



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112689643 A

(43) 申请公布日 2021.04.20

(21) 申请号 201980046566.9

(22) 申请日 2019.07.11

(30) 优先权数据

62/697939 2018.07.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2019/000720 2019.07.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/012244 EN 2020.01.16

(71) 申请人 阿斯特捷利康合作创业有限责任公

司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 C·贡莫尔 A·萨胡

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 权陆军 黄希贵

(51) Int.Cl.

G07K 16/24 (2006.01)

A61K 39/02 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

权利要求书1页 说明书23页

序列表6页 附图6页

(54) 发明名称

用布雷库单抗治疗溃疡性结肠炎

(57) 摘要

本披露涉及用于治疗溃疡性结肠炎的产品和方法。所述产品涉及抑制天然人IL-23但不抑制IL-12的抗体。

1. 一种治疗受试者的溃疡性结肠炎的方法,所述方法包括向具有溃疡性结肠炎的受试者施用治疗有效量的不抑制IL-12的抗IL-23抗体。
2. 如权利要求1所述的方法,其中如结肠镜检查所确定,所述受试者具有中度至重度活动性溃疡性结肠炎。
3. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗IL-23抗体通过静脉内输注施用。
4. 如权利要求3所述的方法,其中施用至少700mg、至少1400mg、至少2100mg或至少4200mg抗IL-23抗体的总剂量。
5. 如权利要求3所述的方法,其中所述静脉内输注物包含经至少30分钟的时间递送的以约100ml体积的至少70mg抗IL-23抗体。
6. 如权利要求1所述的方法,其中施用多个静脉内输注。
7. 如权利要求6所述的方法,其中所述多个静脉内输注各自包含相同量的抗IL-23抗体。
8. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗IL-23抗体皮下施用。
9. 如权利要求8所述的方法,其中所述抗IL-23抗体以多个剂量施用。
10. 如权利要求9所述的方法,其中施用至少105mg或至少210mg抗IL-23抗体的总剂量。
11. 如权利要求9所述的方法,其中每个剂量包含约70mg抗IL-23抗体。
12. 如权利要求1所述的方法,所述方法还包括多个剂量的抗IL-23抗体,其中在第一剂量后约两周施用第二剂量,并且在先前剂量后约四周施用第三剂量和后续剂量。
13. 如权利要求12所述的方法,其中所述多个剂量是约10个剂量。
14. 如权利要求12所述的方法,其中所述第一和第二剂量通过静脉内输注施用,并且任何后续剂量皮下施用。
15. 如权利要求13所述的方法,其中每个剂量包含至少70mg的抗IL-23抗体。
16. 如权利要求1所述的方法,所述方法还包括使用针对溃疡性结肠炎的改进的梅奥得分/疾病活动性指数来测量疗法的效果。
17. 如权利要求16所述的方法,其中所述疗法降低了针对溃疡性结肠炎的改进的梅奥得分/疾病活动性指数的至少两个成分的得分,其中所述成分选自由以下组成的组:大便频率、直肠出血、内窥镜检查结果和医师的整体评估。
18. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:3的CDRH1、SEQ ID NO:4的CDRH2、SEQ ID NO:5的CDRH3、SEQ ID NO:6的CDRL1、SEQ ID NO:7的CDRL2和SEQ ID NO:8的CDRL3。
19. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:1的重链可变区序列。
20. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:2的轻链可变区序列。
21. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:1的重链可变区序列和SEQ ID NO:2的轻链可变区序列。

用布雷库单抗治疗溃疡性结肠炎

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年7月13日提交的美国临时专利申请号62/697,939的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 以电子方式提交的材料通过援引并入

[0004] 作为本披露的单独部分,本申请包含呈计算机可读形式的序列列表(文件名:53230A_Seqlisting.txt;大小:4,764字节;创建日:2019年7月11日),该序列列表通过引用以其全部内容并入本文。

技术领域

[0005] 本披露涉及用于治疗溃疡性结肠炎的产品和方法。所述产品涉及抑制天然人IL-23但不抑制IL-12的抗体。

背景技术

[0006] 溃疡性结肠炎(UC)是结肠黏膜的特发性慢性炎症性障碍,其始于直肠,通常以连续的方式向近端延伸通过部分结肠或整个结肠。血性腹泻是所述疾病的典型症状,具有直肠紧迫感和里急后重的明显症状。临床过程是不可预测的,特点是恶化和缓解交替出现,这可能是自发发生的,也可能是对治疗的应答。炎症肠病(IBD)的确切原因尚不清楚;然而,遗传易感个体似乎具有对肠道菌群的粘膜免疫应答失调,这导致肠道发炎。北美和北欧的UC发病率和患病率最高,发病率从9例到20例/100,000人-年,患病率从156例到291例/100,000人,男性和女性的患病率相似。UC具有双峰发病模式,其主要发病高峰在15至30岁之间,第二个较小的高峰在50至70岁之间。目前,据估计,在美国大约有800,000人患有UC,在欧洲大约有140万人。一些患者可能患有持续的临床活动性疾病。目前对于标准疗法难治的中度至重度UC患者的治疗选择有限。这些标准疗法包括5-氨基水杨酸酯、糖皮质激素、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、抗肿瘤坏死因子 α (TNF α)单克隆抗体和维多利珠单抗。

[0007] IL-23是细胞因子IL-12家族的成员,是异二聚体细胞因子,有效诱导促炎细胞因子。IL-23与异二聚体细胞因子白介素12(IL-12)相关,两者具有共同的p40亚基。在IL-23中,独特的p19亚基与p40亚基共价结合。在IL-12中,独特的亚基是p35(Oppmann等人,Immunity[免疫],2000,13:713-715)。IL-23由抗原呈递细胞(例如树突状细胞和巨噬细胞)应答于激活刺激(例如CD40连接,To11样受体激动剂和病原体)而表达。IL-23结合异二聚体受体,所述异二聚体受体包含IL-12R β 1亚基(与IL-12受体共有)和独特的受体亚基IL-23R。

[0008] IL-23作用于激活的T细胞和记忆T细胞,并促进T细胞亚群Th17的存活和扩增。Th17细胞产生促炎细胞因子,包括IL-6、IL-17、TNF α 、IL-22和GM-CSF。IL-23还作用于自然杀伤细胞、树突状细胞和巨噬细胞,以诱导促炎细胞因子表达。与IL-23不同,IL-12诱导原初CD4+T细胞分化为可产生Th1 IFN γ 的成熟效应细胞,并通过刺激IFN γ 的产生诱导NK和细胞毒性T细胞的功能。IL-12驱动的Th1细胞以前被认为是许多自身免疫性疾病中的致病性T细胞亚群;但是,最近在炎症肠病、牛皮癣、性关节炎和多发性硬化症模型中进行的动

物研究(其中评估了IL-12和IL-23的单独贡献)已经确定,IL-23(而非IL-12)是自身免疫/炎症疾病的关键驱动因素(Ahern等人,Immun.Rev.[免疫学综述]2008226:147-159;Cua等人,Nature[自然]2003421:744-748;Yago等人,Arthritis Res and Ther.[关节炎研究与疗法]2007 9(5):R96)。据信IL-12在以下中起关键作用:对许多细胞内病原体和病毒的保护性先天性和适应性免疫应答的发展以及肿瘤免疫监视。参见Kastelein,等人,Annual Review of Immunology[免疫学年鉴],2007,25:221-42;Liu,等人,Rheumatology[风湿病学],2007,46(8):1266-73;Bowman等人,Current Opinion in Infectious Diseases[感染性疾病当前观点],200619:245-52;Fieschi和Casanova,Eur.J.Immunol.[欧洲免疫学杂志]200333:1461-4;Meeran等人,Mol.Cancer Ther.[分子癌症疗法]20065:825-32;Langowski等人,Nature[自然]2006442:461-5。这样,与IL-12和IL-23的双重抑制相比,IL-23特异性抑制(不涉及IL-12或共有的p40亚基)有望具有更高的安全性。

[0009] 鉴于上述观察结果,显然需要一种新的治疗溃疡性结肠炎的方法,所述方法特异性针对IL-23,而没有与抑制IL-12相关的潜在风险。

发明内容

[0010] 本文披露了IL-23阻断剂,其提供了抑制炎症和减轻与溃疡性结肠炎(UC)有关的临床症状的机制。IL-23阻断剂特异性抑制IL-23且不抑制IL-12,即导致在施用布雷库单抗后最小的IL-12抑制(小于1%IL-12抑制)或没有IL-12抑制。在一些实施例中,IL-23阻断剂特异性地抑制IL-23,并且不存在IL-12抑制。与IL-12/23抗体相比,预期用布雷库单抗特异性靶向IL-23提供更好的益处:风险谱。

[0011] 在一方面,本披露提供了一种治疗受试者的溃疡性结肠炎的方法,所述方法包括向具有溃疡性结肠炎的受试者施用治疗有效量的不抑制IL-12的抗IL-23抗体。在所述方法的一些实施例中,如通过临床特征、结肠镜检查 and/或组织学发现所确定的,受试者具有中度至重度活动性溃疡性结肠炎。在一些实施例中,抗IL-23抗体通过静脉内输注来施用,例如通过施用至少700、至少720、至少1400、至少1440、至少2100、至少2180或至少4200mg抗IL-23抗体,通常以约100ml的体积。在一些实施例中,静脉内输注包含经至少30分钟(例如,至少60分钟)的时间递送的以约100ml体积的至少70mg抗IL-23抗体。还预期了其中静脉内输注进一步包含药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体(其可以包括5% (w/v) 右旋糖)的实施例。

[0012] 还预期了所述方法的实施例,其中施用了多个静脉内输注。在一些实施例中,多个静脉内输注各自包含相同量的抗IL-23抗体。

[0013] 还存在本披露的实施例,其中皮下施用抗IL-23抗体。在这些实施例中的一些中,抗IL-23抗体以多个剂量施用。在一些实施例中,施用至少105或至少210mg的抗IL-23抗体的总剂量。在一些实施例中,每个剂量包含约70mg抗IL-23抗体。在一些实施例中,例如皮下施用至少120mg或至少240mg的总剂量,每个剂量包含约120mg的抗IL23抗体。

[0014] 还预期了进一步包含多个剂量的抗IL-23抗体的方法的实施例,其中在第一剂量后约两周施用第二剂量,并且在先前剂量后约四周施用第三剂量和后续剂量。在一些实施例中,多个剂量是约10个剂量。在一些实施例中,第一和第二剂量,或前三个剂量通过静脉内输注施用,并且任何后续剂量通过皮下施用。在一些实施例中,每个剂量包含至少70mg的

抗IL-23抗体。在一些实施例中,每个剂量包含至少120mg的抗IL-23抗体。

[0015] 本披露的方法可以进一步包括使用针对溃疡性结肠炎的改进的梅奥得分/疾病活动性指数(Mayo Score/Disease Activity Index)来测量疗法的效果。在一些实施例中,所述疗法降低了针对溃疡性结肠炎的改进的梅奥得分/疾病活动性指数的至少两个成分的得分,其中所述成分选自由以下组成的组:大便频率,直肠出血,内窥镜检查结果和医师的整体评估。

[0016] 本披露还包括如本文所述的方法,其中抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:3的CDRH1、SEQ ID NO:4的CDRH2、SEQ ID NO:5的CDRH3、SEQ ID NO:6的CDRL1、SEQ ID NO:7的CDRL2和SEQ ID NO:8的CDRL3。在一些实施例中,抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:1的重链可变区序列。在一些实施例中,抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:2的轻链可变区序列。在一些实施例中,抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:1的重链可变区序列和SEQ ID NO:2的轻链可变区序列。

[0017] 根据包括附图的以下详细描述,本披露的其他特征和优点将变得显而易见。然而,应当理解,尽管示出了实施例,但是详细描述和特定实例仅提供用于说明,因为在本披露的精神和范围内的各种改变和修改对于本领域技术人员而言从详细说明中将是显而易见的。

