



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201628647 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：104120426

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)**C07K16/24 (2006.01)**A61P11/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/06/27 美國

62/018,253

2014/09/24 歐洲專利局

14306477.2

2015/01/11 美國

62/102,097

2015/01/12 美國

62/102,555

(71)申請人：賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：艾斯派特 柯林 ESPERET, CORINNE (FR)；加格史密特 亞歷山卓

JAGERSCHMIDT, ALEXANDRE (FR)；薩布蘭 克莉絲汀娜 SOUBRANE,

CHRISTINA (FR)；蘇布拉曼尼恩 亞倫 SUBRAMANIAM, ARUN (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：19 共 77 頁

(54)名稱

抗－I L 4－I L 1 3 雙特異性抗體

ANTI-IL4-IL13 BISPECIFIC ANTIBODIES

(57)摘要

文中係揭示雙-V-區類抗體結合蛋白(dual-V-region antibody-like binding protein)或其片段之安全劑量，以及評估雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段與其目標結合之方法，與藉由投予安全劑量之雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段治療原發性肺纖維化(IPF)之方法。在某些具體例中，此雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係與 IL-4 和 IL-13 二者結合。

Disclosed herein are safe doses of dual-V-region antibody-like binding proteins or fragments thereof, as well as methods for assessing binding of dual-V-region antibody-like proteins or fragments thereof to their targets, and methods of treating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) by administering safe doses of dual-V-region antibody-like binding proteins or fragments thereof. In some embodiments, the dual-V-region antibody-like binding proteins or fragments thereof bind both IL-4 and IL-13.

指定代表圖：

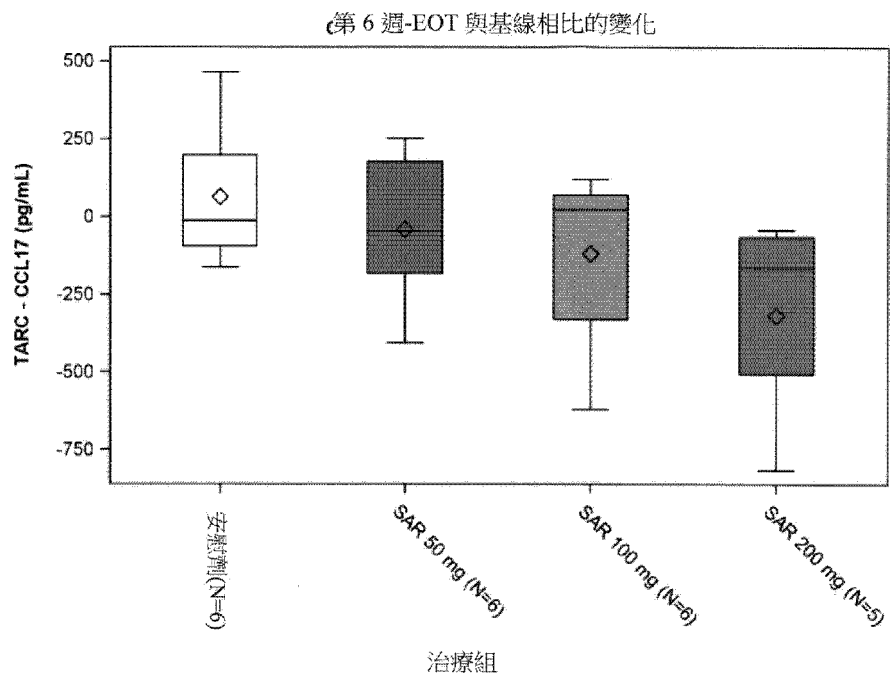


圖 2

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)

抗-IL4-IL13雙特異性抗體

ANTI-IL4-IL13 BISPECIFIC ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 文中係揭示雙-V-區類抗體結合蛋白(dual-V-region antibody-like binding protein)或其片段之安全劑量，以及評估雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段與其目標結合的方法，與藉由投予安全劑量之雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段治療原發性肺纖維化(IPF)之方法。在某些具體例中，此雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係與IL-4和IL-13二者結合。

【先前技術】

【0002】 介白素-4(IL-4)為一種對淋巴 B 細胞和 T 細胞，以及許多非淋巴細胞，包括單核細胞、內皮細胞和纖維母細胞具有廣譜性生物效應之多效性細胞激素。例如，IL-4 係引發未活化 B 細胞上第 II 類主要組織相容複合分子表現，及促進人類 B 細胞分泌 IgG4 和 IgE。IL-4 係與 Th2-型免疫反應有關，且係由 Th2 細胞的分生所產生及增進。IL-4 已與許多病症相關聯，例如過敏和氣喘

【0003】 IL-13 為一種 112 個胺基酸之細胞激素，係由活化的 T 淋巴細胞、B 細胞和肥大細胞在活化後所分泌(Minty, A.等人., Nature, 1993, 362, 248-250, 及 McKenzie, A. N.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 1993, 90, 3735-3739)。憑藉著其與 IL-4 共享的許多生物性質，IL-13 已被描述為一種類-IL-4 細胞激素。其活性事實上係與 IL-4 在 B 細胞(Defrance, T.等人, J. Exp. Med., 1994, 179, 135-143, Punnonen, J.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 1993, 90, 3730-3734, Fior, R.等人, Eur. Cytokine Network, 1994, 5, 593-600)，單核細胞(Muzio, M. R. F.等人, Blood, 1994, 83, 1738-1743, De

Waal Malefyt, R.等人, J. Immunol, 1993, 151, 6370-6381, Doyle, A.等人, Eur. J. Immunol. 1994, 24, 1441-1445, Montaner, L. J.等人, J. Exp. Med., 1993, 178, 743-747, Sozzani, P.等人, J. Biol. Chem., 1995, 270, 5084-5088)及其他非造血細胞(Herbert, J. M.等人, Febs Lett., 1993, 328, 268-270, 及 Derocq, J. M.等人, Febs Lett. 1994, 343, 32-36)上的活性相類似。另一方面, 與 IL-4 相反, 其不會對未活化或活化的 T 細胞施以特定的效應(Zurawuki, G.等人, Immunol. Today, 1994, 15, 19-26)。

【0004】 A. J. Minty 以及 IL-13 的回顧文獻中已詳細描述 IL-13 在單核細胞/巨嗜細胞、B 淋巴細胞和特定造血性前驅物上的各種活性。另外, 許多的數據指出, 此細胞激素對於其他細胞類型具有多效性效應。這些直接接受 IL-13 影響的非造血細胞有內皮細胞和微膠質細胞、角質化細胞以及腎和大腸癌。

【0005】 在由細胞內的生物分子所傳輸的訊號分析之其中一階段係包括辨識其膜受體。就此對 IL-13 受體所進行的開發研究已顯示, IL-13 和 IL-4 具有一共同的受體, 或起碼某些共同受體複合物之組份, 以及共同訊號轉導元素(Zurawski S. M.等人, EMBO J., 1993, 12, 2663-2670, Aversa, G.等人, J. Exp. Med., 1993, 178, 2213-2218, Vita, N.等人, J. Biol. Chem., 1995, 270, 3512-3517, Lefort, S.等人, Febs Lett., 1995, 366, 122-126)。此受體係存在各種細胞類型的表面, 根據所考量的細胞類型數目不同。A. J. Minty 已有指出 IL-13 和 IL-4 受體的相對分佈(Interleukin-13 for Cytokines in Health and Disease. Eds D. G. Remick 及 J. S. Frie, Marcel Decker, N.Y. 1996)。

【0006】 細胞表面受體和受體複合物係以不同的親和力與 IL-4 及/或 IL-13 結合。與 IL-4 及/或 IL-13 結合之主要的受體和受體複合物組份有 IL-4R α 、IL-13R α 1 和 IL-13R α 2。這些鏈係以 IL-4R α /IL-13R α 1 (II 型 IL-4R) 或 IL-4R α /gc (I 型 IL-4R)之單體或異源二聚體表現在細胞表面。IL-4R α 單體及 IL-4R α /gc 異源二聚體係與 IL-4 結合, 而非 IL-13。IL-13R α 1 和 IL-13R α 2 單體係與 IL-13 結合, 但不與 IL-4 結合。IL-4R α /IL-13R α 1 異源

二聚體係與 IL-4 和 IL-13 二者結合(Murata 等人, *Int. J. Hematol.*, 1999, 69, 13-20)。

【0007】 Th2-型免疫反應增進了抗體產生和體液免疫，並致力於擊退胞外病原。Th2 細胞為 Ig 生產(體液免疫)之介質並產生 IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10 和 IL-13(Tanaka, 等人, *Cytokine Regulation of Humoral Immunity*, 251- 272, Snapper, ed., John Wiley and Sons, New York (1996))。Th2-型免疫反應其特徵為產生特定的細胞激素(例如 IL-4、IL-13)及特定類型的抗體(IgE、IgG4)及為典型的過敏反應，其可能造成淚溢及氣喘症候群，例如氣管發炎和肺中氣管肌肉細胞收縮。

【0008】 基於 IL-4 和 IL-13 之生物功能，該二者為治療上重要的細胞激素並在許多疾病上扮演重要角色。IL-4 已顯示能抑制自體免疫疾病而 IL-4 和 IL-13 二者已顯示增進自體免疫反應的潛在性。升高的 IL-4 和 IL-13 及其受體係與原發性肺纖維化(IPF)之病因相關聯(Jakubzick 等人, *Am J Pathol.* (2004)164:1989-2001; Murray 等人 *Int J Biochem Cell Biol.* (2008) 40:2174-82)。文獻中證據驗證了 TH2 細胞激素 IL-4 和 IL-13 在 IPF 的病因上扮演多重角色，為此肺組織重塑和纖維化之介質。雖然肺中 Th2-型 CD4+T 細胞可能為 IL-4 和 IL-13 的主要來源，且意味著為胞外基質重塑之重要調節者(Wynn, *Nat. Rev. Immunol.* (2004) 4:583-594)，但是其他的細胞類型，包括肥大細胞、嗜鹼性細胞、嗜酸性細胞、巨嗜細胞和表皮細胞亦可能為這些細胞激素的潛在來源(Gordon 和 Martinez, *Immunity Rev.* (2010) 32: 593-604)。相較於正常對照組，在 IPF 病患中，支氣管肺泡灌洗液中的 IL-13 和 IL-4 量升高。此證據顯示，能抑制或中和這些細胞激素的療法具有延緩 IPF 病患中纖維化進程之潛在性。因為二種細胞激素皆涉及過敏性疾病和纖維性疾病之病因，這些細胞激素的抑制劑應能提供治療利益。

【0009】 因此，對於抑制IL-4、抑制IL-13之改良的試劑，和抑制IL-4和IL-13二者之非致免疫性及安全用於人類的單一試劑存有需求。

【發明內容】

【0010】 本發明係提供優於先前技術之特定優點和進步。在一方面，本發明係提供人類患者中安全劑量之專一與 IL-4 和 IL-13 結合的雙-V-區類抗體蛋白或其片段，其中該劑量係包括至高約 200 mg 的類抗體蛋白或其片段。在某些具體例中，該人類患者係患有原發性肺纖維化(IPF)。在某些具體例中，此安全劑量係包括約 200 mg 的類抗體蛋白或其片段。在某些具體例中，此安全劑量係包括約 100 mg 的類抗體蛋白或其片段。在某些具體例中，此安全劑量係包括約 50 mg 的類抗體蛋白或其片段。在某些具體例中，此安全劑量係每週給藥一次。在某些具體例中，此安全劑量係以皮下給藥。

【0011】 在另外方面，本發明係提供測定一投予人類患者之包括雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段的劑量是否在人類患者中與 IL-4 或 IL-13 專一結合之方法，該方法包括：(a)將該劑量投予人類患者；及(b)測量抽自此人類患者之血液、血漿或血清樣本中 TARC/CCL17 蛋白的量，其中，相對於在給劑之前於患者中所測量的 TARC/CCL17 量，血液中 TARC/CCL17 量下降係象徵雙-V-區類抗體蛋白或其片段與 IL-4 或 IL-13 結合。在某些具體例中，此方法進一步係包括步驟(c)：依照步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降幅度，增加或減少劑量。

【0012】 在某些具體例中，步驟(c)進一步係包括，若在步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降係在閾值以下，則增加劑量，或若在步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降係在閾值以上，則減少劑量。在某些具體例中，步驟(c)的閾值，相對於給劑前於患者中所測量的 TARC/CCL17 量，係下降約 20%至約 60%的 TARC/CCL17 量。在某些具體例中，此閾值，相對於給劑前於患者中所測量的 TARC/CCL17 量，係下降約 40%至約 50%的 TARC/CCL17 量。在某些具體例中，此閾值，相對於給劑前於患者中所測量的 TARC/CCL17 量，係下降約 43%的 TARC/CCL17 量。

【0013】 在測量方法的某些具體例中，此劑量係以皮下給藥。在某些具體例中，TARC/CCL17 的量係於步驟(b)中以酵素連結免疫吸附分析

(ELISA)來偵測。在某些具體例中，該人類患者係患有原發性肺纖維化(IPF)。

【0014】 在另外方面，本發明係提供在人類患者中用於結合抗體或類抗體結合蛋白或其片段與 IL-4 或 IL-13 或二者之蛋白生物標記，其中該生物標記為 TARC/CCL17。在某些具體例中，此抗體或類抗體結合蛋白或其片段為一雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。在某些具體例中，該人類患者係患有原發性肺纖維化(IPF)。

【0015】 在另外方面，本發明係提供治療原發性肺纖維化(IPF)之方法，其包括投予一患有 IPF 的患者至高 200 mg 的雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。在某些具體例中，此雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係與 IL-4、IL-13 或 IL-4 及 IL-13 二者結合。在某些具體例中，此雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係每週給藥一次。在某些具體例中，此雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係以皮下給藥。

【0016】 在另外方面，本發明係提供安全劑量之雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段用於治療原發性肺纖維化(IPF)之用途。在某些具體例中，此安全劑量為至高 200 mg 的雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。在某些具體例中，此安全劑量為約 50 mg，或約 100 mg，或約 200 mg 的雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。在某些具體例中，此安全劑量係以皮下給藥。在某些具體例中，此安全劑量係每週給藥一次。在某些具體例中，此雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係與 IL-4、IL-13 或 IL-4 及 IL-13 二者結合。

【0017】 在另外方面，本發明係提供用於治療原發性肺纖維化(IPF)之安全劑量的雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。在某些具體例中，此安全劑量為至高 200 mg 的雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。在某些具體例中，此安全劑量為約 50 mg，或約 100 mg，或約 200 mg 的雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。在某些具體例中，此安全劑量係以皮下給藥。在某些具體例中，此安全劑量係每週給藥一次。在某些具體例中，此雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係與 IL-4、IL-13 或 IL-4 及 IL-13 二者結合。

