633] 웨지우드(Wedgewood) UV, pH, 전도도 장치
- [0634] 아머삼 파마시아(Amersham Pharmacia) 크로마토그래피 조정기
- [0635] 충전 POROS HS50 양이온 교환 겔
- [0636] 충전 Pharmacia r단백질 A 친화도 겔
- [0637] 충전 POROS HQ 음이온 교환 겔

- [0638] 멸균된 비발열성 실리콘 튜브
- [0639] 인테그리티테스트(Integritest) 필터 인테그리티 테스터 II
- [0640] 멸균된 아사히 플라노바(Asahi Planova) 20 N 바이러스 제거 멤브레인 필터
- [0641] 밀리포어(Millipore) 0.2 마이크론 듀라포어(Durapore) 필터
- [0642] 밀리포어 멀티미디어 필터
- [0643] CUNO 60LP, 10/60 SP 필터
- [0644] CUNO 필터 하우징
- [0645] 클래스(Class) 100 후드
- [0646] **항체의 정제 및 제형화**
- [0647] 정제 방법은 세 개의 크로마토그래피 단계, 나노여과 단계, 낮은 pH 처리 단계 및 제형화를 포함한다. 이 단계들은 숙주 세포 단백질, DNA 및 BSA 및 트랜스페린(trasferrin)과 같은 세포 배양액 성분을 제거하기 위하여 고안된 것이다. 또한, 이 방법은 생체 부담 및 내독소를 조절하는 단계 및 바이러스를 제거 및 불활성화시키는 단계들을 포함한다.
- [0648] **조건화 배지 (단계 1 내지 6)**
- [0649] 단일 세포 배양 로트(lot)로부터 유래하거나 또는 다중 세포 배양 로트들로부터 풀링한 조건화 배지를 단일 로트로서 정제한다. 단일 로트 사이즈로 규모를 맞춘 다운스트림 처리 단계들을 이용하고 정제 로트 숫자를 줄이기 위해서 다중 세포 배양액 로트들을 하나의 정제 로트로 조합한다. 예를 들어, 130 L 및 250 L 세포 배양액 바이오반응기의 작업 부피는 각각 대략 100 L 및 200 L 이므로, 이러한 두 개의 세포 배양액 로트들을 풀링하여 하나의 300 L 정제 로트로 조작할 수 있다. DNA를 검출하기 위하여 피코그린(PicoGreen) 또는 정량 PCR 검정을 사용하여 생성물 시료의 DNA를 분석한다. 단백질 농도는 단백질 A 결합 가능한 HPLC 검정 또는 280 nm에서의 UV 흡광에 의해 측정한다. 생성물을 함유하는 공정 스트림을 내독소 및 생체부담에 대해 모니터링한다. 컬럼 유출물은 내독소에 대해 모니터링한다. 각 단계들을 아래에 요약 기술하였다.
- [0650] **조건화 배지 조정 및 여과 (단계 7)**
- [0651] 0.1 M 시트르산으로 조건화 배지의 pH를 4.6 ± 0.2 로 조정한다. 조정된 조건화 배지를 밀리포어 0.2 마이크론 듀라포어(Durapore) 필터와 함께 CUNO 필터를 사용하여 여과한다.
- [0652] **양이온 교환 크로마토그래피 단계 (단계 8)**
- [0653] 조정 및 여과한 조건화 배지를 10 mM 인산나트륨, 80 mM 염화나트륨, pH 4.6으로 평형화된 양이온 교환 컬럼에 로딩한다. 결합된 항체는 동일한 완충액을 사용하여 세척한다. 그 다음 25 mM 인산나트륨 pH 6.5로 컬럼을 세척하여 공정 불순물, 특히 BSA를 제거한다. 20 mM 트리스-염산 완충액, 40 mM NaCl, pH 7.5를 사용하여 생성물을 용리한다. 생성물을 용리한 후, 컬럼을 1.0 N NaOH로 크리닝하고 실온에서 0.1 N NaOH내에 보관한다.
- [0654] **r단백질 A 크로마토그래피 (단계 9)**
- [0655] 양이온 교환 생성물을 20 mM 트리스-염산 완충액, 40 mM NaCl, pH 7.5로 평형화된 r단백질 A 컬럼상에 직접 로딩한다. 로딩 후, 컬럼을 평형 완충액으로 세척하고 생성물을 50 mM 글리신, 30 mM NaCl, pH 3.2로 용리한다. 1.0 M 트리스 염기로 r단백질 A 생성물의 pH를 6.5 ± 0.2 로 중화한다. 이 크로마토그래피 단계는 공정과 관계된 추가의 불순물들을 제거한다. 본 단계의 마지막에, 컬럼을 평형 완충액으로 세척하고, 0.1 N NaOH로 크리닝하고, 평형 완충액으로 세척한 다음 실온에서 20% (v/v) 에탄올 중에 보관한다.
- [0656] **음이온 교환 크로마토그래피 (단계 10)**
- [0657] 본 크로마토그래피 단계는 공정과 연관된 임의의 극미량 수준의 불순물들을 제거하기 위해 고안된 마지막 단계이다. 컬럼을 0.5 M 인산나트륨, pH 6.5로 평형화시킨 다음 5 mM 인산나트륨, 40 mM 염화나트륨, pH 6.5로 평형화시킨다. 이러한 상태하에서, 중화된 r단백질 A 생성물을 평형화된 음이온 교환 컬럼상에 로딩하고, 이러한 상태하에서 생성물을 비결합 분획으로 회수하고 공정 관련 불순물들을 컬럼내에 존속시킨다. 컬럼을 1.0 N NaOH로 크리닝하고 실온에서 0.1 N NaOH중에 보관한다.

[0658] **나노여과 (단계 11)**

[0659] 먼저 주사용수(WFI)로, 그 다음 5 mM 인산나트륨, 40 mM 염화나트륨 pH 6.5로 씻어내려 준비한 멸균된 플라노바 (Planova) (상표명) 20 N 멤브레인 (기공 크기 = 20 nm)을 통해 음이온 교환 생성물을 여과한다. 생성물을 여과한 다음 적은 부피의 5 mM 인산나트륨, 40 mM 염화나트륨, pH 6.5로 필터를 씻어 생성물 회수를 극대화한다. 여과후 나노필터의 보전상태를 시험한다.

[0660] **낮은 pH 처리 (단계 12)**

[0661] 50 mM 글리신, pH 2.35로 나노여과한 생성물의 pH를 3.4 ± 0.1 로 조정하고 이 pH를 30 ± 10 분간 유지한다. 낮은 pH 처리 후, 1.0 M 트리스 염기로 생성물 pH를 6.5 ± 0.2 로 조정한다.

