(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115427445 A
(43)申请公布日 2022.12.02

(21)申请号 202180029962.8
(22)申请日 2021.04.20
(30)优先权数据
63/013,793 2020.04.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.10.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2021/050447 2021.04.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/214759 EN 2021.10.28
(71)申请人 彻莫马布有限公司
地址 以色列特拉维夫
(72)发明人 阿迪·莫尔 阿尔农·阿哈龙
莎伦·哈希穆利
迈克尔·西格尔萨尔托
内塔·巴拉希
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 李敏春 郑霞
(51)Int.Cl.
C07K 16/24(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)

权利要求书8页 说明书41页
序列表6页 附图9页

(54)发明名称

使用抗CCL24抗体的治疗方法

(57)摘要

提供了用抗CCL24单克隆抗体治疗纤维化炎性疾病,包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎(PSC)和系统性硬化病(SSc)的组合物和方法。

CN 115427445 A

1.一种治疗人类受试者中的纤维化炎性疾病的方法,所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体。

2.一种抗CCL24单克隆抗体,用于在治疗人类受试者中的纤维化炎性疾病的方法中使用,其中所述方法包括向所述人类受试者施用有效量的所述抗CCL24单克隆抗体。

3.根据权利要求1所述的方法或根据权利要求2所述的用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含:

重链可变区,所述重链可变区包含:

a)包含由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列的互补决定区VH CDR1;

b)包含由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列的互补决定区VH CDR2;和

c)包含由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列的互补决定区VH CDR3;以及

轻链可变区,所述轻链可变区包含:

d)包含由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列的互补决定区VK CDR1;

e)包含由SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列的互补决定区VK CDR2;和

f)包含由SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列的互补决定区VK CDR3。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体是人源化抗体或人类抗体。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:7具有至少95%序列同一性的重链可变区。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性的重链。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:8具有至少95%序列同一性的轻链可变区。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性的轻链。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:7具有100%序列同一性的重链可变区。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:11具有100%序列同一性的重链。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:8具有100%序列同一性的轻链可变区。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:12具有100%序列同一性的轻链。

13.根据权利要求1所述的方法或根据权利要求2所述的用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体以约0.75mg/kg和约20mg/kg之间的剂量被施用。

15.根据权利要求14所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体以约10mg/kg的剂量被施用。

16.根据权利要求14所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体以约

5mg/kg的剂量被施用。

17.根据权利要求14所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体以约20mg/kg的剂量被施用。

18.根据权利要求1-17中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体被皮下施用。

19.根据权利要求1-17中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体被静脉内施用。

20.根据权利要求1-19中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体每一至四周一次地被施用。

21.根据权利要求20所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体每两周一次地被施用。

22.根据权利要求20所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体每三周一次地被施用。

23.根据权利要求20所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体每四周一次地被施用。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述受试者维持约10μg/mL至约1000μg/mL的所述抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。

25.根据权利要求24所述的方法或用于使用的抗体,其中所述受试者维持约60μg/mL至约90μg/mL的所述抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。

26.根据权利要求24所述的方法或用于使用的抗体,其中所述受试者维持约70μg/mL至约300μg/mL的所述抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。

27.根据权利要求24-26中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体在三次施用后达到所述稳态血清浓度。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体被施用至少四周。

29.根据权利要求28所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体被施用至少15周。

30.根据权利要求28所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体被施用至少24周。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约10-30天。

32.根据权利要求31所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约17天。

33.根据权利要求31所述的方法或用于使用的抗体,其中所述抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约19天。

34.根据权利要求1-33中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述纤维化炎性疾病是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

35.根据权利要求1-33中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述纤维化炎性疾病是原发性硬化性胆管炎(PSC)。

36.根据权利要求1-33中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中所述纤维化炎性疾病是系统性硬化病(SSC)。

37.根据权利要求1-36中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中施用所述抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150%。

38.根据权利要求1-37中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中根据一种或更多种循环纤维化标志物评价,施用所述抗CCL24单克隆抗体改善所述受试者的肝脏状况。

39.根据权利要求38所述的方法或用于使用的抗体,其中所述一种或更多种循环纤维化标志物选自由以下组成的组:血浆丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸转氨酶(AST)、PRO-C3、PRO-C4、PRO-C5、C3M、细胞角蛋白18(CK18)、III型前胶原氨基末端前肽(PIIINP)、透明质酸(HA)、组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)、血小板衍生生长因子(PDGF)、组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、胆红素、C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和降钙素原(PCT)。

40.根据权利要求38或39所述的方法或用于使用的抗体,其中所述一种或更多种循环纤维化标志物通过增强肝纤维化(ELF)血液测试来测量。

41.根据权利要求39或40所述的方法或用于使用的抗体,其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用所述抗CCL24单克隆抗体使组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)的血清水平降低至少10%。

42.根据权利要求39-41中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用所述抗CCL24单克隆抗体使组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)的血清水平降低至少5%。

43.根据权利要求39-42中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用所述抗CCL24单克隆抗体使PDGF AA的血清水平降低至少5%或至少10%。

44.根据权利要求1-43中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中根据一种或更多种成像测试评价,施用所述抗CCL24单克隆抗体改善肝脏状况。

45.根据权利要求44所述的方法或用于使用的抗体,其中所述一种或更多种成像测试包括磁共振成像质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)、肝弹性成像和/或FibroScan。

46.根据权利要求44或45所述的方法或用于使用的抗体,其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用所述抗CCL24单克隆抗体使所述受试者的肝脂肪含量降低至少15%。

47.根据权利要求44-46中任一项所述的方法,其中根据FibroScan测量,施用所述抗CCL24单克隆抗体使肝硬度与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比降低至少0.5kPa。

48.根据权利要求1-47中任一项所述的方法或用于使用的抗体,其中根据一种或更多种肝酶功能测试评价,施用所述抗CCL24单克隆抗体改善肝脏状况。

49.根据权利要求48所述的方法或用于使用的抗体,其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用所述抗CCL24单克隆抗体使γ-谷氨酰转移酶(GGT)水平降低至少20%。

50.根据权利要求48或49所述的方法或用于使用的抗体，其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用所述抗CCL24单克隆抗体使丙氨酸转氨酶(ALT)水平降低至少10％。

51.根据权利要求1-50中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中施用所述抗CCL24单克隆抗体不引起剂量限制毒性。

52.根据权利要求1-51中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中施用所述抗CCL24单克隆抗体不引起注射部位反应。

53.根据权利要求1-52中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中施用所述抗CCL24单克隆抗体不引起重度或严重的不良事件(AE)。

54.根据权利要求1-53中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中施用所述抗CCL24单克隆抗体不使所述受试者血液中的甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和/或胆固醇的水平升高。

55.一种治疗人类受试者中的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。

56.一种抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物，用于在治疗人类受试者中的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法中使用，所述方法包括向所述人类受试者施用有效量的所述抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。

57.根据权利要求55所述的方法或根据权利要求56所述的用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。

58.根据权利要求55-57中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体以约2.5mg/kg、约5mg/kg或约10mg/kg的剂量被施用。

59.根据权利要求55-57中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体以约5mg/kg的剂量被施用。

60.根据权利要求55-59中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体被皮下施用。

61.根据权利要求55-60中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体每两周被施用一次。

62.根据权利要求55-61中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述受试者维持约60μg/mL至约90μg/mL的所述抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。

63.根据权利要求55-62中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体在3次施用后达到所述稳态血清浓度。

64.根据权利要求55-63中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体被施用至少14周。

65.根据权利要求55-64中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约16天。

66.根据权利要求55-65中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中施用所述抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％。

67.根据权利要求55-66中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中根据一种或更多

种循环纤维化标志物评价，施用所述抗CCL24单克隆抗体改善所述受试者的肝脏状况。

68.根据权利要求55-67中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中根据MRI-PDFF测量，施用所述抗CCL24单克隆抗体使所述受试者的肝脂肪含量与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比降低。

69.根据权利要求55-68中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中根据FibroScan测量，施用所述抗CCL24单克隆抗体使肝硬度与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比降低。

70.一种治疗人类受试者中的原发性硬化性胆管炎(PSC)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。

71.一种抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物，用于在治疗人类受试者中的原发性硬化性胆管炎(PSC)的方法中使用，所述方法包括向所述人类受试者施用有效量的所述抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。

72.根据权利要求70所述的方法或根据权利要求71所述的用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。

73.根据权利要求70-72中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体以约5mg/kg、约10mg/kg或约20mg/kg的剂量被施用。

74.根据权利要求70-72中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体以约10mg/kg的剂量被施用。

75.根据权利要求70-74中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体被静脉内施用。

76.根据权利要求70-75中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体每三周一次地被施用。

77.根据权利要求70-76中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述受试者维持约70μg/mL至约300μg/mL的所述抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。

78.根据权利要求70-77中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体在3次施用后达到所述稳态血清浓度。

79.根据权利要求70-78中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体被施用至少12周。

80.根据权利要求70-79中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约19天。

81.根据权利要求70-80中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用所述抗CCL24单克隆抗体降低CCL24的稳态血清浓度的水平。

82.根据权利要求70-81中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中根据一种或更多种循环纤维化标志物评价，施用所述抗CCL24单克隆抗体改善所述受试者的肝脏状况。

83.根据权利要求82所述的方法或用于使用的抗体，其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用所述抗CCL24单克隆抗体降低循环碱性磷酸酶(ALP)的水平。

84.根据权利要求82或83所述的方法或用于使用的抗体，其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用所述抗CCL24单克隆抗体降低增强肝纤维化(ELF)评分。

85.根据权利要求82-84中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用所述抗CCL24单克隆抗体降低循环PRO-C3、PRO-C4、C3M和/或PRO-C5的水平。

86.根据权利要求70-85中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中根据FibroScan测量，施用所述抗CCL24单克隆抗体使肝硬度与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比降低。

87.一种治疗人类受试者中的系统性硬化病(SSc)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。

88.一种抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物，用于在治疗人类受试中的系统性硬化病(SSc)的方法中使用，所述方法包括向所述人类受试者施用有效量的所述抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。

89.根据权利要求87所述的方法或根据权利要求88所述的用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。

90.根据权利要求87-89中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体以约2.5-10mg/kg的剂量被施用。

91.根据权利要求87-90中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体被静脉内施用。

92.根据权利要求87-91中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体每两周、三周或四周一次地被施用。

93.根据权利要求87-92中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述受试者维持约70μg/mL至约300μg/mL的所述抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。

94.根据权利要求87-93中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体在3次施用后达到所述稳态血清浓度。

95.根据权利要求87-94中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中所述抗CCL24单克隆抗体被施用至少24周。

96.根据权利要求87-95中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中施用所述抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％。

97.根据权利要求87-96中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用所述抗CCL24单克隆抗体改善所述受试者的系统性硬化病组合响应指数(CRISS)评分。

98.根据权利要求87-97中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用所述抗CCL24单克隆抗体降低一种或更多种循环纤维化标志物的水平。

99.根据权利要求87-98中任一项所述的方法或用于使用的抗体，其中与施用所述抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用所述抗CCL24单克隆抗体改善所述受试者的肺功能。

100.一种药物组合物，所述药物组合物包含约1mg/mL至约500mg/mL的抗CCL24单克隆抗体，所述抗CCL24单克隆抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。

101.根据权利要求100所述的药物组合物，所述药物组合物包含约100mg/mL至约250mg/mL所述抗CCL24单克隆抗体。

102.根据权利要求101所述的药物组合物，所述药物组合物包含约175mg/mL所述抗CCL24单克隆抗体。

103.根据权利要求100-102中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物包含组氨酸缓冲液，任选地约10mM的组氨酸缓冲液。

104.根据权利要求100-103中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物包含磷酸钠或磷酸钾缓冲液，任选地约10mM的磷酸钠或磷酸钾缓冲液。

105.根据权利要求100-104中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物还包含精氨酸，任选地约30mM和约200mM之间的精氨酸，或任选地约150mM的精氨酸。

106.根据权利要求100-105中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物还包含谷氨酸，任选地约30mM和约200mM之间的谷氨酸，或任选地约150mM的谷氨酸。

107.根据权利要求100-106中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物还包含山梨醇，任选地约4％的山梨醇。

108.根据权利要求100-107中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物还包含甘氨酸，任选地约10mM至约100mM的甘氨酸，或任选地约40mM的甘氨酸。

109.根据权利要求100-108中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物还包含聚山梨酯，任选地聚山梨酯-80，任选地约0.02％或约0.01％的聚山梨酯。

110.根据权利要求100-109中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有5至8的pH。

111.根据权利要求100-109中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有6-7的pH，任选地6.1或6.3的pH。

112.根据权利要求100-111中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物以单位剂量提供，所述单位剂量具有约0.2mL至约2mL或约5mL至约20mL的填充体积。

113.根据权利要求100-112中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物包含约5mg/mL至约20mg/mL所述抗CCL24单克隆抗体。

114.根据权利要求100-112中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物包含约10mg/mL所述抗CCL24单克隆抗体。

115.一种治疗人类受试者中的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法，所述方法包括施用有效量的根据权利要求100-114中任一项所述的药物组合物。

116.根据权利要求100-114中任一项所述的药物组合物，用于在治疗人类受试者中的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法中使用。

117.一种治疗人类受试者中的原发性硬化性胆管炎(PSC)的方法，所述方法包括施用有效量的根据权利要求100-114中任一项所述的药物组合物。

118.根据权利要求100-114中任一项所述的药物组合物，用于在治疗人类受试者中的原发性硬化性胆管炎(PSC)的方法中使用。

119.一种治疗人类受试者中的系统性硬化病(SSc)的方法，所述方法包括施用有效量的根据权利要求100-114中任一项所述的药物组合物。

120.根据权利要求100-114中任一项所述的药物组合物，用于在治疗人类受试者中的

系统性硬化病(SSc)的方法中使用。

121.根据权利要求115-120中任一项所述的方法或用于使用的药物组合物,其中施用步骤包括皮下施用。

122.根据权利要求115-120中任一项所述的方法或用于使用的药物组合物,其中施用步骤包括静脉内施用。

123.一种药盒,所述药盒包含根据权利要求100至114中任一项所述的药物组合物以及使用说明书。

使用抗CCL24抗体的治疗方法

发明领域

[0001] 本公开内容总体上涉及使用抗CCL24单克隆抗体治疗人类中的纤维化炎性疾病。

[0002] 背景

[0003] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是世界上最常见的慢性肝病,影响多达30%的成年群体和70%-80%的肥胖和糖尿病个体(Chalasani等人2012)。NAFLD涵盖范围从单纯性脂肪变性(simple steatosis)到非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的组织学谱,后者可以具有不同程度的纤维化严重程度。虽然许多单纯性脂肪变性的个体不发展成更严重的疾病,NASH可以进展为肝硬化(cirrhosis)和终末期肝病两者。NASH是美国等待肝移植的成年人中肝病的第二大病因,并且预计到2020年将成为肝移植的最常见适应症(Wong等人2015)。此外,NASH是2型糖尿病、心血管疾病和终末期肾病的新出现的风险因素(Chalasani等人2012,Musso等人2014)。

[0004] 原发性硬化性胆管炎(PSC)是一种罕见的慢性胆汁淤积型肝病,其特征为原因不明的进行性炎症、纤维化以及肝内和肝外胆管破坏。PSC病进展可能不同,但通常始于门静脉管(portal tract);纤维化和相应的炎性应答诱导纤维化状况的进行性扩散。迄今为止,除了肝移植,没有治疗与临床结果的改善有关。

[0005] 系统性硬化病(SSc)是一种全身性结缔组织疾病。系统性硬化病的特征包括原发性血管运动障碍(essential vasomotor disturbances);纤维化;随后的皮肤、皮下组织、肌肉和内部器官(例如消化道、肺、心脏、肾脏、CNS)萎缩;和免疫紊乱。SSc是一种复杂的风湿性自身免疫性疾病,其中炎症、纤维化和血管病变共有几个导致皮肤和内部器官损伤的致病途径。

[0006] CCL24是一种通过CCR3复合物促进细胞运输并调节炎性和纤维化的活动的趋化因子。CCL24由几个类型的细胞产生,并且其受体CCR3存在于嗜酸性粒细胞、T细胞、单核细胞和成纤维细胞上。CM-101是一种抗CCL24的人源化单克隆抗体。

[0007] 本领域对改进的治疗纤维化炎性疾病,诸如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎(PSC)和系统性硬化病(SSc)的方法存在需求。

[0008] 概述

[0009] 本公开内容总体上涉及施用抗CCL24单克隆抗体以治疗人类受试者中的纤维化炎性疾病的剂量和时机。

[0010] 在一个方面,本公开内容提供了治疗人类受试者中的纤维化炎性疾病的方法,所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体。本公开内容还提供了抗CCL24单克隆抗体,用于在治疗人类受试者中的纤维化炎性疾病的方法中使用,所述方法包括向人类受试者施用有效量的所述抗CCL24单克隆抗体。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含:重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含:a)包含由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列的互补决定区VH CDR1;b)包含由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列的互补决定区VH CDR2;和c)包含由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列的互补决定区VH CDR3;所述轻链可变区包含:d)包含由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列的互补决定区VK CDR1;e)包含由SEQ ID NO:5所示的氨基

酸序列的互补决定区VK CDR2;和f)包含由SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列的互补决定区VK CDR3。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体是人源化抗体或人类抗体。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:7具有至少95%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性的重链。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:8具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性的轻链。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:7具有100%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:11具有100%序列同一性的重链。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:8具有100%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:12具有100%序列同一性的轻链。在一些实施方案中,抗CCL24抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。

[0011] 在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体以约0.75mg/kg和约20mg/kg之间的剂量被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体以约10mg/kg的剂量被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体以约10mg/kg的剂量被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体以约5mg/kg的剂量被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体以约2.5mg/kg的剂量被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体被皮下施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体被静脉内施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体每一至四周一次地被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体每两周一次地被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体每三周一次地被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体每四周一次地被施用。在一些实施方案中,受试者维持约10μg/mL至约1000μg/mL的抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。在一些实施方案中,受试者维持约60μg/mL至约90μg/mL的抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。在一些实施方案中,受试者维持约70μg/mL至约300μg/mL的抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体在三次施用后达到所述稳态血清浓度。

[0012] 在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体被施用至少四周。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体被施用至少15周。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体被施用至少24周。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约10-30天。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约17天。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约19天。在一些实施方案中,通过本公开内容的方法治疗的纤维化炎性疾病是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在一些实施方案中,通过本公开内容的方法治疗的纤维化炎性疾病是原发性硬化性胆管炎(PSC)。在一些实施方案中,通过本公开内容的方法治疗的纤维化炎性疾病是系统性硬化病(SSC)。

[0013] 在一些实施方案中,施用抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150%。在一些实施方案中,根据一种或更多种循环纤维化标志物评价,施用抗CCL24单克隆抗体改善受试者的肝脏状况。在一些实施方案中,一种或更多种循环纤维化标志物选自由以下组成的组:血浆丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸转氨酶(AST)、PRO-C3、PRO-C4、PRO-C5、C3M、细胞角蛋白18(CK18)、III型前胶原氨基末端前肽(PIIINP)、透明质酸(HA)、组织金属

