



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I755763 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：109120861

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2013/06/04 美國

61/830,919

(71)申請人：美商再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：斯塔爾 尼爾 STAHL, NEIL (US)；奧倫戈 傑米 ORENGO, JAMIE M. (US)；墨
菲 安祖 MURPHY, ANDREW J. (US)；甘迪 納米塔 GANDHI, NAMITA (US)；
格雷厄姆 尼爾 GRAHAM, NEIL (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

Regeneron, "Sanofi and Regeneron Report Positive Proof-of-Concept Data for Dupilumab, an IL-4R alpha Antibody, in Atopic Dermatitis", March 2 2013/investor.regeneron.com, <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/sanofi-and-regeneron-report-positive-proof-concept-data/>

審查人員：王顥棟

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：13 共 46 頁

(54)名稱

藉由投與 IL-4R 抑制劑以治療過敏及增強過敏原-特異之免疫療法的方法

(57)摘要

本發明提供了一些治療、預防過敏反應或降低其嚴重性的方法。本發明還提供了一些提高過敏原特異性免疫療法(SIT)方案之療效和/或安全性的方法。本發明之方法包括給需要治療的受試者施用一種含介白素-4 受體(IL-4R α)拮抗劑例如抗 IL-4R α 抗體的治療組合物。

The present invention provides methods for treating, preventing or reducing the severity of allergic reactions. The present invention also provides methods for enhancing the efficacy and/or safety of an allergen-specific immunotherapy (SIT) regimen. The methods of the present invention comprise administering to a subject in need thereof a therapeutic composition comprising an interleukin-4 receptor (IL-4R α) antagonist such as an anti-IL-4R α antibody.

I755763

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

藉由投與IL-4R抑制劑以治療過敏及增強過敏原-特異之免疫療法的方法

METHODS FOR TREATING ALLERGY AND ENHANCING
ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY BY ADMINISTERING
AN IL-4R INHIBITOR

【中文】

本發明提供了一些治療、預防過敏反應或降低其嚴重性的方法。本發明還提供了一些提高過敏原特異性免疫療法(SIT)方案之療效和/或安全性的方法。本發明之方法包括給需要治療的受試者施用一種含介白素-4受體(IL-4R α)拮抗劑例如抗IL-4R α 抗體的治療組合物。

【英文】

The present invention provides methods for treating, preventing or reducing the severity of allergic reactions. The present invention also provides methods for enhancing the efficacy and/or safety of an allergen-specific immunotherapy (SIT) regimen. The methods of the present invention comprise administering to a subject in need thereof a therapeutic composition comprising an interleukin-4 receptor (IL-4R α) antagonist such as an anti-IL-4R α antibody.

【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

藉由投與 IL-4R 抑制劑以治療過敏及增強過敏原-特異之免疫療法的方法

METHODS FOR TREATING ALLERGY AND ENHANCING
ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY BY ADMINISTERING
AN IL-4R INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本發明涉及使用介白素-4受體抑制劑，以治療或預防過敏反應及提高過敏原特異性免疫治療方案的療效和/或安全性。

【先前技術】

【0002】 根據美國法規35 U.S.C. § 119(e)的規定，本申請書請求以下美國臨時專利申請書的權益：於2013年6月4日呈交的第61/830,919號美國臨時專利申請書，其披露內容透過引用以其整體納入本文。

【0003】 過敏和過敏性疾病是嚴重的醫學狀況，其後果包括經過一段時間可治愈的非危及生命的過敏反應乃至可危及生命的結果，例如全身性過敏反應。可導致過敏反應的原因包括接觸或暴露於各種各樣的產品，如某些食品、昆蟲毒液、源自植物的物質（如花粉）、化學品、醫藥/藥物治療，以及動物皮屑。目前治療過敏的選項包括，避免過敏原、藥理學對症治療以及用過敏原特異性免疫治療（SIT）進行預防。令人遺憾的是，目前這些治療策略的療效往往並不充分，且昂貴、不切實際或涉及顯著風險。例如，過敏原的避免並非總是可能的，卻可對患者和看護者的生活質量產生負面影響。另一方面，免疫治療法涉及給易感個體有意地施用過敏原，因此具有內在風險並有發生不希望發生的嚴重過敏反應或全身性過敏反應

的可能性。因此，本領域內存在著尚未得到滿足的對新治療方法的需要，藉以預防或治療過敏性反應並提高免疫治療策略的安全性和/或療效。

【發明內容】

【0004】 依照本發明之一個方面，提供了一些為受試者治療、預防過敏反應或降低其嚴重性的方法。依照本發明這一方面的方法，包括給需要治療的受試者施用一種治療有效量的含有介白素-4受體（IL-4R）拮抗劑的醫藥組合物。含有IL-4R拮抗劑的醫藥組合物可在受試者接觸過敏原或過敏症狀出現之前、期間或之後施用。

【0005】 依照本發明之另一方面，提供了一些提高過敏原特異性免疫療法（SIT）之療效和/或安全性的方法。依照本發明這一方面的方法包括結合該SIT治療方案，給受試者施用一種治療有效量的含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。依照本發明這一方面的某些實施例，該含有IL-4R拮抗劑的醫藥組合物在SIT治療開始之前或SIT治療期間施予受試者。例如，該含有IL-4R拮抗劑的醫藥組合物可在該SIT治療方案的劑量漸增階段和/或該SIT治療方案的劑量維持階段施用。

【0006】 依照本發明之另一方面，提供了一些為已接觸過敏原的受試者降低總血清IgE水平的方法。依照本發明這一方面的方法，包括給受試者施用一種含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物，其劑量足以降低或消除IgE的產生或足以降低或消除受試者的血清IgE水平。

【0007】 在各種不同的實施例中，以口服、皮下、皮上或靜脈注射等方式將含有IL-4R拮抗劑的醫藥組合物施予需要治療的受試者。

【0008】 可用於本發明之方法背景下的示範性IL-4R拮抗劑包括，例如，IL-4R或其配體（IL-4和/或IL-13）的小分子化學抑制劑，或以IL-4R或其配體為標靶的生物藥劑。依照某些實施例，該IL-4R拮抗劑是一種與IL-4R α 鏈結合並阻斷IL-4、IL-13或IL-4和IL-13兩者所發訊息的抗原結合蛋白。一種可用於本發明之方法背景下的這類抗原結合蛋白是一種抗IL-4R α 抗體，如dupilumab單株抗體。

【0009】 在審閱隨後的詳細說明過程中，本發明之其他實施例將變得明顯。

【0010】 圖1之亞圖A描繪了花生過敏小鼠模型的實驗時間進程，其間施予小鼠兩劑抗IL-4R α 抗體。亞圖B顯示了以靜脈注射花生萃取物刺激後以核心體溫隨時間的下降所評估的三組實驗小鼠的全身性過敏反應程度。未接受抗體治療的小鼠以灰色實心圓標示；接受抗IL-4R α 抗體的小鼠以黑色實心方塊標示；接受同型對照抗體的小鼠以空心方塊標示。

【0011】 圖2顯示了圖1中提及的三組小鼠在花生萃取物刺激後的IgE水平。

【0012】 圖3之亞圖A描繪了花生過敏小鼠模型的實驗時間進程，其間於第13天施予小鼠單劑抗IL-4R α 抗體。亞圖B顯示了以靜脈注射花生萃取物刺激後核心體溫隨時間的下降而評估的三組實驗小鼠的全身性過敏反應程度。未接受抗體治療的小鼠以灰色實心圓標示；接受抗IL-4R α 抗體的小鼠以黑色實心方塊標示；接受同型對照抗體的小鼠以空心方塊標示。

【0013】 圖4之亞圖A描繪了花生過敏小鼠模型的實驗時間進程，其間於第27天施予小鼠單劑抗IL-4R α 抗體。亞圖B顯示了以靜脈注射花生萃取物刺激後核心體溫隨時間的下降而評估的三組實驗小鼠的全身性過敏反應程度。未接受抗體治療的小鼠以灰色實心圓標示；接受抗IL-4R α 抗體的小鼠以黑色實心方塊標示；接受同型對照抗體的小鼠以空心方塊標示。

【0014】 圖5顯示了圖3和圖4所示的三個治療組（無mAb治療、抗IL-4R α 治療，以及同型對照治療的小鼠）在各自實驗時間進程的第12、26和28天的總IgE水平。亞圖A顯示了於第13天施予單劑抗體的實驗結果；亞圖B顯示了於第27天施予單劑抗體的實驗結果。

【0015】 圖6描繪了一個花生特異性免疫治療小鼠模型的實驗時間進程，其中包括致敏階段、SIT誘導階段以及花生萃取物刺激。在所標明的日子裡給小鼠注射5劑抗體。

【0016】 圖7顯示了三組接受圖6所示花生特異性免疫治療的實驗小鼠及一組無免疫治療對照小鼠的全身性過敏反應程度。其結果是以花生萃

取物刺激後核心體溫隨時間的下降而評估的。受刺激但未接受免疫治療的小鼠（「無IT」）以空心圓加虛線標示；接受免疫治療、但未接受抗體治療的小鼠（「IT」）以實心方塊加虛線標示；接受免疫治療和同型對照抗體的小鼠（「IT + 同型對照」）以空心方塊加虛線標示；接受免疫治療和抗IL-4R α 抗體的小鼠（「IT + 抗IL-4R α 」）以實心方塊加實線標示。

【0017】 圖8、圖9、圖10和圖11顯示了三組接受圖6所示花生特異性免疫治療的實驗小鼠，以及一組無免疫治療對照組小鼠的總IgE水平（圖8）、花生特異性IgG1水平（圖9）、花生特異性IgG2a水平（圖10）以及hIgG水平（圖11）。還顯示了第77天和第96天各種免疫球蛋白的水平。受刺激但未接受免疫治療的小鼠（「無IT」）以實心圓標示；接受免疫治療、但未接受抗體治療的小鼠（「IT」）以空心圓標示；接受免疫治療和同型對照抗體的小鼠（「IT + 同型對照」）以實心方塊標示；接受免疫治療和抗IL-4R α 抗體的小鼠（「IT + 抗IL-4R α 」）以空心方塊標示。每種符號均代表在一個單個小鼠中所測得的水平。

【0018】 圖12描繪了圖6所示的不同花生特異性免疫治療小鼠模型的時間進程，如圖所標，其中實驗誘導階段施用的花生萃取物劑數較少（8劑相對於12劑）。在所標明的日子裡給小鼠注射5劑抗體。

【0019】 圖13顯示了三組接受圖12所示花生特異性免疫治療的實驗小鼠及一組無免疫治療對照小鼠的全身性過敏反應程度。其結果是以花生萃取物刺激後以核心體溫隨時間的下降而評估的。各治療組與圖6所示相同。

【0020】 在說明本發明之前先要聲明，應該理解，本發明並不局限於所說明之具體方法和實驗條件，因為這些方法和條件是可以改變的。還應理解，本文所用的術語僅出於說明具體實施例之目的，並非意在限制本發明，因為本發明之範圍僅受所附申請專利範圍的限制。

【0021】 除非另有定義，本文所用的所有技術和科學術語均將具有與本發明所屬領域中具有通常知識者通常理解的相同含義。本文中所用的術語「大約」，當用於列出的某一具體數值時，意為該數值可在與所列數值

相差不大於1%之範圍內變化。例如，本文中所用的表述「大約100」包括99和101以及這兩者之間的所有數值（例如99.1、99.2、99.3、99.4等）。

【0022】 儘管與本文所述的方法和材料類似或相當的任何方法和材料都可用於本發明之實施，但現在說明的是優選的方法和材料。本文所提及的所有出版物均透過引用而以其整體納入本文。

治療、預防過敏反應或降低其嚴重性的方法

【0023】 本發明包括一些為受試者治療、預防過敏反應或降低其嚴重性的方法。依照本發明這一方面的方法，包括給需要治療的受試者施用一種治療有效量的含有介白素-4受體（IL-4R）拮抗劑的醫藥組合物。本文中所用的術語「治療」，無論是動詞或是名詞，均意為暫時地或永久地緩解症狀、消除症狀的起因，或預防或減緩過敏反應症狀的出現。本文所用的術語「需要治療的受試者」意為任何人類或非人類動物，其：(a) 當接觸一種或多種過敏原時，易產生過敏反應；(b) 先前對一種或多種過敏原曾顯示出過敏反應；(c) 有已知的過敏史；及/或 (d) 顯示出過敏反應或全身性過敏反應的一種徵兆或症狀。

