

1. 一种治疗有需要的受试者的银屑病的的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗 IL-23 抗体,其量和时间间隔是:

- a. 每 0.5 - 1.5 个月 15 - 54mg;
- b. 每 1.5 - 4.5 个月 55 - 149mg;
- c. 每 4 - 8 个月 150 - 299mg;或
- d. 每 4 - 12 个月 300 - 1100mg。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述量和时间间隔是:

- a. 每 0.5 - 1.0 个月 15 - 21mg;
- b. 每 1.5 - 3.0 个月 55 - 70mg;
- c. 每 4 - 6 个月 150 - 260mg;或
- d. 每 4 - 8 个月 300 - 700mg。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述量和时间间隔是:

- a. 每个月 21mg;
- b. 每 3 个月 70mg;
- c. 每 6 个月 210mg;或
- d. 每 6 个月 700mg。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述量和时间间隔是:

- a. 每 3 个月 210mg;或
- b. 每 3 个月 700mg。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述量和时间间隔是:

- a. 每 1 个月 210mg;或
- b. 每 1 个月 700mg。

6. 一种治疗有需要的受试者的银屑病的的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定量的抗 IL-23 抗体,其量和时间间隔足以实现和 / 或维持每体积血清介于 12.5ng/ml 与 1000ng/ml 之间的抗 IL-23 抗体量。

7. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述每体积血清的抗 IL-23 抗体量是至少 10ng/ml。

8. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述每体积血清的抗 IL-23 抗体量是选自由以下各量组成的群组:至少 25ng/ml;至少 50ng/ml;至少 60ng/ml;至少 70ng/ml;至少 75ng/ml;及至少 80ng/ml。

9. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 85ng/ml 与 100ng/ml 之间。

10. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 70ng/ml 与 150ng/ml 之间。

11. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 50ng/ml 与 250ng/ml 之间。

12. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 40ng/ml 与 500ng/ml 之间。

13. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 25ng/ml 与 750ng/ml 之间。

14. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 10ng/ml 与 1,000ng/ml 之间。
15. 如以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗 IL-23 抗体是 IV 施用的。
16. 如以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗 IL-23 抗体是 SC 施用的。
17. 如以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗 IL-23 抗体是 AMG 139。

使用抗 IL-23 抗体治疗银屑病的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及用于治疗银屑病的产品和方法。所述产品涉及抑制天然人 IL-23 同时保留 IL-12 的抗体。

[0002] 背景

[0003] 银屑病是一种常见的慢性特发性皮肤发炎性疾病。它影响了 1% 到 2% 的白种人, 包括 ~ 2500 万的北美人和欧洲人。遗传和环境因素在银屑病的发病机理中起到关键作用, 其组织病理学特征在于: 表皮明显变厚、角化细胞增殖和分化改变以及类似于在创伤修复中所观察到的遗传程序。角化细胞反应的这一变化被认为是由细胞免疫系统活化所引起, 并且多项研究已在疾病的发病机理中涉及到 T 细胞、树突状细胞以及各种炎性细胞因子和趋化因子 (Nestle FO, Kaplan DH 等人, Psoriasis, N Engl J Med. 2009 ;361(5):496-509 ; Griffiths CE 和 Barker JN. Lancet. 2007 ;370(9583):263-271 ;Lowes MA, BowcockAM 等人, Nature. 2007 ;445(7130):866-873 ;Nickoloff BJ 和 Nestle FO. J Clin Invest. 2004 ;113(12):1664-1675。

[0004] 在银屑病的病变组织中, 白细胞介素 23 (IL-23) 的表达增加。IL-23 是一种异源二聚体细胞因子, 而且还是促炎性细胞因子的有效诱导剂。IL-23 与异源二聚体细胞因子白细胞介素 12 (IL-12) 相关, 二者共有共同的 p40 亚基。在 IL-23 中, 独特的 p19 亚基与 p40 亚基共价结合。在 IL-12 中, 独特亚基是 p35 (Oppmann 等人, Immunity, 2000, 13:713-715)。同样, IL-23 是由抗原呈递细胞 (如树突状细胞和巨噬细胞) 响应如 CD40 连接、Toll 样受体激动剂及病原体等活化刺激物来表达。IL-23 结合于包含 IL-12R β 1 亚基 (与 IL-12 受体共有) 和独特受体亚基 IL-23R 的异源二聚体受体。

[0005] IL-23 作用于活化的记忆性 T 细胞并促进 T 细胞亚群 Th17 的存活和扩增。Th17 细胞产生促炎性细胞因子, 包括 IL-6、IL-17、TNF α 、IL-22 及 GM-CSF。IL-23 还作用于自然杀伤细胞、树突状细胞和巨噬细胞以诱导促炎性细胞因子的表达。与 IL-23 不同, IL-12 诱导原生 CD4+T 细胞分化成产生 Th1 IFN γ 的成熟效应细胞, 并且通过刺激 IFN γ 产生来诱导 NK 和细胞毒性 T 细胞功能。先前认为由 IL-12 驱动的 Th1 细胞对于许多自体免疫疾病来说是致病性 T 细胞亚群, 然而, 在近期关于炎性肠病、银屑病、炎性关节炎及多发性硬化症的动物模型研究中评价了 IL-12 与 IL-23 各自的贡献, 并且已经坚定地确定, IL-23 而非 IL-12 是自体免疫疾病 / 炎性疾病的重要致病因素 (Ahern 等人, Immun. Rev. 2008 226:147-159 ;Cua 等人, Nature 2003 421:744-748 ;Yago 等人, Arthritis Res and Ther. 2007 9(5):R96)。相信 IL-12 在针对许多细胞内病原体和病毒的保护性先天免疫反应和适应性免疫反应的产生方面以及在肿瘤免疫监测方面起到关键作用。参见 Kastelein 等人, Annual Review of Immunology, 2007, 25:221-42 ;Liu 等人, Rheumatology, 2007, 46(8):1266-73 ;Bowman 等人, Current Opinion in Infectious Diseases, 2006 19:245-52 ;Fieschi 和 Casanova, Eur. J. Immunol. 2003 33:1461-4 ;Meeran 等人, Mol. Cancer Ther. 2006 5:825-32 ;Langowski 等人, Nature 2006 442:461-5。因此, 相较于 IL-12 和 IL-23 的双重抑制作用, IL-23 特异性抑制作用 (保留 IL-12 或共有的 p40 亚基)

应当具有可能更优良的安全性特征。

[0006] 如与非病变皮肤相比较,在银屑病的病变皮肤中 IL-23p19 和 IL-12/23p40 mRNA 增加;分别平均增加 22 倍和 12 倍。IL-12p35mRNA 的表达在成对病变皮肤与非病变皮肤之间无显著不同 (Lee E, Trepicchio WL 等人, J Exp Med. 2004;199(1):125-130)。这些数据表明, IL-23 在银屑病的病变组织中上调,而 IL-12 则不然。也已经通过免疫组织化学分析证实, IL-23 蛋白质在银屑病的病变皮肤中上调。抗 IL-23p19 抗体染色显示,相较于正常皮肤 (和非病变皮肤),在银屑病病变皮肤的表皮和真皮中表达都增加 (Piskin G, Sylva-Steenland RM 等人, In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions:enhanced expression in psoriatic skin. J Immunol. 2006;176(3):1908-1915)。IL-23 的水平随有效疾病治疗 (UV 治疗或抗 TNF 治疗) 后引起的 Ps0 临床改善而降低,从而证明 IL-23 的过量产生与活动性银屑病之间具有直接相关性 (Fitch E, Harper E 等人, Pathophysiology of psoriasis:recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. Curr Rheumatol Rep. 2007;9(6):461-4)。

[0007] 在银屑病患者中,使用总计 >25,000 个主要功能性 SNP 以 3 个独立的病例对照样品集进行全基因关联研究。在这一研究中,发现与 IL-12/23p40 的 3' UTR 中的 SNP 存在特别显著的关联性。对 IL-12(p35) 和 IL-23(p19) 配体和受体链 (IL-12R β 1、IL-12R β 2 和 IL-23R) 中的多个 SNP 分别进行基因分型。IL-23R 中的两个 SNP 与银屑病高度关联,而与其它配体和受体链无关联 (Cargill M, Schrodi SJ 等人, Am J Hum Genet. 2007;80(2):273-290)。有关 IL-12/23p40 和 IL-23R 中的常见变体与银屑病风险相关的发现提供了遗传学证据,证实 IL-23 路径在银屑病发病机理中起到重要作用。

[0008] 当前批准用于银屑病的疗法包括外敷药剂 (例如,皮质类固醇类、煤焦油制剂类、类视色素类、光照疗法);全身疗法 (例如甲氨蝶呤 (methotrexate)、类视色素类、环孢菌素 (cyclosporin));及生物制剂 (例如依他普特 (etanercept)、阿达木单抗 (adalimumab)、阿法赛特 (alefacept)、优特克单抗 (ustekinumab))。尽管有这些可用的疗法,但许多患者仍未得到治疗,对疗法不起反应,或经历与全身疗法或光照疗法相关的毒性,并出现显著皮肤问题和残疾。

[0009] 本文中预期,需要特异性靶向 IL-23,而无与 IL-12 抑制相关的潜在风险的新颖银屑病治疗模式。本文提供了使用能够抑制天然人 IL-23 而保留 IL-12 的完全人类治疗剂来治疗银屑病的方法。

[0010] 发明概述

[0011] 本文提供了一种治疗有需要的受试者的银屑病的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗 IL-23 抗体,其量和时间间隔是:每 0.5 - 1.5 个月 15 - 54mg;每 1.5 - 4.5 个月 55 - 149mg;每 4 - 8 个月 150 - 299mg;或每 4 - 12 个月 300 - 1100mg。在一些实施方案中,所述量和时间间隔是:每 0.5 - 1.0 个月 15 - 21mg;每 1.5 - 3.0 个月 55 - 70mg;每 4 - 6 个月 150 - 260mg;或每 4 - 8 个月 300 - 700mg。在一些实施方案中,所述量和时间间隔是:每个月 21mg;每 3 个月 70mg;每 6 个月 210mg;或每 6 个月 700mg。在一些实施方案中,所述量和时间间隔是:每 3 个月 210mg 或每 3 个月 700mg。在一些实施方案中,所述量和时间间隔是:每 1 个月 210mg 或每 1 个月 700mg。在所述方法的一些实施方案中,抗 IL23 抗体是

