



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년07월20일
(11) 등록번호 10-2557643
(24) 등록일자 2023년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-7007162
(22) 출원일자(국제) 2017년09월22일
심사청구일자 2020년09월21일
(85) 번역문제출일자 2019년03월12일
(65) 공개번호 10-2019-0053184
(43) 공개일자 2019년05월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/052891
(87) 국제공개번호 WO 2018/057849
국제공개일자 2018년03월29일
(30) 우선권주장
62/398,713 2016년09월23일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
JP2014506321 A*
KR1020140084078 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
린, 진유
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
오마치, 테오도르 에이.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 9 항

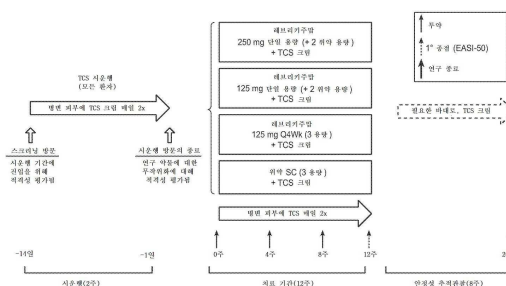
심사관 : 한정선

(54) 발명의 명칭 아토피성 피부염을 치료하기 위한 IL-13 길항제의 용도

(57) 요약

아토피성 피부염을 치료하기 위한 IL-13 길항제의 용도가 제공된다. IL-13 길항제를 투여함으로써 아토피성 피부염을 치료하는 방법 및 아토피성 피부염의 중증도를 감소시키는 방법이 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

오웬, 라이언 피.

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

옌, 칼

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

쟁, 야난

미국 95014 캘리포니아주 쿠퍼티노 로미타 애비뉴
21870

테버스크, 켄드라

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

(30) 우선권주장

62/527,204	2017년06월30일	미국(US)
62/530,683	2017년07월10일	미국(US)
62/539,037	2017년07월31일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

항-IL-13 항체를 포함하는, 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물이며, 상기 항-IL-13 항체는, 500 mg인 하나의 로딩 용량 및 250 mg인 하나의 후속하는 유지 용량으로 환자에게 투여되며, 여기서 상기 각각의 로딩 용량 및 유지 용량은 피하로 투여되고, 상기 항-IL-13 항체는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체인, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 로딩 용량은 1회 또는 2회 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 유지 용량은 상기 로딩 용량의 투여 후 4주에 투여되고, 상기 유지 용량은 이후 24주 이상 동안 4주마다 1회 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 환자에서의 질환 중증도를 감소시키고, 상기 질환 중증도는 아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치에 의해 평가되며, 상기 아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치는 습진 면적 및 중증도 지수(EASI), 아토피성 피부염 중증도 점수(SCORAD), 조사자 전반적 평가(IGA), 또는 환자 보고 결과(PRO)인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치는 PRO이며, 상기 PRO는 소양증 시각 아날로그 척도(VAS), 수면 손실 VAS 또는 아토피성 피부염 영향 설문(ADIQ) 점수인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 아토피성 피부염은 라카/랑엔란드 기준 점수에 의해 결정된 바대로 중증도 내지 중증이고, 상기 라카/랑엔란드 기준 점수는 4.5 내지 9인 것으로 결정된, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-IL-13 항체는 피하 투여 장치를 사용하여 상기 환자에게 투여되며, 상기 피하 투여 장치는 프리필드 주사기, 1회용 펜 주사 장치, 미세바늘 장치, 마이크로인퓨저(microinfuser) 장치, 무침 주사 장치 및 자동주사기 장치로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 환자는 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 또한 투여받는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 환자는 항-IL-13 항체의 투여 전에 국소 코르티코스테로이드에 대해 부적절하게 제어되거나, 또는 국소 코르티코스테로이드에 대한 부적절한 반응자인, 약제학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2016년 9월 23일자로 출원된 미국 가출원 제62/398,713호, 2017년 6월 30일자로 출원된 미국 가출원 제62/527,204호, 2017년 7월 10일자로 출원된 미국 가출원 제62/530,683호 및 2017년 7월 31일자로 출원된 미국 가출원 제62/539,037호(본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)의 우선권의 이익을 주장한다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 EFS 웹을 통해 제출된 서열 목록을 함유하고, 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다. 2017년 8월 30일에 생성된 상기 ASCII 카피는 명칭이 P33854-WO.SL.TXT이고, 크기가 12,532바이트이다.

[0005]

분야

[0006]

아토피성 피부염을 치료하기 위한 IL-13 길항제의 용도가 제공된다. 아토피성 피부염을 치료하는 방법 및 IL-13 길항제를 투여함으로써 아토피성 피부염의 중증도를 감소시키는 방법이 또한 제공된다.

배경 기술

[0007]

아토피성 피부염(atopic dermatitis: AD)은 모든 연령군에 영향을 미치는 만성 재발성 및 완화성 염증성 피부 장애이다. 임상적으로, AD는 건조증, 홍반성 딱지 발진, 태선화, 손상된 피부 장벽 및 극심한 소양증을 특징으로 한다(Bieber T., N Engl J Med 2008; 358:1483-94).

[0008]

AD를 갖는 환자는 높은 질환 부담을 갖고, 이들의 삶의 질(QoL)은 상당히 영향을 받는다. 하나의 연구에서, AD는 당뇨병 및 고혈압보다 환자 정신 건강에 더 큰 부정적 효과를 갖는 것으로 보였다(Zuberbier T, et al., J Allergy Clin Immunol 2006;118:226-32). 중등도 내지 중증의 AD를 갖는 환자는 질환의 중증도와 직접적으로 관련된 사회 기능장애 및 수면 손상의 더 높은 유병률을 갖는다(Williams H, et al., J Allergy Clin Immunol 2008;121:947-54.e15). 우울증, 불안 및 사회 기능장애는 AD를 갖는 환자뿐만 아니라 이들의 보호자에게 영향을 미친다(Zuberbier T, et al., J Allergy Clin Immunol 2006;118:226-32). 또 다른 흔하고 허약하게 하는 피부 질환인 건선과 비교하여, AD 환자는 더 낮은 역할-신체적, 활력, 사회 기능, 역할-정서적 및 정신적 건강 하위 척도 점수를 갖는다(Kiebert G, et al., Int J Dermatol 2002;41:151-8).

[0009]

인터류킨(IL)-13은 T-헬퍼 2형(T-helper type 2: Th2) 염증의 중요한 매개자로 고려되고, IL-13의 상승된 수준은 아토피성 피부염뿐만 아니라, 천식, 염증성 장 질환, 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 및 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 많은 다른 질환과 연관된다(Oh CK, et al., Eur Respir Rev 19:46-54 (2010); Fahy JV, et al., Nat Rev Immunol 15:57-65 [2015]). IL-13은 Th2 세포, 호염구, 호산구, 및 비만 세포, 및 기도 상피 세포 및 2형 선천성 림프구 세포를 포함하는 많은 세포 유형에 의해 제조된다. IL-13은 IL-4와 공유된 IL-4R α /IL-13R α 1인 이종 이합체 수용체에 결합하고, STAT-6 신호전달 경로를 활성화한다(Hershey GK, J Allergy Clin Immunol 111(4):677-90 [2003]). Th2 염증이 2형 선천성 림프구 세포(Type 2 innate lymphoid cell: ILC2)를 포함하여 Th2 세포 이외에 몇몇 세포 유형의 활성을 수반하므로, "Th2 염증"은 더 최근에 "2형 염증"으로 과학 문헌에 언급된다. Th2 세포 이외에, ILC2는 사이토카인, 예컨대 IL-5 및 IL-13의 중요한 소스로 확인되었다. 따라서, Th2 사이토카인으로서 이전에 확인된 사이토카인, 예컨대 IL-13 및 IL-5는 이제 또한 과학 문헌에서 2형 사이토카인으로 언급된다. 마찬가지로, 아토피성 피부염을 포함하는 이러한 사이토카인과 연관된 질환 상태는 이제 또한 2형 주도 질환 또는 2형 연관된 질환으로 언급된다. 예를 들어, 문헌[Noonan et al., J. Allergy Clin

Immunol., 132(3): 567-574 (2013); Hanania et al., Thorax 70(8): 748-56 (2015); 및 Cai et al., Bioanalysis 8(4): 323-332 (2016)]을 참조한다.

- [0010] 호산성 염증은 알레르기 및 비알레르기 둘 다인 다양한 질병과 연관된다(Gonlugur (2006) Immunol. Invest. 35(1):29-45). 염증은 손상에 살아 있는 조직의 복원적 반응이다. 염증성 반응의 특징은 조직 자체에서 제조된 소정의 화학물질로 인해 손상된 조직에서의 백혈구의 축적이다. 호산구 백혈구는 매우 다양한 병태, 예컨대 알레르기 장애, 기생충 감염 및 신생물 질환에서 축적된다(Kudlacz et al., (2002) Inflammation 26: 111-119). 면역계의 성분인 호산구 백혈구는 점막 표면의 방어 요소이다. 이것은 항원뿐만 아니라, 기생충, 화학물질 및 외상에 반응한다.
- [0011] 조직 호산구증가증은 피부 질환 예컨대 습진, 천포창, 급성 심마진 및 독성 표피 용해, 및 아토피성 피부염에서 발생한다(Rzany et al., Br. J. Dermatol. 135: 6-11 (1996)). 호산구는 IgE 매개된 알레르기 피부 반응에서 조직 및 빈 과립 단백질에서 축적된다(Nielsen et al., Ann. Allergy Asthma Immunol., 85: 489-494 (2001)). 비만 세포와 조합된 호산구는 아마도 관절 염증을 발생시킨다(Miossec, J. Clin. Rheumatol. 3: 81-83 (1997)). 호산성 염증은 때때로 관절 외상을 수반한다. 활액 호산구증가증 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 기생충 질환, 과호산성 증후군, 라임병 및 알레르기 과정, 및 혈관질환 및 관절조영술과 연관될 수 있다(Atanes et al., Scand. J. Rheumatol., 25: 183-185 (1996)). 호산성 염증은 또한 골에 영향을 미칠 수 있다(Yetiser et al., Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 62: 169-173 (2002)). 호산성 근육 질환의 예는 호산성 근주위염, 호산성 다발근육염 및 국소적 호산성 근육염을 포함한다(Lakhanpal et al., Semin. Arthritis Rheum., 17: 331-231 (1988)). 골격근에 영향을 미치는 호산성 염증은 기생충 감염 또는 약물 또는 과호산구증가증의 몇몇 전신 장애(예를 들어, 특발성 과호산성 증후군 및 호산구증가증-근육통 증후군)의 특징과 연관될 수 있다. 호산구는 자가면역 항체가 인식하는 에피토프에 대한 염증성 반응에 참여한다(Engineer et al., Cytokine, 13: 32-38 (2001)). 연결 조직 질환은 호중구성, 호산성 또는 림프구성 혈관 염증을 발생시킬 수 있다(Chen et al., J. Am. Acad. Dermatol., 35: 173-182 (1996)). 조직 및 말초 혈액 호산구증가증은 활성 류머티즘 질환에서 발생할 수 있다. 연결 조직 질환의 종류인 강직성 척추염에서의 혈청 ECP 수준의 상승은 호산구가 또한 기초하는 과정에 관여된다는 것을 제안한다(Feltelius et al., Ann. Rheum. Dis., 46: 403-407 (1987)). 베케너 육아종증은 드물게 폐 결절, 흉수 및 말초 혈액 호산구증가증으로 존재할 수 있다(Krupsky et al., Chest, 104: 1290-1292 (1993)).
- [0012] 적어도 400/ mm^3 의 말초 혈액 호산구증가증은 전신 경화증의 사례의 7%에서, 국소화된 피부경화증의 사례의 31%에서 그리고 호산성 근막염의 사례의 61%에서 발생할 수 있다(Falanga, et al., J. Am. Acad. Dermatol., 17: 648-656 (1987)). 피부경화증은 Meissner 및 Auerbach의 신경총을 가깝게 닮은 염증성 과정을 생성하고, 위장관계에서 비만 세포 및 호산구 백혈구로 이루어진다. 호산구 유래된 신경독소는 피부경화증에서 일어나는 것처럼 위장관 움직임 장애에 기여할 수 있다(DeSchryver-Kecsckemeti, et al. Arch. Pathol. Lab Med., 113: 394-398 (1989)).
- [0013] 호산구는 국소화(Varga, et al., Curr. Opin. Rheumatol., 9: 562-570 (1997)) 또는 전신(Bouros et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 165: 1581-1586 (2002)) 연결 조직 증식을 수반할 수 있다. 이것은 섬유아세포에서 프로테오글라이칸 분해를 저해함으로써 섬유증을 조장할 수 있고(Hernnas et al., Eur. J. Cell Biol., 59: 352-363 (1992)), 섬유아세포는 GM-CSF를 분비함으로써 호산구 생존을 매개한다(Vancheri et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1: 289-214 (1989)). 호산구는 비강(Bacher et al., J. allergy Clin. Immunol., 107: 607-614 (2001)), 기관지(Arguelles, et al., Arch. Intern. Med., 143: 570-571 (1983)) 및 위장관 용종 조직(Assarian, et al., Hum. Pathol., 16: 311-312 (1985))에서 발견될 수 있다. 마찬가지로, 호산구는 염증성 가성 종양(근섬유아세포 종양)에서 국재화될 수 있다. 호산구는 대개 안와 영역에서 염증성 가성 종양을 수반하고, 이 경우에 조건은 혈관부종 또는 알레르기 비결막염을 모방할 수 있다(Li et al., Ann. Allergy, 69: 101-105 (1992)).
- [0014] 호산성 염증은 (예를 들어, 수술 또는 손상의 결과로서) 조직 외상에서 발견될 수 있다. 호산성 염증은 또한 심혈관 질병(예를 들어, 호산성 심근염, 호산성 관상동맥염, 허혈성 심장 질환, 급성 심근경색, 심장 파열)과 연관될 수 있다. 괴사성 염증성 과정은 또한 호산성 염증(다발근육염, 관상 동맥 절개, 신경 베체트병의 괴사 병변, 치매, 뇌경색)을 수반할 수 있다.
- [0015] 증거의 몇몇 라인인 IL-13이 아토피성 피부염(AD)에서 중요한 병인성 성분이라는 것을 제안한다. IL-13의 발현의 증가는 AD 피부에서 지속적으로 보고되어 있고(Hamid Q, et al., J Allergy Clin Immunol 98:225-31

[1996]; Jeong CW, et al., Clin Exp Allergy 33:1717-24 [2003]; Tazawa T, et al., Arch Dermatol Res 295:459-64 [2004]; Neis MM, et al., J Allergy Clin Immunol 118:930-7 [2006]; Suárez-Fariñas M, et al., J Allergy Clin Immunol 132:361-70 [2013]; Choy DF, et al., J Allergy Clin Immunol.130:1335-43 [2012]), 몇몇 보고서는 질환의 중증도와 IL-13 발현 사이의 관계식을 제안한다(La Grutta S, et al., Allergy 60:391-5 [2005]). IL-13의 증가는 AD 환자의 혈청에서 또한 보고되어 있고(Novak N, et al., J Invest Dermatol 2002;119:870-5; 국제 특허 출원 제PCT/US2016/022481호[공보 WO 제2016149276호]), 몇몇 연구는 AD 환자의 혈액에서의 IL-13 발현 T 세포의 증가를 보고한다(Akdis M, et al., J Immunol 1997;159:4611-9; Aleksza M, et al., Br J Dermatol 2002;147:1135-41; La Grutta S, et al., Allergy 2005;60:391-5). IL-13 및 이의 수용체는 따라서 천식, IPF 및 AD를 포함하는 다양한 2형 염증 연관된 질환의 치료를 위한 치료학적 표적이 된다(Corren J, et al., N Eng J Med 365:1088-98 [2011]; Scheerens H, et al., Clin Exp Allergy 44:38-46 [2014]; Beck LA, et al., N Eng J Med 371:130-9 [2014]; Thaci D, et al., Lancet 2016; 387:40-52). 아토피성 피부염에서의 IL-13 또는 레브리키주맵을 기술하는 추가 간행물은 He JQ, et al., Genes Immun 2003;4:385-89; Kim BE, et al. Clin Immunology 2008;126, 332-7; Bhogal RK & Bona CA Int Rev Immunol 2008;27:472-96; Kim ST, et al. J Gene Med 2009;11:26-37; Bieber T, et al. J Allergy Clin Immunol 2014;133:AB404; Thaci D, et al. J Allergy Clin Immunol 2014;133:AB192; 2. Ultsch M, et al. J Mol Biol 2013; 425:1330-1339를 포함한다.

[0016] 또한, 광범위하게 작용하는 항염증성 활성을 갖는 물질을 조사하는 몇몇 임상 연구는 개선된 임상 질환과 연관된 IL-13 발현의 감소를 입증하였다. 예를 들어, 사이클로스포린 A에 의해 12주 동안 치료된 중등도 내지 중증의 AD를 갖는 19명의 성인 환자는 IL-13의 피부 발현의 감소를 보여주었고(Khattari S, et al., J Allergy Clin Immunol 2014;133(6):1626-34), 사이클로스포린 A 마이크로-에멀션에 의해 치료된 10명의 소아 환자는 CD3⁺ T 세포를 발현하는 혈액 IL-13의 감소를 보여주었고(Bunikowski R, et al., Pediatr Allergy Immunol 2001;12:216-23), 좁은 밴드 자외선 B에 의해 치료된 중등도 내지 중증의 AD를 갖는 12명의 성인은 IL-13 피부 발현의 상당한 감소를 나타냈다(Tintile S, et al., J Allergy Clin Immunol 2011;128:583-93.e1-4).

[0017] 다수의 IL-13 길항제는 기재되어 있고, 천식, COPD 및 IPF를 포함하는 다양한 2형 염증 연관된 질환에서 임상적으로 시험된다. 이것은 IMA-026, IMA-638(또한 안루킨주맵, INN 910649-32-0호; QAX-576이라 칭함); 트랄로키누맵(또한 CAT-354, CAS 1044515-88-9호라 칭함); 및 AER-001, ABT-308(또한 인간화된 13C5.5 항체라 칭함)을 포함한다. 또한, 소정의 IL-4 수용체 알파 길항제는 개발되었고, 이것은 IL-13 및 IL-4 둘 다의 길항제이다. IL-4수용체 알파 길항제의 예는 AMG-317, AIR-645, 아토피성 피부염 및 천식에서 임상적으로 시험된 두필루맵(예를 들어, 문헌[Beck LA, et al., N Eng J Med 371:130-9 [2014]] 참조) 및 AER-001, IL4/IL-13 트랩을 포함한다. 또 다른 IL-13 길항제는 레브리키주맵이다. 레브리키주맵은 증가된 안정성을 위해 힌지 영역에서 돌연변이를 갖는 인간화된 단일클론 면역글로불린(Ig) G4 항체(huIgG4)이다. 레브리키주맵은 높은 친화도로 가용성 인간 IL-13에 특이적으로 결합하고, 높은 효력으로 이의 기능성 활성을 중화시킨다. 레브리키주맵은 IL-4R알파/IL-13R알파1 수용체를 통해 IL-13 신호전달을 저해한다. 이것은 IL-4R알파에 대한 IL-13의 결합을 차단하지만, IL-13R알파1 또는 IL-13R알파2에 대한 IL-13의 결합을 차단하지 않는다. 레브리키주맵은 다양한 공보에 기재되어 있고, 몇몇 천식 연구에서 시험되었다(예를 들어, Corren et al. (2011) N Engl J Med 365: 1088-98; Scheerens et al. (2012) Am J Respir Crit Care Med 185: A3960; Jia et al. (2012) J Allergy Clin Immunol 130: 647-654 e10; Hanania et al., Thorax 2015;70:748-756; Hanania et al., Lancet Respir Med 2016, 2016년 9월 5일에 온라인으로 공개된 dx(dot)doi(dot)org(/S2213-2600(16)30265-X에서 이용 가능; WO 제 2012/083132호 참조).

[0018] AD에 대한 치료학적 접근법은 주로 트리거 회피, 목욕에 의한 피부 수화 및 유화제 및 주로 국소 코르티코스테로이드(topical corticosteroid: TCS)로 이루어진 항염증성 치료제의 사용으로 이루어진다. 많은 환자에서, TCS에 의한 치료는 증상성 완화의 약간의 측정치를 제공하지만, 이의 질환을 적절히 제어하지 못한다. 또한, TCS 용도는 많은 공존이환 및 높은 환자 부담을 포함하는 제한과 연관된다. 중증도 내지 중증의 AD의 치료를 위한 전신 면역억제제 치료 및 경구 글루코코르티코이드의 무작위화된, 제어된, 맹검 임상 실험의 문헌의 리뷰(PubMed, the Nankervis systematic review, the Global Resource for Eczema Trials [GREAT] 데이터베이스 포함)는 종래의 전신 면역억제제 치료의 사용이 상당한 부작용에 의해 대개 제한된다는 것을 강조하고; 추가적으로, 이의 사용은 주로 오프-라벨이다. 이 발견은 기초하는 AD 특이적 경로를 표적화하는 약물, 예컨대 최근에 승인된 항-IL-4Rα 항체 두필루맵의 개발의 중요성 및 실질적인 충족되지 않은 수요를 나타낸다. 불응성 AD에서의 생물학적 치료에 대한 장래성은 전신 면역억제 치료의 치료를 감소시키고 궁극적으로 집중적인 TCS 치료의

수요를 감소시키는 더 효과적인 치료를 제공하는 것이다. 두필루맵이 중증도 내지 중증의 AD를 갖는 성인의 치료에 허가된 처음의 유일한 생물학적 제제이지만, 이것은 600mg의 초기 용량(2의 300mg 피하 주사), 이어서 격주로 300mg으로 투여된다(Simpson et al., N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335-2348).

[0019] TCS에 적절히 반응하지 않는 지속적인 중증도 내지 중증 질환을 갖는 환자에서, 최근의 가이드라인은 다수의 점진적 증가 치료학적 옵션을 기술한다(Ring J, et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1176-93; Schneider L, et. al., J Allergy Clin Immunol 2013;131:295-9. e1-27). 점진적 증가 옵션은 국소 칼시뉴린 저해제(topical calcineurin inhibitor: TCI), 광선요법 및 면역억제제, 예컨대 경구 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토틱세이트 및 마이코페놀레이트를 포함한다. 이들 중에서, 오직 사이클로스포린은 중증도 내지 중증의 AD의 치료에 대해 허가되고(미국에서가 아니라 많은 유럽 국가에서 국내 허가됨), 이의 사용은 16세 이상의 환자로 제한된다(최대 8주 동안[NEORAL(등록상표)]). 사이클로스포린이 가장 광범위하게 연구된 전신 물질이지만, 실험 결과의 해석 및 임상 실행에 대한 적용 가능성은 실험 설계에 의해 제한된다(Schmitt J, et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:606-619). 다른 면역억제제, 예컨대 아자티오프린 및 메토틱세이트의 연구는 주로 사례 보고서로 이루어지고, 몇몇은 무작위화된 제어된 실험으로 보고된다(Haack IM, et al., J Am Acad Dermatol 2011;64:1074-84; Schram ME, et al., J Allergy Clin Immunol 2011;128:353-9). 처방 실행은 명확하게 선호된 물질을 보고하지 않는 유럽 피부과 의사의 최근의 조사에 의해 강조된 상당한 국가 특정 변동을 나타낸다: 43%는 사이클로스포린을 사용하고, 31%는 경구 코르티코스테로이드를 사용하고, 22%는 아자티오프린을 사용한다(Proudfoot LE, et al., Br J Dermatol 2013;169:901-9).

[0020] 중증도 내지 중증의 AD를 갖는 환자를 치료하기 위해 사용된 전신 면역억제제를 포함하는 점진적 증가 치료가 보통 내지는 양호한 효율의 증거를 보여주지만, 부작용으로 인한 불량한 관용성은 이의 연장된 사용을 제한한다. 사이클로스포린이 실질적인 효율을 입증한 경우에도, 환자의 대략 50%는 2주 내에 재발하고, 80%가 치료의 종료 후 6주에 재발한다(Amor KT, et al., J Am Acad Dermatol 2010;63:925-46). 해로운 부작용 및 제한에도 불구하고 이들 물질의 계속된 사용은 더 안전하고 더 효과적인 치료를 위한 높은 충족되지 않은 의학 수요를 나타낸다.

[0021] 허용 가능한 이익-위험 프로필을 갖는 중증도 내지 중증의 AD에 대한 신규한 치료를 발견하려는 시도로, 염증성 세포 및 매개자를 특이적으로 표적화하는 다수의 생물학적 물질이 시험되었다(Taieb A, et al., J Dtsch Dermatol Ges 2012;10:174-8; Guttman-Yassky E, et al., Expert Opin Biol Ther 2013;13:549-61). 그러나, 이들 연구 및 사례 보고서 중 몇몇은 (1명 또는 2명만큼 적은) 오직 적은 수의 환자에서 수행되었고, 일관성 없는 효율 및/또는 안전성 신호를 나타냈다.

[0022] 따라서, 아토피성 피부염 질환 증상의 중증도를 감소시키고 효율을 최대화하기 위해 새로운 치료학적 치료 및 치료 섭생에 대한 수요가 존재한다. 또한, 기존의 치료와 비교하여 제한된 독성을 갖는 개선된 안전성 프로필을 제공하거나, 환자에 대한 더한 관용성 또는 편리함을 제공하여서, 치료제의 사용 및 치료 섭생의 고수에 의해 환자 순응도를 개선하기 위한 새로운 치료학적 치료 및 치료 섭생에 대한 수요가 존재한다.

[0023] 본 명세서에 기재된 발명은 소정의 상기 기재된 수요를 충족하고, 다른 이점을 제공한다.

[0024] 특허 출원 및 공보를 포함하는 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌은 임의의 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함된다.

발명의 내용

[0025] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 레브리키주맵인 항-IL-13 길항제 단일클론 항체가 몇몇 효율 결과 측정치에 의해 결정된 바와 같이 동반하여 국소 코르티코스테로이드를 사용하는 환자를 포함하여 본 명세서에 제공된 투약 섭생을 사용하는 아토피성 피부염 환자에게 투여될 때 치료학적 이익을 제공한다는 놀랍고 예상치 못한 발견에 기초한다. 따라서, 아토피성 피부염을 치료하는 데 있어서의 항-IL-13 항체, 예컨대 레브리키주맵을 포함하는 IL-13 길항제의 용도 및 항-IL-13 항체, 예컨대 레브리키주맵을 포함하여 IL-13 길항제에 의해 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0026] 따라서, 일 양태에서, 치료학적 유효량의 IL-13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 제공되고, 약제학적 조성물은 환자에서의 질환 중증도를 감소시키고, 질환 중증도는 아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치(Atopic Dermatitis Disease Severity Outcome Measure: ADDSOM)에 의해 평가됨)이다. 몇몇 실시형태에서, 아토피성 피부염은 라카/랑엔랜드

기준 점수(Rajka/Langeland criteria score)에 의해 결정된 바대로 중등도 내지 중증이고, 라카/랑엔란드 기준 점수는 4.5 내지 9인 것으로 결정된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 투여를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 IL-13 길항제의 투여 전에, IL-13 길항제의 투여와 동시에 또는 IL-13 길항제의 투여 후에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 트라이아미놀론 아세토나이드, 하이드로코티손 및 트라이아미놀론 아세토나이드와 하이드로코티손의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 12세 이상이다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 국소 코르티코스테로이드에서 부적절하게 제어된다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 단일클론 항-IL-13 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함하는 VH(여기서, 각각의 VH HVR는 서열 번호 5, 서열 번호 6 및 서열 번호 7의 아미노산 서열을 가짐)를 포함하고, HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하는 VL(여기서, 각각의 VL HVR은 서열 번호 8, 서열 번호 9 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 가짐)을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간, 인간화된 또는 키메라 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 3으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH를 포함하고, 서열 번호 2 및 서열 번호 4로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간 IL-13에 결합하는 전장 항체 또는 이의 단편이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG4이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 레브리키주맵이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 피하 투여 장치를 사용하여 환자에게 투여된다. 소정의 이러한 실시형태에서, 피하 투여 장치는 프리필드 주사기, 1회용 펜 주사 장치, 미세바늘 장치, 마이크로인퓨저(microinfuser) 장치, 무침 주사 장치 및 자동주사기 장치로부터 선택된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 프리필드 주사기를 사용하여 환자에게 투여된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 자동주사기 장치를 사용하여 환자에게 투여된다.

[0027]

또 다른 양태에서, 아토피성 피부염을 치료하는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물은 125mg 또는 250mg 또는 500mg 또는 약 125mg 또는 약 250mg 또는 약 500mg의 항-IL-13 항체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 110mg 내지 140mg의 항-IL-13 항체 또는 120mg 내지 130mg의 항-IL-13 항체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 225mg 내지 275mg의 항-IL-13 항체 또는 240mg 내지 260mg의 항-IL-13 항체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 450mg 내지 550mg의 항-IL-13 항체 또는 475mg 내지 525mg의 항-IL-13 항체 또는 490mg 내지 510mg의 항-IL-13 항체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 125mg, 또는 약 125mg, 또는 110mg 내지 140mg, 또는 120mg 내지 130mg의 항-IL-13 항체를 포함하고, 조성물은 4주마다 1회 피하로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 12주의 기간 또는 20주의 기간 또는 24주의 기간에 걸쳐 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 250mg, 또는 약 250mg, 또는 225mg 내지 275mg, 또는 240mg 내지 260mg의 항-IL-13 항체를 포함하고, 조성물은 4주마다 1회 또는 8주마다 1회 피하로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 24주 이상의 기간 동안 또는 24주 동안 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 아토피성 피부염은 라카/랑엔란드 기준 점수에 의해 결정된 바대로 중등도 내지 중증이고, 라카/랑엔란드 기준 점수는 4.5 내지 9인 것으로 결정된다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 단일클론 항-IL-13 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함하는 VH(여기서, 각각의 VH HVR은 서열 번호 5, 서열 번호 6 및 서열 번호 7의 아미노산 서열을 가짐)를 포함하고, HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하는 VL(여기서, 각각의 VL HVR은 서열 번호 8, 서열 번호 9 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 가짐)을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간, 인간화된 또는 키메라 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 3으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH를 포함하고, 서열 번호 2 및 서열 번호 4로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간 IL-13에 결합하는 전장 항체 또는 이의 단편이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG4이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 레브리키주맵이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 피하 투여 장치를 사용하여 환자에게 투여된다. 소정의 이러한 실시형태에서, 피하 투여 장치는 프리필드 주사기, 1회용 펜 주사 장치, 미세바늘 장치, 마이크로인퓨저 장치, 무침 주사 장치 및 자동주사기 장치로부터 선택된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 프리필드 주사기를 사용하여 환자에게 투여된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 자동주사기 장치를 사용하여 환자에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 투여를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이

상의 국소 코르티코스테로이드는 IL-13 길항제의 투여 전에, IL-13 길항제의 투여와 동시에 또는 IL-13 길항제의 투여 후에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 트라이암시놀론 아세토나이드, 하이드로코티손 및 트라이암시놀론 아세토나이드와 하이드로코티손의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 12세 이상이다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 국소 코르티코스테로이드에서 부적절하게 제어된다.

[0028] 더욱 또 다른 양태에서, 치료학적 유효량의 IL-13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 약제학적 조성물은 환자에서의 질환 중증도를 감소시키고, 질환 중증도는 아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치(ADDSOM)에 의해 평가되고, 아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치는 습진 면적 및 중증도 지수(Eczema Area and Severity Index: EASI), 또는 아토피성 피부염 중증도 점수(Severity Scoring of Atopic Dermatitis: SCORAD), 또는 조사자 전반적 평가(Investigator Global Assessment: IGA), 또는 환자 보고 결과(Patient Reported Outcome: PRO)이다. 몇몇 실시형태에서, 아토피성 피부염은 라카/랑엔란드 기준 점수에 의해 결정된 바대로 중증도 내지 중증이고, 라카/랑엔란드 기준 점수는 4.5 내지 9인 것으로 결정된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 투여를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 IL-13 길항제의 투여 전에, IL-13 길항제의 투여와 동시에 또는 IL-13 길항제의 투여 후에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 트라이암시놀론 아세토나이드, 하이드로코티손 및 트라이암시놀론 아세토나이드와 하이드로코티손의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 12세 이상이다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 국소 코르티코스테로이드에서 부적절하게 제어된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 EASI이고, 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 제1 용량의 투여 전에 결정된 EASI와 비교하여 EASI를 50% 또는 75% 또는 90% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, EASI는 제1 용량의 투여 후 12주에 또는 제1 용량의 투여 후 20주에 또는 제1 용량의 투여 후 24주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 SCORAD이고, 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 제1 용량의 투여 전에 결정된 SCORAD와 비교하여 SCORAD를 50% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 SCORAD이고, 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 제1 용량의 투여 전에 결정된 SCORAD와 비교하여 SCORAD를 75% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, SCORAD는 제1 용량의 투여 후 12주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 IGA이고, 약제학적 조성물은 IGA를 0 또는 1로 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, IGA는 약제학적 조성물의 제1 용량의 투여 후 12주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 PRO이고, PRO는 소양증 시각 아날로그 척도(visual analogue scale: VAS), 수면 손실 VAS 또는 아토피성 피부염 영향 설문(Atopic Dermatitis Impact Questionnaire: ADIQ) 점수이다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 약제학적 조성물의 제1 용량의 투여 후 12주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 소양증 VAS이고, 약제학적 조성물은 소양증 VAS를 40% 내지 55% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 수면 손실 VAS이고, 약제학적 조성물은 수면 손실 VAS를 53% 내지 61% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 ADIQ이고, 약제학적 조성물은 ADIQ 점수를 54% 내지 65% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 단일클론 항-IL-13 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함하는 VH(여기서, 각각의 VH HVR은 서열 번호 5, 서열 번호 6 및 서열 번호 7의 아미노산 서열을 가짐)를 포함하고, HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하는 VL(여기서, 각각의 VL HVR은 서열 번호 8, 서열 번호 9 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 가짐)을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간, 인간화된 또는 키메라 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 3으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH를 포함하고, 서열 번호 2 및 서열 번호 4로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간 IL-13에 결합하는 전장 항체 또는 이의 단편이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG4이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 레브리키주맵이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 피하 투여 장치를 사용하여 환자에게 투여된다. 소정의 이러한 실시형태에서, 피하 투여 장치는 프리필드 주사기, 1회용 펜 주사 장치, 미세바늘 장치, 마이크로인퓨저 장치, 무침 주사 장치 및 자동주사기 장치로부터 선택된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 프리필드 주사기를 환자에게 투여된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 자동주사기 장치를 환자에게 투여된다.

