I811716

(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 I811716 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：110123878 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 09 月 14 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/24 (2006.01)*
A61P1/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/18 美國 62/220,410
2015/10/01 美國 62/235,654
2016/02/16 美國 62/295,643
2016/04/28 美國 62/328,863
2016/05/12 美國 62/335,242
2016/05/20 美國 62/339,192

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
德國

(72)發明人：伯雪 沃夫 奧圖 BOECHER, WULF OTTO (DE)；蓋勒 安妮特 班提納 GALLER, ANNETTE BETTINA (DE)；拉洛維克 伯俊 LALOVIC, BOJAN (US)；潘都拉 史帝芬 PADULA, STEVEN (US)；雪爾 保羅 SCHOLL, PAUL (US)；維斯凡納森 蘇達 VISVANATHAN, SUDHA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 104761642A WO 2014/143540A1

2009 年 6 月 8 日，崔轶,黄志刚,刘占举，世界华人消化杂志 2009 年 6 月 8 日; 17 (16): 1649-1654， IL-23 在炎症性肠病中的免疫调节作用。

內科-Crohn 病與慢性潰瘍性結腸-高點醫護網 (get.com.tw)

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：3 共 106 頁

(54)名稱

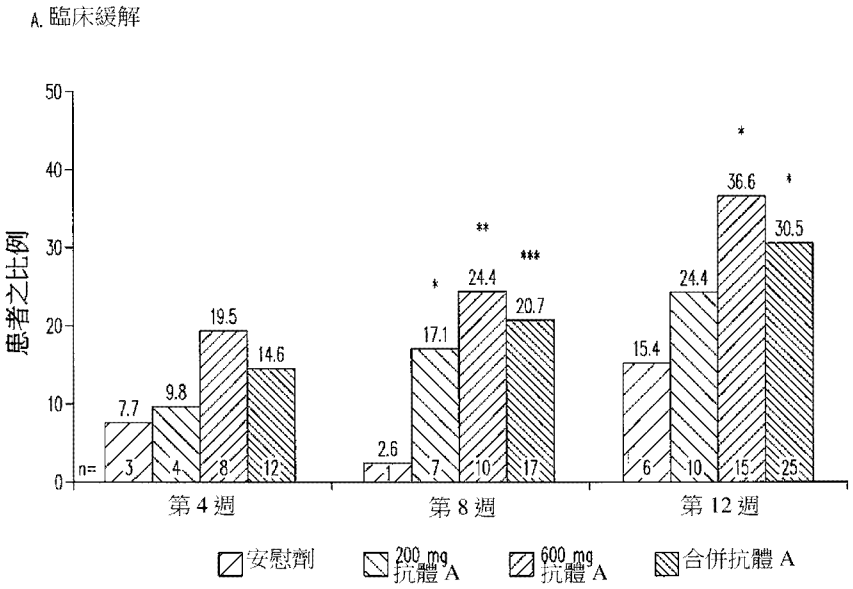
治療發炎性疾病之方法

(57)摘要

本發明概言之係關於使用抗 IL-23A 抗體治療 IL-23 相關疾病、具體而言發炎性疾病、例如克隆氏病(Crohn's Disease)之方法。

This invention generally relates to methods for the treatment of IL-23 related diseases, in particular inflammatory diseases, such as Crohn's Disease, utilizing anti-IL-23A antibodies.

指定代表圖：


A. 臨床緩解
患者之比例
50
40
30
20
10
0
7.7
9.8
19.5
14.6
2.6
17.1
24.4
20.7
15.4
24.4
36.6
30.5
n=
3
4
8
12
1
7
10
17
6
10
15
25
第 4 週
第 8 週
第 12 週
安慰劑
200 mg 抗體 A
600 mg 抗體 A
合併抗體 A

【圖 2A】

專利案號：110123878
原申請案號：105129972
公告本
I811716

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療發炎性疾病之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING INFLAMMATORY DISEASES

【中文】

本發明概言之係關於使用抗IL-23A抗體治療IL-23相關疾病、具體而言發炎性疾病、例如克隆氏病(Crohn's Disease)之方法。

【英文】

This invention generally relates to methods for the treatment of IL-23 related diseases, in particular inflammatory diseases, such as Crohn's Disease, utilizing anti-IL-23A antibodies.

【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療發炎性疾病之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING INFLAMMATORY DISEASES

【技術領域】

本發明概言之係關於使用抗IL-23A抗體治療發炎性疾病(例如克隆氏病(Crohn's Disease，CD))之方法。

【先前技術】

克隆氏病(CD)係慢性復發-緩解型胃腸道發炎性疾病，其特徵在於腹痛、發熱及帶血或含黏液之腹瀉。該疾病以不連續方式影響自口至肛門之胃腸道，但最通常迴腸及結腸(40%)，其次僅小腸(30%)及僅結腸(25%)。其發生在相對較年輕之群體中且無顯著性別差異。

在北美洲及歐洲，CD之發病率看上去正在增長，且最新估計自7.9例至20.2例/100,000人變化，且盛行率自161例至319例/100,000人變化。黏膜病灶可因穿孔及瘺管形成而複雜化，此可需要住院進行醫療或手術管控。

業內需要發炎性疾病、尤其克隆氏病之對患者產生有利結果(例如關於治療之效能、安全性及/或耐受性)之治療選擇。

【發明內容】

本發明解決了上述需要且提供治療發炎性疾病之方法，具體而言包含將抗IL-23A抗體以某些量及/或以某些間隔投與患者之方法。在一個態樣中，本發明方法用於治療克隆氏病。在一個態樣中，本發明方法用於治

療潰瘍性結腸炎。

本發明方法提供使患者能夠經歷臨床改良同時接受極少抗IL-23A抗體投與之優點。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療克隆氏病之方法，其包含(a) 在第0週、第4週及第8週藉由靜脈內輸注向患者投與一定劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之劑量包含200 mg或600 mg抗體。在一個實施例中，該方法進一步包含(b) 例如在第14週、第18週及第22週藉由靜脈內輸注向患者投與三個劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之劑量包含600 mg抗體。在一個實施例中，該方法進一步包含(c) 以8週間隔藉由皮下注射向患者投與一或多個劑量之抗IL-23A抗體，例如以8週間隔(例如在第26週、第34週、第42週及第50週)藉由皮下注射四個劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之一或多個劑量包含180 mg抗體。

在一個實施例中，在第12週，評估患者之深度緩解，例如定義為達到臨床緩解(CDAI評分<150)及內視鏡緩解(CDEIS ≤ 4)。在一個態樣中，對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，內視鏡緩解定義為CDEIS ≤ 2。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療克隆氏病之方法，其包含(a) 在第0週、第4週及第8週藉由靜脈內輸注向患者投與一定劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之劑量包含200 mg或600 mg抗體。在一個實施例中，該方法進一步包含(b) 以8週間隔藉由皮下注射向患者投與一或多個劑量之抗IL-23A抗體，例如以8週間隔(例如在第26週、第34週、第42週及第50週)藉由皮下注射四個劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之一或多個劑量包含180 mg抗體。

在一個實施例中，在第12週，評估患者之深度緩解，例如定義為達到臨床緩解(CDAI評分<150)及內視鏡緩解(CDEIS ≤ 4)。在一個態樣中，對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，內視鏡緩解定義為CDEIS ≤ 2。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療克隆氏病之方法，其包含以8週間隔藉由皮下注射向患者投與180 mg抗IL-23A抗體。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療克隆氏病之方法，其包含向患者投與抗IL-23A抗體，該方法包含向患者投與至少一個誘導劑量之抗IL-23A抗體，其中該誘導劑量包含200 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體，例如450 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，誘導劑量包含200 mg、450 mg、600 mg、900 mg或1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，向患者投與1個、2個或3個誘導劑量。在一個態樣中，以4週間隔投與2個或3個誘導劑量。在一個態樣中，誘導劑量係藉由靜脈內輸注來投與。

在一個實施例中，誘導劑量包含200 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔向患者投與三個誘導劑量。

在一個實施例中，誘導劑量包含450 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔向患者投與三個誘導劑量。

在一個實施例中，誘導劑量包含600 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔向患者投與三個誘導劑量。

在一個實施例中，誘導劑量包含900 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔向患者投與三個誘導劑量。

在一個實施例中，誘導劑量包含1,200 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔

向患者投與三個誘導劑量。

在一個實施例中，在上述末次誘導劑量後，向患者投與抗IL-23A抗體之至少一個其他誘導劑量。在一個態樣中，另一誘導劑量包含200 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體，例如450 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，另一誘導劑量包含200 mg、450 mg、600 mg、900 mg或1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，向患者投與1個、2個或3個其他誘導劑量。在一個態樣中，例如以4週間隔投與2個或3個其他誘導劑量。在一個態樣中，其他誘導劑量係藉由靜脈內輸注來投與。

在一個實施例中，患者在投與第一誘導劑量之前具有220-450之CDAI評分。

在一個實施例中，患者在投與一或多個誘導劑量後達成臨床緩解。在一個實施例中，患者在投與一或多個誘導劑量後達成小於150之CDAI評分。在一個實施例中，患者在投與一或多個誘導劑量後達成等於或小於75之PRO-2評分。在一個實施例中，患者在投與一或多個誘導劑量後達成小於150之CDAI評分及等於或小於75之PRO-2評分。

在一個實施例中，本發明進一步提供誘導患者之克隆氏病之臨床緩解之方法，其包含如上文或本文所述向患者投與抗IL-23抗體。

在一個實施例中，本發明進一步提供誘導患者對克隆氏病之臨床反應之方法，其包含如上文或本文所述向患者投與抗IL-23抗體。

在一個實施例中，該方法進一步包含在投與末次誘導劑量後向患者投與抗IL-23A抗體之第一維持劑量，及在投與該第一維持劑量後4至12週向患者投與至少一個其他維持劑量。在一個態樣中，第一維持劑量係在投與末次誘導劑量後2至8週、例如4至6週、例如2週、4週、6週或8週來投

與。在一個態樣中，至少一個其他維持劑量係在投與第一維持劑量後4週、8週或12週投與患者。

在一個實施例中，第一維持劑量包含150 mg至300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，第一維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，第一維持劑量包含180 mg或270 mg抗IL-23A抗體。

在一個態樣中，至少一個其他維持劑量包含150 mg至300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，至少一個其他維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，至少一個其他維持劑量包含180 mg或270 mg抗IL-23A抗體。

在一個態樣中，第一維持劑量及至少一個其他維持劑量包含150 mg至300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，第一維持劑量及至少一個其他維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg該抗IL-23A抗體。在一個態樣中，第一維持劑量及至少一個其他維持劑量包含180 mg或270 mg該抗IL-23A抗體。

在一個態樣中，維持劑量係藉由皮下注射來投與。

在一個實施例中，維持劑量包含150 mg抗IL-23A抗體且係以4週間隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含150 mg抗IL-23A抗體且係以8週間隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含225 mg抗IL-23A抗體且係以8週間隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含225 mg抗IL-23A抗體且係以12週間

隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含300 mg抗IL-23A抗體且係以8週間隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含300 mg抗IL-23A抗體且係以12週間隔投與患者。

在一個實施例中，患者在投與一或多個維持劑量後維持臨床緩解。在一個實施例中，患者在投與一或多個維持劑量後維持小於150之CDAI評分。在一個實施例中，患者在投與一或多個維持劑量後維持等於或小於75之PRO-2評分。在一個實施例中，患者在投與一或多個維持劑量後維持小於150之CDAI評分及等於或小於75之PRO-2評分。

在一個實施例中，本發明進一步提供維持患者之克隆氏病之臨床緩解之方法，其包含如上文或本文所述向患者投與抗IL-23抗體。

在一個實施例中，本發明進一步提供維持患者對克隆氏病之臨床反應之方法，其包含如上文或本文所述向患者投與抗IL-23抗體。

在一個實施例中，本發明進一步提供藉由誘導及維持患者之臨床緩解來之治療克隆氏病之方法，其包含如上文或本文所述向患者投與抗IL-23抗體。

在一個實施例中，本發明進一步提供維持患者之克隆氏病之內視鏡緩解之方法，其包含如上文或本文所述向患者投與抗IL-23抗體。

在一個實施例中，本發明提供誘導克隆氏病之臨床緩解之方法，其包含向患者投與抗IL-23A抗體，該方法包含向患者投與至少一個誘導劑量之該抗IL-23A抗體，其中該誘導劑量包含200 mg至1,200 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，誘導劑量包含450 mg至1,200 mg該抗IL-

23A抗體。在一個實施例中，誘導劑量包含200 mg、450 mg、600 mg、900 mg或1,200 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，向患者投與1個、2個或3個誘導劑量。在一個實施例中，以4週間隔投與2個或3個誘導劑量。在一個實施例中，誘導劑量係藉由靜脈內輸注來投與。在一個實施例中，患者在該投與之前具有220-450之CDAI評分。在一個實施例中，患者達成小於150之CDAI評分。在一個實施例中，患者達成等於或小於75之PRO-2評分。

在一個實施例中，該方法進一步包含維持克隆氏病之臨床緩解，該方法進一步包含在投與末次誘導劑量後向患者投與該抗IL-23A抗體之第一維持劑量，及在投與該第一維持劑量後4至12週向患者投與至少一個其他維持劑量。在一個實施例中，第一維持劑量係在投與末次誘導劑量後2至8週、例如4至6週、例如2週、4週、6週或8週來投與。在一個實施例中，至少一個其他維持劑量係在投與該第一維持劑量後4週、8週或12週投與患者。在一個實施例中，第一維持劑量包含150 mg至300 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，第一維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，第一維持劑量包含180 mg或270 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，至少一個其他維持劑量包含150 mg至300 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，至少一個其他維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，至少一個其他維持劑量包含180 mg或270 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，第一維持劑量及該至少一個其他維持劑量包含150 mg至300 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，第一維持劑量及該至少一個其他維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，第

一維持劑量及該至少一個其他維持劑量包含180 mg或270 mg該抗IL-23A抗體。在一個實施例中，維持劑量係藉由皮下注射來投與。在一個實施例中，患者維持小於150之CDAI評分。在一個實施例中，患者維持等於或小於75之PRO-2評分。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療克隆氏病之方法，其包含向患者投與150 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與200 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體，例如450 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與200 mg、450 mg、600 mg、900 mg或1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與150 mg至300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與150 mg、225 mg或300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與180 mg或270 mg抗IL-23A抗體。

在一個實施例中，在上述任一方法中，抗IL-23A抗體係抗體A、抗體B、抗體C或抗體D。

在一個實施例中，在上述任一方法中，該方法用於治療克隆氏病，例如中度至重度活動性克隆氏病。在一個態樣中，在本發明方法之上下文中，患者未經治療或先前經抗TNF療法治療。在一個實施例中，患者係對皮質類固醇反應不足、對其不耐受或展示對其之依賴性之患者。在一個實施例中，患者係對免疫調節劑、TNFα抑制劑或整聯蛋白抑制劑反應不足、失去反應或對其不耐受之患者。在一個實施例中，治療係藉由誘導及維持臨床緩解、無皮質類固醇緩解、內視鏡緩解及黏膜癒合來實施。

在一個實施例中，欲藉由本發明方法治療之患者具有220-450之

CDAI評分。

在一個實施例中，在上述任一方法中，患者係成年患者。

在一個實施例中，在上述任一方法中，該方法用於治療潰瘍性結腸炎。

在一個態樣中，本發明提供抗IL-23A抗體用於治療疾病(例如發炎性疾病，例如克隆氏病)，該治療係藉由如本文所述以某些量及/或以某些間隔投與來實施。在一個態樣中，發炎性疾病係潰瘍性結腸炎。

在一個態樣中，本發明提供抗IL-23A抗體之用途，其用於製備用來治療疾病(例如發炎性疾病，例如克隆氏病)之藥劑，該治療係藉由如本文所述以某些量及/或以某些間隔投與來實施。在一個態樣中，發炎性疾病係潰瘍性結腸炎。

在一個實施例中，上述方法或用途中之任一者中之抗IL-23A抗體揭示於下文中。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列*(CDR1-L)*，SEQ ID NO:2之胺基酸序列*(CDR2-L)*，及SEQ ID NO:3之胺基酸序列*(CDR3-L)*；及重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 4、7、8或9之胺基酸序列*(CDR1-H)*，SEQ ID NO: 5之胺基酸序列*(CDR2-H)*，及SEQ ID NO: 6之胺基酸序列*(CDR3-H)*。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列*(CDR1-L)*，SEQ ID NO:2之胺基酸序列*(CDR2-L)*，及SEQ ID NO:3之胺基酸序列*(CDR3-L)*；及重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列*(CDR1-H)*，SEQ ID NO: 5之胺基酸序列*(CDR2-H)*，及SEQ ID NO: 6之胺基酸序列*(CDR3-H)*。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列*(CDR1-L)*，SEQ ID NO:2之胺基酸序列*(CDR2-L)*，及SEQ ID NO:3之胺基酸序列*(CDR3-L)*；及重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列*(CDR1-H)*，SEQ ID NO: 5之胺基酸序列*(CDR2-H)*，及SEQ ID NO: 6之胺基酸序列*(CDR3-H)*。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列*(CDR1-L)*，SEQ ID NO:2之胺基酸序列*(CDR2-L)*，及SEQ ID NO:3之胺基酸序列*(CDR3-L)*；及重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列*(CDR1-H)*，SEQ ID NO: 5之胺基酸序列*(CDR2-H)*，及SEQ ID NO: 6之胺基酸序列*(CDR3-H)*。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列*(CDR1-L*，SEQ ID NO:2之胺基酸序列*(CDR2-L)*，及SEQ ID NO:3之胺基酸序列*(CDR3-L)*；及重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列*(CDR1-H)*，SEQ ID NO: 5之胺基酸序列*(CDR2-H)*，及SEQ ID NO: 6之胺基酸序列*(CDR3-H)*。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:10、11、12或13中任一者之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:14、15、16或17中任一者之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID

NO:15。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:15。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含連接至人類IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA或IgE重鏈恆定區之胺基酸序列SEQ ID NO:14或15。在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含連接至人類IgG1重鏈恆定區之SEQ ID NO: 14或15之胺基酸序列。在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含連接至人類κ或λ輕鏈恆定區之SEQ ID NO:10或11之胺基酸序列。

在一個實施例中，在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含連接至人類IgG1重鏈恆定區之SEQ ID NO:14或15之胺基酸序列；及連接至人類κ輕鏈恆定區之SEQ ID NO: 10或11之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體係包含以下各項之人類化單株抗體：輕鏈可變區，其包含選自由SEQ ID NO:10、11、12及13中之任一者組成之群之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含選自由SEQ ID NO:14、15、16及17中之任一者組成之群之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體係包含以下各項之人類化單株抗體：輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體係包含以下各項之人類化單株抗

體：輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:15。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體係包含以下各項之人類化單株抗體：輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:14。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體係包含以下各項之人類化單株抗體：輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；及重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:15。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:18或21之胺基酸序列；及重鏈，其包含SEQ ID NO:19或20之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及重鏈，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及重鏈，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及重鏈，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列；及重鏈，其包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體係抗體A、抗體B、抗體C或抗體D。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體係如WO2007/005955、WO2007/024846、WO2007/027714、WO2007/076524、WO2008/103432或WO2012/061448中所揭示。