[0662] **6.3 IL-9 항체와 RHUIL9의 상호작용**

[0663] 가용성 7F3com-2H2 및 MH9A3 (양자는 IgG 및 Fab 형태)와 고정화 rhuIL9의 상호작용을 BIAcore 3000 장비 [스웨덴 웁살라에 소재한 파마시아 바이오센서(Pharmacia Biosensor) 제품]를 사용하는 표면 세포질유전자 공명 검출(surface plasmon resonance detection)로 모니터링하였다. 100 내지 200 RU의 표면 밀도에서 아민 커플링 키트를 사용하여 CM5 센서칩 (파마시아 바이오센서 제품)의 텍스트란 매트릭스에 rhuIL9을 결합시켰다. 7F3com-2H2는 0.15 M NaCl, 3 mM EDTA 및 0.005% P20을 함유하는 0.01 M HPES pH 7.4중에 희석시켰다. 이후의 모든 희석은 동일한 완충액에서 행하였다. 모든 결합 실험은 25°C, 0.19 nM 내지 100 nM의 농도 범위, 75 μ l/min의 유동 속도에서 수행하였다. 약 35분간 데이터를 수집하고 30 mM HCl의 3회 1분 펄스를 사용하여 표면을 재생시켰다. 또한 항체들을 비코팅된 세포상으로 흐르게 하여 이러한 블랭크 시험으로부터 얻은 센서그램을 rhuIL-9 결합된 칩으로 얻은 것으로부터 공제하였다. 데이터는 1: 1 랑뮈어 결합 모델(Langmuir binding model)에 맞추었다. 알고리즘은 k_{on} 및 k_{off} 모두를 계산하고, 이로부터 겹보기 평형 해리 상수, K_D 를 두 개의 속도 상수의 비율(k_{off}/k_{on})로서 유도한다. 얻은 값들을 아래 표 6에 표시하였다.

표 6

[0664]

분자	k_{on} ($M^{-1} s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	KD (pM)
7F3com-2H2 Fab	1.68×10^5	3.62×10^{-5}	215
7F3com-2H2 IgG	4.76×10^5	2.65×10^{-6}	6
MH9A3 Fab	2.89×10^5	1.80×10^{-4}	623
MH9A3 IgG	3.02×10^5	8.94×10^{-6}	30

[0665] **7. 등가물**

[0666] 당업자는 단지 일상적인 실험만을 사용하여 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정한 실시양태의 많은 등가물들을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물들도 이하의 특허청구범위에 포함되는 것이다.

[0667] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허출원들은 각 개별적인 간행물, 특허 또는 특허출원을 참고로 본 명세서에 도입한다고 특별하고 개별적으로 표시한 것과 같은 정도로 본 명세서에 참고로 도입한다.

수탁번호

[0668] 기탁기관명 : American Type Culture Collection
 수탁번호 : PTA05913
 수탁일자 : 20040409

도면

도면1a

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYWIEWVRQAPGGLEWMGEI
LPGSGTTNYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARADYYGS
DYVKFDYWGQGLTVTVSS

도면1b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQHVGHVTVWYQQKPGKAPKLLIYSTSY
RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFYSYPLTFGGGKVEIK

도면2a

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYWIEWVRQAPGGLEWMGE
WLPGSGTTNYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARADYY
GSDYVKFDYWGQGLTVTVSS

도면2b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQHVGHVTVWYQQKPGKAPKLLIYSTSY
RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFYSYPLTFGGGKVEIK

도면3a

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYWIEWVRQAPGGLEWMGEWL
PGSGTTNYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARADYYGSD
HVKFDYWGQGLTVTVSS

도면3b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCLASQHVGHVTVWYQQKPGKAPKLLIYGTSY
RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFYDYPLTFGGGKVEIK

도면4a

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYWIEWVRQAPGGLEWMGE
WLPGSGTTNYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARADYY
GSDHVKFDYWGQGLTVTVSS

도면4b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQHVGHVTVWYQQKPGKAPKLLIYGTSY
RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFYDYPLTFGGGKVEIK

도면5a

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGYWIEWVRQAPGGLEWMGEI
LPGSGTTNYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARADYYGS
DYVKFDYWGQGLTVTVSS

도면5b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQHVGHVHTWYQQKPGKAPKLLIYSTSY
RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFYEYPLTFGGGTKVEIK

도면6a

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSGYWIEWVRQAPGGGLEWMGEI
LPGSGTTNPNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARADYYGS
DYVKFDYWGQGTLVTVSS

도면6b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQHVGHVHTWYQQKPGKAPKLLIYSTSY
RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFYEYPLTFGGGTKVEIK

도면7a

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSGYWIEWVRQAPGGGLEWMGEI
LPGSGTTNYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARADYYGS
DYVKFDYWGQGTLVTVSS

도면7b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQHVGHVHTWYQQKPGKAPKLLIYGTSY
RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFYEYPLTFGGGTKVEIK

도면8a

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYYWIEWVRQAPGGGLEWMGEI
LPGSGTTNPNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARADYYGS
DYVKFDYWGQGTLVTVSS

도면8b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQHVITHVHTWYQQKPGKAPKLLIYGTS
YSYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFYEYPLTFGGGTKVEIK

도면9a

7F3com-2H2 V_H

1 CAGGTGCAG CTGGTGCAG TCTGGGGCT GAGGTGAAG AAGCCTGGG
 46 TCCTCAGTG AAGGTTTCC TGCAAGGCA TCTGGAGGC ACCTTCAGC
 91 TATTACTGG ATAGAGTGG GTGCGACAG GCCCCTGGA CAAGGGCTT
 136 GAGTGGATG GGAGAGATT TTACCTGGA AGTGGTACT ACTAACCCG
 181 AATGAGAAG TTCAAGGGC AGAGTCACC ATTACCGCG GACGAATCC
 226 ACGAGCACA GCCTACATG GAGCTGAGC AGCCTGAGA TCTGAGGAC
 271 ACGGCCGTG TATTACTGT GCGAGAGCG GATTACTAC GGTAGTGAT
 316 TACGTCAAG TTTGACTAC TGGGGCAA GGAACCCTG GTCACCGTC
 361 TCCTCA

도면9b

7F3com-2H2 V_L

1 GACATCCAG ATGACCCAG TCTCCATCC TCCCTGTCT GCATCTGTA
 46 GGAGACAGA GTCACCATC ACTTGCAAG GCAAGTCAG CATGTGATT
 91 ACTCATGTA ACCTGGTAT CAGCAGAAA CCAGGGAAA GCCCCTAAG
 136 CTCCTGATC TATGGGACA TCCTACAGC TACAGTGGG GTCCCATCA
 181 AGGTTTCACT GGCAGTGGG TATGGGACA GATTTCACT CTCACCATC
 226 AGCAGTCTG CAACCTGAA GATTTTGCA ACTTATTAC TGTCAGCAA
 271 TTTTACGAG TATCCTCTC ACGTTCGGC GGAGGGACC AAGGTGGAG
 316 ATCAAA

도면10a

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGYWIEWVRQAPGQGLEWMGEI
LPGSGTTNPNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARADYYGS
DYVKFDYWGQGLTVTVSS

도면10b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQHVGHVITWYQQKPGKAPKLLIYGTSY
RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQFYEYPLTFGGGTKVEIK

도면11a

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSYYWIEWVRQAPGQGLEWMGEI
LPGSGTTNPNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARADYYGS
DYVKFDYWGQGLTVTVSS

도면11b

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQHVITHVITWYQQKPGKAPKLLIYGTSY
RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQFYEYPLTFGGGTKVEIK

도면12

접속 번호 **NM_000590**

1 ccgctgtcaa gatgcttctg gccatggctc ttacctctgc cctgctcctg tgctcctgg
 61 caggccaggg gtgtccaacc ttggcgggga tcctggacat caacttctc atcaacaaga
 121 tgcaggaaga tccagcttcc aagtgccact gcagtgctaa tgtgaccagt tgtctctggt
 181 tgggcattcc ctctgacaac tgcaccagac catgcttcag tgagagactg tctcagatga
 241 ccaataccac catgcaaca agataccac tgattttcag tcgggtgaaa aaatcagttg
 301 aagtactaaa gaacaacaag tgtccatatt tttcctgtga acagccatgc aaccaaacca
 361 cggcagggcaa cgcgctgaca tttctgaaga gtcttctgga aatthttcag aaagaaaaga
 421 tgagagggat gagaggcaag atatgaagat gaaatattat ttatcctatt tattaaatth
 481 aaaaagcttt ctctttaagt tgctacaatt taaaaatcaa gtaagctact ctaaatcagt
 541 atcagttgtg attatttggt taacattgta tgtctttatt ttgaataaa t

도면13

접속 번호 A60480

1 mllamvltsa lllcsvgagg cptlagildi nflinkmqed paskchcsan vtscclcgip
 61 sdnctrpfcfs erlsqmntnt mtryplifs rvkksvevlk nnkcpyfscce qpncqttag
 121 altflkslle ifqkekrmgm rgki

접속 번호 NP_000584

1 maellasags acswdfprap psfpppaasr gglgtrsrfr phrgaesprp grdrdgvrvp
 61 massrcpapr gcrcclpgasl awlgtvllll adwvllrtal prifsllvpt alpllrwvav
 121 glsrwavlwl gacgvlravt gsksenagaq gwlaalkpla aalgialpgl alfrellisw
 181 appgsadstrl lhwgshptaf vvsyaaalpa aalwhklgsl wvpgggggsg npvrllgcl
 241 gsetrrlslf lvlvvlslg emaipfftgr ltdwilqds adtfrnrltl msiltiasav
 301 lefvgdgiyn ntmghvhshl qgevfgavlr qeteffqnnq tgnimsrvte dtstlsdsls
 361 enlsiflwy1 vrgclllgim lwgsvsltmv tlltlplllfl lpkkvgkwyq llevqvresl
 421 akssqvaiea lsamptvrsf aneegeaqkf reklqeiktl nqkeavayav nswttsisgm
 481 llkvgiliyig gqvlvtsgavs sgnlvtfvly qmftqavev llsiyprvqk avgssekife
 541 yldrtprcopp sglltphle glvqfvdvsf aypnrpdvly lqglftlirp gevtaivgpn
 601 gsgkqtvaal lqnlqptgg qlldgkplp qyehrylhrq vaavggqpv fgrslqenia
 661 ygltkqptme eitaavksg ahsfisglpq gydtevdag sqsggqrqa valaralirk
 721 pcvhilddat saldansqlq veqllyespe rysrvllit qhlsiveqad hilfleggai
 781 reggthqqlm ekkgcywamv gapadape

접속 번호 AAC17735

1 mvltsalllc svagggcptl agildinfl nkmqedpask chcsanvtsc lclgipsdnc
 61 tpefserls qmnttmqtr yplifsrkk sveltknkc pyfscqpcn qttagnaltf
 121 lkslleifqk ekrmgmrki

도면14a

접속 번호 NM_002186

1 agcagctctg taatgcgctt ggggtttcag atgtggggcgg cctgtgtgaa cctgtcgtgc
 61 aaagctcaag tcaccaactg ctgcagttat ctccatgaac aggctgaggg tctttgctgt
 121 gcaccacagag atagttgggt gacaaatcac ctccaggttg gggatgcctc agacttctga
 181 tgggactggg cagatgcac tgggaaggct ggaccttggga gaggtagggc ctgagggcag
 241 acatgggacac ctggctcctg cctctgcacat gcactctgac ctgtgtctgc ttgggagtct
 301 ctgtcacagg ggaaggacaa gggccaaggct ctagaacctt cacctgcctc accaacaaca
 361 ttctcaggat cgattgccac tggctgtgcc cagagctggg aeagggtccc agcccctggc
 421 tcctcttcac cagcaaccag gctcctggcg gcacacataa gtgcactctg cggggcagtg
 481 agtgcaccgt cgtgtgtgca cctgaggcag tgctcgtgcc atctgacaat ttcaccatca
 541 ctttccacca ctgcactgtct gggaggggagc aggtcagcct ggtggaccgg gaggacctgc
 601 cccggagaca cgttaagctg gaccgcctct ctgacttga gagcaacatc agttctggcc
 661 actgcactcc gacctggagc atcagtcctg ccttggagcc aatgacaca cttctcagct
 721 atgagctggc cttcaagaag caggaagagg cctgggagca gggccagcac agggatcaca
 781 ttgtcgggggt gacctggctt atacttgaag cctttagact ggacctggc tttatccatg
 841 aggccaggct gcgtgtccag atggccacac tggaggatga tgtggtagag gaggagcgtt
 901 atacaggcca gtggagtgag tggagccagc ctgtgtgctt ccaggctccc cagagacaag
 961 gccctctgat ccaccctgg ggggtggcag gcaacacct tgttctgtgt tccatcttcc
 1021 tcctgtctgac tggcccgacc tacctcctgt tcaagctgtc gccaccgggt aagagaatct
 1081 tctaccagaa cgtgacctct ccagcagatg tcttccagcc cctctacagt gtacacaatg
 1141 ggaacttcca gacttggatg gggcccaagc gggccgggtg gctgttgagc caggactgtg
 1201 ctggcaccac acaggagacc ttggagccct gcgtccagga gggccactgca ctgctcactt
 1261 ctggccacag ccgtccttgg aaatctgtgg ccttggagga ggaacaggag gggccctggga
 1321 ccaggctccc ggggaacctg agctcagagg atgtgtctgc agcagggtgt accggagtga
 1381 gggtaacagac gcttgcctat ctgccaagag aggactgggc ccccacgtcc ctgactaggg
 1441 cggctcctcc agactcagag ggcagcagga gcagcagcag cagcagcagc agcaacaaca
 1501 acaactactg tgccctgggc tgctatgggg gatggcacct ctcagcctc ccaggaaaca
 1561 eacagagctc tgggcccac ccagccctgg cctgtggcct tcttctgtac catcagggcc
 1621 tggagaccea gcaaggagtt gcttgggtgc tggctgtgca ctgccagagg cctgggctgc
 1681 atgaggacct ccaggcctat ttgctcctt ctgtcctcag caaggctcgg tctggacat
 1741 tctaggtccc tgaactgcca gatgcatcat gtccatcttg ggaatgga ctgaagtctc
 1801 tggagccctt gctcagact gaacctcctg agaaggggcc cctagcagcg gtcagaggtc
 1861 ctgtctggat ggaggttgg ggetcccccc teaacccctc tgctcagtc ctgtggggag
 1921 cagcctctac cctcagcacc ctggccaca gttcttctt ccatgtccc tttctttat
 1981 ccttgaectc ttgagaagt ggggtgtgg ctctcagctg tcttgcctc ataaccctaa
 2041 agggccagcc tgggcccagt ggacacaggt aaggcaccat gaccacctgg tgtgacctc
 2101 ctgtgcttta ctgaggcac tttctagaga ttaaagggg cttgatggct gttaaaaaa
 2161. aaaaaaaaa a