【0024】 本發明還包括為已接觸過敏原的受試者降低總血清IgE水平的方法。依照本發明這一方面的方法，包括給受試者施用一種含介白素-4受體（IL-4R）拮抗劑的醫藥組合物，其劑量足以降低或消除IgE的產生或足以降低或消除血清IgE水平。本文所用的術語「血清IgE水平下降」意為在接觸過某種抗原並經IL-4拮抗劑治療的受試者血清中測得的IgE量，比在相同或相當的但未經IL-4拮抗劑治療的受試者血清中測得的IgE水平至少要低5%、10%、20%、50%、80%，或90%。在某些實施例中，血清IgE水平的降低意為在受試者血清中檢測到的過敏原特異性IgE的量為零或可忽略不計。

【0025】 本文所用的「過敏性反應」、「過敏反應」、「過敏症狀」等術語包括過敏的一種或多種徵兆或症狀，選自一組包括蕁麻疹（例如風疹）、血管性水腫、鼻炎、哮喘、嘔吐、打噴嚏、流鼻涕、鼻竇炎、流眼

淚、氣喘、支氣管痙攣、呼氣流量峰值（PEF）下降、胃腸道不適、面色潮紅、嘴唇腫脹、舌頭腫脹、低血壓、全身性過敏反應，以及器官功能障礙/衰竭的徵兆或症狀。「過敏性反應」、「過敏反應」、「過敏症狀」等術語還包括免疫反應，例如IgE產生量增加和/或過敏原特異性免疫球蛋白的產生量增加。

【0026】 本文所用的術語「過敏原」包括能在易感者身上引發過敏反應的任何物質、化合物、顆粒或組合物。過敏原可包含於或來源於某種食物，例如奶製品（如牛奶）、禽蛋、芹菜、芝麻、小麥、大豆、魚類、貝類、糖類（如肉類所含的糖，如 α -半乳糖）、花生、其他豆類等（例如，豆角、豌豆、黃豆等），以及堅果。或者，過敏原可包含於或來源於一種非食物，例如灰塵（例如含有塵蟎）、花粉、昆蟲毒液（例如蜜蜂、黃蜂、蚊子、火蟻等的毒液）、黴菌、動物皮毛、動物皮屑、羊毛、乳膠、金屬（例如鎳）、家用清潔劑、洗滌劑、藥物治療、化妝品（例如香水等）、醫藥（例如青黴素、磺胺、水楊酸鹽等）、治療性單株抗體（例如西妥昔單抗）、豬草、青草和樺木。典型的花粉過敏原包括，例如樹的花粉，如樺樹花粉、雪松花粉、橡樹花粉、赤楊樹花粉、角樹花粉、七葉樹花粉、柳樹花粉、楊樹花粉、梧桐樹花粉、椴樹花粉、油橄欖花粉、阿什杜松花粉以及黑板樹花粉。

【0027】 本發明之方法包括在受試者接觸過敏原之前、之後和/或接觸期間，給受試者施用一種含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。例如，本發明包括的一些方法，在受試者接觸過敏原12小時以內、10小時以內、8小時以內、6小時以內、4小時以內、2小時以內、1小時以內，或30分鐘以內，給受試者施用一種含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。在某些實施例中，該含有IL-4R拮抗劑的醫藥組合物是在受試者接觸過敏原之前幾天至幾星期（例如在接觸過敏原之前約1天至約2星期）給受試者施用的。本發明也包括一些方法，其包括在受試者接觸過敏原之後12小時以內、10小時以內、8小時以內、6小時以內、4小時以內、2小時以內、1小時以內，或30分鐘以內，給受試者施用一種含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。本文所用的表述「接觸過敏原」意

為受試者攝取、吸入、觸摸或以其他方式與過敏原直接或間接接觸的任何事件、情節或事情。

【0028】 本發明還包括一些方法，其包括在受試者出現一種或多種過敏症狀之後給受試者施用含有IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。例如，本發明包括一些方法，其包括在受試者開始出現一種或多種過敏症狀之後立即、30分鐘後、1小時後、2小時後、4小時後、6小時後、8小時後、10小時後，或12小時後，給受試者施用含有IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。

【0029】 本發明包括一些治療、預防過敏反應或降低過敏反應嚴重性的方法，所述過敏性反應是由上述任何過敏原或過敏原類引發的。例如，本發明包括治療、預防過敏反應或降低過敏反應嚴重性的方法，所述過敏性反應是由食用或接觸某種食物（例如牛奶、禽蛋、小麥、大豆、魚類、貝類、花生或堅果）引發的。本發明還包括一些治療、預防過敏反應或降低過敏反應嚴重性的方法，所述過敏反應是由非食物過敏原（例如昆蟲毒液、灰塵、黴菌、動物皮屑、花粉、乳膠、藥物治療、豬草、青草或樺木）引發的。

【0030】 本發明包括一些治療、預防過敏反應或降低過敏反應嚴重性的方法，其包括給需要治療的受試者施用一種治療有效量的含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物以多劑例如作為一個特定的治療給藥方案的一部分施予受試者。例如，所述治療給藥方案可包括給受試者施用多劑藥物組合物，其頻率為大約一天一次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每個月一次、每兩個月一次、每三個月一次、每四個月一次，或以較低頻率給藥。

【0031】 依照某些實施例，本發明之方法包括與另一種治療劑結合，給受試者施用一種治療有效量的含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。所述另一種治療劑可以是選自一組包括例如類固醇、抗組織胺、去充血劑以及抗IgE劑的治療劑。本文所用的術語「與.....結合」意為所述含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物是與另一種治療劑同時、或在其即將施用之前施予受試者，或在其

施用之後立即施予受試者。在某些實施例中，上述另一種治療劑是作為與該IL-4R拮抗劑的共同配製劑給藥的。在一個相關的實施例中，本發明包括一些方法，其包括給正在接受背景抗過敏治療方案的受試者施用一種治療有效量的含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。所述背景抗過敏治療方案可包括一個施用例如類固醇、抗組織胺、去充血劑、抗IgE劑等治療劑的給藥過程。所述IL-4R拮抗劑可在該背景抗過敏治療方案的基礎上添加。在某些實施例中，所述IL-4R拮抗劑作為一個「背景逐步減少」方案的一部分添加，其中所述背景抗過敏治療隨時間逐漸地（例如以分階段方式）從受試者的治療中撤出，而IL-4R拮抗劑則以一種恆定的劑量、或隨時間增加或隨時間下降的劑量施予受試者。

提高過敏原特異性免疫治療（SIT）療效和/或安全性的方法

【0032】 本發明還包括一些提高過敏原特異性免疫療法（SIT）之療效和/或安全性的方法。依照本發明這一方面的方法包括在即將進行SIT治療之前或與其同時，給受試者施用一種治療有效量的含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。

【0033】 本文所用的表述「過敏原特異性免疫療法」、「特異性免疫療法」、「SIT」、「SIT方案」等，是指在一段時間內給受試者重覆施用一種過敏原，作為治療或預防過敏和過敏性反應或降低或消除過敏反應的措施。在一個典型的SIT方案中，先將少量過敏原施予過敏受試者，隨後再增加過敏原的量。在某些情況下，該SIT方案包括至少兩個連續的階段：(1) 一個劑量漸增階段，以及 (2) 一個維持階段。在劑量漸增階段，增加過敏原給藥劑量，直至達到有效和安全的劑量。在劑量漸增階段結束時所確定的劑量，將在整個維持階段中施予受試者。劑量漸增階段的持續時間可以是數週或數月。然而，在某些實施例中，該劑量漸增階段的持續時間要短得多（例如少於一週、少於6天、少於5天、少於4天、少於3天，或少於2天）。劑量漸增階段少於5天的SIT方案，有時被稱為「緊急（rush）」免疫治療或「緊

急SIT」。一個SIT治療方案的維持階段可持續數週、數月、數年，或無限期持續。

【0034】 依照本發明之這一方面，該SIT治療可包括施用某種食物過敏原，該食物過敏原衍生自一組包括乳製品、禽蛋、小麥、大豆、魚類、貝類、花生和堅果的食物。或者，該SIT治療也可包括施用一種非食物過敏原，該非食物過敏原選自一組包括昆蟲毒液、灰塵、黴菌、動物皮屑、花粉、乳膠、藥物、豬草、青草和樺木的非食物。

【0035】 依照本發明之方法，所述IL-4R拮抗劑可在SIT方案的整個期間，或僅在SIT方案的一部分期間施予受試者。例如，本發明之方法包括在劑量漸增階段之前或期間給受試者施用一種治療有效量的含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物，其頻率為約每週一次、每兩週一次、每三週一次、每個月一次、每兩個月一次、每四個月一次、每六個月一次，或以較低頻率給藥。在某些實施例中，所述含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物是在維持階段期間或之後施予受試者，其頻率為每週一次、每兩週一次、每三週一次、每個月一次、每兩個月一次、每四個月一次、每六個月一次、或以較低頻率給藥。

【0036】 依照本發明，如果在受試者身上觀察到或實現了以下一個或多個結果或現象，則SIT方案的療效和/或安全性就被視為「提高」：（1）劑量漸增階段的持續時間縮短而不影響療效或安全性；（2）維持階段的持續時間縮短而不影響療效或安全性；（3）在劑量漸增階段或維持階段施用的過敏原劑數減少而不影響療效或安全性；（4）在劑量漸增階段或維持階段施用過敏原的頻率降低而不影響療效或安全性；（5）在劑量漸增階段或維持階段施用過敏原的劑量增加而不影響療效或安全性；（6）由SIT治療方案引發的過敏反應或不良副作用出現的頻率降低或完全消除；（7）在劑量漸增階段和/或維持階段，傳統過敏藥物（例如類固醇、抗組織胺、去充血劑、抗IgE劑等）的使用或需要得以減少或完全取消；（8）過敏原誘導的IgE表達水平下降；及/或（9）全身性過敏反應出現的頻率下降或完全消除。依照本發明，如果一名受試者在接受與IL-4R阻斷作用相結合的SIT治

療之後，比僅接受SIT治療經歷了較少和/或嚴重性較低的過敏反應，則SIT方案的療效亦被視為「提高」。

【0037】 本發明還包括讓受試者逐漸終止SIT治療方案的方法。依照本發明這一方面的方法包括給受試者施用一劑或多劑含IL-4R拮抗劑的醫藥組合物，並逐漸降低在SIT治療過程中施予該受試者過敏原的頻率和/或劑數。在某些實施例中，IL-4R拮抗劑劑數增加，而作為SIT治療方案一部分而施用的過敏原劑數則減少。較佳的是，所述IL-4R拮抗劑的給藥將使SIT治療方案得以終止，而仍能充分預防不希望發生的過敏反應。

介白素-4受體拮抗劑

【0038】 本發明之方法包括給需要治療的受試者施用一種含介白素-4受體 (IL-4R) 拮抗劑的治療組合物。本文所用的術語「IL-4R拮抗劑」(本文中亦稱為「IL-4R α 拮抗劑」、「IL-4R阻斷劑」、「IL-4R α 阻斷劑」等) 是與IL-4R α 或IL-4R α 配體結合或與其相互作用、並抑制或減弱1型和/或2型IL-4受體之正常生物訊息傳遞功能的任何拮抗劑。人類IL-4R α 含有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列。1型IL-4受體是一種包含一條IL-4R α 鏈和一條 γ c鏈的二聚化受體。2型IL-4受體是一種包含一條IL-4R α 鏈和一條IL-13R α 1鏈的二聚化受體。1型IL-4受體與IL-4相互作用，並受IL-4的刺激，而2型IL-4受體則與IL-4和IL-13兩者相互作用，並受IL-4和IL-13兩者的刺激。因此，可用於本發明之方法的IL-4R拮抗劑，可透過阻斷IL-4介導的訊息傳遞、IL-13介導的訊息傳遞，或同時阻斷IL-4和IL-13介導的訊息傳遞而起作用。因此，本發明之IL-4R拮抗劑可防止IL-4和/或IL-13與1型或2型受體相互作用。

