



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월03일

(11) 등록번호 10-2333268

(24) 등록일자 2021년11월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) **A61K 31/56** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/56 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7036466
- (22) 출원일자(국제) 2014년07월10일
 심사청구일자 2019년07월09일
- (85) 번역문제출일자 2015년12월23일
- (65) 공개번호 10-2016-0029750
- (43) 공개일자 2016년03월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/046170
- (87) 국제공개번호 WO 2015/006571
 국제공개일자 2015년01월15일
- (30) 우선권주장
 61/844,978 2013년07월11일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20090074793 A1*
 Mucosal Immunology 제4권 제2호, 139-147
 면(2011)*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
 미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리
 버 로드 777
- (72) 발명자
코스틱 아나
 미국 뉴욕주 10591-6706 테리타운 올드 소오 밀
 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
 내
켈리 류드밀라
 미국 뉴욕주 10591-6706 테리타운 올드 소오 밀
 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 36 항

심사관 : 이수정

(54) 발명의 명칭 **IL-4R 억제제 투여에 의한 호산구 식도염의 치료법**

(57) 요약

본 발명은 호산구 식도염의 중증도를 치료, 예방 또는 감소시키는 방법들을 제공한다. 본 발명의 방법들은 필요 한 개체에게 항-IL-4R α 항체와 같은 인터류킨-4 수용체 (IL-4R α) 억제제로 된 치료용 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2039/577 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

류 사

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

클래스 브랜던 제이.

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

명세서

청구범위

청구항 1

인터류킨-4 수용체 (IL-4R) 억제제를 포함하는, 호산구 식도염 (EoE)의 적어도 하나의 증상이나 징후를 치료, 예방 또는 완화시키는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 상기 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 IL-4R 억제제가, IL-4R α에 결합하고 3개의 HCDR들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, 여기서 상기 HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2가 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하며; 상기 HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하며; 상기 LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, EoE의 증상이나 징후가 식도의 호산구 침윤, 식도 벽의 비후, 음식 거부 (food refusal), 구토, 복통, 속쓰림, 역류, 연하곤란 및 식편 압입 (food impaction)으로 이루어진 군 중에서 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 개체가 낙농 제품, 계란, 밀, 대두 (soy), 옥수수, 생선, 조개류, 땅콩, 견과류, 쇠고기, 닭고기, 귀리, 보리, 돼지고기, 녹두(green beans), 사과 및 파인애플로 이루어진 군 중에서 선택된 식품에 함유된 식품 알레르겐에 알레르기 반응을 보이는, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 개체가 먼지, 꽃가루, 곰팡이, 식물, 고양이, 개 또는 곤충 중 하나에서 유래한 비-식품 알레르겐에 알레르기 반응을 보이는, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 IL-4R 억제제의 투여로 인해 상기 개체의 EoE-관련 생체표지자의 수준이 낮아지게 되는, 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 EoE-관련 생체표지자가 식도 호산구, 에오타신-3, 페리오스틴 (periostin), 혈청 IgE (총 및 알레르겐 특이), IL-13, IL-5, 혈청 흉선 및 활동화 조절 케모카인 (TARC), 흉선 기질상 림포포이에틴 (TSLP), 혈청 호산구 양이온 단백질 (ECP) 및 호산구 유래 신경독소 (EDN)로 이루어진 군 중에서 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 7

인터류킨-4 수용체 (IL-4R) 억제제를 포함하는, 호산구 식도염 (EoE)의 적어도 하나의 증상이나 징후를 치료, 예방 또는 완화하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 방법이,

개체를 EoE에 취약하게 하는 알레르겐에 알레르기 반응을 갖는 개체를 선택하는 것, 및

치료적 유효량의 상기 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하고,

상기 IL-4R 억제제가, IL-4R α에 결합하고 3개의 HCDR들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, 여기서 상기 HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2가 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하며; 상기 HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하며; 상기 LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는,

약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 알레르겐이 낙농 제품, 계란, 밀, 대두, 옥수수, 생선, 조개류, 땅콩, 견과류, 쇠고기, 닭고기, 귀리, 보리, 돼지고기, 녹두, 사과 및 파인애플로 이루어진 군 중에서 선택된 식품에 함유된 식품 알레르겐인, 약학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 알레르겐이 먼지, 꽃가루, 곰팡이, 식물, 고양이, 개 또는 곤충 중 하나에서 유래한 비-식품 알레르겐인, 약학적 조성물.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, EoE의 증상이나 징후가 식도의 호산구 침윤, 식도 벽의 비후, 음식 거부, 구토, 복통, 속쓰림, 역류, 연하곤란 및 식편 압입으로 이루어진 군 중에서 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 11

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 억제제의 투여로 인해 상기 개체의 EoE-관련 생체표지자의 수준이 낮아지게 되는, 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 EoE-관련 생체표지자가 식도 호산구, 예오탁신-3, IgE, TARC, 페리오스틴, IL-5, IL-13, 흉선 기질상 림포포이에틴 (TSLP) 및 호산구 유래 신경독소 (EDN)로 이루어진 군 중에서 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 13

인터류킨-4 수용체 (IL-4R) 억제제를 포함하는, 호산구 식도염 (EoE)의 적어도 하나의 증상이나 징후를 치료, 예방 또는 완화하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 방법이,

EoE의 적어도 하나의 증상이나 징후를 보이는 개체를 선택하는 것으로서, 상기 개체의 식도 호산구, 예오탁신-3, 페리오스틴, 혈청 IgE (총 및 알레르겐 특이), IL-13, IL-5, TARC, TSLP, 혈청 ECP 및 EDN으로 이루어진 군 중에서 선택된 생체표지자의 수준이 상승한, 상기 개체를 선택하는 것, 및

치료적 유효량의 상기 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하고,

상기 IL-4R 억제제가, IL-4R α에 결합하고 3개의 HCDR들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, 여기서 상기 HCDR1이 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2가 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하며; 상기 HCDR3이 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR1이 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2가 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하며; 상기 LCDR3이 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는,

약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 개체가, 치료전 또는 치료시 ("기준선") 식도의 고배율 시야 (hpf) 당 15개 이상의 호산구를 보이는 것에 기초하여 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 개체가, IL-4R 억제제의 투여 후 10일 시점에 기준선으로부터 hpf 당 호산구 수의 적어도 50% 감소를 보이는, 약학적 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 개체가, 치료 개시전 또는 치료 개시시 ("기준선") 50 pg/mL 초과인 예오탁신-3의 수준

을 보이는 것에 기초하여 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 개체가, 상기 투여 후 10일 시점에 기준선으로부터 예오타신-3 수준의 적어도 50% 감소를 보이는, 약학적 조성물.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 낙농 제품, 계란, 밀, 대두, 옥수수, 생선, 조개류, 땅콩, 견과류, 쇠고기, 닭고기, 귀리, 보리, 돼지고기, 녹두, 사과 및 파인애플로 이루어진 군 중에서 선택된 식품에 함유된 식품 알레르겐에 알레르기 반응을 보이는, 약학적 조성물.

청구항 19

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 먼지, 꽃가루, 곰팡이, 식물, 고양이, 개 및 곤충으로 이루어진 군 중에서 선택된 공급원에서 유래한 비-식품 알레르겐에 알레르기 반응을 보이는, 약학적 조성물.

청구항 20

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 징후가 식도의 호산구 침윤, 식도 벽의 비후, 음식 거부, 구토, 복통, 속쓰림, 역류, 연하곤란 및 식편 압입으로 이루어진 군 중에서 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 21

제1항, 제2항, 제7항 내지 제9항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 IL-4R 억제제의 투여 전 또는 투여 시점에, 아토피 피부염, 천식, 알레르기성 비염 및 알레르기성 결막염으로 이루어진 군 중에서 선택된 질병이나 질환이 있거나 이러한 질병이나 질환이 있는 것으로 진단되는, 약학적 조성물.

청구항 22

제1항, 제2항, 제7항 내지 제9항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 억제제가 제2 치료제 또는 요법과 병용하여 투여되고, 여기서, 상기 제2 치료제나 요법은 IL-1베타 억제제, IL-5 억제제, IL-9 억제제, IL-13 억제제, IL-17 억제제, IL-25 억제제, TNF알파 억제제, 예오타신-3 억제제, IgE 억제제, 프로스타글란딘 (prostaglandin) D2 억제제, 면역억제제, 코르티코스테로이드제, 글루코코르티코이드제 (glucocorticoid), 양성자 펌프 (proton pump) 억제제, NSAID, 알레르겐 제거 및 다이어트 관리로 이루어진 군 중에서 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 23

제1항, 제2항, 제7항 내지 제9항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 24

제1항, 제2항, 제7항 내지 제9항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 25

제1항, 제2항, 제7항 내지 제9항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 억제제가 두필루맵 (dupilumab)인, 약학적 조성물.

청구항 26

제1항, 제2항, 제7항 내지 제9항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 상기 개체에게 피하로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 27

제1항, 제2항, 제7항 내지 제9항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 주사기 또는 펜 전달 장치로 이루어진 군 중에서 선택된 용기 내에 함유되어 있는, 약학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 펜 전달 장치 내에 함유되어 있는, 약학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 펜 전달 장치가 사전충전된(prefilled) 펜 전달 장치인, 약학적 조성물.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 주사기 내에 함유되어 있는, 약학적 조성물.

청구항 31

제1항, 제2항, 제7항 내지 제9항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 각각의 용량이 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 50mg 내지 600mg을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 각각의 용량이 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 300mg 을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 33

제1항, 제2항, 제7항 내지 제9항 및 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 초회 용량 이후 하나 또는 그 이상의 후속 용량(subsequent dose)으로 투여하기 위해 제형화되고, 각각의 후속 용량이 상기 개체에게 직전 용량 이후 1주 또는 2주에 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 초회 용량이 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 600mg을 포함하고 각각의 후속 용량이 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 300mg 을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 35

제27항에 있어서, 상기 조성물이 주 1회 투여용으로 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 36

제27항에 있어서, 상기 조성물이 2주마다 1회 투여용으로 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2013년 7월 11일 출원된 미국 가출원 번호 61/844,978의 35 U.S.C. § 119(e) 항의 우선권을 주장하며, 그 모든 내용은 참고문헌으로 본 명세서에 병합된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 호산구 식도염을 치료 또는 예방하기 위해 인터류킨-4 수용체 억제제를 이를 필요로 하는 개체에 사용하는 것에 관한 내용이다.

