



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I837532 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：110139868

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

C07K16/24 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/30 美國

62/650,314

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：卡納凡 詹姆士 班那迪 CANAVAN, JAMES BENEDICT (IE)；菲來得利奇 史都華 威廉 FRIEDRICH, STUART WILLIAM (CA)；庫爵 凱瑟琳 安 KRUEGER, KATHRYN ANN (US)；繆琪 凱瑟琳 MILCH, CATHERINE (US)；圖透 杰 勞倫斯 TUTTLE, JAY LAWRENCE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2007/0009526A1

US 2012/0282269A1

US 2017/0002060A1

WO 2010/062663A1

期刊 Mariangela Allocca et al. Evolving strategies and goals of treatment in ulcerative colitis. Best Practice & research. Clinical Gastroenterology. 32-33. 1 Feb 2018. 1-2.

審查人員：張茜毓

申請專利範圍項數：34 項 圖式數：5 共 88 頁

(54)名稱

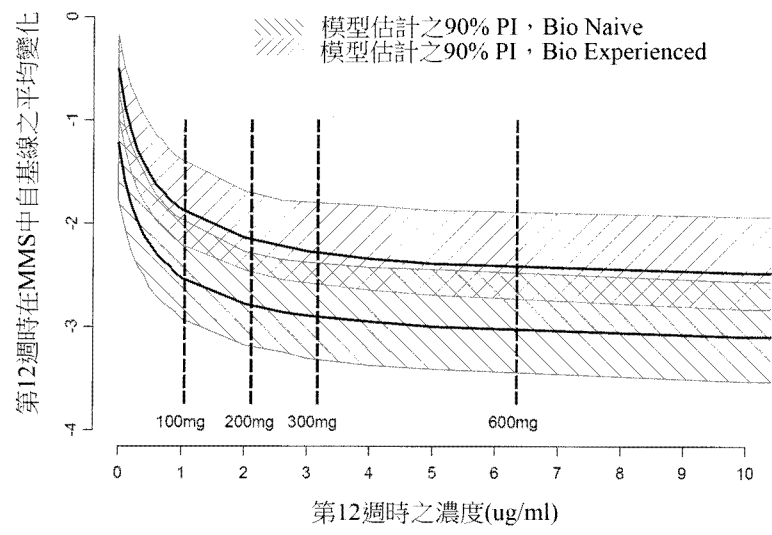
治療潰瘍性結腸炎之方法

(57)摘要

本發明大體上係關於用抗 IL-23p19 抗體治療潰瘍性結腸炎，詳言之係關於用於治療疾病之劑量療程。

The present invention generally relates to the treatment of ulcerative colitis with an anti-IL-23p19 antibody, in particular dosage regimens for the treatment of the disease.

指定代表圖：



【圖5】



I837532

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療潰瘍性結腸炎之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING ULCERATIVE COLITIS

【中文】

本發明大體上係關於用抗IL-23p19抗體治療潰瘍性結腸炎，詳言之係關於用於治療疾病之劑量療程。

【英文】

The present invention generally relates to the treatment of ulcerative colitis with an anti-IL-23p19 antibody, in particular dosage regimens for the treatment of the disease.

【指定代表圖】

圖5

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療潰瘍性結腸炎之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING ULCERATIVE COLITIS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療潰瘍性結腸炎之方法。

【先前技術】

【0002】 潰瘍性結腸炎(Ulcerative colitis, UC)為藉由結腸中之發炎表徵的未知病因之慢性疾病。患者具有間歇性疾病發作，穿插有緩解週期；初始症狀為便血、腹瀉及腹痛，該等症狀降低總體生活品質。患有UC之許多患者經歷重度臨床過程：大致30%在診斷10年內需要結腸切除術(Ordás等人，Lancet，第380卷，第9853期，第1606-1619頁，2012)。UC之治療目標為誘導及維持緩解(包括無類固醇緩解)。用於治療UC之習知藥物包括5-胺基柳酸(5-ASA)、類固醇及免疫抑止藥物，諸如硫唑嘌呤(AZA)及6-巰基嘌呤(6-MP)。然而，多達40%患有UC的患者不對習知藥物作出反應或不維持對該等習知藥物的反應且需要二次藥物治療或結腸切除術(Burger D等人，Gastroenterology，第140卷，第6期，第1827-1837頁，2011)。因此，已經研究靶向特定免疫路徑之各種生物製劑作為UC之潛在療法。抗腫瘤壞死因子- α (抗TNF- α)單株抗體及最近的維多珠單抗(vedolizumab) (作為整合素受體拮抗劑)已由美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration)及由歐洲藥物管理局(European Medicines Agency)審批通過。

【0003】 介白素-23 (IL-23) (作為細胞介素之介白素-12 (IL-12)家族的成員)為由兩種亞單位構成的雜二聚蛋白：p40亞單位，其由IL-12共用，及p19亞單位，其對IL-23具有特異性。IL-23藉由抗原呈現細胞(諸如樹突狀細胞及巨噬細胞)產生且關鍵地參與T輔助17 (Th17)細胞之維持及擴增。用IL-23刺激此等細胞誘導唯一發炎信號，該唯一發炎信號包括介白素-17A、介白素-17F、介白素-6、顆粒球巨噬細胞菌落刺激因子、腫瘤壞死因子 α 、趨化細胞素配位體20、趨化細胞素配位體22及IL-23受體。除Th17細胞之外，許多先天免疫細胞亦對IL-23作出反應且在抗感染及在介導包括UC及克羅恩氏病(Crohn's Disease, CD)的許多自身免疫/發炎疾病之病變中皆為重要的。若干公司試圖用IL-23靶向療法來治療多個病況。用以顯示自體免疫疾病之臨床益處的第一此類生物製劑為優特克單抗(ustekinumab)，其為用於治療牛皮癬、牛皮癬性關節炎及CD的經美國食品藥物管理局審批通過之單株抗體。優特克單抗結合IL-12及IL-23之共同p40亞單位；因此，其靶向兩種細胞介素而非特異性地靶向IL-23。阻斷IL-12路徑可防止經Th1細胞誘導之干擾素阻斷Th17細胞發育，由此有可能限制p40靶向抗體的臨床活性。特異性靶向IL-23 p19亞單位之藥劑已在牛皮癬及CD中展現臨床活性(Kopp T等人，Nature，第521卷，第7551期，第222-226頁，2015; Sands BE等人，Journal of Crohn's and Colitis，第9卷，增刊1，第S15-S16頁，2015)。

【0004】 威信IL-23/Th17路徑在UC中起作用(El-Bassat H等人，Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis，第5卷，第5期，100191, 2014)。儘管如此，IL-23靶向療法在UC中之臨床評估又必須進行，且仍需要潰瘍性結腸炎之治療選項，該等治療選擇方案例如就治療之功效、安

全性及/或耐受性而言對患者產生有利結果。特定言之，仍需要提供最佳功效的呈劑量療程形式之治療選項。

【發明內容】

【0005】 因此，在本發明之第一態樣中，提供有一種治療潰瘍性結腸炎(UC)的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之抗IL-23p19抗體，該方法包含：

a) 向該患者投與至少一個誘導劑量之該抗IL-23p19抗體，其中該誘導劑量包含50 mg至1200 mg之該抗體；且

b) 在投與最後誘導劑量後向患者投與至少一個維持劑量之抗IL-23p19抗體，其中維持劑量包含150至400 mg之抗IL-23p19抗體。

【0006】 本發明方法包含在誘導週期內向有需要之患者投與至少一個誘導劑量之抗IL-23p19抗體以誘導所要治療效果，所要治療效果為臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解。若患者在誘導週期結束時達到所要治療效果，則隨後向他/她投與至少一個維持劑量以維持在誘導週期期間所獲得的治療效果中之至少一者，治療效果為臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解。

【0007】 不存在誘導週期之最小或最大持續時間，但其持續時間通常為4、8或12週，其中誘導週期之結束為通常在已投與最後誘導劑量後4或8週進行的誘導結束評定。舉例而言，4週之誘導週期可包含第0週時的誘導劑量之投與及第4週時的誘導結束評定。8週之誘導週期可包含第0週及第4週時的誘導劑量之投與及第8週時的誘導結束評定。12週之誘導週期可包含第0週、第4週及第8週時的誘導劑量之投與及第12週時的誘導結束評定。

【0008】 在本發明之一實施例中，潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

【0009】 在本發明方法之另一實施例中，患者未經生物製劑治療。在本發明方法之一替代實施例中，患者經歷生物製劑治療。在本發明方法之另一替代實施例中，患者經生物製劑治療失敗或經常規治療失敗。

【0010】 在本發明方法之再一實施例中，至少一個誘導劑量包含200 mg至1000 mg之抗IL-23p19抗體。

【0011】 在本發明方法之再一實施例中，至少一個誘導劑量包含200 mg至600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0012】 在本發明方法之再一實施例中，至少一個誘導劑量包含50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg或600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0013】 在本發明方法之一較佳實施例中，至少一個誘導劑量包含300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0014】 在本發明方法之再一實施例中，向患者投與一個、兩個或三個誘導劑量。

【0015】 在本發明方法之再一實施例中，以4週間隔投與兩個或三個誘導劑量。

【0016】 在本發明方法之一較佳實施例中，以4週間隔投與三個誘導劑量。

【0017】 在本發明方法之再一實施例中，藉由靜脈內輸注投與至少一個誘導劑量。

【0018】 在本發明方法之再一實施例中，若患者在投與最後誘導劑量後4至12週尚未達到臨床反應，則向患者投與一個、兩個或三個延伸誘

導劑量之抗IL-23p19抗體，其中若患者在投與最後延伸誘導劑量後4至12週達到臨床反應，則向患者投與至少一個維持劑量之抗IL-23p19抗體，且其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(Modified Mayo Score，MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中直腸出血(rectal bleeding，RB)分項評分減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1。

【0019】 本發明方法之此實施例包含：若患者在初始誘導週期結束時未達到臨床反應，則投與一個、兩個或三個其他誘導劑量(稱為「延伸誘導劑量」)以將其與初始誘導劑量進行區分。在擴展誘導週期期間的劑量及投藥間隔通常與在初始誘導週期期間之劑量及投藥間隔相同，但可在主治健康護理專業人員有理由相信患者可受益於改變時經改變，該等改變諸如增加劑量的抗IL-23p19抗體或更頻繁投藥。若患者在擴展誘導週期結束時達到臨床反應，則投與至少一個維持劑量之抗IL-23p19抗體以維持臨床反應或其他所要治療效果，該所要治療效果諸如臨床緩解、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解。

【0020】 在向患者投與最後延伸誘導劑量後4至12週投與第一維持劑量。4至12週週期適應最後延伸誘導劑量之投與與擴展誘導評定之結束之間的週期中之變化。變化可引起擴展誘導週期中之投藥頻率的變化。舉例而言，擴展誘導週期中之投藥頻率為每4週一次，且在投與最後延伸誘導劑量後4週時進行擴展誘導結束評定。若患者已達到臨床反應，則第一維持劑量可在誘導結束評定問診(亦即，在投與最後延伸誘導劑量後4週)時投與或可在計劃於其後不久進行的後續問診時投與。替代地，擴展誘導週期中之投藥頻率為每8週一次，且在投與最後延伸誘導劑量後8週時進行擴展誘導結束評定。若患者已達到臨床反應，則第一維持劑量可在誘導結

束評定問診(亦即，在投與最後延伸誘導劑量後8週)時投與或可在計劃於其後不久進行的後續問診時投與。

【0021】 在本發明方法之再一實施例中，若患者在投與最後誘導劑量後4週尚未達到臨床反應，則向患者投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量。

【0022】 在本發明方法之再一實施例中，以4週間隔投與兩個或三個延伸誘導劑量。

【0023】 在本發明方法之一較佳實施例中，以4週間隔投與三個延伸誘導劑量。

【0024】 在本發明方法之再一實施例中，一個、兩個或三個延伸誘導劑量包含50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg或600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0025】 在本發明方法之一較佳實施例中，一個、兩個或三個延伸誘導劑量包含300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0026】 在本發明方法之再一實施例中，藉由靜脈內輸注投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量。

【0027】 在本發明方法之再一實施例中，至少一個維持劑量包含150 mg、200 mg、250 mg或300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0028】 在本發明方法之一較佳實施例中，至少一個維持劑量包含200 mg之抗IL-23p19抗體。

【0029】 在本發明方法之再一實施例中，向患者投與多個維持劑量且其中在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量。

【0030】 較佳地，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量。

【0031】 替代性較佳地，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週投與第一維持劑量。

【0032】 再較佳地，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4週投與第一維持劑量。

【0033】 在本發明方法之再一實施例中，在投與第一維持劑量後以4、8或12週間隔投與後續維持劑量。

【0034】 較佳地，以4週間隔投與後續維持劑量。

【0035】 替代地，較佳以8週間隔投與後續維持劑量。

【0036】 替代性較佳地，以12週間隔投與後續其他維持劑量。

【0037】 在本發明方法之再一實施例中，藉由皮下注射投與維持劑量。

【0038】 在本發明方法之再一實施例中，若患者在維持週期期間出現反應喪失，則向患者投與一個、兩個或三個急救劑量之抗IL-23p19抗體，其中若患者在投與最後急救劑量後4至12週達到臨床反應，則向患者投與一或多個其他維持劑量之抗IL-23p19抗體，其中反應喪失定義為：(a)在合併之大便頻率(stool frequency, SF)及直腸出血(RB)評分中，自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌(*Clostridium difficile*)測試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c)內視鏡檢分項評分(endoscopic subscore, ES)為2或3，且其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1。

【0039】 本發明的此實施例包含若患者在維持週期期間出現反應喪失，則投與一個、兩個或三個急救劑量之抗IL-23p19抗體。急救劑量為向患者投與以便再誘導/再達到在誘導週期結束時所達到之治療效果的抗IL-23p19抗體之劑量，治療效果為臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解。在急救投藥週期期間的急救劑量及投藥間隔通常與在初始誘導週期期間之劑量及投藥間隔相同，但可在主治健康護理專業人員有理由相信患者可受益於改變時經改變，該等改變諸如增加劑量之抗IL-23p19抗體或更頻繁投藥。

【0040】 若患者在急救投藥週期結束時達到臨床反應，則重新開始維持療法且向患者投與一或多個其他維持劑量之抗IL-23p19抗體。此等維持劑量稱為「其他維持劑量」以將其鑑別為在重新開始維持療法時投與的維持劑量。其他維持劑量為向患者投與以維持或繼續臨床反應或其他所要治療效果的抗IL-23p19抗體之劑量，該所要治療效果諸如在急救週期期間投與急救劑量後所達到的臨床緩解、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解。在重新開始之維持療法期間的其他維持劑量及投藥間隔通常與在初始維持週期期間的維持劑量及投藥間隔相同，但可在主治健康護理專業人員有理由相信患者可受益於改變時經改變，該等改變諸如增加劑量之抗IL-23p19抗體或更頻繁投藥。

