



(21)申請案號：109106297 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 26 日

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

(30)優先權：2019/02/27 美國 62/811,238
2019/04/24 美國 62/837,942

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：西馬德 約翰 SIMARD, JOHN (CA)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：28 共 49 頁

(54)名稱
抗體調配物

(57)摘要

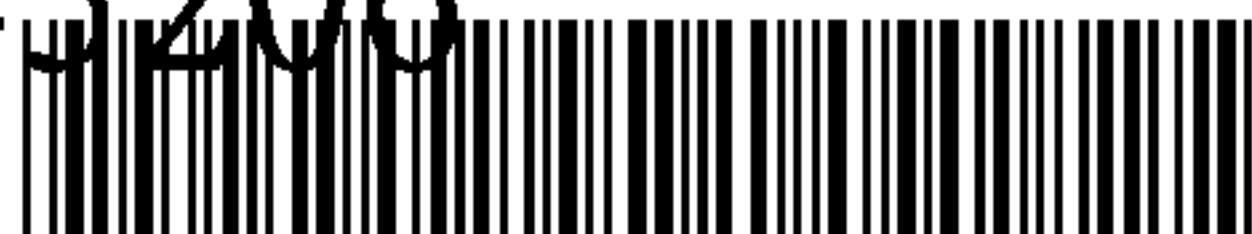
藉由向人類個體投予包括醫藥上可接受之載劑以及治療有效量之選擇性結合 IL-1 α 的藥劑的醫藥組合物來減少該個體的異位性皮膚炎症狀。

Symptoms of atopic dermatitis in a human subject are reduced by administering to the subject a pharmaceutical composition that includes a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of an agent that selectively binds IL-1 α .

指定代表圖：



【圖1】



202045206

【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗體調配物

【英文發明名稱】 ANTIBODY FORMULATION

【中文】

藉由向人類個體投予包括醫藥上可接受之載劑以及治療有效量之選擇性結合 IL-1 α 的藥劑的醫藥組合物來減少該個體的異位性皮膚炎症狀。

【英文】

Symptoms of atopic dermatitis in a human subject are reduced by administering to the subject a pharmaceutical composition that includes a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of an agent that selectively binds IL-1 α .

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗體調配物

【英文發明名稱】 ANTIBODY FORMULATION

相關申請案的交叉引用

【0001】 本申請案請求於2019年2月27日提申之美國臨時專利申請案序號62/811,238以及於2019年4月24日提申之美國臨時專利申請案序號62/837,942的優先權。

有關聯邦資助研究的聲明

【0002】 不適用

【技術領域】

【0003】 本發明大體上是關於醫學、皮膚病學和免疫學的領域。更具體地說，本發明是關於使用特異地結合介白素-1 α (IL-1 α)之抗體(Ab)來治療異位性皮膚炎的各種症狀。

【先前技術】

【0004】 異位性皮膚炎(AD)，又稱為濕疹，是一種發炎性皮膚病，在西方工業社會中影響多達20%的人口。AD的慢性濕疹，以及特別是相關的搔癢可能是發病率和影響生活品質的重要原因。疾病發病機制錯綜複雜，但最終會趨向於破壞皮膚保護屏障功能的病理性發炎性過程。

【發明內容】

【0005】 發現到一種特異地結合IL-1 α 的單株抗體(mAb)可用於治療AD的症狀。

【0006】 因此，本文揭示在人類個體體內減少AD之一或多種症狀的方法。這些方法可以包括向該個體投予醫藥組合物的步驟，該醫藥組合物包括醫藥上可接受之載劑以及一量之選擇性結合IL-1 α 的藥劑，該量在個體體內有效減少AD的症狀。該藥劑可以是抗IL-1 α 抗體，諸如單株抗體(例如IgG1同型的單株抗體)、一種包括貝雷克單抗(bermekimab)(MABp1)之互補決定區(CDR)的單株抗體，或貝雷克單抗(MABp1)。醫藥組合物可以藉由注射、皮下、靜脈內，肌肉內或皮內被投予至個體。在該方法中，劑量可為至少50 mg (例如，至少50、75、100、150、200、300、400、500、600、700，或800 mg)。較佳地，藉由皮下注射投予至少200 mg貝雷克單抗(例如，200、300、400、500、600、700，或800 mg)一週一次(例如，一週1、2、3次)持續至少2週(例如，至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、50週)，或直到AD症狀獲得減少或清除。

【0007】 還發現到，所提供的有黏性之高mAb濃度顯著改善(更甚線性)mAb生物可用率。因此，本文描述每ml醫藥組合物包括約180、200、220、240、260、280、300或更多mAb的mAb調配物，以及在25°C下的黏度為至少約20 cP (厘泊)(例如，在25°C下至少19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50 cP)的mAb調配物。本文還描述了含有濃度為約200 mg/ml或更高之mAb的醫藥組合物、在25°C下的黏度為至少約20 cP之含有mAb的醫藥組合物，以及含有濃度為約200 mg/ml或更高之mAb且在25°C下的黏度為至少約20 cP的醫藥組合物。本文進一步描述了藉由將mAb濃度增加到每ml醫藥組合物約180、200、220、240、260、280、300或更高mAb及/或將含mAb醫藥組合物在25°C下

的黏度增加到至少約20 cP (厘泊)(例如，在25°C下至少19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50 cP)來增加mAb生物可用率的方法。

【0008】 除非另有定義，否則本文中使用的所有技術術語具有與本發明所屬技藝中具有通常技術者一般所理解的相同含義。可以在Rieger et al., Glossary of Genetics: Classical and Molecular, 5th edition, Springer-Verlag: New York, 199；以及Lewin, Genes V, Oxford University Press: New York, 1994中找到一般理解的生物學術語定義。可以在Stedman's Medical Dictionary, 27th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000中找到一般理解的醫學術語定義。

【0009】 如本文所用，「抗體」或「Ab」是免疫球蛋白(Ig)，相同或異源性Ig的溶液，或Ig的混合物。「Ab」也可以指Ig的片段以及經工程改造的形式，諸如Fab、Fab'和F(ab')₂片段；及scFv的，雜偶聯Ab和採用Ig衍生CDR的類似人工分子以賦予抗原特異性。「單株抗體」或「mAb」是由一種由一個株系的B細胞株所表現的Ab，或是一群僅包含一類能夠與特定抗原的特定表位免疫反應的抗原結合位點的Ab分子。「多株Ab」是異源性Ab的混合物。通常，多株Ab將包括無數不同的Ab分子，其以至少一些與抗原的不同表位免疫反應的不同Ab結合特定抗原。如本文所用，多株Ab可以是兩種或更多種mAb的混合物。

【0010】 Ab的「抗原結合部分」包含在Ab之Fab部分的可變區內，並且是Ab賦予對Ab之抗原特異性的部分(即，通常由Ab的重鏈和輕鏈之CDR所形成的三維袋)。「Fab部分」或「Fab區」是經木瓜酶消化之Ig的蛋白分解片段，其含有該Ig的抗原結合部分。「非Fab部分」是Ab不在Fab部分內的部分，例如「Fc部分」或「Fc區」。Ab的「恆定區」是Ab在可變區之外的部分。恆定區內通常含括Ab的「效應子部分」，它是Ab的一部分，負責結合其它有助於免疫反應的

免疫系統組分，因此，舉例來說，Ab上結合補體組分或Fc受體的位點(不經由其抗原結合部分)是該Ab的效應子部分。

【0011】 當提到諸如Ab的蛋白質分子時，「經純化」表示與天然伴隨此類分子的組分相分離。通常，當Ab或蛋白質依重量計至少約10% (例如9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%，99.9%和100%)不含非Ab蛋白或與之天然締合的其它天然有機分子時，其為經純化。可以藉由任何適當的方法來測量純度，適當的方法為例如管柱層析法，聚丙烯醯胺凝膠電泳或HPLC分析。經化學合成的蛋白質或在不同於天然細胞類型的細胞類型中所產生的其它重組型蛋白質為「經純化」。

【0012】 「結合(bind、binds)」或「與...反應」表示一個分子於樣品中識別並附著特定第二分子，但基本上不識別或附著樣品中的其它分子。一般來說，「特異地結合」另一個分子的Ab具有比對其它分子高出約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 或 10^{12} 公升/莫耳的 K_d 。「選擇性結合」第一分子的Ab在第一表位處特異地結合該第一分子，但不特異地結合不具有第一表位的其它分子。例如，選擇性結合IL-1 α 的Ab特異地結合IL-1 α 上的表位，但是不特異地結合IL-1 β (其不具有該表位)。

【0013】 「治療有效量」是能夠在受治療的動物或人類體內產生醫學上期望效用(例如，改善或預防疾病或疾病症狀)的量。

【0014】 如本文所用，「約」表示 $\pm 20\%$ 。

【0015】 儘管類似於或等同於本文所述之彼等的方法和材料可以用於實施或測試本發明，但是下文說明了合適的方法和材料。本文提及的所有申請案和出版物均以全文引用的方式併入。在相衝突的情況下，以本說明書(包括其定義)為準。另外，下面探討的特定具體例僅是說明性的，而不希望是限制性的。

【圖式簡單說明】

【0016】 圖1是流程圖，顯示在以下實例段落中所述臨床研究中的治療程序概述。

【0017】 圖2是顯示參加以下實例段落中所述臨床研究中的研究群體的基線特徵圖。

【0018】 圖3是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到的不良事件圖。

【0019】 圖4是在以下實例段落中所述臨床研究的研究日曆。

【0020】 圖5是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到的EASI評分改善平均值的圖。

【0021】 圖6是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中達到EASI-75的受試者百分比的圖。

【0022】 圖7是將在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到達到EASI-75評分的受試者百分比與度匹魯單抗(dupilumab)公佈的數據進行比較的圖。

【0023】 圖8是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到的SCORAD改善平均值的圖。

【0024】 圖9是比較200 mg組和400 mg組間在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到的SCORAD改善平均值的圖。

【0025】 圖10是將在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到的SCORAD改善百分比與度匹魯單抗公佈的數據進行比較的圖。

【0026】 圖11是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到的GISS改善平均值的圖。

【0027】 圖12是將在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到的GISS改善百分比與度匹魯單抗公佈的數據進行比較的圖。

【0028】 圖13是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中達到IGA降低至少2分的受試者百分比的圖。

【0029】 圖14是將在以下實例段落中所述臨床研究中達到IGA降低至少4分且最終IGA評分爲0或1的受試者百分比與度匹魯單抗公佈的數據進行比較的圖。

【0030】 圖15是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到的DLQI評分改善平均值的圖。

【0031】 圖16是將以下實例段落中所述臨床研究中受試者的DLQI分數減少平均值與度匹魯單抗公佈的數據進行比較的圖。

【0032】 圖17是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到的POEM評分改善平均值的圖。

【0033】 圖18是比較200 mg組和400 mg組間在以下實例段落中所述臨床研究中在第4週觀察到的POEM評分改善平均值的圖。

【0034】 圖19是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中受試者的POEM評分分數減少平均值的圖。

【0035】 圖20是將以下實例段落中所述臨床研究中受試者的POEM評分分數減少平均值與度匹魯單抗公佈的數據進行比較的圖。

【0036】 圖21是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到焦慮和憂鬱的HADS評分改善平均值的圖。

【0037】 圖22是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中受試者的HADS憂鬱評分的分數減少平均值的圖。

【0038】 圖23是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中受試者的HADS綜合評分的分數減少平均值的圖。

【0039】 圖24是將以下實例段落中所述臨床研究中受試者的HADS綜合評分的分數減少平均值與度匹魯單抗公佈的數據進行比較的圖。

【0040】 圖25是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到達到NRS最糟搔癢評分降低至少4分的受試者百分比的圖。

【0041】 圖26是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到達到NRS整體搔癢評分降低至少4分的受試者百分比的圖。

【0042】 圖27是將在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到在第4週NRS最糟搔癢評分降低至少4分的受試者百分比與度匹魯單抗公佈的數據進行比較的圖。

【0043】 圖28是顯示在以下實例段落中所述臨床研究中觀察到達到NRS疼痛評分降低至少4分的受試者百分比的圖。

【實施方式】

【0044】 本發明描述用於在個體體內減少AD症狀的組合物和方法。下文所述的較佳具體例闡明採用這些組合物和方法。但是，根據這些具體例的說明，可以基於以下提供的說明來做出及/或實施本發明的其它態樣。

一般方法學

【0045】 本文描述了牽涉到常規免疫學和分子生物學技術的方法。免疫學方法(例如，用於偵測和定位抗原-Ab複合物的分析、免疫沉澱，免疫墨點與類似者)在本技藝中是眾所周知的，並且描述於諸如以下的方法學論文中：Current Protocols in Immunology, Coligan et al., ed., John Wiley & Sons, New York。分子生物學的技術詳細描述於諸如以下的論文中：Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., vol. 1-3, Sambrook et al., ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001；以及Current Protocols in Molecular Biology,

Ausubel et al., ed., Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York。Ab方法描述於Handbook of Therapeutic Abs, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, 2007。醫學治療的一般性方法描述於McPhee and Papadakis, Current Medical Diagnosis and Treatment 2010, 49th Edition, McGraw-Hill Medical, 2010；以及Fauci et al., Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, McGraw-Hill Professional, 2008。皮膚病學的方法描述於James et al., Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology - Expert Consult, 11th Ed., Saunders, 2011；以及Burns et al., Rook's Textbook of Dermatology, 8th Ed., Wiley-Blackwell, 2010。

治療

【0046】 本文所述的組合物和方法可用於治療AD的症狀(例如紅腫、表皮脫落、丘疹、浸潤、苔蘚化、搔癢、疼痛、滲液(ozzing)、結殼、腫脹、出血、抓痕，剝落和失眠)。可以根據本技藝中熟知已建立的分析來評估AD治療成功。這些分析包括：濕疹面積和嚴重程度指數評分(EASI)，其用於評估人體四個解剖學部位(下肢和上肢，軀幹和頭部)在紅腫、表皮脫落，浸潤和苔蘚化方面的AD嚴重程度和程度；研究人員整體評估(IGA)，其使用5分量表藉由對紅腫和丘疹/浸潤的程度進行排名，以供評估疾病嚴重程度和臨床反應：0 = 乾淨；1 = 幾乎乾淨；2 = 輕度；3 = 中等；4 = 重度；搔癢數值評分系統(NRS)，其可在24小時內記錄患者的搔癢和疼痛強度；SCORing異位性皮膚炎(SCORAD)，其用於透過臨床表現(發紅、腫脹、滲液/結殼、抓痕，苔蘚化和乾燥)以及患者回報的症狀(搔癢，失眠)來評估濕疹；以患者為中心的濕疹測量法(POEM)，其是基於問卷根據患者回報的生活品質結果評估，用於確定疾病症狀，包括出血、破裂、乾燥、剝落、搔癢，失眠和滴流(weeping)/滲液；以及整體個人徵象評分(GISS)，其評估AD病灶的紅腫、表皮脫落，苔蘚化和水腫/丘疹。AD症狀減少包括在患者的EASI評分中降低至少8分；在患者的IGA評分中降低至少1分；在患者的NRS評分(搔癢

或疼痛)中降低至少2分；在患者的SCORAD評分中至少降低10分；在患者的POEM評分中降低至少3分；以及在患者的GISS總分中降低至少2分。

【0047】 哺乳動物個體可以是任何罹患AD者，包括人類。人類個體可能是男性、女性、成人、兒童，老年人(65歲及以上)以及患有其它疾病者。尤佳的個體是那些在用其他抗發炎劑(諸如局部皮質類固醇、局部鈣調磷酸酶抑制劑、口服皮質類固醇、度匹魯單抗(dupilumab)，尼莫利珠單抗(nemolizumab)和光療)治療後疾病已進展或沒有反應者。當抗IL-1 α Ab為真正的人類Ab (例如在人類個體體內天然表現帶有所有V區者)(諸如貝雷克單抗(MABp1))，較佳為由於先前投予治療性抗體已經產生人類抗人類抗體反應的個體。

靶向IL-1 α 的抗體以及其它藥劑

【0048】 可以在本文所述方法中使用任何合適類型之特異地結合IL-1 α 並在個體體內減少AD特徵的Ab。舉例來說，所使用的抗IL-1 α Ab可能是mAb、多株Ab、mAb的混合物，或Ab片段或經工程改造的Ab樣分子(諸如scFv)。Ab的Ka較佳為至少 $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ 或更高(例如，高於 $9 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 、 $8 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 、 $7 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 、 $6 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 、 $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 、 $4 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 、 $3 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 、 $2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ ，或 $1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$)。在一個較佳具體例中，本發明為一個完全人類mAb，其包括(i)對人類IL-1 α 展現出非常高結合親和力(例如，至少奈莫耳或皮莫耳)的抗原結合可變區，以及(ii)恆定區。人類Ab較佳是IgG1，儘管它可以具有不同的同型(諸如IgM，IgA或IgE)，或者是子類(諸如IgG2，IgG3或IgG4)。尤其適用的mAb的一個實例是貝雷克單抗(MABp1)，一種IL-1 α 特異性IgG1 mAb，描述於美國專利案第8,034,337號。其它適用的mAb是那些包括貝雷克單抗的至少一個但較佳所有CDR者，那些中和IL-1 α 者(例如那些防止IL-1 α 結合IL-1 α 受體者)，以及那些與貝雷克單抗競爭結合至IL-1 α 者(例如依據競爭配體-受體交互作用分析)。

【0049】 由於表現對人類IL-1 α 具有特異性之Ig的B淋巴細胞自然發生在人類中，當前提高mAb的一個較佳方法是首先從個體分離這種B淋巴細胞，然後將其永生化，以便它可以是在培養物中持續複製。缺乏表現對人類IL-1 α 具有特異性之Ig的大量B淋巴細胞的個體可以用一或多個人類IL-1 α 抗原進行免疫接種以增加此類B淋巴細胞的數量。藉由使人類Ab分泌細胞(例如人類漿細胞)永生化來製備人類mAb。參見，例如美國專利案第4,634,664號。

【0050】 在一個例示性方法中，在一或多名(例如，5、10、25、50、100、1000或更多名)人類個體的血液中篩選此等人類IL-1 α 特異性Ab的存在。表現期望Ab的那些個體接著可用作B淋巴細胞供體。在一個可能的方法中，從具有表現人類IL-1 α 特異性Ab的B淋巴細胞的人類供體中獲得週邊血液。然後此類B淋巴細胞從血液樣品，例如透過細胞分選(例如，螢光活化細胞分選，「FACS」；或磁性珠粒細胞分選)被分離出來，以篩選出表現人類IL-1 α 特異性Ig的B淋巴細胞。之後，可以根據已知技術透過病毒轉形(例如，使用EBV)或透過融合至另一種永生化細胞(諸如人類骨髓瘤)來使這些細胞永生。在這個細胞群體中表現對人類IL-1 α 具有特異性之Ig的B淋巴細胞繼而可藉由限制稀釋方法分離(例如，在微量滴定盤的孔中選出並繼代培養對人類IL-1 α 具有特異性之Ig呈陽性的細胞，然後重複此過程，直到可以分離出所需的純系)。參見，例如Goding, MAbs: Principles and Practice, pp. 59-103, Academic Press, 1986。較佳為那些表現對人類IL-1 α 具有至少奈莫耳或皮莫耳結合親和力之Ig的細胞純系。這些細胞純系所分泌的MAb可以透過常規的Ig純化程序(諸如減鹽、尺寸排阻，離子交換分離和親和力層析)從培養基或體液(例如腹水)純化。

【0051】 儘管永生化B淋巴細胞可用於活體外培養以直接產生mAb，但在某些情況下，可能希望使用異源性表現系統來產生mAb。參見，例如在美國專利申請案第11/754,899號中描述的方法。例如，編碼對人類IL-1 α 具有特異性的

mAb的基因可被選殖並引入表現載體(例如，基於質體的表現載體)，以供在異源性宿主細胞中表現(例如，CHO細胞、COS細胞，骨髓瘤細胞和大腸桿菌細胞)。因為Ig包括呈H₂L₂構型的重(H)鏈和輕(L)鏈，所以編碼每一者的基因可以被個別分離並在不同載體中表現。

【0052】 儘管因為個體會產生抗Ab反應的可能性更大而通常不太偏好，但可在本文所述方法中使用嵌合mAb (例如「人類化」mAb)，其為具有源自不同動物物種的不同部分的抗原結合分子(例如，融合至人類Ig的恆定區的小鼠Ig的可變區)。此類嵌合Ab可以藉由本技藝中已知的方法製備。參見，例如Morrison et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 81:6851, 1984；Neuberger et al., Nature, 312:604, 1984；Takeda et al., Nature, 314:452, 1984。同樣地，Ab可以藉由本技藝中已知的方法予以人類化。例如，具有期望結合特異性的mAb可以藉由各種供應商或如美國專利案第5,693,762號；第5,530,101號；或第5,585,089號中所述予以人類化。