배경 기술

[0005] 호산구 식도염(EoE)은 식도 기능장애(esophageal dysfunction) 및 식도의 비정상적인 호산구성 염증을 특징으로 하는 신중 질환(emerging disease)이다. EoE의 일반적인 증상으로는 음식 거부(food refusal), 구토, 속쓰림, 연하곤란(dysphagia) 및 식편 압입(food impaction)이 있으며, 이는 삶의 질 저하로 이어질 수 있다. EoE는 많은 환자들에게서 음식 알레르기과 관련이 있는 것으로 나타난다. 일부 환자는 천식이나 아토피 피부염 등의 아토피 질환, 또는 알레르기성 비염을 동반할 수도 있다. EoE의 최근 진단은 호산구증가증을 확인하기 위한 식도 내시경 및 식도 조직 생검에 의해 이루어진다. 최근의 치료 옵션은 알레르겐 차단(allergen withdrawal), 식사 조절(diet modification) 및 코르티코스테로이드제로 한정된다. 따라서 당 업계에는 부작용 없이 호산구 식도염을 예방 또는 치료하고 재발을 막는 효과적인 치료 접근법의 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 일 양상에 따르면, 호산구 식도염(EoE) 환자의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료, 예방 또는 완화하는 방법들이 제공된다. 본 발명의 상기 양상에 따른 상기 방법들은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 억제제인 약학적 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것으로 이루어진다. 특정 실시예로, 상기를 필요로 하는 개체는 음식 알레르겐 또는 음식 이외 알레르겐에 알레르기 반응을 보인다.

[0007] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 개체의 EoE 관련 생체표지자의 수준을 낮추는 방법들이 제공된다. 특정 실시예로, 상기 EoE 관련 생체표지자는 예를 들면, 혈중 또는 식도 호산구, 에오타신(eotaxin)-3, 페리오스틴(periostin), 혈청 IgE (총 및 알레르겐 특이), IL-13, IL-5, 혈청 흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC; CCL17), 흉선 기질상 림포포이에틴(TSLP), 혈청 호산구 양이온 단백질(ECP) 및 호산구 유래 신경독소(EDN) 중에서 선택된다. 상기 방법들은 IL-4R 억제제로 구성되는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0008] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 식도의 호산구 침윤을 낮추는 방법들이 이를 필요로 하는 개체에게 제공된다. 특정 실시예로, 식도의 염증을 낮추는 방법들이 제공된다. 상기 방법들은 IL-4R 억제제로 이루어진 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시예로, 상기의 식도의 호산구 침윤은 상기를 필요로 하는 환자의 식도 생검 고배율 시야에서 약 15 또는 그 이상의 호산구 발견으로 진단된다. 특정 실시예로, 상기의 호산구 수는 IL-4R 억제제 투여 후 10일경 약 50% 감소한다.

[0009] 특정 실시예로, 상기 IL-4R 억제제는 2차 치료 제제 또는 요법과 병용하여 투여된다.

[0010] 특정 실시예로, 상기를 필요로 하는 개체는 음식 알레르기, 아토피 피부염, 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염 및 유전성 결합 조직 장애 중에서 선택된 질환이나 장애를 동반한다.

[0011] 본 발명의 상기 방법들의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적 IL-4R 억제제의 예로는 IL-4R이나 이의 리간드(IL-4 및/또는 IL-13)의 소분자 화학적 억제제, 또는 IL-4R 또는 이의 리간드를 표적으로 하는 생물학적 제제가 있다. 특정 실시예에 따르면, 상기 IL-4R 억제제는 IL-4R α 사슬을 결합하여 IL-4 또는 IL-13에 의해, 또는 IL-4 및 IL-13 모두에 의한 신호 전달을 차단하는 항체 또는 항원 결합 단백질이다. 특정 실시예로, 상기 항-IL-4R 항체

또는 항원 결합 단편은 아미노산 서열이 SEQ ID NO: 1인 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDRs)과 아미노산 서열이 SEQ ID NO: 2인 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역으로 이루어진다. 본 발명의 상기 방법들의 맥락에서 사용될 수 있는 항원 결합 단백질의 한 유형으로는 두필루맙(dupilumab)과 같은 항-IL-4R α 항체가 있다.

[0012] 특정 실시예로, 본 발명은 사람을 포함한 개체의 호산구 식도염의 치료, 억제 또는 예방을 위한 약제의 제조에 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 사용을 제공한다.

[0013] 본 발명의 기타 실시예들은 다음의 상세 설명을 통해 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0014] **도 1**은 유체 역학적 DNA 전달(HDD) 방법을 사용하여 I125 DNA를 주사하고 이후 본 명세서의 예시 1에서 기술된 아이소타입 대조물질인 항-mIL-4R mAb 또는 IL-13Ra2-mFc로 치료한 마우스의 혈청 IgE 수준을 보여 준다.

도 2는 HDD 방법을 사용하여 I125 DNA를 주사하고 이후 본 명세서의 예시 1에 기술된 아이소타입 대조물질인 항-mIL-4R mAb 또는 IL-13Ra2-mFc로 치료한 마우스의 식도 조직검사 점수를 보여준다.

도 3은 인산염 완충 식염수(PBS) 또는 땅콩 알레르겐 추출물(PAE)로 감작하고(sensitized) PBS 또는 PAE로 접종한(challenged) 마우스의 식도 조직 점수(본 명세서의 다른 곳에서 설명됨)를 보여준다. 상기 마우스는 항-mIL-4R mAb 또는 아이소타입 대조물질로 치료되었다.

도 4는 PBS 또는 땅콩 알레르겐 추출물(PAE)로 감작하고 PBS 또는 PAE로 접종한 마우스의 (A) 땅콩 알레르겐 특이 IgG1 및 (B) IgE의 혈청 수준을 보여 준다. 상기 마우스는 항-mIL-4R mAb 또는 아이소타입 대조물질로 치료되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 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 실시예를 설명하기 위한 목적이며 제한적인 용도가 아님을 이해해야 한다.

[0016] 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 사용된 "약 100"이라는 표현은 99 및 101과 그 사이의 모든 수치(예: 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)를 포함한다.

[0017] 본 명세서에 설명된 방법 및 물질과 유사하거나 동일한 모든 것들이 본 발명의 실시에서 사용될 수 있지만, 선호되는 방법 및 물질을 이제 설명한다. 본 명세서에서 언급된 모든 출판물은 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0018] 호산구 식도염의 치료, 예방 또는 완화 방법

[0019] 본 발명은 호산구 식도염(EoE) 환자의 적어도 하나의 증상이나 징후를 치료, 예방 또는 완화하는 방법들을 포함한다. 본 발명의 상기 양상에 따른 상기 방법들은 IL-4R 억제제인 약학적 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것으로 이루어진다. 본 명세서에서 사용된 용어 "치료한다", "치료하기" 등은 식도의 호산구 염증의 증상을 완화하거나, 증상의 원인을 일시적으로 또는 영구적으로 제거하거나, 또는 증상의 발현을 예방 또는 늦추는 것을 뜻한다. 특정 실시예로, 상기 방법들은 EoE의 적어도 하나의 증상이나 징후의 치료 또는 완화에 유용하며, EoE란 식도의 호산구 침윤, 식도 벽 비후, 식도 염증, 식도의 기관 연결 고리 또는 능선 모양, 흉부 및 복부 통증, 음식 거부, 구토, 연하곤란 및 식편 압입(food impaction)을 포함하며 이에 국한되지는 않는다.

[0020] 본 명세서에서 사용된 "호산구 식도염"(EoE)이란 식도 내 비정상 호산구성 염증 및 식도 기능장애를 특징으로 하는 염증성 질환을 뜻한다. EoE의 주요 증상으로는 흉부 및 복부 통증, 연하곤란, 속쓰림, 음식 거부, 구토 및 식편 압입(food impaction)이 있지만 이에 국한되지는 않는다. EoE의 임상병리적 특징은 식도 벽 내 능선 또는 기관 연결 고리와 식도 점막의 호산구성 침윤이 관찰되는 것이다. 현재 EoE는 식도 내시경 후 식도 점막벽의 현

미경 및 생화학적 분석에 의해 진단된다. EoE는 개체의 상태에 따라 알레르기성 또는 비-알레르기성으로 분류될 수 있다. 본 발명은 알레르기성 및 비-알레르기성 형태의 EoE 모두를 치료하는 방법들을 포함한다.

[0021] 본 명세서에서 사용된 표현 "이를 필요로 하는 개체"란 호산구 식도염의 하나 이상의 증상이나 징후를 보이거나/또는 호산구 식도염(EoE)으로 진단된 사람 또는 사람이 아닌 포유류를 뜻한다. 특정 실시예로, 본 발명의 방법들은 하나 이상의 EoE 연관 생체표지자(본 명세서의 다른 곳에서 설명됨)의 수준이 상승된 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 방법들은 IgE 또는 에오타신-3의 수준이 상승된 환자들에게 IL-4R 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 또한 "이를 필요로 하는 개체"란 예를 들면, 치료 전에 비만 세포(mast cell) 등의 염증 유발 매개체(pro-inflammatory mediator)의 식도 부위 과발현, 식도의 호산구성 침윤, 식도 벽의 비후(thickening), 연하곤란, 식편 압입(food impaction) 및 흉부 및 복부 통증 및/또는 EoE 관련 생체표지자의 수준 상승 등과 같은 하나 이상의 EoE 징후를 보이는(또는 보인 적이 있는) 개체를 포함한다. 상기 용어는 또한 식도 생검 고배율 시야에서 15 이상의 호산구를 보이는 개체 및 말초 혈액 호산구 수치의 상승(>300 세포/ μ L) 또는 혈청 IgE의 상승(>150kU/L)을 보이는 개체를 포함한다.

