



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I634900 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 11 日

(21) 申請案號：103123563

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 09 日

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

C07K16/28 (2006.01)

(30) 優先權：2013/07/11 美國

61/844,978

(71) 申請人：再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72) 發明人：科斯帝奇 安娜 KOSTIC, ANA (US)；凱利 魯蜜拉 KELLY, LUDMILA (CZ)；
劉 霞 LIU, XIA (US)；柯萊森 布蘭登 CLASSON, BRENDAN J. (AU)

(74) 代理人：林秋琴；陳彥希

(56) 參考文獻：

WO 2012047954A1

2006 年 04 月 21 日，Eosinophilic esophagitis: a newly established cause of dysphagia, Yan et al, World J Gastroenterol. 2006 Apr 21; 12(15):2328-34.

2012 年 09 月 27 日，Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012 Dec 1; 303(11): G1175-G1187.

審查人員：林桂滿

申請專利範圍項數：35 項 圖式數：4 共 48 頁

(54) 名稱

藉由投與 IL-4R 抑制劑治療嗜酸性食道炎的方法

METHODS FOR TREATING EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS BY ADMINISTERING AN IL-4R INHIBITOR

(57) 摘要

本發明提供了一種治療、預防嗜酸性食道炎或降低其嚴重性的方法。本發明之方法包括給需要治療的受試者施用一種含介白素-4 受體(IL-4R α)抑制劑例如抗 IL-4R α 抗體的治療組合物。

The present invention provides methods for treating, preventing or reducing the severity of eosinophilic esophagitis. The methods of the present invention comprise administering to a subject in need thereof a therapeutic composition comprising an interleukin-4 receptor (IL-4R α) inhibitor such as an anti-IL-4R α antibody.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

藉由投與IL-4R抑制劑治療嗜酸性食道炎的方法

METHODS FOR TREATING EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS BY
ADMINISTERING AN IL-4R INHIBITOR

【技術領域】

【0001】本發明涉及使用介白素-4 受體抑制劑為需要治療的受試者治療或預防嗜酸性食道炎。

【先前技術】

【0002】嗜酸性食道炎(EoE)是一種以食道功能異常和食道異常嗜酸性炎症為特徵的新型疾病。EoE 的典型症狀包括拒食、嘔吐、胃灼熱、吞嚥困難和食物阻塞，可能會影響生活品質。經發現，許多患者的 EoE 與食物過敏相關。某些患者也可能伴有哮喘或特應性疾病，如特應性皮炎或過敏性鼻炎。目前，EoE 是以食道內視鏡檢查和旨在檢查嗜酸性細胞增多的食道組織切片檢查而診斷的。目前，治療選項僅限於消除過敏原、改變飲食和使用皮質類固醇。因此，本領域需要能預防或治療嗜酸性食道炎以及預防其復發且無不良副作用的有效治療方法，這種需要尚未得到滿足。

【發明內容】

【0003】 依照本發明的一個方面，提供了一些為受試者治療、預防或減輕嗜酸性食道炎（EoE）之至少一種症狀或徵候的方法。依照本發明這一方面的方法，包括給需要治療的受試者施用一種治療有效量的含介白素-4 受體（IL-4R）抑制劑的醫藥組合物。在某些實施例中，需要治療的受試者顯示出對某種食物過敏原或非食物過敏原的過敏反應。

【0004】 依照本發明之另一方面，提供了一些降低受試者體內 EoE 相關生物標誌物水平的方法。在某些實施例中，所述 EoE 相關生物標誌物選自包括下列生物標誌物的一組生物標誌物：例如，食道嗜酸性細胞、嗜酸性細胞趨化因子-3、骨膜蛋白、血清 IgE（總 IgE 和過敏原特異性 IgE）、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化調節趨化因子（TARC；CCL17）、胸腺基質淋巴生成素（TSLP）、血清嗜酸性細胞陽離子蛋白（ECP），以及嗜酸性細胞產生的神經毒素（EDN）。所述方法包括施用一種治療有效量的含 IL-4R 抑制劑的醫藥組合物。

【0005】 依照本發明之另一方面，提供了一些為需要治療的受試者減輕食道嗜酸性白血球浸潤的方法。在某些實施例中，提供了一些減輕食道炎症的方法。所述方法包括施用一種治療有效量的含 IL-4R 抑制劑的醫藥組合物。在某些實施例中，食道嗜酸性白血球浸潤是以需要治療的受試者之食道內每個高倍視野中多於或等於 15 個嗜酸性細胞來代表的。在某些實施例中，在 IL-4R 抑制劑給藥後第 10 天嗜酸性細胞數目減少了約 50%。

【0006】 在某些實施例中，所述的 IL-4R 抑制劑與第二種治療劑或療法結合施用。

【0007】 在某些實施例中，需要治療的受試者患有併發的疾病或失調，其選自包括食物過敏、特應性皮炎、哮喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎以及遺傳性結締組織疾病的一組疾病或失調。

【0008】 可用於本發明之方法的典型 IL-4R 抑制劑包括，例如，IL-4R 或其配體（IL-4 和/或 IL-13）的小分子化學抑制劑，或以 IL-4R 或其配體為標靶的生物製劑。依照某些實施例，該 IL-4R 抑制劑是一種與 IL-4R α 鏈結合並阻斷 IL-4、IL-13 或 IL-4 和 IL-13 兩者之信號的抗原結合蛋白。在某些實施例中，所述之抗 IL-4R 抗體或抗原結合蛋白包含一個含有 SEQ ID NO: 1 胺基酸序列的重鏈可變區（HCVR）的重鏈互補決定區（HCDR）以及一個含有 SEQ ID NO: 2 胺基酸序列的輕鏈可變區（LCVR）的輕鏈 CDR。一種可用於本發明之方法背景下的這類抗原結合蛋白是一種抗 IL-4R α 抗體，如 dupilumab 單株抗體。

【0009】 在某些實施例中，本發明提供了將本發明之抗體或其抗原結合片段用於製造藥物的方法，為受試者（包括人類）治療或抑制或預防嗜酸性食道炎。

【0010】 在審閱隨後的詳細說明過程中，本發明之其他實施例將變得很明顯。

【0011】 圖 1 顯示了如本文實例 1 所述用流體動力 DNA 傳遞（HDD）法注射 IL25 DNA、隨後用同型對照抗體、抗 mIL-4R mAb 或 IL-13Ra2-mFc 治療的小鼠之血清 IgE 水平。

【0012】 圖 2 顯示了如本文實例 1 所述用上述 HDD 法注射 IL25 DNA、隨後用同型對照抗體、抗 mIL-4R mAb 或 IL-13Ra2-mFc 治療的小鼠之食道組織學評分。

【0013】 圖 3 顯示了以磷酸鹽緩衝液 (PBS) 或花生過敏原提取物 (PAE) 敏化及以 PBS 或 PAE 攻擊的小鼠之食道組織學評分 (如本文中別處所述)。所述小鼠系以抗 mIL-4R mAb 或同型對照抗體治療。

【0014】 圖 4 顯示 (A) 花生過敏原特異性 IgG1 和 (B) 以 PBS 或以花生過敏原提取物 (PAE) 敏化及以 PBS 或 PAE 攻擊的小鼠之血清 IgE 水平。所述小鼠系以抗 mIL-4R mAb 或同型對照抗體治療。

詳細說明

【0015】 在說明本發明之前先要聲明，應該理解，本發明並不局限於所說明的具體方法和實驗條件，因為這些方法和條件是可以改變的。還應理解，本文所用的術語僅出於說明具體實施例之目的，並非意在限制本發明，因為本發明之範圍僅受所附專利申請範圍的限制。

【0016】 除非另有定義，本文所用的所有技術和科學術語均將具有與本發明所屬領域中具有通常知識者通常理解的相同含義。本文中所用的術語「大約」，當用於列出的某一具體數值時，意為該數值可在與所列數值相差不大於 1% 的範圍內變化。例如，本文所用的表述「大約 100」，包括 99 和 101 以及這兩者之間的所有數值 (例如 99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

【0017】 儘管與本文所述的方法和材料類似或相當的任何方法和材料都可用於本發明之實施，但現在說明的是首選的方法和材料。本文所提及的所有出版物均透過引用而以其整體納入本文。

治療、預防或減輕嗜酸性食道炎的方法

【0018】 本發明包括一些為受試者治療、預防或減輕嗜酸性食道炎 (EoE) 之至少一種症狀或徵候的方法。依照本發明這一方面的方法包括給需要治療的受試者施用一種治療有效量的含 IL-4R 抑制劑的醫藥組合物。本文中所用的術語「治療」，無論是動詞還是名詞，均意為暫時地或永久地緩解症狀、消除症狀的起因，或預防或減緩食道嗜酸性發炎症狀的出現。在某些實施例中，本發明之方法可用於治療或減輕 EoE 之至少一種症狀或徵候，包括但不限於食道嗜酸性白血球浸潤、食道壁增厚、食道炎、食道內氣管狀環或突起的出現、胸腹痛、拒食、嘔吐、吞嚥困難以及食物阻塞。

【0019】 本文所用的術語「嗜酸性食道炎」意為一種以食道內異常嗜酸性炎症和食道功能異常為特徵的發炎性疾病。其主要症狀包括但不限於胸腹痛、吞嚥困難、胃灼熱、拒食、嘔吐和食物阻塞。EoE 的臨床病理學特徵是食道壁上的突起或氣管狀環的存在以及食道黏膜的嗜酸性白血球浸潤。目前，EoE 是透過食道內視鏡檢查及隨後的食道黏膜層顯微鏡和生化分析診斷的。取決於受試者的狀況，EoE 可分為過敏性或非過敏性。本發明包括治療過敏性和非過敏性這兩種形式 EoE 的方法。

