



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113230399 A

(43) 申请公布日 2021.08.10

(21) 申请号 202110508239.X

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2014.10.14

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

61/891175 2013.10.15 US

61/970126 2014.03.25 US

(62) 分案原申请数据

201480056549.0 2014.10.14

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 R·范德默维 C·沃德 U·马丁

L·罗斯科斯 王冰

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 李唐

权利要求书1页 说明书36页

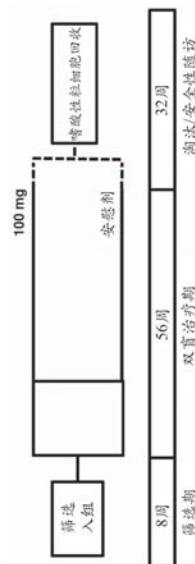
序列表8页 附图12页

(54) 发明名称

用于使用贝那利珠单抗治疗慢性阻塞性肺疾病的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于使用贝那利珠单抗治疗慢性阻塞性肺疾病的方法。在此提供了治疗患者中慢性阻塞性肺疾病(COPD)的方法,这些方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。



1. 一种治疗人COPD患者中慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的方法, 该方法包括向该患者给予100mg剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。
2. 一种降低COPD恶化率的方法, 该方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段, 其中该患者在该给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。
3. 一种降低COPD恶化率的方法, 该方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段, 其中该患者患有如通过慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (GOLD) 所定义的严重或非常严重的COPD。
4. 一种增加人COPD患者中每秒用力呼气量 (FEV_1) 的方法, 该方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。
5. 一种增加人COPD患者中用力肺活量 (FVC) 的方法, 该方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。
6. 一种改善人COPD患者中评估COPD症状的COPD问卷分数的方法, 该方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。
7. 如权利要求2-6中任一项所述的方法, 其中以100mg的剂量给予该贝那利珠单抗或抗原结合片段。
8. 如权利要求1和3-7中任一项所述的方法, 其中该患者在该给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。
9. 如权利要求2或8所述的方法, 其中该患者在该给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。
10. 如权利要求2或9所述的方法, 其中该患者在该给予前具有至少400个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。

用于使用贝那利珠单抗治疗慢性阻塞性肺疾病的方法

本申请是申请日为2014年10月14日的中国专利申请201480056549.0“用于使用贝那利珠单抗治疗慢性阻塞性肺疾病的方法”的分案申请。

背景技术

[0001] 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是导致世界上发病率和死亡率的主要原因。与其他慢性疾病相比, COPD 日益普遍并且到2020年预计为世界上导致死亡和残疾的第三大原因。社会用于治疗COPD的成本是较高的, 占欧盟总卫生保健预算的约3.4%。在美国, 估计COPD的直接成本和间接成本为大于300亿美元。

[0002] 如通过痰液诱导或气管肺泡灌洗所测量, 约30%的患有COPD的患者在气道中具有升高水平的嗜酸性粒细胞。在COPD中, 对口服和吸入的皮质类固醇 (ICS) 的反应与气道嗜酸性粒细胞炎症的感染度相关, 并且已证实大于3%的痰液嗜酸性粒细胞增多计数是对COPD中的类固醇有反应的良好预测因子。其中用皮质类固醇增加治疗的策略被用来控制COPD中的大于3%的痰液嗜酸性粒细胞增多, 这使得当患者逐步增加口服皮质类固醇治疗时需要住院的严重COPD恶化的频率降低。对于COPD的急性恶化 (AECOPD) 的标准治疗包括使用全身性皮质类固醇来治疗炎症, 这些皮质类固醇与住院时间减少和加速恢复相关联。皮质类固醇是造成嗜酸性粒细胞早期凋亡的主要原因, 并且通常使得嗜酸性粒细胞增多减少。遗憾的是, 长期使用皮质类固醇的治疗与明显的副作用诸如下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制和骨质疏松症相关联, 并且在所有嗜酸性粒细胞COPD患者中皮质类固醇不能避免恶化。

[0003] 已显示具有增加的痰液嗜酸性粒细胞计数的COPD患者在每秒用力呼气量 (FEV_1) 和生活品质评分方面具有显著的改善, 这些生活品质评分与减少的痰液嗜酸性粒细胞计数和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (ECP) 水平相关联。因此, 确切地以COPD中的嗜酸性粒细胞为目标的治疗可能具有有益作用。

[0004] 贝那利珠单抗是特异性结合到人白介素-5受体 α (IL-5R α) 的 α 链上的人源化、无岩藻糖基化的单克隆抗体 (mAb), 该抗体在嗜酸性粒细胞上表达。它通过抗体依赖性细胞毒性来诱导这些细胞凋亡。

[0005] 因此, 鉴于在不具有皮质类固醇诱导的副作用的情况下治疗COPD的高度未满足的需要, 并且鉴于一些患有COPD的患者具有嗜酸性粒细胞组分的事实, 检测了贝那利珠单抗对成人受试者中的COPD的影响。

发明内容

[0006] 在此提供了治疗人COPD患者中慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的方法。

[0007] 在某些方面, 治疗COPD的方法包括向COPD患者给予100mg剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面, 降低COPD恶化率的方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段, 其中该患者在给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面, 降低COPD恶化率的方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段, 其中该患者患有如通过慢性阻塞性肺疾病全球倡议

(GOLD) 所定义的严重或非常严重的COPD。在某些方面,增加人COPD患者中每秒用力呼气量(FEV_1)的方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,增加人COPD患者中用力肺活量(FVC)的方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,改善人COPD患者中评估COPD症状的COPD问卷分数的方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

[0008] 在某些方面,以100mg的剂量给予该贝那利珠单抗或抗原结合片段。在某些方面,以30mg的剂量给予该贝那利珠单抗或抗原结合片段。在某些方面,以10mg的剂量给予该贝那利珠单抗或抗原结合片段。

[0009] 在某些方面,该患者在给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,该患者在给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,该患者在给予前具有至少400个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。

[0010] 在某些方面,该患者在给予前具有小于150个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,该患者在给予前具有小于300个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,该患者在给予前具有150-300个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,该患者在给予前具有300-450个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,该患者在给予前具有大于400个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,该患者在给予前具有大于450个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。

[0011] 在某些方面,该患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD。在某些方面,该患者患有如通过GOLD所定义的非常严重的COPD。

[0012] 在某些方面,该给予降低了COPD的恶化率。在某些方面,该恶化率降低至少30%。在某些方面,该恶化率降低约34%。在某些方面,该恶化率降低至少40%。在某些方面,该恶化率降低约47%。在某些方面,该恶化率降低至少50%。在某些方面,该恶化率降低约57%。在某些方面,该恶化率在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内降低。

[0013] 在某些方面,该给予增加了患者的 FEV_1 。在某些方面,增加的 FEV_1 是支气管扩张剂前 FEV_1 。在某些方面,该支气管扩张剂前 FEV_1 增加至少10%。在某些方面,该支气管扩张剂前 FEV_1 增加约12%。在某些方面,增加的 FEV_1 是支气管扩张剂后 FEV_1 。在某些方面,该支气管扩张剂后 FEV_1 增加至少5%。在某些方面,该支气管扩张剂后 FEV_1 增加约7%。在某些方面,该支气管扩张剂前 FEV_1 和该支气管扩张剂后 FEV_1 增加。在某些方面,该 FEV_1 在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内增加。

[0014] 在某些方面,该给予增加了患者的FVC。在某些方面,增加的FVC是支气管扩张剂前FVC。在某些方面,增加的FVC是支气管扩张剂后FVC。在某些方面,该支气管扩张剂前FVC和该支气管扩张剂后FVC增加。在某些方面,该FVC增加至少3%。在某些方面,该FVC在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内增加。

[0015] 在某些方面,该给予改善了评估COPD症状的COPD问卷分数。在某些方面,该COPD问卷是COPD特定的圣乔治呼吸问卷(SGRQ-C)。在某些方面,该患者的SGRQ-C(症状)分数降低至少9。在某些方面,该评估COPD症状的COPD问卷分数在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内改善。

[0016] 在某些方面,该患者具有恶化史。在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前的那年中,该恶化史包括至少一次恶化。

[0017] 在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该患者具有 FEV_1 < 所预测的80%。

[0018] 在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该患者具有 FEV_1 /用力肺活量(FVC) < 0.70。

[0019] 在某些方面,该患者使用皮质类固醇、长效 β_2 激动剂和噻托铵。

[0020] 在某些方面,给予至少两个剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,在第0天给予第一剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,并且在4周时给予第二剂量。在某些方面,在先前剂量之后以8周的间隔给予至少一种剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,使用至少一个四周给药间隔并且然后使用至少一个八周给药间隔来给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,使用三个四周给药间隔并且然后以八周给药间隔来给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

[0021] 在某些方面,该给予是皮下给予。

[0022] 在某些方面,治疗人COPD患者中的COPD的方法包括向该患者给予100mg剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者在给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,该患者在给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,该患者在给予前具有至少400个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,使用至少一个四周给药间隔并且然后使用至少一个八周给药间隔来给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予降低了慢性阻塞性肺疾病(COPD)的恶化率,增加了患者的 FEV_1 ,改善了评估COPD症状的COPD问卷分数,或其组合。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予降低了慢性阻塞性肺疾病(COPD)的恶化率,增加了患者的 FEV_1 ,并且改善了评估COPD症状的COPD问卷分数。

[0023] 在某些方面,降低COPD恶化率的方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者在给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数,并且其中该恶化率降低至少30%。在某些方面,该恶化率降低约34%。

[0024] 在某些方面,降低COPD恶化率的方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者在给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数,并且其中该恶化率降低至少50%。在某些方面,该恶化率降低约57%。

[0025] 在某些方面,降低COPD恶化率的方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD,并且其中该恶化率降低至少40%。在某些方面,该恶化率降低约47%。

[0026] 在某些方面,增加人COPD患者中 FEV_1 的方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者在给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,增加人COPD患者中 FEV_1 的方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者使用皮质类固醇、长效 β_2 激动剂和噻托铵。在某些方面,该支气管扩张剂前 FEV_1 增加。在某些方面,该支气管扩张剂前 FEV_1 增加至少15%。在某些方面,该支气管扩张剂后 FEV_1 增加。在某些方面,该支气管扩张剂后 FEV_1 增加至少10%。

在某些方面,该支气管扩张剂前FEV₁增加并且该支气管扩张剂后FEV₁增加。在某些方面,该支气管扩张剂前FEV₁增加至少15%并且该支气管扩张剂后FEV₁增加至少10%。

[0027] 在某些方面,增加人COPD患者中FEV₁的方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD。在某些方面,该支气管扩张剂前FEV₁增加。在某些方面,该支气管扩张剂前FEV₁增加至少20%。在某些方面,该支气管扩张剂后FEV₁增加。在某些方面,该支气管扩张剂后FEV₁增加至少15%。在某些方面,该支气管扩张剂前FEV₁增加并且该支气管扩张剂后FEV₁增加。在某些方面,该支气管扩张剂前FEV₁增加至少20%并且该支气管扩张剂后FEV₁增加至少15%。

[0028] 在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予降低了年COPD恶化率。

[0029] 在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予改善了特定的圣乔治呼吸问卷(SGRQ)分数。

[0030] 在某些方面,治疗COPD的方法包括向COPD患者给予30mg剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,治疗COPD的方法包括向COPD患者给予10mg剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,该给予降低了年COPD恶化率。

[0031] 在某些方面,降低COPD年恶化率的方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

[0032] 在某些方面,COPD患者在给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,COPD患者在给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,COPD患者在给予前具有小于150个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,COPD患者在给予前具有小于300个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,COPD患者在给予前具有150-300个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,COPD患者在给予前具有300-450个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,COPD患者在给予前具有至少400个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,COPD患者在给予前具有至少450个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。

[0033] 在某些方面,COPD患者使用吸入性皮质类固醇(ICS)和长效 β 激动剂(LABA)。在某些方面,COPD患者使用LABA和长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)。在某些方面,COPD患者使用ICS/LABA/LAMA。

[0034] 在某些方面,COPD患者在给予前具有FEV₁<50%的预测正常值。在某些方面,COPD患者在给予前的那年中具有至少1次COPD恶化史。在某些方面,COPD患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD。

[0035] 在某些方面,给予至少两个剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,在第0天给予第一剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,并且在4周时给予第二剂量。在某些方面,在先前剂量之后以8周的间隔给予至少一种剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,使用至少一个四周给药间隔并且然后使用至少一个八周给药间隔来给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在某些方面,使用三个四周给药间隔并且然后以八周给药间隔来给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

[0036] 在某些方面,给予是皮下给予。

[0037] 在所提供的方法的某些方面中,抗体或其抗原结合片段的给予产生如实例1-4中

所示的COPD治疗。

附图说明

[0038] 图1示出实例1和实例2中所描述的研究流程图。

[0039] 图2示出意向治疗 (ITT) 群体和不同亚组中的COPD恶化率降低。

[0040] 图3示出在符合方案群体 (PPP) 中, 随时间推移所预测的支气管扩张剂前FEV₁的自基线的变化。

[0041] 图4示出在第393天, 在整个ITT群体和不同亚组中的支气管扩张剂前FEV₁ (L) 的自基线的变化。

[0042] 图5示出在第393天, 在整个ITT群体和不同亚组中的支气管扩张剂后FEV₁ (L) 的自基线的变化。

[0043] 图6示出在整个ITT群体和不同亚组中的COPD特定的圣乔治呼吸问卷 (SGRQ-C) 总分的自基线的变化。

[0044] 图7示出在整个ITT群体和不同亚组中的SGRQ-C症状分数的自基线的变化。

[0045] 图8示出在安全性群体中随时间推移的外周嗜酸性粒细胞计数。

[0046] 图9示出在安全性群体中随时间推移的痰液嗜酸性粒细胞计数。

[0047] 图10示出在安全性群体中随时间推移的嗜碱性粒细胞计数。

[0048] 图11示出实例3中所描述的双剂量研究流程图。

[0049] 图12示出实例3中所描述的三剂量研究流程图。

详细说明

[0050] 应该注意的是, 术语“一个 (a)”或“一种 (an)”实体是指一个或多个该实体; 例如, “一种抗IL-5 α 抗体”被理解为表示一种或多种抗IL-5 α 抗体。因此, 术语“一个” (或“一种”)、 “一个或多个 (一种或多种)”、以及“至少一个 (至少一种)”在此可以互换地使用。

[0051] 在此提供了用于治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的方法。所提供的方法包括给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

[0052] 用于在此提供的方法中的关于贝那利珠单抗 (或其片段) 的信息可以例如发现于美国专利申请公开号US 2010/0291073 A1, 该参考文件的披露内容通过引用以其全文结合在此。用于在此提供的方法中的贝那利珠单抗及其抗原结合片段包括重链和轻链或重链可变区和轻链可变区。在另一个方面中, 用于在此提供的方法中的贝那利珠单抗或其抗原结合片段包括SEQ ID NO:1-4的氨基酸序列中的任何一种。在一个特定方面, 用于在此提供的方法中的贝那利珠单抗或其抗原结合片段包括包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链可变区。在一个特定方面, 用于在此提供的方法中的贝那利珠单抗或其抗原结合片段包括包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链和包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链。在一个特定方面, 用于在此提供的方法中的贝那利珠单抗或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区, 其中该重链可变区包括卡巴特 (Kabat) 所定义的SEQ ID NO:7-9的CDR1、CDR2、和CDR3序列, 并且其中该轻链可变区包括卡巴特所定义的SEQ ID NO:10-12的CDR1、CDR2、和CDR3序列。本领域普通技术人员将很容易就能鉴别乔西亚 (Chothia) 所定义的、艾伯姆 (Abm) 所定义的或其他CDR。在一个特定方面, 用于在此提供的方法中的贝那利珠单抗或其抗原结合片段包括如在U.S. 6,018,032中所披

露的KM1259抗体的可变重链和可变轻链CDR序列,该参考文件通过引用以其全文结合在此。

[0053] COPD的急性恶化(AECOPD)是患者的病状从稳定状态持续加重并且超过正常的每日变化,这在发作时是急性的并且需要在患有潜在COPD的患者中变化常规药物治疗。

[0054] 在某些方面,向送到医师办公室或急诊室(ED)的患有COPD的患者给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段。鉴于贝那利珠单抗能够减少或耗尽嗜酸性粒细胞计数持续长达12周或更长时间(参见US 2010/0291073),可以仅一次或不频繁地给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段,而仍为患者提供益处。在另外的方面中,该患者被给予另外的后继剂量。取决于患者的年龄、重量、配合医师指令的能力、临床评估、嗜酸性粒细胞计数(血液或痰液嗜酸性粒细胞或嗜酸性粒细胞阳离子蛋白质(ECP)测量值)或其他因素(包括主治医师的判断),可以按不同时间间隔来给予后续剂量。剂量之间的间隔可以是每4周、每5周、每6周、每8周、每10周、每12周或更长的间隔。在某些方面,剂量之间的间隔可以是每4周或每8周。在某些方面,剂量之间的间隔可以是每4周和每8周。在某些方面,使用三个四周给药间隔(即,在第0天、第4周和第8周)并且然后使用八周给药间隔(即,在第16周、第24周、第32周等)给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

[0055] 在某些方面,在患者呈现出急性恶化(例如,轻度、中度和重度恶化)后不久,向COPD患者给予单个剂量或第一剂量。例如,可以在送到诊所或前往就诊的过程中,或在非常重度恶化的情况下,在急性恶化的1、2、3、4、5、6、7或更多天,例如7天内,给予单个或第一剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,使患者的症状在给予贝那利珠单抗之前即稳定。

[0056] 在一些实施例中,向患者给予至少两个剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。在一些实施例中,向患者给予至少三个剂量、至少四个剂量、至少五个剂量、至少六个剂量、或至少七个剂量。在一些实施例中,在四周的过程中、在八周的过程中、在十二周的过程中、在二十四周的过程中、在四十八周的过程中或在一年或更长时间的过程中给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

[0057] 待向患者给予的贝那利珠单抗或其抗原结合片段的量可以取决于不同参数,诸如患者的年龄、重量、临床评估、嗜酸性粒细胞计数(血液或痰液嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白质(ECP)测量值或来源于嗜酸性粒细胞的神经毒素(EDN)测量值)、和其他因素(包括主治医师的判断)。在某些方面,给药或给药间隔不取决于嗜酸性粒细胞水平。

[0058] 在某些方面,给予该患者一个或多个剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该剂量是约100mg。在某些方面,给予该患者一个或多个剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该剂量是约30mg。在某些方面,给予该患者一个或多个剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该剂量是约10mg。