附图说明

[0018] 图1给出了在健康受试者(HS)中皮下施用AMG 139(即,布雷库单抗)的递增单剂量研究的药代动力学分析结果。显示的结果说明了平均(\pm SD)血清AMG 139浓度-时间谱。

[0019] 图2给出了在健康受试者(HS)中静脉内施用AMG 139的递增单剂量研究的药代动力学分析结果。显示的结果说明了平均(\pm SD)血清AMG 139浓度-时间谱。

[0020] 图3呈现了基于实例1的数据开发AMG 139定量群体PK模型中使用的药代动力学结构模型。

[0021] 图4呈现了AMG 139群体PK模型的诊断视觉预测检查的结果。显示的结果说明了模拟1000次临床试验后的平均值(实线)和90%置信区间(虚线)AMG 139浓度-时间谱。每个点代表从受试者实际观察到的浓度。

[0022] 图5呈现了AMG 139群体PK模型的多次诊断视觉预测检查的结果。结果说明了观察到的AMG 139浓度与群体和个体预测浓度之间的相关性,以及群体预测浓度和时间之间模型拟合的加权残差。

[0023] 图6呈现了布雷库单抗重链和轻链可变区的氨基酸序列,其分别以SEQ ID NO:1和2表示。下划线的氨基酸序列鉴定了六个互补决定区,即CDRH1(SEQ ID NO:3)、CDRH2(SEQ ID NO:4)、CDRH3(SEQ ID NO:5)、CDRL1(SEQ ID NO:6)、CDRL2(SEQ ID NO:7)和CDRL3(SEQ ID NO:8)。

具体实施方式

[0024] 本披露提供了通过施用有效量的抑制IL-23活性而不抑制IL-12活性的抗IL-23抗体来治疗溃疡性结肠炎,包括缓解溃疡性结肠炎的症状的方法。本披露的抗IL-23抗体包括所有已知形式的抗体,条件是那些抗体形式特异性结合并抑制IL-23而不影响IL-12的活性。预期本披露的方法非常适合于治疗具有通常由熟练的临床医生解释结肠镜检查的结果来判断的中度至重度活动性溃疡性结肠炎的患者。所披露的方法提供了使患有溃疡性结肠

炎的患者得到有益缓解的经济有效的方法。

[0025] 本文所用的术语“治疗 (treating和treatment)”等通常是指获得所期望的药理、生理或治疗效果。就预防或部分预防疾病或其症状或病症而言,该效果可以是预防性的,和/或就部分或完全治愈疾病、病症、症状或由于疾病造成的不良影响而言,该效果可以是治疗性的。如本文所用的术语“治疗”包括哺乳动物(特别是人类)的疾病的任何治疗,并且包括:(a)在可能易患疾病但尚未被诊断为患有所述疾病的受试者中预防所述疾病发生;(b)抑制疾病,即阻止其发展;或(c)缓解疾病,即引起疾病和/或其症状或病症消退。本披露针对治疗患有与病理性炎症有关的疾病的患者。本披露提供了预防、抑制或减轻归因于长期的病理性炎症和/或由例如对生物系统中存在的不当炎症的长期生理应答导致的不良影响的材料和方法。

[0026] 如本文所用,不抑制IL-12的抗IL-23抗体是指导致对IL-12活性的抑制最小至没有抑制的抗IL-23抗体。施用布雷库单抗后,对IL-12活性的最小抑制的上限小于对IL-12活性的1%抑制。

[0027] 在一方面,本披露提供了治疗受试者的方法。所述方法可以例如对受试者具有总体上有益的效果,例如,它可以增加受试者的预期寿命。可替代地,所述方法可以例如治疗、预防、治愈、减轻或改善(“治疗”)疾病、障碍、病症或疾患(“病症”)。在一个实施例中,本披露提供了治疗受试者的病症的方法,所述方法包括向受试者施用包含IL-23特异性抗体的药物组合物,其中所述病症可通过降低(部分或完全)受试者中IL-23的活性来治疗。治疗既包括治疗性施用(即疾病或病症的症状和体征明显时的施用)也包括预防性或维持性疗法(疾病或病症静止时的施用)以及治疗以诱导缓解和/或维持缓解。因此,可以降低(部分、显著或完全降低)疾病或病症的严重性,或者可以预防或延迟体征和症状(延迟发作,延长缓解,或静止)。

[0028] 在根据本披露治疗的病症中是以下病症,其中IL-23与潜在疾病或障碍有关或在其中发挥作用,或在其他方面促成阴性症状。这类病症包括肠道炎症,例如表征为溃疡性结肠炎的肠道炎症。

[0029] 如本文在剂量方案的上下文中所用的术语“功效”是指特定治疗方案的有效性。可以基于疾病过程中应答于本披露的药剂的变化来测量功效。在一个实施例中,将抗原结合蛋白(例如抗IL-23抗体)施用给受试者,施用的量和持续时间足以诱导至少一个指标的改善,优选地持续改善,所述指标反映治疗的障碍的严重程度。可以评估反映受试者的疾患、疾病或病症的程度的各种指标,以确定治疗的量和时间是否足够。此类指标包括,例如,考虑的障碍的疾病严重程度、症状或表现的临床公认指标。

[0030] 在一个实施例中,如果受试者在至少两个间隔两至四周的时间表现出改善,则认为该改善持续。在另一个实施例中,如果受试者在至少两个间隔两至四个月的时间表现出改善,则认为该改善持续;在另外的实施例中,如果受试者在至少两个间隔六到十二个月的时间表现出改善,则认为该改善持续。改善的程度通常由医师决定,医师可以根据体征、症状、结肠镜检查、活检或其他检测结果做出决定,并且医师还可以使用对受试者进行问卷调查,例如针对特定疾病(例如溃疡性结肠炎)开发的生活质量问卷。

[0031] 可以施用IL-23特异性抗体以实现受试者病症的改善。改善可以通过疾病活动指数的降低、临床症状的改善、内窥镜检查改善或疾病活动的任何其他度量来指示。

[0032] 可以使用例如如本文所述测定法以一定量和/或以足够间隔给予IL-23特异性抗体治疗受试者,所述量和/或间隔在每体积血清中达到和/或维持一定数量的IL-23特异性抗体。例如,给予异二聚体特异性抗体以达到12.5ng/ml至1000ng/ml的血清浓度。在一个实施例中,给予异二聚体特异性抗体以达到至少12.5ng/ml、25ng/ml、50ng/ml、60ng/ml、70ng/ml、75ng/ml、80ng/ml、85ng/ml、90ng/ml、95ng/ml、100ng/ml、150ng/ml、200ng/ml、500ng/ml或990ng/ml的血清浓度。本领域技术人员将理解,此处给出的量适用于全长抗体或免疫球蛋白分子;如果使用其抗原结合片段,虽然每单位体积的重量与基于片段的分子量和全长免疫球蛋白进行计算的方式而给出的有所不同,但可以达到相同的摩尔血清浓度。

[0033] 可以以如下量和间隔给予IL-23特异性抗体治疗受试者:每0.5-1.5个月15-54mg;每1.5-4.5个月55-149mg;每4-8个月150-299mg;或每14-8个月300-1100mg。在一个实施例中,量和间隔选自自由以下组成的组:每月21mg;每3个月70mg;每6个月210mg;或每6个月700mg。

[0034] 应当理解,治疗本文所述疾病的方法将施用有效量的抗IL-23抗体。取决于要治疗的适应症,相对于未经治疗的受试者,治疗有效量足以使靶病理病症的至少一种症状减少至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多。

[0035] 可以调节抗IL-23抗体的施用和剂量方案以针对最佳治疗应答提供有效量。例如,可以施用单次推注,可以随时间施用若干分次剂量或者可以由治疗情况的紧迫性所指示的按比例减少或增加剂量。抗IL-23抗体可以通过任何合适的技术施用,包括但不限于肠胃外、局部或通过吸入。如果被注射,则药物组合物可以例如通过关节内、静脉内、肌肉内、病灶内、腹膜内或皮肤途径(包括皮肤内、透皮肤或皮肤下和皮下),通过推注或连续输注来施用。在一些实施例中,药物组合物通过静脉内途径施用。在一些实施例中,药物组合物通过皮下途径施用。在另外的实施例中,通过口服、颊、直肠、气管内、胃或颅内途径施用组合物。对于涉及胃肠道的病症,预期例如通过灌肠或栓剂例如在疾病或损伤部位进行局部施用。还预期透皮递送和从植入物的持续释放。通过吸入递送包括例如鼻吸入或口吸入、使用雾化器、吸入气雾剂形式的拮抗剂等。其他替代包括眼药水;口服制剂,包括药丸、糖浆、锭剂或口香糖;以及局部制剂,例如乳液、凝胶、喷雾剂和软膏剂。

[0036] 有利地,IL-23抗体以包含一种或多种另外的组分例如生理上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的组合物的形式施用。任选地,组合物另外包含一种或多种用于组合疗法的生理活性剂。药物组合物可包含抗IL-23抗体以及一种或多种选自下组的物质,该组由以下组成:缓冲液、抗氧化剂(例如抗坏血酸)、低分子量多肽(例如具有少于10个氨基酸的多肽)、蛋白质,氨基酸,碳水化合物(例如葡萄糖、蔗糖或糊精)、螯合剂(例如EDTA)、谷胱甘肽、稳定剂和赋形剂。根据适当的工业标准,还可以添加防腐剂,例如苄醇。可以使用适当的赋形剂溶液(例如,蔗糖)作为稀释剂将组合物配制成冻干物。可以以50至200mg/ml的浓度提供抗IL-23抗体。可用于本披露的示例性配制品是包括以下的那些:谷氨酸、柠檬酸或乙酸缓冲液(以适当的pH,4.5至5.2),赋形剂(例如蔗糖、甘氨酸、脯氨酸、甘油和/或山梨醇,以适当的浓度,例如1%至20%(w/v)),和表面活性剂(例如非离子表面活性剂,比如聚山梨酸酯(聚山梨酸酯20或80)或泊洛沙姆(泊洛沙姆1888),以适当的浓度0.001%-0.1%(w/v)。这

样的配制品在美国专利号6171586和WIPO公开申请号WO 20100027766和WO 2011088120中披露。在一些实施例中,所述配制品包含乙酸钠、蔗糖和聚山梨酯20。在一些实施例中,所述配制品包含70mg/mL布雷库单抗、10mM乙酸钠,9% (w/v) 蔗糖和0.004% (w/v) 聚山梨酯20, pH5.2。合适的组分在所采用的剂量及浓度下对接受者无毒。Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明顿药物科学]的任何版本(包括第21版(2005), 麦克出版社公司(Mack Publishing Company), 伊斯顿(Easton), 宾夕法尼亚州)均介绍了可用于药物配制品的组分的其他实例。

[0037] 执业医师使用的试剂盒包括抗IL-23抗体和用于治疗本文讨论的任何病症的标签或其他说明。在一个实施例中,试剂盒包括一种或多种IL-23抗原结合蛋白的无菌制剂,其可以是如上文披露的组合物的形式,并且可以在一个或多个小瓶中。

[0038] 本披露的方法的特定实施例涉及抗IL-23抗体和一种或多种另外IL-23拮抗剂的用途,如描述于美国专利号7,491,391;7,807,414;7,872,102;7,807,160;8362212;7,935,344;7,790,862;美国公开专利申请号2012282269,20090123479;20120128689;和2012264917;和WIPO出版物WO 1999/05280、WO 2007/0244846、WO 2007/027714、WO 2007/076524、WO 2007/147019、WO 2008/103473、WO 2008/103432、WO 2009/043933、WO 2009/082624和WO 12/009760。

[0039] 还提供了单独或与用于治疗溃疡性结肠炎的其他药剂组合施用的IL-23抗体。局部药物(例如,类固醇、煤焦油、蒽林、死海盐、各种天然油、维生素D3及其类似物、阳光、局部维甲酸),光疗(例如,紫外线、光化学疗法(PUVA))和内部药物(例如,甲氨蝶呤、系统性类固醇)。如相关领域所公知或已知的,当多种治疗剂共同施用,可以相应地调整剂量。

