



## (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 201922780 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：107133117

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 20 日

(51) Int. Cl. : C07K16/24 (2006.01)

(30) 優先權：2017/09/25	美國	62/562,701
2017/11/14	美國	62/585,858
2018/09/13	美國	62/730,748

(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：蘿絲 尚恩 ROSE, SHAWN (US)；瓦格納 凱瑞 WAGNER, CARRIE (US)

(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：27 項 圖式數：3 共 213 頁

(54) 名稱

以抗 IL 12 / IL 23 抗體治療狼瘡之安全且有效之方法

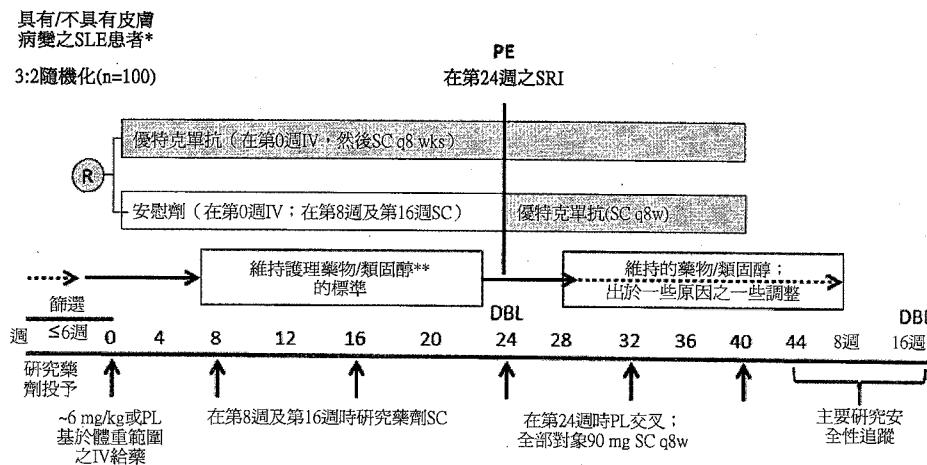
SAFE AND EFFECTIVE METHOD OF TREATING LUPUS WITH ANTI-IL12/IL23 ANTIBODY

(57) 摘要

一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，其藉由投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體或抗 IL-23 抗體，例如抗 IL-12/IL-23p40 抗體優特克單抗，其中該患者實現疾病活動之顯著改善。

A method of treating active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in a patient by administering a clinically proven safe and clinically proven effective amount of an anti-IL-12/IL-23p40 antibody or an anti-IL-23 antibody, e.g., the anti-IL-12/IL-23p40 antibody ustekinumab, wherein the patient achieves a significant improvement in disease activity.

指定代表圖：



\*在第0週及第24週患有皮膚疾病之對象的皮膚活檢 (可任選)

\*\*超過第28週後出於一些原因而允許逐漸減少皮質類固醇

= 隨機化

↑ = 研究藥劑投予

PE = 主要終點

201922780

TW 201922780 A

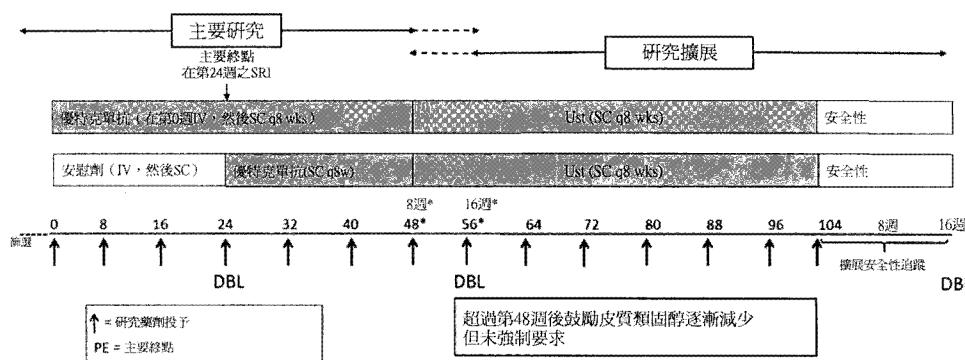


圖2

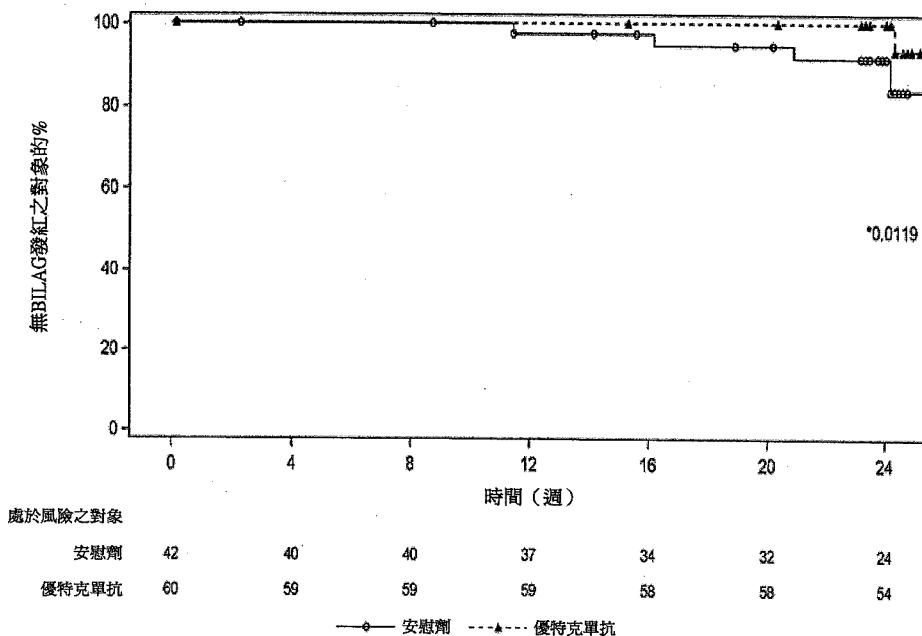


圖3

# 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】

以抗IL12/IL23抗體治療狼瘡之安全且有效之方法

SAFE AND EFFECTIVE METHOD OF TREATING LUPUS  
WITH ANTI-IL12/IL23 ANTIBODY

## 【相關申請案之交互參照】

【0001】 本申請案主張 2017 年 9 月 25 日提出申請之美國臨時申請案序號 62/562701 及 2017 年 11 月 11 日提出申請之美國臨時申請案序號 62/585858 之優先權。前述申請案之完整內容全文以引用方式併入本文中。

## 【技術領域】

【0002】 本發明係關於用於用結合人類 IL-12 及/或人類 IL-23 蛋白質之抗體治療狼瘡的方法。具體而言，本發明係關於治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法藉由投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體或抗 IL-23 抗體(例如抗 IL-12/IL-23p40 抗體優特克單抗(ustekinumab))進行；及該抗體之特定醫藥組成物。

## 【先前技術】

【0003】 介白素(IL)-12 係由 2 個經二硫化物連接的糖基化蛋白質次單元組成之經分泌異源二聚體細胞介素，該等次單元係指定為分子量近似的 p35 及 p40。IL-12 主要藉由抗原呈現細胞產生且藉由結合至 T 細胞或自然殺手(NK)細胞表面上表現之雙鏈受體複合物驅動經細胞介導之免疫力。IL-12 受體  $\beta$ -1 (IL-12R $\beta$ 1)鏈結合到 IL-12 之 p40 次單元，從而提供 IL-12 與其受體之間的主要相互作用。然而，這為第二受體鏈 IL-12R $\beta$ 2 之 IL-12p35 連接，這使得受體攜帶細胞進行細胞內信號傳導(例如 STAT4 磷酸化)及活化(Presky 等人，1996)。與抗原呈現同時進行之 IL-12 信號傳導被認為調用朝向特徵為干擾素  $\gamma$  (IFN $\gamma$ )產生的 T 輔助 1 (Th1)表型的 T 細胞分化(Trinchieri, 2003)。據信，

Th1 細胞促進對一些細胞內病原體之免疫力，生成補體固定抗體同型，且有助於腫瘤免疫監視。因此，IL-12 被認為是宿主防禦免疫機制之重要組分。

**【0004】** 已發現 IL-12 之 p40 蛋白次單元亦可與指定為 p19 之單獨蛋白次單元結合，以形成新型細胞介素 IL-23 (Oppman 等人，2000)。IL-23 亦經由雙鏈受體複合物發出信號。由於在 IL-12 與 IL-23 之間共有 p40 次單元，因此亦在 IL-12 與 IL-23 之間共有 IL-12R $\beta$ 1 鏈。然而，這為 IL-23 受體複合物 IL-23R 之第二組分之 IL-23p19 連接，使得發生 IL-23 特異性細胞內信號傳導（例如 STAT3 磷酸化）及後續由 T 細胞產生 IL-17 (Parham 等人，2002；Aggarwal 等人，2003)。最新研究已經證實 IL-23 之生物學功能不同於 IL-12 之生物學功能，儘管兩種細胞介素之間有結構相似性 (Langrish 等人，2005)。

**【0005】** IL-12 及 Th1 細胞群之異常調節已與許多經免疫介導之疾病相關，因為抗體對 IL-12 之中和有效於治療牛皮癬、多發性硬化症(MS)、類風溼性關節炎、炎性腸病、胰島素依賴型(1型)糖尿病、及葡萄膜炎之動物模型 (Leonard 等人，1995；Hong 等人，1999；Malfait 等人，1998；Davidson 等人，1998)。IL-12 亦在全身性紅斑性狼瘡之兩獨立小鼠模型中顯示為在 SLE 之發病機制中發揮重要作用 (Kikawada 等人。2003；Dai 等人。2007)。

**【0006】** 全身性紅斑性狼瘡(SLE)為一種病因未知且可影響幾乎任何器官系統且遵循漸強和漸弱疾病進程的複雜、慢性、異質性自身免疫性疾病。全身性紅斑性狼瘡在女性中通常比在男性中更常發生，在一些研究中通常多發生多達 9 倍，且通常在 15 歲與 45 歲之間的生育年齡期間出現。此疾病在加勒比黑人、亞洲人及西班牙裔人群中更為普遍。在 SLE 中，免疫系統攻擊身體細胞及組織，導致炎症及組織損傷，這會損害心臟、關節、皮膚、肺、血管、肝臟、腎臟、及神經系統。約一半診斷有 SLE 之對象存在威脅器官之疾病，但診斷不存在器官受累之對象可能花費若

千年。最新診斷之狼瘡患者的一些主要投訴為關節疼痛(62%)及皮膚症狀（新光敏性；20%），接著是持續發熱及全身乏力。<sup>39</sup> 經估算狼瘡年發生率自每 100,000 人 1.8 至 7.6 例而變化，且全球患病率範圍為自每 100,000 人 14 至 172 例。<sup>39</sup> 患有輕度疾病之患者主要患有皮疹及關節疼痛且需要侵害性較小的治療；方案包括非類固醇消炎藥(NSAID)、抗瘧疾藥（例如羥氯喹、氯喹、或奎寧）、及/或低劑量皮質類固醇。患有更嚴重疾病之患者可能經歷多種嚴重病症，這視所累及之器官系統而定，包括伴隨潛在腎衰竭之狼瘡腎炎、心內膜炎或心肌炎、氣管炎、妊娠併發症、中風、神經系統併發症、血管結腸炎、及具有相關出血或感染風險之血球減少。用於更嚴重疾病之常見治療包括免疫調節劑，例如胺甲喋呤(MTX)、硫唑嘌呤、環磷醯胺、環孢素、高劑量皮質類固醇、生物 B 細胞細胞毒性劑或 B 細胞調節劑、及其他免疫調節劑。患有嚴重 SLE 之患者的預期壽命縮短 10 至 30 年，主要是由於疾病併發症、標準護理療法併發症、及/或加速動脈粥樣硬化。此外，SLE 顯著影響生活質量、工作效率、及醫療保健支出。現有 SLE 療法通常為細胞毒性或免疫調節性的，且可具有顯著的安全風險。最新 SLE 治療僅提供相對於標準護理療法的適度益處。因此，對於可在此疾病中提供顯著益處而不招致高安全風險的新替代性治療，存在大量未滿足的需求。

### 【發明內容】

**【0007】** 一般及較佳實施例各別由本文所附之獨立及從屬申請專利範圍限定，為了簡潔起見，其以引用方式併入本文中。本發明之不同態樣之其他較佳實施例、特徵、及優點將由下文與隨附附圖結合之實施方式將變得明顯。

**【0008】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及/或皮下(SC)投予抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體。

**【0009】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法，該方法包含向該患

者靜脈內(IV)及/或皮下(SC)投予抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體，其中該抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40 抗體。

【0010】 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及/或皮下(SC)投予抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體，其中該抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40。

【0011】 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及/或皮下(SC)投予抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體，其中該抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40 抗體，該抗體包含：(i)重鏈 CDR 氨基酸序列 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、及 SEQ ID NO:3；及(ii)輕鏈 CDR 氨基酸序列 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、及 SEQ ID NO:6。

【0012】 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及/或皮下(SC)投予抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體，其中該抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40 抗體，該抗體包含：(i)重鏈可變域氨基酸序列 SEQ ID NO:7；及(ii)輕鏈可變域氨基酸序列 SEQ ID NO:8。

【0013】 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及/或皮下(SC)投予抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體，其中該抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈氨基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈氨基酸序列 SEQ ID NO:11。

【0014】 在某些實施例中，本發明提供一種包含抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體之組成物，該組成物用於在治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法中使用，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及/或皮下(SC)投予包含抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體之醫藥組成物。

【0015】 在某些實施例中，本發明提供一種包含抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體之組成物，該組成物用於在治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法中使用，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及 / 或皮下(SC)投予包含抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體之醫藥組成物，其中該抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40 抗體。

【0016】 在某些實施例中，本發明提供一種包含抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體之組成物，該組成物用於在治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法中使用，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及 / 或皮下(SC)投予包含抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體之醫藥組成物，其中該抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40 抗體。

【0017】 在某些實施例中，本發明提供一種包含抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體之組成物，該組成物用於在治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法中使用，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及 / 或皮下(SC)投予包含抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體之醫藥組成物，其中該抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40 抗體，該抗體包含：(i)重鏈 CDR 肽氨基酸序列 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、及 SEQ ID NO:3；及(ii)輕鏈 CDR 肽氨基酸序列 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、及 SEQ ID NO:6。

【0018】 在某些實施例中，本發明提供一種包含抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體之組成物，該組成物用於在治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法中使用，該方法包含向該患者靜脈內(IV)及 / 或皮下(SC)投予包含抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體之醫藥組成物，其中該抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40 抗體，該抗體包含：(i)重鏈可變域肽氨基酸序列 SEQ ID NO:7；及(ii)輕鏈可變域肽氨基酸序列 SEQ ID NO:8。

【0019】 在某些實施例中，本發明提供一種包含抗 IL-12 及 / 或抗 IL-23 抗體之組成物，該組成物用於在治療患者狼瘡的經臨床證明安全且經臨床證明有效之方法中使用，該方法包含向該患

者靜脈內(IV)及/或皮下(SC)投予包含抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體之醫藥組成物，其中該抗 IL-12 及/或抗 IL-23 抗體為抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11。

**【0020】** 在某些實施例中，本發明提供一種用於靜脈內(IV)投予之醫藥組成物，該醫藥組成物包含抗 IL-12/IL-23p40 抗體，該抗體包含：(i)重鏈 CDR 胺基酸序列 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、及 SEQ ID NO:3；及(ii)輕鏈 CDR 胺基酸序列 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、及 SEQ ID NO:6；該抗體係在包含以下之溶液中：10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL EDTA 二鈉鹽脫水物，pH 6.0。

**【0021】** 在某些實施例中，本發明提供一種用於皮下(SC)投予之醫藥組成物，該醫藥組成物包含抗 IL-12/IL-23p40 抗體，該抗體包含：(i)重鏈 CDR 胺基酸序列 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、及 SEQ ID NO:3；及(ii)輕鏈 CDR 胺基酸序列 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、及 SEQ ID NO:6；該抗體係在包含以下之溶液中：6.7 mM L-組胺酸、7.6% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80，pH 6.0。

**【0022】** 在某些實施例中，本發明提供一種用於靜脈內(IV)投予之醫藥組成物，該醫藥組成物包含抗 IL-12/IL-23p40 抗體，該抗體包含：(i)重鏈可變域胺基酸序列 SEQ ID NO:7；及(ii)輕鏈可變域胺基酸序列 SEQ ID NO:8；該抗體係在包含以下之溶液中：10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL EDTA 二鈉鹽脫水物，pH 6.0。

**【0023】** 在某些實施例中，本發明提供一種用於皮下(SC)投予之醫藥組成物，該醫藥組成物包含抗 IL-12/IL-23p40 抗體，該抗體包含：(i)重鏈可變域胺基酸序列 SEQ ID NO:7；及(ii)輕鏈可變域胺基酸序列 SEQ ID NO:8；該抗體係在包含以下之溶液

中：6.7 mM L-組胺酸、7.6% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80，pH 6.0。

**【0024】** 在某些實施例中，本發明提供一種用於靜脈內(IV)投予之醫藥組成物，該醫藥組成物包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11；該抗體係在包含以下之溶液中：10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL EDTA 二鈉鹽脫水物，pH 6.0。

**【0025】** 在某些實施例中，本發明提供一種用於皮下(SC)投予之醫藥組成物，該醫藥組成物包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11；該抗體係在包含以下之溶液中：6.7 mM L-組胺酸、7.6% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80，pH 6.0。

**【0026】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者狼瘡之方法，該方法包含皮下投予抗 IL-23 特異性抗體（亦稱為 IL-23p19 抗體），例如古塞庫單抗(guselkumab)及里森基單抗(risankizumab) (BI-655066)、替爪奇單抗(tildrakizumab) (MK-322)。

**【0027】** 在某些實施方式中，用於本發明之方法中的該組成物包含一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含：量的範圍自約 1.0 µg/ml 至約 1000 mg/ml、確切地為 50 mg 或 100 mg 之抗 IL-23 特異性抗體。在一較佳實施例中，抗 IL-23 特異性抗體為 100 mg/ml 之古塞庫單抗；7.9% (w/v)蔗糖、4.0 mM 組胺酸、6.9 mM L 組胺酸一鹽酸鹽一水合物；醫藥組成物之 0.053% (w/v)聚山梨醇酯 80；其中該稀釋劑在標準狀態下為水。

**【0028】** 在某些實施例中，用於本發明之方法中之組成物包含 100 mg/mL 之經單離抗 IL23 特異性抗體，例如古塞庫單抗；7.9% (w/v)蔗糖、4.0 mM 組胺酸、6.9 mM L 組胺酸一鹽酸鹽一

水合物；醫藥組成物之 0.053% (w/v)聚山梨醇酯 80；其中該稀釋劑在標準狀態下為水。

**【0029】** 在某些實施例中，本發明之方法包含投予一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含 100 mg/ml 之經單離抗 IL-23 特異性抗體，例如古塞庫單抗；7.9% (w/v)蔗糖、4.0 mM 組胺酸、6.9 mM L 組胺酸一鹽酸鹽一水合物；醫藥組成物之 0.053% (w/v)聚山梨醇酯 80；其中該稀釋劑在標準狀態下為水。

**【0030】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)胺基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 胺基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 胺基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 胺基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 胺基酸序列 SEQ ID NO:6。

**【0031】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)胺基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 胺基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 胺基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 胺基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 胺基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量。

**【0032】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其

中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)胺基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 胺基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 胺基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 胺基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 胺基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該初始 IV 劑量為 6.0 mg/kg ± 1.5 mg/kg。

**【0033】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)胺基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 胺基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 胺基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 胺基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 胺基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該初始 IV 劑量對於體重 $\geq 35\text{ kg}$  且 $\leq 55\text{ kg}$  之患者為 260 mg，對於體重 $>55\text{ kg}$  且 $\leq 85\text{ kg}$  之患者為 390 mg，且對於體重 $>85\text{ kg}$  之患者為 520 mg。

**【0034】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)胺基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 胺基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 胺基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列

SEQ ID NO:4；CDRL2 氨基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 氨基酸序列 SEQ ID NO:6，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中該 SC 劑量為 90 mg。

**【0035】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)氨基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 氨基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 氨基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)氨基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 氨基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 氨基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者(responder)，且經鑒別為具有在治療 12 週時開始的改善及在用抗體治療第 24 週時疾病活動之統計學顯著改善，如藉由全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分 $\geq$  4 (SRI-4 反應) 之改善來判定，其中反應持續至第 48 週。

**【0036】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)氨基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 氨基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 氨基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)氨基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 氨基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 氨基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈(IV)劑

量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑑別為具有在治療 12 週時開始的改善，且在用抗體治療第 24 週時在新的不列顛群島狼瘡評估組(BILAG)發紅之風險上具有統計學顯著減少，該發紅係定義為≥1 個新 BILAG A 域評分或≥2 個新 BILAG B 域評分。

**【0037】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)胺基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 胺基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 胺基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 胺基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 胺基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑑別為具有在治療開始後 12 週時開始的改善，且與用安慰劑治療之患者相比，對於接受用抗體之治療的患者，皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數(CLASI)評分自基線有 50%改善之患者之比例在統計學上顯著增加。

**【0038】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)胺基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 胺基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 胺基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列

SEQ ID NO:4；CDRL2 氨基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 氨基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑒別為具有在治療 12 週時開始的改善及在用抗體治療第 24 週時疾病活動之統計學顯著改善，如藉由自基線關節疾病活動之 50%改善所判定。

**【0039】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)氨基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 氨基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 氨基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)氨基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 氨基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 氨基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑒別為在持續治療 1 年之治療第 24 週時具有疾病活動之統計學顯著改善，其中該疾病活動係藉由選自由以下所組成之群組之一或多個標準判定：全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分自基線之減小 $\geq 4$  (SRI-4 反應)、皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數 (CLASI)評分自基線有 50%改善之患者之比例、及自基線關節疾病活動之 50%改善。

**【0040】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)氨基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 氨

基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 氨基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)氨基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 氨基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 氨基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中用於以 IV 投予之抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL EDTA 二鈉鹽脫水物，pH 6.0。

**【0041】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)氨基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 氨基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 氨基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)氨基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 氨基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 氨基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中用於以 IV 投予之抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 6.7 mM L-組胺酸、7.6% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80，pH 6.0。

**【0042】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)氨基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 氨基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 氨基酸序列 SEQ ID NO:3；

且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 胺基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 胺基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該方法進一步包含向該患者投予用於治療狼瘡之一或多種額外藥物。

**【0043】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)胺基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 胺基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 胺基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 胺基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 胺基酸序列 SEQ ID NO:6，其中該方法進一步包含向該患者投予用於治療狼瘡之一或多種額外藥物，且其中該額外藥物係選自由以下所組成之群組：免疫抑制劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、胺甲喋呤(MTX)、抗 B 細胞表面標記抗體、血管張力素轉化酶抑制劑、血管張力素受體阻滯劑、抗瘧疾藥、巰酚酸酯(mycophenolate mofetil)、巰酚酸、硫唑嘌呤、6-巯嘌呤、貝利單抗(belimumab)、抗 CD20 抗體、利妥昔單抗(rituximab)、皮質類固醇、及共刺激調節劑。

**【0044】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8。

**【0045】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈

內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量。

**【0046】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中該初始 IV 劑量為  $6.0 \text{ mg/kg} \pm 1.5 \text{ mg/kg}$ 。

**【0047】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中該初始 IV 劑量對於體重 $\geq 35 \text{ kg}$  且 $\leq 55 \text{ kg}$  之患者為  $260 \text{ mg}$ ，對於體重 $>55 \text{ kg}$  且 $\leq 85 \text{ kg}$  之患者為  $390 \text{ mg}$ ，且對於體重 $>85 \text{ kg}$  之患者為  $520 \text{ mg}$ 。

**【0048】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中該 SC 劑量為  $90 \text{ mg}$ 。

**【0049】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨

床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中該患者為用抗體治療之反應者，且經鑒別為具有在治療 12 週時開始的改善及在用抗體治療第 24 週時疾病活動之統計學顯著改善，如藉由全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分自基線之減小 $\geq 4$  (SRI-4 反應) 所判定。

**【0050】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中該患者為用抗體治療之反應者，且經鑒別為具有在治療 12 週時開始的改善，且在用抗體治療第 24 週時在新的不列顛群島狼瘡評估組(BILAG)發紅之風險上具有統計學顯著減少，該發紅係定義為 $\geq 1$  個新 BILAG A 域評分或 $\geq 2$  個新 BILAG B 域評分。

**【0051】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中該患者為用抗體治療之反應者，且經鑒別為具有在治療 12 週時開始的改善，且與用安慰劑治療之患者相比，對於接受用抗

體之治療的患者，皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數(CLASI)評分自基線有 50%改善之患者之比例在統計學上顯著增加。

**【0052】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為用抗體治療之反應者，且經鑒別為具有在治療 12 週時開始的改善及在用抗體治療第 24 週時疾病活動之統計學顯著改善，如藉由自基線關節疾病活動之 50%改善所判定。

**【0053】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為用抗體治療之反應者，且經鑒別為在持續治療 1 年之治療第 24 週時具有疾病活動之統計學顯著改善，其中該疾病活動係藉由選自由以下所組成之群組之一或多個標準判定：全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分自基線之減小 $\geq 4$  (SRI-4 反應)、皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數(CLASI)評分自基線有 50%改善之患者之比例、及自基線關節疾病活動之 50%改善。

**【0054】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變

區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中用於以 IV 投予之抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL EDTA 二鈉鹽脫水物，pH 6.0。

**【0055】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中用於以 SC 投予之抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 6.7 mM L-組胺酸、7.6% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80，pH 6.0。

**【0056】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，其中該方法進一步包含向該患者投予用於治療狼瘡之一或多種額外藥物。

**【0057】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向該患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8，其中該方法進一步包含向患者投予用於治療狼瘡之一或多種額外藥物，其中該額外藥物係選自由以下所組成之群組：免疫抑制劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、胺

甲喋呤(MTX)、抗 B 細胞表面標記抗體、血管張力素轉化酶抑制劑、血管張力素受體阻滯劑、抗瘧疾藥、巰酚酸酯、巰酚酸、硫唑嘌呤、6-巯嘌呤、貝利單抗、抗 CD20 抗體、利妥昔單抗、皮質類固醇、及共刺激調節劑。

**【0058】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11。

**【0059】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量。

**【0060】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該初始 IV 劑量為  $6.0 \text{ mg/kg} \pm 1.5 \text{ mg/kg}$ 。

**【0061】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其

中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該初始 IV 劑量對於體重 $\geq 35\text{ kg}$  且 $\leq 55\text{ kg}$  之患者為 260 mg，對於體重 $>55\text{ kg}$  且 $\leq 85\text{ kg}$  之患者為 390 mg，且對於體重 $>85\text{ kg}$  之患者為 520 mg。

**【0062】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，且其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，其中該 SC 劑量為 90 mg。

**【0063】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑒別為在用抗體治療第 24 週具有疾病活動之統計學顯著改善，如藉由全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分自基線之減小 $\geq 4$  ( SRI-4 反應) 所判定。

**【0064】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑒別為在用抗體治療第 24 週時在新的不列顛群島狼瘡評估組(BILAG)發紅之風險上具有統計學顯著減少，該發紅係定義為≥1 個新 BILAG A 域評分或≥2 個新 BILAG B 域評分。

**【0065】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中與用安慰劑治療之患者相比，對於接受用該抗體之治療的患者，皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數(CLASI)評分自基線有 50%改善之患者之比例在統計學上顯著增加。

**【0066】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮

下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑒別為在持續治療 1 年之治療第 24 週時具有疾病活動之統計學顯著改善，其中該疾病活動係藉由選自由以下所組成之群組之一或多個標準判定：全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分自基線之減小≥ 4 (SRI-4 反應)、皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數(CLASI)評分自基線有 50% 改善之患者之比例、及自基線關節疾病活動之 50% 改善。

**【0067】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中用於以 IV 投予之抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL EDTA 二鈉鹽脫水物，pH 6.0。

**【0068】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量，且其中用於以 IV 投予之抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 6.7

mM L-組胺酸、7.6% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80，pH 6.0。

**【0069】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該方法進一步包含向該患者投予用於治療狼瘡之一或多種額外藥物。

**【0070】** 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，該方法包含向患者投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體，其中該抗體包含抗 IL-12/23p40 抗體優特克單抗(Stelara®)，該抗體包含：(i)重鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:10；及(ii)輕鏈胺基酸序列 SEQ ID NO:11，其中該方法進一步包含向該患者投予用於治療狼瘡之一或多種額外藥物，且其中該額外藥物係選自由以下所組成之群組：免疫抑制劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、胺甲喋呤(MTX)、抗 B 細胞表面標記抗體、血管張力素轉化酶抑制劑、血管張力素受體阻滯劑、抗瘧疾藥、黴酚酸酯、黴酚酸、硫唑嘌呤、6-巯嘌呤、貝利單抗、抗 CD20 抗體、利妥昔單抗、皮質類固醇、及共刺激調節劑。

### 【圖式簡單說明】

#### 【0071】

**圖 1：**顯示主要研究（篩選至 16 週安全性追蹤）之示意圖。

縮寫：DBL=資料庫鎖；FU=追蹤；IV=靜脈內；PE=主要終點；PL=安慰劑；q8w=每 8 週；SC=皮下；SLE=全身性紅斑性狼瘡；SRI=SLEDAI-2K 反應者指數；Wks=週數。

**圖 2：**顯示研究（包括研究擴展）之示意圖。縮寫：DBL=資料庫鎖；FU=追蹤；IV=靜脈內；PE=主要終點；PL=安慰劑；

q8w=每 8 週；SC=皮下；SLE=全身性紅斑性狼瘡；  
SRI=SLEDAI-2K 反應者指數；Wks=週數。

圖 3：顯示自第 12 週至第 24 週之 BILAG 無發紅時間之開普蘭-邁耶(Kaplan Meier)圖表；全分析集。BILAG 發紅經定義為至少 1 個新 BILAG A 或 2 個新 BILAG B 評分（由評分 < B 得出）。計數包括在給定訪問時可用於分析之對象。對象滿足治療失敗標準之值經設定為自治療失敗點向前錯失。\*優特克單抗相對於安慰劑之更大治療效果之測試用時序檢驗執行。

### 【實施方式】

【0072】如本文所用，治療狼瘡之方法包含投予單離、重組及/或合成的抗 IL-12、IL-23 及/或 IL12/23p40 人類抗體以及診斷及治療組成物、方法及裝置。

【0073】如本文所用，「抗 IL-12 抗體(anti-IL-12 antibody)」、「抗 IL-23 抗體(anti-IL-23 antibody)」、「抗 IL-12/23p40 抗體(anti-IL-12/23p40 antibody)」、「IL-12/23p40 抗體(IL-12/23p40 antibody)」、「抗體部分(antibody portion)」、或「抗體片段(antibody fragment)」、及/或「抗體變異體(antibody variant)」以及類似語包括任何含有蛋白質或肽之分子，該分子包含免疫球蛋白分子之至少一部分，例如但不限於重鏈或輕鏈或其配體結合部分之至少一個互補決定區(CDR)、重鏈或輕鏈可變區、重鏈或輕鏈恆定區、框架區、或其任何部分、或 IL-12 及/或 IL-23 受體或結合蛋白之至少一部分，其可被併入至本發明之抗體中。此類抗體可任選進一步影響特異性配體，諸如但不限於，其中此類抗體調節、減少、增加、拮抗、激動、緩和、減輕、阻斷、抑制、去除、及/或干擾至少一種 IL-12/23 活性或結合、或干擾在活體外、原位、及/或活體內之 IL-12/23 受體活性或結合。作為一非限制性實例，本發明之合適的抗 IL-12/23p40 抗體、指定部分或變異體可結合至少一個 IL-12/23 分子、或其指定部分、變異體或結構域。合適的抗 IL-12/23p40 抗體、指定部分或變異體可

亦可任選地影響 IL-12/23 活性或功能中之至少一者，諸如但不限於 RNA、DNA 或蛋白質合成、IL-12/23 釋放、IL-12/23 受體信號傳導、膜 IL-12/23 裂解、IL-12/23 活性、IL-12/23 產生及/或合成。

**【0074】** 用語「抗體(antibody)」係進一步欲涵蓋抗體、其截切片段、特定部分及變異體，包括抗體模擬物，或包含模擬抗體或其特定片段或部分之結構及/或功能的抗體部分，包括單鏈抗體及其片段。功能性片段包括結合至哺乳動物 IL-12/23 之抗原結合片段。例如，能夠結合 IL-12/23 或其部分之抗體片段均涵蓋於本發明中，包括但不限於，Fab（例如，藉由木瓜蛋白酶消化）、Fab'（例如，藉由胃蛋白酶消化及部分還原）及 F(ab')<sub>2</sub>（例如，藉由胃蛋白酶消化）、fab<sub>c</sub>b（例如，藉由纖溶酶消化）、pFc'（例如，藉由胃蛋白酶或纖溶酶消化）、Fd（例如，藉由胃蛋白酶消化、部分還原及再聚集）、Fv 或 scFv（例如，藉由分子生物學技術）片段（見，例如，Colligan, Immunology，見上文）。

**【0075】** 可藉由酶裂解、合成或重組技術產生此類片段，如此項技術所熟知及/或如本文所描述。抗體亦可使用抗體基因以多種截短形式產生，在該等抗體基因內一或多個終止密碼子已在天然終止位點上游引入。例如，編碼 F(ab')<sub>2</sub> 重鏈部分之組合基因可經設計以包括編碼重鏈之 C<sub>H</sub>1 域及/或鉸鏈區之 DNA 序列。抗體之不同部分可藉由常規技術以化學方式連接在一起，或者可使用遺傳工程技術製備為連續蛋白。

**【0076】** 如本文所用，用語「人類抗體(human antibody)」係指一種抗體，其中蛋白質實質上每一部分（例如，CDR、框架、C<sub>L</sub>、C<sub>H</sub> 域（例如，C<sub>H</sub>1、C<sub>H</sub>2、C<sub>H</sub>3）、鉸鏈、(V<sub>L</sub>、V<sub>H</sub>)）在人體內實質上不具免疫原性，而只有輕微的序列改變或變異。「人類抗體(human antibody)」亦可為源於或緊密匹配人類種系免疫球蛋白序列之抗體。人類抗體可包括非由種系免疫球蛋白序列所編碼的胺基酸殘基（例如，藉由活體外隨機或位點特異性誘變所誘導的突變或活體內體細胞突變）。通常，這意味著人類抗體在人

體內實質上不具免疫原性。人類抗體已根據其胺基酸序列相似性被分類為數組。因此，使用序列相似性搜索，可選擇具有相似線性序列之抗體作為模板以產生人類抗體。同樣地，指定靈長類動物（猴、狒狒、黑猩猩等）、嚙齒動物（小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、倉鼠等）和其它哺乳動物的抗體指定這些種、亞屬、屬、亞科及科特異性抗體。另外，嵌合抗體可包括上述者之任何組合。此類改變或變化可任選且較佳地保留或降低人類或其他物種相對於未修飾抗體之免疫原性。因此，人類抗體不同於嵌合抗體或人源化抗體。

**【0077】** 應指出，可藉由可表現功能性重組的人類免疫球蛋白（例如，重鏈及/或輕鏈）基因之非人類動物或原核或真核細胞來生產人類抗體。另外，當人類抗體為單鏈抗體時，其可包含在天然人類抗體中未發現的連結肽(linker peptide)。舉例而言，Fv 可包含連結肽，諸如為二至約八個甘胺酸或其他胺基酸殘基，其連接重鏈的可變區及輕鏈的可變區。此類連結肽被認為是源自人類。

**【0078】** 適用於本發明之方法及組成物中之抗 IL-12/23p40 抗體（亦稱為 IL-12/23p40 抗體）（或抗體至 IL-23）之特徵可任選在於高親和力結合至 IL-12/23p40（或 IL-23），且可任選且較佳具有低毒性。具體而言，本發明之抗體、指定片段或變異體適用於本發明中，其中個別組分諸如可變區、恆定區及框架單獨及/或共同、可任選且較佳具有低免疫原性。可用於本發明之抗體之特徵可任選在於其延長時期在具有可測量症狀減輕及低和/或可接受毒性之情況下治療患者之能力。低或可接受免疫原性及/或高親和力以及其他合適的特性可有助於實現治療結果。「低免疫原性 (Low immunogenicity)」在本文中定義為在少於約 75%、或較佳小於約 50% 之經治療患者中升高顯著 HAHA、HACA 或 HAMA 反應，及/或在經治療患者中升高低效價（小於約 300、較佳小於約 100，用雙抗原酶免疫分析法測量）(Elliott 等人, *Lancet* 344:1125-1127 (1994)，其全文以引用方式併入本文中)。「低免

疫原性」亦可定義為在用抗 IL-12 抗體治療之患者中抗 IL-12 抗體之抗體之可滴定水準之發生率為在少於 25%用治療期期間推薦療程之推薦劑量治療之患者中，較佳在少於 10%經治療患者中出現。

【0079】如本文所用之用語「經臨床證明功效(*clinically proven efficacy*)」及「經臨床證明有效(*clinically proven effective*)」在劑量、給藥方案、治療或方法背景下係指特定劑量、給藥或治療方案之有效性。功效可基於疾病回應於本發明之藥劑之過程中之變化來測量。例如，本發明的抗 IL12/23p40 或抗 IL23 抗體（例如，抗 IL12/23p40 優特克單抗(usetkinumab)）以足以誘導至少一種反映正在治療之病症之嚴重性的指示之改善、較佳為持續性改善之量投予患者且持續足夠時間。可評估反映對象疾患、疾病或病狀程度之不同指示，以用於判定治療的量及時間是否足夠。此類指示包括例如經臨床識別之疾病嚴重性、討論中的症狀或症狀表現。改善程度通常由醫師判定，醫師可基於體徵、症狀、活組織檢查、或其他測試結果進行該判定，且亦可採用向對象投予之問卷調查，例如針對給定疾病展開之生活質量問卷調查。例如，本發明之抗 IL12/23p40 或抗 IL23 抗體可經投予以實現與全身性紅斑性狼瘡(SLE)相關之患者病狀之改善。改善可由疾病活動指數之改進、臨床症狀之改善或任何其他疾病活動量度所指示。一種此類疾病指數為全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分。SLEDAI-2K 為已建立、經驗證之全身性紅斑性狼瘡(SLE)疾病活動指數，其係基於 24 種特性在 9 種器官系統中之存在且測量先前 30 天內 SLE 患者之疾病活動。若在過去 30 天內存在，則對特性進行評分，其中更嚴重特性具有更高評分，且將該等評分相加以判定總 SLEDAI-2K 評分，其範圍自 0 至 105。用於全身性紅斑性狼瘡(SLE)疾病活動評估之其他疾病活動指數包括例如皮膚性紅斑性狼瘡疾病區及嚴重性指數(CLASI)及新不列顛群島狼瘡評估組(BILAG)指數。CLASI 指數由 2 種評分組成；第一種總結該疾病之活動，而第二種為疾病所

造成之損害之量度。該等評分基於症狀程度藉由簡單相加來計算。較高活動及損傷評分指示疾病活動較差。BILAG 指數為疾病活動量度，由 9 種器官系統中之 97 個問題組成，其各自根據項目之存在分為 5 種類別（A、B、C、D、E）之一。較高評分指示更多疾病受累。

【0080】用語「經臨床證明安全的(*clinically proven safe*)」在關於使用本發明之抗 IL12/23p40 或抗 IL23 抗體之劑量、給藥方案、治療或方法時係指與標準護理或另一種比較對象相比具有治療後出現不良事件（*treatment-emergent adverse event*，稱為 AE 或 TEAE）之可接受頻率及/或可接受嚴重性之有利風險：效益比率。不良事件為投予醫藥產品之患者中之不適醫療發生。具體而言，關於使用本發明之抗 IL12/23p40 或抗 IL23 抗體之劑量、給藥方案或治療的安全性係指，若認為原因可能、很可能或非常可能是由於使用抗 IL12/23p40 或抗 IL23 抗體，則與該抗體之投予相關之不良事件具有可接受的頻率和/或可接受的嚴重性。

【0081】如本文所用，除非另外指明，否則用語「經臨床證明(*clinically proven*)」（獨立地使用或修飾用語「安全」及/或「有效」）應意指它已藉由臨床試驗進行證明，其中該臨床試驗已達到美國食品及藥品管理局、EMEA 或相應國家監管機構之批准標準。例如，臨床研究可為用於臨床證明藥物之影響的適當規模、隨機、雙盲研究。

## 效用

【0082】本發明之經單離核酸可用於生產至少一種抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）抗體或其指定變異體，其可用於在細胞、組織、器官或動物（包括哺乳動物及人類）中測量或實現，用於診斷、監測、調節、治療、緩解至少一種 IL-12/23 痘狀、幫助預防該病狀之發生、或減少該病狀之症狀，該病狀選自但不限於以下至少一種：免疫病症或疾病、心血管病症或疾病、感染性、惡

性及/或神經性病症或疾病、或其他已知或指定 IL-12/23 相關病狀。

【0083】此方法可包含向需要此調節、治療、環境、預防、或症狀、效果或機制之減少之細胞、組織、器官、動物或患者投予有效量之包含至少一種抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）抗體之組成物或醫藥組成物。該有效量可包含每單次（例如，大劑量）、多次或連續投予約 0.001 至 500 mg/kg 之量，或達到每單次、多次或連續投予之 0.01-5000 µg/ml 血清濃度之血清濃度、或其中之任何有效範圍或值，如使用已知方法進行且判定，如本文所述或相關技術已知。

## 引文

【0084】本文所引用的全部出版物或專利，不論是否特別指定，均全文以引用方式併入本文中，如同它們在本發明時顯示在現有技術，及/或提供本發明之說明及實施。出版物係指任何科學或專利出版物、或可以任何媒體格式提供之任何其他資訊，包括所有記錄、電子或印刷格式。以下參考文獻均全文以引用方式併入本文中：Ausubel 等人編著，*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001)；Sambrook 等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*，第 2 版，Cold Spring Harbor, NY (1989)；Harlow 及 Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989)；Colligan 等人編著，*Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001)；Colligan 等人，*Current Protocols in Protein Science*, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)。

## 本發明之抗體-生產及生成

【0085】用於本發明之方法中之至少一種抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）可任選地由細胞株、混合細胞株、永生化細胞或

永生化細胞之殖株群體產生，如此項技術所熟知。參見例如 Ausubel 等人編著，Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001)；Sambrook 等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual，第 2 版，Cold Spring Harbor, NY (1989)；Harlow 及 Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989)；Colligan 等人編著，Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001)；Colligan 等人，Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)，其各自全文以引用方式併入本文中。

**【0086】**較佳抗 IL-12/23p40 抗體為優特克單抗(Stelara®)，其具有重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8 且具有重鏈 CDR 胺基酸序列 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、及 SEQ ID NO:3；及輕鏈 CDR 胺基酸序列 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、及 SEQ ID NO:6。較佳抗 IL-23 抗體為古塞庫單抗（亦稱為 CNT01959）。其他抗 IL-23 抗體具有本文所列出之序列且描述於美國專利案號 7,935,344 中，該專利案之全部內容以引用方式併入本文中）。

**【0087】**對人類 IL-12/23p40 或 IL-23 蛋白或其片段有特異性之人類抗體可針對適當免疫原性抗原（例如經單離 IL-12/23p40 蛋白、IL-23 蛋白及/或其一部分）（包括合分子，諸如合成肽）產生。其他特異性或一般哺乳動物抗體也可類似產生。免疫性抗原之製備及單株抗體生產可使用任何合適技術來執行。

**【0088】**在一種方式中，融合瘤藉由將合適永生化細胞株（例如，骨髓瘤細胞株，諸如但不限於，Sp2/0、Sp2/0-AG14、NSO、NS1、NS2、AE-1、L.5、L243、P3X63Ag8.653、Sp2 SA3、Sp2 MAI、Sp2 SS1、Sp2 SA5、U937、MLA 144、ACT IV、MOLT4、DA-1、JURKAT、WEHI、K-562、COS、RAJI、NIH 3T3、HL-60、MLA 144、NAMALWA、NEURO 2A、或類似物、或異源骨髓瘤(heteromyomas)、其融合產品、或來源於該

等者之任何細胞或融合細胞、或任何其他適合細胞株，如此項技術中已知）（參見，例如 [www.atcc.org](http://www.atcc.org)、[www.lifetech.com](http://www.lifetech.com). 等）與產抗體細胞融合來產生，該產抗體細胞諸如但不限於，經單離或選殖脾臟、外周血、淋巴、扁桃體、或其他含免疫或 B 細胞之細胞、或任何其他表現重鏈或輕鏈恆定或可變或框架或 CDR 序列之細胞，該等序列作為內源或異源核酸、作為重組或內源性病毒、細菌、藻類、原核生物、兩棲動物、昆蟲、爬蟲類動物、魚、哺乳動物、齧齒動物、馬、羊、山羊、綿羊、靈長類動物、真核生物的單股、雙股或三股雜化的基因組 DNA、cDNA、rDNA、線粒體 DNA 或 RNA、葉綠體 DNA 或 RNA、hnRNA、mRNA、tRNA 等或其任何組合。參見例如 Ausubel，見上文，及 Colligan, Immunology，見上文，第 2 章，其全文以引用方式併入本文中。

**【0089】** 產抗體細胞亦可得自己用目標抗原免疫之人類或其他適合動物之外周血，或較佳的是脾臟或淋巴結。任何其他合適宿主細胞亦可用於表現編碼本發明之抗體、其指定片段或變異體之異源或內源核酸。經融合細胞（融合瘤）或重組細胞可使用選擇性培養條件或其他合適的已知方法單離，且藉由有限稀釋或細胞分選或其他已知方法進行選殖。產生具有所欲特異性之抗體的細胞可藉由合適測定法（例如 ELISA）來選擇。