[0029] 훨씬 더욱 또 다른 양태에서, 치료학적 유효량의 IL-13 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공되고, 치료학적 유효량은 125mg 및 250mg으로부터 선택되고, IL-13 길항제는 4주마다 1회 피하로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 치료학적 유효량은 약 125mg 또는 110mg 내지 140mg의 항-IL-13 항체 또는 120mg 내지 130mg의 항-IL-13 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 치료학적 유효량은 약 250mg 또는 225mg 내지 275mg의 항-IL-13

항체 또는 240mg 내지 260mg의 항-IL-13 항체이다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 단일클론 항-IL-13 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함하는 VH(여기서, 각각의 VH HVR은 서열 번호 5, 서열 번호 6 및 서열 번호 7의 아미노산 서열을 가짐)를 포함하고, HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하는 VL(여기서, 각각의 VL HVR은 서열 번호 8, 서열 번호 9 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 가짐)을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간, 인간화된 또는 키메라 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 3으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH, 및 서열 번호 2 및 서열 번호 4로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간 IL-13에 결합하는 전장 항체 또는 이의 단편이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG4이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 레브리키주맵이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 피하 투여 장치를 사용하여 환자에게 투여된다. 소정의 이러한 실시형태에서, 피하 투여 장치는 프리필드 주사기, 1회용 펜 주사 장치, 미세바늘 장치, 마이크로인퓨저 장치, 무침 주사 장치 및 자동주사기 장치로부터 선택된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 프리필드 주사기를 사용하여 환자에게 투여된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 자동주사기 장치를 사용하여 환자에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 아토피성 피부염은 라카/랑엔란드 기준 점수에 의해 결정된 바대로 중증도 내지 중증이고, 라카/랑엔란드 기준 점수는 4.5 내지 9인 것으로 결정된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 투여를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 IL-13 길항제의 투여 전에, IL-13 길항제의 투여와 동시에 또는 IL-13 길항제의 투여 후에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 트라이암시놀론 아세토나이드, 하이드로코티손 및 트라이암시놀론 아세토나이드와 하이드로코티손의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 12세 이상이다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 국소 코르티코스테로이드에서 부적절하게 제어된다. 몇몇 실시형태에서, 치료학적 유효량은 환자에서의 질환 중증도를 감소시키고, 질환 중증도는 아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치(ADDSOM)에 의해 평가된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 습진 면적 및 중증도 지수(EASI), 또는 아토피성 피부염 중증도 점수(SCORAD), 또는 조사자 전반적 평가(IGA), 또는 환자 보고 결과(PRO)이다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 EASI이고, 치료학적 유효량은 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 전에 결정된 EASI와 비교하여 EASI를 50% 또는 75% 또는 90% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, EASI는 제1 용량의 투여 후 12주에 또는 제1 용량의 투여 후 20주에 또는 제1 용량의 투여 후 24주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 SCORAD이고, 치료학적 유효량은 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 전에 결정된 SCORAD와 비교하여 SCORAD를 50% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 SCORAD이고, 치료학적 유효량은 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 전에 결정된 SCORAD와 비교하여 SCORAD를 75% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, SCORAD는 제1 용량의 투여 후 12주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 IGA이고, 치료학적 유효량은 IGA를 0 또는 1로 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, IGA는 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 후 12주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 PRO이고, PRO는 소양증 시각 아날로그 척도(VAS), 수면 손실 VAS 또는 아토피성 피부염 영향 설문(ADIQ) 점수이다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 후 12주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 소양증 VAS이고, 치료학적 유효량은 소양증 VAS를 40% 내지 55% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 수면 손실 VAS이고, 치료학적 유효량은 수면 손실 VAS를 53% 내지 61% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 ADIQ이고, 치료학적 유효량은 ADIQ 점수를 54% 내지 65% 감소시킨다.

[0030] 또 다른 양태에서, 치료학적 유효량의 IL-13 길항제를 환자에게 투여함으로써 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 제공되고, 투여는 적어도 하나의 로딩 용량의 투여 및 적어도 하나의 후속하는 유지 용량의 투여를 포함하고, 적어도 하나의 로딩 용량의 각각 및 적어도 하나의 유지 용량의 각각은 피하로 고정 용량(flat dose)으로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 아토피성 피부염은 라카/랑엔란드 기준 점수에 의해 결정된 바대로 중증도 내지 중증이고, 라카/랑엔란드 기준 점수는 4.5 내지 9인 것으로 결정된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 투여를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 IL-13 길항제의 투여 전에, IL-13 길항제의 투여와 동시에 또는 IL-13 길항제의 투여 후에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 트라이암시놀론 아세토나이드, 하이드로코티손 및 트라이암시놀론 아세토나이드와 하이드로코티손의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 12세 이상이다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 국소 코르티코스테로이드에서 부적절하게 제어된다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 단일클론 항-IL-13 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함하는 VH(여기서, 각각의 VH HVR은 서열 번호 5, 서열 번호 6 및 서열 번호 7의 아미노산 서열을

가짐)를 포함하고, HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하는 VL(여기서, 각각의 VL HVR은 서열 번호 8, 서열 번호 9 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 가짐)을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간, 인간화된 또는 키메라 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 3으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH를 포함하고, 서열 번호 2 및 서열 번호 4로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간 IL-13에 결합하는 전장 항체 또는 이의 단편이다. 몇몇 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 IgG4이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 레브리키주맵이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 로딩 용량은 250mg 또는 500mg이고, 유지 용량은 125mg이다. 몇몇 실시형태에서, 로딩 용량은 250mg이고, 유지 용량은 125mg이다. 몇몇 실시형태에서, 로딩 용량은 500mg이고, 유지 용량은 125mg이다. 몇몇 실시형태에서, 유지 용량은 로딩 용량의 투여 후 4주에 투여되고, 유지 용량은 4주마다 1회, 이후 치료의 기간 동안 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 로딩 용량은 250mg이고, 유지 용량은 125mg이고, 유지 용량은 로딩 용량 후 4주에 및 4주마다 1회, 이후 치료의 기간 동안 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 로딩 용량은 250mg이고, 로딩 용량은 투여되고, 이후 제2 로딩 용량은 15일 후 투여되고, 유지 용량은 125mg이다. 몇몇 실시형태에서, 유지 용량은 제2 로딩 용량의 투여 후 2주에 투여되고, 유지 용량은 4주마다 1회, 이후 치료의 기간 동안 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 로딩 용량은 250mg이고, 로딩 용량은 투여되고, 이후 제2 로딩 용량은 29일 후 투여되고, 유지 용량은 125mg이다. 몇몇 실시형태에서, 유지 용량은 제2 로딩 용량의 투여 후 4주에 투여되고, 유지 용량은 4주마다 1회, 이후 치료의 기간 동안 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 로딩 용량은 500mg이고, 유지 용량은 250mg이다. 몇몇 실시형태에서, 유지 용량은 로딩 용량의 투여 후 4주에 투여되고, 유지 용량은 4주마다 1회, 이후 치료의 기간 동안 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 유지 용량은 로딩 용량의 투여 후 4주에 투여되고, 유지 용량은 8주마다 1회, 이후 치료의 기간 동안 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 로딩 용량은 500mg이고, 유지 용량은 250mg이고, 유지 용량은 로딩 용량 후 4주에 및 4주마다 1회, 이후 치료의 기간 동안 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 치료의 기간은 24주 이상이다. 몇몇 실시형태에서, 치료의 기간은 24주이다. 몇몇 실시형태에서, 치료학적 유효량은 환자에서의 질환 중증도를 감소시키고, 질환 중증도는 아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치(ADDSOM)에 의해 평가된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 습진 면적 및 중증도 지수(EASI), 또는 아토피성 피부염 중증도 점수(SCORAD), 또는 조사자 전반적 평가(IGA), 또는 환자 보고 결과(PRO)이다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 EASI이고, 치료학적 유효량은 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 전에 결정된 EASI와 비교하여 EASI를 50% 또는 75% 또는 90% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, EASI는 제1 용량의 투여 후 12주에 또는 제1 용량의 투여 후 20주에 또는 제1 용량의 투여 후 24주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 SCORAD이고, 치료학적 유효량은 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 전에 결정된 SCORAD와 비교하여 SCORAD를 50% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 SCORAD이고, 치료학적 유효량은 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 전에 결정된 SCORAD와 비교하여 결정된 SCORAD를 75% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, SCORAD는 제1 용량의 투여 후 12주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 IGA이고, 치료학적 유효량은 IGA를 0 또는 1로 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, IGA는 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 후 12주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, ADDSOM은 PRO이고, PRO는 소양증 시각 아날로그 척도(VAS), 수면 손실 VAS 또는 아토피성 피부염 영향 설문(ADIQ) 점수이다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 IL-13 길항제의 제1 용량의 투여 후 12주에 결정된다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 소양증 VAS이고, 치료학적 유효량은 소양증 VAS를 40% 내지 55% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 수면 손실 VAS이고, 치료학적 유효량은 수면 손실 VAS를 53% 내지 61% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, PRO는 ADIQ이고, 치료학적 유효량은 ADIQ 점수를 54% 내지 65% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, IL-13 길항제는 피하 투여 장치를 사용하여 환자에게 투여된다. 소정의 이러한 실시형태에서, 피하 투여 장치는 프리필드 주사기, 1회용 펜 주사 장치, 미세바늘 장치, 마이크로인젝터 장치, 무침 주사 장치 및 자동주사기 장치로부터 선택된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 프리필드 주사기를 사용하여 환자에게 투여된다. 일 실시형태에서, IL-13 길항제는 레브리키주맵이고, 레브리키주맵은 자동주사기 장치를 사용하여 환자에게 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0031] **도 1**은 실시예 2에 기재된 바와 같은 연구 I 계획을 보여준다. 약어는 하기와 같다: D = 일; Pbo = 위약; SC = 피하; TCS = 국소 코르티코스테로이드; Wk = 주.

도 2a는 실시예 2에 기재된 바와 같은 12주에 걸쳐 EASI-50을 달성한 환자의 비율을 보여준다. 빈 원을 갖는 파선, 1일 2회(BID) 레브리키주맵 250mg 단일 용량과 국소 코르티코스테로이드(TCS); 채워진 삼각형을 갖는 점선, 1일 2회 레브리키주맵 125mg 단일 용량과 TCS; 빈 사각형을 갖는 실선, 4주마다 1회(Q4W) 레브리키주맵 125mg과

1일 2회 TCS; 플러스 기호를 갖는 실선, 1일 2회 위약과 TCS.

도 2b는 실시예 2에 기재된 바와 같은 12주에 걸쳐 SCORAD-50을 달성한 환자의 비율을 보여준다. 빈 원을 갖는 파선, 1일 2회(BID) 레브리키주맙 250mg 단일 용량과 국소 코르티코스테로이드(TCS); 채워진 삼각형을 갖는 점선, 1일 2회 레브리키주맙 125mg 단일 용량과 TCS; 빈 사각형을 갖는 실선, 4주마다 1회(Q4W) 레브리키주맙 125mg과 1일 2회 TCS; 플러스 기호를 갖는 실선, 1일 2회 위약과 TCS.

도 2c는 실시예 2에 기재된 바와 같은 12주에 걸쳐 IGA 0/1을 달성한 환자의 비율을 보여준다. 빈 원을 갖는 파선, 1일 2회(BID) 레브리키주맙 250mg 단일 용량과 국소 코르티코스테로이드(TCS); 채워진 삼각형을 갖는 점선, 1일 2회 레브리키주맙 125mg 단일 용량과 TCS; 빈 사각형을 갖는 실선, 4주마다 1회(Q4W) 레브리키주맙 125mg과 1일 2회 TCS; 플러스 기호를 갖는 실선, 1일 2회 위약과 TCS.

도 3a 내지 도 3c는 실시예 2에 기재된 바와 같은 변형된 치료 의향 집단에서 20주에 걸쳐 EASI-50(**도 3a**), EASI-75(**도 3b**) 및 EASI-90(**도 3c**)를 달성한 환자의 비율을 보여준다. 빈 원을 갖는 파선, 1일 2회(BID) 레브리키주맙 250mg 단일 용량과 국소 코르티코스테로이드(TCS); 채워진 삼각형을 갖는 점선, 1일 2회 레브리키주맙 125mg 단일 용량과 TCS; 빈 사각형을 갖는 실선, 4주마다 1회(Q4W) 레브리키주맙 125mg과 1일 2회 TCS; 플러스 기호를 갖는 실선, 1일 2회 위약과 TCS.

도 4는 실시예 2에 기재된 바와 같은 변형된 치료 의향 집단에서 12주에 걸쳐 EASI의 기준선으로부터의 변화 백분율을 보여준다. 빈 원을 갖는 파선, 1일 2회(BID) 레브리키주맙 250mg 단일 용량과 국소 코르티코스테로이드(TCS); 채워진 삼각형을 갖는 점선, 1일 2회 레브리키주맙 125mg 단일 용량과 TCS; 빈 사각형을 갖는 실선, 4주마다 1회(Q4W) 레브리키주맙 125mg과 1일 2회 TCS; 플러스 기호를 갖는 실선, 1일 2회 위약과 TCS. 기재된 데이터 점은 표준 오차 막대에 의해 평균 조정된다. 별표(*)는 위약 보정된 변화가 17.4%라는 것을 나타낸다, $P = 0.025$.

도 5는 실시예 3에 기재된 바와 같은 레브리키주맙의 아토피성 피부염 중적 PK-PD 모델을 보여준다. 도 5에서, $R(t)$ 는 EASI 점수이고; K_{in0} 은 기준선 질환 진행 속도 상수이고; k_{in} 은 레브리키주맙에 의한 및 위약/TCS 효과를 포함하는 질환 진행 속도 상수이고; E_{drug} 는 질환 진행 저해에 대한 레브리키주맙 약물 효과이고; E_{con} 은 위약/TCS 효과(상수 초과시간)이고; E_{max} 는 질환 진행 저해에 대한 최대 레브리키주맙 약물 효과이고; EC_{50} 은 E_{max} 의 50%를 발생시키는 레브리키주맙 농도이고; k_{out} 는 조직 복원 속도 상수이고; $R(t=0)$ 은 기준선 EASI 점수이고; IIV 는 개체간 가변성이고; $\omega_{k_{out}}$ 는 k_{out} 에 대한 개체간 가변성이고; $\omega_{E_{con}}$ 은 E_{con} 에 대한 개체간 가변성이고; $\rho_{k_{out} \times E_{con}}$ 은 k_{out} 과 E_{con} 사이의 상관관계이고; σ 는 잔여 오차이다.

도 6은 실시예 3에 기재된 바와 같은 그룹 1(표 5 참조) 레브리키주맙 투약 섭생에 대한 시간에 걸친 모델 예측된 중앙치 EASI-75 반응을 보여준다. 굵은 실선은 위약 치료에 대한 중앙치 모의된 반응이다(위약 치료에서의 EASI-75의 개선은 전체 효율에 대한 국소 코르티코스테로이드의 그럴듯한 기여를 나타낸다). 중간 실선은 4주마다 1회 투약 섭생이 투여된 125mg의 레브리키주맙(레브리 125mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 쇄선은 1일에 주어진 250mg 로딩 용량, 이어서 4주에 시작하여 4주마다 1회 투여된 레브리키주맙의 125mg 유지 용량(레브리 250mg 로드, 125mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 가는 실선은 1일에 주어진 500mg 로딩 용량, 이어서 4주에 시작하여 4주마다 1회 투여된 레브리키주맙의 125mg 유지 용량(레브리 500mg 로드, 125mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 굵은 파선은 1일 및 29일에 투여된 레브리키주맙의 250mg 용량, 이어서 8주에 시작하여 4주마다 1회 투여된 레브리키주맙의 125mg 유지 용량(레브리 250mg 1일 및 29일, 125mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 가는 파선은 1일 및 15일에 투여된 레브리키주맙의 250mg 용량, 이어서 4주(29일)에 시작하여 4주마다 1회 투여된 레브리키주맙의 125mg 유지 용량(레브리 250mg 1일 및 15일, 125mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 신뢰도 간격은 투명성을 위해 선도로부터 제거된다.

도 7은 실시예 3에 기재된 바와 같은 그룹 2(표 5 참조) 레브리키주맙 투약 섭생에 대한 시간에 걸친 모델 예측된 중앙치 EASI-75 반응을 보여준다. 굵은 실선은 위약 치료에 대한 중앙치 모의된 반응이다(위약 치료에서의 EASI-75의 개선은 전체 효율에 대한 국소 코르티코스테로이드의 그럴듯한 기여를 나타낸다). 중간 실선은 4주마다 1회 투약 섭생이 투여된 125mg의 레브리키주맙(레브리 125mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 가는 파선은 4주마다 1회 투약 섭생이 투여된 250mg의 레브리키주맙(레브리 250mg Q4W) 투약 섭생에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 굵은 파선은 1일에 투여된 500mg 로딩 용량, 이어서 4주에 시작하여 4주마다 1회 투여된 레브리키주맙의 250mg 유지 용량(레브리 500mg 로드, 250mg Q4W)이다. 신뢰도 간격은 투명성을 위해 선도로부터 제거된다.

다.

도 8은 실시예 3에 기재된 바와 같은 그룹 3(표 5 참조) 투약 섭생에 대한 시간에 걸친 모델 예측된 중앙치 EASI-75 반응을 보여준다. 굵은 실선은 위약 치료에 대한 중앙치 모의된 반응이다(위약 치료에서의 EASI-75의 개선은 전체 효율에 대한 국소 코르티코스테로이드의 그럴듯한 기여를 나타낸다). 중간 실선은 4주마다 1회 투약 섭생이 투여된 125mg의 레브리키주맵(레브리 125mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 가는 파선은 8주마다 1회 투여된 250mg의 레브리키주맵(레브리 250 Q8W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 굵은 파선은 500mg 로딩 용량, 이어서 4주에 시작하여 8주 1회 투여된 250mg의 레브리키주맵의 유지 용량(레브리 500mg 로드, 250mg Q8W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 신뢰도 간격은 투명성을 위해 선도로부터 제거된다.

도 9는 실시예 3에 기재된 바와 같은 그룹 4(표 5 참조) 레브리키주맵 투약 섭생에 대한 시간에 걸친 모델 예측된 중앙치 EASI-75 반응을 보여준다. 굵은 실선은 위약 치료에 대한 중앙치 모의된 반응이다(위약 치료에서의 EASI-75의 개선은 전체 효율에 대한 국소 코르티코스테로이드의 그럴듯한 기여를 나타낸다). 중간 실선은 4주마다 1회 투약 섭생이 투여된 125mg의 레브리키주맵(레브리 125mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 굵은 파선은 4주마다 1회 투약 섭생이 투여된 37.5mg의 레브리키주맵(레브리 37.5mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 가는 파선은 125mg 로딩 용량, 이어서 4주에 시작하여 4주마다 1회 투여된 37.5mg의 레브리키주맵의 유지 용량(레브리 125mg 로드, 37.5mg Q4W)에 대한 중앙치 모의된 반응이다. 신뢰도 간격은 투명성을 위해 선도로부터 제거된다.

도 10은 실시예 4에 기재된 바와 같은 연구 II 계획을 보여준다. 약어는 하기와 같다: D = 일; EASI = 습진 면적 및 중증도 지수; q4wk = 4주마다; TCS = 국소 코르티코스테로이드; Wk = 주.

도 11a-11d는 실시예 2에 기재된 바와 같은 12주에 EASI-50(**도 11a**), EASI-75(**도 11b**), IGA 0/1(**도 11c**) 및 SCORAD-50(**도 11d**)을 달성한 환자의 비율을 보여주고, EASI-50, EASI-75, IGA 0/1 및 SCORAD-50을 달성한 환자의 비율의 변화는 각각 위약과 비교된 연구의 각각의 아암에서 각각의 도 11a-11d의 각각의 막대에 인접한 점선 및 화살표에 의해 표시된다. 약어는 하기와 같다: EASI = 습진 면적 중증도 지수; IGA = 조사자 전반적 평가; Q4W = 4주마다; SCORAD = SCORing 아토피성 피부염; SD = 단일 용량. 점무늬 막대 = 레브리키주맵 125mg 단일 용량과 1일 2회(BID) 국소 코르티코스테로이드(TCS); 빗금 막대 = 레브리키주맵 250mg 단일 용량과 1일 2회 TCS; 점묘 막대 = 4주 1회(Q4W) 레브리키주맵 125mg과 1일 2회 TCS; 빈 막대 = 위약과 1일 2회 TCS.

도 12a-12d는 실시예 2에 기재된 바와 같은 시간에 걸친 소양증 VAS(**도 12a**), ADIQ(**도 12b**), 수면 손실 VAS(**도 12c**) 및 DLQI(**도 12d**)의 기준선으로부터의 변화를 보여준다. 빈 원을 갖는 파선, 1일 2회(BID) 레브리키주맵 250mg 단일 용량과 국소 코르티코스테로이드(TCS); 채워진 삼각형을 갖는 점선, 1일 2회 레브리키주맵 125mg 단일 용량과 TCS; 빈 사각형을 갖는 실선, 4주마다 1회(Q4W) 레브리키주맵 125mg과 1일 2회 TCS; 플러스 기호를 갖는 실선, 1일 2회 위약과 TCS. 약어는 하기와 같다: VAS = 시각 아날로그 점수; ADIQ = 아토피성 피부염 영향 설문; DLQI = 피부과 삶의 질 지수.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 특허 출원 및 공보를 포함하는 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌은 임의의 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함된다.

[0033] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 문헌[Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994), 및 March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)]은 본 출원에 사용된 많은 용어에 대한 일반 가이드를 당업자에게 제공한다.

[0034] **소정의 정의**

[0035] 본 명세서를 해석할 목적을 위해, 하기 정의가 적용될 것이고, 적절할 때마다, 단수로 사용된 용어는 또한 복수를 포함하고, 그 반대도 그럴 것이다. 하기 기재된 임의의 정의가 본 명세서에 참고로 포함된 임의의 문헌과 상충하는 경우에, 하기 기재된 정의가 지배해야 한다.

[0036] 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바대로, 단수 형태 "일", "하나" 및 "그"는, 문맥이 명확히 달리 기재하지 않는 한, 복수 지시어를 포함한다. 따라서, 예를 들어 "단백질" 또는 "항체"에 대한 언급은 각각 복수의 단백질 또는 항체를 포함하고; "세포"에 대한 언급은 세포의 혼합물 등을 포함한다.

- [0037] 본 명세서 및 첨부된 청구항에 제공된 범위는 종점 및 종점 사이의 모든 점 둘 다를 포함한다. 따라서, 예를 들어 2.0 내지 3.0의 범위는 2.0, 3.0, 및 2.0 내지 3.0의 모든 점을 포함한다.
- [0038] 용어 "마커" 및 "바이오마커"는 분자, 예를 들어 유전자, 단백질, 탄수화물 구조 또는 당지질, 대사물질, mRNA, miRNA, 단백질, DNA(cDNA 또는 게놈 DNA), DNA 카피수 또는 후성적 변화, 예를 들어 증가된, 감소된 또는 변경된 DNA 메틸화(예를 들어, 사이토신 메틸화 또는 CpG 메틸화, 비CpG 메틸화); 히스톤 변형(예를 들어, (탈)아세틸화, (탈)메틸화, (탈)인산화, 유비퀴틴화, SUMO일화, ADP-리보실화); 변경된 뉴클레오솜 배치(이의 발현 또는 존재는 포유류 조직 또는 세포에서 또는 이것 상에 표준 방법(또는 본 명세서에 개시된 방법)에 의해 검출될 수 있고, 예를 들어 2형 염증 경로 저해제, 예컨대 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-IL-13 항체를 사용하여 2형 염증 경로 저해에 기초한 치료에 대한 포유류 세포 또는 조직의 민감도에 대해 예측학적, 진단학적 및/또는 예후적일 수 있음)를 의미하기 위해 상호 교환되어 사용된다. 바이오마커는 또한 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 측정될 수 있는 생물학적 또는 임상 속성, 예를 들어 혈액 세포수(이들로 제한되지는 않음) 등일 수 있다.
- [0039] 용어 "생물학적 샘플"은 혈액, 혈청, 플라즈마, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 가래, 조직 생검(예를 들어, 폐 샘플), 및 비강 도말 또는 비강 용종을 포함하는 비강 샘플을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 샘플은 치료 전에, 치료 동안에 또는 치료 후에 취해질 수 있다.
- [0040] 용어 "아토피성 피부염" 또는 "AD"는 강한 소양증(예를 들어, 중증 가려움), 건조증(예를 들어, 비정상적으로 건조인 피부), 홍반성 딱딱한 발진, 태선화, 손상된 피부 장벽 및 인편상 및 건조 습진성 병변을 특징으로 하는 만성 재발성 및 만성화성 염증성 피부 장애를 의미한다. 용어 "아토피성 피부염"은 상피 장벽 기능이상에 의해 생기거나 이와 연관된 AD, 알레르기(예를 들어, 소정의 식품, 화분, 곰팡이, 집먼지 진드기, 동물 등에 대한 알레르기), 방사선 노출, 및/또는 천식을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 많은 경우에, 만성 AD 병변은 피부의 두꺼워진 플라크, 태선화 및 섬유성 구진을 포함한다.
- [0041] 본 명세서에 제공된 치료제는 표적 사이토카인에 결합할 수 있는 물질, 인터류킨(IL)-13, 예컨대 폴리펩타이드(들)(예를 들어, 항체, 면역접합체 또는 펩티다이드), 압타머 또는 단백질에 결합할 수 있는 소분자 또는 본 명세서에서 확인된 표적을 코딩하는 핵산 분자에 결합할 수 있는 핵산 분자(즉, siRNA)를 포함한다.
- [0042] "항-IL-13 결합제"는 인간 IL-13에 결합하는 물질을 의미한다. 이러한 결합제는 소분자, 압타머 또는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 이러한 폴리펩타이드는 면역접합체, 항체, 펩티다이드 및 펩타이드로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일 실시형태에 따르면, 결합제는 1μM 내지 1pM의 친화도로 인간 IL-13 서열에 결합한다. 항-IL-13 결합제의 특정한 예는 항-IL-13 항체, 인간 Fc에 융합된 가용성 IL-13 수용체알파2, 인간 Fc에 융합된 가용성 IL4 수용체알파, 인간 Fc에 융합된 가용성 IL-13 수용체알파를 포함할 수 있다. 예시적인 항-IL-13 항체는 IMA-026, IMA-638(안루킨주맵, INN 910649-32-0호; QAX-576이라고도 칭함), 트랄로키주맵(CAT-354, CAS 1044515-88-9호라고도 칭함); AER-001, ABT-308(인간화된 13C5.5 항체라고도 칭함) 및 레브리키주맵을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일 실시형태에 따르면, 항-IL-13 항체는 서열 번호 1, 3 및 24로부터 선택된 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 2, 4 및 25로부터 선택된 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 HVRH1, HVRH2, HVRH3, HVRL1, HVRL2 및 HVRL3을 포함하고, 각각의 HVR은 서열 번호 5, 서열 번호 6, 서열 번호 7, 서열 번호 8, 서열 번호 9 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 레브리키주맵이다. 일 실시형태에 따르면, 항체는 IgG1 항체이다. 또 다른 실시형태에 따르면, 항체는 IgG4 항체이다. 일 실시형태에 따르면, IgG4 항체는 이의 불변 도메인에서의 S228P 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 이의 가변 중쇄 영역에서의 Q1E 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 이의 가변 경쇄 영역에서의 M4L 돌연변이를 포함한다.
- [0043] 용어 "소분자"는 50달톤 내지 2500달톤의 분자량을 갖는 유기 분자를 의미한다.
- [0044] 용어 "항체"는 가장 광의로 사용되고, 원하는 항원 결합 활성을 나타내는 한 구체적으로 예를 들어 단일클론 항체, 다중클론 항체, 폴리에피토프 특이성을 갖는 항체, 단쇄 항체, 다중특이적 항체, 예를 들어 이중특이적 항체 및 항체 단편을 포괄한다. 이러한 항체는 키메라, 인간화된, 인간 및 합성일 수 있다.
- [0045] 용어 "비제어된" 또는 "제어 불가능한"은 질환의 증상을 최소화하기 위한 치료 섭생의 부적당함을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "비제어된" 및 "부적절하게 제어된"은 상호 교환되어 사용될 수 있고, 동일한 상태를 의미하는 것으로 의도된다. 환자의 제어 상태는 환자의 임상 병력, 치료에 대한 반응성 및 처방된 현재의

치료의 수준을 포함하는 다수의 인자에 기초하여 주치의에 의해 결정될 수 있다.

[0046] 용어 "치료제"는 질환을 치료하기 위해 사용된 임의의 물질을 의미한다.

[0047] 용어 "코르티코스테로이드 절약" 또는 "CS"는 또 다른 치료제의 투여로 인해 질환의 치료를 위해 코르티코스테로이드를 취하는 환자에서 질환을 치료하기 위해 사용되는 코르티코스테로이드의 제거, 또는 이의 빈도 및/또는 양의 감소를 의미한다. "CS 물질"은 코르티코스테로이드를 취하는 환자에서 CS를 발생시킬 수 있는 치료제를 의미한다.

[0048] 용어 "코르티코스테로이드"는 국소 코르티코스테로이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 국소 코르티코스테로이드는 통상적으로 크림 중에 0.1%의 농도로 제제화된 트라이암시놀론 아세토나이드 및 통상적으로 크림 중에 1% 또는 2.5%의 농도로 제제화된 하이드로코티손을 포함한다. 소정의 국소 코르티코스테로이드, 예를 들어 베타메타손 다이프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 다이플로라손 다이아세테이트, 플루오시노나이드 및 할로베타솔 프로피오네이트 등은 매우 높은 효력으로 생각된다. 소정의 국소 코르티코스테로이드, 예를 들어 암시노나이드, 데속시메타손, 할시노나이드 및 트라이암시놀론 아세토나이드 등은 높은 효력으로 생각된다. 소정의 국소 코르티코스테로이드, 예를 들어 베타메타손 발러레이트, 클로코르톨론 피발레이트, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루란드레놀라이드, 플루오시노나이드, 플루티카손 프로피오네이트, 하이드로코티손 뷰티레이트, 하이드로코티손 발러레이트, 모메타손 푸로에이트 및 프레드니카르베이트 등은 중간 효력으로 생각된다. 소정의 국소 코르티코스테로이드, 예를 들어 알칼로메타손 다이프로피오네이트, 데소나이드 및 하이드로코티손 등은 낮은 효력으로 생각된다. "흡입성 코르티코스테로이드"는 흡입에 의한 전달에 적합한 코르티코스테로이드를 의미한다. 예시적인 흡입성 코르티코스테로이드는 플루티카손, 베클로메타손 다이프로피오네이트, 부테노사이드, 모메타손 푸로에이트, 시클레소나이드, 플루니솔라이드, 트라이암시놀론 아세토나이드 및 현재 이용 가능하거나 미래에 이용 가능해질 임의의 다른 코르티코스테로이드이다. 흡입될 수 있고 장기 작용 베타2-작용제와 조합되는 코르티코스테로이드의 예는 부테노사이드/포르모테롤 및 플루티카손/살메테롤을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0049] 용어 "로딩 용량"은 후속하여 주어진 용량 및 "유지 용량"이라 칭해지는 치료의 나머지에 주어진 각각의 용량보다 높은 치료의 과정의 시작 시 주어진 약물의 용량을 의미한다. 통상적으로, 로딩 용량은 1회 또는 2회 투여된다. 로딩 용량 또는 로딩 용량들의 투여 후, 유지 용량은 투여되고, 유지 용량은 치료의 과정의 나머지 동안 이후, 통상적으로 정기적인 간격으로 투여된다.

[0050] 용어 "고정 용량"은 단일 용량이 체중, 또는 체중 또는 몸무게와 관련된 임의의 환자 특이적 인자와 무관하게 모든 환자에 사용된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 항체의 100mg의 고정 용량의 투여는 체중에 무관하게 모든 환자가 100mg의 용량을 받을 것이라는 것을 의미한다. 고정 용량은 때때로 고정된 용량(fixed dose)이라 칭해진다.

[0051] 용어 "체중 기반 용량"은 환자의 체중에 기초하여 계산된 용량을 의미한다. 따라서, 투여된 용량은 환자의 체중에 따라 달라진다. 예를 들어, 항체의 1mg/kg의 용량은 체중이 50kg인 환자가 50mg의 용량을 받지만, 체중이 80kg인 환자는 80mg의 용량을 받는다는 것을 의미한다.

[0052] 치료제에 대한 "환자 반응" 또는 "반응"(및 이의 문법 변형어)은 환자에 대한 이익을 나타내는 임의의 종점, 예를 들어, 제한 없이, (1) 질환 진행의, 느려짐 및 완전한 중단을 포함하는, 어느 정도의, 저해; (2) 질환 삽화 및/또는 증상의 수의 감소; (3) 병변 크기의 감소; (4) 인접한 말초 기관 및/또는 조직으로 면역 또는 염증성 세포 침윤의 저해(즉, 감소, 느려짐 또는 완전한 중단); (5) 질환 분산의 저해(즉, 감소, 느려짐 또는 완전한 중단); (6) 질환 병변의 퇴행 또는 절제를 발생시킬 수 있는(그러나, 그래야 하지는 않음) 자가면역 반응의 감소; (7) 장애와 연관된 하나 이상의 증상의, 어느 정도의, 경감; 및/또는 (8) 치료 이후의 무질환 체세의 기간의 증가를 이용하여 평가될 수 있다.

[0053] 환자의 반응성이 치료의 과정 동안 시간에 따라 감소하지 않는 경우, "환자는 치료에 대한 반응성을 유지시킨다". 환자의 반응성이 치료의 과정 동안 시간에 따라 감소하는 경우, 환자는 "부적절한 반응자"이다. 예를 들어, 치료의 시작 시 국소 코르티코스테로이드(TCS)에 의해 증상이 제어되지만, 치료의 과정 동안 차후의 시기에 TCS 투여에 의해 증상이 경감되지 않는 아토피성 피부염 환자는 치료에 대한 반응성을 잃고, TCS에 대한 부적절한 반응자로 생각된다.

