



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0120735
(43) 공개일자 2016년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (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 45/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7023138
(22) 출원일자(국제) 2015년02월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년08월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/017834
(87) 국제공개번호 WO 2015/130975
국제공개일자 2015년09월03일

(30) 우선권주장
61/946,237 2014년02월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
사노피 바이오테크놀로지
프랑스 에프-75008 파리 튀 라 보에티에 54

(72) 발명자
그레이엄 닐
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 쏘우 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크
아르델레아누 마리우스
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 쏘우 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 I L-4R 길항제의 투여에 의한 피부 감염의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 세균 및 바이러스 감염을 포함하는 피부 감염의 치료, 예방 또는 개선 방법을 제공한다. 특정 구현예에 있어서, 본 발명은 아토피 피부염(AD)이 있는 환자에서의 피부 감염의 감소 방법을 제공한다. 또한, 피부 장벽 기능의 개선 및 미생물 감염으로 인한 염증의 위험의 감소를 필요로 하는 환자에서의 피부 장벽 기능의 개선 방법 및 미생물 감염으로 인한 염증의 위험의 감소 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2866 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

라던 앨런

미국 뉴욕주 10591 태리타운 올드 쏘우 밀 리버 로
드 777 리제너론 파아마슈티칼스, 인크

해밀턴 제니퍼 디.

미국 뉴욕주 10591 태리타운 올드 쏘우 밀 리버 로
드 777 리제너론 파아마슈티칼스, 인크

테퍼 아리엘

프랑스 75008 파리 튀 라 보에티 54 사노피 바이오
테크놀로지

(30) 우선권주장

61/952,245 2014년03월13일 미국(US)
61/986,371 2014년04월30일 미국(US)
14306476.4 2014년09월24일
유럽특허청(EPO)(EP)
62/100,128 2015년01월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 피부 감염의 치료, 예방 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 피부 감염의 치료, 예방 또는 개선 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 피부 감염이 세균 감염인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 피부 감염이 바이러스 감염인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 피부 감염이 농가진, 봉와직염, 감염성 피부염, 포진상 습진, 모낭염, 감염성 수포, 진균증, 어우러기, 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 감염 및 스트렙토코커스(*Streptococcus*) 감염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 피부 감염이 스태필로코커스 아우레우스 감염인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 75 내지 600 mg의 용량으로 피하 투여되는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 300 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 IL-4R-관련 질병 또는 장애를 갖는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 질병 또는 장애가 아토피 피부염, 천식 및 알러지로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 대상체가 아토피 피부염을 갖는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 대상체가 중등도 내지 중증 아토피 피부염을 갖는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제가 상기 약제학적 조성물 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 상기 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 제2 치료제가 항세균제, 항바이러스제, 항진균제, 다른 IL-4R 길항제, IgE 억제제, 코르티코스테로이드, 비-스테로이드 항염증 약물(NSAID) 및 IFN γ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 14

치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 피부의 미생물 집락형성의 감소를 필요로 하는 대상체에게 초기 용량에 이어서 1회 이상의 2차 용량으로 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 피부의 미생물 집락형성의 감소 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 75 내지 600 mg의 초기 용량으로 투여되는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 1회 이상의 2차 용량이 75 내지 600 mg의 약제학적 조성물을 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 300 mg의 초기 용량에 이어서 3 내지 15회의 2차 용량으로 투여되며, 각각의 2차 용량이 300 mg을 포함하고, 주마다 투여되는 방법.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 집락형성이 스태필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 종, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 종, 전염성 연속증(molluscum contagiosum) 바이러스, 단순포진(Herpes simplex) 바이러스, 콕사키바이러스(coxsackievirus), 우두(vaccinia) 바이러스, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 마이코스포룸(*Microsporium*) 종, 트리코피톤(*Trichophyton*) 종, 페니실리움(*Penicillium*) 종, 클라도스포리움(*Cladosporium*) 종, 알테르나리아(*Alternaria*) 종 및 아스페르길루스(*Aspergillus*) 종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 미생물에 대한 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 미생물이 스태필로코커스 아우레우스(*S. aureus*)인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 스태필로코커스 아우레우스 집락형성이 기준선으로부터 적어도 20% 감소되는 방법.

청구항 21

제14항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 아토피 피부염을 갖는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 대상체가 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 갖는 방법.

청구항 23

제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제가 상기 약제학적 조성물 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 상기 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 제2 치료제가 항세균제, 항바이러스제, 항진균제, 다른 IL-4R 길항제, IgE 억제제, 코르티코스테로이드, NSAID 및 IFN γ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 25

치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 피부 감염에 대한 감수성의 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 아토피 피부염이 있는 대상체에서의 피부 감염에 대한 감수성의 감소 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 피부 감염이 스태필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 종, 슈도모나스 아에루기노사, 박테로이데스 종, 단순포진 바이러스, 전염성 연속종 바이러스, 콕사키바이러스, 우두 바이러스, 칸디다 알비칸스, 마이코스포룸 종, 트리코피톤 종, 페니실리움 종, 클라도스포리움 종, 알테르나리아 종 및 아스페르길루스 종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 미생물에 의해 야기되는 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 대상체가 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 갖는 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 75 내지 600 mg의 용량으로 피하 투여되는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 300 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 30

치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 피부 장벽 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 피부 장벽 기능의 개선 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 대상체가 피부 감염을 갖는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 피부 장벽 기능이 아토피 피부염이 있는 대상체 내의 피부 병변에서 개선되는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 투여 시의 피부 장벽 기능의 개선이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법:

- (i) 기준선으로부터 각질층 보습(SCH) 점수의 적어도 10% 증가;
- (ii) 기준선으로부터 경피 수분 손실(TEWL) 점수의 적어도 20% 감소; 및
- (iii) 산성 pH로의 피부 표면 pH의 감소.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 75 내지 600 mg의 용량으로 피하 투여되는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 300 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 36

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제가 상기 약제학적 조성물 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 투여되는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 제2 치료제가 항세균제, 항바이러스제, 항진균제, 다른 IL-4R 길항제, IgE 억제제, 코르티코스테로이드, NSAID 및 IFN γ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-4R 길항제가 IL-4R α에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 SEQ ID NO: 1을 포함하는 HCVR의 3개의 중쇄 CDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3), 및 SEQ ID NO: 2를 포함하는 LCVR의 3개의 경쇄 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR(HCDR1), SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3, SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR(LCDR1), SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3을 포함하는 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 두필루맵(dupilumab) 또는 그의 생물학적 등가물인 방법.

청구항 42

피부 감염의 치료 또는 피부 장벽 기능의 개선에 사용하기 위한 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 43

피부 감염의 치료 또는 예방용 또는 피부 장벽 기능의 개선용 약제의 제조에서의 IL-4R 길항제의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 IL-4R-관련 질환과 관련된 피부 감염의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 피부 감염의 감소를 필요로 하는 환자에서 피부 감염을 감소시키기 위한 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제의 투여에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피부 감염은 일반적으로 예를 들어, 아토피 피부염, 화상, 피부의 갈라짐, 절창, 수포, 교상, 수술 상처, 정맥 내 약물 주사 또는 정맥내 카테터 삽입 부위, 또는 국소 스테로이드의 장기간 사용에 의해 유발되는 피부 손상 부위에서 발생한다. 피부 감염은 피부의 상피, 진피 및 피하층의 중증 염증과 함께 국소화되거나 확산될 수 있다. 그들은 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스(*Streptococcus*) 종, 단순포진(*Herpes simplex*) 바이러스, 전염성 연속종(molluscum contagiosum) 바이러스 및 진균, 예를 들어, 마이크로스포룸(*Microsporium*) 종 및 트리코피톤(*Trichophyton*) 종을 포함하나 이들에 한정되지 않는 다양한 미생물에 의해 야기될 수 있다.

[0003] 아토피 피부염(AD)은 극심한 소양증(예를 들어, 중증 가려움증) 및 인설 및 건성 습진 병변을 특징으로 하는 만성/재발성 염증성 피부 질환이다. AD는 종종 다른 아토피 장애, 예를 들어, 알러지성 비염 및 천식과 관련이 있다. 아토피 피부염이 있는 환자는 스태필로코커스 아우레우스 및 단순포진 바이러스를 포함하나 이들에 한정되지 않는 세균 및 바이러스에 의해 야기되는 중증 피부 감염에 민감하다. 스태필로코커스 아우레우스는 중증의 국소화된 및 미만성(예를 들어, 농가진) 피부 감염을 야기한다. 스태필로코커스 아우레우스 집락형성(colonization) 및 병변의 감염은 AD 질환 활성 및 중증도에 유의미하게 영향을 미친다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 전형적인 치료는 국소 로션 및 보습제, 항생제, 항바이러스제 및 항진균제를 포함한다. 그러나 대부분의 치료 옵션은 일시적인, 불완전한 증상 완화만을 제공한다. 더욱이, 많은 중등도 내지 중증 AD 환자에서, 국소 코르티코스테로이드 또는 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor)의 장기간 사용은 피부 미생물 감염의 위험 증가를 야기할 수 있다. 따라서, 당업계에는 피부 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 새로운 표적화된 치료법이 필요하다.

과제의 해결 수단

- [0005] **요약**
- [0006] 본 발명의 특정 양태에 따르면, 대상체에서 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위한 방법이 제공된다. 또한, 대상체에서 피부 감염에 대한 감수성의 감소 또는 미생물 감염으로 인한 염증의 위험의 감소 방법이 포함된다. 특정 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 피부 장벽 기능의 개선 및 피부의 미생물 집락형성의 감소 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 75 내지 600 mg의 용량으로 피하 투여된다.
- [0007] 특정 구현예에서, 피부 감염은 세균 감염 또는 바이러스 감염일 수 있다. 특정 구현예에서, 피부 감염은 스타필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 종, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 종, 단순포진 바이러스, 전염성 연속종 바이러스, 콕사키바이러스(coxsackievirus), 우두 바이러스(vaccinia virus), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 마이크로스포룸 종, 트리코피톤 종, 페니실리움(*Penicillium*) 종, 클라도스포리움(*Cladosporium*) 종, 알테르나리아(*Alternaria*) 종 및 아스페르길루스(*Aspergillus*) 종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 미생물에 의해 야기될 수 있다. 특정 구현예에서, 피부 감염은 농가진, 봉와직염, 감염성 피부염, 포진상 습진, 모낭염, 감염성 수포, 진균증, 어우러기, 스타필로코커스 아우레우스 감염 및 스트렙토코커스 감염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0008] 특정 구현예에서, 피부 감염은 스타필로코커스 아우레우스에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 피부의 스타필로코커스 아우레우스 집락형성은 치료적 유효량의 IL-4R 길항제의 투여시에 감소된다.
- [0009] 특정 구현예에 따르면, 본 발명은 대상체에서 피부 감염을 치료하거나 예방하기 위한 또는 피부의 미생물 집락형성을 감소시키기 위한 방법을 제공하며, 여기서, 당해 방법은 초기 용량에 이어서 1회 이상의 2차 용량으로서 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 약 50 mg 내지 약 600 mg을 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 초기 용량 및 1회 이상의 2차 용량은 각각 약 75 mg 내지 약 300 mg의 IL-4R 길항제를 포함한다. 특정 구현예에서, IL-4R 길항제는 600 mg의 초기 용량에 이어서 1회 이상의 2차 용량으로 투여되며, 여기서, 각 2차 용량은 300 mg을 포함한다. 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 약제학적 조성물은 예를 들어, 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 4주에 1회의 투여 빈도로 대상체에게 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 각 2차 용량은 직전 용량 1주 후에 투여된다. 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 300 mg의 초기 용량에 이어서 3 내지 15회의 2차 용량으로 투여되고, 여기서, 각 2차 용량은 300 mg을 포함하고, 주마다 투여된다.
- [0010] 특정 구현예에서, 본 발명은 대상체에서의 피부 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 여기서, 피부 감염은 IL-4R-관련 질병 또는 장애, 예를 들어, 아토피 피부염, 천식 또는 알러지와 관련이 있다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 아토피 피부염을 갖는다.
- [0011] 관련 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 피부 장벽 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 피부 장벽 기능의 개선 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 피부 장벽 기능은 아토피 피부염이 있는 환자의 피부 병변에서 개선된다. 특정 구현예에서, 항-IL-4R 항체의 투여시의 피부 장벽 기능의 개선은 (i) 기준선으로부터 각질층 보습(SCH) 점수의 적어도 10% 증가; (ii) 기준선으로부터 경피 수분 손실(TEWL) 점수의 적어도 20% 감소; 및 (iii) 산성 pH로의 피부 표면 pH의 감소로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0012] 본 발명의 방법의 맥락에 사용될 수 있는 예시적인 IL-4R 길항제는 예를 들어, IL-4R 또는 그의 리간드(IL-4 및/또는 IL-13)의 소분자 화학물질 억제제 또는 IL-4R 또는 그의 리간드를 표적화하는 생물학적 작용제를 포함한다. 특정 구현예에 따르면, IL-4R 길항제는 IL-4R α 쇄에 결합하고, IL-4, IL-13, 또는 IL-4 및 IL-13 둘 모두에 의한 신호전달을 차단하는 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편)이다. 일 구현예에

서, IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1/2의 중쇄 가변 영역(HCVR)/경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 쌍 내의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR(HCDR1), SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3, SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR(LCDR1), SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3을 포함한다. 본 발명의 방법의 맥락에 사용될 수 있는 항원-결합 단백질의 그러한 하나의 유형은 항-IL-4R α 항체, 예를 들어, 두필루맵(dupilumab)이다.

[0013] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 환자에게 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0014] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 제2 치료제 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 치료제는 항세균제, 항바이러스제, 항진균제, 다른 IL-4R 길항제, IgE 억제제, 코르티코스테로이드(예를 들어, 국소 코르티코스테로이드), 비-스테로이드 항염증 약물(NSAID) 및 IFN γ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0015] 특정 구현예에서, 본 발명은 환자에서의 피부 감염의 치료, 감소 또는 예방용 약제의 제조에서의 본 발명의 IL-4R 길항제의 용도를 제공한다.

[0016] 본 발명의 다른 구현예는 다음의 상세한 설명의 검토로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 실시예 1의 연구에 대하여 75 mg, 150 mg 또는 300 mg의 항-IL-4R 항체를 투여한 환자 대 위약을 투여한 환자에서의 기준선으로부터 BSA의 변화 백분율을 보여준다.

도 2는 실시예 1의 연구에 대하여 75 mg, 150 mg 또는 300 mg의 항-IL-4R 항체를 투여한 환자 대 위약을 투여한 환자에서의 기준선으로부터 IGA의 변화 백분율을 보여준다.

도 3은 실시예 1의 연구에 대하여 75 mg, 150 mg 또는 300 mg의 항-IL-4R 항체를 투여한 환자 대 위약을 투여한 환자에서의 기준선으로부터 EASI의 변화 백분율을 보여준다.

도 4는 실시예 1의 연구에 대하여 75 mg, 150 mg 또는 300 mg의 항-IL-4R 항체를 투여한 환자 대 위약을 투여한 환자에서의 기준선으로부터 소양증 NRS의 변화 백분율을 보여준다.

도 5는 실시예 1의 연구에 대하여 300 mg의 항-IL-4R 항체에 대한 중증도 내지 중증 AD가 있는 환자에서의 EASI 반응 시간 경과를 보여준다.

도 6은 실시예 1의 연구에 대하여 75 mg, 150 mg 또는 300 mg의 항-IL-4R 항체를 투여한 EASI 점수 대 위약을 투여한 EASI 점수의 반응자 백분율을 보여준다.

도 7은 실시예 1의 연구에 대하여 75 mg, 150 mg 또는 300 mg 용량으로 투여된 항-IL-4R 항체 대 위약에 대한 제4주(제29일)의 EASI 반응을 보여준다.

도 8은 실시예 1의 연구에 대하여 1 이하의 IGA를 달성한 환자의 비를 보여준다.

도 9는 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터 마지막 관측치 선행 대체법(LOCF)까지의 평균 EASI 점수 변화 백분율을 보여준다.

도 10은 실시예 2의 연구에 대한 LOCF까지의 IGA 점수 반응자 비(0 또는 1의 점수)를 보여준다.

도 11은 실시예 2의 연구에 대한 LOCF까지의 IGA 점수 반응자 비(2 이상의 점수의 감소)를 보여준다.

도 12는 실시예 2의 연구에 대한 LOCF까지의 EASI 점수 반응자 비(기준선으로부터 50% 점수 감소)를 보여준다.

도 13은 실시예 2의 연구에 대한 LOCF까지의 EASI 점수 반응자 비(기준선으로부터 75% 점수 감소)를 보여준다.

도 14는 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터 LOCF까지의 평균 EASI 점수 변화를 보여준다.

도 15는 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터의 제12주의 EASI 하위성분의 평균 변화 백분율을 보여준다.

도 16은 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터 LOCF까지의 평균 IGA 점수 변화를 보여준다.

도 17은 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터 LOCF까지의 평균 IGA 점수 변화 백분율을 보여준다.

- 도 18은 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터 LOCF까지의 평균 BSA 변화를 보여준다.
- 도 19는 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터 LOCF까지의 평균 SCORAD 점수 변화를 보여준다.
- 도 20은 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터 LOCF까지의 평균 NRS 점수 변화를 보여준다.
- 도 21은 실시예 2의 연구에 대한 12주 동안의 기준선으로부터의 NRS 점수의 평균 변화 백분율을 보여준다.
- 도 22는 실시예 10의 연구에 대한 기준선으로부터 LOCF까지의 평균 5-D 소양증 점수 변화를 보여준다.
- 도 23은 실시예 2의 연구에 대한 12주 동안의 기준선으로부터의 5-D 소양증 점수 평균 변화 백분율을 보여준다.
- 도 24는 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터 제85일까지의 5-D 소양증 점수의 하위요소의 평균 변화 백분율을 보여준다.
- 도 25는 실시예 2의 연구에 대하여 제12주에 IGA 0-1을 달성한 환자 백분율을 보여준다.
- 도 26은 실시예 2의 연구에 대하여 제12주에 평균 BSA 백분율을 달성한 환자 백분율을 보여준다.
- 도 27은 실시예 2의 연구에 대한 기준선으로부터 제12주까지의 QoLIAD의 평균 변화를 보여준다.
- 도 28은 실시예 2의 연구에 대한 제12주의 QoLIAD의 변화와 임상 결과 EASI(A) 및 5-D 소양증(B)의 변화 간의 상관관계를 보여준다.
- 도 29는 실시예 3의 연구에 대한 기준선으로부터의 병변 피부의 SCH의 중앙값 변화를 보여준다.
- 도 30은 실시예 3의 연구에 대한 기준선으로부터의 비-병변 피부의 SCH의 중앙값 변화를 보여준다.
- 도 31은 실시예 3의 연구에 대한 기준선으로부터의 병변 피부의 TEWL의 중앙값 변화를 보여준다.
- 도 32는 실시예 3의 연구에 대한 기준선으로부터의 비-병변 피부의 TEWL의 중앙값 변화를 보여준다.
- 도 33은 실시예 4의 연구에 대한 병변 피부에서의 스타필로코커스 아우레우스에 대한 양성 시료 백분율을 보여준다.
- 도 34는 실시예 4의 연구에 대한 비-병변 피부에서의 스타필로코커스 아우레우스에 대한 양성 시료 백분율을 보여준다.
- 도 35는 실시예 4의 연구에 대한 병변 피부에서의 기준선으로부터의 스타필로코커스 아우레우스 양성 시료 백분율의 변화를 보여준다.
- 도 36은 실시예 4의 연구에 대한 비-병변 피부에서의 기준선으로부터의 스타필로코커스 아우레우스 양성 시료 백분율의 변화를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 상세한 설명
- [0019] 본 발명을 기재하기 전에, 특정 방법 및 실험 조건은 변할 수 있으므로, 본 발명은, 기재된 특정 방법 및 실험 조건에 한정되지 않음이 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에 사용된 용어는, 단지 특정 구현예만을 기술하기 위한 목적을 위한 것이며, 본 발명의 범주가 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이므로, 제한하는 것으로 의도되지 않음이 이해되어야 한다.
- [0020] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는, 본 발명이 속한 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 사용되는 용어 "약"은, 인용된 특정 수치와 관련하여 사용되는 경우, 당해 값이 인용된 값으로부터 1% 이하까지 변할 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 본 명세서에 사용되는 표현 "약 100"은, 99 및 101 및 이들 사이의 모든 값(예를 들면, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 등은, 증상을 완화하거나, 증상의 원인을 일시적 또는 영구적으로 없애거나, 또는 명명된 장애 또는 질환의 증상의 출현을 예방 또는 지연시키는 것을 의미한다.
- [0021] 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기술된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 그들 전체가 본 명세서에 참조로 포

함된다.

[0022] 피부 감염의 치료, 예방 또는 개선 방법

[0023] 본 발명은 IL-4R 길항제를 포함하는 치료적 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 표현 "그를 필요로 하는 대상체"는 피부 감염의 하나 이상의 증상을 나타내고/거나 피부 감염으로 진단받은 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다.

[0024] 본 발명의 맥락에서, 용어 "대상체"는 피부 감염이 있는 대상체를 포함하며, 여기서, 피부 감염은 농가진, 봉와직염, 감염성 피부염, 포진상 습진, 모낭염, 감염성 수포, 진균증, 어우러기, 스타필로코커스 아우레우스 감염 및 스트렙토코커스 감염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0025] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법을 사용하여 피부 미생물 감염으로 인한 염증 및/또는 소양증을 감소시킬 수 있다.

[0026] 특정 구현예에서, 용어 "대상체"는 IL-4R-관련 질병 또는 장애, 예를 들어, 아토피 피부염, 천식 또는 알러지가 있는 대상체를 포함한다.

[0027] 본 발명은 치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 피부의 미생물 집락형성의 감소 방법을 제공한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "대상체"는 스타필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 종, 슈도모나스 아에루기노사, 박테로이데스 종, 단순포진 바이러스, 콕사키바이러스, 전염성 연속종 바이러스, 우두 바이러스, 칸디다 알비칸스, 마이크로스포룸 종, 트리코피톤 종, 페니실리움 종, 클라도스포리움 종, 알테르나리아 종 및 아스페르길루스 종을 포함하나 이들에 한정되지 않는 미생물이 감염된 대상체를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 아토피 피부염이 있는 환자의 피부에서의 스타필로코커스 아우레우스의 집락형성의 감소 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 미생물 집락형성은 IL-4R 길항제의 투여시에 기준선에 비하여, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70% 또는 적어도 75% 감소된다.

[0028] 미생물 집락형성은 해당 분야에 알려져 있는 시험 및 절차를 사용하여, 예를 들어, PCR, 미생물 배양, 현미경 및 염색 또는 면역형광에 의하여 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 미생물 집락형성은 해당 분야에 알려져 있는 미생물 단백질 바이오마커, 예를 들어, 미생물 독소, 예를 들어, 스타필로코커스 독소 충격 중후군 독소-1의 존재에 의해 측정될 수 있다. 그러한 바이오마커의 검출 및/또는 정량화 방법이 해당 분야에 알려져 있다.

[0029] 특정 구현예에서, 용어 "대상체"는 하나 이상의 미생물이 동시-감염된 대상체, 예를 들어, 단순포진 바이러스 및 스타필로코커스 아우레우스가 동시-감염된 대상체를 포함한다.

[0030] 본 발명은 대상체에서의 피부 감염에 대한 감수성의 감소 방법을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "대상체"는 피부 감염에 대한 감수성이 증가되거나, 피부 감염이 발생할 위험이 더 큰 대상체, 예를 들어, 아토피 피부염이 있는 대상체를 말한다. 이러한 양태에서, 용어 "대상체"는 중증의 아토피 피부염, 더 큰 알러지원 감작이 있는 대상체, 및 천식 또는 음식 알러지가 있는 대상체를 포함한다. 또한, 용어 "대상체"는 상승된 수준의 혈청 총 및 알러지원-특이적 IgE 또는 혈청 케모카인(예를 들어, CCL17 또는 CCL27)이 있는 대상체를 포함한다.

[0031] 피부 장벽 기능의 개선 방법

[0032] 본 발명은 치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 피부 장벽 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서의 피부 장벽 기능의 개선 방법을 포함한다. "피부 장벽 기능"은 각질층의 구조적 투과성 장벽 및 항미생물 펩티드의 분비로 인한 피부의 보호 기능을 말한다. 피부의 무결성이 피부 감염으로 인하여 또는 아토피 피부염과 같은 질병으로 인하여 파괴되는 경우, 투과성 장벽 및 항미생물 방어는 붕괴되거나 실패한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "대상체"는 피부 장벽 기능이 감소된 대상체 또는 치료 이전에 피부 장벽 기능의 하나 이상의 파라미터를 나타내는(또는 나타낸 적이 있는) 대상체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 사용되는 용어 "대상체"는 피부 항미생물 펩티드의 생성이 감소된 대상체를 포함한다.

