(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118251413 A
(43)申请公布日 2024.06.25

(21)申请号 202280075720.7
(22)申请日 2022.11.14
(30)优先权数据
63/279418 2021.11.15 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2022/060946 2022.11.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/084488 EN 2023.05.19
(71)申请人 詹森生物科技公司
地址 美国宾夕法尼亚州
(72)发明人 O·阿德多坤 D·陈 Y·陈
P·萨帕里
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 黄登高 彭昶
(51)Int.Cl.
C07K 16/24(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)

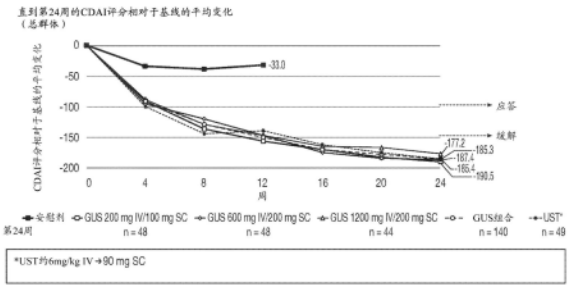
权利要求书2页 说明书100页
序列表（电子公布） 附图6页

(54)发明名称

用抗IL23特异性抗体治疗克罗恩病的方法

(57)摘要

本发明涉及一种治疗患者的克罗恩病的方法,该方法以初始静脉内剂量和后续皮下剂量施用IL-23特异性抗体,例如古塞库单抗,以便使该患者对该抗体做出应答并满足一个或多个临床终点。



CN 118251413 A

1.一种治疗患者的克罗恩病的方法,所述方法包括以初始剂量、初始治疗后4周的剂量、初始治疗后8周的剂量和在8周的所述剂量后每4或8周的剂量向所述患者施用针对IL-23的抗体,其中所述抗体包括轻链可变区和重链可变区,所述轻链可变区包含:

SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列;

SEQ ID NO:5的CDRL2氨基酸序列;和

SEQ ID NO:6的CDRL3氨基酸序列,

所述重链可变区包含:

SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列;

SEQ ID NO:2的CDRH2氨基酸序列;和

SEQ ID NO:3的CDRH3氨基酸序列,其中所述患者是对所述抗体的应答者。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述患者被识别为满足选自由以下项组成的组的一个或多个临床终点:

(i)在初始治疗后第48周("第48周")时的克罗恩病活动指数(CDAI)评分相对于基线的变化;

(ii)在第48周时的临床缓解,所述临床缓解定义为CDAI小于(<)150分;

(iii)在第48周时的临床应答,所述临床应答定义为CDAI评分相对于基线降低大于或等于(>=)100分,或CDAI评分<150;

(iv)在第48周时的患者报告结局(PRO)-2缓解,所述缓解基于平均每日排便频率(SF)和平均每日腹痛(AP)评分来定义;

(v)在第48周时的临床-生物标记物应答,所述临床-生物标记物应答使用基于所述CDAI评分的临床应答以及C反应蛋白(CRP)或粪便钙卫蛋白相对于基线的降低来定义;

(vi)在第48周时的内窥镜缓解,所述内窥镜缓解如通过克罗恩病的简单内窥镜评分(SES-CD)所测量,定义为SES-CD小于或等于(≤)2;

(vii)在第48周时的内窥镜应答,所述内窥镜应答通过克罗恩病的简单内窥镜评分(SES-CD)来测量;

(viii)在第48周时的无皮质类固醇的临床缓解,所述无皮质类固醇的临床缓解定义为在第48周时的CDAI评分<150,以及在第48周时未接受皮质类固醇;以及

(ix)在第48周时的疲劳应答,所述疲劳应答基于患者报告结局测量信息系统(PROMIS)。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述初始剂量以及初始治疗后4周和初始治疗后8周的所述剂量为选自由1200mg、600mg和200mg组成的组的静脉内剂量,并且在8周的所述剂量后每4或8周的所述剂量为100mg或200mg的皮下剂量。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述静脉内剂量为1200mg,并且所述皮下剂量为在8周的所述剂量后每4周以200mg施用一次。

5.根据权利要求3所述的方法,其中所述静脉内剂量为600mg,并且所述皮下剂量为在8周的所述剂量后每4周以200mg施用一次。

6.根据权利要求3所述的方法,其中所述静脉内剂量为200mg,并且所述皮下剂量为在8周的所述剂量后每8周以100mg施用一次。

7.根据权利要求3所述的方法,其中所述抗体在组合物中,所述组合物包含7.9%(w/v)

蔗糖、4.0mM组氨酸、6.9mM L-组氨酸单盐酸盐一水合物;占药物组合物的0.053％(w/v)的聚山梨醇酯80;其中稀释剂在标准状态下为水。

8.根据权利要求3所述的方法,所述方法还包括向所述患者施用用于治疗克罗恩病的一种或多种附加药物。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述附加药物选自由以下组成的组:免疫抑制剂、非甾体抗炎药(NSAID)、甲氨蝶呤(MTX)、抗B细胞表面标记抗体、抗CD20抗体、利妥昔单抗、TNF抑制剂、皮质类固醇和共刺激调节剂。

10.根据权利要求1所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:8的轻链可变区氨基酸序列和SEQ ID NO:7的重链可变区氨基酸序列。

11.根据权利要求1所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列。

12.根据权利要求1所述的方法,其中所述患者被认为是克罗恩病的生物疗法失败或不耐受(Bio-失败)。

13.根据权利要求1所述的方法,其中所述患者被认为是克罗恩病的常规疗法失败或不耐受(Con-失败)。

用抗IL23特异性抗体治疗克罗恩病的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用结合人IL23的抗体治疗克罗恩病的方法。具体地,本发明涉及用于施用抗IL-23特异性抗体和抗体(例如古塞库单抗(guselkumab))的特定药物组合物的具有特定剂量的方法和给药方案。

[0002] 以电子方式提交的参考序列表

[0003] 本申请包含序列表,该序列表作为XML格式的序列表经由美国专利及商标中心专利中心以电子方式提交,其文件名为“JBI6656WOPCT1Sequence Listing.xml”,并且创建日期为并且大小为Kb。经由专利中心提交的该序列表是本说明书的一部分并且其全文以引用方式并入本文

背景技术

[0004] 白介素(IL)-12是分泌的异二聚体细胞因子,其由2个二硫键连接的糖基化蛋白质亚基组成,根据它们的近似分子量被命名为p35和p40。IL-12主要由抗原呈递细胞产生,并且通过与在T细胞或自然杀伤(NK)细胞的表面上表达的双链受体复合物结合来驱动细胞介导的免疫。IL-12受体β-1(IL-12Rβ1)链与IL-12的p40亚基结合,从而提供IL-12与其受体之间的主要相互作用。然而,是第二受体链IL-12Rβ2的IL-12p35连接赋予了细胞内信号传导(例如STAT4磷酸化)和对受体承载细胞的激活(Presky等人,1996)。与抗原呈递同时发生的IL-12信号传导被认为引起T细胞向T辅助细胞1(Th1)表型分化,其特征在于产生干扰素γ(IFNγ)(Trinchieri,2003)。据信,Th1细胞促进对一些细胞内病原体的免疫、产生补体固定抗体同种型,并且有助于肿瘤免疫监视。因此,IL-12被认为是宿主防御免疫机制的重要组成部分。

[0005] 据发现,IL-12的p40蛋白质亚基也可以与被命名为p19的单独的蛋白质亚基缔合,以形成新的细胞因子IL-23(Oppman等人,2000)。IL-23还通过双链受体复合物发出信号。由于p40亚基在IL-12与IL-23之间共享,因此IL-12Rβ1链也在IL-12与IL-23之间共享。然而,是IL-23受体复合物的第二组分IL-23R的IL-23p19连接赋予了IL-23特异性细胞内信号传导(例如,STAT3磷酸化)以及后续的由T细胞产生IL-17(Parham等人,2002;Aggarwal等人,2003)。最近的研究已证实,IL-23的生物学功能不同于IL-12的生物学功能,尽管这两种细胞因子之间具有结构相似性(Langrish等人,2005)。

[0006] IL-12细胞群和Th1细胞群的异常调节一直与许多免疫介导的疾病相关联,因为用抗体中和IL-12能够有效地治疗银屑病、多发性硬化症(MS)、类风湿性关节炎、炎性肠病、胰岛素依赖型(1型)糖尿病和葡萄膜炎的动物模型(Leonard等人,1995;Hong等人,1999;Malfait等人,1998;Davidson等人,1998)。然而,由于这些研究靶向共有的p40亚基,所以IL-12和IL-23均在体内被中和。因此,尚不清楚IL-12或IL-23是否介导疾病,或者是否需要抑制两种细胞因子来实现疾病阻抑。最近的研究已通过IL-23p19缺陷型小鼠或IL-23的特异性抗体中和确认,IL-23抑制可以提供与抗IL-12p40策略等同的有益效果(Cua等人,2003,Murphy等人,2003,Benson等人,2004)。因此,越来越多的证据表明IL-23在免疫介导

的疾病中具有特定作用。于是,中和IL-23而不抑制IL-12途径可以提供对免疫介导的疾病的有效疗法,而对重要的宿主防御免疫机制的影响有限。这将代表对当前治疗选择的显著改善。

[0007] 目前,有三类生物药剂批准用于治疗中度到重度活动性克罗恩病:肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂疗法(英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab))、整合素抑制剂(那他珠单抗(natalizumab)和维多珠单抗(vedolizumab))以及IL-12/23抑制剂(优特克单抗(ustekinumab))。尽管生物药剂的引入已经显著改善了患有中度到重度活动性克罗恩病的患者的临床管理,但是相当大比例的目标患者群体是无应答的或将随着时间的推移而失去应答。对经过批准的生物药剂的可用数据的回顾强调了在实现和维持长期缓解方面未满足的需求,尤其是在先前生物治疗已失败的患者中。在所有接受治疗的患者(即,在所评估的研究的第0周随机分配的所有患者)中,在生物学失败或不耐受(BIO-失败)群体中,1年的临床缓解率估计为约20%,并且在常规疗法失败或不耐受(CON-失败)群体中,临床缓解率范围估计为20%至50%。

[0008] 总之,对于新的治疗选择,尤其是具有新的作用机制的疗法,仍有相当大的医疗需求未得到满足,这些新的治疗机制有可能提高有效性标准并且最大限度地提高实现和维持临床缓解的患者比例。

发明内容

[0009] 在第一方面,本发明涉及一种治疗患有克罗恩病的受试者的方法,该方法包括从治疗开始到治疗开始后的8周内以初始静脉内诱导剂量向患者施用抗IL-23特异性抗体(也称为IL-23p19抗体),例如古塞库单抗,并且然后每4周或8周一次向患者皮下施用抗IL-23特异性抗体,例如在0周、4周、8周、12周或16周、20周或24周、28周或32周、36周或40周、44周或48周以一定剂量施用。另外,在另一个实施方案中,在治疗开始后直到第140周继续皮下治疗。

[0010] 在一个实施方案中,受试者在初始剂量后4周和初始剂量后8周,初始静脉内接受1200mg、600mg或200mg剂量的抗IL-23特异性抗体,并且在初始治疗后直到第44周,每4周以100mg或200mg的抗IL-23特异性抗体继续皮下治疗。

[0011] 在另一方面,用于本发明方法的组合物包括药物组合物,该药物组合物包含:抗IL-23特异性抗体。在一个优选实施方案中,抗IL-23特异性抗体是古塞库单抗,该古塞库单抗在包含以下的组合物中:7.9%(w/v)蔗糖、4.0mM组氨酸、6.9mM L-组氨酸单盐酸盐一水合物;占药物组合物的0.053%(w/v)的聚山梨醇酯80;其中稀释剂在标准状态下为水。

[0012] 在一个实施方案中,克罗恩病患者在选自以下的一个或多个临床终点方面实现了显著改善:

[0013] (i)在第48周时的克罗恩病活动指数(CDAI)评分相对于基线的变化。CDAI评分将通过收集关于8个不同克罗恩病相关变量的信息来评估,分数范围为0至约600。随时间的减少指示疾病活动的改善。

[0014] (ii)在第48周时的临床缓解,该临床缓解定义为CDAI小于(<)

[0015] 150分。

[0016] (ii)在第48周时的临床应答,该临床应答定义为CDAI评分相对于基线降低大于或

等于(>=)100分,或CDAI评分<150。

[0017] (iv)在第48周时的患者报告结局(PRO)-2缓解,该缓解基于平均每日排便频率(SF)和平均每日腹痛(AP)评分来定义。

[0018] (v)在第48周时的临床-生物标记物应答,该临床-生物标记物应答使用基于该CDAI评分的临床应答以及C反应蛋白(CRP)或粪便钙卫蛋白相对于基线的降低来定义。

[0019] (vi)在第48周时的内窥镜应答,该内窥镜应答通过克罗恩病的简单内窥镜评分(SES-CD)来测量。SES-CD以评价5个回肠结肠区段的4个内窥镜组分为基础,其中总评分范围为0至56。

[0020] (vii)在第48周时的内窥镜缓解,该内窥镜缓解通过克罗恩病的简单内窥镜评分(SES-CD)来测量;SES-CD≤2。

[0021] (viii)在第48周时的持久临床缓解,该持久临床缓解定义为介于第12周和第48周之间的所有访视中的大部分访视的CDAI<150。

[0022] (ix)在第48周时的无皮质类固醇的临床缓解,所述无皮质类固醇的临床缓解定义为在第48周时的CDAI评分<150,以及在第48周时未接受皮质类固醇。

[0023] (x)在第48周时的疲劳应答,该疲劳应答基于患者报告结局测量信息系统(PROMIS)。疲劳简表7a含有7个评价疲劳严重程度的项目,其中较高的评分指示较大的疲劳。

[0024] 在本发明的另一方面,药物组合物包含具有古塞库单抗CDR序列的分离的抗IL23特异性抗体,这些古塞库单抗CDR序列包括:(i)SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3的重链CDR氨基酸序列;和(ii)SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6的轻链CDR氨基酸序列,该特异性抗体在包含以下的组合物中:7.9%(w/v)蔗糖、4.0mM组氨酸、6.9mM L-组氨酸单盐酸盐一水合物;占药物组合物的0.053%(w/v)的聚山梨醇酯80;其中稀释剂在标准状态下为水。

[0025] 本发明的方法的另一方面包括施用药物组合物,该药物组合物包含具有SEQ ID NO:7的古塞库单抗重链可变区氨基酸序列和SEQ ID NO:8的古塞库单抗轻链可变区氨基酸序列的分离的抗IL-23特异性抗体,该特异性抗体在包含以下的组合物中:7.9%(w/v)蔗糖、4.0mM组氨酸、6.9mM L-组氨酸单盐酸盐一水合物;占药物组合物的0.053%(w/v)的聚山梨醇酯80;其中稀释剂在标准状态下为水。

[0026] 本发明的方法的另一方面包括施用药物组合物,该药物组合物包含具有SEQ ID NO:9的古塞库单抗重链氨基酸序列和SEQ ID NO:10的古塞库单抗轻链氨基酸序列的分离的抗IL-23特异性抗体,该特异性抗体在包含以下的组合物中:7.9%(w/v)蔗糖、4.0mM组氨酸、6.9mM L-组氨酸单盐酸盐一水合物;占药物组合物的0.053%(w/v)的聚山梨醇酯80;其中稀释剂在标准状态下为水。

[0027] 本发明的一个或多个实施方案的细节在以下描述中示出。其他特征和优点在以下具体实施方式、附图和所附权利要求书中将显而易见。

附图说明

[0028] 在附图中:

[0029] 图1示出了总群体中直到第24周的CDAI评分相对于基线的平均变化。

[0030] 图2示出了BIO-失败群体中直到第24周的CDAI评分相对于基线的平均变化。

[0031] 图3示出了CON-失败群体中直到第24周的CDAI评分相对于基线的平均变化。

[0032] 图4示出了患者直到第24周的临床应答和临床缓解。

[0033] 图5示出了患者直到第96周的临床缓解。

[0034] 图6示出了患者直到第96周的临床缓解。

具体实施方式

[0035] 如本文所用,治疗患有克罗恩病的受试者的方法包括施用分离的、重组的和/或合成的抗IL-23特异性人抗体以及诊断组合物和治疗组合物、方法和装置。

[0036] 如本文所用,“抗IL-23特异性抗体”、“抗IL-23抗体”、“抗体部分”或“抗体片段”和/或“抗体变体”等包括含有下述分子的任何蛋白质或肽:该分子包含免疫球蛋白分子的至少一部分,诸如但不限于重链或轻链的至少一个互补决定区(CDR)或其配体结合部分、重链或轻链可变区、重链或轻链恒定区、框架区或它们的任何部分,或者可以掺入到本发明的抗体中的IL-23受体或结合蛋白质的至少一部分。此类抗体任选地进一步影响特异性配体,诸如但不限于,此类抗体在体外、在原位和/或在体内调节、减少、增加、拮抗、激动、缓和、减轻、阻断、抑制、消除和/或干扰至少一种IL-23活性或结合,或者IL-23受体活性或结合。作为一个非限制性示例,本发明的合适的抗IL-23抗体、指定的部分或变体可以结合至少一种IL-23分子,或者其指定的部分、变体或结构域。合适的抗IL-IL-23抗体、指定的部分或变体还可以任选地影响IL-23活性或功能中的至少一者,诸如但不限于RNA、DNA或蛋白质合成、IL-23释放、IL-23受体信号传导、膜IL-23切割、IL-23活性、IL-23产生和/或合成。

[0037] 术语“抗体”还旨在涵盖抗体、其消化片段、特定部分和变体,包括抗体模拟物或包含模拟抗体或其特定片段或部分的结构和/或功能的抗体部分,包括单链抗体及其片段。功能片段包括与哺乳动物IL-23结合的抗原结合片段。例如,本发明涵盖能够与IL-23或其部分结合的抗体片段,包括但不限于Fab片段(例如通过木瓜蛋白酶消化得到)、Fab’片段(例如通过胃蛋白酶消化和部分还原得到)和F(ab’)$_2$片段(例如通过胃蛋白酶消化得到)、Facb片段(例如通过纤溶酶消化得到)、pFc’片段(例如通过胃蛋白酶或纤溶酶消化得到)、Fd片段(例如通过胃蛋白酶消化、部分还原以及重聚集得到)、Fv或scFv片段(例如通过分子生物学技术得到)(参见例如Colligan,Immunology,出处同上)。

[0038] 此类片段可通过酶促切割、合成或重组技术产生,如本领域中已知的和/或如本文所述的。还可使用其中已在天然终止位点的上游引入一个或多个终止密码子的抗体基因以多种截短形式产生抗体。例如,可以将编码F(ab’)$_2$重链部分的组合基因设计成包括编码重链的C_H1结构域和/或铰链区的DNA序列。抗体的各个部分可通过常规技术用化学方法连接在一起,或可使用遗传工程技术制备为连续蛋白质。

[0039] 如本文所用,术语“人抗体”是指这样的抗体:其中基本上蛋白质的每个部分(例如CDR、框架、C_L、C_H结构域(例如C_H1、C_H2、C_H3)、铰链(V_L、V_H))在人类中为基本上无免疫原性的,仅具有小的序列变化或改变。“人抗体”也可以是来源于人类生殖系免疫球蛋白序列或与之紧密匹配的抗体。人抗体可以包括不由种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,在体外通过随机诱变或位点特异性诱变引入的突变,或者在体内通过体细胞突变引入的突变)。通常,这意味着人抗体在人中为基本上无免疫性的。人抗体已根据它们的氨基酸序列相似

性被分类成组。因此,使用序列相似性搜索,可选择具有类似线性序列的抗体作为模板以产生人抗体。类似地,指明属灵长类(猴、狒狒、黑猩猩等)、啮齿类(小鼠、大鼠、兔、豚鼠、仓鼠等)和其它哺乳动物的抗体表示这些种、亚属、属、亚科、科的特异抗体。此外,嵌合抗体可包括上述抗体的任何组合。此类变化或改变任选且优选地相对于未经修饰的抗体而言保持或减少在人或其它物种中的免疫原性。因此,人抗体不同于嵌合抗体或人源化抗体。

[0040] 应当指出的是,人抗体可由能够表达功能性重排的人免疫球蛋白(例如,重链和/或轻链)基因的非人动物或原核或真核细胞产生。此外,当人抗体是单链抗体时,它可包含在天然人抗体中不存在的连接肽。例如,Fv可包含连接重链可变区和轻链可变区的连接肽,诸如二至约八个甘氨酸或其它氨基酸残基。此类连接肽被认为是人源的。

[0041] 还可以使用双特异性抗体、异种特异性抗体、异种缀合抗体或类似抗体,它们是对至少两种不同抗原具有结合特异性的单克隆抗体,优选地为人抗体或人源化抗体。在这种情况下,结合特异性中的一种针对至少一种IL-23蛋白质,另一种针对任何其他抗原。制备双特异性抗体的方法是本领域中已知的。通常,双特异性抗体的重组产生是基于两个免疫球蛋白重链-轻链对的共表达,其中两条重链具有不同的特异性(Milstein和Cuello,Nature 305:537(1983))。由于免疫球蛋白重链和轻链的随机分配,这些杂交瘤(四源杂交瘤(quadroma))产生可能的10种不同抗体分子的混合物,其中仅一种具有正确的双特异性结构。正确分子的纯化(通常通过亲和层析步骤进行)相当繁琐,并且产物得率低。类似程序在例如以下文献中有所公开:WO 93/08829、美国专利6210668、6193967、6132992、6106833、6060285、6037453、6010902、5989530、5959084、5959083、5932448、5833985、5821333、5807706、5643759、5601819、5582996、5496549、4676980、WO 91/00360、WO 92/00373、EP 03089、Traunecker等人,EMBO J.10:3655(1991)、Suresh等人,Methods in Enzymology 121:210(1986),各自以引用方式全文并入本文。

[0042] 可用于本发明的方法和组合物中的抗IL-23特异性抗体(也称作IL-23特异性抗体)(或抗IL-23抗体)可任选地具有以下特征:与IL-23以高亲和力结合,并且任选地和优选地具有低毒性。具体地,本发明的抗体、特定片段或变体(其中各个成分,诸如可变区、恒定区和构架区单独和/或共同地任选且优选地具有低免疫原性)可用于本发明中。可用于本发明的抗体的特征任选地在于它们能长期用于治疗患者,可测量地减轻症状并具有低毒性和/或可接受的毒性。低的或可接受的免疫原性和/或高亲和力以及其他合适的特性,可有助于实现治疗结果。“低免疫原性”在本文中被定义为在小于约75%,或优选地小于约50%的受治疗的患者中引起显著的HAHA、HACA或HAMA应答,和/或在受治疗的患者中引起低滴度(以双抗原酶免疫测定法测量的小于约300,优选地小于约100)(Elliott等人,Lancet 344:1125-1127(1994),其以引用方式全文并入本文)。“低免疫原性”也可以被定义为在治疗期期间,在用抗IL-23抗体治疗的患者中抗体对抗IL-23抗体的可滴定水平的发生率出现在少于25%的用推荐的疗法过程的推荐剂量治疗的患者中,优选地出现在少于10%的用推荐的疗法过程的推荐剂量治疗的患者中。

[0043] 术语“安全”在其涉及用本发明的抗IL-23抗体(例如,抗IL-23抗体古塞库单抗)进行的剂量、剂量方案、治疗或方法时,是指与护理标准或另一个比较物相比,来自所进行的临床试验(例如2期临床试验和更早的临床试验)的治疗期间出现的不良事件(称为AE或TEAE)的频率相对低或降低,和/或严重程度低或降低。不良事件是在施用药品的患者中发

生的不良医学事件。具体地,当涉及用本发明的抗IL-23抗体进行的剂量、剂量方案或治疗时,“安全”是指如果认为归因可能、很可能或非常可能是由于使用抗IL-23抗体,则与施用该抗体相关联的不良事件的频率相对低或降低,和/或严重程度低或降低。

[0044] 实用程序

[0045] 本发明的分离的核酸可以用于生产至少一种抗IL-23抗体或其指定的变体,该抗体或其指定的变体可以用于测量或影响细胞、组织、器官或动物(包括哺乳动物和人),以诊断、监测、调节、治疗、减轻、帮助预防克罗恩病的发生或减轻克罗恩病的症状。

[0046] 此类方法可以包括向需要对症状、效果或机制进行此类调节、治疗、减轻、预防或减少的细胞、组织、器官、动物或患者施用有效量的含有至少一种抗IL-23抗体的组合物或药物组合物。该有效量可以包括约0.001mg/kg至500mg/kg的量/单次施用(例如,推注)、多次施用或连续施用,或者实现0.01μg/ml至5000μg/ml的血清浓度/单次施用、多次施用或连续施用,或者其中的任何有效范围或值,该有效量使用如本文所述的或相关领域中已知的已知方法进行施用和测定。

[0047] 引用

[0048] 本文引用的所有出版物或专利,无论是否明确指明,都以引用方式全文并入本文,因为它们显示了本发明之际的技术发展水平,并且/或者提供了本发明的描述和实现。出版物是指任何科学出版物或专利公布、或可以任何媒体格式获得的任何其他信息,该媒体格式包括所有记录格式、电子格式或印刷格式。以下参考文献以引用方式全文并入本文:Ausubel等人编辑,“Current Protocols in Molecular Biology”,John Wiley&Sons,Inc.,NY,NY(1987-2001);Sambrook等人,“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第2版,Cold Spring Harbor,NY(1989);Harlow和Lane,“antibodies,a Laboratory Manual”,Cold Spring Harbor,NY(1989);Colligan等人编辑,“Current Protocols in Immunology”,John Wiley&Sons,Inc.,NY(1994-2001);Colligan等人,“Current Protocols in Protein Science”,John Wiley&Sons,NY,NY(1997-2001)。

[0049] 本发明的抗体—制备和产生

[0050] 如本领域中熟知的,本发明的方法中使用的至少一种抗IL-23抗体可以任选地通过细胞系、混合细胞系、无限增殖化细胞或无限增殖化细胞的克隆群体来制备。参见例如Ausubel等人编辑,“Current Protocols in Molecular Biology”,John Wiley&Sons,Inc.,NY,NY(1987-2001);Sambrook等人,“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第2版,Cold Spring Harbor,NY(1989);Harlow和Lane,“antibodies,a Laboratory Manual”,Cold Spring Harbor,NY(1989);Colligan等人编辑,“Current Protocols in Immunology”,John Wiley&Sons,Inc.,NY(1994-2001);Colligan等人,“Current Protocols in Protein Science”,John Wiley&Sons,NY,NY(1997-2001),各自以引用方式全文并入本文。

[0051] 优选的抗IL-23抗体是古塞库单抗(也称为CNTO1959),该古塞库单抗具有SEQ ID NO:7的重链可变区氨基酸序列和SEQ ID NO:8的轻链可变区氨基酸序列,并且具有SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3的重链CDR氨基酸序列;以及SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6的轻链CDR氨基酸序列。其他抗IL-23抗体具有本文列出的序列,并且描述于美国专利7,935,344中,该专利的全部内容以引用方式并入本文。

[0052] 可以针对适当的免疫原性抗原产生对人IL-23蛋白质或其片段具有特异性的人抗体,诸如分离的IL-23蛋白质和/或其部分(包括合成分子,诸如合成肽)。可以类似地产生其他特异或一般性的哺乳动物抗体。使用任何合适的技术可执行免疫原性抗原的制备和单克隆抗体的产生。

[0053] 在一种方式中,杂交瘤是通过融合合适的永生细胞系(例如,骨髓瘤细胞系,诸如但不限于Sp2/0、Sp2/0-AG14、NSO、NS1、NS2、AE-1、L.5、L243、P3X63Ag8.653、Sp2 SA3、Sp2 MAI、Sp2 SS1、Sp2 SA5、U937、MLA 144、ACT IV、MOLT4、DA-1、JURKAT、WEHI、K-562、COS、RAJI、NIH 3T3、HL-60、MLA 144、NAMALWA、NEURO 2A等,或异骨髓瘤、其融合产品,或自其衍生的任何细胞或融合细胞,或本领域中已知的任何其它适合的细胞系)(参见,例如,www.atcc.org,www.lifetech.com.等)和产抗体细胞产生,该产抗体细胞诸如但不限于分离的或克隆的脾、外周血、淋巴,扁桃体或其它含免疫或B细胞的细胞,或表达重链或轻链恒定或可变或框架或CDR序列的任何其它细胞,作为内源或异源核酸,如重组或内源、病毒、细菌、藻类、原核、两栖动物、昆虫、爬行动物、鱼、哺乳动物、啮齿动物、马、绵羊、山羊、羊、灵长类动物、真核生物、基因组DNA、cDNA、rDNA、线粒体DNA或RNA、叶绿体DNA或RNA、hnRNA、mRNA、tRNA、单链、双链或三链,杂交体等或其任何组合。参见,例如以引用方式全文并入本文的Ausubel,出处同上,和Colligan,Immunology,出处同上,第2章。

[0054] 产抗体细胞还可从人或已用所关注的抗原免疫过的其它合适动物的外周血,或优选脾或淋巴结获得。任何其它合适的宿主细胞也可用于表达编码本发明的抗体、其特定片段或变体的异源或内源核酸。融合细胞(杂交瘤)或重组细胞可使用选择性培养条件或其它合适的已知方法进行分离,并且可通过有限稀释或细胞分选或其它已知方法进行克隆。产生具有所需特异性的抗体的细胞可通过合适的测定法(例如ELISA)进行选择。

[0055] 可以使用产生或分离具有必需特异性的抗体的其它合适方法,包括但不限于,从以下肽或蛋白质文库选择重组抗体的方法(例如,但不限于,噬菌体、核糖体、寡核苷酸、RNA、cDNA等展示文库;例如,购自Cambridge antibody Technologies,Cambridgeshire,UK;MorphoSys,Martinsreid/Planegg,DE;Biovation,Aberdeen,Scotland,UK;BioInvent,Lund,Sweden;Dyax,Enzon,Affymax/Biosite;Xoma,Berkeley,CA;Ixsys。参见例如EP368,684、PCT/GB91/01134;PCT/GB92/01755;PCT/GB92/002240;PCT/GB92/00883;PCT/GB93/00605;US08/350260(5/12/94);PCT/GB94/01422;PCT/GB94/02662;PCT/GB97/01835;(CAT/MRC);WO90/14443;WO90/14424;WO90/14430;PCT/US94/1234;WO92/18619;WO96/07754;(Scripps);WO96/13583、WO97/08320(MorphoSys);WO95/16027(BioInvent);WO88/06630;WO90/3809(Dyax);US 4,704,692(Enzon);PCT/US91/02989(Affymax);WO89/06283;EP 371998;EP 550 400(Xoma);EP 229 046;PCT/US91/07149(Ixsys);或随机生成的肽或蛋白质—US 5723323、5763192、5814476、5817483、5824514、5976862、WO 86/05803、EP 590 689(Ixsys,predecessor of Applied Molecular Evolution(AME),各自以引用方式全文并入本文))或者依赖于转基因动物的免疫(例如SCID小鼠,Nguyen等人,Microbiol.Immunol.41:901-907(1997);Sandhu等人,Crit.Rev.Biotechnol.16:95-118(1996);Eren等人,Immunol.93:154-161(1998),各自以引用方式以及相关专利和申请全文并入本文)能够产生全套人抗体,如本领域中已知和/或如本文所述的。此类技术包括但不限于核糖体展示(Hanes等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,94:4937-4942(1997年5月);Hanes

等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95:14130-14135(1998年11月));单细胞抗体产生技术(例如,选择的淋巴细胞抗体方法("SLAM")(美国专利5,627,052,Wen等人,J.Immunol.17:887-892(1987);Babcook等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:7843-7848(1996));凝胶微滴和流式细胞术(Powell等人,Biotechnol.8:333-337(1990);One Cell Systems,Cambridge,MA;Gray等人,J.Imm.Meth.182:155-163(1995);Kenny等人,Bio/Technol.13:787-790(1995));B细胞选择(Steenbakkers等人,Molec.Biol.,Reports 19:125-134(1994);Jonak等人,Progress Biotech,第5卷,"In Vitro Immunization in Hybridoma Technology",Borrebaeck编辑,Elsevier Science Publishers B.V.,Amsterdam,Netherlands(1988))。

[0056] 还可使用用于将非人或人抗体进行工程化或人源化的方法,这些方法是本领域中熟知的。一般来讲,人源化或工程化的抗体具有来自非人来源的一个或多个氨基酸残基,该非人来源例如但不限于小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物或其它哺乳动物。它们一般取自已知人序列的"输入"可变结构域、恒定结构域或其他结构域。这些非人氨基酸残基被通常称为"输入"残基的残基取代,所述残基通常取自已知人序列的"输入"变化、恒定或其他结构域。

[0057] 已知的人Ig序列是公开的,例如,www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi;www.ncbi.nih.gov/igblast;www.atcc.org/phage/hdb.html;www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php;www.kabatdatabase.com/top.html;ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat;www.sciquest.com;www.abcam.com;www.antibodyresource.com/onlinecomp.html;www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html;www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm;www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab;www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html;mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html;www.immunologylink.com;pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html;www.appliedbiosystems.com;www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody;www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html;www.biodesign.com;www.cancerresearchuk.org;www.biotech.ufl.edu;www.isac-net.org;baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html;www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu;www.mrc-cpe.cam.ac.uk;www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html;http://www.bioinf.org.uk/abs;antibody.bath.ac.uk;www.unizh.ch;www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s;www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html;www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html;www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html;www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html;www.jerini.de;Kabat等人,"Sequences of Proteins of Immunological Interest",U.S.Dept.Health(1983),各自以引用方式全文并入本文。

[0058] 此类输入序列可用于降低免疫原性或降低、增强或修饰结合、亲和力、结合率、解离率、亲合力、特异性、半衰期或任何其它合适的特征,如本领域中已知的。通常,CDR残基直接且基本上大多数涉及影响抗原结合。因此,保留非人CDR序列或人CDR序列的部分或全部,而可变区和恒定区的非人序列可以用人氨基酸或其他氨基酸替换。

[0059] 抗体还可以任选地为被设计成被保留对抗原的高亲和力和其它有利的生物学特性的人源化的或人抗体。为了达到这个目标,人源化(或人)抗体还可以任选使用亲本和人

源化序列的三维模型通过亲本序列和各种概念上的人源化产物的分析过程进行制备。三维免疫球蛋白模型通常是可用的并且是为本领域的技术人员所熟悉的。举例说明且展示所选候选免疫球蛋白序列的可能三维构象结构的计算机程序是可用的。这些展示的检测使得能分析在候选免疫球蛋白序列的功能发挥中残基的可能作用,即分析影响候选免疫球蛋白与其抗原结合的能力的残基。以这种方式,可以从共有和输入序列中选择和组合框架(FR)残基,从而能实现所需抗体特征,诸如对靶抗原的增加的亲和力。

[0060] 除此之外,本发明的方法中使用的人IL-23特异性抗体可以包括人类生殖系轻链框架。在具体实施方案中,该轻链生殖系序列选自人VK的序列包括但不限于A1、A10、A11、A14、A17、A18、A19、A2、A20、A23、A26、A27、A3、A30、A5、A7、B2、B3、L1、L10、L11、L12、L14、L15、L16、L18、L19、L2、L20、L22、L23、L24、L25、L4/18a、L5、L6、L8、L9、O1、O11、O12、O14、O18、O2、O4和O8。在某些实施方案中,该轻链人类生殖系框架选自:V1-11、V1-13、V1-16、V1-17、V1-18、V1-19、V1-2、V1-20、V1-22、V1-3、V1-4、V1-5、V1-7、V1-9、V2-1、V2-11、V2-13、V2-14、V2-15、V2-17、V2-19、V2-6、V2-7、V2-8、V3-2、V3-3、V3-4、V4-1、V4-2、V4-3、V4-4、V4-6、V5-1、V5-2、V5-4和V5-6。

[0061] 在其他实施方案中,本发明的方法中使用的人IL-23特异性抗体可以包括人类生殖系重链框架。在具体实施方案中,该重链人类生殖系框架选自VH1-18、VH1-2、VH1-24、VH1-3、VH1-45、VH1-46、VH1-58、VH1-69、VH1-8、VH2-26、VH2-5、VH2-70、VH3-11、VH3-13、VH3-15、VH3-16、VH3-20、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH3-33、VH3-35、VH3-38、VH3-43、VH3-48、VH3-49、VH3-53、VH3-64、VH3-66、VH3-7、VH3-72、VH3-73、VH3-74、VH3-9、VH4-28、VH4-31、VH4-34、VH4-39、VH4-4、VH4-59、VH4-61、VH5-51、VH6-1和VH7-81。

[0062] 在具体实施方案中,轻链可变区和/或重链可变区包括框架区域或框架区域的至少一部分(例如,包含2个或3个子区域,诸如FR2和FR3)。在某些实施方案中,至少FRL1、FRL2、FRL3或FRL4为完全人类的。在其他实施方案中,至少FRH1、FRH2、FRH3或FRH4为完全人类的。在一些实施方案中,至少FRL1、FRL2、FRL3或FRL4为生殖系序列(例如,人类生殖系)或包含特定框架的人类共有序列(可容易地在上述已知人Ig序列的来源处获得)。在其他实施方案中,至少FRH1、FRH2、FRH3或FRH4为生殖系序列(例如,人类生殖系)或包含特定框架的人类共有序列。在优选实施方案中,该框架区为一个完全的人类框架区。

[0063] 本发明抗体的人源化或工程化可使用任何已知方法执行,诸如但不限于以下中所描述的那些,Winter(Jones等人,Nature 321:522(1986);Riechmann等人,Nature 332:323(1988);Verhoeyen等人,Science 239:1534(1988));Sims等人,J.Immunol.151:2296(1993);Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.,196:901(1987);Carter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,89:4285(1992);Presta等人,J.Immunol.151:2623(1993);美国专利5723323、5976862、5824514、5817483、5814476、5763192、5723323、5,766886、5714352、6204023、6180370、5693762、5530101、5585089、5225539、4816567;PCT/:US98/16280、US96/18978、US91/09630、US91/05939、US94/01234、GB89/01334、GB91/01134、GB92/01755;WO90/14443、WO90/14424、WO90/14430、EP 229246,各自以引用方式全文(包括其中引用的参考文献)并入本文。

[0064] 在某些实施方案中,抗体包含改变的(例如,突变的)Fc区。例如,在一些实施方案中,已经改变Fc区以降低或增强抗体的效应子功能。在一些实施方案中,Fc区为选自IgM、

IgA、IgG、IgE的同型或其他同型。另选地或除此之外,将氨基酸修饰与一种或多种另外的氨基酸修饰组合可能是有用的,该一种或多种另外的氨基酸修饰改变了IL-23结合分子的Fc区的C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性功能。特定目的起始多肽可以是与结合C1q并且显示补体依赖性细胞毒性(CDC)的多肽。可以修饰具有预先存在的C1q结合活性、任选地还具有介导CDC的能力的多肽,使得这些活性中的一者或两者得到增强。改变C1q和/或修饰其补体依赖性细胞毒性功能的氨基酸修饰描述于例如WO0042072中,其据此以引用方式并入。

[0065] 如上文所公开的,人们可以设计具有改变的效应功能的本发明的人IL-23特异性抗体的Fc区,例如通过修饰C1q结合和/或Fcγ R结合,从而改变补体依赖性细胞毒性(CDC)活性和/或抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性。“效应子功能”负责激活或减少生物活性(例如,在受试者中)。效应子功能的示例包括但不限于:C1q结合;CDC;Fc受体结合;ADCC;吞噬作用;细胞表面受体的向下调节(例如,B细胞受体;BCR)等。此类效应子功能可能需要Fc区与结合结构域(例如,抗体可变结构域)组合,并且可以使用各种测定法(例如,Fc结合测定法、ADCC测定法、CDC测定法等)进行评估。

[0066] 例如,人们可以产生人IL-23(或抗IL-23)抗体的变体Fc区,其具有改善的C1q结合和改善的Fcγ RIII结合(例如,具有改善的ADCC活性和改善的CDC活性两者)。另选地,如果期望降低或消除效应子功能,可以设计具有降低的CDC活性和/或降低的ADCC活性的变体Fc区。在其他实施方案中,仅这些活性中的一者可以增加,并且任选地,还可以减少其他活性(例如,以产生具有改善的ADCC活性但降低的CDC活性(反之亦然)的Fc区变体)。

[0067] 还可以在设计中引入Fc突变以改变它们与新生Fc受体(FcRn)的相互作用并且改善它们的药代动力学特性。已经描述了具有改善的与FcRn结合的人Fc变体的集合(Shields等人,(2001),“High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fcγ RI,Fcγ RII,Fcγ RIII,and FcRn and design of IgG1variants with improved binding to the Fcγ R”,J.Biol.Chem.276:6591-6604)。

[0068] 另一种类型的氨基酸取代用于改变人IL-23特异性抗体的Fc区的糖基化模式。Fc区的糖基化通常为N-连接的或O-连接的。N-连接是指碳水化合物部分连接到天冬酰胺残基的侧链。O-连接的糖基化是指糖N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖中的一种连接到羟基氨基酸,最常见的为丝氨酸或苏氨酸,但是也可以使用5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸。用于将碳水化合物部分酶促连接到天冬酰胺侧链肽序列的识别序列为天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸,其中X为除脯氨酸外的任何氨基酸。因此,多肽中这些肽序列中任一个的存在产生了潜在的糖基化位点。

[0069] 可以改变糖基化模式,例如,通过缺失多肽中发现的一个或多个糖基化位点,以及/或者添加多肽中不存在的一个或多个糖基化位点。向人IL-23特异性抗体的Fc区添加糖基化位点可方便地通过改变氨基酸序列以使其含有一个或多个上述三肽序列来实现(对于N-连接的糖基化位点)。示例性糖基化变体具有重链残基Asn 297的氨基酸取代。也可以通过将一个或多个丝氨酸残基或苏氨酸残基添加或取代到原始多肽的序列来进行改变(对于O-连接的糖基化位点)。另外,可以去除一个糖基化位点将Asn 297变化为Ala。