在一個實施例中，本發明提供檢測在投與IL-23A拮抗劑後患者中有益反應之存在或不存在之方法，其包含：a) 自患者獲得生物樣品；b) 量測該樣品中一或多個基因之表現量；c) 比較b)中之量與對照中一或多個基因之表現量；及d) 確定樣品與對照之間量之差異是否反映患者中之有益反應，其中一或多個基因係本文所述之一或多個基因。在一個態樣中，患者患有克隆氏病。在一個態樣中，生物樣品係結腸組織或迴腸組織。在一個態樣中，生物樣品取自上胃腸(GI)道，例如胃或食管。在一個態樣中，IL-23A拮抗劑係抗IL-23A抗體或其抗原結合片段，例如抗體A、抗體B、抗體C或抗體D。

【圖式簡單說明】

圖1：試驗設計. 深度緩解定義為達成臨床緩解(CDAI評分< 150)及CDEIS緩解(在患有初期孤立性迴腸炎之患者中CDEIS評分≤ 4或2或更小)。

圖2A及2B：在第4週、第8週及第12週具有臨床緩解(A)或臨床反應(B)之患者之比例。臨床緩解定義為CDAI評分<150。臨床反應係CDAI評分<150或CDAI自基線減小≥100點。在第12週之前利用禁止的合併用藥來治療克隆氏病之患者視為治療失效。將全分析集用於該等分析。*相對於安慰劑p<0.05，**相對於安慰劑p<0.005，***相對於安慰劑p<0.001。

圖3A-D：隨時間之中值CDAI評分(A)，隨時間之中值CRP (B)，FCP自基線之中值變化% (C)，IL-22自基線之中值變化% (D)。*p <0.001，600 mg抗體A相對於安慰劑之經龐洛費尼(Bonferroni)調整之p值。

**p <0.05，600 mg抗體A相對於安慰劑之經龐洛費尼調整之p值。

CDAI (克隆氏病活動指數)；CRP (C-反應蛋白)；FCP (糞便鈣衛蛋白)。

【實施方式】

IL-23之p19亞單位(在本文中亦稱為「IL-23A」、「IL-23p19」及「p19亞單位」)係含有21 aa前導序列之189胺基酸多肽(Oppmann等人，Immunity 13:715 (2000), SEQ ID NO: 22)。該分子之生物活性僅在其與IL-12p40亞單位配偶形成IL-23時檢測到。IL-23主要係由活化樹突細胞(DC)及吞噬細胞來表現。發現IL-23之受體係由IL-12受體之IL-12Rβ1亞單位與獨特亞單位配偶構成，稱為IL-23R (Parham等人，J. Immunol. 168:5699 (2002))。主要在記憶T細胞及NK細胞中檢測到該受體之表現。因此，此細胞介素:受體對之表現似乎限於特定免疫細胞群體。儘管初步認為IL-12及IL-23將共享許多功能，但數據已顯示不同的情況。發現IL-23主要參與最新識別之Th細胞亞群(稱為Th17)之產生及維持，而IL-12在Th1細胞之產生中具有主要作用(Kikly等人，Curr. Opin. Immunol. 18:670 (2006)；Kastelein等人，Ann. Rev. Immunol. 25:221 (2007))。該等細胞產生IL-17A、IL-17F、IL-22及諸如IL-6及TNF-α等其他促發炎細胞介素。如下文所述，關於該等Th17細胞之作用之動物模型研究顯示其作為驅動力在慢性發炎及自體免疫中之重要性。

SEQ ID NO: 22:

mlgsravmll lllpwtaqgr avpggsspaw tqcqqlsqkl ctlawsahpl vghmdlreeg
deettndvph iqcgdgcdpq glrdnsqfcl qrihqglify ekllgsdift gepsllpdsp
vgqlhasllg lsqllqpegh hwetqqipsl spsqpwqrll lrfkilrslq afvavaarvf
ahgaatlsp

在一個態樣中，本發明提供治療IL-23A相關疾病之方法。在一個態樣中，本發明提供治療疾病(例如發炎性疾病)之方法，具體而言包含將抗

IL-23A抗體以某些量及/或以某些間隔投與患者之方法。在一個態樣中，本發明方法用於治療克隆氏病。

在一個態樣中，本發明提供抗IL-23A抗體用於治療疾病(例如發炎性疾病，例如克隆氏病)，該治療係藉由如本文所述以某些量及/或以某些間隔投與來實施。

在一個態樣中，本發明提供抗IL-23A抗體之用途，其用於製備用來治療疾病(例如發炎性疾病，例如克隆氏病)之藥劑，該治療係藉由如本文所述以某些量及/或以某些間隔投與來實施。

在一個實施例中，在本發明之上下文中，患者之治療包含誘導期及維持期。在誘導期中，例如藉由靜脈內輸注向患者投與抗IL-23抗體之一或多個劑量，例如在本文中稱為誘導劑量。在維持期中，向患者投與抗IL-23抗體之第一劑量，例如在本文中稱為維持劑量，然後投與抗IL-23抗體之至少一個其他劑量，例如在本文中稱為維持劑量。維持劑量係例如藉由皮下注射來投與。誘導期及維持期之實例闡述於本文中。

在一個態樣中，患者在誘導期期間或結束時達成某一治療結果，例如臨床緩解。在一個態樣中，患者在誘導期期間或結束時達成小於150之CDAI評分。在一個態樣中，患者在誘導期期間或結束時達成等於或小於75之PRO-2評分。在一個態樣中，患者在誘導期期間或結束時達成小於150之CDAI評分及等於或小於75之PRO-2評分。

因此，在一個實施例中，在本發明方法中，評估患者在誘導期期間或結束時之臨床緩解。

在一個態樣中，若患者在誘導期中無反應，則在開始維持期之前重複該誘導期(在本文中亦稱為再誘導期)。在一個態樣中，在本發明方法

中，例如與在誘導期期間或之後一樣，再評估患者在再誘導期期間或結束時之臨床緩解。

在一個態樣中，患者在維持期期間維持某一治療結果，例如臨床緩解。在一個態樣中，患者在維持期期間維持小於150之CDAI評分。在一個態樣中，患者在維持期期間維持等於或小於75之PRO-2評分。在一個態樣中，患者在維持期期間維持小於150之CDAI評分及等於或小於75之PRO-2評分。

因此，在一個實施例中，在本發明方法中，評估患者在維持期期間之臨床緩解。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療克隆氏病之方法，其包含(a) 在第0週、第4週及第8週藉由靜脈內輸注向患者投與一定劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之劑量包含200 mg或600 mg抗體。在一個實施例中，該方法進一步包含(b) 例如在第14週、第18週及第22週藉由靜脈內輸注向患者投與三個劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之劑量包含600 mg抗體。在一個實施例中，該方法進一步包含(c) 以8週間隔藉由皮下注射向患者投與一或多個劑量之抗IL-23A抗體，例如以8週間隔(例如在第26週、第34週、第42週及第50週)藉由皮下注射四個劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之一或多個劑量包含180 mg抗體。

在一個實施例中，在第12週，評估患者之深度緩解，例如定義為達到臨床緩解(CDAI評分<150)及內視鏡緩解(CDEIS ≤ 4)。在一個態樣中，對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，內視鏡緩解定義為CDEIS ≤ 2。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療

克隆氏病之方法，其包含(a) 在第0週、第4週及第8週藉由靜脈內輸注向患者投與一定劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之劑量包含200 mg或600 mg抗體。在一個實施例中，該方法進一步包含(b) 以8週間隔藉由皮下注射向患者投與一或多個劑量之抗IL-23A抗體，例如以8週間隔(例如在第26週、第34週、第42週及第50週)藉由皮下注射四個劑量之抗IL-23A抗體，其中抗IL-23A抗體之一或多個劑量包含180 mg抗體。

在一個實施例中，在第12週，評估患者之深度緩解，例如定義為達到臨床緩解(CDAI評分<150)及內視鏡緩解(CDEIS ≤ 4)。在一個態樣中，對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，內視鏡緩解定義為CDEIS ≤ 2。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療克隆氏病之方法，其包含以8週間隔藉由皮下注射向患者投與180 mg抗IL-23A抗體。

在一個實施例中，本發明抗23A抗體之投與進一步闡述於下文實例或圖1中。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療克隆氏病之方法，其包含向患者投與抗IL-23A抗體，該方法包含向患者投與至少一個誘導劑量之抗IL-23A抗體，其中該誘導劑量包含200 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體，例如450 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，誘導劑量包含200 mg、450 mg、600 mg、900 mg或1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，向患者投與1個、2個或3個誘導劑量。在一個態樣中，以4週間隔投與2個或3個誘導劑量。在一個態樣中，誘導劑量係藉由靜脈內輸注來投與。

在一個實施例中，誘導劑量包含200 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔

向患者投與三個誘導劑量。

在一個實施例中，誘導劑量包含450 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔向患者投與三個誘導劑量。

在一個實施例中，誘導劑量包含600 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔向患者投與三個誘導劑量。

在一個實施例中，誘導劑量包含900 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔向患者投與三個誘導劑量。

在一個實施例中，誘導劑量包含1,200 mg抗IL-23A抗體且以4週間隔向患者投與三個誘導劑量。

在一個態樣中，若患者在誘導期中無反應，則在開始維持期之前重複該誘導期。舉例而言，若第一誘導期包括三個誘導劑量，則向患者投與三個其他誘導劑量(再誘導期)，以獲得總共六個誘導劑量。其他誘導劑量包含例如本文所述抗IL-23抗體之量。其他誘導劑量係例如以本文所述之間隔來投與。

在一個實施例中，該方法進一步包含在投與末次誘導劑量後向患者投與抗IL-23A抗體之第一維持劑量；及在投與該第一維持劑量後4至12週向患者投與至少一個其他維持劑量。在一個態樣中，第一維持劑量係在投與末次誘導劑量後2至8週、例如4至6週、例如2週、4週、6週或8週來投與。在一個態樣中，至少一個其他維持劑量係在投與第一維持劑量後4週、8週或12週投與患者。

在一個實施例中，第一維持劑量包含150 mg至300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，第一維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，第一維持劑量包含180 mg或270 mg抗IL-23A

抗體。

在一個態樣中，至少一個其他維持劑量包含150 mg至300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，至少一個其他維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，至少一個其他維持劑量包含180 mg或270 mg抗IL-23A抗體。

在一個態樣中，第一維持劑量及至少一個其他維持劑量包含150 mg至300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，第一維持劑量及至少一個其他維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg該抗IL-23A抗體。在一個態樣中，第一維持劑量及至少一個其他維持劑量包含180 mg或270 mg該抗IL-23A抗體。

在一個態樣中，維持劑量係藉由皮下注射來投與。

在一個實施例中，維持劑量包含150 mg抗IL-23A抗體且係以4週間隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含150 mg抗IL-23A抗體且係以8週間隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含225 mg抗IL-23A抗體且係以8週間隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含225 mg抗IL-23A抗體且係以12週間隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含300 mg抗IL-23A抗體且係以8週間隔投與患者。

在一個實施例中，維持劑量包含300 mg抗IL-23A抗體且係以12週間隔投與患者。

在一個實施例中，本發明提供治療發炎性疾病、在一個態樣中治療克隆氏病之方法，其包含向患者投與150 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與200 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體，例如450 mg至1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與200 mg、450 mg、600 mg、900 mg或1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與150 mg至300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與150 mg、225 mg或300 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，該方法包含向患者投與180 mg或270 mg抗IL-23A抗體。

在一個實施例中，本發明進一步提供誘導患者之克隆氏病之臨床緩解之方法，該方法包含向患者投與至少一個誘導劑量之抗IL-23抗體，如上文或本文所述。在一個實施例中，該方法進一步包含維持克隆氏病之臨床緩解，該方法進一步包含在投與末次誘導劑量後向患者投與該抗IL-23A抗體之第一維持劑量及向患者投與至少一個其他維持劑量，如上文或本文所述。

在一個實施例中，本發明進一步提供誘導患者對克隆氏病之臨床反應之方法，該方法包含向患者投與至少一個誘導劑量之抗IL-23抗體，如上文或本文所述。在一個實施例中，該方法進一步包含維持對克隆氏病之臨床反應，該方法進一步包含在投與末次誘導劑量後向患者投與該抗IL-23A抗體之第一維持劑量及向患者投與至少一個其他維持劑量，如上文或本文所述。

本發明劑量及劑量方案之代表性實例揭示於表A中。

表A：劑量及劑量方案

誘導劑量 (mg)	誘導劑量之頻率	維持劑量 (mg)	維持劑量之頻率
450	每4週	150	每4週
450	每4週	150	每8週
450	每4週	180	每4週
450	每4週	180	每8週
450	每4週	225	每8週
450	每4週	225	每12週
450	每4週	270	每8週
450	每4週	270	每12週
450	每4週	300	每8週
450	每4週	300	每12週
600	每4週	150	每4週
600	每4週	150	每8週
600	每4週	180	每4週
600	每4週	180	每8週
600	每4週	225	每8週
600	每4週	225	每12週
600	每4週	270	每8週
600	每4週	270	每12週
600	每4週	300	每8週
600	每4週	300	每12週
900	每4週	150	每4週
900	每4週	150	每8週
900	每4週	180	每4週
900	每4週	180	每8週
900	每4週	225	每8週
900	每4週	225	每12週
900	每4週	270	每8週
900	每4週	270	每12週

900	每4週	300	每8週
900	每4週	300	每12週
1,200	每4週	150	每4週
1,200	每4週	150	每8週
1,200	每4週	180	每4週
1,200	每4週	180	每8週
1,200	每4週	225	每8週
1,200	每4週	225	每12週
1,200	每4週	270	每8週
1,200	每4週	270	每12週
1,200	每4週	300	每8週
1,200	每4週	300	每12週

在一個態樣中，在表A中所述之劑量方案中向患者投與1個、2個或3個誘導劑量。

本發明劑量及劑量方案之其他代表性實例闡述於下文中。在該等實例中，在末次誘導劑量後4週向患者投與第一維持劑量。本發明亦涵蓋在末次誘導劑量後2週、6週或8週投與第一維持劑量。

舉例而言，在本發明之上下文中，在第0週、第4週及第8週向患者投與誘導劑量，然後在維持劑量之間以4週之投藥間隔，在第12週投與第一維持劑量，在第16週投與第二維持劑量，在第20週投與第三維持劑量等。在一個態樣中，誘導劑量包含200 mg、450 mg、600 mg、900 mg或1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，維持劑量包含150 mg抗IL-23A抗體。

舉例而言，在本發明之上下文中，在第0週、第4週及第8週向患者投與誘導劑量，然後在維持劑量之間以8週之投藥間隔，在第12週投與第一維持劑量，在第20週投與第二維持劑量，在第28週投與第三維持劑量

等。在一個態樣中，誘導劑量包含200 mg、450 mg、600 mg、900 mg或1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，維持劑量包含150 mg、225 mg或300 mg抗IL-23A抗體。

舉例而言，在本發明之上下文中，在第0週、第4週及第8週向患者投與誘導劑量，然後在維持劑量之間以12週之投藥間隔，在第12週投與第一維持劑量，在第24週投與第二維持劑量，在第36週投與第三維持劑量等。在一個態樣中，誘導劑量包含200 mg、450 mg、600 mg、900 mg或1,200 mg抗IL-23A抗體。在一個態樣中，維持劑量包含225 mg或300 mg抗IL-23A抗體。

在一個實施例中，在本發明方法中，評估患者之深度緩解，例如定義為達到臨床緩解(CDAI評分<150)及內視鏡緩解(CDEIS ≤ 4)。在一個態樣中，對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，內視鏡緩解定義為CDEIS ≤ 2。在一個態樣中，評價患者之PRO反應，例如定義為PRO-2評分<8或自基線減小至少8點(PRO-2：患者報告結果-2)。

在一個實施例中，在本發明方法中，評估患者之臨床緩解、臨床反應、內視鏡緩解、內視鏡反應或黏膜癒合，例如如本文所定義。

在一個實施例中，本文揭示上述任一方法中之抗IL-23A抗體。在一個實施例中，上述任一方法中之抗IL-23A抗體係抗體A。在一個實施例中，上述任一方法中之抗IL-23A抗體係抗體B。在一個實施例中，上述任一方法中之抗IL-23A抗體係抗體C。在一個實施例中，上述任一方法中之抗IL-23A抗體係抗體D。

在一個態樣中，在上述任一方法中，向患者投與包含抗IL-23A抗體之醫藥組合物。在一個態樣中，向患者投與實例2中所揭示之調配物2，其

包含抗IL-23A抗體，例如抗體A、抗體B、抗體C或抗體D。在一個態樣中，向患者投與實例2中所揭示之調配物3，其包含抗IL-23A抗體，例如抗體A、抗體B、抗體C或抗體D。在一個態樣中，向患者投與實例2中所揭示之調配物1，其包含抗IL-23A抗體，例如抗體A、抗體B、抗體C或抗體D。

在一個態樣中，抗IL-23A抗體係人類化抗體。在一個態樣中，抗IL-23A抗體係單株抗體。在一個態樣中，抗IL-23A抗體係全長抗體。在一個態樣中，抗IL-23A抗體係人類化單株抗體，例如全長人類化單株抗體。

本文所述之抗體識別特異性「IL-23A抗原表位」或「IL-23A表位」。如本文所用之該等術語係指能夠與抗IL-23A抗體免疫反應之分子(例如，肽)或分子片段，且例如包括由具有SEQ ID NO:11/14、11/15、10/14或10/15之輕鏈/重鏈序列組合之任一抗體識別的IL-23A抗原決定子。

抗體或免疫球蛋白之一般化結構為熟習此項技術者所熟知。該等分子係異四聚體醣蛋白，通常具有約150,000道爾頓，由兩個相同輕鏈(L)及兩個相同重鏈(H)構成且通常稱為全長抗體。每一輕鏈藉由一個二硫鍵共價連接至重鏈以形成異二聚體，且異四聚體分子係經由異二聚體之兩個相同重鏈之間之共價二硫鍵來形成。儘管輕鏈及重鏈係藉由一個二硫鍵連接在一起，但兩個重鏈之間二硫鍵之數量根據免疫球蛋白同型而變化。每一重鏈及輕鏈亦具有規則地間隔開之鏈內二硫鍵。每一重鏈在胺基末端具有可變結構域(V_H)，隨後為三個或四個恆定結構域(C_{H1}、C_{H2}、C_{H3}及C_{H4})以及C_{H1}與C_{H2}之間之鉸鏈區。每一輕鏈具有兩個結構域，胺基末端可變結構域(V_L)及羧基末端恆定結構域(C_L)。V_L結構域與V_H結構域非共價締合，

而C_L結構域通常經由二硫鍵共價連接至C_{H1}結構域。人們認為，具體胺基酸殘基在輕鏈與重鏈可變結構域之間形成界面(Chothia等人，1985, J. Mol. Biol. 186:651-663)。可變結構域在本文中亦稱為可變區。