[0033] 피부 장벽 기능의 파라미터의 예는 (a) 각질층 보습(SCH), (b) 경피 수분 손실(TEWL), (c) 피부 표면 pH, 및 (d) 피부 거칠기 프로파일로메트리(profilometry)를 포함한다(문헌[Eberlein-Konig et al 2000, Acta Derm. Venereol. 80: 188-191]). SCH 및 TEWL은 해당 분야에 알려져 있는 피부보습측정(corneometry) 및 증발측정(evaporimetry) 방법에 의해 측정될 수 있다(예를 들어, 문헌[Vergananini et al 2010, J. Dermatol.

Treatment, 21: 126-129)].

- [0034] 피부 장벽 기능 파라미터가 "개선"되는지 여부를 결정하기 위하여, 파라미터를 기준선에서, 및 본 발명의 억제학적 조성물의 투여 이후의 하나 이상의 시점에서 정량화한다. 예를 들어, 파라미터는 본 발명의 억제학적 조성물을 사용한 초기의 치료 이후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 14일, 15일, 22일, 25일, 29일, 36일, 43일, 50일, 57일, 64일, 71일, 85일; 또는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주 이상의 마지막에 측정될 수 있다. 치료의 개시 후 특정 시점에서의 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값의 차이를 사용하여, 파라미터의 "개선"(예를 들어, 감소)이 존재하는지 여부를 확립한다.
- [0035] 각질층 보습(SCH): SCH의 측정을 피부 보습의 척도로서 피부 표면의 전기 용량을 기록하는 피부보습측정으로 수행한다. 용량이 더 클수록, 피부가 더 수화되어 있다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여는 SCH 점수의 증가를 초래한다. 특정 구현예에서, SCH 점수의 증가는 기준선에 비하여 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%이다.
- [0036] 경피 수분 손실(TEWL): TEWL은 증발측정을 사용하여 기록한다. 측정치가 더 클수록, 피부로부터의 수분의 손실이 더 크다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여는 TEWL 점수의 감소를 초래한다. 특정 구현예에서, 감소는 기준선에 비하여 적어도 5%, 적어도 15%, 적어도 25%, 적어도 35%, 적어도 45%, 적어도 55%, 적어도 65% 또는 적어도 75%이다.
- [0037] 피부 표면 pH: 피부 표면 pH를 pH 측정기(meter)를 사용하여 측정한다. 피부 표면 pH는 감염으로 인한 것을 포함하는 몇몇 종류의 피부 염증으로 인하여 증가한다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여는 산성 pH로의 피부 표면 pH의 감소를 초래한다. 특정 구현예에서, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여는 pH 6.0, pH 5.9, pH 5.8, pH 5.7, pH 5.6, pH 5.5, pH 5.4, pH 5.3, pH 5.2, pH 5.1, pH 5.0, pH 4.9, pH 4.8, pH 4.7, pH 4.6 또는 pH 4.5로의 pH의 감소를 초래한다.
- [0038] 피부 거칠기: 피부 거칠기를 조면계(profilometer)를 사용하여 측정한다. 피부 거칠기의 프로파일을 전기 신호로서 취득한다. 피부 거칠기는 피부 감염 및 아토피 피부염의 질환에서 증가된다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여는 피부 거칠기의 감소를 초래한다.
- [0039] 특정 구현예에서, 용어 "대상체"는 피부 장벽 기능의 감소로 인하여 차등적으로 발현될 수 있는 피부 장벽 기능과 관련된 단백질 또는 유전자 또는 유전자 프로브("바이오마커")가 있는 대상체를 포함한다. 예를 들어, 피부 감염이 있는 대상체에서 상향-조절되는 유전자는 상피 증식의 마커, 예를 들어, K16, Ki67에 대한 유전자를 포함할 수 있으며; 하향-조절되는 유전자는 최종 분화 단백질, 예를 들어, 필라그린(filaggrin), 로리크린(loricrin) 또는 인볼루크린(involutrin)에 대한 유전자를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 용어 "대상체"는 질병 또는 장애, 예를 들어, 아토피 피부염이 있는 환자를 말한다. 특정 구현예에서, 당해 용어는 중증, 알러지 원-유도(또는 외인성) AD 질병이 있는 대상체를 포함할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 특정 양태에 따르면, (a) 치료 이전에 또는 치료 시에 병태를 나타내는 소정의 수준의 적어도 하나의 파라미터 또는 바이오마커를 나타내는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 포함하는 억제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 피부 감염의 치료 또는 피부 장벽 기능의 개선 방법이 제공된다. 바이오마커의 수준은 해당 분야에 알려져 있는 바이오마커 검정을 위해 환자로부터 시료를 획득함으로써 결정되거나 정량화된다. 다른 특정 구현예에서, 환자는 환자로부터 상승된 수준의 바이오마커와 관련된 정보를 획득함으로써 선택된다.
- [0041] **인터류킨-4 수용체 길항제**
- [0042] 본 발명의 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 치료적 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 "IL-4R 길항제"(본 명세서에 "IL-4R 억제제", "IL-4R α 길항제", "IL-4R 차단제", "IL-4R α 차단제" 등으로도 지칭)는 IL-4R α 또는 IL-4R 리간드에 결합하거나 그와 상호작용하고, 1형 및/또는 2형 IL-4 수용체의 정상적인 생물학적 신호전달 기능을 억제하거나 약화시키는 임의의 작용제이다. 인간 IL-4R α 는 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 갖는다. 1형 IL-4 수용체는 IL-4R α 쇠 및 γ c 쇠를 포함하는 이량체 수용체이다. 2형 IL-4 수용체는 IL-4R α 쇠 및 IL-13R α 1 쇠를 포함하는 이량체 수용체이다. 1형 IL-4 수용체는 IL-4와 상호작용하고, 그에 의해 자극되는 한편, 2형 IL-4 수용체는 IL-4 및 IL-13 둘 모두와 상호작용하고, 그에 의해 자극된다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 IL-4R 길항제는 IL-4-매개의 신호전달, IL-13-매개의 신호전달 또는 IL-4- 및 IL-13-매개의 신호전달 둘 모두를 차단함으로써

가능할 수 있다. 따라서, 본 발명의 IL-4R 길항제는 IL-4 및/또는 IL-13과 1형 또는 2형 수용체의 상호작용을 방지할 수 있다.

[0043] IL-4R 길항제의 범주의 비제한적인 예는 소분자 IL-4R 억제제, 항-IL-4R 앵타머(aptamer), 펩티드-기반의 IL-4R 억제제(예를 들어, "펩티바디(peptibody)" 분자), "수용체-바디"(예를 들어, IL-4R 성분의 리간드-결합 도메인을 포함하는 조각된 분자) 및 인간 IL-4R α 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체의 항원-결합 단편을 포함한다. 또한, 본 명세서에 사용되는 IL-4R 길항제는 IL-4 및/또는 IL-13에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질을 포함한다.

[0044] **항-IL-4R α 항체 및 그의 항원-결합 단편**

[0045] 본 발명의 특정 예시적인 구현예에 따르면, IL-4R 길항제는 항-IL-4R α 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 본 명세서에 사용되는 용어 "항체"는 4개의 폴리펩티드 쇠, 이황화 결합에 의해 상호-연결되는 2개의 중(H) 쇠 및 2개의 경(L) 쇠를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 그의 다량체(예를 들어, IgM)를 포함한다. 전형적인 항체에서, 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 HCVR 또는 V_H로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, C_H1, C_H2 및 C_H3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 LCVR 또는 V_L로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(C_L1)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 추가로 보다 보존된, 프레임워크 영역(FR)으로 명명된 영역이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명된, 초가변성의 영역으로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로, 다음 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 배열된, 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다. 본 발명의 상이한 구현예에서, 항-IL-4R 항체(또는 그의 항원-결합 부분)의 FR은 인간 생식계 서열과 동일할 수 있거나, 천연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 공통 서열은 2개 이상의 CDR의 병렬 분석에 기초하여 정의될 수 있다.

[0046] 본 명세서에 사용되는 용어 "항체"는 또한 전체 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원과 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 천연적으로 발생하는, 효소적으로 수득가능한, 합성, 또는 유전자 조각된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은, 예를 들어 항체 가변 및 선택적으로 불변 도메인을 인코딩하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 재조합 유전자 조작 기술 또는 단백질 분해와 같은 임의의 적합한 표준 기술을 사용하여 전체 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 그러한 DNA는, 알려져 있고/거나 예를 들어 상업적 공급처, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리를 포함)로부터 용이하게 이용가능하거나, 합성될 수 있다. 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 배치로 배열하거나 코돈을 도입하거나, 시스템인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실시키는 등을 위하여 DNA를 시퀀싱하고, 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용하여 조작할 수 있다.

[0047] 항원-결합 단편의 비-제한적인 예는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위(예를 들어, 단리된 상보성 결정 영역(CDR), 예를 들어, CDR3 펩티드) 또는 구속된 FR3-CDR3-FR4 펩티드를 포함한다. 다른 조각된 분자, 예를 들어, 도메인 특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디(diabody), 트리아바디(triobody), 테트라바디(tetradobody), 미니바이(minibody), 나노바디(nanobody)(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 면역억제(SMIP) 및 상어 가변 IgNAR 도메인도 또한 본 명세서에 사용되는 표현 "항원-결합 단편" 내에 포함된다.

[0048] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성의 것일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 그와 프레임 내에 존재하는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_L 도메인과 회합되는 V_H 도메인을 가지는 항원-결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 배열로 서로에 대해 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고, V_H-V_H, V_H-V_L 또는 V_L-V_L 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

[0049] 특정 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 결합된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비-제한적인 예시적인 배치는 (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; 및 (xiv) V_L-C_L을 포함한다. 상기 열거한 예시적인 임의의 배치를 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 배치에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나, 또는 전체 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩티드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이의 유연성 또는 준-유연성 결합을 초래하는 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 또는 그 이상)의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 게다가, 본 발명의 항체의 항원-결합 단편은 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의해) 서로 및/또는 하나 이상의 단량체 V_H 또는 V_L 도메인과 비-공유 회합된 상기 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 배치의 동중-이량체 또는 이중-이량체(또는 기타 다량체)를 포함할 수 있다.

[0050] 본 명세서에 사용되는 용어 "항체"는 또한 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체를 포함한다. 다중특이적 항체 또는 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서, 각 가변 도메인은 개별 항원에 또는 동일한 항원상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 다중 특이적 항체 형식은 해당 분야에 이용가능한 통상의 기술을 사용하여 본 발명의 항체 또는 항체의 항원-결합 단편에 관하여 사용하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 이중특이적 항체의 이용을 포함하는 방법을 포함하고, 여기서, 면역글로불린의 하나의 아암(arm)은 IL-4R α 또는 그의 단편에 특이적이고, 면역글로불린의 다른 아암은 제2 치료 표적에 특이적이거나 치료 모이머티에 컨주게이트된다. 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 이중특이적 형식은 제한 없이, 예를 들어, scFv-기반의 또는 디아바디 이중특이적 형식, IgG-scFv 융합, 이중 가변 도메인(DVD)-Ig, 쿼드로마(Quadroma), 노브-인트루-홀(knob-into-hole), 공통의 경쇄(예를 들어, 노브-인트루-홀이 있는 공통의 경쇄 등), CrossMab, CrossFab, (SEED) 바디, 류신 지퍼, 듀오바디(Duobody), IgG1/IgG2, 이중 작용 Fab(DAF)-IgG 및 Mab² 이중특이적 형식을 포함한다(예를 들어, 문헌[Klein et al. 2012, mAbs 4:6, 1-11] 및 전술한 형식의 검토를 위해 거기에 인용된 참고문헌 참조). 또한, 이중특이적 항체는 펩티드/핵산 컨주게이션을 사용하여 작제될 수 있으며, 예를 들어, 직교 화학 반응성을 갖는 비천연 아미노산을 사용하여 위치-특이적 항체-올리고뉴클레오티드 컨주게이트를 생성하고, 이는 이어서 정의된 조성, 원자가 및 기하학을 갖는 다량체 복합체로 자가-조립된다(예를 들어, 문헌[Kazane et al., J. Am. Chem. Soc. [Epub: Dec. 4, 2012]] 참조).

[0051] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 인간 항체일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "인간 항체"는 인간 생식계 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 인간 항체는 예를 들어, CDR, 특히 CDR3 내의 인간 생식계 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 위치-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본 명세서에 사용되는 용어 "인간 항체"는 다른 포유류 종, 예를 들어, 마우스의 생식계로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열로 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0052] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 재조합 인간 항체일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 모든 인간 항체, 예를 들어, 숙주 세포 내로 트랜스펙션된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기에 추가로 기재), 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(하기에 추가로 기재), 인간 면역글로불린 유전자에 대하여 트랜스제닉인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, 문헌[Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조) 또는 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 그러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나, 특정 구현예에서, 그러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는 인간 Ig 서열에 대한 트랜스제닉 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)로 처리되고, 이에 따라, 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 그와 관련되지만, 생체내에서 인간 항체 생식계 레퍼토리 내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0053] 특정 구현예에 따르면, 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 IL-4R α 에 특이적으로 결합한다. 용어 "특이적으로 결합한다" 등은 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 생리학적 조건 하에서 상대적으로 안정적인 항원과 복합체를 형성하는 것을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지 여부의 결정 방법은 해당 분야에 널리 알려져 있으며, 예를 들어, 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 맥락에서 사용되는

IL-4R α 에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라즈몬 공명 검정법에서 측정시, IL-4R α 또는 그의 부분에 약 1000 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 미만의 K_D 로 결합하는 항체를 포함한다. 그러나, 인간 IL-4R α 에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예를 들어, 다른(비-인간) 종 유래의 IL-4R α 분자에 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0054] 본 발명의 특정 예시적인 구현예에 따르면, IL-4R 길항제는 미국 특허 제7,608,693호에 기재된 항-IL-4R 항체의 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR) 및/또는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 항-IL-4R α 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 특정 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-4R α 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다. 특정 구현예에 따르면, 항-IL-4R α 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, HCDR1은 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1을 포함하는 HCVR 및 SEQ ID NO: 2를 포함하는 LCVR을 포함한다. 특정 예시적인 구현예에 따르면, 본 발명의 방법은 SEQ ID NO: 3-4-5-6-7-8의 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 아미노산 서열을 포함하는 항-IL-4R α 항체(해당 분야에 "두필루맵"으로 지칭되며, 그로 알려져 있음) 또는 그의 생물학적 등가물의 이용을 포함한다.

[0055] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 항-IL-4R 항체의 용도를 포함하며, 여기서, 항체는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-IL-4R 항체는 SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 예시적인 항체는 두필루맵(dupilumab)으로 알려져 있는 전체 인간 항-IL-4R 항체이다. 특정 예시적인 구현예에 따르면, 본 발명의 방법은 두필루맵 또는 그의 생물학적 등가물의 용도를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "생물학적 등가물"은 유사한 실험 조건하에 동일한 몰 용량, 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여되는 경우, 흡수율 및/또는 정도가 두필루맵의 흡수율 및/또는 정도와 유의한 차이를 나타내지 않는 약제학적 등가물 또는 약제학적 대체물인 항-IL-4R 항체 또는 IL-4R-결합 단백질 또는 그의 단편을 말한다. 본 발명의 맥락에서, 당해 용어는 그들의 안전성, 순도 및/또는 효력에서 두필루맵과 임상적으로 의미 있는 차이를 갖지 않는 IL-4R에 결합하는 항원-결합 단백질을 말한다.

[0056] 본 발명의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 다른 항-IL-4R α 항체는 예를 들어, 당업계에 AMG317로 지칭되고 그로 알려져 있는 항체(문헌[Corren et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181(8):788-796]), 또는 미국 특허 제7,186,809호, 미국 특허 제7,605,237호, 미국 특허 제7,608,693호 또는 미국 특허 제8,092,804호에 기재된 항-IL-4R α 항체 중 임의의 것을 포함한다.

[0057] 본 발명의 방법의 맥락에서 사용되는 항-IL-4R α 항체는 pH-의존적 결합 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 항-IL-4R α 항체는 산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된 IL-4R α 로의 결합을 나타낼 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 항-IL-4R α 항체는 산성 pH에서 중성 pH에 비하여 증가된 그의 항원으로의 결합을 나타낼 수 있다. 표현 "산성 pH"는 약 6.2 미만, 예를 들어, 약 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 이하의 pH 값을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 표현 "중성 pH"는 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 의미한다. 표현 "중성 pH"는 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35 및 7.4의 pH 값을 포함한다.

[0058] 특정 예에서, "산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된 IL-4R α 로의 결합"은 산성 pH에서 IL-4R α 에 결합하는 항체의 K_D 값 대 중성 pH에서 IL-4R α 에 결합하는 항체의 K_D 값(또는 그의 역)의 비에 관하여 표현된다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 약 3.0 이상의 산성/중성 K_D 비를 나타낸다면, 본 발명의 목적을 위해 "산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된 IL-4R α 로의 결합"을 나타내는 것으로 여겨질 수 있다. 특정 예시적인 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 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 이상일 수 있다.

[0059] pH-의존적 결합 특징을 갖는 항체는 예를 들어, 산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된(또는 증가된) 특정 항원-결합 도메인의 변형은 pH-의존적 특징을 갖는 항체를 제공할 수 있다. 예를 들어, 항원-결합 도메인의(예를 들어, CDR 내의) 하나 이상의 아미노산을 히스티딘 잔기로 치환함으로써, 산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된 항원 결합을 갖는 항체가 수득될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 표현 "산성 pH"는 6.0 이하의 pH를 의미한다.

[0060] **약제학적 조성물**

[0061] 본 발명은 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함하며, 여기서, IL-4R 길항제가 약제학적 조성물 내에 함유된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 적합한 담체, 부형제 및 적합한 전달, 운반, 내약성 등을 제공하는 다른 작용제와 함께 제형화된다. 다수의 적절한 제형은 모든 약제 화학자에게 알려져 있는 의약품집에서 찾을 수 있다: 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]. 이들 제형은 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(예컨대 LIPOFECTIN™), DNA 컨쥬게이트, 무수 흡착 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카르보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카르보왁스를 함유하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한, 문헌[Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

[0062] 본 발명의 방법에 따른 환자에 투여되는 항체의 용량은 환자의 연령 및 크기, 증상, 질환, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 용량은 전형적으로 체중 또는 체표면적에 따라 계산한다. 질환의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 기간을 조정할 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하기 위한 효율적인 투여량 및 일정은 실험에 의해 결정될 수 있으며; 예를 들어, 환자 진행은 주기적 평가에 의해 모니터링될 수 있으며, 이에 따라 용량이 조정된다. 더욱이, 투여량의 중간 크기 조정은 당업계에 널리 알려져 있는 방법을 사용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 문헌[Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351]). 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 특정 예시적인 용량의 항-IL4R 항체 및 상기의 것을 수반하는 투여 섭생법은 본 명세서의 다른 곳에 개시되어 있다.

[0063] 다양한 전달 시스템, 예를 들어, 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐 내의 봉입, 돌연변이 바이러스를 발현시킬 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 엔도시토시스(예를 들어, 문헌[Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432] 참조)가 알려져 있고, 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있다. 투여 방법은, 제한되는 것은 아니지만, 피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함한다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 라이닝(예를 들어, 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡착에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다.

[0064] 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 주사바늘 및 주사기를 사용하여 피하 또는 정맥내 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달에 관하여, 펜형 전달 장치는 용이하게 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하는데 응용된다. 그러한 펜형 전달 장치는 재사용가능하거나 또는 일회용일 수 있다. 재사용가능한 펜형 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 교체가능한 카트리지를 이용한다. 일단 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되어, 카트리지가 비워지면, 빈 카트리지는 용이하게 폐기될 수 있고, 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 그 다음에 펜형 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜형 전달 장치에서, 교체가능한 카트리지가 없다. 오히려, 일회용 펜형 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보유되는 약제학적 조성물로 사전에 채워진다. 일단 저장소에서 약제학적 조성물이 비워지면, 전체 장치가 폐기된다.

[0065] 수많은 재사용가능한 펜형 및 자기주사 전달 장치는 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 응용된다. 예는 몇 가지만을 말하면, AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ 펜(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ 펜, HUMALIN 70/30™ 펜(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II 및 III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ 펜(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ 및 OPTICLIK™(Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany)을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 응용되는 일회용 펜형 전달 장치의 예는 몇 가지만을 말하면, SOLOSTAR™ 펜(Sanofi-Aventis), FLEXPEN™(Novo Nordisk) 및 KWIKPEN™(Eli Lilly), SURECLICK™ 자기주사기(Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™(Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN(Dey, L.P.) 및

HUMIRA™ 펜(Abbott Labs, Abbott Park IL)을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

- [0066] 특정 상황에서, 약제학적 조성물은 조절 방출 시스템에서 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다(상기 문헌[Langer]; 문헌[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201] 참조). 다른 구현예에서, 폴리머 물질이 사용될 수 있으며; 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]을 참조한다. 또 다른 구현예에서, 조절 방출 시스템을 조성물의 표적에 인접하게 배치하여, 전신 용량의 오직 소정의 분율만을 필요로 할 수 있다(예를 들어, 문헌[Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138] 참조). 다른 조절 방출 시스템은 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533]에 의한 검토에 논의되어 있다.
- [0067] 주사가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여형을 포함할 수 있다. 이들 주사가능한 제제는 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사가능한 제제는 예를 들어, 상기 기재된 항체 또는 그의 염을 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 용해시키거나, 현탁화시키거나, 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로서, 예를 들어, 생리 식염수, 글루코스 및 다른 보조제를 함유하는 등장성 용액 등이 있으며, 이들은 알코올(예를 들어 에탄올), 폴리알코올(예를 들어 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화된 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가물)] 등과 같은 적절한 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 예를 들어, 참기름, 대두유 등이 사용될 수 있으며, 이들은 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 이에 따라, 제조된 주사제는 적절한 앰플 내에 충전될 수 있다.
- [0068] 유리하게는, 상기 기재된 경구 또는 비경구 이용을 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량을 맞추기에 적합한 단위 용량의 투여형으로 제조된다. 단위 용량의 그러한 투여형은 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등을 포함한다.
- [0069] 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체를 포함하는 예시적인 약제학적 조성물은 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2012/0097565호에 개시되어 있다.
- [0070] **투여량**
- [0071] 본 발명의 방법에 따라 대상체에게 투여되는 IL-4R 길항제(예를 들어, 항-IL-4R 항체)의 양은 일반적으로 치료적 유효량이다. 본 명세서에 사용되는 어구 "치료적 유효량"은 (a) 피부 상의 스타필로코커스 아우레우스의 집락형성 감소를 포함하는 미생물 집락형성 감소; (b) 피부 장벽 기능 개선; (c) 미생물 감염으로 인한 피부 염증의 위험 감소; 및/또는 (d) 피부 미생물 감염에 대한 감수성 감소 중 하나 이상을 초래하는 IL-4R 길항제의 양을 의미한다. 또한, "치료적 유효량"은 대상체에서 피부 감염을 억제하거나, 예방하거나, 줄이거나, 또는 그의 진행을 지연시키는 IL-4R 길항제의 양을 포함한다. 특정 구현예에서, 어구 "치료적 유효량"은 아토피 피부염이 있는 대상체에서 발적 또는 악화 횟수의 감소를 포함하는 하나 이상의 증상 또는 징후의 검출가능한 개선을 초래하는 IL-4R 길항제의 양을 의미한다.
- [0072] 항-IL-4R 항체의 경우에, 치료적 유효량은 약 0.05 mg 내지 약 600 mg, 예를 들어, 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 mg의 항-IL-4R 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 75 mg, 150 mg 또는 300 mg의 항-IL-4R 항체가 대상체에게 투여된다.
- [0073] 개별 용량에 함유되는 IL-4R 길항제의 양은 환자 체중 킬로그램당 항체의 밀리그램(즉, mg/kg)에 관하여 표현될 수 있다. 예를 들어, IL-4R 길항제는 약 0.0001 내지 약 10 mg/kg(환자 체중)의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0074] **병용 요법**
- [0075] 특정 구현예에 따르면, 본 발명의 방법은 IL-4R 길항제와 병용하여 하나 이상의 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 표현 "와 병용되는"은 추가의 치료제가 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 투여되는 것을 의미한다. 또한, 용어 "와 병용되는"은

IL-4R 길항제 및 제2 치료제의 순차적인 또는 동시의 투여를 포함한다.

