



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I777515 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：110114767 (22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 17 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/573 (2006.01)* *A61P1/04 (2006.01)*

(30)優先權：2016/08/18 美國 62/376,703
 2017/02/21 美國 62/461,317
 2017/04/24 美國 62/489,292

(71)申請人：美商愛戴爾製藥股份有限公司(美國) ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (US)
 美國

(72)發明人：梅瑟爾 布莱恩 A MELTZER, BRIAN A. (US)；寇摩爾 蓋爾 M COMER,
 GAIL M. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
 US 2015/231156A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：10 共 194 頁

(54)名稱

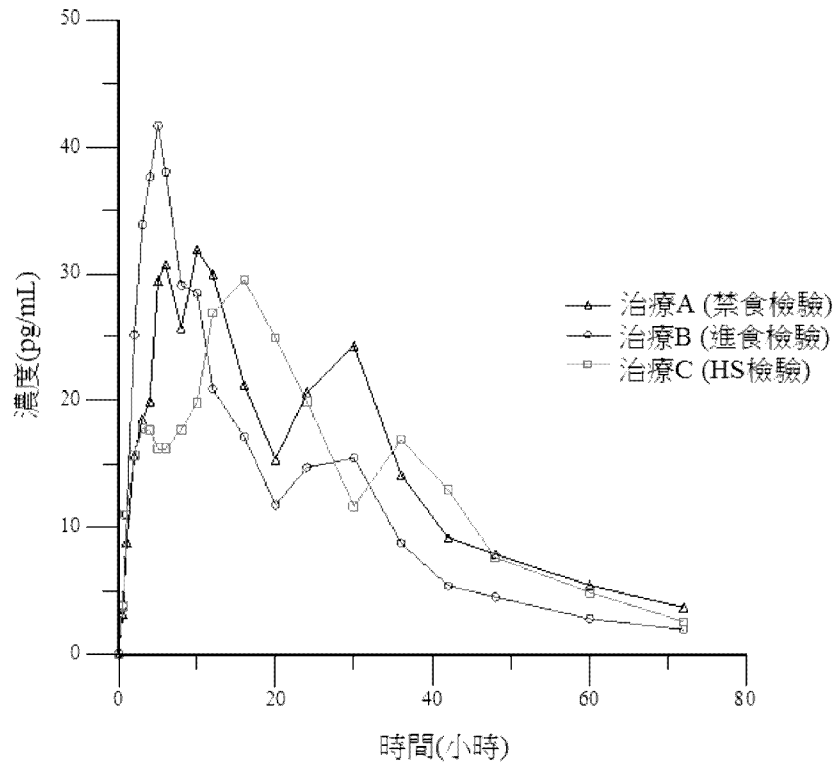
治療嗜伊紅性食道炎之方法

(57)摘要

本發明提供藉由投與經口皮質類固醇來治療上胃腸道、尤其食道之炎症的方法。在一些情況下，該等方法包括藉由在誘導階段及維持階段投與經口皮質類固醇來改良峰值嗜伊紅血球計數及症狀而治療嗜伊紅性食道炎(EoE)。在諸多實施例中，該等方法包括藉由在夜間及/或在該患者躺下時投與該經口皮質類固醇來治療 EoE。

The present disclosure provides methods of treating inflammation of the upper gastrointestinal tract, especially the esophagus, by administering an oral corticosteroid. In some cases, the methods include treating eosinophilic esophagitis (EoE) by administering an oral corticosteroid in an induction phase and a maintenance phase to improve peak eosinophilic counts and symptoms. In embodiments, the methods include treating EoE by administering the oral corticosteroid at nighttime and/or while the patient is lying down.

指定代表圖：



【圖 6】



I777515

【發明摘要】

【中文發明名稱】治療嗜伊紅性食道炎之方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

【中文】

本發明提供藉由投與經口皮質類固醇來治療上胃腸道、尤其食道之炎症的方法。在一些情況下，該等方法包括藉由在誘導階段及維持階段投與經口皮質類固醇來改良峰值嗜伊紅血球計數及症狀而治療嗜伊紅性食道炎(EoE)。在諸多實施例中，該等方法包括藉由在夜間及/或在該患者躺下時投與該經口皮質類固醇來治療EoE。

【英文】

The present disclosure provides methods of treating inflammation of the upper gastrointestinal tract, especially the esophagus, by administering an oral corticosteroid. In some cases, the methods include treating eosinophilic esophagitis (EoE) by administering an oral corticosteroid in an induction phase and a maintenance phase to improve peak eosinophilic counts and symptoms. In embodiments, the methods include treating EoE by administering the oral corticosteroid at nighttime and/or while the patient is lying down.

【指定代表圖】

圖6

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】治療嗜伊紅性食道炎之方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING EOSINOPHILIC

ESOPHAGITIS

【技術領域】

【0001】 所引用之所有出版物、專利及專利公開案均出於所有目的以引用之方式併入本文中。

【0002】 本申請案主張 2016 年 8 月 18 日申請之美國臨時申請案第 62/376,703 號、2017 年 2 月 21 日申請之美國臨時申請案第 62/461,317 號及 2017 年 4 月 24 日申請之美國臨時申請案第 62/489,292 號的優先權，各案之全部內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

【先前技術】

【0003】 正愈來愈多地在兒童及成人中診斷出食道發炎性病變，諸如嗜伊紅性食道炎(EoE)，該病變為以食道中存在高水準嗜伊紅血球以及基底帶狀增生為特徵之疾病。該疾病之許多態樣仍不清楚，包括其病因學、自然史及最佳療法。EoE 影響所有年齡組，但最通常影響介於 20 歲與 50 歲之間的個體。EoE 之症狀通常類似於胃食道回流疾病(GERD)，且包括嘔吐、吞嚥困難、疼痛及食物嵌塞。該疾病令人非常痛苦，導致吞嚥困難，並且使患者傾向於其他併發症。EoE 往往被誤診為 GERD，從而延誤對 EoE 患者進行適當治療。

【0004】 當前，並無局部投與型消炎藥物被批准用於治療與胃腸道上部炎症相關之病狀，尤其食道發炎性病變，諸如 EoE。雖然用諸如培尼皮質醇之皮質類固醇進行全身性治療有效，但此等治療劑與眾多不良效應相關聯，諸如下視丘腦-腦垂腺-腎上腺(HPA)軸抑制(如唾液皮質醇水準所體現)、全

面免疫功能抑制，且尤其在兒童中，由長期全身性暴露導致之令人困擾之副作用包括生長遲滯。

【發明內容】

【0005】 本發明提供投與包含低劑量局部活性皮質類固醇之醫藥組合物以治療、預防、改善或延遲與胃腸發炎性病變相關之症狀及/或炎症的方法。在一些實施例中，該胃腸發炎性病變處於食道中。在一些實施例中，該胃腸發炎性病變為嗜伊紅性食道炎。

【0006】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者的嗜伊紅性食道炎(EoE)的方法，該等方法包括在誘導階段及維持階段投與經口皮質類固醇。在一些實施例中，該誘導階段使得在至少一個食道活檢中在峰值嗜伊紅血球(Eo)計數方面有所改良，且該治療(例如，在該誘導階段期間)使得包括無吞咽困難天數評定之患者報告結果評定中的患者平均每週評分不會變差。在一些實施例中，該患者在食道功能及形態方面展現實質性改良，包括食道溝減少、食道病灶性變窄減輕、食道直徑增加、食道順應性增加、食道體擴張性增加、易吞咽性增加、水腫減輕、血管分佈改良、環減少、滲出物減少或不存在及/或不縮窄。

【0007】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者的嗜伊紅性食道炎(EoE)的方法，該等方法包括在誘導階段及維持階段投與經口皮質類固醇，其中該誘導階段在至少一個食道活檢中在峰值嗜伊紅血球計數方面未引起實質性改良。在一些實施例中，該患者在該誘導階段經歷至少一次食物嵌塞發作。在一些實施例中，該患者在該誘導階段期間展現 EoE 之活躍性症狀。在一些實施例中，該誘導階段引起 ≥ 15 之峰值嗜伊紅血球/高倍視野(HPF)之組織學反應。在一些實施例中，該患者在該誘導階段期間在食道功能及/或形態方面未展現實質性改良。在一些實施例中，繼該無效誘導階

段之後，繼續進行治療，使得該患者在至少一個食道活檢中在峰值嗜伊紅血球計數方面展現改良，且該繼續治療使得包括無吞咽困難天數評定之患者報告結果評定中的患者平均每週評分不變差。

【0008】 在一些實施例中，該維持階段包括至少等於、大於或小於該誘導階段之劑量。在一些實施例中，誘導劑量及維持劑量介於約 1.5 mg 與約 3 mg 之間，例如，每日投與一次或兩次。

【0009】 在一些實施例中，該誘導階段包括投與持續至少約 6 週、至少約 8 週、至少約 10 週或至少約 12 週。在一些實施例中，投與每天發生兩次。在一些實施例中，該誘導階段產生具有 <6 之峰值 Eo/HPF 的組織學反應。在一些實施例中，該誘導階段使得食物嵌塞不發作。

【0010】 在一些實施例中，該患者在維持療法中未復發 EoE 之活躍性症狀。在一些實施例中，維持劑量實質上等於或小於誘導劑量。在一些實施例中，維持劑量高於誘導劑量。在一些實施例中，該患者在退出階段未復發 EoE 之活躍性症狀。在一些實施例中，該患者保持在退出階段，直至 EoE 之活躍性症狀復發。在一些實施例中，在 EoE 之活躍性症狀復發之後，該患者接受經口皮質類固醇之誘導劑量。在一些實施例中，在 EoE 之活躍性症狀復發之後，該患者接受經口皮質類固醇之維持劑量。在一些實施例中，在 EoE 之活躍性症狀復發之後，該患者接受經口皮質類固醇之誘導劑量，繼之以維持劑量。

【0011】 在一些實施例中，本發明提供在患者躺下時對其投與經口皮質類固醇組合物。在一些實施例中，該皮質類固醇在該患者躺下時且在入睡前(例如，約 1 分鐘、約 5 分鐘、約 10 分鐘、約 15 分鐘或約 30 分鐘，包括其中之所有值)投與。在一些實施例中，該醫藥組合物在晚餐後至少約 2 小時投與該患者。在一些實施例中，該皮質類固醇在晚餐後至少約 4 小時投

與該患者。

【0012】 在一些實施例中，該皮質類固醇經調配而呈經口溶解劑型。在一些實施例中，該皮質類固醇選自由以下各項組成之群：亞丁皮質醇(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)、氟尼縮松(flunisolide)、環索奈德(ciclesonide)、莫美他松(mometasone)、貝可皮質醇(beclomethasone)、替可的松(tixocortol)以及其鹽或酯及混合物。在一些實施例中，該經口溶解劑型為錠劑或糯米紙。在一些實施例中，該皮質類固醇局部沈積於上胃腸道中。在一些實施例中，該患者先前已投與質子泵抑制劑(PPI)療法。在一些實施例中，該患者先前已投與 PPI 療法八週。在一些實施例中，該 PPI 療法對實質性改良 EoE 之一或多個症狀無效。在一些實施例中，該患者先前尚未投與 PPI 療法。

【0013】 在一些實施例中，本發明提供評定個體對量測經口皮質類固醇在誘導階段及維持階段兩者中投與之後對 EoE 之效果的臨床試驗的適合性的方法，其中基於以下各項對徵募個體進入臨床試驗進行評定：**(i)**患者具有大於 15 之峰值嗜伊紅血球計數/HPF；並且**(ii)**在至少約 8 週內利用 PPI 之先前治療對實質性改良 EoE 之一或多個症狀無效。

【0014】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者的 EoE 的方法，該方法包括向該患者投與經口皮質類固醇，其中該患者在投與該經口皮質類固醇時躺下或該患者在投與該經口皮質類固醇之後立即躺下。在其他實施例中，本發明提供一種包含經口皮質類固醇之組合物，該組合物用於治療有需要之患者的 EoE，其中該患者在投與該組合物時躺下或該患者在投與該組合物之後立即躺下。在再其他實施例中，本發明提供包含經口皮質類固醇之組合物的用途，其用來製造用於需要其之患者的 EoE 治療應用的藥物，其中該患者在投與該藥物時躺下或該患者在投與該藥物之後

立即躺下。

【0015】 在各種實施例中，本發明提供利用經口皮質類固醇局部治療有需要之患者的 EoE 的方法(或用於方法中之組合物)，該等方法包括：**(a)**在該患者躺下時或就在該患者躺下之前投與該經口皮質類固醇。在諸多實施例中，治療有效量之該經口皮質類固醇接觸食道，從而局部治療 EoE。

【0016】 在諸多實施例中，該躺下為仰臥位、俯臥位或側臥位。在諸多實施例中，該經口皮質類固醇在目標入睡時間之前約 30 分鐘或不到 30 分鐘投與。在諸多實施例中，該經口皮質類固醇在餐後至少約 30 分鐘投與。在諸多實施例中，該患者在投與該經口皮質類固醇之後至少約 30 分鐘不吃不喝。

【0017】 在諸多實施例中，該經口皮質類固醇以如下方式投與：**(i)**每日一次；或**(ii)**每日兩次，其中在個體保持直立時投與第一每日劑量。在諸多實施例中，該皮質類固醇具有小於或等於其劑量之約 20%的全身生體可用率。在諸多實施例中，在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 該經口皮質類固醇之後，該經口皮質類固醇提供小於或等於約 500 pg/mL 之平均最大血漿濃度 (C_{max})。在諸多實施例中，在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 該經口皮質類固醇之後，該經口皮質類固醇提供小於或等於約 3,000 pg*h/mL 之平均 AUC₀₋₂₄。在諸多實施例中，該經口皮質類固醇為亞丁皮質醇、氟替卡松、氟尼縮松、環索奈德、莫美他松或貝可皮質醇或者其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、多晶型物或前藥。在諸多實施例中，將該經口皮質類固醇調配為：**(i)**呈液體組合物形式；**(ii)**呈固體組合物形式；**(iii)**在經口投與前形成溶液或懸浮液；或**(iv)**在經口投與之後形成溶液、懸浮液或凝膠，其中**(i)**至**(iv)**遞送治療有效量之該經口皮質類固醇至食道。在諸多實施例中，**(i)**該液體組合物呈溶液、懸浮液或漿液形式；且**(ii)**該固體組合物呈凝膠、糖錠、

棒棒糖、發泡錠、粉劑、顆粒劑或經口崩解組合物形式。在諸多實施例中，該經口崩解組合物為錠劑、糯米紙、膜或凍乾基質。在諸多實施例中，該經口崩解組合物為包含以下各項之錠劑：(a)該經口皮質類固醇，其量為約 1.5 mg 至約 7.5 mg；(b)與該皮質類固醇組合之醫藥學上可接受之載劑；及 (c)快速分散微粒劑，其中當使用 USP <701>方法測試崩解時間時，該經口崩解錠劑在 60 秒內崩解。

【0018】 在諸多實施例中，該患者在經口投與 1.5 mg 至約 7.5 mg 該經口皮質類固醇後具有小於或等於約 200 pg 經口皮質類固醇/mL 之 C_{max} 。在諸多實施例中，該經口皮質類固醇為丙酸氟替卡松，並且在向躺下之患者經口投與 6 mg 丙酸氟替卡松或 3 mg 丙酸氟替卡松後，該躺下之患者具有介於約 15 pg/mL 至約 45 pg/mL 之約 80%至約 125%之範圍內的 C_{max} 。在諸多實施例中，該躺下之患者的皮質類固醇之 C_{max} 比直立著並且在投與該經口皮質類固醇之後未立即躺下之進食患者的經口皮質類固醇之 C_{max} 低。在諸多實施例中，該躺下之患者的經口皮質類固醇之 C_{max} 與直立著並且在投與該經口皮質類固醇之後未立即躺下之進食患者的經口皮質類固醇之 C_{max} 相比低約 10%至約 30%。

【0019】 在諸多實施例中，達到最大血漿濃度之平均時間(T_{max})在約 12 小時至約 15 小時之約 80%至約 125%的範圍內。在諸多實施例中，該躺下之患者的皮質類固醇之 T_{max} 與直立著並且在投與該經口皮質類固醇之後未立即躺下之患者的經口皮質類固醇之 T_{max} 相比有延遲。在諸多實施例中，該躺下之患者的皮質類固醇之 T_{max} 與直立著並且在投與該經口皮質類固醇之後未立即躺下之患者的經口皮質類固醇之平均 T_{max} 相比延遲至少約 1 小時。在諸多實施例中，該躺下之患者的皮質類固醇之 T_{max} 與直立著並且在投與該經口皮質類固醇之後未立即躺下之患者的經口皮質類固醇之

Tmax 相比延遲了在約 4 小時至約 9 小時之範圍內的時間量。

【0020】 在諸多實施例中，在每日投與該經口皮質類固醇 12 週之後，食道炎症有所減輕，如藉由嗜伊紅血球計數減少、無吞咽困難天數增加、吞咽困難發作減少、EREFS 評分改良、改良之食道順應性之 EndoFLIP 記錄、生物標記物評估、食物嵌塞發作減少、EEsAI 評分(患者、醫師、內視鏡、病變評分)改良、EoE-QOL-A、可視吞咽困難問卷(VDQ)、規避-調整-緩慢進食(AMS)評分或組織學所量測。在諸多實施例中，該患者之嗜伊紅血球計數減少至少約 50%。

【0021】 在諸多實施例中，其中該患者有乳糖過敏或澱粉過敏。

【圖式簡單說明】

【0022】 圖 1 顯示第 2b 階段研究設計之第 1 部分及第 2 部分的例示性示意性概述，並且描繪第 1 部分(誘導階段)中之篩檢及導入以及第 2 部分中之隨機退出。

【0023】 圖 2 顯示第 2b 階段研究之第 3 部分(維持)及隨訪的例示性示意性概述。

【0024】 圖 3 顯示第 2b 階段研究設計之第 1 部分及第 2 部分的另一例示性示意性概述，並且描繪第 1 部分(誘導階段)中之篩檢及導入以及第 2 部分中之隨機退出。

【0025】 圖 4 顯示第 2b 階段研究之第 3 部分(維持)及隨訪的另一例示性示意性概述。

【0026】 圖 5 顯示研究示意圖，其提供各個體將在 FLUTE 研究中接受之治療的概述。

【0027】 圖 6 顯示 APT-1011 (丙酸氟替卡松)在進食、禁食及 HS 投與時之平均線性血漿濃度-時間曲線。

【0028】 圖 7 顯示 APT-1011 (丙酸氟替卡松)在進食、禁食及 HS 投與時之平均對數血漿濃度-時間曲線。

【0029】 圖 8 顯示 APT-1011 (丙酸氟替卡松)之意大利麵條圖(禁食條件)。

【0030】 圖 9 顯示 APT-1011 (丙酸氟替卡松)之意大利麵條圖(進食條件)。

【0031】 圖 10 顯示 APT-1011 (丙酸氟替卡松)之意大利麵條圖(HS 條件)。

【實施方式】

【0032】 胃腸發炎性病變，諸如嗜伊紅性食道炎(EoE)，為個體受食道發炎及/或腫脹困擾之過敏性/免疫性病狀，其影響患者吞咽食物之能力且可因此造成營養不良及生長遲緩。典型地，在食道中不會發現嗜伊紅血球，但在 EoE 中，此等細胞積聚並產生腫脹，從而減小食道之內徑，使得吞咽及飲食變得非常困難。患者往往經歷食物嵌塞發作，食物卡在患者之食道中，由此可能需要緊急治療。由於吞咽困難及恐懼食物嵌塞，許多 EoE 患者限制自己食用軟質食物，諸如酸酪乳、湯及果昔。在嚴重 EoE 病例中，患者接受非經腸營養(例如靜脈給養)，由此可提供所需營養物，但限制患者之活動並且可能導致導管部位之感染增加。

【0033】 EoE 最通常發生在男性白人中並且可發生在任何年齡，症狀隨年齡而變化。受 EoE 困擾之嬰幼兒可能拒絕食物、生長遲緩或經歷「逆流」及/或嘔吐。幼兒典型地報告燒心/逆流、腹痛、嘔吐、食物規避及/或生長緩慢。對於成人而言，標誌症狀為吞咽困難(進食時易哽)，且 EoE 牽涉超過 50%之食物嵌塞。成年患者不太通常展現胃灼熱或胸痛。患有 EoE 之成人亦展現改變之進食行為，諸如飲食調整、緩慢進食、過度咀嚼及與食物一起消耗之液體增加。

【0034】 儘管 EoE 之原因為未知的，但許多 EoE 患者存在過敏、哮喘及/或過敏性病變(例如哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮炎及食物過敏)之症狀的

家族史。另外，諸如塵蟎、動物、花粉及黴菌之環境過敏原可能在 EoE 發展中起作用。由於 EoE 與過敏、尤其食物過敏之間存在關聯，故消除過敏原可能有助於減輕症狀。然而，此等類型之消除可能難以達成。

【0035】 儘管當前不存在批准用於治療 EoE 之藥物，但一些藥物，諸如糖皮質類固醇、白三烯拮抗劑、肥大細胞穩定劑、免疫調節劑、生物製劑及小分子，可能有助於減輕症狀。可控制酸產量之質子泵抑制劑(PPI)亦已用於治療患者之症狀，但未必能減少患者之炎症量。此外，最近之研究已將長期 PPI 使用與癡呆相關聯，使得其用於 EoE 患者不太理想。內視鏡療法(擴張)亦可用於減輕症狀，但此亦對引起食道腫脹之潛在炎症無效。

【0036】 儘管此等療法可能有助於在一定時間內減輕一些患者之症狀，但其往往不足以治療 EoE。舉例而言，當前局部類固醇藥物並非最佳的，有 5%至 50%之患者分類為無反應者。類似地，需要對患者進行有效內視鏡監視之飲食過敏原排除顯示約 30%無反應率。

【0037】 需要不僅可減輕食道發炎性病徵(諸如 EoE)之症狀而且可解決引起該等症狀之炎症的新方法。本發明提供投與包含局部活性皮質類固醇之醫藥組合物以治療與胃腸發炎性病徵相關之症狀及/或炎症的方法。本文中亦揭示用於該等方法中之包含局部活性皮質類固醇之醫藥組合物。

【0038】 在各種實施例中，本文中所揭示之方法包括至少兩個階段：誘導階段及維持階段。在誘導階段期間，對患者投與本發明醫藥組合物之劑量。基於誘導階段結束時之患者反應(例如，組織學反應及食物嵌塞症狀或發作未惡化)，患者可進入維持階段。在維持階段及誘導階段期間，醫藥組合物之劑量可相同或不同。在症狀改善或減少後，患者亦可進入退出階段，並且不接受醫藥組合物之劑量，直至症狀復發。

【0039】 本發明提供治療有需要之患者的嗜伊紅性食道炎(EoE)的方法，

該等方法包括在誘導階段及維持階段投與經口皮質類固醇，其中該誘導階段使得在至少一個食道活檢中在峰值嗜伊紅血球計數方面有所改良，且該治療使得包括無吞咽困難天數評定之患者報告結果評定中的患者平均每週評分不變差。

【0040】 除非另外定義，否則本文中之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬領域者通常所理解之含義相同的含義。儘管與本文中所描述之方法及材料類似或等效之任何方法及材料均可用於實施或測試本發明，但本文中描述較佳方法及材料。

【0041】 應理解，為便利起見，貫穿本申請案使用諸如「一」及「該」之單數形式，然而，除非上下文或明確聲明另外指示，否則單數形式意欲包括複數。所有數值範圍均應理解為包括該數值範圍內之每一個及每個數值點，並且應解釋為逐一敘述每一個及每個數值點。針對相同組分或性質之所有範圍之端點包括在內，且意欲可獨立地組合。

【0042】 如本文中所使用，字組「包括」及其變化形式意欲為非限制性的，從而對清單中項目之敘述不排除亦可能適用於此技術之材料、組合物、裝置及方法的其他類似項目。類似地，術語「可」及「可能」及其變化形式意欲為非限制性的，從而實施例可或可能包含某些要素或特徵的敘述不排除本發明技術之不含彼等要素或特徵的其他實施例。儘管開端式術語「包含」作為諸如包括、含有或具有之術語的同義語在本文中用於描述及主張本發明，但可替代地使用諸如「由」所敘述成分「組成」或「基本上由」所敘述成分「組成」之更具限制性之術語來描述本發明技術或其實施例。

【0043】 術語「藥物」、「活性物」或「活性醫藥成分」在用於本文中時包括醫藥學上可接受之局部作用皮質類固醇、其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物(包括水合物)、多晶型物、立體異構體及/或前藥及混合物。

術語「鹽」係指由適合之無機或有機酸與藥物之「游離鹼」形式進行反應而形成的產物。適合之酸包括具有足以形成穩定鹽，諸如已批准用於人類或動物之鹽的酸度的彼等酸，例如低毒性酸。可用於形成經口活性藥物之鹽的酸的非限制性實例包括無機酸，例如 HCl 、 H_3PO_4 、 H_2SO_4 。有機酸之非限制性實例包括烷基磺酸及丙酸。

【0044】 術語「醫藥組合物」及「醫藥劑型」在本文中可互換用於指可用於投與皮質類固醇之經口劑型(懸浮液、溶液、粉劑、固體等)。劑型之非限制性實例包括經口崩解組合物，諸如錠劑、凍乾基質、膜及糯米紙、液體組合物、凝膠、漿液、糖錠、棒棒糖、香囊、發泡錠及其類似物。

【0045】 術語「經口皮質類固醇」及「皮質類固醇」可互換用於指經口投與，例如，處於本文中所描述之醫藥組合物中的皮質類固醇。

【0046】 術語「經口崩解劑型」、「經口崩解錠劑」、「經口分散錠劑」或「ODT」係指本發明之固體劑型/錠劑，其在投與之後於患者口腔中未經咀嚼便快速崩解，從而形成包含皮質類固醇之懸浮液。經口崩解速率可變化，但顯然比意欲在投與之後立即吞咽之習知固體劑型或可咀嚼固體劑型(亦即，錠劑或膠囊)之經口崩解速率更快。

【0047】 如本文中所使用，術語「治療」包括(i)預防特定疾病或病症發生在可能易感染該疾病或病症但尚未診斷為患有該疾病或病症的個體中；(ii)治癒、治療或抑制該疾病，亦即，使其發展停滯；或(iii)藉由減少或消除症狀、病狀及/或藉由使該疾病消退來改善該疾病。在一些實施例中，「治療」可包括投與如本文中所定義之治療有效方案。

【0048】 術語「約」在用於本文中時係指數量，包括「準確值」加或減所提及之數值指示之至多 10%。當術語「約」用於提及值範圍時，術語「約」係指該範圍之最大值及最小值(例如「約 1-50 μm 」意謂「約 1 μm 至約 50 μm 」)。

術語「緊密關聯」在本文中用於描述組合物之兩種以上組分之間的空間關係時係指緊密混合之組分，舉例而言，諸如在混合物、塗層及基質中。

【0049】 除非另外指示，否則所有百分比及比率均以重量計算。除非另外指示，否則所有百分比及比率均基於總組合物計算。

【0050】 術語「不具有顯著全身性糖皮質激素或鹽皮質激素活性」在用於本文中時係指經由吸收進入循環之皮質類固醇組合物在體內不提供全身性效應，但藉由與患病組織局部接觸確實提供局部效應。實例包括氟替卡松、氟尼縮松、亞丁皮質醇、環索奈德、莫美他松、替可的松及貝可皮質醇。當經口投與時具有高全身性糖皮質激素效力之皮質類固醇包括例如氫化皮質酮、普賴松、普賴蘇穩、甲基普賴蘇穩、地塞米松、倍他米松等或鹽皮質激素效力(例如醛固酮)。當經口投與時典型地具有全身性糖皮質激素或鹽皮質激素活性之皮質類固醇亦可用於用於本發明之稀組合物中，其中皮質類固醇之全身性吸收受到減少或抑制。

【0051】 「組織學反應者」可定義為達成峰值嗜伊紅血球/HPF 數值 ≤ 6 之組織學反應(作為主要決定因素)的個體。HPF 可定義為在具有 40 倍物鏡及 22 mm 目鏡之顯微鏡下的 0.237 平方毫米標準面積。

【0052】 「組織學無反應者」可定義為不具有組織學反應(亦即，未達成峰值嗜伊紅血球/HPF 數值 ≤ 6 之組織學反應)之個體。

【0053】 在研究期間之任何時間在有或無食道擴張之情況下發生食物嵌塞之個體可被視為「治療失敗」。

醫藥組合物及投與

【0054】 用於本文中所描述之方法中的醫藥組合物可為可用於向食道局部投與治療劑(例如皮質類固醇)之任何劑型。適合之劑型包括液體組合物(例如溶液、懸浮液及漿液)、凝膠及在經口投與之後形成液體或凝膠之固體

組合物。舉例而言，經口崩解組合物(例如 ODT、膜、凍乾基質或糯米紙)、糖錠及棒棒糖可在患者口腔中形成包含治療劑之溶液、懸浮液或凝膠，並且在溶液或懸浮液被吞咽之後，溶解或懸浮於其中之皮質類固醇在液體穿過食道時接觸食道。在一較佳實施例中，醫藥組合物呈 ODT 形式。

【0055】 在一些實施例中，本發明提供一種經口固體醫藥組合物，其包含皮質類固醇(例如約 10 mg 以下，包括 7.5 mg、6.0 mg、4.5 mg、3.0 mg、1.5 mg 或 0.75 mg)及至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中該皮質類固醇與該醫藥學上可接受之載劑組合(例如吸附至其上或懸浮於其中)。在一些實施例中，該藥物以重量計以小於約 5% (藥物重量/組合物重量)、尤其小於 3% 之量存在。本文中所揭示之醫藥組合物可調配為當使用 USP <701>崩解測試進行測試時在 60 秒內(例如，在 30 秒內)崩解及/或當置放在人類口腔中時在 60 秒內崩解之經口崩解錠劑(下文稱為 ODT)。

【0056】 在一些實施例中，用於本文中所描述之組合物及方法中之皮質類固醇為局部作用皮質類固醇。在一些實施例中，該皮質類固醇存在低或實質上無全身效應。在一些實施例中，存在低或無全身效應之皮質類固醇為在經口投與之後在人類中無顯著全身性糖皮質激素或鹽皮質激素活性的彼等皮質類固醇。「經口投與之後在人類中無顯著全身性糖皮質激素或鹽皮質激素活性」之皮質類固醇係指皮質類固醇或包含皮質類固醇之醫藥組合物在經口投與之後具有小於約 20% 全身性糖皮質激素或鹽皮質激素活性，例如，小於約 15%、小於約 10%、小於約 5%、小於約 5%、小於約 4%、小於約 3%、小於約 2% 或小於約 1%。全身性糖皮質激素或鹽皮質激素活性可使用此項技術中已知的方法，諸如藉由量測晨間皮質醇水準來測定。

【0057】 在一些實施例中，用於本文中所描述之方法及組合物中的皮質類固醇具有小於或等於投與劑量之約 20% 的全身生體可用率。具有小於或

等於約 20% 之生體可用率的經口皮質類固醇之非限制性實例包括氟替卡松、氟尼縮松、亞丁皮質醇、環索奈德、莫美他松、替可的松及貝可皮質醇以及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、多晶型物或前藥。在較佳實施例中，用於本文中所描述之方法及組合物中之經口皮質類固醇為丙酸氟替卡松。

【0058】 在一些實施例中，用於本文中所描述之方法及組合物中之經口皮質類固醇經調配以提供可降低患者將經歷與全身性皮質類固醇投與相關之副作用的可能性的藥物動力學概況，該等副作用包括但不限於骨質疏鬆症、體重增加、免疫系統抑制(亦即，感染發病率增加)、高血壓、高血糖症、肌肉無力、皮膚問題(例如，損傷不良癒合、皮膚變薄、容易擦傷、妊娠紋等)、情緒及行為變化、發展白內障之風險增加及十二指腸潰瘍之風險增加。亦即，可調節皮質類固醇之藥物動力學概況以提供可減少全身性副作用之平均最大血漿濃度(C_{max})、達到最大血漿濃度之平均時間(T_{max})及/或 AUC。可藉由此項技術中已知的方法，例如實例 5 中所描述之方法來量測藥物動力學概況。

【0059】 在一些實施例中，用於本文中所描述之方法及組合物中之經口皮質類固醇經調配以便在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後提供小於或等於約 10,000 pg/mL 之平均最大血漿濃度(C_{max})，例如約 9,000 pg/mL、約 8,000 pg/mL、約 7,000 pg/mL、約 6,000 pg/mL、約 5,000 pg/mL、約 4,000 pg/mL、約 3,000 pg/mL、約 2,000 pg/mL、約 1,000 pg/mL、約 900 pg/mL、約 800 pg/mL、約 700 pg/mL、約 600 pg/mL 或約 500 pg/mL，包括介於其之間的所有值及子範圍。在較佳實施例中，經口皮質類固醇經調配以便在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後提供小於或等於約 500 pg/mL 之 C_{max}。

【0060】 在一些實施例中，用於本文中所描述之方法及組合物中之經口皮質類固醇經調配以便在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後提供小於或等於約 15,000 pg*h/mL 之平均 AUC₀₋₂₄，例如約 14,000 pg*h/mL、約 13,000 pg*h/mL、約 12,000 pg*h/mL、約 11,000 pg*h/mL、約 10,000 pg*h/mL、約 9,000 pg*h/mL、約 8,000 pg*h/mL、約 7,000 pg*h/mL、約 6,000 pg*h/mL、約 5,000 pg*h/mL、約 4,000 pg*h/mL、約 3,000 pg*h/mL、約 2,000 pg*h/mL、約 1,000 pg*h/mL，包括介於其之間的所有值及子範圍。在較佳實施例中，用於本文中所描述之方法及組合物中之經口皮質類固醇經調配以便在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後提供小於或等於約 3,000 pg*h/mL 之平均 AUC₀₋₂₄。

【0061】 在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物可經調配以便在經口投與後降低經口皮質類固醇之全身生體可用率、糖皮質激素活性及/或鹽皮質激素活性(或其組合)。降低全身生體可用率可允許皮質類固醇展現局部治療效果，而非被全身吸收。舉例而言，否則會具有高全身生體可用率(例如，>20%之全身生體可用率)之皮質類固醇可調配在離子交換樹脂中以降低全身生體可用率，同時增加局部治療效果。

【0062】 可使用鹽、溶劑合物、多晶型物及前藥，藉由降低皮質類固醇之全身生體可用率以提供具有小於約 20%全身活性及大於約 80%局部效應之「局部活性皮質類固醇」來對否則會具有大於約 20%之全身生體可用率的皮質類固醇進行改質生體。

【0063】 可經改質(例如，藉由形成鹽或前藥，或者在離子交換樹脂中調配經口皮質類固醇)以降低全身生體可用率且增加局部效應之皮質類固醇的非限制性實例包括氫化皮質酮、普賴松、普賴蘇穠、甲基普賴蘇穠、地塞米松、倍他米松、醛固酮及其類似物。

【0064】 本發明之組合物可包括水溶性或水膨脹性醫藥學上可接受之賦形劑，諸如將增強皮質類固醇與發炎食道黏膜之生物黏附的生物生物膠凝或生物黏附聚合物。

【0065】 可包括在本發明之醫藥組合物中的適合局部作用皮質類固醇包括亞丁皮質醇、氟替卡松、氟尼縮松、環索奈德、莫美他松、貝可皮質醇、替可的松以及其鹽、酯、溶劑合物、多晶型物或前藥及混合物。

【0066】 在較佳實施例中，本發明之組合物包含氟替卡松(例如丙酸氟替卡松)。在較佳實施例中，該醫藥組合物為包含氟替卡松或其醫藥學上可接受之鹽(例如丙酸氟替卡松)的 ODT。在其他實施例中，本發明之組合物包含亞丁皮質醇。在某些其他實施例中，本發明之組合物包含環索奈德。

【0067】 在一些實施例中，皮質類固醇可呈具有約 100 μm 以下、約 75 μm 以下、約 50 μm 以下、更特定言之約 25 μm 以下或約 15 μm 以下之平均粒度的晶體的形式。本發明之特定實施例提供經微粒化以便達成小於約 10 μm 、小於約 8 μm 以下、小於約 6 μm 或特定言之小於約 4 μm 之平均粒度的皮質類固醇。

【0068】 替代地，該等晶體可具有介於亞微米範圍內之平均粒度(例如，約<1 μm 之平均粒度)，亦即，可能為奈米粒子(例如，介於約 1 至 100 nm 之範圍內的平均粒度)。在一些實施例中，皮質類固醇可呈非晶形式存在，例如，與限制藥物再結晶之穩定劑，例如，聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、Soluplus®、Kollidon®、VA64、月桂基硫酸鈉、吐溫界面活性劑、Eudragit® EPO 聚合物及其混合物聯合。

【0069】 選擇本發明之醫藥組合物中所存在之皮質類固醇的量，以使來自於局部投與之治療益處最大化，同時使來自於全身吸收之副作用最小化。

在本發明之固體醫藥組合物的情況下，組合物中之皮質類固醇的量為小於約 5% w/w (藥物重量/組合物重量)。在一些實施例中，醫藥組合物中之皮質類固醇的量為小於約 4%。在另一實施例中，其為小於約 3%。在一些實施例中，其為以重量計小於約 2%、小於約 1.5%、小於約 1%、小於約 0.5% 或更少。在一些實施例中，醫藥組合物中之皮質類固醇的量介於約 0.50 mg 與約 18 mg 之間。在一些實施例中，醫藥組合物中之皮質類固醇的量介於約 0.75 mg 與約 12 mg 之間。在一些實施例中，醫藥組合物中之皮質類固醇的量介於約 1.5 mg 與約 9 mg 之間。在再其他實施例中，皮質類固醇之量為約 0.01 mg、約 0.05 mg、約 0.1 mg、約 0.15 mg、約 0.1 mg、約 0.2 mg、約 0.25 mg、約 0.3 mg、約 0.35 mg、約 0.4 mg、約 0.45 mg、約 0.5 mg、約 0.6 mg、約 0.7 mg、約 0.75 mg、約 0.8 mg、約 1 mg、約 1.5 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 4.5 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 12 mg、約 18 mg，包括介於其之間的所有範圍及子範圍。

【0070】 在較佳實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物(例如 ODT)中之皮質類固醇的量介於約 1.5 mg 至約 7.5 mg 之範圍內，包括約 3.0 mg、約 4.5 mg 及約 6.0 mg。在較佳實施例中，醫藥組合物為 ODT 且皮質類固醇以約 1.5 mg 之量存在。在其他較佳實施例中，醫藥組合物為 ODT 且皮質類固醇以約 3.0 mg 之量存在。在再其他較佳實施例中，醫藥組合物為 ODT 且皮質類固醇以約 4.5 mg 之量存在。在又其他較佳實施例中，醫藥組合物為 ODT 且皮質類固醇以約 6.0 mg 之量存在。在一些其他較佳實施例中，醫藥組合物為 ODT 且皮質類固醇以約 7.5 mg 之量存在。

【0071】 在一些實施例中，本發明之快速崩解組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑，該等醫藥學上可接受之賦形劑使經口崩解劑型(例如 ODT、膜、凍乾基質或糯米紙)溶脹、溶解或以其他方式促進其崩解，從而提供含

有微粒化皮質類固醇粒子之細質黏性懸浮液以包覆發炎性食道黏膜，從而治療嗜伊紅性食道炎。該等醫藥學上可接受之賦形劑的實例包括如本文中所述之崩解劑或快速分散微粒劑。如本文中所使用，術語「快速分散微粒劑」係指在粒化機中形成的包含至少一種糖醇及/或醣之粒子與至少一種崩解劑之粒子的組合的顆粒劑。在諸多實施例中，皮質類固醇(例如，微粒化皮質類固醇粒子)可與醇及/或醣粒子一起粒化。替代地，在一些實施例中，可將皮質類固醇(例如，微粒化皮質類固醇粒子)與醫藥學上可接受之載劑組合，接著與包含至少一種糖醇及/或醣之粒子與至少一種崩解劑之粒子的組合的快速分散微粒劑摻合。

【0072】 在本發明之某些實施例中，將劑型之總重量保持在 300 至 900 mg 之範圍內以併入儘可能多的包含至少一種糖醇及/或醣與至少一種崩解劑之組合的快速分散微粒，從而使經微粒化皮質類固醇包覆之嗜伊紅性食道炎表面最大化。在一些實施例中，該快速分散微粒包含至少一種崩解劑與糖醇及/或醣之組合。快速分散顆粒劑中之糖醇及/或醣的量介於含崩解劑之顆粒劑之總重量的約 99%至 90%或約 95%至 90%的範圍內，包括介於其之間的所有範圍及子範圍。在一些實施例中，糖醇及/或醣之平均粒度為約 30 μm 以下，例如約 1-30 μm 、約 5-30 μm 、約 5-25 μm 、約 5-20 μm 、約 5-15 μm 、約 5-10 μm 、約 10-30 μm 、約 10-25 μm 、約 10-20 μm 、約 10-15 μm 、約 15-30 μm 、約 15-25 μm 、約 15-20 μm 、約 20-30 μm 、約 20-25 μm 或約 25-30 μm 。

【0073】 在一些實施例中，劑型具有 300 mg 之總重量並且含有約 0.05 mg (0.16%)、約 0.75 mg (0.25% w/w)、約 1.5 mg (0.5% w/w)、約 3 mg (1% w/w)、約 4.5 mg (1.5%)、約 6 mg (2% w/w)、約 7.5 mg (2.5% w/w)、約 9 mg (3% w/w)、約 12 mg (4% w/w)、約 16 mg (5%)皮質類固醇。

【0074】 在一些實施例中 劑型具有 600 mg 之總重量並且含有約 0.75 mg (0.125% w/w) 約 1.5 mg (0.25% w/w) 約 3 mg (0.5% w/w) 約 4.5 mg (0.75%)、約 6 mg (0.1% w/w)、約 7.5 mg (1.25% w/w)、約 9 mg (1.5% w/w)、約 12 mg (2% w/w)、約 18 mg (3% w/w)皮質類固醇。在一些實施例中，局部作用皮質類固醇為丙酸氟替卡松，且其介於約 0.05 至約 15 mg 之範圍內，以組合物之重量計以約 0.16%至 5%之藥物含量處於醫藥組合物中。

【0075】 在一些實施例中，丙酸氟替卡松介於約 0.75 至約 7.5 mg 之範圍內，以組合物之重量計以約 0.25%至 2.5%之藥物含量處於組合物中。

【0076】 在一些實施例中，丙酸氟替卡松介於 0.05 至約 18 mg 之範圍內，以組合物之重量計以約 0.125%至 5%之藥物含量處於組合物中。

【0077】 用於本發明之混合物中的醫藥學上可接受之載劑適合與藥物組合(例如，使藥物吸附或使藥物懸浮液溶解於醫藥學上可接受之載劑中)，其應具有乾摻合物之優良載劑之性質，從而提供摻合物可流動性及可用性並且預防偏析。其可同時提供皮質類固醇含量均勻性。適合之醫藥學上可接受之載劑包括但不限於微晶纖維素、矽化微晶纖維素、預膠凝澱粉、玉米澱粉、膠體二氧化矽或非晶矽酸鎂鋁(可作為 VEEGUM™或 NEUSILIN™購自市面)。在較佳實施例中，用於吸附皮質類固醇之醫藥載劑為矽化微晶纖維素。其較佳為由緊密關聯之微晶纖維素與膠體二氧化矽粒子構成的矽化微晶纖維素(PROSOLV® SMCC：MCC 98%及 CSD 2%)。在本發明之組合物中使用此成分可改良皮質類固醇混合物之流動及摻合性質；亦達成改良之摻合物均勻性/均質性及調配物在貯存直至其最終加工成成品劑型(諸如錠劑或膠囊)期間之物理穩定性，亦即，避免或最小化皮質類固醇微粒之潛在解混及偏析。此載劑與活性物混合存在亦確保本發明組合物製劑之可再現性(特定言之，利用直接製錠之應用技術)。在一些實施例中，揭示低劑量

皮質類固醇與顯示高摻合均勻性、低偏析可能性及優良流動性之載劑的摻合物。此摻合物尤其適合於產生快速崩解之稀皮質類固醇組合物。在一些實施例中，本發明之摻合物包含吸附於矽化微晶纖維素上之丙酸氟替卡松及快速分散微粒劑。

【0078】 在諸多實施例中，對用於吸附皮質類固醇之醫藥學上可接受之載劑進行微粒化。在一些實施例中，微粒化醫藥學上可接受之載劑具有小於約 20 微米，例如小於約 15 微米、小於約 10 微米、小於約 9 微米、小於約 8 微米、小於約 7 微米、小於約 6 微米、小於約 5 微米、小於約 4 微米、小於約 3 微米、小於約 2 微米或小於約 1 微米之直徑。在特定實施例中，微粒化醫藥學上可接受之載劑具有小於約 5 微米之直徑。

【0079】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑以介於約 1% w/w 至約 20% w/w 範圍內之量存在於醫藥組合物(例如，ODT)中，例如，約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 11%、約 12%、約 13%、約 14%、約 15%、約 16%、約 17%、約 18%或約 19%，包括其中之所有值及子範圍。在較佳實施例中，醫藥學上之載劑以介於約 10% w/w 範圍內之量存在於醫藥組合物(例如，ODT)中。

【0080】 在一些實施例中，組合皮質類固醇與醫藥學上可接受之載劑獲得經口崩解組合物批料，該批料具有介於標籤上皮質類固醇劑量之約 85% 至約 115%之範圍內的皮質類固醇含量均勻性(例如，1.5 至 7.5 mg，包括 1.5 mg、3.0 mg、4.5 mg、6.0 mg 及 7.0 mg)。在一些實施例中，該批料具有介於標籤上皮質類固醇劑量之約 90%至約 110%之範圍內或介於約 95%至約 105%或約 96%至約 104%或約 97%至約 103%或約 98%至約 102%或約 99%至約 101%之範圍內的皮質類固醇含量均勻性。

【0081】 在一些實施例中，本發明之崩解組合物(例如，ODT、糯米紙、

凍乾基質、膜等)在個體口腔中之崩解速率可為近似於約 60 秒以下、約 50 秒以下、約 40 秒以下、約 30 秒以下、約 20 秒以下或約 10 秒以下。

【0082】 在一些實施例中，使用 USP <701>崩解測試量測之本發明崩解組合物(例如，ODT、糯米紙、凍乾基質、膜等)之崩解速率可為約 60 秒以下、約 45 秒以下、約 30 秒以下、約 20 秒以下或約 10 秒以下。