本發明之詳細說明

【0018】 除非另有說明，否則所有文中所用的技術和科學術語係具有如本發明所屬技術之一般技術者所正常理解之相同意義。

【0019】 文中所引述之各刊物、專利申請案、專利及其他參考文獻在與本揭示文不相牴觸之情況下，係明確地以全文引用的方式併入。

【0020】 請注意，除非內容中明確地指出，否則如本說明書和所附的申請專利範圍中所用，單數形式「一」、「此」亦包括複數參照物。

【0021】 請注意，術語如「較佳地」、「一般」和「典型地」在本文並非用來限制所申請的本發明之範圍或暗示特定內容為重要的、必須地或甚至所申請的本發明之結構或功能為重要的。而是，這些術語僅希望突顯能或不能用於本發明特定具體例中之替代性或另外的內容。

【0022】 就描述和定義本發明之目的而言，請注意，術語「實質上」在文中係用於代表可能造成任何定量比較、值、測量或其他表現之固有的不確定程度。術語「實質上」在文中亦用於代表，在無造成審議主體之基本功能變化下，可能不同於所述參照之定量表現的程度。

【0023】 再者，依照本發明可應用本項技術中之習用的分子生物學、微生物學和重組 DNA 技術。此等技術係完整說明於文獻中。參見，例如 Sambrook, Fritsch & Maniatis, *Molecular Cloning : A Laboratory Manual*, Second Edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (文中“Sambrook 等人, 1989”) ; *DNA Cloning : A Practical Approach*, Volumes I and II (D.N. Glover ed. 1985) ; *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait ed. 1984) ; *Nucleic Acid Hybridization* [B.D. Hames & S.J.Higgins eds. (1985)] ; *Transcription And Translation* [B.D. Hames & S.J. Higgins, eds. (1984)] ; *Animal Cell Culture* [R.I. Freshney, ed. (1986)] ; *Immobilized Cells And Enzymes* [IRL Press, (1986)] ; B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984) ; F.M. Ausubel 等人(eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc. (1994) 。

【0024】 提供下列某些術語和詞語之非限定定義用以引導技術者。

【0025】 如文中所用，術語「多肽」、「蛋白」和「胜肽」係交換使用並係指由胜肽鍵相連接的胺基酸單體鏈。典型地，多肽鏈為非支鏈的。如文中所用，術語「殘基」或「蛋白殘基」係交換使用並係指一與其他胺基酸藉由一或多個蛋白內的胜肽鍵相鍵結之胺基酸。

【0026】 「介白素-4」(IL-4)係關於天然生成或內源性哺乳動物 IL-4 蛋白及具有與天然生成或內源性對應哺乳動物 IL-4 蛋白相同胺基酸序列之蛋白{例如，重組蛋白、合成蛋白(亦即使用合成有機化學法所製造)}。因此，如文中所定義，此術語包括成熟的 IL-4 蛋白、多形態或等位基因變體，及其他 IL-4 同型和前述之修飾或非修飾型(例如脂質化，糖基化)。天然生成的或內源性 IL-4 包括野生型蛋白例如成熟的 IL-4、多形態或等位基因變體，及其他同型和哺乳動物中天然生成的突變型(例如，人類、非人類靈長類)。此等蛋白，例如可從天然產生的 IL-4 來源中回收或分離。這些蛋白和具有與天然生成或內源性對等 IL-4 相同基酸序列的蛋白，係以對應的哺乳動物之名稱來命名。例如，當對應的哺乳動物為人類時，此蛋白係稱為人類 IL-4。數種突變的 IL-4 蛋白已為本項技術所知，例如該等揭示於 WO 03/038041 中之蛋白。

【0027】 「介白素-13」(IL-13)係指天然生成或內源性哺乳動物 IL-13 蛋白及具有與天然生成或內源性對應哺乳動物 IL-13 蛋白相同胺基酸序列之蛋白(例如，重組蛋白、合成蛋白(亦即使用合成有機化學法所製造))。因此，如文中所定義，此術語包括成熟的 IL-13 蛋白、多形態或等位基因變體，及其他 IL-13 同型(例如藉由替代的剪接或其他細胞處理所製造)和前述之修飾或非修飾型(例如脂質化，糖基化)。天然生成的或內源性 IL-13 包括野生型蛋白例如成熟的 IL-13、多形態或等位基因變體，及其他同型和哺乳動物中天然生成的突變型(例如，人類、非人類靈長類)。例如，如文中所用 IL-13 係涵蓋人類 IL-13 變體，其中成熟的人類 IL-13 之 110 位置的 Arg 係被 Gin 取代(成熟的 IL-13 之 110 位置相當於前驅蛋白的 130

位置)，其係與氣喘有關(異位性和非異位性氣喘)，以及其他 IL-13 之變體 (Heinzmann 等人, Hum Mol Genet. (2000) 9:549-559)。此等蛋白，例如可從天然產生的 IL-13 來源中回收或分離。這些蛋白和具有與天然生成或內源性對等 IL-13 相同基酸序列的蛋白，係以對應的哺乳動物之名稱來命名。例如，當對應的哺乳動物為人類時，此蛋白係稱為人類 IL-13。數種突變的 IL-13 蛋白已為本項技術所知，例如該等揭示於 WO 03/035847 中之蛋白。

【0028】 在某些方面，本發明係關於治療原發性肺纖維化(IPF)。基於其生物功能及在許多疾病，包括氣喘上扮演重要角色，IL-4 和 IL-13 為治療上重要的細胞激素(Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005, Vo. 5, 161-166)。IL-4 已顯示能抑制自體免疫疾病，而 IL-4 和 IL-13 二者已顯示促進抗-腫瘤免疫反應之潛在性。升高的 IL-4 和 IL-13 及其受體已與原發性肺纖維化 (IPF) 相關聯 (Jakubzick C. 等人, Am J Pathol. 2004:164(6):1989-2001；Murray LA 等人 Int J Biochem Cell Biol. 2008:40(10):2174-82。在文獻中的證據驗證了 TH2 細胞激素 IL-4 和 IL-13 在 IPF 的病因上扮演多重角色，為此肺組織重塑和纖維化之介質(Wynn, TA, Naat. Rev. Immunol, 4:583-594, 2004)及其他細胞類型，包括肥大細胞、嗜鹼性細胞、嗜酸性細胞、巨嗜細胞和表皮細胞亦可能為這些細胞激素的潛在來源(Gordon S 和 Martinez FO, Immunity Rev. 32:593-604, 2010)。相較於對照組，在 IPF 病患中，支氣管肺泡灌洗液中的 IL-13 和 IL-4 量升高。此證據顯示，能抑制或中和這些細胞激素的療法具有延緩 IPF 病患中纖維化進程之潛在性。因為這二種細胞激素皆涉及過敏性疾病或纖維性疾病之病因，這些細胞激素的抑制劑應能提供治療利益。

【0029】 有關抗體鏈多肽序列之「實質上相同」一詞可解釋為一抗體鏈與參照多肽序列具有至少 70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列相同度。有關核酸序列之術語可解釋為一核苷酸序列與參照核酸序列具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列相同度。相同度可藉由使用熟習本項技術者可取得的任何生物訊息

學工具來測定。例如，基本局部比對搜尋工具(BLAST)係常見用於測定序列相同度(Altschul 等人, *J. Mol. Biol.* (1990) 215:403-410)。

【0030】 術語「相同度」或「同源性」可指在對齊序列和導入缺位後，若需要，完成整個序列之最大相同度百分比，且不考慮任何保守性取代作為序列相同度的部份，候選序列中核苷酸鹼基或胺基酸殘基與其相比較之對應序列殘基相同之百分比。無論 N-端或 C-端或延伸皆不應視為減低相同度或同源。用於比對的方法和電腦程式為可取得的並已為本項技術所熟知。序列相同度可使用序列分析軟體來測量。

【0031】 「替代的」變體為該等在天然的序列中具有至少一胺基酸殘基移除或被不同的胺基酸置換，插入其相同的位置。取代可為單一的，其中在分子中僅有一個胺基酸被取代，或可為多重的，其中在相同分子中之二或多個胺基酸係經取代。多數個取代可在連續的位置。又，一個胺基酸可經多數個殘基取代，在該情況下此一變體係包括取代和插入二者。「插入的」變體為該等一或多個胺基酸係緊鄰一胺基酸插入至天然序列中的特定位置。緊鄰一胺基酸係指以胺基酸之 α -羧基或 α -胺基功能基相連接。「刪除的」變體為該等在天然胺基酸序列中移除一或多個胺基酸。一般，刪除的變體將在分子的特定區域具有一或多個胺基酸刪除。

【0032】 術語「抗體」係以最廣義來使用，且特言之係涵蓋單株抗體(包括全長的單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)、抗體片段或帶有一或多個 CDR 或 CDR-衍生序列之合成的多肽，只要該等多肽具有所欲的生物活性。抗體(Ab)及免疫球蛋白(Ig)為具有相同結構特徵之糖蛋白。一般而言，抗體係視為具有經定義或已辨識特異性之 Ig。因此，當抗體對一特定目標具有結合特異性時，免疫球蛋白包括抗體和其他缺乏目標特異性之類-抗體分子。本發明之抗體可為任何種類(例如，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 等)，或亞類(例如，IgG₁、IgG₂、IgG_{2a}、IgG₃、IgG₄、IgA₁、IgA₂ 等)(「型」和「種類」及「亞型」和「亞類」在文中係交換使用)。天然或野生型，亦即，得自非人工操控成員之群族、抗體和免疫球蛋白通常為約 150,000 道爾頓之異源四聚性糖蛋白，係由二條相同的輕鏈

(L)和二條相同的重鏈(H)所組成。各重鏈具有至少一端可變區(V_H)接著許多恆定區。各輕鏈在一端具有至少一可變區(V_L)及在另一端具有一恆定區。

「非人工操控」係指未經處理以含有或表現一外來抗原結合分子。當相較於一等位基因或多形態性，或由操控形式所得到的變體或衍生物，例如基因突變，使用重組方法等改變抗原結合分子之胺基酸時，野生型可指在一群族中所發現之最普遍的等位基因或類別或得自非操控動物之抗體。

【0033】 如文中所用，「抗-IL-4 抗體」係指一從其衍生的抗體或多肽(一衍生物)，其如文中所定義係與 IL-4 專一結合，包括(但不限於)抑制或實質上降低 IL-4 與其受體結合或抑制 IL-4 活性之分子。

【0034】 如文中所用，「抗-IL-13 抗體」係指一從其衍生的抗體或多肽(一衍生物)，其如文中所定義係與 IL-13 專一結合，包括(但不限於)抑制或實質上降低 IL-13 與其受體結合或抑制 IL-13 活性之分子。

【0035】 在抗體可變區之內容中術語「可變」係指相關分子的特定部份，其在抗體之間和抗體中廣泛不同並用於特定抗體專一辨識和結合其特定目標。然而，此變異性並非均勻地分布在抗體的可變區。此變異性係集中在輕鏈和重鏈可變區中三個稱為互補決定區之部份(CDR; 亦即 CDR1、CDR2 和 CDR3)，亦稱為高變區。可變區之較高保守性部份稱為框架(FR)區或序列。天然重鏈和輕鏈之可變區各包括四個 FR 區，大多採用 β-片狀組態，藉由三個 CDR 相連接，其形成環狀連接，且在某些情況下形成 β-片狀結構之部份。各鏈中的 CDR 常常藉由 FR 區結合一起及，與來自其他鏈的 CDR，形成抗體的目標(表位或決定位)結合位置(參見 Kabat 等人 Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institute of Health, Bethesda, MD (1987))。除非另有指出，否則如文中所用，免疫球蛋白胺基酸殘基之編號係根據 Kabat 等人之免疫球蛋白胺基酸殘基編號系統來進行。一 CDR 可帶有專一與同源表位結合之能力。

【0036】 術語「絞鏈」或「絞鏈區」如本發明中所用係指包括介於抗體的第一和第二恆定區間的胺基酸之柔性多肽。

【0037】 詞語和術語抗體、抗原或抗原結合蛋白之「片段」、「功能片段」、「變體」、「衍生物」或「類似物」等等以及其形式為一具有與所指之全長抗體或抗原共通的質性生物活性之化合物或分子。例如，抗-IL-4 抗體之功能片段或類似物為一能與 IL-4 分子結合，或可防止或實質上降低配體，或促效性或拮抗性抗體與 IL-4 結合之能力者。

【0038】 此外，術語「片段」和「抗體片段」係指完整或全長鏈或抗體之一部份，一般而言目標結合或可變區。抗體片段之實例包括(但不限於) F_{ab} 、 $F_{ab'}$ 、 $F_{(ab)2}$ 和 F_v 片段。例如，一抗-IL-4 及/或 IL-13 抗體之片段或類似物為可防止或實質上降低受體與配體結合或引發訊號傳遞之能力者。如文中所用，「片段」、「功能片段」和「抗體片段」一般為同義字，且就抗體而言，可指可防止或實質上降低受體與配體結合或引發訊號傳遞之能力的片段，例如 F_v 、 F_{ab} 、 $F_{(ab)2}$ 等等。

【0039】 「 F_v 」片段係由一重鏈和一輕鏈可變區以一非共價結合之二聚體所組成(V_H - V_L 二聚體)。在此組態中，如在一完整抗體，各可變區的三個 CDR 係相互作用以定義 V_H - V_L 二聚體表面上的目標位置。總體上，六個 CDR 賦予完整抗體上目標結合特異性。然而，即使一單一可變區(或一半的 F_v 僅包括三個對目標專一的 CDR)可具有辨識和結合目標的能力。

【0040】 「單鏈 F_v 」、「 sF_v 」或「 $scAb$ 」抗體片段係包括一抗體的 V_H 和 V_L 區，其中這些區域係存在單一多肽鏈中。一般， F_v 多肽進一步係包括一多肽連接子，通常為一柔性分子，介於 V_H 和 V_L 區之間，其使得 sF_v 能形成供目標結合之所欲結構。

【0041】 術語「雙抗體」係指具有二個抗原結合位置之抗體片段，其在相同的多肽鏈中可包括一重鏈可變區(V_H)與一輕鏈可變區(V_L)相連接。藉由使用一連接子，其太短而無法在相同鏈上於二個可變區間配對，雙抗體被迫與另外多肽鏈上的結合區配對，而產生二個抗原結合位置。

