202521157

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202521157 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：114103576 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/24 (2006.01)*
A61K9/00 (2006.01) *A61P19/02 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/30 南韓 10-2017-0110426
2017/11/01 南韓 10-2017-0144521
2018/02/13 南韓 10-2018-0017449

(71)申請人：南韓商賽特瑞恩股份有限公司 (南韓) CELLTRION INC. (KR)
南韓

(72)發明人：金仙淨 KIM, SUN JUNG (KR) ；徐智慧 SUH, JEE HYE (KR) ；安現哲 AN, HYUN CHUL (KR) ；李成英 LEE, SUNG YOUNG (KR)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：2 共 0 頁

(54)名稱

用於治療ＴＮＦα相關的疾病之方法

(57)摘要

本發明涉及 TNF-α 相關的疾病經由皮下給予結合 TNF-α 的抗體(抗 TNF-α 抗體)之方法。根據本發明的治療方法、組成物、試劑組或使用，而縮短給藥時間及患者住院時間，從而提高患者的方便性及患者的生活品質。這提供了提高患者滿意度的優勢。

The present invention relates to a method of TNF-α-related disease by subcutaneously administering an antibody binding to TNF-α (anti-TNF-α antibody). A treatment method, composition, kit or use according to the present invention reduces the time for administration and the time for patients to stay in hospitals, thereby improving patient convenience and the quality of life of the patient. This provides the advantage of improving the patient's satisfaction.

202521157

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療 TNFα 相關的疾病之方法

METHODS FOR TREATING TNFα-RELATED DISEASES

【中文】

本發明涉及 TNF-α 相關的疾病經由皮下給予結合 TNF-α 的抗體(抗 TNF-α 抗體)之方法。根據本發明的治療方法、組成物、試劑組或使用，而縮短給藥時間及患者住院時間，從而提高患者的方便性及患者的生活品質。這提供了提高患者滿意度的優勢。

【英文】

The present invention relates to a method of TNF-α-related disease by subcutaneously administering an antibody binding to TNF-α (anti-TNF-α antibody). A treatment method, composition, kit or use according to the present invention reduces the time for administration and the time for patients to stay in hospitals, thereby improving patient convenience and the quality of life of the patient. This provides the advantage of improving the patient's satisfaction.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

本案圖式皆為試驗流程圖，故本案無代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式。

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

用於治療 TNFα 相關的疾病之方法

METHODS FOR TREATING TNFα-RELATED DISEASES

【技術領域】

【0001】本申請係關於經由皮下給予結合 TNF-α 的抗體(抗 TNF-α 抗體)之 TNF-α 相關疾病的方法。

【先前技術】

【0002】腫瘤壞死因子-α(TNF-α)是一種參與全身炎症的細胞信號傳導蛋白質(細胞激素)，是介導急性期反應的細胞激素。TNF-α 涉及各種疾病及病症，包含敗血症、感染、自體免疫性疾病及移植物排斥。TNF-α 刺激免疫反應，引起許多與自體免疫異常有關的臨床問題諸如類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、潰瘍性結腸炎、成人克隆氏症、兒童克隆氏症、乾癬、乾癬性關節炎等。可使用 TNF-α 抑制劑治療此類異常。

【0003】英夫利昔單抗(Infliximab)是能夠作為 TNF-α 抑制劑的嵌合單株抗體的一種類型，目前市售的英夫利昔單抗產品包含類希瑪(Remsima)、雷米卡德(Remicade)、雷夫利昔(Renflexis)等。然而，這些產品都是以冷凍乾燥粉末的形式提供，這些粉末被復溶及稀釋，並根據各種疾病選擇給藥方案及劑量進行靜脈注射。

【0004】 然而，上述的靜脈給藥方法，要求患者到醫院就醫，包含等候時間在內需 2 至 4 小時，對日常生活造成相當大的負擔及不便。此外，有一個問題是，施予藥物的人限於接受過醫學教育者。

【0005】 所以，建議以皮下(SC)給藥作為替代的給藥途徑。皮下給藥可以由訓練過的患者自我注射，並可將給藥時間從傳統技術的 30 至 90 分鐘縮短到 2 至 5 分鐘。

【0006】 已開發的市售製劑產品不僅用於靜脈給藥，而且還用於皮下給藥，Rituxan(利妥昔單抗(Rituximab))、Simponi(戈利木單抗(Golimumab))、Herceptin(曲妥珠單抗(Trastuzumab))、Actemra(托珠單抗(Tocilizumab))、Xolair(奧馬珠單抗(Omalizumab))等，但尚未報導用於皮下注射的英夫利昔單抗製劑。

【0007】 皮下給藥需要含高濃度抗體的穩定液體製劑，並應證實其臨床效能及安全性。

【0008】 申請人已證實用於皮下給藥的英夫利昔單抗製劑之效能及穩定性，該製劑與傳統的靜脈給藥製劑相當，從而完成提高患者的方便性及患者的生活品質的皮下給藥方案。

【發明內容】

[技術問題]

【0009】 本發明的目的是提供一種治療方法，該方法包括將含有抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物皮下給予個體，而治療 TNF-α 相關的疾病。

【0010】本發明的另一個目的是提供用於治療可用抗TNF-α抗體治療的疾病之醫藥組成物，該醫藥組成物含有抗TNF-α抗體或其抗原結合片段，並經皮下給予個體。

【0011】本發明的再另一個目的是提供試劑組，該試劑組包括：含有抗TNF-α抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物；以及指示將醫藥組成物皮下給予個體以治療可用抗TNF-α抗體治療的疾病之說明。

【0012】本發明的還另一個目的是提供抗TNF-α抗體或其抗原結合片段用於製造藥物的用途，而該藥物是經皮下給予個體以治療可用抗TNF-α抗體治療的疾病。

[技術解決方案]

【0013】本發明提供治療可用抗TNF-α抗體治療的疾病之方法，該方法包括將含有抗TNF-α抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物皮下給予個體的步驟。

【0014】本發明亦提供用於治療可用抗TNF-α抗體治療的疾病之醫藥組成物，該醫藥組成物包含抗TNF-α抗體或其抗原結合片段並經皮下而給予個體。

【0015】本發明亦提供試劑組包括：(a) 含有抗TNF-α抗體或其抗原結合片段及藥學上可接受之載體的醫藥組成物；及 (b) 指示將醫藥組成物皮下給予個體以治療可用抗TNF-α抗體治療的疾病之說明。

【0016】本發明亦提供抗TNF-α抗體或其抗原結合片段用於製備醫藥組成物的用途，而該醫藥組成物是經皮下給予個體以治療可用抗TNF-α抗體治療的疾病。

【0017】在本發明的具體例中，抗 TNF-α 抗體可包括選自英夫利昔單抗、阿達木單抗(adalimumab)、賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、戈利木單抗(golimumab)及其生物相似藥所構成之群組的一種或多種抗體。

【0018】本發明的一個具體例中，抗 TNF-α 抗體可以是英夫利昔單抗。

【0019】本發明的一個具體例中，抗 TNF-α 抗體可以包括嵌合人-小鼠 IgG 單株抗體。

【0020】本發明的一個具體例中，抗 TNF-α 抗體可包括：輕鏈可變區，其包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 的 CDR1 結構域、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 的 CDR2 結構域及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 的 CDR3 結構域；及重鏈可變區，其包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 的 CDR1 結構域、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 的 CDR2 結構域及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 的 CDR3 結構域。

【0021】本發明的一個具體例中，抗 TNF-α 抗體可包括：包括胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 的輕鏈可變區；及包括胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 的重鏈可變區。

【0022】本發明的一個具體例中，抗 TNF-α 抗體可包括：包括胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 的輕鏈；及包括胺基酸序列 SEQ ID NO: 10 的重鏈。

【0023】本發明的一個具體例中，組成物可包括：表面活性劑、糖或其衍生物；及包括乙酸鹽或組胺酸的緩衝劑。

【0024】本發明的一個具體例中，組成物可包括聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80 或其混合物作為表面活性劑。

【0025】本發明的一個具體例中，組成物中表面活性劑的濃度可以是 0.02 至 0.1 % (w/v)。

【0026】本發明的一個具體例中，組成物可包括山梨醇、甘露醇、海藻糖、蔗糖或其混合物作為糖或其衍生物。

【0027】本發明的一個具體例中，組成物中糖或其衍生物的濃度可以是 1 至 10 % (w/v)。

【0028】本發明的一個具體例中，組成物可包括乙酸鹽作為緩衝劑。

【0029】本發明的一個具體例中，組成物中緩衝劑的濃度可以是 1 至 50 mM。

【0030】本發明的一個具體例中，組成物可具有 4.0 至 5.5 的 pH。

【0031】本發明的一個具體例中，組成物可包括：(A) 90 至 180 mg/ml 的抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段；(B) 0.02 至 0.1 % (w/v)的聚山梨醇酯；(C) 1 至 10% (w/v)的山梨醇；及(D) 1 至 50 mM 之包括乙酸鹽或組胺酸的緩衝劑。

【0032】本發明的一個具體例中，組成物可不含天門冬胺酸、離胺酸、精胺酸或其混合物。

【0033】本發明的一個具體例中，組成物可不含 NaCl、KCl、NaF、KBr、NaBr、Na_2SO_4、NaSCN、K_2SO_4 或

其混合物。

【0034】本發明的一個具體例中，組成物可不含嵌合劑。

【0035】本發明的一個具體例中，組成物在溫度40℃ ± 2℃下貯藏1個月後可具有0.5 cp至10.0 cp的黏稠度，或在溫度5℃ ± 3℃下貯藏6個月後可具有0.5 cp至5.0 cp的黏稠度。

【0036】本發明的一個具體例中，組成物在使用前可不用進行復溶步驟、稀釋步驟或兩者。

【0037】本發明的一個具體例中，組成物可在給予個體前，填充在預填充注射筒或自動注射器中。

【0038】本發明的一個具體例中，個體可包含哺乳動物。

【0039】本發明的一個具體例中，個體可包含人類。

【0040】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可以按劑量60至300 mg給藥。

【0041】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可以按60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290或300 mg之劑量給藥。

【0042】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可以按90至180 mg之劑量給藥。

【0043】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可以按120至240 mg之劑量給藥。

【0044】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可以按 80 至 100 mg、110 至 130 mg、170 至 190 mg 或 230 至 250 mg 之劑量給藥。

【0045】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可以按 90 mg、120 mg、180 mg 或 240 mg 之劑量給藥。

【0046】本發明的一個具體例中，當患者體重低於 80 kg 時，抗體或其抗原結合片段可以按 90 至 180 mg 之劑量給藥，而當患者體重高於 80 kg 時，可以按 190 至 270 mg 之劑量給藥。

【0047】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可間隔 1 至 8 週給藥。

【0048】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可間隔 1、2、3、4、5、6、7 或 8 週給藥。

【0049】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可間隔 2 或 4 週給藥。

【0050】本發明的一個具體例中，可用抗 TNF-α 抗體治療的疾病可包含類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、斑塊性乾癬、乾癬性關節炎及僵直性脊椎炎。

【0051】本發明的一個具體例中，欲接受抗 TNF-α 抗體的患者可能顯示一種或多種選自下列者之特徵：

a) 對包含甲胺蝶呤(methotrexate)在內的疾病修飾抗風濕病藥物(DMARD)反應不足的患者；

b) 之前未曾用甲胺蝶呤及其他 DMARD 治療過的患

者；

c) 患者表現出與嚴重軸向為主的症狀及炎症相關的血清學指標升高，而這些症狀及炎症對普通治療沒有適當的反應；

d) 對甲胺喋呤、環孢素或包含補骨脂素紫外線 A 療法(PUVA)在內的全身療法沒有反應、有禁忌的或不耐受的患者；

e) 對皮質類固醇、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤或免疫抑制劑的治療反應不足、不耐受或有禁忌的患者；及

f) 對包含抗生素、排出或免疫抑制療法之普通治療無反應的患者。

【0052】 本發明的一個具體例中，患者可以是在皮下給藥前曾至少一次靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的患者。

【0053】 本發明的一個具體例中，患者可以是在皮下給藥前曾每次按 1 至 10 mg/kg 之劑量靜脈給藥抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的患者。

【0054】 本發明的一個具體例中，可在最後靜脈給藥的 2 至 8 週後進行首次皮下給藥。

【0055】 本發明的一個具體例中，可在最後靜脈給藥的 4 週後進行首次皮下給藥。

【0056】 本發明的一個具體例中，含有抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的組成物可在給予選自英夫利昔單抗、阿達木單抗、賽妥珠單抗、戈利木單抗及其生物相似藥所

構成之群組的一種或多種抗體的同時、之前或之後給藥。

【0057】本發明的一個具體例中，含有抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的組成物可在給予甲胺喋呤、來氟米特(lefuromide)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、羥氯奎寧(hydroxychloroquine)或其混合物的同時、之前或之後給藥。

【0058】本發明的一個具體例中，皮下給藥後的患者可能顯示一種或多種選自下列者之特徵：

a) DAS28(28 處關節疾病活動性評估)降低至少 2.0；及

b) CDAI(克隆氏症活動性指標)降低至少 70。

[有利功效]

【0059】根據本發明的治療方法、組成物、試劑組或用途使皮下給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段以治療抗 TNF-α 相關疾病成為可能。此外，根據本發明的治療方法、組成物、試劑組或用途縮短給藥時間及患者住院時間，從而提高患者的方便性及患者的生活品質。這提供了提高患者滿意度的優勢。

【0060】此外，增加了一種根據本發明的治療方法、組成物、試劑組或用途作為新的英夫利昔單抗的治療方案，其結果是，曾靜脈給予英夫利昔單抗的患者以及醫護人員不會因藥物變化而造成負擔及排斥。

【圖式簡單說明】

【0061】第 1 圖圖示皮下給藥英夫利昔單抗予類風溼性關節炎(RA)患者的臨床試驗設計。

【0062】第 2 圖圖示皮下給藥英夫利昔單抗予克隆氏症(CD)患者的臨床試驗設計。

【實施方式】

【0063】本發明涉及治療可用抗 TNF-α 抗體治療的疾病之方法，該方法包括將含有抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物皮下給予個體的步驟。

【0064】為了容易瞭解本發明，而將本發明中使用的術語定義如下。

【0065】"TNF-α"是指以 17 kD 分泌性形式及 26 kD 膜結合形式存在的人細胞激素，其生物活性形式是由非共價結合 17 kD 分子組成的三聚體。TNF-α 的結構於以下有進一步的說明，例如，Pennica, D., et al. (1984) Nature 312:724-729；Davis, J.M., et al. (1987) Biochemistry 26:1322-1326；及 Jones, E.Y., et al. (1989) Nature 338:225-228。

【0066】術語"抗體"是指由 4 條多肽鏈、經由二硫鍵相互連接的兩條重鏈及兩條輕鏈所組成的免疫球蛋白分子。其他具有改變之結構的自然產生抗體，例如，駱駝抗體，也包含在這個定義中。各重鏈由重鏈可變區及重鏈恆定區所組成。重鏈恆定區由 3 個結構域(CH1、CH2 及 CH3)所組成。各輕鏈由輕鏈可變區及輕鏈恆定區所組成。輕鏈恆定區由 1 個結構域(CL)所組成。重鏈可變區及輕鏈可變區可進一步細分為高度變異區，稱為互補決定區(CDR)，散布著更保守的區域，稱為框架區(FR)。各重鏈可變區及輕鏈

可變區由 3 個 CDR 及 4 個 FR 所組成，按下列順序自胺基末端至羧基末段排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0067】 術語"抗原結合片段"是指保留特異性結合抗原之能力的抗體的一個或多個片段。抗原結合片段的實例包含，但不限於 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv 等。

【0068】 術語"生物相似藥"是指高度類似於 FDA 批准的生物產品(參考藥物)的生物產品，在藥物動力學、安全性及效能方面與參考產品沒有臨床意義的差異。

【0069】 術語"給藥"是指為得到治療的目的(如，TNF-α 相關的疾病)而給予某種物質(如，抗 TNF-α 抗體)。

【0070】 術語"TNF-α 相關的疾病"是指局部及/或全身性生理疾病，其中抗 TNF-α 是導致疾病表現的主要介質。術語"TNF-α 相關的疾病"、"可用抗 TNF-α 治療的疾病"及"TNF-α 活性對其有害的疾病"在本文中可相互交換使用。

【0071】 術語"個體"包含所有人類或非人類動物。術語"非人類動物"包含，但不限於，脊椎動物諸如非人類靈長類、綿羊、狗、貓、兔及雪貂；齧齒類諸如小鼠、大鼠及天竺鼠；鳥類諸如雞；兩棲類及爬蟲類。在較佳的具體例中，個體是哺乳動物諸如非人靈長類、綿羊、狗、貓、兔、雪貂或齧齒類。在更佳的具體例中，個體是人類。術語"受試者"、"患者"及"個體"在本文中可相互交換使用。

【0072】 術語"IC50"是指抑制劑的濃度，抑制劑是用

於抑制感興趣的生物結果，例如，中和細胞毒性活性。

【0073】術語"試劑組"是指包括給予本發明抗 TNF-α 抗體而用於治療 TNF-α 相關疾病的組分之包裝產品。試劑組較佳包括容納所述試劑組組分的盒或容器。盒或容器上貼有標籤或食品及藥物管理局批准的方案。盒或容器容納盛裝在塑膠、聚乙烯、聚丙烯、乙烯或丙烯容器中的本發明組分。容器可以是有蓋的管子或瓶子。試劑組還可以包含如何給予抗 TNF-α 抗體的指示。

【0074】將進一步詳細地說明本發明的各方面。

- 本發明的抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段

本發明的一個具體例中，藥物製劑可包含多株抗體、單株抗體、重組抗體、單鏈抗體、雜合抗體、嵌合抗體、人源化抗體或其片段作為抗體。術語"嵌合抗體"是指包括來自一種物種的重鏈及輕鏈可變區序列及來自另一種物種的重鏈及輕鏈恆定區序列的抗體。本發明的一個具體例中，藥物製劑可含有嵌合人-小鼠 IgG 單株抗體作為抗體。嵌合人-小鼠 IgG 單株抗體由小鼠重鏈及輕鏈可變區及人重鏈及輕鏈恆定區所結合而組成。可由所屬領域習知的方法生產嵌合人-小鼠 IgG 單株抗體。例如，可根據 US Patent No. 6,284,471 中說明的方法生產英夫利昔單抗。