[0054] "피하 투여 장치"는 피하 경로에 의해 약물, 예를 들어 치료학적 항체 또는 약제학적 제제를 투여하기에 적응되거나 이에 대해 설계된 장치를 의미한다. 예시적인 피하 투여 장치는 주사기, 예를 들어 프리필드 주사기, 주사

장치, 인퓨전 펌프, 주사기 펜, 무침 장치 및 패치 전달 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 피하 투여 장치는 약제학적 제제의 소정의 용적, 예를 들어 약 1.0ml, 약 1.25ml, 약 1.5ml, 약 1.75ml 또는 약 2.0 ml를 투여한다.

[0055] "친화도"는 분자의 단일 결합 부위(예를 들어, 항체)와 이의 결합 파트너(예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호 작용의 총계의 강도를 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바대로, "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원(예를 들어, 항체 및 항원 결합 아암) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 의미한다. 분자 X의 이의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 분해 상수(Kd)로 표시될 수 있다. 친화도는 본 명세서에 기재된 것을 포함하여 당해 분야에 공지된 흔한 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 특정한 예시적이고 전형적인 실시형태는 하기에 기재되어 있다.

[0056] "친화도 성숙된 항체"는 이러한 변형을 보유하지 않는(이러한 변형은 항원에 대한 항체의 친화도를 개선함) 모 항체와 비교하여 하나 이상의 초가변 영역(HVR)에서의 하나 이상의 변형을 갖는 항체를 의미한다.

[0057] 용어 "항표적 항체" 및 "표적에 결합하는 항체"는 항체가 표적을 표적화하는 데에 진단학적 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 표적에 결합할 수 있는 항체를 의미한다. 일 실시형태에서, 비관련된 비표적 단백질에 대한 항표적 항체의 결합의 정도는 예를 들어 방사선면역검정(RIA) 또는 비아코어 검정에 의해 측정된 바대로 표적에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 소정의 실시형태에서, 표적에 결합하는 항체는 1μM 이하, 100nM 이하, 10nM 이하, 1nM 이하, 0.1nM 이하, 0.01nM 이하 또는 0.001nM 이하(예를 들어, 10-8M 이하, 예를 들어 10-8M 내지 10-13M, 예를 들어 10-9M 내지 10-13M)의 분해 상수(Kd)를 갖는다. 소정의 실시형태에서, 항표적 항체는 상이한 종 중에서 보존된 표적의 에피토프에 결합한다.

[0058] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 부분을 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 의미한다. 항체 단편의 예는 단쇄 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 다이아바디; 선형 항체; 단쇄 항체 분자(예를 들어, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0059] 기준 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 검정에서 이의 항원에 대한 기준 항체의 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 의미하고, 반대로, 기준 항체는 경쟁 검정에서 이의 항원에 대한 항체의 결합을 50% 이상 차단한다. 경쟁 검정을 수행하기 위한 다양한 방법이 당해 분야에 널리 공지되어 있다.

[0060] 본 명세서에서의 목적을 위한 "엑셉터 인간 프레임워크"는 하기 정의된 바와 같은 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유래된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 "유래된" 엑셉터 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 이것은 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 몇몇 실시형태에서, VL 엑셉터 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열에 서열이 동일하다.

[0061] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 소스 또는 종으로부터 유래되지만, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지가 상이한 소스 또는 종으로부터 유래된 항체를 의미한다.

[0062] 항체의 "클래스"는 이의 중쇄가 보유한 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 의미한다. IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 5개의 항체의 주요 클래스가 존재하고, 이들의 몇몇은 하위클래스(아이소타입), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분할될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 클래스에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ 및 μ라 불린다.

[0063] "효과기 기능"은 항체 아이소타입에 따라 변하는 항체의 Fc 영역에 기여 가능한 생물학적 활성을 의미한다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성(complement dependent cytotoxicity: CDC); Fc 수용체 결합; 항체 의존적 세포 매개된 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC); 식세포 작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향조절; 및 B 세포 활성화를 포함한다.

[0064] 예를 들어, 약제학적 제제와 같은 물질의 "유효량"은 원하는 치료학적 또는 예방학적 결과를 달성하기에 필요한 기간 동안 이에 필요한 투약량에서 이에 효과적인 양을 의미한다.

[0065] 본 명세서에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 정의하도록 사용된다. 상기 용어는 네이티브 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간

IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226으로부터 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카복실 말단으로 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C 말단 라이신(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본 명세서에서 달리 기재되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서의 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat 등의 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기재된 바대로, EU 지수라고도 칭해지는, EU 넘버링 시스템에 따른다.

[0066] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역(HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 의미한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 FR1, FR2, FR3 및 FR4인 4개의 FR 도메인으로 이루어진다. 따라서, HVR 및 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4인 순서로 보인다.

[0067] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 네이티브 항체 구조에 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 본 명세서에 정의된 바와 같은 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 의미하도록 본 명세서에서 상호 교환되어 사용된다.

[0068] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양"은 상호 교환되어 사용되고, 외인성 핵산이 도입된 세포, 예를 들어 이러한 세포의 자손을 의미한다. 숙주 세포는 계대배양의 수와 관련 없이 1차 형질전환된 세포 및 이로부터 유래된 자손을 포함하는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함한다. 자손은 모 세포에 대해 핵산 함량에서 완전히 동일하지 않을 수 있지만, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 형질전환된 세포에서 스크리닝되거나 선택되는 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본 명세서에 포함된다.

[0069] "인간 항체"는 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체 코딩 서열을 사용하는 비인간 소스로부터 유래되거나, 인간 또는 인간 세포에 의해 제조되거나 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 것이다. 인간 항체의 이 정의는 구체적으로 비인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체를 배제한다.

[0070] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 공통으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹 유래이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 Kabat 등의 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3]에서처럼 하위그룹이다. 일 실시형태에서, VL에 대해, 하위그룹은 상기 Kabat 등의 문헌에서처럼 하위그룹 카파 I이다. 일 실시형태에서, VH에 대해, 하위그룹은 상기 Kabat 등의 문헌에서처럼 하위그룹 III이다.

[0071] "인간화된" 항체는 비인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 의미한다. 소정의 실시형태에서, 인간화된 항체는 모든 또는 실질적으로 모든 HVR(예를 들어, CDR)이 비인간 항체의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR이 인간 항체의 것에 상응하는 실질적으로 모든 적어도 1개 및 통상적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것이다. 인간화된 항체는 임의로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, 예를 들어 비인간 항체의 "인간화된 형태"는 인간화를 겪는 항체를 의미한다.

[0072] 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열에서 초가변이고/이거나, 구조적으로 한정된 루프("초가변 루프")를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역의 각각을 의미한다. 일반적으로, 네이티브 4개-사슬 항체는 VH에서의 3개(H1, H2, H3) 및 VL에서의 3개(L1, L2, L3)의 6개의 HVR을 포함한다. HVR은 일반적으로 초가변 루프 및/또는 "상보성 결정 영역"(CDR)으로부터의 아미노산 잔기를 포함하고, 후자는 통상적으로 가장 높은 서열 가변성이고/이거나, 항원 인식에 관여한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, HVR 영역은 (HVRL1에 대해) 24번 내지 36번, (HVRL2에 대해) 46번 내지 56번, (HVRL3에 대해) 89번 내지 97번, (HVRH1에 대해) 26번 내지 35B번, (HVRH2에 대해) 47번 내지 65번 및 (HVRH3에 대해) 93번 내지 102번 위치 내에 위치한 잔기의 임의의 수를 포함한다.

[0073] "개체" 또는 "환자" 또는 "대상체"는 포유류이다. 포유류는 가축 동물(예를 들어, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예를 들어, 인간 및 비인간 영장류, 예컨대 원숭이), 토끼 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 개체 또는 환자 또는 대상체는 인간이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서 "개체" 또는 "환자" 또는 "대상체"는 천식 또는 호흡기 병태의 하나 이상의 징후, 증상 또는 다른 표시자를 경험하거나 경험한 치료에 적절한 임의의 단일 인간 대상체이다. 임의의 질환의 임상 징후를 나타내지 않은 임상 조사 실험에 관여된 임의의 대상체, 또는 역학조사 연구에 관여된 대상체, 또는 대조군으로서 한번 사용된 대상체가 대상체로서 포함되도록 의도된다. 대상체는 IL-13 길항제 또는 또 다른 약물에 의해 이전에 치료되거나 그렇게 치료되지 않을 수 있다. 대상체는 본 명세서에서의 치료가 시작할 때 IL-13 길항제에 미경험일 수 있고, 즉 대상체는 "기준선"에서(즉, 본 명세서에서의 치료 방법에서 IL-13 길항제의 제1

용량의 투여 전의 시간의 설정 점에서, 예컨대 치료가 시작되기 전에 대상체의 스크리닝의 날에) 예를 들어 IL-13 길항제에 의해 이전에 치료되지 않을 수 있다. 이러한 "미경험" 대상체는 일반적으로 이러한 약물(들)에 의한 치료에 대해 후보인 것으로 생각된다.

- [0074] "소아" 개체 또는 환자 또는 대상체는 출생으로부터 18세(또는 0세 내지 18세)의 인간이다. 몇몇 실시형태에서, 소아 개체 또는 환자 또는 대상체는 2세 내지 6세, 2세 내지 17세, 6세 내지 11세, 6세 내지 18세, 6세 내지 17세, 8세 내지 17세, 12세 내지 17세, 또는 12세 내지 18세이다.
- [0075] "단리된" 항체는 이의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 예를 들어 전기영동(예를 들어, SDS-PAGE, 등전점 맞춤(isoelectric focusing: IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정된 바대로 95% 초과 또는 99%의 순도로 정제된다. 항체 순도의 평가를 위한 방법의 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)]을 참조한다.
- [0076] "단리된" 핵산은 이의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 의미한다. 단리된 핵산은 대개는 핵산 분자를 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 이의 천연 염색체 위치로부터 상이한 염색체 위치에서 또는 염색체외 존재한다.
- [0077] "항표적 항체를 코딩하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄 및 경쇄(또는 이의 단편)를 코딩하는 하나 이상의 핵산 분자, 예를 들어 단일 벡터 또는 별개의 벡터에서의 이러한 핵산 분자(들), 및 숙주 세포에서 하나 이상의 위치에서 존재하는 이러한 핵산 분자(들)를 의미한다.
- [0078] 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 균일한 항체의 집단으로부터 얻은 항체를 의미하고, 즉 집단을 포함하는 개별 항체는, 예를 들어 천연 발생 돌연변이를 함유하거나 단일클론 항체 체제의 제조 동안 생긴 가능한 변이체 항체(이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재함)를 제외하고, 동일하고/하거나, 동일한 에피토프에 결합한다. 상이한 결정부위(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 통상적으로 포함하는 다중클론 항체 체제와 반대로, 단일클론 항체 체제의 각각의 단일클론 항체는 항원 상의 단일 결정부위에 대해 지시된다. 따라서, 수식어 "단일클론"은 항체의 실질적으로 균일한 집단으로부터 생긴 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 제조를 필요로 하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 방법에 따라 사용되는 단일클론 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법, 및 인간 면역글로불린 유전좌위의 전부 또는 일부를 함유하는 전이유전자 동물을 사용하는 방법, 본 명세서에 기재된 단일클론 항체를 제조하기 위한 이러한 방법 및 다른 예시적인 방법(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 다양한 기법에 의해 제조될 수 있다.
- [0079] "네이키드 항체"는 비상동성 모이어티(예를 들어, 세포독성 모이어티) 또는 방사선라벨에 접합되지 않은 항체를 의미한다. 네이키드 항체는 약제학적 제제에 존재할 수 있다.
- [0080] "네이티브 항체"는 변하는 구조를 갖는 천연 발생 면역글로불린 분자를 의미한다. 예를 들어, 네이티브 IgG 항체는 이항화 결합된 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 이루어진 약 150,000달톤의 이종사합체 당단백질이다. N 말단으로부터 C 말단으로, 각각의 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인이라고도 불리는 가변 영역(VH), 이어서 3개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N 말단으로부터 C 말단으로, 각각의 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인이라고도 불리는 가변 영역(VL), 이어서 불변 경쇄(CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파(κ) 및 람다(λ)라 불리는 2개의 유형 중 하나로 배정될 수 있다.
- [0081] 용어 "패키지 인서트"는 적응증, 용법, 투약량, 투여, 병용 치료, 금기 및/또는 이러한 치료학적 생성물의 사용에 관한 경고에 대한 정보를 함유하는 치료학적 생성물의 상업용 패키지에서 관례상 포함된 설명서를 의미하도록 사용된다. 용어 "패키지 인서트"는 또한 의도된 용도, 시험 원칙, 제제 및 시약의 취급, 시편 수집 및 제제, 검정의 보정 및 검정 절차, 성능 및 정확성 데이터, 예컨대 검정의 민감성 및 특이성에 대한 정보를 함유하는 진단학적 생성물의 상업용 패키지에서 관례상 포함된 설명서를 의미하도록 사용된다.
- [0082] 기준 폴리펩타이드 서열과 관련하여 "아미노산 서열 동일성의 백분율(%)은, 서열 동일성의 부분으로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않고, 서열 동일성의 최대 백분율을 달성하도록, 필요한 경우, 서열을 정렬하고 갭을 도입한 후 기준 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 아미노산 서열 동일성의 백분율의 결정의 목적을 위한 정렬은 예를 들어 공공으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어를 이용하여 당해 분야의 지

식 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 그러나, 본 명세서에서의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에 의해 권한부여되고, 소스 코드는 미국 저작권 협회(20559 워싱턴 디.씨.)에서 사용자 서류에 의해 제출되고, 여기서 이것은 미국 저작권 등록 TXU510087호 하에 등록되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 Genentech, Inc.(캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코)로부터 공공에게 이용 가능하거나, 소스 코드로부터 컴파일될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함하는 UNIX 조작 시스템에서 사용자에게 대해 컴파일되어야 한다. 모든 서열 비교 매개변수는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고 변하지 않는다.

[0083] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 사용되는 경우에, 소정의 아미노산 서열 B에 대한, 이것과, 또는 이에 대항한 소정의 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성(대안적으로 소정의 아미노산 서열 B에 대한, 이것과, 또는 이에 대항한 소정의 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)은 하기한 바대로 계산된다:

[0084] 분수 X/Y의 100배(여기서, X는 A 및 B의 그 프로그램의 정렬에서의 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한 동일한 일치로서 점수 매긴 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B에서의 아미노산 잔기의 전체 수입). 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않는 경우, A 대 B의 % 아미노산 서열 동일성이 B 대 A의 % 아미노산 서열 동일성과 동일하지 않는 것으로 이해될 것이다. 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 즉시 이전의 문단에 기재된 바대로 얻어진다.

[0085] 용어 "약제학적 제제" 또는 "약제학적 조성물"은 여기에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이게 허용하게 하는 형태이고, 제제가 투여되는 대상체에게 허용 불가능하게 독성인 추가적인 성분을 함유하지 않는 제제를 의미한다.

[0086] "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 대상체에게 비독성인 활성 성분 이외의 약제학적 제제에서의 성분을 의미한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0087] 용어 "표적"은, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)를 포함하는 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 네이티브 분자를 의미한다. 상기 용어는 "전장"의 비가공된 표적, 및 세포에서의 가공으로부터 생긴 표적의 임의의 형태를 포함한다. 상기 용어는 또한 표적의 천연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다.

[0088] 용어 "치료"(및 이의 문법상 변형어, 예컨대 "치료한다" 또는 "치료하는")는 치료되는 개체의 자연 과정을 변경하려는 시도로 임상 중재를 의미하고, 예방을 위해 또는 임상 병리학의 과정 동안에 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 호전, 질환의 임의의 직접 또는 간접 병리학적 결과의 감소, 전이의 예방, 질환 진행의 속도의 감소, 질환 상태의 호전 또는 완화, 및 차도 또는 개선된 예후를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 질환의 발생을 지연시키거나 질환의 진행을 느리게 하도록 사용된다.

[0089] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항원에 대한 항체의 결합에 관여된 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 의미한다. 네이티브 항체 중쇄 및 경쇄(각각 VH 및 VL)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 갖고, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 초가변 영역(HVR)을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)]을 참조한다.) 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 더욱이, 특정한 항원에 결합하는 항체는 각각 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝하도록 항원에 결합하는 항체로부터의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 단리될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991)]을 참조한다.

[0090] 용어 "벡터"는 연결된 또 다른 핵산을 전파시킬 수 있는 핵산 분자를 의미한다. 상기 용어는 자가 복제 핵산 구조로서의 벡터, 및 이것이 도입된 숙주 세포의 계놈으로 도입된 벡터를 포함한다. 소정의 벡터는 작동 가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본 명세서에서 "발현 벡터"라 칭해진다.

[0091] 아토피성 피부염으로 진단된 환자에서의 용어 "악화(flare)"는 치료에서의 증량을 요하는 (주치의 및/또는 환자

에 의해 평가된 바대로) 질환 중증도의 임상적으로 상당한 증가와 상응하게 그리고 계속된 치료 하에 적어도 3일의 기간에 걸쳐 병변의 정도 또는 중증도의 측정 가능한 증가를 의미한다(예를 들어, 문헌[Darsow et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:317-28]을 참조한다).

[0092] 아토피성 피부염은 "하니핀/라카(Hanifin/Rajka) 기준"을 이용하여 진단될 수 있다. 하니핀/라카 진단학적 기준은 문헌[Acta Derm Venereol (Stockh) 1980; Suppl 92:44-7]에 기재되어 있다. 아토피성 피부염의 진단을 확립하기 위해, 환자는 하기 기재된 적어도 3개의 "기본 특징" 및 3개 이상의 소수 특징의 존재를 요한다. 기본 특징은 소양증, 통상적인 형태 및 분포, 예컨대 만곡피부 태선화 또는 선형화, 만성 또는 만성 재발성 피부염, 및 아토피, 예컨대 천식, 알레르기 비염, 아토피성 피부염의 개인 또는 가족 병력을 포함한다. 소수 특징은 건조증, 어린선, 손바닥 잔주름 또는 모공 각화증, 즉시(1형) 피부-시험 반응성, 혈청 IgE의 상승, 조기 노화(early age of onset), 피부 감염(특히, 스타필로코커스 아우레우스 및 단순 포진)에 대한 경향, 손상된 세포 매개된 면역력, 비특이적 손 또는 발 피부염에 대한 경향, 유두 습진, 순염, 재발성 결막염, 데니-모르간(Dennie-Morgan) 안와밑 주름, 원주각막, 전낭하 백내장, 눈 주위 색소침착, 안면 창백/안면 홍반, 백색 비강진, 전방 목 처짐 및 발한 시 가려움을 포함한다. 추가적인 소수 기준은 울 및 지질 용매에 대한 과민증, 모공 주위 피부 두드러짐(perifollicular accentuation), 음식 과민증, 환경적 또는 감정적 인자에 의해 영향을 받는 과정 및 백색 피부 표기증/만기창백을 포함한다.

[0093] 아토피성 피부염의 중증도는 문헌[Rajka G and Langeland T, Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; 144(Suppl):13-4]에 기재된 바대로 "라카/랑엔란드 기준"에 의해 결정될 수 있다. 3개의 질환 중증도 평가 카테고리 1 내지 3으로 점수 매겨진다: I) 관여된 체면적의 정도, II) 예를 들어 1년 동안 3개월 초과 또는 미만의 과정 또는 연속 과정, 및 III) 보통 밤 수면을 방해하는 경증 가려움 내지는 중증 가려움의 범위의 강도. 1.5 또는 2.5의 점수가 허용된다. 전체 질환 중증도는 3개의 질환 평가 카테고리로부터 개별 점수의 합에 의해 결정되고, 중증도는 이 점수의 합에 의해 결정되고, 경증은 3 내지 4의 전체 점수로 정의되고, 중등도는 4.5 내지 7.5의 점수로 정의되고, 중증은 8 내지 9의 전체 점수로 정의된다.

[0094] 용어 "아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치" 또는 "ADDSOM"은 아토피성 피부염과 연관되고, 정량적으로 또는 정성적으로 평가될 수 있는, 소정의 징후, 증상, 특징 또는 매개변수의 결정을 의미한다. 예시적인 ADDSOM은 "습진 면적 및 중증도 지수"(EASI), "아토피성 피부염 중증도 점수"(SCORAD), "조사자 전반적 평가"(IGA), "조사자 전반적 징후 평가"(Investigator Global Assessment of Sign: IGSA), 라카/랑엔란드 아토피성 피부염 중증도 점수, 및 환자 보고된 결과, 예를 들어 소양증 시각 아날로그 척도(SCORAD의 일부로서 평가된 질환 중증도의 양태), 수면 손실 시각 아날로그 척도(SCORAD의 일부로서 평가된 질환 중증도의 양태), 아토피성 피부염 증상 다이어리(Atopic Dermatitis Symptom Diary: ADSD), 아토피성 피부염 영향 설문(ADIQ), 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index: DLQI)(Finlay and Khan, Clin Exper Dermatol 1994;19:210) 및 5-D 가려움 척도(5-D Itch Scale)(Elman et al., Br J Dermatol 2010;162(3):587-593)(이들로 제한되지는 않음)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0095] "습진 면적 및 중증도 지수" 또는 "EASI"는 AD의 중증도 및 정도를 평가하기 위한 임상 환경에서 사용되는 검증된 측정치이다, Hanifin et al., Exp Dermatol 2001; 10:11-18. 4개의 개별 신체 부위는 임상의 또는 다른 의학 전문가에 의해 평가된다: 두경부(H&N), 상부 사지(UL; 외 거드랑이 및 손을 포함), 몸통(내 거드랑이 및 서혜부를 포함) 및 하부 사지(LL; 엉덩이 및 발을 포함). 각각의 신체 부위에 대해, 영향을 받은 체표면적(BSA)은 영향을 받은 BSA의 백분율(0% 내지 100%)에 대해 0 내지 6(또는 임의로 0 내지 7(여기서, 0은 발진 무임))의 점수가 평가되고 배정되고; 각각의 부위는 4개의 임상 징후의 각각에 대해, 반 단계가 허용되면서, 중증도의 평균 정도(0 내지 3: 무, 경증, 중등도, 중증)에 대해 개별적으로 점수화된다: 홍반, 경결-구진형성, 찰과상 및 태선화. 0 내지 12의 합한 점수는 각각의 신체 부위에 배정되고; 전체 신체 부위 점수는 개별 임상 징후 점수(최대 = 12) x 영향을 받은 부위 점수(최대 = 6) x 신체 부위 지수(H&N - 0.1, UL - 0.2, 몸통 - 0.3, LL - 0.4)의 합에 기초하여 배정된다. 전체 점수(0 내지 72)는 4개의 신체 부위 점수의 각각에 대해 전체 점수의 합에 기초하여 배정된다.

[0096] "조사자 전반적 평가" 또는 "IGA"는 5점 척도에 기초하여 치료에 반응하여 임상 반응 및 AD의 중증도를 결정하기 위해 임상 환경에서 사용된 평가 측정치이다. 0의 점수(깨끗)는 아토피성 피부염의 염증성 징후가 없다는 것을 의미하고, 1의 점수(거의 깨끗)는 바로 인지 가능한 홍반 및 바로 인지 가능한 구진형성 경결이 있다는 것을 의미한다. 2, 3 또는 4의 점수(경증, 중등도, 중증)는 홍반, 구진형성 경결, 삼출 및 딱지의 중증도에 기초한다. "조사자 전반적 징후 평가" 또는 "IGSA"는 홍반, 부종, 태선화 반 또는 구진, 및 찰과상의 평가에 기초한 깨끗 내지는 중증의 범위의 병변 평가 등급을 사용한다. 또한, 평가된 병변 등급은 피부 병변의 정도 및

위치에 기초하여 상향조절 또는 하향조절될 수 있다.

[0097] "아토피성 피부염 중증도 점수" 또는 "SCORAD"는 아토피성 피부염에 대한 European Task Force에 의해 개발된 AD의 중증도의 임상 평가이다(공통 보고서, Dermatology 1993; 186:23-31). 질환 중증도의 3개의 양태는 점수 매겨진다: (i) 전체 총 점수에서 "A"로 배정된, 점수가 0 내지 100으로 평가된, 염증에 의해 영향을 받는 신체 부위의 정도, (ii) 전체 총 점수에서 "B"로 배정된, 6개의 임상 징후, 홍반, 부종/집단, 삼출/딱지, 찰과상, 태선화 및 건조의 강도(각각 0 내지 18의 범위의 전체 점수에 대해 중증도(부재, 경증, 중등도, 중증)에 기초하여 0 내지 3의 점수가 배정됨), 및 (iii) 전체 총 점수에서 "C"로 배정된, 환자 보고된 결과를 사용한 2개의 주관적인 측정치, 소양증 시각 아날로그 점수(0[가려움 무] 내지 10[가장 나쁜 상상 가능 가려움]의 범위) 및 수면 손실 시각 아날로그 점수(0[수면 손실 무] 내지 10[가장 나쁜 상상 가능 수면 손실]의 범위)(각각 마지막 3일 낮 또는 밤의 평균). 전체 총 점수(0 내지 103)는 $A/5 + (7B/2) + C$ 의 식에 따라 결정된다.

[0098] 용어 "환자 보고된 결과" 또는 "PRO"는 질환의 감정적 및 기능적 영향을 포함할 수 있는 환자의 아토피성 피부염 질환 증상과 관련한 환자의 관점으로부터 삶의 질을 평가하기 위한 임상 실행 또는 임상 실험에서 사용된 검증된 설문지 또는 도구를 의미한다. PRO는 임상적 또는 그 외 누군가에 의한 환자의 반응의 해석 없이 환자로 부터 직접적으로 생긴 환자의 건강 컨디션의 상태의 보고이다. 결과는 절대 용어(예를 들어, 질환의 증상, 징후 또는 상태의 중증도)로 또는 이전의 측정치로부터의 변화로서 측정될 수 있다. 임상 실험에서, PRO 기구는 하나 이상의 개념에 대한 의학 중재의 영향(즉, 측정되는 것, 예컨대 증상 또는 증상의 군, 특정한 기능 또는 기능의 군에 대한 영향, 또는 건강 컨디션의 중증도를 측정하는 것으로 보이는 증상 또는 기능의 군)을 측정하도록 사용될 수 있다. AD를 평가하기 위해 사용된 예시적인 PRO 도구는 소양증 시각 아날로그 척도(SCORAD의 일부로서 평가된 질환 중증도의 양태), 수면 손실 시각 아날로그 척도(SCORAD의 일부로서 평가된 질환 중증도의 양태), 아토피성 피부염 증상 다이어리(ADSD), 아토피성 피부염 영향 설문(ADIQ), 피부과 삶의 질 지수(DLQI)(Finlay and Khan, Clin Exper Dermatol 1994;19:210), 및 5-D 가려움 척도(Elman et al., Br J Dermatol 2010;162(3):587-593)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0099] 조성물 및 방법

[0100] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 레브리키주맵인 항-IL-13 길항제 단일클론 항체가 본 명세서에 제공된 투약 섭생을 사용하여 아토피성 피부염 환자에게, 예를 들어 몇몇 효율 결과 측정치에 의해 평가된 바대로 부수적으로 국소 코르티코스테로이드를 사용하여 환자에게 투여될 때 치료학적 이익을 제공한다는 놀랍고 예상치 못한 발견에 기초한다. 따라서, 항-IL-13 항체, 예컨대 레브리키주맵을 포함하는 IL-13 길항제에 의해 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0101] 레브리키주맵은 높은 친화도로 IL-13에 결합하고 활성 IL-4R알파/IL-13R알파1 이중이합체를 통해 신호전달을 차단하는, 인간화된 단일클론 IgG4 항체이다. 레브리키주맵은 다양한 용량에서 천식에서 임상적으로 시험되었고, 결과는 하기 요약된 바대로 문헌에 보고되어 있다.

[0102] MILLY 연구에서, 불량하게 제어된 천식을 갖는 성인은 흡입된 코르티코스테로이드 치료에도 불구하고 전체 6개월 동안 4주마다 1회 250mg의 레브리키주맵 또는 위약이 투여된다. Corren et al., N Engl J Med 2011;365:1088-98. 레브리키주맵 치료된 환자, 특히 바이오마커 고(혈청 페리오스틴 고) 하위그룹에서의 환자는 위약 그룹에서보다 FEV₁에 의해 측정된 바대로 폐 기능의 더 큰 개선을 나타냈다. 상기 Corren 등의 문헌.

[0103] MOLLY 연구는 용량 범위 연구이고, 여기서 흡입된 코르티코스테로이드를 받지 않는 천식 환자는 전체 12주 동안 4주마다 125mg의 레브리키주맵 또는 250mg의 레브리키주맵 또는 500mg의 레브리키주맵 또는 위약을 받았다. Noonan et al., J Allergy Clin Immunol 2013;132:567-74. FEV₁의 평균 상대 변화가 위약 그룹과 비교하여 모든 레브리키주맵 용량 그룹에서 숫자에서 더 높지만, 이 차이는 통계적으로도 임상적으로도 유의미하지 않다. 상기 Noonan 등의 문헌. 또한, MOLLY 연구는 용량 반응을 입증하기 위한 객관성을 만족시키지 않았다. 상기 Noonan 등의 문헌. 결과로부터의 하나의 결론은 MOLLY 연구에서의 천식 환자의 그 집단에서 IL-13인 단일 사이토카인의 차단이 기존의 치료와 비교하여 FEV₁에 의해 측정된 바와 같은 폐 기능을 개선하기에 불충분하다는 것이다. 상기 Noonan 등의 문헌.

[0104] LUTE 및 VERSE 연구에서, 4주마다 1회 투여된 37.5mg, 125mg 및 250mg인 레브리키주맵의 3개의 상이한 용량은 흡입된 코르티코스테로이드에서 제어되지 않는 중증도 내지 중증의 천식 환자에서 시험되었다. Hanania et al., Thorax 2015;70:748-756. 레브리키주맵에 의한 치료는 천식 약화의 속도를 감소시켰고, 이것은 바이오마커 저(혈청 페리오스틴 저) 환자(모든 용량: 5% 감소)에서보다 바이오마커 고(혈청 페리오스틴 고) 환자(모든 용량:

60% 감소)에서 더 뚜렷하였고; 그러나 명확한 용량 반응이 입증되지 않았다. 상기 Hanania 등의 문헌(2015). 폐 기능은 또한 레브리키주맙 치료 이후에 개선되었고, FEV₁의 가장 큰 증가는 페리오스틴 저 환자와 비교하여 페리오스틴 고 환자에서이다. 상기 Hanania 등의 문헌(2015).

[0105] 본 명세서에 기재된 바대로, AD 및 천식 환자 둘 다는 IL-13 생물학 및 Th-2 매개된 과민성과 연관된 바이오마커의 상승된 수준을 갖는다. 따라서, 천식에서 레브리키주맙 생성 임상 이익의 용량 수준이 또한 AD 환자에서 생물학적 활성을 생성할 수 있다고 생각된다. 따라서, 실시예에 기재된 임상 연구 I 및 임상 연구 II에 기재된 바와 같은 AD 환자에서의 시험에 제안된 초기 용량은 상기 기재된 바대로 천식에 의한 공개된 임상 경험에 기초한다.

[0106] 본 명세서에 기재된 임상 연구 I 및 임상 연구 II의 개시 후, 천식에서의 레브리키주맙의 3상 임상 연구의 결과(LAVOLTA I 및 LAVOLTA II)는 분석되고, dx(dot)doi(dot)org(/S2213-2600(16)30265-X에서 이용 가능한, Hanania et al., Lancet Respir Med 2016에서 2016년 9월 5일자로 온라인 공개되었다. LAVOLTA I 및 II는 흡입된 코르티코스테로이드 및 적어도 하나의 제2 컨트롤러에도 불구하고 비제어된 천식을 갖는 환자에서 레브리키주맙의 효율 및 안전성을 평가하기 위한 반복적 3상 연구이었다. 이 3상 연구는 여기서 세계적으로 제공된 건강 기관으로부터의 판매 허가를 추구하는 목적을 위해 설계되었다(연구 및 허용 가능한 안전성 프로파일 둘 다에서 통계학적으로 유의미한 효율의 입증이 있었다).

[0107] LAVOLTA I 및 II에서, 환자를 52주에 걸쳐 4주마다 1회 투여된 37.5mg의 레브리키주맙 또는 125mg의 레브리키주맙 또는 위약에 의해 치료하였다. 1차 효율 증점은 악화의 속도의 감소였다. 환자를 바이오마커 고(혈청 페리오스틴 고 또는 혈액 호산구 수 고) 또는 바이오마커 저(혈청 페리오스틴 저 또는 혈액 호산구 수 저)에 따라 계층화하였다. 상기 Hanania 등의 문헌(2016)에 보고된 바대로, 연구 둘 다에 걸친 효율 결과는 일관성 없었다. 레브리키주맙은 LAVOLTA II에서가 아니라 LAVOLTA I에서 바이오마커 고 환자에서의 악화의 속도를 상당히 감소시켰다. 상기 Hanania 등의 문헌(2016). 연구 둘 다는 명확한 용량 반응을 보여주지 못했지만, 약물역학적 및 약물역학 결과는 상기 기재된 II상 연구로부터의 것과 일치하여서, 약물 노출이 유사하고, IL-13 경로가 저해된다는 것을 나타낸다. 상기 Hanania 등의 문헌(2016).

[0108] 따라서, 본 명세서에 기재된 아토피성 피부염 임상 연구 I 및 임상 연구 II에서 시험된 레브리키주맙 투약 섭생이 천식에 의한 임상 경험에 기초하지만, 레브리키주맙이 임상 연구 I 및 임상 연구 II에 대해 기재된 투약 섭생에서 아토피성 피부염 환자에게 임상적으로 의미 있는 이익을 제공하는지는 명확하지 않다. 3상 LAVOLTA I 및 II 연구에 보고된 결과의 검토에서를 포함하여, 상기 요약된 바와 같은, 천식 환자에서의 레브리키주맙의 일관성 없는 결과 및 다수의 연구에 걸친 명확한 용량 반응의 결여는 아토피성 피부염 환자에서의 레브리키주맙의 치료학적 이익과 관련하여 이러한 비확실성에 기여한다. 본 명세서에 기재된 발명 전에, 레브리키주맙이 본 명세서에 제공된 투약 섭생에서 아토피성 피부염 환자에 대해 임상적으로 의미 있는 이익을 제공할 수 있는지는 예측 불가능하였다.

[0109] **예시적인 항체**

[0110] **항-IL-13 항체**

[0111] 일 양태에서, 본 발명은 인간 IL-13에 결합하는 단리된 항체를 제공한다.