【0042】 「 F_{ab} 」片段含有輕鏈的可變區和恆定區以及重鏈的第一恆定區(C_{H1})。 $F_{ab'}$ 片段藉由在 C_{H1} 區的羧基端加入一些殘基以包括一或多個來自抗體絞鏈區的半胱胺酸而與 F_{ab} 片段不同。 $F_{ab'}$ 片段可在 $F_{(ab)2}$ 胃蛋白

酶消化產物之絞鏈半胱胺酸藉由裂解雙硫鍵來產生。另外的抗體之酵素性和化學性處理可產生其他有利的功能片段。

【0043】 術語「直鏈 Fab」係指如 Miller 等人(2003), J Immunol. 170 : 4854-4861 所述之四價抗體。一直鏈 Fab 係由一縱列的相同 CH1-VH 區所組成，與相同輕鏈在各 CH1-VH 位置配對。已開發出這些分子以便於增加抗體之價數而增進其整個抗體親抗原效應(avidity effect)之功能親和力，但其為單特異性的。

【0044】 文中之單株抗體特言之包括「嵌合的」抗體，其中重鏈及/或輕鏈的一部份係與衍生自特定物種或之對應序列相同或同源，或屬於另外的抗體種類或亞類(形式或亞型)，而鏈的其餘部份係與衍生自另外物種之對應序列相同或同源，或屬於另外的抗體種類或亞類，以及為此等抗體之片段，只要其具有與 IL-4 及/或 IL-13 結合或影響 IL-4 及/或 IL-13 活性或代謝之所欲的生物活性即可(美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人(1984), Proc Natl Acad Sci USA 81:6851)。因此，來自一類抗體之 CDR 可嫁接至不同種類或亞類之抗體的 FR。

【0045】 單株抗體為高特異性，係針對一單一目標位置、表位或決定位。再者，與典型地包括針對不同抗原之決定位(表位)之不同抗體的習用(多株)抗體製備物相反，各單株抗體係針對目標上的單一決定位。除了其特異性外，單株抗體在被宿主細胞合成時為有利的，未被其他免疫球蛋白污染及提供選殖相關基因和編碼其抗體鏈之 mRNA。修飾字「單株」係指抗體的特徵係得自實質上同源的抗體群族，且不應解釋為需要任特別方法來製造此抗體。例如，本發明所用的單株抗體可使用熟知的技術從噬菌體抗體庫分離或可從多株製備物純化。依照本發明所用的親代單株抗體可藉由 Kohler 等人(1975), Nature 256:495 所述的雜交瘤法來製造，或可藉由本項技術中熟知的重組法來製造。

【0046】 術語「多價抗體」如本發明中所用係指包括二或多個抗原結合位置之抗體，因此能結合二或多個抗原，其同時可具有相同或不同的

結構。術語「二價」係指此抗體包括二個抗原結合位置。術語「四價」係指此抗體包括四個抗原結合位置。

【0047】 術語「抗原結合位置」如本發明中所用係指包括專一與部份或所有抗原結合或互補的區域之抗體部分。當抗原較大時，抗體可能僅與抗原的特定部分結合，此部分稱為表位。抗原結合區可藉由一或多個抗體可變區來提供。較佳地，抗原結合區係由抗體輕鏈可變區(VL)和抗體重鏈可變區(VH)結合所構成。

【0048】 術語「抗原」如本發明中所用係指能與本發明抗體結合之分子或分子的一部分。一抗原可具有一或一個以上的表位。被本發明抗體所辨識之抗原的實例包括(但不限於)血清蛋白，例如細胞激素，如 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13、生物活性多肽、細胞表面分子例如受體、轉運子、離子通道、病毒和細菌蛋白。

【0049】 術語「單株抗體」如本發明中所用係指本發明之多價抗體僅辨識一個抗原，所有的抗原結合位置為相同的。

【0050】 術語「雙特異性」如本發明中所用係指本發明之多價抗體在相同或二個不同抗原上辨識二個不同的表位。

【0051】 術語「雙特異性抗體」(BsAb)係指組合單一分子內二個抗體之抗原結合位置的分子。因此，雙特異性抗體能同時與二個不同的抗原結合。除了診斷目的之應用外，BsAb 藉由將有效的效應子系統重新導向疾病區域或藉由增加中和或刺激抗體活性，為新的治療應用鋪路。

【0052】 製造組合單一分子內二個抗體之抗原結合位置的雙特異性抗體(BsAb)為有利的。因此，此分子應能同時與二個不同的抗原結合。除了診斷目的之應用外，BsAb 藉由將有效的效應子系統重新導向疾病區域(其中癌細胞常發展由單株抗體所觸發之抑制正常免疫反應的機制，如抗體依賴的細胞毒性(ADCC)或補體依賴的細胞毒性(CDC))或藉由增加中和或刺激抗體活性，為新的治療應用鋪路。結合二個抗不同目標抗原之完整抗體的結合專一性用於治療目的之最初嘗試係利用化學融合的異源接合物分子(Staerz 等人(1985), Nature 314 : 628-631)。

【0053】 雙特異性抗體原本係藉由融合二個各自能產生不同免疫球蛋白之雜交瘤所製造(Milstein and Cuello, 1983, 1984)，但在細胞培養中產生的物種複雜性(至高 10 種不同的物種)造成純化困難及費用昂貴(George and Huston, 1997)。儘管如上所引述，使用由細胞融合所製造的異源接合物或雙專一性抗體得到有前景的結果，但數種因素使其在大量治療應用上為不切實際的。此等因素包括：活體內異源接合物快速清除，需要產生分子類型之實驗室深度技術，需要從同源接合物或單特異性抗體中深層純化出異源接合物及一般而言產率低。

【0054】 基因工程用於設計、修飾及製造具有所欲的結合性質組和效應子功能之抗體或抗體衍生物頻率越來越多。已開發出各種用於有效製造 BsAb 的重組方法，如抗體片段(Carter 等人 (1995), J. Hematotherapy 4 : 463-470 ; Pluckthun 等人 (1997) Immunotechnology 3 : 83-105 ; Todorovska 等人 (2001) J. Immunol. Methods 248 : 47-66)和全長的 IgG 模式二者(Carter (2001) J. Immunol. Methods 248 : 7-15)。

【0055】 描述於美國專利 US7612181 之 Abbott，一種鼠科雙-可變區 IgG(DVD-IgG)雙特異性抗體，其係以描述於 Unilever 專利(US5989830)之雙-Fv 模式為基礎。人源化雙特異性模式係描述於 WO2009/052081 (TBTI)中，其係以全文引用的方式併入本文中。將恆定區加至雙-Fv 的個別鏈(CH1-Fc 加至重鏈，而 κ 或 λ 恆定區加至輕鏈)產生了功能性雙特異性雙-V-區類抗體結合蛋白。

【0056】 具有四個專一與 IL-4 和 IL-13 結合之結合位置的雙特異性雙 - 可變區 (雙 -V- 區) 類抗體結合蛋白已於國際申請案第 PCT/US2008/079787 號(WO 2009/052081)和第 PCT/US2012/029147 號(WO 2012/125775)中提出，二者係以全文引用的方式併入本文中。

【0057】 一本發明之具體例為一雙特異性抗體，其係經工程化包括一專一與相同或二個不同抗原上的二個不同表位結合之雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。一本發明之具體例為專一與 IL-13 和 IL-4 結合之雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段，其中該雙特異性抗體或其雙特異性抗體片

段係包括一可變輕鏈區和一可變重鏈區，其中該可變輕鏈區係包括胺基酸序列 SEQ ID NO:1 和 SEQ ID NO:3。本發明之另一具體例為專一與 IL-13 和 IL-4 結合之雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段，其中該雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段係包括一可變輕鏈區和一可變重鏈區，其中該可變重鏈區係包括胺基酸序列 SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:5。本發明另外的具體例為專一與 IL-13 和 IL-4 結合之雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段，其中該雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段係包括一可變輕鏈區和一可變重鏈區，其中該可變重鏈區係包括胺基酸序列 SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:4。一本發明之具體例為專一與 IL-13 和 IL-4 結合之雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段，其中該雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段係包括一包含胺基酸序列 SEQ ID NO:1 和 SEQ ID NO:3 之可變輕鏈區，以及一包含胺基酸序列 SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:4 之可變重鏈區。本發明另一具體例為專一與 IL-13 和 IL-4 結合之雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段，其中該雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段係包括一包含胺基酸序列 SEQ ID NO:1 和 SEQ ID NO:3 之可變輕鏈區，以及一包含胺基酸序列 SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:4 之可變重鏈區，其中一胜肽連接子係連接 SEQ ID NO:1 與 SEQ ID NO:3，以及一胜肽連接子係連接 SEQ ID NO:2 與 SEQ ID NO:4。

【0058】 一本發明之具體例為包括專一與 IL-13 和 IL-4 結合之雙特異性抗體或其雙特異性抗體片段的 huTBTI3_2_1 或 SAR156597，其包括 (a)包含 SEQ ID NO:1 和 SEQ ID NO:3 胺基酸序列的可變輕鏈區；(b)包含 SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:4 胺基酸序列的可變重鏈區；(c)一連接 SEQ ID NO:1 與 SEQ ID NO:3 的胜肽連接子，及一連接 SEQ ID NO:2 與 SEQ ID NO:4 的胜肽連接子，其中此胜肽連接子係具有由 SEQ ID NO:6 組成之胺基酸序列；及(d)恆定區。

【0059】 術語「多特異性」如本發明中所用係指本發明之多價抗體辨識相同抗原或多個不同抗原上的多數個不同表位。

【0060】 術語「連接子」如本發明中所用係指適於連接本發明抗體結構之可變區的胜肽。胜肽連接子可含有任何胺基酸，胺基酸甘胺酸(G)和絲胺酸(S)為較佳。在重鏈多肽和輕鏈多肽之間和之內的連接子彼此可相同或不同。再者，此連接子可具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個胺基酸之長度。如用於輕鏈區，用於重鏈區之較佳的胜肽連接子單位為 GGGGS。重鏈和輕鏈之連接子單位的數目可相同(對稱的順序)或彼此不同(不對稱順序)。

【0061】 胜肽連接子較佳地係具足夠的長度以提供適當的柔性使抗體基團免於干擾彼此活性，例如藉由位阻現象，以允許適當的蛋白摺疊，且若需要，讓抗體分子，可能地寬距，與一或多個在相同細胞上的受體相互作用；又其較佳地係夠短而得以讓抗體基團在細胞中仍為安定的。

【0062】 因此，胜肽連接此之長度、組合物及/或構形可由熟習本項技術者容易地選擇，以便使多價抗體之所欲的性質最適化。

【0063】 非人類(例如鼠科)抗體之「人源化」形式為嵌合的免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(例如 F_v 、 F_{ab} 、 $F_{ab'}$ 、 $F_{(ab)2}$ 或抗體之其他標靶-結合的子序列)，相較於人類抗體，其含有衍生自非人類免疫球蛋白之序列。一般而言，人源化抗體將包括實質上全部一個，及典型地二個可變區，其中全部或實質上全部的 CDR 區係相當該等非人類免疫球蛋白，及全部或實質上全部 FR 區為該等人類免疫球蛋白模板序列。人源化抗體亦可包括至少一部份的免疫球蛋白恆定區(F_c)，典型地所選的人類免疫球蛋白模板之恆定區。一般而言，目的係使抗體分子在人類中具有輕微致免疫性。因此，其可能在無實質上減少一或多個 CDR 與 IL-4 及/或 IL-13 或二者之專一結合功能下，可將一或多個 CDR 中的一或多個胺基酸改變成對人類宿主較低致免疫性的胺基酸。另一種選擇，FR 可為非人類的，但該等大部份致免疫性的胺基酸係經較低致免疫性的胺基酸置換。然而，CDR 嫁接，如上所論述，並非唯一得到人源化抗體之方法。例如，只修改 CDR 區可能不夠，因為對於框架殘基參與決定 CDR 環之三-維結構和抗體對其配體之整體親和力為常見的。因此，可施用任何方法，以便於將非人類親

代抗體分子修改成對人類致免疫性較低，而與人類抗體全局序列一致性並非一定必要。所以，人源化亦可，例如僅藉由一些殘基之取代來進行，特別是該等暴露在抗體分子上而非隱藏在分子內，且因此不易影響宿主免疫系統的殘基。文中教導的此一方法有關在抗體分子上取代「移動」或「柔性」殘基，目標為在無包括抗體對其表位或決定位之特異性下，降低或衰減此生成分子之致免疫性。參見，例如 Studnicka 等人, *Prot Eng* 7(6)805-814, 1994; *Mol Imm* 44:1986-1988, 2007; Sims 等人., *J Immunol* 151:2296 (1993); Chothia et al., *J Mol Biol* 196:901 (1987); Carter 等人, *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4285 (1992); Presta 等人, *J Immunol* 151:2623 (1993), WO 2006/042333 和美國專利第 5,869,619 號。

【0064】 「抗體同源物」或「同源物」係指如文中所教導專一結合 IL-4 及/或 IL-13 之任何分子。因此，抗體同源物包括天然和重組的抗體，無論是否有經修飾，含有有利生物性質之抗體部份，例如結合 IL-4 或 IL-13，例如一 F_{ab} 或 F_v 分子、單鏈抗體、帶有一或多個 CDR 區之多肽等。同源物之胺基酸序列不一定須與天然生成的抗體序列相同，但可經改變或修飾而帶有取代胺基酸、插入胺基酸、刪除胺基酸、一般在蛋白中所發現的二十個胺基酸以外的胺基酸等等，以得到具有提升或其他有利性質之多肽。

【0065】 具有同源序列之抗體為該等含有與本發明之 IL-4、IL-13 或雙特異性 IL-4/IL-13 抗體之胺基酸序列同源的胺基酸序列之抗體。較佳地，同源物係帶有本發明抗體之可變區胺基酸序列。「序列同源物」如用於文中之胺基酸序列係定義為與另外的胺基酸序列具有至少約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列同源性之序列，如，例如依照 Pearson & Lipman, *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 2444-2448 (1988) 以 FASTA 搜尋方法所測。

【0066】 嵌合抗體為具有衍生自不同來源之不同抗體部份的抗體，例如不同抗體、不同抗體種類、不同動物物種，例如具有衍生自鼠科單株抗體的可變區與人類免疫球蛋白恆定區等配對之抗體。因此，人源化抗體為一種嵌合抗體。製造嵌合抗體的方法已為本項技術所知，參見，例如

Morrison, 1985, Science 229:1202 ; Oi 等人, 1986, BioTechniques 4:214 ; Gillies 等人, 1989, J Immunol Methods 125:191-202 ; 及美國專利第 5,807,715 號、第 4,816,567 號及第 4,816,397 號。