【0039】 IL-4R拮抗劑類別的非限制性實例包括小分子IL-4R拮抗劑、抗IL-4R適配體、以肽為基礎的IL-4R拮抗劑(例如「肽抗體」分子)、「受體主體」(例如包含IL-4R配體結合域的工程改造分子)，以及與人的IL-4R α 特異性結合的抗體或其抗原結合片段。本文所用的術語「IL-4R拮抗劑」還包括與IL-4和/或IL-13特異性結合的抗原結合蛋白。

抗IL-4R α 抗體及其抗原結合片段

【0040】 依照本發明之某些示範性實施例，該IL-4R拮抗劑是一種抗IL-4R α 抗體或其抗原結合片段。本文所用的術語「抗體」包括由四條多肽鏈，即兩條重（H）鏈和兩條輕（L）鏈，以二硫鍵相互連接而組成的免疫球蛋白分子及其多聚體（例如IgM）。在一個典型的抗體中，每條重鏈均包含一個重鏈可變區（本文簡稱為HCVR或V_H）和一個重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域，C_H1、C_H2和C_H3。每條輕鏈均包含一個輕鏈可變區（本文中縮寫為LCVR或V_L）和一個輕鏈恆定區。該輕鏈恆定區包含一個結構域（C_L1）。V_H和V_L區可進一步分為被稱為互補決定區（CDR）的高變區，其與較保守的稱為框架區（FR）的區域混雜。每個V_H和V_L均由三個CDR和四個FR組成，從胺基端到羧基端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。在本發明之另一些實施例中，抗IL-4R抗體（或其抗原結合部分）的框架區FR可能與人類種系序列相同，或可能經過天然或人工的修飾。一個胺基酸共有序列可根據兩個或兩個以上CDR的並排分析而定義。

【0041】 本文所用的術語「抗體」還包括完整抗體分子的抗原結合片段。本文所用的抗體的「抗原結合部分」、抗體的「抗原結合片段」等術語，包括與一個抗原特異性結合而形成複合體的任何天然產生的、可以酶促方式獲得的、合成的或基因改造的多肽或糖蛋白。抗體的抗原結合片段可以利用任何適宜的標準技術，例如蛋白水解消化或涉及編碼抗體可變區和恆定區（可選）的DNA之操縱和表達的重組基因改造技術，從例如完整的抗體分子產生。這樣的DNA是已知的及/或很容易從例如市售來源、DNA庫（包括例如噬菌體-抗體庫）獲得，或可以合成。該DNA可以被測序且以化學方法或分子生物學技術加以操縱，例如將一個或多個可變區和/或恆定區排列成一種適宜的構型，或引入密碼子、產生半胱胺酸殘基、修飾、添加或刪除胺基酸等。

【0042】 抗原結合片段的非限制性實例包括：(i) Fab片段；(ii) F(ab')₂片段；(iii) Fd片段；(iv) Fv片段；(v) 單鏈Fv (scFv)分子；(vi) dAb片段；以

及(vii) 由模擬該抗體高變區（例如一個孤立的互補決定區CDR，如CDR3肽）或一個FR3-CDR3-FR4構型約束肽的胺基酸殘基組成的最小識別單位。本文所用的「抗原結合片段」這一術語還包括其它工程改造的分子，如結構域特異性抗體、單域抗體、結構域刪除的抗體、嵌合抗體、CDR移植抗體、雙抗體、三聚抗體、四聚抗體、微型抗體、納米抗體（例如單價納米抗體、二價納米抗體等）、小模塊免疫藥物（SMIP），以及鯊魚可變IgNAR域。

【0043】 一個抗體的抗原結合片段通常包含至少一個可變區。可變域可以是任何大小或具有任何胺基酸組成，且通常包含至少一個鄰近一個或多個框架序列或位於其中的CDR。在含有與V_L區相關聯之V_H區的抗原結合片段中，該V_H區和V_L區的相對位置可為任何適宜的排列。例如，該可變區可以是二聚化的且含有V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚體。或者，抗體的抗原結合片段可含有一個單一的V_H區或V_L區。

【0044】 在某些實施例中，一個抗體的抗原結合片段可含有與至少一個恒定區共價連接的至少一個可變區。在本發明之抗體的抗原結合片段內可發現的可變區和恒定區的非限制性示範性構型包括：(i) V_H-C_H1；(ii) V_H-C_H2；(iii) V_H-C_H3；(iv) V_H-C_H1-C_H2；(v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3；(vi) V_H-C_H2-C_H3；(vii) V_H-C_L；(viii) V_L-C_H1；(ix) V_L-C_H2；(x) V_L-C_H3；(xi) V_L-C_H1-C_H2；(xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3；(xiii) V_L-C_H2-C_H3；以及(xiv) V_L-C_L。在可變區和恒定區的任何構型中，包括上述任何示範性構型中，該可變區和恒定區可直接相互連接或可藉由一個完整或部分鉸鏈區或連接區連接。一個鉸鏈區可含有至少2個（例如5、10、15、20、40、60個或以上）胺基酸，其在一個單一肽分子中相鄰的可變區和/或恒定區之間形成一種柔性或半柔性連接。此外，本發明之抗體的抗原結合片段可包含上述可變區和恒定區任何構型的同二聚體或異二聚體（或其它多聚體），該可變區和恒定區以非共價鍵相互連接和/或與一個或多個單一V_H區或V_L區（例如透過二硫鍵）連接。

【0045】 本文所用的術語「抗體」還包括多特異性（例如雙特異性）抗體。一個多特異性抗體或抗體的抗原結合片段通常包含至少兩個不同的可變區，其中每個可變區都能與另一個抗原或同一抗原的不同表位特異性結合。對於任何多特異性抗體形式，均可利用本領域內可利用的傳統技術，使其適應於涉及本發明之抗體或抗體的抗原結合片段的用途。例如，本發明包括使用雙特異性抗體的方法，其中免疫球蛋白的一臂對IL-4R α 或其片段具有特異性，而免疫球蛋白的另一臂則對另一種治療靶標具有特異性或與一治療基團接合。可用於本發明之示範性雙特異性形式包括但不限於，例如基於scFv的形式或雙體雙特異性形式、IgG-scFv融合體、雙可變域(DVD)-Ig、四源雜交瘤、突起 - 進入 - 空穴、共同輕鏈（例如共同輕鏈與突起 - 進入 - 空穴結合等）、CrossMab、CrossFab、(SEED) 體、白胺酸拉煉、Duobody、IgG1/IgG2、雙重作用的Fab (DAF)-IgG，以及Mab²雙特異性形式（關於前述諸形式的評論，請參閱，例如Klein *et al.* 2012, mAbs 4:6, 1-11及其中引用的參考文獻）。雙特異性抗體也可藉由肽與核酸的接合作用來構建，例如，使用具有正交化學反應活性的非天然胺基酸來產生位點特異性抗體與寡核苷酸的接合物，該接合物再自行組合成具有一定組成、化合價及幾何形狀的多聚複合物。（參閱，例如Kazane *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* [Epub:Dec. 4, 2012]）。

【0046】 用於本發明之方法的抗體可以是人類抗體。本文所用的術語「人類抗體」意在包括含有衍生自人類種系免疫球蛋白序列的可變區和恒定區的抗體。然而，本發明之人類抗體仍可包括並非由人類種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基（例如透過體外隨機誘變或位點特異性誘變或透過體內體細胞突變所引入的突變），例如可在CDR中尤其是在CDR3中包括這種胺基酸殘基。但是，本文所用的術語「人類抗體」並不意圖包括其中衍生自另一哺乳動物物種如小鼠的CDR序列被移植到人類框架序列上的抗體。

【0047】 用於本發明之方法的抗體可以是重組人類抗體。本文所用的術語「重組人類抗體」意在包括所有以重組方法製備、表達、產生或分離

的人類抗體，例如用轉染到宿主細胞中的重組表達載體表達的抗體（將在下文進一步說明），從重組的、組合的人類抗體庫分離的抗體（將在下文進一步說明），從人類免疫球蛋白基因轉基因的動物（例如小鼠）分離的抗體（參閱例如Taylor et al. (1992) Nucl.Acids Res.20:6287-6295），或者以任何其他涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接到其他DNA序列的方法所製備、表達、產生或分離的抗體。這類重組人類抗體含有衍生自人類種系免疫球蛋白序列的可變區和恒定區。但是，在某些實施例中，這類重組人類抗體經受體外誘變（或者，當使用人類Ig序列轉基因動物時，經受體內體細胞誘變），從而使得該重組抗體的V_H區和V_L區的胺基酸序列成為這樣的序列：它們雖然衍生自人類種系V_H序列和V_L序列並與它們相關，但也許並不天然地存在於體內人類種系抗體庫之中。

【0048】 依照某些實施例，用於本發明之方法的抗體與IL-4R α 特異性結合。「特異性結合」或類似術語意為一個抗體或抗原結合片段與一個在生理條件下相對穩定的抗原形成複合體。確定一個抗體是否與抗原特異性結合的方法是本領域內眾所周知的，包括例如平衡透析、表面電漿子共振等方法。例如，如本發明上下文中所用的術語與IL-4R α 「特異性結合」的抗體包括與IL-4R α 結合的抗體或其部分，經表面電漿子共振技術測量，其K_D小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約300 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約90 nM、小於約80 nM、小於約70 nM、小於約60 nM、小於約50 nM、小於約40 nM、小於約30 nM、小於約20 nM、小於約10 nM、小於約5 nM、小於約4 nM、小於約3 nM、小於約2 nM、小於約1 nM或小於約0.5 nM。但是，與人類IL-4R α 特異性結合的分離抗體對於其他抗原，如源自其他（非人類）物種的IL-4R α 分子，可具有交叉反應性。

【0049】 依照本發明之某些示範性實施例，該IL-4R拮抗劑是一種抗IL-4R抗體或其抗原結合片段，其包含一個重鏈可變區（HCVR）、一個輕鏈可變區（LCVR），及/或一些含有如美國第7,608,693號專利所述的抗IL-4R抗體的任何胺基酸序列的互補決定區（CDR）。在某些示範性實施例中，可用於本發明之方法的抗IL-4R α 抗體或其抗原結合片段，包含一個含有SEQ

ID NO: 1之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)的重鏈互補決定區(HCDR), 以及一個含有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)的輕鏈互補決定區(LCDR)。依照某些實施例, 該抗IL-4R α 抗體或其抗原結合片段含有3個HCDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)及3個LCDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3), 其中HCDR1含有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列; HCDR2含有SEQ ID NO: 4; HCDR3含有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列; LCDR1含有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列; LCDR2含有SEQ ID NO: 7; LCDR3含有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列。在其他一些實施例中, 該抗IL-4R抗體或其抗原結合片段包含一個含有1號序列的HCVR和一個含有2號序列的LCVR。依照某些示範性實施例, 本發明之方法包括使用本領域內稱為dupilumab的抗IL-4R α 抗體, 或其生物等效物。

【0050】 其他可在本發明之方法背景下使用的抗IL-4R α 抗體包括, 例如在本領域內被稱為AMG317的抗體 (Corren *et al.*, 2010, *Am J Respir Crit Care Med.*, 181(8):788-796), 或美國第7,186,809號專利、美國第7,605,237號專利、美國第7,608,693號專利或美國第8,092,804號專利所闡述的任何抗IL-4R α 抗體。

【0051】 在本發明之方法背景下使用的抗IL-4R α 抗體可具有pH值依賴性結合特徵。例如, 與中性pH值條件相比, 用於本發明之方法的抗IL-4R α 抗體在酸性pH值條件下, 可顯示與IL-4R α 較弱的結合。或者說, 與中性pH值條件相比, 本發明之抗IL-4R α 抗體在酸性pH值條件下, 可顯示與其抗原較強的結合。「酸性pH」這一表述包括小於約6.2的pH值, 例如約6.0、5.95、5.9、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0, 或更低的pH值。本文所用的表述「中性pH」, 意為約7.0至約7.4的pH值。「中性pH」這一表述包括約7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35以及7.4的pH值。

【0052】 在某些情況下, 「與中性pH條件相比、在酸性pH條件下與IL-4R α 較弱的結合」是以該抗體與IL-4R α 在酸性pH條件下結合的K_D值與該抗體與IL-4R α 在中性pH條件下結合的K_D值之比率表示的(反之亦然)。例

如，出於本發明之目的，如果該抗體或其抗原結合片段顯示出約為3.0或更高的酸性/中性 K_D 比率，該抗體或其抗原結合片段即可被視為顯示出「與中性值pH條件相比、在酸性pH條件下與IL-4R α 較弱的結合」。在某些示範性實施例中，本發明之抗體或其抗原片段的酸性/中性 K_D 比率可為約3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0或以上。