【0083】 除皮質類固醇及載劑以外，本發明之組合物或經口劑型之摻合物可含有溶脹、溶解或以其他方式促進崩解之其他醫藥學上可接受之成分。該等成分可包括但不限於崩解劑、糖醇、醣或其混合物、水溶性聚合物黏合劑、生物膠凝或生物黏附聚合物，其可保持皮質類固醇粒子黏附至發炎食道組織上比其不存在時更久。

【0084】 在一些實施例中，本發明提供一種固體醫藥組合物，其包含皮質類固醇及醫藥學上可接受之生物膠凝聚合物，該生物膠凝聚合物使得皮質類固醇能夠在發炎食道組織處停留更久。本文中稱為「生物膠凝聚合物」或「生物黏附劑」之成分為藉由在胃腸道生理學條件下，例如在與生理學液體接觸後及/或在生理學溫度下發生膠凝來促進皮質類固醇與生物學表面(尤其是發炎黏膜)黏附的試劑，並且包括但不限於以下列出之生物膠凝聚合物。

【0085】 生物膠凝聚合物可為熱敏性聚合物。適合之熱敏性聚合物包括聚丙稀醯胺，諸如聚(N-異丙基丙稀醯胺)，以及聚(醚-酯)共聚物，諸如聚(乙二醇-(DL-乳酸-乙醇酸共聚物)-乙二醇)。該等熱敏性聚合物可部分或完全覆蓋發炎食道組織，同時保持皮質類固醇粒子與發炎組織緊密或密切接觸，從而增加皮質類固醇與發炎組織之局部接觸。

【0086】 在一些實施例中，本發明之組合物包括生物黏附劑，諸如脂質或聚合物。該等脂質之實例為甘油磷脂，諸如磷脂醯膽鹼，及二醯基甘油，

諸如甘油二油酸脂。生物黏附聚合物之實例包括殼聚糖、聚原酸酯以及其共聚物、三元共聚物及混合物。

【0087】 在一些實施例中，本發明之固體醫藥組合物包括黏附劑。適合之黏附劑包括但不限於蔗糖硫酸鋁複合物、殼聚糖及衍生物(諸如三甲基殼聚糖)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基纖維素、交聯聚丙烯酸共聚物、聚乙烯吡咯啉酮、乙烯基吡咯啉酮-聚乙酸乙烯酯共聚物(例如，得自於 BASF 之 Kollidon® VA 64)、Soluplus®、得自於 BASF 之聚(乙二醇 6000- 乙烯己內醯胺-乙酸乙烯酯)(13:57:30)共聚物)、聚乙烯醇、聚環氧乙烷、聚醯胺、海藻酸及其鹽、角叉菜膠、黃原膠、銨基甲基丙烯酸酯共聚物、CARBOPOL 聚合物、麥芽糖糊精、果膠、蔗糖素及其組合。在本發明之固體醫藥組合物之某些實施例中，皮質類固醇及黏附劑密切關聯。在一些實施例中，固體醫藥組合物包含由黏附劑圍繞或囊封之皮質類固醇。在一些實施例中，固體醫藥組合物包含安置於黏附劑表面上之皮質類固醇。在再其他實施例中，固體醫藥組合物包含與黏附劑混合或一起粒化之皮質類固醇。

【0088】 在某些實施例中，固體醫藥組合物包括在口腔中快速崩解而形成粉狀皮質類固醇之懸浮液的任何固體劑型，假定該懸浮液在吞咽時包覆或黏附至發炎食道黏膜上。

【0089】 在一些實施例中，本發明之組合物呈 ODT 形式。ODT 含量小於約 5% (藥物重量/組合物重量)之藥物及醫藥學上可接受之載劑，其中該組合物在經口投與人類之後不具有顯著全身性糖皮質激素或鹽皮質激素活性。藥物粒子(例如，視情況經如本文中所描述之黏附劑包覆或視情況與如本文中所描述之黏附劑組合的如本文中所描述之皮質類固醇)與快速分散微粒劑組合。快速分散微粒包含糖醇、醣或其混合物及單獨崩解劑或與醫藥

學上可接受之具有多功能活性之添加劑(例如預膠凝澱粉、羥丙基纖維素或其類似物)組合之崩解劑。

【0090】 用於快速分散微粒劑之適合崩解劑的非限制性清單包括交聯聚乙烯吡咯啉酮(交聯 PVP)、澱粉乙醇酸鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、矽酸鈣及低取代羥丙基纖維素。

【0091】 ODT 中之崩解劑之量典型地介於以重量計約 1%至約 10%之範圍內。

【0092】 糖醇為糖之氫化形式，其中羰基(亦即，醛或酮)已還原成一級或二級羥基。用於本發明醫藥組合物之快速分散顆粒劑之適合糖醇的非限制性實例包括例如阿拉伯糖醇、異麥芽糖醇、赤絲藻醇、甘油、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、麥芽糖醇及其混合物。

【0093】 術語「醣」與術語「糖」同義，並且包括但不限於單糖，諸如葡萄糖、果糖及核糖，以及二糖，諸如蔗糖、乳糖、麥芽糖、海藻糖及纖維二糖。用於本發明組合物中之適合醣的非限制性實例包括例如乳糖、蔗糖、麥芽糖及其混合物。在較佳實施例中，組合物不包括乳糖。在一些實施例中，快速分散顆粒劑包含至少一種崩解劑與糖醇之組合。在一些實施例中，快速分散顆粒劑包含至少一種崩解劑與醣之組合。在一些實施例中，含崩解劑之顆粒劑包含至少一種崩解劑與糖醇及糖之組合。

【0094】 快速分散顆粒劑中之糖醇及/或醣的量介於含崩解劑之顆粒劑之總重量的約 99%至 90%或約 95%至 90%的範圍內，包括介於其之間的所有範圍及子範圍。

【0095】 ODT 中之糖醇及/或醣的量介於以重量計約 30%至約 70%之範圍內。

【0096】 在一些實施例中，糖醇及/或醣之平均粒度為 30 μm 以下，例如

約 1-30 μm 、約 5-30 μm 、約 5-25 μm 、約 5-20 μm 、約 5-15 μm 、約 5-10 μm 、約 10-30 μm 、約 10-25 μm 、約 10-20 μm 、約 10-15 μm 、15-30 μm 、約 15-25 μm 、約 15-20 μm 、約 20-30 μm 、約 20-25 μm 或約 25-30 μm 。

【0097】 快速分散微粒劑中之崩解劑與糖醇、醣或其混合物之比率介於約 90/10 至約 99/01 之範圍內，例如約 90/10、約 91/9、約 92/8、約 93/7、約 94/6、約 95/5、約 96/4、約 97/3、約 98/2、約 99/1，包括介於其之間的所有值、範圍及子範圍。

【0098】 ODT 中所存在之快速分散微粒劑有助於錠劑在置放於口腔中時快速崩解，從而產生含有皮質類固醇藥物粒子之細質懸浮液。需要併入足量之快速分散微粒劑以廣泛包覆食道黏膜。由此產生此等低劑量 ODT (例如，含有 12 mg 以下之皮質類固醇的 300 mg ODT) 之含量均勻性問題。典型地，藉由粒化克服此問題，該粒化包括將皮質類固醇之稀溶液噴霧至賦形劑粉末層上。藥物粒子得以嵌埋於顆粒劑中，且因此可能不暴露於發炎黏膜，從而得到不良有效性。令人驚訝的是，已觀察到藉由使微粒化局部作用皮質類固醇藥物粒子吸附至醫藥學上可接受之載劑(諸如矽化微晶纖維素)上，隨後與快速分散微粒劑及其他賦形劑摻合並且壓製成 ODT，有可能不僅達成所要含量均勻性，而且提高在很大程度上保持皮質類固醇藥物粒子暴露於發炎黏膜的可能性。

【0099】 如本文中所描述之劑型亦可包括典型地用於崩解錠劑調配物中之醫藥學上可接受之賦形劑，諸如填充劑、稀釋劑、助流劑、崩解劑、黏合劑及潤滑劑。

【0100】 適合填充劑、稀釋劑及/或黏合劑的實例包括但不限於乳糖(例如噴霧乾燥之乳糖，諸如 FAST-FLO®)、微晶纖維素(各種等級之 Avicel®、CEOLUS®)、羥丙基纖維素、L-羥丙基纖維素(低取代)、低分子量羥丙基甲

基纖維素(HPMC) (例如, 得自於 Dow Chemical 之 Methocel™ E、Methocel™ F 及 Methocel™ K ; 得自於 Shin-Etsu, Ltd 之 MetholoseE SH)、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基羥乙基纖維素鈉及其他纖維素衍生物、蔗糖、瓊脂糖、山梨糖醇、甘露糖醇、糊精、麥芽糖糊精、澱粉或改質澱粉(包括馬鈴薯澱粉、玉米澱粉及稻米澱粉)、磷酸鈣(例如, 鹼性磷酸鈣、磷酸氫鈣、水合磷酸二鈣)、硫酸鈣、碳酸鈣、海藻酸鈉及膠原蛋白。用於本發明組合物之較佳填充劑為甘露糖醇, 諸如噴霧乾燥之甘露糖醇。

【0101】 適合崩解劑之實例包括但不限於交聯聚乙炔吡咯啉酮(交聯 PVP)、澱粉乙醇酸鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、矽酸鈣及低取代羥丙基纖維素。用於本發明組合物之較佳崩解劑為交聯聚乙炔聚吡咯啉酮。

【0102】 助流劑及潤滑劑之特定實例包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或其他金屬硬脂酸鹽、滑石、甘油山嶺酸酯、膠體二氧化矽、玉米澱粉及視情況存在之硬脂酸鎂或硬脂醯富馬酸鈉(混合在顆粒內或用在外部以潤滑衝模及衝頭表面之潤滑劑)。用於本發明組合物之較佳助流劑為膠體二氧化矽, 且較佳潤滑劑為硬脂醯富馬酸鈉。

【0103】 在一些實施例中, 本文中所描述之方法及組合物可用於治療受 EoE 困擾而且亦有乳糖過敏及/或澱粉過敏之患者。包含乳糖之醫藥調配物可能加重受此困擾之患者的乳糖過敏, 並且由此可造成亦受 EoE 困擾之患者的不適加重。在某些實施例中, 本文中所描述之醫藥組合物不包括乳糖。類似地, 包含澱粉之醫藥調配物可能加重受此困擾之患者的澱粉過敏, 並且由此可造成亦受 EoE 困擾之患者的不適加重。在某些實施例中, 本文中所描述之醫藥組合物不包括澱粉。在更佳實施例中, 本文中所描述之醫藥組合物不包括乳糖及蔗糖。

【0104】 本發明之固體醫藥組合物可包括除 ODT、糯米紙、膜或在口中

快速崩解而形成皮質類固醇懸浮液或分散液之其他固體劑型以外的其他劑型，該等劑型可容易吞咽以包覆嗜伊紅性食道炎之黏膜表面。

【0105】 舉例而言，糯米紙可包括乾燥或凍乾組合物，諸如使用 Zydys® 凍乾技術(例如，如美國專利第 6,316,027 號中所描述)製備之含有皮質類固醇作為活性醫藥成分之經口崩解或溶解劑型。膜劑型可包括含有皮質類固醇作為活性醫藥成分之可食用膜，諸如美國專利第 6,596,298 號或美國專利第 6,740,332 號中所描述之彼等可食用膜。在一些實施例中，固體組合物包含凍乾基質，其中該凍乾基質包含皮質類固醇、載劑及賦形劑。適合賦形劑包括但不限於甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、麥芽醇、麥芽糖醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖及其組合。

【0106】 已將局部投與皮質類固醇至個體口腔與念珠菌病感染及鵝口瘡相關聯。儘管設計本發明以使得不太傾向於促進此種感染，但在本發明之一些實施例中，醫藥組合物可包括抗真菌劑。適合之抗真菌劑包括但不限於有絲分裂抑制劑抗真菌劑、嘧啶類似物抗真菌劑、聚烯抗真菌劑、苯并咪唑抗真菌劑、咪唑抗真菌劑、聚烯抗真菌劑、三唑抗真菌劑、噻唑抗真菌劑、烯丙胺抗真菌劑、棘白菌素抗真菌劑及此項技術中認可之不屬於以上類別中之任一種的其他「未分類」抗真菌劑(例如，托萘酯及環吡酮胺(ciclopirox))。舉例而言，可包括在本發明之固體醫藥組合物中的適合抗真菌劑包括但不限於阿巴芬淨(abafungin)、阿莫羅芬(amorolfine)、阿尼芬淨(anidulafungin)、聯苯苄唑(bifonazole)、布替萘芬(butenafine)、布康唑(butoconazole)、坎底辛(candicidin)、卡泊芬淨(caspofungin)、環吡酮胺、克黴唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、芬替康唑(fenticonazole)、菲律賓菌素(filipin)、氟康唑(fluconazole)、氟胞嘧啶(flucytosine)、灰黃黴素(griseofulvin)、艾沙康唑(isavuconazole)、異康唑(isoconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、酮

康唑(ketoconazole)、米卡芬淨(micafungin)、咪康唑(miconazole)、硝酸咪康唑(miconazole nitrate)、萘替芬(naftifine)、納他黴素(natamycin)、制黴菌素(nystatin)、奧昔康唑(oxiconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、普拉康唑(pramiconazole)、雷夫康唑(ravuconazole)、龜裂黴素(rimocidin)、舍他康唑(setaconazole)、硫康唑(sulconazole)、特比萘芬(terbafine)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)、托萘酯、十一碳烯酸及伏立康唑(voriconazole)。

【0107】 在一些實施例中，本發明之醫藥組合物包括抗病毒劑。可包括在本發明之固體醫藥組合物中的抗病毒劑包括干擾素、核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑、非核苷逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酶抑制劑、融合抑制劑、成熟抑制劑、鳥苷酸類似物、嘌呤類似物、嘧啶類似物及此項技術中認可之不屬於以上類別中之任一種的其他「未分類」抗病毒藥物(例如，磷甲酸鹽(foscarnet)及米替福新(miltefosine))。舉例而言，可包括在本發明之固體醫藥組合物中的適合抗病毒劑包括但不限於阿巴卡韋(abacavir)、阿昔洛韋(aciclovir) (亦稱為無環鳥苷)、阿德福韋(adefovir)、金剛烷胺(amantadine)、胺多索韋(amdoxovir)、安普那韋(amprenavir)、阿普拉韋諾(aplaviroc)、阿立他濱(apricitabine)、阿比朵爾(arbidol)、阿紮那韋(atazanavir)、貝韋立馬(bevirimat)、BMS-488043、波塞普瑞韋(boceprevir)、溴夫定(brivudine)、西多福韋(cidofovir)、DCM205、二十二烷醇(docosanol)、地拉韋定(delavirdine)、地達諾新(didanosine)、杜倫那韋(durunavir)、依法韋倫(efavirenz)、埃替格韋(elvitegravir)、艾夫他濱(elvucitabine)、恩曲他濱(emtricitabine)、恩夫韋地(enfuvirtide)、沒食子酸表兒茶素(epigallocatechin gallate)、依曲韋林(etravirine)、泛昔洛韋(famciclovir)、福沙那韋(fosamprenavir)、更昔洛韋(ganciclovir)、木脂素 A、格里菲斯(griffithsin)、伊巴麗珠單抗(ibalizumab)、疱疹淨(idoxuridine)、茚地那韋(indinavir)、拉米

夫定(lamivudine)、洛匹那韋(lopinavir)、洛韋胺(loviride)、馬拉韋若(maraviroc)、尼非那韋(nelfinavir)、奈韋拉平(nevirapine)、奧司他韋(oseltamivir)、聚乙二醇化干擾素 α -2a、聚乙二醇化干擾素 α -2b、噴昔洛韋(penciclovir)、帕拉米韋(peramivir)、普樂沙福(plerixafor)、PRO 140、拉昔韋(racivir)、雷特格韋(raltegravir)、利托那韋(ritonavir)、利巴韋林(ribavirin)、金剛乙胺(rimantadine)、利匹韋林(rilpivirine)、沙奎那韋(saquinavir)、斯他匹定(stampidine)、司他夫定(stavudine)、替諾福韋(tenofovir)、替拉那韋(tipranavir)、TNX-355、三氟尿苷(trifluridine)、曲金剛胺(tromantadine)、伐昔洛韋(valaciclovir)、伐更昔洛韋(valganciclovir)、維利韋諾(vicriviroc)、阿糖腺苷(vidarabine)、韋拉米定(viramidine)、維夫康(vivecon)、紮西他濱(zalcitabine)、紮那米韋(zanamivir)及齊多夫定(zidovudine)。

【0108】 錠劑劑型，包括 ODT 劑型，包含低劑量強度之局部作用皮質類固醇(例如，具有小於或等於劑量之約 20%的全身生體可用率的皮質類固醇或經調配以降低全身生體可用率之皮質類固醇，各自如以上所描述)及醫藥學上可接受之載劑，其中藥物之量少於約 5% (藥物重量/組合物重量)，在少於約 30 秒內崩解(USP 方法)，並且具有低易碎性，以便具有足以耐受處理、運輸及/或包裝於壓出式泡罩包裝中之持久性。在一些實施例中，本文中所描述之 ODT 劑型的易碎性為小於約 1%，例如小於約 0.9%、小於約 0.8%、小於約 0.7%、小於約 0.6%、小於約 0.5%、小於約 0.4%、小於約 0.3%等，包括介於其之間的所有範圍及子範圍。

【0109】 在較佳實施例中，用於本文中所描述之方法中的 ODT 包含：皮質類固醇，其量為約 0.25%至約 2.5% w/w (或約 0.75 mg 至約 7.5 mg)；醫藥學上可接受之載劑，其量為約 5%至約 15% w/w (或約 20 mg 至約 40 mg)；及快速分散微粒劑，其量為約 40%至約 60% w/w (或約 125 mg 至約 175 mg)，

其中該快速分散微粒劑包含約 90:10 至約 99:1 之糖醇/醣:崩解劑比率。在諸多實施例中，ODT 視情況進一步包含：崩解劑，其量為約 5%至約 10% w/w (或約 5 mg 至 20 mg 至約 30 mg)；糖醇或醣，其量為約 20%至約 40% w/w (或約 80 mg 至約 100 mg)；及視情況存在之賦形劑。

【0110】 本文中所揭示之醫藥調配物之較佳實施例描述於表 1 或表 2 中。

表 1：氟替卡松 ODT 之可壓製摻合物之組成，1.5 mg 及 3 mg

成分	氟替卡松 ODT			
	1.5 mg		3 mg	
ODT	(%/錠劑)	(mg/錠劑)	(%/錠劑)	(mg/錠劑)
微粒化丙酸氟替卡松 USP	0.50	1.50	1.0	3.00
膠體二氧化矽 NF	0.30	0.90	0.30	0.90
矽化微晶纖維素 NF	10.00	30.00	10.00	30.00
交聯聚乙烯吡咯啉酮 NF	7.50	22.50	7.50	22.50
蔗糖素 NF	0.40	1.20	0.40	1.20
噴霧乾燥之甘露糖醇 USP	30.30	90.90	29.80	89.40
快速分散顆粒劑	50.00	150.00	50.00	150.0
硬脂醯富馬酸鈉 NF	1.00	3.00	1.00	3.00
總計	100.00	300.0	100.00	300.0

表 2：氟替卡松 ODT 之可壓製摻合物之組成，0.75 mg、4.5 mg、6 mg

成分	氟替卡松 ODT			
	0.75 mg		4.5 mg	
ODT	(%/錠劑)	(mg/錠劑)	(mg/錠劑)	(mg/錠劑)
微粒化丙酸氟替卡松 USP	0.25	0.75	4.50	6.00
膠體二氧化矽 NF	0.30	0.90	0.90	0.90
矽化微晶纖維素 NF	10.00	30.0	30.00	30.00
交聯聚乙烯吡咯啉酮 NF	7.50	22.50	22.50	22.50
蔗糖素 NF	0.40	1.20	1.20	1.20
噴霧乾燥之甘露糖醇 USP	30.05	90.15	86.40	84.90
快速分散顆粒劑	50.00	150.00	150.00	150.0
硬脂醯富馬酸鈉 NF	1.50	4.50	4.50	4.50
總計	100.00	300.0	300.0	300.0

腸道炎症及治療方法

【0111】 用局部作用皮質類固醇(例如，丙酸氟替卡松)進行治療與其他治療，例如高全身作用皮質類固醇相比引起更少副作用。在對患者投與本發明之醫藥組合物後，組合物在患者之口腔中崩解並且接觸食道，而不會被全身吸收，因而限制全身效應。

【0112】 在一些實施例中，本發明提供治療與腸道發炎性病變相關之症狀的方法。在一些實施例中，本發明提供治療與發炎性胃腸病變相關之炎症的方法。在一些實施例中，本發明提供治療與發炎性胃腸病變相關之症狀及炎症兩者的方法。在一些實施例中，發炎性胃腸病變影響上胃腸道。在一些實施例中，上胃腸道為食道。

【0113】 在一些實施例中，經口皮質類固醇接觸及/或沈積在胃腸道之上部中。在一些實施例中，經口皮質類固醇接觸及/或沈積在食道中。在一些實施例中，經口皮質類固醇接觸及/或沈積在食道之遠端部分中。在一些實施例中，醫藥組合物接觸及/或沈積在食道之近端部分中。在一些實施例中，經口皮質類固醇以實質上相等之量接觸及/或沈積在食道之遠端部分及近端部分中。

【0114】 可根據本發明加以治療之發炎性胃腸病變包括但不限於食道炎症、聲門炎症、會咽炎症、扁桃體炎症、口咽炎症、嗜伊紅性食道炎(EoE)、胃食道逆流疾病(GERD)、非糜爛性逆流疾病(NERD)、糜爛性食道炎、巴瑞特氏食道(Barrett's esophagus)、嗜伊紅血球性胃腸炎、嗜伊紅性白血球增高症候群、腐蝕性化學性食道炎、輻射誘導型食道炎、化學療法誘導型食道炎、暫時性藥物誘導型食道炎(亦稱為藥物性食道炎)、持續性藥物誘導型食道炎、食道克羅恩氏病(Crohn's disease)及假膜性食道炎。在一些實施例中，本發明包括一種利用已鑑定之過敏原治療食物過敏，例如「特異體質 IBS」及「特異體質腸」的方法。在一些實施例中，本發明包括一種治療患有一

或多種以上胃腸病症之患者的方法，其中該患者亦患有乳糖過敏及/或澱粉過敏。在一些實施例中，發炎性胃腸病症為嗜伊紅性食道炎(EoE)。在一些實施例中，本發明包括一種治療 EoE 患者之方法，其中該患者亦患有乳糖過敏及/或澱粉過敏。

【0115】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物直至與胃腸炎症相關之症狀及/或炎症得到治療。在一些實施例中，在與胃腸炎症相關之症狀及/或炎症得到治療之後繼續投與本文中所揭示之醫藥組合物。在一些實施例中，該症狀為吞咽困難、食物嵌塞發作、感覺咽喉中有腫塊及/或食道中嗜伊紅血球計數增加。

【0116】 可藉由此項技術中已知的任何手段來量測對胃腸炎症之治療。舉例而言，用於評估患有諸如 EoE 之食道炎症的患者的測試包括但不限於活檢、症狀評估(例如，藉由患者報告結果(PRO)或醫師問卷)、生活品質量測、患者無吞咽困難天數測定、內視鏡(例如 EREFS)、食道順應性及/或食道重塑改良(例如，使用適合之診斷性測試，諸如 EndoFLIP (可得自 Crospan Inc.)、生物標記物評估、峰值嗜伊紅血球計數減少、食物嵌塞減少、EEsAI、強吞咽困難指數(DSQ)、MDQ-30、EoE-QOL-A、VDQ (可視吞咽困難問卷)、規避-調整-緩慢進食(AMS)評分及/或組織學。

【0117】 在一些實施例中，藉由量測一或多個利用生物學反應之問卷評分，諸如組織學評分(例如嗜伊紅血球計數)之變化來測定對治療之患者反應。依賴於患者報告症狀可能產生假陽性結果，因為患者可能調整其行為以減少吞咽困難事件(例如，避免問題食物或其他行為調整，諸如增加咀嚼或液體消耗)，由此，無論生物學症狀是否改良皆可能改變問卷評分。

【0118】 在一些實施例中，藉由評定患者之組織學評分來評估患者反應。在一些實施例中，藉由一或多個不同的組織學特徵來評定組織學評分，包

括但不限於嗜伊紅血球性炎症、基底區增生、細胞間隙擴張、固有層纖維化、嗜伊紅血球性膿腫、表面層化、表面上皮變化及角化不良上皮細胞。

【0119】 在一些實施例中，投與根據本文中所揭示之方法的經口皮質類固醇使經治療之患者的組織學評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前相比有所降低。在一些實施例中，量測經治療之患者在第 1 週與第 10 年之間的組織學評分。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之組織學評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的組織學評分相比有所降低。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使組織學評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的組織學評分相比有所降低。

【0120】 在一些實施例中，組織學評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的組織學評分相比降低約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年之組織學評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的組織學評分相比降低約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、

約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使組織學評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的組織學評分相比降低約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。

【0121】 在一些實施例中，投與根據本文中所揭示之方法的經口皮質類固醇使經治療之患者在至少一個活檢中的峰值嗜伊紅血球(每高倍視野 (HPF)，例如，如實例 2 中所描述)與未經治療之患者或同一患者在治療之前的峰值嗜伊紅血球/HPF 相比有所減少。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使至少一個活檢中之峰值嗜伊紅血球減至小於 15 個/HPF。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在該患者之至少一個活檢中的峰值嗜伊紅血球減至少於約 14 個/HPF、少於約 13 個/HPF、少於約 12 個/HPF、少於約 11 個/HPF、少於約 10 個/HPF、少於約 9 個/HPF、少於約 8 個/HPF、少於約 7 個/HPF、少於約 6 個/HPF、少於約 5 個/HPF、少於約 4 個/HPF、少於約 3 個/HPF、少於約 2 個/HPF、少於約 1 個/HPF 或更少(例如 0)。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使該患者在至少一個活檢中之峰值嗜伊紅血球減至少於 1 個/HPF。在一些實施例中，在約第 1 週與約第 10 年之間量測經治療之患者在至少一個活檢中之峰值嗜伊紅血球減少。在一些實施例中，在約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時量測峰值嗜伊紅血球減少。在一些實施例中，投與本文中所揭

示之醫藥組合物使該患者在約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時在至少一個活檢中之峰值嗜伊紅血球減至少於約 14 個/HPF、少於約 13 個/HPF、少於約 12 個/HPF、少於約 11 個/HPF、少於約 10 個/HPF、少於約 9 個/HPF、少於約 8 個/HPF、少於約 7 個/HPF、少於約 6 個/HPF、少於約 5 個/HPF、少於約 4 個/HPF、少於約 3 個/HPF、少於約 2 個/HPF、少於約 1 個/HPF 或更少(例如 0)。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年使該患者在至少一個活檢中之峰值嗜伊紅血球減至少於約 14 個/HPF、少於約 13 個/HPF、少於約 12 個/HPF、少於約 11 個/HPF、少於約 10 個/HPF、少於約 9 個/HPF、少於約 8 個/HPF、少於約 7 個/HPF、少於約 6 個/HPF、少於約 5 個/HPF、少於約 4 個/HPF、少於約 3 個/HPF、少於約 2 個/HPF、少於約 1 個/HPF 或更少(例如 0)。

【0122】 在一些實施例中，投與根據本文中所揭示之方法的經口皮質類固醇使經治療之患者在至少一個活檢中之峰值嗜伊紅血球(每個高倍視野(HPF)，例如，如實例 2 中所描述)與未經治療之患者或同一患者在治療之前的峰值嗜伊紅血球/HPF 相比減少至少約 10%，例如約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98% 或約 99%，包括介於其之間的所有值及子範圍。在特定實施例中，峰值嗜伊紅血球計數減少介於約 50% 至約 99% 之範圍內的量，例如，約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、

約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0123】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在第 12 週、第 26 週或第 52 週在至少一個活檢中之峰值嗜伊紅血球減少。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在第 12 週、第 26 週或第 52 週在至少一個活檢中之峰值嗜伊紅血球減至少於約 6 個/HPF。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在第 12 週、第 26 週或第 52 週在所有測試活檢中之峰值嗜伊紅血球減少。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在第 12 週、第 26 週或第 52 週在所有測試活檢中之峰值嗜伊紅血球減至少於約 6 個/HPF。

【0124】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使由患者或醫師完成之患者問卷中的平均評分減少。在一些實施例中，該問卷為嗜伊紅性食道炎活躍性指數(EEsAI)，其可使用 7 天召回週期或每日召回週期以監測吞嚥困難之嚴重程度及頻率以及任何飲食調整。在一些實施例中，該問卷為吞嚥困難症狀問卷(DSQ)，其為用於監測吞嚥困難頻率之每日症狀日誌。在一些實施例中，該問卷為定製患者報告結果評定，其包括無吞嚥困難天數評定。在一些實施例中，將諸如 EEsAI 或 PROSE 之問卷之總評分與其他患者評定組合使用來量測患者對治療之反應。在一些實施例中，問卷評分與組織學量測值(例如嗜伊紅血球計數)改良之相關性指示患者對治療之反應。

【0125】 在一些實施例中，量測經治療之患者在第 1 週與第 10 年之間的平均問卷評分。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、

約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年之平均問卷評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的平均問卷評分相比有所降低。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使平均問卷評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的平均問卷評分相比有所降低。在一些實施例中，平均問卷評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的平均問卷評分相比降低約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年之平均問卷評分與未經治療之患者或治療之前的同一患者的平均問卷評分相比降低約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使平均問卷評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的平均問卷評分相比降低約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。

【0126】 在一些實施例中，患者問卷為 EEsAI。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使平均 EEsAI 評分降至小於 20。在一些實施例

中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者的平均 EEsAI 評分降至小於約 19、小於約 18、小於約 17、小於約 16、小於約 15、小於約 14、小於約 13、小於約 12、小於約 11、小於約 10、小於約 9、小於約 8、小於約 7、小於約 6、小於約 5、小於約 4、小於約 3、小於約 2、小於約 1 或約 0。在一些實施例中，在約第 1 週與約第 10 年之間量測經治療之患者的平均 EEsAI 評分降低。在一些實施例中，在約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時量測平均 EEsAI 評分降低。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之平均 EEsAI 評分降至小於約 20、小於約 19、小於約 18、小於約 17、小於約 16、小於約 15、小於約 14、小於約 13、小於約 12、小於約 11、小於約 10、小於約 9、小於約 8、小於約 7、小於約 6、小於約 5、小於約 4、小於約 3、小於約 2、小於約 1 或更小(例如 0)。用於一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使平均 EEsAI 評分降至小於約 20、小於約 19、小於約 18、小於約 17、小於約 16、小於約 15、小於約 14、小於約 13、小於約 12、小於約 11、小於約 10、小於約 9、小於約 8、小於約 7、小於約 6、小於約 5、小於約 4、小於約 3、小於約 2、小於約 1 或更小(例如 0)。

【0127】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在第 12 週、第 26 週或第 52 週之平均 EEsAI 評分降低。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在第 12 週、第 26 週或第 52 週之平均 EEsAI 評分降至小於約 20。

【0128】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者的平均 EoE 內視鏡參考評分(EREFS)降低，該 EREFS 根據表 3 量測食道中之水腫(例如血管分佈減少)、所存在之環、滲出物(例如白斑)、裂痕及/或狹窄。在一些實施例中，患者之 EREFS 評分與組織學反應(例如嗜伊紅血球計數)相關，且 EREFS 評分可與組織學反應聯合用於量測患者對治療之反應。

表 3：EREFS 評分評定

特徵	第0級	第1級	第2級	第3級
水腫(喪失血管紋理)	明顯血管分佈	減輕	不存在	
環(氣管化)	無	輕度(脊狀)	中度(明顯環)	嚴重(不能通過內視鏡)
滲出物(白斑)	無	輕度(≤10% 表面積)	嚴重(≥10% 表面積)	
裂痕(豎直線)	無	輕度	嚴重(深度)	
狹窄	不存在	存在		

【0129】 在一些實施例中，本文中所揭示之組合物及方法使針對水腫之 EREFS 評分降至 1 或 0。在一些實施例中，本文中所揭示之組合物及方法使針對環之 EREFS 評分降至 2、1 或 0。在一些實施例中，本文中所揭示之組合物及方法使針對滲出物之 EREFS 評分降至 1 或 0。在一些實施例中，本文中所揭示之組合物及方法使針對滲出物之 EREFS 評分降至 1 或 0。在一些實施例中，本文中所揭示之組合物及方法使針對裂痕之 EREFS 評分降至 1 或 0。在一些實施例中，本文中所揭示之組合物及方法實質上消除狹窄。

【0130】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者的平均 EREFS 評分降至小於約 10、約 9、約 8、約 7、約 6、約 5、約 4、約 3、約 2、約 1 或約 0。在一些實施例中，量測經治療之患者在第 1 週與第 10 年之間的平均 EREFS 評分。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之 EREFS 評分降低。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使經治療之患者的平均 EREFS 評分降低。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年之平均 EREFS 評分降至小於約 10、約 9、約 8、約 7、約 6、約 5、約 4、約 3、約 2、約 1 或約 0。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使經治療之患者的平均 EREFS 評分降至小於約 10、約 9、約 8、約 7、約 6、約 5、約 4、約 3、約 2、約 1 或約 0。

【0131】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在約第 12 週、約第 26 週或約第 52 週之平均 EREFS 評分降低。

【0132】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之

患者的吞咽困難發作減少。在一些實施例中，藉由測定經治療之患者的無吞咽困難天數來量測該患者之吞咽困難發作減少。在一些實施例中，與諸如改良之組織學評分(例如嗜伊紅血球計數)之其他患者量測聯合量測患者之無吞咽困難天數之改良，以量測患者對治療之反應。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者的吞咽困難與未經治療之個體或同一患者在治療之前的吞咽困難發作相比有所減少。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使吞咽困難發作減至少於約 6 次/週。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物在兩週之時間段內使吞咽困難發作減至少於 6 次/週。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使吞咽困難發作減至少於約 6 次/週、約 5 次/週、約 4 次/週、約 3 次/週、約 2 次/週、約 1 次/週或 0 次/週。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物在兩週之時間段內使吞咽困難發作減至少於約 6 次/週、約 5 次/週、約 4 次/週、約 3 次/週、約 2 次/週、約 1 次/週或 0 次/週。

【0133】 在一些實施例中，吞咽困難發作減少多達約 100%。在一些實施例中，吞咽困難發作與未經治療之患者或同一患者在治療之前的吞咽困難發作相比減少多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，吞咽困難被消除。在一些實施例中，評定經治療之患者在第 1 週與第 10 年之間的吞咽困難。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之吞咽困難發作減少。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3

個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使吞咽困難與未經治療之患者或同一患者在治療之前的吞咽困難發作次數相比有所減少。在一些實施例中，在約第 1 週、第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時，吞咽困難發作與未經治療之患者或同一患者在治療之前的吞咽困難發作相比減少多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，與未經治療之患者或同一患者在治療之前的吞咽困難發作次數相比，持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使吞咽困難發作與未經治療之患者或同一患者在治療之前的吞咽困難發作相比減少多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。

【0134】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在第 12 週、第 26 週或第 52 週之吞咽困難發作與未經治療之患者或同一患者在治療之前的吞咽困難發作相比有所減少。

【0135】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者的食物嵌塞與未經治療之患者或同一患者在治療之前的食物嵌塞發作相比有所減少。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使食物嵌塞發作減至少於 4 次/週。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物在兩週之時間段內使食物嵌塞發作減至少於 4 次/週。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使食物嵌塞發作減至少於約 4 次/週、約 3

次/週、約 2 次/週、約 1 次/週或 0 次/週。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物在兩週之時間段內使食物嵌塞發作減至少於約 4 次/週、約 3 次/週、約 2 次/週、約 1 次/週或 0 次/週。

【0136】 在一些實施例中，食物嵌塞發作減少多達約 100%。在一些實施例中，食物嵌塞發作與未經治療之患者或同一患者在治療之前的食物嵌塞發作相比減少多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，食物嵌塞被消除。在一些實施例中，評定經治療之患者在第 1 週與第 10 年之間的食物嵌塞發作。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之食物嵌塞發作減少。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使食物嵌塞發作與未經治療之患者或同一患者在治療之前的食物嵌塞發作次數相比有所減少。在一些實施例中，在約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時，食物嵌塞發作與未經治療之患者或同一患者在治療之前的食物嵌塞發作相比減少多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，與未經治療之患者或同一患者在治療之前的食物嵌塞發作次數

相比，持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使食物嵌塞發作與未經治療之患者或同一患者在治療之前的食物嵌塞發作相比減少多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。

【0137】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在第 12 週、第 26 週或第 52 週之食物嵌塞發作與未經治療之患者或同一患者在治療之前的食物嵌塞相比有所減少。

【0138】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者的總體總 EoE 評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的總體 EoE 評分相比有所降低。

【0139】 在一些實施例中，在約第 1 週與約第 10 年之間量測經治療之患者的全面 EoE 評分降低。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之總體 EoE 評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的總體 EoE 評分相比有所降低。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使總體 EoE 評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的總體 EoE 評分相比有所降低。在一些實施例中，總體 EoE 評分與未經治療之患者或治療開始之前的同一患者的總體 EoE 評分相比降低多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約

80%、約 90%或約 100%。

【0140】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之總體 EoE 評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的總體 EoE 評分相比降低多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使總體 EoE 評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的總體 EoE 評分相比降低多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。

【0141】 將總體 EoE 按 0 至 10 之量表進行評分，其中 0 表示無 EoE 症狀，而 10 表示最嚴重之 EoE 症狀。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之個體的總體 EoE 評分降至小於約 5。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使總體 EoE 評分降至小於約 10、小於約 9、小於約 8、小於約 7、小於約 6、小於約 5、小於約 4、小於約 3、小於約 2、小於約 1 或約 0。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之個體在約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之總體 EoE 評分降至小於約 10、小於約 9、小於約 8、小於約 7、小於約 6、小於約 5、

小於約 4、小於約 3、小於約 2、小於約 1 或約 0。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使經治療之個體的總體 EoE 評分降至小於約 10、小於約 9、小於約 8、小於約 7、小於約 6、小於約 5、小於約 4、小於約 3、小於約 2、小於約 1 或約 0。

【0142】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在約第 12 週、約第 26 週或約第 52 週之總體 EoE 評分與未經治療之患者或同一患者在治療之前的總體 EoE 評分相比有所降低。

【0143】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者與未經治療之患者或治療開始之前的同一患者相比在如藉由內視鏡加以量測之特徵(例如 EndoFlip)方面有所改良。此等特徵包括但不限於食道直徑、食道順應性、食道病灶性變窄、食道體擴張性、食道體橫截面積(CSA)及管腔內直徑。

【0144】 在一些實施例中，評定經治療之患者在第 1 週與第 10 年之間的如藉由內視鏡加以量測之特徵。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之如藉由內視鏡加以量測之特徵與未經治療之患者或同一患者在治療之前相比有所改良。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使如藉由內視鏡加以量測之特徵與未經治療之患者或同

一患者在治療之前相比有所改良。在一些實施例中，如藉由內視鏡加以量測之特徵改良多達約 100%。在一些實施例中，如藉由內視鏡加以量測之特徵與未經治療之患者或同一患者在治療之前相比改良多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使約第 1 週、約第 2 週、約第 3 週、約第 4 週、約第 5 週、約第 6 週、約第 7 週、約第 8 週、約第 9 週、約第 10 週、約第 20 週、約第 30 週、約第 40 週、約第 50 週、約第 60 週、約第 70 週、約第 80 週、約第 90 週、約第 100 週、約第 1 年、約第 2 年或約第 3 年時之如藉由內視鏡加以量測之特徵與未經治療之患者或同一患者在治療之前相比改良多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物持續約 1 週、約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 1 年、約 2 年、約 5 年或約 10 年或更久使如藉由內視鏡加以量測之特徵與未經治療之患者或同一患者在治療之前的 EndoFlip 評分相比改良多達約 1%、約 5%、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或約 100%。

【0145】 在一些實施例中，投與本文中所揭示之醫藥組合物使經治療之患者在第 12 週、第 26 週或第 52 週之如藉由內視鏡加以量測之特徵與未經治療之患者或同一患者在治療之前相比有所改良。

【0146】 在一些實施例中，投與所揭示之醫藥組合物使患者在一定時間段內經歷之與 EoE 相關之發作次數減少。此種發作之非限制性實例包括丸劑或食物吞咽困難。此種發作之發生可由患者在吞咽丸劑或食物之後感覺不適時進行報告，並且可在吞咽丸劑或食物之各情形之後或在 24 小時或更

久之時段內進行量測。任何方法均可用於評定或報告患者不適，包括 PROSE。

【0147】 在一些實施例中，該時間段內發生之發作次數減少至少 1 次發作、至少 2 次發作、至少 3 次發作、至少 4 次發作、至少 5 次發作、至少 6 次發作、至少 7 次發作、至少 8 次發作、至少 9 次發作、至少 10 次發作、至少 11 次發作、至少 12 次發作、至少 13 次發作、至少 14 次發作、至少 15 次發作、至少 16 次發作、至少 17 次發作、至少 18 次發作、至少 19 次發作或至少 20 次發作、至少 21 次發作、至少 22 次發作、至少 23 次發作、至少 24 次發作、至少 25 次發作、至少 26 次發作、至少 27 次發作、至少 28 次發作、至少 29 次發作或至少 30 次發作、至少 31 次發作、至少 32 次發作、至少 33 次發作、至少 34 次發作、至少 35 次發作、至少 36 次發作、至少 37 次發作、至少 38 次發作、至少 39 次發作或至少 40 次發作、至少 41 次發作、至少 42 次發作、至少 43 次發作、至少 44 次發作、至少 45 次發作、至少 46 次發作、至少 47 次發作、至少 48 次發作、至少 49 次發作或至少 50 次發作。在一些實施例中，該時間段為約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 20 週、約 30 週、約 40 週、約 50 週、約 60 週、約 70 週、約 80 週、約 90 週、約 100 週、約 1 年、約 2 年或約 3 年。

劑量及投與

【0148】 本文中所揭示之經口皮質類固醇可以任何適當之劑量且使用任何適合之醫藥組合物來投與。儘管熟習此項技術者可確定各情況下之理想劑量，但治療劑之用於達成治療益處之適合劑量可例如介於每公斤接受者體重每天約 1 微克(μg)至約 100 毫克(mg)之範圍內，較佳介於每公斤體重每天約 10 μg 至約 50 mg 之範圍內，且最佳介於每公斤體重每天約 10 μg 至

約 50 mg 之範圍內。在一些實施例中，以例如約 20 mg 或更低之低劑量投與醫藥組合物。在一些實施例中，以每公斤體重每天約 1 mg、每公斤體重每天約 3 mg 及/或每公斤體重每天約 9 mg 投與經口皮質類固醇。所要劑量可作為一個劑量或者在一天內以適當間隔投與之兩個或更多個子劑量來提供。此等子劑量可呈例如含有約 10 µg 至約 1000 mg，較佳約 0.05 mg 至約 20 mg 且最佳約 0.5 mg 至約 7.5 mg 之單位劑型來投與。在一些實施例中，醫藥組合物呈 0.75 mg、1.5 mg、3.0 mg、4.5 mg、6.0 mg 或 7.5 mg 之單位劑型來投與。

【0149】 在一些實施例中，每天一次在就寢時(HS)將本文中所描述之醫藥組合物(例如，包含經口皮質類固醇之液體或固體組合物)投與患者。在一些實施例中，每天兩次(BID)將醫藥組合物投與患者。在一些實施例中，晨間一次及晚間一次將醫藥組合物投與患者。在一些實施例中，空腹(例如，進食之後至少 2 小時或進食之前至少 1 小時；或進食前後至少 30 分鐘)投與醫藥組合物。在一些實施例中，在早餐之前 30 分鐘及就寢時間之前 30 分鐘對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，在就寢時間之前投與醫藥組合物使經口皮質類固醇之全身性吸收與日間給藥之後觀測到之全身性吸收相比有所減少。

【0150】 因而，在一些實施例中，在介於約 7 pm 與約 10 pm 之間的晚間投與醫藥組合物，例如，在約 7 pm、7:30 pm、約 8 pm、約 8:30 pm、約 9 pm 或約 9:30 pm，包括介於其之間的所有值及子範圍。在一些實施例中，在目標睡眠時間之前約 30 分鐘投與醫藥組合物。術語「目標睡眠時間」可意謂一天中患者預期去睡覺之時間。

【0151】 對習知經口投與經口皮質類固醇(亦即，在患者直立著時)後在治療 EoE 方面之治療效力的初步研究顯示食道近端部分(例如，更接近口腔)

中之較高嗜伊紅血球清除率及食道遠端部分(例如,更接近胃)中之較低嗜伊紅血球清除率。不希望受理論束縛,此等結果表明皮質類固醇與近端食道組織之接觸增加,而皮質類固醇與遠端食道組織之接觸減少。進行各種實驗以試圖改良皮質類固醇與遠端食道之接觸。令人驚訝的是,發現在患者躺下時投與經口皮質類固醇增加遠端食道中之嗜伊紅血球清除率,同時維持近端食道中之高嗜伊紅血球清除率。不希望受理論束縛,當在患者躺下時投與皮質類固醇時,因為藥物通過食道主要由蠕動驅動,故皮質類固醇與遠端食道之接觸有所增加;而採取豎直位時,因為藥物通過主要由重力及流體沿食道向下連續流動驅動,故經口皮質類固醇與遠端食道之接觸有所減少。

【0152】 可藉由進行如實例 6 中所描述之閃爍檢查研究來直接觀測皮質類固醇與食道之接觸。替代地,可藉由量測食道近端及遠端部分中之嗜伊紅血球清除率而間接地測定皮質類固醇與食道之接觸。舉例而言,如實例 2 中所描述,可藉由在治療之前量測近端及遠端食道中之嗜伊紅血球計數(細胞數/mm² 高倍視野)以確定基線並且將該基線與治療 8 週後量測之近端及遠端食道中的嗜伊紅血球計數相比較來測定嗜伊紅血球清除率。

【0153】 相應地,在特定實施例中,每日一次在夜間在患者躺下時投與經口皮質類固醇(或其中患者在經口投與之後立即躺下)。在其他特定實施例中,每日兩次投與經口皮質類固醇,其中該患者可在第一每日劑量期間保持直立並且該患者躺下以接受第二每日劑量(或該患者在經口投與之後立即躺下)。在其他實施例中,該患者躺下以接受兩個每日劑量。