IV 施用的。在所述方法的一些实施方案中,抗 IL23 抗体是 SC 施用的。在所述方法的一些实施方案中,抗 IL-23 抗体是 AMG 139。

[0012] 本文还提供了一种治疗有需要的受试者的银屑病的的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定量的抗 IL-23 抗体,其量和时间间隔足以实现和 / 或维持每体积血清介于 12.5ng/ml 与 1000ng/ml 之间的抗 IL-23 抗体量。在一些实施方案中,每体积血清的抗 IL-23 抗体量是至少 10ng/ml。在一些实施方案中,每体积血清的抗 IL-23 抗体量是选自以下各量组成的群组:至少 25ng/ml;至少 50ng/ml;至少 60ng/ml;至少 70ng/ml;至少 75ng/ml;及至少 80ng/ml。在一些实施方案中,每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 85ng/ml 与 100ng/ml 之间。在一些实施方案中,每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 70ng/ml 与 150ng/ml 之间。在一些实施方案中,每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 50ng/ml 与 250ng/ml 之间。在一些实施方案中,每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 40ng/ml 与 500ng/ml 之间。在一些实施方案中,每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 25ng/ml 与 750ng/ml 之间。在一些实施方案中,每体积血清的抗 IL-23 抗体量介于 10ng/ml 与 1,000ng/ml 之间。在所述方法的一些实施方案中,抗 IL23 抗体是 IV 施用的。在所述方法的一些实施方案中,抗 IL23 抗体是 SC 施用的。在所述方法的一些实施方案中,抗 IL-23 抗体是 AMG 139。

[0013] 附图简要说明

[0014] 图 1 呈现了有关在健康受试者 (healthy subject, HS) 中皮下施用 AMG 139 所进行的递增单次剂量研究的药物动力学分析的结果。所示结果说明了平均 ($\pm$ SD) 血清 AMG 139 浓度 - 时间曲线。

[0015] 图 2 呈现了有关在健康受试者 (HS) 中静脉内施用 AMG 139 所进行的递增单次剂量研究的药物动力学分析的结果。所示结果说明了平均 ($\pm$ SD) 血清 AMG 139 浓度 - 时间曲线。

[0016] 图 3 呈现了有关在银屑病受试者 (PsO) 中皮下施用 AMG 139 所进行的递增单次剂量研究的药物动力学分析的结果。所示结果说明了平均 ($\pm$ SD) 血清 AMG 139 浓度 - 时间曲线。

[0017] 图 4 呈现了有关在银屑病受试者 (PsO) 中静脉内施用 AMG 139 所进行的递增单次剂量研究的药物动力学分析的结果。所示结果说明了平均 ($\pm$ SD) 血清 AMG 139 浓度 - 时间曲线。

[0018] 图 5 呈现了有关单次递增剂量研究中的 PsO 受试者的银屑病皮损面积和严重程度指数 (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 评分评估的结果。所示结果说明了在整个研究中各时间点时的平均 PASI 评分 ($\pm$ SD)。

[0019] 图 6 呈现了有关单次递增剂量研究中的 PsO 受试者的银屑病皮损面积和严重程度指数 (PASI) 评分评估的结果 (针对基线标准化)。所示结果说明了在整个研究中各时间点时相对于基线的平均 PASI 评分改善 ($\pm$ SD)。

[0020] 图 7 呈现了基于实施例 1 的数据开发 AMG 139 定量种群 PK 模型时所使用的药物动力学结构模型。

[0021] 图 8 呈现了有关 AMG 139 种群 PK 模型的诊断性可视化预测检查的结果。所示结果说明了在模拟 1000 次临床试验之后的平均值 (实线) 和 90% 置信区间 (虚线) AMG 139 浓度 - 时间曲线。每个点表示受试者的实际观测浓度。

[0022] 图 9 呈现了有关 AMG 139 种群 PK 模型的多次诊断性可视化预测检查的结果。结果说明了 AMG 139 的观测浓度与种群和个体预测浓度之间的相关性,以及种群预测浓度与时间之间模型拟合的加权残量。

[0023] 图 10 呈现了体重与 PK 参数之间的相关性分析的结果。结果说明了对于健康受试者和 PsO 受试者的组合群体,个体的 CL 和 V 与体重呈正相关。

[0024] 图 11 呈现了 AMG 139 重链可变区和轻链可变区的氨基酸序列。

[0025] 发明详述

[0026] 本文提供了用于治疗有需要的受试者的银屑病的的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定量的特异性结合 IL-23 的人单克隆抗体。在一些实施方案中,抗 IL-23 抗体特异性结合 IL-23,但保留 IL-12。

[0027] 本文中使用的术语“治疗 (treating/treatment)”一般是指获得所希望的药理学、生理学或治疗作用。该作用就预防或部分预防疾病、其症状或病况来说可以是预防性的,和 / 或就部分或完全治愈疾病、病况、症状或由该疾病引起的副作用来说可以是治疗性的。如本文中所使用,术语“治疗”涵盖哺乳动物,特别是人类疾病的任何治疗,并且包括:(a) 防止可能易患该疾病但尚未诊断出患有该疾病的受试者发生该疾病;(b) 抑制该疾病,即,使其发展停滞;或(c) 减轻该疾病,即,使该疾病和 / 或其症状或病况消退。本发明是针对治疗罹患病理炎症相关性疾病的患者。本发明涉及在较长时间段内预防、抑制或减轻由病理炎症引起的副作用,和 / 或在较长时间段内预防、抑制或减轻由对生物系统中存在的不当炎症的生理反应所引起的副作用。

[0028] 在一个方面,本发明提供了治疗受试者的方法。该方法可以例如对受试者具有大体上有益健康的作用,例如,该方法可以增加受试者的预期寿命。或者,该方法可以例如治疗、预防、治愈、减轻或缓解(“治疗”)疾病、病症、病况或不适(“病况”)。在一个实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的病况的方法,该方法包括向该受试者施用包含特定抗体的药物组合物,其中该病况可以通过降低受试者体内 IL-23 的活性(部分或完全降低)进行治疗。治疗涵盖治疗性用药(即,当疾病或病况的病征和症状明显时用药)和预防性或维持性疗法(即,当疾病或病况被遏制时用药),以及进行治疗以诱导症状缓解和 / 或维持症状缓解。因此,疾病或病况的严重程度可以减轻(部分、显著或完全减轻),或者病征和症状可以得到预防或延缓(延缓发作、延长症状缓解,或被遏制)。

[0029] 在打算根据本发明治疗的病况中有与 IL-23 相关或 IL-23 在引起潜在疾病或病症或者以其它方式引起不良症状方面起作用的病况。这些病况包括皮肤病症,如银屑病、斑块状银屑病、点滴状银屑病、皮褶银屑病、脓疱性银屑病、红皮病型银屑病、皮炎及特异性皮炎。

[0030] 如本文所使用,术语“功效”在剂量方案情形中是指特定治疗方案的有效性。功效可以基于疾病过程对本发明的药剂起反应而发生的改变进行测量。在一个实施方案中,将抗原结合蛋白(例如,抗 IL-23 抗体)以一定量并且经一段时间施用给受试者,所述量和时间足以诱导至少一种反映所治疗病症的严重程度的指标的改善,优选是持续改善。可以对反映受试者不适、疾病或病况的各种指标进行评估以确定治疗量和时间是否足够。这些指标包括例如临床上认可的有关疾病严重程度、症状或所论及的病症的表现的指标。

[0031] 在一个实施方案中,如果受试者在间隔两到四周的至少两个时间内展现改善,则

该改善被认为是持续的。在另一个实施方案中,如果受试者在间隔两到四个月的至少两个时间内展现改善,则该改善被认为是持续的;在又一实施方案中,如果受试者在间隔六到十二个月的至少两个时间内展现改善,则该改善被认为是持续的。改善的程度一般是由医师基于病征、症状、活检或其它测试结果决定,并且医师还可以采用递交给受试者的调查表进行,如针对给定疾病所开发的生活质量调查表。

[0032] 可施用 IL-23 特异性抗体以实现受试者病况的改善。改善可以通过疾病活动性指数的降低、通过临床症状的缓解或通过有关疾病活动性的其它量度来指示。一种此类疾病指数是银屑病皮损面积和严重程度指数 (PASI)。PASI 是对病变的平均发红程度、厚度和起鳞程度的一种度量,分别基于 0-4 分量表分级,并以受累的面积进行加权。银屑病靶病变评估评分 (Psoriasis Target Lesion Assessment Score) 是用于评估个体皮肤病变的严重程度的指数。该评分是基于针对斑块隆起、鳞屑量和范围或红斑范围,以及靶病变对治疗的反应的评价总和。另一疾病指数是美国银屑病基金会银屑病评分 (National Psoriasis Foundation Psoriasis Score, NSF-PS)。改善的程度一般是由医师基于病征、症状(如医师整体评估 (PGA))、总体病变评估 (OLA)、活检、全身照片或其它测试结果决定,并且医师还可以采用递交给受试者的调查表进行,如针对给定疾病所开发的生活质量调查表。

[0033] 在一个实施方案中,如果受试者在间隔两到四周的至少两个时间内展现改善,则该改善被认为是持续的。在另一个实施方案中,如果受试者在间隔两到四个月的至少两个时间内展现改善,则该改善被认为是持续的;在又一实施方案中,如果受试者在间隔六到十二个月的至少两个时间内展现改善,则该改善被认为是持续的。在另一个实施方案中,当受试者的 PASI 评分展现至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100% 改善时,认为实现改善。

[0034] 用 IL-23 特异性抗体治疗受试者可以按一定量和 / 或充足时间间隔进行,以实现和 / 或维持每体积血清一定量的 IL-23 特异性抗体,例如,使用本文所描述的检验测定。举例来说,给予的异源二聚体特异性抗体达到 12.5ng/ml 到 1000ng/ml。在一个实施方案中,给予的异源二聚体特异性抗体达到至少 12.5ng/ml、25ng/ml、50ng/ml、60ng/ml、70ng/ml、75ng/ml、80ng/ml、85ng/ml、90ng/ml、95ng/ml、100ng/ml、150ng/ml、200ng/ml、500ng/ml 或 990ng/ml。本领域技术人员应了解,此处所给的量适用于全长抗体或免疫球蛋白分子;如果使用其抗原结合片段,则绝对量将不同于所给量,其量可以基于片段的分子量计算。

[0035] 用 IL-23 特异性抗体治疗受试者可以按以下量和时间间隔进行:每 0.5 - 1.5 个月 15 - 54mg;每 1.5 - 4.5 个月 55 - 149mg;每 4-8 个月 150 - 299mg;或每 14-8 个月 300 - 1100mg。在一个实施方案中,所述量和时间间隔选自以下各量组成的群组:每个月 21mg;每 3 个月 70mg;每 6 个月 210mg;或每 6 个月 700mg。

