



(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 201920269 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107132268

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 13 日

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

(30)優先權：2017/09/13 美國 62/557,929

2018/03/23 美國 62/647,088

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：梅普福 薛發德 MPOFU, SHEPHARD (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 36 頁

(54)名稱

IL-1 β 結合抗體之用途

USE OF IL-1B BINDING ANTIBODIES

(57)摘要

本發明係關於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之方法，其包含向有需要之個體投與吉伏珠單抗或 2-5 mg 卡那單抗/kg 體重。

The present invention relates to a method for treating or alleviating the symptoms of alcoholic hepatitis in a subject, comprising administering gevokizumab or 2-5 mg of canakinumab per kg of body weight to a subject in need thereof.

【發明說明書】

【中文發明名稱】

IL-1 β 結合抗體之用途

【英文發明名稱】

USE OF IL-1 β BINDING ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於IL-1 β 結合抗體卡那單抗(canakinumab)及吉伏珠單抗(gevokizumab)用於治療或緩和酒精性肝炎症狀之新穎用途及劑量方案。

【先前技術】

【0002】 在西方世界中，過量飲酒係肝疾病之主要原因。儘管尚未完全理解酒精如何損害肝臟，但長期飲酒導致促發炎細胞介素之分泌、氧化壓力、脂質過氧化及乙醛毒性，此導致肝細胞之發炎、細胞凋亡及最終纖維化。酒精性肝病之三個最廣泛認可步驟係酒精性脂肪肝或酒精性肝脂肪變性、酒精性肝炎及酒精性肝硬化。至少80%酗酒者發展為脂肪變性，10-35%發展為酒精性肝炎且約10%發展為肝硬化。酒精性肝脂肪變性(亦稱為酒精性脂肪肝)在於受影響肝細胞之較大比例細胞質由單一大甘油三酯阻塞佔據。此狀態可藉由戒酒來逆轉，但若持續存在過量酒精攝入，則可進展為肝硬化。酒精性肝炎係酒精性肝病之第二主要步驟且由於過量酒精攝入而與脂肪變性以及發炎及壞死有關，且其帶來顯著死亡風險。酒精性肝硬化係酒精性肝病之最嚴重且最終步驟且特徵在於纖維化，此導致肝功能之進行性喪失。

【0003】 IL-1 β 係由各種細胞類型、特定地單核吞噬細胞因應損傷、

感染及發炎產生之促發炎細胞介素。在酒精性肝病中，已顯示IL-1 β 係肝發炎之重要貢獻者，其導致代謝紊亂、纖維發生、星狀細胞活化及門靜脈高血壓。因此，IL-1 β 代表用於治療或緩和酒精性肝炎之症狀的潛在治療靶標。

【0004】目前，酒精性肝炎之推薦治療選項包括普賴蘇濃(prednisolone)，但此選項帶來感染發生率較高之風險，此導致在90天時沒有生存優勢。

【0005】因此，業內迫切需要預防及/或改善酒精性肝炎效應之新方法。

【發明內容】

【0006】因此，在一態樣中，本發明係關於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之方法，其包含向該個體投與2-5 mg卡那單抗/kg體重。

【0007】在另一態樣中，本發明係關於卡那單抗用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包含向該個體投與2-5 mg卡那單抗/kg體重。

【0008】在再一態樣中，本發明係關於卡那單抗用於製造用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之藥劑的用途，其包含向該個體投與2-5 mg卡那單抗/kg體重。

【0009】本發明亦係關於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之方法，其包含向該個體投與吉伏珠單抗。

【0010】在另一態樣中，本發明係關於吉伏珠單抗用作藥劑用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包含向該個體投與吉伏珠單抗。

【0011】在再一態樣中，本發明係關於吉伏珠單抗用於製造用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之藥劑的用途，其包含向該個體投與吉伏

珠單抗。

【0012】 本發明之其他特徵及優點自以下說明將顯而易見。

【實施方式】

【0013】 酒精性肝炎之範圍可自輕度肝炎(其中異常之實驗室測試係疾病之唯一指徵)至嚴重肝功能障礙以及併發症，例如黃疸(由膽紅素滯留造成之黃色皮膚)、肝性腦病(由肝衰竭造成之神經功能障礙)、腹水(腹部中之體液累積)、出血性食管靜脈曲張(食管中之靜脈曲張)、血凝固異常及昏迷。若患者停止飲酒，則酒精性肝炎係可逆的，但肝炎通常花費數月才能痊癒。酒精性肝炎可導致肝臟結疤及硬化。肝組織學之典型發現包括肝細胞壞死及腫脹變性以及酒精性馬洛氏透明小體(Mallory's hyaline body)(細胞中間絲蛋白之異常聚集指示纖維化)。膽汁鬱積較為突出。疾病之嚴重程度可根據以下分類：Maddrey之判別函數(mDF) (基於膽紅素及凝血酶原時間)、格拉斯哥(Glasgow)酒精性肝炎評分(基於年齡、白血球技術、尿素、凝血酶原時間及膽紅素)或終末期肝病模型(MELD)評分(基於肌酸酐、膽紅素及INR) (Lucey等人(2009) N.Engl.J.Med., 360(26), 2758-2769 ; Vergis 等人 (2017) Gastroenterology. 2017 年 4 月;152(5):1068-1077.e4)。當mDF $\geq$ 32時，酒精性肝炎被分類為嚴重。

【0014】 本發明尤其提供治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之方法，其包含向該個體投與2-5 mg卡那單抗/kg體重。

【0015】 卡那單抗(國際非專屬藥名(INN)編號8836)揭示於WO02/16436中，其整體以引用的方式併入。卡那單抗係IgG1/k同型之完全人類單株抗人類IL-1 β 抗體，且以商標名Ilaris®批准用於治療IL-1 β 驅動之發炎性疾病。其經設計以結合人類IL-1 β ，且由此阻斷細胞介素與其受

體之相互作用。使用卡那單抗拮抗IL-1 β 介導之發炎以降低高敏感性C-反應蛋白(hsCRP)及其他發炎標誌物含量已在患有隱熱蛋白相關週期症候群(CAPS)及類風濕性關節炎之患者中顯示急性期反應。

【0016】 亦提供治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之方法，其包含向該個體投與吉伏珠單抗。

【0017】 吉伏珠單抗(XOMA-052)係針對介白素-1 β 之IgG2同型之高親和性、人類化單株抗體，其經開發用於治療IL-1 β 驅動之發炎性疾病。吉伏珠單抗調節IL-1 β 至其信號傳導受體之結合。吉伏珠單抗揭示於WO2007/002261中，其整體以引用的方式併入。