可變結構域內之某些結構域在不同抗體之間廣泛地不同，即具有「超變性」。該等超變結構域含有直接參與每一具體抗體對其特異性抗原決定子之結合及特異性之殘基。輕鏈及重鏈可變結構域二者中之超變性集中於三個稱為互補決定區(CDR)或超變環(HVL)之區段中。CDR係藉由以下文獻中之序列比較來定義：Kabat等人，1991，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.，而HVL (在本文中亦稱為CDR)係根據可變結構域之三維結構在結構上定義，如Chothia及Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-917中所述。該兩種方法鑑別之CDR略有不同。如Kabat所定義，在輕鏈可變結構域中，CDR-L1大致位於殘基24-34處，CDR-L2大致位於殘基50-56處，且CDR-L3大致位於殘基89-97處；在重鏈可變結構域中，CDR-H1大致位於殘基31-35處，CDR-H2大致位於殘基50-65處，且CDR-H3大致位於殘基95-102處。涵蓋具體CDR之確切殘基數將端視CDR之序列及大小而變化。給定抗體之可變區胺基酸序列，熟習此項技術者可以常規方式確定包含具體CDR之殘基。重鏈及輕鏈之CDR1、CDR2、CDR3由此界定特異性針對給定抗體之獨特功能性質。

重鏈及輕鏈中每一者內之三個CDR係由含有往往較不可變之序列之框架區(FR)分隔開。自重鏈及輕鏈可變結構域之胺基末端至羧基末端，FR及CDR係以下列順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。FR之較大β摺疊構形使每一鏈內之CDR彼此緊鄰且與另一鏈之

CDR緊鄰。所得構象有助於抗原結合位點(參見Kabat等人，1991, NIH Publ. 第91-3242期，第I卷，第647-669頁)，但並非所有CDR殘基必須直接參與抗原結合。

FR殘基及Ig恆定結構域並不直接參與抗原結合，導納幫助抗原結合及/或調介抗體效應物功能。認為一些FR殘基以至少三種方式對抗原結合具有顯著效應：藉由直接非共價結合至表位、藉由與一或多個CDR殘基相互作用及藉由影響重鏈與輕鏈之間之界面。恆定結構域並不直接參與抗原結合，但調介多種Ig效應物功能，例如使抗體參與抗體依賴性細胞細胞毒性(ADCC)、補體依賴性細胞毒性(CDC)及抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

基於恆定結構域之胺基酸序列，將脊椎動物免疫球蛋白之輕鏈分配至兩個明顯不同類別(卡帕(κ)及蘭姆達(λ))中之一者。藉由比較，根據恆定結構域之序列將哺乳動物免疫球蛋白之重鏈分配至五個主要類別中之一者：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM。將IgG及IgA進一步分成多個子類(同型)，例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2。對應於不同類別之免疫球蛋白之重鏈恆定結構域分別稱為α、δ、ε、γ及μ。多種類別之天然免疫球蛋白之亞單位結構及三維構形為業內所熟知。

術語「抗體」、「抗IL-23A抗體」、「抗IL-23p19抗體」、「人類化抗IL-23A抗體」、「人類化抗IL-23p19抗體」、「人類化抗IL-23A表位抗體」、「人類化抗IL-2319表位抗體」、「變體人類化抗IL-23A表位抗體」及「變體人類化抗IL-23p19表位抗體」特定涵蓋單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體及抗體片段，例如抗體之展現期望生物活性(例如IL-23A結合)之可變結構域及其他部分。術語「單株抗體」(mAb)係指具

有高度特異性且針對單一抗原決定子(「表位」)之抗體。因此，修飾詞「單株」指示針對相同表位之抗體，且不應理解為需要藉由任何具體方法來產生該抗體。應理解，單株抗體可藉由業內已知之任何技術或方法來製得；包括例如雜交瘤方法(Kohler等人，1975, Nature 256:495)、或業內已知之重組DNA方法(例如，參見美國專利第4,816,567號)、或使用噬菌體抗體文庫使用Clackson等人，1991, Nature 352: 624-628及Marks等人，1991, J. Mol. Biol. 222: 581-597中所述之技術分離重組產生之單株抗體之方法。

術語「單體」係指抗體之均質形式。舉例而言，對於全長抗體，單體意指具有兩個相同重鏈及兩個相同輕鏈之單體抗體。

嵌合抗體係由一個物種(例如非人類哺乳動物，例如小鼠)抗體之重鏈及輕鏈可變區及另一物種(例如，人類)抗體之重鏈及輕鏈恆定區組成，且可藉由以下方式來獲得：連接編碼第一物種(例如，小鼠)抗體之可變區之DNA序列與第二物種(例如人類)抗體之恆定區之DNA序列，及用含有連接序列之表現載體轉變宿主以允許其產生嵌合抗體。或者，嵌合抗體亦可係其中重鏈及/或輕鏈中之一或多個區域或結構域與來自另一免疫球蛋白類別或同型之單株抗體中之相應序列相同、同源或係其變體，或來自共有序列或種系序列者。嵌合抗體可包括該等抗體之片段，條件係抗體片段展現其親代抗體之期望生物活性，例如結合至相同表位(例如，參見美國專利第4,816,567號；及Morrison等人，1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855)。

術語「抗體片段」、「抗IL-23A抗體片段」、「抗IL-23A表位抗體片段」、「人類化抗IL-23A抗體片段」、「人類化抗IL-23A表位抗體片

段」、「變體人類化抗IL-23A表位抗體片段」係指全長抗IL-23A抗體之保留可變區或功能能力(例如特異性IL-23A表位結合)之部分。抗體片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fd、Fv、scFv及scFv-Fc片段。

可用酶(例如木瓜酶或胃蛋白酶)來處理全長抗體以產生有用的抗體片段。使用木瓜酶消化來產生各自具有單一抗原結合位點之兩個相同的抗原-結合抗體片段(稱為「Fab」片段)及殘留「Fc」片段。Fab片段亦含有輕鏈之恆定結構域及重鏈之C_{H1}結構域。胃蛋白酶處理產生具有兩個抗原結合位點且仍能夠交聯抗原之$F(ab')_2$片段。

Fab'片段與Fab片段之不同之處在於在C_{H1}結構域之C末端存在額外殘基，包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸。$F(ab')_2$抗體片段係藉由鉸鏈區中之半胱胺酸殘基連接之Fab'片段對。業內亦已知抗體片段之其他化學偶合。

「Fv」片段含有完整抗原識別及結合位點，其係由一個重鏈可變結構域及一個輕鏈可變結構域呈緊密非共價締合之二聚體組成。在以此構形中，每一可變結構域之三個CDR相互作用以界定V_H-V_L二聚體之表面上之抗原結合位點。六個CDR共同賦予抗體抗原結合特異性。

「單鏈Fv」或「scFv」抗體片段係包含抗體之V_H及V_L結構域之單鏈Fv變體，其中該等結構域存在於單一多肽鏈中。單鏈Fv能夠識別及結合抗原。scFv多肽亦可視情況含有位於V_H與V_L結構域之間之多肽連接體以有助於scFv形成用於抗原結合之期望三維結構(例如，參見Pluckthun, 1994, The Pharmacology of monoclonal Antibodies，第113卷，Rosenburg及Moore編輯，Springer-Verlag, New York，第269-315頁)。

「人類化抗體」或「人類化抗體片段」係特定類型之嵌合抗體，其包括免疫球蛋白胺基酸序列變體或其片段，其能夠與預定抗原結合，且其包含一或多個實質上具有人類免疫球蛋白胺基酸序列之FR及一或多個實質上具有非人類免疫球蛋白胺基酸序列之CDR。此通常稱為「導入」序列之非人類胺基酸序列通常取自「導入」抗體結構域，具體而言可變結構域。一般而言，人類化抗體包括至少非人類抗體之CDR或HVL，其插入人類重鏈或輕鏈可變結構域之FR之間。本發明闡述特定人類化抗IL-23A抗體，其含有源自小鼠單株抗體之CDR或表1及2中所顯示之人類化CDR，該等CDR插入人類種系序列重鏈及輕鏈可變結構域之FR之間。應理解，某些小鼠FR殘基可能對人類化抗體之功能至關重要，且因此修飾某些人類種系序列重鏈及輕鏈可變結構域殘基以使其與相應小鼠序列中之彼等相同。

在另一態樣中，人類化抗IL-23A抗體包含實質上所有的至少一個、且通常兩個可變結構域(例如含於例如Fab、Fab'、F(ab')2、Fabc及Fv片段中者)，其中所有或實質上所有的CDR皆對應於非人類免疫球蛋白之彼等，且特定而言在本文中，所有CDR皆係如下文表1及2中所詳述之小鼠或人類化序列，且所有或實質上所有的FR皆係人類免疫球蛋白共有序列或種系序列之彼等。在另一態樣中，人類化抗IL-23A抗體亦包括免疫球蛋白Fc區、通常人類免疫球蛋白之至少一部分。通常，抗體將含有輕鏈以及至少重鏈之可變結構域二者。若適宜，抗體亦可包括重鏈之C_{H1}、鉸鏈、C_{H2}、C_{H3}及C_{H4}區域。

人類化抗IL-23A抗體可選自任一類別之免疫球蛋白，包括IgM、IgG、IgD、IgA及IgE及任一同型，包括IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1

及IgA_2。舉例而言，恆定結構域可為補體固定之恆定結構域，其中期望人類化抗體展現細胞毒性活性，且同型通常係IgG_1。若不期望該細胞毒性活性，則恆定結構域可為另一同型，例如IgG_2。替代性人類化抗IL-23A抗體可包含來自一個以上免疫球蛋白類別或同型之序列，且熟習此項技術者可選擇具體恆定結構域來優化期望效應物功能。在特定實施例中，本發明所提供抗體係IgG1抗體，且更具體而言係剔除效應物功能之IgG1抗體。

人類化抗IL-23A抗體之FR及CDR或HVL無需精確對應於親代序列。舉例而言，可藉由取代、插入或缺失來改變(例如，誘變)導入CDR或HVL或共有或種系FR序列中之一或多個殘基，使得所得胺基酸殘基不再與任一親代序列中相應位置之原始殘基相同，但抗體仍保留與IL-23A結合之功能。該改變通常並非廣泛改變且將為保守改變。通常，至少75%之人類化抗體殘基將對應於親代共有或種系FR及導入CDR序列之彼等，更通常有至少90%、且最通常有超過95%或超過98%或超過99%之殘基相對應。

影響重鏈與輕鏈可變區之間之界面(「V_L-V_H界面」)的免疫球蛋白殘基係影響兩條鏈相對於彼此之接近或定向之彼等。可參與鏈間相互作用之某些殘基包括V_L殘基34、36、38、44、46、87、89、91、96及98以及V_H殘基35、37、39、45、47、91、93、95、100及103 (使用Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987)中所述之編號系統)。美國專利第6,407,213號亦論述諸如V_L殘基43及85以及V_H殘基43及60等殘基亦可參與此相互作用。儘管該等殘基僅針對人類IgG來指示，但其亦適用於其他物種。選擇合理地預期參與鏈間相互作用之重要抗體殘基用於共有序列中之取代。

術語「共有序列」及「共有抗體」係指在任一具體類別、同型或亞

單位結構之所有免疫球蛋白(例如人類免疫球蛋白可變結構域)中之每一位置處包含最常出現之胺基酸殘基的胺基酸序列。共有序列可基於具體物種或許多物種之免疫球蛋白。「共有」序列、結構或抗體應理解為涵蓋如某些實施例中所述之共有人類序列，且係指包含在任一具體類別、同型或亞單位結構之所有人類免疫球蛋白中之每一位置處最常出現之胺基酸殘基的胺基酸序列。因此，共有序列含有在每一位置處具有存在於一或多種已知免疫球蛋白中之胺基酸之胺基酸序列，但其可不完全複製任一單一免疫球蛋白之整個胺基酸序列。可變區共有序列並非自任何天然產生之抗體或免疫球蛋白(Kabat等人，1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)及其變體獲得。重鏈及輕鏈共有序列之FR及其變體提供可用於製備人類化抗IL-23p19抗體之序列。例如，參見美國專利第6,037,454號及第6,054,297號。

人類種系序列天然發現於人類群體中。彼等種系基因之組合產生抗體多樣性。抗體輕鏈之種系抗體序列來自保守人類種系κ或λv-基因及j-基因。類似地，重鏈序列來自種系v-基因、d-基因及j-基因(LeFranc, M-P及LeFranc, G, 「The Immunoglobulin Facts Book」 Academic Press, 2001)。

如本文所用之「變體」、「抗IL-23A變體」、「人類化抗IL-23A變體」或「變體人類化抗IL-23A」各自係指人類化抗IL-23A抗體具有至少一個來自如表1中所顯示之任一序列之輕鏈可變鼠類CDR或如表2中所顯示源自鼠類單株抗體之重鏈鼠類CDR序列。變體包括在一或兩個輕鏈或重鏈可變結構域中具有一或多個胺基酸變化之彼等，條件係該胺基酸變化並

不實質上損害抗體與IL-23A之結合。本文所產生之實例性抗體包括稱為抗體A、抗體B、抗體C及抗體D之彼等，且該等抗體之多個輕鏈及重鏈分別顯示於SEQ ID No:18及21以及SEQ ID No:19及20中。

「經分離」抗體係已經鑑別並自其自然環境組份分離及/或回收之抗體。抗體天然環境中之污染物組份係可干擾抗體之診斷或治療用途之彼等材料，且可為酶、激素或其他蛋白質性或非蛋白質性溶質。在一個態樣中，將抗體純化至以抗體重量計至少大於95%之分離度。

經分離抗體包括產生其之重組細胞內之原位抗體，此乃因不存在抗體天然環境中之至少一種組份。然而，經分離抗體通常將藉由至少一個純化步驟來製備，其中去除重組細胞材料。

術語「抗體性能」係指有助於抗體識別抗原或抗體之活體內有效性之因素。抗體胺基酸序列之變化可影響諸如摺疊等抗體性質，且可影響諸如以下等物理因素：抗體與抗原結合之初始速率(k_a)、抗體與抗原之解離常數(k_d)、抗體對抗原之親和力常數(Kd)、抗體構象、蛋白質穩定性及抗體半衰期。

術語「表位帶標籤」在用於本文中時係指融合至「表位標籤」之抗IL-23A抗體。「表位標籤」係具有足量胺基酸以為抗體產生提供表位之多肽，且其經設計使得其不干擾抗IL-23A抗體之期望活性。表位標籤通常足夠獨特，使得針對該表位標籤產生之抗體實質上不與其他表位交叉反應。適宜標籤多肽通常含有至少6個胺基酸殘基，且通常含有約8至50個胺基酸殘基或約9至30個殘基。表位標籤及結合該表位之抗體之實例包括flu HA標籤多肽及其抗體12CA5 (Field等人，1988 Mol. Cell. Biol. 8: 2159-2165)；c-myc標籤及其8F9、3C7、6E10、G4、B7及9E10抗體

(Evan等人，1985, Mol. Cell. Biol. 5(12):3610-3616)；及單純皰疹病毒醣蛋白D (gD)標籤及其抗體(Paborsky等人，1990, Protein Engineering 3(6): 547-553)。在某些實施例中，表位標籤係「補救受體結合表位」。如本文所用之術語「補救受體結合表位」係指IgG分子(例如IgG_1、IgG_2、IgG_3或IgG_4)之Fc區之表位，其負責延長IgG分子之活體內血清半衰期。

出於診斷性以及治療性監測目的，亦可使本發明抗體偶聯至標記(單獨標記或標記及另一第二藥劑(前藥、化學治療劑及諸如此類))。標記與其他第二藥劑不同，其係指為可檢測化合物或組合物之藥劑，且其可直接或間接偶聯至本發明抗體。標記可係自身可檢測的(例如，放射性同位素標記或螢光標記)，或在酶標記之情形下可催化受質化合物或組合物之可檢測化學變化。可製備經標記之抗IL-23A抗體且用於多種應用中，包括活體外及活體內診斷。

在本發明之多個態樣中，抗體之一或多個結構域將以重組方式來表現。該重組表現可採用一或多個控制序列，即在具體宿主生物體中表現可操作地連接之編碼序列所需之多核苷酸序列。適用於原核細胞中之控制序列包括例如啟動子、操縱子及核糖體結合位點序列。真核控制序列包括(但不限於)啟動子、多聚腺苷酸化信號及增強子。該等控制序列可用於在原核及真核宿主細胞中表現及產生抗IL-23A抗體。

當核酸序列與另一核酸序列具有功能關係時，該核酸序列為「可操作地連接」。舉例而言，若核酸前序列或分泌前導序列表現為參與多肽分泌之前蛋白，則該核酸前序列或分泌前導序列可操作地連接至編碼該多肽之核酸；若啟動子或增強子影響編碼序列之轉錄，則該啟動子或增強子可操作地連接至該序列；或若核糖體結合位點經定位以促進轉譯，則該核糖

體結合位點可操作地連接至編碼序列。通常，「可操作地連接」意指所連接之DNA序列係鄰接序列，且在分泌前導序列之情形下係鄰接序列且位於閱讀框中。然而，增強子視情況係鄰接的。連接可藉由在便利限制位點處接合來實現。若不存在該等位點，則可使用合成寡核苷酸銜接子或連接體。

如本文所用之表述「細胞」、「細胞系」及「細胞培養物」可互換使用，且所有該等名稱皆包括其子代。因此，「轉變體」及「轉變細胞」包括原代個體細胞及源自其之培養物，而不考慮轉移次數。

術語用於治療目的之「哺乳動物」係指分類為哺乳動物之任何動物，包括人類、家畜及農場動物以及動物園動物、運動場動物或寵物(例如狗、馬、貓、牛等)。較佳地，哺乳動物係人類。

如本文所用之「病症」係將受益於本文所述之抗IL-23A抗體之治療的任何病況。此包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論病症之彼等病理學病況。

如本文所用之術語「IL-23相關病症」或「IL-23相關疾病」係指IL-23活性有助於疾病且通常IL-23異常表現之病況。IL-23相關病症包括免疫系統之疾病及病症，例如自體免疫病症及發炎性疾病。該等病況包括牛皮癬、發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎或克隆氏病)及脊椎關節炎(例如關節黏連性脊椎炎、放射學陰性中軸性脊椎關節炎、外周脊椎關節炎或牛皮癬關節炎)。

術語「靜脈內輸注」係指經長於約15分鐘、通常介於約30分鐘至90分鐘之間之時間段將藥劑引入動物或人類患者之靜脈中。

術語「靜脈內濃注」或「靜脈內推注」係指將藥物投與動物或人類

之靜脈中使得身體在約15分鐘或更短時間、通常5分鐘或更短時間內接受藥物。

術語「皮下投與」係指藉由自藥物貯器相對較緩慢之持續遞送將藥劑引入動物或人類患者之皮膚下、較佳皮膚與基底組織之間之囊內。將皮膚向上捏離或拉離基底組織可產生囊。

術語「皮下輸注」係指經一定時間段(包括(但不限於) 30分鐘或更短或90分鐘或更短)藉由自藥物貯器相對較緩慢之持續遞送將藥物引入動物或人類患者之皮膚下、較佳皮膚與基底組織之間之囊內。視情況，輸注可藉由皮下植入藥物遞送幫浦(植入動物或人類患者之皮膚下)來實施，其中該幫浦經預定時間段(例如30分鐘、90分鐘或跨越整個治療方案之時間段)遞送預定量之藥物。

術語「皮下濃注」係指在動物或人類患者之皮膚下投與藥物，其中濃注藥物遞送短於約15分鐘；在另一態樣中，短於5分鐘；且在另一態樣中，短於60秒。在另一態樣中，在皮膚與基底組織之間之囊內投與，其中該囊可藉由將皮膚向上捏離或拉離基底組織來產生。

