



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109963577 B

(45) 授权公告日 2024.03.12

(21) 申请号 201780071612.1

(22) 申请日 2017.09.21

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109963577 A

(43) 申请公布日 2019.07.02

(30) 优先权数据

17306081.5 2017.08.18 EP

62/397,988 2016.09.22 US

62/442,083 2017.01.04 US

62/443,819 2017.01.09 US

62/445,774 2017.01.13 US

62/519,896 2017.06.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.05.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/052772 2017.09.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/057776 EN 2018.03.29

(73) 专利权人 瑞泽恩制药公司

地址 美国纽约州

专利权人 赛诺菲生物技术公司

(72) 发明人 A·拉丁 N·格拉哈姆

B·阿金拉德 G·皮罗奇 X·孙

T·胡尔奇 B·S·舒梅尔

A·班塞尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理人 凌立 黄革生

权利要求书2页 说明书43页

序列表6页

(54) 发明名称

用于通过施用IL-4R抑制剂治疗严重特应性皮炎的方法

(57) 摘要

本发明提供用于治疗中度至严重或严重特应性皮炎(AD)的方法。本发明的方法包括对有需要的个体施用一个或多个剂量的白介素-4受体

(51) Int.Cl.

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

(56) 对比文件

Simpson et al.. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patientreported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebocontrolled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD).《Journal of the American Academy of Dermatology》.2016,第75卷(第3期),摘要和第507页右栏第2-3段及表1、3。

Simpson et al.. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis.《The new england journal of medicine》.2016,第1-14页.

Beck et al.. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis.《The new england journal of medicine》.2014,第130-139页. (续)

审查员 郝永利

[接上页]

(56) 对比文件

Thaçi et al..Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial.《The Lancet, The Lancet Publishing Group》.2015,第40-52页.

Simpson et al..Patient burden of moderate-to-severe atopic dermatitis: insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults.《J Am Acad Dermatol.》.2016,第1-8页.

无.dupilumab治疗中重度特应性皮炎的头2项III期临床试验获阳性结果.《国际药学研究杂志》.2016,第43卷(第4期),第785页.

1. 白介素-4受体IL-4R抑制剂与局部皮质类固醇TCS在制备用于在中度至严重AD患者中减少瘙痒或治疗特应性皮炎AD或改善至少一个AD相关参数的药物中的用途,其中所述患者具有对全身免疫抑制剂反应不足或不耐受的病史,

其中IL-4R抑制剂是特异性结合IL-4Ra的抗体或其抗原结合片段,

其中抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区(HCVR)的三个HCDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和轻链可变区(LCVR)的三个LCDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中所述重链可变区包含SEQ ID NO: 1的氨基酸序列,所述轻链可变区包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列,且其中HCDR1为氨基酸序列SEQ ID NO: 3,HCDR2为氨基酸序列SEQ ID NO: 4,HCDR3为氨基酸序列SEQ ID NO: 5,LCDR1为氨基酸序列SEQ ID NO: 6,LCDR2为氨基酸序列SEQ ID NO: 7,LCDR3为氨基酸序列SEQ ID NO: 8,

其中所述IL-4R抑制剂与局部皮质类固醇TCS组合施用。

2. 权利要求1的用途,其中:

患者在施用IL-4R抑制剂之前或在施用IL-4抑制剂时患有或诊断为患有选自食物变态反应、哮喘、季节性变态反应、变应性鼻炎、屋尘变态反应和变应性结膜炎的疾病或障碍。

3. 权利要求1的用途,其中全身免疫抑制剂选自环孢菌素A(CSA)、氨甲蝶呤、麦考酚酸酯、硫唑嘌呤、全身皮质类固醇和干扰素- γ 。

4. 权利要求1-3中任一项的用途,其中全身免疫抑制剂是环孢菌素A(CSA)。

5. 权利要求1的用途,其中患者之前曾暴露于CSA,且CSA治疗由于选自以下的状况而不可取:不耐受,不可接受的毒性,反应不足,需要剂量>5 mg/kg/天患者体重的CSA,及需要>1年的CSA施用持续时间。

6. 权利要求1的用途,其中所述患者之前曾暴露于全身免疫抑制剂,且由于如下原因,该全身免疫抑制剂不应继续或重新开始:

(a) 之前不耐受和/或不可接受的毒性;或

(b) 反应不足,定义为最多6周的高剂量至维持剂量后免疫抑制剂逐渐减少时AD的发作或接受维持剂量最少3个月后的发作,其中所述高剂量为5 mg/kg/天,所述维持剂量为2至3 mg/kg/天;或

(c) 对该免疫抑制剂在剂量或持续时间上的需要超出该全身免疫抑制剂的处方信息中所规定的。

7. 权利要求1的用途,其中IL-4R抑制剂按50-600 mg的剂量施用。

8. 权利要求7的用途,其中IL-4R抑制剂按300 mg的剂量施用。

9. 权利要求1的用途,其中IL-4R抑制剂按起始剂量后跟随一个或多个第二剂量施用,其中每个第二剂量在前一个剂量后1至4周施用。

10. 权利要求9的用途,其中起始剂量包含50-600 mg IL-4R抑制剂。

11. 权利要求9的用途,其中每个第二剂量包含25-400 mg IL-4R抑制剂。

12. 权利要求9的用途,其中起始剂量包含600 mg IL-4R抑制剂,每个第二剂量包含300 mg IL-4R抑制剂。

13. 权利要求9的用途,其中每个第二剂量在前一个剂量后一周施用。

14. 权利要求9的用途,其中每个第二剂量在前一个剂量后2周施用。

15. 权利要求1的用途,其中IL-4R抑制剂的施用导致选自以下的AD相关参数的改善:

- (a) 湿疹区域和严重度指数 (EASI) 评分从基线降低至少75%;
- (b) 瘙痒数值评分量表 (NRS) 评分从基线降低至少45%;
- (c) 特应性皮炎评分 (SCORAD) 评分从基线降低至少50%;
- (d) 研究人员总体评估 (IGA) 评分从基线降低 ≥ 2 分; 和
- (e) NRS评分从基线降低 ≥ 3 分。

16. 权利要求1的用途,其中IL-4R抑制剂的施用导致选自以下的至少一个患者相关结果的改善: 总体单个病征评分 (GISS)、患者导向湿疹测量 (POEM)、患者评估的医院焦虑和抑郁量表 (HADS) 和患者报告的皮肤生活质量指数 (DLQI)。

17. 权利要求1的用途,其中IL-4R抑制剂的施用导致患者中发作或恶化的次数减少。

18. 权利要求1的用途,其中IL-4R抑制剂皮下施用。

19. 权利要求1的用途,其中所述TCS选自低功效TCS、中等功效TCS和高功效TCS。

20. 权利要求1的用途,其中对患者施用的TCS的量在施用第一剂量的IL-4R抑制剂后逐渐减少。

21. 权利要求1的用途,其中对患者施用的TCS的量在施用第一剂量的IL-4R抑制剂后4周减少至少20%。

22. 权利要求1的用途,其中对患者施用的TCS的量在施用第一剂量的IL-4R抑制剂后4周减少50%。

23. 权利要求1的用途,其中抗体或其抗原结合片段的HCVR包含氨基酸序列SEQ ID NO: 1, LCVR包含氨基酸序列SEQ ID NO: 2。

24. 权利要求1的用途,其中抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO: 9 的重链和含有氨基酸序列SEQ ID NO: 10的轻链。

25. 权利要求1的用途,其中IL-4R抑制剂是dupilumab或其生物等同物。

26. 权利要求1的用途,其中所述IL-4R抑制剂包含在选自注射器、笔式递送装置、小瓶和自动注射器的容器中。

27. 权利要求26的用途,其中所述IL-4R抑制剂包含在注射器中。

28. 权利要求26的用途,其中所述IL-4R抑制剂包含在笔式递送装置中。

29. 权利要求28的用途,其中笔式递送装置是预装的。

30. 权利要求26的用途,其中所述IL-4R抑制剂包含在小瓶中。

31. 权利要求26的用途,其中所述IL-4R抑制剂包含在自动注射器中。

用于通过施用IL-4R抑制剂治疗严重特应性皮炎的方法

[0001] 序列陈述

[0002] 本申请包含已以ASCII格式电子提交并在此以其整体引入作为参考的序列表。于2017年9月11日创建的该ASCII拷贝命名为SequenceList_29.TXT,大小为10.9千字节。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗特应性皮炎的方法。更具体而言，本发明涉及在有需要的个体中施用白介素-4受体(IL-4R)抑制剂。

背景技术

[0004] 特应性皮炎(AD)是表征为严重瘙痒(即发痒)、干燥病(皮肤干燥)和湿疹性病变(其特征包括红斑、浸润/丘疹形成、结壳渗出、表皮脱落和苔藓样变)的慢性/复发性炎性皮肤病。它通常与其他特应性障碍如变应性鼻炎和哮喘相关。严重疾病由于若干因素可以极度致残：导致高社会经济成本的重大心理问题、严重失眠和生活质量(QOL)受损。估计2%至10%的成人受AD影响(Bieber 2008,N Engl J Med.358:1483-94)。

[0005] AD的病理生理学受炎症、环境因素、遗传和皮肤屏障功能障碍之间的复杂相互作用影响。

[0006] AD是儿童中最常见的炎性皮肤病(Illi等2004,J Allergy Clin Immunol.113:925-31)。该疾病通常在幼儿和儿童期出现,但它可以持续进入成年期或在成年期起始(Kay等1994,J Am Acad Dermatol.30:35-9)。该疾病在工业化国家影响15至30%的儿童和2至10%的成人(Bieber 2008,N Engl J Med.358:1483-94)。儿童哮喘和变态反应国际研究第1阶段(Phase 1 of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood)显示,1年期流行率在澳大利亚、英格兰和斯堪的纳维亚高达20%(Williams等1999,J Allergy Clin Immunol.103:125-38)。AD常构成特应性进程(从一种特应性疾病进展至另一种)的第一步。约至多60%的AD患者患有伴发的哮喘或变应性鼻炎或食物变态反应(Hong等2012,Envt Health Toxicol.27:e2012006)。

[0007] 局部皮质类固醇(topical corticosteroids,TCS)压倒性地是最常开具的用于AD患者的药物种类。但是,由于皮肤萎缩、色素沉着异常、痤疮样疹的风险及与全身吸收相关的风险(例如下丘脑垂体轴效应、库欣病(Cushing's disease)等)而不建议长期应用TCS。局部钙调磷酸酶抑制剂(TCI)作为短期治疗通常有效且安全,但是对皮肤恶性肿瘤和淋巴瘤风险增加的担忧促使监管机构要求在处方信息中警告关于局部他克莫司(tacrolimus)和吡美莫司(pimecrolimus)的长期安全性。长时期或大表面积反复应用任何局部治疗还导致患者依从性降低。虽然其有效性有限且主要归因于其镇静作用,但第一代抗组胺广泛开具用于瘙痒的急性症状治疗。口服免疫抑制剂(Schmitt等2007,JEADV 21:606-619)和糖皮质激素(glucocorticoids)有效,但有时与严重毒性和副作用相关,从而将其用途限于短疗程和/或间歇治疗。无全身性药物(agent)批准用于在儿童中治疗AD。所有全身性药物均为超说明书使用(环孢菌素(cyclosporine)、氨甲喋呤、硫唑嘌呤(azathioprine)、麦考酚酸

酯(mycophenolate mofetil)、全身皮质类固醇),缺乏使用的证据基础。所有这些药物都具有广泛的免疫抑制效应,如果长期使用,其使患者易感严重感染且恶性肿瘤风险提高。这些药物的其他报道的显著副作用包括胃炎、矮化生长、糖尿病、增重、高血压、骨质疏松和肾上腺抑制(皮质类固醇)、肾毒性、高血压、震颤、多毛、头痛、牙龈增生(环孢菌素)、胃肠道紊乱、溃疡性口炎、骨髓移植、肝毒性和肺纤维化(氨甲喋呤)、超敏反应、肝酶升高和白细胞减少(硫唑嘌呤)。此外,一旦治疗终止,最初由全身性药物控制疾病的高比例患者就会复发(Granlund等1995,Br.J.Dermatol.132:106-112;Schmitt等2009,Br.J.Dermatol.162:661-8)。

[0008] 目前在一些地区用于严重AD治疗的环孢菌素A(CSA)是影响体液免疫反应和细胞免疫反应二者的有效免疫抑制剂。这导致感染易感性提高和癌症免疫监视减少。其他公认的毒性包括高血压及肾功能和肝功能受损。此外,CSA与其他可能影响其代谢和效应的常用药相互作用。尤其是在施用全身糖皮质激素后,在治疗停止时,患者的疾病常反弹(Schmitt等2009,Brit J Dermatol journal compilation:1-8,Schram 2012,Allergy 67:99-106,Akhavan 2008,Semin Cutan Med Surg 2008;27:151-155)。包括肿瘤坏死因子 α (TNF)抑制剂(例如英利昔单抗(infliximab)、益赛普(etanercept))、IgE抑制剂(例如奥马珠单抗(omalizumab))、IL-5抑制剂(例如美泊利单抗(mepolizumab))和CD11a抑制剂(例如依法珠单抗(efalizumab))的生物制剂在临床试验中通常无效。因此,在全身治疗的候选者中存在对用于AD尤其是严重AD的替代治疗的明显未得到满足的医疗需要。

[0009] 发明概述

[0010] 根据本发明的某些方面,提供用于治疗、预防特应性皮炎(AD)和/或降低AD症状严重度的方法,该AD包括中度至严重AD和严重AD。本发明的某些实施方案涉及用于治疗患有对治疗具有抗性或通过全身治疗(包括全身免疫抑制剂)控制不充分的严重AD的患者的方法。在一些实施方案中,本发明包括治疗患有尽管用全身治疗剂治疗也未得到控制的严重AD患者的方法。在一些实施方案中,本发明包括治疗全身治疗剂(例如全身免疫抑制剂)在医学上对其不可取的严重AD患者的方法。本发明的方法包括对有需要的个体或患者施用一个或多个剂量的包含治疗有效量的白介素-4受体(IL-4R)抑制剂的药物组合物。在某些实施方案中,IL-4R抑制剂作为单一治疗施用。在其他实施方案中,IL-4R抑制剂与局部治疗(如局部皮质类固醇或局部钙调磷酸酶抑制剂)组合施用。

[0011] 在某些实施方案中,该全身治疗剂是选自环孢菌素A、氨甲喋呤、麦考酚酸酯、硫唑嘌呤、口服皮质类固醇和干扰素- γ 的免疫抑制剂。

[0012] 在某些实施方案中,本发明包括在患者中治疗严重AD或改善至少一个AD相关参数的方法,该方法包括施用包含治疗有效量的结合IL-4R的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,并测定AD相关参数的改善。在某些实施方案中,IL-4R抑制剂的施用导致选自以下的一个或多个AD相关参数的改善:研究人员总体评估(IGA);特应性皮炎所涉及的表面积(BSA);湿疹区域和严重度指数(EASI);特应性皮炎评分(SCORAD);5-D瘙痒量表;和瘙痒数值评分量表(NRS)。在某些实施方案中,IL-4R抑制剂的施用导致选自以下的至少一个患者相关结果的改善:总体单个病征评分(GISS)、患者导向湿疹测量(POEM)、患者评估的医院焦虑和抑郁量表(HADS)和患者报告的皮肤生活质量指数(DLQI)。

[0013] 根据某些方面,本发明提供用于治疗严重AD患者或用于在AD患者中改善至少一个

AD相关参数的方法,其中患者具有选自以下的属性或根据选自以下的属性选择: (i) 患者基线IGA评分=4; (ii) 患者基线IGA评分≥3; (iii) 患者为全身治疗候选者; (iv) 患者患有未通过局部AD治疗控制住的疾病; (v) 患者具有对局部AD治疗反应不足的有记录的病史或局部治疗由于不良副作用或安全性风险而对其不可取; (vi) 患者之前用选自局部皮质类固醇、局部钙调磷酸酶抑制剂、抗组胺、润滑药、皮肤治疗剂、全身糖皮质激素、非类固醇全身免疫抑制剂、环孢菌素A、硫唑嘌呤、紫外(UV)线治疗和光疗的药物或方法治疗过; 和(vii) 患者患有选自食物变态反应、哮喘、季节性变态反应、变应性鼻炎、屋尘变态反应和变应性结膜炎的伴发疾病或障碍。此方面的方法包括对有需要的患者施用包含治疗有效量的IL-4R抑制剂的药物组合物。在某些实施方案中,该施用导致以下效应中的一种或多种: (a) EASI评分从基线降低超过70%; (b) 瘙痒NRS从施用第一个剂量后第2周起从基线降低超过50%; (c) 瘙痒NRS早在施用第一个剂量后第2周从基线降低≥4分; (d) 患者达到IGA为0或1(“清除”或“几乎清除”),在0至4IGA量表上从基线降低≥2分; (e) 患者生活质量改善。在某些实施方案中,IL-4R抑制剂作为单一治疗施用。在其他实施方案中,IL-4R抑制剂与局部治疗(如局部皮质类固醇或局部钙调磷酸酶抑制剂)组合施用。

[0014] 根据某些方面,本发明提供用于在严重AD患者中治疗或减少瘙痒的方法,其中患者是全身治疗候选者。这些方面的方法包括选择诊断患有严重AD的患者,其中患者对全身免疫抑制剂具有抗性、反应不足或不耐受;对有需要的患者施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂。在某些实施方案中,IL-4R抑制剂作为单一治疗施用。在其他实施方案中,IL-4R抑制剂与局部治疗(如局部皮质类固醇或局部钙调磷酸酶抑制剂)组合施用。在某些实施方案中,IL-4R抑制剂的施用导致EASI评分从基线降低超过70%,瘙痒NRS从基线降低超过50%,瘙痒NRS从基线降低≥4分,和/或在0至4IGA量表上从基线降低≥2分。

[0015] 根据某些方面,本发明包括治疗严重AD患者的方法。这些方面的方法包括选择严重AD患者,其中患者之前用选自环孢菌素A、IgE抑制剂、TNF α 抑制剂、CD11a抑制剂、CD20抑制剂、抗生素、IL-4R抑制剂(例如抗IL-4R抗体如dupilumab)、全身免疫抑制剂、局部皮质类固醇、口服皮质类固醇、钙调磷酸酶抑制剂和光疗的治疗剂治疗过;对有需要的患者施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂。

[0016] 在某些实施方案中,本发明包括在严重AD患者中降低对局部皮质类固醇(TCS)的依赖性的方法,该方法包括对有需要的个体施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂。在某些其他实施方案中,与IL-4R抑制剂同时施用中等功效或高功效的TCS。在一个其他实施方案中,施用第一个剂量的IL-4R抑制剂时将TCS的量逐渐降低至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。

[0017] 根据某些实施方案,本发明包括减少发作或AD恶化的方法,该方法包括选择严重AD患者并对有需要的患者施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂。在某些实施方案中,该患者患有难治性AD或已在用全身治疗剂(例如全身免疫抑制剂)治疗后复发。

[0018] 根据某些方面,本发明包括治疗AD或减少瘙痒或改善AD相关参数的方法,该方法包括选择中度至严重或严重AD患者,其中患者在超过5周前、超过8周前、超过13周前或超过20周前用IL-4R抑制剂(例如抗IL-4R抗体,如dupilumab)治疗过;用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂再治疗有需要的患者,其中再治疗导致EASI评分从基线降低超过70%,瘙痒NRS从基线降低超过50%,瘙痒NRS从基线降低≥4分,和/或在0至4IGA量表上从基线降低≥2分。

