



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111437387 B

(45) 授权公告日 2024.10.01

(21) 申请号 202010182762.3

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(22) 申请日 2014.06.20

专利代理人 罗天乐

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111437387 A

(51) Int.CI.

A61K 39/395 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.07.24

A61P 11/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

14305670.3 2014.05.07 EP

(56) 对比文件

61/837,912 2013.06.21 US

AU 2009231482 A1, 2009.10.08

(62) 分案原申请数据

CN 101522716 A, 2009.09.02

201480035350.X 2014.06.20

审查员 张范范

(73) 专利权人 赛诺菲生物技术公司

地址 法国巴黎

权利要求书2页 说明书46页

专利权人 再生元制药公司

序列表4页 附图1页

(72) 发明人 L·马南特 G·皮罗齐 A·雷丁

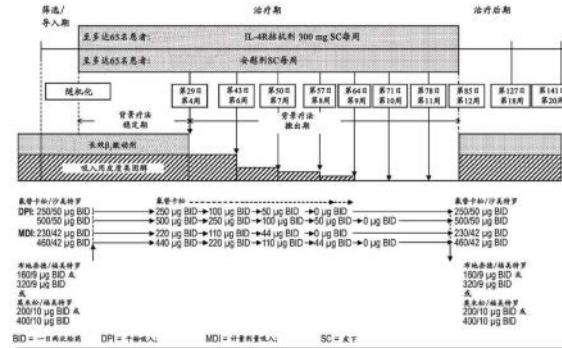
N·A·甘地 R·埃文斯

(54) 发明名称

通过施用IL-4R拮抗剂治疗鼻息肉症的方法

(57) 摘要

本发明提供一种治疗鼻息肉症的方法。所述方法包括对有需要的受试者施用包含白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂如抗IL-4R抗体或其抗原结合片段的治疗组合物。



1. 特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段与全身用皮质类固醇在制备用于在患有鼻息肉的受试者中治疗鼻息肉的药物中的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:由SEQ ID NO:3组成的重链互补决定区1(HCR1)、由SEQ ID NO:4组成的HCR2、以及由SEQ ID NO:5组成的HCDR3,和由SEQ ID NO:6组成的轻链互补决定区1(LCR1)、由SEQ ID NO:7组成的LCR2、以及由SEQ ID NO:8组成的LCDR3,其中所述抗原结合片段选自下组:Fab片段;F(ab')₂片段;Fv片段;单链Fv(scFv)分子。

2. 权利要求1的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段以300mg的初始剂量、以及一个或多个各自为300mg的次级剂量施用。

3. 权利要求2的用途,其中所述一个或多个次级剂量每2周一次施用。

4. 特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段与全身用皮质类固醇在制备用于治疗鼻息肉的药物中的用途,该用途包括:

a) 选择最小双侧鼻息肉评分为5、或者具有下述症状中的至少两种或更多种的受试者:鼻堵/鼻塞/鼻充血、前鼻或后鼻滴涕、面部疼痛或压力、嗅觉减退或丧失;和

b) 顺序施用包含特异性结合IL-4R的抗体或其抗原结合片段与全身用皮质类固醇的药物,其中所述抗体或其抗原结合片段由SEQ ID NO:3组成的重链互补决定区1(HCR1)、由SEQ ID NO:4组成的HCR2、以及由SEQ ID NO:5组成的HCDR3,和由SEQ ID NO:6组成的轻链互补决定区1(LCR1)、由SEQ ID NO:7组成的LCR2、以及由SEQ ID NO:8组成的LCDR3,

使得所述受试者的鼻息肉评分降低或者所述两种或更多种症状改善,

其中所述抗原结合片段选自下组:Fab片段;F(ab')₂片段;Fv片段;单链Fv(scFv)分子。

5. 权利要求4的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段以300mg的初始剂量、以及一个或多个各自为300mg的次级剂量施用。

6. 权利要求5的用途,其中所述一个或多个次级剂量每2周一次施用。

7. 特异性结合IL-4R的抗体或其抗原结合片段与全身用皮质类固醇在制备用于在患有鼻息肉的受试者中治疗鼻息肉的药物中的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:由SEQ ID NO:3组成的重链互补决定区1(HCR1)、由SEQ ID NO:4组成的HCR2、以及由SEQ ID NO:5组成的HCDR3,和由SEQ ID NO:6组成的轻链互补决定区1(LCR1)、由SEQ ID NO:7组成的LCR2、以及由SEQ ID NO:8组成的LCDR3,其中所述药物配制为供顺序施用:一个初始剂量的包含特异性结合IL-4R的抗体或其抗原结合片段与全身用皮质类固醇的药物,然后是一个或多个次级剂量的所述特异性结合IL-4R的抗体或其抗原结合片段和所述全身用皮质类固醇,

其中所述抗原结合片段选自下组:Fab片段;F(ab')₂片段;Fv片段;单链Fv(scFv)分子。

8. 权利要求7的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段的所述初始剂量和一个或多个次级剂量各自为300mg。

9. 权利要求8的用途,其中各剂量每两周施用。

10. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成的HCVR,和由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成的LCVR。

11. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述抗体是dupilumab或其抗原结合片段。

12. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述用途治疗双侧鼻息肉。

13. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述受试者具有下述中的一种或多种:哮喘、阿

司匹林超敏感性、或非甾体抗炎药(NSAID)超敏感性。

14. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述受试者患有伴随严重鼻窦炎症状的鼻息肉。

15. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述药物配制为供所述抗体或其抗原结合片段皮下、静脉内或鼻内施用给受试者。

16. 权利要求15的用途,其中所述药物配制为供使用笔型施用装置或自动注射器皮下施用给受试者,其中笔型施用装置或自动注射器任选是预先灌满的。

17. 权利要求15的用途,其中所述药物配制为供使用标准注射器和针头皮下或静脉内施用给受试者。

18. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述受试者既往接受过鼻息肉手术。

19. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述药物施用之后一种或多种鼻息肉相关参数改善。

20. 权利要求19的用途,其中所述一种或多种鼻息肉相关参数选自下组:

- a) 22项鼻腔鼻窦后果测试(SNOT-22)评分;
- b) 鼻症状评分;
- c) 夜间苏醒次数;
- d) 五项哮喘控制问卷(ACQ5)评分;
- e) 鼻腔峰值呼气流量(NPIF);
- f) 宾夕法尼亚大学嗅觉鉴别测试(UPSIT);
- g) Lund-McKay评分;
- h) 上颌窦三维容量测量;和
- i) 受试者评估的鼻充血/阻塞评分。

21. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述药物施用之后NPIF和UPSIT之一或两者增加。

22. 权利要求1-9中任一项的用途,其中所述药物施用之后SNOT-22评分、鼻症状评分、VAS、Lund-McKay评分和三维容量评分中的一个或多个降低。

23. 权利要求1-9中任一项所述的用途,其中所述药物施用之后受试者的鼻息肉评分降低。

24. 权利要求1-9中任一项所述的用途,其中所述受试者是成年受试者。

25. 权利要求1、3、4、6、7和9中任一项的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段以600mg的初始剂量和一个或多个各自为300mg的次级剂量施用。

通过施用IL-4R拮抗剂治疗鼻息肉症的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是2014年6月20日提交的申请号为201480035350X (PCT申请号为PCT/US2014/043440),发明名称为“通过施用IL-4R拮抗剂治疗鼻息肉症的方法”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0003] 本发明涉及炎症状况的治疗性处理的领域。更具体地,本发明涉及施用白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂来治疗鼻息肉症。

背景

[0004] 鼻息肉症(NP)是一种以上鼻腔内存在源自窦口鼻道复合体的多个息肉为特征的临床状况。NP是T辅助细胞-2(Th-2)驱动的炎症过程,影响鼻和鼻旁窦的粘膜。嗜酸性粒细胞及其产物被认为是鼻息肉相关炎症的标志,因为在鼻息肉中典型地可发现升高水平的白介素-5(IL-5,促进嗜酸性粒细胞生存和分化)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、和嗜酸细胞活化趋化因子(嗜酸性粒细胞化学引诱物),它们都是吸引并活化嗜酸性粒细胞的因子。嗜酸性粒细胞是在鼻窦和鼻息肉中发现的占主导地位的炎症细胞,且鼻息肉与升高水平的IgE相伴随。NP以鼻塞和鼻充血、嗅觉降低或丧失、前和后鼻漏、以及面部疼痛等长期症状为特征。现有的治疗选项包括从局部或全身皮质类固醇和功能性内窥镜鼻窦手术的范围。

发明概要

[0005] 在一个方面,本发明提供一种用于治疗鼻息肉症的方法,其中该方法包括对有需要的受试者施用含有白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂,诸如抗IL-4R抗体或其抗原结合片段的药物组合物。在一个实施方案中,IL-4R拮抗剂是特异性结合IL-4R α 的抗体或抗原结合片段,例如这样的抗体或抗原结合片段,其包含来自SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)和SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的重链和轻链CDR序列。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合部分包括SEQ ID NO:3、4和5的重链CDR序列,以及SEQ ID NO:6、7和8的轻链CDR序列。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。在一个实施方案中,IL-4R拮抗剂是dupilumab或其抗原结合片段。其他示例性抗IL-4R抗体或其抗原结合片段在例如美国专利7,605,237和7,608,693中有描述。

[0006] 适合于用IL-4R拮抗剂治疗的受试者可患有鼻窦炎、鼻炎、哮喘、阿司匹林超敏感性、非甾体抗炎药(NSAID)超敏感性中的一种或多种,或者既往接受过手术以治疗鼻息肉症。在一些实施方案中,受试者具有慢性鼻窦炎(chronic sinusitis)或慢性鼻鼻窦炎(chronic rhinosinusitis)。例如,受试者可患有伴随严重鼻窦炎症状的鼻息肉。

[0007] 在一些实施方案中,IL-4R拮抗剂以0.1mg至600mg(例如100mg至400mg,如150mg,200mg,250mg,300mg或350mg)的剂量施用。在特定实施方案中,所述药物组合物全身或局部

地施用给受试者。例如,所述药物组合物可以通过皮下、静脉内或鼻内施用。

[0008] 在一个实施方案中,所述药物组合物以300mg的剂量皮下施用给受试者。

[0009] 在特定实施方案中,在施用包含IL-4R拮抗剂,如IL-4R抗体或其抗原结合片段的药物组合物之前、之后或同时对受试者施用一种或多种其他的治疗剂。例如,在一个实施方案中,所述一种或多种其他的治疗剂,例如第二治疗剂,可以是TNF抑制剂、IL-1抑制剂、IL-5抑制剂、IL-8抑制剂、IgE抑制剂、NSAID(非甾体抗炎药)、抗生素、抗真菌剂、鼻内用皮质类固醇、吸入用皮质类固醇、全身用皮质类固醇、长效 β_2 激动剂、减充血剂、或其任何组合。在一个实施方案中,所述第二治疗剂是吸入用皮质类固醇,如氟替卡松或布地奈德,或鼻内用皮质类固醇,诸如莫米松鼻喷雾剂(MFNS)。在另一个实施方案中,所述第二治疗剂还包括长效 β_2 激动剂,诸如沙美特罗或福莫特罗。

[0010] 在某些实施方案中,在施用IL-4R拮抗剂之后鼻息肉的一种或多种症状改善。例如,施用所述拮抗剂之后可以有一种或多种鼻息肉相关参数改善,例如下述的改善:22项鼻腔鼻窦后果测试(SNOT-22)评分;鼻症状评分;夜间苏醒次数;视觉模拟评分(VAS),例如鼻鼻窦炎症状严重程度;五项哮喘控制问卷(ACQ5)评分;鼻腔峰值呼气流量(NPIF)、宾夕法尼亚大学嗅觉鉴别测试(UPSIT);Lund-Mckay评分;和上颌窦三维容量测量。在某些实施方案中,在施用抗体或其抗原结合片段之后发生下述一项或多项:NPIF和/或UPSIT增加;以及SNOT-22评分、鼻症状评分、VAS、Lund-McKay评分和3D-容量评分中一者或多者的减少。在某些实施方案中,施用IL-4R拮抗剂之后患者的鼻息肉评分减少。

[0011] 在一个方面,本发明提供一种治疗鼻息肉症的方法,该方法对有需要的患者顺序施用:单一初始剂量的白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂,例如IL-4R抗体或其抗原结合片段,然后一个或多个次级剂量的IL-4R拮抗剂。在某些实施方案中,每个次级剂量在直接在先剂量的1至15周之后施用。在其他实施方案中,对受试者施用至少三个次级剂量的所述IL-4R拮抗剂,且每个次级剂量在直接在先剂量的若干日或若干周(例如1周或2周或更多)之后施用。在另一个实施方案中,所述初始剂量和一个或多个次级剂量分别包括50mg至500mg的IL-4R拮抗剂,例如100mg至400mg的IL-4R拮抗剂,例如150mg、200mg、250mg、300mg、或350mg的IL-4R拮抗剂。在某些实施方案中,初始剂量和一个或多个次级剂量都含有相同量的所述IL-4R拮抗剂。在其他实施方案中,初始剂量包含第一量的IL-4R拮抗剂,一个或多个次级剂量均含有第二量的IL-4R拮抗剂。例如,IL-4R拮抗剂的第一量可以是IL-4R拮抗剂的第二量的1.5x,2x,2.5x,3x,3.5x,4x或5x或更多。

[0012] 在一个实施方案中,受试者(例如患者)具有下述中的一种或多种:鼻窦炎、鼻炎、哮喘、阿司匹林超敏感性、非甾体抗炎药(NSAID)超敏感性,或者已经接受过鼻息肉手术。在某些实施方案中,受试者具有慢性鼻窦炎或慢性鼻鼻窦炎。例如,受试者可能患有伴随严重鼻窦炎症状的鼻息肉。

[0013] IL-4R拮抗剂的初始剂量和次级剂量可以通过相同或不同的施用途径施用。例如,初始剂量和次级剂量可以通过皮下、静脉内或鼻内施用。

[0014] 在某些实施方案中,施用初始剂量和一个或多个次级剂量之后有一种或多种鼻息肉相关参数改善,例如下述的改善:22项鼻腔鼻窦后果测试(SNOT-22)评分;鼻症状评分;夜间苏醒次数;视觉模拟评分(VAS),例如鼻鼻窦炎症状严重程度;五项哮喘控制问卷(ACQ5)评分;鼻腔峰值呼气流量(NPIF)、宾夕法尼亚大学嗅觉鉴别测试(UPSIT);Lund-Mckay评分;

和上颌窦三维容量测量。在某些实施方案中，在施用抗体或其抗原结合片段之后发生下述一项或多项：NPIF和/或UPSIT增加；以及SNOT-22评分、鼻症状评分、VAS、Lund-McKay评分和3D-容量评分中一者或多者的减少。在某些实施方案中，施用IL-4R拮抗剂之后患者的鼻息肉评分减少。

[0015] 在特定实施方案中，在施用包含IL-4R拮抗剂，如IL-4R抗体或其抗原结合片段的药物组合物之前、之后或同时对受试者施用一种或多种其他的治疗剂。例如，在一个实施方案中，所述一种或多种其他的治疗剂，例如第二治疗剂，可以是TNF抑制剂、IL-1抑制剂、IL-5抑制剂、IL-8抑制剂、IgE抑制剂、NSAID、抗生素、抗真菌剂、鼻内用皮质类固醇、吸入用皮质类固醇、全身用皮质类固醇、长效 β_2 激动剂、减充血剂、或其任何组合。在一个实施方案中，所述第二治疗剂是吸入用皮质类固醇，如氟替卡松或布地奈德，或鼻内用皮质类固醇，诸如莫米松鼻喷雾剂(MFNS)。在另一个实施方案中，所述第二治疗剂还包括长效 β_2 激动剂，诸如沙美特罗或福莫特罗。

[0016] 在一个方面，本发明提供一种治疗鼻息肉症的方法，所述方法选择最小双侧鼻息肉评分为5、或者具有下述慢性鼻窦炎症状中的至少两种或更多种的患者：鼻堵/鼻塞/鼻充血，前鼻/后鼻滴涕，面部疼痛或压力，以及嗅觉减退或丧失；并对选定的患者施用包含白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂(如特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段)的药物组合物，使得患者的鼻息肉评分减少或者所述两种或多种慢性鼻窦炎症状改善。在一个实施方案中，所述IL-4R拮抗剂是特异性结合IL-4Ra的抗体或其抗原结合片段，例如包含来自SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)和SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的重链和轻链CDR序列的抗体或抗原结合片段。例如，在一个实施方案中，所述抗体或其抗原结合部分包括SEQ ID NO:3、4和5的重链CDR序列，以及SEQ ID NO:6、7和8的轻链CDR序列。例如，在一个实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR，以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。在一个实施方案中，IL-4R拮抗剂是dupilumab或其抗原结合片段。其他示例性抗IL-4R抗体或其抗原结合片段在例如美国专利7,605,237和7,608,693中有描述。

[0017] 在一个方面中，本发明提供一种治疗鼻息肉症的方法，所述方法选择最小双侧鼻息肉评分为5、或者具有下述慢性鼻窦炎症状中的至少两种或更多种的患者：鼻堵/鼻塞/充血，前鼻/后鼻滴涕，面部疼痛或压力，以及嗅觉减退或丧失；并对所述患者顺序施用：单一初始剂量的包含白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂，例如特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物，然后施用一个或多个次级剂量的所述抗体或其抗原结合片段，使得该患者的鼻息肉评分降低或者鼻窦炎的两种或更多种慢性症状得到改善。在一个实施方案中，所述IL-4R拮抗剂是特异性结合IL-4Ra的抗体或其抗原结合片段，例如包含来自SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)及SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的重链和轻链CDR序列的抗体或抗原结合片段。例如，在一个实施方案中，所述抗体或其抗原结合部分包括SEQ ID NO:3、4和5的重链CDR序列，以及SEQ ID NO:6、7和8的轻链CDR序列。例如，在一个实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR，以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。在一个实施方案中，IL-4R拮抗剂是dupilumab或其抗原结合片段。其他示例性抗IL-4R抗体或其抗原结合片段在例如美国专利7,605,237和7,608,693中有描述。

[0018] 在一个方面,本发明提供一种治疗鼻息肉症的方法,该方法测定受试者中选自下组的一种或多种基因的表达水平:胸腺和活化条件趋化因子(TARC)、嗜酸细胞活化趋化因子-3、骨膜蛋白(periostin)、癌胚抗原(CEA)和YKL-40;如果受试者具有所述一种或多种基因的升高的表达水平,则选择受试者作为用白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂,例如特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段治疗的候选者;并对选定的受试者施用包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,使得所述一种或多种基因的水平降低。在一个实施方案中,所述IL-4R拮抗剂是特异性结合IL-4Ra的抗体或其抗原结合片段,例如包含来自SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)及SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的重链和轻链CDR序列的抗体或抗原结合片段。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合部分包括SEQ ID NO:3、4和5的重链CDR序列,以及SEQ ID NO:6、7和8的轻链CDR序列。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR,以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。在一个实施方案中,IL-4R拮抗剂是dupilumab或其抗原结合片段。其他示例性抗IL-4R抗体或其抗原结合片段在例如美国专利7,605,237和7,608,693中有描述。

[0019] 在一个方面,本发明提供一种治疗鼻息肉症的方法,该方法测定受试者中选自下组的一种或多种基因的表达水平:胸腺和活化条件趋化因子(TARC)、嗜酸细胞活化趋化因子-3、骨膜蛋白、癌胚抗原(CEA)和YKL-40;如果受试者具有所述一种或多种基因的升高的表达水平,则选择受试者作为用白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂,例如特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段治疗的候选者;并对选定的受试者顺序施用:单一初始剂量的包含白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂,例如特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段,的药物组合物,然后施用一个或多个次级剂量的所述抗体或其抗原结合片段,使得所述一种或多种基因的水平降低。在一个实施方案中,所述IL-4R拮抗剂是特异性结合IL-4Ra的抗体或其抗原结合片段,例如包含来自SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)及SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的重链和轻链CDR序列的抗体或抗原结合片段。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合部分包括SEQ ID NO:3、4和5的重链CDR序列,以及SEQ ID NO:6、7和8的轻链CDR序列。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR,以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。在一个实施方案中,IL-4R拮抗剂是dupilumab或其抗原结合片段。其他示例性抗IL-4R抗体或其抗原结合片段在例如美国专利7,605,237和7,608,693中有描述。

[0020] 在一个方面,本发明提供一种治疗鼻息肉症的方法,该方法测定受试者中血液嗜酸性粒细胞或痰(sputum)嗜酸性粒细胞的水平;如果受试者具有升高的血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞水平,则选择受试者作为用白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂,例如特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段治疗的候选者;并对选定的受试者施用包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,使得所述血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞水平降低。在一个实施方案中,所述IL-4R拮抗剂是特异性结合IL-4Ra的抗体或其抗原结合片段,例如包含来自SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)及SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的重链和轻链CDR序列的抗体或抗原结合片段。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合部分包括SEQ ID NO:3、4和5的重链CDR序列,以及SEQ ID NO:6、7和8的轻链CDR序列。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR,以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。其他示例性抗IL-4R抗体或其抗原结合片段在例如美国专利7,605,237和7,608,693中有描述。