[0022] 특정 실시예로 본 방법들은 위식도 역류성 질환(GERD)을 포함한 만성 식도염 개체들에서 관찰되는 병리 현상 및 증상을 보이는 개체들을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시예로, "이를 필요로 하는 개체"란 항-GERD 요법에 무반응이거나 내성이 있는 환자를 포함한다. 예를 들면, 본 방법들은 양성자 펌프 억제제(PPI)에 내성이 있는 개체를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0023] 본 발명의 맥락에서, "이를 필요로 하는 개체"란 EoE에 더 취약하거나 EoE 관련 생체표지자의 수준 상승을 보일 수 있는 개체의 아집단을 포함할 수 있다. 예를 들면, "이를 필요로 하는 개체"란 음식 알레르기, 아토피 피부염, 천식, 알레르기성 비염 및 알레르기성 결막염과 같은 아토피성 질병이나 질환을 앓고 있는 개체를 포함한다. 특정 실시예로, "이를 필요로 하는 개체"란 IL-4R 억제제의 투여 전 또는 투여 시점에, 아토피 피부염, 천식, 알레르기성 비염 및 알레르기성 결막염 중 하나의 질병이나 질환이 있거나 상기로 진단된 개체를 포함한다. 특정 실시예로, "이를 필요로 하는 개체"란 유전성 결합 조직 장애가 있는 환자를 포함할 수 있다. 이러한 개체 집단은 예를 들면 IgE, 에오타신-3, 페리오스틴, IL-5 또는 IL-13과 같은 EoE 관련 생체표지자의 수준 상승을 보일 수 있다.

[0024] 특정 실시예로, "이를 필요로 하는 개체"란 알레르겐에 취약한 개체를 포함한다. 예를 들면 "이를 필요로 하는 개체"란 다음과 같은 특징 중 하나를 갖는 개체를 포함한다: (a) 하나 또는 그 이상의 알레르겐에 노출되었을 때 알레르기 반응(allergic reactions or responses)을 일으키는 개체; (b) 하나 또는 그 이상의 알레르겐에 알레르기 반응을 보인 적이 있는 개체; (c) 알려진 알레르기력이 있는 개체; 그리고/또는 (d) 알레르기 반응 또는 아나필락시스의 징후나 증상을 보이는 개체. 특정 실시예로, 상기 개체는 EoE와 관련이 있는 알레르겐, 또는 상기 개체가 EoE의 발병에 취약하게 하고/또는 발병 경향이 있도록 하는(susceptible and/or prone to) 알레르겐에 알레르기가 있다.

[0025] 본 명세서에서 사용된 용어 "알레르겐"이란 감수성 개체에게서 알레르기 반응을 자극할 수 있는 모든 물질(화합물, 입자 또는 조성물)을 포함한다. 알레르겐은 예를 들면 낙농 제품(예: 우유), 계란, 밀, 대두, 옥수수, 호밀, 생선, 조개류, 땅콩 및 견과류와 같은 식품 내에 함유되어 있거나 이로부터 유래될 수 있다. 아니면, 알레르겐은 예를 들면 먼지(예: 먼지 진드기를 함유하는), 꽃가루, 곤충 독(예: 벌, 말벌, 모기 등의 독), 곰팡이, 동물 각질, 라텍스, 약, 마약, 돼지풀, 풀 및 자작나무와 같은 비-식품 내에 함유되어 있거나 이로부터 유래될 수 있다.

[0026] 특정 실시예로, 용어 "이를 필요로 하는 개체"란 음식 알레르겐에 알레르기 반응을 보이는 개체 아집단(a subset of population)을 포함한다. 예를 들면, "이를 필요로 하는 개체"란 낙농 제품, 계란, 밀, 대두, 옥수수, 호밀, 생선, 조개류, 땅콩, 견과류, 쇠고기, 닭고기, 귀리, 보리, 돼지고기, 녹두, 그리고 사과 및 파인애플 등의 과일을 포함하지만 이에 국한되지는 않는 식품에 함유된 알레르겐에 알레르기를 갖는 개체를 포함할 수 있다.

[0027] 특정 실시예로, 상기 용어는 먼지, 곰팡이, 곤충, 꽃가루를 포함한 식물, 그리고 고양이 및 개 등의 애완동물에서 유래하는 알레르겐과 같은 비-식품 알레르겐에 알레르기가 있는 개체를 포함한다. 비-식품 알레르겐(환경 알레르겐 또는 공기 알레르겐으로도 알려짐)이란 집 먼지 진드기 알레르겐, 꽃가루 알레르겐, 동물 각질 알레르겐, 곤충 독, 풀 알레르겐 및 라텍스를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다.

[0028] 본 명세서에서 사용된 표현 "알레르기 반응(allergic response)", "알레르기 반응(allergic reaction)", "알레

르기 증상" 등등은 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 기능 장애/상실 등의 증상들 중 하나 이상의 징후나 증상을 포함한다. 또한 "알레르기 반응", "알레르기 증상" 등은 예를 들면 IgE 생산 증가, 알레르겐 특이 면역글로불린 생산 증가 및/또는 호산구증가증도 포함한다.

[0029] 특정 실시예로, 본 명세서의 상기 방법들은 3세 이하의 어린이들에서 EoE를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 방법들은 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 미만 또는 12개월 미만의 유아를 치료하는데 사용될 수 있다. 기타 실시예로, 본 발명의 방법들은 3세 이상, 4세, 5세, 6세, 7세, 8세, 9세, 10세, 11세, 12세, 13세, 14세 이상, 또는 15세 이상인 어린이를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0030] 또한 본 발명은 호산구성 침윤을 낮추는 방법들도 포함한다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법들은 상기 개체에 IL-4R 억제제로 이루어진 약학적 조성물의 투여량을 1회 이상 투여하여 예를 들면 식도 점막의 호산구의 수를 감소 또는 제거하는 것을 포함한다.

[0031] 본 명세서에서 사용된 "호산구 침윤"이란 개체의 혈액, 식도, 위, 십이지장 및 회장을 포함한 기관이나 조직에 호산구가 존재하는 것을 말한다. 본 발명의 맥락에서, "호산구 침윤"이란 용어는 식도 및 위장을 포함한 위장관 영역의 점막벽에 호산구가 존재하는 것을 말하며, 식도 및 위장에 국한되지는 않는다. 예를 들면 호산구 침윤은 EoE를 앓고 있는 개체의 식도 조직 생검에서 분석된다. 특정 실시예에 따르면 "호산구 침윤"이란 식도 생검 고배율 시야에서 15개 이상의 호산구가 존재하는 것을 말한다. 상기 용어 "고배율 시야"란 예를 들면 개체의 식도에서 호산구를 관찰하기 위해 사용된 현미경에 의한 표준 총 확대율이 400X인 것을 말한다. 특정 실시예로 "호산구 침윤"이란 예를 들면, 림프구, 호중구 및 비만 세포 등의 백혈구에 의한 조직 내부로의 침투를 포함한다. 예를 들면 식도 조직으로의 백혈구 침윤은 호산구 특이 표지자(예: CD11c^{Low/Neg}, SiglecF⁺, F4/80⁺, EMR1⁺, Siglec 8⁺ 및 MBP2⁺), 대식세포 특이 표지자(예: CD11b⁺, F4/80⁺, CD14⁺, EMR1⁺ 및 CD68⁺), 호중구 특이 표지자(예: CD11b⁺, Ly6G⁺, Ly6C⁺, CD11b⁺ 및 CD66b⁺), 그리고 T세포 특이 표지자(예: CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺)와 같은 세포 표면 표지자에 의해 탐지될 수 있다.

[0032] 본 명세서에서 사용된 표현, 식도 호산구의 감소란 EoE 개체 및 IL-4R 억제제로 치료 받은 개체의 식도에서 측정된 호산구 및 기타 백혈구의 수가 IL-4R 억제제로 치료 받지 않은 동일하거나 동등한 개체에서 측정된 식도 호산구보다 최소 5%, 10%, 20%, 50%, 70%, 80%, 또는 90% 이상 낮은 것을 뜻한다. 특정 실시예로, 호산구 침윤 감소란 식도 점막 생검에서 고배율 시야 당 15개 이하의 호산구, 더 바람직하게는 10개 이하의 호산구, 9개 이하의 호산구, 8개 이하의 호산구, 7개 이하의 호산구, 6개 이하의 호산구, 또는 5개 이하의 호산구가 관찰되는 것을 뜻한다. 특정 실시예로 식도 호산구의 감소란 개체의 식도 점막에서 호산구가 발견되지 않는 것을 뜻한다.

[0033] 본 발명은 IL-4R 억제제로 된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여함으로써 호산구 식도염의 중증도를 치료, 예방 또는 낮추는 방법들을 포함하며, 구체적으로는 상기 약학적 조성물이 상기 개체에게 다중 용량, 예를 들면 특정 치료적 투여 계획의 일환으로 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 상기 개체에게 상기 약학적 조성물의 다중 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0034] 본 발명의 상기 방법들은, 특정 실시예로, IL-4R 억제제로 된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 2차 치료제와 병용하여 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 상기의 2차 치료제란 예를 들면 IL-1베타 억제제, IL-5 억제제, IL-9 억제제, IL-13 억제제, IL-17 억제제, IL-25 억제제, TNFalpha 억제제, 에오타신-3 억제제, IgE 억제제, 프로스타글란딘(prostaglandin) D2 억제제, 면역억제제, 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 양성자 펌프(proton pump) 억제제, 충혈제거제, 항히스타민제 및 비-스테로이드성 소염제(NSAID) 중에서 선택된 제제일 수 있다. 특정 실시예로, 본 발명의 IL-4R 억제제는 알레르겐 제거 및 다이어트 관리를 포함한 요법과 병용하여 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "병용하여"라는 표현은 IL-4R 억제제인 상기의 약학적 조성물이 2차 치료제 투여와 동시에, 직전에, 또는 직후에 투여됨을 의미한다. 특정 실시예로, 상기의 2차 치료제는 상기의 IL-4R 억제제와 복합 조제로 투여 된다. 연관된 실시예로, 본 발명에는 IL-4R 억제제로 된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 기본적인 항-알레르기 치료를 받고 있는 개체에게 투여하는 것으로 이루어진 방법들이 포함된다. 상기의 기저(background) 항-알레르기 치료 계획(therapeutic regimen)이란 예를 들면 스테로이드, 항히스타민, 충혈제

거제, 항-IgE 제제 등의 투여 과정을 포함할 수 있다. 상기의 IL-4R 억제제는 상기의 기저 항-알레르기 치료 계획에 더하여 추가될 수 있다. 몇몇 실시예로, 상기의 IL-4R 억제제는 "기저치료의 용량 축소(background step-down)" 계획의 일부로 추가될 수 있으며, 구체적으로는 상기 기저 항-알레르기 요법을 시간 경과에 따라 점차적으로 환자에게서 철회하는(예를 들면, 단계적 방법으로) 반면, 상기 IL-4R 억제제는 시간 경과에 따라 용량을 그대로, 또는 증가하여, 또는 감소하여 투여하는 경우이다.