【0154】 在某些實施例中,在患者躺下時或就在該患者躺下之前對該患者投與醫藥組合物,例如,在該患者躺下之前約 1 秒、約 2 秒、約 3 秒、約 4 秒、約 5 秒、約 6 秒、約 7 秒、約 8 秒、約 9 秒、約 10 秒、約 15 秒、約

20 秒、約 25 秒、約 30 秒、約 35 秒、約 40 秒、約 45 秒、約 50 秒、約 60 秒、約 1.1 分鐘、約 1.2 分鐘、約 1.3 分鐘、約 1.4 分鐘、約 1.5 分鐘、約 1.6 分鐘、約 1.7 分鐘、約 1.8 分鐘、約 1.9 分鐘、約 2.0 分鐘、約 2.5 分鐘、約 3 分鐘、約 4 分鐘或約 5 分鐘內，包括介於其之間的所有值及範圍。

【0155】 在各種實施例中，在患者躺下時 HS 投與醫藥組合物(或該患者在投與後立即躺下)。在其他實施例中，在日間在患者躺下時投與醫藥組合物(例如，BID 或 QD 投與)(或該患者在投與後立即躺下)。在各種實施例中，該患者在投與後保持躺下，持續使皮質類固醇對食道之局部沈積及/或接觸足以治療其炎症的時間量(例如，在使用本文中所描述之量度，諸如吞咽困難發作減少的情況下，足以改良 EoE 之時間)。在一些此種實施例中，該患者在投與後保持躺下，持續介於約 1 分鐘至約 8 小時之範圍內的時間量，包括約 5 分鐘、約 10 分鐘、約 15 分鐘、約 20 分鐘、約 25 分鐘、約 30 分鐘、約 35 分鐘、約 40 分鐘、約 45 分鐘、約 50 分鐘、約 55 分鐘、約 1 小時、約 1.1 小時、約 1.2 小時、約 1.3 小時、約 1.4 小時、約 1.5 小時、約 1.6 小時、約 1.7 小時、約 1.8 小時或約 1.9 小時、約 2 小時、約 2.1 小時、約 2.2 小時、約 2.3 小時、約 2.4 小時、約 2.5 小時、約 2.6 小時、約 2.7 小時、約 2.8 小時或約 2.9 小時、約 3 小時、約 3.1 小時、約 3.2 小時、約 3.3 小時、約 3.4 小時、約 3.5 小時、約 3.6 小時、約 3.7 小時、約 3.8 小時或約 3.9 小時、約 4 小時、約 4.1 小時、約 4.2 小時、約 4.3 小時、約 4.4 小時、約 4.5 小時、約 4.6 小時、約 4.7 小時、約 4.8 小時、約 4.9 小時、約 5 小時、約 5.1 小時、約 5.2 小時、約 5.3 小時、約 5.4 小時、約 5.5 小時、約 5.6 小時、約 5.7 小時、約 5.8 小時、約 5.9 小時、約 6 小時、約 6.1 小時、約 6.2 小時、約 6.3 小時、約 6.4 小時、約 6.5 小時、約 6.6 小時、約 6.7 小時、約 6.8 小時或約 6.9 小時、約 7 小時、約 7.1 小時、約 7.2 小時、約 7.3 小時、約 7.4

小時、約 7.5 小時、約 7.6 小時、約 7.7 小時、約 7.8 小時或約 7.9 小時，包括介於其之間的所有值及子範圍。在於日間投與醫藥組合物之實施例中，患者保持躺下，持續介於約 1 分鐘至約 60 分鐘之範圍內的時間量，包括約 5 分鐘、約 10 分鐘、約 15 分鐘、約 20 分鐘、約 25 分鐘、約 30 分鐘、約 35 分鐘、約 40 分鐘、約 45 分鐘、約 50 分鐘、約 55 分鐘，包括介於其之間的所有值及子範圍。在某些實施例中，患者保持躺下持續約 5 至約 10 分鐘。

【0156】 如本文中所使用，「躺下」及其衍生形式及變化形式係指患者採取仰臥位、俯臥位或側臥位，如在床上或地上，或實質上水平之體位，藉此使皮質類固醇(在吞咽後)接觸食道並且使皮質類固醇局部沈積於食道上，例如，在炎症部位。如本文中所使用，「實質上水平」係指與垂直相差至少 10° 之體位，例如，與垂直相差小於約 15° 、小於約 20° 、小於約 25° 、小於約 30° 、小於約 35° 、小於約 40° 、少於約 45° 、小於約 50° 、小於約 55° 、小於約 65° 、小於約 70° 、小於約 75° 、小於約 80° 、小於約 85° 或約 90° ，包括介於其之間的所有值及範圍。舉例而言，當組合物調配為 ODT 時，ODT 在仰臥患者之口中快速崩解而形成包含所吞咽之皮質類固醇的懸浮液。該懸浮液接著穿過患者之食道，提供皮質類固醇在食道上之局部接觸，從而局部治療其炎症。如本文中所使用，「直立」係指患者本質上採取任何其他位置，包括但不限於站立或坐下。

【0157】 在一些實施例中，在就寢時間對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，在就寢時間在患者躺下時對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，在躺下時及睡眠之前(例如，入睡之前約 1 分鐘至約 1 小時，例如，約 1 分鐘、約 5 分鐘、約 10 分鐘、約 15 分鐘、約 20 分鐘、約 25 分鐘、約 30 分鐘、約 35 分鐘、約 40 分鐘、約 45 分鐘、約 50 分鐘、約 55 分鐘，包

括其中之所有值)對患者投與醫藥組合物。在較佳實施例中，在就寢時間之前約 30 分鐘對躺下之患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，在晚餐之後對患者投與醫藥組合物，例如，在晚餐之後約 1 分鐘至約 5 小時(例如，約 5 分鐘、約 10 分鐘、約 15 分鐘、約 20 分鐘、約 25 分鐘、約 30 分鐘、約 35 分鐘、約 40 分鐘、約 45 分鐘、約 50 分鐘、約 55 分鐘、約 1 小時、約 1.5 小時、約 2 小時、約 2.5 小時、約 3 小時、約 3.5 小時、約 4 小時、約 4.5 小時，包括介於其之間的所有值及子範圍。在較佳實施例中，在晚餐之後至少約 30 分鐘投與醫藥組合物。

【0158】 在一些實施例中，在患者躺下時投與包含皮質類固醇之醫藥組合物增加皮質類固醇與上胃腸道(例如食道)之接觸，同時亦減少皮質類固醇之全身吸收。因而，在諸多實施例中，在患者躺下時投與醫藥組合物可提高效力，而且(在其他實施例中)減少與全身性投與皮質類固醇相關之副作用。

【0159】 液體醫藥組合物在食道中之通過時間一般在約 1 至約 5 秒之範圍內。不受理論限制，在患者躺下時投與本文中所描述之醫藥組合物可增加皮質類固醇在食道中之滯留時間(亦稱為停留時間)，由此增加皮質類固醇達到胃部所需之時間，而且減少達到胃部並且被全身吸收之皮質類固醇的量。在一些實施例中，皮質類固醇在食道中之滯留時間增加使皮質類固醇與食道之接觸增加。在一些實施例中，躺下之患者的皮質類固醇在食道上之滯留時間及/或皮質類固醇與食道之接觸與皮質類固醇當在患者直立時於類似組合物中投與時的滯留時間相比有所增加。

【0160】 在一些實施例中，繼在患者躺下時進行投與後，皮質類固醇於食道上之滯留時間介於約 1 秒至約 5 分鐘之範圍內，例如，約 2 秒、約 3 秒、約 5 秒、約 6 秒、約 7 秒、約 8 秒、約 9 秒、約 10 秒、約 15 秒、約

20 秒、約 25 秒、約 30 秒、約 35 秒、約 40 秒、約 45 秒、約 50 秒、約 55 秒、約 60 秒、約 65 秒、約 70 秒、約 75 秒、約 80 秒、約 85 秒、約 90 秒、約 95 秒、約 100 秒、約 105 秒、約 110 秒、約 115 秒、約 120 秒、約 125 秒、約 130 秒、約 135 秒、約 140 秒、約 145 秒、約 150 秒、約 155 秒、約 160 秒、約 165 秒、約 170 秒、約 175 秒、約 180 秒、約 185 秒、約 190 秒、約 195 秒、約 200 秒、205 秒、約 210 秒、約 215 秒、約 220 秒、約 225 秒、約 230 秒、約 235 秒、約 240 秒、約 245 秒、約 250 秒、約 255 秒、約 260 秒、約 265 秒、約 270 秒、約 275 秒、約 280 秒、約 285 秒、約 290 秒或約 295 秒，包括介於其之間的所有值及子範圍。在特定實施例中，繼在患者躺下時進行投與後，皮質類固醇於食道上之穿過時間在約 5 秒至約 60 秒之範圍內。

【0161】 在一些實施例中，在患者躺下時投與醫藥組合物使皮質類固醇於食道中之滯留時間增加(與當患者直立時皮質類固醇於食道中之滯留時間相比)約 5 秒、約 10 秒、約 15 秒、約 20 秒、約 25 秒、約 30 秒、約 35 秒、約 40 秒、約 45 秒、約 50 秒、約 55 秒、約 60 秒、約 65 秒、約 70 秒、約 75 秒、約 80 秒、約 85 秒、約 90 秒、約 95 秒、約 100 秒、約 105 秒、約 110 秒、約 115 秒、約 120 秒、約 125 秒、約 130 秒、約 135 秒、約 140 秒、約 145 秒、約 150 秒、約 155 秒、約 160 秒、約 165 秒、約 170 秒、約 175 秒、約 180 秒、約 185 秒、約 190 秒、約 195 秒、約 200 秒、205 秒、約 210 秒、約 215 秒、約 220 秒、約 225 秒、約 230 秒、約 235 秒、約 240 秒、約 245 秒、約 250 秒、約 255 秒、約 260 秒、約 265 秒、約 270 秒、約 275 秒、約 280 秒、約 285 秒、約 290 秒、約 295 秒或約 300 秒。在特定實施例中，繼在患者躺下時進行投與後，皮質類固醇於食道上之滯留時間增加介於約 5 秒至約 60 秒之範圍內的時間量。

【0162】 在一些實施例中，躺下之患者達到皮質類固醇之最大血漿濃度的平均時間(T_{max})介於約 8 小時至約 20 小時之約 80%至約 125%之範圍內，例如，約 4.0 小時、約 4.5 小時、約 5 小時、約 5.5 小時、約 6 小時、約 6.6 小時、約 7 小時、約 7.5 小時、約 8 小時、約 8.5 小時、約 9.0 小時、約 9.5 小時、約 10.0 小時、約 10.5 小時、約 11 小時、約 11.5 小時、約 12 小時、約 12.5 小時、約 13 小時、約 13.5 小時、約 14 小時、約 14.5 小時、約 15 小時、約 15.5 小時、約 16 小時、約 16.5 小時、約 17 小時、約 17.5 小時、約 18 小時、約 18.5 小時、約 19 小時、約 19.5 小時、約 20 小時、約 20.5 小時、約 21 小時、約 21.5 小時或約 22 小時、約 22.5 小時、約 23 小時或約 23.5 小時、約 24 小時、約 24.5 小時、約 25 小時、約 25.5 小時或約 26 小時，包括介於其之間的所有值及子範圍。在較佳實施例中，經口皮質類固醇對躺下之患者的 T_{max} 介於約 14 小時 \pm 6 小時之約 80%至約 125%之範圍內，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0163】 在一些實施例中，躺下之患者的經口皮質類固醇之 T_{max} 與直立之患者(例如，AM 進食或禁食條件)之 T_{max} 相比增加介於約 1 小時至約 15 小時之範圍內的時間量，例如，約 1.5 小時、約 2.5 小時、約 3 小時、約 3.5 小時、約 4 小時、約 4.5 小時、約 5 小時、約 5.5 小時、約 6 小時、約 6.5 小時、約 7 小時、約 7.5 小時、約 8 小時、約 8.5 小時、約 9 小時、約 9.5 小時、約 10 小時、約 10.5 小時、約 11 小時、約 11.5 小時、約 12 小時、約 12.5 小時、約 13 小時、約 13.5 小時、約 14 小時、約 14.5 小時，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0164】 在一些實施例中，當投與處於進食狀態之直立之患者(且該患者此後未立即躺下)時，經口皮質類固醇之 T_{max} 在約 1 小時至約 10 小時之約 80%至約 125%的範圍內，例如，約 1.5 小時、約 2.5 小時、約 3 小時、約

3.5 小時、約 4 小時、約 4.5 小時、約 5 小時、約 5.5 小時、約 6 小時、約 6.5 小時、約 7 小時、約 7.5 小時、約 8 小時、約 8.5 小時、約 9 小時、約 9.5 小時、約 10 小時、約 10.5 小時、約 11 小時、約 11.5 小時、約 12 小時、約 12.5 小時、約 13 小時，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0165】 在一些實施例中，當投與處於禁食狀態之直立之患者(且該患者此後未立即躺下)時，經口皮質類固醇之 T_{max} 在約 2 小時至約 30 小時之約 80%至約 125%的範圍內，例如，約 1 小時、約 1.5 小時、約 2.5 小時、約 3 小時、約 3.5 小時、約 4 小時、約 4.5 小時、約 5 小時、約 5.5 小時、約 6 小時、約 6.5 小時、約 7 小時、約 7.5 小時、約 8 小時、約 8.5 小時、約 9 小時、約 9.5 小時、約 10 小時、約 10.5 小時、約 11 小時、約 11.5 小時、約 12 小時、約 12.5 小時、約 13 小時、約 13.5 小時、約 14 小時、約 14.5 小時、約 15 小時、約 15.5 小時、約 16 小時、約 16.5 小時、約 17 小時、約 17.5 小時、約 18 小時、約 18.5 小時、約 19 小時、約 19.5 小時、約 20 小時、約 20.5 小時、約 21 小時、約 21.5 小時、約 22 小時、約 22.5 小時、約 23 小時、約 23.5 小時、約 24 小時、約 24.5 小時、約 25 小時、約 25.5 小時、約 26 小時、約 26.5 小時、約 27 小時、約 27.5 小時、約 28 小時、約 28.5 小時、約 29 小時、約 29.5 小時、約 30 小時、約 30.5 小時、約 31 小時、約 31.5 小時、約 32 小時、約 32.5 小時、約 33 小時，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0166】 按照慣例，食物通常使 T_{max} 延遲，且因此，進食狀態 T_{max} 通常大於禁食狀態 T_{max} 。然而，藥物動力學研究顯示禁食狀態 T_{max} 值大於進食狀態 T_{max} 。因而，在一些實施例中，禁食狀態 T_{max} 比進食狀態 T_{max} 多出約 1 小時、約 1.5 小時、約 2 小時、約 2.5 小時、約 3 小時、約 3.5 小時、約 4 小時、約 4.5 小時、約 5 小時、約 5.5 小時、約 6 小時、約 6.5 小時、約 7

小時、約 7.5 小時、約 8 小時、約 8.5 小時、約 9 小時、約 9.5 小時、約 10 小時、約 10.5 小時、約 11 小時、約 11.5 小時、約 12 小時、約 12.5 小時、約 13 小時、約 13.5 小時、約 14 小時、約 14.5 小時、約 15 小時、約 15.5 小時、約 16 小時、約 16.5 小時、約 17 小時、約 17.5 小時、約 18 小時、約 18.5 小時、約 19 小時、約 19.5 小時、約 20 小時或更久。

【0167】 由於經口皮質類固醇與食道局部接觸以及使用具有低(或經改質而具有低)全身生體可用率之皮質類固醇，故本文中所描述之方法及組合物能夠在令人驚訝之低皮質類固醇血漿水準下治療 EoE。皮質類固醇之低血漿水準之益處為減少或避免與全身性投與皮質類固醇相關之副作用。因而，在一些實施例中，本文中所描述之方法及組合物以皮質類固醇之有效量局部投與皮質類固醇至上胃腸道(例如，食道)，從而局部治療其炎症(例如，EoE)。在一些實施例中，在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後，經口皮質類固醇提供小於或等於約 1000 pg/mL 之平均最大血漿濃度(C_{max})，例如小於或等於約 950 pg/mL、約 900 pg/mL、約 850 pg/mL、約 800 pg/mL、約 750 pg/mL、約 700 pg/mL、約 650 pg/mL、約 600 pg/mL、約 550 pg/mL、約 500 pg/mL、約 450 pg/mL、約 400 pg/mL、約 350 pg/mL、約 300 pg/mL、約 250 pg/mL、約 200 pg/mL、約 150 pg/mL、約 100 pg/mL 或約 50 pg/mL。在較佳實施例中，在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後，經口皮質類固醇提供小於或等於約 500 pg/mL 之 C_{max}。

【0168】 在較佳實施例中，繼在患者躺下時投與 6 mg 丙酸氟替卡松後，躺下之患者的 C_{max} 在約 15 pg/mL 至約 40 pg/mL 之約 80% 至約 125% 的範圍內，例如，約 10 pg/mL、約 11 pg/mL、約 12 pg/mL、約 13 pg/mL、約 14 pg/mL、約 15 mg/mL、約 16 pg/mL、約 17 pg/mL、約 18 pg/mL、約 19 pg/mL、約 20 pg/mL、約 21 pg/mL、約 22 pg/mL、約 23 pg/mL、約 24 pg/mL、約 25 pg/mL、

約 26 pg/mL、約 27 pg/mL、約 28 pg/mL、約 29 pg/mL、約 30 pg/mL、約 31 pg/mL、約 32 pg/mL、約 33 pg/mL、約 34 pg/mL、約 35 pg/mL、約 36 pg/mL、約 37 pg/mL、約 38 pg/mL、約 39 pg/mL、約 40 pg/mL、約 41 pg/mL、約 42 pg/mL、約 43 pg/mL、約 44 pg/mL、約 45 pg/mL、約 46 pg/mL、約 47 pg/mL、約 48 pg/mL、約 49 pg/mL、約 50 pg/mL、約 51 pg/mL、約 52 pg/mL、約 53 pg/mL、約 54 pg/mL 或約 55 pg/mL，包括介於其之間的所有值及子範圍。

在一些實施例中，所達成之可治療 EoE 之低血漿水準亦減少與全身性投與皮質類固醇相關之副作用。舉例而言，在涉及 HS 投與之實施例中，局部遞送皮質類固醇可減少全身性投與相關之副作用，但一般而言，已知 HS 投與會增加全身吸收。

【0169】 在一些實施例中，躺下患者之經口皮質類固醇之 C_{max} 與直立著並且在投與經口皮質類固醇之後未立即躺下之進食患者的進食患者之經口皮質類固醇之 C_{max} 相比低至少約 1%，例如，至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 11%、至少約 12%、至少約 13%、至少約 14%、至少約 15%、至少約 16%、至少約 17%、至少約 18%、至少約 19%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45% 或至少約 50%，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0170】 在一些實施例中，在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後，經口皮質類固醇提供小於或等於約 10,000 pg*h/mL 之平均 AUC_{0-24} ，例如，約 9,000 pg*h/mL、約 8,000 pg*h/mL、約 7,000 pg*h/mL、約 6,000 pg*h/mL、約 5,000 pg*h/mL、約 4,000 pg*h/mL、約 3,000 pg*h/mL、約 2,000 pg*h/mL、約 1,000 pg*h/mL、約 900 pg*h/mL、約 800 pg*h/mL、約 700 pg*h/mL、約 600 pg*h/mL、約 500 pg*h/mL、約 400 pg*h/mL、約

300 pg·h/mL、約 200 pg·h/mL 或約 100 pg·h/mL。在特定實施例中，在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後，經口皮質類固醇提供小於或等於約 3,000 pg·h/mL 之平均 AUC₀₋₂₄。

【0171】 在一些實施例中，繼在患者躺下時投與 1.5、3.0、4.5、6.0 或 7.5 mg 丙酸氟替卡松後，患者之 AUC₀₋₂₄ (pg·h/mL) 在約 50 pg·h/mL 至約 1,000 pg·h/mL 之約 80% 至約 125% 的範圍內，例如，約 10 pg·h/mL、約 20 pg·h/mL、約 30 pg·h/mL、約 40 pg·h/mL、約 50 pg·h/mL、約 60 pg·h/mL、約 70 pg·h/mL、約 80 pg·h/mL、約 90 pg·h/mL、約 100 pg·h/mL、約 110 pg·h/mL、約 120 pg·h/mL、約 130 pg·h/mL、約 140 pg·h/mL、約 150 pg·h/mL、約 160 pg·h/mL、約 170 pg·h/mL、約 180 pg·h/mL、約 190 pg·h/mL、約 200 pg·h/mL、約 210 pg·h/mL、約 220 pg·h/mL、約 230 pg·h/mL、約 240 pg·h/mL、約 250 pg·h/mL、約 260 pg·h/mL、約 270 pg·h/mL、約 280 pg·h/mL、約 290 pg·h/mL、約 300 pg·h/mL、約 310 pg·h/mL、約 320 pg·h/mL、約 330 pg·h/mL、約 340 pg·h/mL、約 350 pg·h/mL、約 360 pg·h/mL、約 370 pg·h/mL、約 380 pg·h/mL、約 390 pg·h/mL、約 400 pg·h/mL、約 410 pg·h/mL、約 420 pg·h/mL、約 430 pg·h/mL、約 440 pg·h/mL、約 450 pg·h/mL、約 460 pg·h/mL、約 470 pg·h/mL、約 480 pg·h/mL、約 490 pg·h/mL、約 500 pg·h/mL、約 510 pg·h/mL、約 520 pg·h/mL、約 530 pg·h/mL、約 540 pg·h/mL、約 550 pg·h/mL、約 560 pg·h/mL、約 570 pg·h/mL、約 580 pg·h/mL、約 590 pg·h/mL、約 600 pg·h/mL、約 610 pg·h/mL、約 620 pg·h/mL、約 630 pg·h/mL、約 640 pg·h/mL、約 650 pg·h/mL、約 660 pg·h/mL、約 670 pg·h/mL、約 680 pg·h/mL、約 690 pg·h/mL、約 700 pg·h/mL、約 710 pg·h/mL、約 720 pg·h/mL、約 730 pg·h/mL、約 740 pg·h/mL、約 750 pg·h/mL、約 760 pg·h/mL、約 770 pg·h/mL、約 780 pg·h/mL、約 790 pg·h/mL、約 800 pg·h/mL、約 810 pg·h/mL、約 820 pg·h/mL、約 830 pg·h/mL、

約 840 pg·h/mL、約 850 pg·h/mL、約 860 pg·h/mL、約 870 pg·h/mL、約 880 pg·h/mL、約 890 pg·h/mL、約 900 pg·h/mL、約 910 pg·h/mL、約 920 pg·h/mL、約 930 pg·h/mL、約 940 pg·h/mL、約 950 pg·h/mL、約 960 pg·h/mL、約 970 pg·h/mL、約 980 pg·h/mL、約 990 pg·h/mL、約 1000 pg·h/mL、約 1010 pg·h/mL、約 1020 pg·h/mL、約 1030 pg·h/mL、約 1040 pg·h/mL、約 1050 pg·h/mL、約 1060 pg·h/mL、約 1070 pg·h/mL、約 1080 pg·h/mL、約 1090 pg·h/mL、約 1100 pg·h/mL、約 1110 pg·h/mL、約 1120 pg·h/mL、約 1130 pg·h/mL、約 1140 pg·h/mL、約 1150 pg·h/mL、約 1160 pg·h/mL、約 1170 pg·h/mL、約 1180 pg·h/mL、約 1190 pg·h/mL、約 1200 pg·h/mL、約 1210 pg·h/mL、約 1220 pg·h/mL、約 1230 pg·h/mL、約 1240 pg·h/mL、約 1250 pg·h/mL、約 1260 pg·h/mL、約 1270 pg·h/mL、約 1280 pg·h/mL、約 1290 pg·h/mL、約 1300 pg·h/mL，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0172】 在一些實施例中，繼在患者直立時(在進食或禁食狀態下進行 AM 給藥)投與 1.5、3.0、4.5、6.0 或 7.5 mg 丙酸氟替卡松後，患者之 AUC_{0-24} (pg·h/mL) 在約 50 pg·h/mL 至約 1,000 pg·h/mL 之約 80% 至約 125% 的範圍內，例如，約 10 pg·h/mL、約 20 pg·h/mL、約 30 pg·h/mL、約 40 pg·h/mL、約 50 pg·h/mL、約 60 pg·h/mL、約 70 pg·h/mL、約 80 pg·h/mL、約 90 pg·h/mL、約 100 pg·h/mL、約 110 pg·h/mL、約 120 pg·h/mL、約 130 pg·h/mL、約 140 pg·h/mL、約 150 pg·h/mL、約 160 pg·h/mL、約 170 pg·h/mL、約 180 pg·h/mL、約 190 pg·h/mL、約 200 pg·h/mL、約 210 pg·h/mL、約 220 pg·h/mL、約 230 pg·h/mL、約 240 pg·h/mL、約 250 pg·h/mL、約 260 pg·h/mL、約 270 pg·h/mL、約 280 pg·h/mL、約 290 pg·h/mL、約 300 pg·h/mL、約 310 pg·h/mL、約 320 pg·h/mL、約 330 pg·h/mL、約 340 pg·h/mL、約 350 pg·h/mL、約 360 pg·h/mL、約 370 pg·h/mL、約 380 pg·h/mL、約 390 pg·h/mL、約 400 pg·h/mL、約 410

pg·h/mL 約 420 pg·h/mL 約 430 pg·h/mL 約 440 pg·h/mL 約 450 pg·h/mL 、
約 460 pg·h/mL 、約 470 pg·h/mL 、約 480 pg·h/mL 、約 490 pg·h/mL 、約 500
pg·h/mL 約 510 pg·h/mL 約 520 pg·h/mL 約 530 pg·h/mL 約 540 pg·h/mL 、
約 550 pg·h/mL 、約 560 pg·h/mL 、約 570 pg·h/mL 、約 580 pg·h/mL 、約 590
pg·h/mL 約 600 pg·h/mL 約 610 pg·h/mL 約 620 pg·h/mL 約 630 pg·h/mL 、
約 640 pg·h/mL 、約 650 pg·h/mL 、約 660 pg·h/mL 、約 670 pg·h/mL 、約 680
pg·h/mL 約 690 pg·h/mL 約 700 pg·h/mL 約 710 pg·h/mL 約 720 pg·h/mL 、
約 730 pg·h/mL 、約 740 pg·h/mL 、約 750 pg·h/mL 、約 760 pg·h/mL 、約 770
pg·h/mL 約 780 pg·h/mL 約 790 pg·h/mL 約 800 pg·h/mL 約 810 pg·h/mL 、
約 820 pg·h/mL 、約 830 pg·h/mL 、約 840 pg·h/mL 、約 850 pg·h/mL 、約 860
pg·h/mL 約 870 pg·h/mL 約 880 pg·h/mL 約 890 pg·h/mL 約 900 pg·h/mL 、
約 910 pg·h/mL 、約 920 pg·h/mL 、約 930 pg·h/mL 、約 940 pg·h/mL 、約 950
pg·h/mL 約 960 pg·h/mL 約 970 pg·h/mL 約 980 pg·h/mL 約 990 pg·h/mL 、
約 1000 pg·h/mL 、約 1010 pg·h/mL 、約 1020 pg·h/mL 、約 1030 pg·h/mL 、
約 1040 pg·h/mL 、約 1050 pg·h/mL 、約 1060 pg·h/mL 、約 1070 pg·h/mL 、
約 1080 pg·h/mL 、約 1090 pg·h/mL 、約 1100 pg·h/mL 、約 1110 pg·h/mL 、
約 1120 pg·h/mL 、約 1130 pg·h/mL 、約 1140 pg·h/mL 、約 1150 pg·h/mL 、
約 1160 pg·h/mL 、約 1170 pg·h/mL 、約 1180 pg·h/mL 、約 1190 pg·h/mL 、
約 1200 pg·h/mL 、約 1210 pg·h/mL 、約 1220 pg·h/mL 、約 1230 pg·h/mL 、
約 1240 pg·h/mL 、約 1250 pg·h/mL 、約 1260 pg·h/mL 、約 1270 pg·h/mL 、
約 1280 pg·h/mL 、約 1290 pg·h/mL 、約 1300 pg·h/mL ，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0173】 在一些實施例中 繼在患者躺下時投與 6 mg 丙酸氟替卡松後，患者之 AUC_{0-24} (pg·h/mL)在約 250 pg·h/mL 至約 475 pg·h/mL 之約 80%至約

125%的範圍內，例如，約 150 pg·h/mL、約 160 pg·h/mL、約 170 pg·h/mL、約 180 pg·h/mL、約 190 pg·h/mL、約 200 pg·h/mL、約 210 pg·h/mL、約 220 pg·h/mL、約 230 pg·h/mL、約 240 pg·h/mL、約 250 pg·h/mL、約 260 pg·h/mL、約 270 pg·h/mL、約 280 pg·h/mL、約 290 pg·h/mL、約 300 pg·h/mL、約 310 pg·h/mL、約 320 pg·h/mL、約 330 pg·h/mL、約 340 pg·h/mL、約 350 pg·h/mL、約 360 pg·h/mL、約 370 pg·h/mL、約 380 pg·h/mL、約 390 pg·h/mL、約 400 pg·h/mL、約 410 pg·h/mL、約 420 pg·h/mL、約 430 pg·h/mL、約 440 pg·h/mL、約 450 pg·h/mL、約 460 pg·h/mL、約 470 pg·h/mL、約 480 pg·h/mL、約 490 pg·h/mL、約 500 pg·h/mL、約 510 pg·h/mL、約 520 pg·h/mL、約 530 pg·h/mL、約 540 pg·h/mL、約 550 pg·h/mL、約 560 pg·h/mL、約 570 pg·h/mL、約 580 pg·h/mL、約 590 pg·h/mL、約 600 pg·h/mL，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0174】 在一些實施例中 繼在患者直立時投與 6 mg 丙酸氟替卡松後，患者之 AUC_{0-24} (pg·h/mL)在約 250 pg·h/mL 至約 475 pg·h/mL 之約 80%至約 125%的範圍內，例如，約 150 pg·h/mL、約 160 pg·h/mL、約 170 pg·h/mL、約 180 pg·h/mL、約 190 pg·h/mL、約 200 pg·h/mL、約 210 pg·h/mL、約 220 pg·h/mL、約 230 pg·h/mL、約 240 pg·h/mL、約 250 pg·h/mL、約 260 pg·h/mL、約 270 pg·h/mL、約 280 pg·h/mL、約 290 pg·h/mL、約 300 pg·h/mL、約 310 pg·h/mL、約 320 pg·h/mL、約 330 pg·h/mL、約 340 pg·h/mL、約 350 pg·h/mL、約 360 pg·h/mL、約 370 pg·h/mL、約 380 pg·h/mL、約 390 pg·h/mL、約 400 pg·h/mL、約 410 pg·h/mL、約 420 pg·h/mL、約 430 pg·h/mL、約 440 pg·h/mL、約 450 pg·h/mL、約 460 pg·h/mL、約 470 pg·h/mL、約 480 pg·h/mL、約 490 pg·h/mL、約 500 pg·h/mL、約 510 pg·h/mL、約 520 pg·h/mL、約 530 pg·h/mL、約 540 pg·h/mL、約 550 pg·h/mL、約 560 pg·h/mL、約 570 pg·h/mL、約 580

pg·h/mL、約 590 pg·h/mL、約 600 pg·h/mL，包括介於其之間的所有值及子範圍。

【0175】 在一些實施例中，在晚餐之後至少約 2 小時(無點心)，在患者躺下時對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，在晚餐之後至少約 4 小時(無點心)，在患者躺下時對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，在晚餐之後約 2 小時內(無點心)，在患者躺下時對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，在晚餐之後約 4 小時內(無點心)，在患者躺下時對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，在患者躺下時投與醫藥組合物之後，患者去睡覺。在一些實施例中，在患者躺下時投與醫藥組合物之後，患者未起身持續至少一小時。

【0176】 在一些實施例中，患者將醫藥組合物保持在口腔中持續足以吞咽該組合物之時間長度(例如，約 1 秒、約 2 秒、約 3 秒、約 4 秒、約 5 秒、約 6 秒、約 7 秒、約 8 秒、約 9 秒或約 10 秒)。在其他實施例中，患者將醫藥組合物保持在口腔中持續足以允許醫藥組合物溶解於唾液中之時間長度。熟習此項技術者應瞭解，醫藥組合物所需之時間長度部分視劑型而定。舉例而言，經口崩解組合物在唾液中在約 60 秒內(例如，約 50 秒、約 40 秒、約 30 秒、約 20 秒或約 10 秒)崩解而形成懸浮液，接著被吞咽。在醫藥組合物為糖錠或棒棒糖之實施例中，糖錠或棒棒糖可保持在患者口腔中持續約約 1 分鐘、約 2 分鐘、約 3 分鐘、約 4 分鐘、約 5 分鐘、約 6 分鐘、約 7 分鐘、約 8 分鐘、約 9 分鐘或約 10 分鐘。

【0177】 在一些實施例中，每天一至五次對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，每天至少一次、每天至少兩次、每天至少三次、每天至少 4 次或每天至少五次對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，每天至少一至五次對患者投與醫藥組合物，持續一週至 10 年或更久。在一些實施例中，

每天至少一次、每天至少兩次、每天至少三次、每天至少 4 次或每天至少五次對患者投與醫藥組合物，持續至少一週、至少兩週、至少三週、至少四週、至少五週、至少六週、至少七週、至少八週、至少九週、至少十週、至少十五週、至少二十週、至少三十週、至少四十週、至少五十週、至少五十二週、至少六十週、至少七十週、至少八十週、至少九十週或至少一百週或更久。在一些實施例中，無限期地對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，每天兩次投與醫藥組合物，持續至少約 6 週、至少約 8 週、至少約 10 週或至少約 12 週。在一些實施例中，在誘導及/或維持階段期間每天兩次投與醫藥組合物。在一些實施例中，在誘導階段期間每天兩次投與醫藥組合物，持續至少約 6 週、至少約 8 週、至少約 10 週或至少約 12 週。

【0178】 在一些實施例中，每天至少一次、每天至少兩次、每天至少三次、每天至少四次或每天至少五次以 0.75 mg、1.5 mg、3.0 mg、4.5 mg 或 6.0 mg 對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，每天多次以相同的劑量對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，每天至少兩次、每天至少三次、每天至少 4 次或每天至少五次以相同的劑量對患者投與醫藥組合物。在一些實施例中，每天二至五次以相同的劑量對患者投與醫藥組合物，持續一週至 10 年或更久。在一些實施例中，每天至少兩次、每天至少三次、每天至少 4 次或每天至少五次至少以相同的劑量對患者投與醫藥組合物，持續至少一週、至少兩週、至少三週、至少四週、至少五週、至少六週、至少七週、至少八週、至少九週、至少十週、至少十五週、至少二十週、至少三十週、至少四十週、至少五十週、至少五十二週、至少六十週、至少七十週、至少八十週、至少九十週或至少一百週或更久或無限期。

【0179】 在一些實施例中，每天兩次以不同的劑量投與醫藥組合物。在一些實施例中，每天兩次投與醫藥組合物，其中晨間劑量大於晚間劑量。

在一些實施例中，每天兩次投與醫藥組合物，其中晨間劑量小於晚間劑量。

【0180】 在一些實施例中，視方案階段而定，對患者投與不同的劑量的醫藥組合物。舉例而言，至少可將方案分成誘導階段、治療階段、退出階段或維持階段。在一些實施例中，方案包括此等階段中之至少一個。在一些實施例中，方案包括此等階段中之一或多個的組合。在一些實施例中，方案包括所有此等階段。

【0181】 在一些實施例中，方案包括誘導及退出。在一些實施例中，方案在需要時包括多個誘導及退出循環。在一些實施例中，方案包括無限重複之多個誘導及退出循環。在一些實施例中，誘導期未引起症狀復發。

【0182】 方案階段可為任何適當之持續時間。在一些實施例中，誘導階段持續約 1 週與約 10 週之間、約 12 週、約 15 週、約 20 週、約 30 週、約 40 週或約 50 週。在一些實施例中，誘導階段持續約 14 週。在一些實施例中，退出階段持續約 1 週與約 10 週之間、約 15 週、約 20 週、約 30 週、約 40 週、約 50 週、約 1 年、約 2 年、約 5 年、約 10 年或無限期。在一些實施例中，退出階段持續直至症狀復發。在一些實施例中，退出階段持續約 14 週。在一些實施例中，維持階段持續約 1 週與約 15 週之間、約 20 週、約 30 週、約 40 週、約 50 週、約 1 年、約 2 年、約 5 年、約 10 年或更久。在一些實施例中，維持階段持續約 28 週。在一些實施例中，維持階段為無限持續時間。

【0183】 在一些實施例中，在一或多個方案階段中對患者投與跟其他階段相比更大的劑量。在一些實施例中，在一或多個方案階段中對患者投與相同的劑量。在一些實施例中，在每個方案階段中對患者投與相同的劑量。在一些實施例中，在一或多個階段期間對患者投與零劑量。

【0184】 在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與跟維持階段相比

更大的劑量。在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與跟維持階段相比更小的劑量。在一些實施例中，在誘導階段或維持階段期間對患者投與零劑量。在一些實施例中，在誘導階段及維持階段期間皆對患者投與零劑量。在一些實施例中，在誘導階段及維持階段期間對患者投與相同的劑量。在一些實施例中，在誘導階段及維持階段期間對患者投與實質上相同的劑量。在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與 3.0 mg BID，且在維持階段期間投與 1.5 mg BID。在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與 3.0 mg BID，且在維持階段期間投與 1.5 mg HS。在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與 1.5 mg BID，且在維持階段期間投與 3.0 mg BID。在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與 1.5 mg HS，且在維持階段期間投與 3.0 mg BID。在一些實施例中，在誘導階段及維持階段期間皆對患者投與 1.5 mg BID。在一些實施例中，在誘導階段及維持階段期間對患者投與 1.5 mg HS。在一些實施例中，在誘導階段及維持階段期間對患者投與 3.0 mg BID。在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與 6.0 mg BID，且在維持階段期間投與 3.0 或 1.5 mg BID。在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與 6.0 mg BID，且在維持階段期間投與 3.0 或 1.5 mg HS。在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與 1.5 或 3.0 mg BID，且在維持階段期間投與 6.0 mg BID。在一些實施例中，在誘導階段期間對患者投與 1.5 或 3.0 mg HS，且在維持階段期間投與 6.0 mg BID。在一些實施例中，在誘導階段及維持階段期間皆對患者投與 6.0 或 3.0 mg BID。在一些實施例中，在誘導階段及維持階段期間對患者投與 6.0 或 3.0 mg HS。在一些實施例中，在誘導階段及維持階段期間對患者投與 6.0 mg BID。

【0185】 在一些實施例中，未對患者共同投與強細胞色素 P4503A4 抑制劑。在一些實施例中，未對患者共同投與利托那韋或酮康唑。

【0186】 在某些實施例中，患者為人類，但在其他實施例中可能為非人類哺乳動物，諸如馴養寵物(例如狗或貓)或者家畜或農畜(例如，馬、奶牛、綿羊或豬)。

患者群體

【0187】 診斷或假定受發炎性胃腸病症困擾之任何患者均可投與本發明之醫藥組合物。在一些實施例中，患者為成人。在一些實施例中，患者為青少年。在一些實施例中，患者為兒童。在一些實施例中，患者為嬰兒。

【0188】 在一些實施例中，發炎性胃腸病症為 EoE。可使用此項技術中之任何適當措施來診斷患者。在一些實施例中，基於症狀、組織學及/或質子泵抑制劑之失敗記錄而診斷患者患有 EoE。在一些實施例中，患者在投與本發明之醫藥組合物之前接受過 PPI 療法。在一些實施例中，患者在投與本發明之醫藥組合物之前未接受過 PPI 療法。在一些實施例中，患者在 8 週高劑量(例如 40 mg) PPI 之後未能好轉。對 PPI 療法缺乏反應可定義為在利用高劑量 PPI 治療 8 週之後在至少一個活檢位置上之峰值嗜伊紅血球計數 ≥ 15 個/HPF。在一些實施例中，在投與本發明之醫藥組合物之前已記錄 PPI 療法失敗。在一些實施例中，在投與本發明之醫藥組合物以後記錄 PPI 療法失敗。在一些實施例中，對不響應先前 PPI 療法之患者投與根據(或用於)本文中所揭示之方法的經口皮質類固醇的高劑量，諸如 6.0 mg、7.5 mg 或更多(例如，約 9.0 mg 至約 20 mg，包括約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg 及約 19 mg，包括介於其之間的所有值及子範圍)。

【0189】 在一些實施例中，診斷有 EoE 之患者具有食道狹窄。在一些實施例中，對該患者投與根據(或用於)本文中所揭示之方法的經口皮質類固醇的高劑量，諸如 6.0 mg、7.5 mg 或更多(例如，約 9.0 mg 至約 20 mg，包括

約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg 及約 19 mg，包括介於其之間的所有值及子範圍)。

【0190】 在一些實施例中，診斷有 EoE 之患者有嚴重食物過敏(例如，乳糖或澱粉過敏)。在一些實施例中，對該患者投與根據(或用於)本文中所示之方法的經口皮質類固醇的高劑量，諸如 6.0 mg、7.5 mg 或更多(例如，約 9.0 mg 至約 20 mg，包括約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg 及約 19 mg，包括介於其之間的所有值及子範圍)。

【0191】 在一些實施例中，藉由組織學分析診斷該患者患有 EoE。在一些實施例中，將患者診斷為在至少一個活檢中具有 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球計數/HPF (400 倍放大)。在一些實施例中，自患者獲取至少 6 個活檢切片。在一些實施例中，自近端及遠端食道各獲取至少 3 個活檢切片。

【0192】 在一些實施例中，藉由患者之 EEsAI、總體 EoE、EREFS、PROSE 及/或經由內視鏡獲得之食道特徵量測值(例如 EndoFlip)將其診斷為患有 EoE。在一些實施例中，基於 7 天召回 EEsAI 評分 >30 而將患者診斷為患有 EoE。在一些實施例中，基於 7 天召回總體 EoE 評分 ≥ 5 而將患者診斷為患有 EoE。在一些實施例中，基於對內視鏡特徵(參見表 3)進行評分之 EREFS 評分而將患者診斷為患有 EoE。在一些實施例中，在表 3 中所揭示之五個特徵中之任一個評分在第 0 級以上的患者中診斷 EoE。

【0193】 在一些實施例中，基於諸多症狀將患者診斷為患有 EoE，包括但不限於食物嵌塞發作、需要內視鏡檢查之食物嵌塞發作、食物規避、嘔吐、逆流及/或吞嚥困難。在一些實施例中，基於吞嚥困難將患者診斷為患有 EoE。在一些實施例中，基於在 2 週內每週至少 3 次經歷吞嚥困難將患者

診斷為患有 EoE。

【0194】 可使用此項技術中之任何適當手段(例如內視鏡檢查、組織學、問卷)來監測或量測投與本發明之醫藥組合物的患者結果及反應。

【0195】 將治療開始之後展現症狀及/或組織學反應改良之患者分類為反應者。在一些實施例中，將展現<15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 的患者分類為反應者。在一些實施例中，將展現<6 個峰值嗜伊紅血球/HPF 的患者分類為反應者。在一些實施例中，將展現<6 個峰值嗜伊紅血球/HPF 且未發生症狀惡化(例如每週 EEsAI 評分與基線相比未增加；需要擴張之狹窄)之患者分類為反應者。在一些實施例中，將展現<6 個峰值嗜伊紅血球/HPF 且不存在食物嵌塞發作的患者分類為反應者。在一些實施例中，反應者展現炎症內視鏡下緩解之證據，諸如不存在白色滲出物及/或裂痕。在一些實施例中，反應者展現纖維化緩解之證據，包括不存在狹窄及環或中度至嚴重環。在一些實施例中，反應者展現改良之血管分佈。在一些實施例中，反應者展現改良之生物標記物(例如 IL-5、IgE 水準)。

【0196】 在一些實施例中，分類為反應者之患者進入方案之維持階段。在一些實施例中，在分類之後對分類為反應者之患者投與不同的劑量的本發明之醫藥組合物。在一些實施例中，反應者在分類之後接受較大劑量。在一些實施例中，反應者在分類之後接受較小劑量。在一些實施例中，反應者在分類之後接受相同的劑量。在一些實施例中，反應者在分類之後接受實質上相同的劑量。

【0197】 在一些實施例中，若在誘導階段及維持階段投與本文中所揭示之醫藥組合物，且在誘導階段期間觀測到至少一個食道活檢中之峰值嗜伊紅血球計數有改良及/或患者平均每週 EESAI 評分至少不變差，並且其中維持階段包括至少等於、大於或小於誘導階段之劑量，則將患者分類為反應

者。

【0198】 將不滿足如以上所揭示之反應者定義的患者分類為無反應者。將組織學評分及/或症狀發生惡化之患者分類為復發。在一些實施例中，將組織學評分及/或症狀在治療期間任一點發生惡化之患者分類為復發。在一些實施例中，將經歷需要內視鏡檢查之食物嵌塞及/或臨床上顯著之症狀惡化的患者分類為復發。在一些實施例中，在分類之後對分類為無反應者或復發者之患者投與不同的劑量的本發明之醫藥組合物。在一些實施例中，無反應者及/或復發者在分類之後接受較大劑量。在一些實施例中，無反應者及/或復發者在分類之後接受較小劑量。在一些實施例中，無反應者及/或復發者在分類之後接受相同的劑量。在一些實施例中，無反應者及/或復發者在分類之後接受實質上相同的劑量。

【0199】 在一些實施例中，若在誘導階段及維持階段投與本文中所揭示之醫藥組合物，且在誘導階段期間觀測到至少一個食道活檢中之峰值嗜伊紅血球計數無改良及/或患者平均每週 EESAI 評分變差，並且其中維持階段包括至少等於、大於或小於誘導階段之劑量，則將患者分類為反應者。

【0200】 在一些實施例中，本發明提供評定個體對用於量測在誘導階段及維持階段皆進行投與之後經口皮質類固醇對 EoE 之效果的臨床試驗之適合性的方法。在一些實施例中，基於患者之嗜伊紅血球計數及先前治療對招募個體進入臨床試驗進行評定。在一些實施例中，針對臨床試驗所選擇之患者具有大於約 6 個、大於約 10 個、大於約 15 個或大於約 20 個峰值嗜伊紅血球計數/HPF。在一些實施例中，針對臨床試驗所選擇之患者具有大於約 15 個峰值嗜伊紅血球計數/HPF。在一些實施例中，先前治療對針對臨床試驗所選擇之患者失敗。在一些實施例中，先前治療為在至少約 8 週內投與 PPI，其對實質上改良 EoE 之一或多種症狀無效。

