202515610

(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 202515610 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：113124301 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 04 月 14 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/24 (2006.01)*
*A61P1/00 (2006.01)* *A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/04/22 美國 62/836,910

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)
美國

(72)發明人：菲來得利奇 史都華 威廉 FRIEDRICH, STUART WILLIAM (CA)；波勒克 保羅 弗雷德里克 POLLACK, PAUL FREDERICK (US)；圖透 杰 勞倫斯 TUTTLE, JAY LAWRENCE (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：66 項 圖式數：7 共 74 頁

(54)名稱

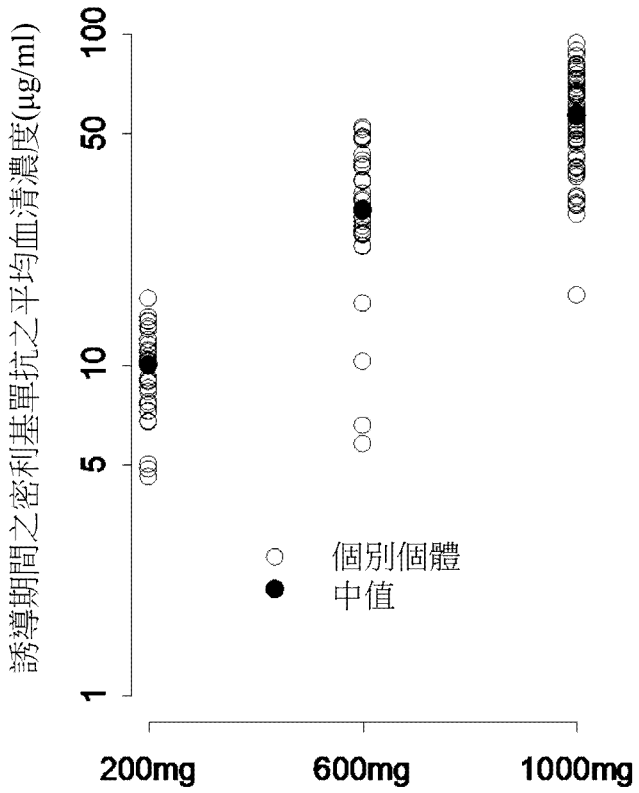
治療克隆氏症(CROHN'S DISEASE)的方法

(57)摘要

本發明大體上係關於用抗 IL-23p19 抗體治療克隆氏症，尤其用於治療該疾病之給藥方案。

The present invention generally relates to the treatment of Crohn's Disease with an anti-IL-23p19 antibody, particularly dosage regimens for the treatment of the disease.

指定代表圖：


誘導期間之密利基單抗之平均血清濃度(μg/ml)
100
50
10
5
1
個別個體
中值
200mg
600mg
1000mg

【圖1】

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療克隆氏症(CROHN'S DISEASE)的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CROHN'S DISEASE

【中文】

本發明大體上係關於用抗IL-23p19抗體治療克隆氏症，尤其用於治療該疾病之給藥方案。

【英文】

The present invention generally relates to the treatment of Crohn's Disease with an anti-IL-23p19 antibody, particularly dosage regimens for the treatment of the disease.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療克隆氏症(CROHN'S DISEASE)的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CROHN'S DISEASE

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於以結合至人類IL-23之次單元p19之抗體來治療克隆氏症(CD)的方法。

【先前技術】

【0002】 CD為受環境、遺傳及免疫學影響之未知病因之慢性疾病。侵襲口腔至肛門之胃腸道之任何部分的透壁性發炎(通常呈現為非連續病變)為CD之普通特徵(Baumgart D C及Sandborn WJ, Lancet,第369卷,第1641-57頁,2007)。症狀包括慢性腹瀉(通常出血且含有膿液或黏液)、腹痛、體重減輕、發熱、疲乏、貧血、直腸出血及腹內飽脹。症狀視疾病之嚴重程度及疾病位置而定，其中大部分患者經歷膿腫、瘺管、狹窄或需要手術干預之阻塞。復發緩解型症狀(意謂許多患者患有穿插緩解期之間歇性疾病發作)極常見於CD中(Lichtenstein G R等人，American Journal of Gastroenterology，第113卷,第481-517頁,2018)。臨床實踐中之治療目標為控制症狀並使腸道黏膜癒合。

【0003】 正實行用IL-23靶向療法治療自體免疫/發炎疾病。證明自體免疫疾病之臨床效益的第一個此類生物製劑為優特克單抗(ustekinumab)，其為經食品與藥物管理局(FDA)批准用於治療牛皮癬、牛皮癬性關節炎及CD之單株抗體。優特克單抗結合IL-12及IL-23之常見次

單元p40；因此，其靶向兩種細胞因子，而非特異性靶向IL-23。IL-12路徑之阻斷可防止Th1細胞誘導之干擾素阻斷Th17細胞形成，因此潛在地限制靶向p40之抗體之臨床活性。實驗研究表明，單獨阻斷IL-23/Th17/IL-17免疫軸足以治療自體免疫發炎 (Monteleone G等人，Mediators of Inflammation，電子出版，2009年5月27日)。特異性靶向IL-23次單元p19之藥劑已證明在牛皮癬中有臨床活性(Sofen H等人，J Allergy Clin Immunol. 第133卷，第4號，第1032-1040頁，2014；Kopp T等人，Nature，第521卷，第7551號，第222-226頁，2015；Krueger J G等人，J Allergy Clin Immunol.，第136卷，第1號第116-124 e7頁，2015)。IL-23 p19-特異性抗體亦已證明在CD中有臨床活性(Sands B E等人，Gastroenterology，第148卷，第4號，增刊1，S163-S164，摘要830，2015；Feagan B G等人，Gastroenterology，第150卷，第4號，增刊1，S1266，摘要812a，2016)。

【0004】使用抗IL-23p19抗體之CD治療方案揭示於WO 2014/143540 A1及WO 2017/048901 A1中。

【0005】仍存在對產生於患者來說之有利結果(例如，就治療之功效、安全性及/或耐受性而言)之CD之治療選擇的需要。詳言之，仍需要呈密利基單抗之給藥方案形式的治療選擇，其在治療CD方面提供最佳功效。

【發明內容】

【0006】因此，在本發明之第一態樣中，提供一種用於治療CD之方法，其包含向患者投與密利基單抗，該方法包含：

a) 向該患者投與至少一劑誘導劑量之密利基單抗，其中該誘導劑量

包含約200 mg至約1200 mg之密利基單抗；及

b) 在投與最後一劑誘導劑量之後向該患者投與至少一劑維持劑量之密利基單抗，其中該維持劑量包含約100 mg至約600 mg之密利基單抗。

【0007】 在本發明方法之另一實施例中，該CD為中度至重度CD。

【0008】 在本發明方法之又另一實施例中，該患者經傳統治療係無效的。

【0009】 在本發明方法之一替代性實施例中，該患者具有生物製劑治療經驗。

【0010】 在本發明方法之另一替代性實施例中，該患者經生物製劑治療係無效的。

【0011】 在本發明方法之又另一實施例中，該至少一劑誘導劑量包含約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之密利基單抗。

【0012】 在本發明方法之一較佳實施例中，該至少一劑誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【0013】 在本發明方法之又另一實施例中，向該患者投與一劑、兩劑、三劑或四劑誘導劑量。

【0014】 在本發明方法之一較佳實施例中，以約4週間隔向該患者投與三劑誘導劑量。

【0015】 在本發明方法之又另一實施例中，該至少一劑誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【0016】 在本發明方法之又另一實施例中，若該患者在投與最後一

劑誘導劑量之後約4至約12週未達成內視鏡反應，則向該患者投與至少一劑延長誘導劑量之密利基單抗，其中若該患者在投與最後一劑延長誘導劑量之後約4至約12週已達成內視鏡反應，則向該患者投與至少一劑維持劑量之密利基單抗，且其中內視鏡反應定義為SES-CD評分相對於基線降低50%。

【0017】 在本發明方法之又另一實施例中，若該患者在投與最後一劑誘導劑量之後約4週未達成內視鏡反應，則向該患者投與該至少一劑延長誘導劑量。

【0018】 在本發明方法之又另一實施例中，其中以約4週間隔投與多劑延長誘導劑量。

【0019】 在本發明方法之更佳實施例中，以約4週間隔投與三劑延長誘導劑量。

【0020】 在本發明方法之又另一實施例中，該(等)延長誘導劑量包含約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之密利基單抗。

【0021】 較佳地，該(等)延長誘導劑量包含約200 mg、約600 mg、約900 mg或約1000 mg之密利基單抗。

【0022】 更佳地，該(等)延長誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【0023】 在本發明方法之又另一實施例中，該(等)一劑、兩劑或三劑延長誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【0024】 在本發明方法之又另一實施例中，該至少一劑維持劑量包

含約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg之密利基單抗。

【0025】 在本發明方法之更佳實施例中，至少一劑維持劑量包含約300 mg之密利基單抗。

【0026】 在本發明方法之一替代性較佳實施例中，至少一劑維持劑量包含約200 mg之密利基單抗。

【0027】 在本發明方法之又另一實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與該至少一劑維持劑量。

【0028】 在本發明方法之又另一實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與該至少一劑維持劑量。

【0029】 在本發明方法之又一更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與該至少一劑維持劑量。

【0030】 在本發明方法之一替代性更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與該至少一劑維持劑量。

【0031】 在本發明方法之又另一實施例中，向患者投與多劑維持劑量且其中在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與第一劑維持劑量。

【0032】 在本發明方法之又另一實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與第一劑維持劑量。

【0033】 在本發明方法之又一更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

【0034】 在本發明方法之一替代性更佳實施例中，在投與最後一劑

誘導劑量之後約8週投與第一劑維持劑量。

【0035】 在本發明方法之又另一實施例中，在投與第一劑維持劑量之後以約4週、約8週或約12週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【0036】 在本發明方法之又一更佳實施例中，在投與第一劑維持劑量之後以約4週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【0037】 在本發明方法之又一更佳實施例中，在投與第一劑維持劑量之後以約8週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【0038】 在本發明方法之又一更佳實施例中，該(等)維持劑量係藉由皮下注射投與。

【0039】 在本發明方法之又一更佳實施例中，該方法包含：

a) 藉由靜脈內注射向該患者投與三劑誘導劑量之密利基單抗，其中各誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗；及

b) 以約4週或約8週間隔藉由皮下注射向該患者投與維持劑量之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約4週或約8週投與第一劑維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg或300 mg之密利基單抗，

其中該CD為中度至重度CD。

【0040】 在本發明之又另一實施例中，該患者經傳統治療係無效的。

【0041】 在本發明之一替代性實施例中，該患者具有生物製劑治療經驗。

【0042】 在本發明之另一替代性實施例中，該患者經生物製劑治療係無效的。

【0043】 在本發明方法之又一更佳實施例中，以約4週間隔投與三

劑誘導劑量之密利基單抗，且在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

【0044】 在本發明之另一態樣中，提供一種供用於CD治療中之密利基單抗，該治療包含：

a) 向該患者投與至少一劑誘導劑量之密利基單抗，其中該誘導劑量包含約200 mg至約1200 mg之密利基單抗；及

b) 在投與最後一劑誘導劑量之後向該患者投與至少一劑維持劑量之密利基單抗，其中該維持劑量包含約100 mg至約600 mg之密利基單抗。

【0045】 在本發明之一實施例中，該CD為中度至重度CD。

【0046】 在本發明之另一實施例中，該患者經傳統治療係無效的。

【0047】 在本發明之一替代性實施例中，該患者具有生物製劑治療經驗。

【0048】 在本發明之另一替代性實施例中，該患者經生物製劑治療係無效的。

【0049】 在本發明之又另一實施例中，該至少一劑誘導劑量包含約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之密利基單抗。

【0050】 在本發明之一較佳實施例中，該至少一劑誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【0051】 在本發明之又另一實施例中，向該患者投與一劑、兩劑、三劑或四劑誘導劑量。

【0052】 在本發明之一更佳實施例中，以約4週間隔向該患者投與

三劑誘導劑量。

【0053】 在本發明之一替代性更佳實施例中，該至少一劑誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【0054】 在本發明之又一實施例中，若該患者在投與最後一劑誘導劑量之後約4至約12週未達成內視鏡反應，則向該患者投與至少一劑延長誘導劑量之密利基單抗，其中若該患者在投與最後一劑延長誘導劑量之後約4至約12週已達成內視鏡反應，則向該患者投與至少一劑維持劑量之密利基單抗，且其中內視鏡反應定義為SES-CD評分相對於基線降低50%。

【0055】 在本發明之又一更佳實施例中，若該患者在投與最後一劑誘導劑量之後約4週未達成內視鏡反應，則向該患者投與該至少一劑延長誘導劑量。

【0056】 在本發明之又另一實施例中，以約4週間隔投與多劑延長誘導劑量。

【0057】 在本發明之又一更佳實施例中，以約4週間隔投與三劑延長誘導劑量。

【0058】 在本發明之又另一實施例中，該(等)延長誘導劑量包含約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之密利基單抗。

【0059】 較佳地，該(等)延長誘導劑量包含約200 mg、約600 mg、約900 mg或約1000 mg之密利基單抗。

【0060】 更佳地，該(等)延長誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【0061】在本發明之又一更佳實施例中，該(等)一劑、兩劑或三劑延長誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【0062】在本發明之又另一實施例中，該至少一劑維持劑量包含約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg之密利基單抗。

【0063】在本發明之又一更佳實施例中，至少一劑維持劑量包含約300 mg之密利基單抗。

【0064】在本發明之一替代性較佳實施例中，至少一劑維持劑量包含約200 mg之密利基單抗。

【0065】在本發明之又另一實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與該至少一劑維持劑量。

【0066】在本發明之又另一實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與該至少一劑維持劑量。

【0067】在本發明之又一更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與該至少一劑維持劑量。

【0068】在本發明之一替代性更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與該至少一劑維持劑量。

【0069】在本發明之又另一實施例中，向患者投與多劑維持劑量且其中在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與第一劑維持劑量。

【0070】在本發明之又另一實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與第一劑維持劑量。

【0071】 在本發明之又一更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

【0072】 在本發明之一替代性更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與第一劑維持劑量。

【0073】 在本發明之又另一實施例中，在投與第一劑維持劑量之後以約4週、約8週或約12週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【0074】 在本發明之又一更佳實施例中，在投與第一劑維持劑量之後以約4週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【0075】 在本發明之一替代性更佳實施例中，在投與第一劑維持劑量之後以約8週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【0076】 在本發明之又一更佳實施例中，該(等)維持劑量係藉由皮下注射投與。

【0077】 在本發明之又一更佳實施例中，該治療包含：

a) 藉由靜脈內注射向該患者投與三劑誘導劑量之密利基單抗，其中各誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗；及

b) 以約4週或約8週間隔藉由皮下注射向該患者投與維持劑量之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約4週或約8週投與第一劑維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg或300 mg之密利基單抗，

其中該CD為中度至重度CD。

【0078】 在本發明之又另一實施例中，該患者經傳統治療係無效的。

【0079】 在本發明之一替代性實施例中，該患者具有生物製劑治療經驗。

【0080】 在本發明之另一替代性實施例中，該患者經生物製劑治療係無效的。

【0081】 在本發明之又一更佳實施例中，以約4週間隔投與三劑誘導劑量之密利基單抗，且在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