【0020】 本文所用的表述「需要治療的受試者」意為顯示出嗜酸性食道炎 (EoE) 的一種或多種症狀或徵候和/或已被診斷為嗜酸性食道炎的人類或非人類哺乳動物。在某些實施例中，本發明之方法可用於治療那些顯示出一種或多種 EoE 相關生物標誌物水平上升的患者(在本文中別處說明)。例如，本發明之方法包括將 IL-4R 抑制劑施予 IgE 或嗜酸性細胞趨化因子-3 水平升高的患者。「需要治療的受試者」這一術語還可包括這樣一些受試者，例如，其在治療之前顯示出(或已經顯示出) EoE 的一種或多種徵候，例如食道促炎介質如肥大細胞的過度表達、食道嗜

酸性白血球浸潤、食道壁增厚、吞嚥困難、食物阻塞和胸腹痛和/或 EoE 相關生物標誌物水平升高。該術語還包括顯示出食道內每個高倍視野中有 ≥ 15 個嗜酸性細胞存在的受試者以及周邊嗜酸性細胞計數上升 (>300 細胞/ μ l) 或血清 IgE 上升 (>150 kU/L) 的受試者。

【0021】 在某些實施例中，本方法可用於治療這樣一些受試者，其顯示出在患有慢性食道炎的受試者身上所觀察到的病理和症狀，包括胃食道逆流病 (GERD)。在某些實施例中，「需要治療的受試者」這一術語包括對於抗 GERD 治療無反應或具有抗藥性的受試者。例如，本發明之方法可用於治療對於質子泵抑制劑 (PPI) 具有抗藥性的受試者。在某些實施例中，本方法可用於治療這樣一些受試者，儘管其已經接受了至少約 8 週的 PPI 治療，仍顯示出食道內每個高倍視野中有 ≥ 15 個嗜酸性細胞的存在。

【0022】 在本發明之背景下，「需要治療的受試者」可包括一個更易受 EoE 感染或可能顯示出 EoE 相關生物標誌物水平升高的亞群。例如，「需要治療的受試者」可包括患有一種特應性疾病或失調如食物過敏、特應性皮炎、哮喘、過敏性鼻炎和過敏性結膜炎的受試者。在某些實施例中，術語「需要治療的受試者」包括在 IL-4R 抑制劑給藥之前或給藥之時患有或被診斷為患有選自一組包括特應性皮炎、哮喘、過敏性鼻炎和過敏性結膜炎的疾病或失調的受試者。在某些實施例中，術語「需要治療的受試者」可包括患有遺傳性結締組織疾病的患者。這樣的受試者群體可能顯示出 EoE 相關生物標誌物例如 IgE、嗜酸性細胞趨化因子-3、骨膜蛋白、IL-5 或 IL-13 的水平升高。

【0023】 在某些實施例中，「需要治療的受試者」可包括易對某種過敏原產生過敏反應的受試者。例如，「需要治療的受試者」包括可能顯

示出以下特徵之一的受試者：(a) 當接觸一種或多種過敏原時，易產生過敏反應；(b) 先前對一種或多種過敏原曾顯示出過敏反應；(c) 有已知的過敏史；及/或 (d) 顯示出過敏反應或全身性過敏反應的一種徵兆或症狀。在某些實施例中，所述受試者對與 EoE 相關的某種過敏原過敏，或對使該受試者易受 EoE 感染和/或容易罹患 EoE 的某種過敏原過敏。

【0024】 本文所用的術語「過敏原」包括能在易感者身上引發過敏反應的任何物質、化合物、顆粒或組合物。過敏原可包含於或來源於某種食物，例如奶製品（如牛奶）、禽蛋、小麥、大豆、玉米、黑麥、魚類、貝類、花生以及堅果。或者，過敏原可包含於或來源於一種非食物，例如灰塵（例如含有塵蟎的灰塵）、花粉、昆蟲毒液（例如蜜蜂、黃蜂、蚊子等的毒液）、黴菌、動物皮屑、乳膠、藥物治療、醫藥、豬草、青草和樺木。

【0025】 在某些實施例中，術語「需要治療的受試者」包括對某種食物性過敏原顯示出過敏反應的一個亞群。例如，「需要治療的受試者」可包括對某種食物所包含的過敏原具有過敏反應的受試者，所述食物包括但不限於乳製品、禽蛋、小麥、大豆、玉米、黑麥、魚類、貝類、花生、堅果、牛肉、雞肉、燕麥、大麥、豬肉、四季豆，以及水果如蘋果和鳳梨。

【0026】 在某些實施例中，該術語包括對某種非食物性過敏原過敏的受試者，例如來源於灰塵、黴菌、昆蟲、植物（包括花粉）及寵物（如貓和犬）的過敏原。非食物性過敏原（又稱為環境過敏原或吸入性過敏原）的實例包括但不限於，房屋塵蟎過敏原、花粉過敏原、動物皮屑過敏原、昆蟲毒液、青草過敏原及乳膠。

【0027】 本文所用的「過敏性反應」、「過敏反應」、「過敏症狀」等術語包括過敏的一種或多種徵兆或症狀，選自一組包括蕁麻疹（例如風疹）、血管性水腫、鼻炎、哮喘、嘔吐、打噴嚏、流鼻涕、鼻竇炎、流眼淚、氣喘、支氣管痙攣、呼氣流量峰值（PEF）下降、胃腸道不適、面色潮紅、嘴唇腫脹、舌頭腫脹、血壓下降、全身性過敏反應，以及器官功能障礙/衰竭的徵兆或症狀。「過敏性反應」、「過敏反應」、「過敏症狀」等術語還包括免疫反應，例如 IgE 產生量增加、過敏原特異性免疫球蛋白的產生量增加和/或嗜酸性細胞增多。

【0028】 在某些實施例中，本發明之方法可用於治療年齡 3 歲以下兒童的 EoE。例如，本發明之方法可用於治療不滿 1 個月、不滿 2 個月、不滿 3 個月、不滿 4 個月、不滿 5 個月、不滿 6 個月、不滿 7 個月、不滿 8 個月、不滿 9 個月、不滿 10 個月、不滿 11 個月或不滿 12 個月的嬰兒。在某些實施例中，本發明之方法可用於治療 3 歲以上、4 歲以上、5 歲以上、6 歲以上、7 歲以上、8 歲以上、9 歲以上、10 歲以上、11 歲以上、12 歲以上、13 歲以上、14 歲以上，或 15 歲以上的兒童。

【0029】 本發明還包括減輕食道嗜酸性白血球浸潤的方法。依照本發明這一方面的方法，包括給受試者施用一劑或多劑含 IL-4R 抑制劑的醫藥組合物，以減少或消除例如食道黏膜上的嗜酸性細胞。

【0030】 本文所用的術語「嗜酸性白血球浸潤」是指受試者的器官或組織（包括血液、食道、胃、十二指腸以及迴腸）中嗜酸性細胞的存在。在本發明的背景下，術語「嗜酸性白血球浸潤」是指胃腸道（包括但不限於食道和胃）中某區域的黏膜層中嗜酸性細胞的存在。嗜酸性白血球浸潤系以例如患 EoE 的受試者的食道組織切片檢查分析。依照某些特別的實施例，「嗜酸性白血球浸潤」是指食道內每個高倍視野中有 ≥ 15

個嗜酸性細胞的存在。術語「高倍視野」是指用於觀察組織（例如受試者的食道）中嗜酸性細胞的顯微鏡之標準總放大倍數 400 倍。在某些實施例中，「嗜酸性白血球浸潤」包括白細胞（例如淋巴細胞、嗜中性細胞和肥大細胞）向組織的浸潤。白細胞向例如食道組織的浸潤可以用細胞表面標誌物來檢測，如嗜酸性細胞特異性標誌物（例如 $CD11c^{Low/Neg}$ 、 $SiglecF^+$ 、 $F4/80^+$ 、 $EMR1^+$ 、 $Siglec 8^+$ 和 $MBP2^+$ ）、巨噬細胞特異性標誌物（例如 $CD11b^+$ 、 $F4/80^+$ 、 $CD14^+$ 、 $EMR1^+$ 和 $CD68^+$ ）、嗜中性細胞特異性標誌物（例如 $CD11b^+$ 、 $Ly6G^+$ 、 $Ly6C^+$ 、 $CD11b^+$ 和 $CD66b^+$ ），以及 T-細胞特異性標誌物（例如 $CD3^+ CD4^+ CD8^+$ ）。

【0031】 如本文所用的措詞，食道嗜酸性細胞的減少意味著在患有 EoE 且已經用 IL-4R 抑制劑治療過的受試者之食道中所測得的嗜酸性細胞和其他白細胞的數目，比在相同或相當的但尚未用 IL-4R 抑制劑治療的受試者中所測得的食道嗜酸性細胞至少要少 5%、10%、20%、50%、70%、80%或 90%。在某些實施例中，減輕嗜酸性白血球浸潤意為在食道黏膜切片檢查中檢測出每個高倍視野中少於 15 個嗜酸性細胞，更佳的是少於 10 個嗜酸性細胞、少於 9 個嗜酸性細胞、少於 8 個嗜酸性細胞、少於 7 個嗜酸性細胞、少於 6 個嗜酸性細胞，或高倍視野中少於 5 個嗜酸性細胞。在某些實施例中，食道嗜酸性細胞的減少意為在受試者的食道黏膜上未檢測到嗜酸性細胞。

【0032】 本發明包括一些治療、預防嗜酸性食道炎或減輕嗜酸性食道炎嚴重性的方法，其包括給需要治療的受試者施用一種治療有效量的含 IL-4R 抑制劑的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物以多劑例如作為一個特定的治療給藥方案的一部分施予受試者。例如，所述治療給藥方案可包括給受試者施用多劑藥物組合物，其頻率為約每天一次、每兩天一次、

每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每個月一次、每兩個月一次、每三個月一次、每四個月一次，或以較低頻率給藥。