【0053】 具有pH依賴性結合特徵的抗體可透過例如篩選一組與某一特定抗原在酸性pH條件下之結合比中性pH條件下之結合較弱（或較強）的抗體獲得。此外，抗原結合域在胺基酸水平上的修飾可產生具有pH依賴性特徵的抗體。例如，用組胺酸殘基替換抗原結合域中（例如CDR中）一個或多個胺基酸，即可獲得相對於中性pH條件、在酸性pH條件下與抗原結合較弱的抗體。本文所用的表述「酸性pH」，意為6.0或以下的pH值。

醫藥組合物

【0054】 本發明包括一些方法，其包括給受試者施用一種含有IL-4R拮抗劑的醫藥組合物。本發明之醫藥組合物可與適宜的載體、賦形劑以及賦予藥物各種適宜特性如轉移、遞送、耐受性等的其他試劑一起配製。在以下這本所有藥劑化學師都知道的處方集裡可以找到許多適宜的配方：雷明登藥學大全（Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.）。這些配方包括，如粉劑、糊劑、油膏、凝膠、蠟劑、油劑、脂類、脂質（陽離子或陰離子）囊泡（如LIPOFECTIN™）、DNA接合物、無水吸收性糊劑、水包油或油包水乳劑、乳膠狀碳蠟（各種分子量的聚乙二醇）、半固體狀凝膠以及含有碳蠟的半固體狀混合物。還可參閱Powell et al. 「Compendium of excipients for parenteral formulations」, PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

【0055】 已知有各種藥物遞送系統可用於本發明之醫藥組合物的給藥，例如脂質體封裝、微顆粒、微膠囊、能表達突變病毒的重組細胞、受

體媒介的胞吞作用（參閱如Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432）。給藥方法包括但不限於皮內、肌內、腹腔內、靜脈、皮下、鼻內、硬膜外以及經口。該組合物可經由任何方便的途徑給藥，例如，輸注或大劑量注射，經上皮或粘膜（例如口腔粘膜、直腸和腸道粘膜等）吸收，並可與其他生物活性藥劑一起給藥。

【0056】 本發明之醫藥組合物可用標準的針頭和注射器經皮下或靜脈給藥。此外，對於皮下給藥，一種筆型給藥裝置可方便地用於本發明之醫藥組合物的給藥。這種筆型給藥裝置可以是重覆使用型或一次性使用型。可重覆使用的筆型給藥裝置一般採用一種可更換的含醫藥組合物的藥筒。一旦藥筒內所有醫藥組合物均已輸出、藥筒變空，則可方便地丟棄空藥筒，並用一個含有醫藥組合物的新藥筒取代。然後，該筆型給藥裝置即可重覆使用。在一次性使用的筆型給藥裝置中，沒有可更換的藥筒。而是，該一次性使用的筆型給藥裝置具有一個預先灌滿醫藥組合物的貯液器。一旦該貯液器內醫藥組合物用完，整個裝置則被丟棄。

【0057】 在某些情況下，該醫藥組合物可用一種控制釋放系統給藥。在一個實施例中，使用一種泵。在另一個實施例中，可採用聚合材料；參閱Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。在又一個實施例中，可將一種控制釋放系統置於該組合物靶標附近，從而只需要使用全身性劑量的一小部分（參閱例如，Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp.115-138）。在Langer, 1990, Science 249:1527-1533的綜述中討論了其他控制釋放系統。

【0058】 注射用製劑可包括靜脈注射、皮下、皮內和肌內注射、滴注輸液等劑型。這些注射用製劑可以已知的方法製備。例如，可以將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化在傳統用於注射的無菌水性介質或油性介質中，以製備該注射用製劑。作為注射用的水介質有例如生理鹽水、含葡萄糖和其他助劑的等滲溶液等，可結合使用適當的增溶劑，如醇（如乙醇）、多元醇（如丙二醇、聚乙二醇），非離子型表面活性劑[例如聚山梨醇酯80、

HCO-50（氫化蓖麻油的聚氧乙烯（50莫耳）加合物）]等。作為油性介質，可採用例如芝麻油、豆油等，可結合使用增溶劑，如苯甲酸苯甲酯、苯甲醇等。如此製備的注射液最好是裝入一種適當的安瓿瓶中。

【0059】 有利的是，上述口服或非腸道使用的醫藥組合物是製備成單位劑量的劑型，以容納一劑活性成分。這種單位劑量的劑型包括例如片劑、丸劑、膠囊、注射液（安瓿瓶中）、栓劑等。

【0060】 可用於本發明之背景下的含抗IL-4R抗體的示範性醫藥組合物已在例如美國第2012/ 0097565號專利申請公告中披露。

劑量

【0061】 依照本發明之方法施予受試者的IL-4R拮抗劑（例如抗IL-4R α 抗體）的量一般都是治療有效量。本文所用的術語「治療有效量」是指導致以下一種或多種效果的IL-4R拮抗劑的劑量：(a) 過敏反應嚴重性下降或持續時間縮短；(b) 過敏反應的一種或多種症狀或跡象的減輕；(c) 全身性過敏反應的預防或減輕；(d) 血清IgE水平下降；(e) 對傳統過敏療法的使用或需要的減少（例如抗組織胺、去充血劑、鼻腔或吸入型類固醇、抗IgE治療、腎上腺素等使用的減少或消除）；以及 (f) 對過敏原特異性免疫治療（SIT）之過敏反應的頻率下降。

【0062】 在抗IL-4R α 抗體的情況下，治療有效量可以是從約0.05 mg至約600 mg的抗IL-4R抗體，例如約0.05 mg、約0.1 mg、約1.0 mg、約1.5 mg、約2.0 mg、約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約460 mg、約470 mg、約480 mg、約490 mg、約500 mg、約510 mg、約520 mg、

約530 mg、約540 mg、約550 mg、約560 mg、約570 mg、約580 mg、約590 mg，或約600 mg。在某些實施例中，施用300 mg抗IL-4R抗體。

【0063】 每次劑量中所含IL-4R拮抗劑的量可表示為毫克抗體/每公斤患者體重（即mg/kg）。例如，可以依照患者體重，以約0.0001 mg/kg至約10 mg/kg的劑量將IL-4R拮抗劑施予患者。

【圖式簡單說明】

圖1之亞圖A描繪了花生過敏小鼠模型的實驗時間進程，其間施予小鼠兩劑抗IL-4R α 抗體。亞圖B顯示了以靜脈注射花生萃取物刺激後以核心體溫隨時間的下降所評估的三組實驗小鼠的全身性過敏反應程度。未接受抗體治療的小鼠以灰色實心圓標示；接受抗IL-4R α 抗體的小鼠以黑色實心方塊標示；接受同型對照抗體的小鼠以空心方塊標示。

圖2顯示了圖1中提及的三組小鼠在花生萃取物刺激後的IgE水平。

圖3之亞圖A描繪了花生過敏小鼠模型的實驗時間進程，其間於第13天施予小鼠單劑抗IL-4R α 抗體。亞圖B顯示了以靜脈注射花生萃取物刺激後核心體溫隨時間的下降而評估的三組實驗小鼠的全身性過敏反應程度。未接受抗體治療的小鼠以灰色實心圓標示；接受抗IL-4R α 抗體的小鼠以黑色實心方塊標示；接受同型對照抗體的小鼠以空心方塊標示。

圖4之亞圖A描繪了花生過敏小鼠模型的實驗時間進程，其間於第27天施予小鼠單劑抗IL-4R α 抗體。亞圖B顯示了以靜脈注射花生萃取物刺激後核心體溫隨時間的下降而評估的三組實驗小鼠的全身性過敏反應程度。未接受抗體治療的小鼠以灰色實心圓標示；接受抗IL-4R α 抗體的小鼠以黑色實心方塊標示；接受同型對照抗體的小鼠以空心方塊標示。

圖5顯示了圖3和圖4所示的三個治療組（無mAb治療、抗IL-4R α 治療，以及同型對照治療的小鼠）在各自實驗時間進程的第12、26和28天的總IgE水平。亞圖A顯示了於第13天施予單劑抗體的實驗結果；亞圖B顯示了於第27天施予單劑抗體的實驗結果。

圖6描繪了一個花生特異性免疫治療小鼠模型的實驗時間進程，其中包

括致敏階段、SIT誘導階段以及花生萃取物刺激。在所標明的日子裡給小鼠注射5劑抗體。

圖7顯示了三組接受圖6所示花生特異性免疫治療的實驗小鼠及一組無免疫治療對照小鼠的全身性過敏反應程度。其結果是以花生萃取物刺激後核心體溫隨時間的下降而評估的。受刺激但未接受免疫治療的小鼠（「無IT」）以空心圓加虛線標示；接受免疫治療、但未接受抗體治療的小鼠（「IT」）以實心方塊加虛線標示；接受免疫治療和同型對照抗體的小鼠（「IT + 同型對照」）以空心方塊加虛線標示；接受免疫治療和抗IL-4R α 抗體的小鼠（「IT + 抗IL-4R α 」）以實心方塊加實線標示。

圖8、圖9、圖10和圖11顯示了三組接受圖6所示花生特異性免疫治療的實驗小鼠，以及一組無免疫治療對照組小鼠的總IgE水平（圖8）、花生特異性IgG1水平（圖9）、花生特異性IgG2a水平（圖10）以及hIgG水平（圖11）。還顯示了第77天和第96天各種免疫球蛋白的水平。受刺激但未接受免疫治療的小鼠（「無IT」）以實心圓標示；接受免疫治療、但未接受抗體治療的小鼠（「IT」）以空心圓標示；接受免疫治療和同型對照抗體的小鼠（「IT + 同型對照」）以實心方塊標示；接受免疫治療和抗IL-4R α 抗體的小鼠（「IT + 抗IL-4R α 」）以空心方塊標示。每種符號均代表在一個單個小鼠中所測得的水平。

圖12描繪了圖6所示的不同花生特異性免疫治療小鼠模型的時間進程，如圖所標，其中實驗誘導階段施用的花生萃取物劑數較少（8劑相對於12劑）。在所標明的日子裡給小鼠注射5劑抗體。

圖13顯示了三組接受圖12所示花生特異性免疫治療的實驗小鼠及一組無免疫治療對照小鼠的全身性過敏反應程度。其結果是以花生萃取物刺激後以核心體溫隨時間的下降而評估的。各治療組與圖6所示相同。

【實施方式】

實例

【0064】 舉出以下實例是為了向本發明所屬領域中具有通常知識者就如何利用本發明之方法和組合物提供一個完整的披露和說明，並非是為了限制本發明人視為其發明的範圍。業已作出努力以確保所用數據（例如劑量、溫度等）的準確性，但也應考慮到某些實驗誤差和偏差。除非另有說明，份數是指重量份數，分子量是指平均分子量，溫度是指攝氏度，壓強是指大氣壓或接近大氣壓。

實例 1：IL-4R α 阻斷作用防止花生過敏小鼠模型的全身性過敏反應

【0065】 在此實例中，評估了IL-4R α 阻斷作用對花生引起的小鼠模型全身性過敏反應的影響。實驗計劃書之概要如圖1A所示。簡言之，於第0天分別給三組各5只C57BL/6小鼠皮下注射100 μ g花生粗萃取物和明礬（2 mg/ml）致敏，隨後於第14天作強化注射。於第28天靜脈注射50 μ g花生萃取物刺激劑。第一組小鼠未接受治療。第二組小鼠於第13天和第27天分別接受25 mg/kg抗小鼠IL-4R α 抗體（「抗mIL-4R α 」）皮下注射。第三組小鼠於13天和第27天分別接受一種同型對照抗體。在此實例及下列實例中所用的抗mIL-4R α 抗體是一種包含一個HCVR和一個LCVR的抗體，該HCVR和LCVR分別含有一個SEQ ID NO: 9和SEQ ID NO: 10的胺基酸序列。

