



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111032084 A

(43)申请公布日 2020.04.17

(21)申请号 201880050334.6

(22)申请日 2018.08.03

(30)优先权数据

18305252.1 2018.03.08 EP

62/541,242 2017.08.04 US

62/561,593 2017.09.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.02.03

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/045195 2018.08.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/028367 EN 2019.02.07

(71)申请人 瑞泽恩制药公司

地址 美国纽约州

申请人 赛诺菲生物技术公司

(72)发明人 A·拉丁 J·D·汉密尔顿

L·曼内特

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 杨春刚 黄革生

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

C07K 16/28(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书37页

序列表4页 附图12页

(54)发明名称

治疗活动性嗜酸性食管炎的方法

(57)摘要

本发明提供治疗、预防或减轻活动性嗜酸性食管炎严重性的方法。在一些实施方案中,本发明提供增加食道扩张性的方法。本发明的方法包括向有其需要的个体施用包含白细胞介素-4/白细胞介素-13(IL-4/IL-13)通路抑制剂例如抗-IL-4R抗体的治疗组合物。

1. 增加食道扩张性的方法,其包含:
  - (a) 选择具有至少一种选自下述的特征的患者:
    - (i) 治疗之前或者治疗时(“基线”),患者食道中具有 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf);
    - (ii) 患者显示每周至少两次吞咽困难发作;和/或
    - (iii) 患者具有Straumann吞咽困难工具(SDI)评分 $\geq 2$ ;和
  - (b) 向有其需要的患者施用治疗有效量的包含白细胞介素-4/白细胞介素-13(IL-4/IL-13)通路抑制剂的药物组合物,由此提高食道扩张性,如功能性管腔成像探头所测量。
2. 权利要求1的方法,其中患者患中度-至-重度嗜酸性食管炎(EoE)。
3. 权利要求1或2的方法,其中患者年龄是 $\geq 18$ 岁。
4. 权利要求1-3中任何一项的方法,其中患者先前已用质子泵抑制剂(PPIs)治疗。
5. 权利要求1-4中任何一项的方法,其中患者已有至少一次以前的食道扩张。
6. 权利要求1-5中任何一项的方法,其中患者具有至少一种选自下述的特征:
  - (1) 使用PPIs、食道扩张、皮质类固醇、变应原戒断和/或饮食调整中的至少一种的先前治疗;
  - (2) 患者对用PPIs或食道扩张的先前治疗是无响应的或者抵抗的;
  - (3) 患者具有嗜酸性食管炎严重性和活性指数(EEsAI)评分 $\geq 30$ 、 $\geq 40$ 或 $\geq 50$ ;
  - (4) 患者患EoE至少3年;
  - (5) 施用IL-4/IL-13通路抑制剂之前或者施用IL-4/IL-13通路抑制剂时,患者已诊断患有或者诊断患选自下述的疾病或病症:食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和/或过敏性结膜炎;和/或
  - (6) 患者具有升高水平的选自以下的至少一种生物标记:嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和变应原-特异性的)、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化调节趋化因子(TARC)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)和/或嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(EDN)。
7. 权利要求1-6中任何一项的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂施用致使至少一种选自下述的参数改善:
  - (a) 根据Straumann吞咽困难工具(SDI)评分测量的,吞咽困难频率和严重性方面,从基线降低至少40%;
  - (b) 用SDI评分,从基线降低3分;
  - (c) 在食道近端、中间和/或远端区域的上皮嗜酸性粒细胞计数峰值方面,从基线减少大于85%;
  - (d) 根据阻抗面积测量法测量的,在食道扩张性方面,从基线增加至少10%;
  - (e) 根据EoE组织学评分系统(HSS)评分测量的,在疾病的严重性和程度方面,从基线减少大于50%;和/或
  - (f) 根据嗜酸性食管炎严重性和活性指数(EEsAI)评分测量的,在吞咽困难方面,从基线减少大于30%。
8. 权利要求1-7中任何一项的方法,其中将IL-4/IL-13通路抑制剂以大约50至大约600mg的剂量施用。

9. 权利要求1-8中任何一项的方法, 其中将IL-4/IL-13通路抑制剂以大约300mg的剂量施用。

10. 权利要求1-7中任何一项的方法, 其中将IL-4/IL-13通路抑制剂以起始剂量施用, 随后施用一个或多个第二剂量, 其中将各个第二剂量在前一剂量之后1-4周施用。

11. 权利要求10的方法, 其中起始剂量包含50-600mg IL-4/IL-13通路抑制剂。

12. 权利要求10或11的方法, 其中每个第二剂量包含25-400mg IL-4/IL-13通路抑制剂。

13. 权利要求10-12中任何一项的方法, 其中起始剂量包含600mg IL-4/IL-13通路抑制剂, 并且每个第二剂量包含300mg IL-4/IL-13通路抑制剂。

14. 权利要求13的方法, 其中将每个第二剂量在前一剂量之后一周施用。

15. 权利要求13的方法, 其中将每个第二剂量在前一剂量之后两周施用。

16. 权利要求2-15中任何一项的方法, 其中IL-4/IL-13通路抑制剂施用导致选自以下的EoE的至少一种症状或适应证的改善: 食道嗜酸性炎症、食道嗜酸性细胞浸润、食管壁增厚、拒食、呕吐、腹部疼痛、食物耐受不良、腹泻、体重减轻、胃灼热、反胃、吞咽困难和/或食物嵌塞。

17. 权利要求1-16中任何一项的方法, 其中患者对食物中包含的食物过敏原显示过敏反应, 所述食物选自乳制品、蛋、小麦、大豆、玉米、鱼、贝、花生、树坚果、牛肉、鸡肉、燕麦、大麦、猪肉、青豆、苹果和/或菠萝。

18. 权利要求1-16中任何一项的方法, 其中患者对源自粉尘、花粉、霉菌、植物、猫、狗或昆虫的非食物过敏原显示过敏反应。

19. 权利要求1-18中任何一项的方法, 其中IL-4/IL-13通路抑制剂的施用致使个体中的EoE-相关生物标记水平降低。

20. 权利要求19的方法, 其中EoE-相关生物标记选自嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和变应原-特异性的)、IL-13、IL-5、血清TARC、TSLP、血清ECP和/或EDN。

21. 权利要求1-20中任何一项的方法, 其中将IL-4/IL-13通路抑制剂与第二种治疗物质或疗法联合施用, 其中第二种治疗物质或疗法选自IL-1 $\beta$ 抑制剂、IL-5抑制剂、IL-9抑制剂、IL-13抑制剂、IL-17抑制剂、IL-25抑制剂、TNF $\alpha$ 抑制剂、嗜酸性粒细胞趋化因子-3抑制剂、IgE抑制剂、前列腺素D2抑制剂、免疫抑制剂、局部用皮质类固醇、口服皮质类固醇、全身用皮质类固醇、吸入性皮质类固醇、糖皮质激素、质子泵抑制剂、NSAID、食道扩张、过敏原移除和/或饮食管理。

22. 权利要求1-21中任何一项的方法, 其中IL-4/IL-13通路抑制剂选自抗-IL-4抗体、抗-IL-13抗体、抗-IL-4/IL-13双特异性抗体、IL-4受体(IL-4R)抑制剂和/或抗-IL-4R抗体。

23. 权利要求22的方法, 其中IL-4/IL-13通路抑制剂是IL-4R抑制剂。

24. 权利要求22的方法, 其中IL-4/IL-13通路抑制剂是抗-IL-4抗体。

25. 权利要求22的方法, 其中IL-4/IL-13通路抑制剂是抗-IL-13抗体。

26. 权利要求22的方法, 其中IL-4/IL-13通路抑制剂是特异性结合至IL-4和IL-13的双特异性抗体。

27. 权利要求1-23中任何一项的方法, 其中IL-4/IL-13通路抑制剂是结合IL-4R $\alpha$ 并且

阻止IL-4和/或IL-13与1型或2型IL-4受体的相互作用的抗体或其抗原结合片段。

28. 权利要求27的方法,其中抗体或其抗原结合片段阻止IL-4与1型和2型IL-4受体的相互作用。

29. 权利要求28的方法,其中抗体或其抗原结合片段包含含氨基酸序列SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)的重链互补决定区(HCDRs),以及含氨基酸序列SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的轻链互补决定区(LCDRs)。

30. 权利要求29的方法,其中抗体或其抗原结合片段包含三个HCDRs(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDRs(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1含有氨基酸序列SEQ ID NO:3;HCDR2含有氨基酸序列SEQ ID NO:4;HCDR3含有氨基酸序列SEQ ID NO:5;LCDR1含有氨基酸序列SEQ ID NO:6;LCDR2含有氨基酸序列SEQ ID NO:7;以及LCDR3含有氨基酸序列SEQ ID NO:8

31. 权利要求30的方法,其中HCVR包含氨基酸序列SEQ ID NO:1,并且LCVR包含氨基酸序列SEQ ID NO:2。

32. 权利要求29-31中任何一项的方法,其中抗体或其抗原结合片段包含含氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链和含氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链。

33. 权利要求1-31中任何一项的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂是dupilumab或其生物等价物。

34. 权利要求23的方法,其中IL-4R抑制剂是AMG317或MEDI9314。

## 治疗活动性嗜酸性食管炎的方法

[0001] 本申请作为PCT国际专利申请在2018年8月3日提交,并要求2017年8月4日提交的美国临时专利申请号62/541,242;2017年9月21日提交的美国临时专利申请号62/561,593;以及2018年3月8日提交的欧洲申请号EP18305252.1的优先权,将所述各申请的公开书以其全部引入文中作为参考。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及白细胞介素-4/白细胞介素-13通路抑制剂在需要其的个体中用于治疗或预防活动性嗜酸性食管炎的用途。

### [0003] 背景

[0004] 食道狭窄(食道的缩窄)产生自食管内层的损伤,并尤其引起吞咽困难(吞咽困难)、食物或液体反流、胃灼热和无意识的体重减轻。食道狭窄的治疗是非常重要的,因为由于吞咽困难、体重减轻和营养失衡,其降低生活质量。食道狭窄可由慢性溃疡或慢性炎症引起,作为化疗、放疗、食道癌或内镜手术的并发症,消化系统溃疡或胃食管反流引起。食道狭窄还可由嗜酸性食管炎引起。

[0005] 嗜酸性食管炎(EoE)是新出现的、慢性、免疫-/抗原-介导的疾病,特征为食道功能障碍和食道中的嗜酸性粒细胞炎症(Liacouras等人2011,The Journal of Allergy and Clinical Immunology.128:3-20e6;quiz 1-2;Weinbrand-Goichberg等人2013,Immunologic Research.56:249-60;Zhang等人2013,Digestive Diseases and Sciences 58:1497-506)。由于吞咽困难和食物嵌塞的可能风险,患EoE的成年患者具有显著受损的生活质量(QOL)(DeBrosse等人2011,The Journal of Allergy and Clinical Immunology 128:132-8;Falk等人2014,Gastroenterology Clinics of North America 43:231-42;Straumann 2008,Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America 18:99-118;Straumann等人2003,Gastroenterology 125:1660-9)。患活动性疾病或者中等-至-重度EoE的患者遭受食道狭窄,致使吞咽困难、食物或液体反流和体重减轻。延长的食物嵌塞的急诊内镜检查与严重食管损害风险相关。在许多患者中发现EoE与食物过敏相关。一些患者还患有伴发性哮喘或者特应性疾病例如特应性皮炎或过敏性鼻炎。EoE的症状性负担(包括饮食限制、饮食行为改变和社交、情感、财务、工作和上学、以及睡眠影响)也是重要的,并与EoE人群相关,并且如果改善,可反映EoE患者的治疗益处。

[0006] 当前治疗方法包括慢性饮食清除(包括食物变应原戒断)、吞咽的局部用制剂皮质类固醇类(在美国未批准用于EoE的治疗)和食道扩张。尽管已在临床试验中报道吞咽的局部用皮质类固醇类诱导部分临床响应和组织学缓解,但是它们不总是有效的,并可伴随真菌感染,以及停药后的疾病复发。目前,不存在批准的用于EoE的药物治疗。因此,本领域存在对无不良副作用的有效治疗方法的未满足的需求,所述方法预防或治疗嗜酸性食管炎。可用抑制胃酸分泌的质子泵抑制剂治疗食道狭窄。经内窥镜的食管扩张当前用于治疗食道狭窄和增加食道膨胀性。然而,外科手术是侵害性的,并可引起并发症例如穿孔和出血。因此,存在对增加食道膨胀性和治疗食道狭窄(例如嗜酸性食管炎)的安全且有效疗法的未满足

足的需求。

[0007] 发明简述

[0008] 根据本发明的一方面,提供用于增加食道扩张的方法。根据该方面,该方法包括:  
(a) 选择患中度-至-重度嗜酸性食管炎 (EoE) 的患者,其中有其需要的患者具有下述特征或者根据选自下述的标准选择: (i) 治疗之前或者治疗时,患者食道中具有 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野 (hpf) (“基线”); (ii) 每周患者显示至少一次吞咽困难发作;和 (iii) 患者具有 Straumann 吞咽困难工具 (SDI) 评分 $\geq 2$ ;和 (b) 向有其需要的患者施用治疗有效量的包含白细胞介素-4/白细胞介素-13 (IL-4/IL-13) 的通路抑制剂的药物组合物,由此增加食道扩张性,如通过功能性管腔成像探头 (EndoFLIP®, Crospon, 爱尔兰) 测量的。在一实施方案中,患者患活动性EoE。在一实施方案中,患者是 $\geq 18$ 岁。在一实施方案中,患者先前已用质子泵抑制剂 (PPIs) 治疗。在一实施方案中,患者已经经历至少一次先前的食道扩张。在一实施方案中,患者具有选自下述的特征: (1) 先前用PPIs、食道扩张、皮质类固醇类、变应原戒断和/或饮食调整中的至少一种治疗; (2) 患者对用PPIs或食道扩张的先前治疗是无响应的或者抵抗的; (3) 患者具有嗜酸性食管炎严重性和活性指数 (EEsAI) 评分 $\geq 30$ 、 $\geq 40$ 或 $\geq 50$ ; (4) 患者患EoE至少3年; (5) 施用IL-4/IL-13通路抑制剂之前或者施用IL-4/IL-13通路抑制剂时,患者已诊断患有或者诊断患有选自下述的疾病或病症:食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎;和 (6) 患者具有升高水平的选自下述的生物标记:嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE (总的和变应原-特异性的)、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化调节趋化因子 (TARC)、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP)、血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白 (ECP) 和嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素 (EDN)。

[0009] 在规定选择的“选自…的至少一种”或者简单地“选自”的本发明实施方案中,所述语言之后所列事项最后两个之间的连接词“和/或”表示该序列中的事项互相是供选择的,并且选择所述事项中的一个(或多个)。其不表示必需选自所述事项中的每一个。例如,对于增加食道扩张性的方法,其中患者患有选自以下的至少一种特征:

[0010] (1) 先前用PPIs、食道扩张、皮质类固醇类、变应原戒断和/或饮食调整中的至少一种治疗;

[0011] (2) 患者对用PPIs或食道扩张的先前治疗是无响应的或者抵抗的;

[0012] (3) 患者具有嗜酸性食管炎严重性和活性指数 (EEsAI) 评分 $\geq 30$ 、 $\geq 40$ 或 $\geq 50$ ;

[0013] (4) 患者患EoE至少3年;

[0014] (5) 施用IL-4/IL-13通路抑制剂之前或者施用IL-4/IL-13通路抑制剂时,患者已诊断患有或者诊断患选自下述的疾病或病症:食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和/或过敏性结膜炎;和/或

[0015] (6) 患者具有升高水平的至少一种选自以下的生物标记:嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE (总的和变应原-特异性的)、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化调节趋化因子 (TARC)、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP)、血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白 (ECP) 和/或嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素 (EDN),

[0016] 意指患者具有至少特征 (1) 或特征 (2) 或特征 (3) 或特征 (4) 或特征 (5) 或特征 (6)。基于所述语言,患者还可具有6种特征中多于一种的特征 (例如 (1) 和 (2) 或者 (4) 和 (5) 或者 (1)、(2) 和 (6) 等)。然而,所述不意味着患者必需具有至少特征 (1) 和特征 (2) 和特征 (3) 和

特征(4)和特征(5)和特征(6)。

[0017] 根据本发明的另一方面,提供用于在个体中治疗、预防或改善活动性嗜酸性食管炎(EoE)的至少一种症状或适应证的方法。根据本发明的该方面,所述方法包含选择患中度-至-重度EoE的患者和向有其需要的患者施用治疗有效量的包含白细胞介素-4/白细胞介素-13(IL-4/IL-13)通路抑制剂的药物组合物。在一些实施方案中,根据下述特征或标准选择有其需要的患者,所述特征或标准选自:(1)治疗之前或者治疗时,患者在食道中具有 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf) (“基线”);(2)用至少一种高剂量质子泵抑制剂(PPIs)、食道扩张、皮质类固醇类、变应原戒断和/或饮食调整的先前治疗;(3)患者每周显示至少一次吞咽困难发作;(4)对于用高剂量PPIs或食道扩张的先前治疗,患者是无响应或者抵抗的;(5)患者具有Straumann吞咽困难工具(SDI)评分 $\geq 5$ ;(6)患者具有嗜酸性食管炎严重性和活性指数(EESAI)评分 $\geq 30$ 、 $\geq 40$ 或 $\geq 50$ ;(7)患者患EoE至少3年;(8)施用IL-4/IL-13通路抑制剂之前或者施用IL-4/IL-13通路抑制剂时,患者已诊断患有或者诊断患选自下述的疾病或病患:食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎;和(9)患者具有升高水平的至少一种选自以下的生物标记:嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和变应原-特异性的)、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化调节趋化因子(TARC)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)和嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(EDN)。

[0018] 根据本发明的另一方面,提供减轻吞咽困难的方法,所述方法包括选择患中度-至-重度EoE的患者,其中患者(i)每周显示 $\geq 1$ 次吞咽困难发作;(ii)先前已用高剂量质子泵抑制剂(PPIs)治疗;和/或(iii)已经历至少一种前面的食道扩张;和(b)向有其需要的患者施用治疗有效量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物。

[0019] 根据本发明的另一方面,提供改善参数的方法,所述方法包括选择患中度-至-重度EoE的患者;和施用治疗有效量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物,其中施用导致参数的改善,所述参数选自:(a)根据Straumann吞咽困难工具(SDI)评分测量的,吞咽困难频次和严重性从基线降低至少40%;(b)用SDI评分,从基线降低3分;(c)在食道近端、中间和/或远端区域的上皮嗜酸性粒细胞计数峰值方面,从基线减少大于85%;(d)根据阻抗面积测量法测量的,在食道扩张性方面,从基线增加至少10%;(e)根据EoE组织学评分系统(HSS)评分测量的,在疾病的严重性和程度方面,从基线减轻大于50%;和(f)根据嗜酸性食管炎严重性和活性指数(EESAI)评分测量的,在吞咽困难方面,从基线减轻大于30%。

[0020] 根据本发明的另一方面,在有其需要的患者中提供减轻食道嗜酸性细胞浸润的方法。在一些实施方案中,提供减轻食道炎症的方法。该方法包括施用治疗有效量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物。在一些实施方案中,食道嗜酸性细胞浸润表示为有其需要的个体食道中,大于或等于大约15个嗜酸性粒细胞/高倍视野。在一些实施方案中,施用IL-4/IL-13通路抑制剂之后,嗜酸性粒细胞数减少 $\geq 85\%$ 。在一些实施方案中,通过内窥镜检查和特征例如食道水肿、环、渗出物、皱纹和狭窄(EREFS)确定炎症(例如粘膜炎症)。在一些实施方案中,IL-4/IL-13通路抑制剂的施用致使EREFS评分降低至小于8、小于7、小于6、小于5、小于4、小于3或者小于2(文中其他地方公开)。

[0021] 根据本发明的另一方面,提供在个体中降低EoE-相关生物标记水平的方法。在一些实施方案中,EoE-相关生物标记选自例如循环或食道嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞趋化

因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和变应原-特异性的)、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化调节趋化因子(TARC;CCL17)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)和嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(EDN)。该方法包括施用治疗有效量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物。

[0022] 在一些实施方案中,将IL-4/IL-13通路抑制剂与第二种治疗物质或疗法联合施用。

[0023] 在一些实施方案中,有其需要的个体具有选自下述的并存的疾病或病患:食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎和遗传性结缔组织病。

[0024] 可用于本发明方法的上下文中的示例性IL-4/IL-13通路抑制剂包括但不限于抗-IL-4抗体、抗-IL-13抗体、双特异性抗-IL-4/IL-13抗体和IL-4受体(IL-4R)抑制剂。在一实施方案中,IL-4/IL-13通路抑制剂是IL-4R抑制剂(例如抗-IL-4R抗体)。