合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR,以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。在一个实施方案中,IL-4R拮抗剂是dupilumab或其抗原结合片段。其他示例性抗IL-4R抗体或其抗原结合片段在例如美国专利7,605,237和7,608,693中有描述。

[0021] 在一个方面,本发明提供一种治疗鼻息肉症的方法,该方法测定受试者中血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞的水平;如果受试者具有升高的血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞水平,则选择受试者作为用白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂,例如特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段治疗的候选者;并对选定的受试者顺序施用:单一初始剂量的包含白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂,例如特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段,的药物组合物,然后施用一个或多个次级剂量的所述抗体或其抗原结合片段,使得所述血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞水平降低。在一个实施方案中,所述IL-4R拮抗剂是特异性结合IL-4R α 的抗体或其抗原结合片段,例如这样的抗体或抗原结合片段,其包含来自SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)及SEQ ID NO:2的轻链可变区(LCVR)的重链和轻链CDR序列。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合部分包括SEQ ID NO:3、4和5的重链CDR序列,以及SEQ ID NO:6、7和8的轻链CDR序列。例如,在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR,以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。在一个实施方案中,IL-4R拮抗剂是dupilumab或其抗原结合片段。其他示例性抗IL-4R抗体或其抗原结合片段在例如美国专利7,605,237和7,608,693中有描述。

[0022] 其他实施方案从下面的附图和详细说明可以显见。

附图简要说明

[0023] 图1显示的是在哮喘患者的治疗中背景疗法撤出时间周期的一个实例的示意图。

详细说明

[0024] 在描述本发明之前,应当理解本发明不限于被描述的具体方法和实验条件,因为这样的方法和条件是可以变化的。应当理解这里使用的术语仅仅是为了描述具体的实施方案的目的,而不意在构成限制。

[0025] 除非另有说明,本文中使用的所有技术和科学术语的含义与本发明相关技术领域的普通技术人员通常理解的含义相同。如本文中使用的,术语“约”当被用来指称某一具体记载的数值时,表示该数值在记载的数值的基础上变化不超过1%。例如,如本文中使用的,表述“约100”包括99和101,以及二者之间的所有数值(例如99.1、99.2、99.3、99.4等等)。

[0026] 本文中提到的所有出版物均通过提述全文引入。

[0027] 用于治疗鼻息肉症的方法

[0028] 本发明提供用于治疗鼻息肉症的方法。如本文中使用的,“鼻息肉”是组织在一个或多个鼻腔中的过度生长。鼻息肉症候称为“鼻息肉症”。大约80%的鼻息肉是高度水肿性的,充满着嗜酸性粒细胞。鼻息肉也可以呈纤维状、肉芽状或囊状存在。

[0029] 鼻息肉症(NP)是一种以上鼻腔内存在源自窦口鼻道复合体的多个息肉为特征的临床状况。NP是T辅助细胞-2(Th-2)驱动的炎症过程,影响鼻和鼻旁窦的粘膜。嗜酸性粒细胞及其产物被认为是鼻息肉相关炎症的标志,因为在鼻息肉中典型地可发现升高水平的白

介素-5 (IL-5, 促进嗜酸性粒细胞生存和分化)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (ECP)、和嗜酸细胞活化趋化因子 (嗜酸性粒细胞化学引诱物), 它们都是吸引并活化嗜酸性粒细胞的因子。嗜酸性粒细胞是在鼻窦和鼻息肉中发现的占主导地位的炎症细胞, 且鼻息肉与升高水平的 IgE 相伴随。

[0030] NP 以鼻塞和鼻充血、嗅觉降低或丧失、前和后鼻漏、以及面部疼痛等长期症状为特征。鼻息肉的存在与否可以通过例如实施内窥镜检查来确认, 鼻窦和息肉累及的有无和程度可以通过冠状面计算机断层摄影术 (CT) 扫描等方法来确认。

[0031] IL-4R 拮抗剂可以用来治疗与多种症候相关的鼻息肉症。例如, 鼻息肉症与鼻窦炎、鼻炎 (例如变应性和非变应性鼻炎)、哮喘 (例如中度至重度哮喘)、NSAID 敏感性 (例如阿司匹林敏感性)、以及感染, 如细菌和真菌感染相关。细菌感染包括, 例如葡萄球菌感染。患有鼻息肉症的受试者可具有慢性感染, 例如慢性细菌感染, 例如慢性金黄色葡萄球菌感染。在某些实施方案中, 受试者具有复发的鼻息肉症, 如可能与复发性鼻窦炎伴随的鼻息肉症。在其他的实施方案中, 受试者具有囊性纤维化或者 NARES (非变应性鼻炎伴嗜酸细胞增多综合征)。在其他实施方案中, 受试者在接受息肉手术治疗后复发鼻息肉症。鼻息肉症的风险因子包括遗传易感性、解剖学异常、粘膜纤毛损伤、感染。和局部免疫失调。

[0032] IL-4R 拮抗剂也可以用来治疗既往从未接受过 NP 治疗或手术的患者中的鼻息肉症。IL-4R 拮抗剂也可以用来治疗既往接受过手术, 例如鼻手术, 例如用于治疗鼻息肉的鼻手术的患者。在特定的实施方案中, 对这样的受试者施用 IL-4R 拮抗剂: 该受试者的鼻息肉症在该受试者接受了先前的鼻息肉治疗, 例如在先的鼻手术之后已经复发。

[0033] 如本文所用的, 术语“鼻窦炎”是指任何以鼻旁窦的炎症, 包括上颌窦、额窦、筛窦和/或蝶窦的炎症为特征的炎症状况。IL-4R 拮抗剂适用于治疗与急性鼻窦炎、亚急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎和复发性鼻窦炎相关的鼻息肉症。急性鼻窦炎的特征是突然发作且在 10-14 天后不消失的感冒样症状, 如流鼻涕、鼻塞和面部疼痛。急性鼻窦炎通常持续少于 4 周。亚急性鼻窦炎持续 4 到 8 周。慢性鼻窦炎持续 8 周或更长时间, 复发性鼻窦炎的特征是一年三次以上鼻窦炎发病。伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者 80% 以上具有嗜酸性粒细胞性上气道炎症。

[0034] 许多慢性鼻窦炎患者具有“慢性增生性嗜酸性粒细胞性鼻窦炎”, 其特征是显著的鼻窦炎症、嗜酸性粒细胞和混合单个核粒细胞增多、以及中性粒细胞相对稀少。这些患者中有一些具有下列的一种或多种: 伴随的鼻息肉、哮喘、以及阿司匹林或 NSAID 敏感性。在特定的实施方案中, IL-4R 拮抗剂可以用于治疗患有慢性增生性嗜酸性粒细胞性鼻窦炎的受试者中的鼻息肉症。

[0035] 术语“鼻炎”是指一种变应性应答, 例如对普通变应原 (“变应性鼻炎”, 例如常年性变应性鼻炎) 或对环境刺激物 (“非变应性鼻炎”) 的应答。变应性鼻炎的症状包括喷嚏、鼻塞或流鼻涕; 鼻窦压力, 以及颊部或鼻部的疼痛或抽痛 (throbbing); 以及鼻、咽喉、眼和耳部发痒。

[0036] 非变应性鼻炎的症状包括鼻道狭窄或炎症, 导致许多与变应性鼻炎相同的症状。非变应性鼻炎可以由例如强化学剂或多烟环境, 或者由于长期使用某些药物或对鼻喷雾的依赖而导致。

[0037] 如本文使用的, 术语“鼻鼻窦炎”是一种具有鼻炎和鼻窦炎二者的症状的状况。鼻鼻窦炎包括急性鼻鼻窦炎和慢性鼻鼻窦炎。急性鼻鼻窦炎可以由感染, 例如细菌、病毒或真

菌感染,或者由化学刺激引起。香烟烟气诱发的急性鼻鼻窦炎和氯气烟雾(chlorine fume)诱发的慢性鼻鼻窦炎是急性鼻鼻窦炎的实例。NP最常与慢性鼻鼻窦炎(CRS)相伴,后者的特征是鼻腔粘膜和鼻旁窦炎症,症状持续长于8周。慢性嗜酸性粒细胞性鼻鼻窦炎伴鼻息肉是一种持续长于8周的症候。

[0038] 慢性鼻窦炎(CS)和慢性鼻鼻窦炎(CRS)是持续长于8周的症候。急性鼻窦炎和急性鼻鼻窦炎的背后原因可导致慢性鼻炎或慢性鼻鼻窦炎,如果其导致的炎症持续超过8周的话。慢性鼻鼻窦炎包括,例如,嗜酸性粒细胞性慢性增生性鼻鼻窦炎。

[0039] 慢性鼻窦炎(和慢性鼻鼻窦炎)的其他亚分类包括,例如,超抗原诱发的嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎(例如,由金黄色葡萄球菌等细菌产生外毒素或内毒素诱发的鼻窦炎);变应性真菌性鼻窦炎(例如由真菌,如曲霉属或链格孢属的真菌诱发的鼻窦炎);非变应性真菌性嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎;和阿司匹林致加重的嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎。

[0040] IL-4R拮抗剂可以用来在患有任何如上所述的病症的受试者中治疗鼻息肉症。

[0041] 用于改善鼻息肉相关参数的方法

[0042] 本发明包括用于在有需要的受试者中改善一种或多种鼻息肉相关参数的方法,其中所述方法包括对受试者施用包含白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂的药物组合物。例如,IL-4R受体拮抗剂可以降低患者的内窥镜检鼻息肉评分。鼻息肉评分为零表示没有鼻息肉存在。鼻息肉评分为1表示在中鼻道中存在未及中鼻甲下缘的小息肉。鼻息肉评分为3表示达到下鼻甲下缘的大息肉,或者位于中鼻甲内侧的息肉。鼻息肉评分为4表示导致下鼻腔完全阻塞的大息肉(见下文表15)。最大评分为8(每个鼻腔4分)。用IL-4R拮抗剂治疗可将鼻息肉评分降低约1分至8分。例如,用IL-4R拮抗剂治疗可将鼻息肉得分降低约1分或更多,约2分或更多,或约3分或更多。在某些实施方案中,用IL-4R拮抗剂治疗可将鼻息肉评分降低约1分或其分数;约2分或其分数;约3分或其分数;约4分或其分数;约5分或其分数;约6分或其分数;约7分或其分数;或约8分或其分数。鼻息肉评分的降低可与一种或多种其他鼻息肉相关参数的改善相关。但是这样的相关性不一定在所有情况下都能观察到。

[0043] “鼻息肉相关参数”的其他实例包括:(a)22项鼻腔鼻窦后果测试(SNOT-22);(b)受试者评估的鼻充血/阻塞、前鼻漏(流鼻涕)、后鼻漏(后鼻滴涕),以及嗅觉丧失;(c)夜间苏醒次数;(d)视觉模拟评分(VAS)以评估患者评判的鼻鼻窦炎症状严重程度;(e)五项哮喘控制问卷(ACQ5)评分,如在哮喘患者中;(f)鼻腔峰值呼气流量(NPIF);(g)嗅觉测试(宾夕法尼亚大学嗅觉鉴别测试(UPSIT));(h)生理学参数,如鼻内窥镜检和CT扫描测定的;(i)Lund-McKay评分;和(j)上颌窦的三维容量测量。

[0044] 22项鼻腔鼻窦后果测试(SNOT-22)评分根据特定的实施方案,对患者施用IL-4R拮抗剂导致22项鼻腔鼻窦后果测试(SNOT-22)自基线减少。SNOT-22是一种用于评估慢性鼻鼻窦炎(CRS)对生活质量的影响的问卷。该问卷测量与鼻腔鼻窦状况和手术治疗相关的项目。评分范围从0到110,评分越高表示CRS对健康相关的生活质量(HRQoL)的影响越大(Hopkins et al 2009,Clin.Otolaryngol.34:447-454)。

[0045] 本发明包括这样的治疗方法,其导致在施用IL-4R拮抗剂之后第4周至第16周SNOT-22自基线减少至少1分。例如,施用IL-4R拮抗剂将导致在治疗开始后的第4周、第6周、第8周、第12周或第16周SNOT-22评分降低。在某些实施方案中,对有需要的受试者施用IL-4R拮抗剂导致在第4周、第6周、第8周或第12周SNOT-22评分自基线减少约1,2,3,4,5,6,7,

8,9,10,11,12,13分。

[0046] 个体和总体鼻症状评分受试者评估的症状如下评定:用0-3分类式量表(其中0=无症状,1=轻度症状,2=中度症状,3=重度症状),包括充血和/或阻塞、前鼻漏、后鼻漏、嗅觉丧失等状况,来回答晨间和晚间个体症状的问题。还可以监测夜间苏醒的度量。例如,可以根据下述基于受试者自我评估的评分,来评估夜间苏醒的度量:0=无症状,整夜安睡;1=睡眠好,但在晨间有一些症候;2=由于鼻鼻窦症状醒来一次(包括早醒);3=由于症状醒来数次(包括早醒);4=睡眠不好,由于症状大半夜未眠。施用IL-4R拮抗剂可导致,例如,在开始用包含IL-4R拮抗剂的药物组合物治疗之后第4周至第16周时夜间苏醒平均次数自基线减少至少约0.10次每夜。例如,在治疗开始之后第4周、第6周、第8周、第12周或第16周可以检测到每夜夜间苏醒的频率自基线减少至少0.10次每夜。对有需要的受试者施用IL-4R拮抗剂可导致,例如,在第4周、第8周、第12周、或第16周时夜间苏醒平均次数自基线减少至少约0.10次每夜,0.15次每夜,0.20次每夜,0.25次每夜,0.30次每夜,0.35次每夜,0.40次每夜,0.45次每夜,0.50次每夜,0.55次每夜,0.60次每夜,0.65次每夜,0.70次每夜,0.75次每夜,0.80次每夜,0.85次每夜,0.90次每夜,0.95次每夜,1.0次每夜,2.0次每夜,或更多。

[0047] 视觉模拟评分(VAS) VAS是一种用于以1-10的量表来评估患者相关鼻鼻窦炎症状严重程度的度量。0-3的评分表示轻度症状,VAS评分>3至7表示中度症状,VAS评分>7至10表示重度症状。对有需要的受试者施用IL-4R拮抗剂导致在第4周、第6周或第12周VAS评分从基线减少约0.5分,1分,1.5分,2分,2.5分,3分,3.5分,4分或更多。VAS评分的减少可以在早达施用IL-4R拮抗剂之后第4周,晚达第12周或更晚时检测到。

[0048] 五项哮喘控制问卷(ACQ)评分 ACQ5衡量自发发生或者作为治疗结果而发生的哮喘控制的充分程度和哮喘控制的改变。ACQ5中的五个问题反映了评分最高的五种哮喘症状:由于症状在夜间苏醒;晨间苏醒时伴有症状;日常活性受限;呼吸急促;以及喘鸣。患者依照7分量表回答症状问题(0=无病损,完全控制;6=最大病损,重度失控)。

[0049] 本发明包括这样的治疗方法,其导致在开始用包含IL-4R拮抗剂的药物组合物治疗之后第12周时ACQ5评分自基线减少至少0.10分。例如,根据本发明,对有需要的受试者施用IL-4R拮抗剂导致在第4周、第6周或第12周ACQ评分自基线减少约0.10分,0.15分,0.20分,0.25分,0.30分,0.35分,0.40分,0.45分,0.50分,0.55分,0.60分,0.65分,0.70分,0.75分,0.80分,0.85分,或更多。ACQ5评分的减少可以在早达施用IL-4R拮抗剂之后第4周,晚达第12周或更晚时检测到。

[0050] 鼻腔峰值呼气流量(NPIF) 鼻腔峰值呼气流量(NPIF)是在用力吸气和/或呼气的过程中通过两个鼻腔的空气流量的生理学量度,以升每分钟表示。鼻吸气与对阻塞的主观感觉最为相关,被用于监测鼻流量。对有需要的受试者施用IL-4R拮抗剂导致在第4周、第6周或第12周NPIF自基线增加约0.10升每分钟,0.15升每分钟,0.20升每分钟,0.25升每分钟,0.30升每分钟,0.35升每分钟,0.40升每分钟,0.45升每分钟,0.50升每分钟,0.55升每分钟,0.60升每分钟,0.65升每分钟,0.70升每分钟,0.75升每分钟,0.80升每分钟,0.85升每分钟,或更多。NPIF评分的增加可以在早达施用IL-4R拮抗剂之后第4周,晚达第12周或更晚时检测到。

[0051] 宾夕法尼亚大学嗅觉鉴别测试(UPSIT) UPSIT是一种定量评估人嗅觉功能的方法。

该测试由气味物质的样品构成,受试者必须描述该气味。评分基于正确答案的数目。该测试能够将具有正常嗅觉(“嗅觉正常”(normosmia))的患者与不同水平的嗅觉降低(“轻度、中度和重度嗅觉减退(microsmia)或丧失(“无嗅觉”(anosmia))的患者区分开来。对有需要的受试者施用IL-4R拮抗剂导致在第4周、第6周或第12周UPSIT评分自基线增加约0.5分,1分,1.5分,2分,2.5分,3分,3.5分或更多。UPSIT评分的增加可以在早达施用IL-4R拮抗剂之后第4周,晚达第12周或更晚时检测到。

[0052] 生理学参数IL-4R拮抗剂的功效可以通过测量生理学参数的效果(例如鼻腔内的)来测定,例如通过鼻内窥镜检或计算机断层摄影(CT)扫描。

[0053] Lund-Mackay评分Lund-Mackay评分系统是一种基于局部化(localization)的评分系统,针对混浊(opacification)的程度给予分数:0=正常,1=部分混浊,2=完全混浊。然后对每侧的上颌窦、前筛窦、后筛窦、蝶窦和/或额窦应用这些分数。窦口鼻道复合体评分为0=未闭塞或2=闭塞,得出每侧最大评分12。对于窦口鼻道复合体(OC)缺失(由于先前的手术)的患者,考虑原先OC的位置并提供评分,就如同有OC一样。对有需要的受试者施用IL-4R拮抗剂导致在第4周、第6周或第12周Lund-Mackay评分自基线减少约0.10分,0.15分,0.20分,0.25分,0.30分,0.35分,0.40分,0.45分,0.50分,0.55分,0.60分,0.65分,0.70分,0.75分,0.80分,0.85分,或更多。Lund-Mackay评分的减少可以在早达施用IL-4R拮抗剂之后第4周,晚达第12周或更晚时检测到。

[0054] 上颌窦的三维容积测量该值被用来计算空气容积(mL);粘膜容积(mL);疾病占据的窦的百分比;以及上颌窦的侧壁的厚度。对有需要的受试者施用IL-4R拮抗剂导致三维容积测量的增加。

[0055] 生活质量(QoL)问卷可以利用多种QoL问卷来监测IL-4R拮抗剂的功效,包括短36表(Short-Form-36,SF-36)问卷,Euroqol-5D(EQ-5D),鼻息肉相关资源使用问卷,以及患者定性自我评估。

[0056] SF-36是一种36项问卷,测量健康的八个项目方面:生理功能(10项),社会功能(2项),由于身体问题所致的角色限制(4项),由于情绪问题所致的角色限制(3项),心理健康(5项),精力/活力(4项),疼痛(2项),和一般健康感受(5项)。对于每个方面,将每项的评分编码,求和,并变换到从0(以问卷量度的可能最坏的健康状况)至100(可能最好的健康状况)的量表上。从SF-36还可以计算出两个标准化的汇总评分:生理组分汇总(PCS)和心理组分汇总(MCS)。

[0057] EQ-5D是一种标准化健康相关生活质量问卷,由EuroQoL Group开发,目的是提供一种简单、通用的健康度量,用于临床和经济评估以及疾病间比较。EQ-5D设计为由患者自行完成,由两个部分组成:EQ-5D描述系统以及EQ VAS。EQ-5D描述系统包括5个方面:活动能力、自我照管、日常活动、疼痛/不适,和焦虑/抑郁,且每个方面有三个水平:无问题,有些问题,问题严重。EQ视觉模拟量表(VAS)记录回应者按照竖直式视觉模拟量表对健康的自我等级鉴定。EQ VAS“温度表”顶部终点为100(能想象的最好的健康状态),底部为0(能想象的最坏的健康状态)。