[0035] **호산구 식도염 연관 생체표지자**

[0036] 본 발명은 또한 EoE 연관 생체표지자의 사용, 정량화 및 분석을 포함하는 방법들을 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "EoE 연관 생체표지자"란 EoE 환자에게서 비-EoE 환자에 존재하거나 검출될 수 있는 표지자의 수준이나 양과 다른 (예를 들면, 많거나 적은) 수준이나 양으로 존재하거나 검출될 수 있는 모든 생체 반응, 세포 유형, 파라미터, 단백질, 폴리펩티드, 효소, 효소 활성도, 대사물, 핵산, 탄수화물, 또는 기타 생체분자를 의미한다. EoE 연관 생체표지자의 예로는 식도 호산구, 에오타신(eotaxin)-3(CCL26), 페리오스틴(perioestin), 혈청 IgE (총 및 알레르겐 특이), IL-13, IL-5, 혈청 흥선 및 활동화 조절 케모카인(TARC; CCL17), 흥선 기질상 림포포이에틴(TSLP), 혈청 호산구 양이온 단백질(ECP) 및 호산구 유래 신경독소(EDN)가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 또한 "EoE 연관 생체표지자"에는 비-EoE 개체에 비해 EoE 개체에서는 다르게 발현되는, 당 업계에 알려진 유전자 또는 유전자 프로브(probe)도 포함된다. 예를 들면, EoE 개체에서 발현이 유의하게 증가하는 유전자에는 CCL8, CCL23 및 CCL26, 페리오스틴, 카데린-유사-26(cadherin-like-26), 그리고 TNF α 유도 단백질 6 등의 T-조력세포 2 (Th2) 연관 케모카인이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. (Blanchard et al 2006, J. Clin. Invest. 116: 536 - 547). 또한, "EoE-연관 생체표지자"는 말단 분화(terminal differentiation) 단백질(예: 필라그린, filaggrin)과 같이 EoE로 인해 발현이 감소되는 유전자도 포함한다 (Blanchard et al 2006, J. Clin. Invest. 116: 536 - 547). 본 발명의 특정 실시예들은 상기 IL-4R 길항제의 투여를 통한 질환 반전(disease reversal)의 모니터링을 위해 이들 생체표지자들을 사용하는 것에 관한 것이다. 이러한 EoE-연관 생체표지자들의 검출 및/또는 정량화 방법들은 당 업계에 알려져 있다; 이러한 EoE-연관 생체표지자들의 측정 키트는 여러 상용 제조원에서 제공되고 있다; 또한 다양한 진단 검사실은 이러한 생체표지자들을 유료로 측정하는 서비스도 제공한다.

[0037] 본 발명의 특정 양상에 따르면, 다음으로 구성된 EoE 치료 방법들이 제공된다: (a) 상기 질환 상태를 의미하는 치료 전 또는 치료 시점에 적어도 하나의 EoE-연관 생체표지자의 수준을 보이는 개체를 선택하는 것; 그리고 (b) 상기 개체에게 IL-4R 길항제의 치료적 유효량을 함유하는 약학적 조성물을 투여하는 것. 본 발명의 상기 양상의 특정 실시예로, 상기 개체는 IgE 또는 에오타신-3의 수준 상승에 근거하여 선택된다.

[0038] 본 발명의 기타 양상에 따르면, IL-4R 길항제의 치료적 유효량을 함유하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 EoE 치료 방법들이 제공되며, 구체적으로는 상기 개체에게 상기 약학적 조성물을 투여하면 투여 전의 상기 개체의 생체표지자의 수준에 비해 상기 약학적 조성물의 투여 후의 시점에 적어도 하나의 EoE-연관 생체표지자(예: 식도 호산구, 에오타신-3, IgE 등)가 감소하게 되는 경우이다.

[0039] 당 업계의 통상의 기술자라면 이해할 수 있듯이, EoE-연관 생체표지자의 증가 또는 감소는 (i) IL-4R 길항제로 이루어진 상기 약학적 조성물의 투여 후 정해진 시점에 개체에서 측정된 상기 생체표지자의 수준을 (ii) IL-4R 길항제로 이루어진 상기 약학적 조성물의 투여 전 상기 환자에서 측정된 생체표지자의 수준(즉, "기준선 측정값")과 비교함으로써 결정될 수 있다. 상기 생체표지자가 측정되는 특정 시점은 IL-4R 길항제로 이루어진 상기의 약학적 조성물의 투여 후, 예를 들면 약 4시간, 8시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 15일, 20일, 35일, 40일, 50일, 55일, 60일, 65일, 70일, 75일, 80일, 85일의 시점, 또는 그 후의 시점일 수 있다.

[0040] 특정 실시예에 따르면, 어떤 개체는 IL-4R 길항제(예를 들면, 항-IL-4R 항체)로 이루어진 약학적 조성물의 투여 후 IgE 및/또는 에오타신-3의 하나 이상의 수준의 감소를 보일 수 있다. 예를 들면, 항-IL-4R 항체(예를 들면, 두필루맵)의 약 75 mg 내지 약 600 mg을 함유하는 약학적 조성물의 1차, 2차, 3차, 또는 4차 투여 후 약 1일, 4일, 8일, 15일, 22일, 25일, 29일, 36일, 43일, 50일, 57일, 64일, 71일 또는 85일 시점에, 상기 개체는 본 발명에 따르면 에오타신-3의 수준이 기준선(이 경우 "기준선"이란 상기의 첫 번째 투여 직전 에오타신-3의 수준으로 정의된다)으로부터 약 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 이상 감소할 수 있다. 이와 유사하게, 항-IL-4R 항체(예: 두필루맵)의 약 75 mg 내지 약 600 mg을 함유하는 약학적 조성물의 1차, 2차, 3차, 또는 4차 투여 후 약 1일, 4일, 8일, 15일, 22일, 25일, 29일, 36일, 43일, 50일, 57일, 64일, 71일 또는 85일 시점에, 상기 개체는 본 발명에 따르면 IgE의

수준이 기준선(이 경우 "기준선"이란 상기의 첫 번째 투여 직전 IgE의 수준으로 정의된다)으로부터 약 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 이상 감소할 수 있다.

[0041] 또한 본 발명은 어떤 개체가 IL-4R 길항제를 함유하는 약학적 조성물의 투여로 유익을 얻는 적절한 개체인지를 결정하는 방법들도 포함한다. 예를 들면, 어떤 개체가 IL-4R 길항제를 함유하는 약학적 조성물을 투여 받기 전, 상기 질환 상태를 의미하는 EoE-연관 생체표지자의 수준을 보이는 경우, 상기 개체는 따라서 본 발명의 약학적 조성물(항-IL-4R 항체로 이루어진 조성물)의 투여로 유익을 얻는 적절한 환자로 확인된다. 연관된 실시예로, 본 발명은 적절한 개체를 치료하는 방법들을 제공하며, 구체적으로 적절한 개체란 예를 들면 음식 알레르기, 또는 아토피성 질환으로 인해 EoE에 보다 취약할 수 있는 경우이다. 예를 들면, 본 발명은 음식 알레르기, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기성 비염 또는 알레르기성 결막염이 있는 개체들에게 IL-4R 길항제를 투여하는 것으로 이루어지는 방법들을 포함한다. 또 다른 예로, 본 발명은 멘델 유전을 따르는 결합 조직 장애, 예를 들면 마르판(Marfan) 증후군, 로이 디에츠(Loeys-Dietz) 증후군, 과운동 엘러스 단로스(hypermobility Ehlers Danlos) 증후군(EDS) 또는 관절 과운동성 증후군(JHS)이 있는 개체들에게 IL-4R 길항제를 투여하는 것으로 이루어지는 방법들을 포함한다. 이러한 개체 집단들은 EoE-연관 생체표지자의 수준이 상승되어 있을 수 있다.

[0042] 특정 예시적 실시예에 따르면, 어떤 개체가 다음 중 하나 이상을 보이는 경우 상기 개체는 항-IL-4R 요법의 좋은 후보자로 확인될 수 있다: (i) 에오탁신-3 수준이 약 30 pg/ml 이상, 약 40 pg/ml 이상, 약 50 pg/ml 이상, 약 100 pg/ml 이상, 약 1500 pg/ml 이상, 약 200 pg/ml 이상, 약 250 pg/ml 이상, 약 300 pg/ml 이상, 약 350 pg/ml 이상, 약 400 pg/ml 이상, 약 450 pg/ml 이상, 또는 약 500 pg/ml 이상; 또는 (ii) 혈청 IgE 수준이 약 114 kU/L 이상, 약 150 kU/L 이상, 약 500 kU/L 이상, 약 1000 kU/L 이상, 약 1500 kU/L 이상, 약 2000 kU/L 이상, 약 2500 kU/L 이상, 약 3000 kU/L 이상, 약 3500 kU/L 이상, 약 4000 kU/L 이상, 약 4500 kU/L 이상, 또는 약 5000 kU/L 이상; 또는 (iii) 상기 개체의 식도 생검 고배율 시야 당 15개 이상의 호산구. 기타 EoE의 임상적 양상(예: 식도 벽의 비후, 그리고 EoE를 나타내는 음식 알레르기) 등의 추가적인 기준이 상기의 EoE-연관 생체표지자 중 어느 것이나 함께 사용되어 어떤 개체가 항-IL-4R 요법의 적절한 대상임을 확인할 수도 있으며 이는 본 명세서의 다른 곳에서 기술된다.

