



등록특허 10-2580468



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월21일

(11) 등록번호 10-2580468

(24) 등록일자 2023년09월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 16/2866* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7002686(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2014년06월03일  
심사청구일자 2023년01월20일
- (85) 번역문제출일자 2023년01월20일  
(65) 공개번호 10-2023-0017923  
(43) 공개일자 2023년02월06일  
(62) 원출원 특허 10-2022-7001662  
원출원일자(국제) 2014년06월03일  
심사청구일자 2022년01월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/040695  
(87) 국제공개번호 WO 2014/197470  
국제공개일자 2014년12월11일
- (30) 우선권주장  
61/830,919 2013년06월04일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20090074793 A1\*  
J. Immunology, 제160권, 4004-4009면(1998)\*  
J. allergy Clin. Immunol., 제109권 제1호  
suppl 1, S69, 포스터 168 (2002)\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.  
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
- (72) 발명자  
스탈 네일  
미국 뉴욕주 10591-6706 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내  
오렐고 제이미 엠.  
미국 뉴욕주 10591-6706 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
장훈

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 김종호

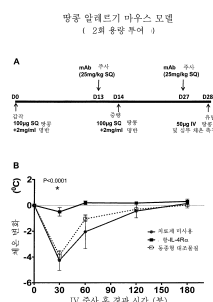
(54) 발명의 명칭 IL-4R 억제제를 투여함으로써 알레르기 치료 및 알레르겐 특이적 면역요법을 강화시키는 방법

### (57) 요약

본 발명은 알레르기 반응의 중증도를 치료, 예방 또는 감소시키는 방법들을 제공한다. 본 발명은 또한 알레르겐 특이 면역요법(SIT) 치료의 효능 및/또는 안전성을 높이는 방법들도 제공한다. 본 발명의 방법들은 필요한 환자에게 항-IL-4R $\alpha$  항체와 같은 인터류킨-4 수용체(IL-4R $\alpha$ ) 길항제로 된 치료용 조성물을 투여하는 것을

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



포함한다.

(52) CPC특허분류

**A61P 37/08** (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2039/577 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/90 (2013.01)

(72) 발명자

**머피 앤드류 제이.**

미국 뉴욕주 10591-6706 테리타운 올드 소오 밀 리  
버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

**간디 나미타**

미국 뉴욕주 10591-6706 테리타운 올드 소오 밀 리  
버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

**그레이엄 네일**

미국 뉴욕주 10591-6706 테리타운 올드 소오 밀 리  
버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

땅콩 알레르겐에 대한 알레르기를 가지는 환자에서 알레르기 반응의 중증도를 치료, 예방 또는 감소시키는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하고, 상기 IL-4R 길항제는 IL-4R  $\alpha$ 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 분절이고, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 분절은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 상기 HCDR1은 SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 HCDR2는 SEQ ID NO:4의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 HCDR3은 SEQ ID NO:5의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCDR1은 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCDR2는 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCDR3은 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 방법은 치료적 유효량의 상기 약학적 조성물을 상기 환자에게 상기 약학적 조성물의 다중 용량을 투여하는 것을 포함하는 투여 계획으로 땅콩 알레르겐에 노출되기 전에 투여함을 포함하되, 상기 약학적 조성물은 피하로 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 알레르기 반응이 아나필락시스, 담마진, 혈관부종, 비염, 천식, 구토, 재채기, 콧물, 동맥, 눈물, 천명, 기관지연축, 최대 호기 유량 감소, 위장관 곤란, 홍조, 부은 입술, 부은 혀, 또는 혈압 저하인, 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 투여 계획이 상기 약학적 조성물을 상기 환자에게 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 월 1회 투여함을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 50 내지 600 mg의 IL-4R 길항제를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 200 mg 또는 300 mg의 IL-4R 길항제를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 분절이 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항 IL-4R 길항제가 두필루맵(dupilumab) 또는 이의 생물학적 등가물인, 약학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 스테로이드제, 항히스타민제, 충혈제거제 및 항-IgE 제제로 이루어진 군에서 선택되는 2차 치료제와 병용하여 상기 환자에게 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 9

땅콩 알레르겐 특이 면역요법(SIT) 치료의 효능 및/또는 안전성을 높이는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하고, 상기 방법이 치료적 유효량의 상기 약학적 조성물을 SIT 치료 전 또는 이와 동시에 환자에게 투여함을 포함하고, 상기 IL-4R 길항제는 IL-4R  $\alpha$ 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 분절이고, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 분절은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역

(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 상기 HCDR1은 SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 HCDR2는 SEQ ID NO:4의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 HCDR3은 SEQ ID NO:5의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCDR1은 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCDR2는 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCDR3은 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 방법은 SIT 치료의 시작 전에 적어도 1회 용량의 상기 약학적 조성물을 환자에게 투여함을 포함하되, 상기 약학적 조성물은 피하로 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 상기 SIT 치료의 증량 단계 전이나 그 단계 동안 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 월 1회의 빈도로 상기 환자에게 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 11

제9항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 상기 SIT 치료의 용량유지 단계 동안이나 그 단계 후에 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 월 1회의 빈도로 상기 환자에게 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 12

제9항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 SIT 치료의 전 과정에 걸쳐 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 월 1회의 빈도로 상기 환자에게 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 13

제9항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 50 내지 600 mg의 IL-4R 길항제를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 200 mg 또는 300 mg의 IL-4R 길항제를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 15

제9항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 분절이 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 16

제9항에 있어서, 상기 IL-4R 길항제가 두필루맵 또는 이의 생물학적 등가물인, 약학적 조성물.

#### 청구항 17

제1항 또는 제9항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 주사기 내에 함유되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 18

제1항 또는 제9항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 펜 전달 장치 내에 함유되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 펜 전달 장치가 충전되어 있는, 약학적 조성물.

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

### 발명의 설명

## 기술분야

[0001] 본 발명은 알레르기 반응의 치료 또는 방지와 알레르겐 특이 면역요법 치료계획의 효능 및/또는 안전성을 향상시키는 인터류킨-4 수용체 억제제의 사용에 관한 것이다.

## 배경기술

[0002] 알레르기 및 알레르기성 질환은 시간이 지나면 해결되어 생명에 위협이 되지 않는 반응으로부터 아나필락스와 같이 생명에 위협이 되는 부작용에 이르기까지 그 결과가 다양한 심각한 의학적 질환이다. 알레르기 반응은 특정 식품, 벌레 독, 식물 유래 물질(예: 꽃가루), 화학물질, 약/약물 및 동물 각질 등 다양한 산물에 접촉 또는 노출되어 발생할 수 있다. 최신 알레르기 치료 옵션으로는 회피, 약리학적 증상 치료 및 알레르겐 특이 면역요법(SIT)을 사용하는 예방이 있다. 불행히도 상기의 최신 요법들은 불충분하고, 비싸거나, 비실용적이거나 심각한 위험을 내포하는 경우가 많다. 예를 들면 알레르겐 회피는 언제나 가능한 것이 아니며 환자 및 돌보는 사람의 삶의 질에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 반면 면역요법적 접근법은 알레르기 민감성 환자에게 의도적으로 알레르겐을 투여해야 하며 따라서 유해한 여러 가지 심각한 알레르기 반응이나 아나필락시스의 위험이 내재한다. 따라서 당 업계에는 알레르기 반응을 방지하거나 치료하고 면역요법 치료 전략의 안전성 및/또는 효능을 향상시키는 새로운 치료 접근법에 대한 필요성이 존재한다.

## 발명의 내용

[0003] 본 발명의 일 양상에 따르면 환자의 알레르기 반응의 중증도를 치료, 예방 또는 감소시키는 방법들이 제공된다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법들은 필요한 환자에게 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제인 약학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것으로 이루어진다. IL-4R 길항제로 이루어진 상기의 약학적 조성물은 알레르겐 노출, 또는 알레르기 증상의 발현 전, 도중, 또는 후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0004] 본 발명의 또 다른 양상에 따라, 알레르겐 특이 면역요법(SIT) 치료의 효능 및/또는 안전성을 높이는 방법들이 제공된다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법들은 환자에게 SIT 치료와 병용하여 IL-4R 길항제인 약학적 조성물을 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 것으로 구성된다. 본 발명의 상기 양상의 특정 실시예에 따라, IL-4R 길항제인 상기의 약학적 조성물은 SIT 치료의 개시 전 또는 SIT 치료 과정 중에 환자에게 투여 된다. 예를 들면, IL-4R 길항제인 상기의 약학적 조성물은 SIT 치료의 용량 증가 단계 및/또는 SIT 치료의 유지 단계 동안 투여될 수 있다.

[0005] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면 알레르겐에 노출된 환자의 총 혈청 IgE 수준을 낮추는 방법들이 제공된다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법들은 상기 환자에게 IL-4R 길항제인 약학적 조성물을 환자의 IgE 생성을 낮추거나 중단, 또는 환자의 혈청 IgE 수준을 낮추거나 제거하기에 충분한 양으로 투여하는 것으로 구성된다.

[0006] 다양한 실시예로, IL-4R 길항제인 상기의 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 환자에게 경구, 피하, 경피, 또는 정맥내 경로로 투여된다.

[0007] 본 발명의 상기 방법들의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적 IL-4R 길항제는, 예를 들면 IL-4R이나 이의 리간드(IL-4 및/또는 IL-13)의 소분자 화학 억제제, 또는 IL-4R 또는 이의 리간드를 표적으로 하는 생물학적 체제를 포함한다. 특정 실시예에 따르면, 상기 IL-4R 길항제는 IL-4R $\alpha$  사슬을 결합하여 IL-4, IL-13, 또는 IL-4 및 IL-13 모두에 의한 신호전달을 차단하는 항원 결합 단백질이다. 본 발명의 상기 방법들의 맥락에서 사용될 수 있는 항원 결합 단백질의 한 유형으로는 두필루맙(dupilumab)과 같은 항-IL-4R $\alpha$  항체가 있다.

[0008] 본 발명의 기타 실시예들은 다음의 상세 설명을 통해 명확해질 것이다.

## 도면의 간단한 설명

[0009] **도 1, 패널 A**는 마우스에게 항-IL-4R $\alpha$  항체 2회 용량을 투여한 땅콩 알레르기 마우스 모델의 시간 경과를 설명한다. **패널 B**는 땅콩 추출물 접종(IV) 후 시간 경과에 따라 심부 체온 감소를 평가한 실험 마우스 세 실험군의 아나필락시스 정도를 보여 준다. 항체를 접종 받지 않은 마우스는 회색 원으로 표시되었고, 항-IL-4R $\alpha$  항체를 투여 받은 마우스는 검정 사각형으로, 그리고 동종형 대조 항체를 투여 받은 마우스는 빈 사각형으로 표시되었다.

**도 2**는 땅콩 추출물 접종 후 도 1에서 언급된 마우스 세 실험군의 IgE 수준을 보여 준다.

**도 3, 패널 A**는 제13일에 항-IL-4R $\alpha$  항체 단일 용량을 마우스에게 접종한 땅콩 알레르기 마우스 모델의 시간 경과를 설명한다. **패널 B**는 땅콩 추출물 접종(IV) 후 시간 경과에 따라 심부 체온 감소를 평가한 실험 마우스의 3 실험군의 아나필락시스 정도를 보여 준다. 항체를 투여 받지 않은 마우스는 회색 원으로 표시되었고, 항-IL-4R $\alpha$  항체를 투여 받은 마우스는 검정 사각형으로, 그리고 동종형 대조 항체를 투여 받은 마우스는 빈 사각형으로 표시되었다.