【0053】 本文所述的mAb可藉由已知方法使親和力獲得成熟而提高或以其他方式改變其結合特異性，已知方法為諸如VH和VL結構域改組(Marks et al. Bio/Technology 10:779-783, 1992)、超變區(HVR)及/或框架殘機隨機誘變(Barbas et al. Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813, 1994；Schier et al. Gene 169:147-155, 1995；Yelton et al. J. Immunol. 155:1994-2004, 1995；Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9, 1995；與Hawkins et al, J. Mol. Biol. 226:889-896, 1992)。可以透過將適當的改變引入編碼Ab的核苷酸序列中來製備Ab的胺基酸序列變體。此外，可以改變對編碼mAb的核酸序列的修飾(例如，在不改變mAb的胺基酸序列的情況下)以提高mAb在某些表現系統(例如，針對特定表現系統的內含子消除及/或密碼子優化)中的產生。本文所述的mAb還可以透過接合至另一蛋白質(例如，另一mAb)或非蛋白質分子而被修飾。例如，mAb可接合至水溶性聚合物(諸如聚乙二醇)或碳奈米管(參見，例如Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:

11600-11605, 2005)。參見美國專利申請案第11/754,899號。

【0054】較佳地，為了確保在不利影響最低的情況下向個體投予高滴度的人類IL-1 α 特異性mAb，mAb組合物應為至少0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、95、96、97、98，99或更多百分比(以重量計)純(排除任何賦形劑)。mAb組合物可以僅包含單一類型的mAb(即，由單株B淋巴細胞純系產生的mAb)，或者可以包括兩種或更多種(例如，2、3、4、5、6、7、8、9個，10種或更多種)不同類型的mAb。

【0055】雖然上述的IL-1 α 特異性mAb較佳地用於本文所述的方法中，但在一些情況下，可以使用特異地靶向IL-1 α 的其他藥劑，只要它們的投予會改善特徵性AD即可。因為貝雷克單抗已證實會透過防止IL-1 α 與IL-1受體(IL-1R1)的交互作用來阻斷IL-1 α 作用，在治療AD方面基於這個作用機制，也阻斷IL-1 α 與IL-1R1交互作用的其它Ab或非Ab藥劑亦可用來降低AD症狀(例如，阻斷IL-1 α 與IL-1R1交互作用的其他抗IL-1 α Ab或抗IL-1R1 Ab)。可以根據上述方法來製造這些抗體。非Ab藥劑可能包括疫苗(其產生阻斷IL-1 α 與IL-1R1交互作用的抗IL-1 α Ab)、蛋白質或肽(其結合IL-1 α 並阻斷IL-1 α 與IL-1R1交互作用)，以及有機小分子(其特異地靶向IL-1 α 並阻斷IL-1 α 與IL-1R1的交互作用)。那些未特異地結合其它藥劑之特異地靶向IL-1 β 者是較佳的。可以透過下面實例段落中所述方法和本技藝中已知的方法來確定特定藥劑是否能夠治療個體的一或多種AD症狀。

醫藥組合物及方法

【0056】抗IL-1 α Ab組合物(和特異地靶向IL-1 α 的其它藥劑)通常可以在醫藥上可接受之載劑(例如，無菌食鹽水)中投予給動物或人類，醫藥上可接受之載劑是根據投予模式和路徑以及標準製藥規範來選擇。醫藥上可接受之載劑以及醫藥調配物的列表可以在Remington's Pharmaceutical Sciences (這個領域中的標

準教科書)以及USP/NF中找到。可以將其它物質添加到組合物中，並採取其它步驟來穩定及/或保存組合物，及/或促使將其投予給個體。

【0057】 例如，可以將Ab組合物凍乾(參見Draber et al., J. Immunol. Methods. 181:37, 1995；和PCT/US90/01383)；溶解在包括鈉離子和氯離子的溶液中；溶解在包括一或多種穩定劑(諸如白蛋白、葡萄糖、麥芽糖、蔗糖、山梨糖醇，聚乙二醇和甘胺酸)的溶液中；過濾(例如，使用0.45及/或0.2微米過濾器)；與β-丙內酯接觸；及/或溶解在包括殺微生物劑(例如清潔劑，有機溶劑以及清潔劑和有機溶劑的混合物)的溶液中。

【0058】 Ab組合物可以藉由任何合適的技術投予給動物或人類。通常，這種投予將會是非經腸(例如靜脈內、皮下，肌肉內或腹膜內引入)。組合物也可以直接投予至目標部位(例如皮膚)，藉由例如局部施用。本技藝中已知其它遞送方法，例如脂質體遞送或從浸漬有該組合物的裝置擴散。組合物可以單次快速推注，多次注射或藉由連續輸注(例如，靜脈內或透過腹膜透析)來投予。

【0059】 治療有效量是能夠在受治療的動物或人類體內產生醫學上預期結果之量。如透過改善AD之一或多種症狀所測量，抗IL-1α Ab組合物的有效量是在患者體內顯示臨床療效之量。如醫學技藝中周知的，用於任何一種動物或人類的劑量取決於許多因素，包括個體的體型、體表面積、年齡、要投予的特定組合物、性別、投予時間和路徑、整體健康狀況，和同時服用的其它藥物。較佳劑量在3-20 (例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20，21或22) mg/kg體重範圍之間。在一些情況下，單劑量可有效解決AD症狀。在其它情況下，可以重複給予劑量，例如每半週、每週、每兩週、每三週、每半個月、每三週一次、每月，每兩月一次或視需要(如果AD症狀復發或在消退後防止AD症狀復發)。

【0060】 本文所述的mAb以及其他mAb可包括每ml醫藥組合物約180、200、220、240、260、280、300或更多mAb，和/或可調配成在25°C下具有至少約20 cP(厘泊)的黏度(例如，在25°C下至少19、20、21、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50 cP)。此等抗體的等電點(pI)可以是約6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10 (例如，如藉由成像毛細管等電聚焦所測定)。其它mAb的實例包括那些靶向TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-12、IL-13、IL-17A、IL-22、IL-31、IL-33、IFN- γ ，和GM-CSF者。其他mAb也包括：抗體的實例包括，但不限於英夫利昔單抗(Infliximab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、蘭尼單抗(Ranibizumab)、西妥昔單抗(Cetuximab)、蘭尼單抗、帕利珠單抗(Palivizumab)、阿巴戈單抗(Abagovomab)、阿昔單抗(Abciximab)、阿托昔單抗(Actoxumab)、阿達木單抗(Adalimumab)、阿非木單抗(Afelimomab)、阿伏妥單抗(Afutuzumab)、阿來珠單抗(Alacizumab)、培戈阿來珠單抗、ALD518、阿侖單抗(Alemtuzumab)、阿利西尤單抗(Alirocumab)、阿侖單抗、阿妥莫單抗(Altumomab)、阿麥妥昔單抗(Amatuximab)、麻安莫單抗(Anatumomab mafenatox)、安廬珠單抗(Anrukinzumab)、阿泊珠單抗(Apolizumab)、阿西莫單抗(Arcitumomab)、阿塞珠單抗(Aselizumab)、阿提努單抗(Altinumab)、阿提立單抗(Atlizumab)、阿托木單抗(Atorolimiumab)、托珠單抗(tocilizumab)、巴匹珠單抗(Bapineuzumab)、巴厘昔單抗(Basiliximab)、巴土昔單抗(Bavituximab)、貝妥莫單抗(Bectumomab)、貝利木單抗(Belimumab)、貝那利珠單抗(Benralizumab)、泊替莫單抗(Bertilimumab)、貝索單抗(Besilesomab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、貝茲羅特斯單抗(Bezlotoxumab)、比西單抗(Biciromab)、比馬格魯單抗(Bivatuzumab)、比伐單抗(Bivatuzumab mertansine)、蘭妥莫單抗(Blinatumomab)、布魯宗單抗(Blosozumab)、布妥昔單抗(Brentuximab vedotin)、布雷奴單抗

(Briakinumab)、布達路單抗(Brodalumab)、卡那單抗(Canakinumab)、美坎珠單抗(Cantuzumab mertansine)、美坎珠單抗、卡普塞珠單抗(Caplacizumab)、卡羅單抗噴地肽(Capromab pendetide)、卡魯單抗(Carlumab)、卡妥索單抗(Catumaxomab)、CC49、西利珠單抗(Cedelizumab)、培戈舍珠單抗(Certolizumab pegol)、西妥昔單抗(Cetuximab)、泊西他珠單抗(Citatuzumab bogatox)、西妥木單抗(Cixutumumab)、克來贊珠單抗(Clazakizumab)、克立昔單抗(Clenoliximab)、克萊維足單抗(Clivatuzumab tetraxetan)、可那木單抗(Conatumumab)、克雷內治單抗(Crenezumab)、CR6261、達西珠單抗(Dacetuzumab)、達克珠單抗(Daclizumab)、達羅土珠單抗(Dalotuzumab)、達拉土姆單抗(Daratumumab)、地莫米佐單抗(Demcizumab)、地舒單抗(Denosumab)、地莫單抗(Detumomab)、阿托度單抗(Dorlimomab aritox)、德羅圖單抗(Drozitumab)、杜力戈圖單抗(Duligotumab)、杜利祿單抗(Dupilumab)、依美昔單抗(Ecromeximab)、依庫珠單抗(Eculizumab)、埃巴單抗(Edobacomab)、依決洛單抗(Edrecolomab)、依法利珠單抗(Efalizumab)、依夫單抗(Efungumab)、埃羅妥珠單抗(Elotuzumab)、艾西莫單抗(Elsilimomab)、埃文單抗(Enavatuzumab)、培戈賴莫單抗(Enlimomab pegol)、艾諾克單抗(Enokizumab)、艾諾克單抗、依諾替庫單抗(Enoticumab)、依諾替庫單抗、埃斯托西單抗(Ensituximab)、西依匹莫單抗(Epitumomab cituxetan)、依帕珠單抗(Epratuzumab)、厄立珠單抗(Erlizumab)、厄瑪索單抗(Ertumaxomab)、埃達珠單抗(Etaracizumab)、埃圖力珠單抗(Etrolizumab)、艾沃單抗(Exbivirumab)、艾韋單抗(Exbivirumab)、法索單抗(Fanolesomab)、法拉莫單抗(Faralimomab)、法拉珠單抗(Farletuzumab)、法西姆單抗(Fasinumab)、FBTA05、非維珠單抗(Felvizumab)、非札奴單抗(Fezakinumab)、費西臘妥單抗(Ficlatuzumab)、芬妥木單抗(Figitumumab)、弗蘭托單抗(Flanvotumab)、芳妥珠單抗(Fontolizumab)、弗羅魯單抗(Foralumab)、福拉韋單抗(Foravirumab)、夫蘇木單抗(Fresolimumab)、弗蘭

單抗(Fulranumab)、弗圖希單抗(Futuximab)、加利昔單抗(Galiximab)、蓋尼塔單抗(Ganitumab)、蓋坦德單抗(Gantenerumab)、加維莫單抗(Gavilimomab)、吉妥珠單抗奧佐米星(Gemtuzumab ozogamicin)、加沃坦珠單抗(Gevokizumab)、吉仁土希單抗(Girentuximab)、維德汀單抗(Glembatumumab vedotin)、戈利木單抗(Golimumab)、戈利昔單抗(Gomiliximab)、GS6624、伊巴珠單抗(Ibalizumab)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、依庫單抗(Icrucumab)、伊戈伏單抗(Igovomab)、英西單抗(Imciromab)、英戈土珠單抗(Imgatuzumab)、英克拉庫單抗(Inclacumab)、依坦希單抗(Indatuximab ravtansine)、英夫利昔單抗(Infliximab)、英妥木單抗(Intetumumab)、伊諾莫單抗(Inolimomab)、伊珠單抗奧佐米星(Inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗(Ipilimumab)、英妥木單抗(Iratumumab)、依拓珠單抗(Itolizumab)、希凱珠單抗(Ixekizumab)、凱利昔單抗(Keliximab)、拉貝珠單抗(Labetuzumab)、來金珠單抗(Lebrikizumab)、來馬索單抗(Lemalesomab)、樂地單抗(Lerdelimumab)、來沙木單抗(Lexatumumab)、利韋單抗(Libivirumab)、利格珠單抗(Ligelizumab)、林妥珠單抗(Lintuzumab)、立魯單抗(Lirilumab)、勞烏土珠單抗(Lorvotuzumab mertansine)、魯卡木單抗(Lucatumumab)、魯昔單抗(Lumiliximab)、馬帕木單抗(Mapatumumab)、馬司莫單抗(Maslimomab)、美力姆單抗(Mavrilimumab)、馬妥珠單抗(Matuzumab)、美泊利單抗(Mepolizumab)、美替木單抗(Metelimumab)、米拉珠單抗(Milatuzumab)、明瑞莫單抗(Minretumomab)、米妥莫單抗(Mitumomab)、莫格穆裡單抗(Mogamulizumab)、莫羅木單抗(Morolimumab)、莫他珠單抗(Motavizumab)、莫希土姆單抗(Moxetumomab pasudotox)、莫羅單抗-CD3 (Muromonab-CD3)、他那可單抗(Nacolomab tafenatox)、納米路單抗(Namilumab)、他那莫單抗(Naptumomab estafenatox)、納瑞特單抗(Narnatumab)、那他珠單抗(Natalizumab)、奈巴庫單抗(Nebacumab)、奈昔木單抗(Necitumumab)、奈瑞莫單抗(Nerelimomab)、耐西維

單抗(Nesvacumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab)、納武單抗(Nivolumab)、疏諾莫單抗(Nofetumomab merpentan)、奧卡土珠單抗(Ocaratuzumab)、奧瑞珠單抗(Ocrelizumab)、奧度莫單抗(Odulimomab)、奧法木單抗(Ofatumumab)、奧拉圖單抗(Olaratumab)、奧魯凱珠單抗(Olokizumab)、奧馬珠單抗(Omalizumab)、歐那土珠單抗(Onartuzumab)、莫奧珠單抗(Oportuzumab monatox)、奧戈伏單抗(Oregovomab)、奧泰單抗(Orticumab)、奧昔珠單抗(Otelixizumab)、歐西魯單抗(Oxelumab)、歐贊尼珠單抗(Ozanezumab)、歐左立珠單抗(Ozoralizumab)、帕昔單抗(Pagibaximab)、帕利珠單抗(Palivizumab)、帕尼單抗(Panitumumab)、帕諾庫單抗(Panobacumab)、帕薩土珠單抗(Parsatuzumab)、帕考珠單抗(Pascolizumab)、派特立珠單抗(Pateclizumab)、帕圖單抗(Patritumab)、培圖莫單抗(Pemtumomab)、培拉凱珠單抗(Perakizumab)、培妥珠單抗(Pertuzumab)、培克珠單抗(Pexelizumab)、皮地利珠單抗(Pidilizumab)、平妥莫單抗(Pintumomab)、普拉庫魯單抗(Placulumab)、拍珠單抗(Ponezumab)、普立昔單抗(Priliximab)、普立木單抗(Pritumumab)、PRO 140、坤立珠單抗(Quilizumab)、雷庫圖單抗(Racotumomab)、雷德圖單抗(Radretumab)、雷韋單抗(Rafivirumab)、雷莫蘆單抗(Ramucirumab)、雷珠單抗(Ranibizumab)、雷昔庫單抗(Raxibacumab)、瑞加韋單抗(Regavirumab)、瑞利珠單抗(Reslizumab)、利妥木單抗(Rilotumumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、羅妥木單抗(Robatumumab)、羅勒杜單抗(Roledumab)、羅姆蘇珠單抗(Romosozumab)、羅利珠單抗(Rontalizumab)、羅維珠單抗(Rovelizumab)、魯利珠單抗(Ruplizumab)、沙瑪立珠單抗(Samalizumab)、沙魯單抗(Sarilumab)、沙妥莫單抗噴地肽(Satumomab pendetide)、司庫欽單抗(Secukinumab)、司韋單抗(Sevirumab)、西羅珠單抗(Sibrotuzumab)、西法木單抗(Sifalimumab)、西圖希單抗(Siltuximab)、西姆土珠單抗(Simtuzumab)、西利珠單抗(Siplizumab)、希瑞庫單抗(Sirukumab)、蘇蘭珠單抗(Solanezumab)、蘇力圖單抗(Solitomab)、松普希珠

單抗(Sonepcizumab)、松妥珠單抗(Sontuzumab)、司他蘆單抗(Stamulumab)、硫索單抗(Sulesomab)、索維單抗(Suvizumab)、他貝魯單抗(Tabalumab)、他珠單抗(Tacatuzumab tetraxetan)、他度珠單抗(Tadocizumab)、他利珠單抗(Talizumab)、他尼珠單抗(Tanezumab)、帕他莫單抗(Taplitumomab paptox)、替非珠單抗(Tefibazumab)、阿替莫單抗(Telimomab aritox)、替妥莫單抗(Tenatumomab)、特菲巴珠單抗(Tefibazumab)、阿替莫單抗(Telimomab aritox)、替妥莫單抗(Tenatumomab)、替奈昔單抗(Teneliximab)、替利珠單抗(Teplizumab)、替普單抗(Teprotumumab)、TGN1412、替美木單抗(tremelimumab)、替西木單抗(Ticilimumab)、替達拉珠單抗(Tildrakizumab)、替加珠單抗(Tigatuzumab)、TNX-650、托珠單抗(Tocilizumab)、托利珠單抗(Toralizumab)、托西莫單抗(Tositumomab)、曲洛青木單抗(Tralokinumab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、TRBS07、托西莫單抗(Tregalizumab)、曲美莫單抗(Tremelimumab)、西莫介白素單抗(Tucotuzumab celmoleukin)、妥韋單抗(Tuvirumab)、烏波利土西單抗(Ublituximab)、烏瑞魯單抗(Urelumab)、烏珠單抗(Urtoxazumab)、優特克單抗(Ustekinumab)、伐利昔單抗(Vapaliximab)、維特立珠單抗(Vatelizumab)、維多珠單抗(Vedolizumab)、維妥珠單抗(Veltuzumab)、維帕莫單抗(Vepalimomab)、維西庫單抗(Vesencumab)、維西珠單抗(Visilizumab)、伏洛昔單抗(Volociximab)、伏妥土珠單抗(Vorsetuzumab mafodotin)、伏妥昔單抗(Votumumab)、紫蘆木單抗(Zalutumumab)、紫木單抗(Zanolimumab)、紫土希單抗(Zatuximab)、齊拉木單抗(Ziralimumab)以及阿佐莫單抗(Zolimomab aritox)。

實例

【0061】實例1-針對中度至重度異位性皮膚炎，在兩個劑量群中皮下投予貝雷克單抗(MABp1)的開放標籤研究。A組(n=9)：患者總共接受4 X 200 mg皮下

注射貝雷克單抗。從訪視1到訪視4，每週給藥一次。B組(n=20)：患者總共接受8 X 400 mg皮下注射貝雷克單抗。從訪視1到訪視8，每週給藥一次。

【0062】 納入標準：

- 如果受試者符合以下所有條件，則納入研究中：
- 患者提供的書面知情同意書
- 年齡18歲或以上
- 存在慢性異位性皮膚炎持續至少3年
- 疾病對局部用藥無反應，或未指定或不希望進行局部治療
- 願意並且能夠遵循所有臨床訪視以及與研究相關程序
- 在篩選和基線訪視時EASI評分 ≥ 16
- 在篩選和基線訪視時IGA評分 ≥ 3
- 在篩選和基線訪視時牽涉AD的體表面積(BSA) $\geq 10\%$
- 有記錄的近期病史(篩選訪視前6個月內)，對局部用藥的治療反應不充分，或者在醫學上不建議或不希望進行局部治療

【0063】 排除標準：

- 具有以下任何一項的受試者將被排除在研究之外：
- 在基線訪視8週內用研究藥物治療
- 在基線訪視前4週內接受了以下治療，或研究人員認為在研究治療的前4週期間可能需要進行此類治療的任何情況：
- 免疫抑制/免疫調節藥物(例如全身性皮質類固醇、環孢素、黴酚酸酯(mycophenolate-mofetil)、IFN- γ 、詹納斯(Janus)激酶抑制劑、硫唑嘌呤、胺甲喋呤等)
- 用於AD的光療