[0025] 可用于本发明方法上下文中的示例性IL-4R抑制剂包括例如IL-4R或其配体(IL-4和/或IL-13)的小分子化学抑制剂或者靶向IL-4R或其配体的生物学物质。根据一些实施方案,IL-4R抑制剂是结合IL-4R $\alpha$ 链且阻断通过IL-4、IL-13或者IL-4和IL-13的信号传导的抗体或抗原结合蛋白。在一些实施方案中,抗-IL-4R抗体或抗原结合蛋白包含含氨基酸序列SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)的重链互补决定区(HCDRs),以及含氨基酸序列SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的轻链CDRs。可用于本发明方法上下文中的一种所述类型的抗原结合蛋白是抗-IL-4R $\alpha$ 抗体例如dupilumab。

[0026] 在一些实施方案中,本发明提供IL-4/IL-13通路抑制剂在制备治疗或者抑制或者预防个体包括人的活动性嗜酸性食管炎的药物中的用途。

[0027] 在一些实施方案中,本发明提供与IL-4R结合的抗体或其抗原结合片段在制备治疗或抑制或预防个体包括人的活动性嗜酸性食管炎的药物中的用途。

[0028] 在一些实施方案中,本发明提供IL-4/IL-13通路抑制剂在制备提高个体包括人的食道扩张性的药物中的用途。在一实施方案中,个体具有活动性EoE。在一实施方案中,个体具有中度-至-重度EoE。

[0029] 在一些实施方案中,本发明提供与IL-4R结合的抗体或其抗原结合片段在制备提高个体包括人的食道扩张性的药物中的用途。在一实施方案中,个体具有活动性EoE。在一实施方案中,个体具有中度-至-重度EoE。

[0030] 根据下文的详细描述,本发明的其他实施方案将变得显而易见。

[0031] 附图简述

[0032] 图1列出包含每周嗜酸性食管炎严重性和活性指数(EEsAI)评分的组成。

[0033] 图2显示每周一次(qw)施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在12-周治疗期间的Straumann吞咽困难工具(SDI)评分中,自基线的平均变化。

[0034] 图3显示每周一次(qw)施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在第10周和第12周的Straumann吞咽困难工具(SDI)评分的吞咽困难频率和严重性组成的自基线的变化百分数。

[0035] 图4显示每周一次(qw)施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在12-周治疗期间,EEsAI评分自基线的平均变化百分数。

[0036] 图5显示每周一次(qw)施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在



第12周时, EoE水肿、环、渗出物、皱纹和狭窄 (EREFS) 总评分, 以及EREFS评分的亚组成中, 自基线的平均变化百分数。

[0037] 图6显示每周一次 (qw) 施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在第12周时, 亚组成级别 (严重性) 的EoE组织学评分系统 (HSS) 中, 自基线的平均变化。

[0038] 图7显示每周一次 (qw) 施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在第12周时, 阶段 (程度) 亚组成的EoE HSS总评分中, 自基线的平均变化。

[0039] 图8由图8A、8B、8C和8D组成。图8A显示基底区增生的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化; 图8B显示嗜酸性粒细胞表面分层的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化; 图8C显示嗜酸性粒细胞炎症的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化; 和图8D显示每周一次 (qw) 施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在第12周时采集的食道近端、中段和远端区域的嗜酸性粒细胞脓肿EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化。

[0040] 图9由图9A、9B、9C和9D组成。图9A显示基底区增生的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化; 图9B显示嗜酸性粒细胞脓肿的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化; 图9C显示嗜酸性粒细胞炎症的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化; 和图9D显示每周一次 (qw) 施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在第12周时采集的食道近端、中段和远端区域的嗜酸性粒细胞表面分层的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化。

[0041] 图10由图10A、10B和10C组成。图10A显示扩张的细胞间隙的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化; 图10B显示表面改变的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化和图10C显示每周一次 (qw) 施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在第12周时采集的食道近端、中段和远端区域中, 凋亡上皮细胞的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化。

[0042] 图11由图11A、11B和11C组成。图11A显示扩张的细胞间隙的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化; 图11B显示表面改变的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化和图11C显示每周一次 (qw) 施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在第12周时采集的食道近端、中段和远端区域中, 凋亡上皮细胞的EoE HSS级别评分中, 自基线的平均变化。

[0043] 图12显示每周一次 (qw) 施用300mg dupilumab的患者相对于施用安慰剂的患者在第12周时, 扩张性平台 (distensibility plateau) 自基线的平均变化。

[0044] 详述

[0045] 描述本发明之前, 应该理解本发明不限于所述的具体方法和试验条件, 因为所述方法和条件可以变化。还应该理解文中所述的术语仅用于描述具体实施方案, 并且不旨在是限制性的, 因为仅将由所附的权利要求书限制本发明范围。

[0046] 除非另外定义, 文中所用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域普通技术人员普遍理解的相同含义。如文中所用, 当用于涉及特定所述的数值时, 术语“大约”意指该值可自所述值变化不超过1%。例如, 如文中所用, 表述“大约100”包括99和101, 以及其间所有的值 (例如99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0047] 尽管类似于或等于文中所述的任何方法和材料可用于本发明的实践中, 但是现在描述优选的方法和物质。将文中提到的所有出版物以其整体引入文中作为参考。

[0048] 治疗、预防或改善嗜酸性食管炎的方法

[0049] 本发明包括在个体中治疗、预防或改善活动性嗜酸性食管炎 (EoE) 的至少一种症状或适应证的方法。根据本发明这方面的方法包括向有其需要的个体施用治疗有效量的含

有IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物。如文中所用,术语“治疗”等意指暂时或持久地减轻症状、消除症状起因,或者预防或延缓食道中嗜酸性炎症的症状的出现。在一些实施方案中,本发明方法用于治疗或改善EoE的至少一种症状或适应证,其包括但不限于食道的嗜酸性细胞浸润、食管壁增厚、食道炎症、食道气管样环或隆起物的外观、胸和腹部疼痛、拒食、呕吐、吞咽困难和食物嵌塞。

[0050] 文中所用的“嗜酸性食管炎”(EoE)意指食道内以异常嗜酸性炎症和食道功能障碍为特征的炎症性疾病。EoE的主要症状包括但不限于胸和腹部疼痛、吞咽困难、胃灼热、拒食、呕吐和食物嵌塞。EoE的临床病理学以食管壁隆起物或气管样环,以及食管粘膜的嗜酸性细胞浸润出现为特征。通过食道内窥镜检查,随后食管粘膜内层显微镜和生物化学分析,诊断EoE。根据个体状况,可将EoE分类为过敏性或非过敏性的。本发明包括治疗过敏型和非过敏型EoE的方法。

[0051] 如文中所用,术语“活动性EoE”指患者中的EoE疾病,其中即使用质子泵抑制剂(PPIs)治疗8周后,食管活组织检查中患者具有 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf)。该术语还指显示经常性吞咽困难的患者的EoE疾病,例如患者每周具有2、3、4、5或更多次吞咽困难发作。术语“活动性EoE”包括轻度EoE和中度-至-重度EoE。术语“中度-至-重度”指除了嗜酸性粒细胞增多症(例如食管粘膜中 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/hpf)和吞咽困难经常发作之外,具有SDI评分 $\geq 2$ 和/或EEsAI评分 $\geq 30$ ,EoE持续至少2年和/或对先前治疗(包括PPIs或食道扩张)不响应或抵抗的患者中的EoE疾病。

[0052] 如文中所用,表述“有其需要的个体”意指显示嗜酸性食管炎的一种或多种症状或适应证和/或已诊断为患嗜酸性食管炎(EoE)的人或非人哺乳动物。在本公开书中,术语“个体”与术语“患者”可交互使用。术语“有其需要的个体”还可包括例如治疗前显示(或者已显示)一种或多种EoE适应证的患者,所述适应证例如促炎介质例如肥大细胞的食道过度表达、食道的嗜酸性细胞浸润、食管壁增厚、吞咽困难、食物嵌塞,以及胸和腹部疼痛和/或升高水平的EoE-相关生物标记。该术语尤其包括显示食道中存在 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野的个体。在一些实施方案中,该术语还包括具有升高的外周嗜酸性粒细胞计数(例如 $\geq 100$ 、 $\geq 150$ 、 $\geq 200$ 或 $\geq 300$ 个细胞/ $\mu\text{l}$ )或升高的血清IgE( $>150\text{kU/L}$ )的个体。

[0053] 在一些实施方案中,本方法可用于治疗显示在患慢性食管炎包括胃食管反流疾病(GERD)的个体中观察到的病理学和症状的患者。在一些实施方案中,术语“有其需要的个体”包括对抗-GERD疗法不响应或抵抗的个体。例如,可将本方法用于治疗对质子泵抑制剂(PPI)抵抗的个体。

[0054] 在本发明的上下文中,“有其需要的个体”可包括更易患EoE或者可显示升高水平的EoE-相关生物标记的群体亚组。例如“有其需要的个体”可包括患特应性疾病或病患例如食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎的个体。在一些实施方案中,术语“有其需要的个体”包括IL-4/IL-13通路抑制剂施用之前或者施用时,已诊断患或者诊断患下述疾病或病患的患者,所述疾病或病患选自食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎。在一些实施方案中,术语“有其需要的个体”可包括患遗传性结缔组织病的患者。所述个体的群体可显示升高水平的EoE-相关生物标记例如IgE、嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、IL-5或IL-13。

[0055] 在一些实施方案中,“有其需要的个体”包括对过敏原敏感的患者。例如“有其需要

的个体”包括可显示下述特征之一的患者：(a) 当暴露于一种或多种过敏原时，易于过敏反应或响应；(b) 先前已对一种或多种过敏原显示过敏响应或反应；(c) 具有已知的过敏史；和/或 (d) 显示过敏响应或过敏反应的迹象或症状。在一些实施方案中，患者对与EoE相关的过敏原过敏或者所述过敏原使个体易感和/或易于患EoE。

[0056] 文中所用的术语“过敏原”包括能在易感个体中刺激过敏反应的任何物质、化学物、颗粒物或组合物。过敏原可包含于或者衍生自食物例如乳制品(牛奶)、蛋、小麦、大豆、玉米、黑麦、鱼、贝、花生和树坚果。或者，过敏原可包含于或衍生自非食物物品例如粉尘(例如包含尘螨)、花粉、昆虫毒液(例如蜜蜂、黄蜂、蚊子等的毒液)、霉菌、动物羽毛皮屑、乳胶、药物治疗、药物、豚草、草和桦树。

[0057] 在一些实施方案中，术语“有其需要的个体”包括对食物过敏原显示过敏反应的群体亚组。例如，“有其需要的个体”可包括对食物中含有的过敏原具有过敏反应的个体，所述过敏原包括但不限于乳制品、蛋、小麦、大豆、玉米、黑麦、鱼、贝、花生、树坚果、牛肉、鸡肉、燕麦、大麦、猪肉、青豆(green beans)和水果例如苹果和菠萝。

[0058] 在一些实施方案中，所述术语包括对非食物过敏原过敏的个体，所述过敏原例如来自粉尘、霉菌、昆虫、植物包括花粉和宠物例如猫和狗的过敏原。非食物过敏原的示例(还称作环境过敏原或气源性过敏原)包括但不限于房尘螨过敏原、花粉过敏原、动物羽毛皮屑过敏原、昆虫毒液、草过敏原和乳胶。

[0059] 如文中所用，短语“过敏响应”、“过敏反应”、“过敏症状”等包括一种或多种下述体征或症状，所述体征或症状选自荨麻疹(例如hives)、血管性水肿、鼻炎、哮喘、呕吐、喷嚏、流鼻涕、鼻窦炎、流泪眼、哮鸣、支气管痉挛、呼吸流量峰值减小(PEF)、胃肠道不适、潮红、口唇肿胀、舌头肿胀、血压降低、过敏反应和器官功能障碍/衰竭。“过敏响应”、“过敏反应”、“过敏症状”等还包括免疫响应和反应例如IgE产生增加、过敏原特异性免疫球蛋白产生增加和/或嗜酸性粒细胞增多症。

[0060] 在一些实施方案中，文中的方法是用于治疗成年人、青少年或儿童。成年人是 $\geq 18$ 岁、青少年是 $\geq 12$ 且 $\leq 18$ 岁，并且儿童是 $\leq 12$ 岁。在一些实施方案中，文中的方法可用于治疗 $\leq 3$ 岁儿童的EoE。在一实施方案中，IL-4/IL-13通路抑制剂用于治疗用监护标准治疗(例如口服皮质类固醇类、扩张术等)不能充分控制的个体中的中度至重度EoE。所述个体可以是成年人、青少年或儿童。

[0061] 本发明还包括增加食道扩张性的方法。根据本发明这方面的方法包括向有其需要的患者施用一或多剂量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物，由此提高患者食道的膨胀性。

[0062] 本发明还包括降低嗜酸性细胞浸润的方法。根据本发明这方面的方法包括向有其需要的患者施用一或多剂量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物，以降低或消除例如食管粘膜中嗜酸性粒细胞的数量。

[0063] 如文中所用，“嗜酸性细胞浸润”指个体的器官或组织包括血液、食道、胃、十二指肠和回肠中出现嗜酸性粒细胞。在本发明的上下文中，术语“嗜酸性细胞浸润”指胃肠道区域包括但不限于食道和胃的粘膜内层出现嗜酸性粒细胞。例如在患EoE个体的食管活组织检查中分析嗜酸性细胞浸润。根据具体实施方案，“嗜酸性细胞浸润”指食道中出现 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野。术语“高倍视野”指用于观察例如来自个体食道的组织中嗜酸性

粒细胞的显微镜的标准400X倍总放大。在一些实施方案中，“嗜酸性细胞浸润”包括被白细胞例如淋巴细胞、中性白细胞和肥大细胞渗入到组织中。可通过细胞表面标记物例如嗜酸性粒细胞特异性标记物（例如CD11c<sup>Low/Neg</sup>、SiglecF<sup>+</sup>、F4/80<sup>+</sup>、EMR1<sup>+</sup>、Siglec 8<sup>+</sup>和MBP2<sup>+</sup>）、巨噬细胞特异性标记物（例如CD11b<sup>+</sup>、F4/80<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup>、EMR1<sup>+</sup>和CD68<sup>+</sup>）、嗜中性粒细胞特异性标记物（例如CD11b<sup>+</sup>、Ly6G<sup>+</sup>、Ly6C<sup>+</sup>、CD11b<sup>+</sup>和CD66b<sup>+</sup>）和T-细胞特异性标记物（例如CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>），检测进入例如食道组织中的白细胞浸润。

[0064] 如文中所用，食道嗜酸性粒细胞的减少意指患EoE且已用IL-4/IL-13通路抑制剂治疗的个体食道中测量的嗜酸性粒细胞和其他白细胞的数量比未用IL-4/IL-13通路抑制剂治疗的相同或等价个体中测量的食道嗜酸性粒细胞低至少5%、10%、20%、50%、70%、80%或90%。在一些实施方案中，降低嗜酸性细胞浸润意指食管粘膜的活组织检查中检测小于15个嗜酸性粒细胞/高倍视野，更优选每高倍视野小于10个嗜酸性粒细胞、小于9个嗜酸性粒细胞、小于8个嗜酸性粒细胞、小于7个嗜酸性粒细胞、小于6个嗜酸性粒细胞或小于5个嗜酸性粒细胞。在一些实施方案中，食道嗜酸性粒细胞的减少意指个体食管粘膜中未检测到嗜酸性粒细胞。

[0065] 本发明包括治疗、预防或减轻嗜酸性食管炎严重性的方法，该方法包括向有其需要的个体施用治疗有效量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物，其中将药物组合物以多剂量例如作为具体给药治疗方案的一部分施用至个体。例如，给药治疗方案可包含向个体以大约每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每月一次、每两月一次、每三月一次、每四月一次或者更低的频率，将多个剂量的药物组合物施用至个体。

[0066] 根据某些实施方案，本发明方法包括向个体施用治疗有效量的含IL-4/IL-13通路抑制剂以及第二种治疗物质的药物组合物。第二种治疗物质可以是下述物质，所述物质选自例如IL-1 $\beta$ 抑制剂、IL-5抑制剂、IL-9抑制剂、IL-13抑制剂、IL-17抑制剂、IL-25抑制剂、TNF $\alpha$ 抑制剂、嗜酸性粒细胞趋化因子-3抑制剂、IgE抑制剂、前列腺素D2抑制剂、免疫抑制剂、局部用皮质甾类、口服皮质类固醇（例如布地奈德）、全身用皮质类固醇、吸入性皮质类固醇、糖皮质激素、质子泵抑制剂、减充血剂、抗组胺剂和非甾体抗炎药物（NSAID）。在一些实施方案中，可将本发明的IL-4/IL-13通路抑制剂与疗法包括食道扩张、过敏原移除和饮食管理联合施用。如文中所用，短语“联合”意指将含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物在与第二种治疗物质同时施用、第二种治疗物质临施用之前或者第二种治疗物质刚施用之后，施用至个体。在一些实施方案中，将第二种治疗物质与IL-4/IL-13通路抑制剂作为共制剂施用。在一相关实施方案中，本发明包括包含将治疗有效量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物施用至个体的方法，所述个体正依靠本底抗-过敏原治疗方案。所述本底抗-过敏原治疗方案可包含一个疗程的例如甾体类、抗组胺类、解充血药、抗-IgE物质等的施用。可将IL-4/IL-13通路抑制剂（例如抗-IL-4R抗体）添加在本底抗-过敏治疗之上。在一些实施方案中，加入IL-4/IL-13通路抑制剂，作为“本底降低”方案的一部分，其中随时间推移将本底抗-过敏疗法从个体中逐渐撤出（例如用分步方式），而将IL-4/IL-13通路抑制剂以恒定剂量或者升高剂量或者降低剂量随时间推移施用至个体。在一些实施方案中，将IL-4/IL-13通路抑制剂作为单一疗法。

[0067] 嗜酸性食管炎-相关生物标记

[0068] 本发明还包括与EoE-相关生物标记的应用、定量和分析相关的方法。如文中所用，术语“EoE-相关生物标记”意指在EoE患者中以与非-EoE患者中存在或可检测的标记的水平或量不同(例如大于或低于)的水平或量而存在或可检测的生物反应、细胞类型、参数、蛋白质、多肽、酶、酶活性、代谢物、核酸、碳水化合物或其他生物分子。示例性EoE-相关生物标记包括但不限于例如食道嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞趋化因子-3(CCL26)、骨膜蛋白、血清IgE(总的和变应原-特异性的)、血清IgG(总的和变应原-特异性的)、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化调节趋化因子(TARC;CCL17)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)、钙蛋白酶14、丝聚蛋白(FLG)、信号转导和转录活化蛋白6(STAT6)、白细胞介素4受体(IL-4R)和嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(EDN)。术语“EoE-相关生物标记”还包括与未患EoE的个体相比,在患EoE的个体中不同表达的本领域已知的基因或基因探针。例如,在患EoE个体中显著上调的基因包括但不限于T-辅助细胞2(Th2)-相关趋化因子例如CCL8、CCL23和CCL26,骨膜蛋白,钙粘蛋白-样-26和TNF $\alpha$ -诱导蛋白6(Blanchard等人2006, J.Clin.Invest.116:536-547)。或者,“EoE-相关生物标记”还包括由于EoE而下调的基因例如终末分化蛋白(例如丝聚蛋白)(Blanchard等人2006, J.Clin.Invest.116:536-547)。本发明的某些实施方案涉及所述生物标记用于监测施用IL-4/IL-13通路抑制剂而逆转的疾病。检测和/或定量所述EoE-相关生物标记的方法是本领域已知的;测量所述EoE-相关生物标记的试剂盒可从不同市售源得到;并且多种商业化诊断实验室也提供测量所述生物标记的服务。

[0069] 根据本发明的一些方面,提供治疗EoE的方法,其包含:(a)选择治疗之前或者治疗时显示至少一种表示疾病状态的EoE-相关生物标记水平的个体;和(b)将含治疗有效量的IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物施用至个体。在本发明该方面的一些实施方案中,个体是基于升高水平的IgE或嗜酸性粒细胞趋化因子-3而选择的。

[0070] 根据本发明的其他方面,提供治疗EoE的方法,其包含将含治疗有效量的IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物施用至个体,其中与施用前个体的生物标记的水平相比,在药物组合物施用后的时刻,药物组合物施用至个体致使至少一种EoE-相关生物标记(例如食道嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞趋化因子-3、IgE等)降低。

[0071] 正如本领域普通技术人员将理解,可根据比较(i)在含有IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物施用后的确定时间点个体中测量的生物标记的水平与(ii)含有IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物施用之前患者中测量的生物标记的水平(即“基线测量”),确定EoE-相关生物标记的增加或减少。测量生物标记的确定时间点可以例如在含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物施用之后大约4小时、8小时、12小时、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天或更长时间。

[0072] 根据本发明的某些实施方案,含IL-4/IL-13通路抑制剂(例如抗-IL-4R抗体)的药物组合物施用之后,个体可显示一种或多种IgE和/或嗜酸性粒细胞趋化因子-3水平的降低。例如,含大约75mg至大约600mg抗-IL-4R抗体(例如dupilumab)的药物组合物第一次剂量、第二次剂量、第三次剂量或第四次剂量施用之后,在大约第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,根据本发明,个体可显示嗜酸性粒细胞趋化因子-3自基线(其中将“基线”定义为恰第一次施用之