【0041】 在向患者投與最後急救劑量後4至12週投與第一其他維持劑量。4至12週週期適應最後急救劑量之投與與急救結束評定之間的週期中之變化。變化可引起急救週期中之投藥頻率的變化。舉例而言，急救週期中之投藥頻率為每4週一次，且在投與最後延伸誘導劑量後4週時進行擴展誘導結束評定。若患者已達到臨床反應，則第一其他維持劑量可在急救

結束評定問診(亦即，在投與最後急救劑量後4週)時投與或可在計劃於其後不久進行的後續問診時投與。替代地，急救週期之投藥頻率為每8週一次，且在投與最後急救劑量後8週進行急救結束評定。若患者已達到臨床反應，則第一其他維持劑量可在誘導結束評定問診(亦即，在投與最後急救劑量後8週)時投與或可在計劃於其後不久進行的後續問診時投與。

【0042】 在本發明方法之再一實施例中，以4週間隔投與兩個或三個急救劑量。

【0043】 在本發明方法之一較佳實施例中，以4週間隔投與三個急救劑量。

【0044】 在本發明方法之再一實施例中，一個、兩個或三個急救劑量包含50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg或600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0045】 較佳地，一個、兩個或三個急救劑量包含300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0046】 在本發明方法之再一實施例中，藉由靜脈內輸注投與一個、兩個或三個急救劑量。

【0047】 在本發明方法之再一實施例中，一或多個其他維持劑量包含150 mg、200 mg、250 mg或300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0048】 在本發明方法之一較佳實施例中，一或多個其他維持劑量包含200 mg之抗IL-23p19抗體。

【0049】 在本發明方法之再一實施例中，向患者投與多個其他維持劑量，且其中在投與最後急救劑量後2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週投與第一其他維持劑量。

【0050】 較佳地，在投與最後急救劑量後4週投與第一其他維持劑量。

【0051】 在本發明方法之再一實施例中，在投與第一其他維持劑量後以4、8或12週間隔投與後續其他維持劑量。

【0052】 較佳地，以4週間隔投與後續其他維持劑量。

【0053】 替代性較佳地，以8週間隔投與後續其他維持劑量。

【0054】 另外替代性較佳地，以12週間隔投與後續其他維持劑量。

【0055】 在本發明方法之再一實施例中，藉由皮下注射投與其他維持劑量。

【0056】 在本發明方法之再一實施例中，抗IL-23p19抗體為米日奇單抗(mirikizumab)、鼓賽庫單抗(guselkumab)、替爪奇單抗(tildrakizumab)、里森基單抗(risankizumab)或布拉茲庫單抗(brazikumab)。

【0057】 在本發明方法之一較佳實施例中，抗IL至23p19抗體為米日奇單抗。

【0058】 在本發明方法之再一實施例中，該方法包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注向該患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0059】 在本發明方法之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量。

【0060】 在本發明方法之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0061】 在本發明方法之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0062】 在本發明方法之再一實施例中，該方法包含：

a) 以4週間隔藉由靜脈內輸注向患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中若患者在投與最後誘導劑量後4週尚未達到臨床反應，則向患者投與三個延伸誘導劑量之米日奇單抗，且其中各誘導劑量及各延伸誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b) 以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0063】 在本發明方法之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量。

【0064】 在本發明方法之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0065】 在本發明方法之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0066】 在本發明方法之再一實施例中，該方法包含：

a) 以4週間隔藉由靜脈內輸注向該患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b) 以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，

其中若患者在維持週期期間出現反應喪失，則以4週間隔向患者投與三個急救劑量之米日奇單抗，其中各急救劑量包含300 mg之米日奇單抗，

其中若患者在投與最後急救劑量後4週達到臨床反應，則向患者投與其他維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後急救劑量後2至8週投與第一其他維持劑量，

其中反應喪失定義為：(a)在該合併之大便頻率(SF)及直腸出血(RB)評分中自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌測試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c)內視鏡檢分項評分(ES)為2或3，

其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1；且

其中各維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0067】 在本發明方法之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量，且在投與最後急救劑量後4至6週投與第一其他維持劑量。

【0068】 在本發明方法之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以4週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0069】 在本發明方法之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以12週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0070】 在本發明方法之再一實施例中，該方法包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注向患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中若患者在投與最後誘導劑量後4週尚未達到臨床反應，則向患者投與三個延伸誘導劑量之米日奇單抗，且其中各誘導劑量及各延伸誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，

其中若患者在維持週期期間出現反應喪失，則以4週間隔向患者投與三個急救劑量之米日奇單抗，其中各急救劑量包含300 mg之米日奇單抗，

其中若患者在投與最後急救劑量後4週達到臨床反應，則向患者投與其他維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後急救劑量後2至8週投與第一其他維持劑量，

其中反應喪失定義為：(a)在該合併之大便頻率(SF)及直腸出血(RB)評分中自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌測試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c)內視鏡檢分項評分(ES)為2或3，

其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1，

且其中各維持劑量及各其他維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0071】 在本發明方法之較佳實施例中，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量，且在投與最後急救劑量後4

至6週投與第一其他維持劑量。

【0072】 在本發明方法之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以4週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0073】 在本發明方法之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以12週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0074】 在本發明之另一態樣中，本文提供一種用於治療UC之抗IL-23p19抗體，其中治療包含：

a)向該患者投與至少一個誘導劑量之該抗IL-23p19抗體，其中該誘導劑量包含50 mg至1200 mg之該抗體；且

b)在投與最後誘導劑量後向患者投與至少一個維持劑量之抗IL-23p19抗體，其中維持劑量包含150至400 mg之抗IL-23p19抗體。

【0075】 在本發明之一實施例中，UC為中度至重度潰瘍性結腸炎。

【0076】 在本發明之另一實施例中，患者未經生物製劑治療。本發明之一替代實施例中，患者經歷生物製劑治療。在本發明之另一替代實施例中，患者經生物製劑治療失敗或經常規治療失敗。

【0077】 在本發明之再一實施例中，至少一個誘導劑量包含200 mg至1000 mg之抗IL-23p19抗體。

【0078】 在本發明之再一實施例中，至少一個誘導劑量包含200 mg至600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0079】 在本發明之再一實施例中，至少一個誘導劑量包含50

mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg或600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0080】 在本發明之一較佳實施例中，至少一個誘導劑量包含300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0081】 在本發明之再一實施例中，向患者投與一個、兩個或三個誘導劑量。

【0082】 在本發明之再一實施例中，以4週間隔投與兩個或三個誘導劑量。

【0083】 在本發明之一較佳實施例中，以4週間隔投與三個誘導劑量。

【0084】 在本發明之再一實施例中，藉由靜脈內輸注投與至少一個誘導劑量。

【0085】 在本發明之再一實施例中，若患者在投與最後誘導劑量後4至12週尚未達到臨床反應，則向患者投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量之抗IL-23p19抗體，其中若患者在投與最後延伸誘導劑量後4至12週已達到臨床反應，則向患者投與至少一個維持劑量之抗IL-23p19抗體，且其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1。

【0086】 在本發明之再一實施例中，若患者在投與最後誘導劑量後4週尚未達到臨床反應，則向患者投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量。

【0087】 在本發明之再一實施例中，以4週間隔投與兩個或三個延伸誘導劑量。

【0088】 在本發明之一較佳實施例中，以4週間隔投與三個延伸誘

導劑量。

【0089】 在本發明之再一實施例中，一個、兩個或三個延伸誘導劑量包含50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg或600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0090】 在本發明之一較佳實施例中，一個、兩個或三個延伸誘導劑量包含300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0091】 在本發明之再一實施例中，藉由靜脈內輸注投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量。

【0092】 在本發明之再一實施例中，至少一個維持劑量包含150 mg、200 mg、250 mg或300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0093】 在本發明之一較佳實施例中，至少一個維持劑量包含200 mg之抗IL-23p19抗體。

【0094】 在本發明之再一實施例中，向患者投與多個維持劑量且其中在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量。

【0095】 較佳地，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量。

【0096】 替代性較佳地，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週投與第一維持劑量。

【0097】 更佳地，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4週投與第一維持劑量。

【0098】 在本發明之再一實施例中，在投與第一維持劑量後以4、8或12週間隔投與後續維持劑量。

【0099】 較佳地，以4週間隔投與後續維持劑量。

【0100】 替代性較佳地，以8週間隔投與後續其他維持劑量。

【0101】 另外替代性較佳地，以12週間隔投與後續維持劑量。

【0102】 在本發明之再一實施例中，藉由皮下注射投與維持劑量。

【0103】 在本發明之再一實施例中，若患者在維持週期期間出現反應喪失，則向患者投與一個、兩個或三個急救劑量之抗IL-23p19抗體，其中若患者在投與最後急救劑量後4至12週達到臨床反應，則向患者投與一或多個其他維持劑量之抗IL-23p19抗體，其中反應喪失定義為：(a)在合併之大便頻率(SF)及直腸出血(RB)評分中自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌測試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c)內視鏡檢分項評分(ES)為2或3，且其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1。

【0104】 在本發明之再一實施例中，以4週間隔投與兩個或三個急救劑量。

【0105】 在本發明之一較佳實施例中，以4週間隔投與三個急救劑量。

【0106】 在本發明之再一實施例中，一個、兩個或三個急救劑量包含50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg或600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0107】 在本發明之一較佳實施例中，一個、兩個或三個急救劑量包含300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0108】 在本發明之再一實施例中，藉由靜脈內輸注投與一個、兩個或三個急救劑量。

【0109】 在本發明之再一實施例中，一或多個其他維持劑量包含 150 mg、200 mg、250 mg或300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0110】 在本發明之一較佳實施例中，一或多個其他維持劑量包含 200 mg之抗IL-23p19抗體。

【0111】 在本發明之一較佳實施例中，向患者投與多個其他維持劑量，且其中在投與最後急救劑量後2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週投與第一其他維持劑量。

【0112】 較佳地，在投與最後急救劑量後4週投與第一其他維持劑量。

【0113】 在本發明之再一實施例中，在投與第一其他維持劑量後以 4、8或12週間隔投與後續其他維持劑量。

【0114】 較佳地，以4週間隔投與後續其他維持劑量。

【0115】 替代性較佳地，以8週間隔投與後續其他維持劑量。

【0116】 另外替代性較佳地，以12週間隔投與後續其他維持劑量。

【0117】 在本發明之再一實施例中，藉由皮下注射投與其他維持劑量。

【0118】 在本發明之再一實施例中，抗IL-23p19抗體為米日奇單抗、鼓賽庫單抗、替爪奇單抗、里森基單抗或布拉茲庫單抗。

【0119】 在本發明之一較佳實施例中，抗IL-23p19抗體為米日奇單抗。

【0120】 在本發明之再一實施例中，該治療包含：

a) 以4週間隔藉由靜脈內輸注向該患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0121】 在本發明之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量。

【0122】 在本發明之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0123】 在本發明之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與其他維持劑量之米日奇單抗。

【0124】 在本發明之再一實施例中，該治療包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注向患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中若患者在投與最後誘導劑量後4週尚未達到臨床反應，則向患者投與三個延伸誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量及各延伸誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0125】 在本發明之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量。

【0126】 在本發明之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0127】 在本發明之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0128】 在本發明之再一實施例中，該治療包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注向該患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，

其中若患者在維持週期期間出現反應喪失，則以4週間隔向患者投與三個急救劑量之米日奇單抗，

其中各急救劑量包含300 mg之米日奇單抗，

其中若患者在投與最後急救劑量後4週達到臨床反應，則向患者投與其他維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後急救劑量後2至8週投與第一其他維持劑量，

其中反應喪失定義為：(a)在該合併之大便頻率(SF)及直腸出血(RB)評分中自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌測試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c)內視鏡檢分項評分(ES)為2或3，

其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1，

且其中各維持劑量及各其他維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0129】 在本發明之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量，且在投與最後急救劑量後4至6週投與第一其他維持劑量。

【0130】 在本發明之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以

4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以4週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0131】 在本發明之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以12週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0132】 在本發明之再一實施例中，該治療包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注向患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中若患者在投與最後誘導劑量後4週尚未達到臨床反應，則向患者投與三個延伸誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量及各延伸誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗，

其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1，且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，

其中若患者在維持週期期間出現反應喪失，則以4週間隔向患者投與三個急救劑量之米日奇單抗，其中各急救劑量包含300 mg之米日奇單抗，

其中若患者在投與最後急救劑量後4週達到臨床反應，則向患者投與其他維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後急救劑量後2至8週投與第一其他維持劑量，

其中反應喪失定義為：(a)在該合併之大便頻率(SF)及直腸出血(RB)評分中自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌測

試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c) 內視鏡檢分項評分(ES)為2或3，

其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1，

且其中各維持劑量及各其他維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0133】 在本發明之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量，且在投與最後急救劑量後4至6週投與第一其他維持劑量。

【0134】 在本發明之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以4週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0135】 在本發明之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以12週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0136】 在本發明之另一態樣中，本文提供抗IL-23p19抗體在製造用於治療UC之藥劑中的用途，其中該治療包含：

a)向該患者投與至少一個誘導劑量之該抗IL-23p19抗體，其中該誘導劑量包含50 mg至1200 mg之該抗體；且

b)在投與最後誘導劑量後向患者投與至少一個維持劑量之抗IL-23p19抗體，其中維持劑量包含150至400 mg之抗IL-23p19抗體。

【0137】 在本發明之一實施例中，UC為中度至重度潰瘍性結腸炎。

【0138】 在本發明之另一實施例中，患者未經生物製劑治療。本發明之一替代實施例中，患者經歷生物製劑治療。在本發明之另一替代實施例中，患者經生物製劑治療失敗或經常規治療失敗。

【0139】 在本發明之再一實施例中，至少一個誘導劑量包含200 mg至1000 mg之抗IL-23p19抗體。

【0140】 在本發明之再一實施例中，至少一個誘導劑量包含200 mg至600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0141】 在本發明之再一實施例中，至少一個誘導劑量包含50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg或600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0142】 在本發明之一較佳實施例中，至少一個誘導劑量包含300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0143】 在本發明之再一實施例中，向患者投與一個、兩個或三個誘導劑量。

【0144】 在本發明之再一實施例中，以4週間隔投與兩個或三個誘導劑量。

【0145】 在本發明之一較佳實施例中，以4週間隔投與三個誘導劑量。

【0146】 在本發明之再一實施例中，藉由靜脈內輸注投與至少一個誘導劑量。

【0147】 在本發明之再一實施例中，若患者在投與最後誘導劑量後4至12週尚未達到臨床反應，則向患者投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量之抗IL-23p19抗體，其中若患者在投與最後延伸誘導劑量後4至12週已達到臨床反應，則向患者投與至少一個維持劑量之抗IL-23p19抗體，且其

中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1。

【0148】 在本發明之再一實施例中，若患者在投與最後誘導劑量後4週尚未達到臨床反應，則向患者投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量。

【0149】 在本發明之再一實施例中，以4週間隔投與兩個或三個延伸誘導劑量。

【0150】 在本發明之一較佳實施例中，以4週間隔投與三個延伸誘導劑量。

【0151】 在本發明之再一實施例中，一個、兩個或三個延伸誘導劑量包含50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg或600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0152】 在本發明之一較佳實施例中，一個、兩個或三個延伸誘導劑量包含300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0153】 在本發明之再一實施例中，藉由靜脈內輸注投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量。