在某些实施方案中,每个剂量的IL-4R抑制剂包含约50-600mg,且在前一个剂量后1、2、3或4周施用。

[0019] 根据某些方面,本发明包括在AD患者中治疗AD或改善至少一个AD相关参数的方法,该方法包括:(a)选择AD患者,其中患者具有选自以下的属性:(i)患者基线IGA评分=4;(ii)患者基线IGA评分≥3;(iii)患者年龄在6至18岁之间;(iv)患者患有未通过局部AD治疗控制住的疾病;(v)患者具有对局部AD治疗反应不足的有记录的病史或局部治疗由于不良副作用或安全性风险而对其不可取;(vi)患者之前用选自局部皮质类固醇、局部钙调磷酸酶抑制剂、抗组胺、润滑药、皮肤治疗剂、全身糖皮质激素、非类固醇全身免疫抑制剂、环孢菌素A、硫唑嘌呤、UV治疗和光疗的药物或方法治疗过;和(vii)患者患有选自食物变态反应、哮喘、季节性变态反应、变应性鼻炎、屋尘变态反应和变应性结膜炎的伴发疾病或障碍;和(b)对有需要的患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的IL-4R抑制剂。在某些实施方案中,每个剂量的IL-4R抑制剂包含1、2、3、4或5mg/kg患者体重,且每个剂量在前一个剂量后1-4周施用。

[0020] 根据某些实施方案,本发明的方法包括对有需要的个体施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂。在某些实施方案中,本发明的方法包括施用约10mg至约600mg的IL-4R抑制剂作为起始剂量,然后施用一个或多个第二剂量,每个第二剂量包含25至400mg的IL-4R抑制剂。在某些实施方案中,该起始剂量和该一个或多个第二剂量各包含约10mg至约600mg的IL-4R抑制剂。在某些实施方案中,IL-4R抑制剂按600mg的起始剂量施用,然后施用一个或多个第二剂量,其中每个第二剂量300mg。根据本发明的此方面,IL-4R抑制剂可以按例如每周一次、每2周一次、每3周一次或每4周一次的给药频率对个体施用。在一个实施方案中,每个第二剂量在前一个剂量后1周施用。在一个实施方案中,每个第二剂量在前一个剂量后2周施用。在某些实施方案中,本发明的方法包括对有需要的个体施用IL-4R抑制剂,其中IL-4R抑制剂包含约1-10mg/kg个体体重。在某些实施方案中,有需要的个体施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂,其中每个剂量包含1、2、4、5或10mg/kg个体体重,其中每个剂量在前一个剂量后1-4周施用。

[0021] 可用于本发明方法背景中的示例性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靶向IL-4R或其配体的生物活性剂(agent)。根据某些实施方案,该IL-4R抑制剂是结合IL-4Ra链并阻断通过IL-4、IL-13或IL-4和IL-13二者的信号发放的抗原结合蛋白(例如抗体或其抗原结合片段)。在一个实施方案中,特异性结合IL-4R的抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1/2的重链可变区(HCVR)/轻链可变区(LCVR)序列对中的互补决定区(CDR)。在某些实施方案中,该抗体或其抗原结合片段包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3的重链CDR(HCDR1)、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的HCDR2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的HCDR3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的轻链CDR(LCDR1)、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的LCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的LCDR3。一个这类可用于本发明方法背景中的抗原结合蛋白是抗IL-4Ra抗体,如dupilumab。

[0022] 在一些实施方案中,该IL-4R抑制剂皮下、静脉内或腹腔内对个体施用。

[0023] 在某些实施方案中,本发明提供本发明的IL-4R抑制剂在制备用于在患者中治疗中度至严重或严重AD或减少瘙痒的药物中的用途,其中患者是全身治疗(例如全身免疫抑制剂)候选者。在某些实施方案中,该患者对全身治疗具有抗性或不耐受,或全身治疗由于

安全性和健康风险以及次优疗效而对其不可取。在某些实施方案中,本发明提供本发明的IL-4R抑制剂在制备用于在严重AD患者中降低对局部皮质类固醇的依赖性的药物中的用途。在某些实施方案中,本发明提供IL-4R抑制剂在严重AD患者中治疗严重AD或减少瘙痒的方法中的用途,其中对有需要的个体施用IL-4R抑制剂。在某些实施方案中,本发明提供IL-4R抑制剂在患有严重AD的个体中降低对局部皮质类固醇的依赖性的方法中的用途,其中对有需要的个体施用IL-4R抑制剂。

[0024] 本发明的其他实施方案将从审阅以下发明详述变得显而易见。

[0025] **发明详述**

[0026] 在描述本发明之前,应理解本发明不限于所描述的具体方法和实验条件,因为这类方法和条件可以变动。还应理解,本文中所用的术语仅是为了描述具体实施方案的目的,并非旨在限制,因为本发明的范围仅受限于所附权利要求书。

[0027] 除非另有定义,本文中使用的所用技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员的通常理解相同的含义。在用于提到具体的引用数值时,本文所用的术语“约”意指该值可以从所引用的值变动不超过1%。例如,本文所用的表述“约100”包括99和101及其间的所有值(例如99.1、99.2、99.3、99.4等)。本文所用的术语“治疗”等意指减轻症状、暂时或永久性消除症状的原因、或预防或减慢所提到的障碍或病症的症状的出现。

[0028] 虽然与本文中所述的那些相似或等同的任何方法和材料都可以用于实施本发明,但现在描述优选的方法和材料。本文中提到的所有出版物在此以其整体引入作为参考来描述。

[0029] **用于治疗严重特应性皮炎的方法**

[0030] 本发明包括这样的方法,该方法包括对有需要的个体施用包含IL-4R抑制剂的治疗组合物。本文所用的表述“有需要的个体”意指人或非人动物,其显示特应性皮炎的一种或多种症状或标记,和/或已诊断患有特应性皮炎。

[0031] 本文所用的“特应性皮炎(AD)”意指表征为严重瘙痒(例如严重发痒)以及鳞片状和干性湿疹性病变的炎性皮肤病。术语“特应性皮炎”包括但不限于由表皮屏障功能障碍、变态反应(例如对某些食物、花粉、霉菌、尘螨、动物等的变态反应)、辐射暴露和/或哮喘引起或与之相关的AD。本发明涵盖治疗中度至严重或严重AD患者的方法。本文所用的“中度至严重AD”表征为严重瘙痒的分布广泛的皮肤病灶,其常并发持续性细菌、病毒或真菌感染。中度至严重AD还包括患者中的慢性AD。在许多情况下,慢性病灶包括皮肤增厚斑块、苔藓样变和纤维性丘疹。患有中度至严重AD的患者还通常有超过20%的身体皮肤受影响,或除涉及眼、手和体褶外有10%的皮肤面积。认为中度至严重AD也存在于需要经常用局部皮质类固醇治疗的患者中。在患者对局部皮质类固醇或钙调磷酸酶抑制剂治疗具有抗性或难治时,也可以称患者患有中度至严重AD。

[0032] 在某些优选实施方案中,术语“有需要的个体”指严重AD患者。本文所用的“严重AD”指中等功效和高功效TCS治疗和/或免疫抑制剂治疗难治的慢性复发性AD。严重AD还表征为影响超过20%体表面积的慢性严重瘙痒性病灶。在某些实施方案中,该术语指针对其指示强效局部皮质类固醇(TCS)治疗的根据Eichenfield标准(Eichenfield等2014, J.Am.Acad.Dermatol.70:338-351)的慢性AD。在某些实施方案中,该术语包括对全身皮质类固醇和/或非类固醇免疫抑制及治疗具有抗性的慢性AD患者。严重AD患者还可以显示疾

病的频繁恶化或发作。在某些实施方案中,术语“严重AD”指研究人员总体评估(IGA)评分为4的患者。

[0033] 本文所用的“发作”也称为“恶化”,指导治疗升级的病征和/或症状的增加,该治疗升级可以是免疫抑制剂治疗(例如环孢菌素A)的剂量增加,向高功效种类的TCS转换,或另一种口服免疫抑制药物的开始。在某些实施方案中,本发明包括在严重AD患者中减少发作或恶化的次数的方法,该方法包括对有需要的患者施用治疗有效量的IL-4R抑制剂。

[0034] 在某些实施方案中,术语“有需要的个体”包括对全身免疫抑制剂治疗具有抗性、无反应或反应不足的个体。本发明包括在对全身免疫抑制剂治疗具有抗性、无反应或反应不足的个体或患者中治疗AD的方法。本文所用的术语“对全身免疫抑制剂具有抗性、无反应或反应不足”指患有AD的个体或患者,其已用全身免疫抑制剂治疗,且其中免疫抑制剂不具有治疗效果。在一些实施方案中,该术语指患者依从性降低和/或毒性和副作用和/或所施用的免疫抑制剂对减轻、改善或减少AD的症状无效。在一些实施方案中,该术语指全身免疫抑制剂治疗难治的患有中度至严重AD或严重AD的患者。在一些实施方案中,该术语指患有尽管用免疫抑制剂治疗也未控制住的AD的患者。在一些实施方案中,“对全身免疫抑制剂具有抗性、无反应或反应不足”的患者可以不显示一个或多个AD相关参数的改善。AD相关参数的实例在本文中其他地方描述。例如,全身免疫抑制剂治疗可以导致瘙痒或湿疹区域和严重度指数(EASI)评分或体表面积(BSA)评分无降低。在一些实施方案中,该术语指已用全身免疫抑制剂治疗过但又复发和/或显示AD恶化或发作增加的严重AD患者。在某些实施方案中,该术语指免疫抑制剂治疗由于对患者的安全性和健康风险以及次优疗效而对其不可取的严重AD患者。在一些实施方案中,本发明包括在早先用全身免疫抑制剂治疗过 ≥ 1 个月且未显示一个或多个AD相关参数降低的患者中治疗中度至严重AD或严重AD的方法。例如,本方法可用于治疗用全身免疫抑制剂治疗过且体表面积(BSA)评分 $\geq 10\%$ 或研究人员总体评估(IGA)评分 ≥ 3 的慢性复发性AD患者。

[0035] 在某些实施方案中,术语“有需要的个体”包括其疾病未能用TCS充分控制、未用口服免疫抑制剂未充分控制或对口服免疫抑制剂不耐受、或在医生目前根据以下认为免疫抑制剂治疗在医学上不可取时的严重AD患者:

[0036] (A)由于以下而无过往免疫抑制剂暴露(其目前不是这种治疗的候选个体):

[0037] • 医学禁忌症;

[0038] • 对免疫抑制剂活性物质或赋形剂有超敏反应;

[0039] • 使用免疫抑制剂所禁止使用的并行药物;或

[0040] • 对免疫抑制剂诱发的肾损伤的易感性提高、严重感染的风险提高等;

[0041] 或

[0042] (B)之前曾暴露于免疫抑制剂且对其而言免疫抑制剂由于以下而不应继续或重新开始:

[0043] • 之前不耐受和/或不可接受的毒性;

[0044] • 反应不足-定义为最多6周的高剂量(5mg/kg/天)至维持剂量(2至3mg/kg/天)后免疫抑制剂逐渐减少时AD的发作或接受维持剂量最少3个月后的发作。发作定义为导致治疗升级的病征和/或症状的增加,该治疗升级可以是免疫抑制剂剂量增加,向高功效种类的TCS转换,或另一种口服免疫抑制药物的开始;或

[0045] • 对免疫抑制剂剂量或持续时间的需要超出处方信息中的规定。

[0046] 在某些实施方案中，术语“有需要的个体”包括中度至严重AD或严重AD患者，该患者是全身治疗的候选者。本文所用的术语“全身治疗”指全身施用的治疗剂（例如口服施用的皮质类固醇）和其他免疫抑制剂或免疫调节剂。在本发明的背景中，术语“全身免疫抑制剂”包括但不限于环孢菌素A、氨甲喋呤、麦考酚酸酯、硫唑嘌呤、全身或口服皮质类固醇和干扰素- γ 。在某些实施方案中，该术语还包括免疫生物制剂，如肿瘤坏死因子 α （TNF α ）抑制剂（例如抗TNF α 抗体，如英利昔单抗）、CD11a抑制剂（例如抗CD11a抗体，如依法珠单抗、IgE抑制剂（例如奥马珠单抗）、CD20抑制剂（例如利妥昔单抗（rituximab））。包括全身免疫抑制剂的全身治疗可以用于发作的短期治疗或控制疾病的临时措施，但其用途受限于显著副作用，例如儿童生长迟缓、库欣综合征、高血压、葡萄糖耐受不良、肌病、骨坏死、青光眼和白内障。全身免疫抑制剂的使用还具有回弹现象的风险，其中疾病症状可在停止治疗后显著恶化。在某些实施方案中，术语“全身治疗”、“全身治疗剂”和“全身免疫抑制剂”在本公开中互换使用。

[0047] 在某些实施方案中，术语“有需要的个体”包括中度至严重或严重AD患者，该患者除定期用免疫抑制剂治疗外已施用一种或多种TCS超过6个月、超过1年、超过2年、超过5年、超过7年、或超过约10年。在某些实施方案中，术语“有需要的个体”包括中度至严重或严重AD患者，该患者之前用选自环孢菌素A、IgE抑制剂、TNF α 抑制剂、CD11a抑制剂、CD20抑制剂、IL-4R抑制剂（例如抗IL-4R抗体，如dupilumab）、抗生素、全身免疫抑制剂、局部皮质类固醇、口服皮质类固醇、钙调磷酸酶抑制剂和光疗的治疗剂治疗过。患者可希望最小化或避免TCS和/或免疫抑制剂的不良副作用。本发明包括在患者中治疗中度至严重或严重AD的方法，该方法包括与TCS同时施用IL-4R抑制剂，其中调整剂量以最小化或防止TCS的不良副作用。在某些实施方案中，本发明包括在中度至严重或严重AD患者中降低对TCS的依赖性的方法；该方法包括与高效TCS同时施用治疗有效量的IL-4R抑制剂，其中与不施用IL-4R抑制剂的患者相比，患者所使用的TCS的量减少约50%。在某些实施方案中，本发明包括在中度至严重或严重AD患者中降低对TCS的依赖性的方法；该方法包括与高效TCS同时施用治疗有效量的IL-4R抑制剂，其中与用IL-4R抑制剂治疗前患者所使用的量相比，患者所使用的TCS的量减少至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在某些实施方案中，与单一治疗相比，IL-4R抑制剂和TCS的施用在治疗AD中产生累加或协同活性。

[0048] 本文所用的术语“TCS”包括I组、II组、III组和IV组局部皮质类固醇。按照世界卫生组织解剖治疗分类系统，根据其与氢化可的松（hydrocortisone）相比较的活性将皮质类固醇分为弱（I组）、中等强效（II组）及强效（III组）和极强效（IV组）。IV组TCS（极强效）功效是氢化可的松的至多600倍，且包括丙酸氯倍他索（clobetasol propionate）和哈西缩松（halcinonide）。III组TCS（强效）功效是氢化可的松的50至100倍，且包括但不限于戊酸倍他米松（betamethasone valerate）、二丙酸倍他米松（betamethasone dipropionate）、戊酸二氟可龙（diflucortolone valerate）、氢化可的松-17-丁酸（hydrocortisone-17-butyrate）、糠酸莫米松（mometasone furoate）和醋丙甲泼尼龙（methylprednisolone aceponate）。II组TCS（中等强效）功效是氢化可的松的2至25倍，且包括但不限于丁氯倍氟松（clobetasone butyrate）和曲安奈德（triamcinolone acetonide）。I组TCS（轻度）包括氢化可的松。

[0049] 常为严重AD患者开具中等功效或高功效TCS用于治疗AD。这种治疗可以例如持续超过2个月、持续超过3个月、超过4个月、超过5个月或超过6个月。现有技术中已知，TCS治疗导致不良副作用。在某些方面，本发明包括在严重AD患者中减少TCS的使用或对TCS的依赖性和/或减少TCS的不良副作用的方法，该方法包括对有需要的患者施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂。在某些实施方案中，IL-4R抑制剂与中等功效或高功效TCS组合施用，其中逐渐减少所施用的TCS的量，使得患者的严重AD得到治疗和/或一个或多个AD相关参数显著改善，以及由TCS引起的副作用和毒性得以最小化或防止。在某些实施方案中，本发明包括降低或消除TCS或免疫抑制剂减少或停用时的回弹风险的方法，该方法包括选择用背景治疗未控制住的严重AD患者，并对有需要的患者施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂。在某些其他实施方案中，患者最初与同时施用的背景治疗组合施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂；然后逐渐减少背景治疗。在某些实施方案中，背景治疗包括选自TCS、钙调磷酸酶抑制剂、全身糖皮质激素和润滑药的治疗剂。在一个实施方案中，严重AD患者早先用全身免疫抑制剂治疗过，其中全身免疫抑制剂是环孢菌素A。在某些实施方案中，与不施用IL-4R抑制剂的患者相比，背景治疗的量减少至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。

[0050] 本发明包括通过在有需要的个体中改善一个或多个特应性皮炎(AD)相关参数来治疗严重AD的方法，其中该方法包括选择严重AD患者，其中患者对全身免疫抑制剂治疗具有抗性、反应不足或不耐受；并对该个体施用包含IL-4R抑制剂的药物组合物。在一个实施方案中，该包含IL-4R抑制剂的药物组合物与强效TCS组合施用。

[0051] “AD相关参数”的实例包括：(a)研究人员总体评估(IGA)；(b)特应性皮炎涉及的体表面积(BSA)；(c)湿疹区域和严重度指数(EASI)；(d)SCORAD；(e)5-D瘙痒量表；和(f)瘙痒数值评分量表(NRS)。“AD相关参数的改善”意指IGA、BSA、EASI、SCORAD、5-D瘙痒量表或NRS中的一个或多个从基线降低。本文所用的关于AD相关参数的术语“基线”意指个体在施用本发明的药物组合物之前或在施用本发明的药物组合物时AD相关参数的数值。

[0052] 为了确定AD相关参数是否已“改善”，在基线时及在施用本发明的药物组合物后的一个或多个时间点定量该参数。例如，可以在最初用本发明的药物组合物治疗后第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、或更长时间结束时测量AD相关参数。用起始治疗后特定时间点的参数值和基线参数值之间的差值来确定AD相关参数是否已“改善”(例如降低)。AD相关参数描述于美国专利公开号US20140072583中，在此以其整体引入。在本发明的背景下，“有需要的个体”可以包括例如在治疗之前显示(或已显示)一个或多个AD相关参数如提高的IGA、BSA、EASI、SCORAD、5D-瘙痒和/或NRS评分的个体。例如，本发明的方法包括对 $IGA \geq 3$ 或 ≥ 4 或BSA超过10%的患者施用IL-4R抑制剂。

[0053] 根据一个方面，本发明提供治疗中度至严重或严重AD或减少瘙痒或改善AD相关参数的方法，该方法包括：(1)选择中度至严重或严重AD患者，其中患者具有选自以下的属性：(a)患者具有对环孢菌素A(CsA)反应不足或不耐受的有记录的病史；(b)患者基线峰值瘙痒NRS ≥ 4 ；(c)患者基线IGA评分 ≥ 3 ；(d)患者基线IGA评分=4；和(e)患者患有选自哮喘、变应

性鼻炎、食物变态反应、变应性结膜炎、荨麻疹、变态反应和环境变应原的伴发疾病或障碍；和(2)对有需要的患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的IL-4R抑制剂。在某些实施方案中，IL-4R抑制剂的施用导致选自以下的效应：(i)EASI从基线降低超过70%；(ii)施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后第2周EASI从基线降低约75%；(iii)施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后第16周瘙痒NRS从基线降低超过50%；(iv)施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后第2周峰值瘙痒NRS改善≥4分；(v)施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后第16周IGA评分改善2分；(vi)施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后第16周IGA从基线降低至达到IGA评分为0或1；(vii)发作或恶化的次数减少；(viii)皮肤感染发生率降低；和(vii)通过例如皮肤生活质量指数(DLQI)或本文中公开的任何其他患者报告结果确定的生活质量改善。在某些实施方案中，该IL-4R抑制剂是抗IL-4R抗体或其抗原结合片段(如dupilumab)。在某些实施方案中，该IL-4R抑制剂与第二治疗剂组合施用。在某些实施方案中，该第二治疗剂选自局部皮质类固醇和局部钙调磷酸酶抑制剂。在某些实施方案中，每个剂量的IL-4R抑制剂包含50-600mg，每个剂量在前一个剂量后一周或2周施用。在一个实施方案中，每个剂量的抗IL-4R抗体包含300mg，其中每个剂量每周一次或每2周一次施用。在某些具体实施方案中，该一个或多个剂量包含含有600mg的第一剂量，然后是一个或多个第二剂量，其中每个第二剂量包含300mg，其中每个第二剂量在前一个剂量后1周或2周施用。

