



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I865759 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：110112015

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 31 日

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

A61K39/395 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

G01N33/68 (2006.01)

(30)優先權：2020/04/01 美國

63/003,826

2020/05/19 美國

63/027,127

2021/01/04 美國

63/133,636

(71)申請人：美商阿法羅醫療股份有限公司(美國) AVALO THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：尼爾 蓋瑞 A NEIL, GARRY A. (US)；柴福 樂維 印寶 ZAFIR-LAVIE, INBAL

(IL)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2019315876A1

WO 2008027338A2

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：11 共 183 頁

(54)名稱

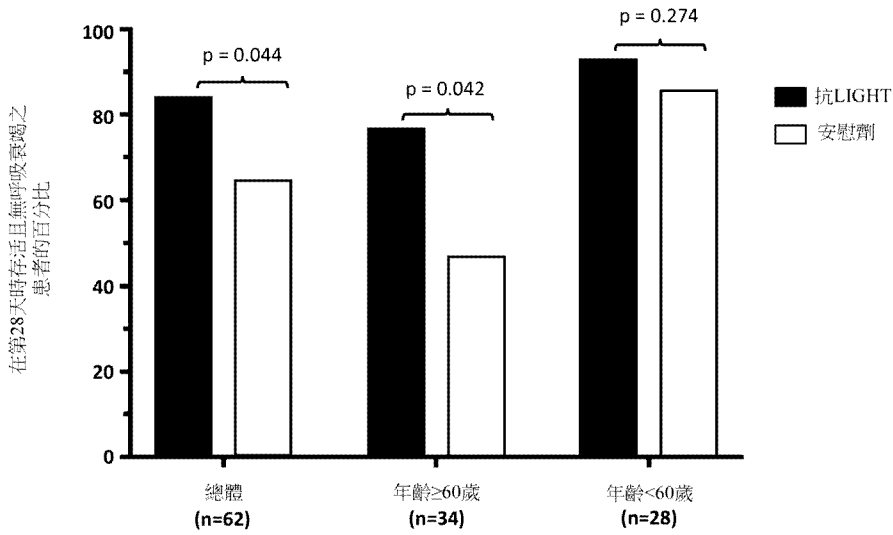
涉及過量游離 LIGHT 之方法及治療

(57)摘要

本發明係關於偵測生物樣品中之游離(活性) LIGHT 以診斷與游離 LIGHT 升高相關之病狀，以及預測抗 LIGHT 療法之有效性的方法。本發明亦關於用抗 LIGHT 抗體治療此類病狀。病狀包括急性肺損傷(ALI)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)，視情況其中該 ALI 及 ARDS 與病毒感染，包括冠狀病毒感染相關。病狀亦包括克羅恩氏病或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀。

The present disclosure relates to methods of detecting free (active) LIGHT in biological samples to diagnose conditions associated with elevated free LIGHT, as well as to predict the effectiveness of anti-LIGHT therapies. The disclosure also relates to treating such conditions with anti-LIGHT antibodies. Conditions include acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS), optionally wherein the ALI and ARDS are associated with viral infection, including coronavirus infection. Conditions also include Crohn's Disease or an inflammatory condition associated with Crohn's Disease.

指定代表圖：



【圖10】



公告本

I865759

【發明摘要】

【中文發明名稱】

涉及過量游離LIGHT之方法及治療

【英文發明名稱】

METHODS AND TREATMENT INVOLVING EXCESS FREE
LIGHT

【中文】

本發明係關於偵測生物樣品中之游離(活性) LIGHT以診斷與游離LIGHT升高相關之病狀，以及預測抗LIGHT療法之有效性的方法。本發明亦關於用抗LIGHT抗體治療此類病狀。病狀包括急性肺損傷(ALI)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)，視情況其中該ALI及ARDS與病毒感染，包括冠狀病毒感染相關。病狀亦包括克羅恩氏病或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀。

【英文】

The present disclosure relates to methods of detecting free (active) LIGHT in biological samples to diagnose conditions associated with elevated free LIGHT, as well as to predict the effectiveness of anti-LIGHT therapies. The disclosure also relates to treating such conditions with anti-LIGHT antibodies. Conditions include acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS), optionally wherein the ALI and ARDS are associated with viral infection, including coronavirus infection. Conditions also include Crohn's Disease or an inflammatory condition associated with Crohn's Disease.

【指定代表圖】

圖10

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

涉及過量游離LIGHT之方法及治療

【英文發明名稱】

METHODS AND TREATMENT INVOLVING EXCESS FREE
LIGHT

【技術領域】

【0001】 本發明係關於診斷及治療患有與游離LIGHT含量升高相關之病狀的個體，包括患有克羅恩氏病(CD)或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀的個體、患有可導致多系統器官衰竭之免疫失調的個體或患有急性肺損傷(ALI)或急性呼吸窘迫症候群(ARDS)之個體，包括與冠狀病毒感染(包括COVID-19)相關之個體的方法。舉例而言，在一些實施例中，個體可用抗LIGHT抗體治療。本發明亦關於一種用於偵測游離LIGHT之新穎分析。

【先前技術】

【0002】 2019年12月，2019新型冠狀病毒2019-nCoV (SARS-CoV-2)的傳播已成為全球緊急情況，導致高發病率及高死亡率。SARS-CoV-2起源於中國武漢(Wu, F.等人 *Nature* 579, 265-269 (2020))，但已在全球迅速傳播，且已被世界衛生組織指定為全球大流行病。該病毒具有高度傳染性，且據估計，世界上多達60%之人口最終可能被SARS-CoV-2感染。僅在美國，這將代表超過1.8億人。

【0003】 COVID-19係由SARS-CoV-2引起之疾病。COVID-19 感染之最初表現包括發燒，伴有或不伴有呼吸道症狀，包括咳嗽、呼吸短促

及肺炎。在大多數個體中，該疾病為輕度及自限的，但15%至20%經歷嚴重呼吸道疾病，需要住院及氧療。(Huang, C.等人 *Lancet* 395, 497-506 (2020))。由於出現急性呼吸窘迫症候群(ARDS)，其中許多個體需要加護及通氣，(同上；Graham, R. L., Donaldson, E. F. & Baric, R. S. *Nature reviews. Microbiology* 11, 836-848 (2013))，其為其他病毒性呼吸症候群(亦即，SARS、MERS及H1N1)之一種充分描述且可能致命的併發症。COVID-19之其他併發症包括心律不整、休克、急性腎損傷、急性心臟損傷、肝功能障礙及繼發性感染。(Huang C等人, *Lancet* (2020)；Wang, D. 等人, *JAMA* (2020))。

【0004】 愈來愈多的證據表明，死亡之主要原因為引起細胞介素風暴、急性肺損傷及急性呼吸道疾病症候群(ARDS)，導致致命呼吸衰竭之免疫反應釋放。即使在恢復之個體中，亦可存在持久及致衰弱的後遺症。迫切需要細胞介素中和治療劑，以控制COVID-19相關的過度發炎及ARDS。

【0005】 在COVID-19及其他人類冠狀呼吸道病毒(hCoV)感染中，ARDS似乎由過度發炎反應失調引起，表現為過度促炎性細胞介素及趨化因子的釋放，創造了「細胞介素風暴」。(Channappanavar, R. & Perlman, S. *Seminars in immunopathology* 39, 529-539, (2017)；Mehta, P. *The Lancet* (2020))。長期以來，細胞介素及趨化因子一直被認為在病毒感染期間之免疫性及免疫病理學中起重要作用。快速且協調良好的先天性免疫反應為抵禦病毒感染之第一道防線，但失調及過度的免疫反應可引起免疫病理學。(Fehr, A. R., Channappanavar, R. & Perlman, S. *Annual review of medicine* 68, 387-399 (2017)；Channappanavar, R.等人 *Cell host &*

microbe 19, 181-193 (2016))。雖然無直接證據表明促炎性細胞介素及趨化因子在SARS及MERS期間參與肺部病理學，但來自嚴重疾病個體之相關證據表明，過度發炎反應在hCoV發病機制中起作用。(Channappanavar, *Seminars in immunopathology* 39, 529-539 (2017); Mehta (2020); Sandoval-Montes, C. & Santos-Argumedo, L. *Journal of leukocyte biology* 77, 513-521 (2005); Xu等人, *Microbiol* 6(10):130 (2019))。

【0006】 COVID-19感染中之細胞介素風暴被認為由初始快速病毒複製產生，其在免疫功能不全個體中更有可能發生。諸如SARS-CoV及MERS-CoV之致病性人類冠狀病毒的一個顯著特徵為兩種病毒均在活體外及活體內感染後極早複製至高滴度(Gralinski, L. E. & Baric, R. S. *The Journal of pathology* 235, 185-195 (2015))。此高複製可導致增強的細胞病變效應及受感染的上皮細胞產生更高含量之促炎性細胞介素及趨化因子。(Xiao, F.等人 *Gastroenterology* (2020))。此等細胞介素及趨化因子轉而協調發炎細胞向肺中的大量浸潤。(Gralinski, L. E. & Baric, R. S. *The Journal of pathology* 235, 185-195 (2015))。對人類及實驗動物hCoV感染之研究表明，高SARS-CoV及MERS-CoV滴度與疾病嚴重性之間存在強相關性。感染似乎亦增加細胞介素(例如IL4及IL10)之分泌，從而增加T細胞活化。(Sandoval-Montes (2005); Xu, Z.等人 *The Lancet. Respiratory medicine* (2020))。因此，驅動肺組織損傷及血管滲透性之細胞介素風暴可能部分由T細胞活化與細胞介素表現增加介導。

【0007】 此外，報告表明，已知由ARDS引起的肺部(肺)纖維化為已知COVID-19感染併發症。(Huang, C.等人 *Lancet* 395, 497-506

(2020))。

【0008】 人類及動物研究均展示hCoV感染後發炎性單核細胞-巨噬細胞及嗜中性白血球在肺中的積累。此等細胞為與人類及動物模型中觀測到的hCoV致死性疾病相關之細胞介素及趨化因子的主要來源。(Channappanavar, *Seminars in immunopathology* (2017))。

【0009】 雖然COVID-19治療之主要重點為開發適當抗病毒及疫苗接種方法，但目前尚不存在用於治療與COVID-19相關之ARDS的確定療法。靶向細胞介素風暴之藥劑包括細胞介素導向療法，包括IL-1 β 及IL-6拮抗劑；然而，對於與細胞介素風暴相關之ALI的治療及/或預防尚無確定的單一療法。開發針對COVID-19相關急性肺損傷(ALI)及ARDS之安全且有效療法可顯著降低此全球大流行病之死亡率及感染後發病率，且減輕醫療保健系統之嚴重壓力。

【0010】 此外，允許病例偵測之COVID-19的初始臨床徵象為肺炎(Chan, JF等人, *Lancet* (2020))。COVID-19肺炎之併發症包括急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、心律不整、休克、急性腎損傷、急性心臟損傷、肝功能障礙及繼發性感染(Huang C等人, *Lancet* (2020)；Wang, D.等人, *JAMA* (2020))。COVID-19 死亡之主要原因似乎為引起細胞介素風暴、急性肺損傷及ARDS之高免疫反應失調。15%至20%之COVID-19患者經歷嚴重呼吸道疾病，需要住院及氧療(Huang C等人, *Lancet* (2020))。目前無任何治療方法可防止COVID-19患者之COVID-19肺炎進展為ARDS。

【0011】 克羅恩氏病(CD)為胃腸道之一種特發性、慢性、發炎性病狀，具有併發症之高風險且需要手術干預。克羅恩氏病為終生病症，自兒童早期至成年後期的幾乎任何時間均可能在臨床上變得明顯。(Freeman,

Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease, *World J. Gastroenterol.*, 2014;20(1);31-36)。偵測或診斷該疾病之典型年齡通常在十幾歲及二十歲出頭，且在過去的二三十年內，超過80%之克羅恩氏病患者在40歲之前被確診。(Freeman 2014)。

【0012】克羅恩氏病可影響整個胃腸道。(Shi及Ng, The state of the art on treatment of Crohn's disease, *J. Gastroenterol.*, 2018;53;989-998)。大部分患者在診斷之後10年期間具有慢性間歇性病程。該疾病似乎為進行性的，儘管使用藥物或手術干預可改變或減緩進展速率。(Freeman 2014)。常見症狀包括腹瀉、腹痛、直腸出血、發熱、體重減輕及疲勞。(Veauthier及Hornecker, Crohn's Disease: Diagnosis and Management, *Am. Fam. Physician*, 2018;98(11);661-669)。

【0013】皮質類固醇及硫嘌呤仍為主要治療，而愈來愈多地在病程早期開出抗TNF藥劑。(Shi及Ng 2018)。對於預後不良之高風險患者，推薦抗TNF療法。(Shi及Ng 2018)。然而，在大部分患者中出現對抗TNF療法之原發性無反應或繼發性失去反應。(Shi及Ng 2018)。因此，需要新穎且改良之療法。

【0014】重要的免疫調節細胞介素LIGHT (「與淋巴毒素同源，展現誘導型表現且與HSV醣蛋白D競爭結合至HVEM (疱疹病毒侵入介體)，T淋巴細胞上表現之受體」的首字母縮寫)亦稱為TNFSF14 (腫瘤壞死因子超家族成員14)，在病毒感染期間以高含量分泌，其支持ARDS相關肺纖維化及細胞介素風暴。(Xu, W.等人 *Frontiers in Microbiology* 10, 130 (2019))。嗜中性白血球及巨噬細胞表現高含量之LIGHT及TNF且為此等發炎性細胞介素之主要來源。(Kwon, B. S.等人 *The Journal of Biological*

Chemistry 272, 14272-14276 (1997))。

【0015】 LIGHT (TNFSF 14)屬於腫瘤壞死因子超家族且由活化T細胞、單核球-巨噬細胞及其他類型之抗原呈遞細胞表現。LIGHT被視為免疫系統之「主調節因子」中之一者且在通訊系統中具有控制免疫反應之關鍵作用。LIGHT具有雙重作用機制；藉由活化T細胞及B細胞兩者以及上調其他發炎性細胞介素來發揮其作用。

【0016】 LIGHT活化兩種關鍵受體：疱疹病毒侵入介體(HVEM)及淋巴毒素 β 受體(LT β R)，其均表現於肺上皮細胞上。感染早期，自嗜中性白血球及巨噬細胞釋放之LIGHT結合細胞受體，其引起發炎性細胞浸潤，釋放高含量之TNF及額外促發炎性細胞介素。LIGHT亦在T細胞活化中具有協同刺激作用，驅動促發炎及組織破壞作用。(Ware, C. F. *Advances in experimental medicine and biology* 647, 146-155 (2009)；Ware, C. F. *Immunological reviews* 223, 186-201 (2008))。因此，LIGHT在許多免疫介導之病變中起作用，該等病變諸如克羅恩氏病、IBD、類風濕性關節炎及纖維化。LIGHT之額外受體為誘餌受體(創造DCR3)，其結合LIGHT且藉由與受體結合競爭而干擾其活性。(Steinberg, M. W.等人, *M. Seminars in immunopathology* 31, 207-221 (2009)；Wroblewski, V. J.等人 *Biochemical pharmacology* 65, 657-667 (2003))。在過度發炎及細胞介素風暴病狀中，DcR3可能被淹沒，產生高DCR3游離(活性) LIGHT。

【0017】 已展示LIGHT在病毒性肺炎中起關鍵作用。據報導，LIGHT蛋白在呈現由病毒感染引起之嚴重肺炎之個體的PBMC中升高，作為與健康對照相比，此等個體之TNF家族及IL-1家族基因及同源蛋白升高的一部分。(Xu (2019))。LIGHT含量與疾病嚴重性相關-隨著疾病自輕微

進展至嚴重，LIGHT含量升高。

【0018】 肺中之高LIGHT含量可為肺纖維化之驅動因素。肺泡及間質纖維化為ARDS之標誌，((Marshall, R., Bellington, G. & Laurent, G. *Thorax* 53, 815-817 (1998))，且為進一步肺損傷及需要支持性機械通氣的原因。過度活化之纖維母細胞為肺纖維化的主要原因。感染後，纖維母細胞增殖，分化為肌纖維母細胞且遷移至肺泡氣腔。過度活化之肌纖維母細胞分泌細胞外基質且與基底膜形成附著。因此，此過程導致伴有不規則細胞外基質的肺泡腔閉塞。(Quesnel, C.等人 *The European respiratory journal* 35, 1312-1321 (2010))。LIGHT以若干機制支持肺纖維化。最近，da Silva等人(da Silva Antunes, R., Mehta, A. K., Madge, L., Tocker, J. & Croft, M. *Front Immunol* 9, 576 (2018))描述了LIGHT經由其受體LT β R在促進肺纖維化過程中之纖維母細胞增殖中的作用。

【0019】 在嚴重哮喘模型及特發性肺纖維化模型中，LIGHT之遺傳缺陷及阻斷LIGHT與其兩種受體之結合極大地減少了過敏原刺激小鼠肺中的組織重塑及纖維化。(Doherty, T. A.等人 *Nature medicine* 17, 596-603, (2011))。中和LIGHT展現減少之纖維化表型。(Da Silva (2018)；Herro, R. & Croft, M. *Pharmacol Res* 104, 151-155(2016))。中和LIGHT作為纖維化治療之此策略應與ARDS衍生之纖維化相關。高LIGHT含量經由LT β R及HVEM (TNFRSF14)在活體外誘導支氣管及肺泡上皮細胞分泌高細胞介素，其支持類固醇耐藥性肺發炎。(da Silva Antunes, R., Madge, L., Soroosh, P., Tocker, J. & Croft, M. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 195, 2429-2441(2015)；Herro, R., Da Silva Antunes, R., Aguilera, A. R., Tamada, K. & Croft, M. *The Journal of allergy and*

clinical immunology 136, 757-768 (2015))。

【0020】 LIGHT在黏膜發炎及發炎性腸病(IBD)發病機制中具有作為重要介體之作用(Cohavy等人, LIGHT expression by mucosal T cells may regulate IFN-gamma expression in the intestine, *J. Immunol.*, 2004;173(1):251-8 ; Ware, CF, Network Communications: Lymphotoxins, LIGHT and TNF, *Annual Rev. Immunol.*, 2005: 23:787-819 ; Cohavy等人, LIGHT is constitutively expressed on T and NK cells in the human gut and can be induced by CD2-mediated signaling, *J. Immunol.*, 2005:174:646-53 ; Wang等人, The critical role of LIGHT in promoting intestinal inflammation and Crohn's disease, *J. Immunol.*, 2005:174;8173-82)。人類LIGHT基因定位於染色體19p13.3，該區域與CD之發病機制有關(Granger等人, Genomic characterization of light reveals linkage to an immune response locus on chromosome 19p13.3 and distinct isoforms generated by alternate splicing or proteolysis, *J. Immunol.*, 2001:167:5122-28 ; Rioux等人, Genome wide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci, *Am. J. Hum. Genet.*, 2000:66:1863-70)。對IBD患者之研究強化了LIGHT在細胞免疫反應期間提供關鍵促炎性信號之概念。LIGHT信使核糖核酸(RNA)在小腸發炎區域的活檢中上調(Cohavy等人, LIGHT is constitutively expressed on T and NK cells in the human gut and can be induced by CD2-mediated signaling, *J. Immunol.*, 2005:174:646-53)。

【0021】 誘餌受體3屬於TNF超家族(TNFRSF6B) (Yu等人, A newly identified member of tumor necrosis factor receptor superfamily (TR6)

suppresses LIGHT-mediated apoptosis, *J. Biol. Chem.*, 1999: 274(20):13733-6)。其充當誘餌受體，與死亡受體競爭配位體結合，且假定在抑制Fas配位體(FasL)及LIGHT介導之細胞死亡及T細胞活化中發揮調節作用以及經由中和TNF樣配位體1A (TL1A)來誘導血管生成(Yu等人 1999)。誘餌受體3在CD患者迴腸樣本之上皮層中過度表現，無論在活躍發炎部位以及非活躍部位。與健康對照相比，活動性及非活動性CD患者之誘餌受體3血清含量顯著升高。腸上皮細胞中DcR3之表現由TNF α 誘導。DcR3表現增加與核因子 κ B (NF- κ B) 活化相關，且保護腸上皮細胞及固有層T細胞免受CD95L誘導之細胞凋亡(Funke等人, Functional characterisation of decoy receptor 3 in Crohn's disease. *Gut*, 2009: 4月;58(4):483-91)。最近在小兒發作IBD患者中觀測到DcR3之缺陷性變異體，其進一步表明DcR3具有重要的保護作用(Cardinale等人, Targeted resequencing identifies defective variants of decoy receptor 3 in pediatric-onset inflammatory bowel disease, *Genes Immun.* 2013: 10月;14(7):447-52)，可能藉由調節TNF及LIGHT之作用。

【0022】如上所述，LIGHT及DcR3在IBD發病機制中之作用為在具有或不具有DcR3功能損失型突變之CD患者中研究抗LIGHT單株抗體提供了基本原理。

【0023】大多數當前可用的分析僅量測總LIGHT，總LIGHT包括與其受體(包括DcR3)結合之LIGHT。總LIGHT 可能無法提供同樣精確的引起疾病之LIGHT (其可為游離、未結合LIGHT)含量的圖像。因此，需要僅量測游離LIGHT之改良LIGHT分析。

【發明內容】

【0024】 本發明包括例如以下實施例中之任一者或組合：

實施例1. 一種偵測個體之生物樣品中游離LIGHT之存在的方法，其包含以下步驟：

- (a)使該生物樣品與至少一種抗LIGHT抗體接觸；
- (b)培育該生物樣品以允許該抗LIGHT抗體結合至游離LIGHT；及
- (c)偵測該生物樣品中形成於該抗LIGHT抗體與游離LIGHT之間的複合物之存在。

實施例2. 一種診斷與個體之游離LIGHT升高相關之病狀的方法，其包含以下步驟：

- (a)使生物樣品與至少一種抗LIGHT抗體接觸；
- (b)培育該生物樣品以允許該抗LIGHT抗體結合至游離LIGHT；
- (c)偵測該生物樣品中形成於該抗LIGHT抗體與游離LIGHT之間的複合物之存在；及
- (d)若偵測到相比於對照更高含量的游離LIGHT，則將該個體診斷為患有與游離LIGHT升高相關之病狀。

實施例3. 一種治療與游離LIGHT升高相關之病狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之抗LIGHT抗體。

實施例4. 一種治療有需要之個體之與游離LIGHT升高相關之病狀的方法，其包含：

- (a)使分離自該個體之生物樣品與第一抗LIGHT抗體接觸；
- (b)培育該生物樣品以允許該第一抗LIGHT抗體結合至游離LIGHT；
- (c)偵測該生物樣品中形成於該第一抗LIGHT抗體與游離LIGHT之間的複合物之存在；及

(d)向該個體投與有效量之第二抗LIGHT抗體，其中該第一抗體及該第二抗體不同，由此治療該與游離LIGHT升高相關之病狀。

實施例5. 如實施例2至4中任一項之方法，其中該與游離LIGHT升高相關之病狀包含以下中之任何一或多者：

(a)發炎，視情況其中該發炎為過度發炎；

(b)導致多系統器官衰竭之免疫失調；

(c)急性肺損傷(ALI)，視情況其中該ALI與細菌或病毒感染，包括冠狀病毒感染相關；

(d)急性呼吸窘迫症候群(ARDS)，視情況其中該ARDS與細菌或病毒感染，包括冠狀病毒感染相關；

(e)驅動組織損傷及血管滲透性之細胞介素風暴；

(f)感染後肺纖維化；及

(g)肺炎，視情況其中該肺炎與細菌或病毒感染，包括冠狀病毒感染相關。

實施例6. 如實施例2、4及5中任一項之方法，其中游離LIGHT之偵測指示用抗LIGHT抗體治療與游離LIGHT升高相關之病狀將為有效的。

實施例7. 如實施例3至6中任一項之方法，其中向該個體投與之該抗LIGHT抗體抑制T細胞活化。

實施例8. 如實施例3至7中任一項之方法，其中向該個體投與之該抗LIGHT抗體抑制細胞介素表現增加。

實施例9. 如實施例3至8中任一項之方法，其中向該個體投與之該抗LIGHT抗體降低個體之死亡或發病風險。

實施例10. 如實施例3至9中任一項之方法，其中向該個體投與之該抗

LIGHT抗體預防進展為ARDS。

實施例11. 如實施例3至10中任一項之方法，其中向該個體投與之抗LIGHT抗體預防該個體之通氣/插管需求。

實施例12. 一種治療嚴重COVID-19肺炎之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。

實施例13. 一種治療與COVID-19肺炎相關之急性發炎疾病的方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。

實施例14. 一種治療與COVID-19肺炎相關之呼吸衰竭之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。

實施例15. 一種治療細胞介素風暴之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。

實施例16. 一種治療高免疫反應失調(有時稱為「細胞介素風暴」)之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。

實施例17. 一種治療急性呼吸道疾病症候群(ARDS)之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。

實施例18. 如實施例1及2中任一項之方法，其中該抗LIGHT抗體包含重鏈及輕鏈，其在一起包含以下CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3胺基酸序列之集合中之一者：

(a) SEQ ID NO: 10、11、12、13、14及15；

(b) SEQ ID NO: 16、17、18、19、20及21；

(c) SEQ ID NO: 22、23、24、25、26及27；

(d) SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33；

(e) SEQ ID NO: 34、35、36、37、38及39；

- (f) SEQ ID NO: 40、41、42、43、44及45；
- (g) SEQ ID NO: 46、47、48、49、50及51；及
- (h) SEQ ID NO: 52、53、54、55、56及57。

實施例19. 如實施例4之方法，其中該第一抗LIGHT抗體包含重鏈及輕鏈，其在一起包含以下CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3胺基酸序列之集合中之一者：

- (a) SEQ ID NO: 10、11、12、13、14及15；
- (b) SEQ ID NO: 16、17、18、19、20及21；
- (c) SEQ ID NO: 22、23、24、25、26及27；
- (d) SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33；
- (e) SEQ ID NO: 34、35、36、37、38及39；
- (f) SEQ ID NO: 40、41、42、43、44及45；
- (g) SEQ ID NO: 46、47、48、49、50及51；及
- (h) SEQ ID NO: 52、53、54、55、56及57，

且其中該第二抗LIGHT抗體包含重鏈及輕鏈，其在一起包含以上(a)-(h)之CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之集合中之任一者或SEQ ID NO: 2、3、4、5、6及7。

實施例20. 如實施例3及5至17中任一項之方法，其中向個體投與之抗LIGHT抗體包含重鏈及輕鏈，其在一起包含以下CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3胺基酸序列之集合中之一者：

- (a) SEQ ID NO: 2、3、4、5、6及7；
- (b) SEQ ID NO: 10、11、12、13、14及15；
- (c) SEQ ID NO: 16、17、18、19、20及21；

- (d) SEQ ID NO: 22、23、24、25、26及27；
- (e) SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33；
- (f) SEQ ID NO: 34、35、36、37、38及39；
- (g) SEQ ID NO: 40、41、42、43、44及45；
- (h) SEQ ID NO: 46、47、48、49、50及51；及
- (i) SEQ ID NO: 52、53、54、55、56及57。

實施例21. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體包含WO 2015/107331中所述之抗體1C02、13H04、31A10、1C06、98C07、18E04、42A02、29C09、14B09、117C06、114F05或62C01中之任一者的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3胺基酸序列。

實施例22. 如實施例2至21中任一項之方法，其中與游離LIGHT升高相關之病狀為冠狀病毒感染。

實施例23. 如實施例22之方法，其中與游離LIGHT升高相關之病狀為COVID-19感染。

實施例24. 如實施例23之方法，其中該冠狀病毒感染為MERS-CoV或SARS-CoV感染。

實施例25. 如實施例2至24中任一項之方法，其中與游離LIGHT升高相關之病狀為克羅恩氏病(Crohn's Disease)或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀。

實施例26. 如前述實施例中任一項之方法，其中投與之抗LIGHT抗體包含重鏈及輕鏈，其分別包含SEQ ID NO: 2、3、4、5、6及7之CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3胺基酸序列。

實施例27. 如前述實施例中任一項之方法，其中投與約16 mg/kg單次劑量之抗LIGHT抗體。

實施例28. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體已接受或目前正接受抗COVID-19療法，視情況其中該療法為皮質類固醇、羥基氯奎及/或瑞德西韋(remdesivir)。

實施例29. 如實施例28之方法，其中皮質類固醇之劑量被視為高劑量。

實施例30. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體為人類。

實施例31. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體患有視情況由冠狀病毒感染引起之呼吸道疾病。

實施例32. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體患有肺炎。

實施例33. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體患有急性肺損傷(ALI)。

實施例34. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體患有急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。

實施例35. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體患有輕度冠狀病毒感染。

實施例36. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體患有中度冠狀病毒感染。

實施例37. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體患有重度冠狀病毒感染。

實施例38. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體處於冠狀病毒感染之早期感染(階段I)。

實施例39. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體處於冠狀病毒感染之肺部階段(階段II)。

實施例40. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體處於冠狀病毒感染之過度發炎階段(階段III)。

實施例41. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體為小兒個體。

實施例42. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體為成人。

實施例43. 一種用於如實施例1至3、5至18及20至42中任一項之方法的套組，其包含抗LIGHT抗體及用於進行該方法之試劑。

實施例44. 一種用於如實施例4及19中任一項之方法的套組，其包含第一抗LIGHT抗體及第二LIGHT抗體，其中該第一抗體及該第二抗體不同，及用於進行該方法之試劑。

實施例45. 如實施例43之套組，其進一步包含抗LIGHT抗體所連接之固相。

實施例46. 如實施例44之套組，其進一步包含第一抗LIGHT抗體所連接之固相。

實施例47. 如實施例43或44之套組，其進一步包含衍生自生物樣品之游離LIGHT所連接之固相。

實施例48. 一種測定來自個體之疑似含有游離LIGHT之樣品中之游離/非結合腫瘤壞死因子超家族成員14 (TNFSF14或LIGHT)之量的方法，其包含：

(a)使樣品與特異性結合至游離LIGHT但不結合至結合LIGHT之游離LIGHT捕捉分子接觸；

(b)培育該樣品以允許該捕捉分子結合至游離LIGHT；

(c)偵測游離LIGHT與捕捉分子之結合且測定樣品中之游離LIGHT之量。

實施例49. 如實施例48之方法，其中捕捉分子為抗體，視情況其中該抗體包含抗LIGHT抗體，該抗LIGHT抗體包含重鏈及輕鏈，其在一起包含以下CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3胺基酸序列之集合中之一者：

- (a) SEQ ID NO: 10、11、12、13、14及15；
- (b) SEQ ID NO: 16、17、18、19、20及21；
- (c) SEQ ID NO: 22、23、24、25、26及27；
- (d) SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33；
- (e) SEQ ID NO: 34、35、36、37、38及39；
- (f) SEQ ID NO: 40、41、42、43、44及45；
- (g) SEQ ID NO: 46、47、48、49、50及51；及
- (h) SEQ ID NO: 52、53、54、55、56及57。

實施例50. 如實施例48至49中任一項之方法，其中該捕捉分子特異性結合至游離LIGHT，但不結合至LIGHT/DcR3複合物，或LIGHT/HVEM複合物，或LIGHT/LT β R複合物。

實施例51. 如實施例48至50中任一項之方法，其中該捕捉分子在LIGHT結合至DcR3之位點處或在LIGHT結合至DcR3之位點附近特異性結合至游離LIGHT。

實施例52. 如實施例51之方法，其中該捕捉分子在LIGHT結合至DcR3之位點處特異性結合至游離LIGHT。

實施例53. 如實施例48至52中任一項之方法，其中提供偵測分子，其

中該偵測分子在與該捕捉分子所結合之位點不同的位點處結合至 LIGHT。

實施例54. 如實施例48至53中任一項之方法，其進一步包含比較該樣品中之游離及總LIGHT之量。

實施例55. 如實施例48至54中任一項之方法，其中捕捉分子為抗體。

實施例56. 如實施例48至55中任一項之方法，其中捕捉分子為選自以下之抗體：單株、多株、嵌合、單鏈、雙特異性或雙效、猿猴化、人類及人類化抗體。

實施例57. 如實施例48至56中任一項之方法，其中捕捉抗體為單株抗體。

實施例58. 如實施例48至57中任一項之方法，其中捕捉抗體結合至載體(例如Simoa平台中之奈米粒子)。

實施例59. 如實施例48至58中任一項之方法，其中捕捉抗體為Enzo ALX-804-841-C100。

實施例60. 如實施例48至59中任一項之方法，其中偵測分子為抗體。

實施例61. 如實施例48至60中任一項之方法，其中偵測分子為單株抗體。

實施例62. 如實施例48至61中任一項之方法，其中該捕捉抗體為Enzo ALX-804-841-C100且該偵測抗體為ProSci RF16062。

實施例63. 如實施例48至62中任一項之方法，其中該樣品為血清、血漿、唾液或大便。

實施例64. 如實施例48至63中任一項之方法，其中該樣品為血清樣品。

實施例65. 一種治療克羅恩氏病或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀的方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體，其中該抗LIGHT抗體包含重鏈及輕鏈，其在一起包含以下CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3胺基酸序列之集合中之一者：

- (a) SEQ ID NO: 2、3、4、5、6及7；
- (b) SEQ ID NO: 10、11、12、13、14及15；
- (c) SEQ ID NO: 16、17、18、19、20及21；
- (d) SEQ ID NO: 22、23、24、25、26及27；
- (e) SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33；
- (f) SEQ ID NO: 34、35、36、37、38及39；
- (g) SEQ ID NO: 40、41、42、43、44及45；
- (h) SEQ ID NO: 46、47、48、49、50及51；及
- (i) SEQ ID NO: 52、53、54、55、56及57。