- 基線訪視前1週內用局部皮質類固醇(TCS)或局部鈣調磷酸酶抑制劑(TCI)治療
- 在篩選期間開始使用處方保濕劑或含有添加劑(諸如神經醯胺、透明質酸，尿素或絲聚蛋白降解產物)的保濕劑在篩選期期間(如果在篩選訪視之前開始，則患者可以繼續使用穩定劑量的此類保濕劑)
- 篩選訪視的4週內定期使用(每週超過2次)曬黑床/室
- 對單株抗體有嚴重過敏或過敏反應的病史
- 在基線前4週內接種任何活(減毒)疫苗
- 除成功治療的非轉移性皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌或局限性子宮頸原位癌以外，任何發育不良病史或惡性病病史(包括淋巴瘤和白血病)
- 在基線訪視前2週內有活動性慢性或急性感染，需要使用全身性抗生素、抗病毒劑、抗寄生蟲劑，抗原生動物劑或抗真菌劑進行治療，或在基線訪視前1週內有淺表皮膚感染。注意：感染消退後可能需要重新篩選患者
- 已知或疑似的免疫抑制病史，包括侵入性伺機性感染病史(例如結核病[TB]、組織漿菌症、李斯特菌病、球孢子菌病、肺囊腫病、麴菌病)，儘管有感染消退的情況；或者根據研究人員的判斷，異常頻繁、反覆或長期感染
- 篩選時人類免疫缺乏病毒(HIV)感染或HIV血清學陽性的病史
- 篩選訪視時B型肝炎表面抗原(HBsAg)或C型肝炎抗體呈陽性
- 存在可能會干擾研究評估的皮膚合併症
- 根據研究人員的判斷，嚴重的合併症會對患者參與研究產生不利影響。實例包括，但不限於預期壽命短的患者、糖尿病失控($\text{HbA1c} \geq 9\%$)的患者、心血管疾病的患者(例如，根據紐約心臟協會分類為第III期或第IV

期心臟衰竭)、嚴重腎臟疾病的患者(例如，正在透析的患者)、肝膽疾病的患者(例如，Child-Pugh B級或C級)、神經學疾病的患者(例如，脫髓鞘病)、活動性嚴重自體免疫疾病的患者(例如，狼瘡、發炎性腸病、類風濕性關節炎等)、其他嚴重內分泌、胃腸、代謝，肺或淋巴疾病的患者。研究文件(圖表說明，病例報告表[CRF]等)中將記錄依據這個標準排除患者的具體理由

- 懷孕或哺乳中婦女，或計劃在研究期間懷孕或哺乳的婦女
- 在相關情況下，不願使用適當節育措施的婦女

【0064】 藥物產品說明

【0065】 一個劑型是一種在穩定等滲皮下調配緩衝液(pH 6.2-6.5)中的100 mg/mL貝雷克單抗無菌液體調配物。每個2 mL第I型硼矽玻璃血清小瓶含2 mL調配物，並用13 mm的Daikyo Flurotec丁基橡膠塞子和易拉式鋁密封蓋予以密封。藥物產品的確切組成顯示於下表1中：

表1

藥物產品的組成[100 mg/mL]					
成分	成分功能	等級	製造商	濃度	量/每 2mL 小瓶
貝雷克單抗抗體	活性物質	GMP	XBiotech USA Inc.	100 mg/mL	200 mg
海藻糖二水合物	滲性	GMP、USP/NF、EP、low endotoxin	Ferro-Pfanstiehl (USA)	60 mg/mL	120 mg
磷酸氫二鈉	pH 緩衝能力	GMP、EP、USP	JT Baker (USA)	12 mg/mL	24 mg
檸檬酸單水合物	pH 緩衝能力	GMP、EP、USP、BP、JP	Fisher (USA)	2 mg/mL	4 mg
注射用水	溶劑	GMP、EP、USP	Irvine Scientific (USA)	q.s.	q.s.

磷酸	pH 調節	GMP、EP、USP	JT Baker (USA)	pH 調節	pH 調節
氫氧化鈉	pH 調節	GMP、EP、USP	JT Baker (USA)	pH 調節	pH 調節

【0066】 所使用的另一個劑型是一種在穩定等滲皮下調配緩衝液(pH 6.2-6.5)中的200 mg/mL貝雷克單抗無菌液體調配物。參見下表2。藥物產品被包裝在預填充的注射器中。所使用的預填充注射器為OMPI EZ-Fill Nexa，2.25mL 27G½針頭或相當的替代品。注射器的針筒是透明第1型硼矽鹽，有AISI 304不銹鋼薄壁針頭，內含2mL調配物，並用帶有Flurotec塗層的West 1-3mL Novapure活塞(柱塞)予以密封。

表2

藥物產品的組成[200 mg/mL]

成分	成分功能	等級	製造商	濃度	量/每 2 mL 注射器
貝雷克單抗抗體	活性物質	GMP	XBiotech USA Inc.	200 mg/mL	400 mg
海藻糖二水合物	滲性	GMP、USP/NF、EP、low endotoxin	Ferro-Pfanstiehl (USA)	60 mg/mL	120 mg
磷酸氫二鈉	pH 緩衝能力	GMP、EP、USP	JT Baker (USA)	12 mg/mL	24 mg
檸檬酸單水合物	pH 緩衝能力	GMP、EP、USP、BP、JP	Fisher (USA)	2 mg/mL	4 mg
注射用水	溶劑	GMP、EP、USP	Irvine Scientific (USA)	q.s.	q.s.
磷酸	pH 調節	GMP、EP、USP	JT Baker (USA)	pH 調節	pH 調節
氫氧化鈉	pH 調節	GMP、EP、USP	JT Baker (USA)	pH 調節	pH 調節

【0067】 投藥方法：A組的貝雷克單抗劑量是200 mg (2 ml的100 mg/ml調配物)，而B組為400 mg (2 ml的200 mg/ml調配物)，藉由皮下注射每週投予。

【0068】 研究設計以及目的。

【0069】 在中度至重度異位性皮膚炎患者中，兩個劑量群的貝雷克單抗的第2期、開放標籤、劑量遞增研究。該研究是多中心，並且由兩個劑量水平組成：皮下投予貝雷克單抗，劑量為每週200 mg (4劑)；以及皮下投予貝雷克單抗，劑量為每週400 mg (8劑)。追蹤服用200 mg劑量的患者持續5週(6次訪視，第35 +/- 2天)，並追蹤服用400 mg劑量的患者持續8週(9次訪視，第56 +/- 2天)，以評估安全性和療效。研究日曆顯示於圖4中，其中：

- ^a 化學組，包括：白蛋白、鹼性磷酸酶、ALT、AST、GGT、碳酸氫(CO₂)鈣、氯、肌酐、葡萄糖、鉀、鈉、總膽紅素、總蛋白、尿素氮。
- ^b 血液學組包括：完整全血(WBC、Hgb、血小板、分類)。
- ^c 抽血用於PK和生物標記分析。
- ^d 此時要記錄前7天的患者日記數據。
- ^e 干擾素 γ 釋放分析。
- ^f 這次訪視時將使用身高和體重來計算BMI。
- ✦ HIV抗體、C型肝炎抗體、B型肝炎區(HBsAg、抗HBc、抗HBs)和干擾素 γ 釋放分析(IGRA)。
- ▲ 尿液分析將評估pH、蛋白質，葡萄糖和血球。
- £ 將執行標準12導聯ECG。ECG紙帶及/或報告將與原始文件一起保留。
- ❖ 每次貝雷克單抗注射後，應在注射後1小時(70 +/- 10分鐘)監測注射部位反應和生命徵象達1小時。
- ⁺ 生命徵象包括血壓、脈搏、血氧飽和度，呼吸頻率和體溫。
- ◆ 在訪視1期間，記錄患者搔癢，疼痛和紅腫的評估結果兩次[一次在貝雷克單抗注射前，一次在貝雷克單抗注射後]。

- * 必須記錄篩選前30天至最後一次投予研究藥物後7天內的伴隨用藥，以便評估藥物-藥物和藥物-疾病交互作用和信號偵測。

【0070】 研究評估指標(endpoints)

【0071】 主要評估指標：安全性與耐受性。

【0072】 次要評估指標

- 濕疹面積和嚴重程度指數評分(EASI)從基線到訪視8的變化。EASI評分用於評估在身體四個解剖學部位(下肢和上肢，軀幹和頭部)於紅腫、表皮脫落，浸潤和苔蘚化方面的AD嚴重程度和程度。EASI總分在0到72分之間(分別從無疾病到最大疾病嚴重程度)。
- 在訪視8時達到研究人員整體評估(IGA)反應(0或1)的患者(%)。IGA使用5分量表來評估疾病嚴重程度和臨床反應：0 =乾淨；1 =幾乎乾淨；2 =輕度；3 =中等；4 =重度。該評分是藉由對紅腫和丘疹/浸潤的程度進行分級來決定。對治療的臨床反應的IGA評分為0(乾淨)或1(幾乎乾淨)。在研究期間接受超過一種其他藥物治療以治療AD病情加重或在訪視8時缺漏IGA評分的患者被視為無反應者。
- 訪視8時達到IGA得分降低 ≥ 2 的患者(%)。
- 藥物動力學(PK)評估。已開發出一種酶聯免疫吸附分析(ELISA)來特異地測量人類血漿中的貝雷克單抗水平。
- 從基線到訪視8的每週平均搔癢數值評分峰值得分(NRS)的變化(%)。NRS評分系統可在24小時內紀錄患者搔癢和疼痛的強度。向患者提出了以下問題：「參與者將如何評估他或她在最壞的時刻和過去24小時期間的平均搔癢程度(量表0-10 [0=無搔癢；10 =可能的最嚴重搔癢])？」以及「您在過去24小時期間的平均疼痛程度如何[0=無疼痛；10=劇烈疼痛]？」

- 從基線到訪視8的每週平均NRS峰值變化。
- 從基線到訪視8的SCORing異位性皮膚炎(SCORAD)評分的變化。
SCORAD由歐洲異位性皮膚炎特別工作小組所開發(異位性皮膚炎的嚴重程度評分：SCORAD指數)，作為衡量AD疾病嚴重程度的量度。除患者回報的症狀外，它還包括對濕疹的評估。總分範圍從0到103 (分別為無疾病至最嚴重疾病)。
- 從基線到訪視8達到EASI評分降低50%或更多的患者(%)
- 至訪視8達到SCORAD評分降低50%或更多的患者(%)
- 從基線到訪視8的以患者為中心的濕疹測量法(POEM)評分變化(%)。
POEM是一種患者回報的7項生活品質結果量度，其是基於問卷來確定疾病症狀，包括出血、破裂、乾燥、剝落，搔癢，失眠和滴流。評分範圍是0到28 (分別為無疾病至最嚴重疾病)。
- 從基線到訪視8的整體個人徵象評分(GISS)變化。GISS評估AD病灶的紅腫、表皮脫落，苔蘚化和水腫/丘疹。將根據EASI分級的嚴重程度，使用4分量表(0=無，1=輕度，2=中度和3 =重度)對每個要件進行整體評分(在整個體表面上，而不是按區域)。總分從0到12 (分別為無疾病至最嚴重疾病)。
- 從基線到訪視8的皮膚病學生活品質指數(DLQI)變化
- 從基線到訪視8的醫院焦慮和憂鬱量表(HADS)變化
- 注射前和注射後，訪視1問卷關於搔癢，疼痛和紅腫的變化(%)

【0073】 貝雷克單抗治療快速且明顯地減少疾病。

【0074】 在兩個治療組中的三十八名患者分別每週一次接受低劑量(n=10)或高劑量(n=28)的貝雷克單抗，持續4週或7週治療方案。在高劑量組中，所有療效評估指標均觀察到統計學上顯著改善、與低劑量組相比，高劑量組有明顯的

劑量反應，關鍵評估指標包括濕疹面積和嚴重程度指數(EASI)、整體個體徵象評分(GISS)、以患者為中心的濕疹測量法(POEM)，醫院焦慮和憂鬱量表(HADS)和SCORing異位性皮膚炎(SCORAD)。

【0075】 儘管在高劑量組中於所有臨床評估指標都觀察到臨床和統計學上顯著改善，但是仍值得注意的是觀察到反應的速度，幅度和軌跡。例如，在高劑量組中，經過僅四週治療後，61%患者的搔癢數值評分量表(NRS)(這在異位性皮膚炎臨床試驗中是衡用來量搔癢的關鍵方法)獲得4分的改善，而在第7週前，75%患者達到4分的改善。就目前經核准用於治療異位性皮膚炎的唯一生物療法度匹魯單抗來說，在4週治療之後，度匹魯單抗(被FDA授予突破姓名號)只有16%-23%患者達到了4分NRS改善；第16週前36%-41%患者達到了4分NRS改善。Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2016;375(24):2335-2348。

【0076】 異位性皮膚炎(通常稱為濕疹)，特徵在於皮膚的慢性發炎，其導致皮膚屏障被破壞並導致皮膚乾燥、增厚、鱗屑，發紅和發癢，後者可以是虛弱性且導致嚴重睡眠障礙和生活品質喪失。針對異位性皮膚炎患者的一項調查發現，每天有91%患者忍受搔癢(Dawn et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. Br J Dermatol. 2009;160(3):642-644)，而另一項研究報導，有36%患者認為他們的主要治療目標是要減少發癢(Schmitt et al. Determinants of treatment goals and satisfaction of patients with atopic eczema. J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6(6):458-465)。此外，國際皮膚病學專家小組建議在開發新療法時將發癢當作治療有效性的關鍵決定因素。Simpson et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. J Am Acad Dermatol. 2017 Oct;77(4):623-633。

【0077】 研究中療效的另一關鍵量度是EASI。在該研究中，39%高劑量患者在4週治療後EASI評分(EASI-75)達到75%改善，而71%患者在第7週時達到了EASI-75。值得注意的是，受試者不允許在研究期間同時使用局部皮質類固醇，因此這些改善最有可能歸因於單獨使用研究藥物。唯一批准的生物療法度匹魯單抗報導，在第16週前只有44-51%患者達到EASI-75。

【0078】 俄勒岡健康與科學大學的皮膚病學教授Eric Simpson對貝雷克單抗的發現結果發表了評論：「貝雷克單抗的這些早期結果令人興奮。中度至重度異位性皮膚炎患者不僅在皮膚徵象上得到了臨床上非常相關的改善，而且在這種慢性疾病的影響下，生活的多個領域也得到了改善。令人振奮的是，阻斷新標靶IL-1 α 會產生如此有效的抗發炎作用並治療該疾病的關鍵態樣」。紐約醫學院的皮膚病學教授Alice Gottlieb博士對此表示贊同，他說：「貝雷克單抗是一種非常有前途的新藥，而我期待其繼續發展」。佛羅里達塔拉哈西市臨床研究的研究人員Seth Forman博士說：「貝雷克單抗以優異的安全性為我的皮膚病患者提供了緩解。我希望將來能為我的異位性皮膚炎患者提供貝雷克單抗」。

【0079】 這個研究針對異位性皮膚炎評估多種可接受的疾病嚴重程度量度，包括濕疹面積和嚴重性指數評分(EASI)；皮膚病學生活品質指數(DLQI)；SCORAD；搔癢數值評分量表(NRS)；以患者為中心的濕疹測量法(POEM)；醫院焦慮和憂鬱量表(HADS)；以及研究人員整體評估(IGA)。兩個劑量組每週使用XBioTech最新開發的預填充注射器進行皮下注射，其包含貝雷克單抗的濃縮調配物。從基線到終點，即從治療開始4或7週，評估改善情況。顯著改善是由對高劑量組中的所有上述量度所指示。

【0080】 實例2-生物利用率改善的抗IL-1 α mAb的調配物

【0081】 來自實例1中所述研究的PK數據分析提供了在400 mg給藥群(200 mg/ml調配物)中生物利用率獲得改善的顯著證據。比較下面的表3和表4。

表3：200 mg劑量組的PK結果

	貝雷克單抗血漿濃度(µg/mL)				
	訪視 1 給藥 前(第 0 天)	訪視 2 給 藥前(第 7 天)	訪視 3 給 藥前(第 14 天)	訪視 4 給藥 前(第 21 天)	訪視 5 (第 28 天)
N	9	8	8	8	6
平均值	< 0.1	6.1	10.6	11.1	12.6
中位值	< 0.1	6.2	8.6	11.7	13.3

表4：400 mg劑量組的PK結果

	貝雷克單抗血漿濃度(µg/mL)			
	訪視 1 給 藥 前 (第 0 天 0)	訪視 3 給藥前 (第 14 天)	訪視 5 給藥前 (第 28 天)	訪視 8 (第 49 天)
N	28	25	20	22
平均值	< 0.1	41.2	43.8	47.1
中位值	< 0.1	37.8	40.6	40.9

【0082】 如下表5中所示，在訪視3給藥前和訪視5給藥前，從400 mg劑量組觀察到的貝雷克單抗血漿濃度被觀察到比200 mg劑量組的貝雷克單抗血漿濃度高出3-4倍。

表5：兩個劑量組的PK結果比較

	貝雷克單抗血漿 濃度(200 mg 組)	貝雷克單抗血漿濃 度(400 mg 組)	貝雷克單抗血漿濃 度增加倍數
訪視 3 給藥前平均值	10.6	41.2	3.9
訪視 3 給藥前中位值	8.6	37.8	4.4
訪視 5 給藥前平均值	12.6	43.8	3.5
訪視 5 給藥前中位值	13.3	40.6	3.1

【0083】 在研究中接受每週200 mg劑量(使用100 mg/m調配物)的受試者(n=6)展現出測得的最大平均血漿水平為13 µg/ml。接受每週400 mg/ml劑量(使用200 mg/ml調配物)的患者(n=22)測得的最大平均血漿水平為47 µg/ml。這些發現證明，當每週劑量從200 mg倍增至400 mg時，實際最大血漿水平增加了3.6倍—這在生物可用率方面是令人驚訝且顯著的增進。

【0084】 在這些發現中觀察到的暴露-反應相關性最為顯著。在所有四個臨床評估指標方面的改善均展現出與貝雷克單抗血漿濃度相對應的線性關係。換言之，顯而易見的是，在所有四個臨床結果中達到劑量依賴性改善。參見下面表6和表7。

表6：與在第4週的降低相比較的暴露-反應結果

劑量(mg)	基線	200 mg 劑量組 在第 4 週 時的結 果	400 mg 劑 量組在第 4 週時的 結果	比較 400 mg 相對 200 mg 劑量組	
				倍數變化	P 值(T-檢 定)
血漿濃度(平均值)	0.1	12.6	43.8	3.5	0.003
SCORAD (在第 4 週時的降 低)	0	11	38.6	3.5	0.0002
EASI (在第 4 週時的降低)	0	7.1	20	2.8	0.01
GISS (在第 4 週時的降低)	0	0.9	4.6	5.1	< 0.0001
IGA (在第 4 週時的降低)	0	0.5	1.2	2.4	0.02

表7：與在第4週的改善%相比較的暴露-反應結果

劑量(mg)	基線	200 mg 劑量組 在第 4 週時的 結果	400 mg 劑量組 在第 4 週時的 結果	400 mg 相對 200 mg 劑量組的倍 數變化結果
血漿濃度(平均值)	0.1	12.6	43.8	3.5
SCORAD (改善%)	0	19	54	2.8

EASI (改善%)	0	25	66	2.6
GISS (改善%)	0	11	47	4.3
IGA (改善%)	0	14	36	2.6

【0085】 沒有觀察到劑量對臨床結果如預期有簡單的1：1相關性，反映了劑量倍增。相反地，對於用來評估疾病嚴重程度的所有療效量度(EASI、SCORAD，GIS和IGA)來說，疾病減輕的改善幅度明顯大於預期的劑量效應。在所有疾病量度中，400 mg相對200 mg組在第4週(200 mg群使用的最後時間點)的疾病嚴重程度平均降低了3.5倍之多。

【0086】 就200mg劑量組來說，估算的生物可用率為61%，但是就400 mg劑量組來說為94%。400 mg劑量組使用新開發的200 mg/mL調配物，而200 mg劑量組使用100 mg/mL的調配物。觀察到這種200 mg/mL新調配物具有更高的黏度(在25℃下測得38.2 cP)。但是，黏度較高可能有助於抵抗流體流過因為水與透明質酸緊密結合而具有高黏性的間質。另一方面，淋巴管是盲端的，由單層重疊的內皮細胞組成，缺乏緊密的細胞-細胞連接以及連續的基底膜。間質壓力增加會拉伸纖維並導致淋巴管腔開放，從而使大分子量溶質易於進入。在新的調配物中，黏度和藥物濃度增加可能使得間質壓力增加並使新調配物更容易被吸收到淋巴系統中。確認400 mg劑量組吸收得更快，同時觀察到僅兩個治療週期後即可達到血漿濃度穩態，因為從第三週期開始的累積量每個週期不超過4%。在另一方面，在200 mg劑量組中，勉強在研究結束(第4個治療週期)時達到穩態。

其它具體例

【0087】 應當理解，儘管已經結合本發明的詳細說明來描述本發明，但是前述說明旨在闡明而不是限制本發明的範疇，本發明的範疇由隨附申請專利範圍的範疇所限定。其它態樣，優點和修改在隨附申請專利範圍的範疇內。