[0059] 在某些方面,根据在此提供的方法,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予是通过胃肠外给予。例如,贝那利珠单抗或其抗原结合片段可以通过静脉内输注或通过皮下注射给予。在某些实施例中,贝那利珠单抗或其抗原结合片段可以通过皮下注射给予。

[0060] 在某些方面,根据在此提供的方法,贝那利珠单抗或其抗原结合片段与另外的疗法组合或一起给予。此类疗法包括但不限于皮质类固醇疗法(包括吸入性皮质类固醇(ICS)、长效 β 激动剂(LABA,包括长效 β_2 激动剂)、噻托铵、或其他标准疗法。在某些方面,根据在此提供的方法,贝那利珠单抗或其抗原结合片段与ICS和LABA、与LABA和LAMA、或与ICS、LABA和LAMA组合或一起给予。

[0061] 在某些例子中,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予减少了COPD恶化,这些COPD恶化包括例如通过恶化率、年恶化率、第一次恶化时间、和/或与前往急诊室或住院相关联的年COPD恶化率所测量的那些。

[0062] 在此提供的方法可以降低COPD患者中的恶化率。在某些方面,使用在此提供的方法,即,与根据患者病史所预期的恶化次数相比,与患者的可比群体中所预期的恶化平均数相比,或与在相同时间周期用安慰剂所治疗的可比群体相比,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予降低了患者所经历的恶化次数。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予减少了COPD患者中的恶化次数,其中在给予前这些患者具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μL 的嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予减少了COPD患者中的恶化次数,其中在给予前这些患者具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μL 的嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予减少了COPD患者中的恶化次数,其中在给予前这些患者具有至少400个嗜酸性粒细胞/ μL 的嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予减少了COPD患者中的恶化次数,其中这些患者患有如通过慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)(用于诊断、控制和预防慢性阻塞性肺疾病的全球性策略)(2009年更新)所定义的严重COPD。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予减少了COPD患者中的恶化次数,其中这些患者患有如通过GOLD所定义的非常严重的COPD。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予减少了COPD患者中的恶化次数,其中这些患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予减少了COPD患者中的恶化次数,这些患者正接受皮质类固醇(例如,吸入性皮质类固醇(ICS))、长效 β -激动剂(LABA)(例如,长效 β_2 -激动剂)以及噻托铵。

[0063] 在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予使恶化减少至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、或至少约55%。在一些实施例中,恶化减少约34%、约47%、或约57%。这些恶化可以例如在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内减少。

[0064] 在某些方面,使用在此提供的方法,即,给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段在4周内、在8周内、在12周内、在16周内、在20周内、在24周内、在28周内、在32周内、在36周内、在40周内、在44周内、在48周内、或在52周内降低恶化率。

[0065] 在此提供的方法可以使COPD患者中的恶化率降低例如至少30%或约34%,其中这些患者在给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μL 的嗜酸性粒细胞计数。

[0066] 在此提供的方法还可以使COPD患者中的恶化率降低例如至少50%或约57%,其中这些患者在给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μL 的嗜酸性粒细胞计数。

[0067] 在此提供的方法还可以使COPD患者中的恶化率降低例如至少40%或约47%,其中这些患者患有严重或非常严重的COPD(如通过GOLD所定义)。

[0068] 在此提供的方法可以降低COPD患者中的“年恶化率”。在评估“年COPD恶化率”中,COPD恶化被定义为需要以下治疗的症状性COPD加重:

a. 使用全身性皮质类固醇持续至少3天(单次贮存注射剂量的皮质类固醇被认为等同于3天疗程的全身性皮质类固醇);和/或

b. 使用抗生素;和/或

c. 由于COPD住院治疗。

[0069] 在此提供的方法可以在第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之后,与在第一次给予安慰剂之后相比减少第一次COPD恶化的时间。

[0070] 在一些例子中,与在使用安慰剂治疗之后的COPD恶化的可能性相比,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予降低了COPD恶化的可能性(例如,在第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的52周内)。

[0071] 在一些例子中,与安慰剂的给予相比,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予降低了与急诊室或住院相关联的年COPD恶化率。

[0072] 在某些例子中,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予改善了COPD患者中的肺功能,例如通过每秒用力呼气量(FEV_1)或用力肺活量所测量。

[0073] 在此提供的方法可以增加COPD患者中的每秒用力呼气量(FEV_1)。可以基于庞大患者群体的所预期的 FEV_1 ,基于对照群体中所测量的 FEV_1 ,或基于在给予前单个患者的 FEV_1 来测量增加。在某些方面,与患者的基线 FEV_1 相比,使用在此提供的方法,即,给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段可以增加 FEV_1 。在一些实施例中,增加的 FEV_1 是支气管扩张剂前 FEV_1 。在一些实施例中,增加的 FEV_1 是支气管扩张剂后 FEV_1 。在一些实施例中,增加的 FEV_1 是支气管扩张剂前 FEV_1 和支气管扩张剂后 FEV_1 。 FEV_1 (例如,支气管扩张剂前和/或支气管扩张剂后 FEV_1)可以例如在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内增加。

[0074] 在此所使用的“支气管扩张剂”是指使肺的支气管和细支气管或气道变宽或扩大、减小呼吸气道中的阻力和/或通过使支气管平滑肌松弛而使呼吸变得容易的任何药物。例如,支气管扩张剂包括短效和长效的 β_2 -激动剂诸如沙丁胺醇/柳丁氨醇(salbutamol)和通常用来治疗哮喘的其他药物。

[0075] 在某些方面,在此提供的方法可以使 FEV_1 增加至少5%或至少10%。在某些方面,在此提供的方法可以使 FEV_1 增加约12%。在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂前 FEV_1 增加至少5%或至少10%。在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂前 FEV_1 增加约12%。

[0076] 在某些方面,在此提供的方法可以使 FEV_1 增加至少5%。在某些方面,在此提供的方法可以使 FEV_1 增加约7%。在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂后 FEV_1 增加至少5%。在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂后 FEV_1 增加约7%。

[0077] 在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂前和支气管扩张剂后 FEV_1 增加至少5%。在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂前 FEV_1 增加至少10%并且使支气管扩张剂后 FEV_1 增加至少5%。在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂前 FEV_1 增加约12%并且使支气管扩张剂后 FEV_1 增加约7%。

[0078] 如在此所提供,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予还可以增加COPD患者中的预测的 FEV_1 百分比,例如支气管扩张剂前和/或支气管扩张剂后。通过举例,预测的 FEV_1 百分比可以增加约3.0、约3.5、约4.0、或约4.5。

[0079] 在此提供的方法可以增加COPD患者中的 FEV_1 ,其中这些患者具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数,或增加接受皮质类固醇(例如,吸入性皮质类固醇(ICS))、长效 β -激动剂(LABA)(例如,长效 β_2 -激动剂)和噻托铵的患者中的 FEV_1 。在某些方面,在此提供的方法可以使此类患者中的 FEV_1 增加至少10%或至少15%。在某些方面,在此

提供的方法可以使此类患者中的支气管扩张剂前FEV₁增加至少10%或至少15%。在某些方面,在此提供的方法可以使此类患者中的支气管扩张剂后FEV₁增加约10%。在某些方面,在此提供的方法可以使此类患者中的支气管扩张剂前FEV₁和支气管扩张剂后FEV₁增加至少10%。在某些方面,在此提供的方法可以使此类患者中的支气管扩张剂前FEV₁增加至少15%并且使此类患者中的支气管扩张剂后FEV₁增加至少10%。

[0080] 在此提供的方法可以增加COPD患者中的FEV₁,其中这些患者具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数或这些患者患有如通过慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)所定义的严重或非常严重的COPD。在某些方面,在此提供的方法可以使此类患者中的FEV₁增加至少15%或至少20%。在某些方面,在此提供的方法可以使此类患者中的支气管扩张剂前FEV₁增加至少15%或至少20%。在某些方面,在此提供的方法可以使此类患者中的支气管扩张剂后FEV₁增加约15%。在某些方面,在此提供的方法可以使此类患者中的支气管扩张剂前FEV₁和支气管扩张剂后FEV₁增加至少15%。在某些方面,在此提供的方法可以使此类患者中的支气管扩张剂前FEV₁增加至少20%并且使此类患者中的支气管扩张剂后FEV₁增加至少15%。

[0081] 在某些方面,使用在此提供的方法,即,给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段在4周内、在8周内、在12周内、在16周内、在20周内、在24周内、在28周内、在32周内、在36周内、在40周内、在44周内、在48周内、在52周内、或在56周或更长时间内增加FEV₁。在某些方面,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予在第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的52周内改善FEV₁。经56周,使用在此提供的方法可以使FEV₁增加至少0.05L、至少0.1L、至少0.13L、至少0.15L、至少0.20L、至少0.21L、至少0.22L、至少0.23L、至少0.24L、或至少0.25L、至少0.30L、至少0.35L、至少0.40L、至少0.45L、或至少0.50L。

[0082] 在此提供的方法可以增加COPD患者中的用力肺活量(FVC)。可以基于庞大患者群体的所预期的FVC,基于对照群体中所测量的FVC,或基于在给予前单个患者的FVC来测量增加。在某些方面,与患者的基线FVC相比,使用在此提供的方法,即,给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段可以增加FVC。在一些实施例中,增加的FVC是支气管扩张剂前FVC。在一些实施例中,增加的FVC是支气管扩张剂后FVC。在一些实施例中,增加的FVC是支气管扩张剂前FVC和支气管扩张剂后FVC。FVC(例如,支气管扩张剂前和/或支气管扩张剂后FVC)可以例如在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内减少。

[0083] 在某些方面,在此提供的方法可以使FVC增加至少3%。在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂前FVC增加至少2%、至少3%、至少5%或至少10%。在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂后FVC增加至少2%、至少3%、至少5%或至少10%。在某些方面,在此提供的方法可以使支气管扩张剂前和支气管扩张剂后FVC增加至少2%、至少3%、至少5%或至少10%。在某些方面,使用在此提供的方法,即,给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段在4周内、在8周内、在12周内、在16周内、在20周内、在24周内、在28周内、在32周内、在36周内、在40周内、在44周内、在48周内、在52周内、或在56周或更长时间内增加FVC。

[0084] 在某些例子中,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予改善了COPD患者中的呼吸症状,例如通过基础/短暂呼吸困难指数(BDI/TDI)和/或慢性肺疾病恶化工具-呼吸症状(E-RS)所测量。

[0085] 还在此提供了用于改善如通过基础/短暂呼吸困难指数(TDI)所测量的呼吸症状

的方法。例如，贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予可以使COPD患者的BDI分数改善（增加）至少1、至少2、或至少3和/或产生阳性TDI分数。BDI/TDI分数可以例如在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内改善。

[0086] 在某些方面，使用在此提供的方法，即，给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段在4周内、在8周内、在12周内、在16周内、在20周内、在24周内、在28周内、在32周内、在36周内、在40周内、在44周内、在48周内、在52周内、或在56周或更长时间内改善BDI/TDI分数。

[0087] 还在此提供了用于改善如通过慢性肺疾病恶化工具-呼吸症状(E-RS)所测量的呼吸症状的方法。例如，贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予可以使COPD患者的E-RS分数改善（降低）至少3、至少4、至少6、至少7、至少8、至少9、或至少10。E-RS分数可以例如在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内改善。

[0088] 在某些方面，使用在此提供的方法，即，给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段在4周内、在8周内、在12周内、在16周内、在20周内、在24周内、在28周内、在32周内、在36周内、在40周内、在44周内、在48周内、在52周内、或在56周或更长时间内改善E-RS分数。

[0089] 在某些例子中，贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予改善了COPD患者中的健康状况和/或健康相关的生活品质，例如通过圣乔治呼吸问卷(SGRQ)、COPD特定的圣乔治呼吸问卷(SGRQ-C)、和/或COPD评估工具(CAT)所测量。

[0090] 在此提供了用于改善例如使用COPD问卷诸如圣乔治呼吸问卷(SGRQ)所评估的COPD症状的方法。例如，贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予可以使患者的SGRQ分数改善至少3、至少4、至少6、至少7、至少8、至少9、或至少10。SGRQ分数可以例如在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内改善。

[0091] 在某些方面，使用在此提供的方法，即，给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段在4周内、在8周内、在12周内、在16周内、在20周内、在24周内、在28周内、在32周内、在36周内、在40周内、在44周内、在48周内、在52周内、或在56周或更长时间内改善SGRQ分数。在某些方面，贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予在第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的52周内改善SGRQ分数。

[0092] 还在此提供了用于改善例如使用COPD问卷诸如COPD特定的圣乔治呼吸问卷(SGRQ-C)所评估的COPD症状的方法。例如，贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予可以使COPD患者的SGRQ-C(症状)分数改善至少3、至少4、至少6、至少7、至少8、至少9、或至少10。SGRQ-C(症状)分数可以例如在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内改善。

[0093] 在某些方面，使用在此提供的方法，即，给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段在4周内、在8周内、在12周内、在16周内、在20周内、在24周内、在28周内、在32周内、在36周内、在40周内、在44周内、在48周内、在52周内、或在56周或更长时间内改善SGRQ-C(症状)分数。

[0094] 还在此提供了用于改善例如使用COPD评估工具(CAT)所评估的COPD症状的方法。例如，贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予可以使COPD患者的CAT分数改善（降低）至少3、至少4、至少6、至少7、至少8、至少9、或至少10。CAT分数可以例如在从第一次给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内改善（降低）。

[0095] 在某些方面，使用在此提供的方法，即，给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段在4周内、在8周内、在12周内、在16周内、在20周内、在24周内、在28周内、在32周内、在36周内、

在40周内、在44周内、在48周内、在52周内、或在56周或更长时间内改善(降低)CAT分数。

[0096] 在某些方面,使用在此提供的方法,即,给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段减少了夜间唤醒。

[0097] 在某些方面,使用在此提供的方法,即,给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段减少了急救药物的使用。

[0098] 在某些方面,使用在此提供的方法,即,给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段降低了EXACT-PRO定义的事件的严重性、频率和/或持续时间。

[0099] 在某些方面,使用在此提供的方法,即,给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段减少了COPD特定的资源利用。例如,贝那利珠单抗或其抗原结合片段的给予可以减少计划外的随访医师、计划外的打电话给医师、和/或使用其他COPD药物。

[0100] 在某些方面,使用在此提供的方法,即,向COPD患者给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段增加了每秒用力呼气量(FEV_1),增加了用力肺活量(FVC),降低了COPD恶化率,和/或改善了COPD问卷分数(例如,COPD控制问卷)。

[0101] 在某些方面,使用在此提供的方法,即,向COPD患者给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段降低了年COPD恶化率,改善了SGRQ分数,并且增加了 FEV_1 (例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的COPD患者中)。

[0102] 在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,对该COPD患者开处方或该COPD患者已经在使用皮质类固醇(例如,吸入性皮质类固醇(ICS))、长效 β -激动剂(LABA,例如,长效 β_2 -激动剂)和噻托铵。在某些方面,该COPD患者使用皮质类固醇(例如,ICS)、LABA(例如,长效 β_2 -激动剂)、噻托铵、以及贝那利珠单抗或其抗原结合片段来治疗。在某些方面,该COPD患者使用ICS和LABA来治疗。在某些方面,该COPD患者使用LABA和长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)来治疗。在某些方面,该COPD患者使用ICS和LABA或使用LABA和LAMA来治疗。在某些方面,该COPD患者使用ICS、LABA和LAMA来治疗。

[0103] 在此提供的方法的某些方面中,该患者具有COPD恶化史。在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前的那年中,该恶化史包括至少一次恶化。在某些方面,该患者在给予前具有小于80%预测值的用力呼气量(FEV_1)。在某些方面,该患者在给予前具有小于0.70的 FEV_1/FVC 。

[0104] 在某些方面,例如,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该COPD患者具有特定的血液嗜酸性粒细胞计数。例如,可以使用具有细胞分化的全血计数(CBC)来测量血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该COPD患者具有至少200个细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该COPD患者具有至少300个细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该患者具有小于150个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该患者具有小于300个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该患者具有150-300个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该患者具有300-450个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该患者具有大于400个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。在某些

方面,在给予贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该患者具有大于450个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。

[0105] 在某些方面,该COPD患者患有如通过慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)所定义的严重COPD,即GOLD III。在某些方面,该COPD患者患有如通过GOLD所定义的非常严重的COPD,即GOLD IV。在某些方面,该COPD患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD,即GOLD III或IV。

具体实施方式

1.一种治疗人COPD患者中慢性阻塞性肺疾病(COPD)的方法,该方法包括向该患者给予100mg剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

2.一种降低COPD恶化率的方法,该方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者在该给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。

3.一种降低COPD恶化率的方法,该方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者患有如通过慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)所定义的严重或非常严重的COPD。

4.一种增加人COPD患者中每秒用力呼气量(FEV₁)的方法,该方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

5.一种增加人COPD患者中用力肺活量(FVC)的方法,该方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

6.一种改善人COPD患者中评估COPD症状的COPD问卷分数的方法,该方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

7.如实施方案2-6中任一项所述的方法,其中以100mg的剂量给予该贝那利珠单抗或抗原结合片段。

8.如实施方案1和3-7中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。

9.如实施方案2或8所述的方法,其中该患者在该给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。

10.如实施方案2或9所述的方法,其中该患者在该给予前具有至少400个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。

11.如实施方案1、2和4-10中任一项所述的方法,其中该患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD。