[0058] 鼻息肉相关资源使用问卷是有关用于鼻息肉症的健康护理资源利用的问卷,包括专业人员访问,紧急护理访问,病假,休假等等。

[0059] 鼻息肉相关参数,例如如上所述的鼻息肉相关参数的改善可以表示为百分比。例

如,评分可以改善30%或更多,40%或更多,50%或更多,60%或更多,70%或更多,或80%或更多。

[0060] “鼻息肉相关参数的改善”意指NPIF、UPSIT中的一种或多种自基线的增加,和/或下述者自基线的减少:SNOT-22评分、受试者评估的鼻充血/阻塞、前鼻漏(流鼻涕)、后鼻漏(后鼻滴涕)和嗅觉丧失中的一种或多种;夜间苏醒的次数;VAS评分;Lund-Mackay评分;和3D容积评分;以及患有哮喘的患者中的ACQ5评分。如本文中使用的,术语“基线”就鼻息肉相关参数而言,是指患者在施用本发明的药物组合物之前或之时的该鼻息肉相关参数的数值。

[0061] 为了确定某种鼻息肉相关参数是否已经“改善”,在基线、以及施用本发明的药物组合物之后的某个时间点对该参数定量。例如,可以在初始施用本发明的药物组合物之后第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,或第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,或更长时间后,测量鼻息肉相关参数。在某些实施方案中,每日(例如每日一次或两次)、每周、每两周、或每月测量参数。在其他实施方案中,每日测量参数,并将一个月时间内的均值与基线比较。

[0062] 用参数在治疗开始后的特定时间点的值与该参数在基线的值的差异来证明该鼻息肉相关参数是否有了“改善”(例如,视情况增加或减少,取决于所测量的具体参数)。

[0063] IL-4受体拮抗剂

[0064] 在一个实施方案中,对有需要的受试者施用包含白介素-4受体(IL-4R)拮抗剂的药物组合物。如本文中使用的,“IL-4R拮抗剂”是任何与IL-4R结合或相互作用,并当IL-4R表达在体外或体内在细胞上表达时抑制IL-4R的正常生物信号传导功能的作用剂。IL-4R拮抗剂的类别的非限制性实例包括小分子IL-4R拮抗剂、基于肽IL-4R拮抗剂(例如“肽抗体”(peptibody)分子),和特异性结合人IL-4R的抗体或抗体的抗原结合片段。

[0065] 术语“人IL-4R”(hIL-4R),如本文中使用的,意在指IL-4Ra亚单位,其是IL-4受体I型和II型的组分,也是IL-13受体系统的组分。IL-4R拮抗剂,如抗IL-4Ra抗体或其抗原结合片段,阻断IL-4和IL-13二者信号转导的功能。

[0066] 如本文中使用的,术语“抗体”意图指包含通过二硫键相互连接的4条多肽链,两条重(H)链和两条轻链(L)的免疫球蛋白分子,以及其多聚体(例如,IgM抗体)。每条重链包含重链可变区(在本文中缩写为HCVR或V_H)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域,C_H1,C_H2和C_H3。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区可以进一步细分成具有高可变性的区域,称为互补决定区(CDR),这些区域之间散布有更保守的称为框架区(FR)的区域。每个V_H和V_L由三个CDR和四个FR构成,按以下顺序从氨基末端布置到羧基末端:FR1,CDR1,FR2,CDR2,FR3,CDR3,FR4。在不同的实施方案中,抗IL-4R抗体的FR(或其抗原结合部分)可与人种系序列相同,或可以是天然或人工修饰的。氨基酸共有序列可以基于两个或多个CDR的肩并肩分析来界定。

[0067] 术语“抗体”还包括完整的抗体分子的抗原结合片段。抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”,和类似的术语,如本文中所使用的,包括任何特异性结合抗原形成复合物的天然存在的、可酶促获得的、合成的、或遗传工程化的多肽或糖蛋白。抗原结合的抗

体的片段可以,例如,使用任何合适的标准技术,如蛋白水解消化或涉及编码抗体可变域和任选的恒定域的DNA之操作和表达的重组遗传工程技术,从完全抗体分子衍生。这样的DNA是已知的和/或很容易获得的,例如从商业来源、DNA文库(包括,例如,噬菌体抗体文库),或可以合成。可将DNA测序,并用化学手段或通过使用分子生物学技术操作,以便,例如,将一个或多个可变和/或恒定域安排为合适的配置,或者引入密码子,创建半胱氨酸残基,修饰、增加或删除氨基酸等等。

[0068] 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)由模仿抗体的高变区的氨基酸残基构成的最小识别单位(例如,分离的互补决定区(CDR),CDR3肽),或受约束的FR3-CDR3-FR4肽。其它工程分子,如域特异性抗体,单域抗体,域缺失抗体,嵌合抗体,CDR嫁接的抗体,双抗体,三抗体,四抗体,微型抗体,纳米抗体(如单价纳米抗体,二价纳米抗体等),小模块化免疫药(small modular immunopharmaceuticals,SMIP),和鲨鱼可变IgNAR域,也包括在术语“抗原结合片段”内。

[0069] 抗体的抗原结合片段将通常包含至少一个可变域。可变域可以具有任何大小或氨基酸组成,且一般会包括与一个或多个框架序列邻近或合框的至少一个CDR。在具有与V_L结构域相关联的V_H结构域的抗原结合片段中,V_H和V_L结构域可以以任何合适的安排相对于彼此放置。例如,可变区可以是二聚的,包含V_H-V_H,V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。或者,抗体的抗原结合片段可包含单体的V_H或V_L结构域。

[0070] 在某些实施方案中,抗体的抗原结合片段可包含共价连接到至少一个恒定域的至少一个可变域。可能在本发明抗体的抗原结合片段中发现的可变区和恒定域配置的非限制性实例包括:(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_H-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;及(xiv)V_L-C_L。在可变和恒定域的任何配置,包括任何以上列出的示例性配置中,可变和恒定域可以直接彼此连接,或可以由全部或部分铰链或接头区相连接。铰链区可以由至少2个(例如,5,10,15,20,40,60或更多个)氨基酸组成,这些氨基酸导致单个多肽分子中相邻的可变和/或恒定域之间的柔性或半柔性的联接,优选地,铰链区可以由2至60个氨基酸之间,优选5至50个,或优选10至40个氨基酸组成。此外,本发明抗体的抗原结合片段可以包含任何上面列出的可变和恒定域配置彼此非共价缔合和/或与一种或多种单体的V_H或V_L域(例如通过二硫键(S))非共价缔合而成的同二聚体或异二聚体(或其他多聚体)。

[0071] 如同完整抗体分子一样,抗原结合片段可以是单特异性或多特异性(例如,双特异性)的。抗体的多特异性抗原结合片段一般将包含至少两个不同的可变域,其中每个可变域能够特异性结合单独的抗原,或相同的抗原上的不同表位。任何多特异性抗体形式均可使用本领域中可用的常规技术适用于本发明抗体的抗原结合片段的语境中。

[0072] 抗体的恒定区对于抗体固定补体并介导细胞依赖性细胞毒性的能力是重要的。因而,抗体的同种型可能基于其是否有利于抗体介导细胞毒性来选择。

[0073] 术语“人抗体”,如本文中使用的,意图包括具有来自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。作为本发明特征的人抗体可能仍包括不是由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过随机或定点诱变在体外、或通过体细胞突变在体内引入的突

变),例如在CDR中,特别是在CDR3中。然而,术语“人抗体”不意图包括其中来自另一哺乳动物物种(例如小鼠)的种系CDR序列已被移植到人框架序列上的抗体。

[0074] 如本文所用的,术语“重组人抗体”意图包括所有通过重组方法制备、表达、产生或分离的人抗体,诸如使用转染入宿主细胞内的重组表达载体表达的抗体(下文进一步描述),从重组、组合的人抗体文库分离的抗体(下文进一步描述),从用人免疫球蛋白基因转基因的动物(例如,小鼠)分离的抗体(例如参见Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295)或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪切为其他DNA序列的任何其他手段制备、表达、产生或分离的抗体。此类重组人抗体具有源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而,在某些实施方案中,将此类重组人抗体进行体外诱变(或者,当使用以人Ig序列进行转基因的动物时,为体内体细胞诱变),因此该重组抗体的V_H和V_L区域的氨基酸序列是这样的序列,尽管来源于人种系V_H和V_L序列或与人种系V_H和V_L序列相关,但所述氨基酸序列并不天然存在于体内人抗体种系库中。

[0075] 人抗体可以以与铰链异质性(hinge heterogeneity)相关的两种形式存在。在一种形式中,免疫球蛋白分子包含大约150-160kDa的稳定的四链构建体,其中二聚体通过链间重链二硫键结合在一起。在第二种形式中,二聚体并不经链间的二硫键连接,而是形成由共价偶联的轻链和重链构成的约75-80kDa的分子(半抗体)。这些形式即使在亲和纯化后仍极难分离。

[0076] 在多种完整IgG同种型中频繁出现第二种形式是由于,但不限于与抗体的铰链区同种型相关的结构差异。在人IgG4铰链的铰链区内的单个氨基酸取代能够将第二种形式的出现(Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105)显著减少至使用人IgG1铰链通常观察到的水平。本发明包括在铰链区、C_H2或C_H3区内具有一个或多个突变的抗体,所述突变在例如生产中可能是理想的,以提高想要的抗体形式的产量。

[0077] “分离的抗体”,如本文所用的,表示已经从它的天然环境的至少一种组分中鉴定并分离和/或回收的抗体。例如,已经与生物的至少一种组分分离或将生物的至少一种组分除去的抗体、或者从抗体天然存在或天然产生的组织或细胞中分离或除去的抗体是用于本发明的目的的“分离的抗体”。分离的抗体还包括在重组细胞内的原位抗体。分离的抗体是已经进行至少一个纯化或分离步骤的抗体。根据某些实施方案,分离的抗体可以基本上不含其他细胞物质和/或化学品。

[0078] 术语“特异性(地)结合”等表示抗体或其抗原结合片段与抗原形成在生理条件下相对稳定的复合体。用于确定抗体是否特异地结合抗原的方法是本领域众所周知的,并且包括例如平衡透析、表面等离振子共振等等。例如,如在本发明的上下文中所用的,“特异性结合”IL-4R的抗体包括以下述K_D(如在表面等离振子共振测定中测量的)结合IL-4R或其部分的抗体:少于约1000nM、少于约500nM、少于约300nM、少于约200nM、少于约100nM、少于约90nM、少于约80nM、少于约70nM、少于约60nM、少于约50nM、少于约40nM、少于约30nM、少于约20nM、少于约10nM、少于约5nM、少于约4nM、少于约3nM、少于约2nM、少于约1nM,或少于约0.5nM。然而,特异地结合IL-4R的分离的抗体可以与其他抗原诸如来自其他(非人)物种的IL-4R分子具有交叉反应性。

[0079] 作为本发明特征的方法有用的抗IL-4R抗体与该抗体所来源的相应种系序列相比可以包含在重链和轻链可变域的框架区和/或CDR区中的一个或多个氨基酸取代、插入和/

或缺失。此类突变可以通过比较本文公开的氨基酸序列与种系序列(例如可自公共抗体序列数据库中获得的种系序列)而容易地确定。本发明包括涉及使用抗体及其抗原结合片段的方法,所述抗体来源于本文公开的任一氨基酸序列,其中将一个或多个框架区和/或一个或多个CDR区中的一个或多个氨基酸突变至该抗体所来源的种系序列的对应残基、或者突变至另一人种系序列的对应残基、或者突变至对应种系残基的保守氨基酸取代物(此类序列改变在本文中共同称为“种系突变”)。本领域的普通技术人员从本文公开的重链和轻链可变区序列出发,能够容易地产生包含一个或多个单独种系突变或其组合的大量抗体和抗原结合片段。在某些实施方案中,在V_H和/或V_L结构域内的所有框架和/或CDR残基均被突变回该抗体所来源的原始种系序列中发现的残基。在其他实施方案中,仅有某些残基被突变回原始种系序列,例如,仅突变在FR1的前8个氨基酸内或在FR4的最后8个氨基酸内发现的突变残基,或者仅突变在CDR1、CDR2或CDR3内发现的突变残基。在其他实施方案中,将一个或多个框架和/或CDR残基突变为不同种系序列(即,与抗体所原始来源的种系序列不同的种系序列)中的对应残基。此外,本发明的抗体可以含有在框架区和/或CDR区内的两个或多个种系突变的任意组合,例如,其中某些单独的残基被突变为特定种系序列的对应残基,而与原始种系序列不同的某些其他残基被保持或突变为不同种系序列的对应残基。一旦获得含有一个或多个种系突变的抗体和抗原结合片段后,可以容易地测试其是否有一种或多种想要的特性,诸如提高的结合特异性、增加的结合亲和力、改善的或增强的拮抗性或激动性生物学特性(视情况而定)、降低的免疫原性等。以这种一般方式获得的抗体和抗原结合片段的用途包含于本发明中。

[0080] 本发明还包括涉及这样的抗IL-4R抗体的应用的方法,该抗体包含本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的具有一个或多个保守性取代的变体。例如,本发明包括这样的抗IL-4R抗体的用途:相对于本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列,该抗IL-4R抗体具有例如10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少的保守氨基酸取代的HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列。

[0081] 术语“表面等离振子共振”指通过例如使用BIAcoreTM系统(GEHealthcare的Biacore Life Sciences部门,Piscataway,NJ)来检测生物传感器基质内的蛋白质浓度改变从而允许分析实时相互作用的光学现象。

[0082] 术语“K_D”指特定抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0083] 术语“表位”指与抗体分子可变区内的特定抗原结合位点(称为互补位)相互作用的抗原决定簇。单一抗原可以具有多个表位。因此,不同抗体可以结合抗原上的不同区域并且可以具有不同的生物效应。表位可以是构象性的或线性的。构象表位由来自线性多肽链不同区段的且在空间上并列的氨基酸产生。线性表位是由多肽链中相邻的氨基酸残基产生的表位。在某些情况下,表位可以包括抗原上的糖、磷酰基或磺酰基部分。

[0084] 根据本发明的某些示例性的实施方案,所述IL-4R拮抗剂是这样的抗IL-4Ra抗体或其包含抗原结合片段,其包含美国专利7,608,693和7,605,237中提出的抗IL-4R抗体的任何氨基酸序列中所包含的重链可变区(HCVR)、轻链可变区(LCVR)、和/或互补决定区(CDR)。在特定的示例性实施方案中,能够在本发明的方法的环境中使用的抗IL-4Ra抗体或其抗原结合片段包含:包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区中所包含的重链互补决定区(HCDR),以及包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区中所包含的轻链互补决

定区 (LCDR)。根据某些实施方案,所述抗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),其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列,所述HCDR2包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列,所述HCDR3包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;所述LCDR1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,所述LCDR2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,所述LCDR3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在其他的实施方案中,所述抗IL-4R α 抗体或其抗原结合片段包含:包含SEQ ID NO:1的HCVR和包含SEQ ID NO:2的LCVR。根据某些示例性的实施方案,本发明的方法包括名为且在本领域已知为dapilumab的抗IL-4R α 抗体,或其生物等效物。

[0085] 术语“生物等效物”如本文所用的,是指这样的分子,其在相似条件下(例如相同施用途径)以相同摩尔剂量施用之后具有相似的生物利用度(速率和可利用程度),由此效果(就功效和安全性二者而言)可预期与供对比的分子实质上相同。两种包含IL-4R拮抗剂的药物组合物如果是药学上等效的则即是生物等效的,药学上等效的意思是它们含有相同量的活性成分(例如IL-4R拮抗剂),具有相同的剂型,用于相同的施用途径,并符合相同或可比的标准。生物等效性可以通过,例如,比较两种组合物的药动学参数的体内研究来确定。通常用于生物等效性研究的参数包括峰值血浆浓度(C_{max})和血浆药物浓度时间曲线下面积(AUC)。

[0086] 其他能够在本发明的方法的语境中使用的抗IL-4R α 抗体包括,例如,名为AMG317并以该名在本领域中为人所知的抗体(Corren et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181 (8):788-796),或美国专利7,186,809或美国专利8,092,804中提出的任何抗IL-4R α 抗体。

[0087] 在本发明的方法的语境中使用的抗IL-4R α 抗体可具有pH依赖性结合特征。例如,适用于本发明的方法的抗IL-4R α 抗体可展现在酸性pH下相比于中性pH降低的对IL-4R α 的结合。或者,本发明的抗IL-4R α 抗体可展现在酸性pH下相比于中性pH提高的对其抗原的结合。表述“酸性的pH”包括低于约6.2,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或更低的pH值。如本文中使用的,表述“中性pH”意思是约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。

[0088] 在某些情况下,“在酸性的pH下相比于中性pH降低的对IL-4R α 的结合”用该抗体在酸性pH下结合IL-4R α 的 K_D 值与该抗体在中性pH下结合IL-4R α 的 K_D 值之比(或反之)来表示。例如,如果抗体或其抗原结合片段展现约3.0或更高的酸性/中性 K_D 比,则可以认为该抗体或其抗原结合片段展现为本发明的目的的“在酸性的pH下相比于中性pH降低的对IL-4R α 的结合”。在特定的示例实施方案中,本发明的抗体或抗原结合片段的酸性/中性 K_D 比可以为约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或更高。

[0089] 具有pH依赖性结合特征的抗体可以通过,例如,对抗体群体筛选在酸性pH下相比于中性pH降低(或提高)的与特定抗原的结合来获得。此外,在氨基酸水平修饰抗原结合结构域可产生具有pH依赖性特征的抗体。例如,通过用组氨酸残基替换抗原结合结构域(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下具有降低的抗原结合的抗

体。如本文中使用的,表述“酸性pH”指6.0或更低的pH。

[0090] 药物组合物

[0091] 本发明包括给患者施用IL-4R拮抗剂的方法,其中该IL-4R拮抗剂包含在药物组合物中。本发明特征的药物组合物是与适宜的载体、辅料以及赋予药物各种适宜特性(如转移、递送、耐受性)的其他试剂一起配制的。在这本所有药剂化学师均知晓的处方集里可以找到许多适宜的配方:Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA)。这些配方包括,例如粉剂、糊剂、油膏、凝胶、蜡剂、油剂、脂类、含有脂质(阳离子或阴离子)的泡囊(如LIPOFECTINTM)、DNA偶联物、无水吸收性糊剂、水包油或油包水乳剂、乳胶状碳蜡(各种分子量的聚乙二醇)、半固体状凝胶以及含有碳蜡的半固体状混合物。还可参阅Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations", PDA(1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0092] 施用于患者的抗体的剂量可取决于患者的年龄和体格、症状、状况、施用途径等等而变化。优选的剂量通常根据体重或体表面积计算。取决于状况的严重程度,可以调整治疗的频度和持续时间。包含抗IL-4R抗体的药物组合物的有效剂量和时间安排可以经验地确定;例如,可以通过周期性评估来监测患者的进展,并相应地调整剂量。此外,可以使用本领域公知的方法进行物种间剂量缩放(例如Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8: 1351)。

[0093] 已知有各种药物递送系统可用于包含IL-4R拮抗剂的药物组合物的施用,包括脂质体封装、微颗粒、微胶囊、能表达突变病毒的重组细胞、受体介导的胞吞作用(参阅如Wu et al., 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、硬膜外以及口服。该组合物可经由任何方便的途径施用,例如,输注或快速注射,经上皮或粘膜(例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收,并可与其他生物活性剂一起施用。

[0094] 药物组合物可用标准的针头和注射器经皮下或静脉注射。此外,对于皮下施用,笔型施用装置可方便地用于药物组合物的施用。该笔型施用装置,包括自动注射笔型施用装置,可以是重复使用型或一次性使用型。可重复使用的笔型施用装置一般采用一种可更换的含药物组合物的药筒。一旦药筒内所有药物组合物均已输出、药筒变空,则可方便地弃置空药筒,并用一个含有药物组合物的新药筒取代。然后,该笔型施用装置即可重复使用。在一次性使用的笔型施用装置中,没有可更换的药筒。而是,该一次性使用的笔型施用装置具有一个预先灌满药物组合物的贮液器。一旦该贮液器内药物组合物用完,则弃置整个装置。

[0095] 许多可重复使用的笔型和自动注射施用装置已用于药物组合物的皮下施用。其实例包括但不限于AUTOPENTM(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONICTM笔(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOGMIX75/25TM笔、HUMALOGTM笔、HUMALIN 70/30TM笔(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPENTMI、II和III型(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIORTM(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BDTM笔(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPENTM、OPTIPEN PROTM、OPTIPEN STARLETTM, 以及OPTICLIKTM(sanofi-aventis, Frankfurt, Germany), 此处仅举几例。用于皮下注射药物组合物的一次性使用的笔型施用装置的实例包括但不限于SOLOSTARTM笔(sanofi-aventis)、FLEXPENTM(Novo Nordisk), KWIKPENTM(Eli

Lilly)、SURECLICK™自动注射器(Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™(Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN(Dey, L.P.) ,以及HUMIRA™笔(Abbott Labs, Abbott Park IL),此处仅举几例。