[0076] 예를 들어, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 "이전에" 투여되는 경우, 추가의 치료제는 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 이전 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분 또는 약 10분에 투여될 수 있다. IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 "이후에" 투여되는 경우, 추가의 치료제는 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 이후 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간 또는 약 72시간에 투여될 수 있다. IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물과 함께 또는 그와 "동시의" 투여는 추가의 치료제가 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 5분 미만 내에(그 이전, 그 이후 또는 그와 동시에) 개별 투여형에서 대상체에게 투여되거나, 추가의 치료제 및 IL-4R 길항제 둘 모두를 포함하는 단일의 조합된 투여 제형으로서 대상체에게 투여되는 것을 의미한다.

[0077] 추가의 치료제는 예를 들어, 항세균제(국소 및 전신 항생제, 광범위 및 협범위 항생제를 포함), 항바이러스제(예를 들어, 아시클로버(acyclovir) 또는 포스카넛(foscarnet)), 항진균제(예를 들어, 플루코나졸(fluconazole) 및 에코나졸 니트레이트(econazole nitrate)), 다른 IL-4R 길항제, IgE 길항제, 인터페론-감마(IFN γ) 항생제, 국소 살균 로션 또는 임의의 다른 진정 요법 또는 그들의 조합일 수 있다.

[0078] 본 발명의 방법은 상가적 또는 상승적 활성을 위하여 제2 치료제와 병용하여 IL-4R 길항제를 투여하여, 예를 들어, AD가 있는 환자에서 피부 감염의 위험을 감소시키는 단계를 포함한다.

[0079] **투여 섭생법**

[0080] 본 발명은 주 약 4회, 주 2회, 주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회의 투여 빈도로 또는 치료 반응이 달성되는 한 덜 빈번하게 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 특정 구현예에서, 약 75 mg, 150 mg 또는 300 mg의 양의 주 1회의 투여가 사용될 수 있다.

[0081] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 다중의 용량의 IL-4R 길항제는 정의된 시간 경과에 걸쳐 대상체에게 투여될 수 있다. 본 발명의 이러한 양태에 따른 방법은 다중의 용량의 IL-4R 길항제를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 "순차적으로 투여하는"은 IL-4R 길항제의 각 용량이 상이한 시점에 예를 들어, 소정의 간격(예를 들어, 수시간, 수일, 수주 또는 수개월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 본 발명은 단일의 초기 용량의 IL-4R 길항제 이후에 1회 이상의 2차 용량의 IL-4R 길항제 이후에 선택적으로 1회 이상의 3차 용량의 IL-4R 길항제를 환자에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0082] 용어 "초기 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"은 IL-4R 길항제의 투여의 시간적 순서를 말한다. 이에 따라, "초기 용량"은 치료 섭생의 시작 시에 투여되는 용량("기준선 용량"으로도 지칭)이며; "2차 용량"은 초기 용량 후에 투여되는 용량이며; "3차 용량"은 2차 용량 후에 투여되는 용량이다. 초기, 2차 및 3차 용량은 모두 동일한 양의 IL-4R 길항제를 함유할 수 있으나, 일반적으로 투여 빈도에 관하여 서로 상이할 수 있다. 그러나 특정 구현예에서, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 함유된 IL-4R 길항제의 양은 치료의 과정 동안 서로 달라진다(예를 들어, 적절한 대로 상향 또는 하향 조절). 특정 구현예에서, 초기 용량은 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 제1의 양을 포함하며, 1회 이상의 2차 용량은 각각 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 제2의 양을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그의 단편의 제1의 양은 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 제2의 양의 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배 또는 5배이다. 특정 구현예에서, 1회 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5회)의 용량이 "로딩 용량"으로서 치료 섭생법의 시작시에 투여된 다음, 덜 빈번하게 투여되는 이후의 용량(예를 들어, "유지 용량")으로 이어진다. 예를 들어, IL-4R 길항제는 약 300 mg 또는 약 600 mg의 로딩 용량으로 피부 감염이 있는 환자에게 투여된 다음, 약 75 mg 내지 약 300 mg의 1회 이상의 유지 용량으로 이어질 수 있다. 일 구현예에서, 초기 용량 및 1회 이상의 2차 용량은 각각 50 mg 내지 600 mg의 IL-4R 길항제, 예를 들어, 100 mg 내지 400 mg의 IL-4R 길항제, 예를 들어, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg의 IL-4R 길항제를 포함한다.

[0083] 본 발명의 예시적인 일 구현예에서, 각각의 2차 및/또는 3차 용량은 직전의 용량 후 1 내지 14(예를 들어, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13,

13½, 14, 14½ 이상)주에 투여된다. 본 명세서에 사용되는 어구 "직전 용량"은 다중의 투여의 순서에서, 개재 용량이 없는 순서로 바로 다음의 용량의 투여 이전에 환자에게 투여되는 IL-4R 길항제의 용량을 의미한다.

[0084] 본 발명의 이러한 양태에 따른 방법은 임의의 수의 2차 및/또는 3차 용량의 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 오직 단일의 2차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 특정 구현예에서, 오직 단일의 3차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2개 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 3차 용량이 환자에게 투여된다.

[0085] 다수의 2차 용량을 수반하는 구현예에서, 각 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각 2차 용량은 직전 용량 이후 1 내지 6주에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다수의 3차 용량을 수반하는 구현예에서, 각 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각 3차 용량은 직전 용량 이후 2 내지 4주에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 섭생의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다. 또한, 투여의 빈도는 임상 시험 후에 개별 환자의 요구에 따라 내과의에 의해 치료의 과정 동안 조정될 수 있다.

[0086] 본 발명은 피부 감염을 치료하기 위한 환자로의 IL-4R 길항제 및 제2 치료제의 순차적 투여를 포함하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 1회 이상의 용량의 IL-4R 길항제에 이어서 1회 이상의 용량의 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 약 75 mg 내지 약 300 mg의 1회 이상의 용량의 IL-4R 길항제를 투여하고, 그 후에, 1회 이상의 용량의 제2 치료제(예를 들어, 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 항생제 또는 임의의 다른 치료제)를 투여하여, 피부 미생물 감염으로 인한 염증을 치료하거나, 완화시키거나, 감소시키거나, 개선시킬 수 있다. 일부 구현예에서, IL-4R 길항제를 1회 이상의 용량으로 투여하여 개선된 피부 장벽 기능을 초래한 후에, 제2 치료제의 투여를 행하여, 피부 상의 병원성 미생물 총(總)을 감소시킨다. 본 발명의 대안적인 구현예는 IL-4R 길항제 및 제2 치료제의 동시의 투여에 관한 것이다. 예를 들어, 1회 이상의 용량의 IL-4R 길항제를 투여하고, 제2 치료제를 IL-4R 길항제와 유사하거나 상이한 빈도로 개별 투여량으로 투여한다. 일부 구현예에서, 제2 치료제는 IL-4R 길항제 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 투여된다.

[0087] **실시예**

[0088] 하기의 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 이루고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 기술을 당업자에게 제공하기 위하여 기재되며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 고려하는 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 관한 정확성을 보장하기 위한 노력이 이루어지나, 일부 실험적 오차 및 편차를 고려해야 한다. 다르게 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 도이고, 압력은 대기압 또는 그 부근이다.

[0089] 하기의 실시예에 사용되는 예시적인 IL-4R 길항제는 해당 분야에 두필루맵으로 지칭되는 인간 항-IL-4R 항체이며, 당해 항체는 3개의 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, HCDR1은 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하며; HCDR3은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR2는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함한다(본 명세서에 "mAb1"으로도 지칭).

[0090] **실시예 1: 항-IL-4R 항체를 사용한 중등도 내지 중증 아토피 피부염이 있는 환자의 치료: 풀링된 1b 단계 연구의 분석**

[0091] 중등도 내지 중증 AD가 있는 환자에서의 2개의 개별 임상 시험으로부터의 분석을 위하여 AD 효능 파라미터를 측정하고 풀링하였다. "연구 A"는 아토피 피부염이 있는 환자에서 투여된 항-IL-4R 항체(mAb1)의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 12주, 이중-맹검, 무작위화, 위약-조절, 순차적 상승 용량 연구였다. 치료 기간은 4주였으며, 환자를 치료 기간의 종료 이후 8주 동안 추적한다. 환자를 4:1 비로 무작위화시켜, 3가지 상승 용량 코호트(75 mg, 150 mg 또는 300 mg)의 각각에 mAb1 또는 위약을 제공하였다. 연구는 스크리닝 기간(제-14일 내지 제-3일), 치료 기간(제1일 내지 제29일) 및 추적 기간(제29일 내지 제85일)으로 이루어졌다. 치료 기간 동안 제1일, 제4일, 제8일, 제15일, 제22일, 제25일 및 제29일(제4주)에 안전성, 검사실 및 임상 효과 평가를 위하여 주 1회 진료소에서 환자를 관찰하였다. 환자에게 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 소정의 용량의 mAb1 또는 위약을 제공하였다. 치료 기간 연구의 종료일은 제29일(제4주)이었다. 환자를 연구 장소에서 제1일에 (mAb1 또는 위약의) 주사 이후 6시간 동안 모니터링하고, 제8일, 제15일 및 제22일에 주사 후 3시간 동안 모니터링하였다. 추적

기간 동안, 환자를 제36일, 제43일, 제50일, 제57일, 제64일, 제71일 및 제85일(연구 방문의 종료)에 추적 평가를 위해 진료소에서 관찰하였다.

- [0092] "연구 B"는 중증도 내지 중증 AD가 있는 환자에서의 12주, 이중-맹검, 무작위화, 위약-조절, 순차적 상승, 반복-용량 연구였다. AD 대상체에게 연구의 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일(4회의 주마다의 용량)에 150 mg 또는 300 mg의 mAb1 또는 위약을 투여하였다. 둘 모두의 연구에 있어서 모든 투여는 피하였다.
- [0093] 연구를 위한 환자 포함 기준은 다음과 같았다: (1) 18세 이상의 남성 또는 여성이어야 함; (2) 3년 동안 만성 아토피 피부염을 가짐; (3) 12 이상의 EASI를 가짐; (4) 3 이상의 IGA를 가짐; (5) 15% 이상의 AD의 BSA 병발(미국 내) 또는 10% 이상의 AD의 BSA 병발(미국 외); 및 (6) 국소 코르티코스테로이드(TCS) 또는 칼시뉴린 억제제의 안정적인 섭생법에 대한 부적당한 반응의 전력.
- [0094] 연구를 위한 환자 배제 기준은 다음과 같았다: (1) 3.5×10^3 개/ μ l 미만의 WBC; (2) 125×10^3 개/ μ l 미만의 혈소판; (3) 1.75×10^3 개/ μ l 미만의 호중구; (4) ULN의 1.5배 초과와 AST/ALT; (5) B형 간염 또는 C형 간염에 대하여 양성; 및 (6) 기준선의 1주 이내의 TCS 또는 칼시뉴린 억제제로의 치료.
- [0095] 연구의 일차 종점은 기준선으로부터 제12주까지 치료 후 발생 유해 사례(TEAE)의 발생률을 모니터링하는 것이었다. 효능 변수에 대한 탐구 종점은 다음과 같았다: (i) 제4주까지 0 또는 1의 IGA의 달성%; (ii) 기준선으로부터 BSA 및 EASI의 개선%; 및 (iii) NRS 척도의 기준선으로부터의 변화.
- [0096] 본 연구에서 측정된 탐구적 효능 변수는 다음을 포함하였다: (1) 제4주까지 그리고 각 연구 방문 시 조사자의 종합 평가(IGA) 점수 0 또는 1을 달성한 환자의 비; (2) 기준선으로부터 각 방문까지의 아토피 피부염의 체표면적 병발(BSA), 습진 면적 및 중증도 지수(EASI), SCORAD 및 5-D 소양증 척도의 변화 및 변화 백분율; (3) 기준선으로부터의 소양증 수치 등급 척도(NRS)의 주마다의 변화; (4) 기준선으로부터 제4주까지 순환 호산구, TARC, 에오탁신-3 및 총 IgE의 변화; (5) 기준선으로부터 제12주까지 순환 호산구, TARC, 에오탁신-3 및 총 IgE의 변화; 및 (6) 기준선으로부터 제4주까지 호산구, TARC, 에오탁신-3, Phadiatop™ 결과 및 반응과 연관된 총 IgE의 변화.
- [0097] 효능 변수에 대한 기준선은 무작위화 날의 또는 그 이전의 마지막 무결측치(non-missing value)로 정의된다. 무작위화 일에 또는 그 이전에 수치가 없는 환자의 경우, 제1 용량 주사 일의 또는 그 이전의 마지막 무결측치가 기준선으로 사용될 것이다.
- [0098] 조사자의 종합 평가(IGA): IGA는 0(없음)에서 5(매우 중증)까지 범위의 6점 척도에 기초하여 AD의 중증도 및 치료에 대한 임상 반응을 결정하기 위해 임상 연구에서 사용되는 평가 척도이다. IGA 점수를 매 진료소 방문시에 평가하였다.
- [0099] 아토피 피부염의 체표면적 병발(BSA): AD에 의해 영향을 받은 BSA를 각 신체 주요 영역(머리, 몸통, 상지 및 하지)에 대해 평가하였고, 각 신체 영역으로부터 총 백분율로 보고하였다. 환자를 하기의 방문 시에 BSA에 대하여 평가하였다: 스크리닝, 제1일/기준선(투여 이전), 및 제15일, 제29일, 제36일, 제43일, 제57일, 제71일 및 제85일(연구의 종료일) 또는 조기 종료일.
- [0100] 습진 면적 및 중증도 지수(EASI): EASI는 AD의 중증도와 범위를 평가하기 위해 임상 실무 및 임상 시험에서 사용되는 검증된 척도이다(문헌[Hanifin et al 2001, Exp. Dermatol. 10: 11-18]). EASI 점수 계산은 개별 징후 [홍반(E), 경화/구진(I), 찰상(X) 및 태선화(L)]의 내과의의 평가에 기초하며, 여기서, 각 징후는 0 = 없음, 1 = 경증, 2 = 중등도, 또는 3 = 중증으로 점수화되고, 또한, 면적 점수(Area Score)[이환 (BSA)%에 기초]에도 기초하며, 0은 0% BSA이고, 1은 1 내지 9% BSA이며, 2는 10 내지 29% BSA이고, 3은 30 내지 49% BSA이며, 4는 50 내지 69% BSA이고, 5는 70 내지 89% BSA이며, 6은 90 내지 100% BSA이다.
- [0101] 각 신체 주요 영역(머리, 상지, 몸통 및 하지)에 대해, EASI 점수 = (E+I+X+L) × 면적 점수이다. 총 EASI 점수는 10% = 머리, 20% = 상지, 30% = 몸통, 40% = 하지의 가중치를 사용한 영역 EASI의 총 가중치이다. 가능한 최소 EASI 점수는 0이고 가능한 최대 EASI 점수는 72이며, 점수가 높을수록 아토피 피부염의 중증도가 증가하는 것을 나타낸다. EASI 50(EASI 점수의 50% 이상의 개선)을 달성하는 것은 피부과 조사자가 종점으로 사용하기 위한 임상적으로 유의미한 수준의 개선으로 간주된다.
- [0102] 환자는 하기의 방문 시에 EASI 점수 평가를 받았다: 스크리닝, 제1일/기준선(투여 이전) 및 제15일, 제29일, 제36일, 제43일, 제57일, 제71일 및 제85일(연구 종료일) 또는 조기 종료일.

- [0103] SCORAD: SCORAD는 AD의 범위 및 중증도의 평가를 표준화하기 위해 개발된 임상 연구 및 임상 실무에서 사용되는 검증된 도구이다(문헌[Dermatology 1993, 186: 23-31]). AD의 범위는 정의된 각 신체 면적의 백분율로 평가되며, 최대 점수를 100%로 하여 모든 면적의 합으로 보고된다(전체 SCORAD 계산에서는 "A"로 지정됨). AD의 6가지 특이 증상(홍반, 부종/구진, 찰상, 태선화, 진물/딱지 및 건조증)의 중증도는 다음의 척도를 사용하여 평가된다: 없음(0), 경증(1), 중등도(2), 또는 중증(3)(최대 총 18점에 대하여, 전체 SCORAD 계산에서 "B"로 지정됨). 가려움증 및 불면증의 주관적 평가는 환자나 친척에 의해 각 증상에 대한 시각 유사 척도(VAS)로 기록되며, 여기서, 0은 가려움증 부재(또는 무불면증)이고, 10은 상상할 수 있는 최악의 가려움증(또는 불면증)이며, 가능한 최대 점수는 20이다. 이러한 파라미터는 전체 SCORAD 계산에서 "C"로 지정된다. SCORAD 점수는 $A/5 + 7B/2 + C$ 로 계산된다. 최대 SCORAD 점수는 103이다.
- [0104] 환자는 하기의 방문 시에 SCORAD 평가를 받았다: 스크리닝, 제1일/기준선(투여 이전) 및 제15일, 제29일, 제36일, 제43일, 제57일, 제71일 및 제85일(연구 종료일) 또는 조기 종료일.
- [0105] 5-D 소양증 척도: 5-D 소양증 척도는 다음과 같은 5 차원의 백그라운드 가려움증을 평가하기 위해 임상 시험에서 사용하는 5개 질의 도구이다: 정도, 기간, 방향, 장애 및 분포(문헌[Elman et. al. 2010, Brit. J. Dermatol. 162: 587-593]). 환자는 이전 2주 기간에 걸친 그들의 증상을 "존재" 또는 1 내지 5 척도로 평가하며, 5는 정도, 기간, 방향 및 장애의 각 질의에 대해 가장 영향을 많이 받는 것이다. 단일 항목 도메인 점수(기간, 정도 및 방향)는 응답 선택 아래 표시된 수치(범위 1 내지 5)와 동일하다.
- [0106] 장애 도메인은 가려움증이 일상 활동에 미치는 영향을 평가하는 하기의 4개 항목을 포함한다: 수면, 여가/사회 활동, 가사/불일 및 업무/학업. 장애 도메인에 대한 점수는 4개 항목 중 임의의 것에서 가장 높은 점수를 취함으로써 달성된다.
- [0107] 분포 도메인에 있어서, 이환 신체 부분의 수를 합하며(잠재 합: 0 내지 16), 합계는 5개의 점수화 빈(scoring bin)으로 분류된다: 0 내지 2의 합 = 점수 1, 3 내지 5의 합 = 점수 2, 6 내지 10의 합 = 점수 3, 11 내지 13의 합 = 점수 4 및 14 내지 16의 합 = 점수 5.
- [0108] 5개 도메인의 각각의 점수를 개별적으로 달성한 다음 총 5-D 점수를 얻기 위해 함께 합한다. 5-D 점수는 잠재적으로 5(소양증 부재) 내지 25(가장 중증의 소양증)의 범위일 수 있다.
- [0109] 환자는 하기의 방문 시 5-D 소양증 평가를 받았다: 스크리닝, 제1일/기준선(투여 이전) 및 제15일, 제29일, 제43일, 제57일, 제71일 및 제85일(연구 종료일) 또는 조기 종료일.
- [0110] 소양증 수치 등급 척도(NRS): 소양증 NRS는 이전 12시간 내에 AD로 인한 환자의 최악의 가려움증을 평가하기 위해 사용되는 단일 질의 평가 도구이다. 환자는 스크리닝 방문일의 저녁부터 하루 2회 IVRS에 접속하여 하기의 질의를 받는다: "0은 '가려움증 부재'이고, 10은 '상상할 수 있는 최악의 가려움증'인 0 내지 10의 척도에서, 이전 12시간 동안 경험한 가려움증 중 최악의 등급을 어떻게 평가할 것인가?". 환자는 IVRS를 사용하여 그들의 소양증 NRS 점수를 기록하도록 스크리닝 방문 시에 지시받고, 각 이후의 임상 방문 시에 준수에 대한 질문을 받는다. 환자는 마지막 연구 방문까지 1일 2회의 평가 척도를 완료한다.
- [0111] 기준선 NRS는 기준선 방문 직후 및 기준선 방문 직전 동안 보고된 NRS의 평균으로 정의된다. 기준선 후 NRS에 대하여, 주마다의 평균 NRS는 해당 주 내에 보고된 매일의 NRS의 평균으로 계산된다(비례 평균).
- [0112] IGA, BSA, EASI 및 SCORAD 점수를 매 임상 방문 시에 평가하였다. 환자는 하기의 방문 시에 5-D 소양증 평가를 받았다: 스크리닝, 제1일/기준선(투여 이전) 및 제15일, 제29일, 제43일, 제57일, 제71일 및 제85일(연구 종료일) 또는 조기 종료일. 환자는 마지막 연구 방문까지 IVRS를 사용하여 그들의 소양증 NRS 점수를 1일 2회 기록하였다.
- [0113] 효능 변수에 대한 기준선은 무작위화 일의 또는 그 이전의 마지막 무결측치로 정의된다. 무작위화 일에 또는 그 이전에 수치가 없는 환자의 경우, 제1 용량 주사 일의 또는 그 이전의 마지막 무결측치가 기준선으로 사용될 것이다.
- [0114] 환자 집단에 대한 기준선 인구통계학은 하기 표 1에 제시되어 있다.

표 1

기준선 인구통계학

	위약 (N=16)	75 mg (N=8)	150mg (N=22)	300mg (N=21)	모든 용량 (N=51)
평균 연령, 세 (SD)	37.4 (17.16)	35.8 (12.51)	42.5 (11.37)	45.4 (15.92)	42.6 (13.73)
인종, n(%)					
백인	13 (81.3%)	4 (50.0%)	19 (86.4%)	16 (76.2%)	39 (76.5%)
비-백인	3 (18.7%)	4 (50.0%)	3 (13.6%)	5 (23.8%)	12 (23.5%)
성별, n(%)					
남성	11 (68.8%)	6 (75.0%)	12 (54.5%)	10 (47.6%)	28 (54.9%)
여성	5 (31.3%)	2 (25.0%)	10 (45.5%)	11 (52.4%)	23 (45.1%)
평균 BMI, kg/m ² (SD)	25.69 (5.993)	25.41 (4.489)	25.68 (3.991)	27.71 (8.667)	26.63 (6.361)

[0115]

[0116] 평균 기준선 질병 특징은 표 2에 제공되어 있다.

표 2

평균 기준선 질병 특징

	위약 (N=16)	75 mg (N=8)	150mg (N=22)	300mg (N=21)	모든 용량 (N=51)
만성 AD의 기간, 년	31.8 (18.67)	24.5 (16.95)	32.1 (15.44)	30.7 (16.95)	30.4 (16.19)
EASI 점수	22.8 (12.02)	36.9 911.75)	30.0 (17.00)	27.4 (11.21)	30.0 (14.19)
IGA 점수	3.6 (0.72)	4.1 (0.35)	3.9 (0.68)	3.5 (0.51)	3.8 (0.62)
AD의 BSA%	40.3 (25.77)	64.4 917.03)	49.8 (28.75)	48.2 (22.26)	51.4 (24.87)
5-D 소양증 최도	16.9 (3.94)	21.5 (3.55)	19.0 (2.94)	18.7 (3.64)	19.3 (3.41)
소양증 NRS 점수	5.8 (1.75)	7.0 (1.78)	6.0 (1.82)	5.7 (1.51)	6.0 (1.72)

[0117]

[0118] 풀링된 연구로부터 수득된 탐구적 효능 결과는 표 3 내지 표 11 및 도 1 내지 도 8에 요약되어 있다.