[0040] 在使用分子和/或其他治疗的组合的每种情况下,一种或多种单个分子和/或一种或多种治疗可以在有效的任何时间长度内以任何顺序(例如同时、连续或交替)施用。在一个实施例中,治疗方法包括在开始第二治疗过程之前,用一种分子或其他治疗完成第一治疗过程。第一治疗过程结束和第二治疗过程开始之间的时间长度可以是允许整个疗法过程有效的任何时间长度,例如数秒、数分钟、数小时、数天、数周、数月甚至数年。

[0041] 术语“多肽”或“蛋白质”是指具有天然蛋白质(即天然存在的且非重组的细胞产生的蛋白质)的氨基酸序列的大分子;或其由遗传工程改造的或重组的细胞产生,并且包含具有天然蛋白质的氨基酸序列的分子,或具有天然序列的氨基酸残基的一个或多个缺失、插入和/或取代的分子。所述术语还包括其中一个或多个氨基酸是相应的天然存在的氨基酸和聚合物的化学类似物的氨基酸聚合物。术语“多肽”和“蛋白质”涵盖IL-23抗体和具有抗原结合蛋白序列的氨基酸残基的一个或多个缺失、添加和/或取代的序列。术语“多肽片段”是指与全长天然蛋白质相比具有氨基末端缺失、羧基末端缺失和/或内部缺失的多肽。与天然蛋白质相比,此类片段还可含有经修饰的氨基酸。在某些实施例中,片段长约5-500个氨基酸。例如,片段可以是至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、50、70、100、110、150、200、250、300、350、400或450个氨基酸长。有用的多肽片段包括抗体的免疫学功能片段,包括结合结构域。就抗IL-23抗体而言,有用的片段包括但不限于一个或多个CDR区、重链或轻链的可变区、抗体链的一部分、可变区的一部分(其包括少于三个的CDR)、Fv、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂等。

[0042] 术语“分离的蛋白质”是指蛋白质,例如抗原结合蛋白(其实例可以是抗体),其从

会干扰其治疗、诊断、预防、研究或其他用途的蛋白质或多肽或其他污染物中纯化。如本文所用，“基本上纯的”是指所述分子种类是存在的主要种类，即，在摩尔基础上，它比相同混合物中的任何其他各个种类更丰富。在某些实施例中，基本上纯的分子是组合物，其中目标种类构成存在的所有大分子种类中的至少50%（在摩尔基础上）。在其他实施例中，基本上纯的组合物将构成存在于组合物中的所有大分子种类的至少80%、85%、90%、95%、或99%。在某些实施例中，已将基本均质的物质纯化至不能通过常规检测方法在组合物中检测到污染物质的程度，因此组合物由单一可检测的大分子物质组成。

[0043] 多肽（例如，抗原结合蛋白，例如抗体）的“变体”包含如下氨基酸序列，其中相对于另一多肽序列，一个或多个氨基酸残基插入至所述氨基酸序列中、从所述氨基酸序列缺失和/或被置换至所述氨基酸序列中。变体包括融合蛋白或嵌合体。多肽的“衍生物”是已用不同于插入、缺失或取代变体的某种方式，例如经由与另一化学部分缀合进行了化学修饰的多肽。示例性的蛋白质衍生物是已经糖基化、肉豆蔻基化、PEG化等的蛋白质形式。

[0044] 在整个说明书中，与诸如多肽、核酸、宿主细胞等生物材料结合使用的术语“天然存在”或“天然”是指在自然界中发现的材料，例如天然人IL-23。在某些方面，提供了结合天然IL-23的重组抗原结合蛋白。在本文中，重组蛋白是使用重组技术，即通过表达本文所述的重组核酸制备的蛋白。产生重组蛋白的方法和技术是本领域众所周知的。

[0045] 术语“抗体”是指任何同种型、任何亚同种型的完整免疫球蛋白或其可以与完整抗体竞争地特异性结合靶抗原的片段并且包括例如嵌合的、人源化的、完全人的和双特异性的抗体。抗体本身就是抗原结合蛋白的一个种类。除非另有说明，否则术语“抗体”除了包含两条全长重链和两条全长轻链的抗体外，还包括其衍生物、变体、片段和突变蛋白，其实例如下所述。完整抗体通常将包含至少两条全长重链和两条全长轻链，但在一些情况下可包括更少的链，例如天然存在于骆驼科动物中的抗体，其可仅包含重链。抗体可以仅衍生自单一来源，或者可以是“嵌合的”，即，抗体的不同部分可以衍生自如下文进一步描述的两种不同的抗体。抗原结合蛋白、抗体或结合片段可以在杂交瘤中通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶促或化学切割产生。

[0046] 如本文所用，抗体或免疫球蛋白链（重链或轻链）的术语“功能片段”（或简称为“片段”）是抗原结合蛋白，其包含抗体的缺乏全长链中存在的至少一些氨基酸但能够特异性结合抗原的部分（不考虑如何获得或合成所述部分）。此类片段具有生物学活性，因为其特异性结合靶抗原并且可与其他抗原结合蛋白（包括完整抗体）竞争特异性结合给定表位。在一个方面，此类片段将保留存在于全长轻链或重链中的至少一个互补决定区（CDR），并且在一些实施例中将包含单个重链和/或轻链或其部分。这些生物学活性片段可以通过重组DNA技术产生，或者可以通过包括完整抗体在内的抗原结合蛋白的酶促或化学裂解来产生。片段包括但不限于免疫学功能片段，例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、结构域抗体和单链抗体，并且可以衍生自任何哺乳动物来源，包括但不限于人、小鼠、大鼠、山羊、绵羊、马、牛、骆驼科动物或兔。进一步预期本文中所披露的抗原结合蛋白的功能部分，例如一个或多个CDR，可与第二蛋白质或小分子共价结合，以产生针对体内特定标靶、具有双功能治疗特性或具有延长血清半衰期的治疗剂。

[0047] 如本文所用的“抗原结合蛋白”是指特异性结合特定靶抗原的蛋白；本文提供的抗原是IL-23，特别是人IL-23，包括天然人IL-23。如本文提供的抗原结合蛋白与IL-23的独特

p19亚基的至少一部分相互作用,可检测地结合IL-23;但与IL-12(例如,IL-12的p40和/或p35亚基)没有任何意义的结合。结果,本文提供的抗原结合蛋白能够影响IL-23活性,而没有可能抑制IL-12或共有的p40亚基的潜在风险。抗原结合蛋白可以影响IL-23与其受体相互作用的能力,例如通过影响与受体的结合,例如通过干扰受体缔合。特别地,这类抗原结合蛋白完全地或部分地减少、抑制、干扰或调节IL-23的一种或多种生物学活性。与不存在抗原结合蛋白的情况相比,这种抑制或中和在存在抗原结合蛋白的情况下破坏了生物学应答,并且可以使用本领域已知的和本文所述的测定法来确定。本文提供的抗原结合蛋白抑制IL-23诱导的促炎细胞因子产生,例如全血细胞中IL-23诱导的IL-22产生以及NK和全血细胞中IL-23诱导的IFN γ 表达。生物活性降低可以是约20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大。

[0048] 本文所述的某些抗原结合蛋白是抗体或衍生自抗体。此类抗原结合蛋白包括但不限于单克隆抗体、双特异性抗体、微抗体、结构域抗体、合成抗体、抗体模拟物、嵌合抗体、人源化抗体、人抗体、抗体融合物、抗体缀合物、单链抗体和其各自的片段。在一些情况下,抗原结合蛋白是抗体的免疫学片段(例如,Fab、Fab'、F(ab')₂或scFv)。

[0049] 提供的某些抗原结合蛋白可包含一个或多个本文所述的CDR(例如,1、2、3、4、5、6或更多个CDR)。在一些情况下,抗原结合蛋白包含(a)多肽结构和(b)一个或多个CDR,其插入和/或连接至所述多肽结构。多肽结构可以采取多种不同形式。例如,它可以是或包含天然存在的抗体或其片段或变体的框架,或者可以是本质上完全合成的。各种多肽结构的实例在下面进一步描述。

[0050] 当解离平衡常数(K_D) $\leq 10^{-8}$ M时,本披露的抗原结合蛋白被认为“特异性结合”靶抗原。当 $K_D \leq 5 \times 10^{-9}$ M时,抗原结合蛋白以“高亲和力”特异性结合抗原,并且当 $K_D \leq 5 \times 10^{-10}$ M时,以“非常高亲和力”特异性结合抗原。在一个实施例中,抗原结合蛋白将以 $\leq 5 \times 10^{-12}$ M的 K_D 与人IL-23结合。并且在又一个实施例中,它将以 $K_D \leq 5 \times 10^{-13}$ M结合。在本发明的另一个实施例中,抗原结合蛋白具有 $\leq 5 \times 10^{-12}$ M的 K_D ,以及约 $\leq 5 \times 10^{-6}$ 1/s的Koff。在另一个实施例中,Koff是 $\leq 5 \times 10^{-7}$ 1/s。

[0051] 在抗原结合蛋白用于治疗应用的实施例中,抗原结合蛋白可以减少、抑制、干扰或调节IL-23的一种或多种生物学活性,例如通过诱导促炎细胞因子的产生。IL-23具有许多独特的生物学效应,其可以在不同细胞类型中通过许多不同的测定方法进行测量;这类测定的实例是已知的,参见例如美国公开专利申请号:2013-0004501,其披露通过引用并入本文。示例性的IL-23抗体在美国公开专利申请号:2013-0004501中披露。

[0052] 如本文所用,除非另有说明,否则“布雷库单抗”(也称为AMG 139)是指完整的布雷库单抗免疫球蛋白或其与完整抗体竞争特异性结合的抗原结合部分。布雷库单抗还包括在氨基酸序列上,特别是在可变区中或其CDR中与布雷库单抗相同或相似的抗体(或其片段)(但是,也预期恒定区中的变化)。例如,有用的布雷库单抗多肽具有与本文披露的布雷库单抗多肽的氨基酸序列85%、90%、92%、95%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在另一个实施例中,有用的多肽与布雷库单抗在80%、85%、90%、92%、95%、98%、99%或100%之间相同。

[0053] 布雷库单抗是人抗体,其特异性识别天然人IL-23异二聚体,但与人IL-12异二聚体无任何显著结合。布雷库单抗抑制IL-23诱导的促炎细胞因子产生。例如,全血细胞中IL-

23诱导的IL-22产生以及NK和全血细胞中IL-23诱导的IFN γ 表达。在一些实施例中,布雷库单抗是分离的IL-23特异性抗原结合蛋白,其具有包含来自SEQ ID NO:1的CDRH1、CDRH2和CDRH3的重链可变区和包含来自SEQ ID NO:2的CDRL1、CDRL2和CDRL3的轻链可变区。在一些实施例中,布雷库单抗是分离的IL-23特异性抗原结合蛋白,其中重链可变区与SEQ ID NO:1至少90%相同,并且轻链可变区与来自SEQ ID NO:2的CDRL1、CDRL2和CDRL3至少90%相同。参见,2011年5月11日公开的WO 2011/056600。

[0054] 在提供数值范围的情况下,应理解为所述范围的上限和下限之间的每个中间值(到下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定)以及所述范围内的任何其他陈述值或中间值或更小范围包含在本披露中。更小范围的上限和下限可以独立地包括在所述更小范围内,遵守所述范围内任何明确排除性限制。当所述范围包括所述极限的一个或两个时,排除那些所包括的极限中的任一个两个的范围也包括在本披露中。