[0096] 对于向鼻窦中的直接施用,包含IL-4R拮抗剂的药物组合物可以使用例如微导管(例如内窥镜和微导管)、烟雾器、打粉器、喷雾器、或吸入器来施用。

[0097] 在某些情况下,该药物组合物可在控释系统中施用。在一个实施方案中,可使用泵(参阅Langer,出处同上;Sefton, 1987,CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201)。在另一个实施方案中,可采用聚合材料;参阅Medical Applications of Controlled Release,Langer and Wise(eds.), 1974,CRC Pres.,Boca Raton,Florida。在另一个实施方案中,可将控释系统置于该组合物的靶标附近,从而只需要使用全身性剂量的一小部分(参阅例如,Goodson, 1984,收录于Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138)。在Langer, 1990, Science 249: 1527-1533的综述中也讨论了其他控释系统。

[0098] 注射型制剂可包括静脉、皮下、皮内和肌内注射、滴注输液等剂型。这些注射型制剂可以已知的方法制备。例如,可以将上述抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在无菌水性介质中,或通常用于注射的油性介质中,以此方式制备该注射型制剂。作为注射用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,可结合使用适当的增溶剂,如醇(如乙醇)、多元醇(如丙二醇、聚乙二醇),非离子型表面活性剂[例如聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50摩尔)加合物)]等。作为油性介质,可采用例如芝麻油、豆油等,可结合使用增溶剂,如苯甲酸苯甲酯、苯甲醇等。如此制备的注射液最好是装入适当的安瓿瓶中。

[0099] 有利的是,上述口服或胃肠外使用的药物组合物是制备成单位剂量的剂型,以容纳一次剂量的活性成分。这种单位剂量的剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊、注射液(安瓿)、栓剂等。

[0100] 剂量

[0101] 根据本文展示的方法向受试者施用的IL-4R拮抗剂(例如,抗IL-4R抗体或其抗原结合片段)的量一般是治疗有效量。如本文所使用的,短语“治疗有效量”是指IL-4R拮抗剂的这样的量,其导致与鼻息肉相关的一种或多种症状的可检测的改善,或者是指IL-4R拮抗剂的可抑制、阻止、减轻或延迟鼻息肉的进展或与鼻息肉相关的状况的剂量。在抗IL-4R抗体的情况下,治疗有效量可以是从约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的所述抗IL-4R抗体或其抗原结合片段。

[0102] 单个剂量中包含的IL-4R拮抗剂的量可以用每千克患者体重的抗体毫克数(即,mg/kg)为单位表示。例如,IL-4R拮抗剂可以以约0.0001至约10mg/kg患者体重的剂量施用

给患者。

[0103] 联合疗法

[0104] 根据某些实施方案,所述方法包括向受试者施用与IL-4R拮抗剂组合的一种或多种另外的治疗剂。如本文所使用的,表述“与…组合”意味着另外的治疗剂在包含IL-4R拮抗剂的药物组合物之前,之后或同时施用。例如,当在所述包含IL-4R拮抗剂的药物组合物“之前”施用时,所述另外的治疗剂可以在施用所述包含IL-4R拮抗剂的药物组合物前约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。当在所述包含IL-4R拮抗剂的药物组合物“之后”施用时,所述另外的治疗剂可以在施用所述包含IL-4R拮抗剂的药物组合物后约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,或约72小时施用。与包含IL-4R拮抗剂的药物组合物“同时”施用意味着另外的治疗剂在施用包含IL-4R拮抗剂的药物组合物不到5分钟之内(之前,之后或同时)在另外的剂型中被施用给受试者,或者作为包含该另外的治疗剂与该IL-4R拮抗剂二者的单一联合剂量制剂被施用给受试者。

[0105] 另外的治疗剂可以是,例如,另一种IL-4R拮抗剂,IL-1拮抗剂(包括,例如,如美国专利号6,927,044中所述的IL-1拮抗剂),IL-6拮抗剂,IL-6R拮抗剂(包括,例如,如美国专利号7,582,298中所述的抗IL-6R抗体),IL-13拮抗剂,TNF拮抗剂,IL-8拮抗剂,IL-9拮抗剂,IL-17拮抗剂,IL-5拮抗剂,IgE拮抗剂,CD48拮抗剂,抗生素(例如多西环素),抗真菌剂,白三烯,抗组胺药, α -肾上腺能减充血剂,粘液溶解剂,NSAID,长效 β_2 激动剂(例如沙美特罗或福莫特罗),短效 β_2 激动剂,类固醇(例如口服类固醇),皮质类固醇,例如鼻内用皮质类固醇(例如糠酸莫米松(MFNS;例如Nasonex®)),或吸入用皮质类固醇(例如,氟替卡松或布地奈德),变应原免疫疗法,或它们的组合。例如,在某些实施方案中,所述包含IL-4R拮抗剂的药物组合物与下述组合组合施用:所述组合包含长效 β_2 -激动剂和吸入用皮质类固醇(例如,氟替卡松+沙美特罗[例如,Advair®(GlaxoSmithKline)];或布地奈德+福莫特罗[例如,Symbicort®(Astra Zeneca)]。

[0106] 在一些实施方案中,在受试者接受治疗鼻息肉症的手术之后施用IL-4R拮抗剂。

[0107] 施用方案

[0108] 根据特定实施方案,可以在一段限定的时程内对受试者施用多个剂量的IL-4R拮抗剂。这样的方法包括,例如,对受试者顺序地施用多个剂量的IL-4R拮抗剂。如本文中使用的,“顺序(地)施用”表示每个剂量的IL-4R拮抗剂在不同的时间点施用给受试者,例如在不同日,两两相隔预定的间隔(例如小时、周或月)。本发明包括这样的方法,所述方法包括顺序地对受试者施用:单一初始剂量的IL-4R拮抗剂,然后是一个或多个次级(secondary)剂量的IL-4R拮抗剂,任选然后是一个或多个三级(tertiary)剂量的IL-4R拮抗剂。

[0109] 术语“初始剂量”、“次级剂量”和“三级剂量”,是指IL-4R拮抗剂施用的时间顺序。因此,“初始剂量”是指治疗方案开始时施用的剂量(又称“基线剂量”);“次级剂量”是初始剂量之后施用的剂量;“三级剂量”是次级剂量之后施用的剂量。初始、次级和三级剂量可全部含有相同量的IL-4R拮抗剂,但通常会在施用频率上彼此相异。但是,在特定实施方案中,初始、次级和/或三级剂量中包含的IL-4R拮抗剂的量在治疗过程中相对彼此改变(例如视

情况上调或下调)。

[0110] 在一个示例性的实施方案中,每个次级和/或三级剂量于直接在先剂量之后1-14(例如1,11/2,2,21/2,3,31/2,4,41/2,5,51/2,6,61/2,7,71/2,8,81/2,9,91/2,10,101/2,11,111/2,12,121/2,13,131/2,14,141/2或更多)周后施用。短语“直接在先剂量”,如本文中使用的,是指在多次施用的序列中,在序列中的下一个剂量施用之前施用给患者的IL-4R拮抗剂剂量,二者之间没有剂量。

[0111] 这些方法可包括对患者施用任何数目的次级和/或三级剂量的IL-4R拮抗剂。例如,在特定的实施方案中,仅对患者施用单个次级剂量。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个,或更多)次级剂量。类似地,在特定的实施方案中,仅对患者施用单个三级剂量。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个,或更多)三级剂量。

[0112] 在包含多个次级剂量的实施方案中,每个次级剂量施用的频率可以与其他次级剂量相同。例如,每个次级剂量可以于直接在先剂量之后1-2周施用给患者。类似地,在包含多个三级剂量的实施方案中,每个三级剂量施用的频率可以与其他三级剂量相同。例如,每个三级剂量可以于直接在先剂量之后2-4周施用给患者。或者,在治疗方案的过程中次级和/或三级剂量施用给患者的频率可以变化。也可以在治疗过程中由医师在临床检查之后根据个别患者的需要对施用频率加以调整。

[0113] 在某些实施方案中,初始剂量(例如“负荷剂量”)高于次级和/或三级剂量。例如,初始剂量可以是负荷剂量,其是次级剂量的1.5x,2x,2.5x,3x或更多倍。

[0114] 治疗群体

[0115] 本发明中展示的方法包括对有需要的受试者施用包含IL-4R拮抗剂的治疗组合物。如本文中使用的,表述“有需要的受试者”意指这样的人或非人动物,其展现鼻息肉症的一种或多种症状或征象,或已经被诊断为有鼻息肉症或鼻窦炎的慢性症状。例如,有需要的受试者具有双侧鼻息肉,并且双侧鼻孔的鼻息肉评分在最大8分的情况下为至少5分,且每个鼻孔至少2分。在特定的实施方案中,鼻息肉在中鼻道。在特定的实施方案中,鼻息肉的存在通过内窥镜检确认。在某些实施方案中,受试者还具有双侧粘膜疾病,其通过CT扫描等方法确认。如本文中使用的,“双侧粘膜疾病”是鼻窦腔,例如上颌窦腔的粘膜衬里的感染。在某些实施方案中,鼻息肉症(例如双侧鼻孔的鼻息肉评分在最大8分的情况下为至少5分,且每个鼻孔至少2分)即使在使用吸入用皮质类固醇(INCS)的治疗方案(例如施用INCS至少6周,至少7周,至少8周,或更长)之后仍存在。

[0116] 在特定的实施方案中,有需要的受试者具有前和/或后黏脓引流,鼻塞,以及嗅觉减退。在特定的实施方案中,有需要的受试者的鼻息肉症症状历时6周,7周,8周,9周,10周,11周,12周或更长。在其他实施方案中,受试者在接受IL-4R拮抗剂治疗之前已接受过在先治疗,例如用鼻内用皮质类固醇(例如MFNS)治疗历时至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少8周、至少9周、至少10周或更长。在某些实施方案中,受试者在接受IL-4R拮抗剂治疗的同时将会继续接受INCS。在其他实施方案中,受试者在接受IL-4R拮抗剂治疗之前停止接受INCS,或者受试者在施用IL-4R拮抗剂治疗鼻息肉症有效时停止接受INCS。在某些实施方案中,受试者逐渐减少INCS的剂量然后完全停止治疗。

[0117] 有需要的受试者可能进一步基于下述的一项或多项而被诊断为鼻息肉症:(a) 22

项鼻腔鼻窦后果测试(SNOT-22)评分;(b)受试者评估的鼻充血/鼻塞,前鼻漏、后鼻漏和嗅觉丧失;(c)夜间苏醒次数;(d)用于评估患者评级的鼻鼻窦炎症状严重程度的视觉模拟评分(VAS);(e)在患有哮喘的患者中的五项哮喘控制问卷(ACQ5)评分;(f)鼻腔峰值呼气流量(NPIF);(g)嗅觉测试(宾夕法尼亚大学嗅觉鉴别测试(UPSIT));(h)生理学参数,如通过鼻内窥镜检和CT扫描测量的;(i)Lund-Mackay评分;和(k)上颌窦三维容量测量。

[0118] 例如,在某些实施方案中,“有需要的受试者”是具有鼻窦炎慢性症状的人类患者,所述鼻窦炎慢性症状是下述症状中的至少两种的存在:鼻堵/鼻塞/鼻充血或流鼻涕(前鼻/后鼻滴涕);面部疼痛/压力;和嗅觉减退或丧失。

[0119] 在某些实施方案中,“有需要的受试者”是SNOT-22评分大于约7,大于约10,大于约15,大于约20,大于约25,大于约30,大于约35,大于约40,大于约45,或大于约50的人类患者。“有需要的受试者”还可以是展现Lund-Mackay评分大于约4,大于约5,大于约6,大于约7,大于约8,大于约9,大于约10,大于约11,大于约12,或大于约13的人类患者。

[0120] 在一个相关的实施方案中,“有需要的受试者”可以是这样的受试者,在接受IL-4R拮抗剂之前,其已经给予另一种药的处方,或正在使用另一种药,“背景疗法”。背景疗法可以是,例如,鼻内用皮质类固醇(INCS,或ICS),例如(例如糠酸莫米松(MFNS;例如Nasonex®)。在某些实施方案中,“有需要的受试者”是这样的哮喘患者,接受IL-4R拮抗剂之前,其已经被给予INCS与长效 β_2 -肾上腺能拮抗剂(LABA)处方,或正在使用INCS与长效 β_2 -肾上腺能拮抗剂(LABA)。INCS/LABA疗法的实例包括氟替卡松/沙美特罗联合疗法和布地奈德/福莫特罗联合疗法。在一些实施方案中,背景疗法是鼻腔盐水,表面减充血剂、表面麻醉药、白三烯拮抗剂或全身用抗组胺药。在某些实施方案中,“有需要的受试者”在该受试者接受了IL-4R拮抗剂之后继续进行背景疗法,而在其他实施方案中,有需要的受试者在接受IL-4R拮抗剂之前停止接受背景疗法(例如立即停止或逐渐停止)。

实施例

[0121] 提供下面的实施例是为了给本领域技术人员提供如何制备和使用本发明展示的方法和组合物的完整公开和说明,而非意在限制发明人所认为的本发明的范围。已经努力确保所用的数字(例如量,温度等等)的准确性,但应当容许某些实验误差和偏差。除非另有说明,份数是重量份数,分子量是平均分子量,温度是摄氏度,压力为大气压或近似大气压。

[0122] 实施例1:皮下施用的抗IL-4R抗体(mAb1)的临床试验,在具有持续的中度至重度嗜酸性粒细胞性哮喘的患者,包括具有慢性增生性酸性粒细胞性鼻窦炎的患者中进行

[0123] A.研究目的和概览

[0124] 对具有持续的中度至重度嗜酸性粒细胞性哮喘、用吸入用皮质类固醇(ICS)和长效 β_2 激动剂(LABA)疗法部分控制/无法控制的患者进行一项随机化、安慰剂对照、双盲、平行组研究,每周一次皮下施用300mg dupilumab(“mAb1”)或安慰剂,历时12周.dupilumab是一种抗IL-4R抗体,其具有SEQ ID N0:1的重链可变区与SEQ ID N0:2的轻链可变区.dupilumab在US7,608,693中描述。

[0125] 该项研究的主要目的是考察每周一次皮下施用历时12周的mAb1与安慰剂相比,在具有持续性中度至重度嗜酸性粒细胞性哮喘的患者中减少哮喘加重发生率方面的作用。本研究的次要目的是评估在具有持续性中度至重度嗜酸性粒细胞性哮喘的患者中每周一次

皮下施用历时12周的mAb1的安全性和耐受性,以及评估在具有持续性中度至重度嗜酸性粒细胞性哮喘的患者中每周一次皮下给药历时12周后的mAb1血清浓度。

[0126] 在筛选之前,要求患者使用下述任何剂量的稳定剂量,以及ICS/LABA联合疗法的制剂(又称为“背景疗法”)历时至少1个月:

[0127] 氟替卡松/沙美特罗联合疗法

[0128] - Advair®Diskus—干粉喷雾器(DPI): 250/50ug BID或500/50ug BID;或

[0129] - Advair®HFA-定量喷雾器(MDI): 230/42ug BID或460/42ug BID;或

[0130] 布地奈德/福莫特罗联合疗法(Symbicort®160/9ug BID或320/9ug BID);或

[0131] 莫米松/福莫特罗联合疗法(Dulera®200/10ug BID或400/10ug BID)

[0132] 在随机化时(第1日),已在接受布地奈德/福莫特罗或莫米松/福莫特罗的患者更换为等效剂量的氟替卡松/沙美特罗,而已在接受氟替卡松/沙美特罗的患者保持相同的背景疗法。

[0133] 满足纳入和排除标准(见下文)的患者被随机分配到下述处理之一:300mg mAb1每周一次皮下施用12周;或安慰剂每周一次皮下施用12周。

[0134] 研究包括:2周的筛选期;12周的治疗期,其中包括4周的背景疗法稳定阶段和8周的随机化后背景疗法撤除阶段;随后是8周的治疗后随访期。

[0135] 背景疗法(ICS/LABA)撤除算法:

[0136] 患者在开始进行附加疗法或300mg mAb1(或安慰剂)治疗之后保持BID氟替卡松/沙美特罗背景疗法4周。在随机化后经过4周,患者从BID氟替卡松/沙美特罗联合疗法转换为等效ICS剂量的氟替卡松单独疗法(包括Flovent®Diskus-250ug或500ug BID的DPI制剂;或Flovent®HFA-220ug或440ug BID的MDI制剂)。LABA组分(即沙美特罗)被中断。在后续的访视时,自第6周开始,将氟替卡松剂量减少约50%,只要患者未满足任何哮喘加重的标准(如下文限定的)。如果未发生哮喘加重,则根据下面的给药时间表进行ICS撤除:

	背景疗法稳定阶段	背景疗法撤除阶段				
		第4周	第6周	第7周	第8周	第9周
[0137]	氟替卡松/沙美特罗(DPI): 250/50 g BID	氟替卡松(DPI): 250 g BID	100 g BID	50 g BID	0 g BID	0 g BID
	氟替卡松/沙美特罗(DPI): 500/50 g BID	氟替卡松(DPI): 500 g BID	250 g BID	100 g BID	50 g BID	0 g BID
	氟替卡松/沙美特罗(MDI): 230/42 g BID	氟替卡松(MDI): 220 g BID	110 g BID	44 g BID	0 g BID	0 g BID
	氟替卡松/沙美特罗(MDI): 460/42 g BID	氟替卡松(MDI): 440 g BID	220 g BID	110 g BID	44 g BID	0 g BID

[0138] 在用研究产品治疗12周治疗完成时(或提前中止后),让患者服用原来的氟替卡松/沙美特罗、布地奈德/福莫特罗、或莫米松/福莫特罗剂量(进入研究时的剂量),以及视

需要的沙丁胺醇或左旋沙丁胺醇,以在脱离研究药物的情况下再控制其症状8周时间,然后进行最终的安全性评估。

[0139] 研究规程的示意图在图1中示出。

[0140] 成年患者基于以下条件被纳入研究:(1) 医师根据全球哮喘防治创议(GINA)2009年指南诊断为持续哮喘已至少 ≥ 12 个月,其气道炎症很可能是嗜酸性粒细胞性的;和(2) 根据以下标准,其哮喘部分受吸入皮质类固醇/长效 β -激动剂组合疗法的部分控制或不受其控制:(i) 在筛选的至少1个月前,稳定剂量的氟替卡松/沙美特罗组合疗法(DPI配方:205/50 μg BID或500/50 μg BID或MDI配方:230/52 μg BID或460/42 μg BID),或布地奈德/福莫特罗组合疗法(160/9 μg BID或320/9 μg BID),或莫米松/福莫特罗组合疗法(200/10 μg BID或400/10 μg BID);(ii) 在筛选阶段内血嗜酸性粒细胞 ≥ 300 个细胞/ μl 或痰嗜酸性粒细胞 $\geq 3\%$;(iii) 在筛选时Juniper哮喘控制问卷调查(5个问题的版本,ACQ)评分 ≥ 1.5 且 ≤ 3.0 ;(iv) 在筛选阶段内(最多3次尝试)以及第一次剂量前的随机化日(最多3次尝试)FEV1 $\geq 50\%$ 预测正常;(v) 在筛选前2年之内曾有过:用一次或多次全身用(口服和/或胃肠外)类固醇突增(burst)治疗以应对哮喘恶化,或由于哮喘恶化而住院治疗或看急诊,和(vi) 在筛选阶段过程中在200 μg 到400 μg (2至4次吸入)沙丁胺醇之后(最多三次尝试),在筛选12个月内有满足条件(FEV1至少为12%和200mL)的可逆转性的有据可查的历史,或者在筛选前12个月内有阳性乙酰甲胆碱攻毒(PD20乙酰甲胆碱 $\leq 8\text{mg}$)的有据可查的历史。研究中纳入了这样的患者:具有用中到高剂量的吸入用皮质类固醇和长效 β 受体激动剂(ADVPAIR®, SYMBICORT®或DULERA®)组合疗法部分控制或无法控制的中度至重度哮喘;并且在筛选阶段过程中血嗜酸性粒细胞大于或等于300个细胞每 μl ,或痰嗜酸性粒细胞大于或等于3%。