[0070] 在某些实施方案中,本发明的人IL-23特异性抗体在表达β(1,4)-N-乙酰基葡糖胺转移酶III(GnT III)的细胞中表达,使得GnT III将GlcNAc添加到人IL-23抗体中。以这种方式产生抗体的方法提供于WO/9954342、WO/03011878、专利公开20030003097A1和Umana等

人,Nature Biotechnology,17:176-180,1999年2月;这些文献中的全部文献以引用方式全文具体并入本文。

[0071] 如本文所述和/或如本领域中已知的,还可以通过对能够产生全套人抗体的转基因动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、非人灵长类动物等)进行免疫来任选地产生抗IL-23抗体。可以使用合适的方法(诸如本文所述的方法)从此类动物分离产生人抗IL-23抗体的细胞并且使其无限增殖化。

[0072] 可以产生与人抗原结合的全套人抗体的转基因小鼠可以通过已知方法产生(例如但不限于美国专利:5,770,428、5,569,825、5,545,806、5,625,126、5,625,825、5,633,425、5,661,016和5,789,650,授予Lonberg等人;Jakobovits等人,WO 98/50433;Jakobovits等人,WO 98/24893;Lonberg等人,WO 98/24884;Lonberg等人,WO 97/13852;Lonberg等人,WO 94/25585;Kucherlapate等人,WO 96/34096;Kucherlapate等人,EP 0463 151B1;Kucherlapate等人,EP 0710 719A1;Surani等人,与本文同时提交的专利5,545,807;Bruggemann等人,WO 90/04036;Bruggemann等人,EP 0438 474B1;Lonberg等人,EP 0814 259A2;Lonberg等人,GB 2272 440A;Lonberg等人,Nature 368:856-859(1994);Taylor等人,Int.Immunol.6(4)579-591(1994);Green等人,Nature Genetics 7:13-21(1994);Mendez等人,Nature Genetics 15:146-156(1997);Taylor等人,Nucleic Acids Research 20(23):6287-6295(1992);Tuaillon等人,Proc Natl Acad Sci USA 90(8)3720-3724(1993);Lonberg等人,Int Rev Immunol 13(1):65-93(1995)和Fishwald等人,Nat Biotechnol 14(7):845-851(1996),其各自以引用方式全文并入本文中)。一般来讲,这些小鼠包含至少一种包含来自至少一个发生了功能性重排或可经历功能性重排的人免疫球蛋白基因座的DNA的转基因。此类小鼠中的内源免疫球蛋白基因座可以被破坏或缺失,以消除动物产生由内源基因编码的抗体的能力。

[0073] 可使用肽展示文库方便地实现对与相似蛋白质或片段特异性结合的抗体的筛选。这个方法涉及从一大批肽中筛选具有期望的功能或结构的个体成员。肽展示文库的抗体筛选是本领域中熟知的。所展示的肽序列的长度可以为3至5000个或更多个氨基酸,常常长为5至100个氨基酸,并且通常长为约8至25个氨基酸。除了用于产生肽文库的直接化学合成方法之外,有几种重组DNA方法也已得到描述。一种类型涉及在噬菌体或细胞表面上展示肽序列。每个噬菌体或细胞均含有编码具体展示的肽序列的核苷酸序列。这类方法描述于PCT专利公布91/17271、91/18980、91/19818和93/08278。

[0074] 用于产生肽文库的其他系统同时具有体外化学合成方法和重组方法的各方面。参见PCT专利公布92/05258、92/14843和96/19256。还可参见美国专利5,658,754和5,643,768。肽展示文库、载体和筛选试剂盒可从诸如Invitrogen(Carlsbad,CA)和Cambridge antibody Technologies(Cambridgeshire,UK)的供应商商购获得。参见例如美国专利4704692、4939666、4946778、5260203、5455030、5518889、5534621、5656730、5763733、5767260、5856456,转让给Enzon;5223409、5403484、5571698、5837500,转让给Dyax,5427908、5580717,转让给Affymax;5885793,转让给Cambridge antibody Technologies;5750373,转让给Genentech,5618920、5595898、5576195、5698435、5693493、5698417,转让给Xoma,Colligan,出处同上;Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上,以上专利和出版物中的每一者以引用方式全文并入本文。

[0075] 使用至少一种抗IL23抗体编码核酸来提供转基因动物或哺乳动物,诸如山羊、奶牛、马、绵羊、兔子等,也可以制备本发明的方法中使用的抗体,这些转基因动物或哺乳动物能够在它们的奶中产生此类抗体。此类动物可使用已知的方法提供。参见例如但不限于美国专利5,827,690;5,849,992;4,873,316;5,849,992;5,994,616;5,565,362;5,304,489等,这些美国专利各自以引用方式全文并入本文。

[0076] 使用至少一种抗IL23抗体编码核酸来提供转基因植物和培养的植物细胞(例如但不限于烟草和玉米),也可以制备本发明的方法中使用的抗体,这些转基因植物和培养的植物细胞在其植物部分或从植物部分培养得到的细胞中产生这种抗体、其特定部分或变体。作为非限制性示例,表达重组蛋白质的转基因烟草叶已成功地用于提供大量重组蛋白质,例如使用诱导型启动子。参见,例如Cramer等人,Curr.Top.Microbol.Immunol.240:95-118(1999),以及其中引用的参考文献。同样,转基因玉米也已用于以商业生产规模表达哺乳动物蛋白质,其生物活性等同于在其他重组系统中生产或从天然来源纯化的那些哺乳动物蛋白质。参见,例如Hood等人,Adv.Exp.Med.,Biol.,464:127-147(1999),以及其中引用的参考文献。也可由转基因植物种子(包括烟草种子和马铃薯块茎)大量生产抗体,包括抗体片段,诸如单链抗体(scFv)。参见,例如Conrad等人,Plant Mol.Biol.,38:101-109(1998),以及其中引用的参考文献。因此,本发明的抗体还可使用转基因植物根据已知方法进行生产。还可参见,例如Fischer等人,Biotechnol.Appl.Biochem.30:99-108(Oct.,1999);Ma等人,Trends Biotechnol.13:522-7(1995);Ma等人,Plant Physiol.109:341-6(1995);Whitelam等人,Biochem.Soc.Trans.22:940-944(1994);以及其中引用的参考文献。以上参考文献中的每一篇参考文献以引用方式全文并入本文。

[0077] 本发明的方法中使用的抗体可以宽范围的亲和力(K_D)结合人IL-23。在一个优选的实施方案中,人mAb可任选地以高亲和力结合人IL-23。例如,人mAb可以等于或小于约10^{-7}M,诸如但不限于0.1-9.9(或其中的任何范围或数值)$\times10^{-7}$、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、10^{-12}、10^{-13}或其中的任何范围或数值的K_D结合人IL-23。

[0078] 抗体对抗原的亲和力或亲合力可以使用任何合适的方法通过实验测定。(参见例如Berzofsky等人,“Antibody-Antigen Interactions”,In Fundamental Immunology,Paul,W.E.编辑,Raven Press:New York,NY(1984);Kuby,Janis Immunology,W.H.Freeman and Company:New York,NY(1992);以及本文所述的方法)。如果在不同的条件(例如,盐浓度、pH)下测量,则测得的特定抗体-抗原相互作用的亲和力会不同。因此,亲和力和其他抗原结合参数(例如K_D、K_a、K_d)的测量优选用抗体和抗原的标准溶液以及标准缓冲液(例如本文所述的缓冲液)来进行。

[0079] 核酸分子

[0080] 使用本文提供的信息,例如,编码本文所述的轻链或重链可变区或CDR区中的至少一者的连续氨基酸的至少70%至100%的核苷酸序列,以及本文所公开的其他序列,其指定的片段、变体或共有序列,或者包含这些序列中的至少一者的保藏载体,编码至少一种抗IL-23抗体的本发明的核酸分子可以使用本文所述或如本领域中已知的方法获得。

[0081] 本发明的核酸分子可以是RNA的形式,诸如mRNA、hnRNA、tRNA或任何其他形式,或者为DNA的形式,包括但不限于,通过克隆或合成产生的cDNA和基因组DNA,或它们的任何组合。DNA可以为三链的、双链的或单链的或它们的任何组合。DNA或RNA的至少一条链的任何

部分可以是编码链,也称为有义链,或其可以是非编码链,也称作反义链。

[0082] 本发明的方法中使用的分离的核酸分子可以包括下述核酸分子:包含开放阅读框(ORF)的核酸分子,该ORF任选地具有一个或多个内含子,例如但不限于至少一个CDR的至少一个指定部分,诸如至少一条重链或轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3;包括用于抗IL-23抗体或可变区的核酸分子;以及包含与上述那些显著不同的核苷酸序列,但由于遗传密码的简并性,仍然编码至少一种如本文所述和/或如本领域中已知的抗IL-23抗体的核酸分子。当然,遗传密码是本领域中熟知的。因此,对于本领域技术人员而言,应该可以按常规产生编码本发明的方法中使用的特异性抗IL-23抗体的此类简并核酸变体。参见例如Ausubel等人,出处同上,并且此类核酸变体包括在本发明中。分离的核酸分子的非限制性示例包括分别编码HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2和LC CDR3的核酸。

[0083] 如本文所指出,包含编码抗IL-23抗体的核酸的核酸分子可包括但不限于单独编码抗体片段的氨基酸序列的那些核酸;整个抗体或其部分的编码序列;抗体、片段或部分的编码序列,以及附加序列,诸如具有或不具有前述附加编码序列的至少一种信号前导肽或融合肽的编码序列,诸如至少一个内含子,连同附加的非编码序列,包括但不限于非编码5'序列和3'序列,诸如在转录、mRNA加工(包括剪接和聚腺苷化信号(例如mRNA的核糖体结合和稳定))中发挥作用的转录的非翻译序列;编码附加氨基酸,诸如提供附加功能的那些氨基酸的附加编码序列。因此,编码抗体的序列可以与标记序列诸如编码肽的序列融合,所述肽可促进包含抗体片段或部分的融合抗体纯化。

[0084] 与如本文所述的多核苷酸选择性杂交的多核苷酸

[0085] 本发明的方法使用在选择性杂交条件下与本文所公开的多核苷酸杂交的分离的核酸。因此,本实施方案的多核苷酸可用于分离、检测和/或定量包含此类多核苷酸的核酸。例如,本发明的多核苷酸可用于鉴定、分离或扩增寄存文库中的部分或全长克隆。在一些实施方案中,多核苷酸是分离的基因组序列或cDNA序列,或与来自人或哺乳动物核酸文库的cDNA互补。

[0086] 优选地,cDNA文库包含至少80%的全长序列,优选地至少85%或90%的全长序列,并且更优选地至少95%的全长序列。cDNA文库可以进行标准化以增加罕见序列的表现。低或中等严格杂交条件一般但不是唯一地用于相对于互补序列具有减少的序列同一性的序列。中等和高严格条件可以任选地用于同一性更大的序列。低严格条件允许具有约70%序列同一性的序列进行选择性杂交,并且可用于鉴定直系同源或旁系同源序列。

[0087] 任选地,多核苷酸将编码抗体的至少一部分。所述多核苷酸包含可以用于与编码本发明抗体的多核苷酸选择性杂交的核酸序列。参见例如Ausubel(出处同上);Colligan(出处同上),各自以引用方式全文并入本文。

[0088] 核酸的构建

[0089] 可以使用如本领域中熟知的(a)重组方法、(b)合成技术、(c)纯化技术和/或(d)它们的组合来制备分离的核酸。

[0090] 所述核酸可方便地包含除了本发明的多核苷酸之外的序列。例如,可以将包含一个或多个内切核酸酶限制位点的多克隆位点插入核酸中以帮助该多核苷酸的分离。此外,可以插入可翻译序列以帮助分离翻译出的本发明多核苷酸。例如,六组氨酸标记序列为纯化本发明的蛋白质提供了便利手段。本发明的核酸(编码序列除外)任选地为用于克隆和/

或表达本发明的多核苷酸的载体、衔接子或接头。

[0091] 可将附加序列添加此类克隆和/或表达序列来优化它们在克隆和/或表达中的功能,以帮助分离所述多核苷酸,或改善该多核苷酸向细胞中的导入。克隆载体、表达载体、衔接子和接头的使用是本领域中熟知的。(参见例如Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上)。

[0092] 用于构建核酸的重组方法

[0093] 所述分离的核酸组合物(诸如RNA、cDNA、基因组DNA或它们的任何组合)可以使用本领域技术人员已知的多种克隆方法从生物学来源获得。在一些实施方案中,将在严格条件下与本发明多核苷酸选择性杂交的寡核苷酸探针用于在cDNA或基因组DNA文库中鉴定所需序列。RNA的分离,以及cDNA和基因组文库的构建是本领域的普通技术人员熟知的。(参见例如Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上)。

[0094] 核酸筛选和分离方法

[0095] cDNA或基因组文库可以使用基于本发明的方法中使用的多核苷酸(诸如本文所公开的那些)的序列的探针进行筛选。探针可用于与基因组DNA或cDNA序列杂交以分离相同或不同生物体中的同源基因。本领域的技术人员将会知道,在测定中可以采用各种严格性程度的杂交;并且杂交或洗涤介质可以是严格的。随着用于杂交的条件变得更严格,在探针和靶之间必须存在更高程度的互补性才能使双链体形成得以发生。严格性的程度可以由温度、离子强度、pH和部分变性溶剂(诸如甲酰胺)的存在中的一者或多者来控制。例如,通过例如在0%至50%的范围内操纵甲酰胺的浓度使反应物溶液的极性变化,从而方便地改变杂交的严格性。对于可检测结合所需的互补性程度(序列同一性)将根据杂交介质和/或洗涤介质的严格性而变化。互补性程度将最佳为100%或70%至100%或其中的任何范围或值。然而应当理解,探针和引物中较小的序列变异可以通过减少杂交和/或洗涤介质的严格性进行补偿。

[0096] 扩增RNA或DNA的方法是本领域中熟知的,并且基于本文呈现的教导和指导,无需过度实验即可根据本发明使用。

[0097] 已知的DNA或RNA扩增方法包括但不限于聚合酶链反应(PCR)和相关的扩增方法(参见例如授予Mullis等人的美国专利4,683,195、4,683,202、4,800,159、4,965,188;授予Tabor等人的4,795,699和4,921,794;授予Innis的5,142,033;授予Wilson等人的5,122,464;授予Innis的5,091,310;授予Gyllensten等人的5,066,584;授予Gelfand等人的4,889,818;授予Silver等人的4,994,370;授予Biswas的4,766,067;授予Ringold的4,656,134)以及使用靶序列的反义RNA作为双链DNA合成模板的RNA介导的扩增(授予Malek等人的美国专利5,130,238,其商品名为NASBA),这些参考文献的全部内容以引用方式并入本文。(参见例如Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上。)

[0098] 例如,可以使用聚合酶链反应(PCR)技术直接从基因组DNA或cDNA文库扩增本发明的方法中使用的多核苷酸和相关基因的序列。例如PCR和其他体外扩增方法也可用于克隆编码待表达的蛋白质的核酸序列、制备核酸以用作探针来检测样品中所需mRNA的存在,用于核酸测序,或用于其他目的。足以在整个体外扩增方法中指导技术人员的技术的示例可见于Berger(出处同上)、Sambrook(出处同上)和Ausubel(出处同上),以及Mullis等人的美国专利4,683,202(1987);以及Innis等人,PCR Protocols A Guide to Methods and

Applications,Eds.,Academic Press Inc.,San Diego,CA(1990)。用于基因组PCR扩增的可商购获得的试剂盒是本领域中已知的。参见例如,Advantage-GC Genomic PCR Kit(Clontech)。另外,例如,T4基因32蛋白质(Boehringer Mannheim)可用于提高长PCR产物的得率。

[0099] 用于构建核酸的合成方法

[0100] 本发明的方法中使用的分离的核酸还可以通过已知方法,通过直接化学合成进行制备(参见例如Ausubel等人,出处同上)。化学合成一般会产生单链寡核苷酸,其可以通过与互补序列杂交,或通过使用该单链作为模板用DNA聚合酶进行聚合而转变成双链DNA。本领域技术人员将认识到,虽然DNA的化学合成可能限制于约100个或更多个碱基的序列,但较长的序列可以通过连接较短序列来获得。

[0101] 重组表达盒

[0102] 本发明使用包含核酸的重组表达盒。核酸序列,例如编码本发明的方法中使用的抗体的cDNA或基因组序列,可用于构建可导入到至少一种所需宿主细胞中的重组表达盒。重组表达盒通常会包含与转录起始调节序列可操作地连接的多核苷酸,所述转录起始调节序列会引导所述多核苷酸在预定的宿主细胞中的转录。异源和非异源(即内源)启动子两者均可用于引导核酸的表达。

[0103] 在一些实施方案中,可在非异源形式的本发明多核苷酸的适当位置(上游、下游或内含子中)引入作为启动子、增强子或其他元件的分离核酸,以便上调或下调多核苷酸的表达。例如,可通过突变、缺失和/或取代在体内或体外改变内源启动子。

[0104] 载体和宿主细胞

[0105] 本发明还涉及包括分离的核酸分子的载体、用重组载体进行遗传工程改造的宿主细胞以及通过本领域中熟知的重组技术制备至少一种抗IL-23抗体。参见例如Sambrook等人(出处同上);Ausubel等人(出处同上),各自以引用方式全文并入本文。

[0106] 可将多核苷酸任选地与包括可选择标记的载体连接,以在宿主中增殖。一般来讲,质粒载体在沉淀物诸如磷酸钙沉淀物中,或在与带电脂质的复合物中被导入。如果载体是病毒,那么它可以使用适当的包装细胞系在体外进行包装并且然后转导进宿主细胞内。

[0107] 应将DNA插入物与适当的启动子可操作地连接。表达构建体还会含有转录起始位点、终止位点以及在转录区中含有用于翻译的核糖体结合位点。该构建体表达的成熟转录物的编码部分将优选地包括在待翻译的mRNA开始处的翻译起始和在该mRNA末端适当位置的终止密码子(例如,UAA、UGA或UAG),对于哺乳动物或真核细胞表达优选UAA和UAG。

[0108] 表达载体将优选但任选地包括至少一个可选择标记。此类标记包括例如但不限于:对于真核细胞培养物,为甲氨喋呤(MTX)、二氢叶酸还原酶(DHFR,美国专利4,399,216号;4,634,665号;4,656,134号;4,956,288号;5,149,636号;5,179,017号、氨苄青霉素、新霉素(G418)、霉酚酸或谷氨酰胺合成酶(GS,美国专利5,122,464;5,770,359;5,827,739)抗性基因;以及对于大肠杆菌(E.coli)和其他细菌或原核生物培养,为四环素或氨苄青霉素抗性基因(以上专利以引用方式全文并入本文)。用于上述宿主细胞的适当的培养基和条件是本领域中已知的。合适的载体对于技术人员来说将是显而易见的。载体构建体导入宿主细胞可通过磷酸钙转染、DEAE-葡聚糖介导的转染、阳离子脂质介导的转染、电穿孔、转导、感染或其它已知方法来实现。此类方法已在本领域中有所描述,诸如Sambrook,出处同上,

第1-4章和第16-18章;Ausubel,出处同上,第1章、第9章、第13章、第15章、第16章。

[0109] 本发明的方法中使用的至少一种抗体可以修饰形式(诸如融合蛋白质)表达,并且可不仅包括分泌信号,而且还可包括附加异源功能区。例如,可将附加氨基酸(尤其是带电氨基酸)的区域添加至抗体的N-端,以改善纯化期间或随后的处理和储存期间在宿主细胞中的稳定性和持久性。同样,可将肽部分添加至本发明的抗体以帮助纯化。此类区域可在抗体或其至少一个片段的最终制备之前去除。此类方法在许多标准实验室手册中有所描述,诸如Sambrook,出处同上,第17.29-17.42章和第18.1-18.74章;Ausubel,出处同上,第16章、第17章和第18章。

[0110] 本领域技术人员可认识到许多表达系统可用于表达编码本发明的方法中使用的蛋白质的核酸。另选地,核酸可在含有编码抗体的内源DNA的宿主细胞中通过开启(通过操纵)而在宿主细胞中表达。此类方法是本领域中熟知的,例如,如美国专利5,580,734、5,641,670、5,733,746和5,733,761中所述,这些专利以引用方式全文并入本文。

[0111] 可用于生产抗体、其特定部分或变体的例示性细胞培养物是哺乳动物细胞。哺乳动物细胞系统通常将是细胞单层的形式,但也可使用哺乳动物细胞悬浮液或生物反应器。在本领域中已经开发了许多能够表达完整糖基化蛋白的合适宿主细胞系,包括COS-1(例如ATCC CRL 1650)、COS-7(例如ATCC CRL-1651)、HEK293、BHK21(例如ATCC CRL-10)、CHO(例如ATCC CRL 1610)和BSC-1(例如ATCC CRL-26)细胞系,Cos-7细胞、CHO细胞、hep G2细胞、P3X63Ag8.653、SP2/0-Ag14、293细胞、HeLa细胞等,它们可容易地从例如美国典型培养物保藏中心(Manassas,Va(www.atcc.org))获得。优选的宿主细胞包括淋巴来源的细胞,诸如骨髓瘤细胞和淋巴瘤细胞。特别优选的宿主细胞是P3X63Ag8.653细胞(ATCC登记号CRL-1580)和SP2/0-Ag14细胞(ATCC登记号CRL-1851)。在尤其优选的实施方案中,重组细胞是P3X63Ab8.653或SP2/0-Ag14细胞。

[0112] 这些细胞的表达载体可包括以下的表达控制序列中的一者或多者,诸如但不限于:复制起点;启动子(例如,晚期或早期SV40启动子、CMV启动子(美国专利5,168,062;5,385,839)、HSV tk启动子、pgk(磷酸甘油酸激酶)启动子、EF-1α启动子(美国专利5,266,491)、至少一种人免疫球蛋白启动子;增强子和/或加工信息位点诸如核糖体结合位点、RNA剪接位点、聚腺苷酸化位点(例如SV40大T Ag聚A添加位点)和转录终止子序列。参见例如Ausubel等人(出处同上);Sambrook等人(出处同上)。可用于产生本发明的核酸或蛋白质的其他细胞也是已知的和/或可例如从美国典型培养物保藏中心细胞系和杂交瘤目录(www.atcc.org)或其他已知的来源或商业来源得到。

[0113] 当使用真核宿主细胞时,通常会将多腺苷酸化或转录终止序列并入载体内。终止序列的示例是来自牛生长激素基因的多腺苷酸化序列。还可包括用于准确剪接转录物的序列。剪接序列的示例是来自SV40的VP1内含子(Sprague等人,J.Virol.45:773-781(1983))。另外,如本领域中已知的,可将控制在宿主细胞中的复制的基因序列并入载体中。

[0114] 抗体的纯化

[0115] 抗IL-23抗体可以通过公知的方法从重组细胞培养物中回收并纯化,这些方法包括但不限于蛋白质A纯化、硫酸铵或乙醇沉淀、酸提取、阴离子或阳离子交换色谱、磷酸纤维素色谱、疏水相互作用色谱、亲和色谱、羟基磷灰石色谱和凝集素色谱。高效液相色谱("HPLC")也可以用于纯化。参见,例如Colligan,Current Protocols in Immunology或

Current Protocols in Protein Science,John Wiley&Sons,NY,NY,(1997-2001),例如第1、4、6、8、9、10章,各自以引用方式全文并入本文。

[0116] 本发明的方法中使用的抗体包括天然纯化的产物、化学合成操作的产物和通过重组技术从真核宿主产生的产物,所述真核宿主包括例如酵母、高等植物、昆虫和哺乳动物细胞。根据重组生产方法中所采用的宿主,抗体可以为糖基化的或可以为非糖基化的,糖基化的为优选的。此类方法描述于许多标准实验室手册中,诸如Sambrook,出处同上,第17.37-17.42节;Ausubel,出处同上,第10章、第12章、第13章、第16章、第18章和第20章;Colligan,Protein Science,出处同上,第12-14章,所有上述参考文献均以引用方式全文并入本文。

[0117] 抗IL-23抗体

[0118] 根据本发明的抗IL-23抗体包括含有下述分子的任何蛋白质或肽:该分子包含免疫球蛋白分子的至少一部分,诸如但不限于至少一个配体结合部分(LBP)(诸如但不限于重链或轻链的互补决定区(CDR)或其配体结合部分)、重链或轻链可变区、框架区(例如,FR1、FR2、FR3、FR4或它们的片段,还任选地包含至少一个取代、插入或缺失)、重链或轻链恒定区(例如,包含至少一个C_H1、铰链1、铰链2、铰链3、铰链4、C_H2或C_H3或它们的片段,还任选地包含至少一个取代、插入或缺失),或它们可以掺入抗体中的任何部分。抗体可包括或来源于任何哺乳动物,诸如但不限于人、小鼠、兔、大鼠、啮齿类动物、灵长类动物或它们的任何组合等。

[0119] 本发明的方法中使用的分离的抗体包含本文所公开的由任何合适的多核苷酸编码的抗体氨基酸序列,或者任何分离的或制备的抗体。优选地,人抗体或抗原结合片段结合人IL-23,从而部分或基本上中和该蛋白质的至少一种生物活性。部分或优选地基本上中和至少一种IL-23蛋白质或片段的至少一种生物活性的抗体或其指定的部分或变体可以结合该蛋白质或片段,从而抑制通过IL-23与IL-23受体的结合或通过其他IL-23依赖性的或介导的机制所介导的活性。如本文所用,术语“中和抗体”是指取决于测定法,可以使IL-23依赖性活性被抑制约20%至120%,优选地至少约10%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或更多的抗体。抗IL-23抗体抑制IL-23依赖性活性的能力优选地通过至少一种如本文所述和/或如本领域中已知的合适的IL-23蛋白质或受体测定法来进行评估。人抗体可以为任何类型(IgG、IgA、IgM、IgE、IgD等)或同种型,并且可包含K或λ轻链。在一个实施方案中,人抗体包含IgG重链或确定的片段,例如,同种型IgG1、IgG2、IgG3或IgG4中的至少一者(例如γ1、γ2、γ3、γ4)。这种类型的抗体可以如本文所述的和/或如本领域中已知的通过使用转基因小鼠或其他转基因非人哺乳动物来制备,这些动物包含至少一种人轻链(例如IgG、IgA和IgM)转基因。在另一个实施方案中,抗IL-23人抗体包含IgG1重链和IgG1轻链。

[0120] 抗体结合至少一种指定的表位,该表位对至少一种IL-23蛋白质、亚基、片段、部分或它们的任何组合为特异性的。该至少一个表位可包含至少一个抗体结合区,该抗体结合区包含蛋白质的至少一部分,该表位优选地由蛋白质的至少一个细胞外的、可溶性的、亲水的、外部的或胞质的部分构成。

[0121] 一般来讲,人抗体或抗原结合片段将包含这样的抗原结合区,该抗原结合区包含至少一个人互补决定区(CDR1、CDR2和CDR3)或至少一个重链可变区的变体以及至少一个人互补决定区(CDR1、CDR2和CDR3)或至少一个轻链可变区的变体。CDR序列可以来源于人类生

殖系序列或与这些生殖系序列紧密匹配。例如,可使用来源于原始非人类CDRs的合成文库的CDRs。这些CDR可以通过掺入来自原始非人序列的保守取代而形成。在另一个具体实施方案中,抗体或抗原结合部分或变体可以具有抗原结合区,所述抗原结合区包含具有相应CDR1、CDR2和/或CDR3的氨基酸序列的至少一个轻链CDR(即CDR1、CDR2和/或CDR3)的至少一部分。

[0122] 此类抗体可通过以下方法制备:使用常规技术将抗体的各个部分(例如CDR、框架)化学连接在一起,使用重组DNA技术的常规技术或通过使用任何其他合适的方法制备并表达编码该抗体的(即一种或多种)核酸分子。

[0123] 抗IL-23特异性抗体可以包含具有限定的氨基酸序列的重链可变区或轻链可变区中的至少一者。例如,在一个优选实施方案中,抗IL-23抗体包含至少一个重链可变区和/或至少一个轻链可变区,该至少一个重链可变区任选地具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列,该至少一个轻链可变区任选地具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。例如,在另一个优选实施方案中,抗IL-23抗体包含至少一条重链和/或至少一条轻链,该至少一条重链任选地具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列,,该至少一条轻链任选地具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。与人IL-23结合并且包含确定的重链或轻链可变区的抗体,可如本领域中已知和/或如本文所述使用合适方法诸如噬菌体展示(Katsube,Y.等人,Int J Mol.Med,1(5):863-868(1998))或采用转基因动物的方法来制备。例如,可以用人IL-23或其片段,对包含功能性重排的人免疫球蛋白重链转基因和包含来自可能经历功能性重排的人免疫球蛋白轻链基因座的DNA的转基因的转基因小鼠进行免疫,以引发抗体的产生。如果需要,可以对产生抗体的细胞进行分离,并且可以如本文所述和/或如本领域中已知制备杂交瘤或其他无限增殖化的产生抗体的细胞。另选地,可以使用编码核酸或其部分在合适的宿主细胞中表达抗体、特定部分或变体。

[0124] 本发明还涉及其包含的氨基酸序列基本上与本文所述的氨基酸序列相同的抗体、抗原结合片段、免疫球蛋白链和CDR。优选地,此类抗体或抗原结合片段和包含此类链或CDR的抗体可以高亲和力(例如小于或等于约10^{-9}M的K_D)结合人IL-23。与本文所述序列基本上相同的氨基酸序列包括具有保守氨基酸取代以及氨基酸缺失和/或插入的序列。保守氨基酸取代指用第二种氨基酸置换第一种氨基酸,所述第二种氨基酸具有的化学和/或物理性质(例如电荷、结构、极性、疏水性/亲水性)与第一种氨基酸相似。保守取代包括但不限于在下列组中用一种氨基酸替换另一种氨基酸:赖氨酸(K)、精氨酸(R)和组氨酸(H);天冬氨酸(D)和谷氨酸(E);天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、酪氨酸(Y)、K、R、H、D和E;丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、脯氨酸(P)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)、甲硫氨酸(M)、半胱氨酸(C)和甘氨酸(G);F、W和Y;C、S和T。

[0125] 氨基酸代码

[0126] 构成本发明的抗IL-23抗体的氨基酸通常采用缩写。可以通过氨基酸的单字母代码、三字母代码、名称或者三核苷酸密码子来表示氨基酸,由此指示氨基酸名称,这是本领域中熟知的(参见Alberts,B.等人,“MolecularBiology of The Cell”,第三版,Garland Publishing,Inc.,New York,1994):

[0127]

单字母代码	三字母代码	名称	三核苷酸密码子
A	Ala	丙氨酸	GCA,GCC,GCG,GCU

C	Cys	半胱氨酸	UGC,UGU
D	Asp	天冬氨酸	GAC,GAU
E	Glu	谷氨酸	GAA,GAG
F	Phe	苯丙氨酸	UUC,UUU
G	Gly	甘氨酸	GGA,GGC,GGG,GGU
H	His	组氨酸	CAC,CAU
I	Ile	异亮氨酸	AUA,AUC,AUU
K	Lys	赖氨酸	AAA,AAG
L	Leu	亮氨酸	UUA,UUG,CUA,CUC,CUG,CUU
M	Met	甲硫氨酸	AUG
N	Asn	天冬酰胺	AAC,AAU
P	Pro	脯氨酸	CCA,CCC,CCG,CCU
Q	Gln	谷氨酰胺	CAA,CAG
R	Arg	精氨酸	AGA,AGG,CGA,CGC,CGG,CGU
S	Ser	丝氨酸	AGC,AGU,UCA,UCC,UCG,UCU
T	Thr	苏氨酸	ACA,ACC,ACG,ACU
V	Val	缬氨酸	GUA,GUC,GUG,GUU
W	Trp	色氨酸	UGG
Y	Tyr	酪氨酸	UAC,UAU

[0128] 如本文所说明的,本发明的方法中使用的抗IL-23抗体可包括来自天然突变或得自人工操纵的一个或多个氨基酸置换、缺失或添加。

[0129] 技术人员可进行的氨基酸取代数目取决于许多因素,包括上文所述的那些。如本文所说明的,一般来讲,任何给定的抗IL-23抗体、片段或变体的氨基酸取代、插入或缺失数目将不超过40个、30个、20个、19个、18个、17个、16个、15个、14个、13个、12个、11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个、2个、1个,诸如1至30个或其中的任何范围或数值。

[0130] 抗IL-23特异性抗体中对功能必需的氨基酸可以通过本领域中已知的方法进行鉴定,这些方法诸如定点诱变或丙氨酸扫描诱变(例如Ausubel,出处同上,第8、15章;Cunningham和Wells,Science 244:1081-1085(1989))。后一程序在分子的每个残基处引入单个丙氨酸突变。然后测试所得突变分子的生物活性,诸如但不限于至少一种IL-23中和活性。抗体结合至关重要的位点也可以通过结构分析进行鉴定,例如结晶、核磁共振或光亲和标记(Smith等人,J.Mol.Biol.,224:899-904(1992)以及de Vos等人,Science 255:306-312(1992))。

[0131] 抗IL-23抗体可包括但不限于选自SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6中的至少一者的5个至全部邻接氨基酸的至少一个部分、序列或组合。

[0132] IL-23抗体或特定部分或变体可包括但不限于选自以下的至少一个部分、序列或组合:上述SEQ ID NO中的至少3个至5个邻接氨基酸;上述SEQ ID NO的5个至17个邻接氨基酸、上述SEQ ID NO的5个至10个邻接氨基酸、上述SEQ ID NO的5个至11个邻接氨基酸、上述SEQ ID NO的5个至7个邻接氨基酸;上述SEQ ID NO的5个至9个邻接氨基酸。

[0133] 抗IL-23抗体还可任选地包含上述SEQ ID NO的5个、17个、10个、11个、7个、9个、

119个或108个邻接氨基酸中的至少一者的70％至100％的多肽。在一个实施方案中,免疫球蛋白链或其部分(例如可变区、CDR)的氨基酸序列与上述SEQ ID NO中至少一者的相应链的氨基酸序列具有约70％至100％的同一性(例如70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100或其中的任何范围或值)。例如,轻链可变区的氨基酸序列可以与上述SEQ ID NO的序列进行比较,或者重链CDR3的氨基酸序列可以与上述SEQ ID NO进行比较。优选地,使用如本领域中已知的合适计算机算法确定出70％至100％氨基酸同一性(即90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100或者其中的任何范围或值)。

[0134] 如本领域中已知的,“同一性”为介于两个或更多个多肽序列或两个或更多个多核苷酸序列之间的关系,如通过比较该序列所确定的那样。在本领域中,“同一性”还意指多肽或多核苷酸序列之间的序列相关性程度,如由此类序列的字符串之间的匹配所确定的。“同一性”和“相似性”可以通过已知方法容易地计算,该方法包括但不限于“Computational Molecular Biology,Lesk”,A.M.编辑,Oxford University Press,New York,1988;“Biocomputing:Informatics and Genome Projects”,Smith,D.W.编辑,Academic Press,New York,1993;“Computer Analysis of Sequence Data”,第I部分,Griffin,A.M.和Griffin,H.G.编辑,Humana Press,New Jersey,1994;“Sequence Analysis in Molecular Biology”,von Heinje,G.,Academic Press,1987;和“Sequence Analysis Primer”,Gribskov,M.和Devereux,J.编辑,M Stockton Press,New York,1991;和Carillo,H.和Lipman,D.,Siam J.Applied Math.,48:1073(1988)中描述的那些。另外,同一性百分比的数值可从用Vector NTI Suite 8.0(Informax,Frederick,MD)的AlignX组件的缺省设置生成的氨基酸和核苷酸序列对比获得。

[0135] 设计确定同一性的优选方法以给出测试序列之间的最大匹配。确定同一性和相似性的方法在公开可用的计算机程序中编纂。优选的计算机程序方法来确定两个序列之间相似的包括但不限于负责把GCG程序包(Devereux,J.等人,Nucleic Acids Research 12(1):387(1984)),BLASTP、BLASTN和FASTA(Atschul,S.F.等人,J.Molec.Biol.,215:403-410(1990))。BLAST X程序可购自NCBI和其他来源(BLAST Manual,Altschul,S.等人,NCBINLM NIH Bethesda,Md.20894:Altschul,S.等人,J.Mol.Biol.,215:403-410(1990)。熟知的Smith Waterman算法也可以用于确定同一性。

[0136] 用于多肽序列比较的优选参数包括以下参数:

[0137] (1)算法:Needleman和Wunsch,J.Mol Biol.48:443-453(1970)比较矩阵:BLOSSUM62,来自Hentikoff和Hentikoff,Proc.Natl.Acad.Sci,USA.89:10915-10919(1992)

[0138] 空位罚分:12

[0139] 空位长度罚分:4

[0140] 可与这些参数一起使用的程序是可作为来自Genetics Computer Group,Madison Wis的“gap”程序为公众获得的。前述参数是肽序列比较的默认参数(连同没有末端空位罚分)。

[0141] 用于多核苷酸比较的优选参数包括以下参数:

[0142] (1)算法:Needleman和Wunsch,J.Mol Biol.48:443-453(1970)

[0143] 比较矩阵:匹配=+10,不匹配=0

[0144] 空位罚分:50

[0145] 空位长度罚分:3

[0146] 可作为来自Genetics Computer Group,Madison Wis的“gap”程序获得。这些参数是用于核酸序列比较的默认参数。

[0147] 以举例的方式,多核苷酸序列可与另一序列相同,即100%相同,或者其与参考序列相比可包括多达某一整数数目的核苷酸改变。此类改变选自由至少一个核苷酸缺失、取代(包括转换和颠换)或插入组成的组,并且其中所述改变可以发生在参考核苷酸序列的5’或3’末端位置或者这些末端位置之间的任何位置处、单独地散布在参考序列的核苷酸中或者散布在参考序列内的一个或多个邻接组中。核苷酸改变的数目通过将序列中核苷酸的总数乘以相应百分比同一性的数字百分比(除以100)并且从序列中核苷酸的总数减去该乘积来确定,或者:

[0148] n.sub.n.ltorsim.x.sub.n-(x.sub.n.y),

[0149] 其中n.sub.n是核苷酸改变的数目,x.sub.n是序列中核苷酸的总数,并且y是例如0.70(对于70%)、0.80(对于80%)、0.85(对于85%)、0.90(对于90%)、0.95(对于95%)等,并且其中x.sub.n和y的任何非整数乘积在从x.sub.n中减去之前四舍五入至最接近的整数。

[0150] 编码上述SEQ ID NO的多核苷酸序列的改变可在该编码序列中产生无义突变、错义突变或移码突变,从而在此类改变之后改变由该多核苷酸编码的多肽。类似地,多肽序列可以与上述SEQ ID NO的参考序列相同,即100%相同,或者该多肽序列与参考序列相比可以包括多达某一整数数目的氨基酸改变,使得百分比同一性小于100%。此类改变选自由至少一个氨基酸缺失、取代(包括保守性取代和非保守性取代)或插入组成的组,并且其中所述改变可以发生在参考多肽序列的氨基末端位置或羧基末端位置或者这些末端位置之间的任何位置处、单独地散布在参考序列的氨基酸中或者散布在参考序列内的一个或多个邻接组中。对于给定的%同一性,氨基酸改变的数目通过将上述SEQ ID NO中氨基酸的总数乘以相应百分比同一性的数字百分比(除以100),然后从上述SEQ ID NO中氨基酸的总数减去该乘积来确定,或者:

[0151] n.sub.a.ltorsim.x.sub.a-(x.sub.a.y),

[0152] 其中n.sub.a是氨基酸改变的数目,x.sub.a是上述SEQ ID NO中氨基酸的总数,并且y是例如0.70(对应70%)、0.80(对应80%)、0.85(对应85%)等,并且其中x.sub.a和y的任何非整数乘积在从x.sub.a中减去之前四舍五入至最接近的整数。

[0153] 在上述SEQ ID NO中提供了示例性重链和轻链可变区序列以及它们的部分。本发明的抗体或其特定变体可包含任何数目的来自本发明抗体的邻接氨基酸残基,其中该数目选自抗IL-23抗体中邻接残基数目的10%至100%的整数。任选地,该邻接氨基酸亚序列长度为至少约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250或更多个氨基酸,或其中的任何范围或数值。此外,此类亚序列的数目可以为选自由1至20组成的组的任何整数,诸如至少2、3、4或5。

[0154] 技术人员将会知道,本发明包括本发明的至少一种生物活性抗体。生物活性抗体的比活性为天然(非合成)的、内源性或相关的和已知的抗体比活性的至少20%、30%或

40％,并且优选为至少50％、60％或70％,并且最优选为至少80％、90％或95％至100％或更多(包括但不限于,为其比活性的多至10倍)。测定和定量酶促活性和底物特异性的量度的方法是本领域技术人员熟知的。

[0155] 在另一方面,本发明涉及通过共价连接有机部分进行修饰的、如本文所述的人抗体和抗原结合片段。此类修饰可以产生具有改善的药代动力学特性(例如增加的体内血清半衰期)的抗体或抗原结合片段。有机部分可以是线性或支化的亲水性聚合基团、脂肪酸基团或脂肪酸酯基团。在一个具体实施方案中,亲水性聚合物基团可以具有约800至约120,000道尔顿的分子量,并且可以是聚链烷二醇(例如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG))、碳水化合物聚合物、氨基酸聚合物或聚乙烯吡咯烷酮,并且脂肪酸或脂肪酸酯基团可包含约八至约四十个碳原子。