術語「治療有效量」用於指活性劑之減輕或改善所治療病症之一或多種症狀之量。在另一態樣中，治療有效量係指已顯示可有效地例如減慢疾病進展之目標血清濃度。可端視欲治療病況以習用方式來量測效能。

如本文所用之術語「治療」及「療法」及諸如此類意欲包括針對疾病或病症之治療性以及預防性或抑制性措施以產生任何臨床上期望或有益之效應，包括(但不限於)緩和或減輕疾病或病症之一或多種症狀、使疾病或病症消退、減慢或停止疾病或病症之進展。因此，例如，術語治療包括在疾病或病症之症狀發作之前或之後投與藥劑，由此預防或消除疾病或病

症之一或多個體徵。作為另一實例，該術語包括在疾病之臨床表現後投與藥劑，以抵抗該疾病之症狀。此外，在發作後及在已出現臨床症狀後投與藥劑包含如本文所用之「治療」或「療法」，其中無論該治療是否引起疾病改善，投與皆影響疾病或病症之臨床參數，例如組織損傷度或轉移之量或程度。此外，只要單獨或與另一治療劑組合之本發明組合物與未使用抗IL-23A抗體組合物時所治療病症之至少一種症狀相比減輕或改善該症狀，不論是否減輕該病症之所有症狀，該結果皆應視為可有效地治療潛在病症。

術語「包裝插頁」用於指通常包括在治療產品之商業包裝中之說明書，其含有關於適應症、用法、投與、禁忌及/或關於使用該等治療產品之警告的資訊。

抗體

用於本發明上下文中之所選抗體之CDR顯示於表1及2中。用於本發明上下文中之所選抗體之可變區顯示於表3及4中。

表1：輕鏈CDR序列

	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
6B8	KASRDVAIAVA (SEQ ID NO:1)	WASTRHT (SEQ ID NO:2)	HQYSSYPFT (SEQ ID NO:3)

表2：重鏈CDR序列

	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3
6B8	GNTFTDQTIH (SEQ ID NO:4)	YIYPRDDSPKYNEN FKG (SEQ ID NO:5)	PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:6)
Hu_6B8-2	GYTFTDQTIH (SEQ ID NO:7)	YIYPRDDSPKYNEN FKG (SEQ ID NO:5)	PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:6)
Hu_6B8-5	GFTFTDQTIH (SEQ ID NO:8)	YIYPRDDSPKYNEN FKG (SEQ ID NO:5)	PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:6)

Hu_6B8-36/65	**GGTFTDQTIH (SEQ ID NO:9)**	**YIYPRDDSPKYNENFKG (SEQ ID NO:5)**	**PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:6)**

表3：人類化6B8-VK序列

6B8CVK-65	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWY QQKPGKVPKLLLFWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDLADYYCHQYSSYPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:10)
6B8CVK-66	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWY QQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFT LTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:11)
6B8CVK-67	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWY QQKPGKVPKLLLYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFT LTISSLQPEDVATYYCHQYSSYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:12)
6B8CVK-78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWY QQKPGKVPKLLLFWASTRHTGVPDRFSGSGSRTDFT LTISSLQPEDLADYYCHQYSSYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:13)

表4：人類化6B8-VH序列

6B8CVH-02	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIH WMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYA WFIYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:14)
6B8CVH-05	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDQTIH WVRQAPGQGLEWMGYIYPRDDSPKYNENFKGKVT LTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYA WFIYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:15)

6B8CVH-36	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKTSCKASGGTFTDQTIH WVRQRPGQGLEWMGYIYPRDDSPKYNENFKGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYA WFIYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:16)
6B8CVH-65	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFTDQTIH WVRQAPGQGLEWMGYIYPRDDSPKYNENFKGRVT LTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARPDRSGYA WFIYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:17)

源自小鼠抗體6B8之人類化輕鏈及重鏈可變區之所選組合產生抗體A、B、C及D：

抗體A： 6B8-IgG1KO-2及IgK-66 (重鏈可變區6B8CVH-02及輕鏈可變區6B8CVK-66)；

抗體B： 6B8-IgG1KO-5及IgK-66 (重鏈可變區6B8CVH-05及輕鏈可變區6B8CVK-66)；

抗體C： 6B8-IgG1KO-2及IgK-65 (重鏈可變區6B8CVH-02及輕鏈可變區6B8CVK-65)；

抗體D： 6B8-IgG1KO-5及IgK-65 (重鏈可變區6B8CVH-05及輕鏈可變區6B8CVK-65)。

抗體A、B、C及D具有表5中所顯示之重鏈及輕鏈序列。

表5：抗體A、B、C及D之重鏈及輕鏈DNA及胺基酸序列

抗體A	IgK輕鏈編號66	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDV AIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTG VPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYF CHQYSSYPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:18)

	IgG1 KO重鏈編號2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:19)
抗體B	IgK輕鏈編號66	(SEQ ID NO:18)

	IgG1KO重鏈編號5	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFT FTDQTIHWVRQAPGQGLEWMGYIYPRD DSPKYNENFKGKVTLTADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:20)
抗體C	IgK輕鏈編號65	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDV AIAVAWYQQKPGKVPKLLLFWASTRHT GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLAD YYCHQYSSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:21)
	IgG1KO重鏈編號2	(SEQ ID NO:19)

抗體D	IgK輕鏈編號65	(SEQ ID NO:21)
	IgG1KO重鏈編號5	(SEQ ID NO:20)

在上表5中，抗體A、B、C及D之輕鏈及重鏈可變區加下劃線。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含SEQ ID NO:18之輕鏈序列及SEQ ID NO:19之重鏈序列。在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含SEQ ID NO:18之輕鏈序列及SEQ ID NO:20之重鏈序列。在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含SEQ ID NO:21之輕鏈序列及SEQ ID NO:19之重鏈序列。在一個實施例中，抗IL-23A抗體包含SEQ ID NO:21之輕鏈序列及SEQ ID NO:20之重鏈序列。

在一個實施例中，抗IL-23A抗體係由SEQ ID NO:18之輕鏈序列及SEQ ID NO:19之重鏈序列組成。在一個實施例中，抗IL-23A抗體係由SEQ ID NO:18之輕鏈序列及SEQ ID NO:20之重鏈序列組成。在一個實施例中，抗IL-23A抗體係由SEQ ID NO:21之輕鏈序列及SEQ ID NO:19之重鏈序列組成。在一個實施例中，抗IL-23A抗體係由SEQ ID NO:21之輕鏈序列及SEQ ID NO:20之重鏈序列組成。

在另一實施例中，抗IL-23A抗體在SEQ ID NO: 22之胺基酸殘基108至126及胺基酸殘基137至151組成之表位處結合至人類IL-23A。

在另一實施例中，抗IL-23A抗體與本發明抗體(例如本文所述之抗體A、抗體B、抗體C或抗體D)競爭性結合至人類IL-23A。抗體競爭性結合至IL-23A之能力可使用業內已知之競爭性結合分析來量測。

在一些實施例中，抗IL-23A抗體包含具有SEQ ID NO:10、11、12

或13中所述之胺基酸序列之輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗IL-23A抗體包含具有SEQ ID NO:14、15、16或17中所述之胺基酸序列之重鏈可變區序列(參見上表3及4)。該等抗體之CDR序列顯示於表1及2中。舉例而言，抗IL-23A抗體係含有SEQ ID NO: 11/14、11/15、10/14或10/15之輕鏈可變及重鏈可變區之組合的單株抗體。該等可變區可與人類恆定區組合。

多核苷酸、載體、宿主細胞及重組方法

其他實施例涵蓋包含編碼抗IL-23A抗體之序列之經分離多核苷酸、包含該等多核苷酸之載體及宿主細胞以及產生該人類化抗體之重組技術。經分離多核苷酸可編碼抗IL-23A抗體之任何期望形式，包括例如全長單株抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$及Fv片段。

包含編碼抗IL-23A抗體之序列之多核苷酸可融合至一或多個如業內已知之調控或控制序列，且可含於如業內已知之適宜表現載體或宿主細胞中。編碼重鏈或輕鏈可變結構域之每一多核苷酸分子可獨立地融合至編碼恆定結構域(例如人類恆定結構域)之多核苷酸序列，以使得能夠產生完整抗體。或者，多核苷酸或其部分可融合在一起提供產生單鏈抗體之模板。

對於重組產生，將編碼抗體之多核苷酸插入可複製載體中用於選殖(擴增DNA)或表現。可獲得用於表現重組抗體之許多適宜載體。載體組份通常包括(但不限於)以下中之一或多者：信號序列、複製起點、一或多個標記物基因、增強子元件、啟動子及轉錄終止序列。

抗IL-23A抗體亦可以融合多肽形式產生，其中抗體與異源多肽(例如信號序列或在成熟蛋白質或多肽之胺基末端具有特異性裂解位點之其他多肽)融合。所選異源信號序列通常係宿主細胞可識別及處理(即，藉由信號

肽酶裂解)者。對於不能識別並加工抗IL-23A抗體信號序列之原核宿主細胞，信號序列可經原核信號序列取代。信號序列可為例如鹼性磷酸酶、青黴素酶、脂蛋白、耐熱腸毒素II前導序列及諸如此類。對於酵母分泌，可用例如以下序列來取代天然信號序列：自酵母轉化酶α-因子獲得之前導序列(包括酵母屬(Saccharomyces)及克魯維酵母屬(Kluyveromyces) α-因子前導序列)、酸性磷酸酶、白色念珠菌(C. albican)葡萄糖澱粉酶或WO90/13646中所述之信號。在哺乳動物細胞中，可使用哺乳動物信號序列以及病毒分泌前導序列(例如單純皰疹病毒gD信號)。該前體區之DNA在閱讀框中接合至編碼抗IL-23A抗體之DNA。

表現及選殖載體含有使載體能夠在一或多個所選宿主細胞中複製之核酸序列。通常，在選殖載體中，此序列係使載體能夠獨立於宿主染色體DNA複製者，且包括複製起點或自主複製序列。用於眾多種細菌、酵母及病毒之該等序列為業內所熟知。來自質體pBR322之複製起點適用於大多數革蘭氏(Gram)陰性細菌，2-*v*.質體起點適用於酵母，且多種病毒起點(SV40、多瘤病毒、腺病毒、VSV及BPV)可用於在哺乳動物細胞中選殖載體。通常，哺乳動物表現載體並不需要複製起點組份(通常可僅使用SV40起點，此乃因其含有早期啟動子)。

表現及選殖載體可含有編碼可選擇標記物之基因以幫助鑑別表現。典型可選擇標記物基因編碼以下蛋白質：賦予對抗生素或其他毒素(例如，胺苄青黴素(ampicillin)、新黴素(neomycin)、胺甲喋呤(methotrexate)或四環素(tetracycline))之抗性；或者係營養缺陷之補體；或在其他替代方案中供應複合培養基中不存在之特殊營養素，例如編碼桿菌(Bacilli)之D-丙胺酸消旋酶之基因。

選擇方案之一個實例利用藥物來阻止宿主細胞之生長。經異源基因成功轉變之彼等細胞產生賦予抗藥性之蛋白質，且因此可在該選擇方案中存活。該顯性選擇之實例使用藥物新黴素、黴酚酸及潮黴素(hygromycin)。常用於哺乳動物細胞之可選擇標記物係使得能夠鑑別吸收編碼抗IL-23A抗體之核酸之勝任細胞之彼等，例如DHFR (二氫葉酸還原酶)、胸苷激酶、金屬硫蛋白-I及-II (例如靈長類動物金屬硫蛋白基因)、腺苷去胺酶、鳥胺酸去羧酶及諸如此類。首先藉由在含有胺甲喋呤(Mtx) (DHFR之競爭性拮抗劑)之培養基中培養所有轉變體來鑑別經DHFR選擇基因轉變之細胞。當採用野生型DHFR時，適宜宿主細胞係DHFR活性缺陷之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞系(例如，DG44)。

或者，經編碼抗IL-23A抗體、野生型DHFR蛋白及另一可選擇標記物(例如胺基醣苷3'-磷酸轉移酶(APH))之DNA序列轉變或共轉變之宿主細胞(尤其含有內源性DHFR之野生型宿主)可藉由含有針對該可選擇標記物之選擇劑(例如胺基醣苷抗生素，例如康黴素(kanamycin)、新黴素或G418)之培養基中的細胞生長來選擇。例如，參見美國專利第4,965,199號。

若在作為宿主細胞之酵母細胞中實施重組產生，則可使用存在於酵母質體YRp7中之TRP1基因(Stinchcomb等人，1979, Nature 282: 39)作為可選擇標記物。TRP1基因為缺少在色胺酸中生長之能力之酵母突變體菌株(例如，ATCC第44076號或PEP4-1)提供選擇標記物(Jones, 1977, Genetics 85:12)。酵母宿主細胞基因組中trp1損傷之存在可提供有效環境以藉由在不存在色胺酸下之生長來檢測轉變。類似地，Leu2p缺陷型酵母菌株(例如ATCC 20,622及38,626)係藉由具有LEU2基因之已知質體來補

足。

另外，可使用源自1.6 μm環形質體pKD1之載體來轉化克魯維酵母。或者，用於大規模產生重組牛凝乳酶之表現系統經報導用於乳酸克魯維酵母(K. lactis) (Van den Berg, 1990, Bio/Technology 8:135)。亦已揭示藉由克魯維酵母屬之工業菌株分泌成熟重組人類血清白蛋白之穩定多拷貝表現載體(Fleer等人，1991, Bio/Technology 9:968-975)。

表現及選殖載體通常含有由宿主生物體識別且可操作地連接至編碼抗IL-23p19抗體或其多肽鏈之核酸分子之啟動子。適用於原核宿主之啟動子包括phoA啟動子、β-內醯胺酶及乳糖啟動子系統、鹼性磷酸酶、色胺酸(trp)啟動子系統及雜合啟動子(例如tac啟動子)。其他已知細菌啟動子亦係適宜的。用於細菌系統之啟動子亦將含有可操作地連接至編碼抗IL-23A抗體之DNA之Shine-Dalgarno (S.D.)序列。

已知許多真核啟動子序列。事實上，所有真核基因皆具有富AT區，其位於轉錄起始位點上游約25個至30個鹼基處。在許多基因之轉錄起始點上游70個至80個鹼基處發現之另一序列係CNCAAT區，其中N可為任一核苷酸。在大多數真核基因之3'端處為AATAAA序列，其可為將聚A尾添加至編碼序列之3'端之信號。所有該等序列皆以適宜方式插入真核表現載體中。

適用於酵母宿主之啟動序列之實例包括以下酶之啟動子：3-磷酸甘油酸酯激酶或其他醣解酶，例如烯醇酶、甘油醛-3-磷酸去氫酶、己糖激酶、丙酮酸去羧酶、磷酸果糖激酶、葡萄糖-6-磷酸異構酶、3-磷酸甘油酸變位酶、丙酮酸激酶、磷酸三碳糖異構酶、磷酸葡萄糖異構酶及葡萄糖激酶。

誘導型啟動子之另一優點在於藉由生長條件來控制轉錄。該等啟動子包括以下酶之酵母啟動子區域：醇去氫酶2、異細胞色素C、酸性磷酸酶、與氮代謝相關之衍生物酶、金屬硫蛋白、甘油醛-3-磷酸去氫酶及負責麥芽糖及半乳糖利用之酶。適用於酵母表現之載體及啟動子進一步闡述於EP 73,657中。酵母增強子亦有利地與酵母啟動子一起使用。

在哺乳動物宿主細胞中自載體轉錄抗IL-23A抗體受例如自以下各項獲得之啟動子的控制：病毒基因組，例如多瘤病毒、禽痘病毒、腺病毒(例如腺病毒2)、牛乳頭瘤病毒、禽肉瘤病毒、細胞巨大病毒、反轉錄病毒、B型肝炎病毒及猿猴病毒40 (SV40)；異源性哺乳動物啟動子，例如肌動蛋白啟動子或免疫球蛋白啟動子；或熱休克啟動子，條件係該等啟動子與宿主細胞系統相容。

SV40病毒之早期及晚期啟動子係便捷地以SV40限制性片段形式獲得，其亦含有SV40病毒複製起點。人類細胞巨大病毒之立即早期啟動子係便捷地以HindIII E限制性片段形式獲得。使用牛乳頭瘤病毒作為載體在哺乳動物宿主中表現DNA之系統揭示於美國專利第4,419,446號中。此系統之修改形式闡述於美國專利第4,601,978號中。亦參見Reyes等人，1982, Nature 297:598-601，其揭示在來自單純皰疹病毒之胸苷激酶啟動子控制下在小鼠細胞中表現人類β-干擾素cDNA。或者，可使用勞斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)長末端重複序列作為啟動子。

可用於重組表現載體中之另一有用元件係增強子序列，其用於增加高等真核生物中編碼抗IL-23A抗體之DNA之轉錄。現已知許多增強子序列來自哺乳動物基因(例如球蛋白、彈性蛋白酶、白蛋白、α-胎蛋白及胰島素)。然而，通常使用來自真核細胞病毒之增強子。實例包括位於複製

起點遲側(late side)上之SV40增強子(bp 100-270)、細胞巨大病毒早期啟動子增強子、位於複製起點遲側上之多瘤病毒增強子及腺病毒增強子。關於活化真核啟動子之增強元件之描述亦參見Yaniv, 1982, Nature 297:17-18。可將增強子剪接至載體中抗IL-23A抗體編碼序列之5'或3'位置處，但較佳位於啟動子之5'位點。

用於真核宿主細胞(酵母、真菌、昆蟲、植物、動物、人類細胞或來自其他多細胞生物體之有核細胞)中之表現載體亦可含有終止轉錄及穩定mRNA所需之序列。該等序列通常可自真核生物或病毒DNA或cDNA之5'及偶爾3'非轉譯區獲得。該等區域含有在編碼抗IL-23A抗體之mRNA之非轉譯部分中轉錄為多腺苷酸化片段之核苷酸區段。一種有用的轉錄終止組份係牛生長激素多腺苷酸化區域。參見WO94/11026及其中所揭示之表現載體。在一些實施例中，人類化抗IL-23p19抗體可使用CHEF系統來表現。(例如，參見美國專利第5,888,809號；其揭示內容以引用方式併入本文中。)

在本文載體中適於選殖或表現DNA之宿主細胞係上述原核細胞、酵母細胞或高等真核細胞。適用於此目的之原核生物包括真細菌，例如革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物體，例如腸桿菌科(Enterobacteriaceae)，例如艾氏菌屬(Escherichia) (例如大腸桿菌(E. coli))、腸桿菌屬(Enterobacter)、伊文氏桿菌屬(Erwinia)、克雷白氏菌屬(Klebsiella)、變形桿菌屬(Proteus)、沙門桿菌屬(Salmonella) (例如鼠傷寒沙門桿菌(Salmonella typhimurium))、沙雷菌屬(例如黏質沙雷氏菌(Serratia marcescans))及志賀桿菌屬(Shigella)，以及桿菌屬(例如枯草桿菌(B. subtilis)及地衣芽孢桿菌(B. licheniformis) (例如於1989年4月12日公開之DD 266,710中所揭示