前的个体中的嗜酸性粒细胞趋化因子-3水平) 大约1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或者更大水平的降低。类似地, 含大约75mg至大约600mg抗-IL-4R抗体(例如dupilumab) 的药物组合物第一次剂量、第二次剂量、第三次剂量或第四次剂量施用之后, 在大约第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, 根据本发明, 个体可显示IgE自基线(其中将“基线”定义为恰第一次施用之前的个体中的IgE水平) 大约1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或者更大水平的降低。

[0073] 本发明还包括测定个体是否是合适个体的方法, 对于合适个体, 含IL-4/IL-13通路拮抗剂的药物组合物施用会是有益的。例如, 如果接受含IL-4/IL-13通路拮抗剂的药物组合物之前, 个体显示指示疾病状态的EoE-相关生物标记水平, 因此, 将个体确定为本发明药物组合物(含抗-IL-4R抗体的组合物) 施用会是有益的适合患者。在相关实施方案中, 本发明包括治疗适合个体的方法, 其中例如由于食物过敏或特应性疾病, 适合个体可能是更易于患EoE。例如, 本发明包括包含向具有食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎或过敏性结膜炎的个体施用IL-4/IL-13通路拮抗剂的方法。在另一示例中, 本发明包括包含向患Mendelian-遗传性结缔组织病例如马凡(Marfan) 综合征、洛伊-迪茨(Loeys-Dietz) 综合征、高活动性埃勒斯-丹洛斯(Ehlers Danlos) 综合征(EDS) 或者关节活动过度综合征(JHS) 的个体施用IL-4/IL-13通路拮抗剂的方法。所述个体群体可具有升高水平的EoE-相关生物标记。

[0074] 根据某些示例性实施方案, 如果个体显示下述特征中的一个或多个, 可将个体确定为抗-IL-4/IL-13疗法的好的候选者: (i) 大于大约30pg/ml、大于大约40pg/ml、大于大约50pg/ml、大于大约100pg/ml、大于大约1500pg/ml、大于大约200pg/ml、大于大约250pg/ml、大于大约300pg/ml、大于大约350pg/ml、大于大约400pg/ml、大于大约450pg/ml或者大于大约500pg/ml的嗜酸性粒细胞趋化因子-3水平; 或者(ii) 大于大约114kU/L、大于大约150kU/L、大于大约500kU/L、大于大约1000kU/L、大于大约1500kU/L、大于大约2000kU/L、大于大约2500kU/L、大于大约3000kU/L、大于大约3500kU/L、大于大约4000kU/L、大于大约4500kU/L或者大于大约5000kU/L的血清IgE水平; 或者(iii) 个体食道中 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野。另外的标准例如EoE的其他临床指标(例如吞咽困难、食管壁增厚、和EoE的食物过敏指征) 可与上述EoE-相关生物标记联合使用, 以确定个体为文中其他地方所述抗-IL-4/IL-13疗法的适当候选者。

[0075] 嗜酸性食管炎-相关参数

[0076] 本发明包括在有其需要的个体中改善一种或多种嗜酸性食管炎(EoE)-相关参数的方法, 其中所述方法包括向个体施用含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物。

[0077] “EoE-相关参数”的示例包括: (a) Straumann吞咽困难工具(SDI); (b) 嗜酸性食管炎活性指数(EESAI); (c) 嗜酸性食管炎水肿、环、渗出物、皱纹和狭窄(EoE-EREFS); (d) 嗜酸性食管炎组织学评分系统(EoE-HSS); (e) 食管上皮内嗜酸性粒细胞; 和(f) 食道扩张性。“EoE-相关参数的改善”意指SDI、EESAI、EoE-EREFS、EoE-HSS或食管上皮内嗜酸性粒细胞中一种或多种自基线的降低。食道扩张性改善意指自基线的升高。如文中所用, 对于EoE-相关参数, 术语“基线”意指本发明药物组合物施用之前或者施用时的个体EoE-相关参数的数

值。

[0078] 为了测定EoE-相关参数是否已“改善”，将参数在基线和本发明药物组合物施用后的一个或多个时间点定量。例如，可以在用本发明药物组合物初始治疗后第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6天、第7天、第8天、第9天、第10天、第11天、第12天、第14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、第85天；或者在第1周、第2周、第3周、第4周、第5周、第6周、第7周、第8周、第9周、第10周、第11周、第12周、第13周、第14周、第15周、第16周、第17周、第18周、第19周、第20周、第21周、第22周、第23周、第24周的末端或者更长的时间，测量EoE-相关参数。将初始治疗后特定时间点的参数值和基线参数值间的差异用于建立是否存在EoE-相关参数的“改善”（例如降低）。

[0079] Straumann吞咽困难工具 (SDI) .SDI是一个已用于临床研究以测定吞咽困难的频次和强度的非核准患者报道结果 (PRO) (Straumann 2010) .SDI具有1-周回忆期。吞咽困难事件的频次是在5-分级别评级：0=无，1=每周一次，2=每周几次，3=每天一次，并且4=每天几次，并且将吞咽困难事件的强度在6-分级别分级：0=无限制性的吞咽，1=轻度抵抗感，2=伴随延迟通过的轻度干呕，3=需要干预（例如饮水、呼吸）的短期阻塞，4=仅可通过呕吐除去的较长持续期的阻塞，和5=需要内窥镜干预的长期完全堵塞。SDI总评分是0-9分。根据本发明的某些实施方案，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至患者致使自基线的3分SDI评分降低。例如，本发明包括致使SDI评分自基线减低的方法，自SDI基线降低1、2、3、4、5、6或更多分。在一些示例性实施方案中，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至患者使在IL-4/IL-13通路抑制剂施用（例如大约300mg抗-IL-4R抗体或其抗原结合片段皮下施用后）后第4、8、15、22、25、29、36、43、50、57、64、71、85天或者更后的时间产生至少大约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更多地降低。在本发明的一些示例性实施方案中，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至个体产生SDI自基线至少40%的降低。

[0080] 嗜酸性食管炎活性指数 (EEsAI) .EEsAI是在国际EEsAI研究组的一部分--University Hospital Inselspital (Berne, Switzerland) 开发的未经验证的多模块指数 (Schoepfer 2014) .用于本项研究的EEsAI PRO模块（调查表）包括与吞咽困难强度和频次、特定食物组对吞咽困难症状影响和与进食或饮水无关的其他症状（即胃灼热、酸反胃和胸痛）相关的项目。EEsAI PRO总评分是0-100（图1），其中较高的分表示较坏的症状。评分由5部分构成：吞咽困难频次、吞咽困难持续期、吞咽时疼痛、可见的吞咽困难问题，以及避免、修正和缓慢进食 (AMS) 。根据本发明的一些实施方案，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至患者致使EEsAI评分降低。例如，本发明包括治疗方法，该方法使EEsAI评分在IL-4/IL-13通路抑制剂施用后（例如大约300mg抗-IL-4R抗体或其抗原结合片段皮下施用后）第4、8、15、22、25、29、36、43、50、57、64、71、85天或者更后的时间产生自基线至少大约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或更多的降低。在本发明的一些示例性实施方案中，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至个体致使施用后EEsAI评分自基线至少30%的降低。

[0081] 嗜酸性食管炎水肿、环、渗出物、皱纹和狭窄 (EoE-EREFS) .将EoE-EREFS（水肿、环、渗出物、皱纹、狭窄）用于测量内窥镜确定的EoE食管粘膜炎症和重塑特征。所述工具包括与食道特征出现和严重性相关的总计17条。特异性食道特征包括：环（环绕食道的同轴环-无、轻度、中度、重度、不适用的）；狭窄（食道变窄-是、否、不适用的）；狭窄直径（如果适用）；渗出物（指白色斑块-无、轻度、重度），皱纹（沿食道向下的垂线-无、有）；水肿（粘膜脉管痕丧



失-无、有)；皱纹纸状食道(无、有)；包含所有内窥镜确定EoE结果的完整总外观(即固定的环、狭窄、发白的渗出物、槽膜形成、水肿和皱纹纸状粘膜)。此外，利用洛杉矶侵蚀分类系统记录与胃食管反流疾病相关的粘膜改变(无侵蚀或LA分类A、B、C、D)。利用整体评分和各单独特征的评分根据疾病炎症和重塑特征的经验证的评分系统EoE-EREFS，分析EoE食道特征(Hirano 2014)。根据本发明的一些实施方案，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至患者使EoE-EREFS评分降低。例如，本发明包括治疗方法，该方法使EREFS评分在IL-4/IL-13通路抑制剂施用后(例如大约300mg抗-IL-4R抗体或其抗原结合片段皮下施用后)第4、8、15、22、25、29、36、43、50、57、64、71、85天或者更后的时间产生自基线至少大约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更多的降低。

[0082] 嗜酸性食管炎组织学评分系统(EoE-HSS)。EoE-HSS产生单独严重度(级别)和程度(阶段)疾病评分。该评分用于测量食道3个不同区域(近端、中间和远端)EoE的8个组织学特征(参数)(Collins等人2017)。8个参数包括：嗜酸性粒细胞密度、基底区增生、嗜酸性粒细胞脓肿、嗜酸性粒细胞表面分层、扩张的细胞间隙、表面上皮改变、角化不良细胞和固有层纤维化。0-3分级用于各参数，级别和阶段(0是最小限度发炎的、正常)。根据本发明的一些实施方案，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至患者使EoE-HSS评分降低。例如，本发明包括治疗方法，该方法使EoE-HSS在IL-4/IL-13通路抑制剂施用后(例如大约300mg抗-IL-4R抗体或其抗原结合片段皮下施用后)第4、8、15、22、25、29、36、43、50、57、64、71、85天或者更后的时间产生自基线至少大约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更多的降低。在本发明的一些示例性实施方案中，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至个体致使EoE-HSS评分自基线至少50%的降低。

[0083] 食管上皮内嗜酸性粒细胞。其指食管活组织检查中 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf)。上皮内嗜酸性粒细胞峰值指在采样的3个食管区域中至少2个为 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野。根据本发明的一些实施方案，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至患者使上皮内嗜酸性粒细胞峰值降低。例如，本发明包括治疗方法，该方法使上皮内嗜酸性粒细胞在IL-4/IL-13通路抑制剂施用后(例如大约300mg抗-IL-4R抗体或其抗原结合片段皮下施用后)第4、8、15、22、25、29、36、43、50、57、64、71、85天或者更后的时间产生自基线至少大约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或更多的降低。在本发明的一些示例性实施方案中，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至个体致使上皮内嗜酸性粒细胞自基线至少85%的降低。

[0084] 食道扩张性。利用腔内功能性管腔成像探头(EndoFLIP, Crospon, 爱尔兰)测量食管腔直径和压力，评价食道扩张性。EndoFLIP装置是基于导管的方法，在食道容积扩张期间，其测量沿食道的多个位点的横切面面积，及管腔内同时发生的压力记录。食道横切面面积对压力的关系的分析允许测定食管顺应性和膨胀性平台(DP)。已显示与健康对照相比，患EoE患者的DP显著降低(Kwiatek 2011)。根据本发明的一些实施方案，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至患者使食道扩张性增加。例如，本发明包括治疗方法，该方法使食道扩张性在IL-4/IL-13通路抑制剂施用后(例如大约300mg抗-IL-4R抗体或其抗原结合片段皮下施用后)第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周或者更后的时间产生自基线至少大约5%、10%、15%、20%、25%或更多的增加。在本发明的一些示例性实施方案中，根据阻抗面积测量法测量的，IL-4/IL-13通路抑制剂施用至个体产生食道扩张性自基线至少10%的增加。



[0085] 成年人嗜酸性食管炎生活质量(EoE-QoL-A)问卷调查.EoE-QoL-A调查表是EoE患者中经验证的的健康相关生活质量的疾病特异性测量(Taft2011)。本项研究中所用的工具EoE-QoL-A v.3.0包括与已确定域相关的30项,例如社会功能、情绪功能和疾病对日常生活经历的影响。EoE-QoL-A具有1-周回忆期。将项目依据5-分级别进行分级:‘一点也不’、‘轻度’、‘中度’、‘相当多地’和‘非常’。根据一些实施方案,IL-4/IL-13通路抑制剂施用至患者使患者的生活质量参数增加。

[0086] IL-4/IL-13通路抑制剂

[0087] 本发明方法包括施用含IL-4/IL-13通路抑制剂的治疗组合物至有其需要的个体。

[0088] 如文中所用,“IL-4/IL-13通路抑制剂”(在文中还称为“IL-4/IL-13通路拮抗剂”和“IL-4/IL-13通路阻断剂”等)是抑制或减弱以下至少一种的任何物质:(i) IL-4和/或IL-13与其各自受体的结合;(ii) IL-4和/或IL-13信号传导和/或活性;和/或(iii) IL-4和/或IL-13与其各自受体的结合引起的下游信号传导/活性。示例性IL-4/IL-13通路抑制剂包括但不限于抗-IL-4抗体(例如US专利7740843和US专利申请公开书20100297110、20160207995中公开的抗体)、抗-IL-13抗体(例如US专利7501121、7674459、7807788、7910708、7915388、7935343、8088618、8691233、9605065和US专利申请公开书20060073148、20080044420和EP2627673B1中公开的抗体)、结合至IL-4和IL-13的双特异性抗体(例如US专利8388965和US专利申请公开书20110008345、20130251718、20160207995中公开的抗体)和IL-4受体(IL-4R)抑制剂(下文描述的)。

[0089] 如文中所用,“IL-4R抑制剂”(在文中也称作“IL-4/IL-13通路抑制剂”和“IL-4R拮抗剂”、“IL-4R阻断剂”、“IL-4R $\alpha$ 阻断剂”等)是结合至IL-4R $\alpha$ 或IL-4R配体或者与IL-4R $\alpha$ 或IL-4R配体相互作用,并抑制或减轻1型和/或2型IL-4受体的正常生物信号传导功能的任何物质。人IL-4R $\alpha$ 具有氨基酸序列SEQ ID NO:11。1型IL-4受体是含IL-4R $\alpha$ 链和 $\gamma$ c链的二聚受体。2型IL-4受体是含IL-4R $\alpha$ 链和IL-13R $\alpha$ 1链的二聚受体。1型IL-4受体与IL-4相互作用,并受IL-4刺激,而2型IL-4受体与IL-4和IL-3相互作用,并受IL-4和IL-3刺激。因此,可用于本发明方法中的IL-4R抑制剂可起阻断IL-4-介导的信号传导、IL-3-介导的信号传导或者IL-4-和IL-3-介导的信号传导的作用。因此,本发明的IL-4R抑制剂可阻止IL-4和/或IL-13与1型或2型受体的相互作用。

[0090] IL-4R抑制剂种类的非限制性示例包括IL-4突变蛋白(例如匹曲白滞素(pitrakinra))、小分子IL-4R抑制剂、抗-IL-4R适体、基于肽的IL-4R抑制剂(例如“肽体”分子)、“受体-主体”(例如包含IL-4R组分的配体-结合区域的工程分子),以及特异性结合人IL-4R $\alpha$ 的抗体或抗体的抗原-结合片段。如文中所用,IL-4R抑制剂还包括特异性结合IL-4和/或IL-13的抗原结合蛋白。

[0091] 抗-IL-4R $\alpha$ 抗体及其抗原-结合片段

[0092] 根据本发明的一些示例性实施方案,IL-4/IL-13通路抑制剂是抗-IL-4R $\alpha$ 抗体或其抗原结合片段。文中所用的术语“抗体”包括含有四个多肽链(通过二硫键互相连接的两个重(H)链和两个轻(L)链)的免疫球蛋白分子,及其多聚体(例如IgM)。在典型抗体中,每个重链包含重链可变区(文中简称为HCVR或V<sub>H</sub>)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域C<sub>H</sub>1、C<sub>H</sub>2和C<sub>H</sub>3。各轻链包含轻链可变区(文中简称为LCVR或V<sub>L</sub>)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域(C<sub>L</sub>1)。可将V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>区域再进一步分为高度变异性区域,所称的互补决定区

(CDRs),与更保守的称作骨架区域(FR)的区域散置。各个 $V_H$ 和 $V_L$ 由3个CDRs和4个FRs构成,以下列顺序从氨基端至羧基端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本发明的不同实施方案中,抗-IL-4R抗体(或其抗原-结合部分)的FRs可以与人种系序列一致或者可以是天然或人工修饰的。可以根据两个或更多个CDRs的并行分析,定义氨基酸共有序列。

[0093] 文中所用的术语“抗体”还包括完整抗体分子的抗原-结合片段。文中所用的术语抗体的“抗原-结合部分”、抗体的“抗原-结合片段”等包括任何天然存在、经酶作用可得到的、合成的或基因改造的多肽或糖蛋白,所述多肽或糖蛋白特异性结合抗原,以形成复合物。利用任何适当的标准技术例如蛋白水解消化或与编码抗体可变域或任选恒定域的DNA操作和表达相关的重组基因工程技术,可由例如完整抗体分子衍生抗体的抗原-结合片段。所述DNA是已知的和/或易于从例如市售、DNA库(包括例如噬菌体-抗体库)得到的或者可以被合成。可以化学上或者利用分子生物学技术例如将一个或多个可变和/或恒定域排列为适当的构型或者引入密码子、创建半胱氨酸残基、修饰、加入或删除氨基酸等,将DNA测序和操作。

[0094] 抗原-结合片段的非限制性示例包括:(i) Fab片段;(ii)  $F(ab')_2$ 片段;(iii) Fd片段;(iv) Fv片段;(v) 单链Fv(scFv)分子;(vi) dAb片段;和(vii) 由氨基酸残基构成的最小识别单位,其模拟抗体的高度可变区(例如分离的互补决定区(CDR)如CDR3肽)或者限制的FR3-CDR3-FR4肽。其他工程设计的分子例如结构域特异性抗体、单结构域抗体、结构域删除抗体、嵌合抗体、CDR-移植抗体、双体、三体、四体、微抗体、纳米体(例如单价纳米体、二价纳米体等)、小模块免疫药物(SMIPs)和鲨鱼可变IgNAR结构域也包含在文中所用的表述“抗原-结合片段”中。

[0095] 抗体的抗原结合片段将通常包含至少一个可变域。可变域可以是任何大小或者氨基酸组成,并将通常包含与一个或多个骨架序列邻近或者在骨架中的至少一个CDR。在具有与 $V_L$ 域相关的 $V_H$ 域的抗原-结合片段中, $V_H$ 和 $V_L$ 域可相对于各自以任何适当的排列定位。例如,可变区可以是二聚的,并包含 $V_H$ - $V_H$ 、 $V_H$ - $V_L$ 或 $V_L$ - $V_L$ 二聚体。或者,抗体的抗原-结合片段可包含单体 $V_H$ 或 $V_L$ 域。

[0096] 在一些实施方案中,抗体的抗原结合片段可包含与至少一个恒定域共价连接的至少一个可变域。可发现于本发明抗体的抗原结合片段中的可变域和恒定域的非限制性示例配置包括:(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)  $V_L$ - $C_H2$ - $C_H3$ ;和(xiv)  $V_L$ - $C_L$ 。在可变域和恒定域的任何配置(包括上文列出的任何一种示例配置)中,可变域和恒定域可互相直接连接或者可通过完整或部分铰链或连接区域连接。铰链区可由至少2个(例如5个、10个、15个、20个、40个、60个或更多个)氨基酸构成,其在单一多肽分子的相邻可变域和/或恒定域间产生柔韧或半柔韧的连接。并且,本发明抗体的抗原结合片段可含有互相和/或与一个或多个单体 $V_H$ 或 $V_L$ 域非共价相关(例如通过二硫键)的上文所列可变域和/或恒定域配置中任何一种的同二聚体或杂二聚体(或者其他多聚体)。

[0097] 文中所用的术语“抗体”还包括多特异性(例如双特异性)抗体。多特异抗体或抗体的抗原结合片段将通常包含至少两个不同可变域,其中各可变域能特异性结合至单独的抗原或者结合至相同抗原的不同表位。利用本领域可用的常规技术,任何多特异抗体形式可

适合用于本发明抗体或抗体的抗原结合片段的上下文中。例如,本发明包括包含应用双特异性抗体的方法,其中免疫球蛋白分子的一个臂是IL-4R $\alpha$ 或其片段特异性的,并且免疫球蛋白分子的另一个臂是第二种治疗靶标特异性的或者与治疗部分结合。可用于本发明上下文中的示例性双特异性形式非限制性地包括例如基于scFv的或双体双特异性形式、IgG-scFv融合物、二元可变域(DVD)-Ig、Quadroma、knobs-into-holes、共有轻链(例如具有knobs-into-holes的共有轻链等)、CrossMab、CrossFab、(SEED) body、亮氨酸拉链、Duobody、IgG1/IgG2、双作用Fab (DAF)-IgG和Mab<sup>2</sup>双特异性形式(参见例如Klein等人,2012,mAbs 4:6,1-11和其中引用的参考文献,用于上述形式的回顾)。还可利用肽/核酸共轭构建双特异性抗体,例如其中具有正交化学反应性的非天然氨基酸用于产生位点-特异性抗体-寡核苷酸缀合物,然后其自组装进具有确定组成、化学价和几何形状的多聚复合物中。(参见例如Kazane等人.,J.Am.Chem.Soc.[Epub:Dec.4,2012])。