[0043] 인터류킨-4 수용체 억제제

[0044] 본 발명의 방법들은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 억제제를 함유하는 치료적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 "IL-4R 억제제"(본 명세서에서는 "IL-4R 길항제", "IL-4R α 길항제", "IL-4R 차단제", "IL-4R α 차단제" 등으로도 지칭됨)란 IL-4R α 또는 IL-4R 리간드와 결합하거나 상호 작용하여, 유형 1 및/또는 유형 2 IL-4 수용체의 정상적인 생물학적 신호전달 기능을 억제하거나 약화시키는 모든 제제이다. 사람 IL-4R α 는 SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열을 갖는다. 유형 1 IL-4 수용체는 IL-4R α 사슬 및 γ c 사슬로 구성된 2량체 수용체이다. 유형 2 IL-4 수용체는 IL-4R α 사슬 및 IL-13R α 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 이들에 의해 자극된다. 따라서 본 발명의 방법들에서 사용될 수 있는 IL-4R 억제제는 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 억제제는 IL-4 및/또는 IL-13이 유형 1 또는 유형 2 수용체와 작용하는 것을 방지할 수 있다.

[0045] IL-4R 억제제의 범주의 예로는 소분자 IL-4R 억제제, 항-IL-4R 앵타머(aptamer), 펩티드 기반 IL-4R 억제제(예: "펩티바디(peptibody)" 분자), "수용체 본체(receptor-body)" (예: IL-4R 성분의 리간드 결합 도메인으로 이루어지는 유전자 조작 분자), 그리고 사람 IL-4R α 를 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체의 항원 결합 단편이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 또한 본 명세서에서 사용된 IL-4R 억제제는 IL-4 및/또는 IL-13을 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질도 포함한다.

[0046] 항-IL-4R α 항체 및 이의 항원 결합 단편

[0047] 본 발명의 특정 예시적 실시예에 따르면, 상기 IL-4R 억제제는 항-IL-4R α 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 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_H로 약칭됨)과 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 상기의 중쇄 불변부는 세 개의 도메인 CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄

가변부(이하 LCVR 또는 V_L 로 약칭)와 경쇄 불변부로 구성된다. 상기의 경쇄 불변부는 하나의 도메인(C_L1)으로 구성된다. 상기의 V_H 및 V_L 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_H 와 V_L 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.

[0048] 또한 본 명세서에서 사용된 용어 "항체"는 전체 항체 분자의 항원 결합 단편도 포함한다. 본 명세서에서 사용된 항체의 "항원-결합 부위", 항체의 "항원-결합 단편" 등의 용어들은 항원을 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 모든 자연적으로 발생하는, 효소를 통해 획득 가능한, 합성, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은, 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.

[0049] 항원-결합 단편의 예로는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 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 약제(small modular immunopharmaceutical, SMIP), 그리고 상어 가변 IgNAR 도메인 역시 본 명세서에서 사용된 용어 "항원-결합 단편"에 포함된다.

[0050] 항체의 항원-결합 단편은 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_L 도메인과 연합한 V_H 도메인을 갖는 항원-결합 단편에서 V_H 및 V_L 도메인은 모든 적절한 배열로 서로 상대적으로 위치할 수 있다. 예를 들면, 상기의 가변 영역은 이합체로 V_H - V_H , V_H - V_L 또는 V_L - V_L 의 2분자체를 포함할 수 있다. 아니면, 항체의 항원-결합 단편은 단량체인 V_H 또는 V_L 도메인을 포함할 수 있다.

[0051] 특정 실시예로, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 결합된 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 구성 예로는 (i) V_H - C_H1 ; (ii) V_H - C_H2 ; (iii) V_H - C_H3 ; (iv) V_H - C_H1 - C_H2 ; (v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (vi) V_H - C_H2 - C_H3 ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_H1 ; (ix) V_L - C_H2 ; (x) V_L - C_H3 ; (xi) V_L - C_H1 - C_H2 ; (xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ; 그리고 (xiv) V_L - C_L 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 단편은 서로 공유 연합 및/또는 하나 이상의 단량체 V_H 또는 V_L 도메인과의 공유 연합(예를 들면, 이황화 결합(들))으로 위에 나열된 모든 가변 및 불변 도메인 구성의 동중-2량체 또는 이중-2량체(또는 기타 다량체)로 구성될 수 있다.

[0052] 또한 본 명세서에서 사용된 용어 "항체"는 다중 특이적(예를 들면, 이중 특이적) 항체들도 포함한다. 항체의 다중 특이적 항체 또는 항원 결합 단편은 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 단편의 맥락에서 사용을 위

해 변형될 수 있다. 예를 들면, 본 발명은 이중 특이적 항체들의 사용으로 이루어지는 방법들을 포함하며, 구체적으로는 면역 글로불린의 한 분지(arm)가 IL-4R α 또는 이의 단편에 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, 퀴드로마(Quadroma), 낱-인투-홀(knobs-into-holes), 공통 경쇄(예: 낱-인투-홀 등과의 공통 경쇄), CrossMab, CrossFab, (SEED) 바디, 류신지퍼(leucine zipper), 듀오바디(Duobody), IgG1/IgG2, 이중 작용(dual acting) Fab (DAF)-IgG, 그리고 Mab² 이중 특이 포맷들이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다 (참고 예: Klein et al. 2012, mAbs 4:6, 1-11, 그리고 상기 포맷들의 검토를 위한 본 명세서에 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-올리고핵산 접합체를 생성하기 위해 사용되며, 이는 다시 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]).

[0053] 본 발명의 방법에서 사용된 항체들은 사람 항체일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "사람 항체"란 사람 생식선(germline) 면역글로불린 서열에서 유래하는 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 유래하는 CDR 서열이 사람 구조/framework)서열에 이식된 항체를 포함하기 위한 것은 아니다.

[0054] 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 항체들과 같은 항체 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리된 모든 사람 항체나 (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 항체를 포함하기 위한 것이다. 이러한 재조합 사람 항체는 사람 생식선 면역글로불린 서열에서 유래하는 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.

[0055] 특정 실시예에 따르면, 본 발명의 방법에서 사용되는 상기 항체들은 IL-4R α 를 특이적으로 결합한다. 용어 "특이적으로 결합한다" 또는 이와 유사한 용어들은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 생리적인 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 α 를 "특이적으로 결합하는" 항체란 표면 플라즈몬 공명 분석법으로 측정하였을 때 K_D가 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 α , 또는 이의 일부를 결합하는 항체들을 포함한다. 그러나 사람 IL-4R α 를 특이적으로 결합하는 분리된 항체는 다른(사람이 아닌) 종의 IL-4R α 분자와 같은 기타 항원에 교차 반응성을 보인다.

[0056] 본 발명의 특정 예시적 실시예에 따르면, 상기 IL-4R 억제제는 미국특허 7,608,693호에 기재된 항-IL-4R 항체의 모든 아미노산 서열로 구성되는, 중쇄 가변 영역(HCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR) 및/또는 상보성 결정 영역(CDR)으로 이루어지는 항-IL-4R α 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이다. 특정 예시적 실시예로, 본 발명의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 상기의 항-IL-4R α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 아미노산 서열 SEQ ID NO:1로 구성되는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 아미노산 서열 SEQ ID NO:2로 구성되는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)으로 이루어진다. 특정 실시예에 따르면, 상기 항-IL-4R α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3가지 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3가지 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)로 구

성되며, 구체적으로 HCDR1은 SEQ ID NO:3의 아미노산 서열로 구성되며, HCDR2는 SEQ ID NO:4의 아미노산 서열로 구성되며, HCDR3는 SEQ ID NO:5의 아미노산 서열로 구성되며, LCDR1은 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열로 구성되며, LCDR2는 SEQ ID NO:7의 아미노산 서열로 구성되며, 그리고 LCDR3는 SEQ ID NO:8의 아미노산 서열로 구성되는 경우이다. 또 다른 실시예로, 상기 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:1로 구성되는 HCVR과 SEQ ID NO:2로 구성되는 LCVR로 이루어진다. 특정 실시예로, 본 발명의 상기 방법들은 항-IL-4R 항체의 사용을 포함하며, 구체적으로는 상기 항체가 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열로 구성되는 중쇄로 이루어지는 경우이다. 몇몇 실시예로, 상기 항-IL-4R 항체는 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열로 구성되는 경쇄로 이루어진다. 아미노산 서열 SEQ ID NO: 13으로 구성되는 중쇄와 아미노산 서열 SEQ ID NO: 14로 구성되는 경쇄로 이루어지는 일 예시적 항체는 두필루맵(dupilumab)으로 알려진 완전한 사람 항-IL-4R 항체이다. 특정 예시적 실시예에 따르면, 본 발명의 상기 방법들은 두필루맵, 또는 이의 생물학적 등가물의 사용을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "생물학적 등가물"이란 약학적 등가물 또는 약학적 대체물인 항-IL-4R 항체 또는 IL-4R-결합 단백질 또는 이의 단편을 지칭하며, 구체적으로는 이들의 흡수 속도 및/또는 정도가 유사한 실험 조건의 동일한 몰 용량에서 단일 용량이나 다중 용량으로 투여되었을 때 두필루맵에 비해 유의한 차이를 보이지 않는 경우이다. 본 발명의 맥락에서 상기 용어는 IL-4R에 결합하는 항원 결합 단백질을 지칭하며, 구체적으로는 이들의 안전성, 순도 및/또는 역가에 있어서 두필루맵과 임상적으로 유의미한 차이가 없는 경우이다.

[0057] 어떤 특정 실시예로, 본 발명의 상기 방법들은 SEQ ID NO: 9의 HCVR 서열과 SEQ ID NO: 10의 LCVR 서열로 이루어지는 항-마우스 항-IL-4R 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 사용을 포함한다. 예시적 실시예의 일례로, 본 발명의 상기 방법들은 호산구 식도염의 마우스 모델에서 식도의 호산구 침윤을 낮추는 데 있어서 항-마우스 항-IL-4R 항체("항-mIL-4R α")의 사용을 포함한다.