[0156] 经修饰的抗体和抗原结合片段可包含一个或多个与抗体直接或间接共价键合的有机部分。与本发明的抗体或抗原结合片段键合的每个有机部分可独立地是亲水性聚合物基团、脂肪酸基团或脂肪酸酯基团。如本文所用,术语“脂肪酸”涵盖单羧酸和二羧酸。“亲水性聚合物基团”,该术语在本文中使用时是指在水中比在辛烷中更易溶的有机聚合物。例如,聚赖氨酸在水中比在辛烷中更易溶。因此,通过共价连接聚赖氨酸来修饰的抗体包括在本发明内。适用于修饰本发明抗体的亲水性聚合物可以是直链或支链的,并且包括例如聚链烷二醇(例如PEG、单甲氧基-聚乙二醇(mPEG)、PPG等)、碳水化合物(例如葡聚糖、纤维素、寡糖、多糖等)、亲水性氨基酸聚合物(例如聚赖氨酸、聚精氨酸、聚天冬氨酸等)、聚环氧链烷(例如,聚环氧乙烷、聚环氧丙烷等)和聚乙烯吡咯烷酮。优选地,修饰本发明抗体的亲水性聚合物作为单独的分子实体具有约800至约150,000道尔顿的分子量。例如可使用PEG_{5000}和$PEG_{20,000}$,其中下标是聚合物的平均分子量(单位为道尔顿)。亲水性聚合物基团可用一至约六个烷基、脂肪酸或脂肪酸酯基团取代。用脂肪酸或脂肪酸酯基团取代的亲水性聚合物可通过采用合适的方法制备。例如,可将包含胺基团的聚合物与脂肪酸或脂肪酸酯的羧酸根偶联,且可将脂肪酸或脂肪酸酯上的活化羧酸根(例如用N,N-羰基二咪唑活化)与聚合物上的羟基偶联。

[0157] 适用于修饰本发明抗体的脂肪酸和脂肪酸酯可以是饱和的或可以含有一个或多个不饱和单位。适用于修饰本发明的抗体的脂肪酸包括例如正十二烷酸酯(C_{12},月桂酸酯)、正十四烷酸酯(C_{14},肉豆蔻酸酯)、正十八烷酸酯(C_{18},硬脂酸酯)、正二十烷酸酯(C_{20},花生酸酯)、正二十二烷酸酯(C_{22},山嵛酸酯)、正三十烷酸酯(C_{30})、正十四烷酸酯(C_{40})、顺式-Δ9-十八烷酸酯(C_{18},油酸酯)、全顺式-Δ5,8,11,14-二十碳四烯酸酯(C_{20},花生四烯酸酯)、辛二酸、十四烷二酸、十八烷二酸、二十二烷二酸等。合适的脂肪酸酯包括包含直链或支链的低级烷基的二羧酸的单酯。低级烷基可包含一个至约十二个,优选地一个至约六个碳原子。

[0158] 修饰的人抗体和抗原结合片段可使用合适的方法制备,诸如通过与一种或多种修饰剂反应来制备。如本文所用的术语“修饰剂”是指包含活化基团的合适有机基团(例如亲水性聚合物、脂肪酸、脂肪酸酯)。“活化基团”是化学部分或官能团,它们可在适当的条件下与第二化学基团反应,由此在修饰剂和第二化学基团之间形成共价键。例如,胺反应性活化基团包括亲电子基团,诸如甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、卤素(氯、溴、氟、碘)、N-羟基琥珀酰亚胺酯(NHS)等。可以与硫醇反应的活化基团包括例如马来酰亚胺、碘代乙酰基、丙烯酰基、吡啶基二硫化物、5-硫醇-2-硝基苯甲酸硫醇(TNB-硫醇)等。可将醛官能团与含胺或酰肼的分子

偶联,并且可将叠氮基团与三价磷基团反应以形成磷酰胺酯或磷酰亚胺键。将活化基团引入分子的合适方法是本领域中已知的(参见例如Hermanson,G.T.,Bioconjugate Techniques,Academic Press:San Diego,CA(1996))。可将活化基团直接与有机基团(例如亲水性聚合物、脂肪酸、脂肪酸酯)键合,或者通过连接部分来键合,该连接部分例如二价C_1-C_{12}基团,其中一个或多个碳原子可被杂原子诸如氧、氮或硫取代。合适的连接部分包括例如四甘醇、-$(CH_2)_3$-、-NH-$(CH_2)_6$-NH-、-$(CH_2)_2$-NH-和-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH-NH-。包含连接部分的修饰剂可例如通过以下产生:在存在1-乙基-3-(3-二甲氨丙基)碳二亚胺(EDC)的情况下,使单-Boc-烷基二胺(例如单-Boc-乙二胺、单-Boc-二氨基己烷)与脂肪酸反应,以在游离胺和脂肪酸羧酸根之间形成酰胺键。可通过用三氟乙酸(TFA)处理从产物除去Boc保护基以暴露出伯胺,后者可偶联到另一羧酸酯(如所描述),或者可与马来酸酐反应并且所得的产物环化以产生脂肪酸的活化马来酰亚胺基衍生物。(参见例如Thompson等人的WO 92/16221,该专利的全部教导内容以引用方式并入本文。)

[0159] 经修饰抗体可通过使人抗体或抗原结合片段与修饰剂反应来产生。例如,有机部分可以通过使用胺反应性改性剂(例如PEG的NHS酯)以非位点特异性方式与抗体结合。经修饰的人抗体或抗原结合片段还可通过使抗体或抗原结合片段的二硫键(例如链内二硫键)还原来制备。还原的抗体或抗原结合片段随后可与硫醇反应性修饰剂反应,以产生本发明的经修饰的抗体。包含与本发明抗体特定位点键合的有机部分的经修饰的人抗体和抗原结合片段可使用合适的方法制备,这些方法诸如逆向蛋白水解作用(Fisch等人,Bioconjugate Chem.,3:147-153(1992);Werlen等人,Bioconjugate Chem.,5:411-417(1994);Kumaran等人,Protein Sci.6(10):2233-2241(1997);Itoh等人,Bioorg.Chem.,24(1):59-68(1996);Capellas等人,Biotechnol.Bioeng.,56(4):456-463(1997)),以及在Hermanson,G.T.,Bioconjugate Techniques,Academic Press:San Diego,CA(1996)中所述的方法。

[0160] 本发明的方法还使用抗IL-23抗体组合物,其包含至少一种、至少两种、至少三种、至少四种、至少五种、至少六种或更多种其抗IL-23抗体,它们如本文所述和/或如本领域中已知的以非天然存在的组合物、混合物或形式提供。此类组合物包括非天然存在的组合物,这些非天然存在的组合物包含抗IL-23抗体氨基酸序列的至少一个或两个全长序列、C末端和/或N末端缺失的变体、结构域、片段或特定变体,该抗体氨基酸序列选自由上述SEQ ID NO的70%至100%的邻接氨基酸或其特定片段、结构域或变体组成的组。优选的抗IL-23抗体组合物包含至少一个或两个全长、片段、结构域或变体来作为含有本文所述抗IL-23抗体序列部分的至少一个CDR或LBP,例如,上述SEQ ID NO的70%至100%或其特定的片段、结构域或变体。更优选的组合物包含,例如,上述SEQ ID NO的70%至100%或其特定片段、结构域或变体中的至少一者的40%至99%。此类组合物百分数按照液体或无水溶液、混合物、悬浮液、乳液、颗粒、粉末或胶体的重量、体积、浓度、摩尔浓度或重量摩尔浓度计算,如本领域中已知或如本文所述。

[0161] 包含另外的治疗活性成分的抗体组合物

[0162] 本发明的方法中使用的组合物还可任选地包含选自以下项中的至少一者的有效量的至少一种化合物或蛋白质:抗感染药物、心血管(CV)系统药物、中枢神经系统(CNS)药物、自主神经系统(ANS)药物、呼吸道药物、胃肠(GI)道药物、激素药物、用于体液或电解质

平衡的药物、血液学药物、抗肿瘤药物、免疫调节药物、眼用药物、耳用药物或鼻用药物、局部用药物、营养药物、他汀类药物等。此类药物是本领域中熟知的,包括本文中给出的每种药物的制剂、适应症、给药和施用(参见例如,“Nursing 2001Handbook of Drugs”,第21版,Springhouse Corp.,Springhouse,PA,2001;“Health Professional’s Drug Guide 2001”,ed.,Shannon,Wilson,Stang,Prentice-Hall,Inc,Upper Saddle River,NJ;“Pharmcotherapy Handbook”,Wells等人编辑,Appleton&Lange,Stamford,CT,各自以引用方式全文并入本文)。

[0163] 作为可以与用于本发明的方法的抗体组合的药物的示例,抗感染药物可以为选自以下的至少一种:抗阿米巴药或者抗原虫药、抗蠕虫药、抗真菌药、抗疟药、抗结核药或者至少一种抗麻风药、氨基糖苷、青霉素、头孢菌素、四环素类、磺胺药物、氟喹诺、抗病毒素、大环内酯抗感染药和其他抗感染药。激素药物可以为选自以下的至少一种:皮质类固醇、雄激素或者至少一种促合成代谢类甾醇、雌激素或者至少一种孕酮、促性腺激素、抗糖尿病药物或者至少一种胰高血糖素、甲状腺激素、甲状腺激素拮抗剂、垂体激素和甲状旁腺激素样药物。该至少一种头孢菌素可以为选自以下的至少一种:头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢唑啉钠、头孢地尼、盐酸头孢吡肟、头孢克肟、头孢美唑钠、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢噻肟钠、头孢替坦二钠、头孢西丁钠、头孢泊肟酯、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟钠、头孢曲松钠、头孢呋辛酯、头孢呋辛钠、盐酸头孢氨苄、头孢氨苄一水合物、头孢拉定和氯碳头孢。

[0164] 该至少一种皮质类固醇可以为选自以下的至少一种:倍他米松、醋酸倍他米松或倍他米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠、醋酸可的松、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、醋酸氟氢可的松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、环戊丙酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、甲基泼尼松龙、醋酸甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙琥珀酸钠、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松龙叔丁乙酯、泼尼松、曲安西龙、曲安萘德和二醋酸曲安西龙。该至少一种雄激素或合成代谢类固醇可以为选自以下的至少一种:达那唑、氟甲睾酮、甲基睾酮、癸酸诺龙、苯丙酸诺龙、睾酮、环戊丙酸睾酮、庚酸睾酮、丙酸睾酮和睾酮透皮系统。

[0165] 该至少一种免疫抑制剂可以为选自以下的至少一种:硫唑嘌呤、巴利昔单抗、环孢霉素、达克珠单抗、淋巴细胞免疫球蛋白、莫罗单抗-CD3、麦考酚酸莫酯、盐酸麦考酚酸莫酯、西罗莫司和他克莫司。

[0166] 该至少一种局部抗感染剂可以为选自以下的至少一种:阿昔洛韦、两性霉素B、壬二酸霜、杆菌肽、硝酸布康唑、磷酸克林霉素、克霉唑、硝酸益康唑、红霉素、硫酸庆大霉素、酮康唑、醋酸磺胺米隆、甲硝唑(局部用)、硝酸咪康唑、莫匹罗星、盐酸萘替芬、硫酸新霉素、呋喃西林、制霉菌素、磺胺嘧啶银、盐酸特比萘芬、特康唑、盐酸四环素、噻康唑和托萘酯。该至少一种杀疥剂或杀虱剂可以为选自以下的至少一种:克罗他米通、林丹、扑灭司林和除虫菊酯。该至少一种局部用皮质类固醇可以为选自以下的至少一种:二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、地索奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、醋酸双氟拉松、醋酸氟轻松、氟轻松、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、哈西奈德、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、糠酸莫米松和曲安奈德。(参见例如Nursing 2001Drug Handbook的第1098-1136页。)

[0167] 抗IL-23抗体组合物还可包括任何合适且有效量的组合物或药物组合物中的至少

一种,该组合物或药物组合物包含至少一种与需要调节、治疗或疗法此类的细胞、组织、器官、动物或患者接触或向该细胞、组织、器官、动物或患者施用的抗IL-23抗体,该组合物或药物组合物任选地还包含至少一种选自以下的药剂:至少一种TNF拮抗剂(例如但不限于TNF化学拮抗剂或蛋白质拮抗剂、TNF单克隆或多克隆抗体或片段、可溶性TNF受体(例如p55、p70或p85)或其片段、融合多肽、或者小分子TNF拮抗剂(例如TNF结合蛋白I或II(TBP-1或TBP-II))、奈瑞莫单抗(nerelimonmab)、英夫利昔单抗、依坦西普(eternacept)、CDP-571、CDP-870、阿非莫单抗(afelimomab)、来那西普(lenercept)等)、抗风湿药(例如甲氨蝶呤、金诺芬、硫代葡萄糖金、硫唑嘌呤、依那西普(etanercept)、硫代苹果酸金钠、硫酸羟氯喹、来氟米特(leflunomide)、柳氮磺吡啶)、免疫、免疫球蛋白、免疫抑制剂(例如巴利昔单抗、环孢霉素、达克珠单抗)、细胞因子或细胞因子拮抗剂。此类细胞因子的非限制性示例包括但不限于IL-1至IL-40等中的任一者。(例如IL-1、IL-2等)。合适的剂量是本领域中熟知的。参见例如Wells等人编辑,“Pharmacotherapy Handbook”,第2版,Appleton and Lange,Stamford,CT(2000);“PDR Pharmacopoeia,Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000”,Deluxe编辑,Tarascon Publishing,Loma Linda,CA(2000),这些参考文献中的每一篇参考文献以引用方式全文并入本文。

[0168] 本发明的方法中使用的抗IL-23抗体化合物、组合物或组合可以还包含任何合适的辅助剂中的至少一种,诸如但不限于稀释剂、粘结剂、稳定剂、缓冲剂、盐、亲脂性溶剂、防腐剂、助剂等。药学上可接受的辅助剂是优选的。制备此类无菌溶液的非限制性示例和方法是本领域中熟知的,诸如但不限于Gennaro编辑,Remington’s Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Co.(Easton,PA)1990。可以按常规方式选择适合于抗IL-23抗体、片段或变体组合物的施用方式、溶解性和/或稳定性的药学上可接受的载剂,如本领域中熟知或如本文所述的。

[0169] 用于本发明组合物的药物赋形剂和添加剂包括但不限于:蛋白质、肽、氨基酸、脂质和碳水化合物(例如糖,包括单糖、二糖、三糖、四糖和低聚糖;衍生糖,诸如糖醇、醛糖酸、酯化糖等;以及多糖或糖聚合物),药物赋形剂和添加剂可以单独或组合的方式存在,其单独或组合具有1-99.99重量%或体积%。示例性蛋白质赋形剂包括血清白蛋白,诸如人血清白蛋白(HSA)、重组人白蛋白(rHA)、明胶、酪蛋白等。还可以在缓冲能力方面起作用的代表性氨基酸/抗体成分包括丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、甜菜碱、组氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、阿斯巴甜等。一种优选的氨基酸是甘氨酸。

[0170] 适用于本发明的碳水化合物赋形剂包括例如单糖,诸如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等;二糖,诸如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖等;多糖,诸如棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、淀粉等;以及糖醇,诸如甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇(葡糖醇)、肌醇等。用于本发明的优选碳水化合物赋形剂是甘露糖醇、海藻糖和棉子糖。

[0171] 抗IL-23抗体组合物还可包含缓冲剂或pH调节剂;通常,缓冲剂是从有机酸或碱制备的盐。代表性缓冲剂包括有机酸盐,诸如柠檬酸、抗坏血酸、葡糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或邻苯二甲酸的盐;盐酸三羟甲基氨基甲烷或磷酸盐缓冲剂。用于本发明组合物的优选缓冲剂为有机酸盐,诸如柠檬酸盐。

[0172] 另外,抗IL-23抗体组合物可包含聚合物赋形剂/添加剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮、聚蔗糖(聚合糖)、葡萄糖结合剂(例如环糊精,诸如2-羟丙基-β-环糊精)、聚乙二醇、调味剂、抗微生物剂、增甜剂、抗氧化剂、抗静电剂、表面活性剂(例如聚山梨醇酯,诸如“TWEEN 20”和“TWEEN 80”)、脂质(例如磷脂、脂肪酸)、类固醇(例如胆固醇)和螯合剂(例如EDTA)。

[0173] 适用于根据本发明的抗IL-23抗体、部分或变体组合物的这些和附加的已知药物赋形剂和/或添加剂是本领域中已知的,例如,如在以下文献中列出的:“Remington:The Science&Practice of Pharmacy”,第19版,Williams&Williams,(1995),以及“Physician's Desk Reference”,第52版,Medical Economics,Montvale,NJ(1998),这些文献的公开内容以引用方式全文并入本文。优选的载体或赋形剂材料是碳水化合物(例如糖和醛醇)和缓冲剂(例如柠檬酸盐)或聚合物试剂。示例性载剂分子为粘多糖透明质酸,其可以用于关节内递送。

[0174] 制剂

[0175] 如上文所指出,本发明提供适用于药用或兽医用途的稳定制剂,其优选包含具有盐水或所选盐的磷酸缓冲液,以及含有防腐剂的防腐溶液和制剂,以及多用途防腐制剂,这些制剂包含药学上可接受的制剂中的至少一种抗IL-23抗体。防腐制剂包括至少一种已知的防腐剂或任选地选自由以下项组成的组:至少一种溶于含水稀释剂的苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、亚硝酸苯汞、苯氧基乙醇、甲醛、氯代丁醇、氯化镁(例如六水合物)、烷基苯甲酸酯(甲基、乙基、丙基、丁基等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或它们的混合物。可以使用如本领域中已知的任何合适的浓度或混合物,例如0.001%至5%或其中的任何范围或值,诸如但不限于:0.001、0.003、0.005、0.009、0.01、0.02、0.03、0.05、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.3、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9或其中的任何范围或值。非限制性示例包括:无防腐剂、0.1%至2%间甲酚(例如0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.9%、1.0%)、0.1%至3%苄醇(例如0.5%、0.9%、1.1%、1.5%、1.9%、2.0%、2.5%)、0.001%至0.5%硫柳汞(例如0.005%、0.01%)、0.001%至2.0%苯酚(例如0.05%、0.25%、0.28%、0.5%、0.9%、1.0%)、0.0005%至1.0%对羟基苯甲酸烷基酯(例如0.00075%、0.0009%、0.001%、0.002%、0.005%、0.0075%、0.009%、0.01%、0.02%、0.05%、0.075%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.5%、0.75%、0.9%、1.0%)等。

[0176] 如上文所指出的,本发明的方法使用包括包装材料和至少一个小瓶的制品,该至少一个小瓶包含至少一种抗IL-23特异性抗体与规定的缓冲剂和/或防腐剂的溶液(任选地溶于水性稀释剂中),其中所述包装材料包括标签,该标签指示这种溶液可以在1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、9小时、12小时、18小时、20小时、24小时、30小时、36小时、40小时、48小时、54小时、60小时、66小时、72小时或更长的时段内保存。本发明还使用包括包装材料、第一小瓶和第二小瓶的制品,其中第一小瓶包含冻干的抗IL-23特异性抗体,第二小瓶包含规定的缓冲剂或防腐剂的水性稀释剂,其中所述包装材料包括标签,该标签指导患者在水性稀释剂中复溶抗IL-23特异性抗体,以形成可以在24小时或更长的时段内保存的溶液。

[0177] 根据本发明使用的抗IL-23特异性抗体可以通过重组手段制备,包括从哺乳动物

细胞或转基因制剂制备,或者可以从其他生物来源纯化,如本文所述或如本领域中已知的。

[0178] 抗IL-23特异性抗体的范围包括复溶后产生的量,如果在湿润/干燥系统中,则为约1.0μg/ml至约1000mg/ml的浓度,但是更低和更高的浓度也是可行的,并且取决于预期的递送媒介物,例如,溶液制剂将不同于经皮贴剂,肺、经粘膜或者渗透或微量泵方法。

[0179] 优选地,水性稀释剂还任选地包含药学上可接受的防腐剂。优选的防腐剂包括选自由以下项组成的组的那些防腐剂:苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸烷基酯(甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或它们的混合物。在制剂中使用的防腐剂的浓度是足以产生抗微生物作用的浓度。该浓度取决于所选防腐剂且容易由技术人员确定。

[0180] 其他赋形剂例如等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂和防腐增强剂可任选且优选地添加到稀释剂中。等渗剂诸如甘油常常以已知的浓度使用。优选地添加生理学耐受的缓冲剂以提供改善的pH控制。制剂可以覆盖宽的pH范围,诸如约pH 4至约pH 10,优选的范围是约pH 5至约pH 9,最优选的范围是约6.0至约8.0。优选地,本发明的制剂具有介于约6.8和约7.8之间的pH。优选的缓冲剂包括磷酸盐缓冲剂,最优选地磷酸钠,特别是磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0181] 其他的添加剂,诸如药学上可接受的增溶剂,如Tween 20(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、Tween 40(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)、Tween 80(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯)、Pluronic F68(聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物)和PEG(聚乙二醇)或者非离子型表面活性剂诸如聚山梨酸酯20或80或者泊洛沙姆184或188、Pluronic®多元醇、其他嵌段共聚物,以及螯合物诸如EDTA和EGTA,可以任选地被添加到制剂或组合物中以减少聚集。如果使用泵或塑料容器来施用制剂,则这些添加剂是特别有用的。药学上可接受的表面活性剂的存在减轻了蛋白质聚集的倾向。

[0182] 该制剂可通过这样一种方法来制备,该方法包括将至少一种抗IL-23特异性抗体和防腐剂在水性稀释剂中混合,这些防腐剂选自由以下项组成的组:苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸烷基酯(甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯等)、苯扎氯铵,氯化苄乙氧铵、脱氢醋酸钠和硫柳汞或它们的混合物。使用常规的溶解和混合程序将所述至少一种抗IL-23特异性抗体和防腐剂在水性稀释剂中混合。为了制备合适的制剂,例如,将缓冲液中的测定量的至少一种抗IL-23特异性抗体与所需的防腐剂在缓冲液中以足以提供所需浓度的蛋白质和防腐剂的量组合。该方法的变型形式会是本领域普通技术人员认识到的。例如,成分添加的顺序、是否使用附加添加剂、制剂制备时的温度和pH都是可以针对所用的施用浓度和方式进行最优化的因素。

[0183] 这些制剂可以作为澄清溶液或作为双小瓶提供给患者,所述双小瓶包括一小瓶冻干的抗IL-23特异性抗体,该抗体用第二小瓶进行复溶,该第二小瓶在水性稀释剂中含有水、防腐剂和/或赋形剂,优选地为磷酸盐缓冲剂和/或盐水和选择的盐。单个溶液小瓶或需要重构的双小瓶都可以多次再使用,并且可以满足患者治疗的单个或多个周期,并且因此可以提供比目前可用的治疗方案更方便的治疗方案。

[0184] 本发明制品可用于从立即到二十四小时或更长的时间里进行施用。因此,本发明受权利要求书保护的制品提供了对于患者而言明显的优点。本发明的制剂可以任选地安全地储存于约2℃至约40℃的温度下,并且在长的时间内保持蛋白质的生物活性,从而允许包装标签指示溶液可在6、12、18、24、36、48、72或96小时或更长的时间段内保持和/或使用。如

果使用防腐稀释剂,则此类标签可包括长达1-12个月、半年、一年半和/或两年的使用期。

[0185] 抗IL-23特异性抗体的溶液可以通过包括将至少一种抗体在水性稀释剂中混合的方法来制备。混合是使用常规溶解和混合程序来进行。为了制备合适的稀释液,例如,将水或缓冲液中的测定量的至少一种抗体以一定量组合,所述量足以提供蛋白质和任选的防腐剂或缓冲剂成所需的浓度。该方法的变型形式会是本领域普通技术人员认识到的。例如,成分添加的顺序、是否使用附加添加剂、制剂制备时的温度和pH都是可以针对所用的施用浓度和方式进行最优化的因素。

[0186] 受权利要求书保护的产品可以作为澄清溶液或作为双小瓶提供给患者,这些双小瓶包括一小瓶冻干的至少一种抗IL-23特异性抗体,该抗体用装有水性稀释剂的第二小瓶进行复溶。单个溶液小瓶或需要重构的双小瓶都可以多次再使用,并且可以满足患者治疗的单个或多个周期,并且因此提供比目前可用的治疗方案更方便的治疗方案。

[0187] 受权利要求书保护的产品可以通过向药房、门诊或其他此类机构和单位提供澄清溶液或双小瓶来间接地提供给患者,这些双小瓶包括一小瓶冻干的至少一种抗IL-23特异性抗体,该抗体用装有水性稀释剂的第二小瓶进行复溶。在这种情况下澄清溶液剂的容积尺寸可以最多为一升或甚至更大,从而提供大的贮存库,从中可以一次或多次取出较小部分的至少一种抗体溶液用于转移到较小的小瓶中,且通过药房或门诊提供给它们的顾客和/或患者。

[0188] 公认的包括单小瓶系统的装置包括用于递送溶液的笔式注射器装置,诸如BD笔、BD Autojector®、Humaject®、NovoPen®、B-D®笔、AutoPen®和

[0189] OptiPen®、GenotropinPen®、Genotronorm 笔®、Humatro 笔®、Reco-Pen®、Roferon 笔®、Biojector®、Iject®、J-tip Needle-Free Injector®、Intraject®、Medi-Ject®、Smartject®,例如由以下公司制造或开发:Becton Dickensen (FranklinLakes,NJ,www.bectondickenson.com);Disetronic(Burgdorf,Switzerland, www.disetronic.com); Bioject,Portland, Oregon(www.bioject.com);National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK,www.weston-medical.com) 、Medi-Ject Corp (Minneapolis, MN,www.medijject.com)制造或开发的,以及类似的合适装置。公认的包括双小瓶系统的装置包括那些用于在筒中将经冻干的药物进行重构的笔式注射器系统,而该筒用于递送该重构溶液,诸如HumatroPen®。其他合适的装置的示例包括预填充注射器、自动注射器、无针注射器和无针IV输注器。

[0190] 这些产品可以包括包装材料。包装材料除了提供管理机构要求的信息之外,还提供本产品可得以使用的条件。对于双小瓶、湿润/干燥产品,本发明的包装材料向患者提供说明书:在适用时,在水性稀释剂中重构至少一种抗IL-23抗体以形成溶液,并在2小时至24小时或更长时间段内使用溶液。对于单个小瓶、溶液产品、预填充注射器或自动注射器,标签表明这种溶液可以在2小时至24小时或更长时间内使用。产品可用于人药物产品用途。

[0191] 本发明的方法中使用的制剂可通过以下方法制备:该方法包括将抗IL-23抗体和所选缓冲剂混合,所选缓冲剂优选为含有盐水或所选盐的磷酸缓冲液。用常规溶解和混合程序将抗IL-23抗体和缓冲液混合在水性稀释剂中。例如,为了制备合适的制剂,将水或缓

冲液中的测定量的至少一种抗体与所需缓冲剂在一定量的水中组合,该量足以提供所需浓度的蛋白质和缓冲剂。该方法的变型形式会是本领域普通技术人员认识到的。例如,成分添加的顺序、是否使用附加添加剂、制剂制备时的温度和pH都是可以针对所用的施用浓度和方式进行最优化的因素。

[0192] 本发明的方法提供了药物组合物,这些药物组合物包括对于向人或动物患者施用有用和可接受的各种制剂。使用"标准状态"的水作为稀释剂和本领域普通技术人员熟知的常规方法制备这样的药物组合物。例如,可以首先提供缓冲组分(诸如组氨酸和组氨酸单盐酸盐水合物),之后在"标准状态"下添加适当的非最终体积的水稀释剂、蔗糖和聚山梨醇酯80。然后可以添加分离的抗体。最后,使用水作为稀释剂,在"标准状态"条件下将药物组合物的体积调节至所需的最终体积。本领域技术人员将认识到许多适用于制备药物组合物的其他方法。

[0193] 这些药物组合物可以为水性溶液或悬浮液,其在"标准状态"下包含每单位水体积指定质量的每种成分或具有指定pH。如本文所用,术语"标准状态"是指25℃+/-2℃的温度和1大气压的压力。术语"标准状态"在本领域中不是用于表示单个本领域公认的温度或压力,但是相反是参考状态,其指定用于描述在参考"标准状态"条件下具有特定组成的溶液或悬浮液的温度和压力。这是因为溶液的体积部分为温度和压力的函数。本领域技术人员将认识到,与本文公开的那些相当的药物组合物可以在其他温度和压力下生产。应该在上述确定的"标准状态"条件(例如25℃+/-2℃和1个大气压的压力)下,测定此类药物组合物是否与这里公开的那些药物组合物相同。

[0194] 重要的是,此类药物组合物可以含有每单位体积的药物组合物"约"一定值(例如"约0.53mg L-组氨酸")的组分质量或具有约一定值的pH值。如果在分离的抗体存在于药物组合物中的同时或在从药物组合物中除去分离的抗体之后(例如,通过稀释),药物组合物中存在的分离的抗体能够结合肽链,,则药物组合物中存在的组分质量或pH值为"约"给定的数值。换句话说,当将分离的抗体置于药物组合物中之后分离的抗体的结合活性维持并且可检测时,诸如组分质量值或pH值的值为"约"给定的数值。

[0195] 进行竞争结合分析以确定IL-23特异性mAb是否与相似的或不同的表位结合和/或彼此竞争。将Abs单独涂覆在ELISA板上。添加竞争mAb,之后添加生物素化的hrIL-23。对于阳性对照,可以使用相同mAb来涂布作为竞争性mAb("自我竞争")。使用链霉抗生物素蛋白检测IL-23结合。这些结果证明mAb是否识别IL-23上的相似或部分重叠的表位。

[0196] 在药物组合物的一个实施方案中,分离的抗体浓度为每毫升药物组合物约77mg至约104mg。在药物组合物的另一实施方案中,pH为约5.5至约6.5。

[0197] 可以将稳定或防腐的制剂以澄清溶液或双小瓶的形式提供给患者,这些双小瓶包括一小瓶冻干的至少一种抗IL-23抗体,该抗体用容纳水性稀释剂中的防腐剂或缓冲剂和赋形剂的第二小瓶进行重构。单个溶液小瓶或需要重构的双小瓶都可以多次再使用,并且可以满足患者治疗的单个或多个周期,并且因此提供比目前可用的治疗方案更方便的治疗方案。

[0198] 其他使抗IL-23抗体稳定的制剂或方法可以产生除包含该抗体的冻干粉末的澄清溶液之外的其他溶液。在非澄清溶液中包括含有颗粒悬浮液的制剂,所述颗粒是含有抗IL-23抗体的组合物,该组合物具有可变尺寸的结构并且各自称为微球体、微粒、纳米颗粒、纳

米球体或脂质体。通过使包含活性剂和聚合物的水相与非水相接触,然后蒸发非水相以使颗粒从水相中聚结,可形成此类包含活性剂的相对均匀、基本上球形的颗粒制剂,如美国专利4,589,330教导的。多孔微粒可使用包含分散于连续溶剂中的活性剂和聚合物的第一相,并通过冷冻干燥或稀释-提取-沉淀从悬浮液中移除所述溶剂来制备,如美国专利4,818,542教导的。用于此类制备的优选聚合物为天然或合成的共聚物或聚合物,这些天然或合成的共聚物或聚合物选自由以下项组成的组:明胶琼脂、淀粉、阿拉伯半乳聚糖、白蛋白、胶原、聚乙醇酸、聚乳酸、乙交酯-L(-)丙交酯、聚(ε-己内酯)、聚(ε-己内酯-CO-乳酸)、聚(ε-己内酯-CO-乙醇酸)、聚(β-羟基丁酸)、聚环氧乙烷、聚乙烯、聚(2-氰基丙烯酸烷基酯)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚酰胺、聚(氨基酸)、聚(2-羟乙基DL-天冬酰胺)、聚(酯脲)、聚(L-苯丙氨酸/乙二醇/1,6-二异氰酸根合己烷)和聚(甲基丙烯酸甲酯)。特别优选的聚合物为聚酯,诸如聚乙醇酸、聚乳酸、乙交酯-L(-)丙交酯、聚(ε-己内酯)、聚(ε-己内酯-CO-乳酸)和聚(ε-己内酯-CO-乙醇酸)。可用于溶解聚合物和/或活性物的溶剂包括:水、六氟异丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、己烷、苯或六氟丙酮倍半水合物。将含有活性物质的相用第二相分散的方法可以包括施加压力迫使所述第一相穿过喷嘴中的孔口而实现小滴形成。

[0199] 干粉制剂可以由除冻干之外的方法产生,诸如通过喷雾干燥或借助蒸发的溶剂提取,或者通过结晶组合物的沉淀,之后进行一个或多个步骤以除去水性或非水性溶剂。喷雾干燥的抗体制品的制备在美国专利6,019,968中有所教导。基于抗体的干粉组合物可以通过在提供可吸入干粉的条件下喷雾干燥抗体和任选的赋形剂在溶剂中的溶液或浆液来制备。溶剂可以包括可以易于干燥的极性化合物,诸如水和乙醇。可以通过在不存在氧的情况下进行喷雾干燥程序,诸如在氮气层下或通过使用氮作为干燥气体进行喷雾干燥程序,而使抗体的稳定性得到增强。另一种相对干燥的制剂为分散在悬浮介质中的多个穿孔微结构的分散体,所述悬浮介质通常包含氢氟烷推进剂,如WO 9916419教导的。可以使用定量吸入器将稳定化的分散体施用于患者的肺。可用于喷雾干燥药物的商业制备中的设备由Buchi Ltd.或Niro Corp制造。

[0200] 在本文所述的稳定或防腐的制剂或溶液中的抗IL-23抗体可根据本发明经由多种递送方法施用给患者,这些递送方法包括SC或IM注射;经皮、肺部、经粘膜、植入物、渗透泵、药液筒、微型泵或其他技术人员知道的工具,如本领域众中熟知的。

[0201] 治疗应用

[0202] 本发明还提供了使用本发明的至少一种IL-23抗体来调节或治疗如本领域中已知或如本文所述的细胞、组织、器官、动物或患者中的克罗恩病的方法,例如将治疗有效量的IL-23特异性抗体施用给该细胞、组织、器官、动物或患者,或使该细胞、组织、器官、动物或患者与该治疗有效量的IL-23特异性抗体接触。

[0203] 本发明的任何方法都可包括将包含抗IL-23抗体的有效量的组合物或药物组合物施用给需要此类调节、治疗或疗法的细胞、组织、器官、动物或患者。这种方法可以任选地还包括用于治疗此类疾病或障碍的共同施用或联合疗法,其中施用所述至少一种抗IL-23抗体、其指定的部分或变体还包括在这之前、与此同时和/或在这之后施用至少一种选自以下的药剂:至少一种TNF拮抗剂(例如但不限于TNF化学拮抗剂或蛋白质拮抗剂、TNF单克隆或多克隆抗体或片段、可溶性TNF受体(例如p55、p70或p85)或其片段、融合多肽,或者小分子TNF拮抗剂例如TNF结合蛋白I或II(TBP-1或TBP-II)、奈瑞莫单抗、英夫利昔单抗、依那西普

(Enbrel™)、阿达木单抗(Humira™)、CDP-571、CDP-870、阿非莫单抗、来那西普等)、抗风湿药物(例如甲氨蝶呤、金诺芬、硫代葡萄糖金、硫唑嘌呤、硫代苹果酸金钠、硫酸羟氯喹、来氟米特、柳氮磺吡啶)、肌肉放松剂、麻醉剂(narcotic)、非甾类抗炎药物(NSAID)、止痛药、麻醉剂(anesthetic)、镇静剂、局部麻醉剂、神经肌肉阻断剂、抗微生物剂(例如氨基糖苷、抗真菌剂、抗寄生虫剂、抗病毒、碳青霉烯类、头孢菌素、氟喹诺酮、大环内酯、青霉素、磺胺药物、四环素、别的抗微生物剂)、抗银屑病剂、皮质类固醇、合成代谢类固醇、糖尿病相关药剂、矿物质、营养剂、甲状腺剂、维生素、钙相关激素、止泻剂、镇咳剂、止吐剂、抗溃疡剂、轻泻剂、抗凝剂、促红细胞生成素(例如红细胞生成素α)、非格司亭(例如G-CSF、Neupogen)、沙格司亭(GM-CSF、Leukine)、免疫接种剂、免疫球蛋白、免疫抑制剂(例如巴利昔单抗、环孢霉素、达克珠单抗)、生长激素、激素替代药物、雌激素受体调节剂、散瞳剂、睫状肌麻痹剂、烷基化剂、抗代谢物、有丝分裂抑制剂、放射性药物、抗抑郁药、抗躁狂剂、抗精神病药物、抗焦虑药物、催眠剂、拟交感神经药物、兴奋剂、多奈哌齐、他克林、哮喘药物、β激动剂、吸入类固醇、白三烯抑制剂、甲基黄嘌呤、色甘酸、肾上腺素或类似物、阿法链道酶(Pulmozyme)、细胞因子或细胞因子拮抗剂。合适的剂量是本领域中熟知的。参见例如Wells等人编辑,“Pharmacotherapy Handbook”,第2版,Appleton and Lange,Stamford,CT(2000);“PDR Pharmacopoeia,Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000”,豪华版,Tarascon Publishing,Loma Linda,CA(2000);“Nursing 2001Handbook of Drugs,第21版”,Springhouse Corp.,Springhouse,PA,2001;“Health Professional's Drug Guide 2001”,Shannon,Wilson,Stang编辑,Prentice-Hall,Inc,Upper Saddle River,NJ,这些参考文献中的每一篇参考文献均以引用方式全文并入本文。

[0204] 医疗性治疗

[0205] 通常,克罗恩病的治疗是通过施用有效量或剂量的抗IL-23抗体组合物来实现的,取决于组合物中含有的活性剂的比活性,这些组合物总计范围为平均每剂量每千克患者至少约0.01毫克至500毫克的抗IL-23抗体,优选地至少约0.1毫克至100毫克抗体/千克患者/单次或多次施用。另选地,有效血清浓度可包括0.1μg/ml至5000μg/ml血清浓度/单次或多次施用。合适的剂量是医学从业者已知的,当然要取决于具体疾病状态、待施用组合物的比活性,以及经历治疗的具体患者。在一些情况下,为了实现所需治疗量,可能有必要提供重复施用,即重复单独施用特定的监控剂量或计量剂量,其中单独施用可以重复直至实现所需日剂量或效果。

[0206] 优选的剂量可以任选地包括0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.8mg/kg、0.9mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kg、21mg/kg、22mg/kg、23mg/kg、24mg/kg、25mg/kg、26mg/kg、27mg/kg、28mg/kg、29mg/kg、30mg/kg、31mg/kg、32mg/kg、33mg/kg、34mg/kg、35mg/kg、36mg/kg、37mg/kg、38mg/kg、39mg/kg、40mg/kg、41mg/kg、42mg/kg、43mg/kg、44mg/kg、45mg/kg、46mg/kg、47mg/kg、48mg/kg、49mg/kg、50mg/kg、51mg/kg、52mg/kg、53mg/kg、54mg/kg、55mg/kg、56mg/kg、57mg/kg、58mg/kg、59mg/kg、60mg/kg、62mg/kg、63mg/kg、64mg/kg、65mg/kg、66mg/kg、67mg/kg、68mg/kg、69mg/kg、70mg/kg、71mg/kg、72mg/kg、73mg/kg、74mg/kg、75mg/kg、76mg/kg、77mg/kg、78mg/kg、79mg/kg、80mg/kg、81mg/kg、82mg/kg、83mg/kg、

84mg/kg、85mg/kg、86mg/kg、87mg/kg、88mg/kg、89mg/kg、90mg/kg、91mg/kg、92mg/kg、93mg/kg、94mg/kg、95mg/kg、96mg/kg、97mg/kg、98mg/kg、99mg/kg和/或100mg/kg至500mg/kg/施用,或者它们的任何范围、数值或分数,或者用于实现以下血清浓度:0.1μg/ml、0.5μg/ml、0.9μg/ml、1.0μg/ml、1.1μg/ml、1.2μg/ml、1.5μg/ml、1.9μg/ml、2.0μg/ml、2.5μg/ml、2.9μg/ml、3.0μg/ml、3.5μg/ml、3.9μg/ml、4.0μg/ml、4.5μg/ml、4.9μg/ml、5.0μg/ml、5.5μg/ml、5.9μg/ml、6.0μg/ml、6.5μg/ml、6.9μg/ml、7.0μg/ml、7.5μg/ml、7.9μg/ml、8.0μg/ml、8.5μg/ml、8.9μg/ml、9.0μg/ml、9.5μg/ml、9.9μg/ml、10μg/ml、10.5μg/ml、10.9μg/ml、11μg/ml、11.5μg/ml、11.9μg/ml、20μg/ml、12.5μg/ml、12.9μg/ml、13.0μg/ml、13.5μg/ml、13.9μg/ml、14.0μg/ml、14.5μg/ml、4.9μg/ml、5.0μg/ml、5.5μg/ml、5.9μg/ml、6.0μg/ml、6.5μg/ml、6.9μg/ml、7.0μg/ml、7.5μg/ml、7.9μg/ml、8.0μg/ml、8.5μg/ml、8.9μg/ml、9.0μg/ml、9.5μg/ml、9.9μg/ml、10μg/ml、10.5μg/ml、10.9μg/ml、11μg/ml、11.5μg/ml、11.9μg/ml、12μg/ml、12.5μg/ml、12.9μg/ml、13.0μg/ml、13.5μg/ml、13.9μg/ml、14μg/ml、14.5μg/ml、15μg/ml、15.5μg/ml、15.9μg/ml、16μg/ml、16.5μg/ml、16.9μg/ml、17μg/ml、17.5μg/ml、17.9μg/ml、18μg/ml、18.5μg/ml、18.9μg/ml、19μg/ml、19.5μg/ml、19.9μg/ml、20μg/ml、20.5μg/ml、20.9μg/ml、21μg/ml、22μg/ml、23μg/ml、24μg/ml、25μg/ml、26μg/ml、27μg/ml、28μg/ml、29μg/ml、30μg/ml、35μg/ml、40μg/ml、45μg/ml、50μg/ml、55μg/ml、60μg/ml、65μg/ml、70μg/ml、75μg/ml、80μg/ml、85μg/ml、90μg/ml、96μg/ml、100μg/ml、200μg/ml、300μg/ml、400μg/ml、500μg/ml、600μg/ml、700μg/ml、800μg/ml、900μg/ml、1000μg/ml、1500μg/ml、2000μg/ml、2500μg/ml、3000μg/ml、3500μg/ml、4000μg/ml、4500μg/ml和/或5000μg/ml血清浓度/单次或多次施用,或者它们的任何范围、数值或分数。

[0207] 另选地,施用的剂量可根据已知的因素而变化,诸如特定试剂的药效特性及其施用方式和途径;接受者的年龄、健康和体重;症状的性质和程度、同时治疗的种类、治疗的频率以及期望的效果。通常活性成分的剂量可以是约0.1至100毫克/千克体重。通常,每次施用或以缓释形式施用0.1毫克/千克至50毫克/千克,优选地0.1毫克/千克至10毫克/千克,能够有效地获得期望的结果。