[0098] 用于本发明方法中的抗体可以是人抗体。文中所用的术语“人抗体”预期包括具有衍生自人种系免疫球蛋白分子序列的可变区和恒定区的抗体。但是,本发明的人抗体可包括人种系免疫球蛋白分子序列不编码的氨基酸残基(例如通过体外随机诱变或位点特异性诱变或者通过体内体细胞突变而引入的突变),例如在CDRs中,并特别是CDR3中。然而,文中所用的术语“人抗体”不预期包括衍生自另一种哺乳动物物种例如小鼠种系的CDR序列已被移植到人骨架序列中的抗体。

[0099] 本发明方法中所用的抗体可以是重组人抗体。文中所用的术语“重组人抗体”预期包括通过重组方式制备、表达、创建或分离的所有人抗体,例如利用转染至宿主细胞的重组表达载体表达的抗体(下文进一步描述),从重组、组合人抗体库分离的抗体(下文进一步描述),从人免疫球蛋白分子基因的转基因动物(例如小鼠)分离的抗体(参见例如Taylor等人.(1992)Nucl.Acids Res.20:6287-6295)或者通过与人免疫球蛋白分子基因序列拼接至其他DNA序列相关的任何其他方式制备、表达、创建或分离的抗体。所述重组人抗体具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而,在一些实施方案中,所述重组人抗体进行体外诱变(或者当使用人Ig序列转基因动物时,体内体细胞诱变),由此重组抗体的V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>区域的氨基酸序列可能是在人体内抗体种系目录中非天然存在的序列,尽管衍生自人种系V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>序列并与人种系V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>序列相关。

[0100] 根据一些实施方案,本发明方法中所用的抗体特异性结合IL-4R $\alpha$ 。术语“特异性结合”等意指抗体或其抗原结合片段与抗原形成生理条件下相对稳定的复合物。测定抗体是否特异性结合至抗原的方法是本领域众所周知的,并包括例如平衡透析、表面等离子体共振等。例如,本发明上下文中所用的“特异性结合”IL-4R $\alpha$ 的抗体包括结合IL-4R $\alpha$ 或其部分的抗体,具有在表面等离子体共振测试中测量的小于大约500nM、小于大约300nM、小于大约200nM、小于大约100nM、小于大约90nM、小于大约80nM、小于大约70nM、小于大约60nM、小于大约50nM、小于大约40nM、小于大约30nM、小于大约20nM、小于大约10nM、小于大约5nM、小于大约4nM、小于大约3nM、小于大约2nM、小于大约1nM或者小于大约0.5nM的K<sub>D</sub>。然而,特异性结合人IL-4R $\alpha$ 的分离的抗体可以具有与其他抗原例如源自其他(非人)物种的IL-4R $\alpha$ 分子的交叉反应性。

[0101] 根据本发明的一些示例性实施方案,IL-4/IL-13通路抑制剂是抗-IL-4R $\alpha$ 抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区(HCVR)、轻链可变区(LCVR)和/或互补决定区(CDRs),

包括US专利号7,608,693中提出的抗-IL-4R抗体任何氨基酸序列。在一些示例性实施方案中,可用于本发明方法上下文中的抗-IL-4R $\alpha$ 抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)的重链互补决定区(HCDRs),以及含氨基酸序列SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的轻链互补决定区(LCDRs)。根据一些实施方案,抗-IL-4R $\alpha$ 抗体或其抗原结合片段包含三个HCDRs(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDRs(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1含有氨基酸序列SEQ ID NO:3;HCDR2含有氨基酸序列SEQ ID NO:4;HCDR3含有氨基酸序列SEQ ID NO:5;LCDR1含有氨基酸序列SEQ ID NO:6;LCDR2含有氨基酸序列SEQ ID NO:7;以及LCDR3含有氨基酸序列SEQ ID NO:8。还在其他实施方案中,抗-IL-4R抗体或其抗原结合片段包含含SEQ ID NO:1的HCVR和含SEQ ID NO:2的LCVR。在一些实施方案中,本发明方法包括抗-IL-4R抗体的应用,其中抗体包含含氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链。在一些实施方案中,抗-IL-4R抗体包含含氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链。包含含氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链和含氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链的示例性抗体是称为dupilumab的完全人抗-IL-4R抗体。根据一些示例性实施方案,本发明方法包括dupilumab或其生物等价物的应用。文中所用的术语“生物等价物”指抗-IL-4R抗体或IL-4R-结合蛋白或其片段,当在相似试验条件下,以单剂量或多剂量以相同摩尔剂量施用,它们在吸收速率和/或程度上是与dupilumab不显示显著差异的药物等价物或药物替代物。在本发明的上下文中,该术语指结合至IL-4R的抗原结合蛋白,在其安全性、纯度和/或效能方面,其在临床上与dupilumab不具有有意义的差异。

[0102] 可用于本发明方法上下文中的其他抗-IL-4R $\alpha$ 抗体包括例如在本领域称作AMG317(Corren等人,2010,Am J Respir Crit Care Med.,181(8):788-796)或MEDI 9314的抗体或US专利号7,186,809、US专利号7,605,237、US专利号7,638,606、US专利号8,092,804、US专利号8,679,487或US专利号8,877,189中提出的抗-IL-4R $\alpha$ 抗体中的任何一种。

[0103] 用于本发明方法上下文中的抗-IL-4R $\alpha$ 抗体可具有pH-依赖的结合特性。例如,与中性pH相比,在酸性pH下,用于本发明方法中的抗-IL-4R $\alpha$ 抗体可显示降低的与IL-4R $\alpha$ 的结合。或者,与中性pH相比,在酸性pH下,本发明的抗-IL-4R $\alpha$ 抗体可显示与抗原增加的结合。表述“酸性pH”包括低于大约6.2例如大约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或更小的pH值。如文中所用,表述“中性pH”意指大约7.0至大约7.4的pH。表述“中性pH”包括大约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35或7.4的pH值。

[0104] 在一些情况中,“与中性pH相比,在酸性pH下,降低的与IL-4R $\alpha$ 的结合”是以在酸性pH下抗体结合至IL-4R $\alpha$ 的 $K_D$ 值与中性pH下抗体结合至IL-4R $\alpha$ 的 $K_D$ 值的比率(或者反之亦然)而表示的。例如,对于本发明,如果抗体或其抗原结合片段显示大约3.0或更大的酸性/中性 $K_D$ 比率,可将抗体或其抗原结合片段认为显示“与中性pH相比,在酸性pH下,降低的与IL-4R $\alpha$ 的结合”。在一些示例性实施方案,本发明抗体或抗原结合片段的酸性/中性 $K_D$ 比率可以是大约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或更大。

[0105] 可以例如通过就与中性pH相比,在酸性pH下,降低(或增加)的与特定抗原的结合方面筛选抗体群,得到具有pH-依赖结合特性的抗体。另外,抗原-结合域在氨基酸水平的修

饰可产生具有pH-依赖性质的抗体。例如,通过用组氨酸残基取代抗原-结合域(例如CDR内)的一个或多个氨基酸,可得到相对于中性pH,在酸性pH下具有降低的抗原-结合的抗体。如文中所用,表述“酸性pH”意指6.0或更小的pH。

[0106] 药物组合物

[0107] 本发明包括将IL-4/IL-13通路抑制剂施用至个体的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂包含于药物组合物中。可用适当的载体、赋形剂和提供适当转移、递送、耐受等的其他物质配制本发明的药物组合物。多种适当制剂可发现于所有药物化学家已知的配方中: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, 伊斯顿, PA。所述制剂包括例如粉剂、糊剂、软膏剂、凝胶剂、蜡剂、油剂、脂质、含囊泡的脂质(阳离子的或阴离子的)(例如LIPOFECTIN™)、DNA缀合物、无水吸附糊剂、水包油和油包水乳剂、乳剂聚乙二醇(不同分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含聚乙二醇的半固体混合物。还参见Powell等人。“Compendium of excipients for parenteral formulations”PDA(1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0108] 各种递送系统是已知的,并可用于递送本发明的药物组合物,例如封装在脂质体中、微粒、微胶囊、能表达突变体病毒的重组细胞、受体介导的胞吞作用(参见例如Wu等人., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432)。施用方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。可将组合物通过任何常规途径施用,例如通过输注或推注、通过上皮或皮肤粘膜内层的吸收(例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等),并可将所述组合物与其他生物活性物质一起施用。

[0109] 可用标准针头和注射器,皮下或静脉递送本发明药物组合物。此外,对于皮下递送,笔式递送装置易于用于递送本发明的药物组合物。所述笔式递送装置可以是重复使用的或一次性使用的。重复使用的笔式递送装置通常利用含有药物组合物的可置换药筒。一旦已将药筒内的所有药物组合物递送,并且药筒是空的,可容易地将空药筒丢弃,并换上含有药物组合物的新药筒。然后,可再使用笔式递送装置。在一次性使用的笔式递送装置中,不存在可置换药筒。而是,将一次性使用的笔式递送装置预填充装置储药器中保存的药物组合物。一旦药物组合物的储药器空了,就丢弃整个装置。

[0110] 在一些情况下,可将药物组合物用控释系统递送。在一实施方案中,可以使用泵。在另一实施方案中,可以使用聚合物;参见Medical Applications of Controlled Release, Langer和Wise(编), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。还在另一实施方案中,可将控释系统置于接近组合物靶标,因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, 第2卷, 115-138页)。在Langer, 1990, Science 249:1527-1533综述中,讨论另一种控释系统。

[0111] 可注射制剂可包括静脉内、皮下、皮内和肌内注射剂型,点滴输注剂型等。可通过已知方法制备所述注射剂。例如,可通过诸如将上述抗体或其盐在通常用于注射的无菌水介质或油性介质中溶解、混悬或乳化制备可注射剂。作为注射用水性介质,有例如生理盐水、含有葡萄糖和其他助剂的等渗溶液等,可将其与适当增溶剂例如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油聚氧乙烯(50mol)加成物)]等联合使用。作为油性介质,可使用例如芝麻油、大豆油等,可将其与增溶剂例如苯甲酸苄酯、苯甲醇等联合使用。因此,优选将制备的注射剂填充在适当的安瓿

瓶中。

[0112] 有利地,将上述用于口服或肠胃外使用的药物组合制备为适合于装一剂量活性成分的单位剂量的剂型。所述单位剂量的剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂(安瓿)、栓剂等。

[0113] 例如US专利8,945,559中公开可用于本发明上下文中的含有抗-IL-4R抗体的示例性药物组合物。

[0114] 施用方案

[0115] 本发明包括将IL-4/IL-13通路抑制剂以下述给药频次施用至个体的方法:大约一周四次、一周两次、一周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每八周一次、每12周一次或者更低频次,只要实现治疗响应。在与IL-4/IL-13通路抑制剂(例如抗-IL-4R抗体)施用相关的一些实施方案中,采用大约25mg、50mg、100mg、150mg、200mg或300mg的量,每周给药一次。在与抗-IL-4R抗体施用相关的一些实施方案中,采用大约25mg、50mg、100mg、150mg、200mg或300mg的量,两周给药一次。

[0116] 根据本发明的一些实施方案,在确定的疗程内,可将多个剂量的IL-4/IL-13通路抑制剂施用至个体。根据本发明该方面的方法包含依次将多个剂量的IL-4/IL-13通路抑制剂施用至个体。如文中所用,“依次施用”意指在不同时间点例如在被预定间隔(例如数小时、数天、数周或数月)分开的不同日子,将每个剂量的IL-4/IL-13通路抑制剂施用至个体。本发明包括包含将单一起始剂量的IL-4/IL-13通路抑制剂,随后一个或多个第二剂量的IL-4/IL-13通路抑制剂,以及任选的随后一个或多个第三剂量的IL-4/IL-13通路抑制剂,依次施用至患者的方法。

[0117] 术语“起始剂量”、“第二剂量”和“第三剂量”指IL-4/IL-13通路抑制剂施用的时间顺序。因此,“起始剂量”、“第二剂量”和“第三剂量”指IL-4/IL-13通路抑制剂施用的时间顺序。因此,“起始剂量”是治疗方案开始时施用的剂量(也称作“基线剂量”);“第二剂量”是起始剂量之后施用的剂量;并且“第三剂量”是第二剂量之后施用的剂量。起始、第二和第三剂量都可包含相同量的IL-4/IL-13通路抑制剂,但是通常可根据施用频次而互相不同。然而,在一些实施方案中,治疗期间起始、第二和/或第三剂量包含的IL-4/IL-13通路抑制剂的量互相不同(例如根据需要上下调整)。在一些实施方案中,起始剂量包含第一种量的抗体或其抗原结合片段,并且一个或多个第二剂量各包含第二种量的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,第一种量的抗体或其抗原结合片段(起始剂量)是第二种量的抗体或其抗原结合片段(第二剂量)的1.5x、2x、2.5x、3x、3.5x、4x或5x。在一些实施方案中,将一个或多个(例如1、2、3、4或5)剂量在治疗方案起始时作为“负载剂量”施用,随后以更低频次施用后续剂量(例如“维持剂量”)。例如,可将IL-4/IL-13通路抑制剂以大约300mg至大约600mg的负载剂量施用至有其需要的个体,随后施用一个或多个大约25mg至大约400mg的维持剂量。在一实施方案中,起始剂量和一个或多个第二剂量各包括10mg至600mg的IL-4/IL-13通路抑制剂,例如100mg~400mg IL-4/IL-13通路抑制剂,例如10mg、25mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg或500mg IL-4/IL-13通路抑制剂。在一实施方案中,起始剂量是第二剂量的2x。

[0118] 在本发明的一示例性实施方案中,前一剂量之后,将第二和/或第三剂量各施用1-14周(例如1周、1<sup>1/2</sup>周、2周、2<sup>1/2</sup>周、3周、3<sup>1/2</sup>周、4周、4<sup>1/2</sup>周、5周、5<sup>1/2</sup>周、6周、6<sup>1/2</sup>周、7周、

7<sup>1/2</sup>周、8周、8<sup>1/2</sup>周、9周、9<sup>1/2</sup>周、10周、10<sup>1/2</sup>周、11周、11<sup>1/2</sup>周、12周、12<sup>1/2</sup>周、13周、13<sup>1/2</sup>周、14周、14<sup>1/2</sup>周或更多周)。文中所用的短语“前一剂量”意指一多次施用序列中,序列中下一剂量施用之前(无插入剂量),施用至患者的IL-4/IL-13通路抑制剂剂量。

[0119] 根据本发明该方面的方法可包含施用至患者任何数量的第二和/或第三剂量的IL-4/IL-13通路抑制剂。例如,在一些实施方案中,仅将单一的第二剂量施用至患者。在其他实施方案中,将两个或更多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多)第二剂量施用至患者。同样,在一些实施方案中,仅将单一的第三剂量施用至患者。在其他实施方案中,将两个或更多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多)第三剂量施用至患者。

[0120] 在涉及多个第二剂量的实施方案中,可将各个第二剂量以与其他第二剂量相同的频率施用。例如,前一剂量之后1-6周,可将各个第二剂量施用至患者。类似地,在涉及多个第三剂量的实施方案中,可将各个第三剂量以与其他第三剂量相同的频率施用。例如,前一剂量之后2-4周,可将各个第三剂量施用至患者。或者,在整个治疗方案的疗程中,第二和/或第三剂量施用至患者的频率可变化。

[0121] 根据一些实施方案,本发明的方法包括将皮质类固醇(CS)与IL-4/IL-13通路抑制剂(例如抗-IL-4R抗体)联合施用至个体。如文中所用,表述“与…联合”意指将CS在IL-4/IL-13通路抑制剂之前、之后或与IL-4/IL-13通路抑制剂同时施用。术语“与…联合”还包括IL-4/IL-13通路抑制剂和CS依次或同时施用。

[0122] 例如,当在IL-4/IL-13通路抑制剂“之前”施用时,可在IL-4/IL-13通路抑制剂施用之前多于72小时,大约72小时、大约60小时、大约48小时、大约36小时、大约24小时、大约12小时、大约10小时、大约8小时、大约6小时、大约4小时、大约2小时、大约1小时、大约30分钟、大约15分钟或大约10分钟施用CS。当在IL-4/IL-13通路抑制剂“之后”施用时,可在IL-4/IL-13通路抑制剂施用之后大约10分钟、大约15分钟、大约30分钟、大约1小时、大约2小时、大约4小时、大约6小时、大约8小时、大约10小时、大约12小时、大约24小时、大约36小时、大约48小时、大约60小时、大约72小时或大于72小时施用CS。与IL-4/IL-13通路抑制剂“同时”施用意指将CS在IL-4/IL-13通路抑制剂施用低于5分钟之内(之前、之后或同时)以分开的剂量形式施用至个体或者作为含有CS和IL-4/IL-13通路抑制剂的单一组合剂量制剂施用至个体。

[0123] 剂量

[0124] 根据本发明方法施用至个体的IL-4/IL-13通路抑制剂(例如抗-IL-4R $\alpha$ 抗体)的量通常是治疗有效量。如文中所用,短语“治疗有效量”意指产生一种或多种下述结果的IL-4/IL-13通路抑制剂的量,所述结果包括:(a)嗜酸性食管炎症状的严重性或持续期降低;(b)食道中嗜酸性粒细胞的数量减少;(c)食道扩张性增加;(d)吞咽困难发作减少;(e)预防或减轻过敏反应;和(f)常规过敏治疗的应用或需要减少(例如抗组胺药、解充血药、鼻用或吸入甾体类、抗-IgE治疗、肾上腺素等的应用减少或者消除)。

[0125] 对于抗-IL-4R $\alpha$ 抗体,治疗有效量可以是大约0.05mg至大约600mg,例如大约0.05mg、大约0.1mg、大约1.0mg、大约1.5mg、大约2.0mg、大约10mg、大约20mg、大约30mg、大约40mg、大约50mg、大约60mg、大约70mg、大约80mg、大约90mg、大约100mg、大约110mg、大约120mg、大约130mg、大约140mg、大约150mg、大约160mg、大约170mg、大约180mg、大约190mg、大约200mg、大约210mg、大约220mg、大约230mg、大约240mg、大约250mg、大约260mg、大约

270mg、大约280mg、大约290mg、大约300mg、大约310mg、大约320mg、大约330mg、大约340mg、大约350mg、大约360mg、大约370mg、大约380mg、大约390mg、大约400mg、大约410mg、大约420mg、大约430mg、大约440mg、大约450mg、大约460mg、大约470mg、大约480mg、大约490mg、大约500mg、大约510mg、大约520mg、大约530mg、大约540mg、大约550mg、大约560mg、大约570mg、大约580mg、大约590mg或者大约600mg抗-IL-4R抗体。在一些实施方案中,施用300mg抗-IL-4R抗体。

[0126] 个体剂量中包含的IL-4/IL-13通路抑制剂的量可用mg抗体/kg患者体重表示(即mg/kg)。例如,可将IL-4/IL-13通路抑制剂(例如抗-IL-4R $\alpha$ 抗体)以大约0.0001~大约100mg/kg患者体重的剂量施用至患者。

[0127] 选择的实施方案

[0128] 在实施方案1中,本发明包括减轻吞咽困难的方法,其包含:(a)选择具有至少一种下述特征的患者:(i)患者显示每周 $\geq 1$ 次吞咽困难发作;(ii)先前已将患者用高剂量质子泵抑制剂(PPIs)治疗;和(iii)患者已有至少一次先前的食道扩张;和(b)将治疗有效量的含白细胞介素-4/白细胞介素-13(IL-4/IL-13)通路抑制剂的药物组合物施用至有其需要的患者。

[0129] 在实施方案2中,本发明包括增加食道扩张性的方法,其包含:(a)选择具有至少一种下述特征的患者:(i)患者显示每周 $\geq 1$ 次吞咽困难发作;(ii)先前已将患者用高剂量PPIs治疗;和(iii)患者已有至少一次先前的食道扩张;和(b)将治疗有效量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物施用至有其需要的患者。

[0130] 在实施方案3中,本发明包括实施方案1或2的方法,其中患者患中度-至-重度EoE。

[0131] 在实施方案4中,本发明包括治疗、预防或改善活动性嗜酸性食管炎(EoE)的至少一种症状或适应证的方法,其包含将治疗有效量的含IL-4/IL-13通路抑制剂的药物组合物施用至有其需要的患者。