【0154】 在本發明之再一實施例中，至少一個維持劑量包含150 mg、200 mg、250 mg或300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0155】 在本發明之一較佳實施例中，至少一個維持劑量包含200 mg之抗IL-23p19抗體。

【0156】 在本發明之再一實施例中，向患者投與多個維持劑量且其中在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量。

【0157】 較佳地，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6

週投與第一維持劑量。

【0158】 替代性較佳地，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週投與第一維持劑量。

【0159】 更佳地，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4週投與第一維持劑量。

【0160】 在本發明之再一實施例中，在投與第一維持劑量後以4、8或12週間隔投與後續維持劑量。

【0161】 較佳地，以4週間隔投與後續維持劑量。

【0162】 替代性較佳地，以8週間隔投與後續其他維持劑量。

【0163】 另外替代性較佳地，以12週間隔投與後續維持劑量。

【0164】 在本發明之再一實施例中，藉由皮下注射投與維持劑量。

【0165】 在本發明之再一實施例中，若患者在維持週期期間出現反應喪失，則向患者投與一個、兩個或三個急救劑量之抗IL-23p19抗體，其中若患者在投與最後急救劑量後4至12週達到臨床反應，則向患者投與一或多個其他維持劑量之抗IL-23p19抗體，其中反應喪失定義為：(a)在合併之大便頻率(SF)及直腸出血(RB)評分中，自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌測試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c)內視鏡檢分項評分(ES)為2或3，且其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1。

【0166】 在本發明之再一實施例中，以4週間隔投與兩個或三個急救劑量。

【0167】 在本發明之一較佳實施例中，以4週間隔投與三個急救劑

量。

【0168】 在本發明之再一實施例中，一個、兩個或三個急救劑量包含50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg或600 mg之抗IL-23p19抗體。

【0169】 在本發明之一較佳實施例中，一個、兩個或三個急救劑量包含300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0170】 在本發明之再一實施例中，藉由靜脈內輸注投與一個、兩個或三個急救劑量。

【0171】 在本發明之再一實施例中，一或多個其他維持劑量包含150 mg、200 mg、250 mg或300 mg之抗IL-23p19抗體。

【0172】 在本發明之一較佳實施例中，一或多個其他維持劑量包含200 mg之抗IL-23p19抗體。

【0173】 在本發明之一較佳實施例中，向患者投與多個其他維持劑量，且其中在投與最後急救劑量後2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週投與第一其他維持劑量。

【0174】 較佳地，在投與最後急救劑量後4週投與第一其他維持劑量。

【0175】 在本發明之再一實施例中，在投與第一其他維持劑量後以4、8或12週間隔投與後續其他維持劑量。

【0176】 較佳地，以4週間隔投與後續其他維持劑量。

【0177】 替代性較佳地，以8週間隔投與後續其他維持劑量。

【0178】 另外替代性較佳地，以12週間隔投與後續其他維持劑量。

【0179】 在本發明之再一實施例中，藉由皮下注射投與其他維持劑

量。

【0180】 在本發明之再一實施例中，抗IL-23p19抗體為米日奇單抗、鼓賽庫單抗、替爪奇單抗、里森基單抗或布拉茲庫單抗。

【0181】 在本發明之一較佳實施例中，抗IL-23p19抗體為米日奇單抗。

【0182】 在本發明之再一實施例中，該治療包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注向該患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0183】 在本發明之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量。

【0184】 在本發明之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0185】 在本發明之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與其他維持劑量之米日奇單抗。

【0186】 在本發明之再一實施例中，該治療包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注向患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中若患者在投與最後誘導劑量後4週尚未達到臨床反應，則向患者投與三個延伸誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量及各延伸誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單

抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0187】 在本發明之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量。

【0188】 在本發明之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0189】 在本發明之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【0190】 在本發明之再一實施例中，該治療包含：

a) 以4週間隔藉由靜脈內輸注向該患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b) 以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，

其中若患者在維持週期期間出現反應喪失，則以4週間隔向患者投與三個急救劑量之米日奇單抗，

其中各急救劑量包含300 mg之米日奇單抗，

其中若患者在投與最後急救劑量後4週達到臨床反應，則向患者投與其他維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後急救劑量後2至8週投與第一其他維持劑量，

其中反應喪失定義為：(a)在該合併之大便頻率(SF)及直腸出血(RB)評分中自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌測試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c)內視鏡檢分項評分(ES)為2或3，

其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1，

且其中各維持劑量及各其他維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0191】 在本發明之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量，且在投與最後急救劑量後4至6週投與第一其他維持劑量。

【0192】 在本發明之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以4週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0193】 在本發明之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以12週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0194】 在本發明之再一實施例中，該治療包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注向患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中若患者在投與最後誘導劑量後4週尚未達到臨床反應，則向患者投與三個延伸誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量及各延伸誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗，

其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1，且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射向患者投與維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週投與第一維持劑量，

其中若患者在維持週期期間出現反應喪失，則以4週間隔向患者投與三個急救劑量之米日奇單抗，其中各急救劑量包含300 mg之米日奇單抗，

其中若患者在投與最後急救劑量後4週達到臨床反應，則向患者投與其他維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後急救劑量後2至8週投與第一其他維持劑量，

其中反應喪失定義為：(a)在該合併之大便頻率(SF)及直腸出血(RB)評分中自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌測試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c)內視鏡檢分項評分(ES)為2或3，

其中臨床反應定義為在9分制改良式梅歐評分表(MMS)分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%，其中在直腸出血(RB)分項評分中減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1，

且其中各維持劑量及各其他維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【0195】 在本發明之一較佳實施例中，在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6週投與第一維持劑量，且在投與最後急救劑量後4至6週投與第一其他維持劑量。

【0196】 在本發明之另一較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以4週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【0197】 在本發明之一替代性較佳實施例中，在投與第一維持劑量後以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗，且在投與第一其他維持劑量後以12週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【圖式簡單說明】**【0198】**

圖1說明在臨床研究中米日奇單抗的群體PK模型估計之平均血清濃度。

圖2說明所關注的誘導指標相對於米日奇單抗平均濃度在各劑量組中的第12週時之比率。

圖3基於臨床反應(上圖)或臨床緩解(下圖)狀態繪製了在誘導期間在患者中的模型估計之平均米日奇單抗平均濃度。

圖4基於臨床反應(上圖)或臨床緩解(下圖)狀態繪製了在患者中在誘導期間的所觀測第12週米日奇單抗濃度。

圖5繪製了經修改之梅歐評分(MMS)在第12週時相比於第12週米日奇單抗濃度的模型模擬之變化。

【實施方式】

【0199】 本申請案根據35 .S.C. §119(e)主張2018年3月30日申請之美國臨時申請案第62/650,314號之權益；該申請案之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0200】 UC為一種結腸炎形式，通常為結腸的腸之發炎性疾病，其包括特徵性潰瘍。活動性疾病之症狀通常包括混有血液之腹瀉，通常伴隨著變化程度之腹痛，自輕度不適至重度疼痛痙攣。

【0201】 存在用於評定疾病嚴重程度之若干方法，包括梅歐評分、改良式梅歐評分表(MMS)及潰瘍性結腸炎疾病活動性指數(Ulcerative Colitis Disease Activity Index，UCDAI)。

【0202】 梅歐評分為包含以下4個分項評分的複合儀器：

第 31 頁(發明說明書)

C241667PBX20231025C.docx

(i) 大便頻率(SF)：SF分項評分為患者報導之量測值。此項相對於在相同週期中彼患者之正常大便數目以4分評分報導在24小時週期中的大便數目。大便定義為去廁所的行程，其中患者進行排便或僅排出血液、排出血液及黏液或僅黏液。患者記錄24小時週期中所排出之總大便總數。通常在研究或觀測週期開始時記錄彼患者之參考「正常」SF。彼患者之正常SF在患者處於緩解期時的所報導SF，或若患者從未達到緩解，則處在UC之病徵及症狀初始發作之前的所報導SF。

大便頻率分項評分	評分
個體之正常大糞數目	0
比正常多1至2次大便	1
比正常多3至4次大便	2
比正常多5或更多次大便	3

(ii) 直腸出血(RB)：RB分項評分為患者報導之量測值。此項以4分評分報導給定天之經直腸排出的血液之最大量。

直腸出血分項評分	評分
未見出血	0
小於一半時間的便中混血	1
大部分時間明顯出血(不僅為血跡)或便中混血	2
僅排出血液	3

(iii) 內視鏡檢分項評分(ES)：ES為醫師報導之量測值，其以4分評分報導可撓性乙狀結腸鏡檢查或結腸鏡檢之黏膜的最差形態。與當前臨床實踐一致，易脆性不包括ES為1的定義。

內視鏡檢分項評分	評分
正常或無活動性疾病	0
輕度疾病(紅斑、血管圖案減少)	1
中度疾病(明顯紅斑、血管圖案不存在、易脆、糜爛)	2
重度疾病(自發出血、潰瘍)	3

(iv) 醫師總體評定(Physician's Global Assessment，PGA)：PGA為醫師報導之量測值，其以4分評分概括患者之UC疾病活動性的評定。

醫師總體評定	評分
正常	0
輕度疾病	1
中度疾病	2
重度疾病	3

【0203】 各分項評分以範圍介於0至3的4分評分進行評分，以得到12之最大梅歐評分。

【0204】 MMS為對初始梅歐指數參考作出之修改(Schroeder等人，New Eng J Med, 317(26):1625-1629, 1987)且包括梅歐評分之4個分項評分中的3個。其不包括醫師之總體評定。MMS評估三個分項評分，各自以0至3之評分進行且最大總評分為9。下表概括用於評分之各別MMS子量表。

表1：改良式梅歐評分表

改良式梅歐評分表(MMS)			
指數	大便頻率(SF)	直腸出血(RB)	內視鏡檢評分(ES)
MMS	0 =此患者之正常大便數/天 1 =此患者多1至2次大便/天 2 = 比正常多3至4次大便 3 =比正常多5或更多次大便	0 =未見出血 1 =小於一半時間的便中混血 2 =大部分時間明顯便中帶血 3 =單獨排出血液	0 =正常或無活動性疾病 1 =輕度疾病(紅斑、血管圖案減少) 2 =中度疾病(明顯紅斑、血管圖案不存在、易脆、糜爛) 3 =重度疾病(自發出血、潰瘍)

【0205】 具有6至12之梅歐評分或4至9的MMS以及各自≥ 2之ES的患者定義為具有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。

【0206】 如本文中所使用，術語「經歷生物製劑治療」係指已經投與例如抗TNF-α抗體之生物製劑的患者，該生物製劑用於治療UC，特定言之，用於治療中度至重度UC。此類患者可已經投與或可尚未投與用於治療UC之習知藥品。用於治療UC之習知藥品包括5-胺基柳酸(5-ASA)、類固醇及免疫抑止藥物，諸如硫唑嘌呤(AZA)及6-巰基嘌呤(6-MP)。

【0207】 如本文中所使用，術語「經生物製劑治療失敗」係指已經投與例如抗TNF-α抗體之生物製劑的患者，該生物製劑用於治療UC，特定言之，用於治療中度至重度UC。此類患者可已經投與或可尚未投與用於治療UC之習知藥品。用於治療UC之習知藥品包括5-胺基柳酸(5-ASA)、類固醇及免疫抑止藥物，諸如硫唑嘌呤(AZA)及6-巰基嘌呤(6-MP)。此類患者對UC之生物製劑療法(諸如抗TNF抗體或抗整合素抗體)或

對janus激酶(JAK)抑制劑(諸如托法替尼(tofacitinib))具有不充分反應、反應喪失或不耐受。在術語「經生物製劑治療失敗」之上下文中，不管在使用時在產品標籤中指示的審批通過之誘導劑量進行的誘導治療如何，不充分反應意謂持續性活動性疾病的病徵及症狀。在術語「經生物製劑治療失敗」之上下文中，反應喪失定義為遵循先前臨床益處在審批通過之維持劑量期間活動性疾病之病徵及症狀之復發(即使臨床益處不能視為已失敗或對UC生物製劑療法不耐受，仍停止)。在術語「經生物製劑治療失敗」之上下文中，不耐受意謂對英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)、維多珠單抗(vedolizumab)、托法替尼或其他審批通過之生物製劑或JAK抑制劑不耐受的病史(包括(但不限於)輸液相關事件、髓鞘脫失、充血性心臟衰竭或引起劑量減少或藥物停止的任何其他藥物相關之AE)。

【0208】 如本文中所使用，術語「未經生物製劑治療」係指尚未投與例如抗TNF- α 抗體之生物製劑的患者，該生物製劑用於治療UC，特定言之，用於治療中度至重度UC。此類患者可已經投與或可尚未投與用於治療UC之習知藥品。用於治療UC之習知藥品包括5-胺基柳酸(5-ASA)、類固醇及免疫抑止藥物，諸如硫唑嘌呤(AZA)及6-巰基嘌呤(6-MP)。

【0209】 如本文中所使用，術語「經常規治療失敗」係指對以下藥物中之至少一者具有不充分反應、反應喪失或不耐受的患者：

(i) 皮質類固醇

- 不管呈至少30 mg/天之劑量持續最少2週之經口潑尼松(或等效物)如何，皮質類固醇難治性結腸炎定義為活動性UC之病徵及/或症狀。
- 皮質類固醇依賴型結腸炎定義為(a)在活動性UC之病徵及/或症狀

不恢復之情況下不可能在開始皮質類固醇3個月內將皮質類固醇降低至低於潑尼松等效物10 mg/天，及(b)在完成皮質類固醇療程3個月內復發。

- 皮質類固醇不耐受之病史包括(但不限於)庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)、骨質減少/骨質疏鬆、高血糖症或神經精神副作用，包括失眠，其與皮質類固醇治療相關聯。

(ii) 免疫調節劑：

- 儘管用以下中之一者治療至少3個月，持續性活動性疾病之病徵及/或症狀：

(a) 經口AZA (≥ 1.5 mg/kg/天)或6-MP (≥ 0.75 mg/kg/天)，或

(b) 如藉由硫鳥嘌呤代謝物測試所判斷之治療性範圍內的經口AZA或6-MP，或

(c) 藉由硫鳥嘌呤代謝物測試所判斷之治療性範圍內的硫代嘌呤及別嘌呤醇之組合

- 對至少一種免疫調節劑不耐受之病史包括(但不限於)噁心/嘔吐、腹痛、胰臟炎、肝功能測試異常及淋巴球減少症)。

【0210】 用常規治療失敗之患者既未失敗亦未顯示對經指示用於治療UC的生物製劑藥物(抗TNF抗體或抗整合素抗體)不耐受。

【0211】 使用MMS，如本文中所使用，「臨床緩解」定義為：RB分項評分為0，SF分項評分為0或1 (其中自基線減少 ≥ 1 分)，且ES為0或1 (排除易脆性)。使用MMS，如本文中所使用，「臨床反應」定義為在9分制MMS分項評分達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ 至35%及RB分項評分減少 ≥ 1 的或RB分項評分為0或1。使用MMS，如本文中所使用，「內視鏡檢緩解」定義為達到0之梅歐ES。使用MMS，如本文中所使用，「內視鏡檢治