[0055] 除非本文另外定义,否则结合本披露所使用的科学及技术术语将具有本领域普通技术人员通常所理解的含义。另外,除非上下文另有要求,单数术语应包括复数形式,并且复数术语应包括单数形式。通常,本文所述的结合细胞和组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学以及蛋白质和核酸化学和杂交使用的术语及其技术是本领域中熟知并且一般使用的那些。本发明的方法和技术通常是根据本领域中熟知的常规方法和贯穿本说明书中引用且论述的各种通用和更特定的参考文献中所述来进行,除非另外指明。参见,例如,Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册],第3版,Cold Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社],Cold Spring Harbor,N.Y.[纽约州冷泉港](2001),Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学实验指南],Greene Publishing Associates[格林出版公司](1992),以及Harlow和Lane Antibodies:A Laboratory Manual[抗体:实验室手册]Cold Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社],Cold Spring Harbor,N.Y.[纽约州冷泉港](1990)。酶促反应和纯化方法是根据制造商说明书来进行,如本领域中一般所完成的或如本文所述。结合本文所述的分析化学、合成有机化学、以及医学和药物化学使用的术语,它们的实验室程序和技术是本领域熟知的和普遍使用的。对于化学合成、化学分析、药物制备、配制、递送以及患者的治疗,标准技术是可用的。

[0056] 在患者的临床前模型和研究中,抗IL-12/23p40抗体(例如优特克单抗,其已被批准用于治疗克罗恩病和牛皮癣,和布瑞吉努单抗)和抗IL-23p19抗体已在在克罗恩病中显示诱导临床应答。布雷库单抗,以前称为MEDI2070和AMG 139,是人免疫球蛋白,其以高亲和力选择性结合人白介素23(IL-23),并阻止IL-23与IL-23受体相互作用。据信IL-23的作用对于募集和激活与炎症有关的一系列炎性细胞很重要。布雷库单抗是衍生自中国仓鼠卵巢细胞的人免疫球蛋白G2(IgG2)单克隆抗体(mAb),由IgG2亚类的2个重链和 λ 亚类的2个轻链组成,它们通过二硫键共价连接。

[0057] 在数项以食蟹猴为药理相关物种的研究中,评估了布雷库单抗的非临床安全性。在一项安全药理研究中,单次静脉内(IV)施用300mg/kg后,对评估的心血管、呼吸或神经行为参数,未发现与布雷库单抗相关的作用。在食蟹猴的2周、3个月和6个月的研究中,IV或皮下(SC)施用布雷库单抗通常被良好耐受。高达并且包括300mg/kg剂量的布雷库单抗施用对生活中的观察、外周血免疫表型分型或临床和解剖学病理没有影响,并且在暴露方面无

性别相关差异。在为期6个月的毒理学研究中,每周一次30、100或300mg/kg通过SC注射向食蟹猴施用布雷库单抗持续26周,对研究参数无毒理学显著影响。在给药期间,约有14% (28只中的4只)的布雷库单抗治疗的动物产生了结合抗药物抗体(ADA),并且在恢复期,25% (4只中的1只)的以300mg/kg的动物产生了结合ADA。在测试为针对结合ADA呈阳性的动物中未检测到中和抗体,并且结合ADA不会降低布雷库单抗暴露。在布雷库单抗的26个每周SC剂量后的无观察到的不良影响的水平为300mg/kg,其是测试的最大剂量,对应于5900 μ g/mL的最大血清药物浓度($C_{\text{最大}}$)以及在研究第176天32,100 μ g·天/mL的血清浓度相比于时间的曲线下面积(AUC)。

[0058] 在以下实例中描述的实验中,寻求各种目标,并定义了特定的终点,如表1中所披露。

[0059] 表1

[0060]

目标	终点
主要	主要
□ 比较布雷库单抗和安慰剂达到临床缓解的功效	临床缓解: □ 第10周的改进型梅奥得分(MMS): ○ 内窥镜检查分项得分 = 0 或 1, 并且 ○ 直肠出血分项得分 = 0, 并且 ○ 大便频率分项得分 = 0
次要	次要
□ 比较布雷库单抗和安慰剂达到持续临床缓解的功效	持续临床缓解: □ 第10周和第54周的MMS: ○ 内窥镜检查分项得分 = 0 或 1, 并且 ○ 直肠出血分项得分 = 0, 并且

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 大便频率分项得分 = 0
□ 比较布雷库单抗和安慰剂达到无糖皮质激素（无 CS）临床缓解的功效	无 CS 临床缓解： <ul style="list-style-type: none"> □ 第 54 周的 MMS，对于到第 54 周无 CS ≥ 12 周的参与者： <ul style="list-style-type: none"> ○ 内窥镜检查分项得分 = 0 或 1，并且 ○ 直肠出血分项得分 = 0，并且 ○ 大便频率分项得分 = 0
□ 评估具有 UC 的参与者中布雷库单抗的药代动力学（PK）和免疫原性	□ 布雷库单抗的血清浓度的群体 PK 模型和对血清抗布雷库单抗抗体的分析
□ 表征布雷库单抗的暴露-应答关系	□ 将主要终点与模型预测的各个布雷库单抗暴露的度量联系起来的暴露-应答模型
另外的	另外的
[0061] □ 比较布雷库单抗和维多利珠单抗达到临床缓解的功效	临床缓解： <ul style="list-style-type: none"> □ 在第 10 周的 MMS： <ul style="list-style-type: none"> ○ 内窥镜检查分项得分 = 0 或 1，并且 ○ 直肠出血分项得分 = 0，并且 ○ 大便频率分项得分 = 0
□ 比较布雷库单抗和维多利珠单抗达到持续临床缓解的功效	持续临床缓解： <ul style="list-style-type: none"> □ 第 10 周和第 54 周的 MMS： <ul style="list-style-type: none"> ○ 内窥镜检查分项得分 = 0 或 1，并且 ○ 直肠出血分项得分 = 0，并且 ○ 大便频率分项得分 = 0
□ 比较布雷库单抗和维多利珠单抗达到无 CS 临床缓解的功效	无 CS 临床缓解： <ul style="list-style-type: none"> □ 第 54 周的 MMS，对于到第 54 周无 CS ≥ 12 周的参与者： <ul style="list-style-type: none"> ○ 内窥镜检查分项得分 = 0 或 1，并且 ○ 直肠出血分项得分 = 0，并且 ○ 大便频率分项得分 = 0
□ 评估具有 UC 的参与者中布雷库单抗的安全性和耐受性	AES、临床实验室值、生命体征、身体检查、心电图（ECGS）

[0062] 在以下实例中披露的结果证实，施用布雷库单抗导致结肠炎症减轻，这基于应答者定义转化为改善的临床缓解率，所述应答者定义包括中度至重度活动性 UC 患者的大便频率、直肠出血和内窥镜检查得分，所述患者包括以下患者：其对常规或生物疗法失败或不耐受，或对于生物疗法是初治的，或先前曾接受过生物剂，对维多利珠单抗不耐受或者对维多利珠单抗具有初次应答或二次应答的患者除外，如实例 3 中所述。提供这些实例是为了说明本发明的具体实施例或特征，并不限制其范围。

- [0063] 实例
- [0064] 实例1
- [0065] 测定
- [0066] 表2中描述的测定根据本领域已知的程序进行,并且促成本文披露的实验的结果。
- [0067] 表2

	实验室评估		参数
	血液学	血小板计数 RBC 计数 血红蛋白 血细胞比容	<u>RBC 指标:</u> MCV MCH 网织红细胞% <u>具有差异的 WBC 计数:</u> 嗜中性粒细胞 淋巴细胞 单核细胞 嗜酸性粒细胞 嗜碱性粒细胞
[0068]	临床化学	BUN 钾 肌酸酐 钠 eGRF 葡萄糖 (非禁食) 钙 镁 氯化物 尿酸	天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 碱性磷酸酶 白蛋白 磷酸盐
	常规尿分析 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • 比重 • pH 值、葡萄糖、蛋白质、血液、酮、胆红素、尿胆原、亚硝酸盐、白细胞酯酶 (用试纸) • 显微镜检查 (如果血液或蛋白质异常) 	
[0069]	其他筛选检测	<ul style="list-style-type: none"> • QuantiFERON TB 金管内 • 促卵泡激素和雌二醇 (仅无生育能力的女性需要) • 尿液酒精和毒品筛查 (至少包括: 苯丙胺类、巴比妥类、可卡因、阿片类、大麻类和苯二氮卓类)] • 血清和尿液人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 妊娠检测 (有生育能力的女性需要)^b • 血清学 [(HIV 抗体、乙型肝炎表面抗原 [HBsAg] 和丙型肝炎病毒抗体)] • 所有研究需要的实验室评估将由中心实验室进行 	

[0070] ^a除非需要血清检测,否则局部尿液检测针对该方案是标准的。

[0071] 药代动力学,药效动力学和生物标志物

[0072] 收集静脉血样品以测量血清布雷库单抗浓度。使用群体药代动力学 (PK) 方法分析血清浓度数据,并使用群体PK模型将其用于表征布雷库单抗的暴露-应答关系。使用本领域已知的常规技术确定药效动力学参数。为了收集血清,用编码的标签标记适当的SST真空采血管 (针对PK为5mL大小,针对ADA为15mL大小,针对IL-22为5mL,以及针对其他研究性生物标志物为10mL) 和冷冻小瓶。抽血后,将试管轻轻倒置约5次,以使血液与试管中的内容物混

合。在室温下让血液凝结30分钟。30分钟后且在从抽血开始的45分钟内,以1100-1300g的速度离心15分钟。立即(或从收集血液起2小时内)将采集的血清转移至至少2个,但多达7个预冷的经标记的冷冻小瓶中,分别用于PK、ADA、IL-22和血清研究性生物标志物。每个小瓶应包含至少1mL血清。将血清试管置于约-70℃的冰箱或更冷的条件下,并以直立的方式储存。

[0073] 对于LCN2和其他研究性血浆生物标志物的K₂EDTA血浆收集程序,用编码的标签标记适当的紫红色顶部真空采血管-K₂EDTA(针对LCN2的总体积为5mL,针对其他研究性生物标志物的总体积为3mL)和冷冻小瓶。立即倒置8-10次。如果可能,血浆必须立即处理、等分并冷冻。如果无法立即处理样品,则应在获取全血样品的4小时内进行处理,并保持在2℃-8℃直至等分,等分应在接下来的六小时内进行。将装有血浆样品的冷冻小瓶放置在约-70℃的冰箱或更低温度的冰箱中,并直立储存。

[0074] PAXgene血液RNA管收集开始首先确保在使用前PAXgene血液RNA管处于室温(18℃-25℃),并用编码的标签标记适当的PAXgene血液RNA管和冷冻小瓶。抽取2.5mL全血,并轻轻倒置PAXgene血液RNA管8至10次。将PAXgene血液RNA管直立储存在室温(18℃-25℃)下最少2小时并且最多72小时,然后转移到冰箱(-20℃)中。

[0075] 对于生物标志物评估,收集血液和大便样品并进行分析,以评估与布雷库单抗干预相关的蛋白质、核酸和细胞生物标志物。生物标志物分析旨在阐明布雷库单抗的作用机制,鉴定对布雷库单抗有应答的参与者子集以及表征基因标记。众所周知的常规程序用于样品收集、处理、储存和运送样品。

[0076] 可以在PAXgene管中收集全血样品(约2.5mL)以进行总RNA样品制备。RNA可以用于使用Thermo Fisher Clarion D阵列进行的转录物表达分析中,并储存用于将来的分析。

[0077] 收集约5mL的静脉血样品用于测量IL-22血清浓度。收集约3mL静脉血样品以测量K₂EDTA血浆LCN2浓度。每个血清和血浆样品分为两等份(一个用于生物分析,一个备用)。

[0078] 收集一组单独的血清/血浆样品(每个时间点约10mL静脉血以获得至少5mL血清,以及5mL全血以获得2.5mL血浆),用于分析与炎症细胞活动相关的循环可溶性因子。要分析的因子可以包括但不限于IFN- γ 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-17A、IL-2、IL-23和TNF α 。蛋白质分析物通过质谱或经过验证的免疫测定法进行评估。

[0079] 实例2

[0080] 布雷库单抗毒理学评估

[0081] 设计了一项随机、双盲、双模拟、活性和安慰剂对照的平行组研究,以研究IL-23特异性抗体对中度至重度活动性溃疡性结肠炎患者的影响。研究中纳入了几种设计特征以使偏差最小化,包括双盲和双模拟技术以及参与者的随机分配,有助于确保已知和未知风险因素在干预组之间平均分布。包括活性对照组和安慰剂对照组容易地揭示,未能将测试干预与安慰剂区分开来意味着测试干预无效,还是仅是缺乏鉴定活性药物能力的试验的结果。安慰剂与护理标准药物的比较提供了测定灵敏度的内部证据。