표 3

제29일 및 모든 연구 방문 시에 1 이하의 IGA를 달성한 대상체의 요약

1 이하의 IGA를 갖는 대상체의 수 및 %	위약 (N=16)	75 mg (N=8)	150 mg (N=22)	300 mg (N=21)	조합된 모든 용량 (N=51)
제4주, 제29일	1 (6.3%)	0	4 (18.2%)	2 (9.5%)	6 (11.8%)
제4일	0	0	0	0	0
제1주, 제8일	0	0	0	0	0
제2주, 제15일	0	0	0	1 (4.8%)	1 (2.0%)
제3주, 제22일	0	0	0	2 (9.5%)	2 (3.9%)
제3주, 제25일	1 (6.3%)	0	1 (4.5%)	4 (19.0%)	5 (9.8%)
제5주, 제36일	1	0	4 (18.2%)	2 (9.5%)	6 (11.8%)
제6주, 제43일	2 (12.5%)	0	5 (22.7%)	3 (14.3%)	8 (15.7%)
제7주, 제50일	2 (12.5%)	0	4 (18.2%)	3 (14.3%)	7 (13.7%)
제8주, 제57일	2 (12.5%)	0	3 (13.6%)	5 (23.8%)	8 (15.7%)
제9주, 제64일	1 (6.3%)	0	3 (13.6%)	4 (19.0%)	7 (13.7%)
제10주, 제71일	1 (6.3%)	0	1 (4.5%)	5 (23.8%)	6 (11.8%)
제12주, 제85일	1 (6.3%)	0	0	3 (14.3%)	3 (5.9%)

[0119]

표 4

기준선으로부터의 BSA 점수의 변화 백분율 및 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)으로 나타나 있음

	위약	mAb1			조합된 모든 용량
		75mg	150mg	300mg	
환자 수	16	8	22	21	51
기준선 BSA 점수	40.3 (25.77)	64.4 (17.03)	49.8 (28.75)	48.2 (22.26)	51.4 (24.87)
제15일 BSA 점수	37.6 (26.61)	52.3 (12.54)	40.9 (25.66)	34.4 (22.66)	40.0 (23.23)
기준선으로부터 제15일까지의 변화%	-4.8 (14.80)	-16.8 (15.17)	-13.9 (21.77)	-30.5 (27.09)	-21.4 (24.27)
기준선으로부터 제15일까지의 변화 절대값	-1.7 (5.37)	-12.1 (11.58)	-7.0 (15.07)	-13.9 (14.73)	-10.7 (14.51)
제29일 BSA 점수	31.1 (29.69)	46.3 (12.42)	31.1 (28.78)	31.5 (25.33)	33.8 (25.47)
기준선으로부터 제29일까지의 변화%	-15.3 (31.02)	-26.4 (16.41)	-38.8 (37.00)	-40.3 (33.78)	-37.4 (32.88)
기준선으로부터 제29일까지의 변화 절대값	-2.1 (10.93)	-18.1 (13.14)	-18.2 (24.61)	-16.7 (16.05)	-17.5 (19.31)
제36일 BSA 점수	25.1 (26.81)	41.2 (15.59)	24.9 (24.15)	26.0 (22.67)	28.0 (22.70)
기준선으로부터 제36일까지의 변화%	-13.3 (39.22)	-33.7 (21.53)	-48.6 (32.13)	-44.2 (34.61)	-44.4 (31.41)
기준선으로부터 제36일까지의 변화 절대값	-1.8 (10.33)	-22.4 (15.26)	-24.3 (25.07)	-18.0 (17.82)	-21.6 (20.85)
제43일 BSA 점수	29.9 (27.04)	48.4 (21.56)	24.8 (26.36)	26.2 (21.03)	29.1 (24.42)

[0120]

기준선으로부터 제43일까지의 변화%	-11.0 (39.52)	-29.2 (24.87)	-43.3 (42.81)	-47.2 (30.07)	-42.7 (35.05)
기준선으로부터 제43일까지의 변화 절대값	-2.0 (10.74)	-19.0 (15.63)	-22.2 (29.35)	-19.8 (14.41)	-20.7 (21.52)
제57일 BSA 점수	27.2 (31.12)	57.5 (23.40)	31.2 (28.60)	28.3 (20.11)	33.7 (26.24)
기준선으로부터 제57일까지의 변화%	-33.6 (32.95)	-18.7 (23.06)	-37.4 (42.74)	-41.9 (29.38)	-36.6 (35.90)
기준선으로부터 제57일까지의 변화 절대값	-8.3 (16.62)	-12.4 (16.36)	-20.0 (28.38)	-17.6 (13.86)	-18.0 (21.99)
제71일 BSA 점수	27.4 (28.13)	58.4 (19.79)	30.7 (24.56)	23.2 (19.85)	31.1 (24.32)
기준선으로부터 제71일까지의 변화%	-29.0 (36.38)	-13.2 (11.92)	-35.7 (37.54)	-52.0 (35.43)	-39.9 (36.13)
기준선으로부터 제71일까지의 변화 절대값	-7.5 (17.71)	-8.5 (8.10)	-18.4 (23.12)	-25.2 (18.53)	-20.1 (20.14)
제85일 BSA 점수	25.1 (27.73)	58.0 (19.52)	30.7 (28.38)	23.6 (17.95)	30.7 (25.04)
기준선으로부터 제85일까지의 변화%	-33.4 (32.68)	-16.9 (16.63)	-37.8 (43.59)	-49.0 (37.34)	-40.4 (39.14)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-8.4 (14.45)	-11.9 (11.45)	-20.6 (29.67)	-22.7 (15.74)	-20.5 (22.31)

[0121]

표 5

기준선으로부터의 EASI 점수의 변화 백분율 및 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)으로 나타나 있음

	위약	mAb1			조합된 모든 용량
		75mg	150mg	300mg	
환자 수	16	8	22	21	51
기준선 EASI 점수	22.8 (12.02)	36.9 (11.75)	30.0 (17.00)	27.4 (11.21)	30.0 (14.19)
제15일 EASI 점수	25.4 (20.13)	26.2 (7.72)	19.8 (15.05)	15.4 (8.57)	19.0 (12.06)
기준선으로부터 제15일까지의 변화%	8.7 (66.05)	-26.9 (19.29)	-31.1 (27.24)	-45.1 (19.90)	-36.3 (24.02)
기준선으로부터 제15일까지의 변화 절대값	2.8 (14.11)	-10.7 (9.83)	-9.7 (12.02)	-12.0 (6.93)	-10.8 (9.67)
제29일 EASI 점수	17.2 (15.11)	17.7 (6.05)	13.1 (11.89)	11.3 (11.84)	13.1 (11.17)
기준선으로부터 제29일까지의 변화%	-25.4 (34.98)	-47.0 (21.93)	-55.0 (30.36)	-64.3 (25.83)	-57.7 (27.45)
기준선으로부터 제29일까지의 변화 절대값	-3.6 (7.25)	-19.2 (15.11)	-16.6 (14.58)	-16.1 (7.69)	-16.8 (11.97)
제36일 EASI 점수	13.2 (11.97)	16.3 (7.74)	9.4 (10.27)	10.5 (8.69)	11.0 (9.42)
기준선으로부터 제36일까지의 변화%	-28.4 (41.10)	-51.5 (25.53)	-69.6 (22.46)	-61.9 (22.69)	-63.6 (23.41)
기준선으로부터 제36일까지의 변화 절대값	-3.9 (7.94)	-21.5 (17.30)	-20.5 (14.98)	-16.1 (8.23)	-19.0 (13.13)
제43일 EASI 점수	12.9 (9.71)	19.8 (10.41)	9.6 (11.01)	9.3 (8.29)	11.1 (10.32)
기준선으로부터 제43일까지의 변화%	-33.8 (28.94)	-39.4 (31.87)	-64.2 (33.89)	-66.4 (22.39)	-61.2 (29.98)
기준선으로부터 제43일까지의 변화 절대값	-6.2 (4.71)	-17.0 (19.33)	-19.7 (16.63)	-16.8 (7.84)	-18.0 (13.76)
제57일 EASI 점수	13.0 (11.95)	27.0 (16.46)	12.2 (12.88)	10.4 (9.40)	13.5 (13.11)

[0122]

기준선으로부터 제57일까지의 변화%	-28.7 (62.63)	-24.5 (47.21)	-57.3 (33.38)	-61.1 (24.91)	-54.3 (33.99)
기준선으로부터 제57일까지의 변화 절대값	-5.4 (11.79)	-11.9 (22.95)	-18.4 (17.88)	-15.8 (9.69)	-16.5 (15.81)
제71일 EASI 점수	11.8 (9.22)	28.3 (13.06)	13.0 (10.86)	8.5 (9.21)	13.1 (12.06)
기준선으로부터 제71일까지의 변화%	-45.8 (31.06)	-14.5 (41.14)	-54.9 (32.01)	-71.3 (24.14)	-56.8 (34.68)
기준선으로부터 제71일까지의 변화 절대값	-9.6 (8.23)	-9.4 (22.16)	-16.9 (15.41)	-19.1 (9.88)	-16.9 (14.32)
제85일 EASI 점수	9.8 (4.87)	27.1 (11.99)	14.2 (14.30)	10.5 (9.26)	14.0 (12.77)
기준선으로부터 제85일까지의 변화%	-44.8 (30.60)	-28.3 (29.69)	-51.3 (37.58)	-63.0 (25.55)	-53.9 (32.86)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-9.3 (8.01)	-13.4 (18.94)	-16.6 (17.67)	-15.4 (7.57)	-15.7 (13.81)

[0123]

표 6

기준선으로부터의 5-D 소양증 척도의 변화 백분율 및 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)으로 나타나 있음

	mAb1				조합된 모든 용량
	위약	75mg	150mg	300mg	
환자 수	16	8	22	21	51
기준선 5-D 소양증 척도	16.9 (3.94)	21.5 (3.55)	19.0 (2.94)	18.7 (3.64)	19.3 (3.41)
제15일 5-D 소양증 척도	15.0 (4.66)	14.0 (3.55)	14.0 (4.46)	12.5 (4.08)	13.4 (4.15)
기준선으로부터 제15일까지의 변화%	-5.6 (29.83)	-34.3 (15.43)	-26.6 (19.26)	-32.4 (17.60)	-30.3 (17.95)
기준선으로부터 제15일까지의 변화 절대값	-1.4 (5.55)	-7.5 (3.82)	-5.0 (3.97)	-6.1 (3.93)	-5.9 (3.94)
제29일 5-D 소양증 척도	14.8 (93.77)	14.1 (3.31)	13.1 (5.03)	11.0 (4.86)	12.3 (4.79)
기준선으로부터 제29일까지의 변화%	-3.9 (20.07)	-33.0 (17.25)	-30.8 (23.71)	-40.8 (21.83)	-35.6 (22.02)
기준선으로부터 제29일까지의 변화 절대값	-0.8 (3.41)	-7.4 (4.47)	-5.9 (4.84)	-7.7 (4.78)	-6.9 (4.73)
제43일 5-D 소양증 척도	13.8 (3.71)	16.5 (4.54)	12.1 (4.64)	10.7 (4.83)	12.3 (5.04)
기준선으로부터 제43일까지의 변화%	-10.4 (31.60)	-21.4 (25.01)	-35.0 (22.07)	-40.8 (23.87)	-35.0 (23.86)
기준선으로부터 제43일까지의 변화 절대값	-2.3 (5.25)	-5.0 (5.66)	-6.6 (4.45)	-7.6 (5.04)	-6.8 (4.90)
제57일 5-D 소양증 척도	12.3 (3.35)	19.9 (3.98)	13.9 (94.75)	11.6 (5.18)	14.0 (5.46)
기준선으로부터 제57일까지의 변화%	-19.0 (25.37)	-9.0 (20.15)	-27.2 (21.28)	-37.2 (21.68)	-28.1 (22.85)
기준선으로부터 제57일까지의 변화 절대값	-3.4 (4.43)	-2.3 (4.46)	-5.1 (4.03)	-6.8 (4.61)	-5.3 (4.49)
제71일 5-D 소양증 척도	13.5 (4.03)	19.4 (3.51)	15.3 (4.78)	12.9 (5.61)	14.7 (5.36)
기준선으로부터 제71일까지의 변화%	-11.6 (25.71)	-8.3 (14.91)	-18.9 (19.50)	-31.7 (24.53)	-23.3 (22.58)
기준선으로부터 제71일까지의 변화 절대값	-2.0 (4.12)	-2.0 (3.39)	-3.4 (3.56)	-5.8 (4.70)	-4.3 (4.24)
제85일 5-D 소양증 척도	14.1 (4.48)	18.6 (1.34)	15.2 (3.99)	14.6 (5.26)	15.3 (4.53)

[0124]

기준선으로부터 제85일까지의 변화%	-5.4 (32.44)	-10.0 (22.58)	-18.5 (21.29)	-21.9 (23.41)	-19.0 (22.18)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-1.2 (5.09)	-2.8 (4.92)	-3.7 (4.04)	-4.1 (4.52)	-3.7 (4.27)

[0125]

표 7

기준선으로부터 주마다의 평균 NRS 점수의 변화 백분율 및 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)로 나타나 있음

	위약	mAb1			조합된 모든 용량
		75mg	150mg	300mg	
환자 수	10	8	22	21	51
기준선 NRS 점수	5.8 (1.75)	7.0 (1.78)	6.0 (1.82)	5.7 (1.51)	6.0 (1.72)
제1주 NRS 점수	5.1 (1.73)	5.2 (2.50)	5.2 (1.91)	4.3 (1.52)	4.8 (1.88)
기준선으로부터 제1주까지의 변화%	-11.9 (23.13)	-27.3 (20.25)	-12.7 (18.26)	-21.6 (26.03)	-18.8 (22.42)
기준선으로부터 제1주까지의 변화 절대값	-0.8 (1.40)	-1.7 (1.22)	-0.8 (1.30)	-1.4 (1.59)	-1.2 (1.44)
제2주 NRS 점수	4.7 (2.00)	4.0 (2.36)	4.5 (2.38)	3.7 (1.59)	4.1 (2.07)
기준선으로부터 제2주까지의 변화%	-14.8 (36.13)	-44.6 (21.90)	-26.9 (29.96)	-33.3 (26.69)	-32.4 (27.63)
기준선으로부터 제2주까지의 변화 절대값	-1.0 (2.16)	-3.0 (1.350)	-1.5 (1.76)	-2.0 (1.71)	-1.9 (1.73)
제3주 NRS 점수	5.0 (2.29)	3.9 (2.12)	4.0 (2.12)	3.3 (1.30)	3.7 (1.81)
기준선으로부터 제3주까지의 변화%	-10.2 (33.75)	-45.6 (21.67)	-35.4 (23.84)	-39.4 (25.92)	-38.8 (24.17)
기준선으로부터 제3주까지의 변화 절대값	-0.7 (2.01)	-3.1 (1.30)	-2.0 (1.49)	-2.4 (1.65)	-2.3 (1.55)
제4주 NRS 점수	4.1 (2.03)	4.1 (1.95)	3.9 (2.38)	3.1 (1.84)	3.6 (2.10)
기준선으로부터 제4주까지의 변화%	-18.6 (40.12)	-42.3 (22.62)	-36.7 (29.33)	-45.4 (32.89)	-41.3 (29.63)
기준선으로부터 제4주까지의 변화 절대값	-1.2 (2.29)	-2.9 (1.38)	-2.1 (1.85)	-2.6 (1.77)	-2.4 (1.74)
제5주 NRS 점수	4.2 (2.29)	4.1 (2.03)	3.5 (2.36)	3.0 (1.80)	3.4 (2.09)
기준선으로부터 제5주까지의 변화%	-18.9 (43.93)	-41.9 (24.53)	-43.4 (30.89)	-44.2 (32.74)	-43.5 (30.09)
기준선으로부터 제5주까지의 변화 절대값	-1.2 (2.43)	-2.9 (1.55)	-2.5 (1.97)	-2.5 (1.92)	-2.6 (1.85)
제6주 NRS 점수	4.0 (2.40)	4.1 (2.22)	3.7 (2.38)	3.0 (1.84)	3.5 (2.14)
기준선으로부터 제6주까지의 변화%	-24.9 (42.63)	-42.7 (24.23)	-40.0 (30.52)	-46.9 (28.41)	-43.3 (28.31)
기준선으로부터 제6주까지의 변화 절대값	-1.4 (2.36)	-2.8 (1.44)	-2.2 (1.86)	-2.6 (1.68)	-2.5 (1.71)
제7주 NRS 점수	3.4 (2.59)	4.4 (2.39)	3.7 (2.56)	2.8 (1.78)	3.4 (2.26)
기준선으로부터 제7주까지의 변화%	-35.5 (42.70)	-41.3 (21.96)	-40.3 (33.56)	-49.9 (30.73)	-44.5 (30.73)
기준선으로부터 제7주까지의 변화 절대값	-1.9 (2.33)	-2.8 (1.10)	-2.2 (1.90)	-2.8 (1.83)	-2.5 (1.77)
제8주 NRS 점수	3.5 (2.61)	5.4 (2.40)	3.7 (2.24)	3.0 (1.98)	3.7 (2.24)

[0126]

기준선으로부터 제8주까지의 변화%	-33.9 (38.63)	-27.8 (21.17)	-38.2 (33.09)	-45.6 (32.23)	-39.8 (31.29)
기준선으로부터 제8주까지의 변화 절대값	-1.8 (2.19)	-1.9 (1.19)	-2.2 (1.80)	-2.6 (1.99)	-2.3 (1.80)
제9주 NRS 점수	3.6 (2.26)	5.5 (2.44)	4.1 (2.10)	3.0 (2.27)	3.9 (2.32)
기준선으로부터 제9주까지의 변화%	-32.8 (35.28)	-26.1 (17.08)	-31.5 (32.14)	-46.2 (36.56)	-36.9 (32.95)
기준선으로부터 제9주까지의 변화 절대값	-1.7 (2.01)	-1.7 (1.02)	-1.8 (1.59)	-2.5 (2.10)	-2.1 (1.77)
제10주 NRS 점수	3.7 (2.51)	5.3 (2.33)	4.6 (2.18)	3.2 (1.99)	4.1 (2.21)
기준선으로부터 제10주까지의 변화%	-30.3 (41.78)	-21.7 (24.33)	-24.6 (28.77)	-43.4 (31.24)	-32.5 (30.36)
기준선으로부터 제10주까지의 변화 절대값	-1.6 (2.31)	-1.4 (1.51)	-1.3 (1.37)	-2.4 (1.70)	-1.8 (1.59)
제11주 NRS 점수	2.8 (2.03)	5.8 (2.11)	5.0 (2.19)	3.2 (1.81)	4.4 (2.23)
기준선으로부터 제11주까지의 변화%	-40.2 (40.04)	-13.1 (26.33)	-14.2 (36.88)	-41.2 (31.87)	-25.1 (35.60)
기준선으로부터 제11주까지의 변화 절대값	-2.0 (2.26)	-0.9 (1.61)	-0.8 (1.72)	-2.2 (1.64)	-1.4 (1.76)
제12주 NRS 점수	3.5 (1.48)	5.2 (2.37)	4.8 (2.47)	3.5 (2.37)	4.4 (2.44)
기준선으로부터 제12주까지의 변화%	-28.9 (29.54)	-25.4 (25.39)	-17.9 (33.42)	-35.5 (33.02)	-25.4 (32.53)
기준선으로부터 제12주까지의 변화 절대값	-1.5 (1.66)	-1.7 (1.50)	-1.0 (1.77)	-1.7 (1.73)	-1.3 (1.71)

[0127]

표 8

기준선으로부터 IGA 점수의 변화 백분율 및 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)으로 나타나 있음

	위약	mAb1			조합된 모든 용량
		75 mg	150 mg	300 mg	
환자 수	16	8	22	21	51
기준선 IGA 점수	3.6 (0.72)	4.1 (0.35)	3.9 (0.68)	3.5 (0.51)	3.8 (0.62)
제4일 IGA 점수	3.6 (0.73)	4.1 (0.35)	3.9 (0.71)	3.3 (0.48)	3.7 (0.65)
기준선으로부터 제4일까지의 변화%	-1.6 (6.25)	0.0 (0.00)	-1.1 (5.33)	-3.6 (8.96)	-2.0 (6.79)
기준선으로부터 제4일까지의 변화 절대값	-0.1 (0.25)	0.0 (0.00)	0.0 (0.21)	-0.1 (0.36)	-0.1 (0.27)
제8일 IGA 점수	3.3 (0.90)	4.0 (0.00)	3.6 (0.85)	3.1 (0.54)	3.5 (0.73)
기준선으로부터 제8일까지의 변화%	-5.6 (21.28)	-2.5 (7.07)	-7.3 (12.55)	-10.3 (13.67)	-7.8 (12.46)
기준선으로부터 제8일까지의 변화 절대값	-0.2 (0.68)	-0.1 (0.35)	-0.3 (0.46)	-0.4 (0.50)	-0.3 (0.46)
제15일 IGA 점수	3.4 (0.99)	3.6 (0.52)	3.0 (0.97)	2.9 (0.70)	3.1 (0.83)
기준선으로부터 제15일까지의 변화%	-2.8 (28.98)	-11.3 (16.20)	-23.7 (16.69)	-16.3 (18.16)	-18.5 (17.55)
기준선으로부터 제15일까지의 변화 절대값	-0.1 (0.92)	-0.5 (0.76)	-0.9 (0.64)	-0.6 (0.60)	-0.7 (0.65)

[0128]

제22일 IGA 점수	3.1 (0.67)	3.4 (0.52)	2.7 (0.73)	2.3 (0.80)	2.7 (0.80)
기준선으로부터 제22일까지의 변화%	-9.0 (19.61)	-17.5 (15.35)	-30.8 (12.76)	-32.5 (23.99)	-29.4 (19.17)
기준선으로부터 제22일까지의 변화 절대값	-0.3 (0.65)	-0.8 (0.710)	-1.2 (0.52)	-1.1 (0.79)	-1.1 (0.68)
제25일 IGA 점수	3.0 (0.89)	3.1 (0.35)	2.5 (0.87)	2.2 (0.89)	2.5 (0.86)
기준선으로부터 제25일까지의 변화%	-12.1 (29.43)	-23.8 (10.94)	-34.5 (18.64)	-35.7 (25.16)	-33.2 (21.05)
기준선으로부터 제25일까지의 변화 절대값	-0.5 (0.93)	-1.0 (0.53)	-1.4 (0.790)	-1.2 (0.83)	-1.2 (0.77)
제29일 IGA 점수	2.9 (1.08)	3.0 (0.53)	2.4 (0.99)	2.3 (0.85)	2.4 (0.89)
기준선으로부터 제29일까지의 변화%	-16.0 (24.48)	-26.3 (16.20)	-38.0 (24.02)	-34.9 (21.18)	-34.8 (21.68)
기준선으로부터 제29일까지의 변화 절대값	-0.5 (0.80)	-1.1 (0.83)	-1.5 (1.00)	-1.2 (0.68)	-1.3 (0.85)
제36일 IGA 점수	2.9 (1.20)	3.0 (0.58)	2.2 (0.76)	2.4 (0.50)	2.4 (0.70)
기준선으로부터 제36일까지의 변화%	-16.7 (26.35)	-26.4 (17.49)	-44.1 (19.38)	-33.3 (9.13)	-37.1 (16.97)
기준선으로부터 제36일까지의 변화 절대값	-0.5 (0.85)	-1.1 (0.90)	-1.7 (0.81)	-1.2 (0.40)	-1.4 (0.74)
제43일 IGA 점수	2.8 (1.06)	3.3 (0.76)	2.3 (1.02)	2.2 (0.83)	2.4 (0.97)
기준선으로부터 제43일까지의 변화%	-21.1 (26.91)	-19.3 (21.88)	-40.8 (28.04)	-39.0 (19.85)	-36.6 (24.53)
기준선으로부터 제43일까지의 변화 절대값	-0.8 (0.97)	-0.9 (1.07)	-1.6 (1.04)	-1.3 (0.58)	1.4 (0.89)
제50일 IGA 점수	2.7 (1.19)	3.3 (0.82)	2.4 (1.07)	2.1 (0.80)	2.4 (1.00)
기준선으로부터 제50일까지의 변화%	-18.9 (30.98)	-18.3 (23.80)	-37.2 (25.87)	-40.7 (21.93)	-36.0 (24.57)
기준선으로부터 제50일까지의 변화 절대값	-0.6 (1.12)	-0.8 (1.17)	-1.5 (1.07)	-1.4 (0.70)	-1.3 (0.95)
제57일 IGA 점수	2.8 (1.20)	3.2 (0.75)	2.5 (1.03)	2.2 (0.97)	2.5 (1.00)
기준선으로부터 제57일까지의 변화%	-17.6 (33.45)	-22.5 (22.08)	-34.8 (25.21)	-36.3 (24.99)	-33.7 (24.60)
기준선으로부터 제57일까지의 변화 절대값	-0.6 (1.01)	-1.0 (1.10)	-1.4 (1.07)	-1.2 (0.83)	-1.3 (0.97)
제64일 IGA 점수	2.7 (0.79)	3.5 (1.05)	2.7 (1.08)	2.1 (0.81)	2.6 (1.06)
기준선으로부터 제64일까지의 변화%	-18.9 (21.44)	-14.2 (29.23)	-30.9 (26.08)	-38.5 (20.61)	-31.5 (25.22)
기준선으로부터 제64일까지의 변화 절대값	-0.6 (0.67)	-0.7 (1.37)	-1.2 (1.06)	-1.3 (0.70)	-1.2 (0.98)
제71일 IGA 점수	2.6 (0.81)	3.4 (0.89)	2.8 (0.86)	2.1 (1.15)	2.5 (1.10)
기준선으로부터 제71일까지의 변화%	-22.0 (20.84)	-17.0 (26.36)	-25.5 (27.32)	-41.7 (31.65)	-32.0 (30.18)
기준선으로부터 제71일까지의 변화 절대값	-0.7 (0.65)	-0.8 (1.300)	-1.1 (1.18)	-1.5 (1.10)	-1.2 (1.15)
제85일 IGA 점수	2.6 (1.17)	3.2 (0.84)	2.8 (0.99)	2.6 (0.96)	2.8 (0.96)
기준선으로부터 제85일까지의 변화%	-20.8 (36.69)	-22.0 (24.65)	-25.6 (31.31)	-24.6 (28.66)	-24.7 (28.77)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-0.7 (1.16)	-1.0 (1.22)	-1.1 (1.23)	-0.8 (0.90)	-1.0 (1.07)