**도 4, 패널 A**는 제27일에 항-IL-4R $\alpha$  항체 단일 용량을 마우스에게 접종한 땅콩 알레르기 마우스 모델의 시간 경과를 설명한다. **패널 B**는 땅콩 추출물 접종(IV) 후 시간 경과에 따라 심부 체온 감소를 평가한 실험 마우스 세 실험군의 아나필락시스 정도를 보여 준다. 항체를 투여 받지 않은 마우스는 회색 원으로 표시되었고, 항-IL-4R $\alpha$  항체를 투여 받은 마우스는 검정 사각형으로, 그리고 동종형 대조 항체를 투여 받은 마우스는 빈 사각형으로 표시되었다.

**도 5**는 도3 및 4(비 mAb 치료, 항-IL-4R $\alpha$  치료, 그리고 동종형 대조물질 치료 마우스)의 세 치료군의 시간 경과에 따른 제12, 26 및 28일의 총 IgE 수준을 보여 준다. **패널 A**는 제13일에 단일 용량 항체를 투여한 실험 결과를 보여 주며, **패널 B**는 제27일에 단일 용량의 항체를 투여한 실험 결과를 보여 준다.

**도 6**은 땅콩 특이 면역요법 마우스 모델의 시간 경과를 설명하는 것으로 감작 단계(sensitizing phase), SIT 증량 단계 및 땅콩 추출물 접종을 보여준다. 표시된 일자에 마우스에게 5회의 항체 주사가 투여되었다.

**도 7**은 도 6에 설명된 땅콩 특이 면역요법 치료를 받는 실험 마우스 세 실험군 뿐만 아니라 면역요법을 받지 않는 대조군의 아나필락시스의 정도를 보여 준다. 결과는 땅콩 추출물 접종 후 시간 경과에 따른 심부 체온 감소로 평가되었다. 접종을 받았지만 면역요법을 받지 않은 마우스는 빈 원과 점선("No IT")으로 표시되었고, 면역요법을 받았지만 항체를 투여 받지 않은 마우스는 검정 사각형과 점선("IT")으로, 면역요법과 동종형 대조 항체 투여 대상 마우스는 빈 사각형과 점선("IT + 동종형 대조물질")으로, 그리고 면역요법 및 항-IL-4R $\alpha$  항체 투여 대상 마우스는 검정 사각형 실선("IT + 항-IL-4R $\alpha$ ")으로 표시되었다.

**도 8, 9, 10 및 11**은 도 6에 설명된 땅콩 특이 면역요법 치료를 받은 실험 마우스 세 실험군 뿐만 아니라 면역요법을 받지 않는 대조군의 총 IgE 수준(도 8), 땅콩 특이 IgG1 수준(도 9), 땅콩 특이 IgG2a 수준(도 10), 그리고 hIgG 수준(도 11)을 보여 준다. 제77일 및 제96일의 다양한 면역글로불린 수준이 나타나 있다. 접종을 받았지만 면역요법을 받지 않은 마우스는 검정 원("No IT")으로 표시되었고, 면역요법을 받았지만 항체를 투여 받지 않은 마우스는 빈 원("IT")으로, 면역요법과 동종형 대조 항체 접종 대상 마우스는 검정 사각형("IT + 동종형 대조물질"), 그리고 면역요법 및 항-IL-4R $\alpha$  항체 접종 대상 마우스는 빈 사각형("IT + 항-IL-4R $\alpha$ ")으로 표시되었다. 각각의 기호는 개별 마우스에서 측정된 수준을 나타낸다.

**도 12**는 도6의 땅콩 특이 면역요법 마우스의 다양한 모델의 시간 경과를 설명하는 것으로, 증량 단계 동안 땅콩 추출물의 투여 횟수를 줄여(8 대 12) 접종한 것을 보여 준다. 표시된 일자에 마우스에게 5회의 항체를 주사하였다.

**도 13**은 도 12에 설명된 땅콩 특이 면역요법 치료를 받는 실험 마우스 세 실험군 뿐만 아니라 면역요법을 받지 않는 대조군의 아나필락시스 정도를 보여 준다. 결과는 땅콩 추출물 접종 후 시간 경과에 따른 심부 체온 감소로 평가되었다. 치료군 표시는 도 6과 동일하다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 발명을 설명하기 전에, 본 발명의 방법 및 조건은 다양할 수 있기 때문에 본 발명은 기술된 특정 방법 및 실험 조건에 국한되지 않는다는 것을 이해할 필요가 있다. 또한 본 명세서에서 사용된 용어는 본 발명의 범위가 부록의 청구범위에 의해서만 한정될 것이기 때문에 특정 실시예만 설명하기 위한 목적이며 제한적인 용도가 아님을 이해해야 한다.

[0011] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당 업계의 일반적인 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용된 용어 "약(about)"이란 특정 인용된 수치와 관련하여 사용될 때, 그 수치가 인용된 수치의 1% 이상을 벗어나지 않음을 뜻한다. 예를 들면, 본 명세서에서 사용될 때, "약 100"이라는 표현은 99 및 101과 그 사이의 모든 수치(예: 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)를 포함한다.

[0012] 본 명세서에 설명된 방법 및 물질과 유사하거나 동일한 모든 것들이 본 발명의 예시에서 사용될 수 있지만, 선호되는 방법 및 물질을 이제 설명한다. 본 명세서에서 언급된 모든 출판물은 그 전체가 참조에 의해 본 명세서



에 포함된다.

[0013] 알레르기 반응의 중증도의 치료, 예방 또는 감소 방법

[0014] 본 발명은 환자의 알레르기 반응 중증도를 치료, 예방 또는 감소시키는 방법을 포함한다. 본 발명의 상기 양상에 따르면 상기 방법들은 필요한 환자에게 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제인 약학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것으로 이루어진다. 본 명세서에서 사용된 용어 "치료한다", "치료하기", 등은 일시적으로 또는 영구적으로 알레르기 반응의 증상을 완화, 증상의 원인을 제거하거나 증상의 발현을 방지 또는 늦추는 것을 뜻한다. 본 명세서에서 사용된 표현 "상기가 필요한 피험자"란 다음과 같은 사람 또는 사람 외 동물을 뜻한다: (a) 하나 또는 그 이상의 알레르겐에 노출되었을 때 알레르기 반응(allergic reactions or responses)을 일으키는 대상; (b) 하나 또는 그 이상의 알레르겐에 알레르기 반응을 보인 적이 있는 대상; (c) 알려진 알레르기력이 있는 대상; 그리고/또는 (d) 알레르기 반응 또는 아나필락시스의 징후나 증상을 보이는 대상.

[0015] 본 발명은 또한 알레르겐에 노출된 대상자의 총 혈청 IgE 수준을 낮추는 방법들을 포함한다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법들은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제로 이루어진 약학적 조성물을 IgE 생성을 낮추거나, 또는 혈청 IgE 수준을 낮추거나 제거하기에 충분한 양으로 상기 대상자에게 투여하는 것으로 구성된다. 본 명세서에서 사용된 혈청 IgE 수준의 감소란 알레르겐에 노출되었고 IL-4R 길항제로 치료 받은 환자의 혈청에서 측정된 IgE의 양이 IL-4 길항제로 치료 받지 않은 동일하거나 동등한 환자에서 측정된 혈청 IgE 수준보다 적어도 5%, 10%, 20%, 50%, 80%, 또는 90% 낮아진 것을 뜻한다. 특정 실시예로, 혈청 IgE 수준의 감소는 환자의 혈청에서 알레르겐 특이 IgE가 전혀 검출되지 않거나 거의 검출되지 않음을 뜻한다.

[0016] 본 명세서에서 사용된 표현 "알레르기 반응(allergic response)", "알레르기 반응(allergic reaction)", "알레르기 증상" 등이란 담마진(예: 두드러기), 혈관부종, 비염, 천식, 구토, 재채기, 콧물, 동염, 눈물, 천명, 기관지연축, 최대 호기 유량(PEF) 감소, 위장관 곤란, 홍조, 부은 입술, 부은 혀, 혈압 저하, 아나필락시스, 그리고 기관 장애/기능상실 등의 증상들 중 하나 이상의 징후나 증상을 포함한다. 또한 "알레르기 반응", "알레르기 증상" 등은, 예를 들면 IgE 생산 증가 및/또는 알레르겐 특이 면역글로불린 생산 증가도 포함한다.

[0017] 본 명세서에서 사용된 용어 "알레르겐"이란 감수성 환자에게서 알레르기 반응을 자극할 수 있는 모든 물질(화합물, 입자 또는 조성물)을 포함한다. 알레르겐은, 예를 들면 낙농 제품(예: 우유), 계란, 셀러리, 참깨, 밀, 대두, 생선, 조개류, 당질(예: 알파-갈락토오스와 같은 육류에 존재하는 당), 땅콩, 기타 콩과식물(예: 콩, 완두콩, 대두 등), 그리고 견과류와 같은 식품 내에 함유되어 있거나 이로부터 유래될 수 있다. 또한 알레르겐은, 예를 들면 먼지(예: 먼지 진드기를 함유하는), 꽃가루, 곤충 독(예: 벌, 말벌, 모기, 불개미 등의 독), 곰팡이, 동물 털, 동물 각질, 양모, 라텍스, 금속(예: 니켈), 가정용 청소기, 세제, 약물, 화장품(예: 향수 등), 약(예: 페니실린, 설파제, 살리실산염 등), 치료용 단클론 항체(예: 세톡시맵), 돼지풀, 풀 및 자작나무와 같은 비-식품 내에 함유되어 있거나 이로부터 유래될 수 있다. 예시적 꽃가루 알레르겐에는, 예를 들면 자작나무 꽃가루, 삼나무 꽃가루, 참나무 꽃가루, 오리나무 꽃가루, 서어나무 꽃가루, 칠엽수 꽃가루, 버드나무 꽃가루, 포플러 꽃가루, 플라타너스 꽃가루, 피나무 꽃가루, 올리브 꽃가루, 노간주나무(Ashe juniper) 꽃가루, 그리고 열대 구세계산 나무(Alstonia scholaris) 꽃가루가 있다.

[0018] 본 발명의 방법들은 알레르겐 노출 전, 후 및/또는 중에 환자에게 IL-4R 길항제로 이루어진 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들면, 본 발명에는 알레르겐 노출 12시간, 10시간, 8시간, 6시간, 4시간, 2시간, 1시간, 또는 30분 이전에 IL-4R 길항제인 약학적 조성물을 투여하는 것으로 구성되는 방법들이 포함된다. 특정 실시예로, IL-4R 길항제로 이루어진 상기 약학적 조성물은 알레르겐 노출 수일 전 내지 수주 전에(예를 들면, 알레르겐 노출 약 1일 내지 약 2주 전에) 환자에게 투여된다. 또한 본 발명에는 알레르겐 노출 12시간, 10시간, 8시간, 6시간, 4시간, 2시간, 1시간, 또는 30분 이전에 IL-4R 길항제인 약학적 조성물을 투여하는 것으로 구성되는 방법들이 포함된다. 본 명세서에서 사용된 표현 "알레르겐 노출"이란 대상자가 알레르겐을 섭취, 흡입, 접촉, 또는 직/간접적으로 접촉하는 모든 사건, 에피소드 또는 발생을 뜻한다.

[0019] 본 발명에는 또한 환자에서 하나 또는 그 이상의 알레르기 증상이 나타난 후 IL-4R 길항제로 이루어진 약학적 조성물을 투여하는 것으로 이루어지는 방법들이 포함된다. 예를 들면, 본 발명에는 환자에서 하나 또는 그 이상의 알레르기 증상이 나타난 후 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 또는 12시간 직후 환자에게 IL-4R 길항제로 이루어진 약학적 조성물을 투여하는 것으로 이루어지는 방법들이 포함된다.