[0082] 作为单独的研究来评估‘缓解的诱导’和‘缓解的维持’的传统研究设计需要确定一个特定的时间点,所述时间点定义诱导治疗何时结束以及维持治疗何时开始。这些传统的单独研究设计的缺点包括:可能选择一个不合适的时间点,该时间点可能无法反映治疗的药效学特性发生的最佳时间;应答率变化大,这阻碍了对重新随机化所需样品量的估计;治疗残留效应;以及难以评估潜在疾病过程是否仍然是活动性的。通常,将在传统诱导研究

中表现出临床应答的参与者重新随机化进入单独的维持研究,并且由于只允许应答者继续进行,因此他们可能不是评估长期缓解或评估在继续治疗的以后某个时间点应答的参与者的最合适群体。但是,当前的研究设计使得有可能评估接受连续治疗的已经在较早的指定时间点实现缓解的参与者中的长期缓解维持。

[0083] 当前的研究旨在以“直通治疗(treat-straight-through)”方法将初始干预(诱导)和维持阶段合并为单个研究。使用这种设计,参与者被随机分配接受研究干预、活性对照或安慰剂的诱导疗法,然后进行直通治疗持续其余的研究部分,其包括评估第10周的临床缓解和评估在第10周和第54周均处于临床缓解的参与者中的持续缓解。这种自然式设计的主要优点是,它允许在单个研究中对诱导和维持干预两者进行评估,并且避免了上述与传统的重新随机化维持设计相关的复杂性。同样,可以通过继续干预来评估初始干预的益处是否巩固,尤其是对于那些对初始干预有应答但在第10周未满足缓解标准但可以通过继续干预转化为缓解者的参与者。这种自然式设计还模仿了临床实践,因为患者将继续接受连续治疗,并且没有将他们的干预截断为人为选择的时间点。此外,保留对干预的初始随机分配将确保长期维持干预不会偏向于在诱导期期间获得缓解的参与者,因为那些通过干预获得缓解的参与者在维持阶段仍将采用相同的干预,没有撤回或中止干预的任何影响。另外地,在诱导阶段对安慰剂有应答的患者在维持阶段仍将使用安慰剂,没有安慰剂中断的任何影响。

[0084] 溃疡性结肠炎研究中使用剂量的确定是通过以下来辅助:认识到1期研究中2100mg布雷库单抗的单个静脉内(IV)剂量被健康白人男性研究参与者良好耐受,并且在2a期研究中多个700-mg IV和210mg皮下(SC)剂量显示被克罗恩病患者良好耐受并且是有效的。还评估了向健康的男性和女性参与者施用的单个4200mg IV剂量的布雷库单抗的安全性、耐受性和PK,以提供与本文披露的UC研究相关的给药信息。因此,在本研究中,IV施用的700mg、1400mg和2100mg剂量(作为诱导干预的一部分)和SC施用的210mg和105mg剂量(作为维持干预的一部分)预期是良好耐受的。在维持干预期间还将进行剂量范围评估;然后,在诱导期接受IV布雷库单抗的参与者将按照1:1随机分配,以每四周接受210mg或105mg SC布雷库单抗。

[0085] 包括活性对照组和安慰剂对照组可以容易地揭示,未能将测试干预与安慰剂区分开来是测试干预无效的结果还是仅是缺乏鉴定活性药物能力的试验的结果。安慰剂和活性比较组的参与者将接受与接受布雷库单抗治疗的参与者相同的研究评估。

[0086] 本研究中接受2100mg布雷库单抗的多个IV剂量/210mg布雷库单抗的多个SC剂量的参与者和在未观察到的不良作用的水平(NOEL)下暴露于布雷库单抗的关键毒理学研究中的动物之间存在相当大的预期暴露边际。在三项研究中,在食蟹猴中建立了布雷库单抗的NOEL为300mg/kg,其中每周进行静脉内施用布雷库单抗长达14周,并且每周皮下施用长达6个月。在该剂量下,未观察到毒理学显著影响。根据食蟹猴中这些关键毒理学研究中的 $C_{\text{最大}}$ 和AUC值,以及健康参与者的1期和1b期研究中可比较的PK参数值,确定了暴露边际,并列于表3中。

[0087] 表3布雷库单抗食蟹猴相比于人暴露边际的概述

研究	NOAEL 剂量 (mg/kg/周)	C _{最大} (µg/mL)	AUC _{0-tau} (µg·天/mL)	人暴露边际	
				C _{最大}	AUC ^a
[0088] 3个月,恢复期12个月 (109075)	300 IV	14,800	53,500	8.1 ^b	11 ^b
3个月,恢复期12个月 (109075)	300 SC	7500	41,500	168 ^c	172 ^c
6个月,恢复期11周 (109184)	300 SC	5900	32,100	132 ^c	133 ^c

[0089] AUC_{0-tau} = 从时间零到给药间隔结束时血清浓度-时间曲线下面积; C_{最大} = 最大血清浓度; IV = 静脉内; SC = 皮下。

[0090] ^a将猴AUC_{0-tau}乘以4,以中的人中28天给药间隔进行调整。

[0091] ^b对于4200mg布雷库单抗的IV剂量,根据预测的人中暴露计算安全边际 (C_{最大} = 1828µg/mL; AUC_{0-28天} = 19,250µg·天/mL)。预测的暴露估算是2100mg布雷库单抗的IV剂量后的人暴露乘以2。

[0092] ^c安全边际是根据210mg的SC剂量后人中的暴露来计算。在稳定状态下测量了人C_{最大} (44.7µg/mL) 和AUC_{0-tau} (967µg·天/mL)。

[0093] 总之,使用布雷库单抗进行毒理学研究的结果提供的数据表明,布雷库单抗被认为对于其预期的人中使用是安全的。

[0094] 实例3

[0095] 布雷库单抗治疗溃疡性结肠炎

[0096] 这项研究的参与者年龄是18至80岁(含),患有中度或重度活动性溃疡性结肠炎,这些参与者对常规疗法已经失败或不能耐受。这包括以下参与者,所述参与者未接受生物剂(未接受过生物学治疗)或已接受经批准用于UC治疗的剂量的生物剂(例如抗TNFα)且最初没有应答(即初次无应答),或最初应答但在继续的疗法情况下失去应答(即,继发性无应答),或对药物不耐受。这还包括以下患者,所述患者以前接受过生物剂,成功应答且无后续治疗失败(包括维多利珠单抗)。但是,由于使用维多利珠单抗作为活性比较剂,将排除那些对之前接受维多利珠单抗治疗失败(达到了对治疗的初次或继发性无应答的标准)或不耐受的参与者。

[0097] 纳入标准旨在确保有足够症状的患者群体以证明从基线起具有临床意义的变化,以支持中度至重度活动性溃疡性结肠炎患者的治疗获益。要求参与者在随机分配的21天内进行全结肠镜检查,以确保其结肠粘膜的外观与中度至重度活动性UC一致,检查并记录受影响的结肠表面积的范围,并评估是否结肠粘膜的变化可以合理地归因于研究干预。此外,通过基线全结肠镜检查评估的疾病程度可用于确定柔性乙状结肠镜检查是否适合于第10周和第54周的后续内窥镜检查评估。

[0098] 将患者随机分为五组,即接受静脉内布雷库单抗的组,接受维多利珠单抗(Entyvio[®],抗α₄β₇整联蛋白单克隆抗体)的组和接受安慰剂的组。在患者(即参与者)随机化后约1周进行第1天施用。表4列出了有关研究干预和施用的详细信息。

[0099] 表4研究干预

	研究干预名称	布雷库单抗 IV	布雷库单抗 SC	维多利珠单抗	安慰剂^a
[0100]	剂量配制	小瓶中的液体	小瓶中的液体	小瓶中的冻干产品	小瓶中的液体
	施用途径	IV 输注	SC	IV 输注	SC 和 IV 输注
	剂量强度	700 mg	210 mg 105 mg	300 mg	0
		1400 mg			
		2100 mg			

	研究干预名称	布雷库单抗 IV	布雷库单抗 SC	维多利珠单抗	安慰剂^a
[0101]	给药说明^b	10 个小瓶, 700 mg	3 个小瓶, 210 mg 1.5 个小瓶, 105 mg	1 个小瓶	SC 给药: 3 个小瓶 IV 给药: 0 个小瓶
		20 个小瓶, 1400 mg			
		30 个小瓶, 2100 mg			
	注射器械	IV 施用装置	针头和注射器	IV 施用装置	IV 施用装置 针头和注射器
	包装和标签	研究干预将在小瓶中提供。每个小瓶将按照国家要求加上标签。	研究干预将在小瓶中提供。每个小瓶将按照国家要求加上标签。	研究干预将在小瓶中提供。每个小瓶将按照国家要求加上标签。	SC 给药: 研究干预将在小瓶中提供。每个小瓶将按照国家要求加上标签。 IV 给药: 不提供研究干预
	制造商	艾尔根公司 (Allergan)	艾尔根公司	武田公司 (Takeda)	艾尔根公司

[0102] IV=静脉内;SC=皮下。

[0103] ^a安慰剂小瓶将不提供用于IV给药。取而代之的是,非盲药剂师将提供未经操作的IV袋,并将其用作安慰剂用于IV给药。[0104] ^b药房手册中提供了所有剂量的制备说明

[0105] 前3个剂量的布雷库单抗以100mL IV输注进行施用,所有后续剂量均使用标准的一次性注射器进行SC施用;所有维多利珠单抗剂量均以250mL IV输注进行施用。由于布雷库单抗和维多利珠单抗的制剂在外观和体积上截然不同,因此需要采取特殊的预防措施以确保研究的双盲性。由于无法使布雷库单抗和维多利珠单抗干预相同,因此在施用干预时使用双模拟技术来保持盲性。在整个研究过程中,无论干预组分配如何,所有参与者均接受相同数量和类型(例如IV和/或SC)的干预。例如,在研究的第1、15和43天向每位患者施用两

次IV输注。第一IV输注 (IV1) 是经60分钟施用的100-mL输注,随后立即是经30分钟施用的第二IV 250-mL输注 (IV2)。必须始终在IV2之前施用IV1。表5列出了针对诱导期的就诊双模拟施用方案。

[0106] 表5针对诱导期的给药方案

就诊次数	天	布雷库单抗		维多利珠单抗		安慰剂	
		2100 MG IV		300 MG IV		0 MG	
		1400 MG IV					
		700 MG IV					
IV1	IV2	IV1	IV2	IV1	IV2		
2 (基线)	1	A	S	S	A	S	S
3	15	A	S	S	A	S	S
5	43	A	S	S	A	S	S

[0108] IV1=第一静脉剂量100ml;IV2=第二静脉剂量250ml;A=活性;S=假安慰剂

[0109] 对于双盲维持期,所有参与者均按照给药方案(例如,每8周)接受经30分钟施用的一个250-mL IV输注。此外,所有参与者均按照给药方案(例如,每4周)使用标准的一次性SC注射器接受3次单独的1mL SC注射。表6列出了针对维持期的就诊双模拟施用方案。

[0110] 表6针对维持期的给药方案

就诊次数	天	布雷库单抗		维多利珠单抗		安慰剂	
		210 MG SC		300 MG IV		0	
		105 MG SC					
		IV	SC				
6	71	—	A	—	S	—	S
7	99	S	A	A	S	S	S
8	127	—	A	—	S	—	S
9	155	S	A	A	S	S	S
10	183	—	A	—	S	—	S
11	211	S	A	A	S	S	S
12	239	—	A	—	S	—	S
13	267	S	A	A	S	S	S
14	295	—	A	—	S	—	S
15	323	S	A	A	S	S	S
16	351	—	A	—	S	—	S