蛋白酶抑制物1(TIMP-1)、组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)、血小板衍生生长因子(PDGF)(例如包含两个α亚基的PDGF AA)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、胆红素、C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和降钙素原(PCT)。在一些实施方案中,一种或更多种循环纤维化标志物通过增强肝纤维化(Enhanced Liver Fibrosis,ELF)血液测试来测量。在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体使组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)的血清水平降低至少10%。在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体使组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)的血清水平降低至少5%。在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体使PDGF AA的血清水平降低至少5%或至少10%。在一些实施方案中,根据一种或更多种成像测试评价,施用抗CCL24单克隆抗体改善肝脏状况。在一些实施方案中,一种或更多种成像测试包括磁共振成像质子密度脂肪分数(Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction,MRI-PDFF)、肝弹性成像和/或FibroScan。在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体使受试者的肝脂肪含量降低至少15%。在一些实施方案中,根据FibroScan测量,施用抗CCL24单克隆抗体使肝硬度与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比降低至少0.5kPa。在一些实施方案中,根据一种或更多种肝酶功能测试评价,施用抗CCL24单克隆抗体改善肝脏状况。在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体使γ-谷氨酰转移酶(GGT)水平降低至少20%。在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体使丙氨酸转氨酶(ALT)水平降低至少10%。在一些实施方案中,施用抗CCL24单克隆抗体不引起剂量限制毒性。在一些实施方案中,施用抗CCL24单克隆抗体不引起注射部位反应。在一些实施方案中,施用抗CCL24单克隆抗体不引起重度或严重的不良事件(AE)。在一些实施方案中,施用抗CCL24单克隆抗体不使受试者血液中的甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和/或胆固醇的水平升高。

[0014] 在一个方面,本公开内容呈现了治疗人类受试者中的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法,所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中,抗CCL24抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体以约2.5mg/kg、约5mg/kg或约10mg/kg的剂量被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体以约5mg/kg的剂量被施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体被皮下施用。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体每两周被施用一次。在一些实施方案中,受试者维持约60μg/mL至约90μg/mL的抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体在3次施用后达到所述稳态血清浓度。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体被施用至少14周。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约16天。在一些实施方案中,施用抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150%。在一些实施方案中,根据一种或更多种循环纤维化标志物评价,施用抗CCL24单克隆抗体改善受试者的肝脏状况。在一些实施方案中,根据MRI-PDFF测量,施用抗CCL24单克隆抗体使受试者的肝脂肪含量与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比降低。在一些实施方案中,根据FibroScan测量,施用抗CCL24单克隆抗体使肝硬度与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比降低。

[0015] 在一个方面，本公开内容提供了治疗人类受试者中的原发性硬化性胆管炎(PSC)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中，抗CCL24抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体以约5mg/kg、约10mg/kg或约20mg/kg的剂量被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体以约10mg/kg的剂量被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体被静脉内施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每三周一次地被施用。在一些实施方案中，受试者维持约70μg/mL至约300μg/mL的抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体在3次施用后达到所述稳态血清浓度。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体被施用至少12周。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体的半衰期为约19天。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体降低CCL24的稳态血清浓度的水平。在一些实施方案中，根据一种或更多种循环纤维化标志物评价，施用抗CCL24单克隆抗体改善受试者的肝脏状况。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体降低循环碱性磷酸酶(ALP)的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体降低增强肝纤维化(ELF)评分。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体降低循环PRO-C3、PRO-C4、C3M和/或PRO-C5的水平。在一些实施方案中，根据FibroScan测量，施用抗CCL24单克隆抗体使肝硬度与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比降低。

[0016] 在一个方面，本公开内容提供了治疗人类受试者中的系统性硬化病(SSc)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中，抗CCL24抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体以约2.5-10mg/kg的剂量被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体被静脉内施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每两周、三周或四周一次地被施用。在一些实施方案中，受试者维持约70μg/mL至约300μg/mL的抗CCL24单克隆抗体的稳态血清浓度。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体在3次施用后达到所述稳态血清浓度。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体被施用至少24周。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体改善受试者的系统性硬化病组合响应指数(Combined Response Index for Systemic Sclerosis,CRISS)评分。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体降低一种或更多种循环纤维化标志物的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体改善受试者的肺功能。

[0017] 在一个方面，本公开内容提供了包含约1mg/mL至约500mg/mL的抗CCL24单克隆抗体的药物组合物，所述抗CCL24单克隆抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链。在一些实施方案中，药物组合物包含约100mg/mL至约250mg/mL抗CCL24单克隆抗体。在一些实施方案中，药物组合物包含约175mg/mL抗CCL24单克隆抗体。在一些实施方案中，药物组合物包含约5mg/mL至约20mg/mL抗CCL24单克隆抗体。在一些实施方案中，药物组合物包含约10mg/mL抗CCL24单克隆抗体。在一些实施方案中，药物组合物包含组氨酸

缓冲液，任选地约10mM的组氨酸缓冲液。在一些实施方案中，药物组合物包含磷酸钠或磷酸钾缓冲液，任选地约10mM的磷酸钠或磷酸钾缓冲液。在一些实施方案中，药物组合物包含精氨酸，任选地约30mM和约200mM之间的精氨酸，或任选地约150mM的精氨酸。在一些实施方案中，药物组合物包含谷氨酸，任选地约30mM和约200mM之间的谷氨酸，或任选地约150mM的谷氨酸。在一些实施方案中，药物组合物包含山梨醇，任选地约4％的山梨醇。在一些实施方案中，药物组合物包含甘氨酸，任选地约10mM至约100mM的甘氨酸，或任选地约40mM的甘氨酸。在一些实施方案中，药物组合物包含聚山梨酯，任选地聚山梨酯-80，任选地约0.02％或约0.01％的聚山梨酯。在一些实施方案中，药物组合物具有5至8的pH。在一些实施方案中，药物组合物具有6至7的pH，任选地6.1或6.3的pH。在一些实施方案中，药物组合物以具有约0.2mL至约2mL或约5mL至约20mL的填充体积的单位剂量提供。

[0018] 在一个方面，本公开内容提供了治疗人类受试者中的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法，所述方法包括施用有效量的本公开内容的药物组合物。

[0019] 在一个方面，本公开内容提供了治疗人类受试者中的原发性硬化性胆管炎(PSC)的方法，所述方法包括施用有效量的本公开内容的药物组合物。

[0020] 在一个方面，本公开内容提供了治疗人类受试者中的系统性硬化病(SSc)的方法，所述方法包括施用有效量的本公开内容的药物组合物。在一些实施方案中，施用步骤包括皮下施用。在一些实施方案中，施用步骤包括静脉内施用。

[0021] 在一个方面，本公开内容提供了一种药盒，所述药盒包含本公开内容的药物组合物和使用说明书。

[0022] 附图简述

[0023] 图1示出了单次IV施用后，CM-101平均血清浓度对时间的数据，半对数尺度(semi-log scale)。

[0024] 图2示出了CM-101平均血清浓度对时间的数据，半对数尺度。单次5mg/kg IV或SC施用后。

[0025] 图3示出了在每3周一次2.5mg/kg IV CM-101的5次施用期间，CM-101平均血清浓度对时间的数据，半对数尺度。

[0026] 图4描绘了在人类中在使用不同给药时间表的重复的2.5mg/kg SC施用后的模拟CM-101暴露和观察CM-101暴露。血清浓度对时间的数据，线性尺度。

[0027] 图5描绘了在人类中在使用不同给药时间表的重复的5mg/kg SC施用后的模拟的CM-101暴露。血清浓度对时间的数据，线性尺度。

[0028] 图6A-图6E示出了与安慰剂相比，用单个递增剂量的CM-101治疗的健康志愿者中的总CCL24水平的变化倍数。图6A示出了队列1-施用0.75mg/kg CM-101与安慰剂相比。图6B示出了队列2-施用2.5mg/kg CM-101与安慰剂相比。图6C示出了队列3-施用5mg/kg CM-101与安慰剂相比。图6D示出了队列4-施用10mg/kg CM-101与安慰剂相比。图6E示出了安慰剂、队列2、队列3和队列4。

[0029] 图7示出了用单次SC注射5mg/kg CM-101治疗的健康志愿者中总CCL24水平与安慰剂相比的变化倍数。总CCL24水平表示为自基线的变化(百分比)。

[0030] 图8示出了用使用IV或SC施用的单剂量5mg/kg CM-101治疗的健康志愿者中的总CCL24水平的变化倍数。5mg/kg CM-101的单次施用通过输注(IV)或注射(SC)给予。总CCL24

水平表示为自基线的变化(百分比)。

[0031] 图9示出了用单次5mg/kg SC剂量的CM-101治疗的健康志愿者中的PK-PD相关性。5mg/kg CM-101的单次施用通过注射(SC)给予。绘制在右侧Y轴上的CM-101水平使用经验证的测定测量。总CCL24水平表示为自基线的变化(百分比),绘制在左侧Y轴上。

[0032] 图10示出了用5次重复剂量的2.5mg/kg IV或5mg/kg SC CM101治疗的NAFLD患者中CM-101的药代动力学。该图示呈现了血清中CM-101水平(μg/ml)随时间(天)的变化。

[0033] 图11示出了用CM101或安慰剂治疗的NAFLD患者中胶原周转标志物的水平。该图示呈现了以下胶原周转标志物中的每一种自基线的相对变化(%):Pro-C3、Pro-C4和C3M。具有>4kPA的基线弹性成像(通过FibroScan测量)的患者的结果被示出(n=10CM-101;n=3安慰剂)。

[0034] 图12示出了用CM101或安慰剂治疗的NAFLD患者中血清纤维化生物标志物的水平。该图呈现了以下血清纤维化生物标志物中的每一种自基线的相对变化(%):TIMP-1、TIMP-2和PDGF AA。具有>4kPA的基线弹性成像(通过FibroScan测量)的患者的结果被示出(n=10CM-101;n=3安慰剂)。

[0035] 图13示出了用CM101或安慰剂治疗的NAFLD患者中的弹性成像。该图呈现肝硬度(自基线的相对变化(%))。具有>4kPA的基线弹性成像(通过FibroScan测量)的患者的结果被示出(n=10CM-101;n=3安慰剂)。

[0036] 详述

[0037] 如本文公开的,纤维化炎性疾病,诸如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎(PSC)和系统性硬化病(SSc)可以通过皮下或静脉内施用抗CCL24单克隆抗体来治疗。在一个方面,本公开内容提供了施用抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)的剂量、途径和时间表,所述抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)可以在患有纤维化炎性疾病的人类受试者中有效地调节CCL24的信号传导,并实现如本文描述的一种或更多种测试测量的良好的临床结果。还公开了导致期望的临床结果的根据这样的施用的抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)的药代动力学和药效学。

[0038] 在一个方面,本公开内容提供了治疗人类受试者中的纤维化炎性疾病的方法,所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物,用于在治疗纤维化炎性疾病中使用。

[0039] 在一些实施方案中,纤维化炎性疾病选自由以下组成的组:非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、胆汁淤积、肝内胆汁淤积型肝病、肝炎(例如酒精性肝炎)、肝硬化和系统性硬化病(SSc)。在一些实施方案中,所述NAFLD是非酒精性脂肪肝(NAFL)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在一些实施方案中,所述肝病理是NASH导致的肝细胞癌。在一些实施方案中,所述肝内胆汁淤积型肝病是原发性硬化性胆管炎(PSC)或原发性胆汁性肝硬化(PBC)。在一些实施方案中,所述肝脏病理是PSC导致的胆管细胞癌。

[0040] 在一些实施方案中,纤维化炎性疾病是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在一些实施方案中,纤维化炎性疾病是原发性硬化性胆管炎(PSC)。在一些实施方案中,纤维化炎性疾病是系统性硬化病(SSC)。

[0041] 在一个方面,本公开内容涉及抗CCL24抗体或因此的药物组合物,用于:

[0042] a)降低肝损伤时升高的肝酶血清水平;

[0043] b)减少肝损伤、坏死或纤维化；

[0044] c)减弱肝星状细胞(HSC)向肌成纤维细胞的转化；和/或

[0045] d)减少或抑制细胞内CCR3活化；

[0046] 在一些实施方案中，抗CCL24抗体可以是单克隆抗体。在一些实施方案中，抗CCL24抗体可以是嵌合抗体、人类抗体、人源化抗体或其抗原结合片段，选自由Fv、单链Fv(scFv)、能够结合抗原的重链可变区、能够结合抗原的轻链可变区、Fab、F(ab)2'及其任何组合组成的组。抗CCL24抗体在例如WO 2010/086854、WO 2015/132790和WO2018/163185中描述，其中每一个通过引用以其整体并入本文。

[0047] 在一些实施方案中，抗CCL24抗体是如本文描述的人源化单克隆抗体CM-101。

[0048] 抗CCL24单克隆抗体

[0049] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是人源化单克隆抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体包含：

[0050] 重链可变区，所述重链可变区包含：

[0051] a)包含由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列的互补决定区VH CDR1；

[0052] b)包含由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列的互补决定区VH CDR2；和

[0053] c)包含由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列的互补决定区VH CDR3；以及

[0054] 轻链可变区，所述轻链可变区包含：

[0055] d)包含由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列的互补决定区VK CDR1；

[0056] e)包含由SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列的互补决定区VK CDR2；和

[0057] f)包含由SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列的互补决定区VK CDR3。

[0058] 根据本公开内容，VH CDR1包含由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列NSGMN；VH CDR2包含由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列WINTYNGEPTYTDDFKG，VH CDR3包含由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列HSYGSSYAMDN；VK CDR1包含由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列KASQSVDYDGDSYMN；VK CDR2包含由SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列VASNLKS；且VK CDR3包含由SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列QQSNEEPWT。在一种具体实施方案中，本公开内容提供了抗CCL24单克隆抗体或其抗原结合片段，用于在治疗肝脏病理中使用，包含互补决定区VH CDR3，所述互补决定区VH CDR3包含由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列HSYGSSYAMDN。

[0059] 上述分别由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6所示的CDR序列CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3也在它们各自的重链和轻链序列的上下文中呈现。

[0060] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:7的重链可变区：

[0061] QIQLVQSGPELKKPGASVKVSCRASGYPFTNSGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYNGEPTYTDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLRNEDTATYFCASHSYGSSYAMDNWGQGTSVTVSS

[0062] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:8的轻链可变区：

[0063] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYVASNLKSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEEPWTFG GGTKVEIK

[0064] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体包含SEQ ID NO:7的重链可变区和SEQ ID NO:8的轻链可变区。

[0065] 在一些实施方案中，根据本公开内容的抗CCL24单克隆抗体是人源化单克隆抗体，其包含由SEQ ID NO:7所示并在其N-末端和/或C-末端缺失和/或取代0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个残基的重链可变区，和/或由SEQ ID NO:8所示并在其N-末端和/或C-末端缺失和/或取代0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个残基的轻链可变区。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:7具有至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％序列同一性的重链可变区，和/或与SEQ ID NO:8具有至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％序列同一性的轻链可变区。

[0066] 在一些实施方案中，根据本公开内容的抗CCL24单克隆抗体是人源化单克隆抗体，其包含由SEQ ID NO:1-6所示的六个CDR序列，以及与SEQ ID NO:7具有至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％序列同一性的重链可变区，和/或与SEQ ID NO:8具有至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％序列同一性的轻链可变区。

[0067] 在一些实施方案中，本公开内容提供了与抗体结合相同表位的抗CCL24单克隆抗体，所述抗CCL24单克隆抗体包含：

[0068] (a)包含NSGMN(SEQ ID NO:1)的重链CDR1，包含WINTYNGEPTYTDDFKG(SEQ ID NO:2)的重链CDR2，和包含HSYGSSYAMDN(SEQ ID NO:3)的重链CDR3；以及

[0069] (b)包含KASQSVDYDGDSYMN(SEQ ID NO:4)的轻链CDR1、包含VASNLKS(SEQ ID NO:5)的轻链CDR2和包含QQSNEEPWT(SEQ ID NO:6)的轻链CDR3。

[0070] 在一些实施方案中，根据本公开内容的用于使用的抗CCL24单克隆抗体是人源化单克隆抗体，其中所述抗体包含由根据SEQ ID NO:9的核酸序列编码的重链可变区和由根据SEQ ID NO:10的核酸序列编码的轻链可变区。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体包含由与SEQ ID NO:9具有至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％序列同一性的核酸编码的重链可变区，和/或由与SEQ ID NO:10具有至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％序列同一性的核酸编码的轻链可变区。

[0071] 在一些实施方案中，根据本公开内容的用于使用的抗CCL24单克隆抗体是名为CM-101的人源化单克隆抗体，其中所述抗体包含根据SEQ ID NO:11的重链和根据SEQ ID NO:12的轻链：

[0072]
QIQLVQSGPELKKPGASVKVSCRASGYPFTNSGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYNGE
PTYTDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLRNEDTATYFCASHSYGSSYAMDNWGQGTSV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0073] (SEQ ID NO:11)

[0074] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYVASNLK SGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEEPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0075] (SEQ ID NO:12)

[0076] 在一些实施方案中,根据本公开内容的抗CCL24单克隆抗体是人源化单克隆抗体,其包含由SEQ ID NO:11所示并具有0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个残基的氨基酸变异的重链,和/或由SEQ ID NO:12所示并具有0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个残基的氨基酸变异的轻链。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体包含与SEQ ID NO:11具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的重链,和/或与SEQ ID NO:12具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的轻链。

[0077] 在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体与至少一种另外的治疗剂组合施用。在一些实施方案中,所述至少一种另外的治疗剂选自由以下组成的组:化学治疗剂、细胞因子、肽、抗体和抗生素。在某些实施方案中,所述另外的治疗剂包括但不限于类法尼醇X受体(farnesoid X receptor,FXR)激动剂(例如咖啡醇(cafestol)、鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid)、奥贝胆酸(obeticholic acid)、fexaramine)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂、抗趋化因子或细胞因子单克隆抗体、抑制趋化因子或细胞因子功能的小分子、抗炎和抗纤维化的剂,包括类固醇和可溶性蛋白抗炎剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是另外的抗体。在一些实施方案中,所述至少一种另外的治疗剂选自由以下组成的组:类法尼醇X受体(FXR)激动剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂、抗趋化因子或抗细胞因子单克隆抗体、小分子、抗炎剂、抗纤维化剂和类固醇。因此,在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物在施用所述至少一种另外的治疗剂之前、同时或随后施用。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含至少一种另外的治疗剂。

[0078] 在一些实施方案中,本公开内容的抗体是单克隆抗体。如本文定义的术语“单克隆抗体(monoclonal antibody)”、“单克隆抗体(monoclonal antibodies)”或“mAb”是指基本上同质的抗体群体,即除了可以以少量存在的可能天然存在的突变之外,组成该群体的个体抗体是相同的。单克隆抗体针对单个抗原位点。

[0079] 示例性抗体结构单元包括如本领域已知的四聚体。每个四聚体包含相同的两对多肽链,每一对具有一条“轻链”和一条“重链”。每条链的N末端定义主要负责抗原(或表位)识别的约100个至110个或更多个氨基酸的可变区。

[0080] 因此,术语“重链可变区”(VH)和“轻链可变区”(VL)分别指这些重链和轻链。更具体地,可变区被细分为高变区和框架(FR)区。高变区具有在给定位置的不同氨基酸相对于该位置最常见的氨基酸的高比率。四个具有更稳定的氨基酸序列的FR区将高变区分开。高变区直接接触抗原表面的一部分。因此,高变区在本文中被称为“互补决定区”或“CDR”。

[0081] 从N末端到C末端,轻链和重链两者包含结构域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。CDR主要负责与抗原的表位结合。每条链的CDR通常从N末端开始依次编号,被称为CDR1、CDR2和CDR3,并且通常还由特定CDR所在的链标识。

[0082] 因此，互补决定区CDRH1、CDRH2和CDRH3是指从抗体重链的N末端开始的三个互补决定区，而互补决定区CDRL1、CDRL2和CDRL3是指从抗体轻链的N末端开始的三个互补决定区。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是嵌合抗体、人类抗体、人源化抗体或其抗原结合片段。