【0066】 在此模型中全身性過敏反應表現為核心體溫下降。因此，為了評估此實驗體系全身性過敏反應的程度，在注射刺激劑後180分鐘期間測定了小鼠的核心體溫。其結果如圖1B所示。未經治療的小鼠和接受同型對照抗體的小鼠在刺激後30分鐘顯示出核心體溫的迅速下降，表明出現了全身性過敏反應。對照小鼠的核心體溫在刺激後逐漸上升，於第180分鐘時上升至基線水平。相比之下，接受抗mIL-4R α 治療的小鼠在刺激後第30分鐘時顯示其核心體溫僅略有下降，至第60分鐘時又恢復正常。在第30分鐘時，抗mIL-4R α 治療的小鼠與對照小鼠之間核心體溫變化的差異具有統計學意義（ $P < 0.0001$ ）。

【0067】 還測定了各實驗組的終端IgE水平（圖2）。如圖所示，與未經治療和經同型對照治療的動物相比，IL-4R α 的阻斷作用將總IgE水平顯著

地降低至檢測極限以下。

【0068】 上述實驗涉及兩劑（分別於第13天和第27天給藥）抗mIL-4R α 抗體。然後進行第二套實驗，以評估於第13天或第27天單劑給藥對同一花生過敏模型的效果。該實驗計劃書的概要如圖3A（第13天給藥）和圖4A（第27天給藥）所示。其結果如圖3B和圖4B分別所示。與未經治療和經對照治療的動物相比（見圖3B），於第13天接受單劑抗mIL-4R α 抗體給藥的小鼠顯示出明顯較輕的全身性過敏反應，但是，該保護效果並不如雙劑給藥實驗那樣明顯（圖1B）。在第27天接受單劑抗體的小鼠中，抗IL-4R α 治療的保護作用大幅減弱（見圖4B）。

【0069】 在單劑給藥實驗中，於第12天、第26天及第28天測定了取自動物的檢體中之IgE水平。其結果如圖5A（於第13天給藥）和圖5B（於第27天給藥）所示。重要的是，抗mIL-4R α 抗體對全身性過敏反應的影響與IgE的抑制程度相關。IgE水平的下降並非是緊隨抗mIL-4R α 治療之後，而是，從抗體給藥時起至IgE水平被完全抑制時似乎需要約13天時間。因此，此實例支持IL-4R α 的拮抗性在預防過敏反應方面所起的作用。

實例2：將IL-4R阻斷作用用於花生特異性免疫治療模型

【0070】 本實例之目的是，在過敏原特異性免疫治療（SIT）方案中加入IL-4R α 時，確定其阻斷作用的效果。針對這些實驗，部分地以Kulis等人的模型為基礎，建立了一個花生特異性免疫治療的小鼠模型（Kulis *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 127(1):81-88 (2011)）。進行了兩套實驗，如下所述。

【0071】 此第一套實驗中使用的實驗計劃書概要如圖6所示。在這些實驗中使用了四組小鼠。四組小鼠中之三組在一個包括致敏階段、誘導階段及過敏原刺激的花生特異性免疫治療方案中接受治療。致敏階段包括於第0、7和28天在腹腔內注射0.5 mg花生萃取物 + 2 mg明礬。誘導階段包括於第49、51、53、56、58、60、63、65、67、70、72及74天分別施予12劑不同劑量的花生萃取物，但無明礬。上述刺激包括於第98天施予1 mg花生萃取物。

【0072】 這些實驗的各種類型治療組如下所述：A組未接受任何免疫治療或抗體（「無IT」）；B組僅接受免疫治療但未接受抗體（「IT」）；C組於第36、50、57、64和71天接受免疫治療再加同型對照抗體（「IT + 同型對照」）；D組於第36、50、57、64和71天接受免疫治療再加抗mIL-4R α 抗體（25 mg/kg，皮下）（「IT + 抗IL-4R α 」）。這些實驗所用的抗mIL-4R α 抗體與本文實例1所用抗體相同。

【0073】 為了評估此體系全身性過敏反應的程度，在注射刺激劑後180分鐘期間測定了小鼠的核心體溫。此外，在整個實驗過程中（於第35、46、77和98天）收集血清檢體，用於免疫球蛋白測定。全身性過敏反應的結果如圖7所示。第77天和第96天的總IgE、IgG1、IgG2a和IgG水平分別如圖8、圖9、圖10和圖11所示。

【0074】 這些實驗的結果顯示，過敏原特異性免疫治療本身即可防止該模型出現花生引起的全身性過敏反應（見圖7）。重要的是，抗IL-4R α 抗體的給藥不干擾所觀察到的SIT保護作用。此外，在僅用IT治療和IT + 同型對照治療的動物中，觀察到SIT引起的IgE增加的趨勢。相比之下，在抗IL-4R α 治療的動物中，IgE的產生被阻斷（見圖8）。在用免疫療法（結合或不結合抗體治療）治療的動物中，觀察到花生特異性IgG1滴度增加的趨勢，但只於第77天在IT治療的動物中觀察到有統計學意義的結果（見圖9）。還觀察到IL-4R α 阻斷作用導致花生特異性IgG2a的增加（見圖10）。第一套實驗的結果對於以IL-4R α 阻斷作用作為潛在提高過敏原特異性免疫療法之療效和安全性的措施，提供了實驗支持。

【0075】 然後進行了第二套實驗，以確定在誘導階段中使用較少劑數過敏原的SIT治療方案中IL-4R阻斷作用的效果。此第二套實驗中使用的實驗計劃書概要如圖12所示。如同以前，在這些實驗中使用了四組小鼠。除了在誘導階段施用較少劑數的過敏原以外，四組小鼠中之三組所接受的花生特異性免疫治療方案與第一組實驗所用治療方案相同。尤其是，這些實驗的誘導階段僅包括8劑（相對於12劑）於第51天和第53天（0.1 mg）、第58天和第60天（0.25 mg）、第65天和第67天（0.5 mg），以及第72天和第

74天（0.5 mg）分別施用的不同劑量花生萃取物（無明礬）。

【0076】 同樣，使用了四個治療組（「無IT」、「僅IT」、「IT + 同型對照」，以及「IT + 抗IL-4R α 」）。以相同於以前的劑量（25 mg/kg SQ）注射抗體，但於第36、49、56、63和70天（相對於第一套實驗的第36、50、57、64和71天）注射。全身性過敏反應程度是透過在注射刺激劑後240分鐘期間測定小鼠核心體溫而確定的。其結果如圖13所示。

【0077】 在這些實驗中，與第一套實驗所用的較頻繁給藥方案相比（8劑相對於12劑），在誘導階段中較不頻繁的過敏原給藥所產生的對全身性過敏反應的預防作用較弱。尤其是，在「IT」和「IT + 同型對照」小鼠中，在過敏原刺激後第一個60分鐘期間，觀察到核心體溫的大幅下降，僅略遜於在「無IT」小鼠中所觀察到的下降幅度。相比之下，在抗IL-4R α 治療的小鼠中，僅觀察到輕微的全身性過敏反應（即核心體溫略微下降）。此模型中的誘導階段可被認為與人類傳統SIT治療方案的維持階段相似。因此，此實例的結果表明，透過減少維持階段的給藥，IL-4R的阻斷作用可大幅度提高過敏原特異性免疫治療方案的安全性。較不頻繁的過敏原給藥也將更為方便，並將導致SIT治療方案中更高的患者順服性。

【0078】 本發明之範圍將不受本文所述特定實施例的限制。的確，除了本文所述之實施例外，對於本發明所屬領域中具有通常知識者而言，基於上述說明和附圖，本發明之各種修改形式也將變得很明顯。這些修改形式也屬於所附的申請專利範圍。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

【序列表】（請換頁單獨記載）

1				5					10					15			
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser		
			20					25					30				
Ile	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Ser	Gly	Gln	Ser		
		35				40					45						
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro		
	50				55				60								
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile		
65				70				75						80			
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala		
			85					90				95					
Leu	Gln	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
		100					105					110					

<210> 3
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> HCDR1

<400> 3
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> HCDR2

<400> 4
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5

<210> 5
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> HCDR3

<400> 5
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LCDR1

<400> 6
 Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 7
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LCDR2

<400> 7
 Leu Gly Ser
 1

<210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LCDR3

<400> 8
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 9
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> HCVR 小鼠代用品

<400> 9
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

Leu	Arg	Leu	Leu	Tyr	Gln	Leu	Val	Phe	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	His	Thr
		35					40					45			
Cys	Ile	Pro	Glu	Asn	Asn	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys	Val	Cys	His	Leu	Leu
	50					55					60				
Met	Asp	Asp	Val	Val	Ser	Ala	Asp	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asp	Leu	Trp	Ala
65					70					75					80
Gly	Gln	Gln	Leu	Leu	Trp	Lys	Gly	Ser	Phe	Lys	Pro	Ser	Glu	His	Val
				85					90					95	
Lys	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Asn	Leu	Thr	Val	His	Thr	Asn	Val	Ser	Asp
			100					105					110		
Thr	Leu	Leu	Leu	Thr	Trp	Ser	Asn	Pro	Tyr	Pro	Pro	Asp	Asn	Tyr	Leu
		115					120					125			
Tyr	Asn	His	Leu	Thr	Tyr	Ala	Val	Asn	Ile	Trp	Ser	Glu	Asn	Asp	Pro
	130					135					140				
Ala	Asp	Phe	Arg	Ile	Tyr	Asn	Val	Thr	Tyr	Leu	Glu	Pro	Ser	Leu	Arg
145					150					155					160
Ile	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys	Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val
				165					170					175	
Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	Cys	Tyr	Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro
			180					185					190		
Ser	Thr	Lys	Trp	His	Asn	Ser	Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln	His	
		195					200					205			

申請專利範圍

1. 一種治療有效量之介白素-4受體 (IL-4R) 拮抗劑用於製備治療、預防或降低在受試者內過敏反應嚴重性的醫藥品之用途，該受試者對花生抗原過敏，其中該IL-4R拮抗劑為結合IL-4R的抗體或其抗原結合片段，且其中該抗體或其抗原結合片段包含3個HCDR (HCDR1、HCDR2和HCDR3) 及3個LCDR (LCDR1、LCDR2和LCDR3)，其中HCDR1含有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列；HCDR2含有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列；HCDR3含有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列；LCDR1含有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；LCDR2含有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列；LCDR3含有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，其中複數劑量的該IL-4R拮抗劑係在該過敏反應出現之前投予至該受試者。
2. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該過敏反應包含選自由下列組成之群組中的過敏症狀：蕁麻疹、血管性水腫、鼻炎、哮喘、嘔吐、呼吸系統損害 (respiratory compromise)、嘴唇腫脹、舌頭腫脹，以及低血壓。
3. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該過敏反應為嚴重過敏 (anaphylaxis)。
4. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該IL-4R拮抗劑為包含含有SEQ ID NO:1之胺基酸序列的重鏈可變區 (HCVR) 以及含有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的輕鏈可變區 (LCVR) 的抗體或其抗原結合片段。
5. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該IL-4R拮抗劑為dupilumab。
6. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該IL-4R拮抗劑係在該過敏反應出現之前對該受試者投予至少2週。
7. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該IL-4R拮抗劑係每週一次或每兩週一次投予至該受試者。
8. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該IL-4R拮抗劑係以從0.05 mg至600 mg的量來投予。

9. 如申請專利範圍第8項所述之用途，其中係投予300 mg的該IL-4R拮抗劑。
10. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該IL-4R拮抗劑係以皮下方式投予。
11. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中第二治療劑係投予至該受試者。
12. 如申請專利範圍第11項所述之用途，其中該第二治療劑係選自由類固醇、抗組織胺、去充血劑以及抗IgE劑所組成之群組。
13. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該IL-4R拮抗劑係裝填在注射器內。
14. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該IL-4R拮抗劑係裝填在筆型給藥裝置內。
15. 如申請專利範圍第14項所述之用途，其中該筆型給藥裝置係預先填充的。

圖式
花生過敏小鼠模型
(兩劑給藥)