[0112] 예시적인 항-IL-13 항체가 공지되어 있고, 예를 들어 레브리키주맙, IMA-026, IMA-638(안루킨주맙, INN 910649-32-0호; QAX-576이라고도 칭함), 트랄로키주맙(CAT-354, CAS 1044515-88-9호라고도 칭함); AER-001, ABT-308(인간화된 13C5.5 항체라고도 칭함)(이들로 제한되지는 않음)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 항-IL-13 항체 및 IL-13의 다른 저해제의 예는 예를 들어 WO 제2005/062967호, WO 제2008/086395호, WO 제2006/085938호, US 제7,615,213호, US 제7,501,121호, WO 제2007/036745호, WO 제2010/073119호, WO 제2007/045477호, WO 제2014/165771호에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간화된 IgG4 항체이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 레브리키주맙이다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 3개의 중쇄 HVR, HVR-H1(서열 번호 5), HVR-H2(서열 번호 6) 및 HVR-H3(서열 번호 7)을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 3개의 경쇄 HVR, HVR-L1(서열 번호 8), HVR-L2(서열 번호 9) 및 HVR-L3(서열 번호 10)을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 3개의 중쇄 HVR 및 3개의 경쇄 HVR, HVR-H1(서열 번호 5), HVR-H2(서열 번호 6), HVR-H3(서열 번호 7), HVR-L1(서열 번호 8), HVR-L2(서열 번호 9) 및 HVR-L3(서열 번호 10)을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 1, 3 및 24로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH인 가변 중쇄 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 2, 4 및 25로부터 선택된 아미노산 서열을

갖는 VL인 가변 경쇄 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 1, 3 및 24로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH인 가변 중쇄 영역 및 서열 번호 2, 4 및 25로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL인 가변 경쇄 영역을 포함한다.

[0113] 또 다른 실시형태에서, 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 2인 가변 영역 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 4인 가변 영역 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 25인 가변 영역 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 서열 번호 3 및 서열 번호 2인 가변 영역 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 서열 번호 3 및 서열 번호 4인 가변 영역 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 서열 번호 3 및 서열 번호 25인 가변 영역 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 서열 번호 24 및 서열 번호 2인 가변 영역 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 서열 번호 24 및 서열 번호 4인 가변 영역 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 서열 번호 24 및 서열 번호 25인 가변 영역 서열을 포함한다.

[0114] 임의의 상기 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간화될 수 있다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 임의의 상기 실시형태에서 HVR을 포함하고, 엑셉터 인간 프레임워크, 예를 들어 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0115] 또 다른 양태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 갖는 VH 서열은 기준 서열에 대해 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-IL-13 항체는 인간 IL-13에 결합하는 능력을 보유한다. 소정의 실시형태에서, 전체 1개 내지 10개의 아미노산은 서열 번호 1에서 치환, 변경, 삽입 및/또는 결실된다. 소정의 실시형태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 밖에서의(즉, FR에서의) 영역에서 발생한다. 임의로, 항-IL-13 항체는 그 서열의 번역 후 변형을 포함하여 서열 번호 1에서의 VH 서열을 포함한다. 임의로, 항-IL-13 항체는 그 서열의 번역 후 변형을 포함하여 서열 번호 3에서의 VH 서열을 포함한다. 임의로, 항-IL-13 항체는 그 서열의 번역 후 변형을 포함하여 서열 번호 24에서의 VH 서열을 포함한다.

[0116] 또 다른 양태에서, 서열 번호 2의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-IL-13 항체가 제공된다. 소정의 실시형태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 갖는 VL 서열은 기준 서열에 대해 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-IL-13 항체는 IL-13에 결합하는 능력을 보유한다. 소정의 실시형태에서, 전체 1개 내지 10개의 아미노산은 서열 번호 2에서의 치환, 삽입 및/또는 결실된다. 소정의 실시형태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 밖에서의(즉, FR에서의) 영역에서 발생한다. 임의로, 항-IL-13 항체는 그 서열의 번역 후 변형을 포함하여 서열 번호 2에서의 VL 서열을 포함한다. 임의로, 항-IL-13 항체는 그 서열의 번역 후 변형을 포함하여 서열 번호 4에서의 VL 서열을 포함한다. 임의로, 항-IL-13 항체는 그 서열의 번역 후 변형을 포함하여 서열 번호 서열 번호 25에서의 VL 서열을 포함한다.

[0117] 또 다른 양태에서, 상기 제공된 임의의 실시형태에서처럼 VH 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서처럼 VL을 포함하는 항-IL-13 항체가 제공된다.

[0118] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 제공된 항-IL-13 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 동일한 에피토프에 결합하거나 서열 번호 1의 VH 서열 및 서열 번호 2의 VL 서열을 포함하는 항-IL-13 항체에 의해 경쟁적으로 저해될 수 있는 항체가 제공된다.

[0119] 본 발명의 추가의 양태에서, 임의의 상기 실시형태에 따른 항-IL-13 항체는 키메라, 인간화된 또는 인간 항체를 포함하는 단일클론 항체일 수 있다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 항체 단편, 예를 들어 Fv, Fab, Fab', scFv, 다이아바디 또는 F(ab')₂ 단편이다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 전장 항체, 예를 들어 온전한 IgG1 또는 IgG4 항체 또는 본 명세서에 정의된 바와 같은 다른 항체 클래스 또는 아이소타입이다. 또 다른 실시형태에 따르면, 항체는 이중특이적 항체이다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체는 HVR을 포함하거나, 상기 기재된 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0120] 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 3개의 중쇄 HVR, HVR-H1(서열 번호 13), HVR-H2(서열 번호 14) 및 HVR-H3(서열 번호 15)을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 3개의 경쇄 HVR, HVR-L1(서열 번호 16),

HVR-L2(서열 번호 17) 및 HVR-L3(서열 번호 18)을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 3개의 중쇄 HVR 및 3개의 경쇄 HVR, HVR-H1(서열 번호 13), HVR-H2(서열 번호 14), HVR-H3(서열 번호 15), HVR-L1(서열 번호 16), HVR-L2(서열 번호 17) 및 HVR-L3(서열 번호 18)을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 VH인 가변 중쇄 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 VL인 가변 경쇄 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 VH인 가변 중쇄 영역 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 VL인 가변 경쇄 영역을 포함한다.

[0121] 임의의 상기 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 인간화될 수 있다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 임의의 상기 실시형태에서처럼 HVR을 포함하고, 엑셉터 인간 프레임워크, 예를 들어 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0122] 또 다른 양태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 갖는 VH 서열은 기준 서열에 대해 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-IL-13 항체는 인간 IL-13에 결합하는 능력을 보유한다. 소정의 실시형태에서, 전체 1개 내지 10개의 아미노산은 서열 번호 12에서 치환, 변경, 삽입 및/또는 결실된다. 소정의 실시형태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 밖에서의(즉, FR에서의) 영역에서 발생한다. 임의로, 항-IL-13 항체는 그 서열의 번역 후 변형을 포함하여 서열 번호 12에서의 VH 서열을 포함한다.

[0123] 또 다른 양태에서, 항-IL-13 항체는 서열 번호 11의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 갖는 VL 서열은 기준 서열에 대해 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-IL-13 항체는 인간 IL-13에 결합하는 능력을 보유한다. 소정의 실시형태에서, 전체 1개 내지 10개의 아미노산은 서열 번호 11에서의 치환, 삽입 및/또는 결실된다. 소정의 실시형태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 밖에서의(즉, FR에서의) 영역에서 발생한다. 임의로, 항-IL-13 항체는 그 서열의 번역 후 변형을 포함하여 서열 번호 11에서의 VL 서열을 포함한다.

[0124] 또 다른 양태에서, 상기 제공된 임의의 실시형태에서처럼 VH 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서처럼 VL을 포함하는 항-IL-13 항체가 제공된다.

[0125] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 제공된 항-IL-13 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 동일한 에피토프에 결합하거나 서열 번호 12의 VH 서열 및 서열 번호 11의 VL 서열을 포함하는 항-IL-13 항체에 의해 경쟁적으로 저해될 수 있는 항체가 제공된다.

[0126] 본 발명의 추가의 양태에서, 임의의 상기 실시형태에 따른 항-IL-13 항체는 키메라, 인간화된 또는 인간 항체를 포함하는 단일클론 항체일 수 있다. 일 실시형태에서, 항-IL-13 항체는 항체 단편, 예를 들어 Fv, Fab, Fab', scFv, 다이아바디 또는 F(ab')₂ 단편이다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 전장 항체, 예를 들어 온전한 IgG1 또는 IgG4 항체 또는 본 명세서에 정의된 바와 같은 다른 항체 클래스 또는 아이소타입이다. 또 다른 실시형태에 따르면, 항체는 이중특이적 항체이다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체는 HVR을 포함하거나, 상기 기재된 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0127] 추가의 양태에서, 임의의 상기 실시형태에 따른 항-IL-13 항체는 단독으로 또는 조합으로 하기 섹션 1-7에 기재된 바와 같은 임의의 특징을 도입할 수 있다.

1. 항체 친화도

[0129] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 1 μ M 이하, 100nM 이하, 10nM 이하, 1nM 이하, 0.1nM 이하, 0.01nM 이하 또는 0.001nM 이하(예를 들어, 10⁻⁸ M 이하, 예를 들어 10⁻⁸M 내지 10⁻¹³M, 예를 들어 10⁻⁹M 내지 10⁻¹³M)의 분해 상수(Kd)를 갖는다.

[0130] 일 실시형태에서, Kd는, 하기 검정에 의해 기재된 바대로, 관심 대상의 항체 및 이의 항원의 Fab 버전에 의해 수행된 방사선 표지된 항원 결합 검정(RIA)에 의해 측정된다. 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화도는 비표지된 항원의 적정 시리즈의 존재 하의 (125I) 표지된 항원의 최소 농도로 Fab를 평형화시키고, 이후 항-Fab 항체 코팅된 플레이트에 의해 결합된 항원을 포획함으로써 측정된다(예를 들어, 문헌[Chen et al., J. Mol. Biol.

293:865-881(1999)]을 참조한다). 검정에 대한 조건을 확립하기 위해, MICROTITER(등록상표) 멀티웰 플레이트(Thermo Scientific)를 50mM 탄산나트륨(pH 9.6) 중에 5 μ g/ml의 포획 항-Fab 항체(Cappel Labs)와 밤새 코팅하고, 후속하여 실온(대략 23℃)에서 2시간 내지 5시간 동안 PBS 중의 2%(w/v) 소 혈청 알부민에 의해 차단하였다. 비흡착제 플레이트(Nunc 269620호)에서, 100 pM 또는 26pM[125I]-항원을 관심 대상의 Fab의 연속 희석액과 혼합한다(예를 들어, 문헌[Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)]에서 Fab-12인 항-VEGF 항체의 평가와 일치). 이후, 관심 대상의 Fab를 밤새 배양하지만, 항온처리는 평형이 도달된다는 것을 보장하도록 더 긴 기간(예를 들어, 약 65시간) 동안 계속할 수 있다. 이후, 혼합물을 실온에서(예를 들어, 1시간 동안) 항온처리를 위해 포획 플레이트로 옮긴다. 이후, 용액을 제거하고, 플레이트를 PBS 중의 0.1% 폴리소르베이트 20(TWEEN-20(등록상표))에 의해 8회 세척한다. 플레이트가 건조될 때, 150 μ l/웰의 섬광제(MICROSCINT-20(상표명); Packard)를 첨가하고, 플레이트를 10분 동안 TOPCOUNT(상표명) 감마 계수기(Packard)에서 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각각의 Fab의 농도는 경쟁적 결합 검정에서의 사용을 위해 선택된다.

- [0131] 또 다른 실시형태에 따르면, Kd는 약 10 반응 단위(RU)에서 부동화된 항원 CM5 칩에 의해 25℃에서 비아코어(등록상표)-2000 또는 비아코어 (등록상표)-3000(BIACORE, Inc.(뉴저지주 피츠카타웨이))을 사용하여 표면 플라즈몬 공명 검정을 이용하여 측정된다. 간단히, 카복시메틸화된 텍스트란 바이오센서 칩(CM5, BIACORE, Inc.)을 공급사의 지시에 따라 N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC) 및 N-하이드록시숙신이미드(NHS)에 의해 활성화한다. 항원을 10mM 아세트산나트륨(pH 4.8)에 의해 5 μ g/ml(약 0.2 μ M)로 희석한 후, 커플링된 단백질의 대략 10의 반응 단위(RU)를 달성하기 위해 5 μ l/분의 유속에서 주입한다. 항원의 주입 후, 1M 에탄올아민을 주입하여 비치료된 그룹을 차단한다. 역동학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액(0.78nM 내지 500nM)을 대략 25 μ l/분의 유속에서 25℃에서 0.05% 폴리소르베이트 20(TWEEN-20TM) 계면활성제(PBST)와 함께 PBS 중에 주입한다. 결합 및 분해 센서그램을 동시에 맞춤함으로써 단순한 1 대 1 랭뮤어 결합 모델(BIACORE (등록상표) Evaluation 소프트웨어 버전 3.2)을 사용하여 결합 속도(kon) 및 분해 속도(koff)를 계산한다. koff/kon 비율로서 평형 분해 상수(Kd)를 계산한다. 예를 들어, 문헌[Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)]을 참조한다. 결합 속도가 상기 표면 플라즈몬 공명 검정에 의해 106M⁻¹ s⁻¹을 초과하는 경우, 분광기, 예컨대 중단-흐름 구비된 분광광도계(Aviv Instruments) 또는 교반된 큐벳을 갖는 8000-시리즈 SLM-AMINCO(상표명) 분광광도계(ThermoSpectronic)에서 측정된 바대로 항원의 증가하는 농도의 존재 하에 PBS(pH 7.2) 중의 20nM 항원 항체(Fab 형태)의 25℃에서의 형광 방출 강도(여기 = 295nm; 방출 = 340nm, 16nm 대역 통과)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 켄칭 기법을 이용함으로써 결합 속도를 결정할 수 있다.

[0132] 2. 항체 단편

- [0133] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 및 scFv 단편, 및 하기 기재된 다른 단편을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 항체 단편의 검토를 위해, 문헌[Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)]을 참조한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Pluckthün, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)]을 참조하고; 또한 W0 제93/16185호; 및 미국 특허 제 5,571,894호 및 제 5,587,458호를 참조한다. 구제 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 토의를 위해, 미국 특허 제 5,869,046호를 참조한다.

- [0134] 다이아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, EP 제 404,097호; W0 제1993/01161호; 문헌[Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)]을 참조한다. 트라이바디 및 테트라바디는 또한 문헌[Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)]에 기재되어 있다.

- [0135] 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 소정의 실시형태에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다(Domantis, Inc. (매사추세츠주 왈탐); 예를 들어, 미국 특허 제 6,248,516호 B1 참조).

- [0136] 항체 단편은 본 명세서에 기재된 바와 같은 온전한 항체의 단백질분해 소화, 및 재조합 숙주 세포(예를 들어, 이. 콜라이 또는 파지)에 의한 제조(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 다양한 기법에 의해 제조될 수 있다.

[0137] 3. 키메라 및 인간화된 항체

- [0138] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 키메라 항체이다. 소정의 키메라 항체는 예를 들어 미국 특허

제4,816,567호; 및 문헌[Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)]에 기재되어 있다. 일 예에서, 키메라 항체는 비인간 가변 영역(예를 들어, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼 또는 비인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 실시예에서, 키메라 항체는 클래스 또는 하위클래스가 모 항체로부터 변한 "클래스 스위치 된" 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0139] 소정의 실시형태에서, 키메라 항체는 인간화된 항체이다. 통상적으로, 비인간 항체는 모 비인간 항체의 특이성 및 친화도를 보유하면서 인간에 대한 면역원성을 감소시키도록 인간화된다. 일반적으로, 인간화된 항체는 HVR, 예를 들어 CDR(또는 이의 일부)이 비인간 항체로부터 유래되고, FR(또는 이의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유래된 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 몇몇 실시형태에서, 인간화된 항체에서의 몇몇 FR 잔기는, 예를 들어 항체 특이성 또는 친화도를 복원하거나 개선하도록, 비인간 항체(예를 들어, FFVR 잔기가 유래된 항체)로부터의 상응하는 잔기에 의해 치환된다.

[0140] 인간화된 항체 및 이를 제조하는 방법은 예를 들어 문헌[Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)]에 검토되어 있고, 예를 들어 문헌[Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)]; 미국 특허 제5, 821,337호, 제7,527,791호, 제6,982,321호 및 제7,087,409호; 문헌[Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005)](SDR(a-CDR) 그래프팅을 기재); 문헌[Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991)]("리서페이싱"을 기재); 문헌[Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005)]("FR 서플링"을 기재); 및 문헌[Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000)](FR 서플링에 대한 "가이드된 선택" 접근법을 기재)에 추가로 기재되어 있다.

[0141] 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 "베스트 피트(best-fit)" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역(예를 들어, 문헌[Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993)]을 참조); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정한 하위그룹의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역(예를 들어, 문헌[Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993) 참조); 인간 성숙(체세포 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식선 프레임워크 영역(예를 들어, 문헌[Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)]; 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역(예를 들어, 문헌[Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996) 참조)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0142] 4. 인간 항체

[0143] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해 분야에 공지된 다양한 기법을 이용하여 제조될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 문헌[van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)]에 기재되어 있다.

[0144] 인간 항체는 항원성 시험감염에 반응하여 인간 가변 영역을 갖는 온전한 인간 항체 또는 온전한 항체를 제조하기 위해 변형된 전이유전자 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 이러한 동물은 통상적으로, 내인성 면역글로불린 유전좌위를 대체하거나, 염색체의 존재하거나 무작위로 동물의 염색체로 통합된, 인간 면역글로불린 유전좌위의 전부 또는 일부를 함유한다. 이러한 전이유전자 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유전좌위는 일반적으로 불활성화된다. 전이유전자 동물로부터 인간 항체를 얻는 방법의 검토를 위해, 문헌[Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)]을 참조한다. 또한, 예를 들어 XENOMOUSE™ 기술을 기재하는 미국 특허 제6,075,181호 및 제6,150,584호; HUMAB(등록상표) 기술을 기재하는 미국 특허 제5,770,429호; K-M MOUSE(등록상표) 기술을 기재하는 미국 특허 제7,041,870호 및 VELOCIMOUSE(등록상표) 기술을 기재하는 미국 특허 출원 공보 US 제2007/0061900호를 참조한다. 이러한 동물에 의해 생성된 온전한 항체로부터의 인간 가변 영역은 예를 들어 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 추가로 변형될 수 있다.

[0145] 인간 항체는 또한 하이브리도마 기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 단일클론 항체의 제조를 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되어 있다. (예를 들어, 문헌[Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991)]을 참조한다). 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체는 또한 문헌[Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)]에 기재되어 있다. 추가적인 방법은 예를 들어 미국 특허 제7,189,826호(하이브리도마 세

포주로부터의 단일클론 인간 IgM 항체의 제조를 기재) 및 문헌[Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006)](인간-인간 하이브리도마를 기재)에 기재된 것을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술(트리오마(Trioma) 기술)은 또한 문헌[Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)]에 기재되어 있다.

[0146] 인간 항체는 또한 인간 유래된 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 생성될 수 있다. 이후, 이러한 가변 도메인 서열은 원하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 기법은 하기 기재되어 있다.

[0147] 5. 라이브러리 유래된 항체

[0148] 본 발명의 항체는 원하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하고, 원하는 결합 특징을 보유하는 항체에 대해 이러한 라이브러리를 스크리닝하기 위한 다양한 방법이 공지되어 있다. 이러한 방법은 예를 들어 문헌[Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)]에서 검토되고, 예를 들어 문헌[McCafferty et al., Nature 348:552-554; Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004)]에 추가로 기재되어 있다.

[0149] 소정의 파지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 중합효소 연쇄 반응(PCR)에 의해 별개로 클로닝되고, 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합되고, 이것은 이후 문헌[Winter et al., Ann. Rev. Immunol, 12: 433-455 (1994)]에 기재된 바대로 항원 결합 파지에 대해 스크리닝될 수 있다. 파지는 통상적으로 단쇄 Fv(scFv) 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 디스플레이한다. 면역화된 소스로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 구축하는 것의 필요 없이 면역원에 고친화도 항체를 제공한다. 대안적으로, 미경험 레퍼토리는 문헌[Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993)]에 의해 기재된 바대로 임의의 면역화 없이 넓은 범위의 비자가 및 또한 자가 항원에 항체의 단일 소스를 제공하도록 (예를 들어, 인간으로부터) 클로닝될 수 있다. 마지막으로, 미경험 라이브러리는 줄기 세포로부터 비재배열된 V-유전자 절편을 클로닝하고, 문헌[Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)]에 기재된 바대로 고도로 가변인 CDR3 영역을 코딩하고 시험관내 재배열을 달성하기 위해 랜덤 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용함으로써 합성으로 또한 제조될 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 기재한 특허 공보는 예를 들어 미국 특허 제5,750,373호, 및 미국 특허 공보 제 2005/0079574호, 제2005/0119455호, 제2005/0266000호, 제2007/0117126호, 제2007/0160598호, 제2007/0237764호, 제2007/0292936호 및 제2009/0002360호를 포함한다.

[0150] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본 명세서에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 생각된다.

[0151] 6. 다중특이적 항체

[0152] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 다중특이적 항체, 예를 들어 이중특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 갖는 단일클론 항체이다. 소정의 실시형태에서, 결합 특이성 중 하나는 IL-13에 대한 것이고, 다른 것은 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 IL-13의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 세포에 대해 세포독성제를 국소화하도록 사용될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로서 제조될 수 있다.

[0153] 다중특이적 항체를 제조하기 위한 기법은 상이한 쌍을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 제조를 동시발현(문헌[Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)], WO 제93/08829호 및 문헌[Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)] 참조) 및 "홀로 손잡이(knob-in-hole)" 조작(예를 들어, 미국 특허 제5,731,168호 참조)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다중특이적 항체는 또한 항체 Fc-이중이합체 분자를 제조하기 위한 정전기 스티어링 효과의 조작(WO 제2009/089004호 A1); 2개 이상의 항체 또는 단편의 가교결합(예를 들어, 미국 특허 제4,676,980호 및 문헌[Brennan et al., Science, 229: 81 (1985)] 참조); 이중특이적 항체를 제조하기 위한 류신 지퍼의 사용(예를 들어, 문헌[Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)] 참조); 이

중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "다이하바디" 기술의 사용(예를 들어, 문헌[Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)] 참조); 및 단쇄 Fv(sFv) 이합체의 사용(예를 들어, 문헌[Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)] 참조); 및 예를 들어 문헌[Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)]에 기재된 바와 같은 3중특이적 항체의 제조에 의해 제조될 수 있다.

[0154] "옥토푸스(Octopus) 항체"를 포함하는 3개 이상의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체는 또한 본 명세서에 포함된다(예를 들어, US 제2006/0025576호 A1 참조).

[0155] 본 명세서에서 항체 또는 단편은 또한 IL-13에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 FAb" 또는 "DAF", 및 또 다른 상이한 항원(예를 들어, US 제2008/0069820호 참조)을 포함한다.

[0156] 7. 항체 변이체

[0157] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열로 적절한 변형을 도입함으로써 또는 펩타이드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변형은 예를 들어 항체의 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실 및/또는 이것으로의 삽입 및/또는 이것의 치환을 포함한다. 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합은 최종 작제물에 도달하도록 이루어질 수 있되, 단 최종 작제물은 원하는 특징, 예를 들어 항원 결합을 보유한다.

[0158] 치환, 삽입 및 결실 변이체

[0159] 소정의 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발에 대한 관심 대상의 부위는 HVR 및 FR을 포함하다. 보존적 치환은 "보존적 치환"의 heading 하에 표 1에 보인다. 더 실질적인 변화는 "예시적인 치환"의 heading 하에 그리고 아미노산 측쇄 클래스와 관련하여 하기 추가로 기재된 바대로 표 1에 제공된다. 아미노산 치환은 원하는 활성, 예를 들어 보유된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝되는 관심 대상의 항체 및 생성물로 도입될 수 있다.

표 1

원래의 잔기	예시적인 치환	보존적 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0160]

[0161] 아미노산은 공통 측쇄 특성에 따라 그룹화될 수 있다:

[0162] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

- [0163] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gin;
- [0164] (3) 산성: Asp, Glu;
- [0165] (4) 염기성: His, Lys, Arg;
- [0166] (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;
- [0167] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0168] 비보존적 치환은 또 다른 클래스에 대해 이 클래스의 하나의 구성원을 교환하는 것을 포함할 것이다.
- [0169] 하나의 유형의 치환 변이체는 모 항체(예를 들어, 인간화된 또는 인간 항체)의 하나 이상의 추가변 영역 잔기의 치환을 수반한다. 일반적으로, 추가의 연구에 선택된 생성된 변이체(들)는 모 항체에 비해 소정의 생물학적 특성(예를 들어, 증가된 친화도, 감소된 면역원성)의 변형(예를 들어, 개선)을 갖고/갖거나, 모 항체의 실질적으로 보유된 소정의 생물학적 특성을 가질 것이다. 예시적인 치환 변이체는, 예를 들어 파지 디스플레이 기반 친화도 성숙 기법, 예컨대 본 명세서에 기재된 것을 이용하여, 편리하게 생성될 수 있는 친화도 성숙된 항체이다. 간단히, 하나 이상의 HVR 잔기는 돌연변이되고, 변이체 항체는 파지에서 디스플레이되고, 특정한 생물학적 활성(예를 들어, 결합 친화도)에 대해 스크리닝된다.
- [0170] 예를 들어, 항체 친화도를 개선하기 위해 HVR에서 변경(예를 들어, 치환)이 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 HVR "핫스팟", 즉 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 코딩된 잔기(예를 들어, 문헌[Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)] 참조), 및/또는 SDR(a-CDR)에서 이루어질 수 있고, 생성된 변이체 VH 또는 VL은 결합 친화도에 대해 시험된다. 2차 라이브러리로부터의 구성 및 재선택에 의한 친화도 성숙은 예를 들어 문헌[Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))]에 기재되어 있다. 친화도 성숙의 몇몇 실시형태에서, 다양성은 임의의 다양한 방법(예를 들어, 오차 발생이 쉬운 PCR, 사슬 셔플링 또는 올리고뉴클레오타이드 지시된 돌연변이유발)에 의해 성숙에 대해 선택된 가변 유전자로 도입된다. 이후, 2차 라이브러리가 생성된다. 이후, 라이브러리는 원하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 확인하도록 스크리닝된다. 다양성을 도입하기 위한 또 다른 방법은 HVR 지시된 접근법을 수반하고, 여기서 몇몇 HVR 잔기(예를 들어, 한 번에 4개 내지 6개의 잔기)가 랜덤화된다. 항원 결합에 관여된 HVR 잔기는 구체적으로 예를 들어 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 이용하여 확인될 수 있다. CDR-H3 및 CDR-L3은 특히 자주 표적화된다.
- [0171] 소정의 실시형태에서, 이러한 변경이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 하나 이상의 HVR 내에 치환, 삽입 또는 결실이 발생할 수 있다. 예를 들어, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경(예를 들어, 본 명세서에 제공된 바와 같은 보존적 치환)은 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 HVR "핫스팟" 또는 SDR의 밖에 있을 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 소정의 실시형태에서, 각각의 HVR은 비변경되거나, 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.
- [0172] 돌연변이유발에 표적화될 수 있는 항체의 영역 또는 잔기의 확인을 위한 유용한 방법은 문헌[Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085]에 기재된 바대로 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"이라 불린다. 이 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기의 군(예를 들어, 하전된 잔기, 예컨대 arg, asp, his, lys 및 glu)은 항체와 항원의 상호작용이 영향을 받는지를 결정하기 위해 확인되고 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(예를 들어, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체된다. 추가의 치환은 아미노산 위치에서 도입될 수 있어서 초기 치환에 대한 작용기 민감도를 나타낸다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 항체와 항원 사이의 접촉 점을 확인하기 위한 항원-항체 복합체의 결정 구조. 이러한 접촉 잔기 및 이웃하는 잔기는 치환에 대한 후보로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체는 이것이 원하는 특성을 함유하는지를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.
- [0173] 아미노산 서열 삽입은 1개의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩타이드의 길이의 범위의 아미노 및/또는 카복실 말단 융합, 및 단일 또는 다수의 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N 말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소(예를 들어, ADEPT에 대한) 또는 폴리펩타이드에 대한 항체의 N 또는 C 말단에 대한 융합을 포함한다.
- [0174] **글라이코실화 변이체**
- [0175] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 항체가 글라이코실화된 정도를 증가 또는 감소시키도록 변경된다. 항체에 대한 글라이코실화 부위의 부가 또는 결실은 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수

있어서, 하나 이상의 글라이코실화 부위는 생성되거나 제거된다.

[0176] 항체가 Fc 영역을 포함할 때, 이것에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유류 세포에 의해 제조된 네이티브 항체는 통상적으로 N 연결에 의해 일반적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 부착된 분지된 2안테나(biantennary) 올리고당을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997)]을 참조한다. 올리고당은 다양한 탄수화물, 예를 들어 만노스, N-아세틸 글루코사민(GlcNAc), 갈락토스 및 시알산, 및 2안테나 올리고당 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 소정의 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 본 발명의 항체에서의 올리고당의 변형이 이루어질 수 있다.

[0177] 일 실시형태에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 이러한 항체에서의 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은 예를 들어 WO 제2008/077546호에 의해 기재된 바대로 MALDI-TOF 질량 분광법에 의해 측정된 바대로 Asn 297에 부착된 모든 글라이코구조(예를 들어, 복잡한, 하이브리드 및 높은 만노스 구조)의 합에 대해 Asn297에서의 당 사슬 내의 푸코스의 평균 양을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역(Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에서 약 297번 위치에 위치한 아스파라긴 잔기를 의미하지만, Asn297은 항체에서의 소수의 서열 변이로 인해 297번 위치의 상류에서 또는 하류에서 약 $\pm$ 3개의 아미노산에, 즉 294번 위치와 300번 위치 사이에 또한 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공보 US 제2003/0157108호(Presta, L.); US 제2004/0093621호(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)을 참조한다. "탈푸코실화된" 또는 "푸코스 결핍된" 항체 변이체와 관련된 예는 US 제2003/0157108호; WO 제2000/61739호; WO 제2001/29246호; US 제2003/0115614호; US 제2002/0164328호; US 제2004/0093621호; US 제2004/0132140호; US 제2004/0110704호; US 제2004/0110282호; US 제2004/0109865호; WO 제2003/085119호; WO 제2003/084570호; WO 제2005/035586호; WO 제2005/035778호; WO 제2005/053742호; WO 제2002/031140호; 문헌[Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)]을 포함한다. 탈푸코실화된 항체를 제조할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화에서 결핍된 Lec13 CHO 세포(Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); US 특허 출원 US 제2003/0157108호 A1(Presta, L); 및 WO 제2004/056312호 A1(Adams 등), 특허 실시예 11) 및 넥아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전환효소 유전자, FUT8, 넥아웃 CHO 세포(예를 들어, 문헌[Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)]; 및 WO 제2003/085107호)를 포함한다.

[0178] 항체 변이체는 올리고당, 예를 들어 항체의 Fc 영역에 부착된 2안테나 올리고당이 GlcNAc에 의해 2분할되는 2분할된 올리고당이 추가로 제공된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예는 예를 들어 WO 제2003/011878호(Jean-Mairet 등); 미국 특허 제6,602,684호(Umana 등); 및 US 제2005/0123546호(Umana 등)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고당에서 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는 예를 들어 WO 제1997/30087호(Patel 등); WO 제1998/58964호(Raju, S.); 및 WO 제1999/22764호(Raju, S.)에 기재되어 있다.

[0179] Fc 영역 변이체

[0180] 소정의 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 본 명세서에 제공된 항체의 Fc 영역으로 도입될 수 있어서, Fc 영역 변이체를 생성시킨다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형(예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0181] 소정의 실시형태에서, 본 발명은, 이것이 생체내 항체의 반감기가 중요한 분야에 바람직한 후보가 되게 하지만, 소정의 효과기 기능(예컨대, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 해로운, 모두가 아닌 몇몇 효과기 기능을 보유하는 항체 변이체를 고려한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정은 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인 하도록 수행될 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체(FcR) 결합 검정은 항체가 Fc γ R 결합이 결여되지만(그러므로 아마도 ADCC 활성이 결여), FcRn 결합 능력을 보유한다는 것을 보장하도록 수행될 수 있다. NK 세포인 ADCC를 매개하기 위한 1차 세포는 오직 Fc γ RIII를 발현하는 한편, 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RRII 및 Fc γ RIII를 발현한다. 조혈 세포에서의 FCR 발현은 문헌[Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)]의 464쪽에 표 3에 요약되어 있다. 관심 대상의 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비제한적인 예는 미국 특허 제5,500,362호(예를 들어, 문헌[Hellstrom, I. et al. Proc. Nat' l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)] 참조) 및 문헌[Hellstrom, I et al., Proc. Nat' l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)]; 제5,821,337호(문헌[Bruggemann,

M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)] 참조)에 기재되어 있다. 대안적으로, 비방사능 검정 방법을 이용할 수 있다(예를 들어, 유세포분석법(CellTechnology, Inc., 캘리포니아주 마운틴 뷰)에 대한 ACTI(상표명) 비방사능 세포독성 검정; 및 CytoTox 96(등록상표) 비방사능 세포독성 검정(Promega, 위스콘신주 매디슨)). 이러한 검정에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 천연 살해(NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 관심 대상의 분자의 ADCC 활성은 예를 들어 동물 모델, 예컨대 문헌[Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)]에 기재된 것에서 생체내 평가될 수 있다. C1q 결합 검정은 항체가 C1q에 결합할 수 없고 그러므로 CDC 활성이 결여된다는 것을 확인하도록 또한 수행될 수 있다. 예를 들어 WO 제 2006/029879호 및 WO 제2005/100402호에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조한다. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정을 수행할 수 있다(예를 들어, 문헌[Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)]을 참조한다)). FcRn 결합 및 생체내 청소/반감기 결정은 당해 분야에 공지된 방법(예를 들어, 문헌[Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)] 참조)을 이용하여 또한 수행될 수 있다.