【0018】 酒精性肝炎之特徵在於升高之膽紅素，其反映了在不存在膽道梗阻之情形下肝臟之代謝功能受損。因此，一個實施例係卡那單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中在投與卡那單抗之前血清膽紅素含量 $>80 \mu\text{mol/L}$ 。另一實施例係吉伏珠單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中在投與吉伏珠單抗之前血清膽紅素含量 $>80 \mu\text{mol/L}$ 。

【0019】 因此，血清膽紅素含量之降低指示肝代謝功能之恢復。一個實施例係卡那單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中在投與卡那單抗之前，血清膽紅素基線含量 $>80 \mu\text{mol/L}$ 且在第一次投與卡那單抗後至少7天，血清膽紅素與基線相比降低 $>25\%$ 。另一實施例係吉伏珠單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中在投與吉伏珠單抗之前，血清膽紅素基線含量 $>80 \mu\text{mol/L}$ 且在第一次投與吉伏珠單抗後至少7天，血清膽紅素與基線相比降低 $>25\%$ 。

【0020】 多年過量酒精攝入可導致酒精性肝病及酒精性肝炎。如本

文所用，過量酒精攝入之特徵在於對於男性而言酒精攝入>80 g/天或對於女性而言>60 g/天。因此，一個實施例係卡那單抗在治療或緩和消耗過量酒精之男性或女性個體之酒精性肝炎之症狀中之用途，其中該男性個體消耗 >80 g酒精/天或該女性個體消耗>60 g酒精/天。另一實施例係吉伏珠單抗在治療或緩和消耗過量酒精之男性或女性個體之酒精性肝炎之症狀中之用途，其中該男性個體消耗>80 g酒精/天或該女性個體消耗>60 g酒精/天。

【0021】 終末期肝病模型(MELD)係用於評價慢性肝疾病之嚴重程度之評分系統。MELD使用患者之血清膽紅素、血清肌酸酐及凝血酶原時間之國際正規化比率(INR)之值來預測存活並根據以下方程式計算：

$$\text{MELD} = 3.78 \times \ln[\text{血清膽紅素}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{血清肌酸酐}(\text{mg/dL})] + 6.43$$

表1. 基於MELD評分之3個月死亡率：

MELD評分	死亡機率
40	71.3%死亡率
30-39	52.6%死亡率
20-29	19.6%死亡率
10-19	6.0%死亡率
9或以下	1.9%死亡率

【0022】 因此，一個實施例係卡那單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中該個體之特徵在於在投與卡那單抗之前終末期肝病模型(MELD)評分≤25。另一實施例係吉伏珠單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中該個體之特徵在於在投與吉伏珠單抗之前終末期肝病模型(MELD)評分 ≤25。

【0023】 Maddrey 判別函數(mDF)係用於評估酒精性肝炎之嚴重程度及預後之模型並評估類固醇治療在酒精性肝炎中之效能。mDF 評分係可用於預測個體之短期預後、具體而言30或90天內死亡率之統計模型。32或更高之評分暗示差的結果，其中30天死亡率在35%至45%間之範圍內。mDF係根據以下方程式計算：

$$\text{mDF} = 4.6 \times (\text{凝血酶原時間}(\text{PT}_{\text{患者}} - \text{PT}_{\text{對照}}) + \text{血清膽紅素}(\mu\text{mol/l})/17.1$$

因此，一個實施例係卡那單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中該個體之特徵在於在投與卡那單抗之前Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 。另一實施例係吉伏珠單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中該個體之特徵在於在投與吉伏珠單抗之前Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 。

【0024】 因此，一個實施例提供卡那單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中該個體之特徵在於在投與卡那單抗之前Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。在另一實施例中，提供吉伏珠單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中該個體之特徵在於在投與吉伏珠單抗之前Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

【0025】 一個實施例提供卡那單抗用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其中與未接受卡那單抗之個體相比，該個體在第一次投與卡那單抗之後90天具有降低之死亡風險。一個實施例提供吉伏珠單抗用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其中與未接受吉伏珠單抗之個體相比，該個體在第一次投與吉伏珠單抗後90天具有降低之死亡風險。

【0026】 格拉斯哥酒精性肝炎評分(GAHS)可用於鑑別處於死亡風險之患者(Forrest等人(2007) Gut, 56:1743-1746)。根據下表針對每一參數給出評分並計算總評分。9或以上之評分鑑別死亡風險最高之患者。

表2. 格拉斯哥酒精性肝炎評分(GAHS)系統

所給評分	1	2	3
年齡	<50	≥50	-
白血球計數(WCC) (10 ⁹ /L)	<15	≥15	-
尿素(mmol/L)	<5	≥5	-
凝血酶原時間(PT)比率或國際正規化比率(INR)	<1.5	1.5-2.0	>2.0
膽紅素(μmol/L)	<125	125-250	>250

【0027】 格拉斯哥酒精性肝炎評分(GAHS)與存活率相關，如下表中所述：

表3. GAHS及存活率

	第28天存活(%)	第84天存活(%)
第1天評分		
GAHS <9	87	79
GAHS ≥9	46	40
第6-9天評分		
GAHS <9	93	86
GAHS ≥9	47	37

【0028】 因此，本發明之一個態樣係改善GAHS評分。一個實施例係卡那單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中該個體之特徵在於與第一次投與卡那單抗之前相比，GAHS評分降低至少7天、至少14天、至少21天、至少28天、至少42天或至少90天。另一實施例係卡那單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其包含投與2-5 mg

卡那單抗/kg個體體重且其中該個體之特徵在於與第一次投與卡那單抗之前相比，GAHS評分降低至少7天、至少14天、至少21天、至少28天、至少42天或至少90天。另一實施例係吉伏珠單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其中該個體之特徵在於與第一次投與吉伏珠單抗之前相比，GAHS評分降低至少7天、至少14天、至少21天、至少28天、至少42天或至少90天。

【0029】 裡爾評分(Lille score)預測患有酒精性肝炎之患者的死亡率，該等患者對一線類固醇療法沒有反應。裡爾評分係根據以下方程式計算：

$$\text{Exp}(-R)/[1+\text{exp}(-R)]$$

其中

$$R = [3.19 - (0.101 * \text{年齡, 歲})] + (1.47 * \text{基線白蛋白, g/dL}) + [0.28215 * (\text{基線膽紅素} - \text{第8天膽紅素, mg/dL})] - [0.206 * (\text{若基線處之肌酸酐} \geq 1.3 \text{ mg/dL})] - [0.11115 * \text{基線膽紅素, mg/dL}] - (0.0096 * \text{基線處之凝血酶原時間, 秒})$$