[0083] 如本文定义的术语“嵌合”抗体是指其中重链和/或轻链的一部分来源于特定物种，而链的其余部分来源于另一物种的抗体。

[0084] 术语“人源化”抗体传统上是指包含人类来源的免疫球蛋白框架以及在CDR和任选地在另外的相关位置处的来源于非人类免疫球蛋白的最小序列的非人类(例如，鼠)抗体的形式。人源化抗体的绝大部分是人类免疫球蛋白(接受者抗体)，其中来自接受者的高变区的残基被具有期望的特异性、亲和力和/或活性的来自非人类物种(供者抗体)的高变区的残基替换，所述非人类物种诸如小鼠、大鼠、兔或非人类灵长类动物。在一些实施方案中，使用使抗体在患者中的免疫原性最小化的复合人类抗体(Composite Human Antibodies)™技术制备本公开内容的人源化抗体。在这种人源化技术中，来源于无亲缘关系的(unrelated)人类抗体的可变(V)区的多于一个序列片段被用作起始抗体的互补决定区(CDR)的受体。通过仔细选择人类序列片段和应用计算机模拟工具，避免了CD4+T细胞表位，使得与标准人源化抗体相比降低了免疫原性的风险，同时维持了抗体亲和力和特异性。

[0085] 如本文使用的术语“人类抗体”是指具有与由人类产生的抗体的氨基酸序列相对应的氨基酸序列和/或使用本领域已知的用于制备人类抗体的任何技术制备的抗体。该定义特别排除了包含非人类抗原结合残基的人源化抗体。

[0086] 为了制备大量的抗体(无论是嵌合的、人源化的、完全人源化的或人类的)，表达该抗体的稳定细胞系可以通过用含有该抗体的重链和轻链两者的Ig表达载体转染细胞(例如CHO细胞)来制备。然后，抗体可以在现有技术的单一用途生物反应器系统中制备。抗体可以使用公认的单克隆抗体纯化方法纯化为临床级。然后，抗CCL24抗体的高产克隆(highly anti-CCL24antibody producing clone)可以基于上清液中的抗体水平来选择和扩增，如通过本领域已知的任何方法进行测试，例如CCL24特异性ELISA测定，如下文详细描述的。为特定克隆开发的主细胞库可以用作所有临床级批次的起始生长材料。

[0087] 本公开内容还涵盖重链可变区和轻链可变区的变体。变体可以包含重链和轻链的互补决定区中的不改变本文描述的抗体的活性的突变，或框架区中的突变。

[0088] 术语“变体”意指不同于本文具体标识的序列的氨基酸或核苷酸的序列，在所述氨基酸或核苷酸的序列中，一个或更多个氨基酸残基或核苷酸被缺失、取代或添加。

[0089] 变体包括各种氨基酸取代。氨基酸“取代”是用将一个氨基酸用具有相似或不同的结构和/或化学特性的另一个氨基酸替换的结果。氨基酸取代可以基于所涉及的残基的极性、电荷、溶解性、疏水性、亲水性和/或两亲性性质的相似性进行。

[0090] 通常，变体包括保守氨基酸取代。提供功能上相似的氨基酸的保守取代表是本领域熟知的。例如，非极性(疏水性)氨基酸包括丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和甲硫氨酸；极性中性氨基酸包括甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺；带正电荷的(碱性)氨基酸包括精氨酸、赖氨酸和组氨酸；并且带负电的(酸性)氨基酸包括天冬氨酸和谷氨酸。

[0091] 以下八组中的每一组包含彼此保守取代的其他示例性氨基酸：

[0092] 1)丙氨酸(A)、甘氨酸(G)；

[0093] 2)天冬氨酸(D)、谷氨酸(E)；

[0094] 3)天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q)；

[0095] 4)精氨酸(R)、赖氨酸(K)；

[0096] 5)异亮氨酸(I)、亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、缬氨酸(V)；

[0097] 6)苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W)；

[0098] 7)丝氨酸(S)、苏氨酸(T)；和

[0099] 8)半胱氨酸(C)、甲硫氨酸(M)。

[0100] 保守核酸取代是导致如上文定义的保守氨基酸取代的核酸取代。

[0101] 根据本公开内容的变体还包括非极性氨基酸到极性氨基酸的取代，反之亦然。

[0102] 如本文使用的，术语“氨基酸”或“氨基酸残基”是指天然存在的氨基酸和合成氨基酸，以及以类似于天然存在的氨基酸的方式发挥功能的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。

[0103] 变体序列是指可以由其氨基酸或核苷酸序列与本文描述的氨基酸或核苷酸序列(例如，本文描述的抗体的重链和轻链的氨基酸或核苷酸序列)的同一性百分比表征的氨基酸或核酸序列。

[0104] 在一些实施方案中，如本文定义的变体序列是指当与本文描述的重链可变区和轻链可变区的序列相比时各自具有至少70％或75％的序列同一性、大约80％或85％的序列同一性、大约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％的序列同一性的核苷酸序列的编码重链可变区和轻链可变区的核酸序列。

[0105] 在一些实施方案中，本公开内容提供了包含如本文描述的抗CCL24单克隆抗体和如下文定义的另外的治疗剂的免疫缀合物。

[0106] 纤维化炎性疾病

[0107] 在一个方面，本公开内容提供了预防、治疗或改善纤维化炎性疾病的方法，所述方法包括向有相应需要的受试者施用有效量的根据本公开内容的抗CCL24单克隆抗体或药物组合物。因此，在一些实施方案中，本公开内容提供了抗CCL24单克隆抗体或药物组合物，用于在如本文描述的预防、治疗或改善纤维化炎性疾病的方法中使用。

[0108] 在一些实施方案中，本公开内容提供了治疗人类受试者中的原发性硬化性胆管炎(PSC)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0109] 在一些实施方案中，本公开内容提供了治疗人类受试者中的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0110] 在一些实施方案中，本公开内容提供了治疗人类受试者中的系统性硬化病(SSc)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0111] 还提供了降低升高的肝酶(例如ALT、AST、碱性磷酸酶和胆红素)的血清水平的方法，所述方法包括向有相应需要的受试者施用有效量的根据本公开内容的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。还提供了减少肝损伤、炎症或纤维化的方法，所述方法包括向有相应需要的受试者施用有效量的根据本公开内容的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。还提

供了减弱肝星状细胞(HSC)向肌成纤维细胞转化的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用有效量的根据本公开内容的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0112] 根据本公开内容的抗CCL24单克隆抗体或根据其的药物组合物的"有效量"是根据这样的为了足以治愈、阻止或至少减轻或改善医学状况中的至少一种临床症状的考虑来确定的。

[0113] 纤维化炎性疾病治疗

[0114] 在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平相比,施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物增加CCL24的总血清水平。在一些实施方案中,施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少125%、至少150%、至少200%、至少250%、至少300%、至少350%、至少400%、至少450%或至少500%。在一些实施方案中,CCL24的总血清水平的增加在施用抗CCL24单克隆抗体后约8小时、约16小时或约24小时测量。在一些实施方案中,CCL24的总血清水平的增加在施用后第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天或第11天测量。在一些实施方案中,皮下施用5mg/kg的抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150%、至少175%、至少200%、至少250%或至少300%。在一些实施方案中,静脉内施用10mg/kg的抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150%、至少200%、至少250%、至少300%、至少350%、至少400%、至少450%或至少500%。在一些实施方案中,CCL24的总血清水平的增加在抗CCL24单克隆抗体的第一次和第二次施用之间测量。在一些实施方案中,抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0115] 在一些实施方案中,施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了如通过一种或更多种循环纤维化标志物评价的受试者的肝脏状况。在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了一种或更多种纤维化或炎性标志物的水平。纤维化或炎性标志物包括血浆丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸转氨酶(AST)、PRO-C3、PRO-C4、C3M(PRO-C3、PRO-C4和C3M在本文中也称为胶原周转标志物)、PRO-C5、细胞角蛋白18(CK18)、III型前胶原的氨基末端前肽(PIIINP)、透明质酸(HA)、组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)、组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)、血小板衍生生长因子(PDGF)(例如PDGF AA)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、胆红素、C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和降钙素原(PCT)。标志物的水平可以通过公认的方法,例如ELISA测定,或本文实施例中描述的方法来测试。

[0116] 在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了循环碱性磷酸酶(ALP)的水平。在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使循环碱性磷酸酶(ALP)的水平降低至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%,至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或多于90%。在一些实施方案中,与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比,施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使循环碱性磷酸酶(ALP)的水平降低约5%至约30%、约20%至约

50％、约40％至约70％、或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0117] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了γ-谷氨酰转移酶(GGT)的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使γ-谷氨酰转移酶(GGT)的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使γ-谷氨酰转移酶(GGT)的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％、或约60％至约99％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使γ-谷氨酰转移酶(GGT)的水平降低至少20％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0118] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了丙氨酸转氨酶(ALT)的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使丙氨酸转氨酶(ALT)的水平降低至少约1％、至少约2.5％、至少约5％、至少约7.5％、至少约10％、至少约12％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使丙氨酸转氨酶(ALT)的水平降低约5％至约20％、约10％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％、或约60％至约99％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使丙氨酸转氨酶(ALT)的水平降低至少10％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0119] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低循环PRO-C3(III型胶原的N-末端原肽(新肽))的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C3的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C3的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％、或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0120] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了循环PRO-C4(代表IV型胶原7S结构域中的内部表位)的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C4的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C4的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％、或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-

101。

[0121] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了循环C3M(反应肝炎性状态的MMP-9介导的III型胶原降解的新表位)的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使C3M的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使C3M的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％、或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0122] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了循环PRO-C5(V型胶原的原肽)的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C5的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C5的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％、或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0123] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了增强肝纤维化(ELF)评分。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使增强肝纤维化(ELF)评分降低至少约0.1、至少约0.2、至少约0.3、至少约0.5、至少约0.7、至少约1.0、至少约1.5、至少约2、至少约3、至少约4、至少约5或多于5。增强肝纤维化(ELF)测试是测量纤维化的三种直接标志物透明质酸(HA)、前胶原III氨基末端肽(PIIINP)和组织基质金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)的非侵入性血液测试。ELF测试，与其他实验室和临床发现一起，可用于评估患有慢性肝病的患者进展为肝硬化和LRE的风险。在一些实施方案中，<7.7的ELF评分指示无纤维化到轻度纤维化，7.7至9.8的ELF评分指示中度纤维化，9.8至11.3的ELF评分指示重度纤维化，以及>＝11.3的ELF评分指示肝硬化。

[0124] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使增强肝纤维化(ELF)评分降低至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.5、至少0.7、至少0.8、至少1.0、至少1.2、至少1.5、至少2.0、至少2.5、至少3.0、至少3.5、至少4.0、至少5.0、至少6.0、至少7.0、至少8.0或至少9.0。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使增强肝纤维化(ELF)评分降低约0.1至约1、约0.5至约1.5、约1.0至约3.0、约1.5至约4.0，或约2.0至约6.0。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使增强肝纤维化(ELF)评分降低至小于11.5、小于11.0、小于10.5、小于10.0、小于9.5、小于9.0、小于8.5、小于8.0、小于7.5或小于7.0。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0125] 在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了肝脏状况，如通过一种或更多种成像测试评价的。在一些实施方案中，成像测试是肝弹性成像。在一些实

施方案中，成像测试是超声弹性成像，诸如FibroScan。在一些实施方案中，成像测试是磁共振成像。在一些实施方案中，成像测试是磁共振成像质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)。在一些实施方案中，肝脏状况是肝脂肪含量。在一些实施方案中，肝脂肪含量通过MRI-PDFF、FibroScan或其他肝弹性成像和/或成像测试来测量。

[0126] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了肝脂肪含量的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝脂肪含量的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝脂肪含量的水平降低约5％至约20％、约10％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％、或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。在一些实施方案中，肝脂肪含量通过磁共振成像诸如MRI-PDFF来评价。在一些实施方案中，肝脂肪含量通过FibroScan CAP评分来测量。

[0127] FibroScan可以提供纤维化结果，这是对肝中瘢痕量的测量。FibroScan通过测量肝的硬度来测量瘢痕。纤维化结果以千帕斯卡(kPa)测量。在一些实施方案中，2kPa至7kPa的范围指示没有肝瘢痕或轻度肝瘢痕，7.5kPa至10kPa的范围指示中度肝瘢痕，10kPa至14kPa的范围指示重度肝瘢痕，并且14kPa或更高的范围指示晚期肝瘢痕(肝硬化)。FibroScan还可以提供CAP评分，这是对肝中脂肪变化或脂肪含量的测量。CAP评分以分贝/米(db/m)测量。通常，其范围为100dB/m至400dB/m。

[0128] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了肝硬度。在一些实施方案中，肝硬度通过FibroScan测量。在一些实施方案中，如通过FibroScan纤维化结果测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝硬度降低至少0.1kPa、至少0.2kPa、至少0.3kPa、至少0.5kPa、至少0.7kPa、至少1.0kPa、至少1.2kPa、至少1.5kPa、至少2.0kPa、至少2.5kPa、至少3.0kPa、至少3.5kPa、至少4.0kPa、至少5.0kPa、至少6.0kPa、至少8.0kPa、至少10kPa、至少15kPa、至少20kPa、至少25kPa或至少30kPa。在一些实施方案中，如通过FibroScan纤维化结果测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝硬度降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0129] 在一些实施方案中，如通过FibroScan测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CAP评分降低至少5dB/m、至少10dB/m、至少15dB/m、至少20dB/m、至少30dB/m、至少40dB/m、至少50dB/m、至少60dB/m、至少80dB/m、至少100dB/m、至少120dB/m、至少150dB/m或至少200dB/m。在一些实施方案中，如通过FibroScan测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CAP评分降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％或至少约70％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0130] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)的血清水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)的血清水平降低至少约1％、至少约2％、至少约3％、至少约4％、至少约5％、至少约6％、至少约7％、至少约8％、至少约9％、至少约10％、至少约11％、至少约12％、至少约13％、至少约15％、至少约17％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％或至少约90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)的血清水平降低至少约10％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0131] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)的血清水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)的血清水平降低至少约1％、至少约2％、至少约3％、至少约4％、至少约5％、至少约6％、至少约7％、至少约8％、至少约9％、至少约10％、至少约11％、至少约12％、至少约13％、至少约15％、至少约17％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％或至少约90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)的血清水平降低至少约5％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0132] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了血小板衍生生长因子(PDGF)例如PDGF AA的血清水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PDGF的血清水平降低至少约1％、至少约2％、至少约3％、至少约4％、至少约5％、至少约6％、至少约7％、至少约8％、至少约9％、至少约10％、至少约11％、至少约12％、至少约13％、至少约15％、至少约17％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％或至少约90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PDGF AA的血清水平降低至少约5％或至少约10％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0133] 在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使NAFLD活动评分(NAS评分)降低至少1个点、至少2个点、至少3个点、至少4个点、至少5个点、至少6个点、至少7个点。在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使NAS评分降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％或至少约70％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0134] 在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使纤维化评分降低至少1个点、至少2个点、

至少3个点、至少4个点。在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使纤维化评分降低至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%或至少约70%。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0135] 在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了受试者的系统性硬化病组合响应指数(CRISS)评分。CRISS的计算是用于在临床试验中使用的两步过程，并在Khanna等人，Arthritis Rheumatol.2016年2月;68(2):299-311中描述。在一些实施方案中，预测概率>＝0.60的受试者被认为是改善的，而预测概率<0.60的受试者被认为是没有改善的。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物导致约0.1、约0.2、约0.1、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9或约1.0的平均CRISS评分。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物导致至少0.1、至少0.2、至少0.1、至少0.3、至少0.4、至少0.5、至少0.6、至少0.7、至少0.8、至少0.9或至少1.0的平均CRISS评分。在一些实施方案中，与在患有系统性硬化病(SSc)的受试者中施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或药物组合物改善了受试者的肺功能。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0136] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了受试者的肺功能。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使受试者的肺功能改善至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约100%、至少约150%或至少约200%。肺功能可以通过确定诸如以下的众多测量中的任一种来评价：补呼气量(ERV)、用力肺活量(FVC)、用力呼气量(FEV)(例如1秒FEV，FEV1)、FEV1/FEV比率、用力呼气中期流量(forced expiratory flow 25%to 75%)、和最大随意通气量(MVV)、呼气峰流量(PEF)、慢肺活量(SVC)。肺总容量包括肺总量(TLC)、肺活量(VC)、残气量(RV)和功能残气量(FRC)。在一些实施方案中，受试者患有系统性硬化病(SSc)。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0137] 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)治疗

[0138] 在一些实施方案中，本公开内容提供了治疗人类受试者中的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。在一些实施方案中，使用抗CCL24单克隆抗体治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)引起人类受试者中如下文描述的一种或更多种效应。

[0139] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物增加了CCL24的总血清水平。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少125%、至少150%、至少200%、至少250%、至少300%、至少350%、至少400%、至少450%或至少500%。在一些实施方案中，CCL24的总血清水平的增加在施用抗CCL24单克隆抗体后约8小时、约16小时或约24小时测量。在一些实施方案中，CCL24的总血清水平的增加在施用后第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天或第11天测量。在一些实施方案中，皮下施用5mg/kg的抗

CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％、至少175％、至少200％、至少250％或至少300％。在一些实施方案中，静脉内施用10mg/kg的抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％、至少200％、至少250％、至少300％、至少350％、至少400％、至少450％或至少500％。在一些实施方案中，CCL24的总血清水平的增加在抗CCL24单克隆抗体的第一次和第二次施用之间测量。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0140] 在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了受试者的肝脏状况，如通过一种或更多种循环纤维化标志物评价的。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了一种或更多种纤维化或炎性标志物的水平。纤维化或炎性标志物包括血浆丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸转氨酶(AST)、PRO-C3、PRO-C4、PRO-C5、C3M、细胞角蛋白18(CK18)、III型前胶原的氨基末端前肽(PIIINP)、透明质酸(HA)、组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)、组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)、血小板衍生生长因子(PDGF)例如PDGF AA、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、胆红素、C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和降钙素原(PCT)。标志物的水平可以通过公认的方法，例如ELISA测定，或本文实施例中描述的方法来测试。

[0141] 在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了肝脏状况，如通过一种或更多种成像测试评价的。在一些实施方案中，成像测试是肝弹性成像。在一些实施方案中，成像测试是超声弹性成像，诸如FibroScan。在一些实施方案中，成像测试是磁共振成像。在一些实施方案中，成像测试是磁共振成像质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)。在一些实施方案中，肝脏状况是肝脂肪含量。在一些实施方案中，肝脂肪含量通过MRI-PDFF、FibroScan或其他肝弹性成像和/或成像测试来测量。

[0142] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了肝脂肪含量的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝脂肪含量的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝脂肪含量的水平降低约5％至约20％、10％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％、或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。在一些实施方案中，肝脂肪含量通过磁共振成像诸如MRI-PDFF来评价。在一些实施方案中，肝脂肪含量通过FibroScan CAP评分来测量。

[0143] FibroScan可以提供纤维化结果，这是对肝中瘢痕量的测量。FibroScan通过测量肝的硬度来测量瘢痕。纤维化结果以千帕斯卡(kPa)测量。在一些实施方案中，2kPa至7kPa的范围指示没有肝瘢痕或轻度肝瘢痕，7.5kPa至10kPa的范围指示中度肝瘢痕，10kPa至14kPa的范围指示重度肝瘢痕，并且14kPa或更高的范围指示晚期肝瘢痕(肝硬化)。FibroScan还可以提供CAP评分，这是对肝中脂肪变化或脂肪含量的测量。CAP评分以分贝/米(dB/m)测量。通常，其范围为100dB/m至400dB/m。