[0054] 根据一个方面，本发明包括用于在中度至严重或严重AD患者中治疗AD或减少瘙痒或改善AD相关参数的方法，其中患者之前用IL-4R抑制剂(例如抗IL-4R抗体，如dupilumab)治疗过。在某些实施方案中，患者之前在超过4周前、超过8周前、超过12周前或超过20周前用dupilumab治疗过。在某些实施方案中，本发明包括在其IL-4R抑制剂治疗已在超过4周前、超过8周前或超过12周前中断的患者中治疗中度至严重或严重AD的方法。此方面的方法包括用IL-4R抑制剂再治疗有需要的患者，其中再治疗包括施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂，使得患者的疾病得到治疗或至少一个AD相关参数得到改善。在某些实施方案中，患者的再治疗导致通过施用IL-4R抑制剂使EASI从基线降低超过70%和/或瘙痒NRS评分从基线降低超过50%。

[0055] 在某些实施方案中，本发明的方法可以用于治疗显示一种或多种AD相关生物标志(例如IgE)水平提高的患者。AD相关生物标志描述于美国专利公开号US20140072583中，在此以其整体引入。例如，本发明的方法包括对IgE或TARC或骨膜蛋白(periostin)水平提高的患者施用IL-4R抑制剂。在本发明的背景中，“有需要的患者”可以包括例如在治疗之前显示(或已显示)一种或多种AD相关生物标志(例如IgE和/或TARC)水平提高的个体。在某些实施方案中，“有需要的个体”可以包括更易感AD或可显示AD相关生物标志水平提高的亚群。

[0056] 在一些实施方案中，本文的方法可以用于在年龄≤1岁的儿童中治疗严重AD。例如，本方法可用于治疗年龄不到1个月、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或不到12个月的婴儿。在其他实施方案中，本发明包括治疗年龄≤18岁的儿童和/或青少年的方法。例如，本方法可用于治疗年龄不到17岁、16岁、15岁、14岁、13岁、12岁、11岁、10岁、9岁、8岁、7岁、6岁、5岁、4岁、3岁、或不到2岁的儿童或青少年。

[0057] 根据某些方面，本发明包括用于治疗中度至严重或严重特应性皮炎(AD)或改善AD相关参数的方法，该方法包括：(a)选择中度至严重或严重AD患者，其中患者具有选自以下的属性：(i)患者基线IGA评分=4；(ii)患者基线IGA评分≥3；(iii)患者年龄在6至18岁之

间；(iv) 患者患有未通过局部AD治疗控制住的疾病；(v) 患者具有对局部AD治疗反应不足的有记录的病史或局部治疗由于不良副作用或安全性风险而对其不可取；(vi) 患者之前用选自局部皮质类固醇、局部钙调磷酸酶抑制剂、抗组胺、润滑药、皮肤治疗剂、全身糖皮质激素、非类固醇全身免疫抑制剂、环孢菌素A、硫唑嘌呤、UV治疗和光疗的药物或方法治疗过；和(vii) 患者患有选自食物变态反应、哮喘、季节性变态反应、变应性鼻炎、屋尘变态反应和变应性结膜炎的伴发疾病或障碍；和(b) 对有需要的患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的IL-4R抑制剂。在某些实施方案中，IL-4R抑制剂的施用导致选自以下的治疗效果：(i) 施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后第2周EASI评分从基线降低超过30%；(ii) 瘙痒NRS从基线降低超过50%；和(iii) 施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后第12周IGA评分从基线降低至达到IGA评分为0或1。在某些实施方案中，该IL-4R抑制剂与选自局部皮质类固醇、局部钙调磷酸酶抑制剂、抗组胺、润滑药、抗细菌治疗剂及用于阻塞性气道病、肺病和/或变态反应的治疗剂的第二治疗剂组合施用。

[0058] 白介素-4受体抑制剂

[0059] 本发明的方法包括对有需要的个体施用包含白介素-4受体(IL-4R)抑制剂的治疗组合物。本文所用的“IL-4R抑制剂”(本文中也称为“IL-4R抑制剂”、“IL-4Ra拮抗剂”、“IL-4R阻断剂”、“IL-4Ra阻断剂”等)是与IL-4Ra或IL-4R配体结合或相互作用并抑制或减弱1型和/或2型IL-4受体的正常生物信号发放功能的任何活性剂。人IL-4Ra具有氨基酸序列SEQ ID NO:11。1型IL-4受体是包含IL-4Ra链和 γ c链的二聚体受体。2型IL-4受体是包含IL-4Ra链和IL-13Ra1链的二聚体受体。1型IL-4受体与IL-4相互作用并由IL-4刺激，而2型IL-4受体与IL-4和IL-13二者相互作用并由IL-4和IL-13二者刺激。因此，可用于本发明方法的IL-4R抑制剂可以通过阻断IL-4介导的信号发放、IL-13介导的信号发放或IL-4和IL-13二者介导的信号发放来发挥功能。本发明的IL-4R抑制剂因此可以阻止IL-4和/或IL-13与1型或2型受体的相互作用。

[0060] IL-4R抑制剂种类的非限制性实例包括小分子IL-4R抑制剂、抗IL-4R抗体、基于肽的IL-4R抑制剂(例如“peptibody”分子)、“receptor-body”(例如包含IL-4R的配体结合结构域成分的改造分子)和特异性结合人IL-4Ra的抗体或抗体的抗原结合片段。本文所用的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。

[0061] 抗IL-4Ra抗体及其抗原结合片段

[0062] 根据本发明的某些示例性实施方案，该抗IL-4R抑制剂是抗IL-4Ra抗体或其抗原结合片段。本文所用的术语“抗体”包括含有四条多肽链(通过二硫键相互连接的两条重(H)链和两条轻(L)链)的免疫球蛋白分子及其多聚体(例如IgM)。在典型抗体中，每条重链包含重链可变区(本文中缩写为HCVR或V_H)和重链恒定区。重链恒定区包含C_H1、C_H2和C_H3三个结构域。每条轻链包含轻链可变区(本文中缩写为LCVR或V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域(C_L1)。V_H和V_L区可进一步细分为称为互补决定区(CDR)的高变区，中间散布更保守的称为构架区(FR)的区域。每个V_H和V_L包含三个CDR和四个FR，从氨基端至羧基端按以下顺序排列：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FR可以与人种系序列相同，或可以是天然或人工修饰的。可以基于两个或多个CDR的头对头分析来确定氨基酸共有序列。

[0063] 本文所用的术语“抗体”还包括全抗体分子的抗原结合片段。本文所用的术语抗体

的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包括特异性结合抗原形成复合物的任何天然存在、可酶促获得、合成或遗传改造的多肽或糖蛋白。抗体的抗原结合片段可以例如用任意适宜的标准技术(如蛋白水解消化或涉及操作和表达编码抗体可变区和可选的恒定区的DNA的重组基因工程技术)从全抗体分子衍生。这种DNA是已知的和/或易于从例如商业来源、DNA文库(包括例如噬菌体抗体文库)获得,或可以合成。DNA可以进行测序和化学操作,或通过使用分子生物学技术例如来将一个或多个可变和/或恒定结构域排列为适宜的构型,或引入密码子、产生半胱氨酸残基、添加或缺失氨基酸等。

[0064] 抗原结合片段的非限制性实例包括:(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)包含模拟抗体高变区的氨基酸残基的最小识别单位(例如分离的互补决定区(CDR),如CDR3肽),或受约束的FR3-CDR3-FR4肽。其他改造分子(如结构域特异性抗体、单结构域抗体、结构域缺失抗体、嵌合抗体、CDR移植抗体、双抗体、三抗体、四抗体、微型抗体、纳米抗体(例如单价纳米抗体、二价纳米抗体等)、小模块免疫药物(SMIP)和鲨鱼可变IgNAR结构域)也涵盖在本文所用的表述“抗原结合片段”内。

[0065] 抗体的抗原结合片段通常将包含至少一个可变结构域。可变结构域可以具有任意大小或氨基酸组成,且通常将包含与一个或多个构架序列相邻或符合读框的至少一个CDR。在具有与V_L结构域结合的V_H结构域的抗原结合片段中,V_H和V_L结构域可以相对于彼此以任何适宜的排列定位。例如,可变区可以是二聚的,且包含V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。备选地,抗体的抗原结合片段可以包含单体V_H或V_L结构域。

[0066] 在某些实施方案中,抗体的抗原结合片段可以包含与至少一个恒定结构域共价连接的至少一个可变结构域。可见于本发明的抗体的抗原结合片段内的可变和恒定结构域的示例性构型包括:(i)V_H-C_H1;(ii)V_H-C_H2;(iii)V_H-C_H3;(iv)V_H-C_H1-C_H2;(v)V_H-C_H1-C_H2-C_H3;(vi)V_H-C_H2-C_H3;(vii)V_H-C_L;(viii)V_L-C_H1;(ix)V_L-C_H2;(x)V_L-C_H3;(xi)V_L-C_H1-C_H2;(xii)V_L-C_H1-C_H2-C_H3;(xiii)V_L-C_H2-C_H3;和(xiv)V_L-C_L。在可变和恒定结构域的任何构型(包括上文所列的任何示例性构型)中,可变和恒定结构域可以直接相互连接,或者可以通过整个或部分铰链或接头区连接。铰链区可以包含至少2个(例如5、10、15、20、40、60或更多个)氨基酸,其在单个多肽分子中相邻的可变和/或恒定结构域之间产生柔性或半柔性连接。此外,本发明的抗体的抗原结合片段可以包含与彼此和/或与一个或多个单体V_H或V_L结构域非共价结合的任意上文所列可变和恒定结构域构型的同二聚体或异二聚体(或其他多聚体)(例如通过二硫键)。

[0067] 本文所用的术语“抗体”还包括多特异性(例如双特异性)抗体。多特异性抗体或抗体的抗原结合片段通常将包含两个不同的可变结构域,其中每个可变结构域能够特异性结合分开的抗原或同一抗原上的不同表位。可以用本领域可用的常规技术修改任何多特异性抗体型式用于本发明的抗体或抗体的抗原结合片段的背景。例如,本发明包括这样的方法,该方法包括使用双特异性抗体,其中免疫球蛋白的一条臂对IL-4R α 或其片段特异,免疫球蛋白的另一条臂对第二治疗靶标特异或缀合治疗性部分。可用于本发明背景的示例性双特异性型式非限制性地包括例如基于scFv或双抗体双特异性型式、IgG-scFv融合、双可变结构域(DVD)-Ig、四价体杂交瘤、杆入臼、共同轻链(例如含杆入臼的共同轻链等)、CrossMab、CrossFab、(SEED)体、亮氨酸拉链、Duobody、IgG1/IgG2、双重作用Fab(DAF)-IgG和Mab²双特

异性型式(前述型式的综述参见例如Klein等2012,mAbs 4:6,1-11及其中引用的参考文献)。还可以用肽/核酸缀合构建双特异性抗体,例如其中用具有正交化学反应性的非天然氨基酸来产生位点特异性抗体-寡核苷酸缀合物,然后该缀合物自组装为具有确定组成、效价和几何形状的多聚体复合物。(参见例如Kazane等,J. Am. Chem. Soc. [Epub:Dec. 4, 2012])。

[0068] 用于本发明方法的抗体可以是人抗体。本文所用的术语“人抗体”旨在包括具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变和恒定区的抗体。但是,本发明的人抗体可以例如在CDR中尤其是在CDR3中包含并非由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。但是,本文所用的术语“人抗体”并非旨在包括其中已将源自另一哺乳动物物种如小鼠种系的CDR序列移植在人构架序列上的抗体。

[0069] 用于本发明方法的抗体可以是重组人抗体。本文所用的术语“重组人抗体”旨在包括通过重组手段制备、表达、产生或分离的所有人抗体,如用转染入宿主细胞的重组表达载体表达的抗体(下文进一步描述)、从人免疫球蛋白基因的转基因动物(例如小鼠)分离的抗体(参见例如Taylor等(1992)Nucl. Acids Res. 20:6287-6295)、或通过任何其他涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的手段制备、表达、产生或分离的抗体。这类重组人抗体具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变和恒定区。但是,在某些实施方案中,对这类重组人抗体进行了体外诱变(或在使用人Ig序列转基因动物时,进行了体内体细胞诱变),因此重组抗体V_H和V_L区的氨基酸序列是这样的序列,该序列虽然源自人种系V_H和V_L序列且与人种系V_H和V_L序列相关,但可以并非天然存在于体内人抗体种系库内。

[0070] 根据某些实施方案,用于本发明方法的抗体特异性结合IL-4R α 。术语“特异性结合”等意指抗体或其抗原结合片段在生理条件下与抗原形成相对稳定的复合物。用于测定抗体是否特异性结合抗原的方法为本领域公知,且包括例如平衡透析、表面等离振子共振等。例如,用于本发明背景的“特异性结合”IL-4R α 的抗体包括以在表面等离振子共振测定中测量的小于约1000nM、小于约500nM、小于约300nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约90nM、小于约80nM、小于约70nM、小于约60nM、小于约50nM、小于约40nM、小于约30nM、小于约20nM、小于约10nM、小于约5nM、小于约1nM、小于约0.5nM、小于约0.25nM、小于约0.1nM或小于约0.05nM的K_D结合IL-4R α 或其部分的抗体。但是,分离的特异性结合人IL-4R α 的抗体可以与其他抗原如来自其他(非人)物种的IL-4R α 分子具有交叉反应性。

[0071] 根据本发明的某些示例性实施方案,该IL-4R抑制剂是抗IL-4R α 抗体或其抗原结合片段,其包含含有美国专利号7,608,693中所示任意抗IL-4R抗体氨基酸序列的重链可变区(HCVR)、轻链可变区(LCVR)和/或互补决定区(CDR)。在某些示例性实施方案中,可用于本发明方法背景中的抗IL-4R α 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(HCDR)和含有氨基酸序列SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的轻链互补决定区(LCDR)。根据某些实施方案,抗IL-4R α 抗体或其抗原结合片段包含三个HCDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,HCDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,HCDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:5,LCDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:6,LCDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,LCDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:8。在一些实施方案中,抗IL-4R抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ

ID NO:1的HCVR和含有SEQ ID NO:2的LCVR。根据某些示例性实施方案，本发明的方法包括使用包含SEQ ID NO:3-4-5-6-7-8的HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3氨基酸序列的抗IL-4R抗体或其生物等同物。在某些实施方案中，本发明的方法包括使用抗IL-4R抗体，其中该抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链。在一些实施方案中，该抗IL-4R抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链。包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链和含有氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链的示例性抗体是本领域中已知的称为“dupilumab”的全人抗IL-4R抗体。根据某些示例性实施方案，本发明的方法包括使用dupilumab或其生物等同物。本文所用的术语“生物等同物”指抗IL-4R抗体或IL-4R结合蛋白或其片段，其是药物等同物或药物替代物，在相似实验条件下按相同摩尔剂量单剂量或多剂量施用时，其吸收速率和/或程度未显示与dupilumab的吸收速率和/或程度有显著差异。在本发明的背景中，该术语指在其安全性、纯度和/或功效在与dupilumab没有临幊上有意义的差异的结合IL-4R的抗原结合蛋白。

[0072] 可用于本发明方法背景中的其他抗IL-4R α 抗体包括例如本领域中称为AMG317的抗体(Corren等, 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181 (8) :788-796), 或MEDI 9314, 或美国专利号7,186,809、美国专利号7,605,237、美国专利号7,638,606、美国专利号8,092,804、美国专利号8,679,487或美国专利号8,877,189中所示任意抗IL-4R α 抗体。

[0073] 用于本发明方法背景中的抗IL-4R α 抗体可以具有pH依赖性结合特征。例如，与中性pH相比，用于本发明方法的抗IL-4R α 抗体可以在酸性pH下显示与IL-4R α 的结合减少。备选地，与中性pH相比，本发明的抗IL-4R α 抗体可以在酸性pH下显示与其抗原的结合增强。表述“酸性pH”包括小于约6.2的pH值，例如约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。本文所用的表述“中性pH”意指约7.0至约7.4的pH。表述“中性pH”包括约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35和7.4的pH值。

[0074] 在某些情况下，“与中性pH相比在酸性pH下与IL-4R α 的结合减少”是根据抗体在酸性pH下结合IL-4R α 的K_d值与抗体在中性pH下结合IL-4R α 的K_d值(或反之)的比值来表述。例如，为了本发明的目的，如果抗体或其抗原结合片段显示约3.0或更大的酸性/中性K_d比值，则可以认为抗体或其抗原结合片段显示“与中性pH相比在酸性pH下与IL-4R α 的结合减少”。在某些示例性实施方案中，本发明的抗体或其抗原结合片段的酸性/中性K_d比值可以是约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。

[0075] 例如通过针对与中性pH相比在酸性pH下与具体抗原的结合减少(或增强)来筛选抗体群体，可以获得具有pH依赖性结合特征的抗体。此外，在氨基酸水平修饰抗原结合结构域可以产生具有pH依赖性特征的抗体。例如，通过用组氨酸残基取代抗原结合结构域(例如CDR内)的一个或多个氨基酸，可以获得相对于中性pH在酸性pH下具有减少的抗原结合的抗体。本文所用的表述“酸性pH”意指6.0或更小的pH。

[0076] 药物组合物

[0077] 本发明包括这样的方法，该方法包括对患者施用IL-4R抑制剂，其中IL-4R抑制剂包含在药物组合物内。用适宜的载体、赋形剂和其他提供适宜的转移、递送、耐受等的活性

剂配制本发明的药物组合物。大量适当的制剂可见于所有药物化学家已知的处方集中: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。这些制剂包括例如粉剂、糊剂、膏剂、凝胶剂、蜡、油、脂、含脂(阳离子型或阴离子型)微囊(如 LIPOFECTINTM)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳剂、碳蜡(多种分子量的聚乙二醇)乳剂、半固体凝胶和含碳蜡的半固体混合物。参见例如Powell等"Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0078] 按照本发明方法对患者施用的抗体的剂量可以取决于患者的年龄和体型大小、症状、病症、施用途径等而变。通常按照体重或体表面积计算剂量。取决于病症的严重度,可以调整治疗的频率和持续时间。施用包含抗IL-4R抗体的药物组合物的有效剂量和方案可以根据经验确定;例如,可以通过定期评估监测患者进展,并相应地调整剂量。此外,可以用本领域公知的方法(例如Mordenti等,1991, Pharmaceut. Res. 8:1351)进行剂量的物种间缩放。可用于本发明背景中的抗IL-4R抗体的具体示例性剂量和涉及抗IL-4R抗体的施用方案在本文中其他地方公开。

[0079] 多种递送系统是已知的,且可以用于施用包含IL-4R抑制剂的药物组合物,例如脂质体中包封、微粒、微囊、能够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,1987,J.Biol.Chem.262:4429-4432)。施用方法包括但不限于皮内、肌内、腹腔内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜上和口服途径。组合物可以通过任何方便的途径施用,例如通过输注或推注,通过上皮或黏膜上皮吸收,且可以与其他生物活性剂一起施用。

[0080] 本发明的药物组合物可以用标准针头和注射器皮下或静脉内递送。此外,对于皮下递送,注射笔递送装置可容易地用于递送本发明的药物组合物。这种注射笔递送装置可以是可重复使用的或一次性的。可重复使用的注射笔递送装置通常利用包含药物组合物的可替换药筒。一旦药筒内的所有药物组合物施用完且药筒变空,即可容易地废弃空药筒并替换上包含药物组合物的新药筒。然后可以再次使用注射笔递送装置。在一次性注射笔递送装置中,无可替换的药筒。相反,一次性注射笔递送装置预装了容纳在装置内的容器中的药物组合物。一旦容器中的药物组合物清空,即废弃整个装置。