癒」定義為已達到0或1之梅歐ES。使用MMS，如本文中所使用，「症狀緩解」定義為已達到SF = 0或SF = 1，其中自基線減少 ≥ 1 分，且RB = 0。使用MMS，如本文中所使用，「反應喪失」定義為：(a)合併之大便頻率(SF)及直腸出血(RB)評分中自基線增加 ≥ 2 分，(b)在相隔 ≥ 7 天的2次連續問診確認艱難梭菌測試陰性時，合併之SF及RB評分 ≥ 4 ，及(c)內視鏡檢分項評分(ES)為2或3。

【0212】如本文中所使用，「投藥(dose/dosing)」係指投與物質(例如，抗IL-23p19抗體)以達到治療性目標(例如，治療潰瘍性結腸炎)。

【0213】如本文中所使用，「誘導週期」係指治療患者之週期，其包含向患者投與抗IL-23p19抗體，以便誘導臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解，此等術語中之每一者如上文所定義。不存在「誘導週期」之最小或最大持續時間，但其持續時間通常為4、8或12週。誘導週期結束通常為在已投與最後誘導劑量後4或8週進行的誘導結束評定。

【0214】如本文中所使用，「誘導劑量」係指向患者投與以便誘導臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解的抗IL-23p19抗體之第一次劑量，此等術語中之每一者如上文所定義。「誘導劑量」可為單一劑量或替代地一組劑量。在誘導週期期間投與「誘導劑量」。

【0215】如本文中所使用，「擴展誘導週期」係指治療患者之週期，其包含向有需要之患者投與抗IL-23p19抗體以便誘導臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解，此等術語中之每一者如上文所定義，此係因為在初始誘導週期期間未達到臨床緩解、臨床反

應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解。「擴展誘導週期」之持續時間可為4、8或12週。

【0216】如本文中所使用，「延伸誘導劑量」係指向患者投與以便誘導臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解的抗IL-23p19抗體之另一誘導劑量，此等術語中之每一者如上文所定義，此係因為在初始誘導週期期間未達到臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解。「延伸誘導劑量」可為單一劑量或替代地一組劑量。不存在「擴展誘導週期」之最小或最大持續時間，但其持續時間通常為4、8或12週。擴展誘導週期之結束通常為在已投與最後延伸誘導劑量後4或8週進行的擴展誘導結束評定。在擴展誘導週期期間投與「延伸誘導劑量」。

【0217】如本文中所使用，「維持週期」係指治療週期，其包含向患者投與抗IL-23p19抗體以便維持所要治療效果，所要治療效果為臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解，此等術語中之每一者如上文所定義。「維持週期」在誘導週期或擴展誘導週期之後，且因此，一旦開始，則達到所要治療效果，亦即臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解。

【0218】如本文中所使用，「維持劑量」係指向患者投與以維持或繼續所要治療效果的抗IL-23p19抗體之後續劑量，所要治療效果亦即臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解，此等術語中之每一者如上文所定義。在誘導劑量之後投與「維持劑量」。「維持劑量」可為單一劑量或替代地一組劑量。

【0219】在患者在維持週期期間出現反應喪失、在投與一或多個急

救劑量之後再達到所要治療效果且重新開始維持療法之上下文中，維持劑量稱為「其他維持劑量」。在療法維持週期期間投與「維持劑量」或「其他維持劑量」。在重新開始之維持期間的其他維持劑量及投藥間隔通常與在初始維持週期期間的劑量及投藥間隔相同，但可在主治健康護理專業人員有理由相信患者可受益於改變時經改變，該等改變諸如增加劑量之抗IL-23p19抗體或更頻繁投藥。

【0220】 如本文中所使用，術語「急救劑量」係指向出現反應喪失之患者投與以便再誘導/再達到在誘導週期結束時所達到之治療效果的抗IL-23p19抗體之劑量，治療效果為臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解，此等術語中之每一者如上文所定義。

【0221】 如本文中所使用，術語「急救週期」係指治療患者之週期，其包含向患者投與抗IL-23p19抗體，以便再誘導在誘導週期結束時所達到的治療效果，治療效果為臨床緩解、臨床反應、內視鏡檢緩解、內視鏡檢治癒及/或症狀緩解，此等術語中之每一者如上文所定義。「急救週期」之持續時間可為4、8或12週。

【0222】 在急救週期期間的急救劑量及投藥間隔通常與在初始誘導週期期間之劑量及投藥間隔相同，但可在主治健康護理專業人員有理由相信患者可受益於改變時經改變，該等改變諸如增加劑量之抗IL-23p19抗體或更頻繁投藥。

【0223】 如本文中所使用，術語「治療(treating/treat/treatment)」係指限制、減緩、減輕、減少或逆轉現存症狀、病症、病況或疾病之進展或嚴重程度，或改善病況之臨床症狀及/或病徵。不論可偵測或不可偵測，有益或所要臨床結果包括(但不限於)症狀緩解、疾病或病症之程度減

弱、疾病或病症穩定(亦即，其中疾病或病症不惡化)、疾病或病症之進展延遲或減緩、疾病或病症之改善或緩和以及疾病或之病症緩解(不論部分或總體)。需要治療者包括已患疾病者。

【0224】如本文中所使用，術語「抗體」進一步意欲涵蓋抗體、分解片段、指定部分及其變體，包括抗體模擬物或包含模擬抗體或其指定片段或部分的結構及/或功能的抗體之部分，包括單鏈抗體及其片段。功能性片段包括結合於人類IL-23之抗原結合片段。舉例而言，能夠結合於IL-12/23或其部分之抗體片段由本發明涵蓋，該等抗體片段包括(但不限於) Fab (例如，藉由番木瓜蛋白酶分解)、Fab' (例如，藉由胃蛋白酶分解及部分還原)及F(ab')₂ (例如，藉由胃蛋白酶分解)、facb (例如，藉由纖維蛋白溶酶分解)、pFc' (例如，藉由胃蛋白酶或纖維蛋白溶酶分解)、Fd (例如，藉由胃蛋白酶分解、部分還原且再凝集)、Fv或scFv (例如，藉由分子生物學技術)片段(參見例如Colligan等人，Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, NY, (1994-2001))。

【0225】此類片段可藉由酶促裂解、合成或重組技術產生，如此項技術中已知及/或如本文中所描述。抗體亦可使用其中在天然終止位點上游引入一或多個終止密碼子的抗體基因以多種截斷形式產生。舉例而言，編碼F(ab')₂重鏈部分之組合基因可經設計以包括編碼重鏈之CH1域及/或鉸鏈區的DNA序列。抗體之各種部分可藉由習知技術化學地接合在一起或可使用基因工程改造技術製備為連續蛋白。

【0226】如本文中所使用，「抗IL-23p19抗體」係指結合於人類IL-23之p19亞單位但不結合於人類IL-23之p40亞單位的抗體。抗IL-23p19抗體由此結合於人類IL-23但不結合於人類IL-12。

【0227】 可用於本發明之方法中的抗IL-23p19抗體之實例包括鼓賽庫單抗、替爪奇單抗、里森基單抗、米日奇單抗及布拉茲庫單抗。

【0228】 CAS登記號第1350289-85-8號之鼓賽庫單抗為結合於人類IL-23之p19亞單位的完整人類IgG₁ λ單株抗體。抗體及其製備方法描述於美國專利第7,935,344號中。

【0229】 CAS登記號第1326244-10-3號之替爪奇單抗為靶向人類IL-23之p19亞單位的人類化IgG1 κ單株抗體。抗體及其製備方法描述於美國專利第8,293,883號中。

【0230】 CAS登記號第1612838-76-2號之里森基單抗為靶向人類IL-23之p19亞單位的人類化IgG1 κ單株抗體。抗體及其製備方法描述於美國專利第8,778,346號中。

【0231】 CAS登記號第1884201-71-1號之米日奇單抗為靶向人類IL-23之p19亞單位的人類化IgG₄-κ單株抗體。抗體及其製備方法描述於美國專利第9,023,358號中。

【0232】 CAS登記號第1610353-18-8號之布拉茲庫單抗為靶向人類IL-23之p19亞單位的人類化IgG₂-λ單株抗體。抗體及其製備方法描述於美國專利第8,722,033號中。

【0233】 抗IL-23p19抗體或包含其之醫藥組合物可藉由非經腸途徑(例如，皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內或經皮)投與。

【0234】 術語「靜脈內輸注」係指在歷經大於大致15分鐘，通常介於大致30至90分鐘之時段將藥劑導入至動物或人類患者之靜脈中。

【0235】 術語「皮下注射」係指藉由自藥物容器的相對減慢之持續遞送將藥劑導入動物或人類患者之皮膚下，較佳地在皮膚與皮下組織之間

的囊袋內。捏起或拉起皮膚且遠離下層組織可產生囊袋。

【0236】 包含供用於本發明之方法中之抗IL-23p19抗體的醫藥組合物可藉由此項技術中熟知之方法來製備(例如，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第19版(1995)，A. Gennaro等人，Mack Publishing Co.)且包含如本文中所揭示的抗體及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0237】

實例

實例1：臨床研究

【0238】

概述

此研究為米日奇單抗在患有中度至重度潰瘍性結腸炎(UC)之患者中的2期多中心隨機分組雙盲平行安慰劑對照研究。將中度至重度UC定義為MMS為6至12以及內視鏡檢分項評分 ≥ 2 。研究包含至多28天之最大值的篩檢週期、12週盲化靜脈內療法週期、第12週時反應者之92週皮下療法週期以及第12週時無反應者之92週靜脈內及皮下擴展。

【0239】

目標

主要目標係測試在治療12週(第12週)之後在誘導臨床緩解中用米日奇單抗治療優於安慰劑之假說。次要目標包括以下：

- 評估用米日奇單抗進行治療之安全性及耐受性；
- 評估米日奇單抗在第12週時在誘導臨床反應中之功效；
- 評估第12週及第52週時之內視鏡檢緩解；

- 評估用米日奇單抗進行維持治療在第52週對臨床緩解、內視鏡檢緩解及臨床反應之耐久性的影響；及

- 表徵米日奇單抗之藥物動力學(PK)概況。

【0240】 使用作為除醫師之總體評定(PGA)之外的9分制梅歐評分的MMS來定義指標。在中心讀取內視鏡檢。亦在第12及52週時判定內視鏡檢治癒比率。指標定義係如下：

- **臨床緩解**：已達到以下梅歐分項評分：直腸出血(RB)分項評分為0，大便頻率(SF)分項評分為0或1 (其中自基線減少 ≥ 1 分)，且內視鏡檢分項評分為0或1。

- **臨床反應**：已達到自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 35\%$ 之9分制梅歐分項評分，及RB分項評分減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1。

- **內視鏡檢緩解**：已達到0之梅歐ES。

- **內視鏡檢治癒**：已達到0或1之梅歐ES。

【0241】

方法

此研究包含篩檢週期、第12週時反應者之兩個治療週期(12週盲化靜脈內誘導週期及92週皮下維持週期)及第12週時希望在研究中繼續之無反應者的兩個治療週期(12週盲化靜脈內誘導週期及92週靜脈內及皮下擴展週期)。隨機分組研究治療之大致三分之二患者先前已暴露於至少一種生物製劑療法(TNF拮抗劑或維多珠單抗)，且大致三分之一患者未經生物製劑療法治療。

【0242】

a) 篩檢週期

在初次問診之前≤ 28天評估患者之研究適用性。在初次問診時，將滿足適用性準則之患者平等地隨機分組至4個誘導治療組中之1個。

【0243】 符合條件的患者為在初始篩檢時年齡為18至75歲之在第一次劑量之研究治療前14天內患有如由梅歐評分為6至12(或MMS為4至9)以及內視鏡檢分項評分≥ 2所定義的中度至重度活動性UC的男性或女性患者，且具有UC擴展鄰近於直腸(所涉及結腸≥ 15 cm)的證據。患者必須符合以下中之任一者：

(a) 未經生物製劑療法(例如，TNF拮抗劑或維多珠單抗)治療且具有以下中之至少1者：

- 對用經口或IV皮質類固醇或免疫調節劑(6-MP或AZA)之當前治療反應不充分或未能耐受該治療，或

- 皮質類固醇依賴病史(不可能在不恢復UC之情況下成功地逐漸減少皮質類固醇)

或

(b) 在具有或不具有未能對此治療作出反應或耐受此治療的記錄病史之情況下亦已接受用1或多種生物製劑藥劑(諸如TNF拮抗劑或維多珠單抗，或實驗UC治療法；生物製劑或經口激酶抑制劑)以經批准用於治療UC之劑量進行治療。

【0244】 患者可接受治療性劑量之以下藥物：

(a) 經口5-ASA化合物：在所開處劑量在基線之前穩定至少兩週時；

(b) 經口皮質類固醇療法(潑尼松≤ 20 mg/d或當量)：在所開處劑量在基線之前穩定至少2週時；

(c) AZA或6-MP：在所開處劑量在基線之前穩定至少8週時。

【0245】**b) 誘導週期**

12週誘導週期經設計以確立與安慰劑相比在第0、4及8週時IV投與之米日奇單抗的功效及安全性。在第0週(基線)時，將患者徵選至四個誘導治療組(安慰劑、50 mg米日奇單抗、200 mg米日奇單抗或600 mg米日奇單抗)中以充分評估臨床反應及緩解指標。徵選入試驗中之患者基於先前暴露於用於治療UC之生物製劑療法而分層至治療組中。在第0、4及8週時投與盲化研究藥物(米日奇單抗或安慰劑)。

【0246】 基於暴露之劑量調整係基於米日奇單抗之血漿濃度而用於兩個米日奇單抗劑量組。若彼等問診之所計劃最低濃度降至低於預先指定臨限值，則可在第4週及第8週問診時增加50 mg米日奇單抗及200 mg米日奇單抗組之患者的劑量水平。600 mg米日奇單抗組之患者在誘導週期中保持處於固定劑量。

【0247】**c) 維持週期**

維持週期經設計以探究用SC Q4W或Q12W投與之200 mg米日奇單抗進行治療的臨床反應及緩解之安全性及耐久性。對盲化米日奇單抗誘導投藥達到反應之患者再隨機分組至兩個米日奇單抗維持治療組(每4週[Q4W]皮下(SC) 200 mg或每12週[Q12W] SC 200 mg)中之一者。達到臨床反應的安慰劑組之患者保持服用安慰劑。第12週時具有臨床反應之患者在維持週期中繼續研究參與至多第52週。進入米日奇單抗維持投藥週期之患者根據其第12週緩解狀態進行分層。

【0248】

d) 擴展週期

在誘導週期中隨機分組但第12週時不具有臨床反應之患者可選擇在擴展週期中繼續研究或停止研究。擴展週期由誘導及維持部分組成，該等誘導及維持部分為初期研究設計中之誘導及維持週期的經修改版本。在誘導之擴展週期期間，患者接受在擴展第0、4及8週時投與之600 mg或1000 mg米日奇單抗IV。對擴展週期誘導投藥具有臨床反應的患者有機會繼續擴展週期維持療法，而在擴展週期期間無反應者停止研究。繼續維持治療之擴展週期之患者接受SC Q4W投與之200 mg米日奇單抗(非盲)。