[0144] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单

克隆抗体或其药物组合物降低了肝硬度。在一些实施方案中，肝硬度通过FibroScan测量。在一些实施方案中，如通过FibroScan纤维化结果测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝硬度降低至少0.1kPa、至少0.2kPa、至少0.3kPa、至少0.5kPa、至少0.7kPa、至少1.0kPa、至少1.2kPa、至少1.5kPa、至少2.0kPa、至少2.5kPa、至少3.0kPa、至少3.5kPa、至少4.0kPa、至少5.0kPa、至少6.0kPa、至少8.0kPa、至少10kPa、至少15kPa、至少20kPa、至少25kPa或至少30kPa。在一些实施方案中，如通过FibroScan纤维化结果测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝硬度降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0145] 在一些实施方案中，如通过FibroScan测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CAP评分降低至少5dB/m、至少10dB/m、至少15dB/m、至少20dB/m、至少30dB/m、至少40dB/m、至少50dB/m、至少60dB/m、至少80dB/m、至少100dB/m、至少120dB/m、至少150dB/m或至少200dB/m。在一些实施方案中，如通过FibroScan测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CAP评分降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％或至少约70％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0146] 在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使NAFLD活动评分(NAS评分)降低至少1个点、至少2个点、至少3个点、至少4个点、至少5个点、至少6个点、至少7个点。在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使NAS评分降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％或至少约70％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0147] 在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使纤维化评分降低至少1个点、至少2个点、至少3个点、至少4个点。在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使纤维化评分降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％或至少约70％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0148] 原发性硬化性胆管炎(PSC)治疗

[0149] 在一些实施方案中，本公开内容提供了治疗人类受试者中的原发性硬化性胆管炎(PSC)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。在一些实施方案中，使用抗CCL24单克隆抗体治疗原发性硬化性胆管炎(PSC)引起人类受试者中如下文描述的一种或更多种效应。

[0150] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物增加了CCL24的总血清水平。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单

克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％、至少200％、至少250％、至少300％、至少350％、至少400％、至少450％或至少500％。在一些实施方案中，CCL24的总血清水平的增加在施用抗CCL24单克隆抗体后约8小时、约16小时或约24小时测量。在一些实施方案中，CCL24的总血清水平的增加在施用后第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天或第11天测量。在一些实施方案中，皮下施用5mg/kg的抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％、至少175％、至少200％、至少250％或至少300％。在一些实施方案中，静脉内施用10mg/kg的抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％、至少200％、至少250％、至少300％、至少350％、至少400％、至少450％或至少500％。在一些实施方案中，CCL24的总血清水平的增加在抗CCL24单克隆抗体的第一次和第二次施用之间测量。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0151] 在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了受试者的肝脏状况，如通过一种或更多种循环纤维化标志物评价的。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了一种或更多种纤维化或炎性标志物的水平。纤维化或炎性标志物包括血浆丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸转氨酶(AST)、PRO-C3、PRO-C4、PRO-C5、C3M、细胞角蛋白18(CK18)、III型前胶原的氨基末端前肽(PIIINP)、透明质酸(HA)、组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)、组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)、血小板衍生生长因子(PDGF)例如PDGF AA、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、胆红素、C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和降钙素原(PCT)。标志物的水平可以通过公认的方法，例如ELISA测定，或本文实施例中描述的方法来测试。

[0152] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了循环碱性磷酸酶(ALP)的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使循环碱性磷酸酶(ALP)的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使循环碱性磷酸酶(ALP)的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0153] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了增强肝纤维化(ELF)评分。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使增强肝纤维化(ELF)评分降低至少约0.1、至少约0.2、至少约0.3、至少约0.5、至少约0.7、至少约1.0、至少约1.5、至少约2、至少约3、至少约4、至少约5或多于5。增强肝纤维化(ELF)测试是测量纤维化的三种直接标志物透明质酸(HA)、前胶原III氨基末端肽(PIIINP)和组织基质金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)的非侵入性血液测试。ELF测试，与其他实验室和临床发现一起，可用于评估患有慢性肝病的患者进展为肝硬化和LRE的风险。在一些实施方案中，<7.7的ELF评分指示无纤维化到轻度纤维化，7.7至9.8的ELF评分指示中度纤维化，9.8至11.3的ELF评分

指示重度纤维化，并且>＝11.3的ELF评分指示肝硬化。

[0154] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使增强肝纤维化(ELF)评分降低至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.5、至少0.7、至少0.8、至少1.0、至少1.2、至少1.5、至少2.0、至少2.5、至少3.0、至少3.5、至少4.0、至少5.0、至少6.0、至少7.0、至少8.0或至少9.0。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使增强肝纤维化(ELF)评分降低约0.1至约1、约0.5至约1.5、约1.0至约3.0、约1.5至约4.0，或约2.0至约6.0。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使增强肝纤维化(ELF)评分降低至小于11.5、小于11.0、小于10.5、小于10.0、小于9.5、小于9.0、小于8.5、小于8.0、小于7.5或小于7.0。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0155] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了循环PRO-C3(III型胶原的原肽)的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C3的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C3的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0156] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了循环PRO-C4的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C4的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C4的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0157] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了循环C3M的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使C3M的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使C3M的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0158] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了循环PRO-C5(V型胶原的原肽)的水平。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C5的水平降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于

90％。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使PRO-C5的水平降低约5％至约30％、约20％至约50％、约40％至约70％或约60％至约99％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0159] FibroScan可以提供纤维化结果，这是对肝中瘢痕量的测量。FibroScan通过测量肝的硬度来测量瘢痕。纤维化结果以千帕斯卡(kPa)测量。在一些实施方案中，2kPa至7kPa的范围指示没有肝瘢痕或轻度肝瘢痕，7.5kPa至10kPa的范围指示中度肝瘢痕，10kPa至14kPa的范围指示重度肝瘢痕，并且14kPa或更高的范围指示晚期肝瘢痕(肝硬化)。FibroScan还可以提供CAP评分，这是对肝中脂肪变化或脂肪含量的测量。CAP评分以分贝/米(db/m)测量。通常，其范围为100dB/m至400dB/m。

[0160] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了肝硬度。在一些实施方案中，肝硬度通过FibroScan测量。在一些实施方案中，如通过FibroScan纤维化结果测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝硬度降低至少0.1kPa、至少0.2kPa、至少0.3kPa、至少0.5kPa、至少0.7kPa、至少1.0kPa、至少1.2kPa、至少1.5kPa、至少2.0kPa、至少2.5kPa、至少3.0kPa、至少3.5kPa、至少4.0kPa、至少5.0kPa、至少6.0kPa、至少8.0kPa、至少10kPa、至少15kPa、至少20kPa、至少25kPa或至少30kPa。在一些实施方案中，如通过FibroScan纤维化结果测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使肝硬度降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或多于90％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0161] 在一些实施方案中，如通过FibroScan测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CAP评分降低至少5dB/m、至少10dB/m、至少15dB/m、至少20dB/m、至少30dB/m、至少40dB/m、至少50dB/m、至少60dB/m、至少80dB/m、至少100dB/m、至少120dB/m、至少150dB/m或至少200dB/m。在一些实施方案中，如通过FibroScan测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CAP评分降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％或至少约70％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0162] 在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物减少了组织学损伤。在一些实施方案中，如通过肝活检测量的，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使组织学肝损伤减少至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％或至少约70％。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0163] 系统性硬化病(SSc)的治疗

[0164] 在一些实施方案中，本公开内容提供了治疗人类受试者中的系统性硬化病(SSc)的方法，所述方法包括施用有效量的抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。在一些实施方案中，使用抗CCL24单克隆抗体治疗系统性硬化病(SSc)引起人类受试者中如下文描述的一种或更多种效应。

[0165] 在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了受试者的系统性硬化病组合响应指数(CRISS)评分。CRISS的计算是用于在临床试验中使用的两步过程，并在Khanna等人,Arthritis Rheumatol.2016年2月;68(2):299-311中描述。在一些实施方案中，预测概率>＝0.60的受试者被认为是改善的，而预测概率<0.60的受试者被认为是没有改善的。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物导致约0.1、约0.2、约0.1、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9或约1.0的平均CRISS评分。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物导致至少0.1、至少0.2、至少0.1、至少0.3、至少0.4、至少0.5、至少0.6、至少0.7、至少0.8、至少0.9或至少1.0的平均CRISS评分。在一些实施方案中，与在患有系统性硬化病(SSc)的受试者中施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或药物组合物改善了受试者的肺功能。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0166] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了受试者的真皮厚度。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使使用改良的Rodnan评分(mRss)评估的受试者的真皮厚度改善至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％。

[0167] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了受试者的肺功能。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使受试者的肺功能改善至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％、至少约150％或至少约200％。肺功能可以通过确定诸如以下的众多测量中的任一种来评价：补呼气量(ERV)、用力肺活量(FVC)、用力呼气量(FEV)(例如1秒FEV,FEV1)、FEV1/FEV比率、用力呼气中期流量、和最大随意通气量(MVV)、峰呼气流量(PEF)、慢肺活量(SVC)。肺总容量包括肺总量(TLC)、肺活量(VC)、残气量(RV)和功能残气量(FRC)。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0168] 在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物增加了CCL24的总血清水平。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％、至少200％、至少250％、至少300％、至少350％、至少400％、至少450％或至少500％。在一些实施方案中，CCL24的总血清水平的增加在施用抗CCL24单克隆抗体后约8小时、约16小时或约24小时测量。在一些实施方案中，CCL24的总血清水平的增加在施用后第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天或第11天测量。在一些实施方案中，皮下施用5mg/kg的抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％、至少175％、至少200％、至少250％或至少300％。在一些实施方案中，静脉内施用10mg/kg的抗CCL24单克隆抗体使施用后第4天的CCL24的总血清水平增加至施用抗CCL24单克隆抗体之前的CCL24的基线总血清水平的至少150％、至少200％、至少250％、至少300％、至少350％、至少400％、至少450％或至少500％。在一些实施方案中，

CCL24的总血清水平的增加在抗CCL24单克隆抗体的第一次和第二次施用之间测量。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0169] 在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物改善了受试者的肝脏状况，如通过一种或更多种循环纤维化标志物评价的。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物降低了一种或更多种纤维化或炎性标志物的水平。PRO-C3、PRO-C4、PRO-C5、C3M、细胞角蛋白18(CK18)、III型前胶原的氨基末端前肽(PIIINP)、透明质酸(HA)、组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)、组织金属蛋白酶抑制物2(TIMP-2)、血小板衍生生长因子(PDGF)例如PDGF AA、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、胆红素、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和降钙素原(PCT)。标志物的水平可以通过公认的方法，例如ELISA测定，或本文实施例中描述的方法来测试。

[0170] 安全性

[0171] 在一些实施方案中，根据如本文描述的一种或更多种剂量和/或一种或更多种时间表施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物不导致剂量限制毒性。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物不引起注射部位反应。在一些实施方案中，施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物不引起重度或严重不良事件(AE)。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0172] 在一些实施方案中，在受试者中施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物不使受试者血液中的甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和/或胆固醇的水平升高。在一些实施方案中，与施用抗CCL24单克隆抗体之前的基线相比，在受试者中施用抗CCL24单克隆抗体或其药物组合物使受试者血液中的甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和/或胆固醇的水平降低少于5%、少于10%、少于15%、少于20%、少于30%、少于40%、少于50%、少于75%或少于100%。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0173] 施用剂量

[0174] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)以给定剂量施用。在一些实施方案中，剂量在约0.1mg/kg至约100mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量高于100mg/kg。在一些实施方案中，剂量在约1mg/kg至约100mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约1mg/kg至约20mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约10mg/kg至约30mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约20mg/kg至约40mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约30mg/kg至约50mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约40mg/kg至约60mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约50mg/kg至约70mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约60mg/kg至约80mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约70mg/kg至约90mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约80mg/kg至约100mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约0.1mg/kg至约1mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约0.5mg/kg至约3mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约1mg/kg至约6mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约3mg/kg至约8mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约5mg/kg至约10mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约7mg/kg至约12mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约9mg/kg至约14mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约11mg/kg至约16mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约13mg/kg至约18mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约15mg/kg至约20mg/kg之间。在一些实施方案中，剂量在约15mg/kg至约20mg/kg之间。

[0175] 在一些实施方案中，剂量为约0.1mg/kg、约0.25mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.5mg/kg或约2mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约8.5mg/kg、约9mg/kg、约9.5mg/kg或约10mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约11mg/kg、约12mg/kg、约13mg/kg、约14mg/kg、约15mg/kg、约16mg/kg、约17mg/kg、约18mg/kg、约19mg/kg、约20mg/kg、约21mg/kg、约22mg/kg、约23mg/kg、约24mg/kg、约25mg/kg、约26mg/kg、约27mg/kg、约28mg/kg、约29mg/kg或约30mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约30mg/kg、约40mg/kg、约50mg/kg、约60mg/kg、约70mg/kg、约80mg/kg、约90mg/kg或约100mg/kg。

[0176] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)以给定剂量静脉内施用。在一些实施方案中，剂量为约0.75mg/kg、约2.5mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg或约20mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约0.75mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约2.5mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约5mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约10mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约15mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约20mg/kg。在一些实施方案中，静脉内施用抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)用于治疗原发性硬化性胆管炎(PSC)。

[0177] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)以给定剂量皮下施用。在一些实施方案中，剂量为约0.75mg/kg、约2.5mg/kg、约5mg/kg或约10mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约0.75mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约2.5mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约5mg/kg。在一些实施方案中，剂量为约10mg/kg。在一些实施方案中，皮下施用抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0178] 施用时间表

[0179] 根据本公开内容的施用可以通过以下中的任何途径进行：口服施用、静脉内注射、肌肉内注射、腹膜内注射、鞘内注射或皮下注射；直肠内施用；鼻内施用、眼内施用或表面(topical)施用。

[0180] 在一些实施方案中，根据本公开内容的施用静脉内地进行。在一些实施方案中，根据本公开内容的施用皮下地进行。

[0181] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)每一至十周被施用一次。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每一至五周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每一至四周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每一至三周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每一至两周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每二至十周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每二至五周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每二至四周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每二至三周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每三至十周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每三至五周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每三至四周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每四至十周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每四至五周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周或多于10周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约1天、约2天、约3天、

约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天或约13天一次地被施用。

[0182] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)根据给定的施用频率被静脉内施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每一至两周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每一至三周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每二至三周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每二至四周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每三至四周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每三至五周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周或约10周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天或约13天一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约两周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约三周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约四周一次地被施用。

[0183] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)根据给定的施用频率被皮下施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每一至两周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每一至三周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每二至三周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每二至四周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每三至四周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每三至五周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周或约10周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天或约13天一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约两周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约三周一次地被施用。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体每约四周一次地被施用。

[0184] 在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体(例如CM-101)根据本文描述的施用频率被施用一段时间。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体被施用至少4周、至少6周、至少8周、至少10周、至少12周、至少14周、至少15周、至少16周、至少18周、至少20周或至少24周。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体被施用至少1个月、至少2个月、至少4个月、至少6个月、至少9个月或至少12个月。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体被施用约4至约8周、约6至约12周、约8至约16周、约10至约20周、约15至约30周或约20至约40周。

[0185] CM-101的药代动力学

[0186] 在一些实施方案中，CM-101根据本文描述的施用时间表施用以维持受试者中CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约1μg/mL至约5000μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约10μg/mL至约2000μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约1μg/mL至约300μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约100μg/mL至约500μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约200μg/mL至约800μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约300μg/mL至约1000μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约400μg/mL至约2000μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约500μg/mL至约5000μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。

[0187] 在一些实施方案中，受试者维持约10μg/mL至约500μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约20μg/mL至约400μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约30μg/mL至约300μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约40μg/mL至约200μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约50μg/mL至约100μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约60μg/mL至约90μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。

[0188] 在一些实施方案中，受试者维持约10μg/mL至约1000μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约20μg/mL至约800μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约40μg/mL至约600μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约50μg/mL至约500μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约60μg/mL至约400μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。在一些实施方案中，受试者维持约70μg/mL至约300μg/mL的CM-101的稳态血清浓度。

[0189] 在一些实施方案中，CM-101在约1次至约10次施用后达到如本文描述的稳态血清浓度。在一些实施方案中，CM-101在约1次至约4次、约2次至约5次、约3次至约6次、约4次至约8次或约5次至约10次施用后达到如本文描述的稳态血清浓度。在一些实施方案中，CM-101在约1次至约3次、约2次至约4次、约3次至约5次、约4次至约6次或约5次至约7次施用后达到如本文描述的稳态血清浓度。在一些实施方案中，CM-101在约1次至约2次、约2次至约3次、约3次至约4次、约4次至约5次、约5次至约6次或约6次至约7次施用后达到如本文描述的稳态血清浓度。在一些实施方案中，CM-101在约1次、约2次、约3次、约4次、约5次、约6次、约7次或约8次施用后达到本文描述的稳态血清浓度。在一些实施方案中，CM-101在约两次施用后达到如本文描述的稳态血清浓度。在一些实施方案中，CM-101在约三次施用后达到如本文描述的稳态血清浓度。在一些实施方案中，CM-101在约四次施用后达到如本文描述的稳态血清浓度。

[0190] 在一些实施方案中，按照如本文描述的施用途径、施用剂量和/或施用时间表的CM-101的半衰期为5-40天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约10-30天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约5天至约15天、约10天至约20天、约15天至约25天、或约20天至约30天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约10天至约15天、约15天-约20天、约20天至约25天、或约25天至约30天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天或30天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约15天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约16天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约17天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约18天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约19天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约20天。在一些实施方案中，CM-101的半衰期为约21天。

[0191] 药物组合物和药盒

[0192] 在一个方面，本公开内容提供了包含如本文描述的抗CCL24单克隆抗体作为活性成分和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在一些实施方案中，药物组合物包含抗CCL24单克隆抗体和缓冲剂、调节组合物渗透压的剂和任选地一种或更多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。在一些实施方案中，抗CCL24单克隆抗体是CM-101。

[0193] 在一些实施方案中，根据本公开内容的药物组合物还包含另外的治疗剂。另外的

治疗剂的非限制性实例包括FXR激动剂、PPAR激动剂、抗趋化因子或抗细胞因子单克隆抗体、或抑制趋化因子或细胞因子的活性的任何小分子、蛋白或肽、包括类固醇的抗炎剂和抗纤维化剂。

[0194] 在一些实施方案中，CM-101的药物组合物包含约1mg/mL至约500mg/mL CM-101。在一些实施方案中，药物组合物包含约100mg/mL至约250mg/mL CM-101。在一些实施方案中，CM-101的药物组合物包含大于100mg/mL、大于125mg/mL、大于150mg/mL、大于175mg/mL、大于200mg/mL、大于225mg/mL或大于250mg/mL CM-101。在一些实施方案中，CM-101的药物组合物包含约100mg/mL至约150mg/mL、约150mg/mL至约200mg/mL或约200mg/mL至约250mg/mL CM-101。在一些实施方案中，CM-101的药物组合物包含约100mg/mL、约125mg/mL、约150mg/mL、约175mg/mL、约200mg/mL、约225mg/mL或约250mg/mL CM-101。在一些实施方案中，CM-101的药物组合物包含约175mg/mL CM-101。

[0195] 在一些实施方案中，药物组合物包含一种或更多种选自由以下组成的组的成分：组氨酸、磷酸盐、精氨酸、谷氨酸、山梨醇、聚山梨酯和氯化钠。

[0196] 在一些实施方案中，药物组合物包含组氨酸。在一些实施方案中，药物组合物包含约1mM至约100mM浓度的组氨酸。在一些实施方案中，药物组合物包含约10mM浓度的组氨酸。在一些实施方案中，组氨酸是L-组氨酸。

[0197] 在一些实施方案中，药物组合物包含磷酸盐。在一些实施方案中，药物组合物包含约1mM至约100mM浓度的磷酸盐。在一些实施方案中，药物组合物包含约10mM浓度的磷酸盐。在一些实施方案中，磷酸盐是磷酸钾。