【0067】 人工抗體包括 scFv 片段、嵌合抗體、雙抗體、叁抗體、肆抗體和分子辨識單位(mrus)(參見 Winter & Milstein, 1991, Nature 349:293-299 ; 及 Hudson, 1999, Curr Opin Imm 11:548-557 之評論), 各具有抗原結合或表位結合能力。在單鏈的 F_v 片段(scF_v), 抗體之 V_H 和 V_L 區係藉由一柔性胜肽連接。典型地, 連接子為約 15 個胺基酸之胜肽。若連接子小很多, 例如 5 個胺基酸, 則形成雙抗體。最小的抗體結合單位為 CDR, 典型地具有足夠專一辨識和結合能力之重鏈的 CDR2。此一片段稱為一分子辨識單位或 mru。數個此 mru 可與短的连接子胜肽連接一起, 因此形成一具有比單一 mru 更高的抗體親抗原性之人工結合蛋白。

【0068】 亦包括在本發明範圍內的為相關抗體之功能性同等物。術語「功能性同等物」包括帶有同源序列的抗體、抗體同源物、嵌合抗體、人工抗體和修飾抗體, 例如, 其中各功能同等物係以結合 IL-4 及/或 IL-13 之能力, 抑制 IL-4 及/或 IL-13 訊號傳遞能力或功能, 或抑制 IL-4 及/或 IL-13 與其受體結合來定義。熟習技術者應了解, 稱為「抗體片段」的分子群和稱為「功能性同等物」之群組有重疊處。製造保留 IL-4 及/或 IL-13 結合能力之功能性同等物已為熟習本項技術者所知並揭示於, 例如 WO 93/21319、EPO Ser. No. 239,400、WO 89/09622、EPO Ser. No. 338,745 及 EPO Ser. No. 332,424 中。

【0069】 本申請案之功能性同等物亦包括修飾抗體, 例如藉由共價連結任何類型的分子與抗體之抗體。例如, 修飾抗體包括藉由糖基化、乙醯基化、聚乙二醇化、去醯胺化、磷酸化、醯胺化、以已知的保護/阻斷基團衍生化、蛋白分解性裂解、連結細胞配體、連結毒素或細胞毒性基團或其他蛋白等加以修飾。共價連結不需要生成一抗體其對於產生一抗-遺傳型反應為免疫的。修飾作用可藉由已知的技術來進行, 包括(但不限於)

特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化、代謝合成等。另外，修飾的抗體可含有一或多個非經典胺基酸。

【0070】 「哺乳動物」就治療目的係指歸類為哺乳動物之動物，包括人類、家畜和農用動物、非人類靈長類及動物園、運動或寵物動物，例如狗、馬、貓、乳牛等。

【0071】 術語「治療(treatment)」如本發明中所用係指作為一療程之治療性治療及預防性或防止性方法。其係指防止、治癒、逆轉、減輕、緩解、減少、抑制或停止疾病狀態、疾病進程、疾病病源(例如細菌或病毒)或其他異常症狀之有害影響。

【0072】 「分離的」或「純化的」抗體為實質上無細胞物質或其他來自衍生此蛋白之細胞或組織來源的污染蛋白，或當由化學合成時，其實質上無化學前驅物或其他化學物質。「實質上無細胞物質」一詞係包括抗體之製備物，其中該抗體係由從其分離或重組製造之細胞的細胞組份所分離。因此，實質上無細胞物質之抗體係包括具有低於約 30%、20%、10%、5%、2.5%或 1%(以乾重計)之污染蛋白的抗體製備物。當此抗體係重組產生時，其實質上亦無培養基，亦即培養基係低於約 20%、10%、5%、2.5%或 1%之蛋白製備物的體積。當此抗體係由化學合成所製造時，其較佳地實質上係無化學前驅物或其他化學物和試劑，亦即所指的抗體係與涉及此蛋白合成的化學前驅物或其他化學物分開。因此，此等抗體製備物係具有低於約 30%、20%、10%、5%或 1% (乾重比)之相關抗體以外的化學前驅物或化合物。在一較佳的本發明具體例中，抗體係經分離或純化。

【0073】 如文中所用，術語「治療劑」係指可用於治療、管理或改善與異常的 IL-4 及/或 IL-13 代謝和活性有關的疾病、病症、弊病等之任何藥劑。

【0074】 如文中所用，「劑量」係指可用於治療、管理或改善與異常的 IL-4 及/或 IL-13 代謝和活性有關的疾病、病症、弊病等之任何藥劑的量。

【0075】 如文中所用，「安全劑量」係指在維持臨床上可接受利益/風險樣貌下，可用治療、管理或改善與異常的 IL-4 及/或 IL-13 代謝和活性有關的疾病、病症、弊病等之任何藥劑或任何藥劑的劑量。文中所揭示的雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段之安全劑量係由下列組成之群中選出：10 mg、20 mg、40 mg、50 mg、80 mg、100 mg、150 mg、200 mg 和 300 mg。一安全劑量之具體例為約 10 mg 至約 300 mg。安全劑量之另一具體例為 200 mg，約 200 mg，至高 200 mg 或不大於約 200 mg 之任何劑量。在其他具體例中，安全劑量為約 50 mg，或約 100 mg，或約 200 mg。在某些具體例中此安全劑量係每週給藥一次。在某些具體例中，此安全劑量係以皮下給藥(SC)。

【0076】 在 IL-4 和 IL-13 與其細胞表面受體連接後，胞內的訊號傳遞部份係藉由訊號傳遞分子訊號轉導和轉錄激活子 6 (Stat6)之磷酸化所媒介。

【0077】 趨化激素(Chemokine)(C-C 模體)配體 17 (CCL17)為一屬於 CC 趨化激素家族之小的細胞激素。CCL17 亦稱為胸腺和活化調節趨化激素(TARC)。TARC 係由 IL-4 及/或 IL-13 經由 Stat6 磷酸化作用所引發 (Wirnsberger 等人, (2006) Eur J Immunol. 36 : 1882-91 ; Liddiard 等人, (2006) BMC Mol Biol. 29 : 7:45 ; Monick 等人, (2007) J Immunol. 179:1648-58)。因此，抑制 IL-4 及/或 IL-13-媒介的訊號傳遞，藉由例如 IL-4/IL-13-結合類抗體蛋白，係與抑制 TARC 誘發相互關聯。在某些具體例中，文中所述的方法包括偵測已投予一患者之抗體或類抗體結合蛋白或其片段與 IL-4 及/或 IL-13 結合之方法，該等方法包括(a)將抗體或類抗體結合蛋白或其片段投予患者；及(b)測定由患者抽出的血液、血清或血漿樣本中 CCL17/TARC 的量，其中相對於在投予抗體或類抗體結合蛋白或其片段之前由患者抽出的樣本，此樣本中 CCL17/TARC 下降係象徵抗體或類抗體結合蛋白或其片段與 IL-4 及/或 IL-13 結合。在某些具體例中，此患者為人類患者。在某些具體例中，此抗體或類抗體結合蛋白或其片段為一雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。在某些具體例中，此雙-V-區類抗體

結合蛋白或其片段對 IL-4 或 IL-13 具特異性，或對 IL-4 和 IL-13 具雙特異性。在某些具體例中，若在步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降係在一閾值以下(亦即若 TARC/CCL17 下降量不足)，步驟(c)進一步係包括增加劑量，或若在步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降係在一閾值以上(亦即若 TARC/CCL17 下降量太多)，則降低劑量。在某些具體例中，相較於給劑前在該患者中所測量的 TARC/CCL17 量，步驟(c)中的閾值為 TARC/CCL17 之量下降約 10%，或下降約 15%，或下降約 20%，或下降約 25%，或下降約 30%，或下降約 35%，或下降約 40%，或下降約 45%，或下降約 50%，或下降約 55%，或下降約 60%，或下降約 65%。在某些具體例中，相較於給劑前在該患者中所測量的 TARC/CCL17 量，閾值為 TARC/CCL17 之量下降約 20%至約 60%，或下降約 40%至約 50%。在某些具體例中，相較於給劑前在該患者中所測量的 TARC/CCL17 量，閾值為 TARC/CCL17 之量下降約 43%。例如，就 200 mg 劑量下降 43%係象徵 200 mg 劑量的雙特異性抗-IL-4/IL-13 雙-V-區類抗體結合蛋白與 IL-4/IL-13 結合。

【0078】 術語「約」當與數值聯用時，係指在涵蓋具有低於所指數值 5%、10%或 15%之下限及具有大於所指數值 5%、10%、15%之上限範圍內的數值。

【圖式簡單說明】

【0079】 當連同下列圖式審閱時，可最佳理解下列詳細的本發明具體例之說明，其中：

【0080】 圖 1 係顯示 IL-4 和 IL-13 與 TARC/CCL17 訊號傳遞的關係。

【0081】 圖 2 係顯示隨著 SAR156597 劑量增加，人類患者血液中 TARC/CCL17 表現下降之趨勢。

【0082】 圖 3 係顯示在第一次投予 SAR156597 後 18 週，人類患者血液中 TARC/CCL17 表現持續下降。圖形係顯示每週一次投予 50 mg、100

mg 或 200 mg SAR156597 SC 之病患血液中對照時間之 TARC/CCL17 平均量。

【0083】 圖 4 係顯示劑量隨時間之 SAR156597 波谷濃度(n=6, 但 100 mg 為 n=5)。

【0084】 圖 5A-5C 係顯示 FRA-2 過度表現的基因轉殖小鼠肺中隨時間之纖維化變化。A.在發育期間肺重量增加；B.在 16 週時肺變大；C.在 Tg (FRA2)和 Wt 對照小鼠的肺中羧脯胺酸含量增加。

【0085】 圖 6 係顯示 FRA-2 過度表現小鼠之肺樣本在 9、14 和 17 週時的造影。

【0086】 圖 7 係顯示相較於野生型對照組，如以羧脯胺酸所測，FRA2 小鼠皮膚中於 13 和 16 週的膠原蛋白含量。

【0087】 圖 8 係顯示相較於野生型對照組，來自 FRA2 小鼠的樣本中於 8、13 和 16 週皮層厚度增加。

【0088】 圖 9 係顯示發育中和纖維化中肺和皮膚之細胞激素性質分析。

【0089】 圖 10 係顯示來自 FRA2 小鼠之肺和皮膚中的基因表現分析，其顯示關鍵的簽註纖維化標記增加。

【0090】 圖 11 係顯示 IL-13 Ab 治療的 FRA2 小鼠肺中羧脯胺酸量。

【0091】 圖 12 係顯示 FRA2 和同窩出生對照組肺中的組織病理學分析，其結果係量化於圖 13 中。

【0092】 圖 14 係顯示即時 PCR 對 IPF 生物標記 FN1、SPDEF 和 MUC5B 之轉錄分析。

【0093】 圖 15 係顯示即時 PCR 對促纖維化標記 CCL2、CCL11 和 CCL22 之轉錄分析。

【0094】 圖 16 係顯示即時 PCR 對 IL-6、ARG1 和 IL13Ra2 之轉錄分析。

【0095】 圖 17 係顯示肺均質液中，如 ELISA 所分析，IL-13、IL-4 和 IL-17 蛋白表現量。

【0096】 圖 18 係顯示肺均質液中，如 ELISA 所分析，MCP-1(CCL2)、CCL17 和 YKL-40 蛋白表現量。

【0097】 圖19A係顯示活體內Fra-2的異位表現之轉殖基因結構，如用於Eferl等人, 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. 105(30)：10525-10530中；及圖19B係顯示文中所用的Fra-2基因轉殖載體，如實例5中所述。

【0098】 熟習技術者應了解，圖示中的元件係供簡單及明確說明且不一定係按照比例繪出。例如，圖中某些元件的直徑相對於其他元件可能過大，用以幫助增進對本發明具體例的理解。

【實施方式】

實例

【0099】 下列實例為本發明特定具體例及其各種用途之說明。其列出僅供解釋之目的，而非用來限制本發明。

【0100】 術語「huTBTI3_2_1」及「SAR156597」係交換使用並係指相同的雙-V-區類抗體蛋白，其包括一包含胺基酸序列 SEQ ID NO:1 和 SEQ ID NO:3 之可變輕鏈以及一包含胺基酸序列 SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:4 之可變重鏈。

實例 1：臨床研究模式

【0101】 進行一多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床研究，用以評估在 3 個連續、劑量漸升的原發性肺纖維化(IPF)患者組隊中，於 6 週期間每週一次皮下投予重複的 SAR156597 劑量之安全性和耐受性。IPF 為一種原因不明的進行性、瀰漫性及明確的慢性纖維化間質性肺炎，其為致命性的，中位存活時間約 2 至 3 年。

【0102】 在各劑量組隊中，8 位病患(6 位接受而 2 位接受安慰劑)係接受重複的 SC、每週一次的 SAR156597 或相配安慰劑對照物之劑量。第 2 組隊係在以 DMC 審視第一組的安全性之後開始。第 3 組隊係在審視前面第 2 組隊的安全性之後，以 200 mg 的劑量開始。

【0103】 就各病患，研究期為 22 週，係如下：4 週的篩選；6 週的治療期(7 次給藥)；12 週的追蹤。

【0104】 若在第 12 週，存有致免疫性有關的抗藥物抗體(ADA)，則在第 1 次給劑後最少 6 個月進行另外的追蹤回診，以檢測此升高的參數。臨床試驗結束係定義為最後一位病患完成其本方案中計畫的最後回診。

【0105】 研究群族的選擇。根據下列標準將病患納入本研究。

納入標準

【0106】 -成人(年齡>18 歲)男性或女性病患。

【0107】 -根據目前美國胸腔學會(ATS)/歐洲呼吸學會(ERS)/日本呼吸學會(JRS)/拉丁美洲胸腔協會(ALAT)指南之 IPF 診斷文件證明，亦即排除其他已知原因的間質性肺疾病(例如，家庭或職業環境暴露、結締組織疾病和藥物毒性)；AND(1)在未進行外科肺切片病患的高解析度電腦斷層(HRCT)中出現一般間質性肺炎模式；或(2)進行外科肺切片的病患中特定的 HRCT 和外科切片模式之組合。

【0108】 -在有關研究的任何過程之前，得到已書寫、簽立和註明日期的知情同意書。

排除標準

【0109】 - 用力肺活量<50%的預測值。

【0110】 -一氧化碳肺瀰散量(折算血紅素) <35%預測值。

【0111】 -在休息(坐姿 10 分鐘)呼吸週圍空氣時以脈搏血氧測量氧飽和度<90%。

【0112】 -IPF 以外之已知明顯的呼吸病症診斷(例如，過度反應性氣管疾病、肺結核、類肉瘤病、麴菌病、肺氣腫或慢性阻塞性肺疾病[COPD]或囊狀纖維化)。

【0113】 -活動性血管病變或使用活性血管藥物(例如磷酸二酯酶 4 抑制劑、鈣調神經磷酸酶(calcineurin)抑制劑、他克莫司(tacrolimus)、環孢黴素(cyclosporine))。