目的限制產物

【0201】 與上文一致，本發明提供一種經口皮質類固醇以用於治療患者之 EoE 的方法中，其中該經口皮質類固醇就在患者躺下之前或在患者躺下時投與。在諸多實施例中，治療有效量之經口皮質類固醇接觸患者之食道。術語「治療有效量」可意謂如使用本文中所揭示之任何量度所量測，能夠在活體內引發有益生物學活性且在一實施例中能夠治療 EoE 的量。本文中所揭示之經口皮質類固醇之劑量適當地遞送治療有效量之經口皮質類固醇至患者。

【0202】 經口皮質類固醇、治療方法及患者可均如本文中所描述。實際上，如本文中針對所揭示之組合物、治療方法、給藥、投與及患者群體所描述之任何及所有特徵均可結合所揭示之目的限制產物來使用。本發明明確涵蓋該等特徵之任何及所有組合，但該等特徵中之至少一些相互排斥的組合除外。

【0203】 因而，在諸多實施例中，躺下可能為仰臥位、俯臥位或側臥位。

【0204】 經口皮質類固醇可在目標睡眠時間之前約 30 分鐘以內投與。經口皮質類固醇可在餐後至少約 30 分鐘投與。在一實施例中，患者可能在投與經口皮質類固醇之後至少約 30 分鐘不吃不喝。

【0205】 經口皮質類固醇可每日投與一次。其可每日投與兩次，在患者保持直立時投與第一每日劑量。

【0206】 可以約 0.01 mg 至約 20 mg 之劑量投與經口皮質類固醇。經口皮質類固醇可為以約 1.5 mg 至約 7.5 mg 且較佳約 1.5 mg、3.0 mg、4.5 mg、6.0 mg 或 7.5 mg 之劑量投與之丙酸氟替卡松。

【0207】 在一實施例中，患者可能有乳糖過敏或澱粉過敏。

【0208】 經口皮質類固醇可具有其劑量之小於或等於約 20%、小於約

15%、小於約 10%、小於約 5%或小於約 1%的全身生體可用率。

【0209】 在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後，經口皮質類固醇可提供小於或等於約 500 pg/mL 之平均最大血漿濃度(C_{max})。

【0210】 在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 經口皮質類固醇之後，經口皮質類固醇可提供小於或等於約 3,000 pg*h/mL 之平均 AUC₀₋₂₄。

【0211】 在諸多實施例中，經口皮質類固醇可為亞丁皮質醇、氟替卡松、氟尼縮松、環索奈德、莫美他松、替可的松或貝可皮質醇或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、多晶型物或前藥。

【0212】 在一實施例中，經口皮質類固醇可調配為液體組合物。在另一實施例中，其可調配為固體組合物。其可經調配以便在經口投與之前形成溶液或懸浮液。其可經調配以便在經口投與後形成溶液、懸浮液或凝膠。若調配為液體組合物，則經口皮質類固醇可呈溶液、懸浮液或漿液形式。若調配為固體組合物，則經口皮質類固醇可呈凝膠、糖錠、棒棒糖、發泡錠、粉劑、顆粒劑或經口崩解組合物形式。經口崩解組合物可呈錠劑、糯米紙、膜或凍乾基質形式。

【0213】 在一實施例中，將經口皮質類固醇調配為包含用量為約 1.5 mg 至約 7.5 mg 之經口皮質類固醇、與皮質類固醇組合之醫藥學上可接受之載劑及快速分散微粒劑的經口崩解錠劑，其中當使用 USP <701>崩解測試進行測試時，該經口崩解錠劑在 60 秒內崩解。

【0214】 在一實施例中，在經口投與約 1.5 mg 至約 7.5 mg 經口皮質類固醇後，患者可具有小於或等於約 200 pg/mL 之經口皮質類固醇之 C_{max}。

【0215】 達到經口皮質類固醇之最大血漿濃度之平均時間(T_{max})可在約 12 小時至約 15 小時之約 80%至約 125%的範圍內。

【0216】 在一實施例中，經口皮質類固醇可為丙酸氟替卡松，且在投與

6 mg 丙酸氟替卡松或 3 mg 丙酸氟替卡松後，Cmax 可在約 15 pg/mL 至約 40 pg/mL 之約 80%至約 125%之範圍內。

【0217】 在諸多實施例中，在每日投與經口皮質類固醇 12 週之後，食道炎症可能有所減輕，如藉由嗜伊紅血球計數減少、無吞咽困難天數增加、吞咽困難發作減少、EREFS 評分改良、改良食道順應性之 EndoFLIP 記錄、生物標記物評估、食物嵌塞發作減少、EEsAI 評分(患者、醫師、內視鏡、病變評分)改良、EoE-QOL-A、可視吞咽困難問卷(VDQ)、規避-調整-緩慢進食(AMS)評分或組織學所量測。

【0218】 在一實施例中，患者之嗜伊紅血球計數可能降低至少約 50%。
組合療法

【0219】 一或多種治療劑可「共同投與」，亦即，作為單獨醫藥組合物或混合在單一醫藥組合物中以協同方式一起投與個體。藉由「共同投與」，一或多種治療劑亦可與本發明醫藥組合物同時投與，或單獨投與，包括在不同的時間及以不同的頻率。一或多種治療劑可藉由任何已知的途徑投與，諸如經口、靜脈內、肌肉內、經鼻、皮下、陰道內、直腸內及其類似方式；且亦可藉由任何習知途徑投與治療劑。

【0220】 當組合使用兩種或更多種藥物時，各藥物之劑量通常與該藥物在獨立使用時之劑量一致，但當一種藥物干擾其他藥物之代謝時，適當地調節各藥物之劑量。各藥物可同時或以適當之時間間隔單獨投與。

【0221】 本文中所揭示之醫藥組合物可與用於治療、預防、延遲及/或改善胃腸道炎性病狀之多種療法共同投與，該等胃腸道發炎性病狀包括但不限於食道炎症、聲門炎症、會咽炎症、扁桃體炎症、口咽炎症、嗜伊紅性食道炎(EoE)、胃食道逆流疾病(GERD)、非糜爛性逆流疾病(NERD)、糜爛性食道炎、巴瑞特氏食道、嗜伊紅血球性胃腸炎、嗜伊紅性白血球增高症

候群、腐蝕性化學性食道炎、輻射誘導型食道炎、化學療法誘導型食道炎、暫時性藥物誘導型食道炎(亦稱為藥物性食道炎)、持續性藥物誘導型食道炎、食道克羅恩氏病及假膜性食道炎。

【0222】 一或多種治療劑可為對需要其之個體發揮治療效果的任何化合物、分子或物質。

【0223】 在一些實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物與一或多種皮質類固醇共同投與。適合之皮質類固醇包括但不限於氫化皮質酮、普賴松、普賴蘇穠、甲基普賴蘇穠、地塞米松、倍他米松等或鹽皮質激素效力(例如醛固酮)、亞丁皮質醇、氟替卡松、氟尼縮松、環索奈德、莫美他松、貝可皮質醇、替可的松及其鹽或酯及混合物。

【0224】 在一些實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物與一或多種質子泵抑制劑(PPI)共同投與。適合之 PPI 包括但不限於奧美拉唑(omeprazole)、蘭索拉唑(lansoprazole)、右蘭索拉唑(dexlansoprazole)、雷貝拉唑(rabeprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)及埃索美拉唑(esomeprazole)。在一些實施例中，PPI 以高劑量投與。

【0225】 在一些實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物與抗真菌劑共同投與。適合之抗真菌劑包括但不限於有絲分裂抑制劑抗真菌劑、嘧啶類似物抗真菌劑、聚烯抗真菌劑、苯并咪唑抗真菌劑、咪唑抗真菌劑、聚烯抗真菌劑、三唑抗真菌劑、噻唑抗真菌劑、烯丙胺抗真菌劑、棘白菌素抗真菌劑及此項技術中認可之不屬於以上類別中之任一種的其他「未分類」抗真菌劑(例如，托萘酯及環吡酮胺)。舉例而言，可包括在本發明之固體醫藥組合物中的適合抗真菌劑包括但不限於阿巴芬淨、阿莫羅芬、阿尼芬淨、聯苯苄唑、布替萘芬、布康唑、坎底辛、卡泊芬淨、環吡酮胺、克黴唑、益康唑、芬替康唑、菲律賓菌素、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黃黴素、艾沙康

唑、異康唑、伊曲康唑、酮康唑、米卡芬淨、咪康唑、硝酸咪康唑、萘替芬、納他黴素、制黴菌素、奧昔康唑、泊沙康唑、普拉康唑、雷夫康唑、龜裂黴素、舍他康唑、硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑、托萘酯、十一碳烯酸及伏立康唑。

【0226】 在其他實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物與抗病毒劑共同投與。可用於本發明中之抗病毒劑包括但不限於干擾素、核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑、非核苷逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酶抑制劑、融合抑制劑、成熟抑制劑、鳥苷酸類似物、嘌呤類似物、嘧啶類似物及此項技術中認可之不屬於以上類別中之任一種的其他「未分類」抗病毒藥物(例如，磷甲酸鹽及米替福新)。舉例而言，可包括在本發明之固體醫藥組合物中的適合抗真菌劑包括但不限於阿巴卡韋、阿昔洛韋(亦稱為無環鳥苷)、阿德福韋、金剛烷胺、胺多索韋、安普那韋、阿普拉韋諾、阿立他濱、阿比朵爾、阿紮那韋、貝韋立馬、BMS-488043、波塞普瑞韋、溴夫定、西多福韋、DCM205、二十二烷醇、地拉韋定、地達諾新、杜倫那韋、依法韋倫、埃替格韋、艾夫他濱、恩曲他濱、恩夫韋地、沒食子酸表兒茶素、依曲韋林、泛昔洛韋、福沙那韋、更昔洛韋、木脂素 A、格里菲斯、伊巴麗珠單抗、庖疹淨、茚地那韋、拉米夫定、洛匹那韋、洛韋胺、馬拉韋若、尼非那韋、奈韋拉平、奧司他韋、聚乙二醇化干擾素 α -2a、聚乙二醇化干擾素 α -2b、噴昔洛韋、帕拉米韋、普樂沙福、PRO 140、拉昔韋、雷特格韋、利托那韋、利巴韋林、金剛乙胺、利匹韋林、沙奎那韋、斯他匹定、司他夫定、替諾福韋、替拉那韋、TNX-355、三氟尿苷、曲金剛胺、伐昔洛韋、伐更昔洛韋、維利韋諾、阿糖腺苷、韋拉米定、維夫康、紮西他濱、紮那米韋及齊多夫定。

【0227】 在一些實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物與一或多種免疫

抑制劑共同投與。適合之免疫抑制劑包括但不限於環孢黴素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、普賴蘇穠、氫化皮質酮、斥消靈(sirolimus)、癌伏妥(everolimus)、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸(mycophenolic acid)、胺甲葉酸(methotrexate)、巴利昔單抗(basiliximab)、達利珠單抗(daclizumab)、利妥昔單抗(rituximab)、抗胸腺細胞球蛋白及抗淋巴細胞球蛋白。

套組

【0228】 本發明亦提供用於治療胃腸發炎性病徵之套組。在一些實施例中，該等套組包括呈單位劑型之本發明醫藥組合物(丙酸氟替卡松，ODT)。在一些實施例中，該等套組包括 1.5 mg 或 3.0 mg 本發明醫藥組合物。在一些實施例中，該等套組包括本發明醫藥組合物之維持劑量。在一些實施例中，該等套組包括本發明醫藥組合物之誘導劑量。在一些實施例中，該等套組包括本發明醫藥組合物之誘導劑量及維持劑量。該套組可進一步包括指導使用所描述之試劑的標籤或印刷說明書。該套組可進一步包括待測試之治療。

【0229】 藉由以下非限制性實例進一步說明本發明。

實例

實例 1- 丙酸氟替卡松經口溶解錠劑之隨機分組雙盲劑量範圍確定研究

【0230】 此第 2b 階段研究將招募 320 名在 14 歲至 75 歲之間的嗜伊紅性食道炎(EoE)患者。為了符合研究，患者在 8 週或更久之高劑量(亦即，40 mg BID 埃索美拉唑)質子泵抑制劑(PPI)被證明失敗之後必須具有 EoE 診斷(>15 個峰值嗜伊紅血球/HPF)。在研究期間可繼續 PPI 療法，只要個體在參與研究時正在進行 PPI 療法即可。在研究期間不允許新開始或變更 PPI 療法。個體必須亦存在症狀並且具有 ≥ 5 之 7 天召回總體 EoE 症狀評分及 >20 之 7 天召回 EEsAI 評分以進入安慰劑導入，以及基於每日日誌有所增加之 EEsAI

評分。

【0231】 **主要目標：**為了評估氟替卡松經口崩解錠劑(APT-1011)在患有嗜伊紅性食道炎(EoE)之青少年及成人中的效力。

【0232】 **次要目標：**為了評估 APT-1011 (丙酸氟替卡松，ODT)在患有 EoE 之青少年及成人中的安全性。為了確定 APT-1011 之劑量反應。為了評估 APT-1011 在 EoE 患者中之藥物動力學性質(PK)。為了評估治療退出之效果，包括復發時間及再治療效果。為了評估治療效力維持及長期安全性。為了使用 EoE 內視鏡參考評分(ERES)來評估對內視鏡下外觀之效果。

【0233】 **研究原理及設計：**將探索 1.5 mg HS 至 3.0 mg BID 之劑量以確定 APT-1011 之暴露反應及最低有效劑量。此為 APT-1011 之以 1.5 mg HS、1.5 mg BID 或 3.0 mg BID 形式投與之三種每日劑量(1.5 mg、3 mg 及 6 mg)與相稱之安慰劑相比較的隨機分組雙盲安慰劑對照劑量範圍確定研究。亦將評估治療退出、再治療及長期維持之影響。

【0234】 下表中列出用於臨床試驗之 APT-1011 (丙酸氟替卡松，ODT)之配方。

成分	氟替卡松ODT			
	1.5 mg		3 mg	
ODT	(%/錠劑)	(mg/錠劑)	(%/錠劑)	(mg/錠劑)
微粒化丙酸氟替卡松USP	0.50	1.50	1.0	3.00
膠體二氧化矽NF	0.30	0.90	0.30	0.90
矽化微晶纖維素NF	10.00	30.00	10.00	30.00
交聯聚乙炔吡咯啉酮NF	7.50	22.50	7.50	22.50
蔗糖素NF	0.40	1.20	0.40	1.20
噴霧乾燥之甘露糖醇USP	30.30	90.90	29.80	89.40
快速分散顆粒劑	50.00	150.00	50.00	150.0
硬脂醯富馬酸鈉NF	1.00	3.00	1.00	3.00
總計	100.00	300.0	100.00	300.0

成分	氟替卡松ODT
----	---------

ODT	0.75 mg		4.5 mg	6.0 mg
	(%/錠劑)	(mg/錠劑)	(mg/錠劑)	(mg/錠劑)
微粒化丙酸氟替卡松USP	0.25	0.75	4.50	6.00
膠體二氧化矽NF	0.30	0.90	0.90	0.90
矽化微晶纖維素NF	10.00	30.0	30.00	30.00
交聯聚乙烯吡咯啉酮NF	7.50	22.50	22.50	22.50
蔗糖素NF	0.40	1.20	1.20	1.20
噴霧乾燥之甘露糖醇USP	30.05	90.15	86.40	84.90
快速分散顆粒劑	50.00	150.00	150.00	150.0
硬脂醯富馬酸鈉NF	1.50	4.50	4.50	4.50
總計	100.00	300.0	300.0	300.0

【0235】 給藥：對於 3 個給藥組，將以 1.5 mg 及 3.0 mg 之劑量強度提供呈不知情錠劑形式之 APT-1011。對於第四給藥組，將存在相稱之安慰劑。將以 BID 方式(在早餐前 30 分鐘)及 HS (就寢時)方式投與錠劑。應注意，在 1.5 mg 給藥組中，個體將接受安慰劑錠劑(在早餐前 30 分鐘)及 1.5 mg APT-1011 HS (就寢時)。為了維持不知情，所有錠劑均標記用於「早餐前」及「就寢時」投與。

【0236】 篩檢：將在 2 至 4 週利用上消化道內視鏡檢查(EGD)來篩檢個體。滿足其他包括準則且具有 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 並且具有 >5 之總體症狀評分及 >20 之 7 天召回 EEsAI 評分的個體可進入安慰劑導入。將對具有基於每日日誌有所增加之 EEsAI 評分、基於每日日誌 $>80\%$ 之順應性及在研究藥物下 $>90\%$ 之順應性並且滿足所有其他包括準則的個體進行隨機分組。將個體 1:1:1:1 隨機分至 3 種活性物劑量及安慰劑。

【0237】 分三部分進行研究，如圖 1 及圖 2 中所示。第 1 部分及第 2 部分表示治療退出設計。在第 1 部分中，評定治療效力。在第 2 部分中，評定退出之效應，包括復發時間及活性物治療與安慰劑之間的復發率差異。

【0238】 第 1 部分：治療(第 1 天至第 14 週)。將依據年齡(<18 歲及 ≥ 18 歲)及依據研究期間之伴隨 PPI 使用(「是」或「否」)對個體進行分層；接

著隨機分配至四個給藥組之一(比率：1:1:1:1)。

【0239】 所有個體將每月前來進行常規訪視，並且在訪視之間發生症狀惡化時進行不定期訪視。個體將進行治療 12 週並且進行 EGD 以評定組織學及內視鏡下改良。將基於一貫的基準來評定症狀改良。在第 14 週將被定義為達成 <6 個峰值 Eo/HPF 之組織學反應且不存在症狀惡化(例如，每週 EEsAI 評分與基線相比有所增加)或食物嵌塞發作之個體的 EoE 反應者再隨機分至第 2 部分。被定義為不滿足反應定義之個體的無反應者將接受開放標籤(OL) 3 mg BID 直至第 28 週，其中在第 28 週進行 EGD。EoE 反應者在 OL 時段結束時將符合進入第 3 部分。對 OL 治療無反應者將進入 2 週隨訪時段。

【0240】 第 2 部分：治療退出(第 14 天至第 28 週)。將以 3:1 隨機分組對來自第 1 部分之 EoE 反應者進行隨機分組以繼續其劑量或接受安慰劑。安慰劑反應者(預計極少)將保持安慰劑。將在不定期訪視時對經歷症狀惡化(例如，回復至基線每週 EEsAI 評分或抱怨症狀惡化之個體)或食物嵌塞之個體進行內視鏡檢查。存在需要內視鏡檢查之食物嵌塞或需要擴張之狹窄的個體將進入 2 週隨訪時段並且退出研究。被視為復發之個體將回復至其先前劑量，但先前給與安慰劑之彼等個體將接受 3 mg BID。在研究藥物下復發之個體亦將接受 3 mg BID 以避免將研究揭盲。復發者將進入第 3 部分。第 12 週、第 26 週及第 52 週時在研究中之所有個體均將進行內視鏡檢查。第 28 週時之 EoE 反應者將繼續第 3 部分。在第 2 部分結束時之無反應者在其進入第 3 部分時將接受 3 mg BID。

【0241】 第 3 部分：維持(第 28 週至第 54 週)。響應於開放標籤 3 mg BID 之來自第 1 部分之無反應者在第 3 部分中將繼續此劑量。注意：此組將不參與第 2 部分。來自第 2 部分之 EoE 反應者將繼續接受相同的劑量。來自

第 2 部分之復發者及無反應者在第 3 部分中將接受 3 mg BID。在第 3 部分中復發(例如經歷需要內視鏡檢查之食物嵌塞或臨床上顯著之症狀惡化)之個體將進行不定期內視鏡檢查，進入 2 週隨訪，並且退出研究。所有繼續個體將在第 52 週時進行內視鏡檢查並且在第 54 週時完成其最終治療訪視。

【0242】 隨訪：(2 週，在最後一個劑量之後)。所有個體在進入隨訪之前 3 週內必須進行最終內視鏡檢查。例外情形包括撤回同意書或內視鏡檢查禁忌。進入隨訪之原因包括完成第 54 週、需要早期退出之不良事件(包括需要內視鏡檢查之食物嵌塞)、未能響應於開放標籤 3 mg BID 或在第 3 部分中復發。

【0243】 藥物動力學：APT-1011 之所有劑量均將每日兩次在早餐前 30 分鐘及就寢時投與，但 1.5 mg 劑量將在就寢時或早餐前 30 分鐘以 HS 方式投與。將基於連續血漿濃度資料與稀疏血漿濃度資料之組合來進行群體 PK 分析。

【0244】 群體 PK：將自重複給藥之所有個體(不包括 \pm 3 天之個體)收集稀疏 PK 樣品。在重複劑量時段之第 4 週第 1 天(\pm 3 天)，將在晨間劑量前不超過 15 分鐘以及晨間劑量後 0.5、1.5 及 3 小時收集 PK 樣品。將記錄夜間給藥時間(例如就寢時間)以及實際 PK 取樣時間。

【0245】 第 1 部分中進行之密集 PK 子集：在所選現場，24 名可評估個體(每個劑量組 6 名個體)將在第 1 週第 1 天之單次劑量後及第 4 週第 1 天(\pm 3 天)之重複劑量投與後經歷密集連續 PK 取樣。在第 1 週第 1 天晨間，個體將接受 APT-1011 之單次劑量，並且將在 AM 劑量前不超過 15 分鐘以及劑量投與後 0.5、1、2、4、8、24 及 48 小時收集 PK 樣品。注意：應在單次劑量後且在重複劑量時段開始前收集 48 小時樣品。將在個體回返以接受重複

劑量門診時段之藥物時在訪視時收集此樣品。

【0246】 繼在第 1 週第 3 天收集 48 小時 PK 樣品後，將開始重複劑量時段。在重複劑量時段之第 4 週第 1 天(+/-3 天)，將在 AM 劑量前不超過 15 分鐘以及 AM 劑量後 0.5、1、2、4、8 及 12 小時、就在 PM 劑之量前收集 PK 樣品。注意：AM 劑量後 12 小時 PK 樣品為『視情況』存在的。將就在 PM 劑量之前收集 12 小時 PK 樣品。將記錄給藥時間(就寢時間、前一天晚間及第二天早間)以及實際 PK 取樣時間。

【0247】 **研究持續時間：**此研究具有 12 個月之預期招募時段。進入並完成研究(第 1 部分、第 2 部分及第 3 部分)之個體將在研究中持續至多 15 個月。

【0248】 **研究群體：**研究將招募大約 320 名滿足進入準則之被診斷有 EoE 之青少年及成年個體，並且將個體隨機分至四個給藥組(包括安慰劑)之一，每個給藥組有 80 名個體。

【0249】 **包括準則：**包括 14 歲與 75 歲之間的男性及女性個體。患者必須有 EoE 之診斷或推定診斷，包括存在復發之彼等患者，在初步診斷之前或記錄之後必須藉由症狀及組織學、藉由 8 週或更久之高劑量(例如 40 mg BID)質子泵抑制劑(PPI)治療失敗之歷史記錄加以證實。對 PPI 療法缺乏反應定義為在 8 週高劑量治療之後在至少一個活檢位置上之峰值嗜伊紅血球計數 ≥ 15 個/HPF。在研究期間可繼續 PPI 療法，只要個體在來自篩檢內視鏡檢查之活檢時正在進行 PPI 療法即可。在研究期間不允許新開始或變更 PPI 療法。

【0250】 個體必須有由在至少 1 個活檢食道部位(近端及遠端食道各 ≥ 3 個活檢；最少總計 6 個活檢)之峰值食道黏膜嗜伊紅血球計數 ≥ 15 個/高倍視野(HPF，400 倍放大)定義之嗜伊紅性食道炎的證據。活檢應在篩檢訪視前

不超過 30 天獲得，且中心病理學家必須在篩檢訪視之後 30 天或隨機分組前 2 週內收到載片。合格性將僅基於中心病理學家之評定。

【0251】 個體必須具有 ≥ 5 之 7 天召回總體 EoE 評分，如按 0 至 10 之量表所量測(0 表示無症狀，且 10 表示最嚴重之症狀)。

【0252】 個體必須具有 7 天召回 EEsAI 評分 > 20 以進入安慰劑導入。對於隨機分組，需要基於每日日誌有所增加之 EEsAI 評分以及 2 週內每週至少 3 次吞咽困難臨床症狀。

【0253】 排除準則：已知禁忌、過敏或皮質類固醇不耐受；在研究者判斷中可能干擾研究程序或個體堅持並完成研究之能力的任何身體、精神或社會條件、疾病史或實驗室異常；存在任何類型之口腔或食道黏膜感染；除 EoE 以外的影響食道黏膜或改變食道活動力之任何病狀，包括糜爛性食道炎、3 cm 以上之裂孔疝及巴瑞特氏食道；在以下情況前 30 天內使用全身性、經口或非經腸皮質類固醇或者在以下各項前 30 天內吸入或長期使用高效皮膚用局部皮質類固醇：進入此研究所需之食道活檢或在篩檢前時段期間進行之 EGD；晨間(0700 至 0800 小時，或儘可能接近該窗口)血清皮質醇水準 $\leq 5 \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L)；在使用 250 μg 人工合成促腎上腺皮質素 (cosyntropin)之促腎上腺皮質激素(ACTH)刺激檢驗下 60 分鐘時之血漿皮質醇水準 $< 18 \mu\text{g/mL}$ (497 nmol/L)，在該治療期間禁止消耗葡萄柚汁；在過去 6 個月內使用生物免疫調節劑；在過去 3 個月內使用鈣調磷酸酶抑制劑、嘌呤類似物(硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤)；EGD 禁忌或者妨礙利用標準 9 mm 內視鏡進行 EGD 之食道活檢或食道變窄；在篩檢訪視前 1 個月內或在篩檢訪視與隨機訪視之間發生胃腸出血；當前慢性感染、免疫抑制或免疫缺陷；克羅恩氏病、乳糜瀉或其他胃腸道發炎性疾病(包括嗜伊紅血球性腸胃炎)之歷史或存在；當前酒精或藥物濫用；懷孕或正在哺乳之女性個體；在研究(包

括隨訪時段)期間不同意遵循高效避孕法的具生育能力之性活躍女性(禁慾對青少年為可接受的)；藉由 FSH 證實已手術性停經或停經之女性個體在研究期間不需要進行避孕或妊娠測試；在篩檢訪視 30 天內參與涉及研究藥物之臨床研究。

【0254】 方法/研究程序示於表 4 至表 7 中。

【0255】 主要效力終點：對於 EoE 反應，有 2 個共同主要效力終點。

【0256】 第 12 週時所有活檢食道位置之峰值嗜伊紅血球計數 <6 個/HPF 之個體的百分比及相對於基線平均每週 EEsAI 評分之變化。EoE 內視鏡下反應及平均每週 EEsAI 評分不變差將為進入第 2 部分之基礎。

【0257】 次要效力終點：亦將在第 26 週評定 EoE 反應，與安慰劑進行比較，以評定治療退出之影響。亦將在第 52 週時逐個劑量及亞組地評定 EoE 反應。亦將在 OL 治療 12 週之後在第 1 部分之無反應者中評定 EoE 緩解及反應。

【0258】 將在第 24 週及第 52 週對保持相同的劑量的個體評定持續性 EoE 反應：復發及治療失敗之評定；在各內視鏡檢查終點無反應；在第 2 部分中在安慰劑下復發；逐個劑量及研究部分之需要進行緊急內視鏡下食物嵌塞解除之個體的百分比；需要食道擴張之個體的百分比。

【0259】 將藉由在第 52 週在第 2 部分中之復發者中藉由治療組來評定 EoE 反應來評定再治療之效果。

【0260】 在評定 EoE 反應之所有主要時間點之峰值 Eo/HPF <1 及 <15 之個體的百分比。

【0261】 在評定 EoE 反應之所有主要時間點平均每週 EEsAI 評分 <20 之個體的百分比。

【0262】 內視鏡下變化將依據基於以下 5 個內視鏡下特徵之 EREFS 評

分：水腫、裂痕、滲出物、環、狹窄，以及總體疾病活性之醫師評定(不存在、輕度、中度、嚴重)：第 1 部分之無反應者在第 12 週、第 26 週及第 52 週以及 OL 治療結束時相對於基線(篩檢訪視)具有『改良』、『不變』及『惡化』之總體評定之個體的百分比；將在導入前、基線、第 12 週、第 26 週及第 52 週評定之 7 天總體 EoE 評分相對於基線之變化。

【0263】 藥物動力學終點：穩態群體 PK (稀疏 PK 及密集 PK)分析；單一劑量 PK 分析。

【0264】 探索性終點：所進行之所有活檢對 EoE 之科林氏組織學評分，將評定相對於基線之變化；在第 12 週、第 26 週、第 52 週及 OL 治療第 12 週時逐個劑量及亞組地基於 EoE-QOL-A 評估生活品質；患者症狀之評定與前一次訪視相比較。將在第 8 週、第 12 週、第 18 週、第 26 週、第 30 週及第 52 週評定此問題。

【0265】 安全性：將藉由監測並記錄所有治療緊急不良事件(TEAE)、導致退出之 TEAE 及嚴重不良事件(SAE)來評定安全性。將基於 MedDRA 第 14.0 版不良事件(AE)分類對所有 TEAE 進行編碼，並且由研究者依據嚴重程度(輕度、中度、嚴重)及與研究藥物之關係(有關或無關)進行分類。劑量變化 2 天內發生之 TEAE 將歸於前一個劑量。此歸屬時間可基於劑量之半衰期而改變。將進行身體檢查以記錄個體之基線狀況並且突出與 AE 有關之變化。亦將在所有訪視時評定生命徵象，並且將報告臨床上顯著之偏差。

【0266】 貫穿該研究，將如評定時程中所指示進行常規實驗室測試，包括血液學、血液化學、尿分析、心電圖(ECG)。將彙總臨床上顯著之實驗室測試或 ECG 變化。

【0267】 皮質醇問題：異常 AM 皮質醇、尿葡萄糖或血清葡萄糖將使得有必要對個體進行隨訪直至解決。CRF 將擷取諸如滿月臉、痤瘡、多毛症、

心情不穩、失眠或抑鬱之已知糖皮質激素 AE 的存在或不存在。ICF 將突出在重大醫學疾病期間可能需要壓力類固醇(stress steroid)。將在基線及第 12 週、早期退出及第 52 週時對所有個體進行 ACTH 刺激檢驗(人工合成促腎上腺皮質素 250 mcg)。將在血漿皮質醇 >5 mcg/dL (138 nmol/L)之所有個體中進行 ACTH 檢驗。將排除所有具有陽性測試結果之個體。將隨訪治療結束時之任何陽性結果以恢復腎上腺功能。將彙總中斷 HPA 抑制或陽性 ACTH 刺激檢驗之個體的數目。試驗委託者將對各現場及研究者提供關於在研究過程中顯示腎上腺皮質機能亢進或 HPA 軸抑制證據之所有個體中進行安全性隨訪及腎上腺功能恢復記錄之指導方針。將評估 18 歲以下之個體的生長參數，諸如身高、體重、體重指數(BMI)及相應 z 評分。相關安全性終點為：治療緊急不良事件(TEAE)、導致退出之 TEAE 及治療緊急嚴重不良事件(SAE)的頻率，以及具有血清皮質醇水準 ≤ 5 $\mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L)或陽性 ACTH 刺激檢驗結果(60 分鐘時血清皮質醇 <18 $\mu\text{g/mL}$ (497 nmol/L))之個體的百分比。將記錄中斷 HPA 軸抑制之個體的數目。

【0268】 統計方法：樣品大小確定：對於第 1 部分，樣品大小確定係基於各給藥組之間在 EOE 反應方面之計劃性比較：1)在第 12 週時在所有活檢食道位置上具有峰值嗜伊紅血球計數 <6 個嗜伊紅血球/HPF 之個體的百分比；及 2)EEsAI 評分相對於基線之變化。若對於本研究，在治療 12 週之後，假定在所有活檢食道位置上具有峰值嗜伊紅血球計數 <6 個/HPF 之經安慰劑治療之個體的百分比為 15% (安慰劑)及 60% (活性物臂)，則預期 δ 為 45。對於平均每週 EEsAI 評分、在第 12 週時對症狀之 EoE 反應，吾等採用 35% 之安慰劑比率與活性物臂中 65%之預期效力，預期 δ 為 30%。基於相等隨機分組，大約 60%個體將進入研究之第 2 部分。為了在假定 20%活性物及 80%安慰劑發生有症狀性復發的情況下確保樣品大小足以在第 1 部分中偵

測 30%之 δ 及確保充足個體進入第 2 部分以供分析，將招募最少 320 名個體(每個臂 80 名)。在每個臂 320 名的情況下，假定總體漏失率為 20%，吾等假定對於第 52 週時之持續緩解評定，每個活性物臂將有大約 35 名個體可評估。

【0269】 效力之主要分析群體為意向治療(ITT)群體，其被定義為所有隨機分組個體。安全性之分析群體為安全性群體，其被定義為接受研究藥物之至少一個劑量的所有個體。單次劑量 PK 群體將定義為第 1 部分之 ITT 群體中被隨機分至三個 APT-1011 給藥組之一、服用其第一個 APT-1011 劑量且有至少一個 PK 樣品包括在最終單次劑量群體 PK 分析中的所有個體。穩態 PK 群體將定義為第 1 部分之 ITT 群體中被隨機分至三個 APT-1011 臂之一、服用其對應於穩態 PK 取樣時段之 APT-1011 劑量且有至少一個 PK 樣品包括在最終穩態群體 PK 分析中的所有個體。可在統計分析計劃(SAP)中定義完成第 1 部分、第 2 部分及第 3 部分以及 OL 治療之其他依方案分析群體。將使用針對連續及有序變數(例如，年齡、體重、身高)之描述性統計資料及針對類別變數(例如性別、種族)之計數及百分比來彙總基線及人口統計資訊。

第 1 部分之主要效力

【0270】 第 1 部分有兩個共同主要效力終點：第 12 週時在所有活檢食道位置上具有峰值嗜伊紅血球計數 <6 個/HPF 之個體的百分比；及第 12 週時平均每週 EEsAI 評分相對於基線的變化。為了將研究之總體顯著性水準保持在 0.05，將在 0.05 水準下評定兩個共同主要效力終點中之每一個。

【0271】 對於每一個共同主要終點，相關主要治療比較為比較每一個 APT-1011 給藥組相對於安慰劑。將按以下順序測試 APT-1011 相對於安慰劑之效力假說：

H_0 : APT-1011 3.0 mg BID 之 μ =安慰劑之 μ

H_0 : APT-1011 1.5 mg BID 之 μ =安慰劑之 μ

H_0 : APT-1011 1.5 mg HS 之 μ =安慰劑之 μ

其中對於一個共同主要效力終點， μ 表示第 12 週時在所有活檢食道位置之峰值嗜伊紅血球計數<15 個/HPF 之個體的比例，且對於另一個共同主要效力終點， μ 表示第 12 週時平均每週 EEsAI 評分相對於基線之變化。

【0272】 統計測試將以就兩個共同主要效力終點中之每一者來比較 APT-1011 3.0 mg BID 相對於安慰劑開始。若兩個比較在 0.05 水準下皆為統計上顯著的，則下一個較低劑量將相對於安慰劑進行測試兩個共同主要效力終點。在第一個逐對比較對該等共同主要效力終點之一或兩者產生非統計上顯著之結果之後，該程序終止。因為 APT-1011 與安慰劑之間的治療差異的統計測試將利用先驗有序假說來進行，故不需要多重調整顯著性水準。

【0273】 每一個 APT-1011 臂與安慰劑之間關於第 12 週時在所有活檢食道位置均具有峰值嗜伊紅血球計數<6個/HPF 之個體的比例的逐對比較將使用 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)檢驗來進行，針對兩個隨機分層因子加以調整：年齡組及 PPI 使用；以及地理區劃(北美；非北美)。每一個 APT-1011 臂與安慰劑之間關於第 12 週時平均每週 EEsAI 評分相對於基線之變化的逐對比較將藉由在模型中以治療、兩個隨機分層因子及地理區劃作為固定效應且基線 SQ 評分作為共變數對得自於共變數分析(ANCOVA)之相應最小二乘平均值進行比較來進行。該方法將用於調整多重比較。已相應地增加樣品大小。

【0274】 若針對兩個共同主要終點證明 APT-1011 劑量組中有至少一個相對於安慰劑存在優越性，則將在適當統計模型中利用說明性變數中之總

每日劑量針對該兩個共同主要終點評定劑量反應關係。

OL 治療之效力

【0275】 將對接受 OL 治療(3.0 mg BID)之來自第 1 部分之無反應者採取與第 1 部分中類似之方法。

第 2 部分之效力

【0276】 第 2 部分存在一個主要效力終點，即在第 2 部分中之雙盲治療結束時或之前復發之個體的百分比，其被定義為在第 26 週時第 2 部分評定結束時或之前 EEsAI 評分回復至基線或口頭抱怨「症狀已惡化，大約與進入研究時相同」及至少一個活檢食道位置之峰值嗜伊紅血球計數 ≥ 15 個/HPF。為了將研究之總體顯著性水準保持在 0.05，將對第 2 部分中之效力終點進行統計檢定，只要針對兩個第 1 部分共同主要效力終點顯示相對於安慰劑，統計顯著性有利於至少一個 APT-1011 給藥組即可。APT-1011 3.0 mg QD 相對於安慰劑之效力假說如下：

H_0 ：APT-1011 3.0 mg QD 之 μ =安慰劑之 μ

其中 μ 表示在第 2 部分中之 12 週雙盲治療結束時或之前復發之個體的比例。將在 0.05 顯著性水準下，使用針對兩個隨機分層因子(來自第 1 部分)、地理區劃及個體在第 2 部分中隨機分至雙盲治療之前正在進行之先前治療加以調整之 CMH 檢驗來進行該檢驗。對於第 1 部分中之隨機分組個體，先前治療為安慰劑、APT-1011 1.5 mg QD、1.5 mg BID 及 3.0 mg BID。

第 3 部分之效力

【0277】 將對在第 1 部分及第 2 部分中達成 EoE 反應且完成第 52 週評估之個體的亞組評定持續性 EoE 反應。

次要效力及探索性效力

【0278】 將針對次要效力終點進行比較每一個 APT-1011 給藥組與安慰

劑之統計檢定，但相應 p 值將被視為描述性的而非推論性的。將用與以上針對主要效力終點所描述相同的方式，亦即，使用針對類別終點之 CMH 檢驗及針對相對於基線終點之變化或百分比變化的 ANCOVA 來分析次要終點，但第 2 部分中在雙盲治療開始之後復發之時間之終點將使用 Kaplan-Meier 方法來分析。將不對探索性效力終點進行統計檢定。

安全性

【0279】 將藉由系統器官類別及優先項來彙總 TEAE 發生率。將單獨提供藉由最大嚴重程度及與研究藥物之關係所作之概述。亦將彙總導致自研究中退出及治療緊急 SAE 之 TEAE 的發生率。在改變劑量群組之個體中，若 TEAE 在距改變 2 天內發生，則將其歸於前一個劑量。此歸屬時段可視劑量之半衰期而改變。將彙總臨床檢定中之可能有臨床興趣之臨床上顯著之變化，包括血液學、化學、尿分析、ECG、皮質醇、生命徵象、針對青少年之生長相關評定及骨礦物質密度。將不對安全性終點進行統計檢定。需要時可製作變化表。

藥物動力學及藥效學分析

【0280】 在此研究中，APT-1011 之所有劑量均將每日投與兩次(早餐前及就寢時)，但 1.5 mg 每日將在就寢時以 QD 方式投與，且在早餐後投與安慰劑。將基於連續血漿濃度資料與稀疏血漿濃度資料之組合來進行群體 PK 分析。APT-1011 之先前連續 PK 資料可包括在此分析中以有助於開發基礎 PK 模型。

【0281】 將使用非線性混合效應軟體 NONMEM 第 7.2.0 版或稍後版本 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD) 或其他適當之非線性混合效應建模軟體來進行群體 PK 分析。結構 PK 模型將包括 CL/F 及 V/F 作為固定效應參數。另外，將利用適當誤差模型來評估參數估計值及數據之隨

機殘餘誤差的個體之間(個體間)可變性。將根據標準準則，諸如最小目標函數值及診斷圖來選擇最佳基礎模型。鑒於此研究中之個體數目相對較小，不計劃共變數分析。將自生物分析及臨床資料庫提取相關資訊(例如，給藥時間及取樣時間)並整合，以產生群體 PK 輸入檔案。將做出所有可能之工作以擷取任何遺漏資訊。將記錄關於遺漏資料所獲得之任何其他資訊及處理任何遺漏資料所遵循之程序，並且在臨床研究報告中加以論述。在構建最終模型之後，將計算諸如 AUC 及 Cmax 之次要參數以表徵 FP 全身性暴露之程度。需要時可進行其他模擬，以通知對未來研究作出之決定。一般而言，模擬步驟將包括使用虛擬個體利用所要取樣時間及給藥方案建立資料檔案，在控制檔案中使用最終模型輸出參數以所要重複次數運行模擬。將由最終群體模型產生輸出，包括適當的診斷圖、PK 參數之清單及彙總。另外，將產生任何 PK 模擬之圖解及列表呈現。

【0282】 在資料允許時，亦可如以上所描述來進行評定FP全身性暴露與皮質醇水準變化之間的關係的探索性分析。潛在探索性PK/PD分析將用於促進選擇安全且有效之劑量以用於未來研究。

表 4

評定時程：篩檢至第 1 部分									
評定及程序	訪視								
	篩檢	導入	隨機分組	第 4 週	第 8 週	第 12 週	第 14 週	不定期訪視 ^c	早期退出 ^b
	天數								
	-56 至 -29	-28 至 -1	1	28 ±3	56 ±3	84 ±3	98 ±3		
簽署知情同意書	X								
包括/排除準則	X		X ^d						
人口統計學、醫學、手術史、藥物史	X								

伴隨藥物	X	X	X	X	X	X		X	X
身體檢查	X		X	X	X	X		X	X
生命徵象	X	X	X	X	X	X		X	X
化學；血液 學；LFT	X		X	X	X	X		X	X
血清皮質醇 (AM 禁食) ^e	X		X	X	X	X	結果 ^f	視情況	X
尿分析	X		X	X	X	X		X	X
心電圖-標準 12 導程	X		X			X			X
群體藥物動 力學			X ^g 劑量前	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g		
密集 PK			X ^h 劑量前	X ^h					

評定時程：篩檢至第 1 部分									
評定及程序	訪視								
	篩檢	導入	隨機分組	第 4 週	第 8 週	第 12 週	第 14 週	不定期訪視 ^c	早期退出 ^b
	天數								
	-56 至-29	-28 至-1	1	28 ±3	56 ±3	84 ±3	98 ±3		
具有多個食道活檢之 EGD ^{a,i} 作為研究之一部分，將在內視鏡檢查時在所選部位進行 EndoFlip	X					X			X ^m
CBP 婦女尿妊娠測試	X		X	X	X	X			X
僅篩檢時之停經期婦女 FSH									
ACTH 刺激檢驗(250 µg) ^k	X					X		視情況 ^k	X
不良事件	X	X	X	X	X	X	X	X	X
總體 EoE 評分	X		X			X			
7 天 EEsAI	X		X	X	X	X	X		X
每日 EEsAI		X	X	X	X	X	X		X
EoE-QOL-A 及總體 EoE 症狀	X		X		X	X			X
骨齡 ^m	X								
研究藥物分配		X 所有安慰劑 BID	X	X	X	X			
藥物返還及管理(研究藥物順應性評定)			X	X	X	X	X		X
每日日誌順應性評定			X						

a. 可在個別訪視時進行內視鏡檢查。隨機分組及第 14 週時將需要組織學結

果。

b. 將在決定需要患者退出 7 天內在辦公室會見患者。若此舉由於 SAE 或其他未預見情形而不可能實現，則可利用與患者或家庭成員進行電話訪視來完成訪視。將患者為何不能前來之記錄放在患者記錄中。

c. 不定期訪視之原因將在 PI 判斷下指導程序。

d. 基於每日 EEsAI 以及其他準則證實患者仍滿足包括/排除準則。

e. 在儘可能接近 0800 小時時抽取。在血清皮質醇評定之前，患者必須禁食持續八(8)小時之時段。為了提供準確時機，可在定期訪視 \pm 2 天抽取血液以分析 AM 血清皮質醇。訪視時可同時進行其他定期血液抽取。

f. 若最終治療訪視時報告異常血清皮質醇水準，則可能需要額外監測及 ACTH 檢驗。

g. 將在第 4 週在 AM 劑量前不超過 15 分鐘以及 AM 劑量後 0.5、1.5 及 3 小時獲得所有個體(不包括密集 PK 子集中之彼等個體)的樣品。將記錄 PM 劑量(就寢前)及 AM 劑量之時間以及實際 PK 取樣。

h. 每個劑量組大約 6 名個體將在第 2 週與第 4 週之間在所選場地經歷密集 PK：將在 AM 劑量前不超過 15 分鐘以及 AM 劑量後 0.5、1、2、4、8 及 12 小時、就在 PM 劑量之前收集 PK 樣品。注意：AM 劑量後 12 小時 PK 樣品為『視情況』存在的。將就在 PM 劑量之前收集 12 小時 PK 樣品。將記錄 PM 劑量(就寢前)及 AM 劑量之時間以及實際 PK 取樣。

i. 可進行至篩檢訪視前 30 天(在篩檢訪視前之此 30 天內不存在全身性或吸入、鼻內或高效皮膚局部皮質類固醇的情況下)。若先前組織學被視為不可接受，則必須安排額外篩檢訪視以便在篩檢時段期間進行 EGD 及活檢。在隨機分組之前必須獲得來自中心病理學家之結果。EREFS 必須可利用或能夠亦由任何標準照護內視鏡檢查之內視鏡檢查報告來進行。

j. 若患者由於缺乏效力或其他原因退出研究，則研究者可在臨床上有指示時進行 EGD。

k. 所有個體均在基線及 EOT 時或在早期退出時經歷 250 µg ACTH 刺激檢驗。亦將在研究期間在視情況進行之訪視時對兩次血液抽取證實血清皮質醇水準 ≤5 µg/dL (138 nmol/L) 之個體或在其具有腎上腺皮質機能亢進徵象及症狀時進行 ACTH 模擬檢驗，以評定具有潛在臨床關係之下視丘腦-腦垂腺-腎上腺(HPA)軸抑制。

l. 對所有青少年(隨機分組時 <18 歲)進行骨齡；例外情況包括在 PI 判斷下，截至 18 歲已完成其線性生長之女性個體或尚未完成其線性生長之男性個體。

表5

評定時程：第 2 部分							
評定及程序	訪視						
	第 14 週 隨機分組	第 18 週	第 22 週	第 26 週	第 28 週	不定期訪視 c	早期退出 b
	天數						
	98 + 3	126 ±3	154 ±3	192 ±3	220 ±3		
第 1 部分中之 EoE 反應者	X						
對繼續無禁忌 >80% 日誌順應性 >90% 藥物順應性							
伴隨藥物	TR 第 12 週	X	X	X	X	X	X
身體檢查	TR 第 12 週	X		X		X	X
生命徵象	TR 第 12 週	X	X	X	X	X	X
化學；血液學；LFT	TR 第 12 週	X	X	X		X	X
血清皮質醇(AM 禁食) ^e	TR 第 12 週	X	X	X	結果 ^f	視情況	X
尿分析	TR 第 12 週	X	X	X		X	X
心電圖-標準 12 導程	TR 第 12 週			X			X
群體藥物動力學(需要?)							
具有多個食道活檢之 EGD ^{a,i} 所選現場之 EndoFlip 作為子研究之一部分	TR 第 12 週				結果	X	