[0036] 如通过 PASI 评分系统所测量,皮下和静脉内施用 AMG139 使银屑病的症状显著减轻。在一些实施方案中,使用以上所描述的 AMG139 施用剂量和施用时程可以使银屑病患者的 PASI 评分降低至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。

[0037] 应了解,本文所描述的疾病治疗方法将施用有效量的抗 IL-23 抗体。取决于待治疗的适应症,治疗有效量应足以使所靶向的病理病况的至少一种症状相对于未治疗的受试者减轻至少约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、

70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高百分比。

[0038] 可以调整抗 IL-23 抗体的施用和剂量方案以提供有效得到最佳治疗反应的量。举例来说,可以施用单次推注;可以随时间施用若干分次剂量;或可以如治疗情况的紧急性所指示,按比例减小或增加剂量。抗 IL-23 抗体可以通过任何适合技术施用,包括但不限于,通过肠胃外、外敷或吸入施用。如果是注射,则药物组合物可以例如经由关节内、静脉内、肌肉内、病变内、腹膜内或皮肤途径(包括真皮内、透皮或真皮下,及皮下)、推注或连续输注施用。在一些实施方案中,药物组合物是通过静脉内途径施用。在一些实施方案中,药物组合物是通过皮下途径施用。在其它实施方案中,这些组合物是通过口服、口颊、直肠、气管内、胃或颅内途径施用。对于涉及胃肠道的病况,涵盖例如通过灌肠剂或栓剂在例如疾病或损伤部位局部施用。还涵盖透皮递送和由植入剂持续释放。通过吸入递送包括例如经鼻或经口吸入、使用雾化剂、吸入呈气雾剂形式的拮抗剂等等。其它替代方案包括滴眼液;口服制剂,包括丸剂、糖浆、锭剂或咀嚼胶;以及外敷制剂,如洗液、凝胶、喷雾剂及油膏。

[0039] IL-23 抗体宜以包含一种或多种另外的组分(如生理学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂)的组合物形式施用。任选地,该组合物另外包含一种或多种生理活性剂用于组合疗法。药物组合物可以包含抗 IL-23 抗体以及一种或多种物质,这些物质选自以下各物组成的群组:缓冲剂;抗氧化剂,如抗坏血酸;低分子量多肽(如具有少于 10 个氨基酸的多肽);蛋白质;氨基酸;碳水化合物,如葡萄糖、蔗糖或糊精;螯合剂,如 EDTA;谷胱甘肽;稳定剂;及赋形剂。中性缓冲生理盐水或混有同种血清白蛋白的生理盐水是适当稀释剂的实例。根据适当行业标准,还可以添加防腐剂,如苯甲醇。该组合物可以使用适当赋形剂溶液(例如蔗糖)作为稀释剂配制成冻干产物形式。提供的抗 IL-23 抗体的浓度可以是 50mg/ml 到 200mg/ml。可用于本发明中的示例性制剂是包括适当 pH 值(4.5 到 5.2)的谷氨酸、柠檬酸或乙酸缓冲液;适当浓度(如 1%到 20% (w/v)) 赋形剂,如蔗糖、甘氨酸、脯氨酸、甘油和/或山梨糖醇;以及 0.001% -0.1% (w/v) 的适当浓度表面活性剂,如非离子型表面活性剂,如聚山梨醇酯(聚山梨醇酯 20 或 80)或泊洛沙姆(poloxamer)(泊洛沙姆 1888)的制剂。这些制剂公开于美国专利号 6171586 以及 WIPO 公开的申请号 W020100027766 和 W02011088120 中。在一些实施方案中,制剂包含乙酸钠、蔗糖和聚山梨醇酯 20。在一些实施方案中,制剂包含 70mg/mL AMG 139、10mM 乙酸钠、9% (w/v) 蔗糖及 0.004% (w/v) 聚山梨醇酯 20, pH 5.2。适合的组分在所采用的剂量和浓度下对接受者无毒。可以用于药物制剂中的组分的其它实例见于包括第 21 版(2005)在内的任何《雷氏药学大全》(Remington's Pharmaceutical Sciences)(Mack Publishing Company, Easton, PA) 中。

[0040] 医务人员使用的试剂盒包括抗 IL-23 抗体以及有关用于治疗本文所论述的任何病况的标记或其它说明。在一个实施方案中,试剂盒包括一种或多种 IL-23 结合抗原结合蛋白的无菌制剂,该制剂可以呈如以上所论述的组合物的形式,并且可以装在一个或多个小瓶中。

[0041] 本发明方法的特定实施方案涉及使用抗 IL-23 抗体以及一种或多种另外的 IL-23 拮抗剂,如美国专利 US 7,491,391、US 7,807,414、US 7,872,102、US 7,807,160、US 8362212、US 7,935,344、US 7,790,862、US 2012282269;美国公开的专利申请 US 2009-0123479、US 20120128689 及 US 2012264917;以及 WIPO 公开 W01999/05280、W0 2007/0244846、W02007/027714、W0 2007/076524、W02007/147019、W02008/103473、W0 2008/103432、

W02009/043933、W02009/082624、WO 12/009760 中所描述。

[0042] 还提供了单独施用或与可用于治疗患者所患病况的其它药剂组合施用的 IL-23 抗体。外敷药物（例如，类固醇类、煤焦油、葱三酚、死海浴盐、各种天然油、维生素 D3 及其类似物、阳光、外敷用类视色素）、光照疗法（例如，紫外光、光化学疗法（PUVA））及内服药物（例如，甲氨蝶呤、全身性类固醇、口服类视色素、环孢菌素）。当共施用多种治疗剂时，如相关领域中所了解或已知的，可以相应地调整剂量。

[0043] 在使用分子和 / 或其它治疗的组合的任何情况下，个别分子和 / 或治疗可以按任何次序，经任何时间长度施用，使其例如同时、连续地或交替地起效。在一个实施方案中，治疗方法包括完成第一疗程用一个分子或其它治疗进行的治疗，随后开始第二个疗程。第一个疗程结束与第二个疗程开始之间的时间长度可以是使总疗程有效的任何时间长度，例如数秒、数分钟、数小时、数天、数周、数月或甚至数年。

[0044] 术语“多肽”或“蛋白质”意思指具有天然蛋白质（即，由天然存在并且非重组的细胞产生的蛋白质）的氨基酸序列的大分子；或其是由遗传工程改造的细胞或重组细胞产生，并且包含具有天然蛋白质的氨基酸序列的分子，或在天然序列中具有一个或多个氨基酸残基缺失、插入和 / 或取代的分子。该术语还包括一个或多个氨基酸是相应天然存在的氨基酸和聚合物的化学类似物的氨基酸聚合物。术语“多肽”和“蛋白质”涵盖 IL-23 抗体以及在抗原结合蛋白序列中具有一个或多个氨基酸残基缺失、添加和 / 或取代的序列。术语“多肽片段”是指相较于全长天然蛋白质，具有氨基酸末端缺失、羧基末端缺失和 / 或内部缺失的多肽。此类片段还可以含有相较于天然蛋白质存在修饰的氨基酸。在某些实施方案中，片段的长度是约 5 到 500 个氨基酸。举例来说，片段的长度可以是至少 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、50、70、100、110、150、200、250、300、350、400 或 450 个氨基酸。有用的多肽片段包括抗体的免疫功能性片段，包括结合结构域。就抗 IL-23 抗体来说，有用的片段包括但不限于，一个或多个 CDR 区、重链或轻链的可变结构域、抗体链的一部分、包括不到三个 CDR 的可变区的一部分等。

[0045] 术语“分离的蛋白质”是指从蛋白质或多肽，或者会干扰治疗、诊断、预防、研究或其它用途的其它污染物纯化的蛋白质，如抗原结合蛋白（其实例可以是抗体）。如本文中所使用，“基本上纯”意思指，所描述的分子物质是所存在的占主导的物质，也就是说，以摩尔量计，其比同一混合物中的任何其它个别物质含量高。在某些实施方案中，基本上纯的分子是目标物质占存在的所有大分子物质至少 50%（以摩尔量计）的一种组合物。在其它实施方案中，基本上纯的组合物将占该组合物中存在的所有大分子物质至少 80%、85%、90%、95% 或 99%。在某些实施方案中，基本上均质的物质已经纯化达到无法通过常规检测方法检测到组合物中的污染性物质并因此该组合物由单一可检测的大分子物质组成的程度。

[0046] 多肽（例如抗原结合蛋白，如抗体）的“变体”包含这样的氨基酸序列，其中相对于另一多肽序列，该氨基酸序列中插入、缺失和 / 或取代入一个或多个氨基酸残基。变体包括融合蛋白。多肽的“衍生物”是通过与插入、缺失或取代变体不同的某种方式，例如经由与另一化学部分偶联来进行化学修饰的多肽。

[0047] 如本说明书通篇结合如多肽、核酸、宿主细胞等生物材料使用的术语“天然存在的”或“天然的”是指在自然界中发现的材料，如天然人 IL-23。在某些方面，提供了结合天然 IL-23 的重组抗原结合蛋白。在这种情况下，“重组蛋白”是使用重组技术，即，通过表达

本文所描述的重组核酸制备的一种蛋白质。用于制备重组蛋白的方法和技术是本领域中众所周知的。

[0048] 术语“抗体”是指任何同种型的完整免疫球蛋白,或其可以与完整抗体竞争特异性结合到靶抗原的片段,并且包括例如嵌合抗体、人源化抗体、完全人类抗体及双特异性抗体。因此,抗体是一种抗原结合蛋白。除非另作指示,否则术语“抗体”除包含两个全长重链和两个全长轻链的抗体外,还包括其衍生物、变体、片段及突变蛋白,其实例于下文描述。完整抗体一般将包含至少两个全长重链和两个全长轻链,但在一些情况下,可以包括较少链,如骆驼科中天然存在的抗体,这些抗体可以仅包含重链。抗体可以仅源自于单一来源,或者可以是“嵌合的”,即,抗体的不同部分可以源自于两种不同的抗体,以下将进一步描述。抗原结合蛋白、抗体或结合片段可以在杂交瘤中产生,通过重组 DNA 技术产生,或通过酶促裂解或化学裂解完整抗体产生。