【0249】

研究概述

治療意願(ITT)群體中有總共249名患者。人口統計特徵在米日奇單抗組(總)與安慰劑(總)之間平衡。在249名隨機分組患者中，100名患者為女性。平均年齡($\pm$ 標準偏差)為42.6歲($\pm$ 13.9歲)。

【0250】 疾病特徵在總米日奇單抗治療組與安慰劑之間平衡。大致42%患者在基線時具有中度活動性疾病(梅歐評分6至8：安慰劑42.9%；總米日奇單抗41.8%)，而大致58%在基線時具有重度活動性疾病(梅歐評分9至12：安慰劑57.1%；總米日奇單抗58.2%)。在MMS中，大便鈣衛蛋白及C反應蛋白(CRP)在基線時均在群組之間平衡。

【0251】 相對於在基線時接受經口皮質類固醇或5-胺基水楊酸鹽的患者之比例，總米日奇單抗組與安慰劑之間不存在顯著差異。與總米日奇單抗組相比，安慰劑組中之更大比例之患者在基線時接受硫代嘌呤療法(總米日奇單抗23.1%；安慰劑39.7%)。

【0252】

結果：概述

由對治療分配及時間點盲化之專家在中心讀取內視鏡檢視訊。使用邏輯回歸分析進行臨床緩解(主要結果)、臨床反應、內視鏡檢治癒、內視鏡檢緩解及症狀緩解之比率的比較。基線特徵在治療組中類似。大部分患者(63%)已暴露於使用生物製劑之療法或用該療法治療失敗。

【0253】 在第12週時，用米日奇單抗200 mg(但非米日奇單抗50 mg或米日奇單抗600 mg)治療之患者中，臨床緩解率大於安慰劑治療組患者($p < 0.01$) (表)。在第12週時，所有米日奇單抗組之臨床反應率均大於安慰劑組($p < 0.05$)。米日奇單抗50及200 mg組之內視鏡檢治癒率大於安慰劑治療組患者($p < 0.05$)。所有群組之間之內視鏡檢緩解率均類似。米日奇單抗200及600 mg組之症狀緩解率大於安慰劑治療組患者($p < 0.01$)。儘管米日奇單抗暴露隨劑量而增加，但功效並不遵循典型平台劑量或暴露反應。治療組中存在類似比率之嚴重不良事件(SAE)及治療引發不良事件(TEAE)。

【0254】 總言之，第12週結果資料指示，200 mg米日奇單抗組中之患者比安慰劑或50 mg米日奇單抗組中之患者在第12週時對治療反應更佳。此外，200 mg米日奇單抗組中之患者比600 mg米日奇單抗組中之患者在第12週時對治療反應更佳。

【0255】 基於可供用於此研究之維持週期的功效資料，觀測到200 mg Q4W及200 mg Q12W之兩種米日奇單抗SC劑量療程在第52週時具有類似臨床緩解、臨床反應及內視鏡檢治癒率。進入維持週期之患者的基線(BL)特徵在群組之間類似。在BL時，52.7%先前已接受生物製劑。在第52週時，46.8% (Q4W)及37.0% (Q12W)處於臨床緩解。另外，80.9%

(Q4W)及76.1% (Q12W)具有臨床反應，且57.4% (Q4W)及47.8% (Q12W)之ES = 0/1。在第12週時處於臨床緩解之彼等患者中，61.1% (Q4W)及38.5% (Q12W)在第52週時保持處於臨床緩解。在第12週時處於臨床反應(但未緩解)之彼等患者中，37.9% (Q4W)及36.4% (Q12W)在第52週時達到臨床緩解。在維持週期期間，1名患者由於不良事件(AE)停止研究，且在兩個治療組中報導了類似頻率之治療引發AE及嚴重AE。米日奇單抗由此在整個維持週期中展現持久功效(由多個量測值評定)而無未預期之安全性信號且極少由於AE停止。

【0256】 米日奇單抗濃度資料分析指示暴露與劑量成比例地增加。暴露為第12週MMS發生基線變化的顯著預測因素，但個別患者暴露與臨床反應或緩解之間不存在較強關係。

【0257】 在維持期間，Q12W療程產生更間歇性米日奇單抗濃度分佈，而Q4W濃度分佈更一致。Q4W療程亦產生與在200 mg誘導群組中所產生之第12週最低濃度類似的最低濃度。

【0258】 米日奇單抗通常具有良好耐受性，極少由於不良事件(AE)停止。不存在臨床上顯著安全性發現，且在誘導或維持週期中未提到劑量關係。在所有群組中，治療引發不良事件(TEAE)之嚴重程度通常為輕度或中度。無死亡。

【0259】

結果：第12週之功效

由對治療分配及時間點盲化之專家在中心讀取內視鏡檢視訊。使用邏輯回歸分析進行臨床緩解(主要結果)、臨床反應、內視鏡檢治癒、內視鏡檢緩解及症狀緩解之比率的比較。

【0260】 在第12週時主要、次要及關鍵探究指標資料(無反應者，設算[NRI]，ITT群體)概述於表2中。

表2：第12週時之功效量測值之概述

	安慰劑 IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
臨床緩解				
Nx	59	61	60	57
n (%)	3 (4.8%)	10 (15.9%)	14 (22.6%)	7 (11.5%)
95% CI ^b	(0.0% , 10.0%)	(6.8% , 24.9%)	(12.2% , 33.0%)	(3.5% , 19.5%)
差值vs安慰劑		11.1%	17.8%	6.7%
95% CI ^b		(0.7% , 21.6%)	(6.2% , 29.5%)	(-2.9% , 16.3%)
p值vs安慰劑 ^c		0.066	0.004	0.142
臨床反應				
Nx	59	61	60	57
n (%)	13 (20.6%)	26 (41.3%)	37 (59.7%)	30 (49.2%)
95% CI ^b	(10.6% , 30.6%)	(29.1% , 53.4%)	(47.5% , 71.9%)	(36.6% , 61.7%)
差值vs安慰劑		20.6%	39.0%	28.5%
95% CI ^b		(4.9% , 36.4%)	(23.3% , 54.8%)	(12.5% , 44.6%)
p值vs安慰劑 ^c		0.014	< 0.001	0.001
內視鏡檢治癒				
Nx	59	61	60	57
n (%)	4 (6.3%)	15 (23.8%)	19 (30.6%)	8 (13.1%)
95% CI ^b	(0.3% , 12.4%)	(13.3% , 34.3%)	(19.2% , 42.1%)	(4.6% , 21.6%)
差值vs安慰劑		17.5%	24.3%	6.8%
95% CI ^b		(5.3% , 29.6%)	(11.3% , 37.3%)	(-3.6% , 17.2%)
p值vs安慰劑 ^c		0.012	< 0.001	0.215
組織學緩解				
Nx	53	54	55	52
n (%)	10 (18.9%)	7 (13.0%)	25 (45.5%)	19 (36.5%)
95% CI ^b	(8.3% , 29.4%)	(4.0% , 21.9%)	(32.3% , 58.6%)	(23.5% , 49.6%)
差值vs安慰劑		-5.9%	26.6%	17.7%
95% CI ^b		(-19.7% , 7.9%)	(9.7% , 43.4%)	(0.9% , 34.5%)
p值vs安慰劑 ^c		0.411	0.004	0.044

	安慰劑 IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
內視鏡檢緩解				
Nx	59	61	60	57
n (%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)
95% CI ^b	(0.0% , 4.7%)	(0.0% , 7.5%)	(0.0% , 7.6%)	(0.0% , 4.8%)
差值vs安慰劑		1.6%	1.6%	0.1%
95% CI ^b		(-3.7% , 6.9%)	(-3.7% , 7.0%)	(-4.4% , 4.5%)
p值vs安慰劑 ^c		NA	NA	NA

縮寫：CI =信賴區間；ES =內視鏡檢分項評分；ITT =治療意願群體；IV =靜脈內；Miri =米日奇單抗；N =分析群體中之患者數；n =指定類別中之患者數；NA =不適用；NRI =無反應者設算；Nx =用無遺漏資料之分析中的患者數；Q4W =每4週；RB =直腸出血；SF =大便頻率；vs =相比於。

a 總共73%之50 mg組患者及44%之200 mg組患者在第12週之前具有基於暴露之劑量調整，從而得到分別100 mg及250 mg之平均米日奇單抗劑量。

b 使用渥得方法(Wald method)計算信賴區間。

c 以地理區及先前生物製劑經歷作為因素的邏輯回歸分析。

注意：反應百分比藉由 $n/N_x \times 100\%$ 來計算。第12週時之**臨床緩解**定義為達到：0之RB梅歐分項評分，0或1之SF梅歐分項評分(其中自基線減小1分)，及0或1之梅歐ES。第12週時之**臨床反應**定義為在第12週時達到包括自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 35\%$ 的9分制梅歐分項評分(包含RB、SF及內視鏡檢發現之分項評分)以及減少 ≥ 1 的RB分項評分或0或1的RB分項評分。

內視鏡檢治癒定義為達到0或1之內視鏡檢發現分項評分。**組織學緩解**定義為固有層中之嗜中性白血球、上皮細胞中之嗜中性白血球的0之Geboes組

織學分項評分及糜爛或潰瘍參數。第12週之**內視鏡檢緩解**定義為在第12週時達到0之梅歐內視鏡檢評分。

【0261】 在第12週時，用200 mg米日奇單抗(但非50 mg米日奇單抗或600 mg米日奇單抗)進行治療之患者中，臨床緩解率大於安慰劑治療組患者($p < 0.01$)。在第12週時，所有米日奇單抗組之臨床反應率均大於安慰劑組($p < 0.05$)。50 mg米日奇單抗及200 mg米日奇單抗組之內視鏡檢治癒率大於安慰劑治療組患者($p < 0.05$)。所有群組之間之內視鏡檢緩解率均類似。200 mg米日奇單抗及600 mg米日奇單抗組之症狀緩解率大於安慰劑治療組患者($p < 0.01$)。

【0262】 總體而言，在第12週時，在研究中之50 mg及200 mg IV Q4W組中觀測到相對於安慰劑組之顯著功效，且在200 mg IV Q4W組中觀測到最大功效。由於採用基於暴露量之劑量調整，50 mg及200 mg群組中之患者所接受的總體平均誘導劑量分別為100 mg及250 mg。儘管米日奇單抗暴露量與劑量成比例地增加，但600 mg米日奇單抗組中之患者在第12週時對治療之反應沒有優於200 mg米日奇單抗組中之患者。

【0263】

結果：第12週 - 先前生物製劑療法之功效

為測定未經生物製劑療法治療之患者是否比先前已暴露於生物製劑之患者具有更佳臨床結果，藉由先前生物製劑子群組檢驗臨床緩解、臨床反應及內視鏡檢治癒資料(經歷生物製劑治療與未經生物製劑治療)。

【0264】 未經生物製劑治療之患者在第12週時之臨床緩解、臨床反應及內視鏡檢治癒率高於經歷生物製劑治療之患者(參見表3至5)。

【0265】 未經生物製劑治療之200 mg米日奇單抗組中之臨床緩解率

高於安慰劑組(36.4%相比於8.7%， $p = 0.035$ ，表3)。

【0266】 未經生物製劑治療之200 mg米日奇單抗組(72.7%相比於34.8%， $p = 0.017$)及經歷生物製劑治療之200 mg米日奇單抗組(52.5%相比於12.5%， $p < 0.001$)及600 mg米日奇單抗組(42.1%相比於12.5%， $p = 0.005$)之臨床反應率高於安慰劑組(表4)。

【0267】 內視鏡檢治癒率在未經生物製劑治療之50 mg米日奇單抗組(37.5%相比於8.7%， $p = 0.036$)及200 mg米日奇單抗組(50.0%相比於8.7%， $p = 0.003$ ，表5)中高於安慰劑組。

表3：子群組分析-先前經歷生物製劑治療相比於先前未經生物製劑治療在第12週時基於MMS之臨床緩解率

子群組	安慰劑IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
先前生物製劑療法				
Ns	40	39	40	38
n (%)	1 (2.5%)	3 (7.7%)	6 (15.0%)	3 (7.9%)
未經生物製劑治療				
Ns	23	24	22	23
n (%)	2 (8.7%)	7 (29.2%)	8 (36.4%)*	4 (17.4%)

縮寫：IV = 靜脈內；Miri =米日奇單抗；N =分析群體中之患者數；n =指定類別中之患者數；NRI =無反應者設算；Ns =各子群組中之患者數；Q4W =每4週。

a 總共73%之50 mg組患者及44%之200 mg組患者在第12週之前具有基於暴露之劑量調整，從而得到分別100 mg及250 mg之平均米日奇單抗劑量。

注意：p值相比於安慰劑：* $p < 0.05$ 。p值來自費雪精確測試(Fisher's exact test)。反應百分比藉由 $n/Ns*100\%$ 來計算。

表4：子群組分析--先前經歷生物製劑治療相比於先前未經生物製劑治療
在第12週時基於MMS之臨床反應率

子群組	安慰劑IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
先前生物製劑療法				
Ns	40	39	40	38
n (%)	5 (12.5%)	11 (28.2%)	21 (52.5%)*	16 (42.1%)*
未經生物製劑治療				
Ns	23	24	22	23
n (%)	8 (34.8%)	15 (62.5%)	16 (72.7%)*	14 (60.9%)

縮寫：IV = 靜脈內；Miri =米日奇單抗；N =分析群體中之患者數；
n =指定類別中之患者數；NRI =無反應者設算；Ns =各子群組中之患者
數；Q4W =每4週。

a 總共73%之50 mg組患者及44%之200 mg組患者在第12週之前具有
基於暴露之劑量調整，從而分別產生100 mg及250 mg之平均Miri劑量。

注意：p值相比於安慰劑：* p < 0.05；** p < 0.01；*** p < 0.001。
p值來自費雪精確測試。反應百分比藉由n/Ns*100%來計算。

表5：子群組分析--先前經歷生物製劑治療相比於先前未經生物製劑治療
在第12週時之內視鏡檢治療率

子群組	安慰劑IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
先前生物製劑療法				
Ns	40	39	40	38
n (%)	2 (5.0%)	6 (15.4%)	8 (20.0%)	4 (10.5%)
未經生物製劑治療				
Ns	23	24	22	23
n (%)	2 (8.7%)	9 (37.5%)*	11 (50.0%)*	4 (17.4%)

縮寫：IV = 靜脈內；Miri =米日奇單抗；N =分析群體中之患者數；
n =指定類別中之患者數；NRI =無反應者設算；Ns =各子群組中之患者

數；Q4W =每4週。

a 總共73%之50 mg組患者及44%之200 mg組患者在第12週之前具有基於暴露之劑量調整，從而分別產生100 mg及250 mg之平均Miri劑量。

注意：p值相比於安慰劑：* $p < 0.05$ ；** $p < 0.01$ 。p值來自費雪精確測試。反應百分比藉由 $n/Ns*100\%$ 來計算。

【0268】 臨床緩解率、臨床反應率及內視鏡檢治癒率與經歷生物製劑治療之患者相比在接受米日奇單抗之未經生物製劑治療的患者中更高。

【0269】

結果：維持週期--第52週

將在第12週時臨床反應之患者再隨機分組以接受200 mg米日奇單抗SC Q4W或200 mg米日奇單抗SC Q12W。在維持時安慰劑組不存在隨機停藥。在第52週時之中期主要、次要及關鍵探究指標資料概述於表6a及6b中。在第52週時之最終主要、次要及關鍵探究指標資料概述於表7a及7b中。