因此，本發明之一個態樣係改善裡爾評分。一個實施例係卡那單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，且其中該個體之特徵在於與第一次投與卡那單抗之前相比裡爾評分降低至少7天。另一實施例係卡那單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其包含投與2-5 mg 卡那單抗/kg個體體重，且其中該個體之特徵在於與第一次投與卡那單抗之前相比裡爾評分降低至少7天。再另一實施例提供吉伏珠單抗在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀中之用途，其包含投與吉伏珠單抗，且其中該個體之特徵在於與第一次投與吉伏珠單抗之前相比裡爾評分降低至少7

天。

【0030】 腎功能障礙係肝損傷之常見併發症且可導致急性腎損傷(AKI)。急性腎損傷定義為

- 血液肌酸酐在48小時內增加26微莫耳/升或以上
- 在過去7天內，血液肌酸酐隨時間增加50%或以上，或
- 尿量小於0.5ml/kg/小時持續超過6小時

本發明之一個態樣係降低患有酒精性肝炎之個體的急性腎損傷風險。因此，一個實施例係卡那單抗在治療或緩和患者之酒精性肝炎之症狀中之用途，且其中該個體在第一次投與卡那單抗90天內具有降低之患急性腎損傷之風險。另一實施例係卡那單抗在治療或緩和患者之酒精性肝炎之症狀中之用途，其包含投與2-5 mg卡那單抗/kg個體體重，且其中該個體在第一次投與卡那單抗90天內具有降低之患急性腎損傷之風險。在另一實施例中，提供吉伏珠單抗在治療或緩和患者之酒精性肝炎之症狀中之用途，其包含向該個體投與吉伏珠單抗，且其中該個體在第一次投與吉伏珠單抗90天內具有降低之患急性腎損傷之風險。

【0031】 肝損傷可藉由肝生檢評價，其可端視患者之凝血狀態經由透皮或經頸靜脈途徑獲得。可評價小葉發炎。可評價門脈區或等效物之多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性。評估來自肝生檢之組織學的評分系統可用於評價酒精性肝炎患者之預後、尤其90天死亡率。適宜評分系統係酒精性肝炎組織學評分(AHHS) (Altamirano 等人，(2014) Gastroenterology., 146(5), 1231-9.e1-6) 及非酒精性脂肪肝病(NAFLD)活動度評分(NAS)。

【0032】 本發明之一個態樣係降低患有酒精性肝炎之個體的肝發

炎。在一個實施例中，酒精性肝炎之組織學改善之特徵在於自第一次投與卡那單抗至少4週(28天)後經評價，小葉發炎減少。在另一實施例中，酒精性肝炎之組織學改善之特徵在於自第一次投與吉伏珠單抗至少4週(28天)後經評價，小葉發炎減少。在本發明之某些態樣中，酒精性肝炎之組織學改善之特徵在於在第一次投與卡那單抗之後或在第一次投與吉伏珠單抗之後至少4週(28天)肝細胞中酒精性肝炎之個別組分(例如多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性)之消退且係藉由肝生檢檢測。在一個實施例中提供卡那單抗用於治療或緩和患者中之酒精性肝炎之症狀，其包含投與2-5 mg卡那單抗/kg個體體重且其中該個體在第一次投與卡那單抗之後至少4週(28天)經評價具有肝組織學改善。在另一實施例中，提供吉伏珠單抗用於治療或緩和患者之酒精性肝炎之症狀，其包含向個體投與吉伏珠單抗且其中該個體在第一次投與吉伏珠單抗後至少4週(28天)經評價具有肝組織學改善。該組織學改善可包含小葉發炎減少。在替代或額外實施例中，該組織學改善亦可包含酒精性肝炎之個別組分(例如多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性)之消退。

【0033】 先前在酒精性肝炎中使用靶向TNF- α 系統之抗細胞介素療法的研究由於感染風險增加且可能由於TNF- α 所提供再生信號之去除而未能顯示存活益處(Boetticher等人(2008) *Gastroenterology*,135(6):1953-60)。酒精性肝炎中之總體感染風險為20-30%，但當血液中治療前細菌16S核糖體DNA (16S rDNA) > 18.5 pg/ml時，此在利用免疫抑制藥物(例如普賴蘇濃)治療之患者中增加3-4倍(Vergis等人，2017)。因此，處於高細菌感染風險之個體可接受預防性抗生素。在本文中，高細菌感染風險之特徵在於血液中16S核糖體DNA (16S rDNA)含量>18.5 pg/ml。

【0034】 因此，在一個實施例中，卡那單抗係用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其中在第一次投與卡那單抗後投與抗生素達至少14天且其中該個體處於高細菌感染風險中，其特徵在於血液中16S核糖體DNA (16S rDNA)含量>18.5 pg/ml。另一實施例提供卡那單抗用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其中在第一次投與卡那單抗後投與抗生素達至少14天。在另一實施例中，提供吉伏珠單抗用於治療或緩和酒精性肝炎之症狀，其中在第一次投與吉伏珠單抗後投與抗生素達至少14天且其中該個體處於高細菌感染風險中，其特徵在於血液中16S核糖體DNA (16S rDNA)含量>18.5 pg/ml。另一實施例提供吉伏珠單抗用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其中在第一次投與吉伏珠單抗後投與抗生素達至少14天。適宜抗生素可包含複合阿莫西克拉維 (co-amoxycylav) 或環丙沙星 (ciprofloxacin)。

【0035】 嚴重酒精性肝炎具有高死亡率且皮質類固醇數十年來一直係治療之主要手段。肝臟移植可潛在地為患者(例如彼等類固醇無反應者)提供長期益處。在本發明之一個態樣中，卡那單抗或吉伏珠單抗用於治療或緩和酒精性肝炎之症狀，此導致肝移植之發生率降低。

【0036】 在本發明之一個態樣中，卡那單抗係用於治療或緩和酒精性肝炎之症狀。在某些實施例中，將卡那單抗以約2-5 mg/kg體重或約3-5 mg/kg體重或約2-4 mg/kg體重投與給個體用於治療或緩和酒精性肝炎之症狀。在另一實施例中，卡那單抗係用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包含投與2-5 mg卡那單抗/kg個體體重。在另一實施例中，卡那單抗係用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包含投與2 mg卡那單抗/kg個體體重。在另一實施例中，卡那單抗係用於治療或緩和個體之酒精