實施例66. 如實施例25或65之方法，其中每14天投與1.0 mg/kg劑量之該抗LIGHT抗體。

實施例67. 如實施例25或65之方法，其中每14天投與3.0 mg/kg劑量之該抗LIGHT抗體。

實施例68. 如實施例65至67中任一項之方法，其中該個體為人類。

實施例69. 如實施例65至68中任一項之方法，其中該個體為成人。

實施例70. 如實施例65至69中任一項之方法，其中個體用批准治療劑量之抗TNF α 單株抗體治療進行之治療已失敗，其中對誘導無初始反應，或對誘導有初始反應，隨後失去反應。

實施例71. 如實施例65至70中任一項之方法，其中投與該抗LIGHT抗

體降低個體之CDAI評分。

實施例72. 如實施例65至71中任一項之方法，其中投與該抗LIGHT抗體降低個體之SES-CD評分。

實施例73. 如實施例65至72中任一項之方法，其中投與該抗LIGHT抗體增加個體之IBD-Q評分。

實施例74. 如實施例3至24及26至42中任一項之方法，其中投與該抗LIGHT抗體使個體之血清游離LIGHT含量降低85%或更大。

實施例75. 如實施例74之方法，其中血清游離LIGHT含量之降低在投與抗LIGHT抗體之後少於5天內發生。

實施例76. 如實施例74之方法，其中血清游離LIGHT含量之降低在投與抗LIGHT抗體之後約1天內發生。

實施例77. 如實施例3至24、26至42及74至76中任一項之方法，其中投與抗LIGHT抗體使個體之死亡風險在投與之後60天降低等於或大於50%。

實施例78. 如實施例3至24、26至42及74至76中任一項之方法，其中投與抗LIGHT抗體使個體之死亡風險在投與之後28天降低等於或大於50%。

實施例79. 如實施例3至24、26至42及74至78中任一項之方法，其中個體為60歲或更年長。

實施例80. 如實施例79之方法，其中與接受標準照護治療之個體相比，投與抗LIGHT抗體縮短個體之住院時長。

實施例81. 如實施例3至24、26至42及74至80中任一項之方法，其中投與抗LIGHT抗體降低個體之呼吸衰竭風險。

實施例82. 如實施例3至42、65至73及77至81中任一項之方法，其中投與抗LIGHT抗體降低個體之血清游離LIGHT含量。

實施例83. 一種抗LIGHT抗體之用途，其用於製造供治療與游離LIGHT升高相關之病狀用的藥劑。

實施例84. 一種包含抗LIGHT抗體之組合物，其用作治療與游離LIGHT升高相關之病狀的藥劑。

實施例85. 一種包含抗LIGHT抗體之組合物，其用於治療與游離LIGHT升高相關之病狀。

實施例86. 如實施例81至83中任一項之用途或供使用之組合物，其中與游離LIGHT升高相關之病狀為以下中之一或多者：

- a. 發炎，視情況其中該發炎為過度發炎；
- b. 導致多系統器官衰竭之免疫失調；
- c. 急性肺損傷(ALI)，視情況其中該ALI與細菌或病毒感染，包括冠狀病毒感染相關；
- d. 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)，視情況其中該ARDS與細菌或病毒感染，包括冠狀病毒感染相關；
- e. 驅動組織損傷及血管滲透性之細胞介素風暴；
- f. 感染後肺纖維化；
- g. 肺炎，視情況其中該肺炎與細菌或病毒感染，包括冠狀病毒感染相關；
- h. 克羅恩氏病或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀；或
- i. COVID-19感染。

實施例87. 如實施例83至86中任一項之用途或供使用之組合物，其中

抗LIGHT抗體包含重鏈及輕鏈，其在一起包含以下CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3胺基酸序列之集合中之一者：

- (a) SEQ ID NO: 2、3、4、5、6及7；
- (b) SEQ ID NO: 10、11、12、13、14及15；
- (c) SEQ ID NO: 16、17、18、19、20及21；
- (d) SEQ ID NO: 22、23、24、25、26及27；
- (e) SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33；
- (f) SEQ ID NO: 34、35、36、37、38及39；
- (g) SEQ ID NO: 40、41、42、43、44及45；
- (h) SEQ ID NO: 46、47、48、49、50及51；及
- (i) SEQ ID NO: 52、53、54、55、56及57。

【圖式簡單說明】

【0025】 圖1展示用候選抗體對(捕捉抗體：Enzo ALX-804-841-C100，偵測抗體：ProSci RF16062；未詳述此等抗體之特異性抗原決定基)捕捉游離LIGHT (亦即，DCR游離LIGHT，活性LIGHT)，在1:10、1:20及1:40稀釋度下進行線性。Simoa™超高靈敏度分析(Myriad RBM)用於使用Quanterix之全自動免疫分析平台：Simoa HD-1分析儀及單分子陣列(Simoa)技術以高靈敏度偵測及量測游離LIGHT。所有培育均在室溫下於Simoa HD-1分析儀內部進行。將捕捉抗體結合之順磁珠與標準物、樣品或對照及生物素化偵測抗體一起培育。接著洗滌珠粒且與抗生蛋白鏈菌素- β -半乳糖苷酶(S β G)一起培育。最終洗滌之後，將珠粒與酶受質試鹵靈 β -吡喃半乳糖苷(RGP)一起裝載至Simoa Disc中。將螢光信號與標準曲線相比且確定各樣品之LIGHT Free的量。在針對游離LIGHT之基於夾心免

疫分析之偵測成對篩選抗LIGHT抗體之後，進行一個候選對之分析以測試線性及特異性。

【0026】 圖2A-B展示用候選對捕捉游離LIGHT，在1:10、1:20、1:40及1:80稀釋度下進行線性，在圖2A中展示為表格且在圖2B中展示為圖表。在不同稀釋度下進行圖1中所述之相同分析。

【0027】 圖3展示在游離LIGHT偵測候選對(Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062 (捕捉-偵測)))上測試游離LIGHT捕捉之DcR3干擾。使用了含有游離LIGHT之稀釋劑，而非血清或血漿樣品中之天然游離LIGHT。DcR3加標濃度為10,000 ng/ml及11個額外較低濃度。信號抑制值計算為Enzo/ProSci對之信號減少(MFI)。

【0028】 圖4A-C展示加標及未加標樣品中游離LIGHT偵測抗體對之DcR3干擾的比較。圖4A：進行加標及回收實驗以評估候選對(Enzo ALX-804-841-C100-ProSci RF16062 (捕捉-偵測))上之DcR3 (10 µg/mL)干擾。血清及血漿樣品與(加標)及不與(未加標) 150 pg/mL游離LIGHT (呈LIGHT標準重組抗原形式)一起培育。將該等加標及未加標樣品與DcR3一起培育。基於MFI相比於無干擾對照計算%回收信號。將有干擾之%回收信號除以對照信號。計算未加標血清1 (其具有最顯著減少)之信號抑制值。計算未加標血清1 (其具有最顯著減少)之信號抑制值。78%表示信號減少，其為相關的(100%-%回收率)。亦即，血清1之DcR3回收率為22%，表示78%信號減少，且抗LIGHT抗體回收率為15%，其為85%信號減少。另外，在LIGHT (150 pg/ml)加標樣品組(下圖)中，樣品血清1展現92%抑制(8%回收率)。圖4B：以相同參數進行另一加標及回收實驗，以評估不同游離LIGHT偵測候選對(ProSci RF16062 - LSBio LS-C133566-

100 (捕捉-偵測))上之DcR3干擾。**圖4C**：表徵天然游離LIGHT及加標游離LIGHT樣品中之各候選對之DcR3對回收之干擾的圖。Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062候選對之天然游離LIGHT樣品中之相對較低%回收信號指示該對結合天然游離LIGHT。相比之下，ProSci RF16062 - LSBio LS-C133566-100候選對之DcR3對%回收信號的干擾相對較小，指示該對並未有效地結合天然游離LIGHT，儘管兩個候選對結合至非天然LIGHT標準重組抗原之程度大致相同。

【0029】 **圖5**展示來自89名克羅恩氏病(CD)受試者之血清樣品中之游離LIGHT含量，該等受試者經選擇且根據患病時間分組。使用本文所述之游離LIGHT分析，使用候選抗體對來量測89名受試者及10名健康對照(性別及年齡匹配)。在排除離群值之後，分析了62個樣品及7個對照。相比於健康對照(40.43 pg/ml； $P < 0.0021$)，克羅恩氏病受試者展示顯著較高的血清游離LIGHT含量(527.93 pg/ml，患病0-1個月之受試者的平均值)。游離LIGHT血清含量亦與疾病程式相關。此表明游離LIGHT表示用於治療CD之潛在目標，且游離LIGHT分析可充當抗LIGHT療法之伴隨診斷。

【0030】 **圖6**展示住院COVID-19患者相對於健康對照之血清游離LIGHT含量。使用克拉斯卡-瓦立斯測試(Kruskal-Wallis test) (非參數單因素變異數分析)分析血清中之游離LIGHT含量。P值為 < 0.0001 ，表明相對於對照，COVID-19患者之游離LIGHT含量更高。

【0031】 **圖7**展示未通氣及插管COVID-19患者相對於健康對照之血清游離LIGHT含量。使用非參數克拉斯卡-瓦立斯測試分析血清中之游離LIGHT含量。進行獨立測試以比較未通氣及插管患者與對照。兩個測試

之P值均為<0.0001。

【0032】 圖8展示使用克拉斯卡-瓦立斯測試在超過60歲之健康對照(N=14)、最終恢復的超過60歲之受試者(N=5)及最終死亡的超過60歲之受試者(N=23)之間比較的血清游離LIGHT含量。

【0033】 圖9展示對於實例2及3中所述之研究中之受試者比較的血清游離LIGHT含量。方塊為用安慰劑治療之受試者(n=34)，圓形為用抗LIGHT單株抗體治療之受試者(n=36)。在基線時，組間之平均游離LIGHT含量相當。平均游離LIGHT含量在用抗LIGHT抗體治療後第1天顯著降低，但在安慰劑治療組中增加。≥60歲患者之平均游離LIGHT含量高約100 pg/mL。藥效學作用優於標準治療，其中約90%之患者接受全身性皮質類固醇。

【0034】 圖10展示實例2及3中所述之研究的主要終點：相比於安慰劑治療組，抗LIGHT單株抗體治療組在第28天時存活且無呼吸衰竭之患者的百分比。

【0035】 圖11展示自LIGHT測試之資料產生且相比於健康供體LIGHT含量之盒形圖，該LIGHT測試使用本文所述之游離LIGHT分析對來自ARDS患者之樣品進行。存在79個健康對照資料點。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0036】 本申請案主張2020年4月1日申請之美國臨時申請案第63/003,826號、2020年5月19日申請之美國臨時申請案第63/027,127號及2021年1月4日申請之美國臨時申請案第63/133,636號的優先權，其各自之內容出於所有目的以引用的方式併入本文中。

【0037】 本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式以電子方式提交且以全文引用的方式併入本文中。該ASCII複本創建於2021年3月26日，名為01118-0047-00PCT_US_ST25.txt且大小為27,637位元組。

【0038】 提供以下定義以有助於理解本發明。其並不意欲以任何方式限制本發明。

定義

【0039】 出於本發明之目的，「一個(a/an)」實體係指一或多個該實體；舉例而言，「一個cDNA」係指一或多個cDNA或至少一個cDNA。因此，術語「一(a/an)」、「一或多」及「至少一」在本文中可互換使用。亦應注意，術語「包含」、「包括」及「具有」可互換使用。此外，「選自由……組成之群的」化合物係指之後的清單中之一或多種化合物，包括兩種或更多種化合物之混合物(亦即，組合)。根據本發明，「分離的」或「生物純」分子為已自其天然環境移除之化合物。因此，術語「分離的」及「生物純」未必反映化合物已純化之程度。分離的本發明化合物可獲自其天然來源，可使用實驗室合成技術產生或可藉由任何此類化學合成途徑產生。

【0040】 「冠狀病毒」、「冠狀呼吸道病毒」或「CoV」在本文中可互換使用，係指屬於冠狀病毒科之病毒。冠狀病毒為約31 Kb之包膜、正義RNA病毒，使得此等病毒成為已知最大的RNA病毒。冠狀病毒感染多種宿主物種，包括人類及若干其他脊椎動物。此等病毒主要引起呼吸道及腸道感染且誘導廣泛範圍的臨床表現。一般而言，冠狀病毒可分類為低致病性CoV (包括人類CoV (hCoV))及高致病性CoV，諸如嚴重急性呼吸症候群CoV (SARS-CoV)及中東呼吸症候群CoV (MERS-CoV)。低致病性

hCoV感染上呼吸道且在健康個體中引起季節性輕度至中度感冒狀呼吸道疾病。相比之下，高致病性hCoV (致病性hCoV)感染下呼吸道且引起嚴重肺炎，其有時導致致命性急性肺損傷(ALI)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)，導致高發病率及死亡率。SARS-CoV2為一種類型的冠狀病毒。若與冠狀病毒相關，則如本文所用之冠狀病毒感染包括以上任一者。本文所用之「COVID-19感染」亦可指由SARS-CoV2引起之病狀或疾病。

【0041】「急性肺損傷」或「ALI」在本文中係指如下之急性肺疾病：胸片中之雙側肺浸潤與水腫之存在一致且無左心房高血壓之臨床跡象；或(若量測)肺楔壓為18 mmHg或更小。另外，不管呼氣末正壓(PEEP)之水準，動脈氧與吸氣氧分率之比($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)必須為300 mmHg或更小。

【0042】「急性呼吸窘迫症候群」或「ARDS」在本文中係指ALI之最嚴重形式，其由200 mmHg或更小的動脈氧與吸氣氧分率之比定義。術語ARDS通常非正式地與ALI互換使用，但根據嚴格標準，ARDS應保留用於最嚴重的疾病形式。

【0043】「LIGHT」或「TNFSF 14」在本文中係指由活化T細胞、單核球-巨噬細胞及額外類型之抗原呈遞細胞表現的腫瘤壞死因子超家族之特點成員蛋白。「LIGHT」為「與淋巴毒素同源，展現誘導型表現且與HSV醣蛋白D競爭結合至HVEM (疱疹病毒侵入介體)，T淋巴細胞上表現之受體」之首字母縮寫。

【0044】「游離LIGHT」或「游離(活性)LIGHT」在本文中係指非結合形式LIGHT (例如與DcR3結合之LIGHT)，其為LIGHT之活性形式。在人類中，游離LIGHT經DcR3中和(不活化)，DcR3為TNFR超家族之獨

特可溶性成員，其以高親和力結合LIGHT且抑制其與兩種TNF受體HVEM及LT β R之相互作用。「結合LIGHT」或其類似者係指與天然配位體結合之LIGHT，視情況其中天然配位體為HVEM、LT β R或DcR3。「總LIGHT」或其類似者係指游離LIGHT及結合LIGHT之總量。

【0045】 如本文所用之「游離LIGHT升高」係指個體中偵測之游離LIGHT含量高於正常對照。正常對照可由熟習此項技術者在適用於特定情況時確定。在某些情況下，正常對照為技術人員同意的行業標準，作為無LIGHT相關病狀之個體的典型含量或含量範圍。在一些情況下，正常對照為在某個時間點採集的來自同一個體之參考LIGHT含量，且基於在不同、通常較晚之時間點採集的來自同一個體之樣品來確定個體是否具有LIGHT升高。

【0046】 術語「抗體」在本文中以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所需抗原結合活性即可。如本文所用，該術語係指包含至少重鏈之互補決定區(CDR) 1、CDR2及CDR3及至少輕鏈之CDR1、CDR2及CDR3的分子，其中該分子能夠結合於抗原。術語抗體包括但不限於能夠結合抗原之片段，諸如Fv、單鏈Fv (scFv)、Fab、Fab'及(Fab')₂。術語抗體亦包括但不限於嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體及多種物種(諸如小鼠、食蟹獼猴等)之抗體。

【0047】 術語「重鏈」係指包含至少一個重鏈可變區、具有或不具有前導序列的多肽。在一些實施例中，重鏈包含重鏈恆定區之至少一部分。術語「全長重鏈」係指包含重鏈可變區及重鏈恆定區、具有或不具有前導序列之多肽。

【0048】術語「重鏈可變區」係指包含重鏈之重鏈互補決定區(CDR) 1、構架區(FR) 2、CDR2、FR3及CDR3之區。在一些實施例中，重鏈可變區亦包含FR1之至少一部分及/或FR4之至少一部分。在一些實施例中，重鏈CDR1對應於Kabat殘基31至35；重鏈CDR2對應於Kabat殘基50至65；且重鏈CDR3對應於Kabat殘基95至102。參見例如Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987及1991, NIH, Bethesda, Md.)。

【0049】術語「輕鏈」係指包含至少一個輕鏈可變區、具有或不具有前導序列的多肽。在一些實施例中，輕鏈包含輕鏈恆定區之至少一部分。術語「全長輕鏈」係指包含輕鏈可變區及輕鏈恆定區、具有或不具有前導序列之多肽。術語「輕鏈可變區」係指包含輕鏈CDR1、FR2、HVR2、FR3及HVR3之區域。在一些實施例中，輕鏈可變區亦包含FR1及/或FR4。在一些實施例中，輕鏈CDR1對應於Kabat殘基24至34；輕鏈CDR2對應於Kabat殘基50至56；且輕鏈CDR3對應於Kabat殘基89至97。參見例如Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987及1991, NIH, Bethesda, Md.)。

【0050】「嵌合抗體」係指重鏈及/或輕鏈之一部分來源於特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈之其餘部分來源於不同來源或物種之抗體。在一些實施例中，嵌合抗體係指包含至少一個來自第一物種(諸如小鼠、大鼠、食蟹獼猴等)之可變區及至少一個來自第二物種(諸如人類、食蟹獼猴等)之恆定區的抗體。在一些實施例中，嵌合抗體包含至少一個小鼠可變區及至少一個人類恆定區。在一些實施例中，嵌合抗體包含至少一個食蟹獼猴可變區及至少一個人類恆定區。在一些實施例中，嵌合抗體之所有可

變區來自第一物種且嵌合抗體之所有恆定區來自第二物種。

【0051】 「人類化抗體」係指非人類可變區之構架區中的至少一個胺基酸已由來自人類可變區之對應胺基酸置換的抗體。在一些實施例中，人類化抗體包含至少一個人類恆定區或其片段。在一些實施例中，人類化抗體為Fab、scFv、(Fab')₂等。

【0052】 如本文所用之「人類抗體」係指人類中產生的抗體、非人類動物中產生的包含人類免疫球蛋白基因之抗體，諸如XenoMouse®，及使用活體外方法(諸如噬菌體呈現)選擇之抗體，其中抗體庫係基於人類免疫球蛋白序列。

【0053】 術語「前導序列」係指促進多肽自哺乳動物細胞分泌的位於多肽N端的胺基酸殘基序列。前導序列可在自哺乳動物細胞輸出多肽時裂解形成成熟蛋白。前導序列可為天然或合成的，且其可與其所連接之蛋白質異源或同源。

【0054】 關於肽、多肽或抗體序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」及「同源性」定義為在比對序列且必要時引入空位以達成最大序列一致性百分比且不考慮任何保守取代為序列一致性之一部分之後，候選序列中與特定肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基的百分比。用於確定胺基酸序列一致性百分比目的之比對可由此項技術範圍內之各種方式來達成，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALIGN™ (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於量測比對(包括用於達成所比較序列之全長內之最大比對所需的任何算法)之適當參數。

【0055】 術語「抑制(inhibition/inhibit)」係指減少或停止任何事件

(諸如蛋白質配位體結合)，或減少或停止任何表型特徵，或減少或停止該特徵之發生率、程度或可能性。「降低」或「抑制」係使活性、功能及/或量相較於參考物減小、降低或停滯。抑制或減小不需要為完全的。舉例而言，在某些實施例中，「降低」或「抑制」意謂總體減小20%或更多之能力。在另一實施例中，「降低」或「抑制」意謂總體減小50%或更大之能力。在另一實施例中，「降低」或「抑制」意謂總體減小75%、85%、90%、95%或更大之能力。

【0056】 「樣品」或「個體樣品」或「生物樣品」通常係指可測試特定分子之樣品。樣品可包括但不限於細胞、體液(包括血液、血清、血漿、尿液、唾液、大便、淚液、胸膜液)及其類似物。

【0057】 術語「試劑」及「測試化合物」在本文中可互換使用且表示化合物、化合物之混合物、生物大分子或由生物材料製成之提取物，生物材料諸如細菌、植物、真菌或動物(尤其哺乳動物)細胞或組織。生物大分子包括siRNA、shRNA、反義寡核苷酸、肽、肽/DNA複合物及任何基於核酸之分子，其展現調節含有本文所述之核酸或其編碼蛋白之SNP之活性的能力。藉由包括於下文所述之篩選分析中來評估藥劑之潛在生物活性。

【0058】 「個體」可為哺乳動物。在涉及個體之實施例中之任一者中，個體可為人類。在涉及個體之實施例中之任一者中，個體可為牛、豬、猴、綿羊、狗、貓、魚或家禽。

【0059】 「小兒」個體在本文中為小於18歲之人類，而「成年」個體為18歲或更大齡。

【0060】 「治療(Treatment/treat)」係指治療性治療與防治性或預

防性措施。需要治療者包括已患該病症者以及傾向於患該病症者；以及有待預防該病症者。出於本發明之目的，有益或所要臨床結果包括(但不限於)症狀緩解、疾病程度減輕、疾病病狀穩定(亦即不惡化)、疾病進展延緩或減緩、疾病病狀改善或減輕及病徵緩解(部分或完全)，該等結果為可偵測或不可偵測的。「治療」亦可意謂與未接受治療時之預計存活期相比延長的存活期。需要治療之彼等患者包括已患有病症或失調症之彼等患者，以及易於患有病症或失調症之彼等者，或體內病症或失調症待預防之彼等患者。

【0061】 術語「有效量」或「治療有效量」係指對治療個體之疾病或病症有效，以便部分或完全緩解一或多種症狀之藥物的量。在一些實施例中，有效量係指在給藥時有效且持續必要時段以達成所要治療或預防結果的量。

鑑別生物標記LIGHT

【0062】 LIGHT (TNFSF14)係重要的調節細胞介素，其在協調與病原體介導之感染，包括病毒及細菌感染，包括冠狀病毒(例如COVID-19)相關之細胞介素風暴及肺衰竭中充當關鍵因素。

【0063】 在一些實施例中，提供用於偵測人類個體中之游離(活性)LIGHT的方法。在一些實施例中，分析個體之生物樣品(例如血清)之游離LIGHT。在一些實施例中，結果為理解是否可提供抗LIGHT療法且其是否將有效提供基礎。舉例而言，若游離LIGHT之含量升高(例如游離LIGHT之含量高於預期含量，例如使用正常對照)，則個體可經診斷患有與游離LIGHT升高相關之病狀及/或被視為用抗LIGHT抗體治療之適合候選者。在一些實施例中，抗LIGHT抗體為中和LIGHT之抗體。在一些實

施例中，提供用於偵測個體之生物樣品(例如血清)中之游離(活性) LIGHT 的方法，其中結果為理解是否可提供抗LIGHT療法且其是否將有效提供基礎。在一些實施例中，偵測到高於正常對照之游離LIGHT指示可提供抗LIGHT療法且為有效的。

【0064】 在一些實施例中，個體可經診斷患有的與游離LIGHT升高相關之病狀為克羅恩氏病或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀。在一些實施例中，個體可經診斷患有的與游離LIGHT升高相關之病狀為冠狀病毒感染。在一些實施例中，冠狀病毒感染為中度或重度冠狀病毒感染。在一些實施例中，與游離LIGHT升高相關之病狀包括以下中之任何一或多者：發炎，視情況其中該發炎為過度發炎；導致多系統器官衰竭之免疫失調；急性肺損傷(ALI)，視情況其中該ALI與細菌或病毒感染，包括冠狀病毒感染相關；急性呼吸窘迫症候群(ARDS)，視情況其中該ARDS與細菌或病毒感染，包括冠狀病毒感染相關；驅動組織損傷及血管滲透性之細胞介素風暴；感染後肺纖維化；及肺炎，視情況其中該肺炎與細菌或病毒感染，包括冠狀病毒感染相關。在一些實施例中，與游離LIGHT升高相關之病狀為輕度、中度或重度冠狀病毒感染，視情況其中冠狀病毒感染為COVID-19感染。在一些實施例中，COVID-19感染與個體之ALI或ARDS相關。在一些實施例中，COVID-19感染與驅動肺組織損傷及血管滲透性之細胞介素風暴及感染後肺纖維化相關。在一些實施例中，冠狀病毒感染為MERS-CoV、SARS-CoV或SARS-CoV2/COVID-19。

【0065】 在一些實施例中，提供用於診斷個體之與游離LIGHT升高相關之病狀的方法，其中偵測了生物樣品中之游離(活性) LIGHT的含量。若含量高於正常對照，則將個體診斷為患有與游離LIGHT升高相關之病

狀。在一些實施例中，待偵測之與游離LIGHT升高相關之病狀為克羅恩氏病或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀。在一些實施例中，待偵測之與游離LIGHT升高相關之病狀為病毒感染。在一些實施例中，與游離LIGHT升高相關之病狀為冠狀病毒感染。在一些實施例中，待偵測之與游離LIGHT升高相關之病狀為中度或重度冠狀病毒感染。在一些實施例中，待偵測之與游離LIGHT升高相關之病狀為輕度、中度或重度COVID-19感染。在一些實施例中，COVID-19感染與個體之ALI或ARDS相關。在一些實施例中，冠狀病毒感染為MERS-CoV或SARS-CoV。

【0066】 在一些實施例中，用於偵測來自個體之生物樣品中之游離LIGHT的方法可用以下各者進行：包含血液、尿液、血清、血漿、糞便或胃灌洗體液樣品之生物樣品，或細胞樣品，諸如白血球或單核細胞。

【0067】 在一些實施例中，偵測個體中之游離(活性) LIGHT之方法如下地進行：

- (a) 使生物樣品與至少一種抗LIGHT抗體接觸；
- (b) 培育該生物樣品以允許該抗LIGHT抗體結合至游離LIGHT；及
- (c) 測定該生物樣品中形成於該抗LIGHT抗體與游離LIGHT之間的複合物之存在。

【0068】 此方法可進一步包含將個體診斷為患有與游離LIGHT升高相關之病狀及/或投與抗LIGHT抗體之步驟。

【0069】 可使用此項技術中已知用於偵測特異性抗體-抗原結合的各種方法。可進行的例示性免疫分析包括螢光偏振免疫分析(FPIA)、螢光免疫分析(FIA)、酶免疫分析(EIA)、濁度抑制免疫分析(NIA)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)及放射免疫分析(RIA)、競爭分析及夾層法。

【0070】 指示部分或標記基團可附接至主題抗體且經選擇以便滿足該方法之各種用途之需求，該等用途通常係由分析設備及相容性免疫分析程序的可用性決定。適當標記包括但不限於放射性核素(例如¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S、³H或³²P)、酶(例如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶、螢光素酶或β-半乳糖糖苷酶)、螢光部分或蛋白質(例如螢光素、若丹明、藻紅素、GFP或BFP)或發光部分(例如由Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif.供應之Qdot™奈米粒子)。

【0071】 用於執行上文所提及之各種免疫分析的通用技術係一般熟習此項技術者已知的。

【0072】 ELISA分析一般為熟習此項技術者已知且可經設計以測定血清LIGHT含量。在一個例示性實施例中，收集血液，且分離血清。若無套組可用，則可使用預塗佈有對量測之LIGHT 1具有特異性之捕捉抗體的盤來開發ELISA。接著將盤在室溫下培育一段時間，隨後洗滌。添加酶-抗LIGHT抗體結合物且培育。移除未結合之抗體結合物，且在添加與酶反應之發色受質溶液之前洗滌該盤。在適當盤讀取器上在對所用酶及受質具有特異性之吸光度下讀取盤。

【0073】 競爭方法比較樣品中之抗原及已知量之標記抗原與本發明之單株抗體的競爭性結合。為了進行基於競爭方法之免疫分析，將含有未知量之目標抗原的樣品添加至固體受質，本發明之單株抗體藉由已知方法物理或化學塗佈至該固體受質，且允許進行反應。同時，添加預定量之預先標記之目標抗原且使反應進行。在培育之後，洗滌固體受質且量測與固體受質結合之標記劑的活性。

【0074】 在夾層法中，將樣品中之目標抗原夾在固定單株抗體與標

記單株抗體之間，接著添加標記受質(諸如酶)，偵測受質顏色變化，且藉此偵測抗原之存在。為了進行基於夾層法之免疫分析，將含有未知量之目標抗原的樣品添加至固體基質，本發明之單株抗體藉由已知方法物理或化學塗佈至該固體基質，且允許進行反應。其後，添加本發明之標記單株抗體且使反應進行。在培育之後，洗滌固體受質且量測與固體受質結合之標記劑的活性。

【0075】 在一些實施例中，第一抗體用於診斷且第二抗體用作治療劑。在一些實施例中，第一及第二抗體不同。在一些實施例中，第一及第二抗體可藉由結合至各別抗原決定基而同時結合至抗原。

抗LIGHT抗體之治療方法

【0076】 本發明提供一種用抗LIGHT抗體治療游離LIGHT升高之個體，包括患有與游離LIGHT升高相關之病狀之個體的方法。在一些實施例中，抗LIGHT抗體為中和LIGHT之抗體。在一些實施例中，與游離LIGHT升高相關之病狀為冠狀病毒感染，包括COVID-19。在一些實施例中，與游離LIGHT升高相關之病狀為克羅恩氏病或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀。治療可在具有或不具有用於偵測個體樣品之游離LIGHT升高之診斷測試的情況下進行。

【0077】 在一些實施例中，在治療個體之前，首先在臨限值步驟中測試來自個體之生物樣品的游離LIGHT之存在及含量。在此類實施例中，治療方法包含使來自個體之生物樣品與至少一種第一抗LIGHT抗體接觸，培育該生物樣品以允許該抗LIGHT抗體結合至游離LIGHT，測定該生物樣品中形成於該抗LIGHT抗體與游離LIGHT之間的複合物之存在，及最後基於偵測步驟之陽性結果及游離LIGHT升高之發現向個體投

與有效量之第二抗LIGHT抗體，其中第一及第二抗體不同。

【0078】 在一些實施例中，在無臨限值測試步驟的情況下治療個體。在此類情況下，可預先確定個體可受益於抗LIGHT療法或投與抗LIGHT抗體以用於預防。在此類實施例中，治療方法包含向患有與游離LIGHT升高相關之病狀的個體投與有效量之抗LIGHT抗體。

【0079】 在治療方法之一些實施例中，與游離LIGHT升高相關之病狀為克羅恩氏病或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀。

【0080】 在治療方法之一些實施例中，與游離LIGHT升高相關之病狀為冠狀病毒感染。在一些實施例中，冠狀病毒感染為COVID-19感染。在一些實施例中，個體患有視情況由病毒、細菌或真菌引起之呼吸道疾病。在一些實施例中，個體患有由冠狀病毒感染引起之呼吸道疾病。在一些實施例中，個體患有由COVID-19引起之呼吸道疾病。在一些實施例中，個體患有肺炎。在一些實施例中，個體患有急性肺損傷(ALI)。在一些實施例中，個體患有急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。在一些實施例中，肺炎與冠狀病毒感染相關。在一些實施例中，ALI或ARDS與冠狀病毒感染相關。在一些實施例中，肺炎與COVID-19相關。在一些實施例中，個體患有與COVID-19相關之急性肺損傷(ALI)。在一些實施例中，個體患有與COVID-19相關之急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。在一些實施例中，個體患有輕度冠狀病毒感染。在一些實施例中，個體患有中度冠狀病毒感染。在一些實施例中，個體患有重度冠狀病毒感染。在一些實施例中，提供一種治療重度COVID-19肺炎之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。在一些實施例中，提供一種治療與COVID-19肺炎相關之急性發炎疾病的方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。在一些

實施例中，提供一種治療與COVID-19肺炎相關之呼吸衰竭之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。在一些實施例中，提供一種治療細胞介素風暴之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。在一些實施例中，提供一種治療高免疫反應失調(有時稱為「細胞介素風暴」)之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。在一些實施例中，提供一種治療急性呼吸道疾病症候群(ARDS)之方法，其包含向有需要之個體投與抗LIGHT抗體。

【0081】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與抑制T細胞活化。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與抑制細胞介素表現增加(例如細胞介素風暴)。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與抑制由病毒及/或細菌感染(例如冠狀病毒感染)引起之細胞介素表現增加(例如細胞介素風暴)。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與預防或治療由病毒及/或細菌感染(諸如由冠狀病毒感染)引起之細胞介素風暴。在一些實施例中，細胞介素風暴可驅動肺組織損傷及血管滲透性。細胞介素風暴可引起與冠狀病毒(例如COVID-19)感染相關之ARDS及ALI。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與預防或治療視情況與冠狀病毒感染相關之感染後肺纖維化。在一些實施例中，投與抗LIGHT抗體降低個體之死亡或發病風險。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與預防患有與冠狀病毒感染(例如COVID-19感染)相關之肺炎的個體進展為ARDS。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與預防與冠狀病毒感染，包括(例如COVID-19感染)相關之ALI進展為ARDS。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與預防或治療ARDS。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與預防個體之通氣/插管需求。