[0132] 在实施方案5中,本发明包括实施方案1-4中任何一种的方法,其中患者具有一种或多种选自下述的特征:(1)治疗之前或者治疗时,患者食道中具有 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野(hpf) (“基线”);(2)先前用至少一种高剂量PPIs、食道扩张、皮质类固醇、变应原戒断和/或饮食调整治疗;(3)患者显示每周 $\geq 1$ 次吞咽困难发作;(4)对于用高剂量PPIs或食道扩张的先前治疗,患者是无响应或者抵抗的;(5)患者具有Straumann吞咽困难工具(SDI)评分 $\geq 2$ ;(6)患者具有嗜酸性食管炎严重性和活性指数(EESAI)评分 $\geq 30$ 、 $\geq 40$ 或 $\geq 50$ ;(7)患者患EoE至少3年;(8)施用IL-4/IL-13通路抑制剂之前或者施用IL-4/IL-13通路抑制剂时,患者已诊断患有或者诊断患选自下述的疾病或病患,所述疾病或病患选自食物过敏、特应性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎;和(9)患者具有升高水平的至少一种选自以下的生物标记:嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和变应原-特异性的)、IL-13、IL-5、血清胸腺和活化调节趋化因子(TARC)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)和嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(EDN)。

[0133] 在实施方案6中,本发明包括实施方案1-5中任何一种的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂施用导致EoE-相关参数的改善,所述参数选自:(a)根据Straumann吞咽困难工具(SDI)评分测量的,吞咽困难频率和严重性从基线降低至少40%;(b)用SDI评分,从基线降低3分;(c)在食道近端、中间和/或远端区域的上皮嗜酸性粒细胞计数峰值方面,从基线减



少大于85%；(d)根据阻抗面积测量法测量的，在食道扩张性方面，从基线增加至少10%；(e)根据EoE组织学评分系统(HSS)评分测量的，在疾病的严重性和程度方面，从基线减轻大于50%；和(f)根据嗜酸性食管炎严重性和活性指数(EESAI)评分测量的，在吞咽困难方面，从基线减轻大于30%。

[0134] 在实施方案7中，本发明包括实施方案1-6中任何一种的方法，其中IL-4/IL-13通路抑制剂是特异性结合IL-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段。

[0135] 在实施方案8中，本发明包括实施方案1-7中任何一种的方法，其中将IL-4/IL-13通路抑制剂以大约50-600mg的剂量施用。

[0136] 在实施方案9中，本发明包括实施方案1-8中任何一种的方法，其中将IL-4/IL-13通路抑制剂以大约300mg的剂量施用。

[0137] 在实施方案10中，本发明包括实施方案1-7中任何一种的方法，其中将IL-4/IL-13通路抑制剂以起始剂量施用，随后施用一个或多个第二剂量，其中将各个第二剂量在前一剂量之后1-4周施用。

[0138] 在实施方案11中，本发明包括实施方案10的方法，其中起始剂量包含50-600mg IL-4/IL-13通路抑制剂。

[0139] 在实施方案12中，本发明包括实施方案10或11的方法，其中每个第二剂量包含25-400mg IL-4/IL-13通路抑制剂。

[0140] 在实施方案13中，本发明包括实施方案10-12中任何一种的方法，其中起始剂量包含600mg IL-4/IL-13通路抑制剂，并且每个第二剂量包含300mg IL-4/IL-13通路抑制剂。

[0141] 在实施方案14中，本发明包括实施方案13的方法，其中将每个第二剂量在前一剂量之后一周施用。

[0142] 在实施方案15中，本发明包括实施方案13的方法，其中将每个第二剂量在前一剂量之后两周施用。

[0143] 在实施方案16中，本发明包括实施方案4-15中任何一种的方法，其中EoE的症状或适应证选自食道嗜酸性细胞浸润、食管壁增厚、拒食、呕吐、腹部疼痛、胃灼热、反胃、吞咽困难和食物嵌塞。

[0144] 在实施方案17中，本发明包括实施方案1-16中任何一种的方法，其中患者对食物中包含的过敏原显示过敏反应，所述食物选自乳制品、蛋、小麦、大豆、玉米、鱼、贝、花生、树坚果、牛肉、鸡肉、燕麦、大麦、猪肉、青豆、苹果和菠萝。

[0145] 在实施方案18中，本发明包括实施方案1-17中任何一种的方法，其中患者对源自粉尘、花粉、霉菌、植物、猫、狗或昆虫的非食物过敏原显示过敏反应。

[0146] 在实施方案19中，本发明包括实施方案1-18中任何一种的方法，其中IL-4/IL-13通路抑制剂的施用致使个体中的EoE-相关生物标记水平降低。

[0147] 在实施方案20中，本发明包括实施方案19的方法，其中EoE-相关生物标记选自嗜酸性粒细胞趋化因子-3、骨膜蛋白、血清IgE(总的和变应原-特异性的)、IL-13、IL-5、血清TARC、TSLP、血清ECP和EDN。

[0148] 在实施方案21中，本发明包括实施方案1-20中任何一种的方法，其中将IL-4/IL-13通路抑制剂与第二种治疗物质或疗法联合施用，其中第二种治疗物质或疗法选自IL-1 $\beta$ 抑制剂、IL-5抑制剂、IL-9抑制剂、IL-13抑制剂、IL-17抑制剂、IL-25抑制剂、TNF $\alpha$ 抑制剂、

嗜酸性粒细胞趋化因子-3抑制剂、IgE抑制剂、前列腺素D2抑制剂、免疫抑制剂、局部用皮质类固醇、口服皮质类固醇、全身用皮质类固醇、吸入性皮质类固醇、糖皮质激素、质子泵抑制剂、NSAID、食道扩张、过敏原移除和饮食管理。

[0149] 在实施方案22中,本发明包括实施方案1-21中任何一种的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂选自抗-IL-4抗体、抗-IL-13抗体、抗-IL-4/IL-13双特异性抗体、IL-4受体(IL-4R)抑制剂和抗-IL-4R抗体。

[0150] 在实施方案23中,本发明包括实施方案22的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂是IL-4R抑制剂。

[0151] 在实施方案24中,本发明包括实施方案22的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂是抗-IL-4抗体。

[0152] 在实施方案25中,本发明包括实施方案22的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂是抗-IL-13抗体。

[0153] 在实施方案26中,本发明包括实施方案22的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂是特异性结合至IL-4和IL-13的双特异性抗体。

[0154] 在实施方案27中,本发明包括实施方案1-23中任何一种的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂是结合IL-4R $\alpha$ 的抗体或其抗原结合片段,并防止IL-4和/或IL-13与1型或2型IL-4受体的相互作用。

[0155] 在实施方案28中,本发明包括实施方案27的方法,其中抗体或其抗原结合片段阻止IL-4与1型和2型IL-4受体的相互作用。

[0156] 在实施方案29中,本发明包括实施方案28的方法,其中抗体或其抗原结合片段包含含氨基酸序列SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)的重链互补决定区(HCDRs),以及含氨基酸序列SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的轻链互补决定区(LCDRs)。

[0157] 在实施方案30中,本发明包括实施方案28的方法,其中抗体或其抗原结合片段包含三个HCDRs(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDRs(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1含有氨基酸序列SEQ ID NO:3;HCDR2含有氨基酸序列SEQ ID NO:4;HCDR3含有氨基酸序列SEQ ID NO:5;LCDR1含有氨基酸序列SEQ ID NO:6;LCDR2含有氨基酸序列SEQ ID NO:7;以及LCDR3含有氨基酸序列SEQ ID NO:8。

[0158] 在实施方案31中,本发明包括实施方案30的方法,其中HCVR包含氨基酸序列SEQ ID NO:1,并且LCVR包含氨基酸序列SEQ ID NO:2。

[0159] 在实施方案32中,本发明包括实施方案29-31中任何一种的方法,其中抗体或其抗原结合片段包含含氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链和含氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链。

[0160] 在实施方案33中,本发明包括实施方案1-31中任何一种的方法,其中IL-4/IL-13通路抑制剂是dupilumab或其生物等价物。

[0161] 在实施方案34中,本发明包括实施方案23的方法,其中IL-4R抑制剂是AMG317或MEDI9314。

## 实施例

[0162] 提出下述实施例,以便为本领域普通技术人员提供如何制备和利用本发明方法和组合物的完全的公开和描述,并不预期限制本发明人提出的本发明范围。对于所用的数值

(例如量、温度等),已努力保证准确性,但是应考虑一些试验误差和偏差。除非另外说明,份(parts)是重量份,分子重量是平均分子量,温度是摄氏度,并且压力是大气压或者接近大气压。

[0163] 实施例1:在患活动性、中度-至-重度嗜酸性食管炎(EoE)的成年患者中皮下施用的dupilumab的临床实验

[0164] 本项研究是32-周、双盲、随机、安慰剂-对照的研究,以观察dupilumab在患活动性EoE的成年患者中的功效、安全性、耐受性和免疫原性。Dupilumab是包含含氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链和含氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链;含SEQ ID NOs:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列;以及含SEQ ID NOs:3-8的重链和轻链CDR序列的完全人抗-IL-4R抗体。

[0165] 研究目标

[0166] 本项研究的主要目标是与安慰剂相比,评价dupilumab重复皮下(SC)施用的临床功效,以减轻患活动性、中度至重度EoE的成年患者的症状。

[0167] 本项研究的第二个目标是:(1)评价患活动性、中度至重度EoE的成年患者中dupilumab SC剂量的安全性、耐受性和免疫原性;(2)评价dupilumab对食道嗜酸性细胞浸润的功效;和(3)在患EoE的成年患者中评价dupilumab的药代动力学(PK)。

[0168] 本项研究的探索性目标是用与EoE相关的其他食管活组织检查病理学特征评价dupilumab的功效。

[0169] 研究设计

[0170] 这是在患EoE的成年患者中,观察dupilumab的功效、安全性、耐受性、PK和免疫原性的多中心、双盲、随机、安慰剂-对照研究。

[0171] 签署知情同意后,在普查探视中评价患者资格(发生在第-35天和第-1天)。满足合格标准的患者进行第1天的基线评价。在12-周双盲治疗期,按1:1比率,将患者随机分成接受dupilumab或安慰剂。12-周双盲治疗期后,再追踪患者进行药物研究16周。

[0172] 患者根据需要接受并行药物(除了禁止的药物[参见下文]),同时持续研究治疗。将功效、安全性和实验室评价,以及dupilumab浓度样本和有效的抗-药抗体(ADA)对dupilumab的响应,及研究样品在研究期的特定时间点完成或者采集。

[0173] 研究人群

[0174] 目标人群包括患活动性EoE的成年(18-65岁)男性或女性患者。

[0175] 入选标准:患者必须满足适合入选本研究的下述标准:

[0176] (1) 男性或女性,18-65岁;

[0177] (2) 筛选之前或筛选时,经内窥镜检查已记录的EoE诊断。注意:必须包括用高剂量(或者每天施用两次)质子泵抑制剂(PPIs)治疗的至少8周后且不超过2周内,内窥镜检查的食管活组织检查样本显示上皮内嗜酸性细胞浸润(细胞计数峰值 $\geq 15$ 个嗜酸性粒细胞/高倍视野[eos/hpf][400X]);

[0178] (3) 在筛选之前4周内,每周平均至少2次吞咽困难发作(服用固体,离开抗炎治疗(intake of solids off anti-inflammatory therapy))的历史(通过患者报告),以及筛选和基线之间的数周内每周平均至少2次记录的吞咽困难发作;将吞咽困难定义为经患者报告,吞咽固体食物困难或者让固体食物塞住;

[0179] (4) 筛选之前和研究过程中,必须维持稳定饮食至少6周;将稳定饮食定义为未开

始单个或多个排除饮食或者未再引入先前排除的食物组；

[0180] (5) 筛选和基线时SDI PRO评分 $\geq 5$ ；

[0181] (6) 一种或多种任何下述情况的记录历史或出现一种或多种任何下述情况：过敏疾病（例如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、AD或食物过敏），外周嗜酸性粒细胞计数 $\geq 0.25 \text{ GI/L}$ ，血清总免疫球蛋白E (IgE)  $\geq 100 \text{ kU/L}$ ；

[0182] (7) 愿意和能服从所有临床访问和研究-相关的操作；能理解和完成研究相关的问卷调查；提供签署的知情同意书；和

[0183] (8) 筛选时完成的带照片的内窥镜检查，3个活检食管区（近端、中段和远端）中至少2个显示上皮内嗜酸性细胞浸润（细胞计数峰值 $\geq 15 \text{ eos/hpf}$ ）。

[0184] 排除标准：满足下述标准中任何一种的患者无资格参与本研究：(1) 先前参与 dupilumab (抗-IL-4R) 临床试验；(2) 其他起因的食道嗜酸性粒细胞增多症或者下述疾病：嗜酸性粒细胞增多综合征、丘-施二氏 (Churg-Strauss) 血管炎和嗜酸性胃肠炎；(3) 失迟缓症、活动性幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*) 感染，克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、乳糜泻历史和筛选之前的先前食道手术；(4) 不能通过标准、诊断性、成年 (9~10mm) 上消化道内镜的任何食道狭窄或者筛选时需要扩张的任何严重食道狭窄；(5) 出血障碍或食管静脉曲张历史；(6) 筛选之前2周内阿司匹林、非甾体物质或抗-促凝药长期使用。患者不应该停止所述药物，仅为了变成合格进入本研究；(7) 筛选之前，2个月内或者5个半衰期内（如果知道）用受试药物治疗，取更长时间的一个；(8) 筛选之前3个月内使用全身皮质类固醇类或者筛选之前6周内使用吞咽的局部皮质类固醇类；(9) 筛选之前3个月内或研究期间使用吸入或鼻用皮质类固醇类，除了活组织检查之前至少3个月的稳定剂量，研究期间不能改变剂量；(10) 筛选之前6个月内用口服免疫疗法 (OIT) 治疗；(11) 过敏原免疫疗法（舌下免疫疗法 [SLIT] 和/或皮下免疫疗法 [SCIT]），除非筛选之前用稳定剂量至少1年；(12) 筛选访问之前3个月内的下述治疗或者根据调查人员的意见，研究治疗3个月内可能需要所述治疗的任何病症：全身性免疫抑制/免疫调节药（例如奥马佐单抗、环孢菌素、麦考酚酸莫酯、干扰素- $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ]、Janus激酶抑制剂、硫唑嘌呤、甲氨喋呤、白三烯抑制剂 [除非筛选之前用稳定剂量至少3个月]，等）；(13) 诊断患活动性寄生虫感染；疑似寄生虫感染，除非随机化之前临床和（如果需要）实验室评价已排除活动性感染；(14) 筛选之前1月内需要用全身性抗生素、抗病毒药或抗真菌药治疗的慢性或急性感染；(15) 筛选之前2周内使用口服抗生素/抗-传染药；(16) 已知或疑似免疫抑制包括侵袭性机会致病菌感染（例如肺结核、非结核性分枝杆菌感染、组织胞浆菌病、利斯特菌病、球孢菌病、肺囊虫病、曲霉菌病）史，除了根据研究人员的判断，感染解决或者其他异常频率的复发性感染或者延长感染表明免疫力缺乏状态；(17) 已知的人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染史；(18) 筛选时阳性或未确定的乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 或丙型肝炎抗体；(19) 筛选时升高的转氨酶类（丙氨酸氨基转移酶 [ALT] 和/或天冬氨酸氨基转移酶 [AST]）高于正常值上限的3倍 ( $> 3 \times$  正常值上限 [ULN])；(20) 筛选之前5年内恶性肿瘤历史，除了完全治愈的原位宫颈癌，以及完全治愈或解决的非转移性皮肤鳞状或基底细胞癌；(21) 筛选之前6个月内，患者报道的酒精或药物滥用历史；(22) 筛选时任何其他医学或心理学病症包括相关的化验室异常情况，根据研究人员的意见，所述表明新的和/或不十分了解的疾病，由于其参与本次临床试验，可给受试患者带来不合理的风险，可使患者的参与不可信或者可干扰研究评价。将在所述标准下排除患者的具体合理陈述记录在研

究文件(图解笔记、病例报告形式[CRF]等)中;(23)根据研究人员判断,会不良地影响患者参与与本项研究的重度并发症;(24)研究治疗期间有计划或预期使用任何禁止药物和操作(参见下文);(25)筛选前3个月内用活性(减毒)疫苗治疗;(26)患者或其直系亲属是本项研究团队的成员;(27)研究期间的怀孕或哺乳期妇女或者计划成为怀孕或哺乳期妇女的;(28)如果有生育能力和性活动而不愿意使用足够的生育控制的妇女。

[0185] 研究治疗

[0186] 受试药物:Dupilumab SC,第1天负载剂量600mg,随后从第1周至第11周每周剂量300mg。

[0187] 安慰剂:安慰剂(与dupilumab相同的制剂,但无活性物质抗-IL-4R单克隆抗体)SC,匹配第1天dupilumab负载剂量的体积,随后匹配从第1周至第11周dupilumab每周剂量体积的每周剂量。

[0188] 12-周双盲治疗期,患者接受SC dupilumab 300mg或匹配的安慰剂qw。在第1天患者接受2次注射(300-mg起始剂量,随后300-mg负载剂量),随后每周注射。

[0189] 允许(伴随用)药物

[0190] 研究期间允许用伴随用药治疗。所述包括用避孕药、稳定剂量的质子泵抑制剂(PPIs)(在治疗[EOT]探视结束之前,筛选时正使用PPIs的患者不中断或改变施用方案);稳定剂量(筛选之前至少3个月)的全身白三烯抑制剂,局部用、鼻用和/或吸入性皮质类固醇类;口服抗组胺药,持续任何时间;口服抗生素,持续至多2周。

[0191] 限制用药和操作

[0192] 研究期间限制用药包括:(1)用于治疗EoE的药物(所述认为是救护用药):吞咽的局部用皮质类固醇类,全身性皮质类固醇类,全身性白三烯抑制剂起始或剂量变化,局部用、鼻用和/或吸入性皮质类固醇类,以及用免疫抑制剂/免疫调节剂(包括但不限于奥马佐单抗、环孢菌素、麦考酚酸莫酯、硫唑嘌呤、甲氨喋呤、IFN- $\gamma$ 或其他生物制品)的EoE全身治疗;(2)变应性免疫疗法(如果剂量稳定1年或更长时间,允许SCIT和SLIT;然而,禁止OIT);(3)筛选之前8周内未利用PPI的患者禁止在EOT探视之前开始PPI疗法;(4)用活(减毒)疫苗(Chickenpox(水痘)、FluMist-流感、鼻内用流感、Measles(麻疹)、麻疹-腮腺炎-风疹组合、麻疹-腮腺炎-风疹-水痘组合、流行性腮腺炎、口服脊髓灰质炎(Sabin)、口服伤寒、风疹、天花(牛痘)、黄热病、卡介苗、水痘带状疱疹(带状疱疹)、轮状病毒)治疗;和(5)用受试药物(除dupilumab之外)治疗。

[0193] 研究治疗期间(12周内),下述伴随操作是禁止的:(1)主要的选择性外科手术;(2)食道扩张(公认的救护方法);和(3)饮食变化(筛选之前或研究期间,患者应维持稳定饮食至少6周;将稳定饮食定义为不开始单个或多个排除饮食或者再引入先前排除的食物组)。

[0194] 研究终点

[0195] 初期功效终点是:Strawmann吞咽困难工具(SDI)患者报告结果(PRO)评分从基线至10周的变化。

[0196] 第二终点是:每周嗜酸性食管炎活性指数(EESAI)PRO评分从基线至第10周的变化百分数;每周EESAI PRO评分从基线至第10周的变化;每周EESAI PRO评分从基线至第12周的变化百分数;每周EESAI PRO评分从基线至第12周的变化;SDI PRO评分从基线至第10周的变化百分数;SDI PRO评分从基线至第12周的变化百分数;SDI PRO评分从基线至第12周

的变化;成年人嗜酸性食管炎生活质量 (EoE-QOL-A) (调查表) PRO评分从基线至第12周的变化;在第10周具有SDI PRO响应的患者百分数;其中将响应定义为与基线相比,SDI至少3分的降低;EEsAI评分从基线至第10周实现 $\geq 40\%$ 改善的患者的百分数;整个食管上皮内eos/hpf (400X) 峰值从基线至第12周的变化百分数;嗜酸性食管炎-内窥镜参考评分 (EoE-EREFs) (内窥镜检查视觉解剖评分) 从基线至第12周的变化;12周内使用救护用药或操作 (例如食道扩张) 的患者的百分数;和治疗-紧急不良事件 (TEAEs) 发生率。

[0197] 探索性功效终点是:食道上皮嗜酸性粒细胞计数 (eos/hpf) 平均值[利用各个食道位置的峰值计数计算的]从基线至第12周的变化;第12周实现食道上皮嗜酸性粒细胞计数 $< 1\text{eos/hpf}$ 的患者比率;科林斯组织学评分从基线至第12周的变化;以及利用功能性管腔成像测量的食道扩张性平台从基线至第12周的变化。

[0198] 操作和评价

[0199] 筛选/基线操作:在仅为了测定研究合格性或者表征基线人群的筛选和/或基线访视时,完成下述操作:血清FSH(用于确认绝经状态)、血清总IgE、HBsAg和丙型肝炎抗体。