【0075】本發明的一個具體例中，藥物製劑可含有結合至 TNF-α 或 TNF-α 之表位的抗體作為抗體。結合至 TNF-α 或 TNF-α 之表位的抗體可包括英夫利昔單抗、阿達木單

抗、賽妥珠單抗、戈利木單抗或其生物相似藥。本發明的一個具體例中，抗體可包括英夫利昔單抗。

【0076】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段(A)可包括：包括包含 SEQ ID NO: 1 胺基酸序列的 CDR1 結構域、包含 SEQ ID NO: 2 胺基酸序列的 CDR2 結構域及包含 SEQ ID NO: 3 胺基酸序列的 CDR3 結構域之輕鏈可變區；及包括包含 SEQ ID NO: 4 胺基酸序列的 CDR1 結構域、包含 SEQ ID NO: 5 胺基酸序列的 CDR2 結構域及包含 SEQ ID NO: 6 胺基酸序列的 CDR3 結構域之重鏈可變區。

【0077】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段(A)可包括：具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 的輕鏈可變區；及具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 的重鏈可變區。

【0078】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段(A)可包括：具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 的輕鏈；及具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 10 的重鏈。

- 含有本發明的抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的組成物

【0079】如本文所使用，語詞"含有本發明抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的組成物"與"穩定液體藥物製劑"相互交換使用。

【0080】根據本發明的穩定液體藥物製劑含有：(A) 抗體或其抗原結合片段；(B) 表面活性劑；(C) 糖或其衍生物；及(D) 緩衝劑。

【0081】如本文所使用，術語"不含"意指該製劑完全不含相應的成分。此外，該術語意指該製劑實質上不含相應的成分，即，含有相應的成分，而其數量不會影響抗體的活性以及液體藥物製劑的穩定性及黏稠度。例如，該術語意指，基於液體藥物製劑的總重量，該製劑含有相應成分的含量為 0%至 1%(w/v)、0 至 1 ppm(w/v)或 0 至 1 ppb(w/v)。

(A) 抗體或其抗原結合片段

【0082】抗體或其抗原結合片段的濃度可自由控制在不對根據本發明的穩定液體藥物製劑的穩定性及黏稠度產生實質性不利影響的範圍內。本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段的濃度可以是 10 至 200 mg/ml。本發明的另一個具體例中，抗體或其抗原結合片段的濃度可以是 50 至 200 mg/ml。本發明的再另一個具體例中，抗體或其抗原結合片段的濃度可以是 80 至 150 mg/ml。本發明的再另一個具體例中，抗體或其抗原結合片段的濃度可以是 90 至 145 mg/ml。本發明的還另一個具體例中，抗體或其抗原結合片段的濃度可以是 110 至 130 mg/ml。如果抗體或其抗原結合片段的濃度在上述的範圍內，抗體或其抗原結合片段的高含量，可提高劑量及給藥週期的自由度，且藥物製劑可展現優異的長期穩定性及低黏稠度。

(B) 表面活性劑

【0083】表面活性劑的實例包含，但不限於，聚氧伸乙基山梨糖醇脂肪酸酯(如聚山梨醇酯)、聚氧伸乙基烷基

醚(如，Brij)、烷基、酚聚氧伸乙基醚(如，Triton-X)、聚氧伸乙基-聚氧伸丙基共聚物(如，Poloxamer、Pluronic)、十二烷基硫酸鈉(SDS)等。

【0084】本發明的一個具體例中，表面活性劑可包括聚氧伸乙基山梨糖醇脂肪酸酯(聚山梨醇酯)。聚山梨醇酯可包括聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80，或其 2 種或更多種的混合物。本發明的一個具體例中，聚山梨醇酯可包括聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80，或其混合物。本發明的另一個具體例中，聚山梨醇酯可包括聚山梨醇酯 80。

【0085】本發明的一個具體例中，表面活性劑的濃度可自由控制在不對根據本發明的穩定液體藥物製劑的穩定性及黏稠度產生實質性不利影響的範圍內。例如，表面活性劑的濃度可以是 0.001%至 5%(w/v)、0.01 至 1%(w/v)或 0.02 至 0.1%(w/v)。如果表面活性劑的濃度在上述範圍內，醫藥組成物可展現優異的長期穩定性及低黏稠度。

(C) 糖或其衍生物

【0086】糖可包括單醣、雙醣、寡醣、多醣或其 2 種或更多種的混合物。單醣的實例包含，但不限於，葡萄糖、果糖、半乳糖等。雙醣的實例包含，但不限於，蔗糖、乳糖、麥芽糖、海藻糖等。寡醣的實例包含，但不限於，果寡醣、半乳寡糖、甘露寡醣等。多醣的實例包含，但不限於，澱粉、肝醣、纖維素、幾丁質、果膠等。

【0087】糖衍生物可包括糖醇、糖酸或其混合物。糖

醇的實例包含，但不限於，甘油、赤藻糖醇、蘇糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨醇、半乳糖醇、海藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇(volemitol)、巴糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、麥芽三糖醇、麥芽四糖醇、聚葡糖醇(polyglycitol)等。糖酸的實例包含，但不限於，醛醣酸(甘油酸等)、酮糖酸(神經胺酸等)、羰基糖酸(葡萄糖醛酸等)、醛醣二酸(aldaric acid)(酒石酸等)等。

【0088】本發明的一個具體例中，糖或其衍生物(C)可包括山梨醇、甘露醇、海藻糖、蔗糖或其2種或更多種的混合物。

【0089】本發明的一個具體例中，糖或其衍生物的濃度可自由控制在不對根據本發明的穩定液體藥物製劑的穩定性及黏稠度產生實質性不利影響的範圍內。例如，糖或其衍生物的濃度可以是0.1至30%(w/v)、1至20%(w/v)或1至10%(w/v)。如果糖或其衍生物的濃度可在此範圍內，則醫藥組成物可展現優異的長期穩定性及低黏稠度。

(D) 緩衝劑

【0090】本發明中使用的緩衝劑是將酸或鹼所引起的pH變化最小化的中和物質。緩衝劑的的實例包含磷酸鹽、乙酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、檸檬酸鹽、組胺酸鹽等。本發明的一個具體例中，緩衝劑可以包括乙酸鹽或組胺酸。如果緩衝劑同時包括乙酸鹽及組胺酸，則可能降低藥物製劑的穩定性。

【0091】本發明的一個具體例中，緩衝劑可包括乙酸

鹽。乙酸鹽的實例包含，但不限於，乙酸鈉、乙酸鋅、乙酸鋁、乙酸銨、乙酸鉀等。用於 pH 調節，緩衝劑可進一步包括酸，例如，乙酸。當緩衝劑包括乙酸鹽時，在 pH 調節及穩定性方面可能是最佳的。

【0092】 本發明的一個具體例中，緩衝劑可包括組胺酸。當緩衝劑包括組胺酸時，可包括組胺酸鹽，例如，組胺酸氯化物、組胺酸乙酸鹽、組胺酸磷酸鹽、組胺酸硫酸鹽等。用於 pH 調節，緩衝劑可包括酸，例如，鹽酸、乙酸、磷酸、硫酸等。

【0093】 本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可不含檸檬酸鹽、磷酸鹽，或其混合物。

【0094】 本發明的一個具體例中，緩衝劑(或該緩衝劑的陰離子)的濃度可自由控制在不對根據本發明的穩定液體藥物製劑的穩定性及黏稠度產生實質性不利影響的範圍內。例如，緩衝劑或其陰離子的濃度可以是 1 至 50 mM、5 至 30 mM 或 10 至 25 mM。如果緩衝劑或其陰離子的濃度在此範圍內，則醫藥組成物可展現優異的長期穩定性及低黏稠度。

(E) pH

【0095】 本發明的一個具體例中，穩定液體醫藥組成物的 pH 值可以是 4.0 至 5.5 或 4.7 至 5.3。如果 pH 在此範圍內，則醫藥組成物可展現優異的長期穩定性及低黏稠度。可以使用緩衝劑調節藥物製劑的 pH 值。換句話說，如果藥物製劑含有一定含量的緩衝劑，則可以顯示在上述範圍

內的 pH 值，而不必使用單獨的 pH 調節劑。如果使用檸檬酸鹽、磷酸鹽或其混合物作為緩衝劑，則很難顯示在上述範圍內的 pH 值。如果藥物製劑進一步含有作為單獨 pH 調節劑的酸(如，鹽酸)或鹼(如，氫氧化鈉)，則抗體的穩定性可能降低。

(F) 其他組分

【0096】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可不含天門冬胺酸、離胺酸、精胺酸或其混合物。如果穩定液體藥物製劑含有這些胺基酸，它可能變成固體。本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可含有排除上述 3 種胺基酸之外的一種或多種胺基酸。在此情況，穩定液體藥物製劑可含有 5%(w/v)或較少含量的一種或多種胺基酸，例如，0.001 至 5%(w/v)、0.001 至 1%(w/v)、0.01 至 5%(w/v)、0.01 至 1%(w/v)、0.1 至 5%(w/v)或 0.1 至 1%(w/v)。

【0097】本發明的另一個具體例中，穩定液體藥物製劑可含有牛磺酸。在此情況，可含有 5%(w/v)或較少含量的牛磺酸，例如，0.001 至 5%(w/v)、0.001 至 1%(w/v)、0.01 至 5%(w/v)、0.01 至 1%(w/v)、0.1 至 5%(w/v)或 0.1 至 1%(w/v)。

【0098】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可不含金屬鹽，諸如 NaCl、KCl、NaF、KBr、NaBr、Na_2SO_4、NaSCN、K_2SO_4 等。如果穩定液體藥物製劑含有這些金屬鹽，製劑可能發生沉澱，且製劑可能凝膠化並可能具有較

差穩定性。

【0099】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可不含嵌合劑(如，EDTA)。如果藥物製劑含有嵌合劑，其氧化率可能增加。

【0100】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可不含防腐劑。防腐劑的實例包含十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、氯化六烴季銨、羥基氯苯胺、氯化本索寧(benzethonium chloride)、酚、丁醇、苯甲醇、對羥苯甲酸烷基酯、鄰苯二酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇、間甲酚等。如果藥物製劑含有防腐劑，防腐劑可能無法改進藥物製劑的穩定性。

【0101】本發明的一個具體例中，本發明的穩定液體藥物製劑可進一步含有所屬領域習知的添加物，添加物不對抗體活性及製劑的穩定性及低黏稠度產生實質性不利影響。例如，藥物製劑可進一步含有水性載體、抗氧化劑，或其2種或更多種的混合物。水性載體是藥學上可接受(給予人類時安全無毒)的載體並適用於液體藥物製劑的製備。水性載體的實例包含，但不限於，注射用無菌水(SWFI)、抑菌性注射用水(BWFI)、無菌鹽水、林格氏溶液、葡萄糖水溶液等。抗氧化劑的實例包含，但不限於，抗壞血酸等。

(G)"穩定"液體藥物製劑

【0102】本發明的"穩定"液體藥物製劑中的術語"穩定"是指根據本發明的抗體在生產及/或儲存期間基本上保持其物理穩定性及/或化學穩定性及/或生物活性。測量蛋

白質穩定性的各種分析技術在所屬領域中是容易得到的。

【0103】 可以經由所屬領域已知的方法來評估物理穩定性，這些方法包含測量樣品的表觀光衰減(吸光度或光密度)。這種光衰減測量與製劑的混濁度有關。此外，於物理穩定性，可測量高分子量組分的含量、低分子量組分的含量、完整蛋白質的量、亞可見粒子的數量等。

【0104】 可以經由，例如，檢測及定量化學改變形式的抗體來評估化學穩定性。化學穩定性包含電荷變化(例如，由於脫醯胺或氧化的結果而發生)，這可以經由，例如，離子交換層析法來評估。對於化學穩定性，可以測量電荷變體(酸性峰或鹼性峰)。

【0105】 可以經由所屬領域已知的方法來評估生物活性。例如，可經由 ELISA 來測量抗原結合親和力。

【0106】 本發明的一個具體例中，液體藥物製劑可長期時間保持穩定。

【0107】 本發明的一個具體例中，術語"穩定"液體藥物製劑是指符合一項或多項下列準則的液體藥物製劑。

混濁度

【0108】 - 在溫度 40℃ ±2℃ 下貯藏 4 週後，經由分光光度計測量而具有吸光度 A_{600} 為 0 至 0.0300 或 0 至 0.0700 的液體藥物製劑；

【0109】 - 在溫度 40℃ ±2℃ 及相對溼度 75±5%之密閉條件下貯藏 4 週後，經由分光光度計測量而具有吸光度 A_{600} 為 0 至 0.0300 或 0 至 0.0700 的液體藥物製劑；

主要組份的含量(主峰)

【0110】 - 在溫度 40℃±2℃下貯藏 4 週後，其中主要組分的含量經由 SE-HPLC 測量而有 98%至 100%的液體藥物製劑；

【0111】 - 在溫度 40℃±2℃及相對溼度 75±5%之密閉條件下貯藏 4 週後，其中主要組分的含量經由 SE-HPLC 測量而有 98%至 100%的液體藥物製劑；

高分子量組分的含量(滯留時間比主峰較早的峰(完整 IgG))

【0112】 - 在溫度 5℃±3℃下貯藏 12 個月後，其中高分子量組分的含量經由 SE-HPLC 測量而有 0 至 1.00%的液體藥物製劑；

【0113】 - 在溫度 5℃±3℃之密閉條件下貯藏 12 個月後，其中高分子量組分的含量經由 SE-HPLC 測量而有 0 至 1.00%的液體藥物製劑；

低分子量組分的含量(滯留時間比主峰較晚的峰(完整 IgG))

【0114】 - 在溫度 5℃±3℃下貯藏 12 個月後，其中低分子量組分的含量經由 SE-HPLC 測量而有 0 至 0.40%的液體藥物製劑；

【0115】 - 在溫度 5℃±3℃之密閉條件下貯藏 12 個月後，其中低分子量組分的含量經由 SE-HPLC 測量而有 0 至 0.40%的液體藥物製劑；

完整免疫球蛋白 G 的含量

【0116】 - 在溫度 5℃±3℃下貯藏 12 個月後，其中完整免疫球蛋白 G 的含量(完整 IgG%)經由非還原性 CE-SDS 測量而有 94.0%至 100%的液體藥物製劑；

【0117】 - 在溫度 5℃±3℃之密閉條件下貯藏 12 個月後，其中完整免疫球蛋白 G 的含量(完整 IgG%)經由非還原性 CE-SDS 測量而有 94.0%至 100%的液體藥物製劑；

【0118】 - 在溫度 40℃±2℃下貯藏 4 週後，其中完整免疫球蛋白 G 的含量(完整 IgG%)經由非還原性 CE-SDS 測量而有 94.0%至 100%的液體藥物製劑；

【0119】 - 在溫度 40℃±2℃及相對溼度 75±5%之密閉條件下貯藏 4 週後，其中完整免疫球蛋白 G 的含量(完整 IgG%)經由非還原性 CE-SDS 測量而有 94.0%至 100%的液體藥物製劑；

完整重鏈及輕鏈的含量

【0120】 - 在溫度 5℃±3℃下貯藏 12 個月後，其中完整重鏈及輕鏈的含量(完整 HC+LC%)經由非還原性 CE-SDS 測量而有 99.0%至 100%的液體藥物製劑；

【0121】 - 在溫度 5℃±3℃之密閉條件下貯藏 12 個月後，其中完整重鏈及輕鏈的含量(完整 HC+LC%)經由非還原性 CE-SDS 測量而有 99.0%至 100%的液體藥物製劑；

【0122】 - 在溫度 40℃±2℃下貯藏 4 週後，其中完整重鏈及輕鏈的含量(完整 HC+LC%)經由非還原性 CE-SDS 測量而有 98.0%至 100%的液體藥物製劑；

【0123】 - 在溫度 40℃±2℃之密閉條件下貯藏 4 週後，

其中完整重鏈及輕鏈的含量(完整 HC+LC%)經由非還原性 CE-SDS 測量而有 98.0%至 100%的液體藥物製劑；

亞可見粒子的數量

【0124】 - 在溫度 5℃±3℃下貯藏 12 個月後，其中亞可見粒子(≥10.00 μm，<400.00 μm)的數量經由 HIAC 測量而有 0 至 1000 的液體藥物製劑；

【0125】 - 在溫度 5℃±3℃之密閉條件下貯藏 12 個月後，其中亞可見粒子(≥10.00 μm，<400.00 μm)的數量經由 HIAC 測量而有 0 至 1000 的液體藥物製劑；

【0126】 - 在溫度 40℃±2℃下貯藏 4 週後，其中亞可見粒子(≥1.00 μm，<100.00 μm)的數量經由 MFI 測量而有 0 至 30,000 的液體藥物製劑；

【0127】 - 在溫度 40℃±2℃及相對溼度 75±5%之密閉條件下貯藏 4 週後，其中亞可見粒子(≥1.00 μm，<100.00 μm)的數量經由 MFI 測量而有 0 至 30,000 的液體藥物製劑；

【0128】 - 在溫度 40℃±2℃下貯藏 4 週後，其中亞可見粒子(≥10.00 μm，<100.00 μm)的數量經由 MFI 測量而有 0 至 200 的液體藥物製劑；

【0129】 - 在溫度 40℃±2℃及相對溼度 75±5%之密閉條件下貯藏 4 週後，其中亞可見粒子(≥10.00 μm，<100.00 μm)的數量經由 MFI 測量而有 0 至 200 的液體藥物製劑；

【0130】 - 在溫度 40℃±2℃下貯藏 6 週後，其中亞可見粒子(≥10.00 μm，<100.00 μm)的數量經由 MFI 測量而有

0 至 500 的液體藥物製劑；

【0131】 - 在溫度 40℃ ±2℃ 及相對溼度 75±5%之密閉條件下貯藏 6 週後，其中亞可見粒子(≥10.00 μm，<100.00 μm)的數量經由 MFI 測量而有 0 至 500 的液體藥物製劑；

氧化率

【0132】 - 在溫度 40℃ ±2℃ 下貯藏 4 週後，其中重鏈 Met 255 的氧化率經由 LC-MS 測量而有 0%至 2.5%的液體藥物製劑；

【0133】 - 在溫度 40℃ ±2℃ 及相對溼度 75±5%之密閉條件下貯藏 4 週後，其中重鏈 Met 255 的氧化率經由 LC-MS 測量而有 0%至 2.5%的液體藥物製劑；