[0020] 본 발명은 알레르기 반응의 중증도를 치료, 예방 또는 낮추는 방법들을 포함하며, 구체적으로는 상기 알레르기 반응이 상기의 어느 알레르겐이나 알레르겐 유형에 의해 촉발되는 경우이다. 예를 들면, 본 발명은 식품(예를

들면, 우유, 계란, 밀, 대두, 생선, 조개류, 땅콩 또는 견과류)의 섭취 또는 이에 대한 노출에 의해 촉발된 알레르기 반응의 중증도를 치료, 예방 또는 낮추는 방법들을 포함한다. 또한 본 발명은 비-식품 알레르겐(예를 들면, 곤충 독, 먼지, 곰팡이, 동물 각질, 꽃가루, 라텍스, 약물, 돼지풀, 풀, 또는 자작나무)에 의해 촉발된 알레르기 반응의 중증도를 치료, 예방 또는 낮추는 방법들도 포함한다.

[0021] 본 발명은 필요한 환자에게 IL-4R 길항제로 된 약학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여함으로써 알레르기 반응의 중증도를 치료, 예방 또는 낮추는 방법들을 포함하며, 구체적으로는 상기 약학적 조성물이 상기 환자에게 다중 용량, 예를 들면 특정 치료적 투여 계획의 일부로 투여되는 경우이다. 예를 들면 상기의 치료적 투여 계획은 하루에 1회, 이틀에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 월 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 4개월에 1회 또는 더 큰 간격으로 환자에게 상기 약학적 조성물의 다중 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0022] 본 발명의 상기 방법들은, 특정 실시예로, IL-4R 길항제로 된 약학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 2차 치료제와 병용하여 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 상기의 2차 치료제는, 예를 들면 스테로이드, 항히스타민, 충혈제거제 및 항-IgE 제제 중에서 선택된 제제일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 표현 "병용"이란 IL-4R 길항제인 상기의 약학적 조성물이 2차 치료제 투여와 동시에, 직전에, 또는 직후에 투여됨을 의미한다. 특정 실시예로, 상기의 2차 치료제는 상기의 IL-4R 길항제와 복합 조제로 투여 된다. 연관된 실시예로, 본 발명에는 IL-4R 길항제로 된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 기본적인 항-알레르기 치료를 받고 있는 환자에게 투여하는 것으로 이루어진 방법들이 포함된다. 기본(background) 항-알레르기 치료 계획(therapeutic regimen)은, 예를 들면 스테로이드, 항히스타민, 충혈제거제, 항-IgE 제제 등의 투여 과정으로 구성될 수 있다. 상기 IL-4R 길항제는 상기의 기본 항-알레르기 치료 계획에 더하여 추가될 수 있다. 어떤 실시예로, 상기의 IL-4R 길항제는 "기본치료의 용량 축소(background step-down)" 계획의 일부로 추가될 수 있으며, 구체적으로는 상기 기본 항-알레르기 요법을 시간 경과에 따라 점차적으로 환자에게서 철회하는(예를 들면, 단계적 방법으로) 반면, 상기 IL-4R 길항제는 시간 경과에 따라 용량을 그대로, 또는 증가하여, 또는 감소하여 투여되는 경우이다.

[0023] **알레르겐 특이 면역요법(SIT)의 효능 및/또는 안전성을 높이는 방법**

[0024] 본 발명은 또한 알레르겐 특이 면역요법(SIT)의 효능 및/또는 안전성을 높이는 방법들도 포함한다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법들은 환자에게 SIT 치료 직전 또는 이와 병용하여 IL-4R 길항제인 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것으로 구성된다.

[0025] 본 명세서에 사용된 표현 "알레르겐 특이 면역요법", "특이 면역요법" "SIT," "SIT 치료" 등은 알레르기 및 알레르기 반응을 치료 또는 예방하거나, 또는 알레르기 반응을 낮추거나 제거하기 위해 시간 경과에 따라 환자에게 알레르겐을 반복 투여하는 것을 지칭한다. 전형적인 SIT 치료에서 처음에는 적은 양의 알레르겐을 알레르기 환자에게 투여한 다음, 알레르겐의 용량을 점차 늘려 투여한다. 특정 실시예로, 상기 SIT 치료는 적어도 다음의 2회 연속 단계로 구성된다: (1) 용량 증강 단계, 그리고 (2) 유지 단계. 용량 증강 단계의 경우, 효과적이고 안전한 용량이 달성될 때까지 알레르겐의 용량을 증가시켜 투여한다. 용량 증강 단계의 최종 시점에 확립된 투여량을 유지 단계 과정 전체에 걸쳐 환자에게 투여한다. 용량 증강 단계 기간은 수 주 또는 수 개월이 될 수 있다. 그러나 특정 실시예의 경우, 상기의 용량 증강 단계는 본질적으로 기간이 더 짧을 수 있다 (예를 들면, 1주일 미만, 6일 미만, 5일 미만, 4일 미만, 3일 미만, 또는 2일 미만). 5일 미만의 용량 증강 단계로 이루어지는 SIT 치료는 가끔 "급속(Rush)" 면역요법 또는 "급속 SIT"로 지칭된다 SIT 치료의 유지 단계는 수주, 수개월, 수년 또는 무한대까지 지속될 수 있다.

[0026] 본 발명의 상기 양상에 따르면, 상기 SIT 치료는 낙농 제품, 계란, 밀, 대두, 생선, 조개류, 땅콩 및 견과류로 구성된 군에서 선택된 식품에서 유래한 식품 알레르겐의 투여를 포함할 수 있다.

[0027] 이와는 달리, 상기 SIT 치료는 곤충 독, 먼지, 곰팡이, 동물 각질, 꽃가루, 라텍스, 약물, 돼지풀, 풀, 또는 자작나무 중 하나의 비-식품 알레르겐을 투여하는 것일 수 있다.

[0028] 본 발명의 상기 방법에 따르면, 상기 IL-4R 길항제는 SIT 치료 전체 과정에 걸쳐, 또는 SIT 치료의 일부분 동안만 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 상기 방법은 IL-4R 길항제인 약학적 조성물의 치료적 유효량을 용량 증강 단계 전이나 단계 중에 약 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 월 1회, 2개월에 1회, 4개월에 1회, 6개월에 1회 또는 더 큰 간격의 주기로 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시예로, IL-4R 길항제인 상기 약학적 조성물은 용량 유지 단계 동안, 또는 그 후에 약 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 월 1회, 2개월에 1회, 4개월에 1회, 6개월에 1회 또는 더 큰 간격의 주기로 환자에게 투여된다.



[0029] 본 발명에 따르면, SIT 치료의 효능 및/또는 안전성은 환자에서 다음 결과 또는 현상 중 하나 이상이 관찰되거나 달성되는 경우 "증강"된다: (1) 용량 증강 단계 기간이 효능이나 안전성을 저해하지 않고 줄어드는 경우; (2) 용량 유지 단계 기간이 효능이나 안전성을 저해하지 않고 줄어드는 경우; (3) 용량 증강 또는 유지 단계 동안 투여된 알레르겐의 투여 횟수가 효능이나 안전성을 저해하지 않고 줄어드는 경우; (4) 용량 증강 또는 유지 단계 동안 알레르겐 투여 빈도가 효능이나 안전성을 저해하지 않고 줄어드는 경우; (5) 용량 증강 또는 유지 단계 동안 투여된 알레르겐의 용량이 효능이나 안전성을 저해하지 않고 늘어나는 경우; (6) SIT 치료에 의해 촉발된 알레르기 반응이나 부작용의 빈도가 줄어들거나 사라지는 경우; (7) 기존의 알레르기 약물(예를 들면, 스테로이드제, 항히스타민제, 충혈제거제, 항-IgE 제제 등)이 용량 증강 및/또는 용량 유지 단계 동안 줄어들거나 중단되는 경우; (8) 알레르겐 유도 IgE 발현의 수준이 줄어드는 경우; 및/또는 (9) 아나필락시스 반응의 빈도가 줄어들거나 사라지는 경우. 본 발명에 따르면 SIT 치료의 효능은, SIT 치료만 단독으로 받는 경우보다 IL-4R 차단과 병용한 SIT 치료 후 환자가 알레르기 반응을 덜 빈번하게 그리고/또는 더 낮은 중증도로 경험하는 경우 "증강"된다.

[0030] 또한 본 발명은 환자에게 SIT 치료를 서서히 중단시키는 방법들도 포함한다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법들은 환자에게 IL-4R 길항제로 된 약학적 조성물의 하나 이상의 용량을 투여하는 것과, SIT 치료 과정 동안 환자에게 투여되는 알레르겐의 빈도 및/또는 양을 점차 줄이는 것으로 이루어진다. 특정 실시예로, SIT 치료의 일부로 투여된 알레르겐의 양이 줄어드는 동안 IL-4R 길항제의 양은 늘어난다. 바람직하게는, 유해한 알레르기 반응으로부터 충분한 보호를 제공하면서 IL-4R 길항제의 투여를 통해 SIT 치료가 종료되도록 한다.

#### [0031] 인터류킨-4 수용체 길항제

[0032] 본 발명의 방법들은 필요한 환자에게 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제로 된 치료용 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 "IL-4R 길항제"(본 명세서에서는 "IL-4R $\alpha$  길항제", "IL-4R 차단제", "IL-4R $\alpha$  차단제" 등으로도 지칭됨)란 IL-4R $\alpha$  또는 IL-4R 리간드와 결합하거나 작용하여, 유형 1 및/또는 유형 2 IL-4 수용체의 정상적인 생물학적 신호전달 기능을 억제하거나 약화시키는 모든 제제이다. 사람 IL-4R $\alpha$ 는 SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열을 갖는다. 유형 1 IL-4 수용체는 IL-4R $\alpha$  사슬 및  $\gamma$ c 사슬로 구성된 2량체 수용체이다. 유형 2 IL-4 수용체는 IL-4R $\alpha$  사슬 및 IL-13R $\alpha$ 1 사슬로 구성된 2량체 수용체이다. 유형 1 IL-4 수용체는 IL-4와 상호 작용하고 이에 의해 자극되는 반면, 유형 2 IL-4 수용체는 IL-4 및 IL-13 모두와 상호 작용하고 둘 모두에 의해 자극된다. 따라서 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 IL-4R 길항제는 IL-4 매개 신호전달, IL-13 매개 신호전달, 또는 IL-4 및 IL-13 모두에 의해 매개되는 신호전달을 차단함으로써 작용을 할 수 있다. 따라서 본 발명의 IL-4R 길항제는 IL-4 및/또는 IL-13이 유형 1 또는 유형 2 수용체와 작용하는 것을 방지할 수 있다.

[0033] IL-4R 길항제의 비제한적인 범주의 예로는 소분자 IL-4R 길항제, 항-IL-4R 앵타머(aptamer), 펩티드 기반 IL-4R 길항제(예: "펩티바디(peptibody)" 분자), "수용체 본체(receptor-body)"(예: IL-4R 성분의 리간드 결합 도메인으로 이루어지는 유전자 조작 분자), 그리고 사람 IL-4R $\alpha$ 를 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체의 항원 결합 분절이 있다. 또한 본 명세서에서 사용된 IL-4R 길항제는 IL-4 및/또는 IL-13을 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질도 포함한다.