[0058] 본 발명의 상기 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 기타 항-IL-4R α 항체에는, 예를 들면 당 업계에 AMG317(Corren et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181(8):788-796)로 지칭되고 알려진 항체, 또는 미국특허 7,186,809호, 7,605,237호, 7,608,693호, 또는 8,092,804호에 기재된 모든 항-IL-4R α 항체들을 포함한다.

[0059] 본 발명의 상기 방법의 맥락에서 사용되는 항-IL-4R α 항체는 pH-의존 결합 특징을 가질 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 상기 방법에서 사용될 항-IL-4R α 항체는 중성 pH에 비해 산성 pH에서는 IL-4R α에 대한 결합능 저하를 보일 수 있다. 이와는 달리, 본 발명의 상기 항-IL-4R α 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.

[0060] 특정 실시예로, "중성 pH에 비해 산성 pH에서의 IL-4R α에 대한 결합능 저하"란 산성 pH에서 IL-4R α에 대한 항체 결합능의 K_D 값 대 중성 pH에서 IL-4R α에 대한 항체 결합능의 K_D 값의 비(또는 이와 반대)로 표현된다. 예를 들면, 어떤 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3.0 이상의 산성/중성 K_D 비를 보이는 경우 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본 발명의 목적 상 "중성 pH에 비해 산성 pH에서의 IL-4R α에 대한 결합능 저하"를 보이는 것으로 간주될 수 있다. 특정 예시적 실시예로, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편의 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.

[0061] 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 내)을 히스티딘 잔기로 치환함으로써, 중성 pH에 비해 산성 pH에서 항원-결합능이 감소된 항체를 얻을 수 있다. 본 명세서에서 사용된 표현 "산성 pH"란 6.0 이하의 pH를 의미한다.

[0062] **약학적 조성**

[0063] 본 발명은 개체에게 IL-4R 억제제를 투여하는 것으로 이루어지는 방법들을 포함하며, 구체적으로는 상기 IL-4R 억제제가 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, 수중 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.

[0064] 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. 본 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.

[0065] 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 카트리지로 교체할 수 있다. 그런 다음 펜 전달 장치를 재사용할 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에는 교환용 카트리지 없다. 대신 일회용 펜 전달 장치는 장치 내 저장통에 본 약학적 조성물이 충전되어 공급된다. 상기 저장통에서 상기 약학적 조성물이 비워지면 전체 장치는 폐기된다.

[0066] 특정 상황에서, 상기의 약학적 조성물은 조절(서방형) 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 일 실시예로 펌프가 사용될 수도 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.

[0067] 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, 예를 들면 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: 폴리소르베이트 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 캬 오일, 대두 오일 등이 사용된다. 이렇게 조제된 주사용제는 적절한 앰플에 충전하는 것이 바람직하다.

[0068] 상기의 경구 또는 비경구용 약학적 조성물을 유효 성분 용량에 맞춘 단위 용량으로 조제하면 유리한 점이 있다. 단위 용량의 이러한 제형에는, 예를 들면 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등이 포함된다.

[0069] 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체로 이루어진 약학적 조성물의 예들은, 예를 들면 미국특허공개공보 2012/0097565호에 공개되어 있다.

[0070] 투여량

[0071] 본 발명의 상기 방법들에 따라 환자에게 투여되는 상기의 IL-4R 억제제(예: 항-IL-4R α 항체)의 용량은 일반적으로 치료적 유효량이다. 본 명세서에서 사용된 표현 "치료적 유효량"이란 다음 중 하나 이상의 결과를 얻게 되는 IL-4R 억제제의 양을 뜻한다: (a) 호산구 식도염의 중증도 또는 지속 기간의 감소; (b) 식도 내 호산구 수의 감소; (c) 알레르기 반응의 예방이나 완화; 그리고 (d) 고식적 알레르기 요법의 사용이나 필요성의 감소 (예를 들면, 항히스타민제, 충혈제거제, 비강형 또는 흡입형 스테로이드제, 항-IgE 치료, 에피네프린(epinephrine) 등의 사용 감소 또는 중단).

[0072] 항-IL-4R α 항체의 경우에, 치료적 유효량이란 항-IL-4R α 항체의 약 0.05 mg 내지 약 600 mg의 범위, 예를 들

면 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.

[0073] 개별 투여량에 함유된 항-IL-4R 억제제의 양은 환자 체중 당 항체의 밀리그램 단위(즉, mg/kg)로 표시될 수 있다. 예를 들면, 상기의 항-IL-4R 억제제는 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg(환자의 체중)의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0074]

[0075] 예시

[0076] 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 무게당 부분이며, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨, 그리고 압력은 대기압 또는 대기압 근방이다.

[0077] **예시 1: 항-IL-4R 항체는 IL-25-유체 역학적(hydrodynamic) DNA 전달(HDD) 유도형 마우스 모델에서 호산구 식도염을 낮춘다**

[0078] 상기 예시에서, IL-4R α 차단이 IL-25-유체 역학적 DNA 전달(HDD) 마우스 모델의 호산구 식도염에 미치는 효과가 평가되었다. 상기 모델은 유도된 IL-25 발현이 IL-4R α /IL-13R 이질이합체 수용체를 통한 IL-13 신호전달을 일으키며, 계속해서 식도 및 점막 생산의 호산구 침윤을 포함하여 위장관의 호산구증가증으로 이어진다는 관찰에 기반한다.

[0079] 제0일에, Balb/c 마우스들이 각각 유체 역학적 DNA 전달(HDD) 방법에 의해 25 μ g의 DNA/마우스 용량으로 플라스미드 발현 마우스 IL25 DNA ("pRG977/mI125," n = 17), 또는 공 벡터(empty vector) ("pRG977," n = 4)로 접종되었다. (참고 예: Liu et al. 1999, Gene Therapy 6:1258-1266). 상기의 플라스미드는 PBS로 희석되었으며 고용량(체중의 10% [ml]) 및 높은 주사 속도(주사 당 6-8 초)로 꼬리 정맥에 주사되었다. pRG977/ mI125 DNA로 주사 받은 마우스들은 제1, 3, 6 및 9일에 항-마우스 IL-4R 항체("항-mIL-4R α ") 또는 아이소타입 대조물질 또는 마우스 Fc 영역에 융합된 IL-13 수용체 알파 단위(alpha unit)("IL-13Ra2-mFc," 교란 수용체(decou receptor)로 사용됨; Yasunaga et al 2003; Cytokine 24: 293-303)의 융합 단백질의 피하(SQ) 주사로 치료되었다. 각 용량은 체중의 50 mg/kg였다. 본 예시에서 사용된 상기 항-mIL-4R α 항체는 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 갖는 HCVR과 SEQ ID NO:10로 구성된 아미노산 서열을 갖는 LCVR로 이루어진 항체였다. 상기 IL-13Ra2-mFc 구조는 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열을 가졌다. 마우스들은 식도 및 혈액 분석을 위해 제12일에 안락사 시켰다. 혈액이 수집되었고, 혈청을 사용하여 ELISA법으로 총 IgE 수준을 검출하였다.

[0080] 각 마우스로부터 채집한 식도는 고정되었고 파라핀으로 포매되고 헤마톡실린/에오신으로 염색되었다. 절편들은 병리분석을 위해 점수화 하였고 호산구 침윤의 수준은 다음과 같이 점수화 하였다:

[0081] 점수 0: 식도 벽 두께에 변화가 없음, 백혈구 침윤이 없음;

[0082] 점수 1: 점막하층에서 발견된 낮은 정도 내지 중간 정도 백혈구 침윤;

[0083] 점수 2: 점막하 내 중간 정도 내지 심각한 정도의 백혈구 침윤, 식도 벽의 감지 가능한 비후화(thickening);

[0084] 점수 3: 식도 벽의 현저한 비후화(thickening)로 이어지는 백혈구의 심각한 침윤.

[0085] 각 식도의 근위부, 중간부 및 원위부는 1점으로 평가되었으며, 동물당 최종 점수는 이들 3개 값의 평균이었다.

[0086] I125를 주사하고 아이소타입 대조 항체 또는 IL-13Ra2-mFc 융합 단백질로 치료한 마우스는 혈청 IgE의 수준이 증가한 것으로 나타났는데, 이는 IL-13Ra2-mFc 치료군에 비해 항-mIL-4R α mAb로 치료한 마우스에서는 크게 감소하였다 (도 1 참고). 조직검사 점수 결과가 도 2에 설명되어 있다. 항-mIL-4R α mAb 및 IL-13Ra2-mFc는 식도

의 병리소견 점수를 약 50% 감소시켰다 (도 2 참고). 유의성을 계산하기 위해 t-검정이 먼저 사용되었다; 그러나 나중에는 ANOVA (또는 non-parametric Kruskal-Wallis 검정)가 사용되었다.

[0087] 예시 2: 항-IL-4R 항체는 땅콩 알레르기 마우스 모델에서 식도의 호산구 침윤을 감소시킨다

[0088] 상기 예시에서는, IL-4R α 차단이 마우스 모델의 땅콩 알레르겐 유도 호산구 침윤에 미치는 효과가 평가되었다.

[0089] 제0일과 제14일에 Balb/c 마우스를 1 mg의 알루미늄염(Alum) 보조제에 혼합한 200 μ g의 땅콩 알레르겐 추출물 (PAE)로 감작시켰다. 3주 후인 제21일에, 마우스를 50 μ l의 인산염 완충 식염수(PBS)에 녹인 100 μ g의 PAE로 비강내 접종하였다. 상기 접종은 제24, 27 및 30일에 반복 실시하였다. 제21일부터 시작하여 시험 접종된 마우스의 한(1) 그룹은 치료하지 않았고 두(2) 그룹은 25 mg/kg 용량의 항-IL-4R 항체(상기에 설명된 "항-mIL-4R mAb"), 또는 아이소타입 대조물질 IgG1을 주사하였다. 상기 치료는 제21일부터 시작하여 주당 2회 실시하였다. 마우스는 제31일에 PEA로 마지막 접종한 후 안락사 시켰으며, 혈액 샘플과 식도 조직이 수집되었다.