電荷變體

【0134】 - 在溫度 40℃ ±2℃ 下貯藏 4 週後，經由 IEC-HPLC 測量而顯示 20%至 35%之酸性峰的液體藥物製劑；

【0135】 - 在溫度 40℃ ±2℃ 及相對溼度 75±5%之密閉條件下貯藏 4 週後，經由 IEC-HPLC 測量而顯示 20%至 35%之酸性峰的液體藥物製劑；

【0136】 - 在溫度 40℃ ±2℃ 下貯藏 4 週後，經由 IEC-HPLC 測量而顯示 33%至 40%之鹼性峰的液體藥物製劑；

【0137】 -在溫度 40℃ ±2℃ 及相對溼度 75±5%之密閉條件下貯藏 4 週後，經由 IEC-HPLC 測量而顯示 33%至 40%之鹼性峰的液體藥物製劑；

TNF-α 結合親和力

【0138】 - 在溫度 5℃ ±3℃ 下貯藏 12 個月後，經由

ELISA 測量而具有 80%至 120%之 TNF-α 結合親和力的液體藥物製劑；及

【0139】 - 在溫度 5℃±3℃之密閉條件下貯藏 12 個月後，經由 ELISA 測量而具有 80%至 120%之 TNF-α 結合親和力的液體藥物製劑。

【0140】 本發明的一個具體例中，在溫度 40℃±2℃下貯藏 1 個月後測量，藥物製劑可具有 0.5 cp 至 10.0 cp 的黏稠度。本發明的另一個具體例中，在溫度 5℃±3℃下貯藏 6 個月後測量，藥物製劑可具有 0.5 cp 至 5.0 cp 的黏稠度。

(H) 製備穩定液體藥物製劑的方法

【0141】 可以使用不限於特定方法的任何已知方法來製備本發明的穩定液體藥物製劑。例如，可以經由在含有表面活性劑及糖或其衍生物的溶液中添加緩衝劑，同時調節溶液的 pH 值，然後在混合溶液中添加抗體來製備穩定的液體藥物製劑。或者，可以經由在純化過程的最後步驟製備含有某些賦形劑的溶液，然後將剩餘組分添加到溶液中而製備液體藥物製劑。例如，可以經由製備含有抗體、緩衝劑及糖或其衍生物的溶液，然後將表面活性劑添加到溶液中而製備液體藥物製劑。

【0142】 此外，製備製劑的方法可包括或不包括冷凍乾燥步驟。

【0143】 當製備方法不包括冷凍乾燥步驟時，例如，可將根據本發明而製備的液體藥物製劑滅菌處理，然後立

即放置於封閉容器中。

【0144】當製備方法包括冷凍乾燥步驟時，例如，可將根據本發明而製備的液體藥物製劑冷凍乾燥或冷凍乾燥並儲存，然後可補充或置換通過冷凍乾燥及/或儲存而去除或修改的組分，從而製備根據本發明的液體藥物製劑。或者，只有將本發明液體藥物製劑的組分，排除可能通過冷凍乾燥及/或儲存而去除或修改的組分，冷凍乾燥或冷凍乾燥並儲存，然後可將排除的組分添加到其中，從而製備根據本發明的液體藥物製劑。

【0145】先前由申請人提交的韓國專利申請案第 10-2017-0081814 號以引用的方式併入本文中。

- 可用本發明的抗 TNF-α 抗體治療的疾病之治療方法

【0146】本發明提供治療可用抗 TNF-α 治療的疾病之方法，該方法包括皮下給予個體含有抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段之醫藥組成物的步驟。

【0147】本發明的一個具體例中，抗體可包括英夫利昔單抗、阿達木單抗、賽妥珠單抗、戈利木單抗或其生物相似藥。

【0148】本發明的一個具體例中，抗體可包括英夫利昔單抗。

【0149】本發明的一個具體例中，抗體可包括嵌合人-小鼠 IgG 單株抗體。

【0150】本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可包括：輕鏈可變區，其包括包含胺基酸序列 SEQ ID

NO: 1 的 CDR1 結構域、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 的 CDR2 結構域及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 的 CDR3 結構域；及重鏈可變區，其包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 的 CDR1 結構域、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 的 CDR2 結構域及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 的 CDR3 結構域。

【0151】 本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段可包括：具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 的輕鏈可變區；及具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 的重鏈可變區。

【0152】 本發明的一個具體例中，抗體可包括：具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 的輕鏈；及具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 10 的重鏈。

【0153】 本發明的一個具體例中，抗體或其抗原結合片段(A)可含有的濃度為 10 至 200 mg/ml。

【0154】 本發明亦提供治療可用抗 TNF-α 治療的疾病之方法，該方法包括皮下給予個體含有(A) 抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段；(B) 表面活性劑；(C) 糖或其衍生物；(D) 緩衝劑之醫藥組成物。

【0155】 本發明的一個具體例中，表面活性劑(B) 可包括聚山梨醇酯、poloxamer 或其混合物。

【0156】 本發明的一個具體例中，表面活性劑(B) 可包括聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80 或其 2 種或更多種的混合物。

【0157】 本發明的一個具體例中，表面活性劑(B) 可包括聚山梨醇酯 80。

【0158】本發明的一個具體例中，表面活性劑(B) 可含有的濃度為 0.02 至 0.1% (w/v)。

【0159】本發明的一個具體例中，糖(C)可包括單醣、雙醣、寡醣、多醣或其 2 種或更多種的混合物，糖衍生物(C)可包括糖醇、糖酸或其混合物。

【0160】本發明的一個具體例中，糖或其衍生物(C)可包括山梨醇、甘露醇、海藻糖、蔗糖或其 2 種或更多種的混合物。

【0161】本發明的一個具體例中，糖或其衍生物(C)可含有的濃度為 1 至 10% (w/v)。

【0162】本發明的一個具體例中，緩衝劑(D)可包括乙酸鹽或組胺酸。

【0163】本發明的一個具體例中，緩衝劑(D)可具有濃度 1 至 50 mM。

【0164】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可具有 4.0 至 5.5 的 pH。

【0165】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可不含天門冬胺酸、離胺酸、精胺酸或其混合物。

【0166】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可不含 NaCl、KCl、NaF、KBr、NaBr、Na_2SO_4、NaSCN、K_2SO_4 或其混合物。

【0167】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可不含嵌合劑。

【0168】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑

可不含防腐劑。

【0169】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可進一步含有水性載體、抗氧化劑或其2種或更多種的混合物。

【0170】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑在溫度40℃ ± 2℃下貯藏1個月後測量可具有0.5 cp至10.0 cp的黏稠度，或在溫度5℃ ± 3℃下貯藏6個月後測量可具有0.5 cp至5.0 cp的黏稠度。

【0171】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可含有：(A) 抗體或其抗原結合片段，其包括：輕鏈可變區，其包括包含胺基酸序列SEQ ID NO: 1的CDR1結構域、包含胺基酸序列SEQ ID NO: 2的CDR2結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 3的CDR3結構域；及重鏈可變區，其包括包含胺基酸序列SEQ ID NO: 4的CDR1結構域、包含胺基酸序列SEQ ID NO: 5的CDR2結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 6的CDR3結構域；(B) 表面活性劑；(C) 糖或其衍生物；及(D) 包括乙酸鹽或組胺酸的緩衝劑。

【0172】本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可含有：(A) 90至180 mg/ml的抗體或其抗原結合片段，其包括：輕鏈可變區，其包括包含胺基酸序列SEQ ID NO: 1的CDR1結構域、包含胺基酸序列SEQ ID NO: 2的CDR2結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 3的CDR3結構域；及重鏈可變區，其包括包含胺基酸序列SEQ ID NO: 4的CDR1結構域、包含胺基酸序列SEQ ID NO: 5的CDR2結

構域及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 的 CDR3 結構域；(B) 0.02 至 0.1% (w/v)的表面活性劑；(C) 1 至 10% (w/v)的糖或其衍生物；及(D) 1 至 50 mM 之包括乙酸鹽或組胺酸的緩衝劑。

【0173】 本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可經皮下給藥。

【0174】 本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑在使用前可不用施行復溶步驟、稀釋步驟，或兩者。

【0175】 本發明的一個具體例中，穩定液體藥物製劑可在使用前在預填充注射筒中填充。

【0176】 本發明的一個具體例中，預填充注射筒在使用前可包含在自動注射器中。

可用抗 TNF-α 抗體治療的疾病

【0177】 本發明的一個具體例中，可用抗 TNF-α 抗體治療的疾病選自下列者所構成的群組：類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、斑塊性乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、幼年特發性關節炎、新生兒溶血症、發炎性腸道疾病、多發性硬化症、預防器官移植排斥反應、非何杰金氏淋巴瘤、轉移性癌、早產兒視網膜病變、卵巢癌、胃癌、頭頸部癌、骨質疏鬆、陣發性夜間血紅素尿症、侵入性念珠菌症、乳癌、黑色素瘤、慢性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、氣喘、鼻咽癌、出血性休克、金黃色葡萄球菌感染及濾泡淋巴瘤。

【0178】 本發明的一個具體例中，可用抗 TNF-α 抗體

治療的疾病可以是可經由靜脈給藥英夫利昔單抗而治療的疾病。

【0179】本發明的一個具體例中，可用抗 TNF-α 抗體治療的疾病可以是類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、斑塊性乾癬、乾癬性關節炎或僵直性脊椎炎，其可經由靜脈給藥英夫利昔單抗而治療。

【0180】本發明的一個具體例中，預備給予抗 TNF-α 抗體的個體是對包含甲胺蝶呤的疾病修飾抗風濕病藥物(DMARD)反應不足的患者。

【0181】本發明的一個具體例中，預備給予抗 TNF-α 抗體的個體是先前未曾用甲胺喋呤及其他 DMARD 治療過的患者。

【0182】本發明的一個具體例中，預備給予抗 TNF-α 抗體的個體是表現出與嚴重軸向為主的症狀及炎症相關的血清學指標升高的患者，而這些症狀及炎症對普通治療沒有適當的反應。

【0183】本發明的一個具體例中，預備給予抗 TNF-α 抗體的個體是對甲胺喋呤、環孢素或包含補骨脂素紫外線 A 療法(PUVA)在內的全身療法沒有反應，或有禁忌的，或不耐受的患者。

【0184】本發明的一個具體例中，預備給予抗 TNF-α 抗體的個體是對皮質類固醇、6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤或免疫抑制劑的治療反應不足，或不耐受，或有禁忌的患者。

【0185】本發明的一個具體例中，預備給予抗 TNF-α

抗體的個體是對包含抗生素、排出或免疫抑制療法的普通療法沒有反應的患者。

劑量及給藥間隔

【0186】本發明的一個具體例中，抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段可按 60 至 300 mg 之劑量給予。具體地，可按 60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290 或 300 mg 之劑量給予。

【0187】本發明的一個具體例中，抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段可按 90 至 180 mg 之劑量給予。另一個具體例中，抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段可按 120 至 240 mg 之劑量給予。再另一個具體例中，抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段可按 120 至 240 mg 之劑量給予。

【0188】本發明的一個具體例中，當患者體重少於 80kg 時，抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段可按 90 至 180 mg 之劑量給予，而當患者體重多於 80kg 時，可按 190 至 270 mg 之劑量給予。

【0189】本發明的一個具體例中，抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段可間隔 1 至 8 週給予。具體地，可間隔 1 週、1.5 週、2 週、2.5 週、3 週、3.5 週、4 週、4.5 週、5 週、5.5 週、6 週、6.5 週、7 週、7.5 週或 8 週給予。

【0190】另一個本發明具體例中，抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段可間隔 2 至 4 週給予。

預給藥

【0191】在皮下給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟前，可包含靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟。

【0192】本發明的一個具體例中，在皮下給藥的步驟前，可包含按 1 至 10 mg/kg 之劑量靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟。具體地，包含按 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 mg/kg 之劑量靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟。

【0193】本發明的另一個具體例中，在皮下給藥的步驟前，可包含按劑量 2 至 8 mg/kg 而靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟。本發明的再另一個具體例中，在皮下給藥的步驟前，可包含按 3 至 5 mg/kg 之劑量靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟。

【0194】本發明的一個具體例中，在皮下給藥的步驟前，可包含間隔 1 至 8 週靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟。具體地，可包含間隔 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5 或 8 週靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟。

【0195】本發明的另一個具體例中，在皮下給藥的步驟前，可包含間隔 2 至 4 週靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟。

【0196】本發明的一個具體例中，在皮下給藥的步驟前，可包含靜脈給予抗 TNF-α 抗體或其抗原結合片段的步驟，而在最後靜脈給藥及最初皮下給藥之間的時間間隔為

1至8週。具體地，可包含間隔1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5或8週而靜脈給予抗TNF-α抗體或其抗原結合片段的步驟。

【0197】本發明另一個具體例中，在皮下給藥的步驟前，可包含靜脈給予抗TNF-α抗體或其抗原結合片段的步驟，而在最後靜脈給藥及最初皮下給藥之間的時間間隔為2至4週。

共同給藥

【0198】其他生物藥劑或化療劑可與本發明抗TNF-α抗體或其抗原結合片段一起施用。

【0199】上述給藥是在給予抗TNF-α抗體或其抗原結合片段的同時、之前或之後進行。

【0200】本發明的一個具體例中，共同給藥的生物藥劑可包括依那西普(etanercept)、英夫利昔單抗、阿達木單抗、賽妥珠單抗、戈利木單抗或其組合。

【0201】本發明的一個具體例中，共同給藥的化療劑可包括疾病修飾抗風濕病藥物(DMARD)。

【0202】本發明的一個具體例中，共同給藥的化療劑可包括甲胺喋呤、來氟米特、柳氮磺胺吡啶、羥氯奎寧或其混合物。

- 產品

【0203】本發明亦提供產品，包括：穩定液體藥物製劑；及在密閉狀態下收納穩定液體藥物製劑的容器。

【0204】穩定液體藥物製劑如以上所述。

【0205】本發明的一個具體例中，容器可由諸如玻璃、聚合物(塑料)、金屬等材料所形成，但不限於此。本發明的一個具體例中，容器是瓶子、小瓶、藥匣、注射筒(預先填充的注射筒、自動注射筒)或管子，但不限於此。本發明的一個具體例中，容器可以是玻璃或聚合物小瓶，或是玻璃或聚合物預填充注射筒。

【0206】上述小瓶、藥匣、預填充注射筒或自動注射筒的特定產品形式，以及將穩定液體藥物製劑裝填入小瓶、藥匣、預填充注射筒或自動注射筒的方法，可由本發明所涉技術領域的任何熟練人員隨時取得或實施。例如，美國專利第4，861，335號及第6，331，174號等，揭露預填充注射筒的特定產品形式及填充方法。例如，美國專利第5，085，642號及第5，681，291號等，揭露自動注射筒的特定產品形式及組裝方法。本發明中使用的上述小瓶、藥匣、預填充注射筒或自動注射筒可以是市售產品，也可以是考慮到穩定液體藥物製劑的物理性質、要給予該製劑的範圍、製劑的劑量等而單獨製造的產品。

【0207】本發明的一個具體例中，容器內部不得塗上矽油。如果塗上矽油，可能會降低製劑的穩定性。容器可以是單劑量容器或是多劑量容器。

【0208】本發明的一個具體例中，該產品可進一步包括提供使用穩定液體藥物製劑的方法、貯存製劑的方法或兩者皆有的指示。使用製劑的方法包含治療其中TNF-α活性充作有害因素之疾病的方法，可包含給藥途徑、製劑的

劑量及給藥時間點。

【0209】本發明的一個具體例中，產品可包括商業觀點及使用者觀點中的其他所需器具(如，針、注射筒等)。

[實施例]

【0210】以下，將參考實施例來說明本發明。然而，應該理解的是，這些實施例只是為說明性目的，而不是要限制本發明的範圍。

實施例 1. 皮下給予類風濕性關節炎(RA)患者英夫利昔單抗的安全性及治療效能評估

【0211】對英夫利昔單抗的本臨床試驗是隨機、多中心、平行組及 I/III 期試驗，係設計用於評估英夫利昔單抗皮下給藥(以下稱為英夫利昔單抗 SC)及英夫利昔單抗靜脈給藥(以下稱為英夫利昔單抗 IV)之間，與甲胺蝶呤(MTX)及葉酸組合而治療活動性類風濕性關節炎患者的療效、藥物動力學及安全性，而該患者對至少 3 個月的 MTX 給藥未曾有充分反應，其中，本臨床試驗由兩部分所組成。

【0212】第一部分是設計用於尋求英夫利昔單抗 SC 的最佳劑量，其中在最初 30 週相對於 3 mg/kg 英利昔單抗 IV 的英夫利昔單抗 SC 最佳劑量是藉由 22 週至 30 週之間穩定狀態的濃度-時間曲線下的面積而確定的。在第一部分的狀況，臨床試驗期最長達 65 週，包括從篩選(最長 3 週)到研究結束訪問的期間。

【0213】第二部分是設計用來證實英夫利昔單抗 SC 與英夫利昔單抗 IV 之間的療效非劣性。因此，藉由根據在

第 22 週使用 28 處關節計數的疾病活動性評分基線(DAS 28；28 處關節疾病活動性評估)(C 反應蛋白，CRP)的改變之臨床反應可以證實，從療效上看英夫利昔單抗 SC 並不亞於英夫利昔單抗 IV。在第二部分的狀況，英夫利昔單抗 SC 的給藥劑量及劑量間隔設定為每兩週 120mg。

第一部分

【0214】如果患者符合以下所有標準，就有資格參加本臨床試驗：

* 患者具有活動性疾病的定義是，有 6 個或更多個的腫脹關節(28 處評估)、6 個或更多個的觸痛關節(28 處評估)，篩選時血清 CRP 濃度>0.6mg/dL；及

* 在首次給予研究藥物(第 0 天)前，已完成口服或腸外給藥甲胺蝶呤 12.5 至 25mg/週的治療至少 3 個月，並穩定服用甲胺蝶呤 12.5 至 25mg/週至少 4 週的患者。