#### [0034] 항-IL-4R $\alpha$ 항체 및 이의 항원 결합 분절

[0035] 본 발명의 특정 예시적 실시예에 따르면, 상기 IL-4R 길항제는 항-IL-4R $\alpha$  항체 또는 이의 항원 결합 분절이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "항체"란 이항화 결합으로 서로 연결된 2개의 무거운(H) 사슬과 2개의 가벼운(L) 사슬인 4개의 폴리펩티드 사슬뿐만 아니라 이의 다량체(예: IgM)로 구성된 면역 글로불린 분자를 포함한다. 일반적인 항체의 경우 각각의 무거운 사슬은 중쇄 가변 영역(본 명세서에서는 HCVR 또는 V<sub>H</sub>로 약칭됨)과 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 상기의 중쇄 불변부는 세 개의 도메인 C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2 및 C<sub>H</sub>3으로 구성된다. 각각의 경쇄 가변부(이하 LCVR 또는 V<sub>L</sub>로 약칭)와 경쇄 불변부로 구성된다. 상기의 경쇄 불변부는 하나의 도메인(C<sub>L</sub>1)으로 구성된다. 상기의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역은 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 과변이 부위로 다시 나누어지며 골격 부위(FR)로 불리는 좀더 보존적인 부위와 교차 배치될 수 있다. 각각의 V<sub>H</sub>와 V<sub>L</sub>은 다음과 같은 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서로 아미노 말단에서 카르복시 말단으로 배열된 세 개의 CDR과 네 개의 FR로 구성된다. 본 발명의 다른 실시예로, 상기의 항-IL-4R 항체(또는 이의 항원-결합 부위)의 FR은 사람 생식선 서열과 동일하거나, 자연적으로 또는 인공적으로 변경될 수 있다. 아미노산의 공통 서열은 둘 또는 그 이상의 CDR의 병렬 분석(side-by-side analysis)에 근거하여 정의될 수 있다.

- [0036] 또한 본 명세서에서 사용된 용어 "항체"는 전체 항체 분자의 항원 결합 분절도 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 항체의 "항원-결합 부위", 항체의 "항원-결합 분절" 등은 항원을 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 모든 자연적으로 발생하는, 효소를 통해 획득 가능한, 합성, 또는 유전자 조작 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 분절은, 예를 들면 DNA 부호화 항체 가변 및 선택적으로 불변 도메인의 조작과 발현을 포함하는 단백질 가수분해 소화 또는 재조합 유전자 조작 기법과 같은 모든 적절한 표준 기법을 사용하여 전체 항체 분자에서 얻을 수 있다. 이러한 DNA는 알려져 있으며 그리고/또는 예를 들면, 상용 공급원, DNA 라이브러리(예를 들면, 파지-항체 라이브러리)로부터 쉽게 구할 수 있거나, 또는 합성할 수도 있다. DNA는, 예를 들면 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적절한 모양으로 배열하거나, 또는 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 추가 또는 제거하는 등등의 화학적 방법 또는 분자 생물학 기법을 사용하여 서열을 파악하고 조작할 수 있다.
- [0037] 항원-결합 분절의 예로는 (i) Fab 분절; (ii) F(ab')<sub>2</sub> 분절; (iii) Fd 분절; (iv) Fv 분절; (v) 단쇄 Fv (scFv) 분자; (vi) dAb 분절; 그리고 (vii) 항체의 극가변부위(hypervariable region)를 모방하는 아미노산 잔기로 이루어지는 최소 인식 단위(예를 들면, CDR3 펩티드와 같은 분리된 상보성 결정 영역(CDR)), 또는 억제된 FR3-CDR3-FR4 펩티드가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 도메인 특이 항체, 단일 도메인 항체, 도메인 결실 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디(diabodies), 트리아바디(triabodies), 테트라바디(tetrabodies), 미니바디(minibodies), 나노바디(nanobodies) (예: 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 규격 면역 억제제 (small modular immunopharmaceutical, SMIP), 그리고 상어 가변 IgNAR 도메인 역시 본 명세서에서 사용된 용어 "항원-결합 분절"에 포함된다.
- [0038] 항체의 항원-결합 분절은 일반적으로 적어도 하나의 가변 도메인으로 이루어진다. 가변 도메인은 어떠한 크기 또는 아미노산 구성물일 수 있으며, 일반적으로 하나 이상의 골격 서열에 인접하거나 골격을 이루는 적어도 하나의 CDR로 구성된다. V<sub>L</sub> 도메인과 연합한 V<sub>H</sub> 도메인을 갖는 항원-결합 분절에서 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인은 모든 적절한 배열로 서로 상대적으로 위치할 수 있다. 예를 들면, 상기의 가변 영역은 이합체로 V<sub>H</sub>-V<sub>H</sub>, V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub> 또는 V<sub>L</sub>-V<sub>L</sub>의 2분자체를 포함할 수 있다. 아니면, 항체의 항원-결합 분절은 단량체인 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 도메인을 포함할 수 있다.
- [0039] 특정 실시예로, 항체의 항원-결합 분절은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 결합된 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 분절 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 구성 예로는 (i) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1; (ii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>2; (iii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>3; (iv) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2; (v) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; (vi) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; (vii) V<sub>H</sub>-C<sub>L</sub>; (viii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1; (ix) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>2; (x) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>3; (xi) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2; (xii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; (xiii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; 그리고 (xiv) V<sub>L</sub>-C<sub>L</sub>이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 상기에 열거된 모든 예시적 구성을 포함하여 가변 및 불변 도메인의 모든 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로에게 직접 연결될 수도 있고 전체 또는 부분 경첩(hinge) 또는 연결부(linker) 영역에 연결될 수도 있다. 경첩 영역(hinge region)은 단일 폴리펩티드 분자로 인접 가변 및/또는 불변 도메인 간에 유연한(flexible) 또는 반유연(semi-flexible) 연결을 이루는 적어도 2개(예를 들면 5, 10, 15, 20, 40, 60 또는 그 이상)의 아미노산으로 구성될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 항체의 항원-연결 분절은 서로 공유 연합 및/또는 하나 이상의 단량체 V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 도메인과의 공유 연합(예를 들면, 이황화 결합(들))으로 위에 나열된 모든 가변 및 불변 도메인 구성의 동종-2량체 또는 이종-2량체(또는 기타 다량체)로 구성될 수 있다.
- [0040] 또한 본 명세서에서 사용된 용어 "항체"는 다중 특이적(예를 들면, 이중 특이적) 항체들도 포함한다. 항체의 다중 특이적 항체 또는 항원 결합 분절은 일반적으로 각 가변 도메인이 별도의 항원이나 동일한 항원의 다른 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 적어도 두 개의 가변 도메인으로 구성된다. 모든 다중 특이적 항체 포맷은 당 업계에서 알려진 일상적인 기술을 사용하여 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 분절의 맥락에서 사용을 위해 변형될 수 있다. 예를 들면, 본 발명은 이중 특이적 항체들의 사용으로 이루어지는 방법들을 포함하며, 구체적으로는 면역 글로불린 한 분지(arm)가 IL-4R $\alpha$  또는 이의 분절에 특이적이고, 면역 글로불린의 또 다른 분지는 2차 치료 표적에 특이적이거나 치료 반쪽(therapeutic moiety)에 접합되는 경우이다. 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 이중 특이적 포맷으로는, 예를 들면 scFv 기반 또는 디아바디(diabody) 이중 특이 포맷, IgG-scFv 융합, 이중 가변 도메인(DVD)-Ig, 쿼드로마(Quadroma), 낚-투-홀(knobs-into-holes), 공통 경쇄(예: 낚-투-홀 등과의 공통 경쇄), CrossMab, CrossFab, (SEED)body, 류신지퍼(leucine zipper), 듀오바디(Duobody), IgG1/IgG2, 이중 작용(dual acting) Fab (DAF)-IgG, 그리고 Mab<sup>2</sup> 이중 특이 포맷이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다 (참고 예: Klein et al. 2012, mAbs 4:6, 1-11, 그리고 상기 포맷의 검토를 위한 본 명

세서에 인용된 참고자료). 또한 이중 특이 항체는 펩티드/핵산 접합을 사용하여 형성될 수 있으며, 예를 들면 구체적으로는 직교 화학 반응성(orthogonal chemical reactivity)을 갖는 비천연 아미노산이 부위-특이적 항체-올리고핵산염 접합체를 생성하기 위해 사용되며, 그 다음 이는 정의된 조성, 가 및 형상(composition, valency and geometry)을 갖는 다량체 복합물로 스스로 조합되는 경우이다. (참고 예: Kazane et al., J. Am. Chem. Soc. [Epub: Dec. 4, 2012]).

[0041] 본 발명의 방법에서 사용된 항체들은 사람 항체일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "사람 항체"란 사람 생식선(germline) 면역글로불린 서열에서 유래한 가변 부위 및 불변 부위를 갖는 항체를 포함하기 위함이다. 그럼에도 불구하고 본 발명의 사람 항체는, 예를 들면 CDR 및 특정 CDR3에서의 사람 생식선(germline) 면역글로불린 서열(예를 들면, 무작위 또는 체외에서 부위-특이 돌연변이에 의하거나 체내에서 체세포 돌연변이에 의해 유도된 돌연변이)에 의해 부호화 되지 않은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 그러나 본 명세서에서 사용된 용어 "사람 항체"는 마우스와 같은 또 다른 포유 동물의 생식선(germline)에서 유래한 CDR 서열이 사람 구조/framework) 서열에 이식된 항체를 포함하기 위한 것이 아니다.

[0042] 본 발명의 방법에서 사용된 항체들은 재조합 사람 항체일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "재조합 사람 항체"란 숙주 세포로 감염시킨 재조합 발현 매개체를 사용하여 발현된 항체(아래에서 자세히 설명됨), 재조합, 조합적인 사람 항체 라이브러리에서 분리된 항체(아래에서 자세히 설명됨), 사람 면역글로불린 유전자용으로 형질 전환 되는 동물(예, 마우스)에서 분리된 항체와 같은 항체 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리된 모든 사람 항체를 포함하기 위한 것이다 (참고자료 예: Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) 또는 다른 DNA 서열에 사람 면역글로불린 유전자 서열을 스플라이싱(splicing) 하는 것을 포함하는 기타 수단에 의해 준비, 발현, 생성 또는 분리된 항체. 이러한 재조합 사람 항체는 사람 생식선 면역글로불린 서열에서 유래한 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 특정 실시예로, 이러한 재조합 사람 항체는 체외 돌연변이(또는, 사람 Ig 서열용으로 형질전환된 동물이 사용되는 경우에는, 체내 체세포 돌연변이)를 겪게 되고, 따라서 상기 재조합 항체의  $V_H$  및  $V_L$  영역의 아미노산 서열은, 사람 생식선  $V_H$  및  $V_L$  서열에서 유래하고 이에 관련되는 반면 체내 사람 항체 생식선 레퍼토리(repertoire) 내에 자연적으로는 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0043] 특정 실시예에 따르면, 본 발명의 방법에서 사용된 항체는 IL-4R $\alpha$ 를 특이적으로 결합한다. 용어 "특이적으로 결합한다" 또는 이와 유사한 표현은 항체 또는 이의 항원-결합 분절이 생리적 상태가 비교적 안정적인 항원 복합체를 형성한다는 의미이다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지를 판정하는 방법은 당 업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들면 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 맥락에서 사용된 IL-4R $\alpha$ 를 "특이적으로 결합하는" 항체란 표면 플라즈몬 공명 분석법으로 측정하였을 때  $K_D$ 가 약 1,000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만인 IL-4R $\alpha$ , 또는 이의 일부를 결합하는 항체를 포함한다. 그러나 사람 IL-4R $\alpha$ 를 특이적으로 결합하는 분리된 항체는 다른(사람이 아닌) 종의 IL-4R $\alpha$  분자와 같은 기타 항원에 교차 반응성을 보인다.