[0129]

표 9

제29일 및 매 연구 방문에 EASI-50을 달성한 대상제의 수(%) - LOCF

EASI50을 갖는 대상제의 수 및 %	위약 (N=16)	75 mg (N=8)	150 mg (N=22)	300 mg (N=21)	조합된 모든 용량 (N=51)
제4주, 제29일	3 (18.8%)	3 (37.5%)	12 (54.5%)	15 (71.4%)	30 (58.8%)
제2주, 제15일	0	0	6 (27.3%)	11 (52.4%)	17 (33.3%)
제5주, 제36일	3 (18.8%)	5 (62.5%)	16 (72.7%)	15 (71.4%)	36 (70.6%)
제6주, 제43일	3 (18.8%)	2 (25.0%)	14 (63.6%)	16 (76.2%)	32 (62.7%)
제8주, 제57일	5 (31.3%)	2 (25.0%)	12 (54.5%)	13 (61.9%)	27 (52.9%)
제10주, 제71일	6 (37.5%)	1 (12.5%)	13 (59.1%)	16 (76.2%)	30 (58.8%)
제12주, 제85일	3 (18.8%)	1 (12.5%)	12 (54.5%)	17 (81.0%)	30 (58.8%)

[0130]

표 10

제29일 및 매 연구 방문에 EASI-25를 달성한 대상체의 수(%) - LOCF

EASI25를 갖는 대상체의 수 및 %	위약 (N=16)	75 mg (N=8)	150 mg (N=22)	300 mg (N=21)	조합된 모든 용량 (N=51)
제4주, 제29일	4 (25.0%)	7 (87.5%)	16 (72.7%)	18 (85.7%)	41 (80.4%)
제2주, 제15일	3 (18.8%)	5 (62.5%)	13 (59.1%)	16 (76.2%)	34 (66.7%)
제5주, 제36일	6 (37.5%)	7 (87.5%)	19 (86.4%)	18 (85.7%)	44 (86.3%)
제6주, 제43일	7 (43.8%)	5 (62.5%)	19 (86.4%)	18 (85.7%)	42 (82.4%)
제8주, 제57일	8 (50.0%)	4 (40.0%)	16 (72.7%)	17 (81.0%)	37 (72.5%)
제10주, 제71일	8 (50.0%)	3 (37.5%)	17 (77.3%)	19 (90.5%)	39 (76.5%)
제12주, 제85일	9 (56.3%)	3 (37.5%)	16 (72.7%)	20 (95.2%)	39 (76.5%)

[0131]

표 11

제29일 및 매 연구 방문에 EASI-75를 달성한 대상체의 수(%) - LOCF

EASI75를 갖는 대상체의 수 및 %	위약 (N=16)	75 mg (N=8)	150 mg (N=22)	300 mg (N=21)	조합된 모든 용량 (N=51)
제4주, 제29일	1 (6.3%)	1 (12.5%)	6 (27.3%)	8 (38.1%)	15 (29.4%)
제2주, 제15일	0	0	1 (4.5%)	1 (4.8%)	2 (3.9%)
제5주, 제36일	1 (6.3%)	1 (12.5%)	9 (40.9%)	7 (33.3%)	17 (33.3%)
제6주, 제43일	1 (6.3%)	1 (12.5%)	8 (36.4%)	6 (28.6%)	15 (29.4%)
제8주, 제57일	2 (12.5%)	1 (12.5%)	9 (40.9%)	6 (28.6%)	16 (31.4%)
제10주, 제71일	2 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (27.3%)	11 (52.4%)	18 (35.5%)
제12주, 제85일	2 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (27.3%)	7 (33.3%)	14 (27.5%)

[0132]

[0133]

mAb1은 중등도 내지 중증 AD가 있는 성인에서 내약성이 우수하고, 효율적이었다. mAb1 투여는 AD 질병 활성 및 중증도를 유의미하게 개선시켰다. 제4주에, 150 mg 및 300 mg mAb1가 기준선으로부터 BSA($p < 0.05$)(도 1), IGA($p < 0.001$)(도 2), EASI($p < 0.001$)(도 3) 및 소양증 NRS($p < 0.01$, 300 mg)(도 4)의 변화에 대하여 위약에 비하여 유의미한 개선을 달성하였다. 150 mg mAb1(54.5%) 및 300 mg(71.4%)을 사용하여 위약(18.8%; 둘 모두에 대하여 $p < 0.05$)에 비하여 더 많은 환자가 EASI 점수의 50% 이상의 감소를 가졌다(도 5 및 도 6). 제4주에 위약에 비하여 더 많은 환자가 mAb1을 사용하여 EASI-25, EASI-50 및 EASI-75를 달성하였다(도 7).

[0134]

300 mg mAb1에 대하여, BSA($p < 0.02$), IGA($p < 0.05$) 및 EASI($p < 0.0001$)에서 2주 이내에 유의미한 개선이 관찰되었다. BSA, IGA 및 EASI에 대한 개선(위약에 비해 $p < 0.05$)은 8주 동안 유지되었다. 제4주에 IGA 0 또는 1이 있는 환자의 비는 위약에 비하여 더 높았지만, 통계적으로 유의미하지 않았다(도 8).

[0135]

mAb1 투여를 사용한 가장 흔한 치료 후 발생 유해 사례(AE)는 비인두염(19.6% 대 위약에 대해서는 12.5%) 및 두통(11.8% 대 위약에 대해서는 6.3%)이었다.

[0136]

실시예 2: 중등도 내지 중증 아토피 피부염이 있는 성인 환자에서의 피하 투여되는 항-IL-4R 항체(mAb1)의 반복-용량 임상 시험

[0137]

A. 연구 설계

[0138]

이러한 연구는 중등도 내지 중증 아토피 피부염이 있는 환자에서 피하 투여되는, 본 명세서에 "mAb1"으로 지칭되는 항-IL-4R mAb의 28주 무작위화, 이중-맹검, 위약-조절 연구였다. 치료 기간은 12주 기간이었으며, 환자를 치료의 종료 후 추가 16주 동안 추적하였다.

[0139]

109명의 환자를 포함시켰으며, 연구를 위하여 1:1의 비로 무작위화시켰다(위약에 54명 및 300 mg의 항체에 55명). 43명의 환자(위약에 30명 및 300 mg 그룹에 13명)가 연구를 중단하였다. 무작위화를 IgE 수준에 따라(스크리닝 방문 시에 150 kU/l 미만 대 150 kU/l 이상의 IgE) 계층화하여, 외인성 또는 내인성 형태의 AD가 있는 환자에서 mAb1의 효능을 시험하였다. 적격성 기준을 만족하는 환자는 제1일/기준선 평가, 무작위화를 받은 다음, 300 mg의 mAb1 또는 위약을 피하로 제공받았다. 주마다의 각 용량의 연구 약물을 1회의 2 ml 주사로 제공하거나, 2개의 1-ml 주사로 분할하였다. 환자는 주마다의 진료소 방문을 위해 복귀하였으며, 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 제36일, 제43일, 제50일, 제57일, 제64일, 제71일 및 제78일에 연구 약물의 주사를 제공받았다. 환자를 각 용량의 연구 약물 이후 최소 2시간 동안 연구 장소에서 면밀히 모니터링하였다. 치료 기간의 종료는

제85일이었다. 추적 방문은 제92일, 제99일, 제106일, 제113일, 제120일, 제127일, 제134일, 제141일, 제148일, 제155일, 제162일, 제169일, 제176일, 제183일, 제190일 및 제197일의 연구 방문의 종료일에 있었다.

[0140] 연구에 대한 포함 기준은 다음과 같았다: (1) 18세 이상의 남성이나 여성; (2) Hannifin 및 Rajka의 Eichenfield 개정 기준에 의해 진단된, 스크리닝 방문 이전 적어도 3년 동안 존재한 만성 AD; (3) 스크리닝 및 기준선 방문 시 16 이상의 EASI 점수; (4) 스크리닝 및 기준선 방문 시 3 이상의 IGA 점수; (5) 스크리닝 및 기준선 방문 시 10% 이상의 AD의 BSA 병발; (6) 스크리닝 방문 이전 마지막 3개월 내에 AD에 대한 치료로서 국소 코르티코스테로이드 또는 칼시뉴린 억제제의 항정(1개월 이상) 섭생법에 대한 부적당한 반응 전력; (7) 환자는 기준선 방문 전 적어도 7일 동안 1일 2회 부가제-부제의, 기본 무자극성 피부 연화제의 항정 용량을 적용했어야 함; 그리고 (8) 모든 진료소 방문을 위해 복귀하고, 모든 연구 관련 절차를 완료할 의지, 약속 및 능력, 및 고지에 입각한 동의서(ICF)에 서명할 의사와 능력.

[0141] 연구에 대한 배제 기준은 다음과 같았다: (1) mAb1을 사용한 이전의 치료; (2) 스크리닝 방문 시 하기의 검사 이상 중 임의의 것의 존재: 3.5×10^3 개/ μl 미만의 백혈구 계수; 125×10^3 개/ μl 미만의 혈소판 계수; 1.75×10^3 개/ μl 미만의 호중구 계수; ULN 1.5배 초과와 아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제(AST)/알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT); 및 ULN 2배 초과와 CPK; (3) 스크리닝 방문 시 B형 간염 표면 항원, B형 간염 코어 항체 또는 C형 간염 항체에 대한 양성 또는 불명확한 결과; (4) 스크리닝(방문 1) 이전 4주 이내에 새로운 일상 운동의 개시 또는 이전의 일상 운동의 큰 변화. 대상체는 연구 기간 동안 유사한 수준의 운동을 유지할 의사가 있고, 시험 기간 동안 평소와 다른 격렬한 운동은 삼가할 결심을 해야 했음; (5) 기준선 방문 이전 8주 또는 5 반감기(알려진 경우) 중 더 긴 기간 내에 연구 약물을 사용한 치료; (6) 기준선 방문 이전 12주 이내에 생(약독화) 백신으로의 처치; (7) 기준선 방문 이전 6개월 이내에 알려지된 면역요법으로의 처치; (8) 기준선 방문 이전 4주 이내에 류코트리엔 억제제로의 처치; (9) 기준선 방문 이전 4주 이내에 전신 코르티코스테로이드로의 처치; (10) 기준선 방문 이전 1주 이내에 국소 코르티코스테로이드, 타크롤리무스(tacrolimus) 및/또는 피메크롤리무스(pimecrolimus)로의 처치; (11) 기준선 방문 이전 4주 이내에 면역억제/면역조절 약물, 예를 들면 사이클로스포린, 마이코페놀레이트-모페틸, IFN- γ , 광선요법(협대역 uvB, uvB, uvA1, 소랄렌 + uvA), 아자티오프린, 메토크세이트, 또는 생물학적 제제를 사용한 AD에 대한 전신 치료; (12) 기준선 방문 전 4주 이내의 임의의 주 동안의 3회 이상의 표백제 목욕(bleach bath); (13) 기준선 방문 전 1주 이내에 의료 기기(예를 들어, 아토피클레어(Atopiclair)®, 미마익스(MimyX)®, 에피세룸(Epicerum)®, 세라베(Cerave)® 등)를 사용한 AD의 치료; (14) 스크리닝 방문 전 4주 이내에 경구 또는 정맥내 항생제, 항바이러스제, 구충제, 항원충제 또는 항진균제를 사용한 치료가 필요한 만성 또는 급성 감염, 또는 스크리닝 방문 전 1주 이내에 피부 표피 감염; (15) HIV 감염의 알려진 전력; (16) 독시사이클린(doxycycline) 또는 관련 화합물에 대한 과민증 반응 전력; (17) 질 편모충증 외의 임상적 기생충 감염 전력; (18) 기준선 방문 전 5년 이내에 악성종양의 전력; 정부의 완치된 동소 암종의 전력이 있는 환자 및 피부의 비-전이 편평 또는 기저 세포 암종이 허용되는 예외가 있음; (19) 환자가 연구에 참여하는 기간 동안 예정된 수술 절차; (20) 스크리닝 방문 전 4주 이내에 태닝 부스/팔러(tanning booth/parlor)의 사용; (21) 동시의 유의미한 병 또는 유의미한 병, 예를 들어, 정신과, 심장, 신장, 신경, 내분비, 대사 또는 림프 질환의 전력, 또는 대상체가 본 연구에 참여하는데 불리하게 영향을 미칠 임의의 다른 병 또는 질환; (22) 임신 중이거나 모유 수유 중인 여성; 및/또는 (23) 적절한 피임법을 사용하지 않는 경우. 적절한 피임법은 본 연구 기간 내내, 그리고 연구 약물의 마지막 용량 이후 16주 동안 효과적이고 허용된 피임법을 꾸준히 실시하는 것을 동의하는 것으로 정의된다. 여성의 경우, 적절한 피임법은 다음과 같이 정의된다: 호르몬 피임제, 자궁내 장치(IUD), 또는 이중 차단 피임(즉, 콘돔 + 다이어프램(diaphragm), 콘돔 또는 다이어프램 + 살정 젤 또는 폼). 남성의 경우, 적절한 피임법은 다음과 같이 정의된다: 이중 차단 피임(즉, 콘돔 + 다이어프램, 콘돔 또는 다이어프램 + 살정 젤 또는 폼). 여성의 경우, 폐경은 생리가 24개월 이상 없는 것으로 정의되며; 의문스러운 경우, 25 U/ml 이상의 난포 자극 호르몬이 입증되어야 한다. 자궁절제, 양측 난소절제, 또는 양측 난관 결찰술은 적용가능한 경우 입증되어야 한다.

[0142] **B. 효능 변수**

[0143] 1차 종점은 기준선으로부터 제12주까지의 EASI 점수의 변화 백분율이었다. 본 연구에서 측정된 2차 종점은 다음을 포함하였다: (1) 제12주에 0 또는 1의 조사자의 종합 평가(IGA) 점수를 달성한 환자의 비; (2) 기준선으로부터 제12주까지 50% 이상의 EASI 점수의 전체 개선(EASI 50이라고도 함)을 달성한 환자의 비; (3) 기준선으로부터 제12주까지 EASI 점수의 변화; (4) 기준선으로부터 제12주까지 IGA 점수, 아토피 피부염의 체표면적 병발(BSA), 습진 면적 및 중증도 지수(EASI), SCORAD, 소양증 NRS 및 5-D 소양증 척도의 변화 및 변화 백분율; (5)

기준선으로부터 제28주까지 TEAE의 발병률; (6) 기준선으로부터 호중구, TARC, Phadiatop™ 결과 및 반응 관련 총 IgE의 변화; (7) 기준선으로부터 제12주까지의 QoLIAD의 변화; (8) 기준선으로부터 제12주까지 2 이상의 IGA 점수의 감소를 달성한 환자의 비; (9) 기준선으로부터 제12주까지 3 이상의 IGA 점수의 감소를 달성한 환자의 비; 및 (10) 순환 호산구, TARC 및 총 IgE의 PD 반응.

[0144] 효능 변수에 대한 기준선은 무작위화 일의 또는 그 이전의 마지막 무결측치로 정의된다. 무작위화 일에 또는 그 이전에 수치가 없는 환자의 경우, 제1 용량 주사 일의 또는 그 이전의 마지막 무결측치가 기준선으로 사용될 것이다.

[0145] **조사 절차**

[0146] 효능 변수 IGA, BSA, EASI, SCORAD, 5-D 소양증 척도, 및 소양증 NRS 등급은 본 명세서의 다른 곳에서 설명되었다(실시에 1 참조).

[0147] IGA, BSA, EASI 및 SCORAD 점수를 매 진료소 방문 시에 평가하였다. 환자는 하기의 방문 시에 5-D 소양증 평가를 받았다: 스크리닝, 제1일/기준선(투여 이전) 및 제15일, 제29일, 제43일, 제57일, 제71일, 제85일, 제99일, 제113일, 제127일, 제141일, 제155일, 제169일, 제183일 및 제197일(연구 종료일) 또는 조기 종료일. 환자는 IVRS를 사용하여 그들의 소양증 NRS 점수를 마지막 연구 방문까지 하루에 2회 기록하였다.

[0148] 아토피 피부염에 대한 삶의 질 지수(QoLIAD): QoLIAD는 AD 질병 증상 및 치료가 QoL에 미치는 영향을 평가하기 위해 임상 실무 및 임상 시험에서 사용되는 25개 항목의 검증된 설문지이다(문헌[Whalley et al 2004, Br. J. Dermatol. 150: 274-283]; 문헌[Meads et al 2005, Value Health 8: 331-332]). 형식은 25개 항목에 대한 단순한 예/아니오 응답이며, 점수 체계는 0 내지 25이고; 높은 점수는 불량한 QoL을 나타낸다. 분석은 변화에 감수성이며, 2 내지 3점 차이가 임상적으로 유의미한 것으로 여겨진다. 설문을 스크리닝 시, 제1일/기준선(투여 이전), 및 제29일, 제57일, 제85일 및 제197일(연구 종료일) 또는 조기 종료일에 환자의 서브셋에 시행하였다. 치료 간의 차이를 공변 모델(ANCOVA)의 분석을 사용하여 공변량으로서의 상대적 기준선과 비교하였다.

[0149] **C. 조사 치료**

[0150] mAb1 약제품을 피하 투여를 위한 5 ml 유리 바이얼 내의 동결건조된 분말로 공급하였다. mAb1 약제품을 피하 전달하는 경우, 주사용 멸균수 2.5 ml로 재구성하여 150 mg/ml의 mAb1을 함유하는 용액을 제공하였다. 시험된 mAb1의 용량 수준은 피하 투여에 대하여 300 mg이었다. mAb1 또는 위약을 진료소에서 1(2 ml) 또는 2(1 ml)회의 피하 주사로 제1일/기준선 및 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 제36일, 제43일, 제50일, 제57일, 제64일, 제71일 및 제78일에 투여하였다. 연구 약물의 각각의 주마다의 용량을 1회의 2-ml 주사로 제공하는 것이 바람직하지만, 각각의 주마다의 용량을 2회의 1-ml 주사로 분할할 수 있다. 피하 주사 부위는 하기의 부위에서 교대로 이루어졌다: 후상완부, 복부(배꼽 또는 허리 부위 제외) 및 대퇴상부. 사지로의 투여는 흡수율 및 생체이용률이 상이할 수 있기 때문에 허용되지 않았다. 같은 날 다수의 주사 투여가 필요한 경우에 각 주사를 상이한 주사 부위에 전달하였다(예를 들면, 한 주사는 복부의 우하사분부에, 나머지 하나는 복부의 좌하사분부에 투여됨). 피하 주사 부위는 같은 부위에 연속 2주 주사하지 않도록 교대하였다.

[0151] mAb1과 일치하는 위약을 mAb1과 동일하지만, 항체가 부가되지 않은 제형으로 제조하였다.

[0152] 환자를 각 용량의 연구 약물 후 최소 2시간 동안 연구 장소에서 모니터링하였다.

[0153] 또한, 환자는 기준선 방문 전 적어도 7일 동안 및 연구 참여 내내 항정 용량의 무부가제, 기본 무자극 피부 연화제를 1일 2회 도포할 필요가 있었다. 환자는 IVRS 또는 IWRS를 사용하여 연구 동안 백그라운드 치료 준수를 보고했다. 이 시스템은 환자가 피부 연화제 사용에 대한 다음의 질문에 답하도록 했다: "당신은 연구 의사가 승인한 보습제를 자신 피부의 이환 부위에 사용했습니까?"

[0154] **D. 안전성 평가**

[0155] 유해 사례 및 심각한 유해 사례를 모니터링함으로써 연구 내내 안전성을 평가하였다.

[0156] 유해 사례(AE)는 약제학적 제품을 투여한 대상체 또는 임상 조사 대상체에서의 임의의 원치 않는 의학적 사건이다. 따라서, AE는 의약(조사) 제품과 관련이 있는 것으로 여겨지는지 여부를 불문하고, 의약 제품의 사용과 일시적으로 관련된 임의의 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후(비정상 검사 소견 포함), 증상 또는 질병일 수 있다. 또한, AE는 연구 약물의 사용과 일시적으로 관련이 있는 기존 질환의 임의의 악화(즉, 임의의 임상적으로 유의미한 빈도 및/또는 세기의 변화); 조사자에 의해 임상적으로 유의미한 것으로 고려되는 비정상 검사 소견;

및 임의의 원치 않는 의학적 사건을 포함한다.

[0157] 심각한 유해 사례(SAE)는 임의의 용량에서 사망을 초래하거나; 생명을 위협하거나; 입원환자 입원 또는 기존의 입원의 연장을 필요로 하거나; 지속적 또는 상당한 장애/무능을 초래하거나; 선천성 기형/선천성 결함이거나; 또는 중요한 의학적 사례인, 임의의 원치않는 의학적 사건이다.

[0158] 또한, 검사 안전성 변수, 활력 징후 변수, 12 유도(lead) 심전도(ECG) 변수 및 신체 검사 변수를 연구 내내 측정하였다.

[0159] 임상 검사 데이터는 혈액 검사, 혈액 화학 검사 및 요검사로 이루어진다. 혈액 검사를 위한 혈액 시료를 매 연구 방문 시에 수집하였으며; 혈청 화학 검사를 위한 혈액 시료 및 요검사를 위한 소변 시료를 환자의 전반적인 건강을 측정하기 위해 스크리닝, 제1일/기준선(투여 이전), 제15일, 제29일, 제43일, 제57일, 제71일, 제85일, 제99일, 제113일, 제141일, 제169일 및 제197일(연구 종료일) 또는 대상체가 연구를 중단한 경우에는 조기 종료일에 수집하였다.

[0160] 활력 징후 파라미터에는 호흡수(bpm), 맥박수(bpm), 수축기 및 확장기 혈압(mmHg) 및 체온(°C)이 포함된다. 활력 징후를 스크리닝, 제1일/기준선 및 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 제36일, 제43일, 제50일, 제57일, 제64일, 제71일, 제78일, 제85일, 제99일, 제113일, 제141일, 제169일 및 제197일(연구 종료일)에 또는 조기 종료일에(투여 전, 투여 일에) 수집하였다. 활력 징후를 제1일, 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 제36일, 제43일, 제50일, 제57일, 제64일, 제71일 및 제78일에 연구 약물 용량을 주사한 후 1시간 및 2시간 후에 측정하였다.

[0161] 12-유도 ECG 파라미터는 다음을 포함한다: 심실 HR, PR 간격, QRS 간격, 보정 QT 간격($QTcF=QT/[RR^{0.33}]$ 및 $QTcB=QT/[RR^{0.5}]$) ECG 상태: 정상, 임상적으로 유의미하지 않은 비정상 혹은 임상적으로 유의미한 비정상. 표준 12-유도 ECG를 스크리닝, 제141일 및 제197일(연구 종료일) 또는 조기 종료일에 수행하였다.

[0162] 연구 시료(혈청/RNA/혈장)를 스크리닝 및 제1일/기준선(투여 이전) 및 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 제57일, 제85일 및 제197일(연구 종료일) 또는 조기 종료일 및 비정기 방문 시 수집하였다.

[0163] 철저한 신체 검사를 스크리닝, 제85일 및 제197일(연구 종료일) 또는 조기 종료일에 수행하였다.