[0182] 감소된 효과기 기능을 갖는 항체는 238번, 265번, 269번, 270번, 297번, 327번 및 329번의 Fc 영역 잔기의 하나 이상의 치환을 갖는 것을 포함한다(미국 특허 제6,737,056호). 이러한 Fc 돌연변이체는 알라닌에 대한 265번 및 297번 잔기의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하는 265번, 269번, 270번, 297번 및 327번의 아미노산 위치의 2개 이상에서의 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다(미국 특허 제7,332,581호).

[0183] FcR에 대한 개선된 또는 감소된 결합을 갖는 소정의 항체 변이체가 기재되어 있다. (예를 들어, 미국 특허 제 6,737,056호; WO 제2004/056312호 및 문헌[Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)]을 참조한다.)

[0184] 소정의 실시형태에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선하기 위해 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 Fc 영역의 298번, 333번, 및/또는 334번 위치(잔기의 EU 넘버링)에서의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0185] 몇몇 실시형태에서, 예를 들어 미국 특허 제6,194,551호, WO 제99/51642호 및 문헌[Idusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)]에 기재된 바대로 변경된(즉, 개선된 또는 감소된) C1q 결합 및/또는 보체의 존적 세포독성(CDC)을 발생시키는 Fc 영역에서 변경이 이루어진다.

[0186] 태아에 대한 모체 IgG의 이동을 책임지는, 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 개선된 결합 및 증가된 반감기를 갖는 항체(Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994))는 US 제 2005/0014934호 A1(Hinton 등)에 기재되어 있다. 이 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선하는 내부에 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이러한 Fc 변이체는 238번, 256번, 265번, 272번, 286번, 303번, 305번, 307번, 311번, 312번, 317번, 340번, 356번, 360번, 362번, 376번, 378번, 380번, 382번, 413번, 424번 또는 434번의 Fc 영역 잔기의 하나 이상에서의 치환, 예를 들어 434번의 Fc 영역 잔기의 치환을 갖는 것을 포함한다(미국 특허 제7,371,826호).

[0187] 또한 Fc 영역 변이체의 다른 예에 관해 문헌[Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)]; 미국 특허 제 5,648,260호; 미국 특허 제5,624,821호; 및 WO 제94/29351호를 참조한다.

[0188] 시스테인 조작된 항체 변이체

[0189] 소정의 실시형태에서, 항체의 하나 이상의 잔기가 시스테인 잔기에 의해 치환된 시스테인 조작된 항체, 예를 들어 "THIOMABS"를 생성하는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 실시형태에서, 치환된 잔기는 항체의 접근 가능한 부위에서 발생한다. 이 잔기를 시스테인에 의해 치환함으로써, 반응성 티올기는 이로써 항체의 접근 가능한 부위에 위치하고, 본 명세서에 추가로 기재된 바대로 면역접합체를 생성하기 위해 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 항체를 접합시키도록 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 임의의 하나 이상의 하기 잔기는 시스테인에 의해 치환될 수 있다: 경쇄의 V205(Kabat 넘버링); 중쇄의 A118(EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400(EU 넘버링). 시스테인 조작된 항체는 예를 들어 미국 특허 제7,521,541호에 기재된 바대로 생성될 수 있다.

[0190] 항체 유도체

[0191] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 당해 분야에 공지되고 용이하게 이용 가능한 추가적인 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 수용성 중합체의 비제한적인 예는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG), 에틸렌 글라이콜/프로필렌 글라이콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈,

폴리-1,3-다이옥솔란, 폴리-1,3,6-트라이옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산(단독중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글라이콜, 프로프로필렌 글라이콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올(예를 들어, 글라이콜), 폴리비닐 알코올, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 폴리에틸렌 글라이콜 프로피온알데하이드는 물 중의 이의 안정성으로 인해 제조에서 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량일 수 있고, 분지 또는 비분지될 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 변할 수 있고, 하나 초과 중합체가 부착되면, 이것은 동일한 또는 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용된 중합체의 수 및/또는 유형은 개선하고자 하는 항체의 특정한 특성 또는 기능, 항체 유도체가 한정된 조건 하에 치료에 사용되는지 등(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 고려사항에 기초하여 결정될 수 있다.

[0192] 또 다른 실시형태에서, 방사선에 대한 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 항체 및 비단백질성 모이어티의 접합체가 제공된다. 일 실시형태에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노관이다(Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장일 수 있고, 보통의 세포에 해롭지 않지만, 항체-비단백질성 모이어티에 근위인 세포가 사멸되는 온도에서 비단백질성 모이어티를 가열시키는 파장을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0193] 제조합 방법 및 조성물

[0194] 항체는 예를 들어 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 바대로 제조합 방법 및 조성물을 사용하여 제조될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체를 코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 코딩할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가의 실시형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 일 실시형태에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어, 이들에 의해 형질주입된다). 일 실시형태에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary: CHO) 세포 또는 림프구 세포(예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 일 실시형태에서, 항체를 제조하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 항체의 발현에 적합한 조건 하에 상기 제공된 바대로 항체를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 임의로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0195] 항체의 제조합 제조를 위해, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 항체를 코딩하는 핵산은 숙주 세포에서의 추가의 클로닝 및/또는 발현을 위해 단리되고 하나 이상의 벡터로 삽입된다. 이러한 핵산은 종래의 절차를 이용하여(예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 용이하게 단리되고 서열분석될 수 있다.

[0196] 항체 코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 특히 글라이코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않을 때, 항체가 박테리아에서 제조될 수 있다. 박테리아에서의 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현을 위해, 예를 들어 미국 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호 및 제5,840,523호를 참조한다. (또한 이. 콜라이에서의 항체 단편의 발현을 기재한 문헌[Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254]을 참조한다.) 발현 후, 항체는 가용성 분획 중의 박테리아 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고, 추가로 정제될 수 있다.

[0197] 원핵생물 이외에, 진핵 미생물, 예컨대 섬질 진균 또는 효모는 글라이코실화 경로가 "인간화"되어서, 부분 또는 완전한 인간 글라이코실화 패턴을 갖는 항체의 생성을 발생시키는 진균 및 효모 균주를 포함하는 항체 코딩 벡터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 문헌[Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004) 및 Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)]을 참조한다.

[0198] 글라이코실화 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 유기체(비척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 비척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 특히 스포도페라 프루지페르다(Spodoptera frugiperda) 세포의 형질주입을 위해 곤충 세포와 함께 사용될 수 있는 많은 바칼로바이러스 균주가 확인되었다.

[0199] 식물 세포 배양은 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어 (전이유전자 식물에서 항체를 제조하기 위한 PLANTIBODIESTM 기술을 기재한) 미국 특허 제5,959,177호, 제6,040,498호, 제6,420,548호, 제7,125,978호 및

제6,417,429호를 참조한다.

[0200] 척추동물 세포는 숙주로서 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액 중에 성장하도록 적응된 포유류 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 형질주입된 원숭이 신장 CV1 라인(COS-7); 인간 배아 신장 라인(예를 들어, 문헌[Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)]에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 베이비 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르톨리 세포(예를 들어, 문헌[Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)]에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포(HELA); 개과 신장 세포(MDCK; 버팔로 랫트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유방 종양(MMT 060562); 예를 들어 문헌[Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)]에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유류 숙주 세포주는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 예를 들어 DHFR- CHO 세포(Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 제조에 적합한 소정의 포유류 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)]을 참조한다.

[0201] 약제학적 제제

[0202] 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-IL-13 항체의, 본 명세서에서 약제학적 조성물이라 또한 칭해지는, 약제학적 제제는 동결건조 제제 또는 수성 용액의 형태로 하나 이상의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 원하는 정도의 순도를 갖는 이러한 항체 또는 분자를 혼합함으로써 제조된다(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). 약제학적으로 허용 가능한 담체는 일반적으로 사용된 투약량 및 농도에서 수혜자에게 비독성이고, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기 산; 항산화제, 예를 들어 아스코르브산 및 메티오닌; 보존제(예컨대, 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥사놀; 3-펜타놀; 및 m-크레솔); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신; 당류, 이당류 및 다른 탄수화물, 예를 들어 글루코스, 만노스 또는 텍스트린; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착체(예를 들어, Zn-단백질 착체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 예시적인 약제학적으로 허용 가능한 담체는 간질성 약물 분산제, 예컨대 가용성 천연 활성 히알루로니다제 당단백질(sHASEGP), 예를 들어 인간 가용성 PH-20 히알루로니다제 당단백질, 예컨대 rHuPH20(HYLENEX(등록상표), Baxter International, Inc.)을 추가로 포함한다. rHuPH20을 포함하는 소정의 예시적인 sHASEGP 및 사용 방법은 미국 특허 공보 제2005/0260186호 및 제2006/0104968호에 기재되어 있다. 일 양태에서, sHASEGP는 하나 이상의 추가적인 글라이코사미노글라이카나제, 예컨대 콘드로이티나제와 조합된다.

[0203] 예시적인 동결건조된 항체 제제는 미국 특허 제6,267,958호에 기재되어 있다. 수성 항체 제제는 미국 특허 제6,171,586호 및 WO 제2006/044908호에 기재된 것을 포함하고, 후자의 제제는 히스티딘-아세트이트 완충제를 포함한다.

[0204] 본 명세서에서 제제는 치료되는 특정한 적응증에 필요한 하나 초과와 활성 성분, 바람직하게는 서로에 부정적으로 영향을 미치지 않는 상보성 활성을 갖는 것을 또한 함유할 수 있다. 예를 들어, Th2 경로 저해제에 컨트롤러를 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 활성 성분은 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합으로 적절하게 존재한다.

[0205] 활성 성분은 콜리이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구, 마이크로에멀션, 나노입자 및 나노캡슐)에서 각각 예를 들어 코아세르베이션(coacervation) 기법에 의해 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에서 또는 마크로에멀션에서 포획될 수 있다. 이러한 기법은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

[0206] 서방출성(sustained-release) 제제를 제조할 수 있다. 서방출성 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다.

[0207] 생체내 투여에 사용되는 제제는 일반적으로 무균이다. 무균성은 예를 들어 무균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0208] **치료학적 방법 및 조성물**

[0209] 소정의 실시형태에서, 아토피성 피부염 환자에게 치료학적 유효량의 레브리키주맵을 투여하는 단계를 포함하는 아토피성 피부염을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 치료는 아토피성 피부염 질환 중증도 결과 측정치(ADDSOM)에 의해 측정되거나 평가된 바와 같은 질환 중증도의 감소를 발생시킨다. 몇몇 실시형태에서, 아토피성 피부염은 라카/랑엔란드 기준 점수에 의해 결정된 바대로 중증도 내지 중증이다. 4.5 내지 9의 라카/랑엔란드 기준 점수는 통상적으로 중증도 내지 중증의 아토피성 피부염이라 생각된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 투여를 추가로 포함한다. 국소 코르티코스테로이드는 IL-13 길항제의 투여 전에(즉, 이전에), IL-13 길항제의 투여와 동시에 또는 IL-13 길항제의 투여 후에 투여될 수 있다. 예시적인 국소 코르티코스테로이드는 트라이암시놀론 아세토나이드, 하이드로코티손 및 트라이암시놀론 아세토나이드와 하이드로코티손의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 트라이암시놀론 아세토나이드는 통상적으로 크림 중에 0.1%의 농도로 제제화되고, 하이드로코티손은 통상적으로 크림 중에 1% 또는 2.5%의 농도로 제제화된다. 소정의 국소 코르티코스테로이드, 예를 들어 베타메타손 다이프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 다이플로라손 다이아세테이트, 플루오시노나이드 및 할로베타솔 프로피오네이트 등은 매우 높은 효력으로 생각된다. 소정의 국소 코르티코스테로이드, 예를 들어 암시노나이드, 테속시메타손, 할시노나이드 및 트라이암시놀론 아세토나이드 등은 높은 효력으로 생각된다. 소정의 국소 코르티코스테로이드, 예를 들어, 베타메타손 발러레이트, 클로코르톨론 피발레이트, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루란드레놀라이드, 플루오시노나이드, 플루티카손 프로피오네이트, 하이드로코티손 뷰티레이트, 하이드로코티손 발러레이트, 모메타손 푸로에이트 및 프레드니카르베이트 등은 중간 효력으로 생각된다. 소정의 국소 코르티코스테로이드, 예를 들어 알클로메타손 다이프로피오네이트, 테소나이드 및 하이드로코티손 등은 낮은 효력으로 생각된다. TCS는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 필요한 바대로 이환된 부위에 도포될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 국소 코르티코스테로이드에서 부적절하게 제어된다.

[0210] 다양한 ADDSOM은 당해 분야에 공지되어 있고, 신규한 아토피성 피부염 영향 설문(ADIQ) 이외에 본 명세서에 기재되어 있다. 예시적인 ADDSOM은 "습진 면적 및 중증도 지수"(EASI), "아토피성 피부염 중증도 점수"(SCORAD), "조사자 전반적 평가"(IGA), "조사자 전반적 징후 평가"(IGSA), 라카/랑엔란드 아토피성 피부염 중증도 점수, 및 환자 보고된 결과, 예를 들어 소양증 시각 아날로그 척도(SCORAD의 일부로서 평가된 질환 중증도의 양태), 수면 손실 시각 아날로그 척도(SCORAD의 일부로서 평가된 질환 중증도의 양태), 아토피성 피부염 증상 다이어리(ADSD), 아토피성 피부염 영향 설문(ADIQ), 피부과 삶의 질 지수(DLQI)(Finlay and Khan, Clin Exper Dermatol 1994;19:210) 및 5-D 가려움 척도(Eلمان et al., Br J Dermatol 2010;162(3):587-593)(이들로 제한되지는 않음)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0211] 본 명세서에 제공된 바와 같은 치료제는 비경구, 피하, 복강내, 폐내 및 비강내를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 인퓨전은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 투약은 주사, 예를 들어 정맥내 또는 피하 주사에 의해 주어진다. 더욱 또 다른 실시형태에서, 치료제는 주사기(예를 들어, 프리필드 또는 무) 또는 자동주사기를 사용하여 투여된다. 소정의 실시형태에서, 치료제는 국소로 도포된다.

[0212] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 항-IL13 항체는 예를 들어 자가 주사 장치, 자동주사기 장치, 또는 자가 투여에 설계된 다른 장치를 사용하여 투여된다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 항-IL13 항체는 피하 투여 장치를 사용하여 투여된다. 다양한 자가 주사 장치 및 피하 투여 장치, 예를 들어 자동주사기 장치는 당해 분야에 공지되어 있고, 상업적으로 이용 가능하다. 예시적인 장치는 프리필드 주사기(예컨대, Becton Dickinson으로부터의 BD HYPAK SCF(등록상표), READYFILL(상표명) 및 STERIFILL SCF(상표명); Baxter로부터의 CLEARSHOT(상표명) 공중합체 프리필드 주사기; 및 West Pharmaceutical Services로부터의 Daikyo Seiko CRYSTAL ZENITH(등록상표) 프리필드 주사기); 1회용 펜 주사 장치, 예컨대 Becton Dickinson으로부터의 BD Pen; 울트라샤프 및 미세바늘 장치(예컨대, Becton Dickinson으로부터의 INJECT-EASE(상표명) 및 마이크로인퓨저 장치; 및 Valeritas로부터 이용 가능한 H-PATCH(상표명)), 및 무침 주사 장치(예컨대, Bioject로부터 이용 가능한 BIOJECTOR(등록상표) 및 IJECT(등록상표); 및 Medtronic으로부터 이용 가능한 SOF-SERTER(등록상표) 및 패치 장치)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 항-IL-13 항체는 예를 들어 미국 특허 공보 제 2014/0114247호, 제 2014/0148763호 및 제 2013/0131590호; 미국 특허 제 7,597,685호, 제 7,896,850호 및 제 8,617,109호(이들 모두 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같은 다양한 성분으로 이루어진 자동주사기 장치를 사용

하여 투여된다. 적어도 제2 치료학적 화합물과의 항-IL13 항체의 이러한 자가 주사 장치 또는 피하 투여 장치에 의한 동시제제 또는 동시투여가 고안된다.

[0213] 질환의 예방 또는 치료를 위해, (단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가적인 치료제와 조합되어 사용될 때) 본 발명의 항체의 적절한 투약량은 치료되는 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도 및 과정, 항체가 예방학적 또는 치료학적 목적을 위해 투여되는지, 이전의 치료, 환자의 임상 병력 및 항체에 대한 반응, 및 주치의의 판단에 따라 달라질 것이다. 항체는 한꺼번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적합하게 투여된다. 소정의 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 125mg 또는 250mg 또는 약 125mg 또는 약 250mg의 고정 용량(체중 기반 용량이 아님) 또는 110mg 내지 140mg의 고정 용량 또는 120mg 내지 130mg의 고정 용량 또는 225mg 내지 275mg의 고정 용량 또는 240mg 내지 260mg의 고정 용량으로 투여된다. 소정의 실시 형태에서, 용량은 시간의 기간 동안 4주마다 1회 또는 8주마다 1회 피하 주사에 의해 투여된다. 소정의 실시 형태에서, 시간의 기간은 12주, 또는 20주, 또는 24주, 또는 9개월, 또는 1년, 2년, 5년, 10년, 15년, 20년 또는 환자의 생애이다. 이 치료의 진행은 종래의 기법 및 검정에 의해 쉽게 모니터링된다. 소정의 실시 형태에서, 환자는 중증도 내지 중증의 아토피성 피부염을 갖고, 환자는 본 발명의 항체에 의해 치료되면서 필요한 만큼 TCS를 투여한다. 소정의 실시 형태에서, TCS는 1일 1회, 또는 1일 2회, 또는 1일 3회 또는 이것 초과로 투여된다. 소정의 실시 형태에서, 환자는 본 발명의 항체가 투여되면서 시간에 걸쳐 TCS의 사용을 감소시킬 수 있다. TCS의 이러한 감소한 사용은 "테이퍼링(tapering)" 또는 "TCS 절약"이라 불린다. 감소한 사용이 생길 수 있는 시간 기간은 1주, 2주, 3주 또는 4주, 또는 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월이다.

[0214] 소정의 실시 형태에 따른 본 발명의 IL-13 길항제는 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합된 투여를 포함한다. 용어 "조합된"은 추가적인 치료제(들)가 IL-13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 전에, 후에 또는 이것과 동시에 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "조합된"은 또한 순차적인 또는 병존하는 IL-13 길항제 및 제2 치료제의 투여를 포함한다.

[0215] 예를 들어, IL-13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 "전에" 투여될 때, 추가적인 치료제는 IL-13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여의 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분 또는 약 10분 전에 투여될 수 있다. IL-13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 "후에" 투여될 때, 추가적인 치료제는 IL-13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여의 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간 또는 약 72시간 후에 투여될 수 있다. IL-13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물과의 "동시적" 투여는 추가적인 치료제가 IL-13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여의 5분 미만 내에(전에, 후에 또는 동시에) 별개의 제형으로 대상체에게 투여되거나, 추가적인 치료제 및 IL-13 길항제 둘 다를 포함하는 단일 조합된 투약량 제제로서 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다.

[0216] 추가적인 치료제는 예를 들어 또 다른 IL-13 길항제, IL-4R 길항제, IL-1 길항제, IL-6 길항제, IL-6R 길항제, TNF 길항제, IL-8 길항제, IL-9 길항제, IL-17 길항제, IL-5 길항제, IgE 길항제, CD48 길항제, IL-31 길항제, 흉선 기질상 림포포이에틴(thymic stromal lymphopoietin: TSLP) 길항제, 인터페론-감마(IFN.감마.) 항생제, 국소 코르티코스테로이드, 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 마이코페놀레이트, 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 크로몰린 나트륨, 단백분해효소 저해제, 또는 이들의 조합일 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 항-IL13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물은 경구 면역억제제, 국소 칼시뉴린 저해제, 예를 들어, 피메크롤리무스 또는 타크롤리무스 등 또는 경구 코르티코스테로이드, 예를 들어 프레드니솔론 등과 함께 대상체에게 투여된다. 소정의 실시 형태에서, 항-IL13 길항제를 포함하는 약제학적 조성물은 비약제학적 치료, 예컨대 자외선(UV) 광 치료와 함께 대상체에게 투여된다.

[0217] 소정의 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 고정(즉, 체중 의존적이 아님) 로딩 용량으로서 1회 이상 투여된 후, 이어서 고정 유지 용량으로서 1회 이상 투여된다. 소정의 실시 형태에서, 로딩 용량은 250mg 또는 500mg이고, 유지 용량 125mg이다. 소정의 실시 형태에서, 250mg의 2개의 로딩 용량은 15일 떨어져 또는 29일 떨어져 투여된다. 소정의 실시 형태에서, 유지 용량은 마지막 로딩 용량 후 2주에 또는 마지막 로딩 용량 후 4주에 및 이후 4주마다 투여된다. 소정의 실시 형태에서, 로딩 용량은 500mg이고, 유지 용량은 250mg이다. 소정의 실시 형태에서, 250mg의 유지 용량은 로딩 용량 후 4주에, 및 이후 4주마다 또는 이후 8주마다 투여된다.

[0218] 제조 물품

[0219] 본 발명의 또 다른 양태에서, 상기 기재된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 재료를 함유하는 제조 물품이 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 상의 또는 이것과 연관된 라벨 또는 패키지 인서트르 포함한다. 적합

한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기, IV 용액 백, 자동주사기 등을 포함한다. 컨테이너는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 홀로 있거나 병태의 치료, 예방 및/또는 진단에 효과적인 또 다른 조성물과 조합된 조성물을 보유하고, 무균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 침이 관통 가능한 스톱퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 조성물 내의 적어도 하나의 활성 물질은 본 발명의 항체이다. 라벨 또는 패키지 인서트는 조성물이 선택된 병태를 치료하기 위해 사용된다는 것을 나타낸다. 더구나, 제조 물품은 (a) 내부에 본 발명의 항체를 포함하는 조성물이 함유된 제1 용기; 및 (b) 내부에 추가의 치료제를 포함하는 조성물이 함유된 제2 용기를 포함할 수 있다. 본 발명의 이 실시형태에서의 제조 물품은 조성물이 특정한 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것을 나타내는 패키지 인서트를 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 제조 물품은 약제학적으로 허용 가능한 완충제, 예컨대 방부제 첨가주사용수(bacteriostatic water for injection: BWFI), 인산염 완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2(또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이것은 다른 완충제, 희석제, 필터, 침, 주사기 및 자동주사기를 포함하는 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 다른 재료를 추가로 포함할 수 있다.

[0220]

실시예

[0221]

실시예 1 - 항-IL-13 항체

[0222]

단일클론 인간화된 항-IL-13 항체를 포함하는 항-IL-13 항체는 이전에 기재되어 있다(예를 들어, WO 제 2005062967호 참조). 여기에 기재된 하나의 단일클론 인간화된 항-IL-13 항체는 IgG4 항체인 레브리키주맵이고, 서열 목록 표를 또한 참조한다. 레브리키주맵은 하기 기재된 연구에서 사용되고, 약제학적으로 허용 가능한 조성물 중에 125mg/ml로 제제화되고, 프리필드 주사기로 공급된다.

[0223]

실시예 2 - 임상 연구 I

[0224]

임상 연구 I은 국소 코르티코스테로이드(TCS)에 의해 부적절하게 제어된 지속적인 중등도 내지 중증의 아토피성 피부염을 갖는 환자(18세 내지 75세)에서 레브리키주맵의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 II상, 무작위화된, 이중 맹검, 위약 제어 연구였다. 이 연구에서, 레브리키주맵을 TCS와 조합하여 시험하였다. 연구 설계는 도 1에 제공된다.

[0225]

스크리닝. 연구에 등록하는 데 적절한 환자는 적어도 1년 동안 존재하는 중등도 내지 중증의 AD를 갖고, 모든 적격성 기준을 충족해야 했다. 환자는, 치료 기간으로의 진입 및 연구 약물로의 무작위화에 대한 적격성을 평가하도록, 시운행 기간으로 진입에 대해 및 다시 시운행 기간의 종료 시 적격성에 대해 평가하도록 스크리닝 시 평가되었다.

[0226]

포함 기준은 하기를 포함하였다: 18세 내지 75세; 하니핀/라카 기준에 의해 진단되고, 스크리닝 시 적어도 1년 동안 존재한 AD; 스크리닝 시 라카/랑엔란드 기준에 의해 등급화된 바대로 중등도 내지 중증의 AD; AD의 치료를 위한 적어도 매일의 TCS 및 정기적인 유화제의 1개월 이상(스크리닝 방문 전 3개월 내)의 치료 섭생에 대한 부적절한 반응의 병력; 스크리닝 및 시운행 기간의 종료(방문 3) 시 14 이상의 EASI 점수, 스크리닝 및 시운행 기간의 종료(방문 3) 시 3(5점 척도) 이상의 IGA 점수; 스크리닝 시 10% 이상의 체표면적(BSA)의 AD 관여; 및 스크리닝 시 3 이상의 소양증 VAS 점수(SCORAD의 일부로서 측정됨).

[0227]

배제 기준은 하기를 포함하였다: 레브리키주맵을 포함하는 임의의 항-IL-13 또는 항-IL-4/IL-13 치료의 과거 및/또는 현재의 사용; 스크리닝 전 4주 내에 또는 조사 중 물질의 5 반감기 내에(어든 것이든 긴 것) 조사 중 물질의 사용; 생물학적 제제에 대한 중증 알레르기 반응 또는 아나필락시스 반응 또는 레브리키주맵 주사의 임의의 성분에 대한 확인된 과민성의 병력; 연구에 사용된 TCS 생성물이 함유한 임의의 다른 성분 또는 TCS에 대한 과민성; 시운행 기간 전 7일 내에 임의의 상보성, 대안적 또는 동종요법 약제, 예를 들어 식물요법, 전통적 또는 비전통적 한약, 필수 지방산 또는 침술(이들로 제한되지는 않음)의 사용 또는 연구 동안 이러한 약제의 필요; 40kg 미만의 체중 또는 38kg/m² 초과 체질량지수; 다른 피부 병태, 예를 들어 T 세포 림프종 또는 알레르기 접촉 피부염(이들로 제한되지는 않음)의 증거; 스크리닝(-15일) 시 활성 피부 감염의 증거 또는 이에 대한 진행성 치료(국소 항생제 포함); 소정의 감염; 최근의(1년 미만) 기생충 감염, 특히 선충(예를 들어, 회충, 십이지장충), 편형동물(예를 들어, 주혈흡충) 감염의 병력, 또는 리스테리아 감염의 병력; 방문 1 전 12개월 내에 치료를 요하는 활성 결핵; 급성 또는 만성 간염의 증거 또는 확인된 간경화증; 확인된 면역결핍증, 예를 들어 HIV 감염; 스크리닝 시 TCI(국소 칼시뉴린 저해제)의 사용; 스크리닝 방문 전 4주 내에 태닝 부스/진찰실의 사용; 스크리닝의 3개월 내에 알레르겐 면역요법; 기준선 방문(1일) 전 4주 내에 생 약독화된 백신의 수취; 연구 동안 계획된 수술; 스크리닝 ECG 또는 실험실 시험(혈액학, 혈청 화학 및 요검사)에서 임상적으로 유의미한 비

정상; 스크리닝 동안 2.0 x 정상의 상한(ULN) 이상의 AST, ALT 또는 전체 빌리루빈 상승; 확인된 현재의 악성종양 또는 피부의 기저 또는 편평 세포 암종 또는 제자리 암종을 포함하여 잠재적인 악성종양에 대한 현재의 평가; 적절하게 치료된 자궁경부의 제자리 암종, 비흑색종 피부 암종을 제외하고, 스크리닝 전 5년 내에 악성종양의 병력; I 병기 자궁암; 및 치료에도 불구하고 비제어된 다른 임상적으로 유의미한 의학 질환.

[0228] **시운행 기간.** 스크리닝 방문 이후에, 적절한 환자는 프로토콜 특정된 국소 치료 섭생이 개시되는 2주 시운행 기간(-14일 내지 -1일)에 진입하였다. 시운행 기간의 첫날(-14일)에, 환자는 시운행 기간에 걸쳐 사용을 위해 TCS를 받았다. 환자는 매일 하기 국소 치료 섭생을 적용하는 것이 필요하였다: 모든 건성 피부 표면에 대한 유화제, 적어도 1일 1회; 오직 모든 활성 피부 병변에 중간 효력 TCS(트라이아미시놀론 아세토나이드 0.1%)로 이루어진 TCS 크림, 1일 2회. 안면 또는 간찰 부위에 영향을 미치는 병변에 대해, 낮은 효력 TCS(하이드로코티손 2.5% 크림)는 조사자의 의견으로 트라이아미시놀론 아세토나이드 0.1% 대신에 사용될 수 있었다.

[0229] 시운행 기간의 종료 시, 연구 약물(레브리키주맙 또는 위약)에 대한 무작위화에 대한 적격성의 제2 평가를 수행하고, 환자는 14 이상의 EASI 점수 및 3 이상의 IGA 점수에 의해 평가된 바대로 중등도 내지 중증의 AD를 계속해서 나타내어야 했다.

[0230] **치료 기간.** 시운행 기간의 종료 시, 1) 프로토콜 규정된 TCS 섭생의 준수를 나타내고, 2) 상기 기재된 바와 같은 적격성 기준을 계속해서 충족한 환자를 무작위화하였다. 계획은 하기 4개의 치료 그룹(도 1 참조) 중 하나로 대략 200명의 환자를 (1:1:1:1) 무작위화하는 것이다: (1) 그룹 1: 전체 3개의 용량 동안 레브리키주맙 250mg 피하(SC)로 투여된 단일 용량(1일), 이어서 2개 위약 용량(4주에 및 8주에) + TCS 크림; (2) 그룹 2: 전체 3개의 용량 동안 레브리키주맙 125mg SC 단일 용량(1일), 이어서 2개 위약 용량(4주 및 8주) + TCS 크림; (3) 그룹 3: 전체 3개의 용량 동안 레브리키주맙 125mg SC 4주마다(Q4W) + TCS 크림; 및 (4) 그룹 4: 전체 3개의 용량 동안 위약 SC Q4W + TCS 크림. 3개의 활성 용량은 노출-반응 관계식 및 투약 빈도 요건 둘 다를 규명하도록 포함되었다.

[0231] 이 4개의 연구 치료 그룹으로 무작위화된 환자는 TCS와 조합하여 연구 약물(레브리키주맙 또는 위약 SC)을 받았다. 12주 치료 기간에 걸쳐, 이들 환자는 시운행 기간에 적어도 1일 1회 유화제를 그리고 기재된 바대로 트라이아미시놀론 아세토나이드 0.1% 크림을 계속해서 도포하였다(몸에서 모든 활성 피부 병변에 1일 2회). 안면 또는 간찰 부위에 영향을 미치는 병변에 대해, 낮은 효력 TCS(하이드로코티손 2.5% 크림)는 조사자의 의견으로 트라이아미시놀론 아세토나이드 0.1% 대신에 사용될 수 있었다. 환자는 치료 기간에 걸쳐 이들의 국소 크림의 사용을 기록하고, 휴대용 이다이어리를 사용하여 PRO 관련된 질문에 응답하였다. 각각의 연구 방문에서, 환자는 이들의 TCS 용기를 측정되는 연구 사이트로 가져올 것이 요구되었다.

[0232] **안전성 추적관찰 기간.** 위약 제어된 치료 기간(1주 내지 12주) 동안 연구 치료를 완료한 모든 환자는 추가적인 8주(13주 내지 20주) 동안 안전성에 따랐다. 이 안전성 추적관찰 기간 동안, 환자는 시운행 및 치료 기간 동안 규정된 바와 같은 국소 치료 섭생을 적용하는 것이 더 이상 요구되지 않았다. 대신에, 트라이아미시놀론 아세토나이드 0.1% 크림 및/또는 하이드로코티손 2.5% 크림은 환자 및 연구 조사자에 의해 결정된 바대로 적용될 수 있었다. 각각의 연구 방문에서, 환자는 이들의 TCS 용기를 측정되는 연구 사이트로 가져올 것이 요구되었다. 환자는 건성 피부에 적어도 1일 1회 유화제를 계속해서 도포할 것이 권장되었다. AD에 대한 치료의 증량은, 조사자의 의견으로, 이것이 임상적으로 적응증이 있는 경우 연구 동안 언제든지 허용되었다.

[0233] 국소 칼시뉴린 저해제(TCI)는 이 연구 동안 어떤 시간에도 허용되지 않았다. 스크리닝 시 TCI를 사용한 환자는 연구 동안 TCI를 중단할 것에 동의하는 경우 및 조사자의 의견으로, TCI의 사용을 중단하고 대신에 프로토콜 규정된 TCS 크림을 사용하는 것이 안전한 경우 연구에 참여하는 것이 허용되었다.

[0234] **레브리키주맙 용량 및 스케줄에 대한 근거.** AD에 대한 레브리키주맙의 용량은 2개의 환자 집단에서 IL-13 생물학 및 레브리키주맙의 예상된 PK 특징에서의 유사성 및 천식 프로그램에 대한 임상 경험에 기초하였다. AD 및 천식 환자 둘 다 IL-13 생물학 및 Th-2 매개된 과민성과 연관된 바이오마커의 상승된 수준을 가졌다. 특히, IL-13은 천식 환자의 폐에서 상승되고 천식에서 병원성 역할을 갖지만, IL-13의 증가된 발현은 AD 피부에서 지속적으로 보고되었다.

[0235] 추가적으로, 레브리키주맙의 1차 청소 기전이 비특이적 내포작용 및 이화작용을 통한다는 것을 고려하여, 표적 매개된 청소의 최소 기여로, 레브리키주맙의 PK 특징은 천식과 AD 환자 사이에 유사한 것으로 예상된다. 제한된 정보가 단일클론 항체를 다양한 조직에 분배하는 것에 관해 문헌에 존재하지만, 동물 모델에서 이용 가능한 데이터는 폐 및 피부 조직에서 단일클론 항체에 대한 유사한 플라스마 대 조직 분배 계수를 제안한다(Shah DK et

al., mAbs 2013; 5(2):297-305). 따라서, 천식에서 임상 이익을 생성하는 레브리키주맵의 용량 수준은 AD 환자에서 생물학적 활성을 또한 생성할 수 있다.