[0044] 본 발명의 특정 예시적 실시예에 따르면, 상기 IL-4R 길항제는 미국 특허 7,608,693호에 기재된 항-IL-4R 항체의 모든 아미노산 서열로 이루어진, 중쇄 가변 영역(HCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR) 및/또는 상보성 결정 영역(CDR)으로 이루어진 항-IL-4R $\alpha$  항체, 또는 이의 항원 결합 분절이다. 특정 예시적 실시예로, 본 발명의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-4R $\alpha$  항체 또는 이의 항원 결합 분절은 아미노산 서열 SEQ ID NO:1로 구성된 중쇄 가변 영역(HCVR) 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 아미노산 서열 SEQ ID NO:2로 구성된 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)으로 구성된다. 특정 실시예에 따르면, 상기 항-IL-4R $\alpha$  항체 또는 이의 항원 결합 분절은 3가지 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3가지 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)로 구성되며, 구체적으로 HCDR1은 아미노산 서열 SEQ ID NO:3으로 구성되며, HCDR2는 아미노산 서열 SEQ ID NO:4로 구성되며, HCDR3는 아미노산 서열 SEQ ID NO:5로 구성되며, LCDR1은 아미노산 서열 SEQ ID NO:6으로 구성되며, LCDR2는 아미노산 서열 SEQ ID NO:7로 구성되며, 그리고 LCDR3는 아미노산 서열 SEQ ID NO:8로 구성되는 경우이다. 또 다른 실시예로, 상기 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 분절은 SEQ ID NO:1로 구성된 HCVR과 SEQ ID NO:2로 구성된 LCVR로 이루어진다. 특정 예시적 실시예에 따르면, 본 발명의 상기 방법은 당 업계에서 두필루맵(dupilumab), 또는 이의 생물학적 유사물로 지칭되고 알려진 항-IL-4R $\alpha$  항체의 사용을 포함한다.

[0045] 본 발명의 상기 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 기타 항-IL-4R $\alpha$  항체에는, 예를 들면 당 업계에 AMG317(Corren et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181(8):788-796)로 지칭되고 알려진 항, 또는 미국

특허 7,186,809호, 미국 특허 7,605,237호, 미국 특허 7,608,693호, 또는 미국 특허 8,092,804호에 기재된 모든 항-IL-4R $\alpha$  항체들을 포함한다.

[0046] 본 발명의 상기 방법의 맥락에서 사용된 항-IL-4R $\alpha$  항체는 pH-의존 결합 특징을 가질 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 상기 방법에서 사용될 항-IL-4R $\alpha$  항체는 중성 pH에 비해 산성 pH에서는 IL-4R $\alpha$ 에 대한 결합능 저하를 보일 수 있다. 이와는 달리, 본 발명의 항-IL-4R $\alpha$  항체는 중성 pH에 비해 산성 pH에서는 이의 항원에 대한 결합능 상승을 보일 수 있다. 상기의 표현 "산성 pH"란 약 6.2 미만, 예를 들면 6.0, 5.95, 5.9, 5.85, 5.8, 5.75, 5.7, 5.65, 5.6, 5.55, 5.5, 5.45, 5.4, 5.35, 5.3, 5.25, 5.2, 5.15, 5.1, 5.05, 5.0, 또는 그 이하의 pH 수치를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 표현 "중성 pH"란 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 의미한다. 상기의 표현 "중성 pH"란 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35, 그리고 7.4의 pH 값을 포함한다.

[0047] 특정 실시예로, "중성 pH에 비해 산성 pH에서는 IL-4R $\alpha$ 에 대한 결합능 저하"란 산성 pH에서 IL-4R $\alpha$ 에 대한 항체 결합능의  $K_D$  값 대 중성 pH에서 IL-4R $\alpha$ 에 대한 항체 결합능의  $K_D$  값의 비로 표현된다 (또는 이와 반대). 예를 들면, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 분절이 3.0 이상의 산성/중성  $K_D$  비를 보이는 경우 항체 또는 이의 항원 결합 분절은 본 발명의 목적 상 "중성 pH에 비해 산성 pH에서는 IL-4R $\alpha$ 에 대한 결합능 저하"를 보이는 것으로 간주될 수 있다. 특정 예시적 실시예로, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 분절의 산성/중성  $K_D$  비는 약 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 100.0 또는 그 이상일 수 있다.

[0048] pH-의존 결합 특징을 갖는 항체는, 예를 들면 중성 pH에 비해 산성 pH에서 특정 항원에 대한 결합능이 감소(또는 증가)되는 항체 집단을 선별검사함으로써 얻을 수 있다. 또한, 아미노산 수준에서 항원-결합 도메인을 변경하면 pH-의존 특징을 갖는 항체가 만들어질 수 있다. 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 항원-결합 도메인(예: CDR 내의)을 히스티딘 잔기로 치환함으로써, 중성 pH에 비해 산성 pH에서는 항원-결합능이 감소된 항체를 얻을 수 있다. 본 명세서에서 사용된 표현 "산성 pH"란 6.0 이하의 pH를 의미한다.

#### [0049] 약학적 조성

[0050] 본 발명은 환자에게 IL-4R 길항제를 투여하는 것으로 이루어진 방법들을 포함하며, 구체적으로는 상기 IL-4R 길항제가 약학적 조성물에 함유되는 경우이다. 본 발명의 약학적 조성물은 적절한 운반, 전달, 내성 등을 제공하는 적절한 운반체, 부원료, 및 기타 제제로 제조될 수 있다. 모든 제약 화학자에게 알려진 다음의 처방집에서 많은 적절한 제형을 찾아볼 수 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. 이러한 제형에는, 예를 들면 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 유제, 지질, 지질(양이온 또는 음이온) 함유 소구체(예: LIPOFECTIN™), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수형 유형(oil-in-water) 및 유중 수형(water-in-oil) 유제, 유제 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고형 젤, 그리고 카보왁스를 함유하는 반고형 혼합물이 포함된다. 다음 내용도 참고: Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations (비경구용 제제를 위한 첨가제의 개요서)" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

[0051] 다양한 전달 시스템, 예를 들면 리포솜 캡슐화, 극미립자, 마이크로캡슐, 변종 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 세포내 섭취 등이 알려져 있으며 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는데 사용될 수 있다 (참고자료 예: Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). 투여 방법은 피내, 근내, 복강내, 정맥, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함하지만 이에 국한되는 것은 아니다. 상기의 조성물은 모든 편리한 경로 - 예를 들면 점적 주사 및 일시 주사, 상피 또는 점막 벽(예를 들면, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수 - 를 통해 투여될 수 있고 다른 생물학적 활성 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0052] 본 발명의 약학적 조성물은 표준 주사기를 사용하여 피하 또는 정맥 경로로 전달될 수 있다. 또한, 피하 경로의 전달과 관련하여, 펜 전달 장치를 사용하면 본 발명의 약학적 조성물을 더 쉽게 전달할 수 있다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용하거나 일회용일 수 있다. 재사용 펜 전달 장치는 일반적으로 약학적 조성물이 담긴 교체 가능한 카트리지를 이용한다. 카트리지 내의 약학적 조성물이 모두 투여되고 카트리지가 비게 되면, 빈 카트리지는 쉽게 폐기하고 본 약학적 조성물이 담긴 새로운 카트리지를 교체할 수 있다. 그런 다음 펜 전달 장치를 재사용할 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에는 교환용 카트릿지가 없다. 대신 일회용 펜 전달 장치는 장치 내 저장통에 본 약학적 조성물이 충전되어 공급된다. 저장통에서 본 약학적 조성물이 비워지게 되면 전체 장치가 폐기된다.

[0053] 특정 상황에서, 상기의 약학적 조성물은 조절(서방형) 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 한 실시예로, 펌프가 사용될 수 있다. 또 다른 실시예로, 고분자 물질이 사용될 수 있다; 참고자료: Medical Applications of



Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. 또 다른 실시예로, 조절(서방형) 방출 시스템을 조성물의 표적 근방에 둠으로써 전신 용량의 일부분만 사용할 수 있다 (참고자료 예: Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138). 기타 조절 방출 시스템은 다음의 검토자에 의해 논의 된다: Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

[0054] 주사용 제제는 정맥, 피하, 피내 및 근내 주사, 점적 주사 등의 제형을 포함할 수 있다. 이러한 주사용 제제는 알려진 방법에 의해 만들어질 수 있다. 예를 들면, 주사용 제제는 위에서 설명한 본 항체 또는 이의 염을 통상적인 주사용 무균 수성 용매 또는 유성 용매에 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 조제될 수 있다. 주사용 수성 용매의 예로는 생리식염수, 글루코스 및 알코올(예: 에탄올), 다가 알코올(예: 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온 계면활성제[예: 폴리스orb레이트 80, HCO-50(수소 첨가 피마자유 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가 생성물)] 등과 같은 적절한 용해제와 조합하여 사용할 수 있는 기타 보조제 등이 들어있는 등장용액이 있다. 유성 용매로는, 예를 들면 벤질 벤조산, 벤질 알코올 등과 같은 용해제와 조합하여 사용할 수 있는 참깨 오일, 대두 오일 등이 사용된다. 이렇게 조제된 주사용제는 적절한 앰플에 충전하는 것이 바람직하다.

[0055] 안성맞춤으로, 위에 기술된 경구 또는 비경구용 약학적 조성물은 유효 성분 용량에 맞춘 단위 용량으로 조제된다. 단위 용량의 이러한 제형에는, 예를 들면 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등이 포함된다.

[0056] 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체로 이루어진 약학적 조성물의 예들은, 예를 들면 미국특허공개공보 2012/0097565호에 공개되어 있다.

## [0057] 투여량

[0058] 본 발명의 방법에 따라 환자에게 투여되는 IL-4R 길항제(예: 항-IL-4R  $\alpha$  항체)의 용량은 일반적으로 치료적 유효량이다. 본 명세서에서 사용된 표현 "치료적 유효량"이란 다음 중 하나 이상의 결과를 얻게 되는 IL-4R 길항제의 양을 뜻한다: (a) 알레르기 반응의 중증도 또는 기간의 감소; (b) 알레르기 반응의 하나 이상의 증상이나 징후의 완화; (c) 아나필락시스의 예방이나 완화; (d) 혈청 IgE 수준의 감소; (e) 고식적 알레르기 요법의 사용이나 필요성의 감소 (예를 들면, 항히스타민, 충혈제거제, 비강형 또는 흡입형 스테로이드제, 항-IgE 치료, 에피네프린(epinephrine) 등의 사용 감소 또는 중단); 그리고 (f) 알레르겐 특이 면역요법(SIT)에 대한 알레르기 반응의 빈도 감소.

[0059] 항-IL-4R  $\alpha$  항체의 경우에, 치료적 유효량이란 항-IL-4R  $\alpha$  항체의 약 0.05 mg 내지 약 600 mg의 범위, 예를 들면 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 또는 약 600 mg일 수 있다. 특정 실시예로, 300 mg의 항-IL-4R 항체가 투여된다.

[0060] 개별 투여량에 함유된 항-IL-4R 항체의 양은 환자 체중 당 항체의 밀리그램 단위(즉, mg/kg)로 표시될 수 있다. 예를 들면, 상기의 항-IL-4R 항체는 약 0.0001 내지 약 10 mg/kg(환자의 체중)의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.