之地衣芽孢桿菌41 P))、假單胞菌屬(Pseudomonas) (例如綠膿桿菌)及鏈黴菌屬(Streptomyces)。一種較佳大腸桿菌選殖宿主係大腸桿菌294 (ATCC 31,446)，但其他菌株(例如大腸桿菌B、大腸桿菌X1776 (ATCC 31,537)及大腸桿菌W3110 (ATCC 27,325))亦適宜。該等實例具有說明性而非限制性。

除原核生物外，諸如絲狀真菌或酵母等真核微生物亦係抗IL-23A抗體編碼載體之適宜選殖或表現宿主。啤酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)或常見焙用酵母(baker's yeast)係最常用之低等真核宿主微生物。然而，通常可使用多種其他屬、種及菌株且可用於本文中，例如粟酒裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe)；克魯維酵母屬宿主，例如乳酸克魯維酵母、鬆脆克魯維酵母(K. fragilis) (ATCC 12,424)、保加利亞克魯維酵母(K. bulgaricus) (ATCC 16,045)、威克海姆克魯維酵母(K. wickeramii) (ATCC 24,178)、瓦爾提克魯維酵母(K. waltii) (ATCC 56,500)、果蠅克魯維酵母(K. drosophilarum) (ATCC 36,906)、耐熱克魯維酵母(K. thermotolerans)及馬克斯克魯維酵母(K. marxianus)；子囊菌酵母屬(yarrowia) (EP 402,226)；畢赤酵母(Pichia pastors) (EP 183,070)；念珠菌屬(Candida)；裡氏木黴(Trichoderma reesia) (EP 244,234)；紅麵包黴菌(Neurospora crassa)；許旺酵母屬(Schwanniomyces)，例如西方許旺酵母(Schwanniomyces occidentalis)；及絲狀真菌，例如紅黴屬(Neurospora)、青黴屬(Penicillium)、彎頸黴屬(Tolypocladium)及麴菌屬(Aspergillus)宿主(例如小巢狀麴菌(A. nidulans)及黑麴菌(A. niger))。

適於表現醣基化抗IL-23A抗體之宿主細胞源自多細胞生物體。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞，包括例如多種桿狀病毒株及變體

及來自諸如以下等宿主之相應許可昆蟲宿主細胞：草地貪夜蛾(Spodoptera frugiperda) (毛蟲)、埃及斑蚊(Aedes aegypti) (蚊子)、白線斑蚊(Aedes albopictus) (蚊子)、黑腹果蠅(Drosophila melanogaster) (果蠅)及家蠶(Bombyx mori) (蠶)。可公開獲得眾多種轉染用病毒株，例如加州苜蓿夜蛾(Autographa californica) NPV之L-1變體及家蠶NPV之Bm-5株，且該等病毒尤其可用於轉染草地貪夜蛾細胞。

亦可利用棉花、玉米、馬鈴薯、大豆、矮牽牛、番茄及菸草之植物細胞培養物作為宿主。

在另一態樣中，抗IL-23A抗體之表現係在脊椎動物細胞中實施。脊椎動物細胞在培養(組織培養)中之繁殖已成為常規程序且技術隨處可得。有用哺乳動物宿主細胞系之實例係藉由SV40轉變之猴腎CV1系(COS-7, ATCC CRL 1651)、人類胚腎系(經亞選殖以在懸浮培養物中生長之293或293細胞(Graham等人，1977, J. Gen Virol. 36: 59)、幼小倉鼠腎細胞(BHK, ATCC CCL 10)、中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR1 (CHO, Urlaub等人，1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216；例如DG44)、小鼠塞特利氏細胞(sertoli cell) (TM4, Mather, 1980, Biol. Reprod. 23:243-251)、猴腎細胞(CV1 ATCC CCL 70)、非洲綠猴腎細胞(VERO-76, ATCC CRL-1587)、人類子宮頸癌細胞(HELA, ATCC CCL 2)、犬腎細胞(MDCK, ATCC CCL 34)、水牛鼠肝細胞(BRL 3A, ATCC CRL 1442)、人類肺細胞(W138, ATCC CCL 75)、人類肝細胞(Hep G2, HB 8065)、小鼠乳房腫瘤(MMT 060562, ATCC CCL51)、TR1細胞(Mather等人，1982, Annals N.Y. Acad. Sci. 383: 44-68)、MRC 5細胞、FS4細胞及人類肝細胞瘤系(Hep G2)。

用上述用於產生抗IL-23A抗體之表現或選殖載體來轉變宿主細胞，並在習用營養培養基中培養，該等營養培養基經修改以適於誘導啟動子、選擇轉變體或擴增編碼期望序列之基因。

可在眾多種培養基中培養用於產生本文所述抗IL-23A抗體之宿主細胞。諸如以下等市售培養基適於培養該等宿主細胞：Ham's F10 (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Mo.)、最小必需培養基((MEM), Sigma-Aldrich Co.)、RPMI-1640 (Sigma-Aldrich Co.)及達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium) ((DMEM), Sigma-Aldrich Co.)。另外，可使用以下文獻中之一或多者中所述之任一培養基作為宿主細胞之培養基：Ham等人，1979, Meth. Enz. 58: 44；Barnes等人，1980, Anal. Biochem. 102: 255；美國專利第4,767,704號、美國專利第4,657,866號、美國專利第4,927,762號、美國專利第4,560,655號、美國專利第5,122,469號、WO 90/103430及WO 87/00195。該等培養基中之任一者可視需要補充有激素及/或其他生長因子(例如胰島素、運鐵蛋白或表皮生長因子)、鹽(例如氯化鈉、鈣鹽、鎂鹽及磷酸鹽)、緩衝液(例如HEPES)、核苷酸(例如腺苷及胸苷)、抗生素(例如正大黴素(gentamicin))、痕量元素(定義為通常以微莫耳範圍之最終濃度存在之無機化合物)及葡萄糖或等效能源。亦可以熟習此項技術者已知之適當濃度納入其他補充物。諸如溫度、pH及諸如此類等培養條件係先前用於所選表現用宿主細胞之彼等，且對熟習此項技術者而言係顯而易見的。

在使用重組技術時，抗體可在細胞內、在周質空間中產生，或直接分泌至培養基中。若抗體係在細胞內產生，則可使細胞破裂來釋放蛋白質作為第一步驟。可藉由例如離心或超濾去除微粒碎片，即宿主細胞或溶解

片段。Carter等人，1992, Bio/Technology 10:163-167闡述分離分泌至大腸桿菌周質空間中之抗體之程序。簡言之，在乙酸鈉(pH 3.5)、EDTA及苯基甲基磺醯氟(PMSF)存在下經約30分鐘使細胞團解凍。可藉由離心去除細胞碎片。若抗體分泌至培養基中，則通常首先使用市售蛋白質濃縮過濾器(例如Amicon或Millipore Pellicon超濾單元)濃縮來自該等表現系統之上清液。可在任一前述步驟中納入諸如PMSF等蛋白酶抑制劑以抑制蛋白水解，且可納入抗生素以防止外來污染物生長。可使用眾多種方法自宿主細胞分離抗體。

可使用例如羥基磷灰石層析、凝膠電泳、透析及親和層析來純化自細胞製備之抗體組合物，其中親和層析係典型純化技術。蛋白質A作為親和配體之適宜性取決於存在於抗體中之任一免疫球蛋白Fc結構域之種類及同型。蛋白質A可用於純化基於人類γ1、γ2或γ4重鏈之抗體(例如，參見Lindmark等人，1983 J. Immunol. Meth. 62:1-13)。推薦蛋白質G用於所有小鼠同型及人類γ3 (例如，參見Guss等人，1986 EMBO J. 5:1567-1575)。親和配體所附接之基質最通常為瓊脂醣，但亦可使用其他基質。機械上穩定之基質(例如定孔玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯)允許達成比使用瓊脂醣可達成更快之流速及更短之處理時間。若抗體包含C_{H3}結構域，則Bakerbond ABX™樹脂(J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.)可用於純化。亦可使用其他蛋白質純化技術，例如在離子交換管柱上分級分離、乙醇沈澱、逆相HPLC、在二氧化矽上層析、在肝素SEPHAROSE™上層析、在陰離子或陽離子交換樹脂(例如聚天冬胺酸管柱)上層析、層析聚焦、SDS-PAGE及硫酸銨沈澱，此端視欲回收之抗體而定。

在任何初步純化步驟後，可使用pH介於約2.5-4.5之間之溶析緩衝液

使包含所關注抗體及污染物之混合物經受低pH疏水相互作用層析，其通常係在低鹽濃度(例如，約0-0.25 M鹽)下實施。

治療用途

在另一實施例中，本文所揭示之抗IL-23A抗體可用於治療與IL-23p19之表現相關之多種病症，如本文所述。在一個態樣中，治療IL-23相關病症之方法包含向有需要之個體投與治療有效量之抗IL-23A抗體。

抗IL-23A抗體係藉由任何適宜方式來投與，包括非經腸、皮下、腹膜內、肺內及鼻內，且若需要局部免疫抑制治療，則進行病灶內投與(包括灌注或以其他方式使移植物在移植之前與抗體接觸)。抗IL-23A抗體或藥劑可例如以輸注或濃注形式來投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。此外，抗IL-23A抗體係適宜地藉由脈衝輸注、尤其係以抗體之遞減劑量來投與。在一個態樣中，投藥係藉由注射、最佳藉由靜脈內或皮下注射來給予，此部分端視投與係短期抑或長期而定。在一個態樣中，抗IL-23抗體之投藥係藉由皮下注射來給予。

對於疾病之預防或治療而言，抗體之適宜劑量將端視諸如以下等眾多個因素而定：如上文所定義欲治療疾病之類型、疾病之嚴重程度及進程、投與抗體係出於預防抑或治療之目的、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之反應以及主治醫師之判斷。將抗體適宜地一次性或經一系列治療投與患者。

術語「抑制」在本文中用於與「改善」及「緩和」相同之上下文中意指減少疾病之一或多個特徵。

抗體係以與良好醫療實踐一致之方式調配、投藥及投與。在此上下文中需考慮之因素包括所治療之具體病症、所治療之具體哺乳動物、個體

患者之臨床狀況、病因、藥劑之遞送位點、投與方法、投與時間表及從業醫師所知之其他因素。欲投與抗體之「治療有效量」將由該等考慮因素管控。

抗體可視情況與一或多種當前用於預防或治療所討論病症之藥劑一起調配。該等其他藥劑之有效量取決於調配物中所存在抗IL-23A抗體之量、病症或治療之類型以及上文所論述之其他因素。

IL-23相關病症

抗IL-23p19抗體或藥劑可用於治療或預防特徵在於IL-23異常表現(例如，免疫細胞(例如，淋巴球或樹突細胞)不適當活化)之免疫病症。IL-23之該異常表現可歸因於例如增加的IL-23蛋白量。

特徵在於免疫細胞不適當活化且可藉由本文所述之方法治療或預防之免疫疾病可根據例如為該病症基礎之過敏反應之類型來分類。該等反應通常分為四類：過敏性反應、細胞毒性(細胞溶解)反應、免疫複合物反應或細胞介導之免疫性(CMI)反應(亦稱為延遲型過敏(DTH)反應)。(例如，參見Fundamental Immunology (William E. Paul編輯，Raven Press, N.Y.，第3版，1993)。免疫疾病包括發炎性疾病及自體免疫疾病。

免疫疾病之實例包括以下各項：牛皮癬、發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎或克隆氏病)及脊椎關節炎(例如關節黏連性脊椎炎、放射學陰性中軸性脊椎關節炎、外周脊椎關節炎或牛皮癬關節炎)。

在一個態樣中，在本發明之上下文中，免疫疾病係克隆氏病，例如中度至重度活動性克隆氏病。在一個態樣中，在本發明之上下文中，患者未經治療或先前經抗TNF療法治療。在一個態樣中，欲藉由本發明方法治療之患者具有220-450之CDAI評分。

克隆氏病之疾病嚴重程度係例如使用克隆氏病活動指數(CDAI)來量測。在黏膜層面上，疾病之程度係例如根據克隆氏病內視鏡嚴重程度指數(CDEIS)遵循迴結腸鏡檢查來分級。疾病之其他評估例如闡述於下文實例中。在一個態樣中，使用CDAI或CDEIS或二者或下文實例中所述之任一評估來評價抗IL-23A抗體(例如抗體A、抗體B、抗體C或抗體D)在治療克隆氏病(例如中度至重度活動性克隆氏病)中之效能。

舉例而言，評估患者之臨床緩解，例如定義為CDAI評分< 150。

舉例而言，評估患者之臨床反應，例如定義為CDAI評分< 150或CDAI自基線減小至少100點。

舉例而言，評估患者之內視鏡緩解，例如定義為CDEIS ≤ 4。對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，內視鏡緩解例如定義為CDEIS ≤ 2。

舉例而言，評估患者之內視鏡反應，例如定義為CDEIS自基線減小>50%。

舉例而言，評估患者之深度緩解，例如定義為達到臨床緩解(CDAI評分<150)及/或內視鏡緩解(CDEIS ≤ 4)。在一個態樣中，對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，內視鏡緩解定義為CDEIS ≤ 2。舉例而言，深度緩解定義為達成臨床緩解及內視鏡緩解。

在一個態樣中，例如使用PRO-2評分評價患者之患者報告結果(PRO)。在一個態樣中，評價PRO-2緩解，例如如定義為PRO-2評分≤75。在一個態樣中，評價PRO-2反應，例如如定義為自基線減小50點或更多。

在一個態樣中，PRO-2僅包括兩個CDAI項目，排便頻率及腹痛。在一個態樣中，PRO-2係基於在研究訪視之前7天中稱重患者報告之稀便或

軟便頻率加腹痛之CDAI單項分的和來計算。PRO-2係藉由將總排便頻率評分乘以2加上總腹痛評分乘以5的值相加來計算。

在一個態樣中，在本發明之上下文中，免疫疾病係潰瘍性結腸炎。在一個態樣中，抗IL-23A抗體(例如抗體A、抗體B、抗體C或抗體D)用於治療患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎之患者，例如對習用療法或腫瘤壞死因子-α (TNFα)拮抗劑反應不足、失去反應或對其不耐受之患者。舉例而言，治療係藉由誘導及維持臨床緩解、藉由誘導及維持臨床反應、藉由改良黏膜係內視鏡外觀或藉由達成無皮質類固醇緩解來實施。

醫藥組合物及其投與

可向患有免疫病症或具有患該病症風險之個體投與包含抗IL-23A抗體之組合物。如本文所用之術語「個體」意指可投與抗IL-23A抗體之任一哺乳動物患者，包括例如人類及非人類哺乳動物，例如靈長類動物、齧齒類動物及狗。特定而言，意欲使用本文所述方法治療之個體包括人類。抗體可單獨投與或與其他組合物組合投與來預防或治療免疫病症。

用於該等醫藥組合物中之抗IL-23A抗體闡述於本文中，例如抗體A、抗體B、抗體C或抗體D。

多種遞送系統為業內已知且可用於投與抗IL-23A抗體。引入方法包括(但不限於)真皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外及經口途徑。抗IL-23A抗體可例如藉由輸注、濃注或注射來投與，且可與其他生物活性劑(例如化學治療劑)一起投與。投與可為全身性或局部。在一個實施例中，投與係藉由皮下注射來實施。可於例如預填充注射器中製備用於該等注射之調配物，其可每隔一週投與一次。

在特定實施例中，抗IL-23A抗體係藉由注射、藉助導管、藉助栓劑

或藉助植入物來投與，該植入物係多孔、無孔或凝膠狀材料，包括膜(例如矽橡膠膜)或纖維。通常，當投與組合物時，使用抗IL-23A抗體或藥劑不吸收之材料。

在其他實施例中，抗IL-23A抗體係在控制釋放系統中遞送。在一個實施例中，可使用幫浦(例如，參見Langer, 1990, Science 249:1527-1533；Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201；Buchwald等人，1980, Surgery 88:507；Saudek等人，1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。在另一實施例中，可使用聚合材料。(例如，參見Medical Applications of Controlled Release (Langer及Wise編輯，CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen及Ball編輯，Wiley, New York, 1984)；Ranger及Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61。亦參見Levy等人，1985, Science 228:190；During等人，1989, Ann. Neurol. 25:351；Howard等人，1989, J. Neurosurg. 71:105。)其他控制釋放系統論述於例如Langer，上文文獻中。

抗IL-23p19抗體通常係以包含治療有效量之抗體及一或多種醫藥相容成份之醫藥組合物形式來投與。

在典型實施例中，醫藥組合物係根據常規程序調配為適於靜脈內或皮下投與人類之醫藥組合物。通常，藉由注射投與之組合物係於無菌等滲水性緩衝液中之溶液。若需要，醫藥亦可包括增溶劑及局部麻醉劑(例如利多卡因(lignocaine))以減輕注射位點之疼痛。一般而言，各成份係單獨供應或以單位劑型混合在一起，例如，作為於指示活性劑之量之氣密性密封容器(例如安瓿或小藥囊)中之乾燥凍乾粉劑或無水濃縮物。若醫藥欲藉

由輸注來投與，則可用含有無菌醫藥級水或鹽水之輸注瓶來分配該醫藥。若醫藥係藉由注射來投與，則可提供注射用無菌水或鹽水之安瓿，以使得可在投與之前混合各成份。

此外，可以醫藥套組形式來提供醫藥組合物，該醫藥套組包含(a) 含有呈凍乾形式之抗IL-23A抗體之容器及(b) 含有醫藥上可接受之注射用稀釋劑(例如，無菌水)之第二容器。醫藥上可接受之稀釋劑可用於重構或稀釋凍乾之抗IL-23A抗體。視情況，該等容器可附帶有監管醫藥或生物產品之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之公告，該公告反映政府機構已批准用於人類投與之製造、使用或銷售。

用於本發明上下文中之醫藥組合物之實例揭示於下文實例2中。

本發明進一步闡述於以下實例中，該等實例不欲限制本發明之範疇。

實例

實例1：臨床研究

此試驗係在患有中度至重度活動性CD之患者中抗體A之概念性驗證、多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照、平行分組2期劑量範圍研究。

該試驗係由高達最長4週之篩選時段、12週盲化靜脈內療法時段(時段1)、14週開放標籤靜脈內療法/沖洗時段(時段2)、26週皮下療法時段(時段3)及15週隨訪時段組成。

篩選約240個患者，且在時段1中將利用迴結腸鏡檢查檢測之約120個患有中度至重度CD及黏膜潰瘍之患者以1:1:1之比率隨機化至3個以下治療組中之一者：

- 第1組：安慰劑IV (n=40)

- 第2組：抗體A 200 mg IV (n=40)
- 第3組：抗體A 600 mg IV (n=40)

根據使用抗TNF療法之先前經驗將隨機化分層(未經治療對經治療)。經由研究之結束來實施安全性及效能評估。研究之結束定義為最後一個患者完成末次隨訪訪視之日期。

在第0週、第4週及第8週藉由IV輸注使每一治療組接受相應劑量之抗體A或安慰劑。在第12週，評估患者之深度緩解，定義為由關鍵獨立檢閱者所確認達到臨床緩解(CDAI評分<150)及內視鏡緩解(CDEIS ≤ 4)。對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，內視鏡緩解定義為CDEIS ≤ 2。