[0236] 상기 기재된 바대로, 3개의 상이한 용량 섭생은 이 II상 연구에서 시험되었다: (1) 125mg Q4W 용량(그룹 3)은 가능한 유효 용량으로서 포함되었다. 125mg Q4W는 연구 개시 시 진행 중인 천식에서의 레브리키주맵의 핵심적 III상 성인 연구(LAVOLTA I 및 II)에서 시험되는 가장 높은 용량 섭생(즉, 가장 높은 전체 노출)이었다. IL-13의 역할에서의 예상된 유사성 및 천식과 AD 사이의 약물역학을 고려하여, 이 용량이 AD를 갖는 환자에서 효과적이라는 것이 가정되었다; (2) 단일 250mg 용량(그룹 1)은 대안적인 가능한 유효 용량으로서 제안되었다. 이 용량은 처음의 12주에 걸쳐 125mg Q4W보다 낮은 전체 노출을 생성하는 것으로 예상되었다. 12주에서의 1차 종점에 의해, 단일 250mg 용량은 분기별 투약에 대한 가능성에 대해 탐구하도록 시험되었고 그리고; (3) 단일 125mg 용량(그룹 2)은 가능한 부분 유효 용량으로서 제안되었다. 이 용량에서의 전체 노출이 125mg Q4W 및 250mg 단일 용량 섭생의 것보다 2배 내지 3배 낮은 것으로 예상된다는 것을 고려하여, 모든 3개의 용량 아암으로부터의 데이터는 AD 환자에서 레브리키주맵의 노출-반응 관계식을 규명하도록 이용될 수 있다.

[0237] 그러나, 상기 기재된 바대로, LAVOLTA I 및 II 연구의 결과는 일관성 없다. dx(dot)doi(dot)org(/S2213-2600(16)30265-X에서 이용 가능한 Hanania et al., Lancet Respir Med 2016, 2016년 9월 5일에 온라인 공개됨. 연구 둘 다는 명확한 용량 반응을 나타내지 않지만, 약물역학적 및 약물동력학 결과는 이전에 기재된 II상 연구로부터의 것과 일치하여서, 약물 노출이 유사하고 IL-13 경로가 저해된다는 것을 나타낸다. 상기 Hanania 등의 문헌(2016). 따라서, 레브리키주맵이 본 명세서에 기재된 투약 섭생에서 아토피성 피부염 환자에게 임상적으로 의미 있는 이익을 제공하는지가 불명확하다.

[0238] II상 연구에 대한 1차 종점은 12주에 측정되었다. 12주에 평균 혈청 레브리키주맵 최저 농도(trough concentration)는 125mg Q4W를 받는 환자에 대해 정상 상태 값의 90% 초과인 것으로 예상되었다. 또한, 125mg Q4W 용량에 대해, 12주에 예상된 최저 농도는 II상 천식 임상 시험에서 레브리키주맵이 생물학적 활성을 나타낸 범위 내에 있을 것이다. 250mg 단일 용량에 대해, 12주에 걸친 예측된 평균 노출은 37.5mg Q4W 섭생의 것보다 높고, 이것은 또한 II상 천식 시험에서 생물학적 활성을 나타냈다; Hanania et al., Thorax 2015;70:748-756.

[0239] **대조군에 대한 근거.** 치료 그룹 4에서의 환자는 위약 SC + TCS 크림을 받고, 따라서 활성 비교자로서 작용하였다. 이 치료 그룹은 TCS에 의한 보조 치료로서 레브리키주맵의 효율 및 안전성 효과를 적절히 평가하기 위해 레브리키주맵 SC에 대한 대조군으로서 사용되었다.

[0240] TCS 사용이 임상 실행에서 관리 표준이고 계속되므로, 활성 TCS 비교자 그룹이 포함되었지만, 점진적 증가(step-up) 치료(예를 들어, 전신 물질)가 개시되었다(European Academy of Dermatology and Venereology [EADV] 2009 가이드라인; Darsow et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:317-28). 또한, 지속적인 중등도 내지 중증 질환을 갖는 환자에서의 TCS의 중단은 AD 증상의 상당한 악화 및 질환 부담을 발생시킬 수 있다.

[0241] **효율 결과 측정치.** 1차 효율 결과 측정치는 12주에 EASI-50(기준선으로부터의 EASI 점수의 50%의 감소)을 달성한 환자의 백분율이었다. 이 연구에 대한 2차 효율 결과 측정치는 하기와 같다: (i) 12주에 기준선으로부터의 EASI 점수의 백분율 및 절대 변화; (ii) 12주에 EASI 점수(EASI-75)의 기준선으로부터의 75%의 감소를 달성한 환자의 백분율; (iii) 12주에 0 또는 1의 IGA 점수를 달성한 환자의 백분율; (iv) 12주에 IGA의 기준선으로부터의 2점 이상의 감소를 갖는 환자의 백분율; (v) 12주에 IGA의 기준선으로부터의 절대 변화; (vi) 12주에 0 또는 1의 IGSA 점수를 달성한 환자의 백분율; (vii) 12주에 IGSA의 기준선으로부터의 2점 이상의 감소를 갖는 환자의 백분율; (viii) 12주에 IGSA의 기준선으로부터의 절대 변화; (ix) 12주에 SCORAD의 기준선으로부터의 백분율 및 절대 변화; (x) 12주에 SCORAD-50/75의 기준선으로부터의 50% 또는 75%의 감소를 갖는 환자의 백분율; (xi) 12주에 EASI-50을 달성하고 16주 및 20주에 EASI-50을 유지한 환자의 백분율; (xii) 12주에 0 또는 1의 IGA 점수를 달성하고 16주 및 20주에 0 또는 1의 IGA 점수를 유지한 환자의 백분율; (xiii) 12주에 0 또는 1의 IGSA 점수를 달성하고 16주 및 20주에 0 또는 1의 IGSA 점수를 유지한 환자의 백분율; (xiv) 12주에 SCORAD-50을 달성하고 16주 및 20주에 SCORAD-50을 유지한 환자의 백분율; (xv) 12주에 영향을 받은 전체 체표면적(BSA) %의 기준선으로부터의 백분율 변화; (xvi) 12주에 소양증 VAS(SCORAD의 일부로서 평가됨)에 의해 측정된 바와 같은 소양증의 기준선으로부터의 절대 및 백분율 변화; (xvii) 12주에 5-D 가려움 척도에 의해 측정된 바와 같은 소양증의 기준선으로부터의 절대 및 백분율 변화; (xviii) 기준선으로부터 12주로의 TCS의 전체 사용(그램); (xvix) 12주로부터 연구의 종료 또는 조기 종결로의 TCS의 전체 사용(그램); (xx) 기준선으로부터 12주로의 질환 악화의 수; (xxi) ADSD에 의해 평가된 바와 같은 기준선으로부터 12주로의 AD 증상의 변화; (xxii) ADIQ에 의해 평

가된 바와 같은 기준선으로부터 12주로의 AD 특이적 건강 관련 QoL의 변화; 및 (xxiii) DLQI에 의해 측정된 바와 같은 기준선으로부터 12주로의 건강 관련 QoL의 변화.

[0242] **안전성 결과 측정치.** 이 연구에 대한 안전성 결과 측정치는 하기와 같았다: (i) 치료 응급 부작용의 빈도 및 중증도; (ii) 기준선에서 및 연구 동안 인간 항-치료학적 항체(ATA)의 발병률; (iii) 연구에 걸친 피부 및 다른 기관계 감염의 빈도 및 중증도; 피부 감염의 임상 정의는 하기와 같았다: 감염의 진단은 벌꿀 색상의 딱지, 장액 분비, 농포 또는 발진 부위에서의 통증의 존재(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 조사자의 임상 평가에 기초하고, AD 질환에서의 열 또는 악화를 포함하는 진신 특징과 연관될 수 있다(상기 정의됨); (iv) 조사자에 의해 평가된 바와 같은 연구 약물의 중단 이후에 반동된 질환의 발병; 반동된 질환의 임상 정의는 치료를 시작하기 전보다 높은 중증도 수준으로 치료의 중단 후 질환 중증도의 상당한 악화였다(Hijnen et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(1) 85-9).

[0243] **아토피성 피부염 영향 설문(ADIQ).** 본 발명자들은 미국 식품의약청 환자 보고된 결과(PRO) 가이드라인에 따라 12세 이상인 환자에서 사용하기 위한 AD 특이적 건강 관련된 삶의 질 도구를 개발하였다 ([www\(dot\)fda\(dot\)gov\(slash\)downloads\(slash\)Drugs\(slash\)Guidances\(slash\)UCM193282\(dot\)pdf](http://www(dot)fda(dot)gov(slash)downloads(slash)Drugs(slash)Guidances(slash)UCM193282(dot)pdf)에서 이용 가능). 구체적으로, 문헌 검토는 AD PRO 풍경을 평가하도록 수행되었다. 중등도 또는 중증의 AD를 갖는 18세 내지 75세의 성인(n=15) 및 12세 내지 17세의 청소년(n=15)과의 개념 도출(concept elicitation: CE) 인터뷰를 수행하여 환자에게 중요한 AD의 징후 및 증상을 유도하였다. 기반한 이론 접근법은 인터뷰 글을 정성적으로 분석하도록 사용되었다. CE 인터뷰로부터의 환자 피드백에 기초하여 데이터를 검토하고 사전 ADIQ를 개발하도록 항목 생성 미팅(item generation meeting: IGM)이 열렸다.

[0244] 드래프트 ADIQ는 하기 표 2에 기재된 ADIQ에 포함된 개념의 명확성 및 관련성을 확인시켜 준 34세 성인 및 청소년 환자와의 인지 인터뷰에서 시험되었다. 정신측정 검증은 포함되지 않았다.

표 2. 아토피성 피부염 영향 질문(ADIQ).

당신의 아토피성 피부염에 관해 과거 7일 동안 당신이 어떻게했는지를 가장 잘 기술하는 반응을 선택하십시오	
질문	반응 선택
1. 과거 7일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 우울했는가?	0 = 결코 우울하지 않음 1 = 약간 우울함 2 = 다소 우울함 3 = 꽤 우울함 4 = 극도로 우울함
2. 과거 7일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 얼마나 불안했는가?	0 = 결코 불안하지 않음 1 = 약간 불안함 2 = 다소 불안함 3 = 꽤 불안함 4 = 극도로 불안함
3. 과거 7일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 얼마나 화가 났는가?	0 = 결코 화내지 않음 1 = 약간 화를 냄 2 = 다소 화를 냄 3 = 꽤 화를 냄 4 = 극도로 화를 냄
4. 과거 7일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 얼마나 좌절했는가?	0 = 결코 좌절하지 않음 1 = 약간 좌절함 2 = 다소 좌절함 3 = 꽤 좌절함 4 = 극도로 좌절함
5. 과거 7일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신이 다른 사람 주위에 있을 때 당신은 얼마나 당황했는가?	0 = 결코 당황하지 않음 1 = 약간 당황함 2 = 다소 당황함 3 = 꽤 당황함 4 = 극도로 당황함
6. 과거 7일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 얼마나 시선을 의식하였는가?	0 = 결코 의식하지 않음 1 = 약간 시선을 의식함 2 = 다소 시선을 의식함 3 = 꽤 시선을 의식함 4 = 극도로 시선을 의식함
7. 과거 7일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염은 당신의 자존감에 얼마나 많이 영향을 미쳤는가?	0 = 결코 1 = 약간 2 = 다소 3 = 꽤 4 = 많이
8. 과거 7일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염은 당신의 성 생활을 얼마나 많이 방해하였는가?	0 = 결코 1 = 약간 2 = 다소 3 = 꽤 4 = 많이

[0245]

9. 과거 7 일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 얼마나 피곤하였는가?	0 = 결코 피곤하지 않음 1 = 약간 피곤함 2 = 다소 3 = 꽤 피곤함 4 = 극도로 피곤함
10. 과거 7 일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 얼마나 많이 수면이 어려웠는가?	0 = 결코 1 = 약간 2 = 다소 3 = 꽤 4 = 많이
11. 과거 7 일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염은 직장 또는 학교에서 일하는 능력을 얼마나 많이 방해하였는가?	0 = 결코 1 = 약간 2 = 다소 3 = 꽤 4 = 많이
12. 과거 7 일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 얼마나 자주 직장 또는 학교에 빠졌는가?	0 = 어느 때도 아님 1 = 약간의 시간 2 = 몇몇의 시간 3 = 대부분의 시간 4 = 모든 시간
13. 과거 7 일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 얼마나 자주 집에 있었는가?	0 = 어느 때도 아님 1 = 약간의 시간 2 = 몇몇의 시간 3 = 대부분의 시간 4 = 모든 시간
14. 과거 7 일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 얼마나 자주 봄비는 곳을 피했는가?	0 = 어느 때도 아님 1 = 약간의 시간 2 = 몇몇의 시간 3 = 대부분의 시간 4 = 모든 시간
15. 과거 7 일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염은 당신의 친구와의 관계를 얼마나 많이 방해하였는가?	0 = 결코 1 = 약간 2 = 다소 3 = 꽤 4 = 많이
16. 과거 7 일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염은 당신의 사회 활동을 얼마나 많이 방해하였는가?	0 = 결코 1 = 약간 2 = 다소 3 = 꽤 4 = 많이
17. 과거 7 일에 걸쳐, 당신의 아토피성 피부염 때문에 당신은 입기를 원하는 옷을 입을 수 없었는가?	0 = 어느 때도 아님 1 = 약간의 시간 2 = 몇몇의 시간 3 = 대부분의 시간 4 = 모든 시간

[0246]

[0247]

[0248]

결과

이 연구에서, 209명의 환자를 치료하였다. 12주에, 레브리키주맵(4주마다 125mg)과 TCS에 의해 치료된 환자의 더 높은 비율은 위약과 비교하여 EASI-50(도 2a 및 도 3a), EASI-75(도 3b), EASI-90(도 3c) 및 SCORAD-50(도 2b)을 달성하였다. 또한, 12주에, 1차 효율 결과인 EASI-50을 달성한 환자의 백분율은 위약(62.3%)과 비교하여 모든 레브리키주맵 그룹에 대해 더 높았지만, 도 11a에 도시된 바와 같이 다용량 아암(125mg Q4W 아암에 대해 82.4%[$p = 0.026$])에서 오직 통계학적 유의성을 달성하였다. 종합적으로, 2차 효율 결과인 EASI-75 반응을 달성한 환자의 비율은 모든 레브리키주맵 용량 그룹에서 더 높았지만, 도 11b에 도시된 바와 같이 12주에 위약(34.0%)과 비교하여 125mg Q4W 그룹(54.9%[$p = 0.036$])에서 오직 유의미하게 더 높았다. 12주에 IGA 0/1을 달성한 환자의 백분율은 위약과 비교하여 모든 레브리키주맵 그룹에서 더 높았지만, 통계학적 유의성에 도달하지 않았다. 그러나, 다른 결과에서처럼, 데이터는 IGA에 대해 용량-반응 관계식을 제안하고(도 11c), 125mg Q4W 그룹은 치료 기간의 마지막 주에 지속적인 개선을 보여주었다(도 2c). SCORAD-50과 관련하여, 레브리키주맵 125mg Q4W 그룹(51.0%[$p = 0.018$]) 및 250mg SD 그룹(47.2%[$p = 0.030$])에서의 더 많은 환자는 위약(26.4%; 도 11d)과 비교하여 12주에 이 종점을 달성하였다. 모든 레브리키주맵 그룹은 영향을 받은 BSA에서 개선을 보여주었다(표 3). 12주에 영향을 받은 BSA의 가장 큰 감소는 레브리키주맵 125mg Q4W 그룹(57.7%의 감소)에서 관찰되었지만, 위약 그룹에서 또한 실질적인 개선이 있었다(47.4%). BSA에 대한 위약 수정된 효율은 통계학적으로 유의미

하지 않았다($p = 0.38$).

- [0249] 레브리키주맵 치료는 소양증 VAS에서 개선을 발생시켰다(표 3 및 표 7). 2주 TCS 시운행 기간 동안 소양증 VAS의 개선은 중증도 측정치 결과의 개선보다 정량적으로 더 높았다. 기준선으로부터 12주로 평균적으로 일자의 86.8%(125mg SD), 86.7%(250mg SD), 91.9%(125mg Q4W) 및 88.2%(위약)를 사용한 TCS에 의해 모든 치료 그룹 중에서 TCS 사용의 높은 순응도 비율이 있었다.
- [0250] 12주에 위약과 비교하여 4주마다 125mg의 레브리키주맵과 TCS에 의해 치료된 환자에서 또한 수면 손실 VAS의 더 높은 개선, 및 IGA 0/1, 소양증 VAS 및 AD 특이적 건강 관련된 삶의 질(QoL) 측정, 구체적으로 아토피성 피부염 영향 설문(ADIQ)의 개선의 경향이 있었다(표 3, 표 7, 도 12a, 도 12b 및 도 12c). 위약과 비교하여 모든 레브리키주맵 그룹에 의해 기준선으로부터 숫자상 더 큰 감소로 DLQI 점수의 용량 의존적 개선이 또한 있었다(표 3, 표 7 및 도 12d).
- [0251] 약물역학적 매개변수를 또한 하기한 바대로 평가하였다. 레브리키주맵 약물역학의 분석을 위한 혈청 샘플을 모든 투약 섭생에 대해 1일(사전용량) 및 1주, 4주(사전용량), 6주, 8주(사전용량), 12주, 16주 및 20주에 얻었다. 혈청 레브리키주맵 농도는 레브리키주맵 치료 섭생 중 하나를 받은 환자에 대한 기술 통계학을 이용하여 치료 및 방문에 의해 요약되어 있다. 보고된 PK 매개변수는 1주 C_{max} , 4주, 8주, 및 12주에서의 C_{min} 및 제거 반감기를 포함한다. 각각의 레브리키주맵 투약 섭생에 대한 평균 PK 매개변수 및 각각의 표준 편차는 표 8에 기재되어 있다. 결과는 AD 환자에서의 레브리키주맵의 약물역학이 성인 천식에 대해 이전에 공개된 문헌에 보고된 레브리키주맵에 대한 약물역학과 일치하여서(예를 들어, 문헌[Hanania et al., Thorax 70(8): 748-756 (2015)] 참조), 19일 내지 22일의 반감기를 갖는 선형 및 용량 비례 특징을 보여준다.
- [0252] 부작용은 치료 그룹(66.7%의 모든 레브리키주맵 그룹 대 66.0%의 위약) 사이에 일반적으로 유사하고, 대부분은 중증도에서 경증 또는 중등도였다(표 9). 구체적으로, 레브리키주맵 그룹(모든 용량 조합됨)에서의 3명의 환자(2%) 및 위약 그룹에서의 1명의 환자(2%)는 AE(125mg SD 그룹에서 피부 감염, 125mg Q4W 그룹에서 불안 및 근육병, 및 위약 그룹에서 아토피성 피부염)를 경험하여서 연구로부터 탈퇴되었다. 레브리키주맵 그룹에서의 1명의 환자(1%)는 AE(위장 바이러스 감염)를 경험하여서 용량 중단하였다. 사망, 아나필락시스, 악성종양 또는 프로토콜 정의된 기생충의 사건, 또는 관심 대상의 표적화된 세포내 감염이 없었다. 주사 부위 반응이 드물게 발생했고(모든 레브리키주맵 그룹의 1.3% 및 위약의 1.9%); 모든 사건은 심각하지 않고, 평균 1일 내지 3일 지속하였고, 치료 중단을 발생시키지 않았다.
- [0253] 헤르페스 감염은 레브리키주맵 치료된 환자 중에서 드물게 및 오직 발생하였고($n=6[3.8\%]$; $n=4[2.6\%]$ 에서 단순 포진 및 $n=2[1.3\%]$ 에서 대상 포진); 모든 사건은 심각하지 않고, 어느 것도 치료 중단을 발생시키지 않았다. 또한, 포진상 습진의 사건이 없었다. 레브리키주맵 치료된 그룹(모든 용량 조합됨) 중에 피부 감염을 갖는 14명의 환자(9%) 및 위약 그룹에서 9명의 환자(17%)가 있었다. 호산구 연관된 AE는 또한 드물게 보고되었고, 5명의 레브리키주맵 치료된 환자 중에서 오직 발생했고(3.2%; "호산구증가증"의 3개 사건 및 "증가된 호산구 수"의 2개 사건); 모든 사건은 심각하지 않고, 강도가 경증 내지 중등도이고, 치료의 중단을 발생시키지 않았다. 이들 5명의 환자에서의 최대 호산구 수는 0.91 내지 $3.2 \times 10^9/\ell$ 의 범위이고, 이들 중 3명은 2등급 호산구증가증(1501 내지 5000 개의 세포/ mm^3)이었다. 이들 5명의 환자 중에서, 보고된 사건에 의해 주목되는 연관된 임상 증상이 없었다. 더욱이, 관찰된 증가는 이전의 레브리키주맵 연구에서 관찰된 것과 일치하였다(Hanania et al., Thorax 2015:70(8):748-756; Hanania et al., Lancet Respir Med 2016; 4(10): 781-796). 본 발명자들은 이 질환 부위에서 생물학적 실험에서 보고된 이전의 불균형을 고려하여 결막염을 평가하였다(Thaci et al., Lancet 2016: 387 (10013): 40-52). 폴로 된 레브리키주맵 그룹에서의 전체 15명의 환자(9.6%) 및 위약 그룹에서의 4명의 환자(7.5%)는 결막염 AE를 갖고; 모든 사건은 심각하지 않고, 어느 것도 치료 중단을 발생시키지 않았다.

표 3. 12 주에 중요한 효율 결과

종점	Lebri 250 mg 단일 용량 + TCS BID(n=53)	Lebri 125 mg 단일 용량 + TCS BID(n=52)	Lebri 125 mg Q4W + TCS BID (n=51)	위약 + TCS BID (n=53)
EASI-50 을 달성한 환자(%)				
N (%)	37 (69.8)	36 (69.2)	42 (82.4)	33 (62.3)
위약 수정된 변화	7.6	7.0	20.1	
p 값	0.44	0.48	0.026	
EASI-75 를 달성한 환자(%)				
N (%)	26 (49.1)	20 (38.5)	28 (54.9)	18 (34.0)
위약 수정된 변화	15.1	4.5	20.9	
p 값	0.12	0.66	0.036	
SCORAD-50 을 달성한 환자(%)				
N (%)	25 (47.2)	18 (34.6)	26 (51.0)	14 (26.4)
위약 수정된 변화	20.8	8.2	24.6	
p 값	0.030	0.38	0.012	
기준선으로부터의 SCORAD 점수 % 변화				
N	53	52	51	53
조정된 평균 (SE)	-42.6 (4.07)	-38.7 (4.14)	-53.5 (4.22)	-35.4 (4.16)
Δ(95% CI)	-7.2 (-18.7, 4.3)	-3.3 (-14.9, 8.3)	-18.0 (-29.7, -6.4)	
p 값	0.22	0.57	0.0026	
SCORAD-75 를 달성한 환자(%)				
N (%)	6 (11.3)	7 (13.5)	11 (21.6)	7 (13.2)
IGA 0/1 을 달성한 환자(%)				
N (%)	15 (28.3)	11 (21.2)	17 (33.3)	10 (18.9)
위약 수정된 변화	9.4	2.3	14.5	
p 값	0.26	0.77	0.098	
기준선으로부터의 영향을 받은 전체 % BSA				

[0254]

종점	Lebri 250 mg 단일 용량 + TCS BID(n=53)	Lebri 125 mg 단일 용량 + TCS BID(n=52)	Lebri 125 mg Q4W + TCS BID (n=51)	위약 + TCS BID (n=53)
N	53	52	51	53
조정된 평균 (SE)	-38.6 (8.07)	-45.2 (8.21)	-57.7 (8.35)	-47.4 (8.24)
Δ (95% CI)	8.8 (-13.9, 31.6)	2.2 (-20.7, 25.1)	-10.3 (-33.4 12.9)	
p 값	0.45	0.85	0.38	
(SCORAD로부터) 소양증 VAS의 기준선으로부터의 변화 %				
평균	- 32.82	- 34.92	- 40.71	- 27.54
위약 수정된 변화	- 5.28	- 7.38	- 13.7	
p 값	0.54	0.40	0.13	
(SCORAD로부터) 수면 손실 VAS의 기준선으로부터의 변화 %				
평균 (SD)	-47.2	-53.1	-53.6	-22.6
위약 수정된 변화	-24.6	-30.6	-31.0	
p 값	0.08	0.03	0.02	
AD 특이적 건강 관련된 QoL(ADIQ)의 기준선으로부터의 변화 %				
평균	-30.8	-33.9	-54.3	-29.0
위약 수정된 변화	-1.8	-4.9	-25.3	
p 값	0.89	0.71	0.052	
DLQI, 기준선으로부터의 % 변화				
N	53	52	51	53
조정된 평균 (SE)	-40.67 (6.69)	-34.33 (6.93)	-43.12 (7.02)	-33.57 (6.93)
Δ (95% CI)	-7.09 (- 26.04, 11.85)	-0.76 (-20.04, 18.52)	-9.55 (-28.91, 9.82)	
p 값	0.46	0.94	0.33	

ADIQ = 아토피성 피부염 영향 설문; BSA = 체표면적; CI = 신뢰도 간격; DLQI = 피부과학 삶의 질 지수; EASI = 습진 면적 중증도 지수; IGA = 조사자 전반적 평가; SCORAD = 아토피성 피부염 중증도 점수; SE = 표준 오차; VAS = 시각 아날로그 척도.

[0255]

표 7. 스크리닝으로부터 기준선으로 EASI, SCORAD, IGA, 소양증, VAS 및 영향을 받은 BSA의 % 변화(시운행).

	레브리키주맵 125 mg SD (n = 52)	레브리키주맵 250 mg SD (n = 53)	레브리키주맵 125 mg Q4W (n = 51)	위약 (n = 53)	모든 환자 (n = 209)
EASI의 평균 % 변화(SD)	-14.3 (27.6)	-10.2 (29.2)	-9.1 (22.7)	-6.4 (32.2)	-10.0 (28.1)
IGA의 평균 절대 변화(SD)	-0.21 (0.50)	-0.17 (0.51)	-0.14 (0.40)	-0.09 (0.45)	-0.15 (0.47)
SCORAD의 평균 % 변화(SD)	-12.2 (20.0)	-9.9 (14.7)	-7.7 (15.0)	-5.0 (20.3)	-8.7 (17.8)
영향을 받은 %BSA의 평균 % 변화(SD)	-17.1 (26.7)	-4.3 (26.9)	-9.3 (27.0)	-6.2 (23.2)	-9.2 (26.3)
소양증 VAS의 평균 % 변화(SD)	-23.8 (29.6)	-15.5 (28.6)	-15.2 (39.4)	-12.8 (29.8)	-16.8 (32.1)
수면 VAS의 평균 % 변화(SD)	-29.0 (43.6)	-8.1 (81.8)	-12.9 (40.1)	-5.4 (57.2)	-13.9 (58.2)

BSA = 체표면적; EASI = 습진 면적 중증도 지수; IGA = 조사자 전반적 평가; Q4W = 4 주마다; SD = 단일 용량; SCORAD = 아토피성 피부염 중증도 점수; SD = 단일 용량; SE = 표준 오차; VAS = 시각 아날로그 척도.

[0256]

표 8. 단일 또는 다중 용량 피하 투여 이후에 평균 레브리키주맵 약동학적 매개변수

	레브리키주맵 125 mg SD	레브리키주맵 250 mg SD	레브리키주맵 125 mg Q4W
평균 $C_{max, 1주}$ ($\mu\text{g/ml}$)(SD)	17.0 (5.22)	35.6 (10.8)	16.1 (5.19)
평균 $C_{min, 4주}$ ($\mu\text{g/ml}$)(SD)	10.2 (3.00)	21.4 (6.87)	9.15 (2.99)
평균 $C_{min, 8주}$ ($\mu\text{g/ml}$)(SD)	4.59 (2.12)	9.53 (3.53)	13.6 (5.34)
평균 $C_{min, 12주}$ ($\mu\text{g/ml}$)(SD)	2.28 (1.72)	3.77 (2.01)	14.4 (5.69)
$t_{1/2}$, 일	18.5 (5.06)	22.2 (6.18)	20.9 (4.17)

$C_{max, 1주}$ = 1 주에 최대 레브리키주맵 농도, $C_{min, 4주}$ = 4 주에 관찰된 최소 농도, $C_{min, 8주}$ = 8 주에 관찰된 최소 농도, $C_{min, 12주}$ = 12 주에 관찰된 최소 농도, $t_{1/2}$ = 제거 반감기

표 9. 중요한 안전성 정보의 개관, 0 주 내지 20 주

	레브리키주맵 125 mg SD (n = 54)	레브리키주맵 250 mg SD (n = 52)	레브리키주맵 125 mg Q4W (n = 50)	모든 레브리키주맵 (n = 156)	위약 (n = 53)
적어도 하나의 AE 를 갖는 환자, n (%)	38 (70)	39 (75)	27 (54)	104 (67)	35 (66)
연구 약물로부터의 탈퇴를 발생시키는 AE	1 (2)	0	2 (4)	3 (2)	1 (2)
용량 변형/중단을 발생시키는 AE	0	1 (2)	0	1 (1)	0
적어도 하나의 중증 AE 를 갖는 환자, n (%)	3 (6)	0	2 (4)	5 (3)	2 (4)
연구 약물로부터의 탈퇴를 발생시키는 SAE 근육병	0	0	1 (2)	1 (1)	0
관심 대상의 부작용, n (%)					
샘슨(Sampson) 기준에 따라 판정된 아나필락시스*	0	0	0	0	0
감염	24 (44)	20 (39)	12 (24)	56 (36)	24 (45)
피부 감염을 갖는 환자	6 (11)	5 (10)	3 (6)	14 (9)	9 (17)
주사 부위 반응	0	0	2 (4)	2 (1)	1 (2)
악성종양	0	0	0	0	0
헤르페스 감염, n (%)					
적어도 하나의 감염을 갖는 환자의 전체 수	2 (3.9)	3 (5.7)	2 (3.9)	6 (3.8)	0
연구 약물과 관련된 감염의 전체 수†	0	0	0	0	0
단순 포진	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	4 (2.6)	0
대상 포진	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)	0
결막 감염, 자극 및 염증, n (%)					
적어도 하나의 AE 를 갖는 환자의 전체 수	4 (7.4)	3 (5.8)	2 (4.0)	9 (5.8)	0
부작용의 전체 수	4 (7.4)	3	3	10	0
알레르기성 결막염	4 (7.4)	(3.8)	2 (4.0)	8 (5.1)	0
결막 충혈	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0

AE = 부작용; Q4W = 4 주마다; SAE = 중증 부작용; SD = 단일 용량. * 맹검 데이터는 샘슨 기준에 따라 아나필락시스로서 사례를 판정하도록 검토되었다. † 연구 약물과 관련된 감염은 조사자 평가되었다.

본 발명자들은 또한 도 2a에 도시된 데이터에 대한 명확한 용량-반응 관계식을 관찰하였다. 250mg 단일 용량은 125mg 단일 용량과 비교된 이른 시점에 숫자상 더 양호하였다. 더욱이, 도 2a에 도시된 데이터는 4주마다 1회의 125mg 용량이 12주에 효율 안정기에 도달하는 것으로 보이지 않았다는 것을 제안한다. 이 데이터는 더 높은 용량(예를 들어, 250mg Q4W) 또는 로딩 용량의 잠재적인 이익을 제안한다.

또한, 20주에, 변형된 치료 의향 집단에서, 4주마다 125mg의 레브리키주맵과 TCS에 의해 치료된 환자의 더 높은 비율이 위약과 비교하여 EASI-50(도 3a), EASI-75(도 3b) 및 EASI-90(도 3c)을 달성하였다. 표 9를 또한 참조한다. 위약과 비교하여 레브리키주맵 치료된 환자에서 12주에 걸친 EASI의 기준선으로부터의 더 높은 백분을 감소가 또한 관찰되었다(도 4). 특히, 12주 동안 4주마다 1회 125mg의 레브리키주맵을 받은 환자는 위약 아암에서의 53.1%의 변화(감소)와 비교하여 EASI의 70.5%의 변화(감소)를 나타냈다. 레브리키주맵 치료와 위약 사이의 이 17.4% 차이는 통계학적으로 유의미하다, $P = 0.025$.

표 9. 20 주에 중요한 효을 결과의 요약

	레브리키주맵 125 mg SD	레브리키주맵 250 mg SD	레브리키주맵 125 mg Q4W	위약
12 주 및 20 주에 EASI-50 반응을 유지한 환자				
N (%)	29 (80.6)	29 (78.4)	38 (90.5)	24 (72.7)
위약 수정된 차이(SE)	7.83	5.65	17.75	
p 값	0.39	0.58	0.047	
12 주 및 20 주에 EASI-75 반응을 유지한 환자				
N (%)	9 (45.0)	16 (61.5)	21 (75.0)	12 (66.7)
위약 수정된 차이(SE)	-21.70	-5.13	8.33	
p 값	0.202	0.81	0.54	
12 주 및 20 주에 IGA 0/1 을 유지한 환자				
N (%)	6 (54.5)	9 (60.0)	12 (70.6)	6 (60)
위약 수정된 차이(SE)	-5.45	0	10.59	
p 값	0.97	0.94	0.58	
12 주 및 20 주에 SCORAD-50 반응을 유지한 환자				
N (%)	11 (61.1)	16 (64.0)	13 (50.0)	11 (78.6)
위약 수정된 차이(SE)	-17.50	-14.60	-28.60	
p 값	0.34	0.49	0.13	
EASI 의 기준선으로부터의 변화				
평균 % 변화(SD)	-62.1 (5.4)	-55.9 (5.3)	-71.1 (5.5)	-54.1 (5.5)
위약 수정된 차이(SE)	-8.08 (7.72)	-1.88 (7.62)	-17.08 (7.78)	
p 값	0.30	0.81	0.030	
영향을 받은 % BSA 의 기준선으로부터의 변화				
평균 % 변화(SD)	53.7 (6.1)	-46.4 (6.0)	63.8 (6.2)	52 (6.2)
위약 수정된 차이(SE)		5.56 (8.6)		
p 값	0.85	0.52	0.18	
소양증 VAS 의 기준선으로부터의 변화				
평균 % 변화(SD)	-27.59	-30.25	-35.23	-21.46
위약 수정된 차이(SE)	-6.13	-8.79	-13.76	
p 값	0.57	0.41	0.21	

BSA = 체표면적; EASI = 습진 면적 중증도 지수; IGA = 조사자 전반적 평가; SCORAD = 아토피성 피부염 중증도 점수; SD = 단일 용량; SE = 표준 오차; VAS = 시각 아날로그 척도.