【0215】如果患者符合下列任何一項標準，就沒有資格參加本臨床試驗：

* 先前曾接受用於治療 RA 的生物藥劑及/或用於治療其他疾病的 TNF-α 抑制劑的患者；及

* 對英夫利昔單抗的任何輔料或任何其他鼠及/或人類蛋白質過敏的患者，或對免疫球蛋白產品過敏的患者。

【0216】本臨床試驗由 3 個臨床試驗期所組成：篩選期；治療期；及研究結束訪問。篩選是在初始給予研究藥物之前 21 天到前 1 天之間進行的，在其間評估患者的研

究資格。所有檢查包含 B 型肝炎、C 型肝炎及人類免疫缺陷病毒(HIV-1 及 HIV-2)感染，有生育潛力的婦女進行尿及血清妊娠試驗，以及進行類風濕性因子、抗環瓜氨酸肽、12 導聯 ECG、臨床實驗室試驗等。同時，還進行干擾素-γ釋放檢測(IGRA)及胸部 X 線檢查，以排除結核(TB)患者。

【0217】 所有參加臨床試驗的患者分別在第 0 週及第 2 週給予英夫利昔單抗 IV。此外，將葉酸與 MTX 及研究藥物組合而給予患者，以便最小化並防止與 MTX 副作用相關的不良事件，還提醒他們從臨床試驗開始到結束服用 MTX 的維持劑量。此外，在研究人員的判斷下，患者有資格在開始給予研究藥物前 30 至 60 分鐘的時間點服用下列前驅藥物，以防止他們對研究藥物的過敏反應：如，抗組織胺(2 至 4 mg 氯苯那敏的等價劑量)、氫化可體松、乙醯胺苯酚及/或非鎮靜抗組織胺(10 mg 希提瑞立(cetirizine)的等價劑量)，但不限於此。

【0218】 那些經給予兩次全劑量的研究藥物，並在研究人員的判斷下認為對安全性沒有任何顧慮的人，在給藥前的第 6 週/第 42 天，被隨機分配為英夫利昔單抗 SC 組或英夫利昔單抗 IV 組。有關給予研究藥物的這種隨機分配是按國家、第 2 週血清 CRP 濃度(相同或少於 0.6 mg/dL，或大於 0.6 mg/dL)及第 6 週體重(相同或少於 70 kg，或大於 70 kg)而劃分的。共納入 50 例活動性 RA 患者，其中 48 例以 1：1：1：1 的比率隨機分為 4 個臨床試驗組，其中研究藥物的給藥一直進行到第 54 週(表 1)。

【0219】

【表 1】

組別號碼	給予劑量	臨床試驗藥物	給藥方法	患者人數
第 1 組	3 mg/kg	英夫利昔單抗 IV 100 mg/小瓶	2 小時 IV 輸注	13
第 2 組	90 mg	英夫利昔單抗 SC 90 mg/PFS	單次 SC 注射	11
第 3 組	120 mg	英夫利昔單抗 SC 120 mg/PFS	單次 SC 注射	12
第 4 組	180 mg	英夫利昔單抗 SC 90 mg/PFS	2 次 SC 注射	12

PFS，預填充注射筒

【0220】 那些被分配到第 1 組的人在第 6 週及隨後的每 8 週(第 14、22、30、38、46 及 54 週)額外給予 7 劑英夫利昔單抗 IV。被分配到第 2、3 及 4 組的人最初在第 6 週給予英夫利昔單抗 SC，然後每兩週另外給予英夫利昔單抗 SC，直到第 54 週。在劑量調查後確定最佳劑量時，將第 2、3 及 4 組所有患者的初始分配劑量調整為最佳劑量。之後，使用最佳劑量給予額外 SC 注射，直到第 54 週。英夫利昔單抗 SC 是由保健專業人員在每次訪問(第 6、8、10、14、22、24、26、28、30、38、46 及 54 週)時於研究地點注射到患者體內。然而，在所有其他週(第 12、16、18、20、32、34、36、40、42、44、48、50 及 52 週)，如果研究人員在訓練患者適當的注射技術後認為是合適的

話，允許患者進行自我注射英夫利昔單抗 SC。

【0221】 患者在預定的時間間隔內訪問研究地點來進行臨床評估及血液取樣。每次訪問時，會尋問患者有關不良事件及合併用藥的問題，同時監測 TB 的臨床徵候及症狀。在第 22 至 30 週之間的維持階段對主要藥物動力學終點進行評估，然後在治療期期間對次要藥物動力學終點進行評估直到第 54 週，然後在評估表指定的時間點分別進行血液取樣分析以及療效、PD 及安全性的評估。

【0222】 研究結束訪問發生在接受最後一次劑量後 8 週，或者在維持階段結束時，或者如果病人退出研究則較早。在患者最後給藥的 8 週後的時間點，盡一切努力來完成所有的研究結束評估。

第二部分

【0223】 第二部分是根據資料安全監測委員會對包含 PK、療效、PD 及安全性數據之 PK 建模報告數據的審查開始的，這些是在第一部分的前 30 週確定的。

【0224】 第二部分由 3 個臨床試驗期所組成，包含篩選；在維持階段期間直至第 30 週的的雙盲期，隨後為 24 週的開放標籤期之治療期(劑量負荷階段及維持階段)；及結束研究。篩選是在初始給藥研究藥物前第 42 天到第 0 天之間進行的，然後對患者的研究資格進行評估。所有檢查包含 B 型肝炎、C 型肝炎及人類免疫缺陷病毒(HIV-1 及 HIV-2)感染，有生育潛力的婦女進行尿及血清妊娠試驗，以及進行類風濕性因子、抗環瓜氨酸肽、12 導聯 ECG、臨

床實驗室試驗等。同時，還進行干擾素-γ釋放檢測(IGRA)及胸部X線檢查，以排除結核(TB)患者。

【0225】在第0週及第2週分別給予所有參加臨床試驗的患者單劑量的英夫利昔單抗IV。此外，將葉酸與MTX及研究藥物組合而給予患者，以便最小化並防止與MTX副作用相關的不良事件，還提醒他們從臨床試驗開始到結束服用MTX的維持劑量。此外，在研究人員的判斷下，患者有資格在開始給予研究藥物前30至60分鐘的時間點服用下列前驅藥物，以便可防止他們對研究藥物的過敏反應：如，抗組織胺(2至4 mg氯苯那敏的等價劑量)、氫化可體松、乙醯胺苯酚及/或非鎮靜抗組織胺(10 mg希提瑞立的等價劑量)，但不限於此。

【0226】那些經給予兩次全劑量的研究藥物，並在研究人員的判斷下認為對安全性沒有任何顧慮的人，在給藥前的第6週/第42天，被隨機分配為經由預填充注射筒(PFS)給予英夫利昔單抗SC與安慰劑IV或英夫利昔單抗IV與安慰劑SC(PFS)。有關給予研究藥物的這種隨機分配是按國家、第2週血清CRP濃度(相同或少於0.6 mg/dL，或大於0.6 mg/dL)及第6週體重(相同或少於100 kg，或大於100 kg)而劃分的。將至少218例活動性RA患者以1：1的比率隨機分為2個臨床試驗組，其中研究藥物的給藥一直進行到第54週。使用雙虛擬設計而維持盲目直至第30週(表2)。

【0227】

【表 2】

組別號碼	給予劑量	臨床試驗藥物	給藥方法	患者人數
第 1 組	3 mg/kg	英夫利昔單抗 IV 100 mg/小瓶	2 小時 IV 輸注	至少 109
第 2 組	120 mg	英夫利昔單抗 SC 120 mg/PFS	單次 SC 注射	至少 109

PFS，預填充注射筒

【0228】 那些被分配到第 1 組的患者在第 6 週及隨後每 8 週(第 14 週及第 22 週)額外給予 3 劑英夫利昔單抗 IV，直到第 22 週，而安慰劑 SC 在第 6 週給予，隨後每兩週一次，直到第 28 週。之後，在第 30 週時，將英夫利昔單抗 IV 置換成英夫利昔單抗 SC(PFS)。然後，給予英夫利昔單抗 SC(PFS)，直到第 54 週。那些被分配到第 2 組的患者最初在第 6 週給予英夫利昔單抗 SC(PFS)，隨後每兩週一次，持續到第 54 週，而安慰劑 IV 在第 6、14 及 22 週給予。

【0229】 英夫利昔單抗 SC(雙盲期安慰劑 SC)是由保健專業人員在每次訪問(第 6、14、22、24 至 28 週(為進行 PK 評估而訪問者)、30、38、46 及 54 週)於研究地點注射到患者體內。然而，在所有其他週(第 8、10、12、16、18、20、24 至 28 週(那些沒有去訪問做 PK 評估的患者)、32、34、36、40、42、44、48、50 及 52 週)，如果研究人員在訓練患者適當的注射技術後認為是合適的話，允許患者進行自我注射英夫利昔單抗 SC(雙盲期安慰劑 SC)。

【0230】 在某些國家，從第 46 週開始，經由自動注射器(AI)每兩週自我注射英夫利昔單抗 SC。經由英夫利昔單抗 SC 自我注射前後自我注射評估問卷(SIAQ)、自我注射評估檢查表及潛在危險檢查表而進行評估，以評估英夫利昔單抗 SC(AI)的可用性。

【0231】 在第二部分的情況，每種類型的臨床評估、血液取樣及研究訪問都是按照第一部分所示的同樣方式以及評估表中指定的時間點進行的。

【0232】

結果

1-1. 安全性評估

不良事件摘要

安全性評估是針對第一部分的次要終點而進行的，即，免疫原性、過敏反應監測(包含延遲性過敏反應監測)、生命徵象測量(包含血壓、心臟及呼吸率、體溫)、體重、干擾素-γ 釋放檢測(IGRA)、胸部 X 光、B 型肝炎、C 型肝炎及人類免疫缺陷病毒(HIV-1、HIV-2)感染狀況、關於體檢的意見、12 導聯 ECG、不良事件(以下稱為 AE)(包含"嚴重不良事件"(以下稱為 SAE))、特別感興趣的不良事件(輸注相關反應/過敏反應(hypersensitivity reaction)/過敏反應(anaphylactic reaction)[給藥相關反應]、延遲性過敏反應、注射部位反應、感染及惡性腫瘤)、TB 的徵候及症狀、臨床實驗室分析、妊娠試驗、事先及合併用藥、使用 10 cm 視覺類比評分(VAS)的局部疼痛等。

【0233】 累積的安全性數據包含直至研究結束所報告的不良事件(及嚴重不良事件)，而不管其與臨床藥物的相關性如何，表 3 出示在維持階段(第 6 週至第 54 週)治療後所報告的 AE 總體摘要。總體而言，據報告在 33 例患者(68.8%)中有 109 例治療中出現的 AE(以下稱為 TEAE)-分別為來自 IV 組(第 1 組)的 9 例患者(69.2%)及來自 SC 總組(第 2、3 及 4 組)的 24 例患者(68.6%)，因此指明 SC 總組的比例與 IV 組的相似。而且，大多數 TEAE 顯示強度為 1 級或 2 級，在所有 TEAE 中，共 23 例患者(47.9%)中所報告的 AE 被認為與研究藥物有關。

【0234】 總共 6 例患者(12.5%)-分別為來自 IV 組(第 1 組)的 1 例患者(7.7%)及來自 SC 總組(第 2 及 4 組)的 5 例患者(14.3%)中報告有治療中出現的 SAE(以下稱為 TESAE)。在 SC 組中，第 3 組沒有 TESAE 的報告。TESAE 顯示強度為 2 級或 3 級，其中報告第 4 組的 2 例患者(16.7%)被認為是與研究藥物有關。而且，第 2 組中的 1 例患者(9.1%)在給藥後 30 週以及第 3 組的 2 例患者(16.7%)分別在給藥後 30 週及 32 週，中斷研究藥物給藥，因為研究人員將其確定為所有 TESAE 中的重大醫療事件。

【0235】 在歸類為給藥相關反應(ARR)的 TEAE 中，總共 4 例患者(8.3%)中報告輸注相關反應、過敏反應(hypersensitivity)或過敏反應(anaphylactic reactions)-1 例患者(7.7%)來自 IV 組(第 1 組)及 3 例患者(8.6%)來自 SC 總組(第 2 及第 3 組)。在歸類為 ARR 的 TEAE 中，SC 組

的第 4 組未報告輸注相關反應、過敏反應(hypersensitivity)或過敏反應(anaphylactic reactions)。由於英夫利昔單抗 ARR 與抗藥物抗體(以下稱為 ADA)有關(Remsima SmPC 2017)，因此對已顯示 ARR 的患者，評估 ADA 的存在。對 ADA 及中和抗體(以下稱為 NAb)呈陽性結果的患者共計 2 例(第 1 組及第 2 組各 1 例)。第 2 組的 1 例患者在劑量負荷期，即第 0 週及第 2 週，兩次給予英夫利昔單抗 IV，然後，在第 6 週及第 8 週共兩次給予英夫利昔單抗 SC。在第 6 週及第 8 週報告了 ARR，並在第 6 週及研究結束訪問時(在第 8 週訪問後 10 週內進行)確認對 ADA 及 NAb 呈陽性反應。在第 38 週，第 1 組的 1 例患者報告了 ARR，並在第 30 週及第 38 週以及研究結束訪問時(在第 38 週訪問後 10 週內進行)確認對 ADA 及 Nab 呈陽性反應。

【0236】 在 SC 總組(第 2、3 及 4 組)共 5 例患者(14.3%)中報告歸類為注射部位反應的 TEAE，其強度均顯示為 1 級或 2 級。歸類為注射部位反應的 TEAE 在 IV 組(第 1 組)中未見報告。對顯示注射部位反應的患者也進行 ADA 存在的評估，5 例患者中有 1 例(第 2 組)在第 6 週的訪問，即歸類為注射部位反應的 TEAE 發生的前一天，對 ADA 及 NAB 呈現陽性結果。

【0237】 在 IV 組(第 1 組)及 SC 總組(第 2 至 4 組)的 5 例患者(38.5%)及 13 例患者(37.1%)中分別報告了歸類為感染的治療中出現的 AE。

【0238】 SC 組(第 2、3 及 4 組)的 6 例患者(17.1%)中

報告了導致中斷研究藥物的 TEAE，其中所報告的 AE 為抗磷脂症候群、注射部位反應、ARR、肺結核及潛伏結核病。在 IV 組中，未報告歸類為感染的 TEAE。

【0239】 研究期間沒有死亡報告。

【0240】

【表 3】

	第 1 組 IV 3 mg/kg (N=13)	**第 2 組 SC 90 mg (N=11)**	**第 3 組 SC 120 mg (N=12)**	**第 4 組 SC 180 mg (N=12)**	**總計 SC (N=35)**
至少有 1 項 TEAE 的患者人數(%)	9 (69.2)	7 (63.6)	8 (66.7)	9 (75.0)	24 (68.6)
相關	4 (30.8)	5 (45.5)	7 (58.3)	7 (58.3)	19 (54.3)
不相關	9 (69.2)	5 (45.5)	2 (16.7)	4 (33.3)	11 (31.4)
至少有 1 項 TESAE 的患者人數(%)	1 (7.7)	2 (18.2)	0	3 (25.0)	5 (14.3)
相關	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.7)
不相關	1 (7.7)	2 (18.2)	0	1 (8.3)	3 (8.6)
至少有 1 項歸類為給藥相關反應之 TEAE 的患者人數 (%)	1 (7.7)	1 (9.1)	2 (16.7)	0	3 (8.6)
至少有 1 項歸類為注射部位反應之 TEAE 的患者人數	0	2 (18.2)	1 (8.3)	2 (16.7)	5 (14.3)

(%)					
至少有 1 項歸類為感染之 TEAE 的患者人數(%)	5 (38.5)	4 (36.4)	3 (25.0)	6 (50.0)	13 (37.1)
相關	2 (15.4)	1 (9.1)	3 (25.0)	3 (25.0)	7 (20.0)
至少有 1 項歸類為導致研究藥物中斷之 TEAE 的患者人數(%)	0	2 (18.2)	2 (16.7)	2 (16.7)	6 (17.1)

* 在總結的每個層次，如果患者報告一項或多項事件，就計數一次。只計數最嚴重的事件。如果這種關係被定義為"可能的"、"很可能的"、"確定的"，則認為該事件是相關的。

【0241】

免疫原性

總體而言，在研究期間，SC 組中陽性 ADA 結果的患者比例較低，且大多數患者在第 54 週的 ADA 試驗結果為陰性。而且隨著英夫利昔單抗 SC 劑量的增加，ADA 陽性率呈下降趨勢。在第 54 週具有陽性 ADA 結果的患者人數從第 1 組至第 4 組分別為 9 例(69.2%)、4 例(36.4%)、2 例(16.7%)及 2 例(16.7%)(表 4)。

【0242】

【表 4】

訪問	第 1 組 IV 3 mg/kg (N=13)	第 2 組 SC 90 mg (N=11)	第 3 組 SC 120 mg (N=12)	第 4 組 SC 180 mg (N=12)	總計 SC (N=35)
第 0 週					
ADA 陽性	0	0	0	0	0
NAb 陽性	0	0	0	0	0
第 6 週					
ADA 陽性	0	2 (18.2)	0	0	2 (5.7)
NAb 陽性	0	2 (18.2)	0	0	2 (5.7)
第 14 週					
ADA 陽性	5 (38.5)	2 (18.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (11.4)
NAb 陽性	3 (23.1)	1 (9.1)	1 (8.3)	0	2 (5.7)
第 22 週					
ADA 陽性	7 (53.8)	3 (27.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	6 (17.1)
NAb 陽性	5 (38.5)	2 (18.2)	1 (8.3)	0	3 (8.6)
第 30 週					
ADA 陽性	9 (69.2)	4 (36.4)	3 (25.0)	0	7 (20.0)
NAb 陽性	6 (46.2)	2 (18.2)	1 (8.3)	0	3 (8.6)
第 38 週					
ADA 陽性	9 (69.2)	4 (36.4)	1 (8.3)	1 (8.3)	6 (17.1)
NAb 陽性	6 (46.2)	3 (27.3)	1 (8.3)	0	4 (11.4)
第 46 週					
ADA 陽性	7 (53.8)	5 (45.5)	2 (16.7)	0	7 (20.0)

NAb 陽性	5 (38.5)	2 (18.2)	1 (8.3)	0	3 (8.6)
第 54 週					
ADA 陽性	9 (69.2)	4 (36.4)	2 (16.7)	2 (16.7)	8 (22.9)
NAb 陽性	5 (38.5)	2 (18.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (11.4)
至少 1 例 ADA 陽性**	11/13 (84.6)	5/9 (55.6)	4/12 (33.3)	3/12 (25.0)	12/33 (36.4)
至少 1 例 NAb 陽性**	7/13 (53.8)	2/9 (22.2)	1/12 (8.3)	1/12 (8.3)	4/33 (12.1)