時段2中之治療係由第12週之結果來決定。

- **在第12週處於深度緩解中之患者**停藥且進入沖洗時段直至第26週為止。

在此時段(包括訪視E1)期間疾病復發(定義為與第12週相比CDAI評分之增加≥ 70點且CDAI評分為220或更大)之情形下，研究者在2週內實施迴結腸鏡檢查；

o 若CDEIS評分≤ 4 (在患有初期迴腸炎之患者中≤ 2)，則患者繼續沖洗直至第26週為止。

o 若CDEIS評分> 4 (在患有初期迴腸炎之患者中>2)，則使患者接受使用600 mg抗體A之開放標籤靜脈內誘導療法(以4週間隔分開3個劑量)，如圖1中所述。

- 使**在第12週未達成深度緩解之患者**接受使用600 mg抗體A之開放標籤靜脈內誘導療法(以4週間隔分開3個劑量)，如圖1中所述。

使在訪視E1時處於臨床緩解之患者(無論其第12週結果及時段2治療

如何)進入時段3 (開放標籤皮下時段)且接受以8週間隔分開之4次抗體A注射(180 mg SC)。

在篩選、第12週及第52週時對所有患者實施迴結腸鏡檢查以評估內視鏡反應/緩解，並提供黏膜生檢樣本用於治療前及治療後之分子藥效學評價。亦要求在第12週達成深度緩解後經歷復發之患者經歷迴結腸鏡檢查且接受開放標籤再誘導療法，僅在由關鍵獨立檢閱者所確認該等患者之CDEIS >4 (在患有初期迴腸炎之患者中>2)時進行。利用標準方案對所有結腸鏡檢查錄像且由不知道研究組分配及程序時間之獨立檢閱者來解釋。參與研究之患者同意經歷高達4次結腸鏡檢查。

效能之準則如下：

主要效能終點係：

臨床緩解，定義為例如在第12週，CDAI評分< 150。

次要效能終點係：

- 臨床反應，定義為例如在第12週，CDAI評分< 150或CDAI自基線減小至少100點。
- PRO反應，定義為例如在第12週，PRO-2評分<8或自基線減小至少8點(PRO-2：患者報告結果-2)。
- CDEIS緩解，定義為例如在第12週，評分為4或更小(對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，評分為2或更小)。
- CDEIS反應，定義為例如在第12週，評分為7或更小(對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，自基線減小>50%)。
- 例如在第12週，SES-CD評分之變化。
- 黏膜癒合，定義為例如在第12週不存在黏膜潰瘍。

• 深度緩解，定義為例如在第12週之臨床緩解及內視鏡緩解(CDEIS)。至訪視時CDAI評分自基線之變化。

其他效能終點係：

• 至訪視時CDAI評分自基線之變化。

• 至訪視時PRO-2評分自基線之變化。

• 例如在第12週，CDEIS評分自基線減小75%。

• 例如在第12週，SES-CD評分自基線減小75%。

• 例如在第12週，達成深度緩解且停藥之彼等之復發時間。

• 例如在第26週，達成臨床緩解之彼等之復發時間。

• 至訪視時患者飲食之排便頻率自基線之變化。

• 至訪視時患者飲食之排便稠度。

• 至訪視時患者飲食且基於數字等級量表0 (無疼痛)至10 (無法忍受之疼痛)評分之腹痛評分自基線之變化。

• 至訪視時IBDQ評分自基線之變化。

• 至訪視時CRP (C-反應蛋白)、鈣衛蛋白及乳鐵蛋白譜自基線之變化。

• 皮質類固醇戒斷(自第12週)後之持續臨床緩解。

• 在基線處具有引流瘺管之患者中引流瘺管數量之減少。

• PRO-2緩解，例如在第204/206/216週，定義為PRO-2評分<75。

• PRO-2反應，例如在第204/206/216週，定義為自基線減小50點或更多。

• 至訪視時CDEIS之變化。

• 至訪視時SES-CD之變化。

- 至訪視時CDEIS自基線之變化%。
- 至訪視時SES-CD自基線之變化%。

方法

研究包含三個治療時段：12週雙盲靜脈內(iv)誘導時段、14週開放標籤iv再誘導/沖洗時段(即在第14-26週時再誘導或對於不經歷再誘導之患者在第12-26週時沖洗)及26週皮下維持時段。在誘導時段中，在第0週、第4週及第8週，隨機分配藉由內視鏡檢法所確認(CD內視鏡嚴重程度指數[CDEIS]評分≥7；對於患有孤立性迴腸炎之患者≥4)患有臨床活動性疾病(CD活動指數[CDAI]評分≥220)之患者(N=121) (TNF拮抗劑或習用CD療法對其無效)以使其接受抗體A (200 mg或600 mg)或安慰劑。在第12週時之主要終點係臨床緩解(CDAI <150)。在第12週時之次要終點包括臨床反應、內視鏡緩解/反應及深度緩解。

合格患者年齡為18-75歲。其已經診斷患有CD達至少3個月且在篩選時患有中度至重度CD (其定義為220-450之CD活動指數(CDAI))，在迴腸及/或結腸中具有黏膜潰瘍且由盲化關鍵讀者所評分利用迴結腸鏡檢查之CD內視鏡嚴重程度指數(CDEIS) ≥7 (對於患有孤立性迴腸炎之患者≥4)。包括未經治療或經歷一或多種腫瘤壞死因子(TNF)拮抗劑之患者。排除先前經優特克單抗(ustekinumab)治療之患者以及在隨機化之前、即在第一次投與研究藥劑之前的8週或5個生物劑半衰期內已接受任何生物劑之患者。

使用適用於成對比較二項式數據之測試來分析抗體A與安慰劑之間之差異。報告誘導時段之結果。

結果

研究臂之間之基線人口統計及疾病特徵相似。總共有47個男性及74個女性，其中平均年齡為38.1歲且平均CDAI及CDEIS評分為306.8及13.4；94.2%之患者先前已暴露於≥1種TNF拮抗劑下。在第12週，與使用安慰劑之15.4%之患者相比，使用200 mg及600 mg抗體A分別有24.4%及36.6%之患者達成臨床緩解(p=0.308及p=0.025) (表6)；與安慰劑組中之20.5%相比，在200 mg及600 mg抗體A臂中臨床反應率為36.6%及41.5% (p=0.103及p=0.037)。與使用安慰劑之2.6%之患者相比，使用200 mg及600 mg抗體A有14.6%及19.5%之患者達成內視鏡緩解(p=0.056及p=0.017)；與使用安慰劑之12.8%之患者相比，使用200 mg及600 mg抗體A有26.8%及36.6%之患者達成內視鏡反應(p=0.117及p=0.014)。與安慰劑之0.0%相比，使用200 mg及600 mg抗體A有2.4%及12.2%之患者達成深度緩解(p=1.0及p=0.062)。在使用安慰劑、200 mg及600 mg抗體A之3.0%、2.9%及7.5%之患者中檢測到黏膜癒合。抗體A與安慰劑之間之不良事件(AE)相似且無劑量相關之AE增加。在600 mg抗體A臂中報告極少重度及嚴重AE。結果顯示於表6及7中。表6及7包括抗體A之合併值。

在12週內抗體A之臨床緩解及臨床反應亦顯示於圖2中。在圖2中，針對第4週、第8週及第12週自左至右繪示以下各項：安慰劑、200 mg抗體A、600 mg抗體A及合併抗體A。

圖2A，隨時間之臨床緩解：

第4週：安慰劑(3個患者/7.7%具有臨床緩解)、200 mg抗體A (4個患者/9.8%具有臨床緩解)、600 mg抗體A (8個患者/19.5%具有臨床緩解)、合併抗體A (12個患者/14.6%具有臨床緩解)。

第8週：安慰劑(1個患者/2.6%具有臨床緩解)、200 mg抗體A (7個患

者/17.1%具有臨床緩解)、600 mg抗體A (10個患者/24.4%具有臨床緩解)、合併抗體A (17個患者/20.7%具有臨床緩解)。

第12週：安慰劑(6個患者/15.4%具有臨床緩解)、200 mg抗體A (10個患者/24.4%具有臨床緩解)、600 mg抗體A (15個患者/36.6%具有臨床緩解)、合併抗體A (25個患者/30.5%具有臨床緩解)。

圖2B，隨時間之臨床反應：

第4週：安慰劑(6個患者/15.4%具有臨床反應)、200 mg抗體A (10個患者/24.4%具有臨床反應)、600 mg抗體A (13個患者/31.7%具有臨床反應)、合併抗體A (23個患者/28.0%具有臨床反應)。

第8週：安慰劑(5個患者/12.8%具有臨床反應)、200 mg抗體A (13個患者/31.7%具有臨床反應)、600 mg抗體A (13個患者/31.7%具有臨床反應)、合併抗體A (26個患者/31.7%具有臨床反應)。

第12週：安慰劑(8個患者/20.5%具有臨床反應)、200 mg抗體A (15個患者/36.6%具有臨床反應)、600 mg抗體A (17個患者/41.5%具有臨床反應)、合併抗體A (32個患者/39.0%具有臨床反應)。

隨時間之中值CDAI顯示於圖3A及表8A中。第12週時之PRO-2反應顯示於表8B中，第12週時之PRO-2緩解顯示於表8C中。

安全性

使用抗體A未報告任一AE之劑量相關之增加(表11)。最頻繁AE與胃腸道相關。安慰劑組中之重度AE之發病率高於抗體A組(分別為23%、15%及7%)。導致中斷之AE報告於安慰劑、200 mg及600 mg抗體A臂中15%、12%及2%之患者中(表11)。在安慰劑、200 mg及600 mg抗體A組中分別有31%、22%及7%之患者經歷SAE。最常見的SAE係潛在疾病之惡

化。未發生死亡，但在安慰劑、200 mg及600 mg抗體A臂中有三個患者(腹部、肛門及直腸膿瘍及肺炎)、一個患者(肺炎)及兩個患者(骨髓炎及肛門膿瘍)報告嚴重感染。輸注相關之反應為輕度或中度且報告於安慰劑、200 mg及600 mg抗體A臂中之5%、2%及2%之患者中。

在4%之接受抗體A之患者(76個患者中之3個)中檢測到治療期出現之抗藥物抗體(ADA)。ADA效價值較低(≤8)且未檢測到中和抗體。在抗體A劑量組中之五個患者及安慰劑組中之三個患者中觀察到既有ADA。

結論

在患有活動性CD之患者中，針對在12週時誘導臨床及內視鏡緩解而言，使用抗體A選擇性阻斷IL-23比安慰劑更有效且充分耐受。

表6. 第12週時之效能終點

	安慰劑	抗體A		
		200 mg	600 mg	合併 200 mg + 600 mg
	(N=39)	(N=41)	(N=41)	(N=82)
臨床緩解- n/N (%)				
相對於安慰劑之	6/39 (15.4)	10/41 (24.4)	15/41 (36.6)	25/82 (30.5)
差		9.0	20.9	15.1
p值	n/a	0.308	0.025	0.049
臨床反應- n/N (%)				
相對於安慰劑之	8/39 (20.5)	15/41 (36.6)	17/41 (41.5)	32/82 (39.0)
差		16.0	20.3	18.4
p值	n/a	0.103	0.037	0.027

內視鏡緩解- n/N (%) 相對於安慰劑之差 p值	 1/39 (2.6) n/a	 6/41 (14.6) 12.0 0.056	 8/41 (19.5) 16.9 0.017	 14/82 (17.1) 14.5 0.024
內視鏡反應- n/N (%) 相對於安慰劑之差 p值	 5/39 (12.8) n/a	 11/41 (26.8) 14.0 0.117	 15/41 (36.6) 23.8 0.014	 26/82 (31.7) 18.9 0.026
深度緩解- n/N (%) 相對於安慰劑之差 p值	 0/39(0.0) n/a	 1/41 (2.4) 2.4 1.000	 5/41 (12.2) 12.2 0.062	 6/82 (7.3) 7.3 0.182
臨床緩解定義為CDAI評分<150。臨床反應係CDAI評分<150或CDAI自基線減小≥100點。內視鏡緩解係CDEIS評分≤4；對於患有初期孤立性迴腸炎之患者評分≤2。內視鏡反應係評分為7或更小；對於患有初期孤立性迴腸炎之患者，CDEIS評分自基線減小>50%。深度緩解係臨床緩解及內視鏡緩解。將全分析集用於此分析，末次觀察值轉入法(last observation carried forward)用於遺漏值且分層科克倫-曼特爾-亨塞爾(Cochran-Mantel-Haenszel)測試用於臨床終點；對於內視鏡終點，將無反應插補法用於遺漏值且使用皮爾森卡方測試(Pearson's chi-squared test)來分析，將費雪精確性測試(Fisher's exact test)用於深度緩解。CDAI，克隆氏病活動指數；CDEIS，克隆氏病內視鏡嚴重程度指數。				

表7. 第12週時之效能終點

表7顯示使用細化統計學分析之第12週時之效能終點(亦參見表6)。黏膜癒合亦顯示於表7中。

	安慰劑 (N=39)	抗體A 200 mg (N=41)	抗體A 600 mg (N=41)	抗體A 合併 (N=82)
臨床緩解- n (%)	6 (15.4)	10 (24.4)	15 (36.6)	25 (30.5)
95%信賴區間	5.9, 30.5	12.4, 40.3	22.1, 53.1	20.8, 41.6
相對於安慰劑之差		9.0	20.9	15.1
95%信賴區間		-8.3, 26.2	2.6, 39.2	0.1, 30.1
P值		0.31	0.025	0.049
臨床反應- n (%)	8 (20.5)	15 (36.6)	17 (41.5)	32 (39.0)
95%信賴區間	9.3, 36.5	22.1, 53.1	26.3, 57.9	28.4, 50.4
相對於安慰劑之差		16.0	20.3	18.4
95%信賴區間		-3.2, 35.2	1.3, 39.4	2.1, 34.8
P值		0.10	0.037	0.027
內視鏡緩解 - n(%)	1 (2.6)	6 (14.6)	8 (19.5)	14 (17.1)
95%信賴區間	0.1, 13.5	5.6, 29.2	8.8, 34.9	9.7, 27.0
相對於安慰劑之差		12.1	16.8	14.5
95%信賴區間		0.8, 23.4	3.9, 29.7	5.5, 23.5
P值		0.036	0.011	0.002
內視鏡反應- n (%)	5 (12.8)	11 (26.8)	15 (36.6)	26 (31.7)
95%信賴區間	4.3, 27.4	14.2, 42.9	22.1, 53.1	21.9, 42.9
相對於安慰劑之差		14.1	23.5	18.7
95%信賴區間		-2.8, 30.9	5.5, 41.5	4.4, 33.0
P值		0.10	0.011	0.010

黏膜癒合- n (%)	1 (2.6)	1 (2.4)	3 (7.3)	4 (4.9)
95%信賴區間	0.1, 13.5	0.1, 12.9	1.5, 19.9	1.3, 12.0
相對於安慰劑之差		-0.1	4.9	2.4
95%信賴區間		-7.0, 6.7	-4.6, 14.3	-4.5, 9.2
P值		0.97	0.31	0.50
深度緩解- n (%)	0	1 (2.4)	5 (12.2)	6 (7.3)
95%信賴區間	0.0, 9.0	0.1, 12.9	4.1, 26.2	2.7, 15.2
相對於安慰劑之差		2.4	12.4	7.4
95%信賴區間		-2.3, 7.1	2.3, 22.5	1.7, 13.0
P值		0.31	0.016	0.011

臨床緩解定義為CDAI評分<150。臨床反應係CDAI評分<150或CDAI自基線減小≥100。內視鏡緩解係在第12週時CDEIS評分≤4 (對於患有初期孤立性迴腸炎之患者≤2)。內視鏡反應係自基線至第12週CDEIS評分減小>50%。黏膜癒合定義為不存在黏膜潰瘍。深度緩解係臨床緩解及內視鏡緩解。將全分析集用於此分析，將無反應插補法用於遺漏值且使用分層科克倫-曼特爾-亨塞爾測試。

CDAI，克隆氏病活動指數；CDEIS，克隆氏病內視鏡嚴重程度指數；SD，標準偏差。

生物標記物

在兩個抗體A臂中與安慰劑相比中值CRP濃度隨時間減小且在第12週時與安慰劑相比顯著減小(P<0.001；圖3B)。與安慰劑相比，使用600 mg抗體A治療使FCP含量顯著減少(基線至第12週) (P<0.001；圖3C)。另外，使用600 mg抗體A對安慰劑觀察到血漿IL-22含量顯著較大程度之減少(基線至第12週) (P=0.018；圖3D)。IL-22含量係在患者血漿中使用Erenna® SMC™ IL-22免疫分析(準定量螢光夾心免疫分析技術)來量測。FCP係在糞便中由Buhlmann Laboratories AG使用酶免疫分析來量測且由

Covance Central laboratories來測試。

表8A亦顯示隨時間之中值CRP (mg/L)、隨時間之中值FCP (μg/g)及IL-22隨時間之中值變化% (BL：基線，IQR：四分位距)。

表8A

隨時間之中值CDAI

中值(IQR)	安慰劑	200 mg抗體A	600 mg抗體A
BL	294.8 (236.8, 385.5)	310.9 (247.0, 347.7)	298.1 (259.3, 330.0)
第4週	308 (228.8, 342.4)	238 (186.0, 318.0)	247 (185.4, 304.7)
第8週	277.3 (239.2, 337.0)	264 (169.1, 335.7)	209.4 (138.3, 299.0)
第12週	282.6 (173.2, 397.0)	242.7 (138.0, 348.5)	204.3 (92.1, 284.5)

隨時間之中值CRP (mg/L)

中值(IQR)	安慰劑	200 mg抗體A	600 mg抗體A
BL	14.0 (3.2, 34.3)	10.6 (4.5, 33.6)	7.8 (2.0, 28.9)
第4週	8.3 (3.6, 27.7)	6.9 (3.3, 17.6)	4.2 (1.3, 9.8)
第8週	7.6 (4.6, 18.1)	5.2 (2.1, 11.5)	2.7 (1.6, 11.1)
第12週	12.6 (4.7, 25.4)	5.8 (3.2, 14.7)	2.6 (0.9, 9.3)

隨時間之中值FCP (μg/g)

中值(IQR)	安慰劑	200 mg抗體A	600 mg抗體A
BL	1746.5 (672.0, 2792.0)	1364.0 (527.0, 2319.0)	1101.0 (434.0, 3539.0)
第4週	1515.5 (765.0, 2391.0)	765.0 (365.0, 1525.0)	680.5 (199.0, 1658.0)
第8週	1110.0 (526.0, 2360.0)	588.0 (192.0, 940.0)	292.0 (142.0, 1414.0)
第12週	1094.0 (621.0, 2467.0)	590.5 (201.0, 1445.0)	198.0 (62.0, 855.0)

IL-22隨時間之中值變化%

中值(IQR)	安慰劑	200 mg抗體A	600 mg抗體A
BL	0	0	0
第4週	-10.5 (-34.2, 16.3)	-28.6 (-39.6, 4.3)	-40.0 (-52.7, -1.4)
第8週	3.5 (-36.8, 27.3)	-36.4 (-56.6, -10.0)	-34.1 (-52.9, -21.3)
第12週	-16.7 (-39.0, 36.8)	-34.3 (-58.3, 4.3)	-44.2 (-58.8, -14.3)

表8B. 在第12週之PRO-2反應.