【0033】 依照某些實施例，本發明之方法包括與另一種治療劑結合，給受試者施用一種治療有效量的含 IL-4R 抑制劑的醫藥組合物。該第二種治療劑可以是選自一組包括下列治療劑的治療劑：例如 IL-1 β 抑制劑、IL-5 抑制劑、IL-9 抑制劑、IL-13 抑制劑、IL-17 抑制劑、IL-25 抑制劑、TNF α 抑制劑、嗜酸性細胞趨化因子-3 抑制劑、IgE 抑制劑、前列腺素 D2 抑制劑、免疫抑制劑、皮質類固醇、糖皮質激素、質子泵抑制劑、減充血劑、抗組胺劑和非類固醇抗炎劑（NSAID）。在某些實施例中，本發明之 IL-4R α 抑制劑可與包括過敏原消除及飲食管理在內的療法結合施用。本文所用的術語「與某某結合」意為所述含 IL-4R 抑制劑的醫藥組合物是與另一種治療劑同時、或在其即將施用之前施予受試者，或在其施用之後立即施予受試者。在某些實施例中，上述另一種治療劑是作為與該 IL-4R 抑制劑的共同配製劑給藥的。在一個相關的實施例中，本發明包括一些方法，其包括給正在接受背景抗過敏治療方案的受試者施用一種治療有效量的含 IL-4R 抑制劑的醫藥組合物。所述背景抗過敏治療方案可包括一個施用例如類固醇、抗組胺、減充血劑、抗 IgE 劑等治療劑的給藥過程。所述 IL-4R 抑制劑可在該背景抗過敏治療方案的基礎上添加。在某些實施例中，所述 IL-4R 抑制劑作為一個「背景逐步減少」方案的一部分添加，其中所述背景抗過敏治療隨時間逐漸地（例如以分階段方式）從受試者的治療中撤出，而 IL-4R 抑制劑則以一種恆定的劑量、或隨時間增加或隨時間下降的劑量施予受試者。

嗜酸性食道炎相關生物標誌物

【0034】 本發明還包括一些涉及 EoE 相關生物標誌物的使用、定量和分析的方法。本文所用的術語「EoE 相關生物標誌物」是指在 EoE 患者體內以一定水平或量存在或可檢測的任何生物反應、細胞類型、參數、蛋白質、多肽、酶、酶活性、代謝物、核酸、碳水化合物，或其他生物分子，該水平或量不同於（例如大於或小於）非 EoE 患者體內存在或可檢測的標誌物之水平或量。典型的 EoE 相關生物標誌物包括但不限於，例如食道嗜酸性細胞、嗜酸性細胞趨化因子-3（CCL26）、骨膜蛋白、血清 IgE（總 IgE 和過敏原特異性 IgE）、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化調節趨化因子（TARC；CCL17）、胸腺基質淋巴生成素（TSLP）、血清嗜酸性細胞陽離子蛋白（ECP），以及嗜酸性細胞產生的神經毒素（EDN）。「EoE 相關生物標誌物」這一術語也包括本領域內已知的基因或基因探針，與未患 EoE 的受試者相比，該基因或基因探針以不同程度表達於 EoE 患者體內。例如，患 EoE 的受試者體內被顯著上調的基因包括但不限於 T 輔助細胞 2（Th2）相關的趨化因子如 CCL8、CCL23 和 CCL26、骨膜蛋白、鈣黏蛋白樣 26，以及 TNF α -誘導蛋白 6（Blanchard et al 2006, *J. Clin. Invest.* 116:536 – 547）。或者，「EoE 相關生物標誌物」還包括由於 EoE 而下調的基因，例如終末分化蛋白（例如絲聚蛋白）（Blanchard et al 2006, *J. Clin. Invest.* 116:536 – 547）。本發明的某些實施例涉及在施予 IL-4R 拮抗劑的同時將這些生物標誌物用於監測疾病逆轉。用於檢測和/或定量 EoE 相關生物標誌物的方法在本領域內是已知的，用於測量此類 EoE 相關生物標誌物的試劑盒可從各種市售來源獲得；各種商業性診斷實驗室也提供測量此類生物標誌物的服務。

【0035】 依照本發明的某些方面，提供了一些治療 EoE 的方法，其包括：(a) 在治療之前或在治療之時選擇顯示出反映疾病狀態的至少一種 EoE 相關生物標誌物水平升高的受試者，以及 (b) 施予該受試者一種含有治療有效量 IL-4R 拮抗劑的醫藥組合物。在本發明這一方面的某些實施例中，受試者是根據升高的 IgE 或嗜酸性細胞趨化因子-3 水平而選擇的。

【0036】 依照本發明的其他一些方面，提供了一些治療 EoE 的方法，其包括給受試者施用一種含治療有效量 IL-4R 拮抗劑的藥物組合物；與給藥前該受試者的生物標誌物水平相比，給受試者施用該藥物組合物導致了給藥後某一時刻至少一個 EoE 相關生物標誌物（例如食道嗜酸性細胞、嗜酸性細胞趨化因子-3、IgE 等）的下降。

【0037】 如本發明所屬技術領域中具有通常知識者所能理解，可透過比較下列兩種水平而確定 EoE 相關生物標誌物的上升或下降：(i) 在含 IL-4R 拮抗劑的醫藥組合物給藥後某一規定時間在受試者體內測得的生物標誌物水平，(ii) 在含 IL-4R 拮抗劑的醫藥組合物給藥之前在患者體內測得的生物標誌物水平（即「基線測量值」）。例如，測量該生物標誌物水平的規定時間可以是在含 IL-4R 拮抗劑的醫藥組合物給藥後約 4 小時、8 小時、12 小時、1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、15 天、20 天、35 天、40 天、50 天、55 天、60 天、65 天、70 天、75 天、80 天、85 天或以上。

【0038】 依照本發明的某些實施例，在施予一種包含 IL-4R 拮抗劑（例如一種抗 IL-4R 抗體）的醫藥組合物之後，受試者可能會顯示出一種或多種 IgE 和/或嗜酸性細胞趨化因子-3 水平的下降。例如，依照本發明，在施予第一劑、第二劑、第三劑或第四劑含有約 75 mg 至約 600 mg

的抗 IL-4R 抗體（例如 dupilumab）的醫藥組合物之後大約第 1 天、第 4 天、第 8 天、第 15 天、第 22 天、第 25 天、第 29 天、第 36 天、第 43 天、第 50 天、第 57 天、第 64 天、第 71 天或第 85 天，受試者可能會顯示出嗜酸性細胞趨化因子-3 從基線下降約 1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或以上（其中「基線」的定義為第一次給藥之前受試者體內嗜酸性細胞趨化因子-3 水平）。類似地，依照本發明，在施予第一劑、第二劑、第三劑或第四劑含有約 75 mg 至約 600 mg 的抗 IL-4R 抗體（例如 dupilumab）的醫藥組合物之後大約第 1 天、第 4 天、第 8 天、第 15 天、第 22 天、第 25 天、第 29 天、第 36 天、第 43 天、第 50 天、第 57 天、第 64 天、第 71 天或第 85 天，受試者可能會顯示出 IgE 從基線下降約 1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或以上（其中「基線」的定義為第一次給藥之前受試者體內 IgE 水平）。

【0039】 本發明還包括一些方法，用於確定受試者是否是可能受益於含 IL-4R 拮抗劑的醫藥組合物的合適受試者。例如，倘若一名受試者在接受含 IL-4R 拮抗劑的醫藥組合物之前，顯示出反映疾病狀態的 EoE 相關生物標誌物水平，則可確定該受試者將是受益於本發明之醫藥組合物（一種包含抗 IL-4R 抗體的組合物）的合適受試者。在一些相關的實施例中，本發明包括一些用於治療合適受試者的方法，例如，該合適的受試者可能由於食物過敏或特應性疾病而更易受 EoE 感染。例如，本發明包括一些給患有食物過敏、特應性皮炎、哮喘、過敏性鼻炎或過敏性結膜炎的受試者施用 IL-4R 拮抗劑的方法。在另一個實例中，本發明包括

給患有 Mendelian 遺傳性結締組織疾病的受試者，例如 Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群、Ehlers Danlos 過度可動症候群（EDS）或關節過度活動症候群（JHS）的患者施用 IL-4R 拮抗劑的方法。這樣的受試者群體可能具有較高的 EoE 相關生物標誌物水平。

【0040】 依照某些示範性實施例，倘若一名受試者顯示出下列一種或多種症狀，則可確定該受試者為抗 IL-4R 治療的合適人選：（i）嗜酸性細胞趨化因子-3 水平為約 30 pg/ml 以上、約 40 pg/ml 以上、約 50 pg/ml 以上、約 100 pg/ml 以上、約 1500 pg/ml 以上、約 200 pg/ml 以上、約 250 pg/ml 以上、約 300 pg/ml 以上、約 350 pg/ml 以上、約 400 pg/ml 以上、約 450 pg/ml 以上，或約 500 pg/ml 以上；或（ii）血清 IgE 水平為約 114 kU/L 以上、約 150 kU/L 以上、約 500 kU/L 以上、約 1000 kU/L 以上、約 1500 kU/L 以上、約 2000 kU/L 以上、約 2500 kU/L 以上、約 3000 kU/L 以上、約 3500 kU/L 以上、約 4000 kU/L 以上、約 4500 kU/L 以上，或約 5000 kU/L 以上；或（iii）受試者食道內每個高倍視野中有 \geq 15 個嗜酸性細胞。其他標準例如 EoE 的其他臨床指標（例如反映 EoE 症狀的食道壁增厚和食物過敏），也可與任何前述的 EoE-相關生物標誌物結合使用，以識別受試者是否是如本文中別處所述的抗 IL-4R 治療的合適人選。