[0049] 如本文所使用,术语抗体或免疫球蛋白链(重链或轻链)的“功能片段”(或简称为“片段”)是包含中缺乏全长链中存在的至少一些氨基酸的抗体的一部分(不管这一部分是如何获得或合成的)但能够特异性结合到抗原的一种抗原结合蛋白。此类片段具有生物活性,因为这些片段特异性结合到靶抗原并且可以与其它抗原结合蛋白(包括完整抗体)竞争特异性结合到给定表位。在一个方面,此类片段将保留至少一个存在于全长轻链或重链中的 CDR,并且在一些实施方案中将包含单一重链和/或轻链或其部分。这些生物活性片段可以通过重组 DNA 技术产生,或者可以通过酶促裂解或化学裂解抗原结合蛋白(包括完整抗体)产生。片段包括但不限于,免疫功能性片段,如 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、结构域抗体及单链抗体,并且可以源自于任何哺乳动物来源,包括但不限于,人类、小鼠、大鼠、骆驼或兔。另外预期本文所公开的抗原结合蛋白的功能性部分,例如一个或多个 CDR,可以与另一种蛋白质或与小分子共价结合以产生针对体内特定靶的治疗剂,具有双功能治疗特性,或具有较长的血清半衰期。

[0050] 如本文所使用,“抗原结合蛋白”意思指特异性结合指定靶抗原的蛋白质;本文所提供的抗原是 IL-23,特别是人 IL-23,包括天然人 IL-23。本文所提供的抗原结合蛋白与 IL-23 的独特 p19 亚基的至少一部分相互作用,可检测地结合 IL-23;但与 IL-12(例如 IL-12 的 p40 和/或 p35 亚基)的结合不具有任何显著性,因此“保留 IL-12”。因此,本文提供的抗原结合蛋白能够影响 IL-23 活性,而没有可能引起 IL-12 或共有 p40 亚基抑制的潜在风险。抗原结合蛋白可以例如通过影响与受体的结合,如通过干扰受体缔合,来影响 IL-23 与其受体相互作用的能力。明确地说,此类抗原结合蛋白完全地或部分地降低、抑制、干扰或调节 IL-23 的一种或多种生物活性。相较于在不存在抗原结合蛋白情况下的反应,此类抑制作用或中和作用在抗原结合蛋白存在下破坏生物反应,并且可以使用本领域中已知以及本文所描述的检验测定。本文提供的抗原结合蛋白抑制 IL-23 诱导的促炎性细胞因子产生,例如全血细胞中 IL-23 诱导的 IL-22 产生以及 NK 和全血细胞中 IL-23 诱导的 IFN γ 表达。生物活性可以降低约 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高百分比。

[0051] 本文所描述的某些抗原结合蛋白是抗体,或源自于抗体。此类抗原结合蛋白包括但不限于,单克隆抗体、双特异性抗体、微型抗体、结构域抗体、合成抗体、抗体模拟物、嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、抗体融合物、抗体偶联物、单链抗体,及其各自的片段。在一些

情况下,抗原结合蛋白是抗体的免疫片段(例如 Fab、Fab'、F(ab')₂ 或 scFv)。

[0052] 提供的某些抗原结合蛋白可以包含一个或多个如本文所描述的 CDR(例如 1、2、3、4、5、6 或更多个 CDR)。在一些情况下,抗原结合蛋白包含 (a) 多肽结构,以及 (b) 插入和/或接合多肽结构的一个或多个 CDR。多肽结构可以呈多种不同的形式。举例来说,该结构可以是或包含天然存在的抗体的框架,或者其片段或变体,或者可以实际上是完全合成的。以下进一步描述各种多肽结构的实例。

[0053] 当解离平衡常数(KD) $\leq 10^{-8}$ M 时,认为本发明的抗原结合蛋白“特异性结合”其靶抗原。当 KD $\leq 5 \times 10^{-9}$ M 时,抗原结合蛋白以“高亲和力”特异性结合抗原,并且当 KD $\leq 5 \times 10^{-10}$ M 时,以“极高亲和力”特异性结合抗原。在一个实施方案中,抗原结合蛋白将以 KD $\leq 5 \times 10^{-12}$ M 结合于人 IL-23,并且在另一实施方案中,其将以 KD $\leq 5 \times 10^{-13}$ M 结合。在本发明的另一个实施方案中,抗原结合蛋白的 KD $\leq 5 \times 10^{-12}$ M 并且 Koff 是约 $\leq 5 \times 10^{-6}$ 1/s。在另一个实施方案中, Koff $\leq 5 \times 10^{-7}$ 1/s。

[0054] 在将抗原结合蛋白用于治疗应用的实施方案中,抗原结合蛋白可以降低、抑制、干扰或调节 IL-23 的一种或多种生物活性,如诱导产生促炎性细胞因子。IL-23 具有许多不同的生物作用,这些生物作用可以在不同细胞类型中以许多不同的检验测量;这些检验和已知检验的实例参见例如美国专利申请号 US 2013-0004501,其公开内容通过引用并入本文中。示例性 IL-23 抗体公开于美国专利申请号 US 2013-0004501 中。

[0055] 除非另作说明,否则如本文所使用,“AMG 139”是指完整 AMG 139 免疫球蛋白或其与完整抗体竞争特异性结合的抗原结合部分。AMG 139 还包括氨基酸序列,特别是可变区,或其 CDR(不过,也涵盖恒定区的变化)与 AMG 139 相同或类似的抗体(或其片段)。举例来说,有用的 AMG 139 多肽的氨基酸序列与本文所公开的 AMG 139 多肽的氨基酸序列具有 85%、90%、92%、95%、98%、99% 或 100% 同一性。在另一个实施方案中,有用多肽与 AMG 139 的同一性介于 80% 与 100% 之间。

[0056] AMG139 是特异性识别天然人 IL-23 异源二聚体,但与人 IL-12 异源二聚体无任何显著结合的人类抗体。AMG139 抑制 IL-23 诱导的促炎性细胞因子产生,例如全血细胞中 IL-23 诱导的 IL-22 产生以及 NK 和全血细胞中 IL-23 诱导的 IFN γ 表达。在一些实施方案中,AMG 139 是具有包含 SEQ ID NO:1 中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 的重链可变区以及包含 SEQ ID NO:2 中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 的轻链可变区的一种分离的 IL-23 特异性抗原结合蛋白。在一些实施方案中,AMG 139 是重链可变区与 SEQ ID NO:1 具有至少 90% 同一性并且轻链可变区与 SEQ ID NO:2 中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 具有至少 90% 同一性的一种分离的 IL-23 特异性抗原结合蛋白。参见 2011 年 5 月 11 日公开的 WO 2011/056600。

[0057] 在提供值的范围时,应了解,在该范围的上限与下限之间的每一中间值(除非上下文另作清楚规定,否则精确到下限单位的十分之一),以及在所陈述的范围中的任何其它陈述值或中间值或较小范围都涵盖于本发明中。较小范围的上限和下限可以独立地包括在该较小范围内,除非所陈述的范围中明确排除任何限值。当所陈述的范围包括一个或两个限值时,排除这些所包括的限值中的任一个或两个的范围也包括在本发明内。

[0058] 除非本文另作定义,否则结合本发明使用的科技术语应当具有本领域普通技术人员通常所了解的意义。另外,除非上下文另外需要,否则单数形式的术语应当包括复数形式并且复数形式的术语应当包括单数形式。一般来说,与本文所描述的细胞和组织培养、

分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学以及蛋白质和核酸化学及杂交学结合使用的命名法及其技术是本领域中众所周知并且常用的那些。除非另作指示,否则本发明的方法和技术一般是根据本领域中众所周知的常规方法并且如本说明书全篇所引用和论述的各种通用和更具体的参考文献中所描述来进行。参见例如, Sambrook 等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第 3 版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (2001); 和 Ausubel 等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992); 以及 Harlow 和 Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1990)。酶促反应和纯化技术是根据制造商的说明、如本领域中通常所实现或如本文中所描述进行的。与本文所描述的分析化学、合成有机化学以及医学和药物化学结合使用的术语及其实验程序和技术是本领域中众所周知并且常用的那些。可以使用标准技术来进行化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗。

[0059] 所标识的所有专利和其它出版物都通过引用的方式整体明确地并入本文中用于描述和公开例如这些出版物中所描述的可能结合本文所描述的信息使用的方法的目的。

[0060] 提供的以下实际实施例和预示性实施例是出于说明本发明的具体实施方案或特征的目的,而不是限制本发明的范围。

[0061] 实施例 1

[0062] 本实施例描述了用以在健康受试者 (HS) 和患有中度到重度银屑病的受试者 (PS0) 中评价抗 IL-23 抗体 (AMG 139) 的安全性、耐受性、药物动力学 (PK) 及药效学 (PD) 的 1 期、随机化、安慰剂对照的递增单次剂量研究; ClinicalTrials.gov 标识符: NCT01094093。

[0063] 将总计 73 位受试者随机分入该研究中; 56 位健康成人随机分入 A 部分中并且接受单次 SC 剂量 (7mg、21mg、70mg 或 210mg) 或单次 IV 剂量 (210mg、420mg 或 700mg) 的 AMG 139, 或者安慰剂, 而 17 位患有中度到重度 Ps0 的受试者随机分入 B 部分中并且接受单次 SC 剂量 (21mg、70mg 或 210mg) 或单次 IV 剂量 (700mg) 的 AMG 139, 或者安慰剂, 参看表 1。

[0064] 表 1. 每一组的剂量和施用途径

[0065]

组别	剂量 (mg)	途径	受试者数量 (AMG 139:安慰剂)
A 部分	健康受试者 (HS)		
A1 组	7	SC	2 (1:1) 6 (5:1)
A2 组	21	SC	8 (6:2)
A3 组	70	SC	8 (6:2)
A4 组	210	SC	8 (6:2)
A5 组	210	IV	8 (6:2)
A6 组	420	IV	8 (6:2)
A7 组	700	IV	8 (6:2)
B 部分	患 PsO 的受试者		
B1 组	21	SC	4 (3:1)
B2 组	70	SC	4 (3:1)
B3 组	210	SC	4 (3:1)
B4 组	700	IV	4 (3:1)

[0066] 对于 A 部分,在到第 85 天 (对于 A1 组、A2 组和 A3 组) 以及到第 169 天 (对于 A5 组、A6 组和 A7 组) 的指定时间点取得连续血液样品。对于 B 部分,指定时间点对于 B1 组和 B2 组是到第 113 天 (分别是 21mg 和 70mg AMG139 SC)。对于 B3 组和 B4 组是到第 169 天 (分别是 210 SC 和 700IV AMG139)。

[0067] 为了测量受试者血清中 AMG 139 的量,将捕捉抗体 (小鼠抗 AMG 139 1F2 mAb) 被动吸附到 Multi-Array® 96 孔 HighBind 微量板各孔 (Meso Scale Discovery) 中。在去除过量的捕捉抗体之后,用 Blocker™ BLOTTO 缓冲液阻断微量板的孔。通过在 Blocker™ BLOTTO 缓冲液中稀释 100 倍来进行预处理,随后将通过外加已知量的 AMG 139 到 100% 正常人血清池中所制备的标准品和质量对照样品装载到微量板的孔中,同时待测试样品和基质空白作相同处理。利用固定的捕捉抗体捕捉样品中的任何 AMG 139。通过洗涤微量板的孔来去除未结合的材料。洗涤后,将偶联 SULFO-TAG™ 的检测抗体 (抗 AMG 139 1A4. 1mAb) 添加到微量板的孔中以结合捕捉的 AMG 139。通过洗涤微量板的孔来去除未结合的 SULFO-TAG™ 偶联捕捉抗体。