[0208] 作为一个非限制性示例,人或动物的治疗可以在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40天中的至少一天,或者另选地或除此之外,在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51或52周中的至少一周,或者另选地或除此之外,在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20年中的至少一年,或它们的任何组合,使用单个剂量、输注剂量或重复剂量,以每天0.1mg/kg至100mg/kg(诸如0.5mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.5mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kg、21mg/kg、22mg/kg、23mg/kg、24mg/kg、25mg/kg、26mg/kg、27mg/kg、28mg/kg、29mg/kg、30mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg或100mg/kg)本发明的至少一种抗体的一次性剂量或周期性剂量提供。

[0209] 适合于内部施用的剂型(组合物)通常每单位或容器包含约0.001毫克至约500毫

克的活性成分。在这些药物组合物中,基于组合物总重量,活性成分一般会以约0.5重量%至99.999重量%的量存在。

[0210] 对于肠胃外施用,抗体可以配制成溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、粉剂或冻干粉剂,它们与药学上可接受的肠胃外用的介质联合或分开提供。此类介质的示例是水、盐水、林格溶液、葡萄糖溶液和1%至10%的人血清白蛋白。也可以使用脂质体和非水性介质,诸如固定油。介质或冻干粉剂可含有维持等渗性(例如氯化钠、甘露糖醇)和化学稳定性(例如缓冲剂和防腐剂)的添加剂。可通过已知的或合适的技术对制剂进行灭菌。

[0211] 合适的药用载体在Remington's Pharmaceutical Sciences,A.Osol的最近版本(该领域的标准参考文本)中有描述。

[0212] 替代性的施用

[0213] 许多已知和开发的模式根据本发明可用于施用药物有效量的抗IL-23抗体。尽管在下文描述中使用的是经肺施用,但其他施用方式也可根据本发明使用,得到合适的结果。本发明的IL-23特异性抗体可使用适用于通过吸入方式或本文所述或本领域中已知的其他方式施用的多种装置和方法中的任一种装置和方法,在载体中作为溶液剂、乳剂、胶体或混悬剂递送或作为干粉剂递送。

[0214] 肠胃外用制剂及施用

[0215] 用于肠胃外施用的制剂可含有作为普通赋形剂的无菌水或盐水、聚亚烷基二醇诸如聚乙二醇、植物来源的油、氢化萘等。注射用水性或油性混悬剂可通过使用适当的乳化剂或湿润剂和悬浮剂根据已知方法来制备。注射用药剂可以为无毒的、非经口施用的稀释剂,诸如水溶液剂、无菌注射液或溶剂中的混悬剂。作为可用的介质或溶剂,允许使用水、林格氏溶液、等渗盐水等;作为普通溶剂或悬浮溶剂,可以使用无菌不挥发油。为了这些目的,可以使用任何种类的不挥发性油和脂肪酸,包括天然的或合成的或半合成的脂肪油或脂肪酸;天然的或合成的或半合成的甘油单酯或甘油二酯或甘油三酯。胃肠外施用是本领域中已知的,包括但不限于常规形式的注射、如美国专利5,851,198中所述的气压式无针注射装置和如美国专利5,839,446中所述的激光穿孔器装置,这些文献以引用方式全文并入本文。

[0216] 另选的递送

[0217] 本发明还涉及通过以下方式施用抗IL-23抗体:肠胃外、皮下、肌内、静脉内、关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、脑室内、结肠内、颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、骨盆内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、快速浓注、阴道、直肠、口腔、舌下、鼻内或透皮方式。可制备抗IL-23抗体组合物以用于肠胃外(皮下、肌内或静脉内)或任何其他施用,特别是以液体溶液或悬浮液的形式;用于阴道或直肠施用,特别是半固体形态,诸如但不限于乳膏和栓剂;用于口腔或舌下施用,诸如但不限于片剂或胶囊剂形式;或鼻内,诸如但不限于粉末、滴鼻剂或气溶胶或某些药剂的形式;或透皮,诸如不限于凝胶、软膏、乳液、悬浮液或贴剂递送系统,该贴剂递送系统含有化学增强剂如二甲基亚砜以改变皮肤结构或增加透皮贴剂中的药物浓度(Junginger等人,"Drug Permeation Enhancement",Hsieh,D.S.编辑,第59-90页,(Marcel Dekker,Inc.New York 1994,以引用方式全文并入本文中),或含有氧化剂,其使得包含蛋白质和肽的制剂能够应用于皮肤上(WO 98/53847),或应用电场以产生瞬间转运途径,例如电穿孔,或增加带电药物通过皮肤的运动性,例如离子电渗疗法,

或应用超声,例如透皮吸收超声波(美国专利4,309,989和4,767,402)(上述出版物和专利以引用方式全文并入本文)。

[0218] 已总体地描述了本发明,通过参考下面的实施例将更容易理解本发明,这些实施例仅以示例的方式给出并且无意于作为限制。通过以下非限制性实施例说明本发明的进一步细节。说明书中所有引文的公开内容以引用方式明确地并入本文。

[0219] 实施方案

[0220] 本发明提供了以下非限制性实施方案:

[0221] 1.一种治疗患者的克罗恩病的方法,所述方法包括以初始剂量、初始治疗后4周的剂量、初始治疗后8周的剂量和在8周的所述剂量后每4或8周的剂量向所述患者施用针对IL-23的抗体,其中所述抗体包括轻链可变区和重链可变区,所述轻链可变区包含:

[0222] SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列;

[0223] SEQ ID NO:5的CDRL2氨基酸序列;和

[0224] SEQ ID NO:6的CDRL3氨基酸序列,

[0225] 所述重链可变区包含:

[0226] SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列;

[0227] SEQ ID NO:2的CDRH2氨基酸序列;和

[0228] SEQ ID NO:3的CDRH3氨基酸序列,其中所述患者是对所述抗体的应答者。

[0229] 2.根据实施方案1所述的方法,其中所述患者被识别为满足选自由以下项组成的组的一个或多个临床终点:

[0230] (i)在初始治疗后第48周("第48周")时的克罗恩病活动指数(CDAI)评分相对于基线的变化;

[0231] (ii)在第48周时的临床缓解,所述临床缓解定义为CDAI小于(<)150分;

[0232] (iii)在第48周时的临床应答,所述临床应答定义为CDAI评分相对于基线降低大于或等于(>=)100分,或CDAI评分<150;

[0233] (iv)在第48周时的患者报告结局(PRO)-2缓解,所述缓解基于平均每日排便频率(SF)和平均每日腹痛(AP)评分来定义;

[0234] (v)在第48周时的临床-生物标记物应答,所述临床-生物标记物应答使用基于所述CDAI评分的临床应答以及C反应蛋白(CRP)或粪便钙卫蛋白相对于基线的降低来定义;

[0235] (vi)在第48周时的内窥镜缓解,所述内窥镜缓解如通过克罗恩病的简单内窥镜评分(SES-CD)所测量,定义为SES-CD小于或等于(≤)2;

[0236] (vii)在第48周时的内窥镜应答,所述内窥镜应答通过克罗恩病的简单内窥镜评分(SES-CD)来测量;

[0237] (viii)在第48周时的无皮质类固醇的临床缓解,所述无皮质类固醇的临床缓解定义为在第48周时的CDAI评分<150,以及在第48周时未接受皮质类固醇;以及

[0238] (ix)在第48周时的疲劳应答,所述疲劳应答基于患者报告结局测量信息系统(PROMIS)。

[0239] 3.根据实施方案1所述的方法,其中所述初始剂量以及初始治疗后4周和初始治疗后8周的所述剂量为选自由1200mg、600mg和200mg组成的组的静脉内剂量,并且在8周的所述剂量后每4或8周的所述剂量为100mg或200mg的皮下剂量。

[0240] 4.根据实施方案3所述的方法,其中所述静脉内剂量为1200mg,并且所述皮下剂量为在8周的所述剂量后每4周以200mg施用一次。

[0241] 5.根据实施方案3所述的方法,其中所述静脉内剂量为600mg,并且所述皮下剂量为在8周的所述剂量后每4周以200mg施用一次。

[0242] 6.根据实施方案3所述的方法,其中所述静脉内剂量为200mg,并且所述皮下剂量为在8周的所述剂量后每8周以100mg施用一次。

[0243] 7.根据实施方案3所述的方法,其中所述抗体在组合物中,所述组合物包含7.9%(w/v)蔗糖、4.0mM组氨酸、6.9mM L-组氨酸单盐酸盐一水合物;占药物组合物的0.053%(w/v)的聚山梨醇酯80;其中稀释剂在标准状态下为水。

[0244] 8.根据实施方案3所述的方法,该方法还包括向患者施用用于治疗克罗恩病的一种或多种附加药物。

[0245] 9.根据实施方案8所述的方法,其中所述附加药物选自由以下项组成的组:免疫抑制剂、非甾体抗炎药(NSAID)、甲氨蝶呤(MTX)、抗B细胞表面标记抗体、抗CD20抗体、利妥昔单抗、TNF抑制剂、皮质类固醇和共刺激调节剂。

[0246] 10.根据实施方案1所述的方法,其中抗体包含SEQ ID NO:8的轻链可变区氨基酸序列和SEQ ID NO:7的重链可变区氨基酸序列。

[0247] 11.根据实施方案1所述的方法,其中抗体包含SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列。

[0248] 12.根据实施方案1所述的方法,其中患者被认为在克罗恩病的生物疗法中失败或不耐受(Bio-失败)。

[0249] 13.根据实施方案1所述的方法,其中患者被认为在克罗恩病的常规疗法中失败或不耐受(Con-失败)。

[0250] 实施例

[0251] 实施例1

[0252] 表明IL-23作为克罗恩病靶标的临床前证据

[0253] 遗传和动物模型研究已经探索了IL-12和IL-23在驱动克罗恩病的病理生理学方面的贡献。结果表明IL-23在炎症性肠病(IBD)中起着主要作用,并且新出现的证据表明单独阻断IL-23可能是比阻断IL-12和IL-23两者更有效的策略。

[0254] 来自遗传和动物模型数据的初始观察表明,克罗恩病由IL-12和/或IL-23介导,可能分别通过它们诱导的Th1途径和Th17途径来介导。然而,越来越多的证据表明IL-23在克罗恩病中的主要作用。全基因组关联研究鉴定了与克罗恩病相关的IL-23R基因中的多态性。几种小鼠模型中已经示出了IL-23在驱动肠道炎症中的作用。用抗IL-23抗体治疗的小鼠表现出炎症消减,并且具有IL-23的P19亚基的遗传缺失的小鼠在几种肠道炎症模型中受到了保护。

[0255] 建立在克罗恩病中靶向IL-23的概念验证的临床证据

[0256] 首先通过IL-12/23P40拮抗剂(布雷奴单抗(briakinumab)和优特克单抗)的临床研究确立IL-23在克罗恩病中的潜在治疗作用。优特克单抗(STELARA®)最近被批准用于治疗中度到重度活动性克罗恩病。虽然这些项目证明IL-12和IL-23两者的阻断在治疗克罗恩病方面是有效的,但是它们不能确定这2种细胞因子的相对贡献。

[0257] 最近的2种抗IL-23拮抗剂瑞莎珠单抗(brazikumab)(先前为BI-655066)和布雷库单抗(以前为MEDI2070、AMG 139)的研究报道了2期结果,该结果证明了IL-23阻断在患有中度到重度活动性克罗恩病的参与者中的有效性。在这些研究中的每一个研究中观察到的有效性程度表明,存在与优特克单抗(抗IL-12/23)相比改善有效性的潜力,同时应认识到交叉研究比较的限制以及相对小的IL-23 2期研究规模的局限性。

[0258] 克罗恩病中IL-12/23靶向疗法(优特克单抗)的临床经验

[0259] 克罗恩病中的优特克单抗3期项目包括两项评价优特克单抗静脉内(IV)诱导的有效性和安全性的8周研究,以及一项评价优特克单抗皮下(SC)维持的有效性和安全性的维持研究,治疗时间共持续52周。在患有克罗恩病且适用生物治疗的全部类型患者即常规疗法失败的患者和生物疗法失败的患者中评价优特克单抗。在第0周约6mg/kg IV诱导剂量的优特克单抗单次给药之后,大约21%和40%的BIO-失败和CON-失败参与者(分别相对于约7%和20%的安慰剂给药的参与者)分别在第8周实现临床缓解(由克罗恩病活动指数[CDAI]评价)。在对优特克单抗IV诱导产生应答并且被重新随机分配以接受每8周(q8w)90mg或每12周(q12w)90mg的优特克单抗SC维持的参与者中,分别有大约53%和49%的参与者在第52周处于临床缓解,而接受安慰剂维持的参与者中有36%在第52周处于临床缓解。

[0260] 克罗恩病中IL-23靶向疗法的临床经验

[0261] 最近2种IL-23mAb瑞莎珠单抗和布雷库单抗的2期研究证明了它们在改善临床体征和症状,降低炎性生物标记物,并且改善主要患有生物难治性克罗恩病的参与者中的内窥镜发现方面的有效性。

[0262] 临床缓解率与IL-23阻断剂的交叉研究比较表明与优特克单抗相比改善有效性的潜力。值得注意的是,在研究中使用的瑞莎珠单抗(在第0周、第4周、第8周时为200mg和600mg IV)和巴克利单抗(在第0周、第4周时为700mg IV)二者的研究中使用的诱导剂量显著高于批准的优特克单抗给药(在第0周时为约6mg/kg IV)。交叉化合物元分析表明,特别是瑞莎珠单抗给药可以处于剂量-应答曲线的更高端。

[0263] 此外,瑞莎珠单抗的2期研究还表明,在治疗6个月后,应答率可能无法达到最大值。在每4周(q4w)600mg IV的剂量持续多达6个月的情况下,在所有接受治疗的患者中观察到大约50%的临床缓解率,该临床缓解率基本上高于先前在类似的随访时间点在类似的研究群体中针对其他试剂(包括优特克单抗)报道的缓解率。在6个月缓解和持续瑞莎珠单抗维持治疗(180mg SC q8w)的那些参与者中,大约70%在1年缓解。

[0264] 克罗恩病中古塞库单抗的总体基本原理

[0265] 总之,总的遗传和临床前证据表明了选择性靶向IL-23在调节IBD的潜在病理生理学方面的突出作用。2种IL-23拮抗剂的可用临床经验和确立的来自批准的IL-12/23拮抗剂(优特克单抗)的证据分别展示了克罗恩病治疗中靶向IL-23的机制证明和概念证明。总之,可用证据对于在克罗恩病治疗中研究古塞库单抗提供了支持。

[0266] 主要终点

[0267] 主要终点是第12周时的临床缓解(定义为CDAI评分<150)。对于该终点,将进行每种古塞库单抗组与安慰剂的比较。

[0268] 重要次要终点

[0269] 重要次要终点描述如下。

[0270] • 在第48周时的临床缓解(定义为CDAI<150)

[0271] • 在第48周时的持久临床缓解(定义为介于第12周和第48周之间的所有访视中的≥80％的访视[即,10个访视中的至少8个访视]的CDAI<150,其中第48周必须符合)

[0272] • 在第48周时的无皮质类固醇的临床缓解(定义为在第48周时的CDAI评分<150,且在第48周未接受皮质类固醇)

[0273] • 在第12周时的PRO-2缓解(定义为AP平均每日评分为或低于1,并且SF平均每日评分为或低于3,即,AP≤1和SF≤3)

[0274] • 在第48周时的PRO-2缓解

[0275] • 在第12周时的内窥镜应答(定义为SES-CD评分相对于基线改善至少50％,或SES-CD评分≤2)

[0276] • 在第48周时的内窥镜应答

[0277] • 在第12周时的疲劳应答(基于PROMIS疲劳简表7a;将在SAP中定义)

[0278] 在第12周时的短期终点将基于每个古塞库单抗组与安慰剂组的比较,并且在第48周时的长期终点将基于每个古塞库单抗组与优特克单抗组的比较。

[0279] 从非临床角度来看,当每4周一次以多达1200mg(在人中为大约16mg/kg)的剂量,接着以多达200mg SC q4w的维持剂量IV施用古塞库单抗时,克罗恩病患者的风险被认为是低的,这是基于在50mg/kg的每周一次亚慢性IV给药持续5周和每周一次慢性SC给药持续24周后,在食蟹猴中没有观察到不良发现。如上所述,相对于预测第8周到第12周IV临床诱导给药间隔AUC或稳态SC维持间隔AUC(两者均被归一化到每周给药以与猴给药间隔进行比较),在猴中实现的实际暴露数据(血清浓度对时间曲线下的面积[AUC])提供了建议临床剂量的足够暴露范围。这进一步通过以下事实来支持:在1期临床开发期间,古塞库单抗在患有斑块型银屑病的参与者中是具有良好临床安全性特征的晚期生物疗法,其中主要涵盖100mg SC数据,但在有限数量的斑块型银屑病患者和健康正常志愿者中也分别包括高达300mg SC和10mg/kg IV剂量水平的数据。最后,已经研究了在克罗恩病患者中瑞莎珠单抗(具有与古塞库单抗相当的临床效力的IL-23抑制剂)以多达600mg IV q4w给予,持续6个月并且报告为良好耐受。

[0280] 古塞库单抗已经历广泛的非临床和临床开发。健康志愿者和患有斑块型银屑病的患者的1期、2期和3期临床研究的总体有效性和安全性结果以及对斑块型银屑病适应症的最近监管批准确立了古塞库单抗在斑块型银屑病治疗中的有利效益-风险概况。这种临床经验为正在进行的古塞库单抗在其他炎性疾病诸如PsA、GPP、EP和PPP中的开发提供了支持。

[0281] 可提供的动物和人类数据支持IL-23在克罗恩病发病机制中的关键作用,并且对其他抗IL-23mAb的研究表明选择性靶向IL-23可以实现比在患有中度到重度活动性克罗恩病的患者中用其他作用机制(包括优特克单抗)观察到的有效性水平更高的有效性水平。

[0282] 优特克单抗和其他抗IL-23mAb的临床数据表明,克罗恩病中可能需要比在银屑病中使用的剂量和暴露更高的剂量和暴露来实现最大有效性。例如,克罗恩病中优特克单抗的初始给药(70kg患者中约6mg/kg IV)是银屑病的大约4倍(第0周和第4周45mg SC)。因此,在该试验的2期部分中研究了多达1200mg IV q4w给予3剂的诱导剂量和多达200mg SC q4w的维持剂量,以评价在克罗恩病中是否需要更高剂量和暴露量的古塞库单抗来实现最大有

效性。来自非临床毒理学研究的数据提供了该方案中建议临床剂量的足够暴露范围。另外，先前已经在2种其他抗IL-23mAb的2期研究中评价了相当的剂量/暴露，并且在治疗直到1年后没有报道显著的安全性问题。

[0283] 已经证明古塞库单抗在银屑病中的批准剂量方案(在第0周和第4周然后q8w时为100mg SC)具有有利的安全性概况，并且高达200mg SC q8w的剂量方案已经被证明在类风湿性关节炎的2期试验中具有有利的安全性。主要风险是感染。在古塞库单抗IB中也更详细地描述的其他潜在安全性问题是基于古塞库单抗是免疫调节mAb并且包括恶性肿瘤和超敏反应。由于古塞库单抗的较高剂量方案(如本方案中建议的)先前尚未研究，因此将在25名患者的初始队列中通过独立的数据监测委员会(DMC)评价安全性。

[0284] 初始队列的早期安全性评价将确保可接受的在较大数量的患者中继续研究所建议的2期和3期剂量方案的安全性，并且正在进行的DMC在整个2期和3期研究中的非盲安全性评估将确保患者在整个开发项目中的安全性。

[0285] 活性比较物:优特克单抗

[0286] 优特克单抗(STELARA)是本方案中的活性比较物。优特克单抗是人IgG1κmAb，其以高亲和力和特异性与人IL-12和人IL-23二者共有的p40亚基结合。优特克单抗在包括美国、加拿大和欧洲的几个国家/地区中用于患有中度到重度活动性克罗恩病患者的批准治疗；目前，全球多个国家正在审查克罗恩病适应症的监管批准申请。在该方案中建议的优特克单抗的诱导和维持给药与当前批准的全球国家标签一致，并且与在克罗恩病的优特克单抗3期临床开发项目中评价的剂量方案一致，该剂量方案在患有中度到重度活动性克罗恩病的患者中确立了优特克单抗的有效性和安全性。

[0287] 2期剂量-范围研究(GALAXI 1)

[0288] 目标

[0289] 主要目标

[0290] • 评价古塞库单抗在患有克罗恩病的参与者中的临床有效性

[0291] • 评价古塞库单抗的安全性

[0292] 次要目标

[0293] • 评价古塞库单抗的剂量-应答，以告知用于此方案的3期部分的剂量选择

[0294] • 评价古塞库单抗对内窥镜改善的有效性

[0295] • 评价古塞库单抗疗法的药代动力学(PK)、免疫原性和药效学(PD)，包括C反应蛋白(CRP)和粪便钙卫蛋白的变化

[0296] 其他目标

[0297] • 评价古塞库单抗对健康相关生活质量(HRQOL)和健康经济学结果测量的影响

[0298] • 评价古塞库单抗对组织学改善的有效性

[0299] • 评价古塞库单抗治疗对肠道粘膜基因表达谱和与克罗恩病相关的细胞组成的影响

[0300] 终点

[0301] 主要终点和重要次要终点评价古塞库单抗与安慰剂相比的短期有效性。这些终点描述如下。

[0302] 主要终点

[0303] 第12周时的CDAI评分相对于基线的变化。

[0304] 重要次要终点

[0305] • 在第12周时的临床缓解(定义为CDAI评分<150)。

[0306] • 在第12周时的临床应答(定义为CDAI评分相对于基线减少≥100分,或CDAI评分<150)。

[0307] • 在第12周时的PRO-2缓解(定义为腹痛[AP]平均每日评分为或低于1,并且排便频率[SF]平均每日评分为或低于3,即,AP≤1和SF≤3)。

[0308] • 在第12周时的临床生物标记物应答(基于CDAI评分的临床应答和CRP或粪便钙卫蛋白相对于基线减少≥50%)。

[0309] • 在第12周时的内窥镜应答(定义为克罗恩病的简单内窥镜评分[SES-CD]相对于基线改善至少50%,或SES-CD评分≤2)

[0310] 假说

[0311] GALAXI 1的主要假说是,古塞库单抗在患有中度到重度活动性克罗恩病的参与者中在诱导CDAI评分相对于基线减少方面优于安慰剂。

[0312] 3期剂量确认研究(GALAXI 2和GALAXI 3)

[0313] GALAXI 2和GALAXI 3是相同的研究,并且具有相同的目标和终点,如

[0314] 目标

[0315] 主要目标

[0316] • 评价古塞库单抗在患有克罗恩病的参与者中的临床有效性

[0317] • 评价古塞库单抗的安全性

[0318] 次要目标

[0319] • 评价古塞库单抗对内窥镜改善的有效性

[0320] • 评价古塞库单抗对HRQOL的影响

[0321] • 评价古塞库单抗疗法的PK、免疫原性和PD,包括CRP和粪便钙卫蛋白的变化

[0322] 其他目标

[0323] • 评价古塞库单抗对健康经济学结果测量的影响

[0324] • 评价古塞库单抗对组织学改善的有效性

[0325] • 评价古塞库单抗治疗对肠道粘膜基因表达谱和与克罗恩病相关的细胞组成的影响

[0326] 终点

[0327] 主要终点

[0328] 主要终点是第12周时的临床缓解(定义为CDAI评分<150)。对于该终点,将进行每种古塞库单抗组与安慰剂的比较。

[0329] 重要次要终点

[0330] 重要次要终点描述如下。

[0331] • 在第48周时的临床缓解(定义为CDAI<150)

[0332] • 在第48周时的持久临床缓解(定义为介于第12周和第48周之间的所有访视中的≥80%的访视[即,10个访视中的至少8个访视]的CDAI<150,其中第48周必须符合)

[0333] • 在第48周时的无皮质类固醇的临床缓解(定义为在第48周时的CDAI评分<150,

且在第48周未接受皮质类固醇)

[0334] • 在第12周时的PRO-2缓解(定义为AP平均每日评分为或低于1,并且SF平均每日评分为或低于3,即,AP≤1和SF≤3)

[0335] • 在第48周时的PRO-2缓解

[0336] • 在第12周时的内窥镜应答(定义为SES-CD评分相对于基线改善至少50%,或SES-CD评分≤2)

[0337] • 在第48周时的内窥镜应答

[0338] • 在第12周时的疲劳应答(基于PROMIS疲劳简表7a;将在SAP中定义)

[0339] 在第12周时的短期终点将基于每个古塞库单抗组与安慰剂组的比较,并且在第48周时的长期终点将基于每个古塞库单抗组与优特克单抗组的比较。

[0340] 假说

[0341] GALAXI 2和GALAXI 3两者的主要假说是,古塞库单抗在患有中度到重度活动性克罗恩病的参与者中在实现第12周临床缓解方面优于安慰剂。

[0342] GALAXI 2和GALAXI 3也将评价与优特克单抗相比古塞库单抗长期治疗的相对性能。对于与优特克单抗进行比较的重要次要假说,虽然最终目标是证明古塞库单抗的有效性优于优特克单抗,但也将进行非劣效性的初始测试,因为古塞库单抗的总体概况与优特克单抗相比可能是有利的(就总体有效性和安全性而言),即使最终结果仅指示相对有效性对于某一终点不劣于优特克单抗。

[0343] 研究设计

[0344] 总体设计

[0345] 克罗恩病中的古塞库单抗的临床开发项目将在这种单次方案下进行:2/3期、随机、双盲、安慰剂和活性对照(优特克单抗)、平行组、多中心方案,以评价古塞库单抗在患有中度到重度活动性克罗恩病的已证明对先前常规疗法或生物疗法应答不足或不耐受的参与者中的安全性和有效性。

[0346] 这种临床开发项目的概况简要描述如下。在本方案下,存在3个单独的研究:48周2期剂量范围研究(即,GALAXI 1)和2个相同的48周3期确认研究(即,GALAXI 2和GALAXI 3)。除非另有说明,否则所有3项研究都将采用全程治疗研究设计进行,即参与者在第0周被随机分配到治疗方案,并将保持该治疗方案直到每项研究的至少第48周。

[0347] 在2期剂量范围研究(即,GALAXI 1)中,将评价跨越广泛诱导和维持剂量范围的古塞库单抗剂量方案的安全性和有效性,以支持诱导和维持剂量方案的选择以用于3期确认评价。据估计,可能需要250到500名参与者来选择将在3期中评价的剂量方案(GALAXI 2和GALAXI 3)。因此,GALAXI 1中的前250名参与者将招募到初始剂量决策队列中;一旦这些参与者达到第12周(或在第12周之前终止研究参与),就将主要基于这个队列进行中期分析(IA)。由于可能需要来自更多参与者的数据来告知剂量决策,因此招募将继续并且新招募的参与者(即,从参与者#251开始)将被随机分配到转变队列,而来自初始剂量决策队列的数据被收集和分析。转变队列的目的将是在不中断研究的情况下继续获得关于2期剂量方案的安全性和有效性数据,从而增加总体安全性数据库的大小,以及可能有助于做出剂量决策的额外信息,在基于初始剂量决策队列的结果进行剂量选择存在不确定性的情况下。预期在剂量决策之前,多达500名参与者将招募到GALAXI 1(即,初始剂量决策队列中的250

名和转变队列中的多达250名)。如果到第500名患者被随机分配时还不做出3期剂量决策,则中止招募直到做出3期给药的决策或终止开发项目的决策。

[0348] 如果可以在500名患者被随机分配之前做出剂量决策,则这是操作无缝方案,即,在介于2期和3期研究之间的招募没有中断。一旦已经做出并且实施了3期剂量决策,就将发生从方案的2期部分到3期部分的转变。在已经实施剂量决策之后随机分配的所有参与者将是3期研究的一部分。

[0349] 在3期剂量确认研究(即,GALAXI 2和GALAXI 3)中,将评价所选古塞库单抗剂量方案的安全性和有效性。对于方案的3期部分中的1,540名参与者的总靶样品大小,将在每个3期研究中招募770名参与者的靶标。

[0350] 完成48周2期或3期研究的参与者可能有资格进入LTE以接受额外约2年的治疗。

[0351] 总体GALAXI 2/3期方案将招募总共约2,000名参与者,每个参与者的总持续时间长达约3年。

[0352] 靶群体

[0353] 在本方案的所有3项研究中的靶群体将是相同的,并且将由知情同意时≥18岁的患有中度到重度活动性克罗恩病(持续时间为至少3个月)的男性或女性组成。参与者必须患有先前通过X光照相术、组织学和/或内窥镜检查确认的结肠炎、回肠炎或回肠结肠炎。

[0354] 活动性疾病标准

[0355] 在基线时,参与者必须具有活动性克罗恩病,如下定义:

[0356] 临床活动性克罗恩病

[0357] a.CDAI分数≥220但≤450

[0358] 和,或者是

[0359] b.平均每日SF计数>3,基于液体状粪便或非常软粪便的次数的未加权CDAI分量

[0360] 或者

[0361] c.平均每日AP评分>1,基于腹痛的未加权CDAI分量

[0362] 以及

[0363] 2.回肠结肠克罗恩病的内窥镜证据

[0364] 如通过筛选内窥镜检查时中央内窥镜读数所评估的SES-CD评分≥3,这指示存在至少一个大溃疡(在回肠、结肠或两者中),该溃疡导致:

[0365] a.“溃疡大小”分量的最小评分为2

[0366] 以及

[0367] b.“溃疡表面”分量的最小评分为1。

[0368] 在每项研究内,总招募群体的最多10%将是SES-CD的基线评分<4的参与者(即,对于患有单独的回肠疾病的参与者)或SES-CD的基线评分<7的参与者(即,对于患有结肠或回肠结肠疾病的参与者)。

[0369] 用药史标准

[0370] 另外,有资格进行全身性疗法的广泛参与者群体将在本方案中评价,并且将包括已经证明对先前常规疗法或生物疗法应答不足或不耐受的参与者。

[0371] 注意,先前暴露于IL-12/23或IL-23药剂的参与者没有进入本方案的资格,除了已经受到有限的优特克单抗暴露并且没有证明对优特克单抗失败或不耐受的参与者以外。

[0372] • 常规疗法失败或不耐受(CON-失败)

[0373] 参与者必须证明对以下常规克罗恩病疗法中的至少1种应答不足或不耐受:口服皮质类固醇(包括泼尼松、布地奈德和二丙酸倍氯米松)或免疫调节剂硫唑嘌呤(AZA)、6-巯基嘌呤(6-MP)或甲氨蝶呤(MTX)。已经证明皮质类固醇依赖性的参与者(即不能成功地逐渐减少皮质类固醇而不恢复克罗恩病的症状)也是有资格的。参与者可以未接受过生物疗法(即,TNF拮抗剂或维多珠单抗或优特克单抗),或者可能已经暴露于生物疗法,但未证明应答不足或不耐受。

[0374] 在每个研究内,最少25%和最多50%的总招募群体将是CON-失败的参与者。

[0375] • 生物疗法失败或不耐受(BIO-失败)

[0376] 参与者必须证明对在批准用于治疗克罗恩病的剂量下的至少1种或更多种生物疗法(即,TNF拮抗剂或维多珠单抗)应答不足或不耐受。应答不足被定义为:原发性无应答(即,无初始应答)或继发性无应答(即,初始应答但随后失去应答)。已经证明对优特克单抗应答不足或不耐受的参与者没有资格。

[0377] 伴随和禁用疗法的使用描述如下。通常,伴随疗法应维持稳定的给药(除类固醇逐渐减少外),并且除非研究者认为是医学上必需的,否则不应启动新的伴随疗法。皮质类固醇将从第12周开始逐渐减少。禁用疗法的启动将导致研究干预中止(SID)。最后,在持续的应答不足或临床上显著的克罗恩病恶化的情况下,应当强烈考虑研究干预中止。

[0378] 评价

[0379] 在整个3项研究中,有效性、PK、生物标记物和安全性将在适当的活动时间表中指示的时间点评估。

[0380] 药物基因组学血样将从同意方案的该部分的参与者收集(在当地法规允许的情况下)。参与药物基因组学研究是任选的。将分析脱氧核糖核酸(DNA)样品以鉴定可以与临床应答相关的遗传因子。

[0381] 外部独立的DMC(具有由DMC章程决定的规定角色和职责)将评估跨3项研究的参与者的安全性。DMC的初始职责将是仔细审查在GALAXI 1中随机分配和治疗的前25名参与者的安全性数据。之后,正在进行的安全性数据审查将继续,如DMC章程中所指定的。在每个审查之后,DMC将向发起人提出关于继续研究的建议。

[0382] 2期剂量-范围研究(GALAXI 1)

[0383] 2期研究设计和3期剂量决策的概述

[0384] 在第0周,参与者将以1:1:1:1:1的比率随机分配以接受古塞库单抗、优特克单抗或安慰剂的3个剂量方案中的1个剂量方案。将使用置换区组随机化,使用基线CDAI评分(≤300或>300)和先前的BIO-失败状态(是/否)作为分层变量将参与者分配到治疗组。最少25%和最多50%的总招募群体将是CON-失败参与者。另外,总招募群体的最多10%的SES-CD的基线评分<4(即,对于患有单独的回肠疾病的参与者),或SES-CD的基线评分<7(即,对于患有结肠或回肠结肠疾病的参与者)。将使用中心随机化中心通过交互式网络响应系统(IWRS)执行对治疗组的分配。

[0385] 预期在3期剂量决策之前,多达500名参与者将招募到GALAXI 1(即,初始剂量决策队列中的250名和转变队列中的多达250名)。如果到第500名患者被随机分配时还不做出3期剂量决策,则中止招募直到做出3期给药的决策或终止开发项目的决策。

[0386] 在初始剂量决策队列的所有参与者完成第12周(或第24周)的访视或在第12周(或第24周)访视前终止研究参与后,计划在第12周(和如有必要在第24周)进行中期分析以告知3期剂量决策。在每次IA时,将分析来自初始剂量决策队列和转变队列两者的所有可用数据,包括超过第12周的任何数据。如果需要,可以在其他时间点执行额外的数据传输和分析,以使3期剂量决策能够进行。目标是选择2个古塞库单抗剂量方案以用于3期确认评价。

[0387] 治疗组

[0388] 2期研究的第0周到第48周的5个治疗组及其相应给药方案的概况提供如下。

[0389] 2期(即,GALAXI1)第0周到第48周的5个治疗组的给药方案

[0390] 2期研究中的所有参与者(即,初始剂量决策队列和转变队列)将被随机分配到5个治疗组中的1个治疗组,如下所述。除了如下所概述的安慰剂组之外,参与者将保持其分配的治疗方案直到48周研究结束。

[0391] 第1组:古塞库单抗方案1(1200mgIVq4wx3→200mgSCq4w)

[0392] 参与者将从第0周到第8周接受古塞库单抗1200mg IV诱导q4w(即,总共3个IV剂量)。在第12周,参与者将继续用古塞库单抗200mg SC维持q4w进行的治疗到第44周。

[0393] 第2组:古塞库单抗方案2(600mgIVq4wx3→200mgSCq4w)

[0394] 参与者将从第0周到第8周接受古塞库单抗600mg IV诱导q4w(即,总共3个IV剂量)。在第12周,参与者将继续用古塞库单抗200mg SC维持q4w进行的治疗到第44周。

[0395] 第3组:古塞库单抗方案3(200mgIVq4wx3→100mgSCq8w)

[0396] 参与者将从第0周到第8周接受古塞库单抗200mg IV诱导q4w(即,总共3个IV剂量)。在第16周,参与者将继续用古塞库单抗100mg SC维持q8w进行的治疗到第40周。

[0397] 第4组:活性对照,优特克单抗(约6mg/kgIV→90mgSCq8w)

[0398] 参与者将在第0周接受单次优特克单抗IV诱导剂量(如下文概述的大约6mg/kg的基于体重的IV剂量)。在第8周,参与者将接受优特克单抗SC维持(90mg SC q8w)到第40周。

[0399] • 优特克单抗260mg(体重≤55kg)

[0400] • 优特克单抗390mg(体重>55kg并且≤85kg)

[0401] • 优特克单抗520mg(体重>85kg)

[0402] 第5组:安慰剂→安慰剂或优特克单抗交叉

[0403] 参与者将从第0周到第8周接受安慰剂IV q4w(即,总共3个IV剂量)。在第12周,参与者将基于其临床应答状态继续治疗,如下所述:

[0404] • 安慰剂应答者:从第12周到第44周,继续安慰剂治疗q4w。

[0405] • 安慰剂无应答者:在第12周接受单次优特克单抗IV诱导剂量(如上文概述的大约6mg/kg的基于体重的IV剂量)。在第20周,参与者将接受优特克单抗SC维持(90mg SC q8w)到第44周。

[0406] 临床应答被定义为CDAI评分相对于基线(即,第0周)减少≥100分或处于临床缓解(CDAI<150)。为了维持盲化,在第12周时将评估所有治疗组中的参与者的临床应答状态。另外,将适当给予安慰剂给药(IV和SC),以在整个研究期间保持盲化。从第0周到第48周对于治疗组中的任何治疗组没有计划给药调整,除了第5组(安慰剂)在第12周基于如上所述的临床应答状态进行给药调整以外。

[0407] 伴随和禁用疗法的使用描述如下。通常,伴随疗法应维持稳定的给药(除类固醇逐

渐减少外),并且除非研究者认为是医学上必需的,否则不应启动新的伴随疗法。皮质类固醇将从第12周开始逐渐减少。禁用疗法的启动将导致SID。最后,在持续的应答不足或临床上显著的克罗恩病恶化的情况下,应当强烈考虑研究干预中止。

[0408] 完成第48周评价的所有参与者可能有资格进入LTE并且继续接受研究干预另外大约2年(第48周到第156周)。

[0409] 终点和评价

[0410] 主要终点是在第12周时的CDAI评分相对于基线的变化。重要次要终点是:在第12周时的临床缓解、在第12周时的临床应答、在第12周时的PRO-2缓解、在第12周时的内窥镜应答和在第12周时的临床生物标记物应答。这些终点的分析将基于每个古塞库单抗组与安慰剂组之间的比较。还将执行其他时间点处的额外终点分析,包括在第48周时的古塞库单抗与优特克单抗的比较。

[0411] 将评估有效性、PK和PD参数、生物标记物和安全性。

[0412] 数据库锁(DBL)计划在第12周和第48周。可以根据需要添加额外的DBL(例如,第24周)。

[0413] 3期剂量确认研究(GALAXI 2和GALAXI 3)

[0414] 3期设计概述

[0415] 在第0周,使用置换区组随机化,使用基线CDAI评分(≤300或>300)、基线SES-CD评分(≤12或>12)、先前BIO-失败状态(是/否)和基线皮质类固醇使用(是/否)作为分层变量将980名参与者的靶标随机分配到GALAXI 2(n=490)或GALAXI 3(n=490)。在每个分层内,每个研究中的参与者将以2:2:2:1的比率随机分配,以接受古塞库单抗、优特克单抗或安慰剂的2个剂量方案中的1个。在每个研究(GALAXI 2和GALAXI 3)中,最少25%和最多50%的总招募群体将是CON-失败的参与者。另外,总招募群体的最多10%的SES-CD的基线评分<4(即,对于患有单独的回肠疾病的参与者),或SES-CD的基线评分<7(即,对于患有结肠或回肠结肠疾病的参与者)。将使用中心随机化中心通过IWRS来执行对治疗组的分配。

[0416] 组别

[0417] 将基于在2期研究中评价的诱导剂量范围(即,200mg至1200mg IV)和维持剂量范围(即,100mg SC q8w至200SC q4w)的有效性和安全性选择3期古塞库单抗剂量方案。

[0418] 基于2期数据,2个古塞库单抗剂量方案(即IV诱导→SC维持)将被选择以用于3期确认评价。将在两项3期研究中评价相同剂量方案。

[0419] 在第0周到第48周的2项3期研究中的4个治疗组及其相应给药方案的概况总结如下。除了如下所概述的安慰剂组之外,参与者将保持其分配的治疗方案直到48周研究结束。

[0420] 3期研究(即,GALAXI2和GALAXI3)中第0周到第48周的4个治疗组的给药方案

[0421] 第1组:古塞库单抗方案1(200mgIVq4wx3→200mgSCq4w)

[0422] 参与者将从第0周到第8周接受古塞库单抗200mg IV诱导q4w(即,总共3个IV剂量)。在第12周,参与者将继续用古塞库单抗200mg SC维持q4w进行的治疗到第44周。

[0423] 第2组:古塞库单抗方案2(200mgIVq4wx3→100mgSCq8w)

[0424] 参与者将从第0周到第8周接受古塞库单抗200mg IV诱导q4w(即,总共3个IV剂量)。在第16周,参与者将继续用古塞库单抗100mg SC维持q8w进行的治疗到第40周。

[0425] 第3组:活性对照-优特克单抗(约6mg/kgIV→90mgSCq8w)

[0426] 参与者将在第0周接受单次优特克单抗IV诱导剂量(如下文概述的大约6mg/kg的基于体重的IV剂量)。在第8周,参与者将接受优特克单抗SC维持(90mg SC q8w)到第40周。

[0427] • 优特克单抗260mg(体重≤55kg)

[0428] • 优特克单抗390mg(体重>55kg并且≤85kg)

[0429] • 优特克单抗520mg(体重>85kg)

[0430] 第4组:安慰剂→安慰剂或优特克单抗交叉

[0431] 参与者将从第0周到第8周接受安慰剂IV q4w(即,总共3个IV剂量)。在第12周,参与者将基于其临床应答状态继续治疗,如下所述:

[0432] • 安慰剂应答者:从第12周到第44周继续安慰剂治疗。

[0433] • 安慰剂无应答者:在第12周接受单次优特克单抗IV诱导剂量(如上文概述的大约6mg/kg的基于体重的IV剂量)。在第20周,参与者将接受优特克单抗SC维持(90mg SC q8w)到第44周。