[0200] 功效操作:研究期间,在指定的临床访视时,利用患者报道的结果 (PROs) 包括Straumann吞咽困难工具 (SDI)、嗜酸性食管炎活性指数 (EEsAI) 和嗜酸性食管炎生活质量 (EoE-QOL-A) 调查表,以及食管活组织检查和照片 (内窥镜检查操作),评价功效。作为内窥镜检查操作的一部分,包括基于嗜酸性食管炎、水肿、环、渗出物、皱纹和狭窄 (EoE-EREFs) 评分的炎症和重塑食道特征的测量。内窥镜检查操作期间,完成内腔功能性管腔成像探头 (EndoFLIP) 操作,以测量食道扩张性。将EoE组织学评分系统 (HSS) 用于测量EoE的8个组织学特征。

[0201] Straumann吞咽困难工具-患者-报告结果

[0202] SDI是已用于临床试验以测定吞咽困难频率和强度的非核准的PRO (Straumann 2010)。SDI具有1周回忆期。吞咽困难事件的频率是5-分级别的分级:0=无,1=每周一次,2=每周数次,3=每天一次,并且4=每天数次,并且将吞咽困难事件的强度以6-分级别分级:0=无限制性的吞咽,1=轻度抵抗感,2=伴随延迟通过的轻度干呕,3=需要干预 (例如饮水、呼吸) 的短期阻塞,4=仅可通过呕吐除去的较长持续期的阻塞,和5=需要内窥镜干预的长期完全堵塞。SDI总评分是0-9分。在Straumann研究中,将临床响应 (改善) 定义为自基线SDI评分降低至少3分。

[0203] 从筛选开始至试验结束或早期终止,患者每周电子地在调查表中完成所述评价。将用于定量SDI的项目包括于EEsAI/SDI中。

[0204] 嗜酸性食管炎活性指数-患者-报告的结果

[0205] EEsAI是在国际EEsAI研究组的一部分---University Hospital Inselspital (Berne, Switzerland) 形成的未批准的多模块指数 (Schoepfer 2014)。用于本项研究的EEsAI PRO模块 (调查表) 包括与吞咽困难强度和频率、特定食物组对吞咽困难症状影响和与进食或饮水无关的其他症状 (即胃灼热、酸反胃和胸痛) 相关的项目。EEsAI PRO总评分是0-100 (图1), 其中较高的分表示较坏的症状。评分由5部分构成:吞咽困难频率、吞咽困难持续期、吞咽时疼痛、可见的吞咽困难问题,以及避免、修正和缓慢进食 (AMS)。EEsAI PRO利用24-小时和1-周回忆期。

[0206] 从筛选开始至试验结束或早期终止,患者每天和每周电子地在调查表中完成所述

评价。

[0207] 成年人嗜酸性食管炎生活质量调查表-患者-报告的结果

[0208] EoE-QOL-A调查表是经核验的EoE患者中健康相关生活质量的疾病特异性测量 (Taft 2011)。本项研究中所用的工具EoE-QOL-A v.3.0包括与确定域相关的30项,例如社会功能、情绪功能和疾病对日常生活感受的影响。EoE-QOL-A具有1-周回忆期。将项目依据5-分级别进行分级:‘一点也不’、‘轻度’、‘中度’、‘相当多地’和‘非常’。

[0209] 基线时,然后至试验结束或早期终止,患者每月在调查表中记录所述评价。

[0210] 具有食管活组织检查和照片的内窥镜检查

[0211] 在筛选时和第12周探访时,通过内窥镜检查得到食管活组织检查结果。筛选期间完成筛选内窥镜检查,以保证第-1天之前可得到结果,用于资格评价。在每个时间点,从3个食道区域收集总计9个粘膜点活组织检查:3个近端、3个中段和3个远端。将每个区域的两个样品用于组织学(研究入选标准,以及第二个终点所需)。为了加入本项研究,患者3个食道采样区域中的至少2个必须具有上皮嗜酸性粒细胞计数峰值 $\geq 15$ 个eos/hpf (400X)。食道eos/hpf (400X)峰值从基线至第12周的变化是第二个终点;这通过下述确定:在各时间点将采集的食道各区域最发炎部分的嗜酸性粒细胞计数,以及与第12周得到的计数相比,计算在基线得到的各位置计数峰值变化。作为探索目标,计算所有3个计数峰值的平均值变化,即每个时间点每个患者的3个食道区域中每个的计数峰值。积累组织学评价后剩余的的组织块,用于探索性研究。

[0212] 将EoE-EREFS (水肿、环、渗出物、皱纹、狭窄)用于测量内窥镜确定的EoE食管粘膜炎症和重塑特征。所述工具包括与食道特征存在和严重性相关的总计17项。特异性食道特征包括:环(环绕食道的同轴环-无、轻度、中度、重度、不适用的);狭窄(食道变窄-是、否、不适用的);狭窄直径(如果适用);渗出物(指白色血小板-无、轻度、重度),皱纹(沿食道的垂线-无、有);水肿(粘膜脉管痕丧失-无、有);皱纹纸状食道(无、有);包含所有内窥镜确定EoE结果的完整总外观(即固定的环、狭窄、发白的渗出物、槽膜形成、水肿和皱纹纸状粘膜)。此外,利用洛杉矶侵蚀分类系统记录与胃食管反流疾病相关的粘膜改变(无侵蚀或LA分类A、B、C、D)。利用整体评分和各独特特征的评分根据疾病炎症和重塑特征的经核验的分系统EoE-EREFS,分析EoE食道特征 (Hirano 2014)。本项研究中改良的EREFS评分是基于0-8的总评分范围,其中较高的评分表示较大的损害。各评分包含:水肿:0-1;环:0-3;渗出物:0-2;皱纹:0-1;和狭窄:0-1,以得到总计可能的评分8。

[0213] 进行利用腔内功能性管腔成像探头 (EndoFLIP, Crospon, 爱尔兰)的食道扩张性评价,以测量食管腔直径和压力(例如食管硬度),在筛选时和第12周完成作为内窥镜检查操作一部分而进行的测量。EndoFLIP装置是基于导管的方法,在食道容积扩张期间,其用管腔内同时发生的压力记录,测量沿食道多个位点的横切面面积。食道横切面面积对压力关系的分析保证食管顺应性和膨胀性平台 (DP) 的测定。已显示与健康对照相比,患EoE患者的DP显著降低 (Kwiatek 2011)。并且,食道扩张性已与食物嵌塞和食道扩张需要的结果相关 (Nicodème 2013)。

[0214] EoE-HSS产生分开的严重度(级别)和程度(阶段)疾病评分。该评分用于测量食道3个不同区域(近端、中间和远端)EoE的8个组织学特征(参数) (Collins等人2017)。8个参数包括:嗜酸性粒细胞密度、基底区增生、嗜酸性粒细胞脓肿、嗜酸性粒细胞表面层、扩张细胞

间隙、表面上皮改变、角化不良细胞和粘膜固有层纤维化。0-3分用于各参数,级别和阶段(0是最小限度发炎、正常)。本项研究各区域的总评分范围是0-21(排除粘膜固有层参数)。由于50%点状活组织检查不足够深到用于粘膜固有层评价,所以排除粘膜固有层评价。将每个患者的总评分计算为(0-21评分x3个区域=63个总可能评分/时间点)。每个患者每个时间点产生两个评分,一个评分用于级别(严重性)和阶段(程度)。

[0215] 作为内窥镜操作和活组织检测采集的一部分,在位点拍摄照片。

[0216] 安全性操作:在施用研究药物的患者中,AE是任何不幸的医学事件,其可能或可能不会与研究药物具有因果关系。因此,AE是暂时与研究药物使用相关的任何不利且不预期的指标(包括异常的化验室结果)、症状或疾病,不考虑是否与药物研究相关。AE还包括暂时与研究药物使用相关的任何预存病症的恶化(即频率和/或强度方面任何临床显著的变化)。

[0217] 严重不良事件(SAE)是任何不幸的医学事件,所述严重不良事件在任何剂量引起死亡,是危害生命的,需要病人住院,引起永久或显著的残疾/伤残,是先天异常/分娩缺陷和/或是重要医疗事件(例如事件可危害患者或者可需要介入,以防止上文列出的其他严重结果中的一种)。

[0218] 通过体检、生命体征、心电图(ECGs)、临床化验室检验和临床评价,评估安全性和耐受性。询问患者,以监测从知情同意书至其最后研究访视时间中经历的所有AEs。

[0219] 药代动力学和抗体操作:采集血清样品,用于dupilumab水平测试,并利用dupilumab浓度数据计算PK参数。采集血清样品,用于ADA测试和探索性分析。

[0220] 结果

[0221] 基线特征:12-周双盲治疗期间,以1:1比率,将患者随机分配接受皮下(SC) 600mg dupilumab或SC安慰剂剂量,随后每周SC 300mg dupilumab或SC安慰剂。通过基线Straumann吞咽困难工具(SDI) PRO评分( $\geq 5$ 和 $\leq 7$ 对 $> 7$ ),随机选择分组。两组之间的基线人口统计和疾病特征通常是平衡的(表1-2),除了平均总IgE(dupilumab 217.8kU/L;安慰剂 468.2kU/L)。

[0222] 表1:基线人口学特征总结



[0223]

	安慰剂(N=24)	300 mg dupilumab qw (N=23)
年龄、平均(SD)、年	36.1 (12.75)	33.1 (8.70(
年龄组, n (%)		
≥18 至<40 岁	15 (62.5%)	16 (69.6%)
≥40 至<65 岁	9 (37.5%)	7 (30.4%)
≥65 岁	0	0
男性, n (%)	10 (41.7%)	13 (56.5%)
种族: 白种, n (%)	21 (87.5%)	23 (100%)
BMI (平均 kg/m <sup>2</sup> )	30.0	27.7

[0224] 表2:基线疾病特征总结

[0225]

	安慰剂 (N=24)	300 mg dupilumab qw (N=23)
EoE 开始时的年龄, n (%)		
0~18 岁	4 (16.7%)	7 (13.0%)
19~24 岁	5 (20.8%)	10 (21.7%)
25~50 岁	13 (54.2%)	28 (65.2%)
>50 岁	2 (8.3%)	0
EoE 持续期(年)	5.0	3.6
血液嗜酸性粒细胞(SD) GI/L	0.43 (0.3)	0.31 (0.2)
平均总 IgE (SD) kU/L	486.2 (900.7)	217.8 (288.8)
平均 SDI 评分(SD), (0 – 9)	6.4 (1.0)	6.4 (1.0)
每周 EEsAI 评分(0 – 100)	62.2	62.0
平均总嗜酸性粒细胞峰值 /hpf (SD)	101.1 (57.1)	102.1 (53.5)
EoE 组织学评分系统(0 – 63)	27.4	27.9
#筛选和基线之间的吞咽困难/周	12.4	13.7
EREF 内窥镜检查评分(0 – 9)	4.3	3.9
用高剂量 PPIs 的先前治疗, n (%)	24 (100%)	23 (100%)
先前使用局部用皮质类固醇, n (%)	20 (83.3)	18 (78.3)

[0226]	先前扩张术, n (%)	10 (41.7)	11 (47.8)
	先前食道扩张数(SD)	3.9 (3.3)	5.7 (8.0)
	任何共患疾病, n (%)	19 (79.2)	20 (87.0)

[0227] 两组都显示高级的特应性疾病(表3)。

[0228] 表3:EoE/过敏性疾病个人史总结

[0229]		<b>安慰剂 (N=24)</b>	<b>300 mg dupilumab qw (N=23)</b>
	具有至少一种个人历史的患者	24 (100%)	23 (100%)
	食物过敏	17 (70.8%)	14 (60.9%)
	过敏性鼻炎	15 (62.5%)	16 (69.6%)
	其他过敏症(药物、动物、植物、霉菌、尘螨等)	12 (50.0%)	14 (60.9%)
	哮喘	9 (37.5%)	11 (47.8%)
	慢性鼻窦炎	8 (33.3%)	2 (8.7%)
	荨麻疹	6 (25.0%)	7 (30.4%)
	特应性皮炎	5 (20.8%)	3 (13.0%)
	过敏性结膜炎	3 (12.5%)	3 (13.0%)

[0230] 功效结果:表4总结初期和第二终点的结果。与安慰剂相比,Dupilumab显著改善由吞咽困难反映的EoE主观测量,以及EoE中疾病的客观组织学和内窥镜测量。12-周双盲治疗期,没有患者接受救护医药/操作。

[0231] 表4:结果-初期和第二终点\*

[0232]

终点	安慰剂 <sup>1</sup> (N=24)	300 mg dupilumab qw <sup>1</sup> (N=23)	LS 平均差 vs 安慰剂(95% CI)	P-值**
<b>初期功效终点</b>				
从基线至第 10 周的 SDI 评分 变化(范围 0 – 9)	N=14	N=17		
	-1.3 (0.6)	-3.0 (0.5)	-1.7 (-3.22, - 0.16)	0.0304
<b>第二功效终点</b>				
从基线至第 10 周的每周 EEsAI 评分%变化(范围 0 – 100)	N=13	n=17		
	-11.3 (9.9)	-34.6 (9.1)	-23.2 (-49.68, 3.21)	0.0850
从基线至第 10 周的每周 EEsAI 评分变化 (范围 0 – 100)	N=13	N=17		
	-9.0 (5.6)	-22.9 (5.0)	-13.9 (-28.54, 0.78)	0.0635
从基线至第 12 周的每周 EEsAI 评分%变化(范围 0 – 100)	N=8	N=15		
	-3.3 (12.7)	-37.0 (11.2)	-33.6 (-68.83, 1.54)	0.0608
从基线至第 12 周的每周 EEsAI 评分变化 (范围 0 – 100)	N=8	N=15		
	-5.0 (7.1)	-26.1 (5.9)	-21.1 (-40.42, - 1.86)	0.0318
从基线至第 10 周的 SDI 评 分%变化(范围 0 – 9)	N=14	N=17		
	-18.6 (9.0)	-45.0 (98.4)	-26.5 (-50.52, - 2.39)	0.0312
从基线至第 12 周的 SDI 评 分%变化(范围 0 – 9)	N=9	N=16		
	-2.2 (0.7)	-2.9 (0.6)	-0.8 (-2.48, 0.68)	0.3830

[0233]

			0.96)	
从基线至第 12 周的 SDI 评分%变化(范围 0 – 9)	N=9	N=16		
	-31.8 (10.7)	-42.8 (8.6)	-11.0 (-37.46, 15.47)	0.4147
从基线至第 12 周的 EoE-QOL-A PRO 总评分变化(范围 1 – 5)	N=21	N=23		
	0.47 (0.14)	0.80 (0.14)	0.33 (-0.05, 0.72)	0.0910
从基线至第 10 周 SDI 降低至少 3 分的患者比率	N=14	N=17		
	3 (12.5%)	9 (39.1%)	26.6 (-3.04, 51.05)	0.049
从基线至第 10 周实现≥40% EEsAI PRO 评分改善的患者比率	N=13	N=17		
	2 (8.3%)	6 (26.1%)	17.8 (-11.54, 43.55)	0.1365
从基线至第 12 周总食管上皮内嗜酸性粒细胞/高倍视野(eos/hpf)(400X)峰值%变化	N=22	N=22		
	15.1 (12.5)	-91.8 (12.3)	-107 (-141.4, - 72.46)	<0.0001

从基线至第 12 周 EoE-EREFS 总评分的变化(内窥镜检查视觉解剖学评分)(范围 0 – 9)	N=22	N=22		
	-0.3 (0.33)	-1.9 (0.32)	-1.6 (-2.50, - 0.68)	0.0006

[0234] <sup>1</sup> n表示基线和基线后实际观测值都具有的患者#

[0235] \*对于连续变量,使用多重填补/ANCOVA,提出LS (SE);对于二进制变量,将缺少数据的患者处理为无响应者,并将Fisher精确检验用于比较,提供数值和响应者百分数。

[0236] \*\*对于第二终点,所有p-值是标称的。

[0237] 第10周,与安慰剂相比,Dupilumab改善Straumann吞咽困难工具(SDI)评分(-3 vs. -1.3, P=0.0304; 45.05% vs. 18.59%, P=0.0312)(表4,图2)。第10周,与安慰剂组12.5%相比,39% dupilumab-治疗患者实现≥3的SDI降低。在第10周和第12周, dupilumab改善SDI评分吞咽困难的频率和严重性分量(图3)。

[0238] 第10周,与安慰剂相比,Dupilumab数值上降低EEsAI评分(-34.6% vs. -11.3%, P=0.085)(表4,图4)。

[0239] 从基线至第12周,与安慰剂相比,Dupilumab显著降低嗜酸性粒细胞计数峰值(eos/hpf)[-94.1(-91.8%) vs -7.4(+15.1%), P&lt;0.0001](表4和6)。在dupilumab组的所有

患者中,观察到嗜酸性粒细胞组织浸润降低(表5)。dupilumab的作用在食道近端、中段和远端是类似的。

[0240] 表5:响应者分析

第 12 周 Eos (eos/hpf)峰值	第 12 周有响应的患者的比率, n (%)		
	300mg dupilumab	安慰剂	P 值
[0241] <1	3 (13)	0 (0)	0.1092
<6	14 (60.9)	0 (0)	<0.0001
<15	18 (78.3)	0 (0)	<0.0001

[0242] 第12周,相对于安慰剂,Dupilumab显著降低EREFS (LS平均变化 $p=0.0006$ ,LS平均变化% $p=0.0004$ ) (表4)。Dupilumab显著降低EREFS总评分,以及渗出物和皱纹亚组成,对于水肿、环和狭窄亚组成观察到趋势(图5)。

[0243] 从基线至第12周,与安慰剂相比,Dupilumab显著降低EoE-HSS的总级别和阶段评分( $P<0.001$ vs安慰剂)(表6;图6和7)。在近端、中段和远端区域,Dupilumab显著降低基底区增生(BZH)、嗜酸性粒细胞炎(EI)、嗜酸性粒细胞表面分层(SL)和嗜酸性粒细胞脓肿(EA)级别(严重性)和阶段(程度)评分(图8和9)。并且,对于所有区域的扩张的细胞内间隙和表面改变,以及远端凋亡上皮细胞,dupilumab降低级别和阶段评分(图10和11)。

[0244] 在第12周,与安慰剂相比,Dupilumab显著改善食道扩张性(表6)。用dupilumab治疗比用安慰剂治疗,在更多患者中观察到扩张性平台的增加(改善)(图12)。

[0245] 表6总结dupilumab对吞咽困难的患者-主观报告结果和医生-评价的客观测量的作用。

[0246] 表6:dupilumab对主观和客观EoE测量的功效

[0247]

	PBO (N = 24)	Dupilumab 300 mg qw (N = 23)	LS 平均差 vs PBO (95% CI)
<b>SDI 评分</b>			
BL 评分, 平均值(± SD)	6.4 (1.01)	6.4 (1.04)	
第 10 周	n = 14	n = 17	
自 BL 的 LS 平均变化(± SE)	-1.3 (0.6)	-3.0 (0.5)	-1.7 (-3.2, -0.2)*
<b>EEsAI 评分</b>			
BL 评分, 平均值(± SD)	62.2 (16.45)	62.0 (18.36)	
第 10 周	n = 13	n = 17	
自 BL 的 LS 平均变化% (± SE)	-11.3 (9.9)	-34.6 (9.1)	-23.2 (-49.7, 3.2)#
<b>食管上皮内峰值(eos/hpf)</b>			
BL 评分, 平均值(± SD)	101.1 (57.1)	102.1 (53.5)	
第 12 周	n = 22	n = 22	
自 BL 的 LS 平均变化(± SE )	-7.4 (9.61)	-94.1 (9.52)	
自 BL 的 LS 平均变化%(± SE)	15.1 ( 12.5)	-91.8 ( 12.3)	-106.9 (-141.4, -72.5)***
响应<6 eos/hpf 的 Pts, n (%)	0.0	14 (60.9)	
响应<15 eos/hpf 的 Pts, n (%)	0.0	18 (78.3)	
<b>EoE-EREFS 评分</b>			

[0248]

BL 评分, 平均值(± SD)	4.3 (1.46)	3.9 (1.87)	
第 12 周	n = 22	n = 23	
自 BL 的 LS 平均变化 (± SE)	-0.3 (0.3)	-1.9 (0.3)	-1.6 (-2.5, -0.7)***
<b>EoE-HSS</b>			
BL 评分, 平均值(± SD)	27.4 (6.46)	27.9 (6.05)	
<b>总的-级别(严重性)评分</b>			
第 12 周	n = 20	n = 21	
自 BL 的所有 LS 平均变化%(± SE)	3.9 (6.6)	-64.2 (6.4)	-68.1 (-85.8, -50.3)***
自 BL 的远端 LS 平均变化%(± SE)	2.7 (5.3)	-57.0 (5.3)	-59.7 (-74.3, -45.1)***
自 BL 的中段 LS 平均变化%(± SE)	-8.1 (7.0)	-70.8 (6.8)	-62.7 (-81.7, -43.7)***
自 BL 的近端 LS 平均变化%(± SE)	66.1 (27.4)	-50.2 (24.5)	-116.3 (-188.0, -44.5)***
<b>总的-阶段(程度)评分</b>			
第 12 周	n = 20	n = 21	
自 BL 的所有 LS 平均变化%(± SE)	-3.5 (5.0)	-58.1 (4.7)	-54.6 (-68.1, -41.0)***
自 BL 的远端 LS 平均变化%(± SE)	5.1 (6.3)	-50.6 (6.3)	-55.6 (-73.2, -38.1)***
自 BL 的中段 LS 平均变化%(± SE)	-18.4 (5.7)	-62.0 (5.5)	-43.5 (-59.1, -28.0)***
自 BL 的近端 LS 平均变化%(± SE)	43.1 (21.6)	-46.9 (19.2)	-90.0 (-146.5, -33.5)***
<b>扩张性平台(mm)</b>			
BL, 平均值(± SD)	17.60	18.66 (3.799)	
	(2.879)		
第 12 周	n = 12	n = 12	
自 BL 的 LS 平均变化%(± SE)	-6.2 (2.7)	11.8 (2.7)	18.0 (10.9, 25.2)***