도면14b

접속 번호 NM_176786

```

1 agcagctctg taatgocgtt gtggtttcag atgtgggocg cctgtgtgaa cctgtcgtgc
61 aaagotcaag tcaccaactg ctgocagttat ctóctgaatc aggctgaggg tótttgctgt
121 gcaccocagag atagttgggt gacaaatcac ctccaggttg gggatgcctc agacttgtga
181 tgggactggg cagatgcatc tgggaagtaa ctgctgcaag aacggacaga cactgctgca
241 gagaacttgc cacgggtgtt catgctgtgg ctgggtggte caggctgcac gctccattct
301 aggaaggggg ccctcagccc agtcccttgc aggctggacc ttggagagtg aggccctgag
361 gcgagacatg ggcacctggc tcctggcctg catctgcate tgcacctgtg tctgcttggg
421 agtctctgtc acaggggaag gacaagggcc aaggtctaga accttcaact gectcaccia
481 caacattctc aggatcgatt gccactggte tgccccagag ctgggacagg gctccagccc
541 ctggctctcc ttaccagggc tcctggcggc acacataagt geatcttgcg gggcagtgag
601 tgcaccgtcg tgctgccacc tgaggeagtg ctctggccat ctgacaattt caccatcact
661 ttccaccact gcatgtctgg gaggagcag gtccagcctgg tggaccogga gtaoctgccc
721 cggagacagc agcaacatca gttctggcca ctgcatcctg acctggagca tóagtcctgc
781 ctggagcca atgaccacac ttctcagcta tgagctggcc ttoaagaagc aggaagaggc
841 ctgggagcag gccacgcaca gggatcacat tgtcggggtg acctggctta tacttgaagc
901 cttttgagctg gacctggctt ttatccatga ggcacaggctg cgtgtccaga tggccacact
961 agaggatgat gtggtagagg aggagcgtta tacaggccag tggagtgagt ggagccagcc
1021 tgtgtgcttc cággctcccc agagaCaagg cctctgctate ccacctgggg ggtggccagg
1081 caacaccctt gtgtctgtgt ccattctttct cctgctgact ggcocgacct acctcctggt
1141 caagctgtcg cccagacttg gatggggggc cacggggcog gttgtctggt gaccagggac
1201 tgtgtctgca cccocacagg agccttggag cctctgctcc aggaggccac tgcactgctc
1261 acttgtggcc cagcgcgtcc ttggaatct gtggccctgg aggaggaaca ggagggccct
1321 gggaccaggg tccoggggaa cctgagctca gaggatgtgc tgcacgagg gtgtacggag
1381 tggagggctac agacgcttgc ctátctgcca caggaggact gggcccacac gtccttgact
1441 aggccggctc cccagactc agaggccagc aggaagcagca gcagcagcag cagcagcaac
1501 aacaacaact actgtgectt gggctgctat gggggatggc acctctcagc cctcccagga
1561 aacacacaga gctctggggc catcccagcc ctggcctgtg gectttcttg tgaccatcag
1621 ggcctggaga cccagcaagg agttgcctgg gtgctggctg gtaactgcca gaggcctggg
1681 ctgeatgagg acctccaggg catgttgctc cctctctgctc tógeaaaggc tóggctctgg
1741 acattctagg teoctgactc gcacagatgca tcatgtccat tttgggaaaa tggactgaag
1801 ttctctggag ccttctctga gactgaacct cctgagaagg ggcctctagc agoggtcaga
1861 ggtcctgtct ggatggaggc tggaggctcc cccctcaacc ectctgctca gtcctgtgg
1921 ggagcagcct ctaccctcag catcctggcc acaagtctct ccttccattg tccctttctt
1981 ttatccctga cctctctgag aagtggggtg tggctctctca gctgttctgc cctcatacc
2041 ttaaagggcc agcctggggc eagtggacac aggtaaggca ccatgaccac ctgggtgtgac
2101 ctctctgtgc cttaactgagg cacctttcta gagatataaa gggcttggat ggtgtgtaaa
2161 aaaaaaaaaa aaaaa

```

도면14c

접속 번호 NM_000206

```

1 gaagagcaag cgccatgttg aagccatcat taccattcac atccctctta ttctcgcagc
61 tgcccctgct gggagtgggg ctgaacacga caattctgac gcccaatggg aatgaagaca
121 ccacagctga tttctctctg accactatgc ccaetgactc cctcagtggt tccactctgc
181 ccctcccaga ggttcagtggt tttgtgttca atgtcagta catgaaattgc acttggaaaca
241 gcagctctga gccccagcct accaacctca ctctgcatta ttggtaacaag aactcgggata
301 atgataaagt ccagaagtgc agccactatc tattctctga agaaatcaact ctctggctgtc
361 agttgcaaaa aaaggagatc cacctctacc aaacatttgt tóttcagctc caggacccac
421 gggaaaccag gagacaggcc acacagatgc taaaactgca gaatctgggt atcccctggg
481 ctccagagaa cctaaccact cadaaactga gtgaatccca gctagaactg aactggaaaca
541 acagattctt gaaccactgt ttggagcact tgggtcagta ccggactgac tgggaccaca
601 gctggactga acaatcagtg gattatagac ataagttctc ctctgctagt gttgatgggg
661 agaaacgcta cacgtttcgt gttcggagcc gctttaacc actctgtgga agtgctcagc
721 attggagtga atggagccac ccaatccact gggggagcaa tacttcaaaa gagaatcctt
781 tcctgtttgc attggaagcc gtggttatct ctgttggctc catgggattg attatcagcc
841 ttctctgtgt gtáttcttgg ctggaaógga egátgcccog aáttcccacc ctgaagaacc
901 tagaggatct tóttactgaa taccacggga actttctggc ctggagtggt gttgtctaaag
961 gactggctga gatctctcag ccagactaca gtgaacgact ctgctctgct agtgagattc
1021 cccaaaaagg agggggcctt gggggggggc ctggggcctc cccatgcaac cagcatagcc
1081 cctactgggc cccccatgt taacccctaa agcctgaaac ctgaaccóca atcctctgac
1141 agaagaacc cagggtctct tagccctaag tggtaactaac tttctctcat tcaaccóacc
1201 tggctctcat actcactcctca ccccaactgt gctgatttgg aattttgtge ccccatgtaa
1261 gcacóccctc atttggcátt ccccaactga gaattacóct tttgcccóga acatgttttt
1321 cctctccctc agttggccc ttccctttctg caggattctt cctccctcc tótttccctc
1381 cttctctctt tccatctacc ctccgattgt tccctgaacc atgagaata aagttctctg
1441 tgataatcat c