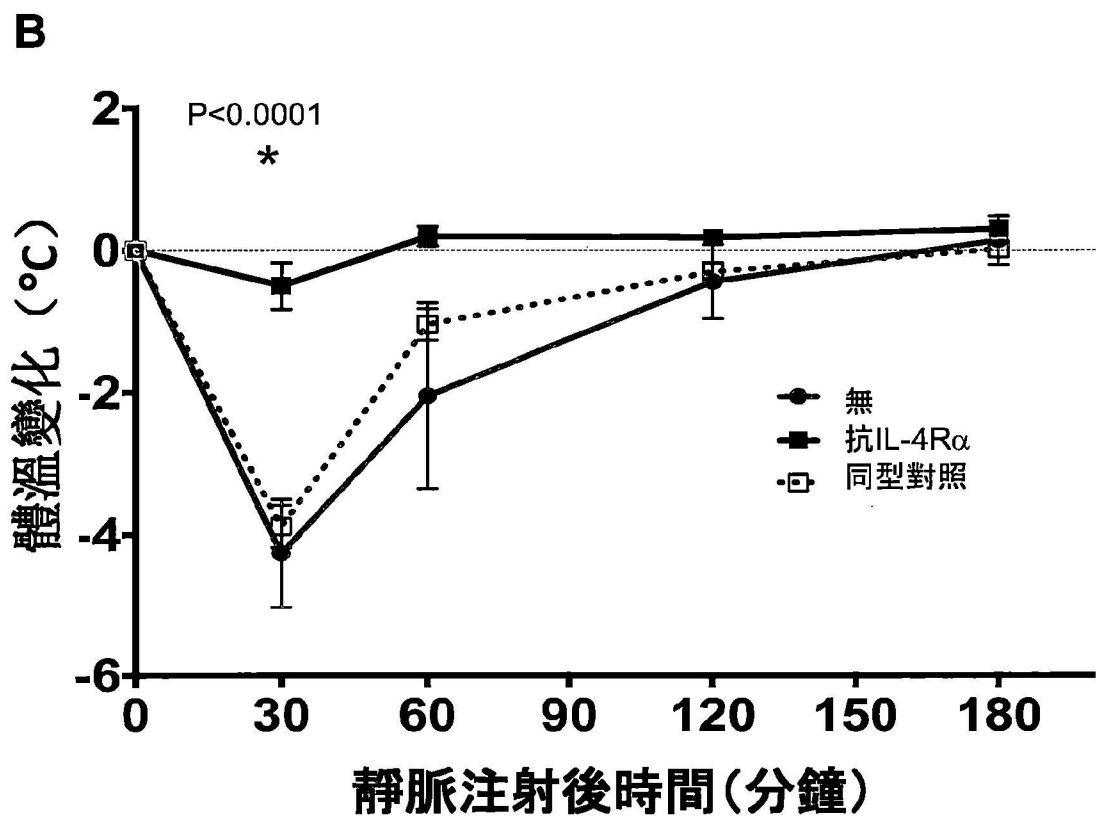
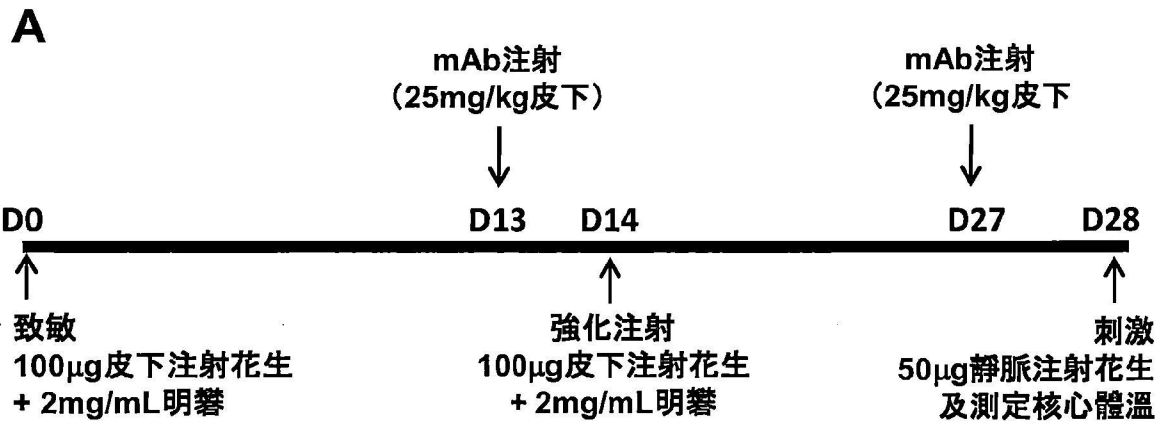
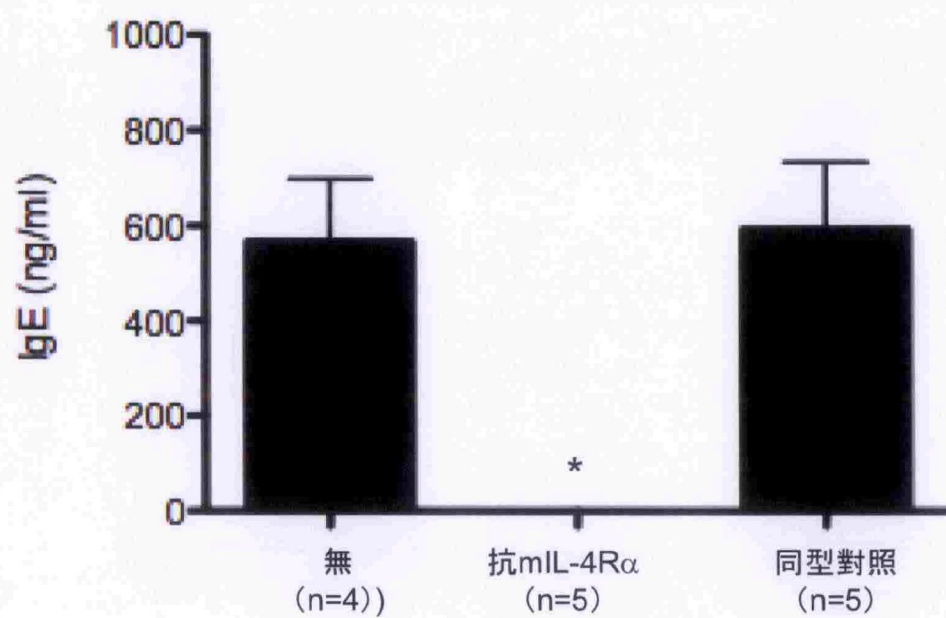


圖 1
1



*p<0.05與同型對照相比

圖 2

花生過敏小鼠模型
(於第27天單劑給藥)

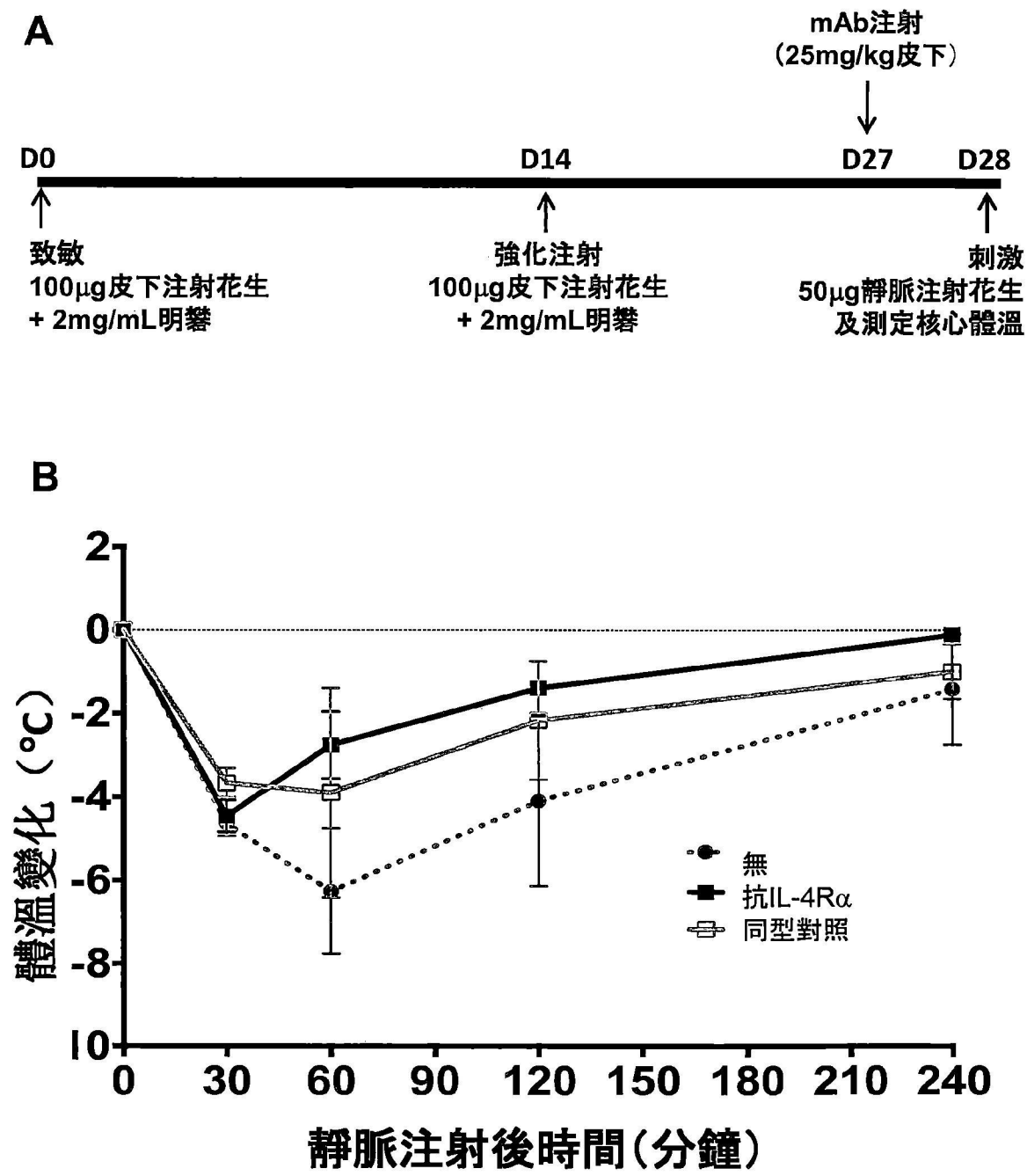


圖 4

總IgE水平

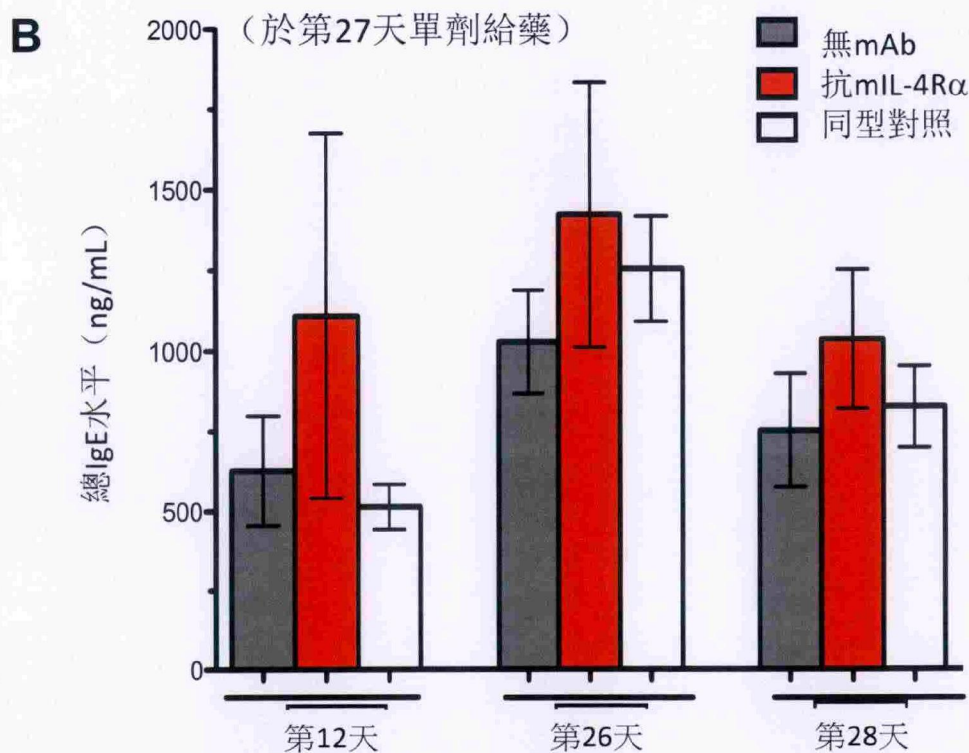
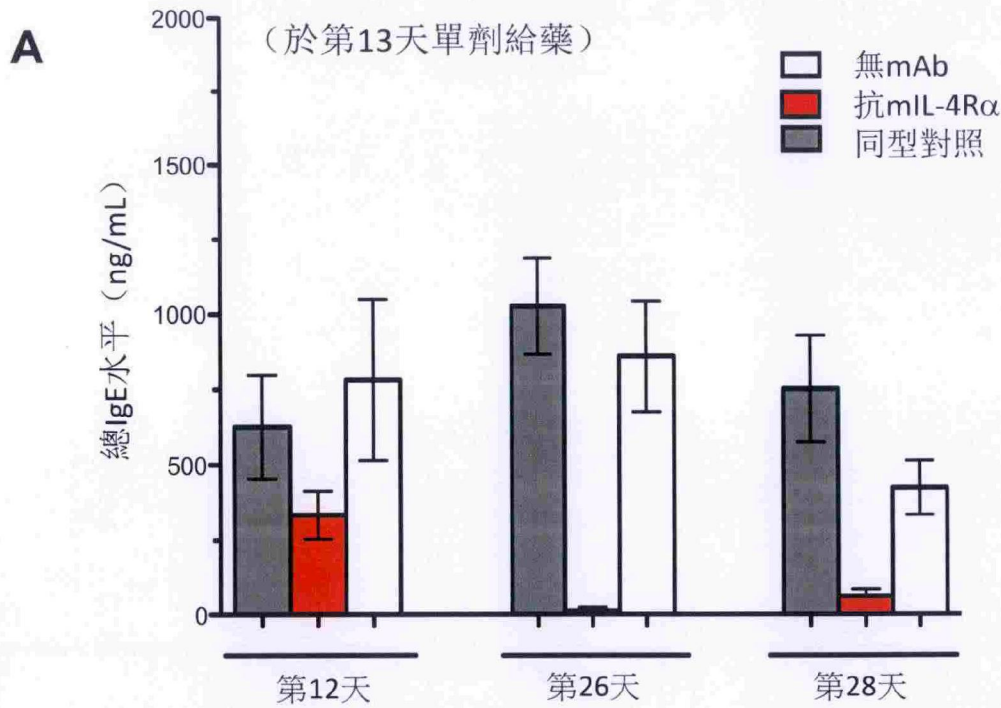