**【0090】** 可使用生產或分離具有所欲特異性之抗體之其他合適方法，包括但不限於，選擇重組抗體的方法從一個肽或蛋白質庫（例如，但不限於，噬菌體、核糖體、寡核苷酸、RNA、cDNA 等，展示庫；例如，可購自 Cambridge antibody Technologies, Cambridgeshire, UK；MorphoSys, Martinsreid/Planegg, DE；Biovation, Aberdeen, Scotland, UK；BioInvent, Lund, Sweden；Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite；Xoma, Berkeley, CA；Ixsys。參見例如 EP 368,684、PCT/GB91/01134；PCT/GB92/01755；PCT/GB92/002240；PCT/GB92/00883；PCT/GB93/00605；US 08/350260(5/12/94)；

PCT/GB94/01422；PCT/GB94/02662；PCT/GB97/01835；(CAT/MRC)；WO90/14443；WO90/14424；WO90/14430；PCT/US94/1234；WO92/18619；WO96/07754；(Scripps)；WO96/13583、WO97/08320 (MorphoSys)；WO95/16027 (BioInvent)；WO88/06630；WO90/3809 (Dyax)；US 4,704,692 (Enzon)；PCT/US91/02989 (Affymax)；WO89/06283；EP 371 998；EP 550 400；(Xoma)；EP 229 046；PCT/US91/07149 (Ixsys)；或隨機生成之肽或蛋白—US 5723323、5763192、5814476、5817483、5824514、5976862、WO 86/05803、EP 590 689 (Ixsys，應用分子進化(Applied Molecular Evolution, AME)之前身，其各自全文以引用方式併入本文中)) 或者依賴於對轉殖基因動物之免疫(例如 SCID 小鼠，Nguyen 等人，Microbiol. Immunol. 41:901-907 (1997)；Sandhu 等人，Crit. Rev. Biotechnol. 16:95-118 (1996)；Eren 等人，Immunol. 93:154-161 (1998)，其各自全文以引用方式併入本文以及相關專利案及申請案中)，該等動物能夠產生人類抗體貯庫(repertoire)，如此項技術中已知及/或如本文所述。此類技術包括但不限於核糖體展示(Hanes 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:4937-4942 (1997 年 5 月)；Hanes 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130-14135 (1998 年 11 月))；單細胞抗體產生技術(例如，所選淋巴細胞抗體方法(「SLAM」)(美國專利案號 5,627,052，Wen 等人，J. Immunol. 17:887-892 (1987)；Babcock 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848 (1996))；凝膠微滴及流動式細胞測量術(Powell 等人，Biotechnol. 8:333-337 (1990)；One Cell Systems, Cambridge, MA；Gray 等人，J. Imm. Meth. 182:155-163 (1995)；Kenny 等人，Bio/Technol. 13:787-790 (1995))；B 細胞選擇(Steenbakkers 等人，Molec. Biol. Reports 19:125-134 (1994)；Jonak 等人，Progress Biotech，第 5 卷，In Vitro Immunization in Hybridoma Technology, Borrebaeck 編著，

Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Netherlands (1988)。

**【0091】** 用於將非人類或人類抗體工程化或人類化之方法亦可使用且為此項技術中所熟知。一般而言，人類化或工程化抗體具有其他非人類的來源（例如但不限於，小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類動物或其他哺乳動物）之一或多個胺基酸殘基。該等非人類胺基酸殘基由通常稱為「輸入(import)」殘基且一般獲自己知人類序列之「輸入」可變、恆定或其他結構域之殘基置換。

**【0092】** 揭示已知的人類 Ig 序列，例如，

[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)；

[www.ncbi.nih.gov/igblast](http://www.ncbi.nih.gov/igblast)；

[www.atcc.org/phage/hdb.html](http://www.atcc.org/phage/hdb.html)；

[www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php)；

[www.kabatdatabase.com/top.html](http://www.kabatdatabase.com/top.html)；

[ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat](http://ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat)；

[www.sciquest.com](http://www.sciquest.com)；

[www.abcam.com](http://www.abcam.com)；

[www.antibodyresource.com/onlinecomp.html](http://www.antibodyresource.com/onlinecomp.html)；

[www.public.iastate.edu/~pedro/research\\_tools.html](http://www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html)；

[www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.html](http://www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.html)；

[www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab](http://www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab)；

[www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html](http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html)；

[www.mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html](http://www.mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html)；

[www.immunologylink.com](http://www.immunologylink.com)；

[pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html](http://pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html)；

[www.appliedbiosystems.com](http://www.appliedbiosystems.com)；

[www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody](http://www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody)；

[www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html](http://www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html)；

[www.biodesign.com](http://www.biodesign.com)；

[www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org)；

www.biotech.ufl.edu；  
www.isac-net.org；baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html；  
www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu；  
www.mrc-cpe.cam.ac.uk；  
www.ibt.unam.mx/vir/V\_mice.html；  
www.bioinf.org.uk/abs；antibody.bath.ac.uk；  
www.unizh.ch；  
www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s；  
www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html；  
www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html；  
www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat\_aim.html；  
www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html；  
www.jerini.de；

Kabat 等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983)

以上各項全文以引用方式併入本文中。

【0093】此類輸入序列可用於降低免疫原性或降低、增強或修改結合性、親和力、結合率、解離率、親合力、特異性、半衰期、或任何其他合適特徵，如此項技術中已知。一般而言，CDR 殘基直接參與且最實質地參與影響抗原結合。因此，保持部分或全部非人類或人類 CDR 序列，而可變區及恆定區的非人類序列可被人類或其他胺基酸置換。

【0094】抗體亦可任選地為人源化抗體或人類抗體，其經工程化以保留對抗原的高親和力及其他有利生物特性。為實現此目標，人源化（或人類）抗體可任選地藉由一種使用親代序列及人源化序列之三維模型分析親代序列及不同概念上人源化的產品之方法來製備。三維免疫球蛋白模型通常可用且為所屬技術領域中具有通常知識者所熟悉。電腦程式可用於示出且顯示所選候選免疫球蛋白序列可能的三維構象結構。檢查該等顯示器允許分析殘基在候選免疫球蛋白序列的功能中的可能作用，亦即分析影響

候選免疫球蛋白結合其抗原之能力之殘基。以此方式，可選擇框架(FR)殘基，且與共有序列及輸入序列組合，使得達成所欲之抗體特性，諸如對目標抗原之親和力增加。

**【0095】** 此外，本發明之方法中所用之人類抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）特異性抗體可包含人類種系輕鏈框架。在具體實施例中，該輕鏈種系序列係選自人類 VK 序列，包括但不限於，A1、A10、A11、A14、A17、A18、A19、A2、A20、A23、A26、A27、A3、A30、A5、A7、B2、B3、L1、L10、L11、L12、L14、L15、L16、L18、L19、L2、L20、L22、L23、L24、L25、L4/18a、L5、L6、L8、L9、O1、O11、O12、O14、O18、O2、O4、及 O8。在某些實施例中，此輕鏈人類種系框架係選自 V1-11、V1-13、V1-16、V1-17、V1-18、V1-19、V1-2、V1-20、V1-22、V1-3、V1-4、V1-5、V1-7、V1-9、V2-1、V2-11、V2-13、V2-14、V2-15、V2-17、V2-19、V2-6、V2-7、V2-8、V3-2、V3-3、V3-4、V4-1、V4-2、V4-3、V4-4、V4-6、V5-1、V5-2、V5-4、及 V5-6。

**【0096】** 在其他實施例中，本發明之方法中所用之人類抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）特異性抗體可包含人類種系重鏈框架。在具體實施例中，此重鏈人類種系框架係選自 VH1-18、VH1-2、VH1-24、VH1-3、VH1-45、VH1-46、VH1-58、VH1-69、VH1-8、VH2-26、VH2-5、VH2-70、VH3-11、VH3-13、VH3-15、VH3-16、VH3-20、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH3-33、VH3-35、VH3-38、VH3-43、VH3-48、VH3-49、VH3-53、VH3-64、VH3-66、VH3-7、VH3-72、VH3-73、VH3-74、VH3-9、VH4-28、VH4-31、VH4-34、VH4-39、VH4-4、VH4-59、VH4-61、VH5-51、VH6-1、及 VH7-81。

**【0097】** 在具體實施例中，輕鏈可變區及/或重鏈可變區包含框架區或框架區域之至少一部分（例如含有 2 或 3 個子區域，例如 FR2 及 FR3）。在某些實施例中，至少 FRL1、FRL2、FRL3、或 FRL4 為烷全人類的。在其他實施例中，至少 FRH1、FRH2、

FRH3、或 FRH4 為完全人類的。在一些實施例中，至少 FRL1、FRL2、FRL3、或 FRL4 為種系序列（例如，人類種系），或包含針對特定框架的人類共有序列（可容易地在上述已知人 Ig 序列的來源處獲得）。在其他實施例中，至少 FRH1、FRH2、FRH3、或 FRH4 為種系序列或（例如，人類種系）或包含特定框架之人類共有序列。在較佳實施例中，框架區為完全人類框架區。

**【0098】** 對本發明之抗體進行人源化或工程可使用任何已知方法執行，該方法例如但不限於以下所述者：Winter (Jones 等人，Nature 321:522 (1986)；Riechmann 等人，Nature 332:323 (1988)；Verhoeven 等人，Science 239:1534 (1988))，Sims 等人，J. Immunol. 151: 2296 (1993)；Chothia 及 Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)，Carter 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992)；Presta 等人，J. Immunol. 151:2623 (1993)，美國專利案號：5723323、5976862、5824514、5817483、5814476、5763192、5723323、5,766886、5714352、6204023、6180370、5693762、5530101、5585089、5225539；4816567，PCT/：US98/16280、US96/18978、US91/09630、US91/05939、US94/01234、GB89/01334、GB91/01134、GB92/01755；WO90/14443、WO90/14424、WO90/14430、EP 229246，其各自全文以引用方式併入本文中，包括其中引用之參考文獻。

**【0099】** 在某些實施例中，抗體包含經改變（例如，突變）Fc 區。例如，在一些實施例中，已改變 Fc 區以降低或增強抗體的效應功能。在一些實施例中，Fc 區為選自 IgM、IgA、IgG、IgE 或其他同型之同型。替代地或額外地，其可適用於將胺基酸修飾與改變 IL-23 結合分子之 Fc 區之 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性功能的一或多種其他胺基酸修飾組合。特別關注的起始多肽可為結合至 C1q 且展示補體依賴性細胞毒性(CDC)之多肽。具有預先存在的 C1q 結合活性、可任選進一步具有介導 CDC 之能力之多肽可經修飾，使得該等活性之一或二者得到增強。改變

C1q 及/或改變其補體依賴性細胞毒性功能之胺基酸修飾描述於例如 WO0042072 中，該專利以引用方式併入本文中。

**【0100】** 如上揭示，可例如藉由修改 C1q 結合及/或 Fc $\gamma$ R 結合且因此改變補體依賴性細胞毒性(CDC)活性及/或抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)活性來設計本發明之人類抗 IL-12/23p40 (或抗 IL-23) 特異性抗體之具有經改變的效應功能之 Fc 區。「效應功能」負責激活或減少生物活性（例如，在對象中）。效應功能之實例包括但不限於：C1q 結合；CDC；Fc 受體結合；ADCC；吞噬作用；向下調節細胞表面受體（例如，B 細胞受體；BCR）等。此類效應功能可要求 Fc 區與結合域（例如抗體可變域）組合，且可使用各種測定法（例如 Fc 結合測定法、ADCC 測定法、CDC 測定法等）進行評估。

**【0101】** 例如，可以生成人類抗 IL-12/23p40 (或抗 IL-23) 抗體之變異體 Fc 區，其具有經改善之 C1q 結合及經改進之 Fc $\gamma$ RIII 結合（例如，具有經改善之 ADCC 活性及經改善之 CDC 活性兩者）。替代地，若希望降低或消除效應功能，則變異體 Fc 區可經工程化以具有經降低之 CDC 活性及/或經減小之 ADCC 活性。在其他實施例中，僅該等活性之一可得以增加，且可任選地亦減小其他活性（例如，以生成 ADCC 活性得以改善但 CDC 活性減小之 Fc 區變異體，且反之亦然）。

**【0102】** Fc 突變亦可在工程化中引入以改變其與新生兒 Fc 受體(FcRn)之相互作用且改善其藥物動力學特性。已描述與 FcRn 之結合得到改善之人類 Fc 變異體之集合（Shields 等人，(2001)。針對 Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RII、Fc $\gamma$ RIII、及 FcRn 之人類 IgG1 上的結合位點的高分辨率圖譜，以及與 Fc $\gamma$ R 之結合得以改善之 IgG1 變異體的設計，J. Biol. Chem. 276:6591-6604)。

**【0103】** 另一種類型的胺基酸取代用於改變人類抗 IL-12/23p40 (或抗 IL-23) 特異性抗體之 Fc 區之糖基化模式。Fc 區之糖基化一般為 N 連接的或 O 連接的。N 連接係指碳水化合物部分與天冬醯胺酸殘基之側鏈的連接。O 連接的糖基化係指糖類

N-乙醯基半乳糖胺、半乳糖、或木糖之一與羥基胺基酸（最常見為絲氨酸或蘇氨酸）之連接，儘管亦可使用 5-羥基脯氨酸或 5-羥基賴氨酸。用於將碳水化合物部分酶促附接到天冬醯胺酸側鏈肽序列之識別序列为天冬醯胺酸-X-絲氨酸及天冬醯胺酸-X-蘇氨酸，其中 X 為除脯氨酸之外的任何胺基酸。因此，該等肽序列於多肽中之存在形成潛在糖基化位點。

**【0104】** 糖基化模式可例如藉由刪除存在於多肽中之一或多個糖基化位點、及/或添加一或多個不存在於多肽中之糖基化位點來改變。將糖基化位點添加到人類 IL-23 特異性抗體之 Fc 區可方便地藉由改變胺基酸序列，使得其含有上述三肽序列之一或多者（對於 N 連接的糖基化位點）來實現。例示性糖基化變異體具有重鏈之殘基 Asn 297 之胺基酸取代。該改變亦可藉由將一或多個絲氨酸或蘇氨酸殘基添加至初始多肽之序列（對於 O 連接的糖基化位點）或由該絲氨酸或蘇氨酸殘基取代來製備。另外，Asn 297 至 Ala 之改變可去除糖基化位點之一。

**【0105】** 在某些實施例中，本發明之人類抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）特異性抗體在表現(1,4)-N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶 III (GnT III)之細胞中表現，使得 GnT III 將 GlcNAc 添加至人類抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）抗體。用於以此方式生產抗體之方法提供於 WO/9954342、WO/03011878、專利公開案 20030003097A1、及 Umana 等人，Nature Biotechnology, 17:176-180, 1999 年 2 月中；全部文獻均明確地全文以引用方式併入本文中。

**【0106】** 人類抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）抗體亦可任選地藉由對能夠生產人類抗體貯庫之基因轉殖動物（如小鼠、大鼠、倉鼠、非人類靈長類動物等）進行免疫而產生，如本文所述和/或所屬技術領域已知。產生人類抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）抗體之細胞可自該等動物中單離出且使用合適方法，諸如本文所述之方法永生化。

**【0107】** 可產生結合至人類抗原之人類抗體貯庫之基因轉殖小鼠可藉由已知方法產生（例如但不限於，美國專利案號：5,770,428、5,569,825、5,545,806、5,625,126、5,625,825、5,633,425、5,661,016、及 5,789,650，授予 Lonberg 等人；Jakobovits 等人 WO 98/50433, Jakobovits 等人 WO 98/24893, Lonberg 等人 WO 98/24884, Lonberg 等人 WO 97/13852, Lonberg 等人 WO 94/25585, Kucherlapate 等人 WO 96/34096, Kucherlapate 等人 EP 0463 151 B1, Kucherlapate 等人 EP 0710 719 A1, Surani 等人美國專利案號 5,545,807, Bruggemann 等人 WO 90/04036, Bruggemann 等人 EP 0438 474 B1, Lonberg 等人 EP 0814 259 A2, Lonberg 等人 GB 2 272 440 A, Lonberg 等人 *Nature* 368:856-859 (1994), Taylor 等人, *Int. Immunol.* 6(4)579-591 (1994), Green 等人, *Nature Genetics* 7:13-21 (1994), Mendez 等人, *Nature Genetics* 15:146-156 (1997), Taylor 等人, *Nucleic Acids Research* 20(23):6287-6295 (1992), Tuailon 等人, *Proc Natl Acad Sci USA* 90(8)3720-3724 (1993), Lonberg 等人, *Int Rev Immunol* 13(1):65-93 (1995), 及 Fishwald 等人, *Nat Biotechnol* 14(7):845-851 (1996)，其各自全文以引用方式併入本文中）。一般而言，該等小鼠包含至少一種轉殖基因，該轉殖基因包含來自至少一個功能性重排或可經歷功能性重排之人類免疫球蛋白基因座之 DNA。在這種小鼠的內源性免疫球蛋白基因位點可以被破壞或刪除，以消除動物產生內源性基因編碼的抗體的能力。

**【0108】** 篩選用於特異性結合至類似蛋白質或片段之抗體可方便地使用肽展示庫達到。該方法包括對具有所欲功能或結構之單個成員進行大量肽的篩選。肽展示庫之抗體篩選為此項技術中熟知的。所展示之肽序列之長度可為 3 至 5000 個或更多個胺基酸，通常長為 5 至 100 個胺基酸，且通常長為約 8 至 25 個胺基酸。除用於生成肽資料庫之直接化學合成方法之外，已描述多種重組 DNA 方法。一種類型包括在噬菌體或細胞表面上展示肽

序列。各噬菌體或細胞含有編碼特定展示肽序列之核苷酸序列。此類方法描述於 PCT 專利公開案號 91/17271、91/18980、91/19818、及 93/08278。

**【0109】** 用於生成肽資料庫之其他系統具有活體外化學合成及重組方法兩態樣。參見，PCT 專利公開案號 92/05258、92/14843、及 96/19256。亦參見美國專利案號 5,658,754；及 5,643,768。肽展示庫、載體、及篩選套組可自此類供應商如 Invitrogen (Carlsbad, CA) 及 Cambridge antibody Technologies (Cambridgeshire, UK) 獲得。參見例如美國專利案號 4704692、4939666、4946778、5260203、5455030、5518889、5534621、5656730、5763733、5767260、5856456，轉讓給 Enzon；5223409、5403484、5571698、5837500，轉讓給 Dyax，5427908、5580717，轉讓給 Affymax；5885793，轉讓給 Cambridge antibody Technologies；5750373，轉讓給 Genentech，5618920、5595898、5576195、5698435、5693493、5698417，轉讓給 Xoma, Colligan，見上文；Ausubel，見上文；或 Sambrook，見上文，以上專利及公開案各自全文以引用方式併入本文中。

**【0110】** 本發明之方法中所用之抗體亦可使用至少一種編碼抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）抗體之核酸來製備，以提供在其乳內產生此類抗體之基因轉殖動物或哺乳動物，例如山羊、牛、馬、綿羊、兔子等。此類動物可使用已知方法提供。參見例如但不限於美國專利案號 5,827,690；5,849,992；4,873,316；5,849,992；5,994,616；5,565,362；5,304,489 等，其各自全文以引用方式併入本文中。

**【0111】** 本發明之方法中所用之抗體可另外使用至少一種編碼抗 IL-12/23p40（或抗 IL-23）抗體之核酸來製備，以提供在植物部分或由該等植物部分培養之細胞中產生此類抗體、指定部分或變異體之基因轉殖植物及經培養之植物細胞（例如但不限於菸草及玉米）。作為非限制性實例，已成功使用表現重組蛋白之

基因轉殖菸草葉片以提供大量重組蛋白，例如使用誘導型啓動子。參見例如 Cramer 等人，*Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 240:95-118 (1999) 及其中引用之參考文獻。另外，基因轉殖玉米已用於以商業生產水平表現哺乳動物蛋白，其生物活性等同於在其他重組系統中產生或自天然來源純化者。參見例如，Hood 等人，*Adv. Exp. Med. Biol.* 464:127-147 (1999) 及其中引用之參考文獻。抗體亦已大量由基因轉殖植物種子產生，包括抗體片段，例如單鏈抗體(scFv's)，包括菸草種子及馬鈴薯塊莖。參見例如 Conrad 等人，*Plant Mol. Biol.* 38:101-109 (1998) 及其中引用之參考文獻。因此，本發明之抗體亦可根據已知方法，使用基因轉殖植物來產生。亦參見例如，Fischer 等人，*Biotechnol. Appl. Biochem.* 30:99-108 (1999 年 10 月)，Ma 等人，*Trends Biotechnol.* 13:522-7 (1995)；Ma 等人，*Plant Physiol.* 109:341-6 (1995)；Whitelam 等人，*Biochem. Soc. Trans.* 22:940-944 (1994)；及其中引用之參考文獻。以上參考文獻各自均全文以引用方式併入本文中。

**【0112】** 本發明之方法中所用之抗體可以寬範圍親和力( $K_D$ )結合人類 IL-12/IL-23p40 或 IL-23。在一較佳實施例中，人類 mAb 可任選地以高親和力結合人類 IL-12/IL-23p40 或 IL-23。舉例而言，人類 mAb 與人類 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 結合之  $K_D$  值可等於或小於約  $10^{-7}$  M，例如但不限於 0.1 至 9.9 (或其中的任何範圍或數值)  $\times 10^{-7}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-9}$ 、 $10^{-10}$ 、 $10^{-11}$ 、 $10^{-12}$ 、 $10^{-13}$  或其中的任何範圍或數值。

**【0113】** 可使用任何適合方法實驗判定抗體對抗原之親和力(affinity)或親合力(avidity)。(舉例而言，參見 Berzofsky 等人，「Antibody-Antigen Interactions」，In *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984)；Kuby, Janis *Immunology*, W. H. Freeman and Company: New York, NY (1992)；以及本文所述的方法)。特定抗體-抗原交互作用所測量而得的親和力可能會因在不同條件 (例如，鹽濃度、pH 值) 下

測量而發生改變。因此，測量親和力和其他抗原結合參數（例如， $K_D$ 、 $K_a$ 、 $K_d$ ）較佳是以抗體及抗原的標準化溶液以及標準化緩衝液進行，例如本文描述的緩衝液。

## 核酸分子

**【0114】** 使用本文所提供之資訊，例如編碼本文所述之輕鏈或重鏈可變或 CDR 區之至少一者的至少 70% 至 100% 連續胺基酸的核苷酸序列、以及本文所揭示之其他序列、其指定片段、變異體或共有序列、或包含該等序列之至少一者之保藏載體、本發明的編碼至少一種 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體之核酸分子可使用本文所述或如此項技術中已知之方法獲得。

**【0115】** 本發明之核酸分子可呈 RNA 形式，例如 mRNA、hnRNA、tRNA 或任何其他形式、或呈 DNA 形式，包括但不限於藉由選殖獲得或合成產生之 cDNA 及基因組 DNA、或其任何組合。DNA 可為三股、雙股、或單股、或其任何組合。DNA 或 RNA 的至少一股之任何部分可為編碼股，亦稱為正義股，或其可為非編碼股，亦稱為反義股。

**【0116】** 本發明之方法中所用之經單離核酸分子可包括包含可任選地具有一或多個內含子之開放閱讀框(ORF)的核酸分子，例如但不限於至少一條重鏈或輕鏈之至少一個 CDR，諸如 CDR1、CDR2 及/或 CDR3 之至少一個指定部分；包含抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體或可變區之編碼序列的核酸分子；及包含核苷酸序列之核酸分子，該核苷酸序列實質上不同於上述者但由於遺傳密碼簡並性而仍編碼如本文所述及/或如此項技術中已知之至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體。當然，遺傳密碼為此項技術中熟知的。因此，對於所屬技術領域中具有通常知識者而言例行工作將是，生成本發明之方法中所用之特異性抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體的此類簡並性核酸變異體。參見例如，Ausubel 等人，見上文，且此類核酸變異體包括在本發明中。經

單離核酸分子之非限制性實例包括各別編碼 HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、及 LC CDR3 之核酸。

**【0117】** 如本文所述，包含編碼抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體之核酸的核酸分子可包括但不限於本身編碼抗體片段之胺基酸序列者；整個抗體或其一部分的編碼序列；抗體、片段或部分之編碼序列以及額外序列，諸如至少一個信號前導或融合肽之編碼序列，具有或不具有上述額外編碼序列，諸如至少一個內含子，連同額外非編碼序列一起，包括但不限於，非編碼 5' 及 3' 序列，諸如在轉錄、mRNA 加工中起作用的經轉錄非轉譯序列，包括剪接及多聚腺苷酸信號（例如，核糖體結合及 mRNA 穩定性）；編碼額外胺基酸，諸如提供額外功能之彼等之額外編碼序列。因此，編碼抗體之序列可融合至標記序列，例如編碼有利於純化包含抗體片段或部分的融合抗體之肽的序列。

#### 與本文所述多核苷酸選擇性雜交的多核苷酸

**【0118】** 本發明之方法使用在選擇性雜交條件下與本文所揭示之多核苷酸雜交之經單離核酸。因此，此實施例之多核苷酸可用於分離、偵測、及/或定量包含此類多核苷酸之核酸。例如，本發明之多核苷酸可用於識別、分離、或擴增保藏文庫中之部分或全長殖株。在一些實施例中，多核苷酸為自人類或哺乳動物核酸文庫分離或以其他方式與來自該文庫之 cDNA 互補的基因組或 cDNA 序列。

**【0119】** 較佳地，cDNA 文庫包含至少 80% 全長序列，較佳地，至少 85% 或 90% 全長序列，且更佳地，至少 95% 全長序列。可將 cDNA 文庫正規化以增加稀有序列的表現。低嚴格或中度嚴格雜交條件一般為，但不限於，採用具有相對於互補序列減小的序列同一性的序列。中等嚴格及高嚴格條件可以可任選地用於具有更大同一性之序列。低嚴格條件允許具有約 70% 序列同一性之序列進行選擇性雜交，且可用於鑒別直系同源或旁系同源序列。

【0120】 可任選地，多核苷酸將編碼抗體的至少一部分。多核苷酸包含可用於與編碼本發明之抗體的多核苷酸選擇性雜交之核酸序列。參見例如，Ausubel，見上文；Colligan，見上文，其各自全文以引用方式併入本文中。

### 核酸之構建

【0121】 經單離核酸可使用(a)重組方法、(b)合成技術、(c)純化技術、及/或(d)其組合而製得，如此項技術中已知。

【0122】 核酸可方便地包含除本發明之多核苷酸以外的序列。例如，可將包含一或多個內切核酸酶限制性位點之多選殖位點插入到核酸中以有助於分離該多核苷酸。另外，可插入可轉譯序列以有助於分離本發明之經轉譯多核苷酸。例如，六組胺酸標記序列提供純化本發明之蛋白質的方便方法。本發明之核酸（不包含編碼序列）可任選地為用於選殖及/或表現本發明之多核苷酸的載體、銜接子或接頭。

【0123】 可將額外序列添加到此類選殖及/或表現序列以最佳化其在選殖及/或表現中之功能、以有助於分離多核苷酸、或改善多核苷酸到細胞中之引入。選殖載體、表現載體、銜接子及接頭之使用為此項技術中熟知。（參見例如，Ausubel，見上文；或 Sambrook，見上文）

### 用於構建核酸之重組方法

【0124】 經單離核酸組成物，例如 RNA、cDNA、基因組 DNA、或其任何組合可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知的任意數量的選殖方法自生物來源獲得。在一些實施例中，在嚴格條件下與本發明之多核苷酸選擇性雜交的寡核苷酸探針用於鑑別 cDNA 或基因組 DNA 文庫中之所欲序列。RNA 之分離及 cDNA 與基因組文庫之構建為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的。（參見例如，Ausubel，見上文；或 Sambrook，見上文）

## 核酸篩選及分離方法

**【0125】** cDNA 或基因組文庫可使用基於本發明之方法中所用之多核苷酸的序列（諸如本文所揭示者）之探針進行篩選。探針可用於與基因組 DNA 或 cDNA 序列雜交以分離相同或不同生物體中之同源基因。所屬技術領域中具有通常知識者將會知道在測定法中可採用不同程度的雜交嚴格性；且雜交或洗滌介質可為嚴格的。由於雜交條件變得更加嚴格，在探針與用於發生雙股形成的靶標之間必須存在更大互補度。嚴格度可藉由溫度、離子強度、pH、及部分變性溶劑諸如甲醯胺中之一或者來控制。例如，雜交嚴格性方便地藉由經由例如在 0% 至 50% 範圍內操縱甲醯胺之濃度來改變反應物溶液之極性而改變。可偵測結合所需之互補度（序列同一性）將根據雜交介質及/或洗滌介質之嚴格性而變化。互補度將最佳地為 100%、或 70% 至 100%、或其中的任何範圍或數值。然而，應當理解，探針及引子中之微小序列變異可藉由降低雜交及/或洗滌介質之嚴格性來補償。

**【0126】** RNA 或 DNA 的擴增方法為此項技術中熟知，且基於本文中呈現之教導內容及指導內容，可根據本發明使用，而無需過度實驗。

**【0127】** 已知的 DNA 或 RNA 擴增方法包括但不限於，聚合酶鏈式反應(PCR)及相關擴增方法（參見例如，美國專利案號 4,683,195、4,683,202、4,800,159、4,965,188，Mullis 等人；4,795,699 及 4,921,794，Tabor 等人；5,142,033，Innis；5,122,464，Wilson 等人；5,091,310，Innis；5,066,584，Gyllensten 等人；4,889,818，Gelfand 等人；4,994,370，Silver 等人；4,766,067，Biswas；4,656,134，Ringold）及使用靶序列之反義 RNA 作為雙股 DNA 合成模板之 RNA 介導的擴增（Malek 等人之美國專利案號 5,130,238，其商品名 NASBA），該等參考文獻之完整內容以引用方式併入本文中。（參見例如，Ausubel，見上文；或 Sambrook，見上文。）

【0128】例如，聚合酶鏈式反應(PCR)技術可用於擴增本發明之方法中所用之多核苷酸的序列及直接來自基因組 DNA 或 cDNA 文庫之相關基因。PCR 及其他活體外擴增方法也可適用於例如選殖編碼欲表現之蛋白質之核酸序列、製備用作探針之核酸以用於偵測所欲 mRNA 在樣本中之存在，用於核酸測序、或用於其他目的。足以引導具有通常知識者通過活體外擴增方法之技術之實例可見於 Berger，見上文；Sambrook，見上文；及 Ausubel，見上文，以及 Mullis 等人，美國專利案號 4,683,202 (1987)；及 Innis 等人，PCR Protocols A Guide to Methods and Applications，編著，Academic Press Inc., San Diego, CA (1990)。用於基因組 PCR 擴增之可商購獲得的套組為此項技術中已知。參見例如 Advantage-GC Genomic PCR Kit (Clontech)。另外，例如，可使用 T4 基因 32 蛋白(Boehringer Mannheim)來提高長 PCR 產物之產量。

### 用於構建核酸之合成方法

【0129】本發明之方法中所用之經單離核酸亦可藉由直接化學合成、藉由已知方法製備（參見例如，Ausubel 等人，見上文）。化學合成通常產生單股寡核苷酸，其可藉由與互補序列雜交，或藉由使用單股作為模板用 DNA 聚合酶聚合而轉化成雙股 DNA。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，雖然 DNA 之化學合成可侇限於約 100 或更多個鹼基的序列，但較長序列可藉由較短序列之連接獲得。

### 重組表現盒

【0130】本發明使用包含核酸之重組表現盒。編碼本發明之方法中所用之抗體的核酸序列，例如 cDNA 或基因組序列，可用於構建可經引入到至少一種所欲宿主細胞中的重組表現盒。重組表現盒一般將包含可操作地連接至轉錄起始調控序列的多核苷

酸，該轉錄起始調控序列將引導多核苷酸在預期宿主細胞中轉錄。異源及非異源（即內源性）啟動子兩者均可用於引導核酸表現。

**【0131】** 在一些實施例中，用作啟動子、增強子或其他元件之經單離核酸引入到本發明之多核苷酸之非異源形式的適當位置中（上游、下游或內含子內），以便向上或下調多核苷酸之表現。例如，內源性啟動子可藉由突變、缺失及/或取代在活體內或活體外改變。

### 載體及宿主細胞

**【0132】** 本發明亦係關於包括經單離核酸分子之載體、用該重組載體遺傳工程化之宿主細胞、及藉由重組技術生產至少一種抗 IL-23 抗體，如此項技術所熟知。參見例如，Sambrook 等人，見上文；Ausubel 等人，見上文，其各自全文以引用方式併入本文中。

**【0133】** 多核苷酸可以可任選地連接到含有用於在宿主中增殖之選擇性標記的載體。一般而言，在沉澱物，諸如磷酸鈣沉澱物中或在具有帶電荷脂質之錯合物中引入質粒載體。若載體為病毒，則其可使用適當包裝細胞株在活體外封裝且隨後轉導到宿主細胞中。

**【0134】** DNA 插入物應可操作地連接至適當的啟動子。表現構建體將進一步含有用於轉錄起始、終止之位點及在轉錄區域中用於轉譯之核糖體結合位點。由構建體表現之成熟轉錄物的編碼部分將較佳地包括在適當定位在有待轉譯之 mRNA 末端處之起始密碼子及終止密碼子（例如 UAA、UGA 或 UAG）處開始轉譯，其中 UAA 及 UAG 對於哺乳動物或真核細胞表現而言較佳。

**【0135】** 表現載體將較佳但可任選包括至少一個選擇標記。此類標記包括例如但不限於胺甲喋呤(MTX)、二氫葉酸還原酶(DHFR，美國專利案號 4,399,216；4,634,665；4,656,134；4,956,288；5,149,636；5,179,017，氯苄青黴素、新黴素(G418)、黴酚酸、或對真核細胞培養物有抗性之麩醯胺酸合成酶 (GS，美

國專利案號 5,122,464；5,770,359；5,827,739）、以及用於在大腸桿菌及其他細菌或原核生物中培養之四環素或氨苄青黴素抗性基因（以上專利全文以引用方式併入本文中）。用於上述宿主細胞之合適培養基及條件為此項技術中已知。適合載體將為具有通常知識者顯而易見的。將載體構建體引入到宿主細胞中可藉由磷酸鈣轉染、經 DEAE-葡聚糖介導之轉染、經陽離子脂質介導之轉染、電穿孔、轉導、感染或其他已知方法來實現。此類方法描述於此項技術中，諸如 Sambrook，見上文，第 1 至 4 章及第 16 至 18 章；Ausubel，見上文，第 1、9、13、15、16 章。

**【0136】** 本發明之方法中所用之至少一種抗體可以經修飾形式表現，諸如融合蛋白，且可不僅包括分泌信號，亦可包括額外異源功能區域。例如，可在純化期間或在後續處理及儲存期間將額外胺基酸，尤其為帶電荷胺基酸之區域添加至抗體之 N 端，以改善宿主細胞中之穩定性及持久性。另外，可將肽部分添加至本發明之抗體以有利於純化。此類區域可經移除，之後最終製備抗體或其至少一種片段。此類方法描述於許多標準實驗室手冊中，諸如 Sambrook，見上文，第 17.29 至 17.42 章及第 18.1 至 18.74 章；Ausubel，見上文，第 16、17 及 18 章。

**【0137】** 所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解可用於表現編碼用於本發明之方法中之蛋白之核酸的許多表現系統。替代地，核酸可藉由在含有編碼抗體之內源 DNA 的宿主細胞中開啓（藉由操縱）而在宿主細胞中表現。此類方法為此項技術中熟知，例如，如美國專利案號 5,580,734、5,641,670、5,733,746、及 5,733,761 所描述，該等專利案全文以引用方式併入本文中。

**【0138】** 適用於生產抗體、其指定部分或變異體之細胞培養物之實例為哺乳動物細胞。哺乳動物細胞系統通常將為單層細胞形式，但亦可使用哺乳動物細胞懸浮液或生物反應器。此項技術已開發能夠表現完整糖基化蛋白質之多種合適宿主細胞株，且其包括 COS-1（例如，ATCC CRL 1650）、COS-7（例如，ATCC CRL-1651）、HEK293、BHK21（例如，ATCC CRL-10）、

CHO（例如，ATCC CRL 1610）及 BSC-1（例如，ATCC CRL-26）細胞株、Cos-7 細胞、CHO 細胞、hep G2 細胞、P3X63Ag8.653、SP2/0-Ag14、293 細胞、HeLa 細胞等，其可容易獲自例如美國菌種保存中心(American Type Culture Collection), Manassas, Va ([www. atcc.org](http://www.atcc.org))。較佳宿主細胞包括淋巴來源的細胞，諸如骨髓瘤及淋巴瘤細胞。尤其較佳的宿主細胞為 P3X63Ag8.653 細胞 (ATCC 登錄號 CRL-1580) 及 SP2/0-Ag14 細胞 (ATCC 登錄號 CRL-1851)。在一尤其較佳實施例中，重組細胞為 P3X63Ab8.653 或 SP2/0-Ag14 細胞。

**【0139】** 用於該等細胞之表現載體可包括下列表現控制序列中之一或更多者，諸如但不限於複製起點；啓動子（例如，晚期或早期 SV40 啓動子、CMV 啓動子（美國專利案號 5,168,062；5,385,839）、HSV tk 啓動子、pgk（磷酸甘油酸激酶）啓動子、EF-1 $\alpha$  啓動子（美國專利案號 5,266,491）、至少一種人類免疫球蛋白啓動子；增強子、及/或加工資訊位點，諸如核糖體結合位點、RNA 剪接位點、聚腺苷酸化位點（例如，SV40 大 T Ag poly A 添加位點）、及轉錄終止序列。參見例如，Ausubel 等人，見上文；Sambrook 等人，見上文。適用於生產本發明之核酸或蛋白的其他細胞為已知的及/或可獲自例如美國菌種保存中心細胞株及融合瘤目錄([www. atcc.org](http://www.atcc.org))或其他已知或商業來源。

**【0140】** 當採用真核宿主細胞時，聚腺苷酸化序列或轉錄終止序列一般併入到載體中。終止序列之實例為來自牛生長荷爾蒙基因之聚腺苷酸化序列。亦可包括用於準確剪接轉錄物之序列。剪接序列之實例為來自 SV40 之 VP1 內含子 (Sprague 等人, J. Virol. 45:773-781 (1983))。另外，控制宿主細胞內之複製之基因序列可併入到載體中，如此項技術已知的。

### 抗體之純化

**【0141】** 抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體可藉由已熟知的方法自重組細胞培養物回收及純化，該等方法包括但不限於蛋白

A 純化、硫酸銨或乙醇沉澱、酸萃取、陰離子或陽離子交換層析法、磷酸纖維素層析法、疏水性相互作用層析法、親和層析法、氫氣磷灰石層析法、及凝集素層析法。亦可採用高效液相層析法（「HPLC」）進行純化。參見例如，Colligan, Current Protocols in Immunology，或 Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)，例如第 1、4、6、8、9、10 章，其各自全文以引用方式併入本文中。

**【0142】** 本發明之方法中所用之抗體包括經天然純化之產物、化學合成程序之產物、及藉由重組技術由真核宿主產生之產物，該真核宿主包括例如酵母、高等植物、昆蟲、及哺乳動物細胞。根據重組生產程序中所用之宿主，抗體可為糖基化的，或可為非糖基化的，其中糖基化為較佳的。此類方法描述於許多標準實驗室手冊中，諸如 Sambrook，見上文，第 17.37 至 17.42 節；Ausubel，見上文，第 10、12、13、16、18 及 20 章，Colligan, Protein Science，見上文，第 12 至 14 章，其全部全文以引用方式併入本文中。

### 抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體

**【0143】** 根據本發明之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體包括任何含有蛋白質或肽之分子，其包含免疫球蛋白分子之至少一部分，諸如但不限於，至少一個配體結合部分(LBP)，諸如但不限於，重鏈或輕鏈或其配體結合部分之互補決定區(CDR)、重鏈或輕鏈可變區、框架區（例如，FR1、FR2、FR3、FR4 或其片段，進一步可任選地包含至少一個取代、插入或缺失）、重鏈或輕鏈恆定區（例如，包含至少一個 C<sub>H</sub>1、鉸鏈 1、鉸鏈 2、鉸鏈 3、鉸鏈 4、C<sub>H</sub>2、或 C<sub>H</sub>3 或其片段，進一步可任選地包含至少一個取代、插入或缺失）、或其任何部分，其可併入到抗體中。抗體可包括或源自任何哺乳動物，諸如但不限於，人類、小鼠、兔、大鼠、齧齒動物、靈長類動物、或其任何組合等。

**【0144】** 本發明之方法中所用之單離抗體包含由任何合適多核苷酸編碼的本文所揭示之抗體胺基酸序列、或任何經單離或製備之抗體。較佳地，人類抗體或其抗原結合片段結合人類 IL-12/IL-23p40 或 IL-23，且從而部分或實質上中和該蛋白之至少一種生物活性。部分或較佳實質上中和至少一種 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 蛋白或片段之至少一種生物活性之抗體或其指定部分或變異體可結合蛋白質或片段，且因此抑制通過 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 與 IL-12 及/或 IL-23 受體之結合或通過其他 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 依賴性或介導的機制介導之活動。如本文所用，用語「中和抗體」係指可將 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 依賴性活性抑制約 20%至 120%、較佳地至少約 10%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或 更多之抗體，這取決於分析法。如本文所述及/或此項技術已知的，抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體抑制 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 依賴性活性之能力較佳地藉由至少一種合適 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 蛋白質或受體分析法進行評估。人類抗體可為任何類別（IgG、IgA、IgM、IgE、IgD 等）或同型，且可包含  $\kappa$  或  $\lambda$  輕鏈。在一實施例中，人類抗體包含 IgG 重鏈或定義片段，例如，同型 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4（例如， $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$ 、 $\gamma_3$ 、 $\gamma_4$ ）中之至少一者。此類型之抗體可藉由使用包含至少一個人類輕鏈（例如，IgG、IgA、及 IgM）轉殖基因之基因轉殖小鼠或其他基因轉殖非人哺乳動物來製備，如本文所述及/或如此項技術中已知。在另一實施例中，抗 IL-23 人類抗體包含 IgG1 重鏈及 IgG1 輕鏈。

**【0145】** 抗體結合對至少一種 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 蛋白、其次單元、片段、部分或任何組合有特異性之至少一種指定表位。至少一種表位可包含至少一個抗體結合區，該至少一個抗體結合區包含該蛋白質之至少一部分，該表位較佳地包含該蛋白質之至少一個細胞外、可溶性、親水性、外部或細胞質部分。

**【0146】** 通常，人類抗體或抗原結合片段將包含抗原結合片段，其具有至少一重鏈可變區的至少一人類互補決定區(CDR)（CDR1、CDR2 及 CDR3）或變異體，或者至少一輕鏈可變區的至少一人類互補決定區（CDR1、CDR2 及 CDR3）或變異體。CDR 序列可源自人類種系序列或與種系序列緊密匹配。例如，可使用來自源自初始非人類 CDR 之合成庫之 CDR。該等 CDR 可藉由併入來自初始非人類序列之保守取代來形成。在另一特定實施例中，抗體或抗原結合部分或變異體可以具有一抗原結合區域，其包含具有相對應 CDR1、CDR2 及/或 CDR3 氨基酸序列的至少一輕鏈 CDR（即，CDR1、CDR2 及/或 CDR3）的至少一部分。

**【0147】** 此類抗體之製備可以利用習知技術化學將抗體的各種不同部分（例如 CDR、框架）化學連接在一起，利用習知重組 DNA 技術以製備或表現一（亦即一或多個）編碼該抗體之核酸分子來製備，或利用任何其他合適的方法來製備。

**【0148】** 抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性抗體可包含具有經定義之氨基酸序列的重鏈或輕鏈可變區中之至少一者。例如，在一較佳實施例中，抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體包含具有包含氨基酸序列 SEQ ID NO:7 之重鏈可變區及包含氨基酸序列 SEQ ID NO:8 之輕鏈可變區的抗 IL-12/IL-23p40 抗體。抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性抗體亦可包含具有經定義之氨基酸序列的重鏈或輕鏈中之至少一者。在另一較佳實施例中，抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體包含具有包含氨基酸序列 SEQ ID NO:10 之重鏈及包含氨基酸序列 SEQ ID NO:11 之輕鏈的抗 IL-12/IL-23p40 抗體。結合至人類 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 且包含定義的重鏈或輕鏈可變區之抗體可用適合方法製備，例如噬菌體展示（Katsume, Y.等人，*Int J Mol. Med.*, 1(5):863-868 (1998)），或運用轉殖動物的方法，如此項技術所熟知及/或本文所描述。例如，包含功能重排人類免疫球蛋白重鏈轉殖基因及包含來自可經歷功能重排之人類免疫球蛋白輕鏈基因座之 DNA 之轉殖基因的基因轉殖小鼠可用人類 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 或其片段免疫以

引發抗體之產生。若需要，可分離產抗體細胞，且可如本文所述及/或如此項技術中已知，製備融合瘤或其他永生化產抗體細胞。替代地，抗體、指定部分或變異體可使用編碼核酸或其部分在合適宿主細胞中表現。

**【0149】** 本發明亦係關於包含序列與本文所述之胺基酸序列實質上相同之胺基酸的抗體、抗原結合片段、免疫球蛋白鏈及 CDR。較佳地，此類抗體或抗原結合片段及包含此類鏈或 CDR 之抗體可以高親和力結合人類 IL-12/IL-23p40 或 IL-23（例如， $K_D$  小於或等於約  $10^{-9}$  M）。與本文所述之序列實質上相同之胺基酸序列包括包含保守性胺基酸取代以及胺基酸缺失及/或插入之序列。保守性胺基酸取代係指第一胺基酸被具有與第一胺基酸相似之化學及/或物理特性（例如電荷、結構、極性、疏水性/親水性）之第二胺基酸置換。保守性取代包括但不限於一種胺基酸被以下組內之另一種胺基酸置換：賴胺酸(K)、精胺酸(R)及組胺酸(H)；天冬胺酸(D)及麩胺酸鹽(E)；天冬醯胺(N)、麩醯胺酸(Q)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)、酪胺酸(Y)、K、R、H、D 及 E；丙胺酸(A)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)、異白胺酸(I)、脯胺酸(P)、苯丙胺酸(F)、色胺酸(W)、甲硫胺酸(M)、半胱胺酸(C)、及甘胺酸(G)；F、W、及 Y；C、S、及 T。