```

도면15

접속 번호 NP_002177

```

1 mglgrciweg wtleasealrr dmgtwillaci cictcvdlgv svtgegggpr srtftcltnn
61 ilridchwsa pelgggsspw llftsnqapg gthkciirgs ectvvippea vlvpndnfti
121 tfhhcmagreg qvslvdpeyl prrhvkl DPP sdlqsnissg hciltwsisp alepmttlls
181 yelafkkqee aweaqahrdh ivgvtwlile afeldpgfih earlrvqmat leddvveeer
241 ytggwsewsg pvcfqapqrq gplippwggw gntlvavsif llltgptyll fklsprvkri
301 fyqnvpspam ffqplysvhn gnfgtwmguh gagvllsqdc agtpggalep cvgeatalit
361 cgparpwksv aleeeqegpg trlpgnlsse dvlpagctew rvqtlaylpq edwaptsltr
421 pappdsegssr sssssssnn nnycalgcyg gwllsalpgn tqsgppipal acglscdhgg
481 letqqgvawv laghcqrpgl hedlqgmllp svlskarswt f
    
```

접속 번호 NP_789743

```

1 mhlgsnckkn gqtlqrctch gvscgwwfq aarsilgkpp saqslagwtl esealrrdmg
61 twllacacic tcvcigvsvt gegggprprt ftccltnnilr idchwspapel gggsspwllf
121 trllaaahisa scgavsapsc chlrcqschl tispslstta cgggsrsaww trstcpgdts
181 nissghcilt wsispalepm ttllsyelaf kkqeeaweqa qhrdhivgvt wlileafeld
241 pgihearlr vqmatleddv veeerytgqw sewsqpycfq apqrqgplip pwwgpgntlv
301 avsifllltg ptyllfklsp rlgwpgtgpv cc
    
```

접속 번호 NP_000197

```

1 mlkpslpfts llflqlpllg vglnttiltp ngnedttadf flttmptdsl svstlplpev
61 qcfvfvweym nctwnsssep qptnltlhyw yknsdndkvq kcshylfsee itsgcqlqkk
121 eihlygtfvv qlqdprrr qatqmlklqn lvipwpenl tlhklsesql einwnnrfln
181 helchlvqyr tdwdhswteq svdyrhkfsl psvdgqkryt frvrsrfnpl cgsaqhwsew
241 shpihwsnt skenpiflal eavvisvgsm gliisllcvy fwliertmpri ptlknledlv
301 teyhgnfsaw sgvskglas lqpdysrlc lvseippkgy algeggasp cnqhsapywap
361 pcytlkpet
    
```

서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> MedImmune Inc.
- <120> RECOMBINANT IL-9 ANTIBODIES AND USES THEREOF
- <130> PA05-587
- <140> PCT/US2004/11172
- <141> 2004-04-12
- <150> 60/462,259
- <151> 2003-04-11
- <150> 60/477,797
- <151> 2003-06-10
- <160> 65
- <170> PatentIn version 3.2
- <210> 1
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> Homo Sapiens

<400> 1

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp Ile Glu

1 5 10

<210> 2

<211> 17

<

212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 2

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> VH CDR3

<400> 3

Ala Asp Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Val Lys Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 4

Lys Ala Ser Gln His Val Gly Thr His Val Thr

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 5

Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 6

Gln His Phe Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> SEQ ID NO 7

<211> LENGTH: 118

<212> TYPE: PRT

<213> ORGANISM: Homo sapiens

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp

20 25 30

Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Leu Glu Trp Met Gly Glu

35 40 45

Ile Leu Pro Gly Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Arg

50 55 60

Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu

65 70 75 80

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala

85 90 95

Asp Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Val Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Ser Ser

115

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln His Val Gly Thr His

 20 25 30

Val Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45

Tyr Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Tyr Ser Tyr Pro Leu

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105

<210> 9

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

 20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

Gly Glu Trp Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Asn Glu Lys

 50 55 60

Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Thr Ser Thr

65 70 75 80

<220>

<223> VL CDR1

<400> 13

Leu Ala Ser Gln His Val Gly Thr His Val Thr

1 5 10

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Gly Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 15

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Tyr

20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Glu Trp Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

50 55 60

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met

65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Asp Tyr Tyr Gly Ser Asp His Val Lys Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln His Val Gly Thr His

20 25 30

Val Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Tyr Asp Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 17

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Trp Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Asp Tyr Tyr Gly Ser Asp His Lys Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Asp Gln Ile Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln His Val Gly Thr His
 20 25 30
 Val Thr Trp Thr Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Tyr Glu Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr Trp Ile Glu

1 5 10

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Gln Gln Phe Tyr Glu Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Ser Cys Lys Ala Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr Trp Ile

20 25 30

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

35 40 45

Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly

50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

65 70 75 80

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

85 90 95

Ala Asp Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Val Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln His Val Gly Thr His Val

 20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Lys Leu Leu Ile

 35 40 45

Tyr Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Glu Pro Leu Thr

 85 90 95

Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Ile Glu Lys

 100 105

<210> 23

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr

 20 25 30

Trp Ile Glu Glu Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Pro Asn Glu Lys Phe

 50 55 60

Lys Gly Arg Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met

65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Arg Ala Asp Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Val Lys Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln His Val Gly Thr His
 20 25 30

Val Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Glu Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Ser Gln His Val Gly Thr

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

 Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Pro Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Asp Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Val Lys Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 30

<211> 105

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln His Val Gly Thr His Val
 20 25 30
 Thr Trp Tyr Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
 35 40 45

 Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 65 70 75 80
 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Glu Tyr Pro Leu Thr Phe
 85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 31

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25 30

Gly Thr Phe Ser Tyr Tyr Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

35 40 45

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr

50 55 60

Asn Pro His Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu

65 70 75 80

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

85 90 95

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr

100 105 110

Val Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Ser Ser

115 120 125

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln His Val Ile Thr His

20 25 30

Val Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Glu Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 33

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

<210> 35

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 37

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

<210> 38

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 39

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 41

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 43

<211> 366

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggagg caccttcagc tattactgga tagagtgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagag attttacctg gaagtgttac tactaaccg 180
aatgagaagt tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagcggat 300

tactacggta gtgattacgt caagtttgac tactggggcc aaggaaccct ggtcacgctc 360
tcctca 366

<210> 44
<211> 30
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 44
ggaggcacct tcagctatta ctggatagag 30
<210> 45
<211> 51
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 45
gagattttac ctggaagtgg tactactaac ccgaatgaga agttcaaggg c 51
<210> 46
<211> 39
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 46
gcggattact acggtagtga ttacgtcaag ttgactac 39
<210>
> 47
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 47
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
ataccttgea aggcaagtca gcatgtgatt actcatgtaa cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggg acatcctaca gctacagtgg ggtcccatea 180
aggttcagtg gcagtggata tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcaa ttttacgagt atcctctcac gttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 48
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 48
 aaggcaagtc agcatgtgat tactcatgta acc 33
 <210> 49
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 49
 gggacatcct acagc 15
 <210> 50
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 50
 cagcaat ttt acgagtatcc tctcagc 27
 <210> 51
 <211> 591
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 51
 ccgctgtcaa gatgcttctg gccatggtcc ttacctctgc cctgctcctg tgctccgtgg 60

caggccaggg gtgtccaacc ttggcgggga tcttgacat caacttcctc atcaacaaga 120
 tgcaggaaga tccagcttcc aagtgccact gcagtgctaa tgtgaccagt tgtctctgtt 180
 tgggcattcc ctctgacaac tgcaccagac catgcttcag tgagagactg tctcagatga 240
 ccaataccac catgcaaaca agataccac tgat tttcag tccgggtgaaa aaatcagttg 300
 aagtactaaa gaacaacaag tgtccatatt tttcctgtga acagccatgc aaccaaacca 360
 cggcaggcaa cgcgctgaca tttctgaaga gtcttctgga aattttccag aaagaaaaga 420
 tgagagggat gagaggcaag atatgaagat gaaatattat ttatcctatt tattaattt 480

aaaaagcttt ctctttaagt tgctacaatt taaaaatcaa gtaagctact ctaaactcagt 540
 atcagttgtg attatttggt taacattgta tgcctttatt ttgaataaa t 591