【0270】 除在Q12W組中數值上更高的內視鏡檢緩解以外，表6a及6b中所展示之中期第52週讀數之各功效量測值的比率在米日奇單抗Q4W與Q12W維持組之間係相當的。

表6a：第52週時之功效量測值之概述

	200 mg Miri SC Q4W			200 mg Miri SC Q12W		
	n/N	%	(95% CI)	n/N	%	(95% CI)
臨床緩解	10/23	43.48%	(23.2% , 63.7%)	9/23	39.13%	(19.2% , 59.1%)
臨床反應	18/23	78.26%	(61.4% , 95.1%)	16/23	69.57%	(50.8% , 88.4%)
內視鏡檢治癒	12/23	52.17%	(31.8% , 72.6%)	13/23	56.52%	(36.3% , 76.8%)
內視鏡檢緩解	3/23	13.04%	(0.0% , 26.8%)	10/23	43.48%	(23.2% , 63.7%)
症狀緩解	18/24	75.00%	(57.7% , 92.3%)	14/23	60.87%	(40.9% , 80.8%)
症狀反應	18/24	75.00%	(57.7% , 92.3%)	16/23	69.57%	(50.8% , 88.4%)

縮寫：CI =信賴區間；Miri =米日奇單抗；N =在維持週期期間停止或具有可供用於第52週問診之資料的患者數；n =指定類別中之患者數；Q4W =每4週；Q12W =每12週；SC =皮下。

注意：信賴區間使用渥得方法來計算。

表6b：第52週時之持久臨床緩解

200 mg Miri SC Q4W			200 mg Miri SC Q12W		
n/Nx	%	(95% CI)	n/Nx	%	(95% CI)
6/8	75.0%	(45.0% , 100%)	3/5	60.00%	(17.1% , 100%)

縮寫：CI =信賴區間；Miri =米日奇單抗；Nx =已具有可供用於第52週問診之資料的第12週症狀緩解者之數目；n =指定類別中之患者數；Q4W =每4週；Q12W =每12週；SC =皮下。

注意：反應百分比藉由n/Nx*100%來計算。信賴區間使用渥得方法來計算。將第52週時之持久臨床緩解定義為在第12週時具有臨床緩解之患者的第52週時之臨床緩解。

	治療組(第12週臨床反應者)		
除非另外說明，否則 平均(SD)	Miri 200 mg Q4W (N = 47)	Miri 200 mg Q12W (N = 46)	總miri (N = 93)
基線特徵			
年齡，歲	41.3 (14.1)	38.9 (12.4)	40.1 (13.3)
男性，n (%)	27 (57.4)	22 (47.8)	49 (52.7)
體重，kg	74.6 (17.3)	72.5 (18.0)	73.5 (17.5)
相應UC療法，n (%)			
皮質類固醇			
5-ASA	22 (46.8)	19 (41.3)	41 (44.1)
巯基嘌呤	37 (78.7)	40 (87.0)	77 (82.8)
	15 (31.9)	9 (19.6)	24 (25.8)
先前生物製劑療法之 數目，n (%)			
0	21 (44.7)	23 (50.0)	44 (47.3)
1	12 (25.5)	17 (37.0)	29 (31.2)
2	10 (21.3)	5 (10.9)	15 (16.1)
≥3	4 (8.5)	1 (2.2)	5 (5.4)
經修改之梅歐評分	6.0 (1.4)	6.1 (1.4)	-
第52週(NRI)			
臨床緩解 ^a ，n (%)	22 (46.8)	17 (37.0)	39 (41.9)
臨床反應 ^b ，n (%)	38 (80.9)	35 (76.1)	73 (78.5)
ES = 0/1 ^c ，n (%)	27 (57.4)	22 (47.8)	49 (52.7)
ES = 0 ^d ，n (%)	7 (14.9)	13 (28.3)	20 (21.5)
症狀緩解 ^e ，n (%)	36 (76.6)	30 (65.2)	66 (71.0)
TEAE，n (%)	36 (76.6)	31 (67.4)	67 (72.0)
SAE，n (%)	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (3.2)
由於AE之停止，n (%)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)
^a臨床緩解：9分制梅歐評分：直腸出血(RB)分項評分= 0，大便頻率分項評分= 0或1，其中自基線減少≥ 1分，及內視鏡檢分項評分= 0或1 ^b臨床反應：9分制梅歐評分中自基線減少≥ 2分及≥ 35%，且在RB分項評分中減少≥ 1或RB分項評分為0或1 ^cES = 0/1：在中心讀取之梅歐內視鏡檢分項評分= 0或1 ^dES = 0：在中心讀取之梅歐內視鏡檢分項評分= 0 ^e症狀緩解：大便頻率分項評分= 0或1且直腸出血分項評分= 0 ¹Sandborn WJ等人在DDW 2018: 882-Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-23 Therapy with Mirikizumab(LY3074828)in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis in a Phase 2 Study. Gastroenterology. 2018年5月31日；154(6):S-1360呈現。 AE =不良事件；Nx =可評估患者數；NRI =無反應者設算；SAE =嚴重不良事件；TEAE =治療引發不良事件			

【0271】 在最終第52週讀數時，在第12週時之臨床緩解中之彼等讀數中，61.1% (Q4W)及38.5% (Q12W)在第52週時保持處於臨床緩解。在第12週時處於臨床反應(但未緩解)之彼等患者中，37.9% (Q4W)及36.4% (Q12W)在第52週時達到臨床緩解。米日奇單抗由此展現持久功效。

【0272】

結果：擴展週期--第12週

隨機分組至安慰劑或米日奇單抗誘導治療且在第12週時不處於臨床反應之患者符合進入擴展週期之條件，該擴展週期包含兩個部分：12週擴展誘導週期，隨後為28週擴展維持週期。在擴展誘導週期中，患者在第0、4及8週接受用600 mg固定劑量之米日奇單抗IV Q4W進行持續誘導治療，其中在擴展第12週時評定功效。為探究較高延伸誘導劑量是否可與經改善結果相關聯，將劑量增加至1000 mg米日奇單抗IV Q4W。

【0273】 在接受用米日奇單抗之擴展誘導治療的患者中，50.0%用600 mg米日奇單抗IV Q4W治療且43.8%用1000 mg米日奇單抗IV Q12W治療分別達到臨床反應，15.0%及9.4%達到臨床緩解，20.0%及15.6%達到0/1之內視鏡檢評分，且0及3.0%在擴展誘導週期結束(第24週)時具有0之內視鏡檢評分。在安慰劑無反應者中，58.0%及71.9%接受12週之600 mg或1000 mg米日奇單抗IV Q4W分別達到臨床反應，25.0%及25.0%達到臨床緩解，25.0%及37.5%達到0/1之內視鏡檢評分，且0及9.4%在擴展誘導結束(第24週)時達到0之內視鏡檢評分。治療引發不良事件(AE)、由於AE之停止及嚴重AE在擴展誘導週期期間在治療組中類似。

表8：擴展誘導治療組(第12週臨床無反應者)

	擴展誘導米日奇單抗無反應者		擴展誘導安慰劑無反應者	
第24週	OL EI Miri 600 mg Q4W (N = 20)	OL EI Miri 1000 mg Q12W (N = 64)	OL EI Miri 600 mg Q4W (N = 12)	OL EI Miri 1000 mg Q4W (N = 32)
臨床反應 ^a ，n (%)	10 (50.0)	28 (43.8)	7 (58.3)	23 (71.9)
臨床緩解 ^b ，n (%)	3 (15.0)	6 (9.4)	3 (25.0)	8 (25.0)
ES = 0/1 ^c ，n (%)	4 (20.0)	10 (15.6)	3 (25.0)	12 (37.5)
ES = 0 ^d ，n (%)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)	3 (9.4)
治療引發AE，n (%)	12 (60.0)	31 (48.4)	5 (41.7)	14 (43.8)
嚴重AE，n (%)	0 (0.0)	2 (3.1)	1 (8.3)	3 (9.4)
由於AE之研究停止，n (%)	0 (0.0)	3 (4.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
^a 臨床反應：9分MMS中自基線減少≥ 2分及≥ 35%，且在直腸出血(RB)分項評分中減少≥ 1或RB分項評分為0或1				
^b 臨床緩解：9分制梅歐評分：RB分項評分= 0，大便頻率分項評分= 0或1，其中自基線減少≥ 1分，且內視鏡檢分項評分= 0或1				
^c ES = 0/1：在中心讀取之梅歐內視鏡檢分項評分= 0或1				
^d ES = 0：在中心讀取之梅歐內視鏡檢分項評分= 0				
AE =不良事件；EI =擴展誘導；OL =開放標記；NR =在誘導第12週時無臨床反應(無反應者)				

【0274】 投藥米日奇單抗之擴展誘導及維持在至多研究第52週顯示功效(由多個量測值評定)。重要的為，使用米日奇單抗之額外12週擴展誘導使43.8%-50.0%誘導米日奇單抗無反應者達到臨床反應。65.8%此等患者在第52週時用米日奇單抗200 mg SC Q4W具有臨床反應。

【0275】

結果：安全性

米日奇單抗具有良好耐受性，極少有由於不良事件(AE)之停止。嚴重不良事件(SAE)及治療引發不良事件(TEAE)之發生在安慰劑與米日奇單抗治療組之間類似，在誘導或維持週期中未標註劑量關係。在研究期間無死亡。誘導、維持及擴展研究週期之AE的概述展示於表8-10中。

表8：不良事件誘導週期之概述

	PBO IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg* (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg* (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 60)	總Miri (n = 185)	Total (n = 248)	p值^a總 Miri vs PBO
患者數^b	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
死亡 ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	> 0.999
SAE	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (5.0)	5 (2.7)	7 (2.8)	> 0.999
由於AE之研究停止	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (1.6)	6 (2.4)	0.173
TEAE	32 (50.8)	36 (57.1)	32 (51.6)	32 (53.3)	100 (54.1)	132 (53.2)	0.664
與藉由調查員之研究治療相關的TEAE ^d	10 (15.9)	12 (19.0)	7 (11.3)	11 (18.3)	30 (16.2)	40 (16.1)	> 0.999

縮寫：AE =不良事件；IV =靜脈內；Miri =米日奇單抗；n =具有至少1個不良事件/事件類型之患者數；N =安全性群體中之患者數；PBO =安慰劑；Q4W =每4週；SAE =嚴重不良事件；TEAE =治療引發不良事件；vs =相比於。

a 使用費雪精確測試進行組間比較。未針對多重性進行調整。

b 患者可計入超過1個類別中。

c 死亡亦包括為SAE及由於AE之停止。

d 包括如由調查員所判定認為與研究治療相關的事件。

* 總共73%之50 mg組患者及44%之200 mg組患者在第12週之前具有基於暴露之劑量調整，從而分別產生100 mg及250 mg之平均Miri劑量。

表9：不良事件維持週期之概述

	PBO SC Q4W (N = 13)	200 mg Miri SC Q4W (N = 47)	200 mg Miri SC Q12W (N = 45)	總Miri (N = 92)	總數 (N = 105)	p值^a Miri Q4W vs Miri Q12W
患者數目^b	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
死亡 ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	> 0.999
SAE	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (2.2)	2 (1.9)	> 0.999
由於AE之研究停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	> 0.999
TEAE	7 (53.8)	29 (61.7)	21 (46.7)	50 (54.3)	57 (54.3)	0.209
與藉由調查員之研究治療相關的TEAE ^d	3 (23.1)	15 (31.9)	3 (6.7)	18 (19.6)	21 (20.0)	0.003

縮寫：AE =不良事件；Miri =米日奇單抗；n =具有至少1個不良事件/事件類型之患者數；N =安全性群體中之患者數；PBO =安慰劑；Q4W =每4週；Q12W =每12週；SAE =嚴重不良事件；SC =皮下；TEAE =治療引發不良事件；vs =相比於。

- a 使用費雪精確測試進行組間比較。未針對多重性進行調整。
- b 患者可計入超過1個類別中。
- c 死亡亦包括為SAE及由於AE之停止。
- d 包括如由調查員所判定認為與研究治療相關的事件。

表10：不良事件擴展誘導及擴展維持之概述

	擴展開放標記 600 mg Miri IV Q4W (N = 32)	擴展開發標記 1000 mg Miri IV Q12W (N = 95)	擴展開放標記 200 mg Miri SC Q4W (N = 44)
患者數目^a	n (%)	n (%)	n (%)
死亡 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAE	1 (3.1)	5 (5.3)	1 (2.3)
由於AE之研究停止	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
TEAE	17 (53.1)	38 (40.0)	23 (52.3)
與藉由調查員之研究治療相關的TEAE ^c	4 (12.5)	9 (9.5)	2 (4.5)

縮寫：AE =不良事件；IV =靜脈內；Miri =米日奇單抗；n =具有至少1個不良事件/事件類型之患者數目；N =安全性群體中之患者數；Q4W =每4週；Q12W =每12週；SAE =嚴重不良事件；SC =皮下；TEAE =治療引發不良事件。

- a 患者可計入超過1個類別中。
- b 死亡亦包括為SAE及由於AE之停止。
- c 包括如由調查員所判定認為與研究治療相關的事件。

【0276】

結果：藥物動力學(PK)及暴露/反應模型化

【0277】

i) 群體PK分析之概述

總共2828個血清米日奇單抗濃度樣本在誘導、維持及擴展週期期間自229名患者獲取且用於PK分析。使用群體PK方法分析濃度資料。發現SC維持劑量之具有一級吸收的2室模型最佳地描述了米日奇單抗PK。所估計典型群體清除率為0.023公升/小時 (2.8% SD估計值(SEE))，且表觀清除率之隨機患者間可變性為32% (CV%)。所估計SC生物可用性為42%。

【0278】 中心及周邊分佈體積及室內清除率之所估計典型群體值分別為3.5公升/小時、1.4公升/小時及0.0064公升/小時。總共303個樣本(9%)低於米日奇單抗分析之定量的下限(100 ng/mL)。排除此等樣本與PK模型化中之標準設算或條件性估計模型相比較，且未標註對所估計PK參數之影響。

【0279】 圖1展示使用經PK模型估計之個別患者清除率值連同參考

線一起計算的平均血清米日奇單抗濃度，該參考線指示將在何處預期300 mg IV固定劑量之中值平均濃度。

【0280】 群體PK模型用於評估以下共變量之影響：年齡、性別、BMI、體重、種族起源、劑量水平、吸菸狀態、注入部位、先前生物製劑狀態、基線白蛋白、時變白蛋白、基線CRP、基線大便鈣衛蛋白、基線MMS、基線RB分項評分、疾病程度、免疫原性(ADA +/-、TE-ADA +/-、ADA滴度、中和ADA +/-)。發現具有統計學上顯著之影響的唯一因素為對清除率具有統計學上顯著影響之時變白蛋白及對中央分佈體積具有統計學上顯著影響之體重。