【0082】 本發明中之治療方法可經由習知投藥途徑進行，包括但不

限於經口、頰內、舌下、經眼、局部、非經腸、經直腸、腦池內、陰道內、腹膜內、膀胱內、局部(例如，粉末、軟膏或滴劑)或經鼻途徑。術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌內或輸注。在某些實施例中，以連續輸注或以皮下注射形式每天、每兩天或若干天，或一週一次，或每數週，或一月一次，或每數月一次，或以由前述時間間隔中之任兩者定義之範圍內的時間間隔投與藥劑可為適當的。

【0083】 在一些實施例中，向已接受另一療法之個體投與抗LIGHT抗體。在患有COVID-19之個體之情況下，另一種療法可為經批准或測試以治療或改善COVID-19症狀之任何療法。此類療法包括但不限於瑞德西韋、皮質類固醇及羥基氯奎。在一些實施例中，其他療法在用抗LIGHT抗體治療期間繼續(在其正常療程中)。在一些實施例中，另一療法在用抗LIGHT抗體治療期間中止。在一些實施例中，個體患有COVID-19且接受高劑量之皮質類固醇及抗LIGHT抗體。在一些實施例中，接受組合高劑量皮質類固醇及抗LIGHT抗體之個體的結果優於未接受該組合之個體。

【0084】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體之劑量為約16 mg/kg，最大劑量為1,200 mg。在一些實施例中，劑量為單次投與。在一些實施例中，劑量為超過單次投與。

【0085】 在一些實施例中，投與抗LIGHT抗體使個體之血清游離LIGHT含量降低85%或更大，例如與投與抗LIGHT抗體之前個體之游離LIGHT含量相比或與未投與抗LIGHT抗體之個體相比。在一些實施例中，個體之血清游離LIGHT含量降低85%或更大在投與抗LIGHT抗體之後少於5天或少於1天內發生。在一些實施例中，向個體投與之抗LIGHT抗體使個體之死亡風險在投與之後60天降低等於或大於50%。在一些實施

例中，向個體投與之抗LIGHT抗體使個體之死亡風險在投與之後28天降低等於或大於50%。在一些實施例中，個體為60歲或更年長。在一些實施例中，與接受標準照護治療之個體相比，向個體投與之抗LIGHT抗體縮短個體之住院時長。在一些實施例中，向個體投與之抗LIGHT抗體降低個體之呼吸衰竭風險。

【0086】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體以約1.0 mg/kg至約3.0 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，抗LIGHT抗體以約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9或約3.0 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，抗LIGHT抗體每天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每週、每兩週、每三週或每四週投與。在一些實施例中，抗LIGHT抗體以約1.0 mg/kg至約3.0 mg/kg之劑量每14天投與。在一些實施例中，抗LIGHT抗體以1.0 mg/kg之劑量每14天投與。在一些實施例中，抗LIGHT抗體以3.0 mg/kg之劑量每14天投與。

【0087】 在一些實施例中，向用批准治療劑量之抗TNF α 單株抗體治療進行之治療已失敗的個體投與抗LIGHT抗體，其中對誘導無初始反應，或對誘導有初始反應，隨後失去反應。

克羅恩氏病之治療

【0088】 CD治療之主要臨床目標為症狀消退。(Shi及Ng, The state of the art on treatment of Crohn's disease, J. Gastroenterol., 2018:53;989-998)。用於評估症狀之標準指標為克羅恩氏病活性指數(CDAI)，其包括八個變數：液便數、腹痛程度、一般健康、腸外症狀之發生率、對止瀉藥之需求、腹部腫塊之存在、血容比及體重。(Shi及Ng 2018)。症狀控制似

乎不顯著改變疾病之自然病程。(Shi及Ng 2018)。

【0089】 黏膜癒合正變為臨床實踐中之另一目標。克羅恩氏病簡單內視鏡評分(SES-CD)為用於CD之最常見內視鏡評分系統之一。SES-CD係基於相同的五個區段中之四個內視鏡變數(潰瘍之存在及大小、潰瘍表面之範圍、受影響表面之範圍以及窄化之存在及類型)進行評分。低於2之SES-CD評分被視為內視鏡檢緩解。SES-CD評分自基線降低至少50%已用作內視鏡反應之定義。黏膜癒合當前無規定的、通用的定義，但已採用迴腸結腸鏡檢時不存在潰瘍作為CD之內視鏡終點。(Shi及Ng 2018)。

【0090】 患者報導結果為直接自患者得出的關於其健康狀況之任何態樣之量測且有可能變為CD之治療終點。已使用若干量表評估患者對疾病之看法，包括發炎性腸病調查表(IBD-Q)。(Shi及Ng 2018)。

【0091】 在一些實施例中，投與抗LIGHT抗體降低個體之CDAI評分，例如與投與抗LIGHT抗體之前個體之CDAI評分相比或與未投與抗LIGHT抗體之個體相比。在一些實施例中，投與抗LIGHT抗體降低個體之SES-CD評分，例如與投與抗LIGHT抗體之前個體之SES-CD評分相比或與未投與抗LIGHT抗體之個體相比。在一些實施例中，投與抗LIGHT抗體使得個體之SES-CD評分低於2。在一些實施例中，投與抗LIGHT抗體提高個體之IBD-Q評分，例如與投與抗LIGHT抗體之前個體之IBD-Q評分相比或與未投與抗LIGHT抗體之個體相比。在一些實施例中，投與抗LIGHT抗體使得個體之IBD-Q評分為170或更高。在一些實施例中，投與抗LIGHT抗體使得個體之IBD-Q評分增加至少16分。在一些實施例中，投與抗LIGHT抗體使得個體之IBD-Q評分增加至少32分。

COVID-19疾病進展階段

【0092】 COVID-19疾病進展階段展示於Siddiqi, H.K.等人 COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant 39(5), 405-407 (2020)之圖1中。該疾病可大致分為三個階段：早期感染、肺部階段及過度發炎階段。階段I為病毒反應階段，階段III為宿主發炎反應階段，且階段II為兩者之組合。隨著患者自早期感染(階段I)進展至肺部症狀出現之肺部階段(階段II)，宿主發炎反應出現。此時在一些患者中，出現發炎反應失調。此發炎反應失調可伴隨著諸如血清之生物流體中的游離LIGHT含量升高。此階段(肺部階段)為投與抗LIGHT抗體以校正此失調以及防止細胞介素風暴及進展為ARDS (其發生於過度發炎階段(階段III)中)之最佳階段。

【0093】 COVID-19階段I患者被認為患有輕度疾病。COVID-19階段II患者被認為患有輕度至中度疾病。COVID-19階段III患者被視為患有重度疾病。

【0094】 在一些實施例中，向患有輕度冠狀病毒(例如COVID-19)之個體投與抗LIGHT抗體。在一些實施例中，抗LIGHT抗體係在冠狀病毒之早期感染階段期間投與。在一些實施例中，抗LIGHT抗體係在冠狀病毒之階段I期間投與。在一些實施例中，當有需要之個體具有輕度體質症狀、發熱 $>99.6^{\circ}\text{F}$ 、乾咳、腹瀉或頭痛時，投與抗LIGHT抗體。在一些實施例中，有需要之個體具有淋巴球減少症、凝血酶原時間增加、D-二聚體增加及LDH (輕度)。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與治療階段I冠狀病毒。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與防止冠狀病毒進展至階段II。分期參看全文併入本文中之Siddiqi, H.K.等人 (2020)的圖1。

【0095】 在一些實施例中，向患有中度冠狀病毒(例如COVID-19)

之個體投與方法之抗LIGHT抗體。在一些實施例中，抗LIGHT抗體係在冠狀病毒之肺部階段期間投與。在一些實施例中，抗LIGHT抗體係在冠狀病毒之階段II期間投與。在本發明之一些實施例中，抗LIGHT抗體係在冠狀病毒之階段IIA或階段IIB期間投與。在一些實施例中，當有需要之個體展現呼吸短促或低氧時投與抗LIGHT抗體。在一些實施例中，當有需要之個體符合ALI之臨床準則時投與抗LIGHT抗體。在一些實施例中，有需要之個體具有異常胸部成像、轉胺酶升高或低正常降鈣素原。在一些實施例中，患者未經通氣/插管。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與治療階段II冠狀病毒。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與防止冠狀病毒進展至階段III。

【0096】 在一些實施例中，向患有重度冠狀病毒(例如COVID-19)之個體投與抗LIGHT抗體。在一些實施例中，抗LIGHT抗體係在冠狀病毒之過度發炎階段期間投與。在一些實施例中，抗LIGHT抗體係在冠狀病毒之階段III期間投與。在一些實施例中，當有需要之個體具有ARDS、全身性發炎反應症候群(SIRS)/休克或心臟衰竭時投與抗LIGHT抗體。SIRS係對損害之複雜免疫反應，以體內分佈廣泛的發炎為特徵。已鑑別SIRS之感染性及非感染性病因。在一些實施例中，患者經通氣/插管。在一些實施例中，抗LIGHT抗體之投與治療階段III冠狀病毒。

抗LIGHT抗體

【0097】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體用於偵測/診斷及治療目的，以及本文所述之分析。用於偵測或診斷目的之抗LIGHT抗體不同於用於治療目的之抗體(即使在同一個體中)。

【0098】 適用於治療目的之抗LIGHT抗體可包含E1、E13、E63、

F19或F23抗體之CDR序列，其提供於各自以引用之方式併入本文中的WO 2008/027338及US 8,058,402 B2、US 8,461,307 B2及US 8,974,787 B2中。適用於偵測/診斷目的之抗LIGHT抗體與用於治療目的之抗LIGHT抗體不相同。

【0099】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 2、3及4中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 5、6及7中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 2、3及4中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 5、6及7中之每一者的CDR序列。

【0100】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈可變區序列，其包含SEQ ID NO: 8或與SEQ ID NO: 8至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈可變區序列，其包含SEQ ID NO: 9或與SEQ ID NO: 9至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 8或與SEQ ID NO: 8至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO: 9或與SEQ ID NO: 9至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致。在一些實施例中，抗LIGHT抗體含有包含SEQ ID NO: 8或與SEQ ID NO: 8至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致之重鏈及包含SEQ ID NO: 9或與SEQ ID NO: 9至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致之輕鏈。

【0101】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分

別包含SEQ ID NO: 10、11及12中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 13、14及15中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 10、11及12中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 13、14及15中之每一者的CDR序列。

【0102】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 16、17及18中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 19、20及21中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 16、17及18中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 19、20及21中之每一者的CDR序列。

【0103】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 22、23及24中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 25、26及27中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 22、23及24中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 25、26及27中之每一者的CDR序列。

【0104】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 28、29及30中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 31、32及

33中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 28、29及30中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 31、32及33中之每一者的CDR序列。

【0105】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 34、35及36中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 37、38及39中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 34、35及36中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 37、38及39中之每一者的CDR序列。

【0106】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 40、41及42中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 43、44及45中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 40、41及42中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 43、44及45中之每一者的CDR序列。

【0107】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 46、47及48中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 49、50及51中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 46、47及48中之每一者的CDR序列，

且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 49、50及51中之每一者的CDR序列。

【0108】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體可包含描述於以引用之方式併入本文中之US2013/0323240及US 8,524,869 B2中的抗體之CDR序列。舉例而言，在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 52、53及54中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 55、56及57中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 52、53及54中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 55、56及57中之每一者的CDR序列。

【0109】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈可變區序列，其包含SEQ ID NO: 58或與SEQ ID NO: 58至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈可變區序列，其包含SEQ ID NO: 59或與SEQ ID NO: 59至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 58或與SEQ ID NO: 58至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO: 59或與SEQ ID NO: 59至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致。在一些實施例中，抗LIGHT抗體含有包含SEQ ID NO: 58或與SEQ ID NO: 58至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致之重鏈及包含SEQ ID NO: 59或與SEQ ID NO: 59至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致之輕

鏈。

【0110】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體可包含重鏈及輕鏈，其在一起包含US2013/0323240之序列表中所述之以下CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列之集合中之一者：US2013/0323240之SEQ ID NO: 18、19、20及SEQ ID NO: 38、41、42；US2013/0323240之SEQ ID NO: 18、19、21及SEQ ID NO: 39、41、42；US2013/0323240之SEQ ID NO: 18、19、22及SEQ ID NO: 40、41、42；US2013/0323240之SEQ ID NO: 23、24、25及SEQ ID NO: 43、44、45；US2013/0323240之SEQ ID NO: 26、27、28及SEQ ID NO: 46、47、48；US2013/0323240之SEQ ID NO: 29、30、31及SEQ ID NO: 49、50、51；US2013/0323240之SEQ ID NO: 32、33、34及SEQ ID NO: 52、53、54；及US2013/0323240之SEQ ID NO: 35、36、37及SEQ ID NO: 55、50、51。

【0111】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含WO 2015/107331中所述之18E04、98C07、1C02、1C06、13H04、31A10、98C07、42A02、29C02、14B09、117C06、114F05及62C01抗體之CDR序列，該案亦以引之方式併入本文中。

【0112】 舉例而言，在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 60、61及62中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 63、64及65中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 60、61及62中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 63、64及65中之每一

者的CDR序列。

【0113】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 66、67及68中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 69、70及71中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 66、67及68中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 69、70及71中之每一者的CDR序列。

【0114】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 72、73及74中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 75、76及77中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 72、73及74中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 75、76及77中之每一者的CDR序列。

【0115】 在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含重鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 78、79及80中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗LIGHT抗體包含輕鏈，其包含三個分別包含SEQ ID NO: 81、82及83中之每一者的CDR序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 78、79及80中之每一者的CDR序列，且該輕鏈包含三個分別包含SEQ ID NO: 81、82及83中之每一者的CDR序列。

套組及製品

【0116】 前述方法中之任一者可經由套組實施以偵測游離LIGHT及/或診斷及/或治療與游離LIGHT升高相關之病狀，包括病毒及/或細菌感染，諸如冠狀病毒，包括COVID-19。套組可含有抗體、一或多種非天然存在之可偵測標記、標記物或報導子、醫藥學上可接受之載劑、生理學上可接受之載劑、使用說明書、容器、投藥容器、分析受質或其任何組合。

【0117】 在一些實施例中，套組用於偵測生物樣品中之游離LIGHT(相對於總LIGHT或結合LIGHT)之方法。

【0118】 在一些實施例中，套組用於偵測來自患有或疑似患有冠狀病毒感染、ALI、ARDS或肺纖維化之個體之生物樣品中之游離LIGHT的方法。

【0119】 在一些實施例中，套組用於偵測來自患有或疑似患有克羅恩氏病或與克羅恩氏病相關之發炎性病狀之個體之生物樣品中之游離LIGHT的方法。

【0120】 在一些實施例中，套組用於偵測來自個體之生物樣品中之游離LIGHT升高之方法，視情況其中個體疑似患有冠狀病毒感染，且亦用於在診斷之後藉由投與有效量之抗LIGHT抗體來治療個體。

【0121】 在一些實施例中，以上方法中之一者中所用的套組適用於患有輕度、中度或重度克羅恩氏病或輕度、中度或重度與克羅恩氏病相關之發炎性病狀的個體。

【0122】 在一些實施例中，以上方法中之一者中所用的套組適用於患有輕度、中度或重度冠狀病毒感染的個體。在一些實施例中，輕度、中度或重度冠狀病毒感染為COVID-19感染。在一些實施例中，冠狀病毒(包括COVID-19)感染與呼吸道疾病相關。在一些實施例中，冠狀病毒(包括

COVID-19)感染與ALI或ARDS相關。

【0123】 在一些實施例中，用於偵測及/或治療方法之套組包含抗LIGHT抗體試劑所連接之固相。在一些實施例中，用於偵測及/或治療方法之套組包含衍生自生物樣品之游離LIGHT將連接至其之固相。

【0124】 用於本發明之套組中之固相包括但不限於微量盤、磁性粒子、用於免疫層析之濾紙、聚合物(諸如聚苯乙烯)、玻璃珠、玻璃過濾器及其他不溶性載體。在一個實施例中，含有許多隔室或區域之固體受質具有至少一個塗佈有本發明抗體之隔室。

【0125】 本發明之套組亦可包括診斷劑之另一組分，抗LIGHT抗體。另一組分可包括但不限於用於標記之酶、其受質、放射性同位素、光反射物質、螢光物質、有色物質、緩衝溶液及盤，及上文所提及之彼等者。

游離LIGHT偵測分析

【0126】 揭示了分析，其為用於偵測及量測來自個體之疑似含有游離LIGHT之樣品中之游離LIGHT的方法。此類方法可使用抗體對進行夾心免疫分析，其中來自樣品之游離LIGHT藉由捕捉抗體塗層，例如順磁珠來捕捉，且偵測抗體進一步結合至捕捉之游離LIGHT。接著添加標記酶結合物，諸如抗生蛋白鏈菌素- β -半乳糖苷酶(S β G)且結合至偵測抗體。最後，添加酶受質以產生螢光強度，其可與樣品中之游離LIGHT之存在及量相關。

【0127】 在一些實施例中，使疑似含有游離LIGHT之樣品與特異性結合至游離LIGHT但不結合至結合LIGHT之游離LIGHT捕捉分子接觸，且培育以允許該捕捉分子結合至游離LIGHT。此類實施例進一步需要偵

測游離LIGHT與捕捉分子之結合且測定樣品中之游離LIGHT之量。捕捉分子可為(但不必為)抗體。在一些實施例中，結合LIGHT係指結合至複合物之LIGHT。在一些實施例中，結合LIGHT為結合至DcR3複合物之LIGHT。在一些實施例中，結合LIGHT為藉由DcR3中和或不活化之LIGHT。在一些實施例中，結合LIGHT為結合至其TNF受體HVEM及LT β R中之任一者的LIGHT。在一些實施例中，結合至複合物之LIGHT包含結合至DcR3或抗LIGHT抗體之LIGHT。

【0128】 在一些具體實例中，捕捉分子特異性結合至游離LIGHT，但不結合至LIGHT/DcR3複合物。在一些實施例中，捕捉分子在游離LIGHT結合至DcR3之位點處或在游離LIGHT結合至DcR3之位點附近特異性結合至游離LIGHT，使得例如LIGHT無法同時結合至該捕捉分子及DcR3。在一些實施例中，捕捉分子在LIGHT結合至DcR3之位點特異性結合至游離LIGHT。在一些實施例中，捕捉分子在游離LIGHT結合至其TNF受體HVEM及LT β R中之任一者的位點處或該位點附近特異性結合至游離LIGHT。在一些實施例中，捕捉分子在游離LIGHT結合至其TNF受體HVEM及LT β R中之任一者的位點處特異性結合至游離LIGHT。

【0129】 在偵測及量測來自個體之疑似含有游離LIGHT之樣品中之游離LIGHT之方法的一些實施例中，樣品不僅與捕捉分子接觸，且亦與偵測分子接觸。此類實施例進一步需要培育樣品以允許捕捉分子及偵測分子結合至游離LIGHT。此類實施例進一步需要偵測游離LIGHT與捕捉分子之結合且測定樣品中之游離LIGHT之量。在一些實施例中，亦偵測游離LIGHT與偵測分子之結合。在一些實施例中，偵測分子結合至與捕捉分子不同的游離LIGHT位點。

【0130】 在偵測及量測來自個體之疑似含有游離LIGHT之樣品中之游離LIGHT之方法的一些實施例中，方法進一步需要比較樣品中之游離LIGHT之量及總LIGHT之量。

【0131】 在一些實施例中，捕捉分子為抗體。在一些實施例中，捕捉分子為選自以下之抗體：單株、多株、嵌合、單鏈、雙特異性或雙效、猿猴化、人類及人類化抗體。在一些實施例中，捕捉抗體為單株抗體。在一些實施例中，捕捉抗體結合至載體(例如Simoa平台中之奈米粒子)。在一些實施例中，捕捉抗體為ProSci RF16062。

【0132】 在一些實施例中，偵測分子為抗體。在一些實施例中，偵測分子為單株抗體。在一些實施例中，捕捉抗體為ProSci RF16062。在一些實施例中，捕捉抗體為Enzo ALX-804-841-C100。在一些實施例中，偵測抗體為DCABH-13797。在一些實施例中，偵測抗體為ProSci RF16062。在一些實施例中，捕捉抗體為ProSci RF16062且偵測抗體為DCABH-13797。在一些實施例中，捕捉抗體為Enzo ALX-804-841-C100且偵測抗體為ProSci RF16062。

【0133】 在一些實施例中，樣品為血清、血漿、唾液或大便。在一些實施例中，樣品為血清樣品。

實例1

【0134】 進行一個研究，其中來自患有急性COVID-19感染之受試者之血清經測試以確定在疾病之急性期內游離LIGHT及其他細胞介素/發炎標記之含量。確定健康對照與患有輕度至重度ALI/ARDS疾病之受試者的LIGHT含量及其他發炎標記是否存在差異。預期相比於健康對照或患有輕度或中度冠狀病毒感染而無ARDS之受試者，患有重度COVID-19感

染之受試者的血清游離LIGHT及其他發炎標記之含量將更高，且此外，此等標記可適用於鑑別可受益於用抗LIGHT療法治療之受試者。鑒於LIGHT在介導免疫反應中之作用，尤其是其在發炎性細胞浸潤及T細胞活化中之作用，預期此等受試者受益於抗LIGHT抗體療法。因此，預期分析結果為臨床醫師提供關於何等治療劑適當之指導。

【0135】 研究包括30名健康對照、28名插管且患有嚴重COVID-19感染之受試者及20名未通氣且患有輕度至中度COVID-19感染之受試者。在單個時間點自受試者抽血。使用本文實例4中所述之游離LIGHT分析，測定血清中游離(活性) LIGHT之存在及含量；在對插管患者插管時進行該測定。

【0136】 相比於健康對照(N=30)，COVID-19受試者(N=47)之游離LIGHT顯著($p<0.0001$)升高。參見圖6。

【0137】 相比於健康對照(N=30)，未通氣COVID-19患者(N=20)及插管COVID-19患者(N=27)之血清中之游離LIGHT亦顯著($p<0.0001$)升高。參見圖7。

【0138】 額外證據表明，在需要呼吸機支持之患者中，尤其在超過60歲之患者中發現最高游離LIGHT含量，且游離LIGHT含量升高與此等患者中之致命結果相關，在超過60歲之患者中，較高血清LIGHT含量與死亡率之間具有統計顯著關聯($p=0.0209$)。參見圖8。相比於<60歲之患者(32%)，超過60歲之患者(82%)的觀測死亡率更高。

實例2

【0139】 根據實例2中所述之方法進行隨機化、雙盲、安慰劑對照、多中心、2期臨床試驗以評估抗LIGHT抗體在患有COVID-19肺炎及

急性肺損傷之成人中之功效及安全性。抗LIGHT抗體具有SEQ ID NO. 8之VH，及SEQ ID NO: 9之VL。

實例2.1 - 研究目標及終點

【0140】 研究之主要目標為評估與安慰劑相比，抗LIGHT單株抗體(外加標準照護)對預防患有COVID-19肺炎及急性肺損傷之成人罹患ARDS的作用。投與之人類抗LIGHT單株抗體包含重鏈及輕鏈，其在一起包含CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3胺基酸序列：SEQ ID NO: 2、3、4、5、6及7。

【0141】 該研究之次要目標為：評估與安慰劑相比，抗LIGHT單株抗體(外加標準照護)在患有COVID-19肺炎及急性肺損傷之成人中之安全性及耐受性；及評估與安慰劑相比，抗LIGHT單株抗體(外加標準照護)對患有COVID-19肺炎及急性肺損傷之成人之死亡率的作用。

【0142】 探索目標為：評估與安慰劑相比，抗LIGHT單株抗體(外加標準照護)對患有COVID-19肺炎及急性肺損傷之成人之病毒負荷的作用；及評估抗LIGHT單株抗體在患有COVID-19肺炎及急性肺損傷之成人中之PK、藥效動力學(PD)及免疫原性。

【0143】 研究之主要終點為：28天內存活且無呼吸衰竭之受試者的比例。呼吸衰竭係基於包括以下中之一者的資源利用率而定義：氣管內插管及機械通氣；藉由高流量鼻插管輸送氧氣(加熱、加濕、經由增強型鼻插管以 >20 L/min之流動速率輸送氧氣，輸送氧氣分率 ≥ 0.5)；非侵入性正壓通氣；或體外膜式氧合(ECMO)。

【0144】 研究之次要終點為：1個月死亡率，定義為在第28天/提前終止(ET)時存活之受試者的比例；動脈氧分壓/吸入氧百分比($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)

比率；侵入性通氣時間；通氣支持的持續時間；研究之加護病房(ICU)時長；住院時長；靜息脈搏血氧儀 $>93\%$ 時恢復室內空氣的時間；峰值 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比率；氧分壓(PO_2)；序貫器官衰竭評估(SOFA)評分的變化；體溫變化；以及不良事件(AE)監測及安全實驗室測定。

【0145】 研究之探索終點為鼻咽抽出物中之病毒負荷、LIGHT含量及發炎生物標記模式(InflammationMAP)、抗LIGHT單株抗體隨時間推移之血漿濃度及抗藥物抗體(ADA)之量測。

實例2.2 – 研究設計

【0146】 此研究經設計以確定相比於安慰劑，皮下投與之抗LIGHT單株抗體(外加標準照護)在患有COVID-19肺炎及急性肺損傷之受試者中之功效及安全性。研究之主要目標為評估抗LIGHT單株抗體對預防患有COVID-19肺炎及急性肺損傷之成人罹患ARDS的作用。抗LIGHT單株抗體之功效係如下地確定：藉由量測 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ；存活，呼吸衰竭天數；無呼吸機存活天數；ICU及住院時長；恢復室內空氣或基線氧氣需求；SOFA評分；體溫；鼻咽抽出物中之病毒負荷；侵入性通氣時間；及通氣支持的持續時間。此等為常規使用及公認的評估呼吸功能之方法。除其他參數之外，該研究亦評估1個月死亡率。

【0147】 研究在美國的大約10個研究地點進行。

【0148】 83名患者參與研究。在各研究點均保留研究候選者之篩選日誌。

納入準則

【0149】 受試者滿足以下隨機進入研究之要求：

1. 受試者/合法授權代表(LAR)能夠理解且提供參與此研究之書面

知情同意書及同意(適當時)。

2. 受試者在知情同意書及同意(適當時)時為 ≥ 18 歲。
3. 受試者為男性或非懷孕、非哺乳女性，若其有生育潛力，則同意在完成研究之前出院時遵守任何適用的避孕要求。
4. 受試者經由批准之測試方法診斷患有COVID-19感染。
5. 受試者由於臨床診斷患有肺炎而住院，其中急性肺損傷定義為 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$ 且 < 300 之瀰漫性雙側放射線照相浸潤。
6. 若可用，受試者在環境空氣中之靜息氧飽和度 $< 93\%$ 。

排除準則

【0150】 以下準則中之任一者的存在將受試者自研究排除：

1. 受試者經插管。
2. 受試者服用免疫調節劑或抗排斥反應藥物。當有臨床指徵且與醫學監測者討論時，允許將皮質類固醇用作嚴重COVID-19患者標準照護措施的一部分。
3. 受試者在基線之60天內已投與免疫調節生物藥物。
4. 受試者處於感染性休克中，定義為持續性低血壓，儘管進行了充分的容量復甦，但仍需要血管加壓劑以維持65 mmHg或更高的平均動脈壓(MAP)及大於2 mmol/L (18 mg/dL)之血清乳酸水準。
5. 受試者之ALT/AST $> 5 \times \text{ULN}$ 或肌酐 $> 2.5 \text{ mg/dl}$
6. 受試者之嗜中性白血球 $< 500/\text{mm}^3$
7. 受試者之血小板 $< 50,000/\text{mm}^3$
8. 已知受試者對抗LIGHT單株抗體之組分中之任一者過敏
9. 受試者在基線訪視之前的3個月內已接受任何減毒活疫苗，諸如

水痘-帶狀疱疹、口服脊髓灰質炎或風疹。

篩選未通過

【0151】 不符合納入及/或排除標準之受試者不再進行研究篩選。

過早受試者退出

【0152】 告知所有受試者其可在任何時間、出於任何原因且無偏見地自由退出參與本研究。指示研究人員盡一切合理努力將受試者留在研究中；然而，若受試者撤回參與的同意，則其必須退出研究。

【0153】 發起人保留因方案偏差或其他原因而要求受試者退出的權利。

【0154】 研究人員亦有權在任何時間出於任何原因自研究中撤出受試者。若受試者在完成研究之前退出，則應按照評估時間表(表1)中之指示對受試者進行追蹤。退出之原因必須由研究人員確定，且記錄於受試者之病歷及病例報告表(CRF)上。若受試者因超過1個原因退出，則各原因均應該記錄於源文件中，且在CRF上輸入最臨床相關的原因。

【0155】 中止的可能原因包括但不限於：

- 不良事件
- 重大方案偏差
- 受試者退出研究評估
- 受試者退出研究藥物
- 未能追蹤
- 其他。若選擇其他，則研究人員需要在CRF上指明原因。

受試者替換準則

【0156】 允許替換退出或中止研究之受試者。

表1：評估時間表

程序	基線(第1天)	第2天	第5天	第8天	第9天	第14天	第28天/ET ¹	安全追蹤電話第60天 ²
知情同意書及同意(適當時)	X							
隨機分組	X							
伴隨藥物治療 ³	X	X	X	X	X	X	X	X
不良事件 ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
鼻咽抽出物中之病毒負荷 ⁹	X		X					
ECG ⁷	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠測試 ¹⁰	X							
PK		X ⁶		X		X	X	
LIGHT及發炎MAP	X ⁵	X ⁶	X	X	X	X	X	
ADA ⁸				X		X	X	
研究產品投與	X							

縮寫：ADA=抗藥抗體；EC=心電圖；ET=提早終止；InflammationMAP=發炎性生物標記模式；LIGHT=類淋巴毒素，展現誘導型表現，且與疱疹病毒醣蛋白D競爭疱疹病毒侵入介體，由T淋巴細胞表現之受體；PK=藥物動力學。

1. 第28天作為對中止研究之受試者及在第28天訪視之前出院之受試者的追蹤電話而進行。另外，若受試者在第28天之前中止研究或出院，則進行第28天/ET訪視程序。除了第28天及第60天追蹤電話之外，不需要進行進一步訪視。
2. 在投與研究產品之後大約59天(±7天)進行安全追蹤通話。
3. 在整個研究期間收集伴隨藥物治療。
4. 在整個研究期間收集不良事件。
5. 在研究產品投與之前收集樣品。
6. 在第1天給藥後24小時(±2小時)收集樣品。
7. 當未藉由心臟監測進行評估時，每日收集ECG。
8. 在第8、14、28天/ET時收集ADA樣品。另外，當報告免疫相關不良事件(例如皮膚反應、狼瘡樣症候群、無法解釋之血小板減少症)時，收集樣品。
9. 若站點無法進行定量測試以獲得病毒負荷，則不需要收集第1天及第5天收集之病毒負荷樣品。
10. 對於有生育潛力之女性。若受試者處於絕經後(連續12個月自發性閉經且年齡≥51歲，及/或手術絕育(經歷以下手術行為之一：子宮切除術、雙側輸卵管結紮、雙側卵巢切除術或雙側輸卵管切除術)及絕育後至少6週，則其不被視為有生育潛力。

表2： 標準照護程序

程序
ABG
胸部CT / CXR
格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale)
實驗室程序，包括CBC、化學及尿分析
CRP
身體檢查
脈動式測氧法
SOFA
體溫
生命徵象

縮寫：ABG=動脈血氣；CBC=全血球計數；CRP=C反應蛋白；CT=電腦斷層攝影；CXR=胸部x射線；SOFA=序貫器官衰竭評估。
除非另外定義，否則根據站點實踐進行此等程序。

實例2.3 - 治療

鑑別研究產品、劑量及投與模式

【0157】 抗LIGHT單株抗體為此研究中所用之研究產品。其供應於小瓶中。安慰劑來自當地，且以體積匹配的注射用生理鹽水形式提供。在距臍部4至10 cm之腹部區域中藉由SC注射投與抗LIGHT單株抗體或安慰劑，注射部位基於所用注射器之數目而旋轉。抗LIGHT單株抗體或安慰劑在基線(第1天)時投與。抗LIGHT單株抗體係以16 mg/kg劑量(最大劑量1200 mg)投與。

標記及封裝

【0158】 所有包裝及貼標籤操作均由發起人或指定人員根據良好生產規範及良好臨床規範(GCP)規則進行。研究產品由發起人或指定人員送至研究中心。標籤使用當地語言且取決於當地法規。

所投與之治療

【0159】 符合條件的受試者在第1天接受抗LIGHT單株抗體或安慰劑

第 60 頁(發明說明書)

劑外加標準照護。將在整個研究期間維持標準照護，且允許包括非標籤使用其他用於治療COVID-19之藥物、裝置或干預。

分配及儲存

【0160】 由發起人提供的抗LIGHT單株抗體按照方案說明專門用於此臨床研究。安慰劑來自當地，且以體積匹配的注射用生理鹽水形式提供。研究人員負責根據劑量方案分配研究產品且確保研究產品之適當儲存。

【0161】 非盲藥劑師用其簽名確認收到研究產品。此收據之複本由非盲藥劑師保存，且另一複本存放在發起人及/或指定人員處。在將研究產品分配給受試者之前，將其儲存在2°C至8°C(35.6°F至46.4°F)且避光。研究人員或其他授權人員(例如藥劑師)負責根據當地法規、標籤規範、機構政策及程序將發起人提供之研究產品儲存在安全的地方。

【0162】 由發起人提供之研究產品的儲存條件控制，特別是溫度控制(例如，冷藏)及每日溫度監測，以及關於使用穩定性及處理研究產品之說明的資訊應根據發起人提供之規則。