## [0061] 예시

[0062] 다음의 예시는 당 업계의 일반적인 기술자에게 본 발명의 방법과 조성물의 제조법과 사용 방법에 대한 완전한 공개와 설명을 제공하기 위해 제안된 것으로, 본 발명자가 자신의 발명의 범위를 제한하는 용도가 아니다. 사용된 수치(예를 들면, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 기하려고 하였지만 약간의 실험적 오류와 편차를 고려해야 한다. 달리 표시되지 않는 한 부분(part)은 무계당 부분이며, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨, 그리고 압력은 대기압 또는 대기압 근방이다.

## [0063] 예시 1. IL-4R 차단은 땅콩 알레르기 마우스 모델에서 전신 아나필락시스를 방지한다

[0064] 상기 예시에서는, IL-4R  $\alpha$  차단이 마우스 모델의 땅콩 유도 아나필락시스에 미치는 효과가 평가되었다. 실험 계획서의 개요가 도 1A에 나와 있다. 간단히 설명하면, 세 군의 5 C57BL/6 마우스가 제0일 피하 주사에 의해 투여된 100  $\mu$ g의 땅콩 추출물 원액과 Alum(2mg/ml)으로 각각 감작되었고, 제14일에는 보강 주사가 이어졌다. 제28일



에는 50  $\mu$ g의 땅콩 추출물 접종 주사가 정맥내 경로로 투여되었다. 첫 번째 그룹의 마우스는 치료를 받지 않았다. 두 번째 그룹의 마우스는 항-마우스 IL-4R  $\alpha$  항체("항-mIL-4R  $\alpha$ ")를 25mg/kg의 용량으로 제13일과 27일에 피하 경로로 투여하였다. 세 번째 그룹의 마우스는 제13일과 27일에 동종형 대조 항체를 투여 받았다. 본 예시 및 아래의 예시에서 사용된 항-mIL-4R  $\alpha$  항체는 아미노산 서열이 SEQ ID NO:9인 HCVR과 아미노산 서열이 SEQ ID NO:10인 LCVR로 구성된 항체였다.

[0065] 상기 모델에서 전신 아나필락시스는 심부 체온의 강하로 나타난다. 그러므로 상기 실험 체계에서 아나필락시스의 정도를 평가하기 위해서 마우스의 심부 체온이 접종 주사 후 180분의 과정에 걸쳐 측정되었다. 결과값은 도 1B에 나와있다. 미치료 마우스 및 동종형 대조 항체를 투여 받은 마우스는 접종 후 30분 시점에 아나필락시스 반응을 나타내는 급격한 심부 체온의 강하를 보였다. 대조군 마우스의 심부 체온은 접종 후 180분경 심부 체온이 점차 올라 기준선(접종 전의 체온)에 도달하였다. 반면, 항-mIL-4R  $\alpha$  치료를 받은 마우스는 접종 후 30분 시점에 단지 경미한 심부 체온 강하만 있었고, 이는 60분 시점에 정상으로 되돌아 왔다. 30분 시점에서 항-mIL-4R  $\alpha$  치료 마우스군과 대조군 간의 심부 체온 변화 차이는 통계적으로 유의하였다 ( $P < 0.0001$ ).

[0066] 각 실험군의 최종 IgE 수준 역시 측정되었다 (도 2). 보이는 바와 같이, IL-4R  $\alpha$  차단은 미치료 및 동종형 대조 물질 치료 동물에 비해 총 IgE 수준을 검출 한계 아래로 감소시켰다.

[0067] 상기의 실험에는 항-mIL-4R  $\alpha$  항체는 2회의 투여량이 요구되었다 (제13일 및 제27일에 투여). 두 번째 실험은 동일한 땅콩 알레르기 모델을 대상으로 제13일 또는 27일에 단일 투여의 효과를 평가하기 위해 수행되었다. 실험 계획서의 개요는 도 3A (제13일 투여) 및 도 4A (제27일 투여)에 나와 있다. 결과는 각각 도 3B 및 4B에 보이는 바와 같다. 제13일에 항-mIL-4R  $\alpha$  항체의 단일 투여를 접종 받은 마우스는 미치료 및 대조물질-치료 동물에 비해 상당히 낮은 아나필락시스를 보였다 (도 3B 참고). 그러나, 보호 효과는 2용량 투여 실험에서만 두드러지지 않았다 (도 1B). 항-IL-4R  $\alpha$  치료의 예방 효과는 제27일에 항체를 단일 용량으로 투여 받은 마우스에서는 실질적으로 완화되었다 (도 4B 참고).

[0068] 단일 투여 실험에서, IgE 수준은 제12일, 26일 및 제28일에 상기 동물들로부터 수집한 검체에서 측정되었다. 결과값은 도 5A(제13일 투여) 및 도 5B(제27일 투여)에 보이는 바와 같다. 중요한 점은 항-mIL-4R  $\alpha$  항체가 전신 아나필락시스에 미치는 효과가 IgE 억제와 상관관계가 있다는 점이었다. 항-mIL-4R  $\alpha$  치료 후에 IgE 수준의 감소가 즉각 뒤따르는 않았지만, IgE 수준이 완전히 억제될 때까지 항체 투여 시점에서 약 13일이 필요한 것으로 나타났다. 그러므로 상기 예시는 알레르기 반응 방지에 있어서 IL-4R 길항작용의 역할을 뒷받침한다.

#### [0069] 예시 2: 땅콩 특이 면역요법 모델을 대상으로 한 IL-4R 차단의 사용

[0070] 상기 예시의 목적은 알레르기 특이 면역요법(SIT) 치료에 IL-4R  $\alpha$  차단치료를 추가했을 때 이의 효과를 판정하는 것이었다. 상기 실험의 경우, 마우스 땅콩 특이 면역요법 모델은 부분적으로 Kulis et al., J. Allergy Clin. Immunol. 127(1):81-88 (2011)의 모델에 기반하여 개발되었다. 아래에 기술된 바와 같이 2가지 실험이 수행되었다.

[0071] 첫 번째 실험에서 사용된 실험 계획서의 개요는 도 6에 보이는 바와 같다. 이들 실험에는 네 개군의 마우스가 사용되었다. 네 개군의 마우스 중 세 군의 마우스는 감작 단계(Sensitization Phase), 증량 단계(Build-up Phase), 그리고 유발 단계(Challenge)로 이루어지는 땅콩 특이 면역요법 치료를 받았다. 감작 단계는 제0, 7 및 28일에 0.5mg 땅콩 추출물 + 2mg 명반(Alum)을 복강내 경로로 투여하는 것으로 구성되었다. 증량 단계는 명반을 뺀 다양한 용량의 땅콩 추출물을 제49, 51, 53, 56, 58, 60, 63, 65, 67, 70, 72 및 74일에 12회 분리하여 투여하는 것으로 구성되었다. 유발 단계는 제98일에 1 mg의 땅콩 추출물을 투여하는 것으로 구성되었다.

[0072] 이들 실험의 다양한 치료군은 다음과 같았다: A군은 면역치료와 항체 투여를 받지 않았다 ("No IT"); B군은 항체는 빼고 면역치료만 받았다 ("IT"); C군은 제36, 50, 57, 64 및 71일에 면역치료와 더불어 동종형 대조 항체 치료를 받았다 ("IT + 동종형 대조물질"); D군은 제36, 50, 57, 64 및 71일에 면역치료와 더불어 항-mIL-4R  $\alpha$  항체(25mg/kg, 피하 경로) 치료를 받았다 ("IT + 항-IL-4R  $\alpha$ "). 상기 실험에서 사용된 항-mIL-4R  $\alpha$  항체는 본 명세서의 예시 1에서 사용된 것과 동일한 항체였다.

[0073] 상기 실험 체계에서 아나필락시스의 정도를 평가하기 위해서 마우스의 심부 체온이 유발단계 주사 후 180분의 과정에 걸쳐 측정되었다. 또한 실험 기간 전반에 걸쳐(제35, 46, 77 및 98일 시점에) 면역글로불린 측정을 위한 혈청 검체가 수집되었다. 아나필락시스 결과는 도 7에 보이는 바와 같다. 제77일 및 96일의 총 IgE, IgG1, IgG2a 및 IgG 수준은 각각 도 8, 9, 10 및 11에 보이는 바와 같다.

[0074] 이들 실험의 결과는 알레르겐 특이 면역요법만으로도 상기 모델에서 땅콩 유도 전신 아나필락시스에 대한 보호

효과가 있다는 것을 보여준다 (도 7 참고). 중요한 것은 항-IL-4R  $\alpha$  항체의 투여는 관찰된 SIT의 보호 효과를 방해하지 않았다는 점이다. 또한 SIT에 의해 IgE가 증가하는 경향이 IT 단독 요법 및 IT + 동종형 대조물질 치료 동물들에서 관찰되었다. 반면에, IgE 생산은 항-IL-4R  $\alpha$  치료 동물들에서는 차단되었다 (도 8 참고). 땅콩 특이 IgG1 역가의 증가 경향이 면역요법(항체 치료 병용 또는 비병용)으로 치료 받은 동물들에서 관찰되었다; 그러한 통계적 유의성은 제77일에 IT 동물들에서만 관찰되었다 (도 9 참고). IL-4R  $\alpha$  차단 역시 땅콩 특이 IgG2a에서 증가를 유발하는 것으로 관찰되었다 (도 10 참고). 상기의 첫 번째 실험의 결과는 알레르겐 특이 면역요법의 효능 및 안전성을 향상시킬 수 있는 수단으로서 IL-4R 차단을 사용하는 것을 실험적으로 뒷받침한다.

[0075] 두 번째 실험은 증량 단계 동안 알레르겐 용량을 줄이는 SIT 치료에서 IL-4R 차단의 효과를 판정하기 위해 수행되었다. 상기의 두 번째 실험에서 사용된 실험 계획서의 개요는 도 12에 보이는 바와 같다. 이전 예시에서와 같이 이들 실험에는 네 개군의 마우스가 사용되었다. 네 개군의 마우스 중 세 군의 마우스는 증량 단계 동안 알레르겐 용량 투여 횟수가 더 적었다는 점을 제외하고는 첫 번째 실험에서 사용된 치료와 동일한 땅콩 특이 면역요법 치료를 받았다. 특히 상기 실험에서 증량 단계는 제51일 및 53일 (0.1 mg), 제58일 및 60일 (0.25 mg), 제65일 및 67일 (0.5 mg), 그리고 제72일 및 74일 (0.5 mg)에 명반을 뺀 땅콩 추출물의 다양한 용량을 8회(12회 대신) 분리하여 투여하는 것으로 이루어졌다.

[0076] 앞과 마찬가지로 4가지 치료군이 사용되었다 ("No IT", "IT 단독", "IT + 동종형 대조물질"; 그리고 "IT + 항-IL-4R  $\alpha$ "). 항체는 앞선 실험과 동일한 용량이 투여되었지만(25 mg/kg SQ), 주사는 제36, 49, 56, 63 및 70일에 (첫 번째 실험에서의 제36, 50, 57, 64 및 71일과는 달리) 시행되었다. 아나필락시스의 정도는 유도단계 주사 후 240분에 걸쳐 마우스의 심부 체온을 측정함으로써 정해졌다. 결과값은 도 13에 나와있다.