圖 5

花生特異性免疫治療小鼠模型

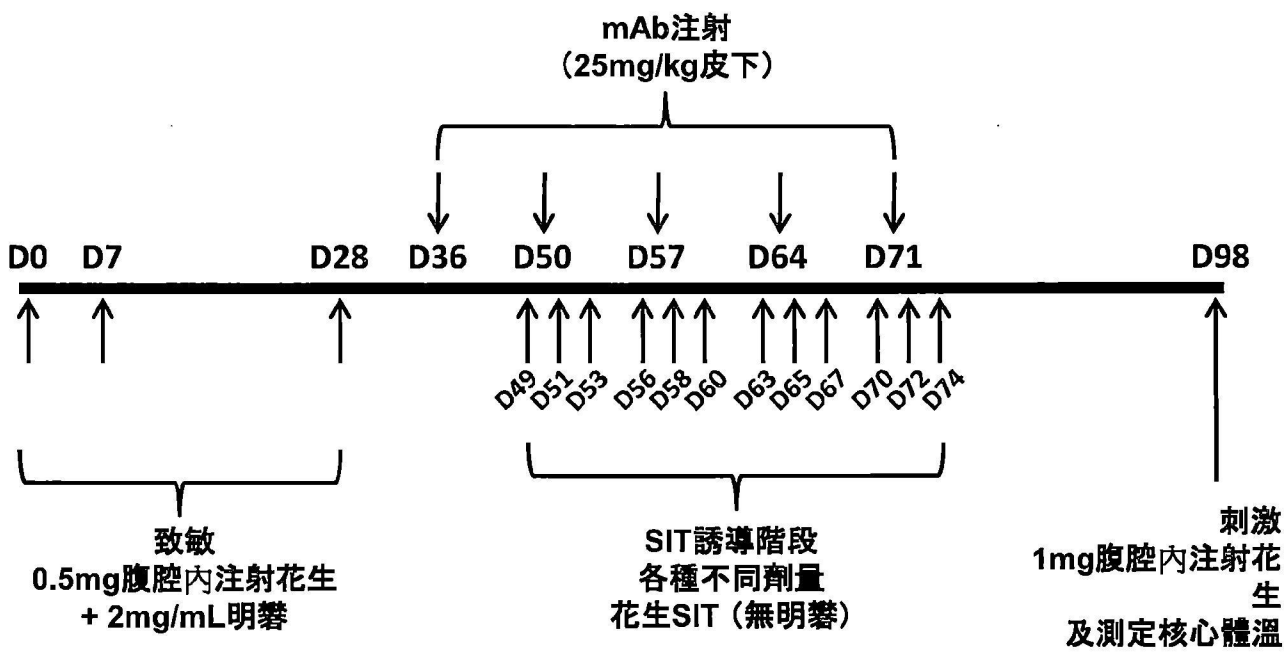


圖 6

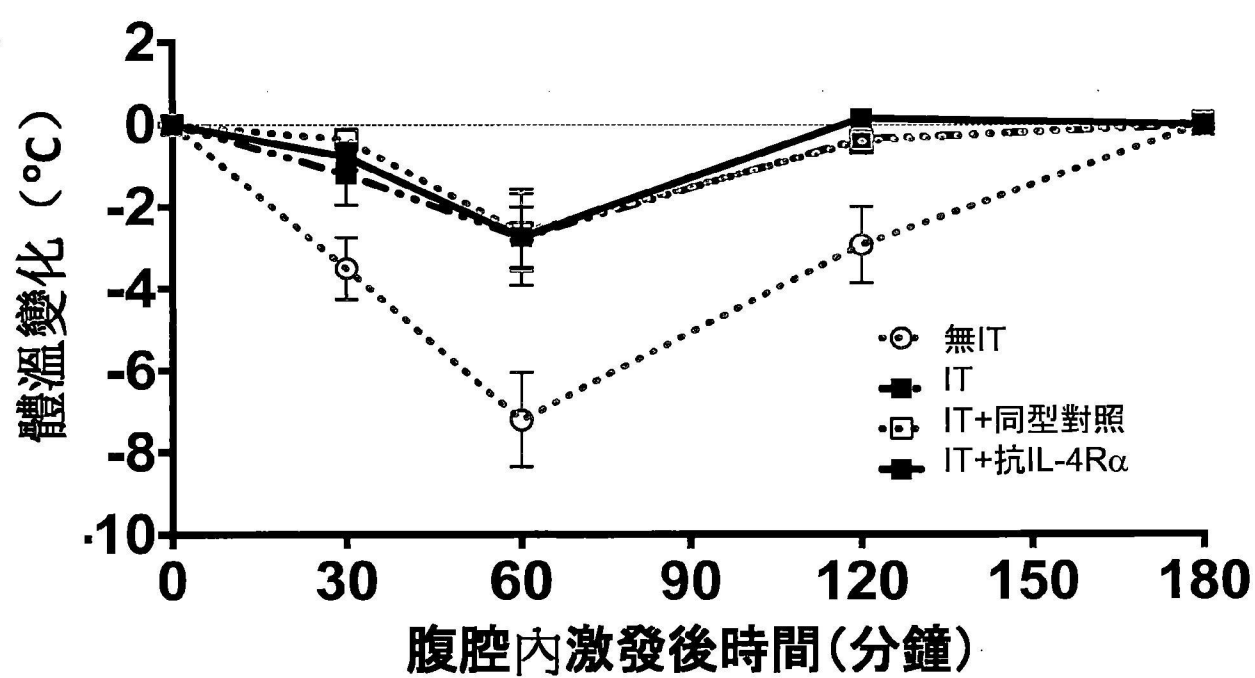


圖 7

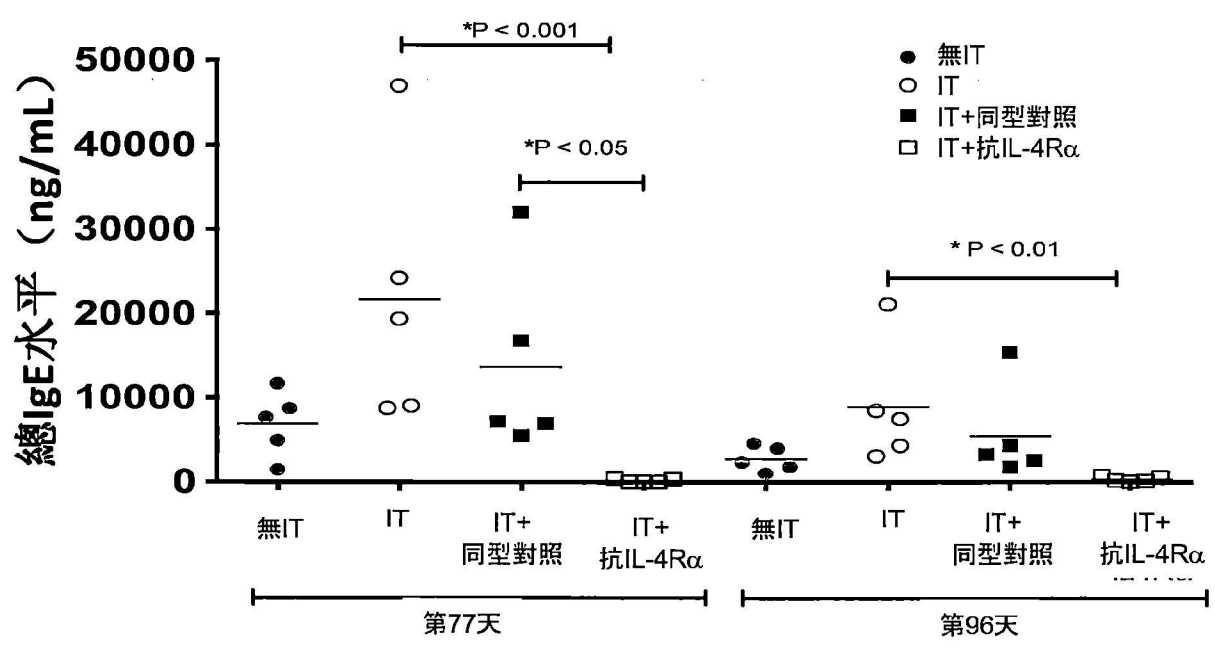


圖 8

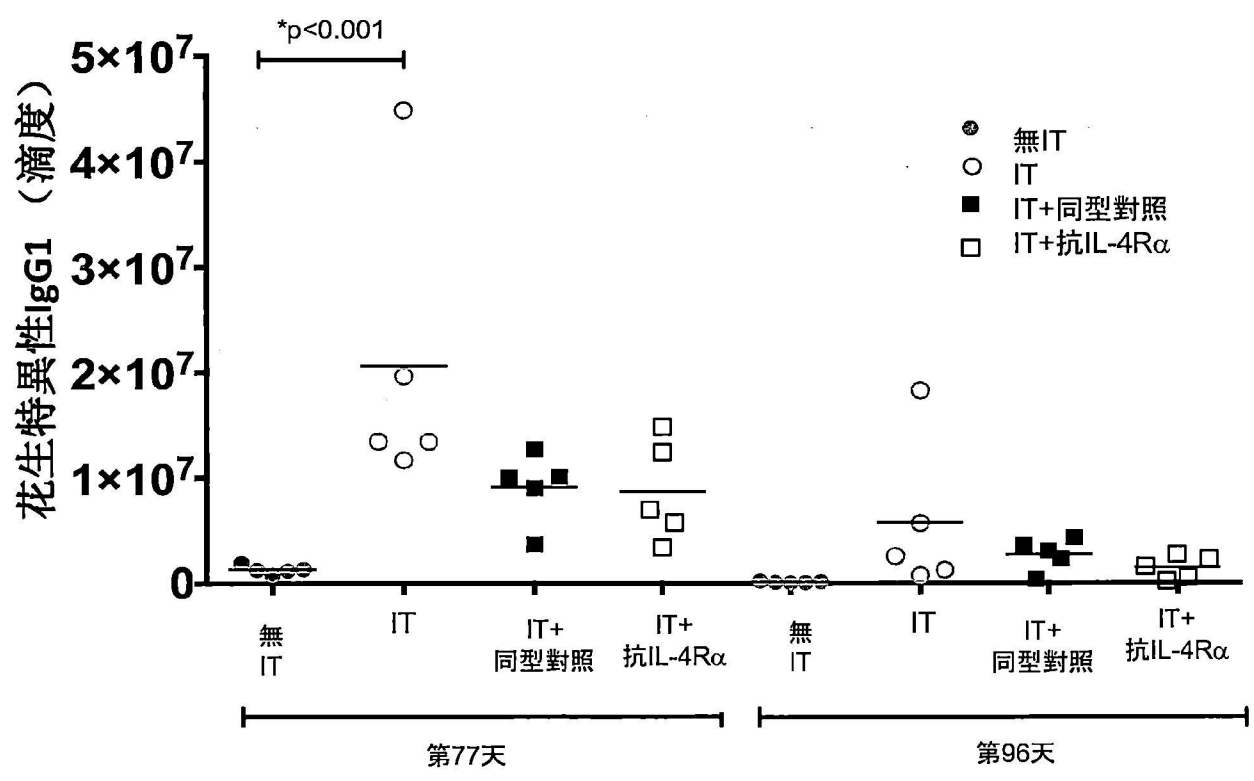


圖 9