[0068] 在这次洗涤之后,添加 Read Buffer T (Meso Scale Discovery) 以帮助检测结合的 SULFO-TAG™ 偶联检测抗体。当用电刺激微量板时,在读取缓冲液中共反应物三丙胺 (tripropylamine, TPA) 的存在下, SULFO-TAG™ 标记在 620nm 下发射光。所发射的光量与初始步骤中捕捉抗体所结合的 AMG 139 的量成比例。使用适当的板读取器,例如配备有 DiscoveryWorkbench 软件的 Sector Imager 6000 检测发光。使用 Watson 实验室信息管理系统数据缩减包,使用加权因子为 $1/Y^2$ 的 5PL (自动估计) (5 参数逻辑斯蒂 (5-parameter logistic)) 回归模型来缩减数据。通过与标准品和质量对照样品形成的标准曲线相比较来测定给定血清样品中 AMG 139 的量。

[0069] 在 A 部分中,如在除 7mg SC 剂量外的所有测试剂量中血清 AMG 139 的暴露量大致随剂量成比例增加所指示,健康受试者 ($n = 42$) 的 AMG 139 血清浓度与时间曲线展现出线性 PK (图 1 和图 2)。在单次 SC 施用之后,所有剂量的中值 T_{max} 值在 4 到 8 天的范围内 (表 2)。据估计,在单次 SC 剂量之后的相对生物利用率是 68.9%。对于所有剂量水平,在 SC 或

IV 施用之后, 终末半衰期的组平均估计值在 26.6 到 33.0 天的范围内, 这是 IgG 抗体典型的。

[0070] 在 B 部分中, 如本研究中测试的所有剂量中血清 AMG 139 的暴露量大致随剂量成比例增加所指示, 患有 PsO 的受试者 ($n = 12$) 的 AMG 139 血清浓度与时间曲线展现出线性 PK (图 3 和图 4)。在单次 SC 施用之后, 所有剂量的中值 T_{max} 值在 9 到 13 天的范围内 (表 1)。据估计, 在单次 SC 或 IV 剂量之后的相对生物利用率是 66.9%。对于所有剂量水平, 在 SC 或 IV 施用之后, 终末半衰期的组平均估计值在 21.6 到 31.0 天的范围内, 这是 IgG 抗体典型的。

[0071] 总的说来, A 部分中的健康受试者与 B 部分中患 PsO 的受试者之间的 AMG 139 PK 是相似的。一个例外是, 健康受试者显示出比患有 PsO 的受试者高的 AMG 139 暴露量 (AUC 和 C_{max})。在 SC 施用之后, 中值 T_{max} 在健康受试者中比在患有 PsO 的受试者中早出现。健康受试者与患有 PsO 的受试者的平均 AMG 139 半衰期值 (分别是 26.6 到 33.0 天与 21.6 到 31.0 天) 以及生物利用率 (分别是 68.9% 与 66.9%) 是类似的。在健康受试者 (A 部分) 间和在患有 PsO 的受试者 (B 部分) 间, AMG 139 的清除率 (CL) 和分布容积 (V_d) 对于所有剂量水平是一致的。

[0072] 另外测试患者样品中抗体与 AMG 139 的结合。该检验利用了电化学发光 (electrochemiluminescence, ECL) MSD (Meso Scale Discovery) 技术平台, 该技术平台是基于抗体结合的多价特征。测试策略涉及一种分层的双检验方法, 该方法由筛选检验和特异性检验组成。在特异性检验中, 通过在测试前将样品与过量 AMG 139 一起温育来进一步测试在筛选检验中信噪比 (S/N) 高于检验截止点的样品。

[0073] 为了能解离抗体复合物, 在分析之前对样品进行酸处理。将酸处理过的血清样品和对照物添加到由含等量生物素化 AMG 139 (B-AMG 139) 和钌化 AMG 139 (Ru-AMG 139) 的 1M Tris (pH 9.5) 组成的溶液中, 并在环境温度下温育以使抗 AMG 139 抗体结合 B-AMG 139 分子和 Ru-AMG 139 分子, 由此形成复合物。

[0074] 温育之后, 将所有样品和对照物转移到经过洗涤的涂有抗生蛋白链菌素的标准结合 MSD 板中, 用牛血清白蛋白阻断, 并在环境温度下温育以允许捕捉 B-AMG 139 和在抗生蛋白链菌素表面上形成的复合物。洗涤板孔, 并且添加含三丙胺的 MSD 读取缓冲溶液。在 MSD Sector Imager 6000 板读取器上读取板。在该仪器内, 钌参与在施加电压时触发的电化学发光反应。被捕捉在板孔上的含 Ru-AMG 139 的复合物产生的 ECL 信号与样品中抗 AMG 139 抗体的浓度成比例。

[0075] 在本研究中, 73 位受试者都未产生抗药物抗体。因此, 无法评估免疫原性对 AMG 139 配置的可能影响。

[0076] 表 2: 在 SC 或 IV 施用单次剂量之后, 健康受试者 (A 部分) 和患有 PsO 的受试者 (B 部分) 中 AMG 139 的平均 PK 参数, 研究 20080767

[0077]

途径	剂量 (mg)	N	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (天)	AUC _{last} (天 •μg/mL)	AUC _{inf} (天 •μg/mL)	t _{1/2,z} (天)	CL ^a (mL/天)	V _z ^a (L)
A 部分 (健康受试者)									
SC	7	6	0.581(20.0)	6.0(1.0-21)	26.4(28.2)	28.9(29.6)	30.3(13.0)	256(22.9)	11.1(22.1)
	21	6	1.72(33.7)	8.0(4.0-14)	71.7(17.3)	76.2(16.5)	26.6(11.3)	282(15.9)	10.8(21.0)
	70	6	7.79(23.4)	8.0(7.8-8.2)	341(32.9)	373(35.2)	29.0(21.0)	218(51.3)	8.34(20.5)
	210	6	24.3(22.2)	4.0(3.9-10)	940(28.9)	1008(27.6)	27.8(12.3)	223(30.0)	8.83(26.3)
IV	210	6	73.0(20.4)	0.17(0.17-0.33)	1430(22.7)	1471(20.8)	28.4(11.1)	147(18.0)	5.98(15.9)
	420	6	122(14.9)	0.17(0.063-0.17)	2109(24.1)	2453(13.7)	33.0(5.6)	174(13.3)	8.25(11.3)
	700	6	175(16.8)	0.17(0.042-0.33)	3705(17.6)	3801(17.8)	32.9(10.9)	188(15.0)	8.93(18.3)
B 部分 (患有 PsO 的受试者)									
SC	21	3	1.23(18.1)	13(6.0-13)	62.2(4.5)	67.8(4.9)	29.9(10.6)	310(4.8)	13.4(9.8)
	70	3	5.43(21.6)	10(6.0-10)	200(38.6)	207(40.6)	21.6(15.6)	376(38.0)	11.4(29.1)
	210	3	13.7(14.5)	9.0(4.0-9.9)	630(20.2)	637(20.3)	25.6(11.3)	338(18.2)	12.4(19.2)
IV	700	3	157(17.6)	0.17(0.057-0.33)	3101(17.6)	3138(18.0)	31.0(8.1)	229(20.1)	10.2(16.2)

[0078] AUC_{inf} = 从时间 0 到无穷大的浓度 - 时间曲线下面积 ; AUC_{last} = 从时间 0 到最后一个可测量浓度的时间的浓度 - 时间曲线下面积 ; CL = 清除率 ; C_{max} = 给药后所观察到的最大浓度 ; % CV = 变异系数 ; F = 生物利用率 ; IV = 静脉内 ; PsO = 银屑病 ; SC = 皮下 ; t_{1/2,z} = 消除半衰期 ; t_{max} = 达到所观察的最大浓度的时间 ; V_z = 分布容积 ; V_z/F = 表观分布容积

[0079] PK 参数是以具有 3 个有效数字的平均值 (CV%) 报导, 不过 t_{max} 除外, 它是以四舍五入到 2 个有效数字的中值 (min-max) 报导。% CV 精确到 1 个小数位。

[0080] ^aCL 和 V_z 对于 SC 施用来说, 表示 CL/F 和 V_z/F。

[0081] 实施例 2

[0082] 在先前提到的 1a 期 FIH 研究 (20080767, B 部分) 中, 评价 AMG 139 在患有 PsO 的受试者中的功效作为第二终点。与安慰剂组相比较, 在所有 AMG 139 治疗组中都出现平均银屑病皮损面积和严重程度指数 (PASI) 评分 (图 5 和图 6, 以及表 3)、平均靶病变评分以及平均医师整体评估 (PGA) 的减小。即使每个治疗组中受试者的数量较少, 但很明显, 就接受低至 70mg SC 剂量的治疗组中反应的程度和持续时间来说, 单次施用 AMG 139 是有效的。从治疗组中随时间达到 PASI 50、PASI 75 或 PASI 90 的受试者的数量和百分比, 以及在研究期间的任何时间治疗组中达到 PASI 50、PASI 75、PASI 90 或 PASI 100 的受试者的数量和百分比也显而易见功效。对于任何给定剂量, 治疗作用 (PASI、靶病变评分、PGA) 看来在约第 85 天到第 113 天达到其最大值。PASI 评分相对于基线的平均变化百分比高达约 90% (即, 在第 85 天、第 113 天和第 169 天, AMG 139 210mg SC 组)。AMG 139 210mg SC 组和 700mg IV 组在第 113 天的结果表明, 由单次剂量引起的 AMG 139 的治疗作用在约第 169 天之后开始返回基线水平。根据 AMG 139 的组平均终末半衰期值主要在 25 到 30 天的范围内, 对于任何给定剂量, 到第 169 天时 AMG 139 的循环含量是约 1% 到 2% 的 C_{max}。另外, 在各种时间点获取受试者和受试者病变的照片。总的说来, 这些照片在视觉上以及质量上都与 PASI、靶病变评估及 PGA 结果一致。

[0083] 表 3:有关在研究 (B 部分:研究 20080767) 期间的任何时间达到 PASI 50、PASI 75、PASI 90 或 PASI 100 的受试者的概述

[0084]

	治疗组
--	-----

[0085]