介白素-4 受體抑制劑

【0041】 本發明之方法包括給需要治療的受試者施用一種含介白素-4 受體（IL-4R）抑制劑的治療組合物。本文所用的術語「IL-4R 抑制劑」（本文中亦稱為「IL-4R 拮抗劑」、「IL-4R α 拮抗劑」、「IL-4R 阻斷劑」、「IL-4R α 阻斷劑」等）是與 IL-4R α 配體或 IL-4R 配體結合或與

其相互作用、並抑制或減弱 1 型和/或 2 型 IL-4 受體之正常生物信號傳遞功能的任何藥劑。人源 IL-4R α 含有 SEQ ID NO: 11 的胺基酸序列。所述 1 型 IL-4 受體是一種包含一條 IL-4R α 鏈和一條 γ_c 鏈的二聚化受體。所述 2 型 IL-4 受體是一種包含一條 IL-4R α 鏈和一條 IL-13R α_1 鏈的二聚化受體。1 型 IL-4 受體與 IL-4 相互作用，並受 IL-4 的刺激，而 2 型 IL-4 受體與 IL-4 和 IL-13 兩者相互作用，並受 IL-4 和 IL-13 兩者的刺激。因此，可用於本發明之方法的 IL-4R 抑制劑，可透過阻斷 IL-4 介導的信號傳遞、IL-13 介導的信號傳遞，或同時阻斷 IL-4 和 IL-13 介導的信號傳遞而起作用。因此，本發明之 IL-4R 抑制劑可以防止 IL-4 和/或 IL-13 與 1 型或 2 型受體相互作用。

【0042】 IL-4R 抑制劑類別的非限制性實例包括小分子 IL-4R 抑制劑、抗 IL-4R 適配體、以肽為基礎的 IL-4R 抑制劑（例如「肽抗體」分子）、「受體主體」（例如包含 IL-4R 配體結合域的基因改造分子），以及與人的 IL-4R α 特異性結合的抗體或其抗原結合片段。本文所用的術語「IL-4R 抑制劑」還包括與 IL-4 和/或 IL-13 特異性結合的抗原結合蛋白。

抗 IL-4R α 抗體及其抗原結合片段

【0043】 依照本發明之某些示範性實施例，該 IL-4R 抑制劑是一種抗 IL-4R α 抗體或其抗原結合片段。本文所用的術語「抗體」包括由四條多肽鏈，即兩條重（H）鏈和兩條輕（L）鏈，以二硫鍵相互連接而組成的免疫球蛋白分子及其多聚體（例如 IgM）。在一個典型的抗體中，每條重鏈均包含一個重鏈可變區（本文簡稱為 HCVR 或 V_H）和一個重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域，C_{H1}、C_{H2} 和 C_{H3}。每條輕鏈均包

含一個輕鏈可變區（本文中縮寫為 LCVR 或 V_L ）和一個輕鏈恆定區。該輕鏈恆定區包含一個結構域（ C_L1 ）。 V_H 和 V_L 區可進一步分為被稱為互補決定區（CDR）的高變區，其中散布著較保守的稱為框架區（FR）的區域。每個 V_H 和 V_L 均由三個 CDR 和四個 FR 組成，從胺基端到羧基端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 和 FR4。在本發明之另一些實施例中，抗 IL-4R 抗體（或其抗原結合部分）的框架區 FR 可能與人類種系序列相同，或可能經過天然或人工的修飾。一個胺基酸共有序列可根據兩個或兩個以上 CDR 的並排分析而定義。

【0044】 本文所用的術語「抗體」還包括完整抗體分子的抗原結合片段。本文所用的抗體的「抗原結合部分」、抗體的「抗原結合片段」等術語，包括與一個抗原特異性結合而形成複合體的任何天然產生的、可以酶促方式獲得的、合成的或基因改造的多肽或糖蛋白。抗體的抗原結合片段可以利用任何適宜的標準技術，例如蛋白水解消化或涉及編碼抗體可變區和恆定區（可選）的 DNA 之操縱和表達的重組基因改造技術，從例如完整的抗體分子衍生。這樣的 DNA 是已知的及/或很容易從例如市售來源、DNA 庫（包括例如噬菌體-抗體庫）獲得，或可以合成。該 DNA 可以測序且以化學方法或分子生物學技術加以操縱，例如將一個或多個可變區和/或恆定區排列成一種適宜的構型，或引入密碼子、產生半胱胺酸殘基、修飾、添加或刪除胺基酸等。

【0045】 抗原結合片段的非限制性實例包括：(i) Fab 片段；(ii) F(ab')₂ 片段；(iii) Fd 片段；(iv) Fv 片段；(v) 單鏈 Fv (scFv) 分子；(vi) dAb 片段；以及 (vii) 由模擬該抗體高變區（例如一個孤立的互補決定區 CDR，如 CDR3 肽）或一個 FR3-CDR3-FR4 構型約束肽的胺基酸殘基組成的最小識別單位。本文所用的「抗原結合片段」這一表述還包括其他基因改

造的分子，如結構域特異性抗體、單域抗體、結構域刪除的抗體、嵌合抗體、CDR 嫁接的抗體、雙抗體、三聚抗體、四聚抗體、微型抗體、納米抗體(例如單價納米抗體、二價納米抗體等)、小模塊免疫藥物(SMIP)，以及鯊魚可變 IgNAR 域。

【0046】 一個抗體的抗原結合片段通常會包含至少一個可變區。可變域可以是任何大小或具有任何胺基酸組成，且通常會包含至少一個鄰近一個或多個框架序列或位於其中的 CDR。在含有與 V_L 區相關聯之 V_H 區的抗原結合片段中，該 V_H 區和 V_L 區的相對位置可為任何適宜的排列。例如，該可變區可以是二聚化的且含有 V_H - V_H 、 V_H - V_L 或 V_L - V_L 二聚體。或者，抗體的抗原結合片段可含有一個單一的 V_H 區或 V_L 區。

【0047】 在某些實施例中，一個抗體的抗原結合片段可含有與至少一個恆定區共價連接的至少一個可變區。在本發明之抗體的抗原結合片段內可發現的可變區和恆定區的非限制性典型的構型包括：(i) V_H - C_H1 ；(ii) V_H - C_H2 ；(iii) V_H - C_H3 ；(iv) V_H - C_H1 - C_H2 ；(v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ；(vi) V_H - C_H2 - C_H3 ；(vii) V_H - C_L ；(viii) V_L - C_H1 ；(ix) V_L - C_H2 ；(x) V_L - C_H3 ；(xi) V_L - C_H1 - C_H2 ；(xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ；(xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ；以及(xiv) V_L - C_L 。在可變區和恆定區的任何構型中，包括上述任何典型的構型中，該可變區和恆定區可直接相互連接或可通過一個完整或部分的鉸鏈區或連接區連接。一個鉸鏈區可含有至少 2 個(例如 5、10、15、20、40、60 個或以上)胺基酸，其在一個單一肽分子中相鄰的可變區和/或恆定區之間形成一種柔性或半柔性連接。此外，本發明之抗體的抗原結合片段可包含上述可變區和恆定區任何構型的同二聚體或異二聚體(或其他多聚體)，該可變區和恆定區以非共價鍵相互連接和/或與一個或多個單一 V_H 區或 V_L 區(例如通過二硫鍵)連接。

【0048】 本文所用的術語「抗體」還包括多特異性（例如雙特異性）抗體。一個多特異性抗體或抗體的抗原結合片段通常包含至少兩個不同的可變區，其中每個可變區都能與另一個抗原或同一抗原的不同表位特異性結合。對於任何多特異性抗體形式，均可利用本領域內可利用的常規技術，使其適應於涉及本發明之抗體或抗體的抗原結合片段的用途。例如，本發明包括使用雙特異性抗體的方法，其中免疫球蛋白的一臂對 IL-4R α 或其片段具有特異性，而免疫球蛋白的另一臂則對第二種治療靶標具有特異性或與一治療基團綴合。可用於本發明之示範性雙特異性形式包括但不限於，例如基於 scFv 的形式或雙體雙特異性形式、IgG-scFv 融合體、雙可變域(DVD)-Ig、四源雜交瘤、knobs-into-holes、共同輕鏈（例如共同輕鏈與 knobs-into-holes 結合等）、CrossMab、CrossFab、(SEED)body、白胺酸拉煉、Duobody、IgG1/IgG2、雙重作用的 Fab (DAF)-IgG，以及 Mab² 雙特異性形式（關於前述諸形式的評論，請參閱例如 Klein *et al.* 2012, mAbs 4:6, 1-11 以及其中引用的參考文獻）。雙特異性抗體也可藉由肽與核酸的綴合作用來構建，例如，使用具有正交化學反應活性的非天然胺基酸來產生位點特異性抗體與寡核苷酸的綴合物，該綴合物再自行組合成具有一定組成、化合價及幾何形狀的多聚複合物。（參閱，例如 Kazane *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* [Epub:Dec. 4, 2012]）。

【0049】 用於本發明之方法的抗體可以是人源抗體。本文所用的術語「人源抗體」意在包括含有衍生自人類種系免疫球蛋白序列的可變區和恆定區的抗體。然而，本發明之人源抗體仍可包括並非由人類種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基（例如透過體外隨機誘變或位點特異性誘變或透過體內體細胞突變所引入的突變），例如可在 CDR 中尤其是在 CDR3 中包括這種胺基酸殘基。但是，本文所用的術語「人源抗體」並