性肝炎症狀，其包含投與3 mg卡那單抗/kg個體體重。在另一實施例中，卡那單抗係用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包含投與4 mg卡那單抗/kg個體體重。在另一實施例中，卡那單抗係用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包含投與5 mg卡那單抗/kg個體體重。在本發明之不同實施例中，卡那單抗或吉伏珠單抗可非經腸(例如經靜脈內或經皮下)投與。適宜地，卡那單抗或吉伏珠單抗係經靜脈內投與以最小化達到抗體之峰值血清含量之時間。或者，可經皮下投與約150 mg至約600 mg或約200 mg至約600 mg或約300 mg至約600 mg或約450 mg至約600 mg之劑量之卡那單抗用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀。或者，可經皮下投與至多600 mg之劑量之卡那單抗用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀。

【0037】 在酒精性肝病患者中(包括患有酒精性肝炎之個體)，天冬胺酸胺基轉移酶(AST)之含量通常升高，且指示肝細胞損傷。因此，一個實施例提供卡那單抗在治療或緩和患者之酒精性肝炎之症狀中之用途，其包含投與至少一個2-5 mg卡那單抗/kg該患者體重之額外劑量，前提係該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中卡那單抗之初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。一個實施例包含投與至少一個3 mg卡那單抗/kg該患者體重之額外劑量，前提係該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。卡那單抗之該初始及額外劑量可經皮下投與。卡那單抗之該初始劑量可經靜脈內投與，且卡那單抗之該額外劑量可經皮下投與。卡那單抗之該初始及額外劑量可經靜脈內投與。

【0038】 另一實施例提供吉伏珠單抗在治療或緩和患者之酒精性肝炎之症狀中之用途，其包含向該患者投與至少一個額外劑量之吉伏珠單抗，前提係該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中吉伏珠單抗之初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。吉伏珠單抗之該初始及額外劑量可經皮下投與。吉伏珠單抗之該初始劑量可經靜脈內投與，且吉伏珠單抗之該額外劑量可經皮下投與。吉伏珠單抗之該初始及額外劑量可經靜脈內投與。

【0039】 卡那單抗可於還原調配物中投與，該還原調配物包含濃度為50-200 mg/ml之卡那單抗、50-300 mM蔗糖、10-50 mM組胺酸及0.01-0.1%表面活性劑且其中調配物之pH為5.5-7.0。卡那單抗可於還原調配物中投與，該還原調配物包含濃度為50-200 mg/ml之卡那單抗、270 mM蔗糖、30 mM組胺酸及0.06% 聚山梨醇酯20或80，其中調配物之pH為6.5。

【0040】 卡那單抗亦可於液體調配物中投與，該液體調配物包含濃度為50-200 mg/ml之卡那單抗、選自由檸檬酸鹽、組胺酸及琥珀酸鈉組成之群之緩衝劑系統、選自由蔗糖、甘露醇、山梨醇、精胺酸鹽酸鹽組成之群之穩定劑及表面活性劑且其中調配物之pH為5.5-7.0。卡那單抗亦可於液體調配物中投與，該液體調配物包含濃度為50-200 mg/ml之卡那單抗、50-300 mM 甘露醇、10-50 mM組胺酸及0.01-0.1%表面活性劑，且其中調配物之pH為5.5-7.0。卡那單抗亦可於液體調配物中投與，該液體調配物包含濃度為50-200 mg/ml之卡那單抗、270 mM甘露醇、20 mM組胺酸及0.04%聚山梨醇酯20或80，其中調配物之pH為6.5。

【0041】

其他實施例：

A1. 一種治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之方法，其包含向該個體投與2-5 mg卡那單抗/kg體重。

A2. 根據實施例A1之方法，其中在投與卡那單抗之前，該個體之血清膽紅素含量 $>80 \mu\text{mol/L}$ 。

A3. 根據前述實施例中任一者之方法，其中該個體具有過量酒精攝入史，其特徵在於在投與卡那單抗之前6週內，對於男性而言酒精攝入 $>80 \text{ g/天}$ 或對於女性而言 $>60 \text{ g/天}$ 。

A4. 根據前述實施例中任一者之方法，其中在投與卡那單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 。

A5. 根據前述實施例中任一者之方法，其中在投與卡那單抗之前，該個體之終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

A6. 根據前述實施例中任一者之方法，其中在投與卡那單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

A7. 根據前述實施例中任一者之方法，其中自第一次投與卡那單抗至少4週(28天)經評價，該個體之小葉發炎減少。

A8. 根據前述實施例中任一者之方法，其中該個體之肝細胞中酒精性肝炎之個別組分(例如多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性)消退，其中該消退係在第一次投與卡那單抗之後至少4週(28天)藉由肝生檢檢測。

A9. 根據前述實施例中任一者之方法，其中在第一次投與卡那單抗後，向該患者投與抗生素達至少14天。

A10. 根據前述實施例中任一者之方法，其中該個體處於高細菌感染

風險中，其特徵在於血液中16S核糖體DNA (16S rDNA)含量>18.5 pg/ml且其中在第一次投與卡那單抗後，投與抗生素達至少14天。

A11. 根據前述實施例中任一者之方法，其包含投與至少一個約2-5 mg卡那單抗/kg體重之額外劑量，前提係在初始投與卡那單抗之後至少四週(28天)經評價，該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。

A12. 根據前述實施例中任一者之方法，其中將2 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

A13. 根據前述實施例中任一者之方法，其中將3 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

A14. 根據前述實施例中任一者之方法，其中將4 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

A15. 根據前述實施例中任一者之方法，其中將5 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

A16. 根據前述實施例中任一者之方法，其中卡那單抗係非經腸投與。

A17. 根據前述實施例中任一者之方法，其中卡那單抗係靜脈內或皮下投與。

A18. 根據前述實施例中任一者之方法，其中卡那單抗係於還原調配物中投與，該還原調配物包含濃度為10-200 mg/ml之卡那單抗、蔗糖、組胺酸及聚山梨醇酯80，其中調配物之pH為6.1-6.9。

A19. 根據前述實施例中任一者之方法，其中卡那單抗係經靜脈內投

與。

A20. 根據實施例A1-A18中任一者之方法，其中卡那單抗係經皮下投與。

B1. 一種治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之方法，其包含投與吉伏珠單抗。

B2. 根據實施例B1之方法，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之血清膽紅素含量 $>80 \mu\text{mol/L}$ 。

B3. 根據實施例B1-B2中任一者之方法，其中該個體具有酒精過量史，其特徵在於在投與吉伏珠單抗之前6週內，對於男性而言酒精攝入 $>80 \text{ g/天}$ 或對於女性而言 $>60 \text{ g/天}$ 。