PASI 反应	安慰剂 B 部分 N = 5 n (%)	B1 组 21 mg SC N = 3 n (%)	B2 组 70 mg SC N = 3 n (%)	B3 组 210 mg SC N = 3 n (%)	B4 组 700 mg IV N = 3 n (%)
PASI 50	2 (40)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
PASI 75	0 (0)	1 (33)	3 (100)	3 (100)	2 (67)
PASI 90	0 (0)	1 (33)	1 (33)	2 (67)	1 (33)
PASI 100	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	0 (0)

[0086] IV = 静脉内;N = 具有基线 PASI 评分的受试者的数量;PASI = 银屑病活动性和严重程度指数;SC = 皮下

[0087] 实施例 3

[0088] 建立 AMG 139 的定量种群药物动力学 (quantitative population pharmacokinetics, pop PK) 模型以模拟未来给药方案的 PK, 并且结合定量 PK/药效学模型以模拟 AMG 139 功效。pop PK 模型是基于以上所描述的健康受试者和 PsO 患者的数据。

[0089] 皮下剂量 (SC; 7mg、21mg、70mg 或 210mg) 或静脉内剂量 (IV; 210mg、420mg 或 700mg) 的 pop PK 模型是用 NONMEMv7.2 建立。数据分析使用个别 PK 数据同时拟合结构双房室模型, 其中一级消除来自中央房室并且一级吸收来自储存房室 (depot compartment) (图 7)。对受试者间变化参数和残余误差模型进行改变以获得最低目标函数。研究体重和疾病作为潜在的 PK 协变量。

[0090] 最终的 AMG 139 pop PK 模型预测出平均浓度-时间曲线, 该曲线在 90% 置信区间内数据拟合良好 (图 8) 并且目测预测诊断曲线显示出观测值与预测值之间的强相关性 (图 8 和图 9)。吸收速率常数、全身清除率 (CL) 和中央分布容积 (V_c) 分别是 $0.242h^{-1}$ 、 $0.171L/天$ 及 $3.58L$, 其中个体间变化率分别是 66%、24% 和 20% (表 4)。以体重作为协变量对于 CL 和 V_c 分别得到 1.04 和 1.11 的功率系数值, 并且与 CL 和 V_c 显示正相关 (图 10)。在针对体重进行调整之后, 疾病状态协变量对 CL 的额外影响 [1.13 倍增加 (0.93-1.3, 95% CI)] 对于模型在这项 1 期研究数据集中未显示统计学显著的改善。

[0091] 表 4:在向健康志愿者和银屑病受试者施用单次剂量 AMG 139 之后的种群 PK 模型参数估计

[0092]

参数	参数估计值	SE	个体间变化率 (%)	SE
ka (hr ⁻¹)	0.242	0.0354	66	9
CL (L/天)	0.171	0.0149	24	3
V _c (L)	3.58	0.318	20	2
V _p (L)	3.16	0.322	25	3
Q (L)	0.576	0.107	90	15

[0093] AMG 139 pop PK模型确定了在未来的发炎症性疾病群体中模拟AMG 139 PK,以及结合正在进行的有关确立PK/药效学模型的功效研究的效用。

[0094] 这些结果支持了向罹患IL-23路径相关性银屑病的个体施用抗IL-23抗体的若干给药方案。适当给药方案可以选自下表5中所示的给药方案。

[0095] 表5:给药方案

[0096]

每1个月(0.5–1.5个月) 21 mg SC或IV; 21 mg 包括在15–54 mg范围内的量
每3个月(1.5–4.5个月) 70 mg SC或IV; 70 mg 包括在55–149 mg范围内的量
每6个月(4–8个月) 210 mg SC或IV; 210 mg 包括在150–299 mg范围内的量
每6个月(4–12个月) 700 mg SC或IV; 700 mg 包括在300–1100 mg范围内的量

[0097] 实施例4

[0098] 在本研究的A部分和B部分中,免疫表型分析是主要终点。通过对全血样品进行流式细胞术,随时间计算包括T细胞、B细胞、NK细胞、调控性T细胞(Treg)及Th17细胞在内的淋巴细胞群的数量。

[0099] 在指定时间点,从受试者采集全血放入含乙二胺四乙酸(EDTA)钾的玻璃管中,并且在24小时内(A1组–A7组)或在室温下温育24小时后进行处理(B1组–B4组)。使用CYTO-STAT tetraCHROME®染色试剂盒(Beckman Coulter, Fullerton, CA)对T细胞群(CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺)、B细胞群及NK细胞群进行计数。使用偶联荧光染料的单克隆抗体的定制组合,在独立管中鉴别其它T细胞群(Treg细胞和Th17细胞)。

[0100] 在对全血进行抗体染色之后,使用Coulter IMMUNOPREP试剂系统(Beckman Coulter)溶解所有样品中的红细胞,并将其固定于1%的多聚甲醛溶液中。对于针对T细胞、B细胞和NK细胞染色而带有标记物的血液,立即通过流式细胞术对样品进行分析。在通过流式细胞术进行分析之前,对针对Treg和Th17细胞群染色而带有标记物的血液进行洗涤。

[0101] 流式细胞术

[0102] 数据采集和分析是使用一种具有单一蓝光激光器(488nm)和五色光学配置的

FC500 流式细胞仪 (Beckman Coulter) 进行。初始的淋巴细胞门控是针对展现较低侧向散射特征的 CD45 表达群设置。T 细胞 (包括 Treg 和 Th17) 和 NK T 细胞群是源自于淋巴细胞的 CD3+ 子群。NK 细胞群和 B 细胞群是从淋巴细胞的非 CD3 表达子群鉴别得到。

[0103] CYTO-STAT tetraCHROME® 染色试剂盒 (Beckman Coulter) 允许使用 Flow-Count 荧光球 (Beckman Coulter), 利用单一平台对 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和 NK T 细胞进行计数; 因此, 这些细胞群是以绝对计数报导。Treg 细胞和 Th17 细胞是以占总 CD3+CD4+ 细胞的百分比报导, 因为在这些测试中未纳入 Flow-Count 荧光球。这些细胞群的绝对计数可以使用每个登记的受试者在免疫表型分析当天的临床淋巴细胞计数计算。

[0104] 在 AMG 139 治疗的受试者中未观察到以上提到的淋巴细胞类型的数量或在体外刺激时表达以上提到的细胞因子的 CD4+ 或 CD8+ 淋巴细胞的频率的变向。在用 AMG 139 治疗 Ps0 受试者之后, 观察到较少的差别调控的基因 (病变 / 非病变), 这与药物相关性 PD 效应一致。

[0001]

序列表

<110> AMGEN INC.
GIBBS, et al.

<120> 使用抗 IL-23 抗体治疗银屑病的方法

<130> 32053/47590 PC

<150> US-61/789,777

<151> 2013-03-15

<160> 2

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0002]

	85	90	95
Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp			
	100	105	110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 2			
<211> 111			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 2			
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln			
1 5 10 15			
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Ala Gly			
20 25 30			
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu			
35 40 45			
Leu Ile Tyr Gly Ser Gly Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe			
50 55 60			
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu			
65 70 75 80			
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser			
85 90 95			
Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu			
100 105 110			