[0198] 在一些实施方案中，药物组合物包含精氨酸。在一些实施方案中，药物组合物包含约30mM至约200mM浓度的精氨酸。在一些实施方案中，药物组合物包含约150mM浓度的精氨酸。

[0199] 在一些实施方案中，药物组合物包含谷氨酸。在一些实施方案中，药物组合物包含约30mM至约200mM浓度的谷氨酸。在一些实施方案中，药物组合物包含约150mM浓度的谷氨酸。

[0200] 在一些实施方案中，药物组合物包含山梨醇。在一些实施方案中，药物组合物包含约1％至约5％浓度的山梨醇。在一些实施方案中，药物组合物包含约3％浓度的山梨醇。

[0201] 在一些实施方案中，药物组合物包含聚山梨酯。在一些实施方案中，药物组合物包含约0.005％至约0.05％浓度的聚山梨酯。在一些实施方案中，药物组合物包含约0.02％浓度的聚山梨酯。在一些实施方案中，聚山梨酯是聚山梨酯-80。

[0202] 在一些实施方案中，药物组合物包含氯化钠。在一些实施方案中，药物组合物包含约50mM至约150mM浓度的氯化钠。在一些实施方案中，药物组合物包含约80mM浓度的氯化钠。

[0203] 在一些实施方案中，药物组合物具有约5至约8的pH。在一些实施方案中，药物组合物具有约6和约7的pH。在一些实施方案中，药物组合物具有约5.5和约6.5的pH。在一些实施方案中，药物组合物具有5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4或6.5的pH。在一些实施方案中，药物组合物具有6.1的pH。

[0204] 在一些实施方案中，药物组合物包含约175mg/mL CM-101、约10mM L-组氨酸、约150mM精氨酸、约150mM谷氨酸、约0.02％(w/v)聚山梨酯80，并具有约6.1的pH。在一些实施

方案中,药物组合物用于皮下施用。在一些实施方案中,一小瓶药物组合物包含约0.62mL的填充体积和/或0.5mL的可抽取体积(withdrawal volume)。在一些实施方案中,药物组合物在20℃的粘度为约12.25mPa*s。

[0205] 在一些实施方案中,CM-101的药物组合物包含约1mg/mL至约150mg/mL CM-101。在一些实施方案中,药物组合物包含约5mg/mL至约50mg/mL CM-101。在一些实施方案中,CM-101的药物组合物包含约5mg/mL至约20mg/mL、约20mg/mL至约50mg/mL、或约50mg/mL至约100mg/mL CM-101。在一些实施方案中,CM-101的药物组合物包含约1mg/mL、约2.5mg/mL、约5mg/mL、约7.5mg/mL、约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约30mg/mL或约50mg/mL CM-101。在一些实施方案中,CM-101的药物组合物包含约10mg/mL CM-101。

[0206] 在一些实施方案中,药物组合物包含组氨酸。在一些实施方案中,药物组合物包含约1mM至约100mM浓度的组氨酸。在一些实施方案中,药物组合物包含约10mM浓度的组氨酸。在一些实施方案中,组氨酸是L-组氨酸。

[0207] 在一些实施方案中,药物组合物包含磷酸盐。在一些实施方案中,药物组合物包含约1mM至约100mM浓度的磷酸盐。在一些实施方案中,药物组合物包含约10mM浓度的磷酸盐。在一些实施方案中,磷酸盐是磷酸钾。

[0208] 在一些实施方案中,药物组合物包含甘氨酸。在一些实施方案中,药物组合物包含约10mM至约200mM浓度的甘氨酸。在一些实施方案中,药物组合物包含约40mM浓度的甘氨酸。

[0209] 在一些实施方案中,药物组合物包含山梨醇。在一些实施方案中,药物组合物包含约1%至约7%浓度的山梨醇。在一些实施方案中,药物组合物包含约4%浓度的山梨醇。

[0210] 在一些实施方案中,药物组合物包含聚山梨酯。在一些实施方案中,药物组合物包含约0.005%至约0.05%浓度的聚山梨酯。在一些实施方案中,药物组合物包含约0.01%浓度的聚山梨酯。在一些实施方案中,聚山梨酯是聚山梨酯-80。

[0211] 在一些实施方案中,药物组合物具有约5至约8的pH。在一些实施方案中,药物组合物具有约6至约7的pH。在一些实施方案中,药物组合物具有约5.5至约6.5的pH。在一些实施方案中,药物组合物具有5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7或6.8的pH。在一些实施方案中,药物组合物具有6.3的pH。

[0212] 在一些实施方案中,药物组合物包含约10mg/mL CM-101、约10mM L-组氨酸、约40mM甘氨酸、约4%(w/v)山梨醇、约0.01%(w/v)聚山梨酯80,并具有约6.3的pH。在一些实施方案中,药物组合物用于静脉内施用。在一些实施方案中,一小瓶药物组合物包含约10.2mL或约10.3mL的填充体积,和/或约10mL的可抽取体积。

[0213] 本公开内容还提供了包含药物组合物的药盒,所述药物组合物包含抗CCL24单克隆抗体。在一些实施方案中,药盒还包含使用说明书。在一些实施方案中,药盒被配置成治疗和/或预防受试者中的纤维化炎性疾病。在一些实施方案中,药盒还包含用于施用药物组合物的装置。本公开内容不受用于施用药物组合物的装置类型的限制。实际上,设想了可用于药盒的各种装置,包括但不限于皮肤敷贴器、注射器和/或输注装置。

[0214] 定义

[0215] 术语“CCL24”或“嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)-2”可互换使用,并指“趋化因子(C-C基序)配体24”,一种属于CC趋化因子家族的细胞因子,其在人类中由人类CCL24基因

编码并位于人类7号染色体上。CCL24与趋化因子受体CCR3相互作用。CCL24活性包括诱导嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、T淋巴细胞和中性粒细胞的趋化性，以及诱导内皮细胞和平滑肌细胞的血管生成和迁移响应。

[0216] 术语“药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂”包括如本领域已知的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂等。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油的溶剂或分散介质。每种载体都应在与其他成分相容方面是药学上和生理学上可接受的，且对受试者无害。除非任何常规介质或剂与活性成分不相容，否则其在治疗组合物中的施用是被设想了的。

[0217] 如本文定义的术语“预防(prophylaxis)”意指提供“预防(preventive)治疗”或“预防性(prophylactic)治疗”，即以保护性方式作用，以防御或防止疾病症状的出现，或疾病发作或进展。在一些实施方案中，治疗剂的“预防性治疗”在疾病发作之前被施用。

[0218] 应理解，如本文使用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”、“治疗(treating)”或其形式意指使疾病或状况的有害影响减少、预防、治愈、逆转、改善、减弱、减轻、最小化、抑制或使如本文定义的肝病的一种或更多种临床适应症的发作停止或者延迟。

[0219] 如本文定义的术语“免疫缀合物”是指与另外的剂缀合(联接(linked)或连接(joined))的根据本公开内容的抗体或其任何抗原结合片段。免疫缀合物可以通过本领域技术人员已知的任何方法制备，例如，通过将另外的剂与根据本公开内容的抗体交联或通过重组DNA方法制备。

[0220] 术语“约”意指在本领域中以可接受的水平变化的数量、水平、值、数目、频率、百分比、尺寸(dimension)、大小(size)、量、重量或长度。在一些实施方案中，这样的变化可以多达参考数量、水平、值、数目、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度的30％、25％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％或1％。当术语“约”与数值范围结合使用时，其通过将所述数值的上方和下方的边界延伸来修改该范围。

实施例

[0221] 实施例1:1期-健康志愿者中IV施用的药代动力学

[0222] 进行1期研究的PK分析以评价健康志愿者中单次静脉内输注0.75mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg和10mg/kg CM-101之后CM-101的药代动力学。血浆样品中CM-101的定量使用经验证的基于ELISA的测定进行。所分析的样品中CM-101的定量下限(LLOQ)值为87.5ng/mL。药代动力学分析使用针对SAS®软件版本9.4(SAS Institute,Cary,North Carolina,USA)和STATA SE版本13.0(STATA Corporation,Texas,USA)验证的PK Solver 2.0软件进行。

[0223] 在向健康志愿者静脉内输注后，CM-101表现出双相血清浓度对时间曲线(快速分布期和缓慢消除期)(图1)。CM-101的PK表现出与剂量成比例，并且在CM-101浓度对时间数据的非房室分析和房室分析中获得的PK参数的值在表1中示出。

[0224] CM-101具有～80mL/kg的稳态分布体积和～80mL/kg-90mL/kg的终点分布体积(terminal volume of distribution)。CM-101的清除率为～2.9mL/kg/d-3.2mL/kg/d。靶介导的药物处置(Target-mediated drug disposition,TMDD)或抗药物抗体(中和抗体)的存在在所分析的CM-101浓度对时间的曲线中不明显，该曲线表现为没有明显TMDD动力学或

其他浓度依赖的消除动力学变化的线性终点斜率。CM-101的终点半衰期为～19天。

[0225] 表1.基于非房室药代动力学分析的向健康志愿者IV施用的CM-101的平均药代动力学参数。

[0226]

参数	单位	0.75mg/kg 平均值	0.75mg/kg SD	0.75mg/kg %CV
C_{max}	μg/ml	18.3	3.1	17.2
T_{max}	d	0.083	0.063	75.8
AUC_{0-t}	μg·d/ml	190	29	15.4
$AUC_{0-\infty}$	μg·d/ml	242	49	20.2
$AUC_{0-t/0-\infty}$	-	0.791	0.042	5.3
$AUMC_{0-\infty}$	$\mu g \cdot d^2/ml$	6274	2218	35.3
MRT	d	25.4	3.6	14.4
K 终点	1/d	0.0374	0.0036	9.6
$t_{1/2}$	d	18.7	2.0	11.0
V_z	mL/kg	85.0	11.6	13.7
V_{ss}	mL/kg	79.7	10.5	13.2
CL	mL/kg/d	3.19	0.61	19.2
C_{max}/D	kg/mL	0.0244	0.0042	17.2
$AUC_{0-\infty}/D$	kg·d/mL	0.323	0.065	20.2

[0227]

参数	单位	2.5 mg/kg 平均值	2.5 mg/kg SD	2.5 mg/kg %CV
C_{max}	μg/ml	64.6	4.4	6.8
T_{max}	d	0.083	0.065	77.5
AUC_{0-t}	μg·d/ml	708	77	10.9

[0228]

$AUC_{0-\infty}$	μg·d/ml	905	185	20.4
$AUC_{0-t/0-\infty}$	-	0.795	0.075	9.4
$AUMC_{0-\infty}$	$\mu g \cdot d^2/ml$	23848	10787	45.2
MRT	d	25.3	6.2	24.7
K 终点	1/d	0.0377	0.0091	24
$t_{1/2}$	d	19.3	4.8	24.7
V_z	mL/kg	76.5	5.4	7.0
V_{ss}	mL/kg	69.3	4.5	6.6
CL	mL/kg/d	2.85	0.55	19.4
C_{max}/D	kg/mL	0.0259	0.0018	6.8
$AUC_{0-\infty}/D$	kg·d/mL	0.362	0.074	20.4

[0229]

参数	单位	5mg/kg 平均值	5mg/kg SD	5mg/kg %CV
C_{max}	μg/ml	100.8	10.4	10.4
T_{max}	D	0.153	0.193	126.4
AUC $_{0-t}$	μg·d/ml	1231	166	13.5
AUC $_{0-\infty}$	μg·d/ml	1573	279	17.7
AUC $_{0-t/0-\infty}$	-	0.789	0.059	7.5
AUC $_{0-\infty}$	μg·d^2/ml	41614	15926	38.3
MRT	D	25.9	5.4	20.9
K 终点	1/d	0.0365	0.0064	17.4
$t_{1/2}$	D	19.6	4.1	21.1
V_z	mL/kg	90.8	16.9	18.6
V_{ss}	mL/kg	82.9	13.4	16.1
CL	mL/kg/d	3.27	0.66	20.2
C_{max}/D	kg/mL	0.0202	0.0021	10.4
AUC $_{0-\infty}$/D	kg·d/mL	0.315	0.056	17.7

[0230]

参数	单位	10 mg/kg 平均值	10 mg/kg SD	10 mg/kg %CV
C_{max}	μg/ml	206.6	28.4	13.7
T_{max}	d	0.090	0.061	67.9
AUC $_{0-t}$	μg·d/ml	2506	324	12.9
AUC $_{0-\infty}$	μg·d/ml	3199	368	11.5
AUC $_{0-t/0-\infty}$	-	0.784	0.059	7.5
AUC $_{0-\infty}$	μg·d^2/ml	84870	21703	25.6
MRT	d	26.4	4.9	18.7
K 终点	1/d	0.0369	0.0076	20.6
$t_{1/2}$	d	19.5	4.3	22.2
V_z	mL/kg	88.4	18.4	20.8
V_{ss}	mL/kg	83.1	15.5	18.7
CL	mL/kg/d	3.16	0.36	11.5
C_{max}/D	kg/mL	0.0207	0.0028	13.7

[0231]

AUC $_{0-\infty}$/D	kg·d/mL	0.320	0.037	11.5

[0232]

参数	p值
C_{max}	NC
T_{max}	0.920
AUC_0-t	NC
$AUC_{0-\infty}$	NC
$AUC_{0-t/0-\infty}$	NC
$AUMC_{0-\infty}$	NC
MRT	0.956
K终点	0.998
$t_{1/2}$	0.998

V_z	0.270
V_{ss}	0.085
CL	0.723
C_{max}/D	0.015[a]
$AUC_{0-\infty}/D$	0.723

[0233] P值-非参数Kruskal-Wallis AVOVA检验的P值

[0234] NC-未计算(对于具有剂量依赖的值的参数,在具有线性药代动力学的药物中)

[0235] a-使用Dunn事后检验鉴定出5.2mg/kg组与5mg/kg组之间的统计学显著差异。

[0236] 实施例2:1期-健康志愿者中SC施用的药代动力学

[0237] 进行1期研究的PK分析以评价健康志愿者中单次皮下注射5mg/kg CM-101之后CM-101的药代动力学。血浆样品中CM-101的定量使用与针对健康志愿者中1期IV施用使用的相同的方法进行。

[0238] 在CM-101浓度对时间的数据的非房室分析中获得的药代动力学参数的值在表2中示出,并且CM-101具有～134mL/kg的稳态表观分布体积,和～131mL/kg的终点分布体积。CM-101的终点半衰期为～20.8天,并且表观清除率为～4.5mL/kg/d。

[0239] 对使用IV施用与SC施用的5mg/kg的CM-101的药代动力学数据的比较指示CM-101在这些研究中的药代动力学行为是一致的(图2)。基于IV和SC研究中的AUC值,皮下注射后的CM-101的绝对生物利用度为大约75%。

[0240] 表2.基于非房室药代动力学分析的向健康志愿者施用的5mg/kg CM-101的平均药代动力学参数。

[0241]

参数	单位	V101	V103	V104	V105	V106	V107	平均值	SD	%Cv
C_{max}	μg/mL	31.2	30.2	37.7	37.0	39.8	42.3	36.4	4.8	13
T_{max}	d	3.0	6.0	3.0	3.0	6.0	6.0	4.5	1.6	37
AUC_{0-t}	μg·d/mL	711	683	926	820	1029	938	851	137	16
$AUC_{0-\infty}$	μg·d/mL	854	915	1361	1101	1547	1180	1160	264	23
$AUC_{0-t/0-\infty}$	-	0.83	0.75	0.68	0.74	0.66	0.79	0.74	0.06	9
$AUMC_{0-\infty}$	μg·d^2/mL	20181	27479	48839	33100	58792	30904	36549	14421	39
MRT	d	23.6	30.0	35.9	30.1	38.0	26.2	30.6	5.5	18
k终点	1/d	0.0451	0.0339	0.0283	0.0328	0.0267	0.0401	0.0345	0.0070	20
$t_{1/2}$	d	15.4	20.5	24.5	21.1	25.9	17.3	20.8	4.0	19
V_{ss}/F	mL/kg	138.3	164.3	131.9	136.4	122.8	111.0	134.1	17.9	13
V_z/F	mL/kg	129.7	161.4	129.7	138.4	120.8	105.7	131.0	18.6	14
CL/F	mL/kg/d	5.85	5.47	3.67	4.54	3.23	4.24	4.50	1.01	22

[0242] 实施例3:1b期-NAFLD患者中重复2.5mg/kg IV施用的药代动力学

[0243] 对来自正在进行的1b期研究中已完成2.5mg/kg剂量队列的数据进行PK分析以评价NAFLD患者中多次IV输注2.5mg/kg CM-101后CM-101的药代动力学。血浆样品中CM-101的定量使用与健康志愿者中1期IV和SC施用研究使用的相同的方法进行。

[0244] 个体患者中CM-101血清浓度对时间的曲线的形状是相似的,具有稳定的CM-101的谷浓度(第20天、第41天、第62天、第83天、第104天)和峰浓度(第0天、第83天)(以3周间隔,重复静脉内输注2.5mg/kg CM-101,～1小时内)(图3)。

[0245] 在该NAFLD患者群体中,CM-101明显表现出双相药代动力学行为,该行为使用经典的双室药代动力学模型适当描述的。动力学上,所获得的血清浓度对时间的曲线的形状明显指示CM-101在体内的逐渐分布动力学(gradual distribution kinetics)(～4.5天内;4个α半衰期;表3)和缓慢得多的消除动力学(～81天内;4个β半衰期;表3)。

[0246] CM-101抗体具有～45.8mL/kg的稳态分布体积(中央室体积),～108mL/kg的外周室体积,和～119mL/kg终点分布体积(表3)。

[0247] CM-101的清除率为～4.27mL/kg/d(表3)。靶介导的药物处置(TMDD)或抗药物抗体(中和抗体)的存在在所分析的CM-101的浓度对时间曲线中不明显,该曲线显示消除动力学没有明显的浓度依赖性变化,在重复施用时也没有谷水平的变化。

[0248] 表3.5次Q3W IV施用2.5mg/kg的施用后CM-101的药代动力学参数

[0249]

参数	单位	2.5 mg/kg IV 5 次施用 Q3W		
		平均值	SD	%CV
A	μg/mL	**0.0143**	0.0011	7
B	μg/mL	**0.00763**	0.00094	12
α	1/d	**0.615**	0.013	2
β	1/d	**0.0355**	0.0068	19
$t_{1/2}$ α	d	**1.13**	0.02	2
$t_{1/2}$ β	d	**20.3**	4.8	23
V_1	mL/kg	**45.8**	3.9	8
V_2	mL/kg	**62.4**	6.2	10
V_{ss}	mL/kg	**108.2**	10.0	9
V_z	mL/kg	**119.4**	12.2	10
CL	mL/kg/d	**4.27**	1.05	25

[0250] *使用convert.xls工具从MONOLIX输出计算。

[0251] 实施例4:模拟用IV施用CM-101的药代动力学

[0252] 使用来自人类研究(具有多达10mg/kg的IV和SC施用的单次施用I期研究,以及具有2.5mg/kg Iv施用的重复剂量施用)的暴露数据,使用可用数据的组合进行了不同的模拟,以评估每3周以10mg/kg的剂量给予一次的IV施用的CM-101的预期暴露水平(表4)。在所有三个模拟中(使用可用数据的不同组成),预期平均CM-101浓度的范围为117ug/mL-150ug/mL,并且最大预测值的范围为290ug/mL-295ug/mL。

[0253] 表4.多达8次Q3W IV施用10mg/kg的施用后CM-101暴露的药代动力学模拟

[0254]

PK 模拟中使用的数据	IV&SC 单次施用研究	多次 IV 施用研究	IV&SC 单次施用研究 &多次 IV 施用研究
	模拟的 CM-101 浓度 ug/mL 平均值 (Min; Max)	模拟的 CM-101 浓度 ug/mL 平均值 (Min; Max)	模拟的 CM-101 浓度 ug/mL 平均值 (Min; Max)
I.V, 10 mg/kg Q3W 8 次施用	150 (90; 295)	117 (71; 290)	147 (87; 293)