[0090] 식도는 완충 포르말린으로 고정되고, 파라핀으로 포매되었고, 슬라이드 조직 절편은 H&E로 염색되었다. 백혈구 침윤 및 염증의 정도는 눈가림 방식으로 점수를 매겼으며, 점수 척도는 다음과 같다: 0 = 식도 벽 두께에 변화가 없으며, 백혈구 침윤이 없음; 1 = 점막하층에서 낮은 정도에서 중등도의 백혈구 침윤이 발견됨; 2 = 점막하층에서 중등도 내지 심각한 백혈구 침윤과, 식도벽의 비후화가 발견됨; 3 = 백혈구의 심각한 침윤으로 식도벽이 뚜렷하게 비후화 됨. 식도 길이의 25% 각각이 1점(식도 당 4점)으로 채점되었고, 평균은 "점수/마우스"로 계산하여 사용하였다.

[0091] 세포 분획 검사(differential cell count) 및 활성화 검사를 위해, 상기 식도를 Liberase DL 효소로 37°C에서 30분 동안 녹였다 (그룹 당 n=5). Liberase DL로 녹인 후 상기의 세포 부유액을 여과하여 세포를 호산구-, T세포-, 호중구-, 그리고 대식세포-특이 표지자로 염색하고 유세포 분석법으로 분석하였다. Liberase DL 녹임에 의해 식도에서 분리된 세포의 일부를 항-CD3 및 항-CD28 항체로 자극하여 T세포를 활성화 시키고 3일간 배양하였다. 배양된 조직의 상청을 ELISA로 분석하여 Th2 사이토카인(IL-13, IL-10, IL-4)의 수준을 측정하였다.

[0092] 땅콩 알레르겐으로 감작 및 접종되지 않은 마우스 군의 평균 점수는 0이었다. 감작 및 접종된 비치료 마우스군의 점수는 0.925 ± 0.497 (평균 $\pm$ SD)이었고, 감작 및 접종되고 아이소타입 대조물질 또는 항-mIL-4R mAb로 치료 받은 마우스군의 점수는 각각 0.975 ± 0.615 및 0.725 ± 0.652 이었다. 아이소타입 대조물질, 항-mIL-4R mAb 치료군 및 비-치료군 간의 차이는 일원배치(one-way) ANOVA 검정에 따르면 통계적으로 유의성이 없었다 (도 3에 보이는 바와 같음).

[0093] 또한 사후 심장 천자에 의해 혈액을 수집하여 혈청을 ELISA로 분석하여 총 IgE 수준 및 땅콩-특이 IgG1 (PAE-특이 IgG1) 수준을 측정하였다. 간략히 설명하면, PAE-특이 IgG1 검출을 위해 PAE가 도포된 플레이트를 단계적으로 희석된 혈청 샘플로 배양시킨 다음, 항-마우스 IgG1-HRP 접합 항체로 배양하였다. IgG1 혈청 수준의 상대적 수준은 역가 단위(titer unit)로 나타내었다 (OD450을 희석 인자로 곱하여 $OD450 \leq 0.5$ 를 얻었다). 총 IgE 수준의 검출을 위해, 단계적으로 희석된 혈청 샘플을 96-웰 플레이트에서 항-IgE 포획항체로 배양하여 IgE를 비오틴화 항-마우스 IgE 2차 항체로 검출하였다. 정화된 마우스 IgE를 HRP 라벨을 붙여 표준으로 사용하였다.

[0094] 비-감작 및 비-접종 마우스의 혈액 내 PAE-특이 IgG1 및 총 IgE 수준은 각각 439 ± 17.25 U 및 644 ± 337.7 ng/ml이었다. PAE로 감작 및 접종되고 추가 치료를 받지 않은 마우스의 경우, PAE-특이 IgG1 및 총 IgE 수준은 각각 57822 ± 8455 U 및 2857 ± 1149 ng/ml로 증가하였다. 아이소타입 대조물질로 치료한 마우스는 PAE-특이 IgG1이 61304 ± 17293 U, 그리고 IgE는 2516 ± 1613 ng/ml을 나타냈다. 항-mIL-4R α mAb를 통한 치료는 IgG1의 PAE-특이 수준에는 유의한 영향을 미치지 않았지만(48128 ± 22691 U), IgE의 총 혈청 수준은 아이소타입 대조물질 치료 마우스군, 또는 비치료 마우스군에 비해 유의하게 감소시켰다 (300 ± 187.8 ng/ml) (도 4에 보이는 바와 같음).

[0095] 예시 3: 성인 호산구 식도염(EoE) 환자를 대상으로 피하 경로로 투여한 두필루맵(dupilumab)의 임상 시험

[0096] 상기 연구는 성인 EoE 환자를 대상으로 두필루맵의 효능, 안전성, 내약성 및 면역원성을 시험하기 위한 32주, 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조 연구였다. 두필루맵은 완전한 사람 항-IL-4R 항체로, 아미노산 서열 SEQ ID NO: 13로 구성된 중쇄와 아미노산 서열 SEQ ID NO: 14로 구성된 경쇄; SEQ ID NO: 1 / 2인 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍; 그리고 SEQ ID NO: 3 - 8인 중쇄 및 경쇄 CDR 서열로 이루어진다.

[0097] 연구용 치료제는 최장 12주까지 투여되었고 16주의 안전성 추적 관찰이 있었다. 고지에 의한 동의 절차를 거친 후, 제1일의 기준선 내원 시점에서 4주 내에 시행된 선별검사 내원 시 적격성이 평가되었다. Straumann

Dysphagia Instrument (SDI) (0-9) 증상 다이어리 데이터(symptom diary data) (1주 회상 기간) 및 EoE Activity Index (EoEAI) 증상 다이어리 데이터 (1주 회상 기간)가 선별검사 내원 동안과 상기 연구 기간 동안 1 주 단위로 수집되었다 (Straumann et al 2010, Gastroenterology 139: 1526-1537). 성인 EoE 환자의 삶의 질 설문지(Adult EoE Quality of Life Questionnaire)는 선별검사 내원 시와 치료 종료 내원 시 수집되었다. 적격성 기준을 충족시키는 환자는 제1일 기준선 평가를 받게 된다. 환자들은 1:1의 비율로 무작위 배정되어 12주의 이중 눈가림 단계 동안 주1회 두필루맵 300 mg 또는 위약을 피하 경로로 투여 받았다.

[0098] 근위부 및 원위부 수준의 식도 조직 생검 검체의 최고 세포 밀도가 ≥ 15 eos/hpf를 기록하여 EoE로 확진받은 병력, 최소 2회의 연하곤란 발작 병력, 그리고 동시 알레르기성 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 또는 음식 알레르기의 입증된 병력; 또는 말초 호산구 수의 상승 (≥ 300 세포/ μ L) 또는 혈청 IgE의 상승 (≥ 150 kU/L)을 보이는 18 - 50세의 환자가 본 연구에 포함되었다.

[0099] 연구약 치료 일정은 제1일에 두필루맵 부하 용량 600mg 투여 후 매주 300mg을 투여하거나, 또는 제1일에 위약 이중 용량을 투여 후 매주 1회 위약을 투여하는 방법이 있다.

[0100] 상기 환자들은 제1일 2회의 주사(부하 용량 포함)를 받게 되며, 이후 1주 간격의 주사가 뒤따른다. 12주의 이중 눈가림 치료 단계가 끝나면, 환자들은 추가로 16주 동안 관찰된다. 상기 임상시험 환자집단은 코르티코스테로이드제의 경구 국소 사용에 대한 반응 이력에 의해 층화된다. 반응 미달은 최소 2개월의 국소 요법 후에도 조직 호산구가 정상화 되지 않고 증상이 호전되지 않는 것으로 정의된다. 식도 생검은 선별검사 시점과 제12주 시점에 수행된다. 제12주 전에 임상시험을 중단하는 환자는 조기 종료 내원 시 이루어지는 절차를 밟게 된다. EoE Endoscopic Reference Score(내시경 참고 점수)에 근거한 염증 및 리모델링 식도 양상에 대한 측정이 상기 절차의 일환으로 포함된다.

[0101] 모든 환자는 임상시험 치료를 계속하면서 필요한 경우 동시 약물(금지 약물 제외)을 투여 받는다. 필요한 경우, 구조 약물(rescue medication)(전신 및 국소 코르티코스테로이드) 또는 응급 식도 확장제가 임상시험 환자에게 제공된다. 구조 요법을 받은 환자는 상기 임상시험 치료를 중단하게 된다. 안전성, 비임상 및 임상 관련 효과 측정은 지정된 병원 내원 시 수행된다. 치료 후 추적 관찰 방문은 제16, 20, 24 및 28주 시점에 이루어진다. 선택적인 유전자 세부 연구에 등록된 환자에게는 DNA 및 RNA 분석용 검체가 수집된다. 식도 생검 RNA의 전사체 분석(transcriptome sequencing) 또는 마이크로어레이(microarray) 분석이 수행된다.