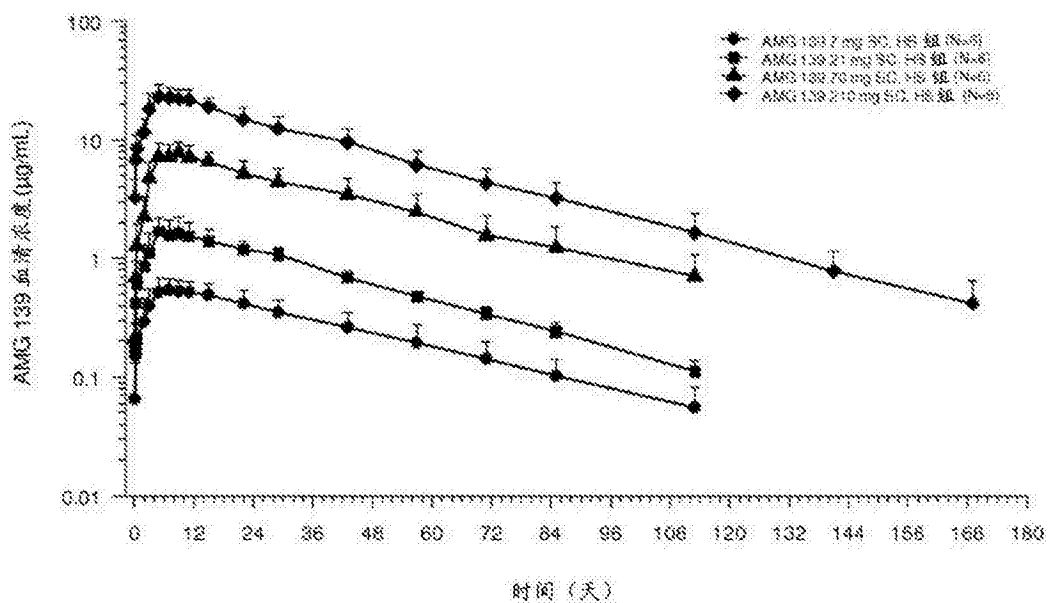


图 1

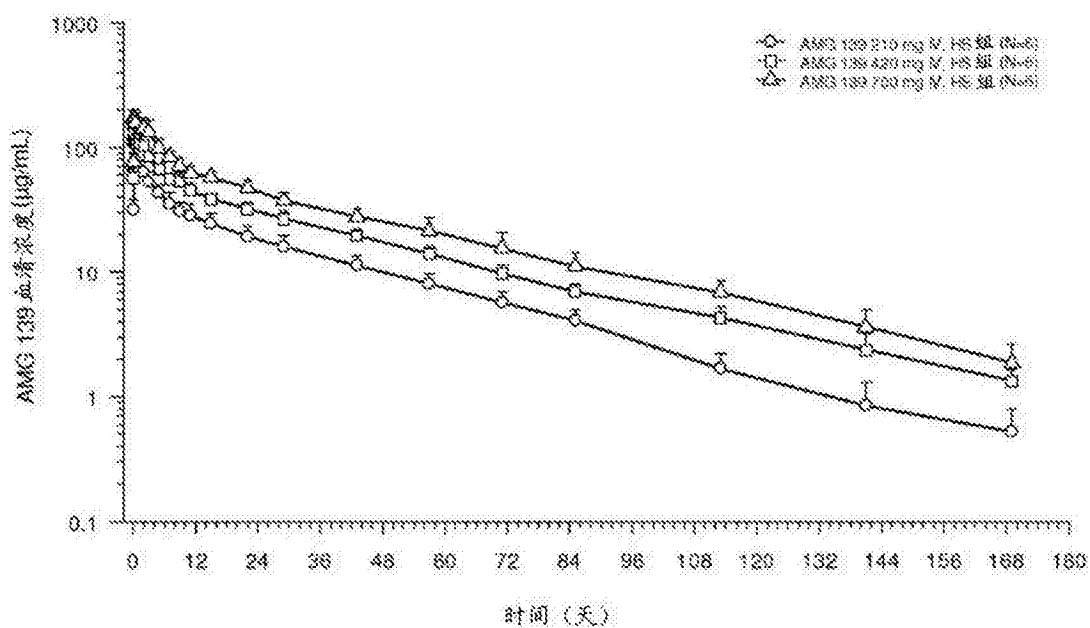


图 2

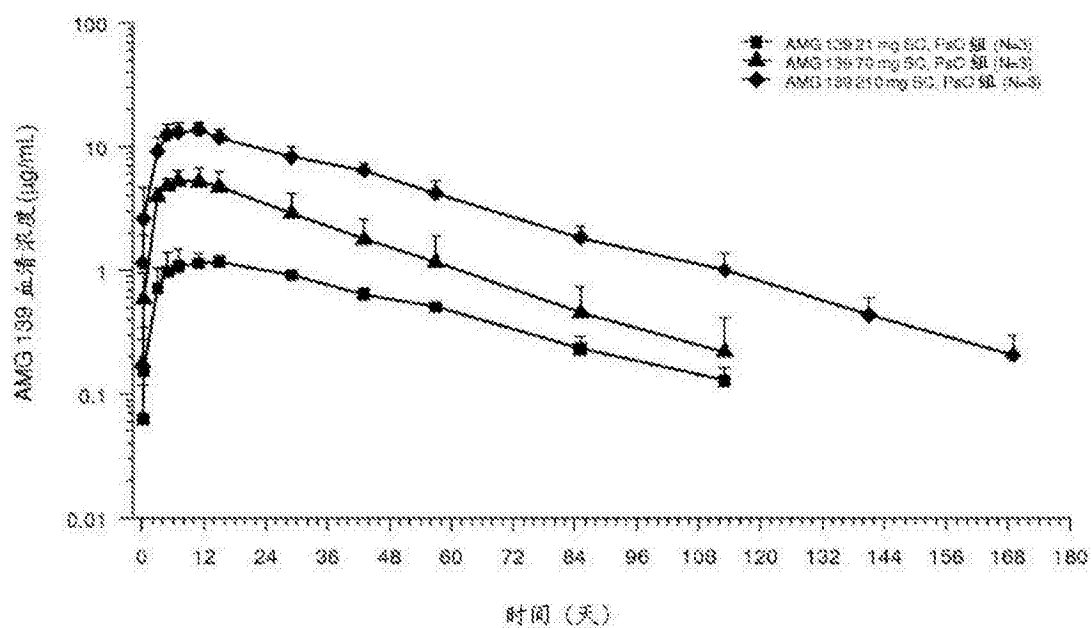


图 3

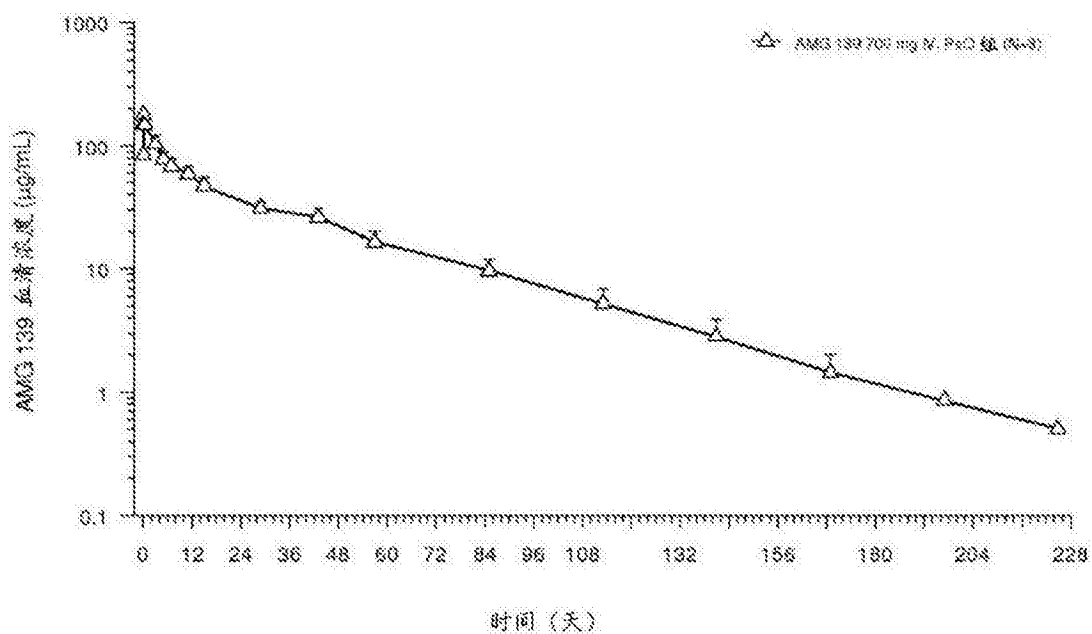


图 4

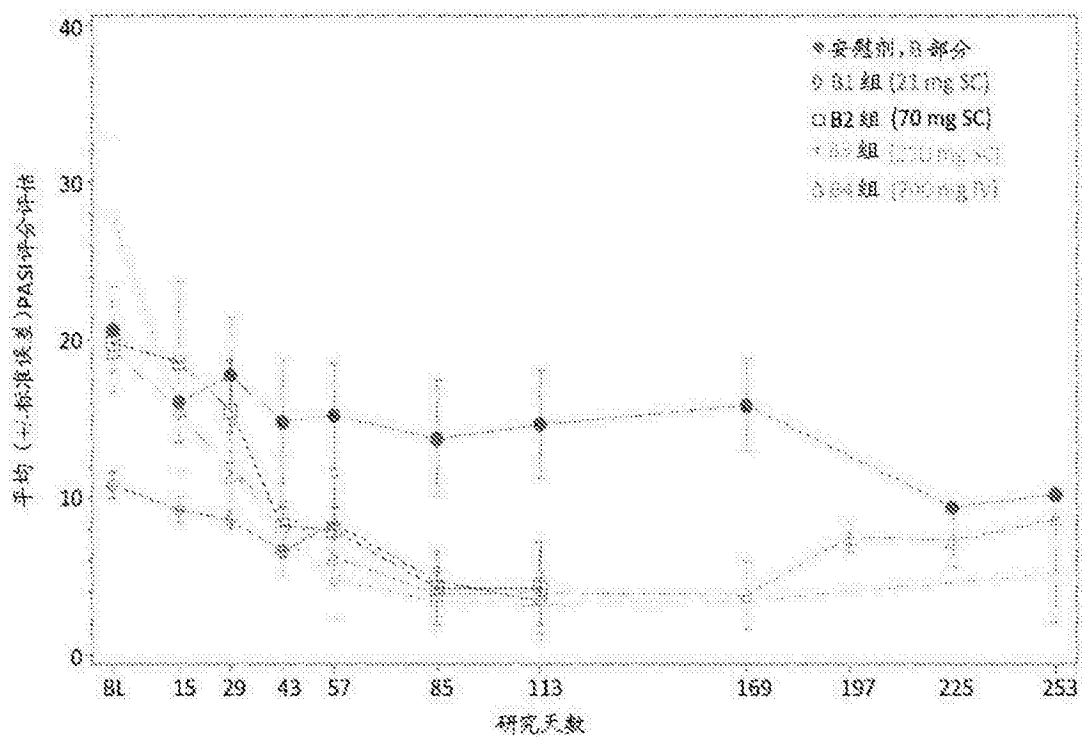


图 5

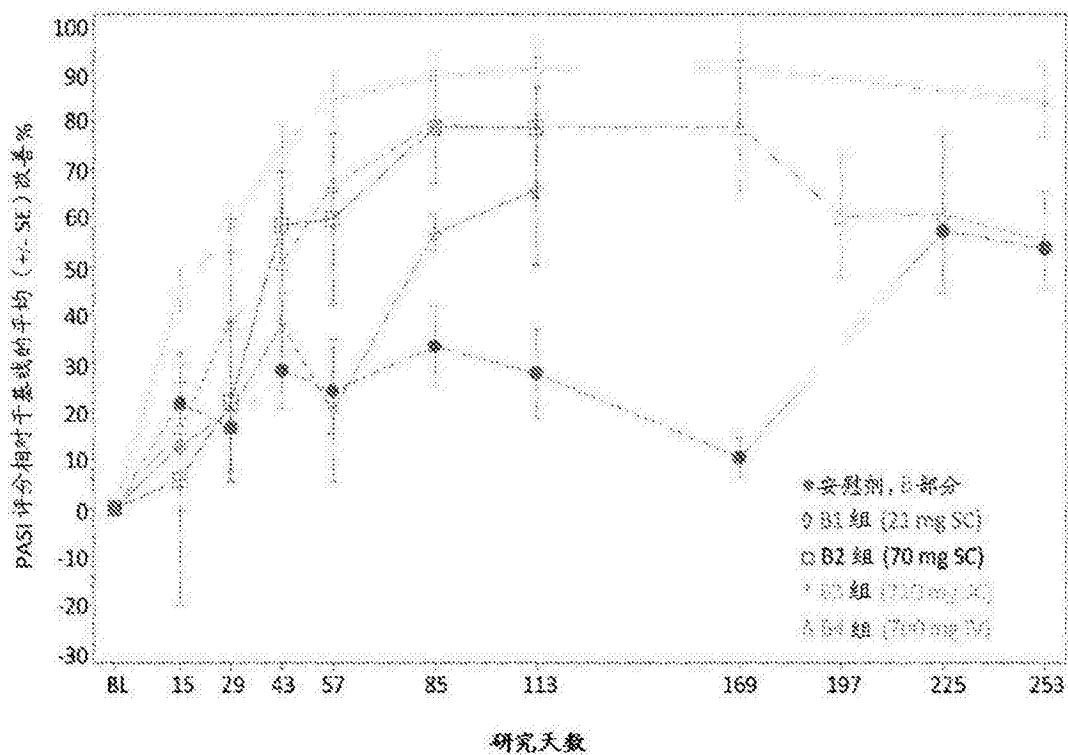


图 6

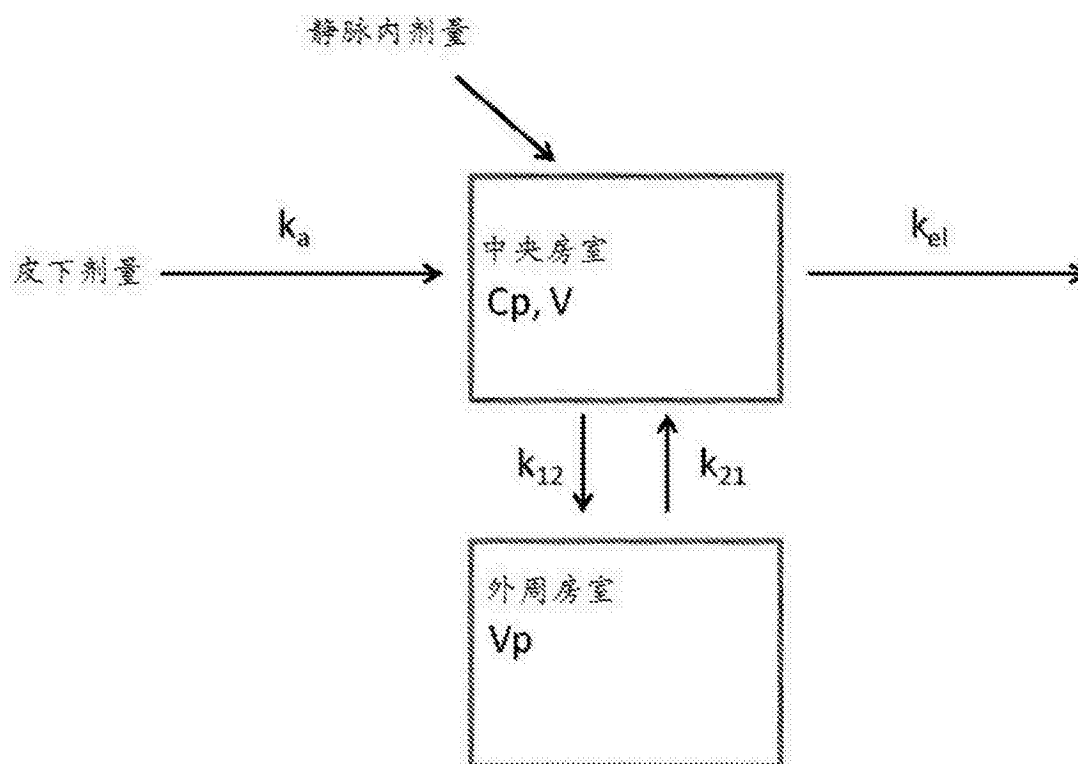


图 7

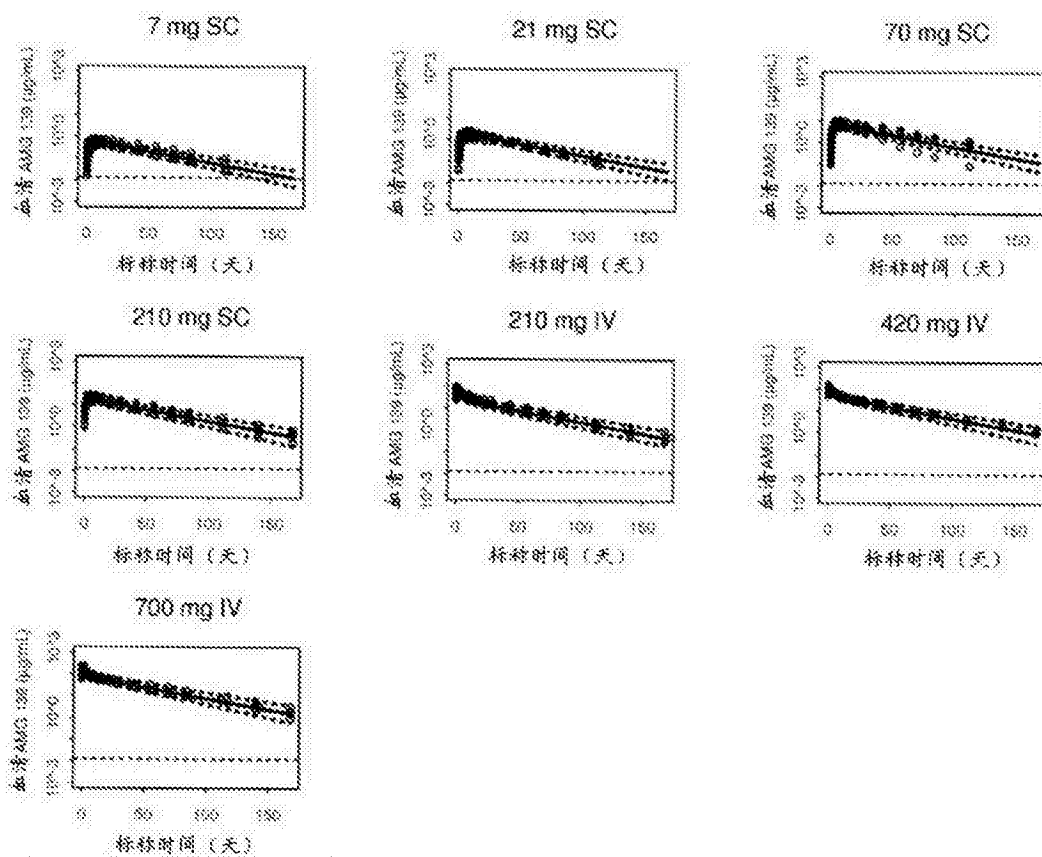


图 8

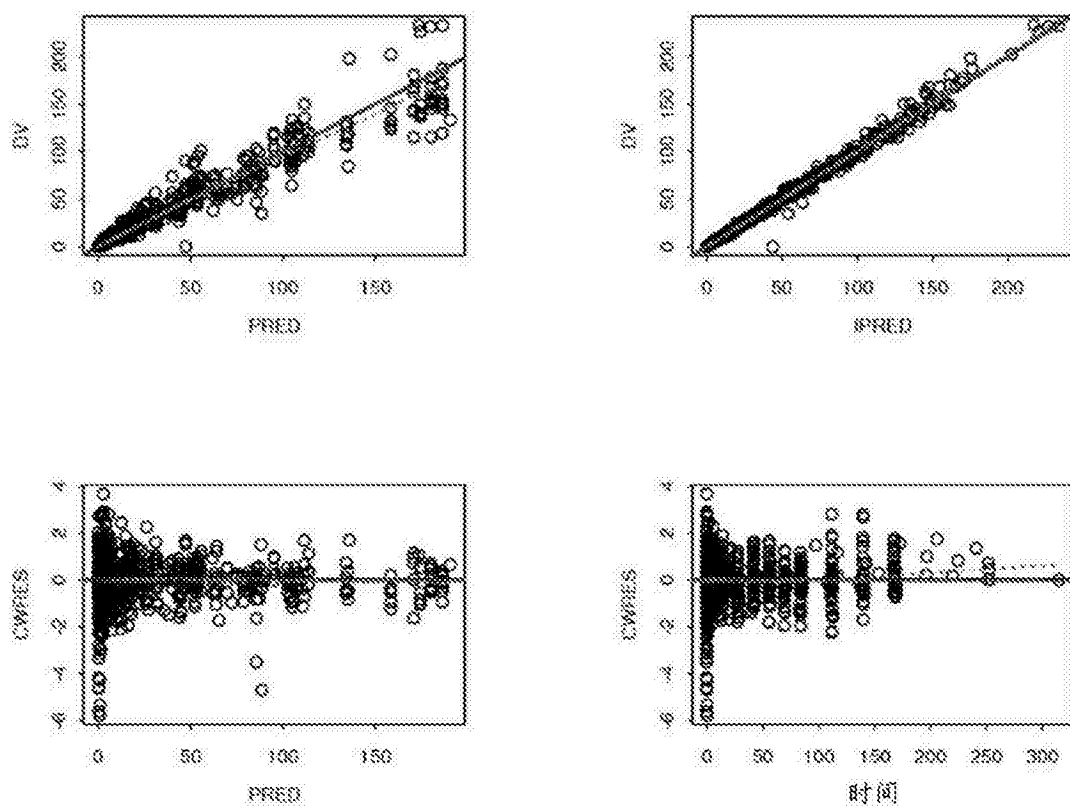


图 9