[0164] **E. 데이터 분석**

[0165] **1. 탐구적 효능 변수의 분석**

[0166] 모든 카테고리 변수는 보고된 공칭 p-값과 신뢰 구간을 사용하는 피셔의 정확 검정(Fisher's Exact test)을 사용하여 분석하였다. 모든 연속 변수를 공변량 분석법(ANalysis of COVariance, ANCOVA)에 의해 기준선 IgE 계층(스크리닝 방문 시 150 kU/l 미만 대 150 kU/l 이상)을 사용하여 분석하였다. 달리 명시되지 않는 한, 기준선으로부터의 변화의 평가 및 연속 측정치에 대한 신뢰 구간 구축은 치료를 주 요인으로, 기준선 값을 공변량으로 포함하는 ANCOVA 모델에 기초하였다. 두 치료군 간의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화의 차이의 점 추정치(point estimate) 및 95% CI가 제공된다. 결측치는 마지막 관측치 선행 대체(LOCF)법에 의해 대체될 것이다. 모델 가정(model assumption)이 보증되지 않는 사례에서, 공변량의 순위 기반 분석(Rank-based analysis)이 사용될 것이다.

[0167] **2. 안전성 데이터의 분석**

[0168] 안전성 분석은 보고된 AE, 임상 검사 평가, 활력 징후 및 12-유도 ECG에 기초한다. 검사 변수, 활력 징후 및 ECG에서 임상적으로 유의미한 잠재 수치(Potentially Clinically Significant Values, PCSV)에 대한 임계값은 SAP에서 정의된다. 임의의 사건 또는 비정상을 검출하기 위한 시간 간격은 연구 약물의 주입과 연구의 종료 사이이다. 이러한 간격을 벗어나 수집된 데이터는 기술 통계학의 계산 및 검사 평가, 활력 징후 및 ECG에 대한 비정상의 확인에서 배제된다.

[0169] **F. 안전성: 결과**

[0170] mAb1은 일반적으로 내약성이 우수하였으며, 바람직한 안전성 프로파일을 가졌다. 연구 동안 임상적으로 유의미한 검사 시험 결과(혈액 화학 검사, 혈액 검사 또는 요검사)는 보고되지 않았다. 임의의 검사 파라미터의 평균/중앙값 기준선에서 경향이 관찰되지 않았다. 연구 내내 체온이나 맥박의 기준선으로부터의 평균 또는 중앙값 변화에서 유의미한 경향은 없었다. 신체 검사 결과, ECG 또는 활력 징후에서 임상적으로 유의미한 비정상은 보이지 않았다.

[0171] 전체 유해 사례(AE) 프로파일은 건강한 집단의 특징이었다. 사망은 보고되지 않았다. 8명의 환자에게 SAE가 있었고, 이 중 1명은 mAb1 그룹(얼굴뼈 골절)에 있었고, 7명은 위약군에 있었다(협심증, 봉와직염, 포진상 습진, 피부 세균 감염, 신부전, 천식발작, 폐장애 및 아토피 피부염). 8명의 환자가 TEAE를 가져 연구 약물을 중단했으며, 그 중 1명은 mAb1 그룹에 있었고, 7명은 위약군에 있었다. 87명의 환자에서 적어도 하나의 TEAE가 있었다(mAb1에서 n=43[78.2%] 대 위약군에서 n=44[81.5%]). 가장 빈번한 TEAE는 mAb1을 투여한 대상체에서의 비인두염 감염이었다(n=22[40%] 대 위약군에 대한 n=10[18.5%]). 치료군에서의 다른 TEAE는 눈 감염, 신경계 장애 및 전신 장애 및 투여 부위 질환을 포함하였다. 28주에 걸친 TEAE는 표 12에 요약되어 있다.

표 12

28주에 걸친 치료 후 발생 유해 사례

	위약 (n=54)	mAb1 300mg (n=55)
총 유해 사례(AE)의 수	159	163
연구 약물과 관련된 총 AE의 수	45	49
총 중증 AE의 수	11	1
사망	0	0
연구를 중단한 환자의 수(%):		
AE에 기인	3 (5.6)	1 (1.8)
효능의 결여에 기인	23 (42.6)	7 (12.7)
감염 및 감염증	31 (57.4)	31 (56.4)
가장 흔한 AE(10% 이상)		
비인두염	10 (18.5)	22 (40.0)
두통	7 (13.0)	9 (16.4)
결막염	2 (3.7)	7 (12.7)

[0172]

[0173] 위약(24.1%)에 비하여 mAb1 치료(5.5%)와 관련된 피부 감염이 현저히 더 적었다. 환자에서 관찰되는 피부 감염의 수 및 유형은 mAb1 대 위약에 대하여 표 13에 나타나 있다.

표 13

mAb1에 있는 환자 대 위약에 있는 환자에서의 피부 감염

	위약 (n=54)	mAb1 300mg (n=55)
총 피부 감염의 수, 환자의 수(%)	13 (24.1%)	3 (5.5%)
농가진	3	1
피부 세균 감염	3	0
포진상 습진	2	0
피부 감염	2	0
항문 피부염	1	0
봉와직염	1	0
감염성 피부염	1	0
모낭염	1	0
감염성 수포	0	1
농포성 발진	0	1

[0174]

[0175] 중등도 내지 중증 AD가 있는 성인 환자로의 mAb1의 피하 투여는 일반적으로 안전하고 내약성이 우수하였다.

[0176] **G. 효능: 결과**

[0177] 기준선 및 연구로부터 수득되는 탐구 효능 결과는 도 9 내지 도 28 및 표 14 내지 표 24에 요약되어 있다. 상기

언급된 바와 같이, 환자를 12주 동안 주 1회 300 mg의 피하 mAb1 또는 위약으로 처치하였다.

표 14

기준선 특성의 요약 - 모든 값은 평균(SD)로 나타나 있음

	위약	mAb1 300 mg	합한 모든 대상체
환자의 수	54	55	109

[0178]

연령(세) 평균(SD)	39.4 (12.29)	33.7 (10.41)	36.5 (11.69)
민족 n(%)			
히스패닉 또는 라틴계	1 (1.9%)	3 (5.5%)	4 (3.7%)
비-히스패닉 또는 라틴계	53 (98.1%)	52 (94.5%)	105 (96.3%)
성별 n(%)			
남성	27 (50.0%)	31 (56.4%)	58 (53.2%)
여성	27 (50.0%)	24 (43.6%)	51 (46.8%)
신장(cm) 평균(SD)	171.2 (9.89)	173.4 (9.88)	172.3 (9.90)
체중(kg) 평균(SD)	72.41 (17.539)	78.13 (17.416)	75.30 (17.632)
BMI (kg/m ²) 평균(SD)	24.51 (4.639)	25.89 (4.837)	25.20 (4.768)
만성 아토피 피부염 진단 연령	14.4 (18.35)	6.6 (10.53)	10.5 (15.37)
BSA	50.8 (24.14)	46.8 (24.55)	48.8 (24.32)
EASI 점수	30.8 (13.63)	28.4 (13.57)	29.6 (13.59)
IGA 점수	4.0 (0.69)	3.9 (0.67)	3.9 (0.68)
NRS 점수	5.8 (1.93)	6.1 (1.34)	5.9 (1.66)
SCORAD 점수	69.1 (13.38)	66.7 (13.82)	67.9 (13.59)
소양증 5-D 척도	18.7 (3.50)	18.4 (3.04)	18.5 (3.26)

[0179]

표 15

QoLIAD 서브셋의 기준선 특성의 요약

	위약	mAb1 300 mg
환자 수	32	32
연령(세) 평균(SD)	40.7 (11.6)	37.3 (10.5)
남성, n(%)	17 (53.1)	19 (59.4)
백인, n(%)	32 (100)	32 (100)
BMI (kg/m ²) 평균(SD)	23.6 (4.1)	25.6 (5.0)
AD의 기간, 년, 평균(SD)	27.3 (12.3)	29.8 (13.2)
EASI 점수, 평균(SD)	27.3 (13.7)	26.4 (13.7)
5-D 소양증 점수, 평균(SD)	18.5 (3.5)	18.0 (3.0)
소양증 NRS 점수, 평균(SD)	5.5 (1.8)	5.7 (1.4)
QoLIAD, 평균(SD)	13.3 (7.6)	11.3 (6.2)

[0180]

표 16

기준선으로부터 제12주까지 및 추적 기간 동안 각 방문 시의 EASI 점수의 변화 백분율 및 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)로 나타나 있음

	위약	300mg mAb1
환자의 수	54	55
기준선 EASI 점수	30.8 (13.63)	28.4 (13.57)
제85일 EASI 점수	24.4 (19.01)	8.5 (12.15)
기준선으로부터 제85일까지의 변화%	-23.3 (49.26)	-74.0 (26.94)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-6.4 (14.85)	-19.9 (11.52)
제99일 EASI 점수	24.2 (19.15)	8.4 (11.86)
기준선으로부터 제99일까지의 변화%	-23.2 (49.42)	-73.5 (27.21)
기준선으로부터 제99일까지의 변화 절대값	-6.6 (15.20)	-20.0 (12.24)
제113일 EASI 점수	24.1 (18.80)	9.1 (12.13)
기준선으로부터 제113일까지의 변화%	-23.4 (47.75)	-71.4 (27.03)
기준선으로부터 제113일까지의 변화 절대값	-6.7 (14.96)	-19.4 (11.42)
제127일 EASI 점수	24.5 (18.91)	9.2 (12.41)
기준선으로부터 제127일까지의 변화%	-22.1 (47.11)	-71.2 (27.39)
기준선으로부터 제127일까지의 변화 절대값	-6.3 (14.98)	-19.2 (11.15)
제141일 EASI 점수	23.8 (18.47)	9.4 (12.18)
기준선으로부터 제141일까지의 변화%	-23.9 (47.01)	-70.8 (26.91)
기준선으로부터 제141일까지의 변화 절대값	-7.0 (14.77)	-19.0 (10.86)
제155일 EASI 점수	24.0 (18.27)	9.9 (12.40)
기준선으로부터 제155일까지의 변화%	-23.0 (46.22)	-68.8 (27.35)
기준선으로부터 제155일까지의 변화 절대값	-6.7 (14.49)	-18.5 (10.74)
제169일 EASI 점수	23.5 (18.22)	11.0 (12.76)
기준선으로부터 제169일까지의 변화%	-24.2 (46.66)	-64.4 (29.19)
기준선으로부터 제169일까지의 변화 절대값	-7.3 (14.93)	-17.5 (10.82)
제183일 EASI 점수	23.5 (18.57)	10.8 (13.00)
기준선으로부터 제183일까지의 변화%	-24.6 (47.35)	-65.0 (29.21)
기준선으로부터 제183일까지의 변화 절대값	-7.3 (15.12)	-17.6 (10.93)
제197일 EASI 점수	23.4 (18.59)	11.0 (13.13)
기준선으로부터 제197일까지의 변화%	-25.0 (48.57)	-64.0 (30.80)
기준선으로부터 제197일까지의 변화 절대값	-7.4 (15.23)	-17.4 (11.88)

[0181]

표 17

기준선으로부터 제12주까지 및 추적 기간 동안 각 방문 시의 IGA 점수의 변화 백분율 및 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)로 나타나 있음

	위약	300mg mAb1
환자 수	54	55
기준선 IGA 점수	4.0 (0.69)	3.9 (0.67)
제85일 IGA 점수	3.4 (1.19)	2.0 (1.15)
기준선으로부터 제85일까지의 변화%	-14.7 (27.37)	-49.5 (25.94)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-0.6 (1.07)	-1.9 (0.98)
제99일 IGA 점수	3.4 (1.16)	2.1 (1.17)
기준선으로부터 제99일까지의 변화%	-14.0 (27.03)	-45.8(26.98)
기준선으로부터 제99일까지의 변화 절대값	-0.6 (1.06)	-1.7 (1.06)
제113일 IGA 점수	3.3 (1.20)	2.2 (1.08)
기준선으로부터 제113일까지의 변화%	-15.9 (27.82)	-43.1 (25.53)
기준선으로부터 제113일까지의 변화 절대값	-0.6 (1.12)	-1.7 (1.06)
제127일 IGA 점수	3.4 (1.16)	2.2 (1.16)
기준선으로부터 제127일까지의 변화%	-14.5 (26.66)	-44.1 (27.06)
기준선으로부터 제127일까지의 변화 절대값	-0.6 (1.07)	-1.7 (1.07)
제141일 IGA 점수	3.4 (1.15)	2.2 (1.12)
기준선으로부터 제141일까지의 변화%	-15.0 (26.52)	-42.8 (26.01)
기준선으로부터 제141일까지의 변화 절대값	-0.6 (1.05)	-1.6 (1.01)
제155일 IGA 점수	3.4 (1.14)	2.3 (1.08)
기준선으로부터 제155일까지의 변화%	-14.2 (25.89)	-41.5 (25.20)
기준선으로부터 제155일까지의 변화 절대값	-0.6 (1.02)	-1.6 (1.01)
제169일 IGA 점수	3.3 (1.17)	2.5 (1.07)
기준선으로부터 제169일까지의 변화%	-15.9 (26.96)	-36.0 (25.87)
기준선으로부터 제169일까지의 변화 절대값	-0.6 (1.08)	-1.4 (1.03)
제183일 IGA 점수	3.3 (1.18)	2.4 (1.10)
기준선으로부터 제183일까지의 변화%	-16.3 (27.33)	-37.2 (26.93)
기준선으로부터 제183일까지의 변화 절대값	-0.7 (1.10)	-1.5 (1.09)
제197일 IGA 점수	3.3 (1.29)	2.3 (1.09)
기준선으로부터 제197일까지의 변화%	-16.5 (30.18)	-39.0 (27.42)
기준선으로부터 제197일까지의 변화 절대값	-0.7 (1.20)	-1.5 (1.10)

[0182]

표 18

기준선으로부터 제12주까지 및 추적 기간 동안의 각 방문 시의 BSA 점수의 변화 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)으로 나타나 있음

	위약	300mg mAb1
환자의 수	54	55
기준선 BSA 점수	50.8 (24.13)	46.8 (24.55)
제85일 BSA 점수	41.8 (30.44)	19.4 (23.43)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-9.0 (21.07)	-27.4 (22.81)
제99일 BSA 점수	41.7 (30.85)	19.9 (22.85)
기준선으로부터 제99일까지의 변화 절대값	-9.2 (21.85)	-26.9 (22.74)
제113일 BSA 점수	41.3 (30.52)	20.8 (23.16)
기준선으로부터 제113일까지의 변화 절대값	-9.5 (21.34)	-26.0 (21.90)
제127일 BSA 점수	42.1 (30.41)	21.4 (23.48)
기준선으로부터 제127일까지의 변화 절대값	-8.7 (20.72)	-25.4 (21.29)
제141일 BSA 점수	41.5 (29.85)	21.3 (22.88)
기준선으로부터 제141일까지의 변화 절대값	-9.4 (20.57)	-25.5 (21.50)
제155일 BSA 점수	41.5 (29.61)	22.1 (23.05)
기준선으로부터 제155일까지의 변화 절대값	-9.3 (20.26)	-24.6 (21.55)
제169일 BSA 점수	41.2 (29.28)	24.6 (24.15)
기준선으로부터 제169일까지의 변화 절대값	-9.6 (20.35)	-22.2 (21.50)
제183일 BSA 점수	41.0 (30.28)	24.1 (24.15)
기준선으로부터 제183일까지의 변화 절대값	-9.9 (21.35)	-22.7 (22.86)
제197일 BSA 점수	40.5 (29.95)	24.9 (25.70)
기준선으로부터 제197일까지의 변화 절대값	-10.4 (21.40)	-21.9 (24.11)

[0183]

표 19

기준선으로부터 제12주까지 및 추적 기간 동안 각 방문 시의 SCORAD 점수의 변화 절대값의 요약

	위약	300mg mAb1
환자의 수	54	55
기준선 SCORAD 점수	69.1 (13.38)	66.7 (13.82)
제85일 SCORAD 점수	59.3 (23.44)	31.7 (22.08)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-9.8 (20.53)	-35.0 (19.43)
제99일 SCORAD 점수	58.8 (23.35)	32.5 (20.99)
기준선으로부터 제99일까지의 변화 절대값	-10.3 (21.33)	-34.3 (18.94)
제113일 SCORAD 점수	59.1 (22.30)	34.0 (20.51)
기준선으로부터 제113일까지의 변화 절대값	-10.0 (20.89)	-32.7 (18.48)
제127일 SCORAD 점수	59.9 (22.36)	34.0 (21.25)
기준선으로부터 제127일까지의 변화 절대값	09.2 (20.59)	-32.7 (18.23)
제141일 SCORAD 점수	59.0 (21.85)	33.9 (20.51)
기준선으로부터 제141일까지의 변화 절대값	-10.1 (20.12)	-32.8 (17.97)
제155일 SCORAD 점수	59.0 (22.50)	35.1 (20.16)
기준선으로부터 제155일까지의 변화 절대값	-10.0 (20.17)	-31.6 (17.99)
제169일 SCORAD 점수	58.5 (22.33)	37.1 (20.82)
기준선으로부터 제169일까지의 변화 절대값	-10.6 (20.90)	-29.6 (19.15)
제183일 SCORAD 점수	58.7 (22.47)	37.5 (20.89)
기준선으로부터 제183일까지의 변화 절대값	-10.4 (20.86)	-29.2 (19.50)
제197일 SCORAD 점수	57.8 (23.82)	38.8 (22.04)
기준선으로부터 제197일까지의 변화 절대값	-11.3 (22.05)	-27.9 (21.70)

[0184]

표 20

기준선으로부터 제12주까지 및 추적 기간 동안 각 주의 5-D 소양증 척도의 변화 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)으로 나타나 있음

	위약	300mg mAb1
환자의 수	54	55
기준선 5-D 소양증 점수	18.7 (3.50)	18.4 (3.04)
제85일 5-D 소양증 점수	16.9 (5.33)	11.0 (4.22)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-1.9 (4.28)	-7.4 (4.33)
제99일 5-D 소양증 점수	16.7 (5.28)	11.3 (3.96)
기준선으로부터 제99일까지의 변화 절대값	-2.0 (4.63)	-7.0 (4.41)
제113일 5-D 소양증 점수	16.5 (5.57)	11.7 (4.05)
기준선으로부터 제113일까지의 변화 절대값	-2.2 (4.91)	-6.7 (4.21)
제127일 5-D 소양증 점수	16.7 (5.44)	11.5 (4.07)
기준선으로부터 제127일까지의 변화 절대값	-2.0 (4.72)	-6.9 (4.24)
제141일 5-D 소양증 점수	16.4 (5.67)	11.8 (4.19)
기준선으로부터 제141일까지의 변화 절대값	-2.3 (5.12)	-6.6 (4.56)

[0185]

제155일 5-D 소양증 점수	16.6 (5.53)	12.0 (4.21)
기준선으로부터 제155일까지의 변화 절대값	-2.1 (4.90)	-6.4 (4.49)
제169일 5-D 소양증 점수	16.8 (5.35)	12.7 (4.20)
기준선으로부터 제169일까지의 변화 절대값	-1.9 (4.78)	-5.7 (4.58)
제183일 5-D 소양증 점수	16.6 (5.59)	12.8 (4.56)
기준선으로부터 제183일까지의 변화 절대값	-2.1 (5.02)	-5.6 (4.90)
제197일 5-D 소양증 점수	16.6 (5.50)	13.1 (4.85)
기준선으로부터 제197일까지의 변화 절대값	-2.1 (5.12)	-5.3 (5.06)

[0186]

표 21

기준선으로부터 제12주까지 및 추적 기간 동안 각 주의 평균 NRS 점수의 변화 절대값의 요약 - 모든 값은 평균(SD)으로 나타나 있음

	위약	300mg mAb1
환자의 수	54	55
기준선 NRS 점수	5.8 (1.93)	6.1 (1.34)
제85일 NRS 점수	4.9 (2.53)	2.6 (1.67)
기준선으로부터 제85일까지의 변화 절대값	-0.9 (2.07)	-3.5 (2.00)
제92일 NRS 점수	4.8 (2.57)	2.8 (1.68)
기준선으로부터 제92일까지의 변화 절대값	-1.0 (2.07)	-3.4 (2.12)
제99일 NRS 점수	4.7 (2.54)	2.7 (1.72)
기준선으로부터 제99일까지의 변화 절대값	-1.0 (2.06)	-3.4 (2.17)
제106일 NRS 점수	4.8 (2.59)	2.7 (1.63)
기준선으로부터 제106일까지의 변화 절대값	-1.0 (2.15)	-3.4 (2.08)
제113일 NRS 점수	4.9 (2.69)	2.7 (1.63)
기준선으로부터 제113일까지의 변화 절대값	-0.9 (2.21)	-3.4 (2.00)
제120일 NRS 점수	4.8 (2.61)	2.7 (1.68)
기준선으로부터 제120일까지의 변화 절대값	-1.0 (2.18)	-3.4 (2.07)
제127일 NRS 점수	4.8 (2.68)	2.8 (1.79)
기준선으로부터 제127일까지의 변화 절대값	-1.0 (2.24)	-3.3 (2.20)
제134일 NRS 점수	4.7 (2.75)	2.8 (1.78)
기준선으로부터 제134일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.24)	-3.3 (2.18)
제141일 NRS 점수	4.7 (2.73)	2.9 (1.89)
기준선으로부터 제141일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.26)	-3.2 (2.28)
제148일 NRS 점수	4.7 (2.75)	2.9 (1.89)
기준선으로부터 제148일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.28)	-3.2 (2.28)
제155일 NRS 점수	4.7 (2.75)	2.9 (1.86)
기준선으로부터 제155일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.30)	-3.2 (2.19)
제162일 NRS 점수	4.7 (2.75)	3.0 (1.93)
기준선으로부터 제162일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.29)	-3.1 (2.28)
제169일 NRS 점수	4.7 (2.75)	3.2 (1.99)
기준선으로부터 제169일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.28)	-3.0 (2.43)

[0187]

제176일 NRS 점수	4.7 (2.74)	3.2 (2.01)
기준선으로부터 제176일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.27)	-3.0 (2.49)
제183일 NRS 점수	4.7 (2.75)	3.1 (1.97)
기준선으로부터 제183일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.28)	-3.0 (2.41)
제190일 NRS 점수	4.7 (2.78)	3.1 (1.91)
기준선으로부터 제190일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.31)	-3.1 (2.25)
제197일 NRS 점수	4.7 (2.75)	3.1 (1.95)
기준선으로부터 제197일까지의 변화 절대값	-1.1 (2.28)	-3.0 (2.28)

[0188]

표 22

제12주 및 추적 기간 동안의 각 방문까지 0 또는 1의 IGA 점수를 달성한 대상체의 요약

0 또는 1의 IGA 점수를 달성한 대상체의 수 및 비	위약 (N=54)	300 mg mAb1 (N=55)
제12주, 제85일	4 (7.4%)	22 (40.0%)
제14주, 제99일	4 (7.4%)	22 (40.0%)
제16주, 제113일	5 (9.3%)	18 (32.7%)
제18주, 제127일	3 (5.6%)	20 (36.4%)
제20주, 제141일	4 (7.4%)	17 (30.9%)
제22주, 제155일	3 (5.6%)	17 (30.9%)
제24주, 제169일	3 (5.6%)	13 (23.6%)
제26주, 제183일	3 (5.6%)	15 (27.3%)
제28주, 제197일	6 (11.1%)	16 (29.1%)

[0189]

표 23

제12주 및 추적 기간 동안의 각 방문 시에 EASI 50을 달성한 대상체의 요약

50%의 EASI 점수 감소 백분율을 달성한 대상체의 수 및 비	위약 (N=54)	300 mg mAb1 (N=55)
제12주, 제85일	19 (35.2%)	47 (85.5%)
제14주, 제99일	19 (35.2%)	46 (83.6%)
제16주, 제113일	18 (33.3%)	46 (83.6%)
제18주, 제127일	18 (33.3%)	45 (81.8%)
제20주, 제141일	18 (33.3%)	46 (83.6%)
제22주, 제155일	16 (29.6%)	43 (78.2%)
제24주, 제169일	18 (33.3%)	40 (72.7%)
제26주, 제183일	19 (35.2%)	41 (74.5%)
제28주, 제197일	23 (42.6%)	40 (72.7%)

[0190]

표 24

기준선에서의 QoLIAD 상관관계

	전부 (n=64)	위약 (n=32)	mAb1 (n=32)
EASI 점수 및 QoLIAD			
피어슨 상관계수	0.3119	0.3009	0.3262
P-값	0.0121	0.0942	0.0684
소양증 NRS 및 QoLIAD			
피어슨 상관계수	0.2533	0.2305	0.3362
P-값	0.0434	0.2044	0.0599
소양증 5-D 및 QoLIAD			
피어슨 상관계수	0.3847	0.3235	0.4588
P-값	0.0017	0.0709	0.0083