[0255] 实施例5:用SC施用的CM-101的药代动力学模拟

[0256] 使用来自人类研究(具有多达10mg/kg的IV和SC施用的单次施用I期研究,以及具有2.5mg/kg IV施用的重复剂量施用)的暴露数据,使用可用数据的组合进行了不同的模拟,以评估每1-4周以2.5mg/kg或5mg/kg的剂量给予一次的SC施用的CM-101的预期暴露水平(表5)。在两个模拟中(使用可用数据的不同组成),预期平均CM-101浓度为78ug/mL-79ug/mL,并且最大预测值为87ug/mL-88ug/mL。

[0257] 以2.5mg/kg CM-101Q3W模拟CM-101的延长重复给药指示,CM-101的平均预测峰浓度为73.5ug/mL,与5mg/kg重复给药的平均预测暴露相关,并且已经被认为对患者是安全的。

[0258] 图4和图5描绘了对于SC施用的不同模拟剂量在一定时间内的CM-101血清浓度的模拟。多达24次重复(Q1W、Q2W、Q3W、Q4W)施用2.5mg/kg或5mg/kg CM-101SC的预测暴露分别达到多达80ug/ml和160ug/ml稳态暴露。

[0259] 表5:多达10次Q2W SC施用5mg/kg的施用后CM-101暴露的药代动力学模拟

[0260]

PK模拟中使用的数据	IV&SC 单次施用研究	IV&SC 单次施用研究 &多次 IV 施用研究
	模拟的 CM-101 浓度 ug/mL	模拟的 CM-101 浓度 ug/mL

[0261]

	平均值 (Min; Max)	平均值 (Min; Max)
S.C, 5 mg/kg Q2W 10 次施用	9 (64, 88)	8 (64, 87)

[0262] 实施例6:治疗PSC

[0263] 本研究为一项2a期、随机化的、双盲、安慰剂对照研究,旨在评价CM-101在具有大胆管型PSC(large duct PSC)作为他们的主要疾病的成年受试者中的安全性和效力。招募的受试者将是血清碱性磷酸酶(ALP)为正常上限的至少1.5倍(×1.5ULN)的受试者。具有伴随IBD的受试者,只要他们的疾病是稳定的(对于溃疡性结肠炎(UC)患者,定义为部分Mayo评分≤3,或对于克罗恩病(CD)患者,定义为CDAI<150)并且在随机化的18个月内结肠活检中不存在高度发育异常(dysplasia)或结肠切除术史(任何时候),就有资格被招募。多达45名受试者将被随机化来以2:1比率接受10mg/kg CM-101或安慰剂。随机化将基于正在进行的熊脱氧胆酸(UDCA)治疗进行分层。受试者将每3周一次接受研究产品剂量,共施用5次,导致总共覆盖15周。建议的研究设计、治疗持续时间和患者群体足以进行PSC的2a期研究,该研究评价ALP和ELF评分的变化作为其主要终点。

[0264] 用于所提议的研究的所选剂量为10mg/kg,每3周一次通过IV施用,根据所选剂量和施用时间表施用CM-101将表明在PSC患者中的临床益处和安全性。

[0265] 实施例7:治疗NASH

[0266] 本研究为一项2a期、随机化的、双盲、安慰剂对照研究,旨在评价CM-101在具有NASH作为他们的主要疾病的成年受试者中的安全性和效力。多达40名受试者将被随机化以接受5mg/kg CM-101(n=25)或安慰剂(n=15)。招募的受试者将接受8次CM-101或匹配的安慰剂施用,Q2W,提供了覆盖17周的治疗。建议的研究设计、治疗持续时间和患者群体足以用

于NASH的2a期研究，该研究以安全性为其主要终点。

[0267] 用于所提议的研究的所选剂量为5mg/kg，每2周一次通过SC施用，根据所选剂量和施用时间表施用CM-101将表明在NASH患者中的临床益处和安全性。

[0268] 实施例8：健康志愿者中I期单次IV施用研究

[0269] 这项在健康志愿者中的单中心、随机化双盲、安慰剂对照、单剂量、剂量递增的研究被设计为在32名男性健康志愿者中评价CM-101单次IV给药的安全性、耐受性和药代动力学。研究包括四(4)个递增剂量组，每组八(8)名受试者，每名受试者的随访期为42天。测试的剂量为0.75mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg和10mg/kg。在每个剂量组中，受试者按3:1比率被随机化以接受单次CM-101IV输注(n＝6)或匹配的安慰剂IV输注(n＝2)。

[0270] 在I期单次施用研究中，在药物施用前对健康志愿者进行长达28天的筛选。本研究包括4个递增剂量组，每组8名受试者。初始CM-101剂量为0.75mg/kg，然后单剂量2.5mg/kg、5mg/kg和10mg/kg被施用至随后的组。

[0271] 在每个剂量组中，受试者按3:1比率被随机化以接受CM-101(n＝6)或安慰剂(n＝2)的单次IV输注。出于安全考虑，在所有剂量组中，最初对前两名受试者给药(以盲法使一名接受活性药物且一名接受安慰剂)，然后是该组的其余受试者(剂量组的其余受试者的给药在前两名受试者被给药后至少14天进行)。

[0272] 每个受试者在给药日(第1天)早上接受研究药物或安慰剂的IV输注。给药后大约24小时，受试者留在I期单位进行医疗监护，并经历安全性、PK和PD评价。在42天的随访期内，进行7次另外的流动随访(ambulatory follow-up)。

[0273] 共有32名受试者被纳入研究，并被随机化为4个治疗组(0.75mg/kg、2.5mg/kg、5.0mg/kg、10mg/kg)，并且8名受试者为安慰剂组。全部32名受试者均按计划完成研究。

[0274] 在给药前以及第7天和第35天采集血样来评价hs-CRP水平。hs-CRP在正常范围内，并且没有检测到随时间的变化。

[0275] 实施例9：健康志愿者中I期单次SC施用研究

[0276] 这项在健康志愿者中的单中心、随机化双盲、安慰剂对照、单剂量研究使用了类似于IV SAD研究(方案CM-101-I-001)的设计。本研究评价了健康男性志愿者中单次SC剂量的CM-101的安全性、耐受性和药代动力学。在CM-101 5mg/kg剂量中，受试者按3:1比率被随机化以接受CM-101(n＝6)或匹配的安慰剂(n＝2)的单次SC注射。

[0277] 在I期单次施用研究中，在药物施用前对健康志愿者进行长达28天的筛选。本研究包括对一个剂量组的评价。受试者按3:1比率被随机化以接受CM-101 5mg/kg(n＝6)或匹配的安慰剂(n＝2)的单次SC注射。

[0278] 每个受试者在给药日(第1天)早上接受研究药物或安慰剂的SC注射。给药后大约24小时，受试者留在I期单位进行医疗监护，并经历安全性、PK和PD评价。在42天的随访期内，进行7次另外的流动随访。

[0279] 共有8名受试者被纳入研究，并被随机化以接受CM-101 5.0mg/kg作为SC注射(n＝6)或安慰剂(n＝2)。全部8名受试者均按计划完成研究。

[0280] 实施例10：Ib期MAD研究，NAFLD患者中的IV/SC施用

[0281] 本研究包括对两个剂量水平的评价。第一个剂量水平为作为IV输注的2.5mg/kg CM-101，然后第二个剂量水平为作为缓慢SC注射的5mg/kg CM-101。两个剂量水平都包括12

周内的5次药物施用(Q3W)，提供了15周的治疗覆盖。在这两个剂量水平中，受试者按3:1比率被随机化以接受CM-101(n＝6)(2.5mg/kg IV或5mg/kg SC)或匹配的安慰剂(n＝2)。

[0282] 根据本研究，我们报告了已经完成的使用IV输注治疗的2.5mg/kg剂量组的中期安全性数据。

[0283] 受试者基线特征和人口统计数据

[0284] 招募的8名受试者包括两(2)名女性和六(6)名男性。主要病史发现是与NAFLD群体相关的疾病。

[0285] 实施例11:CM-101的制剂

[0286] 初始高剂量制剂可行性研究结果产生了在含有不同量的精氨酸和谷氨酸以及山梨醇或氯化钠的组氨酸和磷酸盐缓冲的(pH 6.1-6.9)溶液中，CM101浓度大于150mg/mL。在所有制剂中都观察到了单相、澄清、自由流动的淡黄色溶液。溶液的渗透压范围为306mOsm-365mOsm。重要的是，高剂量制剂的粘度水平相当低，并且范围为6.4mPa*s-10.7mPa*s，其中在含有氯化钠而不是山梨醇作为张度调节剂的制剂中检测到更低的值。通过SE-HPLC，磷酸盐缓冲的制剂倾向于具有比相对应的组氨酸缓冲的制剂略低的纯度。在低pH(pH 6.1)而不是pH 6.5及以上观察到略低的浊度值。最终制剂选择研究评价了组氨酸缓冲的制剂中浓度为175mg/mL的五种CM101制剂。在-70℃、2-8℃和25℃储存12周后，所有制剂的SE-HPLC纯度水平与t＝0值一致。如从SE-HPLC数据确定的，对杂质形成速率的计算表明在含有150mM精氨酸和150mM谷氨酸的CM101 pH 6.1制剂中，溶液稳定性被计算为约3800天，或大约>10年。在CEX-HPLC分析中发现，与较高pH的制剂相比，pH 5.8和pH 6.0ADU-1604制剂有明确的稳定性偏好。如从CEX-HPLC数据确定的，对杂质形成速率的计算表明在含有150mM精氨酸和150mM谷氨酸的CM101 pH 6.1制剂中，达到原始样品纯度的95％之前的溶液稳定性被计算为在约600天，或大约1.7年的量级上。应注意的是，还没有为变化形式确定正式的限度，并且这也将需要与效力数据相关联，以便设置带电物类的可接受的变化限度。对于暴露于温度(-70℃、2-8℃、25℃)以及冻融和振荡条件的每种制剂，相对效力值都在测定变异度(20％)内。未观察到效力的明显趋势或变化。总的来说，10mM组氨酸、150mM精氨酸、150mM谷氨酸、0.02％ PS80，pH6.1的CM101制剂提供了最佳的稳定性。表6示出了研究中测试的制剂。

[0287] 表6:CM-101制剂测试

[0288]

	制剂ID	pH	精氨酸 (mM)	谷氨酸 (mM)	山梨醇(%)	NaCl (mM)	0.01% PS80
10 mM 组氨酸	#1	6.1	150	150			+
	#2	6.5	55	55	3		+
	#3	6.7	55	55	3		+
	#4	6.5	55	55		80	+
	#5	6.9	55	55		80	+
10 mM 磷酸钾	#6	6.1	150	150			+
	#7	6.5	55	55	3		+
	#8	6.7	30	30	4		+
	#9	6.5	55	55		90	+
	#10	6.9	55	55		90	+
对照制剂	#11	6.3	10 mM组氨酸、4%山梨醇、40 mM甘氨酸、0.01% PS80，pH6.3				

[0289] 实施例12:1B期(队列1)临床试验中用CM-101治疗后总CCL24血清水平的药效学评估

[0290] 研究设计:本研究的目的是通过评价5次IV施用CM-101后NAFLD患者中CCL24的总血清水平,来评估CM-101与安慰剂治疗组相比的药效学特性。在药物施用前对8名总体健康良好的稳定NAFLD受试者进行长达28天的筛选。本研究包括每三周一次、五次CM-101 2.5mg/kg输注,等于15周的药物覆盖,并且然后是21天的安全性随访。受试者按3:1比率被随机化以接受5次CM-101(n=6)或安慰剂(n=2)的IV输注。

[0291] 样品处理:在第1给药日(TRT1)和所有其余给药日(TRT 2-5)在给药前时间点取15mL血样。在给药后2小时另外取5mL血样,以确定药效学参数。在第1次和第2次随访(第7次就诊/治疗结束(EOT)和第8次就诊/研究结束(EOS))时也取15mL血样。样品抽取后立即将管轻轻倒置180°并恢复5-6次。允许样品在直立位置凝结最少30分钟但不长于2小时。样品在室温(18-25℃)以1000×g离心15分钟。来自每个时间点的血清样品使用一次性移液管等分到2×2mL冷冻管中,其中至少0.5mL在第一冷冻管中,并且其余的在第二冷冻管中。样品用指定标签标记,其包括以下详情:

[0292] 测量人体CCL24的总水平:在可行性和验证之后,测试血清样品中的CCL24水平。在以下时间点测量总CCL24:在第2-5次治疗就诊的给药前和给药后2小时以及在EOT就诊和EOS就诊时。

[0293] 结果:

[0294] NAFLD患者每3周使用IV输注施用2.5mg/kg CM-101或匹配的安慰剂,持续5次连续治疗。为了评价CM-101抗体与其靶CCL24的靶结合(target engagement),我们测量了循环中的CCL24水平。在药物施用前和施用后时间点评估代表游离CCL24和CM-101结合的CCL24二者的水平的总CCL24水平。

[0295] 与抗体结合导致趋化因子从血管内空间螯合(sequestration)以形成抗体-靶复合物,并诱导循环中趋化因子的总水平增加。这些复合物的产生阻断了趋化因子活性,从而导致信号转导减少并抑制其作用。这些复合物遵循抗体的动力学模式,并且随着时间从循环消除/清除,减少靶可用性。在多于一次施用后,形成了靶产生和复合物清除的新平衡,指示用于生物活性的靶可用性的减少。

[0296] 通过识别游离CCL24和CM-101-CCL24复合物两者(即总CCL24水平)的经验证的ELISA测定评价,CM-101治疗导致循环中CCL24水平增加。在CM-101的每次施用中,循环中新形成的复合物的升高幅度与可用的游离CCL24成比例。

[0297] 实施例13:1期临床试验中用CM101治疗后总CCL24血清水平的药效学评估

[0298] 研究设计:本研究的目的是通过评价单次IV施用CM-101后健康志愿者中CCL24的总血清水平,来评估其与安慰剂治疗组相比的药效学特性。在药物施用前对32名健康志愿者进行长达28天的筛选。本研究包括4个递增剂量组,每组8名受试者。最初的CM-101剂量为0.75mg/kg,然后是单剂量2.5mg/kg、5mg/kg和10mg/kg被IV施用至随后的组。在每个剂量组中,受试者按3:1比率被随机化以接受CM-101(n=6)或安慰剂(n=2)的单次IV输注。共有24名受试者接受了药物(每个队列6名),以及8名受试者接受了安慰剂。

[0299] 样品处理:分别于以下时间点采集血样(20mL):给药日:给药前、输注结束后1小时、8小时、24小时(所有输注后的血在指定时间点±10min内抽取)、以及在第4天、第7天、第11天、第14天和第21天、第35天和第42天。样品抽取后立即将管轻轻倒置180°并恢复5-6次。允许样品在直立位置凝结最少30分钟,但不长于2小时。样品在室温(18-25℃)以1000×g离心15分钟。

[0300] 实验时间点为:给药前;8小时;第4天;第11天;第21天;第35天;第42天

[0301] 测量人体CCL24的总水平:在可行性和验证之后,测试血清样品中的CCL24水平。在以下时间点测量总CCL24:给药前、8小时、第4天、第11天、第21天、第35天和第42天。针对每个剂量组0.75mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg和10mg/kg和针对安慰剂治疗的志愿者,分别计算百分比变化的平均值(average mean)。

[0302] 结果:

[0303] 在研究期间,CM-101以四种递增剂量施用:0.75mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg和10mg/kg。每个队列包括6名接受药物的受试者和2名接受安慰剂的受试者。总共24名受试者接受药物的单次施用(每个队列6名),并且8名受试者接受安慰剂。总CCL24水平代表游离CCL24和CM-101结合的CCL24两者的水平。评估总CCL24水平在药物施用前和药物施用后不同时间点的水平揭示了总CCL24水平的显著的剂量依赖性增加,这是由于CM-101与循环中的CCL24结合以及其从血管内空间的螯合。总CCL24水平在8小时后达到高峰,然后逐渐下降,直到最后一个测试的时间点(第42天)。CCL24总水平在分别接受0.75mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg和10mg/kg的受试者中在8小时后达到剂量依赖的平均峰(自基线的变化)升高(图6A-图6E)。

[0304] 实施例14:用CM-101皮下治疗后总CCL24血清水平的药效学评估

[0305] 研究设计:本研究的目的是通过评价单次SC施用CM-101后健康志愿者中CCL24的血清水平,来评估CM-101与安慰剂治疗组相比的药效学特性。8名健康志愿者在药物施用前进行长达28天的筛选。该研究包括一个8名受试者的剂量组。CM-101剂量为SC施用的5mg/kg。受试者按3:1比率被随机化以接受CM-101(n=6)或安慰剂(n=2)的单次SC。

[0306] 样品处理:在以下时间点在3个5mL(共15ml)血清分离管(SST管)(无添加剂)中进行全血采样:给药前、24小时、第4天、第7天、第11天、第14天、第21天、第35天、第42天。样品抽取后立即将管轻轻倒置180°并恢复5-6次。允许样品在直立位置凝结最少30分钟,但不长于2小时。样品在室温(18-25℃)以1000×g离心15分钟。来自每个时间点的血清样品使用一次性移液管等分到2×2mL冷冻管中,其中至少0.5mL在第一冷冻管中,并且其余的在第二冷

冻管中。

[0307] 实验时间点:给药前;24小时;第4天;第7天;第11天;第14天;第21天;第35天;第42天。

[0308] 测量人体CCL24的总水平:在重新确定验证参数和QC后,在以下时间点测试血清样品中的CCL24水平:给药前、24小时、第4天、第7天、第11天、第14天、第21天、第35天和第42天。

[0309] CCL24总水平被计算为每个个体自基线(给药前)的变化。

[0310] 结果:

[0311] 在研究过程中,向健康志愿者施用5mg/kg CM-101的单次注射。该队列包括6名接受药物的受试者和2名接受安慰剂的受试者。总CCL24水平代表游离CCL24和CM-101结合的CCL24两者的水平。评估总CCL24水平在药物施用前和药物施用后不同时间点的水平,揭示了CCL24水平显著增加,这反映了CM-101与循环中CCL24的结合。总CCL24水平(图7)在治疗后四天达到最大暴露。从第7天直到第42天的测试的最后时间点,总CCL24水平逐渐降低。在安慰剂治疗的健康志愿者中,血清中CCL24总水平在研究期间保持稳定。

[0312] CM-101以两种不同的剂型可用,允许静脉内(IV)或皮下(SC)施用。基于在先前使用IV配制的药物(CM-101-I-001)的临床1期研究中收集的数据,我们能够比较用通过输注(IV制剂)或通过注射(SC制剂)施用的5mg/kg CM-101给药的健康志愿者血清中的CCL24总水平(图8和9)。当使用IV施用时,在给药后几小时内总CCL24非常迅速地增加,随后CCL24随时间逐渐减少(依赖于PK谱)。使用SC施用时,总CCL24的升高是更渐进式的,在给药后第4-7天达峰,保持稳定直到第11天,随后逐渐下降(PK依赖的)。当比较两种施用的曲线下面积(AUC)时,我们发现与IV相比,使用SC施用的靶结合和生物利用度之间有非常类似的模式,这主要归因于使用IV的快速增加相比于使用SC的中度增加(表7)。该表示出了对用通过IV或SC施用5mg/kg CM-101治疗的6名健康志愿者的平均AUC的计算。

[0313] 表7:用单剂量5mg/kg CM-101IV或SC施用治疗的健康志愿者中总CCL24水平的AUC的比较。

[0314]