【0082】 在本發明之又另一態樣中，提供密利基單抗在製造供用於CD治療中之藥物中之用途，該治療包含：

a) 向該患者投與至少一劑誘導劑量之密利基單抗，其中該誘導劑量包含約200 mg至約1200 mg之密利基單抗；及

b) 在投與最後一劑誘導劑量之後向該患者投與至少一劑維持劑量之密利基單抗，其中該維持劑量包含約100 mg至約600 mg之密利基單抗。

【0083】 在本發明之一實施例中，該CD為中度至重度CD。

【0084】 在本發明之另一實施例中，該患者經傳統治療係無效的。

【0085】 在本發明之一替代性實施例中，該患者具有生物製劑治療經驗。

【0086】 在本發明之另一替代性實施例中，該患者經生物製劑治療係無效的。

【0087】 在本發明之又另一實施例中，該至少一劑誘導劑量包含約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之密利基單抗。

【0088】 在本發明之一較佳實施例中，該至少一劑誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【0089】 在本發明之又另一實施例中，向該患者投與一劑、兩劑、三劑或四劑誘導劑量。

【0090】 在本發明之一更佳實施例中，以約4週間隔向該患者投與三劑誘導劑量。

【0091】 在本發明之一替代性更佳實施例中，該至少一劑誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【0092】 在本發明之又一實施例中，若該患者在投與最後一劑誘導劑量之後約4至約12週未達成內視鏡反應，則向該患者投與至少一劑延長誘導劑量之密利基單抗，其中若該患者在投與最後一劑延長誘導劑量之後約4至約12週已達成內視鏡反應，則向該患者投與至少一劑維持劑量之密利基單抗，且其中內視鏡反應定義為SES-CD評分相對於基線降低50%。

【0093】 在本發明之又一更佳實施例中，若該患者在投與最後一劑誘導劑量之後約4週未達成內視鏡反應，則向該患者投與該至少一劑延長誘導劑量。

【0094】 在本發明之又另一實施例中，以約4週間隔投與多劑延長誘導劑量。

【0095】 在本發明之又一更佳實施例中，以約4週間隔投與三劑延長誘導劑量。

【0096】 在本發明之又另一實施例中，該(等)延長誘導劑量包含約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之密利基單抗。

【0097】 較佳地，該(等)延長誘導劑量包含約200 mg、約600 mg、

約900 mg或約1000 mg之密利基單抗。

【0098】 更佳地，該(等)延長誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【0099】 在本發明之又一更佳實施例中，該(等)一劑、兩劑或三劑延長誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【0100】 在本發明之又另一實施例中，該至少一劑維持劑量包含約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg之密利基單抗。

【0101】 在本發明之又一更佳實施例中，至少一劑維持劑量包含約300 mg之密利基單抗。

【0102】 在本發明之一替代性較佳實施例中，至少一劑維持劑量包含約200 mg之密利基單抗。

【0103】 在本發明之又另一實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與該至少一劑維持劑量。

【0104】 在本發明之又另一實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與該至少一劑維持劑量。

【0105】 在本發明之又一更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與該至少一劑維持劑量。

【0106】 在本發明之一替代性更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與該至少一劑維持劑量。

【0107】 在本發明之又另一實施例中，向患者投與多劑維持劑量且其中在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與第一劑維持劑量。

【0108】 在本發明之又另一實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與第一劑維持劑量。

【0109】 在本發明之又一更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

【0110】 在本發明之一替代性更佳實施例中，在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與第一劑維持劑量。

【0111】 在本發明之又另一實施例中，在投與第一劑維持劑量之後以約4週、約8週或約12週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【0112】 在本發明之又一更佳實施例中，在投與第一劑維持劑量之後以約4週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【0113】 在本發明之一替代性更佳實施例中，在投與第一劑維持劑量之後以約8週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【0114】 在本發明之又一更佳實施例中，該(等)維持劑量係藉由皮下注射投與。

【0115】 在本發明之又一更佳實施例中，該治療包含：

a) 藉由靜脈內注射向該患者投與三劑誘導劑量之密利基單抗，其中各誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗；及

b) 以約4週或約8週間隔藉由皮下注射向該患者投與維持劑量之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約4週或約8週投與第一劑維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg或300 mg之密利基單抗，

其中該CD為中度至重度CD。

【0116】 在本發明之又另一實施例中，該患者經傳統治療係無效

的。

【0117】 在本發明之一替代性實施例中，該患者具有生物製劑治療經驗。

【0118】 在本發明之另一替代性實施例中，該患者經生物製劑治療係無效的。

【0119】 在本發明之又一更佳實施例中，以約4週間隔投與三劑誘導劑量之密利基單抗，且在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

【圖式簡單說明】

【0120】 **圖1**說明實例1中所描述之研究中之誘導期期間的密利基單抗之平均血清濃度。基於群體PK分析使用個別個體清除率值及誘導期期間所接受之總劑量來估計平均濃度。具有異常低濃度之個體主要為中斷研究且未接受所有計劃之密利基單抗投藥之個體的結果。

**圖2**說明實例1中所描述之研究中之維持期期間的密利基單抗之平均血清濃度。基於群體PK分析使用個別個體清除率值及維持期期間所接受之劑量來估計平均濃度。

**圖3**描繪實例1之研究中群體藥物動力學模型估計之清除率相對於體重之結果。

**圖4**描繪實例1之研究中群體藥物動力學模型估計之中心分佈體積相對於體重之結果。

**圖5**描繪實例1之研究中第12週內視鏡反應之模型擬合的視覺預測檢查。

**圖6**描繪實例1之研究中第12週內視鏡緩解之模型擬合的視覺預測檢

查。

**圖7**說明針對實例2之研究所關注之密利基單抗劑量及暴露的第12週時內視鏡反應及內視鏡緩解率之模擬結果。

【實施方式】

【0121】 本申請案根據35 U.S.C.§119(e)主張於2019年4月22日申請之美國臨時申請案序列第62/836,910號之權益；其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0122】 存在CD疾病活動程度之各種量測，包括但不限於克隆氏症之單純內視鏡評分(SES-CD)(Daperno M等人，Gastrointest Endosc，第60卷，第4號，第505-512頁，2004)及克隆氏症活動指數(CDAI)。

【0123】 SES-CD為基於4個內視鏡變量(潰瘍之存在及大小、由潰瘍覆蓋之表面之比例、受疾病影響之表面之比例及狹窄之存在及嚴重程度)對CD進行的內視鏡評分系統，其在5個回腸段(回腸；右結腸、橫結腸及左結腸；及直腸)中估計。4個內視鏡變量中之每一者自0至3評分：潰瘍之存在及大小(無=評分0；直徑0.1 cm至0.5 cm=評分1；0.5 cm至2 cm=評分2；>2 cm=評分3)；潰瘍表面之程度(無=0；<10% =1；10%至30%=2；>30%=3)；受影響之表面之程度(無=0；<50%=1；50%至75%=2；>75%=3)；及狹窄之存在及類型(無=0；單個，可穿過=1；多個，可穿過=2；不可穿過=3)。總和以所有腸段中所有內視鏡評分之總和獲得。評分在0至56範圍內，其中較高得分指示較嚴重疾病。

【0124】 克隆氏症活動指數(CDAI係由3位患者報告及5位醫師報告/實驗室條項(身體體徵及實驗室參數[血容比])之組合構成之8項疾病活動量度。在7天時段內對患者反應求和且隨後對所有條項加權，產生0至600分

之總評分範圍。參見患者報告結果(PRO)之額外描述(例如，CDAI-SF、CDAI-AP及CDAI-健康)的附錄10.8。

【0125】 PRO包括以下：

- 排便計數(BMC)
- 克隆氏症活動指數-排便次數(CDAI-SF)
- 注意：將布里斯托糞便量表(Bristol Stool Scale)用作參考以完成CDAI-SF。
- 克隆氏症活動指數-腹痛(CDAI-AP)
- 克隆氏症活動指數-健康(CDAI-健康)
- 腹痛NRS
- 緊急NRS
- 患者整體嚴重程度之等級(PGRS)
- 慢性疾病治療疲勞之功能性估計(FACIT-疲勞)
- 發炎性腸病調查表(IBDQ)

【0126】 如本文所用，術語「具有生物製劑治療經驗」係指患者已經被投與生物製劑(例如，抗TNF-α抗體)用於治療CD，尤其用於治療中度至重度CD。此類患者可能已被投與或可能未被投與用於治療CD之傳統藥物。用於治療CD之傳統藥物包括胺基水楊酸鹽、6-巰基嘌呤(6-MP)或硫唑嘌呤(AZA)、皮質類固醇、5-胺基水楊酸(5-ASA)及類固醇。

【0127】 如本文所用，術語「經生物製劑治療無效的」係指患者已經被投與生物製劑(例如，抗TNF-α抗體)用於治療CD，尤其用於治療中度至重度CD。此類患者可能已經被投與或可能未被投與用於治療CD之傳統藥物。用於治療CD之傳統藥物包括胺基水楊酸酯、6-巰基嘌呤(6-MP)或

硫唑嘌呤(AZA)、皮質類固醇、5-胺基水楊酸(5-ASA)及類固醇。此類患者對CD之生物性療法(諸如抗TNF抗體)反應不充分、反應缺失或不耐受。在術語「經生物製劑治療無效的」之情況下，反應不充分意謂有持續活動性疾病之病徵及症狀，儘管使用時在產品標籤中指示之經批准誘導劑量下誘導治療。在術語「經生物製劑治療無效的」之情況下，反應缺失定義為在先前臨床效益之後在經批准維持給藥期間，活動性疾病之病徵及症狀復發(儘管具有臨床效益但中斷仍不能視為對CD傳統療法無效或不耐受)。在術語「經生物製劑治療無效的」之情形下，不耐受意謂英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、維多珠單抗(vedolizumab)、那他珠單抗(natalizumab)或其他經批准之生物製劑之歷史(包括但不限於輸液相關之事件、脫髓鞘作用、充血性心臟衰竭或引起藥物之劑量減少或中斷之任何其他藥物相關AE)。

【0128】 如本文所用，術語「不具有生物製劑治療經驗」係指患者未被投與生物製劑(例如，抗TNF-α抗體)用於治療CD，詳言之用於治療中度至重度CD。此類患者可能已被投與或可能未被投與用於治療CD之傳統藥物。用於治療CD之傳統藥物包括胺基水楊酸酯、6-巰基嘌呤(6-MP)或硫唑嘌呤(AZA)、皮質類固醇、5-胺基水楊酸(5-ASA)及類固醇。

【0129】 如本文所用，術語「經傳統藥物治療無效的」係指患者對以下藥物中之至少一者反應不充分、反應缺失或不耐受：5-胺基水楊酸(ASA)化合物；皮質類固醇；AZA、6-MP或甲胺喋呤(MTX)或CD-特異性抗生素。經傳統藥物治療無效的患者既未對指定用於治療CD之生物藥物(抗TNF抗體或抗整合素抗體)無效，也未證明對其有不耐受性。

【0130】 如本文所用，「中度至重度CD」定義為CD診斷≥3個月，患有活動性CD且在研究治療之第一劑劑量之前14天內患有回腸結腸之個體的SES-CD評分≥7(中心讀取)或患有獨立回腸疾病之個體的SES-CD評分≥4。

【0131】 如本文所用，「臨床效益」定義為具有內視鏡反應(SES-CD評分相對於基線降低50%)，或SES-CD評分相對於基線降低25%，以及排便次數(SF)或腹痛(AP)評分相對於基線降低40%。

【0132】 如本文所用，「內視鏡反應」定義為SES-CD評分相對於基線降低50%。

【0133】 如本文所用，「內視鏡緩解SES-CD≤4」定義為總SES-CD評分≤4且相對於基線至少減小2分且無>1子評分

【0134】 如本文所用，「內視鏡緩解SES-CD 0-2」定義為≤2之總SES-CD評分。

【0135】 如本文所用，「PRO之臨床緩解」定義為未加權日平均SF≤2.5或≤3(使用布里斯托糞便量表類別6或7[Lewis及Heaton 1997]定義之液態或極軟糞便，亦即液態或水樣糞便之數目[如自克隆氏症活動指數CDAI得出])，且未加權日平均AP≤1(AP[4分評分：0=無、1=輕度、2=中度、3=重度])且SF與AP兩者都不差於基線。

【0136】 如本文所用，「PRO之臨床反應」定義為SF及/或AP至少減少30%且不差於基線。

【0137】 如本文所用，「CDAI之臨床緩解」定義為CDAI評分＜150。

【0138】 如本文所用，「CDAI之臨床反應」定義為相比於基線及/

或在CDAI之臨床緩解中，CDAI評分減少≥100分。

【0139】 如本文所用，「劑量」或「給藥」係指投與物質(例如，密利基單抗)以達成治療目標(例如，治療CD)。

【0140】 如本文所用，「誘導期」係指如下患者之治療時段，其包含向患者投與密利基單抗以便誘導內視鏡反應、內視鏡緩解SES-CD≤4、內視鏡緩解SES-CD 0-2、PRO之臨床緩解、PRO之臨床反應、CDAI之臨床緩解或CDAI之臨床反應，此等術語中之每一者如上文所定義。「誘導期」沒有最小或最大持續時間，但其持續時間通常為約4週、約8週或約12週。誘導期結束通常在已投與最後一劑誘導劑量之後約4週或約8週進行的誘導估計結束時。

【0141】 如本文所用，「誘導劑量」係指投與患者之第一劑劑量之密利基單抗，以便誘導內視鏡反應、內視鏡緩解SES-CD≤4、內視鏡緩解SES-CD 0-2、PRO之臨床緩解、PRO之臨床反應、CDAI之臨床緩解或CDAI之臨床反應，此等術語中之每一者如上文所定義。「誘導劑量」可為單次劑量，或替代地為一組劑量。「誘導劑量」係在誘導期期間投與。

【0142】 如本文所用，「延長誘導期」係指如下患者之治療時段，其包含向患者投與為誘導內視鏡反應、內視鏡緩解SES-CD≤4、內視鏡緩解SEQ-CD 0-2、PRO之臨床緩解、PRO之臨床反應、CDAI之臨床緩解或CDAI之臨床反應所需的密利基單抗，此等術語中之每一者如上文所定義，因為內視鏡反應、內視鏡緩解SES-CD≤4、內視鏡緩解SES-CD 0-2、PRO之臨床緩解、PRO之臨床反應、CDAI之臨床緩解、CDAI之臨床反應在初始誘導期期間未達成。「延長誘導期」的持續時間可為約4週、約8週或約12週。

【0143】 如本文所用，「延長誘導劑量」係指投與患者之另一劑誘導劑量之密利基單抗，以便誘導內視鏡反應、內視鏡緩解SES-CD≤4、內視鏡緩解SES-CD 0-2、PRO之臨床緩解、PRO之臨床反應、CDAI之臨床緩解、CDAI之臨床反應，此等術語中之每一者如上文所定義，因為內視鏡反應、內視鏡緩解SES-CD≤4、內視鏡緩解SES-CD 0-2、PRO之臨床緩解、PRO之臨床反應、CDAI之臨床緩解或CDAI之臨床反應未在初始誘導期期間達成。「延長誘導劑量」可為單次劑量，或替代地為一組劑量。「延長誘導期」沒有最小或最大持續時間，但其持續時間通常為約4週、約8週或約12週。延長誘導期結束通常在已投與最後一劑延長誘導劑量之後約4週或約8週進行的誘導估計結束時。「延長誘導劑量」係在延長誘導期期間投與。