B4. 根據實施例B1-B3中任一者之方法，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 。

B5. 根據實施例B1-B4中任一者之方法，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

B6. 根據實施例B1-B5中任一者之方法，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

B7. 根據實施例B1-B6中任一者之方法，其中自第一次投與吉伏珠單抗至少4週(28天)經評價，該個體之小葉發炎減少。

B8. 根據實施例B1-B7中任一者之方法，其中該個體之肝細胞中酒精性肝炎之個別組分(例如多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性)消退，其中該消退係在第一次投與吉伏珠單抗之後至少4週(28天)藉由肝生檢檢測。

B9. 根據實施例**B1-B8**中任一者之方法，其中在第一次投與吉伏珠單抗後，向該患者投與抗生素達至少14天。

B10. 根據實施例**B1-B9**中任一者之方法，其中該個體處於高細菌感染風險中，其特徵在於血液中16S核糖體DNA (16S rDNA)含量>18.5 pg/ml且其中在第一次投與吉伏珠單抗後，投與抗生素達至少14天。

B11. 根據實施例**B1-B10**中任一者之方法，其包含投與至少一個額外劑量之吉伏珠單抗，前提係在初始投與吉伏珠單抗之後至少四週(28天)經評價，該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。

B12. 根據前述實施例**B1-B11**中任一者之方法，其中吉伏珠單抗係非經腸投與。

B13. 根據前述實施例**B1-B12**中任一者之方法，其中吉伏珠單抗係靜脈內或皮下投與。

B14. 根據前述實施例**B1-B13**中任一者之方法，其中吉伏珠單抗係經靜脈內投與。

B15. 根據前述實施例**B1-B13**中任一者之方法，其中吉伏珠單抗係經皮下投與。

C1. 一種卡那單抗用於在治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包含向該個體投與2-5 mg卡那單抗/kg體重。

C2. 一種卡那單抗用於製造用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之藥劑之用途，其包含向該個體投與2-5 mg卡那單抗/kg體重。

C3. 根據實施例**C1-C2**中任一者之用途，其中在投與卡那單抗之前，該個體之血清膽紅素含量>80 $\mu\text{mol/L}$ 。

C4. 根據實施例C1-C3中任一者之用途，其中該個體具有過量酒精攝入史，其特徵在於在投與卡那單抗之前6週內，對於男性而言酒精攝入>80 g/天或對於女性而言>60 g/天。

C5. 根據實施例C1-C4中任一者之用途，其中在投與卡那單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 。

C6. 根據實施例C1-C5中任一者之用途，其中在投與卡那單抗之前，該個體之終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

C7. 根據實施例C1-C6中任一者之用途，其中在投與卡那單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

C8. 根據實施例C1-C7中任一者之用途，其中自第一次投與卡那單抗至少4週(28天)經評價，該個體之小葉發炎減少。

C9. 根據實施例C1-C8中任一者之用途，其中該個體之肝細胞中酒精性肝炎之個別組分(例如多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性)消退，其中該消退係在第一次投與卡那單抗之後至少4週(28天)藉由肝生檢檢測。

C10. 根據實施例C1-C9中任一者之用途，其包含在第一次投與卡那單抗後投與抗生素達至少14天。

C11. 根據實施例C1-C10中任一者之用途，其中該個體處於高細菌感染風險中，其特徵在於血液中16S核糖體DNA (16S rDNA)含量 >18.5 pg/ml且其中在第一次投與卡那單抗後，投與抗生素達至少14天。

C12. 根據實施例C1-C11中任一者之用途，其包含投與至少一個約2-5 mg卡那單抗/kg體重之額外劑量，前提係在初始投與卡那單抗之後至少

四週(28天)經評價，該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。

C13. 根據實施例C1-C12中任一者之用途，其中將2 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

C14. 根據實施例C1-C13中任一者之用途，其中將3 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

C15. 根據實施例C1-C14中任一者之用途，其中將4 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

C16. 根據實施例C1-C15中任一者之用途，其中將5 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

C17. 根據實施例C1-C16中任一者之用途，其中卡那單抗係非經腸投與。

C18. 根據實施例C1-C17中任一者之用途，其中卡那單抗係靜脈內或皮下投與。

C19. 根據實施例C1-C18之用途，其中卡那單抗係於還原調配物中投與，該還原調配物包含濃度為10-200 mg/ml之卡那單抗、蔗糖、組胺酸及聚山梨醇酯80，其中調配物之pH為6.1-6.9。

C20. 根據實施例C1-C19中任一者之用途，其中卡那單抗係經靜脈內投與。

C21. 根據實施例C1-C19中任一者之用途，其中卡那單抗係經皮下投與。

D1. 一種吉伏珠單抗用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包

含投與吉伏珠單抗。

D2. 一種吉伏珠單抗用於製造用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之藥劑之用途，其包含向該個體投與吉伏珠單抗。

D3. 根據實施例D1-D2中任一者之用途，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之血清膽紅素含量 $> 80 \mu\text{mol/L}$ 。

D4. 根據實施例D1-D3中任一者之用途，其中該個體具有酒精過量史，其特徵在於在投與吉伏珠單抗之前6週內，對於男性而言酒精攝入 $>80 \text{ g/天}$ 或對於女性而言 $>60 \text{ g/天}$ 。

D5. 根據實施例D1-D4中任一者之用途，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 。

D6. 根據實施例D1-D5中任一者之用途，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

D7. 根據實施例D1-D6中任一者之用途，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

D8. 根據實施例D1-D7中任一者之用途，其中自第一次投與吉伏珠單抗至少4週(28天)經評價，該個體之小葉發炎減少。

D9. 根據實施例D1-D8中任一者之用途，其中該個體之肝細胞中酒精性肝炎之個別組分(例如多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性)消退，其中該消退係在第一次投與吉伏珠單抗之後至少4週(28天)藉由肝生檢檢測。

D10. 根據實施例D1-D9中任一者之用途，其包含在第一次投與吉伏

珠單抗後投與抗生素達至少14天。

D11. 根據實施例D1-D10中任一者之用途，其中該個體處於高細菌感染風險中，其特徵在於血液中16S核糖體DNA (16S rDNA)含量>18.5 pg/ml且其中在第一次投與吉伏珠單抗後，投與抗生素達至少14天。

D12. 根據實施例D1-D11中任一者之用途，其包含投與至少一個額外劑量之吉伏珠單抗，前提係在初始投與吉伏珠單抗之後至少四週(28天)經評價，該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。