### 胺基酸代碼

**【0150】** 構成本發明之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體之胺基酸通常縮寫。胺基酸名稱可藉由以其單字母代碼、名稱或三個核苷酸密碼子表示胺基酸來指示，如此項技術中所理解（參見 Alberts, B. 等人，Molecular Biology of The Cell，第三版，Garland Publishing, Inc., New York, 1994）：

單字母代碼	三字母代碼	名稱	三個核苷酸密碼子
A	Ala	丙胺酸	GCA、GCC、GCG、GCU
C	Cys	半胱胺酸	UGC、UGU
D	Asp	天冬胺酸	GAC、GAU
E	Glu	麩胺酸	GAA、GAG

F	Phe	苯丙胺酸	UUC、UUU
G	Gly	甘胺酸	GGA、GGC、GGG、GGU
H	His	組胺酸	CAC、CAU
I	Ile	異白胺酸	AUA、AUC、AUU
K	Lys	離胺酸	AAA、AAG
L	Leu	白胺酸	UUA、UUG、CUA、CUC、CUG、CUU
M	Met	甲硫胺酸	AUG
N	Asn	天冬醯胺酸	AAC、AAU
P	Pro	脯胺酸	CCA、CCC、CCG、CCU
Q	Gln	麴醯胺酸	CAA、CAG
R	Arg	精胺酸	AGA、AGG、CGA、CGC、CGG、CGU
S	Ser	絲胺酸	AGC、AGU、UCA、UCC、UCG、UCU
T	Thr	蘇胺酸	ACA、ACC、ACG、ACU
V	Val	纈胺酸	GUU、GUC、GUG、GUU
W	Trp	色胺酸	UGG
Y	Tyr	酪胺酸	UAC、UAU

## 序列

實例抗 IL-12/IL-23p40 抗體序列- STELARA® (優特克單抗)

【0151】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體互補決定區重鏈 1

(CDRH1)之胺基酸序列：(SEQ ID NO:1)

TYWLG

【0152】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體互補決定區重鏈 2

(CDRH2)之胺基酸序列：(SEQ ID NO:2)

IMSPVDSDIRYSPSFQG

【0153】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體互補決定區重鏈 3

(CDRH3)之胺基酸序列：(SEQ ID NO:3)

RRPGQGYFDF

【0154】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體互補決定區輕鏈 1

(CDRL1)之胺基酸序列：(SEQ ID NO:4)

RASQGISSWLA

【0155】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體互補決定區輕鏈 2  
(CDRL2)之胺基酸序列：(SEQ ID NO:5)

AASSLQS

【0156】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體互補決定區輕鏈 3  
(CDRL3)之胺基酸序列：(SEQ ID NO:6)

QQYNIYPYT

【0157】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體可變重鏈區（加下劃線 CDR）之胺基酸序列：(SEQ ID NO:7)

1 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT TYWLGVVRQM PGKGLDWIGI MSPVVDSDIRY  
61 SPSFQGQVTM SVDKSITTAY LQWNSLKASD TAMYYCARRR PGQGYFDFWG QGTLTVSS

【0158】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體可變輕鏈區（加下劃線 CDR）之胺基酸序列：(SEQ ID NO:8)

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS  
61 RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNIYPYTFGQ GTKLEIKR

【0159】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體重鏈（加下劃線 CDR）之胺基酸序列：(SEQ ID NO:10)

1 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT TYWLGVVRQM PGKGLDWIGI MSPVVDSDIRY  
61 SPSFQGQVTM SVDKSITTAY LQWNSLKASD TAMYYCARRR PGQGYFDFWG QGTLTVSSS  
121 STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG  
  
181 LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP  
241 SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNKA TKPREEQYNS  
301 TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPSSRDEL  
361 TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTPPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ  
421 QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

【0160】 抗 IL-12/IL-23p40 抗體輕鏈（加下劃線 CDR）之胺基酸序列：(SEQ ID NO:11)

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS  
 61 RFSGSGSGTD FTLTISSILQP EDFATYYCQQ YNIYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP  
 121 SDEQLKSGTA SVVCLLNMFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT  
 181 LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

### 胺基酸序列 IL-12

**【0161】** 具有  $\alpha$  及  $\beta$  次單元之人類介白素(IL)-12 之胺基酸序列：(SEQ ID NO:9)

1 RNLPVATPDP GMFPCLHHSQ NLLRAVSNML QKARQTLEFY PCTSEEIDHE DITKDKTSTV  
 61 EACIPLLELTK NESCLNSRET SFITNGSCLA SRKTSFMMAL CLSSIYEDLK MYQVEFKTMN  
 121 AKLLMDPKRQ IFLDQNMLAV IDELMQALNF NSETVPQKSS LEEPDFYKTK IKLCILLHAF  
 181 RIRAVTIDRV MSYLNASIWE LKKDVYVVEL DWYPDAGEM VVLTCDTPEE DGITWTLDQS  
 241 SEVLGSGKTL TIQVKEFGDA GQYTCHKGGE VLSHSLLLLH KKEDGIWSTD ILKDQKEPKN  
 301 KTFLRCEAKN YSGRFTCWYL TTISTDLTFS VKSSRGSSDP QGVTCGAATL SAERVGRGDNK  
 361 EYEYSVECQE DSACPAEEES LPievMVDAV HKLKYENYTS SFFIRDIIKP DPPKNLQLKP  
 421 LKNRSRQVEVS WEYPDTWSTP HSYFSLTFCV QVQGKSKREK KDRVFTDKTS ATVICRKNAS  
 481 ISVRAQDRYY SSSWSEWASV PCS

**【0162】** 本發明之方法中所用之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體可包括一或多個胺基酸取代、缺失或添加，其來自天然突變或人工操縱，如本文所指示。

**【0163】** 具有通常知識者將進行胺基酸取代之次數取決於許多因素，包括上述者。一般而言，任何給定抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體、片段或變異體之胺基酸取代、插入或缺失之數目將不超過 40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1，諸如 1 至 30 或其中的任何範圍或值，如本文指示。

**【0164】** 對功能至關重要之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性抗體可藉由此項技術中已知之方法鑑定，諸如定點誘變或丙氨酸掃描誘變（例如，Ausubel，見上文，第 8、15 章；Cunningham 及 Wells, Science 244:1081-1085 (1989)）。後一程序在分子各殘基處引入單個丙氨酸突變。然後對所得突變分子進行生物活性測試，諸如但不限於至少一種 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 中和活性。對抗體結合重要的位點亦可藉由結構分析確定，諸如結晶、核磁共振或光親和標記 (Smith 等人, J. Mol. Biol.

224:899-904 (1992) 及 de Vos 等人 , Science 255:306-312 (1992))。

【0165】抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體可包括但不限於，選自 SEQ ID NO 1、2、3、4、5、6、7、8、10、或 11 中至少一者之 5 至全部連續胺基酸之至少一部分、序列或組合。

【0166】 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體或指定部分或變異體可包括但不限於選自以下項之至少一部分、序列或組合：以上 SEQ ID NO 之至少 3 至 5 個連續胺基酸；以上 SEQ ID NO 之 5 至 17 個連續胺基酸、以上 SEQ ID NO 之 5 至 10 個連續胺基酸、以上 SEQ ID NO 之 5 至 11 個連續胺基酸、以上 SEQ ID NO 之 5 至 7 個連續胺基酸；以上 SEQ ID NO 之 5 至 9 個連續胺基酸。

【0167】抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體還可以進一步可任選地包含以上 SEQ ID NO 之 5、17、10、11、7、9、119、108、449、或 214 個連續胺基酸中之 70% 至 100% 中至少一者之多肽。在一實施例中，免疫球蛋白鏈或其部分（例如，可變區、CDR）之胺基酸序列與以上 SEQ ID No 中之至少一者的相對應鏈之胺基酸序列具有約 70% 至 100% 的同一性（例如，70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、或其中的任何範圍或數值）。舉例而言，輕鏈可變區之胺基酸序列可與以上 SEQ ID NO 序列相比較，或者重鏈 CDR3 的胺基酸序列可與以上 SEQ ID NO 序列相比較。較佳的是，使用合適的電腦演算法判定 70 至 100% 胺基酸同一性（即，90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、或其中的任何範圍或值），如所屬技術領域中所已知的。

【0168】如此項技術已知，「同一性」為兩或更多個多肽序列或兩或更多個多核苷酸序列之間的關係，如藉由比較該等序列所判定。在此項技術中，「同一性」亦意指多肽或多核苷酸序列之間的序列相關性程度，如藉由此類序列串之間的匹配所判定。「同一性」及「相似性」可容易藉由已知方法計算，該等方法包

括但不限於，以下所述者：Computational Molecular Biology, Lesk, A. M.編著，Oxford University Press, New York, 1988；Biocomputing:Informatics and Genome Projects, Smith, D. W.編著，Academic Press, New York, 1993；Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M.及 Griffin, H. G.編著，Humana Press, New Jersey, 1994；Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987；及 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J.編著，M Stockton Press, New York, 1991；及 Carillo, H.及 Lipman, D., Siam J. Applied Math., 48:1073 (1988)。此外，同一性百分比的值可由使用 Vector NTI Suite 8.0 (Informatix, Frederick, MD)的 AlignX 組分的默認設置生成之氨基酸及核苷酸序列比對來獲得。

**【0169】** 判定同一性之較佳方法經設計為給出所測試序列之間的最大匹配。判定同一性及相似性之方法經編入可公開獲得的電腦程式。判定兩個序列之間的同一性及相似性之較佳電腦程式方法包括但不限於，GCG 程式包 (Devereux, J.等人，Nucleic Acids Research 12(1): 387 (1984))、BLASTP、BLASTN、及 FASTA (Atschul, S. F.等人，J. Molec. Biol. 215:403-410 (1990))。BLAST X 程式公開獲得自 NCBI 及其他來源 (BLAST Manual, Altschul, S.等人，NCBINLM NIH Bethesda, Md. 20894: Altschul, S.等人，J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990))。熟知的 Smith Waterman 算法亦可用於判定同一性。

**【0170】** 用於多肽序列比較之較佳參數包括以下項：

(1) 算法：Needleman 及 Wunsch, J. Mol Biol. 48:443-453 (1970) 比較矩陣：BLOSUM62，來自 Hentikoff 及 Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 89:10915-10919 (1992)

空位罰分：12

空位長度罰分：4

具有該等參數之有用程式作為來自 Genetics Computer Group, Madison Wis 之「空位」程式公開獲得。上述參數為用於肽序列比較之默認參數（同時對末端空位無罰分）。

**【0171】** 用於多核苷酸比較之較佳參數包括以下項：

(1) 算法：Needleman 及 Wunsch, J. Mol Biol. 48 : 443-453 (1970)

比較矩陣：匹配=+10，不匹配=0

空位罰分：50

空位長度罰分：3

可作為：來自 Genetics Computer Group, Madison Wis 之「空位」程式。該等參數為用於核酸序列比較之默認參數。

**【0172】** 以舉例方式，多核苷酸序列可與另一個序列相同，即 100% 相同，或其可包括與參考序列相比多至某一整數的核苷酸變化。此類變化係選自由至少一個核苷酸缺失、取代（包括轉換與顛換）、或插入所組成之群組，且其中該等變化可發生於參考核苷酸序列的 5' 或 3' 端位置處或彼等末端位置之間的任何位置處，個別穿插在參考序列之核苷酸內或參考序列內之一或多個連續基團內。核苷酸變化之數目藉由將序列內核苷酸總數乘以各別同一性百分比之百分比數值（除以 100）且自序列內核苷酸總數減去該積來判定，或者： $n_{sub} \cdot n_{ltorsim} \cdot x_{sub} \cdot n - (x_{sub} \cdot n \cdot y)$ ，其中  $n_{sub} \cdot n$  為核苷酸變化數目， $x_{sub} \cdot n$  為序列內核苷酸總數，且  $y$  例如對於 70% 為 0.70，對於 80% 為 0.80，對於 85% 為 0.85，對於 90% 為 0.90，對於 95% 為 0.95 等，且其中  $x_{sub} \cdot n$  及  $y$  的任何非整數積經四捨五入至其最近的整數，之後自  $x_{sub} \cdot n$  中減去。

**【0173】** 編碼以上 SEQ ID NO 之多核苷酸序列的變化可在該編碼序列中產生反義、錯義或移碼突變，且因此改變由此類改變後之多核苷酸編碼的多肽。類似地，多肽序列可與以上 SEQ ID NO 之參考序列相同，亦即 100% 相同，或其可包括與參考序

列相比多至某一整數的胺基酸變化，使得同一性百分比小於 100%。此類變化係選自由至少一個胺基酸缺失、取代（包括保守性及非保守性取代）、或插入所組成之群組，且其中該等變化可發生於參考多肽序列的胺基端或羧基端位置處或彼等末端位置之間的任何位置處，個別穿插在參考序列之胺基酸內或參考序列內之一或多個連續基團內。對於給定同一性%之胺基酸變化之數目藉由將以上 SEQ ID NO 內之胺基酸總數乘以各別同一性百分比之百分比數值（除以 100）且隨後自以上 SEQ ID NO 內之胺基酸總數減去該積來判定，或者： $n.\text{sub}.\text{a}.\text{ltorsim}.\text{x}.\text{sub}.\text{a} - (\text{x}.\text{sub}.\text{a}.\text{y})$ ，其中  $n.\text{sub}.\text{a}$  為胺基酸變化數目， $\text{x}.\text{sub}.\text{a}$  為以上 SEQ ID NO 內之胺基酸總數，且  $y$  例如對於 70%為 0.70，對於 80%為 0.80，對於 85%為 0.85 等，且其中  $\text{x}.\text{sub}.\text{a}$  及  $y$  的任何非整數積經四捨五入至其最近的整數，之後自  $\text{x}.\text{sub}.\text{a}$  中減去它。

**【0174】** 例示性重鏈和輕鏈可變區序列及其部分提供於以上 SEQ ID NO 中。本發明之抗體、或其指定變異體可包含來自本發明之抗體的任意數量的連續胺基酸殘基，其中該數量係選自由抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體之連續殘基數量的 10%至 100%的整數所組成的群組。選擇性而言，此連續胺基酸的子序列的長度是至少約 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250 或更多個胺基酸，或其中的任何範圍或數值。進言之，子序列的數量可以是從選自從 1 到 20 所組成群組的任意整數，例如至少 2、3、4 或 5。

**【0175】** 如具有通常知識者將會知道，本發明包括至少一種本發明的生物活性抗體。具有生物活性的抗體可具有原生（非合成）、內源性或相關及已知抗體的至少 20%、30%或 40%的特異性活性，且較佳的是至少 50%、60%或 70%，最佳的是至少 80%、90%或 95%至 100%或更大（包括但不限於該原生抗體的多至 10 倍比活性）的比活性。酶活性和受質特異性的試驗及定量方法已為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知。

**【0176】** 在另一態樣，本發明係關於如本文所述之人類抗體及抗原結合片段，其藉由有機部分的共價連接來修飾。此修飾可產生具有經改善之藥物動力學特性（例如，體內血清半衰期增加）的抗體或抗原結合片段。有機部分可為直鏈或支鏈親水性聚合基團、脂肪酸基團、或脂肪酸酯基團。在特定實施例中，親水性聚合物基團可具有約 800 至約 120,000 道耳頓的分子量，且可為聚烷烴二醇（例如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)）、碳水化合物聚合物、胺基酸聚合物或聚乙烯基吡咯烷酮，且脂肪酸或脂肪酸酯基團可包含自約八至約四十個碳原子。

**【0177】** 修飾抗體及抗原結合片段可包含一或多個直接或間接共價鍵合到抗體的有機部分。與本發明之抗體或抗原結合片段鍵合的各有機部分可獨立地為親水性聚合基團、脂肪酸基團、或脂肪酸酯基團。如本文所用，用語「脂肪酸」涵蓋單羧酸及二羧酸。本文所用之用語「親水性聚合基團」係指在水中比在辛烷中更可溶的有機聚合物。例如，聚賴氨酸在水中比在辛烷中更可溶。因此，本發明涵蓋藉由將聚賴氨酸共價連接進行修飾的抗體。適用於修飾本發明之抗體的親水性聚合物可為直鏈或支鏈的，且包括例如聚烷烴二醇（例如 PEG、單甲氧基聚乙二醇(mPEG)、PPG 等）、碳水化合物（例如，葡聚糖、纖維素、寡糖、多糖等）、親水性胺基酸的聚合物（例如聚賴氨酸、聚精胺酸、聚天冬胺酸等）、聚烷烴氧化物（例如聚環氧乙烷、聚環氧丙烷等）、及聚乙烯基吡咯烷酮。較佳的是，修飾本發明之抗體的親水性聚合物具有約 800 至約 150,000 道耳頓之分子量作為單獨分子實體。例如，可使用  $\text{PEG}_{5000}$  及  $\text{PEG}_{20,000}$ ，其中下標為聚合物以道耳頓計之平均分子量。親水性聚合基團可經一至約六個烷基、脂肪酸、或脂肪酸酯基團取代。用脂肪酸或脂肪酸酯基團取代之親水性聚合物可藉由採用合適方法製備。例如，包含胺基團之聚合物可連接到脂肪酸或脂肪酸酯之羧酸根，且脂肪酸或脂肪酸酯上之活性羧酸根（例如，用  $\text{N}, \text{N}$ -羰基二咪唑活化）可連接到聚合物上的羥基。

【0178】適用於修飾本發明之抗體的脂肪酸及脂肪酸酯可為飽和的，或可含有一或多個不飽和度單位。適用於本發明之抗體之脂肪酸包括例如正十二烷酸酯( $C_{12}$ ，月桂酸酯)、正十四烷酸酯( $C_{14}$ ，肉豆蔻酸酯)、正十八烷酸酯( $C_{18}$ ，硬脂酸酯)、正二十烷酸酯( $C_{20}$ ，花生酸酯)、正二十二烷酸酯( $C_{22}$ ，山嵛酸酯)、正三十烷酸酯( $C_{30}$ )、正四十烷酸酯( $C_{40}$ )、順式- $\Delta 9$ -十八烷酸酯( $C_{18}$ ，油酸酯)、全順式- $\Delta 5,8,11,14$ -二十烷四烯酸酯( $C_{20}$ ，花生四烯酸酯)、辛二酸、十四烷二酸、十八烷二酸、二十二碳烷酸等。合適脂肪酸酯包括包含直鏈或支鏈低級烷基基團之二羧酸單酯。低級烷基可包含自一至約十二個，較佳的是一至約六個碳原子。

【0179】經修飾人類抗體及抗原結合片段可使用合適方法製備，例如藉由與一或多種改性劑反應。本文所用之用語「改性劑」係指包含活化基團之合適有機基團（例如親水性聚合物、脂肪酸、脂肪酸酯）。「活化基團」為在適當條件下可與第二化學基團反應，從而在改性劑與第二化學基團之間形成共價鍵之化學部分或官能團。例如，胺反應性活化基團包括親電基團，例如甲苯磺酸根、甲磺酸根、鹵代物（氯代、溴代、氟代、碘代）、N-羥基琥珀醯亞胺基酯(NHS)等。可與硫醇反應之活化基團包括例如馬來醯亞胺、碘乙醯基、丙烯醯胺、吡啶基二硫化物、5-硫醇-2-硝基苯甲酸硫醇(TNB-硫醇)等。醛官能團可連接到含胺或肼之分子，且疊氮化物基團可與三價磷基團反應以形成胺基磷酸酯或磷酸化鍵。將活化基團引入到分子內之合適方法為此項技術中已知（參見例如，Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)）。活化基團可直接鍵合到有機基團（例如，親水性聚合物、脂肪酸、脂肪酸酯），或經由接頭部分例如二價  $C_1-C_{12}$  基團鍵合，其中一或多個碳原子可被雜原子（例如氧、氮或硫）置換。合適接頭部分包括例如四甘醇、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-NH-(CH_2)_6-NH-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-$ 及 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$  $O-CH_2-CH_2-O-CH-NH-$ 。包含接頭部分之改性劑可例如藉由在 1-

乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)存在下使單-Boc-烷基二胺（例如，單-Boc-乙二胺、單-Boc-二胺基己烷）與脂肪酸反應以在遊離胺與脂肪酸羧酸酯之間形成醯胺鍵來產生。Boc 保護基可藉由用三氟乙酸(TFA)處理以暴露伯胺可連接至另一個羧酸酯而自產物中去除，正如所述，或可與馬來酸酐反應且將所得產物環化以產生脂肪酸之活性馬來醯衍生物。（參見例如 Thompson 等人，WO 92/16221，該專利之全部教導內容以引用方式併入本文中）。

**【0180】** 經修飾抗體可藉由使人類抗體或抗原結合片段與改性劑反應來製備。例如，有機部分可藉由採用胺反應性改性劑（例如 PEG NHS 酯）以非位點特異性方式鍵合到抗體。經修飾人類抗體或其抗原結合片段亦可藉由使抗體或抗原結合片段之二硫鍵（例如，鏈內二硫鍵）還原來製備。然後可使經還原之抗體或抗原結合片段與硫醇反應性改性劑反應以產生本發明之經修飾抗體。包含鍵合至本發明之抗體之特異性位點的有機部分之經修飾人類抗體及抗原結合片段可使用合適方法製備，諸如反向蛋白水解（Fisch 等人，*Bioconjugate Chem.*, 3:147-153 (1992)；Werlen 等人，*Bioconjugate Chem.*, 5:411-417 (1994)；Kumaran 等人，*Protein Sci.* 6(10):2233-2241 (1997)；Itoh 等人，*Bioorg. Chem.*, 24(1): 59-68 (1996)；Capellas 等人，*Biotechnol. Bioeng.*, 56(4):456-463 (1997)）、及 Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996) 所述之方法。

**【0181】** 本發明之方法亦使用抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體組成物，其包含至少二、至少三、至少四、至少五、至少六或更多種以非天然存在的組成物、混合物或形式提供之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體，如本文所述及/或此項技術中已知。此類組成物包含天然存在的組成物，其包含選自由以下所組成之群組之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體的至少一或兩種全長、C-端及/或 N-端缺失的變異體、結構域、片段、或指定變異體：以

上 SEQ ID NO 之 70%至 100%連續胺基酸、或其指定片段、結構域或變異體。較佳抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體組成物包括至少一或兩種全長、片段、結構域或變異體作為本文所述之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體序列之至少一個含 CDR 或 LBP 部分，例如以上 SEQ ID NO 之 70%變異體至 100%、或其指定片段、結構域或。進一步較佳組成物包含例如以上 SEQ ID NO 之 70%至 100%、等、或其指定片段、結構域或變異體中至少一者之 40%至 99%。此類組成物百分數為按重量、體積、濃度、莫耳濃度、或重量莫耳濃度計，呈液體或乾燥溶液、混合物、懸浮液、乳液、顆粒、粉末、或膠體形式，如此項技術中已知或如本文所描述。

### 包含其他治療活性成分之抗體組成物

**【0182】** 本發明之方法中所用之抗體組成物可以可任選進一步包含有效量的至少一種選自以下項中至少一者之化合物或蛋白質：抗感染藥物、心血管(CV)系統藥物、中樞神經系統(CNS)藥物、自主神經系統(ANS)藥物、呼吸道藥物、胃腸(GI)道藥物、激素藥物、流體或電解質平衡藥物、血液學藥物、抗癌藥物、免疫調節藥物、眼部、耳部或鼻部藥物、局部藥物、營養藥物等。此類藥物為此項技術中熟知的，包括用於本文呈現之各種之配方、適應症、給藥及投予（參見例如 Nursing 2001 Handbook of Drugs，第 21 版，Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001；Health Professional's Drug Guide 2001 版，Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ；Pharmcotherapy Handbook, Wells 等人編著，Appleton & Lange, Stamford, CT，其各自全文以引用方式併入本文中）。

**【0183】** 作為可與用於本發明之方法之抗體組合的藥物的實例，抗感染藥物可為選自以下項之至少一者：滅阿米巴劑或至少一種抗原蟲藥、驅蠕蟲劑、抗真菌劑、抗瘧疾藥、抗結核藥或至少一種抗麻風病藥、胺基糖昔類、青黴素類、頭孢菌素類、四

環素類、礦醯胺類、氟喹諾酮類、抗病毒藥、大環內酯抗感染藥、及混合抗感染藥。激素藥物可為選自以下項之至少一者：皮質類固醇、雄性素或至少一種同化類固醇、雌性素或至少一種助孕素、促性腺素、抗糖尿病藥物或至少一種升糖素、甲狀腺素、甲狀腺素拮抗劑、腦下腺激素、及副甲狀腺樣藥物。至少一種頭孢菌素可為選自以下項之至少一者：頭孢可若、頭孢卓西、頭孢若林鈉、頭孢地尼、鹽酸頭孢吡肟、希復欣敏、西福每他唑鈉、頭孢尼西鈉、頭孢匹拉鈉、頭孢噻肟鈉、西弗特坦二鈉、頭孢西丁鈉、頭孢泊肟酯、頭孢丙烯、頭孢他啶、頭孢布烯、頭孢唑肟鈉、頭孢曲松鈉、頭孢呋辛酯、頭孢呋辛鈉、鹽酸頭孢力欣、頭孢力欣一水合物、頭孢拉定、及氯碳頭孢。

**【0184】** 該至少一種皮質類固醇可為選自以下項之至少一者：貝皮質醇、乙酸貝皮質醇或貝皮質醇磷酸鈉、貝皮質醇磷酸鈉、醋酸皮質酮、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸鈉、醋酸氟氫可的松、氫皮質酮、醋酸氫皮質酮、氫皮質酮環戊丙酸鹽、氫皮質酮磷酸鈉、氫皮質酮琥珀酸鈉、甲基去氫皮質醇、醋酸甲基去氫皮質醇、甲基去氫皮質醇琥珀酸鈉、去氢皮質醇、醋酸去氢皮質醇、去氢皮質醇磷酸鈉、去氢皮質醇叔丁乙酯、強體松(prednisone)、去炎松、去炎松、曲安奈德、及二醋酸曲安西龍。該至少一種雄性素或同化類固醇可為選自以下項之至少一者：達那唑、氟甲睪酮、甲睪酮、癸酸諾龍、苯丙酸諾龍、睪固酮、環戊丙酸睪固酮、庚酸睪固酮、丙酸睪固酮、及睪固酮透皮系統。

**【0185】** 該至少一種免疫抑制劑可為選自以下項之至少一者：硫唑嘌呤、巴利昔單抗、環孢素、達利珠單抗、淋巴球免疫球蛋白、莫羅單抗-CD3、黴酚酸酯、鹽酸黴酚酸酯、西羅莫司、6-巯嘌呤、胺甲喋呤、咪唑立賓、及他克莫司。

**【0186】** 至少一種局部抗感染藥可為選自以下項之至少一者：無環鳥糞核昔、兩性黴素 B、壬二酸乳膏、枯草菌素、硝酸布康唑、磷酸克林達黴素、克氯黴唑、硝酸亦可那唑、紅黴素、硫酸建它黴素、酮康唑、醋酸礦胺米隆、甲硝唑（局部用）、硝

酸咪可納唑、莫匹羅星、鹽酸萘替芳、硫酸新黴素、硝糠腙、制黴素、礦胺嘧啶銀、鹽酸特比萘芬、特康唑、鹽酸四環素、噻康唑、及托萘酯。至少一種除草劑或滅蟲劑可為選自克羅米通、靈丹、百滅寧、及除蟲菊酯之至少一者。該至少一種局部皮質類固醇可為選自以下項之至少一者：二丙酸貝皮質醇、戊酸貝皮質醇、丙酸倍氯松、地奈德、去氫氣迪皮質醇、地塞米松、地塞米松磷酸鈉、二乙酸二氟拉松酯、膚輕鬆醋酸酯(fluocinolone acetonide)、氟輕鬆(fluocinonide)、氟氫縮松、丙酸氟替卡松、哈西奈德(halcionide)、氫皮質酮、醋酸氫皮質酮、丁酸氫皮質酮、戊酸氫皮質酮、糠酸莫米松、及曲安奈德。(參見例如，*Nursing 2001 Drug Handbook*，第 1098-1136 頁)

**【0187】**抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體組成物可進一步包含任何合適且有效量的包含至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體之組成物或醫藥組成物中之至少一者，其接觸或投予需要此類調節、治療或療法之細胞、組織、器官、動物或患者，其可任選地進一步包含選自以下項之至少一者：至少一種 TNF 拮抗劑（例如但不限於，TNF 化學或蛋白拮抗劑、TNF 單株或多株抗體或片段、可溶性 TNF 受體（例如，p55、p70 或 p85）或片段、其融合多肽、或小分子 TNF 拮抗劑，例如 TNF 結合蛋白 I 或 II（TBP-1 或 TBP-II）、奈瑞莫單抗(nerelimomab)、英夫利昔(infliximab)、依坦西普(eternacept)、CDP-571、CDP-870、阿非莫單抗(afelimomab)、來那西普(lenercept)等）、抗風濕藥（例如，胺甲喋呤、金諾芬、金硫葡萄糖、硫唑嘌呤、依那西普、硫代蘋果酸金鈉、硫酸羥基氯喹、來氟米特、柳氮磺胺吡啶）、免疫物、免疫球蛋白、免疫抑制劑（例如，巴利昔單抗(basiliximab)、環孢素、達利珠單抗）、細胞介素、或細胞介素拮抗劑。此類細胞介素之非限制實例包括但不限於，任何 IL-1 至 IL-23 等（例如 IL-1、IL-2 等）。合適劑量係所屬技術領域中所習知。參見例如，Wells 等人編著，*Pharmacotherapy Handbook*，第 2 版，Appleton and Lange, Stamford, CT (2000)；PDR *Pharmacopoeia*,

Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000), 該等參考文獻各自全文以引用方式併入本文中。

**【0188】** 本發明之方法中所用之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體化合物、組成物或組合可進一步包含任何合適輔助劑中之至少一者，諸如但不限於稀釋劑、黏合劑、穩定劑、緩衝液、鹽、親脂性溶劑、防腐劑、佐劑等。醫藥學上可接受的助劑係較佳的。此類無菌溶液及製備此類無菌溶液之方法的非限制性實例為此項技術中熟知，例如但限於，Gennaro 編著，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 18 版，Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990。可例行選擇醫藥學可接受的載劑，其適用於如此項技術中熟知或如本文所述之抗 IL-23 抗體、片段或變異體組成物之投予模式、溶解度及/或穩定性。

**【0189】** 適用於本發明組成物中之醫藥賦形劑及添加劑包括但不限於蛋白質、肽、胺基酸、脂質、及碳水化合物（例如，糖，包括單糖、二糖、三糖、四糖及低聚糖；衍生化糖，諸如醛醣醇、醛醣酸、酯化糖等；及多糖或糖聚合物），其可單獨或組合存在，單獨或組合構成按重量或體積計的 1% 至 99.99%。例示性蛋白質賦形劑包括血清白蛋白，諸如人血清白蛋白(HSA)、重組人白蛋白(rHA)、明膠、酪蛋白等。亦可用於緩衝容量之代表性胺基酸/抗體組分包括丙胺酸、甘胺酸、精胺酸、甜菜鹼、組胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、賴胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、阿斯巴甜等。一個較佳胺基酸為甘胺酸。

**【0190】** 適用於本發明之碳水化合物賦形劑包括例如單糖，諸如果糖、麥芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等；二糖，諸如乳糖、蔗糖、海藻糖、纖維二糖等；多糖，例如棉子糖、松三糖、麥芽糖糊精、右旋糖、澱粉等；及醛醣醇，諸如甘露糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、木糖醇山梨醇（葡萄糖醇）、

肌醇等。用於在本發明中使用之較佳碳水化合物賦形劑為甘露糖醇、海藻糖及棉子糖。

**【0191】** 抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體組成物亦可包括緩衝液或 pH 調節劑；一般而言，緩衝液為由有機酸或鹼製備之鹽。代表性緩衝液包括有機酸鹽，例如檸檬酸、抗壞血酸、葡萄糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸、或鄰苯二甲酸之鹽；Tris、鹽酸緩血酸胺、或磷酸鹽緩衝劑。用於在本發明組成物中使用之較佳緩衝液為有機酸鹽，諸如檸檬酸鹽。

**【0192】** 另外，抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體組成物可包括聚合物賦形劑/添加劑，例如聚乙烯基吡咯烷酮、聚蔗糖（聚糖）、葡萄糖結合劑(dextrose)（例如，環糊精，諸如 2-羥丙基- $\beta$ -環糊精）、聚乙二醇、調味劑、抗微生物劑、甜味劑、抗氧化劑、抗靜電劑、表面活性劑（例如，聚山梨醇酯，諸如「TWEEN 20」及「TWEEN 80」）、脂質（例如，磷脂質、脂肪酸）、類固醇（例如，膽固醇）、及螯合劑（例如，EDTA）。

**【0193】** 適用於在根據本發明之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體、部分或變異體組成物中使用之該等及附加已知醫藥賦形劑及/或添加劑為此項技術中已知，例如，如「Remington: The Science & Practice of Pharmacy」，第 19 版，Williams & Williams, (1995)及「Physician's Desk Reference」，第 52 版，Medical Economics, Montvale, NJ (1998)中所列出，其揭露內容全文以引用方式併入本文中。較佳載劑或賦形劑材料為碳水化合物（例如糖類及醣醇）及緩衝液（例如檸檬酸鹽）或聚合物試劑。例示性載劑分子為黏膜多糖透明質酸，其可適用於關節內遞送。

## 配製

**【0194】** 如上所述，本發明提供穩定配方，其較佳包含具有鹽水或所選鹽之磷酸鹽緩衝劑，以及含有防腐劑之經保存溶液及配方，以及適用於醫藥或獸醫用途之多用途保存配方，其在醫

藥學上可接受之配方中包含至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體。經保存配方在含水稀釋劑中含有至少一種已知防腐劑或可任選地選自由以下所組成之群組的防腐劑：至少一種苯酚、間甲酚、對甲酚、鄰甲酚、氯甲酚、苄醇、苯汞亞硝酸鹽、苯氯乙醇、甲醛、氯丁醇、氯化鎂（例如，六水合物）、烷基對羥苯甲酸酯類（甲基、乙基、丙基、丁基等）、氯化苄烷銨、氯化本索寧、脫氫乙酸鈉及硫柳汞、或其混合物。可使用任何適合濃度或混合物，如此項技術中已知，諸如 0.001% 至 5%、或其中的任何範圍或值，例如但不限於 0.001、0.003、0.005、0.009、0.01、0.02、0.03、0.05、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.3、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、或其中的任何範圍或值。非限制性實例包括無防腐劑、0.1% 至 2% 間甲酚（例如，0.2%、0.3、0.4%、0.5%、0.9%、1.0%）、0.1% 至 3% 苄醇（例如，0.5%、0.9%、1.1%、1.5%、1.9%、2.0%、2.5%）、0.001% 至 0.5% 乙汞硫柳酸鈉（例如，0.005%、0.01%）、0.001% 至 2.0% 苯酚（例如，0.05%、0.25%、0.28%、0.5%、0.9%、1.0%）、0.0005% 至 1.0% 烷基對羥苯甲酸酯類（例如，0.00075%、0.0009%、0.001%、0.002%、0.005%、0.0075%、0.009%、0.01%、0.02%、0.05%、0.075%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.5%、0.75%、0.9%、1.0%）等。

**【0195】** 如上所述，本發明之方法使用一種製品，其包含包裝材料及至少一個小瓶，該小瓶包含至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體與規定緩衝液及/或防腐劑之溶液，其可任選地處於水性稀釋劑內，其中該包裝材料包含指示此溶液可保持 1、2、3、4、5、6、9、12、18、20、24、30、36、40、48、54、60、66、72 小時或更大時期之標示。本發明進一步使用一種製品，其包含包裝材料、第一小瓶、及第二小瓶，該第一小瓶包含經凍乾抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體，該第二小瓶包含規定緩衝液

或防腐劑之水性稀釋劑，其中該包裝材料包含指導患者以水性稀釋劑重構抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體以形成可保持二十四小時或更長時期之溶液的標示。

**【0196】** 根據本發明使用之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體可藉由重組方式產生，包括自哺乳動物細胞或基因轉殖製備物產生，或者可自其他生物來源純化，如本文所述或如此項技術已知。

**【0197】** 抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體之範圍包括在重構時產生的量，若在溼/乾體系中，濃度自約 1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  至約 1000  $\text{mg}/\text{ml}$ ，但更低及更高濃度可操作且取決於預期遞送媒劑，例如溶液配方將不同於透皮貼片、肺、跨黏膜、或滲透泵或微量泵方法。

**【0198】** 較佳的是，水性稀釋劑可任選進一步包含醫藥學可接受之防腐劑。較佳防腐劑包括選自由以下所組成之群組者：苯酚、間甲酚、對甲酚、鄰甲酚、氯辛醇、苄醇、烷基對羥苯甲酸酯（甲基、乙基、丙基、丁基等）、氯化苄烷銨、氯化本索寧、脫氫乙酸鈉及硫柳汞、或其混合物。用於配方中之防腐劑濃度為足以產生抗微生物效果之濃度。此類濃度取決於所選防腐劑，且易於由具有通常知識者判定。

**【0199】** 其他賦形劑，例如等張劑、緩衝液、抗氧化劑、及防腐增強劑，可以可任選且較佳地添加到稀釋劑中。等張劑，例如甘油，通常以已知濃度使用。較佳地加入生理學耐受性緩衝液以提供經改進之 pH 控制。該配方可涵蓋廣泛範圍的 pH，諸如自約 pH 4 到約 pH 10，且較佳範圍自約 pH 5 至約 pH 9，且最佳範圍為約 6.0 至約 8.0。較佳的是，本發明之配方具有介於約 6.8 與約 7.8 之間的 pH。較佳緩衝液包括磷酸鹽緩衝液，最佳的是磷酸鈉，尤其是磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。

**【0200】** 其他添加劑，諸如醫藥學上可接受之增溶劑像 Tween 20 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單月桂酸酯)、Tween 40 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯)、Tween 80 (聚氧乙

烯(20)脫水山梨糖醇單油酸酯)、Pluronic F68 (聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物)、及 PEG (聚乙二醇) 或非離子型表面活性劑，諸如聚山梨醇酯 20 或 80、或泊洛沙姆 184 或 188、Pluronic®聚合物(polyols)、其他嵌段共聚物、及螯合劑諸如 EDTA 及 EGTA，可以可任選地加入到配方或組成物中以減少聚集。若使用泵或塑料容器投予配方，則該等添加劑特別有用。醫藥學上可接受之表面活性劑的存在減小蛋白質聚集之傾向。

**【0201】** 配方可藉由一種方法製備，該方法包含將至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體與選自由以下所組成之群組之防腐劑混合在含水稀釋劑中：苯酚、間甲酚、對甲酚、鄰甲酚、氯辛醇、苄醇、烷基對羥苯甲酸酯（甲基、乙基、丙基、丁基等）、氯化苄烷銨、氯化本索寧、脫氫乙酸鈉及硫柳汞、或其混合物。使用常規溶解及混合程序，在水性稀釋劑中混合該至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性抗體及防腐劑。為製備合適配方，例如，將緩衝溶液中經測量之量的至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體與緩衝溶液足以提供所欲濃度之蛋白質及防腐劑之量的所欲防腐劑組合。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到此方法之變化。例如，組分添加順序、是否使用額外添加劑、製備配方之溫度及 pH 全部為可針對所使用之濃度及投予方式進行優化之因素。

**【0202】** 配方可作為透明溶液或雙重小瓶提供於患者，該等小瓶包含用在水性稀釋劑中含有水、防腐劑及/或賦形劑（較佳的是磷酸鹽緩衝液及/或鹽水及所選鹽）之第二小瓶重構之經凍乾抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性抗體之小瓶。需重構之單一溶液小瓶或雙重小瓶可重複使用多次且可滿足單一或多次患者治療週期，且因此可提供較當前可用方案更方便的治療方案。

**【0203】** 本發明之製品適用於在即時至二十四小時或更大時間範圍的時期內投予。因此，目前受申請專利範圍保護之製品向患者提供顯著的優點。本發明之配方可以可任選在自約 2°C 至約 40°C 之溫度下安全儲存，且長時期保留蛋白質之生物學活性，

從而允許包裝標示指示溶液可保持在 6、12、18、24、36、48、72 或 96 小時或更大時間段內及/或在該時期內使用。若使用經保存之稀釋劑，則此標示可包括使用多達 1 至 12 個月、半年、一年半、及/或兩年。

**【0204】** 抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性抗體之溶液可藉由一種方法製備，該方法包含在水性稀釋劑中混合至少一種抗體。使用常規溶解及混合程序進行混合。為製備合適稀釋劑，例如，將水或緩衝液中經測量之量的至少一種抗體以足以提供所欲濃度之蛋白質及可任選地防腐劑或緩衝液之量組合。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到此方法之變化。例如，組分添加順序、是否使用額外添加劑、製備配方之溫度及 pH 全部為可針對所使用之濃度及投予方式進行優化之因素。

**【0205】** 受申請專利範圍保護之產品可作為透明溶液或作為雙重小瓶提供給患者，該雙重小瓶包含用含有水性稀釋劑之第二小瓶重構之經凍乾的至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性抗體的小瓶。需重構之單一溶液小瓶或雙重小瓶可重複使用多次且可滿足單一或多次患者治療週期，且因此提供較當前可用方案更方便的治療方案。

**【0206】** 受申請專利範圍保護之產品可藉由向藥房、門診、或其他機構及設施提供透明溶液或雙重小瓶來間接提供給患者，該雙重小瓶包含用含有水性稀釋劑之第二小瓶重構之經凍乾的至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性抗體的小瓶。在此情況下，透明溶液之大小可至多一升或甚至更大，從而提供大貯存器，其中至少一種抗體溶液的較小部分可取回一或多次，以轉移至更小的小瓶中，且由藥房或診所提供的其客戶及/或患者。

**【0207】** 包含單一小瓶系統之識別裝置包括用於遞送溶液的筆式注射器裝置，諸如 BD Pens、BD Autojector®、Humaject®、NovoPen®、B-D®Pen、AutoPen®、及 OptiPen®、GenotropinPen®、Genotronorm Pen®、Humatro Pen®、Reco-Pen®、Roferon Pen®、Biojector®、Iject®、J-tip Needle-Free

Injector<sup>®</sup>、Inraject<sup>®</sup>、Medi-Ject<sup>®</sup>、Smartject<sup>®</sup>，例如，如由 Becton Dickensen (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickenson.com)、Disetronic (Burgdorf, Switzerland, www.disetronic.com)；Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com)；National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK, www.weston-medical.com)、Medi-Ject Corp (Minneapolis, MN, www.mediject.com) 所製備或開發者，及類似適合裝置。包含雙重小瓶系統之識別裝置包括用於在藥盒內重構凍乾藥物以用於遞送該經重構溶液的彼等筆式注射器系統，諸如 HumatroPen<sup>®</sup>。其他合適裝置之實例包括預填充注射器、自動注射器、無針注射器、及無針 IV 輸注組。

**【0208】** 產品可包括包裝材料。除由管理機構所要求的資訊以外，該包裝材料亦提供可以使用該產品的條件。本發明之包裝材料在適用時向患者提供以水性稀釋劑重構至少一種抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體的指示以形成溶液且在 2 至 24 小時或更長時期內使用兩小瓶濕/幹產品的該溶液。對單一小瓶、溶液產品、預填充注射器或自動注射器，該標示指示此溶液可在 2 至 24 小時或更長時期內使用。該等產物適用於人類藥用產品用途。

**【0209】** 本發明之方法中所用的配方可藉由一種方法製備，該方法包含將抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體及所選緩衝液，較佳的是含有鹽水或所選鹽之磷酸鹽緩衝液混合。使用常規溶解及混合程序，在水性稀釋劑中混合該 IL-23 抗體及緩衝液。為製備合適配方，例如，將水或緩衝液中經測量之量的至少一種抗體與水中足以提供所欲濃度之蛋白質及緩衝液的量之所欲緩衝劑組合。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到此方法之變化。例如，組分添加順序、是否使用額外添加劑、製備配方之溫度及 pH 全部為可針對所使用之濃度及投予方式進行優化之因素。

**【0210】** 本發明之方法提供包含投予人類或動物患者有用且可接受的多種配方的醫藥組成物。此類醫藥組成物使用「標準狀態」之水作為稀釋劑且使用所屬技術領域中具有通常知識者熟

知的例行方法製備。例如，可首先提供緩衝組分諸如組胺酸及組胺酸單鹽酸鹽水合物，隨後加入適當的非最終體積的「標準狀態」水稀釋劑、蔗糖及聚山梨醇酯 80。然後可添加經單離抗體。最後，在「標準狀態」條件下使用水作為稀釋劑將醫藥組成物之體積調節至所欲最終體積。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到適於製備醫藥組成物的許多其他方法。

**【0211】** 醫藥組成物可為水性溶液或懸浮液，其每單位水體積包含指示質量之各成分或在「標準狀態」下具有指示的 pH。如本文所用，用語「標準狀態」係指  $25^{\circ}\text{C} +/- 2^{\circ}\text{C}$  之溫度及 1 個大氣壓之壓力。用語「標準狀態」在此項技術中並非用於係指一組公認的溫度或壓力，而係指表示用於描述在參考「標準狀態」條件下描述具有特定組成之溶液或懸浮液之溫度及壓力的參考狀態。這是因為溶液之體積部分為溫度及壓力之函數。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，等同於本文所揭示之那些組成物的醫藥組成物可在其他溫度及壓力下產生。此類醫藥組成物是否等同於本文所揭示之那些組成物，應在上文定義的「標準狀態」條件（例如  $25^{\circ}\text{C} +/- 2^{\circ}\text{C}$  及 1 個大氣壓的壓力）下判定。