【0144】 如本文所用，「維持期」係指如下治療時段，其包含向患者投與密利基單抗以便維持所需治療作用、所需治療作用內視鏡反應、內視鏡緩解SES-CD≤4、內視鏡緩解SES-CD 0-2、PRO之臨床緩解、PRO之臨床反應、CDAI之臨床緩解或CDAI之臨床反應，此等術語中之每一者如上文所定義。「維持期」在誘導期或延長誘導期之後，且因此在達成所需治療作用(內視鏡反應、內視鏡緩解SES-CD≤4、內視鏡緩解SES-CD 0-2、PRO之臨床緩解、PRO之臨床反應、CDAI之臨床緩解或CDAI之臨床反應)後開始。

【0145】 如本文所用，「維持劑量」係指向患者投與以維持或繼續所需治療作用之後續劑量之密利基單抗，該治療作用即內視鏡反應、內視鏡緩解SES-CD≤4、內視鏡緩解SES-CD 0-2、PRO之臨床緩解、PRO之臨床反應、CDAI之臨床緩解或CDAI之臨床反應，此等術語中之每一者如上

文所定義。在誘導劑量之後投與「維持劑量」。「維持劑量」可為單次劑量，或替代地為一組劑量。

【0146】 如本文所用，術語「治療(treating/treat/treatment)」係指限制、減緩、減輕、減少或逆轉現有症狀、病症、病況或疾病之發展或嚴重程度，或改善病況之臨床症狀及/或病徵。有益或所需臨床結果包括但不限於症狀緩解、疾病或病症程度減輕、疾病或病症穩定(亦即，其中疾病或病症不惡化)、疾病或病症進展延遲或減緩、疾病或病症改善或緩和，及疾病或病症緩解(不論部分或全部)，不論可偵測或不可偵測。需要治療之彼等患者包括已患有該疾病之彼等患者。

【0147】 如本文所用，「抗IL-23 p19抗體」係指結合於人類IL-23之次單元p19但不結合於人類IL-23之次單元p40的抗體或其片段。抗IL-23 p19抗體因此結合於人類IL-23但不結合於人類IL-12。

【0148】 密利基單抗(CAS註冊號1884201-71-1)為靶向人類IL-23之次單元p19的人類化IgG4-κ單株抗體。抗體及其製造方法描述於美國專利第9,023,358號中。

【0149】 密利基單抗或包含其之醫藥組合物可藉由非經腸途徑(例如，皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內或經皮)投與。

【0150】 術語「靜脈內輸注」係指歷經大於大約15分鐘，通常大約30至90分鐘之時段將藥劑引入動物或人類患者之靜脈中。

【0151】 術語「皮下注射」係指藉由自藥物貯槽相對緩慢的持續遞送，將藥劑引入動物或人類患者之皮膚下，較佳皮膚與皮下組織之間的凹穴內。向上捏或牽拉皮膚且遠離皮下組織可產生凹穴。

【0152】 包含用於本發明方法之密利基單抗之醫藥組合物可藉由此

項技術中熟知之方法製備(例如，Remington：The Science and Practice a/Pharmacy，19版(1995)，(A. Gennaro等人，Mack Publishing Co.)且包含如本文所揭示之抗體及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0153】

**實例**

**實例1：臨床研究**

**綜述**

可進行2期研究以判定密利基單抗在患有中度至重度CD之個體中是否安全及有效。此類研究可評估安全性且測定藉由CD活動性量度及關鍵患者報告結果(PRO)量度之改善而定義之臨床活性。

【0154】

**目標**

此類II期研究之主要目標將證明用密利基單抗處理在第12週誘導內視鏡反應方面優於安慰劑。次要目標可包括以下：

- 評估用密利基單抗處理之安全性及耐受性；
- 評估密利基單抗對在52週具有內視鏡反應之個體之比例的影響；
- 評估在第12週內視鏡緩解中密利基單抗之功效優於安慰劑；
- 評估密利基單抗對在52週具有內視鏡緩解之個體之比例的影響，
- 評估在第12週PRO緩解中密利基單抗之影響優於安慰劑；
- 評估密利基單抗對在52週具有PRO緩解之個體之比例的影響；
- 評估在第12週及第52週密利基單抗對健康結果/生活品質量測之影響；及
- 表徵密利基單抗之PK概況。

【0155】臨床實驗結果可使用SES CD評分定義。內視鏡檢查可在中心讀取。內視鏡癒合之速率可在第12週及第52週測定。臨床實驗結果定義如下：

- 內視鏡反應：SES-CD總評分相對於基線降低≥50%
- 內視鏡緩解SES-CD≤4：SES-CD總評分≤4且相對於基線至少減小2分且無>1子評分
- 內視鏡緩解SES-CD 0-2：SES-CD總評分≤2
- PRO之臨床緩解：未加權日平均SF≤3(使用布里斯托糞便量表類別6或7[Lewis及Heaton 1997]定義之液態或極軟糞便，亦即液態或水樣糞便之數目[如自克隆氏症活動指數CDAI得出])，且未加權日平均AP≤1(AP[4分評分：0=無、1=輕度、2=中度、3=重度])且SF與AP兩者都不差於基線。
- PRO之臨床反應：SF及/或AP至少減少30%且不差於基線
- CDAI之臨床緩解：CDAI評分＜150
- CDAI之臨床反應：相比於基線及/或CDAI之臨床緩解的CDAI評分減少了≥100分

【0156】

**方法**

此研究可為多中心、隨機、平行組、安慰劑對照之試驗，其中約191個試驗經隨機化。個體可分級為以下類別，且在任一組中入選之確切數目將視各個體群之入選率而定：

i) 最少大約30%個體未接受過生物性CD療法(包括實驗生物性CD療法)；及

ii) 至少50%個體先前經歷過生物性CD療法(包括經歷實驗生物性CD療法)。

【0157】 該研究包含以下各期：

【0158】

**篩選(大約4週)：**

在基線訪視之前≤28天可針對研究合格性評估個體。除非特定定義，否則僅當個體在篩選期(其為研究處理開始之前≤28天)內滿足所有以下標準時，該等個體可符合該研究之條件：

個體之類型及疾病特徵

i) 在基線之前≥3個月已診斷過有CD

ii) 在基線時患有如絕對SF≥4(如布里斯托糞便量表類別6或7定義為軟狀或水樣糞便)及/或AP≥2所定義之活動性CD，在研究處理之第一劑劑量之前14天內，患有回腸-結腸之個體SES-CD評分≥7(中心讀取)或患有獨立回腸疾病之個體SES-CD評分≥4。

先前IBD療法

A) 個體必須已接受針對CD之先前處理(根據如下「a)」或「b)」或兩者之組合)：

a) 對用胺基水楊酸鹽、6-巰基嘌呤(6-MP)或硫唑嘌呤(AZA)、口服或IV皮質類固醇處理反應不充分或不耐受史或皮質類固醇依賴史(在CD不恢復的情況下，不能成功地逐漸減少皮質類固醇)

或

b) 已接受用≥1生物製劑(諸如TNF拮抗劑、維多珠單抗(vedolizumab)、實驗生物性CD治療劑)之處理，在有或無對此類處理未能起反應或不耐受之記錄史：

- 處理必須根據以下時間線中斷：
  - 在基線之前至少8週之抗TNF療法
  - 在基線之前至少12週之維多珠單抗處理
  - 在基線之前至少8週之實驗生物性CD療法。

B) 可接受治療劑量之以下藥物：

a) 口服5-胺基水楊酸(ASA)化合物：若處方劑量在篩選結腸鏡檢查之前穩定至少3週或在篩選結腸鏡檢查之前停止處理至少3週；

b) 口服皮質類固醇必須處於≤20毫克/天之潑尼松-等效物劑量或≤9毫克/天之布地奈德(budesonide)，且在篩選結腸鏡檢查之前已處於穩定劑量至少3週。若在基線之前停止口服皮質類固醇處理，則其必須在篩選結腸鏡檢查之前至少3週停止；

c) AZA、6-MP或甲胺喋呤(MTX)：若在篩選內視鏡檢查之前處方劑量已穩定至少約4週。停止經AZA、6-MP或MTX之療法的個體必須在篩選內視鏡檢查之前至少約4週停止該藥物以視為入選合格。

c) CD-特異性抗生素：若處方劑量在基線之前約4週穩定或在篩選內視鏡檢查之前至少3週停止處理。

【0159】

**處理組之分配**

可使用交互式網路反應系統(IWRS)藉由電腦產生之隨機序列確定對處理組之分配。為達成組之間的可比性，基於個體之先前療法將個體分級至此等組(如下)；此分級由IWRS控制。

- 最少大約30%個體可未接受過生物性CD療法(包括實驗生物性CD療法)。
- 至少50%個體可先前經歷過生物性CD療法(包括經歷實驗生物性CD療法)。
- 對於第2期，可將在基線處分配至密利基單抗之個體隨機分組為基線處理分配或300 mg SC每4週(Q4W)密利基單抗-除安慰劑組中之所有個體及在第12週SES-CD評分相對於基線無任何改善之密利基單抗處理組中之個體(藉由中央讀取器測定)之外，該等個體接受1000 mg靜脈內(IV)密利基單抗Q4W。較佳地，在雙重虛擬設計中所有個體在第2期期間均接受IV及SC投與密利基單抗或安慰劑。

【0160】

**第1期(第0週至第12週)：**

12週誘導給藥期可經設計以評估在第0週、第4週、第8週靜脈內(IV)投與密利基單抗之功效及安全性。在基線處，可將個體在4個處理組中以2:1:1:2分配隨機分組且基於先前暴露於用於治療CD之生物性療法分級：

| | |
|---|---|
| 密利基單抗劑量組1 | Q4W 1000 mg IV密利基單抗 |
| 密利基單抗劑量組2 | Q4W 600 mg IV密利基單抗 |

| | |
|---|---|
| 密利基單抗劑量組3 | Q4W 200 mg IV密利基單抗 |
| 安慰劑 | Q4W IV投與安慰劑 |

【0161】 第1期可經設計以在患有中度至重度克隆氏症之個體中建立密利基單抗相對於安慰劑之功效(內視鏡變化及關鍵PRO)及安全性。如根據方案所允許，個體可繼續針對CD之背景藥物療法；因此，在此個體群中選擇安慰劑作為比較劑為合理的以有效評估密利基單抗之安全性及功效。

【0162】

**第2期(第12週至第52週)：**

在第2期(第12週至第52週)允許在基線處理方案之情況下繼續評估功效及安全性及探索SC給藥，除安慰劑組中之所有個體及在第12週SES-CD評分相對於基線無任何改善之密利基單抗處理組中之個體之外。

【0163】 第2期個體可自第12週至第48週接受IV與皮下(SC)給藥兩者以維持盲法。Q4W進行給藥。隨機分組係基於內視鏡反應(亦即，達成SES CD評分相對於基線降低50%)分級。

【0164】 在第1期中接受安慰劑之所有個體在第2期中應接受IV密利基單抗1000 mg及SC安慰劑。接受密利基單抗且在第12週達成SES CD評分相對於基線改善(定義為任何數值降低)的患者可隨機分組至繼續經SC安慰劑的第1期IV處理分配或經SC密利基單抗300 mg之IV安慰劑。接受密利基單抗且未達成改善(即其SES CD評分等於或高於基線)的個體應接受IV密利基單抗1000 mg及SC安慰劑。

【0165】

**第3期(第52週至第104週)：**

第3期欲為視為接受臨床效益之個體提供延長療法且提供對臨床效益之安全性及耐久性的長期評估。

【0166】 臨床效益定義為具有內視鏡反應(SES-CD評分相對於基線降低50%)，或SES-CD評分相對於基線降低25%，以及SF或AP評分相對於基線降低40%之所有個體可繼續進行研究處理且繼續至第3期且在第52週開始接受Q4W 300 mg SC密利基單抗開放標記直至第104週。在第52週未接受臨床效益之個體應中斷處理且進入16週跟蹤期。

【0167】 替代地，若根據研究者判斷判定具有臨床效益，則患者可繼續進行至第3期。

【0168】

**跟蹤：**

在第104週，個體停止處理且再對個體進行安全性跟蹤持續16週。

【0169】

**統計分析**

主要臨床實驗結果為第12週內視鏡反應率(定義為SES-CD降低50%)。對於內視鏡反應，假定之密利基單抗及安慰劑率分別為35%及15%。

【0170】 主要臨床實驗結果與其他分類功效變量之處理比較可使用模型中之處理、地理區域及先前生物性CD療法使用(是/否)之邏輯回歸分析(Logistic regression)進行。除非另外規定，否則可對意向治療群體(ITT)進行功效及健康結果分析。

【0171】 進行基本上如上文在此實例1中所描述之II期研究。

【0172】

**結果：患者群體**

**第1期**

在意向治療(ITT)群體中存在191個個體：安慰劑組中之64個個體、200 mg IV組中之31個個體、密利基單抗600 mg IV組中之32個個體，及密利基單抗1000 mg IV組中之64個個體。

【0173】 在接受至少1個劑量之191個個體中，176個個體(92.1%)完成第1期，而15個個體(7.9%)未完成第1期。除密利基單抗600 mg IV組(安慰劑7.8%、200 mg IV 6.5%、600 mg IV 12.5%、1000 mg IV 6.3%)之外，整個處理組之提早中斷平衡。600 mg IV組中所指出之較高中斷率反映在AE之中斷率中。在提早中斷之15個個體中，8個(4.2%)由於AE而提早中斷：安慰劑組中4之個個體(6.3%)、密利基單抗200 mg IV組中之1個個體(3.2%)及密利基單抗600 mg IV組中之3個個體(9.4%)。此附件之章節1.9中進一步論述由AE引起之研究提早中斷。密利基單抗1000 mg IV組中之兩個個體由於個體決策(「個體之停藥」)而提早中斷。

【0174】

**第2期**

在第2期中之繼續處理之176個個體中，28個個體截至中期分析資料庫鎖日期而中斷。在第2期結束時(第52週)中斷之28個個體中，11個由於AE而中斷：密利基單抗1000 mg IV組中之1個個體、密利基單抗300 mg SC組中之1個個體、NI組之密利基單抗1000 mg IV組中之3個個體、及安慰劑/1000 mg密利基單抗IV組中之6個個體。八個個體由於個體決策(「個體之停藥」)而提早中斷。

【0175】 在第2期中之繼續處理之176個個體中，39個個體截至最終分析資料庫鎖日期而中斷。在第2期結束時(第52週)中斷之39個個體中，

12個由於AE而中斷：密利基單抗1000 mg IV組中之1個個體、密利基單抗300 mg SC組中之1個個體、NI組之密利基單抗1000 mg IV組中之3個個體及安慰劑/1000 mg密利基單抗IV組中之7個個體。

【0176】

**結果：人口統計資料及疾病特徵**

**人口統計特徵**

人口統計特徵在總密利基單抗組與安慰劑之間平衡。在191個隨機個體中，98個個體(51.3%)為女性。平均年齡(±標準差)為38.65歲(±12.86歲)。總共159個個體(83.2%)為白種人。

【0177】 平均基線重量為72.71 kg(±15.71 kg)。平均基線身體質量指數(BMI)為25.18 kg/$m^2$(±4.88 kg/$m^2$)。

【0178】

**疾病特徵**

疾病特徵在總密利基單抗處理組與個別給藥組與安慰劑之間平衡。總體而言，62.8%個體先前暴露於生物性療法，且此百分比在各處理組之間平衡。通常在4個處理組中平衡重要基線疾病特徵，諸如疾病持續時間、先前生物製劑使用及疾病活動(CDAI、內視鏡評分及PRO)。在密利基單抗200 mg組中具有切除史之患者的百分比低於其他處理組。