D13. 根據實施例D1-D12中任一者之用途，其中吉伏珠單抗係非經腸投與。

D14. 根據實施例D1-D13中任一者之用途，其中吉伏珠單抗係經皮下或經靜脈內投與。

D15. 根據實施例D1-D14中任一者之用途，其中吉伏珠單抗係經靜脈內投與。

D16. 根據實施例D1-D14中任一者之用途，其中吉伏珠單抗係經皮下投與。

E1. 一種醫藥組合物，其包含卡那單抗及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包含向該個體投與2-5 mg卡那單抗/kg體重。

E2. 根據實施例E1所用之醫藥組合物，其中在投與卡那單抗之前，該個體之血清膽紅素含量 >80 $\mu\text{mol/L}$ 。

E4. 根據實施例E1-E3中任一者所用之醫藥組合物，其中該個體具有過量酒精攝入史，其特徵在於在投與卡那單抗之前6週內，對於男性而言

酒精攝入>80 g/天或對於女性而言>60 g/天。

E5. 根據實施例E1-E4中任一者所用之醫藥組合物，其中在投與卡那單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 。

E6. 根據實施例E1-E5中任一者所用之醫藥組合物，其中在投與卡那單抗之前，該個體之終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

E7. 根據實施例E1-E6中任一者所用之醫藥組合物，其中在投與卡那單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

E8. 根據實施例E1-E7中任一者所用之醫藥組合物，其中自第一次投與卡那單抗至少4週(28天)經評價，該個體之小葉發炎減少。

E9. 根據實施例E1-E8中任一者所用之醫藥組合物，其中該個體之肝細胞中酒精性肝炎之個別組分(例如多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性)消退，其中該消退係在第一次投與卡那單抗之後至少4週(28天)藉由肝生檢檢測。

E10. 根據實施例E1-E9中任一者所用之醫藥組合物，其包含在第一次投與卡那單抗後投與抗生素達至少14天。

E11. 根據實施例E1-E10中任一者所用之醫藥組合物，其中該個體處於高細菌感染風險中，其特徵在於血液中16S核糖體DNA (16S rDNA)含量 >18.5 pg/ml且其中在第一次投與卡那單抗後，投與抗生素達至少14天。

E12. 根據實施例E1-E11中任一者所用之醫藥組合物，其包含投與至少一個約2-5 mg卡那單抗/kg體重之額外劑量，前提係在初始投與卡那單抗之後至少四週(28天)經評價，該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於

正常值上限(ULN) 2倍，其中初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。

E13. 根據實施例E1-E12中任一者所用之醫藥組合物，其中將2 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

E14. 根據實施例E1-E13中任一者所用之醫藥組合物，其中將3 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

E15. 根據實施例E1-E14中任一者所用之醫藥組合物，其中將4 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

E16. 根據實施例E1-E15中任一者所用之醫藥組合物，其中將5 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

E17. 根據實施例E1-E16中任一者所用之醫藥組合物，其中卡那單抗係非經腸投與。

E18. 根據實施例E1-E17中任一者所用之醫藥組合物，其中卡那單抗係靜脈內或皮下投與。

E19. 根據實施例E1-E18所用之醫藥組合物，其中卡那單抗係於還原調配物中投與，該還原調配物包含濃度為10-200 mg/ml之卡那單抗、蔗糖、組胺酸及聚山梨醇酯80，其中調配物之pH為6.1-6.9。

E20. 根據實施例E1-E19中任一者所用之醫藥組合物，其中卡那單抗係經靜脈內投與。

E21. 根據實施例E1-E19中任一者所用之醫藥組合物，其中卡那單抗係經皮下投與。

F1. 一種醫藥組合物，其包含吉伏珠單抗及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀，其包

含投與吉伏珠單抗。

F2. 根據實施例F1所用之醫藥組合物，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之血清膽紅素含量 $> 80 \mu\text{mol/L}$ 。

F3. 根據實施例F1-F2中任一者所用之醫藥組合物，其中該個體具有酒精過量史，其特徵在於在投與吉伏珠單抗之前6週內，對於男性而言酒精攝入 $>80 \text{ g/天}$ 或對於女性而言 $>60 \text{ g/天}$ 。

F4. 根據實施例F1-F3中任一者所用之醫藥組合物，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 。

F5. 根據實施例F1-F4中任一者所用之醫藥組合物，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

F6. 根據實施例F1-F5中任一者所用之醫藥組合物，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

F7. 根據實施例F1-F6中任一者所用之醫藥組合物，其中自第一次投與吉伏珠單抗至少4週(28天)經評價，該個體之小葉發炎減少。

F8. 根據實施例F1-F7中任一者所用之醫藥組合物，其中該個體之肝細胞中酒精性肝炎之個別組分(例如多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性)消退，其中該消退係在第一次投與吉伏珠單抗之後至少4週(28天)藉由肝生檢檢測。

F9. 根據實施例F1-F8中任一者所用之醫藥組合物，其包含在第一次投與吉伏珠單抗後投與抗生素達至少14天。

F10. 根據實施例F1-F9中任一者所用之醫藥組合物，其中該個體處

於高細菌感染風險中，其特徵在於血液中16S核糖體DNA (16S rDNA)含量>18.5 pg/ml且其中在第一次投與吉伏珠單抗後，投與抗生素達至少14天。

F11. 根據實施例F1-F10中任一者所用之醫藥組合物，其包含投與至少一個額外劑量之吉伏珠單抗，前提係在初始投與吉伏珠單抗之後至少四週(28天)經評價，該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。

F12. 根據實施例F1-F11中任一者所用之醫藥組合物，其中吉伏珠單抗係非經腸投與。

F13. 根據實施例F1-F12中任一者所用之醫藥組合物，其中吉伏珠單抗係經皮下或經靜脈內投與。

F14. 根據實施例F1-F13中任一者所用之醫藥組合物，其中吉伏珠單抗係經靜脈內投與。

F15. 根據實施例F1-F13中任一者所用之醫藥組合物，其中吉伏珠單抗係經皮下投與。

【0042】 熟習此項技術者認識到，正文中所教示之特徵、態樣及實施例所有均可彼此組合且來自正文之各個部分之組合特徵及/或實施例的特定態樣將視為向熟習此項技術者充分揭示。

【0043】 額外實施例包括上文所闡釋之醫藥組合物及使用方法，其中應理解，每一實施例可與一或多個其他實施例組合，其組合程度使得此一組合與實施例之描述一致。進一步應理解，上文所提供之實施例理解為包括所有實施例，包括作為實施例組合結果之該等實施例。

【0044】

概述：

本文中提及之所有專利、公開專利申請案、公開案、參考文獻及其他材料均以其全文引用的方式併入本文中。

【0045】 如本文所用，除非本文另外指示或明顯與上下文相矛盾，否則在闡述本發明之上下文中，術語「一(a, an)」及「該(the)」及類似參考應解釋為涵蓋單數及複數二者。