盲法及揭盲治療分配

【0163】 此為雙盲研究。參與研究實施(包括資料管理)之所有受試者、研究人員及研究人員對治療分配不知情，以下人員除外：來自合同研究組織(CRO)之指定非盲統計學家，其可訪問隨機代碼；以及來自醫院之指定非盲藥劑師，其可訪問隨機代碼以製備研究產品。

【0164】 非盲藥劑師及非盲統計學家在研究揭盲之前不以其他方式參與研究或資料分析。

【0165】 若對治療分配之瞭解未實質上改變醫療緊急情況之計劃管

理，則不鼓勵治療揭盲。在需要立即瞭解受試者之治療分配的醫療緊急情況下，允許揭盲。儘可能與發起人醫學監測者討論揭盲。對於緊急揭盲，研究人員將聯繫非盲藥劑師。若研究人員無法提前討論揭盲治療，則其應儘快將向發起人醫學監測者通知揭盲事件，而不透露受試者之治療分配。研究人員或指定人員將在適當eCRF上記錄該受試者之研究中止日期及原因。在非緊急情況之所有情況下，研究人員將在揭盲受試者之治療分配之前與發起人醫學監測者討論該事件。

【0166】 若個別受試者之治療分配為非盲的，則向研究人員告知該受試者之治療分配，而不對研究中之其餘受試者的治療分配進行揭盲。研究人員將在與發起人醫學監測者協商後作出此決定。

選擇研究中之劑量

【0167】 選擇16 mg/kg之劑量(1200 mg之最大劑量)以致力於在確保患者安全的同時最大化達成LIGHT阻斷之能力。在穩固的毒理學計劃中，抗LIGHT單株抗體以高達100 mg/kg向猴給藥，且耐受性良好，而NOAEL被確定為60 mg/kg。在人體給藥中，抗LIGHT單株抗體在健康志願者中在高達1200 mg之單次遞增劑量下安全且具有良好耐受性。ECG參數或實驗室值不存在臨床上有意義的治療引發不良事件或變化。安全審查委員會分析了來自個別受試者及所有以日常方式治療之受試者的資料，以評估給藥之任何安全信號。

劑量調整準則

【0168】 不允許劑量調整。

藥物責任制

【0169】 非盲藥劑師保留顯示研究產品之接收、分配或其他處置的

記錄，包括日期、批次標識符、劑量、向各受試者投與之體積以及接受研究產品之受試者的標識(受試者編號及首字母縮寫)。除了在美國食品及藥物管理局(FDA)之FDA 1572表上指定為副研究人員的人員及指定研究人員以及本研究之受試者外，研究人員不向任何人員提供研究產品。研究人員不自FDA 1572表上所列之研究地點以外的任何研究地點分發研究產品。若任何研究產品未被分發、丟失、被盜、灑落、無法使用或在損壞的容器中收到，則視需要記錄該資訊且報告給發起人及適當監管機構。

【0170】 研究完成後，未使用之研究產品可留在原始包裝中以由發起人或根據站點之標準實踐進行最終處置。任何部分使用的研究產品及所有空包裝(例如，小瓶)可經儲存以由發起人進行最終處置，返還給發起人之指定人員銷毀，或根據站點之標準實踐。

准許及禁止療法

【0171】 所有非研究療法，包括但不限於在基線前7天內及研究結束期間接受之非處方及非藥理學治療，均記錄在適當的電子病例報告表(eCRF)頁面上。

先前療法

【0172】 先前治療包括在研究產品第一次給藥之日起7天內接受的所有治療。先前治療資訊記錄在適當eCRF頁面上。

伴隨療法

【0173】 伴隨療法係指在研究產品之第一次給藥之日與追蹤期結束之間(包括端點)採用的所有療法。伴隨治療資訊記錄在適當CRF頁面上。

准許療法

【0174】 由研究人員酌情投與受試者福利所需的藥物。在站點需要

進一步澄清之情況下，可聯繫發起人醫學監測者。

【0175】可接受之節育方法為植入物、可注射劑、複方口服避孕藥、子宮內節育器、禁慾或輸精管切除的伴侶。

禁止療法

【0176】受試者在基線訪視之前60天內不可投與免疫調節生物藥物，或在基線訪視之前3個月內不可接受任何減毒活疫苗，諸如水痘-帶狀疱疹、口服脊髓灰質炎或風疹。在研究期間，可禁止新開始研究化合物，皮質類固醇除外，當有臨床指征且與醫學監測者討論時，允許將其作為嚴重COVID-19患者標準照護措施之一部分投與。可禁止使用免疫調節或抗排斥反應藥物。

研究結束之後的治療

【0177】受試者在整個研究中根據標準臨床實踐進行治療。

實例2.4 – 研究程序

【0178】受試者/LAR在開始研究相關程序之前提供書面知情同意書及同意(適當時)。

【0179】對於整個研究中之評估及程序的時間安排，參考事件時間表(表1及表2)。除非另有定義，否則將表2中所列之程序視為標準照護，且根據站點實踐進行。在整個研究中，研究人員盡一切合理努力來遵循各受試者之事件時間表中之評估及程序的時間安排。

研究持續時間

【0180】抗LIGHT單株抗體及安慰劑治療在第1天投與且研究期之持續時間為60天。

功效評估

【0181】藉由以下程序在評估時間表(表1及表2)中提及之時間點評估功效反應：量測PaO2/FiO2之動脈血氣(ABG)測試；脈動式測氧法；SOFA評分量測(SOFA評分為計算以下6種器官系統中之器官功能障礙數目及嚴重度的簡單及客觀工具：呼吸、凝血、肝、心臟血管、腎及神經[表3]，且該評分可量測個別或整體器官功能障礙(Vincent JL, Moreno R, Takala J等人 The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-710])；體溫；鼻咽抽出物中之病毒負荷。除此等測試之外，亦記錄達至侵入性通氣之時間及通氣支持之持續時間。

表3： 序貫器官衰竭評估(SOFA)評分

SOFA評分	1	2	3	4
呼吸				
PaO2/FiO2 (mmHg)	<400	<300	<200 (有呼吸支持)	<100 (有呼吸支持)
凝血				
血小板×10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
肝				
膽紅素(mg/dL)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
心臟血管 ^a				
低血壓	MAP <70 mmHg	多巴胺≤5或 多巴酚丁胺 (任何劑量)	多巴胺>5或腎上腺素 <0.1或去甲腎上腺素 ≤0.1	多巴胺>15或腎上腺素 >0.1或去甲腎上腺素 >0.1
中樞神經系統				
格拉斯哥昏迷評分 (Glasgow Coma Score)	13-14	10-12	6-9	<6
腎				
肌酐(mg/dL)或尿排出量 (mL/天)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9或<500	>5.0或<200

MAP：平均動脈壓；PaO2/FiO2：動脈氧分壓/吸入氧百分比。^a投與至少1小時之腎上腺素能藥劑(劑量以μg/kg-min給出)。

參考文獻：Vincent JL, Moreno R, Takala J等人 The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-710。

安全性評估

【0182】 安全性及耐受性評估包括AE之頻率及嚴重度以及評估臨床實驗室值、生命徵象、ECG記錄及身體檢查結果之變化。

待進行之臨床實驗室測試

【0183】 在評估時間表(表1)中指定之時間點收集C反應蛋白樣品。除PK、LIGHT及InflammationMAP樣品之外，將所有其他實驗室樣品視為標準照護且可根據站點實踐進行。

【0184】 實驗室樣本根據其收集及處理要求在醫院實驗室進行分析。

取樣血容量

【0185】 此研究之取樣血容量展示於表4中。

表4：各受試者之取樣血容量

評估	樣品體積(mL)	樣品數目	總體積(mL)
抗LIGHT單株抗體濃度及PK分析	2.0	4	8.0
抗藥物抗體	2.0	3	6.0
LIGHT / InflammationMAP	2.5	7	17.5
總mL	--	--	27.5

InflammationMAP=發炎生物標記模式；LIGHT=淋巴毒素樣，展現誘導型表現，且與疱疹病毒醣蛋白D競爭疱疹病毒侵入介體，由T淋巴細胞表現之受體

抗LIGHT單株抗體濃度、藥物動力學及抗藥物抗體評估

【0186】 藥物動力學及ADA評估計算自抗LIGHT單株抗體之血漿濃度。

樣本處理要求

【0187】 傳染源之傳播可經由接觸受污染之針頭及血液或血液製品而發生。因此，在臨床及實驗室環境中參與血液採集及樣本處理之所有研究人員均可採取適當的血液及體液防護措施。參閱有關當局之當前建議。

【0188】 除了對受試者樣品之適當處理以外，亦存在關於生物/病原樣品之運輸的具體規定。站點及/或研究實驗室手冊中概述了感染性樣品之包裝及運輸的程序及規定。研究人員負責確保運輸至另一地點之所有研究樣品均按照適用的法規進行了適當包裝及運輸。

實驗室值評估

【0189】 此研究中實驗室評估值的正常範圍由各醫院之當地實驗室提供。其被視為對特定站點作出決定之參考範圍。

【0190】 若實驗室值超出參考範圍，則其未必具有臨床相關性。研究人員可評估超出範圍之值且在受試者之源文件中記錄其對臨床相關性之評估。

【0191】 在研究人員看來，在治療終止期間或之後顯示臨床相關或病理變化之所有實驗室值將視需要與醫學監測者討論，且報告為AE且進行追蹤。

【0192】 此部分中所述之所有量測均為公認的標準方法。

臨床檢查：血壓、脈搏率、呼吸率、體溫、身高及體重

【0193】 血壓、脈搏率、呼吸率、體溫、身高及體重被視為標準照護且根據站點實踐進行。如研究人員所決定，允許進行額外血壓及脈搏率量測，以確保適當監測受試者安全性及精確記錄生命徵象量測值。將研究人員認為臨床上顯著之自基線之任何變化記錄為AE。

臨床檢查：心電圖

【0194】 標準12導聯ECG被視為標準照護，且每天對未藉由心臟監測器評估之受試者進行。除非在表2中另有定義，否則其根據站點實踐進行。所有ECG記錄均標有受試者編號、受試者姓名首字母、日期及記錄時間，且受試者源文件中包括一份複本。所有ECG均可使用研究站點提供之設備進行。

【0195】 根據站點實踐分析電子ECG追蹤。此外，記錄研究人員對ECG追蹤正常或異常的評估，且若異常，則其對異常是否臨床顯著的判定可記錄於追蹤中。

【0196】 在研究人員看來，在治療終止期間或之後顯示臨床相關或病理變化之所有ECG值均可與發起人醫學監測者討論，且報告為AE且進行追蹤。

臨床檢查：身體檢查

【0197】 除非在表2中另有定義，否則完整身體檢查被認為標準照護，且根據站點實踐進行。任何臨床顯著的身體檢查結果均報告為AE且進行追蹤。

臨床檢查：不良事件

【0198】 研究人員負責偵測及記錄符合前述AE或SAE之準則及定義的事件。在住院期間進行之任何臨床相關觀察均被視為AE。

藥物動力學及免疫原性分析

【0199】 在第2天在給藥後24小時(± 2 小時)及在第8、14及28天之任何時間收集用於PK分析之血液樣品。在第8、14及28天之任何時間收集用於ADA分析之血液樣品。另外，當報告免疫相關不良事件時，收集樣

品。將樣品加工為血漿。PK樣品之時間記錄在eCRF中。自各受試者收集每一PK及ADA樣品總共1.0 mL血漿，以量測抗LIGHT單株抗體及ADA之血漿濃度。藥物動力學及ADA樣品將根據實驗室手冊及指南中規定之方法及說明進行處理。藥物動力學及ADA血漿樣品分析由實驗室手冊及指南中定義之實驗室根據其標準操作程序(SOP)使用經驗證之酶聯免疫吸附分析(ELISA)進行。分析及分析細節描述於方法驗證及生物分析資訊中。

藥效學

【0200】 收集血液樣品用於探索性分析。探索性分析包括不限於如表1中所指定之LIGHT含量及InflammationMAP。在實驗室手冊及指南中指定之實驗室進行探索性生物標記分析。

實例2.5 -不良事件

不良事件收集

【0201】 AE被定義為在投與醫藥產品之患者或臨床研究受試者中之任何不利的醫療事件，其未必與該產品有因果關係。因此，AE可為任何不利且非預期的跡象(包括新的、臨床上重要的異常實驗室發現)、症狀或疾病，與產品在時間上相關，無論是否與產品有關。若AE在第一劑研究產品之後且在受試者之最後一劑研究產品的30天內出現，則將AE視為治療出現的。

【0202】 自簽署知情同意書之時起至研究結束(第60天)，收集所有AE。此包括無論是否投與研究產品而出現之事件。在可能的情況下，記錄診斷而非症狀列表。若尚未作出診斷，則單獨列出各症狀。所有AE均記錄在eCRF之適當AE頁面上及源文件中。除了不利的AE以外，在研究產品適應症之外的未預期益處亦記錄於源文件及AE eCRF中。

【0203】 追蹤所有AE直至截止(受試者之健康狀況已恢復至其基線狀態或所有變數均已恢復正常)，無論受試者是否仍在參與研究。截止表示已達到結果、達成穩定(研究人員預計事件不會有任何進一步改善或惡化)，或事件得到其他解釋。在適當時，進行醫學測試及檢查，以使得可記錄事件的解決。

不良事件之嚴重度

【0204】 在事件過程中記錄AE之嚴重度，包括各嚴重度變化之開始及停止日期。嚴重度發生變化之事件被記錄為新事件。在開始研究產品後，治療前事件之惡化被記錄為新AE。例如，若受試者在給與研究產品之前經歷輕度間歇性頭痛；然而，在第一劑研究產品後，頭痛強度增加至中度，則在源文件及eCRF中記錄中度間歇性頭痛之新AE。

【0205】 使用不良事件通用術語準則(CTCAE)，版本5.0 (由US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute於2017年11月27日公佈)中概述之定義來確定AE臨床嚴重度之醫學評估。1級定義為輕度；無症狀或輕度症狀；或僅臨床或診斷觀察結果；或未指示干預。2級定義為中度；或指示最小、局部或非侵入性干預；或限制適齡的工具性日常生活活動(ADL)。3級定義為嚴重或醫療顯著但不會立即危及生命；或指示住院或住院延長；或失能；或限制自我照護ADL。4級定義為危及生命的後果；或指示緊急干預。5級定義為與AE有關之死亡。

【0206】 上文提及之CTCAE文獻可出於CTCAE術語及儀器及自我照護ADL之完整描述而提及。嚴重度為強度之分類，而SAE為符合嚴重準則之AE。

關係分類

【0207】 醫師研究人員對各AE進行與研究產品之關係的評估。研究人員根據其醫學判斷來決定該事件可由研究產品引起是否有合理的可能性。若無正當理由表明存在關係，則可將AE歸類為「不相關」。

【0208】 否則，根據以下指南對AE進行分類。因果關係評估可記錄於源文件及eCRF (表5)中。

表5： 與研究產品之關係的評估

關係	描述
不相關	未出現暴露於研究產品。 或 研究產品投與與AE的出現在時間上無合理關聯 或 AE被認為可能與研究產品使用以外的病因有關，亦即，無事實/證據或論據表明與研究產品之因果關係。
可能相關	研究產品投與與AE的出現在時間上有合理關聯。 及 除了暴露於研究產品以外，其他因素或原因無法同樣很好地解釋AE
很可能相關	研究產品投與與AE的出現在時間上有合理關聯。 及 相比於其他因素或原因，AE更可能藉由暴露於研究產品來解釋。

最後一次觀察時之結果

【0209】 最後一次觀察時之結果分類為：恢復/解決；恢復/解決，具有後遺症；正恢復/正解決；未恢復/未解決；致命；或未知。

嚴重不良事件之報導

【0210】 初始及追蹤SAE報告由研究人員或指定人員完成，且在第一次意識到SAE之24小時內發送至CRO。研究人員或指定人員完成、簽署適當的SAE表格且註明日期，且根據相應的源文件驗證資訊準確性。將此資訊發送至CRO藥物警戒部門。

嚴重不良事件定義

【0211】 SAE被定義為任利的不良醫療事件，無論是否被視為與研究產品有關，在任何劑量下：導致死亡；危及生命；需要住院或延長現有住院時間；導致持續或嚴重的殘疾/失能；為先天性異常；或為重要的醫療事件。

【0212】 應注意，「嚴重」定義中之術語「危及生命」係指受試者在事件發生時處於死亡風險下的事件；其並非指假設在更嚴重時可能引起死亡的事件。

【0213】 應注意，術語「住院」被定義為在醫院24小時或停留隔夜。選擇性入院治療暴露於測試藥物之前存在的病狀，或住院進行AE診斷評估，不符合將該病狀或事件認定為SAE。此外，僅由於交通、組織或住宿問題且無醫學背景而在醫院停留隔夜不需要被視為SAE。

【0214】 應注意，術語「先天性異常」係指在懷孕期間暴露於研究產品之母親所生之嬰兒為SAE。然而，接受研究產品之受試者新診斷的懷孕不應被視為SAE，除非懷疑研究產品與避孕方法相互作用且導致懷孕。

【0215】 應注意，在決定是否適合將其他情況視為嚴重時，可運用醫學及科學判斷，諸如不會立即危及生命或不會導致死亡或住院但可能危及受試者或可能需要干預以預防上述定義中所列之其他結果之一。此類事件之實例為在急診室或在家對過敏性支氣管痙攣進行之強化治療、不引起住院之惡血質或抽搐或產生藥物依賴性或藥物濫用。

嚴重不良事件收集時間範圍

【0216】 自受試者/LAR簽署知情同意書及同意[若適用]直至受試者最後一次聯繫的時間，收集所有SAE，無論與研究之關係如何。研究人員

或指定人員應在第一次意識到該事件後的24小時內立即向CRO報告所有SAE。

【0217】 研究人員在研究完成後的任何時間間隔內發現的任何SAE，無論與研究之關係如何，均在第一次意識到該事件的24小時內向CRO報告。

嚴重不良事件起始及解決日期

【0218】 SAE之起始日期定義為事件符合嚴重準則的日期。解決日期為事件不再符合嚴重準則之日期、症狀解決或事件被視為慢性事件之日期。在住院之情況下，分別考慮入院及出院日期、SAE之起始及解決日期。

【0219】 受試者在簽署知情同意書及同意書(若適用)之後，或在SAE起始日期之前或在SAE解決日期之後所經歷的任何病徵或症狀均被記錄為AE。

致命結果

【0220】 僅當AE導致死亡時才選擇致命作為結果。若超過1個AE可能與受試者之死亡有關，則應針對各此類AE指示死亡結果。

【0221】 任何導致受試者死亡之AE均已檢查了致命作為結果，將死亡日期記錄為解決日期。導致死亡之AE若尚未報告為SAE，則必需在24小時內報告為SAE。在受試者死亡之情況下，將收集有關死亡是否發生於退出照護之後的資料，且若如此，則收集退出照護之原因。

【0222】 對於在死亡時正在進行的不促使受試者死亡之其他AE，結果將被視為未解決，未記錄解決日期。

特別受關注之不良事件

【0223】 迄今為止，研究中不存在有資格作為特別受關注之AE的事件。

【0224】 抗LIGHT單株抗體臨床前觀測中觀測到的不良藥物反應包括注射部位反應。

【0225】 與其他生物製劑反應之觀測結果包括：感染(包括機會性感染，諸如肺結核)增加之可能性；過敏反應(包括全身性過敏反應)；免疫原性；惡性腫瘤；及免疫受損。

【0226】 在研究中發生之任何新感染，無論感染源(亦即，病毒或非病毒)，均將被捕捉。此外，將捕捉感染部位及培養來源(支氣管肺泡灌洗液、氣管抽吸物、痰液、血液、尿液等)。

妊娠

【0227】 參與研究之所有有生育潛力的女性均被勸告需要進行適當節育以及在參與研究期間避免懷孕之重要性。女性被指示若發生或懷疑懷孕，則立即聯繫研究人員或研究工作人員。

【0228】 在基線時對有生育潛力之女性進行妊娠測試。任何在基線時被發現懷孕之女性均自研究排除，且被視為篩選未通過。任何在給藥後發現懷孕之女性均需要中止研究，且在得知懷孕後儘快進行研究結束訪視評估。

【0229】 研究人員報告在研究產品治療期間或在隨機分組且接受研究產品之60天內懷孕之任何女性(研究參與者或男性研究參與者之女性伴侶)的懷孕。在得知懷孕後的24小時內，使用妊娠資料收集表經由與SAE報告相同的傳真及電子郵件地址向CRO報告妊娠。研究人員聯繫指定個體，其收到SAE通知且在發起人或其指定人員提供的子宮內暴露表/其他

指定表格上記錄與懷孕相關的資訊。

【0230】 研究人員亦負責追蹤妊娠直至分娩或終止。此等結果係在妊娠資料收集表上報告且轉發給指定個體。該事件僅在導致自然流產或先天性異常時才符合SAE準則。

全身性過敏反應

【0231】 表示過敏性反應之任何AE係使用Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL等人 Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary Report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. J Allergy Clin Immunol 2006;117(2):391-97中提供之定義分類，且展示於表6中。

表6：診斷全身性過敏反應之臨床準則

當滿足以下3個準則中之任一者時，全身性過敏反應為高度可能的：	
1.	累及皮膚、黏膜組織或兩者之疾病急性發作(幾分鐘至幾小時) (例如，全身性蕁麻疹、搔癢病或潮紅、嘴唇-舌頭-懸雍垂腫脹) 及以下中之至少一者 a. 呼吸道損害(例如，呼吸困難、喘息性支氣管痙攣、喘鳴、PEF降低、血氧過少) b. BP降低或末梢器官功能障礙相關症狀(例如，張力減退[收縮]、暈厥、失禁)
2.	該患者暴露於可能的過敏原後迅速發生以下中之兩者或更多者(幾分鐘至幾小時)： a. 累及皮膚-黏膜組織(例如，全身性蕁麻疹、搔癢-潮紅、嘴唇-舌頭-懸雍垂腫脹) b. 呼吸道損害(例如，呼吸困難、喘息性支氣管痙攣、喘鳴、PEF降低、血氧過少) c. BP降低或相關症狀(例如，張力減退[收縮]、暈厥、失禁)
3.	該患者暴露於已知過敏原後BP降低(幾分鐘至幾小時)： a. 嬰兒及兒童：低收縮BP (年齡特異性)或收縮BP降低超過30%* b. 成人：收縮BP小於90 mm Hg或自該個人之基線降低超過30%

*兒童低收縮血壓定義為1個月至1歲小於70 mm Hg，1至10歲小於(70 mm Hg + [2×年齡])，及11至17歲小於90 mm Hg。

縮寫：峰值呼氣流量；BP=血壓

參考文獻：Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL等人 Second symposium on the

definition and management of anaphylaxis: Summary Report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. J Allergy Clin Immunol 2006;117(2):391-97)。

實例2.6 -統計

樣本尺寸測定

【0232】 總共83名受試者以1:1比率隨機分至兩個治療組(抗LIGHT單株抗體或安慰劑外加標準照護)之一。一名受試者退出，留下82名受試者。此82名受試者之樣本大小提供了大於80%的能力，以使用卡方精確檢驗在0.05之單側顯著性水準下偵測存活且無呼吸衰竭之受試者比例的差異為0.25 (25%)。此計算假定存活且無呼吸衰竭之比例在安慰劑組中為0.60且在抗LIGHT單株抗體組中為0.85。

分析群體

【0233】 此研究具有若干所關注群體。隨機分組分析集包括在研究中隨機分組之所有受試者。受試者根據其隨機分入之治療組分類。隨機分組分析集用於所有配置、方案偏差及人口統計及其他基線特徵分析。安全分析集包括在研究中隨機分組且接受至少一劑研究產品之所有受試者。受試者根據其實際治療組分類。安全分析集用於所有暴露及安全分析。全分析集包括接受至少一劑研究產品且具有基線及至少一次基線後功效評估之所有受試者。受試者根據其隨機分入之治療組分類。全分析集用於所有功效及藥效學分析。PK分析集包括接受至少一劑研究產品且具有至少一個給藥後可量測血漿樣品之所有受試者。受試者根據其實際治療組分類。PK分析集用於所有PK分析。

統計分析

【0234】 所有功效及安全變數均使用描述性統計概述。連續資料之

描述性統計包括受試者數目(n)、平均值、標準差(SD)、中值、最小值及最大值。自基線變數之變化的概述僅包括具有基線值及在所關注時間點處之對應值的受試者。類別資料之描述性統計包括頻率及百分比。

【0235】 針對所有收集的研究資料提供清單。

【0236】 在此研究中隨機分組之所有受試者之處置由治療組及完成/中止狀態概述。過早中止研究之受試者由治療組及中止原因概述。各分析集中之受試者數目由治療組概述。

【0237】 針對方案偏差之發生審查所有受試者資料。在資料庫鎖定之前，相對於影響實驗結果之可能性對所有方案偏差進行審查及分類。方案偏差由治療組概述。

【0238】 人口統計及其他基線特由治療組使用描述性統計概述。

【0239】 所有先前及伴隨藥物治療均使用WHO藥物辭典編碼。先前及伴隨藥物治療由治療組使用描述性統計概述。

【0240】 暴露於研究產品由治療組使用描述性統計概述。

【0241】 安全分析使用來自安全分析集之資料進行。安全變數包括TEAE、臨床實驗室值、生命徵象及ECG結果。除非另外指出，否則不對任何安全變數進行正式推理分析。

【0242】 不良事件逐字術語使用監管活動醫學辭典(MedDRA)進行編碼。具有至少一個AE之受試者的總體發生率由治療組概述。TEAE之發生率由治療組、系統器官類別(SOC)及首選術語(PT)概述。每一SOC及首選術語對於各受試者僅計數一次。若AE在第一劑研究產品之後且在受試者之最後一劑研究產品之後30天內出現，則將AE視為治療出現的。

【0243】 對於所有連續實驗室測試變數，所有報導值及自基線值之

變化的描述性統計由治療組及時間點概述。

【0244】 對於所有連續生命徵象及ECG變數，所有報導值及自基線值之變化的描述性統計由治療組及時間點概述。另外，概述了具有異常ECG結果之受試者的頻率及百分比。

【0245】 現在呈現具有90%置信區間的存活且無呼吸衰竭之受試者的比例。另外，已使用卡方檢驗(Chi-square test)或類似方法將抗LIGHT單株抗體組中存活且無呼吸衰竭之受試者的比例與安慰劑組相比。類似地分析其他二分功效變數。已使用描述性統計概述所有功效變數。

【0246】 對於所有PK變數，使用PK分析集藉由收集時間點(適用時)呈現描述性統計。血漿濃度之描述性統計包括n、濃度低於定量水準(BLQ)之受試者的數目、平均值、SD、變異係數、中值、最小值及最大值。對於描述性概述，將報導為BLQ之血漿濃度設定為零。

【0247】 對於所有PD變數，描述性統計由治療組及時間點呈現。

【0248】 對於所有免疫原性變數，描述性統計由治療組及時間點呈現。

實例3

【0249】 本文實例3中呈現根據如實例2中所述之方法進行之研究的某些結果。

【0250】 篩選涉及鑑別患有COVID-19相關肺炎及輕度至中度ARD之患者。接著，將符合此等準則之患者(n=83)1:1隨機分至接受標準照護治療加抗LIGHT單株抗體或標準照護治療加安慰劑。83名患者中之一者撤回知情同意書。總共82名患者投與標準照護治療加抗LIGHT單株抗體或標準照護治療加安慰劑。此等患者完成次要終點及安全性之完整分析。

在62名無高流量O2或正壓O2之患者組中完成了主要終點之ITT分析，追蹤28天。

【0251】 研究中大於90%之患者接受了皮質類固醇且大於60%接受了瑞德西韋。患者人口統計資料如下表7：

表7 - 患者人口統計資料

特徵	抗LIGHT單株抗體(n=41)	安慰劑(n=42)
年齡，歲 平均值(SD)	59.2 (14.5)	58.1 (14.2)
年齡組 <60歲(n，%)	20 (48.8%)	21 (50.0%)
≥60歲(n，%)	21 (51.2%)	21 (50.0%)
性別 男性	25 (61%)	32 (76.2%)
女性	16 (39%)	10 (23.8%)
人種 白人	31 (75.1%)	37 (88.1%)
黑人或非裔美國人	7 (17.1%)	3 (7.1%)
亞裔	2 (4.9%)	0 (0%)
其他	1 (2.4%)	2 (4.8%)
基線處之游離LIGHT含量 平均值(範圍)pg/mL	348 (63 - 1050)	273 (37 - 843)
基線處之伴隨藥物使用*		
全身性皮質類固醇	38 (95.0%)	37 (88.1%)
瑞德西韋	26 (65.0%)	28 (66.7%)

*自給藥患者計算(抗LIGHT單株抗體之n=40，安慰劑之n=42)。

【0252】 研究表明與安慰劑相比，用16 mg/kg(max 1,200 mg)單次劑量之抗LIGHT單株抗體治療之患有ARDS之COVID-19患者(n=62)的主要終點(在28天研究期內存活且無呼吸衰竭之患者的比例)穩定改善，如圖10中所示。大於或等於60歲患者之預定亞群展示主要終點之類似改善(n=34)；此亞群中之功效最高，該群體最易受COVID-19感染之嚴重併發症及死亡。相比於安慰劑治療患者，此亞群中用抗LIGHT單株抗體治療

之患者的住院時間亦更短。

【0253】 此外，由於該方案允許患者在隨機分組之前接受高流量氧氣，62名患者被包括於主要終點之意向治療(ITT)分析中。截至資料檢索之日，數字死亡率效益有益於抗LIGHT單株抗體，其中4名患者死於活性藥物，且9名死於安慰劑。

【0254】 在28天及60天時間點均觀測到單次劑量之抗LIGHT單株抗體使研究中之死亡率降低約50%。相比於安慰劑(6名患者)，用抗LIGHT單株抗體(3名患者)治療之患者的28天死亡率大幅降低。用抗LIGHT單株抗體治療之患者的28天死亡率為7.7%，且用安慰劑治療之患者為14.3%。用抗LIGHT單株抗體治療之患者的60天死亡率為10.8%，且用安慰劑治療之患者為22.5%。

【0255】 研究中>90%之患者接受了皮質類固醇且>65%接受了瑞德西韋。因此，抗LIGHT單株抗體在COVID-19 ARDS中展示優於皮質類固醇及標準照護的統計顯著功效。

【0256】 抗LIGHT單株抗體顯著且快速地降低此等患者之血清游離LIGHT含量(游離LIGHT在一天內降低約85%)。參見圖9，其中方塊為用安慰劑治療之受試者，圓形為用抗LIGHT單株抗體治療之受試者。表8展示研究中接受安慰劑之患者隨時間推移的LIGHT含量(n、平均值、SD、min及max)，且表9展示研究中接受抗LIGHT單株抗體之患者隨時間推移的LIGHT含量(n、平均值、SD、min及max)。

表8 - 用安慰劑治療之患者的LIGHT含量

天	n	平均值	SD	Min	Max
1	39	276.025641	204.181741	37	843
2	38	303.421053	195.424366	73	760
5	22	349.045455	187.021129	130	897
8	12	427.25	285.03688	98	932
9	13	459.307692	346.335672	86	1240
14	8	685.625	1131.91884	95	3420
28	19	408.157895	309.366425	71	1160

表9 - 用抗LIGHT Mab治療之患者的LIGHT含量

天	n	平均值	SD	Min	Max
1	40	329.425	241.33271931	22	1050
2	39	51.728205128	59.143349267	5.7	360
5	31	42.64516129	51.900898121	5	251
8	15	57.2	60.74678122	13	239
9	10	51.9	34.326698388	12	123
14	4	59.75	23.514180119	27	80
28	25	24.988	13.674255617	5.3	63

【0257】 表10展示研究中接受安慰劑之患者隨時間推移的IL-6含量 (n、平均值、SD、min及max)，且表11展示研究中接受抗LIGHT單株抗體之患者隨時間推移的IL-6含量(n、平均值、SD、min及max)。

表10 - 用安慰劑治療之患者的IL-6含量

天	n	平均值	SD	Min	Max
1	39	18.015384615	40.223090308	2.85	190
2	38	10.071052632	15.096422664	2.85	64
5	22	17.904545455	26.750664919	2.85	110
8	12	28.508333333	36.723827002	2.85	100
9	13	59.473076923	152.07703313	2.85	557
14	8	35.8	42.056042542	2.85	106
28	19	26.507894737	54.277297953	2.85	187

表11 - 用抗LIGHT Mab治療之患者的IL-6含量

天	n	平均值	SD	Min	Max
1	40	11.855	19.83956097	2.85	117
2	39	9.341025641	17.152109245	2.85	84

5	31	12.191935484	21.311671672	2.85	93
8	15	11.123333333	10.204968444	2.85	36
9	10	12.84	9.7115852923	2.85	29
14	4	358.225	707.85297026	2.85	1420
28	25	4.992	4.6357011336	2.85	24

【0258】 抗LIGHT單株抗體為安全且良好耐受的，在抗LIGHT單株抗體與安慰劑之間的免疫抑制或其他SAE無明顯差異。特定言之，抗LIGHT單株抗體在16 mg/kg之單次劑量下耐受良好；無嚴重不良事件可歸因於抗LIGHT單株抗體；大部分AE被判定為輕度或中度；且無證據表明與免疫抑制相關的感染或不良事件增加(參見下表12)。

表12 - 不良事件

	抗LIGHT單株抗體 (n=40)	安慰劑 (n=42)
具有≥1例AE之受試者(%)	16 (40%)	21 (50%)
具有≥1例藥物相關AE之受試者	8 (20%)	6 (14.3%)
AE > 5%	6 (15%)	4 (9.5%)
白血球增多症	4 (10%)	3 (7.1%)
貧血	4 (10%)	2 (4.8%)
肝酶增加	3 (7.5%)	2 (4.8%)
急性腎損傷	3 (7.5%)	3 (7.1%)
呼吸衰竭		