【0179】

**在基線CD之伴隨及先前藥物**

在第1期基線之伴隨及先前CD藥物展示於**表1a**中。

| | **安慰劑 N=64** | **密利基單抗 200 mg N=31** | **密利基單抗 600 mg N=32** | **密利基單抗 1000 mg N=64** |
|---|---|---|---|---|
| **先前生物製劑使用，n (%)[a]** | 43 (67.2) | 19 (61.3) | 19 (59.4) | 39 (60.9) |
| **先前生物製劑無效，n (%)[b]** | 36 (56.3) | 15 (48.4) | 16 (50.0) | 31 (48.4) |
| **先前維多珠單抗使用，n (%)** | 14 (21.9) | 5 (16.1) | 5 (15.6) | 6 (9.4) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **先前抗TNF暴露，n (%)** | | | | |
| 0 | 25 (39.1) | 14 (45.2) | 14 (43.8) | 26 (40.6) |
| 1 | 16 (25.0) | 10 (32.3) | 9 (28.1) | 22 (34.4) |
| 2 | 22 (34.4) | 7 (22.6) | 5 (15.6) | 14 (21.9) |
| 3+ | 1 (1.6) | 0 | 4 (12.5) | 2 (3.1) |
| **口服皮質類固醇使用，n (%)** | 21 (32.8) | 14 (45.2) | 7 (21.9) | 15 (23.4) |
| **免疫抑制劑使用，n (%)** | 19 (29.7) | 12 (38.7) | 10 (31.3) | 21 (32.8) |

[a]儘管允許先前使用誘導劑量之優特克單抗(UST)，但無患者進行先前UST處理。

[b]對藥物反應不充分、反應缺失或不耐受。

**表1a：在第1期基線之伴隨及先前CD藥物**

【0180】 關於在基線接受皮質類固醇或免疫抵製劑之個體的比例，總密利基單抗組或個別給藥組與安慰劑之間不存在有意義的差異。

【0181】 在第2期之伴隨及先前CD藥物展示於**表1b**中。

| | **密利基單抗200 mg** | | **密利基單抗600 mg** | | **密利基單抗1000 mg** | | **PBO** | **所有密利基單抗** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **密利基單抗 200 mg IV N=9** | **密利基單抗 300 mg SC N=10** | **密利基單抗 600 mg IV N=9** | **密利基單抗 300 mg SC N=11** | **密利基單抗 1000 mg IV N=23** | **密利基單抗300 mg SC N=25** | **密利基單抗 1000 mg IV N=59** | **NI之 1000 mg IV N=30** |
| **先前生物製劑使用，n (%)[a]** | 5 (55.6) | 5 (50.0) | 5 (55.6) | 7 (63.6) | 15 (65.2) | 15 (60.0) | 39 (66.1) | 20 (66.7) |
| **先前生物製劑無效，n (%)[b]** | 4 (44.4) | 4 (40.0) | 4 (44.4) | 6 (54.5) | 11 (47.8) | 11 (44.0) | 32 (54.2) | 18 (60.0) |
| **先前維多珠單抗使用，n (%)** | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 2 (22.2) | 2 (18.2) | 2 (8.7) | 3 (12.0) | 12 (20.3) | 3 (10.0) |
| **先前抗TNF暴露，n (%)** | | | | | | | | |
| 0 | 5 (55.6) | 5 (50.) | 5 (55.6) | 4 (36.4) | 9 (39.1) | 10 (40.0) | 24 (40.7) | 11 (36.7) |
| 1 | 2 (22.2) | 3 (30.0) | 2 (22.2) | 3 (27.3) | 3 (39.1) | 9 (36.0) | 15 (25.4) | 11 (36.7) |
| 2 | 2 (22.2) | 2 (20.0) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 5 (21.7) | 4 (16.0) | 19 (32.2) | 8 (26.7) |
| 3+ | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 0 | 2 (8.0) | 1 (1.7) | 0 |
| **口服皮質類固醇使用，n (%)** | 5 (55.6) | 6 (60.0) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 2(8.7) | 3 (12.0) | 15 (32.2) | 12 (40.0) |
| **免疫抑制劑使用，n (%)** | 5 (55.6) | 3 (30.0) | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 6 (26.1) | 9 (36.0) | 18 (30.5) | 13 (43.3) |

a儘管允許先前使用誘導劑量之優特克單抗(UST)，但無患者進行先前UST處理。

b對藥物反應不充分、反應缺失或不耐受

**表1b**：在第2期伴隨及先前CD藥物

【0182】

**結果：功效**

**第1期**

在第12週，主要臨床實驗結果為內視鏡反應(定義為SES-CD降低50%)。資料展示隨著密利基單抗劑量增加功效增加(或改善)：安慰劑組中10.9%，95%信賴區間(CI) (3.3%，18.6%)之個體、密利基單抗200 mg IV中25.8%，95% CI (10.4%，41.2%)之個體、密利基單抗600 mg IV中37.5%，95% CI (20.7%，54.3%)之個體、及密利基單抗1000 mg IV中43.8%，95%CI (31.6%，55.9%)之個體達到內視鏡反應之臨床實驗結果。在具有生物製劑治療經驗之個體的亞群分析中，在第12週具有內視鏡反應之個體的比例(其中600 mg劑量相比於1000 mg劑量)在數值上較大，其中46.2%相對於31.6%反應。

【0183】 在第12週使用基於PRO之定義評定臨床緩解。PRO之臨床緩解(2.5，1)在此研究中定義為SF≤2.5及AP≤1且不差於基線。與安慰劑相比，PRO之臨床緩解(2.5，1)之個體的比例在600 mg及1000 mg劑量下顯著較高，其中600 mg之緩解率(28.1%，95% CI[12.5%，43.7%])在數值上高於1000 mg之緩解率(21.9%，95% CI[11.7%，32.0%])。PRO之臨床緩解(3，1)定義為SF≤3.0及AP≤1且不差於基線，實例2中之界限定義，與600 mg劑量(28.1%，95% CI[12.5%，43.7%])之緩解率相同於1000 mg劑量之緩解率(28.1%，95% CI[17.1%，39.1%])的安慰劑相比，600 mg及1000 mg劑量之具有臨床緩解之個體的比例顯著更高。

【0184】 在第12週之功效量測之概述呈現於**表2**中。

| | **安慰劑 IV Q4W (N = 64)** | **密利基單抗 IV Q4W 200 mg (N = 31)** | **密利基單抗 IV Q4W 600 mg (N = 32)** | **密利基單抗 IV Q4W 1000 mg (N = 64)** |
|---|---|---|---|---|
| **內視鏡反應[a]** | | | | |
| Nx | 59 | 29 | 29 | 60 |
| n (%) | 7 (10.9) | 8 (25.8) | 12 (37.5) | 28 (43.8) |
| 95% CI[b] | (3.3，18.6) | (10.4，41.2) | (20.7，54.3) | (31.6，55.9) |
| 相對於安慰劑之差值 | | 14.9% | 26.6% | 32.8% |
| 95% CI[b] | | (-2.3，32.1) | (8.1，45.0) | (18.5，47.2) |
| 相對於安慰劑之p值[c] | | 0.079* | 0.003* | <0.001* |
| **未經生物製劑治療之個體中之內視鏡反應** | | | | |
| N | 21 | 12 | 13 | 25 |
| n (%) | 2 (9.5) | 5 (41.7) | 6 (46.2) | 10 (40.0) |
| 95% CI[b] | (0.0，22.1) | (13.8，69.6) | (19.1，73.3) | (20.8，59.2) |
| 相對於安慰劑之差值 | | 32.1% | 36.6% | 30.5% |
| 95% CI[b] | | (1.6，62.7) | (6.8，66.5) | (7.5，53.4) |
| 相對於安慰劑之p值[c] | | 0.071* | 0.033* | 0.041* |
| **經生物製劑治療之個體中的內視鏡反應** | | | | |
| N | 43 | 19 | 19 | 39 |
| n (%) | 5 (11.6) | 3 (15.8) | 6 (31.6) | 18 (46.2) |
| 95% CI[b] | (2.0，21.2) | (0.0，32.2) | (10.7，52.5) | (30.5，61.8) |
| 相對於安慰劑之差值 | | 4.2% | 20.0% | 34.5% |
| 95% CI[b] | | (-14.8，23.2) | (-3.0，42.9) | (16.2，52.9) |
| 相對於安慰劑之p值[c] | | 0.692 | 0.077* | <0.001* |
| **內視鏡緩解[d]** | | | | |
| Nx | 59 | 29 | 29 | 60 |
| n (%) | 1 (1.6) | 2 (6.5) | 5 (15.6) | 13 (20.3) |
| 95% CI[b] | (0.0，(4.6) | (0.0，15.1) | (3.0，28.2) | (10.5，30.2) |
| 相對於安慰劑之差值 | | 4.9% | 14.1% | 18.8% |
| 95% CI[b] | | (-4.3，14.1) | (1.1，27.0) | (8.4，29.1) |
| 相對於安慰劑之p值[c] | | 0.241 | 0.032* | 0.009* |
| **PRO之臨床緩解(2.5，1)[e]** | | | | |
| Nx | 58 | 26 | 29 | 56 |
| n (%) | 4 (6.3) | 4 (12.9) | 9 (28.1) | 14 (21.9) |
| 95% CI[b] | (0.3，12.2) | (1.1，24.7) | (12.5，43.7) | (11.7，32.0) |
| 相對於安慰劑之差值 | | 6.7% | 21.9% | 15.6% |
| 95% CI[b] | | (-6.6，19.9) | (5.2，38.5) | (3.9，27.4) |
| 相對於安慰劑之p值[c] | | 0.346 | 0.005* | 0.025* |
| **PRO之臨床緩解(3，1)[f]** | | | | |
| Nx | 58 | 26 | 29 | 56 |
| n (%) | 6 (9.4%) | 5 (16.1) | 9 (28.1) | 18 (28.1) |
| 95% CI[b] | (2.2，16.5) | (3.2，29.1) | (12.5，43.7) | (17.1，39.1) |
| 相對於安慰劑之差值 | | 6.8% | 18.8% | 18.8% |
| 95% CI[b] | | (-8.0，21.5) | (1.6，35.9) | (5.6%，31.9%) |
| 相對於安慰劑之p值[c] | | 0.402 | 0.020* | 0.014* |

縮寫：AP=腹痛；CI=信賴區間；ITT=意向治療群體；IV=靜脈內；Miri=密利基單抗；n=指定類別中之個體數目；NRI=無反應者設算；Nx=無遺漏資料之分析中之個體數目；PBO=安慰劑；PRO=患者報告結果；Q4W=每4週；SES-CD=CD之單純內視鏡評分；SF=排便次數；vs=相對於。

a 內視鏡反應定義為SES-CD相對於基線降低≥50%。

b 使用瓦爾德(Wald)法計算信賴區間。

c 使用地理區域及先前生物製劑經歷作為因數之邏輯回歸分析。

d 內視鏡緩解定義為總評分SES-CD ≥4，伴隨無>1子評分。

e PRO之臨床緩解(2.5，1)：SF≤2.5及AP≥1且不差於基線。

f PRO之臨床緩解(3，1)：SF≤3及AP≤1且不差於基線。

*p<0.10.

**表2：**在第12週之功效量測之概述

【0185】

**第2期**

a) 再隨機分組

接受密利基單抗且在第12週達成SES CD評分相對於基線改善的個體隨機分組至繼續第1期處理分配(密利基單抗1000 mg IV、600 mg IV或200 mg IV Q4W及SC投與之安慰劑或安慰劑IV Q4W及密利基單抗300 mg SC Q4W)。此再隨機分組經設計以解決相比於SC給藥持續IV給藥是否存在益處之問題，以及評估代表廣泛範圍之暴露之各種給藥群組之間的可能功效差異。

【0186】 在資料庫鎖用於中期分析時，再隨機分組中191個入選個

體中之46個已完成第52週或提早中斷(200/200 mg IV-5；600/600 mg IV-6；1000/1000 mg IV-12；及300 mg SC-23)。在第52週之功效量測概述於**表3**中。

【0187】 在此整個再隨機分組中，有50%至66.7%患者中觀測到內視鏡反應。接受300 mg SC之患者中內視鏡反應率為65.2%，其與其他IV給藥組所觀測到之比率相當。與接受300 mg SC之患者中之34.8%相比，內視鏡緩解之比率為16.7%至33.3% (200 mg IV-20.0%，600 mg IV-16.7%，1000 mg IV-33.3%)。300 SC方案與IV方案之間的暴露如所預期增加，且如隨著IV方案愈來愈高所預期。

【0188】 無論以SF截止值2.5或3.0評估，PRO之臨床緩解顯示相同結果。在600 mg IV、1000 mg IV及300 mg SC給藥組中，PRO之臨床緩解的患者百分比相似(25.0%至33.3%)，而在200 mg IV組(80%)中更高。

【0189】 在資料庫鎖用於最終分析時，總共將87個患者經再隨機分組且在52週完成或提早中斷：

i) 200/200 mg IV - n = 9個患者，2個中斷；

ii) 600/600 mg IV - n = 9個患者，1個中斷；

iii) 1000/1000 mg IV - n = 23個患者，5個中斷；及

iv) 300 mg SC - n = 46個患者，5個中斷。

【0190】 在第52週之功效量測概述於**表4**中。對於第12週之內視鏡改善者，IV及SC組在第52週之內視鏡反應率分別為58.5% (24/41)及58.7% (27/46)。在第12週具有內視鏡反應之彼等個體中，在第52週IV-C及SC組中分別有69.6% (16/23)及66.7% (16/24)之個體亦具有內視鏡反應。報導合併隨機分組(IV+SC)之其他次要及探索性臨床實驗結果(**表4**)。

【0191】 此再隨機分組之結果支持SC給藥與IV給藥相當之功效，且隨著在IV給藥情況下見到的暴露增加，功效缺乏任何明顯變化。

【0192】

b) 非隨機分組

【0193】 已接受密利基單抗且未達成其SES CD評分之經改善個體在第2期接受IV密利基單抗1000 mg及SC安慰劑。另外，在第1期接受安慰劑之所有個體在第2期中接受IV密利基單抗1000 mg及SC安慰劑。此等患者分配至最高IV劑量以估計最大暴露對初始缺乏內視鏡改善之患者的任何影響，及估計較短暴露持續時間(9個月)對先前已隨機分組至安慰劑之患者的影響。出於此等原因，此等2組中之患者代表獨立患者群體，與由於沒有內視鏡改善或未治療疾病持續12週而隨機分組至1000 mg IV之患者相比，其具有不同的基本基線特徵。因此，在評估長期暴露於1000 mg IV中，分別分析此等組。

【0194】 在資料庫鎖用於中期分析時，191個入選個體中之46個已完成第52週或提早中斷(1000 mg IV/NI-14，安慰劑/1000 mg IV-32)。

【0195】 在第1期中未改善(NI)之14.3%個體中及在第1期中接受安慰劑之46.9%患者中觀察到內視鏡反應。後一結果與在再隨機給藥組中觀測到的內視鏡反應率相當，而在無內視鏡改善之彼等個體中觀測到的比率較低。內視鏡緩解與內視鏡反應之結果一致，其中內視鏡未改善且隨後接受1000 mg IV之患者的內視鏡緩解率為7.1%，而接受安慰劑隨後1000 mg IV之患者的內視鏡緩解率為15.6%。