12.如实施方案3或11所述的方法,其中该患者患有如通过GOLD所定义的非常严重的COPD。

13.如实施方案1和4-12中任一项所述的方法,其中该给予降低了该COPD恶化率。

14.如实施方案2、3、7、9、11、12和13中任一项所述的方法,其中该恶化率降低至少30%。

15.如实施方案14所述的方法,其中该恶化率降低约34%。

16.如实施方案14所述的方法,其中该恶化率降低至少40%。

17. 如实施方案16所述的方法,其中该恶化率降低约47%。
18. 如实施方案16所述的方法,其中该恶化率降低至少50%。
19. 如实施方案18所述的方法,其中该恶化率降低约57%。
20. 如实施方案2、3、7-19中任一项所述的方法,其中该恶化率在从第一次给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内降低。
21. 如实施方案1-3和5-20中任一项所述的方法,其中该给予增加了该患者的FEV₁。
22. 如实施方案4或21所述的方法,其中该增加的FEV₁是支气管扩张剂前FEV₁。
23. 如实施方案22所述的方法,其中该支气管扩张剂前FEV₁增加至少10%。
24. 如实施方案23所述的方法,其中该支气管扩张剂前FEV₁增加约12%。
25. 如实施方案4或21所述的方法,其中该增加的FEV₁是支气管扩张剂后FEV₁。
26. 如实施方案25所述的方法,其中该支气管扩张剂后FEV₁增加至少5%。
27. 如实施方案26所述的方法,其中该支气管扩张剂后FEV₁增加约7%。
28. 如实施方案4和21-26中任一项所述的方法,其中该支气管扩张剂前FEV₁和该支气管扩张剂后FEV₁增加。
29. 如实施方案4和21-28中任一项所述的方法,其中该FEV₁在从第一次给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内增加。
30. 如实施方案1-4和6-29中任一项所述的方法,其中该给予增加了该患者的FVC。
31. 如实施方案5或30所述的方法,其中该增加的FVC是支气管扩张剂前FVC。
32. 如实施方案5或30所述的方法,其中该增加的FVC是支气管扩张剂后FVC。
33. 如实施方案5和30-32中任一项所述的方法,其中该支气管扩张剂前FVC和该支气管扩张剂后FVC增加。
34. 如实施方案5或30-33中任一项所述的方法,其中该FVC增加至少3%。
35. 如实施方案5和30-34中任一项所述的方法,其中该FVC在从第一次给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内增加。
36. 如实施方案1-5和7-35中任一项所述的方法,其中该给予改善了评估COPD症状的COPD问卷分数。
37. 如实施方案6或36所述的方法,其中该COPD问卷是COPD特定的圣乔治呼吸问卷(SGRQ-C)。
38. 如实施方案6、36或37所述的方法,其中该患者的SGRQ-C(症状)分数降低至少9。
39. 如实施方案5和36-38中任一项所述的方法,其中该评估COPD症状的COPD问卷分数在从第一次给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段的一年内改善。
40. 如实施方案1-39中任一项所述的方法,其中该患者具有恶化史。
41. 如实施方案40所述的方法,其中该恶化史在给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前的那年中包括至少一次恶化。
42. 如实施方案1-41中任一项所述的方法,其中在给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段之前,该患者具有FEV₁<所预测的80%。
43. 如实施方案1-42中任一项所述的方法,其中在给予该贝那利珠单抗或其抗原

结合片段之前,该患者具有FEV₁/用力肺活量(FVC) < 0.70。

44. 如实施方案1-43中任一项所述的方法,其中该患者使用皮质类固醇、长效β₂激动剂和噻托铵。

45. 如实施方案1-44中任一项所述的方法,其中给予了至少两个剂量的该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

46. 如实施方案45所述的方法,其中在第0天给予第一剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,并且在4周时给予第二剂量。

47. 如实施方案45所述的方法,其中在该先前剂量之后以8周的间隔给予至少一种剂量的该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

48. 如实施方案45-47中任一项所述的方法,其中使用至少一个四周给药间隔并且然后使用至少一个八周给药间隔来给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

49. 如实施方案48所述的方法,其中使用三个四周给药间隔并且然后以八周给药间隔来给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

50. 如实施方案1-49中任一项所述的方法,其中该给予是皮下给予。

51. 一种治疗人COPD患者中的COPD的方法,该方法包括向该患者给予100mg剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者在该给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/μL的血液嗜酸性粒细胞计数。

52. 如实施方案51所述的方法,其中该患者在该给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/μL的血液嗜酸性粒细胞计数。

53. 如实施方案52所述的方法,其中该患者在该给予前具有至少400个嗜酸性粒细胞/μL的血液嗜酸性粒细胞计数。

54. 如实施方案51-53中任一项所述的方法,其中使用至少一个四周给药间隔并且然后使用至少一个八周给药间隔来给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

55. 如实施方案51-54中任一项所述的方法,其中该贝那利珠单抗或其抗原结合片段的该给予降低了慢性阻塞性肺疾病(COPD)的该恶化率,增加了该患者的FEV₁,改善了评估COPD症状的COPD问卷分数,或其组合。

56. 如实施方案55所述的方法,其中该贝那利珠单抗或其抗原结合片段的该给予降低了慢性阻塞性肺疾病(COPD)的该恶化率,增加了该患者的FEV₁,并且改善了评估COPD症状的COPD问卷分数。

57. 一种降低COPD恶化率的方法,该方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者在该给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/μL的血液嗜酸性粒细胞计数,并且其中该恶化率降低至少30%。

58. 如实施方案57所述的方法,其中该恶化率降低约34%。

59. 一种降低COPD恶化率的方法,该方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者在该给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/μL的血液嗜酸性粒细胞计数,并且其中该恶化率降低至少50%。

60. 如实施方案59所述的方法,其中该恶化率降低约57%。

61. 一种降低COPD恶化率的方法,该方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,其中该患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD,

并且其中该恶化率降低至少40%。

62. 如实施方案61所述的方法, 其中该恶化率降低约47%。

63. 一种增加人COPD患者中FEV₁的方法, 该方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段, 其中该患者在该给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μ L的血液嗜酸性粒细胞计数。

64. 一种增加人COPD患者中FEV₁的方法, 该方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段, 其中该患者使用皮质类固醇、长效 β 2激动剂和噻托铵。

65. 如实施方案63或64所述的方法, 其中该支气管扩张剂前FEV₁增加。

66. 如实施方案65所述的方法, 其中该支气管扩张剂前FEV₁增加至少15%。

67. 如实施方案63或64所述的方法, 其中该支气管扩张剂后FEV₁增加。

68. 如实施方案67所述的方法, 其中该支气管扩张剂后FEV₁增加至少10%。

69. 如实施方案63-68中任一项所述的方法, 其中该支气管扩张剂前FEV₁增加并且该支气管扩张剂后FEV₁增加。

70. 如实施方案69所述的方法, 其中该支气管扩张剂前FEV₁增加至少15%并且该支气管扩张剂后FEV₁增加至少10%。

71. 一种增加人COPD患者中FEV₁的方法, 该方法包括向该患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段, 其中该患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD。

72. 如实施方案71所述的方法, 其中该支气管扩张剂前FEV₁增加。

73. 如实施方案72所述的方法, 其中该支气管扩张剂前FEV₁增加至少20%。

74. 如实施方案71所述的方法, 其中该支气管扩张剂后FEV₁增加。

75. 如实施方案74所述的方法, 其中该支气管扩张剂后FEV₁增加至少15%。

76. 如实施方案71-75中任一项所述的方法, 其中该支气管扩张剂前FEV₁增加并且该支气管扩张剂后FEV₁增加。

77. 如实施方案76所述的方法, 其中该支气管扩张剂前FEV₁增加至少20%并且该支气管扩张剂后FEV₁增加至少15%。

78. 如实施方案2-6、8-50或57-77中任一项所述的方法, 其中以30mg的剂量给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

79. 如实施方案2-6、8-50或57-77中任一项所述的方法, 其中以10mg的剂量给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

80. 如实施方案1-79中任一项所述的方法, 其中贝那利珠单抗或其抗原结合片段的该给予降低了该年COPD恶化率。

81. 如实施方案1-80中任一项所述的方法, 其中贝那利珠单抗或其抗原结合片段的该给予改善了特定的圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 分数。

82. 一种治疗人COPD患者中COPD的方法, 该方法包括向该患者给予30mg剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

83. 一种治疗人COPD患者中慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的方法, 该方法包括向该患者给予10mg剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

84. 如实施方案82或83所述的方法, 其中贝那利珠单抗或其抗原结合片段的该给

予降低了该年COPD恶化率。

85. 一种降低该年COPD恶化率的方法,该方法包括向人COPD患者给予有效量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

86. 如实施方案82-85中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前具有至少200个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。

87. 如实施方案82-85中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前具有至少300个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。

88. 如实施方案1、3-7、11-50、61、63、或64-85中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前具有小于150个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。

89. 如实施方案1-8、11-51、53-57、或61-85中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前具有小于300个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。

90. 如实施方案1、3-7、11-50、61、62、或64-85中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前具有小于150-300个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。

91. 如实施方案1-85中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前具有300-450个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。

92. 如实施方案1-85中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前具有至少450个嗜酸性粒细胞/ μL 的血液嗜酸性粒细胞计数。

93. 如实施方案1-92中任一项所述的方法,其中该患者使用吸入性皮质类固醇(ICS)和长效 β 激动剂(LABA)。

94. 如实施方案1-92中任一项所述的方法,其中该患者使用LABA和长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)。

95. 如实施方案1-92中任一项所述的方法,其中该患者使用ICS/LABA/LAMA。

96. 如实施方案82-95中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前具有 $\text{FEV}_1 < 50\%$ 的预测正常值。

97. 如实施方案82-96中任一项所述的方法,其中该患者在该给予前的那年中具有至少1次COPD恶化史。

98. 如实施方案82-97中任一项所述的方法,其中该患者患有如通过GOLD所定义的严重或非常严重的COPD。

99. 如实施方案82-98中任一项所述的方法,其中给予了至少两个剂量的该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

100. 如实施方案99所述的方法,其中在第0天给予第一剂量的贝那利珠单抗或其抗原结合片段,并且在4周时给予第二剂量。

101. 如实施方案100所述的方法,其中在该先前剂量之后以8周的间隔给予至少一种剂量的该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

102. 如实施方案99-101中任一项所述的方法,其中使用至少一个四周给药间隔并且然后使用至少一个八周给药间隔来给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

103. 如实施方案102所述的方法,其中使用三个四周给药间隔并且然后以八周给药间隔来给予该贝那利珠单抗或其抗原结合片段。

104. 如实施方案1-103中任一项所述的方法,其中该给予是皮下给予。

实例

实例1:患者和方法

(a) 受试者

[0106] 本研究中的受试者要求是患有如通过慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (GOLD) (用于诊断、控制和预防慢性阻塞性肺疾病的全球性策略) (2009年更新) 所定义的中度至重度COPD (即GOLD II-IV) 的年龄为40至85岁的受试者。这些受试者还必须具有文件记载的一种或多种急性COPD恶化 (AECOPD) 史, 该恶化史需要使用全身性皮质类固醇和/或抗生素治疗、或在第1天前的2-12个月内住院治疗, 但这些受试者必须在第1天前的8周内是临床上稳定的并且没有AECOPD。这些受试者还必须在筛选前或在筛选时的12个月内具有 $\geq 3.0\%$ 的痰液嗜酸性粒细胞计数。这些受试者还必须在筛选时具有支气管扩张剂后每秒用力呼气量 (FEV_1) /用力肺活量 (FVC) < 0.70 和支气管扩张剂后 $FEV_1 <$ 所预测的 80% 。所有受试者是具有 ≥ 10 包年烟草史的当前吸烟者或既往吸烟者 (1包年 = 1年内每天吸20支香烟)。接受过敏免疫疗法的受试者必须在第1天之前的90天内处于稳定剂量。

[0107] 如果在第一次诊断时受试者具有其他显著的肺疾病 (例如, 囊性纤维化、支气管扩张、 α -1抗胰蛋白酶缺陷、间质性肺病; 除了肺源性心脏病以外的肺部高血压) 或在进入研究时受试者正接受长期的氧气疗法 (每天使用氧气持续最少15个小时), 则他们没有资格参与。如果受试者目前诊断有哮喘或在筛选前12个月内具有肺量减小手术, 则他们也没有资格参与。如果受试者在过去5年内具有显著的或不稳定的缺血性心脏病、心律不齐、心肌病、心力衰竭或肾衰竭、不受控制的高血压、或恶性肿瘤 (除了在筛选前大于1年内经过适当治疗的非侵害性皮肤基底细胞和鳞状上皮细胞癌以及具有明显成功的原位治疗的宫颈癌之外), 则他们也没有资格参与。在随机化 (第1天) 之前28天内使用免疫抑制药物, 包括吸入性 (除了 **Symbicort**[®] 以外)、局部、眼、鼻或直肠皮质类固醇或全身性类固醇的受试者也没有资格参与。

(b) 研究设计

[0108] 本研究是2a期随机化、双盲、安慰剂对照、多中心研究, 其中向COPD患者皮下给予多个剂量的贝那利珠单抗。以100mg剂量给予贝那利珠单抗持续48周并且此后继续给予持续32周。研究流程图被示于图1中。

[0109] 在第-56天与第-29天之间筛选受试者。在随机化之前, 所有受试者进行28天入组期 (run-in period) (第-28天至第-1天), 在此过程中他们当前的ICS和/或长效 β -激动剂组合产品用 **Symbicort**[®] (布地奈德 (budesonide) /富马酸福莫特罗 (formoterol fumarate)) 200/6 μ g/吸入替代: 如果 FEV_1 是 $<$ 所预测的 50% , 则每日两次进行2次吸入, 或如果 $50\% \leq FEV_1 <$ 所预测的 80% , 则每日一次进行 **Spiriva**[®] (噻托溴铵一水合物) 18 μ g/吸入。在研究过程中, 这些受试者被提供有短效 β_2 -激动剂以用于症状缓解 (硫酸特布他林 (terbutaline sulphate), **Bricanyl**[®])。在该28天入组期过程中保持临床上稳定并且满足合格标准的受试者继续使用 **Symbicort**[®] 或 **Spiriva**[®] 进行维持治疗, 并且可以随机分入研究中以接受作为附加疗法的研究产品持续48周。

[0110] 来自多个场所的总共101位受试者以1:1的比率被随机化成接受或者100mg皮下

(SC) 贝那利珠单抗或者安慰剂。在门诊病房中,对于前3个剂量每28天(4周)皮下给予研究产品(贝那利珠单抗或者安慰剂),并且然后对于接下来的5个剂量每56天(8周)皮下给予研究产品达到第337天(总共8个剂量)。接受第一个剂量的研究产品的那天被认为是第1天。受试者持续再接受总共32周(到第561天)。在第561天之后,受试者继续直到外周血嗜酸性粒细胞计数返回到50个细胞/ μL 或基线的20%。

[0111] 筛选时的基线测量包括疾病活性评价;肺功能测试(用力肺活量(FVC)、 FEV_1);患者报道式结果;嗜酸性粒细胞产生的蛋白质的分析;包括细胞计数的痰液诱导分析;医学评估以及脉搏血氧测量。这些患者报道式结果包括COPD特定的圣乔治呼吸问卷(SGRQ-C)和慢性呼吸问卷自行操纵式标准化格式(CRQ-SAS)。

[0112] 在研究过程中,评价包括疾病活性评估;肺功能测试;与COPD和急性期反应相关联的炎症标记物;恶化评估;伴随用药的使用;以及患者报道式结果(SGRQ-C、CRQ-SAS)。并非在每次随访时都进行所有的评价。在中度至重度恶化的情况下,进行另外的评价。

(i) 急性COPD恶化的评估

[0113] COPD恶化的严重性定义如下。轻度恶化需要使用增加平常疗法,例如增加使用短效支气管扩张剂来治疗。中度恶化需要使用全身性皮质类固醇和或抗生素来治疗。重度恶化需要住院治疗。当症状变化或恶化发生时,如果没有满意的缓解,则告知受试者立即与研究者的联系并且尽可能快地(三天内)向诊所报道。

[0114] 通过与受试者接触,研究场所通过基于AECOPD的安东尼森定义给予简单的恶化评估来确认恶化发作:具有2种或更多种主要症状(呼吸困难、痰液量和痰脓)的加重或具有任何一种主要症状连同以下次要症状中的任何一种的加重:咽喉痛、感冒(流鼻涕和/或鼻充血)、没有其他原因的发热以及咳嗽或喘鸣连续增加至少2天。安东尼森(Anthonisen)等人,内科学年鉴(Ann. Int. Med.) 106:196-204 (1987)。

[0115] AECOPD的持续时间被定义为在发作与恢复日之间的时间长度(天数)。恢复是受试者在他们的事件中经历持续改善的时候,其中在观察期过程中,在任何随后天数时EXACT分数从最大观察值(MOV)降低 ≥ 9 个点。连续7天改善的第一天被指定为恢复的第一天。

[0116] AECOPD的复发被定义为在初始改善后但在实现稳定慢性COPD治疗方案持续最小14天前AECOPD症状加重,并且需要使用全身性皮质类固醇重新治疗或住院治疗。出于本研究的目的,并非认为AECOPD的复发与关于AECOPD率分析的AECOPD的新事件相同。亚伦(Aaron)等人,胸科杂志(Chest) 121:688-96 (2002)。应该注意的是,受试者在解决AECOPD事件之后可能返回不到他们先前的功能水平。

[0117] 除了受试者报道的AECOPD事件之外,对于未报道的AECOPD事件还使用EXACT-PRO分数变化来评估AECOPD频率,定义为:在受试者平均基线上增加12个点连续持续2天或在受试者平均基线上增加9个点连续持续3天。

(ii) 肺功能测试

[0118] 还通过气流限制来评估COPD评价(使用用力肺活量(FVC)、每秒用力呼气量(FEV_1) 和 FEV_1/FVC 的肺呼吸量测定法)。在指定的就诊时,通过研究者或合格的指定者在研究场所处进行沙丁胺醇/柳丁氨醇(4次喷药)或等效剂量的其他吸入性短效 β_2 -激动剂之前和之后的肺呼吸量测定法。通常在沙丁胺醇/柳丁氨醇后的10-30分钟内进行支气管扩张剂后评估。在肺呼吸量测定法测试之前,受试者被要求停止短效 β_2 -激动剂持续至少6小时(包括缓

解药物)、长效 β_2 -激动剂和咖啡因化的食品包括咖啡因化的饮品持续至少12小时、以及含有麻黄碱/伪麻黄碱的任何药物持续至少48小时。还询问受试者在该肺呼吸量测定法测试的1小时内没有吸烟、在4小时内没有饮酒、在2小时内没有剧烈运动、或在2小时内没有消耗大量的饭菜。

[0119] 针对每次诊所肺呼吸量测定会议,进行多次用力呼气的尝试(至少3次,但是不多于8次),并且记录符合美国胸腔学会(ATS)或欧洲呼吸学会(ERS)可接受性和重复性标准的至少2次最佳尝试。最佳尝试将基于最大 FEV_1 。将2次最佳尝试的最大 FEV_1 用于分析。记录了绝对测量值(对于 FEV_1 和FVC)和预测正常值百分比两者。与尝试发生于何种FVC中无关(即使该尝试并没有产生最大 FEV_1),还是要报告最大FVC。鼻夹用于诊所肺呼吸量测定法。

[0120] 在第-56天、第1天、第29天、第57天、第113天、第169天、第225天、第281天、第337天和第393天时进行诊所肺呼吸量测定法。在第477天和第561天时进行另外的诊所肺呼吸量测定法。

(iii) COPD-特定的圣乔治呼吸问卷(SGRQ-C)