[0249] \* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$ , #= $P = 0.085$  vs PBO。SDI是吞咽困难的9-项测量;评分范围0-9,较高的评分表示较坏的症状。EEsAI是吞咽困难的5-项测量;评分范围0-100,较高的评分表示较坏的症状。EoE组织学评分系统(EoEHSS)测量嗜酸性粒细胞密度、基底区增生、嗜酸性粒细胞脓肿、嗜酸性粒细胞表面分层、表面上皮改变、角化不良上皮细胞和扩张的细胞间隙。从分析中排除粘膜固有层,因为~50%点状活组织检查不足够深到用于评价。利用功能性管腔成像探头(EndoFLIP,®Crospon)——一种利用阻抗面积测量法的探头,测量食道扩张性平台。利用多重填补(MI),随后通过协方差(ANCOVA)模型分析,用治疗组作为固定效应,基线SDI和相关基线值作为协变量,用全分析集(FAS)分析持续功效终点。LS,最小二乘法;qw,每周

[0250] 安全性结果: Dupilumab在EoE患者中是非常耐受的。最常见的治疗-紧急不良事件(TEAEs)是注射-位置红斑(dupilumab 34.8%,安慰剂8.3%)和鼻咽炎(dupilumab



17.4%，安慰剂4.2%)。

[0251] 结论

[0252] 与安慰剂相比，dupilumab在以下方面显示统计学显著的减轻：最初的终点，第10周Straumann吞咽困难工具 (SDI) 从基线变化，第10周dupilumab和安慰剂组从基线变化的LS平均差是-1.7 ( $p=0.0304$ )。还观察到其他主观性吞咽困难测量包括EEsAI (在第10周) 和EoE-QOL (在第12周) 的改善。最后，在疾病活性的组织学和可视性内窥镜客观评价包括第12周嗜酸性粒细胞峰值自基线的%变化和嗜酸性食管炎水肿、环、渗出物、皱纹和狭窄 (EoE-EREFS) 评分自基线的绝对变化方面都存在显著的、统计学意义的改善。Dupilumab治疗通常是安全且良好耐受的。最常见的TEAEs是轻度ISRs和病毒性上呼吸道感染和鼻咽炎。

[0253] 本发明不限制于文中所述的具体实施方案的范围内。事实上，除文中所述的那些，根据上述和附图，本发明的各种修改将对本领域技术人员是显而易见的。所述修改预期在附加的权利要求书的范围内。

## 序列表

<110> 瑞泽恩制药公司.  
赛诺菲生物技术公司

<120> 治疗活动性嗜酸性食管炎的方法

<130> 10375W001

<160> 11

<170> FastSEQ for Windows 版本4.0

<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 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
```

[0001]

<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
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

[0002]

<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  
<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> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> HC

<400> 9  
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

[0003]

```

      35          40          45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85          90          95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130          135          140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145          150          155          160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165          170          175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
      180          185          190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195          200          205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210          215          220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225          230          235          240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
      245          250          255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260          265          270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275          280          285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290          295          300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305          310          315          320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
      325          330          335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340          345          350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355          360          365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370          375          380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385          390          395          400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
      405          410          415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420          425          430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435          440          445
Ser Leu Gly
450

```

<210> 10  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> LC