不意圖包括這樣的抗體：其中衍生自另一哺乳動物物種如小鼠的 CDR 序列被移植到人源框架序列上。

【0050】 用於本發明之方法的抗體可以是重組人源抗體。本文所用的術語「重組人源抗體」意在包括所有以重組方法製備、表達、產生或分離的人源抗體，例如用轉染到宿主細胞中的重組表達載體表達的抗體（將在下文進一步描述），從重組的、組合的人抗體庫分離的抗體（將在下文進一步描述），從人類免疫球蛋白基因轉基因的動物（例如小鼠）分離的抗體（參閱例如 Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res.20:6287-6295），或者以任何其他涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接到其他 DNA 序列的方法所製備、表達、產生或分離的抗體。這類重組人源抗體含有衍生自人類種系免疫球蛋白序列的可變區和恆定區。但是，在某些實施例中，這類重組人源抗體經受體外誘變（或者，當使用人類 Ig 序列轉基因動物時，經受體內體細胞誘變），從而使得該重組抗體的 V_H 區和 V_L 區的胺基酸序列成為這樣的序列：它們雖然衍生自人類種系 V_H 序列和 V_L 序列並與它們相關，但也許並不天然地以活體狀態存在於人源抗體種系之中。

【0051】 依照某些實施例，用於本發明之方法的抗體與 IL-4R α 特異性結合。「特異性結合」或類似術語意為一個抗體或抗原結合片段與一個在生理條件下相對穩定的抗原形成複合體。確定一個抗體是否與抗原特異性結合的方法是本領域內眾所周知的，包括例如平衡透析、表面電漿子共振等方法。例如，如本發明之背景下所用的術語與 IL-4R α 「特異性結合」的抗體包括與 IL-4R α 結合的抗體或其部分，經表面電漿子共振技術測量，其 K_D 小於約 1000 nM、小於約 500 nM、小於約 300 nM、小於約 200 nM、小於約 100 nM、小於約 90 nM、小於約 80 nM、小於

約 70 nM、小於約 60 nM、小於約 50 nM、小於約 40 nM、小於約 30 nM、小於約 20 nM、小於約 10 nM、小於約 5 nM、小於約 4 nM、小於約 3 nM、小於約 2 nM、小於約 1 nM 或小於約 0.5 nM。但是，與人類 IL-4R α 特異性結合的分離抗體對於其他抗原，如源自其他(非人類)物種的 IL-4R α 分子，可具有交叉反應性。

【0052】 依照本發明之某些示範性實施例，該 IL-4R 抑制劑是一種抗 IL-4R α 抗體或其抗原結合片段，其包含一個重鏈可變區 (HCVR)、一個輕鏈可變區 (LCVR)，及/或一些含有如美國第 7,608,693 號專利所述的抗 IL-4R 抗體的任何胺基酸序列的互補決定區 (CDR)。在某些示範性實施例中，可用於本發明之方法的抗 IL-4R α 抗體或其抗原結合片段，包含一個含有 SEQ ID NO: 1 胺基酸序列的重鏈可變區 (HCVR) 的重鏈互補決定區 (HCDR)，以及一個含有 SEQ ID NO: 2 胺基酸序列的輕鏈可變區 (LCVR) 的輕鏈互補決定區 (LCDR)。依照某些實施例，該抗 IL-4R α 抗體或其抗原結合片段含有 3 個 HCDR (HCDR1、HCDR2 和 HCDR3) 及 3 個 LCDR (LCDR1、LCDR2 和 LCDR3)，其中 HCDR1 含有 SEQ ID NO: 3 胺基酸序列；HCDR2 含有 SEQ ID NO: 4 胺基酸序列；HCDR3 含有 SEQ ID NO: 5 胺基酸序列；LCDR1 含有 SEQ ID NO: 6 胺基酸序列；LCDR2 含有 SEQ ID NO: 7 胺基酸序列；LCDR3 含有 SEQ ID NO: 8 胺基酸序列。在其他一些實施例中，抗 IL-4R 抗體或其抗原結合片段包含一個含有 SEQ ID NO: 1 序列的 HCVR 以及一個含有 SEQ ID NO: 2 序列的 LCVR。依照某些示範性實施例，本發明之方法包括使用本領域內稱為 dupilumab 的抗 IL-4R α 抗體，或其生物等效物。

【0053】 在某些特別的實施例中，本發明之方法包括使用一種抗小鼠抗 IL-4R 抗體或其抗原結合片段，其包含一個 SEQ ID NO: 9 之 HCVR

序列，以及一個 SEQ ID NO: 10 之 LCVR 序列。在一個示範性實施例中，本發明的方法包括在減輕小鼠嗜酸性食道炎模型的食道嗜酸性白血球浸潤過程中，使用一種抗小鼠抗 IL-4R 抗體（「抗-mIL-4R α 」）。

【0054】 其他可在本發明之方法背景下使用的抗 IL-4R α 抗體包括，例如在本領域內被稱為 AMG317 的抗體（Corren *et al.*, 2010, *Am J Respir Crit Care Med.*, 181(8):788-796），或美國第 7,186,809 號專利、美國第 7,605,237 號專利、美國第 7,608,693 號專利或美國第 8,092,804 號專利所闡述的任何抗 IL-4R α 抗體。

【0055】 在本發明之方法背景下使用的抗 IL-4R α 抗體可具有 pH 值依賴性結合特徵。例如，與中性 pH 值條件相比，用於本發明之方法的抗 IL-4R α 抗體在酸性 pH 值條件下，可顯示與 IL-4R α 較弱的結合。或者說，與中性 pH 值條件相比，本發明之抗 IL-4R α 抗體在酸性 pH 值條件下，可顯示與其抗原增強的結合。「酸性 pH」這一表述包括小於約 6.2 的 pH 值，例如約 6.0、5.95、5.9、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0，或更低的 pH 值。本文所用的表述「中性 pH」，意為約 7.0 至約 7.4 的 pH 值。「中性 pH」這一表述包括約 7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35 以及 7.4 的 pH 值。

【0056】 在某些情況下，「與中性 pH 條件相比、在酸性 pH 條件下與 IL-4R α 較弱的結合」是以該抗體與 IL-4R α 在酸性 pH 條件下結合的 K_D 值與該抗體與 IL-4R α 在中性 pH 條件下結合的 K_D 值之比率表示的（反之亦然）。例如，出於本發明之目的，如果該抗體或其抗原結合片段顯示出約為 3.0 或更高的酸性/中性 K_D 比率，該抗體或其抗原結合片段即可被視為顯示出「與中性值 pH 條件相比、在酸性 pH 條件下與 IL-4R α

較弱的結合」。在某些示範性實施例中，本發明之抗體或其抗原片段的酸性/中性 KD 比率可為約 3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0 或以上。

【0057】 具有 pH 依賴性結合特徵的抗體可透過例如篩選一組與某一特定抗原在酸性 pH 條件下之結合比中性 pH 條件下之結合較弱（或較強）的抗體獲得。此外，抗原結合域在胺基酸水平上的修飾可產生具有 pH 依賴性特徵的抗體。例如，用組胺酸殘基替換抗原結合域中（例如 CDR 中）一個或多個胺基酸，即可獲得相對於中性 pH 條件、在酸性 pH 條件下與抗原結合較弱的抗體。本文所用的表述「酸性 pH」，意為 6.0 或以下的 pH 值。

醫藥組合物

【0058】 本發明包括一些方法，其包括給受試者施用一種包含於醫藥組合物中的 IL-4R 抑制劑。本發明之醫藥組合物可與適宜的載體、賦形劑以及賦予藥物各種適宜特性如轉移、遞送、耐受性等的其他試劑一起配製。在以下這本所有藥劑化學師都知道的處方集裏可以找到許多適宜的配方：雷明登藥學大全（Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA）。這些配方包括，如粉劑、糊劑、油膏、凝膠、蠟劑、油劑、脂類、脂質（陽離子或陰離子）囊泡（如 LIPOFECTIN™）、DNA 綴合物、無水吸收性糊劑、水包油或油包水乳劑、乳膠狀碳蠟（各種分子量的聚乙二醇）、半固體狀凝膠以及含有碳

蠟的半固體狀混合物。還可參閱 Powell et al. *Compendium of excipients for parenteral formulations*, PDA (1998) *J Pharm Sci Technol* 52:238-311。

【0059】 已知有各種藥物遞送系統可用於本發明之醫藥組合物的給藥，例如脂質體封裝、微顆粒、微膠囊、能表達突變病毒的重組細胞、受體介導的胞吞作用（參閱如 Wu et al., 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432）。給藥方法包括但不限於皮內、肌內、腹腔內、靜脈、皮下、鼻內、硬膜外以及經口。該組合物可經由任何方便的途徑給藥，例如，輸注或快速注射，經上皮或黏膜（例如口腔黏膜、直腸和腸黏膜等）吸收，並可與其他生物活性劑一起給藥。

【0060】 本發明之醫藥組合物可用標準的針頭和注射器經皮下或靜脈給藥。此外，對於皮下給藥，一種筆型給藥裝置可方便地用於本發明之醫藥組合物的給藥。這種筆型給藥裝置可以是可重複使用型或一次性使用型。可重複使用的筆型給藥裝置一般採用一種可更換的含醫藥組合物的藥筒。一旦藥筒內所有醫藥組合物均已輸出、藥筒變空，則可方便地丟棄空藥筒，並用一個含有醫藥組合物的新藥筒取代。然後，該筆型給藥裝置即可重複使用。在一次性使用的筆型給藥裝置中，沒有可更換的藥筒。而是，該一次性使用的筆型給藥裝置具有一個預先灌滿醫藥組合物的貯液器。一旦該貯液器內醫藥組合物用完，整個裝置則被丟棄。