[0141] 对符合所有入选标准的患者筛选以下排除标准:(1) 患者小于18岁或大于65岁的;(2) 临床相关的异常检验值提示未知的疾病,需要进一步评估的;(3) 慢性阻塞性肺病(COPD)和/或其他肺部疾病妨碍肺功能测试的;(4) 患者因任何原因需要 β -肾上腺素能受体阻滞剂的;(5) 目前吸烟或筛选之前6个月内戒烟的;(6) 以前吸烟,有 >10 包·年吸烟史的;(7) 在筛选之前2个月内因哮喘加重而住院治疗或看急诊的;(8) 计划在研究期间内开始变应原免疫治疗的;(9) 在筛选前小于另一研究抗体的5个半衰期但不少于30日的时间内,或如果该抗体的半衰期未知,在筛选前至少6个月的时间内,暴露于另一研究抗体的;(10) 先前参加过本项研究的;(11) 患者是研究人员、他/她的家庭成员、或研究站点的雇员的;(12) 已知或疑似有违规,酗酒或药物滥用的;(13) 不能遵守该研究的规程的(例如,由于语言问题或心理障碍);(14) 睡眠模式反转的(例如,夜班工作人员);(15) 用已知会延长QT_c间期的药物治疗的;(16) 伴随有禁用ICS的严重疾病(例如,活动或不活动性肺结核)或禁用LABA的严重疾病(例如糖尿病,心血管疾病,高血压,甲状腺功能亢进症,甲状腺毒症等)的;(17) 在筛选之前2个月内使用过注射皮质类固醇或口服全身用皮质类固醇,或者在筛选之前6个月内使用过多于3个疗程的;(18) 用可变剂量的ICS预处理,无论是单独使用或与非甾体控制药联用的(除氟替卡松/沙美特罗组合疗法,布地奈德/福莫特罗组合疗法,或莫米松/福莫特罗组合疗法之外);(19) 患者接受被禁止的同时用药的(见下表);(20) 已知对多西环素或相关化合物有变态反应的;(21) 在研究过程中怀孕或准备要怀孕,母乳喂养,或不愿使用有效的避孕方法;和(22) 最近的寄生物感染史,或筛选前6个月内去到过寄生物流行区。

[0142] 在研究的前四周时间内患者保持恒定剂量的背景哮喘疗法,之后逐渐减少背景疗法的剂量。首先,在第4周撤出背景疗法的长效β激动剂组分,然后每2周将吸入的皮质类固醇的剂量减少一半,直到第12周。患者继续研究治疗直到研究结束,或者直到他们由于哮喘加重或任何其他原因退出。

[0143] B. 研究处理

[0144] 研究产品:用于皮下注射的无菌mAb1 150mg/mL的溶液,在5毫升的玻璃小瓶中提供。每个小瓶含有2mL的可抽出体积。在研究站点早间皮下施用300mg剂量,每周一次,共12周。

[0145] 安慰剂:在完全相同的5mL小玻璃瓶中提供用于皮下注射的无菌安慰剂。每个小瓶含有2mL的可抽出体积。在研究站点早间皮下施用安慰剂,每周一次,共12周。

[0146] 该研究的持续期间,不允许同时使用下列药物:除氟替卡松/沙美特罗组合疗法或按规程施用的氟替卡松(或在筛选期间的布地奈德/福莫特罗或莫米松/福莫特罗)之外的任何其它吸入用类固醇;全身或眼部用类固醇;除氟替卡松/沙美特罗组合疗法中按规程施用的沙美特罗成分之外的任何LABA;除上文所列之外任何其他ICS/LABA联合产品;任何吸入的抗胆碱能药物(如异丙托溴铵或噻托溴铵);甲基黄嘌呤(茶碱,氨茶碱);色原酮(cromones);抗IgE疗法;脂加氧酶抑制剂;和白三烯受体拮抗剂或白三烯合成抑制剂。

[0147] C. 处理的功效

[0148] 本研究的主要终点是按照以下任何定义的哮喘急性加重的发生:(1)连续两天早间峰值呼气流速(PEF)自基线减少30%或更多;或(2)连续两天在24小时内额外的6次或更多次(与基线相比)沙丁胺醇或左沙丁胺醇缓解喷雾;或(3)哮喘恶化,如由研究者确定的,需要:全身性(口服和/或胃肠外)类固醇治疗,或(b)ICS增加≥在从研究中断之前接受的最后一个剂量的4倍,或(c)住院治疗。

[0149] 研究的次要终点包括下列参数自基线的均值变化:(1)每次访视时测量的1秒用力呼气容积(FEV1),以升计;(2)每日测量的早间和晚间峰值呼气流速(AM PEF和PM PEF),以升/分钟计;(3)每日沙丁胺醇/左沙丁胺醇使用,以吸入数/日计;(4)每次访视时的五项哮喘控制问卷(ACQ5)评分;和(5)每日测量的夜间苏醒(每夜的次数),以及(6)22项目鼻窦-鼻腔结果测试(SNOT-22),在基线和治疗结束时(在第12周)评估,以评价上气道症状。次要终点还包括具有如下定义的复合哮喘事件的患者的比例:连续两天早间PEF自基线减少30%或更多,同时连续两天与基线相比在24小时内额外的沙丁胺醇或左沙丁胺醇缓解喷雾。PEF、ACQ5、哮喘症状评分、夜间苏醒,以及缓解用药记录在电子日记中。平均每日夜间苏醒,范围从0-10次,以前7天的平均计。早间和晚间的哮喘症状评分由未经验证的患者报告的评估结果构成,该结果基于一个5分制利克特式量表评定,评分越高表明结果越不好(表2)。患者每天记录总体症状评分两次,在PEF测量之前进行。数据作为指定的时间点之前7天的平均值描述。

[0150] 表2哮喘症状评分评估

A)早间症状评分:

- 0=没有哮喘症状，整夜安睡
1=睡眠良好，但在早间有不适。没有夜间苏醒
2=由于哮喘苏醒过一次(包括早醒)
3=由于哮喘苏醒过数次(包括早醒)
4=睡眠差，由于哮喘几乎整夜未眠

[0151]

B)晚间症状评分:

- 0=很好，没有哮喘症状
1=一次喘鸣、咳嗽、或呼吸困难发作
2=超过一次喘鸣、咳嗽、或呼吸困难发作，不干扰正常活动
3=一天中大多时候喘鸣、咳嗽、或呼吸困难，在一定程度上干扰正常活动
4=哮喘非常糟糕。无法如常进行日常活动

[0152] D. 不良事件监测

[0153] 在整个研究过程中通过监测不良事件和严重不良事件评估安全性。

[0154] 不良事件 (AE) 是在被施用药物产品的受试者或临床研究对象中发生的任何不利的医学事变。因此AE可以是在时间上与使用医药产品相关的任何不利的和非预期的征候(包括异常的实验检查所见)、症状、或疾病,不管是否被认为与该药物(研究)产品有联系。AE还包括:预先存在的状况的任何在时间上与使用研究药物相关的恶化(即,任何临床显著的频率和/或强度变化);研究者认为有临床显著性的实验检查所见异常;以及任何不利的医疗事件。

[0155] 严重不良事件 (SAE) 是这样的不利医学事件,其在任何剂量下导致死亡、危及生命、需要住院治疗或延长住院时间;导致持续或显著的失能/机能不全;是先天性异常/出生缺陷;或者是重要的医学事件。

[0156] E. 统计方法

[0157] 对于经历哮喘加重的患者的比例的主要分析,用逻辑斯蒂回归模型比较SAR组与安慰剂。该模型包括治疗条件 (terms of treatment) 和分层因素 (在先的ICS/LABA组合疗法剂量)。主要分析基于修正的意向治疗 (mITT) 群体进行,该群体包括接受了至少一个剂量的mAb1的所有随机化患者。还采用分层卡方检验来佐证主要分析。

[0158] 对于次要功效终点,除了SNOT-22之外,自基线的变化均使用重复测量的混合效应模型 (MMRM) 的方法进行分析。该模型包括直至第12周的自基线的变化值作为响应变量,和治疗因素 (固定效应),分层因素,访视,治疗/访视互作 (treatment-by-visit interaction),基线值,以及基线/访视互作 (baseline-by-visit interaction)。从该混合效应模型得出对第12周时自基线的改变 (change from baseline at week 12) 的治疗比较 (treatment comparisons) 的统计推论。SNOT-22自基线的改变使用协方差分析 (ANCOVA) 进行分析,利用治疗结束时的测量所得 (end of treatment measurements) 来插补缺失的数

据。使用MMRM模型以事后方式对药效学效应进行了评估。没有就多重性进行调整,因为只有一个主要终点和分析。安全性变量,包括不良事件、实验室参数、生命体征、ECG、临床实验室观察和体检,使用描述性统计进行总结。

[0159] 人口统计学和临床特征用描述性特征加以概括。次要变量和药效学变量的作图以自基线的随时间平均改变加标准误差的形式呈现。源自MMRM分析的治疗效果比较是基于在第12周时自基线的最小二乘均值变化(95%置信区间[CI])。

[0160] F. 结果

[0161] 所有完成或中止了本研究治疗阶段的104例随机化患者(来自筛选的491例)的观察结果总结如下。所有随机化患者均被暴露于研究治疗,并包括在mITT群体中。各组之间的基线特征相似。人口统计学和临床特征在两组(表3)之间也相似。如上所述,患者或者用每周一次300mg mAb1皮下处理,或用安慰剂处理。分别有86.5%的mAb1患者和67.3%的安慰剂患者完成了研究治疗期。中止的最常见的原因是缺乏功效,这在安慰剂中的频率(21.2%)比mAb1中(1.9%)高。

[0162] 表3.各治疗组的基线人口统计学和临床特征*

变量	安慰剂 (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
年龄(岁)	41.6 ± 13.1	37.8 ± 13.2
男性数目(%)	26 (50.0)	26 (50.0)
种族或民族(%)		
白人	38 (73.1)	45 (86.5)
黑人或非洲裔美国人	9 (17.3)	5 (9.6)
亚洲人	3 (5.8)	1 (1.9)
其他	2 (3.8)	1 (1.9)
体重指数		
均值(kg/m ²)	31.6 ± 7.0	31.3 ± 8.0
≥ 30, 数目(%)	25 (48.1)	24 (46.2)
哮喘持续时间(年)	26.9 ± 14.8	24.2 ± 12.6
前 2 年中的哮喘加重次数	1.4 ± 1.3	1.4 ± 1.0
[0163] 在先 ICS/LABA 组合疗法剂量, 数目(%)		
高剂量	41 (78.8)	42 (80.8)
低剂量	11 (21.2)	10 (19.2)
血液嗜酸性粒细胞(x10 ⁻⁹ /l)	0.47 ± 0.21	0.55 ± 0.19
FEV ₁ (l)	2.54 ± 0.66	2.47 ± 0.65
FEV ₁ (预测值的%)	72.0 ± 12.7	72.0 ± 12.6
PEF (l/min)		
早间	406.9 ± 110.7	393.0 ± 101.1
晚间	416.6 ± 116.8	414.6 ± 102.3
ACQ5 分数	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.5
哮喘症状分数		
早间	0.73 ± 0.63	0.75 ± 0.81
晚间	1.12 ± 0.73	0.92 ± 0.71
每日夜间苏醒次数	0.21 ± 0.50	0.44 ± 0.80
SNOT-22	26.2 ± 15.6	30.9 ± 14.8

变量	安慰剂 (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
[0164]	沙丁胺醇或左沙丁胺醇吸入次数/24 小时期间	2.0 ± 1.8
	FeNO (ppb)	35.0 ± 27.1
	TARC (pg/ml)	470.5 ± 204.7
	嗜酸细胞活化趋化因子-3 (pg/ml)	117.3 ± 349.2
	IgE (IU/ml)	694.7 ± 1837.8
		657.7 ± 1482.3

[0165] *正负值是平均值±标准差,除非另有说明。ACQ5表示哮喘控制问卷(5问题版), FeNO呼出气一氧化氮分数, FEV₁ 1秒用力呼气容积, IgE免疫球蛋白E, PEF峰值呼气容积, SNOT-22 22项目鼻腔鼻窦结果测试, TARC胸腺和活化调节趋化因子。

[0166] (i) 主要功效终点

[0167] 安慰剂和mAb1治疗组中哮喘加重的发生率示于表4中。

[0168] 表4:mITT群体中哮喘加重的发生率

0169]		安慰剂 (N=52)	mAb1 (N=52)
	无哮喘加重的患者	29 (55.8%)	49 (94.2%)
	有哮喘加重的患者	23 (44.2%)	3 (5.8%)
	对安慰剂的优势比 (95%CI)	--	0.077 (0.021, 0.279)

[0170] 在整个治疗期间共有26例哮喘加重,没有患者由于哮喘加重住院。在安慰剂组中有23例患者(44.2%)经历了哮喘加重,而mAb1治疗组中只有3例(5.8%)经历了哮喘加重。优势比是0.077(p<0.0001),相对风险降低大约是87%。

[0171] 在这项研究中经历的26例哮喘加重中,9例被认为是严重的,表现为需要以至少4倍于事件前所摄取的剂量的全身皮质类固醇或吸入皮质类固醇的形式进行立即干预。重度哮喘加重的发生率的总结示于表5中。

[0172] 表5:mITT群体中重度哮喘加重的发生率

0173]		安慰剂(N=52)	mAb1 (N=52)
	无哮喘加重的患者	29 (55.8%)	49 (94.2%)
	有严重哮喘加重的患者	8 (15.4%)	1 (1.9%)
0174]		安慰剂(N=52)	mAb1 (N=52)
	有不严重的哮喘加重的患者	15 (28.8%)	2 (3.8%)

[0175] 如表5所示,在安慰剂组中观察到8例重度哮喘加重,而在mAb1治疗中组只观察到1例重度哮喘加重。安慰剂组的其余15例哮喘加重和mAb1组的其余2例哮喘加重满足加重的基于早间PEF降低和/或沙丁胺醇/左沙丁胺醇使用增加的规程定义。在积极治疗组中,在研究的全过程中均观察到了所有参数的相对于基线的持续改善,即使撤出了类固醇。

[0176] 表6:加重事件

	后果	安慰剂 (N = 52)	mAb1 (N = 52)
[0177]	连续两天在 24 小时期间内早间 PEF 自基线减少 ≥ 30%	10* (19.2)	1 (1.9)
	连续两天在 24 小时期间内 ≥ 6 次额外的沙丁胺醇/左沙丁胺醇吸入	10 (19.2)	1 (1.9)
	全身性类固醇治疗	5 (9.6)	1 (1.9)
	ICS 自前一剂量增加至 ≥ 4 倍	3 (5.8)	0
	住院	0	0

[0178] *4例安慰剂患者符合PEF和全身性类固醇治疗标准二者,1例安慰剂患者符合PEF和额外的沙丁胺醇/左旋沙丁胺醇使用二者。

[0179] 使用mAb1时,加重前时间(time to exacerbation)较长,且加重的风险相对于安慰剂降低(风险比0.10;95%CI:0.03,0.34;P<0.001)。采用Kaplan-Meier曲线对哮喘加重前时间的分析表明,mAb1治疗的作用随时间推移持续存在,包括在8周之后,此时患者由于类固醇停药而处于较高的发生加重的风险中。

[0180] 只有1名来自安慰剂组的患者发生了复合哮喘事件。复合哮喘事件定义为连续2天早间PEF自基线减少30%或更多,并且连续2天在24小时内≥6次额外的(相比于基线)沙丁胺醇或左沙丁胺醇缓解喷雾。

[0181] (ii) 其他疗效终点

[0182] 在每次访视时对每名患者评估肺功能参数(FEV1, AM PEF和PM PEF)、基于哮喘症状的终点(ACQ评分,夜间苏醒)、和沙丁胺醇的使用。此外,SNOT-22评分在基线和治疗结束时进行评估。对于所有参数,将基线和第12周(LOCF)的均值以及治疗组之间的平均差异(对SNOT-22为ANOVA模型)总结在表7中。在表7中,标为“与安慰剂相比的差异”的列反映自基线的经安慰剂校正的值,其考虑了观察到的参数的值的改变,与该参数在安慰剂治疗组中观察到的改变相比较。

[0183] 表7:肺功能的次级参数和症状评分

	N	基线均值 (SD)	最小二乘均值改变(SD)	与安慰剂相比的差异	p 值
FEV1 (L)					
安慰剂	52	2.54 (0.66)	-0.22 (0.06)	--	
mAb1	52	2.47 (0.65)	0.05 (0.06)	0.27 (0.11, 0.42)	0.0009
AM PEF (L/min)					
安慰剂	52	406.9 (110.7)	-20.7 (9.1)	--	
mAb1	51	393.0 (101.1)	13.9 (8.8)†	34.6 (10.6, 58.5)	0.0051
PM PEF (L/min)					
[0184] 安慰剂	51	416.6 (116.8)	-18.4 (8.9)†	--	
mAb1	52	414.6 (102.3)	4.3 (8.5)	22.7 (-0.7, 46.0)	0.0567
沙丁胺醇使用(喷雾/日)					
安慰剂	52	2.0 (1.8)	0.7 (0.3)	--	
mAb1	50	2.2 (2.4)	-1.3 (0.3)‡	-2.0 (-2.9, -1.2)	<0.0001
ACQ 评分					
安慰剂	52	2.08 (0.52)	-0.27 (0.16)	--	
mAb1	52	2.09 (0.46)	-1.00 (0.16)	-0.73 (-1.15, -0.30)	0.0011
夜间苏醒(次数/夜)					
安慰剂	52	0.2 (0.5)	0.1 (0.1)	--	
mAb1	52	0.4 (0.8)	-0.2 (0.1)	-0.2 (-0.5, -0.0)	0.0518
SNOT22 平均评分					
[0185] 安慰剂	51	26.24 (15.62)	0.23 (2.15)†	--	
mAb1	50	30.92 (14.77)	-8.26 (2.20)‡	-8.49 (-13.96, -3.03)	0.0027

[0186] †51例患者至少有1次基线后评估。

[0187] ‡50例患者至少有1次基线后评估。

[0188] mAb1治疗导致FEV1在第1周自基线显著改变,该改变保持到第12周,即使LABA和ICS撤药,其中FEV1在第5周在与LABA撤药同时有较小下降。对于早间PEF观察到类似的改善,但晚间PEF改善较少。FEV1自基线到12周的最小二乘(LS)均值改变为:安慰剂-0.22L, mAb1组0.05L。(p=0.0009)。

[0189] 两个治疗组的ACQ5评分在第1周均有提高。然而,虽然mAb1在第1周到第4周之间改善ACQ5更多,但安慰剂效应稳定化,保持该差异直到第12周。

[0190] 安慰剂的早间症状评分从基线至第12周上升。在mAb1的情况下,最初有下降,该下降保持在基线以下直到第12周。夜间哮喘症状评分观察到类似的模式(可变性更大)。

[0191] 安慰剂组的夜间苏醒稳定到第6周,然后从第6周至第12周增加。与此相反,mAb1组中到第1周为止夜间苏醒减少,并保持相对于基线改善直到第12周。

[0192] 沙丁胺醇/左沙丁胺醇使用的改变与其他次要终点相似:对于安慰剂,最初下降,随后向基线回复。而对于mAb1,最初的下降随时间推移而保持。

[0193] 各SNOT-22值之间在基线有不显著的差异,安慰剂组平均评分26.24,mAb1平均评分39.02。在第12周时,LS平均改变在安慰剂组为0.23分的轻微增加,而在mAb1组为8.26分的平均减少(改善)。这代表mAb1组提高幅度为8.49分($p=0.0027$)。

[0194] 表8.次要终点

[0195]	后果	安慰剂 (N = 52)	mAb1 (N = 52)	相对安慰剂的差异 (95% CI)**	P 值
	12 周时的 Kaplan-Meier	46.0 (31.8, 60.2)	5.8	0.10 (0.03 至 0.34)	<0.001

[0196]	估计值		(0.0, 2.1)		
	基线到第 12 周的早间 哮喘症状评分改变	0.3 ± 0.1	-0.4 ± 0.1	-0.7 (-0.9 至 -0.4)	<0.001
	基线到第 12 周的晚间 哮喘症状评分改变	0.1 ± 0.1	-0.6 ± 0.1	-0.7 (-0.9 至 -0.4)	<0.001

[0197] 表9.从基线的变化,在第12周的SNOT-22项目相关的上气道疾病。

[0198]	SNOT-22 子量表	最小二乘平均改变± 标准误差		相对安慰剂的差异 (95% CI)	P 值
		安慰剂 (N = 52)	mAb1 (N = 52)		
	需要擤鼻涕	-0.25 ± 0.17*	0.95 ± 0.17†	-0.70 (-1.13, -0.26)	0.002
	鼻腔阻塞	-0.20 ± 0.19*	-0.94 ± 0.19†	0.75 (-1.22, -0.28)	0.002
	嗅觉/味觉减退	0.04 ± 0.18*	-1.13 ± 0.18†	-1.16 (-1.62, -0.71)	< 0.001

[0199] 分别有*51和†50例患者至少有1次基线后评估

[0200] 对于所有的次要终点,第12周测量所得均有利于mAb1治疗,而且是显著的,除了晚间PEF和夜间苏醒(表7、8)。也观察到了mAb1的与上气道疾病相关的3个SNOT-22项目显著改善(表9)。

[0201] (iii) 安全性

[0202] mAb1普遍安全且耐受良好。40名(76.9%)名安慰剂治疗的患者和42名(80.8%)mAb1治疗的患者类似地报道了治疗后出现的不良事件(TEAE)(表10)。TEAE是非特异性的,强度一般为轻到中度,大多数到研究结束时已复原。观察到mAb1与安慰剂相比下列TEAE的报告有所增加:15名(28.8%)mAb1患者和5名(9.6%)安慰剂患者报告了注射部位反应;7名(13.5%)mAb1患者和2名(3.8%)安慰剂患者报告了鼻咽炎;6名(11.5%)mAb1患者和3名(5.85)安慰剂患者报告了头痛,且有4名(7.7%)mAb1患者和1名(1.9%)安慰剂患者报告了