【0114】 -已知 HIV 或慢性病毒性肝炎。

【0115】 -患有活動性肺結核或潛伏結核感染(有關肺結核排除：活動性肺結核或肺結核治療不完全之病史；篩選時陽性 QuantiFERON-TB Gold®試驗(與先前的治療狀態無關)；以至少前-後影像之胸腔放射線照片為基準，符合之前/活動性肺結核感染的臨床上顯著異常(放射線照片必須在篩選診察前 12 週內或篩選期間拍攝)。另外亦建議側部影像，但並非必需。先前的腫瘤凋亡因子- α (TNF- α)-拮抗或其他非抗-TNF- α 生物 DMARD 治療期間，再活化的潛伏肺結核感染之病患，無論是否有後續適當的抗-肺結核治療。疑似肺外結核病感染；處於接觸肺結核之高風險的病患，例如與患有活動性或潛伏性肺結核之個體密切接觸)。

【0116】 -臨床上明顯、嚴重或不穩定、急性或慢性進行性醫學(IPF 以外)或外科病症，或在研究者的判斷下任何可能影響病患安全性之症狀的證據。

【0117】 -篩選時，臨床上明顯的心電圖(ECG)異常(包括 QTc $\geq$ 500 ms)。

【0118】 -篩選時臨床上明顯的實驗室檢測：丙胺酸轉胺酶(ALT)或天門冬胺酸轉胺酶(AST) $>$ 正常範圍之上限的 2 倍(ULN)；血紅素，男性 $<12\text{g}/100\text{ mL}$ ，及女性 $<11\text{ g}/100\text{ mL}$ ；嗜中性粒細胞 $<1500/\text{mm}^3$ (但對於非洲裔為 $<1000/\text{mm}^3$)；血小板 $<150\,000/\text{mm}^3$ ；肌酸酐 $\geq 150\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。

【0119】 -目前有物質濫用及/或酒精成癮。

【0120】 -哺乳或懷孕的婦女。

【0121】 -可能懷孕的婦女(停經少於 2 年或未手術結紮)，在篩選時具有陽性尿液 β -人絨毛膜促性腺激素(β -HGC)懷孕檢測及未使用可接受的避孕法(例如，避孕丸、子宮避孕裝置、植入物、注射 Depo-Provera™、雙屏障法、禁慾、配偶結紮-除非不被當地衛生主管單位所接受)。

【0122】 -在篩選前 4 週內使用任何以治療 IPF 為目的的註冊療法。

【0123】 -在篩選前 4 週內使用任何的細胞毒性/免疫抑制劑，包括(但不限於)硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、甲胺蝶呤(methotrexate)及環孢黴素。

【0124】 -在篩選 12 週或 5 個半衰期內(就利妥昔單抗為 24 週而阿法賽特(alefacept)為 24 個月)使用任何細胞激素調節劑(依那西普(etanercept)、阿達木單抗(adalimumab)、依法利珠單抗(efalizumab)、英夫利昔單抗(infliximab)、戈利木(golimumab)、舍妥利珠(certolizumab)、利妥昔單抗(rituximab))。

【0125】 -篩選 1 個月，或若知道，5 個半衰期(何者較長)內使用任何研究中的藥物。

【0126】 提供的研究醫藥產品(IMP)為凍乾形式的 SAR156597 供製備 SC 給劑溶液。各小瓶含有 185 mg 的 SAR156597 及賦形劑，係儲存在 2°C 至 8°C(36°F 至 46°F)之間。IMP 係在給劑的早上以 1.7 mL 無菌、無病原蒸餾水在室溫下重建(SC 注射前不超過 1 小時)。重建後，供注射之組成份在溶液中的濃度為：100 mg/mL 的 SAR156597 溶於 6.3 mmol/L 磷酸二氫鈉、3.7 mmol/L 胺基丁三醇、5%(重量/體積)蔗糖、3%(w/V)脯胺酸及 0.2% (w/V)聚山梨醇酯 80，具有 7.0 之最終 pH。

【0127】 就安慰劑，係提供各小瓶含有 2 mL 帶有相同濃度與用於重建 SAR156597 調配物相同賦形劑的液體。

【0128】 使用 1-mL 注射器遞送 1.0 mL 或更少的量；使用累進遞送 2 至 3 mL 注射器來遞送多於 1 mL 的量。就各種計劃的劑量所需的要求量之彙整係如表 1 中所示。

表 1-計畫的 SAR156597 皮下給藥

組別	劑量(mg)	總注射量
1	50	0.5 mL
2	100	1.0 mL
3	≤200	≤2.0 mL

【0129】 IMP(SAR156597 或安慰劑)係以臍周 SC 注射來給藥。在重建的 1 小時內，將劑量投予在腰線上方左邊或右邊象限離肚臍 4 至 10 cm 區域。



選擇研究之劑量

【0130】 SAR156597 為一結合及中和 IL-4 和 IL-13 二者之工程化、人源化雙特異性免疫球蛋白 G(IgG)-4 抗體。SAR156597 對人類和獼猴之 IL-4 和 IL-13 顯示高度親和性。

【0131】 就各病患，投予每週一次 SC 劑量共計 6 週(總計 7 次給藥)及 1 至 3 組中劑量擴大係如下進行：第 1 組為 50 mg (0.5 mL)之 SAR156597，第 2 組為 100 mg(1 mL)之 SAR156597，及第 3 組為 200 mg(2.0 mL)之 SAR156597，全部皆具有相配的安慰劑。

實例 2：藥效動力學(PD)評估

【0132】 評估重覆漸增劑量的 SAR156597 對肺功能檢測(PFT)、呼吸癥候及選擇的生物標記之效應。更特言之，係評估下列 PD 變數：

1.肺功能檢測(PFT)：一氧化氮擴散量，折算血紅素(DLCO)；用力(呼氣)肺活量(FVC)；1 秒用力呼氣量(FEV1)；總肺容量(身體體積描記法)(TLC)；餘容積(身體體積描記法)(RV)。在給劑前 3 週內進行二次 PFT。進行第一次 PFT 篩選病患並將第二次 PFT(隨機回診時)之數據與第一次之數據平均，建立一基線值；這些檢測係在不同天進行。在第 8 次回診(第 6 週)/治療終了(EOT)和第 14 回診(研究治療最後給劑後第 18/12 週)亦進行 PFT。

2.在篩選、基線、第 6 週/EOT 及第 18 週(研究治療之最後給劑後 12 週)時使用 SpO2 評估氧飽和度。在篩選時進行第一次 SpO2 測量並將第二次的數據與第一次的平均，建立一基線值；這些檢測係在不同天進行。

3.在基線、第 6 週/EOT 及第 18 週(研究治療之最後給劑後 12 週)時使用聖喬治呼吸問卷(SGRQ)評估 IPF 對生活品質(QoL)的影響。

4. 在篩選、基線、第 6 週/EOT 及追蹤期終了(第 18 週)時從全血中評估所選的生物標記。在篩選、基線(第一次給劑前)、第 6 週/EOT 及追蹤期終了(第 18 週)時收集血清和血漿樣本。樣本製備和分析之方法係如下：就各血清樣本，係將 3 mL 的血液收集至無促凝劑之乾燥試管中。於室溫下 1 hr 後將試管於+4°C 離心 15 分鐘並將血清分成等份及儲存於-70°C 直

到使用。就各血漿樣本，係將 4.5mL 的血液收集至檸檬酸鈉試管中並立即緩慢地反轉試管 10 次進行混合。將試管以 2000g 離心 15 分鐘並將血漿分成等份及儲存於 -70°C 直到使用。使用 R&D Systems 公司的人類 CCL17/TARC Quantikine ELISA 套組，依照套組手冊的說明書定量 TARC。就此分析，定量的下限為 31.2 pg/mL 而定量的上限為 2000 pg/mL。製備一些保存樣本並儲存供未來藉由使用可能在本研究完成後才出現的分析取得更多生物標記知識使用。蛋白標記包括趨化激素[C-C 模體]配體 18 [CCL-18]、Krebs von den Lundgen-6[KL-6]、表面活性蛋白 A[SP-A]、表面活性蛋白 D[SP-D]、哺乳動物類-幾丁質酶蛋白[YKL-40]、IL-4、IL-13、IL-8、免疫球蛋白 E[IgE]、嗜酸性粒細胞趨化激素(eotaxin)、胞間黏附分子 1 [ICAM1]、periostin、胸腺和活化調節趨化激素[TARC] CCL-17、基質金屬蛋白酶-7 [MMP7])及 RNA (mRNA, 微-RNA)表現。

藥效動力學結果

【0133】 PD 療效終點：分析 5 項 PFT (FVC、FEV1、TLC、DLCO 和 RV)與基線相比的變化。在治療終了時(EOT，第 8 次回診，第 6 週)，病患的肺功能整體並未改變，如主要參數與基線相比的平均變化所證明(預測 FVC 百分比和預測定 DLCO 百分比)，其治療組間為相當的。EOT 後 12 週，就預測的 FVC%和預測的 DLCO%，與基線相比的平均變化顯示，肺功能在所有的治療組中皆無變化。

【0134】 第二 PD 療效終點：在 6-週治療終了及治療後追蹤期，測量第二 PD 變數(SpO2、蛋白/RNA 生物標記及 SGRQ)。由於研究樣本小及研究期短，這些 PD 結果並非決定性的。

【0135】 在血液中隨著 SAR156597 劑量增加，TARC(CCL-17)表現有降低的趨勢(圖 2)。在 EOT 後，TARC 表現持續下降(圖 3)。

實例 3：安全性數據之分析

【0136】 安全性評估係以審查個別數值(臨床上顯著異常)、敘述統計(總表，製圖)為基準。所有的安全性分析係使用安全性群族來進行。

【0137】 就所有的安全性數據，係將觀察期分成 3 個階段：

- 治療前階段，定義為介於病患交付知情同意書和第一劑的 IMP 給藥之間的時間。
- 治療進行階段，定義為從第一劑的 IMP 給藥至第 18 週回診(包括)的時間。
- 治療後階段，定義為第 18 週回診(包括)之後的時間。

【0138】 不良事件係根據法規行動用醫學辭典(MedDRA)使用 16.1 版本來編號。

【0139】 就臨床實驗室，係使用表 2 所示的 PCSA 列表分析生命徵象和 ECG 參數，以及潛在臨床上顯著異常(PCSA)。

表 2.潛在臨床上顯著異常(PCSA)之標準

參數	PCSA	註解
ALT 及總膽紅素	ALT>3 ULN 及 TBILI>2 ULN	2007 年 10 月 DILI-FDA 指引草案之概念報告 2008 年 10 月 Internal DILI WG 在一相同的治療階段內計算，無論是測量值間的內插
CPK	>3 ULN >10 ULN	2005 年 2 月 FDA 2006 年 4 月 Am J Cardiol 第一行為強制的。在提到 0 的行列後之行列可刪除
肌酸酐	≥ 150 μmol/L(成人) ≥ 30%與基線相比之變化 ≥ 100%與基線相比之變化	Benichou C., 1994
肌酸酐清除率 (cokcroft's 公式)	≤ 30 ml/min(嚴重腎障礙) ≥ 30 - < 50 ml/min(中度腎障礙) ≥ 50 - ≤ 80 ml/min(輕度腎障礙)	視需要使用 1998 年 5 月 FDA 標準
尿酸 高尿酸血症 低尿酸血症	>408 μmol/L <120 μmol/L	Harrison-Principle of internal Medicine 17th Ed., 2008
血液尿素氮	≥ 17 mmol/L	
氯	<80 mmol/L >115 mmol/L	
鈉	≤ 129 mmol/L ≥ 160 mmol/L	
鉀	<3 mmol/L	2005 年 5 月 ADA

	≥ 5.5 mmol/L	
總膽固醇	≥ 7.74 mmol/L	治療干預之閾值
三酸甘油酯	≥ 4.6 mmol/L	治療干預之閾值
脂肪酶血症	≥ 3 ULN	
澱粉酶血症	≥ 3 ULN	
葡萄糖		
低葡萄糖血症	≤ 3.9 mmol/L 及 <LLN	2005 年 5 月 ADA
高葡萄糖血症	≥ 11.1mmol/L(未禁食)(若 ULN 未提供)	2008 年 1 月 ADA
HbA1c	>8%	
白蛋白	≤ 25 g/L	
CRP	>2 ULN 或 10 mg/L(若 ULN 未提供)	2005 年 9 月 ADA
血液學		WBC 增加：不相關 僅在無分類計數時註解
WBC	<3.0 Giga/L (非黑)；<2.0 Giga/L (黑) ≥ 16.0 Giga/L	1991 年藥物引發血液白 細胞減少症國際共識會 議 FDA 標準
淋巴細胞	>4.0 Giga/L	
嗜中性粒細胞	<1.5 Giga/L(非黑)；<1.0 Giga/L (黑)	
單核細胞	>0.7 Giga/L	
嗜鹼性粒細胞	>0.1 Giga/L	
嗜酸性粒細胞	>0.5 Giga/L 或> ULN (若 ULN ≥ 0.5 Giga/L)	Harrison-Principle of internal Medicine 17th Ed., 2008
血紅素	≤ 115 g/L(男性)；≤ 95 g/L(女性) ≥ 185 g/L(男性)；≥ 165 g/L(女性) 與基線相比下降≥ 20 g/L	以與基線相比下降為基 礎之標準筆以絕對值為 標準更適當。可使用與基 線相比下降之其他項目 (≥ 30 g/L、≥ 40 g/L、≥ 50 g/L)
血球容積比	≤ 0.37 v/v(男性)；≤ 0.32 v/v(女性) ≥ 0.55 v/v(男性)；≥ 0.5 v/v(男性)	
RBC	≥ 6 Tera/L	除非特別的藥物開發有 需要，否則此分析對 Hb 為多餘的 另外，考量 FDA 標準
血小板	<100 Giga/L ≥ 700 Giga/L	1991 年藥物引發血液白 細胞減少症國際共識會 議
尿液分析		
pH	≤ 4.6 ≥ 8	
生命徵象		
HR	≤ 50 bpm 及與基線相比下降≥20 bpm	應用於站姿以外的所有