[0434] 临床应答被定义为CDAI评分相对于基线(即,第0周)减少≥100分或处于临床缓解(CDAI<150)。为了维持盲化,在第12周时将评估所有治疗组中的参与者的临床应答状态。

[0435] 另外,将适当给予安慰剂给药(IV和SC),以在整个研究期间保持盲化。从第0周到第48周对于治疗组中的任何治疗组没有计划给药调整,除了第4组(安慰剂)在第12周基于如上所述的临床应答状态进行给药调整以外。

[0436] 伴随和禁用疗法的使用描述如下。通常,伴随疗法应维持稳定的给药(除类固醇逐渐减少外),并且不应启动新的伴随疗法;除非研究者认为是医学上必需的。皮质类固醇将从第12周开始逐渐减少。禁用疗法的启动将导致SID。最后,在持续的应答不足或临床上显著的克罗恩病恶化的情况下,应当强烈考虑研究干预中止。

[0437] 完成第48周评价的所有参与者可能有资格进入LTE并继续接受额外约2年的治疗。

[0438] 终点和评价

[0439] GALAXI 2和GALAXI 3均具有相同的主要和重要次要终点。

[0440] 主要终点是基于古塞库单抗与安慰剂之间的比较的第12周时的临床缓解。在第48周时的临床缓解、在第48周时的持久临床缓解、在第48周时的无皮质类固醇的临床缓解、在第48周时的PRO-2缓解以及在第48周的内窥镜应答的重要次要终点基于古塞库单抗与优特克单抗之间的比较。在第12周时的PRO-2缓解、在第12周时的内窥镜应答和在第12周时的疲劳应答的重要次要终点基于每个古塞库单抗治疗组与安慰剂组之间的比较。

[0441] 将评估有效性、PK和PD参数、生物标记物和安全性。

[0442] 在第48周计划DBL。如有必要,可以添加额外的DBL,并将在SAP中指定。

[0443] 长期扩展

[0444] LTE将在第48周到第252周进行约4年。

[0445] 在GALAXI 1、GALAXI 2或GALAXI 3的第48周,在研究者看来将继续受益于治疗(即,基于第48周临床和内窥镜评价)的所有参与者有资格进入LTE以接受额外大约4年的治疗,在此期间将评价古塞库单抗的长期有效性和安全性。将评估所有参与者。LTE的最终有效性和安全性随访(FES)访视将在大约第248周或第252周发生(即,在第232周[对于q8w给药]或第236周[对于q4w给药]的其最后一次研究干预施用后约16周)。

[0446] 在第48周没有资格进入LTE的参与者在其最后一次研究干预施用后16周返回FES

访视。

[0447] 在LTE期间,所有参与者将继续接受相同的治疗方案(即,古塞库单抗、优特克单抗或安慰剂),这些参与者在GALAXI 1、GALAXI 2或GALAXI 3结束时接受该治疗方案。LTE中的第一项研究干预施用将在第48周发生,并且最后一次研究干预施用将在第236周发生。在LTE的第52周与第80周之间允许对应答不足进行治疗调整。

[0448] 从第48周开始,根据研究者和参与者的判断,并且在适当和记录的培训之后,参与者可以在研究位点自我施用研究干预。还可以训练护理人员施用研究干预。在第48周接受训练之后,给有资格自我(或护理人员)施用研究干预的参与者供应在家施用的研究干预,并且该参与者将在第52周具有其首次在家施用。不能或不愿意远离研究位点施用研究干预的参与者将继续在研究位点施用。

[0449] 所有参与者将继续以盲化方式在LTE中接受活性或安慰剂研究干预施用直到研究非盲化,该研究盲化在2期研究(对于来自GALAXI 1进入LTE的参与者)或3期研究(对于来自GALAXI 2或GALAXI 3进入LTE的参与者)的第48周DBL和第48周分析已经完成之后发生。

[0450] 在研究非盲化之后,处于活性治疗(即,古塞库单抗或优特克单抗)的所有参与者将继续接受其所分配的活性治疗,持续LTE的剩余持续时间到第236周。处于安慰剂的参与者将在研究非盲化时中止研究干预,并且在该时间将具有FES访视。

[0451] 终点和评价

[0452] 到第252周时,将评价古塞库单抗的长期有效性和安全性。另外,将基于各种有效性终点的描述性分析(在SAP中指定)来评价治疗调整的益处。

[0453] 数据库锁计划在第96周并且当最终参与者已经完成LTE中的最终有效性和安全性访视时。如有必要,可以添加额外的DBL,并将在3期SAP中指定。

[0454] 安慰剂和活性对照的使用

[0455] 在同一方案中包含安慰剂和活性对照二者具有若干优点。在对患有活动性疾病的参与者使用安慰剂被认为是临床上可以接受的以支持科学研究的时间范围内,短期安慰剂对照时段有利于评价新治疗与安慰剂相比的短期有效性和安全性。对于长期治疗,使用活性比较物对照可以减轻对安慰剂的延长使用的关注,并且还可以提供在随机分配对照设置中评价比较有效性和安全性的机会。存在显著的临床值以确定新的治疗选项是否将向患者提供与批准的治疗选项相比相似或更大的益处。

[0456] 选择优特克单抗作为活性比较物,因为其靶向重叠作用机制(即,IL-12/23阻断两者),并且临床前证据表明利用更特异性靶向IL-23来改善有效性的潜力。此外,在本方案中建议的优特克单抗给药是目前批准的最高诱导-维持剂量方案,并且是在克罗恩病的优特克单抗3期临床开发项目中评价的剂量方案之一。因此,在这种项目中包含作为活性比较物的优特克单抗将提供有价值的和相关的基准,以用于与古塞库单抗进行比较。

[0457] 在2期研究中包括优特克单抗作为活性参考组以收集将告知治疗效果大小和样品大小假设的数据以用于3期研究。在2项3期研究中包括优特克单抗作为活性比较物对照组以使得能够进行与优特克单抗相比的2个古塞库单抗剂量方案的长期有效性和安全性的随机分配对照评价直到治疗大约1年(即,第48周)。这种开发项目的一个重要目的是确定在实现长期临床缓解方面古塞库单抗的有效性是否优于(或至少不劣于)优特克单抗。

[0458] 患者报告结局对健康相关生活质量

[0459] 患者报告结局(PRO)评价(即,IBDQ、PROMIS-29、PROMIS疲劳7项简表、5水平EuroQol 5维[EQ-5D-5l]仪器)将用于评估古塞库单抗治疗对疾病特异性和一般HRQOL的益处。

[0460] 2期剂量-范围研究(GALAXI 1)

[0461] 将评价以下古塞库单抗剂量方案直到GALAXI 1的第48周:

[0462] • 古塞库单抗方案1-诱导:在第0周、第4周、第8周时1200mgIV;随后维持:200mg SC q4w(即,在第12周、第16周、第20周、第24周、第28周、第32周、第36周、第40周和第44周时)

[0463] • 古塞库单抗方案2-诱导:在第0周、第4周、第8周时600mg IV;随后维持:200mg SC q4w(即,在第12周、第16周、第20周、第24周、第28周、第32周、第36周、第40周和第44周时)

[0464] • 古塞库单抗方案3-诱导:在第0周、第4周、第8周时200mg IV;随后维持:100mg SC q8w(即,在第16周、第24周、第32周和第40周时)

[0465] 诱导剂量方案

[0466] 在患有斑块型银屑病的患者中古塞库单抗与瑞莎珠单抗2期研究之间的交叉研究比较表明,以几乎类似的剂量方案获得了相当的有效性。基于模型的元分析还表明这2种化合物的相当临床效力。另外,发现古塞库单抗的PK与瑞莎珠单抗的PK类似。这些剂量应答和PK数据表明,可以在克罗恩病中以这2种化合物的类似剂量方案或全身暴露来实现IL-23阻断和有效性的相当水平。此外,在克罗恩病中批准的优特克单抗(IL-12/23阻断剂)的PK/PD模型被认为适用于预测在施用不同的古塞库单抗剂量方案后的有效性。

[0467] 在患有中度到重度活动性克罗恩病的参与者中的瑞莎珠单抗的2期研究中,证明了剂量依赖性有效性,其中与接受较低剂量方案(即,200mg IV q4w)的那些参与者相比,采用瑞莎珠单抗的较高诱导剂量方案(即,600mg IV q4w)的参与者有更大比例在第12周时实现缓解;然而,尚不清楚在这种2期研究中使用瑞莎珠单抗600mg IV诱导剂量方案是否会获得最大有效性。利用瑞莎珠单抗进一步证明了剂量依赖性有效性,如通过在该研究的第二时段(第12周到第26周)内从200mg IV切换到600mg Iv的患者中的缓解率增加所示。基于这些发现以及古塞库单抗与瑞莎珠单抗的相当的PK和临床效力,加上古塞库单抗在克罗恩病中的PK/PD预测,对于2期剂量范围研究,选择了包括古塞库单抗600mg IV和200mg IV(各自在第0周、第4周和第8周给予)的诱导剂量方案。

[0468] 另外,较高剂量的古塞库单抗(1200mg q4w IV)诱导剂量方案将评价在第12周实现比在2期中测试的较高瑞莎珠单抗剂量方案(即,600mg IV)所观察到的有效性水平更高的有效性水平的可能性。总体而言,3个古塞库单抗IV诱导剂量方案提供6倍的暴露范围,这可能在剂量水平之间导致足够的间隔,从而支持3期的古塞库单抗诱导剂量选择。

[0469] 关于这些更高IV诱导古塞库单抗剂量的安全性,先前已经在有限数量的参与者中的1期斑块型银屑病研究中研究了高达10mg/kg的古塞库单抗单次剂量,其中测试的最高单次剂量为987mg。另外,每周多达50mg/kg的古塞库单抗IV剂量持续5周和每周多达50mg/kg的古塞库单抗SC剂量持续24周在食蟹猴中耐受良好,并且不导致任何临床或解剖发现。这些数据表明与在毒理学研究中观察到的那些相比,针对1200mg IV方案的预测古塞库单抗暴露之间存在可接受的暴露范围。此外,瑞莎珠单抗在多达6剂的600mg IV q4w的剂量方案

(即,26周的时段内总共3600mg)中耐受良好。基于发布的数据,这些参与者在直到第52周较长期随访中,未识别出任何显著的安全性问题。尽管如此,将委托外部DMC以监测古塞库单抗的效益风险。

[0470] 维持剂量方案

[0471] 克罗恩病中其他生物制剂的剂量学表明,一旦疾病的炎性负担减少,维持有效性所需的药物暴露就可能低于用初始诱导剂量获得的暴露。

[0472] 在优特克单抗克罗恩病3期研究中,在遵循约6mg/kg IV的诱导方案的在第8周缓解的参与者中,90mg SC q8w维持方案导致67%的受试者在第52周维持缓解。在瑞莎珠单抗克罗恩病2期研究中,在接受600mg IV q4w诱导给药长达6个月之后,在第26周缓解的参与者中,长期未对照数据显示180mg SC q8w方案导致71%的患者在第52周维持缓解。

[0473] 因此,在本方案中,在12周的古塞库单抗IV诱导治疗之后,将在SC维持治疗期间评价提供较低古塞库单抗暴露的剂量方案直到第48周。所选维持剂量方案提供与克罗恩病中批准的其他生物制剂的合理维持:诱导暴露比相当的合理维持:诱导暴露比。

[0474] 方案1和方案2分别评价古塞库单抗1200mg IV q4w和600mg IV q4w诱导。对于这些方案中的每个方案,将研究200mg SC q4w的维持方案以评价比在瑞莎珠单抗2期研究(即,180mg SC q8w)中测试的暴露更高的暴露是否是优化维持有效性所必须的。

[0475] 对于评价古塞库单抗200mg IV q4w诱导的方案3,将研究100mg SC q8w的维持方案。预期古塞库单抗100mg SC q8w方案为在本研究中评价的活性比较物的维持剂量方案提供至少类似于或大于用优特克单抗90mg SC q8w观察到的有效性。

[0476] 总体而言,2个古塞库单抗维持SC剂量方案提供4倍的暴露范围,其应支持3期的剂量选择。

[0477] 从GALAXI 1的第0周到第48周对于任何治疗组没有计划治疗调整,除了将交叉以接受在本研究中评价的优特克单抗剂量方案(即,在第12周时为约6mg/kg IV,然后从第20周起为90mg SC q8w)的IV诱导安慰剂无应答者之外。随机分配到安慰剂IV的为第12周应答者的参与者将继续接受SC安慰剂直到第44周。

[0478] 3期剂量确认研究(GALAXI 2和GALAXI 3)

[0479] 基于2期数据,2个古塞库单抗剂量方案(即,IV诱导→SC维持)将被选择以用于3期确认评价。

[0480] 目标是根据剂量决策时的全部有效性、安全性和暴露-应答(E-R)数据,从2期剂量范围研究中评价的诱导剂量范围(即,200mg至1200mg IV q4w,第0周、第4周和第8周)中选择单次诱导剂量方案。待在3期剂量确认研究中评价的单次诱导方案的选择是基于足够量的信息可用于确立最佳诱导剂量方案的考虑。在这种情况下,所选诱导剂量方案将与2个维持剂量方案配对,这两个维持剂量方案选自从在2期中评价的古塞库单抗SC剂量方案获得的暴露范围(即,介于100mg q8w与200mg q4w之间)。

[0481] 2期数据也可能支持用于3期评价的多于一种诱导剂量方案的选择。在这种情况下,每个所选诱导剂量方案将与适当的维持剂量方案配对。

[0482] 从GALAXI 2和GALAXI 3的第0周到第48周对于任何治疗组没有计划治疗调整,除了将交叉以接受在本研究中评价的优特克单抗剂量方案(即,在第12周时为约6mg/kg IV,然后从第20周为90mg SC q8w)的IV诱导安慰剂无应答者之外。随机分配到安慰剂IV的为第

12周应答者的参与者将继续接受SC安慰剂直到第44周。

[0483] 长期扩展(第48周到第240周)

[0484] 参与者将在GALAXI 1、GALAXI 2和GALAXI 3的LTE期间继续其分配的古塞库单抗维持剂量。

[0485] 纳入标准

[0486] 每个潜在参与者必须满足以下方案招募的所有标准:

[0487] 1.男性或女性(根据其生殖器官和由整套染色体指定的功能)≥18岁。

[0488] 2.具有克罗恩病或瘘管性克罗恩病至少3个月持续时间(定义为最少12周),患有通过X光照相术、组织学和/或内窥镜检查在过去任何时间确认的结肠炎、回肠炎或回肠结肠炎。

[0489] 3.具有临床活动性克罗恩病,定义为基线CDAI分数≥220但≤450,并且或者是:

[0490] a.平均每日SF计数>3,基于液体状粪便或非常软粪便的次数的未加权CDAI分量

[0491] 或者

[0492] b.平均每日AP评分>1,基于腹痛的未加权CDAI分量

[0493] 4.具有如通过筛选内窥镜检查时中央内窥镜读数所评估的活动性回肠结肠克罗恩病的内窥镜证据,定义为筛选SES-CD评分≥3,这指示存在至少一个大溃疡(在回肠、结肠或两者中),该溃疡导致:

[0494] a.“溃疡大小”分量的最小评分为2

[0495] 以及

[0496] b.“溃疡表面”分量的最小评分为1。

[0497] 在每项研究内,总招募群体的最多10%将是SES-CD的基线评分<4的参与者(即,对于患有单独的回肠疾病的参与者)或SES-CD的基线评分<7的参与者(即,对于患有结肠或回肠结肠疾病的参与者)。

[0498] 接受的伴随或既往医学疗法

[0499] 5.用于克罗恩病的先前或当前药物必须包括以下中的至少1者,并且必须满足附录2(第10.2节)、附录3(第10.3节)和附录4(第10.4节)中所述的额外标准:

[0500] a.利用口服皮质类固醇(包括布地奈德和二丙酸倍氯米松)和/

[0501] 或免疫调节剂(AZA、6-MP、MTX)的当前治疗

[0502] 或者

[0503] b.不应答或耐受以下疗法中的至少1者的病史:口服皮质类固醇

[0504] (包括布地奈德和二丙酸倍氯米松)或免疫调节剂(AZA、6-

[0505] MP、MTX)。

[0506] 或者

[0507] c.皮质类固醇依赖性的病史(即不能成功地逐渐减少皮质类固醇而不恢复克罗恩病的症状)。

[0508] 或者

[0509] d.先前已经证明缺乏初始应答(即,原发性无应答者),初始应答但随后对持续疗法失去应答(即,继发性无应答者),或者对在批准用于治疗克罗恩病的剂量下的1种或更多种生物药剂(即,英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、维多珠单抗或这些药剂的批准的

生物类似物)不耐受。

[0510] 注意:满足标准5a至5c的参与者也可以未接受过生物疗法(即,TNF拮抗剂或维多珠单抗或优特克单抗),或者可能已经暴露于这些生物疗法,但未证明应答不足或不耐受。先前暴露于IL-12/23或IL-23药剂的参与者没有进入本方案的资格,除了已经受到有限的优特克单抗暴露(在其批准标签剂量下)并且满足所需洗脱标准并且没有证明对优特克单抗失败或不耐受的参与者以外。

[0511] 6.遵循以下用于治疗克罗恩病的伴随药物的要求。允许以下药物,条件是满足下面列出的要求的剂量是稳定的或已在下面指定的时间范围内在基线之前中止:

[0512] a.口服5-氨基水杨酸(5-ASA)化合物稳定剂量持续至少2周;或者如果最近中止,则必须停止至少2周。

[0513] b.口服皮质类固醇:处于或低于40mg/天的泼尼松等效剂量或9mg/天的布地奈德或5mg/天的二丙酸倍氯米松,并且稳定给药持续至少2周;或者如果最近中止,则必须停止至少2周。

[0514] c.常规免疫调节剂(即,AZA、6-MP或MTX)持续至少12周并且已经处于稳定剂量,持续至少4周;或者如果最近中止,则必须停止至少4周。

[0515] d.如果接受抗生素作为克罗恩病的主要治疗,则剂量必须稳定至少3周;或者如果最近中止,则必须停止至少3周。

[0516] e.如果接受肠胃外营养作为克罗恩病的主要治疗,则必须接受至少2周;或者如果最近中止,则必须停止至少2周。

[0517] 筛选实验室测试

[0518] 7.在以下参数内筛选实验室测试结果,并且如果实验室参数中的1者或更多者处于范围外,则在大约5周筛选时段期间允许实验室值的单次重新测试:

[0519] a.血红蛋白≥8.0g/dL。

[0520] b.白细胞(WBC)≥3.5×103/μL。

[0521] c.中性粒细胞≥1.5×103/μL。

[0522] d.血小板≥100×103/μL。

[0523] e.血清肌酐≤1.5mg/dL。

[0524] f.天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)浓度必须≤进行测试的实验室的正常上限(ULN)范围的2倍。

[0525] g.直接(缀合)胆红素<1.0mg/dL。

[0526] 结核

[0527] 8.根据以下结核病(TB)筛查标准被视为符合条件:

[0528] a.筛查前没有潜伏或活动性TB史。例外是具有潜伏TB病史并且满足以下标准中的一者的参与者:

[0529] •目前正在接受潜伏TB治疗

[0530] •将在首次施用研究干预之前或同时开始治疗潜伏TB

[0531] 或者

[0532] •具有在首次施用研究干预之前5年内已经完成潜伏TB的适当治疗的记录。研究者有责任核实先前抗结核治疗的充分性并提供适当的文件。

[0533] b.在病史和/或体检时没有任何迹象或症状提示活动性TB。

[0534] c.最近没有与活动性TB患者密切接触,或者如果存在此类接触,将转介给专门接受TB治疗的医生经历附加评价,并且如果有必要,在首次施用研究干预之前或同时接受适当的潜伏TB治疗。

[0535] d.在首次施用研究干预前8周内,具有QuantiFERON®-TB Gold阴性测试结果或具有新确定的QuantiFERON-TB Gold阳性测试,其中排除了活动性TB,并且在首次研究干预施用之前或同时已开始对潜伏TB进行适当的治疗。

[0536] 注意:如果在进行本方案的国家未批准/注册QuantiFERON-TB Gold测试,则另外需要阴性结核菌素皮试结果。在乌克兰,虽然QuantiFERON-TB gold测试未被批准/注册,但该测试是可以接受的,并且不需要另外的结核菌素皮试。如果已经排除了活动性TB,并且如果如上在纳入标准8a中所述已经开始/完成了合适的治疗,则在筛查具有潜在TB史的参与者时不需要QuantiFERON-TB Gold测试和结核菌素皮试。

[0537] e.在首次施用研究干预之前≤12周拍摄胸部X光片(后-前和侧视图,或根据国家规定,如适用)并由合格的放射科医师阅读,不具有当前、活动性TB或旧的非活动性TB的证据。

[0538] 避孕

[0539] 男性或女性采用避孕(节育)措施应符合当地有关参与临床研究的那些人的可接受避孕方法的规定。典型的使用失败率可不同于当一致且正确地使用时的那些。使用应符合当地有关参与临床研究的参与者使用避孕方法的规定。

[0540] 9.具有生育潜力的女性参与者在筛查和基线时必须具有阴性的尿液妊娠测试结果。

[0541] 10.随机分配前,女性参与者必须:

[0542] a.不具有生育潜力

[0543] b.具有生育潜力,并且:

[0544] c.实施高度有效的避孕方法(当一致且正确地使用时,失败率<1%/年),并且同意在接受研究干预时保持高度有效的方法,并且直至最后一个剂量后16周(即,相关的全身性暴露结束时);然而,所选方法必须满足高度有效避孕的当地/地区法规/指南。

[0545] 注意:如果研究开始后参与者的生育潜力变化(例如,经历初潮的初经前期女性)或妊娠风险变化(例如,异性恋不活跃的女性变为活跃的),则女性必须开始使用高效的避孕方法,如整个纳入标准和排除标准所述。

[0546] 11.女性必须同意在研究期间以及在最后一次施用研究干预之后16周的时段内,不得为辅助生殖的目的捐卵(卵子、卵母细胞)。

[0547] 12.在研究期间以及在最后一次施用研究干预之后至少16周内,男性参与者

[0548] a.与有生育潜力的女性有性行为必须同意使用屏障式避孕方法(例如,具有杀精剂泡沫/凝胶/薄膜/乳剂/栓剂的安全套)。

[0549] b.与怀孕女性有性行为必须使用安全套。

[0550] c.必须同意不为生殖目的捐精。

[0551] 通用

[0552] 13.愿意并且能够遵守本方案中规定的生活方式限制条款。

[0553] 14.必须签署知情同意书(ICF),表明他或她了解研究的目的和所需的程序并且愿意参与该研究。

[0554] 15.如果他或她同意提供任选的DNA样品用于研究(当地法规允许),则他或她必须签署ICF。拒绝同意任选的DNA研究样品并不排除参与者参与该研究。

[0555] 5.2.排除标准

[0556] 任何满足以下标准中的任一者的潜在参与者将被排除在参与方案之外:

[0557] 1.患有克罗恩病的并发症,诸如症状性狭窄(strictures/stenoses)、短肠综合征或可能预期需要手术的任何其他表现,可能阻止使用CDAI评估对疗法的应答,或者可能混淆评估用古塞库单抗或优特克单抗治疗的效果的能力。

[0558] 2.目前已经具有或怀疑具有脓肿。近期的皮肤和肛周脓肿如果在基线前至少3周引流并得到充分治疗,或对于腹内脓肿在基线前8周引流并得到充分治疗,则该脓肿不是排除在外的,条件是预期不需要任何进一步的手术。如果预期不需要手术并且当前未识别出脓肿,则可以患有具有活动性瘘管的参与者。

[0559] 3.在基线前6个月内已进行任何种类的肠道切除术,或在基线前12周内已进行任何其他腹内或其他重大手术(例如,需要全身麻醉)。

[0560] 4.具有排泄性(即功能性)造口或造口术。

[0561] 5.在过去4个月中,针对肠道病原体(包括艰难梭菌(Clostridiumdifficile)毒素)的粪便培养或其他检查阳性,除非重复检查呈阴性,并且没有持续感染该病原体的迹象。

[0562] 接受的伴随或既往医学疗法

[0563] 6.已经接受指定时段内的任何以下规定药物或疗法:

[0564] a.在基线的3周内接受的IV皮质类固醇

[0565] b.在基线的8周内接受的环孢菌素、他克莫司、西罗莫司或吗替麦考酚酯

[0566] c.在基线的4周内接受的6-硫鸟嘌呤(6-TG)

[0567] d.生物药剂:

[0568] 1)在基线的8周内接受的抗TNF疗法(例如,英夫利昔单抗、依那西普、赛妥珠单抗、阿达木单抗、戈利木单抗)

[0569] 2)在基线的16周内接受的维多珠单抗

[0570] 3)在基线的16周内接受的优特克单抗

[0571] 4)在基线的12周内或在基线的5个半衰期内(以较长者为准)接受的其他免疫调节生物药剂。

[0572] e.在基线的4周内或在基线的5个半衰期内(以较长者为准)接受的任何研究干预。

[0573] f.在基线的12个月内接受的非自体干细胞疗法(例如,Prochymal)、那他珠单抗、依法珠单抗或消耗B或T细胞的生物药剂(例如利妥昔单抗、阿仑单抗或维西珠单抗)。

[0574] g.在基线的3周内用血浆析离术(例如Adacolumn血浆析离术)或全肠胃外营养治疗克罗恩病。

[0575] 7.先前已经接受了靶向IL-12/23或IL-23的生物药剂,该生物药剂包括但不限于布雷奴单抗、布雷库单抗、古塞库单抗、米吉珠单抗(以前为LY2525623)和瑞莎珠单抗。

[0576] 例外:已经受到有限的优特克单抗暴露(在其批准标签剂量下)并且满足所需洗脱

标准并且没有证明对优特克单抗失败或不耐受的参与者不从本方案中排除,条件是满足其他纳入标准并且不满足其他排除标准。

[0577] 感染或易感染:

[0578] 8.具有慢性或复发性感染病的病史或持续存在,包括但不限于慢性肾脏感染、慢性胸部感染(例如,支气管扩张)、复发性尿道感染(例如,复发性肾盂肾炎或慢性持续性膀胱炎)或开放性、排泄性或感染性皮肤创伤或溃疡。

[0579] 9.具有临床上显著感染的当前体征或症状。根据研究者的判断,已确定的非严重感染(例如,急性上呼吸道感染、单纯性尿路感染)不必被认为是排除在外的。

[0580] 10.在基线前8周内具有严重感染(例如,肝炎、败血症、肺炎或肾盂肾炎)史,包括需要住院或IV抗生素的任何感染。

[0581] 11.在基线前8周内具有带状疱疹感染的证据。

[0582] 12.在筛查前有潜伏性活动性肉芽肿感染史,包括组织胞浆菌病或球孢子菌病。将排除具有可能的先前组织胞浆菌病或球孢子菌病的X光片证据的参与者。

[0583] 13.在首次施用研究干预之前12周内进行胸部X光检查,显示异常提示恶性肿瘤或当前活动性感染,包括TB。

[0584] 14.具有或曾经具有非结核分枝杆菌感染或临床上显著的机会性感染(例如巨细胞病毒结肠炎、肺囊虫病、侵袭性曲霉病)。

[0585] 15.参与者必须经历人类免疫缺陷病毒(HIV)筛查。对于本研究,具有HIV抗体阳性史或在筛查时HIV测试阳性的任何参与者都没有资格。

[0586] 16.对丙型肝炎病毒(HCV)抗体呈血清反应阳性的参与者,除非他们在完成抗病毒治疗之后并且在筛查前相隔至少6个月时有2个HCV RNA检测结果阴性,并且在筛查时有第三个阴性HCV RNA检测结果。

[0587] 17.乙型肝炎病毒(HBV)感染测试阳性。

[0588] 注意:对于因HIV、HCV、HBV或TB测试结果而没有进行本研究资格的参与者,建议向治疗那些感染的专业医生咨询。

[0589] 18.在首次施用研究干预之前12周内已经接受或预期接受任何活病毒或细菌疫苗接种。对于卡介苗(BCG)疫苗,参见排除标准14。

[0590] 19.曾在筛查后12个月内接种BCG疫苗。

[0591] 恶性肿瘤或增加恶性肿瘤的可能性

[0592] 20.目前具有恶性肿瘤或在筛查前5年内具有恶性肿瘤史(例外是在首次研究干预施用前至少3个月[定义为至少12周]已得到充分治疗且无复发证据的非黑色素瘤皮肤癌,或在首次研究干预施用前至少3个月已得到治疗且无复发证据的宫颈原位癌)。

[0593] 21.具有淋巴细胞增生性疾病的已知史,包括具有未知显著性的单克隆γ病变、淋巴瘤或暗示可能淋巴增生性疾病的体征和症状诸如淋巴腺病、肝肿大或脾肿大,或未确定显著性的单克隆γ病变。

[0594] 并存医学病症或既往病史

[0595] 22.具有严重、进行性或不受控制的肾、泌尿生殖器、肝、血液、内分泌、心脏、血管、肺、风湿性、神经、精神或代谢紊乱史,或它们的体征和症状。

[0596] 23.具有移植器官(除了筛选前>12周的角膜移植物)。

[0597] 24.由于耐受性差或缺乏足够静脉通道而无法或不愿意经历多次静脉穿刺。

[0598] 25.已知在基线前12个月内根据Diagnostic and Statistical Manual ofdissories(第5版)(DSM-V)标准曾具有药物或酒精滥用史。

[0599] 26.在过去6个月内有不稳定的自杀意念或自杀行为,该自杀意念或自杀行为可定义为在筛查时以下哥伦比亚自杀严重程度评分量表(C-SSRS)等级:有行动意图的自杀意念(“意念4级”),有具体计划和意图的自杀意念(“意念5级”)或自杀行为(实际的自杀尝试,被中断的自杀尝试,放弃的自杀尝试,或进行自杀尝试的预备行为),并且研究者根据精神卫生专业人员的评价认为有危险。另外,具有以下C-SSRS等级的被研究者确定为有风险的参与者可以不被随机分配:希望死去(“意念1级”)、不具体的主动自杀想法(“意念2级”)、有任何方法(非计划)但无行动意图的主动自杀意念(“意念3级”)或非自杀性自残行为。

[0600] 27.已知对古塞库单抗或优特克单抗或它们的任何赋形剂(参见古塞库单抗IB和优特克单抗IB)过敏反应、超敏反应或不耐受。

[0601] 28.孕期或哺乳期女性,或计划在加入本研究期间或在最后一次施用研究干预之后16周内怀孕的女性。

[0602] 29.计划在加入本研究期间或在最后一次施用研究干预之后16周内生育后代的男性。

[0603] 通用

[0604] 30.目前正在加入或打算在参加本研究期间参加任何其他使用研究性药剂或程序的研究。

[0605] 31.研究者认为参与本研究不符合参与者的最佳利益(例如,损害健康)或者可能阻止、限制或混淆方案指定的评估的任何病症。

[0606] 32.是研究者或研究站点的雇员,在该研究者或研究站点的指导下直接参与拟议的研究或其他研究,以及雇员或研究者的家庭成员。

[0607] 注意:研究者应确保在筛查时已满足所有研究招募标准。如果参与者的临床状态在筛查之后但在给予首剂研究干预之前发生变化(包括任何可用的实验室结果或接收到附加的医疗记录),使得他或她不再满足所有资格标准,则该参与者应被排除在参与本研究之外。

[0608] 施用的研究干预

[0609] 在方案的2期和3期部分二者中:

[0610] • 所有参与者将在第0周接受2次IV输注(活性剂或安慰剂)并且在第4周、第8周和第12周接受1次IV输注(活性剂或安慰剂)。

[0611] • 所有参与者将在第8周接受1次SC注射(活性剂或安慰剂),并在第12周到第140周的每次访视时接受多达3次SC注射(活性剂或安慰剂)。

[0612] 应在不小于1小时并且不超过2小时的时段内施用静脉内研究干预。输注应在准备后6小时内完成。由于可以在施用访视内施用多个SC注射,因此应在身体的不同位置给予每个研究干预注射。

[0613] 伴随药物

[0614] 在基线时接受治疗克罗恩病的口服5-ASA化合物、口服皮质类固醇、常规免疫调节剂(即,AZA、6-MP或MTX)、抗生素和/或肠道营养的参与者应在基线之前的指定时段内维持

稳定剂量,如纳入标准中所定义的。

[0615] 通常,在所有3项研究的基线(即,第0周)接受克罗恩病的这些药物的参与者应维持稳定剂量到第48周,除了口服皮质类固醇外。只有在研究者判断因毒性或其他医疗需要而要求时,才能在第0周后中止疗法或减少疗法剂量;即使毒性消退,该疗法也不应重启。皮质类固醇必须维持在基线剂量到第12周,并且所有参与者必须在第12周开始逐渐减少皮质类固醇,除非医学上不可行。

[0616] 第0周到第48周

[0617] 从每项研究的第0周到第48周,招募的参与者不应启动以下伴随的克罗恩病特异性医学疗法中的任一者:

[0618] • 口服或直肠5-ASA化合物。

[0619] • 免疫调节剂(即AZA、6-MP或MTX)。

[0620] • 口服、肠胃外或直肠皮质类固醇,包括布地奈德和二丙酸倍氯米松。

[0621] • 抗生素作为克罗恩病的主要治疗。

[0622] • 全肠胃外营养或肠道营养作为克罗恩病的治疗。

[0623] 如果根据研究者评估的医学需要启动上述医学疗法或改变药物剂量,则参与者应继续参加所有研究访视并进行所有评估。虽然这不表示背离研究方案,并且参与者可以保持其分配的疗法(古塞库单抗、优特克单抗或安慰剂),但是可以认为是治疗失败。治疗失败将在SAP中定义。

[0624] 第12周到第48周

[0625] 从每项研究的第12周到第48周,出于除对克罗恩病治疗的应答丧失以外的原因,参与者可以临时使用(即,<4周内)增加的皮质类固醇剂量(例如,用于手术、哮喘、肾上腺皮质功能不全的皮质类固醇的应激剂量)。

[0626] LTE治疗阶段(即,第48周到第240周)期间:

[0627] 可以根据研究者的判断施用和改变克罗恩病的伴随疗法,包括5-ASA、皮质类固醇、抗生素和免疫调节剂(即,AZA、6-MP或MTX)和/或全亲本或肠道营养。

[0628] 口服皮质类固醇逐渐减少

[0629] 在第12周时,在第0周服用皮质类固醇的所有参与者必须开始逐渐减少皮质类固醇。除非医学上不可行,否则这种逐渐减少是强制性的,并且应遵循表6中所示的建议时间表。如果参与者在逐渐减少皮质类固醇时经历其疾病活性的恶化,可以暂停进一步的剂量减少,和/或如果研究者认为需要,则可以暂时增加其口服皮质类固醇剂量。然而,除非因医学需要,否则口服皮质类固醇剂量可能不会增加到高于第0周。对于皮质类固醇逐渐减少被中断的参与者,鼓励研究者在4周内恢复逐渐减少。只有在医学需要(例如,经历皮质类固醇相关的副作用的参与者)保证时,逐渐减少才可能超过此时间表。

[0630] 禁用的伴随药物

[0631] 在研究参与期间启动以下治疗的参与者将中止其研究干预:

[0632] • 除AZA、6-MP或MTX之外的免疫调节剂(包括但不限于6-TG、环孢菌素、麦考酚酸莫酯、他克莫司和西罗莫司)。

[0633] • 免疫调节生物药剂(包括但不限于TNF拮抗剂、那他珠单抗、优特克单抗、利妥昔单抗、维多珠单抗)。在本研究中,乌司替尼只有在被随机分配到优特克单抗的参与者中才

被允许并且只根据本方案的规定。

[0634] • 实验克罗恩病药物(包括但不限于乌帕替尼、非戈替尼、奥扎莫德、依曲利组单抗、布雷库单抗、米吉珠单抗[以前为LY-3074828]、瑞莎珠单抗、GS-5745)。

[0635] • 沙利度胺或相关药剂。

[0636] 有效性评估

[0637] 有效性评价将包括如下:

[0638] • CDAI

[0639] • PRO-2(液体状粪便或非常软粪便的总次数和腹痛评分的未加权CDAI分量)

[0640] • 基于粘膜溃疡和SES-CD的存在和不存在的肠道粘膜的内窥镜评估,以及基于全球组织学活动评分(GHAS)的组织学评估

[0641] • 炎性PD标记物,包括CRP和粪便钙卫蛋白

[0642] • 瘘管评估

[0643] • 患者报告结局(PRO)测量以评估HRQOL结果(即,IBDQ、PROMIS-29和PROMIS疲劳7项简表[7a]和EQ-5D-5l)和健康经济学结果(即,WPAI-CD)

[0644] • 探索性患者报告症状测量,包括BSFS、AP-NRS、克罗恩病严重程度的患者整体印象(PGIS)和克罗恩病严重程度的患者整体印象改变(PGIC)

[0645] CDAI通过收集以下8个不同的克罗恩病相关变量的信息来评估:肠外表现、腹部肿块、体重、红细胞比容、液体状粪便或非常软粪便的总次数、腹痛/痉挛、抗腹泻药物和/或阿片剂的使用以及总体福祉。最后4个变量由参与者在7天内在参与者要每日完成的日记卡上评分。PRO-2包括液体状粪便或非常软粪便的总次数和AP评分的未加权CDAI分量。

[0646] 肠道粘膜的内窥镜评估将在所有参与者的回肠结肠镜期间进行评价。在筛查时、第12周、第48周、第96周、第144周、第192周和第240周,将执行视频回肠结肠镜检查。除了上述指定的评价之外,还将在同意的参与者中执行涉及第4周评价的任选子研究。视频内窥镜将由将对治疗组和访视不知情的中心设施进行评估。如果无法可视化末端回肠,则完整的视频内窥镜检查不需要评估末端回肠。SES-CD评分将用于评价内窥镜改善。SES-CD基于跨越5个回肠结肠区段的4个内窥镜分量的评价(溃疡的存在/大小、由溃疡覆盖的粘膜表面的比例、受任何其他病变影响的粘膜表面的比例和变窄/狭窄的存在/类型)。对于每个区段,从0到3对每个内窥镜分量进行评分,从而每个分量产生多达15的总评分,除了仅可以获得最大总评分11的变窄分量之外,因为根据定义,仅可以观察到一次不能通过的变窄的存在。总之,全体总SES-CD评分从所有分量评分的总和得出,并且可以在0到56的范围内)。还将评估内窥镜治愈,其传统上定义为粘膜溃疡应答于治疗干预的消退(不存在)。

[0647] 组织学评估将使用在回肠结肠镜期间收集的活检样品执行。活检样品将在筛查时、第12周、第48周、第96周、第144周、第192周和第240周从以下3个预定解剖位置中的每一个位置收集:末端回肠、脾曲和直肠。除了上述指定的评价之外,还将在同意的参与者中执行涉及第4周评价的任选子研究。在基线后收集的活检样品将在从3个预定位置中的每一个位置收集筛查活检样品的区域附近获得。组织学评估将由对治疗组和访视不知情的中央读取者进行。全球组织学活动评分(GHAS)将用于评价组织学改善和治愈。5个分析将在SAP中指定。

[0648] 瘘管评估将在整个研究期间在所有参与者中持续执行。所有参与者都将评估基线

瘘管。对于患有瘘管性疾病的参与者,在研究期间将评估瘘闭合。肠皮瘘(例如,肛周和腹部)在轻轻按压后仍无外溢时,将被视为不再外溢(即,闭合)。直肠阴道瘘根据身体检查或不存在相关症状(例如,直肠物质或肠胃气从阴道通过)将视为闭合。

[0649] 患者报告结局测量将在活动时间表(第1.3节)中指示的访视时进行评价:

[0650] • IBDQ是经过验证的32项自我报告调查问卷,供IBD参与者从以下4个维度评价PRO:肠症状(便溏、腹痛)、全身症状(疲劳、睡眠模式改变)、社会职能(工作出勤、需要取消社交活动)和情绪功能(愤怒、抑郁、易怒)11。评分,范围为32到224,评分越高表明结果越好。

[0651] • PROMIS-29是不具有疾病特异性的经验证的一般健康概况工具。它是针对7个领域(抑郁、焦虑、身体机能、疼痛干扰、疲劳、睡眠障碍以及参与社会角色和活动的能力)中的每一者的含有4个项目的简表集合。PROMIS-29还包括总平均疼痛强度0至10数字分级法评分量表(NRS)。

[0652] • PROMIS疲劳7项简表(PROMIS疲劳简表7a)含有评价疲劳相关症状(即,倦怠、疲惫、精神倦怠和缺乏能量)和相关的对日常活动的影响(即,与工作、自我护理和锻炼有关的活动限制)的7个项目。PROMIS疲劳简表7a具有过去7天的回忆期。与PROMIS-29的疲劳量表相比,PROMIS疲劳简表7a提供了评价疲劳严重程度的额外信息。

[0653] • EQ-5D-5L是由EuroQol五维描述性体系(EQ-5D)和EuroQol视觉模拟量表(EQ-VAS)组成的经验证的工具。该描述性体系包含5个维度(运动性、自我护理、常见活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁)。每个维度具有5个水平:无问题、轻微问题、中等问题、严重问题和极端问题。要求受访者通过检查5个维度中的每一者的最适当的呈现来表明他/她的健康状态。EQ-VAS在20cm的竖立视觉模拟量表上记录受访者的自评健康状况,该量表终点标有‘你能想象的最佳健康状况’和‘你能想象的最差健康状况’。受访者在量表上标“X”表示他们的今日健康状况,然后将量表上标记的数字写在方框内。

[0654] • WPAI-CD是经过验证的工具,该工具创建为对克罗恩病引起的缺勤、出勤和日常活动障碍的数量的患者报告定量评估。WPAI-CD由6个问题组成,以确定就业状况、因克罗恩病而缺勤的时数、因其他原因缺勤的时数、工作时数、克罗恩病在工作时影响工作效率的程度以及克罗恩病影响工作以外活动的程度。得出四个评分:缺勤百分比、出勤(工作时效率下降)百分比、结合缺勤和出勤的总体工作受损评分,以及工作以外执行的活动的受损百分比。评分越高指示受损越大。

[0655] 探索性患者报告症状测量将在活动时间表中指示的访视时进行评价:

[0656] • BSFS是将人类粪便的形态(或稠度)分为7类的医疗辅助工具14。它已被用作评价各种肠疾病(例如,肠易激综合征[IBS])的治疗效果的研究工具。参与者将从第0周到第48周以日常记录条目的形式完成BSFS。

[0657] • AP-NRS是11分(0至10)量表,该量表被用来评价腹痛。评分0表示“无腹痛”,并且评分10表示“最严重的可能腹痛”,评分越大指示疼痛严重程度和强度越大。参与者从第0周到第48周以日常记录条目的形式完成AP-NRS,仅选择最佳反映其最严重疼痛的一个数字。

[0658] • 克罗恩病的PGIS:参与者将使用5分量表(“无”、“轻度”、“中等”、“严重”和“非常严重”)在基线和每次访视时对他们的克罗恩病活动性进行评级。PGIS将用作锚以确立和或验证其他临床终点的应答标准。

[0659] • 克罗恩病严重程度的PGIC:将使用PGIC评估参与者感知到的其克罗恩病严重程度的变化(改善或恶化)。参与者将对他们的克罗恩病自研究开始以来的变化进行评级,该评级采用7分量表,范围从“现在好了很多”到“现在差了很多”,中心点为中立(“既不好转也不恶化”)。PGIC将用作锚以确立和或验证其他临床终点的应答标准。

[0660] 安全性评估

[0661] 不良事件将由研究者报告并跟进。研究期间发生的任何临床相关变化必须记录在eCRF的“不良事件”章节中。在研究结束/提前退出时任何临床上显著的异常持续将由研究者跟进,直到解决或达到临床稳定终点。

[0662] 研究将包括根据指定的时间点对安全性和耐受性进行的以下评价:

[0663] 心电图

[0664] 将在筛查时执行12导联心电图(ECG)。

[0665] 在ECG的收集期间,参与者应处于安静的环境中,不受干扰(例如,电视、手机)。参与者应在ECG采集之前以仰卧体位休息至少5分钟,并且应避免说话或移动手臂或腿。如果血液采样或生命体征测量的时间安排与ECG记录的时间点相同,则程序应按以下顺序执行:ECG、生命体征、血液抽取。

[0666] 体检

[0667] 将如活动时间表中所指定的执行体检。虽然评估参与者的安全性和有效性需要研究人员在所有访视中进行一些体检,但将在指定的访视中执行更完整、详细的体检。

[0668] 身高和体重

[0669] 将如活动时间表中所指定的测量身高和体重。将在这些测量之前指导受试者脱下鞋以及户外服装和用具。

[0670] 生命体征

[0671] 生命体征(包括体温、脉搏/心率、呼吸频率和血压)将在每次IV输注之前和每次IV输注期间大约每30分钟获得,并且在完成最终IV输注后以约30分钟间隔获得。应该在最终SC注射之前和最终SC注射之后大约30分钟获得生命体征。

[0672] 感染

[0673] 不应向具有临床上重要的活动性感染的参与者给予研究干预施用。需要研究者来评价参与者在计划访视时(参见活动时间表,第1.3节)感染的任何体征或症状。如果参与者发生严重感染,包括但不限于败血症或肺炎,则必须考虑中止研究治疗(即,没有进一步研究干预施用)。

[0674] 结核病评价

[0675] 初始结核病评价

[0676] 参与者必须经历TB测试,并且其病史评估必须包括有关TB病史或已知职业或其他个人接触活动性TB人员的具体问题。应询问参与者过去的TB测试,包括胸部X光片检查结果和对结核菌素皮试或其他TB测试的应答。如果研究者根据自己的判断认为为了评价有潜伏性TB高风险的参与者而使用QuantiFERON-TB Gold试验和结核菌素皮试两者是有临床意义的,则他们具有选择同时使用这两种测试来筛查潜伏性TB的自由。为了本研究的资格,如果QuantiFERON-TB Gold测试或结核菌素皮试是阳性的,则参与者被认为具有潜伏性TB感染。

[0677] 具有阴性QuantiFERON-TB Gold测试结果(以及在未批准/注册QuantiFERON-TB

Gold测试或结核菌素皮试由当地卫生部门强制执行的国家/地区中的阴性结核菌素皮试结果)的参与者有资格继续进行随机分配前程序。具有新鉴定的阳性QuantiFERON-TB Gold(或结核菌素皮试)测试结果的参与者必须经历评价,以排除活动性TB,并开始对潜伏性TB的适当治疗。根据当地国家对免疫功能低下患者的指南,对潜伏性TB进行适当治疗。如果不存在针对免疫功能低下患者的当地国家/地区指南,则必须遵循美国指南或将参与者排除在研究之外。

[0678] 首次QuantiFERON-TB Gold测试结果不确定的参与者应重复测试。如果排除活动性TB,他们的胸部X光片显示没有提示TB(活动性或旧的,非活动性TB)的异常,并且参与者没有由研究者确定的TB的另外风险因素,则在第二次QuantiFERON-TB Gold测试结果也不确定的情况下,可以在未接受潜伏性TB治疗的情况下招募参与者。必须立即向申办方或指定人员的医疗监督员报告此决定,并将其记录在参与者的源文档中,并由研究者起草。

[0679] 结核病评价

[0680] 活动性结核的早期检测

[0681] 为了有助于在研究参与期间早期检测到TB复发或新TB感染,必须在计划访视或通过大约每8周至12周的电话接触来评价参与者的活动性TB的体征和症状。建议在评价期间使用以下问题系列:

[0682] •“您是否具有>14天的新咳嗽持续时间或慢性咳嗽的变化?”