【0196】 在第52週PRO之臨床緩解(2.5，1)之結果對於1000 mg IV/NI組為21.4%，且對於在安慰劑/1000 mg組中之患者為34.4%。PRO

之臨床緩解(3.0，1)之結果類似。

【0197】 在資料庫鎖用於最終分析時，直至第12週無改善或接受安慰劑的總共89個患者在第52週接受處理或中斷如下：

i) 未改善1000 mg IV - n = 30個患者，7個中斷

a) 200 mg IV第1期： 10/29 (34.5%)

b) 600 mg IV第1期： 8/29 (27.6%)

c) 1000 mg IV第1期： 12/60 (20.0%)

ii) 安慰劑1000 mg IV - n = 59個患者，19個中斷

【0198】 在第1期中未改善(NI)之20%個體中及在第1期中接受安慰劑之42.4%患者中觀測到內視鏡反應。內視鏡緩解與內視鏡反應之結果一致。內視鏡未改善且隨後接受1000 mg IV之患者的內視鏡緩解率為13.3%，而接受安慰劑隨後接受1000 mg IV之患者的內視鏡緩解率為18.6%。

【0199】 第52週PRO之臨床緩解(2.5，1)之結果對於1000 mg IV/NI組為36.7%，且對於在安慰劑/1000 mg組中之患者為40.7%。PRO之臨床緩解(3.0，1)之結果類似。

【0200】 NI及PBO組之結果與IV及SC合併組相當，除在數值上較低之NI組中之PRO緩解、CDAI緩解及內視鏡臨床實驗結果外。CDAI評分在整個維持期中減小。

| | 密利基單抗200 mg IV/200 mg IV Q4W (N =5)[a] | 密利基單抗600 mg IV/600 mg IV Q4W (N = 6) | 密利基單抗1000 mg IV/1000 mg IV (N = 12) | 密利基單抗IV/300 mg SC Q4W (N = 23) | NI之密利基單抗1000 mg IV Q4W (N = 14) | 安慰劑/1000 mg IV Q4W (N = 32) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **內視鏡反應[b]** | | | | | | |
| Nx | 4 | 5 | 9 | 20 | 9 | 20 |
| n (%) | 3 (60) | 4 (66.7%) | 6 (50.0) | 15 (65.2) | 2 (14.3) | 15 (46.9) |
| 95% CI | (17.14，100) | (28.9，100) | (21.7，78.3) | (45.8，84.7) | (0，32.6) | (29.6，64.2) |
| **內視鏡緩解[c]** | | | | | | |
| Nx | 4 | 5 | 9 | 20 | 9 | 20 |
| n (%) | 1 (20.0) | 1 (16.7) | 4 (33.3) | 8 (34.8) | 1 (7.1) | 5 (15.6) |
| 95% CI | (0，55.1) | (0，46.5) | (6.7，60.0) | (15.3，54.2) | (0，20.6) | (3.0，28.2) |
| **PRO之臨床緩解(2.5，1)[d]** | | | | | | |
| Nx | 4 | 5 | 8 | 17 | 8 | 19 |
| n (%) | 4 (80.0) | 2 (33.3) | 3 (25.0) | 6 (26.1) | 3 (21.4) | 11 (34.4) |
| 95% Ci[b] | (44.9，100) | (0，71.1) | (0.5，49.5) | (8.1，44.0) | (0，42.9) | (17.9，50.8) |
| **PRO之臨床緩解(3，1)[e]** | | | | | | |
| Nx | 4 | 5 | 8 | 17 | 8 | 19 |
| n (%) | 4 (80.0) | 2 (33.3) | 3 (25.0) | 6 (26.1) | 4 (28.6) | 11 (34.4) |
| 95% CI | (44.9，100) | (0，71.1) | (0.5，49.5) | (8.1，44.0) | (4.9，52.2) | (17.9，50.8) |

縮寫：CI=信賴區間；IV=靜脈內；Miri=密利基單抗；N=在維持期期間中斷或具有可供用於第52週訪視之資料的個體之數目；n=指定類別中之個體數目；PRO=患者報告結果；Q4W=每4週；SC=皮下；SES-CD=克隆氏症之單純內視鏡評分。

注意：使用瓦爾德法計算信賴區間。

[a] N包括已完成或中斷研究之所有患者。

[b] 內視鏡反應定義為SES-CD相對於基線降低≥50%。

[c] 內視鏡緩解定義為總評分SES-CD ≥4，伴隨無>1子評分。

[d] 定義為：PRO之臨床緩解(2.5，1)：SF≤2.5及AP≤1且不差於基線。

[e] 3期中之所提議臨床實驗結果定義：PRO之臨床緩解(3，1)：SF≤3及AP ≤1且不差於基線。

**表3**：第52週之功效量測之概述；第2期-中期分析

| | 再隨機分組至維持給藥之誘導改善者 | | | | | | | | 誘導NI | 誘導安慰劑 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 誘導-200 mg IV | | 誘導-600 mg IV | | 誘導-1000 mg IV | | 誘導-全部IV | | 1000 mg IV n=30 | 1000 mg IV n=59 |
| | 200 mg IV n=9 | 300 mg SC n=10 | 600 mg IV n=9 | 300 mg SC n=10 | 1000 mg IV n=23 | 300 mg SC n=25 | 全部 IV n=41 | 300 mg SC n=46 | | |
| SES-CD 反應[a]，n (%) | 4 (44.4) | 5 (50.0) | 7 (77.8) | 8 (72.7) | 13 (56.0) | 14 (56.0) | 24 (58.5) | 27 (58.7) | 6 (20.0) | 25 (42.4) |
| SES-CD 緩解[b]，n (%) | 0 (0.0) | 4 (40.0) | 2 (22.2) | 4 (36.4) | 6 (26.1) | 7 (28.0) | 8 (19.5) | 15 (32.6) | 4 (13.3) | 11 (18.6) |
| 經調節之 SES-CD 緩解[c]，n (%) | 1 (11.1) | 4 (40.0) | 2 (22.2) | 4 (36.4) | 6 (26.1) | 7 (28.0) | 8 (19.5) | 15 (32.6) | 4 (13.3) | 11 (18.6) |
| PRO 緩解[d]，n (%) | 7 (77.8) | 5 (50.0) | 5 (55.6) | 5 (45.5) | 7 (30.4) | 11 (44.0) | 19 (46.3) | 21 (45.7) | 11 (36.7) | 24 (40.7) |
| PRO(3，1) 緩解[e]，n(%) | 7 (77.8) | 6 (60.0) | 5 (55.6) | 5 (45.5) | 8 (34.8) | 11 (44.0) | 20 (48.8) | 22 (47.8) | 12 (40.0) | 24 (40.7) |
| PRO 反應[f]，n(%) | 7 (77.8) | 7 (70.0) | 6 (66.7) | 9 (81.8) | 15 (65.2) | 17 (68.0) | 28 (68.3) | 33 (71.7) | 18 (60.0) | 36 (61.0) |
| CDAI 反應[g]，n(%) | 7 (77.8) | 7 (70.0) | 5 (55.6) | 10 (90.9) | 10 (43.5) | 15 (60.0) | 22 (53.7) | 32 (69.6) | 14 (46.7) | 31 (52.5) |
| CDAI 緩解[h]，n(%) | 7 (77.8) | 6 (60.0) | 4 (44.4) | 9 (81.8) | 5 (21.7) | 11 (44.0) | 16 (39.0) | 26 (56.5) | 7 (23.3) | 24 (40.7) |

[a]SES-CD反應：SES-CD評分相對於基線降低50%；

[b]SES-CD緩解：對於回腸-結腸疾病，SES-CD評分＜4，或對於獨立回腸疾病，SES-CD評分＜2，且無>1子評分；

[c]經調節之SES-CD緩解：對於回腸-結腸疾病，SES-CD評分≤4，或對於獨立回腸疾病，SES-CD評分<2，且無>1子評分；

[d]PRO緩解：SF≤2.5及AP≤1且不差於基線；

[e]PRO(3，1)緩解：SF≤3及AP≤1且不差於基線；

[f]PRO反應：在不差於基線之情況下AP或SF減少30%或更多；

[g]CDAI反應：CDAI評分相對於基線減少100分或更多或CDAI評分＜150；

[h]CDAI緩解：CDAI評分＜150分。NI=未改善者(SES-CD總評分無變化或至少增加1分)。

**表4**：第52週功效量測之概述；第2期-最終分析

【0201】

**結果：安全性**

研究時段引起之不良事件(AE)之綜述對於第1期呈現於**表5a**及對於第2期呈現於**表5b**中。

| | **PBO IV Q4W (N = 64)** | **密利基單抗 IV Q4W 200 mg (N = 31)** | **密利基單抗 IV Q4W 600 mg (N = 32)** | **密利基單抗 IV Q4W 1000 mg (N = 64)** | **總密利基單抗 (n = 127)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **個體之數目[a]** | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** |
| TEAEs | 45 (70.3) | 18 (58.1) | 21 (65.6) | 42 (65.6) | 81 (63.8) |
| SAEs | 7 (10.9) | 0 (0.0) | 3 (9.4) | 2 (3.1) | 5 (3.9) |
| 由AE引起之研究中斷 | 3 (4.7) | 1 (3.2) | 3 (9.4) | 0 (0.0) | 4 (3.1) |

[a]個體可在超過1個類別中計數。亦包括死亡作為SAE及由AE引起之中斷。

**表5a：不良事件安全群體之綜述，第1期(第0週至第12週)**

| | 密利基單抗200mg | | 密利基單抗600mg | | 密利基單抗1000mg | | 安慰劑 | 全部密利基單抗 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 密利基單抗200 mg IV N=9 | 密利基單抗300 mg SC N=10 | 密利基單抗600 mg IV N=9 | 密利基單抗300 mg SC N=11 | 密利基單抗1000 mg IV N=23 | 密利基單抗300 mg SC N=25 | 密利基單抗1000 mg IV N=59 | NI之1000 mg IV N=30 |
| TEAS，n(%) | 7(77.8) | 6(60.0) | 5(55.6) | 9(81.8) | 19 (82.6) | 20 (80.0) | 45 (76.3) | 21 (70.0) |
| SAE,n(%)[a] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(8.0) | 8(13.6) | 3(10.0) |
| 由AE引起之中斷，n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(4.3) | 1(4.3) | 7(11.9) | 3(10.0) |

[a]觀測到SAE為：過敏性反應、克隆氏症、艱難梭菌感染、脫水、過敏、低鉀血症、回腸穿孔、腸阻塞、非心胸疼痛、骨關節炎、腹膜炎、腎盂腎炎

**表5b：不良事件安全群體之綜述，第2期(第13週至第52週)**

【0202】

密利基單抗具有良好耐受性，其中在第1期內4個個體(3.1%)及第2期內12個個體(5.7%)由於不良事件(AE)而中斷。在第1期，安慰劑組中嚴重不良事件(SAE)之發生率高於密利基單抗處理組中之發生率且未觀測到劑量關係。第1期中安慰劑及密利基單抗處理組之TEAE發生率類似，其中未觀測到劑量關係。

【0203】 第1期中觀察到之SAE數目在以下群組中較高：(a)在第1期中投與安慰劑及在第2期中投與1000 mg密利基單抗IV及(b)在第1期中未改善且在第2期中投與1000 mg密利基單抗IV。然而，樣品大小不支持以下結論：投與1000 mg密利基單抗IV導致SAE發生率較高，尤其當用來自在第1期中投與1000 mg密利基單抗IV及在第2期中投與1000 mg密利基單抗IV之改善者群組的SAE資料檢查時。

【0204】

**結果：PK及暴露-反應分析物**

a) PK分析-誘導及維持期期間中密利基單抗血清暴露之概述

**圖1**展示在第1期(誘導期)期間之密利基單抗之平均濃度，其使用藉由群體PK分析估計之個別個體清除率及在誘導期期間接受之各個體之總劑量來計算。如此等圖中所示，密利基單抗之血清暴露隨劑量而增加，其中在整個所評估之劑量中個別個體的暴露存在一些重疊。應注意，相對於同一處理組中之其他個體，一些個別個體具有極低平均濃度。此主要為此等個體自研究中途退出且未接受所有計劃劑量之結果，其導致其在整個12週誘導期內之低平均濃度。

【0205】 **圖2**展示個體在維持期期間密利基單抗之平均濃度，該等個體展示內視鏡功效在誘導期間改善且隨機分組至繼續其在誘導期間服用IV劑量或切換至Q4W 300 mg SC給藥。300 mg SC Q4W方案產生所評估之4個方案之最低平均濃度；然而，200 mg IV Q4W方案產生類似暴露。由300 mg SC Q4W方案產生之最低濃度亦類似於由200 mg IV Q4W方案產生之最低濃度。

【0206】

b) 群體PK分析之概述

在此研究之中期分析之時刻，在PK分析中包括來自誘導期、擴展期及維持期之186個患者中之總共1814個血清密利基單抗濃度樣品。使用群體PK方法分析此等濃度資料。發現對SC維持劑量具有一階吸收之2室模型最佳地描述密利基單抗之PK。所估計之典型群體全身性清除率為0.028 L/h(估計之4.3%標準誤差)，且表觀清除率中之患者可變性之間的隨機差

異為24%(變化係數%)。所估計之SC生物可用性為42%。所估計之中心及週邊分佈量及室間清除率的典型群體值分別為3.2 L、4.2 L及0.067 L/h。總共24個樣品(1.2%)低於密利基單抗分析之定量下限(100 ng/mL)。排除此等樣品與PK模型化之標準設算或條件性估計方法相比，且未注意到對所估計PK參數之影響。

【0207】 群體PK模型用於評估以下共變量之影響：年齡、性別、BMI、體重、種族來源、劑量含量、注射部位、先前生物製劑使用狀態、基線白蛋白、時變白蛋白、基線C反應蛋白(CRP)、基線糞便鈣衛蛋白、基線膽紅素、基線SES-CD評分、基線CDAI評分、基線PRO2評分(PRO2為包含CDAI之SF及AP條項之2項指數[加權])且推導如下：PRO2=(SF之7天平均值)*2+(AP評分之7天平均值)*5，及免疫原性(ADA+/-、TE-ADA+/-、ADA效價、中和ADA+/-)。發現基線SES-CD評分、體重及時變白蛋白對清除率具有統計學上顯著之影響，且發現體重對中心分佈體積具有統計學上顯著之影響。

【0208】 具有較低體重之患者傾向於具有較低清除率(**圖3**)及較低中心分佈體積(**圖4**)。與此研究中觀測到之71 kg之中值體重相比且使用模型估計之關係，通常預期體重40 kg之個體之清除率低22%且分佈量低28%。此等影響之量值相對於間隙及分佈量之整體隨機變化較小。在模型中包括體重使清除率之隨機可變性降低14%且分佈量之隨機可變性降低34%。此等結果指示體重對密利基單抗之PK不具有臨床上相關之影響。

【0209】 具有較低基線SES-CD評分之患者傾向於具有較低清除率且具有較高白蛋白濃度之患者傾向於具有較低清除率。基線SES-CD評分亦傾向於隨著基線白蛋白濃度降低而增加。研究中之中值基線SES-CD評