【0061】 在某些情況下，該醫藥組合物可用一種控釋系統給藥。在一個實施例中，使用一種泵。在另一個實施例中，可採用聚合材料；參閱 *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。在又一個實施例中，可將一種控釋系統置於該組合物靶標附近，從而只需要使用全身性劑量的一小部分（參閱例如，Goodson, 1984, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra,

vol. 2, pp.115-138)。在 Langer, 1990, Science 249:1527-1533 的綜述中討論了其他控釋系統。

【0062】 注射用製劑可包括靜脈注射、皮下、皮內和肌內注射、滴注輸液等劑型。這些注射用製劑可以已知的方法製備。例如，可以將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化在常規用於注射的無菌水性介質或油性介質中，以製備該注射用製劑。作為注射用的水性介質有例如生理鹽水、含葡萄糖和其他助劑的等滲溶液等，可結合使用適當的增溶劑，如醇（如乙醇）、多元醇（如丙二醇、聚乙二醇），非離子型表面活性劑[例如聚山梨醇酯 80、HCO-50（氫化蓖麻油的聚氧乙烯（50 mol）加合物）]等。作為油性介質，可採用例如芝麻油、豆油等，可結合使用增溶劑，如苯甲酸苯甲酯、苯甲醇等。如此製備的注射液最好是裝入一種適當的安瓿瓶中。

【0063】 有利的是，上述口服或胃腸外使用的醫藥組合物是製備成單位劑量的劑型，以容納一次劑量的活性成分。這種單位劑量的劑型包括例如片劑、丸劑、膠囊、注射液（安瓿）、栓劑等。

【0064】 可用於本發明之背景下的含抗 IL-4R 抗體的典型醫藥組合物已在例如美國第 2012/0097565 號專利申請公開書中披露。

劑量

【0065】 依照本發明之方法施予受試者的 IL-4R 抑制劑（例如抗 IL-4R α 抗體）的量一般都是治療有效量。本文所用的短語「治療有效量」是指導致以下一種或多種效果的 IL-4R 拮抗劑的劑量：（a）嗜酸性食道炎症狀嚴重性下降或持續時間縮短；（b）食道嗜酸性細胞數目下降；（c）過敏反應的預防或減輕；以及（d）對常規過敏療法（例如抗組胺、

減充血劑、鼻腔或吸入型類固醇、抗 IgE 治療、腎上腺素等) 的使用或需要減少。

【0066】 在抗 IL-4R α 抗體的情況下，治療有效量可以是從約 0.05 mg 至約 600 mg 的抗 IL-4R 抗體，例如約 0.05 mg、約 0.1 mg、約 1.0 mg、約 1.5 mg、約 2.0 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg、約 280 mg、約 290 mg、約 300 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg、約 350 mg、約 360 mg、約 370 mg、約 380 mg、約 390 mg、約 400 mg、約 410 mg、約 420 mg、約 430 mg、約 440 mg、約 450 mg、約 460 mg、約 470 mg、約 480 mg、約 490 mg、約 500 mg、約 510 mg、約 520 mg、約 530 mg、約 540 mg、約 550 mg、約 560 mg、約 570 mg、約 580 mg、約 590 mg，或約 600 mg。在某些實施例中，施用 300 mg 抗 IL-4R 抗體。

【0067】 每次劑量中所含 IL-4R 抑制劑的量可表示為毫克抗體/每公斤患者體重 (即 mg/kg)。例如，以患者體重計，可以約 0.0001 至約 100 mg/kg 的劑量將 IL-4R 抑制劑施予患者。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示了如本文實例 1 所述用流體動力 DNA 傳遞 (HDD) 法注射 IL25 DNA、隨後用同型對照抗體、抗 mIL-4R mAb 或 IL-13Ra2-mFc 治療的小鼠之血清 IgE 水平。

圖 2 顯示了如本文實例 1 所述用上述 HDD 法注射 IL25 DNA、隨後用同型對照抗體、抗 mIL-4R mAb 或 IL-13Ra2-mFc 治療的小鼠之食道組織學評分。

圖 3 顯示了以磷酸鹽緩衝液 (PBS) 或花生過敏原提取物 (PAE) 敏化及以 PBS 或 PAE 攻擊的小鼠之食道組織學評分 (如本文中別處所述)。所述小鼠系以抗 mIL-4R mAb 或同型對照抗體治療。

圖 4 顯示 (A) 花生過敏原特異性 IgG1 和 (B) 以 PBS 或以花生過敏原提取物 (PAE) 敏化及以 PBS 或 PAE 攻擊的小鼠之血清 IgE 水平。所述小鼠系以抗 mIL-4R mAb 或同型對照抗體治療。

【實施方式】

實例

【0068】 舉出以下實例是為了向本發明所屬領域中具有通常知識者就如何利用本發明之方法和組合物提供一個完整的公開和說明，並非是為了限制本發明人視為其發明的範圍。業已作出努力以確保所用數據 (例如劑量、溫度等) 的準確性，但也應考慮到某些實驗誤差和偏差。除非另有說明，份數是指重量份數，分子量是指平均分子量，溫度是指攝氏度，壓力是指大氣壓或接近大氣壓。

實例 1：抗 IL-4R 抗體減輕 IL-25-流體動力 DNA 傳遞 (HDD) 驅動的小鼠模型的嗜酸性食道炎

【0069】 在此實例中，評估了 IL-4R α 阻斷作用對 IL25-流體動力 DNA 傳遞 (HDD) 小鼠模型嗜酸性食道炎的影響。此模型是基於這樣一種觀察：誘導的 IL-25 表達導致 IL-13 經由 IL-4R α /IL-13R 異源二聚體受體傳遞信號，

從而導致胃腸道的嗜酸性細胞增多症，包括食道嗜酸性白血球浸潤和黏液的產生。

【0070】 於第 0 天，以流體動力 DNA 傳遞 (HDD) 法，以 25 μ g DNA/小鼠的劑量，給 Balb/c 小鼠注射表達小鼠 IL25 DNA 的質粒 (pRG977/mIL25, n=17) 或空白載體 (pRG977, n=4) (參閱，例如，Liu *et al.* 1999, *Gene Therapy* 6:1258-1266)。將該質粒在 PBS 中稀釋，並以大劑量 (體重之 10% [mL]) 和高注射率 (每劑注射時間為 6-8 秒) 注入尾部靜脈。分別於第 1、3、6 和第 9 天，用皮下 (SQ) 注射的抗小鼠 IL-4R 抗體 (抗-mIL-4R α) 或同型對照抗體或 IL-13 受體 α 單位與小鼠 Fc 區的融合蛋白 (IL-13Ra2-mFc，作為誘餌受體；Yasunaga *et al* 2003; *Cytokine* 24: 293-303) 治療經注射 pRG977/mIL25 DNA 的小鼠。每次劑量均以體重計為 50 mg/kg。在此實例中所用的抗 mIL-4R α 抗體是一種包含一個 HCVR 和一個 LCVR 的抗體，該 HCVR 和 LCVR 分別含有一個 SEQ ID NO: 9 和 SEQ ID NO: 10 的胺基酸序列。該 IL-13Ra2-mFc 構建體含有 SEQ ID NO: 12 胺基酸序列。於第 12 天對小鼠施以安樂死以進行食道和血液分析。採集血樣，以 ELISA 法檢測總血清 IgE 水平。

【0071】 將採自每隻小鼠的食道固定，以石蠟包埋，並用蘇木精/伊紅染色。對切片進行病理學評分，並對嗜酸性白血球浸潤水平評分如下：

0 分：食道壁厚度無變化，無白血球浸潤；

1 分：在黏膜下層檢測到低度至中度白血球浸潤；

2 分：在黏膜下層檢測到中度至重度白血球浸潤，食道壁有可檢測的增厚現象；

3 分：導致食道壁顯著增厚的嚴重白血球浸潤。

【0072】 給每根食道的近端、中段和遠端部分分別評分，每隻動物的最終得分是此三個數值的平均值。

【0073】 經注射 IL25 且以同型對照抗體或 IL-13Ra2-mFc 融合蛋白治療的小鼠顯示出血清 IgE 水平升高，與以 IL-13Ra2-mFc 治療相比，在用抗 mIL-4R α mAb 治療的小鼠中該水平顯著下降（參閱圖 1）。組織學評分結果顯示於圖 2。抗 mIL-4R α mAb 和 IL-13Ra2-mFc 兩者均使食道的病理學評分下降約 50%（參閱圖 2）。先將 t 檢定用於計算統計意義；但是，將 ANOVA 檢定（或非參數 Kruskal-Wallis 檢定）用於以後的分析。

實例 2：抗 IL-4R 抗體減輕花生過敏小鼠模型的食道嗜酸性白血球浸潤

【0074】 在此實例中，評估了 IL-4R α 阻斷作用對花生過敏原引起的小鼠模型嗜酸性食道炎的影響。

【0075】 於第 0 天和第 14 天，用 1 mg 鋁鹽（明礬）佐劑中所含的 200 μ g 花生過敏原提取物（PAE）敏化 Balb/c 小鼠。三週後，於第 21 天，用溶於 50 μ L 磷酸鹽緩衝液（PBS）的 100 μ g PAE 經鼻腔攻擊小鼠。於第 24、27 和 30 天重複上述攻擊。從第 21 天開始，除了一組被攻擊的小鼠不予治療外，給另兩組小鼠注射 25 mg/kg 抗 IL-4R 抗體（如上所述的「抗 mIL-4R mAb」）或同型對照抗體 IgG1。從第 21 天開始，每週治療兩次。於第 31 天用 PEA 最終攻擊後 24 小時，對小鼠施以安樂死，採集血樣和食道檢體。

【0076】 將食道固定在福爾馬林緩衝液中，石蠟包埋並用 H&E 給組織切片染色。以設盲的方式，對白血球浸潤和炎症的程度評分，使用以下評分標準：0 = 食道壁厚度無變化，無白血球浸潤；1 = 黏膜下層檢測到低度至中度白血球浸潤；2 = 黏膜下層有中度至重度白血球浸潤，可檢測的食道壁增厚；3 = 導致食道壁顯著增厚的嚴重白血球浸潤。佔總長 25% 的每段食