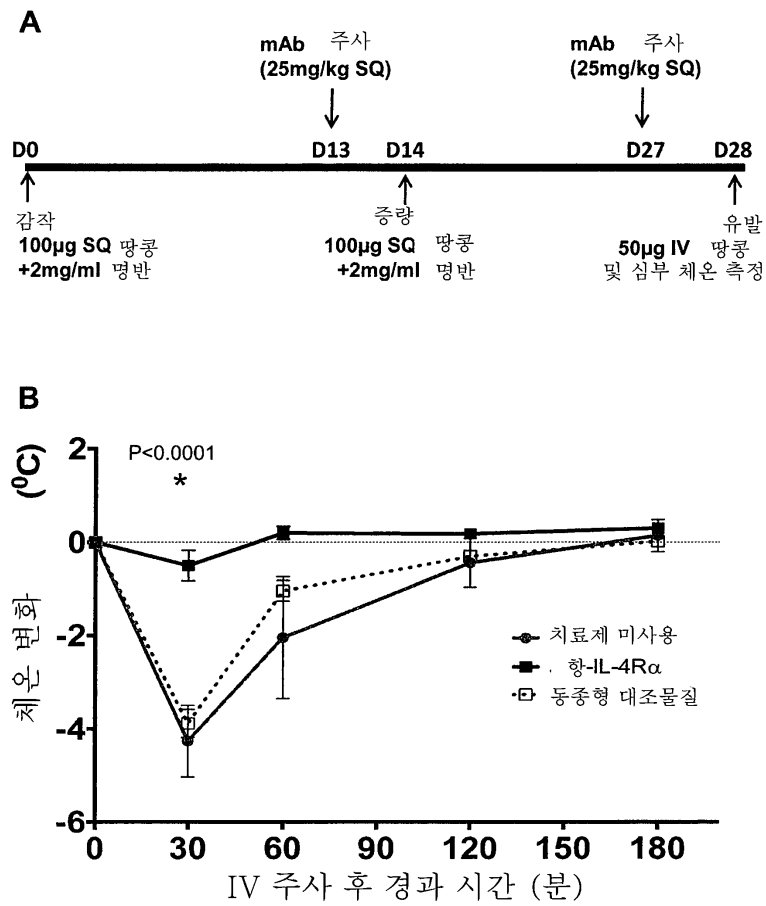
[0077] 상기 실험에서, 증량 단계 동안 알레르겐 투여 횟수를 줄이면 첫 번째 실험에서 투여 횟수를 더 늘인 요법의 경우(8 대 12의 투여)에 비해 아나필락시스에 대한 보호 효능이 낮았다. 특히, 알레르겐 유발 단계 후 첫 60분 동안 IT 치료군 및 IT + 동종형 대조물질 치료 마우스에서 심부 체온의 상당한 강하가 관찰되었으며, 이는 "IT 미사용" 마우스에서 관찰된 것보다 단지 약간만 중증도가 낮았다. 반면에, 항-IL-4R  $\alpha$  치료 마우스에서는 경미한 아나필락시스 반응(즉, 심부 체온의 약간의 저하)만 관찰되었다. 상기 모델에서 증량 단계는 사람에게 대한 고식적 SIT 치료의 유지 단계와 유사한 것으로 간주될 수 있다. 그러므로 상기 예시의 결과는 IL-4R 차단이 감소된 유지 단계 투여를 허용함으로써 알레르겐 특이 면역요법 치료의 안전성을 실질적으로 향상시킬 수 있음을 보여준다. 알레르겐 투여 횟수를 줄이면 편리하기도 하며 환자가 SIT 치료에 더 잘 순응하게 된다.

[0078] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 실시예에 의하여 범위가 한정되지 않는다. 실로, 본 명세서에 기술된 예시들 외에 본 발명의 다양한 예시들은 상기의 설명 및 부수 도면으로부터 당 업계의 기술자에게 명백해질 것이다. 이러한 예시는 부속 청구항의 범위 내에 속하게 된다.

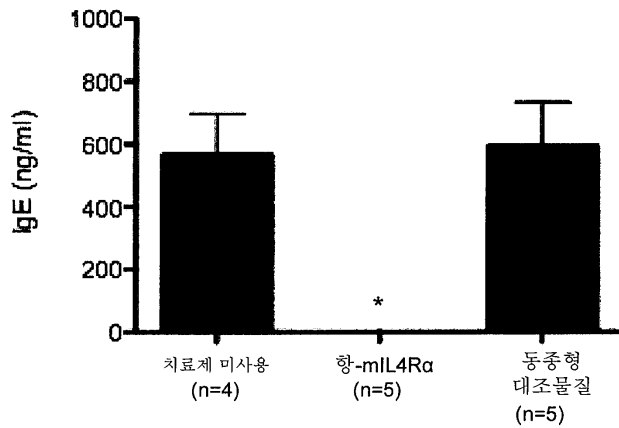
도면

도면1

땅콩 알레르기 마우스 모델  
( 2회 용량 투여 )



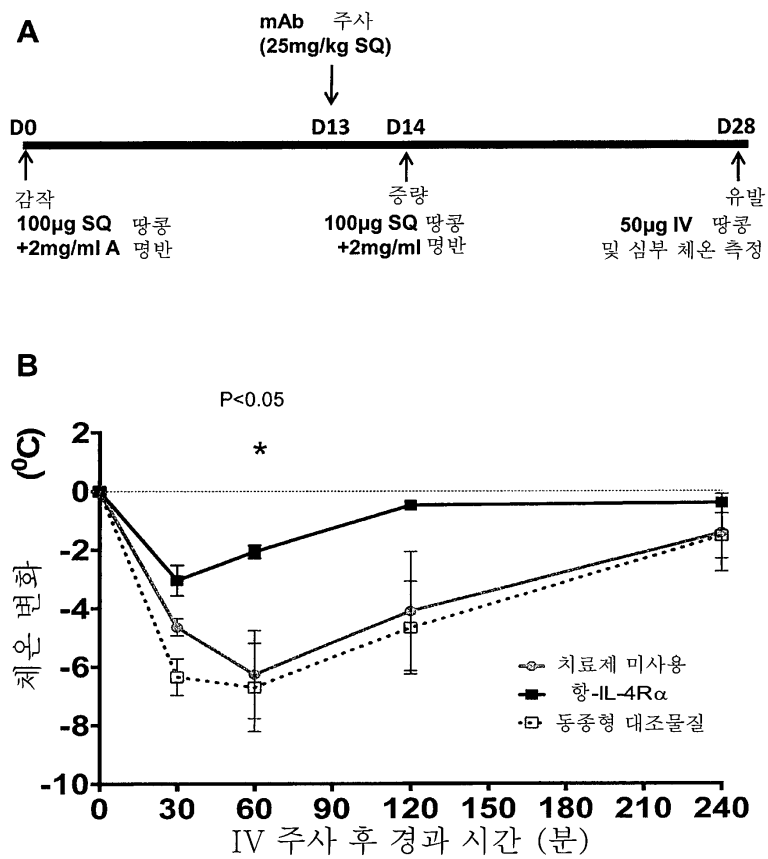
도면2



\*p<0.05 (동종형 대조물질 대비)

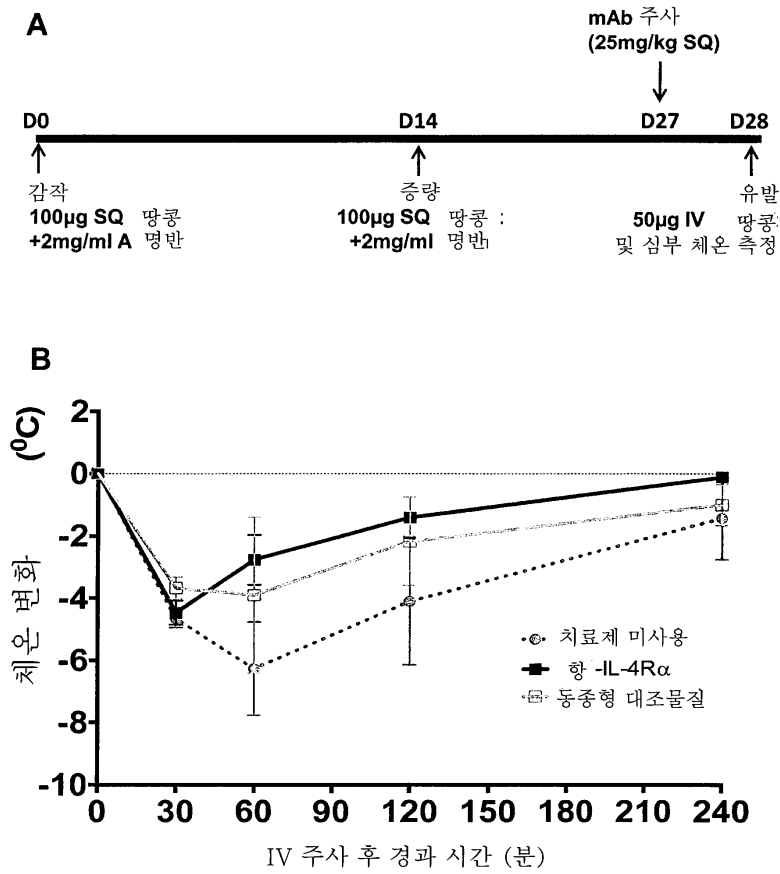
도면3

땅콩 알레르기 마우스 모델  
( 제13일에 단회 투여 )



도면4

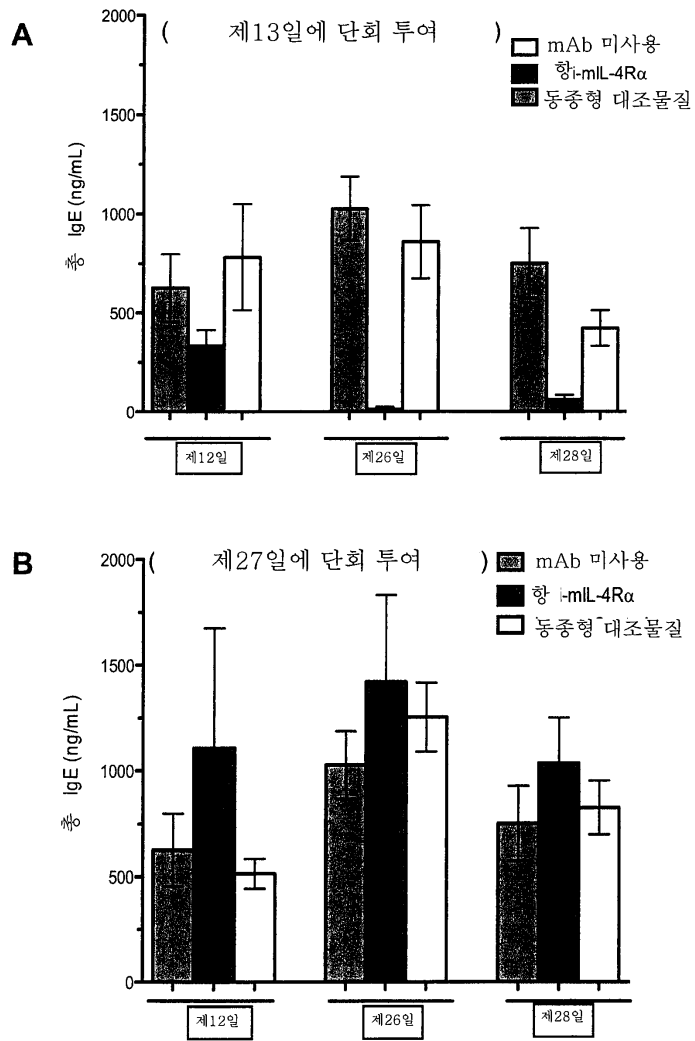
땅콩 알레르기 마우스 모델  
( 제27일에 단회 투여 )