	≥ 120 bpm 及與基線相比增加≥ 20 bpm	姿勢(包括缺少的)
SBP	≤ 95 mmHg 及與基線相比下降≥ 20 mmHg ≥ 160 mmHg 及與基線相比增加≥ 20 mmHg	應用於站姿以外的所有姿勢(包括缺少的)
DBP	≤ 45 mmHg 及與基線相比下降≥ 10 mmHg ≥ 110 mmHg 及與基線相比增加≥ 20 mmHg	應用於站姿以外的所有姿勢(包括缺少的)
姿勢性低血壓		2007 年 2 月 ADA
姿勢性 SDB	≤ 20 mmHg	
姿勢性 DBP	≥ -10 mmHg	
體重	與基線相比增加≥ 5% 與基線相比下降≥ 5%	參考文獻：CPMP 1997 指南
ECG		
HR	≤ 50 bpm 及與基線相比下降≥ 20 bpm ≥ 120 bpm 及與基線相比增加≥ 20 bpm	
PR	≥ 220 ms 及與基線相比增加≥ 20 ms	
QRS	≥ 120 ms	
QTc	絕對值(ms)	應用於任何種類的 QT 校正公式
邊緣(borderline)	邊緣：431-450 ms(男性)；451-470 ms(女性)	
延長(prolonged)*	延長：>450 ms(男性)；>470 ms(女性)	
外加(additional)	≥ 500 ms 與基線相比增加 邊緣：與基線相比增加 30-60 ms 延長：與基線相比增加>60 ms	QTc 延長和 ΔQTc>60 ms 為在個別患者/病患列表中所要鑑定的 PCSA

不良事件

- 【0140】 不良事件(AE)係根據時間順序標準分類成預先定義的標準類別：
- 【0141】 治療前不良事件：在治療前期間發生或惡化的 AE；
- 【0142】 治療-突發不良事件(TEAE)：在治療進行期間發生或惡化的 AE；
- 【0143】 治療後不良事件：在治療後期間發生或惡化的 AE。
- 【0144】 將 TEAE 分配到在 AE 發生時接受的 IMP。

【0145】 具有至少 1 件 TEAE、嚴重 TEAE、危急 TEAE、導致死亡之 TEAE 及導致永久治療中斷之 TEAE，係以治療組彙整。

【0146】 所有的 TEAE 係經彙整並以主要系統器官分類(SOC)及較佳條件(PT)列出。此外，所有的 AE 皆列出，並以病患和發生日期和時間排序。

臨床實驗室評估

生化學及血液學

【0147】 本研究之基線值為在第 1 天給劑前評估所收集的值。

【0148】 就試驗室範圍及/或異常性標準之參數(PCSA)，係使用在治療進行期間所作的所有基線後評估，包括再確認值來進行治療中分析。

血管炎、血清學和尿分析之補充試驗

【0149】 所有的個別數據係以治療組、病患和回診列出。

【0150】 **體重和身體重量指數**：分析體重作為原參數值和與基線相比的百分比變化。分析個別的身體重量指數作為原數值。基線值為在第 1 天收集的給劑前數值。就所有的參數，係使用在治療中期間所收集的基線後值，包括全部再確認值，進行「治療中」分析。

生命徵象：

【0151】 **心律和血壓**。分析心率和血壓(收縮壓和舒張壓)作為原參數值(仰臥和站姿)、與基線相比之變化(僅仰臥)及姿勢性參數(佔立-仰臥參數值)。基線值為在第 1 天收集的給劑前數值。就所有的參數，係使用在治療中期間所收集的基線後值，包括全部非預定和再確認值，進行「治療中」分析。

【0152】 **體溫**：分析體溫作為原參數值、與基線相比之變化。基線值為在第 1 天收集的給劑前數值。

【0153】 **心電圖**：分析心率、PR-、QRS-、QT-及校正的 QT-間期(QTc)作為原參數值(仰臥和站姿)、與基線相比之變化。基線值為在第 1 天收集的給劑前數值。就所有的參數，係使用在治療中期間所收集的基線後值，包括全部再確認值，進行「治療中」分析。

【0154】 其他安全性相關參數(IMP 注射位置的局部耐受性)：紅斑大小和水腫大小係以序數統計藉由參數、治療組和時間點來彙整。整個研究期間，現時疼痛強度、紅斑、水腫、癢、丘疹、囊泡化和膿泡級別之最極度定性評估的病患數量(%)係以治療組彙整。

暴露程度

【0155】 在各治療組中大部分的病患係接受 7 個 IMP 注射。各 SAR156597 劑量組中有一位病患未接受全部 7 個劑量的研究藥物。在各 SAR156597 50 mg 和 200 mg 劑量組中有一位病患具有與增加的 hsCRP 評估有關之劑量中斷及 SAR156597 100 mg 劑量組中有 1 位病患由於肺結核 SAE 而中斷研究治療。

不良事件

【0156】 整體而言，治療突發不良事件(TEAE)在整體治療組中為均衡的。大多數的 TEAE 為輕度或中度且僅提出 3 件嚴重事件：在安慰劑組中有 1 件耳朵感染，在 SAR156597 50 mg 劑量組中有 1 件股骨骨折，在 SAR156597 200 mg 劑量組中有 1 件 IPF。三位病患經歷至少 1 件嚴重不良事件(SAE)：各 SAR156597 治療組 1 位病患(表 3)。

表 3 -不良事件狀況之概觀：治療-突發不良事件-安全性群族

n(%)	安慰劑 (N=6)	SAR156597		
		50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)
具有任何 TEAE 之患者	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)
具有任何嚴重 TEAE 之患者	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
具有任何治療突發 SAE 之患者	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
具有任何 TEAE 而導致死亡之患者	0	0	0	0
具有任何 TEAE 而導致永久治療中斷之患者	0	0	1 (16.7%)	0

TEAE：治療緊急不良事件，SAE：嚴重不良事件

N =各組中治療的病患數目，n(%)=數目及在各類別中具有至少 1 件 TEAE 之病患%

備註：若一不良事件係在第一次研究藥物產品(IMP)給藥至第 18 週回診(包括)的時間內發生，則將其視為治療突發的事件。

【0157】 最常提出的 AE 為感染，其頻率在各治療組間為相當的(在各安慰劑組、SAR156597 50 mg 和 SAR156597 100 mg 劑量組的 6 位病患中有 3 位；SAR156597 200 mg 劑量組的 6 位病患中有 2 位)(表 4)。四件意外摔倒報告為 TEAE。在 SAR156597 50 mg 劑量組中其中一件摔倒事件為嚴重的，後來造成股骨骨折之 SAE，而其他 3 件在 SAR156597 200 mg 劑量組中為輕度的。

表 4 -主要 SOC 之具有至少 1 件 TEAE 的病患數(%)及 PT -安全性群族

主要系統器官分類 優先項[n (%)]	安慰劑 (N=6)	SAR156597		
		50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)
任何類	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)
感染	3 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
支氣管炎	0	0	0	1 (16.7%)
感染性結膜炎	0	0	0	1 (16.7%)
局部感染	0	0	0	1 (16.7%)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (16.7%)



主要系統器官分類 優先項[n (%)]	SAR156597			
	安慰劑 (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)
	1 (16.7%)	0	0	0
耳朵感染		1 (16.7%)	0	0
附睪感染	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0
鼻咽炎	0	0	1 (16.7%)	0
結核病	0	1 (16.7%)	0	0
尿道感染	1 (16.7%)	0	0	0
病毒性上呼吸道感染				1 (16.7%)
代謝和營養病症	0	0	0	1 (16.7%)
低葡萄糖血症	0	0	0	1 (16.7%)
精神病症	0	1 (16.7%)	0	0
憂鬱	0	1 (16.7%)	0	0
神經系統病症	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0
頭昏	1 (16.7%)	0	0	0
頭痛	2 (33.3%)	0	0	0
嗜睡	0	0	1 (16.7%)	0
緊張性頭痛	1 (16.7%)	0	0	0
心臟病症	0	1 (16.7%)	0	0
完全性右束支傳導阻滯	0	1 (16.7%)	0	0
呼吸、胸及縱隔病症	0	0	3 (50.0%)	2 (33.3%)
咳嗽	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)
原發性肺纖維化	0	0	0	1 (16.7%)

主要系統器官分類 優先項[n (%)]	安慰劑 (N=6)	SAR156597		
		50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)
慢性支氣管炎	0	0	1 (16.7%)	0
胃腸病症	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
嘔吐	0	0	0	1 (16.7%)
下異常疼痛	0	1 (16.7%)	0	0
口乾	0	0	1 (16.7%)	0
噁心	0	1 (16.7%)	0	0
皮膚及皮下組織病症	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
糖尿病足	0	0	0	1 (16.7%)
多汗	0	0	0	1 (16.7%)
斑	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
指甲營養不良	0	0	0	1 (16.7%)
水泡	0	0	1 (16.7%)	0
雀斑	0	1 (16.7%)	0	0
丘疹	0	1 (16.7%)	0	0
皮膚龜裂	0	0	1 (16.7%)	0
骨骼肌和結締組織病症	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
關節腫脹	0	0	0	1 (16.7%)
背痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0
肌肉痙攣	0	1 (16.7%)	0	0
骨骼肌僵硬	0	0	1 (16.7%)	0
腎及尿道疾病	0	0	1 (16.7%)	0



主要系統器官分類 優先項[n (%)]	安慰劑 (N=6)	SAR156597		
		50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)
非感染性膀胱炎	0	0	1 (16.7%)	0
一般病症和給藥位置症狀	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
疲勞	0	0	0	1 (16.7%)
注射位置紅斑	0	2 (33.3%)	0	0
注射位置疼痛	0	0	1 (16.7%)	0
注射位置搔癢	0	1 (16.7%)	0	0
調查	0	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)
C-反應性蛋白增加	0	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)
受傷、中毒和醫療處置造成的併發症	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
摔倒	0	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)
胸部受傷	0	0	0	1 (16.7%)
挫傷	0	0	0	1 (16.7%)
四肢壓傷	0	0	0	1 (16.7%)
創傷性血腫	0	0	0	1 (16.7%)
術後貧血	0	1 (16.7%)	0	0
股骨骨折	0	1 (16.7%)	0	0
受傷	0	0	1 (16.7%)	0
撕裂傷	0	0	1 (16.7%)	0

TEAE：治療突發不良事件，SOC：系統器官分類，PT：優先項
N=各組中治療的病患數目，n (%) =數目及在各類別中具有至少 1 件 TEAE 之病患%
MedDRA 16.1
備註：表格係以 SOC 國際認同順序和 SAR156597 200 mg 組中漸減的 PT 頻率來排序。
備註：若一不良事件係在第一次研究藥物產品(IMP)給藥至第 18 週回診(包括)的時間內發生，則將其視為治療突發的事件。

【0158】 三位病患歷經至少 1 件 SAE (在 SAR156597 治療組中各 1 件)：SAR156597 50 mg 劑量組中有 1 位摔倒及股骨骨折之 SAE 病患，SAR156597 100 mg 劑量組中有 1 位結核病之 SAE 病患，及 SAR156597 200 mg 劑量組中有 1 位細菌性肺炎及 IPF 惡化之 SAE 病患。SAR156597 100 mg 劑量組有 1 位病患由於結核病之治療突發 SAE 而中斷研究治療。

【0159】 特殊不良事件(AESI)：疑似血管炎為本研究之一 AESI，無論係以 >10 mg/L 及 $>2X$ 的基線值之持續升高的(至少持續 72 小時)hsCRP，或其他臨床發現為基準。在本研究中有 3 件 C-反應性蛋白增加的案例提出。這些升高的 hsCRP 之案例提出係因有潛在血管炎之起初嫌疑，但皆未證實為血管炎且大多數的這些 hsCRP 增加係在亦發生感染之一時間框架中(1 件由 hsCRP 觸發的 AESI 係與附睪感染有關，1 件係與細菌性肺炎有關及 1 件係與感染性結膜炎有關)或研究人員並不認為是臨床上顯著的。

【0160】 在 SAR156597 200 mg 劑量組中，1 病患最初提出具有裂紋狀出血，研究人員懷疑可能與血管炎有關。在進一步分析後，此事件後續經診斷為指甲營養不良及最後略過血管炎嫌疑。

【0161】 血液學參數：並未偵測到明顯的血液學參數變化，除了在 SAR156597 治療組中有一些病患，相較於安慰劑組，具有大於 0.1 Giga/L 嗜鹼性粒細胞數。

【0162】 生物化學參數：在 3 組 SAR156597 治療組中各有 1 位病患在研究期間具有過渡性 hsCRP 升高。

【0163】 生命徵象：相較於安慰劑組，在 SAR156597 治療組中具有較高的姿勢性 SBP 和姿勢性 DBP 病患數。

【0164】 心電圖：相較於安慰劑組，在治療組中具有較高的 QTcB 延長之病患數。有 4 位病患(SAR156597 50 mg 組 1 位病患，SAR156597 100 mg 組 2 位病患，而 SAR156597 200 mg 組 1 位病患)在研究期間具有 QTcB 延長。

【0165】 *注射位置耐受性*：有極少局部注射位置反應提出且大多數的事件為輕度的。

【0166】 *個體臨床上有關的異常*：無任何符合 PCSA 之生命徵象係與任何臨床上有關表現相關聯，包括 4 件姿勢性 SBP 案件和 5 件姿勢性 DBP 案件，其全部具有其他可辨識、潛在的成因。無任何符合 PCSA 標準之 ECG 係與任何需要矯正性治療之臨床上有關表現相關聯。

安全性結論

【0167】 除了在 SAR156597 100 mg SC 每週給劑組中 1 位病患在投予 3 劑量的研究藥物後由於結核病之 SAE 而必須中斷研究治療之外，全部的病患皆完成 6-週治療期。

【0168】 具有至少 1 件 TEAE 之病患數在各組間為相當的(安慰劑和 200 mg 組 6 位病患中有 5 位，50 mg 和 100 mg 組 6 位病患中有 6 位)，大多數的 TEAE 為輕度至中度。最常見提出的 TEAE 為感染，其在治療間為均衡的(安慰劑、50 mg 和 200 mg 組 6 位病患中有 3 位，100 mg 組 6 位病患中有 2 位)。

【0169】 嚴重不良事件(SAE)有 3 位病患提出，3 個 SAR156597 劑量組每組各 1 位(50 mg 劑量組中有 1 位摔倒及股骨骨折之 SAE 病患，100 mg 劑量組中有 1 位結核病之 SAE 病患，及 200 mg 劑量組中有 1 位細菌性肺炎之 SAE 病患)。

【0170】 在研究期的任何時間並無死亡提出。

【0171】 無任何來自生化實驗室結果、生命徵象和 ECG 之 PCSA 係與臨床上表現有關。所有具有過渡性 hsCRP 升高之病患係與臨床事件，例如感染有關，或由研究人員判斷並非臨床上相關的。在本研究中並無確認的血管炎案例。

【0172】 整體而言，以 3 種不同的劑量(50、100 和 200 mg SC)每週 SC 投予 SAR156597 共計 6 週，一般為安全的及完全耐受的。

實例 4：藥效動力學(PK)評估

【0173】 於第 2 至 8 次回診期間，在給劑前收集 PK 分析的樣本(在每次給劑前 2 小時內)。於早晨收集在第 9/提前終止(ET)、11 和 14 次回診期間的藥物動力學樣本。在第 2、9/ET、11 和 14 次回診時，與 PK 樣本大約相同的時間收集抗-SAR156597 抗體(ADA)樣本。若，在第 12 週，與致免疫性有關的 ADA 出現，則在第一次給劑後至少 6 個月進行另一追蹤訪診，以檢驗此升高的參數。.