* ADA，抗藥物抗體；NAb，中和抗體

** 在第 6 週研究藥物給藥前未曾被確認為 ADA 及 NAb 陽性的患者中，只有計數在第 6 週的研究藥物給藥後才被確認甚至只有 1 次為 ADA 及 NAb 陽性的患者。

【0243】

使用視覺類比評分的局部部位疼痛評估

VAS 範圍為 0 至 100 mm，評分越高，表明疼痛越嚴重。第一次 SC 注射時(第 6 週)，相較於 IV 組(第 1 組)，觀察到 SC 組(第 2、3、4 組)的局部部位疼痛(VAS)略高，然而，隨著英夫利昔單抗 SC 的重複注射，局部部位疼痛逐漸減輕，相較於 IV 組(第 1 組)，SC 組(第 2、3、4 組)報告較低程度的疼痛。在 SC 組中，由於在一個時間接受 2 次 SC 注射，SC180 mg 組的平均局部部位疼痛略高於其他 SC 組，但 SC180 mg 組的疼痛程度有低於 IV 組(第 1 組)的趨勢(表 5)。

【0244】

【表 5】

訪問統計數值	**第 1 組 IV 3 mg/kg (N=13)**	**第 2 組 SC 90 mg (N=11)**	**第 3 組 SC 120 mg (N=12)**	**第 4 組 SC 180 mg (N=12)**
第 6 週				
N	8	11	12	12
平均值(標準差，SD)	9.63 (12.817)	7.09 (9.648)	17.71 (21.922)	11.21 (12.496)
中位數	5.00	2.00	8.00	7.50
最小值，最大值	1, 39	0, 30	0, 65	0, 35
第 14 週				
N	10	10	11	12
平均值(SD)	11.70 (14.080)	4.20 (6.210)	7.82 (8.072)	10.21 (13.934)
中位數	7.00	1.25	6.00	5.00
最小值，最大值	1, 45	0, 18	0, 23	0, 41
第 22 週				
N	13	10	11	12
平均值(SD)	19.15 (32.080)	5.30 (5.912)	6.86 (10.460)	10.17 (10.100)
中位數	3.00	2.25	2.00	7.00
最小值，最大值	0, 84	0, 18	0, 36	1, 31
第 30 週				

N	13	10	11	12
平均值(SD)	13.85 (22.649)	7.55 (10.828)	4.36 (5.446)	6.08 (5.351)
中位數	3.00	2.25	3.00	3.50
最小值，最大值	0, 77	0, 35	0, 17	1, 16
第 54 週				
N	12	9	9	8
平均值(SD)	5.58 (7.868)	5.22 (5.974)	5.22 (5.094)	9.63 (6.718)
中位數	2.00	2.00	3.00	9.50
最小值，最大值	1, 26	0, 15	0, 17	1, 19

【0245】

1-2. 治療效能評估

經由 DAS28 測量疾病活動性

在第 2、6、14、22、30、54 週分析 DAS28(C 反應蛋白；CRP)及 DAS28(紅血球沉降速率；ESR)與基線比較而作為次要療效終點的結果指明，3 種不同劑量的英夫利昔單抗 SC 組與英夫利昔單抗 IV 組間無明顯差異，其中還確認，隨著時間的推移，實際值往往減少。

【0246】 表 6(CRP)及表 7(ESR)中總結經由 DAS28 測量之疾病活動性的實際值及從基線的變化。各組中，DAS28 測得的疾病活動性平均評分在第 2、6、14、22、30 及 54 週從基線下降。從第 22 週，SC 組的 DAS(CRP)評分有

略低於 IV 組的趨勢，從第 30 週，SC 組的 DAS 28(ESR)評分有略低於 IV 組的趨勢，這與 SC 組中較高的谷值(C_{trough})濃度一致。

【0247】

【表 6】

	IV 3mg/kg (N=13)		**SC 90mg (N=11)**		**SC 120mg (N=12)**		**SC 180mg (N=12)**	
訪問統計數值	**實際結果**	**從基線的變化**	**實際結果**	**從基線的變化**	**訪問統計數值**	**實際結果**	**從基線的變化**	**實際結果**
基線								
n	13		11		12		12	
平均值	5.413		6.273		5.719		5.527	
SD	0.7776		0.8234		0.9120		0.8185	
最小值	4.11		5.13		4.53		4.62	
中位數	5.355		6.265		5.492		5.299	
最大值	6.68		7.46		7.31		7.10	
第 2 週								
n	13	13	11	11	12	12	12	12
平均值	4.328	-1.086	5.030	-1.243	4.421	-1.297	4.230	-1.297
SD	1.5161	0.9000	1.3922	1.2509	0.8815	0.5899	1.2647	0.8990
最小值	1.71	-2.41	2.27	-4.09	3.39	-2.10	2.60	-2.94
中位數	4.661	-1.143	5.367	-1.191	4.067	-1.206	4.317	-1.206
最大值	6.59	0.34	6.35	0.24	6.48	-0.23	6.59	-0.04

第 6 週								
n	13	13	11	11	12	12	11	11
平均值	3.902	-1.512	4.600	-1.673	3.921	-1.798	3.419	-2.007
SD	1.4765	0.9278	1.0735	0.7104	1.1911	0.8442	1.1775	0.9631
最小值	1.82	-2.75	2.90	-2.37	2.55	-3.25	1.56	-3.97
中位數	4.414	-1.451	4.663	-1.919	3.323	-1.890	3.370	-2.004
最大值	6.37	-0.28	6.24	-0.03	6.28	-0.43	5.09	-0.27
第 14 週								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
平均值	3.558	-1.856	3.968	-2.296	3.446	-2.255	2.933	-2.594
SD	1.2612	0.8621	1.2485	0.8131	1.3406	1.1376	1.1779	0.8486
最小值	1.92	-2.89	1.84	-3.43	1.39	-4.41	1.50	-4.00
中位數	3.549	-2.102	3.740	-2.392	3.223	-1.881	2.702	-2.665
最大值	6.15	-0.52	5.58	-1.18	5.83	-0.89	5.63	-1.00
第 22 週								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
平均值	3.885	-1.529	3.730	-2.534	3.257	-2.444	2.789	-2.738
SD	1.6167	1.3228	1.0430	0.8491	1.4077	1.2380	1.3266	0.8753
最小值	1.86	-3.33	1.69	-4.07	1.50	-4.35	1.11	-3.95
中位數	4.066	-1.404	3.626	-2.324	2.977	-1.989	2.606	-2.922
最大值	6.74	1.38	5.27	-1.45	5.79	-1.07	5.53	-1.10
第 30 週								
n	13	13	10	10	10	10	12	12

平均值	3.315	-2.099	3.029	-3.236	3.105	-2.586	2.741	-2.786
SD	1.2515	0.8499	1.1446	1.2430	1.0076	0.9749	0.9661	0.5621
最小值	1.80	-3.02	1.35	-6.11	1.77	-4.56	1.15	-3.79
中位數	3.150	-2.312	2.917	-2.931	3.038	-2.345	2.831	-2.668
最大值	6.41	0.26	4.78	-1.81	4.74	-1.18	4.51	-2.04
第 54 週								
n	12	12	8	8	10	10	10	10
平均值	3.548	-1.961	3.025	-3.090	3.167	-2.545	2.911	-2.505
SD	1.1928	1.0766	1.0242	0.7390	0.9706	1.3996	0.9929	0.9279
最小值	1.26	-3.60	1.57	-4.44	1.35	-4.46	1.11	-3.51
中位數	3.685	-1.742	2.770	-3.025	3.463	-2.585	2.877	-2.866
最大值	5.28	0.08	4.58	-1.93	4.60	0.00	4.31	-0.55

【0248】

【表 7】

	IV 3mg/kg (N=13)		**SC 90mg (N=11)**		**SC 120mg (N=12)**		**SC 180mg (N=12)**	
訪問統計數值	**實際結果**	**從基線的變化**	**實際結果**	**從基線的變化**	**訪問統計數值**	**實際結果**	**從基線的變化**	**實際結果**
基線								
n	13		11		12		12	
平均值	6.031		7.091		6.410		6.362	
SD	0.8940		0.8481		1.1642		0.8497	
最小值	3.85		5.33		4.54		5.04	

中位數	6.009		7.182		6.360		6.318	
最大值	7.41		8.18		8.11		7.98	
第 2 週								
n	13	13	11	11	12	12	12	12
平均值	4.970	-1.061	5.773	-1.317	5.203	-1.207	5.019	-1.343
SD	1.7649	0.9720	1.8342	1.4313	1.3003	0.8837	1.3065	0.9234
最小值	1.31	-2.55	1.93	-4.86	3.22	-3.35	3.43	-3.19
中位數	5.481	-0.816	6.433	-1.116	5.073	-1.014	4.793	-1.285
最大值	7.51	0.44	7.51	0.10	8.04	-0.07	7.61	-0.01
第 6 週								
n	13	13	11	11	12	12	12	12
平均值	4.496	-1.535	5.387	-1.704	4.685	-1.725	4.418	-1.944
SD	1.5015	0.8285	1.1940	0.6497	1.3766	1.0068	1.4161	1.0233
最小值	2.13	-2.78	2.88	-2.45	3.27	-3.37	2.25	-4.38
中位數	4.714	-1.151	5.331	-1.775	4.184	-1.551	4.361	-1.919
最大值	7.35	-0.06	7.09	-0.35	7.66	-0.03	7.20	-0.46
第 14 週								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
平均值	4.236	-1.795	4.830	-2.291	4.306	-2.081	3.740	-2.621
SD	1.2772	0.7825	1.4762	0.9005	1.3940	1.3178	1.1732	0.7395
最小值	2.32	-3.14	1.77	-3.56	2.68	-4.16	2.14	-3.94
中位數	4.065	-1.588	4.821	-2.288	4.220	-1.395	3.417	-2.732
最大值	6.88	-0.53	6.48	-0.97	7.00	-0.32	6.48	-1.19

第 22 週								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
平均值	4.354	-1.677	4.515	-2.606	3.875	-2.512	3.380	-2.981
SD	1.8065	1.4558	1.2611	0.8066	1.8028	1.7593	1.1641	0.6857
最小值	1.60	-4.02	1.57	-3.76	0.60	-6.28	1.85	-3.96
中位數	4.267	-1.479	4.483	-2.470	3.890	-1.706	2.989	-2.908
最大值	7.75	1.76	5.90	-1.59	6.67	-0.57	5.97	-1.70
第 30 週								
n	13	13	10	10	10	10	12	12
平均值	3.866	-2.165	3.669	-3.452	3.776	-2.562	3.318	-3.044
SD	1.3425	0.9643	1.3555	1.1242	1.1186	1.2496	1.0164	0.5380
最小值	1.83	-3.79	1.15	-5.65	2.02	-4.63	1.54	-3.79
中位數	4.156	-2.226	3.517	-3.239	3.642	-2.401	3.088	-2.992
最大值	6.72	-0.03	5.32	-1.81	5.55	-0.69	5.38	-1.98
第 54 週								
n	12	12	9	9	11	11	10	10
平均值	4.134	-2.078	3.984	-3.129	4.067	-2.320	3.434	-2.847
SD	1.3522	1.2491	1.1889	0.7665	0.9426	1.7582	1.1128	0.8623
最小值	1.92	-3.67	1.55	-4.68	2.24	-4.34	1.13	-3.91
中位數	4.112	-2.001	4.305	-3.117	4.337	-2.602	3.284	-2.970
最大值	6.50	0.38	5.47	-2.00	5.45	0.91	4.87	-1.16

【0249】

EULAR 反應

在研究期間，使用 DAS28(CRP)根據 EULAR(歐洲抗風濕病聯盟)反應標準而定義，反應良好或中度的患者比例在群組中相似(表 8)。在研究期間，使用 DAS28(ESR)反應的 EULAR 反應標準的結果在群組中也是相似的(表 9)。

【0250】

【表 8】

訪問統計數值	**IV 3 mg/kg (N=13)**	**SC 90 mg (N=11)**	**SC 120 mg (N=12)**	**SC 180 mg (N=12)**
第 2 週				
有反應的患者人數(%)	7 (53.8)	6 (54.5)	10 (83.3)	8 (66.7)
- 中度反應	3 (23.1)	4 (36.4)	10 (83.3)	4 (33.3)
- 良好反應	4 (30.8)	2 (18.2)	0	4 (33.3)
第 6 週				
有反應的患者人數(%)	9 (69.2)	9 (81.8)	10 (83.3)	10 (88.3)
- 中度反應	4 (30.8)	8 (72.7)	5 (41.7)	6 (50.0)
- 良好反應	5 (38.5)	1 (9.1)	5 (41.7)	4 (33.3)
第 14 週				
有反應的患者人數(%)	12 (92.3)	9 (81.8)	10 (83.3)	11 (91.7)
- 中度反應	6 (46.2)	7 (63.6)	5 (41.7)	2 (16.7)
- 良好反應	6 (46.2)	2 (18.2)	5 (41.7)	9 (75.0)
第 22 週				
有反應的患者人數(%)	10 (76.9)	10 (90.9)	10 (83.3)	11 (91.7)

- 中度反應	5 (38.5)	8 (72.7)	3 (25.0)	4 (33.3)
- 良好反應	5 (38.5)	2 (18.2)	7 (58.3)	7 (58.3)
第 30 週				
有反應的患者人數(%)	12 (92.3)	10 (90.9)	10 (83.3)	12 (100.0)
- 中度反應	5 (38.5)	5 (45.5)	5 (41.7)	5 (41.7)
- 良好反應	7 (53.8)	5 (45.5)	5 (41.7)	7 (58.3)
第 54 週				
有反應的患者人數(%)	11 (84.6)	8 (72.7)	9 (75.0)	9 (75.0)
- 中度反應	7 (53.8)	3 (27.3)	6 (50.0)	3 (25.0)
- 良好反應	4 (30.8)	5 (45.5)	3 (25.0)	6 (50.0)

【0251】

【表 9】

訪問統計數值	**IV 3 mg/kg (N=13)**	**SC 90 mg (N=11)**	**SC 120 mg (N=12)**	**SC 180 mg (N=12)**
第 2 週				
有反應的患者人數(%)	6 (46.2)	5 (45.5)	7 (58.3)	9 (75.0)
- 中度反應	4 (30.8)	3 (27.3)	7 (58.3)	9 (75.0)
- 良好反應	2 (15.4)	2 (18.2)	0	0
第 6 週				
有反應的患者人數(%)	8 (61.5)	9 (81.8)	10 (83.3)	10 (83.3)

- 中度反應	5 (38.5)	8 (72.7)	10 (83.3)	8 (66.7)
- 良好反應	3 (23.1)	1 (9.1)	0	2 (16.7)
第 14 週				
有反應的患者人數(%)	11 (84.6)	8 (82.7)	9 (75.0)	11 (91.7)
- 中度反應	8 (61.5)	7 (63.6)	6 (50.0)	6 (50.0)
- 良好反應	3 (23.1)	1 (9.1)	3 (25.0)	5 (41.7)
第 22 週				
有反應的患者人數(%)	10 (76.9)	10 (90.9)	10 (83.3)	12 (100.0)
- 中度反應	6 (46.2)	9 (81.8)	6 (50.0)	6 (50.0)
- 良好反應	4 (30.8)	1 (9.1)	4 (33.3)	6 (50.0)
第 30 週				
有反應的患者人數(%)	12 (92.3)	10 (90.9)	10 (83.3)	12 (100.0)
- 中度反應	7 (53.8)	6 (54.5)	8 (66.7)	4 (33.3)
- 良好反應	5 (38.5)	4 (36.4)	2 (16.7)	8 (66.7)
第 54 週				
有反應的患者人數(%)	11 (84.6)	9 (81.8)	9 (75.0)	9 (75.0)
- 中度反應	9 (69.2)	8 (72.7)	7 (58.3)	5 (41.7)
- 良好反應	2 (15.4)	1 (9.1)	2 (16.7)	5 (41.7)

【0252】

達到根據 ACR20 之臨床反應的患者比例從第 14 週至第 54 週，達到根據 ACR20(美國風濕病學院改善 20%)之臨床反應的患者比例，IV 組(第 1 組)與 SC 組(第 2、3、4 組)相似(表 10)。

【0253】

【表 10】

參數 **訪問**	**第 1 組 IV** **3 mg/kg** **(N=13)**	**第 2 組 SC** **90 mg** **(N=11)**	**第 3 組 SC** **120 mg** **(N=12)**	**第 4 組 SC** **180 mg** **(N=12)**
ACR20				
第 2 週	4 (30.8)	3 (27.3)	4 (33.3)	6 (50.0)
第 6 週	8 (61.5)	8 (72.7)	7 (58.3)	7 (58.3)
第 14 週	10 (76.9)	8 (72.7)	8 (66.7)	11 (91.7)
第 22 週	8 (61.5)	8 (72.7)	9 (75.0)	11 (91.7)
第 30 週	11 (84.6)	10 (90.9)	10 (83.3)	12 (100.0)
第 54 週	9 (69.2)	9 (81.8)	8 (66.7)	10 83.3)

【0254】

實施例 2. 皮下給予 RA 患者英夫利昔單抗的模型建立

建構 PK-PD 模型

建立英夫利昔單抗皮下(SC)給藥的藥物動力學-藥效動力學(PK-PD)模型，與定量藥物動力學(PK)模型整合，不僅可以模擬未來給藥劑量及方案的 PK，而且還可以模擬

英夫利昔單抗 SC 的效能及安全性。PK-PD 模型是以健康志願者、僵直性脊椎炎(AS)患者、類風濕性關節炎(RA)患者及克隆氏症(CD)患者的英夫利昔單抗 IV 給藥數據，以及 CD 患者、RA 患者及健康志願者(Clinicaltrials.gov 識別碼 NCT 01220518、NCT 01217086、NCT 02096861)的英夫利昔單抗 SC 給藥數據為基礎。

【0255】 基於所述數據而構建的 PK-PD 模型可用於模擬具有英夫利昔單抗適應症患者(RA、潰瘍性結腸炎(UC)、CD、斑塊性乾癬、乾癬性關節炎或僵直性脊椎炎)的皮下給藥結果。