[0121] 使用COPD-特定的圣乔治呼吸问卷(SGRQ-C)(40个项目患者报道式结果)来评估患有气道阻塞性疾病的受试者的总体健康状况。琼斯(Jones)等人,呼吸医学(Respir.Med.)85:增刊B:25-31(1991)和目黑(Meguro)等人,胸科杂志132:456-63(2007)。反应包括是或否,以及评估症状、活性的影响以及对日常生活影响的3点至5点标度。从0-100对总分和域分数(症状、活性和对日常生活影响)进行评分,其中较低分数指示更好的健康状况。已证实总分的4点变化是临床上有意义的变化,虽然8点变化和12点变化被对应地解释为健康状况的中度变化和很大的变化。

[0122] 在第-56天、第1天、第29天、第57天、第113天、第169天、第225天、第281天、第337天和第393天时进行SGRQ-C评估。还在第477天和第561天时进行SGRQ-C评估。

(iv) 慢性呼吸问卷(CRQ)

[0123] 慢性呼吸问卷(CRQ)(在具有慢性气流限制的患者中广泛使用的健康相关的生活品质(HRQOL)的量度)包括个性化的呼吸困难领域。盖亚特(Guyatt)等人,胸腔(Thorax)42:773-8(1987)。受试者鉴定出五种重要的活性,并且以7点标度报道了呼吸困难程度。原始的CRQ被设计成调查人员给予的问卷。CRQ的患者自给予式标准版本(CRQ-SAS)已被验证并且在本研究中给予。威廉姆斯(Williams)等人,胸腔56:954-9(2001)。CRQ和随后的CRQ-SAS由与呼吸困难、情感功能、疲劳和精通相关的四个方面组成。总共存在20个问题并且对于每个问题,存在从1至7评分的一系列反应。这些方面包括从1至7评分的疲劳、情感功能和精通。在每个方面,分数越低,功能障碍程度越大。

[0124] 在第-56天、第1天、第29天、第57天、第113天、第169天、第225天、第281天、第337天和第393天时进行CRQ-SAS评估。还在第477天和第561天时进行CRQ-SAS评估。

(v) 基于安东尼森定义的恶化症状评估

[0125] 一旦受试者由于COPD症状增加而联系研究场所,这些COPD症状增加并不能通过增加Bricanyl[®]使用而缓解,研究场所会使用基于该安东尼森定义的主要症状和次要症状来评估这些受试者的恶化症状。主要症状包括呼吸困难、痰脓和痰液量,并且次要症状包括咳嗽/喘鸣、发热、咽喉痛和感冒(流鼻涕/鼻充血)。安东尼森等人,内科学年鉴106:196-204

(1987)。呼吸困难、痰脓和痰液量以及咳嗽/喘鸣是相对于它们的平常状态来评价的,而其他症状是基于在过去2天里不存在或存在它们来评价的。受试者使用3点标度来对他们的症状进行评级。

[0126] COPD恶化被定义为两种或更多种主要症状和一种主要症状与一种次要症状连续加重两天或更多天。研究者或研究助手确认受试者的恶化。

[0127] 在第-56天、第1天、第29天、第57天、第113天、第169天、第225天、第281天、第337天和第393天时进行基于该安东尼森定义的AECOPD评估。还在第341天、第477天和第561天时进行基于该安东尼森定义的AECOPD评估。

(c) 安全性评估

[0128] 在给予安慰剂或贝那利珠单抗后对不良事件进行监测。其他评估包括体格检查、生命体征监测、和包括血液学、化学和尿分析的实验室测量。

实例2:结果(a) 登记和基线特征

[0129] 意向治疗(ITT) 群体包括被随机化到研究之中的所有受试者。根据初始随机化指定治疗组,无论受试者是否接受任何研究产品或接受与他们被随机化到其中不同的研究产品。在该ITT群体中的101位受试者中,50位接受安慰剂,并且51位接受贝那利珠单抗(100mg)。

[0130] 该ITT群体的基线特征提供于以下表1中。

表1:用于ITT群体的人口统计

		安慰剂 (N=50)	贝那利珠单抗 100 mg (N=51)	总计 (N=101)
年龄 (岁)	平均值 (SD)	64.6 (7.5)	62.9 (8.2)	63.7 (7.9)
性别	男性	29 (58.0%)	35 (68.6%)	64 (63.4%)
	女性	21 (42.0%)	16 (31.4%)	37 (36.6%)
重量	平均值 (SD)	75.2 (13.5)	76.1 (18.0)	75.7 (15.8)
身高 (cm)	平均值 (SD)	168.8 (9.6)	168.8 (8.4)	168.8 (9.0)
BMI (kg/m ²)	平均值 (SD)	26.5 (4.8)	26.6 (5.6)	26.6 (5.2)
FEV ₁ 支气管扩张 剂前 (L)	平均值 (SD)	1.412 (0.568)	1.305 (0.546)	
FEV ₁ 支气 管扩张剂后 (L)	平均值 (SD)	1.529 (0.575)	1.472 (0.545)	

[0131] 符合方案(PP) 群体包括不具有重要方案违背、接受总共8个剂量中的至少6个剂量(在第1天和第29天时前2个剂量中的至少2个剂量,和在第57天、第113天、第169天、第225天、第281天和第337天后6个剂量中的至少4个剂量) 研究产品、并且到第393天完成研究的所有受试者。在数据库锁定之前(即,在已知数据库处理活动完成之后限制访问临床研究数据库之前) 鉴定出PP群体。在该PP群体中的84位受试者中,44位接受安慰剂,并且40位接

受贝那利珠单抗 (100mg)。

(b) 功效

[0132] 在不同群体中,贝那利珠单抗的给予对中度至重度急性COPD恶化 (AECOPD) 的影响示于以下表2和图2中。

表2:到第393天重度至中度AECOPD率

群体	安慰剂 (N)	贝那利珠单抗 (N)	比率降低值	P值
PP群体	0.97 (44)	0.98 (40)	0.0%	0.913
具有 ≥ 200 个细胞/ μL 的PP群体	1.11 (21)	0.73 (19)	34%	0.199
具有 ≥ 300 个细胞/ μL 的PP群体	0.93 (8)	0.40 (14)	57%	0.197
PP群体, Gold III和IV	1.39 (16)	0.88 (20)	37%	0.103

[0133] 在该PP群体中,作为Gold III或IV并且接受安慰剂的受试者中的9位具有 ≥ 200 个细胞/ μL ,并且作为Gold III或IV并且接受安慰剂的受试者中的4位具有 ≥ 300 个细胞/ μL 。在该PP群体中,作为Gold III和IV并且接受贝那利珠单抗 (100mg) 的受试者中的10位具有 ≥ 200 个细胞/ μL ,并且作为Gold III和IV并且接受贝那利珠单抗 (100mg) 的受试者中的7位具有 ≥ 300 个细胞/ μL 。

[0134] 贝那利珠单抗的给予对不同群体的FEV₁的影响示于以下表3-8和图3-5中。

表3:在PP群体中到第393天的FEV₁ (L)

	安慰剂 (N=44)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=40)	P值
支气管扩张剂前			
基线平均值	1.438	1.400	
第393天平均值	1.380	1.528	
自基线的平均值变化	-0.058	0.128	0.012
自基线的平均值变化%	-1.70%	12.13%	0.008
自基线的中值变化	-0.05	0.1	
自基线的中值变化%	-3.13%	8.57%	
支气管扩张剂后			
基线平均值	1.586	1.565	
第393天平均值	1.504	1.656	
自基线的平均值变化	-0.082	0.091	0.014
自基线的平均值变化%	-3.7%	7.47%	0.015
自基线的中值变化	-0.045	0.000	
自基线的中值变化%	-1.87%	0.91%	

表4:在具有 ≥ 200 个细胞/ μL 的PP群体中到第393天的FEV₁ (L)

	安慰剂 (N=21)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=19)	P 值
<i>支气管扩张剂前</i>			
基线平均值	1.319	1.475	
第 393 天平均值	1.280	1.696	
自基线的平均值变化	-0.039	0.211	0.120
自基线的平均值变化%	-2.96	14.98	
自基线的中值变化	-0.030	0.130	
自基线的中值变化%	-2.27	8.81	
<i>支气管扩张剂后</i>			
基线平均值	1.503	1.605	
第 393 天平均值	1.427	1.800	
自基线的平均值变化	-0.076	0.175	0.030
自基线的平均值变化%	-0.506	12.15	
自基线的中值变化	-0.030	0.070	
自基线的中值变化%	-1.99	4.36	

表5: 在具有 ≥ 300 个细胞/ μL 的 PP 群体中到第 393 天的 FEV_1 (L)

	安慰剂 (N=12)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=16)	P 值
<i>支气管扩张剂前</i>			
基线平均值	1.665	1.587	
第 393 天平均值	1.571	1.843	
自基线的平均值变化	-0.094	0.257	0.163
自基线的平均值变化%	-1.25	19.88	0.207
自基线的中值变化	-0.110	0.125	
自基线的中值变化%	--5.42	10.96	
<i>支气管扩张剂后</i>			
基线平均值	2.098	1.720	
第 393 天平均值	1.927	1.975	
自基线的平均值变化	-0.171	0.255	0.206
自基线的平均值变化%	-6.80	17.76	0.260
自基线的中值变化	-0.080	0.100	
自基线的中值变化%	-3.02	6.71	

表6: 在作为 Gold III 或 IV 的 PP 群体中到第 393 天的 FEV_1 (L)

	安慰剂 (N=16)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=20)	P 值
支气管扩张剂前			
基线平均值	0.950	0.989	
第 393 天平均值	0.989	1.234	
自基线的平均值变化	0.039	0.245	0.116
自基线的平均值变化%	4.91	21.53	0.092
自基线的中值变化	0.015	0.140	
自基线的中值变化%	1.15	12.61	
支气管扩张剂后			
基线平均值	1.064	1.116	
第 393 天平均值	1.071	1.318	
自基线的平均值变化	0.007	0.201	0.199
自基线的平均值变化%	1.18	15.96	0.165
自基线的中值变化	0.000	0.115	
自基线的中值变化%	0.44	10.42	

表7:在接受ICS、LABA和噻托铵的患者中到第393天的FEV₁ (L)

	安慰剂 (N=26)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=22)	P 值
支气管扩张剂前			
基线平均值	1.149	1.096	
第 393 天平均值	1.115	1.328	
自基线的平均值变化	-0.033	0.232	0.026
自基线的平均值变化%	0.45	19.49	0.026
自基线的中值变化	-0.020	0.140	
自基线的中值变化%	-2.07	12.61	
支气管扩张剂后			
基线平均值	1.301	1.282	
第 393 天平均值	1.216	1.434	
自基线的平均值变化	-0.085	0.153	0.05
自基线的平均值变化%	-3.61	12.07	0.056
自基线的中值变化	-0.020	0.000	
自基线的中值变化%	-2.41	1.04	

表8:在接受ICS/LABA或噻托铵的患者中到第393天的FEV₁ (L)

	安慰剂 (N=20)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=18)	P 值
支气管扩张剂前			
基线平均值	1.790	1.658	
第 393 天平均值	1.737	1.709	
自基线的平均值变化	-0.052	0.051	0.303
自基线的平均值变化	-1.65	5.99	0.282
%			
自基线的中值变化	-0.055	0.060	
自基线的中值变化%	-3.13	3.06	
支气管扩张剂后			
基线平均值	1.906	1.791	
第 393 天平均值	1.854	1.819	
自基线的平均值变化	-0.052	0.029	0.293
自基线的平均值变化 %	-2.03	2.79	0.247
自基线的中值变化	-0.025	0.010	
自基线的中值变化%	-1.26	0.91	

[0135] 贝那利珠单抗的给予对所预测的FEV₁的百分比的影响提供于以下表9中。

表9: 在PP群体中到第393天的FEV₁所预测的%

	安慰剂 (N=44)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=40)	P 值
支气管扩张剂前			
基线平均值	49.97	46.80	
第 393 天平均值	48.36	51.62	
自基线的变化	-1.61	6.18	0.014
支气管扩张剂后			
基线平均值	55.03	52.39	
第 393 天平均值	52.57	55.66	
自基线的变化	-2.46	3.27	0.018

[0136] 贝那利珠单抗的给予对FVC和所预测的FVC的百分比的影响提供于以下表10和表11中。

表10: 在PP群体中到第393天的FVC (L)

	安慰剂 (N=50)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=51)	P 值
支气管扩张剂前			
基线平均值	2.931	2.876	
第 393 天平均值	2.834	2.953	
自基线的变化	-0.097	0.076	0.083
自基线的变化%	-2.32%	3.84%	0.085
支气管扩张剂后			
基线平均值	3.116	3.094	
第 393 天平均值	3.005	3.170	
自基线的变化	-0.111	0.077	0.051
自基线的变化%	-3.35%	3.28%	0.049

表11: 在PP群体中到第393天的FVC所预测的%

	安慰剂 (N=44)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=40)	P 值
支气管扩张剂前			
基线平均值	77.08	72.70	
第 393 天平均值	74.65	75.29	
自基线的变化	-2.44	2.59	0.143
支气管扩张剂后			
基线平均值	82.44	78.14	
第 393 天平均值	79.11	80.30	
自基线的变化	-3.33	2.16	0.073

[0137] 贝那利珠单抗的给予对FEV₁/FVC的影响提供于以下表12中。

表12: 在PP群体中到第393天的FEV₁/FVC (%)

	安慰剂 (N=44)	贝那利珠单抗 (100 mg) (N=40)	P 值
支气管扩张剂前			
基线平均值	48.84	48.13	
第 393 天平均值	49.44	51.65	
自基线的变化	0.60	3.52	0.075
支气管扩张剂后			
基线平均值	51.13	50.42	
第 393 天平均值	51.38	52.69	
自基线的变化	0.24	2.26	0.198

[0138] 贝那利珠单抗的给予对SGRQ-C的影响示于以下表13和图6和图7中。

表13:在PP群体中到第393天的SGRQ-C

	安慰剂 (N=44)	贝那利珠单抗 100 mg (N=40)	未校正 P 值
总计			
基线平均值	48.22	50.63	
第 393 天平均值	43.90	45.12	
自基线的变化	-4.32	-5.51	0.706*
症状			
基线平均值	64.15	65.50	
第 393 天平均值	61.49	56.48	
自基线的变化	-2.66	-9.02	0.141*
活性			
基线平均值	59.11	60.69	
第 393 天平均值	53.55	56.32	
自基线的变化	-5.56	-4.37	0.790*
影响			
基线平均值	36.29	39.55	
第 393 天平均值	32.11	34.60	
自基线的变化	-4.18	-4.95	0.825*

*未校正

[0139] 贝那利珠单抗的给予对CRQ-SAS的影响示于以下表14中。

表14:在PP群体中到第393天的CRQ-SAS

	安慰剂 (N=44)	贝那利珠单抗 100 mg (N=40)	P 值
呼吸困难			
基线平均值	4.95	4.79	
第 393 天平均值	4.86	4.88	
自基线的变化	-0.09	0.09	0.483*
受试者数 具有 0.5 点变化	12 (27.3%)	12 (32.4%)	0.634
疲劳			
基线平均值	4.37	4.05	
第 393 天平均值	4.47	4.16	
自基线的变化	0.10	0.11	0.980*
受试者数 具有 0.5 点变化	16 (36.4%)	13 (35.1%)	1.000
情感功能			
基线平均值	4.84	4.76	
第 393 天平均值	4.98	4.85	
自基线的变化	0.14	0.08	0.813*
受试者数 具有 0.5 点变化	15 (34.1%)	10 (27.0%)	0.630
精通			
基线平均值	4.90	4.70	
第 393 天平均值	5.11	4.99	
自基线的变化	0.21	0.28	0.779*
受试者数 具有 0.5 点变化	20 (45.5%)	14 (37.8%)	0.508

*未校正

(c) 安全性

[0140] 安全性群体包括接受至少一个剂量的研究产品的所有受试者。在该安全性群体中的101位受试者中,50位接受安慰剂,并且51位接受贝那利珠单抗(100mg)。严重不良事件(SAE)的概述示于表15中。另外,随时间推移的嗜酸性粒细胞计数和嗜碱性粒细胞计数示于图8-10中。

表15:严重不良事件

SAE 标准	安慰剂 (N=50)	贝那利珠单抗 100 mg (N=51)	总计 (N=101)
事件总数	13	22	35
报道一种或多种事件的总受试者	9 (18%)	14 (27.5%)	23 (22.8%)
死亡	0 (0.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)
威胁生命	1 (2.0%)	2 (3.9%)	3 (3.0%)
需要住院治疗	8 (16.0%)	12 (23.5%)	20 (19.8%)
住院延长	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)
持久或明显的残疾/丧失能力	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)
重大医学事件	0 (0.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)
先天性异常/出生缺陷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

(d) 讨论

[0141] 本研究证实了贝那利珠单抗降低具有 ≥ 200 个嗜酸性粒细胞/ μL 的COPD患者中的恶化率(降低值为34%; $p=0.199$),降低具有 ≥ 300 个嗜酸性粒细胞/ μL 的COPD患者中的恶化率(降低值为57%; $p=0.197$),降低Gold III和IV(严重和非常严重)COPD患者中的恶化率(降低值为47%; $p=0.103$)。另外,贝那利珠单抗还改善了对于支气管扩张剂前和支气管扩张剂后测量两者的 FEV_1 并且改善了SGRQ-C症状分数。

实例3:使用贝那利珠单抗来降低年COPD恶化率

(a) 受试者

[0142] 本研究中的受试者要求是具有COPD诊断和支气管扩张剂后 $\text{FEV}_1 < 50\%$ 的预测正常值的年龄为40至85岁的受试者。

[0143] 受试者还必须具有 ≥ 1 的改良的医学研究委员会(mMRC)分数。mMRC呼吸困难标度使用了简单的分级系统来评估受试者的呼吸困难水平,该分级系统由关于感知的气促的五个陈述组成。它是调查人员给予的有序标度,基于该标度,受试者根据逐渐递增的严重性的五个等级(从0(无)至4(非常严重)的分数范围)来提供他们的呼吸困难。

[0144] 受试者还必须在先前一年中具有 ≥ 1 次COPD恶化史。先前一年内(随机化前的8至52周)的COPD恶化必须需要使用全身性皮质类固醇来治疗(最小3天疗程的口服皮质类固醇治疗或单次贮存皮质类固醇注射)、或入院治疗(定义为住院或取决于国家和卫生保健系统在急诊室或其他等同场所中的观察室中待 > 24 小时)。排他性地使用抗生素治疗的恶化史并不被认为合适用于包括在该研究中。