【0174】 使用具有 0.05 µg/mL 定量下限(LLOQ)之認證的酵素連結免疫吸附分析 (ELISA) 法 (DOH0850)，在 Bertin Pharma (L.E.M.M. [Laboratoire d'Etude du Métabolisme des Médicaments], DSV/iBiTec-S/SPI, CEA-Saclay, Gif sur Yvette Cedex, France)負責下測定 SAR156597 血漿濃度。所有來自生物分析研究的原始數據係根據試驗位置所用的程序，儲存在 Bertin Pharma。

【0175】 使用認證的 ELISA 法(DOH0851)，在 Disposition, Safety & Animal Research Operational Center of Montpellier (Biomarker and Biological Assays group), Sanofi 的負責下，分析血漿之 ADA。將所有的樣本先使用一篩選分析進行評估。然後以一確認分析檢測篩選分析中陽性的樣本。僅就確認為陽性的樣本提出滴度報告。所有來自生物分析研究的原始數據係根據試驗位置所用的程序，儲存在法國蒙貝里耶 (Montpellier)sanofi-aventis 公司。

【0176】 使用群體 PK (Bayesian)法估算藥效動力學參數並如表 5 中所示。

表 5. 血漿 SAR156597 之藥效動力學參數和定義列表

參數	定義/計算
C _{max}	在第 1 和最後給劑後觀察到的最大血漿濃度
t _{max}	在第 1 和最後給劑後達到 C _{max} 的時間
AUC ₀₋₁₆₈	在第 1 和最後給劑後，使用梯形法由給劑後 0 時至 168 小時計算血漿濃度與時間曲線下的面積
t _{1/2z}	最後給劑後之終末半衰期



【0177】 以於多處理器電腦之 LINUX 叢集運作的 NONMEM® 電腦程式(7.1.2 版)，進行貝葉斯分析(Bayesian analysis)。

【0178】 使用 3 組的數據(劑量 50、100 和 200 mg)建構貝葉斯數據組。使用 NONMEM 軟體(7.1.2 版)分析此數據。將得自 POH0338 研究(使用來自早期研究的 PK 數據所建構)之最終的群體 PK 模型應用於貝葉斯數據組，其中其參數估算係如先前對個體參數評估和濃度預測之估算。忽略估算步驟，使用 MAXEVAL=0 之選擇，以最終群體 PK 模型中所得到的 θ (模型的固定效應，亦即 PK 參數)、 ω (個體間變異性)及 σ (個體內變異性)之最終群體估算為基礎，計算個體估算值。

藥效動力學數據分析

【0179】 所有的 PK 分析係使用群體 PK 法來進行。於此研究中測定下列 PK 參數：

實測的 SAR156597 血漿波谷濃度(C_{trough});

在第 1 和最後給劑之後，個體預測的 C_{max} ，及預測的 AUC_{0-168h} ；

最後給劑之後，個體預測的 $t_{1/2z}$ 。

統計分析

【0180】 於 Disposition, Safety & Animal Research, Sanofi 負責下，各治療組分析的 SAR156597 C_{trough} 濃度和預測的 C_{max} 、 AUC_{0-168h} 及 $t_{1/2z}$ 係以敘述統計彙整(算術和幾何平均、中位數、SD、變異係數[CV%]、最小、最大中位數及有效觀測之數目)。在 Biostatistics, Sanofi 負責下，進行其他的統計分析，例如穩態評估、對 $t_{1/2z}$ 的劑量效應及劑量比例性。

【0181】 在所有的統計分析之前，將 C_{max} 、 AUC_{0-168h} 和 $t_{1/2z}$ 進行對數轉換。

【0182】 藉由擬合 C_{trough} 值以非線性混合效應模型，使用 SAS NLMIXED 程序，評估穩態發生。

【0183】 以線性固定效應模型評估 $t_{1/2z}$ 之劑量效應。

【0184】 使用動力模型評估 C_{max} 和 AUC_{0-168h} 之劑量比例性。

【0185】 藥效動力學數據處理及數據品保：就 SAR156597，在計算平均值時係將低於 0.05 µg/mL 之 LLOQ 的血漿藥物濃度作為 0 處理。從未捨入的數字產生平均及其相關的統計且可能與使用捨入的整數所測定的值有些微不同。一但進行最終 PK 分析，此等 PK 參數電子化轉移到生物統計部份進行進一步統計分析。濃度和 PK 參數值係取 3 位有效數字。

藥效動力學評估

【0186】 血漿濃度：全部 18 位隨機化病患皆暴露於 SAR156597。在 6 位安慰劑病患血漿中未偵測到 SAR156597。由於接受的劑量不足，將 1 位 100 mg 的病患從 PK 分析排除。SAR156597 波谷濃度圖形係如圖 4 所示。

【0187】 就一週給予一次 100 mg 和 200 mg 劑量的 SAR156597，達到 90%穩態的中位數時間為約第 34 天。就一週給予一次 50 mg 劑量的 SAR156597，統計分析提供一個意外的達到穩態時間約 101 天。在 50 mg 劑量組中，上述達到穩態時間可能不可靠，因為血漿波谷濃度低。因此，非線性混合效應模型似乎無法適當地評估 50 mg 劑量組之起初的斜率參數，導致高估了此劑量達到穩態的時間。

【0188】 此外，貝葉斯 PK 分析預測，在第 6 週 SAR156597 第 7 次給劑後，50 mg 劑量組達到 89%，100 mg 劑量達到 94.8%，200 mg 劑量組達到 93.7% AUC_{0-168ss} 的穩態。

【0189】 藥效動力學參數：在第 1 週單一 SC 投予 SAR156597 後所得到的 SAR156597 之 PK 參數的敘述統計係彙整於表 6 中。

表 6.單一劑量(第 1 劑量)後之 SAR156597 血漿 PK 參數

平均± SD [CV%]血漿 SAR156597			
	50 mg	100 mg	200mg
N	6	5	6
C _{max}	2.91±0.493	7.56±0.1.99	17.5±4.93
(µg/ml)	[17%]	[26%]	[28%]
t _{max} ^a	99.4	95.8	99.2
(hr)	[81.3-123]	[74.4-105]	[79.6-139]



AUC ₀₋₁₆₈ (µg•hr/ml)	411±63.2 [15%]	1070±275 [26%]	2430±626 [26%]
------------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------

a.中位數(最小-最大)

【0190】 在第 6 週每週重複 SC 投予 SAR156597 後所得到的 SAR156597 之 PK 參數的敘述統計係彙整於表 7 中。

表 7.7 次每週劑量(第 6 週)後之 SAR156597 血漿 PK 參數

平均 ± SD [CV%] 血漿 SAR156597			
	50 mg	100 mg	200mg
N	6	5	6
C _{max} (µg/ml)	10.2±2.79 [27%]	22.5±7.42 [33%]	55.0±23.6 [43%]
t _{max} ^a (hr)	56.7 [52.2-65.6]	56.0 [47.8-56.7]	58.6 [52.2-91.5]
AUC ₀₋₁₆₈ (µg•hr/ml)	1630±468 [29%]	3510±1210 [34%]	8670±3920 [45%]

a 中位數(最小-最大)

【0191】 具有 90% CI 的 SAR156597 t_{1/2z} 估算係如表 8 所示。t_{1/2z} 範圍係介於 260 小時(大約 11 天)至 348 小時(大約 15 天)，對 t_{1/2z} 具有意料外顯著的劑量效應(p=0.049)。

表 8. 具有 90%信賴區間之 t1/2z 點估算

參數	組別	估算	90% CI
t _{1/2z} (h)	SAR156597 50 mg	348.15	(302.76 至 400.35)
	SAR156597 100 mg	260.63	(223.64 至 303.73)
	SAR156597 200 mg	270.58	(235.30 至 311.15)

【0192】 在第 1 週及第 6 週進行劑量比例性評估且分別係如表 9 和 10 所示。

表 9. 在第 1 週就 r-倍增加具有 90%信賴區間之點估算

參數	劑量比率	估算	比率
			90% CI
C _{max}	(r) = 2	2.43	(2.17 至 2.73)
	(r) = 4	5.92	(4.71 至 7.44)
	β 估算	1.28	(1.12 至 1.45)
AUC ₀₋₁₆₈	(r) = 2	2.41	(2.17 至 2.69)
	(r) = 4	5.83	(4.69 至 7.24)
	β 估算	1.27	(1.12 至 1.43)

C_{max} = 0.02 x 劑量^{1.28}
AUC₀₋₁₆₈ = 2.86 x 劑量^{1.27}

表 10. 在第 6 週就 r-倍增加具有 90%信賴區間之點估算

參數	劑量比率	估算	比率
			90% CI
C _{max}	(r) = 2	2.28	(1.94 至 2.68)
	(r) = 4	5.21	(3.78 至 7.20)
	β 估算	1.19	(0.96 至 1.42)
AUC ₀₋₁₆₈	(r) = 2	2.27	(1.92 至 2.69)
	(r) = 4	5.17	(3.68 至 7.25)
	β 估算	1.18	(0.94 至 1.43)

C_{max} = 0.09 x 劑量^{1.19}
AUC₀₋₁₆₈ = 14.95 x 劑量^{1.18}

【0193】 在第 1 週和第 6 週，SAR156597 暴露增加些微高於劑量比例。SAR156597 劑量增加 4-倍顯示 C_{max} 增加 5.21-至 5.92-倍的及 AUC₀₋₁₆₈ 增加 5.17-至 5.83-倍。

【0194】 致免疫學：血漿之 ADA 測定。ADA 結果之彙總係描述於表 11 中。



表 11. ADA 結果之彙總

ADA 類別	安慰劑		50 mg SC		100 mg SC		200 mg SC		整體	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
陰性	5	80	6	100	6	100	4	80	22	91.7
陽性	1	20	0	0	0	0	1	20	2	8.3
預治療反應性	-	-	-	-	-	-	1	20	-	-
治療突發	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
過渡性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
持續性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全部 ADA 患者	6	-	6	-	6	-	5*	-	23	-

【0195】 二位病患具有 ADA 陽性樣本。1 位 SAR156597 200 mg 治療組的病患(病患編號 152003002)在第 1 天預治療樣本中顯現 ADA 反應性，但直到第 18 週在所有的樣本 ADA 反應性皆為陰性。第二位為安慰劑治療組之病患(病患編號 484002003)且在第 12 週和第 18 週 ADA 為陽性。因此，認為 ADA 並不會影響 SAR156597 PK 參數估算。

【0196】 1 位(病患編號 124003001)200 mg 治療組的病患，由於未取得樣本，所以並未進行治療後 ADA 分析(未收集樣本)。

藥效動力學結論

【0197】 全部 17 位隨機分配到 SAR156597 的病患皆暴露於 SAR156597。從 6 位安慰劑病患血漿中未偵測到 SAR156597。

【0198】 貝葉斯 PK 分析預測，在第 6 週 7 個 SAR156597 劑量後達到 89%至 94.7%的穩態。

【0199】 $t_{1/2z}$ 範圍係介於 260 小時(大約 11 天)至 348 小時(大約 15 天)，對 $t_{1/2z}$ 具有意料外顯著的劑量效應($p=0.049$)。

【0200】 在第 1 週和第 6 週，SAR156597 暴露增加比例上些微高於劑量。SAR156597 劑量增加 4-倍顯現 C_{max} 增加 5.21-至 5.92-倍的及 AUC_{0-168} 增加 5.17-至 5.83-倍。

【0201】 SAR156597 治療的結果無顯著的治療-突發 ADA 反應性發生。

實例 5：在 FRA-2 基因轉殖小鼠模型中 IL-13 為肺纖維化驅動子

【0202】 間質性肺疾病(ILD)係指一大群超過 200 種影響間質組織之肺疾病。一重要的硬皮病病患亞群顯現帶有器質性肺涉入之肺表徵，造成間質性肺異常及肺功能受損。此致命的末期症狀其特徵為間質性肺炎及癥痕形成。

【0203】 AP-1 家族的轉錄因子係調節許多控制各種細胞功能的目標基因之表現。AP-1 複合物係由 Jun 和 Fos 蛋白所組成。類-Fos 抗原 2，FRA-2 為一 Fos 蛋白家族的成員，參與具有調節功能之 AP-1 複合物形成。

【0204】 Eferl 等人先前驗證了在基因轉殖小鼠中 FRA-2 過度表現造成數種器官纖維化，但主要是影響肺組織和皮膚(Eferl 等人, 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. 105(30)：10525-10530)。

【0205】 此實例描述了過度表現 Fra-2 基因之新品系的基因轉殖小鼠。這些小鼠在發育期間於 13 週開始顯現肺纖維化。纖維化的發生與升高量的循環和肺 Th2 細胞激素吻合。

【0206】 由 Eferl 等人所製造的轉殖基因中，係將一 EGFP 基因工程化至結構中使轉殖基因表現可視化。全長的 FRA2 基因係由 H2kb 啟動子所驅動，產生普遍存在的轉殖基因之表現。Eferl 轉殖基因的結構係如圖 19A 中所示，並由一 H2Kb 啟動子、基因體 Fra-2 基因座、一種報導子 IRES-EGFP 序列及一帶有多聚腺苷酸訊號(pA)之 LTR 序列所組成。sE1-E4 為 Fra-2 之外顯子 1-4；指出用於南方墨點分析之 HindIII(H)限制位置和探針位置(P)。

【0207】 相反的，圖 19B 係顯示用於本處之基因轉殖載體的流程，其含有驅動小鼠 Fra-2 基因之小鼠 H2Kb 啟動子及一 T2A-EGFP-polyA-loxP-hUBp-EM7-Neo-loxP 卡匣(4,898 bp)。將四至八個轉殖基因複製物隨機整合至宿主染色體中。產生五種過度表現 FRA2 之原源種基因轉質品系；三種品系係以轉殖基因表現為基礎就進一步定性進行