實例4

游離LIGHT偵測分析

用候選對捕捉游離LIGHT

【0259】 Simoa™超 高 靈 敏 度 分 析(Myriad RBM)用 於 使 用 Quanterix之全自動免疫分析平台：Simoa HD-1分析儀及單分子陣列(Simoa)技術以高靈敏度偵測及量測游離LIGHT。所有培育均在室溫下於Simoa HD-1分析儀內部進行。將捕捉抗體結合之順磁珠與標準物、樣品或對照及生物素化偵測抗體一起培育。接著洗滌珠粒且與抗生蛋白鏈菌素

- β -半乳糖苷酶(S β G)一起培育。最終洗滌之後，將珠粒與酶受質試鹼靈 β -萘喃半乳糖苷(RGP)一起裝載至Simoa Disc中。將螢光信號與標準曲線相比且確定各樣品之LIGHT Free的量。在針對夾心免疫分析成對篩選抗LIGHT抗體之後，用一個候選對(捕捉抗體：Enzo ALX-804-841-C100，偵測抗體：ProSci RF16062；此等抗體之特異性抗原決定基未詳述)進行分析以測試線性及特異性。

【0260】 線性為分析物可接受的樣品稀釋度之量度，且藉由在連續稀釋時獲得與樣品中之分析物濃度成比例之結果的能力來量測。展示了稀釋2倍、4倍、5倍、10倍、20倍、40倍、80倍之樣品維持線性。在1:10、1:20及1:40下進行之線性展示於圖1中。在1:10、1:20、1:40及1:80下進行之線性展示於圖2中。

游離LIGHT偵測抗體對，DcR3干擾

【0261】 在候選對Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062 (捕捉-偵測)上測試DcR3干擾。使用了含有游離LIGHT之稀釋劑，而非血清或血漿樣品中之天然游離LIGHT。DcR3加標濃度為10,000 ng/ml及11個額外較低濃度。信號抑制值計算為Enzo/ProSci對之信號減少(平均螢光強度(MFI))，如圖3中所示。DcR3對於候選對展現96.3%之信號抑制(=(9938-361)/9938)。此表明所檢查對之游離LIGHT的抗原決定基與DcR3之游離LIGHT的抗原決定基重疊。因此展示候選對結合游離LIGHT。

游離LIGHT偵測抗體對，DcR3干擾比較

【0262】 進行加標及回收實驗以評估候選對Enzo ALX-804-841-C100-ProSci RF16062 (捕捉-偵測)上之DcR3 (10 μ g/mL)干擾。含有天然

游離LIGHT之血清及血漿樣品與(加標)及不與(未加標) 150 pg/mL游離LIGHT (LIGHT標準重組抗原)一起培育。接著將該等加標及未加標樣品與DcR3一起培育。

【0263】 %回收信號係基於如圖4A中所示之MFI資料與無干擾物之對照相比計算的。將有干擾之%回收信號除以對照信號。計算未加標血清1 (其具有最顯著減少)之信號抑制值。在圖4A中所示之集合中，78%表示信號減少，其為相關的(100%-%回收率)。亦即，血清1之DcR3回收率為22%，表示信號減少了78%。另外，在LIGHT (150 pg/ml)加標樣品組(下圖)中，樣品血清1展現92%抑制(8%回收率)。

【0264】 相同實驗，但使用ProSci RF16062 - LSBio LS-C133566-100 (捕捉-偵測)之另一資料集展示於圖4B中。

【0265】 表徵天然游離LIGHT及加標游離LIGHT樣品中之各候選對之DcR3對回收之干擾的圖展示於圖4C中。候選對Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062 (捕捉-偵測)鑑別為天然游離LIGHT結合子，因為其在高於60%競爭之程度上與DcR3及抗LIGHT抗體競爭。就此對而言，相比於血漿，血清為偵測游離LIGHT之較佳樣品。靈敏度雖然尚未完全表徵，但暗示樣品稀釋度可為10倍，其降低了背景。相比之下，候選對ProSci RF16062 - LSBio LS-C133566-100 (捕捉-偵測)之DcR3對%回收信號的干擾相對較小，指示該對並未有效地結合天然游離LIGHT，儘管兩個候選對結合至非天然LIGHT標準重組抗原之程度大致相同。

分析驗證

【0266】 針對以下分析驗證參數測試了用游離LIGHT結合子對進行的游離LIGHT分析：最小可偵測劑量、定量下限、定量上限、動態範

圍、精密度、加標回收率、線性、基質干擾、凍融穩定性及短期分析物穩定性，且符合上列參數之接受準則，且可再現地定量血清/血漿樣品中之游離LIGHT含量。

【0267】 進行抗體競爭以評估是否出現任何非特異性結合。將血清及血漿樣品與及不與50 µg/mL捕捉抗體一起在室溫下培育35分鐘，隨後在Quanterix HD-1儀器上進行分析。百分比回收率計算為經捕捉抗體處理(競爭性)樣品相比於未經處理(對照)樣品濃度。百分比回收率全部為0%，完全在≤20%之接受準則內。

實例5

克羅恩氏病樣品中之游離LIGHT含量

【0268】 圖5展示來自89名克羅恩氏病(CD)受試者之血清樣品中之游離LIGHT含量，該等受試者經選擇且根據患病時間分組。使用本文所述之游離LIGHT分析，使用候選抗體對來量測89名受試者及10名健康對照(性別及年齡匹配)。在排除離群值之後，分析了62個樣品及7個對照。相比於健康對照(40.43 pg/ml； $P < 0.0021$)，克羅恩氏病受試者展示顯著更高的血清游離LIGHT含量(527.93 pg/ml，患病0-1個月之受試者的平均值)。游離LIGHT血清含量亦與疾病程式相關。此表明游離LIGHT表示用於治療CD之潛在目標，且游離LIGHT分析可充當抗LIGHT療法之伴隨診斷。

實例6

【0269】 此研究為評估抗LIGHT單株抗體在成人中之安全性、耐受性及短期功效的遞增劑量、開放標記、信號發現研究，該等成人患有先前用抗TNF α 藥劑治療已失敗之中度至重度活動性克羅恩氏病，具有及不具

有誘餌受體3 (DcR3)中之功能缺失突變。抗LIGHT抗體具有SEQ ID NO. 8之VH，及SEQ ID NO: 9之VL。

實例6.1 - 研究目標及終點

【0270】 此研究之主要目標為評估藉由SQ注射向成人投與之抗LIGHT單株抗體的安全性及耐受性，該等成人患有先前用抗腫瘤壞死因子 α (抗TNF α)藥劑治療已失敗之中度至重度活動性CD。

【0271】 此研究之次要目標為：估計藉由SQ注射向患有中度至重度活動性CD之成人投與之抗LIGHT單株抗體的血漿濃度；及評估對藉由SQ注射向患有中度至重度活動性CD之成人投與之抗LIGHT單株抗體治療的反應。

實例6.2 - 研究設計

【0272】 此為評估抗LIGHT單株抗體在成人中之安全性、耐受性、PK及短期功效的1b期、多中心、開放標記、劑量遞增、信號發現研究，該等成人患有先前抗TNF α 治療已失敗之中度至重度活動性CD。

【0273】 四名滿足所有合格性準則之克羅恩氏病受試者在2個劑量組中之每一者中登記。第一組每14 (q14)天接受1.0 mg/kg SQ之抗LIGHT單株抗體。

【0274】 在第一組完成後，基於資料監測委員會對累積安全性、耐受性、藥物動力學及功效資料之審查，且在作出進展至第二組之決定後繼續進行劑量遞增。若安全資料審查允許，則第二組之估計劑量遞增為3.0 mg/kg SQ q14天。

【0275】 各受試者之參與包括一個篩選期，其在必要時包括正接受生物治療或在篩選訪視之12週內已接受生物治療之受試者的12週清除

期。對於需要清除之受試者，若需要，在篩選訪視與清除期開始之間視情況存在1至14天時段。除了需要清除生物製劑聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia)之受試者外，僅在8週清除後無可偵測生物含量之受試者在確認不可偵測含量後才被允許進入研究；所有其他受試者(包括接受聚乙二醇化賽妥珠單抗[Cimzia]之彼等受試者)均需要完成完整的12週清除期。清除期包括自篩選訪視前接受之最後一個劑量開始的時段。允許不需要生物清除期之受試者在篩選時審查及確認合格性後進入研究。篩選之後為8週開放標記治療期，及最後一個劑量之後大約4週之安全追蹤訪視。最大研究持續時間為26週。

【0276】 在篩選時及在第0、7、14、21、28、35、42、49及56天進行研究訪視。在第84天進行安全追蹤訪視。評估時間表展示於表13中。

表13 評估時間表

評估或程序	篩選期				開放標記治療期											安全追蹤
	訪視1 第-14至-12週	初次電話聯繫 ^a	訪視以測試先前生物製劑(必要時)	清除電話聯繫 ^b	訪視2 ^c		訪視3 第7天	訪視4 第14天	訪視5 第21天	訪視6 第28天	訪視7 第35天	訪視8 第42天	訪視9 第49天	訪視10 / ET訪視 第56天	訪視11 第84天或 ET訪視之後28天	
					給藥前 第0天	給藥及給藥後 第0天										
知情同意書	X															
納入/排除準則審查	X	X			X											
測試先前生物製劑			X ^q													
DcR3基因之基因分型	X															
人口統計資料/醫療史 ^d	X															
身體檢查，包括體重 ^e	X				X		X		X		X		X		X	
生命徵象(BP、脈搏、RR、T) ^f	X				X	X	X		X		X		X		X	
TB測試 ^g	X															
12導聯ECG	X									X				X		
臨床實驗室評估 ^h	X				X		X		X		X		X	X		

PK血液取樣 ⁱ					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
抽血進行探索性分析 ^j					X					X				X		
抗藥物抗體評估					X		X			X				X	X	
尿分析	X				X					X				X		
妊娠測試(有生育潛力之女性) ^k	X				X					X				X		
尿液藥物篩檢 ^l	X															
大便樣品 ^m	X									X				X		
CDAI	X				X		X			X		X		X		
IBD-Q	X				X									X		
內視鏡檢與活檢及組織學檢查 ⁿ	X													X		
不良事件監測 ^o	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

評估或程序	篩選期				開放標記治療期										安全追蹤	
	訪視1 第-14 至-12 週	初次電 話聯繫 ^a	訪視以測 試先前生 物製劑 (必要時)	清除電 話聯繫 ^b	訪視2 ^c		訪視3 第7天	訪視4 第 14天	訪視5 第21天	訪視6 第28天	訪視7 第35 天	訪視8 第42天	訪視9 第49天	訪視10 / ET訪視 第56天		訪視11 第84天或ET 訪視之後28 天
					給藥前 第0天	給藥及 給藥後 第0天										
伴隨藥物治療	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
提供/重新確認對受試者 日記之訪問(美國站點)	X				X		X	X	X	X	X	X	X	X		
提供日記(美國之外的站 點)	X				X		X	X	X	X	X	X	X	X		
審查受試者日記之完整性					X		X	X	X	X	X	X	X	X		
評估個別受試者停止準則						X	X	X	X	X	X	X	X	X		
抗LIGHT單株抗體投與 (現場) ^p						X		X		X		X				

^a 進行電話訪視以確認合格性，且按需要開始當前抗TNFα治療之清除。若受試者未接受生物治療，則其開始完成受試者日記且安排自最初的電話聯繫起>7天的訪視2。日記到訪視時已完成。

^b 進行電話訪視以確認在收到及審查實驗室結果之後是否需要額外清除時間。若濃度水準不可偵測，則受試者開始完成受試者日記且安排自清除電話聯繫起>7天的訪視2。若濃度水準為可偵測的，則受試者完成完整的12週清除。清除期完成後，受試者開始完成日記，且安排自清除結束起>7天進行訪視2。日記到訪視時已完成。

^c 在第0天(訪視2)之後，每14±3天進行投與抗LIGHT單株抗體之訪視。此等訪視相對於第0天(訪視2) (其為基線訪視)安排。

^d 醫療史包括關於所有CD相關外科手術及住院之細節。

^e 在訪視1、2、6及10/ET時進行完整的身體檢查。在訪視4及8時進行完整的身體檢查。僅在V2時量測身高。

^f 在訪視2、4、6及8時在給藥前及給藥後獲取生命徵象。在給藥後至少60分鐘，在即將出院之前獲取給藥後生命徵象。

^g TB測試包括QuantiFERON-TB Gold (QFT)血液測試或PPD皮膚測試。若受試者之PPD結核菌素皮膚測試為≥5 mm，則亦採用胸部x射線檢查進行TB評估。

^h 在訪視1、6及10/ET時之臨床實驗室評估包括：CBC與差分、血液學、血清白蛋白、CRP、肝功能指數、GGT。在訪視2、6及10時量

測抗藥物抗體。訪視2、4及8時之臨床實驗室評估包括血液學及血清白蛋白。

ⁱ 在訪視2、4、6及8時在給藥前60分鐘內獲得給藥前PK血液樣品。

^j 探索性分析檢查LIGHT、細胞介素、RNA定序及流動式細胞測量術。

^k 在訪視1時進行血清 β -hCG且在訪視2、6及10時進行尿液 β -hCG測試。

^l 根據需要篩選安非他命、巴比妥酸鹽、苯并二氮呋、可卡因、鴉片劑、苯環己哌啶、大麻素、丙氧吩及美沙酮。

^m 在訪視1、6及10/ET時獲得大便樣品。僅在訪視1時進行艱難梭菌測試。在所有指定訪視時量測糞便鈣衛蛋白。

ⁿ 僅在訪視1時進行疾病之組織學確認。向站點提供文件以進行確認。對提供至研究中心實驗室提供者之樣品完成探索性生物標記組織學。

^o 不良事件監測在簽署知情同意書時開始。

^p 受試者需要在投與抗LIGHT單株抗體後留在診所至少60分鐘以進行不良事件監測。

^q 需要清除之受試者在清除期開始後8週進行血液測試，以確認不可偵測到先前生物療法。若未偵測到先前生物療法，則受試者繼續進行訪視2且不需要完成完整的12週清除。若存在可偵測之含量之先前生物療法，則受試者在進行訪視2之前完成完整的12週洗滌。對於接受聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia)之受試者，需要12週清除。

BP=血壓；CBC=全血球計數；CDAI=克羅恩氏病活動性指數；CRP=C反應蛋白；DcR3=誘餌受體3；GGT= γ -麩胺醯基轉移酶；ECG=心電圖；ET=提早終止；hCG=人絨毛膜促性腺激素；LIGHT=淋巴細胞樣；展現誘導型表現，且與疱疹病毒醣蛋白D競爭疱疹病毒侵入介體，由T淋巴細胞表現之受體；PK=藥物動力學；PPD=純化蛋白衍生物；RR=呼吸率；T=體溫；TB=肺結核；TNF α =腫瘤壞死因子

研究期

【0277】 研究包括篩選期、開放標記治療期及安全追蹤訪視。1.0 mg/kg劑量組完成下文所述之研究期。在審查安全資料之後，作出決定。

篩選期

【0278】 在篩選期(第-14週至第0天)內，評估所有受試者參與研究之合格性。在訪視1時，受試者在進行任何研究相關程序或評估之前簽署知情同意書。

【0279】 獲得人口統計資訊以及醫療史，包括CD診斷資訊、CD相關程序/手術及藥物使用史。在篩選訪視時報導之任何現有病狀均記錄在電子病例報告表(eCRF)中；當前藥物亦記錄在eCRF上。先前CD療法(終生回憶)記錄在eCRF中，日期反映了先前使用。進行所有安全評估，包括身體檢查(包括體重量測)、生命徵象(血壓、脈搏、呼吸率及體溫)、12導聯ECG、臨床實驗室測試、大便樣品及尿分析。向所有受試者施予尿液藥物篩檢測試(根據需要)及肺結核(TB)測試，其定義為純化蛋白衍生物(PPD)皮膚反應測試或QuantiFERON-TB Gold (QFT)血液測試，及方案要求的胸部X射線檢查。向有生育潛力之女性施予血清 β -人絨毛膜促性腺激素(β -hCG)測試。施予CDAI及發炎性腸病調查表(IBD-Q)。受試者在篩選期內接受內視鏡檢與活檢及組織學檢查。受試者可訪問研究日記(電子或硬拷貝)以記錄其對健康、腹痛及大便頻率(包括稀便及水樣便)的日常評估。日記在即將開始開放標記治療之前最少7天完成，如表13中所述。受試者每天記錄稀便或水樣便之頻率且評估整體腹痛。最後，監測不良事件(AE)。

【0280】 正在接受生物治療或在篩選訪視之12週內接受生物治療但

基於對所有篩選評估及結果之審查另外有資格參與研究的受試者開始此等藥物之清除期。除了需要清除生物製劑聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia)之受試者外，在最後一劑生物治療之後8週向正進行清除之受試者施予血液測試，以確保任何先前生物治療之血清含量低於偵測含量。若確認先前生物治療含量不可偵測，則受試者繼續進行訪視2。若測試結果指示先前生物治療為可偵測的，則要求受試者在繼續進行訪視2之前完成完整的12週清除期。對於接受生物製劑聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia)之受試者，需要12週清除。

開放標記治療期

【0281】 符合條件的受試者在訪視2（其為8週開放標記治療期之第0天）時，在篩選期(及清除期，若適用)之後返回診所。進行身體檢查，包括體重及生命徵象評估、臨床實驗室測試、尿分析及CDAI。向有生育潛力之女性施予尿液 β -hCG測試。記錄任何AE及伴隨藥物治療。抽血進行PK、ADA及探索性分析(包括LIGHT、細胞介素、RNA定序及流動式細胞測量術)。受試者在其研究日記中記錄其對健康、腹痛及大便頻率(包括稀便及水樣便)之日常評估。在各訪視期間審查日記資料之完整性。重新評估受試者以確定其是否滿足所有納入準則且不滿足任何排除準則。

【0282】 符合條件的受試者接著登記進入研究且在診所接受其第一劑抗LIGHT單株抗體。受試者在距臍部4至10 cm之腹部區域接受SQ注射形式之抗LIGHT單株抗體，注射部位隨著各後續劑量而旋轉。抗LIGHT單株抗體之劑量每14天($\pm$ 3天)投與一次，持續8週。在投與各劑量期間且在給藥之後60分鐘內監測受試者之AE。

【0283】 組中之受試者登記至少錯開一天，以評估任何延遲的不良

事件。

【0284】 受試者在第一劑抗LIGHT單株抗體之後每14 (± 3)天(訪視4、6、8及10)返回診所，以評估安全性、PK及功效以及接受下一劑研究產品，如表13中所示。在給藥訪視之間進行額外的每週訪視(訪視3、5、7及9)，此時抽血進行PK分析，受試者可訪問研究日記(電子或硬拷貝)以收集日記資料，且記錄AE及伴隨藥物使用。

【0285】 在第二劑量組中登記受試者之前，第一組中之所有受試者完成其研究參與且由資料監測委員會審查彼等受試者之安全資料。DMC提供建議，且發起人決定受試者是否可登記進入下一劑量組。

安全追蹤訪視

【0286】 在最終劑量之後大約28天，受試者進行安全追蹤訪視。與受試者在診所中進行安全追蹤訪視。記錄自受試者之最後一個抗LIGHT單株抗體劑量以來發生的任何AE，以及任何伴隨藥物使用。

安全資料審查

【0287】 各研究人員每週審查在其地點收集之所有可用安全資料，且將任何安全問題傳達給發起人醫學監測者。發起人醫學監測者根據需要與協調的主要研究人員及DMC一起審查所有相關安全結果。

【0288】 特別注意在抗LIGHT單株抗體臨床前研究中觀測到的不良藥物反應以及其他生物治療中所見的其他常見不良反應，包括臨床前觀測期間抗LIGHT單株抗體之注射部位反應。特別注意其他生物治療中觀測到的不良反應，其包括：感染增加的可能性，包括機會性感染(諸如肺結核)；過敏反應(包括全身性過敏反應)；免疫原性；惡性腫瘤;免疫受損；及CD加重。

資料監測委員會

【0289】 包含醫師、科學家及生物統計學家之外部獨立資料監測委員會(DMC)在研究期間定期審查研究資料，包括在完成各組之後的會議及特別會議，以評估符合不良事件通用術語準則(CTCAE) 3級或更高之克羅恩氏病的個別惡化。DMC之作用為藉由審查累積安全性、耐受性、藥物動力學及功效資料來保護研究中之受試者及仍將進入研究之受試者的利益。DMC之會議日程可基於DMC提出的建議、增量安全資料之量及其他實際考慮進行調整。提供給DMC之資料可能未經監測，且不被視為「乾淨的」，直至在研究完成時鎖定資料庫。

【0290】 DMC審查之可能結果可包括以下建議之一：研究可繼續；研究可經修改而繼續；以及研究將終止。

【0291】 資料監測委員會建議記錄在會議紀要中，其中至少包括：會議參與者名單；會議期間審議之資料的概述；以及DMC關於另外的劑量組之建議的概述，包括提出的任何問題。

【0292】 發起人負責決定繼續、修改或終止研究。DMC會議建議及發起人決定之複本在完成後及在投與下一個受試者劑量或開始下一組之前發送至研究地點。

個別受試者停止準則

【0293】 以下個別受試者停止準則在研究期間使用且在訪視2給藥後開始評估。若個別受試者出現CTCAE 3級或更高級別之以下各者，則受試者停止研究：注射部位反應；機會性感染(亦即，肺結核)；過敏反應(例如過敏性反應、全身性過敏反應或細胞介素釋放症候群)；惡性腫瘤；白血球計數減少；嗜中性白血球計數減少；血小板減少；結腸或迴腸出血；

結腸、迴腸或小腸梗阻；結腸、迴腸或小腸穿孔；以及結腸、迴腸或小腸狹窄。

【0294】 若肝酶為：ALT或AST $>8 \times \text{ULN}$ ；ALT或AST $>5 \times \text{ULN}$ ，連續超過2週或；單個受試者ALT或AST $>3 \times \text{ULN}$ ，出現疲勞、噁心、嘔吐、右上腹疼痛或壓痛、發熱、皮疹及或嗜伊紅血球增多症($>5\%$)，則受試者亦停止。應注意，表現出ALT或AST $>3 \times \text{ULN}$ 而未出現任何上述症狀之受試者需要在48-72小時內進行重複測試以確認異常且確定自初始值開始的方向(增加或減少)。若偵測到海氏定律(Hy's Law) (亦即，ALT或AST $>3 \times \text{ULN}$ 及總膽紅素 $>2 \times \text{ULN}$ ，且無其他原因可解釋AT及TBL增加之組合，諸如病毒性肝炎A、B或C；預先存在的或急性肝病；或另一種能夠引起所觀測之損傷的藥物)，則受試者被停止。

研究停止準則

【0295】 在研究期間使用以下研究停止準則。若兩名或更多名受試者出現相同的CTCAE 3級或若一名受試者出現CTCAE 4級之以下各者，則停止研究：注射部位反應；機會性感染(亦即，肺結核)；過敏反應(例如過敏性反應、全身性過敏反應或細胞介素釋放症候群)；惡性腫瘤；白血球計數減少；嗜中性白血球計數減少；或血小板減少。若兩名個別受試者出現以下肝毒性中之任一者，則研究停止：ALT或AST $>8 \times \text{ULN}$ ；ALT或AST $>5 \times \text{ULN}$ ，連續超過2週；或ALT或AST $>3 \times \text{ULN}$ ，出現疲勞、噁心、嘔吐、右上腹疼痛或壓痛、發熱、皮疹及或嗜伊紅血球增多症($>5\%$)。

【0296】 若偵測到一名受試者符合海氏定律(亦即，ALT或AST $>3 \times \text{ULN}$ 及總膽紅素 $>2 \times \text{ULN}$ ，且不可發現其他原因以解釋AT及TBL增加之

組合，諸如病毒性肝炎A、B或C；預先存在的或急性肝病；或另一種能夠引起所觀測之損傷的藥物)，則停止研究。

【0297】 克羅恩氏病CTCAE 3級或更高級別惡化之個別報告，諸如：結腸或迴腸出血；結腸、迴腸或小腸梗阻；結腸、迴腸或小腸穿孔；或結腸、迴腸或小腸狹窄由DMC在報告後的第一個可用日期審查，以確定是否建議修改研究或停止研究。

研究設計基本原理

【0298】 此為向人類受試者投與抗LIGHT單株抗體之第二研究及患有難治性CD之受試者中的第一研究。研究為使用劑量遞增設計來表徵2個不同劑量之抗LIGHT單株抗體(1.0 mg/kg及3.0 mg/kg)在目標人群中之安全性及耐受性的初步研究。劑量遞增設計允許在前進至下一劑量之前評估在少量受試者中之安全性及耐受性。開放標記投與抗LIGHT單株抗體至所有登記受試者使暴露於研究程序之受試者的數目降至最低。包括PK抽血及功效評估分別允許初步評估血漿含量及功效。

【0299】 在此初步研究中未測試任何特定假設。所有資料將按需要使用描述性統計來概述。

受試者數目

【0300】 在2個計劃劑量組中各登記四名受試者，最多為8名研究受試者。允許替換在第三劑量之前過早自研究退出之受試者。

治療分配

【0301】 將第一組受試者分配至1.0 mg/kg劑量之抗LIGHT單株抗體。在DMC審查第一組之安全資料，且不符合提供之研究停止準則之後，將受試者分配至第二劑量組。

受試者納入準則

【0302】 滿足所有以下納入準則之受試者有資格登記進入研究：

1. 受試者能說流利的英語且提供此研究之書面知情同意書。
2. 受試者為男性或女性， ≥ 18 至 ≤ 75 歲。
3. 受試者經由內視鏡檢/結腸鏡檢及組織學確認具有記錄的CD診斷。
4. 受試者患有中度至重度活動性CD，如由克羅恩氏病簡單內視鏡評分(SES-CD)評分 ≥ 7 及組織學確認證明。
5. 受試者用批准治療劑量之抗TNF α 單株抗體治療已失敗，其中對誘導無初始反應(主要無反應者)或對誘導有初始反應，隨後失去反應(次要無反應者)，如下文所定義。
6. 允許受試者接受用口服皮質類固醇，及/或硫唑嘌呤或6-巰基嘌呤(6-MP)或甲胺喋呤(MTX)進行同時治療。
7. 受試者同意在DcR3基因座進行基因分型。

【0303】 主要無反應者定義為用英利昔單抗、阿達木單抗或聚乙二醇化賽妥珠單抗治療產生不充分初始反應的受試者。不充分初始反應症狀細節在最後一劑誘導療法之後 ≥ 2 週出現。在下文展示用於定義不充分初始反應之演算法。分類為主要無反應者之受試者滿足演算法之兩個部分。所需的文件包括誘導療法失敗之日期及劑量，以及治療臨床醫師記錄的關於疾病活動之反應細節的缺乏。

【0304】 以下演算法用於對當前或先前英利昔單抗、阿達木單抗或聚乙二醇化賽妥珠單抗療法之不充分初始反應。受試者已接受英利昔單抗(2或3個 > 5 mg/kg之劑量)、阿達木單抗(160 mg劑量，接著為 ≥ 80 mg劑量

或80 mg劑量，接著為 ≥ 40 mg劑量)的誘導劑量)，或聚乙二醇化賽妥珠單抗(2或3個 ≥ 400 mg之劑量)；且受試者最初對此等誘導劑量無反應，如存在與克羅恩氏病活動相關之至少1種以下病徵或症狀所證明：大便頻率缺乏改善或惡化；每日腹痛缺乏改善或惡化；與克羅恩氏病相關之發熱的發生、缺乏改善或惡化；先前未引流瘻管重複引流或出現新的引流瘻管；直腸出血缺乏改善或惡化；或開始或增加止瀉藥。

【0305】 次要無反應者定義為用英利昔單抗、阿達木單抗或聚乙二醇化賽妥珠單抗治療產生初始反應，接著失去反應的受試者。在最後一劑維持療法之後 >2 週出現失去反應細節。在下文描述用於定義失去反應之演算法。分類為次要無反應者之受試者滿足演算法之兩個部分。所需的文件包括誘導及維持的日期及劑量、初始反應及隨後失去反應，包括治療臨床醫師記錄的關於疾病活動之細節。以下為用於失去對先前英利昔單抗、阿達木單抗或聚乙二醇化賽妥珠單抗療法之反應的演算法。受試者對上文所述劑量之誘導療法有反應且接受至少2個維持劑量之：英利昔單抗(>5 mg/kg)、阿達木單抗(劑量 >40 mg，或若失敗，則以 >20 mg之小兒劑量)或聚乙二醇化賽妥珠單抗(>400 mg)；且受試者對此等維持劑量無反應，如存在與克羅恩氏病活動相關之至少1種以下病徵或症狀所證明：大便頻率或惡化；每日腹痛或惡化；與克羅恩氏病相關之發熱的發生或惡化；先前未引流瘻管重複引流或出現新的引流瘻管；直腸出血惡化；或開始或增加止瀉藥。

受試者排除準則

【0306】 滿足以下排除準則中之任一者的受試者無資格登記進入研究：

1. 受試者診斷患有潰瘍性結腸炎(UC)或不確定型結腸炎。
2. 受試者在研究期間不能忍受或不願進行研究程序，包括內視鏡檢及活檢。
3. 受試者具有腸梗阻之病徵或症狀，小腸成像支持梗阻。
4. 受試者患有短腸侯症群，如由研究人員所確定。
5. 受試者當前具有功能性結腸造口術或迴腸造口術。
6. 受試者在篩選之前的過去6個月內進行了外科腸切除術，或在研究期間計劃進行任何切除術。
7. 在研究人員看來，臨床上懷疑存在腹內膿腫。
8. 受試者在篩選前5年內患有併發腸發育不良或腸發育不良病史。
9. 受試者具有艱難梭菌感染之已知、活躍及/或陽性測試。
10. 受試者有任何癌症之病史或目前診斷，不包括已藉由外科切除術治癒之癌症(例如，非黑色素瘤皮膚癌)。
11. 受試者有淋巴組織增生性病歷史，包括淋巴瘤，或在任何時候提示淋巴組織增生性疾病之病徵及症狀。
12. 受試者有TB感染史或活動性TB感染史，或在篩選時TB測試呈陽性。
13. 受試者患有已知併發病毒性肝炎，或後天性免疫不全症候群(AIDS)或已知人類免疫缺乏病毒(HIV)感染。
14. 受試者已用那他珠單抗(TYSABRI®)治療。
15. 受試者尚未完成其主要疫苗接種系列(特別是B型肝炎、水痘、麻疹/流行性腮腺炎/風疹)，除非有血液滴度之免疫記錄。
16. 受試者在基線訪視之前的3個月內接受了任何減毒活疫苗，諸如

水痘-帶狀疱疹、口服脊髓灰質炎或風疹。

17. 受試者具有以下異常篩選實驗室測試結果中之任一者：臨床顯著ECG異常；天冬胺酸轉胺酶(AST)、丙胺酸轉胺酶(ALT)或總膽紅素 >ULN；血紅素 < 10 g/dL；絕對嗜中性白血球計數 < 1500 個細胞/mm³；或估計之腎小球濾過率 < 60 mL/min/1.73 m²。

18. 受試者在篩選(訪視1)期間或在基線訪視(訪視2)登記之前具有異常生命徵象。

19. 受試者為孕婦或哺乳期母親。

20. 受試者性活躍且未採取有效避孕措施。

21. 受試者具有可抑制臨床研究參與之藥物濫用史。

22. 受試者目前或近期(篩選前6個月內)有顯著且嚴重的腎、肝、血液、胃腸到(CD或上述病狀除外)、內分泌、肺、心臟或神經疾病的病史。

23. 受試者有任何其他臨床顯著精神或身體疾病或感染，其在研究人員看來可混淆研究結果，因其參與而給受試者帶來額外風險，或阻止或阻礙受試者完成研究。

24. 研究人員對受試者參與研究之安全性、依從性或適用性有任何顧慮。

篩選未通過

【0307】 允許未通過納入及/或排除準則之受試者在發起人之醫學監測者的事先批准下重新進行研究篩選。在重新篩選之情況下，將第一次篩選訪視作為篩選訪視(訪視1)輸入eCRF，且將重複評估作為計劃外訪視輸入eCRF。

受試者停藥準則

【0308】 告知所有受試者其可在任何時間、出於任何原因且無偏見地自由退出參與本研究。研究人員盡一切合理努力將受試者留在研究中；然而，若受試者撤回參與的同意，則其退出研究。對於未能參加預定訪視之受試者，研究人員嘗試藉由電話或其他方式與其聯繫以排除AE作為退出原因的可能性。若AE為原因，則記錄、報告及追蹤該AE。

【0309】 發起人保留因方案違規或其他原因而要求受試者退出的權利。

【0310】 研究人員亦有權在任何時間因以下各者而使受試者退出研究：受試者無法忍受或另外無法接受之治療效果缺乏、無法忍受或無法接受之AE、間發疾病、符合個別受試者停止準則、不遵守研究程序、行政原因，或在研究人員看來，為了保護受試者之最大利益。

【0311】 若受試者在完成研究之前退出，則將退出原因及中止日期記錄在適當eCRF上。在可能且合理的情況下，在提前終止時進行在開放標記治療期(亦即，訪視10)完成時進行的評估。

【0312】 允許替換在接受第三劑研究藥物(若存在)之前退出的受試者。

【0313】 根據適用的規則及規定保留所有樣品。血液及活檢樣品經儲存且用於與此研究相關的進一步分析。允許將唾液樣品用於與此研究相關之目的。給與樣品一個唯一代碼，其中不包括受試者姓名之資訊。儲存任何剩餘的DNA樣品，用於將來的生物標記研究。