[0191]

[0192] H. 결론

[0193] 중등도 내지 중증 아토피 피부염이 있는 성인 환자로의 항-IL-4R 항체(mAb1)의 피하 투여는 12회의 주마다의 300 mg의 투여 후에 일반적으로 안전하고 내약성이 우수하였다. 300 mg의 mAb1의 투여는 제85일까지 기준선에 비하여 IGA, EASI, BSA, SCORAD 및 NRS 소양증의 평균 및 변화 절대값 및 백분율의 유의미한 개선을 초래하였다 (표 14, 표 16 내지 표 21 참조). 300 mg 그룹에 대하여 제85일에 0 또는 1의 IGA 점수를 달성한 환자의 비는 40.0%인 한편, 위약에 대한 상기와 같은 수는 7.4%였다(표 22). 제85일에, 50%의 EASI 점수 감소 백분율 ("EASI-50")을 달성한 환자의 비는 300 mg 그룹에 대하여 85.5%인 한편, 제85일에 위약-처리 환자에 대한 EASI-50은 35.2%였다(표 23). mAb1의 기준선으로부터 제12주까지의 EASI 점수의 변화 백분율은 위약군으로부터 통계적으로 유의미하였다(-74.0% 대 -23.0%, p<값<0.0001). mAb1을 사용한 치료는 위약에 비하여 EASI의 모든 4개의 질병 요소를 유의미하게 감소시켰다: 홍반, 침윤/구진/부종, 찰상 및 태선화(모든 4개의 요소에 대하여 p < 0.0001; 도 15). 치료군은 2차 효능 중점의 모두에서 위약군과 통계적으로 유의미하게 상이하였다. 다음은 p-값 대상 항목이다: 각각 IGA 반응자(0 또는 1)(<0.0001), EASI 반응자(<0.0001), 기준선으로부터 EASI 변화 절대값(<0.0001), 기준선으로부터 IGA의 변화 절대값(<0.0001), 기준선으로부터 IGA의 변화 백분율(<0.0001), BSA의 변화 절대값(<0.0001), SCORAD의 변화 절대값(<0.0001), 소양증 NRS의 변화 절대값(<0.0001) 및 기준선으로부터 제12주까지의 5-D 소양증 척도의 변화 절대값(<0.0001). mAb1을 사용한 치료는 5-D 소양증 점수의 모든 5가지 요소를 유의미하게 감소시켰다: 기간, 정도, 방향, 장애 및 분포(기간, 정도, 장애 및 분포에 대해서는 p < 0.0001, 방향에 대해서는 p < 0.001; 도 24). 300 mg mAb1의 투여는 12주 치료에 걸쳐 위약에 비하여 QoL을 유의미하게 개선시켰다(도 27). 기준선으로부터 QoLIAD의 개선은 제4주(LS 평균 차이 -5.1; 95% CI -7.7, -2.4; P=0.0003), 제12주(LS 평균 차이 -6.4; 95% CI -9.0, -3.8; P<0.0001) 및 연구의 종료일(LS 평균 차이 -6.3; 95% CI -9.0, -3.7; P<0.0001)에 위약에 비하여 mAb1에서 유의미하게 더 컸다. 제12주에, mAb1을 사용한 QoLIAD의 변화는 질병 활성 및 소양증의 변화와 중등의 상호관련이 있으며, 피어슨 상관관계 상관계수는 EASI 점수에 대하여 0.435, 소양증 수치 등급 점수에 대하여 0.406, 및 5D 소양증 척도 점수에 대하여 0.494이다(모두 P<0.05). 추가로, 300 mg mAb1을 사용한 치료(5.5%)는 또한 AD가 있는 환자에서 위약(24.5%)에 비하여 더 적은, 세균, 바이러스 및 진균 감염을 포함하는 피부 감염을 초래하였다. mAb1으로 처리된 환자는 위약에서의 미생물 감염에 대한 감수성에 비하여 미생물 감염에 대한 감수성의 감소를 보였다.

[0194] 실시예 3: 피부 장벽 기능 분석

[0195] 피부 장벽 기능 분석을 mAb1의 임상 시험에 참여한 대상체로부터 취한 시료에서 행하였다.

[0196] 연구 A

[0197] '연구 A'에서, AD 대상체에게 mAb1(75, 150 또는 300 mg) 또는 위약 중 어느 하나를 연구의 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여하였다(즉, 4회의 주마다의 투여). 각질층 보습(SCH; 피부보습측정) 및 경피 수분 손실(TEWL; 증발측정) (문헌[Vergananini et al 2010, J. Dermatol. Treatment 21: 126-129])을 연구에서 소정의 서브셋의 환자에 대하여 기준선, 제29일(치료 종료일) 및 제85일(연구 종료일)에 측정하였다.

[0198] SCH 및 TEWL에 대한 중앙값 기준선 측정치는 표 25에 요약되어 있다.

표 25

중앙값 기준선 SCH 및 TEWL

	피부 유형	위약	75mg	150mg	300mg	모든 용량
SCH (a.u.)	병변	15	10	22	13	11
SCH (a.u.)	비-병변	31	21	31	25	28
TEWL (g/m ² /hr)	병변	15	59	22	32	38
TEWL (g/m ² /hr)	비-병변	6	19	7	12	12

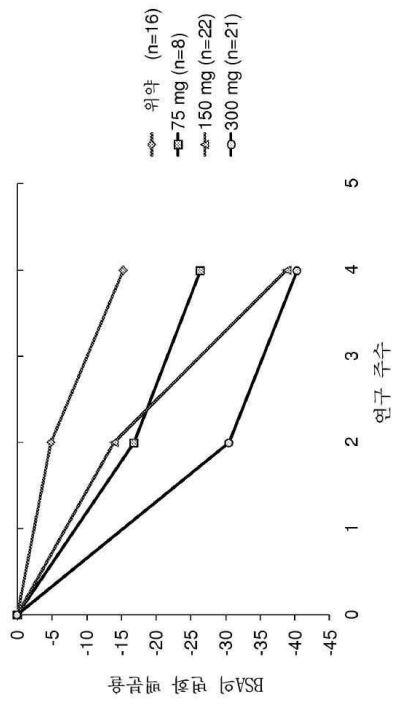
[0199]

[0200] SCH에 있어서, 커패시턴스(a.u.)가 더 클수록, 피부가 더 수화된다. 병변 및 비-병변 피부 둘 모두에 대한 중앙값 SCH 결과는 "정상" 피부(즉, AD가 없는 환자의 피부)에 대하여 보고된 결과 미만이었다. 예상되는 바와 같이, 병변 SCH 측정치는 비-병변 영역에 대한 것보다 더 낮았다(표 25).

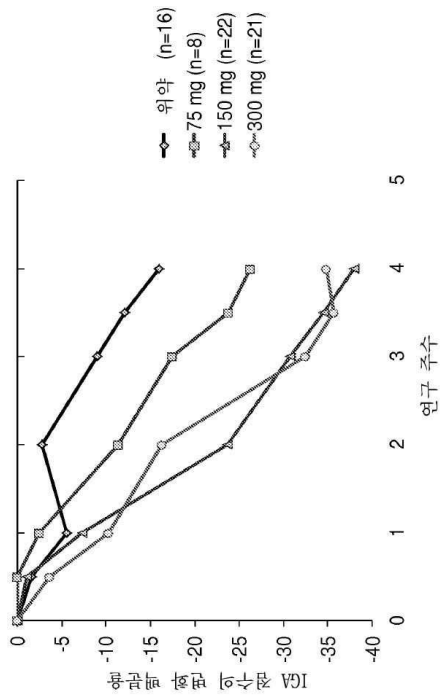
- [0201] TEWL에 있어서, 측정치가 더 클수록, 피부로부터의 수분의 손실이 더 크다. 중앙값 기준선 TEWL 측정치는 정상 피부에 대하여 보고된 것에 비하여 시험된 병변 영역에서 높았다(따라서, 피부로부터의 너무 많은 수분 증발). 중앙값 병변 측정치는 비-병변 영역에 대한 것보다 더 높았다. 위약 및 150 mg 그룹에 대한 중앙값 비-병변 결과는 보고된 정상 값에 가까웠다.
- [0202] mAb1을 사용한 치료는 모든 용량 그룹에서 병변 및 비-병변 영역의 SCH의 증가를 보였다. 결과는 제29일에 위약에 비하여 mAb1 치료를 사용하여 병변 영역의 SCH 개선 경향이 있음을 보여준다(도 29). 비-병변 영역은 기준선에서 SCH가 더 나왔고, 관찰된 치료 후 변화의 세기는 일반적으로 그만큼 크지 않았다(도 30).
- [0203] TEWL에 있어서, 150 mg 그룹을 제외하고, 병변 영역에서 개선 경향이 있을 수 있다(도 31). TEWL 개선 경향이 비-병변 피부로부터 취한 측정치에서 관찰되었지만, 국부 치료가 허용되는 경우, 이것은 대개 제29일 후에 관찰되었다(도 32).
- [0204] **연구 B**
- [0205] 연구 B는 중등도 내지 중증 AD가 있는 성인에서 mAb1의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 2b 단계 연구였다. 프로토콜 상세사항은 전문이 본 명세서에 포함되는 미국 특허 출원 공개 제US20140072583호의 실시예 9에 개시되어 있다.
- [0206] 환자는 로딩 용량 후에, 16주(wks) 동안 위약(PBO) 또는 mAb1(100 mg q4w, 300 mg q4w, 200 mg q2w, 300 mg q2w 또는 300 mg qw)을 제공받았으며, 안전성 추적은 추가 16주였다. 가장 흔한 TEAE(위약 대 mAb1)는 비인두염(26.2% 대 28%), 두통(3.3% 대 10.7%) 및 주사 부위 반응(3.3% 대 6.9%)이었다. TEWL 및 각질층 보습(SCH) 하위-연구를 행하였다. mAb1은 기준선 병변 영역에서, 제4주에 TEWL을 유의미하게 감소시켰으며(-27% ± 4 모든 mAb1[n=44] 대 +696% ± 645 위약[n=7], p<0.0001, 평균 변화 ± SE), 제16주까지 TEWL을 개선시키거나 유지시켰다(-42% ± 5 모든 mAb1[n=31] 대 +62.3% ± 33 위약[n=3], p<0.001). mAb1- 및 위약-치환 환자 간에 SCH의 일관된 차이가 없었다. TEWL의 개선은 흉선 및 활성화-조절 케모카인(TARC) 억제와 상호관련된다(평균 차이%, 제16주, 스피어만(Spearman) r=0.32, p<0.01). Th2 바이오마커 TARC, 페리오스틴 또는 호산구의 평균 차이%를 다른 임상 척도의 평균 변화 %와의 상관관계에 대하여 평가하였다. 제16주에, 가장 강력한 상관관계는 TARC의 평균 차이%와 임상 결과(소양증 5D, r=0.45; 환자 중심 습진 척도(POEM), r=0.40; 체표면적, r=0.39; 아토피 피부염 점수화(SCORAD), r=0.36; 조사자의 종합 평가(IGA), r=0.35; 습진 면적 및 중증도 지수(EASI), r=0.33; 모두 p<0.0001)였다. 이들 상관관계는 치료에 독립적이었다. mAb1을 사용한 IL-4R α 차단은 AD 발병을 유도하는 염증 및 장벽 손상 둘 모두를 개선시킬 수 있다.
- [0207] **실시예 4: 스타필로코커스 아우레우스 피부 집락형성**
- [0208] 피부 미생물 집락형성 분석을 mAb1의 임상 시험에 참여한 대상체로부터 취한 시료에서 행하였다. '연구 A'에서, AD 대상체에게 mAb1(75, 150 또는 300 mg) 또는 위약 중 어느 하나를 연구의 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일(즉, 4회의 주마다의 투여)에 투여하였다. 스타필로코커스 아우레우스의 존재를 위하여 피부 표본을 수집하고, 배양하였다. 처치 이전 및 이후에 수집된 양성 시료의 백분율을 평가하였다. 병변 피부로부터의 50% 초과 모든 기준선 시료가 스타필로코커스 아우레우스 집락형성에 대하여 양성으로 시험되었다(도 33). 모든 치료군에서, 양성 시료의 백분율은 제29일(치료 종료일)에 치료 후에 감소하였다(도 34). 치료를 사용한 더 낮은 집락형성에 대한 용량 반응 경향이 관찰되었다. 제85일 결과를 합하였으며, 75 mg 및 위약 그룹에서 계속 감소되었고, 다른 2개의 mAb1 용량 그룹은 증가하였다(그러나 여전히 기준선 미만). 비-병변 피부로부터의 양성 시료의 백분율에 대하여 유사한 관찰이 이루어졌지만, 감소 백분율에 대하여 용량 의존성이 관찰되지 않았다(도 35 내지 도 36). 이러한 연구에서 수집된 피부 표본 시료로부터의 스타필로코커스 아우레우스 배양 결과는 mAb1 치료가 AD 환자에서 스타필로코커스 아우레우스 피부 집락형성을 개선시킬 수 있음을 시사한다.
- [0209] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 구현예에 의해 범주가 제한되지 않는다. 실제로, 본 명세서에 기술된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형이 상기의 설명 및 첨부된 도면으로부터 당해 분야의 숙련자에게 명백해질 것이다. 그러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