```

<400> 10
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1          5          10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
      20          25          30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
35          40          45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50          55          60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65          70          75          80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
      85          90          95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100          105          110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115          120          125

```

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 130 135 140  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 165 170 175  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 180 185 190  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 195 200 205  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 11  
 <211> 207  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> hIL-4Ralpha

[0004]

<400> 11  
 Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu  
 20 25 30  
 Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr  
 35 40 45  
 Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu  
 50 55 60  
 Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala  
 65 70 75 80  
 Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val  
 85 90 95  
 Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp  
 100 105 110  
 Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu  
 115 120 125  
 Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro  
 130 135 140  
 Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg  
 145 150 155 160  
 Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val  
 165 170 175  
 Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro  
 180 185 190  
 Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His  
 195 200 205

每周EEsAI评分

项目	评分(总 设置至100)
吞咽困难的频率	
从不	0
1-3 次/周	15
4-6 次/周	27
每天	31
吞咽困难持续时间	
≤5 min	0
>5 min	6
吞咽时疼痛	
无	0
是	15
VDQ 评分	
0	0
0.1-2.5	12
2.6-5.0	19
5.1-7.5	21
7.6-10.0	23
AMS 评分	
0	0
0.1-2.5	0
2.6-5.0	0
5.1-7.5	9
7.6-10.0	25
总计	100

图1

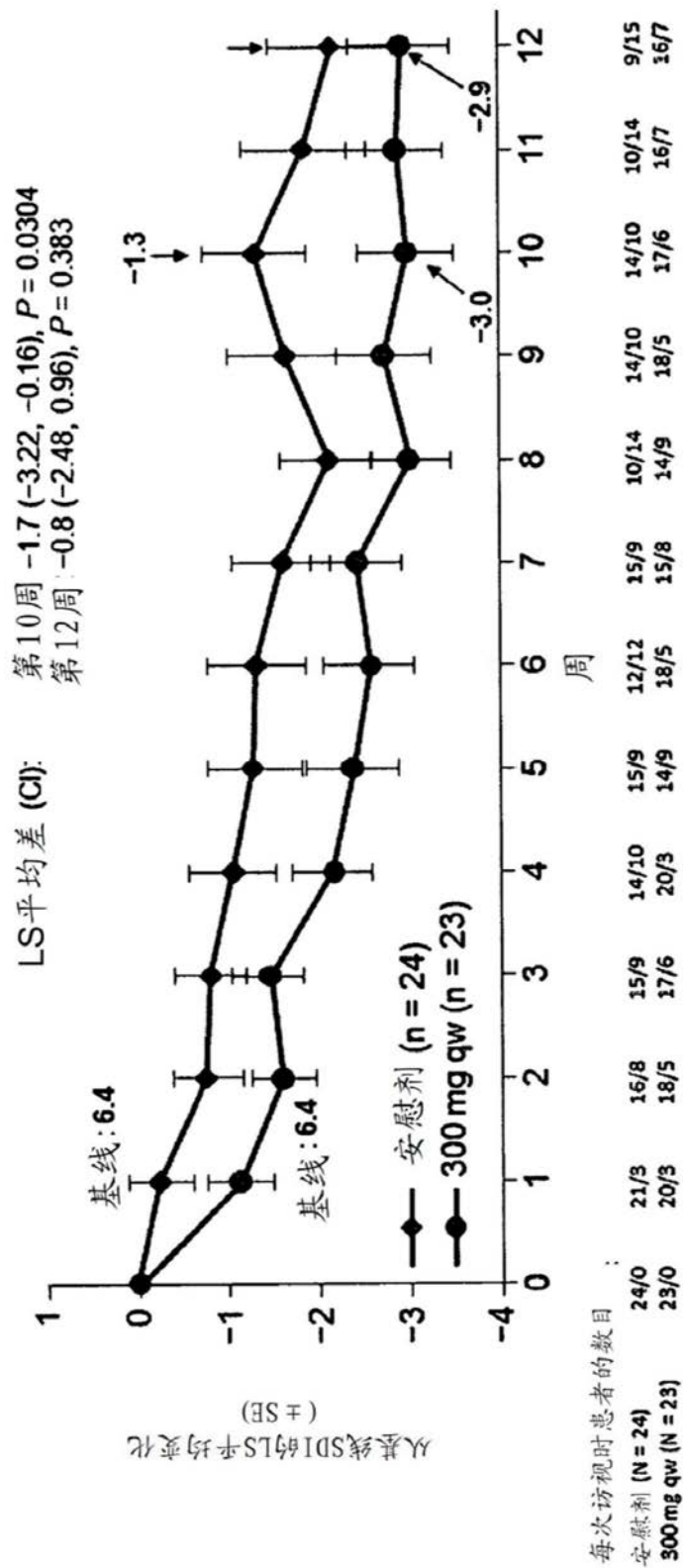


图2

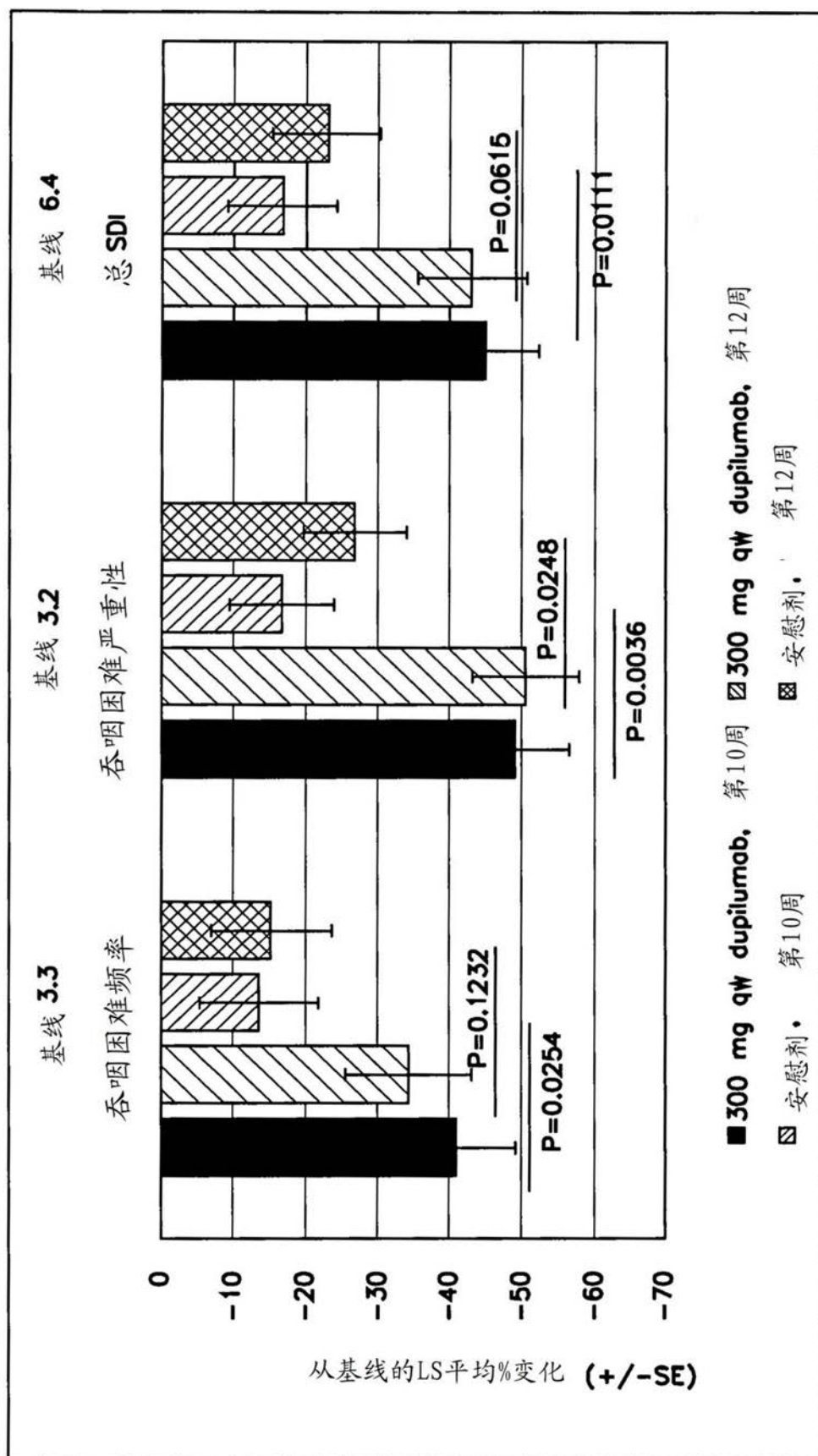


图3



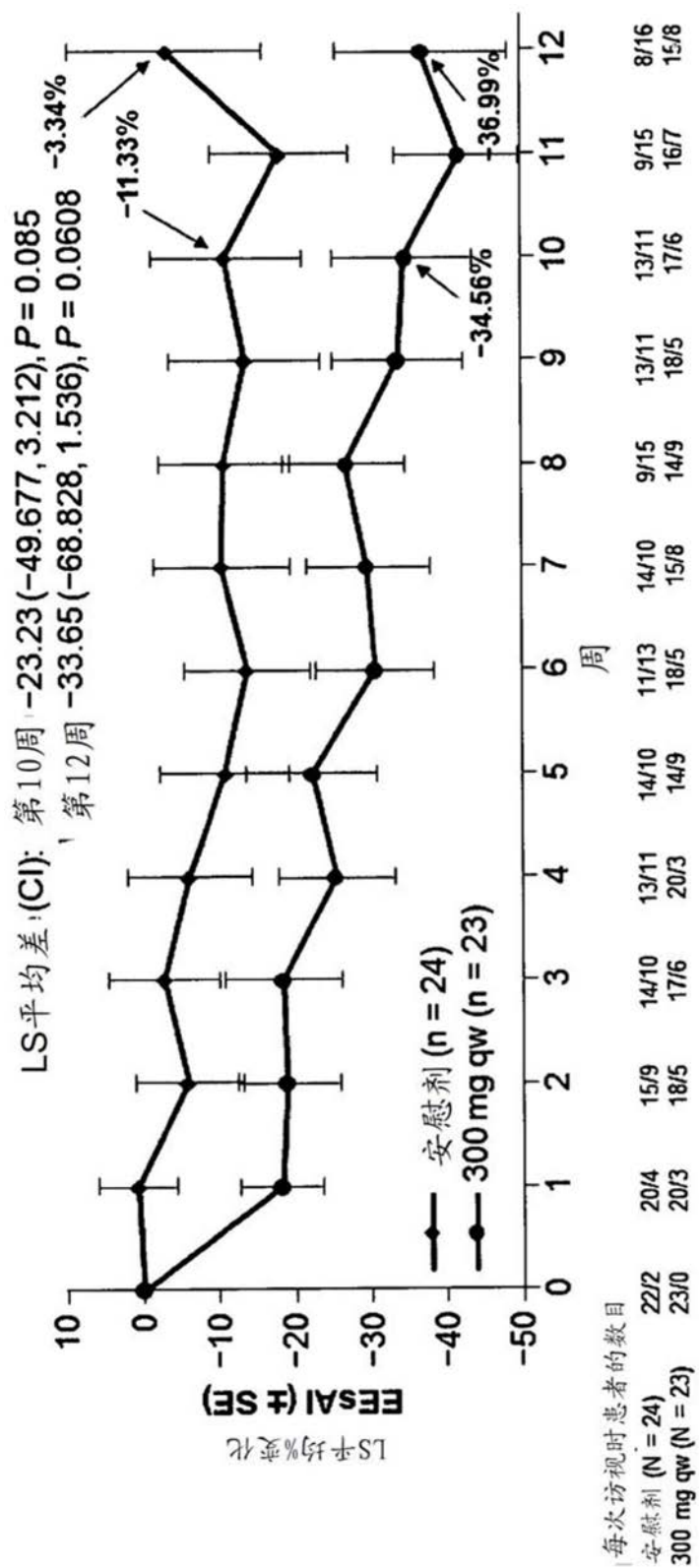


图4

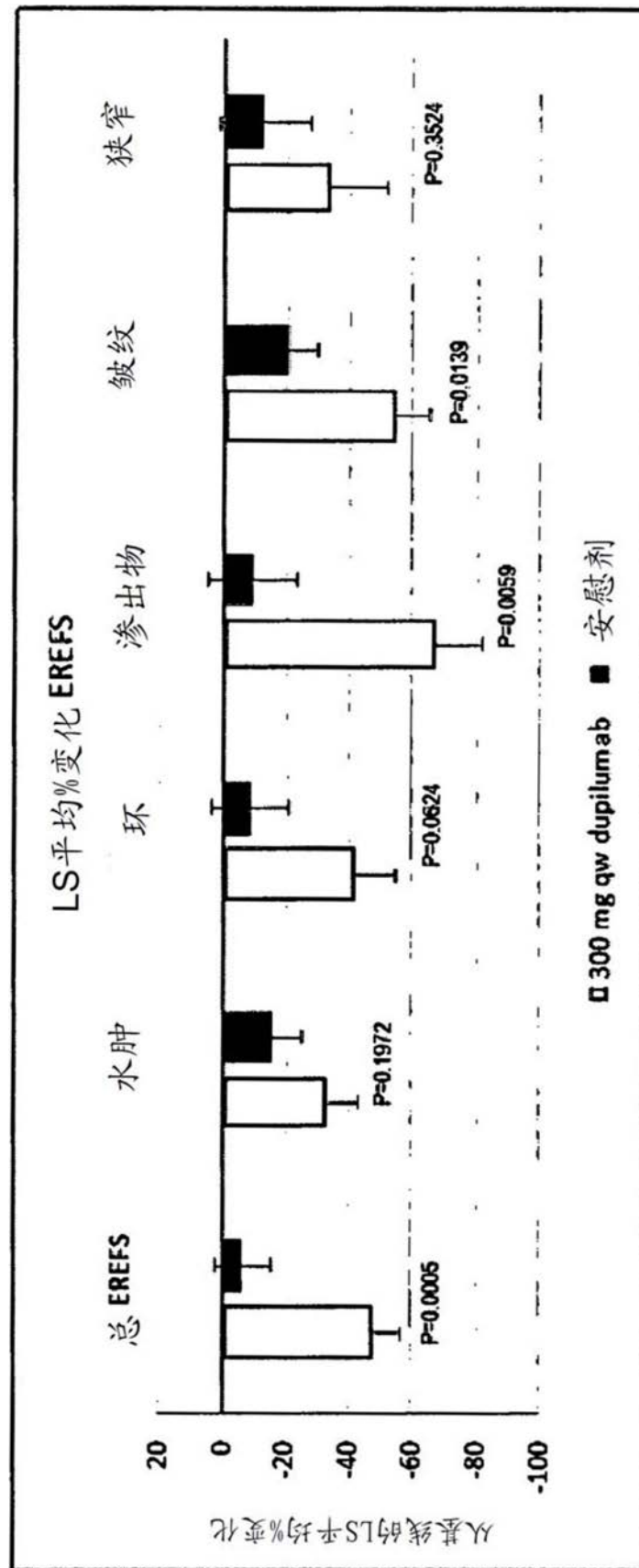


图5

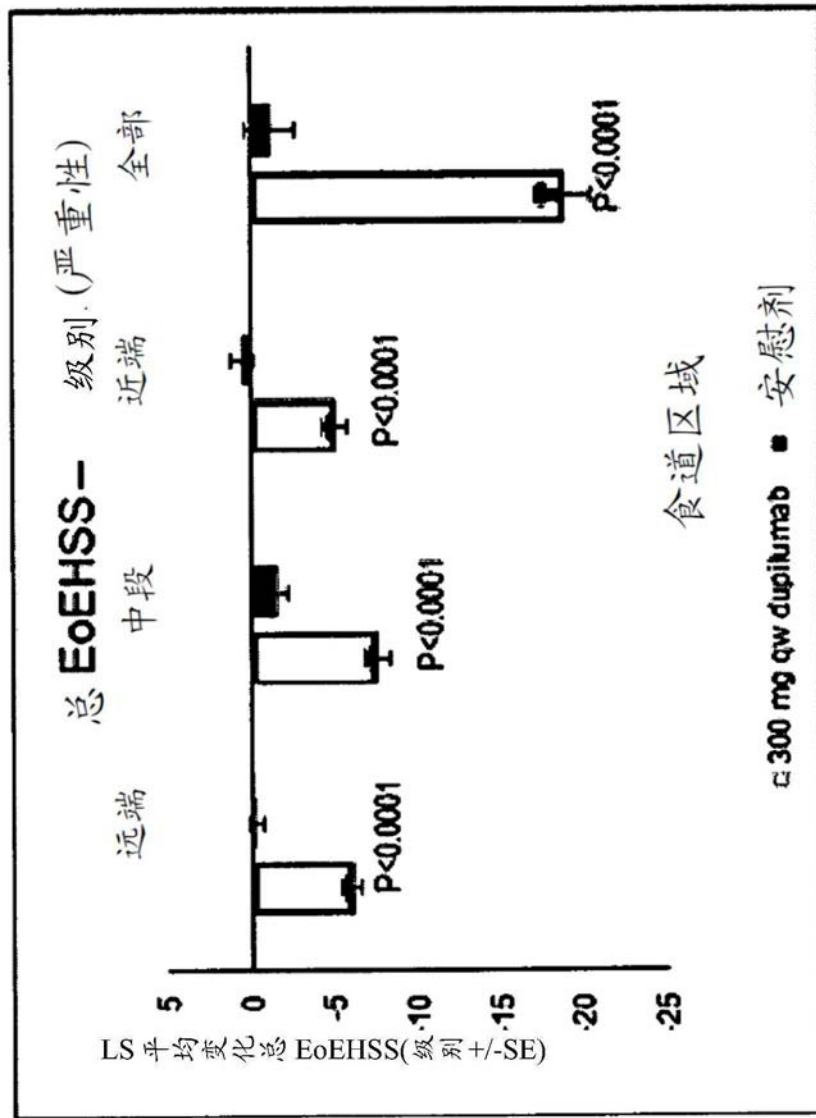


图6

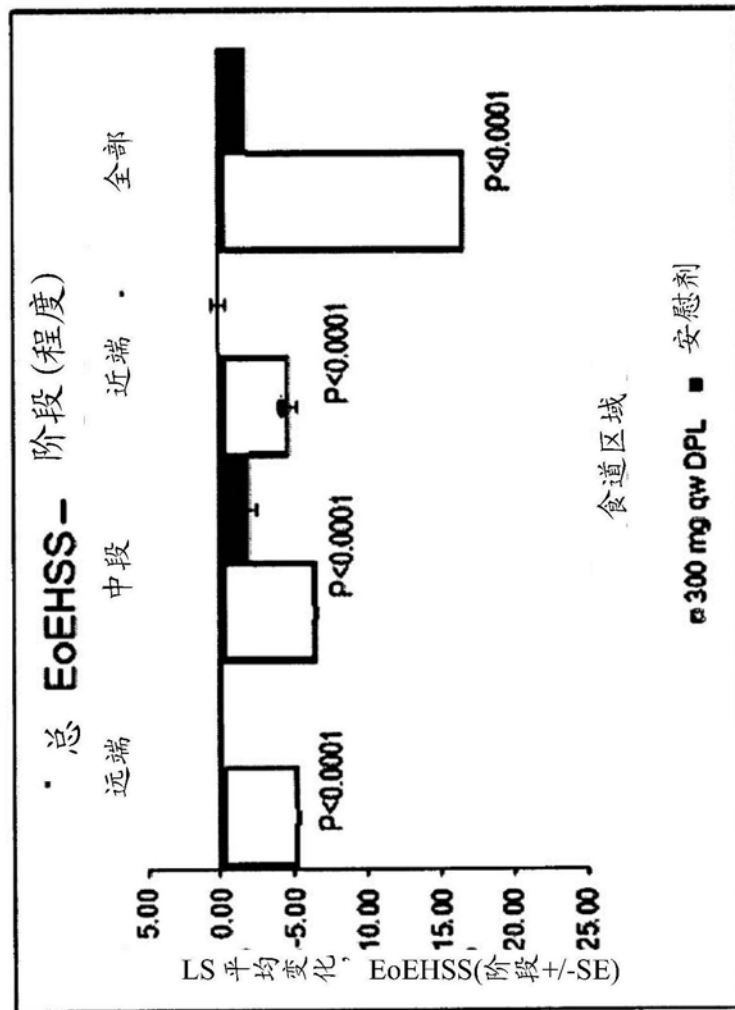


图7

图 8A

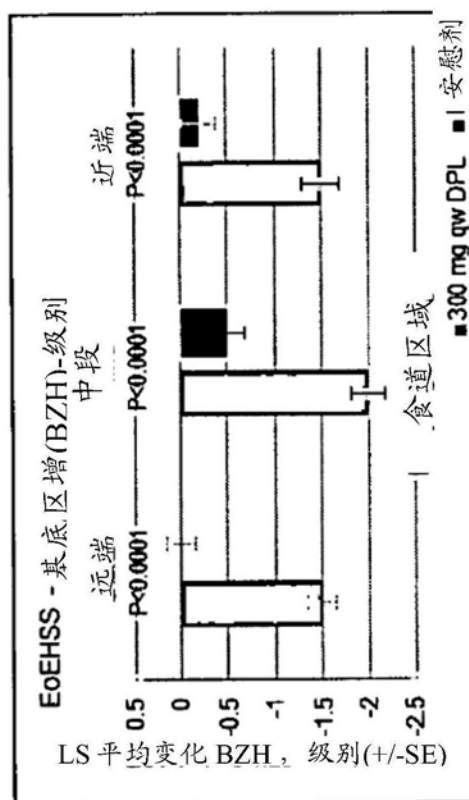


图 8C

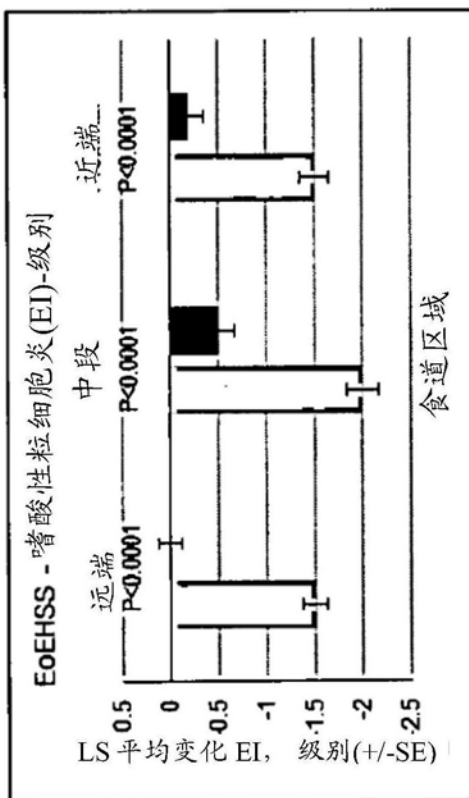


图 8B

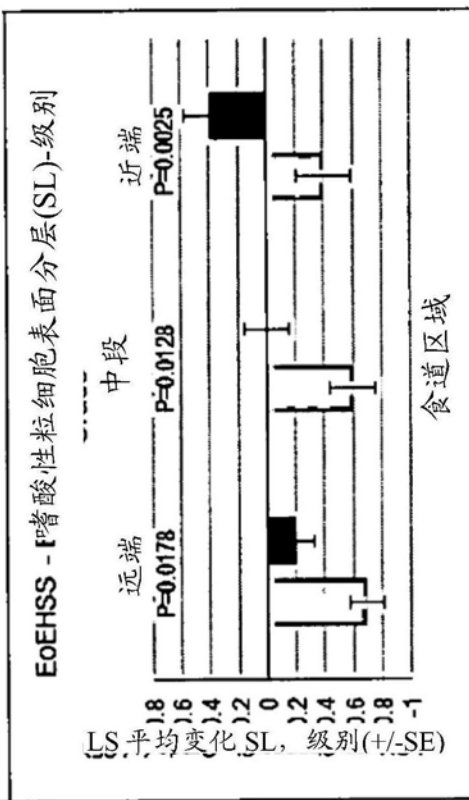


图 8D

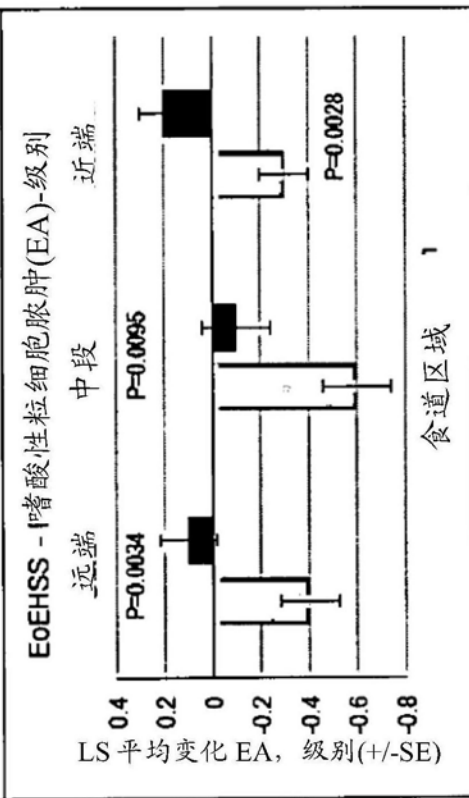


图 8

图 9A

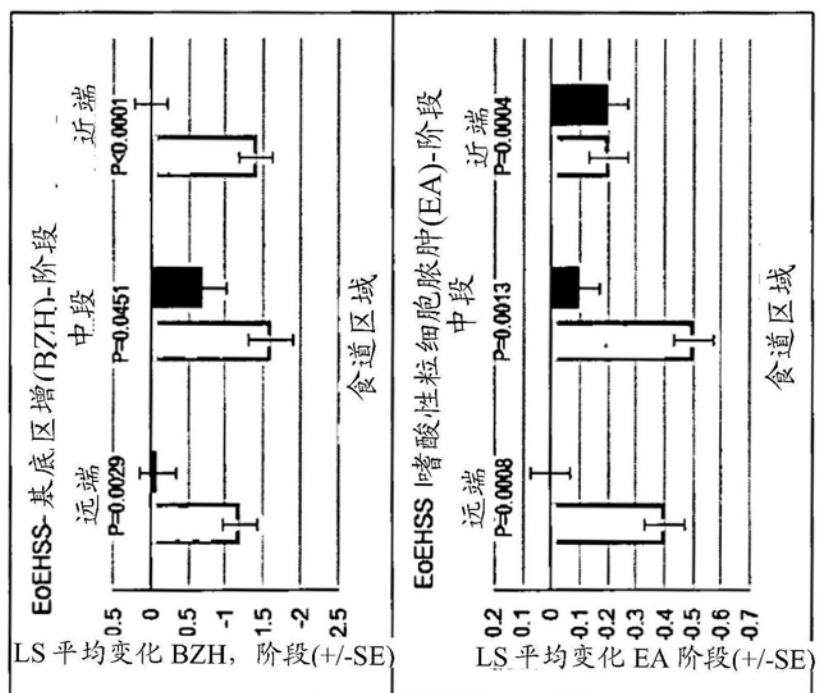


图 9B

图 9C

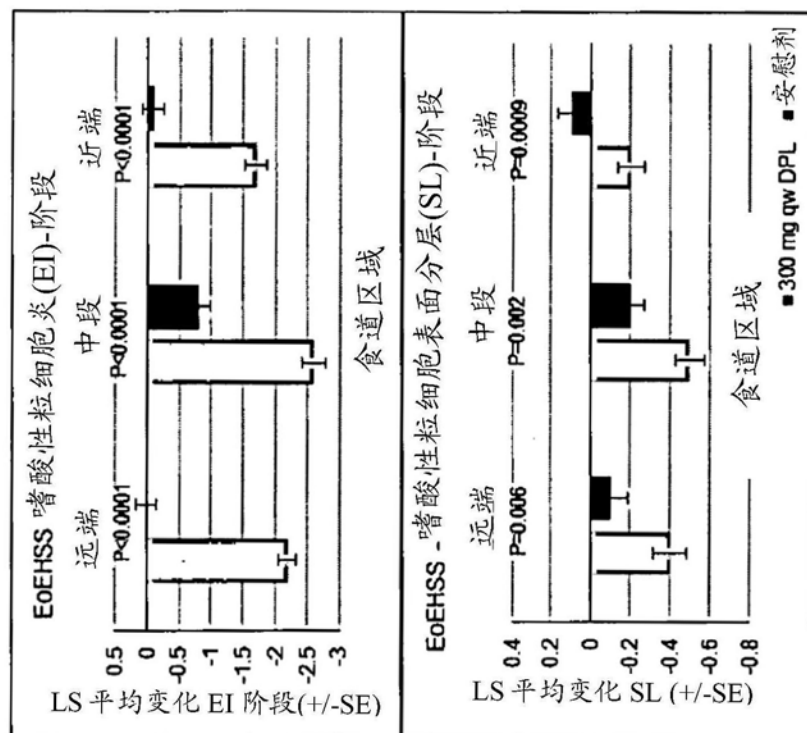


图 9D

图9

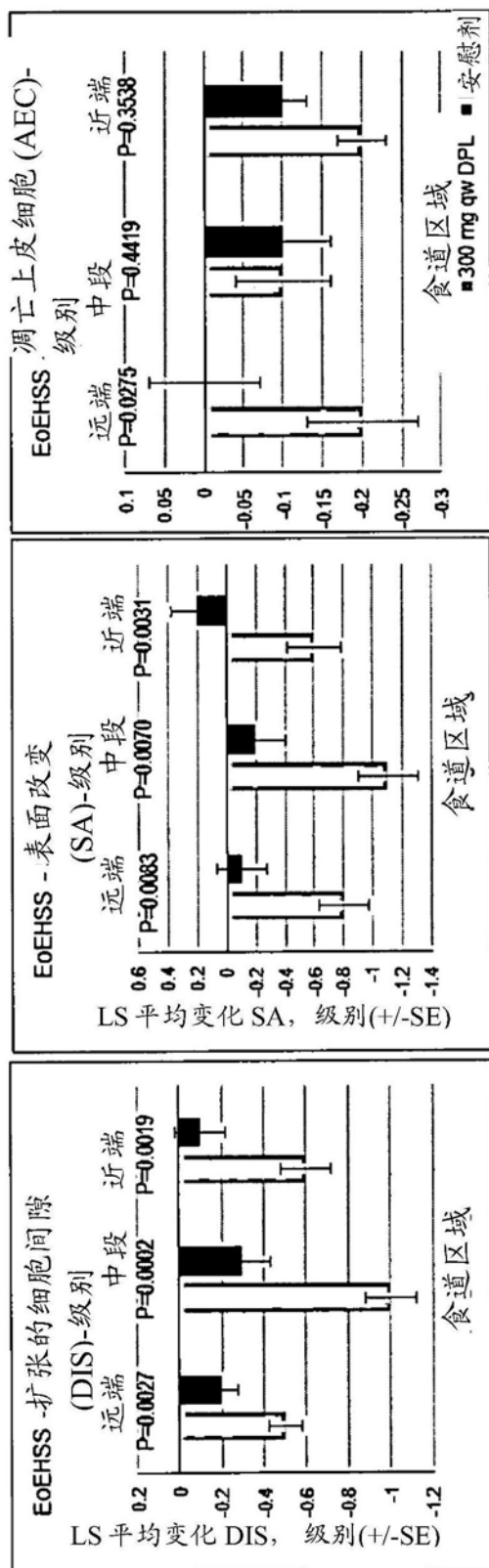


图 10C

图 10B

I 图 10A

图10

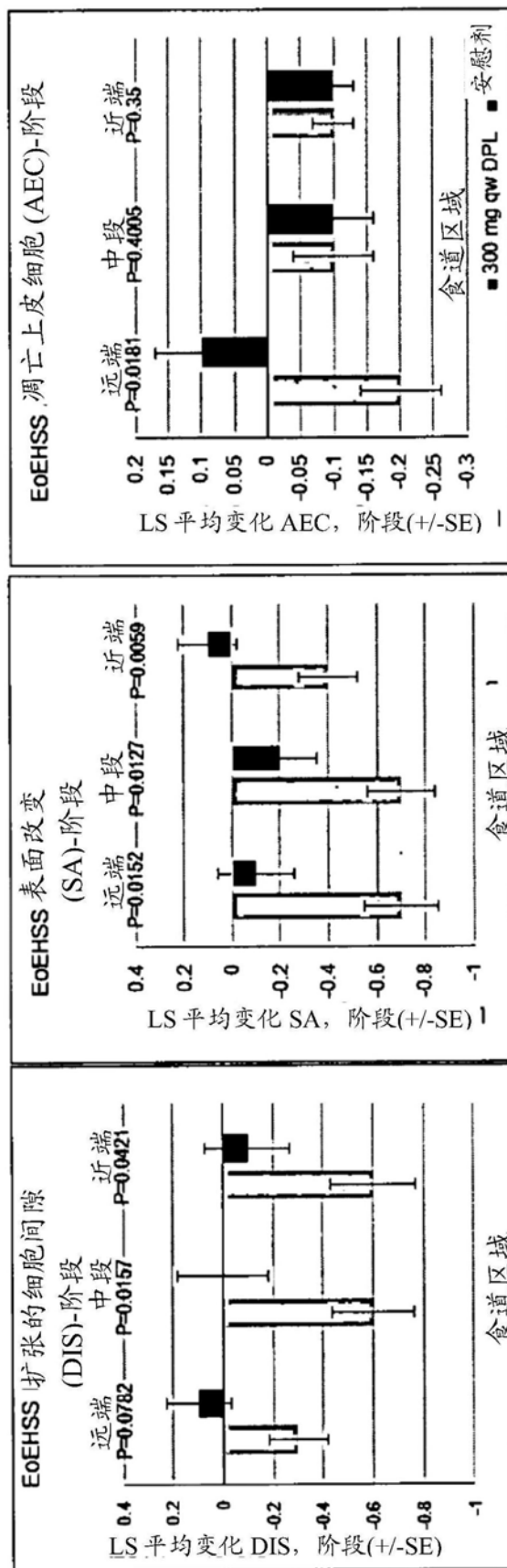


图 11C

图 11B

图 11A

图11



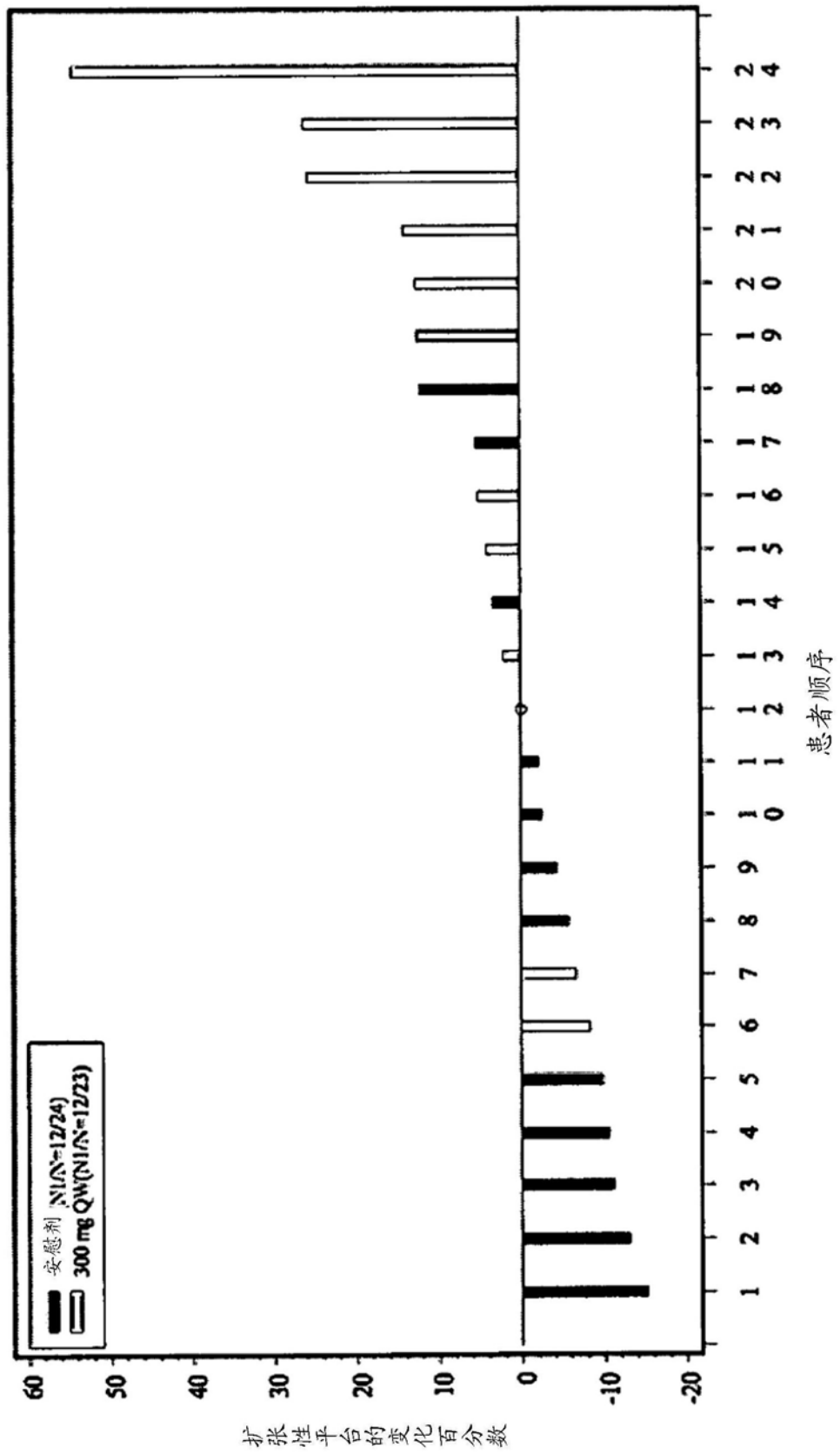


图12