【0046】 除非上下文另外明確指示，否則術語「或」在本文中用於意指術語「及/或」，且可與術語「及/或」互換使用。

【0047】 「約」及「大約」通常應意指在給出量測之性質或精確度下所量測量之可接受誤差度。實例性誤差度係在既定值或值範圍之百分之20 (%)內，通常在10%內，且更通常在5%內。當將本文劑量描述為「約」規定量時，實際劑量可自所述量變化高達10%：「約」之此使用應認識到既定劑型之精確量可出於各種原因與預期量略有不同，但不會實質上影響所投與化合物之活體內效應。

【0048】 如本文所用，術語「4週(28天)」包括在4週之前3天及之後3天延伸之時間段(4週+/- 3天或28天+/- 3天)。

【0049】 如本文所用，術語「包含」涵蓋「包括」以及「由.....組成」，例如，「包含」X之組合物可排他性地由X組成或可包括一些額外事物，例如X + Y。

【0050】 如本文所用，與化合物(例如IL-1 β 結合抗體，例如卡那單抗或吉伏珠單抗)有關之術語「投與」用於指化合物藉由任何遞送途徑(例如，非經腸，例如經皮下或經靜脈內)遞送至需要其之個體。

【0051】如本文所用，術語「患者」及「個體」包括任何人類患者或人類個體，其可互換使用。在一個實施例中，個體係人類，例如患有酒精性肝炎之人類。在另一實施例中，該個體患有急性酒精性肝炎及/或嚴重酒精性肝炎。該患者可能已因急性酒精性肝炎及/或嚴重酒精性肝炎而住院。

【0052】如本文所用，若個體(患者)可在生物學方面、醫學方面或生活品質方面受益於治療，則該個體「需要」該治療。

【0053】如本文所用，術語「基線」表示患者在投與卡那單抗之前或在投與吉伏珠單抗之前之既定參數或狀態。

【0054】如本文所用，「治療(treating, treat)」闡述出於對抗疾病、病況或病症之目的對患者之管理及照護且包括投與卡那單抗或吉伏珠單抗以緩和疾病、病況或病症之症狀或併發症或以消除該疾病、病況或病症。

【0055】如本文所用，術語「(alleviate, alleviating)」意欲闡述降低病症之徵象或症狀之嚴重程度之製程。重要的是，徵兆或症狀可經緩和而無法消除。投與卡那單抗或吉伏珠單抗可以或能夠導致徵象或症狀之消除，然而，消除並非必需的。有效劑量應預計降低徵象或症狀之嚴重程度。

【0056】如本文所用，術語「醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」或「載劑、稀釋劑或賦形劑」係指可用於醫藥組合物之製備或使用中之物質，其增強或穩定組合物，或可用於促進組合物之製備。醫藥上可接受之載劑包括溶劑、分散介質、塗層、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及諸如此類，且包括例如適宜稀釋劑、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑、緩衝劑、乳化劑、鹽、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑

劑、潤濕劑、甜味劑、矯味劑、染料、及其組合、溶劑、分散介質、塗料、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及諸如此類，其係生理上相容的且在投與動物或人類(若適當)時不會產生不良、過敏或其他不利反應，如熟習此項技術者將熟知(參見例如Remington The Science and Practice of Pharmacy, 第22版 Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070)。除非任何習用介質或試劑與活性化合物不相容，否則涵蓋其在本文所述組合物中之使用。

【0057】 如本文所用，術語「醫藥組合物」係指IL-1 β 結合抗體(例如卡那單抗或吉伏珠單抗)連同至少一種醫藥上可接受之載劑呈適於投與至最適於其期望活性之身體位置(例如全身投與)之形式。術語「醫藥組合物」係指含有至少一種治療劑、較佳IL-1 β 結合抗體(例如卡那單抗或吉伏珠單抗)之混合物或溶液，其欲投與給個體(例如，哺乳動物或人類)以治療影響該個體之特定疾病(例如，酒精性肝炎)。

【0058】 不期望以任何方式限制本發明之範圍，藉助以下實例之說明進一步描述本發明。

【0059】

實例

多中心、雙盲、隨機化(1:1)、安慰劑對照試驗評估卡那單抗在患有酒精性肝炎之患者中之效能、安全性及耐受性

納入準則

有資格納入此研究中之酒精性肝炎患者必須滿足所有以下準則：

- 男性及女性患者在篩選時年齡為18歲或以上
- 篩選時臨床酒精性肝炎：

- 血清膽紅素 > 80 $\mu\text{mol/L}$
- 篩選訪視前6週內酒精過量史(>80 g/天男性，>60 g/天女性)
- 自基線訪視時住院不到4週
- 在基線訪視時mDF ≥ 32 且MELD ≤ 25
- 在實施任何評價之前必須獲得書面知情同意。
- 具生育能力的婦女必須使用有效的避孕方法

【0060】

排除準則

- 在隨機化/基線訪視之前酒戒斷 >6週
- 在基線訪視之前臨床上明顯黃疸之持續時間 >3個月
- 肝疾病之其他原因，包括：
 - 慢性病毒性肝炎(B或C型肝炎)之證據
 - 膽道梗阻
 - 肝細胞癌
- 目前惡性腫瘤(非黑素細胞皮膚癌除外)之證據
- 先前進入研究，或在住院6週內使用普賴蘇濃或己酮可可鹼

(pentoxifylline) (PTX)

- AST >500 U/L或ALT >300 U/L (與酒精性肝炎不相容)
- 患者之血清肌酸酐 >220 $\mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dL)或需要腎臟輔助(寡尿、肌酸酐>220 $\mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dL)或需要腎臟輔助之患者將給予適當復甦療法達最長1週。該等患者然後可重新篩選且一旦其符合合格準則，則考慮隨機化。)
- 患者依賴於正向收縮藥物(inotropic support)(腎上腺素或去甲腎上

腺素)。特利加壓素(Terlipressin)係允許的

- 入院時靜脈曲張出血
- 未經治療之敗血症

【0061】

敗血症

根據標準照護，在隨機化之前對所有患者進行感染篩選。感染之診斷係基於Bajaj等人列出之準則且涉及胸部放射照相術、尿分析(若尿分析為陽性，則中段尿液(MSU)培養)、腹水穿刺(若存在腹水)及血液培養(若發燒)。將陽性培養及有感染之臨床或放射學徵象以及臨床懷疑時給予抗生素記錄為敗血症。