【符號說明】

【0088】 無

【生物材料寄存】

【0089】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種醫藥組合物在人類個體體內用以治療異位性皮膚炎的用途，該醫藥組合物包含醫藥上可接受之載劑，以及治療有效量之選擇性結合介白素 1α (IL- 1α)的藥劑。

【請求項2】 如請求項1之用途，其中該藥劑為抗IL- 1α 抗體。

【請求項3】 如請求項2之用途，其中該抗IL- 1α 抗體為單株抗體。

【請求項4】 如請求項3之用途，其中該單株抗體為IgG1。

【請求項5】 如請求項3之用途，其中該單株抗體包含貝雷克單抗(bermekimab)的互補決定區。

【請求項6】 如請求項3之用途，其中該單株抗體為貝雷克單抗。

【請求項7】 如請求項1之用途，其中向個體投予該醫藥組合物在個體體內減少搔癢。

【請求項8】 如請求項1之用途，其中向個體投予該醫藥組合物在個體體內減少疼痛。

【請求項9】 如請求項6之方法，其中該醫藥組合物中的單株抗體濃度為約200 mg/ml。

【請求項10】 如請求項9之方法，其中該醫藥組合物具有至少20 cP的黏度。

【請求項11】 一種在帶有異位性皮膚炎的人類個體體內減少異位性皮膚炎症狀的方法，該方法包含向該個體投予醫藥組合物直到該個體體內的異位性皮膚炎症狀減少的步驟，該醫藥組合物包含醫藥上可接受之載劑，及治療有效量之選擇性結合IL- 1α 的藥劑。

【請求項12】 如請求項11之方法，其中該藥劑為抗IL- 1α 抗體。

【請求項13】 如請求項12之方法，其中該抗IL- 1α 抗體為單株抗體。

【請求項14】 如請求項13之方法，其中該單株抗體為IgG1。

【請求項15】 如請求項13之方法，其中該單株抗體包含貝雷克單抗的互補決定區。

【請求項16】 如請求項13之方法，其中該單株抗體為貝雷克單抗。

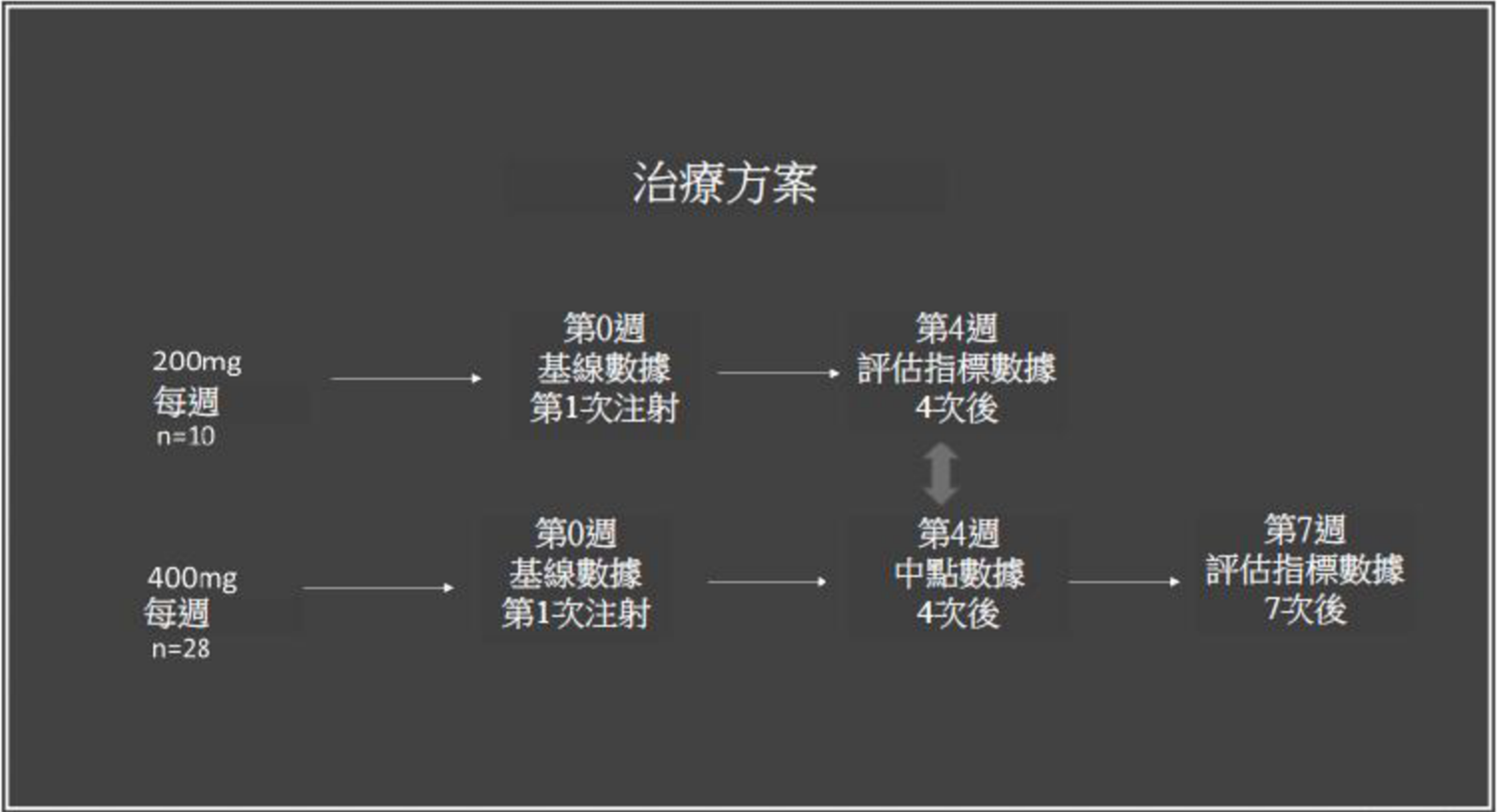
【請求項17】 如請求項11之方法，其中異位性皮膚炎的症狀為搔癢。

【請求項18】 如請求項11之方法，其中異位性皮膚炎的症狀為疼痛。

【請求項19】 如請求項16之方法，其中該單株抗體在醫藥組合物中的濃度為約200 mg/ml。

【請求項20】 如請求項19之方法，其中該醫藥組合物具有至少20 cP的黏度。

【發明圖式】



【圖1】

基線特徵200mg組相對400mg組

疾病嚴重程度的量度	200mg (n=10)	400 mg (n=28)
	基線平均值	基線平均值
DLQI	11.8	12.9
EASI	28.2	29.8
GISS	8.4	9.3
HADS-AS	4.6	7.3
HADS-DS	5.6	7.1
NRS-平均搔癢	6.5	7.9
NRS-最糟搔癢	6.8	8
POEM	17.3	16.8
SCORAD	60.4	69.3
IGA	3.7	3.4
疼痛	NA	5.6

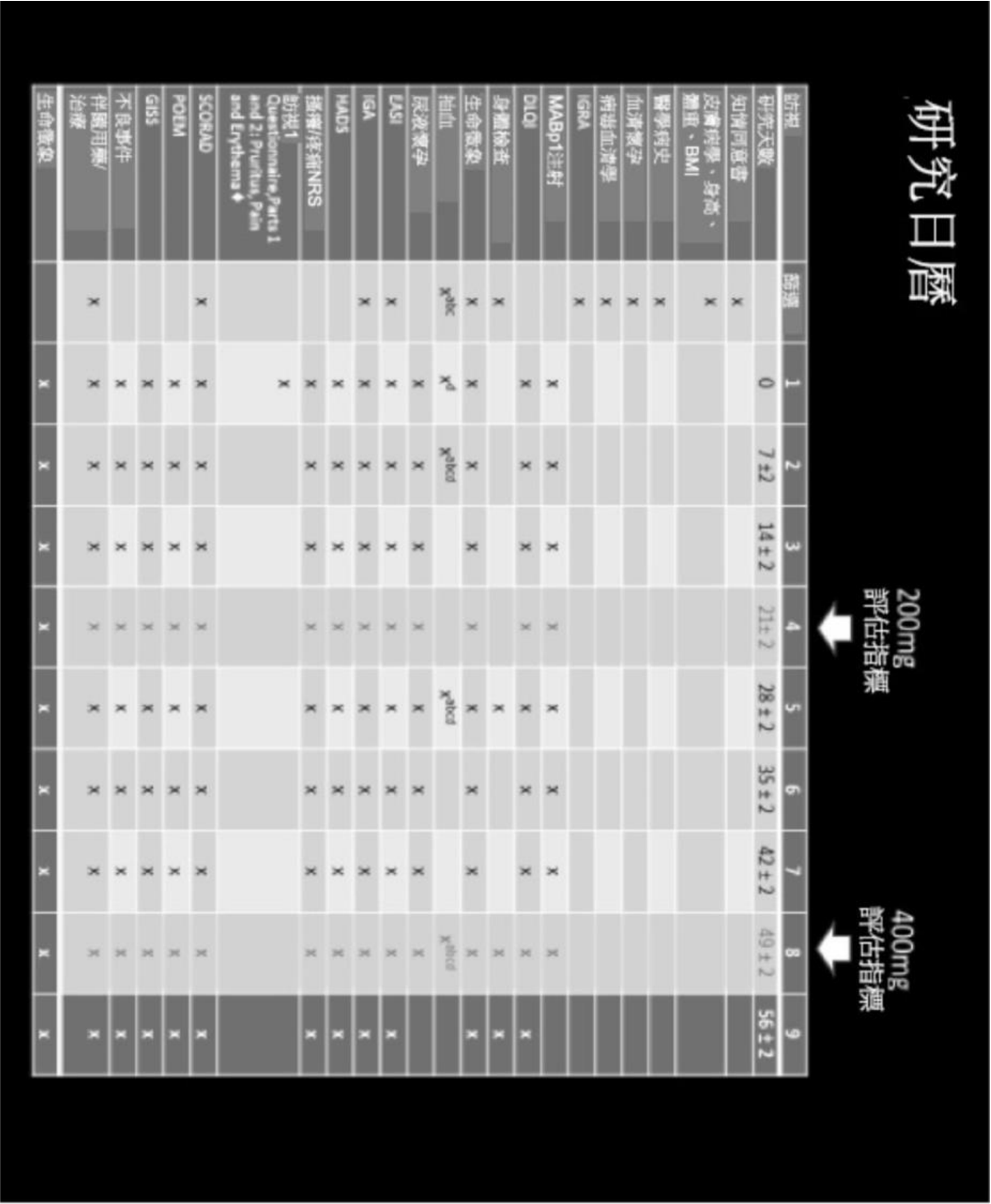
【圖2】

全部不良事件

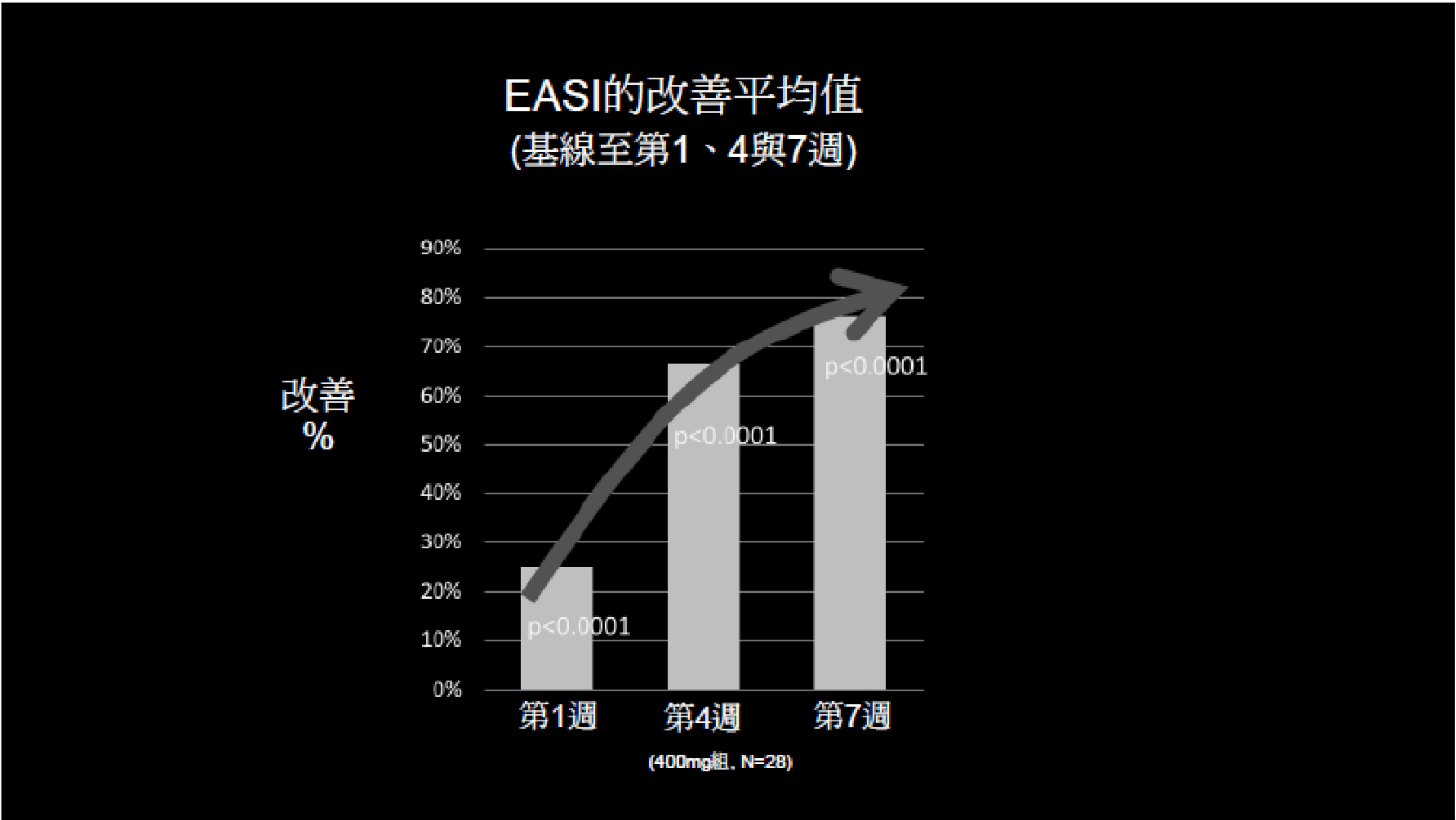
AE 偏好用語	200mg (N = 6)				400mg (N = 19)				全部 (N = 25)
	第 I 級	第 II 級	第 III 級	總計	第 I 級	第 II 級	第 III 級	總計	
注射部位紅腫	2 (33.3%)			2 (33.3%)	4 (21.1%)			4 (21.1%)	6 (24%)
喘鳴					3 (15.8%)	1 (5.3%)		4 (21.1%)	4 (16%)
惡心					3 (15.8%)			3 (15.8%)	3 (12%)
腹痛					1 (5.3%)			1 (5.3%)	1 (4%)
貧血					1 (5.3%)			1 (5.3%)	1 (4%)
舒張壓型高血壓		1 (16.7%)		1 (16.7%)					1 (4%)
高血壓		1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)					2 (8%)
淋巴結腫大					1 (5.3%)			1 (5.3%)	1 (4%)
週邊水腫						1 (5.3%)		1 (5.3%)	1 (4%)
週邊腫脹					1 (5.3%)			1 (5.3%)	1 (4%)
臉部腫脹					1 (5.3%)			1 (5.3%)	1 (4%)
收縮壓型高血壓		1 (16.7%)		1 (16.7%)					1 (4%)
尿道感染					1 (5.3%)			1 (5.3%)	1 (4%)
嘔吐					1 (5.3%)			1 (5.3%)	1 (4%)
總計	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	6 (100%)	17 (89.5%)	2 (10.5%)		19 (100%)	25 (100%)