<210> 52

<211> 144

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Leu Leu Ala Met Val Leu Thr Ser Ala Leu Leu Leu Cys Ser Val

1 5 10 15

Ala Gly Gln Gly Cys Pro Thr Leu Ala Gly Ile Leu Asp Ile Asn Phe

20 25 30

Leu Ile Asn Lys Met Gln Glu Asp Pro Ala Ser Lys Cys His Cys Ser

35 40 45

Ala Asn Val Thr Ser Cys Leu Cys Leu Gly Ile Pro Ser Asp Asn Cys

50 55 60

Thr Arg Pro Cys Phe Ser Glu Arg Leu Ser Gln Met Thr Asn Thr Thr

65 70 75 80

Met Gln Thr Arg Tyr Pro Leu Ile Phe Ser Arg Val Lys Lys Ser Val

85 90 95

Glu Val Leu Lys Asn Asn Lys Cys Pro Tyr Phe Ser Cys Glu Gln Pro

100 105 110

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

115 120 125

Leu Glu Ile Phe Gln Lys Glu Lys Met Arg Gly Met Arg Gly Lys Ile

130 135 140

<210> 53

<211> 808

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Ala Glu Leu Leu Ala Ser Ala Gly Ser Ala Cys Ser Trp Asp Phe

1 5 10 15

Pro Arg Ala Pro Pro Ser Phe Pro Pro Pro Ala Ala Ser Arg Gly Gly
 20 25 30
 Leu Gly Gly Thr Arg Ser Phe Arg Pro His Arg Gly Ala Glu Ser Pro
 35 40 45
 Arg Pro Gly Arg Asp Arg Asp Gly Val Arg Val Pro Met Ala Ser Ser
 50 55 60
 Arg Cys Pro Ala Pro Arg Gly Cys Arg Cys Leu Pro Gly Ala Ser Leu
 65 70 75 80
 Ala Trp Leu Gly Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Asp Trp Val Leu Leu
 85 90 95

 Arg Thr Ala Leu Pro Arg Ile Phe Ser Leu Leu Val Pro Thr Ala Leu
 100 105 110
 Pro Leu Leu Arg Val Trp Ala Val Gly Leu Ser Arg Trp Ala Val Leu
 115 120 125
 Trp Leu Gly Ala Cys Gly Val Leu Arg Ala Thr Val Gly Ser Lys Ser
 130 135 140
 Glu Asn Ala Gly Ala Gln Gly Trp Leu Ala Ala Leu Lys Pro Leu Ala
 145 150 155 160
 Ala Ala Leu Gly Leu Ala Leu Pro Gly Leu Ala Leu Phe Arg Glu Leu
 165 170 175
 Ile Ser Trp Gly Ala Pro Gly Ser Ala Asp Ser Thr Arg Leu Leu His
 180 185 190
 Trp Gly Ser His Pro Thr Ala Phe Val Val Ser Tyr Ala Ala Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Ala Ala Leu Trp His Lys Leu Gly Ser Leu Trp Val Pro Gly
 210 215 220
 Gly Gln Gly Gly Ser Gly Asn Pro Val Arg Arg Leu Leu Gly Cys Leu
 225 230 235 240

 Gly Ser Glu Thr Arg Arg Leu Ser Leu Phe Leu Val Leu Val Val Leu
 245 250 255
 Ser Ser Leu Gly Glu Met Ala Ile Pro Phe Phe Thr Gly Arg Leu Thr

Ala Asp His Ile Leu Phe Leu Glu Gly Gly Ala Ile Arg Glu Gly Gly
 770 775 780
 Thr His Gln Gln Leu Met Glu Lys Lys Gly Cys Tyr Trp Ala Met Val
 785 790 795 800
 Gln Ala Pro Ala Asp Ala Pro Glu
 805

<210> 54

<211>

140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

 Phe Ser Glu Arg Leu Ser Gln Met Thr Asn Thr Thr Met Gln Thr Arg
 65 70 75 80
 Tyr Pro Leu Ile Phe Ser Arg Val Lys Lys Ser Val Glu Val Leu Lys
 85 90 95
 Asn Asn Lys Cys Pro Tyr Phe Ser Cys Glu Gln Pro Cys Asn Gln Thr
 100 105 110
 Thr Ala Gly Asn Ala Leu Thr Phe Leu Lys Ser Leu Leu Glu Ile Phe
 115 120 125
 Gln Lys Glu Lys Met Arg Gly Met Arg Gly Lys Ile

 130 135 140

<210> 55

<211> 2171

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

```

agcagctctg taatgcgctt gtggtttcag atgtgggcgg cctgtgtgaa cctgtcgtgc      60
aaagctcacg tcaccaactg ctgcagttat ctctgaatc aggctgaggg tctttgctgt      120
gcaccagag atagtgggt gacaaatcac ctccagttg gggatgcctc agacttgtga      180
tgggactggg cagatgcatc tgggaaggct ggaccttga gagtgaggcc ctgaggcgag      240
acatgggcac ctggctcctg gcctgcatct gcatctgcac ctgtgtctgc ttgggagtct      300
ctgtcacagg ggaaggacaa gggccaaggt ctagaacctt cacctgcctc accaacaaca      360

ttctcaggat cgattgccac tggctgccc cagagctggg acagggtcc agcccctggc      420
tcctttcac cagcaaccag gctcctggcg gcacacataa gtgcatcttg cggggcagtg      480
agtgcaccgt cgtgctgcca cctgaggcag tgctcgtgcc atctgacaat ttcacatca      540
ctttccacca ctgcatgtct gggagggagc aggtcagcct ggtggaccg gagtacctgc      600
cccggagaca cgtaagctg gaccgccct ctgacttga gagcaacatc agttctggcc      660
actgcatcct gacctggagc atcagtcctg ccttggagcc aatgaccaca ctctcagct      720
atgagctggc cttaagaag caggaagagg cctgggagca ggcccagcac agggatcaca      780

ttgtcggggt gacctggett atacttgaag cctttgagct ggaccctggc tttatccatg      840
aggccaggct gcgtgtccag atggccacac tggaggatga tgtgtagag gaggagcgtt      900
atacaggcca gtggagtgag tggagccagc ctgtgtgctt ccaggctccc cagagacaag      960
gcctctgat cccaccctgg ggggtggccag gcaaacacct tgttctgtg tccatctttc     1020
tcctgtgac tggcccgacc tacctcctgt tcaagctgtc gccagggtg aagagaatct     1080
tctaccagaa cgtgccctct ccagegatgt tcttccagcc cctctacagt gtacacaatg     1140
ggaacttcca gacttggatg ggggcccacg gggccggtgt gctgttgagc caggactgtg     1200

ctggcacccc acagggagcc ttggagcct gcgtccagga ggccactgca ctgctcactt     1260
gtggcccage gcgtccttgg aaatctgtgg ccttggagga ggaacaggag ggccctggga     1320
ccaggctccc ggggaacctg agctcagagg atgtgctgcc agcagggtgt acggagtgga     1380
gggtacagac gcttgcctat ctgccacagg aggactgggc ccccacgtcc ctgactaggc     1440
cggtccccc agactcagag ggcagcagga gcagcagcag cagcagcagc agcaacaaca     1500
acaactactg tgcttgggc tgctatgggg gatggcacct ctcagccctc ccaggaaca     1560
cacagagctc tgggcccac cagccctgg cctgtggcct ttcttgtgac catcagggcc     1620

tggagacca gcaaggagt gcttgggtgc ttgctgttca ctgccagagg cctgggctgc     1680