**【0212】** 重要的是，此類醫藥組成物可每單位體積之醫藥組成物含有「約」某一值（例如「約 0.53 mg L-組胺酸」）之組分質量或具有約一定值之 pH 值。在單離抗體存在於醫藥組成物中時或在單離抗體已自醫藥組成物中移除（例如，藉由稀釋）之後，若存在於醫藥組成物中之單離抗體能夠結合肽鏈，則存在於醫藥組成物中之組分質量或 pH 值為「約」給定數值。換言之，當單離抗體之結合活性在將單離抗體置於醫藥組成物中之後得以保持且為可偵測時，值（例如組分質量值或 pH 值）為「約」給定數值。

**【0213】** 執行競爭結合分析以判定 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性 mAb 是否結合至類似或不同表位及/或彼此競爭。在 ELISA 板上單獨塗覆 Ab。加入競爭性 mAb，隨後加入生物素化 hrIL-12 或 IL-23。對於陽性對照，可將用於塗覆的相同 mAb 用

作競爭性 mAb (「自我競爭」)。使用鏈黴親和素偵測 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 結合。該等結果證明 mAb 是否識別 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 上之類似或部分重疊表位。

**【0214】**本發明之方法的一個態樣向患者投予醫藥組成物，該醫藥組成物包含

**【0215】**在醫藥組成物之一實施例中，單離抗體濃度為自約 77 mg 至約 104 mg/ml 醫藥組成物。在醫藥組成物之另一實施例中，pH 係自約 5.5 至約 6.5。

**【0216】**穩定或經保存配方可作為透明溶液或雙重小瓶提供於患者，該等小瓶包含用在水性稀釋劑中含有防腐劑或緩衝液及賦形劑之第二小瓶的經凍乾至少一種抗 IL-23 抗體的小瓶。需重構之單一溶液小瓶或雙重小瓶可重複使用多次且可滿足單一或多次患者治療週期，且因此提供較當前可用方案更方便的治療方案。

**【0217】**使抗 IL-23 抗體穩定的其他配方或方法反而可形成包含該抗體之經凍乾粉末的透明溶液。不透明溶液為包含顆粒懸浮液之配方，該等顆粒為含有具有可變尺寸之結構的抗 IL-23 抗體之組成物且不同地稱為微球、微粒、奈米粒子、奈米球、或脂質體。此類相對均勻的、基本上球形的、含有活性劑的顆粒配方可藉由使含有活性劑及聚合物之水相與非水相接觸，隨後蒸發非水相以引起顆粒自水相中聚結來形成，如 U.S. 4,589,330 中所教導。多孔微粒可使用含有分散於連續溶劑之活性劑及聚合物之第一相且藉由冷凍乾燥或稀釋-萃取-沉澱自懸浮液中去除該溶劑來製備，如 U.S. 4,818,542 中所教導。用於此類配製物之較佳聚合物為選自由以下所組成之群組之天然或合成共聚物或聚合物：明膠瓊脂、澱粉、阿拉伯半乳聚糖、白蛋白、膠原蛋白、聚乙醇酸、聚乙酸、乙交酯-L(-)乳酸交酯聚( $\epsilon$ -己內酯、聚( $\epsilon$ -己內酯-CO-乳酸)、聚( $\epsilon$ -己內酯-CO-乙醇酸)、聚( $\beta$ -羥基丁酸)、聚氧乙烯、聚乙二醇、聚(烷基-2-氰基丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸羥乙酯)、聚醯胺、聚(胺基酸)、聚(2-羥乙基 DL-天冬醯胺)、聚(酯脲)、聚(L-

苯丙胺酸/乙二醇/1,6-二異氰酸基己烷)及聚(甲基丙烯酸甲酯)。尤其較佳的聚合物為聚酯，例如聚乙醇酸、聚乳酸、乙交酯-L(-)丙交酯聚( $\epsilon$ -己內酯、聚( $\epsilon$ -己內酯-共-乳酸)、及聚( $\epsilon$ -己內酯-共-乙醇酸。適用於溶解聚合物及/或活性物之溶劑包括：水、六氟異丙醇、二氯甲烷、四氫呋喃、己烷、苯、或六氟丙酮倍半水合物。將含活性劑相與第二相分散的方法可包括以壓力迫使該第一相穿過噴嘴中之孔口以影響液滴形成。

**【0218】**乾粉配方可由除凍乾以外的方法獲得，例如藉由蒸發或藉由使結晶組成物沉澱隨後進行一或多個去除水性或非水性溶劑之步驟來噴霧乾燥或溶劑萃取。經噴霧乾燥之抗體配方的製備在 U.S. 6,019,968 中教導。基於抗體之乾粉組成物可藉由在提供可吸入乾粉之條件下噴霧乾燥抗體及可任選地賦形劑在溶劑中之溶液或漿液來產生。溶劑可包括可易於乾燥之極性化合物，例如水及乙醇。抗體穩定性可藉由在氧氣不存在下，例如在氮氣層下或藉由使用氮氣作為乾燥氣體執行噴霧乾燥程序來增強。另一相對乾燥配方為分散於懸浮介質中之多種穿孔微結構的分散體，該懸浮介質一般包含如 WO 9916419 中所教導之氫氟烷烴推進劑。經穩定分散體可使用計量吸入器投予至患者肺部。適用於商業製造噴霧乾燥藥物之設備由 Buchi 公司或 Niro 公司製造。

**【0219】**本文描述之穩定或保存配方或溶液中之抗 IL-23 抗體可根據本發明經由多種遞送方法（包括 SC 或 IM 注射）投予至患者；具有通常知識者已知之透皮、經肺、經黏膜、植人物、滲透泵、料筒、微型泵或其他裝置，如此項技術所熟知。

## 治療性應用

**【0220】**本發明亦提供一種用於使用本發明之至少一種 IL-23 抗體調節或治療細胞、組織、器官、動物或患者之狼瘡的方法，如此項技術已知或如本文所述，例如向該細胞、組織、器官、動物或患者投予治療有效量的 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 特異性抗體或使其與該抗體接觸。

【0221】本發明之任何方法可包括向需要此調節、治療或療法之細胞、組織、器官、動物或患者投予有效量的包含抗 IL-23 抗體之組成物或醫藥組成物。此方法可以可任選進一步包括用於治療此類疾病或病症之共同投予或組合療法，其中投予該至少一種抗 IL-23 抗體、其指定部分或變異體進一步包含在選自以下項之至少一者之前、同時、及/或之後投予：至少一種 TNF 拮抗劑（例如但不限於，TNF 化學或蛋白拮抗劑、TNF 單株或多株抗體或片段，可溶性 TNF 受體（例如，p55、p70 或 p85）或其片段、融合多肽，或小分子 TNF 拮抗劑，例如 TNF 結合蛋白 I 或 II (TBP-1 或 TBP-II)、奈瑞莫單抗、英夫利昔、依坦西普 (Enbrel<sup>TM</sup>)、阿達木單抗(adalimumab, Humira<sup>TM</sup>)、CDP-571、CDP-870、阿非莫單抗、來那西普等），抗風溼（例如，胺甲喋呤、金諾芬、金硫葡萄糖、硫唑嘌呤、硫代蘋果酸金鈉、硫酸羥基氯喹、來氟米特、柳氮磺胺吡啶），肌肉弛緩素、麻醉藥、非類固醇消炎藥(NSAID)、止痛劑、麻醉劑、鎮靜劑、局部麻醉藥、神經肌肉阻滯劑、抗微生物（例如，氨基糖苷類、抗真菌藥、抗寄生蟲藥、抗病毒劑、碳雜青黴烯、頭孢菌素、氟喹諾酮、大環內酯、青黴素、磺醯胺、四環素、另一種抗微生物劑）、抗牛皮癬藥、皮質類固醇、同化類固醇、糖尿病相關藥、礦物質、營養素、甲狀腺製劑、維生素、鈣相關激素、止瀉劑、鎮咳劑、止吐劑、抗潰瘍劑、緩瀉劑、抗凝血劑、促紅細胞生成素（例如，紅細胞生成素 α）、非格司亭（例如，G-CSF、Neupogen）、沙格司亭 (GM-CSF、Leukine)、免疫接種、免疫球蛋白、免疫抑制劑（例如，巴利昔單抗、環孢素、賽尼哌）、生長激素、激素替代藥、雌性素受體調節劑、散瞳劑、睫狀肌麻痹劑、烷化劑、抗代謝物、有絲分裂抑制劑、放射性醫藥、抗抑鬱藥、抗躁狂劑、抗精神病、抗焦慮劑、安眠藥、交感神經藥、興奮劑、多奈哌齊、他克林、哮喘醫藥、β 激動劑、吸入類固醇、白三烯抑制劑、甲基黃嘌呤、花色苷、腎上腺素或類似物、鏈道酶 α (Pulmozyme)、細胞介素或細胞介素拮抗劑。合適劑量係此項技術中所習知。參

見例如，Wells 等人編著，*Pharmacotherapy Handbook*，第 2 版，Appleton and Lange, Stamford, CT (2000)；PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon *Pocket Pharmacopoeia* 2000，高級版本，Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)；*Nursing 2001 Handbook of Drugs*，第 21 版，Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001；*Health Professional's Drug Guide 2001* 版，Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ，各參考文獻全文以引用方式併入本文中。

### 治療性治療

**【0222】** 一般而言，狼瘡之治療藉由投予有效量或劑量的 IL-12/23p40 或抗 IL-23 抗體組成物，其總計平均範圍為自至少約 0.01 至 500 毫克抗 IL-12/23p40 或抗 IL-23 抗體/千克患者/劑量，且較佳自至少約 0.1 至 100 毫克抗體/千克患者/單次或多次投予，這取決於組成物中所含有之活性劑之比活性。替代地，有效血清濃度可包含每單次或多次投予之 0.1-5000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的血清濃度。合適劑量為開業醫師已知的，且當然將取決於具體的疾病狀態、所投予之組成物的比活性、及接受治療的具體患者。在一些情況下，為實現所欲的治療量，可能需要提供重複投予，亦即，特定監測或計量劑量之重複的單獨投予，其中重複單獨投予直至達到所欲的每日劑量或效果。

**【0223】** 較佳劑量可以可任選包括 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、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、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、及/或 100 至 500  $\text{mg}/\text{kg}$ /投予、或其任何範圍、

值或分數，或以實現以下血清濃度：0.1、0.5、0.9、1.0、1.1、1.2、1.5、1.9、2.0、2.5、2.9、3.0、3.5、3.9、4.0、4.5、4.9、5.0、5.5、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10、10.5、10.9、11、11.5、11.9、20、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14.0、14.5、4.9、5.0、5.5.、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10、10.5、10.9、11、11.5、11.9、12、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14、14.5、15、15.5、15.9、16、16.5、16.9、17、17.5、17.9、18、18.5、18.9、19、19.5、19.9、20、20.5、20.9、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、96、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、及/或 5000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  血清濃度/單次或多次投予、或其任何範圍、值或分數。

**【0224】** 替代地，經投予之劑量可根據已知因素而變化，例如特定藥劑之藥效動力學特性、及其投予方式及路線；接受者之年齡、健康、及體重；症狀之性質及程度、併發治療之種類、治療頻率、及所欲效果。通常，活性成分之劑量可為每千克體重約 0.1 至 100 毫克。尋常，每次投予或每個持續釋放形式每千克 0.1 至 50、及較佳地 0.1 至 10 毫克有效於獲得所欲結果。

**【0225】** 作為非限制性實例，人類或動物之治療可作為本發明之至少一種抗體的一次或定期劑量 0.1 至 100  $\text{mg}/\text{kg}$ ，諸如 0.5、0.9、1.0、1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、45、50、60、70、80、90 或 100  $\text{mg}/\text{kg}$ /天，在第 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、或 40 天中之至少一天，或者可替代地或另外地，在第 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、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、50、51、或 52 週中之至少一週，或者可替代地或另外地，在第 1、2、3、4、5、6,、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 年中之至少一年，或其任何組合，使用單次輸注或重複劑量提供。

**【0226】** 適用於內部投予之劑型（組成物）一般每單位或容器含有自約 0.001 毫克至約 500 毫克活性成分。在該等醫藥組成物中，活性成分通常將存在的量為基於該組成物之總重量按重量計約 0.5%至 99.999%。

**【0227】** 對於非經腸投予，可將抗體配製成組合或單獨提供的具有醫藥學上可接受之胃腸外媒劑之溶液、懸浮液、乳液、顆粒、粉末、或凍乾粉末。此類媒劑之實例為水、鹽水、林格氏溶液、右旋糖溶液、及 1%至 10%人血清白蛋白。亦可使用脂質體及非水性媒劑，例如不揮發油。媒劑或凍乾粉末可含有維持等滲性（例如氯化鈉、甘露糖醇）及化學穩定性（例如緩衝劑及防腐劑）之添加劑。配方藉由已知或合適技術進行滅菌。

**【0228】** 適合醫藥載劑描述於最新版本的 Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol 中，這是所屬技術領域的標準參考文本。

### 替代性投予

**【0229】** 許多已知及開發的模式可根據本發明用於投予醫藥有效量的抗 IL-23 抗體。雖然在以下描述中使用肺部投予，但可根據本發明使用其他投予模式，並獲得合適結果。本發明之 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體可在載劑中作為溶液、乳液、膠體、或懸浮液，或作為乾粉，使用適用於吸入投予或此項技術內在此描述或已知的其他模式之多種裝置及方法中任一者遞送。

### 非經腸配方及投予

**【0230】** 用於非經腸投予之配方可含有作為普通賦形劑之無菌水或鹽水、聚亞烷基二醇諸如聚乙二醇、植物來源的油、氫化菜等。根據已知方法，可藉由使用適當乳化劑或加溼劑及懸浮劑來製備注射用水性或油性懸浮液。注射用試劑可為無毒、不可經口投予稀釋劑，諸如水性溶液、無菌可注射溶液或溶劑中之懸浮液。作為可用媒劑或溶劑，使用水、林格氏溶液、等滲鹽水等；作為普通溶劑或懸浮溶劑，可使用無菌非揮發性油。出於該等目的，可使用任何種類的非揮發性油及脂肪酸，包括天然或合成或半合成的脂肪油或脂肪酸；天然或合成或半合成的單甘油酯或二甘油酯或三甘油酯。胃腸外投予為此項技術中已知的且包括但不限於，常規注射工具、如美國專利案號 5,851,198 所述之氣壓無針注射裝置、及如美國專利案號 5,839,446 所述之激光穿孔器裝置。

### 替代性遞送

**【0231】** 本發明進一步係關於藉由以下項進行之抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體之投予：胃腸外、皮下、肌內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹腔內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、側腦室、結腸內、子宮頸內、灌胃、肝內、心肌內、骨內、腹膜內、心包腔內、腹腔、胸腔內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、椎管內、滑膜腔內、胸腔內、宮腔內、膀胱內、病灶內、推注、陰道、直腸、口腔、舌下含服、鼻內、或透皮方式。抗 IL-12/IL-23p40 或 IL-23 抗體組成物可製備用於非經腸（皮下、肌內或靜脈內）或任何其他投予，尤其以液體溶液或懸浮液進行；用於陰道或直腸投予，尤其是呈半固體形式，例如但不限於霜膏及栓劑；用於經頰或舌下投予，例如但不限於呈片劑或膠囊的形式；或鼻內地，例如但不限於粉劑、鼻滴劑或氣霧劑或某些藥劑的形式；或透皮，例如而不限於凝膠、軟膏、洗劑、懸浮液或貼片遞送系統，使用化學增強劑諸如二甲基亞礦以改變皮膚結構或增加透皮貼劑中之藥物濃度（Junginger 等人，

於「Drug Permeation Enhancement」；Hsieh, D. S.編著，第 59-90 頁（Marcel Dekker, Inc. New York 1994，其全文以引用方式併入本文中），或使用氧化劑，其能夠將含有蛋白及肽之配方施加到皮膚上(WO 98/53847)或施加電場以創建瞬態運輸途徑，例如電穿孔，或增加帶電藥物穿過皮膚之移動性，諸如離子電滲，或施加超聲，諸如超聲促滲（美國專利案號 4,309,989 及 4,767,402）（以上出版物及專利案全文以引用方式併入本文中）。

**【0232】** 大致描述本發明，藉由參考以下實例將更容易地理解本發明，該等實例以說明方式提供，且不旨在為限制性。本發明之進一步細節由以下非限制性實例說明。本說明書中所有引用的揭示內容明確地以引用方式併入本文中。

## 實例

優特克單抗在患有活動性全身性紅斑性狼瘡之患者中之多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、概念驗證研究

## 簡介

**【0233】** STELARA®（優特克單抗）為以高親和力及特異性結合至人類介白素(IL)-12 及 IL-23 細胞介素之共用 p40 次單元的完全人類 G1 κ 單株抗體。優特克單抗與 IL-12/23p40 次單元之結合阻斷 IL-12 或 IL-23 與自然殺手及 CD4<sup>+</sup> T 細胞表面上之 IL-12R $\beta$ 1 受體之結合，從而抑制 IL-12-及 IL-23-特異性細胞內信號傳導及後續活化及細胞介素產生。IL-12 及 IL-23 之異常調節已與多種免疫介導的疾病（包括全身性紅斑性狼瘡(SLE)）相關。因此，IL-12 及 IL-23 之抑制具有有效治療 SLE 之可能。

## 目的及假設

### 主要目的

**【0234】** 主要目的為評價優特克單抗之功效，如藉由患有活動性 SLE 之對象的疾病活動降低所測量。

## 次要目的

【0235】 次要目的為評價：

- 優特克單抗在患有 SLE 之對象中的安全性及耐受性。
- 優特克單抗投予對患有 SLE 之對象的健康相關生活質量的影響。
- 優特克單抗對 SLE 之皮膚表現的影響。
- 優特克單抗在患有 SLE 之對象中的藥物動力學及免疫原性。

## 探索目的

【0236】 探索目的為評價：

- 在優特克單抗長期投予期間之安全性及功效。
- 在優特克單抗長期投予期間皮質類固醇給藥減少
- 對 SLE 之改善及/或惡化具有更敏感之可能性的額外複合臨床終點或臨床反應計算方法。
- 與狼瘡（遺傳性、全身性、及皮膚相關性）相關之生物標記。

## 假設

【0237】 假設用優特克單抗給藥顯著優於安慰劑，如藉全身性紅斑性狼瘡活動指數 2000 (SLEDAI-2K)反應者指數(SRI-4)複合測量在第 24 週所測量。

## 研究設計概述

【0238】 CINTO1275SLE2001 為添加到患有活動性 SLE 之對象的標準護理背景中之優特克單抗的功效及安全性的第 2a 期、概念驗證、多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照之研究。儘管有常規治療（例如免疫調節劑、抗瘧疾藥、皮質類固醇、非類固醇消炎藥、抗高血壓藥、及/或局部用藥），所登記之對象必須根據全身性紅斑國際協作診所(SLICC)標準及全身性紅斑性狼瘡疾病

活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分 $\geq 6$  患有 SLE。此外，對象必須具有在篩選期間觀察到之至少 1 種陽性自體抗體測試（抗核抗體 [ANA]、抗雙股脫氧核糖核酸（抗 dsDNA）抗體、及/或抗 Smith 抗體），以及在病史中記錄良好的陽性自體抗體測試。對象亦必須表現出在篩選期間觀察到之至少 1 不列顛群島狼瘡評估組 (BILAG) A 及/或 2 BILAG B 域評分。此外，對象必須在第 0 週具有臨床 SLEDAI-2K 評分 $\geq 4$ （排除實驗室結果），之後隨機化。

**【0239】** 將以 3:2 比率隨機分配大約 100 位對象，以接受優特克單抗或安慰劑直至第 24 週。在第 0 週隨機化後，對象將接受接近 6 mg/kg 優特克單抗的基於初始體重範圍之 IV 劑量（優特克單抗 260 mg [體重 $\geq 35$  kg 至 $\leq 55$  kg]；優特克單抗 390 mg [體重 $> 55$  kg 且 $\leq 85$  kg]；優特克單抗 520 mg [體重 $> 85$  kg]），然後每 8 週(q8w)投予 90 mg SC。

**【0240】** 在第 24 週，接受安慰劑之對象將交叉(cross-over)且全部對象將在第 24 週、第 32 週、及第 40 週接受優特克單抗 90 mg SC，隨後在最後一次研究藥劑 SC 投予後以加盲方式進行安全性追蹤直至第 56 週持續 16 週（亦即，大約 5 個半衰期）。

**【0241】** 安慰劑比較器（添加到標準護理背景療法）將用於在第 24 週評價優特克單抗在患有 SLE 之對象中的功效及安全性。自第 24 週至第 40 週，安慰劑組將交叉接收優特克單抗 90 mg SC q8w。此交叉設計將允許安慰劑對象接受研究藥劑並提供在患有 SLE 之對象中使用優特克單抗 90 mg SC 而無 IV 負荷劑量之經驗。40 週給藥週期將適用於理解優特克單抗在 SLE 群體中之潛在臨床反應的長期安全性及時間過程。

**【0242】** 應盡一切合理的努力使併用藥物保持穩定，如規程中所定義。在自進入篩選開始的整個研究中必須記錄所有併用療法，且必須在整個研究中記錄任何變化。

**【0243】** 患有皮膚疾病之全部對象將使用皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數(CLASI)評分來評價。此外，患有皮膚疾病且同意參與皮膚性狼瘡子研究之對象將有其他評估，包括收集皮

膚活檢組織（可任選同意）及/或對皮膚病變或活動性疾病區域之照片（可任選同意）。對患有皮膚疾病且可登記參加主要研究或皮膚性狼瘡之對象的數目將無任何限制。

**【0244】** 當約 1/3 及 2/3 對象到達第 24 週時將進行臨時分析(IA)。在第一次 IA 中，將僅執行顯著功效之評估。在第二次 IA 中，將分析顯著功效以及治療無用性的證據。資料庫鎖(DBL)將在第 24 週或最後一次對象在第 56 週訪問、或者自主要研究至最後一次對象在第 16 週安全追蹤訪問之後進行。此外，當大約 1/3 及 2/3 對象達到第 24 週時、以及在第 24 週 DBL 時，獨立資料監控委員會(DMC)將定時審查臨時安全性資料，包括正式審查。DMC 將向贊助委員會建議該項研究是否應出於無用性或出於安全性問題而停止或資料是否滿足證明顯著功效之預先設定標準。概述之內容、DMC 作用及職責、及一般程序（包括通信）將在 DMC 章程中定義。

**【0245】** 經修訂之研究設計將繼續提供開放標籤優特克單抗 90 mg q8w SC 投予，直至第 104 週。若對象滿足研究包含標準（第 4.1.3 節），則對象將有資格繼續進行研究治療直至第 104 週，該標準包括：

- 必須在第 40 週訪問時或前未永久性中斷研究治療，且
  - 能夠在其第 40 週訪問後大約 8 週 ( $\pm 2$  週) 繼續 q8 週研究治療
- 或
- 能夠在其第 40 週訪問後在不多於 16 週 ( $\pm 2$  週) 內重新開始研究治療。

**【0246】** 除在最後對象在第 56 週訪問後或在自主要研究到最後對象在第 16 週安全性追蹤訪問後規劃之 DBL 以外，在研究擴展結束時將存在額外 DBL（在研究擴展第 16 週安全性追蹤訪問後）。

## 對象群體

**【0247】** 合格對象的篩選必須在隨機化訪問（第 0 週）前不多於 6 週執行。儘管有常規治療（例如免疫調節劑、抗瘧疾藥、皮質類固醇、非類固醇消炎藥、抗高血壓藥、及/或局部用藥），根據 SLICC 標準及 SLEDAI-2K 評分 $\geq 6$ ，目標研究群體為患有 SLE 之對象。此外，對象必須具有在篩選期間觀察到之至少 1 種陽性自體抗體測試（ANA、抗 dsDNA、及/或抗 Smith 抗體），以及在病史中記錄良好的陽性自體抗體測試。對象亦必須具有在首次投予研究藥劑前的篩選期間觀察到之至少 1 BILAG A 及/或 2 BILAG B 域評分。

**【0248】** 此外，為有資格參與研究，對象必須在第 0 週（隨機化前）具有臨床特徵的臨床 SLEDAI-2K 評分 $\geq 4$ （不包括實驗室結果），且在由贊助者及/或贊助者所選獨立審查員審查及裁定篩選狼瘡評估之後，已獲得研究隨機化的批准。

**【0249】** 登記參加主要研究且患有活動性皮膚性狼瘡（包括患有特徵為紅斑及或鱗片之盤狀紅斑性狼瘡、亞急性皮膚性紅斑性狼瘡、脫髮或 SLE 皰皮疹或其他 SLE 皮膚病變之對象）之 SLE 對象將用 CLASI 評分評價。此外，提供同意之對象將登記參加評價皮膚活檢組織及/或皮膚照片的組織學的皮膚性狼瘡子研究。參與皮膚性狼瘡子研究之對象不需要經歷活檢，且可僅允許攝影記錄經鑒別病變或活動性疾病區域中之變化。

## 劑量及投予

**【0250】** 全部對象將在第 0 週接受基於體重範圍之 IV 投予（安慰劑或優特克單抗），且然後在第 8 週及第 16 週投予安慰劑或優特克單抗，之後在第 24 週、第 32 週及第 40 週全部對象接受優特克單抗。應合理的儘每一份力保持併用藥物穩定至少至第 28 週，超過第 28 週至如規程所定義之 8 週安全性追蹤或研究擴展允許一些調整。由於異常實驗室價值、副作用、併發疾病、或手術程序之性能，可減少併用藥物或暫時中斷藥物，但應在對象

的醫學記錄中清楚記錄藥物變化之變化及原因。若已在按照規程允許隨機化後調整併用藥物，則應盡每一份力使對象在第 12 週訪問恢復到基線（第 0 週）劑量水準；或增加的藥物使用可能致使對象被認為是治療失敗的。

**【0251】** 登記參加研究擴展之對象將繼續每 8 週接受優特克單抗 90 mg SC 投予，直至第 104 週。除皮質類固醇以外，併用藥物應維持在穩定劑量下，直至研究擴展。

#### 第 0 週至第 24 週（加盲研究藥劑投予期）

**【0252】** 第 1 組：對象將在第 0 週接受大約 6 mg/kg 優特克單抗之基於重量範圍之 IV 紿藥，隨後在第 8 週及第 16 週進行優特克單抗 90 mg SC 投予。

**【0253】** 第 2 組：對象將在第 0 週接受安慰劑之基於重量範圍之 IV 紉藥，隨後在第 8 週及第 16 週進行安慰劑 SC 投予。

#### 第 24 週至第 40 週（交叉投予期）

**【0254】** 第 1 組：對象將在第 24 週接受優特克單抗 90 mg SC 投予，隨後直至第 40 週進行 q8w 投予。

**【0255】** 第 2 組：安慰劑給藥組中之對象將在第 24 週交叉至優特克單抗 90 mg SC 投予，隨後直至第 40 週進行 q8w 投予。

#### 第 40 週至第 16 週安全性追蹤（安全性追蹤期）

**【0256】** 第 1 組及第 2 組：預期未參與研究擴展之對象在第 44 週返回以進行安全性追蹤訪問，並進行 8 週及 16 週安全性追蹤。

#### 研究擴展（第 48 週/第 56 週至第 120 週）

**【0257】** 符合研究擴展入選標準之對象（第 4.1.3 節）將出於擴展在暴露於優特克單抗 90 mg q8w 之狼瘡患者中的安全性經驗及功效維持目的而接受額外 1 年開放標籤優特克單抗投予。在

第 48 週或第 56 週開始的擴展研究中繼續給藥的對象將接受開放標籤優特克單抗 SC 級藥直至第 104 週。若終止 SLE 中優特克單抗的開發，則亦將中斷研究擴展。

### 功效評價

**【0258】** 此研究之主要功效終點為比較與安慰劑治療相比的接受優特克單抗之對象在第 24 週具有複雜 SRI-4 反應之對象的比率。

**【0259】** 功效評價及患者報告的生活質量措施包括：

- SLEDAI-2K
- S2K RI-50
- BILAG
- CLASI
- 醫師疾病活動全面評估
- 患者疾病活動全面評估
- 簡易格式 36 項問卷
- 疲勞嚴重性標度
- 患者疼痛評估

### 藥物動力學及免疫原性評價

**【0260】** 將使用血清樣本評價優特克單抗之藥物動力學、及優特克單抗的免疫原性（優特克單抗之抗體）。

### 生物標記評價及血清學標記

**【0261】** 皮膚活檢組織、血液、血清及尿液之收集、製備、保存及裝運詳細列出在實驗室手冊中。生物標記可包括但不限於炎性標記、核糖核酸(RNA)、細胞表面標記、自體抗體、T 細胞及 B 細胞貯庫、靶標特異性標記、及可能參與狼瘡之發育及進展的其他類別的生物標記。

## 血清分析

【0262】 將分析血清中特異性蛋白質之水準，該等蛋白質包括但不限於可溶性 CD40 配位體(sCD154)、介白素(IL)-6、IL-12p40、IL-17、IL-21、IL-22、IL-23p19、C-X-C 基序趨化介素 10 (CXCL10)、B 細胞活化因子(BAFF)、干擾素、自體抗體、及其他炎症相關分子。

## 皮膚活檢組織分析

【0263】 皮膚活檢組織將用於細胞、分子及基因表現分析。

## 全血基因表現分析

【0264】 將全血自全部對象收集用於 RNA、流動式細胞測量術、T 細胞及 B 細胞貯庫及表觀遺傳學分析（例如，脫氧核糖核酸[DNA]甲基化）。

## 血清學標記

【0265】 將如事件表（表 1）中所述收集自體抗體（例如，ANA、抗 dsDNA 等）、補體 C3 及 C4。

## 藥物基因體學(DNA)評價

【0266】 DNA 樣本將用於與此研究相關之研究(CNTO1275SLE2001)。將針對同意的對象進行特定基因組測試（參加該研究之此部分的對象必須簽署單獨的知情同意表格。該程序將涉及獲得可針對在狼瘡中起作用的特異性靶基因進行分析的血液樣本。任何基因組評估都將嚴格遵守遺傳測試的當前對象保密標準而執行。拒絕參與基因組測試將不會導致不能參與該臨床研究的其餘部分。

## 皮膚性狼瘡子研究

【0267】全部患有皮膚疾病之對象將使用 CLASI 評分評價。此外，患有皮膚疾病且同意參與皮膚性狼瘡子研究之對象將有其他評估，包括收集皮膚活檢組織（可任選同意）及/或對經識別皮膚病變或活動性疾病區域之照片（可任選同意）。對患有皮膚疾病且可登記參加主要研究或皮膚性狼瘡之對象的數目將無任何限制。

【0268】 提供同意之對象將登記參加評價皮膚活檢組織及/或皮膚照片的組織學的皮膚性狼瘡子研究。來自同意對象的活檢組織樣本（2 個樣本，4 mm 尺寸）將在第 0 週及第 24 週給藥前自活動皮膚疾病之單次病變或區域收集。照片及皮膚活檢可靶向活動性疾病的不同區域，但追蹤照片或活檢應重新評價活動性疾病同一區域，如在第 0 週最初評估。參與皮膚性狼瘡子研究之對象不需要經歷活檢，且可僅允許攝影記錄經鑒別病變或活動性疾病區域中之變化。患有皮膚性狼瘡且認為不適用於活檢（例如皰皮或脫髮）之對象亦可登記參加子研究，且可藉由攝影評價。

【0269】 獨立於皮膚活檢採集，將要求參與皮膚性狼瘡子研究之對象提供自經識別病變或活動性疾病區域收集照片之同意。該等照片僅供探索目的。該等照片將用於協助定量評價臨床反應。將使參與此研究之對象保密；具體而言，此研究中對象的照片將不會在不阻擋對象面部或主體的合適部分的情況下公佈或以其他方式公開，使得無法識別個體。

### 安全性評價

【0270】 安全性評價包括生命徵象、一般身體檢查及皮膚評價、不良事件(AE)、嚴重 AE、併用藥物審查、妊娠測試、輸注反應、化學及血液學實驗室測試、及優特克單抗的抗體。在篩選時將需要胸部 x 射線及結核、人類免疫不全病毒、B 型肝炎、及 C 型肝炎測試。在研究結束時持續存在的任何臨床上顯著的異常將由研究者追蹤，直到解決或直到達到臨床上穩定的終點為止。對象日記卡將用於捕獲在此研究的主要部分期間進行的研究訪問

之間發生的藥物變化。將評價在最終投予研究藥劑後多至 16 週收集之安全性資料。

## 統計方法

### 樣本大小判定

【0271】 將以 3:2 比率隨機分配大約 100 位對象，以接受優特克單抗或安慰劑直至第 24 週。計劃大約六十位用優特克單抗治療之對象及大約 40 位用安慰劑之對象以給予大約 80%統計檢定力以偵測與安慰劑相比的反應率的顯著差異（假設安慰劑及優特克單抗各別為 35% 及 60% 反應率，這轉換成相對於安慰劑之 25% 絶對增加或 2.79 的勝算比），其中  $\alpha$  水準為 0.1。

## 功效分析

【0272】 此研究的主要終點為在第 24 週時具有 SLE 疾病活動 (SLE 反應者指數[SRI]-4 反應) 之複雜量度的對象的比例。主要分析將基於主要終點，且將對經修改意向治療(mITT)群體進行，該群體包括接受至少 1 個劑量的研究藥劑的所有隨機對象，在投予前具有至少 1 個測量值，且具有至少 1 個基線後 SRI-4 測量值。

【0273】 若對象在第 24 週具有至少 1 個 SRI-4 分量，則末次觀察推進(LOCF)程序將用於歸咎於喪失的 SRI-4 分量。若對象在第 24 週不具有任何 SRI 分量的資料，則對象將被認為未實現 SRI-4 反應。

【0274】 此外，滿足多種治療失敗標準中任一者，諸如接受在第 24 週高於基線之劑量的免疫調節劑，或開始阻止使用皮質類固醇之治療 (劑量或時間)，或由於缺乏功效而中斷研究藥劑之對象將視為在第 24 週未實現主要終點 SRI-4 反應。

【0275】 將使用針對基線分層及基線 SLEDAI 進行調節之邏輯迴歸來分析主要終點。基線 SLEDAI 值經定義為在第 0 週輸

注前獲取的最接近的未缺失測量值。若觀察到顯著的非常態性，則將使用適當的非參數測試來評價治療之間的差異。

【0276】 若主要分析在 0.1 (2 側) 顯著水準下實現統計學差異，則該研究將視為陽性的，且優特克單抗顯示相對於安慰劑治療之陽性治療效果。

### 安全性分析

【0277】 安全性將藉由分析 AE、SAE、合理相關性 AE、感染、及輸注反應之發生率及類型來評估。安全性評估亦將包括分析實驗室參數及實驗室參數（血液學及化學）自基線之變化及異常實驗室參數（血液學及化學）之發生率。

表1：主要研究之時間及事件時間表（篩選至8週/16週安全追蹤篩選）

	週	篩選 <sup>a</sup>	加盲研究藥劑投予期								交叉投予期				安全性追蹤	
			0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	8週安全性追蹤 <sup>b</sup>	16週安全性追蹤/最終訪問 <sup>b</sup>
研究程序 <sup>c</sup>																
篩選/管理		X														
知情同意		X														
入選/排除標準		X	X <sup>a</sup>													
病史及人口統計		X														
藉由 SLICC 標準進行 SLE 分類		X														
研究藥物投予																
隨機化			X													
研究藥劑投予			X <sup>d</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
日記卡																
接受日記卡訓練並分發		X														
收集、審查並分發日記卡			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
安全性評估																
身體檢查		X										X			X	X
HIV、HBV、及 HCV		X														
QuantiFERON®-TB Gold 測試		X														
結核菌素皮膚測試 <sup>e</sup>		X														
TB 評價 <sup>f</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清妊娠測試 <sup>g</sup>		X														
尿液妊娠測試 <sup>h</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生命徵象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

高度		X														
重量		X	X													
胸部 X 射線		X														
併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
不良事件		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

表 1 (續)：主要研究之時間及事件時間表（篩選至 8 週/16 週安全追蹤篩選）

研究程序 <sup>c</sup>	週	篩選 <sup>a</sup>	加盲研究藥劑投予期								交叉投予期				安全性追蹤	
			0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	8 週安全性追蹤 <sup>b</sup>	16 週安全性追蹤/最終訪問
尿分析 (試紙，全部研究對象) <sup>q</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用於生物標記的尿液樣本 (全部對象)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
蛋白質/肌酸酐比率 <sup>s</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿沉渣顯微鏡檢查 <sup>q</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
藥物動力學/免疫原性																
血清優特克單抗濃度 <sup>s,t</sup>		2X <sup>v</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
研究藥劑之抗體 <sup>s,t</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
藥物基因體學(DNA) <sup>u</sup>																
全血 DNA		X														
生物標記																
血清樣本		X	X	X	X											
用於 RNA 基因表現之全血	X	X	X													
T 細胞及 B 細胞貯庫		X														
表觀遺傳學		X														
流動式細胞測量術 <sup>v</sup>		X														

- a. 篩選訪問必須在隨機化訪問（第 0 週）前不多於 6 週執行。為有資格參與研究，對象必須在第 0 週具有臨床特徵的 SLEDAI 評分  $\geq 4$ （排除實驗室結果），且在由贊助者及/或贊助者所選獨立審查及裁定篩選狼瘡評估之後，已獲得研究隨機化的批准。
- b. 在第 40 週訪問時或之前中斷研究藥劑投予之對象必須在最後研究藥劑投予後大約 8 週及 16 週返回，以進行安全性追蹤訪問。對於各別在第 40 週訪問之 8 週 ( $\pm 2$  週) 或 16 週 ( $\pm 2$  週) 內之研究擴展中繼續治療之對象，不需要 8 週及/或 16 週安全性追蹤訪問（參見表 2）。
- c. 除非另有指示，否則在研究藥劑投予前完成所有評估（除了注射部位評估之外）。
- d. 在第 0 週靜脈內投予研究藥劑，所有其他劑量將為 SC。
- e. 僅在 Quantiferon®-TB 在當地並未註冊/批准或結核菌素皮膚測試(TST)係由當地健康部門所強制要求時需要。
- f. 若在研究期間的任何時間懷疑為 TB，則應執行胸部 x 射線（當地）及 Quantiferon®-TB Gold 測試。在 Quantiferon®-TB Gold 測試在當地並未註冊/批准或 TST 係由當地健康部門所強制要求時額外需要 TST。

表 1 (續): 主要研究之時間及事件時間表 (篩選至 8 週/16 週安全追蹤篩選)

研究程序 <sup>c</sup>	週	加盲研究藥劑投予期								交叉投予期				安全性追蹤			
		篩選 <sup>a</sup>	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	8 週安全性追蹤 <sup>b</sup>	16 週安全性追蹤/最終訪問	
g.	除了篩選評估以外，可根據研究者或對象之判斷在任何時間重複妊娠測試。																
h.	若當地法規要求，可更頻繁地進行尿液妊娠測試（例如每月）。																
i.	在首次投予研究藥劑前之 3 個月內必須獲取後視圖/前視圖及側視圖以用於 TB 偵測。																
j.	應在輸注 (IV 投予) 或注射後 30 分鐘監測對象輸注或注射部位反應之發生。																
k.	僅對同意參與皮膚性狼瘡子研究之對象以進行活檢及/或照片收集。																
l.	所有訪問特定的患者所報告之成果評估應在任何測試、程序、或關於該訪問之其他諮詢之前進行，以防止影響對象的看法。																
m.	完整 SLEDAI-2K (基線) 將在篩選期間及第 0 週進行評估，儘管在第 0 週僅將臨床（非實驗室）特徵納入考量以確認研究登記的資格。照片及皮膚活檢可靶向活動性疾病的不同位置，但追蹤照片或活檢應重新評價活動性疾病之與在第 0 週最初評估時相同的區域。																
n.	無論是否登記參加皮膚性狼瘡子研究，將獲得所有患有皮膚性狼瘡之登記對象的 CLASI 評分。																

- o. 亦在篩選時對先前暴露於 B 細胞耗竭療法之對象執行 B 細胞分析。
- p. 若在篩選時或在第 0 週未獲得異常測試結果，則不需要額外追蹤測試。然而，若需要，可執行額外測試。
- q. 此等測試將在現場或當地實驗室執行。
- r. 應在每次指定訪問時再次分析抗 dsDNA。若在篩選及第 0 週訪問時其他自體抗體測試為陰性的，則該等自體抗體僅需在第 24 週及第 48 週再次分析。然而，若其他白體抗體測試在篩選或第 0 週時為陽性，則應在所有訪問時分析彼等。
- s. 相同抽血將用於測量優特克單抗濃度及偵測優特克單抗的抗體。對於進行研究藥劑投予之訪問，用於評估給藥前優特克單抗濃度及優特克單抗的抗體之所有血液樣本必須在投予研究藥劑之前收集。
- t. 在第 0 週訪問時，將收集所有對象之 2 個單獨的樣本以用於獲得血清優特克單抗濃度（在以上時間表中由「2X」指示）。（1 個樣本將在 IV 輸注前收集，且另一個樣本在輸注結束後 1 小時收集）。
- u. 僅對同意允許基因組分析之對象。
- v. 將自在選定地點之對象分析流動式細胞測量術樣本。
- w. 在隨機化前 1 至 2 天及任第 24 週訪問時允許進行活檢。
- x. 不需要在活動性疾病之與活檢相同的區域拍攝照片；然而，追蹤照片或活檢應重新評價活動性疾病之與在第 0 週最初評估時相同的區域。

表 2：研究擴展之時間及事件時間表（第 48/56 週至擴展安全性追蹤）

研究程序 <sup>b</sup>	研究擴展						擴展安全性追蹤 <sup>a</sup>		
	第 48 週	第 48 週	第 56 週	第 64 週	第 72 週	第 80 週	第 88 週	第 96 週	第 104 週
篩選/管理									
知情同意 <sup>c</sup>	X	X							
研究藥物投予	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X	
安全性評估									
身體檢查	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TB 評價 <sup>d</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X

尿液妊娠測試 <sup>e</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生命徵象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
不良事件	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注射部位反應評價 <sup>f</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
功效評估 <sup>g</sup>												
S2K RI-50	X			X		X		X		X		X
CLASI <sup>h</sup>	X			X		X		X		X		X
BILAG	X			X		X		X		X		X
醫師之疾病活動全面評估	X			X		X		X		X		X
患者之全面評估 (疼痛及疾病活動)	X			X		X		X		X		X
SF-36	X			X		X		X		X		X
疲勞嚴重性標度	X			X		X		X		X		X
臨床實驗室評估												
血液學 <sup>i</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C3、C4	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
庫姆氏直接測試 <sup>j,k</sup> (根據需要)	X				X			X		X		X
凝血實驗室 <sup>i,j</sup>	X				X				X	X		X
化學 <sup>k</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
抗 dsDNA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
其他自體抗體 <sup>l</sup>	X				X <sup>L</sup>			X				

表 2 (續)：研究擴展之時間及事件時間表（第 48/56 週至擴展安全性追蹤）

週	研究擴展						擴展安全性追蹤 <sup>a</sup>			
	第 48 週	第 56 週	第 64 週	第 72 週	第 80 週	第 88 週	第 96 週	第 104 週	擴展 8 週安全性追蹤 全性追蹤	擴展 8 週安全性追蹤 全性追蹤/最終訪問
研究程序 <sup>b</sup>					X					
抗磷脂質抗體 <sup>j</sup>	X					X			X	
Ig 同型概況	X						X			
尿液分析 (單次尿液) <sup>i</sup>										
尿分析 (試紙, 全部研究對象) <sup>j,m</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
用於生物標記的尿液樣本 (全部對象)	X					X		X	X	
蛋白質/肌酸酐比率 <sup>j</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿沉渣顯微鏡檢查 <sup>k,m</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
藥物動力學/免疫原性										
血清優特克單抗濃度 <sup>n</sup>	X					X		X	X	
研究藥劑之抗體 <sup>n</sup>	X					X		X	X	
生物標記										
血清樣本	X					X		X	X	
用於 RNA 基因表現之全血	X					X		X	X	

表 2 (續)：研究擴展之時間及事件時間表（第 48/56 週至擴展安全性追蹤）

週	研究擴展						擴展安全性追蹤 <sup>a</sup>			
	第 48 週	第 56 週	第 64 週	第 72 週	第 80 週	第 88 週	第 96 週	第 104 週	擴展 8 週安全性追蹤 全性追蹤	擴展 8 週安全性追蹤 全性追蹤/最終訪問
研究程序 <sup>b</sup>										