[0145] 受试者还必须需要使用双重(ICS/LABA或LABA/LAMA)或三重(ICS/LABA/LAMA)疗法来维持治疗。

[0146] 受试者还在筛选时具有支气管扩张剂后 $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0.70$ 。

[0147] 这些标准确保准入具有恶化风险分类C和D的GOLD 3和4患者(用于诊断、控制和预防COPD的全球性策略,慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)2013)。

[0148] 如果个体患有除了COPD以外的临床上重大的肺疾病(例如,活动性肺感染、临床上

显著的支气管扩张、肺纤维化、囊性纤维化、与肥胖相关联的通气不足综合症、肺癌、 α 1抗胰蛋白酶缺陷、或原发性纤毛运动障碍)或另一种诊断的与外周嗜酸性粒细胞计数升高相关联的肺疾病或全身性疾病(例如,过敏性支气管肺曲霉病/霉菌病、丘-施综合症、或嗜酸性粒细胞增多综合症),则他们没有资格参与。如果个体患有根据哮喘全球倡议(GINA)准则或其他公认准则的哮喘作为初步或主要诊断,则他们也没有资格参与。然而,可以包括具有过去的哮喘医学史(例如,儿童期或青春期)的个体。患有不稳定的缺血性心脏病、心律不齐、心肌病、心力衰竭、肾衰竭、不受控制的高血压、或任何其他相关的心血管病症的个体没有资格参与。在就诊1之前的6个月内具有肺量减小手术的个体没有资格参与。在随机化之前的8周内或在登记之前的4周内(基于类固醇的最后剂量或无论后来何时发生的住院治疗的最后日期),对于COPD恶化使用全身性皮质类固醇、抗生素、和/或住院治疗的个体没有资格参与。具有肺原性心脏病、右心室衰竭的体征和/或症状或通过超声心动图或肺动脉导管插入术的中度至重度肺动脉高血压的迹象的接受长期氧气疗法(LTOT)的个体没有资格参与。

(b) 研究设计 (i) 双剂量研究

[0149] 该双剂量研究是随机化、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心的III期研究,其中向COPD患者皮下给予多个剂量的贝那利珠单抗。对于前3个剂量,每4周以30mg和100mg剂量给予贝那利珠单抗,并且然后此后每8周给予。研究流程图被示于图11中。

[0150] 通过国家和血液嗜酸性粒细胞计数($\geq 300/\mu\text{L}$ 和 $< 300/\mu\text{L}$)募集和分层约1743受试者。将这些受试者以1:1:1比率(贝那利珠单抗30mg:贝那利珠单抗100mg:安慰剂)随机化成三个治疗组。

(ii) 三剂量研究

[0151] 该三剂量研究是随机化、双盲、双模拟(double dummy)、安慰剂对照、平行组、多中心的III期研究,其中向COPD患者皮下给予多个剂量的贝那利珠单抗。对于前3个剂量,每4周以10mg、30mg和100mg剂量给予贝那利珠单抗,并且然后此后每8周给予。研究流程图被示于图12中。

[0152] 通过国家和血液嗜酸性粒细胞计数($\geq 300/\mu\text{L}$ 和 $< 300/\mu\text{L}$)募集和分层约2324受试者。将这些受试者以1:1:1:1比率(贝那利珠单抗10mg:贝那利珠单抗30mg:贝那利珠单抗100mg:安慰剂)随机化成四个治疗组。

(iii) 双剂量和三剂量研究

[0153] 在初始登记和确认进入标准之后,双剂量和三剂量研究中的受试者进入1周登记期,并且然后进行筛选/入组期持续3周以便为有待评价的所有合格标准允许足够时间。在入组期过程中,评价肺功能以确定它是否满足研究合格标准,并且进行绝对血液嗜酸性粒细胞的实验室测试(就诊2和3)。

[0154] 在就诊4中,满足合格标准的受试者被随机化至56周治疗期,并且给予第一剂量的贝那利珠单抗或安慰剂。受试者以4周间隔进行计划的就诊达到就诊7,并且然后以8周间隔达到就诊19。在第48周(就诊17)时给予最后剂量的贝那利珠单抗/安慰剂。治疗结束(EOT)就诊发生在第56周。从登记到入组和治疗期,受试者维持他们当前所开处方的维持疗法。在第60周进行最后随访就诊。

(c) 安全性

[0155] 在给予安慰剂或贝那利珠单抗后对不良事件进行监测。其他评估包括体格检查,

生命体征监测,和包括血液学、化学和尿分析的实验室测量。

(d) 功效

(i) COPD恶化

[0156] 在本研究中,COPD恶化被定义为导致任何下列各项的症状加重:

-使用全身性皮质类固醇持续至少3天(单次贮存注射剂量的皮质类固醇被认为等同于3天疗程的全身性皮质类固醇);

-使用抗生素;和/或

-由于COPD住院治疗。

[0157] 恶化的开始被定义为全身性皮质类固醇或抗生素治疗或入院的开始日期,无论何者更早发生。结束日期被定义为全身性皮质类固醇或抗生素治疗或出院的最后日期,无论何者更晚发生。发生在最后剂量全身性类固醇(口服、肌内(IM)、静脉内(IV))或抗生素的 ≤ 7 天的COPD恶化将被计为相同恶化事件。

[0158] 根据下列公式计算每个受试者的年恶化率,并且每56周周期进行标准化:

年恶化率 = 恶化数 * 365.25 / (最后随访日期 - 就诊4日期 + 1)。

[0159] 将在两个贝那利珠单抗剂量组中的每一个中的年恶化率与使用负二项式模型的安慰剂组中的年恶化率进行比较,该负二项式模型包括治疗组、国家、背景组(ICS/LABA、LABA/LAMA、或ICS/LABA/LAMA)、以及在研究前的那年中的恶化数的协变量。随访时间的对数被用作该模型中的偏移变量。

[0160] 从随机化到第一次COPD恶化的时间被用作支持性变量,并且计算如下:

第一次COPD恶化的开始日期 - 随机化的日期 + 1。

[0161] 在治疗期过程中对于没有经历COPD恶化的受试者第一次COPD恶化的时间将在他们56周双盲治疗期的最后就诊日期时删减,或在恶化不能被评估的时间点时删减(对于不再随访的受试者)。

[0162] 这个分析被用来证实贝那利珠单抗的给予可以降低年COPD恶化率(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

(ii) 肺呼吸量测定法

[0163] 通过肺呼吸量测定法测量肺功能(FEV_1 和FVC)。告知受试者在计划的肺呼吸量测定法的12小时内不能使用他们的ICS/LABA、LABA或LAMA药物或在6小时内不能使用他们的急救SABA药物(沙丁胺醇/柳丁氨醇)。

[0164] 在6:00AM与11:00AM之间的早上开始肺呼吸量测定法测试。所有随机化后肺呼吸量测定法评估在进行随机化肺呼吸量测定法时的 ± 1.5 小时内进行。

[0165] 对于所有受试者,在就诊2时进行BD后肺呼吸量测定法。在最后BD前肺呼吸量测定法测量的30分钟 ± 15 分钟内,在使用或不使用间隔物装置达到最大4次吸入的情况下使用沙丁胺醇(90 μg 计量的剂量)或柳丁氨醇(100 μg 计量的剂量)诱导端点最大支气管扩张。在20-30分钟后进行BD后肺呼吸量测定法。直到初始药物前、支气管扩张剂前/后肺量图完成之后才给出受试者的平常COPD早上维持疗法。

[0166] 全球肺功能倡议(GLI)方程式被用来确定受试者预测的正常(PN)值。权杰瑞(Quanjer)等人,用于3-95岁范围的肺呼吸量测定法的多民族参考值:全球肺功能2012方程式,全球肺功能倡议(GLI)报道,建立改善的肺功能参考值的ERS任务组(Multi ethnic

reference values for spirometry for the 3-95year age range:the global lung function 2012equations,Report of the Global Lung Function Initiative (GLI),ERS Task Force to establish improved Lung Function Reference values). (2012) doi: 10.1183/09031936.00080312。

表达为PN值百分比的 FEV_1 计算如下:

$$FEV_1\% \text{的PN} = \text{所测量的} FEV_1 / FEV_{1PN} \times 100。$$

[0167] 测量了从每个随机化后就诊(就诊4后)达到并且包括56周双盲治疗就诊结束(就诊19)的基线的变化。在就诊4时记录的支气管扩张剂前测量值用作基线 FEV_1 。如果缺少就诊4支气管扩张剂前测量值,则在就诊4前的最后未缺少的支气管扩张剂前值替代地用作基线。

[0168] 比较使用重复测量分析的两个贝那利珠单抗剂量方案组中的每一个与安慰剂之间的从第56周(在给予第一剂量的贝那利珠单抗或安慰剂之后52周)时的剂量前/支气管扩张剂后 FEV_1 的基线的变化。治疗组被拟合为解释变量。国家、背景疗法(ICS/LABA、LABA/LAMA、或ICS/LABA/LAMA)和基线支气管扩张剂前 FEV_1 被拟合为协变量。

[0169] 这个分析被用来证实贝那利珠单抗的给予可以增加 FEV_1 (例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

(iii) 患者报道式结果(PRO)

(1) 圣乔治呼吸问卷(SGRQ)

[0170] 该SGRQ是被开发成测量患有气道阻塞疾病的受试者的健康状况的50个项目患者报道式结果(PRO)工具(琼斯等人,圣乔治呼吸问卷(The St George's Respiratory Questionnaire).呼吸道医学85:增刊B:25-31(1991))。该问卷分成两个部分:第1部分由关于前4周中呼吸症状严重性的8个项目组成;第2部分由与个体呼吸病状的每日活动和心理社会影响相关的42个项目组成。该SGRQ产生一个总分和三个域分数(症状、活动和影响)。该总分指示疾病对总体健康状况的影响。此总分被表达为总损害的百分比,其中100表示最差可能的健康状况并且0指示最好可能的健康状况。同样,这些域分数在从0至100的范围内,其中较高的分数指示更大的损害。关于评分算法的具体细节提供于琼斯等人,欧洲呼吸杂志(Eur Respir J) 34:648-654(2009)中。

[0171] 比较使用重复测量分析的两个贝那利珠单抗剂量方案组中的每一个与安慰剂之间的从第56周(在第一次给予贝那利珠单抗或安慰剂之后52周)时的基线SGRQ的变化。反应者被定义为在第56周时SGRQ总分降低(改善) ≥ 4 个点的个体。

[0172] 这个分析被用来证实贝那利珠单抗的给予可以改善(降低)SGRQ分数(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

(2) 基础/短暂呼吸困难指数(BDI/TDI)

[0173] 该BDI/TDI是被开发成提供关于日常生活活动的呼吸困难的多方面量度的工具。马勒(Mahler)等人,胸科杂志85:751-758(1984)。基础呼吸困难指数(BDI)提供了单一状态基线时的呼吸困难量度,并且短暂呼吸困难指数(TDI)评价了从基础状态呼吸困难的变化。该工具由三个部分组成:功能损害、任务量和工作量。对于该BDI,以从0(严重)至4(未损害)的五个等级对这三个部分中的每一个进行评级,并且求和以形成从0至12的基础总分。仅在基线时获得BDI。对于该TDI,通过从-3(主要衰退)至+3(主要改善)的七个等级来评级每个

部分的呼吸困难变化,并且加在一起以形成从-9至+9的总TDI分数。正分数指示改善,并且1点的从BDI的变化或治疗之间的差异被评价成构成最小临床上重要的差异(MCID)。马勒等人, COPD2:99-103 (2005)。

[0174] 计算BDI和TDI分数来证实贝那利珠单抗的给予可以改善呼吸症状(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

(3) COPD评估测试(CAT)

[0175] 该CAT是被开发成测量COPD对健康状况的影响的8个项目PRO。琼斯等人,欧洲呼吸杂志34:648-654 (2009)。该工具使用了通过对比获得COPD影响的形容词所定义的语义差异6点反应标度。内容包括与咳嗽、粘痰、胸闷、爬山/爬楼梯气促、在家活动限制、离家信赖、睡觉、和精力相关的项目。CAT总分是项目反应的总和。分数在从0-40的范围内,其中较高的分数指示COPD对健康状况的影响更大。

[0176] 计算CAT分数来证实贝那利珠单抗的给予可以改善健康相关的生活品质(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

(4) 慢性肺疾病恶化工具-患者报道式结果(EXACT-PRO)和EXACT-呼吸症状(E-RS)

[0177] 该EXACT-PRO是被开发成评估COPD恶化的频率、严重性和持续时间的14个项目PRO工具。琼斯等人,胸科杂志139:1388-1394 (2011);莱迪等人,美国呼吸与重症护理医学(Am J Respir Crit Care Med) 183:323-329 (2011)。该工具被开发使用手持式电子装置用于日常在家给予。告知回答者在刚睡觉之前每个晚上完成日记,并且在思考他们“今天”经历时回答问题。每日EXACT-PRO总分具有0-100的范围,其中较高的分数指示更大的严重性。总分变化被用来鉴定EXACT-PRO定义的恶化事件发作和恢复。在鉴定事件发作和恢复中,该EXACT-PRO可以提供关于事件频率和持续时间以及事件严重性的信息。

[0178] 计算EXACT-PRO每日总分以及域分数。该总分被用来鉴定事件发作和恢复以及该事件的幅值(严重性)。基线总分是在随机化之前7天内受试者分数中的平均值。需要最小4天的数据以用于计算基线总分。为了允许在试验过程中疾病状态的改善或衰退,在不存在EXACT-PRO定义的事件的情况下每4周重置基线总分。通过比较基线与每日总分来计算事件频率。计算事件持续时间需要鉴定下列五个参数:1) 发作;2) 三天启动(three-day rolling)平均值;3) 最大观察值;4) 改善的阈值;以及5) 恢复。事件的严重性通过事件过程中的最差(最高)EXACT-PRO总分来指示。

[0179] 计算EXACT-PRO分数来证实贝那利珠单抗的给予可以减少EXACT-PRO定义的事件(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

[0180] E-RS是被开发成评价COPD呼吸症状严重性的11个项目PRO(塞克斯顿(Sexton)等人,支持使用E-RS来评价患有COPD患者中的呼吸症状的PRO证据档案(PRO evidence dossier to support the use of the E-RS to evaluate respiratory symptoms in patients with COPD)。美国BioSource公司(United BioSource Corporation);贝塞斯达(Bethesda),MD:2010年5月;塞克斯顿等人,定量COPD呼吸症状的严重性:患者日记的可靠性和正确性(Quantifying the severity of respiratory symptoms of COPD: reliability and validity of a patient diary)。在美国胸科学会国际会议上呈现的海报(Poster presented at the American Thoracic Society International Meeting);2011年5月:丹佛(Denver),CO)。E-RS是来自EXACT-PRO的项目子集。E-RS被设计成获得作为

每日EXACT-PRO评估的部分。求和E-RS项目反应产生了从0至40范围内的总分,其中较高分数指示更大严重性。除了该总分以外,可以通过对应领域内的项目反应求和来对于气促(5个项目;分数范围:0-17)、咳嗽和痰液(3个项目;分数范围:0-11)和胸部症状(3个项目;分数范围:0-11)计算症状域分数。针对该总分,较高域分数指示更大严重性。

[0181] 使用类似模型作为用于从剂量前/支气管扩张剂前FEV₁的基线的变化模型来分析第56周时从E-RS总分和域分数的基线的变化。通过使用治疗、国家、基线值、和背景疗法(ICS/LABA、LABA/LAMA、或ICS/LABA/LAMA)作为协变量拟合ANCOVA模型来分析E-RS总分的AUC。

[0182] 计算个体每日E-RS总分和亚标度(subscale)分数并且概括为两周(14天)平均值。在随机化之前的两周周期中收集的数据被用来计算该个体E-RS总基线平均值和亚标度基线平均值。

[0183] 计算E-RS分数来证实贝那利珠单抗的给予可以改善呼吸症状(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

[0184] 每个早上评估症状以用于症状加重警报的目的。每个早上受试者完成关于加重事件主要症状(呼吸困难、痰液量、和痰液颜色)的3个问题。报道这些症状中的1种或多种加重的受试者触发对加重事件的次要症状的评估(咽喉痛、感冒、没有其他原因的发热、咳嗽、和喘鸣)。所有问题将具有24小时召回期。问题关于症状的严重性与它们的平常状态并且关于症状的存在或不存在。

[0185] 如果两种或更多种主要症状(呼吸困难、痰液量、和痰液颜色)连续加重两天如果一种主要症状和一种次要症状(咽喉痛、感冒、没有其他原因的发热、咳嗽、和喘鸣)连续加重至少两天,则触发警报。当满足这些标准中的任一者时,警告受试者尽可能快地联系研究中心以进行进一步评价。同样,如果他或她尚未联系中心进行进一步评价,则将警告研究中心在大约24-48小时内联系受试者。

(5) 夜间唤醒

[0186] 每天早上受试者报道由于COPD症状而引起的夜间唤醒发生。使用具有是/否反应选项的简单问题。

[0187] 通过拟合ANCOVA模型以得到数据来分析具有由于COPD而引起的唤醒并且需要急救药物的夜晚数作为反应变量。治疗组被拟合为解释变量,并且国家、基线值和背景疗法(ICS/LABA、LABA/LAMA、或ICS/LABA/LAMA)被拟合为协变量。这个计算被用来证实贝那利珠单抗的给予减少了由于COPD而引起的唤醒(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

(6) 急救药物使用

[0188] 每日两次获得急救药物使用,包括缓解剂吸入器和雾化器使用。吸入器使用即为给定周期中的喷药次数,而雾化器使用即为时间数。在早上评估晚间急救药物使用,并且在晚上评估白天过程中所使用的急救药物。

[0189] 使用如上用于夜间唤醒所描述的类似模型来分析急救药物使用(平均喷药次数/天)。这个分析被用来证实贝那利珠单抗的给予减少了急救药物使用(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

(7) 维持药物使用

[0190] 通过简单的是/否问题,每个晚上评估维持药物顺从性。受试者如果是进行他们的常规计划的吸入器(是/否)并且当回答此问题时告知不用考虑急救吸入器使用的情况。这个分析被用来证实贝那利珠单抗的给予减少了维持药物使用(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

(8) 卫生保健资源利用

[0191] 收集广谱卫生保健利用事件信息。

[0192] 例如,收集与急诊室就诊或住院治疗相关联的年COPD恶化率。在统计学分析中,与在56周双盲治疗期过程中由受试者经历的急诊室就诊或住院治疗相关联的COPD恶化数被用作反应变量,并且受试者相应随访时间的对数被用作分析中的偏移以便对具有事件发生过程中的不同暴露时间的受试者进行调整。最大随访时间是大约56周。这个分析被用来证实贝那利珠单抗的给予减少了与急诊室就诊或住院治疗相关联的COPD恶化(例如,在具有基线血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的受试者中)。