ACTH 刺激檢驗(250 µg) ^k	TR 第 12 週			X	結果	視情況 ^k	X
不良事件	X	X	X	X	X	X	X
7 天 EEsAI	X	X	X	X	X	X	X
每日 EEsAI	X	X	X	X			X
總體 EoE 評分	X			X			X
EoE-QOL-A 及總體 EoE 症狀	X			X			X
研究藥物分配	X	X	X	X			
藥物返還及管理 (研究藥物順應性評定)		X	X	X	X		X

表 6

評定時程：OL 治療							
評定及程序	訪視						
	第 14 週	第 18 週	第 22 週	第 26 週	第 28 週	不定期訪視 ^c	早期退出 ^b
	天數						
	98 ±3	126 ±3	154 ±3	192 ±3	220 ±3		
第 1 部分中之 EoE 無反應者 >80%日誌順應性 >90%研究藥物順應性	X						
伴隨藥物	來自第 1 部分之 TR	X	X	X		X	X
身體檢查	來自第 1 部分之 TR	X	X	X		X	X
生命徵象	來自第 1 部分之 TR	X	X	X		X	X
化學；血液學；LFT	來自第 1 部分之 TR	X	X	X		X	X
血清皮質醇(AM 禁食) ^c	來自第 1 部分之 TR	X	X	X	結果 ^f	視情況	X
尿分析	來自第 1 部分之 TR	X	X	X		X	X
心電圖-標準 12 導程	來自第 1 部分之 TR			X			X
群體藥物動力學(需要?)							
密集 PK (需要?)							
具有多個食道活檢之 EGD ^{a,i} 所選現場之 EndoFlip 作為子研究之一部分	來自第 1 部分之 TR					X	
CBP 婦女尿妊娠測試	X	X	X	X			X
ACTH 刺激檢驗(250 µg) ^k				X		視情況 ^k	X
不良事件	X	X	X	X	X	X	X
7 天 EEsAI	X	X	X	X	X	X	X
每日 EEsAI	X	X	X	X			X
總體 EoE 評分	X			X			X
EoE-QOL-A 及總體 EoE 症狀	X			X			X
研究藥物分配	X	X	X	X			
藥物返還及管理 (研究藥物順應性評定)		X	X	X	X		X

表 7

評定時程：第3部分								
評定及程序	訪視							
	第28週 隨機分	第 32	第36週 、第40週	第52 週	第54 週	不定 期訪	早期 退出	隨訪早期退 出之任何個

	組或分	週	、第44週			視 ^c	^b	體
	配劑量		、第48週					
	天數							
	220+3	126 ±3	154±3	192± 3	220±3			最後一次劑 量後2週
第3部分之包 括準則 ^o	X							
伴隨藥物	TR第 26週	X	X	X		X	X	X
身體檢查	TR第 26週	X	X	X		X	X	X
生命徵象	TR第 26週	X	X	X		X	X	X
化學;血液學 ; LFT	TR第 26週	X	X	X		X	X	X
血清皮質醇 (AM禁食) ^e	TR第 26週	X	X	X	結果 ^f	視情 況	X	X
尿分析	TR第 26週	X	X	X		X	X	X
心電圖-標準 12導程	TR第 26週			X			X	X
群體藥物動 力學(需要?)								
具有多個食 道活檢之 EGD ^{ai}	TR第 26週			X	結果	X		
CBP婦女尿 妊娠測試	X	X	X	X			X	X
ACTH刺激 檢驗(250 µg) ^k				X	結果	視情 況 ^k	X	
不良事件	X	X	X	X	X	X	X	
7天EEsAI	X	X	X	X	X	X	X	
每日EEsAI	X	X	X	X	X	X	X	
總體EoE評 分	X			X			X	

評定時程：第 3 部分								
評定及程序	訪視							
	第28週 隨機分 組或分 配劑量	第 32 週	第 36 週、第 40 週、第 44 週、第 48 週	第52 週	第 54 週	不定 期訪 視 ^c	早期 退出 ^b	隨訪早期 退出之任 何個體
	天數							
	220+3	126± 3	154±3	192± 3	220± 3			最後一次 劑量後 2 週
EoE-QOL-A及 總體EoE症狀	X			X			X	
研究藥物分配	X	X	X	X				
藥物返還及管 理 (順應性評定)		X	X	X	X		X	X

a 至 m 參見先前之注腳

o. 個體滿足第 3 部分之包括準則

作為反應者完成第 2 部分-繼續接受相同的劑量

作為無反應者完成第 2 部分-分配至 3 mg BID

在安慰劑下復發-在第 3 部分中回復至先前劑量

在第 2 部分中在安慰劑下復發-在第 3 部分中分配至 3 mg BID

作為反應者完成 OL 治療-繼續 3 mg BID

作為無反應者完成 OL 治療-退出研究且進入隨訪時段

實例 2-丙酸氟替卡松經口崩解錠劑在患有嗜伊紅性食道炎之成年及青少年患者中的隨機分組雙盲安慰劑對照試驗：第 1/2a 階段安全性及耐受性研究

【0283】 背景及目標：嗜伊紅性食道炎(EoE)為以存在組織嗜伊紅血球增多及食道功能障礙症狀為特徵之慢性免疫介導性疾病。此為新穎經口崩解錠劑(ODT) APT-1011，亦即丙酸氟替卡松(FP)之首次臨床研究，該研究評估 APT-1011 之 2 種給藥方案在青少年及成年 EoE 患者中與安慰劑(PBO)相

比之耐受性及安全性。

【0284】 方法：對個體進行 1:1:1 隨機分組以接受 APT-1011 1.5 mg BID [BID] (n=8)、APT-1011 3.0 mg QD [QD] (n=8)或 PBO (n=8)。患者經歷食道-胃-十二指腸鏡檢查(EGD)，其中食道活檢在基線(BL)及治療結束[EOT] (第 8 週)時進行，以評定中值嗜伊紅血球計數之變化。次要終點包括如藉由 EoE 內視鏡下參考評分(EREFS)及患者疾病嚴重程度總體評定(PatGA)加以量測之內視鏡下特徵的改良。亦評定安全性。

【0285】 結果：二十四名個體(包括 9 名青少年患者，每一個治療臂中 3 名)完成 8 週雙盲時段。顯示 PBO、BID 及 QD 群組之基線及 EOT 中值食道嗜伊紅血球計數(細胞數/mm² 高倍視野)、中值 EREFS 評分以及中值 PatGA (表 8)。在 EOT 時，給與 APT-1011 (兩種方案)之患者之活檢中的中值食道嗜伊紅血球計數相對於 BL 顯著降低，但給與安慰劑之患者中則不然。給與 APT-1011 之兩組患者的中值 EREFS 顯著降低(當與 BL 相比時)，但安慰劑則不然。給與 APT-1011 BID 之患者的患者疾病嚴重程度總體評定存在顯著改良(給與 QD 之群組中存在傾向)，但安慰劑則不然。表 8 顯示中值(及 IQR)食道嗜伊紅血球計數以及中值 EREFS 評分。P 值<0.05 被視為顯著。

表8

	嗜伊紅血球計數	EREFS 評分	PatGA
PBO BL	459 (286 – 609)	6.5 (4.5 – 7.5)	4.0 (4.0 – 6.5)
APT-1011 1.5 mg BID BL	379 (289 – 563)	6.0 (2.5 – 9.0)	3.0 (2.0 – 6.0)
APT-1011 3.0 mg QD BL	378 (224 – 458)	6.0 (4.5 – 7.5)	4.5 (2.0 – 6.5)
PBO EOT	323 (200 – 523)	5.0 (3.0 – 7.0)	3.5 (3.0 – 5.0)
APT-1011 1.5 mg BID EOT	0 (0 – 60)	2.0 (0.5 – 3.0)	0.5 (0 – 2.5)
APT-1011 3.0 mg QD EOT	23 (0 – 109)	2.5 (2.0 – 3.5)	2.0 (1.0 – 3.0)
p 值 PBO (BL 相對於 EOT)	0.3261	0.5347	0.1167
p 值 BID (BL 相對於 EOT)	0.0002	0.0088	0.0104
p 值 QD (BL 相對於 EOT)	0.0111	0.0019	0.0563

【0286】 治療緊急不良事件(TEAE)率為 75% (PBO)、75% (APT-1011)

(QD)。所有 TEAE 均具有輕度強度，但安慰劑組中有 1 名個體存在中度疲勞及中度抑鬱中之每一者。

【0287】 結論：利用 APT-1011 之八週治療被良好耐受。在成年及青少年 EoE 患者中使用 APT-1011 引起食道嗜伊紅血球增多之顯著減輕及 EoE 相關內視鏡下發現之嚴重程度的改良。

實例 3 - APT-1011 在患有嗜伊紅性食道炎(EoE)之青少年及成人中的隨機分組雙盲安慰劑對照劑量範圍確定及維持研究

【0288】 主要目標：評估 APT-1011 在患有嗜伊紅性食道炎(EoE)之青少年及成人中的效力。

【0289】 次要目標：為了評估 APT-1011 在患有 EoE 之青少年及成人中的安全性；為了確定 APT-1011 之劑量-反應；為了選擇用於第 3 階段之劑量；為了評估 APT-1011 在患有 EoE 之成人及青少年之子集中的個體藥物動力學性質；為了評估 APT-1011 在 EoE 患者中之群體藥物動力學性質 (PopPK)；評估效力維持及長期安全性；為了使用 EoE 內視鏡下參考評分 (EREF)來評估對內視鏡下外觀之效應(Hirano 2015；van Rhijn 2014)；評估 7 天 EEsAI 及總體 EoE 症狀評分相對於基線之變化。

【0290】 安全性目標：為了確定短期及長期投與 FP 之安全性概況及其對 HP 軸之效應。

【0291】 探索性目標：評估 EoE 組織學評分系統(EoEHSS)評分相對於基線之變化(Collins 2016)；為了經由成人嗜伊紅性食道炎生活品質問卷 (EoE-QoL-A)來評估生活品質(Taft 2011)；評估與先前訪視相比之症狀(7 級量表)；為了評估 PK/PD (皮質醇)及暴露-反應(效力)關係。

【0292】 研究原理：將探索 1.5 mg HS 至 3.0 mg BID 之劑量以定義 APT-1011 之暴露-反應及在保持在任何臨床上顯著之下視丘腦-腦垂腺-腎上

腺(HPA)軸效應下時的最低有效劑量。

研究設計

【0293】 此為在 320 名患有 EoE 之成年及青少年個體中以 1.5 mg HS、1.5 mg BID 及 3.0 mg BID 形式投與之 APT-1011 之 3 種總每日劑量(1.5 mg、3 mg 及 6 mg)與相稱之安慰劑相比較的隨機分組雙盲安慰劑對照劑量範圍確定研究。亦將評估效力維持及長期安全性。

【0294】 合格個體將為 14 至 75 歲(包括端點)並且在 8 週或更久之高劑量(亦即，每日兩次給藥)質子泵抑制劑(PPI)被證明失敗之後具有 EoE 診斷(峰值 Eo/HPF \geq 15 個)。對於此研究而言，未進行充分 PPI 療法試驗之個體將進行此之前篩檢。在研究期間可繼續 PPI 療法，只要個體在簽署知情同意時正在進行 PPI 療法即可。在研究期間不允許新開始或變更 PPI 療法。個體亦必須有吞咽困難症狀且具有 7 天召回總體 EoE 症狀評分 >3 ，且在過去 7 天內報告至少 3 次吞咽困難發作，並且該研究之排除不進入 2 週基線症狀評定。個體在兩週基線症狀評定中之每一週內必須在每日日誌中報告每週至少 3 次發作以符合隨機分組。

【0295】 在第或 1 部分中，將藉由年齡(<18 歲及 ≥ 18 歲)及藉由研究期間之伴隨 PPI 使用(「是」或「否」)對個體進行分層；接著隨機分配至 4 個給藥組之一(比率：(1.7):1:1:1)。

【0296】 所有個體將每月前來進行常規訪視，並且在訪視之間發生症狀惡化時進行不定期訪視。

【0297】 該研究將分若干部分進行：

篩檢：

1 至 4 週，包括上消化道內視鏡檢查(EGD)

基線症狀評定：2 週

具有總體 EoE 症狀評分 >3 ，且在過去 7 天內報告至少 3 次吞咽困難發作，且該研究之排除不可進入基線症狀評定

【0298】 **隨機分組：**將對在兩週基線症狀評定中之每一週內必須在每日日誌中報告每週至少 3 次吞咽困難發作，具有 $>75\%$ 每日日誌順應性且具有 ≥ 15 個峰值 Eo/HPF，並且滿足所有其他包括及排除準則的個體進行隨機分組。按 1.7:3 安慰劑劑量:活性物劑量對個體進行隨機分組。在活性劑量間將使用反應調整隨機分組，將在每一次期間分析時加以更新。

【0299】 將藉由年齡及當前 PPI 使用對個體進行分層。

【0300】 總體方案示於圖 3 及圖 4 中。第 1 部分表示 EoE 反應之誘導，且第 2 部分及第 3 部分將評定維持。

【0301】 將對第 1 部分中之無反應者提供開放標籤治療。

第1部分：治療(第1天至第14週)

【0302】 個體將進行治療 12 週並且進行 EGD 以評定組織學及內視鏡下改良。將基於一貫的基準來評定症狀改良。EoE 反應者，被定義為達成 ≤ 6 個峰值 Eo/HPF 之組織學反應且不存在症狀惡化(亦即，基於每日日誌之吞咽困難與基線相比沒有增加)或食物嵌塞發作的個體，將在第 14 週進入第 2 部分維持。此部分將在活性物臂內併入適應性樣品大小及反應適應性隨機分組。通常將在對 160 名個體進行隨機分組之後進行期間分析，其中調整隨機分組可能性並且評估早期終止準則。

開放標籤(OL)治療(第14週至第28週)

【0303】 在第 14 週時，無反應者(不具有組織學反應及/或其吞咽困難惡化之個體)將接受開放標籤(OL) 3 mg BID 直至第 28 週，其中在第 28 週進行 EGD，接著，若其在 OL 時段結束時為反應者(其定義如上)，則其將符合進入第 3 部分。對 OL 治療無反應者將進入 2 週隨訪時段，接著退出研究。

第 2 部分：維持(第 14 週至第 28 週)

【0304】 來自第 1 部分之 EoE 反應者(組織學反應及吞咽困難不惡化)將繼續與其在第 1 部分中相同的劑量。安慰劑反應者(預計極少)將保持安慰劑。吞咽困難或食物嵌塞惡化將提示在不定期訪視時進行內視鏡檢查。在內視鏡檢查之後，所有「復發者」均將立即進入第 3 部分，但存在需要內視鏡檢查之食物嵌塞或需要擴張之狹窄的彼等復發者除外。存在需要內視鏡檢查之食物嵌塞或需要擴張之狹窄的個體將進入 2 週隨訪時段並且退出研究。第 26 週時在研究中之所有個體均將進行內視鏡檢查。第 28 週時之 EoE 反應者將繼續第 3 部分。在第 2 部分結束時之無反應者或早期復發者在其進入第 3 部分時將接受 3 mg BID。

第3部分：維持(第28週至第54週)

【0305】 響應於開放標籤 3 mg BID 之來自第 1 部分之無反應者在第 3 部分中將繼續此劑量。注意：此組將不參與第 2 部分。

【0306】 來自第 2 部分之 EoE 反應者將繼續接受相同的劑量。

【0307】 來自第 2 部分之無反應者及早期復發者在第 3 部分中將接受開放標籤 3 mg BID。

【0308】 在第 3 部分中復發(例如經歷需要內視鏡檢查之食物嵌塞或臨床上顯著之復發症狀)之個體將進行不定期內視鏡檢查，且進入 2 週隨訪，並退出研究。

【0309】 所有繼續個體將在第 52 週時進行內視鏡檢查並且在第 54 週時完成其最終治療訪視。

隨訪最後一個劑量後2週)

【0310】 所有個體在進入隨訪之前 3 週內必須進行最終內視鏡檢查。例外情形包括：撤回同意書或內視鏡檢查禁忌。進入隨訪之原因：完成第 54

週；需要早期退出之不良事件，包括需要內視鏡檢查之食物嵌塞；未能響應於開放標籤 3 mg BID；在第 3 部分中復發。

【0311】 藥物動力學：在此研究中，將在早餐之後至少 30 分鐘及就寢時(晚餐之後至少 2 小時)投與 APT-1011 之 1.5 mg BID 及 3.0 mg BID 劑量。將在就寢時(晚餐之後至少 2 小時)投與 1.5 mg 劑量。接受 1.5 mg 劑量之個體將在晨間在早餐之後至少 30 分鐘接受安慰劑。在給藥之後至少 1 小時不允許食物或飲料。

【0312】 將收集來自個體子集之密集 PK 取樣與來自其餘個體之稀疏 PK 取樣以表徵患者群體之 FP 暴露。將對密集 PK 資料進行非模室分析(NCA)，並且將基於密集連續血漿濃度資料與稀疏血漿濃度資料之組合進行群體 PK 分析。

【0313】 密集 PK：將在基線時及穩態時在成年個體子集(8 名/劑量組)中及青少年個體子集(大約 5 名/劑量組)中在預先指定之 PK 位點進行密集 PK 連續取樣。此等個體將在第 1 天服下每日劑量(均為錠劑)。將在第 1 天及第 4 週在給藥前以及晨間劑量後 0.5、1、2、4、8 及 12 小時收集血液樣品用於測定氟替卡松血漿濃度。若個體在第 4 週不能住院持續 12 小時，則可在第 8 週或第 12 週訪視時收集穩態樣品。在 12 小時之時段內收集密集 PK 樣品與 BID 給藥時程有關，並且需要避免此等 EoE 患者發生住院患者住院。

【0314】 稀疏 PK：將自所有成年及青少年個體(不包括密集 PK 子集中之個體)收集稀疏 PK 樣品。將在第 1 天在給藥之前獲取基線給藥前樣品。在重複給藥之第 4 週、第 8 週及第 12 週，個體將在家中服下其 AM 劑量並且將在其定期訪視期間獲取兩個樣品。將在到達現場時獲取一個樣品，並且在 1 至 1.5 小時後、就在離開現場之前獲取另一樣品。將記錄先前晚間給

藥時間(前一晚就寢時間)及晨間給藥時間(計劃訪視當天)。亦將記錄實際 PK 取樣時間。將激勵現場在一天當中改變現場訪視。由於現場訪視之可變性，故將獲取諸多稀疏 PK 樣品以典型地覆蓋給藥後 12 小時時段之大部分。

【0315】 研究持續時間:此研究具有大約 12 至 18 個月之預期招募時段。進入並完成研究(第 1 部分、第 2 部分及第 3 部分)之個體將在研究中持續至多 14 個月。

【0316】 研究群體:該研究使用適應性樣品大小，有介於 160 名至 320 名範圍內之被診斷患有 EoE 之成年個體滿足進入準則。該研究預期招募大約 25% 女性及 5% 老年個體。

包括準則:

【0317】 在知情同意時 ≥ 14 歲且 ≤ 75 歲之男性及女性個體。

【0318】 已簽署知情同意書(ICF) (當適用時父母或監護人必須簽署)及本身同意書(不足 18 歲或法定成年年齡(根據當地法律)的青少年需要)，且願意並能夠堅持所有研究程序。

【0319】 EoE 之診斷或推定診斷必須由症狀及組織學以及由 8 週或更久之高劑量質子泵抑制劑(PPI) (亦即，20 mg BID 奧美拉唑或 20-40 mg BID 已批准處方 PPI。維持或 OTC 劑量過低)治療失敗之歷史記錄、初步診斷前 PPI 失敗之記錄或篩檢時 PPI 失敗之記錄加以證實。對 PPI 療法缺乏反應定義為在 8 週高劑量治療之後在至少一個活檢位置上之峰值嗜伊紅血球計數 ≥ 15 個/HPF。在研究期間可繼續 PPI 療法，只要個體在來自篩檢內視鏡檢查之活檢時正在進行 PPI 療法即可。正在進行 PPI 之個體可在內視鏡檢查之後將其終止或減少劑量，只要此舉在基線導入時段之前即可。在此劑量變化之後，個體在此後必須保持穩定劑量。一旦將 PPI 停止後，其便不能重新開始。在研究期間不允許新開始 PPI 療法。

【0320】 有由在至少 1 個活檢食道部位(近端及遠端食道各 ≥ 3 個活檢；最少總計 6 個活檢)之峰值食道黏膜嗜伊紅血球計數 ≥ 15 個/高倍視野(HPF，400 倍放大) (0.3 mm^2)定義之嗜伊紅性食道炎的證據。可在研究者之判斷下進行其他中部食道活檢。將獲得活檢，且中心病理學家必須在篩檢訪視之後 30 天或隨機分組之前 2 週內並且在開始基線時段之前收到。合格性將僅基於中心病理學家之評定。若當地 ICF 中有規定，則可進行視情況活檢並且在當地進行處理以供當地使用。個體必須具有 7 天召回總體 EoE 評分 >3 ；個體在基線症狀評定之每一週必須報告每週至少 3 次吞咽困難發作；願意並且能夠堅持研究相關治療方案、程序及訪視時程。

【0321】 **排除準則：**已知禁忌、過敏或皮質類固醇不耐受。在研究者判斷中可能干擾研究程序或個體堅持並完成研究之能力的任何身體、精神或社會條件、疾病史或實驗室異常。存在任何類型之口腔或食道黏膜感染。妨礙正常進食之任何口腔或牙齒病狀。除 EoE 以外的影響食道黏膜或改變食道活動力之任何病狀，包括糜爛性食道炎(LA 等級 B 以上)、3 cm 以上之裂孔疝、巴瑞特氏食道及弛緩不能。在以下情況前 30 天內使用全身性、經口或非經腸皮質類固醇或者在以下各項前 30 天內吸入或長期使用高效皮膚用局部皮質類固醇：進入此研究所需之食道活檢；或在篩檢前時段期間進行之 EGD。在 30 天內使用吞咽/局部類固醇。在篩檢 30 天內開始過敏原排除飲食或要素飲食。在研究期間不可開始飲食療法。晨間(0700 至 0800 小時，或儘可能接近該窗口)血清皮質醇水準 $\leq 5 \text{ } \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L)。在使用 $250 \text{ } \mu\text{g}$ 人工合成促腎上腺皮質素之促腎上腺皮質激素(ACTH)刺激檢驗下 60 分鐘時之血漿皮質醇水準 $< 18 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (497 nmol/L)。在治療期間禁止消耗葡萄柚汁。在過去 6 個月內使用生物免疫調節劑。在過去 3 個月內使用鈣調磷酸酶抑制劑、嘌呤類似物(硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤)。食道-胃-十二指腸鏡

檢查(EGD)禁忌或者妨礙利用標準 9 mm 內視鏡進行 EGD 之食道活檢或食道變窄。在篩檢訪視前 1 個月內或在篩檢訪視與隨機訪視之間發生明顯胃腸出血。當前慢性感染、免疫抑制或免疫缺陷。克羅恩氏病、乳糜瀉或其他胃腸道發炎性疾病(包括嗜伊紅血球性腸胃炎)之歷史或存在。當前酒精或藥物濫用。懷孕或正在哺乳之女性個體。在研究(包括隨訪時段)期間不同意遵循高效避孕法的具生育能力之性活躍女性。禁慾對青少年為可接受的。藉由 FSH 證實已手術性停經或停經之女性個體在研究期間不需要進行避孕或妊娠測試。在篩檢訪視 30 天內參與涉及研究藥物之臨床研究。

【0322】 研究藥物投與：對於 3 個給藥組，將以 1.5 mg 及 3.0 mg 之劑量強度提供呈不知情錠劑形式之 APT-1011 (丙酸氟替卡松，ODT)。對於第四給藥組，將存在相稱之安慰劑。將在早餐之後 30 分鐘以 BID 方式及在晚餐之後至少 2 小時以 HS (就寢時)方式投與錠劑。注意，在 1.5 mg 給藥組中，個體將接受安慰劑錠劑(在早餐之後 30 分鐘)及 1.5 mg APT-1011 HS。為了維持不知情，所有錠劑均標記用於「早餐後」及「就寢時」投與。個體在研究藥物投與之後 1 小時將不吃不喝。將在所有飲料及點心及刷牙之後且就在上床之前投與就寢時劑量。

第12週時之主要效力終點：

【0323】 對於 EOE 反應存在兩個共同主要效力終點：所有活檢食道位置之峰值嗜伊紅血球計數 ≤ 6 個/HPF 及先前 14 天內吞咽困難發作相對於基線之變化

次要效力終點：

【0324】 先前 14 天內無吞咽困難天數相對於基線之變化；將在第 26 週及第 52 週時用共同主要終點來評定 EoE 持續反應；將在基線症狀評定前、基線、第 12 週、第 26 週及第 52 週評定 7 天總體 EoE 評分相對於基線之變

化。將在每一次訪視時評定 7 天總體 EoE 症狀評分。第 12 週、第 26 週及第 52 週時 EREFS 評分相對於基線之變化。內視鏡下變化將依據基於以下 5 個內視鏡下特徵之 EREFS 評分：水腫、裂痕、滲出物、環、狹窄。在評定 EoE 反應之所有主要時間點之峰值 Eo/HPF < 1 及 < 15 之個體的百分比、7 天 EEsAI 評分相對於基線之變化及平均每週 EEsAI 評分 < 20 之個體的百分比，並且將在第 12 週、第 26 週及第 52 週評定子評分相對於基線之變化。將在每一次訪視時評定 7 天 EEsAI。

復發評定及治療失敗

- (a) 在每一個內視鏡檢查時間點無反應
- (b) 逐個劑量及逐個研究部分之需要進行緊急內視鏡下食物嵌塞解除之個體的百分比。
- (c) 需要食道擴張之個體的百分比百分比。

【0325】 **OL 治療**：亦將在 OL 治療 12 週之後在第 1 部分之無反應者中評定 EoE 反應(以上共同主要)。

藥物動力學終點

【0326】 將在數據允許時使用非模室方法對密集取樣 PK 個體計算以下 PK 參數：C_{max}、T_{max}、AUC₀₋₁₂、CL_{ss}/F 及累積比。

【0327】 將在數據允許時評估群體藥物動力學參數，包括經口清除率 (CL/F) 及分佈體積 (V/F)。適當時將基於最終結構藥物動力學模型來評估其他參數。

探索性終點：

【0328】 對所有活檢進行 EoE 組織學評分系統。將評定相對於基線之變化。在第 12 週、第 26 週、第 52 週及 OL 治療第 12 週時逐個劑量及亞組地基於 EoE-QoL-A 來評估生活品質。將患者症狀之評定與前一次訪視相比較。

將在第 8 週、第 12 週、第 18 週、第 26 週、第 36 週及第 52 週評定此問題。評估 PK/PD (皮質醇)及暴露-反應(效力)關係。

【0329】 安全性終點：將藉由監測並記錄所有治療緊急不良事件(TEAE)、導致退出之 TEAE 及嚴重不良事件(SAE)來評定安全性。將基於 MedDRA 第 14.0 版不良事件(AE)分類對所有 TEAE 進行編碼，並且由研究者依據嚴重程度(輕度、中度、嚴重)及與研究藥物之關係(有關或無關)進行分類。劑量變化 3 天內發生之 TEAE 將歸於前一個劑量。將進行身體檢查以記錄個體之基線狀況並且突出與 AE 有關之變化。亦將在所有訪視時評定生命徵象，並且將報告臨床上顯著之偏差。

【0330】 貫穿該研究，將如評定時程中所指示進行常規實驗室測試，包括血液學、血液化學、尿分析、心電圖(ECG)。將彙總臨床上顯著之實驗室測試或 ECG 變化。

【0331】 皮質醇問題：異常 AM 皮質醇、尿葡萄糖或血清葡萄糖將使得有必要隨訪個體以進行解析。CRF 將擷取諸如滿月臉、痤瘡、多毛症、心情不穩、失眠或抑鬱之已知糖皮質激素 AE 的存在或不存在。ICF 將突出在重大醫學疾病期間可能需要壓力類固醇。將在基線及第 12 週、早期退出及第 52 週時對所有個體進行 ACTH 刺激檢驗(人工合成促腎上腺皮質素 250 mcg)。將在 AM 血清皮質醇 >5 mcg/dL (138 nmol/L)之所有個體中進行 ACTH 檢驗。將排除所有具有陽性測試結果之個體。將隨訪治療結束時之任何陽性結果以恢復腎上腺功能。將彙總中斷 HPA 抑制或陽性 ACTH 刺激檢驗之個體的數目。將評估 18 歲以下之個體的生長參數，諸如身高、體重、體重指數(BMI)及相應 z 評分。亦將確定尚未完成其線性生長之不滿 18 歲青少年之坦納氏階段及骨齡。

【0332】 相關安全性終點為：治療緊急不良事件(TEAE)、導致退出之

TEAE 及治療緊急嚴重不良事件(SAE)的頻率，以及具有血清皮質醇水準 ≤ 5 $\mu\text{g/dL}$ (≤ 138 nmol/L)或陽性 ACTH 刺激檢驗結果(60 分鐘時血清皮質醇 < 18 $\mu\text{g/mL}$ (497 nmol/L))之個體的百分比。將記錄中斷 HPA 軸抑制之個體的數目。

統計方法

樣品大小確定

【0333】 第 1 部分併入介於 160 名與 320 名成年患者之範圍內的適應性樣品大小。通常將在對至少 160 名個體進行隨機分組之後進行期間分析，其中評估成功及無益準則。若關於共同主要結果之治療效力的證據足夠少，則可能因無益而及早終止試驗。若獲得足以證明治療效力之證據的預期可能性極高，則可因預期成功而先終止試驗，在所有招募患者均已完成 12 週隨訪時進行決定性分析(Broglio 2014)。在多種假定治療概況(將提供於 SAP 中)下使用模擬來計算預期樣品大小、第 1 型誤差及統計檢定力。

【0334】 預期大約 60%個體將進入該研究之第 2 部分。鑒於第 1 部分中有最少 102 名患者進行積極治療，故預期至少 61 名患者進入第 2 部分。預期有大約 17 名安慰劑反應者進入第 2 部分。預期 70%之安慰劑反應者及大約 20%之積極治療反應者可能在第 26 週之前復發。預期有大約 82 名進行積極治療之個體進入第 3 部分。

【0335】 另外，假定進入第 3 部分之漏失為 20%，則預期積極治療臂上可評估至少 66 名個體(每個劑量 22 名)以評定第 52 週時之持續緩解，且預期至少 4 名患者在控制之下。由此提供 73%之最低預期效率以用於比較各活性物劑量相對於對照組之 80%相對於 20%之持續緩解率，及 80%之最低預期效率用於比較所彙集之積極治療緩解率相對於對照組。然而，第 3 部分之主要焦點本質上將為描述性的。

統計方法

【0336】 將彙總統計資料逐個劑量組及亞組地(適用時)呈現於表格或各研究部分(包括 OL 治療)中。

【0337】 效力之主要分析群體為意向治療(ITT)群體，其被定義為所有隨機分組個體。安全性之分析群體為安全性群體，其被定義為接受研究藥物之至少一個劑量的所有個體。單次劑量 PK 群體將定義為第 1 部分之 ITT 群體中被隨機分至三個 APT-1011 給藥組之一、服用其第一個 APT-1011 劑量且有至少一個 PK 樣品包括在最終單次劑量群體 PK 分析中的所有個體。穩態 PK 群體將定義為第 1 部分之 ITT 群體中被隨機分至三個 APT-1011 臂之一、服用其對應於穩態 PK 取樣時段之 APT-1011 劑量且有至少一個 PK 樣品包括在最終穩態群體 PK 分析中的所有個體。可在統計分析計劃(SAP)中定義完成第 1 部分、第 2 部分及第 3 部分以及 OL 治療之其他依方案分析群體。

【0338】 將使用針對連續及有序變數(例如，年齡、體重、身高)之描述性統計資料及針對類別變數(例如性別、種族)之計數及百分比來彙總基線及人口統計資訊。

藥物動力學及藥效學分析

【0339】 在此研究中，將在早餐之後至少 30 分鐘及就寢時(晚餐之後至少 2 小時)投與 1.5 mg BID 及 3.0 mg BID 劑量。將在就寢時(晚餐之後至少 2 小時)投與 1.5 mg HS 劑量。接受每日 1.5 mg HS 之個體亦將在早餐之後至少 30 分鐘接受安慰劑。

【0340】 當可能時將使用得自於密集取樣個體之 PK 資料，藉由非模室方法來計算 FP 之 PK 參數，如下：

C_{max}：最大觀測濃度，藉由檢查個別研究參與者血漿濃度時間曲線圖而觀

測。

T_{max}：最大觀測濃度之時間，直接獲自所觀測之濃度時間資料

AUC₀₋₁₂：自時間 0 至劑量後 12 小時之血漿濃度時間曲線下面積，藉由線性與對數梯形法之組合(線性上底/對數下底法)加以計算。

CL_{ss}/F：穩態下表觀清除率

累積比：由穩態時 AUC₀₋₁₂ 及單次劑量後 AUC₀₋₁₂ 計算累積比

【0341】 將產生個別及平均血漿濃度-時間曲線(線性及半對數二者)。用於濃度資料及 PK 參數之彙總性統計的詳細方法將記錄在 SAP 中。

【0342】 將基於連續血漿濃度資料與稀疏血漿濃度資料之組合來進行群體 PK 分析。此分析中可包括 APT-1011 之先前連續 PK 資料(研究 PR-023 及食物-效應)以有助於開發基礎 PK 模型。

【0343】 將在數據允許時評估群體 PK 參數，包括經口清除率(CL/F)及分佈體積(V/F)。適當時將基於最終結構 PK 模型來評估其他參數。

【0344】 將由最終群體模型產生輸出，包括適當的診斷圖、PK 參數之清單及彙總。另外，將產生任何 PK 模擬之圖解及列表呈現。將產生單獨 PopPK 報告並且與臨床研究報告相關聯。

【0345】 在資料允許時，亦可如以上所描述來進行評定FP全身性暴露與皮質醇水準變化之間的關係的探索性分析。可基於共同主要終點或其分量進行其他探索性暴露-反應分析，以有助於選擇安全且有效之劑量以用於未來研究及臨床使用。

表9

評定時程：篩檢至第 1 部分										
評定及程序										
訪視		基線症狀	隨機分組	第 4 週	第 8 週	第 12 週	第 14 週	不定期訪視 ^c	早期退出 ^b	
篩檢	天數	-14 至 -1	1	28 ±3	56 ±3	84 ±3	98 ±3			
	X									
簽署知情同意書										
不存在排除準則		X								
總體 EoE 症狀評分 >3										
先前 7 天內 ≥3 次吞咽困難發作										
包括/排除準則		X	X ^d							
人口統計資料、醫療、手術史、藥物史		X								
伴隨藥物		X	X	X	X	X	X	X	X	X
身體檢查		X	X	X	X	X	X	X	X	X
年齡 <18 歲時之坦納氏階段		X								
生命徵象		X	X	X	X	X	X	X	X	X
化學；血液學		X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清皮質醇(AM 禁食) ^e		X	X	X	X	X	結果 ^f	視情況	X	X
尿分析		X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電圖-標準 12 導程		X	X	X	X	X	X	X	X	X
群體藥物動力學			X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g			
密集 PK			X ^h	X ^h						

評定時程：篩檢至第 1 部分 評定及程序									
訪視 篩檢 天數	基線症狀	隨機分組	第 4 週	第 8 週	第 12 週	第 14 週	不定期訪視 ^c	早期退出 ^b	
									-42 至-14
	X				X				X ^m
具有多個食道活檢之 EGD ^{ai}					X				X
CBP 婦女之尿妊娠測試 僅篩檢時之停經期婦女 FSH		X	X	X	X		視情況		X
ACTH 刺激檢驗(250 µg) ^k	X				X		視情況 ^k		X
不良事件	X	X	X	X	X	X	X		X
總體 EoE 評分	X	X			X				X
7 天 EEsAI	X	X	X	X	X	X			X
每日日誌		X	X	X	X	X			X
症狀與前一次訪視相比較					X				
EoE-QOL-A	X		X	X	X	X			X
骨齡 ^l		X							
研究藥物分配			X	X	X				
藥物返還及管理			X	X	X				
(研究藥物順應性評定)			X	X	X	X			X
每日日誌順應性評定		X							

- a. 可在個別訪視時進行內視鏡檢查。隨機分組及第 14 週時將需要組織學結果。
- b. 將在決定需要患者退出 7 天內在辦公室會見患者。若此舉由於 SAE 或其他未預見情形而不可能實現，則可利用與患者或家庭成員進行電話訪視來完成訪視。將患者為何不能前來之記錄放在患者記錄中。
- c. 不定期訪視之原因將在 PI 判斷下指導程序。

- d. 證實基於先前 14 天之每日日誌基於每週 >3 次吞咽困難發作以及其他包括/排除準則(包括組織學)患者仍滿足包括/排除準則。
- e. 在儘可能接近 0800 小時時抽取。在血清皮質醇評定之前，患者必須禁食持續八(8)小時之時段。為了提供準確時機，可在定期訪視 +/-2 天抽取血液以分析 AM 血清皮質醇。訪視時可同時進行其他定期血液抽取。
- f. 若最終治療訪視時報告異常血清皮質醇水準，則可能需要額外監測及 ACTH 檢驗。參見安全性部分
- g. 將自排除密集 PK 子集中之彼等個體以外的所有個體獲得稀疏 PK 樣品。將在第 1 天在第一劑量之前收集基線劑量前樣品。在重複給藥之第 4 週、第 8 週及第 12 週時，個體將在家中服下其晨間劑量並且將在其定期訪視期間獲取兩個樣品。將在到達現場時獲取一個樣品，並且在 1 至 1.5 小時後，就在離開該現場之前獲取另一樣品。將記錄先前晚間給藥時間(前一晚就寢時間)及晨間給藥時間(計劃訪視當天)。亦將記錄實際 PK 取樣時間。
- h. 每個劑量組大約 8 名成年個體及 5 名青少年將在所選現場經歷密集 PK 取樣。在服下兩種劑量(AM 及 HS 錠劑)之後，將在第 1 天及第 4 週收集密集 PK 樣品。在此等訪視中之每一次，將在劑量前(AM 劑量之前不超過 15 分鐘)以及 AM 劑量後 0.5、1、2、4、8 及 12 小時收集 PK 樣品。若個體在第 4 週不能住院持續 12 小時，則可在第 8 週或第 12 週訪視時收集針對第 4 週計劃之 PK 樣品。
- i. 可進行至篩檢訪視前 30 天(在篩檢訪視前之此 30 天內不存在全身性或吸入、鼻內或高效皮膚局部皮質類固醇的情況下)必須進行 EREFS 並且自至少 2 個食道水準獲取 3 個活檢。

- j. 若患者由於缺乏效力或其他原因退出研究，則研究者可在臨床上有指示時進行 EGD。
- k. 所有個體均在基線及 EOT 時或在早期退出時經歷 250 µg ACTH 刺激檢驗。亦將在研究期間在視情況進行之訪視時對兩次血液抽取證實血清皮質醇水準 ≤ 5 µg/dL (138 nmol/L) 之個體或在其具有腎上腺皮質機能亢進徵象及症狀時進行 ACTH 模擬檢驗，以評定具有潛在臨床關係之下視丘腦-腦垂腺-腎上腺(HPA)軸抑制。
- l. 對所有青少年(隨機分組時 < 18 歲)進行骨齡；例外情況包括在 PI 判斷下，截至 18 歲已完成其線性生長之女性個體或尚未完成其線性生長之男性個體。

表10

評定及程序	評定時程：第 2 部分						
	訪視						
	第 14 週 隨機分組	第 18 週	第 22 週	第 26 週	第 28 週	不定期訪視 ^c	早期退出 ^b
天數							
	98 +3	126 ±3	154 ±3	192 ±3	220±3		
第 1 部分中之 EoE 反應者 對繼續不存在禁忌	X						
伴隨藥物		X	X	X	X	X	X
身體檢查		X	X	X	X	X	X
生命徵象		X	X	X	X	X	X
化學；血液學		X	X	X	X	X	X
血清皮質醇(AM 禁食) ^e		X	X	X	結果 ^f	視情況	X
尿分析		X	X	X	X	X	X
心電圖-標準 12 導程				X			X
具有多個食道活檢之 EGD ^{a,i}					結果	X	
CBP 婦女尿妊娠測試		X	X	X	X	視情況	X
ACTH 刺激檢驗(250 µg) ^k					結果	視情況 ^k	X
不良事件		X	X	X	X	X	X
7 天 EEsAI		X	X	X	X	X	X
每日日誌		X	X	X	X	X	X
總體 EoE 評分							X
症狀與前一次訪視相比較		X					
EoE-QoL-A							X
研究藥物分配	X	X	X	X	X	X	
藥物返還及管理 (研究藥物順應性評定)		X	X	X	X	X	X

評定時程：OL 治療

評定及程序	訪視						
	第 14 週	第 18 週	第 22 週	第 26 週	第 28 週	不定期訪視 ^c	早期退出 ^b
	98 +3	126 ±3	154 ±3	192 ±3	220±3		
第 1 部分中之 EoE 無反應者	X						
伴隨藥物	數據傳輸	X	X	X	X	X	X
身體檢查	數據傳輸	X	X	X	X	X	X
生命徵象	數據傳輸	X	X	X	X	X	X
化學；血液學	數據傳輸	X	X	X	X	X	X
血清皮質醇(AM 禁食) ^e	數據傳輸	X	X	X	X	視情況	X
尿分析	數據傳輸	X	X	X	X	結果 ^f	X
心電圖-標準 12 導程	數據傳輸			X	X		X
具有多個食道活檢之 EGD ^{a,1}	數據傳輸					X	
CBP 婦女尿妊娠測試	數據傳輸	X		X	X		X
ACTH 刺激檢驗(250 µg) ^k	數據傳輸				X	視情況 ^k	X
不良事件	數據傳輸	X	X	X	X	X	X
7 天 EEsAI	數據傳輸	X	X	X	X	X	X
每日日誌	數據傳輸	X	X	X	X		X
總體 EoE 評分	數據傳輸				X		X
症狀與前一次訪視相比較	數據傳輸	X					
EoE-QOL-A	數據傳輸				X		X
研究藥物分配	X	X	X	X	X		
藥物返還及管理 (研究藥物順應性評定)		X	X	X	X	X	X

表11

評定及程序	評定時程：第 3 部分							訪視		
	第 28 週 隨機分組或分配劑量	第 36 週	第 44 週	第 52 週	第 54 週	不定期訪 視 ^e	早期退出 ^b	對早期退出之任何個體進 行隨訪		
	天數									
第 3 部分之包括準則 ^o	220+3	126±3	154±3	192±3	220±3			最後一次劑量後 2 週		
伴隨藥物	X									
數據傳輸	X	X	X	X	X	X	X	X		
身體檢查	X	X	X	X	X	X	X	X		
生命徵象	X	X	X	X	X	X	X	X		
化學；血液學	X	X	X	X	X	X	X	X		
血清皮質醇(AM 禁食) ^e	X	X	X	X	X	視情況 ^f	X	X		
尿分析	X	X	X	X	X	X	X	X		
心電圖-標準 12 導程				X			X	X		
具有多個食道活檢之 EGD ^{ai}				X		X				
CBP 婦女尿妊娠測試		X	X	X	X	視情況 ^k	X	X		
ACTH 刺激檢驗(250 µg) ^k				X		視情況 ^k	X			
不良事件		X	X	X	X	X	X			
7 天 EEsAI		X	X	X	X	X	X			
每日日誌		X	X	X	X	X	X	X		
總體 EoE 評分				X			X			
症狀與前一次訪視相比較		X								
EoE-QoL-A				X			X			
研究藥物分配	X	X	X	X	X					
藥物返還及管理 (順應性評定)		X	X	X	X		X	X		

注腳：a 至 m 參見先前之注腳

o. 個體滿足第 3 部分之包括準則

作為反應者完成第 2 部分-繼續接受相同的劑量；作為無反應者完成第 2 部分-分配至 3 mg BID；

在安慰劑下復發-在進入第 3 部分時回復至第 1 部分之先前劑量；在第 2 部分中在安慰劑下復發-在第 3 部分中分配至 3 mg

BID

作為反應者完成 OL 治療-繼續 3 mg BID

作為反應者完成 OL 治療-繼續 3 mg BID；C

實例 4 - 用於嗜伊紅性食道炎(FLUTE)之氟替卡松：APT-1011 在嗜伊紅性食道炎個體中之隨機化雙盲安慰劑對照劑量範圍確定及維持研究

【0346】 **主要目標**：該研究之主要目標為評估 APT-1011 在患有嗜伊紅性食道炎(EoE)之成人(≥ 18 歲)中的效力(組織學反應)。

【0347】 **次要目標**：該研究之次要目標如下：為了確定 APT-1011 之劑量-反應；為了選擇用於第 3 階段之 APT-1011 劑量；為了評估 APT-1011 對組織學及內視鏡性外觀之效應；為了評估 APT-1011 之效力維持及長期安全性；為了評估 APT-1011 之群體藥物動力學性質(PopPK)；為了評估 APT-1011 對吞嚥困難發作之效應。

【0348】 **探索性目標**：該研究之探索性目標如下：
為了 APT-1011 對吞嚥困難及其他 EoE 症狀之效應；為了評估生活品質；為了評估症狀隨時間之變化；為了評估藥物動力學(PK)/藥效學(PD)關係(與皮質醇，作為主要終點)；為了評估組織學反應及症狀反應之劑量反應關係；為了由患者報告結果 EoE 症狀(PROSE)得出評分結構及各種終點；為了評估 PROSE 之量測性質，包括可靠性、建構效度、對變化之敏感性；為了產生用於解讀臨床的臨床上有意義之變化的指導方針及得出對 PROSE 之治療反應的截止值或反應者定義。