這些不良事件大多為第I級(76%)以及第II級(20%)。僅有一件第III級不良事件，在自2008年起有高血壓病史個體中的「高血壓」。

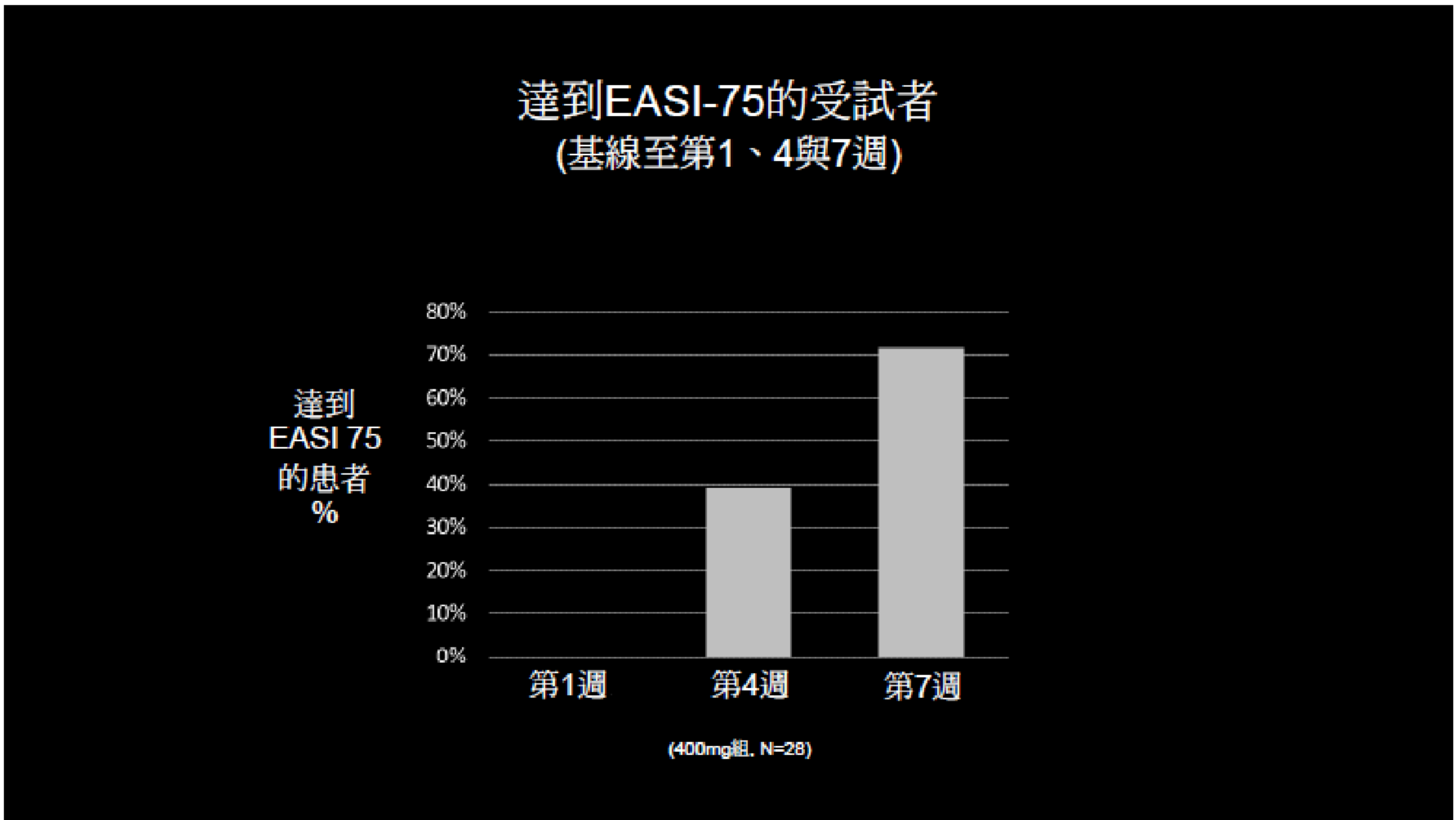
【圖3】



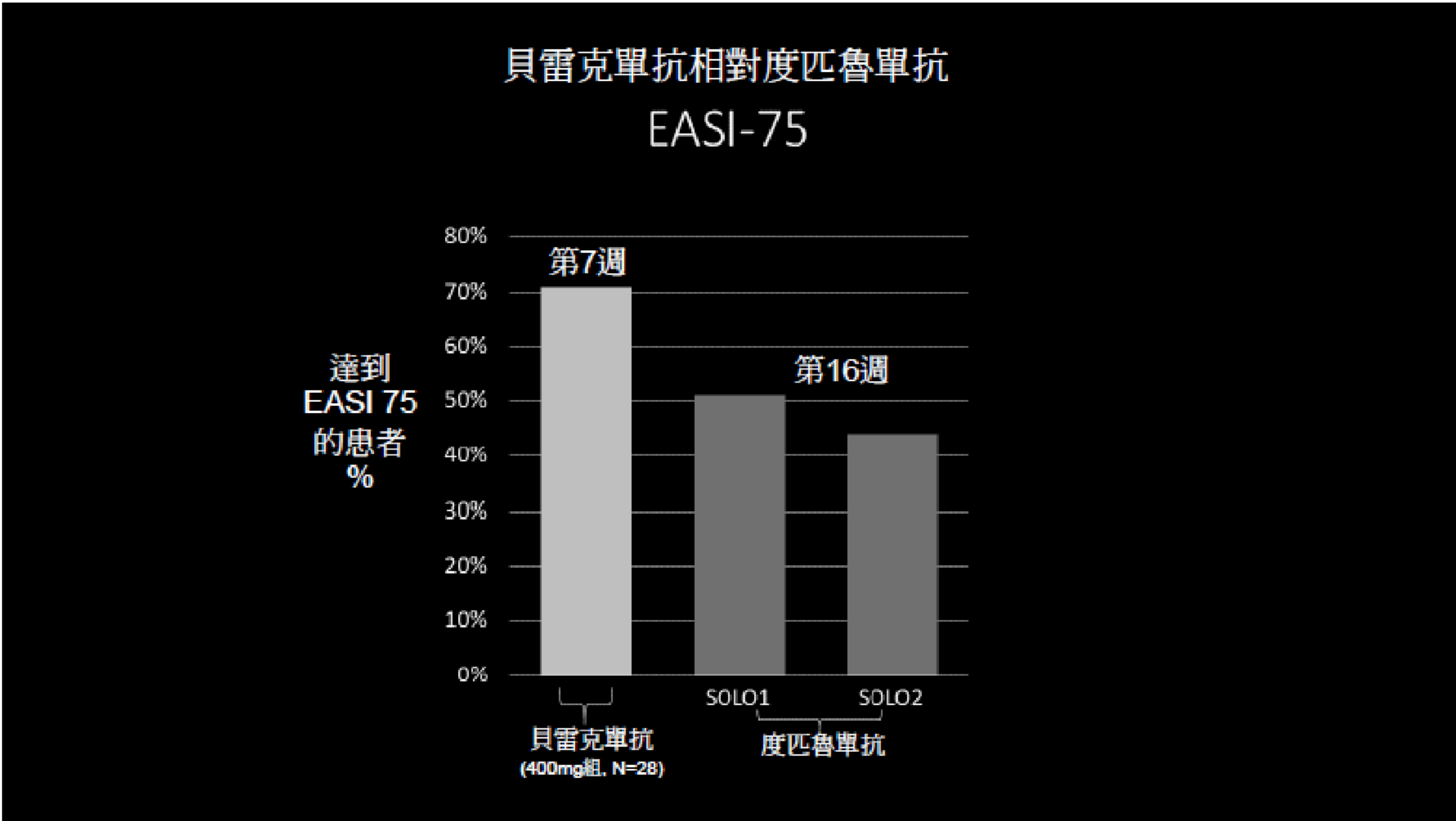
【圖4】



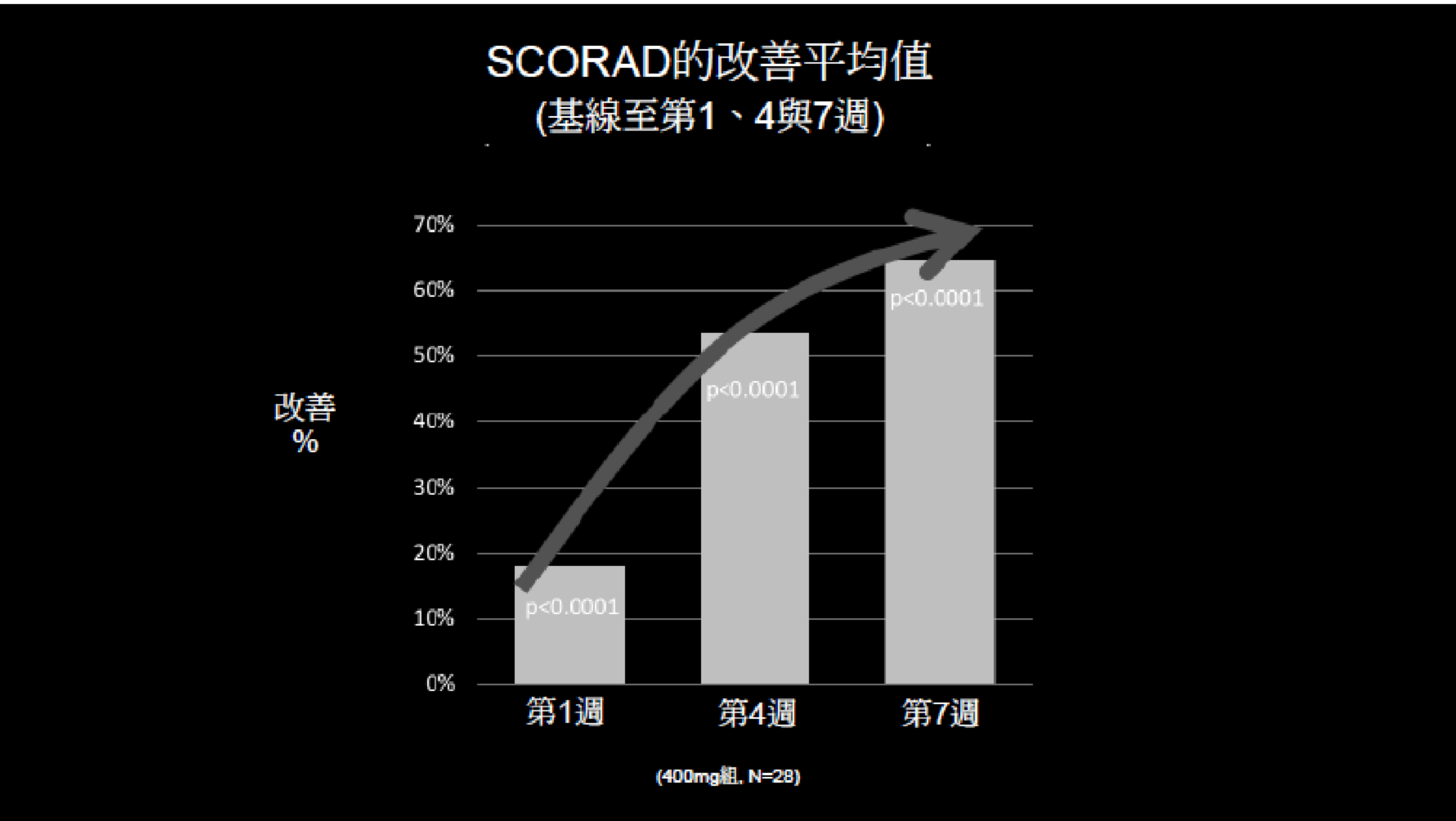
【圖5】



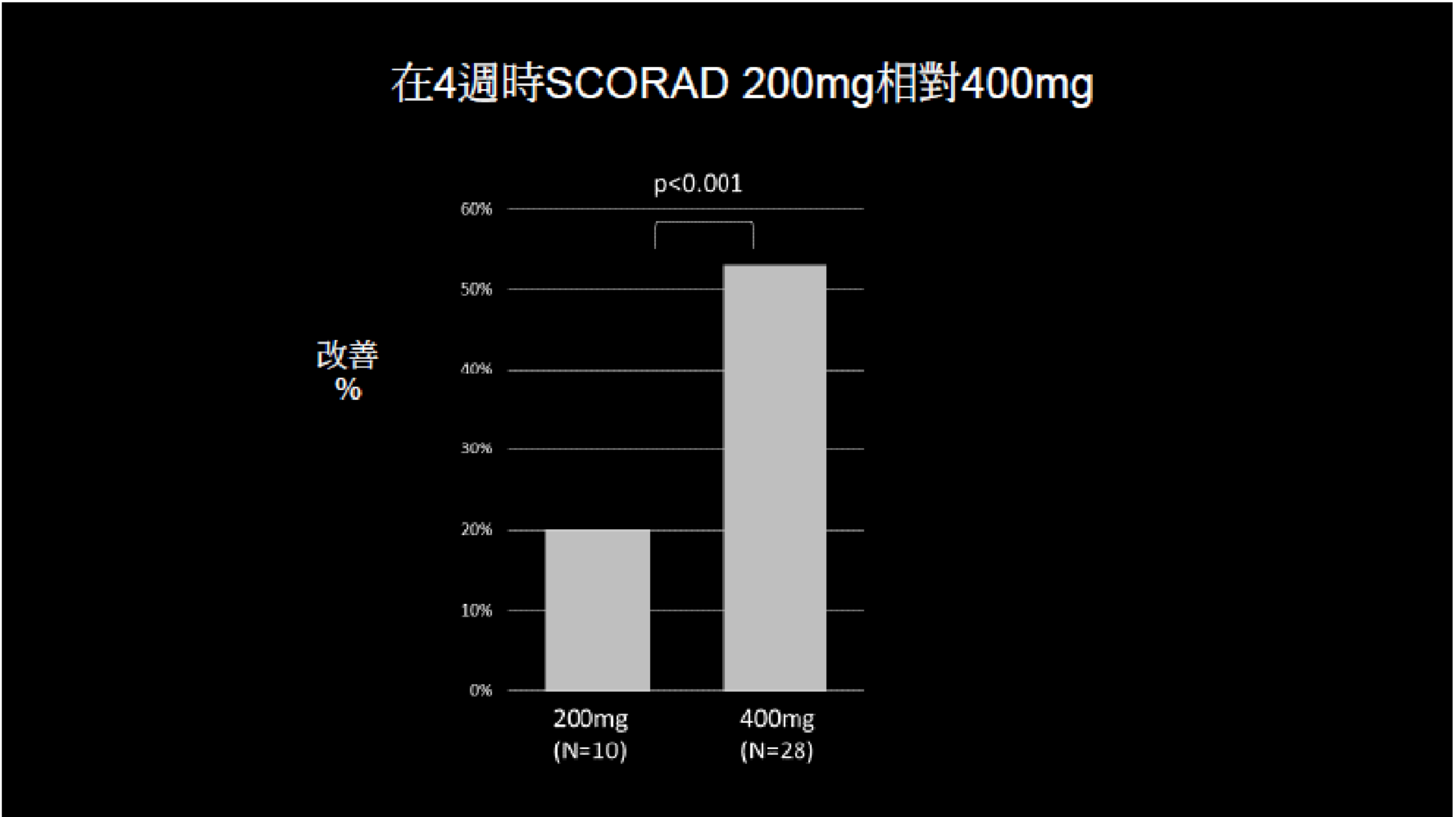
【圖6】



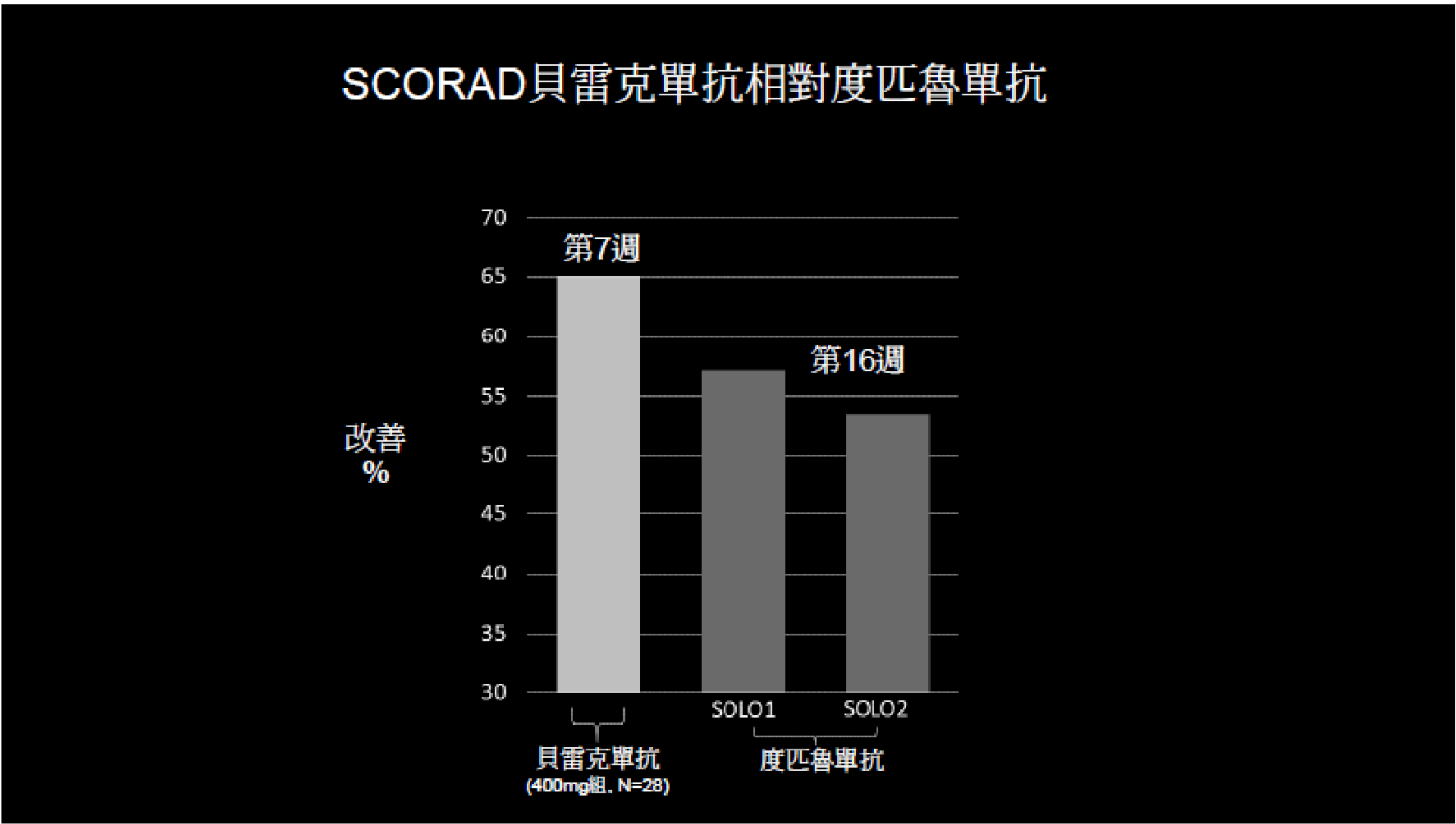