【0256】 經由非線性混合效果建模方法進行 PK-PD 建模分析。數據分析從單室模型開始，包含比例誤差模型的比例消除，然後經由具有從中央隔室線性消除的兩室模型進行最後模型。所有藥物動力學模型均按清除率(CL)及分布體積而變化。

【0257】 至於最後的 PK 模型，用這樣的方法預測出概況，即在濃度-時間曲線下的面積(AUC_{tau})及下一次研究藥物給藥前的最低濃度(C_{trough})的各估計值之與英夫利昔單抗臨床試驗有關的參數都適用於各實際劑量、使用及給藥路線，其中對所述數據進行描述性總結，中位數值及信賴區間為 90%。此外，還進行額外的模擬，以便評估各種體重對固定劑量、使用及給藥路線的影響。採用 NONMEM v7.2 的方式進行 PK-PD 建模及皮下劑量模擬。

【0258】 用於 RA 患者建模的 SC 劑型劑量方案

【0259】基於下列模擬方案而預測藥物動力學方面，據此預測效能及安全性，然後與英夫利昔單抗 IV 輸注的使用比較，其中，間隔 8 週給予 3 mg/kg 的維持劑量(表 11)：

【0260】

【表 11】

每 2 週英夫利昔單抗 SC 120 mg
每 4 週英夫利昔單抗 SC 120 mg
每 4 週英夫利昔單抗 SC 180 mg

【0261】

對 RA 患者各種體重的英夫利昔單抗 SC 劑量及使用的英夫利昔單抗暴露參數之估計值

【0262】對英夫利昔單抗 SC 劑量及使用的暴露藥物動力學參數(AUCτ、C_{trough} 及 C_{max})進行模擬，將 50 至 130 kg 體重範圍劃分為每單位 10 kg，其中對各種體重的英夫利昔單抗 SC 暴露之 C_{trough} 及 AUCτ 估計值顯示與藥物劑量的相關性(表 12)。

【0263】

【表 12】

比較 (a)	N	參數	C_{trough}			AUC_τ			C_{max}		
			幾何 LS 平均值	幾何LS平均值比	90% CI 比(%)	幾何 LS 平均值	幾何 LS 平均值比	90% CI 比(%)	幾何 LS 平均值	幾何 LS 平均值比	90% CI 比(%)
試驗:間隔 2 週的 120 mg SC 對參考值[b]											
所有體重	1125	SC	13.4	10.13	9.53;10.78	22492	1.37	1.33;1.40	18.8	0.25	0.25;0.26
		IV	1.3			16467.2			74.8		
50 至 60 kg	100	SC	16.1	11.67	9.23;14.76	26855.2	1.69	1.54;1.85	22.4	0.33	0.31;0.35
		IV	1.4			15893.1			68		
60 至 70 kg	100	SC	15.4	9.14	7.31;11.43	25450.4	1.44	1.32;1.58	21.1	0.29	0.27;0.31
		IV	1.7			17660.9			73.3		
70 至 80 kg	100	SC	13.3	8.65	7.01;10.67	22143	1.25	1.15;1.35	18.4	0.24	0.22;0.25
		IV	1.5			17751.1			77.6		
80 至 90 kg	100	SC	11.9	8.16	6.61;10.07	20002.3	1.11	1.02;1.20	16.7	0.21	0.19;0.22
		IV	1.5			18037			81		
90 至 100 kg	100	SC	11	7.25	5.91;8.90	18518.3	0.99	0.91;1.07	15.5	0.18	0.17;0.20
		IV	1.5			18754.6			84		
100 至 110 kg	100	SC	10.3	6.85	5.53;8.49	17386.5	0.9	0.82;0.98	14.5	0.16	0.15;0.18
		IV	1.5			19379.7			88.3		
110 至 120 kg	100	SC	10.1	5.74	4.57;7.22	16873	0.82	0.75;0.89	14	0.16	0.15;0.17
		IV	1.8			20696.5			89.8		
120 至 130	100	SC	10	4.78	3.99;5.72	16620.2	0.75	0.70;0.81	13.8	0.15	0.14;0.16

kg		IV	2.1			22191.7			94.1		
試驗:間隔 4 週的 120 mg SC 對參考值[b]											
所有體重	1125	SC	4.3	3.24	3.04-3.46	11280.7	0.69	0.67-0.70	11.6	0.15	0.15;0.16
		IV	1.3			16467.2			74.8		
50 至 60 kg	100	SC	5.1	3.8	3.09;4.68	13169.4	0.86	0.79;0.92	13.4	0.2	0.19;0.21
		IV	1.3			15378.9			66.3		
60 至 70 kg	100	SC	4.3	3.57	2.81;4.54	11414.3	0.73	0.67;0.79	11.7	0.17	0.16;0.18
		IV	1.2			15670.8			70.5		
70 至 80 kg	100	SC	4.2	2.93	2.31;3.72	10878.8	0.63	0.58;0.69	11.1	0.15	0.14;0.16
		IV	1.4			17260.6			75.8		
80 至 90 kg	100	SC	4	2.49	2.02;3.07	10230.8	0.55	0.51;0.60	10.4	0.13	0.12;0.14
		IV	1.6			18448.9			80.6		
90 至 100 kg	100	SC	3.2	2.56	2.05;3.19	8676.4	0.5	0.46;0.54	9	0.11	0.11;0.12
		IV	1.2			17419.8			80.7		
100 至 110 kg	100	SC	3.5	2.01	1.61;2.52	9106.1	0.45	0.41;0.49	9.2	0.1	0.10;0.11
		IV	1.8			20263.6			88.3		
110 至 120 kg	100	SC	3.5	1.74	1.38;2.19	8906	0.41	0.38;0.45	8.9	0.1	0.09;0.11
		IV	2			21633			89.4		
120 至 130 kg	100	SC	3.2	1.67	1.34;2.07	8200	0.38	0.35;0.41	8.3	0.09	0.08;0.09
		IV	1.9			21756.9			94.1		
試驗:間隔 4 週的 180 mg SC 對參考值[b]											
所有體重	1125	SC	6.4	4.86	4.55-5.18	16904.6	1.03	1.00-1.05	17.3	0.23	0.23;0.24
		IV	1.3			16467.2			74.8		

50 至 60 kg	100	SC	7.8	5.77	4.48;7.44	20079.1	1.28	1.17;1.41	20.4	0.31	0.29;0.32
		IV	1.3			15688.4			66.7		
60 至 70 kg	100	SC	6.8	4.94	4.04;6.05	17638	1.08	1.01;1.16	18	0.31	0.29;0.32
		IV	1.4			16310.1			72.1		
70 至 80 kg	100	SC	5.9	4.66	3.63;5.99	15874.1	0.94	0.86;1.03	16.3	0.22	0.20;0.23
		IV	1.3			16812			76		
80 至 90 kg	100	SC	5.6	3.97	3.24;4.87	14770.1	0.83	0.77;0.90	15.2	0.19	0.18;0.20
		IV	1.4			17720.6			80.5		
90 至 100 kg	100	SC	5.9	3.11	2.52;3.84	14659.7	0.75	0.69;0.81	14.7	0.18	0.17;0.19
		IV	1.9			19596.1			80.4		
100 至 110 kg	100	SC	5.2	3.04	2.37;3.91	13442.9	0.67	0.61;0.74	13.6	0.16	0.15;0.17
		IV	1.7			19982.3			85.1		
110 至 120 kg	100	SC	4.4	3.04	2.42;3.83	11861.8	0.61	0.57;0.66	12.2	0.14	0.13;0.15
		IV	1.5			19353.4			87.9		
120 至 130 kg	100	SC	4.7	2.58	2.05;3.24	12121.8	0.57	0.52;0.62	12.3	0.13	0.12;0.14
		IV	1.8			21419.9			93.4		

註：(a) 在第 6 週開始的維持方案前，於第 0 及第 2 週，所有患者均通過 2 小時 IV 輸注接受 3mg/kg 的英夫利昔單抗(在交叉的試驗期及參考期)。

(b) 參考治療包括每 8 週通過 2 小時 IV 輸注 3mg/kg 的英夫利昔單抗 (維持方案)。

(c) 幾何 LS 平均值比=試驗值/參考值

縮寫：CI：信賴區間，LS：最小平方，SD：標準差

【0264】

實施例 3. 對 CD 或 UC 患者皮下給予英夫利昔單抗的安全性及治療效能評估

本英夫利昔單抗臨床試驗是開放標籤、隨機、多中心、平行組及第 I 期試驗，設計用於評估英夫利昔單抗 SC 及英夫利昔單抗 IV 在活動性 CD 或活動性 UC 患者中的藥物動力學、療效及安全性，直到第 54 週，其中本臨床試驗由兩部分所組成。

【0265】第一部分是設計用於尋求 CD 患者之英夫利昔單抗 SC 的最佳劑量，其中在起初 30 週相當於 5mg/kg 英利昔單抗 IV 的英夫利昔單抗 SC 的最佳劑量是藉由第 22 週至第 30 週之間穩定狀態的濃度-時間曲線下的面積(AUCτ)而確定的。在第一部分的情況，臨床試驗期最長達 65 週，包括從篩選(最長 3 週)到研究結束訪問的期間。

【0266】第二部分是設計用於尋求，CD 或 UC 患者中，在藥物動力學方面，英夫利昔單抗 SC 並不比英夫利昔單抗 IV 差，這將藉由第 22 週之給藥前的濃度(C_{trough})來證明。在第二部分的情況，經由資料安全監測委員會(DSMB)的建議，基於第一部分起初 30 週的藥物動力學、藥效動力學及安全數據，確定相當於 5mg/kg 英利昔單抗 IV 的英夫利昔單抗 SC 的最佳給藥劑量及劑量間隔如下：

- 體重小於 80 kg 的患者：每隔兩週給予 120 mg 英夫利昔單抗 SC；及
- 體重為 80 kg 或較多的患者：每隔兩週給予 240 mg

英夫利昔單抗 SC。

【0267】

第一部分

如果患者符合以下所有標準，就有資格參加本臨床試驗：

* 患有克隆氏症，CDAI 評分為 220 至 450 分的患者；

* 在首次給予研究藥物(第 0 天)前，已具有克隆氏症至少 3 個月病程的患者；及

* 曾接受過活動性克隆氏症治療的病人，儘管已經有完整及充分的皮質類固醇及/或免疫抑制劑治療療程，但不曾有反應；或對這種療法不耐受或有藥物禁忌的患者。

【0268】 如果患者符合以下任一項標準，就沒有資格參加本臨床試驗：

* 先前曾接受用於治療克隆氏症或潰瘍性結腸炎的生物藥劑及/或用於治療其他疾病的 TNF-α(腫瘤壞死因子-α)抑制劑的患者；及

* 對英夫利昔單抗的任何輔料或任何其他鼠及/或人類蛋白質過敏的患者，或對免疫球蛋白產品過敏的患者；

* 首次研究藥物給藥(第 0 天)前 6 個月內有活動性腸與膀胱的、腸腹膜後的、腸皮及腸陰道的瘻管的患者。根據研究人員的意見允許無臨床顯著症狀的腸瘻管及無排便問題的肛瘻管；及

* 在首次研究藥物給藥(第 0 天)前接受 3 次以上小腸切除手術的患者。

【0269】 本臨床試驗由 3 個臨床試驗期所組成：篩選期；治療期；及研究結束訪問。篩選是在初始給予研究藥物之前 21 天到前 1 天之間進行的，在其間評估對患者的研究資格。進行所有檢查包含 B 型肝炎、C 型肝炎及人類免疫缺陷病毒(HIV-1 及 HIV-2)感染，有生育潛力的婦女進行尿及血清妊娠試驗，以及進行結腸鏡檢查、CRP、12 導聯 ECG、臨床實驗室試驗等。同時，還進行干擾素-γ 釋放檢測(IGRA)及胸部 X 線檢查，以排除結核(TB)患者。

【0270】 將在第 0 週/第 0 天時符合所有納入標準且不符合任何排除標準的患者納入臨床試驗，其中所有參加的患者在第 0 週及第 2 週接受單劑量英夫利昔單抗 IV 兩次給藥。此外，在研究人員的判斷下，患者有資格在開始給予研究藥物前 30 至 60 分鐘的時間點服用下列前驅藥物，以便可防止他們對研究藥物的過敏反應：如，抗組織胺(2 至 4 mg 氯苯那敏的等價劑量)、氫化可體松、乙醯胺苯酚及/或非鎮靜抗組織胺(10 mg 希提瑞立的等價劑量)，但不限於此。

【0271】 那些經給予兩次全劑量的研究藥物，並在研究人員的判斷下認為對安全性沒有任何顧慮的患者，在給藥前的第 6 週/第 42 天，被隨機分配到英夫利昔單抗 SC 組或英夫利昔單抗 IV 組。有關給予研究藥物的這種隨機分配是按地區(歐洲或非歐洲)、目前使用硫唑嘌呤(AZA)或 6-巯基嘌呤(6-MP)或甲胺蝶呤(MTX)的治療(使用或未使用)、在第 6 週藉由 CDAI-70 而出現臨床反應及第 6 週的體重

(等於或小於 70kg，或超過 70kg)而劃分的。共納入 45 例活動性 RA 患者，其中 44 例以 1：1：1：1 的比率隨機分為 4 個臨床試驗組，其中研究藥物的給藥一直進行到第 54 週(表 13)。

【0272】

【表 13】

組別號碼	給予劑量	臨床試驗藥物	給藥方法	患者人數
第 1 組	5 mg/kg	英夫利昔單抗 IV 100 mg/小瓶	2 小時 IV 輸注	13
第 2 組	120 mg	英夫利昔單抗 SC 120 mg/PFS	單次 SC 注射	11
第 3 組	180 mg	英夫利昔單抗 SC 90 mg/PFS	2 次 SC 注射	12
第 4 組	240 mg	英夫利昔單抗 SC 120 mg/PFS	2 次 SC 注射	8

PFS，預填充注射筒

【0273】那些被分配到第 1 組的人在第 6 週及隨後的每 8 週(第 14、22、30、38、46 及 54 週)額外給予 7 劑英夫利昔單抗 IV。被分配到第 2、3 及 4 組的人最初在第 6 週給予英夫利昔單抗 SC，然後每兩週另外給予一次英夫利昔單抗 SC，直到第 54 週。在劑量調查後確定最佳劑量時，將第 2、3 及 4 組所有患者的初始分配劑量調整為最佳劑量。之後，使用最佳劑量給予額外 SC 注射，直到第

54 週。英夫利昔單抗 SC 是由保健專業人員在每次訪問(第 6、8、10、14、22、24、26、28、30、38、46 及 54 週)時於研究地點注射到患者體內。然而，在所有其他週(第 12、16、18、20、32、34、36、40、42、44、48、50 及 52 週)，如果研究人員在訓練患者適當的注射技術後認為是合適的話，允許患者進行自我注射英夫利昔單抗 SC。

【0274】 患者在預定的時間間隔內訪問研究地點進行臨床評估及血液取樣。每次訪問時，會尋問患者有關不良事件及合併用藥的問題，同時監測 TB 的臨床徵候及症狀。在第 22 週至第 30 週間的維持階段對主要藥物動力學終點進行評估，然後在直至第 54 週的治療期間對次要藥物動力學終點進行評估，然後在評估表指定的時間點分別進行血液取樣分析以及療效、PD 及安全性的評估。

【0275】 在維持階段結束後 8 週內進行研究結束訪問。然而，當患者中途中斷臨床試驗時，則要在最後一次給藥時間點後的 8 週內進行。如果有退出的患者，所有的臨床試驗程序都要在退出的當天或第二天進行，其中當盡一切努力在最後一次給藥病人後 8 週的時間點完成所有的研究結束評估。

第二部分

【0276】 第二部分將根據資料安全監測委員會對包含 PK、效能、PD 及安全數據的 PK 建模報告數據的審查而開始，這些數據是在第一部分的起初 30 週確定的。

【0277】 如果患者符合以下所有標準，就有資格參加

本臨床試驗的第二部分：

如果是活動性 CD 患者的情況-

* 患有克隆氏症，CDAI 評分為 220 至 450 分的患者；

* 在首次給予研究藥物(第 0 天)前，已具有克隆氏症至少 3 個月病程的患者；及

* 曾接受過活動性克隆氏症治療的病人，儘管已經有完整及充分的皮質類固醇及/或免疫抑制劑治療療程，但不曾有反應；或對這種療法不耐受或有藥物禁忌的患者。

* 至少符合下列項目中的一項之患者：

- 血清 C 反應蛋白(CRP)濃度大於 0.5 mg/dL；

- 糞便鈣衛蛋白大於 100μg/g；及

- 結腸鏡檢查(SES-CD)評分為 6 分或以上的迴腸-結腸 CD 患者，或至少具有 4 分或以上的這種評分及潰瘍評分至少 1 段的迴腸或結腸 CD 患者。

【0278】 如果是活動性 UC 患者的情況-

* 有活動性潰瘍性結腸炎的患者，按照 Mayo 總分的定義，在篩選時如內視鏡分項評分≥2 所示有內鏡下活動性結腸炎的證據，在 6 到 12 分之間；

* 在首次給予研究藥物(第 0 天)前，已具有潰瘍性結腸炎至少 3 個月病程的患者；及

* 曾接受過活動性潰瘍性結腸炎治療的病人，儘管有包含單獨皮質類固醇或與 6-MP 或 AZA 及含有 5-ASA 的藥物組合的常規療法，但未曾有反應；或對這種療法不耐受或有藥物禁忌的患者。

【0279】 如果患者符合以下任一項標準，就沒有資格參加臨床試驗的第二部分：

* 先前曾接受用於治療 CD 或 UC 的生物藥劑及/或用於治療其他疾病的 TNF-α 抑制劑的患者；及

* 對英夫利昔單抗的任何輔料或任何其他鼠及/或人類蛋白質過敏的患者，或對免疫球蛋白產品過敏的患者；

* 首次研究藥物給藥(第 0 天)前 6 個月內有活動性腸與膀胱的、腸腹膜後的、腸皮及腸陰道的瘻管的患者。根據研究人員的意見允許無臨床顯著症狀的腸瘻管及無排便問題的肛瘻管；及