研究設計

【0349】 此為總計 4 個每日劑量之 APT-1011 相對於安慰劑在 100 名被診斷患有 EoE 之成年個體(≥ 18 歲)中的隨機分組雙盲安慰劑對照劑量範圍確定研究。

【0350】 在單盲導入/基線症狀評定期間，個體將在早餐之後 30 分鐘及臨睡時(HS；就寢時)接受安慰劑。將投與四種劑量之研究藥物：安慰劑，早餐之後 30 分鐘及 1.5 mg 臨睡時(HS；就寢時)；APT-1011，1.5 mg 每日兩

次(BID) (早餐之後 30 分鐘及就寢時；總每日劑量 3 mg)；APT-1011、安慰劑，早餐之後 30 分鐘及 3 mg HS (就寢時)以及 3 mg BID (早餐之後 30 分鐘及就寢時；總每日劑量 6 mg)；APT-1011 及相稱之安慰劑，在早餐之後 30 分鐘及 HS (就寢時)投與。

【0351】 將 100 名個體以 1:1:1:1:1 隨機分組以便在研究之第 1 部分中接受安慰劑或活性物劑量之一。如以下所描述，個體在第 2 部分中接受之治療視其在第 12 週時之組織學反應狀態而定。

【0352】 將使用整合型交互式網路反應系統(IWRS)以雙盲方式進行隨機分組，並且將藉由篩檢時存在或不存在食道狹窄史或當前食道狹窄以及利用人口統計學擷取之先前為了治療個體之 EoE 而接受之任何皮質類固醇治療之先前陽性類固醇反應史來進行分層。

【0353】 將檢查 APT-1011 之效力(包括持續性 EoE 反應及患者報告結果)、安全性及 PK。

【0354】 將在若干部分(篩檢[4 週]，繼而為 4 週單盲安慰劑導入及基線症狀評定，及 2 個治療部分[第 1 部分及第 2 部分])中進行 FLUTE，在研究藥物之最終劑量之後 2 週進行隨訪。將進行篩檢至多 28 天。將在篩檢時段期間完成食道-胃-十二指腸鏡檢查(EGD)以確定合格性(第 7 號包括準則：如由在至少 5 至 6 個活檢(包括近端及遠端樣品[各 3 個])下 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/高倍視野[HPF]所定義之 EOE 證據)，並且截至此包括準則中所指定之時間，中心病理學家必須收到活檢。為了進入 4 週基線症狀評定，個體必須滿足所有合格準則，包括總體 EoE 評分 >3 (第 5 號包括準則)，但欲在此階段期間證實之準則除外(第 7 號包括準則：如由在至少 5 至 6 個活檢(包括近端及遠端樣品[各 3 個])下 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 所定義之 EOE 證據；第 8 號包括準則：在每日日誌中，在 4 週基線症狀評定之後 2 週期間報告吞

咽困難發作 ≥ 3 天/週；第9號包括準則：在4週基線症狀評定期間每7天中有至少5天完成發作記載；及第23號排除準則：在使用250 μg 人工合成促腎上腺皮質素之促腎上腺皮質激素[ACTH]刺激檢驗下60分鐘時血清皮質醇水準 $< 18\ \mu\text{g}/\text{dL}$ (497 nmol/L) [亦即，ACTH刺激檢驗之陽性結果]。將在4週安慰劑導入/基線症狀評定開始時給個體分配安慰劑以及其電子日誌。

【0355】 在4週基線症狀評定期間，將確定基線症狀嚴重程度，並且將評定個體順應日誌進入之能力。個體在進行其食道活檢以隨機分組時必須具有 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF。為了確保可進行診斷，應自近端及遠端獲取至少5至6個活檢(各3個)。EGD時存在或不存在食道狹窄史或當前食道狹窄以及利用人口統計學擷取之先前為了治療個體之EoE而接受之任何皮質類固醇治療之先前陽性反應史將為隨機分組時的分層變數。

【0356】 在證實此等合格性準則後，可如以上所描述將合格個體隨機分組。

【0357】 在治療期間，所有個體均將大約每個月一次返回現場以進行定期訪視及由於重大不良事件或症狀惡化(包括食物嵌塞)而進行不定期訪視。

【0358】 *組織學反應、組織學無反應及治療失敗之定義。*

【0359】 將在第1部分之計劃治療結束(第12週)及第2部分之計劃治療結束(第26週及第52週)之前2週評定反應或無反應狀態。

【0360】 組織學反應者將定義為達成峰值嗜伊紅血球/HPF數值 ≤ 6 (作為主要決定因素)之組織學反應的個體。HPF將定義為在具有40倍物鏡及22mm目鏡之顯微鏡下的0.235平方毫米標準面積。【0361】 組織學無反應者將定義為不具有組織學反應(亦即，未達成峰值嗜伊紅血球/HPF數值 ≤ 6 之組織學反應)之個體。

【0362】 在研究期間在有或無食道擴張之情況下發展食物嵌塞的個體將被視為治療失敗，且完成早期終止評定並在 2 週治療後隨訪時段之後退出研究。該研究中由於症狀惡化而在第 12 週評估之前或稍後自願退出研究之個體亦將被視為治療失敗。應想方設法在由於症狀惡化而希望退出之個體中進行 EGD。其亦必須完成早期終止評定並且在 2 週治療後隨訪時段之後退出研究。

第 1 部分：誘導(第 1 天至第 14 週)

【0363】 在第 1 部分期間，將用研究藥物治療個體持續 14 週(圖 5)。在第 12 週時，個體將經歷反應評定，包括 EGD，以評定內視鏡下及組織學狀態。

【0364】 組織學反應者及組織學無反應者(在第 12 週時)將進入第 2 部分。

第 2 部分：維持(第 14 週至第 52 週)

【0365】 在第 2 部分中，在第 14 週開始，將根據個體在第 1 部分中被隨機分至之給藥組對在第 12 週時被分類為組織學反應者之所有個體進行繼續治療額外 14 週(圖 5)。在完成第 1 部分之後，個體可繼續接受此劑量，持續多達 9 個月。

【0366】 在第 12 週時為組織學無反應者之個體在第 2 部分中將接受單盲 3 mg BID。

【0367】 在第 26 週時，個體將經歷反應評定，包括 EGD，以評定組織學反應。亦將評定症狀。將第 26 週之前的 14 天與隨機分組之前的 14 天進行比較。作為組織學無反應者之個體將在第 28 週終止治療，且進入 2 週隨訪並退出研究。組織學反應者將繼續接受相同的劑量。

【0368】 在第 52 週時完成研究之個體將經歷反應評定，包括 EGD，以

評定內視鏡下及組織學狀態。亦將評定症狀。將第 52 週之前的 14 天與隨機分組之前的 14 天進行比較。

【0369】 個體將在研究藥物之最終劑量之後 2 週完成隨訪。

隨訪

【0370】 個體將出於以下原因中之一或多個而完成隨訪：個體在第 52 週時完成治療(在 EGD 後)；個體經歷需要早期終止之不良事件(AE)，包括需要 EGD 之食物嵌塞；在第 26 週時組織學無反應的個體，包括接受單盲 3 mg BID 之個體；在研究期間自願退出之症狀惡化之個體。隨訪將發生在個體服下研究藥物之最終劑量之後 2 週。所有個體必須在完成隨訪之前 3 週內進行最終 EGD，除非個體撤回同意書或存在 EGD 禁忌。

藥物動力學

【0371】 將進行稀疏 PK 取樣以表徵研究群體之丙酸氟替卡松(FP)暴露。將對稀疏血漿濃度數據進行 PopPK 分析。

【0372】 將自所有 5 個給藥組中之個體收集藥物動力學樣品以維持不知情。將不分析自安慰劑給藥組中之個體收集的樣品。將分析自接受活性物劑量之個體收集之樣品的 PopPK 結果。

【0373】 對於此稀疏 PK 取樣，將在第 1 天收集劑量前樣品。在第 4 週、第 8 週及第 12 週，個體將在訪視當天如期服下其「早餐後」藥量(很可能在家中)，並且將在其定期訪視期間獲取 2 個樣品：在到達現場時及第一樣品之後大約 1 至 1.5 小時(就在離開現場之前)。將激勵現場預定整天之個體訪視。由於此可變性，預期稀疏 PK 樣品佔給藥後 12 小時間隔之大部分。

計劃個體數

【0374】 將大約 100 名個體以 1:1:1:1:1 方式隨機分至第 1 部分中，藉由存在或不存在食道狹窄史或當前食道狹窄以及先前為了治療個體之 EoE 而

接受之任何皮質類固醇治療之先前陽性類固醇反應史來進行分層。

【0375】 儘管將激勵兩種性別參與，但預期大約 25%之所招募個體將為女性。雖然允許個體高達 75 歲，但預期 5%之招募個體將老年人(≥65 歲)。

【0376】 不計劃期間分析。

包括準則：

【0377】 個體必須滿足所有以下準則：

在進入 4 週基線症狀評定之前：男性或女性在知情同意時介於≥18 歲與≤75 歲之間；簽署知情同意書(ICF)且願意並能夠堅持所有研究程序；EoE 之診斷或推定診斷；必須藉由症狀、組織學及≥8 週之高劑量質子泵抑制劑(PPI)治療失敗之歷史記錄來證實 EoE 診斷。出於 FLUTE 之目的，高劑量 PPI 被定義為 20 mg BID 奧美拉唑或 20 至 40 mg BID 之任何市售 PPI；維持劑量之 PPI 為不可接受的。對 PPI 療法缺乏反應被定義為在 8 週高劑量 PPI 治療之後在至少 5 個活檢(包括近端及遠端樣品)下≥15 個峰值嗜伊紅血球/HPF。

【0378】 需要初步診斷之前的 PPI 失敗記錄或篩檢時之 PPI 失敗記錄。可對個體進行預篩檢，但若其不滿足需要其高劑量 PPI 之 8 週試驗中失敗的 EoE 診斷準則，則不會同意、簽署 ICF 或參與 FLUTE，但已服用 PPI 持續 8 週之個體在研究內將使用 EGD 來獲得此記錄。研究者及潛在個體必須作出完成與該研究之任何考慮均無關之 PPI 試驗的決定。在當前研究內，時間不足以進行 8 週試驗。若個體因過失而被同意且篩檢由於此點而失敗，則可如方案中所描述進行再篩檢。篩檢前 7 天內具有個體報告≥3 次吞咽困難(難以咽下食物)發作史；具有 7 天召回總體 EoE 症狀評分>3；基線(在隨機分組之前在第 1 次訪視、第 2 次訪視及第 3 次訪視中之每一次時 EoE 評分必須保持>3)。此將在篩檢訪視期間以書面形式進行；願意並且能夠堅持研究相關之治療方案、程序及訪視時程。

【0379】 *隨機分組前*：為了在隨機分組前確定：有 EoE 證據，如由在至少 5 至 6 個活檢(包括近端及遠端樣品(各 3 個))下 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 所定義；在 FLUTE 以外進行之 EGD 及活檢對於滿足合格性準則而言為不可接受的。若當地 ICF 中有規定，則可進行視情況活檢並且在當地進行處理以供當地使用。將在 4 週基線症狀評定之前獲得活檢。自組織學觀點看來之合格性將僅基於中心病理學家之評定。

【0380】 為了在隨機分組之前確定：在每日日誌中，在 4 週基線症狀評定之最後 2 週期間的各最後 7 天報告至少 3 次吞咽困難發作(難以咽下食物)；

【0381】 為了在隨機分組之前確定：在 4 週基線症狀評定之最後 14 天期間在各 7 天中之至少 5 天完成發作進入。

排除準則：

【0382】 個體不會因以下原因中之任一個而進入 FLUTE：

在進入 4 週基線症狀評定之前：具有已知禁忌、過敏或皮質類固醇不耐受；具有在研究者判斷中可能干擾研究程序或個體堅持並完成研究之能力的任何身體、精神或社會條件或者疾病史或實驗室異常；存在任何類型之口腔或食道黏膜感染；具有妨礙正常進食之任何口腔或牙齒病狀；具有除 EoE 以外的影響食道黏膜或改變食道活動力的任何病狀，包括糜爛性食道炎(依據洛杉磯胃食道逆流疾病分類，第 B 級以上)、3 cm 以上之裂孔疝、巴瑞特氏食道及弛緩不能；在篩檢前 60 天內使用全身性(經口或非經腸)皮質類固醇、在篩檢前 30 天內使用吸入型/吞咽型皮質類固醇或在篩檢前 30 天內長期使用高效力皮膚局部皮質類固醇；在篩檢前 30 天內開始排除過敏原飲食或要素飲食；晨間(0700 至 0800 小時，或儘可能接近該窗口)血清皮質醇水準 $\leq 5 \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L)；在篩檢前 24 週內使用生物免疫調節劑；在篩檢前

12 週內使用鈣調磷酸酶抑制劑或嘌呤類似物(硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤)；在篩檢前 12 週內使用有效細胞色素 P450 (CYP) 3A4 抑制劑(例如利托那韋及酮康唑)；存在實質上增加 EGD 或食道活檢之風險的禁忌或因素，或者存在妨礙利用標準 9 mm 內視鏡進行 EGD 之食道變窄；在篩檢前之先前 12 週具有需要擴張之食道狹窄史；在使勝任內視鏡檢查之前 4 週內已開始、中斷或改變針對任何病狀之 PPI、H₂ 拮抗劑、抗酸劑或抗組胺劑，例如針對過敏性鼻炎之 GERD 的劑量方案的個體。此等藥物必須貫穿該研究保持恆定。感染 B 型肝炎、C 型肝炎或人類免疫缺陷病毒(將在篩檢期間測試)；將利用以下參數來確定 B 型肝炎及 C 型肝炎感染：B 型肝炎表面抗原[HBsAg] 呈陽性、總 B 型肝炎核心抗體[抗 HBc]或 C 型肝炎病毒抗體。然而，B 型肝炎表面抗體呈陽性但 HBsAg 及抗 HBc 呈陰性之個體將為合格的。

【0383】 在篩檢訪視前 4 週內或在篩檢訪視與隨機訪視之間存在胃腸(GI)出血；存在當前(>30 天)慢性感染、免疫抑制或免疫缺陷；有克羅恩氏病、乳糜瀉或其他胃腸道發炎性疾病(包括嗜伊紅血球性腸胃炎)之歷史或存在；根據研究者之意見，存在當前酒精或藥物濫用；在研究期間懷孕、哺乳或計劃受孕之女性個體；具生育能力之婦女在篩檢時之血清妊娠測試及在 4 週基線症狀評定期間之尿妊娠測試必須為陰性的。在隨訪中不同意遵循高效避孕方法的具生育能力之性活躍女性；對於全身性避孕劑，必須在篩檢之前穩定使用≥28 天。藉由濾泡刺激素/促黃體激素證實處於手術性絕經期或絕經期之女性個體在研究期間不需要進行避孕或妊娠測試。在篩檢前 30 天內(或 5 倍半衰期，以更久者為準)參與涉及研究產品之臨床研究；

隨機分組前

【0384】 在使用 250 µg 人工合成促腎上腺皮質激素之促腎上腺皮質激素(ACTH)刺激檢驗下 60 分鐘時血清皮質醇水準<18 µg/mL (497 nmol/dL)

(亦即，ACTH 刺激檢驗之陽性結果)。

測試產品、劑量及投與模式：

【0385】 APT-1011 為包括 FP 作為其活性成分之經口崩解錠劑。

【0386】 出於此方案之目的，術語研究藥物用於指所投與之任何不知情藥物(亦即，APT-1011 或安慰劑之任何劑量)。

【0387】 將通知個體在無水或其他液體的情況下經口服下研究藥物。將錠劑置放在口中且在舌與上齶之間操縱，並且允許在個體之舌上完全崩解。當在不進行咬或咀嚼之情況下完全崩解時，將其吞咽。投與之後不允許用水或液體漱口。

【0388】 給藥將發生在晨間(「早餐後」;早餐之後 ≥ 30 分鐘)及就寢時(「就寢時」;晚餐之後 ≥ 2 小時)。將在躺在床上就要睡覺之前投與研究藥物之「就寢時」劑量。所有進食、飲用及刷牙均應在給藥之前完成。

【0389】 在研究之所有部分中，將以 BID 形式(早餐之後 30 分鐘及就寢時)投與研究藥物。在安慰劑導入期間，個體將接受安慰劑 BID。在 HS 組中，個體將在早餐之後晨間 30 分鐘內接受安慰劑及在就寢時接受其劑量。隨機分組之後的安慰劑個體將接受安慰劑 BID。

【0390】 1.5 mg BID APT-1011、3 mg BID APT-1011 及安慰劑給藥組中之個體將服下相同的研究藥物的「早餐後」及「就寢時」劑量。1.5 mg HS 及 3 mg HS APT 1011 組中之個體將在「早餐後」服下安慰劑及在「就寢時」服下 1.5 mg 或 3 mg APT 1011。

【0391】 個體將在給藥之後 ≥ 1 小時克制經口攝入固體或液體。

評估準則：

【0392】 將在組織學上(嗜伊紅血球/HPF)、內視鏡下(嗜伊紅性食道炎內視鏡下參考評分[EREF])、臨床上(作為探索性終點)(經由對每一次吞咽困難

發作及在每一天結束時完成 PROSE)評定效力，及以下額外患者報告結果：總體 EoE 症狀評分、患者總體印象-嚴重程度(PGIS)及患者總體印象-改變(PGIC)、7 天召回嗜伊紅性食道炎活躍性指數(EEsAI)總評分及子評分及個體症狀之評定。將藉由成人嗜伊紅性食道炎生活品質問卷(EoE-QoL-A)來評定健康相關生活品質(HRQoL)作為探索性終點。

【0393】 主要效力終點：將在第 12 週時評估以下主要效力終點以評定 EoE 反應：

組織學：在評定來自近端及遠端食道之至少 5 至 6 個活檢(各約 3 個)之後峰值嗜伊紅血球/HPF 數值 ≤ 6 之個體的百分比，其中 HPF 面積為 235 平方微米(40 倍放大物鏡與 22 mm 目鏡)。

【0394】 次要效力終點：將評估以下次要效力終點：

EoE 持續反應：在第 12 週時滿足主要終點且在第 26 週及第 52 週時維持主要終點之個體的百分比；

第 12 週、第 26 週及第 52 週時 EREF 相對於基線之變化；

內視鏡下變化將依據基於以下內視鏡下特徵之 EREF 評估：水腫、環、滲出物、裂痕、狹窄及若干雜項特徵(皺紋紙樣食道、窄徑食道及食道糜爛)。

【0395】 在第 12 週、第 26 週及第 52 週時峰值嗜伊紅血球/HPF 數值 < 1 及 < 15 之個體的百分比；

相對於在隨機分組之前評定的基線總體 EoE 症狀評分之變化，將針對以下研究訪視之前的 7 天時段對其進行評定：第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 18 週、第 22 週、第 26 週、第 28 週、第 36 週、第 44 週及第 52 週；

吞咽困難：基線(隨機分組之前的 14 天時段)時吞咽困難發作次數與相關時間點(第 12 週、第 26 週及第 52 週)之前的 14 天時段相比之變化

第 12 週、第 26 週及第 52 週時相對於基線 7 天召回 EEsAI 總評分之變化；

第 12 週、第 26 週及第 52 週時相對於基線 7 天召回 EEsAI 子評分之變化；
第 12 週、第 26 週及第 52 週時平均 7 天召回 EEsAI 總評分 < 20 之個體的百分比；

隨機分組之前評定的基線 PGIS 相對於第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 14 週、第 18 週、第 22 週、第 26 週、第 28 週、第 36 週、第 44 週及第 52 週時評定之 PGIS 的變化；

第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 14 週、第 18 週、第 22 週、第 26 週、第 28 週、第 36 週、第 44 週及第 52 週時之 PGIC。

【0396】 治療失敗及復發之評定，包括：

在第 12 週、第 26 週及第 52 週時逐個劑量之組織學無反應者的百分比；

在第 14 週之前、第 14 週與第 28 週之間及第 28 週與第 52 週之間逐個劑量之需要緊急內視鏡下食物嵌塞解除之個體的百分比；

逐個給藥組及研究部分之需要食道擴張之個體的百分比。

【0397】 **探索性效力終點**：將評估以下探索性效力終點：

吞咽困難：基線(隨機分組之前的 14 天時段)時吞咽困難發作次數與相關時間點(第 12 週、第 26 週及第 52 週)之前的 14 天時段相比之變化。

【0398】 以下研究訪視之前的 14 天時段期間的無吞咽困難天數相對於基線之變化：第 12 週、第 26 週及第 52 週；

EoE 持續反應(吞咽困難)：第 12 週時滿足吞咽困難次要終點且在第 26 週及第 52 週時維持吞咽困難相關反應之所有個體的百分比；

PK/PD (皮質醇)及暴露-反應(效力)關係之評估；

第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 14 週、第 18 週、第 22 週、第 26 週、第 28 週、第 36 週、第 44 週、第 52 週及早期終止訪視(若適用)時個體症狀之評定與前一次訪視相比較；

逐個劑量及亞組地基於 EoE-QoL-A 對所有個體在隨機分組、第 12 週、第 26 週、第 52 週時之 HRQoL 進行評估；

將接受單盲(對個體)治療之個體(第 2 部分中)單獨列表。

【0399】 在第 12 週時被分類為組織學無反應者且在第 26 週及第 52 週時在所有活檢食道位置均具有峰值嗜伊紅血球/HPF 數值 ≤ 6 之個體的百分比；
在第 12 週時被分類為無反應者之個體在第 26 週及第 52 週之前的 14 天時段期間的吞咽困難發作相對於基線之變化；

在第 12 週時被分類為組織學無反應者且在第 26 週及第 52 週時滿足主要終點之個體的百分比；

評分結構及各自終點將來源於 DEDI。

【0400】 將評估 PROSE 之心理量測性質；

用於評估對 PROSE 有意義之變化的錨節點及分佈分析。

不良事件

【0401】 必須詳細描述並且由研究者充分評估個體在 FLUTE 之任何部分期間經歷之任何 AE 或併發疾病。研究者負責記錄在研究期間觀測或報告之所有 AE，不論原因及/或臨床意義。

【0402】 將藉由監測並記錄所有治療緊急不良事件(TEAE)、導致中斷之 TEAE 及嚴重不良事件(SAE)來評定安全性。將使用藥事管理醫學字典第 14.0 版對所有 TEAE 進行編碼並且依據嚴重程度(輕度、中度或嚴重)進行分類。將僅由研究者報告 SAE 與研究藥物之關係(相關或不相關)。劑量變化 3 天內發生之治療緊急不良事件將歸於前一個劑量。

【0403】 預期最低限度吸收皮質類固醇 APT-1011 (丙酸氟替卡松 ODT) 在食道中局部起作用。因此，若個體在給藥後不久便吞服水，則有可能降低效力。因為氟替卡松之使用僅很少與經口念珠菌病相關，故將不需要漱

口及吐出，因為此舉可能與不慎吞服水相關。

【0404】 然而，口腔及食道念珠菌病將被視為重大 AE。個體在治療此等 AE 期間可留在研究中。研究者可允許此等個體在給藥後 30 分鐘漱口並吐出。必須指導個體不得吞服漱口水。

【0405】 腎上腺皮質機能亢進症狀(參見下文)亦為重大 AE。

實驗室測試

【0406】 貫穿該研究，將進行常規實驗室測試及評定，包括血液學、血液化學、尿分析及心電圖(ECG)。將彙總臨床上顯著之實驗室測試或 ECG 變化。

身體檢查及生命徵象

【0407】 將進行身體檢查以記錄個體之基線狀況並且突出與 AE 有關之變化。亦將評定生命徵象，並且將報告臨床上顯著之偏差。

皮質醇相關發現

【0408】 在篩檢時段期間，在收到晨間血清皮質醇水準後，所有個體均將在 4 週基線症狀評定期間經歷 250 µg ACTH 刺激檢驗。亦將在第 12 週(第 6 次訪視)、第 26 週(第 10 次訪視)及第 52 週(第 14 次訪視)時投與此測試。

【0409】 在所有訪視(定期或不定期)時，將特別注意與皮質類固醇有關之潛在變化以及腎上腺皮質機能亢進症狀。若個體在研究期間經歷手術或創傷，則應特別注意觀察個體之不當腎上腺反應之證據。

【0410】 若疑似腎上腺皮質機能亢進或腎上腺抑制，則應進行充分處理以證實或排除此等發現。特定言之，為了監測具有潛在臨床關係之下視丘腦-腦垂腺-腎上腺(HPA)軸抑制，在篩檢之後，若存在以下各項中之任一項，則亦將進行 250 µg ACTH 模擬檢驗：

在針對該研究完成之常規實驗室測試期間，個體具有晨間血清皮質醇水準

≤5 µg/dL (138 nmol/L) (藉由 2 次血液抽取來證實)，包括對個體之最後一次治療訪視及(適用時)早期終止訪視；

個體報告腎上腺皮質機能亢進症狀；

個體由於 HPA 軸抑制而中斷。

【0411】 ACTH 刺激檢驗之陽性結果被定義為用 250 µg 人工合成促腎上腺皮質素治療之後 60 分鐘時血清皮質醇水準 <18 µg/dL (497 nmol/L)。若此結果在篩檢/4 週基線症狀評定時出現且需要隨訪直至腎上腺功能恢復(若其在此後發生)，則排除此結果。在完整方案中論述對 HPA 軸抑制之治療。試驗委託者將提供關於在研究過程中顯示腎上腺皮質機能亢進或 HPA 軸抑制證據之所有個體中進行安全性隨訪及腎上腺功能恢復記錄之指導方針。

心電圖

【0412】 將評定心電圖徵象，並且將報告臨床上顯著之偏差。

【0413】 安全性終點：相關安全性終點為：

TEAE 之頻率；

導致中斷之 TEAE；

治療緊急 SAE；

血清皮質醇水準 ≤5 µg/dL (≤138 nmol/L) 或陽性 ACTH 刺激檢驗(60 分鐘時血清皮質醇 <18 µg/mL [≤497 nmol/L]) 之個體的百分比；

將記錄中斷 HPA 軸抑制之個體的數目。

【0414】 口腔及食道念珠菌病之頻率。

【0415】 藥物動力學變數：在資料允許時，將使用稀疏取樣來評估以下 PopPK 參數：經口清除率；分佈體積。適當時將基於最終結構 PK 模型來評估其他 PopPK 參數。

統計方法：

【0416】 樣品大小確定：第 1 部分將包括具有 100 名個體之範圍的樣品大小，其中將 20 名患者隨機分至 1.5 mg HS、1.5 mg BID、3 mg HS、3 mg BID 及安慰劑(1:1:1:1:1)。基於此等隨機分組比，將用 APT-1011 給藥方案治療第 1 部分中之所有個體之大約 80%，並且將用安慰劑治療第 1 部分中之所有個體之大約 20%。

分析群體：

【0417】 所有招募群體均包括簽署 ICF 並且被招募至研究中之所有個體。安全性群體包括接受研究藥物之 ≥ 1 個劑量的所有個體。意向治療(ITT)群體包括接受研究藥物之 ≥ 1 個劑量且進行過 ≥ 1 次劑量後效力評定的所有個體。被招募至研究中且接受研究藥物但未能完成治療之個體將被視為漏失。稀疏 PK 亞組包括收集 ≥ 1 個可定量 PK 樣品用於稀疏 PK 評估的所有個體。

【0418】 統計分析計劃中可定義其他分析群體(例如包括完成第 1 部分、第 2 部分第 26 週及第 52 週之個體的依方案群體)。

統計方法：

【0419】 個體特徵：將使用針對連續及有序變數(例如，年齡及體重)之描述性統計資料及針對類別變數(存在或不存在狹窄、對類固醇之先前反應、性別及種族)之計數及百分比來彙總基線及人口統計資訊。

第 1 部分之主要效力分析

【0420】 以 p_0 為滿足對安慰劑之組織學反應之患者的比例，且以 p_j 為滿足對劑量 j 之組織學反應之患者的比例，其中 $j=1、2、3、4$ 分別對應於 1.5 mg HS、1.5 mg BID、3 mg HS 及 3 mg BID 劑量。對應於 4 種活性物劑量存在 4 種假設，對各分析將使用守門策略對其進行檢驗以保留第 I 型誤差。

1) 第 1 號主要假設 $H_0 : p_4 \leq p_0$

$H_1 : p_4 = p_0$

將使用比例 χ^2 檢定來檢定第 1 號主要假設，亦即，3 mg BID 相對於安慰劑。
若相應 p 值小於或等於 0.05，則將駁回無效假設，且隨後將檢定以下假設：

2) 第 2 號主要假設

$$H_0 : p_3 \leq p_0$$

$$H_1 : p_3 = p_0$$

將使用比例 χ^2 檢定來檢定第 2 號主要假設，亦即，3 mg HS 相對於安慰劑。
若相應 p 值小於或等於 0.05，則將駁回無效假設，且隨後將檢定以下假設：

3) 第 3 號主要假設

$$H_0 : p_2 \leq p_0$$

$$H_1 : p_2 = p_0$$

將使用比例 χ^2 檢定來檢定第 3 號主要假設，亦即，1.5 mg BID 相對於安慰劑。若相應 p 值小於或等於 0.05，則將駁回無效假設，且隨後將檢定以下假設：

4) 第 4 號主要假設

$$H_0 : p_1 \leq p_0$$

$$H_1 : p_1 = p_0$$

將使用比例 χ^2 檢定來檢定第 4 號主要假設，亦即，1.5 mg HS 相對於安慰劑。
若相應 p 值小於或等於 0.05，則將駁回無效假設。

【0421】 注意，若較高劑量滿足統計顯著性，則守門策略僅允許對 1.5 mg HS 或 1.5 mg BID 進行正式假設檢定。

第 2 部分之效力分析

【0422】 將在完成第 1 部分及第 2 部分且完成第 26 週及第 52 週評估之個體中評定持續性 EoE 反應。將藉由主要終點對此進行評定。將在第 26 週時評定其他效力量測。將針對第 2 部分中所治療之來自第 1 部分之組織學

無反應者彙總效力。將在第 52 週時評定其他效力量測。

次要及探索性效力分析

【0423】 將針對次要效力終點進行比較每一個 APT-1011 給藥組與安慰劑之統計檢定，但相應 p 值將被視為描述性的而非推論性的。

【0424】 將經由針對類別終點之 Cochran-Mantel-Haenzel (CMH)檢定及針對相對於基線終點之變化的共變數分析來分析次要終點，但第 2 部分中開始雙盲治療後復發之時間這一終點將使用 Kaplan-Meier 方法加以分析。

【0425】 將不對探索性效力終點進行統計檢定。

安全性分析

【0426】 將藉由系統器官類別及優先項來彙總 TEAE 發生率。將藉由最大嚴重程度(所有 AE)及與研究藥物之關係(僅 SAE)提供單獨的彙總。亦將彙總導致中斷研究及治療緊急 SAE 之 TEAE 的發生率。在改變給藥組之個體中，若 TEAE 在距改變 3 天內發生，則將其歸於前一個定量。

【0427】 將彙總臨床檢驗中可能有臨床興趣之臨床上顯著之變化，包括血液學、化學、尿分析、ECG、皮質醇、生命徵象及骨礦物質密度。將不對安全性終點進行統計檢定。需要時可產生變遷表。將彙總由於 HPA 軸抑制或陽性 ACTH 刺激檢驗而中斷之個體的數目。

群體藥物動力學

【0428】 將基於稀疏血漿濃度數據進行 PopPK 分析。將使用非線性混合效應軟體 NONMEM 第 7.2.0 版或稍後版本(ICON Development Solutions, Ellicott City, MD)或其他適當之非線性混合效應建模軟體來進行該分析。結構 PK 模型將包括經口清除率及分佈體積作為固定效應參數。另外，將利用適當誤差模型來評估參數估計值及數據之隨機殘餘誤差的個體間可變性。將根據標準準則，諸如最小目標函數值及診斷圖來選擇最佳基礎模型。將

產生單獨的 PopPK 報告作為臨床研究報告之附錄。

探索性 PK/PD 分析

【0429】 在資料允許時，亦可如以上所描述來進行評定 FP 全身性暴露與皮質醇水準變化之間的關係的探索性 PK/PD 分析。可進行額外的探索性 PK/PD 分析以有助於選擇安全且有效之劑量以供未來研究及臨床使用。

研究原理及風險-效益分析

【0430】 用於嗜伊紅性食道炎之氟替卡松 (FLUTE) 之目的為檢查 APT-1011 之總計 3 個每日劑量以定義 APT-1011 之暴露-反應及最低有效劑量，同時使任何臨床上顯著之 HPA 軸效應最小化。預期 APT-1011 對 EoE 患者提供以下優勢：經口投與一般更可接受且就精確劑量投與而言更可靠。當前，惟一可利用之 FP 調配物為噴入口中且由患者吞服之定劑量吸入劑。經口投與 APT-1011 即使與諸如亞丁皮質醇之類似化合物相比亦具有極低生體可用率，由此進一步降低其全身性皮質類固醇毒性之可能性，同時其在 mg 基礎上可能更有效。

【0431】 當前研究代表 APT-1011 之首個劑量範圍確定研究。鑒於其低生體可用率，APT-1011 將不可能具有任何顯著全身性皮質類固醇效應。

表 12 – 時間時程(篩檢、4 週安慰劑導入/基線症狀評定及第 1 部分)

評定及程序	訪視								
	第 1 次訪視 (篩檢)	第 2 次訪視 (4 週基線症狀評定)	第 3 次訪視 (隨機分組)	第 4 次 訪視(第 4 週)	第 5 次訪視 (第 8 週)	第 6 次訪視 (第 12 週)(反應 評定) ^{ja}	第 7 次訪視 (第 14 週 ^a)	不定期訪 視 ^b	早期終止 訪視 ^c
	天數								
	-56 至 -28	-28 至 -1 (現 場訪視發生 在第-28 天)	1	28±2	56±2	84±2	98+2		
簽署 ICF	X								
證實進入 4 週基線症狀 評定 ^d		X							
包括/排除準則	X	X	X ^e						
人口統計學、醫學、手 術及藥物史	X								
伴隨藥物	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身體檢查 ^f	X		X	X	X	X	X	X	X

評定及程序	訪視							早期終止訪視 ^c
	第1次訪視 (篩檢)	第2次訪視 (4週基線症狀評定)	第3次訪視 (隨機分組)	第4次訪視 (第4週)	第5次訪視 (第8週)	第6次訪視 (第12週)(反應評定) ^a	第7次訪視 (第14週) ^a	
	天數							
	-56至-28	-28至-1(現場訪視發生在第-28天)	1	28±2	56±2	84±2	98±2	
生命徵象 ^g	X	X	X	X	X	X	X	X
化學及血液學	X		X	X	X	X	X	X
血清皮質醇(晨間禁食) ^h	X		X	X	X	X	X ⁱ	X
尿分析	X		X	X	X	X		X
12導程ECG	X		X			X		X
PopPK ^j			X(劑量前)	X	X	X		
EGD(利用EREF)，包括收集多個	X					X		X ⁿ
具生育能力之婦女的妊娠測試(僅篩檢時之停經期婦女FSH) ^o	X(血清)	X(尿液)	X(尿液)	X(尿液)	X(尿液)	X(尿液)	X(尿液)	X(尿液)

評定及程序	訪視								
	第1次訪視 (篩檢)	第2次訪視 (4週基線症狀評定)	第3次訪視 (隨機分組)	第4次訪視 (第4週)	第5次訪視 (第8週)	第6次訪視 (第12週)(反應評定) ^a	第7次訪視 (第14週 ^a)	不定期訪視 ^b	早期終止訪視 ^c
	天數								
	-56至-28	-28至-1 (現場訪視發生在第-28天)	1	28±2	56±2	84±2	98+2		
ACTH刺激檢驗(250 µg)	X ^p					X		視情況 ^q	視情況 ^r
AE	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^s
總體EoE症狀評分	X ^t	X	X	X	X	X	X	視情況	X
7天EEsAI			X			X			X
PGIC				X	X	X	X	視情況	X
PGIS		X	X	X	X	X	X	視情況 ^u	X
EoE-QoL-A			X			X			X
訓練每日日誌		X ^v							
每日日誌		X	X	X	X	X	X		X
研究藥物分配		X	X	X	X	X	X		

評定及程序	訪視								
	第1次訪視 (篩檢)	第2次訪視 (4週基線症狀評定)	第3次訪視 (隨機分組)	第4次訪視 (第4週)視	第5次訪視 (第8週)視	第6次訪視 (第12週)(反應 評定) ^a	第7次訪視 (第14週 ^a)	不定期訪 視 ^b	早期終止訪 視 ^c
	天數								
	-56至-28	-28至-1 (現 場訪視發生 在第-28天)	1	28±2	56±2	84±2	98+2		
藥物返還及管理以及研 究藥物順應性評定			X	X	X	X	X		X
中斷原因									X

縮寫：ACTH=促腎上腺皮質激素；AE=不良事件；ECG=心電圖；eCRF=電子病例報告表；EEsAI =嗜伊紅性食道炎活躍性指數；EGD=食道-胃-十二指腸鏡檢查；EoE=嗜伊紅性食道炎；EoE-QoL-A=成人嗜伊紅性食道炎生活品質問卷；EREF=嗜伊紅性食道炎內視鏡下參考評分；FSH=濾泡刺激素；HPA=下視丘腦-腦垂腺-腎上腺；ICF=知情同意書；PGIC=患者總體印象-改變；PGIS=患者總體印象-嚴重程度；PK=藥物動力學；popPK=群體藥物動力學；SAE=嚴重不良事件。

^a 第1部分事件時程中第14週時收集之數據及樣品亦將適用於第2部分事件時程中之此訪視(適用時)，並且將不再重複程序。第12週時之組織學無反應者在第2部分中將接受單盲3 mg BID。

^b 不定期訪視之原因將在研究者判斷下指導程序。

^c 將在確定需要中斷7天內在現場會見個體。若此舉由於SAE或其他未預見情形而不可能實現，則其可利用與個體

或家庭成員進行電話訪視來完成。eCRF 將記錄為何個體不能進行現場訪視。

^d如第 4.1.4 節中所描述，為了進入 4 週基線症狀評定，個體必須滿足所有包括準則，包括總體 EoE 評分 > 3 (第 5 號包括準則)，但欲在 4 週基線症狀評定期間評定之包括準則**除外**(第 7 號包括準則：如由峰值嗜伊紅血球/HPF ≥ 15 所定義之 EoE 證據；第 8 號包括準則：在每日日誌中，在 4 週基線症狀評定之最後 14 天期間報告吞咽困難發作 ≥ 3 天/7 天；第 9 號包括準則：在基線症狀評定之最後 14 天期間每 7 天中有至少 5 天完成每日日誌；及第 23 號排除準則：在使用 250 µg 人工合成促腎上腺皮質素之促腎上腺皮質素(ACTH)刺激檢驗下 60 分鐘時之血漿皮質醇水準 < 18 µg/dL (497 nmol/L) [亦即，ACTH 刺激檢驗之陽性結果])。

^e證實個體滿足合格性準則包括欲在 4 週基線症狀評定期間證實之以下各項：第 7 號包括準則：如 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 所定義之 EoE 證據；第 8 號包括準則：在每日日誌中，在 4 週基線症狀評定之最後 14 天期間報告吞咽困難發作 ≥ 3 天/7 天；第 9 號包括準則：在基線症狀評定之最後 14 天期間每 7 天中有至少 5 天完成每日日誌；及第 23 號排除準則：在使用 250 µg 人工合成促腎上腺皮質素之 ACTH 刺激檢驗下 60 分鐘時之血漿皮質醇水準 < 18 µg/dL (497 nmol/L) [亦即，ACTH 刺激檢驗之陽性結果])。

^f身體檢查將包括評定篩檢時身高(僅第 1 天)、體重、一般外貌、頭及頸、眼及耳、鼻及喉、胸、肺、心臟、腹部、四肢及關節、淋巴結、皮膚及神經學檢查。在第 1 天將計算身體質量指數(BMI)。

^g欲收集之生命徵象包括脈搏、呼吸率、體溫(°C；以坐姿休息 5 分鐘之後)及血壓(貫穿該研究自同一手臂量測)。

^h 將在 0700 至 0800 小時或儘可能接近該窗口來抽取。個體在血清皮質醇評定之前必須禁食持續 8 小時之時段。為了提供準確時機，可在定期訪視 \pm 3 天抽取血液以分析 AM 血清皮質醇(晨間禁食)。若有需要，訪視時可同時進行其他定期血液抽取。

ⁱ 若在個體之最後一次治療訪視時報告異常血清皮質醇水準，則可能需要額外的監測及 ACTH 檢驗(參見第 6.3.4 部分)。

^j 將在所有個體中進行稀疏 PK 取樣。將在第 1 天劑量前收集樣品。在第 4 週、第 8 週及第 12 週，個體將在家中服下其「早餐後」藥量，並且將在其定期訪視期間獲取 2 個樣品：在到達現場時及第一樣品之後 1 至 1.5 小時(就在離開現場之前)。個體將寫下其服下晨間劑量之時間並且通知現場工作人員。將記錄「早餐後」劑量之時間(定期訪視天數)及前一個「就寢時」劑量之時間(定期訪視前一晚)。將記錄實際 PK 取樣時間。

^k 預期對於指定時間點，典型地將在與其他程序隔開的時間期間進行 EGD。針對研究訪視指示之 EGD 及任何其他程序均必須在該研究訪視之窗口內完成。對於篩檢，必須在簽署 ICF 之後且在預期隨機分組日期之前 \geq 2 週完成 EGD。

^l 在 EGD 期間，內視鏡檢查人員將完成 EREF，並且將自近端及遠端食道兩者獲得約 3 個活檢(總計 5 至 6 個活檢)。病理學家將評定組織學。

^m 用於確定合格性之 EGD 必須在進入 4 週(28 天)單盲導入/基線症狀評定之前進行。亦可在 4 週基線症狀評定期間評定

EGD 活檢病變學(或在可能時更早進行)。

ⁿ 若患者由於缺乏效力或其他原因而中斷研究，則研究者可在臨床上有指示時進行 EGD。

。將在篩檢時進行血清妊娠測試，此後進行尿妊娠測試。具生育能力婦女之妊娠測試必須為陰性的(參見第 6.3.2.1 節)。

^p 作為合格性評定之一部分，所有個體均經歷 250 µg ACTH 刺激檢驗。將在篩檢時段期間在收到晨間血清皮質醇水準後完成此評估。此必須在進入 4 週(28 天)單盲導入基線症狀評定之前進行。陽性 ACTH 刺激檢驗(用 250 µg 人工合成促腎上腺皮質素進行治療之後 60 分鐘時血清皮質醇水準 < 18 µg/dL (497 nmol/L))將被排除(參見第 4.2.2 節中之第 9 號排除準則)。

在篩檢前 24 週內使用生物免疫調節劑)。

^q 將進行 250 µg ACTH 模擬檢驗(在不定期訪視時)以評定潛在臨床關係之 HPA 軸抑制，如下：

- 1) 個體具有晨間血清皮質醇水準 ≤ 5 µg/dL (138 nmol/L)的任何時間(藉由 2 次血液抽取來證實)
- 2) 個體報告腎上腺皮質機能亢進症狀(Appendix 6)的任何時間

^r 由於 HPA 軸抑制證據而中斷研究之個體將在早期終止訪視時經歷 250 µg ACTH 刺激檢驗。

^s 對於早期終止訪視，研究者將記錄 AE 之任何存在(中斷之後 14±5 天)。將對因 HPA 問題中斷之個體進行隨訪直至解決。

‘篩檢時之總體 EoE 症狀評分將以書面形式完成。在隨機分組之前的第 1 次、第 2 次及第 3 次訪視中之每一次時 EoE 評分必須保持 > 3，或個體將被視為篩檢失敗。

^u 僅在訪視與 EoE 症狀變化有關時。

^v 記錄在每日日誌中將直至計劃隨機分組日期之前28天才開始。

表 13 – 第 2 部分之事件時程

評定及程序	訪視						早期終止 訪視 ^c
	第 7 次訪視 (第 14 週)	第 8 次訪視 (第 18 週)	第 9 次訪視 (第 22 週)	第 10 次訪視 (第 26 週) (反應評定) ^a	第 11 次訪視 (第 28 週 ^a)	不定期訪 視 ^b	
	98+2	126±2	154±2	182±2	196+2		
第 1 部分中之組織學反應者/無反應者 (對繼續不存在禁忌)	X						
伴隨藥物	X	X	X	X	X	X	X
身體檢查 ^d	X	X		X		X	X
生命徵象 ^e	X	X	X	X	X	X	X
化學及血液學	X	X	X	X		X	X
血清皮質醇(晨間禁食) ^f	X	X	X	X	X ^g	視情況	X
尿分析		X	X	X	X	X	X
12 導程 ECG				X			X
EGD (利用 EREF)，包括收集多個 具生育能力之婦女的尿妊娠測試	X	X	X	X	X	X	X ^j
ACTH 刺激檢驗(250 µg) ^k				X		視情況 ^k	視情況 ^l
AE	X	X	X	X	X	X	X ^m
總體 EoE 症狀評分	X	X	X	X	X	視情況	X

評定及程序	訪視						
	第7次訪視 (第14週)	第8次訪視 (第18週)	第9次訪視 (第22週)	第10次訪視 (第26週) (反應評定) ^a	第11次訪視 (第28週 ^b)	不定期訪 視 ^b	早期終止 訪視 ^c
	98±2	126±2	154±2	182±2	196±2		
7天BEsAI				X			X
PGIC	X	X	X	X	X	視情況	X
PGIS	X	X	X	X	X	視情況 ⁿ	X
EoE-QoL-A				X			X
每日日誌	X	X	X	X			X
研究藥物分配	X (在給藥組 變化需要時)	X	X	X	X		
藥物返還及管理以及研究藥物順應性 評定		X	X	X	X		X
中斷原因							X

縮寫：ACTH=促腎上腺皮質激素；AE=不良事件；ECG=心電圖；eCRF=電子病例報告表；BEsAI =嗜伊紅性食道炎活躍性指數；EGD=食道-胃-十二指腸鏡檢查；EoE=嗜伊紅性食道炎；EoE-QoL-A=成人嗜伊紅性食道炎生活品質問卷；EREF=嗜伊紅性食道炎內視鏡下參考評分；HPA=下視丘腦-腦垂腺-腎上腺；PGIC=患者總體印象-改變；PGIS=患者總體印象-嚴重程度；SAE=嚴重不良事件。