道各得一個評分（每根食道共 4 個評分），計算其平均值並以「評分/小鼠」表示。

【0077】 為細胞分類計數和測定活性，於 37°C 用 Liberase DL 酶將食道組織消化 30 分鐘（每組 n=5）。用 Liberase DL 酶消化之後，過濾細胞懸浮液，用嗜酸性細胞特異性標誌物、T 細胞特異性標誌物、嗜中性球特異性標誌物和巨噬細胞特異性標誌物給細胞染色，並以流式細胞儀分析。用抗 CD3 和抗 CD28 抗體刺激從 Liberase DL 消化的食道分離出的細胞，以激活 T 細胞，並培養 3 天。以 ELISA 法測定組織培養上清液中 Th2 型細胞介素 (IL-13、IL-10 和 IL-4) 的水平。

【0078】 未經花生過敏原敏化和攻擊的那組小鼠平均評分為 0。被敏化和攻擊但未經治療的小鼠評分為 0.925 ± 0.497 （平均值 \pm SD），被敏化和攻擊並經同型對照抗體或抗-mIL-4R mAb 治療的小鼠評分各為 0.975 ± 0.615 和 0.725 ± 0.652 。依照單向 ANOVA 檢定法，在同型對照治療、抗 mIL-4R mAb 治療或未經治療的各組之間的差異無統計學意義（如圖 3 所示）。

【0079】 還在屍體解剖時以心臟穿刺採集血樣，以 ELISA 法分析血清中總 IgE 水平和花生特異性 IgG1 (PAE 特異性 IgG1) 水平。簡言之，為進行 PAE 特異性 IgG1 檢測，將塗覆 PAE 的培養板與倍增稀釋的血清樣本一起孵育，然後再與抗小鼠 IgG1-HRP 綴合抗體一起孵育。IgG1 血清水平的相對水平以效價代表（OD450 乘以為達到 $OD450 \leq 0.5$ 所需的稀釋倍數）。為檢測總 IgE 水平，將倍增稀釋的血清樣本與抗 IgE 捕獲抗體在 96 孔板上一起孵育，並用生物素標記的抗小鼠 IgE 二級抗體檢測 IgE 抗體。使用 HRP 標記的純化小鼠 IgE 作為標準。

【0080】 未敏化和未受攻擊的小鼠血液中 PAE 特異性 IgG1 和總 IgE 水平分別為 439 ± 17.25 U 和 644 ± 337.7 ng/ml。在 PAE 敏化和攻擊但不進一

步治療的小鼠中，PAE 特異性 IgG1 和總 IgE 水平分別上升至 57822 ± 8455 U 和 2857 ± 1149 ng/ml。用同型對照抗體治療的小鼠顯示出 PAE 特異性 IgG1 為 61304 ± 17293 U 以及 IgE 為 2516 ± 1613 ng/ml。與同型對照抗體治療或未經治療的小鼠相比，用抗 mIL-4R α mAb 治療未顯著地影響 PAE 特異性 IgG1 水平 (48128 ± 22691 U)，但顯著地降低了總血清 IgE 水平 (300 ± 187.8 ng/ml) (如圖 4 所示)。

【0081】 本發明之範圍將不受本文所述特定實施例的限制。的確，除了本文所述之實施例以外，對於本領域習知技藝人士而言，基於上述說明和附圖，本發明之各種修改形式也將變得很明顯。這些修改形式也屬於所附權利訴求的範圍。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】無

【序列表】 (請換頁單獨記載)

103402-序列表

序列表

<110> 再生元醫藥公司

<120> 藉由投與IL-4R抑制劑治療嗜酸性食道炎的方法

<130> 9110-TW

<150> 61/844978

<151> 2013-07-11

<160> 12

<170> 用於Windows 4.0版的FastSEQ軟體

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCVR

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LCVR

<400> 2

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

103402-序列表

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

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

<220>
 <223> HCDR1

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

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

<220>
 <223> HCDR2

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

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

<220>
 <223> HCDR3

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

<210> 6

103402-序列表

<211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LCDR1

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

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

<220>
 <223> LCDR2

<400> 7
 Leu Gly Ser
 1

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

<220>
 <223> LCDR3

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

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

<220>
 <223> HCVR-小鼠代用 Ab

<400> 9
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Asp Asn Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

103402-序列表

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 10
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LCVR-小鼠代用 Ab

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

<210> 11
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> 人類

<220>
 <223> IL-4R α

<400> 11
 Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile
 1 5 10 15
 Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr
 35 40 45
 Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu
 50 55 60
 Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala
 65 70 75 80
 Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val

103402-序列表

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

<210> 12
 <211> 547
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> IL13Ra2 - mIgG2a
 aa 1-311: 小鼠IL-13Ra2 (E23-S333)
 aa 312-314: 连接子
 aa315-547: 小鼠IgG2a Fc (E127 - K359)

<400> 12

Glu	Ile	Lys	Val	Asn	Pro	Pro	Gln	Asp	Phe	Glu	Ile	Leu	Asp	Pro	Gly		
1				5					10					15			
Leu	Leu	Gly	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Trp	Lys	Pro	Pro	Val	Val	Ile	Glu		
		20						25					30				
Lys	Phe	Lys	Gly	Cys	Thr	Leu	Glu	Tyr	Glu	Leu	Lys	Tyr	Arg	Asn	Val		
		35					40					45					
Asp	Ser	Asp	Ser	Trp	Lys	Thr	Ile	Ile	Thr	Arg	Asn	Leu	Ile	Tyr	Lys		
		50				55					60						
Asp	Gly	Phe	Asp	Leu	Asn	Lys	Gly	Ile	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Thr	His		
65				70					75					80			
Leu	Ser	Glu	His	Cys	Thr	Asn	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Ser	Pro	Trp	Ile		
				85					90					95			
Glu	Ala	Ser	Tyr	Gly	Ile	Ser	Asp	Glu	Gly	Ser	Leu	Glu	Thr	Lys	Ile		
			100					105					110				
Gln	Asp	Met	Lys	Cys	Ile	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Gln	Tyr	Leu	Val	Cys	Ser		
		115					120					125					
Trp	Lys	Pro	Gly	Lys	Thr	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Asn	Tyr	Thr	Met	Phe		
		130				135					140						
Phe	Trp	Tyr	Glu	Gly	Leu	Asp	His	Ala	Leu	Gln	Cys	Ala	Asp	Tyr	Leu		
145				150					155					160			
Gln	His	Asp	Glu	Lys	Asn	Val	Gly	Cys	Lys	Leu	Ser	Asn	Leu	Asp	Ser		
				165					170					175			
Ser	Asp	Tyr	Lys	Asp	Phe	Phe	Ile	Cys	Val	Asn	Gly	Ser	Ser	Lys	Leu		
		180						185					190				
Glu	Pro	Ile	Arg	Ser	Ser	Tyr	Thr	Val	Phe	Gln	Leu	Gln	Asn	Ile	Val		
		195					200					205					

103402-序列表

Lys Pro Leu Pro Pro Glu Phe Leu His Ile Ser Val Glu Asn Ser Ile
 210 215 220
 Asp Ile Arg Met Lys Trp Ser Thr Pro Gly Gly Pro Ile Pro Pro Arg
 225 230 235 240
 Cys Tyr Thr Tyr Glu Ile Val Ile Arg Glu Asp Asp Ile Ser Trp Glu
 245 250 255
 Ser Ala Thr Asp Lys Asn Asp Met Lys Leu Lys Arg Arg Ala Asn Glu
 260 265 270
 Ser Glu Asp Leu Cys Phe Phe Val Arg Cys Lys Val Asn Ile Tyr Cys
 275 280 285
 Ala Asp Asp Gly Ile Trp Ser Glu Trp Ser Glu Glu Glu Cys Trp Glu
 290 295 300
 Gly Tyr Thr Gly Pro Asp Ser Gly Pro Gly Glu Pro Arg Gly Pro Thr
 305 310 315 320
 Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly
 325 330 335
 Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met
 340 345 350
 Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
 355 360 365
 Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
 370 375 380
 His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu
 385 390 395 400
 Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
 405 410 415
 Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile
 420 425 430
 Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val
 435 440 445
 Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr
 450 455 460
 Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu
 465 470 475 480
 Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro
 485 490 495
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
 500 505 510
 Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val
 515 520 525
 His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
 530 535 540
 Pro Gly Lys
 545

公告本

發明摘要

※ 申請案號：103123563

※ 申請日：103/07/09

※ I P C 分類：A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

藉由投與IL-4R抑制劑治療嗜酸性食道炎的方法

METHODS FOR TREATING EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS BY
ADMINISTERING AN IL-4R INHIBITOR

【中文】

本發明提供了一種治療、預防嗜酸性食道炎或降低其嚴重性的方法。本發明之方法包括給需要治療的受試者施用一種含介白素-4 受體 (IL-4R α) 抑制劑例如抗 IL-4R α 抗體的治療組合物。

【英文】

The present invention provides methods for treating, preventing or reducing the severity of eosinophilic esophagitis. The methods of the present invention comprise administering to a subject in need thereof a therapeutic composition comprising an interleukin-4 receptor (IL-4R α) inhibitor such as an anti-IL-4R α antibody.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種治療有效量之含介白素-4 受體 (IL-4R) 抑制劑之醫藥組合物的用途，係用於製備於有其需要受試者中治療、預防或減輕嗜酸性食道炎 (EoE) 之至少一種症狀或徵候的藥物。
2. 如專利申請範圍第 1 項所述之用途，其中所述 EoE 的症狀或徵候選自由食道嗜酸性白血球浸潤、食道壁增厚、拒食、嘔吐、腹痛、胃灼熱、反胃、吞嚥困難以及食物阻塞的症狀或徵候所組成的群組。
3. 如專利申請範圍第 1 - 2 項中任一項所述之用途，其中所述的受試者顯示出對選自由乳製品、禽蛋、小麥、大豆、玉米、魚類、貝類、花生、堅果、牛肉、雞肉、燕麥、大麥、豬肉、四季豆、蘋果和鳳梨的食品所含有之食物性過敏原的過敏反應所組成的群組。
4. 如專利申請範圍第 1 - 2 項中任一項所述之用途，其中所述的受試者顯示出對非食品過敏原的過敏反應，該非食品過敏原衍生自灰塵、花粉、黴菌、植物、貓、犬或昆蟲中的一種。
5. 如專利申請範圍第 1 - 2 項中任一項所述之用途，其中所述 IL-4R 抑制劑的給藥導致了受試者體內 EoE 相關生物標誌物水平的下降。
6. 如專利申請範圍第 5 項所述之用途，其中所述的 EoE 相關生物標誌物選自由食道嗜酸性細胞、嗜酸性細胞趨化因子-3、骨膜蛋白、血清 IgE、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化調節趨化因子 (TARC)、胸腺基質淋巴生成素 (TSLP)、血清嗜酸性細胞陽離子蛋白 (ECP) 以及嗜酸性細胞產生的神經毒素 (EDN) 所組成的群組。