[0683] •“您是否具有以下症状:

[0684] -持续发热?

[0685] -无意的体重减轻?

[0686] -盗汗?”

[0687] •“您是否与具有活动性TB的个人密切接触?”(如果存在不确定关于是否应将接触视为“密切”,则应咨询TB专科医师。)

[0688] 如果评价怀疑参与者可能有TB复发或新TB感染,则应进行立即且彻底的调查,包括在可能的情况下,与TB专科医生进行会诊。研究者应意识到免疫失能的参与者中的TB复发可能作为散布性疾病或具有肺外特征。具有活动性TB证据的参与者应被转诊进行适当的治疗。在进行研究期间与患有活动性TB的个体密切接触的参与者必须在未批准/注册QuantiFERON-TB Gold测试或结核菌素皮试由当地卫生部门强制执行的国家/地区中具有重复的胸部X光片、重复的QuantiFERON TB Gold测试、重复的结核菌素皮试,并且如果可能的话,转诊TB专科医师以确定参与者发展为活动性TB的风险以及是否有必要对潜伏性TB进行治疗。

[0689] 在调查期间应中断研究干预施用。阳性QuantiFERON-TB Gold测试或结核菌素皮试结果应被认为是潜伏性TB的检测。如果QuantiFERON-TB Gold测试结果不确定,则应如附录5(第10.5节)所概述重复测试。应鼓励参与者返回根据方案的所有后续计划的研究访视。过早中止潜伏性TB治疗的受试者或不依从疗法的受试者必须立即中止进一步的研究干预施用,并鼓励他们返回根据活动时间表(第1.3节)的所有后续计划的研究访视。

[0690] 过敏反应

[0691] 在任何SC注射或IV输注之前,适当训练的人员和药物必须可用于治疗过敏反应,包括过敏症。必须小心地观察所有参与者的过敏反应症状(例如,风疹、瘙痒、荨麻疹)。如果

观察到轻度或中度过敏反应,则可以施用对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药和/或苯海拉明。

[0692] 在严重过敏反应(例如,过敏症)的情况下,SC肾上腺素水溶液、皮质类固醇、呼吸辅助和其他适当的复苏措施是必不可少的,并且必须在施用注射或输注的研究部位可用。

[0693] 经历与注射或输注有关的严重不良反应的参与者应中止进一步研究干预施用。

[0694] 在注射或输注后经历导致支气管痉挛伴随喘息和/或呼吸困难并且需要通气支持或症状性低血压伴随收缩压降低大于40mm Hg的反应的参与者将不允许接受另外的研究干预。

[0695] 在注射研究干预后1至14天经历提示血清病样反应(导致不代表其他公认的临床综合征的症状和体征的症状,诸如肌痛和/或关节痛,伴有发热和/或皮疹)的反应的参与者应中止进一步的研究干预施用。注意这些症状可伴有其他事件,包括瘙痒、面部、手部或唇水肿、吞咽困难、荨麻疹、喉咙痛和/或头痛。

[0696] 在时间上与输注相关的不良事件

[0697] 将仔细评价在IV输注研究干预后1小时期间或1小时之内发生的任何AE(除实验室异常外)。轻微的输注相关Ae可以通过减慢IV输注的速度和/或根据临床指示使用抗组胺药和/或用对乙酰氨基酚(扑热息痛)治疗进行管理。如果研究干预的IV输注由于根据研究者的意见不是严重的或不会导致严重不良事件(SAE)的AE而停止,则输注可以谨慎重新开始。

[0698] 注射部位反应

[0699] 注射部位反应是SC研究干预注射部位的任何不良反应。将评价注射部位的反应,并且任何注射部位反应将被记录为AE。

[0700] 哥伦比亚自杀严重程度评分量表(C-SSRS)

[0701] C-SSRS定义了自杀意念的5种亚型和4种可能的自杀行为,以及非自杀性自残行为和已完成的自杀。在本研究中,它将被用作前瞻性地评价自杀意念和行为的筛选工具,作为安全性综合评价的一部分。C-SSRS是研究者施用的调查问卷。本研究将使用其两个版本:C-SSRS的‘基线/筛查’版本将在筛查访视期间进行,C-SSRS的‘自上次访视’版本将在所有其他访视时完成直到研究结束。

[0702] 效率专家或经过训练的研究现场人员将采访参与者并完成C-SSRS。根据本地指南,将以本地语言提供C-SSRS。

[0703] 在筛查时,在任何其他研究程序之前,将执行首次C-SSRS评估。在所有后续访视时,将根据评估时间表执行C-SSRS,并且应在其他PRO之后但在任何其他研究程序之前执行。将由研究者或经过训练的研究现场人员在私密的安静地点中采访参与者。

[0704] 在每次评估结束时,经过训练的人员施用C-SSRS将确定自杀意念或行为(如果有的话)的水平。如果报告了任何自杀意念或行为水平,则他们将确定下一行动方案。参与者不应离开现场直到研究者已经审查了C-SSRS,并且已经根据需要对参与者的风险进行了评估和随访确定。

[0705] 在筛查(最后6个月内)和第0周,被C-SSRS评定为有行动意图的自杀意念(“意念4级”),有具体计划和意图的自杀意念(“意念5级”)或自杀行为(实际的自杀尝试,被中断的自杀尝试,放弃的自杀尝试,或进行自杀尝试的预备行为)的参与者必须由研究者根据精神卫生专业人员(例如,精神病学家、心理学家或受过适当培训的社会工作者或护士)的评价确定为没有风险才能被随机化分配。

[0706] 被C-SSRS评定为希望死去(“意念1级”)、不具体的主动自杀想法(“意念2级”)、有任何方法(非计划)但无行动意图的主动自杀意念(“意念3级”)或非自杀性自残行为的参与者必须由研究者确定为没有风险才能被随机化分配。任何有关此类参与者资格的问题都应与医疗监督员或指定人员讨论。

[0707] 第0周后的每次评估在适当时应采取以下行动:

[0708] • 无自杀意念或行为(包括无自杀意念的自残行为):不需要进一步的行动。

[0709] • 自杀意念1级至3级或非自杀性自残行为:由研究者评估参与者风险。

[0710] • 自杀意念4级或5级或任何自杀行为:评估参与者风险并且转诊到精神卫生专业人员。

[0711] 对于任何在基线后C-SSRS评估中报告有行动意图的自杀意念(“意念4级”),有具体计划和意图的自杀意念(“意念5级”)或自杀行为(实际的自杀尝试,被中断的自杀尝试,放弃的自杀尝试,或进行自杀尝试的预备行为)的参与者,以及由研究者根据精神卫生专业人员的评价认为有风险的参与者,应考虑中断或中止研究治疗。如果参与者可以通过心理治疗和/或药物治疗得到充分的治疗,则根据研究者的意见,如果医疗监督员或指定人员同意,参与者可以继续接受治疗。需要与医疗监督员或指定人员讨论此类参与者。

[0712] 任何在研究者看来是新的或被认为是恶化的和有临床意义的C-SSRS发现应在AE eCRF上报告不良事件:记录、评价、随附和报告的定义和程序)。

[0713] 临床安全性实验室评估

[0714] 将收集用于血清化学和血液学的血样。研究者必须审查实验室结果,记录该审查,并将研究期间发生的任何临床相关变化记录在eCRF的AE章节中。实验室报告必须与源文档一起提交。

[0715] 除非另有规定或得到医疗监督员的批准,否则以下测试将由中心实验室执行。

[0716] • 血液学评估将包括但不限于以下:血红蛋白、红细胞比容、血小板计数、总WBC计数和差异WBC计数。

[0717] • 血液化学评估将包括但不限于以下:化学检查(总胆红素和直接胆红素、ALT、AST、碱性磷酸酶、白蛋白、总蛋白、钙、磷酸盐、钠、钾、氯、血尿素氮/尿素和肌酐)。

[0718] 如果在研究过程中发现任何参与者出现实验室手册中定义的预先指定的异常实验室值,则将通知医学监督员或委托人和临床站点。

[0719] • 血清学:HIV抗体、HBV抗体和表面抗原以及HCV抗体

[0720] • 异常肝功能测试:如果研究中招募的和接受研究干预的受试者的实验室测试显示血清转氨酶(ALT或AST)增加到>3×ULN,并且胆红素增加到>2×ULN,则应该立即暂停研究试剂。另外,ALT、AST、碱性磷酸酶和总胆红素的实验室测试应通过如果可能的24小时内重新测试但不晚于测试结果通知后72小时的重新测试确认。

[0721] • 妊娠测试:有生育潜力的女性参与者将在每次研究干预施用之前在筛查时,在SID访视时以及在FES访视时进行尿液妊娠测试。

[0722] 免疫原性评估(针对古塞库单抗和优特克单抗的抗体)

[0723] 将筛选血清样品中结合古塞库单抗和优特克单抗的抗体,并且在适用时将报告确认的阳性样品的滴度。可执行其他分析以进一步表征古塞库单抗或优特克单抗的免疫原性。将评价从所有参与者抽取的血液的针对古塞库单抗或优特克单抗的抗体。另外,还应当

在终止研究的参与者的最后访视时收集样品。这些样品将由申办方或申办方的指定人员进行测试。不对这些血清样品进行遗传分析。将保持参与者的机密性。

[0724] 评价

[0725] 在除研究干预的血清浓度之外还将评价针对研究干预的抗体的访视时,应该收集1份足够体积的静脉血样。每个血清样品将被分成3个等分试样(1个等分试样各自用于研究干预的血清浓度、针对研究干预的抗体和备用)。

[0726] 分析程序

[0727] 将由申办方或在申办方的监督下使用验证的测定法进行针对古塞库单抗和优特克单抗抗体的检测和表征。

[0728] 药物审查

[0729] 在每次访视时将审查伴随药物。

[0730] 不良事件和严重不良事件

[0731] 来自临床研究的安全性信息的及时、准确和完整的报告和分析对于保护参与者、研究者和申办方是至关重要的,并且由全球监管机构强制执行。申办方已确立符合全球监管要求的标准操作程序(Standard Operating Procedures),以确保安全性信息的适当报告;申办方或其附属机构进行的所有临床研究将根据那些程序进行。

[0732] 在研究期间,将由参与者(或在适当时,由护理人员、替代人或参与者的法律上可接受的代表)报告不良事件。

[0733] 记录并报告了预期事件。

[0734] 用于收集不良事件和严重不良事件信息的时间段和频率

[0735] 所有不良事件

[0736] 所有AE和特殊报告情况,无论是严重还是不严重,都将从获得签名并注明日期的ICF时开始报告,直到完成参与者的最后一次研究相关程序(其可能包括联系以进行安全性随访)。必须使用严重不良事件表报告严重不良事件,包括在最后一剂研究干预后16周内自发向研究者报告的那些不良事件。申办方将评价研究者自发报告的超出方案中指定的时间框架的任何安全性信息。

[0737] 严重不良事件

[0738] 研究期间发生的所有SAE必须由研究站点人员在了解事件后24小时内报告给适当的申办方或指定人员联系人。

[0739] 关于SAE的信息将使用“严重不良事件表”传输到申办方或指定人员,该“严重不良事件表”必须由医师在研究中心完成和审查,并且在24小时内传输到申办方或指定人员。

[0740] 不良事件和严重不良事件的随访

[0741] 研究者将跟进不良事件,包括妊娠。

[0742] 严重不良事件的监管报告要求

[0743] 申办方承担了向监管机构适当报告AE的责任。申办方还将向研究者(以及研究机构的领导者,如果需要的话)报告所有SUSAR。除非IEC/IRB另有要求和记录,否则研究者(或申办方,如果需要的话)必须将SUSAR报告给批准该方案的适当IEC/IRB。SUSAR将报告给知情的管理机构。除非另有说明,否则参与研究者和IEC/IRB将接收不知情的SUSAR总结。

[0744] 妊娠

[0745] 所有女性参与者或男性参与者的伴侣妊娠的初始报告必须由研究中心人员使用适当的妊娠通知表在他们了解该事件后24小时内报告给申办方或指定人员。异常妊娠结果(例如,自然流产、胎儿死亡、死胎、先天性异常、异位妊娠)被认为是SAE,并且必须使用“严重不良事件表”进行报告。在研究期间怀孕的任何参与者必须中止进一步的研究干预。

[0746] 将需要关于妊娠结果和婴儿任何产后后遗症的随访信息。

[0747] 特别关注的事件

[0748] 在参与该临床研究的参与者中首次施用研究干预之后出现的任何新识别的恶性肿瘤或活动性TB的病例必须由研究者报告。研究者还建议,活动性TB在大多数国家/地区被认为是可报告的疾病。只有当这些事件满足SAE的定义时,才认为它们是严重的。

[0749] 过量治疗

[0750] 对于本研究,在本方案中指定的单次给药访视中大于最高剂量的任何研究干预剂量将被视为过量。申办方不推荐过量的特定干预。

[0751] 在过量的情况下,研究者或治疗医师应该:

[0752] • 立即接触医疗监督员。

[0753] • 密切地监测参与者的AE/SAE和实验室异常。

[0754] • 在eCRF中记录过量剂量的量。

[0755] 有关剂量中断或修改的决定将由研究者与医疗监督员根据对参与者的临床评价协商后做出。

[0756] 药代动力学

[0757] 血清样品将用于评价古塞库单抗和优特克单抗的PK。用于分析古塞库单抗和优特克单抗血清浓度而收集的样品可另外用于评价解决在研究期期间或之后产生的问题的安全性或有效性方面,或用于评价相关生物标记物。不对这些血清样品进行遗传分析。将保持参与者的机密性。

[0758] 评价

[0759] 在只评价研究干预的血清浓度的访视时(即,不评价针对研究干预的抗体),应收集1个足够体积的静脉血液样品,并且每个血清样品应分为2个等分试样(1个用于研究干预的血清浓度,另一个备用)。在将评价研究干预血清浓度和针对研究干预的抗体的访视时,应收集1个足够体积的静脉血液样品。每个血清样品将被分成3个等分试样(1个等分试样各自用于研究干预的血清浓度、针对研究干预的抗体和备用)。

[0760] 分析程序

[0761] 由申办方各自的测定方法或在申办方各自的测定方法的监督下使用验证过的、特异性的和灵敏的方法来分析血清样品以确定古塞库单抗和优特克单抗的浓度。

[0762] 药代动力学参数

[0763] 根据活动时间表,血清样品将用于基于从所有参与者抽取的血液来评价各种古塞库单抗PK参数。

[0764] 药效学

[0765] 炎性PD标记物将使用在访视时收集的血液样品来评价,基线后PD测试结果将不会由中心实验室发布给研究者。

[0766] • CRP已经证明可用作患有IBD的患者的炎症标记物。在克罗恩病中,升高的CRP浓

度已经与严重的临床活动性、升高的沉降速率和通过结肠镜检查检测到的活动性疾病相关联。将从所有参与者收集用于测量CRP的血液样品。将使用经验证的高灵敏度测定来评价CRP。

[0767] • 粪便钙卫蛋白已被证明是识别IBD患者肠道炎症和对治疗的应答的敏感和特异性标记物3。将从所有参与者收集粪便样品以用于粪便钙卫蛋白浓度。将使用经验证的方法执行粪便钙卫蛋白浓度测定。还可以对粪便样品执行另外的用于与肠道炎症和治疗应答相关的额外标记物(诸如微生物组)的测试。

[0768] 遗传学

[0769] 药物基因组学血液样品将从单独同意研究的允许药物基因组学研究的部分的参与者收集(必要时在当地法规允许的情况下)。参与药物基因组学研究是任选的。

[0770] 遗传(DNA)变异可能是个体间药物应答和相关临床结果差异的重要贡献因素。遗传因素还可以用作疾病易感性和预后的标记物,并且可以识别对干预应答不同的群体亚组。

[0771] 将分析DNA样品以鉴定可以与临床应答相关的遗传因子。本研究可由以下组成:分析1个或多个候选基因,评估单核苷酸多态性(SNP),或分析整个基因组(视情况而定)与古塞库单抗和优特克单抗干预和/或克罗恩病的关系。将收集大约10mL的全血样品用于遗传分析。

[0772] 2期剂量-范围研究(GALAXI 1)

[0773] 主要假说是古塞库单抗优于安慰剂,如通过在第12周时CDAI相对于基线的减少来评估。

[0774] 3期剂量确认研究(GALAXI 2和GALAXI 3)

[0775] 主要假说是古塞库单抗治疗优于安慰剂,如通过在第12周时实现临床缓解的参与者比例来评估。

[0776] 对于与优特克单抗进行比较的重要次要假说,虽然最终目标是证明古塞库单抗的有效性优于优特克单抗,但也将包括非劣效性的初始测试,因为古塞库单抗的总体概况与优特克单抗相比可能是有利的(就总体有效性和安全性而言),即使最终结果仅指示相对有效性。

[0777] 样品量确定

[0778] 假设

[0779] 来自若干来源的数据通知用于2期和3期中样品量确定的基础假设,如以下章节中所概述的。这些包括由3项研究(即CNTO1275CRD3001、CNTO1275CRD3002和CNTO1275CRD3003)组成的优特克单抗克罗恩病3期项目,该项目由申办方在以前对TNF拮抗剂疗法失败或不耐受的克罗恩病参与者(本文称为TNF-失败)或以前对常规疗法失败或不耐受的参与者(本文称为CON-失败)中进行,以及来自瑞莎珠单抗克罗恩病2期研究的数据,其中大多数参与者是以前对生物疗法失败或不耐受的那些(本文称为BIO-失败)。

[0780] 在第12周时的临床缓解

[0781] BIO-失败群体在第12周时的假设基于以下:

[0782] • 在CNTO1275CRD3001中,对于安慰剂和约6mg/kg优特克单抗,在第8周临床缓解(CDAI<150)的参与者比例分别为7.3%和20.9%,治疗差异为13.6%。8

[0783] • 基于安慰剂的第12周临床缓解率为15％,瑞莎珠单抗2期研究表明在第12.7周,介于200mg IV与安慰剂之间的临床缓解差异为大约9％,并且介于600mg IV与安慰剂之间的临床缓解差异为大约21％。

[0784] 基于这些数据,在BIO-失败群体中,在第12周,假定临床缓解率对于安慰剂为10％,古塞库单抗200mg IV为20％,并且古塞库单抗600mg IV为30％。

[0785] CON-失败群体在第12周时的假设基于以下:

[0786] • 在CNTO1275CRD3002中,对于安慰剂和约6mg/kg优特克单抗,在第8周临床缓解的参与者比例分别为19.6％和40.2％,治疗差异为20.6％。8

[0787] • 对于CON-失败群体中的古塞库单抗或其他抗IL-23药剂,目前没有数据。基于来自CNTO1275CRD3002的数据和类似群体中的历史生物研究,假设与在BIO-失败群体中观察到的相比,在CON-失败群体中介于活性物与安慰剂之间的治疗效果差异更大是合理的。另外,假设CON-失败群体中的剂量-应答趋势与在BIO-失败群体中观察到的剂量应答趋势类似。

[0788] 基于这些数据和假设,在CON-失败群体中,假定临床缓解率对于安慰剂为20％,古塞库单抗200mg IV为40％,并且古塞库单抗600mg IV为50％。

[0789] 在不存在来自古塞库单抗或其他抗IL-23药剂的1200mg IV剂量的数据的情况下,假设对于BIO-失败群体和CON-失败群体二者,古塞库单抗1200mg IV的临床缓解率至少与古塞库单抗600mg IV的临床缓解率相似。

[0790] 考虑到混合的BIO-失败/CON-失败群体,整体随机分配群体在第12周的假设基于以下:

[0791] • 基于CON-失败患者群体中最少25％和多达50％的参与者比率,预期在第12周临床缓解的参与者比例为安慰剂的约12％至15％,古塞库单抗200mg IV的约25％至30％,以及古塞库单抗600mg IV和古塞库单抗1200mg IV两者的约35％至40％。

[0792] 第12周时CDAI的变化

[0793] BIO-失败群体和CON-失败群体的假设基于以下:

[0794] • 在CNTO1275CRD3001中,对于安慰剂和优特克单抗6mg/kg组,第8周相对于基线的平均CDAI变化分别是-25.1(SD＝91.41)和-78.7(SD＝91.79)。8

[0795] • 在CNTO1275CRD3002中,对于安慰剂和优特克单抗6mg/kg组,第8周相对于基线的平均CDAI变化分别是-66.3(SD＝97.81)和-116.3(SD＝102.88)。8

[0796] 考虑到混合的BIO-失败/CON-失败群体,在第12周,预期在第12周相对于基线的平均CDAI减少为安慰剂的约45至50,古塞库单抗200mg IV的约85至95,以及古塞库单抗600mg IV和古塞库单抗1200mg IV的约105至115,共同SD为100(考虑到相对较小的2期研究中的可变性增加)。

[0797] 在第48周时的临床缓解

[0798] 通过在CNTO1275CRD3003中组合随机分配群体和非随机分配群体来得出在第48周时的临床缓解率,从而产生对于优特克单抗,TNF-失败参与者的临床缓解率为23％,并且CON-失败参与者的临床缓解率为50％。因此,对于优特克单抗,预期其中最少25％和多达50％的参与者来自CON-失败群体的总体随机分配群体在第48周时达到约30％至36％的临床缓解。假设在第48周介于古塞库单抗与优特克单抗之间的临床缓解有意义差异为15％。

[0799] 有效性和样品尺寸计算

[0800] 2期剂量-范围研究(GALAXI 1)

[0801] 针对下面描述的2个分析群体,使用2个样品t检验(在0.05的显著性水平下)来评价2期的有效性以检测介于古塞库单抗高IV诱导剂量和安慰剂之间的在第12周时的CDAI评分相对于基线变化的显著差异。

[0802] 假设在第12周时的相对于基线的平均CDAI减少对于古塞库单抗高IV诱导剂量组为约105至115,相比之下,对于安慰剂组为约45至50,共同SD为100:

[0803] 对于初始剂量决策队列:古塞库单抗高IV诱导剂量组中50名参与者和安慰剂组中50名参与者将提供大于80%的有效性以检测介于古塞库单抗与安慰剂之间的治疗差异,第1类错误率控制在α=0.05(双侧)(表8)。在5个剂量组的情况下,初始剂量决策队列的总样品大小是250名受试者。

[0804] 对于总2期群体:预期100到250名参与者将等到对3期做出剂量决策时招募到转变队列中。因此,预期总2期研究的样品大小在最少350名参与者(每剂量组70名)直至最多500名参与者(每剂量组100名)的范围内。基于参与者的最小数量,对于在第12周时的CDAI评分相对于基线的变化,有效性大于90%,并且对于在第12周时的临床缓解,有效性大于85%(表8)。

[0805] 安全性分析

[0806] 不良事件

[0807] 研究者在eCRF中用于鉴定AE的逐字术语将是用监管活动医学词典编码的。治疗出现的AE是干预阶段期间发作的或者作为从基线起已恶化的预先存在的病症的结果的AE。将在分析中包括所有报告的治疗出现的AE。对于每个AE,将通过干预组汇总经历至少1次给定事件出现的参与者百分比。

[0808] AE的以下分析将用于评估参与者的安全性:

[0809] • AE的频率和类型。

[0810] • SAE的频率和类型。

[0811] • 由研究者评估的合理相关AE的频率和类型。

[0812] • 导致研究干预中止的AE的频率和类型。

[0813] • 感染的频率和类型。

[0814] 在时间上与输注相关联的AE的频率和类型。

[0815] • 注射部位反应的频率和类型。

[0816] 对于死亡、因AE而中止干预或经历重度或严重AE的那些参与者,可酌情提供汇总、列表、数据集或参与者叙述。

[0817] 临床实验室测试

[0818] 临床实验室测试的以下总结将用于评估参与者安全性:

[0819] • 实验室参数和实验室参数(血液学和化学)相对于基线的变化。

[0820] • 基线后实验室值(血液学和化学)的最大NCI-CTCAE毒性等级的总结。

[0821] 还提供了NCI-CTCAE等级≥2的任何异常基线后实验室值的参与者的列表。

[0822] 自杀意念和行为

[0823] 基于C-SSRS和AE的自杀意念和行为将被描述性地汇总。

[0824] 其他分析

[0825] 药代动力学分析

[0826] 将在每个采样时间点计算血清古塞库单抗和优特克单抗浓度的描述性统计。对于每个治疗组,这些浓度将随时间汇总。

[0827] 所有低于最低可定量浓度或缺失数据的浓度将在浓度数据库或数据显示中按这样标记。在汇总统计中,低于最低可定量浓度的浓度将被视为零。

[0828] 使用非线性混合效应建模的群体PK分析方法将用于评价古塞库单抗PK参数。可以评价重要协变量对群体PK参数估计的影响。详细信息将在群体PK分析计划中提供,并且群体PK分析结果将在单独的技术报告中呈现。

[0829] 如果参与者的数据不允许准确评估PK(例如,研究干预的施用不完全;错过研究干预施用的时间),则该受试者将被排除在PK分析之外。分析的详细规则将在SAP中指定。

[0830] 免疫原性分析

[0831] 将分别汇总所有接受一定剂量的古塞库单抗或优特克单抗并具有用于检测研究针对古塞库单抗或优特克单抗的抗体的适当样品的参与者(即,具有在其首剂古塞库单抗或优特克单抗后获得的至少1个样品的参与者)的针对古塞库单抗和优特克单抗的抗体的发生率和滴度。

[0832] 将提供对古塞库单抗和优特克单抗的抗体呈阳性的参与者列表。对于针对古塞库单抗或优特克单抗的抗体呈阳性的参与者,将提供针对古塞库单抗或优特克单抗的抗体的最大滴度。

[0833] 对于针对古塞库单抗或优特克单抗的抗体呈阳性并且具有可用于评价针对古塞库单抗或优特克单抗的中和抗体(NAb)的样品的参与者,将汇总针对古塞库单抗或优特克单抗的NAb的发生率。

[0834] 生物标记物分析

[0835] 如果新出现的研究数据未显示提供有用的科学信息的可能性,则可以推迟计划的生物标记物分析。在截止日期之后由合同供应商或申办方接收的任何生物标记物样品将不被分析,因此将其排除在生物标记物分析之外。

[0836] 治疗组将汇总随时间推移而获得的血清蛋白分析物和全血RNA的变化。将探索所选标记物的基线水平与自基线的变化和治疗应答之间的关联。RNA分析将汇总在单独的技术报告中。

[0837] 生物标记物分析将表征古塞库单抗的效果以鉴定与治疗相关的生物标记物,并且确定这些生物标记物是否可以预测对古塞库单抗的应答。血清、全血分析、粪便和粘膜活检分析的结果将在单独的技术报告中报告。

[0838] 药代动力学/药效动力学分析

[0839] 将通过图表分析介于血清古塞库单抗浓度与有效性测量之间的关系。如果观察到任何视觉趋势,则可以开发合适的群体PK/PD模型以描述E-R关系。详细信息将在群体PK/PD分析计划中提供,并且群体PK/PD分析结果将在单独的报告中呈现。

[0840] 医疗资源利用与健康经济学分析

[0841] 治疗组将汇总医疗资源利用和健康经济学,包括工作效率。

[0842] 实施例2—第12周时的2期GALAXI1研究的结果

[0843] 结果

[0844] 主要分析群体中包括两百五十名患者;约50%生物疗法失败和约50%常规疗法失败。基线人口统计和疾病特性在治疗组之间通常类似(平均年龄,39.4岁;平均体重,70.0kg;平均CD持续时间,8.8年;平均CDAI,306.6;中值PRO-2,141.0;中值SES-CD,11.0)。

[0845] 与安慰剂相比,在GUS200mg、600mg和1200mg IV组中在第12周时观察到CDAI相对于基线的减少显著更大(LS平均值分别为:-154.1、-144.3、-149.5,与-36.0相比),并且GUS实现临床缓解(CDAI<150)的患者比例更高,该比例分别为:54.0%、56.0%、50.0%,与15.7%相比(表1)。类似地,在第12周时,与用安慰剂治疗的患者相比,用GUS治疗的患者实现临床应答、PRO-2缓解、临床生物标记物应答和内窥镜应答的比例更高。在bio-失败患者中,用GUS治疗的45.5%(35/77)和用安慰剂治疗的12.5%(3/24)在第12周时实现临床缓解;在常规疗法失败中,用GUS治疗的61.6%(45/73)和用安慰剂治疗的18.5%(5/27)在第12周时实现临床缓解。

[0846] 直到第12周,总中止率低(3.6%),并且安全性事件率通常在治疗组中平衡。在GUS200mg、600mg、1200mg IV和安慰剂治疗组中,分别有类似比例的患者报告AE(40.0%、52.0%、46.0%和56.9%)、严重AE(4.0%、4.0%、2.0%和3.9%)、感染(10.0%、14.0%、14.0%和17.6%)和严重感染(2.0%、0%、0%和0%)。直到第12周,没有报告活动性TB、严重的超敏反应或恶性肿瘤的情况。

[0847] 生物标记

[0848] 非侵入性炎性标记物,具体是C反应蛋白(CRP)和粪便钙卫蛋白(FeCal)是用于临床管理患有克罗恩病的患者的有用工具,并且在Galaxi患者中测量这些浓度。对于安慰剂组和GUS组合组,中值基线(BL)CRP浓度分别为4.18(n=51)和5.81mg/L(n=150),并且中值BL FeCal分别为433.50(n=50)和626.50μg/g(n=146)。直到第12周,相对于安慰剂,用GUS治疗的患者具有更大的CRP和FeCal浓度减少。在第12周时,在组合GUS组中,CRP(mg/L)相对于BL的中值变化为-2.17,相比之下,安慰剂的CRP(mg/L)相对于BL的中值变化为0.00。在第12周时,在组合GUS组中,FeCal(μg/g)相对于BL的中值变化为-176.00,相比之下,安慰剂的FeCal(μg/g)相对于BL的中值变化为20.00。在第12周时,在具有BL异常CRP的患者中,具有归一化CRP(≤3mg/L)的患者比例分别是组合GUS组中患者的35.4%对安慰剂中患者的19.4%。具有BL异常FeCal(>250μg/g)的患者中,具有归一化FeCal(≤250μg/g)的患者比例分别为组合GUS组的33.3%对安慰剂的27.3%(表9)。

[0849] 在第12周时,与安慰剂相比,用GUS治疗的患者实现临床生物标记物应答的比例更高,该比例分别为48.0%(72/150)对7.8%(4/51)。在第12周时,在BIO-失败队列(46.1%[35/76]对8.7%[2/23])和CON-失败队列(50.0%[37/74]对7.1%[2/28])中实现了类似的结果。

[0850] 与接受安慰剂的患有中度至重度活动性CD的患者相比,用GUS IV诱导疗法治疗的患者具有更大的CRP和FeCal浓度减少直到第12周。与安慰剂相比,用GUS治疗的患者在第12周实现临床生物标记物应答和归一化CRP或FeCal的比例更高。在生物疗法或常规疗法失败的患者的亚分析中也观察到这些改善模式。

[0851] 结论

[0852] 在患有中度到重度活动性CD的先前生物或常规疗法失败的患者中,在第12周时,

在预先指定的临床和内窥镜有效性测量中,所有3个GUS剂量(200mg、600mg和1200mg IV)一致地诱导相对于安慰剂显著更大的改善。到第12周时,GUS显示出在研究和批准的适应症中与临床试验中所确立的一致的安全性概况。另外,在第4周时,与11.8%的安慰剂治疗的患者实现临床缓解相比,20.0%的GUS治疗的患者实现临床缓解。与安慰剂治疗的患者相比,更大比例的GUS治疗的患者在第8周(42.0%对15.7%)和第12周(54.0%对15.7%)实现临床缓解。类似地,在BIO-失败患者或CON-失败患者的每个亚组内,与安慰剂相比,GUS治疗的患者在第4周、第8周和第12周实现更高的临床缓解率。与安慰剂治疗的患者相比,在GUS治疗的患者中,在第4周、第8周和第12周,实现临床应答和临床生物标记物应答的患者的比例也更高。从第4周到第8周到第12周,GUS治疗的患者临床应答的比例分别从44.0%增加到56.0%增加到66.0%,并且临床生物标记物应答比例从26.0%增加到43.3%增加到48.0%。相比之下,从第4周到第8周到第12周,实现临床应答和临床生物标记物应答的安慰剂治疗的患者的比例分别保持稳定或降低:25.5%到25.5%到23.5%和13.7%到9.8%到7.8%。

[0853] 表1.在第12周时的有效性分析

[0854]

	安慰剂(对照)	古塞库单抗				优特克单抗[a](参考)
		200mg IV q4w	600mg IV q4w	1200mg IV q4w	组合	
主要有效性分析集	51	50	50	50	150	49
CDAI评分N 最小二乘均值相对于基线的变化(80% CI)[b,c]	49 -36.0 (-53.3, -18.7)	48 -154.1 (-171.6, -136.6) p<0.001	49 -144.3 (-161.6, -126.9) p<0.001	47 -149.5 (-167.3, -131.7) p<0.001	144 -149.2 (-159.3, -139.2) p<0.001	49 -136.2 (-153.8, -118.7) p<0.001

[0855]

临床缓解患者 [c,d,e] n（%）	8（15.7%）	27（54.0%）p<0.001	28（56.0%）p<0.001	25（50.0%）p<0.001	80（53.3%）p<0.001	22（44.9%）
临床应答患者 [c,e,f] n（%）	12（23.5%）	33（66.0%）p<0.001	34（68.0%）p<0.001	32（64.0%）p<0.001	99（66.0%）p<0.001	33（67.3%）
PRO-2 缓解的患者 [c,e,g] n（%）	9（17.6%）	20（40.0%）p=0.014	27（54.0%）p<0.001	19（38.0%）p=0.022	66（44.0%）p<0.001	19（38.8%）
临床生物标记物应答的患者 [c,e,h] n（%）	4（7.8%）	27（54.0%）p<0.001	24（48.0%）p<0.001	21（42.0%）p<0.001	72（48.0%）p<0.001	25（51.0%）
内窥镜应答的患者 [c,e,i] n（%）	6（11.8%）	18（36.0%）p=0.007	20（40.0%）p=0.002	18（36.0%）p=0.003	56（37.3%）p<0.001	15（30.6%）
内窥镜缓解的患者 [c,e,j] n（%）	2（3.9%）	6（16.0%）p=0.064	5（10.0%）p=0.255	8（16.0%）p=0.041	21（14.0%）p=0.053	7（14.3%）

[a] 约 6mg/kg 的优特克单抗（体重≤55kg 为 260mg；体重>55kg 并且≤85kg 为 390mg；体重>85kg 为 520mg）IV->90mg SC

[b] 最小二乘均值基于混合效应模型重复测量模型。

[c] P 值比较古塞库单抗治疗组和优特克单抗治疗组与安慰剂治疗组；没有针对多重性对 p 值进行调整。

[d] 临床缓解定义为 CDAI 评分<150。

[e] 数据不足以确定在第 12 周时的缓解/应答状态的参与者被认为没有处于缓解/应答。

[f] 临床应答定义为 CDAI 评分相对于基线减少≥100 分，或 CDAI 评分<150。

[g] PRO-2 缓解定义为腹痛平均每日评分≤1 和排便频率平均每日评分≤3。

[h] 临床生物标记物应答定义为临床应答和 CRP 或粪便钙卫蛋白相对于基线减少≥50%。

[i] 内窥镜应答定义为克罗恩病的简单内窥镜评分（SES-CD）相对于基线改善≥50%，或 SES-CD 评分≤2。

[j] 内窥镜应答定义为 SES-CD 评分≤2。

[0856] 表2.在BIO-失败和CON-失败群体中在第12周时的有效性分析

	安慰剂（对照）	古塞库单抗				优特克单抗 [a]（参考）
		200mg IV q4w	600mg IV q4w	1200mg IV q4w	组合	
BIO-失败集	23	24	24	25	73	26
CON-失败集	26	24	25	22	71	23
CDAI 评分 N 最小二乘均值相对于基线的 BIO-失败变化（LS 均值（80%CI）	23 -27.8	24 -151.1 (123.3 (84.8, 161.8) p<0.001	24 -130.5 (102.6 (64.0, 141.3)) p<0.001	24 -134.3 (106.4 (68.1, 144.7)) p<0.001	73 -138.5 (110.7 (79.3, 142.1)) p<0.001	26 -119.7 (91.9 (53.9, 129.9)) p=0.002

[0857]

[0858]