[0081] 许多可重复使用的注射笔和自动注射递送装置可用于皮下递送本发明的药物组合物。实例包括但不限于AUTOPENTM(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONICTM注射笔(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, 瑞士), HUMALOG MIX 75/25TM注射笔、HUMALOGTM注射笔、HUMALIN 70/30TM注射笔(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPENTMI、II和III(Novo Nordisk, Copenhagen, 丹麦), NOVOPEN JUNIORTM(Novo Nordisk, Copenhagen, 丹麦), BDTM注射笔(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPENTM、OPTIPEN PROTM、OPTIPEN STARLETTM和OPTICLIKTM(Sanofi-Aventis, Frankfurt, 德国)等。可用于皮下递送本发明的药物组合物的一次性注射笔递送装置的实例包括但不限于SOLOSTARTM注射笔(Sanofi-Aventis)、FLEXPENTM(Novo Nordisk)、KWIKPENTM(Eli Lilly)、SURECLICKTM自动注射器(Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLETTM(Haselmeier, Stuttgart, 德国)、EPIPEN(Dey, L.P.)和HUMIRATM注射笔(Abbott Labs, Abbott Park IL)等。

[0082] 在某些情况下,药物组合物可以在受控释放系统中递送。在一个实施方案中,可以

使用泵(参见Langer,上文;Sefton,1987,CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201)。在另一实施方案中,可以使用聚合材料;参见Medical Applications of Controlled Release,Langer and Wise(eds.),1974,CRC Pres.,Boca Raton,Florida。还在另一实施方案中,受控释放系统可以放置在靠近组合物靶标处,从而仅需要全身剂量的一部分(参见例如Goodson,1984,in Medical Applications of Controlled Release,上文,2卷,115-138页)。Langer,1990,Science 249:1527-1533的综述中讨论了其他受控释放系统。

[0083] 可注射制备物可以包括用于静脉内、皮下、皮内和肌内注射、滴注等的剂型。这些可注射制备物可以通过已知的方法制备。例如,例如通过在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中溶解、悬浮或乳化上文所述抗体或其盐,可以制备可注射制备物。作为用于注射的水性介质,有例如生理盐水、含葡萄糖和其他助剂的等渗溶液等,其可以与适当的增溶剂如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非离子型表面活性剂[例如聚山梨酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等组合使用。作为油性介质,可利用例如芝麻油、大豆油等,其可以与增溶剂如苯甲酸苄酯、苄醇等组合使用。这样制备的注射液可以灌装在适当的安瓿中。

[0084] 有利地,将本文所述用于口服或胃肠外使用的药物组合物配制为适于安放一个剂量的活性成分的单位剂量的剂型。这类单位剂量剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂(安瓿)、栓剂等。

[0085] 可用于本发明背景中的包含抗IL-4R抗体的示例性药物组合物公开于例如美国专利8,945,559中。

[0086] 施用方案

[0087] 本发明包括这样的方法,该方法包括按约每周四次、每周两次、每周一次、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、每十二周一次的给药频率或更低频率对个体施用IL-4R抑制剂,只要达到治疗反应。在涉及施用抗IL-4R抗体的某些实施方案中,利用按约25mg、50mg、150mg、200mg或300mg的量每周给药一次。在涉及施用抗IL-4R抗体的某些实施方案中,利用按约25mg、50mg、150mg、200mg或300mg的量每周给药2次。

[0088] 根据本发明的某些实施方案,可在确定时程内对个体施用多个剂量的IL-4R抑制剂。本发明的此方面的方法包括对个体顺次施用多个剂量的IL-4R抑制剂。本文所用的“顺次施用”意指在不同时间点,例如在相隔预先确定的间隔(例如小时、天、周或月)的不同天对个体施用每个剂量的IL-4R抑制剂。本发明包括这样的方法,该方法包括对患者顺次施用单个起始剂量的IL-4R抑制剂,然后施用一个或多个第二剂量的IL-4R抑制剂,然后可选地施用一个或多个第三剂量的IL-4R抑制剂。

[0089] 术语“起始剂量”、“第二剂量”和“第三剂量”指施用IL-4R抑制剂的时间顺序。因此,“起始剂量”是在治疗方案开始时施用的剂量(也称为“基线剂量”);“第二剂量”是在起始剂量后施用的剂量;“第三剂量”是在第二剂量后施用的剂量。起始、第二和第三剂量可以全都包含相同量的IL-4R抑制剂,但通常可在施用频率上彼此不同。但是,在某些实施方案中,起始、第二和/或第三剂量中所包含的IL-4R抑制剂的量在治疗过程中彼此不同(例如根据需要上调或下调)。在某些实施方案中,起始剂量包含第一种量的抗体或其抗原结合片段,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

一种量的抗体或其片段是第二种量的抗体或其抗原结合片段的1.5x、2x、2.5x、3x、3.5x、4x或5x。在某些实施方案中，在治疗方案开始时施用一个或多个(例如1、2、3、4或5个)剂量作为“负荷剂量”，然后按较低频率施用后续剂量(例如“维持剂量”)。例如，IL-4R抑制剂可以按约300mg或约600mg的负荷剂量对有需要的患者施用，然后施用约25mg至约400mg的一个或多个维持剂量。在一个实施方案中，起始剂量和一个或多个第二剂量各包含10mg至600mg IL-4R抑制剂，例如100mg至400mg IL-4R抑制剂，例如10mg、25mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg或500mg IL-4R抑制剂。

[0090] 在本发明的一个示例性实施方案中，各第二和/或第三剂量在前一个剂量后1至14(例如1、 $1\frac{1}{2}$ 、2、 $2\frac{1}{2}$ 、3、 $3\frac{1}{2}$ 、4、 $4\frac{1}{2}$ 、5、 $5\frac{1}{2}$ 、6、 $6\frac{1}{2}$ 、7、 $7\frac{1}{2}$ 、8、 $8\frac{1}{2}$ 、9、 $9\frac{1}{2}$ 、10、 $10\frac{1}{2}$ 、11、 $11\frac{1}{2}$ 、12、 $12\frac{1}{2}$ 、13、 $13\frac{1}{2}$ 、14、 $14\frac{1}{2}$ 、或更多)周施用。本文所用的短语“前一个剂量”意指在多次施用的序列中，在施用序列中的下一个剂量之前对患者施用的IL-4R抑制剂剂量无居间剂量。

[0091] 本发明的此方面的方法可以包括对患者施用任意数目的第二和/或第三剂量的IL-4R抑制剂。例如，在某些实施方案中，仅对患者施用单个第二剂量。在其他实施方案中，对患者施用两个或多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多个)第二剂量。同样，在某些实施方案中，仅对患者施用单个第三剂量。在其他实施方案中，对患者施用两个或多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多个)第三剂量。

[0092] 在涉及多个第二剂量的实施方案中，各第二剂量可以按与其他第二剂量相同的频率施用。例如，各第二剂量可以在前一剂量后1至6周对患者施用。类似地，在涉及多个第三剂量的实施方案中，各第三剂量可以按与其他第三剂量相同的频率施用。例如，各第三剂量可以在前一剂量后2至4周对患者施用。备选地，对患者施用第二和/或第三剂量的频率在方案过程中可以改变。

[0093] 根据某些实施方案，本发明的方法包括与IL-4R抑制剂(例如IL-4R抗体)组合对个体施用局部皮质类固醇(TCS)。本文所用的表述“与……组合”意指在IL-4R抑制剂之前、之后或与之同时施用TCS。术语“与……组合”还包括顺次或同时施用IL-4R抑制剂和TCS。

[0094] 例如，在IL-4R抑制剂“之前”施用时，TCS可以在施用IL-4R抑制剂之前超过72小时、约72小时、约60小时、约48小时、约36小时、约24小时、约12小时、约10小时、约8小时、约6小时、约4小时、约2小时、约1小时、约30分钟、约15分钟或约10分钟施用。在IL-4R抑制剂“之后”施用时，TCS可以在施用IL-4R抑制剂之后约10分钟、约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约8小时、约10小时、约12小时、约24小时、约36小时、约48小时、约60小时、约72小时、或超过72小时施用。与IL-4R抑制剂“同时”施用意指TCS在施用IL-4R抑制剂的不到5分钟内(之前、之后或同时)以分开的剂型对个体施用，或者作为包含TCS和IL-4R抑制剂二者的单个组合剂量制剂对个体施用。

[0095] 剂量

[0096] 按照本发明方法对个体施用的IL-4R抑制剂(例如抗IL-4R抗体)的量通常是治疗有效量。本文所用的短语“治疗有效量”意指导致以下一项或多项的IL-4R抑制剂的量：(a)一个或多个AD相关参数(如本文中其他地方所提到)的改善；和/或(b)特应性皮炎的一种或多种症状或标记的可检测到的改善。在本发明的背景中，“治疗有效量”包括导致以下一项或多项的IL-4R抑制剂的量：(a)EASI从基线降低至少70%；(b)瘙痒减少至少30%；(c)IGA

从基线减少 ≥ 2 分；(d) NRS从基线减少 ≥ 4 分；(e) 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)皮肤建群减少；(f) AD相关生物标志如IgE或TARC的水平降低；(g) TCS的使用减少至少20%；和/或(h) 发作或AD恶化的次数减少。

[0097] 在抗IL-4R抗体的情况下，免疫学有效量可以从约0.05mg至约600mg，例如约0.05mg、约0.1mg、约1.0mg、约1.5mg、约2.0mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg或约600mg抗IL-4R抗体。在某些实施方案中，对个体施用10mg、25mg、50mg、75mg、150mg或300mg抗IL-4R抗体。

[0098] 包含在单个剂量内的IL-4R抑制剂的量可以按照毫克抗体/千克个体体重(即mg/kg)表示。例如，IL-4R抑制剂可以按约0.0001至约10mg/kg个体体重的剂量对个体施用。

[0099] 选定实施方案

[0100] 在实施方案1中，本发明包括治疗严重特应性皮炎(AD)的方法，该方法包括：(a)选择严重AD患者，其中患者对全身免疫抑制剂治疗具有抗性、反应不足或不耐受和/或在该治疗不可取时；(b)对有需要的患者施用一个或多个剂量的白介素4受体(IL-4R)抑制剂。

[0101] 在实施方案2中，本发明包括实施方案1的方法，其中治疗由于对患者的安全性和健康风险以及次优疗效而不可取。

[0102] 在实施方案3中，本发明包括实施方案1或2的方法，其中全身免疫抑制剂治疗选自环孢菌素A、氨甲喋呤、麦考酚酸酯、硫唑嘌呤、全身皮质类固醇和干扰素- γ 。

[0103] 在实施方案4中，本发明包括实施方案3的方法，其中全身免疫抑制剂是环孢菌素A(CSA)。

[0104] 在实施方案5中，本发明包括实施方案4的方法，其中患者之前无CSA暴露，且CSA治疗由于选自以下的条件而不可取：医学禁忌症，对CSA或赋形剂有超敏反应，使用CSA所禁止使用的并行药物，对CSA诱发的肾损伤的易感性提高，对CSA诱发的肝损伤的易感性提高，严重感染的风险提高。

[0105] 在实施方案6中，本发明包括实施方案4的方法，其中患者之前曾暴露于CSA，且CSA治疗由于选自以下的条件而不可取：不耐受，不可接受的毒性，反应不足，需要剂量 $>5\text{mg}/\text{kg}$ /天患者体重的CSA，需要 >1 年的CSA施用持续时间。

[0106] 在实施方案7中，本发明包括实施方案1-3中任一个的方法，其中患者之前用选自环孢菌素A、IgE抑制剂、TNF α 抑制剂、CD11a抑制剂、CD20抑制剂、抗生素、局部皮质类固醇、口服皮质类固醇、钙调磷酸酶抑制剂和光疗的治疗剂治疗过。

[0107] 在实施方案8中，本发明包括治疗或减少瘙痒的方法，其包括：(a)选择严重AD患者，其中患者对全身免疫抑制剂治疗具有抗性、反应不足或不耐受；和(b)对有需要的患者施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂。

[0108] 在实施方案9中，本发明包括实施方案8的方法，其中全身免疫抑制剂选自环孢菌素A、氨甲喋呤、麦考酚酸酯、硫唑嘌呤、全身皮质类固醇和干扰素- γ 。

[0109] 在实施方案10中,本发明包括实施方案8或9的方法,其中全身免疫抑制剂是环孢菌素A(CSA)。

[0110] 在实施方案11中,本发明包括实施方案8-10中任一个的方法,其中患者患有严重AD。

[0111] 在实施方案12中,本发明包括实施方案8-11中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂的施用导致患者中瘙痒从基线降低至少30%。

[0112] 在实施方案13中,本发明包括治疗严重AD的方法,该方法包括: (a) 选择严重AD患者,其中患者之前用选自环孢菌素A、IgE抑制剂、TNF α 抑制剂、CD11a抑制剂、CD20抑制剂、抗生素、IL-4R抑制剂、dupilumab、全身免疫抑制剂、局部皮质类固醇、口服皮质类固醇、钙调磷酸酶抑制剂和光疗的治疗剂治疗过; 和 (b) 对有需要的患者施用一个或多个剂量的IL-4R抑制剂。

[0113] 在实施方案14中,本发明包括实施方案13的方法,其中患者对该治疗剂具有抗性、反应不足或不耐受。

[0114] 在实施方案15中,本发明包括实施方案13或14的方法,其中治疗由于对患者的的安全性和健康风险以及次优疗效而不可取。

[0115] 在实施方案16中,本发明包括实施方案1-15中任一个的方法,其中该一个或多个剂量包含50-600mg IL-4R抑制剂。

[0116] 在实施方案17中,本发明包括实施方案1-15中任一个的方法,其中该一个或多个剂量包含300mg IL-4R抑制剂。

[0117] 在实施方案18中,本发明包括实施方案16或17的方法,其中一个或多个剂量的IL-4R抑制剂每周一次、每2周一次、每3周一次或每4周一次施用。

[0118] 在实施方案19中,本发明包括实施方案1-15中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂按起始剂量后跟随一个或多个第二剂量施用。

[0119] 在实施方案20中,本发明包括实施方案19的方法,其中起始剂量包含50-600mg IL-4R抑制剂,每个第二剂量包含25-400mg IL-4R抑制剂。

[0120] 在实施方案21中,本发明包括实施方案20的方法,其中起始剂量包含600mg IL-4R抑制剂,每个第二剂量包含300mg IL-4R抑制剂。

[0121] 在实施方案22中,本发明包括实施方案19或20的方法,其中每个第二剂量在前一个剂量后一周施用。

[0122] 在实施方案23中,本发明包括实施方案19或20的方法,其中每个第二剂量在前一个剂量后2周施用。

[0123] 在实施方案24中,本发明包括实施方案1-23中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂的施用导致选自以下的至少一个AD相关参数的改善: (a) 湿疹区域和严重度指数(EASI)评分从基线降低至少75%; (b) 瘙痒数值评分量表(NRS)评分从基线降低至少30%; (c) 特应性皮炎涉及的体表面积(BSA)评分从基线降低至少25%; (d) 研究人员总体评估(IGA)评分从基线降低≥2分; 和 (e) NRS评分从基线降低≥3分。

[0124] 在实施方案25中,本发明包括实施方案1-24中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂的施用导致选自以下的至少一个患者相关结果的改善: 总体单个病征评分(GISS)、患者导向湿疹测量(POEM)、患者评估的医院焦虑和抑郁量表(HADS)和患者报告的皮肤生活质量指数

(DLQI)。

[0125] 在实施方案26中,本发明包括实施方案1-25中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂的施用导致患者中发作或恶化的次数减少。

[0126] 在实施方案27中,本发明包括实施方案1-26中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂皮下施用。

[0127] 在实施方案28中,本发明包括实施方案1-27中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂与第二治疗剂同时施用。

[0128] 在实施方案29中,本发明包括实施方案28的方法,其中第二治疗剂选自局部皮质类固醇、钙调磷酸酶抑制剂和润滑药。

[0129] 在实施方案30中,本发明包括实施方案29的方法,其中局部皮质类固醇选自低功效TCS、中等功效TCS和高功效TCS。

[0130] 在实施方案31中,本发明包括实施方案30的方法,其中患者所使用的局部皮质类固醇的量在施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后逐渐减少。

[0131] 在实施方案32中,本发明包括实施方案31的方法,其中患者所使用的局部皮质类固醇的量在施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后4周内减少至少约20%。

[0132] 在实施方案33中,本发明包括实施方案31或32的方法,其中患者所使用的局部皮质类固醇的量在施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后4周内减少约50%。

[0133] 在实施方案34中,本发明包括实施方案1-33中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂是结合IL-4R α 并阻止IL-4和/或IL-13与1型或2型IL-4受体相互作用的抗体或其抗原结合片段。

[0134] 在实施方案35中,本发明包括实施方案34的方法,其中抗体或其抗原结合片段阻止IL-4和IL-13与1型和2型IL-4受体二者相互作用。

[0135] 在实施方案36中,本发明包括实施方案34或35的方法,其中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(HCDR)和含有氨基酸序列SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的轻链互补决定区(LCDR)。

[0136] 在实施方案37中,本发明包括实施方案34或35的方法,其中抗体或其抗原结合片段包含三个HCDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,HCDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,HCDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:5,LCDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:6,LCDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,LCDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:8。

[0137] 在实施方案38中,本发明包括实施方案37的方法,其中HCVR包含氨基酸序列SEQ ID NO:1,LCVR包含氨基酸序列SEQ ID NO:2。

[0138] 在实施方案39中,本发明包括实施方案36或37的方法,其中抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链和含有氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链。

[0139] 在实施方案40中,本发明包括实施方案1-38中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂是dupilumab或其生物等同物。

[0140] 在实施方案41中,本发明包括实施方案34的方法,其中抗体或其抗原结合片段是MEDI9314或AMG317。

[0141] 在实施方案42中,本发明包括用于治疗中度至严重或严重特应性皮炎(AD)或改善

AD相关参数的方法,该方法包括: (a) 选择中度至严重或严重AD患者,其中患者具有选自以下的属性: (i) 患者基线IGA评分=4; (ii) 患者基线IGA评分 ≥ 3 ; (iii) 患者年龄在6至18岁之间; (iv) 患者患有未通过局部AD治疗控制住的疾病; (v) 患者具有对局部AD治疗反应不足的有记录的病史或局部治疗由于不良副作用或安全性风险而对其不可取; (vi) 患者之前用选自局部皮质类固醇、局部钙调磷酸酶抑制剂、抗组胺、润滑药、皮肤治疗剂、全身糖皮质激素、非类固醇全身免疫抑制剂、环孢菌素A、硫唑嘌呤、UV治疗和光疗的药物或方法治疗过; 和(vii) 患者患有选自食物变态反应、哮喘、季节性变态反应、变应性鼻炎、屋尘变态反应和变应性结膜炎的伴发疾病或障碍; 和(b) 对有需要的患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的IL-4R抑制剂。

[0142] 在实施方案43中,本发明包括实施方案42的方法,其中患者患有严重AD,年龄在6至11岁之间,基线IGA评分=4,患有未通过局部治疗控制住的疾病。

[0143] 在实施方案44中,本发明包括实施方案42或43的方法,其中IL-4R抑制剂是实施方案34-41中任一个的抗IL-4R抗体。

[0144] 在实施方案45中,本发明包括实施方案42-44中任一个的方法,其中每个剂量的IL-4R抑制剂包含1、2、3、4或5mg/kg患者体重,其中每个剂量在前一个剂量后1-4周施用。

[0145] 在实施方案46中,本发明包括实施方案42-44中任一个的方法,其中每个剂量包含20-600mg IL-4R抑制剂,其中每个剂量在前一个剂量后1-4周施用。

[0146] 在实施方案47中,本发明包括实施方案42-46中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂的施用导致选自以下的效应: (i) 施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后第2周EASI评分从基线降低超过30%; (ii) 瘙痒NRS从基线降低超过50%; 和(iii) 施用第一个剂量的IL-4R抑制剂后第12周IGA评分从基线降低至达到IGA评分为0或1。

[0147] 在实施方案48中,本发明包括实施方案42-47中任一个的方法,其中IL-4R抑制剂与选自局部皮质类固醇、局部钙调磷酸酶抑制剂、抗组胺、润滑药、抗细菌治疗剂及用于阻塞性气道病的治疗剂的第二治疗剂组合施用。