實例6.3 -受試者治療

研究產品描述

【0314】 各劑量組中之受試者在距臍部4至10 cm之腹部區域接受SQ注射形式之研究產品，注射部位隨著各後續劑量而旋轉。抗LIGHT單株抗體之劑量在第0、14、28及42天投與。在第0天之後，注射在預定14天時間間隔之 ± 3 天內進行。

【0315】 在整個8週開放標記治療期內，第一劑量組中之受試者接受1.0 mg/kg抗LIGHT單株抗體。在所有受試者已完成治療期及其相關評估之後且在登記第二組之前，審查此組之資料。預期受試者最後一次訪視與累積安全性、耐受性、藥物動力學及功效資料審查之間最少為2週。

【0316】 在整個8週開放標記治療期內，第二劑量組中符合條件之受試者接受3.0 mg/kg抗LIGHT單株抗體。在所有受試者已完成治療期及其相關評估之後，審查第二組之資料。

【0317】 在收到或使用發起人提供之研究產品時發現的任何品質問題(狀況、包裝、外觀、相關文件、標籤、過期日期等方面的缺陷)均會立即通知發起人，發起人進行調查。

【0318】 發起人提供的研究產品之潛在品質缺陷可能受發起人啟動召回程序的影響。在此情況下，研究人員有責任及時處理發起人提出的任何要求，以召回研究產品且消除潛在危害。

准許及禁止療法

【0319】 在源文件中及適當eCRF上記錄所有先前終生CD療法以及使用之伴隨藥物治療(包括非處方藥及草藥補充劑)。

准許療法

【0320】 准許受試者同時接受口服皮質類固醇及/或硫唑嘌呤、6-MP或MTX之治療。在研究期間不允許受試者增加此等藥物之劑量。若需

要增加伴隨的准許療法之劑量，則使用提前終止訪視程序使受試者中止研究。同時用口服皮質類固醇及/或硫唑嘌呤、6-MP或MTX治療定義如下：不超過40毫克/天之口服皮質類固醇-普賴松劑量，與在基線之前至少2週之穩定劑量；至少2毫克/公斤/天之硫唑嘌呤或6-MP-硫唑嘌呤劑量或1至1.5毫克/千克/天之6-MP劑量，捨入至最接近的可用錠劑調配物，或在研究人員看來，受試者在基線之前至少8週之最高耐受劑量，與在基線之前至少4週之穩定劑量；或在研究期間25毫克/週之MTX劑量(SQ、肌肉內或經口)，在基線之前持續至少8週，與在基線之前至少4週之穩定劑量。

【0321】 在研究期間准許降低此等療法之劑量；然而，所有劑量均在上文指定之組合及劑量範圍內。此等變化記錄在伴隨藥物治療eCRF上。

【0322】 對於在研究登記時使用皮質類固醇之受試者，研究期間之斷奶根據以下規則進行：皮質類固醇劑量>20 mg，且每週最大減量速率為10 mg；10至<20 mg，且每週最大減量速率為5 mg；或<10 mg，且每週最大減量速率為2.5 mg。若需要偏離允許的伴隨療法組合、劑量範圍或斷奶時間表，則受試者退出研究參與。

禁止療法

【0323】 禁止在研究期間伴隨使用生物治療，包括使用阿那白滯素(KINERET®，Amgen)、阿巴西普(ORENCIA®，Bristol-Myers Squibb)或托西利單抗(ACTEMRA®，Genentech)。在研究登記(訪視2)之前及在確認在訪視1時針對篩選訪視之12週內接受之所有生物治療進行的篩選程序合格後，需要長達12週之清除期。用那他珠單抗(TYSABRI®，Biogen)進行之先前治療將受試者排除在參與之外。

【0324】 禁止在篩選前3個月及研究期間之任何時間用活病毒或滅毒病毒進行疫苗接種。

避孕方法

【0325】 性活躍之研究參與者同意在研究期間以及在研究訪視結束後的規定時間內使用有效避孕方法。根據以下演算法，批准的方法需要雙重屏障：保險套加子宮內節育器或保險套加激素避孕藥。若任何受試者被絕育，則絕育程序需在研究篩選訪視之前超過3個月完成。

【0326】 性活躍之男性參與者需要在研究期間及研究結束訪視後的3個月內使用上述雙屏障避孕方法之一。性活躍之女性參與者需要在研究期間及研究結束訪視後的1個月內使用上述雙屏障避孕方法之一。

【0327】 男性受試者亦同意在研究期間及研究結束訪視後長達3個月不捐獻精子。

【0328】 在進入研究時禁慾之研究參與者同意，若其在研究期間變得性活躍，則使用此部分中描述之批准方法。

治療依從性

【0329】 用抗LIGHT單株抗體進行之治療由研究中心人員在直接醫療監督下進行，且由研究人員或其代表在源資料中進行適當記錄。研究人員或指定人員在相應的eCRF頁面上記錄給藥資訊。研究人員有責任確保保留研究產品投與之準確記錄。

隨機化及盲法

【0330】 所有受試者以開放標記方式接受抗LIGHT單株抗體。

研究結束之後的治療

【0331】 在成功登記及隨後完成或提前終止研究後，根據標準臨床

實踐治療各受試者。為了支持受試者自臨床研究過渡，出院後照護醫療費用(諸如共同支付及自付醫療/治療相關費用)包含在總額為5,000.00美元的範圍內，其可在研究結束後的6個月內使用。出院後照護付款由與發起人簽約之第三方供應商管理。

實例6.4 - 研究產品材料及管理

研究產品

【0332】 抗LIGHT單株抗體為此研究中所用之研究產品。其以150 mg/mL溶液之劑型投與。單位劑量為1.0 mg/kg或3.0 mg/kg。投與途徑為在距臍部4至10 cm之腹部區域進行SQ注射，注射部位隨著各後續劑量而旋轉。其在無色至略微黃棕色溶液中。其由sanofi-aventis group製造。

包裝

【0333】 所有包裝及貼標籤操作均由發起人或指定人員根據良好生產規範及良好臨床規範(GCP)規則進行。研究產品由發起人或指定人員送至研究中心。標籤使用當地語言且取決於當地法規。

標記

【0334】 小瓶及紙箱貼有符合適用監管要求之標籤。

【0335】 研究人員保留所有未使用或部分使用過的藥瓶及所有空包裝，以便在當地(哥倫比亞及以色列的站點)或由發起人(美國站點)進行最終處置。用於給藥之注射器被視為生物廢物且妥善處置。

儲存

【0336】 所有研究產品均儲存在2°C與8°C之間且避光。研究人員或其他授權人員(例如藥劑師)負責根據當地法規、標籤規範、機構政策及程序將發起人提供之研究產品儲存在安全的地方。

【0337】 由發起人提供之研究產品的儲存條件控制，特別是溫度控制(例如，冷藏)及每日溫度監測，以及關於使用穩定性及處理研究產品之說明的資訊係根據發起人提供之規則。

投藥

【0338】 在距臍部4至10 cm之腹部區域中藉由SQ注射投與抗LIGHT單株抗體，注射部位隨著各後續劑量而旋轉。

責任制

【0339】 研究人員保留顯示研究產品之接收、投與或其他處置的充分記錄，包括日期、批次標識符、劑量、向各受試者投與之體積以及接受研究產品之受試者的標識(受試者編號及首字母縮寫)。除了在FDA 1572表上指定為副研究人員的人員、指定研究人員及本研究之受試者外，研究人員不得向任何其他地點或人員提供研究產品。研究人員不得自FDA 1572表上所列之研究地點以外的任何研究地點分發研究產品。若任何研究產品未被分發；丟失、被盜、灑落、無法使用；或在損壞的容器中收到，則視需要記錄此資訊且報告給發起人及適當監管機構。

【0340】 研究完成後，未使用之研究產品留在原始包裝中以供當地(哥倫比亞及以色列站點)或發起人(美國站點)最終處置。任何部分使用的研究產品及所有空包裝(例如，小瓶)均經儲存以在當地(哥倫比亞和以色列的站點)或由發起人(美國站點)進行最終處置，且返還給發起人之指定人員銷毀。

處理及處置

【0341】 研究產品核對由研究人員及監測小組使用治療日誌表格在站點進行，且記錄在由研究人員及監測小組會簽之站點研究產品清單中。

【0342】 在經發起人對賬授權後，所有使用過的、部分使用過的及未使用的小瓶以及所有原始包裝均在當地(哥倫比亞及以色列的站點)或由發起人(美國站點)進行處置。此過程由發起人之指定人員提供給站點。

實例6.5 - 研究程序及評估

【0343】 在起始任何研究相關程序，包括中止禁止之同步療法之前，受試者將提供書面知情同意書。

【0344】 對於整個研究中之評估及程序的時間安排，參考評估時間表(參見表13)。在整個研究中，研究人員盡一切合理努力來遵循各受試者之事件時間表中之評估及程序的時間安排。相對於訪視2安排在訪視2基線訪視之後進行之訪視，以便每14天 $\pm$ 3天)維持56天的開放標記治療及投藥。若受試者因任何原因錯過研究訪視，則儘快重新安排訪視。訪視2之後的各研究訪視窗口為 $\pm$ 3天。訪視程序按所示順序執行，但允許對順序進行調整以適應特定於站點的要求。

研究期及訪視：篩選(訪視1，第-14週至第0天)

【0345】 受試者在登記進入研究之前14週內進行篩選。在篩選時進行以下程序：

1. 獲得書面知情同意書
2. 審查納入/排除準則
3. 進行DcR3基因之基因分型
4. 收集人口統計資訊
5. 記錄醫療及用藥史
6. 進行完整的身體檢查，包括量測體重
7. 收集生命徵象，包括收縮壓及舒張壓、脈博、呼吸率及體溫

8. 進行12導聯ECG
9. 收集血液樣品用於臨床實驗室測試
10. 進行QuantiFERON-TB Gold (QFT)血液測試，或PPD肺結核皮膚測試。若受試者之PPD結核菌素皮膚測試為 ≥ 5 mm，則需要進行確認性胸部x射線檢查。
11. 收集血液樣品用於 β -hCG測試(僅針對有生育潛力的女性)
12. 收集大便樣品用於艱難梭菌及糞便鈣衛蛋白分析
13. 收集尿液樣品用於尿分析
14. 根據需要收集尿液樣品用於藥物測試
15. 施予CDAI
16. 施予IBD-Q調查表
17. 進行內視鏡檢與活檢
18. 評估及記錄任何AE及伴隨藥物治療
19. 可訪問研究日記(電子或硬拷貝)以記錄以下各者之日常評估：腹痛、一般健康及大便次數，包括稀便或水樣便(例如布里斯托爾大便量表上之6或7)及每日腹痛嚴重度(0至10之量表)。

【0346】 應注意，允許在訪視期間的任何時間獲得大便樣品。作為篩選期之一部分，允許不符合臨床實驗室進入要求之受試者重新測試一次。允許延長篩選窗口以適應臨床實驗室重新測試時間範圍(不包括內視鏡檢與活檢)，但總篩選時間(包括內視鏡檢及清除)不應超過16週。

研究期及訪視：合格性檢查/清除期(第-12週至第0天)

【0347】 各受試者不遲於第-12週(亦即，治療開始的預定日期之前12週)接到通話。此通話確認受試者繼續合格。對於在此通話期間審查及

確認適合性後不需要清除期之受試者，指示受試者在即將進行訪視2之前的最少7天內開始在其日記中記錄其每日腹痛評級、一般健康評估及大便頻率，包括稀便、水樣便頻率。完成後，受試者在距初次通話>7天返回進行訪視2。記錄自上次評估以來，伴隨用藥之任何變化及任何新出現的AE。

【0348】 對於需要清除之受試者，若符合條件，則要求受試者視需要開始清除任何當前生物治療。除了需要清除生物製劑聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia)之受試者外，在最後一劑生物治療之後8週向正進行清除之受試者施予血液測試，以確保任何先前生物治療之血清含量低於偵測含量。若確認先前生物治療之含量不可偵測，則指示受試者在即將給藥之前的最少7天內開始在其日記中記錄其每日腹痛評級、一般健康評估及大便頻率，包括稀便、水樣便頻率。完成後，受試者在距清除通話>7天返回進行其訪視2。若測試結果指示先前生物治療為可偵測的，則要求受試者完成完整的12週清除期。對於接受生物製劑聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia)之受試者，需要12週清除。清除期完成後，受試者開始完成日記，且安排自清除結束起>7天進行訪視2。日記到訪視時已完成。記錄自上次評估以來，伴隨用藥之任何變化及任何新出現的AE。

【0349】 若受試者不符合條件，則受試者可記錄自上次評估以來的伴隨用藥之任何變化及任何新出現的AE，且可將其自篩選移除。

研究期及訪視：開放標記治療期，基線訪視(訪視2，第0天)

【0350】 在第0天投與第一劑研究產品之前，進行以下程序：

1. 審查納入/排除準則以確認繼續合格或篩選未通過狀態。

若受試者仍符合研究條件，則執行後續程序。若受試者不符合條

件，則記錄自上次評估以來的伴隨用藥之任何變化及任何新出現的AE，且將受試者自篩選移除。

2. 進行完整的身體檢查，包括量測身高及體重
3. 收集生命徵象，包括收縮壓及舒張壓、脈博、呼吸率及體溫
4. 收集血液樣品用於臨床實驗室測試
5. 收集血液樣品用於血漿抗LIGHT單株抗體濃度及PK分析
6. 採集血液樣品用於血漿ADA分析
7. 收集血液樣品用於如表13中所定義之探索性分析
8. 收集尿液樣品用於尿分析
9. 收集尿液樣品用於尿液 β -hCG測試(僅針對有生育潛力的女性)
10. 施予CDAI及IBD-Q
11. 審查日記完成
12. 評估及記錄自上次評估以來的伴隨藥物治療及新出現的AE

【0351】此外，評估先前訪視中正在進行的AE且記錄其狀態之任何變化。

【0352】在完成評估之後，受試者在距臍部4至10 cm之腹部區域藉由SQ注射接受抗LIGHT單株抗體，注射部位隨著各後續劑量而旋轉。在給藥後60分鐘內進行生命徵象評估。

【0353】在投與研究產品後，受試者留在診所60分鐘。在此期間，記錄以下細節：

1. 給藥後出現之任何AE
2. 給藥後投與之任何伴隨藥物治療
3. 根據個別停止規則準則評估受試者反應及可用結果。

【0354】 完成給藥後評估後，允許受試者離開診所。

研究期及訪視：開放標記治療期，訪視3 (第7天[±3天])

【0355】 受試者在第7天(±3天)返回診所，此時進行以下程序：

1. 收集血液樣品用於血漿抗LIGHT單株抗體濃度及PK分析
2. 評估及記錄任何AE及伴隨藥物治療
3. 審查日記完成
4. 根據個別停止規則準則評估受試者反應及可用結果。此外，評

估先前訪視中任何正在進行的AE且將記錄其狀態之任何變化。

研究期及訪視：訪視4 (第14天[±3天])

【0356】 受試者在第14天(±3天)返回診所，此時在給藥之前進行以下程序：

1. 進行簡短的身體檢查，包括量測體重
2. 收集生命徵象，包括收縮壓及舒張壓、脈搏、呼吸率及體溫
3. 收集血液樣品用於臨床實驗室測試
4. 收集血液樣品用於血漿抗LIGHT單株抗體濃度、PK及ADA分析
5. 施予CDAI
6. 審查日記完成
7. 評估及記錄自上次評估以來的伴隨用藥及任何新出現的AE

【0357】 此外，評估先前訪視中正在進行的AE且記錄其狀態之任何變化。

【0358】 在完成此等評估之後，受試者在距臍部4至10 cm之腹部區域藉由SQ注射接受抗LIGHT單株抗體，注射部位隨著各後續劑量而旋轉。在給藥後60分鐘內進行生命徵象評估。

【0359】 在投與研究產品後，受試者留在診所60分鐘。在此期間，記錄以下細節：

1. 給藥後出現之任何AE
2. 給藥後投與之任何伴隨藥物治療。

完成給藥後評估後，允許受試者離開診所。

研究期及訪視：訪視5 (第21天[±3天])

【0360】 受試者在第21天(±3天)返回診所，此時進行以下程序：

1. 收集血液樣品用於血漿抗LIGHT單株抗體濃度及PK分析
2. 評估及記錄任何AE及伴隨藥物治療
3. 審查日記完成
4. 根據個別停止規則準則評估受試者反應及可用結果。

【0361】 此外，評估先前訪視中任何正在進行的AE且記錄其狀態之任何變化。

研究期及訪視：訪視6 (第28天[±3天])

【0362】 受試者在第28天(±3天)返回診所，此時在給藥之前進行以下程序：

1. 進行完整的身體檢查，包括生命徵象評估及量測重量
2. 收集生命徵象，包括收縮壓及舒張壓、脈搏、呼吸率及體溫
3. 進行12導聯ECG
4. 收集血液樣品用於臨床實驗室測試
5. 收集血液樣品用於血漿抗LIGHT單株抗體濃度、PK及ADA分析
6. 收集血液樣品用於如表13中所定義之探索性分析
7. 收集大使用於糞便鈣衛蛋白分析

8. 收集尿液樣品用於尿分析
9. 收集尿液樣品用於尿液 β -hCG測試(僅針對有生育潛力的女性)
10. 施予CDAI
11. 審查日記完成
12. 評估及記錄自上次評估以來的伴隨用藥及任何新出現的AE

【0363】 此外，評估先前訪視中任何正在進行的AE且記錄其狀態之任何變化。

【0364】 在完成此等評估之後，受試者在距臍部4至10 cm之腹部區域藉由SQ注射接受抗LIGHT單株抗體，注射部位隨著各後續劑量而旋轉。在給藥後60分鐘內進行生命徵象評估。

【0365】 在投與研究產品後，受試者留在診所60分鐘。在此期間，記錄以下細節：

1. 給藥後出現之任何AE
2. 給藥後投與之任何伴隨藥物治療。注意：可在訪視期間的任何時間獲得大便樣品
3. 根據個別停止規則準則評估受試者反應及可用結果。

【0366】 完成給藥後評估後，允許受試者離開診所。

研究期及訪視：訪視7 (第35天[$\pm$ 3天])

【0367】 受試者在第35天($\pm$ 3天)返回診所，此時進行以下程序：

1. 收集血液樣品用於藥物動力學分析
2. 評估及記錄任何AE及伴隨藥物治療
3. 審查日記完成
4. 根據個別停止規則準則評估受試者反應及可用結果。

【0368】 此外，評估先前訪視中任何正在進行的AE且記錄其狀態之任何變化。

研究期及訪視：訪視8 (第42天[±3天])

【0369】 受試者在第42天(±3天)返回診所，此時在給藥之前進行以下程序：

1. 進行簡短的身體檢查，包括量測體重
2. 收集生命徵象，包括收縮壓及舒張壓、脈搏、呼吸率及體溫
3. 收集血液樣品用於臨床實驗室測試
4. 收集血液樣品用於血漿抗LIGHT單株抗體濃度及PK分析
5. 施予CDAI
6. 審查日記完成
7. 評估及記錄任何AE及伴隨藥物治療

【0370】 此外，評估先前訪視中任何正在進行的AE且記錄其狀態之任何變化。

【0371】 在完成此等評估之後，受試者在距臍部4至10 cm之腹部區域藉由SQ注射接受抗LIGHT單株抗體，注射部位隨著各後續劑量而旋轉。在給藥後60分鐘內進行生命徵象評估。

【0372】 在投與研究產品後，受試者留在診所60分鐘。在此期間，記錄以下細節：

1. 給藥後出現之任何AE
2. 給藥後投與之任何伴隨藥物治療。
3. 根據個別停止規則準則評估受試者反應及可用結果。

【0373】 完成給藥後評估後，允許受試者離開診所。

研究期及訪視：訪視9 (第42天[±3天])

【0374】 受試者在第49天(±3天)返回診所，此時進行以下程序：

1. 收集血液樣品用於血漿抗LIGHT單株抗體濃度及PK分析
2. 評估及記錄任何AE及伴隨藥物治療
3. 審查日記完成

【0375】 此外，評估先前訪視中任何正在進行的AE且記錄其狀態之任何變化。

研究期及訪視：訪視10 (第56天[±3天])

【0376】 受試者在第56天(±3天)返回診所，此時進行以下程序：

1. 進行完整的身體檢查，包括量測體重
2. 收集生命徵象，包括收縮壓及舒張壓、脈搏、呼吸率及體溫
3. 進行12導聯ECG
4. 收集血液樣品用於臨床實驗室測試
5. 收集血液樣品用於血漿抗LIGHT單株抗體濃度、PK及ADA分析
6. 收集血液樣品用於如表13中所定義之探索性分析
7. 收集大使用於糞便鈣衛蛋白分析
8. 收集尿液樣品用於尿分析
9. 收集尿液樣品用於尿液 β -hCG測試(僅針對有生育潛力的女性)
10. 施予CDAI
11. 審查日記完成
12. 施予IBD-Q調查表
13. 進行內視鏡檢及活檢
14. 評估及記錄任何AE及伴隨藥物治療

15. 根據個別停止規則準則評估受試者反應及可用結果。

【0377】 此外，評估先前訪視中任何正在進行的AE且記錄其狀態之任何變化。

【0378】 應注意，允許在訪視期間的任何時間獲得大便樣品。

提前終止

【0379】 若受試者因任何原因退出研究，則盡一切努力進行所有第56天(訪視10)程序及評估。

研究期及訪視：安全追蹤，訪視11 (第84天[±3天])

【0380】 受試者在訪視10或提前終止訪視後28天(±3天)返回診所進行安全追蹤訪視，視情況而定。受試者採集血液用於血漿抗LIGHT單株抗體濃度、PK及ADA分析。記錄自上次訪視以來的任何伴隨藥物治療及新出現的AE。此外，評估先前訪視中正在進行的AE且記錄其狀態之任何變化。

研究持續時間

【0381】 總體研究持續時間為大約26週(包括至多14週篩選[包括必要時至多12週之清除]、56天開放標記治療及在最終劑量之研究產品之後大約28天的追蹤訪視)。

【0382】 研究期之計劃順序及最大持續時間如下：

1. 篩選期：大約14週
2. 清除期(若適用)：自受試者之最後一劑生物治療開始至多12週
3. 開放標記治療期：56天(在第0天開始，以q14天投與劑量)
4. 追蹤：在最後一劑研究產品之後28天。各受試者之最大研究持續時間為大約26週。

【0383】 各受試者之最大治療持續時間為大約56天，SQ注射開始於第0天且每14 (± 3)天一次，持續至第42天。

【0384】 注意：允許延長篩選窗口以適應臨床實驗室重新測試時間範圍(不包括內視鏡檢與活檢)，但不允許超過16週之總篩選時間。

安全性評估

【0385】 安全性評估包括AE監測、臨床實驗室測試、生命徵象量測、身體檢查(包括量測體重)及12導聯ECG參數。在篩選訪視時獲得人口統計資訊及醫療及用藥史。

【0386】 所有安全性評估均記錄在適當eCRF上。

人口統計/醫療史

【0387】 人口統計資訊、完整醫療史(其包括手術史)及用藥史由PI委派之適當站點工作人員在篩選訪視時收集，且由合格的有執照的醫師、醫師助理或執業護士審查及驗證。審查且記錄醫療史，包括：

- 出生日期
- 性別
- 人種及種族
- 最近的藥物使用(非克羅恩氏相關適應症在登記前30天及所有克羅恩氏相關藥物的終生回憶)
 - CD過往及進行中的治療(回憶過去一年)
 - CD相關外科手術及住院
 - 呼吸道、心臟血管、腎、胃腸道、肝、內分泌、血液、神經、精神及其他疾病史；外科手術史

生命徵象

【0388】 如評估時間表中所示地收集生命徵象，包括收縮壓及舒張壓、脈搏及呼吸率(參見表13)。在篩選(訪視1)期間及在訪視2登記之前，生命徵象在如下所列之範圍內：

- 血壓：80/50至140/90 mm/Hg
- 呼吸率：8-20次呼吸/分鐘
- 脈搏：50-120拍/分鐘
- 體溫：97.8°F至99.1°F (36.5°C至37.3°C)/平均98.6°F (37°C)

【0389】 在訪視2、4、6及8時在給藥前及給藥後獲取生命徵象。在給藥前60分鐘內獲取給藥前生命徵象。在給藥後至少60分鐘，在出院之前獲取給藥後生命徵象。如研究人員所決定，視情況進行額外血壓及脈搏量測，以確保適當監測受試者安全性及精確記錄生命徵象量測值。將研究人員認為臨床上顯著之自基線之任何變化記錄為AE。

【0390】 在整個研究中，對所有受試者使用且記錄相同的血壓量測方法(聽診法或示波法)。此外，生命徵象量測之條件受控制且儘可能一致，以最小化讀數之可變性。可如下地收集量測值：在舒適的室溫下，幾乎無背景雜訊，使用置放於同一手臂上之相同位置的相同(大小合適)袖帶。袖帶之氣囊長度為臂圍之80%，且寬度至少為40% (長寬比為2:1)。

【0391】 要求受試者脫掉覆蓋袖帶置放位置的所有衣服。受試者在收集之30分鐘內不可進行鍛煉或攝入咖啡因、酒精或尼古丁。受試者可舒適地坐著，雙腿不交叉，雙腳平放在地板上，且背部及手臂得到支撐，使得上臂袖帶的中間與右心房(胸骨的中點)平齊。指示受試者在收集前儘可能地放鬆至少5分鐘。在此期間及在整個量測過程中，受試者可保持安靜。

【0392】 在休息至少5分鐘後，以2-3 mmHg/s之速率(以及記錄為收縮壓及舒張壓之第一個及最後一個可聽見的聲音)將氣囊放氣(針對示波法校準或藉由聽診法手動校準)。

【0393】 使用自動裝置量測脈搏被視為可接受的，儘管手動量測時，可在肱動脈/橈動脈中量測脈搏至少30秒。當此等測量之時序與血液收集一致時，可在血液收集之標稱時間之前獲得血壓及脈搏。

身體檢查

【0394】 完整的身體檢查，包括體重量測係由合格的有執照的醫師、醫師助理或執業護士在篩選訪視和訪視2 (第0天)、訪視6 (第28天)及訪視10 (第56天)時進行。簡短的身體檢查，包括體重量測係在訪視4 (第14天)及訪視8 (第42天)時進行(參見表13)。

【0395】 完整的身體檢查包括審查以下身體系統：

- 一般狀況
- 皮膚
- 頭、耳、眼、鼻及喉
- 脊柱/頸部/甲狀腺
- 肌肉骨骼
- 呼吸道
- 心臟血管
- 神經
- 腹部(包括肝及腎)

【0396】 在身體系統之審查期間注意到的與基線相比強度的任何異常或變化可記錄在醫療記錄中且報告在適當eCRF上。若在基線檢查後報

告了新的臨床顯著異常發現，則需要將其捕捉為AE且記錄在適當AE eCRF中。另外，若為臨床上顯著的，則在病歷及eCRF中註明研究期間任何異常發現的解決。

【0397】 簡短的身體檢查至少包括對總體外觀、皮膚、頭部、眼睛、耳朵、鼻子及喉嚨、腹部、關節及肛周區域的檢查，且根據醫學需要檢查其他系統。亦收集體重之量測結果。

【0398】 受試者在量測體重(以公斤計)之前脫鞋。

心電圖

【0399】 標準12導聯ECG由PI委派的適當站點工作人員進行，且結果由PI或PI委派的合格的有執照的醫師進行審查及驗證，如評估時間表所示(參見表13)。

【0400】 12導聯ECG在受試者已仰臥大約5分鐘之後進行。所有ECG記錄均標有受試者編號、受試者姓名首字母、日期及記錄時間，且包括於受試者之研究檔案中。

【0401】 要求受試者脫掉覆蓋導聯置放位置的所有衣服。受試者在收集前30分鐘內不可進行鍛煉或攝入咖啡因、酒精或尼古丁。

【0402】 在一些情況下，重複異常ECG以排除導致ECG異常之不當導聯置放可能是合適的。每次將導聯置放於相同位置，以達成精確心電圖記錄。可在各時間點進行一次完整記錄，包括一個10秒的節奏帶。可立即將其評估為有效記錄，且若無效，則可使其重複。收集之所有ECG均輸入至eCRF中。

【0403】 所有ECG均使用站點提供之設備進行。收集ECG記錄且向研究發起人提供複本。

【0404】 以下參數記錄於適當eCRF上： 心率、PR、呼吸率(RR)、QRS及QT間期；亦記錄了使用Bazett (QTcB)及Fridericia (QTcF)公式校正之QT間期。記錄研究人員對ECG追蹤正常或異常的評估，且若異常，則其對異常是否臨床顯著的判定被記錄在追蹤上且記錄在eCRF中。

【0405】 在研究人員看來，在研究產品終止期間或之後顯示臨床相關或病理變化之所有ECG值均與醫學監測者討論，且報告為AE且進行追蹤。

臨床實驗室測試

【0406】 在評估時間表中指定之時間點收集用於以下臨床實驗室測試之樣品(參見表13)。

表14 -臨床實驗室測試

測試類型	描述
血液學	血紅素、血容比、紅血球計數、紅血球指數、平均紅血球血紅素、平均紅血球血紅素濃度、平均紅血球體積、血小板計數(或估計)及白血球計數(包括差分)
血清化學	白蛋白、總膽紅素、總蛋白、鈣、鹼性磷酸酶、丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶、 γ -麩胺醯基轉移酶、血尿素氮、肌酐、肌酸激酶、葡萄糖、鈉、鉀、氯化物、碳酸氫鹽、乳酸脫氫酶、尿酸、eGFR及C反應蛋白
其他	ADA；LIGHT、細胞介素(例如IL-1 β 、IL-6、IL-8及TNF- α ，及其他探索性細胞介素)、對周邊血液白血球之流動式細胞測量術分析及RNA定序
糞便化學	糞便鈣衛蛋白，艱難梭菌
尿分析	pH、比重、血紅素、白血球、紅血球、葡萄糖、脫落物、蛋白質、酮、上皮細胞、晶體、黏液線、細菌、酵母菌、顏色及外觀
血清及尿液 β -hCG測試	僅對於有生育潛力之女性
尿液藥物篩檢(必要時僅篩檢訪視)	安非他命、巴比妥酸鹽、苯并二氮呼、可卡因、鴉片劑、苯環己哌啶、大麻素、丙氧吩及美沙酮
測試先前生物製劑(對於需要清除之受試者)	偵測四種常用生物藥物及生物仿製藥(英利昔單抗[Remicade]、英利昔單抗-adba [Renflexis]、英利昔單抗-dyyb [Inflectra]、阿達木單抗[Humira]、阿達木單抗-

	adbm [Cyltezo]、阿達木單抗-atto [Amjevita]、維多珠單抗[Entyvio]及優西努單抗[Stelara])之血清濃度的商業測試。注意：測試不需要聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia)，因為不存在測定血清濃度之市售測試。
--	--

取樣血容量

【0407】 獲自各受試者之取樣血容量展示於表15中。

表15 獲自各受試者之血液樣品

評估		樣品體積(mL)	樣品數目	總體積(mL)
安全性	血液學	2.0	6	12.0
	臨床化學	3.5	6	21.0
抗LIGHT單株抗體濃度及PK分析(給藥前第0天)		2.0	2	4.0
抗LIGHT單株抗體濃度及PK分析		2.0	9	18.0
抗藥物抗體(ADA)		2.0	5	10.0
流動式細胞測量術		3.0	3	9.0
RNA定序		2.5	3	7.5
細胞介素		3.5	3	10.5
LIGHT		2.0	3	6.0
測試先前生物製劑		6.0	1	6.0
總mL		--	--	104.0

肺結核(TB)測試

【0408】 在篩選時使用QuantiFERON-TB Gold (QFT)血液測試或結核菌素皮膚反應測試(PPD皮膚測試)對所有受試者進行結核病篩選。若受試者之PPD結核菌素皮膚測試為≥5 mm，則進行胸部x射線檢查以排除活動性或潛伏性肺TB感染。若受試者具有如由以下中之任一者所表明之活動性或潛伏性TB，則將受試者自研究排除：

- 陽性QFT測試結果或陽性PPD皮膚測試反應≥10 mm。
- 不能排除活動性或潛伏性肺TB之胸部x射線檢查。

誘餌受體3之基因分型

【0409】 根據製造商說明書，在指定的收集媒劑中收集用於基因分

型的兩毫升唾液。

【0410】 自各研究受試者之唾液樣品中分離脫氧核糖核酸(DNA)，且接著評估編碼蛋白質DcR3之TNFRSF6B中之基因改變或至少一個DcR3網路基因中之改變。所有基因分型均在實驗室手冊及指南中指定之CLIA認證實驗室中進行。儲存任何剩餘的DNA樣品，用於將來的生物標記研究。

LIGHT、細胞介素、RNA定序及流動式細胞測量術探索性分析

【0411】 收集血液樣品用於探索性分析。探索性分析包括但不限於LIGHT生物標記、細胞介素(例如IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 及其他探索性細胞介素)、核糖核酸(RNA)定序；在表13中指定之訪視時的周邊血液白血球流動式細胞測量術。