中相对于安慰剂的差异）[b,c]						
CDAI评分N最小二乘均值相对于基线的CON-失败变化（LS均值（80%CI）中相对于安慰剂的差异）[b,c]	26 -43.6	24 -157.0 (113.4 (81.6, 145.3) p<0.001	25 -157.3 (113.7 (82.0, 145.4)) p<0.001	22 -165.9 (122.3 (89.6, 154.9)) p<0.001	71 -159.8 (116.2 (90.6, 141.9)) p<0.001	23 -153.3 (109.7 (77.3, 142.1)) p<0.001
临床缓解的BIO-失败患者[c,d,e] n（%）	3/24 （12.5%）	13/25 （52.0%） p=0.004	12/25 （48.0%） p=0.003	10/27 （37.0%） p=0.052	35/77 （45.5% ） p=0.003	10/26 （38.5%）
临床缓解的CON-失败患者[c,d,e] n（%）	5/27 （18.5%）	14/25 （56.0%） p=0.006	16/25 （64.0%） p=0.001	15/23 （65.2%） p=0.001	45/73 （61.6% ） p<0.001	12/23 （52.2%）
临床应答的BIO-失败患者[c,e,f] n（%）	6/24 （25.0%）	16/25 （64.0%） p=0.007	17/25 （68.0%） p=0.003	15/27 （55.6%） p=0.027	48/77 （62.3% ） p=0.002	14/26 （53.8%）
临床应答的CON-失败患者[c,e,f] n（%）	6/27 （22.2%）	17/25 （68.0%） p=0.001	17/25 （68.0%） p<0.001	17/23 （73.9%） p<0.001	51/73 （69.9% ） p<0.001	19/23 （82.6%）
PRO-2缓解的BIO-失败患者[c,e,g] n（%）	4/24 （16.7%）	11/25 （44.0%） p=0.042	15/25 （60.0%） p=0.001	8/27 （29.6%） p=0.314	34/77 （44.2% ） p=0.015	8/26 （30.8%）
PRO-2缓解的CON-失败患者[c,e,g] n（%）	5/27 （18.5%）	9/25 （36.0%） p=0.151	12/25 （48.0%） p=0.028	11/23 （47.8%） p=0.029	32/73 （43.8% ） p=0.020	11/23 （47.8%）
临床生物标记物应答的BIO-失败患者[c,e,h] n（%）	2/24 （8.3%）	12/25 （48.0%） p=0.002	14/25 （56.0%） p<0.001	10/27 （37.0%） p=0.017	36/77 （46.8% ） p<0.001	11/26 （42.3%）
临床生物标记物应答的CON-失败患者[c,e,h] n（%）	2/27 （7.4%）	15/25 （60.0%） p<0.001	10/25 （40.0%） p=0.006	11/23 （47.8%） p=0.001	36/73 （49.3% ） p<0.001	14/23 （60.9%）

[0859]

内窥镜应答的BIO-失败患者[c,e,i] n（%）	3/24（12.5%）	8/25（32.0%）p=0.127	8/25（32.0%）p=0.114	7/27（25.9%）p=0.208	23/77（29.9%）p=0.088	5/26（19.2%）
内窥镜应答的CON-失败患者[c,e,i] n（%）	3/27（11.1%）	10/25（40.0%）p=0.024	12/25（48.0%）p=0.006	11/23（47.8%）p=0.004	33/73（45.2%）p=0.002	10/23（43.5%）
内窥镜缓解的BIO-失败患者[c,e] n（%）	2/24（8.3%）	4/25（16.0%）p=0.489	1/25（4.0%）p=0.556	3/27（11.1%）p=0.749	8/77（10.4%）p=0.797	1/26（3.8%）
内窥镜缓解的CON-失败患者[c,e] n（%）	0/27（0.0%）	4/25（16.0%）p=0.040	4/25（16.0%）p=0.041	5/23（21.7%）p=0.010	13/73（17.8%）p=0.021	6/23（26.1%）

[a]约 6mg/kg 的优特克单抗（体重≤55kg 为 260mg；体重>55kg 并且≤85kg 为 390mg；体重>85kg 为 520mg）IV->90mg SC
[b]最小二乘均值基于混合效应模型重复测量模型。
[c]P 值比较古塞库单抗治疗组和优特克单抗治疗组与安慰剂治疗组；没有针对多重性对 p 值进行调整。
[d]临床缓解定义为 CDAI 评分<150。
[e]数据不足以确定在第 12 周时的缓解/应答状态的参与者被认为没有处于缓解/应答。
[f]临床应答定义为 CDAI 评分相对于基线减少≥100 分，或 CDAI 评分<150。
[g]PRO-2 缓解定义为腹痛平均每日评分≤1 和排便频率平均每日评分≤3。
[h]临床生物标记物应答定义为临床应答和 CRP 或粪便钙卫蛋白相对于基线减少≥50%。
[i]内窥镜应答定义为克罗恩病的简单内窥镜评分（SES-CD）相对于基线改善≥50%，或 SES-CD 评分≤2。

[0860] 表3.基线人口统计、疾病特性以及生物治疗和常规治疗史

[0861]

	安慰剂（对照）	古塞库单抗				优特克单抗[a]（参考）
		200mg IV	600mg IV	1200mg IV	组合	
主要分析集	51	50	50	50	150	49
基线人口统计						
平均年龄，岁（SD）	40.2（13.31）	41.6（14.05）	38.8（14.34）	40.3（14.05）	40.2（14.09）	36.1（12.10）
男性，n（%）	29（56.9%）	31（62.0%）	29（58.0%）	25（50.0%）	85（56.7%）	35（71.4%）
种族–白种人，n（%）	45（88.2%）	38（76.0%）	42（84.0%）	44（88.0%）	124（82.7%）	44（89.8%）

[0862]

平均体重，kg（SD）	66.78（17.200）	69.64（14.725）	68.37（14.912）	74.41（20.708）	70.81（17.096）	71.02（16.078）
疾病特性						
平均 CD 持续时间（SD）	8.91（6.760）	11.70（13.056）	9.90（8.662）	6.22（6.282）	9.27（9.946）	7.49（6.161）
平均 CDAI 评分（SD）	300.88（49.911）	307.82（56.226）	307.08（58.620）	304.12（54.262）	306.34（56.041）	313.45（61.575）
中值 PRO-2（IQR）	144.00 (117.00;171.00)	145.00 (117.00;175.00)	136.00 (107.33; 168.00)	142.00 (120.00; 170.00)	140.50 (117.00; 169.00)	140.00 (121.00; 169.00)
中值 SES-CD（IQR）	10.00 (7.00; 15.00)	10.00 (7.00; 17.00)	11.00 (7.00; 17.00)	10.00 (6.00; 17.00)	10.00 (6.00; 17.00)	15.00 (7.00; 21.00)
CD 用药史						
生物疗法失败，n（%）	24（47.1%）	25（50.0%）	25（50.0%）	27（54.0%）	77（51.3%）	26（53.1%）
TNF 拮抗剂失败	23（45.1%）	25（50.0%）	25（50.0%）	27（54.0%）	77（51.3%）	26（53.1%）
维多珠单抗失败	5（9.8%）	3（6.0%）	5（10.0%）	2（4.0%）	10（6.7%）	2（4.1%）
TNF 和维多珠单抗两者均失败	4（7.8%）	3（6.0%）	5（10.0%）	2（4.0%）	10（6.7%）	2（4.1%）
常规疗法失败，n（%）	27（52.9%）	25（50.0%）	25（50.0%）	23（46.0%）	73（48.7%）	23（46.9%）
未接受过生物药剂	17（33.3%）	22（44.0%）	21（42.0%）	22（44.0%）	65（43.3%）	17（34.7%）

[a]优特克单抗约 6mg/kg IV->90mg SC

CD=克罗恩病，SD=标准偏差，IQR=四分位距，CDAI=克罗恩病活动指数，PRO-2=患者报告结局-2；SES-CD 克罗恩病的简单内窥镜评分

[0863] 到第24周的2期GALAXI 1研究结果

[0864] 表4(下文)示出了在第24周之前患者的治疗处理。图1示出了总群体中直到第24周的CDAI评分相对于基线的平均变化。甚至在治疗后第4周,与安慰剂相比,所有古塞库单抗治疗组也均示出了显著改善的早期发作。这转化为在整个群体和亚群中临床应答和缓解的类似观察结果。图2和图3示出了直到第24周的CDAI评分相对于基线的平均变化(图2为BIO-失败和图3为CON-失败)。图4示出了直到第24周的不同治疗组中患者的临床应答(通过CDAI测量)和临床缓解(由CDAI测量)。表5和表6(下文)展示了在第12周(表5)和第24周(表6)的古塞库单抗和优特克单抗与安慰剂相比的安全性。

[0865] 表4

[0866]

	安慰剂	古塞库单抗				UST*	总计
		200mg IV/100mg SC	600mg IV/200mg SC	1200mg IV/200mg SC	组合		
主要有效性分析集，n	51	50	50	50	150	49	250
在第 24 周之前中止研究药剂，n（%）	3（5.9%）	3（6.0%）	4（8.0%）	7（14.0%）	14（9.3%）	0	17（6.8%）
中止原因，n（%）							
AE-其他	3（5.9%）	1（2.0%）	0	3（6.0%）	4（2.7%）	0	7（2.8%）
AE–克罗恩病的恶化	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0
启动禁用药物	0	0	0	0	0	0	0
缺乏有效性	0	1（2.0%）	1（2.0%）	0	2（1.3%）	0	2（0.8%）
克罗恩病相关手术	0	0	0	0	0	0	0
失去随访	0	0	0	0	0	0	0
方案偏差	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0
申办方终止研究	0	0	0	0	0	0	0
患者拒绝进一步研究治疗	0	0	0	0	0	0	0
患者退出	0	1（2.0%）	3（6.0%）	4（8.0%）	8（5.3%）	0	8（3.2%）
其他	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0867] 表5—直到第12周具有≥1个治疗紧急不良事件的参与者

[0868]

		古塞库单抗				
	安慰剂	200mg IV	600mg IV	1200mg IV	组合	UST[a]
主要安全性分析集，n	51	50	50	50	150	49
随访平均持续时间，周	12.3	12.5	12.1	11.9	12.2	12.2
平均暴露，施用次数	3.0	3.0	2.9	2.9	2.9	2.0
AE，n（%）	29（56.9%）	20（40.0%）	26（52.0%）	23（46.0%）	69（46.0%）	23（46.9%）
SAE，n（%）	2（3.9%）	2（4.0%）	2（4.0%）	1（2.0%）	5（3.3%）	3（6.1%）
导致中止的AE，n（%）	2（3.9%）	1（2.0%）	0	1（2.0%）	2（1.3%）	0
感染，[b] n（%）	9（17.6%）	5（10.0%）	7（14.0%）	7（14.0%）	19（12.7%）	7（14.3%）
严重感染，[b] n（%）	0	1（2.0%）	0	0	1（0.7%）	0
需要治疗的感染，[b] n（%）	5（9.8%）	4（8.0%）	4（8.0%）	3（6.0%）	11（7.3%）	0

[0869] [a]UST约6mg/kg IV→90mg SC

[0870] [b]由研究者评估感染

[0871] 表6—直到第24周具有≥1个治疗紧急不良事件的参与者(主要分析集)

[0872]

	安慰剂[a]				UST[b]
		200mg IV/100mg SC	600mg IV/200mg SC	1200mg IV/200mg SC	组合

[0873]

主要安全性分析集，n	51	50	50	50	150	49
随访平均持续时间，周	24.0	23.9	23.5	23.0	23.5	24.3
平均暴露，施用次数	5.1	3.9	5.8	5.6	5.1	3.0
AE，n（%）	38 (74.5%)	32 (64.0%)	36 (72.0%)	30 (60.0%)	98 (65.3%)	31 (63.3%)
SAE，n（%）	3 (5.9%)	4 (8.0%)	2 (4.0%)	3 (6.0%)	9 (6.0%)	3 (6.1%)
导致中止的AE，n（%）	3 (5.9%)	2 (4.0%)	0	5 (10.0%)	7 (4.7%)	0
感染，[c]n（%）	14 (27.5%)	11 (22.0%)	13 (26.0%)	10 (20.0%)	34 (22.7%)	11 (22.4%)
严重感染，[c]n（%）	0	2 (4.0%)	0	1 (2.0%)	3 (2.0%)	0
用抗生素治疗的感染，[c]n（%）	7 (13.7%)	6 (12.0%)	7 (14.0%)	7 (14.0%)	20 (13.3%)	2 (4.1%)

[0874] [a]安慰剂包括接受安慰剂的所有参与者以及在第12周与UST交叉的那些参与者

[0875] [b]UST约6mg/kg IV→90mg SC

[0876] [c]由研究者评估感染

[0877] 疲劳是克罗恩病患者经常经历的常见的使人虚弱的症状。对患者疲劳的准确评估至关重要,因为疲劳可能与疾病活动相关并且负面影响健康相关生活质量。本研究评价了患者报告结局测量信息系统(PROMIS)-疲劳简表7a(SF-7a)和4a(SF-4a)量表的心理测量特性,该量表分别评估了克罗恩病患者的疲劳的频率和严重程度。

[0878] 在基线时,PROMIS-疲劳SF-7a(疲劳频率)和SF-4a(疲劳严重程度)的平均值±标准偏差值分别为58.8±8.29和56.9±9.26。在第12周,PROMIS-疲劳SF-7a和SF-4a的平均值与第12周时PGIS类别和CDAI四分位数的疾病严重程度增加趋势(健康更差)相关,但也与IBDQ总评分四分位数的降低趋势(健康更好)相关。PROMIS-疲劳量表可靠(组内系数≥0.77)并且能够检测由第12周PGIS或PGIC评估的疾病严重程度的变化。PROMIS-疲劳量表也证明了与IBDQ“感觉疲劳”项目的强相关性(r=-0.81)和与IBDQ“直肠出血”项目的弱相关性(r=-0.25),进一步确认了会聚和发散有效性。使用PGIC作为用于评估到第12周相对于基线的临床上有意义的改善的锚变量,在第12周时感觉“好一点”的一级改变(改善)分别与PROMIS-疲劳SF-7a和SF-4a中降低4.2分和3.4分相关联。类似地,在第12周时感觉“适度改善”的二级改变分别与PROMIS-疲劳SF-7a和SF-4a中降低5.5分和6.2分相关联。

[0879] 此心理测量分析证明,PROMIS-疲劳SF-7a和SF-4a量表是测量患有中度到重度活动性克罗恩病的患者的疲劳的有效的、可靠的和灵敏的评估。4分至6分的平均PROMIS-疲劳量表评分变化表明临床应答的临床上有意义的改善。

[0880] IBDQ是具有以下4个维度的32项调查问卷:肠症状、情绪功能、全身症状和社会职能。IBDQ评分在32至224的范围内,其中评分越高表示生活质量越高。在第8周和第12周针对相对于基线的变化、IBDQ应答(定义为相对于基线改善≥16分)和IBDQ缓解(定义为IBDQ评分≥170)评价GUS组合和安慰剂治疗组的IBDQ评分。UST是参考组。

[0881] 评价250名患者;大约50%先前生物疗法失败。治疗组之间的基线人口统计和疾病特性大致相似。然而,在组之间观察到一些差异,其中最值得注意的是GUS1200mg IV组中的疾病持续时间(6.2年)与GUS200mg IV组(11.7年)相比略低,并且GUS 600mg IV组中的平均基线IBDQ总评分(131.4)与安慰剂(117.3)相比较高。表7中呈现在第8周和第12周IBDQ评分相对于基线的变化。与安慰剂组相比,在组合GUS组的患者中,总IBDQ和4个IBDQ领域中的每一者的相对于基线的平均变化更大。

[0882] 与安慰剂相比,在第8周和第12周实现IBDQ应答的患者比例在组合GUS治疗组中更高,该比例分别为:66.0%(99/150)和73.3%(110/150)对37.3%(19/51)和41.2%(21/51)。观察到IBDQ缓解的类似趋势:与17.6%(9/51)和21.6%(11/51)的安慰剂治疗的患者在第8周和第12周实现IBDQ缓解相比,在组合GUS治疗组的患者中,44.7%(67/150)和52.7%(79/150)在第8周和第12周实现IBDQ缓解。对于UST治疗的患者,在第8周和第12周,85.7%(42/49)和81.6%(40/49)实现IBDQ应答,并且55.1%(27/49)和46.9%(23/49)实现IBDQ缓解。

[0883] 在患有中度到重度活动性克罗恩病的患者中,早在第8周,用GUS(组合)诱导疗法治疗的患者就报道了与安慰剂相比IBDQ评分的更大改善。与安慰剂相比,用GUS治疗的患者在第8周和第12周实现IBDQ应答和缓解的比例更高,并且此治疗益处(作为δ)从第8周增加到第12周。

[0884] 表7.在第8周和第12周时,IBDQ总和领域评分相对于基线的变化

[0885]

	安慰剂	GUS 组合	UST（参考）
主要分析集，n	49	146	49
IBDQ 总评分（范围：32-224）			
基线，均值（SD）	117.3 (28.01)	125.7 (33.96)	127.6 (29.33)
LS 在第 8 周时相对于基线的平均变化（CI）	14.6 (5.7, 23.5)	37.5 (32.6, 42.4)*	41.8 (33.4, 50.2)
LS 在第 12 周时相对于基线的平均变化（CI）	14.9 (6.1, 23.8)	43.7 (38.7, 48.6)*	41.8 (33.3, 50.3)
肠症状评分（范围：10-70）			
基线，均值（SD）	37.7 (8.41)	40.2 (9.96)	39.1 (8.96)
LS 在第 8 周时相对于基线的平均变化（CI）	4.8 (2.0, 7.6)	12.2 (10.7, 13.8)*	14.0 (11.3, 16.6)
LS 在第 12 周时相对于基线的平均变化（CI）	4.6 (1.7, 7.5)	14.2 (12.6, 15.8)*	13.8 (11.0, 16.6)
情绪功能评分（范围：12-84）			
基线，均值（SD）	45.1 (13.31)	48.5 (14.43)	51.0 (11.63)
LS 在第 8 周时相对于基线的平均变化（CI）	4.6 (1.1, 8.0)	12.5 (10.6, 14.4)*	13.4 (10.1, 16.7)
LS 在第 12 周时相对于基线的平均变化（CI）	5.0 (1.7, 8.3)	14.6 (12.7, 16.4)*	14.0 (10.8, 17.2)
全身症状评分（范围：5-35）			
基线，均值（SD）	15.1 (4.51)	16.9 (5.83)	17.0 (5.62)
LS 在第 8 周时相对于基线的平均变化（CI）	2.4 (0.8, 4.0)	6.1 (5.2, 7.0)*	6.8 (5.3, 8.3)
LS 在第 12 周时相对于基线的平均变化（CI）	2.7 (1.1, 4.3)	7.4 (6.5, 8.3)*	6.8 (5.3, 8.3)
社会职能评分（范围：5-35）			
基线，均值（SD）	19.3 (6.09)	20.1 (7.36)	20.4 (7.06)

[0886]

LS 在第 8 周时相对于基线的平均变化（CI）	2.6 (0.8, 4.3)	6.8 (5.8, 7.8)*	7.5 (5.9, 9.2)
LS 在第 12 周时相对于基线的平均变化（CI）	2.4 (0.6, 4.2)	7.6 (6.6, 8.6)*	7.0 (5.3, 8.7)

[0887] *名义P值,全部<0.001

[0888] 注意:每个治疗组的LS均值(CI)和用于比较GUS与安慰剂的p值基于MMRM分析,包括IBDQ总评分或维度评分相对于基线的变化作为应答;治疗组、访视、基线IBDQ总评分或维度评分、BIO-失败状态(是、否)、基线CDAI分层(≤300,>300)、访视与治疗组的相互作用项以及访视与基线IBDQ维度评分的相互作用项作为解释变量

[0889] PRO-2症状缓解是基于平均每日患者报告的腹痛症状(无、轻度、中等和重度)和液体状粪便或非常软粪便次数(排便频率)的有效性的测量。本文的报告是中期分析队列中用GUS与PBO诱导后腹痛(AP)和排便频率(SF)相对于基线的变化以及PRO-2缓解。从第4周到第12周针对AP、SF和PRO-2症状缓解(AP平均每日评分为或低于1并且平均每日SF评分为或低于3,即,AP≤1和SF≤3,并且AP或SF相对于基线未恶化),评价汇合的GUS组与PBO。UST是参考组。PBO和GUS组合的平均基线AP分别为2.04和2.02;PBO和GUS组合的平均基线SF分别为5.51和5.27。治疗组之间的其他基线人口统计和疾病特性大致相似。

[0890] 与PBO相比,用GUS治疗的患者直到第12周具有更大的AP和SF降低。在第4周、第8周和第12周,对于GUS治疗的患者,AP相对于基线的平均变化分别为-0.63、-0.91和-1.07,相比之下,对于PBO治疗的患者,AP相对于基线的平均变化为-0.37、-0.41和-0.32。在第4周、第8周和第12周,对于GUS治疗的患者,SF相对于基线的平均变化分别为-1.83、-2.46和-2.77,相比之下,对于PBO治疗的患者,SF相对于基线的平均变化为-0.82、-0.65和-0.94。在第4周、第8周和第12周,与PBO相比,GUS治疗的患者实现PRO-2缓解的比例更高,该比例分别为:18.0%、37.3%和44.0%对11.8%、15.7%和17.6%。类似地,在第4周、第8周和第12周,在生物疗法失败(BIO-失败)或常规疗法失败(CON-失败)的每个患者亚组内,与PBO相比,GUS治疗的患者实现了更高的PRO-2缓解率(表8)。对于GUS组合给药,由血清GUS浓度四分位数表示的在第12周时的GUS治疗患者的PRO-2缓解比例为Q1的44.8%(<9.40μg/mL),Q2的34.5%(9.40-<24.72μg/mL),Q3的55.2%(24.72-<44.30μg/mL)和Q4的46.7%(≥44.30μg/mL),并且因此显示出无暴露-应答关系。

[0891] 用GUS治疗的患者在所有基线后访视时具有更大的AP和SF降低。此外,与PBO相比,在诱导给药期间更高比例的患者实现了PRO-2缓解。对于整个群体以及BIO-失败和CON-失败亚组,介于GUS与PBO治疗患者之间的差异随着时间的推移而增加,并且更大比例的GUS治疗的患者实现早期PRO-2缓解。小样品大小限制了亚组的总体结论。在第12周时,未观察到PRO-2缓解的暴露-应答关系。

[0892] 表8.直到第12周的PRO-2缓解患者

[0893]

	PBO	组合的古塞库单抗	优特克单抗(参考)
中期分析队列,n	51	150	49
PRO-2缓解的患者(总群体),n			
在第4周时	6(11.8%)	27(18.0%),p=0.293*	12(24.5%)
在第8周时	8(15.7%)		18(36.7%)
在第12周时	9(17.6%)	56(37.3%),p=0.004*	19(38.8%)
		66(44.0%),p<0.001*	
Bio-失败患者,n	23	76	26
PRO-2缓解的BIO-失败患者			
在第4周时	2(8.7%)	14(18.4%)	4(15.4%)
在第8周时	3(13.0%)	27(35.5%)	8(30.8%)
在第12周时	3(13.0%)	33(43.4%)	8(30.8%)
Con-失败患者,n	28	74	23
PRO-2缓解的CON-失败患者			
在第4周时	4(14.3%)	13(17.6%)	8(34.8%)
在第8周时	5(17.9%)	29(39.2%)	10(43.5%)
在第12周时	6(21.4%)	33(44.6%)	11(47.8%)

[0894] 表9.在第12周时具有CRP≤3mg/L或FeCal≤250μg/g的患者比例

[0895]

	安慰剂(对照)	古塞库单抗				优特克单抗[a](参考)
		200mg IV q4w	600mg IV q4w	1200mg IV q4w	组合	
中期分析群体	51	50	50	50	150	49

[0896] 表9.在第12周时具有CRP≤3mg/L或FeCal≤250μg/g的患者比例

	安慰剂（对照）	古塞库单抗				优特克单抗[a]（参考）
		200mg IV q4w	600mg IV q4w	1200mg IV q4w	组合	
在第 12 周时具有 CRP≤3mg/L 的患者[b,c]	22（43.1%）	28（56.0%）	24（48.0%）	24（48.0%）	76（50.7%）	19（38.8%）
调整后的治疗差异（95% CI）[d]		13.4 (-4.6, 31.4)	5.8 (-12.6, 24.3)	6.5 (-12.2, 25.2)	8.6 (-6.3, 23.5)	
在基线时具有异常 CRP（>3mg/L）的患者	31	34	31	31	96	32
在基线时具有异常 CRP（>3mg/L）的患者中的在第 12 周时具有归一化 CRP（≤3mg/L）的患者[b,c]	6（19.4%）	15（44.1%）	9（29.0%）	10（32.3%）	34（35.4%）	8（25.0%）
调整后的治疗差异（95% CI）[d]		22.5 (3.2, 41.7)	11.6 (-8.9, 32.1)	13.7 (-6.2, 33.7)	15.5 (-0.3, 31.3)	
在第 12 周时具有 FeCal≤250μg/g 的患者[b,e]	16（31.4%）	24（48.0%）	21（42.0%）	22（44.0%）	67（44.7%）	20（40.8%）
调整后的治疗差异（95% CI）[d]		17.8 (-0.1, 35.7)	11.6 (-6.4, 29.6)	13.0 (-4.7, 30.7)	13.8 (-0.3, 28.0)	
在基线时具有异常 FeCal（>250μg/g）的患者	33	30	37	35	102	36
在基线时具有异常 FeCal（>250μg/g）的患者中的在第 12 周时具有归一化 FeCal（≤250μg/g）的患者[b,e]	9（27.3%）	10（33.3%）	10（27.0%）	14（40.0%）	34（33.3%）	9（25.0%）
调整后的治疗差异（95% CI）[d]		8.1 (-13.5, 29.7)	0.7 (-19.0, 20.5)	11.9 (-8.0, 31.9)	5.9 (-10.7, 22.5)	

[a]患者在第 0 周接受单次优特克单抗 IV 诱导剂量（约 6mg/kg IV）。在第 8 周时，患者接受一个优特克单抗 SC 维持剂量（90mg SC）。

[b]在指定的分析时间点之前，发生克罗恩病伴随药物的禁用变化，进行与克罗恩病有关的手术，或者由于缺乏有效性或恶化克罗恩病的 AE 而中止研究药剂的患者的基线值将从该时间点开始向前推进。在指定的分析时间点之前由于任何其他原因而中止研究药剂的患者的观察数据（如果可用的话）从该时间点开始使用。

[0898] [c]缺失第 12 周 CRP 值的患者被认为第 12 周的 CRP 没有≤3mg/L。

[d]调整后的治疗差异的置信区间基于每个古塞库单抗治疗组与安慰剂治疗组的配对比较的 Wald 统计与 Mantel-Haenszel 权重。

[e]缺失第 12 周 FeCal 值的患者被认为在第 12 周时的 FeCal 没有≤250μg/g。

[0899] 实施例3—第48周时的2期GALAXI 1研究的结果

[0900] 结果

[0901] 在第12周达到的临床缓解率(克罗恩病活动指数[CDAI]<150)在第48周增加。在第48周,65%的患者具有<150的CDAI评分,这表明临床缓解。在包括UST参考臂的该相对小的治疗通过2b期研究中,用IV GUS随后SC维持诱导的患者在第48周达到高水平的临床有效性。在批准的适应症中,安全结果与每种治疗的公认安全曲线一致。

[0902] 对每个PROMIS-29领域评估从基线到第48周的平均变化和临床上有意义的改善。对于疼痛强度的领域,将临床上有意义的改善定义为疼痛数字评级评分≥3分的改善。对于其他PROMIS-29领域,临床上有意义的改善定义为T评分≥5分的改善。对每个PROMIS-29领域评估从基线到第48周的平均变化和临床上有意义的改善。对于疼痛强度的领域,将临床上有意义的改善定义为疼痛数字评级评分≥3分的改善。对于其他PROMIS-29领域,临床上有意义的改善定义为T评分≥5分的改善。用GUS诱导和维持治疗在改善健康相关的生活质量方面是有效的,如通过在第48周具有中度至重度活性CD的患者中的PROMIS-29领域所测量的(参见表10)。

[0903] 表10.在第48周PROMIS-29评分相对于基线的变化

[0904]

	古塞库单抗			UST ~6mg/kg IV→90mg SC q8w
	200mg IV q4w→100mg SC q8w	600mg IV q4w→200mg SC q4w	1200mg IV q4w→200mg SC q4w	
主要分析集，n	61	63	61	63
焦虑T评分，均值（SD）[a,b]				
基线	56.43（9.344）	56.94（9.843）	57.29（9.455）	54.25（9.068）
从相对于基线的变化在:				
第12周	-4.63（8.869）	-3.43（9.178）	-6.78（7.805）	-3.86（7.908）

[0905]

第 48 周	-5.66（10.437）	-4.85（8.831）	-6.34（10.188）	-5.09（6.624）
抑郁 T 评分，均值（SD）[a,b]				
基线	54.33（9.306）	53.64（10.567）	54.07（9.499）	52.20（8.619）
从相对于基线的变化在：				
第 12 周	-4.54（10.567）	-1.98（7.123）	-5.48（6.999）	-3.70（8.217）
第 48 周	-4.91（11.899）	-3.33（8.077）	-5.52（9.559）	-2.86（7.055）
疲劳 T 评分，均值（SD）[a,b]				
基线	56.36（9.193）	56.74（10.097）	58.35（9.361）	56.03（8.991）
从相对于基线的变化在：				
第 12 周	-7.33（9.320）	-6.30（9.314）	-7.27（8.021）	-5.91（10.467）
第 48 周	-7.59（10.587）	-9.53（9.903）	-8.03（9.114）	-7.44（9.369）
疼痛干扰 T 评分，均值（SD）[a,b]				
基线	60.26（8.550）	62.26（6.337）	60.69（7.418）	60.37（8.431）
从相对于基线的变化在：				
第 12 周	-8.19（9.467）	-9.29（8.997）	-6.60（7.659）	-7.93（9.854）
第 48 周	-10.71（10.989）	-13.44（9.060）	-10.34（9.568）	-7.70（9.334）
疼痛强度数字评级评分，均值（SD）[a,b]				
基线	5.13（2.012）	5.49（1.925）	5.46（2.038）	5.37（2.238）
从相对于基线的变化在：				
第 12 周	-2.41（2.740）	-2.82（2.164）	-2.30（2.420）	-2.21（2.259）
第 48 周	-3.11（2.695）	-3.53（2.494）	-2.88（2.990）	-2.73（2.420）
身体机能 T 评分，均值（SD）[a,b]				
基线	44.71（8.391）	45.24（7.888）	43.16（8.275）	45.72（8.056）
从相对于基线的变化在：				
第 12 周	4.64（8.249）	3.73（7.053）	3.40（8.037）	3.30（7.888）
第 48 周	5.98（8.851）	5.73（8.242）	5.18（8.243）	3.80（7.307）
睡眠障碍 T 评分，均值（SD）[a,b]				
基线	54.19（8.062）	54.84（7.181）	53.23（7.447）	52.55（7.408）
从相对于基线的变化在：				
第 12 周	-4.83（8.489）	-4.05（5.805）	-4.02（5.727）	-3.16（8.143）

[0906]

第 48 周	-5.36（8.520）	-6.28（7.636）	-5.48（7.018）	-4.61（7.580）
参与社会角色和活动的能力 T 评分，均值（SD）[a,b]				
基线	46.25（9.278）	46.80（8.705）	45.40（9.329）	47.99（8.827）
从相对于基线的变化在：				
第 12 周	6.54（8.867）	5.18（8.922）	5.49（7.130）	4.81（8.364）
第 48 周	7.65（10.842）	8.56（9.877）	7.10（8.142）	5.44（8.757）

[0907] [a]在指定的分析时间点之前,发生克罗恩病伴随药物的禁用变化,进行与克罗恩病有关的手术,或者由于缺乏有效性或恶化克罗恩病的AE而中止研究药剂的患者的基线值将从该时间点开始向前推进。在指定的分析时间点之前由于任何其他原因而中止研究药剂的患者的观察数据(如果可用的话)从该时间点开始使用。

[0908] [b]在指定的分析时间点数据不足以计算PROMIS-29领域评分的患者没有估计其缺失的数据。

[0909] 表11.在第48周在PROMIS-29领域评分中获得临床上有意义的改善的患者

[0910]

	古塞库单抗			UST ~6mg/kg IV →90mg SC q8w
	200mg IV q4w →100mg SC q8w	600mg IV q4w →200mg SC q4w	1200mg IV q4w →200mg SC q4w	
主要分析集，n	61	63	61	63
在第 48 周相对于基线领域评分获得临床上有意义的改善的患者				
焦虑 T 评分，n（%）[a,b]	25（41.0%）	25（39.7%）	25（41.0%）	25（39.7%）
抑郁 T 评分，n（%）[a,b]	26（42.6%）	18（28.6%）	26（42.6%）	20（31.7%）
疲劳 T 评分，n（%）[a,b]	37（60.7%）	40（63.5%）	28（45.9%）	30（47.6%）
疼痛干扰 T 评分，n（%）[a,b]	39（63.9%）	45（71.4%）*	32（52.5%）	31（49.2%）
疼痛强度数字评级评分，n（%）[a,b,c]	34（65.4%）	40（70.2%）	31（56.4%）	31（55.4%）
身体机能 T 评分，n（%）[a,b]	26（42.6%）	25（39.7%）	20（32.8%）	16（25.4%）
睡眠障碍 T 评分，n（%）[a,b]	28（45.9%）	31（49.2%）	24（39.3%）	26（41.3%）
参与社会角色和活动的能力 T 评分，n（%）[a,b]	30（49.2%）	38（60.3%）	26（42.6%）	29（46.0%）

[0911] [b]在指定的分析时间点之前,发生克罗恩病伴随药物的禁用变化,进行与克罗恩病有关的手术,或者由于缺乏有效性或恶化克罗恩病的AE而中止研究药剂的患者被认为从该时间点起没有在PROMIS-29的领域评分方面实现有临床上有意义的改善。在指定的分析时间点之前由于任何其他原因而中止研究药剂的患者的观察数据(如果可用的话)确定从该时间点开始的应答者和无应答者状态。

[0912] [b]在指定分析时间点数据不足以计算PROMIS-29的领域评分的患者被认为在该时间点PROMIS-29的领域评分没有实现临床上有意义的改善。

[0913] [c]在主要有效性分析集中在基线处具有≥3的疼痛强度数字评级评分的患者中

[0914] 在第48周前,研究药剂的停用率较低。在临床有效性评估中没有观察到剂量应答

(表12)。在GUS剂量组中,在第48周实现临床缓解的患者比例范围为57.4%至73.0%。临床缓解中的大部分患者也处于无皮质类固醇缓解中;在第48周,无皮质类固醇的缓解率在GUS剂量组中范围为55.7%至71.4%。在GUS剂量组中,PRO-2缓解率范围为50.8%至69.8%,并且实现临床应答的患者比例范围为67.2%至84.1%。实现腹痛评分≤1或液态粪便或非常软的粪便的每日平均数≤3的患者比例如表12所示。UST组的结果也显示在表12中作为参考。

[0915] 表13示出了在第48周时的有效性的另外测量(临床终点)。

[0916] 表12.第48周时的处置和有效性结果

	古塞库单抗			
	200mg IV→ 100mg SC	600mg IV→ 200mg SC	1200mg IV→ 200mg SC	优特克单抗
主要有效性分析集	61	63	61	63
在第 48 周之前中止药剂，n（%）	9（14.8%）	7（11.1%）	11（18.0%）	8（12.7%）
[0917] 临床缓解（CDAI 评分<150），[a,b]（95% CI）[c]	63.9% (51.9, 76.0)	73.0% (62.1, 84.0)	57.4% (45.0, 69.8)	58.7% (46.6, 70.9)
无皮质类固醇的临床缓解（第 48 周时 CDAI 评分<150 并且第 48 周时未接受皮质类固醇），[a,b]（95% CI）[c]	59.0% (46, 71.4)	71.4% (60.3, 82.6)	55.7% (43.2, 68.2)	58.7% (46.6, 70.9)
PRO-2 缓解（每日平均 AP 评分的未加权 CDAI 分量≤1 并且每日平均 SF 的未加权 CDAI 分量≤3，并且 AP 或 SF 没有相对于基线恶化），[a,b]（95% CI）[c]	57.4% (54.0, 69.8)	69.8% (58.5, 81.2)	50.8% (38.3, 63.4)	46.0% (33.7, 58.3)
临床应答（CDAI 评分相对于基线降低≥100 点或 CDAI 评分<150），[a,b]（95% CI）[c]	73.8% (62.7, 84.8)	84.1% (75.1, 93.2)	67.2% (55.4, 79.0)	68.3% (56.8, 79.7)
[0918] 在基线处每日平均 AP>1 的患者数量	57	58	59	60
腹痛评分≤1 的患者，[a,d]（95% CI）[c]	73.7% (62.3, 85.1)	74.1% (62.9, 85.4)	59.3% (46.8, 71.9)	61.7% (49.4, 74.0)
在基线处每日平均液态粪便或非常软的粪便数>3 的患者数量	47	52	48	56
每日平均液态粪便或非常软的粪便数≤3 的患者，[a,e]（95% CI）[c]	55.3% (41.1, 69.5)	75.0% (63.2, 86.8)	62.5% (48.8, 76.2)	53.6% (40.5, 66.6)

[0919] CDAI,克罗恩病活动指数;CI,置信区间;PRO-2,患者报告结局;AP,腹痛;

[0920] [b]在指定的分析时间点之前,发生克罗恩病伴随药物的禁用变化,进行与克罗恩病有关的手术,或者由于缺乏有效性或恶化克罗恩病的AE而中止研究药剂的患者被认为从该时间点起没有临床缓解、无皮质类固醇的临床缓解、PRO-2缓解或临床应答。在指定的分析时间点之前由于任何其他原因而中止研究药剂的患者的观察数据(如果可用的话)确定从该时间点开始的应答者和无应答者状态。

[0921] [b]在指定的分析时间点数据不足以计算CDAI评分、排便次数或腹痛评分的患者被认为在该时间点没有处于临床缓解、无皮质类固醇缓解、PRO-2缓解或临床应答中。

[0922] [c] CI基于Wald统计。

[0923] [d]在指定的分析时间点数据不足以计算腹痛评分的患者被认为在该时间点没有腹痛评分≤1。

[0924] [e]在指定的分析时间点数据不足以计算液态粪便或非常软的粪便的每日平均数的患者被认为不具有液态粪便或非常软的粪便的每日平均数≤3。

[0925] 表13.第48周临床终点

[0926]

临床终点	Gus 组合群体	UST	Gus 1200/200 给药方案	Gus 200/100 给药方案	Gus 600/200 给药方案
LS 平均 CDAI 评分（基线 CDAI~300；应答=相对于基线降低 100-pt；缓解=评分<150	108.5 （N=166）	143.3 （N=59）			
LS 相对于基线的均值变化（总）	-197.2 （N=183）	-161.7 （N=63）	-190.8 （N=59；P=0.101）	-195.5 （N=61；P=0.052）	-204.4 （N=63；P=0.013）
LS 相对于基线的均值变化（Bio-失败）	-180.4 （N=101）	-121.9 （N=37）			
LS 相对于基线的均值变化（Con-失败）	-214.0 （N=84）	-205.9 （N=26）			

[0927]

临床缓解（总）	64.9%（N=185; P=0.460）	58.7%（N=63）			
临床缓解（Bio-失败）	55.4%（56/101）	40.5%（15/37）			
临床缓解（Con-失败）	76.2%（64/84）	84.6%（22/26）			
Pro-2 缓解（总）	59.5%（110/185; p=0.081）	46.0%（29/63）			
Pro-2 缓解（Bio-失败）	51.5%（52/101）	32.4%（12/37）			
Pro-2 缓解（Con-失败）	69.0%（58/84）	65.4%（17/26）			
无皮质激素类的临床缓解（CDAI 评分<150 并且不接受皮质类固醇）（总）	62.2%（115/185）（P=0.919）	58.7%（37/63）			
无皮质激素类的临床缓解（Bio-失败）	54.5%（55/101）	40.5%（15/37）			
无皮质激素类的临床缓解（CON-失败）	71.4%（60/84）	84.6%（22/26）			
内窥镜应答（相对于基线 SES-CD 改善至少 50%或 SES-CD≤2）（总）	44.9%（83/185）（P=0.012）	30.2%（19/63）			
内窥镜应答（Bio-失败）	40.6%（41/101）	21.6%（8/37）			
内窥镜应答（CON-失败）	50.0%（42/84）	42.3%（11/26）			
内窥镜缓解（SES-CD≤2）（总）	22.7%（42/185）（P=0.006）	6.3%（4/63）			
内窥镜缓解（Bio-失败）	16.8%（17/101）	5.4%（2/37）			
内窥镜缓解（CON-失败）	29.8%（25/84）	7.7%（2/26）			
内窥镜愈合（没有粘膜溃疡）（总）	27.0%（50/185）（P=0.003）	7.9%（5/63）			
内窥镜愈合（Bio-失败）	19.8%（20/101）	8.1%（3/37）			
内窥镜愈合（CON-失败）	35.7%（30/84）	7.7%（2/26）			

[0928]

组织学应答（总全球组织学活动评分相对于基线降低≥50%）（总）	40.0%（74/185）（P=0.116）	28.6%（18/63）			
组织学应答（Bio-失败）	35.6%（36/101）	24.3%（9/37）			
组织学应答（CON-失败）	45.2%（38/84）	34.6%（9/26）			
CRP浓度相对于基线的中值变化	-1.12（p=0.012）（164/185 n/N）	-0.14（59/63 n/N）			
粪便钙卫蛋白浓度自基线的中值变化	-229.00（p<0.001）（148/185 n/N）	0.00（53/63 n/N）			
临床缓解的患者和CRP浓度≤3mg/L或粪便钙卫蛋白浓度≤250μg/g	53.0%（98/185）（p=0.055）	38.1%（24/63）			

[0929] 到第48周,关键安全事件的比例在GUS剂量组中是相似的(表14);未报告机会性感染、结核病例或死亡。

[0930] 表14.第48周时的安全性

[0931]

	古塞库单抗			
	200mg IV→100mg SC	600mg IV→200mg SC	1200mg IV→200mg SC	优特克单抗
安全性分析集	73	73	73	71
出现1次或多次不良事件的患者，n（%）	52（71.2%）	59（80.8%）	51（69.9%）	60（84.5%）
严重不良事件≥1的患者，n（%）	6（8.2%）	5（6.8%）	5（6.8%）	9（12.7%）
出现导致中止研究药剂的≥1不良事件的患者，n（%）	5（6.8%）	2（2.7%）	6（8.2%）	6（8.5%）
具有≥1感染的患者，n（%）	25（34.2%）	30（41.1%）	25（34.2%）	26（36.6%）
具有≥1严重感染的患者[a]，n（%）	2（2.7%）	2（2.7%）	1（1.4%）	1（1.4%）