[0193] 本领域的普通技术人员仅使用常规实验就将认识到或能够确定在此所描述披露内容的这些具体方面的许多等效形式。此类等效物意图由以下权利要求书涵盖。

[0194] 在此引用不同的公开,这些公开的披露内容通过引用以其全文结合。

[0195] 尽管出于清晰理解的目的已经借助于说明和实例相当详细地描述了前述发明,但显而易见可以在所附权利要求书的范围内实践某些变化和修改。

序列表

SEQ ID NO:1

>US20100291073_1序列1,来自专利US 20100291073生物:智人

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGTSEDIINYNWYQQKPGKAPKLLIYHTSR
LQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQP
EDFATYYCQQGYTLPYTFGQGTKVEIK

SEQ IDNO:2

>US20100291073_2序列2,来自专利US 20100291073生物:智人

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGTSEDIINYNWYQQKPGKAPKLLIYHTSR
LQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQP
EDFATYYCQQGYTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

SEQ ID NO:3

>US201002910733序列3,来自专利US 20100291073生物:智人

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVIHWVRQRPGQGLAWMG
YINPYNDGTYNERFKGKVTITSDRSTSTVY
MELSSLRSEDYAVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO:4

>US20100291073_4序列4,来自专利US 20100291073生物:智人

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVIHWVRQRPQGGLAWMG
 YINPYNDGTTYNERFKGKVTITSDRSTSTVY
 MELSSLRSEDTAVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP
 LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
 TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP
 VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 K

SEQ ID NO:5

>US20100291073_5序列5,来自专利US 20100291073生物:智人

DLLPDEKISLLPPVNFTIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQRNVNLEYQVKINAP
 KEDDYETRITESKCVTILHKGFSASVRT
 ILQNDHSLASSWASAELHAPPGSPGTSIVNLTCTTNTTEDNYSRLRSYQVS
 LHCTWLVGTDAPEDTQYFLYYRYGSWTE
 ECQEYSKDTLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSKHSAIRPFDQLFA
 LHAIQINPPLNVTAEIEGTRLSIQWEK
 PVSAPPIHCFDYEVKIHNTRNGYLQIEKLMTNAFISIIDDLSKYDVQVRAAVS
 SMCREAGLWSEWSQPIYVGNDEHKPLR
 EWFVIVIMATICFILLILSLICKICHLWIKLFPPIPAPKSNIKDLFVTTNYEKAG
 SSETIEVICYIEKPGVETLEDSVF

SEQ ID NO:6

>US20100291073_6序列6,来自专利US 20100291073生物:小家鼠

DLLNHKKFLLLPPVNFTIKATGLAQVLLHWDPNPDQEQRHVDLEYHVKINA
 PQEDEYDTRKTESKCVTPLHEGFAASVRT
 ILKSSHTTLASSWVSAELKAPPGSPGTSVTNLTCTTHTVSSHTHLRPYQVS
 LRCTWLVGKDAPEDTQYFLYYRFGVLTE
 KCQEYSRDALNRNTACWFPRTFINSKGFEQLAVHINGSSKRAAIKPFQDLFS
 PLAIDQVNPPRNVTVEIESNSLYIQWEK
 PLSAFPDPHCFNYELKIYNTKNGHIQKEKLIANKFISKIDDVSTYSIQVRAAVS
 SPCRMPGRWGEWSQPIYVGKERKSLVE
 WHLIVLPTAACFVLLIFSLICRVCHLWTRLFPPVPAPKSNIKDLPPVTEYEK
 SNETKIEVVHCVEEVGFVGMNSTF

SEQ ID NO:7-VH CDR1

SYVIH

SEQ ID NO:8-VH CDR2

YINPYNDGTTYNERFKG

SEQ ID NO:9-VH CDR3

EGIRYYGLLDY

SEQ IDNO:10-VL CDR1

GTSEDIINYLN

SEQ ID NO:11-VL CDR2

HTSRLQS

SEQ ID NO:12-VL CDR3

QQGYTLPYT

序列表

- <110> 米迪缪尼有限公司 (MEDIMMUNE, LLC)
 <120> 用于使用贝那利珠单抗治疗慢性阻塞性肺疾病的方法
 <130> IL5R-606W01
 <140>
 <141>
 <150> 61/970,126
 <151> 2014-03-25
 <150> 61/891,175
 <151> 2013-10-15
 <160> 12
 <170> PatentIn 3.5版
 <210> 1
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 1

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

- <210> 2
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 2

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Thr Ser Glu Asp Ile Ile Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 3
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 3
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Val Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Ala Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Arg Phe
 50 55 60

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 5
 <211> 400
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 5
 Asp Leu Leu Pro Asp Glu Lys Ile Ser Leu Leu Pro Pro Val Asn Phe
 1 5 10 15

Thr Ile Lys Val Thr Gly Leu Ala Gln Val Leu Leu Gln Trp Lys Pro
 20 25 30
 Asn Pro Asp Gln Glu Gln Arg Asn Val Asn Leu Glu Tyr Gln Val Lys
 35 40 45
 Ile Asn Ala Pro Lys Glu Asp Asp Tyr Glu Thr Arg Ile Thr Glu Ser
 50 55 60
 Lys Cys Val Thr Ile Leu His Lys Gly Phe Ser Ala Ser Val Arg Thr
 65 70 75 80
 Ile Leu Gln Asn Asp His Ser Leu Leu Ala Ser Ser Trp Ala Ser Ala
 85 90 95
 Glu Leu His Ala Pro Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Ile Val Asn Leu
 100 105 110
 Thr Cys Thr Thr Asn Thr Thr Glu Asp Asn Tyr Ser Arg Leu Arg Ser
 115 120 125
 Tyr Gln Val Ser Leu His Cys Thr Trp Leu Val Gly Thr Asp Ala Pro
 130 135 140
 Glu Asp Thr Gln Tyr Phe Leu Tyr Tyr Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Glu
 145 150 155 160
 Glu Cys Gln Glu Tyr Ser Lys Asp Thr Leu Gly Arg Asn Ile Ala Cys
 165 170 175
 Trp Phe Pro Arg Thr Phe Ile Leu Ser Lys Gly Arg Asp Trp Leu Ala
 180 185 190
 Val Leu Val Asn Gly Ser Ser Lys His Ser Ala Ile Arg Pro Phe Asp
 195 200 205
 Gln Leu Phe Ala Leu His Ala Ile Asp Gln Ile Asn Pro Pro Leu Asn
 210 215 220
 Val Thr Ala Glu Ile Glu Gly Thr Arg Leu Ser Ile Gln Trp Glu Lys
 225 230 235 240
 Pro Val Ser Ala Phe Pro Ile His Cys Phe Asp Tyr Glu Val Lys Ile
 245 250 255
 His Asn Thr Arg Asn Gly Tyr Leu Gln Ile Glu Lys Leu Met Thr Asn
 260 265 270
 Ala Phe Ile Ser Ile Ile Asp Asp Leu Ser Lys Tyr Asp Val Gln Val
 275 280 285
 Arg Ala Ala Val Ser Ser Met Cys Arg Glu Ala Gly Leu Trp Ser Glu
 290 295 300
 Trp Ser Gln Pro Ile Tyr Val Gly Asn Asp Glu His Lys Pro Leu Arg
 305 310 315 320
 Glu Trp Phe Val Ile Val Ile Met Ala Thr Ile Cys Phe Ile Leu Leu

	325		330		335														
Ile	Leu	Ser	Leu	Ile	Cys	Lys	Ile	Cys	His	Leu	Trp	Ile	Lys	Leu	Phe				
			340						345					350					
Pro	Pro	Ile	Pro	Ala	Pro	Lys	Ser	Asn	Ile	Lys	Asp	Leu	Phe	Val	Thr				
			355						360					365					
Thr	Asn	Tyr	Glu	Lys	Ala	Gly	Ser	Ser	Glu	Thr	Glu	Ile	Glu	Val	Ile				
			370						375					380					
Cys	Tyr	Ile	Glu	Lys	Pro	Gly	Val	Glu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Val	Phe				
385						390					395				400				
<210>	6																		
<211>	398																		
<212>	PRT																		
<213>	小家鼠																		
<400>	6																		
Asp	Leu	Leu	Asn	His	Lys	Lys	Phe	Leu	Leu	Leu	Pro	Pro	Val	Asn	Phe				
1			5						10					15					
Thr	Ile	Lys	Ala	Thr	Gly	Leu	Ala	Gln	Val	Leu	Leu	His	Trp	Asp	Pro				
			20						25					30					
Asn	Pro	Asp	Gln	Glu	Gln	Arg	His	Val	Asp	Leu	Glu	Tyr	His	Val	Lys				
			35						40					45					
Ile	Asn	Ala	Pro	Gln	Glu	Asp	Glu	Tyr	Asp	Thr	Arg	Lys	Thr	Glu	Ser				
			50						55					60					
Lys	Cys	Val	Thr	Pro	Leu	His	Glu	Gly	Phe	Ala	Ala	Ser	Val	Arg	Thr				
65							70							75					80
Ile	Leu	Lys	Ser	Ser	His	Thr	Thr	Leu	Ala	Ser	Ser	Trp	Val	Ser	Ala				
							85							90					95
Glu	Leu	Lys	Ala	Pro	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Asn	Leu				
			100						105					110					
Thr	Cys	Thr	Thr	His	Thr	Val	Val	Ser	Ser	His	Thr	His	Leu	Arg	Pro				
			115						120					125					
Tyr	Gln	Val	Ser	Leu	Arg	Cys	Thr	Trp	Leu	Val	Gly	Lys	Asp	Ala	Pro				
							130							135					
Glu	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Phe	Gly	Val	Leu	Thr	Glu				
145														150					155
Lys	Cys	Gln	Glu	Tyr	Ser	Arg	Asp	Ala	Leu	Asn	Arg	Asn	Thr	Ala	Cys				
														165					170
Trp	Phe	Pro	Arg	Thr	Phe	Ile	Asn	Ser	Lys	Gly	Phe	Glu	Gln	Leu	Ala				
														180					185
Val	His	Ile	Asn	Gly	Ser	Ser	Lys	Arg	Ala	Ala	Ile	Lys	Pro	Phe	Asp				

195	200	205
Gln Leu Phe Ser Pro Leu Ala Ile Asp Gln Val Asn Pro Pro Arg Asn		
210	215	220
Val Thr Val Glu Ile Glu Ser Asn Ser Leu Tyr Ile Gln Trp Glu Lys		
225	230	235
Pro Leu Ser Ala Phe Pro Asp His Cys Phe Asn Tyr Glu Leu Lys Ile		
	245	250
Tyr Asn Thr Lys Asn Gly His Ile Gln Lys Glu Lys Leu Ile Ala Asn		
	260	265
Lys Phe Ile Ser Lys Ile Asp Asp Val Ser Thr Tyr Ser Ile Gln Val		
	275	280
Arg Ala Ala Val Ser Ser Pro Cys Arg Met Pro Gly Arg Trp Gly Glu		
	290	295
Trp Ser Gln Pro Ile Tyr Val Gly Lys Glu Arg Lys Ser Leu Val Glu		
305	310	315
Trp His Leu Ile Val Leu Pro Thr Ala Ala Cys Phe Val Leu Leu Ile		
	325	330
Phe Ser Leu Ile Cys Arg Val Cys His Leu Trp Thr Arg Leu Phe Pro		
	340	345
Pro Val Pro Ala Pro Lys Ser Asn Ile Lys Asp Leu Pro Val Val Thr		
	355	360
Glu Tyr Glu Lys Pro Ser Asn Glu Thr Lys Ile Glu Val Val His Cys		
	370	375
Val Glu Glu Val Gly Phe Glu Val Met Gly Asn Ser Thr Phe		
385	390	395
<210> 7		
<211> 5		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 7		
Ser Tyr Val Ile His		
1	5	
<210> 8		
<211> 17		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 8		
Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Arg Phe Lys		
1	5	10
		15