測試先前生物製劑

【0412】 需要足夠的清除期以避免在先前使用其他生物製劑之後混淆與給與抗LIGHT單株抗體相關之影響的可能性。為了允許更短的清除期，利用了可用於鑑別生物製劑之血清濃度的商業測試。除了Cimzia之外，在接受最後一劑生物治療之後8週向正經歷清除之受試者施予血液測試，以確保任何先前生物治療之血清含量低於偵測含量。若根據各別經CLIA驗證之商業測試不可偵測到生物治療之血清濃度(亦即，低於定量水準)，則認為受試者已完成清除期且允許繼續進行訪視2。若偵測到生物治療，則受試者在進行訪視2之前完成完整的12週清除期。對於接受生物聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia)之受試者，需要12週清除期。

樣本處理要求

【0413】 傳染源之傳播可經由接觸受污染之針頭、血液或血液製品

及/或實驗室樣本而發生。因此，在臨床及實驗室環境中參與樣本收集及處理之所有研究人員均採取適當的血液、體液及樣本防護措施。參閱有關當局之當前建議。

【0414】除了對受試者樣品之適當處理以外，亦存在關於生物樣品之運輸的具體規定。研究實驗室手冊中概述了感染性樣品之包裝及運輸的程序及規定。研究人員負責確保待運輸至另一地點之所有研究樣品均根據適用的法規進行了適當包裝及運輸。

實驗室值評估

【0415】臨床安全實驗室評估值的正常範圍由負責實驗室提供且在研究開始之前提交給發起人。其被視為作出臨床決策之參考範圍。

【0416】若實驗室值超出參考範圍，則其未必具有臨床相關性，有一些例外。研究人員需要評估超出範圍之值且在適當eCRF中記錄其對臨床相關性之評估。

【0417】在研究人員看來，在治療終止期間或之後顯示臨床相關或病理變化之所有實驗室值均與醫學監測者討論，且報告為AE且進行追蹤。

實例6.6 - 不良事件

不良事件收集

【0418】研究人員負責偵測及記錄符合下文所述之AE或SAE之準則及定義的事件。在各訪視時，受試者有時間自發報告自上次訪視或評估以來的任何問題。在各訪視時，研究者使用非引導性問題來監測、詢問及/或評估任何AE，諸如：

- 「你感覺如何？」

- 「自上次訪視以來，你是否遇到過任何問題？」
- 「自上次訪視以來，您是否服用過任何新藥？」

【0419】 在各訪視進行之任何臨床相關觀察亦被視為AE。

不良事件之定義、觀察期及不良事件之記錄

【0420】 AE被定義為在投與醫藥產品之臨床研究受試者中之任何不利的醫療事件，其未必與該產品有因果關係。因此，AE可為任何不利且非預期的跡象(包括新的、臨床上重要的異常實驗室發現)、症狀或疾病，與產品在時間上相關，無論是否與產品有關。

【0421】 自簽署知情同意書之時起至最終安全追蹤訪視，收集所有AE。此包括在研究篩選階段內發生的事件，無論是否投與研究產品。在可能的情況下，記錄診斷而非症狀列表。若尚未作出診斷，則單獨列出各症狀。所有AE均記錄在適當AE eCRF上及源文件中。除了AE以外，在研究產品適應症之外的未預期益處亦記錄於源文件及AE eCRF中。

【0422】 追蹤所有AE直至截止(亦即，受試者之健康狀況已恢復至其基線狀態或所有變數均已恢復正常)，無論受試者是否仍在參與研究。截止表示達到結果、達成穩定(研究人員預計事件不會有任何進一步改善或惡化)，或事件得到其他解釋。在適當時，進行醫學測試及檢查，以使得可記錄事件的解決。

不良事件之嚴重度

【0423】 在事件過程中記錄AE之嚴重度，包括各嚴重度變化之開始及停止日期。嚴重度發生變化之事件被記錄為新事件。在開始研究產品後，治療前事件之惡化被記錄為新AE。例如，若受試者在給與研究產品之前經歷輕度間歇性頭痛且在第一劑研究產品後，頭痛強度增加至中度，

則在源文件及eCRF中記錄中度間歇性頭痛之新AE。

【0424】 使用不良事件通用術語準則(CTCAE)，版本4.0 (由US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute於2009年5月28日公佈，與版本4.0.3，於2010年6月14日公佈)中概述之定義來確定AE臨床嚴重度之醫學評估。1級定義為輕度；無症狀或輕度症狀；或僅臨床或診斷觀察結果；或未指示干預。2級定義為中度；或指示最小、局部或非侵入性干預；或限制適齡的工具性日常生活活動(ADL)。3級定義為嚴重或醫療顯著但不會立即危及生命；或指示住院或住院延長；或失能；或限制自我照護ADL。4級定義為危及生命的後果；或指示緊急干預。5級為與AE相關之死亡。

【0425】 嚴重度為強度之分類，而SAE為符合嚴重準則之AE。上文提及之CTCAE文獻可出於CTCAE術語及儀器及自我照護ADL之完整描述而提及。

關係分類

【0426】 醫師/研究人員對各AE進行與研究產品之關係的評估。研究人員根據其醫學判斷，決定該事件可能由研究產品引起是否有合理的可能性。若無正當理由表明存在關係，則將AE歸類為「不相關」。否則，根據以下指南對AE進行分類。因果關係評估係記錄於源文件及eCRF (表16)中。

表16：與研究產品之關係的評估

關係	描述
不相關	未出現暴露於研究產品(IP)。 或 IP投與與AE的出現在時間上無合理關聯。 或 AE被認為可能與IP使用以外的病因有關，亦即，無事實/證據或

	論據表明與IP之因果關係。
可能相關	IP投與與AE的出現在時間上有合理關聯。 及 除了暴露於IP以外的因素或原因無法同樣很好地解釋AE。
很可能相關	IP投與與AE的出現在時間上有合理關聯。 及 相比於其他因素或原因，AE更可能藉由暴露於IP來解釋。

最後一次觀察時之結果

【0427】 最後一次觀察時AE之結果分類為：恢復/解決；恢復/解決，具有後遺症；正恢復/正解決；未恢復/未解決；致命；或未知。

嚴重不良事件之報導

【0428】 初始及追蹤SAE報告可由研究人員完成，且在第一次意識到SAE之24小時內發送給發起人及CRO。研究人員完成、簽署適當的SAE表格且註明日期，且根據相應的源文件驗證資訊準確性。無源文件與SAE表格一起發送。將此SAE資訊(表格)發送給CRO藥物警戒部門，藉由電子郵件或傳真將複本發送給發起人之醫學監測者。

嚴重不良事件之定義

【0429】 SAE為任何不良醫療事件，無論是否被視為與研究產品有關，在任何劑量下：導致死亡；危及生命；需要住院或延長現有住院時間；導致持續或嚴重的殘疾/失能；為先天性異常；或為重要的醫療事件。

【0430】 應注意，「嚴重」定義中之術語「危及生命」係指受試者在事件發生時處於死亡風險下的事件；其並非指假設在更嚴重時可能引起死亡的事件。

【0431】 應注意，住院被定義為在醫院24小時或停留隔夜。選擇性入院治療暴露於測試藥物之前存在的病狀，或住院進行AE診斷評估，不

符合將該病狀或事件認定為SAE。此外，僅由於交通、組織或住宿問題且無醫學背景而在醫院停留隔夜不需要被視為SAE。

【0432】 應注意，在懷孕期間暴露於研究產品之母親所生之嬰兒的先天性異常為SAE。然而，接受研究產品之受試者新診斷的懷孕不被視為SAE，除非懷疑研究產品與避孕方法相互作用且導致懷孕。

【0433】 應注意，在決定是否適合將其他情況視為嚴重時，可運用醫學及科學判斷，諸如可能不會立即危及生命或導致死亡或住院但可能危及受試者或可能需要干預以預防上述定義中所列之其他結果之一。此類事件之實例為在急診室或在家對過敏性支氣管痙攣進行之強化治療、不引起住院之惡血質或抽搐或產生藥物依賴性或藥物濫用。

嚴重不良事件收集時間範圍

【0434】 自受試者簽署知情同意書直至受試者最後一次訪視(辦公室或電話聯繫)的時間，收集所有SAE，無論與研究之關係如何。研究人員或指定人員在第一次意識到該事件後的24小時內立即向CRO及發起人之醫學監測者報告所有SAE。

【0435】 研究人員在研究完成後的任何時間間隔內發現的任何SAE，無論與IP之關係如何，均在第一次意識到該事件的24小時內向CRO及發起人之醫學監測者報告。

嚴重不良事件起始及解決日期

【0436】 SAE之起始日期定義為事件符合嚴重準則的日期。解決日期為事件不再符合嚴重準則之日期、症狀解決或事件被視為慢性事件之日期。在住院之情況下，分別考慮入院及出院日期、SAE之起始及解決日期。

【0437】 受試者在簽署知情同意書之後，或在SAE起始日期之前或在SAE解決日期之後所經歷的任何病徵或症狀均被記錄為AE。

致命結果

【0438】 僅當AE導致死亡時才可選擇「致命」結果。若超過1個AE可能與受試者之死亡有關，則針對各此類AE指示「致命」結果。

【0439】 要求任何導致受試者死亡之AE檢查「致命」作為結果，將死亡日期記錄為解決日期。導致死亡之不良事件若尚未報告為SAE，則可在24小時內報告為SAE。

【0440】 對於在死亡時正在進行的不促使受試者死亡之其他AE，結果將被視為「未解決」，未記錄解決日期。

特別受關注之不良事件及不良藥物反應

【0441】 迄今為止，研究中不存在有資格作為特別受關注之不良事件的事件。抗LIGHT單株抗體臨床前研究中觀測到的不良藥物反應包括注射部位反應。

【0442】 與其他生物製劑之藥物不良反應包括：感染(包括機會性感染，諸如肺結核)增加之可能性；過敏反應(包括全身性過敏反應)；免疫原性；惡性腫瘤；免疫受損；或CD加重。

妊娠

【0443】 參與研究之所有有生育潛力的女性均被勸告需要進行適當節育以及在參與研究期間避免懷孕之重要性。研究參與者被指示若發生或懷疑懷孕，則立即聯繫研究人員或研究工作人員。

【0444】 亦在投與研究產品之前對每名有生育潛力之女性進行妊娠測試。任何在篩選訪視時被發現懷孕之女性均自研究排除，且被視為篩選

未通過。

【0445】 研究人員報告在研究產品治療期間或在中止研究產品之7天內懷孕之任何女性(研究參與者或男性研究參與者之女性伴侶)的懷孕。在意識到懷孕的24小時內向CRO報告。研究人員聯繫指定個體，其收到SAE通知且在發起人或其指定人員提供的指定表格上記錄與懷孕相關的資訊。

【0446】 在得知懷孕後儘快進行提前終止訪視評估。研究人員亦負責追蹤妊娠直至分娩或終止。此等發現係在子宮內暴露表/其他指定表格上報告且轉發給指定個體。該事件僅在導致自然流產或先天性異常時才符合SAE準則。

實例6.7 - 濫用、誤用、過量及用藥錯誤

【0447】 使用SAE報告程序向發起人報告如下文所定義之涉及研究產品的濫用、誤用、過量或用藥錯誤，無論其是否導致AE或SAE。除非濫用、誤用、過量或用藥錯誤事件導致SAE，否則自第一次意識到之時起的24小時報告期不適用於濫用、誤用、過量或用藥錯誤事件。

表17 -濫用、誤用、過量及用藥錯誤之定義

類別	定義
濫用	以將對個人及/或社會有害的方式持續或零星地有意攝入IP，用於非醫療目的(例如，為了獲得興奮、潛在的精神作用)時
誤用	在任何劑量下有意使用IP，而非按照指導或指示。此包括未按照方案中規定之劑量使用IP之情況。
過量	作為研究之一部分，有意或無意攝入超過針對受試者所規定之劑量的IP。
用藥錯誤	處方、配藥、投與及/或使用IP時出錯。若用藥錯誤涉及以下者，則應向發起人或其指定人員報告： 投與及/或使用未分配的治療(例如，受試者使用之IP套組不正確) 投與及/或使用過期的IP。

IP=研究產品

應注意，濫用、誤用、過量或用藥錯誤事件可能滿足超過1個類別。遺漏劑量不被視為用藥錯誤事件，且不需要報告。

實例6.8 - 抗LIGHT單株抗體濃度、藥物動力學及抗藥物抗體評估

【0448】 藥物動力學計算自抗LIGHT單株抗體之血漿濃度。

血液樣品收集及分析

【0449】 在第0、14、28及42天(分別為訪視2、4、6及8)在投與抗LIGHT單株抗體之前的60分鐘內以及在第7、21、35、49、56及84天(訪視3、5、7、9、10及11)之任何時間收集血液樣品，且加工為血漿。PK樣品時間記錄於電子CRF中。自各受試者收集總共1.0 mL血漿(每一PK及ADA樣品0.5 mL)，以量測抗LIGHT單株抗體或ADA樣品之血漿濃度。藥物動力學及ADA樣品係根據實驗室手冊及指南中規定之方法及說明進行處理。

【0450】 藥物動力學及ADA血漿樣品分析由指定實驗室根據其SOP使用經驗證之酶聯免疫吸附分析(ELISA)進行。

實例6.9 - 功效評估

克羅恩氏病活動性指數

【0451】 由合格的有執照的醫師、醫師助理或執業護士在評估時間表中所示之時間完成CDAI (參見表13)。進行CDAI之站點工作人員得出個別及總評分，其中標準體重計算如下：男性標準體重= (以m計之身高) 2 × 22.1；女性標準體重= (以m計之身高) 2 × 20.8。

【0452】 關於腹痛及稀便及水樣便頻率之資訊獲自受試者日記資訊。在整個研究中，相同個體儘可能遵從給定受試者之CDAI。

【0453】 CDAI由國家合作克羅恩氏病研究小組開發且由Best等人於1976年公佈(1976) (Best等人, Development of a Crohn's disease

activity index, National Cooperative Crohn's Disease Study, *Gastroenterol.*, 1976;70;439-44), 以確定最佳預測疾病活動性之變數。共鑑別了8個項目(腹痛、液便數、一般健康狀況、腸外併發症、止瀉藥的使用、腹部腫塊、血容比及體重)。根據個別參數準則對各項目評分。總CDAI評分可在0至約600範圍內，其中較高評分指示較活躍疾病。CDAI為CD干預研究中最常用的功效量表(Sostegni等人, Review: Crohn's disease: monitoring disease activity, *Aliment Pharmacolo Ther.*, 2003;17 (增刊2) 11-17)。

內視鏡檢與生物學及組織學

【0454】 所有登記進入研究之受試者在篩選時且在第56天(訪視10)或在提前終止時再次進行內視鏡檢與活檢。篩選內視鏡檢出於此方案之目的視情況以獨立內視鏡檢形式進行，或以臨床所需的內視鏡檢形式進行，其限制條件為在內視鏡檢之前完成此研究之同意程序。

【0455】 內視鏡檢評估使用SES-CD。SES-CD係一種簡單、易用的內視鏡評分系統，專為CD開發。其評估4個變數：潰瘍大小、潰瘍表面之百分比、受影響表面之百分比及窄化之存在，每一變數在4個類別中，等級為0至3 (Daperno M, D'Haens G, Van Assche G等人 Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004年10月; 60(4):505-12)。評估在篩選時獲取之活檢，以對疾病進行組織學確認。各受試者保留篩選及訪視10/ET活檢樣品，以評估探索性參數(其可包括但不限於DcR3、LIGHT、HVEM及LTβR)，其可視情況在研究完成後發生。

患者報告的健康、腹痛及大便頻率評估

【0456】 研究中登記之所有受試者經由日記(電子或硬拷貝)報告其健康、腹痛及大便頻率(包括稀便及/或水樣便)之每日評估。腹痛以0至3之等級進行評估，其中數值愈高指示疼痛嚴重度愈高。記錄大便頻率，包括每天的稀便及/或水樣便次數，其相當於布里斯托大便量表(Bristol Stool Scale)上的6或7分。

【0457】 稀便被描述為具有參差不齊的邊緣之蓬鬆塊，糊狀大便。水樣便被描述為水樣，無固體塊(O'Donnell等人, *Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate, Br. Med. J.* 1990; 300:439-40)。

生活品質評估-發炎性腸病調查表

【0458】 IBD-Q為32項調查表，經驗證可量測克羅恩氏病之生活品質。IBD-Q評估腸功能、情緒狀態、全身症狀及社會功能之維度(Guyatt等人, *A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease, Gastroenterol.*, 1989:96;804-10)。IBD-Q由所有受試者在篩選時(訪視1)、給藥前(訪視2)及開放標記治療期結束或提前終止時(訪視10/ET)完成(參見表13)。

實例6.10 - 統計

【0459】 用傳統的描述性統計來概述藥物動力學、功效及生活品質資料。用N、平均值、標準差及範圍來概述連續變數。藉由頻率及百分比來概述類別變數。

【0460】 未計劃正式推理分析。

【0461】 安全群體包括在研究中登記且接受任何量之研究產品的所有受試者。藥物動力學群體包括接受其分配劑量之抗LIGHT單株抗體且

可獲得抗LIGHT單株抗體血漿濃度資料的所有受試者。功效群體包括具有基線及至少1個基線後功效評分之所有受試者。

【0462】 功效分析集中於功效群體。終點(例如CDAI、SES-CD、腹痛及稀便/水樣便頻率以及IBD-Q)之結果由各組之訪視概述，形式為原始評分及自基線值之變化兩者。CDAI個別及總評分係使用來自患者日記、對CDAI問題的回答、實驗室測試及身體檢查結果之記錄資料以編程方式得出的。

【0463】 亦對於基線及研究結束訪視概述定量內視鏡檢及活檢結果。

【0464】 安全資料分析集中於安全群體。

【0465】 安全變數包括治療出現之AE (TEAE)、臨床實驗室結果、生命徵象量測結果、ECG結果及身體檢查結果。

【0466】 使用監管事宜醫學辭典(MedDRA)版本20對不良事件進行編碼。TEAE定義為在第一次投與IP之後第一次發作或嚴重度惡化之任何AE。TEAE由系統器官類別(SOC)及首選術語分類，且由各組及總體報導各事件之受試者數目概述。對SAE、導致中止之AE及至少與研究產品可能存在關係之AE產生了類似概述。亦針對各SOC及首選術語概述了AE之強度及與研究產品的關係。

【0467】 對於臨床實驗室測試，各研究訪視按組呈現了實際(絕對)值及自基線值之變化的描述性概述。各臨床實驗室測試按組將各研究訪視時臨床實驗室值低於、屬於或高於正常範圍之受試者的數目製成表格(輪班表)。

【0468】 使用適當描述性統計按訪視及組概述生命徵象(收縮壓及舒

張壓、脈博及呼吸率)及ECG結果。各研究訪視按組概述了具有異常ECG結果之受試者的數目及百分比。

【0469】 連續監測此開放標記研究中之資料。

【0470】 此為抗LIGHT單株抗體在患有耐受抗TNF α 單株抗體之CD之患者的預期群體中之首次使用。研究之樣本大小係基於可行性。

實例7

【0471】 本文實例7中呈現根據如實例6中所述之方法進行之研究的某些結果。

【0472】 三個時間點血清樣品係獲自己完成實例6中所述之研究中之抗LIGHT抗體治療的兩名患者。健康成人供體(n=30個對照)之平均治療前游離LIGHT含量為202 pg/mL。第一名患者具有455 pg/mL之高血漿治療前游離LIGHT含量。在用抗LIGHT抗體(具有SEQ ID NO. 8之VH及SEQ ID NO: 9之VL)皮下(SQ)每(q) 2週治療後，發現受試者之血漿游離LIGHT含量在正常範圍內；游離LIGHT含量在第28及56天分別為15及24 pg/mL。第二名患者具有193 pg/mL之高血漿治療前游離LIGHT含量。在用抗LIGHT抗體皮下(SQ)每(q) 2週治療後，發現受試者之血漿游離LIGHT含量在正常範圍內；游離LIGHT含量在第28及56天分別為42及29 pg/mL。此等資料展示在門診環境中，即使相對較低劑量之抗光抗體亦可降低血漿游離LIGHT含量，且游離LIGHT含量可保持降低。

【0473】 此外，第一名患者之臨床改善似乎與此降低相關。克羅恩氏病簡單內視鏡評分(SES-CD)，第一名患者之評分隨治療而降低。SES-CD評分：0-2意謂緩解；3-6意謂輕度；7-15意謂中度；且>15意謂重度。第一名患者之SES-CD評分在篩選時為11且在第56天時為4。

實例8

【0474】 使用本文所述之游離LIGHT分析之LIGHT測試係對來自ARDS患者之樣品進行且與健康供體LIGHT含量相比。初步資料展示ARDS群體中之LIGHT含量相比於健康供體含量升高。圖11中展示關於此資料產生之盒形圖。

【0475】 下表18提供本申請案中所提及之序列。

表18 - 序列表

SEQ ID NO	描述	序列
1	人類DcR3胺基酸序列	MRALEGPGLS LLCLVLALPA LLPVPAVRGV AETPTYPWD AETGERLVCA QCPPGTFVQR PCRRDSPTTC GPCPPRHYTQ FWNYLERCRY CNVLCGEREE EARACHATHN RACRCRTGFF AHAGFCLEHA SCPPGAGVIA PGTPSQNTQC QCPPPGTFSA SSSSSEQCQP HRNCTALGLA LNVPGSSSHD TLCTSCTGFP LSTRVPGAE CERAVIDFVA FQDISIKRLQ RLLQALEAPE GWGPTPRAGR AALQLKLRRR LTELLGAQDG ALLVRLQLAL RVARMPGLER SVRERFLPVH
2	重鏈(HC) CDR1抗體F19	GYNWH
3	HC CDR2抗體F19	EITHSGSTNYNPSLKS
4	HC CDR3抗體F19	EIAVAGTGYYGMDV
5	LC CDR1抗體F19	RASQGINSafa
6	LC CDR2抗體F19	DASSLES
7	LC CDR3抗體F19	QQFNSYPLT
8	重鏈可變區抗體F19	QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGsfs GYNWHWIRQP PGKGLEWIGE ITHSGSTNYN PSLKSrvtIS VDTskNQFSL KLSSVTAADT AVYYCVREIA VAGTGYYGMD VWGQGTTVTv SSASTKGPSV FPLAPCSRST SEStAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VtVPSSSLGT KTYTCNVdHK PSNTKVdKRV ESKYGPPCPP CPAPEFEGGP

SEQ ID NO	描述	序列
		SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLG
9	輕鏈可變區抗體F19	AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIN SAFAWYQQKP GKAPKLLIYD ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPLTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
10	替代LC CDR1抗體F19	RASRGINSABA
11	替代LC CDR2抗體F19	DASSLES
12	替代LC CDR3抗體F19	QQFNSTPLT
13	替代LC CDR1抗體F19	RVSQGISSYLN
14	替代LC CDR2抗體F19	SASNLQS
15	替代LC CDR3抗體F19	ARTNAPPT
16	替代LC CDR1抗體F19	RMSQGISSYLA
17	替代LC CDR2抗體F19	AASTLQS
18	替代LC CDR3抗體F19	QQYYSFPYT
19	替代LC CDR1抗體F19	RASQGVSSYLA
20	替代LC CDR2抗體F19	DASNRAT
21	替代LC CDR3抗體F19	QQRSNWHP
22	HC CDR1抗體E1	RFNMN
23	HC CDR2抗體E1	YISSSSYTIYYADSVKG
24	HC CDR3抗體E1	SIAAFDY
25	LC CDR1抗體E1	RASQGISSALA
26	LC CDR2抗體E1	DASSLES
27	LC CDR3抗體E1	QQFNSTYRT
28	替代LC CDR1抗體E1	RASQSVSSSYLT
29	替代LC CDR2抗體E1	GASSRAT
30	替代LC CDR3抗體E1	QQYGSSMYT
31	替代LC CDR1抗體E1	RASQSVSSSYLA

SEQ ID NO	描述	序列
32	替代LC CDR2抗體E1	GASNRAT
33	替代LC CDR3抗體E1	QQYGSSPWT
34	HC CDR1抗體E13	NAWMS
35	HC CDR2抗體E13	RIKSKIDGGTTDYAAPVKG
36	HC CDR3抗體E13	AMAGAFGF
37	LC CDR1抗體E13	RASQSVSSSYLA
38	LC CDR2抗體E13	GASSRAT
39	LC CDR3抗體E13	QQYGSSPMYT
40	HC CDR1抗體E63	SGGYYWS
41	HC CDR2抗體E63	YIYYSGSTNYPNPSLKS
42	HC CDR3抗體E63	WITMFRGVGFDP
43	LC CDR1抗體E63	RASQSIGSSLH
44	LC CDR2抗體E63	YASQSFS
45	LC CDR3抗體E63	RQSSSLPLT
46	HC CDR1抗體F23	GYYN
47	HC CDR2抗體F23	EINQYNPSLKS
48	HC CDR3抗體F23	EIAIADKGYGLDV
49	LC CDR1抗體F23	RASQGISSALA
50	LC CDR2抗體F23	DASSLES
51	LC CDR3抗體F23	QQFNSYPLT
52	HC CDR1	SYYIH
53	HC CDR2	PGSDITKYNEKFKG
54	HC CDR3	GISTYSAMDF
55	LC CDR1	KASQDVGTA
56	LC CDR2	WASTRHT
57	LC CDR3	QQYSSYPLT
58	HC可變區	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYYIHWVRQA PGQRLEWMGW IFPGSDITKY NEKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARED YGISTYSAMD FWGQGTLVTV SS
59	LC可變區	DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW ASTRHTGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSYPLTFGQ GTKVEIKR
60	18E04之HC CDR1	HFDIN

SEQ ID NO	描述	序列
61	18E04之HC CDR2	WMNPDSDNTDYAQEFQG
62	18E04之HC CDR3	GGTTLDY
63	18E04之LC CDR1	SGDALPKKYAY
64	18E04之LC CDR2	EDSKRPS
65	18E04之LC CDR3	YSTDSSDNHVI
66	98C07之HC CDR1	DYYMS
67	98C07之HC CDR2	YISRSSFIIYSESVKG
68	98C07之HC CDR3	WELSPFDY
69	98C07之LC CDR1	RASQGISNYLA
70	98C07之LC CDR2	AASSLQS
71	98C07之LC CDR3	QQYNTYPFT
72	1C02之HC CDR1	YYGIS
73	1C02之HC CDR2	WISANS GNTNYAQKFQG
74	1C02之HC CDR3	GGVAVLEY
75	1C02之LC CDR1	WASQGISSYLA
76	1C02之LC CDR2	VASTLQS
77	1C02之LC CDR3	QQLKIYPLT
78	1C06之HC CDR1	DYYMN
79	1C06之HC CDR2	DISSRDNTIYYADSVKG
80	1C06之HC CDR3	ARERGF GDYFGMDV
81	1C06之LC CDR1	RASQDISSALA
82	1C06之LC CDR2	DASSLES
83	1C06之LC CDR3	QQFNTYPLT

【序列表】

<110> 美商阿法羅醫療股份有限公司(AVALO THERAPEUTICS, INC.)
<120> 涉及過量游離LIGHT之方法及治療
<130> 01118-0047-00PCT
<140> TW 110112015
<141> 2021-03-31
<150> US 63/003,826
<151> 2020-04-01
<150> US 63/027,127
<151> 2020-05-19
<150> US 63/133,636
<151> 2021-01-04
<160> 83
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 300
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> 人類DcR3胺基酸序列

<400> 1
Met Arg Ala Leu Glu Gly Pro Gly Leu Ser Leu Leu Cys Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Leu Pro Ala Leu Leu Pro Val Pro Ala Val Arg Gly Val Ala Glu
20 25 30

Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu Arg Leu Val
35 40 45

Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro Cys Arg Arg
50 55 60

Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His Tyr Thr Gln
65 70 75 80

Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val Leu Cys Gly
第 1 頁

85																90				95			
Glu	Arg	Glu	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Ala	Thr	His	Asn	Arg	Ala								
			100					105					110										
Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Phe	Cys	Leu	Glu								
		115					120					125											
His	Ala	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Ile	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro								
	130					135					140												
Ser	Gln	Asn	Thr	Gln	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala								
145					150					155					160								
Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Gln	Cys	Gln	Pro	His	Arg	Asn	Cys	Thr	Ala								
				165					170					175									
Leu	Gly	Leu	Ala	Leu	Asn	Val	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	His	Asp	Thr	Leu								
			180					185					190										
Cys	Thr	Ser	Cys	Thr	Gly	Phe	Pro	Leu	Ser	Thr	Arg	Val	Pro	Gly	Ala								
		195					200					205											
Glu	Glu	Cys	Glu	Arg	Ala	Val	Ile	Asp	Phe	Val	Ala	Phe	Gln	Asp	Ile								
	210					215					220												
Ser	Ile	Lys	Arg	Leu	Gln	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Ala	Pro	Glu								
225					230					235					240								
Gly	Trp	Gly	Pro	Thr	Pro	Arg	Ala	Gly	Arg	Ala	Ala	Leu	Gln	Leu	Lys								
				245					250					255									
Leu	Arg	Arg	Arg	Leu	Thr	Glu	Leu	Leu	Gly	Ala	Gln	Asp	Gly	Ala	Leu								
			260					265					270										
Leu	Val	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Arg	Val	Ala	Arg	Met	Pro	Gly	Leu								
		275					280					285											
Glu	Arg	Ser	Val	Arg	Glu	Arg	Phe	Leu	Pro	Val	His												
	290					295					300												

<210> 2
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：重鏈(HC) CDR1抗體F19

<400> 2

Gly Tyr Asn Trp His
1 5

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC CDR2抗體F19

<400> 3

Glu Ile Thr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 4
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC CDR3抗體F19

<400> 4

Glu Ile Ala Val Ala Gly Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR1抗體F19

<400> 5

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Ala Phe Ala
1 5 10

<210> 6
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：LC CDR2抗體F19

<400> 6

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：LC CDR3抗體F19

<400> 7

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 8

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：重鏈可變區抗體F19

<400> 8

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

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

Asn Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Thr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Glu Ile Ala Val Ala Gly Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
435 440 445

<210> 9
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：輕鏈可變區抗體F19

<400> 9

Ala Ile Gln Leu 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 Asn Ser Ala
20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR1抗體F19

<400> 10

Arg Ala Ser Arg Gly Ile Asn Ser Ala Phe Ala
1 5 10

<210> 11

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR2抗體F19

<400> 11

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR3抗體F19

<400> 12

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR1抗體F19

<400> 13

Arg Val Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR2抗體F19

<400> 14

Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 15
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR3抗體F19

<400> 15

Ala Arg Thr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR1抗體F19

<400> 16

Arg Met Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR2抗體F19

<400> 17

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR3抗體F19

<400> 18

Gln Gln Tyr Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 19
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：替代LC CDR1抗體F19

<400> 19

Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala
1				5					10	

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：替代LC CDR2抗體F19

<400> 20

Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr
1				5		

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：替代LC CDR3抗體F19

<400> 21

Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	His	Pro
1				5			

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：HC CDR1抗體E1

<400> 22

Arg	Phe	Asn	Met	Asn
1				5

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：HC CDR2抗體E1

<400> 23

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：HC CDR3抗體E1

<400> 24

Ser Ile Ala Ala Phe Asp Tyr

1 5

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：LC CDR1抗體E1

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：LC CDR2抗體E1

<400> 26

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 27

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR3抗體E1

<400> 27

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Arg Thr
1 5

<210> 28
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR1抗體E1

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR2抗體E1

<400> 29

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR3抗體E1

<400> 30

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Met Tyr Thr
1 5

<210> 31
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR1抗體E1

<400> 31
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR2抗體E1

<400> 32
Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：替代LC CDR3抗體E1

<400> 33
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC CDR1抗體E13

<400> 34
Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 35
<211> 19
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：HC CDR2抗體E13

<400> 35

Arg Ile Lys Ser Lys Ile Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：HC CDR3抗體E13

<400> 36

Ala Met Ala Gly Ala Phe Gly Phe
1 5

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：LC CDR1抗體E13

<400> 37

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：LC CDR2抗體E13

<400> 38

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR3抗體E13

<400> 39

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC CDR1抗體E63

<400> 40

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 41
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC CDR2抗體E63

<400> 41

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 42
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC CDR3抗體E63

<400> 42

Trp Ile Thr Met Phe Arg Gly Val Gly Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 43

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR1抗體E63

<400> 43

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

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR2抗體E63

<400> 44

Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR3抗體E63

<400> 45

Arg Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 46
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC CDR1抗體F23

<400> 46

Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5

<210> 47
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC CDR2抗體F23

<400> 47

Glu Ile Asn Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10

<210> 48
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC CDR3抗體F23

<400> 48

Glu Ile Ala Ile Ala Asp Lys Gly Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR1抗體F23

<400> 49

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

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR2抗體F23

<400> 50

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：LC CDR3抗體F23

<400> 51

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：HC CDR1

<400> 52

Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：HC CDR2

<400> 53

Pro Gly Ser Asp Ile Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly
1 5 10

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：HC CDR3

<400> 54

Gly Ile Ser Thr Tyr Ser Ala Met Asp Phe
1 5 10

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR1

<400> 55

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR2

<400> 56

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LC CDR3

<400> 57

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 58
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：HC可變區

<400> 58

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
第 19 頁

35					40					45					
Gly	Trp	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Asp	Ile	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
50						55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Asp	Tyr	Gly	Ile	Ser	Thr	Tyr	Ser	Ala	Met	Asp	Phe	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
	115						120								
<210> 59															
<211> 108															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 合成：LC可變區															
<400> 59															
Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Thr	Ala
			20					25					30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50						55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	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	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 60
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：18E04之HC CDR1

<400> 60

His Phe Asp Ile Asn
1 5

<210> 61
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：18E04之HC CDR2

<400> 61

Trp Met Asn Pro Asp Ser Asp Asn Thr Asp Tyr Ala Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：18E04之HC CDR3