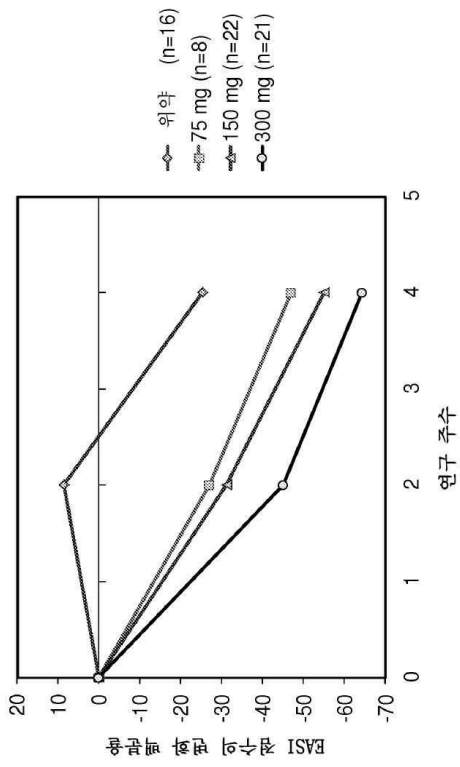
도면1



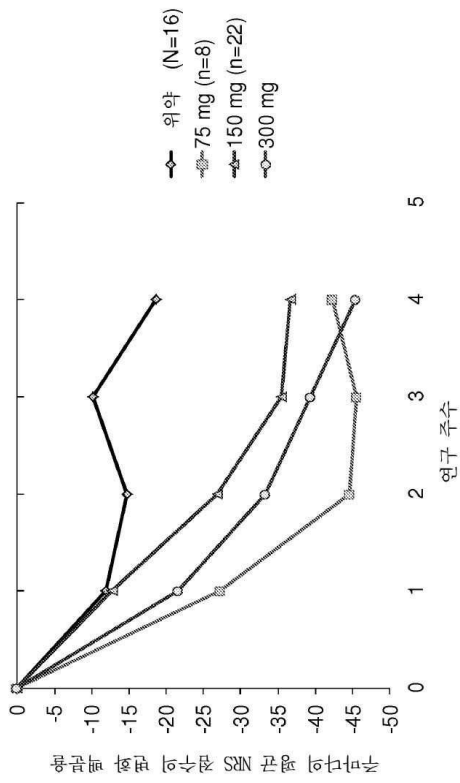
도면2



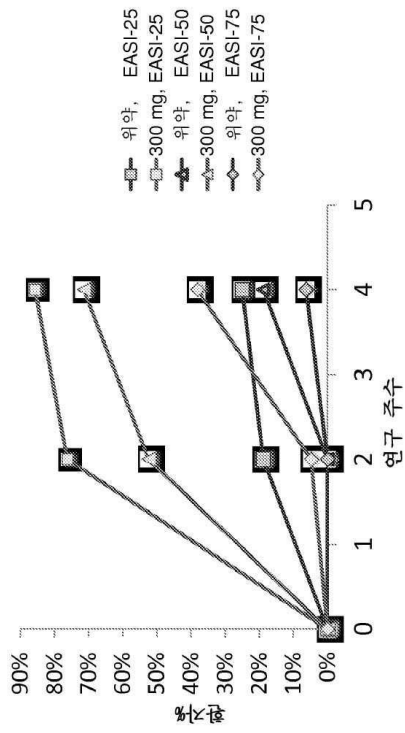
도면3



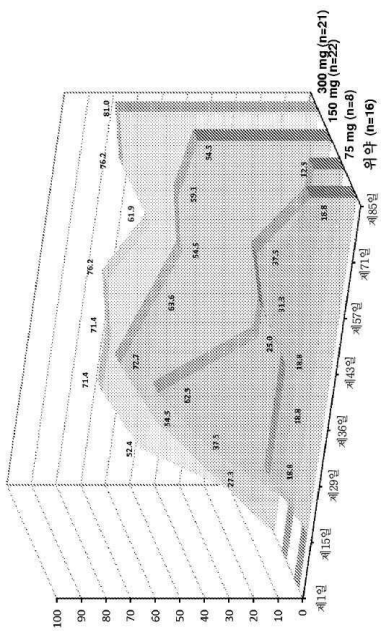
도면4



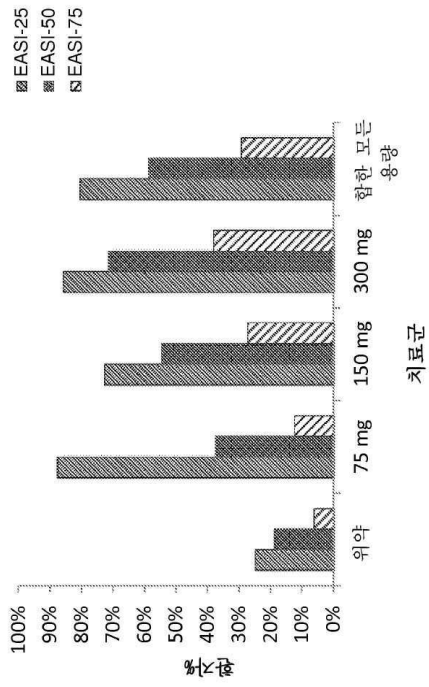
도면5



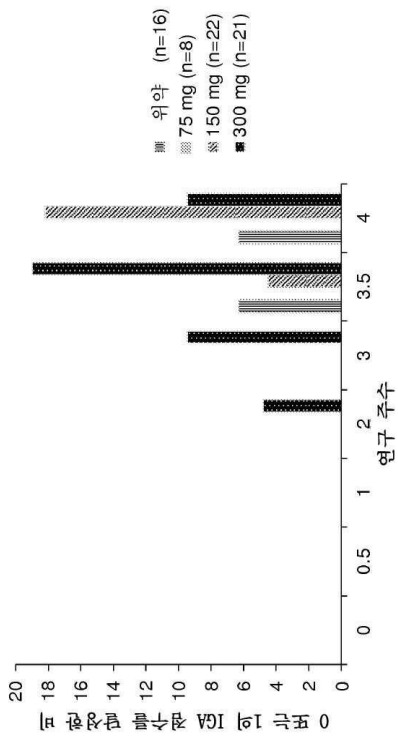
도면6



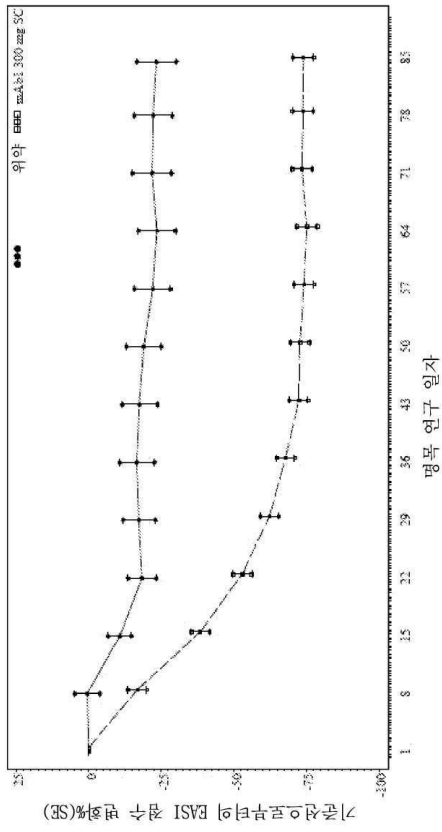
도면7



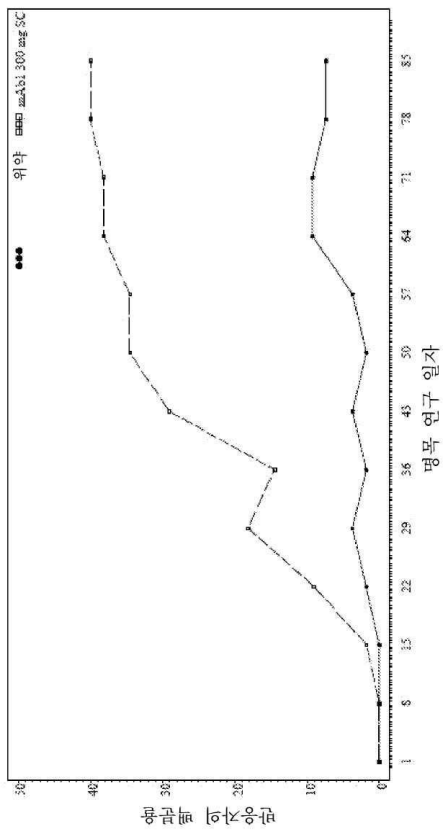
도면8



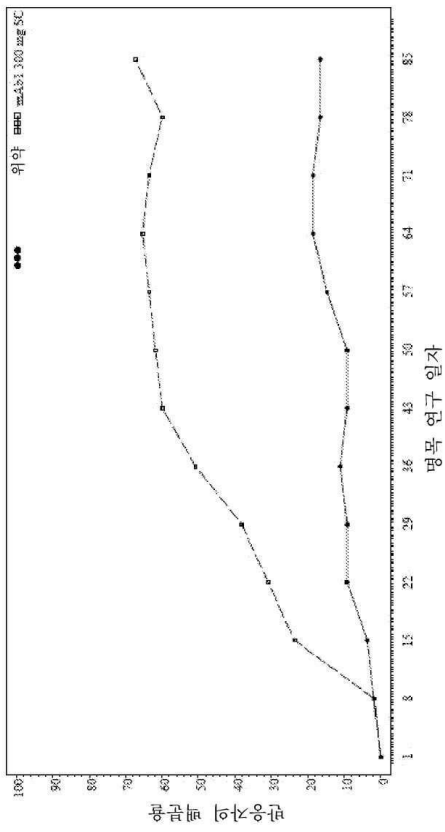
도면9



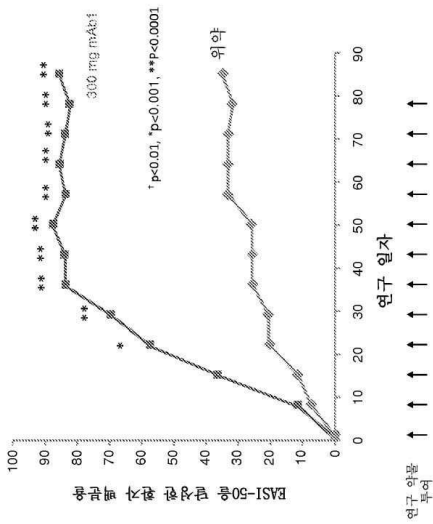
도면10



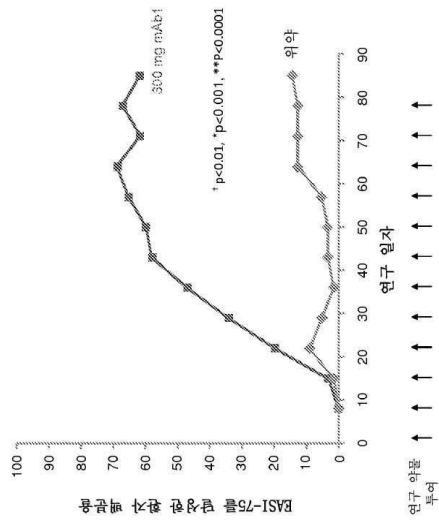
도면11



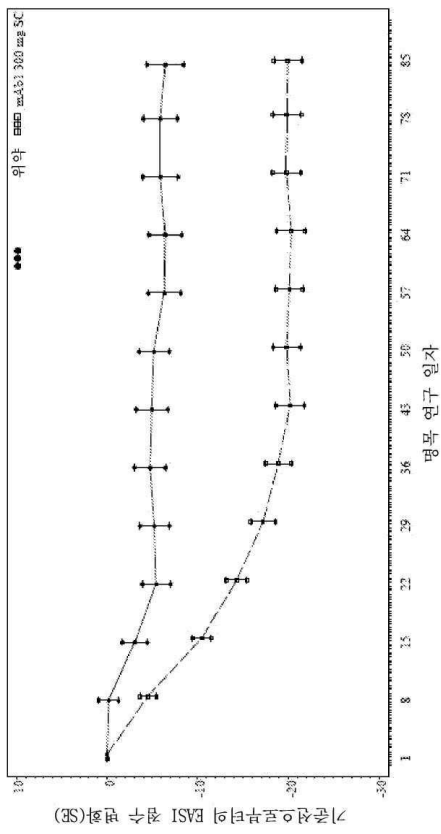
도면12



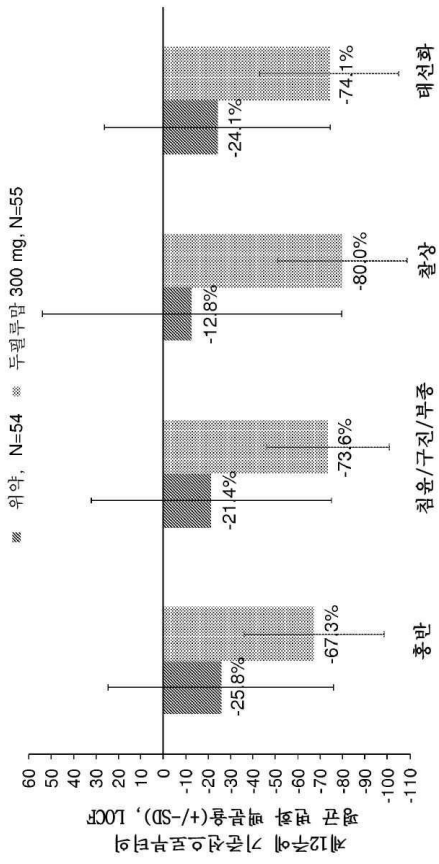
도면13



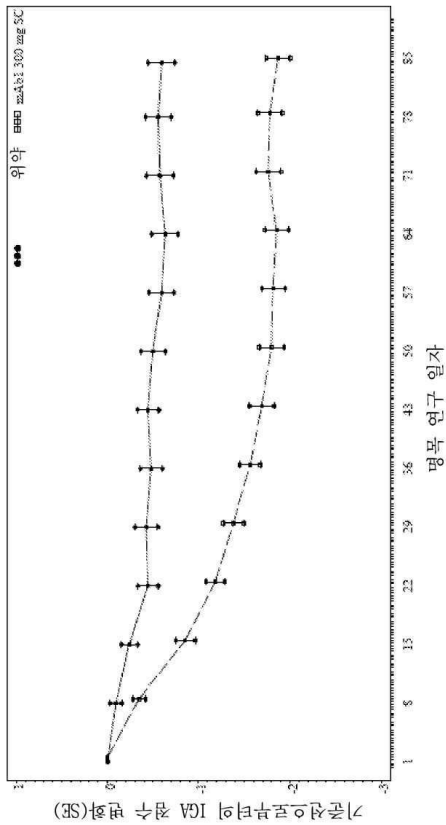
도면14



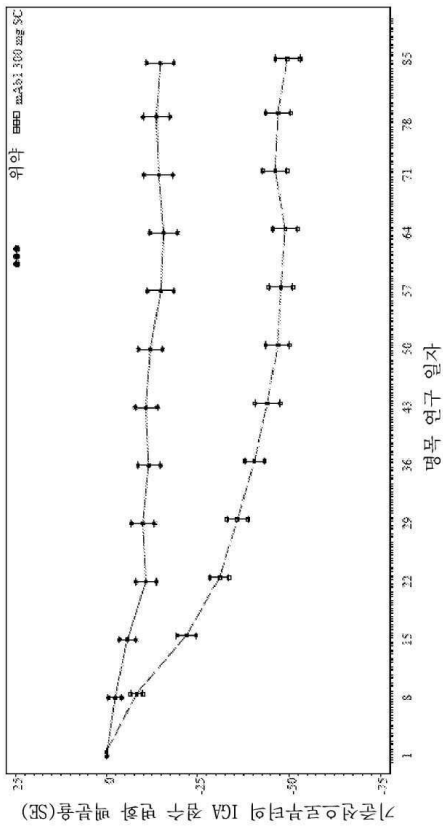
도면15



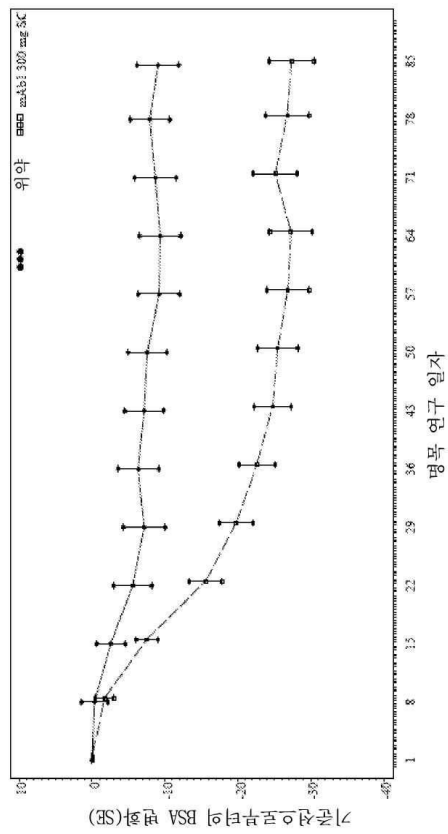
도면16



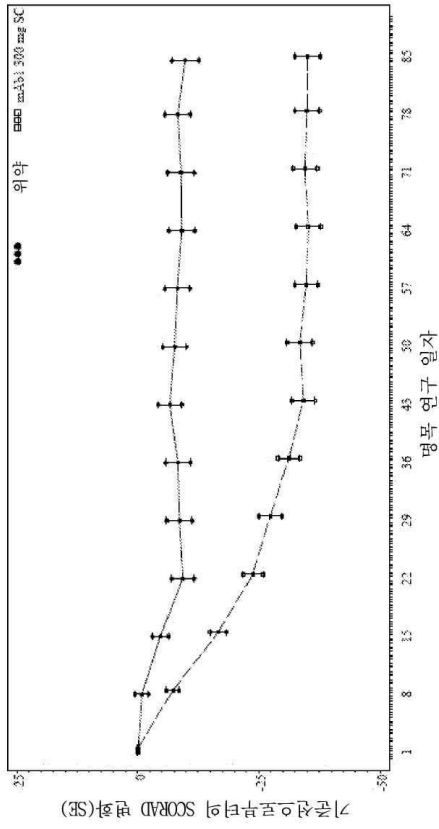
도면17



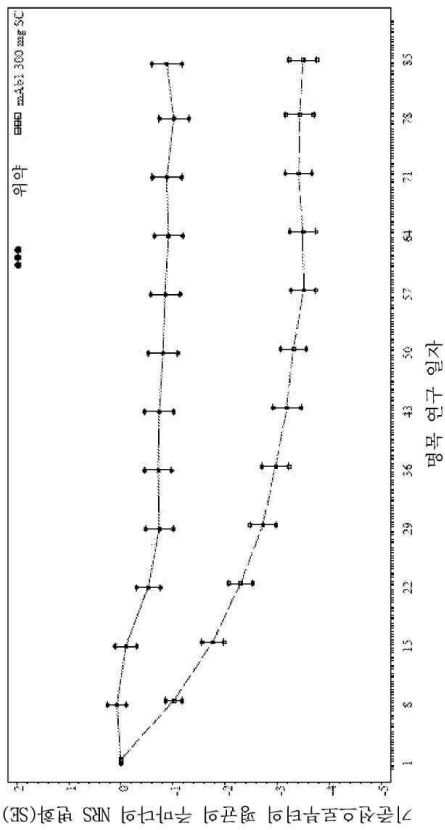
도면18



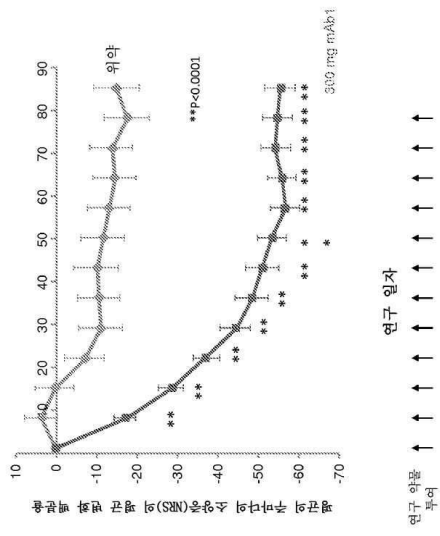
도면19



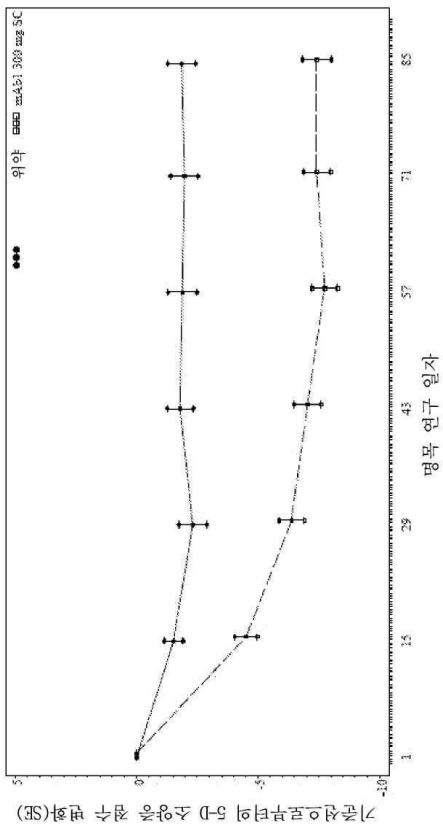
도면20



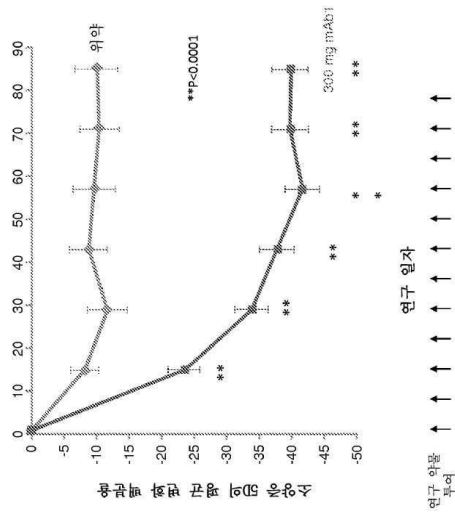
도면21



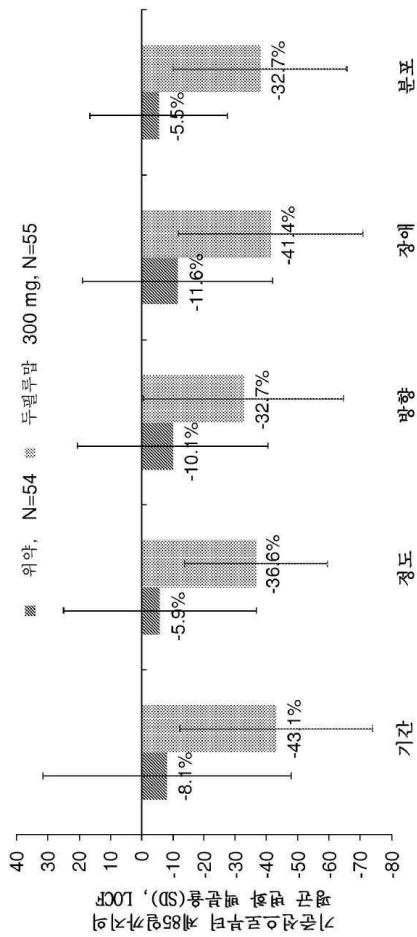
도면22



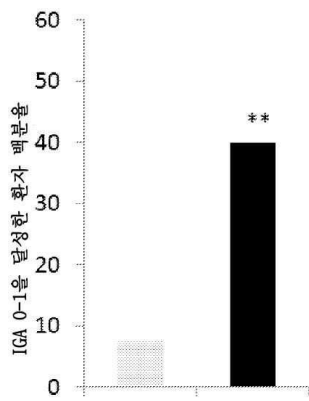
도면23



도면24

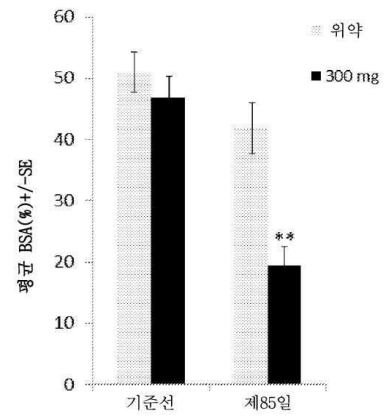


도면25



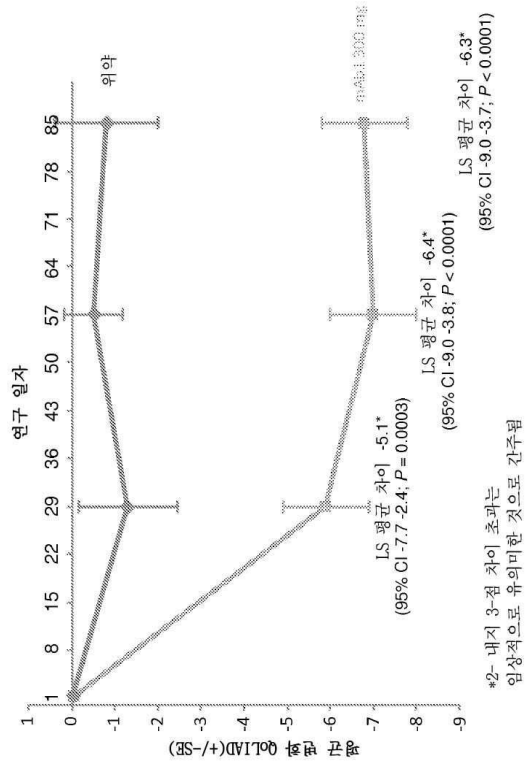
** p<0.0001

도면26

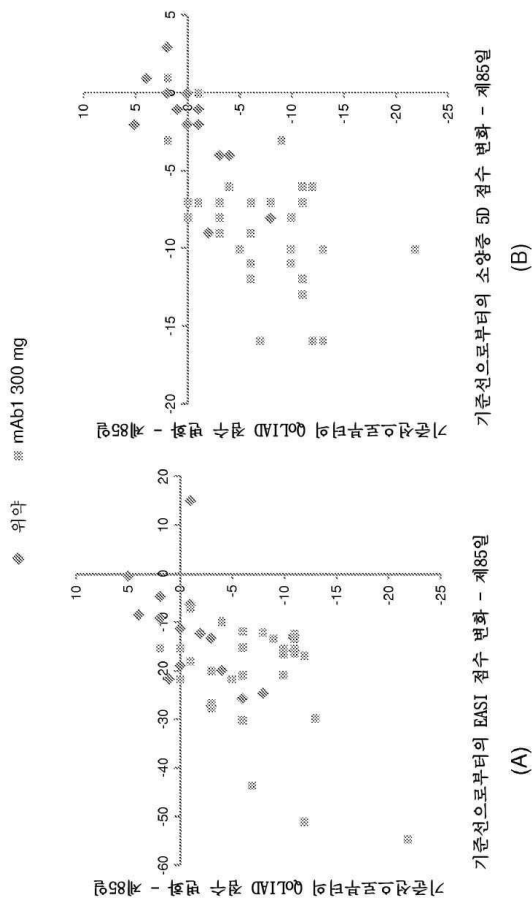


** p<0.0001

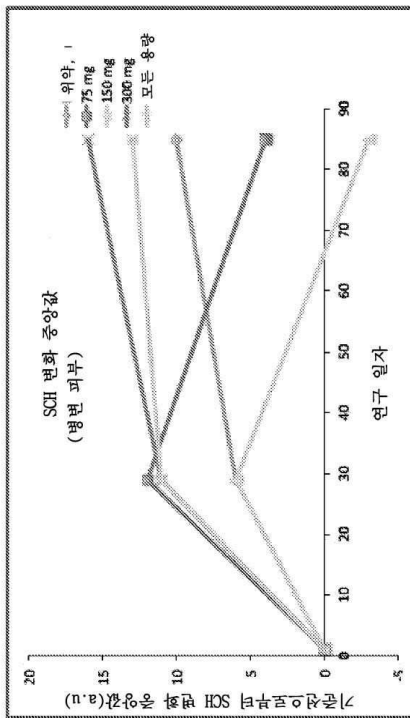
도면27



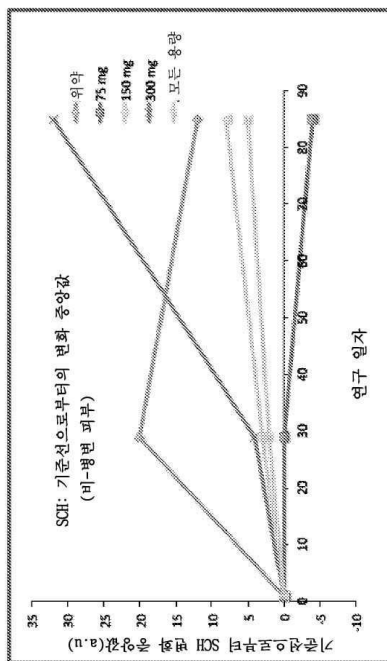
도면28



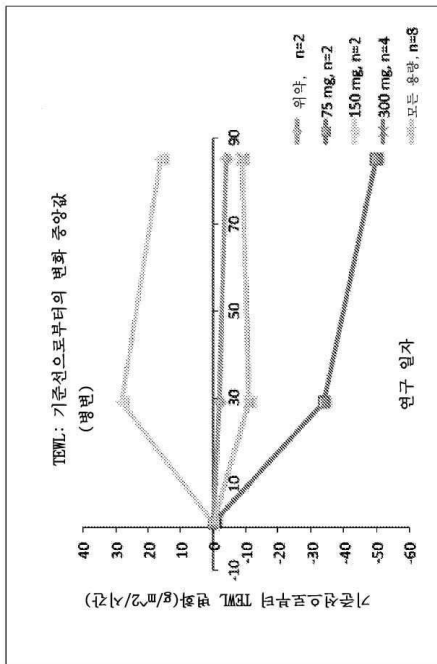
도면29



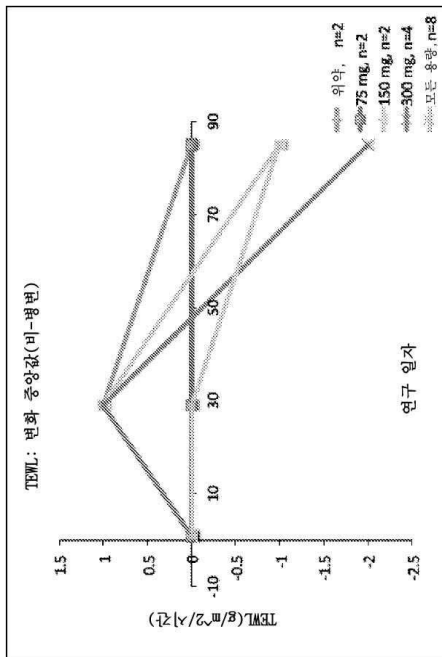
도면30



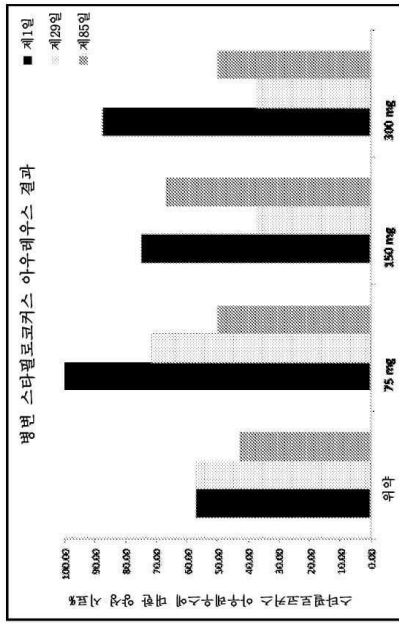
도면31



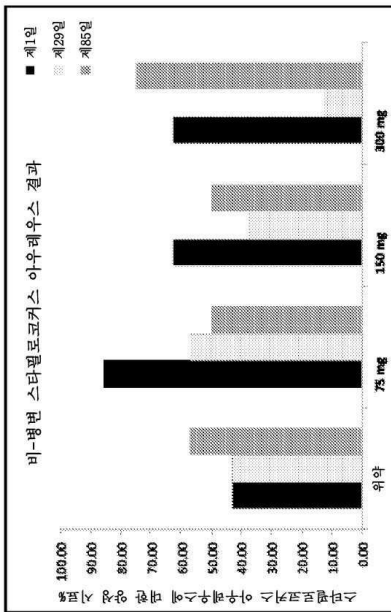
도면32



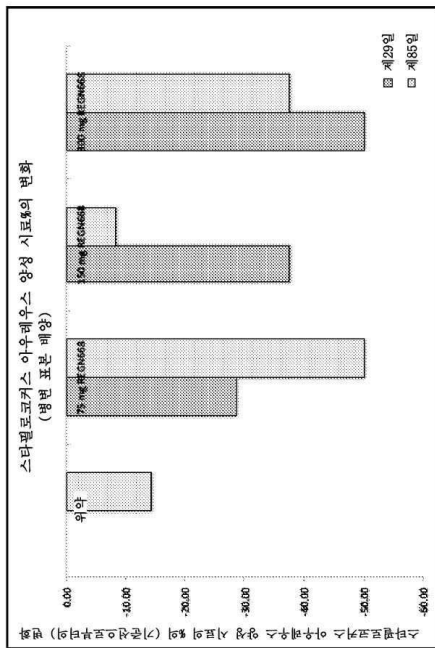
도면33



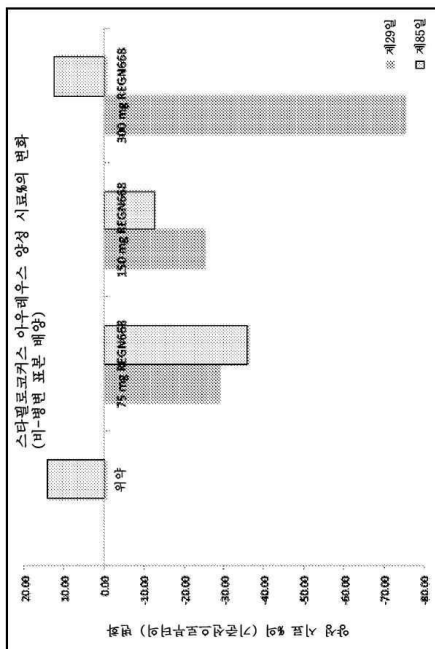
도면34



도면35



도면36



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

SANOFI BIOTECHNOLOGY

<120> METHODS FOR TREATING SKIN INFECTION BY ADMINISTERING AN IL-4R ANTAGONIST

<130> A0016W001

<150> US 61/946,237
 <151> 2014-02-28
 <150> US 61/952,245
 <151> 2014-03-13
 <150> US 61/986,371
 <151> 2014-04-30
 <150> EP14306476
 <151> 2014-09-24
 <150> US 62/100,128
 <151> 2015-01-06
 <160> 11
 <170> KopatentIn 3.0

<210> 1
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <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> synthetic

<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> synthetic

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 4

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<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> synthetic

<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> synthetic

<400> 7

Leu Gly Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 8

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<

210> 9

<211> 207

<212> PRT

<213> Human

<220>

<223> IL-4Ralpha

<400> 9

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> 10

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HC

aa 1-124: HCVR

aa 125-451: HC constant region

<400> 10

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> 11

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LC

aa 1-112: LCVR

aa 113-219: LC constant region

<400> 11

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