分為11。在具有小於11之基線SES-CD評分之研究中之患者具有比具有大於或等於11之基線SES-CD評分之患者低23%的中值模型估計之清除率(0.023相對於0.030 L/h)。此等模型估計之清除率值解釋在彼等患者中觀測之基線SES-CD評分及基線白蛋白濃度兩者之影響。在模型中包括基線SES-CD評分及白蛋白分別降低清除率中之隨機可變性達25%及17%。基於基線SES-CD評分及白蛋白對清除率之影響之量值及模型中隨機可變性之降低之量值，此等共變量對密利基單抗之清除不具有臨床上相關之影響。

【0210】

c) 在第52週之密利基單抗暴露與功效評分之間所觀測之關係

評定第12週至第52週之SES CD、PRO2及CDAI的絕對變化與維持期期間PK模型估計之$C_{avg}$之間的關係(資料未示)。類似於誘導期，所觀測之關係展示處理組中個別個體之評分變化有較大重疊。在維持處理組中不存在可辨別之暴露-反應趨勢。

【0211】 鑒於在第52週缺乏所觀測到之暴露-反應之傾向，對第52週資料不進行基於模型之暴露-反應評估。

【0212】

d) 第12週臨床功效臨床實驗結果之基於模型之暴露-反應分析的概述

使用邏輯回歸模型評估個別患者中之密利基單抗暴露與在第12週達成內視鏡反應、內視鏡緩解或PRO緩解之機率之間的關係。模型亦用於評估在第12週SES-CD評分之變化與密利基單抗暴露之間的關係。假定密利基單抗暴露與此等臨床實驗結果之間的最大作用($E_{max}$)關係，但亦測試線性模型。在模型中評估之暴露量度為在第12週觀測之濃度、在第12週PK

模型估計之濃度及PK模型估計之$C_{avg}$。亦在此等模型中評估以下共變量：基線白蛋白、基線CRP、基線糞便鈣蛋白、先前生物製劑治療狀態、疾病持續時間、基線SES-CD、基線CDAI、基線SF子評分、基線AP子評分及體重。

【0213】 在內視鏡反應模型中，所有評估之暴露量度在其擬合所觀測資料之能力方面類似，其中PK模型估計第12週濃度，提供具有最低不確定性之半最大作用濃度($EC_{50}$)的估計結果。內視鏡反應模型能夠偵測相對於安慰劑之顯著處理作用($p<0.001$)及顯著暴露-反應($p=0.003$)。發現所評估共變量中無一者在內視鏡反應模型中具有顯著影響。視覺預測檢查用於驗證模型(**圖5**)且其展示在整個處理組中所觀測之與模型預測之內視鏡反應率之間的良好一致性。

【0214】 在內視鏡緩解模型中，PK模型估計第12週濃度提供具有最低不確定性之$EC_{50}$之估計。內視鏡緩解模型能夠偵測相對於安慰劑之顯著處理作用($p<0.001$)及暴露-反應之強烈趨勢($p=0.03$)。發現所評估共變量中無一者在內視鏡緩解模型中具有顯著影響。視覺預測檢查用於驗證模型(**圖6**)且其展示在整個處理組中所觀測之與模型預測之內視鏡緩解率之間的良好一致性。

【0215】 SES-CD評分在第12週之變化之模型擬合未偵測到密利基單抗暴露與SES-CD評分變化之間的顯著關係。在第12週PRO緩解之模型擬合亦未偵測到密利基單抗暴露與PRO緩解之間的顯著關係。由於對於此等臨床實驗結果未偵測到顯著的暴露-反應關係，故並未展示模型擬合及模擬概況。

【0216】 **圖7**展示針對III期所關注之密利基單抗劑量及暴露的內視

鏡反應及內視鏡緩解率之模擬結果。

【0217】

e) PK及暴露-反應分析之概述

在此研究中密利基單抗之PK劑量成比例，與早期研究一致且對於單株抗體為典型的。儘管血清白蛋白、基線SES-CD評分及體重為影響密利基單抗PK之統計學上顯著因素，但此等因素相對於隨機PK可變性之影響量值及個別患者中之功效並非強烈依賴於實例2之研究中所關注範圍內之暴露的觀測結果表明此等患者因素在實例2之研究中對PK或功效將不具有臨床上相關之影響。

【0218】 在此研究及基於模型之第12週內視鏡反應之分析中所觀測之個別患者之密利基單抗暴露與第12週SES-CD、PRO及CDAI評分之間的關係的檢查表明在600與1000 mg劑量之間達成接近最大功效。密利基單抗暴露與PRO緩解之間關係的基於模型之分析表明，達成PRO緩解之個體的機率並非強烈依賴於在此研究中所評估之暴露範圍內的密利基單抗暴露。在維持期中，所評估之劑量方案產生廣泛範圍之密利基單抗暴露。在整個維持處理組中，在密利基單抗暴露與第52週功效之間無可辨別之關係。

【0219】

**實例2：臨床研究**

**綜述**

可在患有中度至重度CD之患者中進行密利基單抗之III期、多中心、隨機分組、雙盲、雙虛擬、平行組、活性對照及安慰劑對照、持續處理(treat-through)之設計研究。更具體言之，可在患有中度至重度CD之參與者中研究在第一期中之三個干預組及在第二期中之四個干預組：

- 每4週靜脈內投與3劑劑量之900 mg密利基單抗，隨後每4週皮下投與300 mg；
- 靜脈內投與一劑劑量之約6 mg/kg優特克單抗，隨後每8週皮下投與90 mg；
- 安慰劑
  - 當第1期結束(第12週)時，反應者繼續接受安慰劑；及
  - 第12週之無反應者(NR)接受如上文所述之密利基單抗。

【0220】 合併處理期之總持續時間為至多52週。對於各參與者，包括篩選及處理後跟蹤期之研究參與的最大總持續時間為72週。

【0221】 任一活性組中之參與者接受安慰劑以使用雙虛擬設計匹配另一活性組。安慰劑組中之參與者接受雙虛擬安慰劑投與。

【0222】

**目標**

主要目標為評估在處理中度至重度CD中，用密利基單抗處理是否優於安慰劑，如藉由在第52週內視鏡反應及在第52週PRO之臨床緩解所估計。次要目標包括以下：

- 評估在第12週內視鏡反應中與安慰劑相比用密利基單抗處理之功效；
- 評估在第12週PRO之臨床緩解中與安慰劑相比用密利基單抗處理之功效；
- 評估在52週內視鏡緩解中與安慰劑相比用密利基單抗處理之功效；
- 評估在第52週PRO之游離皮質類固醇臨床緩解中或內視鏡緩解中

與安慰劑相比用密利基單抗處理之功效；

- 評估在第52週期間PRO之臨床緩解之穩定性中與安慰劑相比用密利基單抗處理之功效；
- 評估在第52週內視鏡反應之耐久性中與安慰劑相比用密利基單抗處理之功效；
- 評估在第12週內視鏡緩解中與安慰劑相比用密利基單抗處理之功效；
- 評估在第52週達成內視鏡反應中密利基單抗是否優於優特克單抗；
- 評估在第52週達成內視鏡緩解中密利基單抗是否優於優特克單抗；及
- 評估在52週CDAI之臨床緩解中密利基單抗是否非次於優特克單抗。

【0223】 臨床實驗結果可使用SES-CD評分定義。內視鏡檢查可在中心讀取。內視鏡癒合之速率可在第12週及第52週測定。臨床實驗結果定義如下：

- 內視鏡反應：SES CD評分相對於基線減少50%。
- 內視鏡緩解：對於回腸結腸疾病，SES-CD評分<4，或對於獨立回腸疾病，SES-CD評分<2，且無>1子評分。
- PRO之臨床緩解：具有日平均AP評分≤1(且不差於基線)及日平均SF≤3.0(使用布里斯托糞便量表類別6或7定義之液態或極軟糞便，亦即液態或水樣糞便之絕對數目)(且不差於基線)。

【0224】

**方法**

可進行III期、多中心、隨機、雙盲、雙虛擬、平行組、安慰劑及活性對照、持續處理研究以評估與安慰劑及優特克單抗相比密利基單抗之安全性及功效。研究群體應包括患有中等至嚴重活動性CD之參與者，其對CD之傳統或生物性療法反應不充分、反應缺失或不耐受。

【0225】 研究可為在第1期中具有三個組及在第2期中具有四個組之平行雙盲處理研究。

【0226】 參與者可以6:3:2比率隨機分組以分別接受：

- 每4週靜脈內投與3劑劑量之900 mg密利基單抗，隨後每4週皮下投與300 mg；
- 靜脈內投與一劑劑量之約6 mg/kg優特克單抗，隨後每8週皮下投與90 mg；
- 安慰劑

- 當第1期結束(第12週)時，反應者繼續接受安慰劑；及
- 第12週對於安慰劑無反應者(NR)將接受如上文所述之密利基單抗。

【0227】 為維持盲法，參與者以雙虛擬方式接受安慰劑。

各參與者之研究參與之最大總持續時間為72週，在以下研究期中：

i) 篩選：至多4週；

ii) 第1干預期：12週；

iii) 第2干預期：40週；及

iv) 處理後跟蹤：12至16週

【0228】

**i) 篩選(大約4週)**

除非下文另外規定，否則僅當患有CD之參與者在篩選期間滿足所有

以下標準時才符合入選條件：

a) 患者特徵

- 為在初始篩選時≥18及≤80歲之男性或女性患者

b) 疾病特徵

- 在臨床、內視鏡及組織學標準確認入選之前至少3個月已診斷過有CD或瘺管性CD。

注意：在隨機分組之前，支持CD診斷之組織病理學報告必須可用於源文件中，以便滿足此納入標準。若在隨機化之前支持CD診斷之組織病理學報告在源文件中不可用，則研究者可在篩選內視鏡檢查中出於此目的獲得其他活檢體(送至局部病理組織學實驗室)。

- 在基線(第2次訪視)時具有如未加權日平均SF≥4(如布里斯托糞便量表類別6或7定義為軟狀或水樣糞便)及/或未加權日平均AP≥2所定義之中等至嚴重活動性CD。
- 在研究處理之第一劑劑量之前14天內患有回腸-結腸之患者的中心讀取SES-CD評分≥7或患有獨立回腸疾病之患者的中心讀取SES-CD評分≥4。
- 具有結腸直腸癌家族病史、增加之結腸直腸癌風險之個人病史、年齡>50歲或其他已知風險因素之參與者必須根據本地指南於結腸直腸癌監測上更新。若不存在，則可在篩選期間根據本地指南執行陰性結腸直腸癌監測之資料記錄。

c) 先前藥物無效標準

- 參與者必須對納入標準[A]或[B]中所描述之藥物中之至少一者反應不充分、反應缺失或不耐受。對於此等標準中指定之相關

藥物，需要劑量、頻率、投與途徑及認定無效不符合之持續時間的資料記錄。

[A] 傳統藥物無效的患者：對以下藥物中之至少一者反應不充分、反應缺失或不耐受的患者：

- 皮質類固醇
  - 皮質類固醇難治性疾病，其定義為活動性CD之病徵及症狀，儘管口服潑尼松(或等效物)在至少30毫克/天之劑量下持續最少4週。
  - 皮質類固醇-相關性疾病，其定義為：
    a. 不能在起始皮質類固醇之3個月內將皮質類固醇減少至低於10毫克/天之潑尼松等效物或低於3mg/天之布地奈德，而無活動性CD之病徵及/或症狀的消退；或
    b. 在完成皮質類固醇過程3個月內復發。
  - 皮質類固醇不耐受史(其包括具有足夠嚴重副作用之跡象以致妨礙用皮質類固醇繼續處理，包括但不限於庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)、骨質減少/骨質疏鬆、高血糖症或神經精神副作用，包括失眠，與皮質類固醇處理相關)。
- 免疫調節劑：
  - 儘管用以下中之一者處理至少3個月，但持續活動性疾病之病徵及/或症狀：
    - 口服AZA(≥1.5 mg/kg/天)或6-MP(≥0.75 mg/kg/天)或甲胺喋呤25 mg(肌內[IM]或每週SC)；或
    - 如藉由硫鳥嘌呤代謝物測試所判斷之治療範圍內之口服

AZA或6-MP；或

- 如藉由硫鳥嘌呤代謝物測試所判斷之治療範圍內之硫代嘌呤及別嘌呤醇(allopurinol)之組合。

- 對至少一種免疫調節劑不耐受(包括但不限於噁心/嘔吐、腹痛、胰臟炎、肝功能測試)及對批准用於治療CD之生物藥物(抗TNF抗體或抗整合素抗體)既不無效也不顯示出不耐受的歷史。儘管具有臨床效益但中斷仍不能視為對CD傳統療法無效或不耐受。

[B] 生物製劑無效之患者：對經批准用於CD之生物性療法(諸如抗TNF抗體或抗整合素抗體)反應不充分、反應缺失或不耐受的參與者。研究者必須能夠記錄誘導及/或維持劑量使用之充分歷史。參與者應滿足以下標準中之1者：

- 反應不充分：持續活動性疾病之病徵及症狀，儘管使用時在產品標籤中指示之經批准誘導劑量下誘導處理，或
- 反應缺失：在先前臨床效益之後在用經批准維持給藥處理期間，活動性疾病之病徵及症狀之復發。或
- 不耐受：對英利昔單抗、阿達木單抗、聚乙二醇化賽妥珠單抗、維多珠單抗、那他珠單抗或其他經批准之生物製劑之不耐受史(包括但不限於輸液相關之事件、脫髓鞘作用、充血性心臟衰竭或引起藥物之劑量減少或中斷之任何其他藥物相關AE)。儘管具有臨床效益但中斷仍不能視為對CD生物性療法無效或不耐受。

【0229】 不滿足納入標準[B]之先前暴露於經批准生物性療法之參

與者必須仍滿足納入標準[A]以便符合參與該研究之條件。

【0230】 先前暴露於用於處理CD之研究療法之參與者必須仍符合納入標準[A]或[B]。

【0231】 出於此研究之目的，滿足納入標準[A]及[B]兩者之參與者視為「經生物製劑治療無效的」。

【0232】

**ii) 第1期(第0週至第12週)**

滿足入選之所有標準之參與者可隨機分組至雙盲處理。為達成組之間的可比性，可基於此等因素將參與者分級至處理組：a)生物製劑無效狀態(是/否)；b)基線皮質類固醇使用(是/否)；c)基線SES-CD總評分(<12，≥12)；d)區域(北美/歐洲/其他)；及e)基線SF≥7及/或基線AP≥2.5(是/否)。此分級藉由交互式網路反應系統(IWRS)控制。在第1期中存在三個干預組：

| | |
|---|---|
| 密利基單抗劑量組1 | 900 mg IV密利基單抗Q4W |
| 優特克單抗劑量組2 | 約6 mg/kg IV之一劑劑量，隨後90 mg SC Q8W |
| 安慰劑 | 投與安慰劑IV Q4W |

【0233】

**ii) 第2期(第12週至第52週)**

在第2期中可存在四個干預組：

| | |
|---|---|
| 密利基單抗劑量組1 | 300 mg SC密利基單抗Q4W |
| 優特克單抗劑量組2 | 90 mg SC優特克單抗Q8W |
| 在第12週安慰劑無反應者 | 900 mg IV密利基單抗Q4W隨後300 mg SC密利基單抗Q4W |
| 在第12週安慰劑反應者 | 投與安慰劑SC Q4W(第12週之後無搶救療法) |