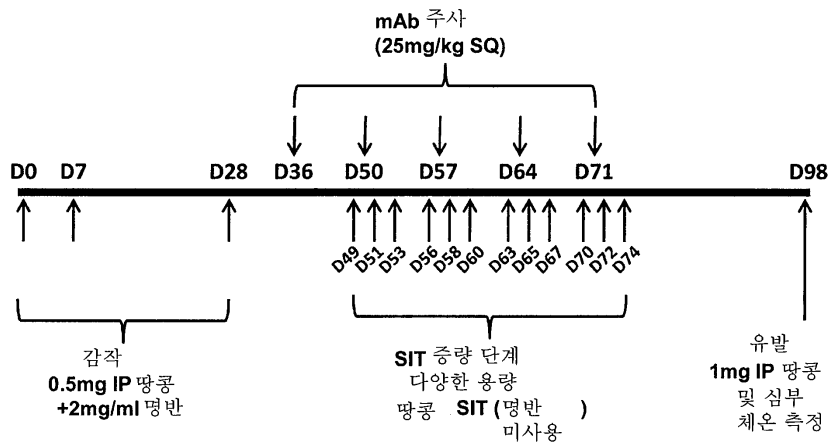
도면5

총 IgE 수준

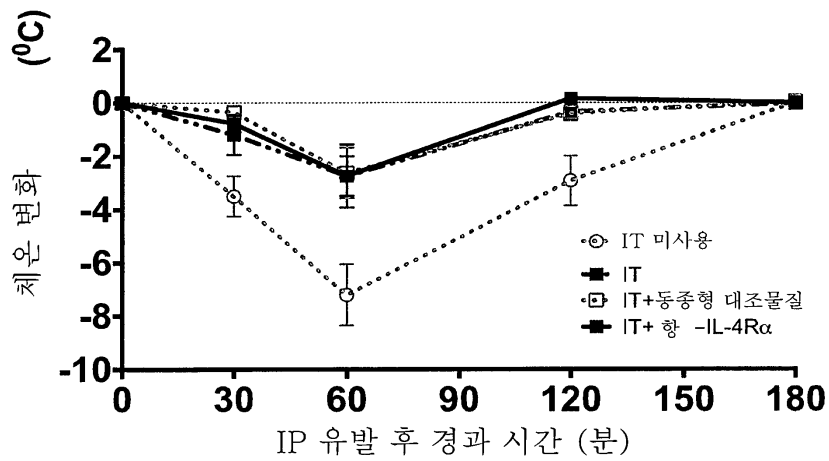


도면6

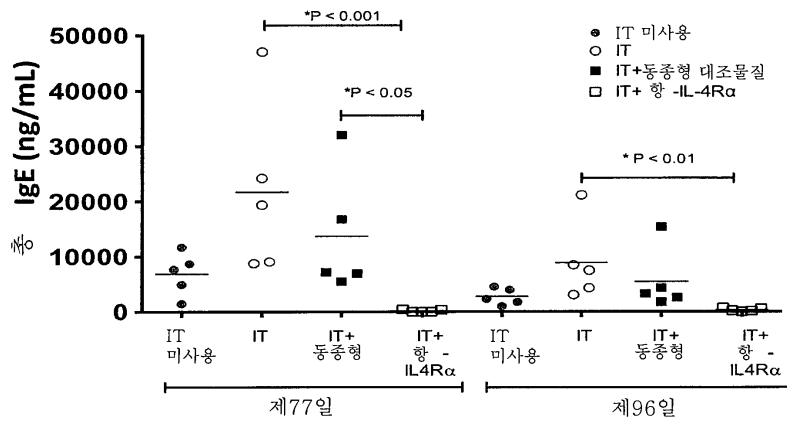
땅콩 특이 면역요법 마우스 모델



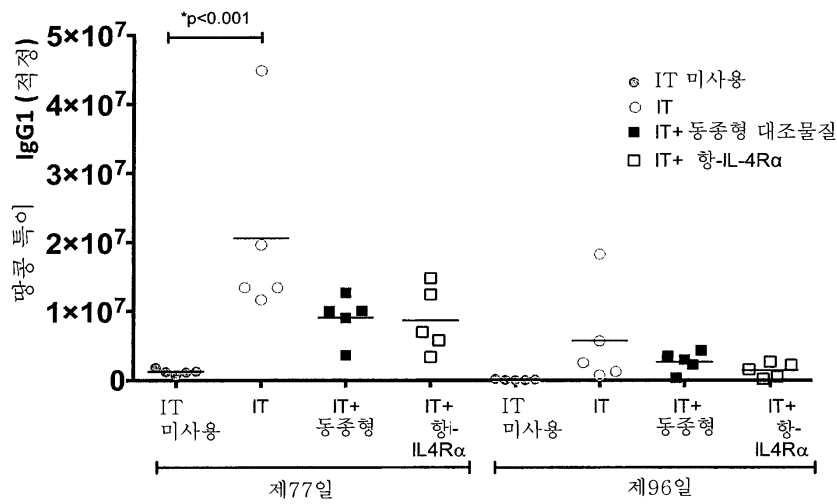
도면7



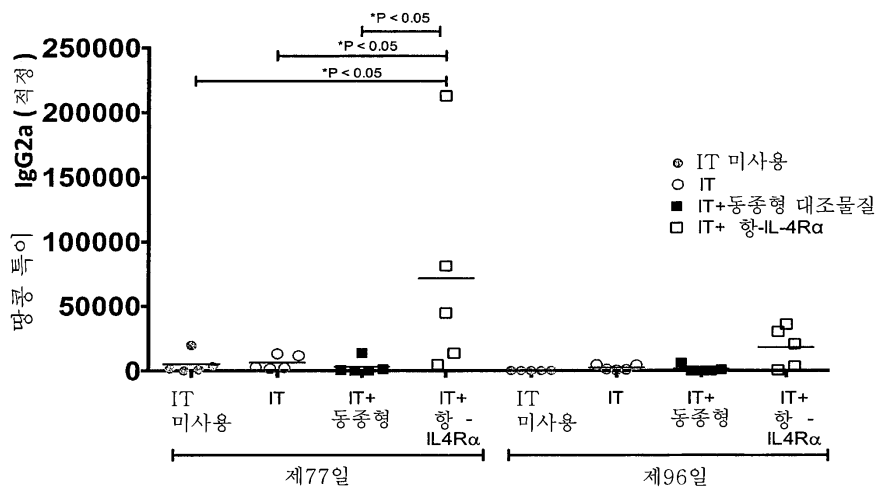
도면8



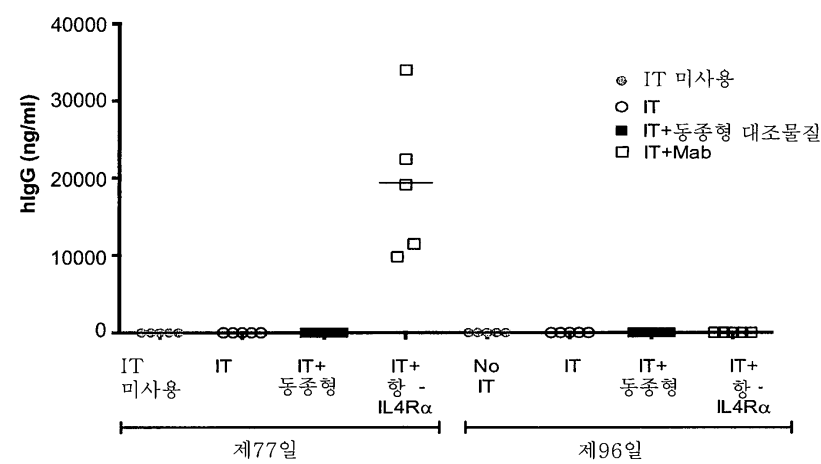
도면9



도면10

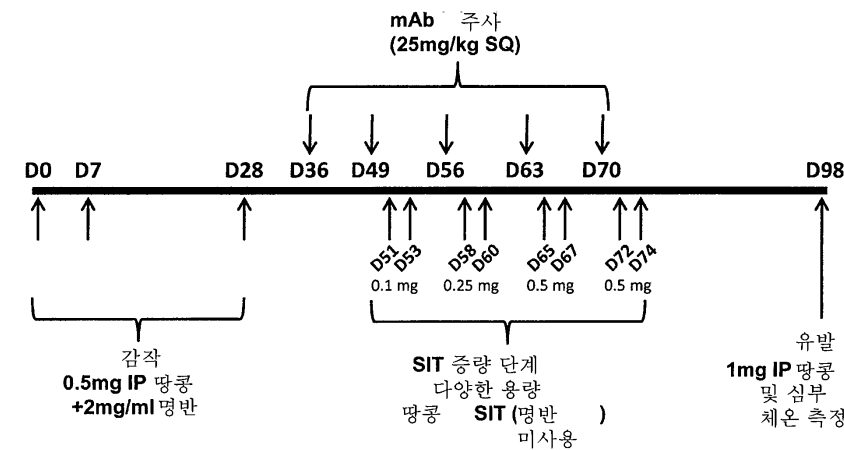


도면11

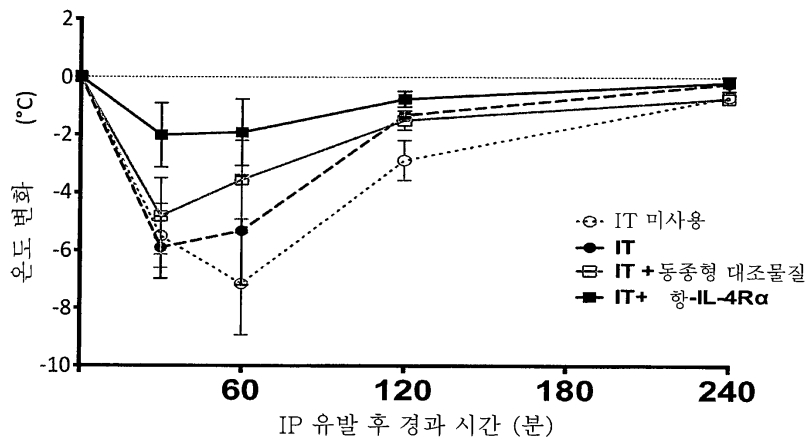


도면12

땅콩 특이 면역요법 마우스 모델  
(증량 단계 동안 투여 빈도수 감소)



도면13



## 서열 목록

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> METHODS FOR TREATING ALLERGY AND

ENHANCING ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY BY ADMINISTERING

AN IL-4R INHIBITOR

<130> 6037-WO

<150> US 61/830,919

<151> 2013-06-04

<160> 11

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCVR

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val



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

85 90 95  
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu  
 100 105 110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
 115 120

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCVR

<400> 2

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
 20 25 30  
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
 85 90 95  
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR1

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR2

<400>

> 4

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR3

<400> 5

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

1 5 10 15

Asp Val

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR1

<400> 6

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210

> 7

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR2

<400> 7

Leu Gly Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR3

<400> 8

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 9

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCVR mouse surrogate

<400> 9

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

1 5 10 15

Ser Val Arg Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCVR mouse surrogate

<400> 10

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly His 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 Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Leu Asp  
 65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn  
 85 90 95  
 Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 11

<211> 207

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hIL-4Ralpha

<400> 11

Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile

1 5 10 15

Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu

20 25 30

Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr

35 40 45

Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu

50 55 60

Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala

65 70 75 80

Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val

85 90 95

Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp

100 105 110

Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu

115 120 125

Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro

130 135 140

Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg

145 150 155 160

Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val

165 170 175

Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro

180 185 190

Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His

195 200 205