<400> 62

Gly Gly Thr Thr Leu Asp Tyr
1 5

<210> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：18E04之LC CDR1

<400> 63
Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 64
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：18E04之LC CDR2

<400> 64
Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：18E04之LC CDR3

<400> 65
Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Asp Asn His Val Ile
1 5 10

<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：98C07之HC CDR1

<400> 66
Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 67
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：98C07之HC CDR2

<400> 67

Tyr	Ile	Ser	Arg	Ser	Ser	Phe	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Glu	Ser	Val	Lys	Gly
1				5				10						15	

<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：98C07之HC CDR3

<400> 68

Trp	Glu	Leu	Ser	Pro	Phe	Asp	Tyr
1			5				

<210> 69
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：98C07之LC CDR1

<400> 69

Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Ala
1			5					10		

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：98C07之LC CDR2

<400> 70

Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
1			5			

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：98C07之LC CDR3

<400> 71

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 72
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C02之HC CDR1

<400> 72

Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C02之HC CDR2

<400> 73

Trp Ile Ser Ala Asn Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C02之HC CDR3

<400> 74

Gly Gly Val Ala Val Leu Glu Tyr
1 5

<210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：1C02之LC CDR1

<400> 75

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

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C02之LC CDR2

<400> 76

Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C02之LC CDR3

<400> 77

Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C06之HC CDR1

<400> 78

Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 79
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C06之HC CDR2

<400> 79
Asp Ile Ser Ser Arg Asp Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 80
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C06之HC CDR3

<400> 80
Ala Arg Glu Arg Gly Phe Gly Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C06之LC CDR1

<400> 81
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 82
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1C06之LC CDR2

<400> 82
Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

Gln Gln Phe Asn Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗LIGHT抗體之用途，其用於製備治療人類個體中與COVID-19相關的急性呼吸窘迫症候群(ARDS)或急性肺損傷(ALI)之藥物，其中該抗LIGHT抗體包含重鏈及輕鏈可變區，其包含具有SEQ ID NO: 2之序列之CDR-H1，具有SEQ ID NO: 3之序列之CDR-H2，具有SEQ ID NO: 4之序列之CDR-H3，具有SEQ ID NO: 5之序列之CDR-L1，具有SEQ ID NO: 6之序列之CDR-L2，以及具有SEQ ID NO: 7之序列之CDR-L3。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該個體患有急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該個體患有急性肺損傷(ALI)。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該個體患有肺炎。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中投與該抗LIGHT抗體使該個體之血清游離LIGHT含量降低。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於投與單次劑量16 mg/kg之該抗LIGHT抗體。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中該個體已接受或目前正接受抗COVID-19療法，該療法為皮質類固醇、羥基氯奎及/或瑞德西韋(remdesivir)。

【請求項8】

如請求項1之用途，其中投與該抗LIGHT抗體使該個體之死亡風險在投與之後28天及/或60天降低等於或大於50%。

【請求項9】

如請求項8之用途，其中該個體為60歲或更年長。

【請求項10】

如請求項1之用途，其中投與該抗LIGHT抗體降低該個體之呼吸衰竭風險。

【發明圖式】

標準抗原	R & D Systems – 664-LI-025											
捕捉Ab珠粒	Enzo ALX-804-841-C100											
偵測Ab	ProSci RF16062											
在1:5樣品稀釋度下開始之線性												
樣品標識	血清 1	血清 2	血清 3	血清 4	血清 5	血清 6	血清 7	血清 8	血清	血清	血清	血清
1:10	103%	124%	104%	119%	130%	103%	140%	106%				
1:20	112%	135%	111%	122%	121%	111%	152%	109%				
1:40	109%	138%	113%	115%	115%	101%	153%	111%				
在1:10樣品稀釋度下開始之線性												
樣品標識	血清 1	血清 2	血清 3	血清 4	血清 5	血清 6	血清 7	血清 8	血清	血清	血清	血清
1:20	109%	110%	106%	103%	94%	108%	108%	103%				
1:40	106%	111%	108%	96%	89%	98%	109%	105%				

【圖1】

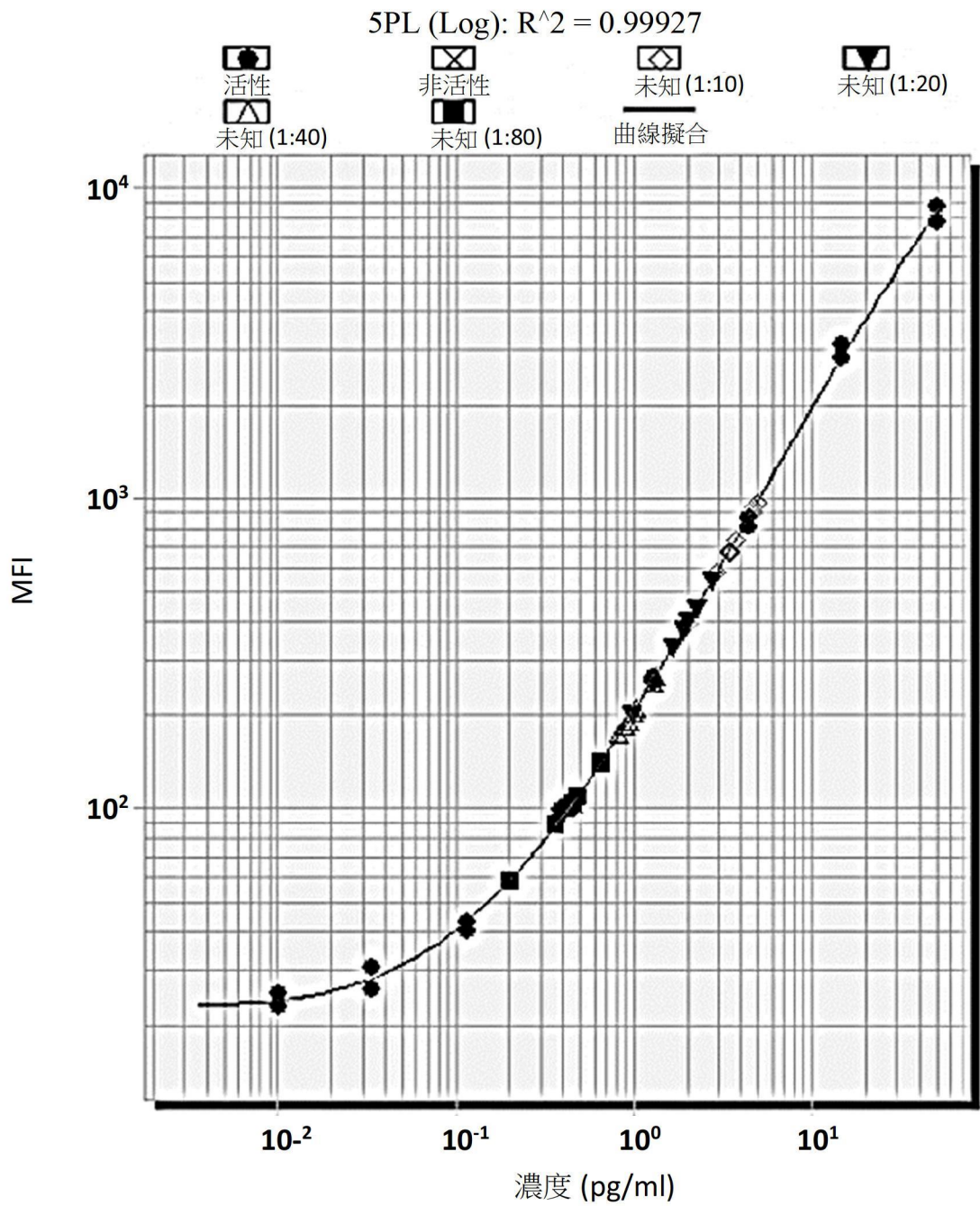
Enzo/ProSci線性

稀釋度	樣品標識	MFI	結果 (pg/mL)	線性
1:10	血漿 1	910	46	
	血漿 2	397	20	
	血漿 3	971	49	
	血漿 4	735	37	
	血清 1	577	29	
	血清 2	934	47	
	血清 3	682	34	
	血清 4	676	34	
1:20	血漿 1	445	22	98%
	血漿 2	201	9.8	98%
	血漿 3	545	28	112%
	血漿 4	399	20	108%
	血清 1	-	-	-
	血清 2	-	-	-
	血清 3	333	17	97%
	血清 4	377	19	111%
1:40	血漿 1	210	10	89%
	血漿 2	104	4.5	91%
	血漿 3	257	13	104%
	血漿 4	203	9.9	106%
	血清 1	173	8.3	113%
	血清 2	267	13	112%
	血清 3	186	9.0	104%
	血清 4	193	9.3	109%
1:80	血漿 1	109	4.8	84%
	血漿 2	59	2.0	81%
	血漿 3	142	6.6	107%
	血漿 4	101	4.3	94%
	血清 1	89	3.7	101%
	血清 2	140	6.5	110%
	血清 3	104	4.5	106%
	血清 4	99	4.2	99%

【圖2A】

LIGHT - Enzo/ProSci16062

線性



【圖2B】

捕捉Ab	Enzo ALX-804-841-C100		
偵測Ab	ProSci RF16062		
高標準物 濃度	名稱	平均MFI	
50 pg/mL LIGHT	10,000 ng/mL DcR3	361	
	2,500 ng/mL DcR3	339	
	625 ng/mL DcR3	322	
	156 ng/mL DcR3	359	
	39 ng/mL DcR3	1721	
	10 ng/mL DcR3	6342	
	2.4 ng/mL DcR3	8344	
	0.61 ng/mL DcR3	8921	
	0.15 ng/mL DcR3	10880	
	0.038 ng/mL DcR3	9110	
	0.0095 ng/mL DcR3	9499	
	0 ng/mL DcR3	9938	

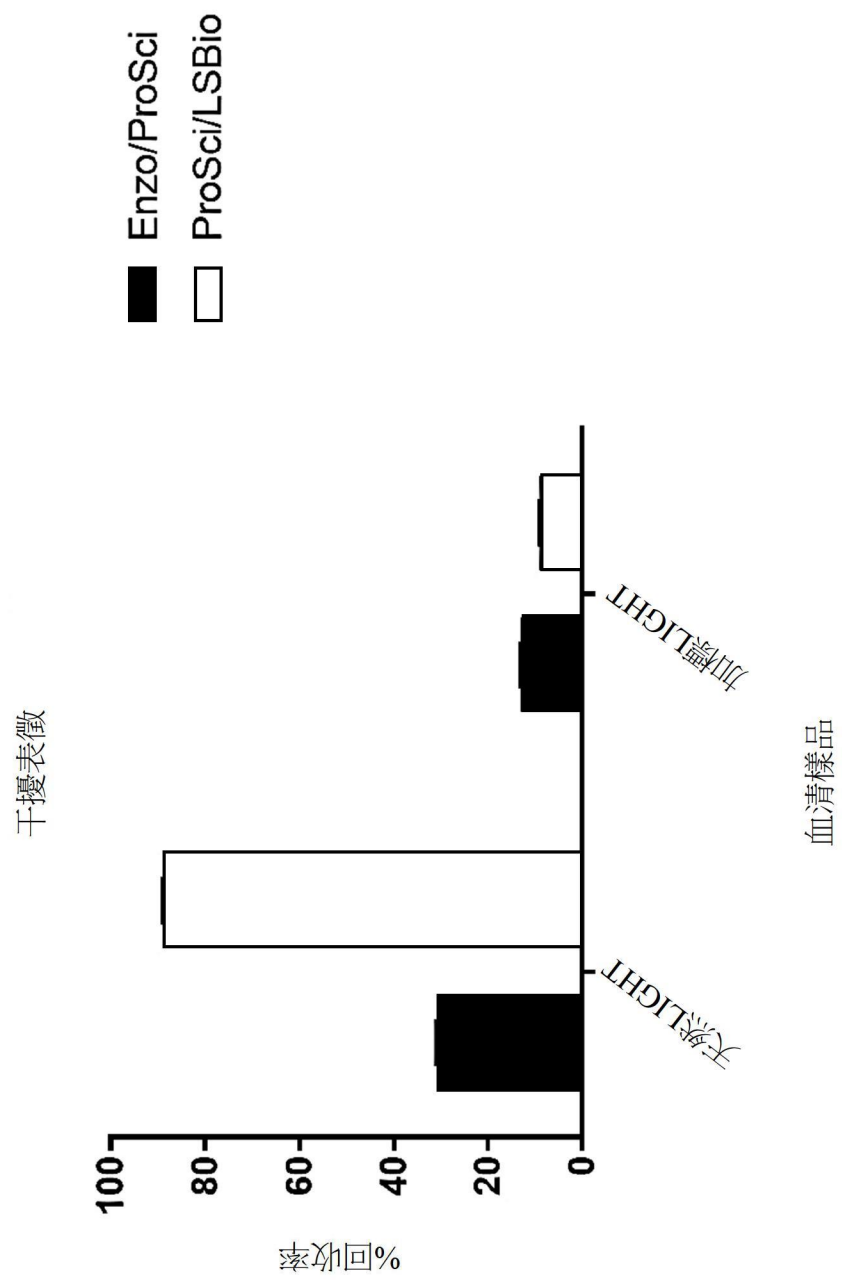
【圖3】

捕捉Ab	Enzo ALX-804-841-C100			
偵測Ab	ProSci RF16062			
未加標樣品MFI	DcR3 (10 µg/ mL)干擾	參考樣品 (對照)	百分比回收率- DcR3	
血漿 1 (1:10)	625	832	75%	
血漿 2 (1:10)	156	318	49%	
血漿 3 (1:10)	412	837	49%	
血漿 4 (1:10)	342	543	63%	
血清 1 (1:10)	114	513	22%	
血清 2 (1:10)	313	834	38%	
血清 3 (1:10)	182	560	32%	
血清 4 (1:10)	191	604	32%	
加標樣品 (40 pg/mL LIGHT) MFI	DcR3 (10 µg/ mL)干擾	參考樣品 (對照)	百分比回收率- DcR3	
血漿 1 (1:10)	536	1563	34%	
血漿 2 (1:10)	178	1065	17%	
血漿 3 (1:10)	338	1521	22%	
血漿 4 (1:10)	297	1437	21%	
血清 1 (1:10)	108	1358	8%	
血清 2 (1:10)	289	1467	20%	
血清 3 (1:10)	165	1522	11%	
血清 4 (1:10)	200	1627	12%	

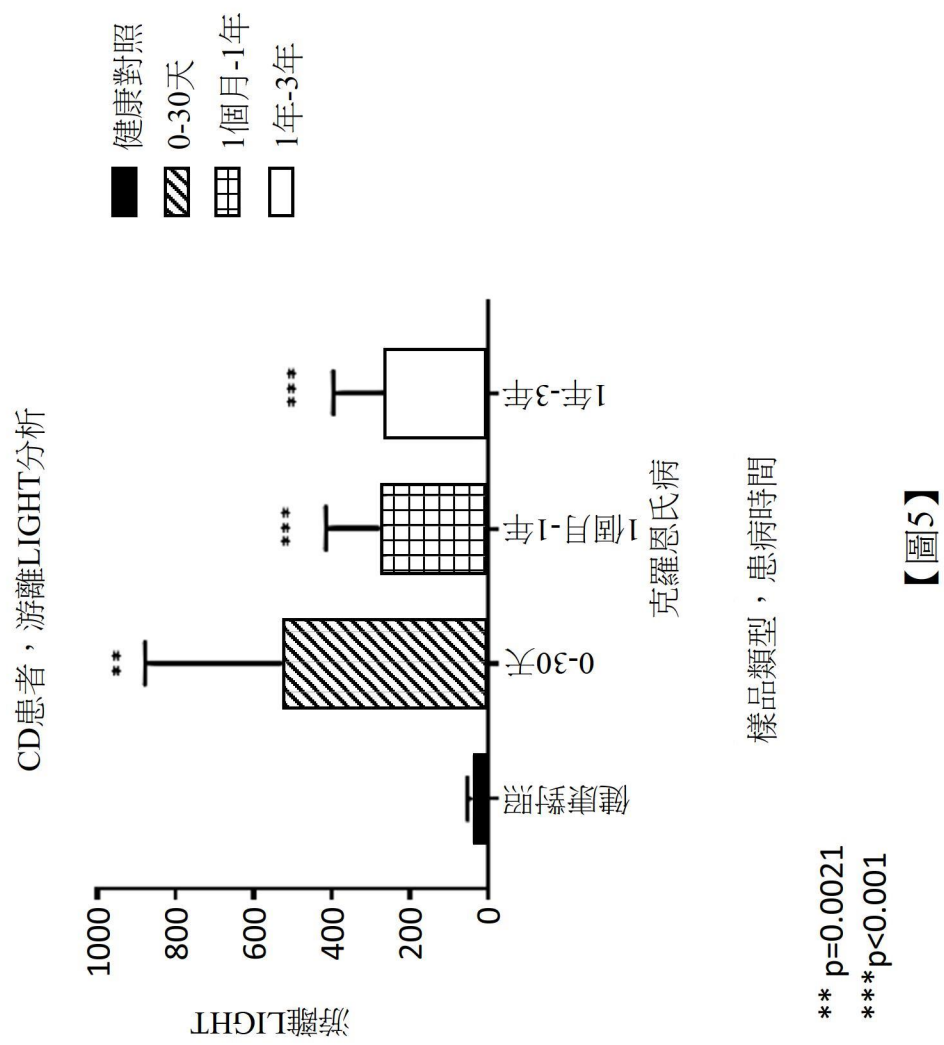
【圖4A】

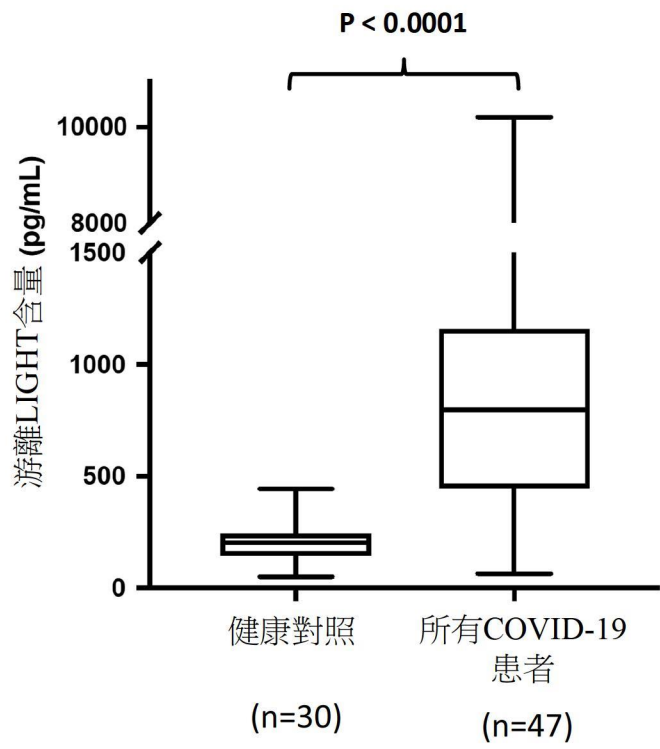
捕捉Ab	ProSci RF16062			
偵測Ab	LSBio LS-C133566-100			
未加標樣品 MFI	DcR3 (10 µg/ mL)干擾	參考樣品 (對照)	百分比回收率- DcR3	
血漿 1 (1:4)	364	421	86%	
血漿 2 (1:4)	92	103	89%	
血漿 3 (1:4)	226	277	82%	
血漿 4 (1:4)	189	208	91%	
血清 1 (1:4)	81	88	92%	
血清 2 (1:4)	181	219	83%	
血清 3 (1:4)	128	149	86%	
血清 4 (1:4)	145	154	95%	
加標樣品 (150 pg/mL LIGHT) MFI	DcR3 (10 µg/ mL)干擾	參考樣品 (對照)	百分比回收率- DcR3	
血漿 1 (1:4)	299	1170	26%	
血漿 2 (1:4)	95	1508	6%	
血漿 3 (1:4)	197	1400	14%	
血漿 4 (1:4)	173	1284	13%	
血清 1 (1:4)	73	1139	6%	
血清 2 (1:4)	137	1183	12%	
血清 3 (1:4)	124	1484	8%	
血清 4 (1:4)	130	1371	10%	

【圖4B】

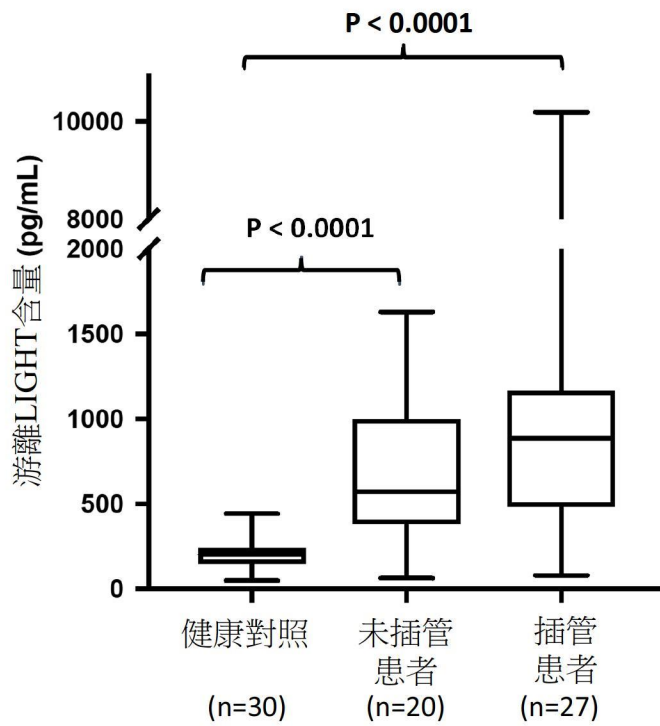


【圖4C】

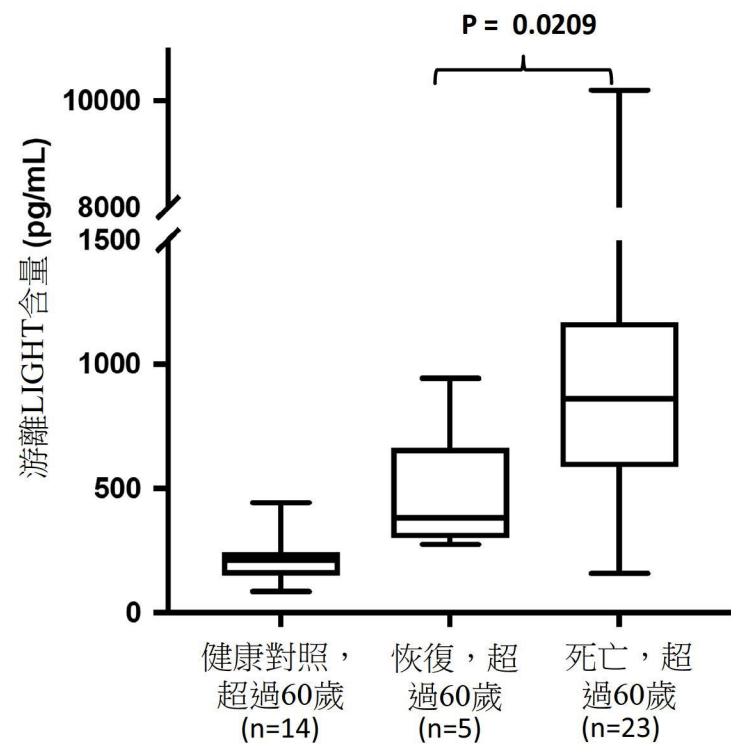




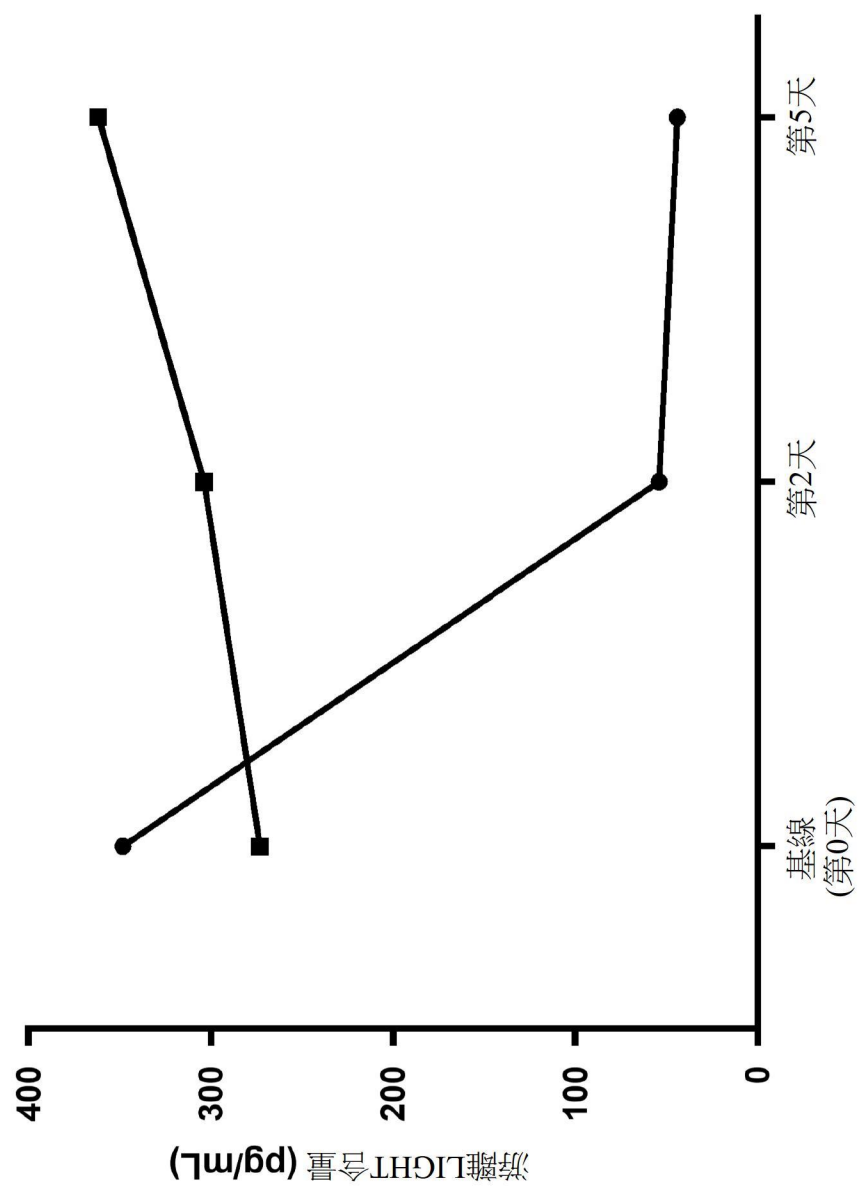
【圖6】



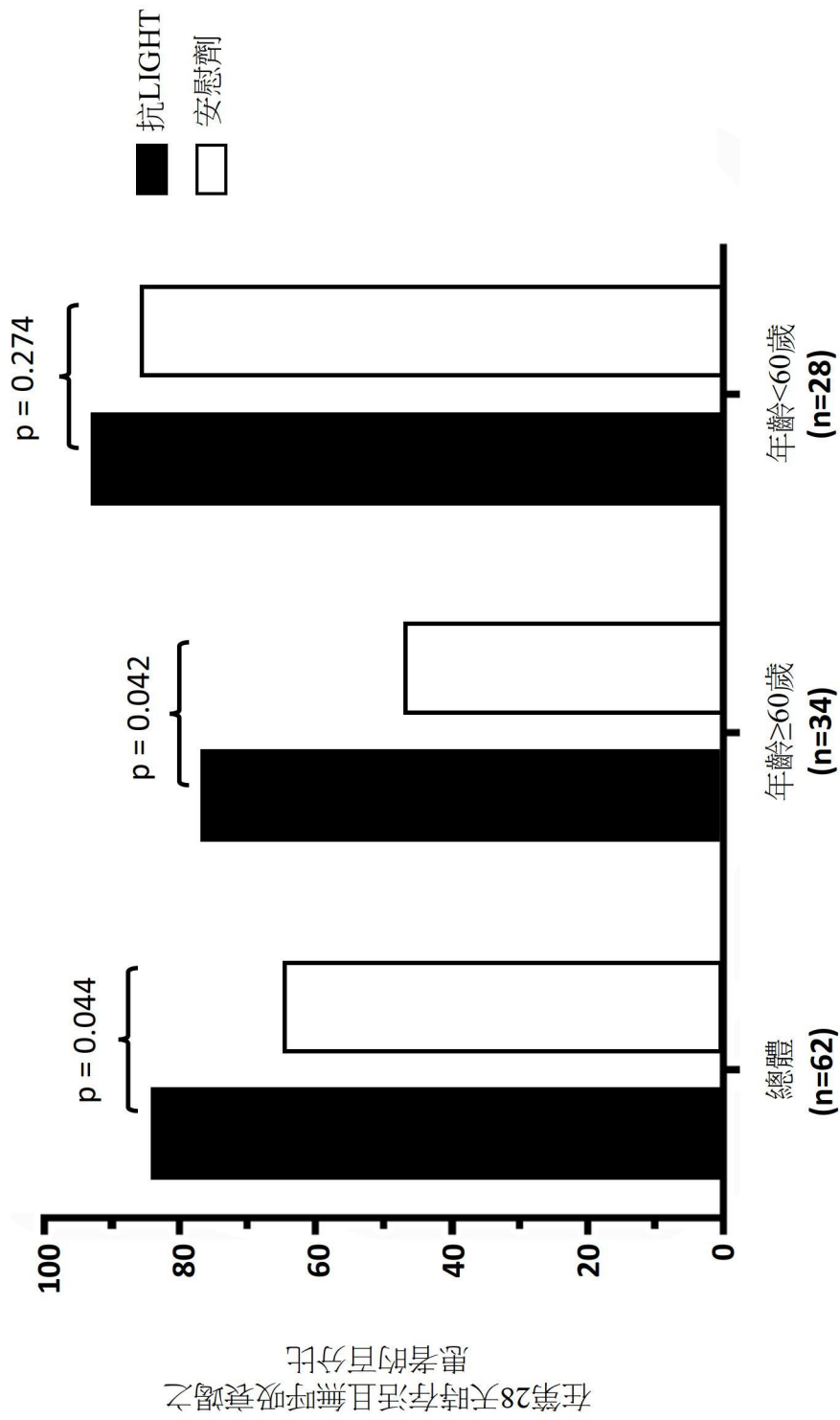
【圖7】



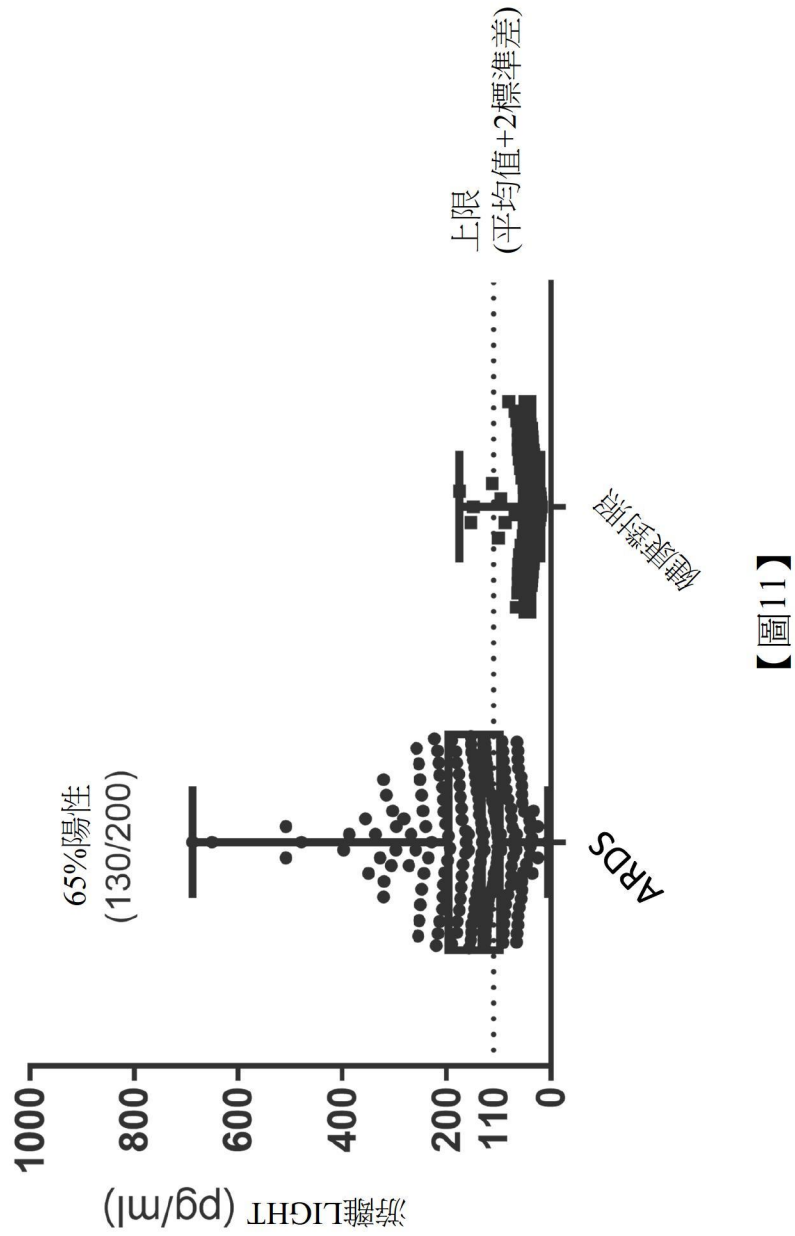
【圖8】



【圖9】



【圖10】



【圖11】