[0261]

[0262]

본 발명자들은 또한 SCORAD 소양증 시각 아날로그 척도(VAS), 수면 손실 VAS 및 ADIQ에 의해 환자의 증상 및 건강 관련된 삶의 질을 측정하였다. 기준선으로부터의 개선은 소양증 VAS, 수면 손실 VAS 및 ADIQ에서 입증되었다(표 3에 기재됨). 사후 분석은 또한 스크리닝으로부터의 변화를 검사하였다. 4주마다 1회 투여된 125mg의 레브리키주맵에 의해 치료된 환자는 12주에 스크리닝으로부터 소양증 VAS의 55.2%의 감소(위약에 대해 p=0.03)를 보여준 한편, 위약은 스크리닝으로부터 39.3%의 감소를 발생시켰다. 레브리키주맵 치료에 의한 61.5%의 감소(위약에 대해 p=0.04) 및 위약 감소 39.3%로 스크리닝으로부터 12주로 수면 손실 VAS의 개선이 또한 있었다. 41.8%의 레브리키주맵 치료 및 위약 감소에 의해 스크리닝으로부터 ADIQ의 64.7% 감소(위약에 대해 p=0.02)가 있었다. 레브리키주맵이 단일 용량(125mg 및 250mg)으로 오직 주어진 그룹에 대해, 위약에 대한, 이 종점의 차이는 대부분의 경우에 통계학적으로 유의미하지 않았다.

[0263]

요약하면, 이 결과는 중등도 내지 중증의 AD에서의 IL-13의 표적화가 일반적으로 용량 의존적 방식으로 다수의 중증도 결과에서 임상적으로 의미 있는 위약 수정된 개선을 제공한다는 것을 입증한다. 달마다의 투약은 IGA 0/1을 달성한 환자에서의 개선 및 소양증 VAS에서의 개선에 대한 경향으로 EASI-50, EASI-75 및 SCORAD-50을 달성한 환자의 비율을 유의미하게 개선하였다. 이 개선은 위약 그룹에서 실질적인 반응과 연관된 집중적인 TCS 도포의 상부에서 보였다. 부작용은 치료 그룹 사이에 일반적으로 유사하였고, 대부분은 중증도가 경증 또는 중등도였다.

[0264]

또한, 결과는 레브리키주맵이 관리 표준 TCS 치료에 부적절한 반응 및 스펙트럼의 더 중증인 결말을 향한 환자 집단을 나타내는 기준선 특징을 갖는 중등도 내지 중증의 AD를 갖는 환자에서 TCS의 엄격한 도포의 상부에서 치료 이익을 제공한다는 것을 보여준다. 연구는 이의 1차 종점(12주에 EASI-50을 달성한 환자의 백분율)을 충족시키고, 레브리키주맵 125mg Q4W 그룹에서 환자의 통계학적으로 유의미한 숫자는 기준선 EASI 점수에서의 감소의 이 수준을 달성하였다. 더구나, 치료 기간의 마지막 주에 걸친 상향 기울기 반응 곡선은 반응 안정기가 레브리키주맵 125mg Q4W 그룹에 대해 12주에 도달되지 않고, 더 긴 치료 기간이 개선된 효을을 생성시킬 수 있다는 것을 제안한다. 또한 용량-반응 관계식이 있는 것으로 보이고, 레브리키주맵 125mg Q4W 용량은 대부분의 종점, 특히 EASI에 걸쳐 숫자상 가장 높은 반응률을 보여주고, 레브리키주맵 125mg SD는 12주에 가장 덜한 이익을 보여준다.

- [0265] 특히, 레브리키주맵 250mg SD 그룹은 몇몇 결과에 대해 더 이른 시점에 숫자상 더 높은 반응을 보여주어서, 더 높은 투약 또는 로딩 용량의 잠재적인 이익을 제안한다. 모든 주요 효율 종점에서, 12주 치료 기간의 과정에 걸쳐 관찰된 지속적인 개선이 있었다. 12주에 많은 2차 효율 종점에서의 차이는 위약 그룹에서의 환자와 비교하여 레브리키주맵 125mg Q4W 그룹에서 환자에 대한 비조정된 5% 유의도 수준에서 통계학적으로 유의미하였다. 이것은 EASI-75를 갖는 환자의 백분율, SCORAD-50을 갖는 환자의 백분율, EASI 점수에서의 기준선으로부터의 변화 백분율 및 SCORAD에서의 기준선으로부터의 변화 백분율을 포함하였다. IGA 및 소양증 VAS의 개선은 위약보다 숫자상 더 높았다. 소양증은 증등도 내지 중증의 AD를 갖는 환자의 감소된 QoL에 대한 중요한 기여자로 생각되고, 아마도 소양증에서의 개선으로 인해, 레브리키주맵 125mg Q4W 투약에 의해 (DLQI 및 ADIQ에 의해 측정된 바대로) QoL 및 수면에서의 숫자상 더 큰 개선이 있었다. 일반적으로, 레브리키주맵의 효과는 20주까지 유지되는 EASI, IGA(0/1) 및 SCORAD 반응을 포함하여 몇몇 결과에서 8주 추적관찰 기간 동안 또한 유지되었다.
- [0266] 다수의 종점에 걸쳐 관찰된 용량-반응 관계식 및 증가하는 용량 및 기간에 의한 개선된 효율에 대한 경향을 고려하여, (로딩 용량 또는 더 높은 용량, 예컨대 250mg Q4W의 형태의) 용량 및/또는 치료 기간의 추가의 증가가 개선된 효율을 발생시킬 수 있다는 것을 가정하는 것이 합당하다. 더욱이, 천식 환자에서의 FEV₁(Hanania et al., Thorax 2015;70(8):748-756)와 AD 환자에서의 EASI/IGA 종점 사이의 레브리키주맵 용량-반응 관계식에서의 관찰된 차이는 AD가 반응 안정기를 달성하도록 레브리키주맵의 더 높은 용량을 사식 요할 수 있다는 것을 제안한다. 이것은 천식 환자에 대한 아토피성 피부염 환자 중에서 더 높은 IL-13 부담과 일치할 것이다.
- [0267] 이 연구에 대한 프로토콜은 무작위화에 적절한 2주 시운행 기간 동안 1일 2회 TCS에 의한 환자 순응도를 요했다. 더구나, 환자는 이 시운행 기간 후 충분한 AD 증등도를 나타낸 경우 무작위화에 오직 적격이었다. 이 연구에 포함된 환자가 TCS에 의해 부적절하게 제어되었지만, 이 TCS 시운행 기간의 포함은 질환의 실질적인 개선을 발생시켰다. 이 개선은 억제된 기준선 AD 증등도 점수, 특히 가려움 측정치에 의해 입증되어서, 아마도 더 어려운 기준선 넘어 추가적인 개선의 입증을 발생시킨다.
- [0268] 치료 기간 동안, 프로토콜은 1일 2회 TCS의 계속된 도포를 지시하였고, 환자는 전자 다이어리에 의해 매일의 리마인더가 제공되었고; 이 연구에서의 환자는 모든 치료 그룹에서 88%의 높은 순응도로 TCS를 도포하였다. 매일의 TCS 사용이 연속적으로 및 무기한으로 이기 보다는 급성 병변에 대해 통상적으로 추천되지만, 이 개념 증명 2상 연구는 강렬하게 엄격한 TCS 도포 이외에 레브리키주맵의 잠재적인 효율을 이해하도록(Eichenfield et al., J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-132), 그리고 TCS 절약을 평가하지 않도록 추구되었다. 이 TCS 섭생이 장기간 치료 또는 임상 실행을 반영할 수 없으므로, TCS의 덜 빈번한 도포를 고려하였다. 그러나, 이 섭생은 TCS 라벨링과 일치하고, 제품 라벨링에 의해 지시되기보다 더 적은 빈도로 오프-라벨 사용에 관한 규제 우려가 있었다. 동시에, 배경 TCS, 예컨대 레브리키주맵 단일요법을 허용하지 않은 대안적인 설계가 대조군 아암 내에 실질적인 환자 탈락 및/또는 전가된 환자 실패를 발생시킬 것이라는 우려가 있었다. 실제로, 단일요법 환경에서의 생물학적 치료의 연구는, 이 연구에서 위약 아암에 대한 13%의 탈락률과 반대로, 대조군 아암 내에 대략 50%의 차수로 탈락/전가된 환자 실패를 발생시켰다(Simpson et al., N Engl J Med. 2016;375(24):2335-2348). 12주 치료 기간 동안 엄격한 TCS 도포는 위약 아암에서 관찰된 실질적인 반응을 아마도 설명한다. 연장된 및 빈번한 TCS 사용은 AD에서 진행성 개선을 발생시키는 것으로 나타났지만, 대부분의 가이드라인은 AE를 피하기 위해 제한하는 매일의 사용을 제안한다. 예를 들어, 문헌[Brunner et al., J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):169-178; Schneider et al., J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):295-9.e1-27; 및 Hanifin et al., J Am Acad Dermatol. 2004;50(3):391-404]을 참조한다. 더욱이, 위약 아암에서의 이 실질적인 반응은 위약과 레브리키주맵 치료 아암 사이의 더 큰 치료 차이가 관찰되지 않는 이유일 수 있다. 연장된 및 빈번한 TCS 사용의 비교적 높은 효율에도 불구하고, 부가 레브리키주맵 치료에 의해, 특히 AD 징후(EASI) 및 전반적 점수(SCORAD)에서의 유의미한 개선이 여전히 있었다.
- [0269] 항-IL-4R α 단일클론 항체인 두필루맵은 증등도 내지 중증의 AD를 갖는 환자에서 효율을 입증하였고, AD에서 최근에 허가되었다. IL-4R α 는 IL-4 및 IL-13 신호전달 둘 다에 대한 중요한 수용체 아단위인 것으로 생각된다. AD 환자에서의 두필루맵의 연구는, AD에서의 IL-13과 비교하여 IL-4의 상대 중요성이 확립되지 않았다는 경고로, AD를 치료하기 위한 IL-13 봉쇄의 가능성에 대한 통찰을 제공한다. IL-13 및 IL-4 둘 다는 중첩하는 생물학 및 효과기 기능을 공유하고; 예를 들어, 둘 다는 T-헬퍼 2-세포 발생, IgE 생성, 호산구 동원, 항균제 펩타이드의 하향조절을 통한 상피 장벽 통합성 파괴, 섬유증 및 감소된 필라그린 발현에서 역할을 한다. 예를 들어, 문헌[Paternoster et al., Nat Genet. 2011;44(2):187-192; Kagami et al., Clin Exp Immunol. 2005;141(3):459-466]을 참조한다. 생물학에서의 이러한 높은 중첩 때문에, IL-13 단독의 봉쇄는 더 특이적인 표적화된 작용으로, 조합되어 IL-13 및 IL-4의 봉쇄에 대한 AD에서의 필적하는 개선을 잠재적으로 제공할 수 있

었다. 또한, 가용성 사이토카인, 예컨대 IL-13의 표적화는, 투약 빈도에서의 개선을 생성하면서, 선형 PK 프로필의 이점을 제공할 수 있다. 이것은 부분적으로 레브리키주맙 Q4W를 투약하는 능력을 설명하고, 유지 동안 덜 빈번한 투약을 허용할 수 있다. 반대로, 수용체 표적화는, Q2W 투약된 두필루맙에 의한 경우처럼, 약물 중단 또는 중지 후 농도의 신속한 감소를 발생시킬 수 있는 표적 매개된 약물 청소와 연관된다(Kovalenko et al., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. (2016) Nov;5(11):617-624).

[0270] 이 연구의 결과는 IL-13 매개된 신호전달 경로가 AD의 발병에서 중요한 역할을 한다는 것을 제안하고, 이 사이토카인의 봉쇄는 유의미한 임상 이익을 발생시킬 수 있었다. 중등도 내지 중증의 AD를 갖는 환자는 단일 용량 및 집중적인 TCS 사용에도 불구하고 레브리키주맙 치료에 의한 개선을 보여주었다. 더 빈번하거나 더 높은 투약으로 및 더 큰 집단에서, 상이한 배경 섭생(또는 이의 부재)에서 더 긴 기간의 미래의 연구는 AD에서 IL-13 단독을 표적화하는 것의 역할을 명확히 하는 것을 도울 것이다.

[0271] 실시예 3 - 대안적인 투약 섭생

[0272] 대안적인 레브리키주맙 투약 섭생이 개발될 수 있고 효율을 입증하도록 예측될 수 있는지를 평가하기 위해, 본 발명자들은 하기 기재된 바와 같은 신규한, 기전 기반, 종적 PK-PD 모델을 개발하였다. 모델은 다양한 대안적인 투약 섭생, 예를 들어 다양한 로딩 용량, 이어서 후속하여 다양한 유지 용량, 예를 들어 정기적인 시간 간격으로 투약된 레브리키주맙의 고정 용량, 또는 다양한 더 낮은 고정 용량 또는 더 높은 고정 용량, 또는 레브리키주맙에 의한 증가된 치료 간격(이들로 제한되지는 않음)의 예측된 효율, 예를 들어 EASI-75 점수를 모의하도록 사용되었다.

[0273] 모델 개발은 상기 기재된 II상 임상 연구 I의 실행 동안 수집된 약물역학적 및 효율의 원시 데이터에 의해 시작하였다. 아토피성 피부염 환자에서의 레브리키주맙 약물역학적 데이터는 천식 환자 및 건강한 지원자로부터 얻은 약물 농도에 기초하여 개발된 레브리키주맙 집단 PK 모델로부터 이루어진 예측과 일치하였다(데이터 비공개). 이것은 하기 기재된 바와 같은 아토피성 피부염 PK-PD 모델의 개발을 촉진하도록 레브리키주맙 집단 PK 모델의 사용을 허용하였다.

[0274] 레브리키주맙의 아토피성 피부염 PK-PD 모델은 임상 연구 I 및 이전에 확립된 레브리키주맙 집단 PK 모델로부터 12주까지 EASI 점수에 기초하여 개발되었다. PD 반응 효과는 EASI 점수의 감소였다. 위약 및/또는 TCS 투여의 효과는 또한 모델로 통합되었다. 공변량 분석은 기준선 EASI 점수가 K_{out} (조직 복원 속도 상수임) 및 E_{con} (위약/TCS 효과임) 둘 다에 대한 유의미한 공변량이라는 것을 제안한다. 최종 모델은 도 5에 도시되어 있고, 모델 매개변수는 표 4에 제공된다.

표 4. 레브리키주맙 아토피성 피부염 모델 매개변수

매개변수	예상치	95% CI
k_{out} (일 ⁻¹)	0.0540	(0.0379, 0.0819)
E_{con}	0.268	(0.200, 0.361)
E_{max}	0.729	(0.363, 1.00)
EC_{50} (μg/mL)	8.08	(0.612, 44.1)
k_{out} 에 대한 기준선 효과	-0.280	(-0.821, 1.42)
E_{con} 에 대한 기준선 효과	-0.639	(-1.93, 0.235)
$\omega_{k_{out}}$	0.468	(0.171, 0.836)
$\omega_{E_{con}}$	1.05	(0.817, 1.16)
$\rho_{k_{out} \times E_{con}}$	-0.443	(-1.00, 0.204)
σ	0.469	(0.427, 0.501)

신뢰도 간격은 1000 부트스트랩 샘플에 대해 예상된 매개변수의 2.5 및 97.51 백분위이다; 기호의 설명을 위해 도 5 도면 설명을 참조한다.

[0275]

[0276] 모델은 소정의 가정, 예컨대 노출-반응 관계식이 모든 약물 농도에 걸쳐 유사하다는 가정을 포함하지만, 본 발명자들은 이것이 연구 1에서 관찰된 로우(raw) EASI 점수의 변화를 적절히 기재한다는 것을 발견하였다. 추가적으로, 모델은 이 목적을 위해 설계되지 않음에도 불구하고 매우 잘 연구 1로부터 12주에 걸쳐 EASI-50, EASI-75 및 EASI-90 반응을 예측할 수 있었다. 이 결과는 모델에 대한 추가적인 검증을 제공하고, 이의 정확성 및 견고함에서 본 발명자들의 신뢰도를 증가시켰다.

[0277] 본 발명자들은 다수의 투약 섭생을 모의하도록 최종 모델을 사용하였고, 이후 본 발명자들은 치료 동안 다양한 시간에 EASI 점수를 예측하였다. 모의된 투약 섭생은 하기 표 5에 제공된다. 모든 모의는 24주 시간 기간에 걸쳐 수행되었다. 4주마다 1회 투여된 125mg의 투약 섭생은 모든 모의된 결과를 비교하도록 기준 점으로서 사용되

었다. 표 5에 기재된 바대로, 모의된 투약 섭생은 4개의 그룹으로 광범위하게 카테고리화되고: 그룹 1 섭생은 로딩 용량 및 유지 용량 순열이고, 그룹 2 섭생은 4주마다 1회 투여된 250mg 기반 순열이고, 그룹 3 섭생은 8주마다 1회 투여된 250mg 기반 순열이고, 그룹 4 섭생은 4주마다 1회 투여된 37.5mg에 기초한 더 낮은 투약 순열이었다.

표 5. 레브리키주맵 AD 모델에 의해 모의된 투약 섭생.

로딩 용량	유지 용량	기간	그룹
1 일에 250 mg	4 주에 시작하여 4 주마다 125 mg	24 주	1
1 일에 250 mg, 15 일에 250 mg	4 주에 시작하여 4 주마다 125 mg	24 주	1
1 일 및 29 일에 250 mg	8 주에 시작하여 4 주마다 125 mg	24 주	1
1 일에 500 mg	4 주에 시작하여 4 주마다 125 mg	24 주	1
무	1 주에 시작하여 4 주마다 250 mg	24 주	2
1 일에 500 mg	4 주에 시작하여 4 주마다 250 mg	24 주	2
무	1 주에 시작하여 8 주마다 250 mg	24 주	3
1 일에 500 mg	4 주에 시작하여 8 주마다 250 mg	24 주	3
무	4 주마다 37.5 mg	24 주	4
1 일에 125 mg	4 주마다 37.5 mg	24 주	4

[0278]

[0279]

그룹 1 레브리키주맵 투약 섭생의 각각에 의해 시간에 걸쳐 EASI-75를 달성한 환자의 모의는 도 6에 도시되어 있다. PK-PD 모델은 모든 로딩 용량 순열이 125mg의 4주마다 1회 섭생 단독에 비해 EASI-75 반응의 작은 개선을 발생시킨다는 것을 예측하였다. 이 개선은 곡선의 중간 부분에서 가장 명확하고(예를 들어, 56일 내지 84일), 더 늦은 시점에 대부분 회석되었다(140일 내지 168일).

[0280]

그룹 2 레브리키주맵 투약 섭생의 각각에 의해 시간에 걸쳐 EASI-75를 달성한 환자의 모의는 도 7에 도시되어 있다. PK-PD 모델은 250mg의 4주마다 1회 기반 섭생이 곡선의 중간 부분 동안 125mg의 4주마다 1회 섭생으로부터 분리(즉, EASI-75에서의 개선)를 보여주고, 분리가 더 늦은 시점에 유지된다는 것을 예측하였다.

[0281]

그룹 3 레브리키주맵 투약 섭생의 각각에 의해 시간에 걸쳐 EASI-75를 달성한 환자의 모의는 도 8에 도시되어 있다. PK-PD 모델은, 휴약 주에(예를 들어, 12주 및 20주에) 약간의 개선 및 다음의 용량이 주어지기 전의 주 동안(예를 들어, 8주 및 16주에) 약간의 불량한 결과로, 8주마다 1회 투여된 250mg 섭생이 4주마다 1회 투여된 125mg 섭생에 필적하는 효율을 갖는다는 것을 예측하였다.

[0282]

그룹 4 레브리키주맵 투약 섭생의 각각에 의해 시간에 걸쳐 EASI-75를 달성한 환자의 모의는 도 9에 도시되어 있다. PK-PD 모델은 4주마다 1회 투여된 37.5mg 섭생이 4주마다 1회 투여된 125mg 투약 섭생보다 덜 효율적이라는 것을 예측하였다.

[0283]

요약하면, 레브리키주맵 아토피성 피부염 PK-PD 모델은 모든 "4주마다 1회" 레브리키주맵 투약 섭생이, 4주마다 1회 투여된 37.5mg의 레브리키주맵의 용량을 포함한 투약 섭생을 제외하고, 4주마다 1회 투여된 125mg(상기 기재된 II상 임상 연구 I에서 임상적으로 시험된 용량)에 의해 달성된 EASI-75 점수와 비교하여 동등하거나 더 양호한 EASI-75 점수를 제공한다는 것을 예측하였다. 이 모의는 4주마다 1회 투여된 37.5mg의 레브리키주맵이, EASI-75 점수에 의해 평가된 바대로, 임의의 다른 모의된 투약 섭생보다 덜 효율적인 것으로 예측된다는 것을 보여주었다.

[0284]

레브리키주맵 아토피성 피부염 PK-PD 모델은 또한 최고의 EASI-75 결과가 16주 내지 24주의 치료 기간 동안 4주마다 1회 투여된 250mg의 레브리키주맵(로딩 용량의 유 또는 무)에 의해 얻어진다고 예측하였다. 모델은 또한 로딩 용량의 포함이 더 이른 시점에(예를 들어, 8주 또는 12주에) EASI-75 결과를 개선하였지만, 로딩 용량이 부족한 투약 섭생과 비교하여 이 개선의 영향이 시간이 지나면서(예를 들어, 20주 또는 24주에) 감소한다는 것을 예측하였다. 따라서, 로딩 용량의 포함은 치료의 과정에서 이르게 환자에 개선된 치료 이익을 제공할 수 있다. 마지막으로, 모델은 8주마다 1회의 250mg의 레브리키주맵의 투여가 4주마다 1회의 125mg의 레브리키주맵의 투여에 의해 예측된 EASI-75 결과와 유사한 EASI-75 개선을 발생시킨다는 것을 예측하였다. "250mg q8w 섭생"에 대한 EASI-75에서의 전체 개선은 250mg 용량이 투여되지 않을 때의 주 동안(예를 들어, 4주에) 다소 높지만 250mg 용량 투여 바로 전에(예를 들어, 8주에) "125mg q4w 섭생"보다 약간 더 낮은 것으로 예측되었다. 따라서, 여기 기재된 모델링 결과는 다수의 레브리키주맵 투약 섭생이 아토피성 피부염 환자에 치료학적 이익을 제공하도

록 예측된다는 것을 입증한다.

[0285]

실시에 4 - 임상 연구 II

[0286]

임상 연구 II는 TCS에 의해 부적절하게 제어된 지속적인 중등도 내지 중증의 AD를 갖는 성인 환자(18세 내지 75세)에서 레브리키주맙 단일요법의 안전성 및 효율을 평가하기 위한 II상, 무작위화된, 오픈 라벨 연구였다. 연구 II 계획은 도 10에 제공된다.

[0287]

스크리닝. 연구에 등록하는 데 적절한 환자는 하기 기재된 모든 적격성 기준을 충족해야 했다.

[0288]

포함 기준은 하기를 포함하였다: 18세 내지 75세; 하니핀/라카 기준에 의해 진단되고, 스크리닝 시 적어도 1년 동안 존재한 AD; 스크리닝 시 라카/랑엔란드 기준에 의해 등급화된 바대로 중등도 내지 중증의 AD; AD의 치료를 위한 적어도 매일의 TCS 및 정기적인 유화제의 1개월 이상(스크리닝 방문 전 3개월 내)의 치료 섭생에 대한 부적절한 반응의 병력; 스크리닝 및 시운행 기간의 종료(방문 3) 시 14 이상의 EASI 점수, 스크리닝 및 시운행 기간의 종료(방문 3) 시 3(5점 척도) 이상의 IGA 점수; 스크리닝 시 10% 이상의 체표면적(BSA)의 AD 관여; 및 스크리닝 시 3 이상의 소양증 VAS 점수(SCORAD의 일부로서 측정됨); 치료 기간으로 진입(1일) 시 프로토콜 규정된 2주 시운행 기간 TCS 섭생(14일 중 적어도 10일)의 준수.

[0289]

배제 기준은 하기를 포함하였다: 레브리키주맙을 포함하는 임의의 항-IL-13 또는 항-IL-4/IL-13 치료의 과거 및/또는 현재의 사용; 스크리닝 전 4주 내에 또는 조사 중 물질의 5 반감기 내에(어든 것이든 긴 것) 조사 중 물질의 사용; 생물학적 제제에 대한 중증 알레르기 반응 또는 아나필락시스 반응 또는 레브리키주맙 주사의 임의의 성분에 대한 확인된 과민성의 병력; 연구에 사용된 TCS 생성물이 함유한 임의의 다른 성분 또는 TCS에 대한 과민성; 시운행 기간 전 7일 내에 임의의 상보성, 대안적 또는 동종요법 약제, 예를 들어 식물요법, 전통적 또는 비전통적 한약, 필수 지방산 또는 침술(이들로 제한되지는 않음)의 사용 또는 연구 동안 이러한 약제의 필요; 40kg 미만의 체중 또는 38kg/m² 초과와 체질량지수; 다른 피부 병태, 예를 들어 T 세포 림프종 또는 알레르기 접촉 피부염(이들로 제한되지는 않음)의 증거; 스크리닝(-15일) 시 활성 피부 감염의 증거 또는 이에 대한 진행성 치료(국소 항생제 포함); 소정의 감염; 최근의 또는 활성(6개월 내의) 기생충 감염, 특히 선충(예를 들어, 회충, 십이지장충), 편형동물(예를 들어, 주혈흡충) 감염의 병력, 또는 리스테리아 감염의 병력; 방문 1 전 12개월 내에 치료를 요하는 활성 결핵; 급성 또는 만성 간염의 증거 또는 확인된 간경화증; 확인된 면역결핍증, 예를 들어 HIV 감염; 스크리닝 시 TCI(국소 칼시뉴린 저해제)의 사용; 스크리닝 방문 전 4주 내에 태닝 부스/진찰실의 사용; 스크리닝의 3개월 내에 알레르겐 면역요법; 기준선 방문(1일) 전 4주 내에 생 약독화된 백신의 수취; 연구 동안 계획된 수술; 스크리닝 ECG 또는 실험실 시험(혈액학, 혈청 화학 및 요검사)에서 임상적으로 유의미한 비정상; 스크리닝 동안 2.0 x 정상 상한(ULN) 이상의 AST, ALT 또는 전체 빌리루빈 상승; 확인된 현재의 악성종양 또는 피부의 기저 또는 편평 세포 암종 또는 제자리 암종을 포함하여 잠재적인 악성종양에 대한 현재의 평가; 적절하게 치료된 자궁경부의 제자리 암종, 비흑색종 피부 암종을 제외하고, 스크리닝 전 5년 내에 악성종양의 병력; I 병기 자궁암; 및 치료에도 불구하고 비제어된 다른 임상적으로 유의미한 의학 질환.

[0290]

시운행 기간. 스크리닝 이후에, 적절한 환자는 2주 시운행 기간(-14일 내지 -1일)에 진입하였다. 시운행 기간 후, 환자는 이들의 연구 전 TCS(및 다른 AD 약제)의 사용을 중단하고, 하기 기재된 바와 같은 프로토콜 규정된 국소 치료 섭생을 시작하였다. 시운행 기간의 첫날(-14일)에, 환자는 시운행 기간에 걸쳐 사용을 위해 TCS를 받았다. 구체적으로, 환자는 몸에서의 사용을 위해 트라이아미시놀론 아세트나이드 0.1% 크림을 받고, 안면 및 간찰 부위에서의 사용을 위해 하이드로코티손 2.5% 크림을 받았다. 환자는 적어도 1일 1회 모든 건성 피부 표면에 유화제를 도포하고 1일 2회 활성 피부 병변에 크림을 도포하고, 이환되지 않은 부위에 크림을 도포하지 않도록 지시받았다.

[0291]

시운행 기간의 종료 시, 질환 중증도의 평가를 수행하고, EASI 및 IGA(상기 포함 기준 참조)에 의해 평가된 바대로 중등도 내지 중증의 AD를 계속해서 나타낸 환자는 연구 약물(레브리키주맙) 또는 TCS 단독에 대한 무작위화에 적격이었다.

[0292]

치료 기간(1주 내지 12주). 시운행 기간의 종료 시, 프로토콜 규정된 TCS 섭생의 준수를 나타내고 적격성 기준(상기 포함 기준 참조)을 계속해서 충족한 환자를 무작위화하였다. 전체 대략 50명의 환자를 하기 2개의 치료 그룹 중 하나로 (1:1) 무작위화하였다(도 10 참조): 그룹 1: 전체 3개의 용량 동안 4주마다(Q4W) 피하(SC) 주사로 투여된 125mg의 레브리키주맙; 및 그룹 2: TCS 크림 단독. 그룹 1로 무작위화된 환자는 프로토콜 규정된 TCS 섭생을 받지 않았고, 그룹 2로 무작위화된 환자는 시운행 기간 동안 적용되는 동일한 TCS 섭생(오직 병변 피부에 1일 2회)을 이용하여 계속해서 TCS를 도포하였다.

- [0293] **안전성 추적관찰 기간(13주 내지 20주).** 치료 기간(1주 내지 12주) 동안 연구 치료를 완료한 모든 환자는 추가적인 8주(13주 내지 20주) 동안 안전성에 따랐다. 이 안전성 추적관찰 기간 동안, 그룹 2(오직 TCS)에서의 환자는 시운행 및 치료 기간 동안 규정된 바와 같은 프로토콜 규정된 TCS 섭생을 적용하는 것이 더 이상 요구되지 않았다. 대신에, 트라이암시놀론 아세트나이드 0.1% 크림 및/또는 하이드로코티손 2.5% 크림은 환자 및 연구 조사자에 의해 결정된 바대로 오직 활성 피부 병변에 도포될 수 있었다. 마찬가지로, 치료 그룹 1(레브리키주맙 단일요법)에서의 환자는 환자 및 연구 조사자에 의해 결정된 바대로 오직 활성 피부 병변에서 트라이암시놀론 아세트나이드 0.1% 크림 및/또는 하이드로코티손 2.5% 크림을 사용할 수 있었다. 모든 환자는 건성 피부에 적어도 1일 1회 유화제를 계속해서 도포할 것이 권고되었다.
- [0294] 국소 칼시뉴린 저해제(TCI)는 이 연구 동안 어떤 시간에도 허용되지 않았다. 스크리닝 시 TCI를 사용한 환자는 연구 동안 TCI를 중단할 것에 동의하는 경우 및 조사자의 의견으로, TCI의 사용을 중단하고 대신에 프로토콜 규정된 TCS 크림을 사용하는 것이 안전한 경우 연구에 참여하는 것이 허용되었다.
- [0295] **레브리키주맙 용량 및 스케줄에 대한 근거.** 연구 II에 대한 레브리키주맙 용량 및 스케줄에 대한 근거는 연구 I에 대해 상기 기재된 이유와 유사하였다. 하나의 레브리키주맙 용량 섭생(125mg Q4W[그룹 1])은 이 II상 연구에서 시험되었다. 125mg Q4W 용량 섭생은 가능한 유효 용량으로서 포함되고, 천식에서의 레브리키주맙의 핵심적 III상 성인 연구(LAVOLTA I 및 II)에서 연구된 가장 높은 용량 섭생이었다. IL-13의 역할에서의 예상된 유사성 및 천식과 AD 사이의 약물역학을 고려하여, 이 용량이 AD를 갖는 환자에서 효과적이라는 것이 가정되었다.
- [0296] 그러나, 상기 기재된 바대로, LAVOLTA I 및 II 연구의 결과는 일관성 없다. dx(dot)doi(dot)org(/S2213-2600(16)30265-X에서 이용 가능한 Hanania et al., Lancet Respir Med 2016, 2016년 9월 5일에 온라인 공개됨. 연구 둘 다는 명확한 용량 반응을 나타내지 않지만, 약물역학적 및 약물동력학 결과는 이전에 기재된 II상 연구로부터의 것과 일치하여서, 약물 노출이 유사하고 IL-13 경로가 저해된다는 것을 나타낸다. 상기 Hanania 등의 문헌(2016). 따라서, 레브리키주맙이 본 명세서에 기재된 투약 섭생에서 아토피성 피부염 환자에게 임상적으로 의미 있는 이익을 제공하는지가 불명확하다.
- [0297] II상 연구에 대한 1차 종점은 12주에 측정되었다. 12주에 평균 혈청 레브리키주맙 최저 농도는 125mg Q4W를 받은 환자에 대해 정상 상태 값의 90% 초과인 것으로 예상되었다. 또한, 125mg Q4W 용량에 대해, 12주에 예상된 최저 농도는 II상 천식 임상 실험에서 레브리키주맙이 생물학적 활성을 나타낸 범위 내에 있을 것이다.
- [0298] **대조군에 대한 근거.** 치료 그룹 2에서의 환자는 TCS 크림 단독을 받았고, 따라서 활성 비교자로서 작용하였다. 이 치료 그룹은 TCS와 비교하여 단일요법으로서 레브리키주맙의 안전성 및 효율을 적절히 평가하기 위해 레브리키주맙 SC에 대한 대조군으로서 사용되었다.
- [0299] TCS 사용이 임상 실험에서 관리 표준이므로, 활성 TCS 비교자 그룹이 포함되었다(European Academy of Dermatology and Venereology [EADV] 2009 가이드라인; Darsow et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:317-28; American Academy of Dermatology 2014 가이드라인; Eichenfield et al., J Am Acad Dermatol 2014;71(1):116-32).
- [0300] **효율 결과 측정치.** 이 연구에 대해 TCS 단독과 비교된 레브리키주맙 단일요법의 탐색적 효율 결과 측정치는 순서대로 하기와 같다: (i) 12주에 기준선 EASI로부터의 50% 또는 75%(EASI 50/75)의 감소를 갖는 환자의 백분율 (EASI-50 및 EASI-75는 기준선과 비교하여 12주에 EASI 점수의 각각 50% 및 75%의 감소로서 정의됨); (ii) 12주에 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 및 절대 변화; (iii) 12주에 0 또는 1의 IGA 점수를 달성한 환자의 백분율; (iv) 12주에 IGA의 기준선으로부터의 2점 이상의 감소를 갖는 환자의 백분율; (v) 12주에 IGA의 기준선으로부터의 절대 변화; (vi) 12주에 0 또는 1의 IGSA 점수를 달성한 환자의 백분율; (vii) 12주에 IGSA의 기준선으로부터의 2점 이상의 감소를 갖는 환자의 백분율; (viii) 12주에 IGSA의 기준선으로부터의 절대 변화; (ix) 12주에 SCORAD의 기준선으로부터의 백분율 및 절대 변화; (x) 12주에 SCORAD 점수의 기준선으로부터의 50% 또는 75%의 감소(SCORAD 50/75)를 갖는 환자의 백분율; (xi) 12주에 영향을 받은 전체 체표면적(BSA) %의 기준선으로부터의 백분율 변화; (xii) 12주에 소양증 VAS(SCORAD의 일부로서 평가됨)에 의해 측정된 바와 같은 소양증의 기준선으로부터의 절대 및 백분율 변화; (xiii) 기준선으로부터 12주로의 질환 악화의 수; 및 (xiv) 12주 전에 비프로토콜 규정된 TCS를 받은 환자의 백분율.
- [0301] **안전성 결과 측정치.** 이 연구에 대한 안전성 결과 측정치는 하기와 같았다: (i) TCS 단독과 비교된 단일요법으로서 사용된 레브리키주맙에 의한 12주에서의 치료 응급 부작용의 발생; (ii) 기준선에서 및 연구 동안에 인간 항-치료학적 항체(ATA)의 발병률; (iii) 연구에 걸쳐 피부 및 다른 기관계 감염의 빈도 및 중증도; 피부 감염의

임상 정의는 하기와 같았다: 감염의 진단은 벌꿀 색상의 딱지의 존재, 장액 분비, 농포 또는 발진의 부위에서의 통증(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 조사자의 임상 평가에 기초하고, AD 질환에서 열 또는 악화를 포함하는 전신 특징과 연관될 수 있다(상기 정의됨); (iv) 조사자에 의해 평가된 바대로 연구 약물의 중단 이후에 반동된 질환의 발생; 반동된 질환의 임상 정의는 치료를 시작하기 전보다 높은 중증도 수준으로 치료의 중단 후 질환 중증도의 상당한 악화였다(Hijnen et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(1) 85-9); (v) 기준선으로부터 12주로 주사 부위 반응의 발생; 및 (vi) 기준선으로부터 12주로 특별한 관심의 부작용을 포함하는, 치료 응급 부작용의 빈도 및 중증도.