实施例

[0148] 提出以下实施例,为本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的方法和组合物的完整公开内容和描述,并非旨在限制发明人视为其发明的范围。关于所使用的数据(例如量、温度等),已努力确保准确性,但应说明一些实验误差和偏差。除非另有说明,部分是按重量计的部分,分子量是平均分子量,温度以摄氏度表示,压力为大气压或近大气压。

[0149] 实施例1:抗IL-4R抗体在用环孢菌素A未充分控制或对环孢菌素A不耐受或在此治疗在医学上不可取时的成人严重特应性皮炎(AD)患者中的临床试验

[0150] 这是一项32周的双盲、随机化、安慰剂对照、平行组研究,确认在患有严重AD的成人中施用dupilumab的有效性、安全性和耐受性,对于该患有严重AD的成人,环孢菌素A(CSA)未证明足够的功效,具有不可接受的副作用,或起始CSA在医学上对其不可取。

[0151] Dupilumab是全人抗IL-4R抗体,包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链和含有氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链;含有SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对;及含有SEQ ID NO:3-8的重链和轻链CDR序列。

[0152] 研究包括2周筛查期、2周中等功效TCS标准化期、16周治疗期和12周安全性随访

期。进行此研究来在这些之前也已证明对TCS反应不足的患者中评价dupilumab治疗。所有患者接受并行的中等功效TCS作为背景并行治疗,以反映此严重群体的护理治疗标准。

[0153] 研究目的

[0154] 此研究的主要目的是,在用口服CSA未充分控制或对口服CSA不耐受的成人严重AD患者中,或在此治疗目前在医学上不可取时,与安慰剂比较,评价随并行的局部皮质类固醇(TCS)施用的dupilumab的2种剂量方案的有效性。

[0155] 此研究的次要目的是,在用口服CSA未充分控制或对口服CSA不耐受的成人严重AD患者中,或在此治疗目前在医学上不可取时,与安慰剂比较,评估随并行的TCS施用的dupilumab的2种剂量方案的安全性和耐受性。

[0156] 研究设计

[0157] 研究包括2周筛查期、2周中等功效TCS标准化期、16周治疗期和12周安全性随访期。进行此研究来在这些之前也已证明对TCS反应不足的患者中评价dupilumab治疗。所有患者接受并行的中等功效TCS作为背景并行治疗,以反映此严重群体的护理治疗标准。

[0158] 在提供知情同意书后,在筛查就诊时评估患者的研究合格性。患者在随机化之前第-28天和第-15天之间进行筛查。在此2周的筛查期期间,由研究人员酌情允许TCS治疗。

[0159] 从第-14天开始,所有患者起始标准化TCS治疗方案,并继续标准化中等功效方案,直至治疗期结束(第16周)。在12周的随访期期间,对于不可接受的AD疾病活动,他们可由研究人员酌情继续接受TCS。

[0160] 患者还需在随机化之前至少连续7天至少每天两次应用增湿剂,并在整个研究过程中继续至少每天两次。

[0161] 基线时(第1天)仍符合合格标准的患者进行评估,并按1:1:1的比例随机化接受每周一次(qw)或每2周一次(q2w)皮下(SC)注射300mg dupilumab(第1天600mg的SC负荷剂量后),或匹配的注射安慰剂,包括用于负荷剂量的安慰剂。在不施用dupilumab的周次(在q2w方案中),患者接受注射安慰剂。为了保持盲试,所有患者从第1天至第16周(治疗期)每周接受注射(活性物质或安慰剂)。

[0162] 患者按以下分层:1) 疾病严重度的基线评估(研究人员总体评估[IGA]3vs IGA 4);和2) 无先前CSA暴露的有记录的病史且目前不是CSA治疗候选者或不应继续或重新开始的CSA先前暴露。

[0163] 患者在治疗期结束后进行额外12周的随访。

[0164] 研究群体

[0165] 其疾病未能用TCS充分控制、未用口服CSA未充分控制或对口服CSA不耐受、或在医生目前根据以下认为CSA治疗在医学上不可取时的成人男性和女性严重AD患者:

[0166] (A)由于以下而无过往CSA暴露(其目前不是CSA治疗候选者):

[0167] • 医学禁忌症;

[0168] • 对CSA活性物质或赋形剂有超敏反应;

[0169] • 使用CSA所禁止使用的并行药物;或

[0170] • 对CSA诱发的肾损伤的易感性提高、严重感染的风险提高等;

[0171] 或

[0172] (B)之前曾暴露于CSA且对其而言CSA由于以下而不应继续或重新开始:

- [0173] •之前不耐受和/或不可接受的毒性；
- [0174] •反应不足-定义为最多6周的高剂量(5mg/kg/天)至维持剂量(2至3mg/kg/天)后CSA逐渐减少时AD的发作或接受维持剂量最少3个月后的发作。发作定义为导致治疗升级的病征和/或症状的增加,该治疗升级可以是CSA剂量增加,向高功效种类的TCS转换,或另一种口服免疫抑制药物的开始;或
- [0175] •对CSA剂量或持续时间的需要超出处方信息中的规定。
- [0176] 纳入标准:为了符合纳入研究的条件,患者必须满足以下标准:
- [0177] (1)男性或女性,18岁或以上,患有严重慢性AD(按照美国皮肤病学会共识标准[Eichenfield等2014,J.Am.Acad.Dermatol.70:338-351]),需要进行高效TCS治疗;
- [0178] (2)筛查和基线就诊时湿疹区域严重度指数(EASI)评分 ≥ 20 (Leshem等2015,doi:10.1111/bjhd.13662[epub ahead of print])。如果最初筛查就诊时EASI评分为18或19,则允许在最初筛查的48小时内对EASI评分进行单次重新评估;
- [0179] (3)筛查和基线就诊时IGA评分 ≥ 3 (在0至4IGA量表上);
- [0180] (4)筛查和基线就诊时AD涉及的体表面积(BSA) $\geq 10\%$;
- [0181] (5)医生填写的有记录的病历:
- [0182] (A)无过往CSA暴露且目前由于以下而不是CSA治疗候选者:
- [0183] •医学禁忌症(例如接受药物治疗的未得到控制的高血压);或
- [0184] •使用禁止的并行药物(例如他汀类药物、地高辛、大环内酯类抗生素、巴比妥类、抗癫痫药、非类固醇抗炎药、利尿药、血管紧张素转化酶抑制剂、St John's Wort等);或
- [0185] •对CSA诱发的肾损伤(肌酐提高)和肝损伤(肝功测试提高)的易感性提高;或
- [0186] •严重感染的风险提高;或
- [0187] •对CSA活性物质或赋形剂有超敏反应;或
- [0188] (B)之前曾暴露于CSA,且CSA治疗由于以下而不应继续或重新开始:
- [0189] •不耐受和/或不可接受的毒性(例如肌酐提高、肝功测试提高、未得到控制的高血压、感觉异常、头痛、恶心、多毛等);或
- [0190] •对CSA反应不足(定义为最多6周的高剂量(5mg/kg/天)至维持剂量(2至3mg/kg/天)后CSA逐渐减少时AD的发作或接受维持剂量最少3个月后的发作)。发作定义为导致治疗升级的病征和/或症状的增加,该治疗升级可以是剂量增加,向高功效种类的TCS转换,或另一种全身非类固醇免疫抑制药物的开始;或
- [0191] •需要剂量 $>5\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 的CSA,或超出处方信息中规定的持续时间(>1 年);
- [0192] (6)对TCS治疗反应不足的有记录的近期病史(筛查就诊前6个月内);
- [0193] 注意:反应不足定义为尽管用每日方案的中至高功效的TCS(根据需要±TCI)治疗,应用至少28天或产品处方信息所建议的最大持续时间(例如对于超强效TCS为14天)(以较长者为准),也未能达到和维持缓解或低疾病活动状态(与IGA 0=清除至2=轻度相当);
- [0194] (7)基线就诊前至少连续7天每天两次应用了稳定剂量的局部润滑药(增湿剂);
- [0195] (8)愿意且能够依从门诊就诊和研究相关流程;
- [0196] (9)提供签字的知情同意书;和
- [0197] (10)能够理解并完成研究相关问卷。
- [0198] 排除标准:从研究排除符合任意以下标准的患者:(1)参加过之前的dupilumab临

床试验; (2) 基线就诊前8周内或5个半衰期(如果已知)内(以较长者为准)的研究药物治疗; (3) 对皮质类固醇或对包含在研究中所用TCS产品中的任意其他成分有超敏反应和/或不耐受; (4) 筛查前4周内的全身CSA、全身皮质类固醇或光疗,及筛查前8周内的硫唑嘌呤(AZA)、氨甲喋呤(MTX)、麦考酚酸酯(MMF)、或Janus激酶(JAK)抑制剂; (5) 筛查就诊前1周内的TCI治疗; (6) 以下生物制品治疗: (a) 包括但不限于利妥昔单抗的任何细胞剔除剂: 筛查就诊前6个月内,或直至淋巴细胞计数回至正常,以较长者为准; (b) 其他生物制品: 筛查就诊前5个半衰期(如果已知)或16周内,以较长者为准; (7) 基线就诊时,≥30%的总病灶表面定位在不能用中等功效TCS安全治疗的薄皮肤区域(例如面部、颈部、擦烂区、生殖器区、皮肤萎缩区); (8) 筛查期内起始处方增湿剂或含诸如神经酰胺、透明质酸、尿素或聚丝蛋白降解产物的添加剂的增湿剂的AD治疗(如果在筛查就诊前起始,则患者可继续使用稳定剂量的这类增湿剂); (9) 筛查就诊的4周内定期使用(每周2次以上就诊)日光浴浴房(tanning booth)/居室; (10) 研究治疗期间计划或预计使用任何禁止的药物和手术; (11) 筛查就诊前12周内的活(减毒)疫苗治疗; (12) 筛查就诊前2周内需要用全身抗生素、抗病毒剂、抗寄生虫剂、抗原生动物剂或抗真菌剂治疗的活性慢性或急性感染,或筛查就诊前1周内的浅表皮肤感染。注意: 经发起方医学观察员允许,可在感染消除后不超过2周重新筛查患者; (13) 已知或疑似免疫抑制史,包括侵入性机会性感染(例如结核[TB]、组织胞浆菌病、利斯特菌病、球孢子菌病、肺囊虫病、曲霉病)史,尽管感染消退; 或按研究人员的判断为异常频率、复发或长期感染; (14) 存在以下TB标准中的任一项: (a) 筛查就诊时结核菌素皮肤试验为阳性; (b) 筛查就诊时血**QuantiFERON®-TB**或T-Spot试验为阳性; 或 (c) 筛查时或筛查就诊前3个月内的胸部X光透视(腹背视角和侧视角),结果与先前TB感染一致(包括但不限于顶端瘢痕形成、顶端纤维化或多发性钙化肉芽肿)。这不包括非干酪性肉芽肿。注意: 除非监管当局或伦理委员会要求,这3项TB试验中的任一项将根据当地指南按各国家进行; (15) 人免疫缺陷病毒(HIV)感染史或筛查时为HIV血清阳性; (16) 筛查就诊时乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)或丙型肝炎抗体(HCV Ab)为阳性; (17) 基线时存在作为研究药物停药标准列出的任何病症; (18) 存在可干扰研究评估的皮肤特征; (19) 筛查就诊前5年内的恶性肿瘤史,完全治疗的原位宫颈癌及完全治疗并消退的非转移性皮肤鳞状或基底细胞癌除外; (20) 经诊断的活性内寄生感染; 疑似或高风险内寄生感染,除非随机化前临床和(根据需要)实验室评估已排除活性感染; (21) 筛查就诊2年内的酗酒或吸毒史; (22) 研究人员判断对患者参与研究有不利影响的严重共存疾病。实例包括但不限于预期寿命短的患者,糖尿病未得到控制的患者(血红蛋白A1c[HbA1c]≥9%),心血管病症(例如按照纽约心脏协会分类的III或IV期心力衰竭)、严重肾脏病症(例如透析患者)、肝胆病症(例如B或C类Child-Pugh)、神经病症(例如脱髓鞘疾病)、活动性主要自身免疫病(例如狼疮、炎性肠病、类风湿性关节炎等)、神经炎性疾病、其他严重的内分泌、胃肠、代谢、肺或淋巴疾病患者。对在此项标准下排除的患者的具体判断将记录在研究文件(图表注释、病例报告表[CRF]等)中; (23) 任何其他医学或心理病症(包括筛查时的相关实验室异常),在研究人员看来,其可以提示新的和/或未充分理解的疾病,可以由于研究患者参与此临床试验而对他/她是不合理的风险,可以使患者的参与不可靠,或可以干扰研究评估。对在此项标准下排除的患者的具体判断将记录在研究文件(图表注释、CRF等)中; (24) 患者参与此研究期间有计划或预期的主要外科手术; (25) 患者是研究小组成员或其直系亲属; (26) 研究期间

怀孕或哺乳的女性或计划怀孕或哺乳的女性;和(27)有生育能力和性生活的女性不愿意使用适当的避孕措施。

[0199] 研究治疗

[0200] 研究药物:患者在16周治疗期期间接受qw SC注射300mg dupilumab(第1天600mg负荷剂量后)或q2w SC注射300mg dupilumab(第1天600mg负荷剂量后)。在不施用dupilumab的周次(在q2w方案中),患者接受注射安慰剂。

[0201] 安慰剂:患者在16周治疗期期间接受每周注射匹配安慰剂(第1天安慰剂“负荷剂量”后)。

[0202] 背景治疗

[0203] 局部皮质类固醇:第-14天开始,所有患者需按照以下指导用标准化方案进行TCS治疗:

[0204] 对活动性病灶区域每天一次应用中等功效TCS;

[0205] 应在薄皮肤区域(面部、颈部、擦烂区、生殖器区、皮肤萎缩区等)或认为继续用中等功效TCS治疗不安全的区域每天一次使用低功效TCS;

[0206] 针对局部或全身TCS毒性迹象监测患者,必要时停止治疗。

[0207] 对于中等功效,建议患者使用0.1%曲安奈德霜或0.025%氟轻松(fluocinolone acetonide)软膏,对于低功效,建议患者使用1%氢化可的松霜。如果患者对任意这些类固醇具有耐受问题或者如果它们在一些国家不能购买到,则他们可以来自研究参考手册中提供的列表中的具有相同功效的产品替代。在用TCS治疗的区域,应仅在不应用TCS时每天一次应用增湿剂(即不在一天内同一时间在相同区域使用增湿剂和TCS)。例如,如果在晚上应用TCS,则不在晚上在用TCS治疗的区域使用增湿剂,而是在早上对这些区域应用。在不用TCS治疗的区域,将每天两次应用增湿剂-早上和晚上。

[0208] 研究期间使用的局部产品的类型、量、频率和功效由患者在家中记录在药物日记中。患者在每次门诊就诊时带回TCS管直至第16周,由研究地点工作人员对这些管称重,以确定所使用的TCS的实际量。在12周安全性随访期期间,不再需要对管进行称重。

[0209] 在16周安慰剂对照研究治疗期期间,中等功效TCS给药频率将按照以下方案规定的缩减算法每4周根据症状(IGA评分)调整:

[0210] 第29天(第4周):*如果每天(qd)给药的患者达到IGA为0,则他们将转换至每隔一天(qod)给药直至第57天(第8周);*如果qd给药的患者未达到IGA为0,则他们将保持qd给药直至第57天(第8周);

[0211] 第57天(第8周):*如果qd给药的患者达到IGA为0,则他们转换至qod给药直至第85天(第12周);*如果qd给药的患者未达到IGA为0,则他们保持qd给药直至第85天(第12周);*如果qod给药的患者保持IGA为0,则他们转换至每周两次给药直至第85天(第12周);*如果qod给药的患者未保持IGA为0,则他们转换至qd给药直至第85天(第12周);

[0212] 第85天(第12周):*如果qd给药的患者未达到IGA为0,则他们保持qd给药直至第113天(第16周);*如果qd给药的患者达到IGA为0,则他们转换至qod给药直至第113天(第16周);*如果qod给药的患者保持IGA为0,则他们转换至每周两次给药直至第113天(第16周);*如果每周两次给药的患者保持IGA为0,则他们保持每周两次给药直至第113天(第16周);*如果每周两次给药的患者未保持IGA为0,则他们转换至qod给药直至第113天(第16周);

周)。

[0213] 润滑药:所有患者需要在随机化(基线/第1天)之前至少连续7天至少每天两次应用增湿剂(润滑药)并在整个研究过程中继续(全部32周)。但是,为了允许充分评估皮肤干燥,每次门诊就诊前至少8小时不应将增湿剂应用在为这类评估指定的非病灶皮肤区域。允许所有类型的增湿剂,但患者在筛查期期间或在研究期间不可起始处方增湿剂或包含添加剂的增湿剂治疗。如果在筛查就诊前已起始,患者可以继续使用稳定剂量的处方增湿剂或包含添加剂的增湿剂。

[0214] 挽救治疗

[0215] 如果医学上必要(即为了控制不可耐受的AD症状),可以向研究患者提供AD挽救治疗,从高功效TCS开始,对于至少7天的局部治疗后反应不足的患者,根据需要升级至全身性药物。

[0216] 研究终点

[0217] 本研究的主要终点:第16周湿疹区域和严重度指数(EASI)75(从基线改善≥75%)患者的比例。

[0218] 次要终点是:

[0219] 有效性:之前使用过CSA的患者第16周EASI 75(从基线改善≥75%)患者的比例;第16周IGA为0或1(在5分量表上)且从基线降低≥2分的患者比例;瘙痒数值评分量表(NRS)从基线至第16周的百分比变化;第16周瘙痒NRS改善(降低)≥3的患者比例;EASI评分从基线至第16周的百分比变化;百分比体表面积(BSA)从基线至第16周的变化;特应性皮炎评分(SCORAD)从基线至第16周的百分比变化;第16周SCORAD 50(从基线改善≥50%)患者的比例;总体单个病征评分(GISS)(红斑、浸润/丘疹形成、表皮脱落、苔藓样变)从基线至第16周的百分比变化;皮肤生活质量指数(DLQI)从基线至第16周的变化;患者导向湿疹测量(POEM)从基线至第16周的变化;医院焦虑和抑郁量表(HADS)从基线至第16周的变化;瘙痒NRS从基线至第2周的百分比变化;直至第16周的平均每周TCS剂量。

[0220] 安全性和耐受性:需要全身治疗的皮肤感染治疗后出现的不良事件(TEAE)从基线至整个治疗期的发生率;治疗后出现的严重不良事件(TESAE)从基线至整个治疗期的发生率;导致治疗中断的TEAE从基线至整个治疗期的发生率;TEAE从基线至整个治疗期的总体发生率。

[0221] 流程和评估

[0222] 通过监测/评价TEAE、生命体征、体格检查、心电图(ECG)和临床安全性实验室试验来评估总体安全性。

[0223] 其他测量包括药代动力学(PK)评估、可能出现的抗dupilumab的抗药抗体(ADA)和研究试验。

[0224] 有效性流程

[0225] 研究期间收集多种参数来评估dupilumab的功效/有效性,包括AD严重度的测量、并行AD治疗的使用及患者报告的AD症状和QOL的测量。用瘙痒NRS、瘙痒分类量表、POEM、HADS、DLQI、欧洲生活质量-5维(EQ-5D)、患者总体疾病评估、患者总体治疗评估、哮喘控制问卷(ACQ-5)、鼻窦鼻腔结果测试(SNOT-22)、病假/缺课天数评估、IGA、EASI、AD涉及的BSA、GISS和SCORAD评估有效性。

[0226] 瘙痒NRS、瘙痒分类量表、POEM、HADS、DLQI、欧洲生活质量-5维(EQ-5D)、患者总体疾病评估、患者总体治疗评估、IGA、EASI、AD涉及的BSA、GISS和SCORAD描述于美国专利申请公开20140072583中,在此以其整体引入。

[0227] Juniper哮喘控制问卷:5问题版本的Juniper ACQ是经验证的评估哮喘控制的问卷。仅对具有哮喘病史且能流利地说该问卷所用语言(基于参与国家中经验证的翻译的可获得性)的患者亚群实施该问卷。

[0228] 鼻窦鼻腔结果测试:SNOT-22是经验证的评估慢性鼻窦炎对QOL的影响的问卷。仅对能流利地说该问卷所用语言的慢性鼻黏膜和/或鼻旁窦炎性病症(例如慢性鼻炎/鼻窦炎、鼻息肉、变应性鼻炎)患者实施该问卷。