第12週時之PRO-2反應	安慰劑	抗體A 200mg iv	抗體A 600mg iv	抗體A 200+600mg iv
患者數 [N (%)]	39 (100.0)	41 (100.0)	41 (100.0)	82 (100.0)
在第12週時令人滿意之PRO-2反應數 (%)	11 (28.2)	17 (41.5)	19 (46.3)	36 (43.9)
95%信賴區間[1]	(15.0, 44.9)	(26.3, 57.9)	(30.7, 62.6)	(33.0, 55.3)
與安慰劑比較				
所估計差		13.30	17.65	15.37
95%信賴區間[2]		(-6.9, 33.5)	(-2.6, 37.9)	(-2.0, 32.7)
p-值[2]		0.1959	0.0873	0.0828
與抗體A 200 mg iv比較				
所估計差			3.43	
95%信賴區間[2]			(-17.2, 24.0)	
p值[2]			0.7443	

[1] Clopper及皮爾森之精確95% CI

[2] 該差之統計學係使用藉由未經TNF治療對經歷TNF分層之科克倫-曼特爾-亨塞爾風險差來計算

表8C. 第12週時之PRO-2緩解.

第12週時之PRO-2緩解	安慰劑	抗體A 200mg iv	抗體A 600mg iv	抗體A 200+600mg iv
患者數 [N (%)]	39 (100.0)	41 (100.0)	41 (100.0)	82 (100.0)

在第12週時令人滿意之PRO-2緩解數(%) 95%信賴區間[1]	6 (15.4) (5.9, 30.5)	12 (29.3) (16.1, 45.5)	15 (36.6) (22.1, 53.1)	27 (32.9) (22.9, 44.2)
與安慰劑比較 所估計差 95%信賴區間[2] p值[2]		13.89 (-4.0, 31.8) 0.1276	20.45 (2.6, 38.3) 0.0245	17.24 (2.3, 32.2) 0.0237
與抗體A 200 mg iv比較 所估計差 95%信賴區間[2] p值[2]			6.11 (-13.6, 25.8) 0.5426	

[1] Clopper及皮爾森之精確95% CI

[2] 該差之統計學係使用藉由未經TNF治療對經歷TNF分層之科克倫-曼特爾-亨塞爾風險差來計算

分子譜

在基線及第12週時自患者亞群(63% 200 mg抗體A、66% 600 mg抗體A及67%安慰劑)收集結腸組織。相對於安慰劑，在經抗體A治療之患者中觀察到與IL-23免疫相關路徑相關之所選基因之表現顯著減少(表9)。

表9. 在經抗體A治療後12週時所選基因在結腸中減少，如藉由RNA Seq分析所評價

藉由RNA seq分析差異表現之基因	**蛋白質名稱**	**經抗體A治療(組合劑量組)**	
		Log_2倍數變化(相對於基線)	**P值**
IL-23/IL-17路徑相關			

IL-23A	介白素23A	-3.07	0.0004
IL-26	介白素26	-1.16	0.0024
S100鈣結合蛋白家族			
S-100A8	S100鈣結合蛋白A8	-2.37	0.0023
S-100A9	S100鈣結合蛋白A9	-1.90	0.0034
S-100A12	S100鈣結合蛋白A12	-2.92	0.0018
免疫相關路徑			
IL-6	介白素6	-3.07	0.0003
IL-8	介白素8	-2.59	0.0029
IL-11	介白素11	-2.66	0.0015
IL-18RAP	介白素18 RAP	-0.89	0.0026
IL-20RB	介白素20 RB	-0.39	0.0028

在經歷抗TNF之患有CD之患者亞群中研究結腸及/或迴腸組織中之分子譜，使該等患者接受200 mg (n=26)、600 mg (n=27)抗體A或安慰劑(n=26)。在基線及在治療後12週，自每一患者之結腸或迴腸中之發炎病灶獲得6-9個生檢樣品。藉由全轉錄體RNA-Seq剖析單獨分析來自迴腸及來自結腸之生檢樣品。使用線性迴歸來評價單變量關聯。計算重要基因之效應大小、p值及FDR。在第12週時由獨立盲化檢閱者評估CDEIS反應(自基線減小>50%)及CDEIS緩解(≤4；對於患有孤立性迴腸炎之患者≤2)。

自基線至第12週在CD患者之結腸組織中，相對於安慰劑抗體A治療顯著減少1146個基因之表現($p<0.05$)。應注意，使用抗體A治療觀察到以下基因之表現顯著減少：與IL-23路徑相關之基因(*IL-23A*、*IL-26*、*IL-21R*、*IL-17A*、*STAT3*)、與先天免疫性相關之基因(*IL6*、*IL7*、*IL7R*、*IL8*、*ICAM1*、*IL1*、*IL11*、*IL13RA2*、*IL15RA*、*IL18R1*、*TNF*)、與組織轉化相關之基因(*S-100A8*、*A9*、*A12*、*MMP1*、*MMP3*、*MMP9*、*MMP12*、*ADAM8*、*ADAM12*、*ADAM33*)及溶質載劑家族基因

(*SLC11A1* 、 *SLC1A3* 、 *SLC2A3* 、 *SLC2A6* 、 *SLC6A14* 、 *SLC7A11* 、 *SLC7A5*)。經抗體A治療之隊列中基因表現之該等總體變化反映在第12週達成CDEIS反應及緩解之患者中所觀察到之分子變化。在公開患者隊列中在結腸中藉由第12週時之抗體A治療對第14週時之抗TNF治療顯著調節之基因表現變化的比較突出顯示在抗體A治療後較大程度地減少與上皮生物學相關之路徑(細胞-細胞黏附、形態發生、細胞內信號轉導、第二傳訊者信號傳導)之抑制。相比之下，自基線至第12週在經抗體A對安慰劑治療之患者之迴腸中未觀察到分子譜之顯著變化。

藥物動力學/藥效學分析

在第12週時抗體A濃度與CDAI或CDEIS類別反應之關係指示，對於200 mg至600 mg中值第12週濃度，中值(95% CI) CDAI及CDEIS反應率分別自36% (23%、51%)增加至47% (33%、62%)及自33% (21%、49%)增加至36% (23%、53%) (表10)。

在投藥前及第2週、第4週、第8週、第12週、第23週及第26週、然後每8週至第50週及在第52週及第65週(末次訪視)，對血漿中之抗體A濃度取樣。藉由驗證型酶聯免疫吸附分析來測定濃度。使用非線性混合效應群體方法使用NONMEM v7.3來評估藥物動力學。將用於統計計算之R軟體(包glm)用於邏輯式迴歸分析以檢查在第12週時作為非獨立類別變量之CDEIS及CDEI反應與作為獨立變量之抗體A濃度的關係。

表10. 藉由抗體A之分位數預測之CDAI及CDEIS反應機率

治療組	抗體A濃度之分位數	第12週時之濃度	所預測反應機率	95%信賴區間
藉由抗體A濃度之分位數預測之CDAI反應機率				
安慰劑	0	0	0.33	(0.18-0.51)

200 mg	min	1000	0.33	(0.19-0.51)
	0.25	5810	0.35	(0.22-0.51)
	0.5	8060	0.36	(0.23-0.51)
	0.75	12100	0.37	(0.25-0.51)
	Max	22600	0.41	(0.31-0.53)
600 mg	min	2940	0.34	(0.20-0.51)
	0.25	22425	0.41	(0.31-0.53)
	0.5	36400	0.47	(0.33-0.62)
	0.75	44150	0.50	(0.32-0.68)
	Max	68900	0.60	(0.29-0.85)
藉由抗體A濃度之分位數預測之CDEIS反應機率				
安慰劑	0	0	0.33	(0.17-0.52)
200 mg	min	1000	0.33	(0.18-0.52)
	0.25	5810	0.33	(0.20-0.50)
	0.5	8060	0.33	(0.21-0.49)
	0.75	12100	0.34	(0.22-0.48)
	Max	22600	0.35	(0.25-0.47)
600 mg	min	2940	0.33	(0.19-0.51)
	0.25	22425	0.35	(0.24-0.47)
	0.5	36400	0.36	(0.23-0.52)
	0.75	44150	0.37	(0.21-0.56)
	Max	68900	0.40	(0.14-0.73)

表11. 不良事件概述(在第12週治療期間)

		抗體A	
不良事件- n (%)	**安慰劑 (N=39)**	**200 mg (N=41)**	**600 mg (N=41)**
任何AE	32 (82)	32 (78)	31 (76)
重度AE	9 (23)	6 (15)	3 (7)
藥物相關之AE	8 (21)	10 (24)	5 (12)
導致中斷之AE	6 (15)	5 (12)	1 (2)

嚴重AE*	12 (31)	9 (22)	3 (7)
持久或顯著失能/無能力	0	1 (2)	0
需要或延長住院	10 (26)	8 (20)	2 (5)
其他醫療上重要之嚴重事件	4 (10)	1 (2)	1 (2)
常見AE†			
噁心	4 (10)	8 (20)	3 (7)
克隆氏病惡化	6 (15)	2 (5)	0
腹痛	4 (10)	6 (15)	3 (7)
關節痛	3 (8)	6 (15)	6 (15)
貧血	4 (10)	0	2 (5)
頭痛	4 (10)	6 (15)	4 (10)
嘔吐	4 (10)	3 (7)	2 (5)

不良事件係使用MedDRA v18.1來編碼。根據RCTC v2.0對AE之嚴重程度進行。

*嚴重AE定義為導致死亡、直接危及生命、引起持久或顯著失能/無能力、需要或延長患者住院、具有先天性異常/出生缺陷或為重要醫療事件、基於適當醫療判斷可危害患者且可需要醫療或手術介入之任何AE。

†常見AE報告於任一研究臂中之至少10%之患者中。

AE，不良事件；RCTC，風濕病學常見毒性準則

再誘導治療

在第12週，患者進入時段2；在此處，使深度緩解之患者經歷沖洗且使所有其他患者經歷開放標籤靜脈內再誘導療法(在第14週、第18週及第22週600 mg抗體A)。

結果：

研究臂之間之基線人口統計及疾病特徵相似。平均年齡為38.1歲且中值CDAI及CDEIS評分為298及12；94%之患者先前已接受≥1種TNF拮

抗劑。在第12週，相對於安慰劑之15.4%，使用200及600 mg抗體A有24.4%及36.6%之患者達成臨床緩解(p=0.31及p=0.025)，且相對於安慰劑之0%，使用200及600 mg抗體A有2.4%及12.2%之患者達成深度緩解(p=0.31及p=0.016)。在進入時段2但無臨床緩解之患者中，安慰劑患者之開放標籤再誘導誘導類似於盲化時段1中之600 mg臂之臨床緩解，劑量自200 mg遞增至600 mg誘導高臨床緩解率，且在第26週600 mg臂中之再誘導治療進一步增加此組之臨床緩解率(表12)。在抗體A沖洗期至第26週期間無具有深度緩解之患者復發。在時段1中，抗體A與安慰劑之間之不良事件相似且無劑量相關之不良事件增加。在時段2中抗體A充分耐受。

結論：

在第26週使用600 mg抗體A之再誘導療法可有效地捕獲較高臨床緩解率。總之，抗體A充分耐受。

表12. 時段2：第26週對第12週時之臨床緩解

	安慰劑	**200 mg 抗體A**	**600 mg 抗體A**
時段2中可評估患者之數量	30	34	34
在第12週處於臨床緩解之患者，N	6	8	9
在第26週處於臨床緩解之患者，n (%) 是 否	 6 (100) 0	 6 (75) 2 (25)	 9 (100) 0
在第12週不處於臨床緩解之患者，N	24	26	25
在第26週處於臨床緩解之患者，n (%)			

是	12 (50)	15 (58)	8 (32)
否	12 (50)	11 (42)	17 (68)
在時段2中在開放標籤靜脈內再誘導療法(在第14週、第18週及第22週600 mg抗體A)後第26週處於臨床緩解之患者的比例係藉由原始時段1治療設計及先前第12週臨床緩解狀況來顯示。使在第12週不處於深度緩解(臨床緩解[CDAI <150] + 內視鏡緩解[CDEIS ≤4；對於患有初期孤立性迴腸炎之患者CDEIS ≤2])之所有患者經歷抗體A再誘導療法。			

實例2：醫藥組合物

適用於本發明抗體之調配物之實例顯示於下文中。用於下文調配物中之抗體係例如抗體A、抗體B、抗體C或抗體D。

調配物1：

組份	**濃度 [mmol/L]**	**濃度 [g/l]**	**標稱量 [mg/瓶] V = 10.0 ml**
抗體		10.0	100.0
琥珀酸	0.7	0.083	0.8
琥珀酸二鈉六水合物	24.3	6.564	65.6
氯化鈉	125	7.305	73.1
聚山梨醇酯20	0.16	0.20	0.20
注射用水	-	加至1L	加至1mL

調配物1之pH通常介於pH 6.0至7.0範圍內，例如pH 6.5。此調配物尤其適於靜脈內投與。

所用賦形劑之分子量(MW，g/mol)：琥珀酸二鈉六水合物= 270.14 g/mol；琥珀酸= 118.09 g/mol；氯化鈉= 58.44 g/mol。

調配物之滲透度係300 +/- 30 mOsmol/kg，如使用Osmomat 030 (Gonotec GmbH, Berlin, Germany)所測定。調配物在20℃下之密度為約

1.0089 g/cm^3，如使用量測單元DMA 4500 (Anton Paar GmbH, Ostfildern-Scharnhausen, Germany)所測定。

調配物2：

組份	**濃度 [mmol/L]**	**濃度 [g/l]**	**標稱量 [mg/注射器] V = 1.0 ml**
抗體	0.6	90.0	90.0
琥珀酸	0.5	0.059	0.059
琥珀酸二鈉六水合物	3.9	1.054	1.054
山梨醇	225	41.00	41.00
聚山梨醇酯20	0.16	0.20	0.20
注射用水	-	加至1L	加至1mL

調配物2之pH通常介於pH 5.5至6.5、例如5.5至6.1範圍內，例如pH為5.8。此調配物尤其適於皮下投與。

所用賦形劑之分子量(MW，g/mol)：

MW：琥珀酸($C_4H_6O_4$)= 118.09 g/mol

MW：琥珀酸二鈉六水合物($C_4O_4Na_2H_4 \times 6H_2O$) = 270.14 g/mol

MW：山梨醇= 182.17 g/mol

MW：聚山梨醇酯20 = 1227.72 g/mol

調配物之滲透度係300 +/- 30 mOsmol/kg，如使用Osmomat 030 (Gonotec GmbH, Berlin, Germany)所測定。調配物在20℃下之密度為約1.040 g/cm^3，如使用量測單元DMA 4500 (Anton Paar GmbH, Ostfildern-Scharnhausen, Germany)所測定。

調配物3：

組份	濃度 [mmol/L]	濃度 [g/l]	標稱量 [mg/注射器] V = 1.0 ml
抗體	0.6	90.0	90.0
山梨醇	240	43.733	43.733
聚山梨醇酯20	0.16	0.20	0.20
注射用水	-	加至1L	加至1mL

調配物3之pH通常介於pH5.5至6.5、例如5.5至6.1範圍內，例如pH為5.8。此調配物尤其適於皮下投與。

所用賦形劑之分子量(MW，g/mol)：

MW：山梨醇= 182.17 g/mol

MW：聚山梨醇酯20 = 1227.72 g/mol.

調配物之滲透度係300 +/- 30 mOsmol/kg，如使用Osmomat 030 (Gonotec GmbH, Berlin, Germany)所測定。

【序列表】

<110> 德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司(BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH)

<120> 治療發炎性疾病之方法

<130> 09-0645-WO-1

<140>
<141>

<150> 62/339,192
<151> 2016-05-20

<150> 62/335,242
<151> 2016-05-12

<150> 62/328,863
<151> 2016-04-28

<150> 62/295,643
<151> 2016-02-16

<150> 62/235,654
<151> 2015-10-01

<150> 62/220,410
<151> 2015-09-18

<160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠種

<400> 1
Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala Val Ala
1 5 10

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠種

<400> 2

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠種

<400> 3
His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠種

<400> 4
Gly Asn Thr Phe Thr Asp Gln Thr Ile His
1 5 10

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠種

<400> 5
Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠種

<400> 6
Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
1 5 10

<210> 7
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 7
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln Thr Ile His
1 5 10

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 8
Gly Phe Thr Phe Thr Asp Gln Thr Ile His
1 5 10

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 9
Gly Gly Thr Phe Thr Asp Gln Thr Ile His
1 5 10

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 10
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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Leu
35 40 45

Phe Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp 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 Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 11
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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 12
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 12
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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Leu
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 13
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 13
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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Leu
35 40 45

Phe Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 14

<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 14

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Gln
			20					25					30		
Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 15
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 15
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Gln
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 16
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Thr Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Asp Gln
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 17
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Asp Gln
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 18
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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu 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> 19
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 19
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln
20 25 30

Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

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

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

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

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

Gly

<210> 20
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 20
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Gln
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly
```

<210> 21
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：人類化序列」

<400> 21

```
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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Leu
        35                  40                  45

Phe Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp 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 Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 22
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22
Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
1 5 10 15

Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
20 25 30

Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
35 40 45

Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
85 90 95

Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
100 105 110

Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu
115 120 125

Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
130 135 140

Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
145 150 155 160

Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
165 170 175

Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
180 185

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗IL-23A抗體之用途，其用於製造用來治療誘導潰瘍性結腸炎緩解之藥劑，該治療包含向患者投與抗IL-23A抗體，其中該抗IL-23A抗體包含含有SEQ ID NO：18胺基酸序列之輕鏈及含有SEQ ID NO：19胺基酸序列之重鏈，及該治療包含：

a) 以4週間隔向患者投與3個各自為600 mg或1,200 mg之該抗IL-23A抗體之誘導劑量，其中該患者達成潰瘍性結腸炎之臨床緩解。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該誘導劑量包含600 mg該抗IL-23A抗體。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該誘導劑量包含1,200 mg該抗IL-23A抗體。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該誘導劑量係藉由靜脈內輸注來投與。

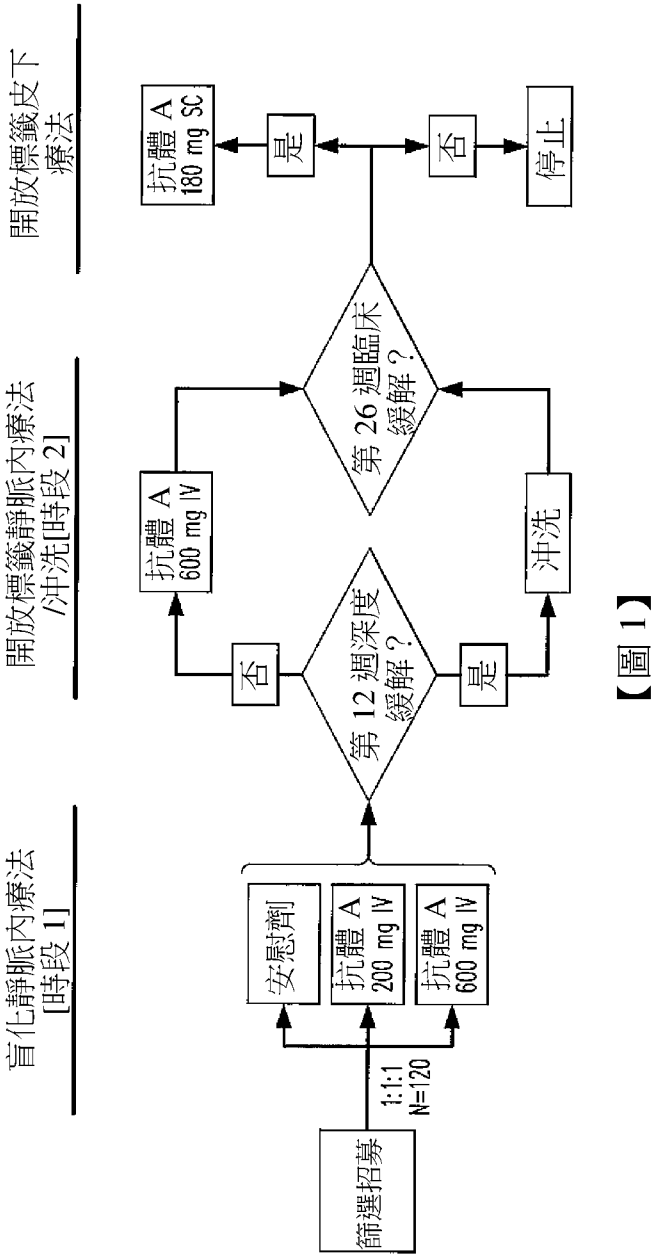
【請求項5】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該治療進一步包含維持潰瘍性結腸炎之緩解，該治療進一步包含：