- a. 完成全部排定劑量或在研究擴展結束前中斷研究藥劑投予之對象必須在最後研究藥劑投予後大約 8 週及 16 週返回，以進行安全性追蹤訪問。
- b. 在研究藥劑投予前完成所有評估（除了注射部位評估之外）。
- c. 在研究擴展之給藥前，對象必須簽署經修訂 ICF，指示同意參與擴展研究。
- d. TB 評價包括 TB 非有意之最近暴露或風險評估，包括新的或慢性咳嗽、發燒、盜汗、非刻意的體重減輕、或最近與患有活動性 TB 的某人接觸。若在研究期間的任何時間懷疑為 TB，則應執行胸部 x 射線（當地）及 QuantiFERON®-TB Gold 測試。在 QuantiFERON®-TB Gold 測試在當地並未註冊/批准或 TST 紣由當地健康部門所強制要求時額外需要 TST。
- e. 除排定的尿試紙測試以外，可根據研究者或對象之判斷或若為當地法規所要求時在任何時間進行血清或尿液妊娠測試。
- f. 應在注射後 30 分鐘監測對象注射部位反應之發生。
- g. 所有訪問特定的患者所報告之成果評估應在任何測試、程序、或關於該訪問之其他諮詢之前進行，以防止影響對象的看法。
- h. 將獲得所有登記的患有皮膚性狼瘡之對象的 CLASI 評分。
- i. 若在此等評估中觀察到前次訪問的臨床問題或異常結果，則應強烈考慮更頻繁的測試（至少 q4 週評估）直到正常化。
- j. 若在主要研究中觀察到異常測試結果的歷史，則遵循既定的評估。若需要，可執行額外測試。
- k. 比等測試將在現場或當地實驗室執行。
- l. 若「其他自體抗體」測試在第 48 週前例行地為陰性的，則僅需要每年分析該等自體抗體測試。然而，若其他自體抗體測試在篩選或第 0 週時為陽性的，則應如所示每 6 個月分析彼等。
- m. 若可能，在研究現場或當地實驗室執行尿沉渣分析。若有必要，在研究贊助者同意下，可在中央實驗室對無法安排當地分析的特定地點進行尿沉渣分析。
- n. 相同抽血將用於測量優特克單抗濃度及偵測優特克單抗的抗體。用於評估給藥前優特克單抗濃度及優特克單抗的抗體而收集之所有血液樣本必須在投予研究藥劑之前收集。

## 縮寫

ACE	血管張力素轉化酶
AE	不良事件
ANA	抗核抗體
ANCOVA	協方差分析
抗 dsDNA	抗雙股脫氧核糖核酸
總抗 HBc	總 HBV 核心抗體
抗 HB	HBV 表面抗體
ARB	血管張力素 II 受體阻滯劑
AZA /6 MP	咪唑硫嘌呤/6 烟酸
BAFF	B 細胞活化因子，亦稱為 B 淋巴細胞刺激因子(BLyS)
BCG	卡介苗
β-hCG	β 人類人體絨毛膜促性腺激素
BICLA	基於 BILAG 之組合狼瘡評估
BILAG	不列顛群島狼瘡評估組
BLyS	B 淋巴細胞刺激因子，亦稱為 B 細胞活化因子(BAFF)
CLASI	皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數
CLE	皮膚性紅斑性狼瘡
CNS	中樞神經系統；
COX-2	環加氧酶-2
CD	克隆氏病
CTCAE	不良事件通用術語標準
CXCL10	C-X-C 基序趨化介素 10
DMC	資料監控委員會
DNA	脫氧核糖核酸
eDC	電子資料採集
EDTA	乙二胺四乙酸
ELISA	酶聯免疫吸附分析法

FSS	疲勞嚴重性標度
FVP	最終裝瓶產品
GCP	優質臨床規範
HBsAg	HBV 表面抗原
HBV	B 型肝炎病毒
HCV	C 型肝炎病毒
HIV	人類免疫不全病毒
IA	臨時分析
ICF	知情同意書
ICH	國際協調會議
IEC	獨立倫理委員會
Ig	免疫球蛋白
IL	介白素
IM	肌內
IP	研究產品
IRB	機構審查委員會
IV	靜脈內
IWRS	交互網反應系統
JAK	JAK 激酶
mITT	經修改意向治療
MMF	黴酚酸酯
MPA	黴酚酸
MTX	胺甲喋呤
NAb	中和抗體
NSAID	非類固醇抗炎藥物
PFS	預充式注射器
PGA	醫師疾病活動全面評估
PK	藥物動力學
PQC	產品質量投訴
PRO	患者報告結果

PsA	牛皮癬性關節炎
PtGA	患者疾病活動全面評估
q8w	每 8 週
RA	類風濕性關節炎
RNA	核糖核酸
SRNP	核糖核蛋白
S2K RI-50	SLEDAI-2K 反應者指數
SAE	嚴重 AE
SAP	統計分析計劃
SC	皮下
SF	簡易格式
SLE	全身性紅斑性狼瘡
SLEDAI	全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數
SLEDAI-2K	全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000
SLICC	全身性狼瘡國際協作診所
SRI-4	SLE 反應者指數
SSA	抗休格倫氏症候群相關性抗原 A
SSB	抗休格倫氏症候群相關性抗原 B
TB	結核病
Th	T 輔助細胞
TNF $\alpha$	腫瘤壞死因子 $\alpha$
ULN	正常值上限
VAS	直觀模擬標度
WBC	白血球

## 1. 介紹

【0278】 STELARA®（優特克單抗）為以高親和力及特異性結合至人類介白素(IL)-12 及 IL-23 細胞介素之共用 p40 次單元的完全人類 G1  $\kappa$  單株抗體。優特克單抗與 IL-12/23p40 次單元之結合阻斷 IL-12 或 IL-23 與自然殺手及 CD4 $^+$  T 細胞表面上之 IL-

12R $\beta$ 1 受體之結合，從而抑制 IL-12-及 IL-23-特異性細胞內信號傳導及後續活化及細胞介素產生。IL-12 及 IL-23 之異常調節已與多種免疫介導的疾病（包括全身性紅斑性狼瘡(SLE)）相關。因此，IL-12 及 IL-23 之抑制具有有效治療 SLE 之可能。

**【0279】** 全身性紅斑性狼瘡為一種病因未知且可影響幾乎任何器官系統且遵循漸強和漸弱疾病進程的複雜、慢性、異質性自身免疫性疾病。全身性紅斑性狼瘡在女性中通常比在男性中更常發生，在一些研究中通常多發生多達 9 倍，且通常在 15 歲與 45 歲之間的生育年齡期間發生。此疾病在加勒比黑人、亞洲人及西班牙裔人中更為普遍。在 SLE 中，免疫系統攻擊身體的細胞及組織，導致炎症及組織損傷，這會損害心臟、關節、皮膚、肺、血管、肝臟、腎臟、及神經系統。約一半診斷有 SLE 之對象存在威脅器官之疾病，但診斷不存在器官受累之對象可能花費若干年。最新經診斷之狼瘡患者的一些主要投訴為關節疼痛(62%)及皮膚症狀（新的光敏性；20%），接著是持續發熱及全身乏力。<sup>39</sup> 狼瘡之經估計年發生率自 1.8 至 7.6 例/100,000 而變化，且全球患病率範圍為自 14 至 172 例/100,000 人。<sup>39</sup> 患有輕度疾病之患者主要患有皮疹及關節疼痛且需要侵害性較小的治療；方案包括非類固醇消炎藥(NSAID)、抗瘧疾藥（例如羥氯喹、氯喹、或奎寧）、及/或低劑量皮質類固醇。患有更嚴重疾病之患者可能經歷多種嚴重病症，這取決於所涉及之器官系統，包括具有潛在腎衰竭之狼瘡腎炎、心內膜炎或心肌炎、氣管炎、妊娠併發症、中風、神經系統併發症、血管結腸炎、及具有相關出血或感染風險之血球減少。用於更嚴重疾病之常見治療包括免疫調節劑，例如胺甲喋呤(MTX)、硫唑嘌呤、環磷醯胺、環孢素、高劑量皮質類固醇、生物 B 細胞細胞毒性劑或 B 細胞調節劑、及其他免疫調節劑。患有嚴重 SLE 之患者之預期壽命縮短了 10 至 30 年，主要是由於疾病併發症、標準護理療法之併發症、及/或加速動脈粥樣硬化。此外，SLE 顯著影響生活質量、工作效率、及醫療保健支出。SLE 之現有療法通常為細胞毒性或免疫調節性的，且可具有顯著的安全風

險。更新的 SLE 治療僅提供相對於標準護理療法適度的益處。因此，對於可在此疾病中提供顯著益處而不招致高安全風險之新替代性治療，存在大量未滿足的需求。

**【0280】** 患有狼瘡之患者的長期結果取決於各種因素，包括他們是否有器官受累、某些實驗室測量值（諸如抗磷脂質抗體）之存在、種族、性別、同意年齡、接受健康護理、堅持治療、教育、及其他合併症。僅約 5% 診斷患有 SLE 之患者將在沒有治療的情況下表現出自發性緩解。目前正在評價用於治療患有難治性狼瘡之對象的多種治療劑，然而迄今為止極少證實超過當前認可護理標準之用於患有此疾病之患者的彼等藥物的顯著臨床功效。

**【0281】** 在此研究中，儘管有常規治療（例如免疫調節劑、抗瘧疾藥、皮質類固醇、NSAID、抗高血壓藥、及/或局部用藥），目標群體為患有根據全身性紅斑國際協作診所(SLICC)標準及全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數(SLEDAI)<sup>11</sup> 評分 $\geq 6$  之 SLE。此外，對象必須具有在篩選期間觀察到之至少 1 種陽性自體抗體測試（抗核抗體[ANA]、抗雙股脫氧核糖核酸[抗 dsDNA]抗體、及/或抗 Smith 抗體），以及在病史中記錄良好的陽性自體抗體測試。對象亦必須表現出在篩選期間之至少 1 不列顛群島狼瘡評估組(BILAG)<sup>38</sup> A 及/或 2 BILAG B 域評分。此外，對象必須在第 0 週時具有 SLEDAI 評分 $\geq 4$ （在隨機化前）以用於臨床特徵（不包括實驗室結果）。此類疾病活動之水準與已研究全身性狼瘡之實驗療法的先前研究一致。<sup>36</sup>

### 1.1. 先前技術

**【0282】** 迄今為止，優特克單抗在全球（包括北美、歐洲、南美及亞洲太平洋區域的國家）接受營銷批准用於治療成人患者，包括患有慢性中度至重度斑塊狀牛皮癬及/或活動性牛皮癬性關節炎的患者。優特克單抗亦在對克隆氏病(CD)的第 3 期研究中進行評價。

## 1.2.總體研究原理

### 1.2.1.在全身性紅斑性狼瘡中使用抗 IL-12/23p40 療法的科學原理

**【0283】** 全身性紅斑性狼瘡為一種複雜的免疫介導的炎性病症，其表現出產生破壞性自體抗體之失調 B 淋巴細胞。然而，用於 SLE 之 B 細胞靶向療法（例如貝利單抗）僅顯示超出有限護理控制標準之僅適度臨床結果，<sup>22</sup> 這表明額外免疫途徑在 SLE 發病機制中起重要作用。SLE 中之慢性免疫活化導致積極促進局部炎症及介導組織損害之過程的炎性細胞介素的產量增加。例如，許多 SLE 患者具有在其血液細胞中觀察到之特徵類型 I 干擾素特性。<sup>2</sup> 亦觀察到干擾素特性在狼瘡家族更頻繁出現且可為 SLE 發展的危險因素。<sup>23</sup> 若干研究亦報告 IL-12、IL-6、及 IL-23 在患者之血清及組織中之升高，<sup>4,20,24,26,30,44</sup> 表明 SLE 中之炎性環境易於誘導 T 輔助細胞(Th)1 及 Th17 細胞。血清中 IL-17 水準增加已在 SLE 患者中觀察到，<sup>3,31,36,44,45,46</sup> 但 IL-17 水準與疾病活動之相關性並不強。<sup>37,46</sup> 在 SLE 中未建立與 IL-12/IL-23/Th17 途徑之直接遺傳連接，<sup>18,28,29</sup> 儘管 SLE 中之全基因組相關性研究已鑒別介導 IL-12 信號傳導之 STAT4 為高加索人及亞洲群體中之易感基因。<sup>12,16</sup> 在患有活動性 SLE 之患者中，p19、p40、及 p35 之信使 RNA 水準與非活動性 SLE 患者中之彼等相比顯著更高。<sup>14</sup> 用優特克單抗靶向 IL-12/23p40 在 3 個單獨病例報告中顯示與皮膚性狼瘡之顯著改善相關。<sup>5,6,43</sup> 總言之，有積累的證據表明 IL-12 及 IL-23 細胞介素途徑在 SLE 病理機制中之重要性，進一步保證優特克單抗作為此疾病之介入療法的臨床研究。

**【0284】** 此外，2 個疾病相關性組，即狼瘡研究聯盟及狼瘡研究所研發，獨立地委託科學審查大量商業上可用的狼瘡藥物候選物，其推薦在 SLE 中基於其分子機制評價優特克單抗，這進一步支持安慰劑對照臨床研究評價優特克單抗在患有活動性 SLE 之對象中之功效及安全性的科學原理。

### 1.1.2.1. 具有全身性紅斑性狼瘡活動皮膚表現之對象的子組

**【0285】** 上述患有難治性皮膚性狼瘡之患者對優特克單抗治療有反應之案例報告提出優特克單抗對皮膚病變之影響的評價。鑑於 SLE 中之相對共同發生的皮膚表現、重複穿刺活檢組織之可行性及/或經鑑別病變或活動性疾病區域之照片、及皮膚性紅斑性狼瘡(CLE)特定疾病評估工具之可用性，此患者群體可提供關於優特克單抗對 SLE 及皮膚疾病症狀之影響的有用資料。全部患有皮膚疾病之對象將使用 CLASI 評分評價。此外，患有皮膚疾病且同意參與皮膚性狼瘡子研究之對象將要求潛在收集皮膚活檢組織（可任選同意）及/或對經鑑別病變或活動性疾病區域之照片（可任選同意）。登記患有皮膚疾病以參加主要研究或皮膚性狼瘡子研究之對象不存在預先指定的數量。

### 1.3. 細藥方案的判斷

**【0286】** 基於使用優特克單抗治療患有中度至重度活動性 CD 之對象的經歷來選擇此研究之給藥方案 (C0743T26、CNTO1275CRD3001、及 CNTO1275CRD3002)。CD 及 SLE 均為通常用免疫調節劑（例如胺甲喋呤(MTX)、咪唑硫嘌呤、及皮質類固醇）治療之免疫介導的炎性疾病，且因此該適應症用作在狼瘡中對優特克單抗進行風險評估的有用模型。雖然給藥原理未變，但已自優特克單抗第 3 期 CD (UNITI)研究中獲得額外安全性及功效資訊，其支持修正該規程以進一步再擴展用優特克單抗 90 mg SC q8w 進行的治療一年。來自 UNITI CD 研究之該等結果隨後匯總於此章節中。

**【0287】** 雖然給藥原理未改變，但已自優特克單抗第 3 期 CD (UNITI)研究中獲得額外安全性及功效資訊，該等研究支持對此研究所計劃的治療進行擴展。來自 UNITI CD 研究之該等結果隨後匯總於此部分（第 1.3 節）中。

**【0288】** 在第 2b 期劑量範圍研究 C0743T26 中，6 mg/kg 之單 IV 優特克單抗劑量為在患有 CD 之對象中測試的最高負荷

劑量。在此研究中，顯示 6 mg/kg IV 劑量可有效於至第 8 週誘導臨床反應，且在安全性特性大體上相當於其他治療組的情況下耐受良好。來自優特克單抗 CD 研究之結果亦表明 IV 負載劑量可在 IL-12 及 IL-23 抑制後提供臨床反應的快速開始。在第 3 期研究中，使用 CNTO1275CRD3001 及 CNTO1275CRD3002 體重範圍給藥方案（優特克單抗 260 mg [體重≤55 kg]；優特克單抗 390 mg [體重>55 kg 且≤85 kg]；優特克單抗 520 mg [體重>85 kg]）接近 6 mg/kg 的 IV 負荷劑量。基於體重範圍的給藥允許向患者投予完全小瓶，以簡化劑量計算且降低給藥誤差的可能性。該體重範圍給藥旨在實現與用 6 mg/kg 經體重調整給藥觀察到者類似的藥物暴露。因此，在此研究中，將評價在第 0 週基於體重範圍之 IV 負載劑量之策略，以基於自先前研究獲得之資料評估藥物快速降低 SLE 疾病活動而不會引起安全性風險增加的顯著問題的能力。

**【0289】** 在患有 CD (C0743T26)之對象中研究 90 mg SC 每 8 週(q8w)的優特克單抗維持給藥方案。來自 C0743T26 研究之結果表明，優特克單抗 90 mg SC q8w 在維持對象臨床緩解中為安全且有效的。q8w 紿藥頻率經選擇以維持足夠的優特克單抗曝光以判定優特克單抗治療是否可提供持續臨床反應。此外，與 IV 投予相比，認為 SC 投予更方便。在最後一次優特克單抗研究劑量後，選擇 16 週追蹤時期，以允許藥物消除超過 5 個半衰期及適當的安全性追蹤。

**【0290】** 此外，亦有在患有 CD 之對象中在 2011 年發起的 3 個第 3 期研究，其最新提供附加的安全性及功效資料；UNITI-1、UNITI 2、及 IM-UNITI。UNITI-1 及 UNITI-2 為 8 週誘導研究，且設計相同，但研究不同的患者群體。UNITI-1 研究失敗或不耐受抗 TNF 藥劑之對象，而 UNITI-2 研究 TNF 拮抗劑未失敗但常規免疫調節劑或類固醇療法失敗的對象。IM-UNITI 研究評價自 UNITI-1 及 UNITI-2 研究登記之患者的維持治療。UNITI 研究將 1,367 位對象隨機分配到安慰劑、130 mg IV 或大約 6

mg/kg IV。在治療第 8 週後，UNITI-1 及 UNITI-2 研究中之對象可進入 IM-UNITI，其主要評估與誘導反應者中之安慰劑相比 90 mg 每 8 或 12 週的兩個維持方案。雖然 IM-UNITI 研究仍處於長期擴展期，但全部 3 項研究的主要結果已公佈，<sup>7</sup> 且結果支持優特克單抗在患有活動中度至重度 CD 之患者中批准優特克單抗。經批准的誘導劑量為接近於 6 mg/kg 之單一 IV 基於體重的劑量且經批准的維持劑量為 90 mg 每 8 或 12 週，這取決於批准地區。該等研究之結果與 CINTO1275SLE2001 SLE 研究特別相關之處為正在評估類似劑量。此外，與 SLE 群體類似，登記參加 UNITI 研究中之 CD 患者的約 1/3 使用併用免疫調節劑（例如 MTX、AZA、6-MP），且大約 46% 服用併用糖皮質素。該等研究之結果在主要出版物<sup>7</sup> 中進行詳細審查，且重點介紹如下：

- 在 2 UNITI 誘導研究中，主要終點及全部主要次要終點對於所研究的兩個劑量（包括 6 mg/kg 劑量）而言全部滿足。
- 在 IM-UNITI 維持研究中，90 mg 每 8 週或每 12 週方案兩者在維持反應上優於安慰劑或在第 44 週時與安慰劑相比實現緩解。
- 重要的是，兩個維持劑量之安全性特性在 44 週內相當於安慰劑，且未識別新的安全信號。安全性特性類似於牛皮癬適應症中所見者。

**【0291】** 總之，該等 CD 研究支持針對此概念證明 SLE 研究計劃之給藥方案，包括接近於 6 mg/kg 之基於體重範圍 IV 負荷劑量，隨後進行 90 mg SC q8w，以確保優特克單抗高水準全身暴露以抑制 IL-12/23 之作用。

**【0292】** 將在第 24 週開始至第 40 週向對象提供開放標籤 90 mg SC q8w 優特克單抗給藥。根據經修訂的研究設計，能夠在其第 40 週訪問後在大約 8 週 ( $\pm 2$  週) 繼續 q8w 研究治療之對象、或能夠在其第 40 週訪問後在不多於 16 週 ( $\pm 2$  週) 內重新開始研究治療對象將有資格繼續 90 mg SC q8w 優特克單抗治療直至第 104 週，然後再進行額外的 16 週安全性追蹤。

## 2.目的及假設

### 2.1.目的

#### 主要目的

【0293】 主要目的為評價優特克單抗之功效，如藉由患有活動性 SLE 之對象的疾病活動降低所測量。

#### 次要目的

【0294】 次要目的為評價：

- 優特克單抗在患有 SLE 之對象中的安全性及耐受性。
- 優特克單抗投予對患有 SLE 之對象的健康相關生活質量的影響。
- 優特克單抗對 SLE 之皮膚表現的影響。
- 優特克單抗在患有 SLE 之對象中的藥物動力學及免疫原性。

#### 探索目的

【0295】 探索目的為評價：

- 在優特克單抗長期投予期間之安全性及功效。
- 在優特克單抗長期投予期間皮質類固醇給藥減少
- 對 SLE 之改善及/或惡化具有更敏感之可能性的額外複合臨床終點或反應計算方法。
- 與狼瘡（遺傳性、全身性、及皮膚相關性）相關之生物標記。

### 2.2.假設

【0296】 假設優特克單抗顯著優於安慰劑，如藉全身性紅斑性狼瘡活動指數 2000 (SLEDAI-2K)反應者指數(SRI-4)複合測量在第 24 週所測量。

## 3.研究設計及原理

【0297】 附錄 1 中提供一份完整的清單，其描述全部功效評價及終點，且將評價入選綜合終點。主要研究由初始規程定義

為篩選至主要研究 8 週及 16 週安全性追蹤訪問。請注意，主要研究 8 週及 16 週安全性追蹤訪問先前在初始規程中描述為第 48 週及第 56 週訪問。然而，根據該修正案，第 48 週及第 56 週訪問將僅用於描述參與研究擴展之彼等對象之治療訪問。該研究擴展（可適用於滿足入選標準之對象）經定義為第 56 週或第 48 週訪問至研究擴展 16 週安全性追蹤訪問。

### 3.1.研究設計概述

**【0298】** CNT01275SLE2001 為添加到患有活動性 SLE 之對象中之標準護理背景療法中之優特克單抗的功效及安全性的第 2a 期、概念驗證、多中心、隨機化、雙盲安慰劑對照研究。儘管有常規治療（例如免疫調節劑、抗瘧疾藥、皮質類固醇、NSAID、抗高血壓藥、及/或局部用藥），根據 SLICC 標準及 SLEDAI-2K 評分 $\geq 6$ ，介於 18 歲與 75 歲之間的對象必須患有 SLE。此外，對象必須具有在篩選期間觀察到之至少 1 種陽性自體抗體測試（ANA、抗 dsDNA、及/或抗 Smith 抗體），以及在其病史中記錄良好的陽性自體抗體測試。對象亦必須表現出在篩選期間觀察到之至少 1 BILAG A 及/或 2 BILAG B 域評分。此外，對象必須在第 0 週具有臨床 SLEDAI-2K 評分 $\geq 4$ （排除實驗室結果），之後隨機化。

**【0299】** 對象隨機化將根據皮膚活檢收集(y/n)的同意及其他特徵（例如，狼瘡腎炎(y/n)之存在、基線 SLE 藥物及 SLEDAI 評分）、位置/地區、及種族、或併用藥物進行分層，如第 8 節所述。

**【0300】** 將以 3:2 比率隨機分配大約 100 位對象，以接受優特克單抗或安慰劑直至第 24 週。在第 0 週隨機化後，對象將接受接近 6 mg/kg 優特克單抗的基於初始體重範圍之 IV 劑量（優特克單抗 260 mg [體重 $\geq 35$  kg 至 $\leq 55$  kg]；優特克單抗 390 mg [體重 $> 55$  kg 且 $\leq 85$  kg]；優特克單抗 520 mg [體重 $> 85$  kg]），然後 q8w 投予 90 mg SC（第 6 節）。在第 24 週，接受安慰劑之對

象將交叉且全部對象將在第 24 週、第 32 週、及第 40 週接受優特克單抗 90 mg SC，隨後在最後一次研究藥劑 SC 投予後以加盲方式進行安全性追蹤直至第 56 週持續 16 週（亦即，大約 5 個半衰期）。

**【0301】** 安慰劑比較器（添加到標準護理背景療法）將用於在第 24 週評價優特克單抗在患有 SLE 之對象中的功效及安全性。自第 24 週至第 40 週，安慰劑組將交叉為優特克單抗 90 mg SC q8w。此交叉設計將允許安慰劑對象接受研究藥劑並提供在患有 SLE 之對象中使用優特克單抗 90 mg SC 而無 IV 負荷劑量之經驗。40 週給藥週期將適用於理解優特克單抗在 SLE 群體中之潛在臨床反應的長期安全性及時間過程。

**【0302】** 應盡一切合理的努力使併用藥物保持穩定，如規程中所定義。在自進入篩選開始的整個研究中必須記錄所有併用療法，且必須在整個研究中記錄任何變化。

**【0303】** 全部患有皮膚疾病之對象將使用 CLASI 評分評價。此外，患有皮膚疾病且同意參與皮膚性狼瘡子研究之對象將有其他評估，包括收集皮膚活檢組織（可任選同意）及/或對經識別皮膚病變或活動性疾病區域之照片（可任選同意）。對患有皮膚疾病且可登記參加主要研究或皮膚性狼瘡之對象的數目將無任何限制。

**【0304】** 當約 1/3 及 2/3 對象到達第 24 週時將進行臨時分析(IA)。在第一次 IA 中，將僅對顯著功效之證據進行評估。在第二次 IA 中，將分析顯著功效以及治療無用性的證據。跨越地區的安慰劑效果變化將併入到臨時分析中。資料庫鎖(DBL)將在第 24 週時或最後對象在第 56 週訪問之後、或者在自主要研究至最後一次對象在第 16 週安全追蹤訪問之後進行。此外，當大約 1/3 及 2/3 對象達到第 24 週時、以及在第 24 週 DBL 時，獨立資料監控委員會(DMC)將定時審查臨時安全性資料，包括正式審查。DMC 將向贊助委員會建議該項研究是否應出於無用性或出於安全性問題而停止或資料是否滿足證明顯著功效之預先設定標準。

概述之內容、DMC 作用及職責、及一般程序（包括通信）將在 DMC 章程中定義。

**【0305】** 經修訂之研究設計將繼續提供開放標籤優特克單抗 90 mg q8w SC 投予，直至第 104 週（研究擴展）。若對象滿足研究以下包含標準（第 4.13 節），則對象將有資格繼續進行研究治療直至第 104 週：

- 必須在第 40 週訪問時或前未永久性中斷研究治療，且
- 能夠在其第 40 週訪問後大約 8 週 ( $\pm 2$  週) 繼續 q8 週研究治療

或

- 能夠在其第 40 週訪問後在不多於 16 週 ( $\pm 2$  週) 內重新開始研究治療

**【0306】** 除自主要研究之最後一次對象在第 56 週或最後 16 週安全性追蹤訪問後計劃之 DBL 以外，在擴展 16 週安全性追蹤時期後將存在額外 DBL。

**【0307】** 主要研究設計之示意圖提供在圖 1 中，且擴展研究之示意圖提供在圖 2 中。

### 3.2. 研究設計原理

#### 雙盲、對照、研究期/時期、治療組

**【0308】** 將使用安慰劑對照來確定臨床終點變之變化頻率及幅度，該等變化在活性治療不存在時發生。將使用隨機化來使對象分配給治療組的偏差最小化，以增加已知及未知對象屬性（例如，人口及基線特性）在整個治療組之間均勻平衡的可能性，且提高跨治療組的統計比較的有效性。將使用加盲治療來減少資料收集及臨床終點評估期間的潛在偏差。

#### DNA 及生物標記收集

**【0309】** 認識到遺傳變異可為藥物分佈及反應之間的個體間差異的重要促成因素，且亦可用作疾病易感性及預後的標記。

藥物基因體學研究可有助於解釋臨床結果中之個體間差異，且可有助於識別對藥物有不同反應的群體次群組。藥物基因體學組分之目標為收集脫氧核糖核酸(DNA)，以允許鑑定可能影響優特克單抗之藥物動力學、藥效動力學、功效、安全性、或耐受性的遺傳因子，且鑑定與 SLE 相關的遺傳因子。

**【0310】** 將收集生物標記樣本以評價優特克單抗之作用機制或幫助解釋臨床結果之個體間差異，或可幫助識別對藥物有不同反應的群體次群組。目標生物標記分析之目標為評價優特克單抗之藥效動力學且有助於評價藥物臨床反應關係。

**【0311】** DNA 及生物標記樣本可用於幫助解決新出現的問題，且能夠開發更安全、更有效且最終個性化的療法。

#### 4. 對象群體

**【0312】** 儘管有常規治療（例如免疫調節劑、抗瘧疾藥、皮質類固醇、NSAID、抗高血壓藥、及/或局部用藥），根據 SLICC 標準及 SLEDAI-2K 評分 $\geq 6$ ，目標研究群體為患有 SLE 之對象。對象具有在篩選期間觀察到之至少 1 BILAG A 及/或 2 BILAG B 域評分。此外，對象必須具有在篩選期間觀察到之至少 1 種陽性自體抗體測試 (ANA、抗 dsDNA、及/或抗 Smith 抗體)，以及在其病史中記錄良好的陽性自體抗體測試，且其亦必須在第 0 週隨機化之前具有臨床 SLEDAI-2K 評分 $\geq 4$  (不包括實驗室結果)。

**【0313】** 在此研究中登記對象之入選及排除標準描述於以下 2 個子章節中。若存在關於入選或排除標準之問題，則研究者應與適當贊助者代表諮詢，然後在本研究中登記對象。

**【0314】** 登記參加主要研究且患有活動性皮膚性狼瘡（包括患有特徵為紅斑及/或鱗片之盤狀紅斑性狼瘡、亞急性皮膚性紅斑性狼瘡、或 SLE 皰皮疹或其他 SLE 皮膚病變之對象）之患有 SLE 的對象將用 CLASI 評分評價。此外，提供同意之對象將登記參加評價皮膚活檢組織及/或皮膚照片的組織學的皮膚性狼瘡子

研究。來自同意對象的活檢組織樣本（2 個樣本，4 mm 尺寸）將在第 0 週及第 24 週給藥前自證實活動性皮膚疾病之病變收集。參與皮膚性狼瘡子研究之對象不需要經歷活檢，且可僅允許攝影記錄經識別皮膚病變或活動性疾病區域中之變化。患有皮膚性狼瘡且認為不適用於活檢（例如皰皮或脫髮）之對象亦可登記參加子研究，且可藉由攝影評價。

**【0315】**若對象已未通過篩選且研究者希望重新篩選對象，則這應該與研究贊助者及/或其指定人討論。每位對象僅允許 1 次重新篩選（亦參見第 9.1.2 節）。

**【0316】**研究擴展群體將包含在第 40 週劑量之前或時未永久性中斷研究治療之彼等對象及研究者判斷存在勝過繼續優特克單抗治療的潛在風險之潛在益處的彼等對象。

**【0317】**關於對象選擇之統計學考慮因素的討論，請參閱第 11.2 節，樣本大小判定。

#### 4.1. 入選標準

##### 4.1.1. 適用於所有對象之入選標準

**【0318】**每位潛在對象必須滿足所有以下登記參加研究之標準。

1. 對象必須在 18 歲（或根據當地要求更大）與 75 歲（包括端點）之間，且重至少 35 kg。

2. 對象必須具有記錄的病史，以在第一劑量之前最少 3 個月滿足 SLE 的 SLICC 分類標準（表 3）。

有資格登記參加此研究之對象必須基於以下之一或二者藉由滿足 SLE25 之 SLICC 分類標準限定為患有 SLE：

- 滿足 4 個標準及至少 1 個臨床標準及至少 1 個免疫學標準，或者
- 在至少 1 種免疫學變化存在下診斷狼瘡腎炎

表 3：SLICC 分類標準中所用之臨床及免疫學標準\*<sup>25</sup>

臨床標準	特殊標準
1. 急性皮膚性狼瘡，包括狼瘡顴皮（若為盤狀顴片，則不計數）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 大皰性狼瘡</li> <li>• SLE 之中毒性表皮壞死松解症變形</li> <li>• 斑丘疹狼瘡皮疹</li> <li>• 光敏性狼瘡皮疹（在不存在皮膚肌炎的情況下）</li> <li>• 亞急性皮膚性狼瘡（非持續性銀屑病樣和/或環狀多環病變，無疤痕，有時伴有炎症後色素沉著不良或毛細血管擴張）</li> </ul>
2. 慢性皮膚性狼瘡，包括經典圓盤狀紅斑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 局部化（頸部上方）</li> <li>• 普遍化（頸部上方及下方）</li> <li>• 肥厚（疣狀）狼瘡</li> <li>• 狼瘡性脂膜炎（深的）</li> <li>• 黏膜狼瘡</li> <li>• 腫脹性紅斑性狼瘡</li> <li>• 凍瘡樣狼瘡</li> <li>• 圓盤狀狼瘡/扁平苔癬重疊</li> </ul>
3. 口腔潰瘍：齶	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 口頰</li> <li>• 舌</li> <li>• 鼻</li> </ul> <p>在不存在其他原因諸如脈管結腸炎、白塞氏、感染（皰疹）、炎性腸病、反應性關節炎、及酸性食物的情況下</p>
4. 無疤痕脫髮（具有可見斷裂毛髮之彌漫性薄化或毛髮脆性）	在不存在其他原因諸如斑禿、藥物、缺鐵、及雄激素性脫髮的情況下
5. 涉及兩或更多個關節之滑膜炎	其特徵在於 2 或更多個關節中之溶脹或滲漏物 OR 柔性，及三十分鐘或更長時間的晨僵
6. 漿膜炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 天以上的典型胸膜炎 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 或胸膜滲出液</li> <li>◦ 或胸膜摩擦音</li> </ul> </li> <li>• 典型心包疼痛（在藉由向前坐得到改善的休息時疼痛）超過 1 天 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 或心包滲出液</li> <li>◦ 或心包摩擦音</li> <li>◦ 或藉由 EKG 確認之心包炎</li> </ul> </li> </ul> <p>在不存在其他原因諸如感染、尿毒症、及 Dressler 氏心包炎的情況下</p>
7. 腎	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 表示 500 mg 蛋白質/24 小時之尿蛋白/肌酸酐（或 24 小時尿蛋白），或者</li> <li>• 紅血球管型</li> </ul>

8. 神經病學	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 癲癇發作</li> <li>• 精神病</li> <li>• 多發性單神經炎（在不存在其他已知原因諸如原發性血管炎的情況下）</li> <li>• 脊髓炎</li> <li>• 外周或顱內神經病（在不存在其他已知原因諸如原發性血管炎、感染及糖尿病的情況下）</li> <li>• 急性意識模糊狀態（在沒有其他原因、包括毒素代謝、尿毒症、藥物的情況下）</li> </ul>
9. 溶血性貧血	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 存在</li> </ul>
10a.白血球減少症 ( $<4000/\text{mm}^3$ 至少一次)，或者 10b.淋巴球減少症 ( $<1000/\text{mm}^3$ 至少一次)	<p>在不存在其他已知原因諸如費耳提氏、藥物、及門靜脈高壓的情況下</p> <p>在不存在其他已知原因諸如皮質類固醇、藥物、及感染的情況下</p>
11.血小板減少症 ( $<100,000/\text{mm}^3$ 至少一次)	在不存在其他已知原因諸如藥物、門靜脈高血壓、及 TTP 的情況下
免疫學標準	特殊標準
1. ANA	以上實驗室參考範圍
2. 抗 dsDNA	除 ELISA 之外的以上實驗室參考範圍；以上實驗室參考範圍兩倍
3. 抗 Smith	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 存在</li> </ul>
4. 抗磷脂質抗體（任何顯示至右側者）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 狼瘡抗凝血劑</li> <li>• 假陽性 RPR</li> <li>• 中度或高效價抗心脂（IgA、IgG 或 IgM）</li> <li>• 抗 <math>\beta_2</math> 糖蛋白 1 (IgA、IgG 或 IgM)</li> </ul>
5. 低補體	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 低 C3</li> <li>• 低 C4</li> <li>• 低 CH50</li> </ul>
6. 直接庫姆氏測試(Direct Coombs test)	在不存在缺血性貧血的情況下

\*標準為累積的，且不需要同時存在

### 3. 為有資格進行研究登記，對象必須具有：

- 至少 1 個記錄良好的（對象文件/參考醫生信件、或實驗室結果）明確陽性的、記錄的、病史中自體抗體的測試，包括以下任一者：ANA、及/或抗 dsDNA 抗體、及/或抗 Smith 抗體（第 9.1.2 節）。

- 在篩選過程中偵測到的至少 1 個明確陽性的自體抗體測試，包括 ANA 及/或抗 dsDNA 抗體及/或抗 Smith 抗體（第 9.1.2 節）。
  - 在首次投予研究藥劑前的篩選期間觀察到之至少 1 BILAG A 及/或 2 BILAG B 域評分。
4. 基於在篩選過程中觀察到之 SLEDAI-2K 評分 $\geq 6$  且在隨機化之前大約 2 至 6 週評定來證實活動性疾病。亦必須在首次投予研究藥劑前在第 0 週具有 SLEDAI-2K  $\geq 4$  的臨床特徵（亦即，SLEDAI，不包括實驗室結果）。
  5. 來自 SLICC、SLEDAI 及 BILAG 評價之資料將由贊助者及/或贊助者選定的獨立審查員進行審查及裁決。對於接受其研究藥劑之首次投予的對象，贊助者及/或贊助者選定的獨立審查員必須接受批准。
  6. 若使用口服皮質類固醇，則對象必須接受該藥物至少 6 週，且在首次投予研究藥劑前至少 4 週服用等效於強體松平均劑量 $\leq 20$  mg/天之穩定劑量。若目前未使用皮質類固醇，則必須在首次投予研究藥劑前至少 6 週未接受口服皮質類固醇。
  7. 若使用抗瘧藥（例如氯喹、羥氯喹、或奎寧），則對象必須已將藥物使用 $\geq 8$  週，且在首次投予研究藥劑之前至少 6 週服用穩定劑量。
  8. 若使用免疫調節藥物（微酚酸酯[MMF]/微酚酸 [MPA]  $\leq 2$  g/天、咪唑硫嘌呤/6 滴嘌呤(AZA /6 MP)  $\leq 2$  mg/kg/天、及/或 MTX  $\leq 25$  mg/週與併用葉酸（推薦 $\geq 5$  mg/週）），則對象必須在首次投予研究藥劑前至少 6 週接受穩定劑量。
  9. 若接收使用 NSAID 或其他鎮痛劑的正規治療，則對象必須在首次投予研究藥劑前至少 2 週接受穩定劑量。

10. 在隨機化之前，女性必須：

不具有生育潛力：初經前期；絕經後 ( $>45$  歲且閉經至少 12 個月)；永久性絕育（例如輸卵管閉塞、子宮切除術、雙側輸卵管切除術）；或另外不能懷孕。對於參與臨床研究的對象，具有生育潛力且實踐與當地法規一致、關於使用節育方法的高度有效節育方法：例如，經口、注射、或植入的與排卵抑制相關的激素避孕方法的既定使用；宮內節育器或子宮內系統的放置；男性伴侶絕育（輸精管切除的伴侶應為該對象的唯一伴侶）；真實禁慾（當這符合對象的較佳及一般生活方式時）。

注：若生育潛力在研究開始後發生變化（例如，非異性活躍的女性變得活躍，初經前期女性經歷初潮），則女性必須開始一種高度有效的節育方法，如上文所述。

11. 具有生育潛力之女性必須在篩選時進行陰性血清妊娠試驗  $\beta$  人絨毛膜促性腺激素 [ $\beta$ -hCG])，且在第 0 週在首次投予研究藥劑前進行陰性尿液妊娠試驗。
12. 具有生育潛力的女性必須願意在研究期間及在接受最後研究藥劑後 4 個月保持高度有效的節育方法。此外，具有生育潛力的女性必須同意在研究期間及在接受最後劑量的研究藥劑後 4 個月不會出於輔助生殖目的而提供卵子（卵細胞、卵母細胞）。
13. 與育齡婦女性行為活躍且未進行輸精管切除術的男性必須同意使用阻隔方法進行節育，例如，具有殺精泡沫/凝膠/膜/霜/栓劑的保險套、或伴侶使用具有殺精泡沫/凝膠/膜/霜/栓劑的封閉蓋（隔膜或子宮頸/穹頂蓋），且全部男性亦必須在研究期間及在接受最後劑量的研究藥劑後 4 個月不提供精子。
14. 根據以下結核病(TB)篩選標準認為是有資格的：

- a. 在篩選前不具有潛伏或活動性 TB。除具有潛伏性 TB 且目前接受用於潛伏性 TB 之治療的對象以外，將在首次投予研究藥劑前開始潛伏性 TB 之治療，或在首次投予研究藥劑前的 3 年內記錄完成的用於潛伏性 TB 的適當治療。研究者的責任為驗證先前的抗結核治療之適當性且提供相應記錄。
- b. 在病史及/或體檢時沒有暗示活動性 TB 的徵象或症狀。
- c. 最近未親密接觸患有活動性 TB 之個人，或者若存在此類接觸，將認為 TB 專業醫師經歷額外評價，且若有必要，則在首次投予研究藥劑之前接受用於潛伏性 TB 之適當治療。
- d. 在首次投予研究藥劑前的 6 週內，具有陰性 QuantiFERON®-TB Gold 測試結果，或具有新鑒別的陽性 QuantiFERON®-TB Gold 測試結果，其中活動性 TB 已排除且在首次投予研究藥劑前已開始用於潛伏性 TB 之適當治療。在首次投予研究藥劑前的 6 週內，若 QuantiFERON®-TB Gold 測試相反地未經批准/註冊或者結核菌素皮膚測試由當地健康主管機構所強制要求，則另外需要陰性結核菌素皮膚測試或新鑒別的陽性結核菌素皮膚測試，其中活動性 TB 已排除且在首次投予研究藥劑前已開始用於潛伏性 TB 之適當治療。
  - i. 可在未進行潛伏性 TB 之治療的情況下登記具有持續未判定 QuantiFERON®-TB Gold 測試結果

之對象，若已排除活動性 TB，則其胸片未顯示暗示 TB（活動性或舊無活動性 TB）之異常，且對象不具有額外 TB 風險因素，如由研究者所判定。此判定必須立即報告給贊助者的醫療監測器且記錄在對象的原始文件中且由研究者草簽。

ii. 在篩選具有潛伏性 TB 歷史及正在進行的潛伏性 TB 治療或完成如上所述適當治療的記錄之對象時不需要 QuantiFERON®-TB Gold 測試及結核菌素皮膚測試；具有已完成如上所述適當治療的記錄的對象不需要開始潛伏性 TB 的額外治療。

- e. 藉由 QuantiFERON®-TB Gold 及 TB 皮膚測試之外的 TB 測試對 TB 測試呈陽性之對象及在胸片上無 TB 證據之對象在本規程的上下文中將認為是潛伏性 TB 陽性的且需要由 TB 專家進行評價且接受用於 TB 的有資格用於此研究中的治療。
- f. 具有在首次投予研究藥劑前的 3 個月內採集且由合格放射科醫師或肺臟學家閱讀的胸片（後前位及側位片），其中無當前活動性 TB 或舊無活動性 TB 之證據。

#### 15. 在篩選時在以下參數內具有實驗室測試結果：

血紅素	$\geq 8.5 \text{ g/dL}$	(SI: $\geq 85 \text{ g/L}$ )
淋巴球	$\geq 0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$	(SI: $\geq 0.5 \text{ GI/L}$ )
嗜中性球	$\geq 1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$	(SI: $\geq 1.0 \text{ GI/L}$ )
血小板	$\geq 75 \times 10^3/\mu\text{L}$	(SI: $\geq 75 \text{ GI/L}$ )
血清肌酸酐	$\leq 1.8 \text{ mg/dL}$	(SI: $\leq 159 \mu\text{mol/L}$ )
白血球	$\geq 2.0 \times 10^3/\mu\text{L}$	(SI: $\geq 2.0 \text{ GI/L}$ )

**【0319】** 天冬胺酸胺基轉移酶、丙胺酸胺基轉移酶、及鹼性磷酸酶水平必須處於  $2 \times$  進行測試之實驗室正常值上限(ULN)範圍內。對於處於胺基轉移酶的 1.5 至  $2 \times$  ULN 範圍內之對象，僅當研究者判定相對於正常值之異常或偏差並非臨床上顯著的或對於研究之群體而言為適當且合理的時，入選對象。此判定必須立即報告給贊助者的醫療監測器且記錄在對象的原始文件中且由研究者草簽。

**【0320】** 僅當研究者判定相對於正常值之異常或偏差並非臨床上顯著的或對於研究之群體而言為適當且合理的時，可入選具有其他標記疾病相關實驗室異常之對象。此判定必須立即報告給贊助者的醫療監測器且記錄在對象的原始文件中且由研究者草簽。

16. 對象必須願意且能夠遵守本規程中指定之禁止事項及限制。
17. 每個對象必須簽署知情同意書(ICF)，表明他或她瞭解研究的目的及研究所需的程序，並願意參加研究。
18. 若他或她同意為研究提供可任選 DNA 樣本用於研究（當地法規允許），則每位對象皆必須簽署一份單獨的知情同意表格。拒絕同意可任選 DNA 研究樣本不將對象自研究之參與排除。

#### 4.1.2. 皮膚性狼瘡子研究的附加入選標準

**【0321】** 為登記參加皮膚性狼瘡子研究，SLE 對象必須滿足除以下所列標準以外的所有先前列出的入選標準（第 4.1.1 節）：

1. 在篩選時診斷活動性 CLE 以及在研究登記前記錄皮膚疾病，包括患有盤狀紅斑性狼瘡、亞急性皮膚性紅斑性狼瘡、或 SLE 顴皮疹或其他 SLE 皮膚病變之對象，包括患有特徵為紅斑及/或鱗片者。
2. 服用 CLE 之全身性、局部或病變內藥物之對象必須在首次研究藥劑投予前 4 週服用穩定劑量或治療方案。

3. 將要求同意參與皮膚性狼瘡子研究之對象在第 0 週及第 24 週給藥前提供活動性 CLE 目標病變之活檢組織。活動性 CLE 痘變之特徵在於鱗片及/或紅斑，不包括先前的疤痕組織。此外，根據表 1 中定義的時間表，將獲得收集皮膚病變或活動性疾病區域的照片之單獨同意。
4. 患有皮膚性狼瘡且認為不適用於活檢（例如皺皮或脫髮）之對象亦可登記參加子研究，且可藉由攝影評價。