[0229] 评估病假/缺课天数:要求受雇于学校或上学的患者报告自上一次研究评估以来的病假/缺课天数。

[0230] 总体单个病征评分:用EASI严重度分级标准在4分量表(从0=无至3=严重)上对AD病灶的单个成分(红斑、浸润/丘疹形成、表皮脱落和苔藓样变)进行总体评分(即各自针对整个身体而不是按解剖学区域评估)。

[0231] 探索性生物标志测试

[0232] 此研究中要分析的生物标志是TARC和血清总IgE。这些是进一步理解AD相关生物标志及对dupilumab治疗的反应的探索性评估。胸腺和活化调节趋化因子和总IgE是Th2活性的标志,是IL-4/13信号发放的下游。评估这些分析物作为Th2活性和药物的药效动力学效应的测量。这些结果也可以用于用药物水平模拟dupilumab活性。胸腺和活化调节趋化因子水平还与AD疾病活性和严重度密切相关,将作为有效性的探索性标志评价。还可以针对其在预测治疗反应中的潜在价值评估这些标志。

[0233] 安全性评估

[0234] 研究全程通过监测不良事件和严重不良事件来评估安全性。

[0235] 不良事件(AE)是施用药物产品的个体或临床研究个体中的任何不良医疗事件。AE因此可以是任何不利和非预期的迹象(包括异常实验室发现)、症状,或与药物产品的使用时间上相关的疾病,无论是否认为与药物(研究)产品相关。AE还包括:与研究药物的使用时间上相关的预先存在的病症的任何恶化(即任何临幊上显著的频率和/或强度变化);研究人员认为临幊上显著的异常实验室发现;及任何不良医疗事件。

[0236] 严重不良事件(SAE)是任何不良医疗事件,其在任何剂量下导致死亡,威胁生命,需要住院病人住院治疗或延长现有住院治疗,导致持续或显著残疾/失能,是先天性异常/出生缺陷,或是重要医疗事件。

[0237] 结果

[0238] 预期研究期结束时,dupilumab施用将在用口服环孢菌素A未充分控制或对口服环孢菌素A不耐受或在此治疗目前在医学上不可取时的严重AD患者中治疗AD,包括严重和/或难治性AD。与安慰剂相比,用dupilumab治疗的患者显示至少一个AD相关参数的显著改善。dupilumab治疗的患者使用了比安慰剂治疗的患者少至多50%的TCS。

[0239] 各治疗组间基线人口统计学和基线疾病特征相似(表1)。

[0240] 表1:所有治疗组的基线人口统计学和疾病特征

	安慰剂 + TCS (N=108)	300 mg dupilumab q2w + TCS (N=107)	300 mg dupilumab qw + TCS (N=110)	
[0241]	年龄, 均值± SD, 岁	38.9 (13.35)	37.5 (12.89)	38.7 (13.21)
	男性, n (%)	68 (63.0)	65 (60.7)	66 (60.0)
	AD 持续时间(年), 均值 (SD)	29.2 (14.72)	29.6 (15.61)	32.3 (14.00)
	EASI 评分, 均值± SD	32.9 ± 10.80	33.3 ± 9.93	33.1 ± 11.02
	IGA=4 的患者^a, n (%)	52 (48.1)	50 (46.7)	52 (47.3%)
	峰值每周平均瘙痒 NRS, 均值 ± SD	6.4 ± 2.23	6.6 ± 2.10	6.2 ± 2.01
[0242]	BSA, 均值± SD	55.0 ± 20.51	56.1 ± 17.83	56.0 ± 19.26
	SCORAD 评分, 均值(SD)	67.0 (12.20)	68.6 (11.91)	66.0 (12.70)
	POEM 评分, 均值± SD	19.1 ± 5.99	19.3 ± 6.21	18.6 (6.97)
	DLQI 评分, 均值(SD)	13.2 (7.60)	14.5 (7.63)	13.8 (8.03)

[0243] 与安慰剂相比,两种dupilumab剂量方案(300mg qw+TCS;300mg q2w+TCS)都在多个临床结果中证明强劲的有效性,反映了AD客观体征、瘙痒、生活质量和精神健康的改善。两种dupilumab剂量方案都在第16周达到主要终点。与安慰剂+TCS相比,dupilumab q2w+TCS显著改善通过瘙痒数值评分量表、特应性皮炎评分失眠视觉模拟量表、患者导向湿疹测量和皮肤生活质量指数测量的患者报告的发痒、睡眠、皮肤症状、生活质量(QoL)和健康。表2显示SAP中规定的终点分层中的终点的主要和次要有效性结果。

[0244] 表2:所有治疗组dupilumab对临床参数的影响

终点	剂量方案	安慰剂 + TCS	Dupilumab + TCS
EASI-75 患者%	300 mg qw	29.6%	59.1%
	300 mg q2w		62.6%
EASI 评分从基线至第 16 周的%变化	300 mg qw	-46.6	-78.2
	300 mg q2w		-79.8
峰值每日瘙痒 NRS 的周平均值基线的%变化	300 mg qw	-25.4	-51.7
	300 mg q2w		-53.9
SCORAD 偏离基线的%变化	300 mg qw	-29.5	-62.4
	300 mg q2w		-58.3
峰值每日瘙痒 NRS 的周平均值从基线降低≥4 的患者%	300 mg qw	14.3% (N=94)	40.4% (N=94)
	300 mg q2w		45.7% (N=94)
% BSA 偏离基线的变化	300 mg qw	-19.6	-37.5
	300 mg q2w		-39.2
IGA 为 0 或 1 且从基线降低≥2 分的患者%	300 mg qw	13.9%	39.1%
	300 mg q2w		40.2%
DLQI 偏离基线的变化	300 mg qw	-4.5	-8.9
	300 mg q2w		-9.6
POEM 偏离基线的变化	300 mg qw	-4.3	-11.4
	300 mg q2w		-11.9

之前使用过 CSA 的患者中 EASI-75 的患者%	300 mg qw	26.4% (N=72)	56.5% (N=69)
	300 mg q2w		58.0% (N=69)
治疗期期间使用的平均每周 TCS 剂量	300 mg qw	25.1	17.5 (0.0003)
	300 mg q2w		15.0
HADS 偏离基线的变化	300 mg qw	-2.3	-5.2
	300 mg q2w		-6.1

- [0247] 如果未显示则检验分层中有效终点的P值<0.0001。
- [0248] 终点顺序按照SAP中预先规定的分层检验顺序。除AE相关终点外的所有次要终点均在5%显著性水平上统计显著。
- [0249] 表3总结一些患者报告结果和相对基线值的改善。
- [0250] 表3:dupilumab对选定的患者报告结果的影响

	安慰剂 + TCS (N=108)	300 mg dupilumab q2w + TCS (N=107)		
基线				
SCORAD VAS 失眠, 均值± SD	4.3 ± 3.29	4.6± 3.27		
POEM 评分, 均值± SD	19.1 ± 5.99	19.3 ± 6.21		
瘙痒 NRS				
第 16 周改善≥4 分的患者比例, n/N1 ^b (%)	13/91 (14.3)	43/94 (45.7) ^{***}		
第 16 周改善≥3 分的患者比例, n/N1 ^c (%)	19/98 (19.4)	56/99 (56.6) ^{***}		
SCORAD VAS				
从基线至第 16 周的 LS 均值变化(±SE)				
失眠 ^d	-0.7 (0.25)	-3.0 (0.25) ^{***}		
从基线至第 16 周的 LS 均值百分比变化(±SE)				
失眠 ^e	85.8 (34.3)	-61.2 (34.38)*		
POEM 评分				
从基线至第 16 周的 LS 均值变化(±SE)	-3.5 (0.65)	-11.7 (0.68) ^{***}		
第 16 周改善≥4 分的患者比例, n (%)	45 (41.7)	89 (83.2) ^{***}		
报告“没有一天”或“1-2 天”的患者比例, n (%)	基线 第 16 周	基线 第 16 周		
上周皮肤发痒的天数	3 (2.8)	19 (17.6)	3 (2.8)	49 (45.8) ^{***}
上周睡眠受到干扰的夜晚数	47 (43.5)	59 (54.6)	41 (38.3)	89 (83.2) ^{***}
上周皮肤出血的天数	44 (40.7)	52 (48.1)	37 (34.6)	90 (84.1) ^{***}
上周漏液/渗出的天数	54 (50.0)	56 (51.9)	45 (42.1)	94 (87.9) ^{***}
上周皮肤开裂的天数	20 (18.5)	36 (33.3)	25 (23.4)	81 (75.7) ^{***}
上周皮肤剥落的天数	15	28	17 (15.9)	70

[0251]

	(13.9)	(25.9)		(65.4)***
上周皮肤感觉干燥或粗糙的天数	8 (7.4)	21 (19.4)	9 (8.4)	64 (59.8)***
DLQI 评分				
第 16 周 DLQI 为 0 或 1 的患者比例, n (%)	12 (11.1)		32 (29.9)**	
从基线至第 16 天的均值变化(±SE)	-3.1 (0.58)		-9.7 (0.64)***	
第 16 周改善≥4 分的患者比例, n (%)	42 (38.9)		85 (79.4)***	
报告“无影响”或“影响很小”的患者比例, n (%)	基线	第 16 周	基线	第 16 周
有多痒、有多痛、有多疼、有多刺痛	24 (22.2)	46 (42.6)	17 (15.9)	89 (83.2)***
有多尴尬、有多害羞	53 (49.1)	68 (63.0)	51 (47.7)	93 (86.9)***
购物、居家生活、庭院生活受干扰	68 (63.0)	80 (74.1)	65 (60.7)	100 (93.5)***
穿衣受影响	47 (43.5)	66 (61.1)	47 (43.9)	90 (84.1)***
社交、休闲活动受影响	60 (55.6)	69 (63.9)	56 (52.3)	98 (91.6)***
使得难以进行任何运动	69 (63.9)	72 (66.7)	60 (56.1)	97 (90.7)***
工作或学习受阻/问题	62 (57.4)	77 (71.3)	59 (55.1)	98 (91.6)***
配偶、朋友、亲戚问题	72 (66.7)	76 (70.4)	68 (63.6)	102 (95.3)***
引起任何性困难	84 (77.8)	80 (74.1)	68 (63.6) [‡]	100 (93.5)***
治疗有多少问题	64 (59.3)	72 (66.7)	64 (59.8)	96 (89.7)***

[‡]P < 0.05; *P < 0.01; **P < 0.001; ***P ≤ 0.0001。^a 表示严重疾病; ^b 对基线峰值瘙痒 NRS ≥4 的患者进行分析。N1 代表基线 NRS 评分≥4 的患者数; ^c 对基线峰值瘙痒 NRS≥3 的患者进行分析。N1 代表基线 NRS 评分≥3 的患者数; ^d 安慰剂+TCS: n=107, 300 mg Dupilumab q2w + TCS: n=106; ^e 安慰剂+TCS: n=99, 300 mg Dupilumab q2w + TCS: n=98; ^f MedDRA 优选术语。BSA, 体表面积; DLQI, 皮肤生活质量指数; EQ-5D, 欧洲生活质量 5 维问卷; MedDRA, 监管活动医学词典; NRS, 数值评分量表; PGATE, 患者总体治疗效果评估; POEM, 患者导向湿疹测量; q2w, 每 2 周; SCORAD, 特应性皮炎评分; SE, 标准误; TCS, 局部皮质类固醇。

[0252]

[0253] 安全性: 16周治疗期期间,dupilumab加并行TCS治疗很好地耐受,证明可接受的安全性特征。表4总结16周治疗期期间的选定AE

[0254] 表4:选定AE列表

	安慰剂 + TCS (N=108)	300 mg dupilumab q2w + TCS (N=107)
具有 TEAE 的患者数, n (%)	75 (69.4)	77 (72.0)
鼻咽炎 f	18 (16.7)	22 (20.6)

[0255]

[0256]	变应性结膜炎 f	7 (6.5)	16 (15.0)
	结膜炎 f	3 (2.8)	12 (11.2)
	头痛 f	9 (8.3)	10 (9.3)
	特应性皮炎 f	16 (14.8)	8 (7.5)
	变应性鼻炎 f	1 (0.9)	7 (6.5)

[0257] ^fMedDRA优选术语

[0258] 研究期间未发生死亡。所有治疗组间具有治疗后出现的不良事件 (TEAE) 的患者百分比相似。严重不良事件在治疗组间均匀分布 (每组2例不良事件)。与安慰剂组相比,联合 dupilumab 治疗组中严重TEAE更少。Dupilumab治疗未提高感染率:感染和侵袭中的不良事件按可比比例发生在所有治疗组中。与安慰剂组相比,联合dupilumab治疗组中皮肤感染也更少。Dupilumab治疗组中结膜炎发生率更高,300mg Q2W组中发生的事件比300mg QW组多。仅一例事件强度严重,没有患者因结膜炎AE终止治疗。注射部位反应在dupilumab组中更常见,300mg qw组中的比例高于300mg q2w组;无严重ISR。

[0259] 结论

[0260] 在这项dupilumab+TCS对比安慰剂+TCS的16周研究中,两种dupilumab剂量方案都满足第16周EASI-75的主要有效性终点。第16周EASI-75反应者比例在安慰剂+TCS组中为29.6%,在dupilumab 300mg q2w+TCS和dupilumab 300mg qw+TCS组中分比为62.6%和59.1%。对于dupilumab 300mg qw+TCS组,所有预先规定的关键次要有效性终点和其他次要有效性终点都满足,直至皮肤感染发生率终点。

[0261] Dupilumab与TCS同时使用通常可良好耐受,具有可接受的安全性特征。

[0262] 在具有对CsA不耐受或反应不足史或CsA在医学上对其不可取的患者中,与TCS单独相比,dupilumab和并行TCS显著改善患者报告的发痒、睡眠、皮肤症状和QoL,具有可接受的安全性特征。

[0263] 实施例2:dupilumab在患有中度至严重或严重AD的儿科群体中的药代动力学、安全性和有效性:来自2a期临床试验的结果

[0264] 本实施例描述2a期、多中心、开放标签、剂量递增、队列群组研究(NCT02407756),其包括通过局部药物未控制住的患有中度至严重AD的青少年(12-17岁)和患有严重AD的儿童(6-11岁)。患者接受2mg/kg或4mg/kg单剂量皮下dupilumab,随访8周,然后接受4个每周2mg/kg或4mg/kg剂量。

[0265] 研究目的

[0266] 本研究的主要目的是表征dupilumab在患有中度至严重AD(对于年龄≥12岁至<18岁的青少年)或严重AD(对于年龄≥6岁至<12岁的儿童)的儿科患者中的安全性和PK。本研究的次要目的是探索dupilumab在患有中度至严重AD(对于年龄≥12岁至<18岁的青少年)或严重AD(对于年龄≥6岁至<12岁的儿童)的儿科患者中的免疫原性和有效性。

[0267] 研究设计

[0268] 本研究作为2a期、多中心、开放标签、剂量递增、队列群组研究进行,在通过局部治疗未充分控制住的患有中度至严重AD(对于年龄≥12岁至<18岁的青少年)或严重AD(对于年龄≥6岁至<12岁的儿童)的儿科患者中考察单剂量和重复剂量的皮下施用(SC)的 dupilumab的安全性、耐受性、药代动力学(PK)、免疫原性和有效性。

[0269] 计划了两个队列递增SC剂量群组:剂量群组1(2mg/kg)和剂量群组2(4mg/kg),至多300mg最大剂量。在每个剂量群组内,计划在2个年龄亚组中招募约36至40名患者:亚组A(年龄≥12岁至<18岁的青少年)和亚组B(年龄≥6岁至<12岁的儿童)。超募和研究给药始于群组1A(2mg/kg,青少年年龄亚组),按顺序进行至群组1B(2mg/kg,年龄≥6岁至<12岁的儿童亚组)、群组2A(4mg/kg,青少年年龄亚组)和群组2B(4mg/kg,年龄≥6岁至<12岁的儿童亚组);在进行至下以群组之前进行来自之前群组的数据的安全性审查。

[0270] 研究包括筛查期(第-35天至第-1天)、基线就诊、A部分(包括单剂量治疗后8周的半密集PK取样期)和B部分(包括4周反复剂量治疗期[4个每周剂量]后8周的随访期)。

[0271] 患者根据需要接受并行药物(禁止的药物除外),同时继续研究治疗。记录使用频率和治疗类型。如果在医学上必要,为研究患者提供挽救治疗。挽救治疗包括更密集的局部治疗(药物和/或手术),然后升级挽救至全身性药物(如果医学上必要)。在A部分(单剂量治疗和8周半密集PK取样期)期间接受全身皮质类固醇或全身非类固醇免疫抑制药物(例如环孢菌素、氨甲喋呤、麦考酚酸酯、硫唑嘌呤等)挽救的患者需在B部分开始之前(即在开始施用反复剂量的研究治疗之前)至少2周终止这种挽救治疗;在反复剂量治疗期期间接受任意这些挽救治疗的患者停止使用研究药物。

[0272] 剂量递增:给药始于群组1A。一旦群组1A中招募的最初8名患者全都观察了至少2周,完成第2周(第15天)安全性评估,并审查完数据,即进行至下一群组(1B)。一旦群组1A和/或1B中招募的最初20名患者全都观察了至少2周,完成第2周(第15天)安全性评估,并审查完数据,即将给药升级到群组2A。一旦群组2A中招募的最初8名患者全都观察了至少2周,完成第2周(第15天)安全性评估,并审查完数据,即进行至下一群组(2B)。

[0273] 研究群体

[0274] 研究群体包括用局部药物未充分控制住的患有中度至严重AD(对于基线时年龄≥12岁至<18岁的青少年)或严重AD(对于基线时年龄≥6岁至<12岁的儿童)的儿科患者。

[0275] 纳入标准:为了符合纳入研究的条件,患者必须满足以下标准:(1)基线时年龄≥6岁至<18岁的男性或女性;(2)在筛查前至少1年按照美国皮肤病学会标准(Eichenfield等2014,J.Am.Acad.Dermatol.70:338-51)确诊AD;(3)患者具有对充分的局部AD药物门诊患者治疗过程反应不足的有记录的近期病史(筛查就诊前6个月内),或局部AD治疗对其不可取(例如由于副作用或安全性风险)。注意:为了本公开的目的,反应不足表示尽管用中至高功效TCS(根据需要±TCI)的方案治疗至少28天,也未能达到和维持缓解或低疾病活动状态(与研究人员总体评估[IGA]0=清除至2=轻度相当)。可超出潜在治疗益处的副作用或安全性风险包括对治疗不耐受、超敏反应、显著皮肤萎缩和与全身吸收相关的副作用。可接受的文件包括记录含或不含TCI的TCS处方和治疗结果的同期图表注释,或基于与患者主治医生沟通的研究人员记录。如果记录不足,可在患者显示上述规定治疗时长的中至高功效TCS(±TCI)失败后重新筛查潜在患者。(4)基线IGA:a.年龄≥12岁至<18岁的青少年中IGA=3或4;b.年龄≥6岁至<12岁的儿童中IGA=4;(5)基线时AD病灶影响至少10%体表面积(BSA)。注意:此项纳入标准从原标准修改而来,以阐明受AD影响的BSA应基于基线时进行的评估。(6)愿意且能够依从门诊就诊和研究相关流程;(7)有父母/看护人员或法定监护人,能够理解研究要求;(8)父母或法定监护人必须提供签字的知情同意书。年龄≥7岁(或由IRB/IEC确定且符合当地法规和要求年龄以上)必须还提供加入研究的知情同意书,且必须