【0062】 血液培養陰性之發燒及白血球增多不視為活動性敗血症自身之徵象，此乃因該等通常與酒精性肝炎共存。具有敗血症跡象之患者用適當抗生素治療最少2天，然後重新篩選。一旦當地計畫主持人(PI)認為敗血症已得到控制，則患者可重新篩選且若合格，則經隨機化。具有基線感染之患者應在初始治療後繼續抗生素治療達2週。

【0063】 在篩選時量測全血試樣(EDTA管)之細菌DNA。發現細菌DNA (16S rDNA) >18.5 pg/ml之患者在前14天治療中用預防性抗生素(複合阿莫西克拉維或環丙沙星)治療，無論其係隨機化至卡那單抗還是安慰劑。在基線及每週一次基礎上篩選患者之感染。

【0064】

治療

將患者併入並進行隨機化及治療，然後獲得組織學結果。若組織學為陰性，則患者退出。

【0065】 在基線(第1天)經靜脈內投與單一劑量之3 mg/kg卡那單抗或相同之安慰劑。

【0066】 在第28天AST >2 x ULN之患者接受在第28天經靜脈內(i.v.)投與之第二劑量之3 mg/kg研究藥物：

- 在基線接受安慰劑之患者接受安慰劑。
- 在基線接受卡那單抗之患者接受卡那單抗。

【0067】

主要終點

與基線相比，在初始投與卡那單抗之後28天肝生檢之酒精性肝炎的組織學改善。組織學改善定義為小葉發炎減少，而與細胞類型無關。

【0068】

次要終點

- 肝組織學之酒精性肝炎之個別組分(多型核細胞浸潤、膨脹的肝細胞及/或脂肪變性)自基線至第28天之消退
- 酒精性肝炎組織學評分(AHHS)之組分自基線至第28天之變化 (Altamirano等人 (2014) Gastroenterology., 146(5), 1231-9.e1-6)
- 非酒精性脂肪肝疾病活動度評分(NAS)之組分自基線至第28天之變化
- 肝靜脈壓力梯度(HVPG)在基線與第28天之間之變化
- 血清CK18-M30/M65自基線至第7天、第14天、第21天、第28天、第42天及第90天之變化
- 血清膽紅素自基線至第7天、第14天、第21天、第28天、第42天及第90天之變化

- MELD評分自基線至第7天、第14天、第21天、第28天、第42天及第90天之變化

- 格拉斯哥酒精性肝炎評分(GAHS)自基線至第7天、第14天、第21天、第28天、第42天及第90天之變化

- mDF評分自基線至第7天、第14天、第21天、第28天、第42天及第90天之變化

- 第7天之裡爾評分

- 在基線時患有全身發炎反應症候群(SIRS)之患者在第7天、第14天、第21天、第28天、第42天及第90天時SIRS的消退

【0069】 SIRS，根據美國胸科醫師學院/美國危重病醫學會共識會議之建議，其中需要以下2個或以上準則之存在：

溫度 $< 36^{\circ}\text{C}$ 或 $> 38^{\circ}\text{C}$

心率 > 90 次/分鐘

呼吸率 > 20 次/分鐘或靜脈 $\text{pCO}_2 < 32$ mmHg

白血球計數 $> 12,000/\text{mm}^3$ 或 $< 4,000/\text{mm}^3$ 或帶狀 $> 10\%$

- 在基線時無SIRS之患者在第7天、第14天、第21天、第28天、第42天及第90天時發生SIRS

- 第90天之死亡率

- 經90天發生感染及敗血症

- 經90天發生急性腎損傷

- 經90天發生靜脈曲張出血、腹水或腦病



201920269

【發明摘要】

【中文發明名稱】

IL-1 β 結合抗體之用途

【英文發明名稱】

USE OF IL-1 β BINDING ANTIBODIES

【中文】

本發明係關於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之方法，其包含向有需要之個體投與吉伏珠單抗或2-5 mg卡那單抗/kg體重。

【英文】

The present invention relates to a method for treating or alleviating the symptoms of alcoholic hepatitis in a subject, comprising administering gevokizumab or 2-5 mg of canakinumab per kg of body weight to a subject in need thereof.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種卡那單抗(canakinumab)用於製造用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之藥劑之用途，其包含向該個體投與2-5 mg卡那單抗/kg體重。

【第2項】

如請求項1之用途，其中在投與卡那單抗之前，該個體之血清膽紅素含量 $>80 \mu\text{mol/L}$ 。

【第3項】

如請求項1或2之用途，其中該個體具有酒精過量史，其中在投與卡那單抗之前6週內，對於男性而言酒精攝入 $>80 \text{ g/天}$ 或對於女性而言 $>60 \text{ g/天}$ 。

【第4項】

如請求項1或2之用途，其中在投與卡那單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

【第5項】

如請求項1或2之用途，其包含投與至少一個約2-5 mg卡那單抗/kg體重之額外劑量，前提係在初始投與卡那單抗之後至少四週(28天)經評價，該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。

【第6項】

如請求項1或2之用途，其中將3 mg卡那單抗/kg體重投與給該個體。

【第7項】

如請求項1或2之用途，其中卡那單抗係非經腸、適宜地經靜脈內投

與。

【第8項】

如請求項1或2之用途，其中卡那單抗係於還原調配物中投與，該還原調配物包含濃度為10-200 mg/ml之卡那單抗、蔗糖、組胺酸及聚山梨醇酯80，其中該調配物之pH為6.1-6.9。

【第9項】

一種吉伏珠單抗(gevokizumab)用於製造用於治療或緩和個體之酒精性肝炎症狀之藥劑的用途，其包含向該個體投與吉伏珠單抗。

【第10項】

如請求項9之用途，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之血清膽紅素含量 $>80\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。

【第11項】

如請求項9或10之用途，其中該個體具有酒精過量史，其中在投與吉伏珠單抗之前6週內，對於男性而言酒精攝入 $>80\text{ g/天}$ 或對於女性而言 $>60\text{ g/天}$ 。

【第12項】

如請求項9或10之用途，其中在投與吉伏珠單抗之前，該個體之Maddrey判別函數(mDF)評分 ≥ 32 且終末期肝病模型(MELD)評分 ≤ 25 。

【第13項】

如請求項9或10之用途，其包含投與至少一個額外劑量之吉伏珠單抗，前提係在初始投與吉伏珠單抗之後至少四週(28天)經評價，該患者之天冬胺酸胺基轉移酶(AST)高於正常值上限(ULN) 2倍，其中初始劑量及額外劑量之投與在時間上間隔至少四週(28天)。

【第14項】

如請求項9或10之用途，其中吉伏珠單抗係非經腸投與。