	CM-101 5mg/kg SC	CM-101 5mg/kg IV
基线	0	0
总面积	181760	239894
标准误差	10022	15588
95%置信区间	162118至201402	209341至270447

[0315] 实施例15:CM-101在NAFLD患者的1b期随机化对照多剂量试验中表现出血清纤维化生物标志物的减少

[0316] 方法:这项对照、随机化的、双盲、单中心1b期试验评估了16名具有正常肝酶的NAFLD患者(参见上文实施例10)中多次CM-101施用的安全性、耐受性、PK、抗药物抗体和探索性药效学。治疗受试者的平均年龄为49.5±10.8岁(56%男性),研究组中的人口统计数据和实验室参数类似。患者接受5次CM-101治疗(每3周),IV 2.5mg/kg(6名,对2例匹配的安慰剂)或SC 5mg/kg(6名对2名),并且在治疗后随访42天,分析非侵入性纤维化参数和PK。即用multiplex(Millipore)分析血清样品的胶原周转标志物(Pro-C3、Pro-C4、C3M)和纤维化生物标志物(TIMP-1、TIMP-2、PDGF AA)。CM-101血清水平的药代动力学(PK)通过ELISA测

量。弹性成像使用Fibroscan进行。

[0317] 结果：

[0318] 发现五次重复施用的CM-101就剂量和施用方式而言都是安全和良好耐受的。所有报告的不良事件均为轻微或中度的(未报告重度不良事件(SAE))。在SC剂量组中报告了一例非药物相关的SAE(脑膜瘤)，这导致患者在早期中断参与。对于SC和IV施用，均未报告注射部位反应。

[0319] 治疗后，显示出血清CM-101水平与剂量成正比(图10)。

[0320] 此外，在CM-101治疗(用任一种剂量)后，注意到胶原周转和纤维化生物标志物的减少。将两种剂量的数据汇集在一起，并且每种标志物自基线的变化(%)以中值±IQR表示。

[0321] 如图11中示出的，与安慰剂治疗组没有变化或轻微升高相比，CM-101治疗导致Pro-C3(-4.5%)、Pro-C4(-11.8%)和C3M(-4.7%)减少。类似的，如图12中示出的，TIMP-1、TIMP-2和PDGF AA分别减少10.5%、4.4%和10.6%，而安慰剂组维持类似的轻微升高模式。如图13中示出的，FibroScan数据与对生物标志物的影响对应，肝脏硬度平均降低14.1%。

序列表

<110> 彻莫马布有限公司

<120> 使用抗CCL24抗体的治疗方法

<130> 300443

<150> US 63/013,793

<151> 2020-04-22

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人类(human)

<400> 1

Asn Ser Gly Met Asn
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人类(human)

<400> 2

Trp Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> 人类(human)

<400> 3

His Ser Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Asn
1 5 10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> 人类(human)

<400> 4

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 5

<211> 7
<212> PRT
<213> 人类(human)
<400> 5
Val Ala Ser Asn Leu Lys Ser
1 5
<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人类(human)
<400> 6
Gln Gln Ser Asn Glu Glu Pro Trp Thr
1 5
<210> 7
<211> 120
<212> PRT
<213> 人类(human)
<400> 7
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Asn Ser
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Arg Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser His Ser Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 8
<211> 111
<212> PRT
<213> 人类(human)
<400> 8

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

<210> 9
<211> 360
<212> DNA
<213> 人类(human)
<400> 9
cagattcagc tggtgcagtc cggccctgag ctgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60
tcctgcagag cttccggcta ccccttcacc aactccggca tgaactgggt caagcaggcc 120
cctggcaagg gcctgaagtg gatgggctgg atcaacacct acaacggcga gcccacctac 180
accgacgact tcaagggcag attcgccttc tccctggaaa cctccgcctc caccgcctac 240
ctgcagatca acaacctgcg gaacgaggac accgccacct actttgcgc ctcccactcc 300
tacggctcca gctacgccat ggacaattgg ggccagggca cctccgtgac cgtgtctagc 360

<210> 10
<211> 333
<212> DNA
<213> 人类(human)
<400> 10
gatatcgtgc tgacccagtc ccctgactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagagccacc 60
atcaactgca aggcctccca gtccgtggac tacgacggcg actcctacat gaactggtat 120
cagcagaagc ccggccagcc ccccaagctg ctgatctacg tggcctccaa cctgaagtcc 180
ggcatccctg ccagattctc cggctctggc tctggcaccg actttaccct gaccatctcc 240
agcctgcagc ccgaggactt cgccacctac tactgccagc agtccaacga ggaaccctgg 300
acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aag 333

<210> 11
<211> 450
<212> PRT

<213> 人类(human)

<400> 11

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Asn Ser
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Arg Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser His Ser Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 12

<211> 218

<212> PRT

<213> 人类(human)

<400> 12

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Lys Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

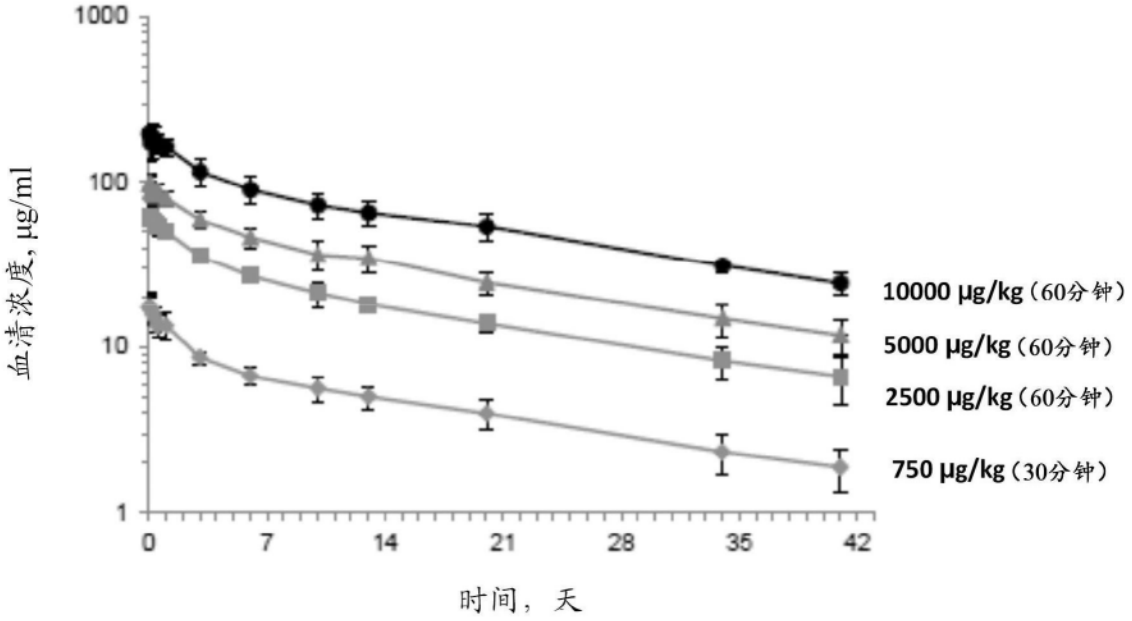
1000
100
10
1
血清浓度, μg/ml
0
7
14
21
28
35
42
时间，天
10000 μg/kg（60分钟）
5000 μg/kg（60分钟）
2500 μg/kg（60分钟）
750 μg/kg（30分钟）

图1

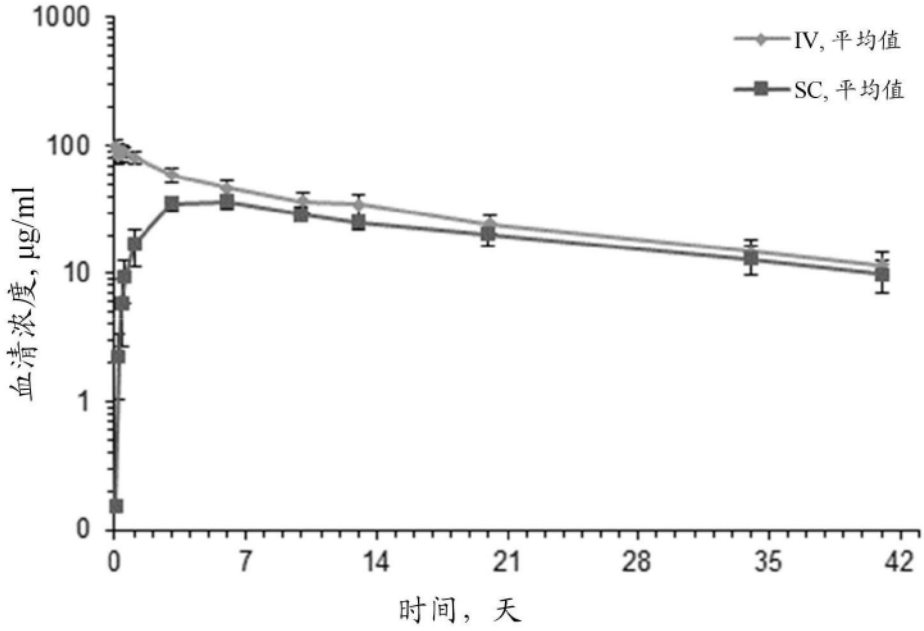
1000
100
10
1
0
血清浓度, μg/ml
0
7
14
21
28
35
42
时间，天
IV, 平均值
SC, 平均值

图2

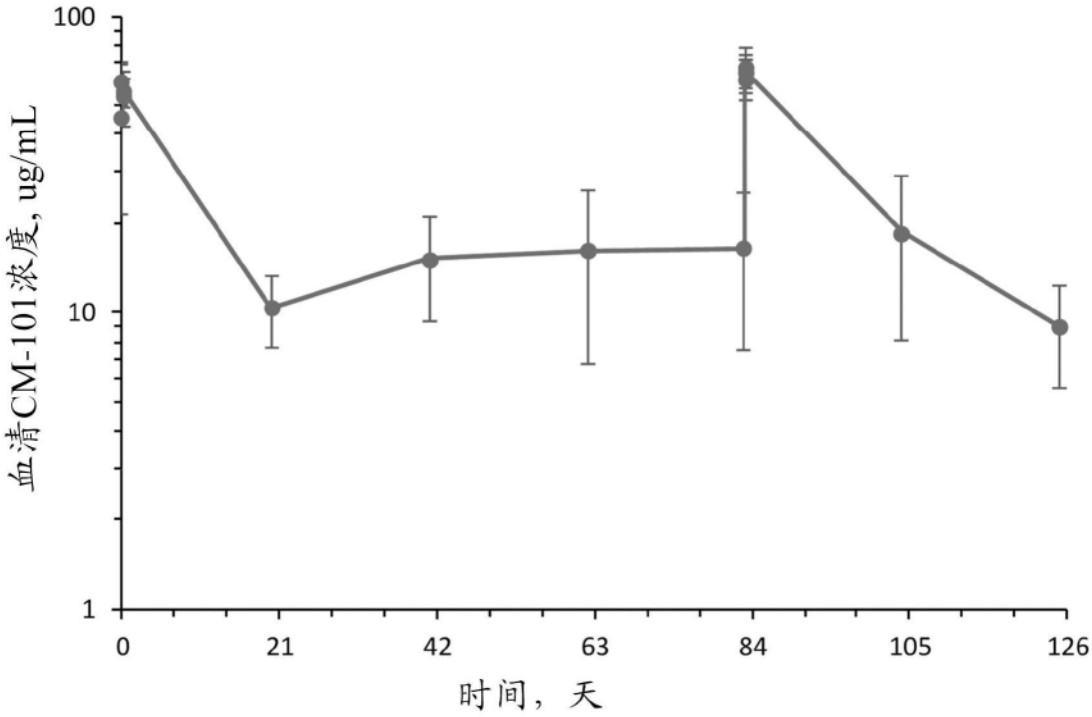
100
10
1
血清CM-101浓度, ug/mL
0
21
42
63
84
105
126
时间，天

图3

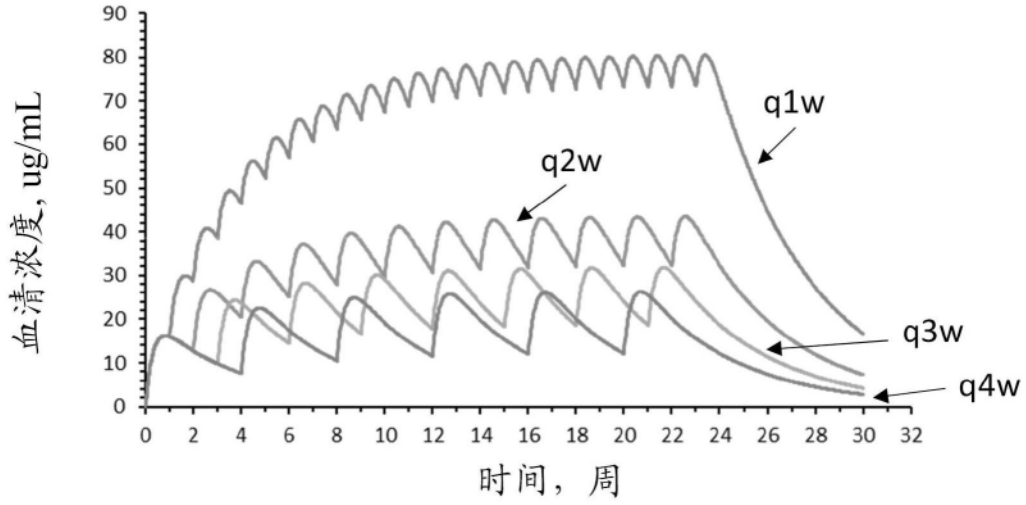
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
血清浓度, ug/mL
q1w
q2w
q3w
q4w
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
时间，周

图4

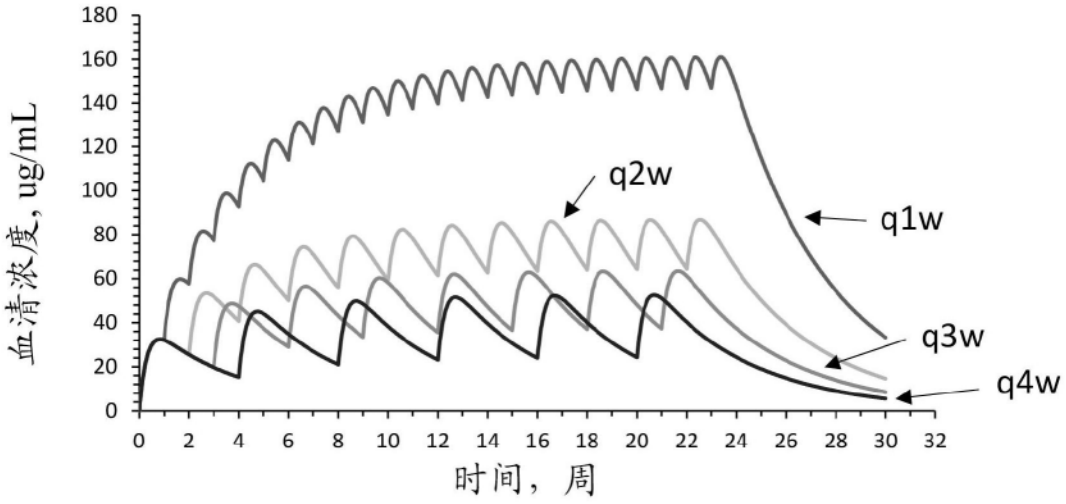
血清浓度, ug/mL
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32
时间，周
q2w
q1w
q3w
q4w

图5

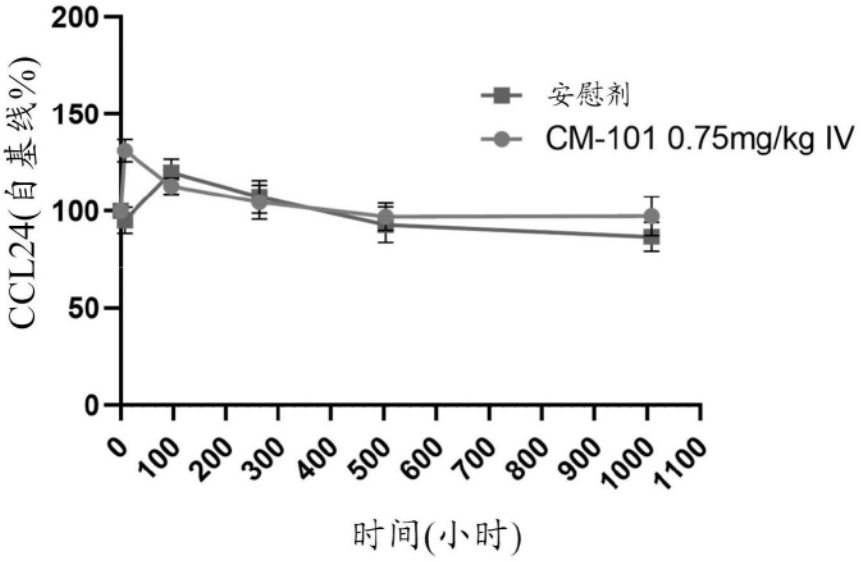
CCL24(自基线%)
200
150
100
50
0
0 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000 1100
时间(小时)
安慰剂
CM-101 0.75mg/kg IV

图6A

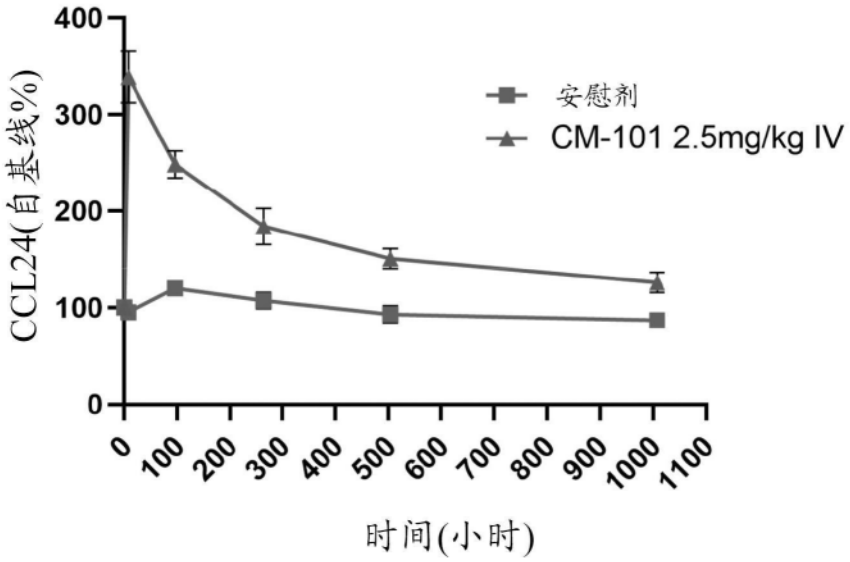
400
300
200
100
0
CCL24(自基线%)
安慰剂
CM-101 2.5mg/kg IV
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
时间(小时)

图6B

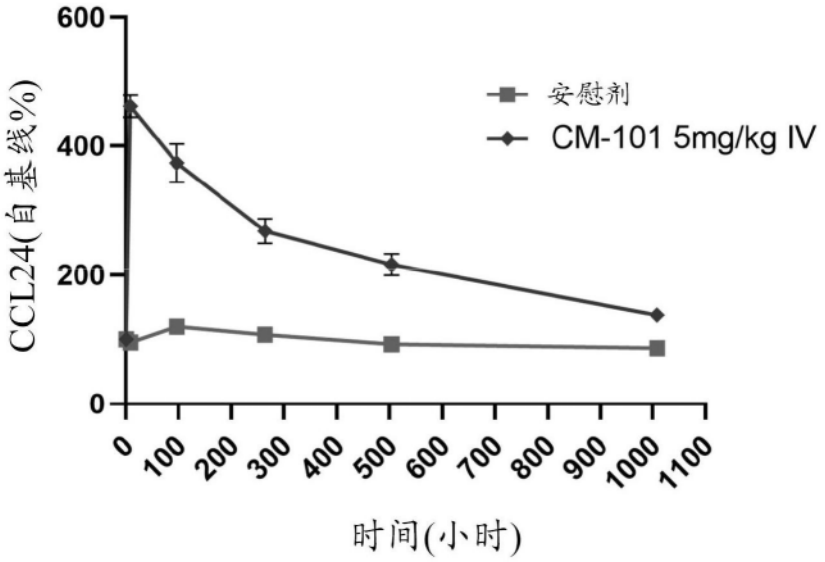
600
400
200
0
CCL24(自基线%)
安慰剂
CM-101 5mg/kg IV
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
时间(小时)