在分开的IAF或ICF上签字并注明日期; (9) 父母或法定监护人/患者(视情况而定)必须能够理解并完成研究相关问卷。

[0276] 排除标准:从研究排除符合任意以下标准的患者:(1) 基线就诊前8周内或5个半衰期(如果已知)内(以较长者为准)的研究药物治疗;(2) 基线就诊前2周内的以下治疗:a. 全身皮质类固醇,b. 免疫抑制/免疫调节药物(例如环孢菌素、麦考酚酸酯、干扰素- γ 、Janus激酶抑制剂、硫唑嘌呤或氨甲蝶呤),c. AD光疗;(3) 以下生物制品治疗:a. 基线就诊前6个月内或直至淋巴细胞回至正常(以较长者为准)的包括但不限于利妥昔单抗的任何细胞剔除剂,b. 基线就诊前5个半衰期(如果已知)或4个月内(以较长者为准)的其他生物制品;(4) 研究治疗期间计划或预计使用任何禁止的药物和手术;(5) 基线就诊前3个月内的活(减毒)疫苗治疗;(6) 基线就诊前4周内需要用全身抗生素、抗病毒剂、抗原生动物剂或抗真菌剂治疗的活性慢性或急性感染,或基线就诊前1周内的浅表皮肤感染;(7) 已知或疑似免疫缺陷,包括侵入性机会性感染(例如结核、组织胞浆菌病、利斯特菌病、球孢子菌病、肺囊虫病、曲霉病)史,尽管感染消退;或其他提示无免疫应答状态的异常频率或持续时间延长的复发性感染;(8) 已知的人免疫缺陷病毒感染史;(9) 筛查时乙型或丙型肝炎病毒活性感染,或筛查时报告的过往乙型或丙型肝炎病毒活性感染史;(10) 筛查期内转氨酶(丙氨酸氨基转氨酶[ALT]和/或天冬氨酸氨基转移酶[AST])3倍以上于正常上限(ULN)的持久(通过相隔 ≥ 2 周的测试确认)提高;(11) 基线时存在作为研究治疗终止标准列出的任何病症;(12) 存在可干扰研究评估的皮肤共病;(13) 基线就诊前5年内的恶性肿瘤史,完全治疗的原位宫颈癌及完全治疗并消退的非转移性皮肤鳞状或基底细胞癌除外;(14) 基线就诊前12个月内的临床内寄生虫病(即蠕虫感染)史,或高风险蠕虫感染,如定居在内寄生虫流行区域或近期到内寄生虫流行区域旅行(基线就诊前12个月内),其中情况符合寄生虫暴露(例如长期停留,农村或贫民区,缺乏自来水,进食未烹煮、烹煮不充分或可能以其他方式受污染的食物,与携带者和载体亲密接触等),除非随后的医疗评估(例如粪检、验血等)排除了寄生虫感染/侵袭的可能性;(15) 筛查就诊前2年内的酗酒或吸毒史;(16) 可对患者参与研究有不利影响的严重共存疾病。实例包括但不限于预期寿命短的患者,糖尿病未得到控制的患者(血红蛋白A1c $\geq 9\%$),心血管病症(例如按照纽约心脏协会分类的III或IV期心力衰竭)、严重肾脏病症(例如透析患者)、肝胆病症(例如B或C类Child-Pugh)、神经病症(例如脱髓鞘疾病)、活动性主要自身免疫病(例如狼疮、炎性肠病、类风湿性关节炎等)和其他严重的内分泌、胃肠、代谢、肺或淋巴疾病患者。(17) 任何其他医学或心理病症,包括筛查时提示新的和/或未充分理解的疾病的实验室异常,其可以由于研究患者参与此临床试验而对他/她是不合理的风险,可以使患者的参与不可靠,或可以干扰研究评估;(18) 患者参与此研究期间有计划的主要外科手术;(19) 患者是研究小组成员或其直系亲属;(20) 研究期间怀孕、哺乳或计划怀孕、哺乳的女性患者,或不愿意在研究及最后一个剂量的研究药物后120天的整个期间内使用适当避孕方法的有生育能力的女性患者。

[0277] 研究治疗

[0278] 无菌dupilumab药物产品150mg/mL在水性缓冲载体pH 5.0中提供。它以包含2.5mL(150mg/mL)的5mL小瓶提供,可抽取体积为2.0mL或300mg dupilumab。研究药物由研究者或其他合格研究人员按以下剂量和给药时间表SC施用:

[0279] 对于剂量群组1:2mg/kg,在A部分中在第1天作为单剂量,然后在B部分中在第1天

至第3周每周作为重复剂量

[0280] 对于剂量群组2:4mg/kg,在A部分中在第1天作为单剂量,然后在B部分中在第1天至第3周每周作为重复剂量

[0281] 研究药物的皮下注射部位在腹部不同象限(避开肚脐和腰部区域)、大腿上部和上臂间交替,使得不连续2周注射同一部位。为了允许充分评估可能的注射部位反应,研究药物仅施用进入外观正常的皮肤区域。

[0282] 主要终点和次要终点

[0283] 主要目的是表征dupilumab在年龄 ≥ 6 岁至 <18 岁的儿科AD患者中的PK特征。次要终点是:

[0284] TEAE发生率;

[0285] 湿疹区域和严重度指数(EASI)偏离基线的百分比变化;

[0286] 特应性皮炎评分(SCORAD)评分偏离基线的百分比变化;

[0287] 瘙痒数值评分量表(NRS)偏离基线的百分比变化;

[0288] IGA评分为0或1的患者的百分比;

[0289] 受AD影响的%BSA偏离基线的变化。

[0290] 研究变量和流程

[0291] 通过生命体征、体格检查、临床实验室试验和临床评价来评估安全性和耐受性。要求患者从知情同意直至其最后一次研究就诊监测出现的所有不良事件(AE)。采集血清样品用于dupilumab水平测定,用dupilumab浓度数据计算PK参数。采集血清样品用于ADA测定和探索性分析。研究期间在指定门诊就诊时用测量AD的程度和严重度的瘙痒NRS、SCORAD和EASI及分级AD的总体严重度的IGA评估有效性。

[0292] 结果

[0293] (A) 基线疾病特征

[0294] 本研究招募年龄 ≥ 12 岁至 <18 岁的患有中度至严重AD的青少年患者(基线IGA评分为3或4)和年龄 ≥ 6 岁至 <12 岁的患有严重AD的儿童患者(基线IGA评分为4;参见各年龄组的纳入标准)。因此,基线时的疾病特征在两个年龄组间不同。

[0295] 年龄 ≥ 12 岁至 <18 岁的青少年患者:规定年龄组内诊断患有AD的青少年患者的比例如在剂量群组之间一般相似,各剂量群组中的大多数患者在5岁之前诊断(表1)。AD的平均持续时间在剂量群组之间也相似。如预期,各剂量群组内较大年龄亚组患者的AD持续时间比年轻患者长。所有AD评估的平均基线值与中度至严重AD一致。基线平均EASI评分、平均瘙痒NRS评分、平均BSA和SCORAD评分差异较小,与非随机化组中的预期一致(表5)。总体上,基线疾病特征在2个剂量群组之间相当。

[0296] 表5:年龄 ≥ 12 岁至 <18 岁的青少年患者的基线疾病特征总结

	2 mg/kg SC (N=20)	4 mg/kg SC (N=20)	Total (N=40)
慢性 AD 诊断年龄:			
5岁之前	16 (80%)	18 (90%)	34 (85%)
5岁至9岁之间	3 (15%)	2 (10%)	5 (12.5%)
10岁至17岁之间	1 (5%)	0	1 (2.5%)
AD 持续时间(年)均值(SD)	11.8 (4.21)	12.5 (2.28)	12.2 (3.36)
EASI 评分均值(SD)	34.8 (17.00)	28.6 (14.70)	31.7 (16.00)
IGA 评分为 3 的患者数 n (%)	8 (40%)	11 (55%)	19 (47.5%)
IGA 评分为 4 的患者数 n (%)	12 (60%)	9 (45%)	21 (52.5%)
瘙痒 NRS 均值(SD)	6.1 (2.47)	6.9 (2.21)	6.5 (2.34)
瘙痒 NRS ≥ 3 的患者数 n (%)	18 (90%)	19 (95%)	37 (92.5%)
瘙痒 NRS ≥ 4 的患者数 n (%)	15 (75%)	18 (90%)	33 (82.5%)
BSA 均值(SD)	52.2 (24.78)	45.9 (25.34)	49 (24.94)
SCORAD 均值(SD)	68.0 (13.19)	63.0 (14.43)	65.5 (13.88)

[0297] [0298] BSA, 体表面积;EASI, 湿疹区域和严重度指数;IGA, 研究人员总体评估;NRS, 数值评分量表;SAF, 安全性分析组;SC, 皮下;SCORAD, 特应性皮炎评分;SD, 标准差

[0299] 年龄≥6岁至<12岁的患者:规定年龄组内诊断患有AD的年龄≥6岁至<12岁的患者的比例在剂量群组之间一般相似,各剂量群组中的大多数患者在5岁之前诊断(表2)。AD的平均持续时间在剂量群组之间也相似。如预期,各剂量群组内较大年龄亚组患者的AD持续时间比年轻患者长。所有AD评估的平均基线值与严重/中度AD一致。基线平均EASI评分、平均瘙痒NRS评分、平均BSA和SCORAD评分差异较小,与非随机化组中的预期一致(表6)。总体上,基线疾病特征在2个剂量群组之间相当。

[0300] 表6:基线疾病特征总结-年龄≥6岁至<12岁的儿童

	2 mg/kg SC (N=18)	4 mg/kg SC (N=19)	Total (N=37)
慢性 AD 诊断年龄			
5岁之前	16 (88.9%)	19 (100%)	35 (94.6%)
5岁至9岁之间	2 (11.1%)	0	2 (5.4%)
AD 持续时间(年)均值(SD)	6.8 (2.46)	7.4 (2.24)	7.1 (2.33)
EASI 均值(SD)	32.9 (15.53)	38.8 (18.64)	35.9 (17.22)
IGA 评分为 3 的患者数 n (%)	1 (5.6%)	0	1 (2.7%)
IGA 评分为 4 的患者数 n (%)	17 (94.4%)	19 (100%)	36 (97.3%)
瘙痒 NRS 均值(SD)	6.4 (2.23)	6.7 (2.35)	6.6 (2.27)
瘙痒 NRS ≥ 3 的患者数 n (%)	18 (100%)	18 (94.7%)	36 (97.3%)
瘙痒 NRS ≥ 4 的患者数 n (%)	18 (100%)	17 (89.5%)	35 (94.6%)
BSA 均值(SD)	59.0 (22.49)	62.3 (30.34)	60.7 (26.49)
SCORAD 均值(SD)	66.4 (13.06)	72.7 (12.96)	69.7 (13.22)

[0301] [0302] BSA, 体表面积;EASI, 湿疹区域和严重度指数;IGA, 研究人员总体评估;NRS, 数值评分量表;SAF, 安全性分析组;SC, 皮下;SCORAD, 特应性皮炎评分;SD, 标准差(B)病史

[0303] 用一般性问卷评估病史,用引出广泛特应性病史的目标性问卷收集具体特应性疾病病史。

[0304] 年龄≥12岁至<18岁的青少年患者:使用一般性问卷,所有青少年患者(100%)都

具有至少1年的病史发现。在总体 $\geq 30\%$ 患者中报告的最常见的非AD MedDRA PT是食物变态反应(45.0%)、哮喘(45.0%)、屋尘变态反应(35.0%)、季节性变态反应(35.0%)、变应性鼻炎(35.0%)和对动物的变态反应(30.0%)。11名(27.5%)患者中存在变应性结膜炎病史。

[0305] 根据具体特应性疾病问卷,具有特应性/变应性病症家族史的患者比例在两个剂量群组之间相似。患者家族史中最常见的特应性/变应性病症是AD(总体37.5%)。在2mg/kg剂量群组中,患者家族史中最常见的特应性/变应性病症是AD(50.0%),而在4mg/kg剂量群组中,它是其他变态反应(30.0%)。AD以外最常见的当前特应性/变应性病症是其他变态反应(总体60.0%;在2mg/kg剂量群组中为55.0%,在4mg/kg剂量群组中为65.0%)。总体上,所有患者中的30.0%显示当前变应性结膜炎病史,37.5%具有当前哮喘病史,在4mg/kg剂量群组中二者都以更高的患者比例报告。所有患者中的5%具有当前消退的特应性/变应性病症。最常见的当前消退的特应性/变应性病症是哮喘,其在两个剂量群组中都按相似的频率报告。

[0306] 年龄 ≥ 6 岁至 <12 岁的患者:使用一般性问卷,所有年龄 ≥ 6 岁至 <12 岁的患者(100%)都具有至少1年的病史发现。在总体 $\geq 30\%$ 患者中报告的最常见的非AD MedDRA PT是食物变态反应(67.6%)、变应性鼻炎(51.4%)、屋尘变态反应(48.6%)、哮喘(43.2%)和季节性变态反应(35.1%)。9名(24.3%)患者中存在变应性结膜炎病史。通常,病史在剂量群组之间相似。剂量群组之间的差异包括食物变态反应(73.7%,61.1%)、牛奶过敏(15.8%,5.6%)和变应性结膜炎(31.6%,16.7%)的发生率在4mg/kg剂量群组中分别高于2mg/kg剂量群组中。对动物的变态反应(38.9%,5.3%)、霉菌性变态反应(16.7%,5.3%)和变应性鼻炎(61.1%,42.1%)的发生率在2mg/kg剂量群组中分别高于4mg/kg剂量群组中。

[0307] 根据具体特应性疾病问卷,具有特应性/变应性病症家族史的患者比例在4mg/kg剂量群组中高于2mg/kg剂量群组中。患者家族史中最常见的特应性/变应性病症是AD(总体32.4%)。在2mg/kg剂量群组中,患者家族史中最常见的特应性/变应性病症是变应性鼻炎(33.3%),而在4mg/kg剂量群组中,它是AD(36.8%)。AD以外最常见的当前特应性/变应性病症是其他变态反应和食物变态反应(总体各为64.9%)。当前食物变态反应的发生率在4mg/kg剂量群组(73.7%)中高于2mg/kg剂量群组(55.6%)中。总体上,所有患者中的21.6%显示当前变应性结膜炎病史,43.2%具有当前哮喘病史,在4mg/kg剂量群组中二者都以更高的患者比例报告。

[0308] (C) 先前药物/手术

[0309] 先前药物/手术定义为在第一次施用研究药物之前摄入的药物或进行的手术。

[0310] 年龄 ≥ 12 岁至 <18 岁的青少年患者:所有青少年患者都接受了至少1种先前药物。最常用(所有患者中的 $\geq 50\%$)的先前药物按治疗剂种类为皮质类固醇皮肤制剂(97.5%)、全身使用的抗组胺(67.5%)和其他皮肤制剂(67.5%)。先前药物使用在2个剂量群组之间通常相似。皮质类固醇皮肤制剂包括强效(III组;总体87.5%患者)、弱(I组;总体35.0%患者)、中等功效(II组;总体27.5%患者)和极强效(IV组;总体12.5%患者)。总计7名(17.5%)青少年患者具有全身糖皮质激素使用史。13名患者报告先前使用过包括环孢菌素和硫唑嘌呤的非类固醇全身免疫抑制剂。9名(22.5%)青少年患者报告至少1例先前手术。>

1名患者中最常报告的先前手术是紫外(UV)线治疗(总体7.5%患者)和光疗(总体5.0%患者)。

[0311] 年龄 \geqslant 6岁至<12岁的患者:所有年龄 \geqslant 6岁至<12岁的患者都接受了至少1种先前药物。最常用(所有患者中的 \geqslant 50%)的先前药物按治疗剂种类为皮质类固醇皮肤制剂(97.3%)、全身使用的抗组胺(91.9%)、润滑药和保护剂(70.3%)及其他皮肤制剂(70.3%)。先前药物使用在2个剂量群组之间通常相似。皮质类固醇皮肤制剂包括强效(III组;总体83.8%患者)、中等功效(II组;总体43.2%患者)、弱(I组;总体29.7%患者)和极强效(IV组;总体10.8%)。11名(29.7%)患者报告了先前全身糖皮质激素。10名患者报告先前使用过包括环孢菌素和硫唑嘌呤的非类固醇全身免疫抑制剂。7名(18.9%)患者报告至少1例先前手术。总体>1名患者报告的先前手术包括UV治疗(总体10.8%患者)和光疗(总体5.4%患者)。

[0312] (D) 并行药物和手术

[0313] 年龄 \geqslant 12岁至<18岁的青少年患者:整个研究期间,大多数青少年患者(97.5%)接受了至少1种并行药物。整个研究期间最常用(总体 \geqslant 25%患者)的并行药物按治疗剂种类为皮质类固醇皮肤制剂(75.0%)、全身使用的抗组胺(67.5%)、润滑药和保护剂(45.0%)、其他皮肤制剂(42.5%)及用于阻塞性气道病的药物(27.5%)。总体上,77.5%的患者在研究期间使用了并行AD治疗,包括2mg/kg剂量群组中85.0%的患者和4mg/kg剂量群组中70.0%的患者。任何TCS的使用在2mg/kg剂量群组中高于4mg/kg剂量群组中。两个剂量群组中最常用的TCS是强效(III组)TCS。TCI的使用也是在2mg/kg剂量群组中高于4mg/kg剂量群组中。他克莫司(tacrolimus)在两个剂量群组中都是最常使用的TCI。使用任何并行AD药物的青少年患者数在A部分期间(31[77.5%])高于B部分期间(11[27.5%])。青少年中TCS和TCI的使用对于两个剂量群组都是在A部分期间高于B部分期间。全身皮质类固醇使用低,且在A部分和B部分之间相当。

[0314] 年龄 \geqslant 6岁至<12岁的患者:整个研究期间,大多数年龄 \geqslant 6岁至<12岁的患者(97.3%)接受了至少1种并行药物。整个研究期间最常用(总体 \geqslant 25%患者)的并行药物按治疗剂种类为全身使用的抗组胺(89.2%)、皮质类固醇皮肤制剂(89.2%)、润滑药和保护剂(75.7%)、其他皮肤制剂(48.6%)、用于可代表作为共病与哮喘重叠的阻塞性气道病的药物(40.5%)及全身使用的抗细菌剂(27.0%)。总体上,91.9%的年龄 \geqslant 6岁至<12岁的患者在研究期间使用了并行AD治疗,包括2mg/kg剂量群组中88.9%的患者和4mg/kg剂量群组中94.7%的患者。任何TCS的使用在剂量群组间都相似,两个剂量群组中最常用的TCS是强效(III组)TCS。TCI的使用在2mg/kg剂量群组中高于4mg/kg剂量群组中。他克莫司在两个剂量群组中都是最常使用的TCI。需要使用任何并行AD药物的年龄 \geqslant 6岁至<12岁的患者数在A部分期间(33[89.2%])高于B部分期间(10[27%])。TCS和TCI的使用对于两个剂量群组都是在A部分期间高于B部分期间。在 \geqslant 6岁至<12岁年龄组中,A部分或B部分期间都不需要全身免疫抑制剂使用。

[0315] (E) 有效性

[0316] 招募了40名青少年/38名儿童(平均湿疹区域和严重度指数[EASI] \pm SD=31.7 \pm 16.00/35.9 \pm 17.22);22.5%青少年/16.2%儿童未响应 \geqslant 1种先前全身治疗。Dupilumab的药代动力学特征与成人相似(靶标介导药物处置)。与成人相比未检测到新的安全性信号。

[0317] 在青少年患者组中,作为2mg/kg或4mg/kg单剂量施用的dupilumab在第2周在患者中诱导显著和快速的疾病活性降低(对于2mg/kg和4mg/kg剂量,EASI评分分别从基线降低34%和51%)。在两个剂量群组中,重复每周剂量的dupilumab导致患者中疾病严重度进一步改善。在第12周,在青少年2mg/4mg群组中,基线EASI显著改善66.4%/69.7%,峰值瘙痒数值评分量表(NRS)改善30.8%/37.6%;10%/35%达到研究人员总体评估(IGA)为0-1。

[0318] 作为2mg/kg或4mg/kg单剂量施用的dupilumab在第2周在患者中诱导显著和快速的疾病活性降低(对于2mg/kg和4mg/kg剂量,EASI评分分别从基线降低37%和33%)。在两个剂量群组中,重复每周剂量的dupilumab导致患者中疾病严重度进一步改善。在第12周,在儿童2mg/4mg群组中,基线EASI显著改善76.2%/63.4%,峰值瘙痒NRS改善41.6%/39.6%;16.7%/21.1%达到IGA为0-1。