【圖7】



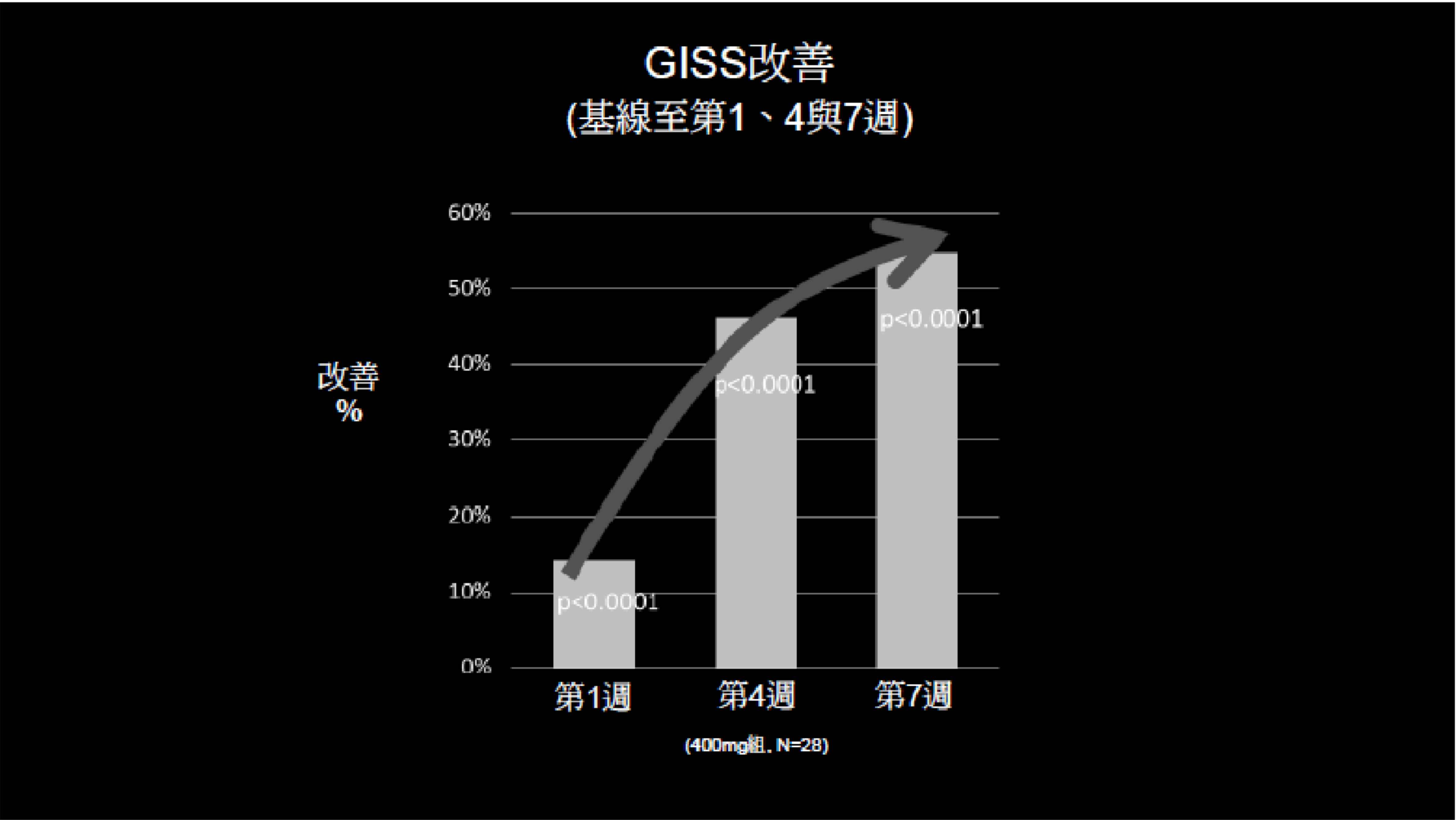
【圖8】



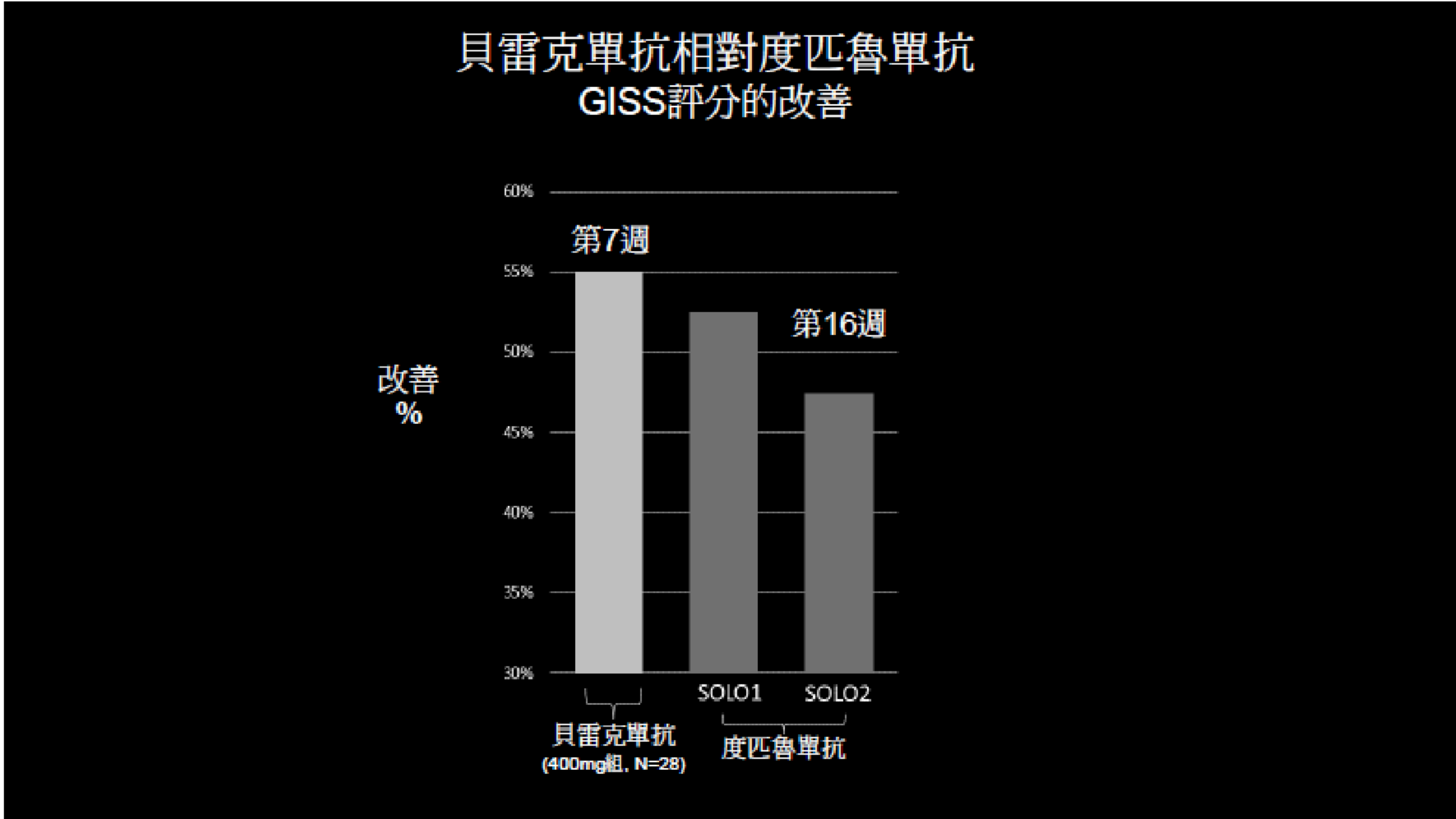
【圖9】



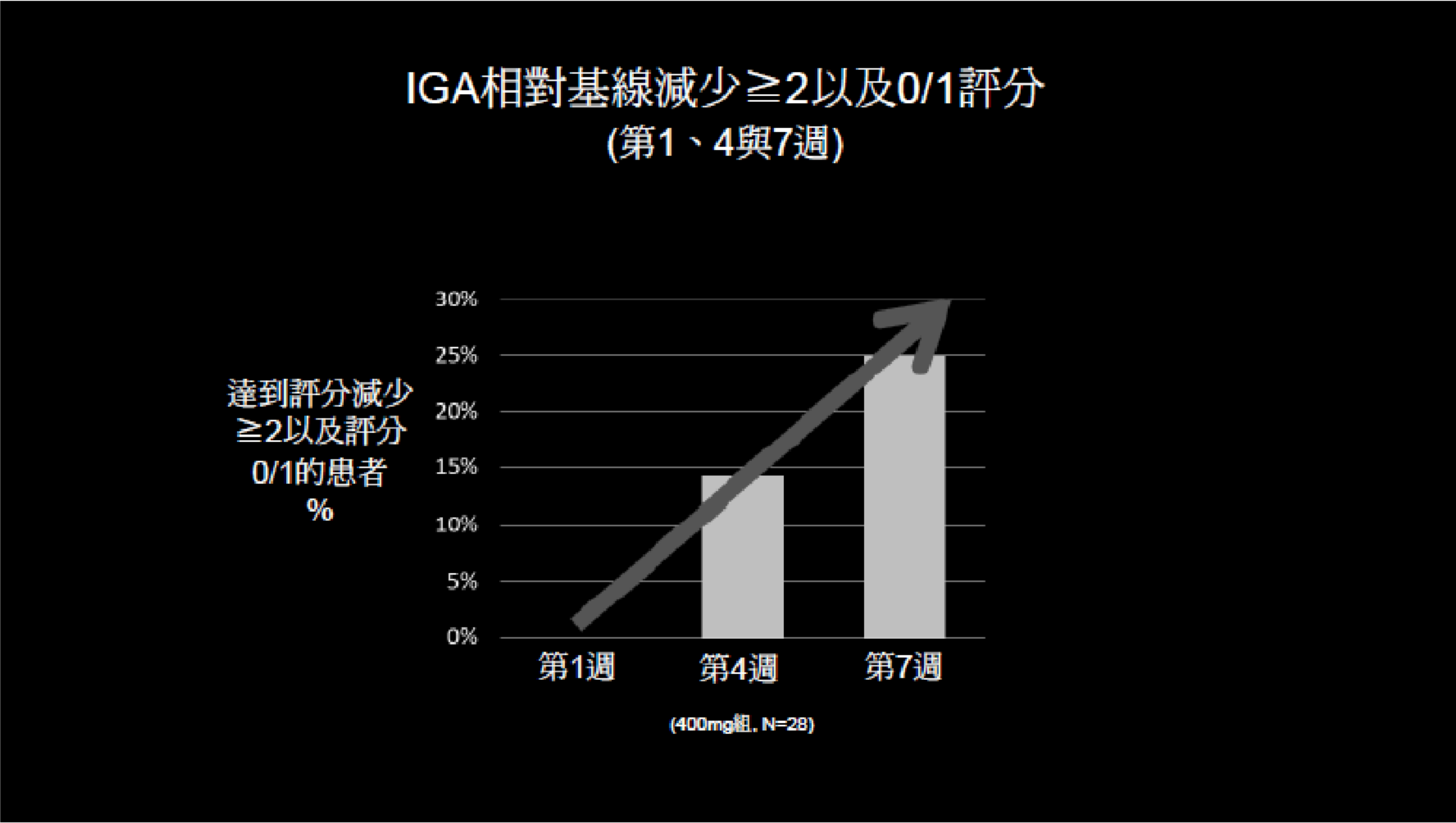
【圖10】



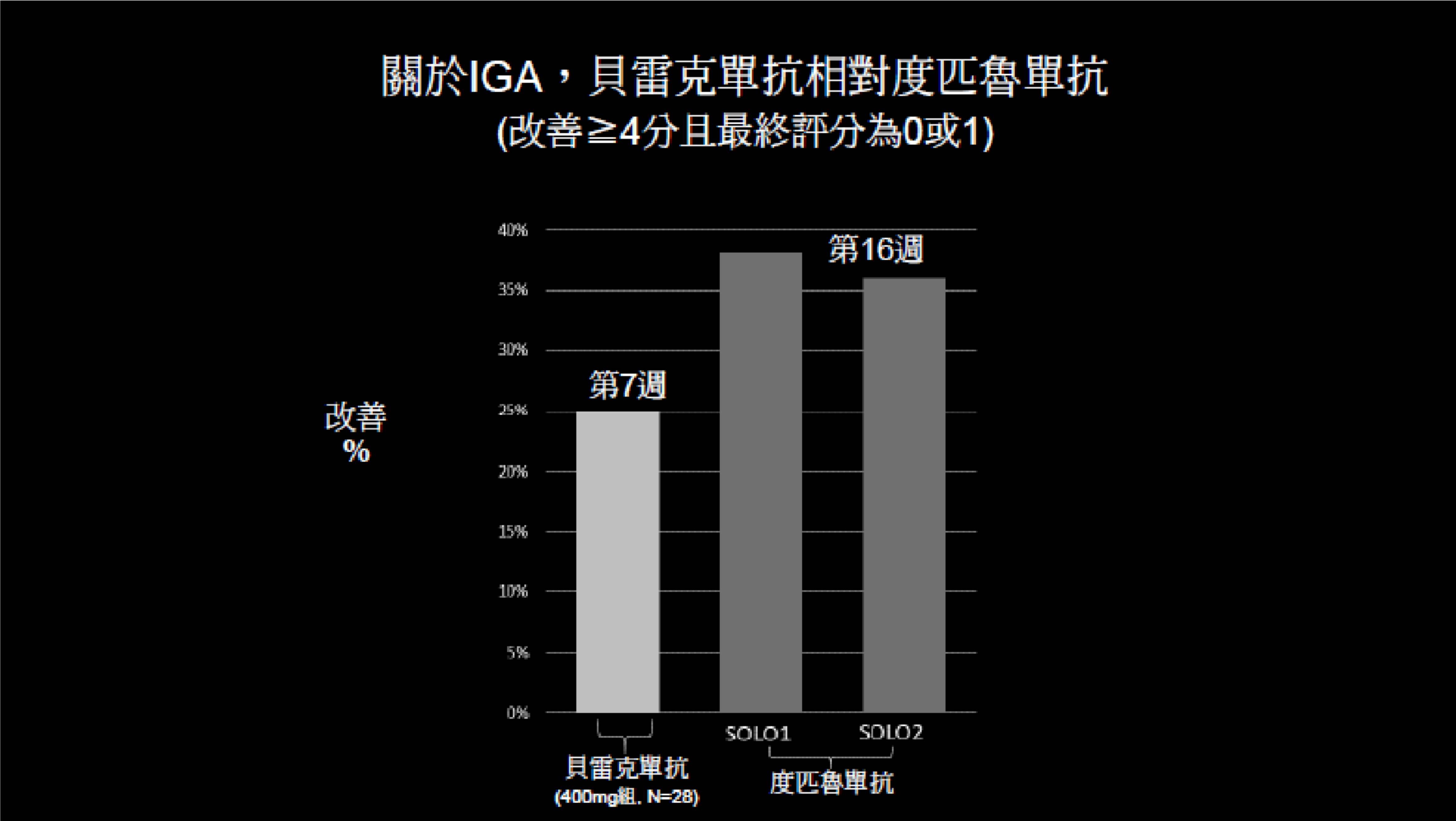
【圖11】



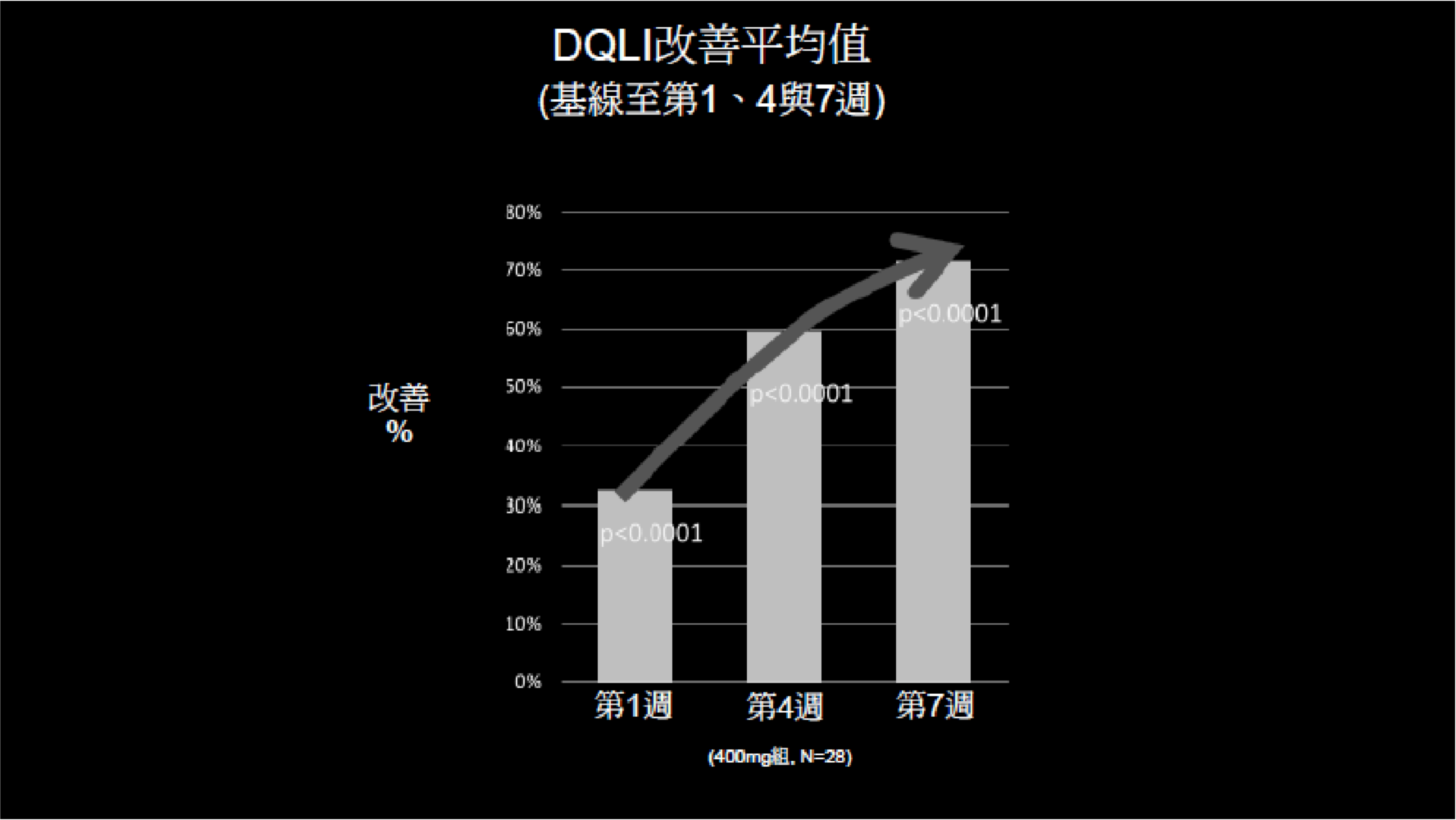
【圖12】



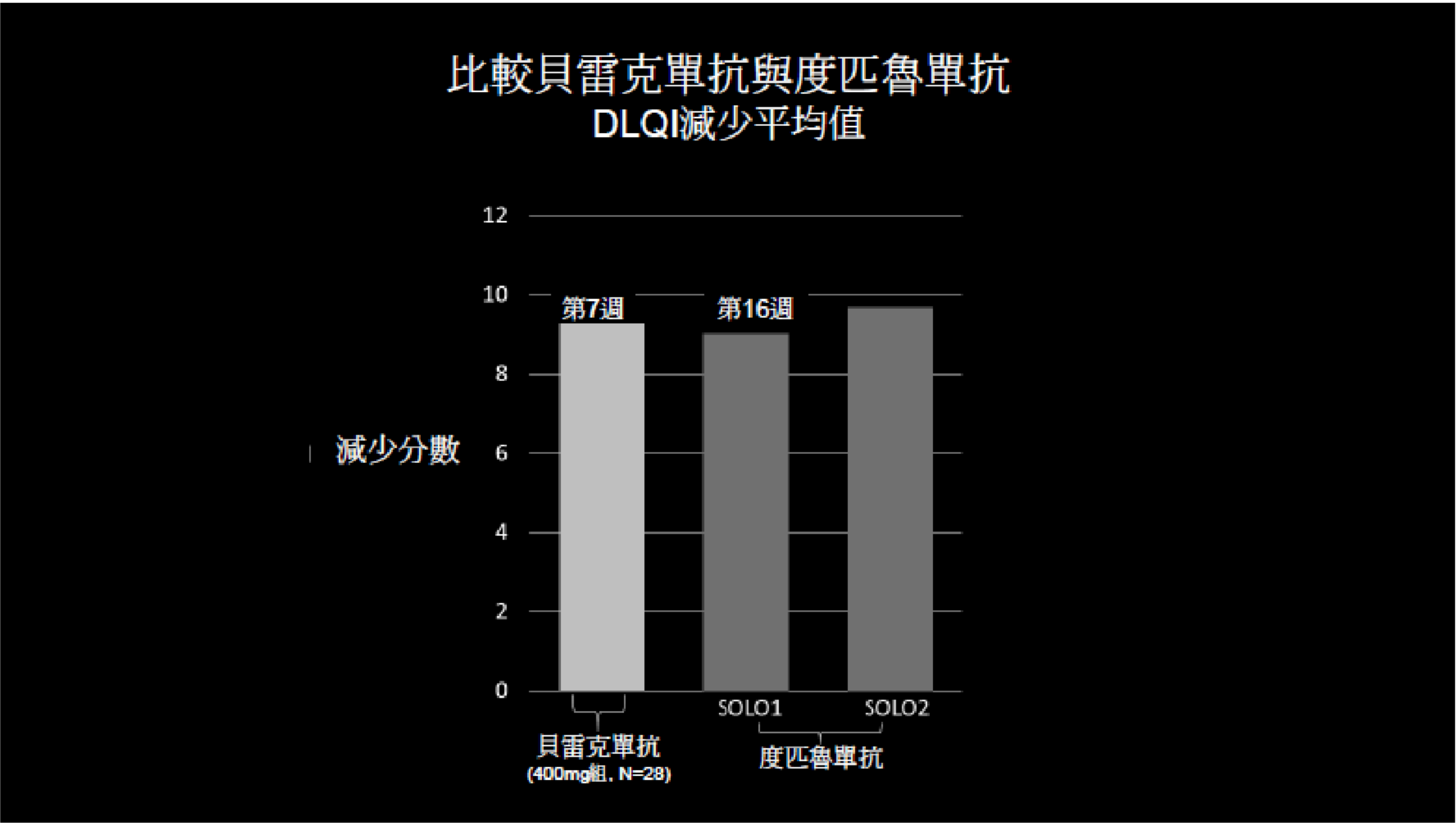
【圖13】