[0112] 所有研究干预均由非盲药剂师(或具有适当资格的个人)准备,并交付给合格的站点工作人员,由其将研究干预施用给参与者。非盲药剂师负责根据药房手册准备双模拟IV和SC剂量。独立的研究干预监测者对于执行研究干预责任也是非盲的。

[0113] 所有参与者在诱导期的第1、15和43天(第2、3和5次就诊)接受研究干预(布雷库单抗、维多利珠单抗或安慰剂)的2个IV输注。经验丰富且合格的工作人员可以进行IV进入。

[0114] 使用输注泵经至少60分钟在5%重量/体积(w/v)右旋糖水溶液中以100mL体积递送IV1(布雷库单抗或安慰剂)。每次IV1输注之前和之后,均用30mL 5%w/v右旋糖水溶液冲洗IV入口。

[0115] 使用输注泵经至少30分钟在无菌0.9%氯化钠中以250mL体积递送IV2(维多利珠

单抗或安慰剂)。每次IV输注之前和之后,均用30mL无菌0.9%氯化钠注射液冲洗IV入口。

[0116] 对于维持期,所有参与者在表5中指定的就诊中仅接受一次IV输注研究干预。使用输注泵经至少30分钟在无菌0.9%氯化钠中以250mL体积递送维持期期间的IV输注(维多利珠单抗或安慰剂)。每次IV输注之前和之后,均用30mL无菌0.9%氯化钠注射液冲洗IV入口。

[0117] 本披露预期在诱导期期间静脉内递送约700、720、1400、1440、2100、2180或4200mg布雷库单抗的示例性约120mg/ml剂量,并且对于维持期每四周皮下递送约120或240mg布雷库单抗。另一示例性剂量是在诱导期期间递送的三个静脉内剂量之后,在维持期期间每八周皮下递送的约240mg布雷库单抗的递送。

[0118] 在所有治疗就诊时进行IV研究干预施用之前,获取生命体征(血压[BP]、温度、脉搏率和呼吸率)。此外,IV施用期间约每15分钟、输注完成后立即、约每30分钟持续输注后至少一小时或直到稳定(以较晚者为准),监测参与者的生命体征的变化和/或新症状。当研究人员认为参与者临床上稳定时(在完成最初3次输注的IV施用后至少一小时(第2、3和5次访问)),参与者将从站点出院。

[0119] 在维持期期间,在表5规定的就诊时,还通过SC注射对所有参与者施用布雷库单抗或安慰剂。在IV施用后施用SC注射以维持程序的一致性。每个SC剂量均施用于参与者前腹壁。每个SC注射的体积不超过1.0mL(即,对于所有SC剂量均施用 3×1.0 mL注射)。将布雷库单抗或安慰剂剂量均等地分在3个注射器中,并对于所有SC注射经不超过10分钟总时间并隔开至少2cm的距离在参与者前腹壁上的交替(左或右)部位上以多个SC注射施用。用柔和的压力将布雷库单抗或安慰剂缓慢注入(建议至少持续5秒)SC组织。注射后不应按摩该区域。注射部位应轮换。

[0120] 在所有治疗就诊期间,在SC研究干预施用之前和之后立即获得生命体征(BP、温度、脉搏率和呼吸率)。此外,对于第6次访问和第7次访问(前两个SC剂量),约每30分钟监测参与者的生命体征的变化和/或新症状,持续注射后至少一小时或直至稳定(以较晚者为准)。对于布雷库单抗或安慰剂的第三和后续SC剂量,应监测参与者至少30分钟或直至稳定(以较晚者为准)。

[0121] 已经报道了施用IV单克隆抗体(mAb)的输注反应,也已经报道了对SC施用的反应。与任何抗体一样,对剂量施用可能出现过敏反应,并采取适当的预防措施来应对任何此类反应。

[0122] 如Schroeder等人,N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]317:1625-1629(1987)所述,使用用于评估UC的梅奥得分系统(梅奥得分)的评估功效。梅奥得分评估大便频率、直肠出血、内窥镜检查结果以及医师对疾病活动性的评估。梅奥得分已改进,以指定1(轻度疾病)的内窥镜检查分项得分中无脆性。患者每天评估大便频率和直肠出血。大便频率的梅奥项已作为排便频率操作使用,以提高清晰度并促进参与者之间对该项目的一致解释。大便频率和直肠出血得分的合格性计算是基于参与者的每夜日记数据,所述数据是在结肠镜检查筛选的肠准备开始前五天内的最近三天中记录的。在研究期间在第6、11和17次就诊时的大便频率和直肠出血得分的计算是基于参与者的每夜日记数据,所述数据是在内窥镜检查的肠准备开始前的连续前三天中记录的。

[0123] 内窥镜检查过程中的粘膜外观可根据改进的梅奥内窥镜检查分项得分(即内窥镜检查项的结果)来评估。内窥镜检查外观由研究者和中心读取器共同检查。中心读取的内窥

镜检查分项得分用于所有资格和功效分析。

[0124] 医师的整体评估 (PGA) 认可参与者的症状, 以及参与者的总体健康感以及其他观察结果, 例如内窥镜检查结果。内窥镜检查分项得分和PGA由有资格进行内窥镜检查的医师进行, 并且建议在整个研究过程中, 由同一名医师进行对特定参与者的所有评估。PGA仅用作探索性终点。

[0125] 还预期了其他功效测量。改进的梅奥检测 (梅奥评分系统) 提供的主要功效测量的补充或互补是: 吉布斯组织学指数 (Geboes Histological Index, GBI)、罗伯茨组织病理学指数 (Robarts Histopathology Index, RHI)、慢性病疗法的功能评估-疲劳 (FACIT-F)、患者对变化的整体印象-溃疡性结肠炎 (PGIC-UC)、患者对严重程度的整体印象-溃疡性结肠炎 (PGIS-UC)、患者对严重程度的印象-直肠出血 (PIS-RB)、患者对干扰的印象-排便频率 (PII-BMF)、炎症肠病问卷 (IBDQ)、12-项简短形式调查 (SF-12)、5级EuroQoL-5D (EQ-5D-5L) 和Cochran-Mantel-Haenszel检验 (CMH检验)。

[0126] 表7中按时间点显示了计划的功效评估。表8中显示了梅奥评分系统。主要和次要功效评估的数据以及日记数据通过电子日记本 (e diary) 收集。

[0127] 表7按时间点计划的功效评估

评估	时间	测量
梅奥得分项:		
• 大便频率	第1次就诊到随访2(电子日记本)	表7中以0-3顺序尺度评估的每个单独项
• 直肠出血	第1次就诊到随访2(电子日记本)	
• 内窥镜检查结果	第1、6、17次就诊	
• 医师的整体评估 ^a	第1、6、17次就诊	

[0129] ^a仅探索性终点

[0130] 表8评估溃疡性结肠炎活动性的梅奥评分系统

[0131] 大便频率 ^a
0=该参与者的正常排便次数
1=比正常多1到2次排便
2=比正常多3至4次排便
3=比正常多5次或更多次排便
直肠出血 ^b
0=未见出血
1=少于一半的时间大便中有血迹
2=大部分时间大便明显带血
3=仅血液通过
内窥镜检查结果 ^c
0=正常或非活动性疾病
1=轻度疾病(红斑、血管模式减少, 无脆性)
2=中度疾病(明显红斑、无血管模式、脆性、糜烂)
3=重度疾病(自发出血、溃疡)
医师的整体评估

0=正常
1=轻度疾病
2=中度疾病
3=重度疾病

[0132] ^a每个参与者充当他或她自己的对照,以建立大便频率异常的程度。

[0133] ^b每日出血得分代表一天的最严重出血。

[0134] ^c针对如上所述改进的梅奥得分,对1(轻度疾病)的分项得分进行了修改以反映无弱性。

[0135] 来源:从Schroeder 1987年修订。

[0136] 所有参与者在基线时都需要进行全结肠镜检查。根据临床指示,研究期间所有剩余的内窥镜检查评估都可以通过柔性乙状结肠镜检查进行。可以使用视频捕获来记录所有用于评估mMS内窥镜检查结果的结肠镜检查或柔性乙状结肠镜检查程序。所有视频记录由中心读取器供应商标记段名称,以产生完整的结肠镜检查视频。由IBD经验丰富的独立胃病医师根据改进的梅奥内窥镜检查得分,集中读取视频片段的内窥镜检查检查严重程度,这些医师对参与者的临床活动和干预分配是盲的。在所有情况下,均应在活检之前进行视频记录。

[0137] 在每次研究内窥镜检查(第1、6和17次就诊和/或提前终止就诊)时收集粘膜活检。活检将用于支持评估吉布斯组织学指数(GHI)、罗伯茨组织病理学指数(RHI)和炎性浸润的细胞组成(包括但不限于嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞)随时间的变化。

[0138] GHI是粘膜炎症程度的量度,如下:0=仅结构改变;1=慢性炎症;2=固有层嗜中性粒细胞;3=上皮中的嗜中性粒细胞;4=隐窝破坏;以及5=糜烂或溃疡。内窥镜检查期间获得的活检根据GHI评分。

[0139] RHI包含四个组织学指标(慢性炎性浸润的严重程度、固有层嗜中性粒细胞的数量、上皮中嗜中性粒细胞的数量以及糜烂或溃疡的严重程度),其中的每一个客观地分为0至3级(Mosli等人,Gut[肠道]66:50-58(2017))。RHI是基于来自GHI的信息计算。

[0140] 每次排便后,患者将以事件驱动为基础捕获信息,这被定义为当患者排泄大便、仅血液、血液和粘液或仅粘液时上厕所。指示参与者记录每次排便的发生,排便中大便、血液和/或粘液的存在,使用布里斯托尔便形量表(Bristol Stool Form Scale,BSFS)的大便稠度,以及排便前的紧迫感。

[0141] 除了事件驱动的评估之外,还指示参与者完成每夜日记。每夜日记包括梅奥得分大便频率和直肠出血项,以及每日回忆项(其测量UC的其他明显体征和症状(疲劳、疲倦、虚弱、精神不振、腹痛、肠胃气胀的频率和严重程度以及与关节酸痛有关的疼痛))。在每周结束时,每夜日记将包括慢性病疗法的功能评估-疲劳(FACIT-F)、患者对严重程度的整体印象-溃疡性结肠炎(PGIS-UC)、患者对严重程度的印象-直肠出血(PIS-RB)、患者对干扰的印象-排便频率(PII-BMF)和患者对变化的整体印象-溃疡性结肠炎(PGIC-UC)。在筛选和诱导期期间,每天晚上都会提示每夜日记。在维持期期间,每次就诊前一周的每个晚上都要输入每夜日记。

[0142] FACIT-F量表(版本4)是13-项工具,可测量七天的回忆期内的疲劳及其对日常功能的影响。其中这些项中的五个项评估疲劳体验,并且八个项评估疲劳的影响。使用5点

李克特量表对项进行评分,得分范围为0到52,得分越低表示疲劳程度越高。FACIT-F已被广泛用于临床试验以及具有IBD的参与者(Tinsley,2011)。FACIT-F设计为自填问卷,并且可以在5分钟内完成。患者对严重程度的整体印象-溃疡性结肠炎(PGIS-UC)是评估参与者对过去7天的UC症状总体严重程度的感知的单一项,其回答选项范围是从“无”至“严重”。患者对严重程度的印象-直肠出血(PIS-RB)是评估参与者对过去7天的直肠出血总体严重程度的感知的单一项,其回答选项范围是从“无”至“严重”。患者对干扰的印象-排便频率(PII-BMF)是评估参与者对过去7天的因频繁排便对日常生活活动的干扰水平的感知的单一项,其回答选项范围是从“从不”到“总是”。患者对变化的整体印象-溃疡性结肠炎(PGIC-UC)是衡量参与者对过去7天中其UC症状总体变化的感知的单一项。另外的评估将包括站点就诊以获得患者报告的结果(PRO),并且将要求参与者填写问卷,例如炎性肠病问卷(IBDQ)。在整个研究过程中,对参与者进行不良事件监测以确保其安全。

[0143] 参考文献

[0144] Bettelli E,Korn T,Kuchroo VK.Th17:the third member of the effector T cell trilogy.Curr Opin Immunol.2007;19:652-657.