【0234】

**iii) 跟蹤**

若完成此研究之參與者為符合條件的，則可給予入選擴展研究中之選擇。不滿足擴展研究之入選標準或不選擇參與擴展研究之參與者返回兩個處理後跟蹤訪視。第一個此類跟蹤訪視可為在最後一劑劑量之後4週。第二個此類跟蹤訪視可在最後一個劑量之後12至16週。

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療克隆氏症(Crohn's Disease；CD)之方法，其包含向患者投與密利基單抗(mirikizumab)，該方法包含：

a) 向該患者投與至少一劑誘導劑量之密利基單抗，其中該誘導劑量包含約200 mg至約1200 mg之密利基單抗；及

b) 在投與最後一劑誘導劑量之後，向該患者投與至少一劑維持劑量之密利基單抗，其中該維持劑量包含約100 mg至約600 mg之密利基單抗。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該CD為中度至重度CD。

【請求項3】

如請求項1或2之治療CD之方法，其中該患者經傳統治療係無效的。

【請求項4】

如請求項1或2之治療CD之方法，其中該患者係具有生物製劑治療經驗。

【請求項5】

如請求項1或2之治療CD之方法，其中該患者經生物製劑治療係無效的。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之治療CD之方法，其中該至少一劑誘導劑量包含約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之密利

基單抗。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之治療CD之方法，其中該至少一劑誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之治療CD之方法，其中向該患者投與一劑、兩劑、三劑或四劑誘導劑量。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之治療CD之方法，其中係以約4週間隔向該患者投與三劑誘導劑量。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之治療CD之方法，其中該至少一劑誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之治療CD之方法，其中若該患者在投與最後一劑誘導劑量之後約4至約12週未達成內視鏡反應，則向該患者投與至少一劑延長誘導劑量之密利基單抗，其中若該患者在投與最後一劑延長誘導劑量之後約4至約12週已達成內視鏡反應，則向該患者投與該至少一劑維持劑量之密利基單抗，且其中內視鏡反應定義為SES-CD評分相對於基線降低50%。

【請求項12】

如請求項11之治療CD之方法，其中若該患者在投與最後一劑誘導劑量之後約4週未達成內視鏡反應，則向該患者投與該至少一劑延長誘導劑

量。

【請求項13】

如請求項11或12之治療CD之方法，其中係以約4週間隔投與多劑延長誘導劑量。

【請求項14】

如請求項11至13中任一項之治療CD之方法，其中係以約4週間隔投與三劑延長誘導劑量。

【請求項15】

如請求項11至14中任一項之治療CD之方法，其中該或該等延長誘導劑量包含約200 mg、約600 mg、約900 mg或約1000 mg之密利基單抗。

【請求項16】

如請求項11至15中任一項之治療CD之方法，其中該或該等延長誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【請求項17】

如請求項11至16中任一項之治療CD之方法，其中該或該等一劑、兩劑或三劑延長誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之治療CD之方法，其中該至少一劑維持劑量包含約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg之密利基單抗。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之治療CD之方法，其中該至少一劑維持劑量包含約200 mg或約300 mg之密利基單抗。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之治療CD之方法，其中在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與該至少一劑維持劑量。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之治療CD之方法，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與該至少一劑維持劑量。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之治療CD之方法，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與該至少一劑維持劑量。

【請求項23】

如請求項1至21中任一項之治療CD之方法，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與該至少一劑維持劑量。

【請求項24】

如請求項1至20中任一項之治療CD之方法，其中向患者投與多劑維持劑量且其中在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與第一劑維持劑量。

【請求項25】

如請求項24之治療CD之方法，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與第一劑維持劑量。

【請求項26】

如請求項24或25之治療CD之方法，其中在投與最後一劑誘導劑量之

後約4週投與第一劑維持劑量。

【請求項27】

如請求項24或25之治療CD之方法，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與第一劑維持劑量。

【請求項28】

如請求項24至27中任一項之治療CD之方法，其中在投與第一劑維持劑量之後以約4週、約8週或約12週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【請求項29】

如請求項24至28中任一項之治療CD之方法，其中在投與第一劑維持劑量之後以約4週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【請求項30】

如請求項24至28中任一項之治療CD之方法，其中在投與第一劑維持劑量之後以約8週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【請求項31】

如請求項1至28中任一項之治療CD之方法，其中該或該等維持劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項32】

如請求項1至5中任一項之治療CD之方法，該方法包含：

a) 藉由靜脈內注射向該患者投與三劑誘導劑量之密利基單抗，其中各誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗；及

b) 以約4週或約8週間隔藉由皮下注射向該患者投與維持劑量之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約4週或約8週投與第一劑維持劑量，且其中各維持劑量包含約200 mg或約300 mg之密利基單抗，

其中該CD為中度至重度CD。

【請求項33】

如請求項32之治療CD之方法，其中以約4週間隔投與三劑誘導劑量之密利基單抗，且在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

【請求項34】

一種供用於CD治療之密利基單抗，該治療包含：

a) 向該患者投與至少一劑誘導劑量之密利基單抗，其中該誘導劑量包含約200 mg至約1200 mg之密利基單抗；及

b) 在投與最後一劑誘導劑量之後，向該患者投與至少一劑維持劑量之密利基單抗，其中該維持劑量包含約100 mg至約600 mg之密利基單抗。

【請求項35】

如請求項34之供用於CD治療之密利基單抗，其中該CD為中度至重度CD。

【請求項36】

如請求項34或35之供用於CD治療之密利基單抗，其中該患者經傳統治療係無效的。

【請求項37】

如請求項34或35之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該患者具有生物製劑治療經驗。

【請求項38】

如請求項34或35之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該患者經生

物製劑治療係無效的。

【請求項39】

如請求項34至38中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該至少一劑誘導劑量包含約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之密利基單抗。

【請求項40】

如請求項34至39中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該至少一劑誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【請求項41】

如請求項34至40中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中向該患者投與一劑、兩劑、三劑或四劑誘導劑量。

【請求項42】

如請求項34至41中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中以約4週間隔向該患者投與三劑誘導劑量。

【請求項43】

如請求項34至42中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該至少一劑誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【請求項44】

如請求項34至43中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中若該患者在投與最後一劑誘導劑量之後約4至約12週未達成內視鏡反應，則向該患者投與至少一劑延長誘導劑量之密利基單抗，其中若該患者在投與最後一劑延長誘導劑量之後約4至約12週已達成內視鏡反應，則向該患者

投與該至少一劑維持劑量之密利基單抗，且其中內視鏡反應定義為SES-CD評分相對於基線降低50%。

【請求項45】

如請求項44之供用於CD治療中之密利基單抗，其中若該患者在投與最後一劑誘導劑量之後約4週未達成內視鏡反應，則向該患者投與該至少一劑延長誘導劑量。

【請求項46】

如請求項44或45之供用於CD治療中之密利基單抗，其中以約4週間隔投與多劑延長誘導劑量。

【請求項47】

如請求項44至46中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中以約4週間隔投與三劑延長誘導劑量。

【請求項48】

如請求項44至47中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該或該等延長誘導劑量包含約200 mg、約600 mg、約900 mg或約1000 mg之密利基單抗。

【請求項49】

如請求項44至48中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該或該等延長誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗。

【請求項50】

如請求項44至49中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該或該等一劑、兩劑或三劑延長誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【請求項51】

如請求項34至50中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該至少一劑維持劑量包含約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg之密利基單抗。

【請求項52】

如請求項34至51中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該至少一劑維持劑量包含約200 mg或約300 mg之密利基單抗。

【請求項53】

如請求項34至52中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與該至少一劑維持劑量。

【請求項54】

如請求項34至53中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與該至少一劑維持劑量。

【請求項55】

如請求項34至54中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與該至少一劑維持劑量。

【請求項56】

如請求項34至54中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與該至少一劑維持劑量。

【請求項57】

如請求項34至52中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中向患者投與多劑維持劑量且其中在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與第一劑維持劑量。

【請求項58】

如請求項57之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與第一劑維持劑量。

【請求項59】

如請求項57或58之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

【請求項60】

如請求項57或58之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與第一劑維持劑量。

【請求項61】

如請求項57至60中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與第一劑維持劑量之後以約4週、約8週或約12週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【請求項62】

如請求項57至61中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與第一劑維持劑量之後以約4週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【請求項63】

如請求項57至61中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中在投與第一劑維持劑量之後以約8週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【請求項64】

如請求項34至63中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，其中該或該等維持劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項65】

如請求項34至38中任一項之供用於CD治療中之密利基單抗，該治療包含：

a) 藉由靜脈內注射向該患者投與三劑誘導劑量之密利基單抗，其中各誘導劑量包含約900 mg之密利基單抗；及

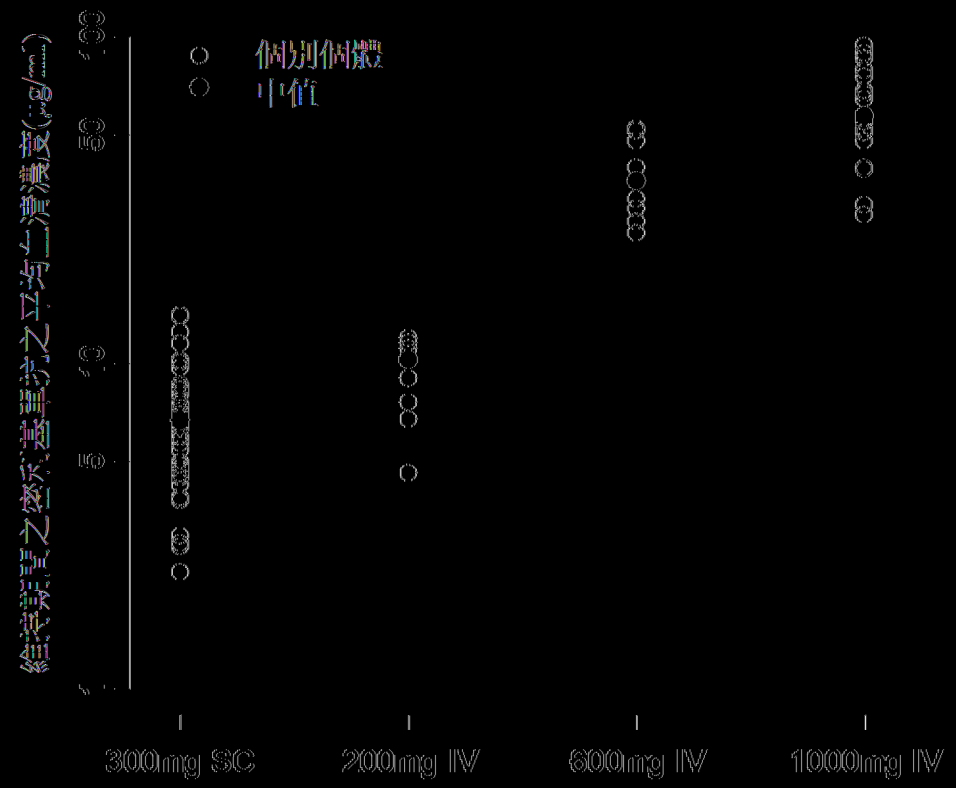
b) 以約4週或約8週間隔藉由皮下注射向該患者投與維持劑量之密利基單抗，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約4週或約8週投與第一劑維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg或300 mg之密利基單抗，

其中該CD為中度至重度CD。

【請求項66】

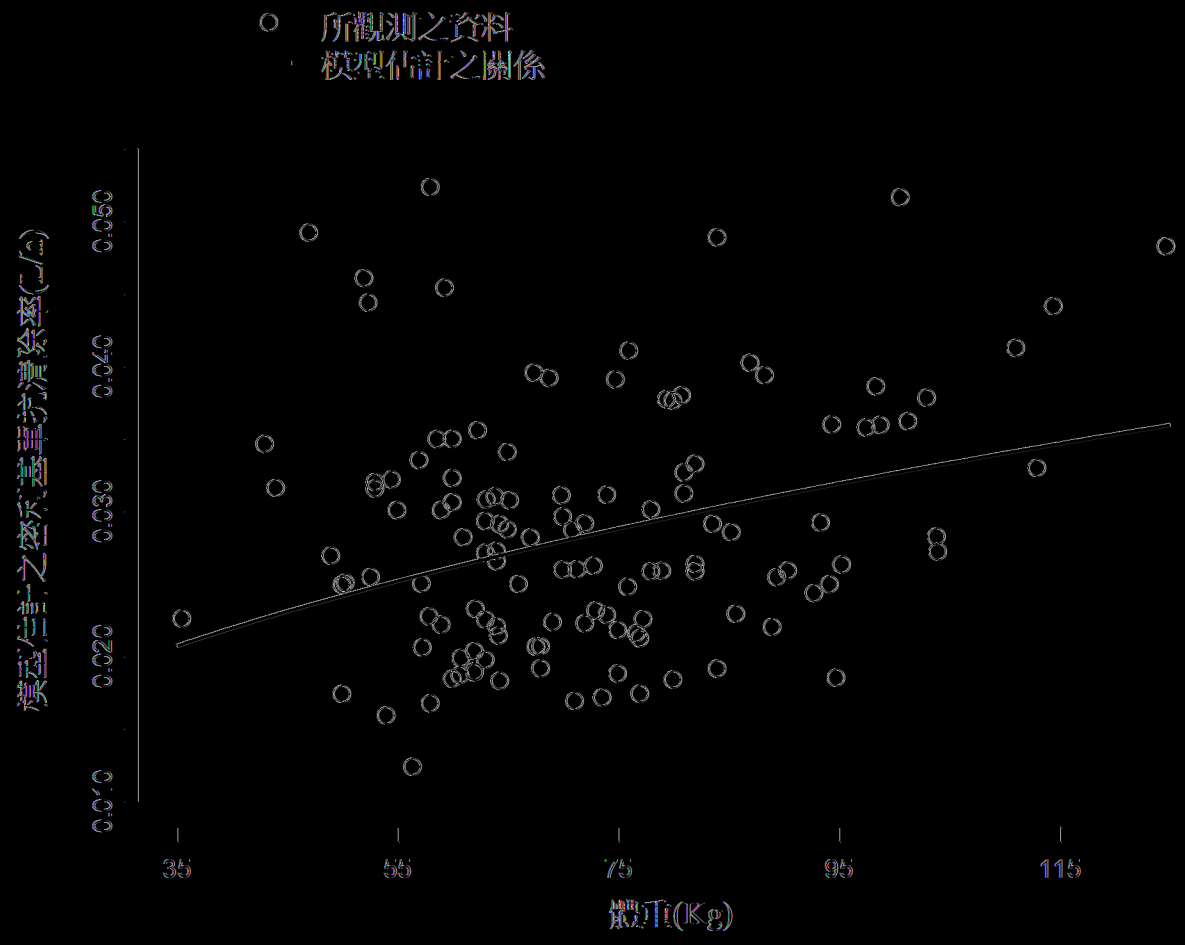
如請求項65之供用於CD治療中之密利基單抗，其中以約4週間隔投與三劑誘導劑量之密利基單抗，且在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