图6C

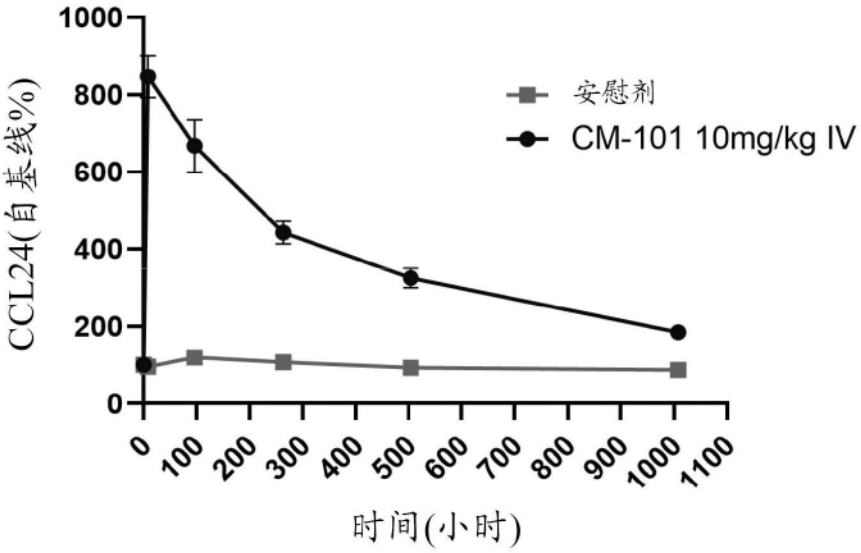
1000
800
600
400
200
0
CCL24(自基线%)
安慰剂
CM-101 10mg/kg IV
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
时间(小时)

图6D

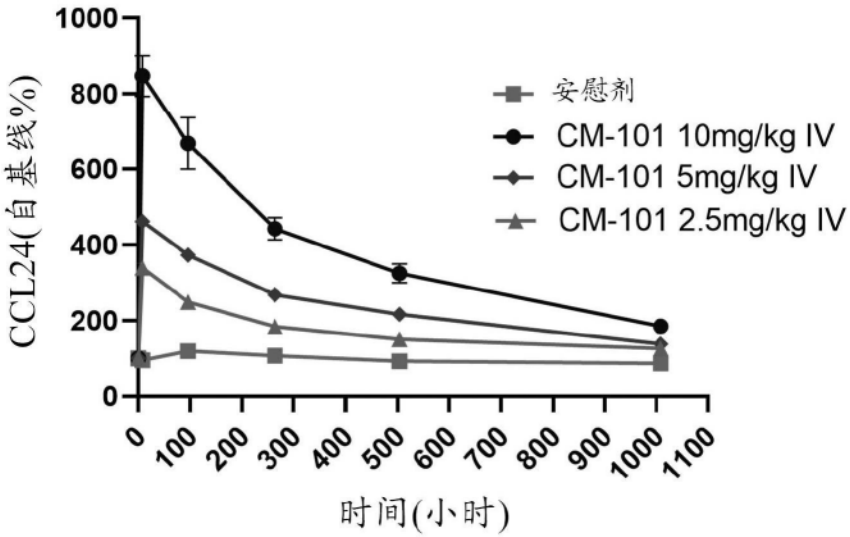
1000
800
600
400
200
0
CCL24(自基线%)
安慰剂
CM-101 10mg/kg IV
CM-101 5mg/kg IV
CM-101 2.5mg/kg IV
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
时间(小时)

图6E

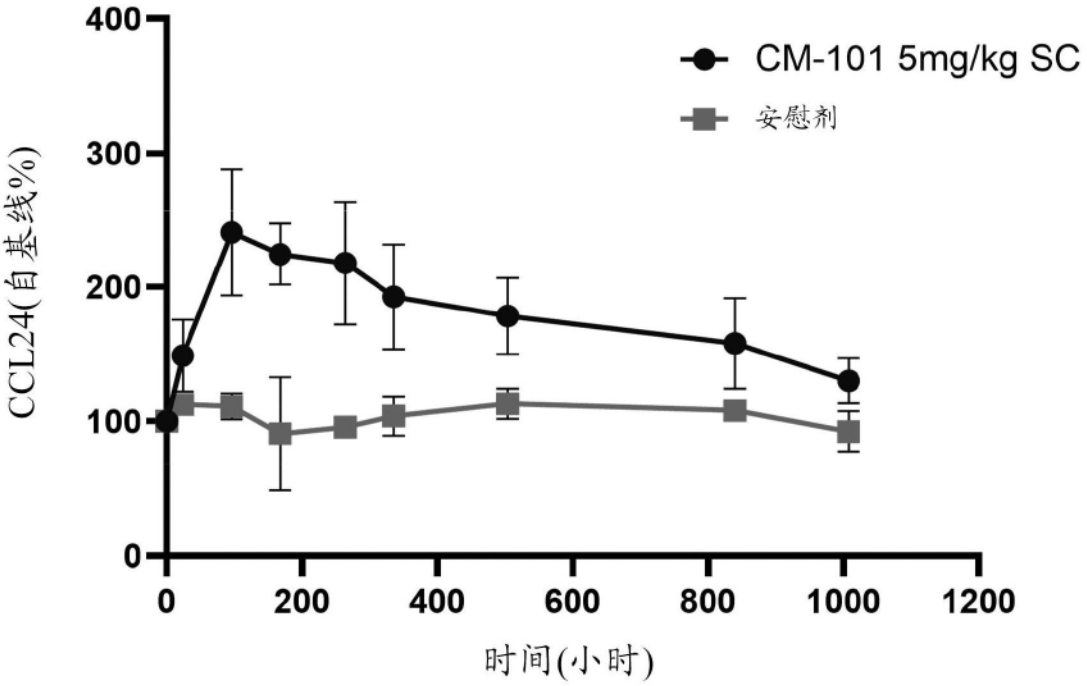
CM-101 5mg/kg SC
安慰剂
CCL24(自基线%)
400
300
200
100
0
0
200
400
600
800
1000
1200
时间(小时)

图7

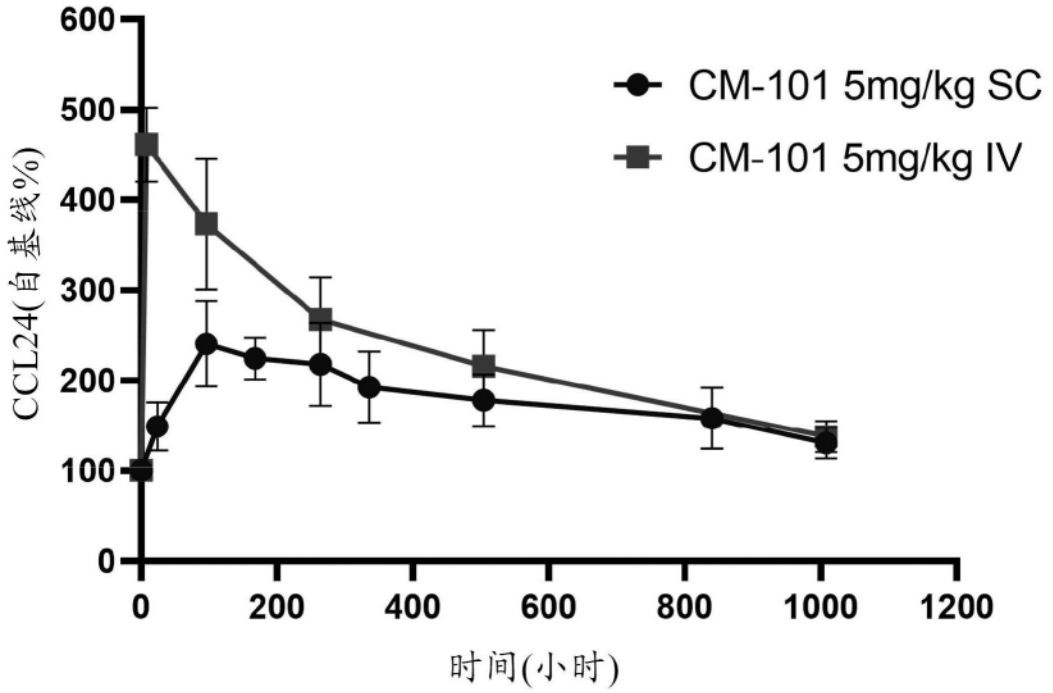
CM-101 5mg/kg SC
CM-101 5mg/kg IV
CCL24(自基线%)
600
500
400
300
200
100
0
0
200
400
600
800
1000
1200
时间(小时)

图8

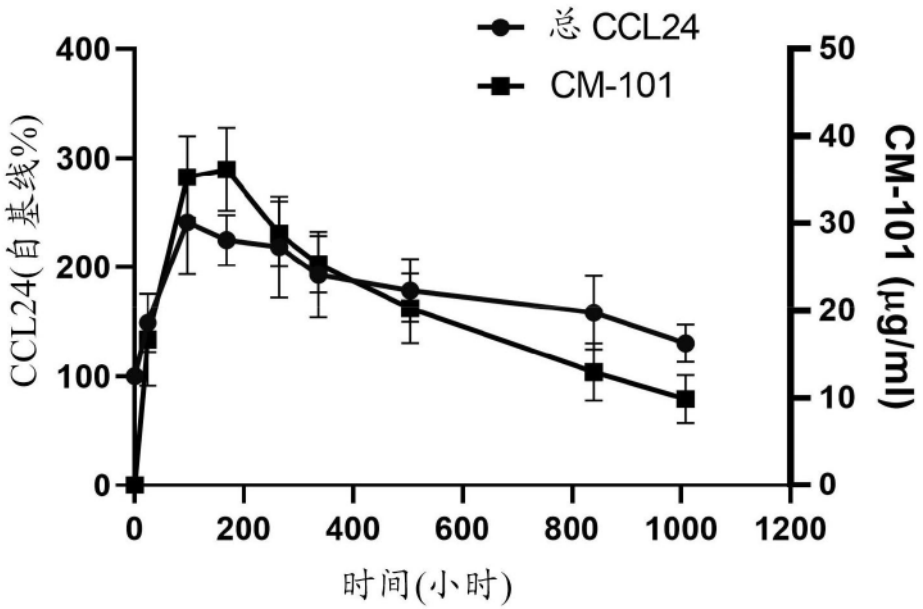
总 CCL24
CM-101
CCL24(自基线%)
CM-101 (μg/ml)
400
300
200
100
0
50
40
30
20
10
0
0
200
400
600
800
1000
1200
时间(小时)

图9

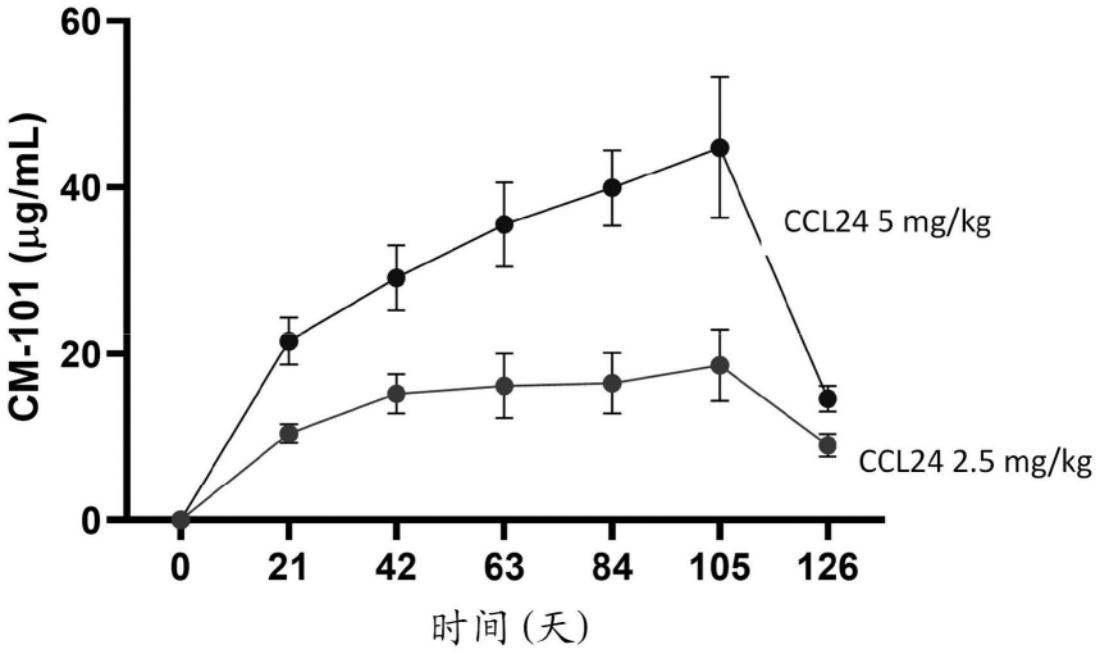
CM-101 (μg/mL)
60
40
20
0
CCL24 5 mg/kg
CCL24 2.5 mg/kg
0
21
42
63
84
105
126
时间 (天)

图10

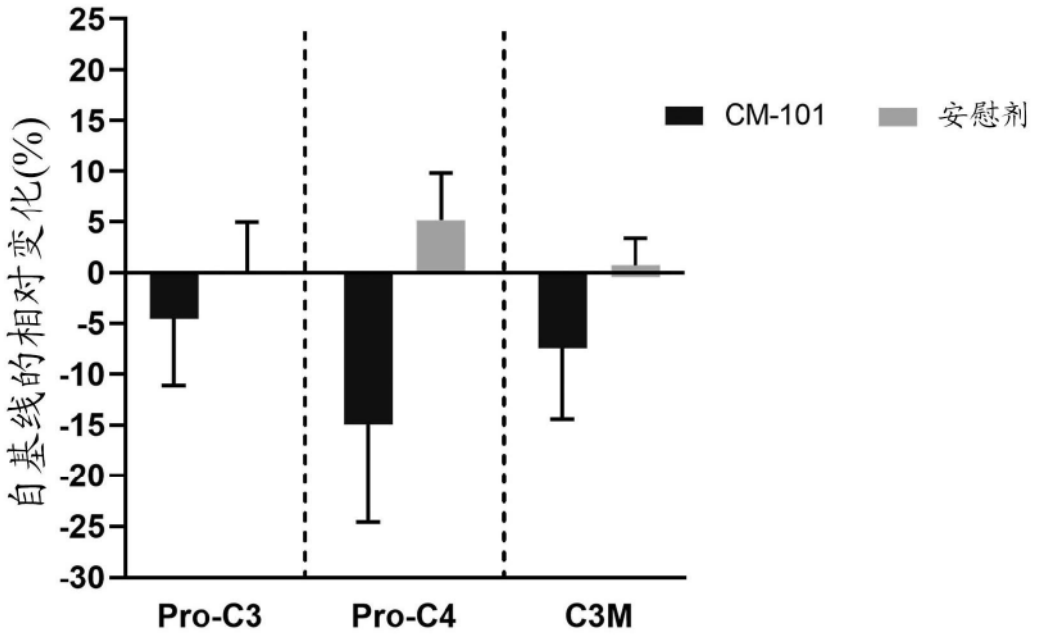
25
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
自基线的相对变化(%)
CM-101
安慰剂
Pro-C3
Pro-C4
C3M

图11

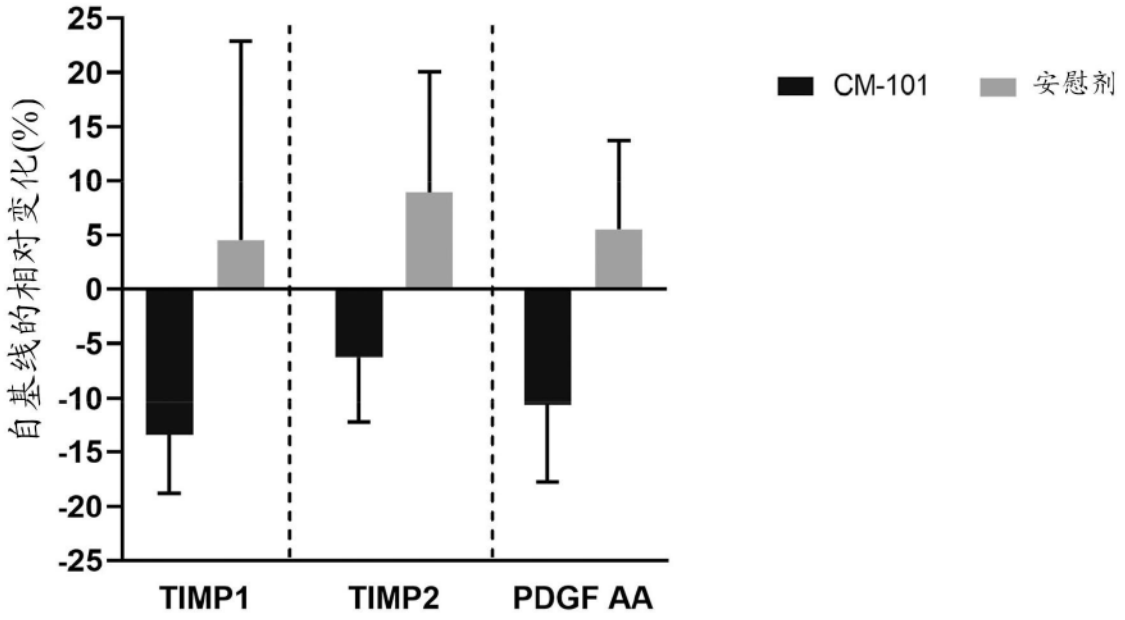
25
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
自基线的相对变化(%)
CM-101
安慰剂
TIMP1
TIMP2
PDGF AA

图12

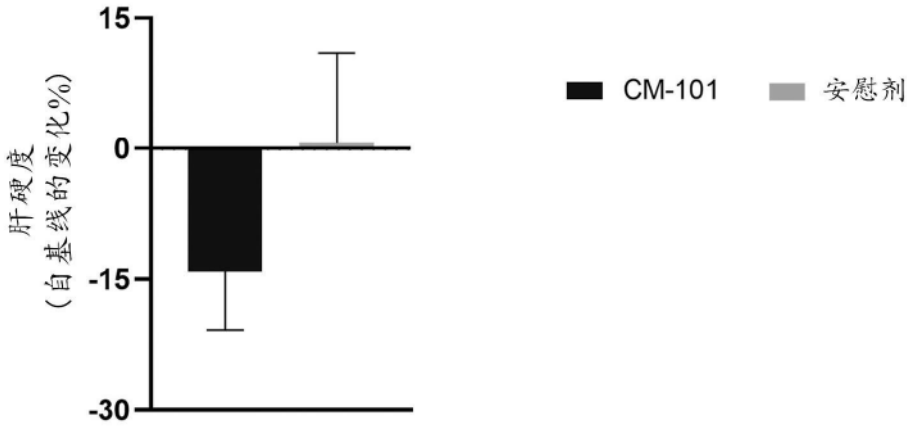

图13