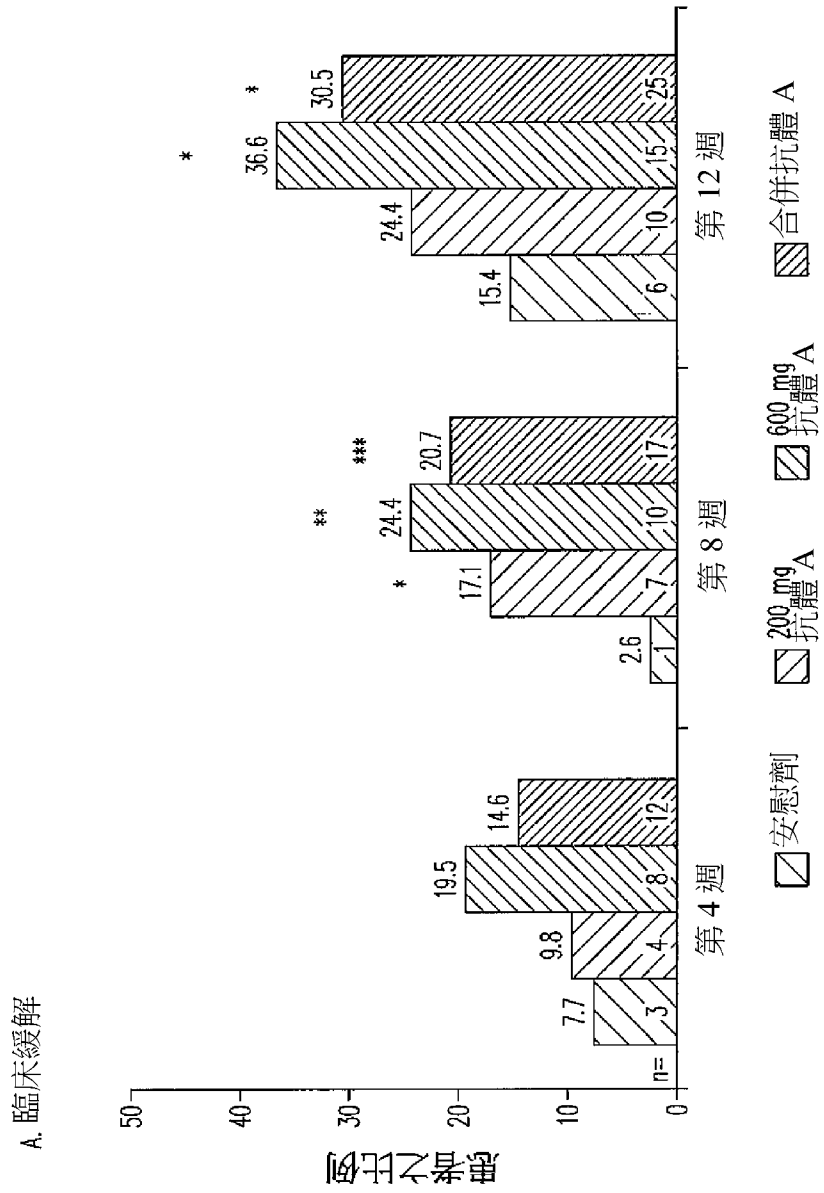
b) 在投與末次誘導劑量後向該患者皮下投與180 mg該抗IL-23A抗體之第一維持劑量，其中該第一維持劑量係在投與該末次誘導劑量後4週來投與；及

c) 在投與該第一維持劑量後每8週向該患者皮下投與180 mg該抗IL-23A抗體之至少一個其他維持劑量。

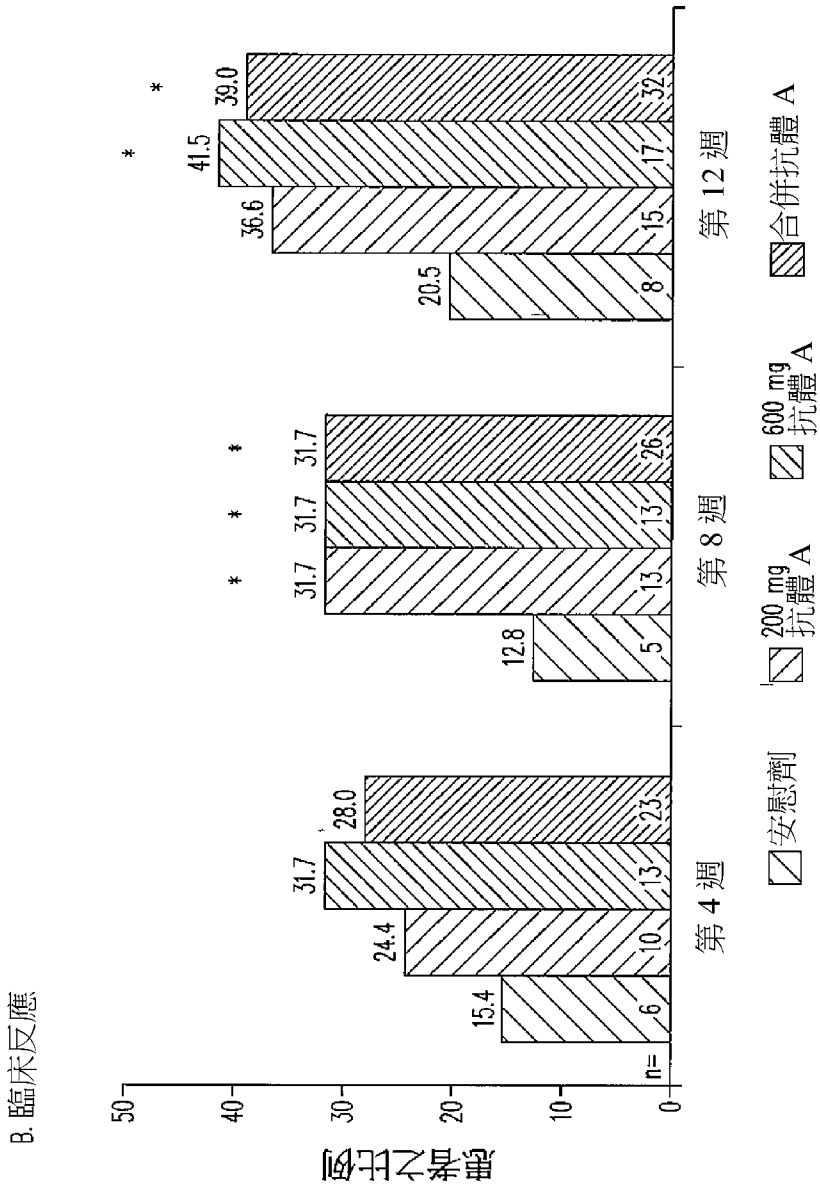
【發明圖式】


盲化靜脈內療法
[時段 1]
開放標籤靜脈內療法
/沖洗[時段 2]
開放標籤皮下
療法
篩選招募
1:1:1
N=120
安慰劑
抗體 A
200 mg IV
抗體 A
600 mg IV
第 12 週深度
緩解？
否
是
抗體 A
600 mg IV
沖洗
第 26 週臨床
緩解？
否
是
抗體 A
180 mg SC
停止

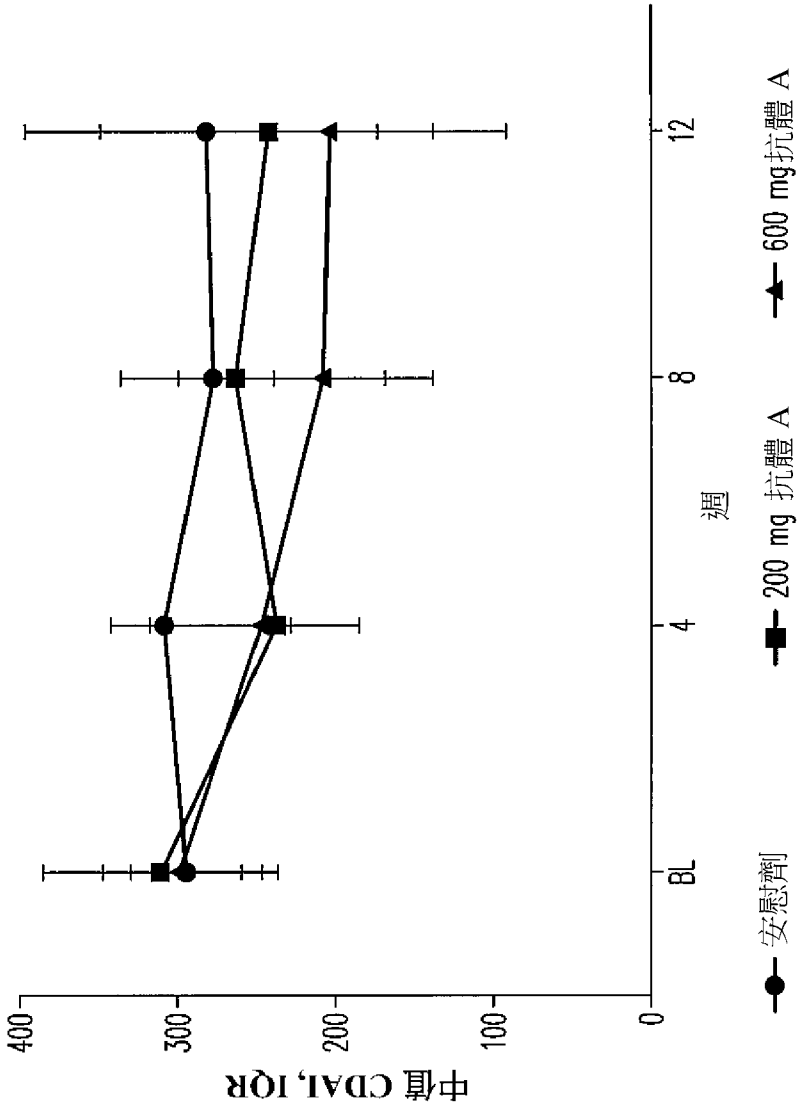
【圖 1】


A. 臨床緩解
顯著之比例
50
40
30
20
10
0
n=
3
4
8
12
1
7
10
17
6
10
15
25
7.7
9.8
19.5
14.6
2.6
17.1
24.4
20.7
15.4
24.4
36.6
30.5
第 4 週
第 8 週
第 12 週
安慰劑
200 mg 抗體 A
600 mg 抗體 A
合併抗體 A

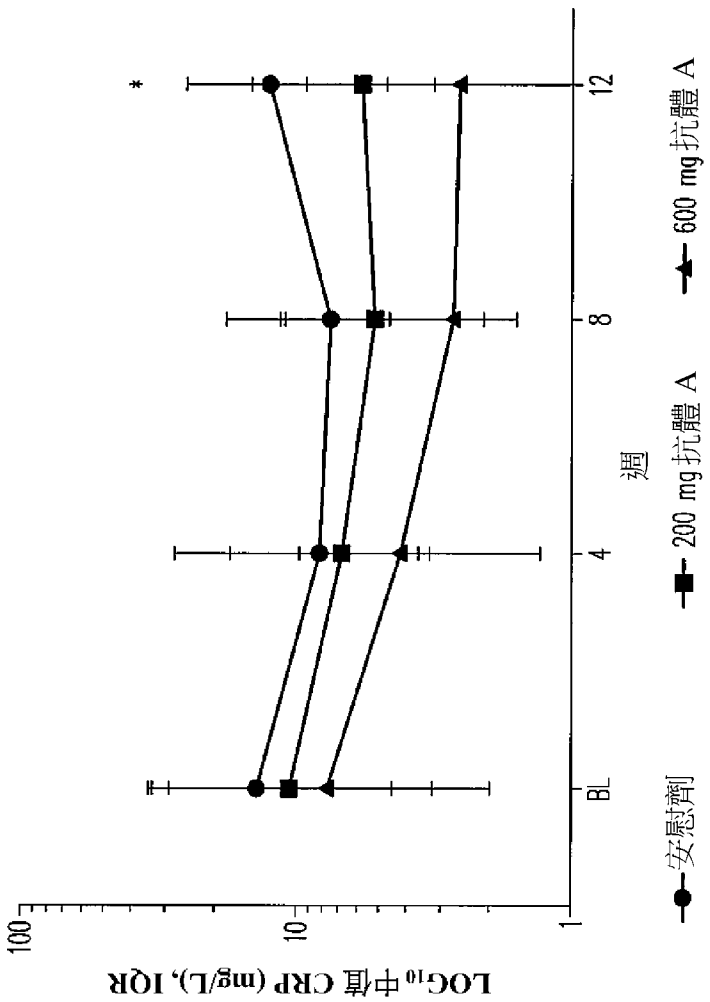
【圖 2A】


B. 臨床反應
患者之比例
50
40
30
20
10
0
n=
6
10
13
23
5
13
13
26
8
15
17
32
15.4
24.4
31.7
28.0
12.8
31.7
31.7
31.7
20.5
36.6
41.5
39.0
第 4 週
第 8 週
第 12 週
安慰劑
200 mg 抗體 A
600 mg 抗體 A
合併抗體 A

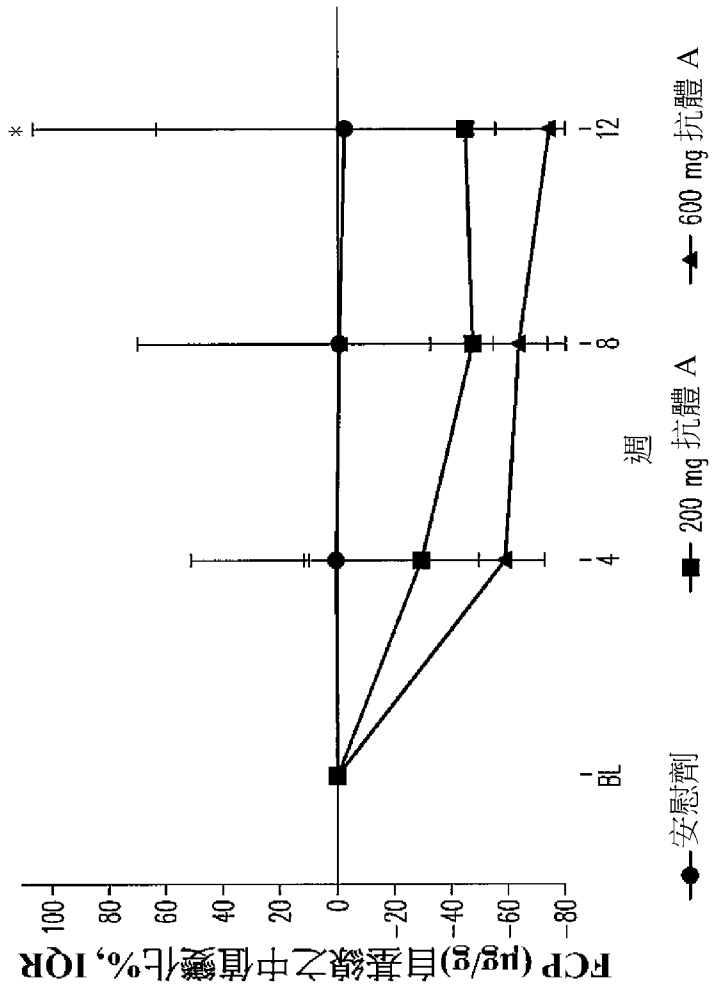
【圖 2B】



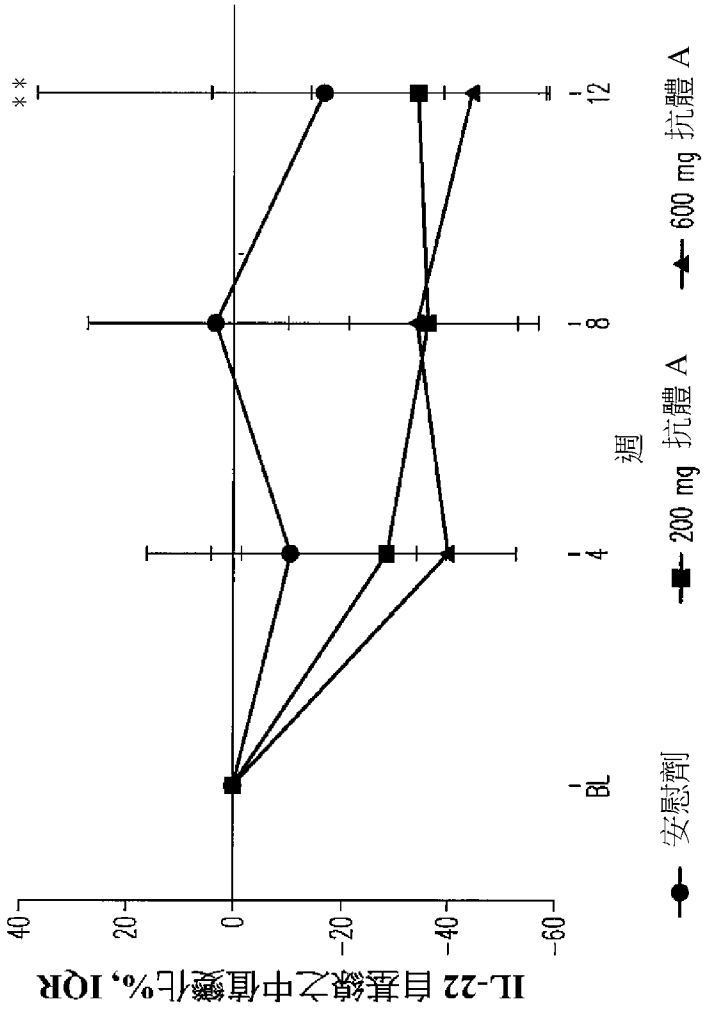
【圖 3A】



【圖 3B】


FCP (μg/g)自基線之中值變化%, IQR
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
BL
4
8
12
週
*
安慰劑
200 mg 抗體 A
600 mg 抗體 A

【圖 3C】


IL-22 自基線之中值變化%, IQR
40
20
0
-20
-40
-60
BL
4
8
12
週
**
安慰劑
200 mg 抗體 A
600 mg 抗體 A

【圖 3D】