[0145] Brazikumab (MEDI2070) Investigator's Brochure,2018;Edition 4.0.

[0146] Burton PR,Clayton DG,Cardon LR,Craddock N,Deloukas P,Duncanson A,et al.Association scan of 14,500nonsynonymous SNPs infour diseases identifies autoimmunity variants.Nature Genet.2007;39:1329-1337.

[0147] Cargill M,Schrodi SJ,Chang M,Garcia VE,Brandon R,Callis KP,et al.A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes.Am J of Human Gen.2007;80:273-290.

[0148] Duerr RH,Taylor KD,Brant SR,Rioux JD,Silverberg MS,Daly MJ,et al.A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.Science 2006;314:1461-1463.

[0149] Entyvio[®] Package Insert (2014).

[0150] Farago B,Magyari L,Sáfrány E,Csöngéi V,Járomi L,Horvatovich K,et al.Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis.Ann Rheum Dis.2008;67:248-250.

[0151] Feagan BG,Sandborn WJ,Gasink C,Jacobstein D,Lang Y,Friedman JR,et al.Ustekinumab as induction and maintenance therapy fbr Crohn's disease.N Engl J Med.2016;375:1946-1960.

[0152] Feagan BG,Sandborn WJ,D'Haens G,Panés J,Kaser A,Ferrante M,et al.Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease:a randomised,double-blind,placebo-controlled phase 2study.Lancet.2017;389:1699-1709.

[0153] Gordon K,Langley R,Gottlieb,Papp KA,Krueger GG,Strober BE,et al.A

phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2012;132:304-314.

[0154] Gottlieb AB; Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;165:652-660.

[0155] Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989;96:804-810.

[0156] Illes Z, Safrany E, Peterfalvi A, Magyar L, Farago B, Pozsonyi E, et al. 3' UTR C2370A allele of the IL-23 receptor gene is associated with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurosci Lett.* 2008;431:36-38.

[0157] Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis through 5 years of follow-up: results from the PHOENIX 1 long-term extension. *Br J Dermatol.* 2012;167 (Suppl. 1):64 (Abstract P94).

[0158] Langley RG, Williams D, Papp K, Olds M. Long-term safety and efficacy of ABT-874 for the treatment of moderate to severe psoriasis: Interim analysis from an open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:AB195 (Abstract 4779).

[0159] Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199:125-130.

[0160] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX1). *Lancet.* 2008;371:1665-1674.

[0161] Li Y, Chu N, Hu A, Gran B, Rostami A, Zhang GX. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain.* 2007;130:490-501.

[0162] Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, et al. Anti-interleukin 12 antibody for active Crohn's disease. *N Eng J Med.* 2004;351:2069-2079.

[0163] Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G, Khanna R, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017;66:50-58.

[0164] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-

blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 371: 1675-1684.

[0165] Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne J-P, Unnebrink K, Kaul M, et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1586-1596.

[0166] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1519-1528.

[0167] Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA, Danese S, et al. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study. *Gastroenterol*. 2017; 153: 77-86.

[0168] Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaian I, Marth T, Zeuzem S, et al. Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p 19 and interleukin-27p 28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: 16-23.

[0169] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid 548 therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1625-1629.

[0170] Sofen H, Smith S, Matheson R, Leonardi C, Calderon C, Bouman E, et al. Results of a single ascending dose study to assess the safety and tolerability of CNT0 1959 following intravenous or subcutaneous administration in healthy subjects and in subjects with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011; 165: e10 (Abstract FC-21).

[0171] Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi P S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011; 165: 661-668.

[0172] Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 1328-1336.

[0173] Vaknin-Dembinsky A, Balashov K, Weiner HL. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL 10 production. *J of Immunol*. 2006; 176: 7768-7774.

[0174] 所标识的所有专利和其他出版物均通过引用以其全文明确并入本文用于以下目的:描述和披露例如此类出版物中描述的方法,所述方法可能与本文所述的信息结合使用。

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

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

[0002] Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp
 100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<220>

<221> 尚未归类的特征

<223> 布雷库单抗轻链可变区氨基酸序列

<220>

<210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的多肽

<220>
 <221> 尚未归类的特征
 <223> 布雷库单抗 CDRH1 氨基酸序列

<400> 3

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

[0004]

<210> 4
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的多肽

<220>
 <221> 尚未归类的特征
 <223> 布雷库单抗 CDRH2 氨基酸序列

<400> 4

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly Arg

<210> 5
 <211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽

<220>
<221> 尚未归类的特征
<223> 布雷库单抗 CDRH3 氨基酸序列

<400> 5

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

<210> 6
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

[0005]

<220>
<223> 合成的多肽

<220>
<221> 尚未归类的特征
<223> 布雷库单抗 CDRL1 氨基酸序列

<400> 6

Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Thr	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asp	Val	His
1				5					10				