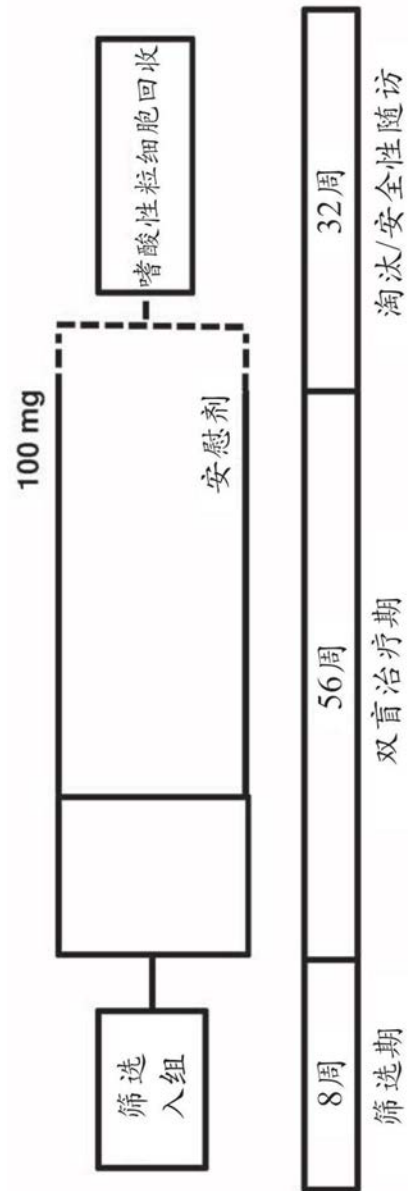


图1

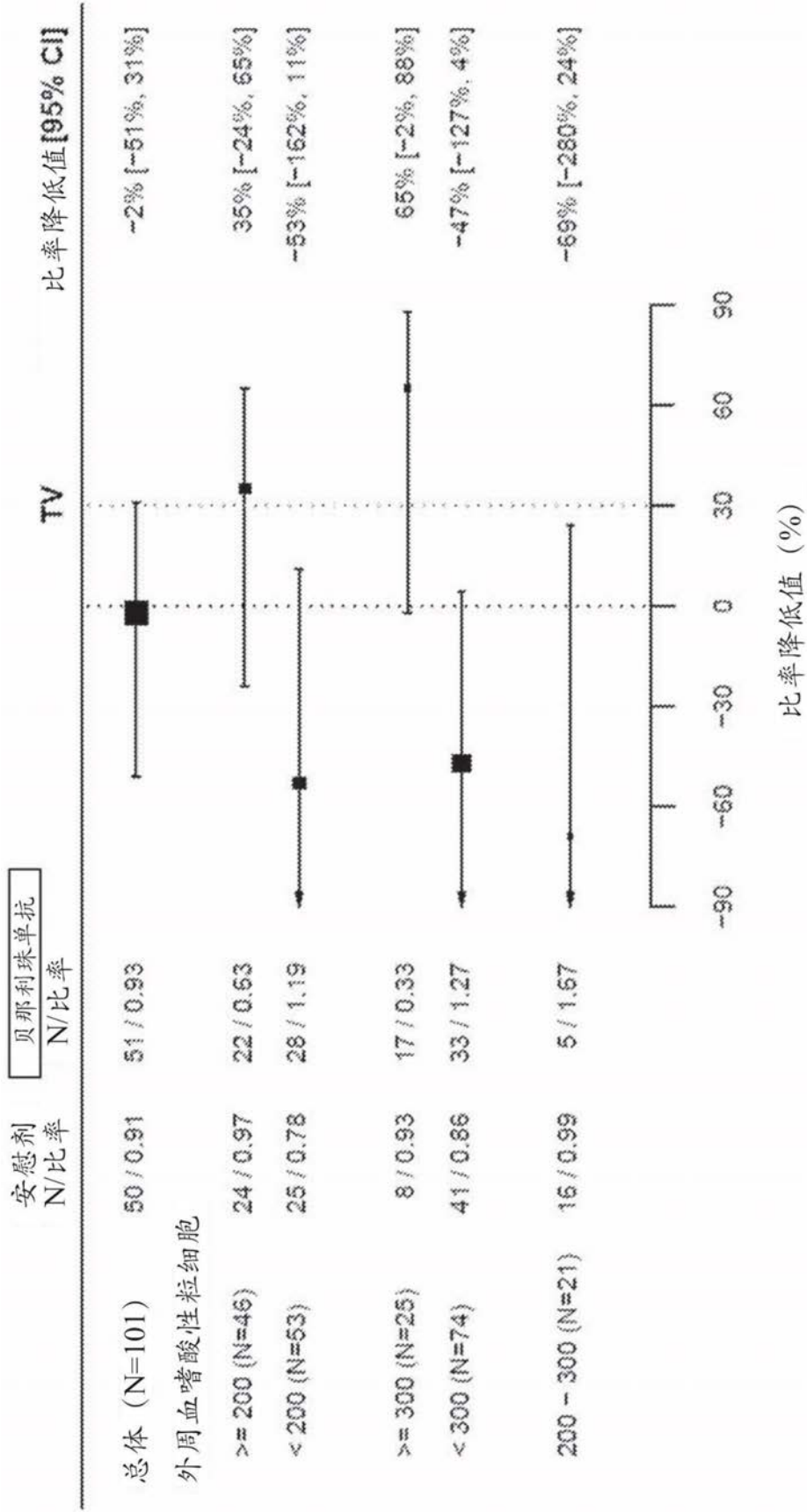


图2

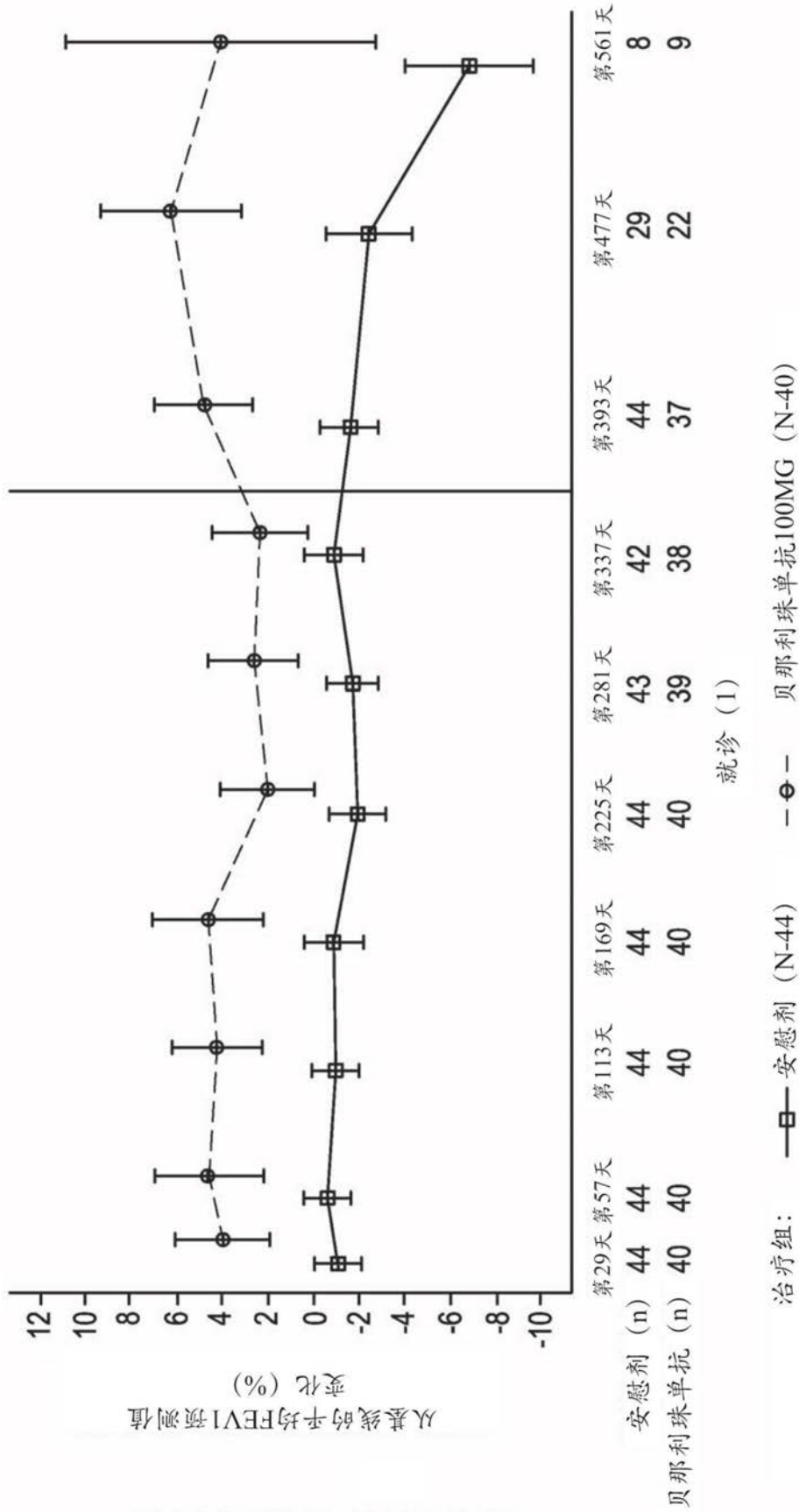


图3

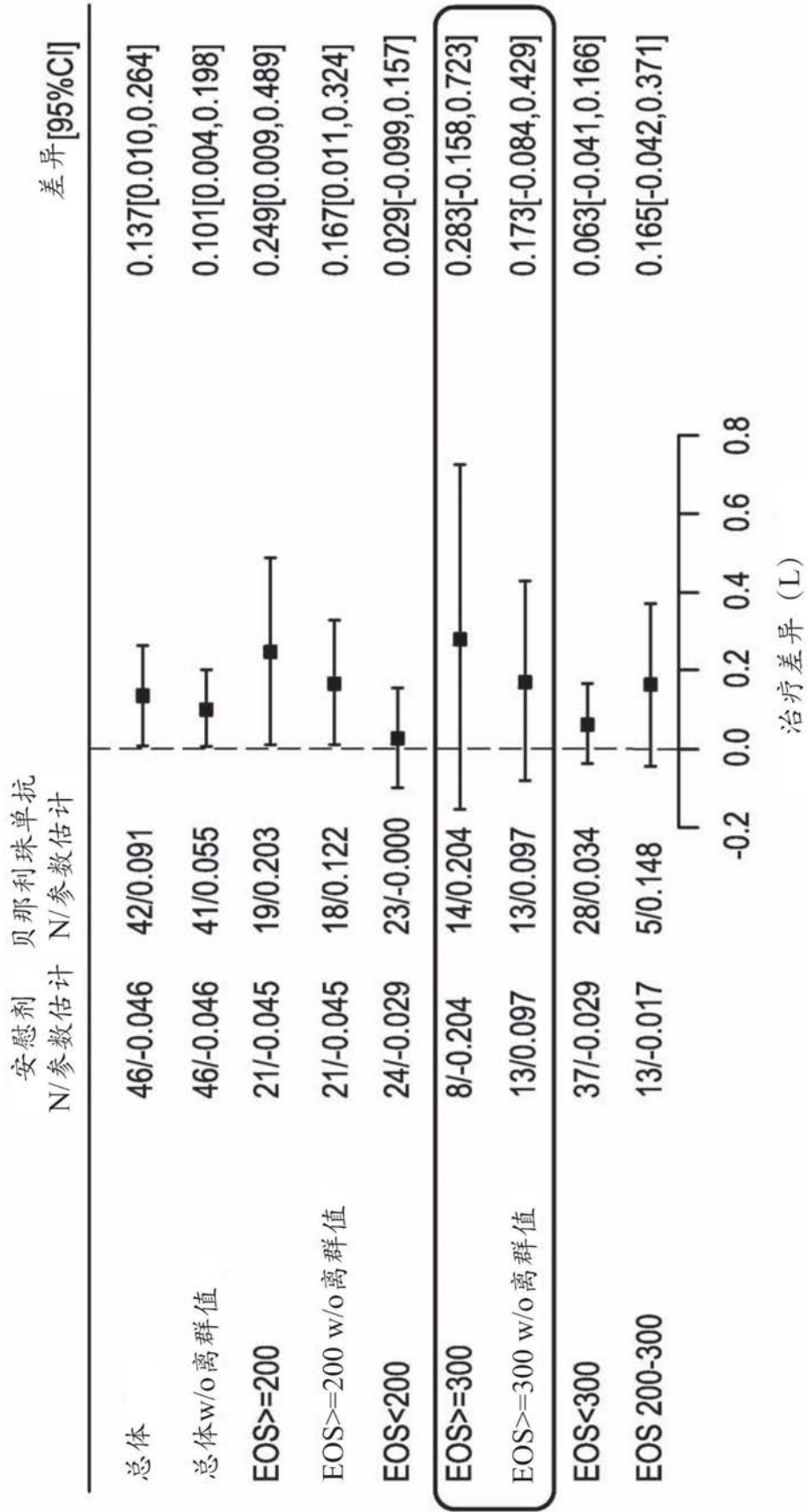


图4

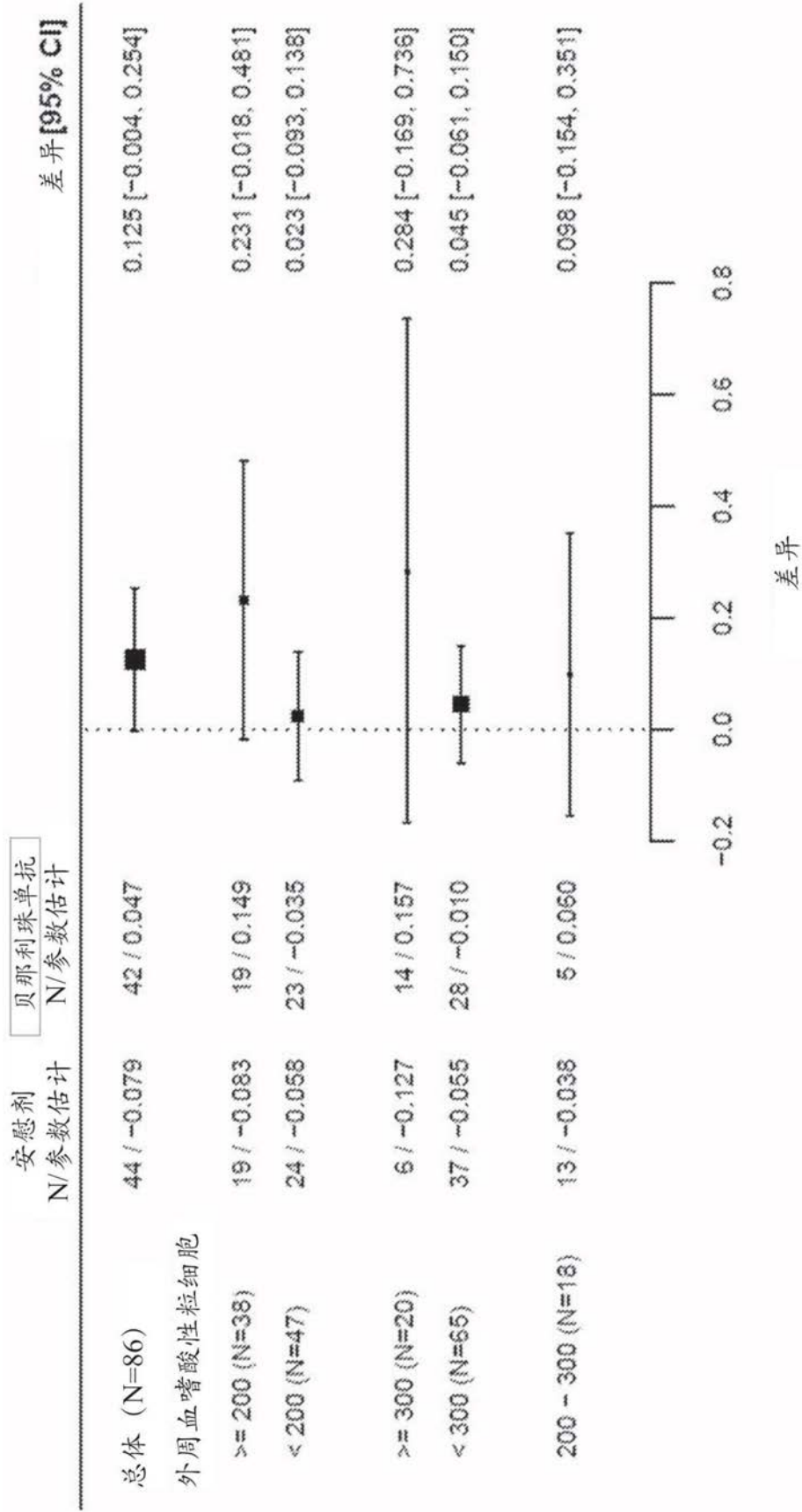


图5

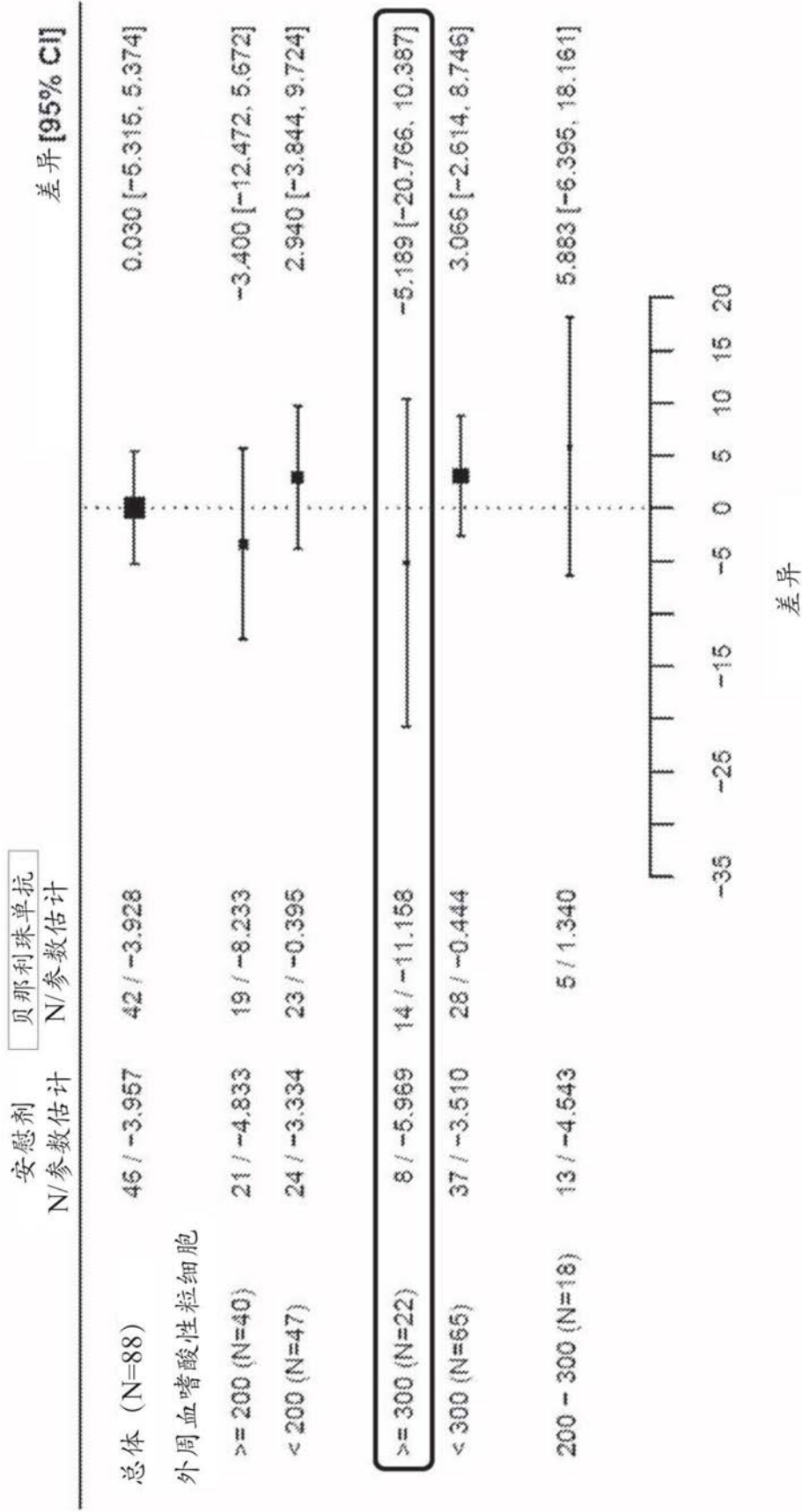


图6

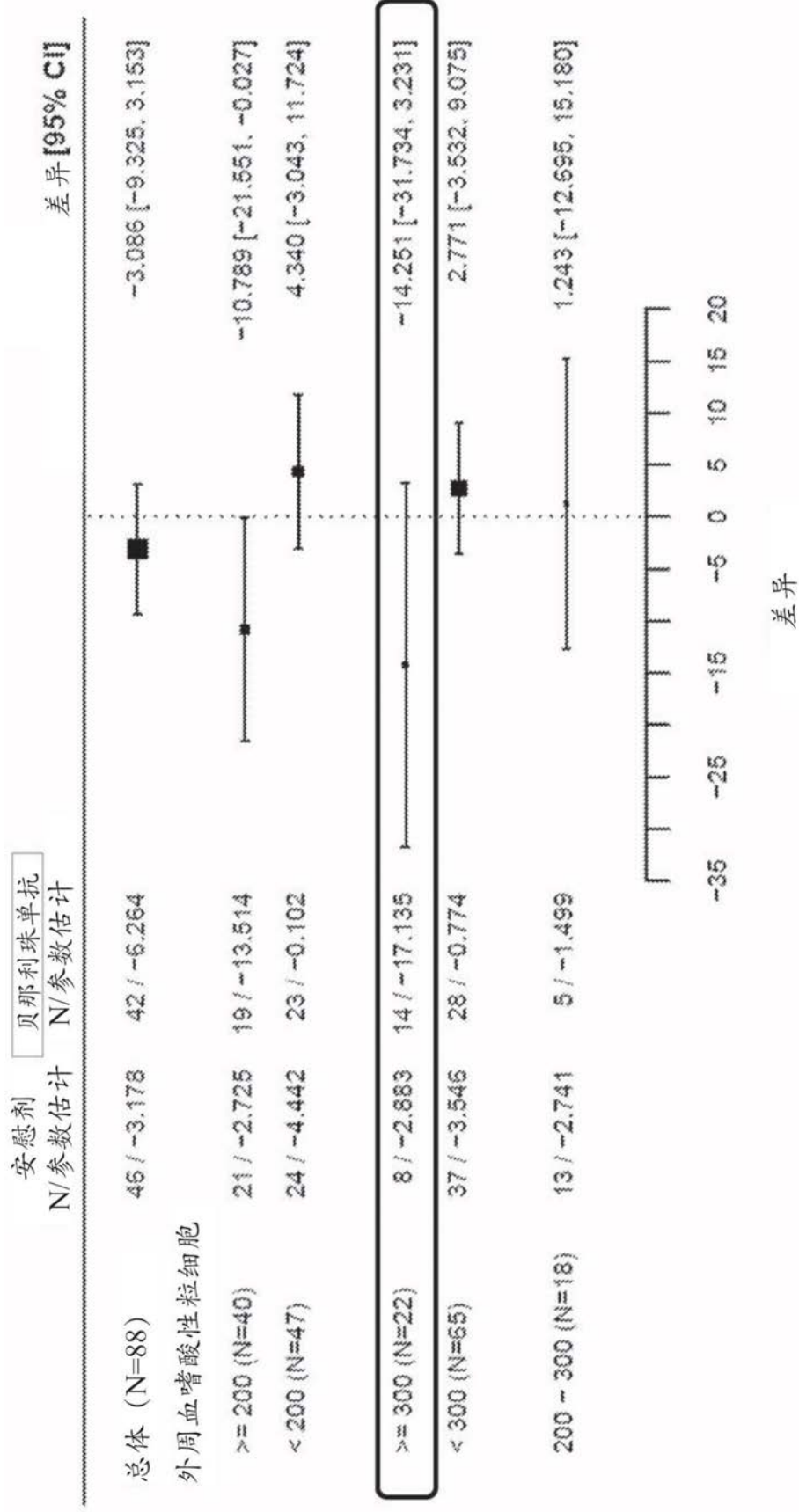
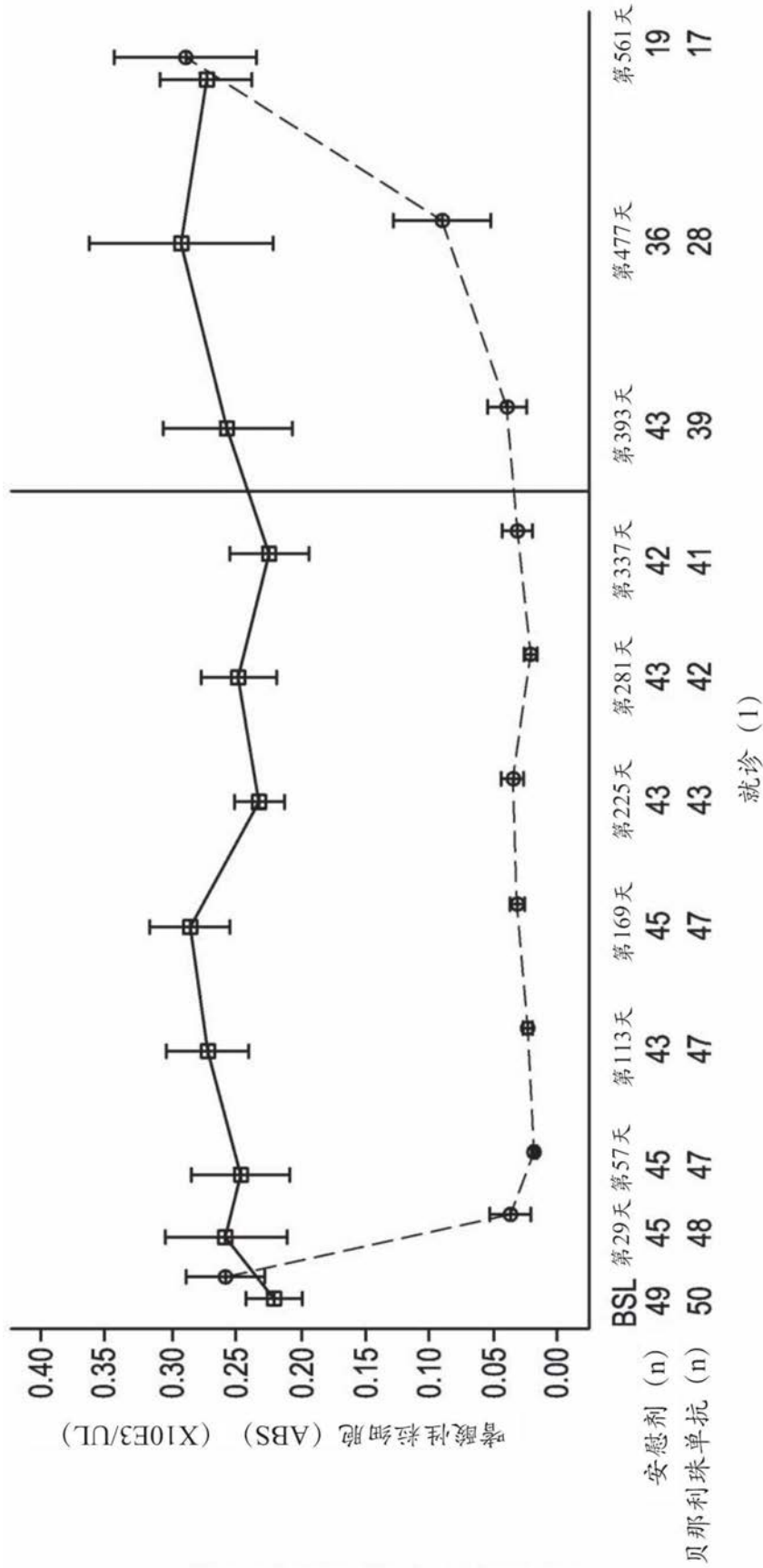