^a 第1部分事件時程中第28週時收集之數據及樣品亦將適用於表4-3中第2部分事件時程中之此訪視(適用時)，並且將不再重複程序。在第26週時，作為組織學無反應者之個體將在第28週時終止治療，並且進入2週隨訪時段。組織學反應

者繼續接受相同的劑量。

^b 不定期訪視之原因將在研究者判斷下指導程序。

^c 將在確定需要中斷 7 天內在現場會見個體。若此舉由於 SAE 或其他未預見情形而不可能實現，則其可利用與個體或家庭成員進行電話訪視來完成。**eCRF** 將記錄為何個體不能進行現場訪視。

^d 身體檢查將包括評定體重、一般外貌、頭頸、眼及耳、鼻及喉、胸、心臟、腹部、四肢及關節、淋巴結、皮膚及神經學檢查。

^e 欲收集之生命徵象包括脈搏、呼吸率、體溫(°C；以坐姿休息 5 分鐘之後)及血壓(貫穿該研究自同一手臂量測)。

^f 將在 0700 至 0800 小時或儘可能接近該窗口來抽取。在血清皮質醇評定之前，個體必須禁食持續八(8)小時之時段。為了提供準確時機，可在定期訪視 ± 3 天抽取血液以分析血清皮質醇(長間禁食)。若有需要，訪視時可同時進行其他定期血液抽取。

^g 若在個體之最後一次治療訪視時報告異常血清皮質醇水準，則可能需要額外的監測及 ACTH 檢驗(參見第 6.3.4 部分)。

^h 預期對於指定時間點，典型地將在與其他程序隔開的時間期間進行 EGD。針對研究訪視指示之 EGD 及任何其他程序均必須在該研究訪視之窗口內完成。對於篩檢，必須在簽署 ICF 之後且在預期隨機分組日期之前 ≥ 2 週完成 EGD。

ⁱ 在 EGD 期間，內視鏡醫師將完成 EREF，並且將自近端及遠端食道兩者獲得約 3 個活檢(總計 5 至 6 個活檢)。病理學家將評定組織學。

^j 若患者由於缺乏效力或其他原因而中斷研究，則研究者可在臨床上有指示時進行 EGD。

^k 將進行 250 µg ACTH 模擬檢驗(在不定期訪視時)以評定潛在臨床關係之 HPA 軸抑制，如下：

- 1) 個體具有晨間血清皮質醇水準 ≤ 5 µg/dL (138 nmol/L) 的任何時間(藉由 2 次血液抽取來證實)
- 2) 個體報告腎上腺皮質機能亢進症狀(Appendix 6)的任何時間。

^l 由於 HPA 軸抑制證據而中斷研究之個體將在早期終止訪視時經歷 250 µg ACTH 刺激檢驗。

^m 對於早期終止訪視，研究者將記錄 AE 之任何存在(中斷之後 14±5 天)。將對因 HPA 問題中斷之個體進行隨訪直至解決。

ⁿ 僅在訪視與 EoE 症狀變化有關時。

表 14 – 事件時程(第 2 部分及隨訪)

評定及程序	訪視						隨訪
	第11次訪視 (第28週)	第112次訪視 (第36週)	第13次訪視 (第44週)	第14次訪視 (第52週) (反應評定)	不定期訪視 ^a	早期終止訪 視 ^b	
	天數						
	196+2	252±2	308±2	364±2			研究藥物之 最後一個劑 量之後2週
第26週時之組織學反應者 ^c	X						
反應者狀態				X			
伴隨藥物	X	X	X	X	X	X	X
身體檢查 ^d		X	X	X	X	X	X
生命徵象 ^e	X	X	X	X	X	X	X
化學及血液學		X	X	X	X	X	X
血清皮質醇(晨間禁食) ^f	X	X	X	X ^g	視情況	X	X
尿分析		X	X	X	X	X	X
12導程ECG				X		X	X
EGD (利用EREF)，包括收集多個欲 進行組織學評定之食道活檢 ^{h,i}				X ^k	X	X ^j	
具生育能力之婦女的尿妊娠測試	X	X	X	X	視情況	X	X

評定及程序	訪視						隨訪
	第11次訪視 (第28週)	第112次訪視 (第36週)	第13次訪視 (第44週)	第14次訪視 (第52週) (反應評定)	不定期訪視 ^a	早期終止 訪視 ^b	
	天數						
	196±2	252±2	308±2	364±2			研究藥物之 最後一個劑 量之後2週
ACTH刺激檢驗(250 µg)				X	視情況 ^k	視情況 ^l	
AE	X	X	X	X	X	X ^m	
總體EoE症狀評分	X	X	X	X	視情況	X	
7天EEsAI				X		X	
PGIC	X	X	X	X	視情況	X	
PGIS	X	X	X	X	視情況 ⁿ	X	
EoE-QoL-A				X		X	
每日日誌		X	X	X	X	X	
研究藥物分配	X (在給藥組 變化需要時)	X	X				
藥物返還管理及研究藥物順應性評 定	X	X	X	X		X	X
中斷原因						X	

縮寫：ACTH=促腎上腺皮質激素；AE=不良事件；ECG=心電圖；eCRF=電子病例報告表；EEsAI=嗜伊紅性食道炎
活躍性指數；EGD=食道-胃-十二指腸鏡檢查；EoE=嗜伊紅性食道炎；EoE-QoL-A=成人嗜伊紅性食道炎生活品質問

卷；EREF=嗜伊紅性食道炎內視鏡下參考評分；HPA=下視丘腦-腦垂腺-腎上腺；PGIC=患者總體印象-改變；PGIS=患者總體印象-嚴重程度；SAE=嚴重不良事件。

^a 不定期訪視之原因將在研究者判斷下指導程序。

^b 將在確定需要中斷 7 天內在現場會見個體。若此舉由於 SAE 或其他未預見情形而不可能實現，則其可利用與個體或家庭成員進行電話訪視來完成。eCRF 將記錄為何個體不能進行現場訪視。

^c 組織學反應者將繼續接受相同的劑量。第 26 週之組織學無反應者將在第 28 週時終止治療並且進入 2 週隨訪時段。

^d 身體檢查將包括評定體重、一般外貌、頭頸、眼及耳、鼻及喉、胸、肺、心臟、腹部、四肢及關節、淋巴結、皮膚及神經學檢查。

^e 欲收集之生命徵象包括脈搏、呼吸率、體溫(°C；以坐姿休息 5 分鐘之後)及血壓(貫穿該研究自同一手臂量測)。

^f 將在 0700 至 0800 小時或儘可能接近該窗口來抽取。在血清皮質醇評定之前，個體必須禁食禁食持續八(8)小時之時段。為了提供準確時機，可在定期訪視±3 天抽取血液以分析 AM 血清皮質醇(晨間禁食)。若有需要，訪視時可同時進行其他定期血液抽取。

^g 若在個體之最後一次治療訪視時報告異常血清皮質醇水準，則可能需要額外的監測及 ACTH 檢驗(參見第 6.3.4 節)。

^h 預期對於指定時間點，典型地將在與其他程序隔開的時間期間進行 EGD。針對研究訪視指示之 EGD 及任何其他

程序均必須在該研究訪視之窗口內完成。對於篩檢，必須在簽署 ICF 之後且在預期隨機分組日期之前 ≥ 2 週完成 EGD。

ⁱ 在 EGD 期間，內視鏡醫師將完成 EREF，並且將自近端及遠端食道兩者獲得約 3 個活檢(總計 5 至 6 個活檢)。病理學家將評定組織學。將用研究藥物治療個體，直至完成與第 52 週訪視相關之 EGD。

^j 若個體由於缺乏效力或其他原因而中斷研究，則研究者可在臨床上有指示時進行 EGD。

^k 將進行 250 μg ACTH 模擬檢驗(在不定期訪視時)以評定潛在臨床關係之 HPA 軸抑制，如下：

- 1) 個體具有晨間血清皮質醇水準 $\leq 5 \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L)的任何時間(藉由 2 次血液抽取來證實)
- 2) 個體報告腎上腺皮質機能亢進症狀(Appendix 6)的任何時間。

^l 由於 HPA 軸抑制證據而中斷研究之個體將在早期終止訪視時經歷 250 μg ACTH 刺激檢驗。

^m 對於早期終止訪視，研究者將記錄 AE 之任何存在(中斷之後 14 \pm 5 天)。將對因 HPA 問題中斷之個體進行隨訪直至解決。

ⁿ 僅在訪視與 EoE 症狀變化有關時。

篩檢

【0432】 篩檢時段為 4 週(28 天)。連同證實個體之主要 EoE 診斷的報告一起，研究者將基於篩檢結果來評定個體之合格性準則(參見第 4.2.1 節及第 4.2.2 節)。對於繼續進行研究之個體，總體 EoE 評分必須 >3 。

【0433】 將在篩檢時段期間完成 EGD 程序以確定合格性(參見第 7 號包括準則：具有如由 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 所定義之 EoE 證據。為了確保可進行診斷，應獲取至少 5 至 6 個活檢，包括近端及遠端樣品[各約 3 個])，並且截至此包括準則中所指定之時間，中心病理學家必須收到該等活檢。必須在第 2 次訪視(4 週基線症狀評定)之前進行 EGD。

【0434】 亦必須在第 2 次訪視(4 週基線症狀評定)之前進行 ACTH 刺激檢定。

【0435】 在醫學監測許可之情況下，若前一次篩檢失敗原因不再存在或導致個體退出之個人或家庭原因後來已得到解決，則可對個體進行一次再篩檢。若對個體進行再篩檢，則將簽署新的知情同意書(ICF)並且分配新的編號。必須重複所有測試及評定。

4 週基線症狀評定(安慰劑導入)

【0436】 為了進入此階段，個體必須：
滿足有可能將在 4 週基線症狀評定之前評定的所有包括準則，包括總體 EoE 評分 >3 (包括第 5 號準則；在隨機分組之前在第 1 次訪視、第 2 次訪視及第 3 次訪視中之每一次時 EoE 評分必須保持 >3 ，否則該個體將被視為篩檢失敗)，除了將在 4 週基線症狀評定期間評定之包括準則：第 7 號包括準則：如 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 所定義之 EOE

證據；第 8 號包括準則：在每日日誌中，在 4 週基線症狀評定之最後 14 天期間每 7 天報告吞咽困難發作 ≥ 3 天；第 9 號包括準則：在基線症狀評定之最後 14 天期間每 7 天中有至少 5 天完成每日日誌；

不滿足將在 4 週基線症狀評定之前評定的排除準則(亦即，所有排除準則，除了第 23 號排除準則：在使用 250 μg 人工合成促腎上腺皮質激素之促腎上腺皮質激素[ACTH]刺激檢驗下 60 分鐘時血清皮質醇水準 $< 18 \mu\text{g/dL}$ (497 nmol/L) [亦即，ACTH 刺激檢驗之陽性結果])。

【0437】 個體將在 4 週基線症狀評定開始時完成現場訪視以完成表 4-1 中所指出之程序及評定。

【0438】 在 4 週基線症狀評定期間，將確定基線症狀嚴重程度，並且將評定個體順應日誌進入之能力。亦可評定 EGD 活檢之病變(或在有可能時更早進行)。

隨機分組

合格性之證實：

【0439】 為了符合隨機分組，個體必須滿足所有包括/排除準則，包括預期在 4 週基線症狀評定期間加以證實之以下包括準則：第 7 號包括準則：如由證實合格性： ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 所定義之 EOE 證據；第 8 號包括準則：在每日日誌中，在 4 週基線症狀評定之最後 14 天期間報告吞咽困難發作 ≥ 3 天/7 天；第 9 號包括準則：在基線症狀評定之最後 14 天期間每 7 天中有至少 5 天完成每日日誌；及第 23 號排除準則：在使用 250 μg 人工合成促腎上腺皮質激素之促腎上腺皮質激素(ACTH)刺激檢驗下 60 分鐘時血清皮質醇水準 $< 18 \mu\text{g/dL}$ (497 nmol/L) (亦即，ACTH 刺激檢驗之陽性結果)。

【0440】 若研究者證實滿足合格性準則，則其將使用交互式網路反

應系統(IWRS)對個體進行隨機分組。IWRS 將證實個體與組織學相關之合格性(亦即，依據第 7 號包括準則證實 EoE 診斷之組織學證據：如 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 所定義之 EOE 證據)，且對研究者及試驗委託者提供隨機分組編號。

隨機分組時程：

【0441】 將總計 100 名成年個體隨機分至 APT-1011 之 4 種劑量 (1.5 mg HS、1.5 mg BID、3 mg HS 及 3 mg BID)或安慰劑之一。HS 治療組中之個體將在早餐之後 30 分鐘接受安慰劑以維持不知情。

【0442】 將使用整合型 IWRS 以雙盲方式進行隨機分組，並且將藉由篩檢時存在或不存在食道狹窄史或當下食道狹窄以及利用人口統計學擷取之先前為了治療個體之 EoE 而接受之任何皮質類固醇治療之先前陽性類固醇反應史來進行分層。將依據使用對第 1 部分中之個體的隨機分組進行分層，使得在研究期間將相當百分比之個體分配至 5 個給藥組中之每一個。

治療

【0443】 圖 5 提供藉由 FLUTE (基於反應者狀態)來確定各個體將接受之治療的概述。將基於一貫的基準來評定症狀改良或惡化。

誘導(第 1 天至第 14 週)

【0444】 在第 1 部分期間，個體將接受其隨機分組治療持續 14 週。

【0445】 在第 12 週時，個體將經歷反應評定，包括 EGD，以評定內視鏡下及組織學狀態。將遵循第 6.2 節中之方法概述以確定反應者狀態(如第 4.1.1 節中所定義)並通知其現場。亦將評定症狀。將第 12 週之前的 14 天與隨機分組之前的 14 天進行比較。

【0446】 組織學反應者及組織學無反應者(在第 12 週時)將進入第 2 部分

(參見第 4.1.6.2 節)。

維持第 14 週至第 52 週)

【0447】 在第 2 部分中，將根據個體在第 1 部分中被隨機分至之給藥組對在第 12 週時被分類為組織學反應者之所有個體繼續進行治療。在完成第 1 部分之後，個體可繼續接受此劑量，持續多達 9 個月。

【0448】 在第 12 週時為組織學無反應者(參見第 4.1.1 節)之個體在第 2 部分中將接受單盲 3 mg BID。

【0449】 在第 26 週時，個體將經歷 EGD 與活檢，以評定組織學反應。將遵循第 6.2 部分中之方法概述以確定反應者狀態(如第 4.1.1 部分中所定義)並通知其現場。亦將評定症狀。將根據個體在第 1 部分中被隨機分至之給藥組對被分類為組織學反應者之所有個體繼續進行治療，直至第 52 週。將第 26 週之前的 14 天與隨機分組之前的 14 天進行比較。

【0450】 在第 26 週時為組織學無反應者(參見第 4.1.1 節)之個體將在第 28 週時終止治療，且進入 2 週隨訪時段並退出研究。

【0451】 在第 52 週時完成研究之個體將經歷反應評定，包括 EGD，以評定內視鏡下及組織學狀態。將遵循第 6.2 部分中之方法概述以確定反應者狀態(如第 4.1.1 部分中所定義)並通知其現場。亦將評定症狀。將用研究藥物治療個體，直至完成與第 52 週訪視相關之 EGD。將第 52 週之前的 14 天與隨機分組之前的 14 天進行比較。

【0452】 個體將在研究藥物之最終劑量之後 2 週完成隨訪(參見第 4.1.8 節)。

效力、安全性及藥物動力學評定

【0453】 欲收集之基線及人口統計資料包括年齡、性別、體重、種族(白人、黑人、亞洲人、美洲土著或其他)、族裔(西班牙裔、非西班牙裔或其他)

及吸菸狀態。

效力及患者報告結果評定

【0454】 食道-胃-十二指腸鏡檢查：出於當前研究之目的，預期食道將為 EGD 程序之焦點。

【0455】 只要有可能，便將使用同一內視鏡醫師進行該研究之所有 EGD。

多個食道活檢

【0456】 將在 EGD 期間自近端及遠端食道獲得最少 3 個活檢(總計 ≥ 6 個活檢)。應小心地獲得具有足夠尺寸且不透明之活檢。若獲取次最佳活檢，則應進行額外嘗試。建議每次獲得 1 個活檢以達成最佳結果。

【0457】 所有活檢均應儲存在室溫下。

嗜伊紅性食道炎組織學

【0458】 中心病理學家將評估所有食道活檢並且對峰值嗜伊紅血球數/HPF 進行計數。自組織學觀點來看，合格性要求描述於包括準則中(例如，具有如在至少 5 至 6 個活檢(包括近端及遠端樣品[各 3 個])下之 ≥ 15 個峰值嗜伊紅血球/HPF 所定義之 EoE 證據)。

嗜伊紅性食道炎內視鏡下參考評分

【0459】 在每一次 EGD 時，內視鏡醫師將記錄所觀測之嗜伊紅性食道炎內視鏡下參考評分(EREF)²⁷，其評定水腫、裂痕、滲出物、環、狹窄、若干雜項特徵及醫師對總體疾病活躍性之評定(不存在 ;輕度 ;中度 ;嚴重)。已顯示 EREF 為診斷 EoE 及評定對治療之反應的可靠診斷工具。

【0460】 內視鏡醫師將完成 EREF 之工作表，並且由現場臨床工作人員/研究協調員將資料轉換成適當 eCRF。該工作表將作為原始文件保留在現場。

每日日誌

【0461】 個體將完成每日日誌以評定吞咽困難之存在及與其嚴重程度及相關疼痛有關之問題。貫穿該研究，個體將每日完成日誌。

【0462】 此等資料將由個體以電子形式自報，自動傳輸至電子患者報告結果(ePRO)供應商，且此後傳輸至臨床資料庫。

總體嗜伊紅性食道炎症狀評分

【0463】 對於總體 EoE 症狀評分，個體將響應於以下各項：
按 0 至 10 之量表(0 表示不存在症狀，且 10 表示最嚴重症狀)，嗜伊紅性食道炎症狀在過去 7 天內有多嚴重？
此等資料將由個體以電子形式自報，自動傳輸至 ePRO 供應商，且此後傳輸至臨床資料庫。

7 天召回嗜伊紅性食道炎症狀評定指數

【0464】 將使用 7 天召回 EEsAI 問卷週期性地評定症狀，並且將計算總評分及子評分。子評分將包括諸如吞咽困難、食物規避及調整以及吞咽時疼痛(吞咽痛)之症狀。

【0465】 亦將評定用作 7 天召回 EEsAI 評分之錨節點的其他問題。將由個體以書面形式自報此等資料，且此後由現場傳輸至臨床資料庫。

個體症狀之評定

【0466】 將詢問以下患者總體印象-變化(PGIC)問題，以檢查個體之症狀評定：

與研究初期相比，在開始治療之前，EoE 症狀現在：大幅惡化；中度惡化；少許惡化；保持相同；少許改良；中度改良；大幅改良。請思考由於 EoE 引起之所有症狀並且藉由選擇以上選項之一作出總體陳述。

【0467】 與研究初期相比，在開始治療之前，難以咽下食物或丸劑現在：大幅惡化；中度惡化；少許惡化；保持相同；少許改良；中度改良；大幅改

良。請思考一下難以咽下食物或丸劑並且藉由選擇以上選項之一作出總體陳述。

【0468】 此等資料將由個體以電子形式自報，自動傳輸至 ePRO 供應商，且此後傳輸至臨床資料庫。

個體症狀嚴重程度之評定

【0469】 將詢問以下關於患者總體印象-症狀嚴重程度(PGIS)之問題，以檢查個體嚴重程度之評定：

請選擇最好地描述了在上一週內之 EoE 症狀嚴重程度的反應(單選一種反應)：無；輕度；中度；嚴重；非常嚴重。請思考由於 EoE 引起之所有症狀並且藉由選擇以上選項之一作出嚴重程度之總體陳述。

請選擇最好地描述了在上一週內難以咽下食物或丸劑之嚴重程度的反應(單選一種反應)：無；輕度；中度；嚴重；非常嚴重。請思考一下難以咽下食物或丸劑並且藉由選擇以上選項之一作出其嚴重程度之總體陳述。

【0470】 此等資料將由個體以電子形式自報，自動傳輸至 ePRO 供應商，且此後傳輸至臨床資料庫。

成人嗜伊紅性食道炎生活品質問卷

【0471】 成人嗜伊紅性食道炎生活品質問卷(EoE-QOL-A)29 為可直接投與個體以確定 EoE 對其生活品質之影響程度的評定。其包括基於 5 點 Likert 量表之 30 個問題；問題代表了 5 種因素：進食/飲食影響、社會影響、情緒影響、疾病焦慮及堵塞焦慮，並且已進行炎症以便與已確立之健康相關生活品質措施相關聯。評分愈高指示生活品質愈好。

【0472】 此等資料將由個體以電子形式自報，自動傳輸至 ePRO 供應商，且此後傳輸至臨床資料庫。

效力終點

【0473】 **主要效力終點**：將在第 12 週時評估以下主要效力終點以評定 EoE 反應：

組織學：在評定來自近端及遠端食道之至少 5 至 6 個活檢之後峰值嗜伊紅血球/HPF 數值 \leq 6 之個體的百分比，其中 HPF 面積為 0.235 平方毫米(40 倍放大物鏡與 22 mm 目鏡)。

次要效力終點

【0474】 將評估以下次要效力終點：EoE 持續反應：在第 12 週時滿足主要終點(組織學)且在第 26 週及第 52 週時維持主要終點之個體的百分比；第 12 週、第 26 週及第 52 週時 EREF 相對於基線之變化；內視鏡下變化將依據基於以下內視鏡下特徵之 EREF 評估：水腫、環、滲出物、裂痕、狹窄及若干雜項特徵(皺紋紙樣食道、窄徑食道及食道糜爛)；在第 12 週、第 26 週及第 52 週時峰值嗜伊紅血球/HPF 數值 <1 及 <15 之個體的百分比；相對於基線總體 EoE 症狀評分之變化，將在以下研究訪視之前的 7 天時段內對其進行評定：第 12 週、第 26 週及第 52 週；吞咽困難：基線(隨機分組之前的 14 天時段)時吞咽困難發作次數與相關時間點(第 12 週、第 26 週及第 52 週)之前的 14 天時段相比之變化；第 12 週、第 26 週及第 52 週時相對於基線 7 天召回 EEsAI 總評分之變化；第 12 週、第 26 週及第 52 週時相對於基線 7 天召回 EEsAI 子評分之變化；第 12 週、第 26 週及第 52 週時平均 7 天召回 EEsAI 總評分 <20 之個體的百分比；隨機分組之前評定的基線 PGIS 相對於第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 14 週、第 18 週、第 22 週、第 26 週、第 28 週、第 36 週、第 44 週及第 52 週時評定之 PGIS 的變化；第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 14 週、第 18 週、第 22 週、第 26 週、第 28 週、第 36 週、第 44 週及第 52 週時之 PGIC。治療失敗及復發之評定，包括：逐個劑量之在第 14 週之前、在第 14 週與第 28 週之間及在第 28 週與第 52 週之間無反應

者的百分比；逐個劑量之在第 12 週、第 26 週及第 52 週時需要緊急內視鏡下食物嵌塞解除之個體的百分比；逐個給藥組及研究部分之需要食道擴張之個體的百分比。

探索性效力終點

【0475】 將評估以下探索性效力終點：

吞嚥困難：基線(隨機分組之前的 14 天時段)時吞嚥困難發作次數與相關時間點(第 12 週、第 26 週及第 52 週)之前的 14 天時段相比之變化。在以下研究訪視之前的 14 天時段期間的無吞嚥困難天數相對於基線之變化：第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 14 週、第 18 週、第 22 週、第 26 週、第 28 週、第 36 週、第 44 週及第 52 週；EoE 持續反應(吞嚥困難)：第 12 週時滿足吞嚥困難次要終點且在第 26 週及第 52 週時維持吞嚥困難相關反應之所有個體的百分比；PK/PD (皮質醇)及暴露-反應(效力)關係之評估；第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 14 週、第 18 週、第 22 週、第 26 週、第 28 週、第 36 週、第 44 週、第 52 週及早期終止訪視(若適用)時個體症狀之評定與前一次訪視相比較；逐個劑量及亞組地基於 EoE-QoL-A 對所有個體在基線、第 12 週、第 26 週、第 52 週時之 HRQoL 進行評估；將接受單盲(對個體)治療之個體(第 2 部分)單獨列表。

【0476】 在第 12 週時被分類為組織學無反應者且在第 26 週及第 52 週時在所有活檢食道位置均具有峰值嗜伊紅血球/HPF 數值 ≤ 6 之個體的百分比；在第 12 週時被分類為無反應者之個體在第 26 週及第 52 週之前的 14 天時段期間的吞嚥困難發作相對於基線之變化；

在第 12 週時被分類為組織學無反應者且在第 26 週及第 52 週時滿足主要終點之個體的百分比。

【0477】 評分結構及各自終點將來源於 DEDI。將在統計分析計劃(SAP)

中詳細描述欲分析之群體。可基於年齡、性別、PPI 狀態及其他研究亞群進行亞組分析。

實例5 - 在隨機分組三向交叉設計中評定在進食或禁食條件下或在就寢時投與單次劑量丙酸氟替卡松之藥物動力學、安全性及耐受性的第1階段研究

【0478】 主要目標：評估丙酸氟替卡松(FP)在晨間在進食或禁食條件下投與之後的血漿藥物動力學(PK)。

【0479】 次要目標：評估 FP 在就寢時(HS)投與之後的血漿(PK)。在男性及女性健康成年志工中評估當在禁食、進食或 HS 條件下投與時投與單次劑量 FP 之安全性/耐受性。

【0480】 主要終點：對於晨間劑量投與，評定在進食及禁食條件下投與 FP 之後的 FP Cmax、AUClast 及 Tmax。

【0481】 次要終點：評定在進食及禁食條件下投與 FP 之後的 FP AUC0-24、AUCinf、AUCext、 λ_z 、t1/2、CL/F 及 Vz/F。評定在 HS 投與下投與 FP 之後的 FP AUC0-24、AUCinf、AUCext、 λ_z 、t1/2、CL/F 及 Vz/F。需要時計算其他 PK 參數以充分表徵 FP 在晨間(禁食及進食)或 HS 給藥後之藥物動力學。需要時計算依系統器官類別(SOC)分組之治療緊急不良事件(AE)、導致退出之 AE 及嚴重不良事件(SAE)的發生率。需要時量測對於臨床實驗室而言在臨床上顯著之異常值、AM 皮質醇(≤ 138 nmol/L)、尿分析、生命徵象及心電圖(ECG)發現。

【0482】 研究設計及持續時間：此研究為評估晨間(AM)在進食或禁食條件下或在晚餐後 4 小時、就寢時間(HS)之前投與 6 mg FP 之效應的隨機分組單劑量三向交叉研究。招募總計 24 名個體並且隨機分至六個序列之一以便在三個時段內接受三種治療中之每一種，其中劑量之間存在 7 天清洗。三種治療包括在以下條件下投與 6 mg FP (2×3 mg 經口崩解錠劑)：

- A. 禁食：在隔夜禁食(至少 10 小時)之後，6.0 mg APT-1011 (例如 FP) (兩個 3 mg 經口溶解錠劑)，給藥後繼續禁食 4 小時
- B. 進食：在開始高脂早餐之後 30 分鐘，6.0 mg APT-1011 (兩個 3 mg 經口溶解錠劑)。
- C. HS：在標準晚餐之後大約 4 小時就寢時，6.0 mg APT-1011 (兩個 3 mg 經口溶解錠劑)。
- 在至少 10 小時之隔夜禁食之後對接受「禁食」治療(治療 A)之個體投與 6.0 mg APT-1011。此等個體在給藥後繼續禁食至少 4 小時。
 - 接受「進食」治療(治療 B)之個體在至少 10 小時之隔夜禁食之後 30 分鐘開始高脂早餐。在開始高脂早餐之後 30 分鐘，對個體投與 6.0 mg APT-1011。
 - 接受「HS」治療(治療 C)之個體在就寢前大約 4 小時吃完標準餐。在就要就寢前(標準餐後 4 小時)對個體投與 6.0 mg APT-1011。在躺下時對個體投與 FP 劑量。

【0483】 隨機分組(第 1 天)：將個體隨機分至六個序列之一(參見表 15)以便在三個時段內接受各治療之單次劑量，其中劑量之間存在 7 天清洗。

表15

序列	N	第 1 時段	第 2 時段	第 3 時段
1	4	A	B	C
2	4	B	C	A
3	4	C	A	B
4	4	A	C	B
5	4	C	B	A
6	4	B	A	C

【0484】 治療時段：對於各時段，個體住院 5 天(第 0 天至第 4 天、第 7 天至第 11 天、第 14 天至第 18 天)，在各劑量後 72 小時內收集 PK 樣品。個體在各給藥(第 0 天、第 7 天及第 14 天)前一晚到 CRU 登記，並且根據其在第 1 天被隨機分入之序列接受治療。在第 1 天、第 8 天及第 15 天投與呈單

次劑量形式之 APT-1011。對於所有個體及所有時段，所有餐食(AM 及就寢前 4 小時)均經標準化。個體在 30 分鐘內吃完此等餐食。在劑量前及各劑量後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、20、24、30、36、42、48、60 及 72 小時收集 FP PK 連續血漿樣品。遵循同一 PK 時程對個體進行 HS 給藥，相對於就寢時劑量定期進行 PK 取樣。

【0485】 對於各治療時段(第 4 天、第 11 天、第 18 天)，個體在 PK 取樣及安全性評定後自 CRU 出院。

【0486】 隨訪(第 25 天±2 天)：對於隨訪準則，在第 3 時段之後，個體在自臨床研究單位出院 7 天(±2 天)內返回門診。

【0487】 包括準則：在此研究中，女性及男性個體皆符合包括，只要適用所有以下準則即可：

1. 基於對疾病史、身體檢查、臨床實驗室檢驗及 12 導程 ECG 之評估，個體為健康的。包括存在輕度急性或慢性醫學疾病史或實驗室參數在正常參考範圍以外之個體，只要研究者同意該發現不可能引入額外風險且不會干擾研究程序即可。
2. 簽署經機構審查委員會(IRB)批准之知情同意且日期在任何研究相關之活動之前。
3. 個體年齡在 18 歲與 55 年之間(包括端點)。
4. 在隨機分組之前，具生育能力之女性個體具有陰性尿妊娠試驗或進行了手術絕育、已被診斷為不育或在停經期後。為了符合，具生育能力之女性必須已願意自第一次投與研究藥物之前至少 28 天起、在研究期間及最後一次給與研究藥物之後至少 30 天實行充分節育。
5. 參與性活動之男性個體必須已同意在研究期間使用避孕套及殺精劑。
6. 身體質量指數在 19 與 30 kg/m² 之間(體重/[身高]²)，包括端點。

7. 篩檢時存在正常(或異常但在臨床上無意義)實驗室值。
8. 個體能夠理解研究要求且願意順應所有研究程序。
9. 在第 1 次 CRU 入院(對於第 1 時段)之前 7 天至隨訪，個體未消耗且同意避免服用任何膳食補充劑、草藥療法或非處方藥物(除非由研究者授權)。
10. 在第 1 次 CRU 入院(對於第 1 時段)之前 28 天至隨訪，個體未消耗且同意避免服用任何處方藥物(除非由研究者授權)。
11. 在第 1 次 CRU 入院(第 1 時段)之前 3 天至隨訪，個體不消耗含酒精飲料。
12. 個體同意自各時段之 CRU 入院至出院避免消耗含咖啡因或巧克力之產品。
13. 個體同意自簽署知情同意書至最終隨訪避免劇烈身體活動。

【0488】 關鍵排除準則：若以下準則中任一項適用，則個體不符合包括在此研究中：

1. 具有需要偶然使用吸入性皮質類固醇之哮喘史。
2. 具有最近(30 天內)皮質類固醇使用史，包括但不限於鼻內、吸入、皮膚、眼科或關節內投與途徑。
3. 根據研究者之意見，基於 DSM-IV 中確立之準則，在前一年存在非法藥物濫用史或存在此種濫用之當前證據。
4. 此研究第 1 天之前的 3 個月內使用菸草製品
5. 在尿液藥物篩檢時具有陽性發現或具有陽性古丁尼檢驗結果。
6. 在研究前 6 個月內具有定期酒精消耗史，該定期酒精消耗史被定義為平均每週攝取>14 次飲用/週(對於男性)或>10 次飲用/週(對於女性)。一次飲用等效於 12 g 酒精—5 盎司(150 mL)酒或 12 盎司(360 mL)啤酒或 1.5 盎司(45 mL) 80 度蒸餾酒。投與酒精呼吸測試兩次且用於記錄篩檢時及第 0 天不存在酒精使用，並且若呈陽性，則排除。

7. 篩檢評定時對人類免疫缺陷病毒(HIV) B 型肝炎及/或 C 型肝炎呈陽性(亦即，當前感染之證據)。
8. 懷孕或哺乳之女性個體。
9. 已知其伴侶正在孕期之男性個體。
10. 距第一次 CRU 入院 28 天內具有急性疾病。
11. 具有任何結核及/或結核預防史
12. 在此研究之第 1 天之前的前 7 天內捐贈過血漿
13. 在此研究之第 1 天之前的前 56 天內捐贈過 500 mL 以上血液(Canadian Blood Services、Hema-Quebec、臨床研究等)
14. 在距第一劑量 28 天內服用過細胞色素 P450 3A (CYP3A)酶誘導劑或抑制劑。
15. 在距第一劑量 7 天內已服用葡萄柚汁。
16. 在第一次 CRU 入院之前 30 天內參與過研究藥物研究，或個體在第一次 CRU 入院之前已進行過任何先前研究藥物之不到 5 倍半衰期之清洗(以更久者為準)。
17. 具有在研究者判斷中可能干擾研究程序或個體堅持並完成研究之能力的任何身體、精神或社會條件、疾病史或實驗室異常。
18. 根據研究者之意見 臨床實驗室檢驗指示存在臨床相關腎或肝功能不全。
19. 具有可能影響研究化合物之吸收或代謝/消除的任何胃腸、腎或肝臟病狀史。
20. 由於飲食偏好或限制而不能或不願消耗標準高脂肪含量餐食。
21. 具有根據研究者之意見禁忌參與之研究藥物(丙酸氟替卡松或其他皮質類固醇)或其組分敏感史，或者藥物或其他過敏(諸如雞蛋)史。

分析

【0489】 **藥物動力學**：彙總由治療所致之衍生血漿 PK 參數描述性統計資料。為了評定 FP 在禁食(參考)及進食(檢定)狀態下之 PK，利用治療之固定效應項(進食或禁食狀態)、時段之固定效應項(1、2、3)、序列之固定效應項(ABC、BCA、CAB、CBA、ACB、BAC)及作為隨機效應之序列內個體對經對數轉換之 AUClast、AUC0-24、AUCinf 及 Cmax 進行變異數分析(ANOVA)。藉由對最小二乘平均值之差(檢定-參考)取冪及相關 90%信賴區間(CI)來評估相對生體可用率。評定 HS 給藥與進食及禁食投與之間的其他比較。

表16

PK 參數描述	
Cmax	最大觀測血漿濃度，直接獲自所觀測之濃度-時間資料
Tmax	最大濃度之時間(h)，直接獲自所觀測之濃度-時間資料
AUClast	自時間 0 至最後一個可測量血漿濃度之時間的血漿濃度-時間曲線下面積
AUCinf	自 0 至外推至無窮大時間之血漿濃度-時間曲線下面積
AUCext	外推至超出最後一個可測量濃度之 AUC 的百分比
AUC0-24	自時間 0 至劑量後 24 小時之血漿濃度-時間曲線下面積
λ_z	表觀血漿終末期消除速率常數
$t_{1/2}$	消除半衰期
V_z/F	終末期表觀分佈體積
CL/F	表觀全身清除率
可根據需要計算其他 PK 參數以充分表徵 APT-1011 之 PK 輪廓。	

【0490】 對於各治療，使用描述性統計資料(包括 n、平均值、SD、變異係數(CV%)、中值、最小值及最大值)來彙總 FP 濃度。

【0491】 藉由非模室方法由血漿樣品評估以下 PK 參數。對於所有 PK

分析，將低於濃度定量限處理為零。在評估 PK 參數時，將考慮距定期取樣時間 2 分鐘以上之所有偏差。在由於臨床或生物分析原因而不能確定 FP 濃度之情況下，設定此等值以錯過藥物動力學分析。

【0492】 使用梯形法則來評估曲線下面積(線性梯形線性插值)，且藉由將自對數-線性回歸模型評估之決定係數最大化來評估終末期。然而，在不能可靠地表徵終末對數-線性期時，未評估個體濃度-時間曲線之配置參數。

【0493】 若偵測 FP 之劑量前濃度，若劑量前濃度等於或小於相應時段之 C_{max} 值之 5%，則個體之資料不經過調整便包括在藥物動力學分析中。若劑量前濃度大於 C_{max} 值之 5%，則將個體自所有藥物動力學評估中除去。

【0494】 鑒於 FP 之低預期全身生體可用率(約 1%)，有可能因低血漿 FP 濃度(例如，為 BLQ 之濃度)而無法可靠地計算一些 PK 參數。只要有可能，便計算 PK 參數。

【0495】 將由治療所致之衍生血漿 PK 參數描述性統計資料列表。PK 參數之描述性統計資料包括算術及幾何平均值、CV%、算術平均值之 SD、中值、最小值、最大值及 n，視情況而定。

【0496】 為了評定 FP 之 PK，利用治療之固定效應項、時段之固定效應項(1、2、3)、序列之固定效應項(ABC、BCA、CAB、CBA、ACB、BAC)及作為隨機效應之序列內個體對經自然對數轉換之 AUC_{last} 、 AUC_{0-24} 、 AUC_{inf} 及 C_{max} 進行變異數分析(ANOVA) 藉由對最小二乘平均值之差(檢定-參考)取冪及相關 90%信賴區間(CI)來評估相對生體可用率。

【0497】 食物效應分析：針對經自然對數轉換之參數(幾何最小二乘平均值之檢定:參考比)計算 B (進食)與 A (禁食)之間的最小二乘平均值之差的指數的 90%信賴區間。

【0498】 HS 相對於禁食分析：針對經自然對數轉換之參數(幾何最小二

乘平均值之檢定:參考比)計算 C (HS)與 A (禁食)之間的最小二乘平均值之差的指數的 90%信賴區間。

【0499】 HS 相對於進食分析：針對經自然對數轉換之參數(幾何最小二乘平均值之檢定:參考比)計算 C (HS)與 B (進食)之間的最小二乘平均值之差的指數的 90%信賴區間。

【0500】 使用 SAS® (第 9 版)產生統計分析。

【0501】 樣品大小 :使用如藉由使用 60%之總體變異性估計值確定之 54%估計值，且假定個體內變異性評估為約 10%以下。接著，對於正態平均值之雙側 90%信賴區間，樣品大小 24 產生至多 0.25 之半寬度，條件概率為 0.98。

【0502】 當前研究之原理：利用經口投與 APT-1011 來治療 EoE 之方法將在使全身性暴露及相關全身性藥理學效應最小化的同時提供 FP 之局部食道暴露。先前研究顯示當在早餐之後投與藥物時存在顯著減少之暴露；例如，與在禁食狀態下投與相比，在高脂餐之後投與 APT-1011 顯著減少全身性暴露。另外，以 6 mg QD 形式投與 APT-1011 產生與 3 mg BID 方案大致相同的經劑量正規化之穩態全身性暴露(AUC_{tau}/劑量)。然而，資料高度可變，其中單次劑量投與後 FP AUC(0-24h)之個體之間變異性(CV%幾何平均值)>55%。

【0503】 先前 PK 研究顯示 QD 投與跟分次並以 BID 方式投與之相同劑量相比具有顯著較低之藥物水準。不清楚此結果之原因。

【0504】 當前研究評定食物對 APT-1011 藥物動力學之效應。當在禁食狀態下或在開始高脂餐之後 30 分鐘投與晨間劑量時 比較 APT-1011 暴露。另外，當前研究表徵 APT-1001 在作為單次劑量在就寢時(HS)投與時的藥物動力學。

【0505】 此研究提供關於投與藥物相對於食物及一天中之給藥時間的指導。

治療

【0506】 **投與之治療：**合格研究工作人員僅根據此方案中所描述之程序來投與研究藥物。所有 APT-1011 劑量均為 6 mg，作為兩個 3 mg 經口崩解錠劑投與。將通知所有個體在無水或其他液體的情況下經口服下研究藥物錠劑。個體將兩個研究藥物錠劑皆放在舌上表面上，並且在舌與上齶輕輕按摩研究藥物錠劑，直至其崩解到足以允許在一至五分鐘之過程中與唾液一起正常吞服。通知個體不得咀嚼或壓碎研究藥物錠劑且在完整研究藥物錠劑完全溶解之前不得吞服其任何部分。個體在給藥後至少 1 小時不得飲用且在給藥後至少 4 小時不得進食。

【0507】 由於 APT-1011 之低生體可用率，故選擇 6 mg 之劑量用於此研究。基於先前資料，6 mg 劑量後之 FP 濃度在大部分時間點提供可使用所提議之生物分析法偵測的 FP 血漿水準。

各個體之劑量的選擇及時機

【0508】 所有 APT-1011 劑量均為 6 mg，作為兩個 3 mg 經口崩解錠劑同時投與。對於禁食治療(治療 A)，在至少 10 小時之隔夜禁食後對個體進行給藥。在給藥之後 4 小時提供標準餐。對於進食治療(治療 B)，個體在至少 10 小時之隔夜禁食之後及給藥前 30 分鐘開始高脂高熱量餐食。在 30 分鐘或不到 30 分鐘內吃完該餐食。

【0509】 對於 HS 治療，在標準餐後(晚餐後無點心)大約 4 小時對個體投與 APT-1011。在投與藥物之後，個體立即躺下並且不得起床，持續至少 1 小時。

藥物動力學

【0510】 **收集、處理及輸送藥物動力樣品**：抽取血液樣品(6 mL/樣品)並且處理成血漿。將血漿產量(約 3 mL)再分成 2 個樣品(各約 1.5 mL)。此等樣品中之一個並且將另一個儲存在 CRU 在 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 下，直至完成研究。

【0511】 **用於丙酸氟替卡松定量之生物分析方法**：使用 LC/MS/MS 方法量測丙酸氟替卡松濃度，根據美國法規指導方針加以驗證。以自含有草酸鉀/氟化鈉作為抗凝劑/防腐劑之血液中收集之 1 mL 血漿為起始物來開發該方法。該方法在 1.00 至 500 pg/mL 之標稱濃度範圍內為線性的。定量限為 1 pg/mL²⁰。分析所有個體之樣品。

安全性評定

【0512】 **安全性評定**包括以下：報告及觀測之不良事件，無論嚴重程度或嚴重性；體重；生命徵象量測(血壓、心率、體溫、呼吸率)；ECG 發現；臨床實驗室檢驗及尿分析；身體檢查發現。

【0513】 **臨床實驗室檢驗**：臨床實驗室檢驗如下。在篩檢時、第 0 天(CRU 入院)、各時段之劑量後 12 小時、各時段之 CRU 出院前及隨訪時進行血液學、血液化學、凝固及尿分析。

【0514】 **血液學**：紅血球(RBC)計數、血紅蛋白、血容比、平均紅血球容積(MCV)、平均紅血球血紅素(MCH)、平均紅血球血紅素濃度(MCHC)、白血球(WBC)計數以及分類絕對嗜中性球計數(ANC)及血小板計數。

【0515】 **血液化學/凝固**：丙胺酸轉胺酶(ALT；SGPT)及天冬胺酸轉胺酶(AST；SGOT)、總膽紅素、直接膽紅素、血液尿素氮(BUN)、肌酸酐、鹼性磷酸酶、鈉、鉀、鈣、氯離子、葡萄糖及白蛋白

【0516】 **尿妊娠試驗**：在篩檢、各時段登記(亦即，第 0 天、第 7 天、第 14 天)及隨訪時對婦女進行尿液 β -hCG 檢驗。

【0517】 **濾泡刺激素(FSH)/促黃體激素(LH)試驗**：在所有停經期婦女(包

括手術性停經)中進行此試驗。

【0518】 尿分析：尿分析包括宏觀分析及微觀分析(僅當試紙有指示時)。分析包括：顏色、混濁度、比重、pH 值、葡萄糖、蛋白質、酮、尿膽素原、膽紅素、血液、亞硝酸鹽及白血球酯酶。

【0519】 血清學：HIV Ag/Ab Combo、B 型肝炎(HBsAg (B) (B 型肝炎))及 C 型肝炎(HCV (C)) (僅在篩檢時進行)。

【0520】 尿液藥物篩檢：在篩檢時段期間以及在第 0 天、第 7 天及第 14 天自所有個體收集尿液以用於藥物篩檢試驗。試驗樣品中古丁尼、古柯鹼、四氫大麻酚、巴比妥酸鹽、安非他命、苯并二氮呋及鴉片劑之存在。將對任何以上物質具有陽性尿液藥物篩檢試驗結果之個體自此研究中排除。

【0521】 酒精呼吸檢驗：第一次 CRU 入院 3 天內直至隨訪不允許酒精消耗。在篩檢時及在各時段之 CRU 入院時(亦即，第 0 天、第 7 天及第 14 天)進行酒精呼吸檢驗。不得將篩檢時具有陽性酒精呼吸檢驗結果之個體招募至研究中，以避免無意中招募到存在慢性酒精中毒之個體。亦將排除在第 0 天(CRU 入院)具有陽性酒精呼吸檢驗結果之個體進一步參與該研究。

不良事件

【0522】 嚴重不良事件(SAE)定義為在任何劑量下發生以下各項之任何不利醫學事件：導致死亡；危及生命；需要住院患者住院治療或延長現有的住院治療，除了由於投與藥物原因所致之住院(例如，個體無交通工具回家)或為了對在研究期間未惡化(除非在住院治療期間發生併發症)之既存病狀進行選擇性治療的住院治療；導致永久或重大失能/無能；或導致先天缺陷/出生缺陷。

結果

【0523】 圖 6 及圖 7 顯示禁食、進食及 HS 治療方案中之 APT-1011 (丙酸

氟替卡松)投與之平均血漿濃度。圖 8 至圖 10 顯示在禁食(圖 8)、進食(圖 9)及 HS (圖 10)條件下之 APT-1011 (丙酸氟替卡松)投與之血漿濃度的意大利麵條圖。令人驚訝的是，對睡覺前躺下之患者進行 HS 投與顯示持續性藥物水準。與如在進食及禁食投與下所觀測之急劇快速峰值相反，在俯臥位下進行 HS 投與導致患者血液中持續存在 APT-1011 濃度。此可能由於對遠端食道之長期暴露所致。遠端食道中之此長期暴露具有亦減少對 APT-1011 之全身性暴露的附加優勢，預期可由此可減少不利副作用。