[0319] 总体上,所研究的两种剂量方案都在两个儿科年龄组中显示显著的临床益处。2mg/kg和4mg/kg dupilumab的单剂量在两个年龄组中都导致AD病征和症状的快速降低。重复每周剂量在两个年龄组中都提供改善且比单剂量更持久的反应。在基线具有高疾病活性且所有获批可用于其疾病的治疗均已失败的患者中观察到了此临床反应。

[0320] 结论

[0321] 作为2mg/kg和4mg/kg单剂量和重复每周剂量施用4周的dupilumab在本研究中所包含的两个儿科年龄组中一般都安全和良好耐受。在儿科AD患者中,dupilumab药代动力学特征与成人一致;dupilumab以相似的安全性特征提供比在成人临床试验中观察到的速率更快的临床益处(包括发痒改善)。

[0322] 实施例3:治疗中断不影响dupilumab的有效性或长期安全性:3期开放标签试验

[0323] 临床实践中可发生治疗中断。本研究的目的是呈现治疗中断对dupilumab的长期安全性和有效性的影响。

[0324] 此实施例提供正在进行中的dupilumab治疗至多3年的多中心、开放标签试验(NCT01949311)的中期分析。在参加之前的dupilumab试验后超募患有中度至严重特应性皮炎(AD)的成人。评价首次使用dupilumab(之前未暴露)和用dupilumab重新治疗(母研究和开放标签研究之间间隔≥13周)的患者的第52周[Wk]安全性和有效性。

[0325] 在所治疗的1491名患者中,将116名首次使用的患者和290名重新治疗的患者纳入此分析(包括完成研究或在第52周之前退出的患者)。首次使用的患者和重新治疗的患者分别具有432.5和371.0例不良事件/100患者年(AE/100PY)、11.7和5.4严重AE/100PY及2.6%和2.8%AE引起的治疗终止;无死亡。在第52周,49.1%/50.7%首次使用/重新治疗的患者具有0或1的研究人员总体评估评分,73.3%/80.7%达到EASI-75(从母研究的基线);对于首次使用和重新治疗的患者,第52周峰值瘙痒数值评分量表评分从母研究的基线降低64.9%和60.6%。总体上,第52周之前所有时间点的有效性评估都显示组间相似的结果。

[0326] 综上所述,与首次治疗的患者相比,dupilumab治疗中断超过3个月对患有中度至严重AD的成人中的安全性或有效性终点无影响。

[0327] 实施例4:duplicumab在作为环孢菌素全身治疗候选者的成人特应性皮炎患者中的有效性和安全性:来自一年试验的亚组分析

[0328] 特应性皮炎(AD)是需要长时期全身治疗的可持续数十年的慢性炎性皮肤病。环孢菌素(CsA)提供快速和广泛的免疫抑制作用,但其长期使用由于包括高血压及肾功能和肝

功能受损的安全性问题而受限。Dupilumab是抗白介素(IL)-4受体 α 的全人单克隆抗体，抑制2型细胞因子IL-4和IL-13。在一项3期临床试验(NCT02260986)中研究了dupilumab的长期安全性和有效性。

[0329] 本实施例描述患有中度至严重AD且具有对局部皮质类固醇(TCS)反应不足病史的成人中的一项1年、双盲、随机化、安慰剂对照、平行组研究。患者按3:1:3(dupilumab 300mg每周[qw]、每两周[q2w]、或安慰剂)随机化。患者接受并行的低和/或中等功效TCS,TCS可以根据临床反应逐渐减少和终止。认为TCS不可取的区域可以使用局部钙调磷酸酶抑制剂。

[0330] 我们在此比较了dupilumab对比安慰剂在该群体的两个患者亚组中的有效性和安全性：具有对CsA反应不足或不耐受的有记录的病史或根据AD严重度认为可用CsA但因CsA受禁止或不适当而尚未接受CsA治疗的患者(CsA不适用,n=126)和其余CsA适用亚组(n=497)。

[0331] 如通过湿疹区域和严重度指数(EASI)(平均基线±SD EASI评分36.9±13.09对31.5±12.66;名义p<0.001[事后分析])评估,CsA不适用患者患有平均比CsA适用患者更严重的疾病。在第52周,在两个亚组中,dupilumab治疗都提高了达到75%的EASI改善的患者比例(CsA不适用:18.6%安慰剂,52.4%/50.0%dupilumab q2w/qw;CsA适用:22.4%安慰剂,69.1%/67.0%dupilumab q2w/qw)。Dupilumab治疗还提高了在第52周达到峰值瘙痒数值评分量表改善≥4分的患者比例(CsA不适用:12.3%安慰剂,42.9%/35.6%dupilumab q2w/qw;CsA适用:13.0%安慰剂,53.8%/39.7%dupilumab q2w/qw)。治疗组具有相似的治疗后出现的不良事件(TEAE)率(CSA不适用:88.5%,91.7%/88.5%;CSA适用:88.3%,87.2%/81.7%)。

[0332] 在另一分析中,在该群体的两个患者(pt)亚组中比较了dupilumab对比安慰剂(PBO)第52周的有效性和安全性:先前用CsA治疗过但反应不足或对CsA不耐受的患者(亚组A;n=114)和其余研究群体(亚组B;n=509)。如通过湿疹区域和严重度指数(EASI)(平均基线±SD EASI评分37.0±12.70对31.6±12.77;名义p<0.0001[事后分析])评估,亚组A患者患有平均比亚组B患者更严重的疾病。在第52周,在两个亚组中,dupilumab治疗都提高了达到75%的EASI改善的患者比例;达到峰值瘙痒数值评分量表改善≥4分的患者比例(表7)。治疗组具有相似的治疗后出现的不良事件(TEAE)率(亚组A:88.9%,90.9%/87.0%;亚组B:83.5%,87.5%/82.2%)。表7:dupilumab在CsA暴露患者(亚组A)和未使用过CsA的患者(亚组B)中的有效性的比较

[0333]	亚组 A (n=114) 对 CsA 反应不足或不耐受			亚组 B (n=509) 其余研究群体		
	PBO ± TCS (N=52)	Dupilumab 300 mg Q2W ± TCS (N=19)	Dupilumab 300 mg QW ± TCS (N=43)	PBO ± TCS (N=212)	Dupilumab 300 mg Q2W ± TCS (N=70)	Dupilumab 300 mg QW ± TCS (N=227)
	达到 EASI-75 的患者, n (%)	10 (19.2)	10 (52.6)	21 (48.8)	47 (22.2)	48 (68.6)
	达到 峰值瘙痒	6/51	9/19	16/42	26/198	35/67
						81/207

[0334]	NRS 评分从基线改善≥4 分的患者, n/N1 (%)†	(11.8)	(47.4)	(38.1)	(13.1)	(52.2)	(39.1)
	具有至少一例治疗后出现的不良事件的患者, n/N (%)‡	48/54 (88.9)	20/22 (90.9)	40/46 (87.0)	218/261 (83.5)	77/88 (87.5)	221/269 (82.2)

† 对基线峰值瘙痒 NRS≥4 的患者进行分析。N1 代表基线 NRS 评分≥4 的患者数。
EASI-75, EASI 从基线改善 75%; NRS, 数值评分量表; ‡ N 代表安全性分析组中所包含的患者数

- [0335] 最常见的TEAE是上呼吸道感染、鼻咽炎、结膜炎、AD恶化和注射部位反应。
- [0336] 综上所述,无论是否有对CsA反应不足或不耐受的有记录的病史,即使这些患者在基线时具有显著提高的疾病活性,dupilumab长期治疗也显著改善AD的病征和症状。类似地,dupilumab在CsA适用患者中改善AD的病征和症状。
- [0337] 实施例5:dupilumab在作为环孢菌素治疗候选者的成人特应性皮炎患者中的有效性和安全性:两项3期随机化试验的合并第二亚组分析
- [0338] 前言:患有局部治疗难治的特应性皮炎(AD)的患者(pt)是全身治疗的候选者。环孢菌素(CsA)获批用于此适应症;但是,其临床使用主要由于包括高血压及肾功能和肝功能受损的安全性问题而受限。Dupilumab是全人抗白介素(IL)-4受体α单克隆抗体,强效抑制IL-4和IL-13二者信号发放。已报道duplicumab在2项相同设计的中度至严重AD患者的3期试验(NCT02277743和NCT02277769)中具有改善AD结果,同时具有可接受的安全性特征。
- [0339] 目的和方法:为了评价duplicumab对比安慰剂在两个亚组的合并群体中的有效性和安全性:具有对CsA反应不足或不耐受的有记录的病史或根据AD严重度认为可用CsA,但因CsA治疗有禁忌或不适当而尚未接受CsA治疗的患者(CsA不适用,n=288)和其余CsA适用亚组(n=1091)。其疾病未通过局部药物充分控制或局部治疗在医学上对其不可取的中度至严重AD患者(N=1379)随机接受皮下注射的安慰剂(PBO)或duplicumab 300mg每2周(q2w)或每周(qw),持续16周。
- [0340] 结果:如通过湿疹区域和严重度指数评估(EASI;平均基线±SD EASI评分36.1±14.54对32.1±13.35;名义p<0.0001),CsA不适用患者患有平均比CsA适用患者更严重的疾病。在两个亚组中,duplicumab治疗都提高了达到75%的EASI改善、达到研究人员总体评估为0-1或报告峰值瘙痒数值评分量表改善≥4分的患者比例(表8)。这些研究中最常见的治疗后出现的不良事件是鼻咽炎、AD恶化和注射部位反应。在两个亚组中,细菌性结膜炎率(CsA不适用1.1%,3.8%/4.2%PBO,duplicumab q2w/qw;CsA适用0.3%,0.6%/1.1%)和结膜炎率(CsA不适用2.3%,1.9%/4.2%;CsA适用0.3%,5%/3.3%)在数值上在duplicumab组中高于PBO组中。
- [0341] 表8:duplicumab在CsA不适用和CsA适用患者中的有效性的比较

	CSA 不适用亚组			CSA 适用亚组		
	PBO (N=88)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=104)	Dupilumab 300 mg QW (N=96)	PBO (N=372)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=353)	Dupilumab 300 mg QW (N=366)
[0342]	达到 EASI 75 的患者, n (%)	10 (11.4)	42 (40.4)	34 (35.4)	51 (13.7)	176 (49.9)
	达到 IGA 为 0-1 的患者, n (%)	6 (6.8)	32 (30.8)	27 (28.1)	37 (9.9)	137 (38.8)
	达到峰值瘙痒 NRS 改善≥4 分的患者, n/N1 (%)†	7/88 (8.0)	33/98 (33.7)	33/91 (36.3)	40/345 (11.6)	135/340 (39.7)

† 对基线峰值瘙痒 NRS≥4 的患者进行分析。N1 代表基线 NRS 评分≥4 的患者数。EASI-75, EASI 从基线改善 75%; IGA, 研究人员总体评估; NRS, 数值评分量表。

[0343] 在另一分析中,在该合并群体的两个亚组中比较了dupilumab对比安慰剂的有效性和安全性:具有对CsA反应不足或不耐受的有记录的病史的患者(亚组A;n=225)和其余研究群体(亚组B;n=1124)。如通过湿疹区域和严重度指数评估(EASI;平均基线±SD EASI 评分37.2±14.69对32.0±13.29;名义p<0.0001),亚组A患者患有平均比亚组B患者更严重的疾病。在两个亚组中,dupilumab治疗都提高了达到75%的EASI改善(表5)、达到研究人员总体评估为0-1(表9)或报告峰值瘙痒数值评分量表改善≥4分的患者比例(表9)。

[0344] 表9:dupilumab在CsA暴露患者(亚组A)和未使用过CsA的患者(亚组B)中的有效性的比较

	亚组 A 对 CsA 反应不足或不耐受			亚组 B 其余研究群体		
	PBO (N=78)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=94)	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	PBO (N=382)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=363)	Dupilumab 300 mg QW (N=379)
[0345]	达到 EASI 75 的患者, n (%)	10 (12.8)	36 (38.3)	29 (34.9)	51 (13.4)	182 (50.1)
	达到 IGA 为 0-1 的患者, n (%)	6 (7.7)	28 (29.8)	23 (27.7)	37 (9.7)	141 (38.8)
	达到峰值瘙痒 NRS 改善≥4 分的患者, n/N1 (%)†	7/78 (9.0)	30/89 (33.7)	28/82 (34.1)	40/355 (11.3)	138/349 (39.5)

† 对基线峰值瘙痒 NRS≥4 的患者进行分析。N1 代表基线 NRS 评分≥4 的患者数。EASI-75, EASI 从基线改善 75%; IGA, 研究人员总体评估; NRS, 数值评分量表。

[0346] 结论:在不适用CsA治疗的患者(即使这些患者在基线时具有显著提高的疾病活性)中以及适用CsA治疗的那些患者中,dupilumab 16周单一治疗都显著改善AD的病征和症状。

[0347] 实施例6: dupilumab在成人中度至严重特应性皮炎患者中的长期3期研究中的药代动力学

[0348] 本实施例呈现来自进行来评价dupilumab在患有中度至严重特应性皮炎的成人中的有效性和安全性的两项长期3期研究的药代动力学(PK)数据。

[0349] 方法:临床试验为皮下dupilumab与并行的局部皮质类固醇(TCS)在3:1:3随机化至安慰剂、dupilumab 300mg每2周(q2w)和dupilumab 300mg每周(qw)的740名成人患者中的52周的随机化、多中心、双盲、安慰剂对照试验(NCT02260986);随机化至dupilumab的患者接受600mg的负荷剂量。dupilumab 300mg qw在参与之前研究的患者中的开放标签延长研究(NCT01949311)正在进行中,还报告来自治疗至多68周的1076名患者的结果。本实施例描述在来自多种时间点的血液样品的血清中测量并用描述性统计分析的功能性dupilumab浓度。

[0350] 结果:在随机化研究中,血清中dupilumab的平均功能性浓度从第2周至第16周提高,q2w和qw治疗组分别达到80mg/L和185mg/L。结果与公开的来自未接受TCS的患者的数据一致,表明同时使用不影响dupilumab PK。治疗的其余时间维持稳态浓度。在第20周至第68周的开放标签延长研究中,52周试验的qw组中的浓度相似。

[0351] 结论:两项研究的血清中dupilumab的平均功能性浓度一致,表明长期治疗期间不存在PK的时间依赖性变化。

[0352] 实施例7: dupilumab在成人中度至严重特应性皮炎患者中的3期确认性研究中的药代动力学

[0353] 本实施例描述来自进行来评估dupilumab单一治疗在患有中度至严重特应性皮炎的成人中的有效性和安全性的两项3期研究的药代动力学(PK)数据。

[0354] 方法:本项研究是皮下施用的dupilumab在1379名成人患者中的多中心、随机化、双盲、安慰剂对照研究;各具有16周的持续时间(NCT02277743和NCT02277769)。患者1:1:1随机化至安慰剂、dupilumab 300mg每周(qw)和dupilumab 300mg每2周(q2w);随机化至dupilumab的患者接受600mg的负荷剂量。此处呈现在来自多种药代动力学时间点的血液样品的血清中测量并用描述性统计分析的功能性dupilumab浓度。

[0355] 结果:血清中dupilumab的平均功能性浓度从第2周至第16周提高,dupilumab 300q2w和dupilumab 300qw治疗组分别达到~75mg/L和180mg/L,在第16周具有2.4的比率(qw:q2w)。第12周的平均 C_{trough} 值表明,两种给药方案的dupilumab C_{trough} 值在第12周至第16周处于稳态。600mg负荷剂量使得其q2w剂量快速接近稳态,允许在第4周达到第12周 C_{trough} 的~80%。对于qw剂量,第4周达到第12周 C_{trough} 的~67%。

[0356] 结论: dupilumab在3期研究中的药代动力学特征与早期临床研究一致,对于所研究的q2w和qw方案,第16周的 C_{trough} 比值接近剂量比例。

[0357] 实施例8: dupilumab对成人中度至严重特应性皮炎患者中细胞色素P450底物药代动力学的影响:开放标签I期试验

[0358] 本研究评估dupilumab对5CYP同种型特异性底物PK的影响,以及dupilumab在开放标签I期试验(NCT02647086)中的安全性和有效性。

[0359] 方法:患有中度至严重AD的成人在第1和36天接受包含咪达唑仑(midazolam)、奥美拉唑(omeprazole)、S-华法林(S-warfarin)、咖啡因(caffeine)和美托洛尔

(metoprolol) (分别由CYP3A、CYP2C19、CYP2C9、CYP1A2和CYP2D6代谢) 的口服混合物。皮下 dupilumab 在第8天作为600mg 负荷剂量施用,然后从第15天至第50天每周施用300mg 剂量。PK参数包括在第1天和第36天测量的AUC_{last} (从零时至上一个可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积) 和C_{max} (最大观测血浆浓度) 的几何平均值比值 (GMR),而有效性评估包括湿疹区域和严重度指数 (EASI) 评分 (0-72量表) 的变化。

[0360] 结果:总计14名患者加入研究(基线平均EASI评分[SD]=29.2[14.2]),13名患者完成研究。AUC_{last} 和C_{max} 二者的GMR和90%置信区间(表10)表明dupilumab对咪达唑仑、奥美拉唑、S-华法林或咖啡因的PK没有有意义的影响。基于美托洛尔暴露的轻微增加, dupilumab阻断IL-4/IL-13信号发放对CYP2D6活性可具有小的数值影响,认为几乎没有或没有临床相关性。总计3名患者具有至少一例不良事件(AE);有1例导致治疗终止的严重AE(全身炎症反应综合征)。在第35天和第50天,平均EASI (SD) 评分分别降低59.3% (37.6) 和87.2% (13.4)。

[0361] 表10:所有分析物的药代动力学几何平均值比值(第36天/第1天)

分析物	药代动力学参数	几何平均值比值	90% CI
[0362] 咪达唑仑, n=13	C _{max}	1.13	0.93-1.36
	AUC _{last}	0.98	0.89-1.09
奥美拉唑, n=13	C _{max}	0.98	0.83-1.15
	AUC _{last}	1.00	0.88-1.12
华法林, n=13	C _{max}	0.96	0.83-1.11

[0363]	AUC _{last}	0.90	0.83-0.98
	C _{max}	1.05	0.95-1.17
	AUC _{last}	1.12	0.87-1.45
	C _{max}	1.22	1.05-1.41
	AUC _{last}	1.29	1.10-1.51

[0364] 90%CI, 90%置信区间; AUC_{last}, 从零时至上一个可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积; C_{max}, 最大观测血浆浓度

[0365] 结论:本研究显示,通过dupilumab阻断通过IL-4R α 的IL-4/IL-13信号发放对成人中度至严重AD患者中CYP3A、CYP2C19、CYP2C9、CYP1A2或CYP2D6的活性没有有意义的影响。与之前的研究一致, dupilumab具有可接受的安全性特征,且为AD患者提供实质性临床益处。

[0366] 本发明的范围不限于本文所述的具体实施方案。实际上,对本领域技术人员而言,本发明除本文所述的那些之外的多种修改将从前述描述和附图变得显而易见。这类修改也旨在落在所附权利要求书的范围之内。

序 列 表

<110> 瑞泽恩制药公司(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)

赛诺菲生物技术公司(Sanofi Biotechnology)

<120> 用于通过施用 IL-4R 抑制剂治疗严重特应性皮炎的方法

<130> 10306W001

<150> 62/397, 988

<151> 2016-09-22

<150> 62/442, 083

<151> 2017-01-04

<150> 62/443, 819

<151> 2017-01-09

<150> 62/445, 774

<151> 2017-01-13

<150> 62/519, 896

<151> 2017-06-15

<150> EP17306081

<151> 2017-08-18

<160> 11

<170> 用于 Windows 的 FastSEQ 4.0 版

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0001]

<223> HCVR

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LCVR

<400> 2

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

[0002] <210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> HCDR2
 <400> 4
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5

 <210> 5
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> HCDR3
 <400> 5
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 6
 <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

[0003] 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
 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
 [0004] 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 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	
[0005] 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-4Ra			
<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
[0006] 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