```

atgaggacct ccagggcatg ttgctccctt ctgtcctcag caaggctcgg tcttgacat 1740
 tctaggtccc tgactcgcca gatgcatcat gtccattttg ggaaaatgga ctgaagtttc 1800
 tggagccctt gtctgagact gaacctcctg agaaggggcc cctagcagcg gtcagaggtc 1860
 ctgtctggat ggaggctgga ggctccccc tcaaccctc tgctcagtgc ctgtggggag 1920
 cagcctctac cctcagcatc ctggccacaa gttcttctt ccatgtgcc tttctttat 1980
 ccctgacctc tctgagaagt ggggtgtggt ctctcagctg ttctgccctc ataccctaa 2040

 agggccagcc tgggcccagt ggacacaggt aaggcaccat gaccacctgg tgtgacctt 2100
 ctgtgcctta ctgaggcacc tttctagaga ttaaaagggg cttgatggct gttaaaaaaa 2160
 aaaaaaaaa a
 <210> 56
 <211> 2175
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 56

 agcagctctg taatgcgctt gtggtttcag atgtgggcgg cctgtgtgaa cctgtcgtgc 60
 aaagctcacg tcaccaactg ctgcagtta ctcctgaatc aggctgaggg tctttgctgt 120
 gcacccagag atagtgggt gacaaatcac ctccaggttg gggatgcctc agacttgtga 180
 tgggactggg cagatgcatc tgggaagtaa ctgctgcaag aacggacaga cactgctgca 240

 gagaacttgc cacggtgttt catgctgtgg ctggtggttc caggctgcac gctccattct 300
 aggaaagggg ccctcagccc agtcccttgc aggctggacc ttggagagtg aggccctgag 360
 gcgagacatg ggcacctggc tcttgccctg catctgcatc tgcacctgtg tctgcttggg 420
 agtctctgtc acaggggaag gacaagggcc aaggtctaga accttcacct gcctcaccaa 480
 caacattctc aggatcgatt gccactggtc tgccccagag ctgggacagg gctccagccc 540
 ctggctcctc ttcaccagc tcttgccggc acacataagt gcatcttgcg gggcagttag 600
 tgcaccgtcg tctgcccacc tgaggcagtg ctctgccaat ctgacaattt caccatcact 660

 ttccaccact gcatgtctgg gagggagcag gtcagcctgg tggaccgga gtacctgcc 720
 cggagacacg agcaacatca gttctggcca ctgcatctg acctggagca tcagtctctg 780
 ctggagcca atgaccacac ttctcagctg tgagctggcc ttcaagaagc aggaagaggc 840
 ctgggagcag gccacgaca gggatcacat tgtcgggtg acctggctta tacttgaagc 900
 ctttagctg gaccctggct ttatccatga ggccaggctg cgtgtccaga tggccacact 960
 ggaggatgat gtgtagagg aggagcgtta tacaggccag tggagttagt ggagccagcc 1020

tgtgtgcttc caggctcccc agagacaagg ccctctgata ccaccctggg ggtggccagg 1080

 caacacccctt gttgctgtgt ccatctttct cctgctgact ggccccacct acctcctgtt 1140
 caagctgtcg cccagacttg gatgggggccc cacggggccg gtgtgctgtt gagccaggac 1200
 tgtgctggca cccacacagg agccttggag ccctgctgcc aggaggccac tgcactgctc 1260
 acttgtggcc cagcgcgtcc ttggaatct gtggccctgg aggaggaaca ggaggccct 1320
 gggaccagge tcccggggaa cctgagctca gaggatgtgc tgccagcagg gtgtacggag 1380
 tggagggtac agacgcttgc ctatctgcca caggaggact gggccccac gtccctgact 1440
 aggccggctc cccagactc agagggcagc aggagcagca gcagcagcag cagcagcaac 1500

 aacaacaact actgtgcctt gggctgctat ggggatggc acctctcagc cctcccagga 1560
 aacacacaga gctctgggcc catcccagcc ctggcctgtg gcctttcttg tgaccatcag 1620
 ggcttggaga cccagcaagg agttgcctgg gtgctggctg gtcactgcca gaggcctggg 1680
 ctgcatgagg acctccaggg catgttgctc ccttctgtcc tcagcaaggc tcggtcctgg 1740
 acattctagg tcctgactc gccagatgca tcatgtccat tttgggaaaa tggactgaag 1800
 tttctggage ccttgtctga gactgaacct cctgagaagg ggeccctagc agcggtcaga 1860
 ggtcctgtct ggatggaggc tggaggctcc ccctcaacc cctctgctca gtgcctgtgg 1920

 ggagcagcct ctaccctcag catcctggcc acaagtctt ccttccattg tccctttct 1980
 ttatccctga cctctctgag aagtgggggtg tggctctca gctgttctgc cctcatacce 2040
 ttaaagggcc agcctgggcc cagtggacac aggtaaggca ccatgaccac ctggtgtgac 2100
 ctctctgtgc cttactgagg caccittcta gagattaaaa ggggcttgat ggctgttaaa 2160
 aaaaaaaaa aaaaa 2175