【0524】 總計招募 24 名參與者且 22 名(92%)完成該研究。檢驗組之 PK 參數之彙總呈現於表 18 中。AM 給藥與在進食條件下與禁食條件下相比存在較高吸收率相關。與禁食狀態相比，在高脂餐後，峰值濃度更高(C_{max} : 比率[90% CI]=120.65% [99.84%-145.79%])及達到峰值濃度之時間更快(T_{max} : 進食=5.00 h ; 禁食=10.00 h)。然而，觀測到與禁食狀態相比，在進食狀態下之總暴露較低(AUC_{last} : 比率[90% CI]=76.97% [67.64%-87.59%])。發現與 AM 給藥條件相比，HS 給藥減緩吸收率。特定言之，在 HS 下達到峰值濃度之時間($T_{max}=14$ h)與在 AM 給藥下(T_{max} : 禁食=10 h , 進食=5 h)相比更久。與進食方案相比，HS 給藥與較高總體暴露(AUC_{inf} : 比率[90%CI]=122.36% [107.02%-139.88%])及較低 C_{max} (C_{max} : 比率[90%CI]=67.79% [56.29%-81.64%]) 相關。與禁食方案相比，HS 給藥產生較低總體暴露(AUC_{inf} : 比率 [90%CI]=87.00% [75.24%-100.59%])及較低 C_{max} (C_{max} : 比率[90%CI]=81.78% [67.93%-98.47%])。在所有給藥方案中，氟替卡松與 APT-1011 之 C_{max} 在 5.97-200 pg/mL 之範圍內。

【0525】 針對此研究中所招募之任何個體均報告無重大 AE (AESI) 無嚴重不良事件(SAE)及無死亡。研究者未因安全性原因退回個體。

【0526】 參與此研究之 24 名個體中有 7 名(29%)報告總計 12 個治療緊急

不良事件(TEAE)。在此等事件中，4 個發生在投與治療 A 之後，1 個發生在投與治療 B 之後，且其他 7 個發生在投與治療 C 之後。所有 TEAE 均被認為嚴重程度為輕度。大部分 TEAE 被視為可能與治療相關(92%)。

【0527】 此研究中所報告之 TEAE 被 1 名個體/治療組以低發生率經歷(對於治療 A 為 5%，對於治療 B 為 5%，且對於治療 C 為 4%)。此等包括：對於治療 A 有噁心、胸部不適、上呼吸道感染及頭痛；對於治療 B 有胸部不適；且對於治療 C 有便秘、口腔疱疹、眩暈、容器刺傷現場擦傷、天冬胺酸轉胺酶增加、鼻充血及潮紅。

【0528】 TEAE 發生率對於治療 A 為 9%、對於治療 B 為 5%且對於治療 C 為 22%。據報告藥物相關之 TEAE 具有與總 TEAE 發生率類似之傾向：對於治療 A 為 9%、對於治療 B 為 5%且對於治療 C 為 17%。

【0529】 一般而言，異常臨床實驗室值可稍微高於或低於其參考範圍，且大部分被研究者視為不具臨床意義。然而，一名個體在研究後訪視時顯示異常天冬胺酸轉胺酶結果，此被研究者視為具有臨床意義且報告為輕度 TEAE (天冬胺酸轉胺酶增加)。投與此個體之最後一個治療為治療 C。在研究結束時事件結果為未知的；該個體失訪。

【0530】 總體上，不同的治療的實驗室參數平均值、生命徵象及 ECG 相當。另外，所有個體在篩檢時及研究後之所評估參數的平均值相當。

【0531】 此外，在此研究中，個體之生命徵象及 ECG 不存在臨床上顯著之異常。

【0532】 總體上，適口性評定中之最常見回答為「喜歡、有點」及「不喜歡亦不討厭」。

結論

【0533】 經口 APT-1011 當在 AM 禁食、AM 進食或 HS 條件下投與健康

個體時安全且被良好耐受。

【0534】 此第 1 階段研究顯示，證實在禁食、進食及就寢時給藥下，經口 APT-1011 投與(總劑量 6 mg)後之 FP 全身性暴露非常低。PK 取樣允許對消除輪廓進行精確評估。因此，進行 24 小時、72 小時及無窮大時間內之全身性暴露程度的比較。

【0535】 晨間禁食給藥與 HS 給藥之間的峰值相當，然而，當隨高脂餐一起投與 APT-1011 時，更快速地達到最大濃度。

【0536】 HS 方案之 C_{max} 個體間變異性(CV%)最高，接下來是晨間禁食及進食方案。基於此調配物之預期低生體可用率(預期最小全身性暴露)，觀測到此高變異性水準在預料之內。

【0537】 當與晨間禁食給藥相比時，食物效應及一天中時間效應與 FP 之峰值暴露成反比例。當與晨間禁食方案相比時，晨間進食方案之最大峰值暴露高出 20%且 HS 投與之最大峰值暴露低 19%。當在就寢時給與 APT-1011 時顯示較低吸收率，而當在晨間給與高脂餐時觀測到較高吸收率。

【0538】 儘管在進食條件下 APT-1011 吸收更快且在就寢時吸收較慢，但在此調配物下氟替卡松之總體吸收較低(<200 pg/mL)。在 HS 給藥下之較慢吸收表明可能在食道中停留較長時間；APT-1011 用於 EoE 之未來研究中將探索就寢時給藥與在食道近端及遠端部分中之組織學效力的關係。

【0539】 總體上，在 C_{max} 及 AUC 比率及/或 90%CI 不均在 80.00%-125.00% 之預定標準範圍內時，觀察到食物效應。

【0540】 此外，在 C_{max} 及 AUC_{inf} 之 90%CI 之下限低於 80.00%之預定標準範圍時，不能確定對 FP 生體可用率完全不存在一天中時間效應。

【0541】 當與晨間禁食投與相比時，進食給藥時之 72 小時內全身性暴露之總體程度(AUC_{last})降低約 24%，相比之下，當以 HS 方式給與時降低 8%

在統計上不顯著。

【0542】 當與晨間禁食給藥相比時，兩種方案之外推至無窮大之全身性暴露程度(AUC_{inf})皆較低(進食：降低 29%；及 HS，降低 13%)。

【0543】 最後，HS 方案在與晨間進食方案相比時顯示之暴露降低程度(C_{max} 降低 33%)高於與晨間禁食方案相比時顯示之暴露降低程度。此外，72 小時內及外推至無窮大之暴露程度在就寢時相對於晨間進食高出約 20%，表明就寢時投與具有更具持續性之暴露，其中最大峰值隨時間降低。

【0544】 禁食、進食及 HS 研究之藥物動力學參數之彙總提供於表 18 至表 21 中。

表 18 – 血漿 FP 藥物動力學參數之彙總

參數	治療 A (禁食檢驗) N=22 ^{b,d}		治療 B (進食檢驗) N=21 ^e		治療 C (HS 檢驗) N=23 ^{c,f}	
	幾何平均值	(幾何 CV%)	幾何平均值	(幾何 CV%)	幾何平均值	(幾何 CV%)
C_{max} (pg/mL)	31.1	(103.6)	34.2	(102.3)	23.8	(111.9)
T_{max} (小時) ^a	10.00	(2.00-30.00)	5.00	(1.00-10.00)	14.00	(2.00-20.00)
AUC_{last} (pg·h/mL)	775.049	(94.6)	548.933	(111.1)	669.695	(98.3)
AUC_{0-24} (pg·h/mL)	366.607	(115.8)	361.277	(105.5)	359.541	(100.5)
AUC_{inf} (pg·h/mL)	1044.308	(90.1)	587.890	(107.2)	726.451	(100.2)
AUC_{ext} (%)	7.13	(77.9)	5.82	(51.5)	4.91	(47.5)
λ_z (小時 ⁻¹)	0.0362	(32.5)	0.0370	(23.7)	0.0474	(21.2)
$t_{1/2}$ (小時)	19.14	(32.5)	18.72	(23.7)	14.61	(21.2)
CL/F (L/小時)	5745.43	(90.1)	10205.99	(107.2)	8259.33	(100.2)
V_z/F (L)	158611.12	(99.9)	275613.92	(126.6)	174108.33	(106.1)

^a 呈現中值及範圍

^b n=對於 AUC_{inf} 、 AUC_{ext} 、CL/F、 V_z/F 、 λ_z 及 T_{half} 為 17

^c n=對於 AUC_{inf}、AUC_{ext}、CL/F、VZ/F、λ_Z 及 T_{half} 為 21

^d 個體 001、002、004-018 及 020-024

^e 個體 001、003-007、009-018 及 020-024

^f 個體 001、003-024

表 19 – FP-食物效應之統計分析的彙總

參數	個體內 CV (%)	幾何最小二乘平均值 ^a		比率(%)	90%信賴界限(%)	
		治療 B (進食檢驗) (n=21) ^{b,d}	治療 A (禁食檢驗) (n=21) ^{c,e}		下限	上限
C _{max}	37.1	37.7	31.3	120.65	99.84	145.79
AUC ₀₋₂₄	23.1	402.404	367.351	109.54	97.12	123.55
AUC _{last}	24.9	607.477	789.234	76.97	67.64	87.59
AUC _{inf}	24.9	650.820	915.302	71.10	61.46	82.26

^a 單位對於 C_{max} 為 pg/mL 且對於 AUC₀₋₂₄、AUC_{last} 及 AUC_{inf} 為 pg·h/mL

^b n=對於 AUC_{inf} 為 20

^c n=對於 AUC_{inf} 為 16

^d 個體 001、004-007、009-018 及 020-024

^e 個體 001、004-018 及 020-024

表 20 – FP-禁食相對於 HS 方案之統計分析的彙總

參數	個體內 CV (%)	幾何最小二乘平均值 ^a		比率(%)	90%信賴界限(%)	
		治療 C (HS 檢驗) (n=22) ^{b,d}	治療 A (禁食檢驗) (n=21) ^{c,e}		下限	上限
C _{max}	37.1	25.6	31.3	81.78	67.93	98.47
AUC ₀₋₂₄	23.1	389.137	367.351	105.93	94.14	119.19
AUC _{last}	24.9	729.171	789.234	92.39	81.39	104.87
AUC _{inf}	24.9	796.317	915.302	87.00	75.24	100.59

^a 單位對於 C_{max} 為 pg/mL 且對於 AUC₀₋₂₄、AUC_{last} 及 AUC_{inf} 為 pg·h/mL

^b 對於 AUC_{inf}，n=20

^c 對於 AUC_{inf}，n=16

^d個體 001、003-018 及 020-024

^e個體 001、004-018 及 020-024

表 21 – FP-進食相對於 HS 方案之統計分析的彙總

參數	個體內 CV (%)	幾何最小二乘平均值 ^a		比率(%)	90%信賴界限(%)	
		治療 C (HS 檢驗) (n=22) ^{b,c}	治療 B (進食檢驗) (n=21) ^{b,d}		下限	上限
C _{max}	37.1	25.6	37.7	67.79	56.29	81.64
AUC ₀₋₂₄	23.1	389.137	402.404	96.70	85.93	108.83
AUC _{last}	24.9	729.171	607.477	120.03	105.72	136.28
AUC _{inf}	24.9	796.317	650.820	122.36	107.02	139.88

^a單位對於 C_{max} 為 pg/mL 且對於 AUC₀₋₂₄、AUC_{last} 及 AUC_{inf} 為 pg·h/mL

^b對於 AUC_{inf}，n=20

^c個體 001、003-018 及 020-024

^d個體 001、004-007、009-018 及 020-024

實例 6 – 將經口皮質類固醇經口投與躺下之患者後的解剖學接觸與直立之患者相比較的閃爍檢查研究

【0545】 將藉由連接放射性同位素對經口皮質類固醇(例如丙酸氟替卡松)進行放射性標記，並且將皮質類固醇調配成醫藥組合物，諸如經口崩解錠劑。將在患者躺下時將經放射性標記之經口皮質類固醇投與患者。獨立地，將在患者直立時將經放射性標記之經口皮質類固醇投與患者。

【0546】 放射性同位素發出 γ 輻射。外部偵測器(γ 照相機)俘獲自經放射性標記之皮質類固醇發出的 γ 輻射(在其通過食道時)，並將其轉化成影像。可自該等影像量測躺下之患者相對於直立之患者的遠端及近端食道中之皮質類固醇的位置及相對量。

【0547】 閃爍檢查研究之結果將指示，當向躺下之患者投與經口皮質類固醇時，類似量之皮質類固醇接觸近端及遠端食道，而直立之患者之近端

食道中的皮質類固醇之量相較於遠端食道較高。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】

一種經口皮質類固醇之用途，其係用於製造局部治療患有嗜伊紅性食道炎(Eosinophilic Esophagitis, EoE)之患者之食道狹窄的藥劑，其中在該患者躺下時或就在該患者躺下之前投與該藥劑，

且其中該藥劑接觸該食道狹窄，從而減輕食道狹窄之嚴重程度。

【請求項 2】

如請求項 1 之用途，其中該患者亦具有環。

【請求項 3】

如請求項 2 之用途，其中該環為第 2 級或第 3 級之環。

【請求項 4】

如請求項 3 之用途，其中該藥劑投與降低該環至少 1 級之等級。

【請求項 5】

如請求項 1 之用途，其中該躺下呈仰臥位。

【請求項 6】

如請求項 1 之用途，其中該藥劑係以在目標入睡時間前約 30 分鐘或不到 30 分鐘投與。

【請求項 7】

如請求項 1 之用途，其中該藥劑係在該患者躺下之前約 5 分鐘內投與該藥劑。

【請求項 8】

如請求項 1 之用途，其中該經口皮質類固醇具有小於或等於其劑量之約 20%的全身生體可用率。

【請求項 9】

如請求項 1 之用途，其中該經口皮質類固醇為亞丁皮質醇(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)、氟尼縮松(flunisolide)、環索奈德(ciclesonide)、莫美他松(mometasone)或貝可皮質醇(beclomethasone)或者其醫藥學上可接受之鹽或酯。

【請求項 10】

如請求項 1 之用途，其中該經口皮質類固醇為亞丁皮質醇、氟替卡松或者其醫藥學上可接受之酯。

【請求項 11】

如請求項 1 之用途，其中該經口皮質類固醇為丙酸氟替卡松。

【請求項 12】

如請求項 1 之用途，其中該藥劑係調配為固體組合物。

【請求項 13】

如請求項 1 之用途，其中該藥劑係在經口投與之後形成溶液、懸浮液或凝膠。

【請求項 14】

如請求項 12 之用途，其中該固體組合物係呈凝膠、糖錠、棒棒糖、發泡錠、粉劑、顆粒劑或經口崩解組合物形式。

【請求項 15】

如請求項 14 之用途，其中該經口崩解組合物為錠劑、糯米紙、膜或凍乾基質。

【請求項 16】

如請求項 15 之用途，其中該經口崩解組合物為錠劑。

【請求項 17】

如請求項 16 之用途，其中該錠劑包含：

- a. 該經口皮質類固醇，其量為約 1.5 mg 至約 7.5 mg；
- b. 與該皮質類固醇組合之醫藥學上可接受之載劑；及
- c. 快速分散微粒劑，

其中當使用 USP <701>方法測試崩解時間時，該經口崩解錠劑在 60 秒內崩解。

【請求項 18】

如請求項 1 之用途，其中在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 該經口皮質類固醇之後，該經口皮質類固醇提供小於或等於約 500 pg/mL 之平均最大血漿濃度(C_{max})。

【請求項 19】

如請求項 1 之用途，其中在經口投與約 0.01 mg 至約 20 mg 該經口皮質類固醇之後，該經口皮質類固醇提供小於或等於約 3,000 pg*h/mL 之平均 AUC₀₋₂₄。

【請求項 20】

如請求項 1 之用途，其中該患者在經口投與約 1.5 mg 至約 7.5 mg 該經口皮質類固醇後具有小於或等於約 200 pg/mL 之該經口皮質類固醇之 C_{max}。

【請求項 21】

如請求項 1 之用途，其中該經口皮質類固醇為丙酸氟替卡松，並且在經口投與 6 mg 丙酸氟替卡松或 3 mg 丙酸氟替卡松後，該患者具有在約 15 pg/mL 至約 45 pg/mL 之約 80%至約 125%之範圍內的 C_{max}。

【請求項 22】

如請求項 1 之用途，其中在每日投與該經口皮質類固醇 12 週之後，食道炎症有所減輕，如藉由嗜伊紅血球計數減少、無吞咽困難天數增加、吞

咽困難發作減少、EREFS 評分改良、改良之食道順應性之 EndoFLIP 記錄、生物標記物評估、食物嵌塞發作減少、EEsAI 評分(患者、醫師、內視鏡、病變評分)改良、EoE-QOL-A、可視吞咽困難問卷(VDQ)、規避-調整-緩慢進食(AMS)評分或組織學所量測。

【請求項 23】

如請求項 1 之用途，其中該皮質類固醇為丙酸氟替卡松，且其係調配為包含以下之經口崩解錠劑：

- a. 自約 1.5 mg 至約 7.5 mg 之丙酸氟替卡松；及
- b. 與丙酸氟替卡松組合之醫藥學上可接受之載劑；

其中當使用 USP <701>方法測試崩解時間時，該經口崩解錠劑在 60 秒內崩解。

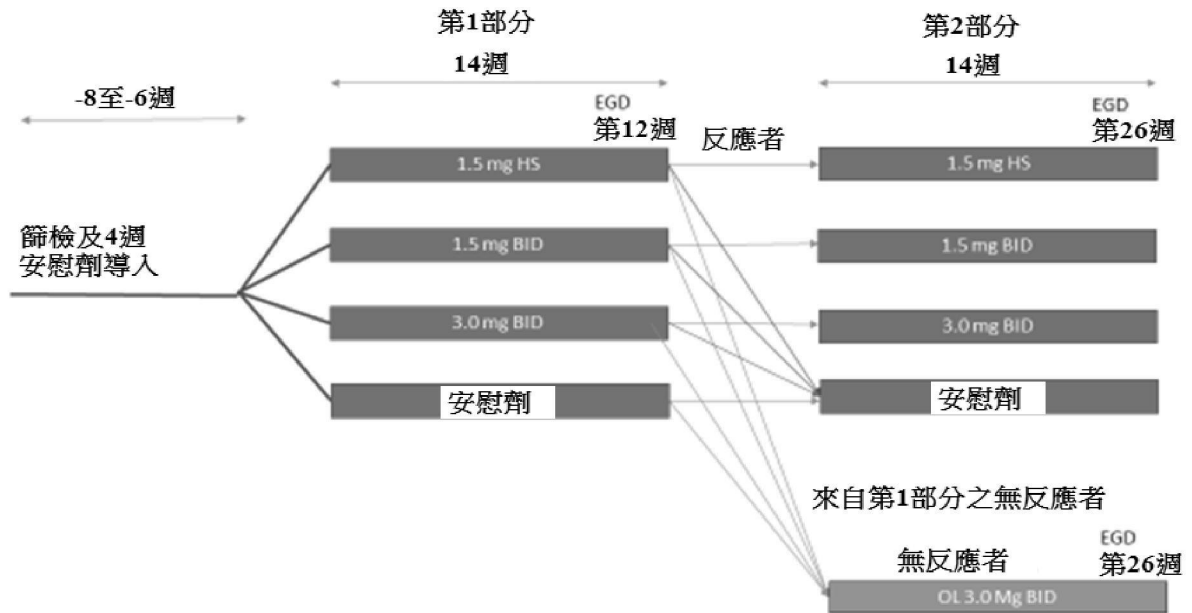
【請求項 24】

如請求項 4 之用途，其中該皮質類固醇為丙酸氟替卡松，且其係調配為包含以下之經口崩解錠劑：

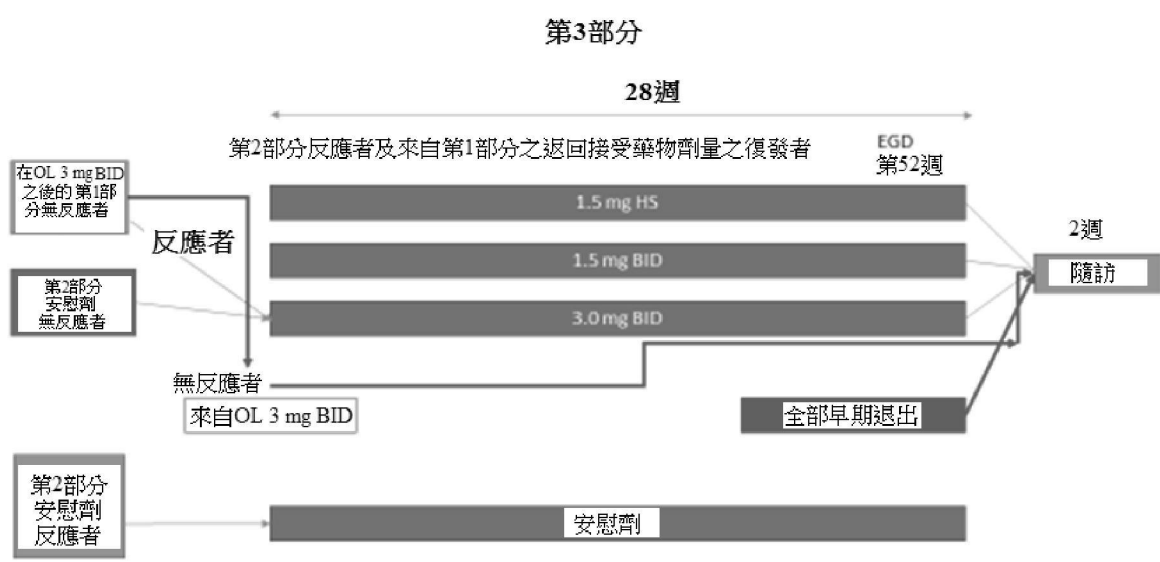
- a. 自約 1.5 mg 至約 7.5 mg 之丙酸氟替卡松；及
- b. 與丙酸氟替卡松組合之醫藥學上可接受之載劑；

其中當使用 USP <701>方法測試崩解時間時，該經口崩解錠劑在 60 秒內崩解。

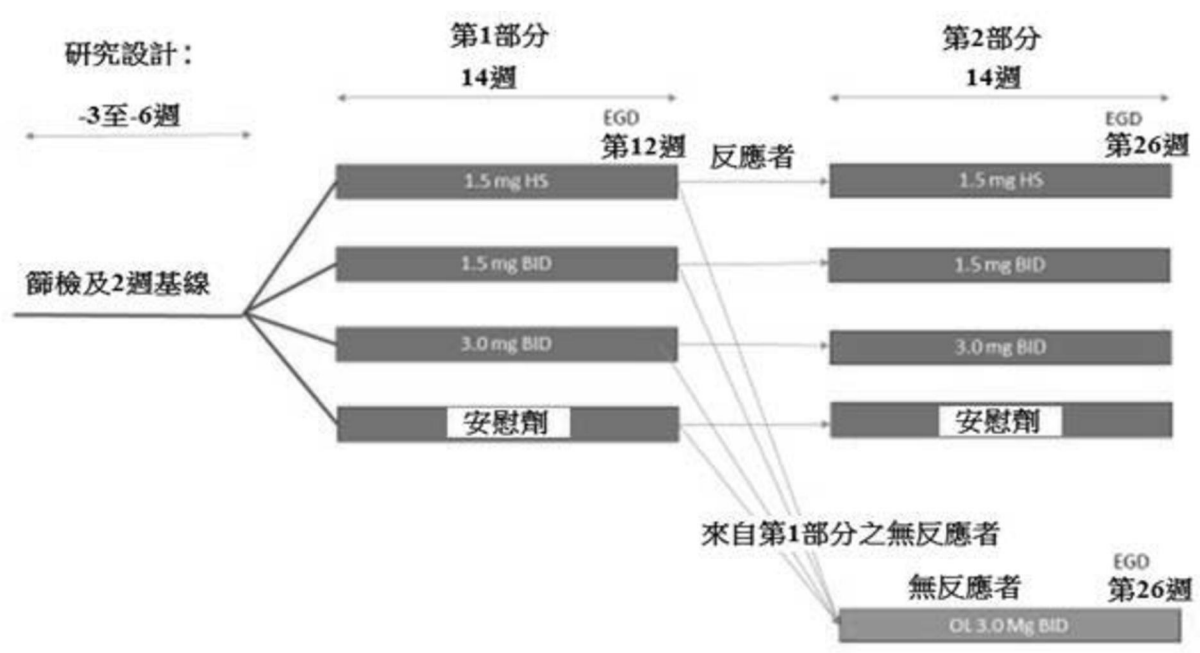
【發明圖式】



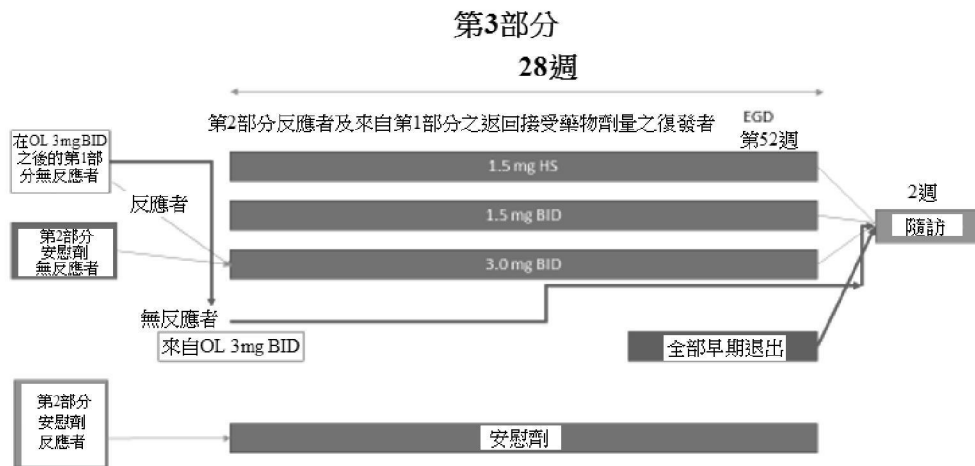
【圖 1】



【圖 2】

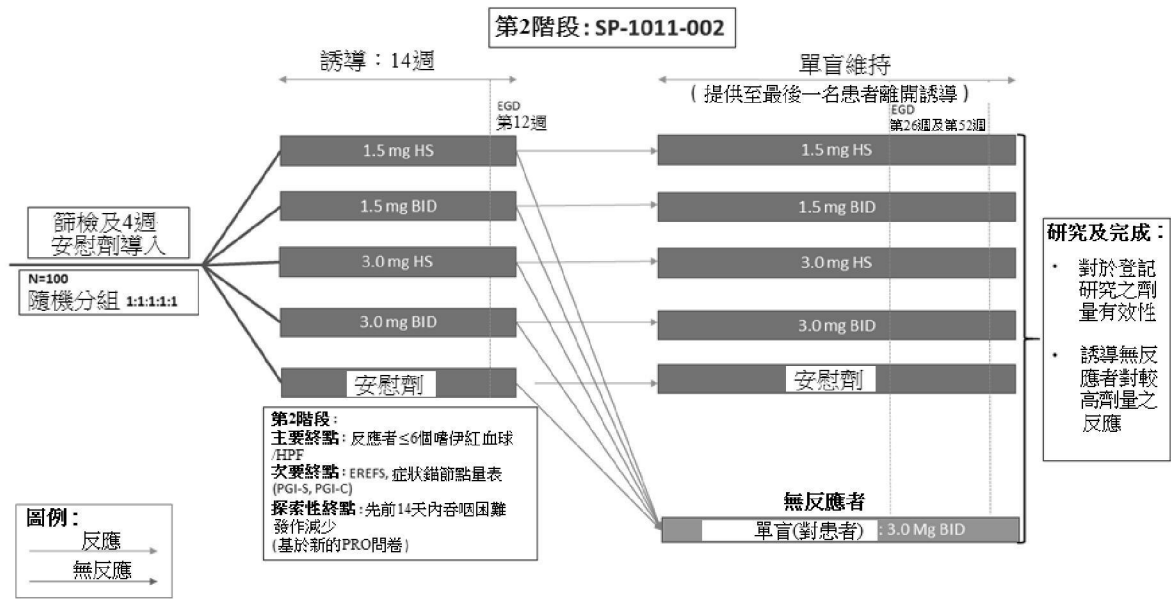


【圖 3】



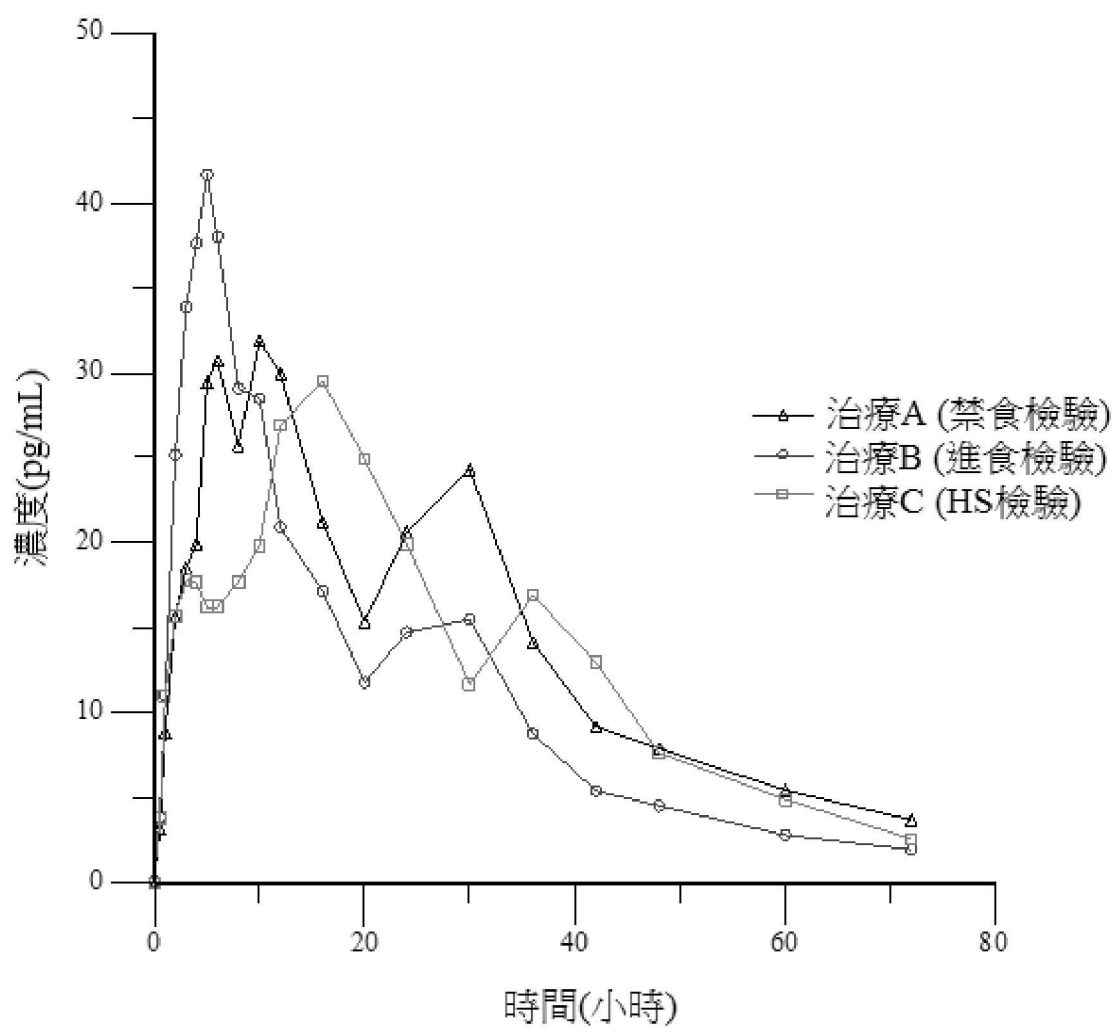
縮寫：BID=每日兩次；食道-胃-十二指腸鏡檢查(EGD)；EREF=嗜伊紅性食道炎內視鏡下參考評分；HS=臨睡時(睡覺前)；PGI-C = 患者總體印象-改變；PGI-S=患者總體印象-嚴重程度；PRO=患者報告之結果；wk=週。

【圖 4】

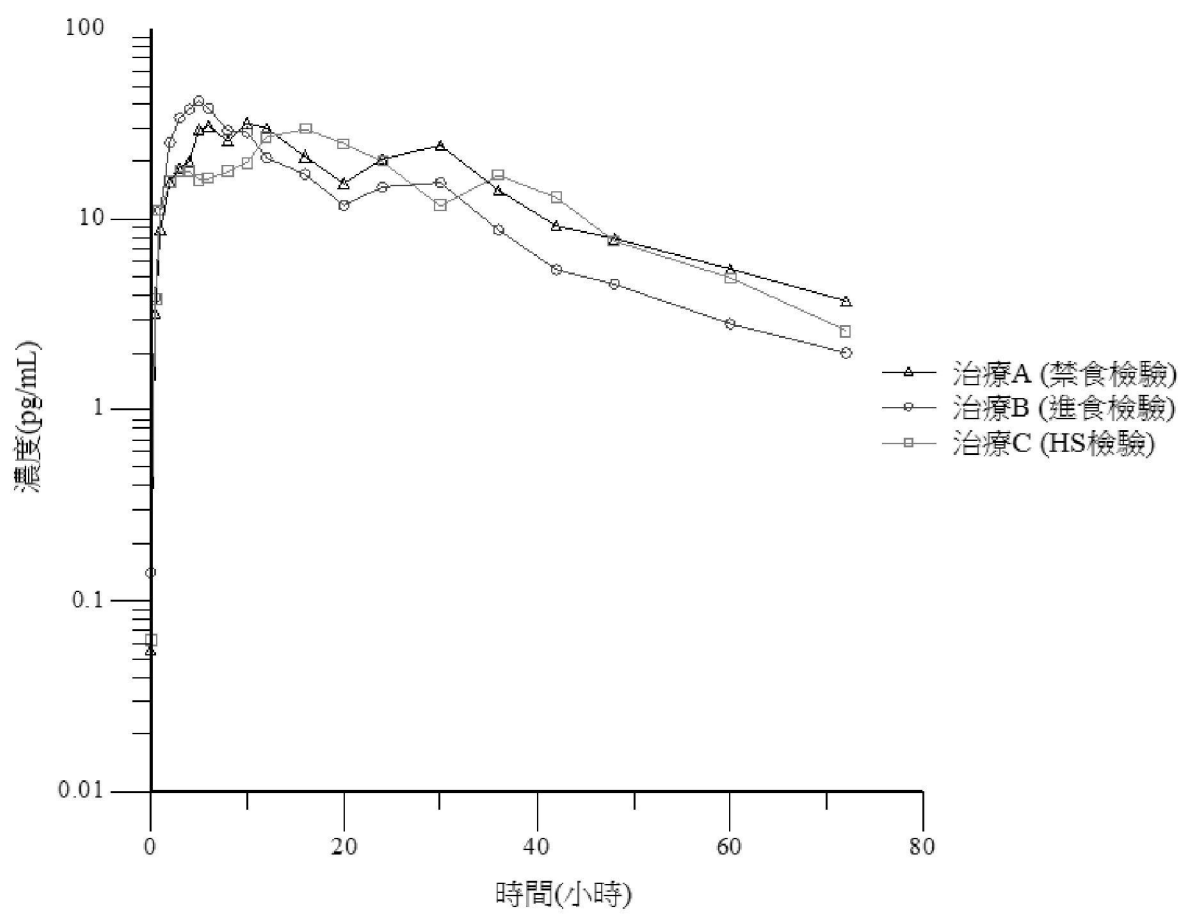


縮寫: BID=每日兩次;食道-胃-十二指腸鏡檢查(EGD);
 EREF=嗜伊紅性食道炎內視鏡下參考評分; HS=臨睡時(睡覺前);
 PGI-C=患者總體印象-改變; PGI-S=患者總體印象-嚴重程度; PRO=患者報告之結果;
 wk=週。

【圖 5】

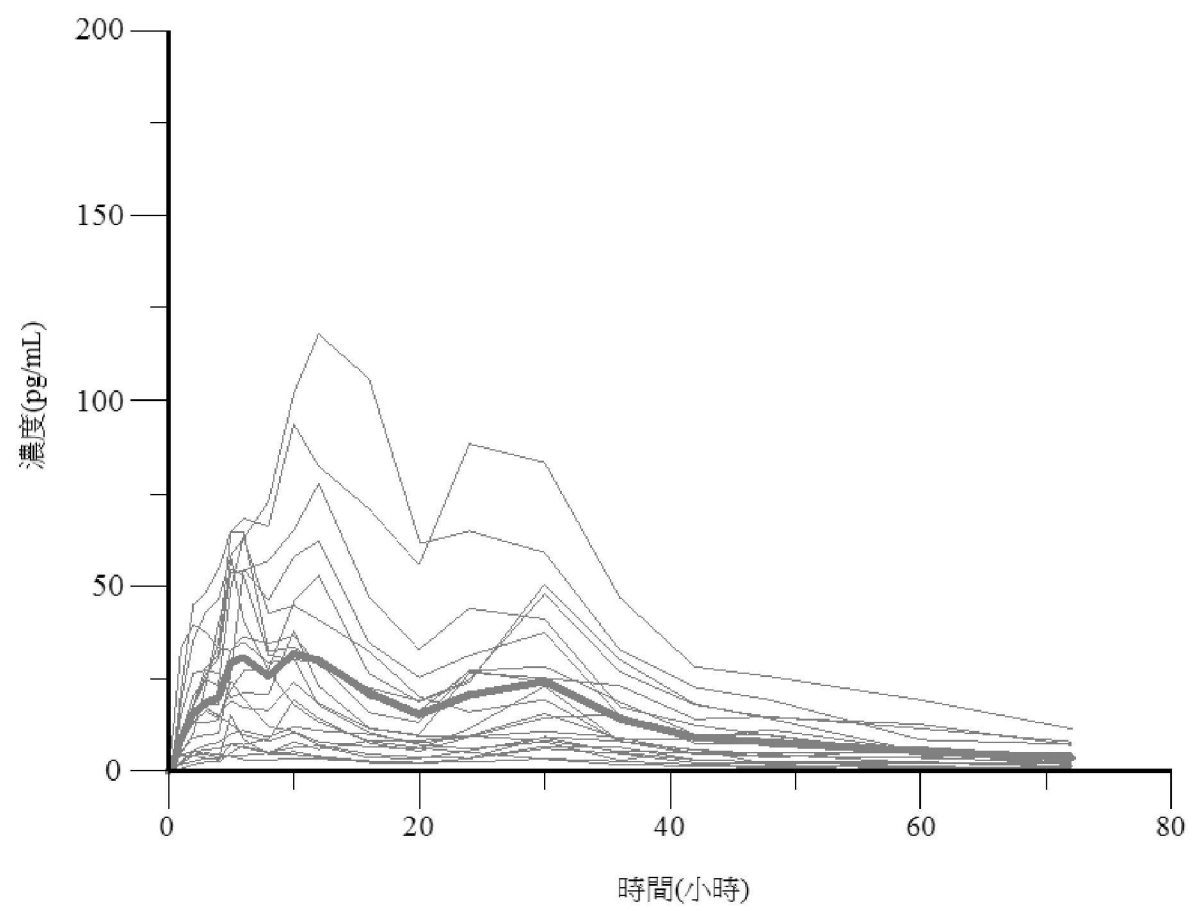


【圖 6】

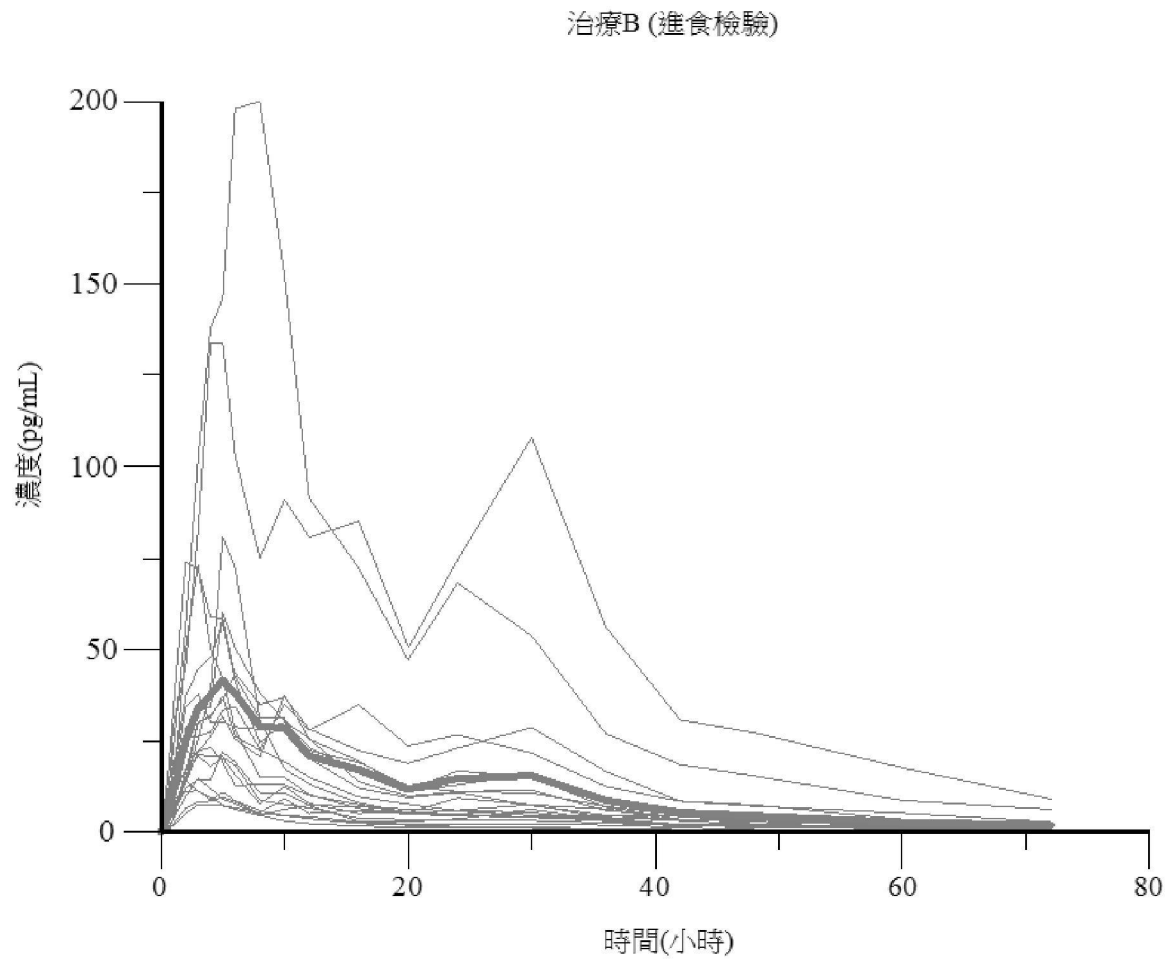


【圖 7】

治療A (禁食檢驗)

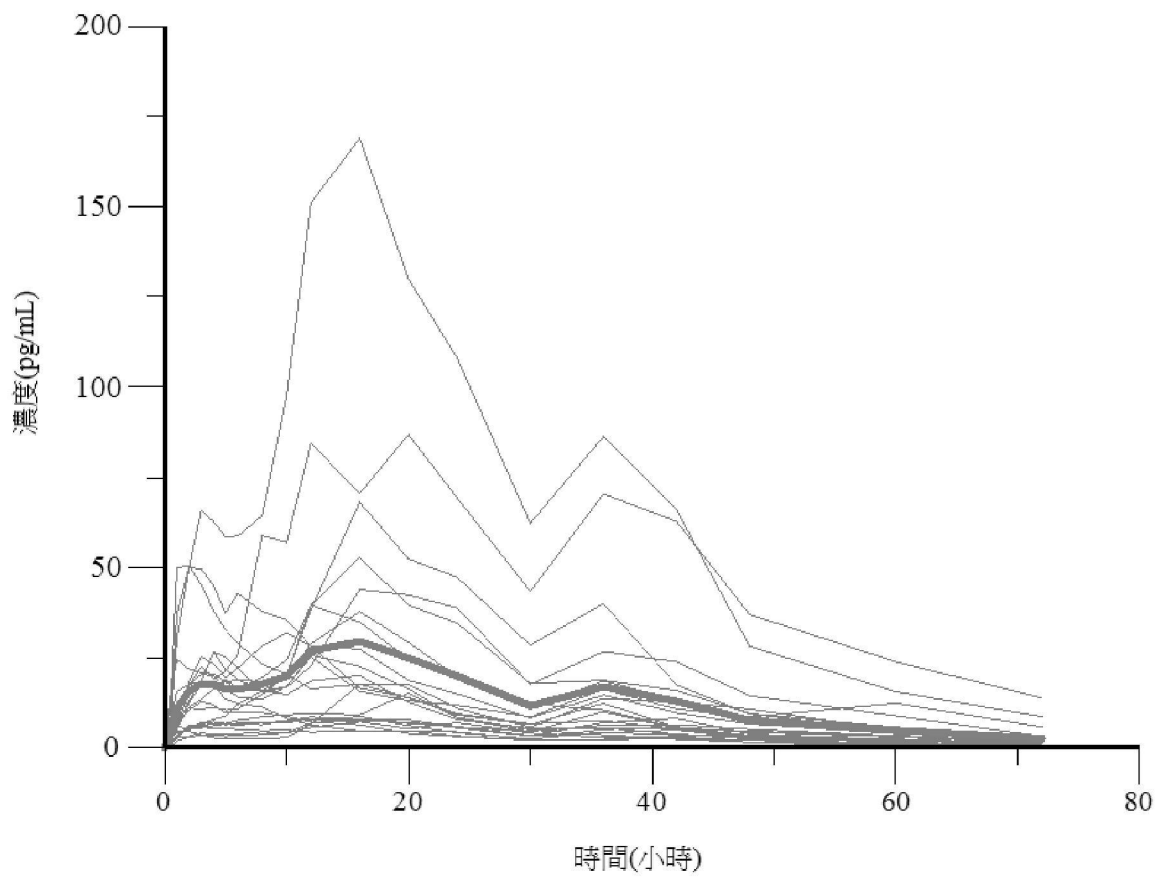


【圖 8】



【圖 9】

治療C (HS檢驗)



【圖 10】