* 在首次研究藥物給藥(第 0 天)前接受 3 次以上小腸切除手術的患者；及

* 在篩選前 2 週內曾服用經由直腸給予含有皮質類固醇或 5-ASA 的藥物而用於治療潰瘍性結腸炎的患者。

【0280】 第二部份由 3 個臨床試驗期所組成：篩選期；治療期；及研究結束訪問。篩選是在初始給予研究藥物之前 42 天到 0 天之間進行的，在其間評估對患者的研究資格。進行所有檢查包含 B 型肝炎、C 型肝炎及人類免疫缺陷病毒(HIV-1 及 HIV-2)感染，有生育潛力的婦女進行尿及血清妊娠試驗，以及進行結腸鏡檢查(CD 患者)、可彎曲直腸乙狀結腸鏡檢查(UC 患者)、CRP、12 導聯 ECG、臨床實驗室試驗等。同時，還進行干擾素-γ 釋放檢測(IGRA)及胸部 X 線檢查，以排除結核(TB)患者。

【0281】 將在第 0 週/第 0 天時符合所有納入標準且不

符合任何排除標準的患者納入臨床試驗，其中所有參加的患者在第 0 週及第 2 週接受單劑量英夫利昔單抗 IV 兩次給藥。此外，在研究人員的判斷下，患者有資格在開始給予研究藥物前 30 至 60 分鐘的時間點服用下列前驅藥物，以便可防止他們對研究藥物的過敏反應：如，抗組織胺(2 至 4 mg 氯苯那敏的等價劑量)、氫化可體松、乙醯胺苯酚及/或非鎮靜抗組織胺(10 mg 希提瑞立的等價劑量)，但不限於此。

【0282】 那些經給予兩次全劑量的研究藥物，並在研究人員的判斷下認為對安全性沒有任何顧慮的患者，在給藥前的第 6 週/第 42 天，被隨機分配到英夫利昔單抗 SC 組或英夫利昔單抗 IV 組。有關給予研究藥物的這種隨機分配是按目前使用硫唑嘌呤或 6-巰基嘌呤或 MTX 治療、疾病(CD 或 UC)、在第 6 週藉由 CDAI-70 而出現的 CD 臨床反應或藉由部分 Mayo 評分而出現的 UC 臨床反應及第 6 週的體重(小於 80kg，或超過 80kg)而劃分的。將最小量 130 例的活動性 CD 患者或活動性 UC 患者，以 1：1 的比率隨機分為 2 個臨床試驗組，其中研究藥物的給藥一直進行到第 54 週(表 14)。

【0283】

【表 14】

組別號碼	給予劑量	臨床試驗藥物	給藥方法	患者人數
第 1 組	5 mg/kg	英夫利昔單抗 IV 100 mg/小瓶	2 小時 IV 輸注	至少 65
第 2 組	120 mg(<80 kg)	英夫利昔單抗 SC 120 mg/PFS	單次 SC 注射	至少 65
	240 mg(≥80 kg)	英夫利昔單抗 SC 120 mg/PFS	2 次 SC 注射	

PFS，預填充注射筒

【0284】 那些被分配到第 1 組的患者在第 6 週及隨後的每 8 週(第 14 及 22 週)額外給予英夫利昔單抗 IV 直到第 22 週。之後，從第 30 週將英夫利昔單抗 IV 置換成英夫利昔單抗 SC 給藥。其中會根據第 30 週的體重決定 SC 劑量。每兩週給予這種劑量，直到第 54 週。至於那些被分配到第 2 組的患者，會根據第 6 週的體重決定英夫利昔單抗 SC 的劑量，從第 6 週至第 54 週每兩週給予這種劑量。第 30 週之後，根據研究人員的判斷是允許增加劑量的。英夫利昔單抗 SC 是由保健專業人員在每次訪問(第 6、14、22、24、26、28、30、38、46 及 54 週)時於研究地點注射到患者體內。然而，在所有其他週，如果研究人員在訓練患者適當的注射技術後認為是合適的話，允許患者進行自我注射英夫利昔單抗 SC。

【0285】 在第 22 週對主要藥物動力學終點進行評估，

然後在第 22 週至第 30 週間的維持階段及直至第 54 週的治療期間對次要藥物動力學終點進行評估。在評估表指定的時間點分別進行血液取樣分析以及療效、PD 及安全性的評估。

【0286】 在維持階段結束後 2 週內進行研究結束訪問。然而，當患者在 SC 給藥後中途中斷臨床試驗時，則要在最後一次給藥時間點後的 2 週內進行。然而，當患者在 IV 給藥後中途中斷臨床試驗時，則要在最後一次給藥時間點後的 8 週內進行。如果有退出的患者，所有的臨床試驗程序都要在退出的當天或退出的第二天進行，其中當盡一切努力在最後一次給藥患者後的預定時間點完成所有的研究結束評估。

【0287】 在第二部分的情況，各種類型的臨床評估、血液取樣及研究訪問都是按照第一部分所示的同樣方式以及在評估表中指定的時間點進行。

【0288】

結果

3-1. 安全性評估

不良事件摘要

安全性評估是針對第一部分的次要終點而進行的，即，免疫原性、過敏反應監測(包含延遲性過敏反應監測)、生命徵象測量(包含血壓、心臟與呼吸率及體溫)、體重、干擾素-γ 釋放檢測(IGRA)、胸部 X 光、B 型肝炎、C 型肝炎及人類免疫缺陷病毒(HIV-1、HIV-2)感染狀況、關於體檢的

意見、12導聯ECG、不良事件(以下稱為AE)(包含"嚴重不良事件"(以下稱為SAE))、特別感興趣的不良事件(輸注相關反應/過敏反應(hypersensitivity reaction)/過敏反應(anaphylactic reaction)[給藥相關反應]、延遲性過敏反應、注射部位反應、感染及惡性腫瘤)、TB的徵候及症狀、臨床實驗室分析、妊娠試驗、事先及合併用藥、使用100 mm視覺類比評分(VAS)的局部疼痛等。

【0289】累積的安全性數據包含直到第30週的AE，其中表15出示在維持階段(第6週至第30週)期間的治療後所報告的AE的總體摘要。

【0290】總體而言，在28例患者(63.6%)-來自IV組(第1組)的8例患者(69.2%)及來自SC總組(第2至4組)的20例患者(64.56%)中，報告有70例TEAE，指明兩組間的比例相似。而且，大多數TEAE顯示強度為1級或2級。在所有TEAE中，9例患者(20.5%)中所報告的AE被認為與研究藥物有關。

【0291】在8例患者(18.2%)-來自IV組(第1組)的2例患者(15.4%)及來自SC總組(第2至4組)的6例患者(19.4%)中報告有治療中出現的嚴重AE(以下稱為TESAE)。所有的TESAE被認為與研究藥物有關。

【0292】在歸類為ARR的TEAE中，IV組(第1組)的1例患者(在第30週藥物治療的當天)及SC組(第4組)的1例患者(在第6週藥物治療後2天)中報告輸注相關反應、過敏反應(hypersensitivity)或過敏反應(anaphylactic

reactions)。由於英夫利昔單抗給藥相關反應與抗藥物抗體(ADA)有關(Remsima SmPC 2017)，因此對已顯示給藥相關反應的患者，評估 ADA 的存在。對 ADA 及中和抗體(NAb)呈陽性結果的患者只有 1 例(IV 組(第 1 組))，其中患者在劑量負荷期後，即，第 6 週及第 14 週，在維持階段接受 IV 藥物的藥物治療，然後從第 22 週起被確認為 ADA 陽性，然後在第 30 週報告給藥相關反應。

【0293】 SC 組(第 2 至第 4 組)的 4 例(12.9%)患者中報告歸類為注射部位反應的 TEAE，其強度均顯示為 1 級或 2 級。甚至對顯示注射部位反應的患者也評估 ADA 的存在，其中 4 例患者中有 2 例在臨床試驗期間具有 ADA 及 NAb 陽性結果。

【0294】 IV 組(第 1 組)的 2 例(15.4%)患者中及 SC 組(第 2 至第 4 組)的 7 例(22.6%)患者中報告歸類為感染的 TEAE。

【0295】 IV 組(第 1 組)的 1 例(7.7%)患者中及 SC 組(第 2 至第 4 組)的 4 例(12.9%)患者中報告導致中斷研究藥物的 TEAE，其中只有第 3 組的 1 例患者由於認為與研究藥物相關的 TEAE 而中斷給藥研究藥物，而該 TEAE 為強度等級為 1 級的潛在 TB。

【0296】 在臨床試驗期間報告的死亡有兩個病例(第 1 組及第 3 組各 1 例)。IV 組(第 1 組)的 1 名患者於第 6 週藥物治療結束後 1 個月因心臟性猝死而在家中死亡，未報告與研究藥物相關。這種患者具有高血壓及慢性心臟衰竭

的共病症。在 SC 組(第 3 組)中，1 名患者在第 30 週用藥後的當晚因猝死而在家中死亡，未報告與研究藥物相關。這種患者具有慢性主動脈鈣化、糖尿病、肥胖症及代謝症候群的共病症。

【0297】

【表 15】

	第 1 組 IV 5 mg/kg (N=13)	**第 2 組 SC 120 mg (N=11)**	**第 3 組 SC 180 mg (N=12)**	**第 4 組 SC 240 mg (N=8)**	**總計 SC (N=31)**
至少有 1 項 TEAE 的患者人數(%)	8 (61.5)	8 (72.7)	7 (58.3)	5 (62.5)	20 (64.5)
相關	4 (30.8)	1 (9.1)	1 (8.3)	3 (37.5)	5 (16.1)
不相關	6 (46.2)	7 (63.6)	7 (58.3)	4 (50.0)	18 (58.1)
至少有 1 項 TESAE 的患者人數(%)	2 (15.4)	2 (18.2)	1 (8.3)	3 (37.5)	6 (19.4)
相關	0	0	0	0	0
不相關	2 (15.4)	2 (18.2)	1 (8.3)	3 (37.5)	6 (19.4)
至少有 1 項歸類為給藥相關反應之 TEAE 的患者人數(%)	1 (7.7)	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
至少有 1 項歸類為注射部位反應之 TEAE 的患者人數(%)	0	1 (9.1)	2 (16.7)	1 (12.5)	4 (12.9)

至少有 1 項歸類為感染之 TEAE 的患者人數(%)	2 (15.4)	4 (36.4)	1 (8.3)	2 (25.0)	7 (22.6)
相關	1 (7.7)	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (6.5)
至少有 1 項歸類為導致研究藥物中斷之 TEAE 的患者人數(%)	1 (7.7)	1 (9.1)	2 (16.7)	1 (12.5)	4 (12.9)

* 在總結的每個層次，如果患者報告一項或多項事件，就計數一次。只計數最嚴重的事件。如果這種關係被定義為"可能的"、"很可能的"、"確定的"，則認為該事件是相關的。

免疫原性

【0298】 總體而言，在 SC 組中具有陽性 ADA 結果的患者比例低，而大多數患者在第 30 週測驗為 ADA 陰性。在第 30 週具有陽性 ADA 結果的患者人數在第 1 組至第 4 組中分別為 8 例(61.5%)、0 例(0.0%)、3 例(25.0%)及 1 例(12.57%)(表 16)。

【0299】

【表 16】

訪問	第 1 組 IV 5 mg/kg (N=13)	第 2 組 SC 120 mg (N=11)	第 3 組 SC 180 mg (N=12)	第 4 組 SC 240 mg (N=8)	總計 SC (N=31)
第 0 週					
ADA 陽性	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
NAb 陽性	0	0	0	0	0
第 6 週					
ADA 陽性	1 (7.7)	0	0	3 (37.5)	3 (9.7)
NAb 陽性	1 (7.7)	0	0	2 (25.0)	2 (6.5)
第 14 週					
ADA 陽性	4 (30.8)	0	1 (8.3)	2 (25.0)	3 (9.7)
NAb 陽性	2 (15.4)	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (6.5)
第 22 週					
ADA 陽性	7 (53.8)	0	1 (8.3)	2 (25.0)	3 (9.7)
NAb 陽性	5 (38.5)	0	1 (8.3)	2 (25.0)	3 (9.7)
第 30 週					
ADA 陽性	8 (61.5)	0	3 (25.0)	1 (12.5)	4 (12.9)
NAb 陽性	4 (30.8)	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (6.5)
在 6 週後至少有 1 例為 ADA 陽性*	7 (58.3)	0	3 (25.0)	0	3 (9.7)
在 6 週後至少有 1	5 (41.7)	0	1 (8.3)	0	1 (3.2)

例為 NAb 陽性*					

* ADA，抗藥物抗體；NAb，中和抗體

** 以隨機分配的患者人數作為分母，計算訪問百分率。

* 分母：第 0 週及第 6 週的 ADA 陰性患者人數；分子：第 14 週及第 30 週的 ADA 或 NAb 陽性患者人數

使用視覺類比評分(VAS)評估局部部位疼痛

【0300】 VAS 的範圍為 0 至 100 mm，較高的評分表明疼痛更為嚴重。在第 3 組及第 4 組，其中每次訪問必須進行兩次注射，觀察到局部部位疼痛的程度略高於其他組。總體而言，在所有組中都觀察到低程度的局部部位疼痛(平均相同或小於 21.05mm)(表 17)。

【0301】

【表 17】

訪問統計數值	**第 1 組 IV 5 mg/kg (N=13)**	**第 2 組 SC 120 mg (N=11)**	**第 3 組 SC 180 mg (N=12)**	**第 4 組 SC 240 mg (N=8)**
第 6 週				
n	13	11	12	8
平均值 (SD)	16.32 (18.929)	8.43 (7.807)	21.87 (26.124)	19.31 (18.676)
中位數	7	7	11.85	11.5
最小值，最大值	0, 67	0, 25	0, 79.2	6, 63

第 14 週				
n	12	10	12	6
平均值 (SD)	6.38 (8.742)	5.60 (4.203)	11.93 (13.145)	18.75 (22.018)
中位數	2.25	6	6.65	8.5
最小值，最大值	0, 28	0, 13	0, 39	3, 59
第 22 週				
n	11	10	11	7
平均值 (SD)	4.23 (5.574)	10.10 (12.838)	14.15 (13.828)	12.07 (10.675)
中位數	2	6	9	10
最小值，最大值	0, 15	0, 45.5	0, 40	3, 34.5
第 30 週				
n	10	9	11	5
平均值 (SD)	4.69 (6.872)	9.08 (8.851)	21.05 (21.887)	12.60 (10.158)
中位數	2.7	9	12	8
最小值，最大值	0, 23.5	0, 29.1	1, 71	3.5, 29

【0302】

3-2. 治療效能評估

經由 CDAI 測量的疾病活動性

分析第 2、6、14、22 及 30 週的 CDAI(克隆氏症活動性指數)評分與基線比較作為次要療效終點的結果，確認隨

著時間的推移，各組的實際值都有下降的趨勢。於第 6 週，反應 CDAI-70 標準的患者比例，分層隨機變數之一，在第 2 組中略高於其他組，因此需要對療效結果的解釋給予更多的關注。

【0303】 表 18 總結經由 CDAI 測量的疾病活動性實際值以及從基線變化的數值。

【0304】

【表 18】

	IV 5mg/kg (N=12)		**SC 120mg (N=11)**		**SC 180mg (N=12)**		**SC 240mg (N=7)**	
訪問統計數值	**實際結果**	**從基線的變化**	**實際結果**	**從基線的變化**	**訪問統計數值**	**實際結果**	**從基線的變化**	**實際結果**
基線								
n	12		11		12		7	
平均值	310.13		298.16		302.38		324.36	
SD	73.353		56.490		73.633		47.866	
最小值	221.8		228.8		229.1		249.9	
中位數	279.35		290.10		266.75		317.40	
最大值	433.5		409.2		422.5		394.9	
第 2 週								
n	12	12	11	11	12	12	7	7
平均值	243.01	-67.13	219.88	-78.28	266.96	-35.43	254.59	-69.77
SD	97.757	59.875	99.370	72.811	52.401	67.369	90.915	69.656

最小值	48.8	-173.0	120.9	-169.6	175.0	-163.4	117.5	-199.9
中位數	227.05	-57.10	174.70	-77.70	269.75	-39.25	228.90	-42.00
最大值	394.1	72.0	457.8	48.6	357.8	86.0	381.0	-7.8
第 6 週								
n	12	12	11	11	12	12	7	7
平均值	212.20	-97.93	172.58	-125.58	216.43	-85.96	220.34	-104.01
SD	92.019	98.599	105.719	115.909	70.507	82.388	79.041	61.204
最小值	56.2	-211.1	47.6	-268.0	28.6	-209.4	103.5	-213.9
中位數	230.65	-145.40	149.20	-141.70	240.20	-88.25	215.30	-88.40
最大值	371.7	102.2	365.4	102.3	280.5	42.0	340.5	-34.6
第 14 週								
n	12	12	10	10	12	12	7	7
平均值	192.33	-117.81	138.86	-156.55	188.41	-113.98	216.24	-108.11
SD	96.466	103.053	97.259	128.873	82.635	109.633	108.773	105.399
最小值	5.0	-259.0	49.0	-360.2	27.0	-328.3	54.8	-252.4
中位數	203.55	-101.95	89.40	-151.00	206.10	-101.70	258.40	-85.30
最大值	346.0	76.5	334.6	61.3	276.5	23.4	355.8	17.6
第 22 週								
n	11	11	10	10	11	11	7	7
平均值	145.25	-168.58	126.86	-168.55	155.41	-136.05	159.67	-164.69
SD	103.340	107.225	78.765	109.101	66.512	90.717	124.519	117.773
最小值	-11.8	-369.6	35.6	-312.2	23.6	-314.0	22.6	-293.2
中位數	154.40	-133.00	107.20	-164.15	164.00	-106.40	158.20	-198.40

最大值	348.1	-32.3	304.2	41.1	252.9	-0.2	317.2	7.3
第 30 週								
n	10	10	9	9	11	11	6	6
平均值	138.10	-178.92	83.37	-215.63	121.38	-170.08	136.12	-191.07
SD	109.844	105.117	40.112	62.241	70.646	79.501	96.749	87.759
最小值	-16.0	-355.6	21.4	-299.0	17.8	-265.0	19.6	-297.8
中位數	125.40	-156.95	73.40	-199.50	125.80	-178.40	135.65	-211.70
最大值	397.4	-36.1	138.5	-107.9	274.1	21.0	306.6	-68.4