 <210> 57
 <211> 1451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 57

 gaagagcaag cgccatgtg aagccatcat taccattcac atccctctta ttctgcagc 60

 tgcccctgct gggagtgggg ctgaacacga caattctgac gcccaatggg aatgaagaca 120
 ccacagctga tttcttctg accactatgc cactgactc cctcagtgtt tccactctgc 180
 ccctcccaga ggttcagigt tttgtgtca atgtcgagta catgaattgc acttgaaca 240
 gcagctctga gcccagcct accaacctca ctctgcatta ttggtacaag aactcggata 300
 atgataaagt ccagaagtgc agccactatc tattctctga agaaatcact tctggctgtc 360

agttgcaaaa aaaggagatc cacctctacc aaacatttgt tgttcagctc caggaccac 420
 gggaaccag gagacaggcc acacagatgc taaaactgca gaatctggtg atcccctggg 480

 ctccagagaa cctaacactt cacaaactga gtgaatccca gctagaactg aactggaaca 540
 acagattctt gaaccactgt ttggagcact tggcagta cggactgac tgggaccaca 600
 gctggactga acaatcagtg gattatagac ataagtctc cttgcctagt gtggatggc 660
 agaaacgcta cacgtttcgt gttcggagcc gctttaacce actctgtgga agtgctcagc 720
 attggagtga atggagccac ccaatccact gggggagcaa tacttcaaaa gagaatcctt 780
 tcctgtttgc attggaagcc gtggttatct ctgttgctc catgggattg attatcagcc 840
 ttctctgtgt gtatttctgg ctggaacgga cgatgccccg aattcccacc ctgaagaacc 900

 tagaggatct tgttactgaa taccacggga acttttcggc ctggagtgtg gtgtctaagg 960
 gactggctga gactctgac ccagactaca gtgaacgact ctgcctctc agtgagattc 1020
 ccccaaaagg aggggccctt ggggaggggc ctgggcctc cccatgcaac cagcatagcc 1080
 cctactgggc cccccatgt tacaccctaa agcctgaac ctgaaccaca atcctctgac 1140
 agaagaacce cagggtcctg tagcctaag tggtaactaac tttccttcat tcaaccacc 1200
 tgcgtctcat actcacctca cccactgtg gctgatttgg aattttgtgc cccatgtaa 1260
 gcacccttc atttggcatt cccacttga gaattacct tttgccccga acatgtttt 1320

 cttctcctc agictgccc ttccttttcg caggattctt cctcctccc tcttccctc 1380
 ccttctctt tccatctacc ctccgattgt tctgaaccg atgagaaata aagtttctgt 1440
 tgataatcat c 1451

<210> 58

<211> 521

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Gly Leu Gly Arg Cys Ile Trp Glu Gly Trp Thr Leu Glu Ser Glu

1 5 10 15

Ala Leu Arg Arg Asp Met Gly Thr Trp Leu Leu Ala Cys Ile Cys Ile

20 25 30

Cys Thr Cys Val Cys Leu Gly Val Ser Val Thr Gly Glu Gly Gln Gly

35 40 45

Pro Arg Ser Arg Thr Phe Thr Cys Leu Thr Asn Asn Ile Leu Arg Ile

50 55 60
 Asp Cys His Trp Ser Ala Pro Glu Leu Gly Gln Gly Ser Ser Pro Trp
 65 70 75 80
 Leu Leu Phe Thr Ser Asn Gln Ala Pro Gly Gly Thr His Lys Cys Ile
 85 90 95
 Leu Arg Gly Ser Glu Cys Thr Val Val Leu Pro Pro Glu Ala Val Leu

 100 105 110
 Val Pro Ser Asp Asn Phe Thr Ile Thr Phe His His Cys Met Ser Gly
 115 120 125
 Arg Glu Gln Val Ser Leu Val Asp Pro Glu Tyr Leu Pro Arg Arg His
 130 135 140
 Val Lys Leu Asp Pro Pro Ser Asp Leu Gln Ser Asn Ile Ser Ser Gly
 145 150 155 160
 His Cys Ile Leu Thr Trp Ser Ile Ser Pro Ala Leu Glu Pro Met Thr
 165 170 175

 Thr Leu Leu Ser Tyr Glu Leu Ala Phe Lys Lys Gln Glu Glu Ala Trp
 180 185 190
 Glu Gln Ala Gln His Arg Asp His Ile Val Gly Val Thr Trp Leu Ile
 195 200 205
 Leu Glu Ala Phe Glu Leu Asp Pro Gly Phe Ile His Glu Ala Arg Leu
 210 215 220
 Arg Val Gln Met Ala Thr Leu Glu Asp Asp Val Val Glu Glu Glu Arg
 225 230 235 240
 Tyr Thr Gly Gln Trp Ser Glu Trp Ser Gln Pro Val Cys Phe Gln Ala

 245 250 255
 Pro Gln Arg Gln Gly Pro Leu Ile Pro Pro Trp Gly Trp Pro Gly Asn
 260 265 270
 Thr Leu Val Ala Val Ser Ile Phe Leu Leu Leu Thr Gly Pro Thr Tyr
 275 280 285
 Leu Leu Phe Lys Leu Ser Pro Arg Val Lys Arg Ile Phe Tyr Gln Asn
 290 295 300
 Val Pro Ser Pro Ala Met Phe Phe Gln Pro Leu Tyr Ser Val His Asn

<400> 59

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

 65 70 75 80
 Gly Glu Gly Gln Gly Pro Arg Ser Arg Thr Phe Thr Cys Leu Thr Asn
 85 90 95
 Asn Ile Leu Arg Ile Asp Cys His Trp Ser Ala Pro Glu Leu Gly Gln
 100 105 110
 Gly Ser Ser Pro Trp Leu Leu Phe Thr Arg Leu Leu Ala Ala His Ile
 115 120 125
 Ser Ala Ser Cys Gly Ala Val Ser Ala Pro Ser Cys Cys His Leu Arg
 130 135 140

 Gln Cys Ser Cys His Leu Thr Ile Ser Pro Ser Leu Ser Thr Thr Ala
 145 150 155 160
 Cys Leu Gly Gly Ser Arg Ser Ala Trp Trp Thr Arg Ser Thr Cys Pro
 165 170 175
 Gly Asp Thr Ser Asn Ile Ser Ser Gly His Cys Ile Leu Thr Trp Ser
 180 185 190
 Ile Ser Pro Ala Leu Glu Pro Met Thr Thr Leu Leu Ser Tyr Glu Leu
 195 200 205
 Ala Phe Lys Lys Gln Glu Glu Ala Trp Glu Gln Ala Gln His Arg Asp

 210 215 220
 His Ile Val Gly Val Thr Trp Leu Ile Leu Glu Ala Phe Glu Leu Asp
 225 230 235 240
 Pro Gly Phe Ile His Glu Ala Arg Leu Arg Val Gln Met Ala Thr Leu

Val Val Gln Leu Gln Asp Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln
 130 135 140
 Met Leu Lys Leu Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu
 145 150 155 160

 Thr Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn
 165 170 175
 Arg Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp
 180 185 190
 Trp Asp His Ser Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe
 195 200 205
 Ser Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg
 210 215 220
 Ser Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp

 225 230 235 240
 Ser His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe
 245 250 255
 Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu
 260 265 270
 Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro
 275 280 285
 Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His
 290 295 300

 Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser
 305 310 315 320
 Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro
 325 330 335
 Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn
 340 345 350
 Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu
 355 360 365
 Thr

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH CDR2

<400> 61

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL CDR1

<400> 62

Lys Ala Ser Gln His Val Ile Thr His Val Thr

1 5 10

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL CDR3

<400> 63

Gln His Phe Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL CDR3

<400> 64

Gln His Phe Tyr Glu Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL CDR2

<400> 65

Gly Thr Ser Tyr Ser Tyr Ser

1 5