[0302] **결과.** 임상 연구 II로부터의 중요한 효율 결과는 하기 표 6에 요약되어 있다. 데이터는 12주 연구 기간에 걸친 레브리키주맵 단일요법이 효과적이라는 것을 보여준다. EASI-75 및 EASI-90 결과는 레브리키주맵과 TCS 치료 아암 사이에 유사한 한편, IGA, SCORAD 및 소양증 결과는 TCS 아암에서보다 레브리키주맵 아암에서 다소 더 낮았다.

표 6. 12주에 중요한 효율 결과

종점	기준선으로부터 12 주		-14 일로부터 12 주	
	TCS (n=27)	레브리키주맵 (n=28)	TCS (n=27)	레브리키주맵 (n=28)
EASI-75	37.0%	39.3%	37.0%	42.9%
EASI-90	7.4%	14.3%	22.2%	14.3%
	25.9%	7.1%	25.9%	7.1%
EASI 의 % 변화	-57.7%	-44.0%	-64.0%	-53.8%
SCORAD 의 % 변화	-41.3%	-26.6%	-48.9%	-40.5%
BSA 의 % 변화	-43.2%	-43.2%	-47.5%	-52.2%
소양증 VAS 의 % 변화*	-34.9%	-14.5%	-53.2%	-39.6%

* 3 이상의 기준선 소양증 VAS 를 갖는 환자에서.

[0303]

[0304]

항-IL13 항체(레브리키주맵) 아미노산 서열

[0305]

하기 표는 VH, VL, 중쇄 서열 및 경쇄 서열과 함께 레브리키주맵의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 영역의 아미노산 서열을 보여준다. 하기 및 상기 기재된 바대로 서열의 표에 표시된 것처럼, VH 및 중쇄는 N 말단 글루타민을 포함할 수 있고, 중쇄는 또한 C 말단 라이신을 포함할 수 있다. 당해 분야에 널리 공지된 것처럼, N 말단 글루타민 잔기는 피로글루타메이트를 형성할 수 있고, C 말단 라이신 잔기는 제조 공정 동안 클리핑될 수 있다.

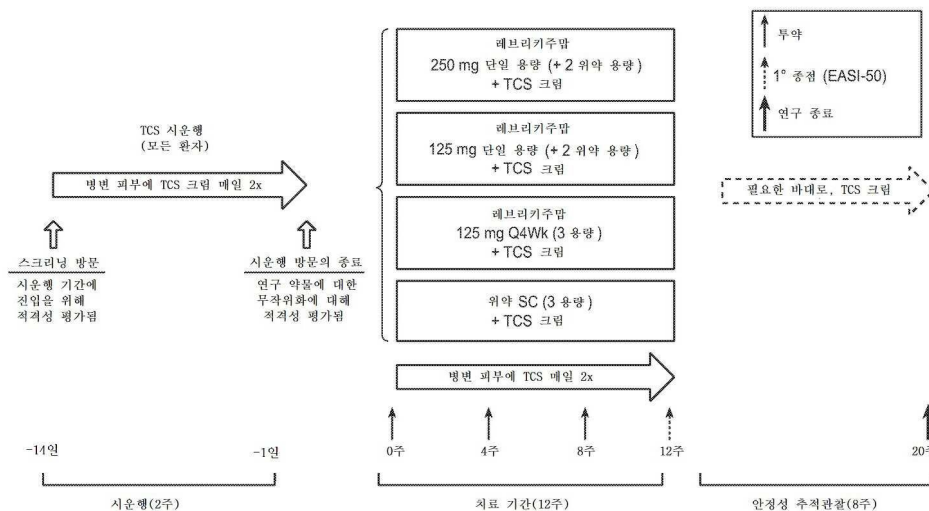
서열의 표

서열 번호	설명	서열
1	레브리키주맙 중쇄 가변 영역	VTLRESGPAL VKPTQTLTLT CTVSGFSLSA YSVNWIRQPP GKALEWLAMI WGDGKIVYNS ALKSRLTISK DTSKNQVVL MTNMDPVDTA TYCAGDGY PYAMDNWGQ SLVTVSS
2	레브리키주맙 경쇄 가변 영역	DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI K
3	대안적인 레브리키주맙 VH	QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLA AYSVNWIRQP PGKALEWLAM IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDI ATYYCAGDGY YPYAMDNWGQ GSLVTVSS
4	대안적인 레브리키주맙 VL	DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI KR
5	레브리키주맙 HVR-H1	AYSVN
6	레브리키주맙 HVR-H2	MIWGDGKIVYNSALKS
7	레브리키주맙 HVR-H3	DGYTPYAMDN
8	레브리키주맙 HVR-L1	RASKSVDSYGNSFMH
9	레브리키주맙 HVR-L2	LASNLES
10	레브리키주맙 HVR-L3	QQNNEDPRT
11	레브리키주맙 중쇄	QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLA AYSVNWIRQP PGKALEWLAM IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDI ATYYCAGDGY YPYAMDNWGQ GSLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSSLGKTIT CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPFCPAP EFLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPETCV VVDVSEQDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV VSVLTVLHQD WLNKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTL PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNVK TTPVLDSDG SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSL LSLGK
12	레브리키주맙 경쇄	DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI KRTVAAPSVE IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC

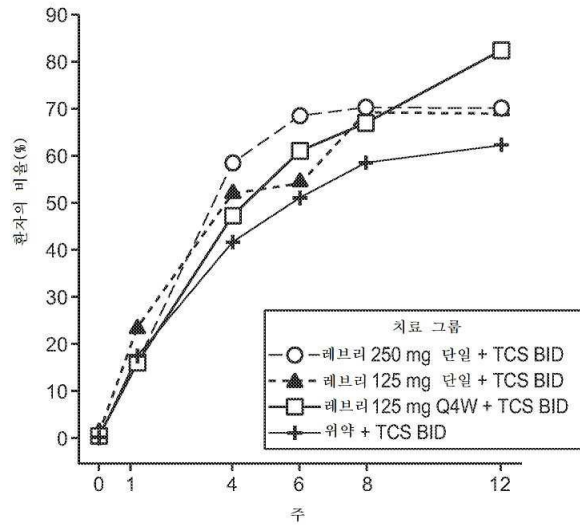
[0306]

도면

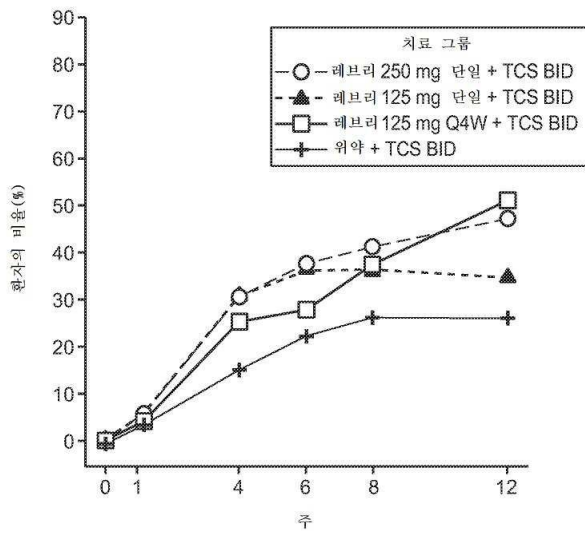
도면1



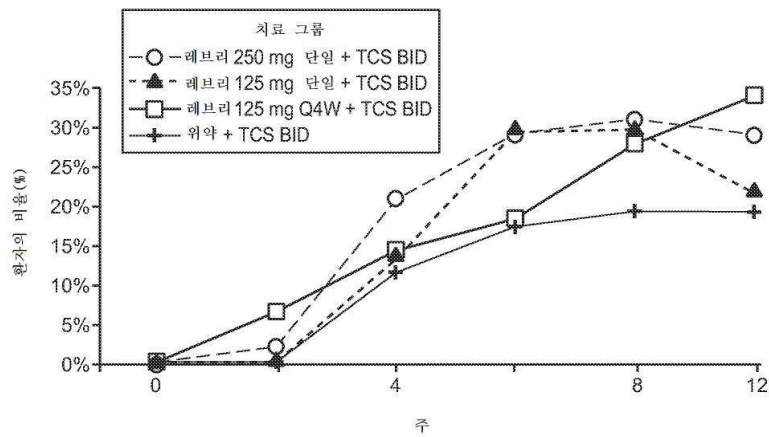
도면2a



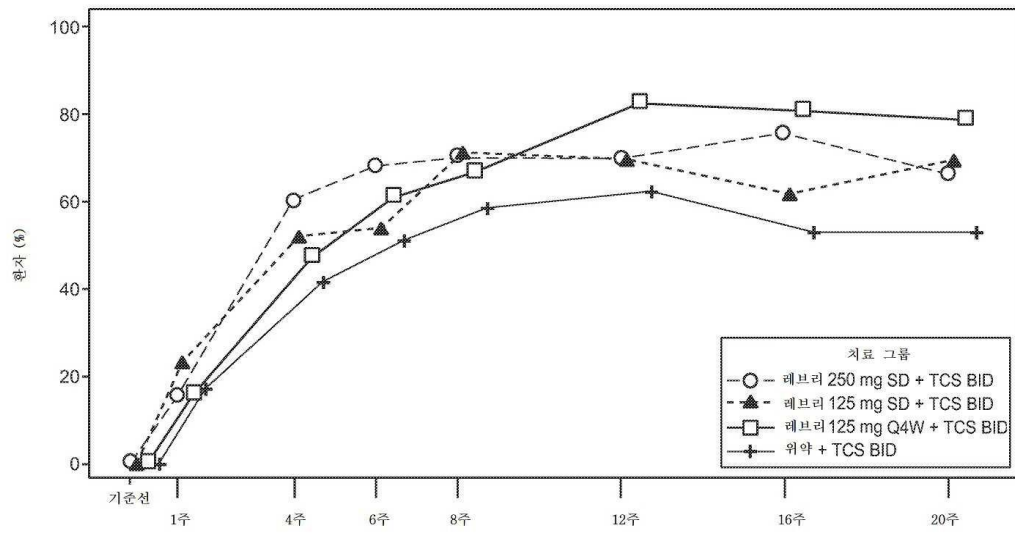
도면2b



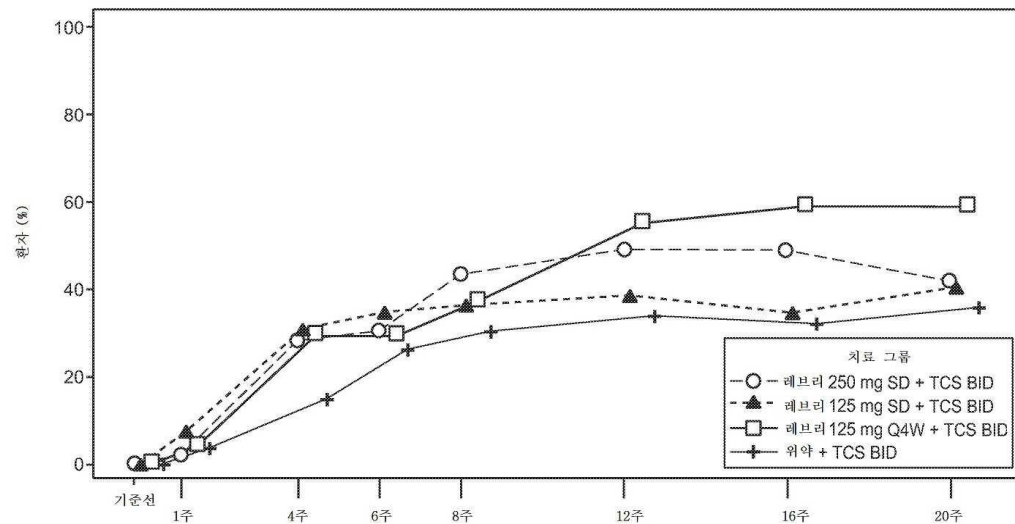
도면2c



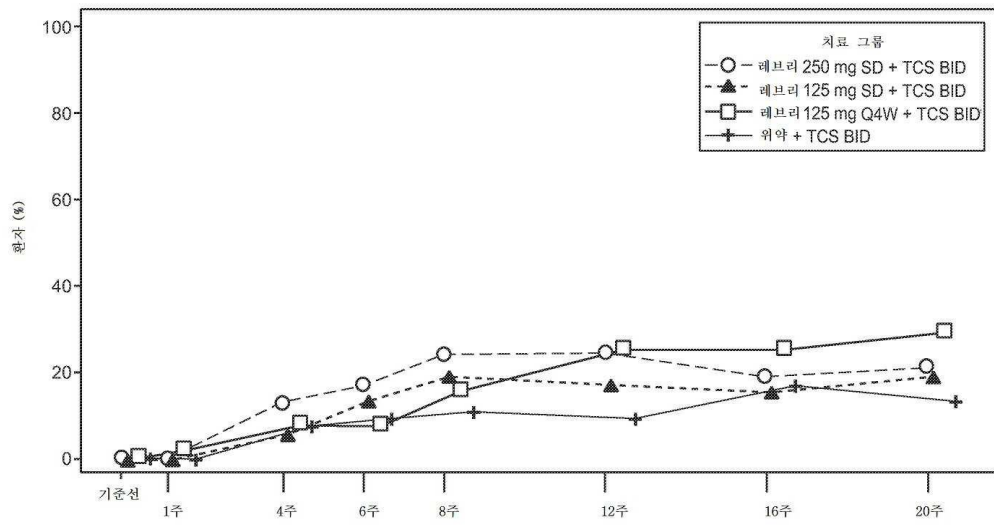
도면3a



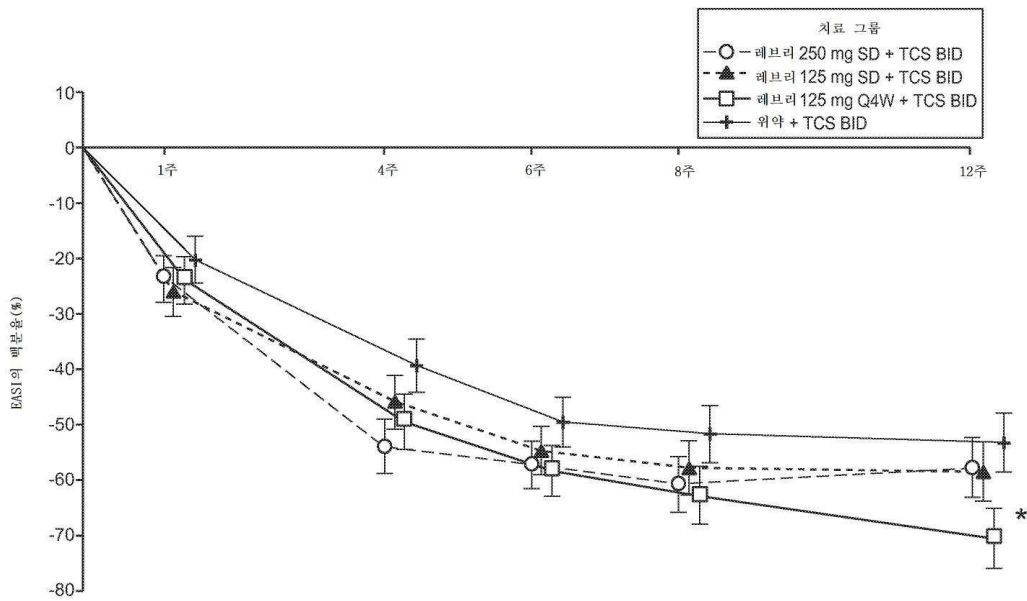
도면3b



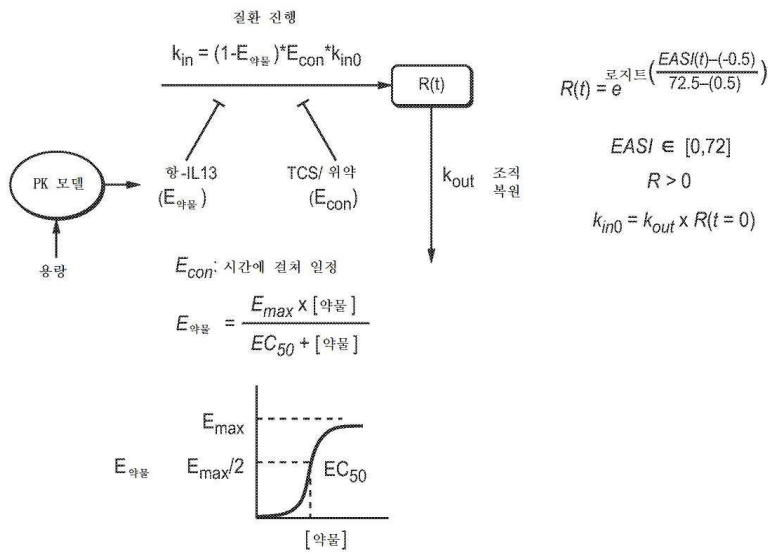
도면3c



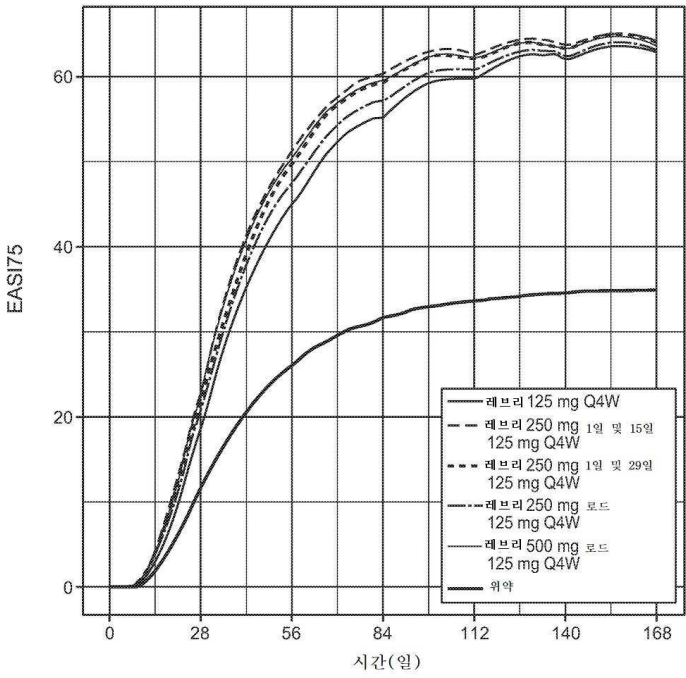
도면4



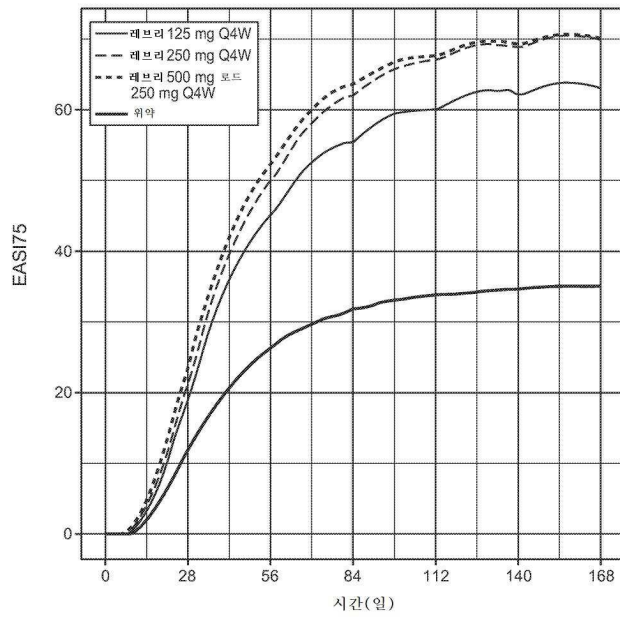
도면5



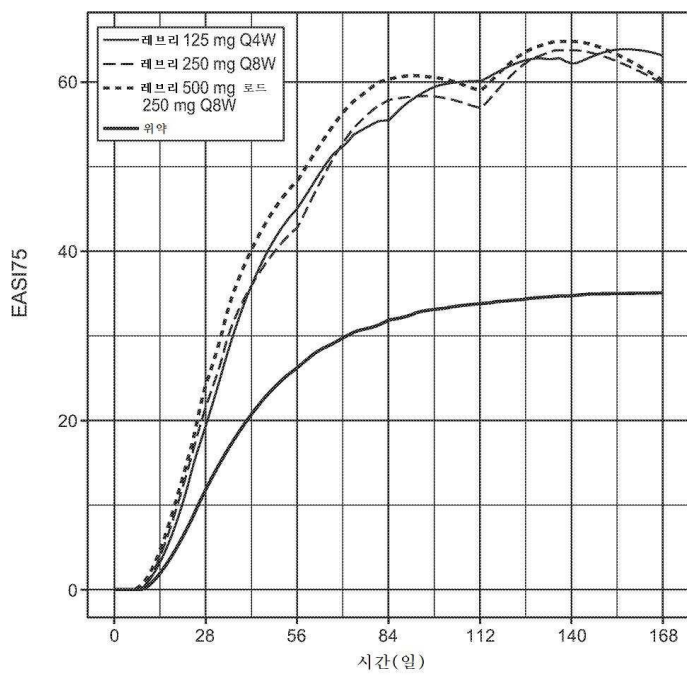
도면6



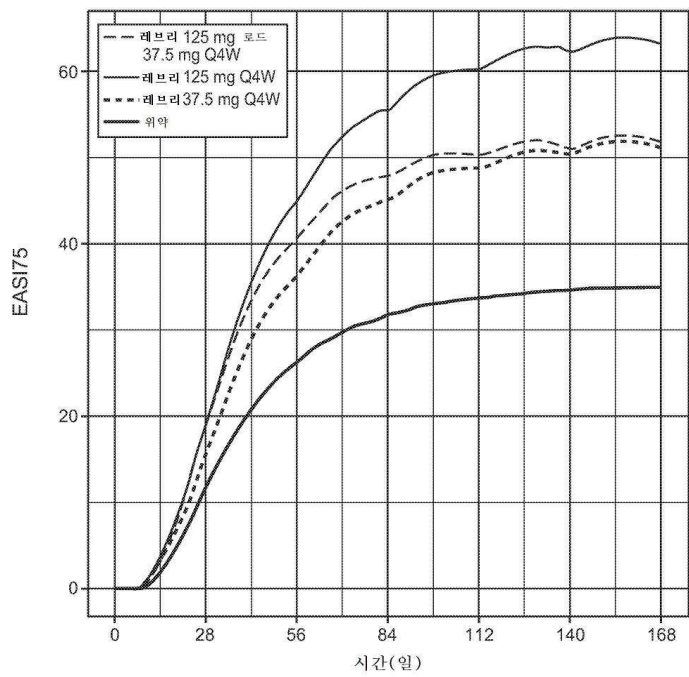
도면7



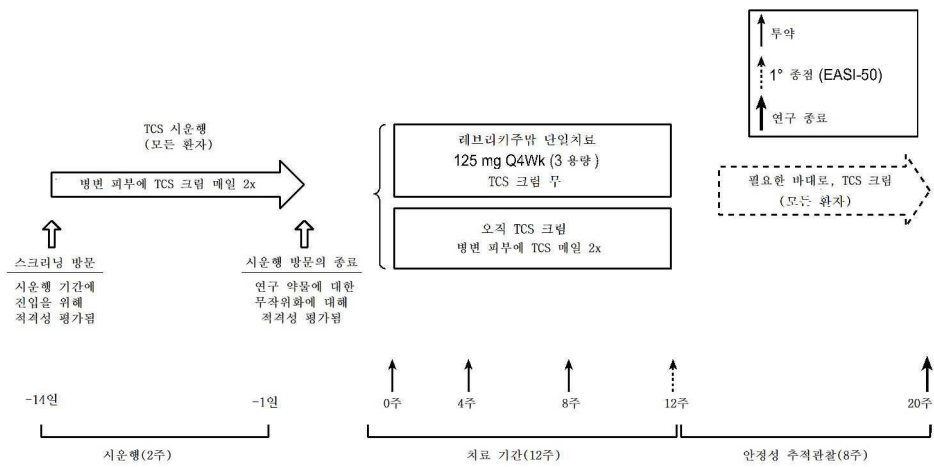
도면8



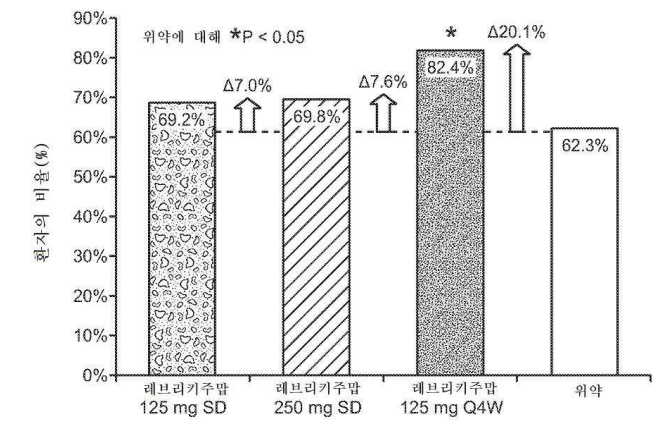
도면9



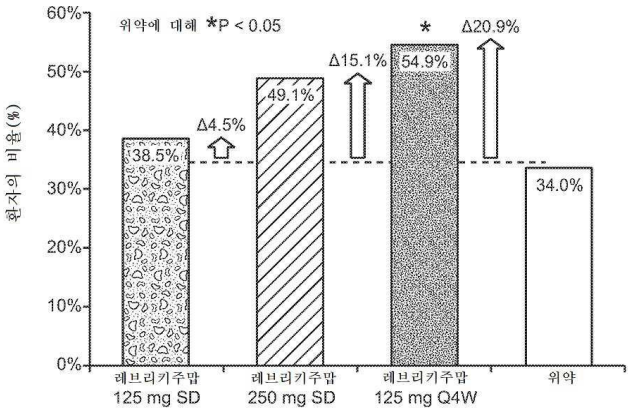
도면10



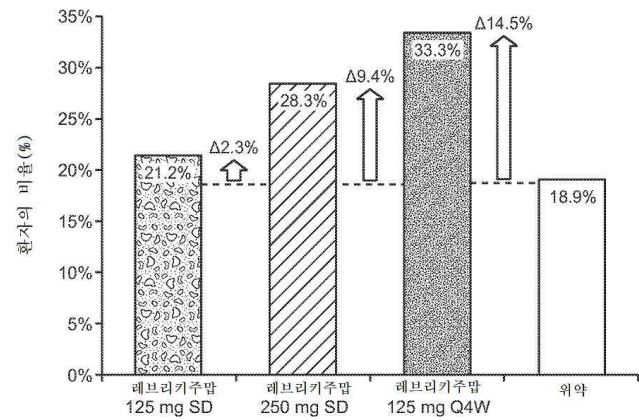
도면11a



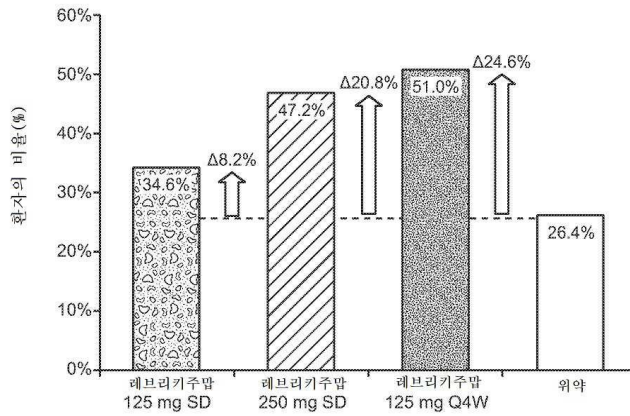
도면11b



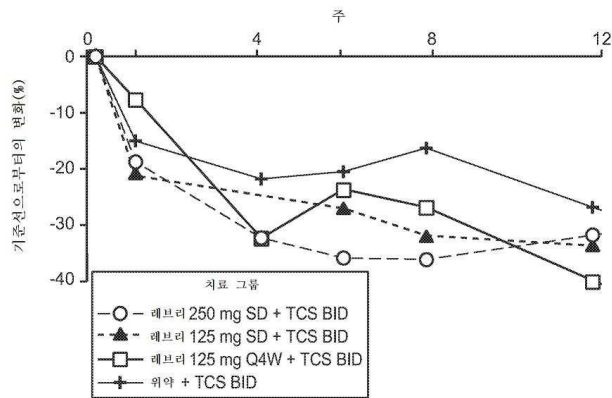
도면11c



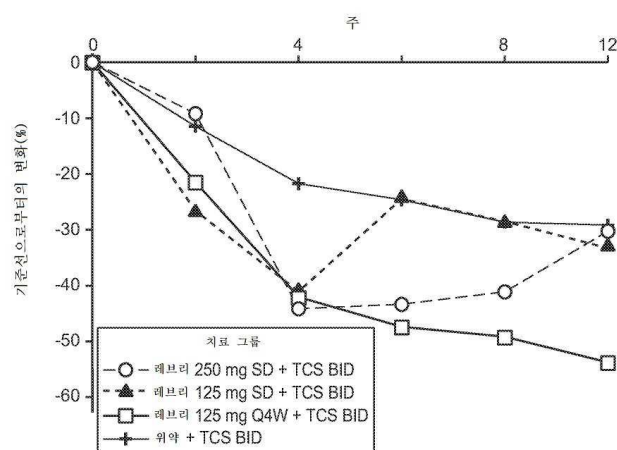
도면11d



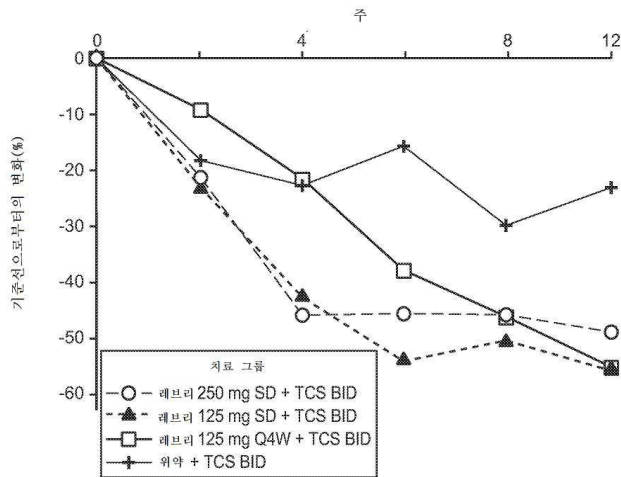
도면12a



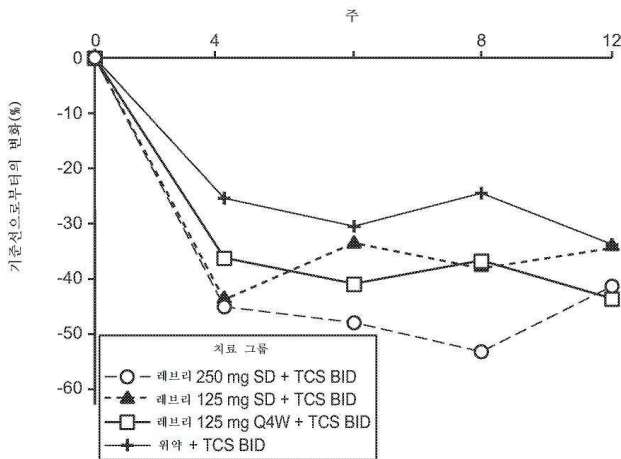
도면12b



도면12c



도면12d



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> GENENTECH, INC.

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

<120> USES OF IL-13 ANTAGONISTS FOR TREATING ATOPIC DERMATITIS

<130> W02018/057849

<140> PCT/US2017/052891

<141> 2017-09-22

<150> 62/539,037

<151> 2017-07-31

<150> 62/530,683

<151> 2017-07-10

<150> 62/527,204
 <151> 2017-06-30
 <150> 62/398,713
 <151> 2016-09-23
 <160> 12
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1
 Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Tyr Ser
 20 25 30
 Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
 35 40 45
 Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
 50 55 60
 Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
 65 70 75 80
 Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly
 85 90 95
 Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 2
 <211> 111
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

35 40 45
Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80
Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 4

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

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

100

105

110

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 5

Ala Tyr Ser Val Asn

1 5

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 6

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 7

Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn

1 5 10

<210> 8

<211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 8
 Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
 1 5 10 15

<210> 9
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 9
 Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 10
 Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Arg Thr
 1 5

<210> 11
 <211> 445
 <212> PRT

<213>
 > Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

355

360

365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 12

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 12

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215