[a]如由研究者评估的感染

[0932] 实施例4—第96周时的2期GALAXI1研究的结果

[0933] 结果

[0934] 在第48周达到的临床缓解率(克罗恩病活动指数[CDAI]<150)在第96周降低7.7%。在第96周,57.3%的患者具有<150的CDAI评分,这表明临床缓解。在包括UST参考臂的该相对小的治疗通过2b期研究中,用IV GUS随后SC维持诱导的患者在第96周达到高水平的临床有效性。在批准的适应症中,安全结果与每种治疗的公认安全曲线一致。

[0935] 对每个PROMIS-29领域评估从基线到第96周的平均变化和临床上有意义的改善。对于疼痛强度的领域,将临床上有意义的改善定义为疼痛数字评级评分≥3分的改善。对于其他PROMIS-29领域,临床上有意义的改善定义为T评分≥5分的改善。对每个PROMIS-29领域评估从基线到第96周的平均变化和临床上有意义的改善。对于疼痛强度的领域,将临床

上有意义的改善定义为疼痛数字评级评分≥3分的改善。对于其他PROMIS-29领域,临床上有意义的改善定义为T评分≥5分的改善。用GUS诱导和维持治疗在改善健康相关的生活质量方面是有效的,如通过在第96周具有中度至重度活性CD的患者中的PROMIS-29领域所测量的(参见表15)。

[0936] 表15.在第96周PROMIS-29评分相对于基线的变化

[0937]

	古塞库单抗			优特克单抗[d]
	100mg SC q8w[b]	200mg SC q4w[c]	组合	
主要分析集，n	48	103	151	89
焦虑T评分，均值（SD）				
基线	56.66（9.905）	57.77（9.355）	57.42（9.514）	56.57（8.989）
相对于基线的变化在：第96周[e,f]	-5.89（9.727）	-7.26（9.294）	-6.80（9.427）	-5.04（9.297）
抑郁T评分，均值（SD）				
基线	54.06（9.575）	54.39（9.947）	54.28（9.799）	54.21（8.530）
相对于基线的变化在：第96周[e,f]	-4.19（9.375）	-4.91（8.662）	-4.67（8.878）	-3.82（8.401）
疲劳T评分，均值（SD）				
基线	55.25（9.583）	57.45（9.962）	56.75（9.865）	57.20（8.445）
相对于基线的变化在：第96周[e,f]	-8.72（10.799）	-8.94（11.118）	-8.87（10.974）	-7.53（10.311）

[0938]

疼痛干扰T评分，均值（SD） 基线 相对于基线的变化在： 第96周[e,f]	58.99（8.534） -10.35 （9.755）	61.44（7.324） -12.24 （9.871）	60.66（7.786） -11.61 （9.837）	61.38（7.213） -10.56 （10.251）
疼痛强度数字评级评分，均值（SD） 基线 相对于基线的变化在： 第96周[e,f]	4.98（2.016） -2.87（2.500）	5.41（2.060） -3.57（2.565）	5.27（2.049） -3.33（2.555）	5.51（2.177） -3.09（2.563）
身体机能T评分，均值（SD） 基线 相对于基线的变化在： 第96周[e,f]	45.25（8.577） 5.46（7.792）	44.83（8.380） 5.92（9.182）	44.97（8.416） 5.77（8.717）	44.61（7.871） 5.53（8.159）
睡眠障碍T评分，均值（SD） 基线 相对于基线的变化在： 第96周[e,f]	53.71（8.387） -5.05（8.935）	54.02（6.970） -5.26（6.510）	53.92（7.423） -5.19（7.374）	54.37（7.296） -5.04（7.076）
参与社会角色和活动的能力T评分，均值（SD） 基线 从相对于基线的变化在： 第96周[e,f]	47.07（9.656） 7.41（11.455）	46.26（8.876） 8.59（10.485）	46.52（9.106） 8.20（10.791）	47.05（8.158） 6.71（9.498）

[0939] [b] 100mg SC q8w列包括在长期扩展开始时接受100mg SC q8w的受试者;一些受试者在长期扩展期间可能已经切换到古塞库单抗200mg SC q4w。

[0940] [c] 200mg SC q4w列包括在长期扩展开始时接受200mg SC的受试者;一些受试者可能已经满足不适当应答的标准并且在长期扩展期间接受古塞库单抗200mg SC q4w的“假”剂量调整。

[0941] [d]优特克单抗列包括随机分入优特克单抗和在第12周切换到优特克单抗的受试者。该列还包含在长期扩展期间可能已切换到古塞库单抗200mg SC q4w的受试者。

[0942] [b]并发事件(ICE)策略:在指定的分析时间点前进行克罗恩病相关手术(ICE 1)或由于克罗恩病恶化(ICE 2)缺乏有效性或AE而中止研究药剂的受试者的基线值将从该时间点开始向前推进。在指定的分析时间点前由于除COVID-19限制/问题、缺乏有效性或AE恶化克罗恩病(ICE 3)以外的原因而中止研究药剂的受试者使用他们的观察数据,如果在该时间点可用的话。在指定的分析时间点前由于COVID-19限制/问题(ICE 4)中止研究药剂的受试者从该时间点开始不使用他们的数据。在从第52周至第80周(ICE 5)的任何访视时进行剂量调整的受试者的基线值从该时间点开始向前推进。

[0943] [f]缺失数据策略:在应用ICE规则后,在指定的分析时间点缺失PROMIS-29领域评分的受试者在该时间点没有输入其缺失数据。

[0944] 表16.在第96周在PROMIS-29领域评分中获得临床上有意义的改善的患者

[0945]

	古塞库单抗			优特克单抗[d]
	100mg SC q8w[b]	200mg SC q4w[c]	组合	
主要分析集，n	48	103	151	89
在第96周相对于基线领域评分获得临床上有意义的改善的患者				
焦虑T评分，n（%）[e,f]	23（47.9%）	52（50.5%）	75（49.7%）	31（34.8%）
抑郁T评分，n（%）[e,f]	18（37.5%）	38（36.9%）	56（37.1%）	27（30.3%）
疲劳T评分，n（%）[e,f]	29（60.4%）	57（55.3%）	86（57.0%）	35（39.3%）
疼痛干扰T评分，n（%）[e,f]	28（58.3%）	65（63.1%）	93（61.6%）	48（53.9%）
身体机能T评分，n（%）[e,f]	20（41.7%）26（42.6%）	40（38.8%）25（39.7%）	60（39.7%）20（32.8%）	33（37.1%）16（25.4%）
睡眠障碍T评分，n（%）[e,f]	20（41.7%）28（45.9%）	39（37.9%）31（49.2%）	59（39.1%）24（39.3%）	33（37.1%）26（41.3%）
参与社会角色和活动的能力T评分，n（%）[e,f]	25（52.1%）30（49.2%）	52（50.5%）38（60.3%）	77（51.0%）26（42.6%）	37（41.6%）29（46.0%）

[0946] [b] 100mg SC q8w列包括在长期扩展开始时接受100mg SC q8w的受试者;一些受试者在长期扩展期间可能已经切换到古塞库单抗200mg SC q4w。

[0947] [c] 200mg SC q4w列包括在长期扩展开始时接受200mg SC的受试者;一些受试者可能已经满足不适当应答的标准并且在长期扩展期间接受古塞库单抗200mg SC q4w的“假”剂量调整。

[0948] [d]优特克单抗列包括随机分入优特克单抗和在第12周切换到优特克单抗的受试者。该列还包含在长期扩展期间可能已切换到古塞库单抗200mg SC q4w的受试者。

[0949] [e]并发事件(ICE)策略:在指定的分析时间点前进行克罗恩病相关手术(ICE 1)或由于缺乏有效性或克罗恩病恶化的AE(ICE 2)而中止研究药剂的受试者被认为从该时间点起在对应的PROMIS-29领域评分中没有实现≥5分的改善。在指定的分析时间点前由于除COVID-19限制/问题、缺乏有效性或AE恶化克罗恩病(ICE 3)以外的原因而中止研究药剂的受试者使用他们的观察数据(如果可用的话)来确定从该时间点起的应答者和非应答者状态。在指定的分析时间点前由于COVID-19限制/问题(ICE 4)中止研究药剂的受试者从该时间点开始不使用他们的数据。在从第52周至第80周(ICE 5)的任何访视时进行剂量调整的受试者被认为从该访视开始在对应的PROMIS-29领域评分中没有实现≥5分的改善。

[0950] [f]缺失数据策略:在应用ICE规则后,在指定的分析时间点缺失PROMIS-29领域评分的受试者被认为在该时间点对应的PROMIS-29领域评分没有实现≥5分的改善。

[0951] 在第96周前,研究药剂的停用率较低。在临床有效性评估中没有观察到剂量应答(表17)。在组合GUS剂量组中,在第96周实现临床缓解的患者比例为57.3%。临床缓解中的大部分患者也处于无皮质类固醇缓解中;.PRO-2缓解率范围为53.5。实现腹痛评分≤1或液态粪便或非常软的粪便的每日平均数≤3的患者比例如表17所示。UST组的结果也显示在表17中作为参考。

[0952] 表17.第96周的处置和有效性结果

[0953]

	古塞库单抗			
	100mg SC q8w	200mg SC q4w	组合	优特克单抗
主要有效性分析集	48	103	151	48
在第 96 周之前的药剂，n（%）	3（6.3）	8（7.8）	11（7.3）	3（6.3）
（评分<150），（95% CI）			57.3	46.0
无皮质类固醇的临床缓解（第 96 周时 CDAI 评分<150 并且第 96 周时未接受皮质类固醇），（95% CI）				
（每日平均 AP 评分的未加权 CDAI 分量≤1 并且每日平均 SF 的未加权 CDAI 分量≤3，并且 AP 或 SF 没有相对于基线恶化），（95% CI）			53.5	34.9

[0954]

临床应答（CDAI 评分相对于基线降低≥100 点或 CDAI 评分<150），（95% CI）				
在基线处每日平均 AP>1 的患者数量				
腹痛评分≤1 的患者，（95% CI）				
在基线处每日平均液态粪便或非常软的粪便数>3 的患者数量				
每日平均液态粪便或非常软的粪便数≤3 的患者，（95% CI）				

[0955] 表18示出了在第12、48和96周处于深度缓解的患者的比例。深度缓解被定义为实现临床缓解和内窥镜缓解的患者。在GUS剂量组中，在第96周实现深度缓解的患者比例范围为16.4％至24.6％(表18)。在第96周，在UST组中仅6.3％的患者和在安慰剂组中没有患者处于深度缓解。

[0956] 表18.处于深度缓解的受试者数量

基于补充估计 1（ITT 方法；剂量调整被认为是治疗失败）在第 12、48、96 周处于深度缓解（临床缓解和内窥镜缓解）的受试者数量；主要有效性分析集

			古塞库单抗					
	安慰剂[a]	安慰剂→优特克单抗[b]	200mg IV q4w → 100mg SC q8w	600mg IV q4w → 200mg SC q4w	1200mg IV q4w → 200mg SC q4w	200mg SC q4w 组合	组合	优特克单抗 ~6mg/kg IV → 90mg SC q8w
分析集：主要有效性分析集	17	44	61	63	61	124	185	63
[0957] 第 12 周								
N	17	44	61	63	61	124	185	63
处于深度缓解的受试者[c,d]	0	0	9（14.8%）	4（6.3%）	6（9.8%）	10（8.1%）	19（10.3%）	5（7.9%）
缓解率的 95% CI[e]	(0.0, 19.5)	(0.0, 8.0)	(7.0, 26.2)	(1.8, 15.5)	(3.7, 20.2)	(3.9, 14.3)	(6.3, 15.6)	(2.6, 17.6)
第 48 周								
N	17	44	61	63	61	124	185	63
处于深度缓解的受试者[c,d]	2（11.8%）	12（27.3%）	8（13.1%）	11（17.5%）	15（24.6%）	26（21.0%）	34（18.4%）	3（4.8%）

基于补充估计 1（ITT 方法；剂量调整被认为是治疗失败）在第 12、48、96 周处于深度缓解（临床缓解和内窥镜缓解）的受试者数量；主要有效性分析集

			古塞库单抗					
	安慰剂[a]	安慰剂→优特克单抗[b]	200mg IV q4w → 100mg SC q8w	600mg IV q4w → 200mg SC q4w	1200mg IV q4w → 200mg SC q4w	200mg SC q4w 组合	组合	优特克单抗 ~6mg/kg IV → 90mg SC q8w
[0958] 缓解率的 95% CI[e]	(1.5, 36.4)	(15.0, 42.8)	(5.8, 24.2)	(9.1, 29.1)	(14.5, 37.3)	(14.2, 29.2)	(13.1, 24.7)	(1.0, 13.3)
第 96 周								
N	17	44	61	63	61	124	185	63
处于深度缓解的受试者[c,d]	0	11（25.0%）	15（24.6%）	15（23.8%）	10（16.4%）	25（20.2%）	40（21.6%）	4（6.3%）
缓解率的 95% CI[e]	(0.0, 19.5)	(13.2, 40.3)	(14.5, 37.3)	(14.0, 36.2)	(8.2, 28.1)	(13.5, 28.3)	(15.9, 28.3)	(1.8, 15.5)

[0959] [a]在进入长期扩展时接受安慰剂的受试者(随机给予安慰剂并保持给予安慰剂)。

[0960] [b]随机给予安慰剂并在第12周切换到优特克单抗的受试者。

[0961] [c]并发事件(ICE)策略:在第48周(ICE 6)前的任何访视时具有CD药物禁止改变的受试者被认为从该访视向前到第96周没有处于深度缓解,如果受试者在第48周后具有CD药物禁止改变,则不被认为是ICE。

[0962] [d]缺失数据策略:在应用ICE规则后,在指定的分析时间点前具有缺失的内窥镜缓解或临床缓解的受试者被认为在该时间点没有处于深度缓解。

[0963] [d]置信区间(CI)基于精确的方法。

[0964] 注意:包括直到第96周的数据,而不考虑剂量调整。

[0965] 注意:临床缓解被定义为CDAI评分<150。内窥镜缓解被定义为SES-CD评分≤2。

[0966] 表19示出了在第96周的有效性的另外测量(临床终点)。图5示出了直到第96周的不同治疗组中患者的临床缓解(由CDAI测量)。图6示出了通过BIO-失败和CON-失败治疗组到第96周的患者的临床缓解。

[0967] 表19.第96周临床终点

[0968] 到第96周,关键安全事件的比例在GUS剂量组中是相似的(表19);未报告机会性感染、结核病例或死亡。

[0969] 表20.第96周的安全性

	古塞库单抗			
	100mg SC	200mg SC	组合	优特克单抗
安全性分析集	73	146	220	71
出现1次或多次不良事件的患者,n(%)	63(86.3)	125(85.6%)	189(85.9)	61(85.9)
[0970] 严重不良事件≥1的患者,n(%)	6(8.2)	19(13.0%)	25(11.4)	11(15.5)
出现导致中止研究药剂的≥1不良事件的患者,n(%)	7(9.6)	11(7.5%)	18(8.2)	7(9.9)
具有≥1感染的患者,n(%)	32(43.8)	66(45.2%)	99(45.0)	30(42.3)
具有≥1严重感染的患者[a],n(%)	2(2.7)	6(4.1%)	8(3.6)	2(2.8)

[a]如由研究者评估的感染

[0971] 序列表

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213>智人

<400> 1

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213>智人

<400> 2

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213>智人

<400> 3

Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val

1 5

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213>智人

<400> 4

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

[0972]

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213>智人

<400> 5

Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213>智人

<400> 6

Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val
1 5 10

<210> 7
<211> 117
<212> PRT
<213>智人

<400> 7
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
[0973]
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 8
<211> 111
<212> PRT
<213>智人

<400> 8

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

[0974]

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

[0975] 针对古塞库单抗测序的重链和轻链氨基酸如下所示(互补决定区以粗体示出,并且可变区带下划线):

[0976] 重链(SEQ ID NO:9)

<210> 9
<211> 447
<212> PRT
<213>智人

[0977] <400> 9

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser **Asn Tyr**
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly **Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe**

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg **Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val** Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

[0978] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

[0979]

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

[0980] 轻链(SEQ ID NO:10)

<210> 10

<211> 217

<212> PRT

<213>智人

[0981]

<400> 10

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys **Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly**

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr **Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser** Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys **Ala Ser Trp Thr Asp Gly**

85 90 95

Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

[0982] 115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

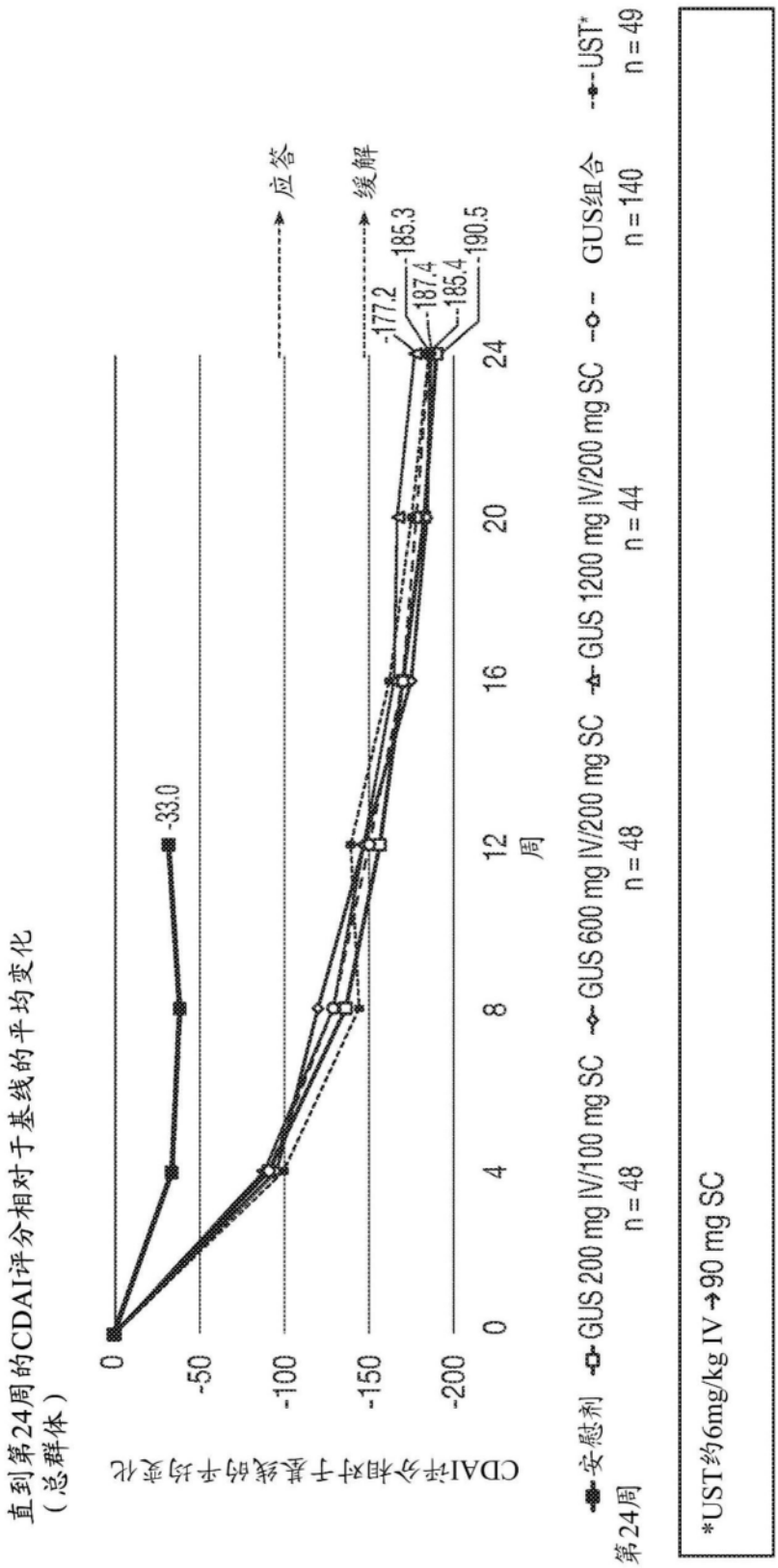

直到第24周的CDAI评分相对于基线的平均变化
（总群体）
CDAI评分相对于基线的平均变化
0
-50
-100
-150
-200
-33.0
-177.2
-185.3
-187.4
-185.4
-190.5
应答
缓解
0
4
8
12
16
20
24
周
安慰剂 n = 48
GUS 200 mg IV/100 mg SC n = 48
GUS 600 mg IV/200 mg SC n = 48
GUS 1200 mg IV/200 mg SC n = 44
GUS组合 n = 140
UST* n = 49
第24周
*UST约6mg/kg IV→90 mg SC

图1

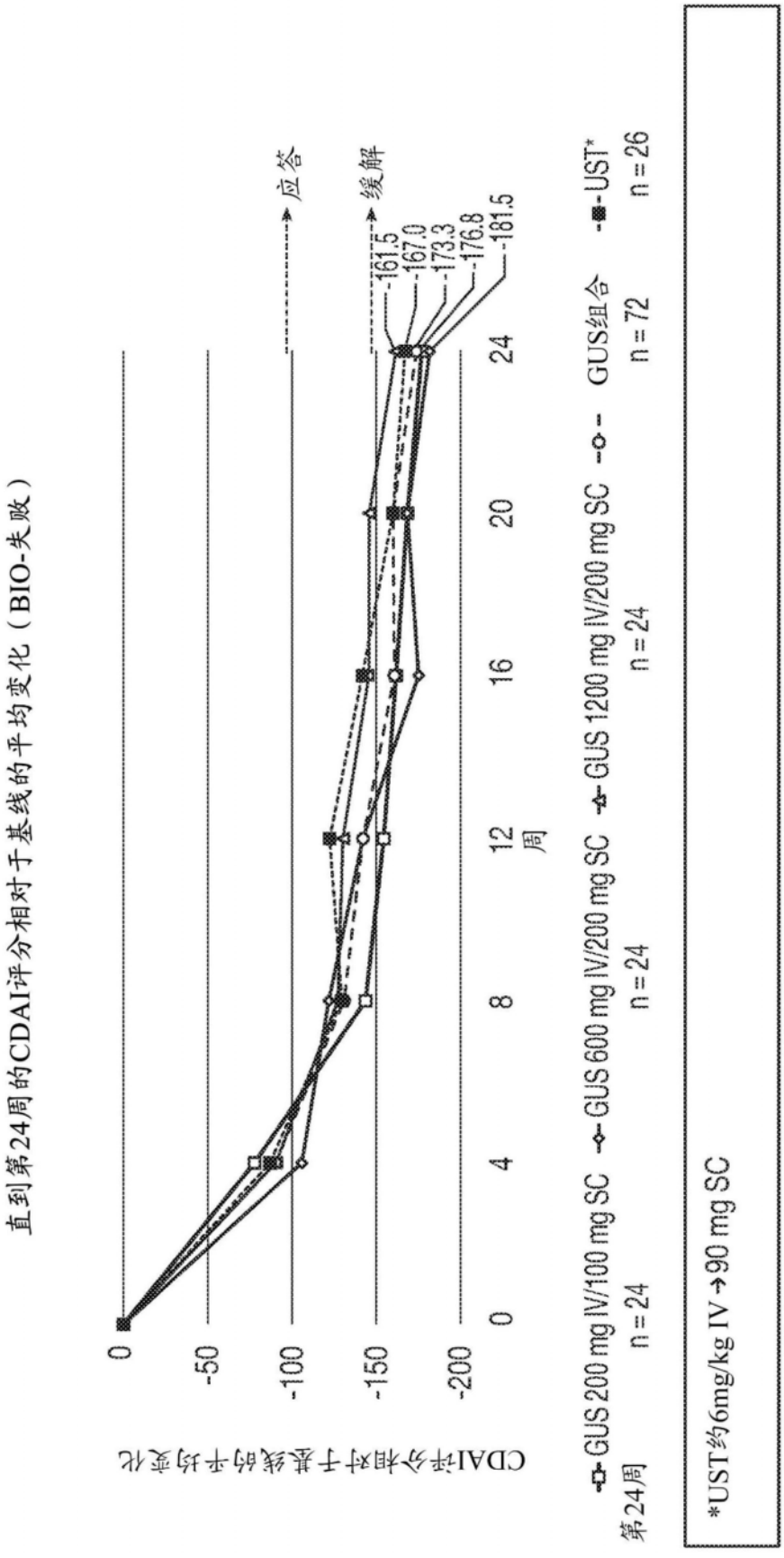

直到第24周的CDAI评分相对于基线的平均变化（BIO-失败）
CDAI评分相对于基线的平均变化
0
-50
-100
-150
-200
0
4
8
12
16
20
24
周
应答
缓解
-161.5
-167.0
-173.3
-176.8
-181.5
GUS 200 mg IV/100 mg SC n = 24
GUS 600 mg IV/200 mg SC n = 24
GUS 1200 mg IV/200 mg SC n = 24
GUS组合 n = 72
UST* n = 26
第24周
*UST约6mg/kg IV→90 mg SC

图2

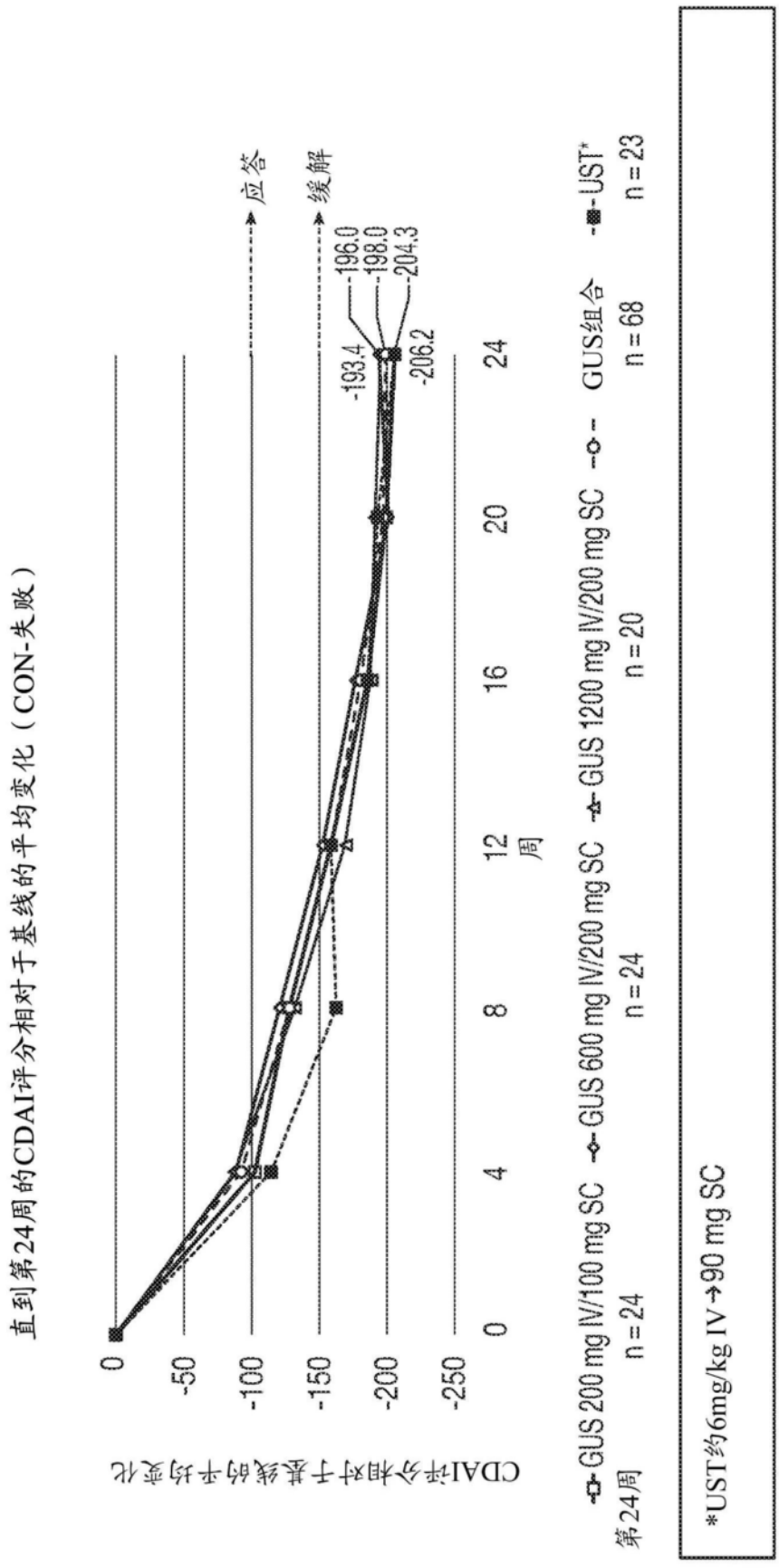

直到第24周的CDAI评分相对于基线的平均变化（CON-失败）
CDAI评分相对于基线的平均变化
0
-50
-100
-150
-200
-250
0
4
8
12
16
20
24
周
应答
缓解
-193.4
-196.0
-198.0
-204.3
-206.2
GUS 200 mg IV/100 mg SC n = 24
GUS 600 mg IV/200 mg SC n = 24
GUS 1200 mg IV/200 mg SC n = 20
GUS组合 n = 68
UST* n = 23
第24周
*UST约6mg/kg IV→90 mg SC

图3

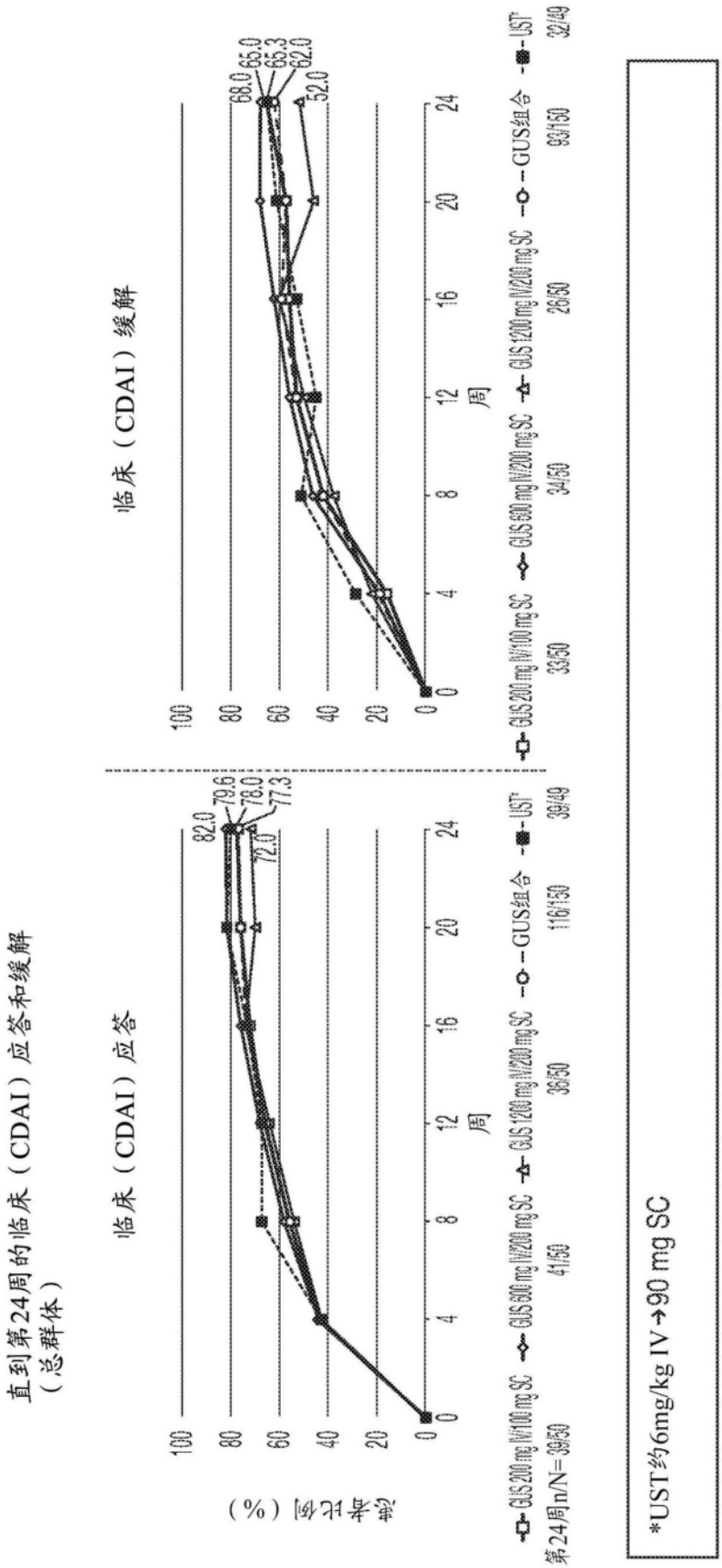

直到第24周的临床（CDAI）应答和缓解
（总群体）
临床（CDAI）应答
临床（CDAI）缓解
缓解比例（%）
周
GUS 200 mg IV/100 mg SC
GUS 600 mg IV/200 mg SC
GUS 1200 mg IV/200 mg SC
GUS组合
UST*
第24周n/N= 39/50 41/50 36/50 116/150 39/49
33/50 34/50 28/50 95/150 32/49
82.0 79.6 78.0 77.3 72.0
68.0 65.0 65.3 62.0 52.0
*UST约6mg/kg IV→90 mg SC

图4

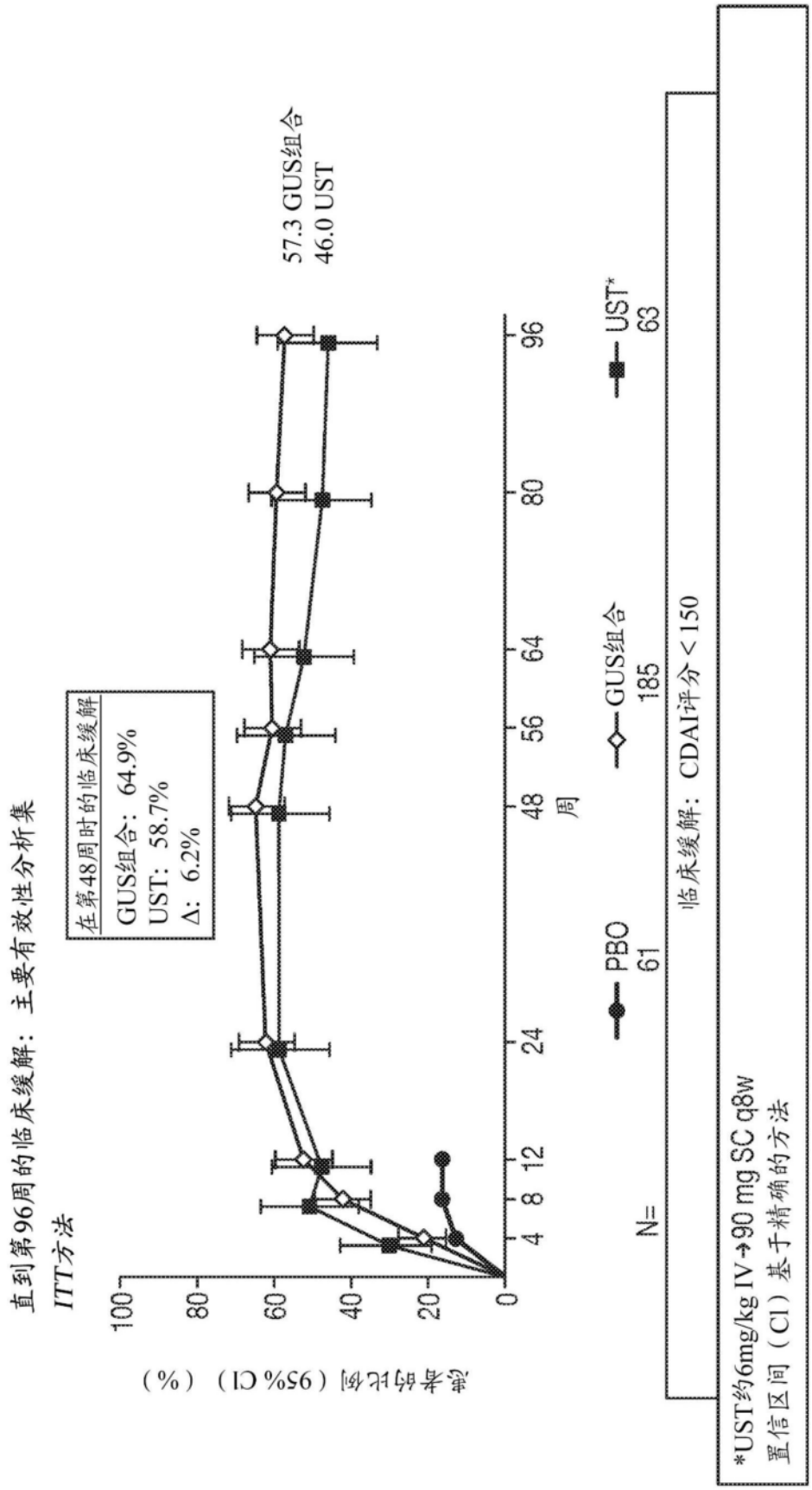

直到第96周的临床缓解：主要有效性分析集
ITT方法
在第48周时的临床缓解
GUS组合：64.9%
UST：58.7%
Δ：6.2%
57.3 GUS组合
46.0 UST
患者的比例（95% CI）（%）
100
80
60
40
20
0
4 8 12 24 48 56 64 80 96
周
PBO
GUS组合
UST*
N=
61
185
63
临床缓解：CDAI评分＜150
*UST约6mg/kg IV→90 mg SC q8w
置信区间（CI）基于精确的方法

图5

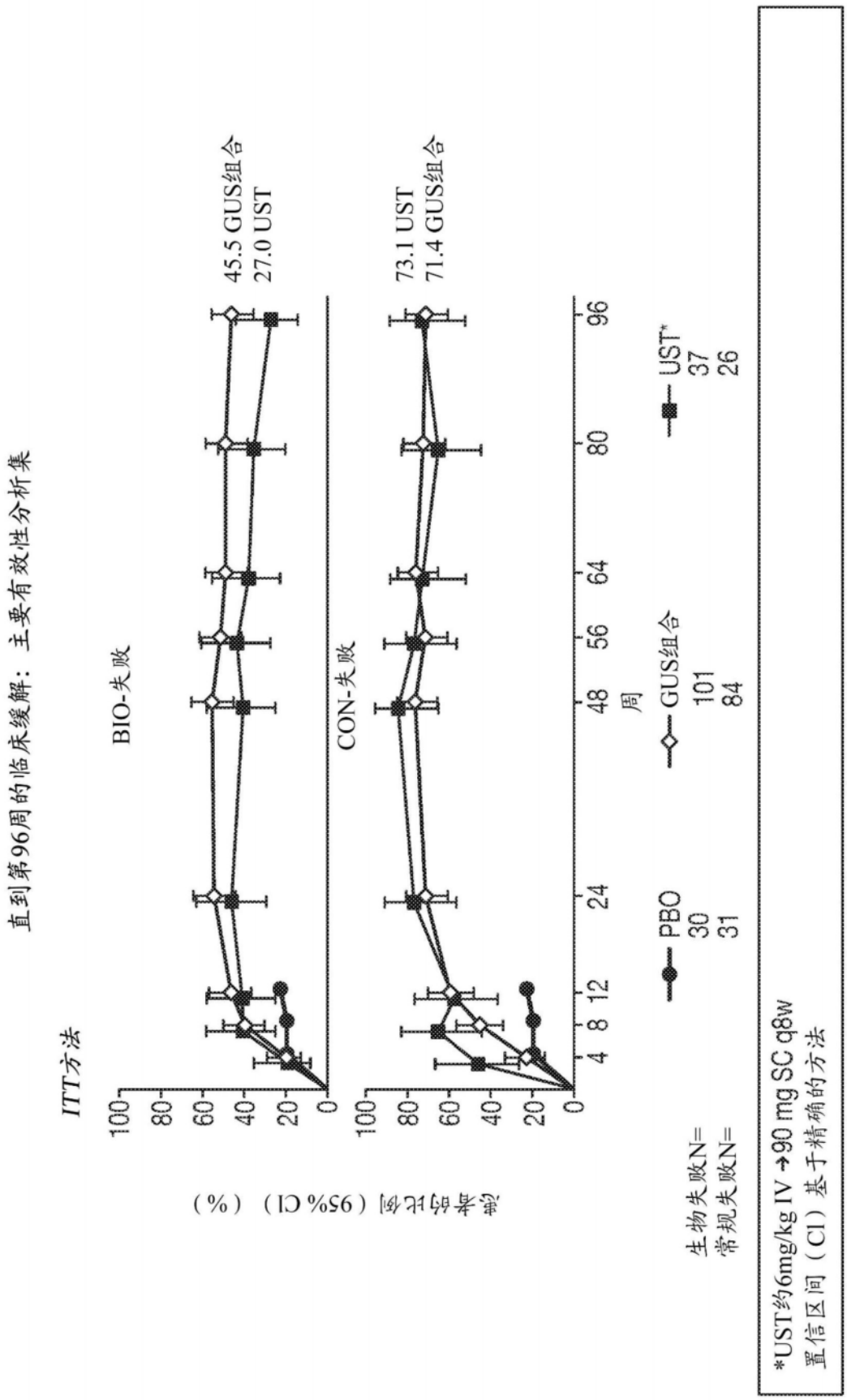

直到第96周的临床缓解：主要有效性分析集
ITT方法
BIO-失败
CON-失败
45.5 GUS组合
27.0 UST
73.1 UST
71.4 GUS组合
缓解的比例（95% CI）（%）
周
PBO
GUS组合
UST*
生物失败N=
常规失败N=
30
31
101
84
37
26
*UST约6mg/kg IV →90 mg SC q8w
置信区间（CI）基于精确的方法

图6