【0305】

根據 CDAI-70 及 CDAI-100 反應標準的反應評估

基於 CDAI 評分，反應 CDAI-70 反應標準的患者(CDAI 評分比基線降低 70 分或更多的患者)比例，在各治療組之間表現出相似的水平(表 19)。反應 CDAI-100 反應標準的患者(CDAI 評分比基線降低 100 分或更多的患者)比例，在各治療組之間也顯示出相似的水平(表 20)。

【0306】

【表 19】

訪問統計數值	**IV 5 mg/kg (N=12)**	**SC 120 mg (N=11)**	**SC 180 mg (N=12)**	**SC 240 mg (N=7)**
第 2 週				
有反應的患者人數 (%)	5 (41.7)	7 (63.6)	3 (25.0)	3 (42.9)
第 6 週				

有反應的患者人數 (%)	7 (58.3)	9 (81.8)	7 (58.3)	5 (71.4)
第 14 週				
有反應的患者人數 (%)	8 (66.7)	8 (72.7)	8 (66.7)	4 (57.1)
第 22 週				
有反應的患者人數 (%)	9 (75.0)	9 (81.8)	9 (75.0)	5 (71.4)
第 30 週				
有反應的患者人數 (%)	8 (66.7)	9 (81.8)	10 (83.3)	5 (71.4)

【0307】

【0308】 【表 20】

訪問統計數值	**IV 5 mg/kg (N=12)**	**SC 120 mg (N=11)**	**SC 180 mg (N=12)**	**SC 240 mg (N=7)**
第 2 週				
有反應的患者人數 (%)	3 (25.0)	5 (45.5)	2 (16.7)	3 (42.9)
第 6 週				
有反應的患者人數 (%)	7 (58.3)	6 (54.5)	5 (41.7)	3 (42.9)
第 14 週				
有反應的患者人數 (%)	6 (50.0)	6 (54.5)	6 (50.0)	3 (42.9)
第 22 週				
有反應的患者人數 (%)	8 (66.7)	7 (63.6)	7 (58.3)	4 (57.1)
第 30 週				
有反應的患者人數 (%)	7 (58.3)	9 (81.8)	10 (83.3)	5 (71.4)

【0309】

臨床緩解評估

達到臨床緩解的患者(CDAI 絕對分數小於 150 分的患者)比例在治療組之間是相似的。在藥物維持階段(第 6 至 30 週)，觀察到第 2 組中達到臨床緩解的患者比例相對較高，但第 2 組的 6 例(54.5%)患者在第 6 週已達到臨床緩解狀態，而大多數的這些患者則維持臨床緩解狀態直到第 30 週(表 21)。

【0310】

【表 21】

訪問統計數值	**IV 5 mg/kg (N=12)**	**SC 120 mg (N=11)**	**SC 180 mg (N=12)**	**SC 240 mg (N=7)**
第 2 週				
達到的患者數(%)	2 (16.7)	2 (18.2)	0	1 (14.3)
第 6 週				
達到的患者數(%)	3 (25.0)	6 (54.5)	2 (16.7)	1 (14.3)
第 14 週				
達到的患者數(%)	3 (25.0)	6 (54.5)	4 (33.3)	2 (28.6)
第 22 週				
達到的患者數(%)	5 (41.7)	7 (63.6)	4 (33.3)	3 (42.9)
第 30 週				
達到的患者數(%)	7 (58.3)	9 (81.8)	7 (58.3)	5 (71.4)

【0311】

實施例 4. 皮下給予 CD 患者英夫利昔單抗的模型建立

建構 PK-PD 模型

以如實施例 2 中所示的相同方法進行 PK-PD 模型建構。

【0312】

用於 CD 患者建模的 SC 劑型劑量方案

基於下列模擬方案而預測藥物動力學方面，據此亦預測效能及安全性，然後評估與英夫利昔單抗 IV 輸注的使用比較，其中，間隔 8 週按維持劑量 5 mg/kg 給藥(表 22)：

【0313】

【表 22】

每 2 週 英夫利昔單抗 SC 120 mg
每 2 週 英夫利昔單抗 SC 180 mg
每 2 週 英夫利昔單抗 SC 240 mg

【0314】

對各種體重的 CD 患者英夫利昔單抗 SC 劑量及使用的英夫利昔單抗暴露參數之估計值

對英夫利昔單抗 SC 劑量及使用的暴露藥物動力學參數進行模擬，將 50 至 130 kg 體重範圍劃分為每單位 10 kg，其中 SC 暴露的下一次研究藥物給藥前的最小濃度(C_{trough})及濃度-時間曲線下的面積(AUC_{τ})之估計值顯示與藥物劑量呈相關性(表 23)。

【0315】

【表 23】

比較 (a)	N	參數	C_{trough}			AUC_τ			C_{max}		
			幾何 LS 平均值	幾何 LS 平均值比	90% CI 比(%)	幾何 LS 平均值	幾何 LS 平均值比	90% CI 比(%)	幾何 LS 平均值	幾何 LS 平均值比	90% CI 比(%)
試驗:間隔 2 週的 120 mg SC 對參考值[b]											
所有體重	265	SC	12.8	7.76	6.57;9.16	21591.7	0.9	0.84;0.95	18	0.18	0.17;0.18
		IV	1.7			24093.4			102.3		
50 至 60 kg	100	SC	15.8	8.14	6.39;10.3	26409.1	1.05	0.96;1.15	21.9	0.19	0.18;0.21
		IV	1.9		6	25184.2			112.4		
60 至 70 kg	100	SC	12.8	8.43	6.60;10.7	21721.4	0.88	0.80;0.96	18.2	0.15	0.14;0.16
		IV	1.5		5	24685.5			119.6		
70 至 80 kg	100	SC	12.3	6.68	5.26;8.48	20668.2	0.76	0.70;0.83	17.2	0.13	0.13;0.14
		IV	1.8			27245.1			129		
80 至 90 kg	100	SC	11.3	6.18	4.75;8.03	19046.9	0.67	0.61;0.74	15.9	0.12	0.11;0.13
		IV	1.8			28287.6			134.3		
90 至 100 kg	100	SC	11.2	4.93	3.82;6.37	18698.2	0.6	0.55;0.66	15.5	0.11	0.10;0.12
		IV	2.3			30916.4			139.7		
100 至 110 kg	100	SC	10.3	4.64	3.59;5.99	17331.1	0.54	0.49;0.60	14.4	0.1	0.09;0.10
		IV	2.2			31999.9			149		
110 至 120 kg	100	SC	9.9	4.17	3.20;5.42	16654.4	0.5	0.45;0.55	13.9	0.09	0.08;0.10
		IV	2.4			33437.4			152.6		
120 至 130 kg	100	SC	9	4.43	3.33;5.90	15388.5	0.46	0.41;0.51	12.9	0.08	0.07;0.09
		IV	2			33509.7			161.9		

試驗:間隔 2 週的 180 mg SC 對參考值[b]											
所有體重	265	SC	19.2	11.62	9.85;13.72	32367.4	1.34	1.26;1.43	26.9	0.26	0.25;0.28
		IV	1.7			24093.4			102.3		
50 至 60 kg	100	SC	23.7	12.19	9.57;15.51	39576.4	1.57	1.44;1.72	32.8	0.29	0.27;0.31
		IV	1.9			25184.2			112.4		
60 至 70 kg	100	SC	19.2	12.62	9.90;16.11	32541.4	1.32	1.20;1.45	27.2	0.23	0.21;0.24
		IV	1.5			24685.5			119.6		
70 至 80 kg	100	SC	18.4	10.01	7.88;12.72	30981	1.14	1.05;1.24	25.8	0.2	0.19;0.21
		IV	1.8			27245.1			129		
80 至 90 kg	100	SC	16.9	9.26	7.13;12.04	28541.7	1.01	0.92;1.11	23.8	0.18	0.16;0.19
		IV	1.8			28287.6			134.3		
90 至 100 kg	100	SC	16.7	7.39	5.72;9.54	28000.4	0.91	0.82;0.99	23.2	0.17	0.15;0.18
		IV	2.3			30916.4			139.7		
100 至 110 kg	100	SC	15.4	6.95	5.38;8.98	25959	0.81	0.74;0.89	21.6	0.14	0.14;0.16
		IV	2.2			31999.9			149		
110 至 120 kg	100	SC	14.9	6.25	4.80;8.13	24932.8	0.75	0.68;0.82	20.7	0.14	0.13;0.15
		IV	2.4			33437.4			152.6		
120 至 130 kg	100	SC	13.5	6.64	4.98;8.84	23025	0.69	0.62;0.76	19.3	0.12	0.11;0.13
		IV	2			33509.7			161.9		
試驗:間隔 2 週的 240 mg SC 對參考值[b]											
所有體重	265	SC	25.6	15.49	13.12;18.28	43143.1	1.79	1.68;1.91	35.9	0.35	0.33;0.37
		IV	1.7			24093.4			102.3		
50 至 60 kg	100	SC	31.6	16.23	12.75;20.	52743.5	2.09	1.91;2.29	43.7	0.39	0.36;0.42

		IV	1.9		66	25184.2			112.4		
60 至 70 kg	100	SC	25.5	16.81	13.18;21.	43361.1	1.76	1.60;1.93	36.3	0.3	0.28;0.33
		IV	1.5		44	24685.5			119.6		
70 至 80 kg	100	SC	24.5	13.34	10.50;16.	41293.8	1.52	1.39;1.65	34.4	0.27	0.25;0.28
		IV	1.8		94	27245.1			129		
80 至 90 kg	100	SC	22.5	12.34	9.49;16.0	38036.3	1.34	1.22;1.48	31.7	0.24	0.22;0.25
		IV	1.8		4	28287.6			134.3		
90 至 100 kg	100	SC	22.3	9.85	7.62;12.7	37302	1.21	1.10;1.32	31	0.22	0.21;0.24
		IV	2.3		2	30916.4			139.7		
100 至 110 kg	100	SC	20.6	9.26	7.17;11.9	34586.7	1.08	0.98;1.19	28.8	0.19	0.18;0.21
		IV	2.2		6	31999.9			149		
110 至 120 kg	100	SC	19.8	8.33	6.40;10.8	33210.9	0.99	0.90;1.10	27.6	0.18	0.17;0.19
		IV	2.4		3	33437.4			152.6		
120 至 130 kg	100	SC	18.0	8.84	6.64;11.7	30661.1	0.91	0.83;1.01	25.7	0.16	0.15;0.17
		IV	2		8	33509.7			161.9		

註：(a) 在第 6 週開始的維持方案前，於第 0 及 2 週，所有患者均通過 2 小時 IV 輸注接受 5mg/kg 的英夫利昔單抗(在交叉的試驗期及參考期)。

(b) 參考治療包括每 8 週通過 2 小時 IV 輸注 3mg/kg 的英夫利昔單抗 (維持方案)。

(c) 幾何 LS 平均值比=試驗值/參考值

縮寫：CI：信賴區間，LS：最小平方，SD：標準差

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種包括英夫利昔單抗(infliximab)的醫藥組成物於製備治療類風濕性關節炎之藥物的用途，其中，英夫利昔單抗係按90至240 mg之劑量間隔2週經皮下給予患者。
2. 如請求項1所述之用途，其中，英夫利昔單抗係按90至180 mg之劑量給予患者。
3. 如請求項 1 所述之用途，其中，英夫利昔單抗係按 90 至 100 mg、110 至 130 mg 或 170 至 180 mg 之劑量給予患者。
4. 如請求項 3 所述之用途，其中，英夫利昔單抗係按 90 mg、120 mg 或 180 mg 之劑量給予患者。
5. 如請求項1所述之用途，復包括根據患者體重而決定劑量的步驟，其中，當患者體重低於80 kg時，英夫利昔單抗係按90至180 mg之劑量給藥，而當患者體重高於80 kg時，按190至240 mg之劑量給藥。
6. 如請求項1所述之用途，其中，英夫利昔單抗係與疾病修飾抗風濕病藥物(DMARD)共同給藥。
7. 如請求項6所述之用途，其中，該疾病修飾抗風濕病藥物(DMARD)係選自甲胺喋呤、來氟米特、柳氮磺胺吡啶及羥氯奎寧所構成之群組。
8. 如請求項 1 所述之用途，其中，該患者是在皮下給藥前曾至少一次靜脈給予英夫利昔單抗的患者。
9. 如請求項 8 所述之用途，其中，該患者是曾在每次給藥按 1 至 10 mg/kg 之劑量靜脈給予英夫利昔單抗的患者。

10. 如請求項8所述之用途，其中，在最後靜脈給藥的2至8週後進行首次皮下給藥。

11. 如請求項1所述之用途，其中，在皮下給予患者之後，將英夫利昔單抗維持在3至16 μg/mL的最低血中濃度(C_{trough})。

12. 如請求項1所述之用途，其中，在皮下給予患者之後，將英夫利昔單抗維持在9至32 μg/mL的最低血中濃度(C_{trough})。

13. 如請求項1所述之用途，其中，皮下給藥後的患者DAS28(28處關節疾病活動性評估)降低至少2.0。

14. 如請求項1所述之用途，其中，皮下給藥前的患者具有一種或多種下列特徵：

a) 對包含甲胺蝶呤在內的疾病修飾抗風濕病藥物(DMARD)反應不足的患者；

b) 之前未曾用甲胺蝶呤及其他DMARD治療過的患者；

c) 患者表現出與嚴重軸向為主的症狀及炎症相關的血清學指標升高，而這些症狀及炎症對普通治療沒有適當的反應；或

d) 對甲胺喋呤的全身療法沒有反應、有禁忌的或不耐受的患者。

15. 如請求項1所述之用途，其中，皮下給藥前的患者具有一種或多種下列特徵：

a) 對皮質類固醇、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤或免疫抑制劑的治療反應不足、不耐受或有禁忌的患者；或

b) 對包含抗生素、排出或免疫抑制療法之普通治療無反應的患者。

16. 如請求項1所述之用途，其中，該包含英夫利昔單抗的組成物含有：(A) 90至180 mg/ml的英夫利昔單抗；(B) 0.02至0.1 % (w/v)的聚山梨醇酯；(C) 1至10% (w/v)的山梨醇；及(D) 1至50 mM之包括乙酸鹽的緩衝劑。

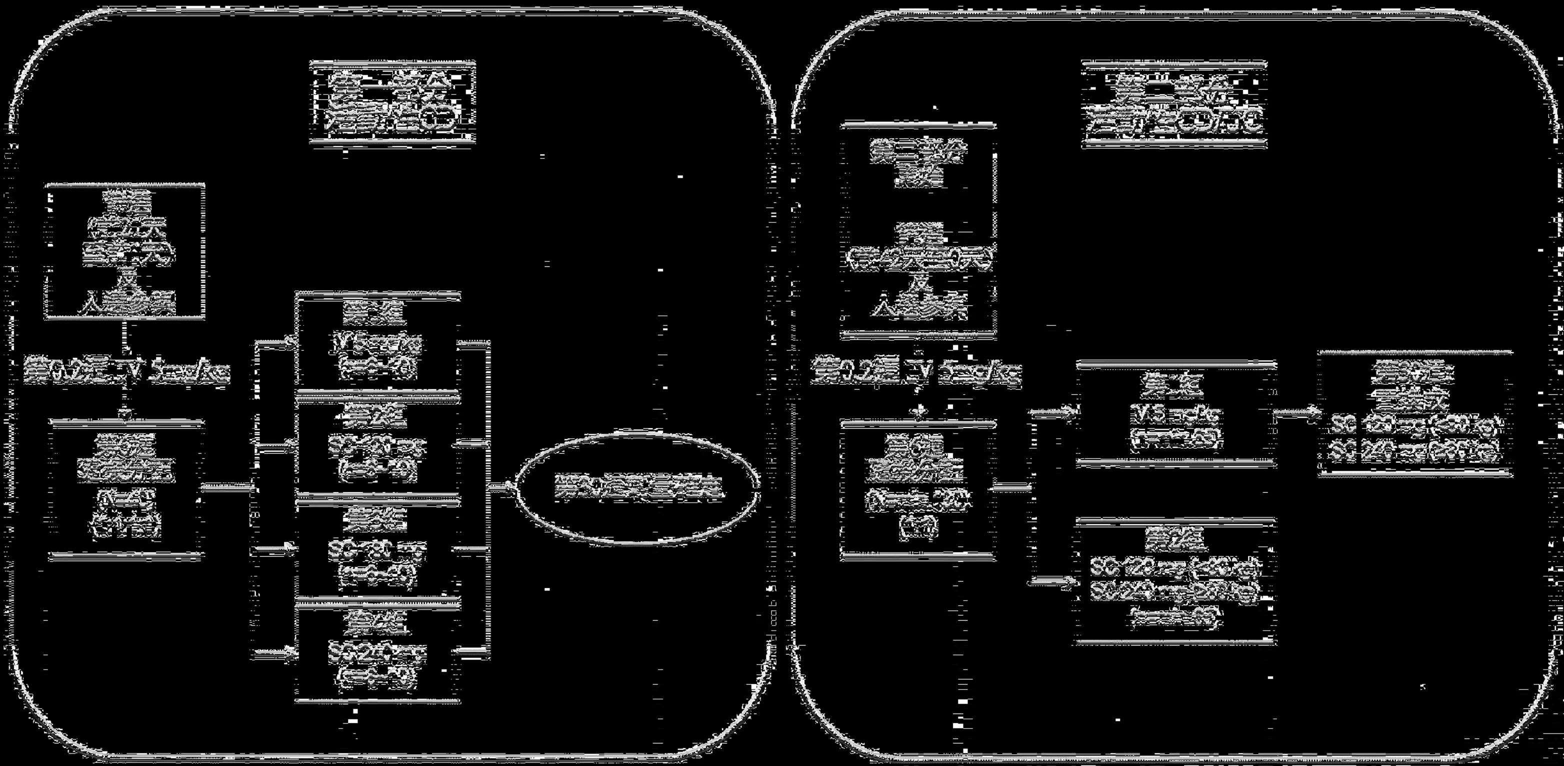
17. 如請求項1所述之用途，其中，該包含英夫利昔單抗的組成物在給予患者前，係填充在預填充注射筒或自動注射器中。

18. 一種試劑組，包括：

(a) 含有英夫利昔單抗的醫藥組成物；及

(b) 指示按90至240 mg之劑量間隔2週經皮下給予該醫藥組成物以治療類風濕性關節炎之患者的說明。

【發明圖式】



【第2圖】