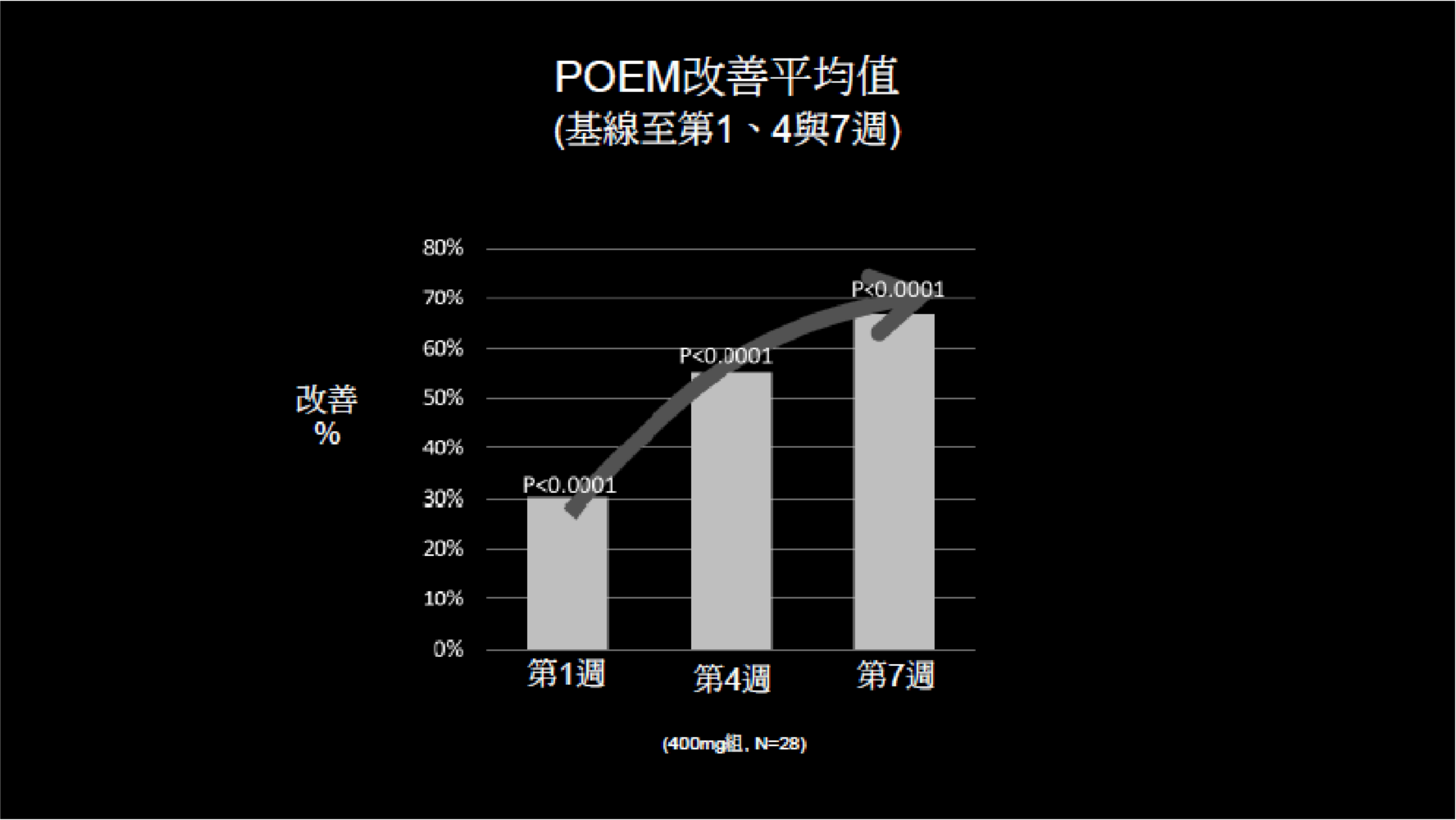
【圖14】



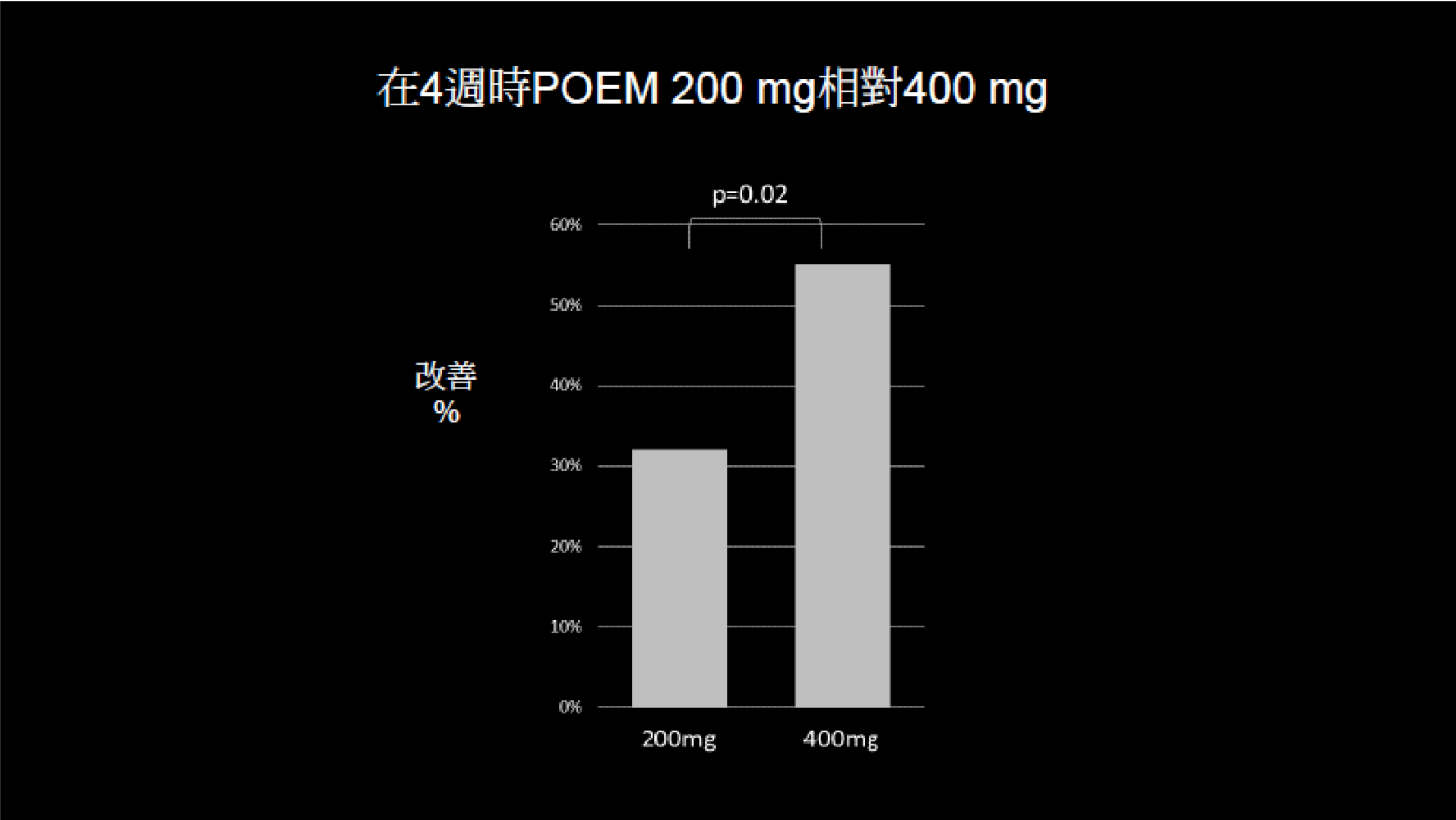
【圖15】



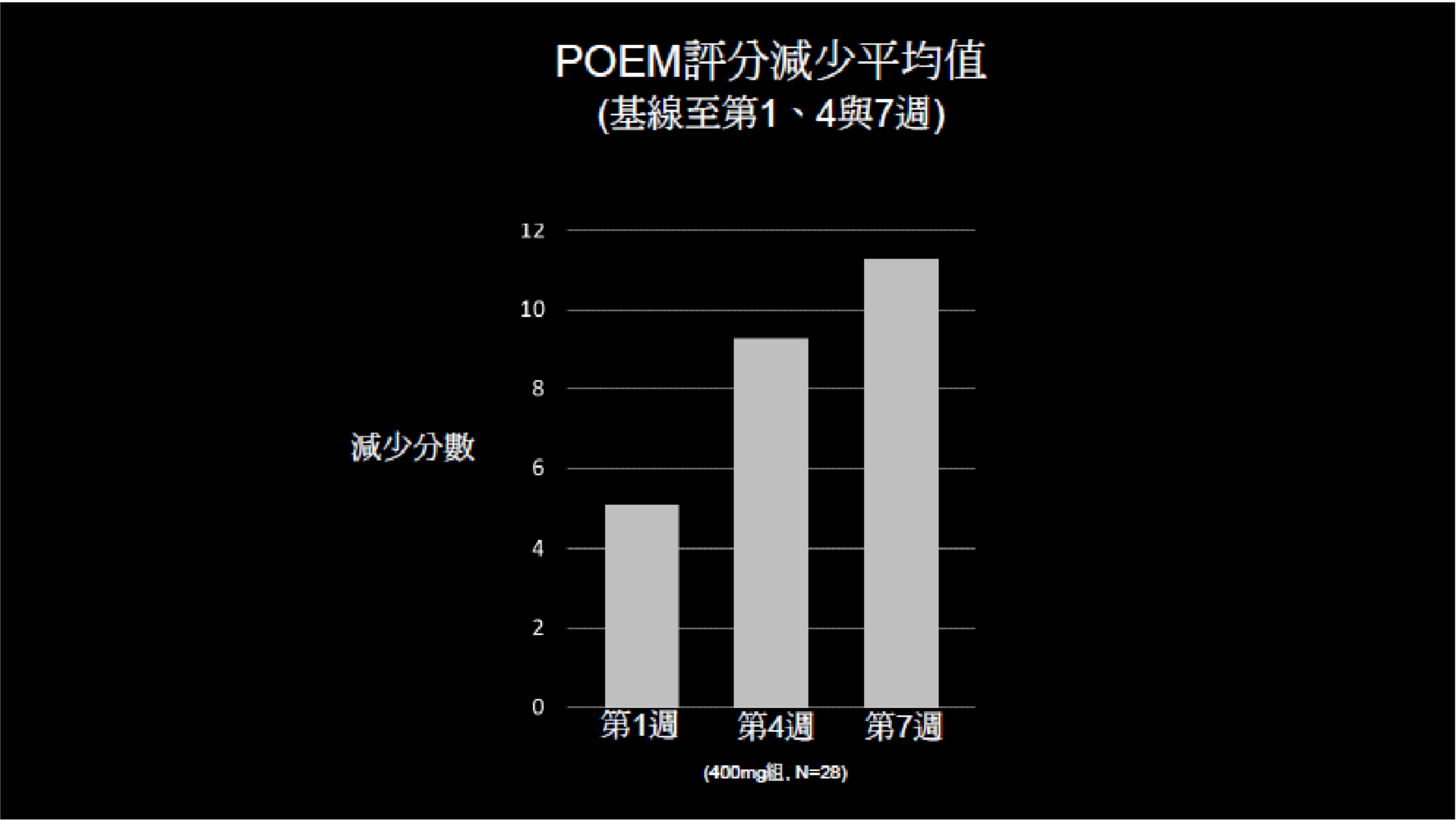
【圖16】



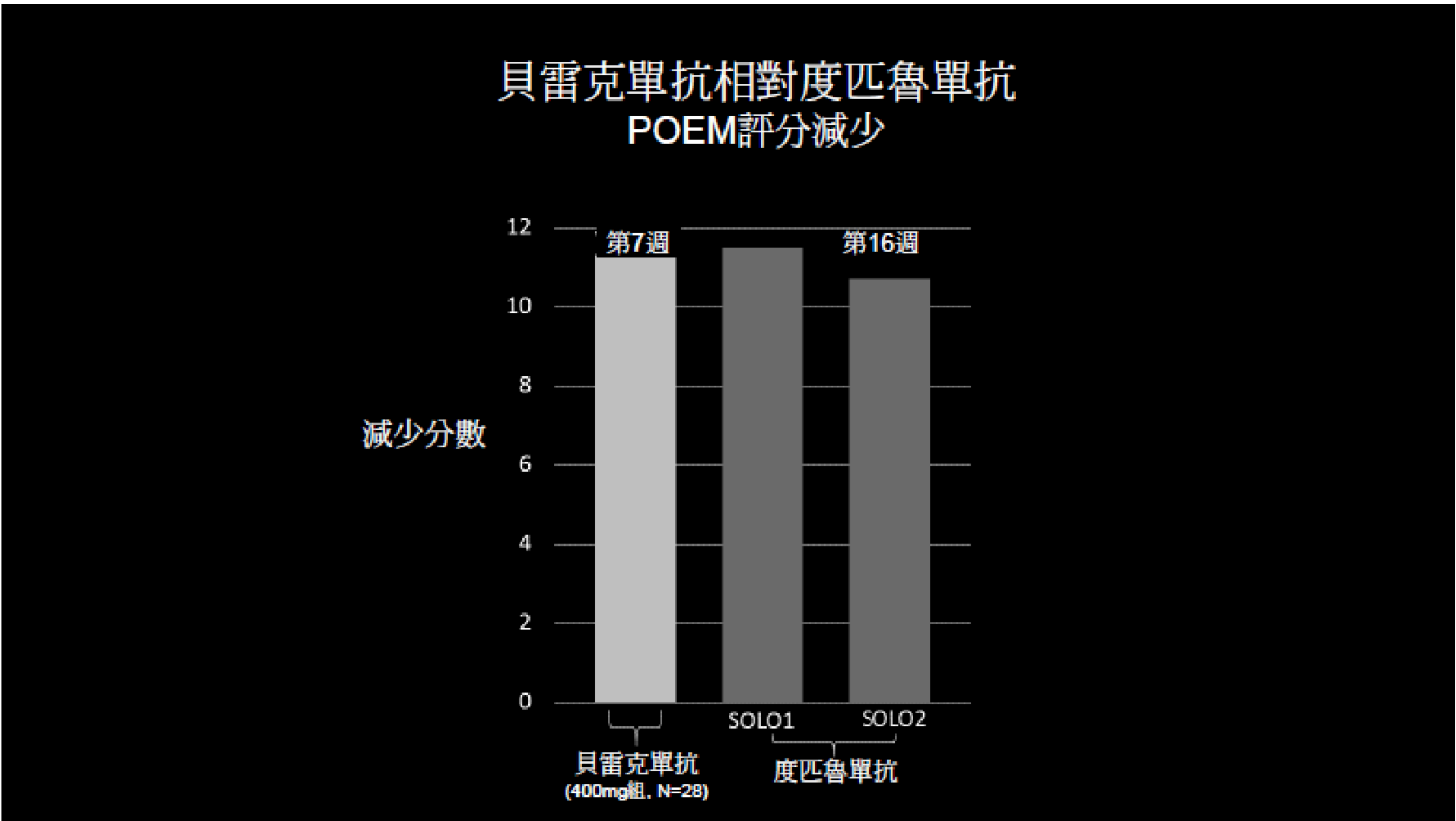
【圖17】



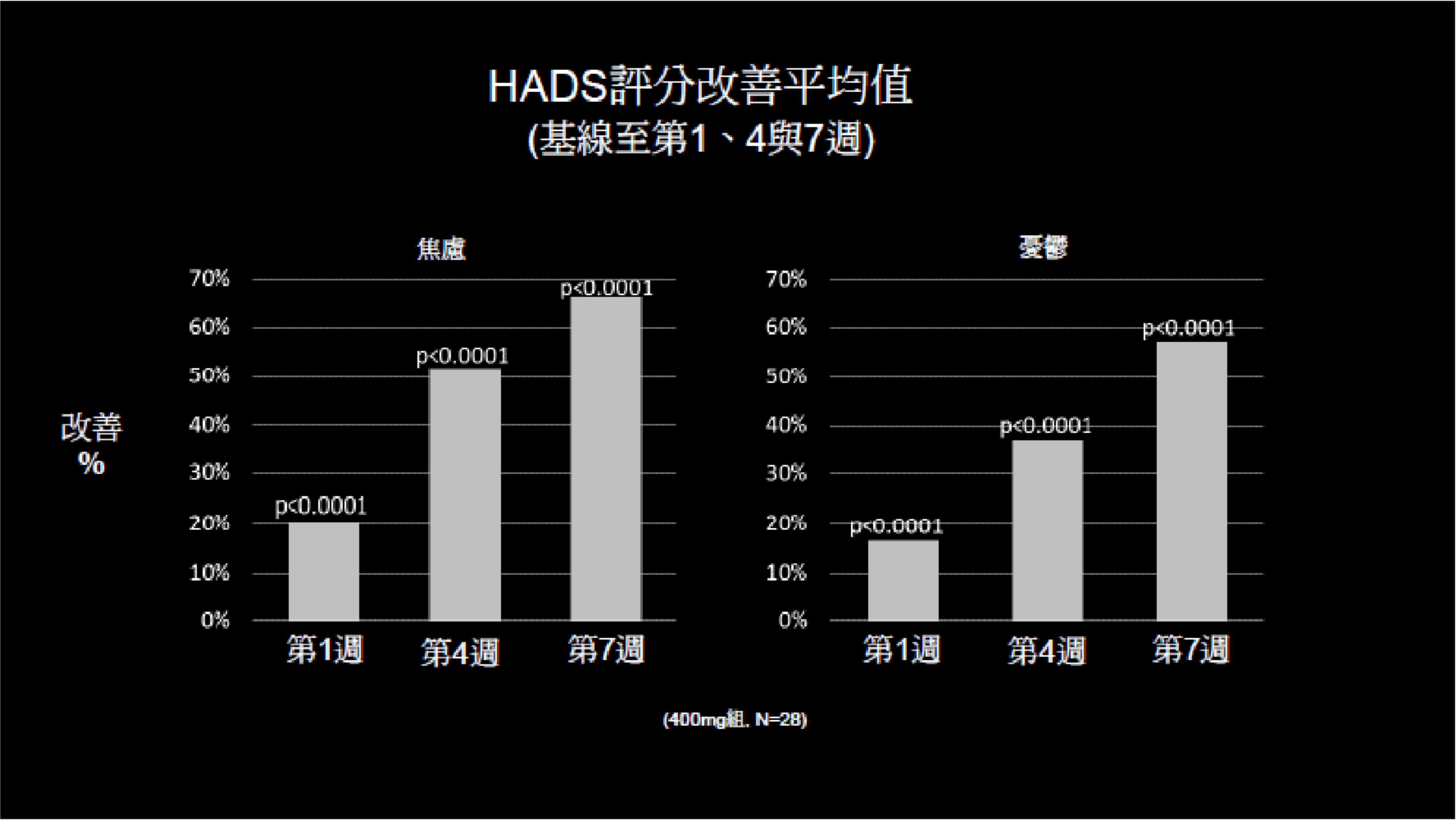
【圖18】



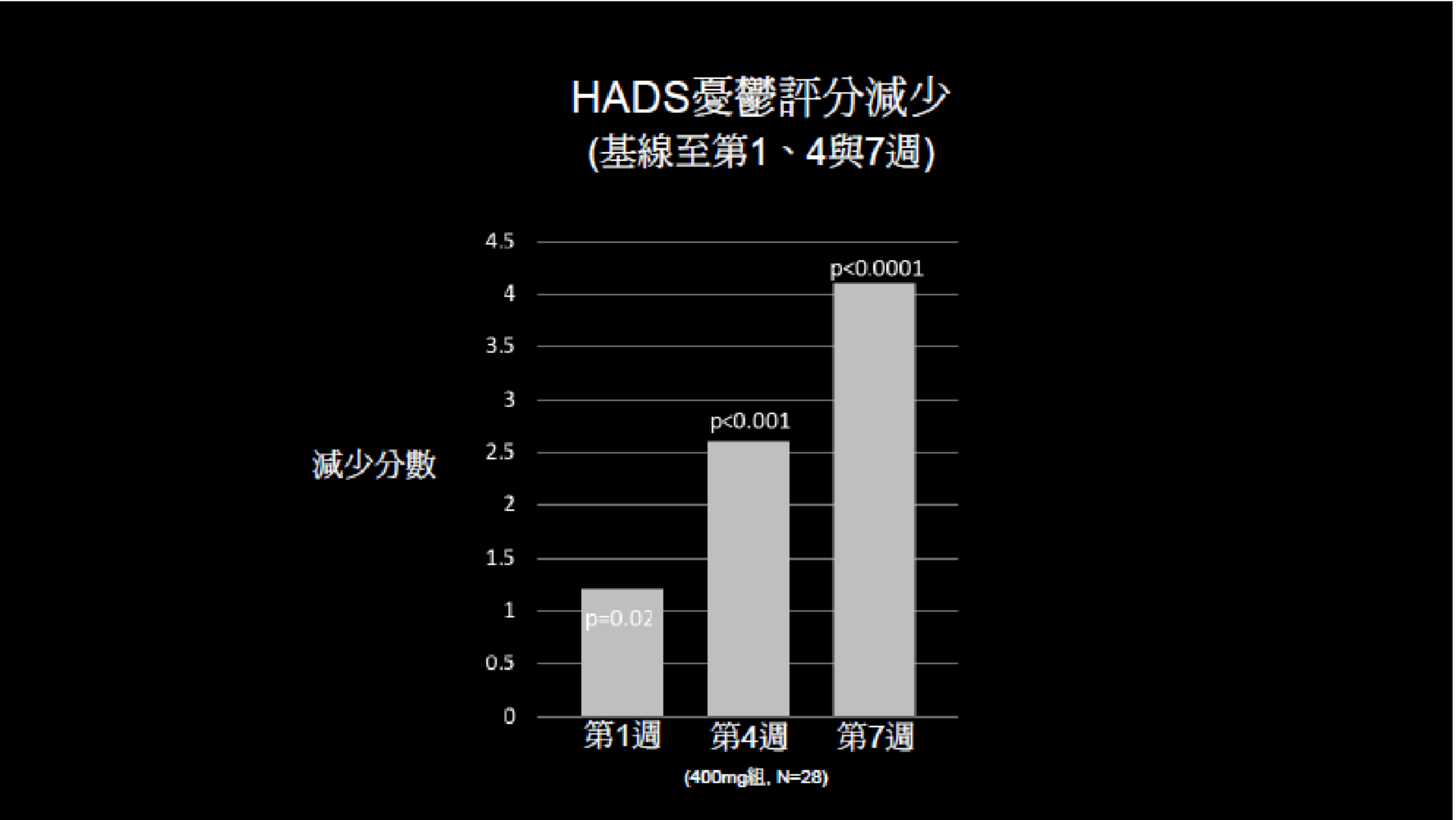
【圖19】