【0281】

ii) 維持期間之所觀測濃度之概述

在200 mg米日奇單抗SC Q4W組中，在第一次劑量後2至10天收集第一樣本，且在投藥之前收集所有後續樣品且由此表示最低濃度。Q4W療程產生在維持週期內一致之最低濃度。此等最低濃度與在誘導週期中第12週時在200 mg米日奇單抗IV誘導組中所觀測到之最低濃度類似。

【0282】 在200 mg米日奇單抗SC Q12W組中，亦在第一次劑量後2至10天收集第一樣本，且在投藥後4、8或12週時收集後續樣品。在劑量投與之前獲得在第24、48及72週時所收集之樣本且表示最低濃度。此劑量組中之大部分患者具有低於最低處之定量限制(BQL)的濃度。此情況係基於劑量之間的較長間隔所預期。SC Q12W療程產生比Q4W療程更間歇性濃度分佈。

【0283】

iii) 所觀測暴露反應資料之概述

圖2展示各誘導組中相比於平均濃度之中值的所觀測臨床反應、臨床緩解、內視鏡檢反應及症狀反應。暴露以劑量成比例方式增加。所繪製指標平均暴露反應關係遵循相同通用模式，其中比率在安慰劑與50 mg組之間及在50 mg與200 mg組之間增加，但接著在200 mg與600 mg組之間減小。

【0284】 **圖3**及**圖4**展示藉由患者是否達到臨床反應或緩解進行分組之個別患者平均濃度或所觀測第12週濃度。此等曲線展示在達到反應或緩解之患者相比於未達到此等指標之彼等患者中在個別患者濃度中存在顯著重疊。曲線亦展示600 mg組中觀測到之較低功效並非由於一些患者中之較低暴露，此係因為50 mg及200 mg群組中之患者在與600 mg組中的最低個別患者類似或低於其之暴露下達到臨床反應及緩解。具有在未達到緩解的600 mg組中之三分位1及三分位2中之最低所觀測第12週濃度之患者與50 mg及200 mg組中的確達到緩解之患者的濃度類似。

【0285】

iv) 基於模型之分析的概述

使用MMS探究暴露與功效之間的關係。MMS之直接評估提供暴露-功效關係之解析，因為其為與二元臨床反應及緩解指標相比具有更高位準的量測值。使用藉由評估在MMS中自基線至第12週的變化來評估MMS，且將具有在MMS中自基線之最大減少的患者解釋為已達到最佳功效。在模型中評估以下共變量：基線白蛋白、基線CRP、基線大便鈣衛蛋白、先前生物製劑治療狀態、疾病程度、基線MMS、基線SF分項評分、基線RB分項評分、基線ES、吸菸狀態、體重及患者是否具有基於暴露之劑量調整。

【0286】 米日奇單抗暴露與在第12週時MMS中之減少之間的關係指示低於300 mg之劑量會產生降低的功效，且300 mg劑量將可能與米日奇單抗產生91%的最大效果。此外，預期300 mg劑量產生覆蓋在研究中之200 mg群組中所觀測到的大部分個別患者暴露之中值平均濃度(參見圖5)。

【0287】 在維持週期中，在Q4W劑量療程之情況下觀測到與Q12W療程相比更一致的濃度分佈，此產生更間歇性濃度分佈。Q4W療程亦產生與達到最佳功效之200 mg誘導組中所產生之第12週最低濃度類似的最低濃度。在第52週時達到臨床反應或臨床緩解之患者亦傾向於具有較高維持濃度。此等結果表明200 mg SC Q4W療程更可能提供比200 mg Q12W療程更佳的維持功效。

【0288】

實例2：臨床研究

部分A

【0289】

概述

此研究為經設計以與安慰劑相比在12週誘導週期內評估米日奇單抗之安全性及功效的多中心隨機分組雙盲平行組安慰劑對照研究。研究群體包括患有中度至重度活動性UC的對UC之皮質類固醇或免疫調節劑療法具有不充分反應、反應喪失或不耐受(在此研究中稱為「常規治療失敗」)的患者及對UC之生物製劑療法具有不充分反應、反應喪失或不耐受(在此研究中稱為「生物製劑治療失敗」)之彼等患者。經由第12週完成部分A之患者將在部分A內完成治療後隨訪或將符合參與部分B的條件。

【0290】 在第12週評定之前停止治療之患者或不能或不願意參與部分B之彼等患者將在其最一次問診後16週完成治療後隨訪。研究包含至多28天之最大值的篩檢週期及12週盲化靜脈內療法週期。

【0291】

目標

主要目標為測試米日奇單抗在患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎(UC)之患者中在第12週時在誘導臨床緩解中優於安慰劑的假說。

【0292】 次要目標包括以下：

- 評估與安慰劑相比用米日奇單抗進行治療在第12週時在誘導臨床反應中之功效；
- 評估與安慰劑相比用米日奇單抗進行治療在第12週時在誘導內視鏡檢緩解中之功效；
- 評估與安慰劑相比用米日奇單抗進行治療在第4及12週時在誘導症狀緩解中之功效；
- 評估與安慰劑相比用米日奇單抗進行治療在第12週時在生物製劑治療失敗之群體中誘導臨床反應之功效；及
- 評估症狀性反應之時間及症狀緩解之時間。

【0293】 使用MMS定義指標。在中心讀取內視鏡檢。亦在第12週時測定內視鏡檢治癒率。指標定義如下：

- **臨床緩解**：已達到以下MMS分項評分：直腸出血(RB)分項評分為0，大便頻率(SF)分項評分為0或1 (其中自基線減少 ≥ 1 分)，且內視鏡檢分項評分(ES)為0或1 (排除易脆性)。
- **臨床反應**：已在9分制梅歐分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq$

30%，及RB分項評分減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1。

- **內視鏡檢緩解**：已達到0之梅歐ES。
- **內視鏡檢治癒**：已達到0或1之梅歐ES。
- **症狀緩解**：SF = 0，或SF = 1，其中自基線減少 ≥ 1 分，且RB = 0。
- **症狀反應**：在複合SF及RB中至少自基線減少30%。

【0294】

方法

此研究包含篩檢週期及12週盲化靜脈內誘導週期。

【0295】

a) 篩檢週期

在初次問診之前 ≤ 28 天評估患者之研究適用性。在初次問診時，將滿足適用性準則之患者平等地隨機分組至4個誘導治療組中之1個。

【0296】 符合條件的患者為在初始篩檢時年齡為18至80歲之男性或女性患者。患者必須具有：

i) 在基線(第0週)之前持續時間 ≥ 3 個月的UC之確診，其包括UC之內視鏡檢證據及支援UC診斷之病理組織學報告；

ii) 如藉由4至9之改良式梅歐評分表(MMS)以及 ≥ 2 的內視鏡檢分項評分(ES)所定義的中度至重度活動性UC，其中在基線之前10天內進行內視鏡檢；

iii) UC延伸鄰近於直腸(遠離直腸乙狀結腸結合部，該直腸乙狀結腸結合部位於距肛門邊緣大致10至15 cm)之證據。

iv) 以下文件：

a) 針對以下在基線之前12個月內進行監測結腸鏡檢(根據當地標準進行)：

- 患有> 8年持續時間之全結腸炎的患者，或
- 患有> 12年持續時間之左側結腸炎的患者，或
- 患有原發性硬化性膽管炎之患者。

或

b) 在a)不適用之患者中，進行最新結腸直腸癌監測(根據當地標準進行)。由調查員酌情處理，結腸鏡檢(而非可撓性乙狀結腸鏡檢查)可作為此研究之篩檢內視鏡檢執行。原始資料中沒有結腸鏡檢報告之患者將在篩檢時進行結腸鏡檢。

【0297】 患者可接受治療性劑量之以下藥物：

(a) 經口5-ASA化合物：在所開處劑量在基線之前穩定至少兩週時；

(b) 經口皮質類固醇療法潑尼松 ≤ 20 mg/天或當量，或布地奈德(budesonide)緩釋錠劑9 mg/天[布地奈德MMX]；在所開處劑量在篩檢內視鏡檢之前穩定至少2週時；或

(c) AZA、6-MP及甲胺喋呤；在此等免疫調節劑在篩檢內視鏡檢之前以穩定劑量開處至少8週時。

【0298】

b) 誘導週期

此研究涉及在12週誘導週期期間IV投與米日奇單抗相比於安慰劑的比較：

【0299】

治療組 描述

米日奇單抗劑量組1 300 mg以靜脈內輸注形式給與(第0、4、8週)
對照組 安慰劑以靜脈內輸注形式給與(第0、4、8週)

【0300】 將歷經至少30分鐘進行米日奇單抗或安慰劑之IV輸注。

【0301】 主要指標為第12週時之臨床緩解(米日奇單抗相比於安慰劑)。臨床緩解係基於MMS。

【0302】 來源於梅歐評分之評定的MMS及複合SF及RB評分用來判定主要次要指標。

【0303】

部分B

概述

部分B為評估200 mg米日奇單抗Q4W SC在第40週時之維持治療反應(亦即，與部分A組合，52週連續療法)中之安全性及功效的多中心隨機分組雙盲安慰劑對照平行組研究。研究群體包括完成部分A的患有中度至重度活動性UC的患者。部分A包括對UC之習知(非生物製劑)療法具有不充分反應、反應喪失或不耐受(「用習知療法治療失敗」)之患者及對UC的生物製劑療法具有不充分反應、反應喪失或不耐受(「生物製劑治療失敗」)之彼等患者。

【0304】 在部分A期間用盲化米日奇單抗治療達到臨床反應之患者以2:1隨機分組至盲化200 mg米日奇單抗Q4W SC或盲化安慰劑。在患者誘導研究中對盲化安慰劑作出反應之患者在部分B中保持處於盲化安慰劑組。若患者失去反應，則投與3個劑量之使用300 mg米日奇單抗Q4W靜脈內(IV)的開放標記搶救療法。

【0305】 在部分A期間用盲化米日奇單抗或盲化安慰劑未達到臨床

反應之患者接受投與3個劑量之使用300 mg米日奇單抗Q4W IV的開放標記擴展誘導療法。達到延遲臨床反應(使用誘導研究基線定義)之患者接受開放標記200 mg米日奇單抗Q4W SC。在部分A之第12週時未達到臨床反應之擴展誘導研究無反應者停止。

【0306】

目標

主要目標為測試在第40週(連續療法之第52週)時在用米日奇單抗誘導成臨床緩解之患者當中米日奇單抗在維持臨床緩解中優於安慰劑的假說。此涉及判定在部分A中之第12週時處於臨床緩解且在第40週時處於臨床緩解(亦即，具有持久臨床緩解)之患者的比例。

【0307】 次要目標包括以下：

- 評估米日奇單抗與安慰劑相比在用米日奇單抗誘導成臨床反應之患者當中在第40週時達到臨床緩解中的功效。
- 評估米日奇單抗與安慰劑相比在用米日奇單抗誘導成臨床反應之患者當中在第40週時關於內視鏡檢緩解的功效。
- 評估米日奇單抗與安慰劑相比在用米日奇單抗誘導成臨床反應且在誘導基線時接受皮質類固醇之患者當中在無手術之情況下達到無皮質類固醇緩解中的功效。
- 在生物製劑藥劑已失敗或造成不耐受性之患者的子群組中評估在用米日奇單抗誘導成臨床反應之患者當中在第40週時之臨床緩解。
- 在生物製劑藥劑已失敗或造成不耐受性之患者的子群組中評估在用米日奇單抗誘導成臨床反應之患者當中在第40週時之內視鏡檢緩解。
- 在生物製劑藥劑已失敗或造成不耐受性之患者的子群組中評估

在用米日奇單抗誘導成臨床緩解之患者當中在第40週時之臨床緩解。

- 評估米日奇單抗與安慰劑相比在用米日奇單抗誘導成臨床緩解且在誘導基線時接受皮質類固醇之患者當中在無手術之情況下達到無皮質類固醇緩解中的功效。

【0308】 使用MMS定義指標。在中心讀取內視鏡檢。亦在第52週時測定內視鏡檢治癒比率。指標定義如下：

- 臨床緩解：已達到以下MMS分項評分：直腸出血(RB)分項評分為0，大便頻率(SF)分項評分為0或1 (其中自基線減少 ≥ 1 分)，且內視鏡檢分項評分(ES)為0或1 (排除易脆性)。

- 臨床反應：已在9分制梅歐分項評分中達成自基線減少 ≥ 2 分及 $\geq 30\%$ ，及RB分項評分減少 ≥ 1 或RB分項評分為0或1。

- 內視鏡檢緩解：已達到0之梅歐ES。

- 內視鏡檢治癒：已達到0或1之梅歐ES。

- 症狀緩解：SF = 0，或SF = 1，其中自基線減少 ≥ 1 分，且RB = 0。

- 症狀反應：在複合SF及RB中至少自基線減少30%。

- 將在無手術之情況下的無皮質類固醇緩解定義為：

- 臨床緩解；及

- 在評定之前 ≥ 12 週無皮質類固醇使用。

【0309】

方法

患者群體

將患有中度至重度活動性UC之完成部分A且滿足適用性要求之患者

徵選入此研究中。研究徵選在部分A中用盲化米日奇單抗或安慰劑投藥達到臨床反應或臨床緩解的患者以及在部分A期間用盲化米日奇單抗或安慰劑未達到臨床反應的患者。

【0310】

治療分配

維持研究治療分配如下視患者是否對部分A中之研究藥物投藥作出反應且該等患者是否在此研究期間經歷反應喪失(LOR)：

i) 來自部分A之米日奇單抗反應者

將在部分A中用盲化米日奇單抗達到臨床反應之患者以2:1比率隨機分組成接受盲化200 mg米日奇單抗Q4W SC或盲化安慰劑SC Q4W (隨機停藥)。基於用生物製劑治療失敗狀態(是或否)、誘導緩解狀態(是或否)、皮質類固醇使用(是或否)及地區(北美/歐洲/其他地區)將隨機化分層以達到組間可比較性。患者除非罹患二次LOR，否則其將繼續部分B之剩餘部分的隨機分組治療分配。

【0311】 反應喪失(LOR)定義為：

- 在合併之SF + RB評分中自部分B基線增加 ≥ 2 分；
- 在2次連續問診(相隔 ≥ 7 天，且在確認陰性艱難梭菌測試之情況下)時合併之SF + RB評分 ≥ 4 ；及
- 藉由2或3的在中心讀取之內視鏡檢分項評分(ES)確認。

【0312】 根據投藥時程繼續SC投藥直至內視鏡檢判定是否確認LOR為止。若LOR在第12週時或之後基於內視鏡檢確認(且艱難梭菌大便毒素測試為陰性的)，則患者用3個劑量之開放標記300 mg米日奇單抗Q4W IV急救。若距最新SC劑量 ≥ 7 天，則可一旦藉由在中心讀取之內視鏡檢確認

LOR時投與第一IV急救劑量。後續劑量將每4週給與，總共3個劑量。

【0313】 若內視鏡檢未確認二次LOR，則患者繼續SC研究藥物投藥，維持所計劃投藥間隔。若持續研究藥物投藥，則額外內視鏡檢在第40週時進行，提前終止問診(ETV)或不定期問診(UV)。