恶心。

[0203] 表10. 不良事件。

[0204]	不良事件	安慰剂 (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)	
		患者数(%)		
	任何不良事件	40 (76.9)	42 (80.8)	
	任何严重不良事件	3 (5.8)	1 (1.9)	
	由于不良事件中止研究	3 (5.8)	3 (5.8)	
	死亡	0	0	
	最常见的 AE*			
	注射部位反应†	5 (9.6)	15 (28.8)	
	鼻咽炎	2 (3.8)	7 (13.5)	
[0205]	上呼吸道感染	9 (17.3)	7 (13.5)	
	头痛	3 (5.8)	6 (11.5)	
	恶心	1 (1.9)	4 (7.7)	
	节肢动物叮咬	0	3 (5.8)	
	肌肉痉挛	0	3 (5.8)	
	鼻充血	1 (1.9)	3 (5.8)	
	皮疹	1 (1.9)	3 (5.8)	
	荨麻疹	0	3 (5.8)	
	病毒性上呼吸道感染	0	3 (5.8)	

[0206] *任何治疗组中根据优选术语≥3名病人

[0207] †注射部位反应包括报告为如下的事件:注射部位疼痛,注射部位反应,注射部位红斑,注射部位皮疹,注射部位水肿,注射部位荨麻疹,注射部位皮炎,注射部位炎症,注射部位结节,注射部位瘙痒和注射部位肿胀。

[0208] 没有研究期间死亡的报告。在4例报告为治疗后出现的严重不良事件(SAE)中:1例mAb1患者经历双相情感障碍,3例安慰剂患者经历哮喘的SAE,伴有肺炎、枪伤左气胸(gunshot wound with left pneumothorax),和右脚踝骨折。这些SAE均被认为与mAb1有关,并且除了最近的踝骨折之外,它们全部到研究结束时恢复。没有死亡病例。

[0209] 共6例患者由于TEAE中止研究:mAb1组中3例(双相情感障碍,哮喘加喘鸣,和血管性水肿),安慰剂组中3例(上呼吸道感染,银屑病和哮喘)。血管性水肿的TEAE在一名42岁的非洲裔美国人女性中在第九次研究治疗后发生,表现为在注射部位观察到的和远离注射部位的瘙痒、遍及(popular)皮疹。其持续了一个星期,并在中止研究治疗、泼尼松和苯海拉明

治疗后解决。它被认为是与治疗相关的。在此AE之前,在第一和第六研究治疗剂量后有轻度皮疹。

[0210] 在任何治疗组内发生于≥3名患者的最常见AE中(表10),注射部位反应、鼻咽炎、恶心和头痛在mAb1组发生比在安慰剂组更频繁。任一组中均没有报告临床生命体征、体检、临床实验室所见或心电图所见的显著变化。

[0211] G. 结论

[0212] 观察到肺功能和其他哮喘控制参数显著改善。功效很早就观察到,而且即使背景疗法撤出而仍然持续。观察到持续性中度至重度哮喘伴有嗜酸性粒细胞增多的患者在用每周一次300mg mAb1治疗12周之后的主要终点哮喘加重发生率(5.8%)相比于安慰剂(44.2%)相对降低大约87%(p<0.0001)。如表7所示,观察到治疗与安慰剂相比在肺功能参数(FEV1, PEF AM)、哮喘症状评分(ACQ)和沙丁胺醇使用方面获得了临上有意义的且统计学显著(无多重性调整)的改善。PEF PM(p=0.0567)和夜间苏醒(P=0.0518)观察到积极的趋势。SNOT-22评分也观察到统计学显著(无多重性调整)的改善。在积极治疗组中,所有参数在研究全过程中均观察到相对于基线的持续的改善,即使LABA和ICS撤出,mAb1普遍安全且得到了良好的耐受。

[0213] 实施例2:生物标志物研究

[0214] 对从参加mAb1临床试验的受试者(见上文实施例1)采集的样品进行生物标志物分析。具体地,在基线以及研究治疗开始之后的不同时间点,测量来自患者的样品中与TH2炎症有关的血清/血浆生物标志物,如胸腺和活化趋化因子(TARC; CCL17),免疫球蛋白E(IgE),嗜酸细胞活化趋化因子-3,骨膜素,癌胚抗原(CEA),YKL-40和血液嗜酸性粒细胞。评估这些生物标志物的基线水平对治疗响应的潜在预测价值。此外,测定作为支气管炎症生物标志物的呼出气NO量(FeNO),以及诱导的痰嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞。呼出气一氧化氮分数评估在肺活量测定之前、在禁食至少1小时之后进行,使用NIOX仪(Aerocrine AB, Solna Sweden)。使用混合模型分析生物标志物,从模型得出的最小二乘均值报告如下。

[0215] 在研究第1、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、和78天(即,12次每周一次的剂量)对哮喘受试者(N=104)皮下施用mAb1(300mg)或安慰剂(见上文实施例1)。用于生物标志物分析的样品是在第0、1、4、8和12周从用抗体和安慰剂治疗的受试者收集的。抗原特异性IgE的检测使用Phadiatop®测试。

[0216] TARC、嗜酸细胞活化趋化因子-3和IgE响应于安慰剂保持不变。与此相反,在用mAb1治疗的患者中在一周内观察到TARC(平均改变%:-22.7%对+0.3%;p=0.0003)和嗜酸细胞活化趋化因子-3(平均改变%:-39.62%对+12.69%;p<0.0001)的迅速减少,并一直持续到第12周:TARC:-26.0%对+7.6%安慰剂(P=0.0005);嗜酸细胞活化趋化因子-3:-45.67%对+5.13%安慰剂(p<0.0001)。

[0217] TARC水平在暴露于皮下施用的300mg mAb1一周内发生应答。TARC水平在mAb1治疗的受试者中在基线水平的大约50%处达到平台,与ICS撤出无关。数据提示TARC表达比FEV1改变(后者与ICS停药[4周后]平行下降)更直接地与IL-4R信号传导相关,并且,阻断IL-4R可诱导朝向TH1特征的移动,与例如施用IFN γ 时观察到的一样。有可能使用TARC(以及例如CXCL10)来滴定mAb1剂量,特别是对需要长期治疗、且处于TH1型免疫疾病风险中的患者而言。

[0218] 总血清IgE也在mAb1治疗后降低。与TARC应答相比,总血清IgE应答更不均一且更延迟。平均值(SD)的基线IgE水平分别为安慰剂组694.68IU/L(1837.82)(n=52)、mAb1组657.66(1482.25)(n=52),而中位数为安慰剂组169.95、mAb1组206.15。尽管有这种非均一性,但在mAb1暴露患者中观察到与安慰剂组相比IgE的下降的趋势——然而仅从第4周开始。血清IgE在mAb1组与安慰剂相比显著降低(平均改变%:-10.1%对+13.5%;p=0.0325),从第4周开始,并持续减少,直到第12周(平均改变%:mAb1为-36.8%,而安慰剂为-5.5%,p<0.0001)。

[0219] FeNO、TARC、嗜酸细胞活化趋化因子-3、和IgE在第12周自基线和相对安慰剂的改变都有利于mAb1(所有p<0.001)(表11)。YKL-40和CEA均未观察到相比基线或不同处理之间的差异。

[0220] 表11.药效学终点在12周从基线的百分比改变。

后果	最小二乘平均百分比 改变±标准误差		p 值
	安慰剂 (N = 52)	mAb1 (N = 52)	
FeNO	35.0 ± 10.8	28.7 ± 11.2	< 0.001
TARC	7.6 ± 6.9	-26.0 ± 6.9	< 0.001
嗜酸细胞活化趋化因子-3	5.1 ± 4.7	-45.7 ± 4.7	< 0.001
IgE	5.5 ± 3.6	-36.8 ± 3.6	< 0.001
血液嗜酸性粒细胞	2.7 ± 15.8	41.6 ± 15.7	0.078

[0221] 骨膜素的水平有一短暂的下降,而后随着LABA/ICS撤出有增加。mAb1的施用延迟了该增加,但没有阻止该增加超过基线。对CEA和YKL-40没有观察到一致的治疗效应。血液嗜酸性粒细胞的数目到第6周为止保持不变,但随后在第8和第12周增加。安慰剂组整个治疗过程中外周血嗜酸性粒细胞数没有改变。处理之间的差异不显著,只有在少数mAb1处理的患者中由更大的血液嗜酸性粒细胞升高驱动了边界增加。多数患者中几乎未观察到或未观察到上升。

[0222] 表12.达到血液嗜酸性粒细胞水平的变化阈值的患者的比例。

患者数(%)	嗜酸性粒细胞的变化	
	安慰剂(n = 52)	mAb1 (n = 52)
> 15%减少	13 (30.2)	21 (47.7)
15%减少-0%变化	7 (16.3)	6 (13.6)
0%-15%增加	8 (18.6)	4 (9.1)
15% - 100%增加	13 (30.2)	6 (13.6)
100% - 200%增加	2 (4.7)	3 (6.8)
> 200%增加	0	4 (9.1)

[0223] 由于在研究全过程中只有3名mAb1患者出现了哮喘加重,无法针对基线生物标志物水平和哮喘加重之间的关联作出结论。

[0224] mAb1处理也伴随着第4周时FeNO自基线的显著下降,且FeNO保持低于基线直到第12周,无论ICS撤出(第12周时的平均%变化:mAb1-28.7对安慰剂35.0;p<0.0001)。与此相

反,安慰剂FeNO值保持稳定直到第8周,随后在第12周在ICS撤出的同时发生增加。

[0227] 第12周时的1秒用力呼气容积 (FEV₁) 的改善与FeNO水平降低显著相关 ($r = -0.408$, p 值 = 0.009)。同样,AM-PEF和PM-PEF的改善与FeNO降低相关。其他与FeNO的相关性不显著。见表13。

[0228] 表13.FEV₁和PD终点之间的相关性。

	后果	相关性	p 值
[0229]	FeNO	-0.408	<0.009
	TARC	-0.248	0.10
	嗜酸细胞活化趋化因子-3	-0.146	0.34
	IgE	-0.279	0.06
	血液嗜酸性粒细胞	0.165	0.28

[0230] 基线嗜酸性粒细胞对FEV1第12周自基线的变化的散点图分析似乎未提示基线嗜酸性粒细胞与治疗效果的关联,治疗效果以研究人群中FEV1在第12周时从基线的变化来度量(基线嗜酸性粒细胞 ≥ 0.3 千兆/L)。基线嗜酸性粒细胞与ACQ降低和沙丁胺醇/左沙丁胺醇使用减少相关。在基线的YKL-40和骨膜素与ACQ降低相关。

[0231] 第12周时FEV1自基线的变化被ICS撤出(从第4周起)所加剧。类似的分析并没有提示研究群体(基线嗜酸性粒细胞 ≥ 0.3 千兆/L)中基线TARC或IgE与第12周时FEV1自基线的变化之间的关联。

[0232] H. 总结

[0233] 这些结果表明,mAb1在成人哮喘患者中显著降低与Th2炎症相关的血清生物标志物(TARC、嗜酸细胞活化趋化因子-3和IgE) 和与支气管炎相关的血清生物标志物(FeNO)。FeNO降低与FEV₁改善之间的相关性提示在中度至重度的不受控哮喘中IL-4/IL-13介导的抗炎活性和肺功能的改善之间有关系。

[0234] 实施例3.在具有双侧鼻息肉症和鼻窦炎慢性症状的患者中皮下施用抗IL-4R抗体(mAb1)的临床试验

[0235] A. 研究目标和概览

[0236] 实施例1中所述的mAb1对SNOT-22测试的积极影响提示抗IL-4R抗体可能对治疗鼻息肉症也有效。此外,鼻息肉最常见的是由嗜酸性粒细胞/TH2驱动的,而mAb1显著降低了与Th2炎症相关的标志物(见实施例2)。因此设计了一项临床试验来测试mAb1对鼻息肉症的治疗效果。

[0237] 进行一项随机化双盲2期安慰剂对照2臂研究来评价mAb1在具有双侧鼻息肉症和鼻窦炎慢性症状的患者中每周一次(QW)皮下(SC)施用16周。该研究的主要目的是通过评估内窥镜检鼻息肉评分并与对照比较来评价mAb1在治疗双侧鼻息肉症(NP)中的功效。本研究的次要目的包括在具有双侧鼻息肉症的患者中就如下项目评估mAb1:鼻窦炎症状、计算机断层摄影(CT)扫描改变,具有并存的哮喘的患者亚组中的鼻息肉评分,安全性和耐受性,基于TH2生物标志物的抑制的药效学应答,mAb1在血清中的浓度,针对mAb1的免疫应答(抗药物抗体(ADA)),和mAb1在患者报告的后果及生活质量(QoL)量表中的影响。

[0238] mAb1与糠酸莫米松鼻喷雾剂(MFNS)同时施用。此外,NP与哮喘、阿司匹林/非甾体抗炎药(NSAID)高敏感性及既往手术有高并存性,因此患者如果不表现任何下述的排除标

准则允许参加研究。将大约56名患者随机分配到2个组中,每组28名患者。为了保证研究中纳入至少28名具有共存的哮喘的患者,当随机分配了大约28名无哮喘的患者时,停止招募没有共存哮喘的NP患者。患者和研究者对治疗组的分配都是不知情的。

[0239] 治疗将由三个时期组成:1)4周接受MFNS的筛选导入期(第1次访视);(2)16周的随机化mAb1或安慰剂治疗期(第2-18次访视);和(3)16周的治疗后期,用于测定药动学、免疫原性、安全性和功效(第19-22次访视)。研究的最长持续时间可达36周。

[0240] 主要终点是第16周时双侧鼻息肉评分(NPS)自基线的变化。

[0241] 还要测量多种次要终点以更全面地评估mAb1的功效。该研究会在CT扫描中探查鼻息肉症和相关鼻窦炎症的改善,并考察状况特异性问卷和一般医疗问卷的改善,以更好地了解重度鼻息肉症对受试者的生活质量(QOL)的影响。

[0242] 这些终点,连同解释性亚组分析和生物标志,将提供关于mAb1在NP及其子集中减少鼻息肉评分和改善症状的治疗价值的信息。还会通过4个月的治疗后评估期探索该效应的可持续性。

[0243] 300mg QW剂量给药方案预期将会饱和表观目标介导清除水平(apparent target mediated clearance level)(10-15mg/L)。先前在哮喘和皮炎中进行了两项概念证明研究来测试该方案,显示了统计学上显著的、临幊上相关的应答(见例如,上文的实施例1,USSN 61/805797和USSN 61/816191)。第一剂将使用600mg的负荷剂量,以实现更快的稳态浓度。支持该负荷剂量范围的是先前在日本人健康受试者中进行的研究中展示的最高负荷剂量(600mg)的可接受安全性概貌。

[0244] 此外,考虑到600mg负荷剂量之后的C_{max}在70mg/L左右,且300mg QW稳态谷浓度(C_{trough})为150mg/L左右,建议的给药方案(即600mg负荷剂量,然后是300mg QW)之后的C_{max}将会低于12mg/kg IV给药的均值C_{max}(421mg/L),在健康受试者中测试得到良好耐受的最高单一剂量,这进一步使人相信该给药方案会具有可接受的安全性概貌。

[0245] 患者纳入标准包括(i)在筛选前至少8周时间,被医师内窥镜诊断为双侧鼻息肉症(即,虽然完成了在先的INCS(鼻内用皮质类固醇)治疗,对两个鼻孔,双侧鼻息肉评分至少为5(最大评分为8),且每个鼻孔至少2分),和(ii)鼻窦炎的慢性症状,即在筛选前存在下述症状中的至少两种:鼻堵/鼻塞/鼻充血或流鼻涕(前/后鼻滴涕)、面部疼痛/压力;和嗅觉减退或丧失。

[0246] 对于符合上述标准的患者,按下述排除标准进行筛选:年龄<18或>65岁;有任何技术/管理上的原因而无法将患者随机分配到研究中;先前参加过mAb1的任何临床实验;SNOT22评分<7;在筛选前2个月内或者5个半寿期的时间内(以长者为准)接受过任何其他研究药物或本研究的禁用疗法;在筛选前2个月或1个月内接受过口服皮质类固醇(OCS)或鼻内用皮质类固醇滴剂,或预定在研究期内接受OCS以治疗另一症候;用mAB或免疫抑制疗法治疗;在第1次访视130日内用抗免疫球蛋白E(IgE)疗法(例如奥马珠单抗)治疗;对于在第1次访视前没有接受≥30日的连续治疗的患者,用白三烯拮抗剂/调节剂治疗;在第1次访视前3个月内开始变应原免疫疗法或计划在筛选期或随机化治疗期内开始疗法;在筛选前六个月内的任何鼻手术或在过去接受过多于5次鼻窦手术,其中最大的两次是改变鼻侧壁结构的手术;或者有导致无法对患者评价主要功效终点的状况/同时疾病(例如上颌窦后鼻孔息肉;可能阻塞至少一个鼻孔的鼻中隔偏倚);筛选时或筛选前的2周中有急性鼻窦炎、鼻感

染或上呼吸道感染；正在进行的药物性鼻炎；丘-施二氏综合征，杨氏综合征，卡塔格纳氏综合征或纤毛运动障碍综合征，囊性纤维化；提示变应性真菌性鼻鼻窦炎的体征或CT扫描）。具有并存的哮喘的患者如果有下列情况则予以排除：患者的用力呼气体积(FEV1)为60%或更低；在筛选前的3个月内发生了加重，需要全身性(口服和/或胃肠外)类固醇治疗或需要收治入院(>24)以治疗哮喘；或者患者正在接受高于1000 μg 氟替卡松或等效量的吸入用皮质类固醇的剂量。其他排除标准包括：患者预期寿命短(小于6个月)；患者同时正在接受本研究禁用的治疗；怀孕的妇女或意图在研究期间怀孕的女性；或哺乳期内的女性。其他排除标准包括同时存在的严重疾病(例如活动性和非活动性的肺结核，糖尿病，等等)；确诊的活跃的寄生物感染；疑似寄生物感染或寄生物感染高危；人免疫缺陷病毒(HIV)感染史或第1次访视时HIV筛查阳性；急性或慢性感染的证据；已知或疑似的免疫抑制，包括机会性感染(例如结核病、组织胞浆菌病、利斯特菌病、球孢子菌病、肺孢子虫病，曲霉病)，虽然感染已消退；第1次访视前12周内活疫苗接种(live vaccinations)或者计划在研究期间进行接种；患有活动性自身免疫病的患者或使用免疫抑制疗法治疗自身免疫病(例如桥本氏甲状腺炎，格雷夫斯病，炎性肠病，原发性胆汁性肝硬化，全身性红斑狼疮，多发性硬化，寻常性银屑病，类风湿性关节炎)的患者；在第1次访视时乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎核心抗体(HBcAb)或丙型肝炎抗体阳性或未定的患者；符合肝损伤相关标准(例如隐伏的肝胆疾病，或ALT>3ULN)的患者。

[0247] B. 研究治疗

[0248] 研究产品：不同浓度的无菌mAb1在5mL玻璃小瓶中提供。每个小瓶含有2mL的可抽出体积：150mg/mL溶液(300mg剂量/2mL)。无菌安慰剂在完全一致的玻璃5mL小瓶中提供，其中每个小瓶含有2mL的可投用体积。

[0249] mAb1每7±2日(QW)施用。mAb1给药之间相隔≥5日以防止过量给药。在第2次访视(V2)，进行2次注射。在V2之后，在整个随机化治疗期内在研究点每周一次进行mAb1注射。mAb1在临床程序和采血后施用。在每次施用后监测患者至少1小时以观察有无局部注射或超敏反应的征象或症状。皮下注射的部位在腹部的四个象限(回避脐部和腰部区域)或上股部之间轮换，以使得连续两次/两周不在同一部位注射。

[0250] 在研究全程中受试者每天用电子日记记录每天MFNS的使用情况。糠酸莫米松(NASONEX®)为50微克/作动鼻喷雾剂，装在含有18g(140次作动)的产品制剂的瓶中。

[0251] 筛选期：在筛选之前，受试者必须保持稳定剂量的鼻内用皮质类固醇(INCS)，在第1次访视之前历时≥2月。如果受试者在筛选访视之前在使用MFNS之外的替代INCS产品，在V1时患者改为使用MFNS。在V1之后，所有患者将进入4周的导入期，其间他们将接受MFNS：2次作动(50 μg /次)每个鼻孔每日两次(BID)(每日总剂量400 μg)，除非他们对BID INCS不耐受，在后一情况下他们可以继续进行较低剂量(QD)方案。为了被接纳参与研究，患者在筛选前应具有下述症状中的至少两种：鼻堵/鼻塞/鼻充血或流鼻涕(前鼻/后鼻滴涕)；+/-面部疼痛/压力或+/-嗅觉减退或丧失。