#### **4.1.3. 適用於進入研究擴展的所有對象的入選標準（第 48 週或第 56 週訪問）**

**【0322】** 未滿足研究擴展之入選標準的任何對象必須遵循主要研究設計之時間及事件時間表（表 1），且具有在其第 40 週或最終研究劑量之後 8 週及 16 週進行的安全性追蹤訪問。

1. 對象不必在其第 40 週訪問時或之前永久中斷研究治療，且能夠在其第 40 週訪問後大約 8 週 ( $\pm 2$  週) 繼續 q8w SC 級藥，或能夠自其第 40 週訪問後在不超過 16 週 ( $\pm 2$  週) 的情況下在第 56 週重新開始給藥。
2. 在研究人員的判斷中，持續優特克單抗長期治療的潛在益處超過對象的潛在風險。
3. 每位對象必須簽署指示同意參與延長研究的知情同意書。

#### **4.2. 排除標準**

**【0323】** 滿足任何以下標準的任何潛在對象將自參與研究中排除。

1. 患有可能混淆功效之評價的其他炎性疾病，包括但不限於類風溼性關節炎(RA)、牛皮癬性關節炎(PsA)、RA/狼瘡重疊、牛皮癬、或活動性萊姆病。
2. 在登記參加研究時或在接受最後一次研究藥劑投予之 4 個月內為懷孕、哺乳、或計劃懷孕或養育孩子。
3. 除首次投予研究藥劑前過去 3 個月內入選標準所述彼等之外，還接受環孢素 A 或其他全身性免疫調節劑的全身或局部乳膏/軟膏配方（第 4.1 節）。在此標準中不包括皮質類固醇；有關皮質類固醇，參見第 4.3 及 8.3 節。
4. 在首次研究藥劑投予前的 3 個月內已接收單一 B 細胞靶向劑；或在首次投予研究藥劑前的 6 個月內接受超過 1 個先前 B 細胞靶向療法，包括貝利單抗或 epratuzumab；或在首次投予研究藥劑前 12 個月內接受 B 細胞耗竭療法（例如，利妥昔單抗）或在此療法後具有持續 B 細胞耗竭的證據。
5. 曾接受優特克單抗。
6. 已接受排除標準#4 中未描述的狼瘡現有免疫調節生物療法，包括但不限於，託珠單抗、阿來塞普、依法利珠、那他珠單抗、阿巴西普、阿那白滯素、brodalumab、蘇金單抗、ixekizumab、或 TNF、IL-1、IL-6、IL-17、或干擾素途徑之抑制劑，該療法在首次投予研究藥劑前的小於 5 個半衰期或 3 個月，或更長時間。
7. 對人類免疫球蛋白(Ig)蛋白質（例如靜脈內 Ig）具有已知的超敏反應。
8. 在起始篩選的 90 天內使用口服環磷醯胺或在 180 天內使用 IV 環磷醯胺。
9. 在篩選前具有活動性肉芽腫感染之病史，包括組織胞漿菌病或球孢子菌病。關於具有潛伏性 TB 病史之資格的資訊，參見入選標準。
10. 在篩選 12 個月內進行卡介苗(BCG)接種。
11. 在首次投予研究藥劑前的 3 個月內獲取胸片，其顯示暗示惡性或當前活動感染（包括 TB）之異常。

12. 在篩選前的 6 個月內患有非結核分枝桿菌感染或機會性感染（例如巨細胞病毒、肺囊蟲病、麴黴病）。
13. 在首次投予研究藥劑前的 3 個月內、在研究過程中、或在最後一次投予研究藥劑後的 3 個月內已接受或預期接受任何活病毒或細菌疫苗接種。對於 BCG 疫苗接種標準，參見排除標準 10 及禁止/限制標準 8 。
14. 在首次投予研究藥劑前的 2 個月內已患有嚴重感染（包括但不限於肝炎、肺炎、敗血症、或腎炎），或已住院治療感染，或已用靜脈內抗生素治療感染。在研究者判斷時，不需要專門考慮不太嚴重感染（例如，急性上呼吸道感染、簡單尿路感染）。
15. 具有感染性疾病或不間斷的、慢性或複發性感染性疾病之病史，包括但不限於，慢性腎部感染、慢性胸部感染（例如，支氣管擴張）、鼻竇炎、複發性尿路感染（例如，複發性腎盂腎炎）、哆開傷口、引流傷口、或受感染皮膚傷口、或潰瘍。
16. 對象具有人類免疫不全病毒(HIV)抗體陽性病史或在篩選時呈陽性的測試。
17. 患有 B 型肝炎感染。對象必須經歷 B 型肝炎病毒(HBV)篩選。這至少包括對 HBsAg (HBV 表面抗原)、抗 HB (HBV 表面抗體)、及總體抗 HBc (總體 HBV 核心抗體) 之測試。
18. 對 C 型肝炎病毒(HCV)抗體呈血清陽性之對象，除了它們在篩選前間隔 6 個月具有 2 個陰性 HCV RNA 測試結果且在篩選時具有第三陰性 HCV RNA 測試結果。
19. 排除在過去 4 個月內經歷最近一次皮膚帶狀皰疹爆發的對象。  
排除在過去 5 年內患有多皮膚帶狀皰疹或中樞神經系統(CNS)帶狀皰疹之彼等對象。
20. 具有藥物誘導狼瘡病史或疑似發生該狼瘡之對象。
21. 具有尿蛋白 $>4\text{ g/天}$ 或蛋白質/肌酸酐比率 $>4$ 。
22. 患有遺傳性補體缺陷症或經合併多樣性免疫缺陷症。
23. 患有晚期腎病、或嚴重或快速進行性腎絲球性腎炎，包括最新活檢及/或其他評估中報告之嚴重活動性狼瘡腎炎，該等評估

諸如活性尿沉澱、肌酸酐快速增加、或暗示嚴重或快速進行性腎炎的其他因素（亦參見入選標準#15 中的血清肌酸酐限度）。

24. 患有嚴重 CNS 狼瘡，包括但不限於癲癇發作、精神病、橫斷性脊髓炎、CNS 血管炎、及視神經炎。

25. 患有嚴重、進行性、或不受控制的肝功能、血液學、胃腸、內分泌、肺、心臟、神經病學/腦、或精神疾病、或其當前徵象及症狀。

26. 具有已知淋巴增生性疾病的历史，包括淋巴瘤、或暗示可能淋巴增生性疾病之徵象及症狀，諸如尺寸或位置異常的淋巴結病、臨牀上顯著的脾腫大、或意義未定的單株丙種球蛋白病史。

27. 在篩選前的 5 年內對象具有惡性腫瘤病史（除了在首次研究藥劑投予前至少 3 個月無復發證據的已治療皮膚鱗狀細胞癌及基底細胞癌及已手術治癒之原位宮頸癌）。

28. 對優特克單抗、其賦形劑或膠乳（包含在注射器針蓋中，參見第 14.1 節）具有已知過敏性、超敏性或不耐受性。

29. 目前正在接受毒液免疫療法（蜜蜂、胡蜂、小黃蜂、大黃蜂、或火蟻）。

30. 已在 5 個半衰期或 3 個月內（或更長時間）接受先前在其他排除標準中未限定之研究藥物（包括第 4.3 節，禁止/限制編號 3 中規定之研究疫苗或其他藥物），或者在所計劃之第一劑量研究藥物前的 3 個月內使用無創研究型醫學裝置，或者目前登記參加介入性研究。

31. 具有就研究者及/或贊助者觀點而言參與不符合對象的最佳利益（例如，危害健康）或可阻止、限制或混淆本規程指定的評估的任何狀況，包括不符合醫學追蹤或認為不可能符合研究訪問時間表的先前模式。

32. 在篩選前的 1 個月內進行過大手術，或者將未能自手術中完全恢復，或者進行在預期對象參與研究的時間期間或在最後一個劑量的研究藥劑後的 1 個月內計劃的大手術（例如，需要全身麻醉）。

注：在局部麻醉下進行計劃小手術的對象可以參與。

33. 具有經移植器官（除了在首次投予研究藥劑前>3 個月執行的角膜移植手術）。
34. 在前 3 年內具有或已具有物質濫用（毒品或酒精）。
35. 由於耐受性較差或缺乏簡單靜脈進入，因此不願意或不能經歷多重靜脈穿刺。
36. 對象為研究者或研究地點之雇員（亦即研究者委託進行該研究的工作或責任的人員），其等在該研究者或研究地點之指導下直接參與所提出之研究或其他研究，以及雇員或研究者之家庭成員。
37. 除非當地法規允許，否則根據法院或管理機構命令生活在公共機構中。

注：研究者應確保在篩選時滿足所有研究登記標準。若對象的狀態在篩選之後且在給予第一劑量研究藥劑使得他或她不再滿足全部資格標準之前發生改變（包括實驗室結果或額外醫療記錄的接收），那麼應自研究參與中排除該對象。贊助者保留出於任何操作或安全性原因而中斷對象的權利。

#### 4.3.禁止及限制

**【0324】** 潛在對象必須在研究過程（包括研究擴展）期間願意且能夠遵守以下禁止及限制以有資格在該研究中繼續給藥：

1. 若女性能夠懷孕，則她必須願意在研究期間及在接受最後研究藥劑後 4 個月保持高度有效的節育方法。此限制的例外情況為該對象或其男性伴侶是絕育的；此情況不要求節育。女性不必在研究期間及在接受最後劑量的研究藥劑後 4 個月出於輔助生殖目的而提供卵子（卵細胞、卵母細胞）。
2. 若為男性，則他在研究期間及接受最後劑量的研究藥劑後 4 個月使用有效節育方法且不提供精子。例外情況為該對象或其女性伴侶是絕育的；此情況不要求節育。

3. 除了在入選/排除標準中明確允許者以外，還禁止使用額外免疫抑制劑或免疫調節劑，包括但不限於以下項：
  - 靶向減少 TNF $\alpha$  之生物藥劑（包括但不限於英夫利昔、高利單抗、塞妥珠單抗、依那西普、益賽普(yisaipu)、CT-P13 [Remsima®]、及阿達木單抗）
  - B 細胞耗竭劑（抗 CD20 [例如利妥昔單抗]，抗 B 細胞活化因子[BAFF]，亦稱為 B 淋巴細胞刺激因子[BLyS]，[例如，貝利單抗]，或抗 CD22 [例如，依帕珠單抗]）
  - 介白素-1 抑制劑（例如，康納單抗）
  - 干擾素抑制劑
  - IL-1ra（例如，阿那白滯素）
  - 託珠單抗或靶向 IL-6 或 IL-6 受體的任何其他生物劑
  - 托法替尼或任何其他 JAK 激酶(JAK)抑制劑
  - 阿巴西普
  - 抗 IL-17 藥劑（例如，brodalumab、蘇金單抗、及 ixekizumab）
  - 來氟米特
  - 環孢素 A（口服或局部膏劑/霜膏配方）
  - 他克莫司或 picrofloximus，口服或局部用配方
  - Toll 樣受體抑制劑
  - 沙利度胺或來那度胺
  - 二胺苯碩
  - 藉由注射之促腎上腺皮質激素(ACTH)
4. 禁止使用細胞毒性藥物，包括但不限於環磷醯胺、氯黴素、氮芥或其他烷基化劑。
5. 在第 8.3 節中所定義之研究中禁止高劑量皮質類固醇之多次投予及中等或高功效局部皮質類固醇之引發。
6. 除了正在進行的免疫調節療法以外，還禁止新的經允許免疫調節劑 (MTX、咪唑硫嘌呤、6-巯嘌呤、黴酚酸酯/黴酚酸) 的開始。

7. 在第一劑量研究藥劑後不允許開始新的血管張力素 II 受體阻滯劑(ARB)或血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑療法來治療狼瘡相關疾病直至第 28 週。
8. 在研究中心必須同意不接受活體病毒或活體細菌疫苗接種。對象亦必須同意在最後劑量的研究藥劑後 12 個月接受 BCG 疫苗接種，或在接受最後一次研究藥劑投予後 3 個月接受任何活體疫苗。
9. 必須同意持續此研究之持續時間不接受除研究藥劑以外的研究性醫療裝置或研究藥物。
10. 禁止使用可觸發狼瘡活化或減輕 SLE 症狀之補充療法直至第 40 週，包括但不限於傳統藥物（例如，草藥/替代性配方[例如，松果菊]、中藥、鍼灸、阿育吠陀）。
11. 研究對象應避免過度的太陽暴露，且在研究期間不能參與商業紫外線曬黑或紫外線光照療法。
12. 應避免皮膚遮瑕物或局部用防曬配方，因為其具有遮蔽皮膚疾病活動之可能。
13. 在合理情況下應避免使用礦胺基抗生素。

## 5.治療分組及雙盲

### 5.1.隨機化程序

【0325】 將在進行該研究時實施動態中央隨機化。對象將基於在研究前在交互式網路應答系統(IWRS)中實施之最小隨機化算法分配至 2 個治療組之一。動態中央隨機化靶向平衡對象分佈，以實現研究水準及各單獨分層因子水準之隨機化比率(3:2)：皮膚活檢組織 (y/n，當對於 y 而言 n<16 時)、狼瘡腎炎(y/n)、基線 SLE 藥物及 SLEDAI-2K 評分 (組合因子) \*、地點、區域 (大約 4 種類別)、及種族 (3 種類別)。基於該算法，各對象將被分配給將以高概率產生最小總體不平衡評分之治療組，其中總體不平衡評分為各分層因子及完整研究之不平衡評分的加權平均值。IWRS 將分配唯一治療代碼，該代碼將指示該對象之治療分配。

\*基線 SLE 藥物及 SLEDAI-2K 評分將經計算為組合因子，包括：

- SLEDAI-2K 評分 (<10 或 ≥10) 與以下者組合
- 基線藥物：
  - 高藥物，經定義為 ≥15 mg/wk MTX、或 ≥1.5 mg/kg/天的 AZA/6-MP、或 ≥1.5 g/天的 MMF/MPA、及/或 ≥15 mg/天的強體松。
  - 低藥物，經定義為 <15 mg/wk MTX、或 <1.5 mg/kg/天的 AZA/6-MP、或 <1.5 g/天的 MMF/MPA、及/或 <15 mg/天的強體松。

## 5.2.雙盲

**【0326】** 研究者將不提供隨機化代碼。該代碼將保持在 IWRS 內，這具有允許研究者突破個體對象之雙盲的功能。

**【0327】** 在正常情況下，不應突破雙盲，直到全部對象均在第 56 週完成該研究或者終止研究參與，且完成資料庫。否則，僅在具體緊急治療/行動方針藉由瞭解對象的治療狀況來指示時才應突破雙盲。在此類情況下，研究者可藉由聯繫 IWRS 來緊急判定治療身份。建議研究者儘可能與贊助者或其指定人聯繫，以便在突破雙盲前討論具體情況。電話聯繫贊助者或其指定人將每天 24 小時、每週 7 天可用。若突破雙盲，就必須儘快通知贊助者。破盲之日期及原因必須由 IWRS 記錄。自 IWRS 接收且指示代碼破解之文件必須以安全方式與對象的原始文件一起保留。

**【0328】** 已使其治療分配破盲之對象可自進一步投予研究藥劑中斷且應返回以進行安全性追蹤。

**【0329】** 一般而言，僅在研究完成且臨床資料庫關閉時，將會完全揭示隨機化代碼。贊助者直至第 24 週評價均將為加盲且直到資料庫清理且完成計劃的分析前。臨床地點、對象、研究者、及地點人員將直至研究結束保持加盲，直至完成第 56 週資料。可使治療分配潛在破盲之資料將用特殊護理處理。

## 6. 劑量及投予

### 6.1. IV 投予

【0330】 對於 IV 投予，將在不小於 1 小時的時間段內向各對象投予研究藥劑。

【0331】 將優特克單抗 5 mg/mL 最終瓶裝產品(FVP) (IV) 作為在具有 1 劑量強度之 30 mL 小瓶中之單次使用無菌溶液（即，26 mL 標稱體積中之 130 mg）供應。除優特克單抗以外，溶液還包含 10 mM L 組胺酸、8.5% (w/v) 蔗糖、0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL 乙二胺四乙酸(EDTA)二鈉鹽二水合物，pH 6.0。無防腐劑存在。

【0332】 將 FVP (IV) 的安慰劑作為在具有 26 mL 標稱體積之 30 mL 小瓶中的單次使用無菌溶液供應。安慰劑的組成為 10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v) 蔗糖、0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL EDTA 二鈉鹽二水合物，pH 6.0。無防腐劑存在。

【0333】 基於體重範圍的給藥將允許向患者投予完全小瓶，以簡化劑量計算且降低給藥誤差的可能性。此基於體重範圍之 IV 級藥旨在實現與用體重調整的 6 mg/kg 級藥觀察到者類似的藥物暴露。基於其體重範圍將向接受安慰劑之對象投予相當數目之小瓶。體重範圍劑量基於以下項：

- 體重 $\geq 35\text{ kg}$  且 $\leq 55\text{ kg}$ : 260 mg 優特克單抗 (2 個小瓶)
- 體重 $> 55\text{ kg}$  且 $\leq 85\text{ kg}$ : 390 mg 優特克單抗(3 vials)
- 體重 $> 85\text{ kg}$  : 520 mg 優特克單抗 (4 個小瓶)

### 6.2. SC 投予

【0334】 優特克單抗亦將作為 1 mL 標稱體積 90 mg 強度的單次使用無膠乳預充式注射器(PFS)供應用於 SC 投予。PFS 中每 1 mL 優特克單抗溶液含有 90 mg 優特克單抗，其標稱賦形劑濃度為 6.7 mM L 組胺酸、7.6% (w/v) 蔗糖、0.004% (w/v) 聚山梨

醇酯 80，pH 6.0。無防腐劑存在。PFS 上之針蓋含有乾燥天然橡膠（膠乳衍生物），其在對膠乳敏感之個體中可能引起過敏反應。

**【0335】** 安慰劑投予將具有與各別優特克單抗投予相同的外觀。液體安慰劑亦將以 1 mL PFS 供應，且在 pH 6.0 下具有組成 10 mM L 組胺酸、8.5% (w/v) 蔗糖、0.004% (w/v) 聚山梨醇酯 80。無防腐劑存在。PFS 上之針蓋含有乾燥天然橡膠（膠乳衍生物），其在對膠乳敏感之個體中可能引起過敏反應。

#### 第 0 週至第 24 週（加盲研究藥劑投予期）

**【0336】第 1 組：**對象將在第 0 週接受大約 6 mg/kg 優特克單抗之基於重量範圍之 IV 紿藥，隨後在第 8 週及第 16 週進行優特克單抗 90 mg SC 投予。

**【0337】第 2 組：**對象將在第 0 週接受安慰劑之基於重量範圍之 IV 紿藥，隨後在第 8 週及第 16 週進行安慰劑 SC 投予。

#### 第 24 週至第 40 週（交叉投予期）

**【0338】第 1 組：**對象將在第 24 週接受優特克單抗 90 mg SC 投予，隨後直至第 40 週進行 q8w 投予。

**【0339】第 2 組：**對象將在第 24 週交叉至優特克單抗 90 mg SC 投予，然後直至第 40 週進行 q8w 投予。

#### 第 40 週至第 16 週安全性追蹤（安全性追蹤期）

**【0340】第 1 組及第 2 組：**預期未參與研究擴展之對象在 44 週返回以進行進行安全性追蹤訪問，並進行 8 週及 16 週安全性追蹤。

#### 研究擴展（第 48 週/第 56 週至第 120 週）

**【0341】** 符合研究擴展入選標準之對象將出於擴展在連續暴露於優特克單抗 90 mg q8w 之狼瘡患者中的安全性經驗及功效維持目的而接受開放標籤優特克單抗投予。在第 48 週或第 56 週

開始的擴展研究中繼續給藥的對象將接受開放標籤優特克單抗 SC 級藥直至第 104 週。若終止 SLE 中優特克單抗的開發，則亦將中斷研究擴展。

## 7.治療順從性

**【0342】** 研究人員將保持全部研究藥劑投予之記錄。將對用於各對象之研究藥劑供應進行清點且做出說明。必須記錄在篩選時投予之全部正在進行的治療。

**【0343】** 強烈鼓勵遵守治療時間表。應當理解，治療可能因健康相關或安全原因而中斷。在第 0 週、第 24 週、及第 48 週訪問為評估優特克單抗作為活動性 SLE 之療法的功效及安全性所必需的。

**【0344】** 因此，若出於任何原因，對象不能在排定的訪問時接受一定劑量之研究藥劑，則對象必須盡一切努力來進行排定的評估。直至第 32 週訪問，應在排定的訪問日 $\pm$  7 天（相對於第 0 週）內發生訪問及研究藥劑投予。在第 32 週訪問之後，允許研究藥劑投予在排定的訪問日 $\pm$  2 週（相對於第 0 週）內發生。研究藥劑投予經排定相隔大約 8 週進行，且不能相隔 $<14$  天進行。若治療拖延，則對象應該重新開始相對於基線訪問（第 0 週）之正常研究時間表。

**【0345】** 全部對象均將由贊助者指定的定位監測器監測。在該等監測訪問期間，將評價全部程序對規程之順從性。將對主題圖表進行審查，且將其與早期資料條目進行比較，以確保準確性。贊助者必須與以上時限的任何偏差聯繫。

## 8.併用療法

**【0346】** 在篩選時必須記錄在進入篩選前多至 90 天的全部研究前療法。出於使對象進入研究的明確目的，不應對有效的預先存在的療法進行修改。在自進入篩選開始的整個研究中必須記錄所有併用療法，且必須在整個研究中記錄任何變化。

**【0347】** 應合理的儘每一份力保持併用藥物穩定至少直至第 28 週，且若可能亦直至主要研究 8 週安全性追蹤或直至研究擴展（若適用的話）。除了皮質類固醇（關於皮質類固醇逐漸減少，參見第 8.3 節）之外，全部其他併用藥物應在整個研究期間保持穩定劑量。由於異常實驗室價值、副作用、併發疾病、或手術程序之性能，可減少併用藥物或暫時中斷藥物，但應在對象的醫學記錄中清楚記錄藥物變化之變化及原因。若已在按照規程允許隨機化後調整併用藥物，則應盡每一份力使對象在第 12 週訪問恢復到基線（第 0 週）劑量水平；或增加的藥物使用（相對於基線）可能致使對象被認為是治療失敗的。如第 8.3 節所定義，出於一些原因而允許進行皮質類固醇調整。

**【0348】** 贊助者必須事先得到投予禁止療法的任何情況的通知（或之後儘快通知）。

**【0349】** 必須記錄全部不同於研究藥劑之藥物療法（處方或成藥，包括疫苗、維生素、草藥補充劑）。對象日記卡將用於捕獲在此研究的主要部分期間進行的研究訪問之間發生的對象投予藥物之變化，且亦必須記錄該等變化。

### 8.1. 免疫調節劑

**【0350】** 若接受免疫調節劑，則對象應接受自篩選至第 28 週接受穩定給藥。在篩選期間及直至第 28 週，對象可接受 MMF/MPA ( $\leq 2$  g/天)、硫唑嘌呤/6-硫嘌呤 ( $\leq 2$  mg/kg/天)、及/或 MTX ( $\leq 25$  mg/週) 與併用葉酸（推薦 $\geq 5$  mg/週）。僅在對象發展不可接受的副作用時，允許自第 12 週至第 28 週之免疫調節劑減少，提示這可能影響對象臨床資料的解釋。較高劑量的免疫調節劑（相對於基線劑量）或在第 12 週與第 24 週訪問之間向現有治療方案添加新免疫調節劑將出於主要終點分析目的而導致對象被認為是治療失敗的。對於接受其免疫調節劑劑量增加（相對於基線）之對象必須考慮永久中斷研究治療。超過第 28 週後，免疫調節劑應儘可能保持盡可能穩定，直至 8 週安全性追蹤或直

至研究擴展（若適用的話）；然而，由於不可接受的副作用，允許劑量調整。

### 8.2.抗瘧疾藥物

**【0351】** 直至 8 週安全性追蹤，允許使用羥氯喹、氯喹、或奎寧鹼進行穩定治療。超過第 28 週後，允許引入或調節抗瘧藥給藥。允許在管理國家由特許配製藥房使用藥用級別組分生產抗瘧藥藥（例如，奎納克林）。

### 8.3.皮質類固醇療法

**【0352】** 不鼓勵不必要的劑量改變，且應以增量進行任何劑量調整。允許直至 8 週安全性追蹤或直至研究擴展（若適用的話）進行皮質類固醇改變以用於醫療需要，但應仔細考慮調整的程度及時間，因為這可能對研究結果產生影響，尤其是在 12 至 28 週之間的時期期間。

#### 口服皮質類固醇\*

**【0353】** 若使用口服皮質類固醇，則必須接受該藥物至少 6 週，且在首次投予研究藥劑前至少 4 週服用等效於平均劑量 $\leq 20$  mg 強體松/天之穩定劑量。直至第 6 週允許不超過 5 mg 強體松（當量/天）至最大劑量 25 mg/天的皮質類固醇劑量調整（增加或減少）。自第 6 週至第 12 週，不允許增加皮質類固醇劑量，且在此窗口內，僅允許朝向基線劑量至多 5.0 mg 強體松（當量/天）調整的逐漸減少至多至第 12 週訪問。在第 12 週與第 28 週之間，不允許用於治療 SLE 疾病之皮質類固醇的劑量進行進一步調整。在第 28 週後，直至 8 週安全性追蹤允許皮質類固醇給藥的變化以用於醫療需要，但應仔細考慮調整的程度及時間，因為這可能對研究產生影響。應在醫學監測器下討論 40 mg/天或更多口服皮質類固醇的劑量增加且這可能導致研究藥劑投予中斷。

**【0354】** 對象可在手術（脅迫劑量皮質類固醇）或用於有限感染、哮喘加重、或慢性阻塞性肺病的療法之前出於諸如預防性療法之原因接受短期（2 週或更少）口服皮質類固醇。

**【0355】** 應自研究參與中排除可能出於除 SLE 之外的原因需要多個療程的類固醇的對象。

**【0356】** 在研究者的判斷下在第 48 週劑量後開始鼓勵逐漸減小在研究擴展中之口服皮質類固醇給藥（建議每週不大於初始劑量的 10%至 20%的減少）。建議逐漸減小至皮質類固醇的最低可能的維持劑量，包括在可能情況下完全脫離皮質類固醇。建議研究人員教導對象且監測在類固醇逐漸減少的時期期間類固醇缺乏症（例如，艾迪森氏症狀）的症狀。

**【0357】** 若對象在逐漸減少皮質類固醇時經歷其疾病活動的惡化，則可暫停進一步劑量降低，且/或若研究者認為必要，則可暫時增加其口服皮質類固醇劑量。對於中斷皮質類固醇逐漸減少之對象，則鼓勵研究者在 4 週內重新開始逐漸減少。

**【0358】** 在皮質類固醇給藥增加的情況下，建議除非醫學必要，否則不應增加平均劑量高於基線劑量。應酌情使用酌處權，因為任何皮質類固醇增加可能會導致對象被認為是治療或類固醇逐漸減小失效。持續口服皮質類固醇劑量 40 mg/天或更高，可能導致研究藥劑中斷。

\*皮質類固醇的直腸投予必要時應為短期的且使用局部用配方。

### 硬膜外、靜脈內、肌內、關節內、及病變內皮質類固醇

**【0359】** 強烈反對在首次投予研究藥劑前的 4 週內進行皮質類固醇的硬膜外、IV、IM、IA、或病變內投予，且直至第 28 週不允許治療 SLE。在首次投予研究藥劑前的 3 個月內且在整個研究中不允許誘導藉由注射投予之內源性類固醇諸如 ACTH 釋放的藥物。用於治療除 SLE 以外的適應症的短期（≤2 週）硬膜外、IV、IM、IA、或病變內皮質類固醇應局限於以下情況，其中就治療醫生的觀點而言無適當替代方案。若臨床需要，則可允許總

共 1 或 2 次 IA 注射直至第 16 週給藥，然而這會使彼等關節為後續評估無法評估的。對於除 SLE 以外的病狀而言，皮質類固醇療法應局限於就治療醫師的觀點而言無適當替代方案的情況。將按照統計學分析計劃(SAP)評價在 24 週時期內總計 2 或更多天 $>625$  mg 強體松當量/天的靜脈皮質類固醇的治療失敗。

#### 吸入皮質類固醇

**【0360】** 按需要可給予藉由支氣管或鼻吸入投予之皮質類固醇以用於治療除 SLE 以外的病狀。

#### 在皮膚性狼瘡子研究中的皮質類固醇使用

**【0361】** 對於皮膚性狼瘡子研究中的對象，不允許開始強效局部皮質類固醇、或皮質類固醇自基線增加、或使用強效局部皮質類固醇、或病變內皮質類固醇注射，且直至 8 週安全性追蹤或在研究擴展中應避免這些。

#### 8.4.非類固醇消炎藥

**【0362】** 用 NSAID（包括阿司匹林及選擇性環氧化酶 2 (COX-2)抑制劑）以及其他止痛劑治療之對象接受正在進行研究的國家批准的常見市售劑量。在首次投予研究藥劑前至少 2 週且直至第 28 週不應調整 NSAID 及其他常規投予的止痛藥的處方，且可僅在對象發展不可接受的副作用時改變該等處方。在第 16 週後且直至第 28 週，不允許項治療方案添加新的 NSAID。在第 28 週後允許對 NSAID 療法進行微小調整，儘管建議盡可能穩定地使用任何 NSAID，且應記錄任何顯著改變。

#### 8.5.抗高血壓藥物

**【0363】** 允許對象接受穩定劑量的 ARB 或 ACE 抑制劑以用於治療高血壓及狼瘡。在第一劑量研究藥劑後不允許開始新的 ARB 或 ACE 抑制劑療法來治療狼瘡相關疾病直至第 28 週。對象

不應在隨機化與第 28 週之間開始任何新的 ARB 或 ACE 抑制劑療法。允許新的或經調整 ARB 或 ACE 抑制劑超過第 28 週。

## 8.6.局部用藥物

**【0364】** 允許局部用藥物；然而，局部用化合物不能包括禁止的藥物。禁止環孢素 A 的局部用乳膏或軟膏直至第 28 週；然而，允許眼科使用。除研究訪問日以外，允許低效局部用類固醇。對於全部對象不允許中等至高效力局部用皮質類固醇直至 8 週安全性追蹤，且在研究擴展期間不允許高效力局部用皮質類固醇。對於皮膚性狼瘡子研究中之對象而言，目標病變的局部治療應在皮膚性狼瘡子研究時期期間保持穩定。在研究訪問前 72 小時，局部用藥物不應施用至進行評價的病變。

## 9.研究評價

### 9.1.研究程序

#### 9.1.1.綜述

**【0365】** 時間及事件時間表匯總適用於此研究之功效、藥物動力學、優特克單抗的抗體、藥效動力學、藥物基因體學、健康相關的生活質量、安全性、及其他測量值的頻率及時間。

**【0366】** 如研究者判定為必要或當地法規要求，可執行額外血清或尿妊娠測試，以確定在對象參與研究期間的任何時間內不存在妊娠。

**【0367】** 在研究的主要部分的過程中自各對象收集的總血量將為大約 640 mL。在第 48 週與第 120 週之間的研究擴展中收集的總血量將為大約 250 mL。

**【0368】** 出於安全性原因或對於收集或分析特定樣本的技術問題，可獲取重複或未排定樣本。

**【0369】** 血液樣本將自同意參與研究的藥物基因體學部分之對象收集。在 DNA 萃取失敗的情況下，可自對象請求替換性

藥物基因體學血液樣本。將不需要單獨的知情同意才能獲得替換樣本。

**【0370】** 將請求同意參與皮膚性狼瘡子研究之對象允許在第 0 週及第 24 週收集皮膚活檢樣本。此外，如時間及事件時間表（表 1）所注，將拍攝目標皮膚病變或活動性疾病區域之照片。關於皮膚性狼瘡子研究之額外細節，請參閱第 9.7 節。

### 9.1.2.篩選期

#### 9.1.2.1.篩選程序

**【0371】** 必須獲得書面知情同意且研究者在收集任何篩選資料前審查。

**【0372】** 如時間及事件時間表（表 1）所指示，將執行篩選程序。篩選訪問必須在隨機化訪問（第 0 週）前不多於 6 週執行。此外，為有資格參與研究，對象必須在第 0 週具有臨床特徵的 SLEDAI 評分 $\geq 4$ ，且在由贊助者及/或贊助者所選獨立審查員審查及裁定篩選狼瘡評估之後，已獲得研究隨機化的批准。

**【0373】** 將訓練對象如何完成日記卡。將在篩選時期期間將日記卡分配給對象來完成。

**【0374】** 具有生育潛力的女性在篩選時必須具有陰性血清  $\beta$ -hCG 妊娠測試且在隨機化之前具有陰性尿液  $\beta$ -hCG 妊娠測試。具有生育潛力的女性及男性必須同意使用高度有效的避孕方法（見入選標準，第 4.1 節）且在研究持續時間內及在最後研究藥劑投予後 4 個月繼續使用避孕。必須記錄各對象所使用之避孕方法。

**【0375】** 將執行確立對象資格之全部篩選評價且在對象可隨機化前由研究者進行審查。雖然 SLICC 標準可能未得到正式評估，但為了有資格登記，對象必須在第一劑量的研究藥劑前至少 3 個月已證實足以滿足 SLICC 標準的 SLE 症狀（記錄在對象文件中）。有資格登記參加此研究之對象必須基於以下之一或二

者藉由滿足 SLE 之 SLICC 分類標準限定為患有 SLE（如入選標準#2 所述）：

- 滿足 4 個標準及至少 1 個臨床標準及至少 1 個免疫學標準，或者
- 在至少 1 種免疫學變化存在下診斷狼瘡腎炎，

**【0376】** 對象亦必須具有 1 個記錄良好的（對象文件，參考醫生信或實驗室結果）明確陽性的 ANA、抗 dsDNA 抗體、及/或抗 Smith 抗體的病史價值。ANA（例如，藉由 HEp-2 效價之 ANA、藉由酶聯免疫吸附測定法之 ANA）陽性測試的病史記錄必須包括測試的日期及類型、測試實驗室名稱、數值參考範圍、及解釋所提供之相對於負/雙歧義或邊界線呈陽性的關鍵。僅實驗室參考範圍內限定之明確正值為可接受的；邊界值將不被接受。

**【0377】** 另外，為了評估 SLE 疾病活動之穩定性，儘管有常規治療（例如免疫調節劑、抗瘧疾藥、皮質類固醇、NSAID、抗高血壓藥、及/或局部用藥），對象亦必須證實 SLEDAI-2K 評分 $\geq 6$ 。此外，對象必須具有在篩選期間觀察到之至少 1 種陽性自體抗體測試（ANA、抗 dsDNA、及/或抗 Smith 抗體）。對象亦必須證實在首次投予研究藥劑前觀察到之至少 1 BILAG A 及/或 2 BILAG B 域評分。

#### 9.1.2.2. 重新測試

**【0378】** 若對象已簽署 ICF 且未能滿足至少 1 個進入要求，則將在樣本收集或分析性能的疑似誤差事件中允許一次篩選實驗室測試的重新測試，或者在需要時在篩選時期期間可重複一次研究進入程序。在重新測試前，應討論在醫療監測器的情況下使用當地測試替換中央實驗室測試的請求。這包括僅需完成 1 次額外抽血以用於重新測試，而不管是否發現額外實驗室值超出範圍。重新測試程序的目標為評估對象在篩選窗口內是否有資格隨機化或者是否應篩選失敗。具有在重新測試後不滿足進入標準之實驗室值或在重複程序後不滿足疾病活動標準的實驗室值之對象被認

為是篩選失敗。例外情況包括陽性 QuantiFERON®-TB Gold、C 型或 B 型肝炎、或 HIV 測試；除非在樣本收集或分析性能中存在疑似誤差，否則不可重複該等測試來滿足資格標準。

### **9.1.2.3.重新篩選**

**【0379】**若對象已未通過篩選且研究者希望重新篩選對象，則這應該與研究贊助者及/或其指定人討論。每位對象僅允許 1 次重新篩選。重新篩選之對象將分配新對象編號，經歷知情同意過程，且然後重新開始新篩選期。

### **9.1.3.雙盲治療期**

#### **9.1.3.1.隨機化第 0 週/天**

**【0380】** 在第 0 週，合格對象將由 IWRS 以 3:2 比率隨機分配，以便以加盲方式接受優特克單抗或安慰劑。如時間及事件時間表（表 1）所指示，將執行評估。參與皮膚性狼瘡子研究之對象將具有收集的基線、預治療照片、及/或皮膚活檢。在篩選期間分發的對象的日記卡將在第 0 週進行審查，且在每次研究訪問時將提供一張新卡，以記錄在後續 4 週至研究的主要部分期間之藥物變化。

#### **9.1.3.2.安慰劑對照的治療時期（直至第 24 週）**

**【0381】** 在隨機化且藉由 IV 輸注首次投予研究藥劑後，對象將具有加盲研究藥劑投予 SC q8w 直至第 24 週訪問。如時間及事件時間表（表 1）所指示，將執行評估。

#### **9.1.4.交叉治療（直至第 40 週）**

**【0382】** 在第 24 週，安慰劑組中的對象將交叉接受優特克單抗給藥，且全部對象將繼續接受 SC 投予 q8w 直至第 40 週。全部對象將繼續使安慰劑對照治療時期期間接受之研究治療保持加盲，如第 9.1.3.2 節中所述。

### 9.1.5.研究擴展（第 48 週/第 56 週至第 104 週）

【0383】 有資格參與該研究擴展直至第 104 週之對象將在其第 40 週訪問後大約 8 週 ( $\pm 2$  週) 繼續優特克單抗 90 mg q8w SC 級藥，或在其第 40 週訪問後不多於 16 週 ( $\pm 2$  週) 內在第 56 週重新開始優特克單抗給藥。

### 9.1.6.對象退出研究參與

【0384】 退出研究參與之對象人員將不需要返回進行進行任何追蹤評估。

### 9.1.7.治療後安全性追蹤

【0385】 若在第 40 週時或之前永久性中斷研究藥劑或者在第 104 週時或之前永久性中斷之對象參與研究擴展而不退出研究參與，則應根據適當時間及事件時間表（表 1 及表 2）中所指示之訪問時間表及評估，追蹤該等對象在最後研究藥劑投予後持續大約 16 週（5 個半衰期）。追蹤訪問應發生於最後研究藥劑投予後大約 8 週及 16 週。在第 40 週前或時永久性中斷研究藥劑之對象將無資格參與研究擴展。

【0386】 除非對象失去追蹤或撤回同意，否則將進行電話聯繫以確定在最後劑量的研究藥劑後多至 16 週的研究中斷的原因。若經由電話聯繫獲得關於中斷原因的資訊，則必須獲得通信用書面記錄以用於在原始文件中審查。若該對象已死亡，則將收集且記錄死亡的日期及原因。

## 9.2.功效

【0387】 所有功效評價均應始終由研究者或小組研究者執行，以隨時間獲得類似測量值。將由贊助者或贊助者指定的獨立審查員執行獨立裁定以進行關鍵性狼瘡評估（例如，SLEDAI、

BILAG、及 CLASI)。該等資料將在收集該等資料之各訪問時審查且可能需要協調各評估中之不一致。

### 9.2.1.評價

**【0388】** 附錄 1 中提供一份完整的清單，其描述全部功效評價及終點，且將評價入選綜合終點。

#### 9.2.1.1. SLEDAI-2K 及 S2K RI-50

**【0389】** SLE 疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K / S2K RI-50 [基線]) 為建立的、經過驗證的 SLE 活動指數。其基於在 9 種器官系統中存在 24 個特徵，且測量在過去 30 天內 SLE 患者中之疾病活動。根據該特徵進行加權。在篩選時，若在過去 30 天內存在特徵，則藉由評估醫生對該等特徵進行評分，特徵越嚴重評分越高，且然後簡單相加以判定總 SLEDAI-2K 評分，其範圍自 0 至 105。<sup>33</sup> 在基線下，以 SLEDAI-2K 評估之特徵用於和如下所述之 S2K RI-50 指數相比較。

**【0390】** SLEDAI-2K 已改編且開發到 SLEDAI-2K 反應者指數 (S2K RI-50 [追蹤])<sup>35</sup> 中，其為可記錄 SLEDAI-2K 評估之間 24 種疾病特徵的部分改善的量度。<sup>34</sup> 判斷 50% 改善之閾值反映臨床上顯著的改善且該閾值經評分為特徵加權值之一半。「當描述詞記錄為在初始訪問時存在時，則可遵循以下 3 種情況之一：(1)該描述詞在追蹤時達到完全緩解，在此情況下評分為「0」；(2)該描述詞在追蹤時未達到至少 50% 改善，在此情況下該評分與其對應 SLEDAI-2K 值相同；或(3)描述詞改善≥50% (根據 S2K RI-50 定義) 但尚未達到完全緩解，在此情況下評分經評估為對 SLEDAI-2K 分配之評分的一半」。<sup>32</sup> S2K RI-50 評分為 24 個評分項目之和，其範圍自 0 至 105。

#### 9.2.1.2. BILAG

**【0391】** BILAG<sup>13,17</sup> 指數基於療法之變化或強化的需要來對對象進行評分。該評估醫師會評價分成以下 9 個器官/系統域之 97 個項目。

- 組成
- 皮膚黏膜
- 神經精神
- 肌肉骨骼
- 心肺
- 胃腸
- 眼科
- 腎
- 血液學

**【0392】** 評估醫生應考慮各項目在過去 4 週內是否存在，且回答 0=不存在，1=改善，2=相同，3=更糟或 4=新的，這與指定參照訪問相比較。基於器官/系統具體項目及對該域而言特殊的標準，各器官/系統域分類為 BILAG A、B、C、D、或 E。

#### 9.2.1.3. CLASI

**【0393】** 皮膚性紅斑性狼瘡疾病活動將藉由 CLASI 測量。CLASI 為評估醫師將用於評估疾病活動及對具有或不具有全身受累之 CLE 患者的皮膚造成的損害的儀器。CLASI 由 2 種評分組成；第一種總結該疾病之活動，而第二種為疾病所造成之損害之量度。活動基於紅斑、鱗片/角化過度、黏膜受累、急性脫髮、及無疤痕脫髮進行評分。損傷在色素沉著及疤痕方面進行評分，包括疤痕疤痕性脫髮。該等評分基於症狀程度藉由簡單相加來計算。

<sup>1</sup> 活動及損傷評分越高表示疾病活動越糟。

#### 9.2.1.4. 醫師疾病活動全面評估

**【0394】** 醫生必須獨立於對象之評估完成醫師疾病活動全面評估<sup>8</sup>。將在直觀模擬標度（VAS；0 至 10 cm）上記錄該等評估。評估標度範圍自「無狼瘡活動」(0)至「極端活躍狼瘡」(10)。

**【0395】** 醫師評估者應較佳對於給定對象在每次研究訪問時為相同的人。

#### **9.2.1.5.患者全面評估**

**【0396】** 對象必須獨立於醫師疾病活動全面評估完成患者疾病活動全面評估及患者疼痛評估。

##### **9.2.1.5.1 患者疾病活動全面評估**

**【0397】** 將在直觀模擬標度（VAS；0 至 10 cm）上記錄患者疾病活動全面評估。評估標度範圍自「非常好」(0)至「非常差」(10)。

##### **9.2.1.5.2.患者疼痛評估**

**【0398】** 使用患者疼痛評估評估患者報告的疼痛強度。將要求患者評估他們在直觀模擬標度（VAS；0 至 10 cm）上評估在過去一週期間的平均疼痛。儀器锚點包括表示‘無疼痛’的 0 及表示‘可能最疼痛’的 10。

#### **9.2.1.6.簡易格式-36**

**【0399】** RAND 簡易格式(SF)-36 項問卷為具有 36 個項目的自我投予的多域標度。八個健康域覆蓋一系列功能：

- 物理功能的限制
- 常見角色活動的限制
- 身體疼痛
- 一般精神健康（心理困擾及幸福感）
- 生命力（能量及疲勞）
- 由於身體或精神健康問題導致的社會功能限制

- 因個人或情緒問題導致的常見角色活動限制
- 一般健康觀念

**【0400】** 該副標度自 0 至 100 評分。評評分產生身體要素彙總評分及心理要素彙總評分、總評分、及副標度評分。得分越高表示結果越好。它適用於 14 歲以上人員且可在 5 至 10 分鐘完成。翻譯可用於大多數語言；該儀器經歷廣泛語言及文化驗證。該研究中將使用第 2 版急性。

**【0401】** 由 SF-36 測量的概念不特定於任何年齡、疾病、或治療組，從而允許比較不同疾病的相對負荷及不同治療的有益效果。<sup>42</sup> 任何副標度中之 3 點變化或要素評分的 5 點變化與臨床上有意義的變化相關聯。<sup>27,41,40</sup> SF-36 已廣泛用於臨床試驗中，從而提供心理測量學特性的證據。身體及心理要素彙總評分的可靠性估值超過早期研究<sup>21</sup> 中之 0.90，且已在後續研究中得到進一步證實。通過與若干其他一般健康調查相比較來建立建構效度。

### 9.2.1.7. 疲勞嚴重性標度

**【0402】** 疲勞嚴重性標度(FSS)為經設計在過去一週的回憶時期期間使用 7 個反應選項 (1=完全不同意，7=完全同意) 評估疲勞嚴重性及其對日常生活之影響的 9 項問卷。它可由對象在 5 分鐘內完成。高於總體可能評分 63 之 36 的評分反映疲勞嚴重性逐漸增加。開發該標度以用於在 SLE 中使用。<sup>19</sup> 該標度上之評分與患者報告的疼痛、睡眠、抑鬱、及 SF-36 之各副標度相關。FSS 已顯示高內部一致性，且在具有 SLE 患者之研究中區分患者與對照。該儀器自初始英文版本翻譯且可用於若干種語言。