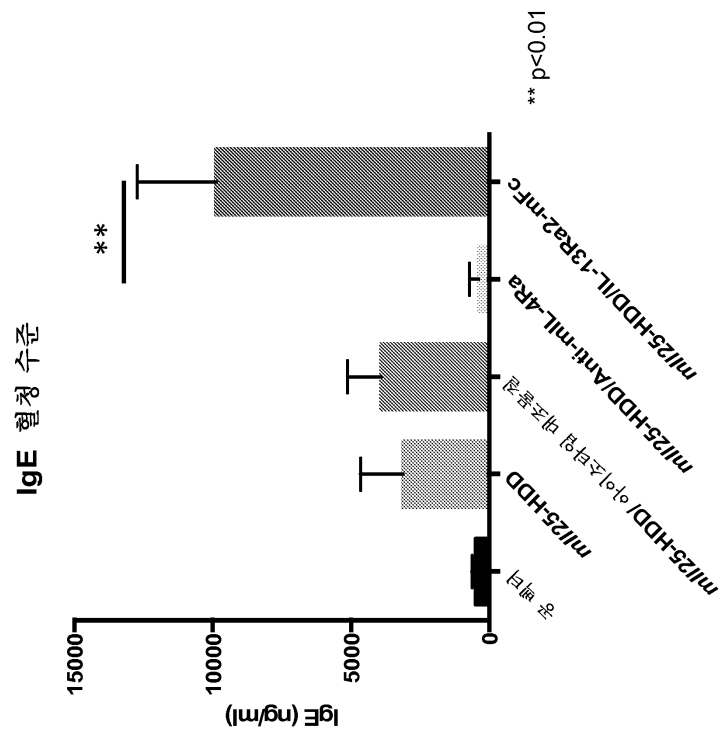
[0102] 상기 연구의 1차 목표는 활성 질환 성인 환자의 EoE를 관리하는데 있어서 위약과 대비한 주 1회 연용 피하 투여 두필루맵(12주간의 치료)의 잠재적 효능을 평가하는 것이다. 2차 목표는 다음과 같다: (a) 성인 활성 EoE 환자에게 연속 피하 투여한 두필루맵의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가; (b) 두필루맵이 식도 생검의 최고 호산구 수(eos/hpf)에 미치는 효과를 평가; (c) 성인 EoE 환자에서 두필루맵의 약물동태를 평가; (d) 개발 중인 임상적 종말점 등록 및 종말점 개요를 평가하고 최적화 하는 것; 그리고 (e) 조직검사 및 혈중 표지자(TARC 및 에오타신-3)를 포함한 생체표지자를 사용하여 두필루맵의 약물동태적 효과를 평가.

[0103] 상기 환자들은 다음에 대해 모니터링 된다: (a) 기준선 시점에서 제12주까지 보고된 환자의 호산구 식도염 활성도 지수(EoEAI)의 퍼센트 변화; (b) 기준선 시점에서 제12주까지 SDI 점수의 변화; 그리고 (c) 기준선 시점에서 제12주까지 혈청 TARC 및 혈장 에오타신-3의 감소. 관찰되는 기타 종말점으로는 식도 과증식, 염증, 염증 유전자 지문 및 리모델링(조직검사)의 감소, 그리고 고배율 시야(400X) 당 식도 점막 호산구 수의 감소가 있다.

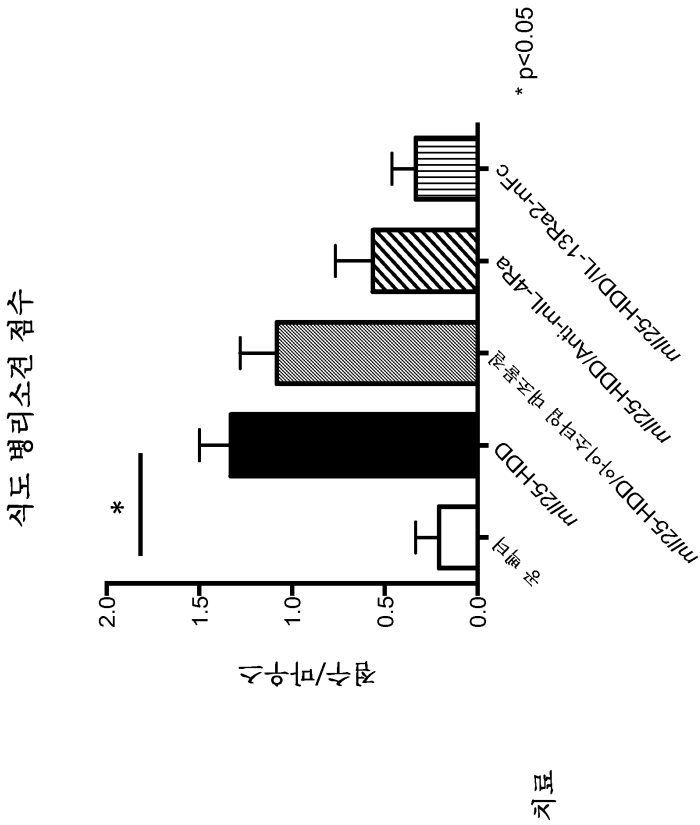
[0104] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 실시예에 의하여 범위가 한정되지 않는다. 실로, 본 명세서에 기술된 예시들 외에 본 발명의 다양한 예시들은 상기의 설명 및 부수 도면으로부터 당 업계의 기술자에게 명백해질 것이다. 이러한 예시는 부속 청구항의 범위 내에 속하게 된다.

도면

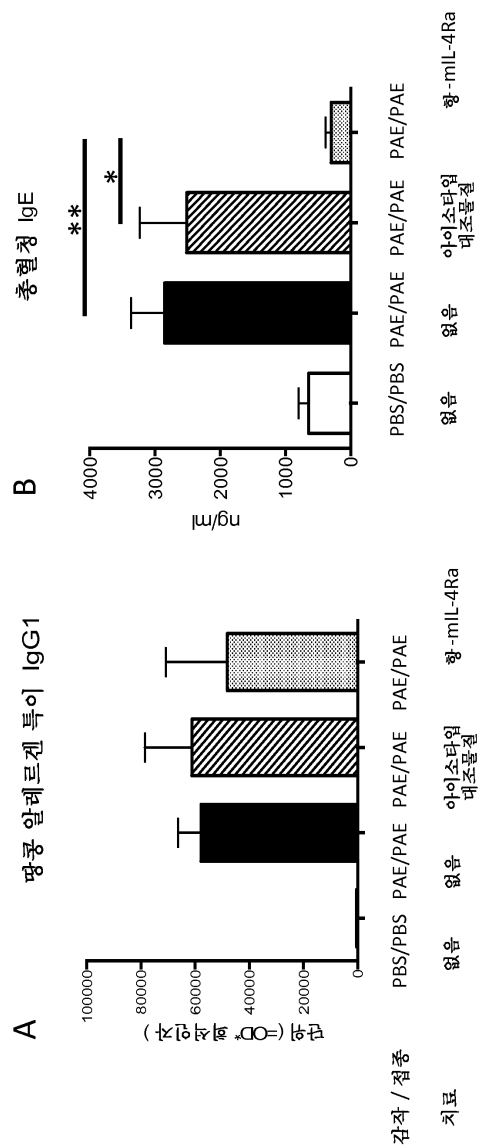
도면1



도면2



도면4



서열 목록

- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- <120> Methods for treating eosinophilic esophagitis by administering an IL-4R inhibitor
- <130> 9110-W0
- <150> 61/844978
- <151> 2013-07-11
- <160> 14
- <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 Ab

<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 Ab

<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> Human

<220>

<223> IL-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

<210> 12

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IL13Ra2 - mIgG2a

aa 1-311: mouse IL-13Ra2 (E23-S333)

aa 312-314: linker

aa315-547: mouse IgG2a Fc (E127 - K359)

<400> 12

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

Asp Ser Asp Ser Trp Lys Thr Ile Ile Thr Arg Asn Leu Ile Tyr Lys
 50 55 60
 Asp Gly Phe Asp Leu Asn Lys Gly Ile Glu Gly Lys Ile Arg Thr His

65	70	75	80
Leu Ser Glu His Cys Thr Asn Gly Ser Glu Val Gln Ser Pro Trp Ile			
	85	90	95
Glu Ala Ser Tyr Gly Ile Ser Asp Glu Gly Ser Leu Glu Thr Lys Ile			
	100	105	110
Gln Asp Met Lys Cys Ile Tyr Tyr Asn Trp Gln Tyr Leu Val Cys Ser			
	115	120	125
Trp Lys Pro Gly Lys Thr Val Tyr Ser Asp Thr Asn Tyr Thr Met Phe			
	130	135	140
Phe Trp Tyr Glu Gly Leu Asp His Ala Leu Gln Cys Ala Asp Tyr Leu			
	145	150	155
Gln His Asp Glu Lys Asn Val Gly Cys Lys Leu Ser Asn Leu Asp Ser			
	165	170	175
Ser Asp Tyr Lys Asp Phe Phe Ile Cys Val Asn Gly Ser Ser Lys Leu			
	180	185	190
Glu Pro Ile Arg Ser Ser Tyr Thr Val Phe Gln Leu Gln Asn Ile Val			
	195	200	205
Lys Pro Leu Pro Pro Glu Phe Leu His Ile Ser Val Glu Asn Ser Ile			
	210	215	220
Asp Ile Arg Met Lys Trp Ser Thr Pro Gly Gly Pro Ile Pro Pro Arg			
	225	230	235
			240
Cys Tyr Thr Tyr Glu Ile Val Ile Arg Glu Asp Asp Ile Ser Trp Glu			
	245	250	255
Ser Ala Thr Asp Lys Asn Asp Met Lys Leu Lys Arg Arg Ala Asn Glu			
	260	265	270
Ser Glu Asp Leu Cys Phe Phe Val Arg Cys Lys Val Asn Ile Tyr Cys			
	275	280	285
Ala Asp Asp Gly Ile Trp Ser Glu Trp Ser Glu Glu Glu Cys Trp Glu			
	290	295	300
Gly Tyr Thr Gly Pro Asp Ser Gly Pro Gly Glu Pro Arg Gly Pro Thr			
	305	310	315
			320

Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly
325 330 335

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met
340 345 350

Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
355 360 365

Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
370 375 380

His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu
385 390 395 400

Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
405 410 415

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile
420 425 430

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val
435 440 445

Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr
450 455 460

Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu
465 470 475 480

Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro
485 490 495

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
500 505 510

Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val
515 520 525

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
530 535 540

Pro Gly Lys
545

<210> 13

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HC

aa 1-124: HCVR

aa 125-451: HC constant

<400> 13

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 Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435	440	445
Ser Leu Gly		
450		
<210> 14		
<211> 219		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> LC		
aa 1-112: LCVR		
aa 112-219: LC constant		
<400> 14		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1 5 10 15		
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser		
20 25 30		
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser		
35 40 45		
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro		
50 55 60		
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65 70 75 80		
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala		
85 90 95		
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100 105 110		
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
115 120 125		
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
130 135 140		
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
145 150 155 160		

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215