[0252] 治疗期：治疗期将如表14中显示的研究流程图所示来进行。

[0253] 表14

[0254]

	筛选期	随机化治疗期																	治疗后期		
		RDN																E O T ^a			E O S
访视	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
周(日)	W-4 (D-28)	W0 (D1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	20	24	28
纳入标准, 包括知情同意书	X	X																			
排除标准	X	X																			
患者人口学	X																				
医疗/手术史	X																				
先前用药史 ^b	X																				
身体检查	X																	X			X
呼吸量测定 ^c		X			X		X			X			X			X		X			
随机化		X																			
处理:																					
mAb1 每周 SC 施用 ^d		X (负 荷)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
要求 IVRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X
分配或下载电 子日记/NPIF ^e	X	X			X			X				X						X	X	X	X
NIMP (MFNS)	I----- -----I																				
记录同时用药																					
功效																					
鼻内窥镜检 ^f	X	X			X		X			X			X			X					X
CT 扫描 ^g		X																X			

		X				X					X			
	SNOT- 22	X	X		X	X		X		X				X
	视觉模拟评分法(VAS)		X		X	X		X		X				X
	QoL (SF-36, EQ-5D)		X		X	X		X		X				X
	鼻息肉相关资源使用问卷		X		X	X		X		X				X
	ACQ-5 ^b		X		X	X		X		X				X
	安全性													
	AE /SAE 记录(如果有)	I-----								I				
	生命体征	X	X		X	X		X		X	X	X	X	X
	ECG	X				X		X		X				X
[0255]	实验室测试													
	临床实验室测试 ⁱ	X	X		X	X		X		X	X			X
	尿分析(蘸棒)	X				X				X				X
	妊娠测试(用于WOCBP) ^j	X	X		X	X		X		X				X
	PK/抗药物抗体采样 PK ^k		X	X	X	X		X		X	X	X	X	X
	血清生物标志采样		X	X	X	X		X		X	X			X
	存档性鼻分泌物采样 ^m		X		X	X		X		X	X			
	息肉活检 ⁿ		X								X			
	储存DNA采样		X											
	储存全血 RNA采样 ^o		X	X							X			X

[0256] 筛选期持续时间为28日,以导入任何正在使用MFNS的患者并采集基线数据。V2将在V1后28日+/-2日的窗口进行。

[0257] a该访视过程中不施用mAb1。对提早中断治疗的患者尽快采用正常计划在治疗结束访视和4次治疗后期访视使用的程序进行评估。

[0258] b在筛选前,患者必须接受稳定剂量的INCS历时超过8周

[0259] c呼吸量测定:所有患者在筛选期(V2之前)内的任何时间以及随机化治疗期间的其他计划访视时应测量FEV1

[0260] d在研究点进行的自V2开始的每周mAb1施用两两之间必须间隔至少5日。

[0261] e电子日记/NPIF计被用于每日记录MFNS使用、夜间苏醒、晨间和晚间NPIF以及鼻鼻窦炎症状评分1) 鼻充血/阻塞2) 前鼻漏(流鼻涕),3) 后鼻漏(后鼻滴涕),和4) 嗅觉丧失,使用0-3分类式量表评分,其中0=无症状,1=轻度症状,2=中度症状,3=重度症状);该装置在第1次访视时分发,在其他标示的日期从该装置下载信息。需要V2前最后7日的平均值来确定基线值

[0262] f鼻内窥镜检:内窥镜检(包括在该程序前减充血剂的使用)将在每次访视的所有其他功效评估完成之后进行;标准视频序列将由研究者下载到集中判读者的安全互联网网址。为了适格性,将使用V1的集中判读结果。在V2,研究者对来自集中判读者的V1结果进行审阅以确认入选标准,并基于对入选/排除标准的审阅和V2内窥镜本地判读结果再度确认适格性。

[0263] g CT扫描应在筛选期期间第一次施用mAb1之前的任何时候和EOT时实施。将使用集中判读结果来比较基线(BL)与EOT。

[0264] h仅对于具有共存的哮喘的患者,ACQ-5在临床访视过程中在患者的电子日记中完成。

[0265] i血液学:血红蛋白、血细胞比容、血小板计数、总白细胞计数及五种分类计数、分类计数、以及总红细胞计数。血清化学(在除V2之外的计划访视时空腹获取);肌酐、血液尿素氮、葡萄糖、尿酸、总胆固醇、总蛋白质、白蛋白、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、电解质(钠、钾、氯)、碳酸氢盐、以及肌酐磷酸激酶。第1次访视时的临床实验室测试包括肝炎筛查(乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙肝病毒IgM核心抗体(HBcAb-IgM)、丙型肝炎抗体(HC Ab)、HIV筛查(抗-HIV-1和HIV-2抗体)、抗细胞核抗体(ANA)。在第2次访视时的临床实验室测试仅限于血液学,并获取另外的血液学样品供本地分析。注意:如果ANA是阳性($\geq 1:160$ 升)将会测试抗-ds DNA抗体。第2次访视时的临床实验室测试仅包括血液学。

[0266] j第1次访视时的血清妊娠测试和其他访视时的尿妊娠测试。在随机化访视之前,在第1次和第2次访视必须获得阴性结果。

[0267] k在随机化研究期期间,在施用研究产品之前会收集血清药动学样品、免疫应答评估(ADA)样品、以及任选的全血RNA样品。在治疗后期期间,在所有访视时均收集PK样品,ADA样品仅在EOS访视时收集。对于在上一次访视时具有 >1000 的ADA效价的患者可以在该研究之后加以追踪。用于PK和ADA评估的血液样品将在任何时间进行,以防发生SAE。

[0268] m将会收集鼻分泌物样品并保存用于将来可能的发现工作,以鉴定治疗应答的预测因子。

[0269] n任选的息肉活检将在限定的临床中心收集

[0270] o在随机化治疗期期间,样品在施用研究产品之前收集

[0271] 在治疗期期间,患者将继续接受稳定剂量的糠酸莫米松:每个鼻孔2次作动MFNS,BID或QD(以免患者不能耐受高剂量)。在第2次访视,给予患者SNOT-22测试、VAS和QoL问卷(SF-36,EQ-5D,鼻息肉相关资源使用问卷)、嗅觉测试、以及对于患有哮喘的患者ACQ-5。

[0272] 第2次访视时的临床实验室测试限于血液学、药动学、抗药物抗体、血清和血浆中的生物标志、变应原特异性IgE组采样。血液样品在mAb1施用前采取。用于生物标志的鼻分泌物采样。对于已经签署了专门的知情同意表格的患者,收集血液供DNA和RNA采样(在随机化处理期期间施用研究产品之前)。

[0273] 研究者可以由于疑似的AE而考虑暂时中止治疗。一旦研究者根据他/她医学上的最佳判断认为mAb1不可能是相关事件发生的原因,且如果仍旧满足研究的入选标准,则在密切且合适的临床和/或实验室监控下重新开始用mAb1治疗。

[0274] 不良事件(AE)是在被施用药物产品的患者或临床研究患者中出现的任何不利的医学事件,其不一定与该治疗存在因果关系。

[0275] 严重不良事件(SAE)是任何这样的不利医学事件,其在任何剂量下:导致死亡,或危及生命(在“严重”的定义中的术语“危及生命”是指患者在事件当时有死亡危险的事件,其并不指假设变得更严重可能会导致死亡的事件);需要收治入院治疗或延长正在进行的住院治疗,或导致持续的或显著的失能/机能不全,或者是先天异常/出生缺陷,是医学上重

要的事件。在其他情况,例如可能不会立即危及生命或导致死亡或入院、但可能危害患者或可能需要干预(例如特殊措施或纠正治疗)的重要医学事件的情况下,应当运用医学和科学判断来确定加快报告是否合适,以防止上文定义中列出的其他后果之一(下面给出的医学上重要的事件的列表的目的是为判断什么样的症候需要视为医学上重要的事件提供指导。该列表不意图是穷举性的:在急诊室或家中的密切治疗针对:变应性支气管痉挛、过敏反应、血液恶液质(即粒细胞缺乏、再生障碍性贫血、骨髓发育不全、脊髓发育不良、全血细胞减少症,等等),惊厥(抽搐、癫痫、癫痫性发作、失神,等等),发展出药物依赖性或药物滥用);ALT>3x ULN+总胆红素>2x ULN或无症状性ALT增加>10x ULN;自杀企图或任何提示自杀倾向的事件;晕厥;意识丧失(但作为采血后果被记录的除外);大泡性皮疹(bullous cutaneous eruptions);在研究过程中确诊的癌症或在研究过程中加重的癌症;慢性神经变性性疾病(新近诊断的)或在研究过程中加重的(仅当在专门评估研究药物对此类疾病的影响的研究中由研究者判断为异常/显著时)。

[0276] 治疗后期:在随机化治疗期完成时(或mAb1提前中止后),患者继续接受在随机化治疗期期间持续使用的MFNS的治疗,或者基于医学判断调整治疗。

[0277] 下列同时治疗在筛选期和随机化治疗期期间不被允许:使用可能干扰疾病症状的鼻内药物(抗组胺药、鼻用阿托品、异丙托溴铵、鼻用色甘酸钠),除鼻用盐水之外;INCS滴剂;全身用皮质类固醇;减充血剂(局部用或全身用),除非在内窥镜检之前;长期全身性使用抗生素(2周或更长时间);脂氧合酶抑制剂;任何免疫抑制治疗,包括但不限于甲氨蝶呤、环孢素、霉酚酸、他克莫司、金、青霉胺、柳氮磺吡啶、羟氯喹、硫唑嘌呤、环磷酰胺;抗-IgE疗法(奥马珠单抗);以及在对阿司匹林超敏感的患者中使用阿司匹林或NSAID。

[0278] 下列同时治疗是允许的:在筛选期间和整个研究期间使用MFNS;鼻用生理盐水;局部用减充血剂(例如盐酸奥甲唑啉,用于减少肿胀并扩宽内窥镜的通路),此外,局部麻醉剂例如利多卡因在内窥镜检之前是允许的;短期使用抗生素(<2周);以及对于患有哮喘的患者,SABA、LABA和甲基黄嘌呤(例如茶碱、氨茶碱)。对于在接受≤1000μg氟替卡松(或等效剂量的其他吸入用CS,见表16)的稳定剂量的患者,且仅对在第1次访视之前已接受稳定剂量≥30日的患者,下述吸入用皮质类固醇是允许的:白三烯拮抗剂/调节剂在研究全过程中是允许的,仅对于在第1次访视前接受连续治疗≥30日的患者;全身用抗组胺药;和开始变应原免疫疗法(在第1次访视前已进行≥3个月的变应原免疫疗法是允许的)。

[0279] C.治疗的功效

[0280] 该研究的主要终点是第16周时双侧内窥镜检鼻息肉评分自基线的改变表15.

息肉评分	息肉大小
0	无息肉
1	在中鼻道中有未及中鼻甲下缘的小息肉
2	达到中鼻甲下缘之下的息肉
3	达到下鼻甲下缘的大息肉或中鼻甲内侧的息肉
4	导致下鼻腔完全阻塞的大息肉

[0282] 鼻内窥镜检将在安排的访视结束时进行,在进行鼻内窥镜检前局部联合施用麻醉药和减充血剂。标准视频序列将被下载或送交给集中判读者。对于所有的内窥镜检,由独立

的审阅医师对图像数据进行集中化图像数据评估和打分。为了确认V2时的适格性,研究点仅能获得V1集中判读结果。集中判读的最终结果在研究之后可获得。

[0283] 对于主要终点的分析,V2的集中判读结果将用来与EOT判读结果比较。各研究点在将图像数据送交集中判读者之前从图像数据头部去除受试者识别信息。

[0284] 研究的次要终点将包括下列项目在第16周自基线的改变:患者报告的症状(包括22项目鼻腔鼻窦结果测试(SNOT-22));受试者评估的鼻充血/阻塞、前鼻漏(流鼻涕)、后鼻漏(后鼻滴涕)、以及嗅觉丧失、(每日AM和PM电子日记)月平均值;夜间苏醒次数;患者用视觉模拟量表(VAS)评级的鼻鼻窦炎症状严重程度;在哮喘亚组中的5项目哮喘控制问卷(ACQ-5);鼻峰值吸气流速(NPIF);嗅觉测试(UPSIT);在具有共存的哮喘的患者中的NPS;CT扫描评估;呼吸量测定(全体,以及在患有哮喘的亚组中);NPS中第一次应答(≥ 1 分改善)前的时间;研究治疗中断前的时间;以及由于需要OCS或鼻手术而导致的治疗中断发生率。

[0285] 生活质量(QoL)终点将包括下列项目在第16周自基线的改变:36-项短表格健康调查(SF36);欧洲生活质量量表(EQ-5D);和鼻息肉相关资源使用问卷。

[0286] 疾病特异性功效度量包括:计算机断层摄影术(CT)。鼻窦的CT应在V2之前和EOT时进行。对于Lund-Mackay评分和上颌窦三维容量测量,将使用相同的捕获所得(序列)供独立的审阅医师进行图像数据的集中图像评估和打分。V2的集中判读结果将用于与EOT比较。集中判读的最后结果将在研究之后可获得。

[0287] 对于上颌窦的三维容量测量,将使用V2之前的集中判读结果与EOT判读结果比较。各研究点在将图像数据发送给集中判读者之前将从图像数据头部去除受试者识别信息。计算从BL到EOT混浊的%改变。

[0288] 在筛选时(第1次访视),发给患者NPIF计,用以记录早间(AM)和晚间(PM)NPIF。指示患者每日在电子日记上记录下述变量:起床(6am到10am之间)后15分钟内使用MFNS之前进行的AM NPIF;以及在晚间(6pm到10pm)在使用MFNS之前进行的PM NPIF。

[0289] 患者将进行3次NPIF努力,所有3个值将由患者记录在电子日记中,最高的值用于评估。基线AM NPIF将是第一剂研究产品之前28日记录的AM测量均值,基线PM NPIF将是第一剂研究产品之前28日记录的PM测量均值。

[0290] 为了评估每日疾病特异性症状,患者将使用电子日记以:利用0-3分类量表(其中0=无症状,1=轻微症状,2=中度症状,3=重度症状)答复早间和晚间个人鼻鼻窦炎症状问题,并包括充血和/或阻塞、前鼻漏(流鼻涕)、后鼻漏(后鼻滴涕)、以及嗅觉丧失等症状。还记录夜间苏醒的次数。

[0291] 在所有的研究臂中应用相同的安全性评估。在每次访视将会收集不良事件,包括严重不良事件(SAE)和特别感兴趣的不良事件(AESI)。

[0292] 采集给药前(predose)血液样品用于确定血清功能性mAb1和抗mAb1抗体,如表14所指派的。

[0293] 任选的采样用于DNA和RNA的解释性分析,需要另外的药理遗传学知情同意书。

[0294] 药动学.通过ELISA测定血清中的功能性mAb1和抗mAb1。还提供第2次访视(第1日)时的给药前mAb1浓度,第2周、第4周、第8周、第12周、第16周的mAb1谷浓度,和第20周、第24周、第28周及第32周的随访血清mAb1。还提供在第2次访视(第1日)、第2周、第4周、第8周、第12周、第16周和第32周时的mAb1抗体状况(阴性或效价)。在研究结束访视时ADA效价 \geq

1000的患者将被安排在大约6个月之后回来再次评估ADA效价。进一步的随访将基于对抗体效价和临床表现的总体评估来加以考虑。

[0295] 药效学.由于特定蛋白质的分泌至少部分地依赖Th2细胞因子并与气道粘膜(包括鼻窦组织)的慢性炎症相关,测定特定生物标志的表达来监测mAb1的治疗作用。还评估这些生物标志在预测毒性和/或记录药物应答的时间过程中的价值。用作基线的值是在第1日收集的值(给药前评估)。

[0296] 通过将鼻拭子插入双侧鼻腔5分钟获取鼻分泌物。保存鼻分泌物以备可能对其他与鼻息肉症相关的生物标志及对mAb1治疗的应答进行的分析。

[0297] 在选定的临床点(一个或多个),在获得特别的知情同意的情况下,任选地通过活检来获得鼻息肉症组织。基线活检在研究的V2获得。在随机化后,在治疗结束访视(第16周)时获得另一份鼻息肉症组织活检。

[0298] 对于活检的鼻息肉症组织评估多种炎症及疾病过程或应答的生物标志。例如,提取RNA并用于表达谱分析(例如微阵列、转录组测序或定量RT-PCR)。

[0299] 可以使用DNA和RNA样品来确定基因和应答与mAb1治疗及对mAb1的可能副作用之间的关系。

[0300] 具有二元性事件的患者的比例.评估具有二元性事件的患者是否:第16周时NPS(集中判断的)改善(减少) ≥ 1 分;第16周时CT混浊自基线改善10%或更多;由于口服CS或手术而退出;或者利用逻辑斯蒂模型,以上述应答分别作为应答变量,以及治疗组、合并的国家/地区、以及研究前的分层因素作为协变量,来分析8周之后的INCS增加。

[0301] 事件前时间(time to event)变量的分析.使用Cox回归模型来分析事件(例如第一次有NPS ≥ 1 分的改善(减少)的应答、研究治疗中断,等等)前的时间,其中用事件前时间作为因变量,治疗、合并的国家/地区、研究前哮喘共存作为协变量。使用Kaplan-Meier法求出在第4、8、12、16周发生对每个治疗组而言特异性的事件的患者的比例。对于治疗期间的分析,如果患者在治疗中断/完成之前没有事件,则将患者视为直到治疗期结束(最后一个剂量日+7日)无事件。

[0302] 对连续变量的自基线改变的分析.在第16周下述项目自基线的改变:NPS(对于具有共存的哮喘的患者);Lund Mackay评分;22-项目鼻腔鼻窦结果测试(SNOT-22);受试者评估的充血和/或阻塞评分;鼻峰值吸气流速(NPIF);ACQ-5(在有共存的哮喘的患者中);QoL度量(SF36,EQ-5D),以及VAS,将会使用与主要终点相同的MMRM进行分析。将提供包括患者人数、均值、标准误和LS均值在内的描述性统计学。此外,将提供LS均值的差异、对应的95%CI和p值用于每个剂量与安慰剂的比较。

[0303] 特征限定的亚组的基线生物标志的功效分析.为了考察基线生物标志预测治疗应答的潜在价值,对下列亚组和整个ITT群体,按照每个剂量组及选定的合并剂量组分别分析NPS的改变。

[0304] 亚组分析.为了评估各亚组水平的一致性治疗效果,并考察基线生物标志预测治疗应答的潜在价值,针对年龄组、性别、地区、种族、INCS剂量水平、基线NPS、基线CT扫描评分、哮喘共存性、以及选定的研究前生物标志进行NPS自基线改变的探索性亚组分析。

[0305] 按患者、时间点和治疗组提供抗mAb1抗体结果(阴性或效价)的清单。ADA效价水平将分成下列类别:低、中等、高。ADA效价的低水平定义为低于1000的效价;ADA效价的中等

水平定义为1000和10,000之间的效价;ADA效价的高水平定义为>10,000的效价。

[0306] 抗mAb1抗体测定结果将分类描述。为下述患者提供下面的汇总:在TEAE期期间具有任何阳性ADA测定应答的患者;在TEAE期期间具有任何治疗诱导的阳性ADA测定应答的患者;在TEAE期期间具有治疗诱导的阳性ADA测定应答的患者将进一步被描述为具有暂时阳性应答的患者和具有持续性阳性应答的患者。在TEAE期期间具有任何阳性ADA测定应答的患者定义为在ADA测定中有至少一个样品为阳性的那些人。

[0307] 治疗诱导的阳性ADA测定应答定义为:患者在基线没有阳性测定应答,但在TEAE期期间有阳性测定应答;或者患者在基线有阳性ADA测定应答,且在TEAE期期间效价有至少4倍的增加。

[0308] 持续性阳性应答是这样的治疗诱导阳性ADA测定应答,其中来自患者的至少2个连续的基线后样品在ADA测定中为阳性,或者采取的最后一个基线后样品在ADA测定中为阳性。暂时阳性应答定义为任何不被认为是持续性的治疗诱导阳性ADA测定应答。

[0309] 表16. 允许的吸入用皮质类固醇/长效β2激动剂组合产品和可接受的剂型、强度及给药时间安排

通用名	品牌名	可接受的产品 可接受的剂型、强度及给药时间安排	
丙酸氟替卡松和沙美特罗	Advair® / Seretide®	DPI (250/50 或 500/50) MDI (115/21 或 230/21)	DPI: 1 次喷雾, 每日 2 次 (500/50) DPI: 1 次喷雾, 每日 2 次(250/50) MDI: 2 次喷雾, 每日 2 次(115/21) MDI: 2 次喷雾, 每日 2 次(230/21)
布地奈德和福莫特罗	Symbicort®	DPI (200/6 或 400/12) MDI (160/4.5)	DPI: 1 次喷雾, 每日 2 次(400/12) DPI: 2 次喷雾, 每日 2 次(200/6) MDI: 2 次喷雾, 每日 2 次(160/4.5)
糠酸莫美松和福莫特罗	Dulera®	MDI (100/5 或 200/5)	MDI: 2 次喷雾, 每日 2 次(200/5) MDI: 2 次喷雾, 每日 2 次(100/5)