圖1

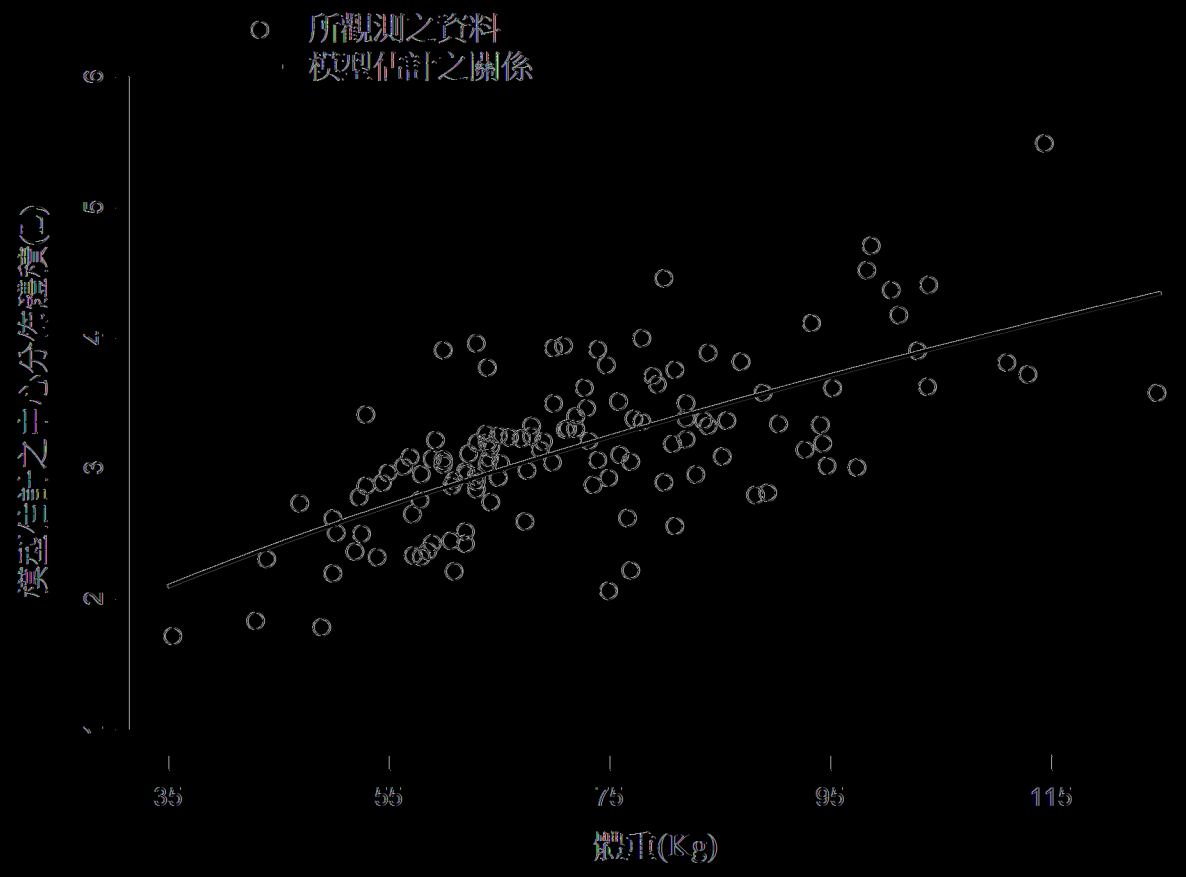



縮寫：IV=靜脈內；PK=藥物動力學；SC=皮下。

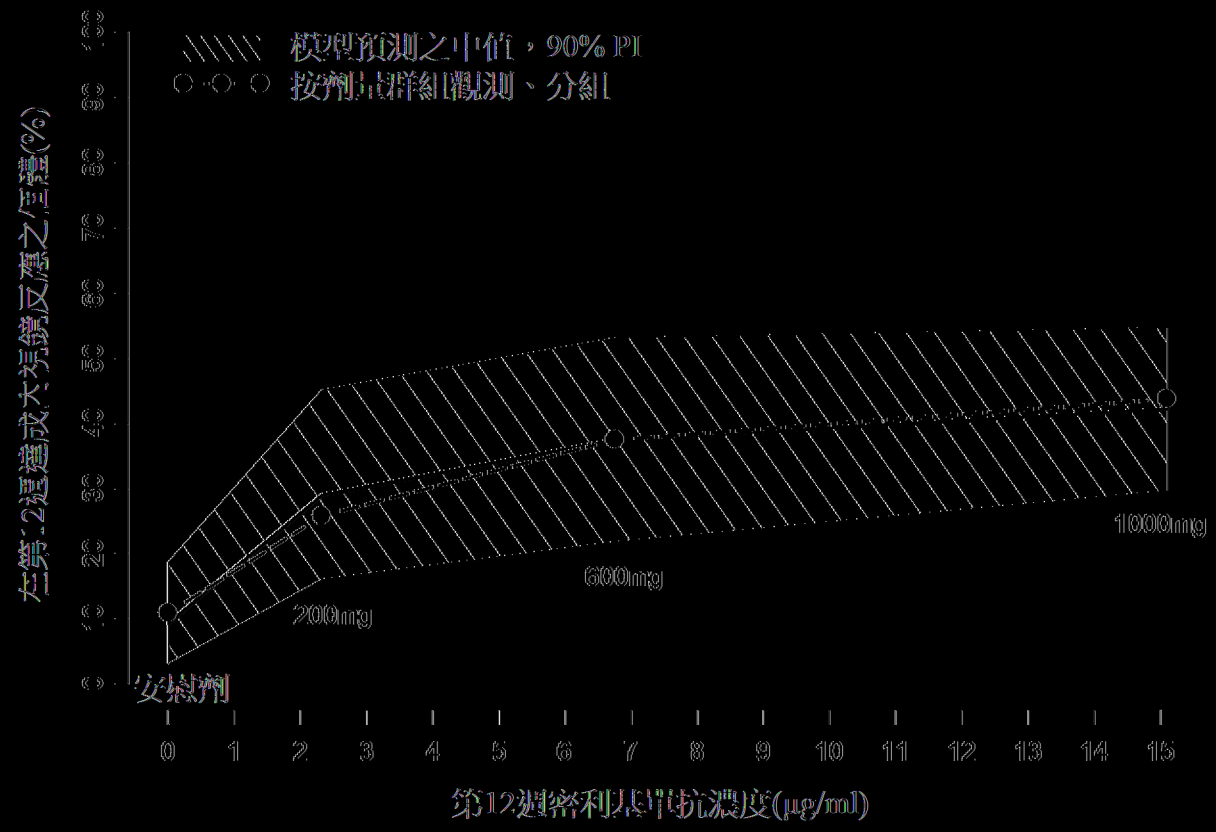
[圖2]


所觀測之資料
模型估計之關係
模型估計之密度基準抗濟除率(L/Ω)
0.010
0.020
0.030
0.040
0.050
35
55
75
95
115
體重(Kg)

|(圖3)|

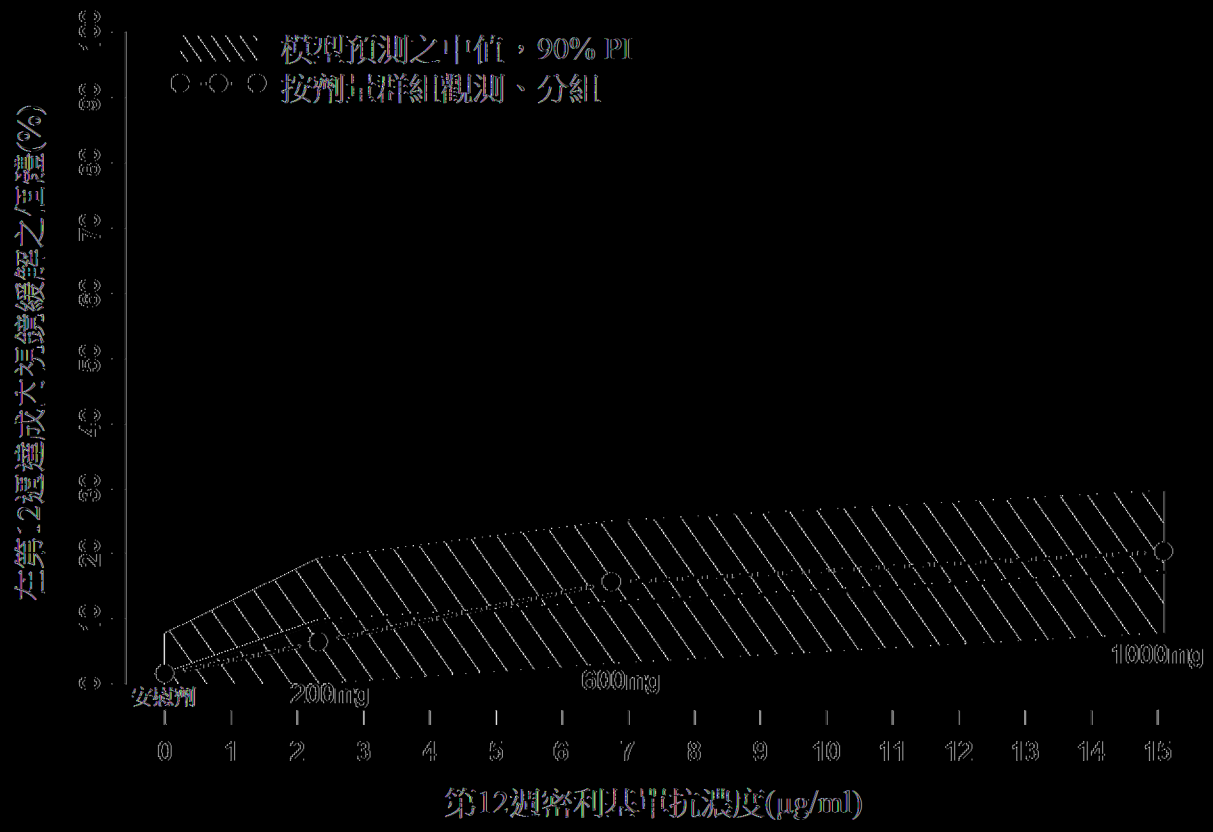



|(圖4)|


模型預測之中值，90% PI
按劑量群組觀測、分組
左第12週達成大規鏡反應之厘疊(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
安慰劑
200mg
600mg
1000mg
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
第12週密利基單抗濃度(μg/ml)

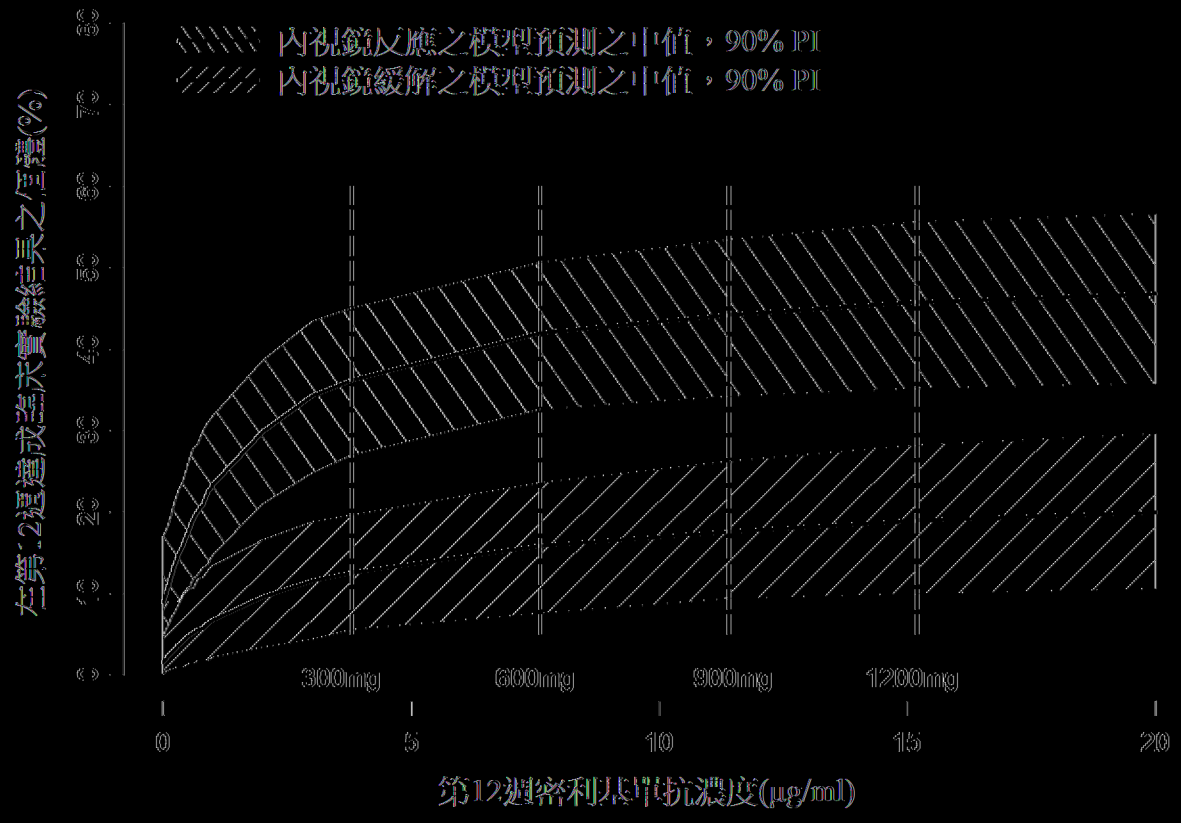
縮寫：PI 預測區間

|(圖5)|


模型預測之中值，90% PI
按劑量群組觀測、分組
左第12週達成大視鏡緩解之厘蘆(%)
安慰劑
200mg
600mg
1000mg
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
第12週密利基單抗濃度(μg/ml)

縮寫：PI 預測區間

|(圖6)|


內視鏡反應之模型預測之中值，90% PI
內視鏡緩解之模型預測之中值，90% PI
在第12週達成臨床實驗結果之個體(%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
300mg
600mg
900mg
1200mg
0
5
10
15
20
第12週密利基單抗濃度(μg/ml)

縮寫：PI 預測區間

(圖7)

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種密利基單抗(mirikizumab)之用途，其係用以製備用於治療克隆氏症(Crohn's Disease；CD)之藥物，該治療包含：

a) 向患者投與至少一劑誘導劑量之密利基單抗，其中該誘導劑量包含約200 mg至約1200 mg之密利基單抗；及

b) 在投與最後一劑誘導劑量之後，向該患者投與至少一劑維持劑量之密利基單抗，其中該維持劑量包含約100 mg至約600 mg之密利基單抗。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該CD為中度至重度CD。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該患者經傳統治療係無效的。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該患者係具有生物製劑治療經驗。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該患者經生物製劑治療係無效的。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該至少一劑誘導劑量包含約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之密利基單抗。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之用途，其中向該患者投與一劑、兩劑、三

劑或四劑誘導劑量。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之用途，其中係以約4週間隔向該患者投與三劑誘導劑量。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該至少一劑誘導劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【請求項10】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該至少一劑維持劑量包含約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg之密利基單抗。

【請求項11】

如請求項1至5中任一項之用途，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與該至少一劑維持劑量。

【請求項12】

如請求項1至5中任一項之用途，其中向患者投與多劑維持劑量，且其中在投與最後一劑誘導劑量之後2至16週投與第一劑維持劑量。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約12週或約16週投與第一劑維持劑量。

【請求項14】

如請求項12之用途，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約4週投與第一劑維持劑量。

【請求項15】

如請求項12之用途，其中在投與最後一劑誘導劑量之後約8週投與第一劑維持劑量。

【請求項16】

如請求項12之用途，其中在投與第一劑維持劑量之後以約4週、約8週或約12週間隔投與一或多劑其他維持劑量。

【請求項17】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該或該等維持劑量係藉由皮下注射投與。

【請求項18】

如請求項1或2之用途，其中該患者非經生物製劑治療無效的。