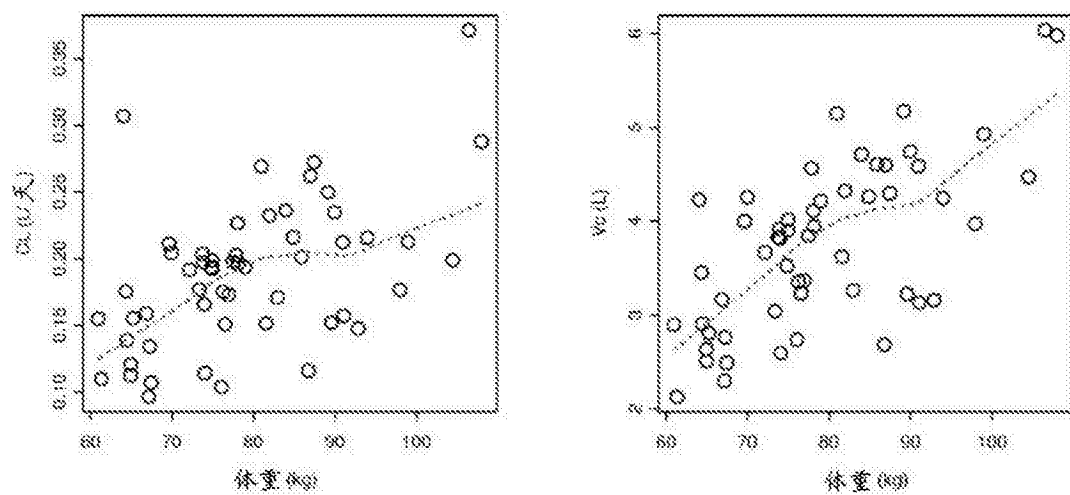


图 10

V_H1 (SEQ ID NO: 1)

QVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTES¹SYGMHWVRQAPGKGLEWVA²VIWYDGSNEY³YADSVKGR

CDR 1

CDR 2

FTISRDN⁴SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD⁵RGYTSSWYPDAED⁶INGQGTMTVSS

CDR 3

V_L1 (SEQ ID NO: 2)

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSSNTGAGYDVHMYQQVPGTAPKLLIYGS¹GNRPS

CDR 1

CDR 2

GVPDRESGSKSGTSASLAITGLQAEDEADY²QCQSYDSSLG³WVEGGGIRLIVL

CDR 3

图 11