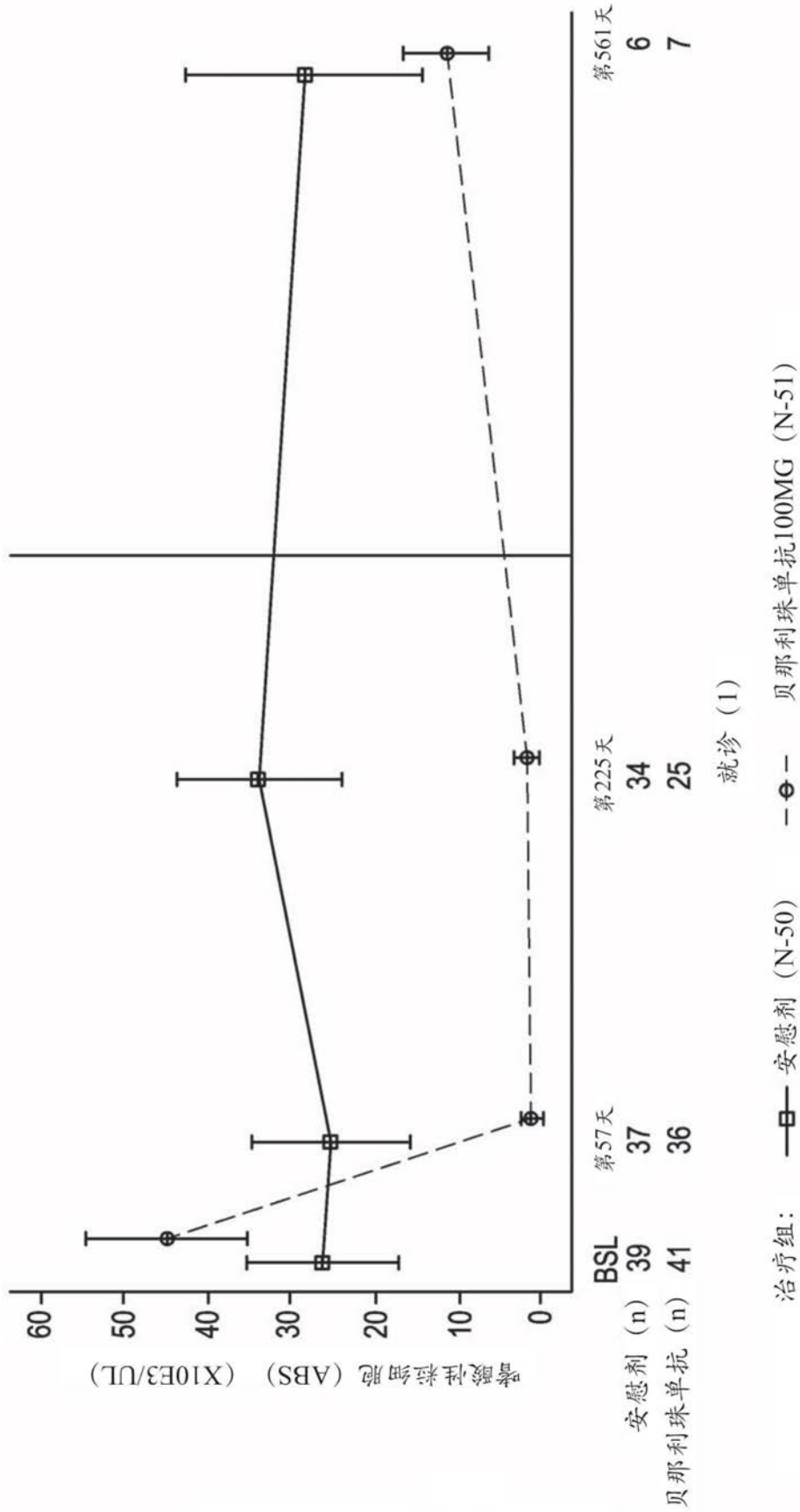
图7



治疗组: —■— 安慰剂 (N-50) -●- 贝那利珠单抗100MG (N-51)

[1]数据超过第337天 (通过垂直基准线标记) 发生在计划的最后剂量的研究药物之后。BSL-基线, DX-第X天。

图8



[1]数据超过第337天 (通过垂直基准线标记) 发生在计划的最后剂量的研究药物之后。BSL-基线, DX-第X天。

图9

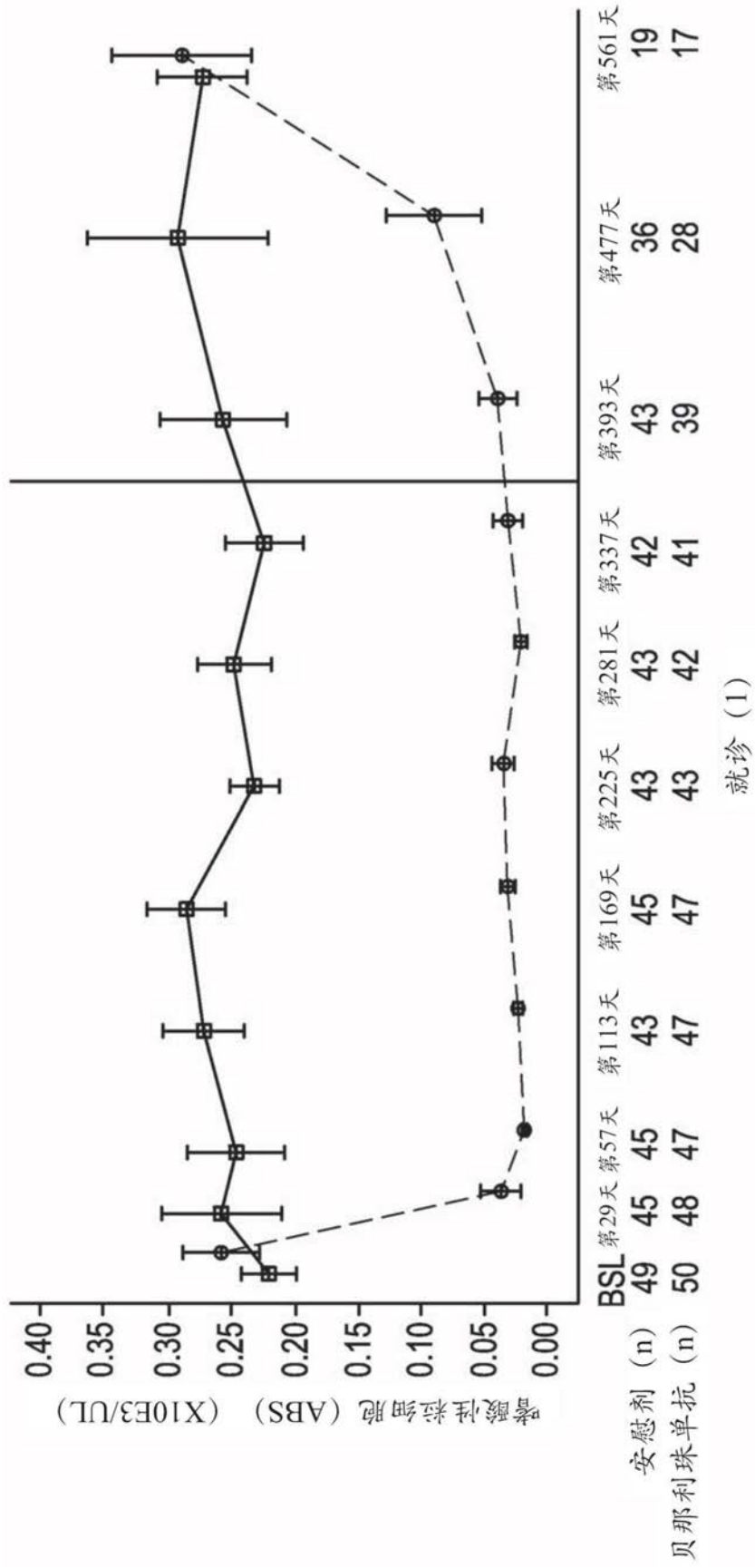


图10

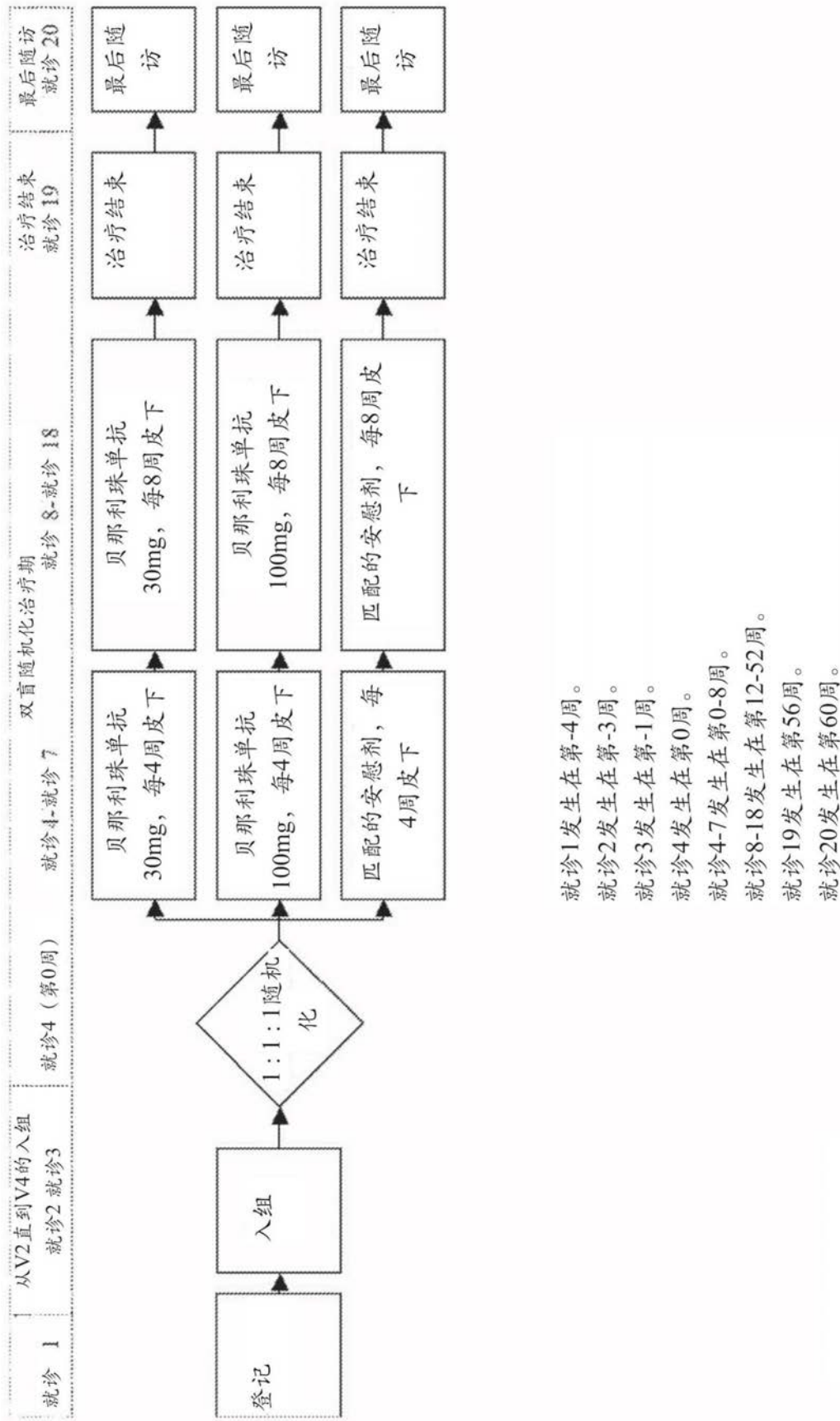
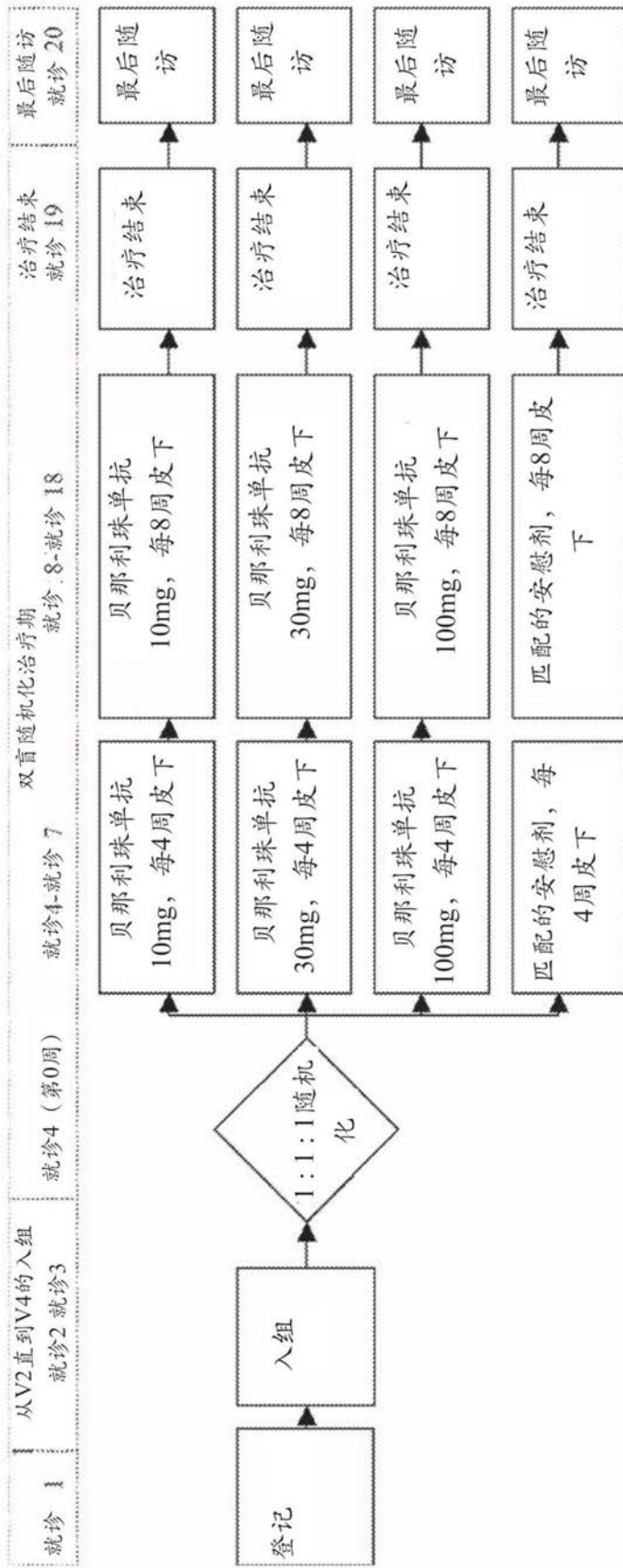


图11



就诊1发生在第-4周。
 就诊2发生在第-3周。
 就诊3发生在第-1周。
 就诊4发生在第0周。
 就诊4-7发生在第0-8周。
 就诊8-18发生在第12-52周。
 就诊19发生在第56周。
 就诊20发生在第60周。

图12