7. 一種治療有效量之含介白素-4 受體 (IL-4R) 抑制劑之醫藥組合物的用途，係用於製備於有其需要受試者中治療、預防或減輕嗜酸性食道炎 (EoE) 之至少一種症狀或徵候的藥物，其中該受試者係選自易受 EoE 感染的過敏原具有過敏反應的受試者。

8. 如專利申請範圍第 7 項所述之用途，其中所述的過敏原是一種食品所含有之食物性過敏原，其選自由乳製品、禽蛋、小麥、大豆、玉米、魚類、貝類、花生、堅果、牛肉、雞肉、燕麥、大麥、豬肉、四季豆、蘋果和鳳梨所組成的群組。

9. 如專利申請範圍第 7 項所述之用途，其中所述的過敏原是一種非食物性過敏原，該非食品過敏原衍生自灰塵、花粉、黴菌、植物、貓、犬或昆蟲中的一種。

10. 如專利申請範圍第 7 - 9 項中任一項所述之用途，其中所述 EoE 的症狀或徵候選自由食道嗜酸性白血球浸潤、食道壁增厚、拒食、嘔吐、腹痛、胃灼熱、反胃、吞嚥困難以及食物阻塞所組成的群組。

11. 如專利申請範圍第 7 - 9 項中任一項所述之用途，其中 IL-4R 抑制劑的給藥導致了受試者體內 EoE 相關生物標誌物水平的下降。

12. 如專利申請範圍第 11 項所述之用途，其中所述的 EoE 相關生物標誌物選自由食道嗜酸性細胞、嗜酸性細胞趨化因子-3、IgE、TARC、骨膜蛋白、IL-5、IL-13、胸腺基質淋巴生成素 (TSLP) 以及嗜酸性細胞產生的神經毒素 (EDN) 所組成的群組。

13. 一種治療有效量之含介白素-4 受體 (IL-4R) 抑制劑之醫藥組合

物的用途，係用於製備於有其需要受試者中治療、預防或減輕嗜酸性食道炎（EoE）之至少一種症狀或徵候的藥物，

其中該受試者係選自顯示出至少一種 EoE 症狀或徵候的受試者，其中所述的受試者具有水平升高的生物標誌物，該生物標誌物選自由食道嗜酸性細胞、嗜酸性細胞趨化因子-3、骨膜蛋白、血清 IgE、IL-13、IL-5、TARC、TSLP、血清 ECP 和 EDN 所組成的群組。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之用途，其中所述受試者是以治療之前或治療之時（「基線」）顯示出食道內每個高倍視野中（hpf）有 ≥ 15 個嗜酸性細胞之基礎而選擇的。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之用途，其中所述受試者在 IL-4R 抑制劑給藥後第 10 天顯示出每個高倍視野中嗜酸性細胞數目從基線下降至少 50%。

16. 如申請專利範圍第 13 項所述之用途，其中所述受試者是以治療之前或治療開始之時（「基線」）顯示出高於約 50 pg/mL 的嗜酸性細胞趨化因子-3 水平之基礎而選擇的。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述之用途，其中所述受試者在給藥後第 10 天顯示出嗜酸性細胞趨化因子-3 水平從基線下降至少 50%。

18. 如專利申請範圍第 13 - 17 項中任一項所述之用途，其中所述的受試者顯示出對食品所含有之食物性過敏原的過敏反應，該食品選自由乳製品、禽蛋、小麥、大豆、玉米、魚類、貝類、花生、堅果、牛肉、雞肉、燕麥、大麥、豬肉、四季豆、蘋果和鳳梨所組成的群組。

19. 如專利申請範圍第 13 - 17 項中任一項所述之用途，其中所述的受試者顯示出對非食品過敏原的過敏反應，該非食品過敏原選自由灰塵、花粉、黴菌、植物、貓、犬及昆蟲所組成的群組的來源。

20. 如專利申請範圍第 13 - 17 項中任一項所述之用途，其中所述的徵候選自由食道嗜酸性白血球浸潤、食道壁增厚、拒食、嘔吐、腹痛、胃灼熱、反胃、吞嚥困難以及食物阻塞所組成的群組。

21. 一種治療有效量之含介白素-4 受體 (IL-4R) 抑制劑之醫藥組合物的用途，係用於製備於有其需要受試者中降低嗜酸性食道炎 (EoE) 相關生物標誌物水平的藥物。

22. 如專利申請範圍第 21 項所述之用途，其中所述的 EoE 相關生物標誌物選自由食道嗜酸性細胞數目、嗜酸性細胞趨化因子-3、TARC、骨膜蛋白、IgE、IL-5、IL-13、胸腺基質淋巴生成素 (TSLP) 以及嗜酸性細胞產生的神經毒素 (EDN) 所組成的群組。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中所述受試者在治療之前或治療開始之時(「基線」)顯示出食道內每個高倍視野中 (hpf) 有 ≥ 15 個嗜酸性細胞。

24. 如申請專利範圍第 23 項所述之用途，其中所述食道內嗜酸性細胞數目在 IL-4R 抑制劑給藥後第 10 天從基線下降至少 50%。

25. 如專利申請範圍第 21 - 24 項中任一項所述之用途，其中所述的受試者顯示出對食品所含有之食物性過敏原的過敏反應，該食品選自由乳製品、禽蛋、小麥、大豆、玉米、魚類、貝類、花生、堅果、牛肉、雞肉、

燕麥、大麥、豬肉、四季豆、蘋果和鳳梨所組成的群組。

26. 如專利申請範圍第 21 - 24 項中任一項所述之用途，其中所述的受試者顯示出對非食品過敏原的過敏反應，該非食品過敏原衍生自選選自由灰塵、花粉、黴菌、植物、貓、犬或昆蟲所組成的群組的來源。

27. 如專利申請範圍第 21 - 24 項中任一項所述之用途，其中所述的受試者患有嗜酸性食道炎 (EoE)。

28. 如專利申請範圍第 1、7、13 及 21 項中任一項所述之用途，其中所述受試者在 IL-4R 抑制劑給藥之前或給藥之時，患有或被診斷為患有選自由特應性皮炎、哮喘、過敏性鼻炎和過敏性結膜炎所組成的群組的疾病或失調。

29. 如專利申請範圍第 1、7、13 及 21 項中任一項所述之用途，其中所述的 IL-4R 抑制劑與第二種治療劑或療法結合施用，其中該第二種治療劑或療法選自由以下所組成的群組：IL-1 β 抑制劑、IL-5 抑制劑、IL-9 抑制劑、IL-13 抑制劑、IL-17 抑制劑、IL-25 抑制劑、TNF α 抑制劑、嗜酸性細胞趨化因子-3 抑制劑、IgE 抑制劑、前列腺素 D2 抑制劑、免疫抑制劑、皮質類固醇、糖皮質激素、質子泵抑制劑、NSAID、過敏原消除及飲食管理。

30. 如申請專利範圍第 1、7、13 及 21 項中任一項中所述之用途，其中所述之 IL-4R 抑制劑是一種與 IL-4R α 結合並防止 IL-4 和/或 IL-13 與 1 型或 2 型 IL-4 受體相互作用的抗體或其抗原結合片段。

31. 如申請專利範圍第 30 項所述之用途，其中所述之抗體或其抗原結合片段防止 IL-4 與 1 型和 2 型 IL-4 兩種受體之間的相互作用。

32. 如申請專利範圍第 31 項所述之用途，其中所述之抗體或其抗原結合片段包含一個含有 SEQ ID NO: 1 胺基酸序列的重鏈可變區 (HCVR) 的重鏈互補決定區 (HCDR) 以及一個含有 SEQ ID NO: 2 胺基酸序列的輕鏈可變區 (LCVR) 的輕鏈互補決定區 (LCDR)。

33. 如申請專利範圍第 32 項所述之用途，其中所述之抗體或其抗原結合片段包含 3 個 HCDR (HCDR1、HCDR2 及 HCDR3) 以及 3 個 LCDR (LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)，其中所述 HCDR1 含有 SEQ ID NO: 3 胺基酸序列；所述 HCDR2 含有 SEQ ID NO: 4 胺基酸序列；所述 HCDR3 含有 SEQ ID NO: 5 胺基酸序列；所述 LCDR1 含有 SEQ ID NO: 6 胺基酸序列；所述 LCDR2 含有 SEQ ID NO: 7 胺基酸序列；所述 LCDR3 含有 SEQ ID NO: 8 胺基酸序列。

34. 如申請專利範圍第 33 項所述之用途，其中所述 HCVR 含有 SEQ ID NO: 1 胺基酸序列；所述 LCVR 含有 SEQ ID NO: 2 胺基酸序列。

35. 如申請專利範圍第 1、7、13 及 21 項中任一項所述之用途，其中所述之 IL-4R 抑制劑為 dupilumab。