### 9.2.2. 定義

**【0403】** 附錄 1 中提供一份完整的清單，其描述全部功效評價及終點，且將評價入選綜合終點。

### 9.2.2.1. SRI-4

**【0404】** 全身性紅斑性狼瘡疾病活性指數 2000 SRI-4 反應  
 級定義為需要 SLEDAI 2K 評分減少至少 4 分（第 9.2.1.1 節）、  
 醫師疾病活動全面評估評分(PGA)自基線無惡化 (<10 mm 增加)  
 （第 9.2.1.4 節）、及無新 BILAG 域 A 及不多於 1 個新 BILAG 域  
 B 評分（第 9.2.1.2 節）之複雜終點。<sup>9</sup> SRI-5 及 SRI-6 類似地係  
 定義為具有各別需要 SLEDAI 2K  $\geq 5$  分減少或 $\geq 6$  分減少之反應。  
 SRI-5 及 SRI-6 類似地係定義為具有各別需要 SLEDAI-2K  $\geq 5$  分  
 減少或 $\geq 6$  分減少之反應。

### 9.2.2.2. 基於 BILAG 之組合狼瘡評估

**【0405】** 基於 BILAG 之組合狼瘡評估(BICLA)需要患者在  
 3 種評估工具內滿足反應標準：(1) BILAG-2004 指數、(2)  
 SLEDAI 指數、及(3) PGA。根據以下要求，患者經鑑定為反應  
 者或非反應者：<sup>39</sup>

BICLA 反應的要求	
BILAG	BILAG 改善，經分類為： • 經改善為 BILAG B、C 或 D 之全部基線 BILAG A 評分 • 經改善為 BILAG C 或 D 之全部基線 BILAG B 評分 • 疾病活動無惡化，經定義為無新 BILAG A 評分及 $\leq 1$ 個新 BILAG B 評分
SLEDAI-2K	總體 SLEDAI-2K 自基線無惡化（改變 $\leq 0$ ）
PGA	在 100 mm 直觀模擬 PGA 中無顯著惡化 (<10 mm 增加)
治療失敗	無治療失敗（關於治療失敗之定義，參見 SAP）

### 9.2.2.3. 發紅

**【0406】** 該研究的發紅將經定義為：

- SLEDAI 發紅：SLEDAI-2K 評分至少 4+分增加（包括  
 嚴重發紅）
- 嚴重 SLEDAI 發紅：SLEDAI-2K 評分至少 7+分增加
- BILAG 發紅：至少 1 個新 BILAG A 或 2 個新 BILAG B  
 評分（由評分 $< B$  得出）

#### 9.2.2.4. S2K RI-50 反應

【0407】 S2K RI-50 反應係定義為 SLEDAI-2K 評分自基線之至少 6 分減少。

#### 9.2.2.5. PGA 無惡化

【0408】 PGA 無惡化經定義為在 100 mm VAS 上小於 10 mm 增加。

### 9.2.3. 終點

#### 主要終點

【0409】 此研究的主要終點為在第 24 週時具有複雜 SRI-4 反應之對象的比例。

#### 主要次要終點

主要次要終點以如下指定重要性順序列出：

1. 在第 24 週 SLEDAI-2K 自基線之變化。
2. 在第 24 週 PGA 自基線之變化。
3. 在第 24 週具有 BICLA 反應之對象的比例。

#### 其他終點

#### 發紅：

4. 在第 12 週至第 24 週及自第 24 週至主要研究 8 週安全性追蹤訪問/第 48 週以及自第 48 週至第 104 週的發紅時間 (SLEDAI 發紅、嚴重 SLEDAI 發紅、BILAG 發紅)。
5. 在第 12 週至第 24 週及自第 24 週至主要研究 8 週安全性追蹤訪問/第 48 週以及自第 48 週至第 104 週自由訪問的發紅次數 (SLEDAI 發紅、嚴重 SLEDAI 發紅、BILAG 發紅)。

#### SLE 疾病活動：

6. 隨時間具有 SRI-4、SRI-5、SRI-6、S2K RI-50 反應及 BICLA 之反應的對象之比例。
7. 隨時間不具有 SLEDAI、BILAG、PGA、及患者疾病活動全面評估(PtGA)之惡化的對象之比例。
8. 隨時間具有 SLEDAI (4、5、及 6 點)、BILAG、及 PGA 之改善的對象之比例。
9. SLEDAI-2K、S2K RI-50、PGA 隨時間自基線之絕對變化。
10. 血清學活性（例如 ANA、抗 dsDNA、其他自身抗體、C3、C4）或 SLEDAI 特徵測量值隨時間的變化百分比。
11. 器官域之 BILAG 隨時間的移動表。
12. 患有皮膚疾病之對象的 CLASI 評分（活動及損害）隨時間的變化百分比。

#### **PRO 結果：**

13. 患者報告結果(PRO)（疼痛 VAS 標度、FSS、SF-36 身體及心理要素匯總評分及單個域）隨時間之變化。
14. 隨時間具有 PRO（亦即 FSS，SF-36 之改善）臨床（最低臨床重要性差異）的對象之比例。
15. 在第 24 週 PtGA 自基線之變化。

#### **藥物：**

16. 自第 12 週至主要研究 8 週安全性追蹤訪問/第 48 週具有所選 SLE 藥物的有意義變化之對象的比例。
17. 對參與研究延伸之對象自第 48 週至第 104 週之皮質類固醇劑量變化。

在單獨技術報告中將包括新終點的開發及分析。

#### **9.3.藥物動力學及免疫原性**

【0410】 將使用血清樣本評價優特克單抗之藥物動力學(PK)、及優特克單抗的免疫原性(優特克單抗之抗體)。收集用於PK及免疫原性分析之血清可另外用於評價解決這研究時期期間或之後出現的問題的安全性或功效態樣。將不會對該等血清樣本執行遺傳分析。將會維持對象保密。

### 9.3.1. 血清收集及處理

【0411】 將在時間及事件時間表中所示之時間點收集靜脈血液樣本以用於判定血清優特克單抗濃度及優特克單抗的抗體。亦將在最終訪問時自早期結束研究參與之對象收集血清樣本。在將評價PK及免疫原性的訪問時，可使用足夠體積的1次抽血。將各樣本分成3份等分試樣(1份等分試樣用於血清優特克單抗濃度，1份等分試樣用於優特克單抗的抗體，且1份等分試樣作為備份)。在排定研究藥物投予時的訪問時在研究藥物投予前必須收集樣本。血液樣本收集之精確日期及時間必須記錄在實驗室申請單中。

### 9.3.2. 分析程序

【0412】 將使用經驗證、特異性且敏感的免疫測定法藉由贊助者的生物分析設施或在贊助方的監督下分析血清樣本以判定優特克單抗濃度。贊助方或其指定人將在對象的身份保持加盲的狀況下測定該等樣本。

### 9.3.3. 免疫原性評估

【0413】 將使用經驗證免疫測定法檢測自全部對象收集之血清樣本中之優特克單抗的抗體。測試對優特克單抗的抗體呈陽性的血清樣本將進一步表徵以判定優特克單抗的抗體是否能夠在活體外中和優特克單抗體外的生物效應(即中和優特克單抗的抗體[NAb])。將藉由贊助者或贊助者的指定人測試全部樣本。

#### 9.4.生物標記

【0414】皮膚活檢組織、血液、血清及尿液之收集、製備、保存及裝運詳細列出在時間及事件時間表（表 1）及實驗室手冊中。生物標記可包括但不限於炎性標記、RNA、細胞表面標記、自體抗體、T 細胞及 B 細胞貯庫、靶標特異性標記、及可能參與狼瘡之發育及進展的其他類別的生物標記。

#### 血清分析

【0415】將分析血清中特異性蛋白質之水準，該等蛋白質包括但不限於可溶性 CD40 配位體(sCD154)、介白素(IL)-6、IL-12p40、IL-17、IL-21、IL-22、IL-23p19、C-X-C 基序趨化介素 10 (CXCL10)、BAFF、干擾素、自體抗體、及其他炎症相關分子。

#### 尿液樣本

【0416】將評價尿液樣本的排泄蛋白質或據信在 SLE 中具有相關性的其他標記。

#### 皮膚活檢組織分析

【0417】皮膚活檢組織將用於細胞、分子及基因表現分析。

#### 全血基因表現分析

【0418】自全部對象收集全血以用於 RNA、流動式細胞測量術（來自選定部位之樣本將在中央實驗室或其他分析實驗室中分析）、T 細胞及 B 細胞貯庫（僅特異性 T 細胞及 B 細胞受體的核酸分析[RNA 及 DNA]）及表觀遺傳學分析（例如 DNA 甲基化）。

#### 9.5.藥物基因體學評價

**【0419】** DNA 樣本將用於與此研究相關之研究(CNTO1275SLE2001)。將針對同意的對象進行特定基因組測試(參加該研究之此部分的對象必須簽署單獨的 ICF)。該程序將涉及獲得可針對在狼瘡中起作用的特異性靶基因進行分析的血液樣本。任何基因組評估都將嚴格遵守遺傳測試的當前對象保密標準而執行。拒絕參與基因組測試將不會導致不能參與該臨床研究的其餘部分。

## 9.6.血清學標記

**【0420】** 將如事件表(表 1)及第 9.8 節安全性評價(臨床實驗室測試)中所述收集用於自體抗體(包括 ANA、抗 dsDNA、抗 Smith)、補體 C3、C4、及其他分析物之樣本。

## 9.7.皮膚性狼瘡子研究

**【0421】** 患有皮膚疾病之對象將使用 CLASI 評分評價。此外，患有皮膚疾病且同意參與皮膚性狼瘡子研究之對象將有額外評估，包括在第 0 週研究藥劑投予前及第 24 週收集皮膚活檢組織(可任選同意)及/或如時間表(表 1)所示執行皮膚病變或活動性疾病區域攝影(可任選同意)。對患有皮膚疾病且可登記參加主要研究或皮膚性狼瘡之對象的數目將無任何限制。

**【0422】** 同意可任選活檢組織收集之對象將具有在第 0 週自活動性目標病變切下的 2 個皮膚活檢組織(4 mm)，然後在第 24 週(皮膚性狼瘡子研究手冊)進行同一病變之 2 次額外活檢(無論皮膚疾病活性如何)。皮膚活檢組織將用於細胞、分子及基因表現分析。

**【0423】** 獨立於皮膚活檢採集，將要求參與皮膚性狼瘡子研究之對象提供自經識別皮膚病變或活動性疾病區域收集照片之同意。可藉由攝影評價患有不適用生物活檢之皮膚性狼瘡(例如皰皮或脫髮)的對象。該等照片僅供探索目的。該等照片將用於協助定量評價臨床反應。照片及皮膚活檢可靶向活動性疾病的不

同區域，但追蹤照片或活檢應重新評價活動性疾病同一區域，如在第 0 週最初評估。將使參與此研究之對象保密；具體而言，此研究中對象的照片將不會在不阻擋對象面部或主體的合適部分的情況下公佈或以其他方式公開，使得無法識別個體。

## 9.8. 安全性評價

**【0424】** 安全性評價包括生命徵象、一般身體檢查及皮膚評價（在 S2K RI-50 及 CLASI 期間評估）、不良事件、併用藥物審查、妊娠測試（參見第 12.3.3 節）、投予反應、化學及血液學實驗室測試、及優特克單抗的抗體。在篩選時將需要胸部 x 射線及 TB、HIV、B 型肝炎、及 C 型肝炎測試（表 1）。關於結核病篩選標準，參見第 4.1 節。對象日記卡將用於捕獲在本研究的研究訪問至主要部分之間發生的藥物變化。

**【0425】** 在研究結束時持續存在的任何臨床上顯著的異常將由研究者追蹤，直到解決或直到達到臨床上穩定的終點為止。

**【0426】** 該研究將包括根據表 1 及表 2 中提供用於擴展研究的時間點進行的以下安全性及耐受性評價。

### 不良事件

**【0427】** 不良事件(AE)將在研究持續時間內由對象（或在適當時由護理人員）報告，且然後將由研究者跟蹤。

### 感染

**【0428】** 將向對象提供感染徵象及症狀之警報卡，且將經指示在任何徵象及症狀發生的排定訪問之間接觸該位點。在每次地點訪問時，需要研究者或其他現場人員評價對象的任何感染徵象或症狀，且詢問在地點訪問之間可能發生的感染症狀或其他 AE。

**【0429】** 研究藥劑不應投予至患有臨床上重要的活動性感染的對象。應保持使用研究藥劑之治療直至嚴重及/或重度感染完

全消退。若對象發展嚴重或重度感染，包括但不限於敗血症或肺炎，則必須考慮中斷研究治療。對於發展機會性感染之對象，必須永久性中斷治療。對於無水痘病史之對象中之活動性水痘帶狀皰疹感染或大量暴露於水痘帶狀皰疹感染，應評價該對象之感染症狀且若對象已接受適當治療及/或恢復或無感染症狀，則可在與研究贊助者討論後繼續研究投予。

## 臨床實驗室測試

**【0430】** 將根據時間及事件時間表（用於擴展研究之表 1 及表 2）收集用於血清化學及血液學之血液樣本。研究者必須在可用時立即審查實驗室報告，記錄該審查，且記錄在研究期間出現的任何臨床相關變化。庫姆氏直接測試、尿液試紙、尿液沉積物顯微鏡法及尿液妊娠測試將由現場工作人員或當地實驗室執行。在研究贊助者的批准下，亦可在以下情況下允許使用當地實驗室，在該等情況下治療或安全性追蹤之開始為時效性的且預期中央實驗室結果在需要提供研究藥劑治療之前或在出於安全性原因而需要採取行動的情況下不可用。

**【0431】** 在樣本收集或分析性能的疑似誤差的事件中，將允許由中央實驗室分析的篩選實驗室測試的一次重新測試。

- 血液學小組
  - 血紅素
  - 血容比
  - 具有差異之白血球(WBC)計數（嗜鹼性球、嗜酸性球、淋巴細胞、單核細胞、嗜中性球）
  - 血小板計數
  - 僅在先前暴露於 B 細胞耗竭療法之對象需要時在篩選期間之 CD 19 B 細胞分析（第 4.1.3 節）
  - 庫姆氏直接測試（若可用，則為當地實驗室）
- 血清學實驗室
  - Ig 同型概況 (IgG、IgM、IgA 水準)

- C3 及 C4 補體
- ANA
- 抗 dsDNA
- 抗磷脂質抗體，包括狼瘡抗凝血劑、抗心肌素、及抗  $\beta_2$ -糖蛋白 I 抗體
- 其他自體抗體，包括抗 Smith、抗 sjögren 症候群相關性抗原 A (SSA [抗 Ro])、及 B (SSB [抗 La])、抗核糖核酸 (抗 RNP)
- 凝血實驗室
  - 凝血酶原時間
  - 部分凝血活酶時間
  - 國際正規化比率
- 血清化學小組
 

- 鈉	- 鹼性磷酸酶
- 鉀	- 鈣
- 氯化物	- 磷
- 碳酸氫鹽	- 白蛋白
- 血脲氮	- 總蛋白質
- 肌酸酐	- 肌酸酐激酶
- 葡萄糖	- 天冬氨酸氨基轉移酶
- 醛縮酶 (若在篩選時肌酸激酶升高，則在第 0 週進行醛縮酶測試且按需要追蹤)	-丙氨酸氨基轉移酶 -總膽紅素，且若總膽紅素異常升高，那麼為直接膽紅素，及間接膽紅素
- 尿液分析-新鮮單次尿液(spot urine)
  - 使用尿液試紙進行尿分析。將在中央實驗室進一步分析尿液樣本。

- 尿蛋白/肌酸酐比率<sup>9</sup> 將在中央實驗室使用自對象收集之單次尿液等分試樣進行分析。
- 尿沉渣顯微鏡檢查（使用單次尿液樣本進行當地實驗室評估）
  - 白血球
  - WBC，注意尿路感染存在/不存在的情況
  - 上皮細胞
  - 結晶
  - 白血球、WBC 或紅血素顆粒群
  - 細菌
- 僅對具有生育潛力之女性進行血清及尿液妊娠測試
- 病毒血清學（HIV 抗體、HBsAg、抗 HB、總體抗 HBc、及 C 型肝炎病毒抗體）

## 生命徵象

【0432】 將評估體重及體溫。將評估血壓及心率測量值。

## 身體檢查

【0433】 將在術前及如用於擴展研究之表 1 及表 2 中所示之研究期間執行全身身體檢查。

## 9.9.樣本收集及處理

【0434】 血液樣本收集之實際日期及時間必須記錄在實驗室申請單中。

【0435】 關於樣本收集之時間及頻率，請參見時間及事件時間表（用於擴展研究之表 1 及表 2）。

【0436】 用於收集、處理、及運輸樣本之說明可見於將提供用於樣本收集及處理之實驗室手冊中。

## 10.對象完成/退出

## 10.1.完成

**【0437】** 若未進入到研究擴展中之對象已完成直至主要研究之 16 週安全性追蹤的評估，則他或她將被認為已完成主要研究。若登記參加研究擴展之對象已完成直至主要研究之 8 週安全性追蹤訪問的評估，則他或她將被認為已完成該研究之主要部分。在第 8 週或第 16 週安全追蹤訪問前出於任何原因提早中斷研究治療之對象（來自主要研究）將不被認為已經完成該研究之主要部分。若登記參加研究擴展之對象已完成直至第 120 週的評估，則他或她將被認為已完成研究擴展。

## 中斷研究治療

**【0438】** 若對象的研究治療必須在第 40 週之前或時（對於不參與該研究擴展之對象而言）或在第 104 週之前（對於未參與該研究擴展之對象而言）中斷，則這不會導致對象自研究中自動退出且追蹤評估應在最後劑量的研究藥劑後大約 8 週及 16 週獲得。

**【0439】** 若發生以下項中之任一者，則對象的研究治療必須永久性中斷：

1. 與研究藥劑輸注或注射暫時相關之 AE，導致支氣管痙攣，其中喘鳴及/或呼吸困難需要換氣支持，或症狀性低血壓，其中收縮壓有大於 40 mm Hg 降低。
2. 對象撤回同意投予研究藥劑。
3. 在研究時期期間或在最後研究藥劑注射後 16 週內懷孕或計劃懷孕。
4. 開始禁止的藥物或治療（按照第 4.3 節）。
5. 惡性腫瘤，除了不大於 2 種已治療且無復發或殘留疾病證據的局部基底細胞皮膚癌。
6. 機會性感染。
7. 研究者或贊助者的醫療監測器認為其符合對象的最佳利益。

8. 根據以下 TB 標準，對象被認為沒有資格：

- 進行活動性 TB 之診斷。
- 對象基於追蹤評估問題及/或身體檢查具有暗示活動性 TB 之症狀，或最近與患有活動性 TB 之人員密切接觸，且不能或不會繼續進行額外評價。
- 經歷持續篩選之對象具有胸片，該胸片在 QuantiFERON®-TB Gold 為未經批准/註冊結果的國家中證明當前活動性 TB 及/或陽性 QuantiFERON®-TB Gold 測試及/或陽性結核菌素皮膚測試結果，及/或在重複測試時之未判定 QuantiFERON®-TB Gold 測試結果，除非活動性 TB 已排除且可在下一次投予研究藥劑前或同時開始潛伏性 TB 之適當治療且繼續至完成。
- 接受潛伏性 TB 治療之對象提前中斷此治療或未依次該療法。

9. 基於總體臨床評估在第 16 週開始 SLE 疾病活動自基線之顯著惡化或對於 2 或更多次連續訪問具有高疾病活動；或者對象需要在第 16 週後將新免疫調節劑增加到現有治療方案的情況。

**【0440】** 此外，對於以下對象，必須考慮永久中斷研究藥劑治療：

- 接受其免疫調節劑劑量的增加（相對於基線）。
- 發展報告為嚴重或重度的以下不良事件中之任一者：研究藥劑輸注反應、注射部位反應、或感染。

### 10.3.退出研究

**【0441】** 出於以下原因中之任一者，對象將退出研究：

- 失去追蹤
- 撤回同意
- 死亡

【0442】若對象失去追蹤，則研究地點人員必須合理的儘每一份力來聯繫對象且確定中斷/退出原因。必須記錄追蹤所採取的措施。

【0443】當對象在完成研究前退出，則應記錄退出原因。分配給退出對象之研究藥物不可分配給另一對象。退出此研究之對象將不被替換。

退出研究之對象將具有關於可任選研究樣本之以下選項：

- 經收集的樣本將根據對象對可任選研究樣本的初始知情同意來保留及使用。
- 對象可撤回對可任選研究樣本的同意，在此情況下樣本將被銷毀且不會進行進一步測試。為開始進行樣本銷毀過程，研究者必須通知贊助者研究現場連絡人（或適當指定人）退出可任選研究樣本的同意書，且要求進行銷毀樣本。贊助者研究現場連絡人將繼聯繫生物標記代表以執行樣本銷毀。若要求，則研究者將接收來自贊助者之樣本已銷毀的書面確認。

#### 撤回可任選研究樣本同時保留在主要研究中

【0444】對象可撤回可任選研究樣本的同意同時保留在該研究中。在此情況下，可任選研究樣本將被銷毀。樣本銷毀過程如上所述進行。

#### 撤回未來研究中的樣本使用

【0445】對象可撤回使用樣本進行研究的同意（參見第 16.2.5 節，長期保留樣本以用於其他未來研究）。在此情況下，將在樣本不再需要用於臨床研究後銷毀該等樣本。在可任選研究樣本的主要 ICF 及單獨 ICF 中呈現研究的樣本保留細節。

## 11.統計方法

**【0446】** 將由贊助者或在贊助者的管轄下進行統計分析。下文概述用於分析功效及安全性資料之統計學方法的一般描述。具體細節將提供在統計分析計劃中。

### 11.1. 對象資訊

**【0447】** 對於接受至少 1 個劑量的研究藥物之全部對象，將提供描述性統計的人口資料及基線特性，包括先前及背景 SLE 療法。將根據其分配的治療組，在功效分析中將包括隨機化且接受至少 1 個劑量的研究藥劑的全部對象。安全分析群體將包括接受至少 1 個劑量的研究藥劑之對象，且將根據所接受之實際研究藥劑進行分析。

### 11.2. 樣本大小判定

樣本大小計算基於主要終點、在第 24 週 SRI-4 反應者之比例進行。計劃大約 60 位用優特克單抗治療之對象及大約 40 位用安慰劑之對象以給予大約 80%統計檢定力以偵測與安慰劑相比的反應率的顯著差異（假設安慰劑及優特克單抗各別為 35% 及 60% 反應率，這轉換成相對於安慰劑之 25% 絶對增加或 2.79 的勝算比），其中  $\alpha$  水準為 0.1。安慰劑 35% 反應者比率之假設係基於治療類型 SLE 群體之先前的研究。<sup>36</sup> 最近研究已在某些區域內顯示非常高的安慰劑比率，因此研究的統計檢定力可能減少。<sup>14</sup>

**【0448】** 在不同假設下計算在  $\alpha=0.1$  (2 面) 時偵測顯著治療差異的統計檢定力（參見表 4）。

表 4：在第 24 週偵測具有 SRI-4 反應之對象比例的顯著治療差異的統計檢定力

具有反應之安慰劑組的比例(%)	反應之絕對增加(%)	具有反應之優特克單抗組的比例(%)	勝算比	統計檢定力
20	20	40	2.67	70%
	25	45	3.27	85%
	30	50	4.00	94%
25	20	45	2.45	67%

	25	50	3.00	82%
	30	55	3.67	92%
30	20	50	2.33	64%
	25	55	2.85	80%
	30	60	3.50	91%
35	20	55	2.27	62%
	25	60	2.79	79%
	30	65	3.45	91%
40	20	60	2.25	62%
	25	65	2.79	79%
	30	70	3.50	91%

\*注：SRI-4 反應經定義為 SLEDAI-2K 評分≥4 分降低、BILAG A 或 BILAG B 無新域評分、且 PGA 自基線無惡化 (<10 mm 增加)。<sup>10</sup>

### 11.3.功效分析

【0449】 將對經修改意向治療(mITT)分析集執行全部功效分析。該 mITT 分析集將包括經隨機化且接受至少 1 個劑量之研究藥劑的全部對象。功效分析將根據其分配的治療組進行計算。

#### 11.3.1.主要終點分析

【0450】 此研究的主要終點為在第 24 週時具有 SLE 疾病活動 (SRI-4 反應) 之複雜量度的對象的比例 (第 9.2.2.1 節)。主要分析將基於主要終點，且將對 mITT 群體進行，該群體包括接受至少 1 個劑量的研究藥劑的所有隨機對象，在投予前具有至少 1 個測量值，且具有至少 1 個基線後 SRI-4 測量值。

【0451】 若對象在第 24 週具有至少 1 個 SRI-4 分量，則末次觀察推進程序將用於歸咎於喪失的 SRI-4 分量。若對象在第 24 週不具有任何 SRI 分量的資料，則對象將被認為未實現 SRI-4 反應。此外，滿足以下標準中之任 1 者之對象將被認為尚未實現主要終點、第 24 週時的 SRI-4 反應 (完整細節將提供於 SAP 中)：

- 在第 12 週訪問及 24 次訪問之間，免疫調節劑之劑量高於基線，或者已將新免疫調節劑添加到現有治療方案中。
- 在第 12 週前將新免疫調節劑添加到現有治療方案中，且對象在第 12 週後仍接受該免疫調節劑。

- 開始用不允許劑量或不允許使用之口服、IV 或 IM 或其他類型的皮質類固醇投予治療 SLE，或在第 12 週及第 24 週訪問之間增加用於 SLE 之口服皮質類固醇的劑量高於基線。
- 未接受 ARB 或 ACE 抑制劑治療之對象隨後在第 12 週及第 24 週之間開始新 ARB 或 ACE 抑制劑治療。用相當藥物取代 ARB 或 ACE 抑制劑治療之對象不會被認為是治療失敗。
- 在第 24 週前由於對 SLE 惡化之 AE 缺乏功效而中斷研究藥劑。

**【0452】** 對於使用全身性皮質類固醇用於另一種適應症之對象，將在開始治療前自最後觀察推進功效測量，持續開始治療後的 2 週時期。在 2 週時期後，對象經計算值將如測量一樣。

**【0453】** 其他情況可能混淆主要終點，諸如對象在第 16 週後開始 NSAID、或使用硬膜外、IV、IM、IA 或病變內、吸入皮質類固醇、及局部用藥物。資料處理規則將在統計分析計劃中指定。

**【0454】** 將使用針對基線分層及基線 SLEDAI 進行調節之邏輯迴歸來分析主要終點。基線 SLEDAI 值經定義為在第 0 週輸注前獲取的最接近的未缺失測量值。若觀察到顯著的非常態性，則將使用適當的非參數測試來評價治療之間的差異。

**【0455】** 若主要分析在 0.1 (2 側) 顯著水準下實現統計學差異，則該研究將視為陽性的，且優特克單抗顯示相對於安慰劑治療之陽性治療效果。

**【0456】** 除了主要分析之外，還將執行敏感度分析，以探討使用不同資料處理規則的作用。若認為必要，則將對符合規程群體分析主要終點。符合規程群體之入選/排除規則的細節將提供於 SAP 中。

**【0457】** 將執行基於區域之子組分析。這是由於評價功效之潛在區域差異，及某些區域內之高安慰劑反應比率。將呈現藉

由其他經選定基線特徵對主要終點進行的子組分析。將在 SAP 中概述細節。

### 11.3.2. 主要次級分析

- 在第 24 週 SLEDAI-2K 自基線之變化。
- 在第 24 週 PGA 自基線之變化。
- 在第 24 週具有 BICLA 反應之對象的比例。

**【0458】** 將使用以治療組作為固定因子且以基線分層（例如，區域）作為協變量的協方差模型分析來分析連續反應。當違反正態假設時，將採用非參數化方法。

### 11.3.3. 其他計劃的功效分析

**【0459】** 對於第 9.2.3 節中列出的其他療效終點，將採用以下統計學方法：

**【0460】** 二元資料將使用與主要功效分析相同之統計學方法進行分析。將使用以治療組作為固定因子且以基線分層（例如，區域）作為協變量的協方差模型分析來分析連續反應。當違反正態假設時，將採用非參數化方法。對數秩測試將用於比較由時間與事件限定的終點。

### 11.3.4. 研究擴展中之功效分析

**【0461】** 對於參與研究擴展之彼等對象，亦將長期評價功效，包括 SRI-4、SLEDAI-2K、PGA、皮質類固醇給藥的減少、及評價隨時間變化的發紅。

## 11.4. 臨時分析

**【0462】** 當約 1/3 及 2/3 對象到達第 24 週時將進行臨時分析(IA)。在第一次 IA 中，將僅對顯著功效之證據進行評估。在第二次 IA 中，將分析顯著功效以及治療無用性的證據。跨越地

區的安慰劑效果變化將併入到臨時分析中。在 IA 統計分析計劃中描述關於 IA 之細節。

### 11.5.藥物動力學分析

【0463】匯總各治療組隨時間變化的血清優特克單抗濃度。將在各取樣時間點計算描述性統計，包括算術平均值、標準偏差、中值、四分位距、最小值、及最大值。

【0464】若可行，使用非線性混合效應建模的群體 PK 分析可用於表徵當前研究中優特克單抗的分佈特性。可評價重要變量諸如體重及優特克單抗的抗體狀態對群體 PK 參數估值之影響。將在群體 PK 分析計劃中提供細節，且將在單獨技術報告中呈現群體 PK 分析結果。

### 11.6.免疫原性分析

【0465】將對接受至少 1 次優特克單抗投予且具有用於偵測優特克單抗的抗體之適當樣本的對象（即，在其第一劑量優特克單抗後獲得至少 1 個樣本的對象）匯總優特克單抗的抗體之發生率及效價。

【0466】對於對優特克單抗的抗體呈陽性且具有可評價 NAb 之樣本的對象，將匯總優特克單抗的 NAb 的發生率。

### 11.7.生物標記分析

將匯總來自經治療及未經治療 SLE 對象之以下結果：

- 個體血清及尿標記之濃度。
- 藉由 PNA 測序及免疫組織化學獲得的來自皮膚活檢組織中之所選生物標記的結果。
- 來自全血基因表現剖析、流動式細胞測量術、T 細胞及 B 細胞貯庫、及表觀遺傳學之結果。
- 在評價資料後可執行的額外探索分析。

【0467】 在生物標記資料分析中亦可包括自其他正在進行的臨床研究中收集的樣本。生物標記分析之結果可呈現在單獨報告中。

### 11.8.藥物遺傳學分析

【0468】 DNA 研究可由以下項組成：1 或多個候選基因之分析或在與此研究相關之整個基因組（適當時）中的遺傳標記的分析。

【0469】 一旦包括自其他來源收集之彼等樣本在內的樣本的總數量合適，就將在單獨報告中呈現基因組分析之結果。

### 11.9.藥物動力學及藥效動力學分析

【0470】 若資料允許，可以圖表方式分析血清優特克單抗濃度與功效動力學測量值之間的關係。

### 11.10.安全性分析

【0471】 安全性分析將基於接受至少 1 個劑量之研究藥劑的對象群體；對象將根據其實際接受之治療來匯總。

#### 不良事件(AE)

【0472】 用於鑑別 AE 之逐字用語將使用醫學管理活動詞典來編碼。在該分析中將包括治療期期間發作的全部報告的 AE (亦即，治療突發性 AE、及自基線開始惡化之 AE)。對於各 AE，經歷至少 1 次給定事件發生之對象的百分比根據治療組匯總。將執行例行安全評價。不良事件、AE (SAE)、合理相關性 AE、及嚴重 AE 將根據治療組進行匯總。

【0473】 對於此研究，將分析感染、輸注反應、及注射部位反應之發生率及類型。輸注反應經定義為在輸注研究藥劑期間或之後 1 小時內發生之 AE，除了實驗室異常以外。

**【0474】** 特別注意死亡、或由於不良事件而中斷治療、或經歷嚴重或重度不良事件之對象（例如，適當時可提供匯總、列表、及敘述性製備）。

### 臨床實驗室測試

**【0475】** 實驗室資料將根據實驗室測試的類型進行匯總。不良事件參考範圍及通用用語標準(CTCAE)將用於實驗室資料匯總中。將在基線及各排定的時間點計算各實驗室分析物之描述性統計。自基線之變化將呈現在對比前治療後的交叉表中（基於實驗室參考範圍低於正常範圍、在該範圍內、及高於該範圍之類別）。基線經定義為在第一劑量的隨機化治療前的最後一次測量。對於各治療組的各實驗室分析物，將匯總最大 CTCAE 級別的對象的數量及百分比。實驗室參數及選定實驗室參數自基線之變化（血液學及化學）、及基於 CTCAE 毒性分級具有異常實驗室參數（血液學及化學）之對象的數量將根據治療組進行匯總。亦將提供 SAE 列表。全部安全性分析將基於接受至少 1 個劑量之研究藥劑的對象群體；對象將根據其實際接受之治療來匯總。

**【0476】** 將使用尿液蛋白及肌酸酐測量值來計算尿液蛋白與肌酸酐比率。將在基線及各排定的時間點計算該等比率之描述性統計。

### 生命徵象

**【0477】** 在各排定的時間點之生命徵象測量值及其自基線之變化將使用描述性統計匯總。基線經定義為在第一劑量的隨機化治療前的最後一次測量。

### 11.11.資料監控委員會

**【0478】** 將建立獨立的 DMC 以持續監測資料，以確保登記參加該研究之對象的持續安全性，且進行臨時功效分析。委員會將滿足至少兩次審查臨時資料，包括 1/3 及 2/3 對象達到第 24 週

時。在每次審查後，DMC 將建議贊助者委員會出於安全性問題該研究是否應停止。在第一次 IA 時，亦將通知贊助者值得注意的功效以推進到下一個試驗。在第二次 IA 時，將通知贊助者值得注意的功效以及無用性。細節將提供於單獨 DMC 章程及 IA 統計學計劃中。

**【0479】** DMC 將具有獨立於贊助者之 3 至 6 位獨立成員。DMC 將由相關治療領域中之至少 1 位醫學專家及至少 1 位統計員組成。DMC 的職責、管轄權、及程序將記錄在其章程中。

**【0480】** 在此研究中，DMC 將在評估主要終點後不再活動。

## 12.不良事件報告

**【0481】** 及時、準確、完整報告及分析來自臨床研究之安全性資訊對於保護對象、研究者、及贊助者至關重要，且由全球監管機構所強制要求。贊助者建立符合全球監管要求之標準操作程序以確保適當報告安全性資訊；由贊助人或其關聯方進行的全部臨床研究將按照彼等程序進行。

### 12.1.定義

#### 12.1.1.不良事件定義及分類

##### 不良事件

不良事件為投予醫藥（研究或非研究）產品之臨床研究對象中之任何不適醫療發生。不良事件未必與治療有因果關係。因此，不良事件可能為與藥物（研究或非研究）產品之使用臨時相關的任何不利及意外徵象（包括異常發現）、症狀、或疾病，無論是否與該藥物（研究或非研究）產品相關。（根據國際協調會議[ICH]之定義）

**【0482】** 這包括新發作的或嚴重性或頻率自基線病狀加重之任何發生、或診斷程序之異常結果，包括實驗室測試異常。

**【0483】** 注：贊助者自簽署 ICF 開始收集不良事件（關於最後不良事件記錄的時間，參見第 12.3.1 節，全部不良事件）。

## 嚴重不良事件

【0484】 基於關於人類醫藥產品使用的藥物警戒的 ICH 及 EU 指南的嚴重不良事件為任何劑量的任何不適醫療發生。

- 死亡的結果
- 威脅到生命

(對象在事件發生時面臨死亡風險。其並非係指若更嚴重就可能造成死亡的任何事件。)

- 要求住院患者住院治療或延長現有住院治療
- 導致長期或嚴重殘疾/喪失能力
- 為先天性異常/出生缺陷
- 為經由藥物產品疑似傳輸任何感染劑
- 為醫學上重要的\*

【0485】 \*應運用醫學及科學判斷來決定速報是否亦適用於其他情況，諸如不會立即威脅生命或導致死亡或住院治療但可能危害對象或可能需要干預以預防以上定義中所列出之其他結果之一的重要醫學事件。該等者應通常被認為是嚴重的。

【0486】 若發生嚴重及意外不良事件且有證據表明研究藥物與該事件（例如，來自過敏性反應的死亡）之間的因果關係，則必須將該事件報告為嚴重及意外的疑似不良反應。

## 未列出（意外）不良事件/參考安全性資訊

【0487】 若性質或嚴重性不符合適用的產品參考安全性資訊，則會認為不良事件未列出。

## 與藥物之使用相關的不良事件

【0488】 若屬性藉由定義為可能的、很可能的、或非常可能的，則認為不良事件與藥物之使用相關。

### 12.1.2. 屬性定義

### 不相關

【0489】 與藥物之使用無關的不良事件。

### 可疑

【0490】 替代性解釋更可能（例如併用藥物、伴發疾病、或時間關係）的不良事件表明，因果關係不可能。

### 可能

【0491】 可能由於藥物之使用的不良事件。替代性解釋（例如併用藥物、伴發疾病）不能判定。該時間關係合理；因此，不能排除因果關係。

### 很可能

【0492】 可能由於藥物之使用的不良事件。時間關係為有提示性的（例如，藉由停止用藥確認）。替代性解釋不太可能，例如併用藥物、伴發疾病。

### 非常可能

【0493】 作為可能的不良反應列出且不能藉由替代性解釋（例如併用藥物、伴發疾病）合理解釋的不良事件。時間關係為非常有提示性的（例如，其藉由停止用藥且再用藥來確認）。

### 12.1.3.嚴重性標準

將使用以下通用分類描述詞進行嚴重級別評估：

#### 輕微：

【0494】 意識到容易耐受的症狀，造成最小不適且不干擾日常活動。

#### 中度：

【0495】 存在足以導致干擾正常活動之不適。

### 嚴重：

【0496】 極端困難，造成嚴重功能受損或喪失工作能力。阻止正常的日常活動。

【0497】 研究者應使用臨床判斷來評估對象未直接經歷之事件的嚴重性（例如，實驗室異常）。

## 12.2.特殊報告情況

【0498】 關於贊助者研究藥物的可能需要速報及/或安全性評價之目標安全性事件包括但不限於：

- 過量的贊助者研究藥物
- 疑似濫用/錯用的贊助者研究藥物
- 無意或意外暴露於贊助者研究藥物
- 涉及贊助者產品之藥物錯誤（在對象/患者暴露於或不暴露於贊助研究藥物之情況下，例如名稱混淆）
- 特別關注之不良事件：在參與此臨床試驗之對象中全部新近確定的惡性腫瘤、機會性感染（例如，通常在免疫功能正常的宿主中不致病或不造成侵襲性感染之生物體感染）、或首次投予研究藥劑後發生的活動性 TB 之病例必須由研究者遵循程序報告。研究者亦提出活動性 TB 在大部分國家被認為是可報告疾病。僅在該等事件滿足 SAE 之定義時被認為是嚴重的。

【0499】 亦應記錄特殊報告情況。應記錄滿足嚴重不良事件標準之任何特殊報告情況。

## 12.3.程序

### 12.3.1.全部不良事件

【0500】 全部不良事件及特殊報告情況無論嚴重或不嚴重均將自獲得簽署且注有日期之 ICF 的時間報告，直到完成對象最

後的研究相關程序（這可包括對安全性追蹤進行聯繫）。嚴重不良事件，包括在最後劑量的研究藥物後 16 週內自發向研究者報告的彼等不良事件，必須使用嚴重不良事件表報告。贊助者將評價由研究者超過規程中指定之時段自發報告的任何安全性資訊。

**【0501】** 將滿足嚴重不良事件定義的全部事件報告為嚴重不良事件，而不管其是否為規程特別評估。

**【0502】** 全部不良事件，無論嚴重、嚴重性、或與研究藥物之假定關係如何，均必須使用醫學用語記錄在原始文件中。只要可能，當徵象及症狀係由於常見病因學時應做出診斷（例如咳嗽、流鼻涕、打噴嚏、喉痛、及頭部擁塞應報告為「上呼吸道感染」）。研究者必須記錄其關於不良事件與研究療法之關係的觀點。對不良事件管理所需之全部措施必須記錄在原始文件中，且根據贊助者指示進行報告。

**【0503】** 該贊助者假定負責向管理機構適當報告不良事件。贊助者亦將向研究者（及在需要時為研究所的負責人）報告未列出（意外的）且與研究藥物之使用相關的全部嚴重不良事件。研究者（或在需要時為贊助者）必須向除非另外需要否則批准該規程之適當獨立倫理委員會/機構審查委員會(IEC/IRB)報告該等事件且由該 IEC/IRB 記錄。

**【0504】** 對象必須具有「錢包（研究）卡」且經指示持續該研究的持續時間攜帶該卡，指示以下項：

- 研究編號
- 以當地語言進行的該對象正在參與臨床研究的說明
- 研究者的姓名及 24 小時聯繫電話號碼
- 當地贊助者姓名及 24 小時聯繫電話號碼（僅為醫療人員）
- 地點編號
- 對象編號
- 緊急破盲所需的任何其他資訊

### 12.3.2. 嚴重不良事件

**【0505】** 在研究期間發生的全部嚴重不良事件必須由研究現場人員在其瞭解事件的 24 小時內向適當適當贊助者聯繫人員報告。

**【0506】** 關於嚴重不良事件之資訊將使用嚴重不良事件表轉交至贊助者，該表必須由研究地點之醫生完成並簽署，且於 24 小時內轉交至贊助者。嚴重不良事件之初始及追蹤報告應藉由傳真(fax)進行。

**【0507】** 必須追蹤在研究結束時未消退或在對象中斷參與研究時未消退之全部嚴重不良事件，直至發生以下項中之任一者：

- 事件消退
- 事件穩定
- 若基線值/狀態可用，則事件恢復到基線
- 此事件可歸因於除研究藥劑之外的藥劑或與研究進行無關之因素
- 不可能獲得任何其他資訊（對象或健康護理人員拒絕提供額外資訊，在追蹤努力證實盡職調查後失去追蹤）

**【0508】** 醫藥產品疑似傳染感染劑將報告為嚴重不良事件。在對象參與研究的過程期間發生需要住院治療（或延長住院治療）的任何事件必須報告為嚴重不良事件，除了以下住院治療以外：

- 住院治療不旨在治療急性疾病或不良事件（例如，社會原因，例如長期護理設施的待決安置）
- 在進入研究前計劃的手術或程序（必須記錄在案）。

**【0509】** 在研究中最後劑量的研究藥物的 16 週內對象被視為嚴重不良事件，無論該事件是否預期或與研究藥物相關。

### 12.3.3. 妊娠

**【0510】** 全部初始妊娠報告均必須由研究現場人員在其瞭解事件的 24 小時使用適當妊娠通知表報告給贊助者。這包括陽性在家成藥妊娠測試之對象報告。異常妊娠結果（例如自發流產、死胎、及先天性異常）被認為是嚴重不良事件且必須使用嚴重不

良事件表報告。在研究期間懷孕的任何對象必須中斷進一步研究治療，且在最後研究劑量後追蹤 4 個月。

**【0511】** 由於研究藥物對精子的影響未知，該研究中包括的男性對象的配偶的妊娠將由研究現場人員在其瞭解該事件的 24 小時內使用適當妊娠通知表報告。

**【0512】** 將需要關於妊娠結果及任何嬰兒產後後遺症之追蹤資訊。

### 13.產品質量投訴處理

**【0513】** 產品質量投訴(PQC)經定義為與產品之製造、標記、或包裝相關的產品缺陷的任何懷疑，即關於產品之身份、質量、耐久性、或可靠性的任何不滿，包括其標籤或包裝完整性。PQC 可對產品之安全性及功效產生影響。及時、準確、完整報告及分析來自研究之 PQC 資訊對於保護對象、研究者、及贊助者至關重要，且由全球監管機構所強制要求。贊助者建立符合全球監管要求之程序以確保適當報告 PQC 資訊；由贊助人或其關聯方進行的全部研究將按照彼等程序進行。

#### 13.1.程序

**【0514】** 全部初始 PQC 必須由研究現場人員在瞭解該事件後 24 小時內報告給贊助者。

**【0515】** 若該缺陷與嚴重不良事件合併，則研究現場人員必須根據嚴重不良事件報告時間表向贊助者報告 PQC（參見第 12.3.2 節，嚴重不良事件）。若贊助者要求，應維持疑似產品之樣本以供進一步研究。

### 14.研究藥物資訊

#### 14.1.研究藥物之物理描述

##### 14.1.1. IV 投予

【0516】 將優特克單抗 5 mg/mL FVP (IV)作為在具有 1 劑量強度之 30 mL 小瓶中之單次使用無菌溶液（即，26 mL 標稱體積中之 130 mg）供應。除優特克單抗以外，溶液還包含 10 mM L 組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL EDTA 二鈉鹽二水合物，pH 6.0。無防腐劑存在。

【0517】 將 FVP (IV)的安慰劑作為在具有 26 mL 標稱體積之 30 mL 小瓶中的單次使用無菌溶液供應。安慰劑的組成為 10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20 µg/mL EDTA 二鈉鹽二水合物，pH 6.0。無防腐劑存在。

#### 14.1.2. SC 投予

【0518】 優特克單抗亦將作為 1 mL 標稱體積 90 mg 強度的單次使用無膠乳 PFS 供應以用於 SC 投予。PFS 中每 1 mL 優特克單抗溶液含有 90 mg 優特克單抗，其標稱賦形劑濃度為 6.7 mM L 組胺酸、7.6% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80，pH 6.0。無防腐劑存在。PFS 上之針蓋含有乾燥天然橡膠（膠乳衍生物），其在對膠乳敏感之個體中可能引起過敏反應。