[0310] [0311] 本发明不限于本文中描述的具体实施方案。事实上,除了本文中描述的那些,本领域技术人员根据前述的说明和附图容易想到各种变化。这样的变化意在落入随附的权利要求的范围。

[0312] 实施方案

[0313] 本申请包括如下实施方案:

[0314] 1. 一种用于治疗鼻息肉症的方法,该方法包括对有需要的受试者施用包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含来自SEQ ID NO:1和2的重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)序列对的重链和轻链CDR序列。

[0315] 2. 项1的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:6、7和8的轻链CDR序列,以及SEQ ID NO:3、4和5的重链CDR序列。

[0316] 3. 项1的方法,其中所述受试者患有鼻窦炎、鼻炎、哮喘、阿司匹林超敏感性、非甾体抗炎药(NSAID)超敏感性中的一种或多种,或接受过鼻息肉症手术。

[0317] 4. 项1的方法,其中所述受试者含有慢性鼻鼻窦炎。

- [0318] 5.项1的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段以0.1mg至600mg的剂量施用。
- [0319] 6.项5的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段以100mg至400mg的剂量施用。
- [0320] 7.项5的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段以300mg的剂量施用。
- [0321] 8.项1的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。
- [0322] 9.项1的方法,其中所述抗体是dupilumab或其抗原结合片段。
- [0323] 10.项1的方法,其中所述药物组合物通过全身或局部施用给受试者。
- [0324] 11.项10的方法,其中所述药物组合物通过皮下、静脉内或鼻内施用给受试者。
- [0325] 12.项1的方法,其中所述药物组合物以300mg的剂量通过皮下施用给受试者。
- [0326] 13.项1的方法,其中在所述药物组合物之前、之后或与之同时施用第二治疗剂。
- [0327] 14.项13的方法,其中所述第二治疗剂选自下组:IgE抑制剂、抗生素剂、及抗真菌剂。
- [0328] 15.项13的方法,其中所述第二治疗剂包含鼻内用皮质类固醇。
- [0329] 16.项15的方法,其中所述鼻内用皮质类固醇是糠酸莫米松鼻喷雾剂(MFNS)。
- [0330] 17.项15的方法,其中所述第二治疗剂包含吸入用皮质类固醇。
- [0331] 18.项17的方法,其中所述吸入用皮质类固醇是氟替卡松或布地奈德。
- [0332] 19.项15的方法,其中所述第二治疗剂还包含长效β2激动剂。
- [0333] 20.项19的方法,其中所述长效β2激动剂是沙美特罗或福莫特罗。
- [0334] 21.项1的方法,其中施用所述抗体或其抗原结合片段之后一种或多种鼻息肉症相关参数改善。
- [0335] 22.项21的方法,其中所述一种或多种鼻息肉症相关参数选自下组:
- [0336] a) 22项鼻腔鼻窦后果测试(SNOT-22)评分;
- [0337] b) 鼻症状评分;
- [0338] c) 夜间苏醒次数;
- [0339] d) 鼻鼻窦炎症严重程度的视觉模拟评分(VAS);
- [0340] e) 五项哮喘控制问卷(ACQ5)评分;
- [0341] f) 鼻腔峰值呼气流量(NPIF);
- [0342] g) 宾夕法尼亚大学嗅觉鉴别测试(UPSIT);
- [0343] h) Lund-McKay评分;和
- [0344] i) 上颌窦三维容量测量。
- [0345] 23.项1的方法,其中施用所述抗体或其抗原结合片段之后NPIF和/或UPSIT增加。
- [0346] 24.项1的方法,其中施用所述抗体或其抗原结合片段之后SNOT-22评分、鼻症状评分、VAS、Lund-McKay评分和3D-容量评分中的一项或多项减少。
- [0347] 25.项1的方法,其中施用所述抗体或其抗原结合片段之后所述患者中的鼻息肉评分减少。
- [0348] 26.一种治疗鼻息肉症的方法,所述方法包括:对有需要的受试者顺序施用:单一初始剂量的包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,然后是一个或多个次级剂量的所述抗体或其抗原结合片段,其中该抗体或其抗原结合片段包含来自SEQ ID NO:1和2的重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)序列对的重链和

轻链CDR序列。

[0349] 27. 项26的方法,其中所述特异性结合IL-4R的抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:6、7和8的轻链CDR序列,以及SEQ ID NO:3、4和5的重链CDR序列。

[0350] 28. 项26的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。

[0351] 29. 项26的方法,其中其中所述抗体是dupilumab或其抗原结合片段。

[0352] 30. 项26的方法,其中每个次级剂量在直接在先剂量的1-15周之后施用。

[0353] 31. 项26的方法,其中对受试者施用至少3个次级剂量的所述抗体或其抗原结合片段,且其中每个次级剂量在直接在先剂量的1周后施用。

[0354] 32. 项26的方法,其中所述初始剂量和所述一个或多个次级剂量各自包含50mg至500mg的所述抗体或其抗原结合片段。

[0355] 33. 项32的方法,其中所述初始剂量和所述一个或多个次级剂量各自包含100mg至400mg的所述抗体或其抗原结合片段。

[0356] 34. 项32的方法,其中所述初始剂量和所述一个或多个次级剂量各自包含300mg的所述抗体或其抗原结合片段。

[0357] 35. 项26的方法,其中所述初始剂量和所述一个或多个次级剂量各自包含相同量的所述抗体或其抗原结合片段。

[0358] 36. 项26的方法,其中所述初始剂量包含第一量的所述抗体或其抗原结合片段,而所述一个或多个次级剂量各自包含第二量的所述抗体或其抗原结合片段。

[0359] 37. 项36的方法,其中所述第一量的抗体或其抗原结合片段是所述第二量的抗体或其抗原结合片段的1.5x,2x,2.5x,3x,3.5x或5x。

[0360] 38. 项36的方法,其中所述第一量的抗体或其抗原结合片段是所述第二量的抗体或其抗原结合片段的2x。

[0361] 39. 项26的方法,其中所述受试者患有鼻窦炎、鼻炎、哮喘、阿司匹林超敏感性、非甾体抗炎药(NSAID)超敏感性中的一种或多种,或接受过鼻息肉症手术。

[0362] 40. 项26的方法,其中所述受试者患有慢性鼻鼻窦炎。

[0363] 41. 项26的方法,其中所述初始剂量和所述次级剂量通过相同或者不同的施用途径施用。

[0364] 42. 项26的方法,其中所述初始剂量和所述次级剂量通过皮下、静脉内或鼻内施用。

[0365] 43. 项26的方法,其中施用所述初始剂量和所述一个或多个次级剂量之后一种或多种鼻息肉症相关参数改善。

[0366] 44. 项43的方法,其中所述一种或多种鼻息肉症相关参数选自下组:

[0367] a) 22项鼻腔鼻窦后果测试(SNOT-22)评分;

[0368] b) 鼻症状评分;

[0369] c) 夜间苏醒次数;

[0370] d) 鼻鼻窦炎症症状严重程度的视觉模拟评分(VAS);

[0371] e) 五项哮喘控制问卷(ACQ5)评分;

[0372] f) 鼻腔峰值呼气流量(NPIF);

- [0373] g) 宾夕法尼亚大学嗅觉鉴别测试(UPSIT)；
- [0374] h) Lund-McKay评分；和
- [0375] i) 上颌窦三维容量测量。
- [0376] 45. 项26的方法,其中施用所述抗体或其抗原结合片段之后NPIF和/或UPSIT增加。
- [0377] 46. 项26的方法,其中施用所述抗体或其抗原结合片段之后SNOT-22评分、鼻症状评分、VAS、Lund-McKay评分和3D-容量评分中的一项或多项减少。
- [0378] 47. 项26的方法,其中施用所述抗体或其抗原结合片段之后患者中的鼻息肉评分减少。
- [0379] 48. 项26的方法,其中在所述初始剂量或所述一个或多个次级剂量施用之前、之后或同时施用第二治疗剂。
- [0380] 49. 项48的方法,其中所述第二治疗剂选自下组:IgE抑制剂、抗生素剂、及抗真菌剂。
- [0381] 50. 项48的方法,其中所述第二治疗剂包含鼻内用皮质类固醇。
- [0382] 51. 项50的方法,其中所述鼻内用皮质类固醇是糠酸莫米松鼻喷雾剂(MFNS)。
- [0383] 52. 项50的方法,其中所述第二治疗剂包含吸入用皮质类固醇。
- [0384] 53. 项52的方法,其中所述吸入用皮质类固醇是氟替卡松或布地奈德。
- [0385] 54. 项50的方法,其中所述第二治疗剂还包含长效 β 2激动剂。
- [0386] 55. 项54的方法,其中所述长效 β 2激动剂是沙美特罗或福莫特罗。
- [0387] 56. 一种治疗鼻息肉症的方法,该方法包括:
 - [0388] a) 选择最小双侧鼻息肉评分为5、或者具有选自下组的至少两种或更多种鼻窦炎慢性症状的患者:鼻堵/鼻塞/鼻充血,前鼻或后鼻滴涕,面部疼痛或压力,以及嗅觉减退或丧失;并且
 - [0389] b) 对选定的受试者施用包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含来自SEQ ID NO:1和2的重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)序列对的重链和轻链CDR序列,
- [0390] 使得该患者的鼻息肉得分降低或所述两种或更多种鼻窦炎慢性症状改善。
- [0391] 57. 一种治疗鼻息肉症的方法,所述方法包括:
 - [0392] a) 选择最小双侧鼻息肉评分为5、或者具有选自下组的至少两种或更多种鼻窦炎慢性症状的患者:鼻堵/鼻塞/鼻充血,前鼻或后鼻滴涕,面部疼痛或压力,以及嗅觉减退或丧失;并且
 - [0393] b) 对该患者顺序施用单一初始剂量的包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,然后是一个或多个次级剂量的该抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含来自SEQ ID NO:1和2的重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)序列对的重链和轻链CDR序列,
- [0394] 使得该患者的鼻息肉得分降低或所述两种或更多种鼻窦炎慢性症状改善。
- [0395] 58. 一种治疗鼻息肉症的方法,所述方法包括:
 - [0396] a) 测定受试者中选自下组的一种或多种基因的表达水平:胸腺和活化条件趋化因子(TARC)、嗜酸细胞活化趋化因子-3、骨膜蛋白、癌胚抗原(CEA)和YKL-40;
 - [0397] b) 如果受试者具有所述一种或多种基因的升高的表达水平,则选择受试者作为用

选择性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段治疗的候选者;和

[0398] c) 对选定的受试者施用包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含来自SEQ ID NO:1和2的重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)序列对的重链和轻链CDR序列,

[0399] 使得所述一种或多种基因的水平降低。

[0400] 59.一种治疗鼻息肉症的方法,所述方法包括:

[0401] a) 测定受试者中选自下组的一种或多种基因的表达水平:胸腺和活化条件趋化因子(TARC)、嗜酸细胞活化趋化因子-3、骨膜蛋白、癌胚抗原(CEA)和YKL-40;

[0402] b) 如果受试者具有所述一种或多种基因的升高的表达水平,则选择受试者作为用选择性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段治疗的候选者;和

[0403] c) 对选定的受试者顺序施用单一初始剂量的包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,然后是一个或多个次级剂量的该抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含来自SEQ ID NO:1和2的重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)序列对的重链和轻链CDR序列,

[0404] 使得所述一种或多种基因的水平降低。

[0405] 60.一种治疗鼻息肉症的方法,所述方法包括:

[0406] a) 测定受试者中血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞的水平;

[0407] b) 如果受试者具有升高的血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞水平,则选择受试者作为用选择性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段治疗的候选者;和

[0408] c) 对选定的受试者施用包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含来自SEQ ID NO:1和2的重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)序列对的重链和轻链CDR序列,

[0409] 使得所述血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞水平降低。

[0410] 61.一种治疗鼻息肉症的方法,所述方法包括:

[0411] a) 测定受试者中血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞的水平;

[0412] b) 如果受试者具有升高的血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞水平,则选择受试者作为用选择性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段治疗的候选者;和

[0413] c) 对选定的受试者顺序施用单一初始剂量的包含特异性结合白介素-4受体(IL-4R)的抗体或其抗原结合片段的药物组合物,然后是一个或多个次级剂量的该抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含来自SEQ ID NO:1和2的重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)序列对的重链和轻链CDR序列;

[0414] 使得所述血液嗜酸性粒细胞或痰嗜酸性粒细胞水平降低。

- [0001] 序列表
[0002] <110>赛诺菲生物技术公司
[0003] 再生元制药公司
[0004] <120>通过施用IL-4R拮抗剂治疗鼻息肉症的方法
[0005] <130> 558276: SA9-162PC
[0006] <140>
[0007] <141>
[0008] <150> EP 14305670.3
[0009] <151> 2014-05-07
[0010] <150> 61/837,912
[0011] <151> 2013-06-21
[0012] <160> 8
[0013] <170> PatentIn version 3.5
[0014] <210> 1
[0015] <211> 124
[0016] <212> PRT
[0017] <213> 人工序列
[0018] <220>
[0019] <221> 来源
[0020] <223> /note="人工序列描述:合成的HCVR多肽"
[0021] <400> 1
[0022] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
[0023] 1 5 10 15
[0024] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
[0025] 20 25 30
[0026] Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0027] 35 40 45
[0028] Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0029] 50 55 60
[0030] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0031] 65 70 75 80
[0032] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0033] 85 90 95
[0034] Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
[0035] 100 105 110
[0036] Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
[0037] 115 120
[0038] <210> 2

- [0039] <211> 112
- [0040] <212> PRT
- [0041] <213> 人工序列
- [0042] <220>
- [0043] <221> 来源
- [0044] <223> /note="人工序列描述:合成的LCVR多肽"
- [0045] <400> 2
- [0046] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
- | | | | | |
|--------|---|---|----|----|
| [0047] | 1 | 5 | 10 | 15 |
|--------|---|---|----|----|
- [0048] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
- | | | | |
|--------|----|----|----|
| [0049] | 20 | 25 | 30 |
|--------|----|----|----|
- [0050] Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
- | | | | |
|--------|----|----|----|
| [0051] | 35 | 40 | 45 |
|--------|----|----|----|
- [0052] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
- | | | | |
|--------|----|----|----|
| [0053] | 50 | 55 | 60 |
|--------|----|----|----|
- [0054] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
- | | | | | |
|--------|----|----|----|----|
| [0055] | 65 | 70 | 75 | 80 |
|--------|----|----|----|----|
- [0056] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
- | | | | |
|--------|----|----|----|
| [0057] | 85 | 90 | 95 |
|--------|----|----|----|
- [0058] Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
- | | | | |
|--------|-----|-----|-----|
| [0059] | 100 | 105 | 110 |
|--------|-----|-----|-----|
- [0060] <210> 3
- [0061] <211> 8
- [0062] <212> PRT
- [0063] <213> 人工序列
- [0064] <220>
- [0065] <221> 来源
- [0066] <223> /note="人工序列描述:合成的HCDR1肽"
- [0067] <400> 3
- [0068] Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
- | | | |
|--------|---|---|
| [0069] | 1 | 5 |
|--------|---|---|
- [0070] <210> 4
- [0071] <211> 8
- [0072] <212> PRT
- [0073] <213> 人工序列
- [0074] <220>
- [0075] <221> 来源
- [0076] <223> /note="人工序列描述:合成的HCDR2肽"
- [0077] <400> 4

[0078] Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
[0079] 1 5
[0080] <210> 5
[0081] <211> 18
[0082] <212> PRT
[0083] <213> 人工序列
[0084] <220>
[0085] <221> 来源
[0086] <223> /note="人工序列描述:合成的HCDR3肽"
[0087] <400> 5
[0088] Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
[0089] 1 5 10 15
[0090] Asp Val
[0091] <210> 6
[0092] <211> 11
[0093] <212> PRT
[0094] <213> 人工序列
[0095] <220>
[0096] <221> 来源
[0097] <223> /note="人工序列描述:合成的LCDR1肽"
[0098] <400> 6
[0099] Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
[0100] 1 5 10
[0101] <210> 7
[0102] <211> 3
[0103] <212> PRT
[0104] <213> 人工序列
[0105] <220>
[0106] <221> 来源
[0107] <223> /note="人工序列描述:合成的LCDR2肽"
[0108] <400> 7
[0109] Leu Gly Ser
[0110] 1
[0111] <210> 8
[0112] <211> 9
[0113] <212> PRT
[0114] <213> 人工序列
[0115] <220>
[0116] <221> 来源

- [0117] <223> /note="人工序列描述:合成的LCDR3肽"
- [0118] <400> 8
- [0119] Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
- [0120] 1 5

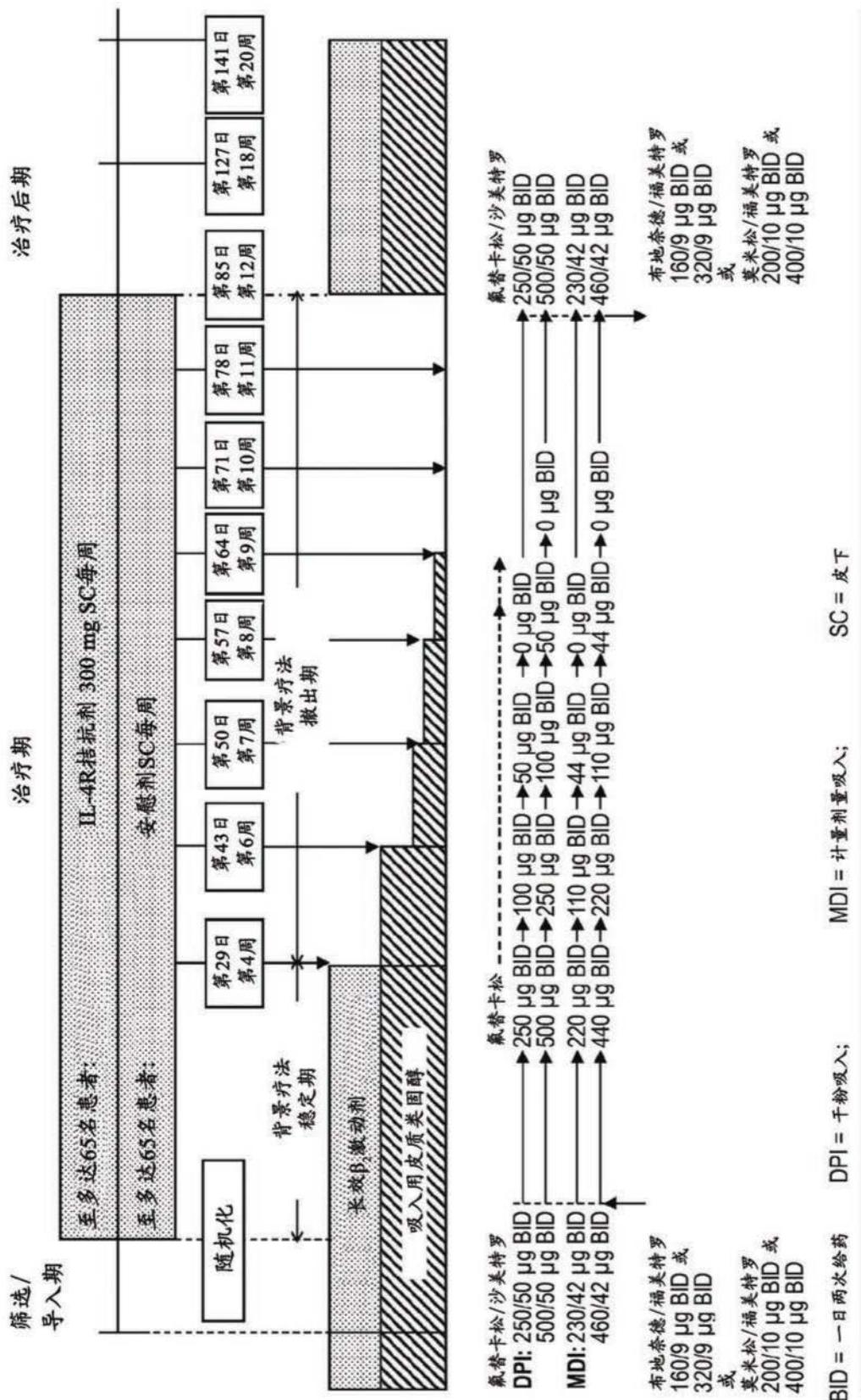


图1