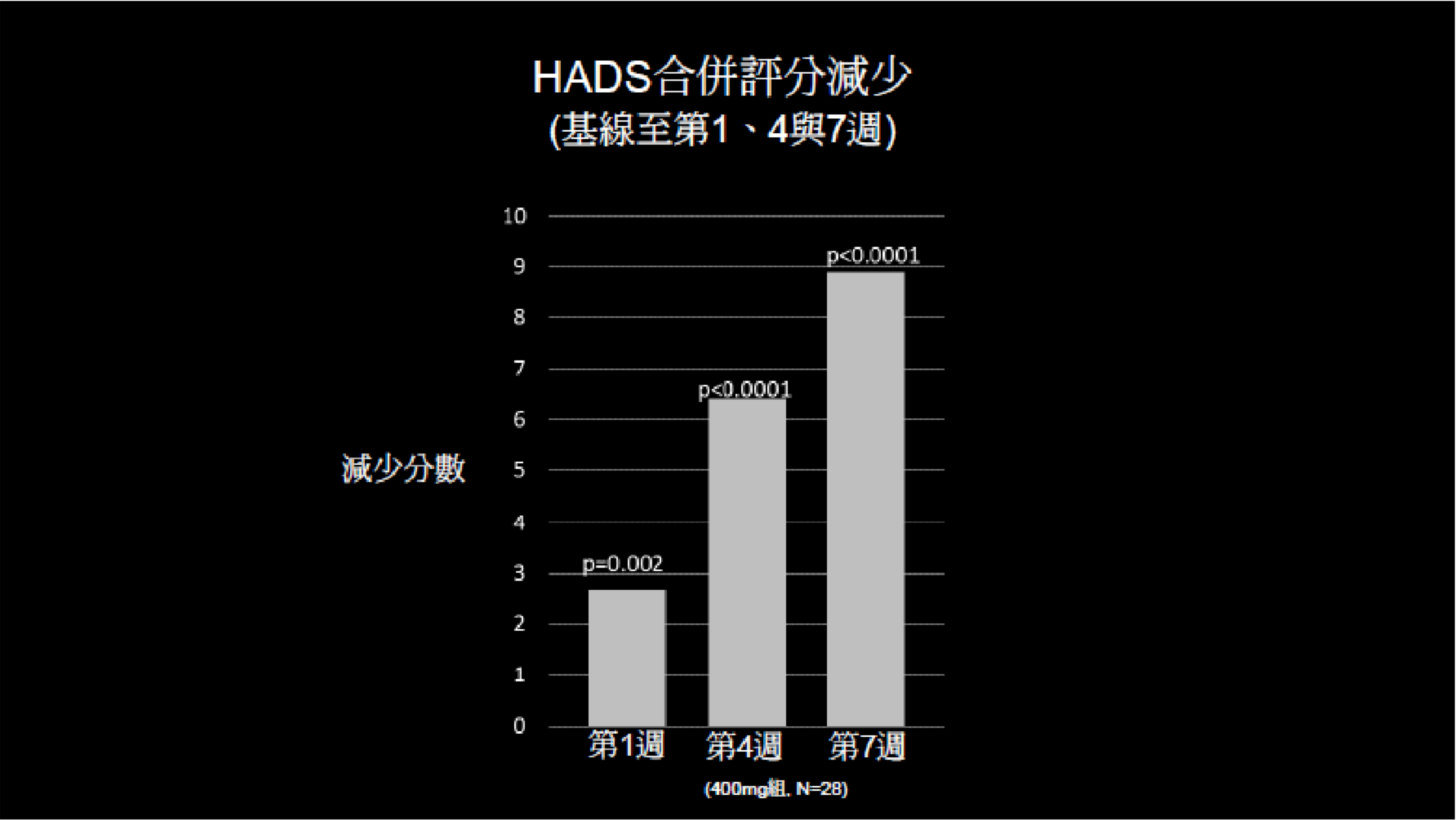
【圖20】



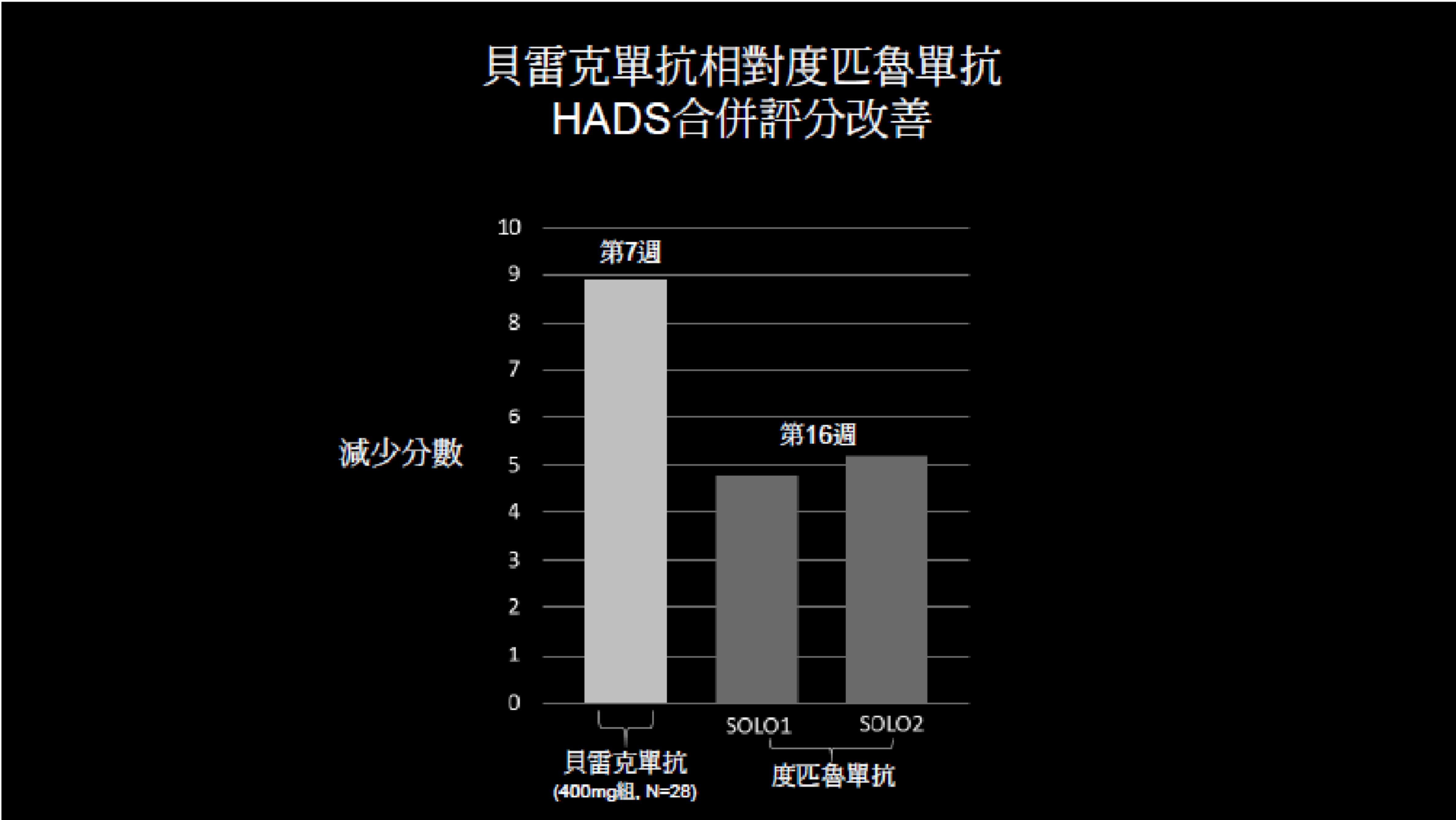
【圖21】



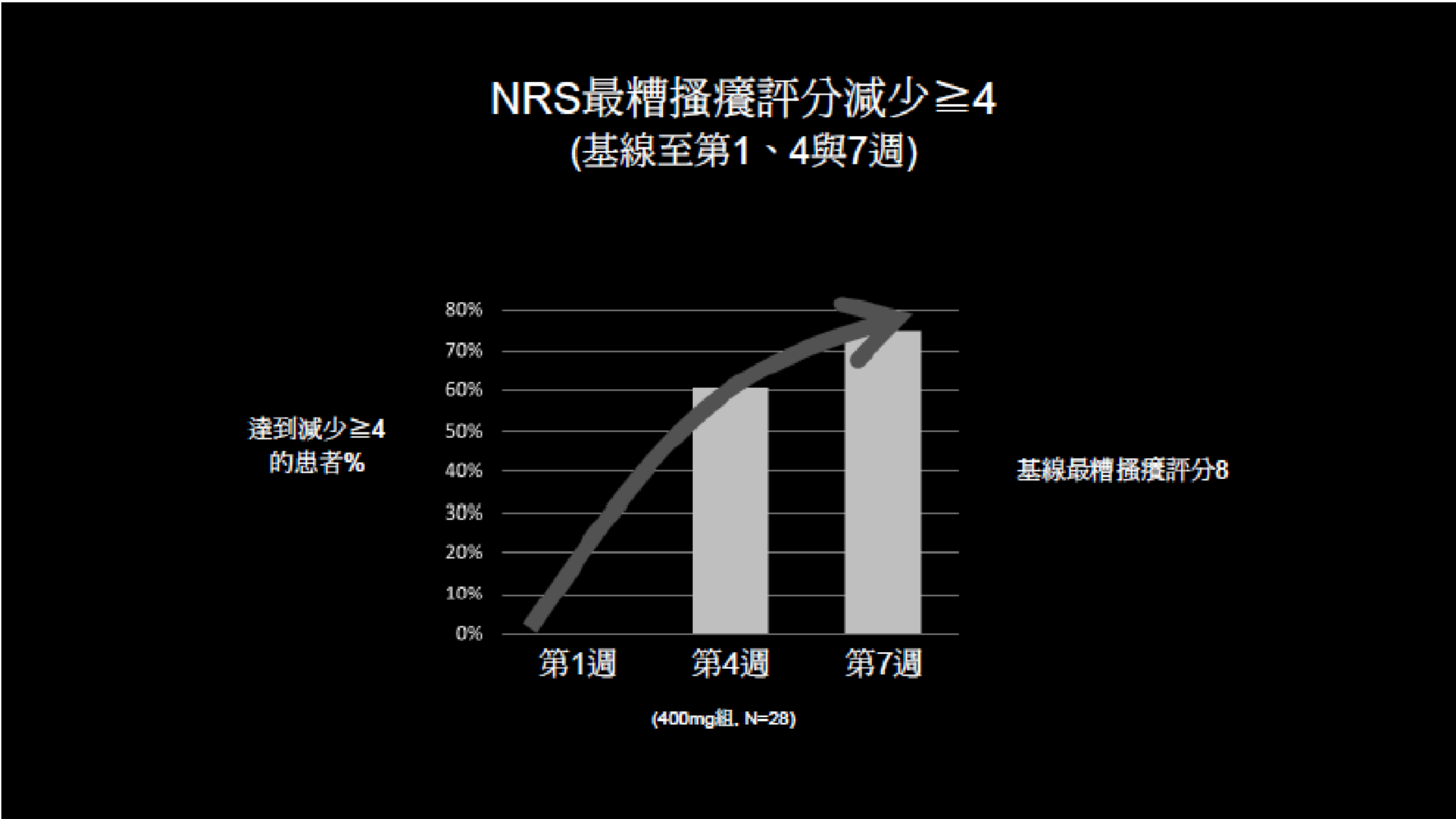
【圖22】



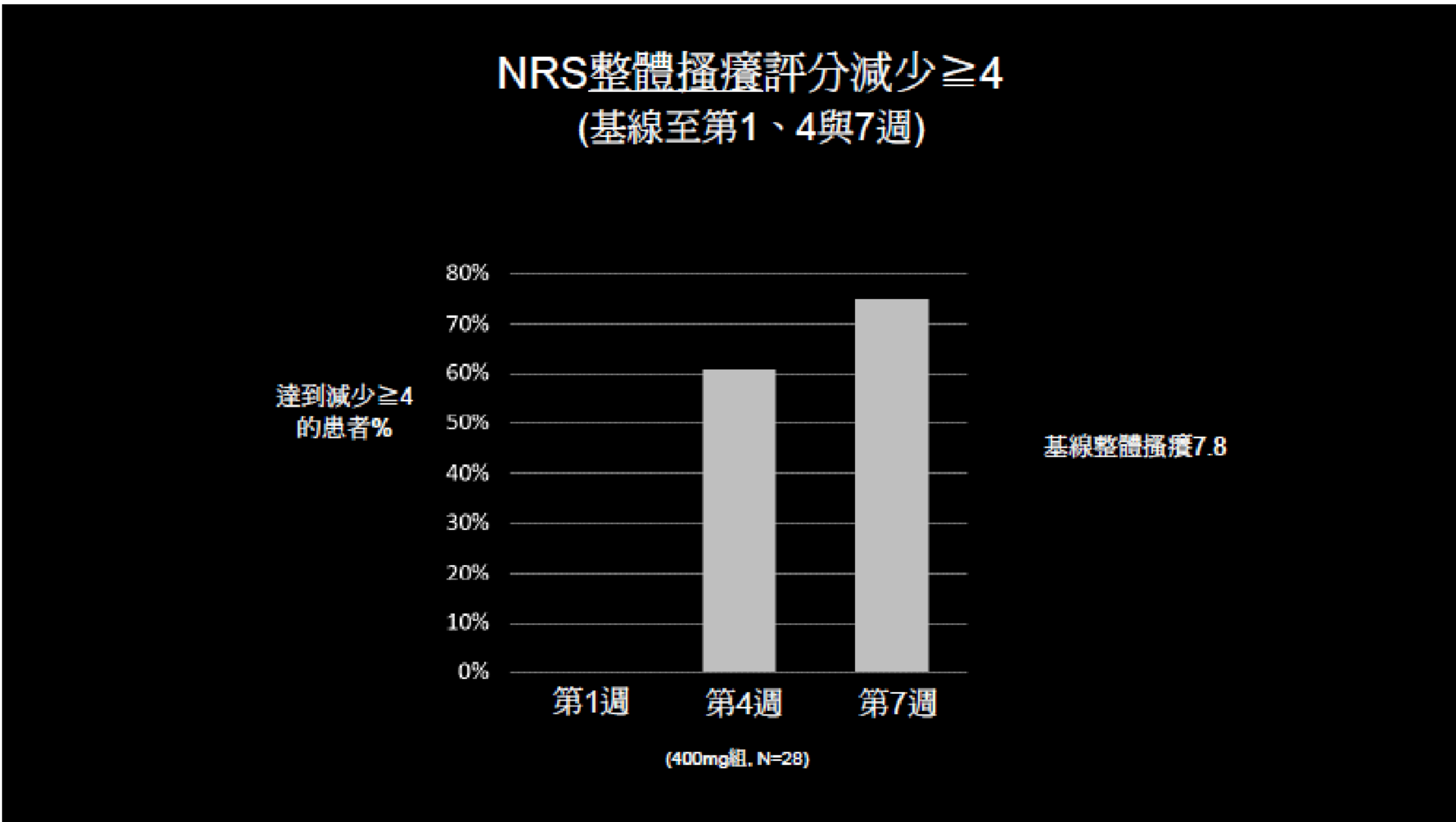
【圖23】



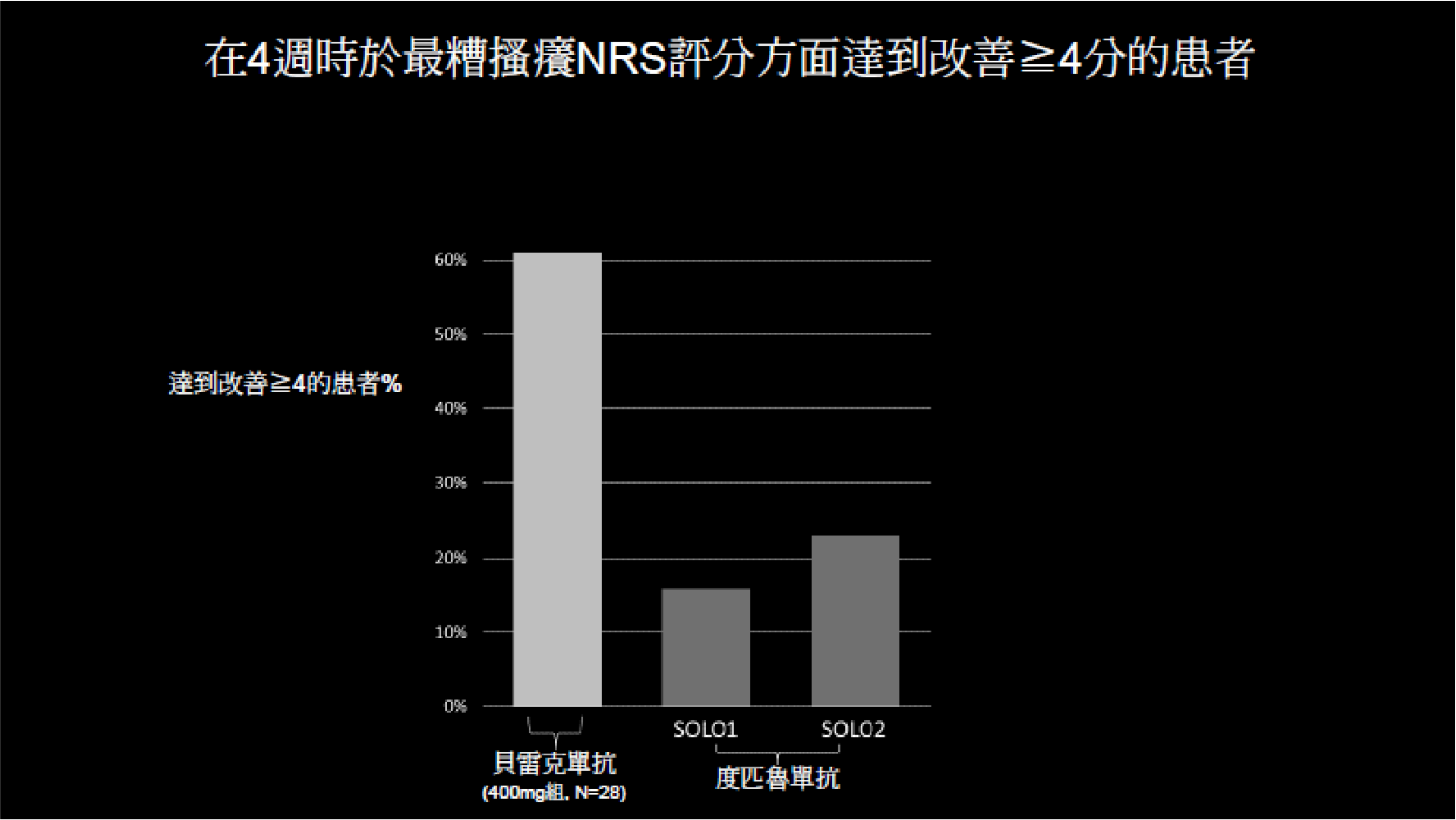
【圖24】



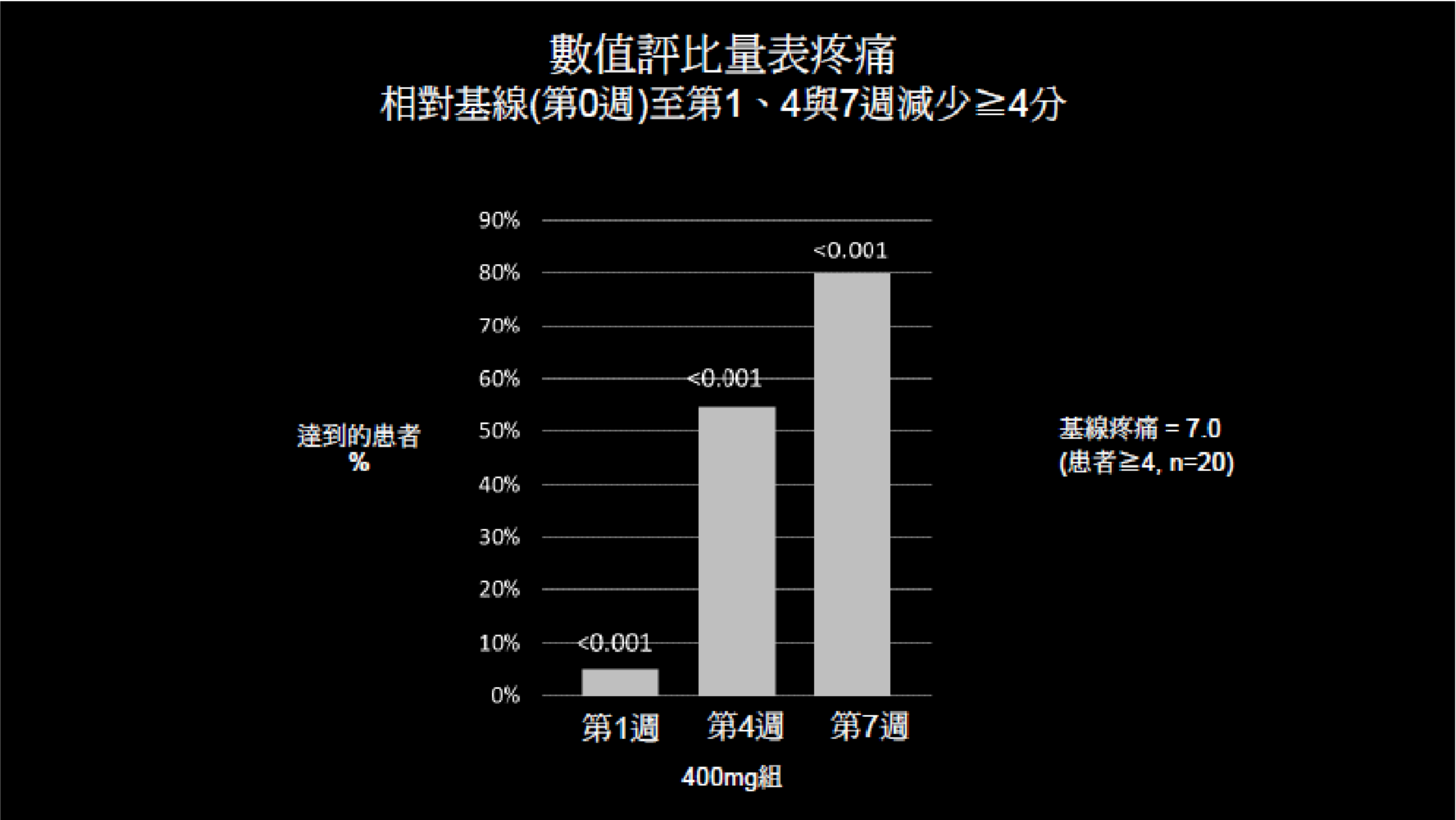
【圖25】



【圖26】



【圖27】



【圖28】