【0519】 安慰劑投予將具有與各別優特克單抗投予相同的外觀。液體安慰劑亦將以 1 mL PFS 供應，且在 pH 6.0 下具有組成 10 mM L 組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80。無防腐劑存在。PFS 上之針蓋含有乾燥天然橡膠（膠乳衍生物），其在對膠乳敏感之個體中可能引起過敏反應。

#### 結論

優特克單抗在患有全身性紅斑性狼瘡之患者中的安全性及功效：

第 2 期、隨機化、安慰劑對照研究之結果

背景/目的：

**【0520】** IL-12/23 途徑已涉及全身性紅斑性狼瘡(SLE)之發病機制。抗 IL-12/IL-23p40 抗體優特克單抗用於治療牛皮癬、牛皮癬性關節炎、及克隆氏病。在此，在患有活動性 SLE 之患者中評估優特克單抗的安全性及功效。

### 方法：

**【0521】** 在患有由 SLICC 標準確定之血清陽性（ANA、抗 dsDNA、及/或抗 Smith 抗體）SLE 及活動性疾病（SLEDAI-2K  $\geq 6$  且  $\geq 1$  BILAG A 及/或  $\geq 2$  BILAG B 評分）的 102 位成人中進行第 2 期安慰劑對照研究，儘管有常規療法。將患者( $n=102$ )隨機化(3:2)以在第 0 週接受~6 mg/kg 靜脈內(IV)優特克單抗或安慰劑，然後皮下(SC)注射優特克單抗 90 mg q8w 或安慰劑，二者均添加到標準護理中；同意分層因素為皮膚活檢（是/否）、疾病特徵（例如，LN 之存在、基線併用 SLE 藥物、SLEDAI 評分）、地點/地區、及種族。在第 24 週，安慰劑患者交叉至優特克單抗(90 mg SC q8w)。主要終點為在第 24 週的 SLE 反應指數(SRI-4)反應。第 24 週的主要次要終點包括 SLEDAI-2K 自基線之變化、醫師全面評估(PGA)自基線之變化、及具有 BICLA 反應之患者的比例。終點分析包括接受 $\geq 1$  個劑量的研究藥劑、在投予前具有 $\geq 1$  個測量值、且具有 $\geq 1$  個基線後測量值之全部患者。執行跨越 SLE 疾病活動測量之經修改意向治療(mITT)分析，以評價在第 24 週與第 48 週之間使用優特克單抗的反應維持。亦評估自安慰劑到 SC 優特克單抗交叉的對象跨越疾病活動測量的重新臨床反應。評估安全性直至第 56 週。將資料缺失且治療失敗之患者推算為無反應者。

### 結果：

**【0522】** 患者人口統計學及疾病特徵在治療組之間良好平衡（女性=91%；平均年齡=41 (18-66)歲；平均 SLEDAI-2K=10.9）。在第 24 週，優特克單抗組中 61.7%患者具有 SRI-4 反應，

對比安慰劑組中之 33.3% ( $p=0.0057$ )，優特克單抗有利治療效果在第 12 週開始。優特克單抗組中之患者自第 0 週至第 24 週具有 SLEDAI-2K 及 PGA 相對於安慰劑之更大中值改善（表 5）。此外，SLEDAI-2K（在第 24 週之 65% 對比 1 年之 67%）、PGA（在第 24 週之 67.9% 對比 1 年之 75%）及活動性關節（在第 24 週之 86.5% 對比 1 年之 86.5%）反應之比率亦在優特克單抗組中自第 24 週持續 1 年（表 6）。CLASI 反應率在第 28 週達到坪值（第 24 週之 53.1% 對比第 28 週之 67.7%），且在優特克單抗組（68.6%）中保持至 1 年（表 6）。未觀察到在第 24 週實現 BICLA 複合反應之患者比例的差異，儘管觀察到在 BICLA 非反應者中無 BILAG 惡化之患者比例的顯著差異。新 BILAG 發紅（ $\geq 1$  個新 BILAG A 或  $\geq 2$  個新 BILAG B）在優特克單抗組對比安慰劑顯著更低(HR 0.12 [95% CI 0.01-0.94];  $p=0.0119$ )。優特克單抗亦表現出肌肉骨骼及黏膜疾病特徵相對於安慰劑的改善。亦注意在使用優特克單抗的情況下抗 dsDNA 及 C3 水準之改善直至第 24 週。直至第 24 週，78% 優特克單抗患者及 67% 安慰劑患者具有  $\geq 1$  次不良事件（表 5）。在第 24 週交叉至 SC 優特克單抗之安慰劑患者( $n=33$ )中，54.5% 在 1 年獲得 SRI-4 反應。在第 24 週交叉至優特克單抗之安慰劑患者亦證實跨越多種功效量度之更大反應比率，包括具有自基線 SLEDAI-2K 之  $\geq 4$  分改善的患者比例（24 週 46% 對比 1 年 55%）、具有自基線 PGA 之  $\geq 30\%$  改善的患者比例（24 週 56% 對比 1 年 77%）、具有基線活動性關節數目之  $\geq 50\%$  改善的患者比例（第 24 週 61% 對比 1 年 82%）、及具有自基線 CLASI 活動評分之  $\geq 50\%$  改善的患者比例（第 24 週 35% 對比 1 年 47%）。在優特克單抗暴露的患者中，81.7% 具有  $\geq 1$  TEAE，15.1% 具有  $\geq 1$  SAE，7.5% 在 1 年內具有  $\geq 1$  次嚴重感染（表 7）。在研究中未觀察到死亡、惡性腫瘤、機會性感染、或肺結核病例。優特克單抗安全性特性與其他疾病的早期研究一致。

## 結論：

【0523】與安慰劑相比，優特克單抗在活動性 SLE 中在許多臨床及實驗室參數中表現出顯著更好功效，及在 24 週的可比安全性。優特克單抗亦提供全球持續性臨床益處及器官特異性 SLE 活動量度直至 1 年。在第 24 週在自安慰劑至 SC 優特克單抗交叉之患者中觀察到反應率跨越疾病活動量度之重新增加。優特克單抗的安全性特性亦與其他適應症一致。因此，優特克單抗為經臨床證明安全且經臨床證明有效的治療，其具有用於治療 SLE 的新型作用機制。

表 5：在第 24 週時的功效及安全性結果。

	安慰劑	優特克單抗
隨機化患者，n	42	60
<b>功效</b>		
具有 SRI-4 反應之比例，n (%)	14 (33.3%)	37 (61.7%)
P 值		0.0057
SLEDAI-2K 自基線之中值變化	-2.0	-6.0
P 值		0.0265 <sup>a</sup>
PGA 自基線之中值變化	-1.6	-2.5
P 值		0.2110 <sup>a</sup>
具有 BICLA 反應之比例	14 (33.3)	21 (35.0)
P 值		0.9939
無 BILAG 惡化之比例，n/N (%)	11/42 (26.2)	29/60 (48)
P 值	.3	0.0281
具有自基線關節疾病活動之 50%改善的比例 <sup>b</sup>	61	86
P 值		0.0100 <sup>d</sup>
具有自基線 CLASI 活動評分之 50%改善的比例 <sup>c</sup>	29.9	64.1
P 值		0.0319 <sup>d</sup>
抗 dsDNA 自基線之平均值(SD)變化(kIU/L)	-3.7 (96.8)	-226.6 (686.5)
P 值		0.2482
補體 C3 (mg/dL)	3.6 (10.7)	8.3 (15.1)
P 值		0.2749
<b>不良事件</b>		
具有≥1 TEAE 之比例，n (%)	29 (69.0)	47 (78.3)
最常見的 TEAE，n (%)		
上呼吸道感染	9 (21.4)	5 (8.3%)
尿路感染	5 (11.9)	6 (10.0%)
鼻咽炎	3 (7.1)	6 (10.0%)
頭痛	5 (11.9)	4 (6.7%)
具有≥1 SAE 之比例，n (%)	4 (9.5)	5 (8.3%)

<sup>a</sup> 基於位置差異之 Wilcoxon 非參數中值測試進行兩個治療組之間無差異的單側測試。
<sup>b</sup> 在基線時具有至少 4 個疼痛及炎症徵象關節之患者亞群（總群體的~70%）
<sup>c</sup> 在基線時具有至少 4 CLASI 活動評分之患者亞群（總群體的~60%）
SRI-4，SLE 反應指數；SLEDAI 2K，全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數；PGA，醫師全面評估；BICLA，基於 BILAG 之組合狼瘡評估；BILAG，不列顛群島狼瘡評估組；TEAE，治療後出現不良事件
<sup>d</sup> 基於經修改意向治療分析使用自第 16 週至第 24 週的缺失資料之多重填補模式獲得的反應者及 p 值的比例

表 6：最初隨機化至優特克單抗之患者在 24 週及 1 年內的功效結果

	優特克單抗	
	第 24 週	第 48 週
隨機化患者(mITT)	60	60
SRI-4 反應 <sup>a</sup> ，n/隨機化(%)	37/60 (61.7)	38/60 (63.3)
SLEDAI-2K 評分自基線之改善 <sup>b</sup> ，n/隨機化(%)	39/60 (65.0)	40/60 (66.7)
PGA 自基線≥30%改善，n/可評價 <sup>c</sup> (%)	38/56 (67.9)	39/52 (75.0)
具有疼痛及炎症徵象的關節數自基線之≥50%改善，n/可評價 <sup>c,d</sup> (%)	32/37 (86.5)	32/37 (86.5)
自基線 CLASI 活動評分之≥50%改善，n/可評價 <sup>c,e</sup> (%)	17/32 (53.1)	24/35 (68.6)

<sup>a</sup>SRI-4 反應經定義為 SLEDAI-2K 總評分之≥4 分減少、無新 BILAG A 及不多於 1 個新 BILAG B 域評分、且疾病活動評分之 PGA 自基線無惡化 (<10%增加)

<sup>b</sup>SLEDAI-2K 反應經定義為自基線評分之≥4 分改善

<sup>c</sup>滿足治療失敗標準之患者的值經設定為自治療失敗點向前喪失

<sup>d</sup>在基線時具有≥4 個疼痛及炎症徵象關節之患者亞群（總群體的 67%）

<sup>e</sup>在基線時具有≥4 CLASI 活動評分之患者亞群（總群體的約 60%）

CLASI，皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數；mITT，經修改治療意向；PBO，安慰劑；PGA，醫師全面評估；SLEDAI-2K，全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000；SRI-4，SLE 反應者指數-4；UST，優特克單抗

表 7：24 週及 1 年的安全性結果

	直至第 24 週之安慰劑對照		暴露於優特克單抗直至 1 年	
	PBO	UST	隨機化至 UST	全部 UST (UST + PBO-UST)
經治療患者	42	60	60	93
具有≥1 TEAE 之患者	29 (69.0)	47 (78.3)	54 (90.0)	76 (81.7)
具有≥1 SAE 之患者	4 (9.5)	5 (8.3)	10 (16.7)	14 (15.1)
患有≥1 種感染之患者 <sup>a</sup>	21 (50.0)	29 (48.3)	40 (66.7)	56 (60.2)

患有≥1 種嚴重感染之患者 <sup>a</sup>	0 (0)	2 (3.3)	6 (10.0)	7 (7.5)
具有≥1 DCAE 之患者	4 (9.5)	4 (6.7)	5 (8.3)	6 (6.5)
所有數據均表示為 n (%)。				
<sup>a</sup> 基於感染系統器官類別				
DCAE，導致中斷之不良事件；PBO，安慰劑；PBO-UST，在第 24 週自 PBO 交叉至 UST 之患者；SAE，嚴重不良事件；TEAE，治療後出現不良事件；UST，優特克單抗				

表 8：在第 24 週時功效結果之綜合性匯總。

	安慰劑	優特克單抗	差異	P 值
隨機化患者，n	42	60		
主要終點				
SRI-4 反應，n (%)	14 (33%)	37 (62%)	28.4% (9.5 至 47.2)	0.0057 <sup>a</sup>
主要次要終點				
SLEDAI-2K 自基線之變化，平均值 (SD)	-3.8 (5.4)	-4.4 (2.9)	-0.63 (-2.4 至 1.17)	0.0929 <sup>a</sup>
PGA 自基線之變化，平均值 (SD)	-1.9 (2.2)	-2.2 (1.9)	-0.24 (-1.13 至 0.64)	0.3944 <sup>a,b</sup>
BICLA 反應，n (%)	14 (33%)	21 (35%)	1.7% (-17.0 至 20.3)	0.9939 <sup>a,b</sup>
額外終點				
SRI-5 反應，n (%)	9 (21%)	26 (43%)	21.9% (4.3 至 39.5)	0.0218 <sup>a,b</sup>
SRI-6 反應，n (%)	8 (19%)	26 (43%)	24.3% (7.0 至 41.6)	0.0122 <sup>a,b</sup>
SLEDAI-2K 反應 <sup>c,d</sup>				
患者，n/N (%)	15/31 (48%)	38/53 (72%)	23.3% (4.4 至 42.2)	
平均反應率，% (95% CI)	49.1% (48.2 至 50.0)	76.8% (76.4 至 77.2)		0.0071 <sup>a,b</sup>
經修改 SLEDAI-2K 反應 <sup>c,e</sup>				
患者，n/N (%)	18/32 (56%)	40/56 (71%)	15.2% (-3.7 至 34.0)	
平均反應率，% (95% CI)	51.6% (35.4 至 67.4)	75.0% (61.4 至 85.0)		0.0162 <sup>b</sup>
自基線之 PGA 改善 ≥ 30%，n (%)	18 (43%)	37 (62%)	18.8% (-0.6 至 38.2)	0.0815 <sup>b</sup>
PGA 無惡化 <sup>c</sup>				
患者，n/N (%)	29/32 (91%)	51/55 (93%)	2.1% (-8.9 至 13.1)	
平均反應率，% (95% CI)	88.9% (73.4 至 95.9)	92.4% (81.4 至 97.1)		0.3121 <sup>a,b</sup>

BILAG 評分無惡化, n (%)	11 (26%)	29 (48%)	22.1% (3.8 至 40.5)	0.0281 <sup>a,b</sup>
自基線關節疾病活動≥50%改善 <sup>c,f</sup> , % (95% CI)				
患者, n/N (%)	14/23 (61%)	32/37 (86%)	25.6% (8.5 至 42.7)	
平均反應率, % (95% CI)	65.5% (44.6 至 81.7)	90.1% (75.2 至 96.5)		0.0100 <sup>b</sup>
自基線 CLASI 活動評分≥50%改善 <sup>c,g</sup> , % (95% CI)				
患者, n/N (%)	6/17 (35%)	17/32 (53%)	17.8% (-1.4 至 37.0)	
平均反應率, % (95% CI)	29.9% (12.0 至 57.0)	64.1% (43.0 至 80.9)		0.0319 <sup>b</sup>
<sup>a</sup> 預先設定分析；在此所示全部其他分析均為事後比較。				
<sup>b</sup> 標稱 p 值；未因多重性而調整。				
<sup>c</sup> 具有反應之患者的比例經報告為在第 24 週觀察的值且使用缺失資料的多重填補對反應率取平均值。				
<sup>d</sup> SLEDAI-2K 反應為具有自基線 SLEDAI 評分之至少 4 分改善的患者比例。				
<sup>e</sup> 經修改 SLEDAI-2K 反應為具有 SLEDAI-2K 反應且不包括疾病活動之血清學標記 (C3、C4、及抗雙股 DNA 抗體) 的患者比例。				
<sup>f</sup> 在基線時具有≥4 個疼痛及炎症徵象關節之患者亞群 (總群體的 67%)				
<sup>g</sup> 在基線時具有 CLASI 活動評分≥4 之患者亞群 (總群體的約 58%)				
BICLA = 基於 BILAG 之組合狼瘡評估；BILAG = 不列顛群島狼瘡評估組；CI = 信賴區間。CLASI = 皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數。PGA = 醫師全面評估。SD = 標準偏差。SLEDAI-2K = 全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000。SRI = 全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 反應者指數。				

## 參考

1. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(5):889-894.
2. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003; 197:711-723.

3. Chen XQ, Yu YC, Deng HH, et al. Plasma IL-17A is increased in new-onset SLE patients and associated with disease activity. *J Clin Immunol.* 2010; 30:221-225.
4. Crispín JC, Oukka M, Bayliss G, et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol.* 2008; 181:8761-8766.
5. Dahl C, Johansen C, Kragballe K, Olesen AB. Ustekinumab in the treatment of refractory chronic cutaneous lupus erythematosus: a case report. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93:368-369.
6. De Souza A, Ali-Shaw T, Strober BE, Franks Jr AG. Successful treatment of subacute lupus erythematosus with ustekinumab. *Arch Dermatol.* 2011; 147: 896-898.
7. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(20):1946-1960.
8. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(6):727-735.
9. Fine DM, Ziegenbein M, Petri M, et al. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2009; 76(12):1284-1288.
10. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis & Rheumatism.* 2009; 61(9):1143-1151.

11. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002; 29(2):288-291.
12. Han JW, Zheng HF, Cui Y, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2009; 41:1234e7.
13. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Quart J Medicine.* 1993; 86:447-458.
14. Huang X, Hua J, Shen N, Chen S. Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients. *Mod Rheumatol.* 2007; 17(3):220-223.
15. Illei, G., Wang, L., Greth, W., & Khamashta, M. (2015). The effect of geography on the efficacy of sifalimumab, an anti-interferon alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus. Gaithersburg: MedImmune. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(3 Suppl.90):abstr P5.10 (11th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, 2-6 September 2015, Vienna, Austria).
16. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN), Harley J, Alarcón-Riquelme M, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet.* 2008; 40(2):204-210.

17. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005; 44:902-906.
18. Kim HS, Kim I, Kim JO, Bae JS, Shin HD, Bae SC, No association between interleukin 23 receptor gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2009; 30: 33-38.
19. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46(10); 1121-1123.
20. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*. 1991; 147:117-123.
21. McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994; 32(1):40-66.
22. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377:721-731.
23. Niewold TB, Hua J, Lehman TJA, Harley JB, Crow MK. High serum IFN- $\alpha$  activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immuno*. 2007, 8(6):492-502.

24. Oh SH, Roh HJ, Kwon JE, et al. Expression of interleukin-17 is correlated with interferon- $\alpha$  expression in cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36:512-520.
25. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8):2677-2686.
26. Qiu F, Song L, Yang N, Li X. Glucocorticoid downregulates expression of IL-12 family cytokines in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2013; 22(10):1011-1016.
27. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, et al. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoconomics.* 1999; 15(2):141-155.
28. Sánchez E, Rueda B, Callejas JL, et al. Analysis of interleukin-23 receptor (IL23R) gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens.* 2007; 70:233-237.
29. Sestak AL, Fürnrohr BG, Harley JB, Merrill JT, Namjou B. The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(S1): i37-i43.
30. Shah K, Lee WW, Lee SH, et al. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12:R53.

31. Tanasescu CE, Balanescu P, Balanescu R, et al. IL-17 in cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Intern Med.* 2010; 21:202-207.
32. Touma Z, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Development and initial validation of the systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index 50. *J Rheumatol.* 2011; 38:2; doi:10.3899/jrheum.100724.
33. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB. SLEDAI-2K for a 30 day window. *Lupus.* 2010a; 19(1):49-51. Epub 2009 Nov 12.
34. Touma Z, Urowitz M, Ibañez D, Gladman D. SLEDAI-2K 10 days versus SLEDAI-2K 30 days in a cross-sectional and longitudinal evaluation. *Lupus. The 9th International Congress on SLE* June 24-27 2010c, Vancouver, Canada. Abstract PO2.D.6.
35. Touma Z; Urowitz M, Gladman D. SLEDAI-2K Responder Index-50 (SRI-50). *Lupus. The 9th International Congress on SLE* June 24-27 2010b, Vancouver, Canada. Abstract PO2.D.7.
36. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R. et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(8):1343-1349.
37. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, et al. Clinical associations of serum interleukin-17 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15: R97.
38. Wallace DJ, Strand D, Furie V, et al. Evaluation of Treatment Success in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials: Development of the British Isles Lupus

- Assessment Group-based Composite Lupus Assessment Endpoint. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (S10):S885.
39. Wallace DJ. Lupus: The essential clinician's guide. New York, NY: Oxford University Press, Inc; 2008.
  40. Ware JE. SF-36 Health Survey Update. *Spine.* 2000; 25(24):3130-3139.
  41. Ware JE, Kosinski M, Keller SK. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston MA. The Health Institute, 1994.
  42. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36 item short-form health survey (SF 36), I: conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992; 30(6):473-483.
  43. Winchester D, Duffin KC, Hansen C. Response to ustekinumab in a patient with both severe psoriasis and hypertrophic cutaneous lupus. *Lupus.* 2012; 21:1007-1010.
  44. Wong CK, Lit LCW, Tam LS, et al. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol.* 2008; 127: 385-393.
  45. Yang X, Wang H, Zhao X, et al. Th22, but not Th17 might be a good index to predict the tissue involvement of systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol.* 2013; 33:767-774.
  46. Zhao XF, Pan HF, Yuan H, et al. Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep.* 2010; 37:81-85.

### 附錄 1：功效評價及終點

功效評價	說明	由其他評估組成
BILAG 不列顛群島狼瘡評估組	療法改變量度由 9 種器官系統中之 97 個問題組成，其各自根據項目之存在分為 5 種類別（A、B、C、D、E）之一。較高評分指示更多疾病受累。	
BICLA 基於 BILAG 之組合狼瘡評估	混合需要對象滿足 BILAG、PGA 及 SLEDAI-2K 指數之反應標準。	BILAG PGA SLEDAI-2K
CLASI 皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數	評估 CLE 患者之疾病活動及對皮膚造成的損害。對活動評分 0-70 且對損害評分 0-56，評分越高指示極端活躍的狼瘡。	
SLEDAI 發紅 嚴重 SLEDAI 發紅 BILAG 發紅	SLEDAI 發紅：SLEDAI-2K 評分至少 4+ 分增加（包括嚴重發紅）。嚴重 SLEDAI 發紅：SLEDAI-2K 評分至少 7+ 分增加。BILAG 發紅：至少 1 個新 BILAG A 或 2 個新 BILAG B 評分（由評分 < B 得出）。	BILAG SLEDAI-2K
FSS 疲勞嚴重性標度	9 項問卷經設計來評估疲勞嚴重性及其對每日生活之影響。各項目自 1 至 7 評分，評分越高指示影響越嚴重。評分 9-63。	
疼痛 VAS 患者疼痛數值分級標度。	在直觀模擬標度（VAS；0 至 10 cm）上測量患者疼痛評估。儀器锚點包括表示‘無疼痛’的 0 及表示‘最疼痛’的 10。	
PGA 醫師之疾病活動全面評估	在 VAS 標度上測量 PGA。各項自 0 至 10 評分，評分越高指示活動越差。	
PtGA 患者疾病活動全面評估	在 VAS 標度上測量 PtGA。各項自 0 至 10 評分，評分越高指示活動越差。	
SF-36 RAND 簡易格式-36 項健康調查	在 8 個健康域內測量 36 個項目。對各健康概念評分 0 至 100，評分越高指示健康狀態得到改善。此外，健康概念可併為一身體或心理要素，亦評分 0 至 100。	
SLEDAI-2K（基線） 全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000	在過去 30 天內，測量在 9 個器官域內之 24 種特性。評分 0 至 105，評分越高指示疾病活動越大。	

S2K RI-50 (追蹤)	SLEDAI-2K 反應者指數 50	測量 SLEDAI-2K 評分在臨牀上重要的 50% 減少。	SLEDAI-2K
SRI-4	SLE 反應者指數-4	複合終點需要 SLEDAI 2K 之至少 4 分減少、PGA 自基線無惡化 (<10 mm 增加)、及無新 BILAG 域 A 及不多於 1 個新 BILAG 域 B 評分 (參見第 9.2.2.1 節)。	SLEDAI-2K PGA BILAG
SRI-5 及 SRI-6	SLEDAI 2-K SLE 反應者指數 5 及 SLEDAI 2-K SLE 反應者指數 6	標準與 SRI-4 相同，然而 SRI-5 及 SRI-6 需要 SLEDAI-2K 各別至少 5 分或 6 分減少。	SLEDAI-2K 各 PGA BILAG

## 附錄 2：QuantiFERON®-TB Gold 測試

**【0524】** QuantiFERON®-TB Gold 測試為用於 TB 篩選之基於干擾素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )的血液測定(Cellestis, 2009)。其利用最新確定的標準形式的結核分枝桿菌特異性抗原 ESAT-6 及 CFP-10，以及管內形式的 TB7.7 (p4)，以在活體外偵測受感染個體中之細胞介導的免疫反應。當用合成的結核分枝桿菌特異性抗原刺激時，QuantiFERON®-TB Gold 測定測量由敏化 T 細胞產生之 IFN- $\gamma$  的量。在感染結核分枝桿菌的人員中，敏化 T 淋巴細胞將回應於結核分枝桿菌特異性抗原之刺激分泌 IFN- $\gamma$ ，且因此 QuantiFERON®-TB Gold 測試應為陽性的。因為測試中使用的抗原為結核分枝桿菌特異性的且不可見於 BCG，所以測試未受到 BCG 疫苗接種的混淆，與結核菌素皮膚測試不同。然而，與 3 種分支桿菌種類肯沙士分枝桿菌(*M. kansasii*)、海棲分枝桿菌(*M. marinum*)、及蘇爾加分枝桿菌(*M. szulgai*)存在一些交叉反應性。因此，陽性測試可為在不存在結核分枝桿菌感染的情況下用該等 3 種分支桿菌種類之一感染之結果。

**【0525】** 在患有活動性 TB 之對象中之 QuantiFERON®-TB Gold 測試（標準形式）的研究中，敏感度已顯示為大約 89% (Mori 等人，2004)。已證實在健康 BCG 疫苗接種個體中之測試特異性大於 98%。相比之下，在患有活動性 TB 之日本患者及健康 BCG 疫苗接種年輕成人之研究中結核菌素皮膚測試之敏感度及特異性各別標注為僅約 66% 及 35%。然而，結核菌素皮膚測試的敏感性及特異性取決於正在研究的群體，且結核菌素皮膚測試在尚未進行 BCG 疫苗接種之健康年輕成人中表現出最佳。

**【0526】** 來自有限數量的在免疫抑制群體中檢查 QuantiFERON®-TB Gold 測試之性能的已公佈研究之資料表明，QuantiFERON®-TB Gold 測試之敏感性好於結核菌素皮膚測試，甚至在免疫抑制患者中亦如此 (Ferrara 等人，2005；Kobashi 等人，2007；Matulis 等人，2008)。基於 IFN- $\gamma$  之測試偵測潛伏性感染之能力由於缺乏黃金標準診斷測試而更難以研究；然而，若

于 TB 爆發研究已證明該等測試與接觸者必須暴露於指數 TB 情況之程度的相關性好於結核菌素皮膚測試 (Brock 等人, 2004; Ewer 等人, 2003)。此外, TB 接觸跟蹤研究已顯示, 具有陽性 QuantiFERON®-TB Gold 測試結果且未治療潛伏性 TB 感染之患者在縱向追蹤期間比具有陽性結核菌素皮膚測試及陰性 QuantiFERON®-TB Gold 測試結果者更可能發展活動性 TB (Higuchi 等人, 2007; Diel 等人, 2008)。

**【0527】** 雖然用於活動性或潛伏性結核分枝桿菌感染的新基於 IFN- $\gamma$  之血液測試的性能在免疫抑制群體中尚未得到很好的驗證, 專家認為該等新測試將至少 (若非更敏感) 與結核菌素皮膚測試一樣敏感且較之明顯更具特異性 (Barnes, 2004; 個人通信, 2008 年 4 月 TB Advisory Board)。

#### 以試管測試執行 QuantiFERON®-TB Gold

**【0528】** 將提供管內形式的 QuantiFERON®-TB Gold 測試以用於此研究。管內形式含有 1 種額外結核分枝桿菌特異性抗原 TB7.7 (p4), 其被認為增加該測試之特異性。

**【0529】** 為使用管內形式執行測試, 經由標準靜脈穿刺將血液抽入到已經含有結核分枝桿菌特異性抗原之供應管中。每位對象需要大約 3 個管, 每管需要 1 mL 血液。一個管含有結核分枝桿菌特異性抗原, 而其餘管含有陽性對照試劑及陰性對照試劑。在溫育前, 必須徹底混合血液與抗原。然後在 37°C 下溫育血液 16 至 24 小時, 之後將該等管在 2000 至 3000g 下離心大約 15 分鐘。在離心後, 自各管收穫血漿, 將其冷凍, 且在乾冰上運輸至中央實驗室。中央實驗室將執行 ELISA 以使用分光光度測定法及電腦軟體分析來定量存在於血漿中之 IFN- $\gamma$  的量。

**【0530】** 中央實驗室將分析及報告各對象之結果, 且站點將告知結果。具有不確定結果之對象應重複測試。

#### 遵守當地準則

【0531】關於用於潛伏性 TB 之可接受抗結核病治療方案，應諮詢免疫功能不全患者之當地國家準則。若無用於免疫功能不全患者之當地國家準則，則必須遵循美國準則。

【0532】在 QuantiFERON $\beta$ -TB Gold 測試未經批准/註冊的國家中，另外需要結核菌素皮膚測試。

## 參考文獻

- Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: Turning glitter to gold [editorial]. *Amer J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:5-6.
- Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:65-69.
- Cellestis. QuantiFERON-TB Gold clinicians guide and QuantiFERON-TB Gold In-Tube Method package insert. Downloaded from [www.cellestis.com](http://www.cellestis.com), February 2009.
- Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN- $\lambda$  assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:1164-1170.
- Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet.* 2003; 361:1168-73.
- Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:631-635.

- Higuchi K, Nobuyuki H, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology*. 2007; 12:88-92.
- Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, et al. Clinical evaluation of QuantiFERON-TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J*. 2007; 30:945-950.
- Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon  $\lambda$  assay. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:84-90
- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: An interferon- $\gamma$ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:59-64.

### 附錄 3：結核菌素皮膚測試

#### 投予 Mantoux 結核菌素皮膚測試

【0533】 Mantoux 結核菌素皮膚測試(CDC, 2000)為鑑別感染有結核分枝桿菌之人員的標準方法。多個穿刺測試 (Tine 及 Heaf) 不應用於判定是否有人感染，因為皮內注射結核菌素之量無法精確控制。在整個妊娠過程中，結核菌素皮膚測試既安全又可靠。藉由將 0.1 mL 結核菌素皮內注射到前臂的內表面來執行 Mantoux 結核菌素測試。該測試必須用結核菌素執行，該結核菌素具有與世界衛生組織推薦的 5 個結核菌素單位(TU)的準純化蛋白質衍生物(PPD)或 2 TU 的 PPD RT 23, Statens Serum Institut 至少相同的強度。1 TU 或 250 TU 的 PPD 強度為不可接受的 (Menzies, 2000)。使用具有面向向上的針斜面的一次性結核菌素注射器，應僅在皮膚表面下方進行注射。這應產生直徑 6 mm 至 10 mm 的皮膚（輪狀）離散蒼白色隆起。為防止針刺傷害，針不應已重新封蓋，故意彎曲或折斷，自一次性注射器移除，或以其

他方式手動操縱。在使用它們後，一次性針及注射器應當置於耐刺穿容器內以供處理。應遵循關於感染控制之綜合預防的機構準則（例如，使用手套）。受過訓練的健康護理工作者，較佳為研究者，應在注射後 48 至 72 小時讀取對 Mantoux 測試的反應。不應允許對象讀取其自身結核菌素皮膚測試結果。若對象未能顯示排定的讀數，則在測試後 1 週內仍可測量陽性反應。然而，若在 72 小時內未恢復之對象具有陰性測試，則應重複結核菌素測試。在注射部位周圍的硬結區域（可感知凸起硬化區域）為對結核菌素的反應。為實現標準化，應當橫向於（垂直於）前臂長軸測量硬結的直徑。不應測量紅斑（發紅）。全部反應均應記錄為毫米，甚至分類為陰性者亦如此。

### 解釋結核菌素皮膚測試結果

**【0534】** 在美國及許多其他國家，為免疫功能不全患者保留對結核菌素皮膚測試呈陽性的最保守定義，且該定義將應用於此研究中，以最大化偵測潛伏性 TB 之可能性，即使該等對象在基線時可能並非免疫功能不全的。

**【0535】** 在美國及加拿大，回應於皮內結核菌素皮膚測試之 5 mm 或更大硬結被認為是陽性結果及潛伏性或活動性 TB 之證據。

**【0536】** 在美國及加拿大以外的國家，應諮詢用於免疫功能不全患者之國家特定準則，以對結核菌素皮膚測試結果進行解釋。若無用於免疫功能不全患者之當地國家準則，則必須遵循美國準則。

### 潛伏性肺結核的治療

**【0537】** 關於用於潛伏性 TB 之可接受抗結核病治療方案，應諮詢免疫功能不全患者之當地國家準則。若無用於免疫功能不全患者之當地國家準則，則必須遵循美國準則。

## 參考文獻

Centers for Disease Control and Prevention. Core curriculum on tuberculosis: What the clinician should know (Fourth Edition). Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; Centers for Disease Control and Prevention; National Center for HIV, STD, and TB Prevention; Division of Tuberculosis Elimination; 2000:25-86.

Menzies RI. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB, Hershfield ES (eds). Tuberculosis, a comprehensive international approach. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2000:279-322.

## 附錄 4：HBV 篩選及監測

【0538】 對象必須經歷 B 型肝炎病毒(HBV)篩選。這至少包括對 HBsAg (HBV 表面抗原)、抗 HB (HBV 表面抗體)、及總體抗 HBc (總體 HBV 核心抗體) 之測試。

- 1) 測試對全部 HBV 篩選測試（亦即，HBsAg-、抗 HBc-、及抗 HBs-）呈陰性之對象有資格進行此研究。
- 2) 對表面抗原(HBsAg-)測試呈陰性且對核心抗體（抗 HBc+）及表面抗體（抗 HBs+）測試呈陽性之對象有資格進行此研究。
- 3) 僅對表面抗體（抗 HBs+）測試呈陽性之對象有資格進行此研究。
- 4) 對表面抗原(HBsAg+)測試呈陽性之對象無資格進行此研究，無論其他 B 型肝炎測試結果如何。
- 5) 僅對核心抗體（抗 HBc+）測試呈陽性之對象必須進一步測試 B 型肝炎病毒脫氧核糖核酸（HBV DNA 測試）的存在。若 HBV DNA 測試為陽性，則該對象無資格進行此研究。若 HBV DNA 測試為陰性，則該對象有資格

進行此研究。若不能執行 HBV DNA 測試，則該對象無資格進行此研究。

**【0539】**對於因 HBV 測試結果而無資格進行此研究之對象，建議與具有專業技能之醫師諮詢以治療 B 型肝炎病毒感染

基於 B 型肝炎病毒測試結果之資格			
行動	B 型肝炎測試結果		
	B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)	B 型肝炎表面抗體 (抗 HB)	B 型肝炎核心抗體 (總抗 HBc)
入選	-	-	-
	-	+	-
	-	+	+
排除	+	-或+	-或+
需要測試 HBV DNA 的存在*	-	-	+

\*若 HBV DNA 為可偵測的，則自臨床研究中排除。若不能執行 HBV DNA 測試、或者存在慢性肝病的證據，則自臨床研究中排除。

### 【序列表】

**【0540】**本申請案含有序列表，其已經以 ASCII 格式藉由電子方式提交且其全文以引用方式併入本文中。該 ASCII 副本（建立於 2018 年 9 月 06 日）被命名為 JBI5139FORGENEQLIST.txt 且檔案大小為 13/382 位元組。

序列表

<110> 美商健生生物科技公司(JANSEN BIOTECH, INC.)  
蘿絲 尚恩(ROSE, SHAWN)  
瓦格納 凱瑞(WAGNER, CARRIE)

<120> 以抗IL12/IL23抗體治療狼瘡之安全且有效之方法

<130> JBI5139WOPCT

<140> 待指派

<141> 2018-09-25

<150> 62/562701

<151> 2017-09-25

<150> 62/585858

<151> 2017-11-14

<160> 11

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

Thr Tyr Trp Leu Gly  
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2

Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3

Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe

201922780

1 5

10

<210> 4  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala  
1 5 10

<210> 5  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 5

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

<210> 6  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 6

Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 7  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 7

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr  
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile  
35 40 45

Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
50 55 60

201922780

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

Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 8  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 8

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr  
85 90 95

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

<210> 9  
<211> 503  
<212> PRT  
<213> 智人(Homo sapiens)

201922780

<400> 9

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu  
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys  
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp  
35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu  
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr  
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe  
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr  
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys  
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu  
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser  
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu  
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser  
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val  
195 200 205

Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr  
210 215 220

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser  
225 230 235 240

Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu  
245 250 255

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu  
260 265 270

Ser His Ser Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser  
275 280 285

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu  
290 295 300

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu  
305 310 315 320

Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly  
325 330 335

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala  
340 345 350

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys  
355 360 365

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu  
370 375 380

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser  
385 390 395 400

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys. Asn Leu  
405 410 415

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu  
420 425 430

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe  
435 440 445

201922780

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val  
450 455 460

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser  
465 470 475 480

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu  
485 490 495

Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser  
500

<210> 10

<211> 449

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 10

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr  
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile  
35 40 45

Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
50 55 60

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

Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
第6頁

201922780

130

135

140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 11

<211> 214

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 11

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr  
 85 90 95

201922780

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

201922780

201922780

## 發明摘要

### 【發明名稱】

以抗IL12/IL23抗體治療狼瘡之安全且有效之方法

SAFE AND EFFECTIVE METHOD OF TREATING LUPUS  
WITH ANTI-IL12/IL23 ANTIBODY

### 【中文】

一種治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法，其藉由投予經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體或抗 IL-23 抗體，例如抗 IL-12/IL-23p40 抗體優特克單抗，其中該患者實現疾病活動之顯著改善。

### 【英文】

A method of treating active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in a patient by administering a clinically proven safe and clinically proven effective amount of an anti-IL-12/IL-23p40 antibody or an anti-IL-23 antibody, e.g., the anti-IL-12/IL-23p40 antibody ustekinumab, wherein the patient achieves a significant improvement in disease activity.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**圖 1 至 圖 3

**【本代表圖之符號簡單說明】：**無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無

## 申請專利範圍

1. 一種經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體用於製備治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)之藥物之用途，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：互補決定區重鏈 1 (CDRH1)胺基酸序列 SEQ ID NO:1；CDRH2 胺基酸序列 SEQ ID NO:2；及 CDRH3 胺基酸序列 SEQ ID NO:3；且該輕鏈可變區包含：互補決定區輕鏈 1 (CDRL1)胺基酸序列 SEQ ID NO:4；CDRL2 胺基酸序列 SEQ ID NO:5；及 CDRL3 胺基酸序列 SEQ ID NO:6。
2. 如請求項 1 之用途，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量。
3. 如請求項 2 之用途，其中該初始 IV 劑量為  $6.0 \text{ mg/kg} \pm 1.5 \text{ mg/kg}$ ，且該 SC 劑量為 90 mg。
4. 如請求項 3 之用途，其中該初始 IV 劑量對於體重 $\geq 35 \text{ kg}$  且 $\leq 55 \text{ kg}$  之患者為 260 mg，對於體重 $>55 \text{ kg}$  且 $\leq 85 \text{ kg}$  之患者為 390 mg，且對於體重 $>85 \text{ kg}$  之患者為 520 mg。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其中該患者為使用該抗體之治療的反應者(responder)，且經鑒別為在用該抗體治療第 24 週時具有疾病活動之統計學顯著改善，如藉由全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分自基線之減小 $\geq 4$  (SRI-4 反應) 所判定。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其中該患者為使用該抗體之治療的反應者，且經鑒別為在用該抗體治療第 24 週時在新的不列顛群島狼瘡評估組(BILAG)發紅之風險上具有統計學顯著減小，該發紅係定義為 $\geq 1$  個新 BILAG A 域評分或 $\geq 2$  個新 BILAG B 域評分。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其中與用安慰劑治療之患者相比，對於接受用該抗體之治療的患者，皮膚性紅斑性狼瘡病

區及嚴重性指數(CLASI)評分自基線有 50%改善之患者之比例在統計學上顯著增加。

8. 如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑑別為在用該抗體治療第 24 週時具有疾病活動之統計學顯著改善，如藉由自基線關節疾病活動之 50%改善所判定。
9. 如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑑別為在持續治療 1 年之治療第 24 週時具有疾病活動之統計學顯著改善，其中疾病活動係藉由選自由以下所組成之群組之一或多個標準判定：全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分自基線之減小 $\geq 4$  (SRI-4 反應)、皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數(CLASI)評分自基線有 50%改善之患者之比例、及自基線關節疾病活動之 50%改善。
10. 如請求項 2 至 4 中任一項之用途，其中用於以 IV 投予之該抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20  $\mu$ g/mL EDTA 二鈉鹽脫水合物，pH 6.0。
11. 如請求項 2 至 4 中任一項之用途，其中用於以 SC 投予之該抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 6.7 mM L-組胺酸、7.6% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80，pH 6.0。
12. 如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其進一步包含向該患者投予用於治療狼瘡之一或多種額外藥物。
13. 如請求項 12 之用途，其中該額外藥物係選自由以下所組成之群組：免疫抑制劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、胺甲喋呤(MTX)、抗 B 細胞表面標記抗體、血管張力素轉化酶抑制劑、血管張力素受體阻滯劑、抗瘧疾藥、巰酚酸酯(mycophenolate mofetil)、巰酚酸、硫唑嘌呤、6-巯嘌呤、貝利單抗

(belimumab)、抗 CD20 抗體、利妥昔單抗(rituximab)、皮質類固醇、及共刺激調節劑。

14. 一種經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體用於製備治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE) 之藥物之用途，其中該抗體包含重鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:7 及輕鏈可變區胺基酸序列 SEQ ID NO:8。
15. 如請求項 14 之用途，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV) 劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量。
16. 如請求項 15 之用途，其中該初始 IV 劑量為  $6.0 \text{ mg/kg} \pm 1.5 \text{ mg/kg}$ ，且該 SC 劑量為 90 mg。
17. 如請求項 16 之用途，其中該初始 IV 劑量對於體重 $\geq 35 \text{ kg}$  且  $\leq 55 \text{ kg}$  之患者為 260 mg，對於體重 $>55 \text{ kg}$  且  $\leq 85 \text{ kg}$  之患者為 390 mg，且對於體重 $>85 \text{ kg}$  之患者為 520 mg。
18. 如請求項 14 至 17 中任一項之用途，其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑒別為在用該抗體治療第 24 週時具有疾病活動之統計學顯著改善，如藉由全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分自基線之減小 $\geq 4$  (SRI-4 反應) 所判定。
19. 如請求項 14 至 17 中任一項之用途，其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑒別為在用該抗體治療第 24 週時在新的不列顛群島狼瘡評估組(BILAG)發紅之風險上具有統計學顯著減少，該發紅係定義為 $\geq 1$  個新 BILAG A 域評分或  $\geq 2$  個新 BILAG B 域評分。
20. 如請求項 14 至 17 中任一項之用途，其中與用安慰劑治療之患者相比，對於接受用該抗體之治療的患者，皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數(CLASI)評分自基線有 50%改善之患者之比例在統計學上顯著增加。

21. 如請求項 14 至 17 中任一項之用途，其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑑別為在用該抗體治療第 24 週時具有疾病活動之統計學顯著改善，如藉由自基線關節疾病活動之 50%改善所判定。
22. 如請求項 14 至 17 中任一項之用途，其中該患者為使用該抗體之該治療的反應者，且經鑑別為在持續治療 1 年之治療第 24 週時具有疾病活動之統計學顯著改善，其中疾病活動係藉由選自由以下所組成之群組之一或多個標準判定：全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 2000 (SLEDAI-2K)評分自基線之減小  $\geq 4$  (SRI-4 反應)、皮膚性紅斑性狼瘡病區及嚴重性指數 (CLASI)評分自基線有 50%改善之患者之比例、及自基線關節疾病活動之 50%改善。
23. 如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中用於以 IV 投予之該抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 10 mM L-組胺酸、8.5% (w/v)蔗糖、0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80、0.4 mg/mL L 甲硫胺酸、及 20  $\mu$ g/mL EDTA 二鈉鹽脫水合物，pH 6.0。
24. 如請求項 15 至 17 中任一項之用途，其中用於以 SC 投予之該抗體係在包含溶液之醫藥組成物中，該溶液包含 6.7 mM L-組胺酸、7.6% (w/v)蔗糖、0.004% (w/v)聚山梨醇酯 80，pH 6.0。
25. 如請求項 14 至 17 中任一項之用途，其進一步包含向該患者投予用於治療狼瘡之一或多種額外藥物。
26. 如請求項 25 之用途，其中該額外藥物係選自由以下所組成之群組：免疫抑制劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、胺甲喋呤 (MTX)、抗 B 細胞表面標記抗體、血管張力素轉化酶抑制劑、血管張力素受體阻滯劑、抗瘧疾藥、黴酚酸酯、黴酚酸、硫唑嘌呤、6-巯嘌呤、貝利單抗、抗 CD20 抗體、利妥昔單抗、皮質類固醇、及共刺激調節劑。
27. 一種經臨床證明安全且經臨床證明有效之量的抗 IL-12/IL-23p40 抗體用於製備治療患者活動性全身性紅斑性狼瘡(SLE)

之藥物之用途，其中該抗體包含胺基酸序列 SEQ ID NO:10 之重鏈及胺基酸序列 SEQ ID NO:11 之輕鏈，其中該抗體在第 0 週以初始靜脈內(IV)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予皮下(SC)劑量，或其中該抗體作為初始皮下(SC)劑量投予，然後每 8 週(q8w)投予 SC 劑量。