分類。此等片段之基因體座標係如下：H2Kb (*H2-K1*)啟動子：Chr17：34,137,222 - 34,139,244 (-)在 Morello 等人, 1986, *EMBO J.* 5(8)：1877-83；Fra-2 (*FosI2*)基因(無停止)：Chr5：32,438,859 - 32,455,559 之後。

【0208】 在一初步的觀察研究中，發育期間轉殖基因的影響係於第 8、14 和 16 週作研究。在此期間，野生型對照組和 FRA2 小鼠之間於體重或死亡率上並無差異。此觀察係與 Eferl 等人在第 16 週觀察到 50%死亡率相反。

【0209】 FRA-2 過度表現的基因轉殖小鼠展現隨著年齡增加，伴隨膠原蛋白沉積增加(以羥脯胺酸含量所測)，而肺重增加(圖 5)。

【0210】 在此模型中，有一具有一發炎細胞流進入肺中之早期發炎階段(圖 6)。組織學分析亦顯示在肺樣本中隨著時間增加膠原蛋白沉積增加並係如下進行。在無痛致死後，將肺於一固定的壓力下注入固定劑。然後移除肺並置入固定劑中。固定完成後，將肺放入 1%瓊脂溶液及以跨越前後向切成 3 mm 厚的逐層切片。處理後，將所有的切片嵌入石蠟塊中。所有的石蠟塊以 4 μ m 顯微切片並使用梅生三色染劑(Masson's Trichrome)染色以展現膠原蛋白沉積(藍色)，及 H&E 染色以顯現整體的型態(圖 6)。

【0211】 同樣地，相較於野生型對照組，在皮膚中 FRA2 小鼠的皮膚層係隨時間增加，與皮膚中膠原蛋白沉積相平行(圖 7 和 8)。

【0212】 在此模型中，有一具有一發炎細胞流進入肺中並上調 Th2 細胞激素如 IL-4 & IL-13 之早期發炎階段。當肺和皮膚中具有上調的纖維化基因(ECM 蛋白&介子)時，則接著晚期纖維化。

【0213】 發育和纖維化肺之細胞激素性質分析顯示 Th2 細胞激素量(IL-4、IL-5 和 IL-13)增加(圖 9)。就 13 週的發育觀察到 IL-4 和 IL-13 明顯增加，保持升高量至第 17 週，其在這些動物中肺纖維化的發展為平行的。

【0214】 在發育基因調節研究中，來自 FRA2 小鼠的肺和皮膚之基因表現分析顯示關鍵的訊號纖維化標記，包括 TGF- β 路徑轉錄、IL-4、IL-13、STAT6、前纖維化趨化激素及 LOX 增加(圖 10)。

【0215】 此發育肺纖維化小鼠模型係用於研究 IL-4 和 IL-13 在纖維化中的角色。首先，IL-13 在促進纖維化中的角色係使用在 FRA2 小鼠模型中具有中和活性之認證的代用小鼠 IL-13 抗體(因為在啮齒類中無 SAR156597 之交叉反應性)。將 13 週大的 FRA2 小鼠以 10 mpk，以 ip 路徑每週二次投予代用的小鼠 IL-13 抗體共計 29 天。在平行的 FRA2 小鼠中，將大鼠 IgG1 同型以 10 mpk 給劑作為對照。同樣地，第三組 FRA2 小鼠係接受食鹽水作為第二對照組。下表係顯示用於此研究之不同治療組。

表 12.用於 IL-13 抗體小鼠研究之治療組

組別	基因型	治療	n
1	WT	食鹽水	15
2	WT	同型抗體	15
3	FRA-2 Het	食鹽水	16
4	FRA-2 Het	同型抗體	16
5	FRA-2 Het	抗-IL-13	16

【0216】 在研究終了時，將小鼠無痛致死並移出其肺及處理以提供 (1)蛋白分析之肺均質液，(2)RNA 製備物及(3)將一肺葉綁紮並吹氣、割下及固定供組織學分析。肺均質液係用於定量膠原蛋白的量。如圖 11 所示，相較於 wt 同窩對照組，FRA2 小鼠肺部之羧脯胺酸含量增加。在經 IL-13 Ab 治療的 FRA2 小鼠肺中羧脯胺酸量明顯下降。

【0217】 此觀察係以 FRA2 和同窩對照組肺部的組織學分析在細胞量上確認(圖 12)。三色藍色染色的肺切片顯示，相較於對應的野生型小鼠，FRA2 小鼠對照組(食鹽水和同型對照治療)的膠原蛋白沉積增加。在抗 -IL-13 Ab 治療的小鼠肺中觀察到三色藍色染色下降，係反應降低的膠原蛋白含量(圖 13 中之定量)。這些結果明確地驗證 IL-13 經由膠原蛋白沉積而促進肺纖維化之角色以及代用的抗-IL-13 Ab 抑制膠原蛋白之能力。

【0218】 使用即時 PCR 之轉錄分析來追蹤各種由 IL-13 所調節的纖維化標記、前纖維化介質和基因之表現。IPF 生物標記 FN1、SPDEF 和



MUC5B 之結果係如圖 14 所示。前纖維化標記 CCL2 和 CCL11 之結果係如圖 15 所示。IL-6、ARG1 和 IL13Ra2 係如圖 16 所示。

【0219】 IL-13-調節的蛋白表現係以肺均質液藉由 ELISA 進一步研究。相較於野生型肺，在 FRA2 肺均質液中 IL-13、IL-4 和 IL-17 量增加，且這些細胞激素量在抗-IL-13 Ab 治療後減小(圖 17)。在 4 週治療後，下降的 IL-13 量確認肺中抗體承載(圖 17)。

【0220】 MCP-1(CCL2)為一種定性清楚與肺纖維化有關的趨化激素且係由 IL-13 所調節。同樣地，CCL17/TARC 和 YKL-40 為 IL-13 調節蛋白。在代用的 Ab 治療後，CCL2、CCL17 和 YKL-40 明顯地受到抑制(圖 18)。

【0221】 整體而言，這些結果驗證了 IL-13 在 FRA2 小鼠模型中於促進肺纖維化之角色。抑制 IL-13 表現係與降低肺膠原蛋白及肺纖維化相關生物標記有關。

【0222】 已詳細及藉由參照其特定的具體例描述本發明，應了解在不悖離所附的申請專利範圍所定義的本發明之範圍下，修改和變化為可能的。更特言之，雖然某些本發明態樣在文中係定義為特別有利的，但可預見的，本發明不一定僅限於這些本發明特定樣態。

【生物材料寄存】

無

序列表

<110> Sanofi
Soubrane, Christina
Jagerschmidt, Alexandre
Subramaniam, Arun
Esperet, Corinne

<120> 抗-IL4-IL13雙專一性抗體

<130> 14-1111-PRO3

<160> 7

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化小鼠/ 小鼠VL3區

<400> 1

Asp 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 Ser Tyr
20 25 30

Gly Gln Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala 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 Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Gln Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ala
85 90 95

Glu Asp Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 2

104275-序列表

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化小鼠/小鼠VH2區

<400> 2

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

<210> 3
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化小鼠/小鼠VL1區

<400> 3

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



104275-序列表

Asp Thr Ile Thr Leu Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asp Val Trp
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 4
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化小鼠/小鼠VH1區

<400> 4

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Gly Glu Thr Arg Leu Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Arg Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

104275-序列表

85

90

95

Thr Arg Leu Lys Glu Tyr Gly Asn Tyr Asp Ser Phe Tyr Phe Asp Val

100105110

Trp Gly Ala Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115120

<210> 5

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化小鼠/小鼠VH2區

<400> 5

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

151015

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

202530

Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

354045

Gly Met Ile Asp Ala Ser Asp Gly Glu Thr Arg Leu Asn Gln Arg Phe

505560

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Gln Leu Arg Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Thr Arg Leu Lys Glu Tyr Gly Asn Tyr Asp Ser Phe Tyr Phe Asp Val

100105110

Trp Gly Ala Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115120

<210> 6

<211> 10



104275-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 6

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 7
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子

<400> 7
ggaggcggag ggtccggagg cggaggatcc

201628647

發明摘要

※ 申請案號：104120426

※ 申請日：104.6.25

※IPC 分類：A61K 39/5 (2006.01)

C07K 16/4 (2006.01)

A61P 11/0 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抗-IL4-IL13雙特異性抗體

ANTI-IL4-IL13 BISPECIFIC ANTIBODIES

【中文】

文中係揭示雙-V-區類抗體結合蛋白(dual-V-region antibody-like binding protein)或其片段之安全劑量，以及評估雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段與其目標結合之方法，與藉由投予安全劑量之雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段治療原發性肺纖維化(IPF)之方法。在某些具體例中，此雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係與IL-4和IL-13二者結合。

【英文】

Disclosed herein are safe doses of dual-V-region antibody-like binding proteins or fragments thereof, as well as methods for assessing binding of dual-V-region antibody-like proteins or fragments thereof to their targets, and methods of treating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) by administering safe doses of dual-V-region antibody-like binding proteins or fragments thereof. In some embodiments, the dual-V-region antibody-like binding proteins or fragments thereof bind both IL-4 and IL-13.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 2 ）圖。

【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. 一種人類患者中專一與 IL-4 和 IL-13 結合的雙-V-區類抗體蛋白或其片段之安全劑量，其中該劑量係包括至高約 200 mg 的類抗體蛋白或其片段。
2. 如申請專利範圍第 1 項之安全劑量，其中該劑量係包括約 200 mg 的類抗體蛋白或其片段。
3. 如申請專利範圍第 1 項之安全劑量，其中該劑量係包括約 100 mg 的類抗體蛋白或其片段。
4. 如申請專利範圍第 1 項之安全劑量，其中該劑量係包括約 50 mg 的類抗體蛋白或其片段。
5. 如申請專利範圍第 1-4 項中任一項之安全劑量，其中該人類患者係患有原發性肺纖維化(IPF)。
6. 一種測定投予人類患者之包括雙-V-區類抗體蛋白或其片段的劑量是否在人類患者中與 IL-4 或 IL-13 特異性結合之方法，該方法包括：
 - (a) 將該劑量投予人類患者；
 - (b) 測量抽自此人類患者之血液、血漿或血清樣本中 TARC/CCL17 蛋白的量，其中，相對於在給劑之前於患者中所測量的 TARC/CCL17 量，血液中 TARC/CCL17 量下降係象徵雙-V-區類抗體蛋白或其片段與 IL-4 或 IL-13 結合；及
 - (c) 依照步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降值，增加或減少劑量。
7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中步驟(c)進一步係包括，若在步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降係在閾值以下，則增加劑量，或若在步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降係在閾值以上，則減少劑量。
8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該閾值，相對於給劑前於患者中所測量的 TARC/CCL17 量，係下降約 43%的 TARC/CCL17 量。
9. 如申請專利範圍第 6-8 項中任一項之方法，其中該劑量係以皮下給藥。

10. 如申請專利範圍第 6-9 項中任一項之方法，其中該 TARC/CCL17 之量係以酵素連接的免疫吸附分析(ELISA)來偵測。
11. 如申請專利範圍第 6-10 項中任一項之方法，其中該人類患者係患有原發性肺纖維化(IPF)。
12. 一種用於在人類患者中結合抗體或類抗體結合蛋白或其片段與 IL-4 或 IL-13 或二者之蛋白生物標記，其中該生物標記為 TARC/CCL17。
13. 如申請專利範圍第 12 項之蛋白生物標記，其中該抗體或類抗體結合蛋白為一雙-V-區類抗體結合蛋白。
14. 如申請專利範圍第 12 或 13 項之蛋白生物標記，其中該人類患者係患有原發性肺纖維化(IPF)。
15. 一種治療原發性肺纖維化(IPF)之方法，係包括投予患有 IPF 之人類患者至高 200 mg 的雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段。
16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係與 IL-4、IL-13 或二者結合。
17. 如申請專利範圍第15或16項之方法，其中該雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係每週給藥一次。

申請專利範圍

1. 一種人類患者中專一與 IL-4 和 IL-13 結合的雙-V-區類抗體蛋白或其片段之安全劑量，其中該劑量係包括至高約 200 mg 的類抗體蛋白或其片段。
2. 如申請專利範圍第 1 項之安全劑量，其中該劑量係包括約 200 mg 的類抗體蛋白或其片段。
3. 如申請專利範圍第 1 項之安全劑量，其中該劑量係包括約 100 mg 的類抗體蛋白或其片段。
4. 如申請專利範圍第 1 項之安全劑量，其中該劑量係包括約 50 mg 的類抗體蛋白或其片段。
5. 如申請專利範圍第 1-4 項中任一項之安全劑量，其中該人類患者係患有原發性肺纖維化(IPF)。
6. 一種測定投予人類患者之包括雙-V-區類抗體蛋白或其片段的劑量是否在人類患者中與 IL-4 或 IL-13 特異性結合之方法，該方法包括：
 - (a) 將該劑量投予人類患者；
 - (b) 測量抽自此人類患者之血液、血漿或血清樣本中 TARC/CCL17 蛋白的量，其中，相對於在給劑之前於患者中所測量的 TARC/CCL17 量，血液中 TARC/CCL17 量下降係象徵雙-V-區類抗體蛋白或其片段與 IL-4 或 IL-13 結合；及
 - (c) 依照步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降值，增加或減少劑量。
7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中步驟(c)進一步係包括，若在步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降係在閾值以下，則增加劑量，或若在步驟(b)中所測量的 TARC/CCL17 下降係在閾值以上，則減少劑量。
8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該閾值，相對於給劑前於患者中所測量的 TARC/CCL17 量，係下降約 43%的 TARC/CCL17 量。
9. 如申請專利範圍第 6-8 項中任一項之方法，其中該劑量係以皮下給藥。

10. 如申請專利範圍第 6-9 項中任一項之方法，其中該 TARC/CCL17 之量係以酵素連接的免疫吸附分析(ELISA)來偵測。
11. 如申請專利範圍第 6-10 項中任一項之方法，其中該人類患者係患有原發性肺纖維化(IPF)。
12. 一種用於在人類患者中結合抗體或類抗體結合蛋白或其片段與 IL-4 或 IL-13 或二者之蛋白生物標記，其中該生物標記為 TARC/CCL17。
13. 如申請專利範圍第 12 項之蛋白生物標記，其中該抗體或類抗體結合蛋白為一雙-V-區類抗體結合蛋白。
14. 如申請專利範圍第 12 或 13 項之蛋白生物標記，其中該人類患者係患有原發性肺纖維化(IPF)。
15. 一種至高 200 mg 的雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段之用途，其用於製造治療患有原發性肺纖維化(IPF)之人類患者的醫藥品。
16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係與 IL-4、IL-13 或二者結合。
17. 如申請專利範圍第 15 或 16 項之用途，其中該雙-V-區類抗體結合蛋白或其片段係每週給藥一次。