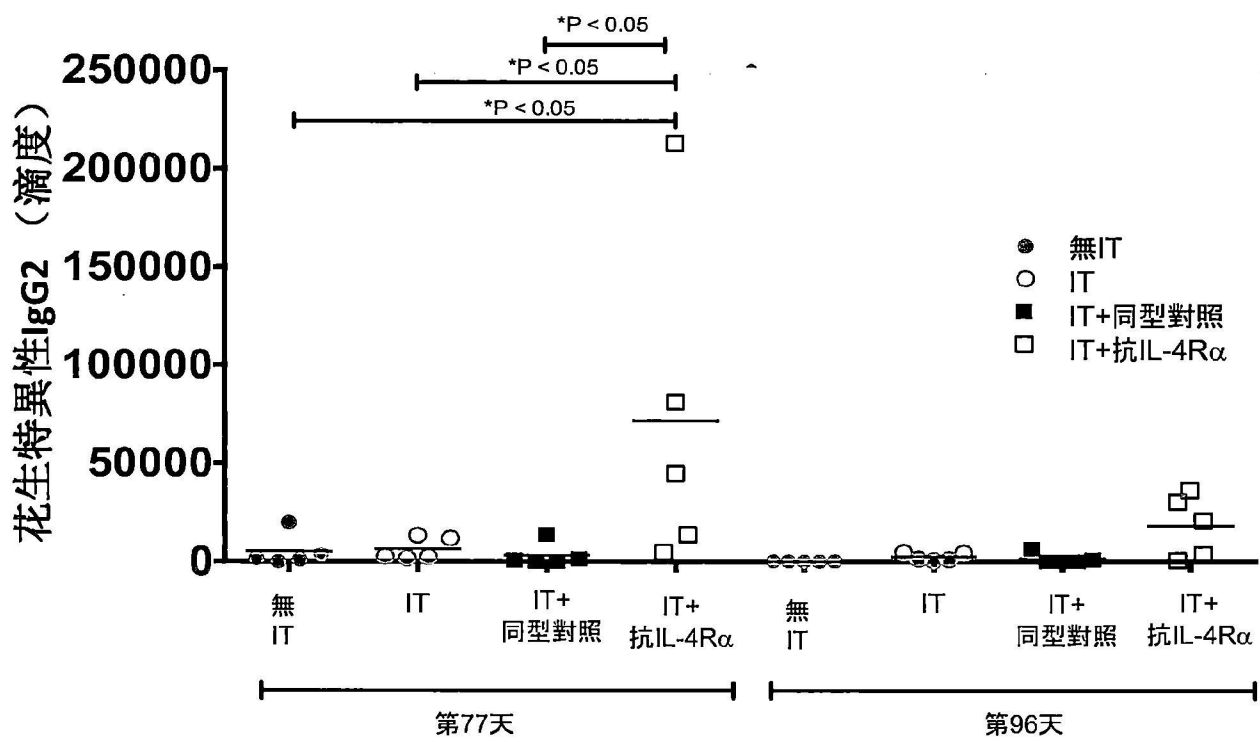


圖 10

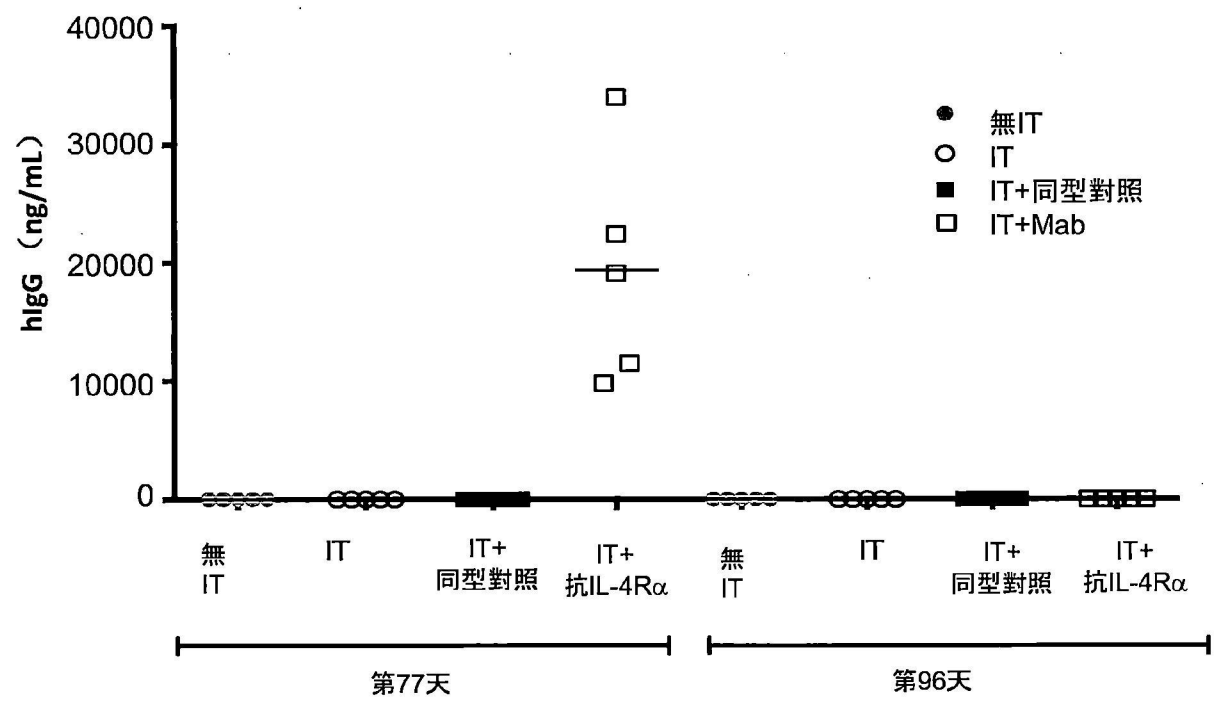


圖 11

花生特異性免疫治療小鼠模型
(誘導階段期間給藥較不頻繁)

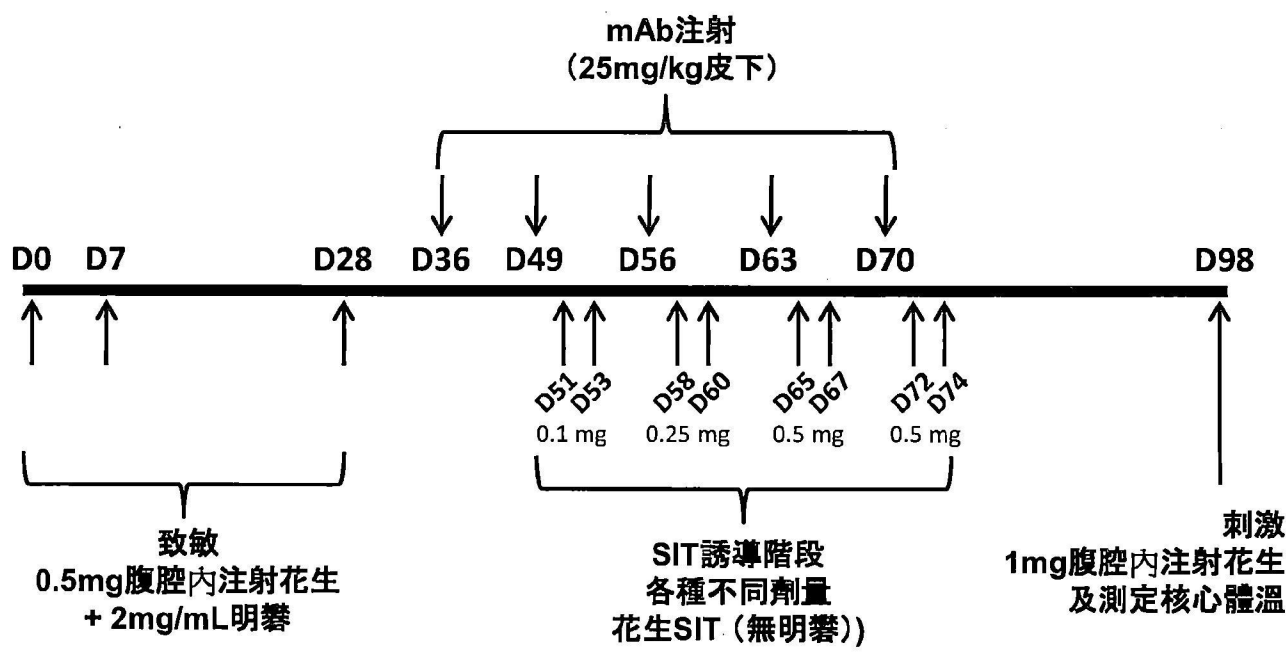


圖 12

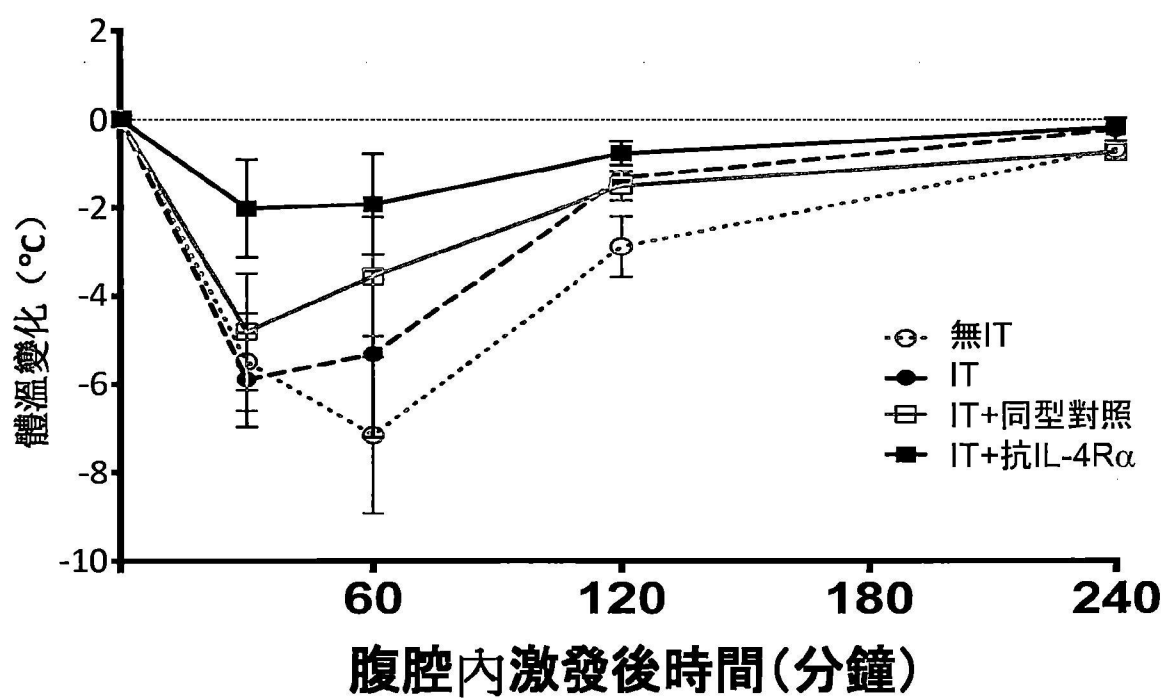


圖 13