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽

<220>

<221> 尚未归类的特征

<223> 布雷库单抗 CDRL2 氨基酸序列

<400> 7

Gly Ser Gly Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

[0006] <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<220>

<221> 尚未归类的特征

<223> 布雷库单抗 CDRL3 氨基酸序列

<400> 8

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

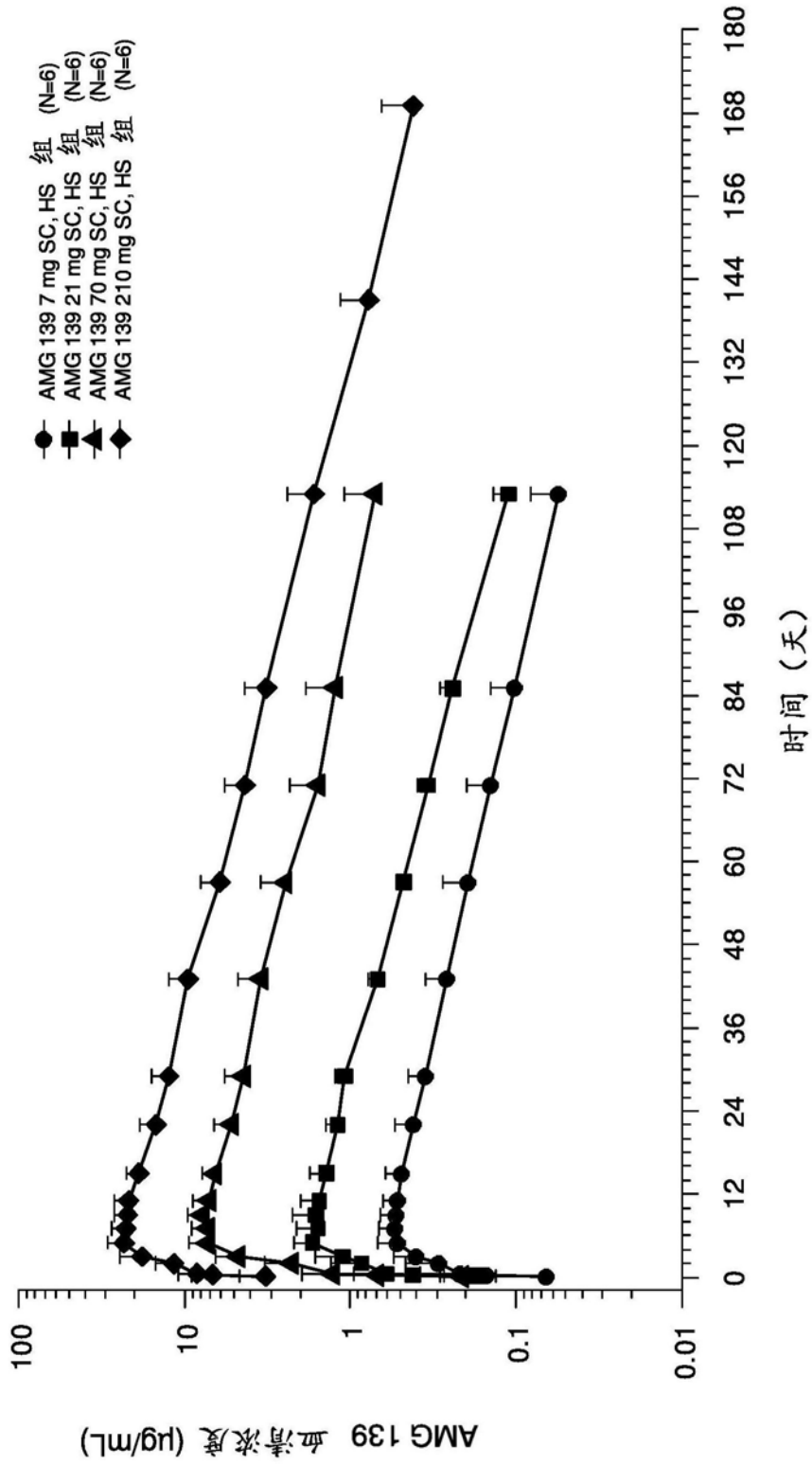


图1

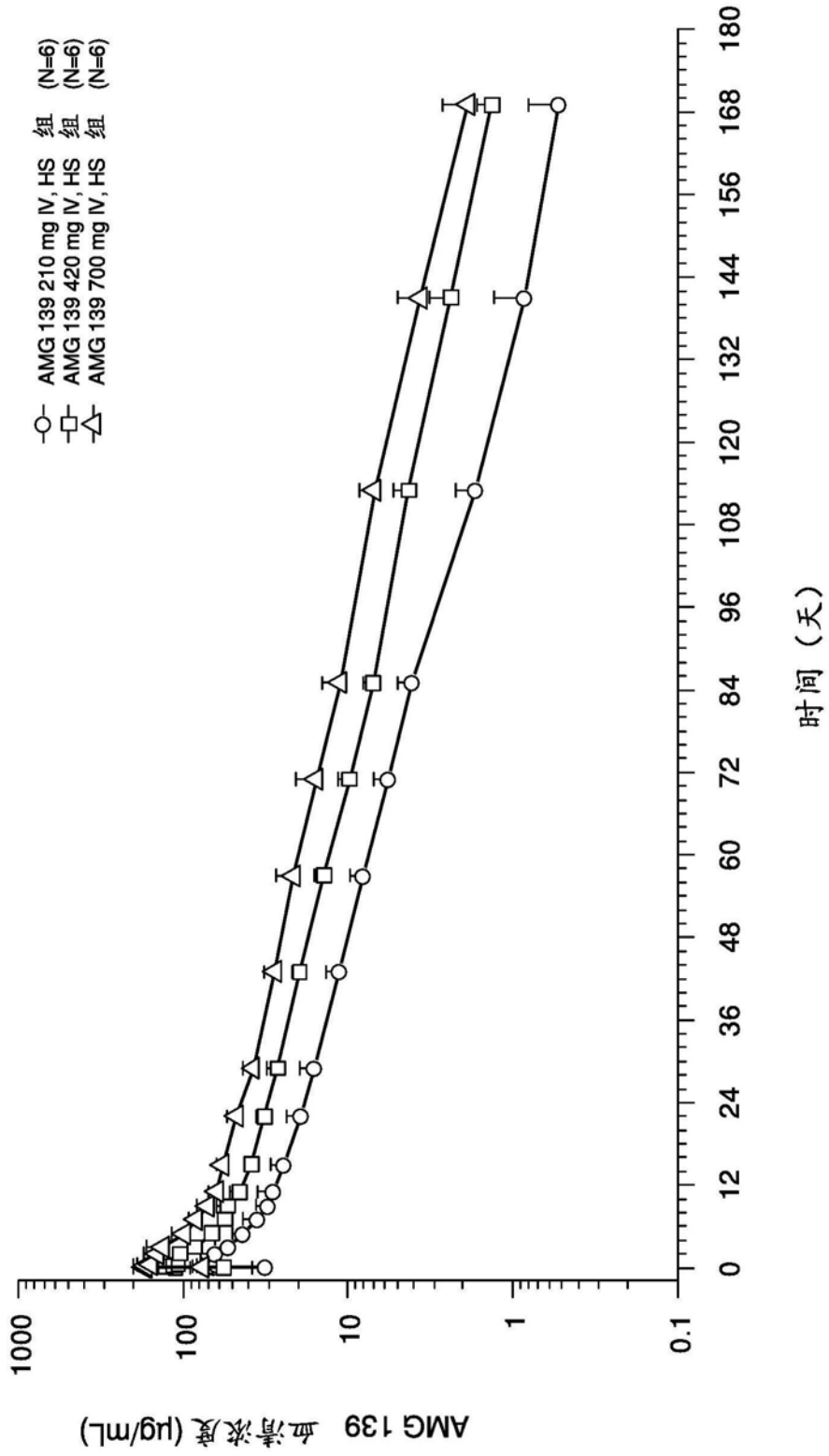


图2

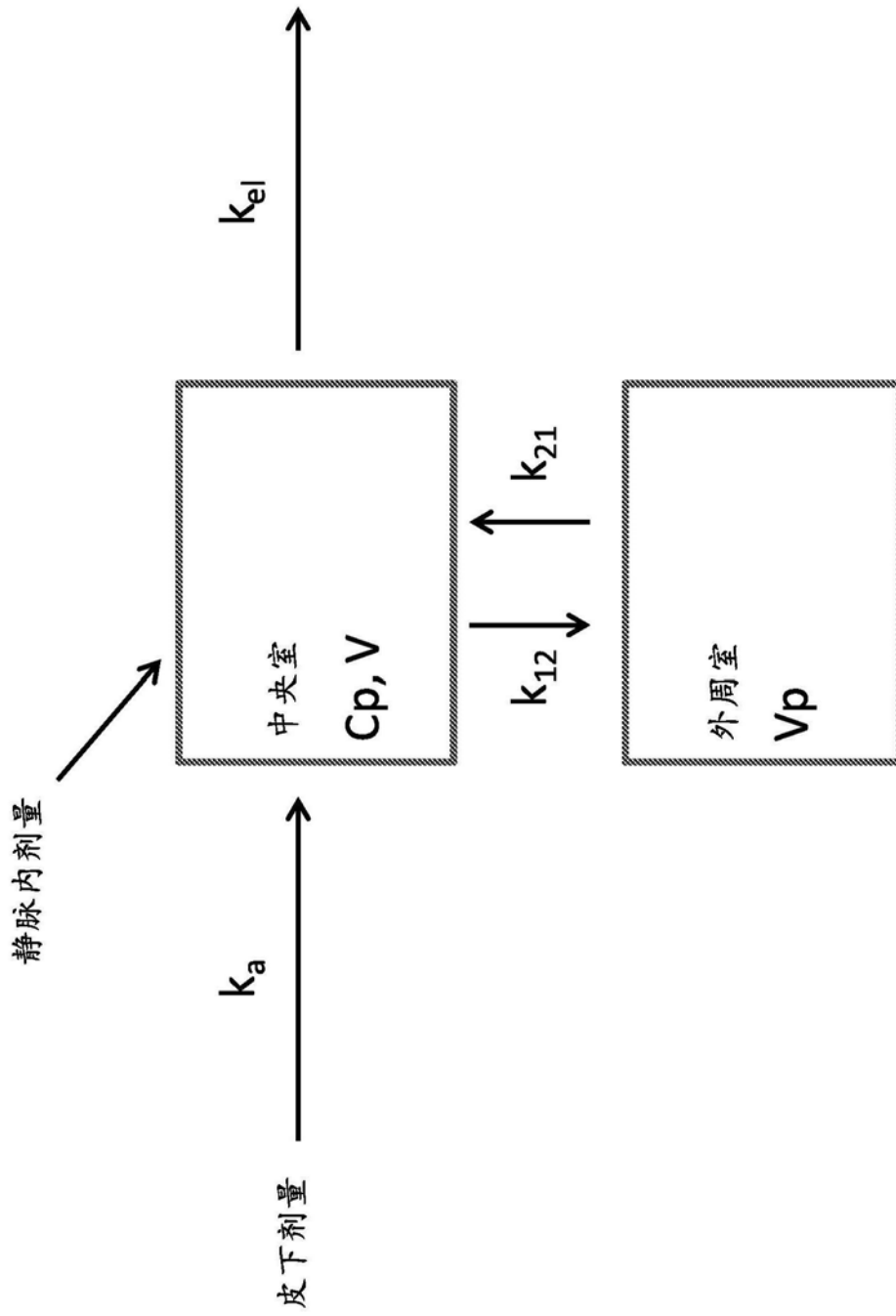


图3

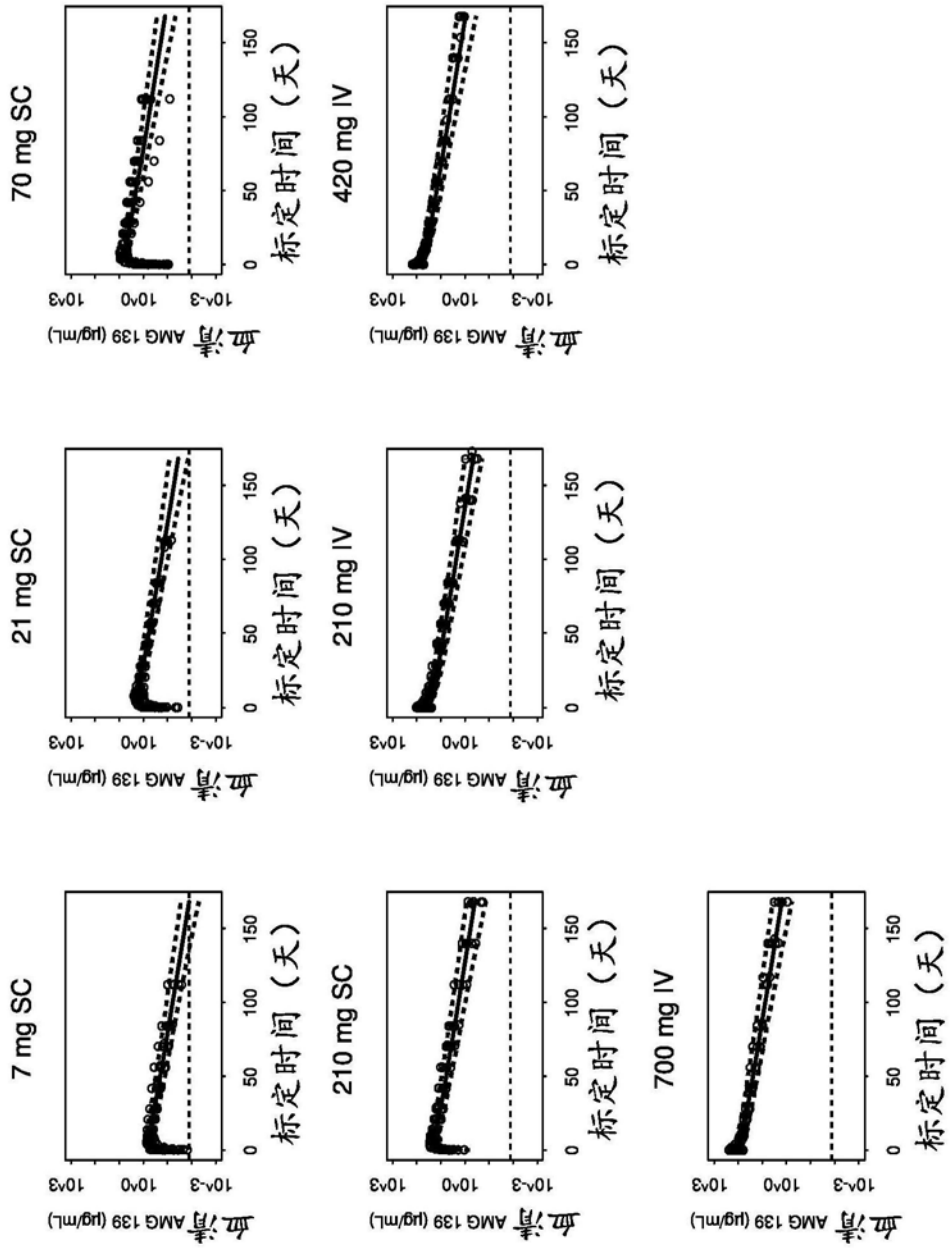


图4

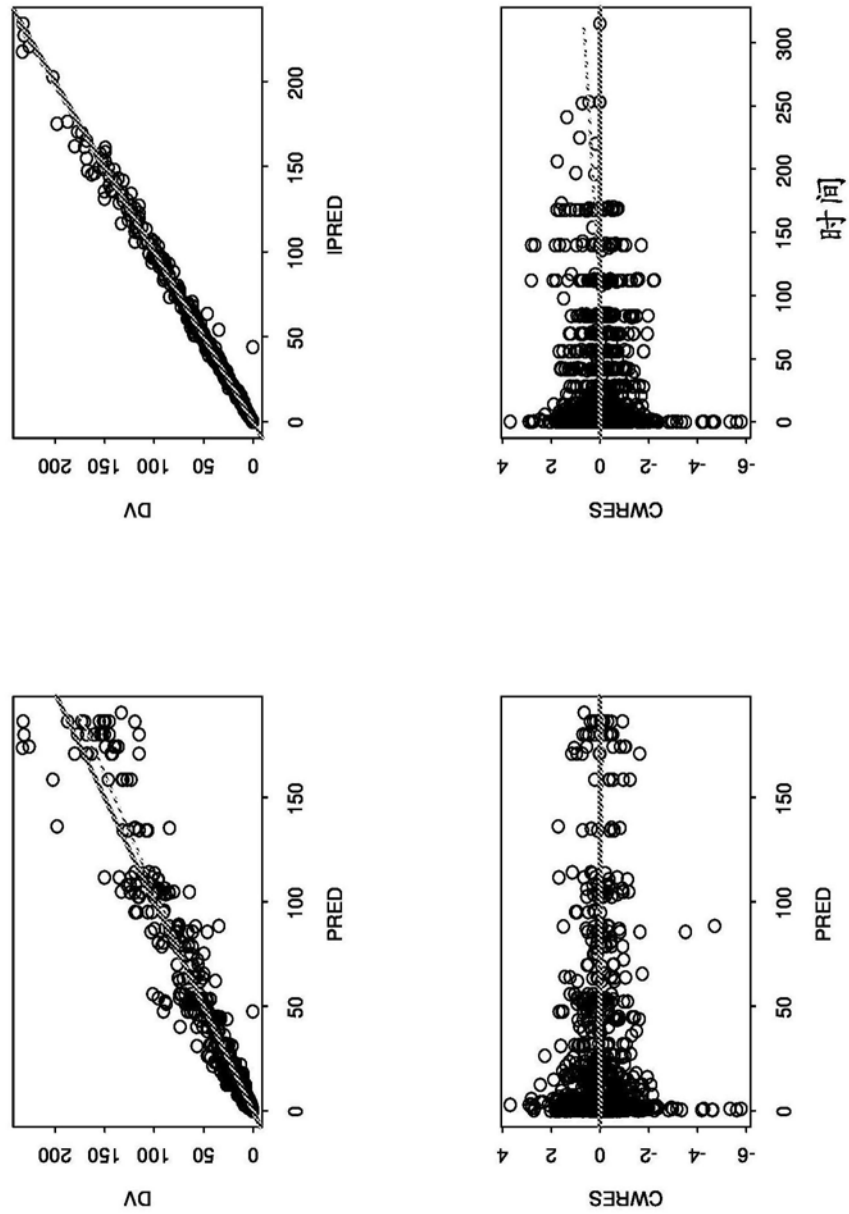


图5

V_H1 (SEQ ID NO: 1)

QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNEYYADSVKGR
 CDR 1 CDR 2

FTISRDNKNTLLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGYTSWY¹PD²AFDIWGQGMVTVSS
 CDR 3

V_L1 (SEQ ID NO: 2)

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNTGAGYDVHWYQQVPGTAPKLLIYGSGNRPS
 CDR 1 CDR 2

GVPDRFSGSKSGTSASLAIITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGWVFGGTRITVL
 CDR 3

图6