【0314】 考慮將在調查員之意見中在完成LOR搶救療法後(在第一IV急救劑量後12週)接受臨床益處的患者徵選至長期擴展研究部分C中以接受進一步SC投藥。一旦LOR IV搶救療法開始，進一步SC投藥在部分B中不可用。

【0315】

ii) 來自部分A之安慰劑反應者

在部分A中用盲化安慰劑達到臨床反應之患者在維持研究之剩餘部分繼續接受盲化安慰劑。Q4W投與安慰劑SC注射以保持研究盲化。若LOR在第12週時或之後基於內視鏡檢確認(且艱難梭菌大便毒素測試為陰性)，則患者用3個劑量之開放標記米日奇單抗300 mg Q4W IV急救。應如對於來自部分A之米日奇單抗反應者所描述進行相同LOR評定及程序。

【0316】

iii) 來自部分A之米日奇單抗及安慰劑無反應者

在部分A中未對盲化米日奇單抗或盲化安慰劑達到臨床反應之患者在第0、4及8週時以300 mg米日奇單抗IV接受開放標記擴展誘導療法，且在第12週時經歷內視鏡檢。

【0317】 在第12週時用擴展米日奇單抗誘導療法達到延遲之臨床反應(與誘導研究基線相比)的患者隨後在第12週時開始接受開放標記200 mg米日奇單抗Q4W SC。患者繼續此劑量療程且在第40週時經歷內視鏡檢。

【0318】可考慮將在調查員之意見中接受臨床益處之患者徵選至長期擴展研究部分C中以接受進一步SC投藥。

【0319】在第12週時與誘導基線相比未對米日奇單抗IV擴展誘導療法達到臨床反應之患者停止研究藥物且經歷研究藥物之提前終止的程序，該等程序包括治療後隨訪。

【0320】

iv) 治療後隨訪週期

患者將經歷最長16週之治療後隨訪週期：

- 在IV投與之最後劑量之情況下停止研究藥物的患者在治療結束問診後4及16週時返回進行治療後隨訪問診。
- 在SC投與之最後劑量之情況下停止研究藥物的患者在治療結束問診後4及12週時返回進行治療後隨訪問診。
- 隨後進入長期擴展研究部分C之患者不需要完成治療後隨訪週期。

【0321】

部分C

概述

部分C為評估米日奇單抗在患有中度至重度活動性UC之已參與發起者米日奇單抗UC研究的患者中之功效及安全性的單組門診患者開放標記多中心長期擴展研究，該研究包括但不限於實例1及部分B中所描述之研究。

【0322】

目標

主要目標為評估米日奇單抗之長期功效。次要目標為評估長期米日

奇單抗療法對組織學緩解(黏膜治癒)之效果。

【0323】

方法

來自實例1研究及部分B之患者符合徵選至部分C中之條件。

【0324】

患者群體

實例1研究為調查米日奇單抗在患有中度至重度UC之患者中之功效及安全性的隨機分組雙盲安慰劑對照研究。研究由12週雙盲誘導週期隨後維持週期(至多144週)或擴展週期(12週擴展誘導，至多132週擴展維持)組成，總共至多156週。符合徵選至部分C中之考慮之條件的研究患者包括以下：

- 在研究結束/提前終止問診時完成維持週期第52週內視鏡檢問診及評定的患者，或
- 在研究結束/早期終止問診時完成擴展週期第40週內視鏡檢問診及評定的患者。

【0325】 在患者之最後一次實例1研究問診時，該患者可接受盲化米日奇單抗200 mg SC Q4W、盲化米日奇單抗200 mg SC Q12W、盲化安慰劑SC Q4W或非盲(開放標記)米日奇單抗200 mg SC Q4W。在實例1研究中在最後一次問診時接受盲化安慰劑SC之患者將在部分C中第一次接受米日奇單抗。

【0326】 部分B為評估SC Q4W投與之200 mg米日奇單抗在第40週(連續療法第52週)時在患有中度至重度活動性UC之完成12週誘導治療的患者中維持治療反應中之功效及安全性的隨機分組雙盲安慰劑對照研究。

【0327】 符合徵選至AMAP中之考慮之條件的部分B患者包括以下：

- 在部分B期間未經歷反應喪失(LOR)之情況下對盲化SC米日奇單抗或安慰劑療法完成第40週問診的患者
- 在對用IV米日奇單抗再誘導作出反應之後對開放標記SC米日奇單抗完成第40週問診的患者
- 在針對LOR接受IV急救之後完成部分B提前終止問診及在患者最後一次部分B問診時具有臨床益處的患者。

【0328】 患者可接受盲化米日奇單抗200 mg SC Q4W、盲化安慰劑SC Q4W、開放標記(非盲)米日奇單抗300 mg IV或開放標記米日奇單抗200 mg SC Q4W。在部分B中在患者最後一次問診時接受盲化安慰劑SC之患者將在部分C第一次接受米日奇單抗。

【0329】

研究治療

每4週皮下投與米日奇單抗200 mg。患者在部分C中接受開放標記米日奇單抗，不論其在其參與在發起研究中結束時是否接受盲化或非盲(開放標記)米日奇單抗或盲化安慰劑。在部分C期間用米日奇單抗進行急救係不可用的。

【0330】 內視鏡檢在部分C之第52週(第1年)、第100週(第2年)及第160週(第3年)時進行。在發起者研究中進行之最後一次內視鏡檢可用作部分C的基線。尚未在部分C之第0週之8個月內進行內視鏡檢的來自部分C的患者在第0週時進行內視鏡檢。患有> 8年持續時間之全結腸炎、> 12年持續時間之左側結腸炎或原發性硬化性膽管炎的患者需要針對UC相關聯

發育不良及惡性疾病之結腸直腸癌監測結腸鏡檢。具有結腸直腸癌家族病史、經增加結腸直腸癌風險的個人病史、年齡> 50歲或具有其他已知風險因素的患者亦需要結腸直腸癌監測之結腸鏡檢。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗IL-23p19抗體用於製造治療潰瘍性結腸炎(UC)之藥物的用途，其中該IL-23p19抗體為米日奇單抗(mirikizumab)，該治療包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注，向患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中若該患者在投與最後誘導劑量後4-12週尚未達到治療反應，則藉由靜脈內輸注向該患者投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量及各延伸誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

b)以4週或12週間隔藉由皮下注射，向該患者投與多個維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後誘導劑量後2至8週，投與第一個維持劑量，且其中各維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中在第0週、第4週及第8週時向該患者投與誘導劑量之米日奇單抗。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該誘導劑量係在12週之誘導劑量週期內投與。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中若該患者在投與該最後誘導劑量後4週尚未達到治療反應，則向該患者投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量。

【請求項5】

如請求項1或4之用途，其中以4週間隔投與兩個或三個延伸誘導劑量之米日奇單抗。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中以4週間隔投與三個延伸誘導劑量之米日奇單抗。

【請求項7】

如請求項1、2及4中任一項之用途，其中在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4至6週，投與第一個維持劑量。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中在投與最後誘導劑量或最後延伸誘導劑量後4週，投與第一個維持劑量。

【請求項9】

如請求項1、2及4中任一項之用途，其中在投與第一個維持劑量後，以4、8或12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【請求項10】

如請求項9之用途，其中在投與第一個維持劑量後，以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【請求項11】

如請求項1、2及4中任一項之用途，其中該治療進一步包含藉由靜脈內輸注向該患者投與該一個、兩個或三個急救劑量之米日奇單抗，其中該一個、兩個或三個急救劑量包含300 mg之米日奇單抗。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中以4週間隔投與兩個或三個急救劑量之米日奇單抗。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中以4週間隔投與三個急救劑量之米日奇單抗。

【請求項14】

如請求項12之用途，其中若在投與最後急救劑量後4-12週該患者再達到治療效果，則以皮下注射向該患者投與一或多個其他維持劑量之米日奇單抗，其中該一或多個其他維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【請求項15】

如請求項14之用途，其中向該患者投與多個其他維持劑量之米日奇單抗，且其中在投與最後急救劑量後4週、5週、6週、7週或8週，投與第一個其他維持劑量。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中在投與最後急救劑量後4週，投與第一個其他維持劑量之米日奇單抗。

【請求項17】

如請求項15之用途，其中在投與第一個其他維持劑量後，以4、8或12週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

【請求項18】

如請求項17之用途，其中在投與第一個其他維持劑量後，以4週間隔投與後續其他維持劑量。

【請求項19】

如請求項1之用途，其中該患者未經生物製劑治療、經歷生物製劑治療、經生物製劑治療失敗或經常規治療失敗。

【請求項20】

一種抗IL-23p19抗體用於製造治療UC之藥物的用途，其中該IL-23p19抗體為米日奇單抗，該治療包含：

a)以4週間隔藉由靜脈內輸注，向患者投與三個誘導劑量之米日奇單抗，其中各誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；

b)以4週間隔藉由靜脈內輸注，向該患者投與一個、兩個或三個延伸誘導劑量之米日奇單抗，其中該一個、兩個或三個延伸誘導劑量包含300 mg之米日奇單抗；且

c)藉由皮下注射，向該患者投與多個維持劑量之米日奇單抗，其中在投與最後延伸誘導劑量後2至8週，投與第一個維持劑量，其中各維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【請求項21】

如請求項20之用途，其中以4週間隔投與三個延伸誘導劑量之米日奇單抗。

【請求項22】

如請求項20或21之用途，其中在投與最後延伸誘導劑量後4至6週，投與第一個維持劑量之米日奇單抗。

【請求項23】

如請求項22之用途，其中在投與最後延伸誘導劑量後4週，投與第一個維持劑量之米日奇單抗。

【請求項24】

如請求項22之用途，其中在投與第一個維持劑量後，以4週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【請求項25】

如請求項22之用途，其中在投與第一個維持劑量後，以12週間隔投與後續維持劑量之米日奇單抗。

【請求項26】

如請求項20或21之用途，其中該治療進一步包含藉由靜脈內輸注，向該患者投與一個、兩個或三個急救劑量之米日奇單抗，其中該一個、兩個或三個急救劑量包含300 mg之米日奇單抗。

【請求項27】

如請求項26之用途，其中以4週間隔投與兩個或三個急救劑量之米日奇單抗。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中以4週間隔投與三個急救劑量之米日奇單抗。

【請求項29】

如請求項26之用途，其中若在在投與最後急救劑量之米日奇單抗後4至12週該患者再達到治療效果，以皮下注射向該患者投與一或多個其他維持劑量，其中該一或多個其他維持劑量包含200 mg之米日奇單抗。

【請求項30】

如請求項29之用途，其中向患者投與多個其他維持劑量之米日奇單抗，且其中在投與最後急救劑量之後4週、5週、6週、7週或8週，投與第一個其他維持劑量。

【請求項31】

如請求項30之用途，其中在投與最後急救劑量之米日奇單抗後4週，投與第一個其他維持劑量之米日奇單抗。

【請求項32】

如請求項30之用途，其中在投與第一個其他維持劑量後，以4、8或12週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

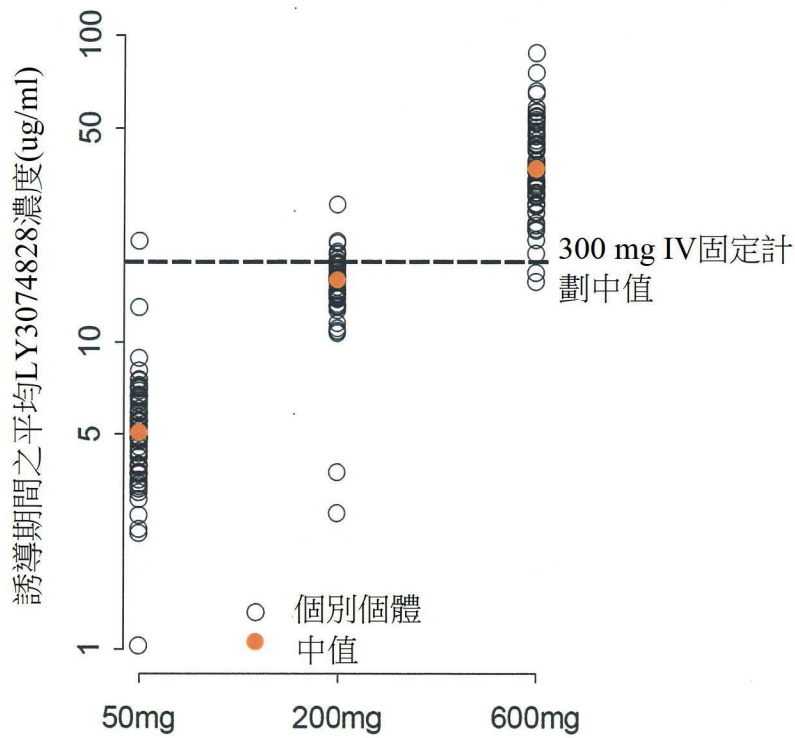
【請求項33】

如請求項32之用途，其中在投與第一個其他維持劑量後，以4週間隔投與後續其他維持劑量之米日奇單抗。

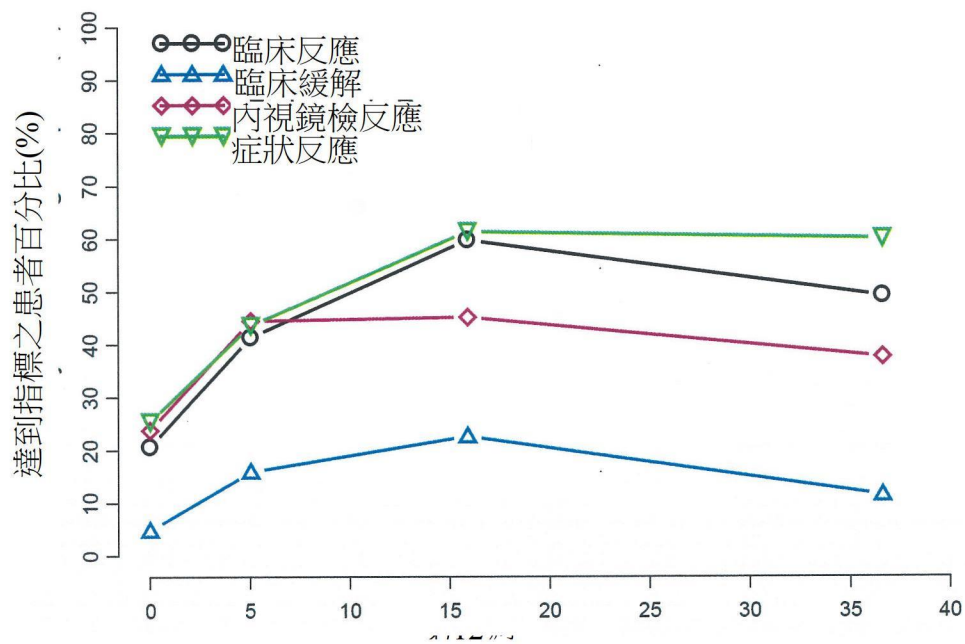
【請求項34】

如請求項20之用途，其中該患者未經生物製劑治療、經歷生物製劑治療、經生物製劑治療失敗或經常規治療失敗。

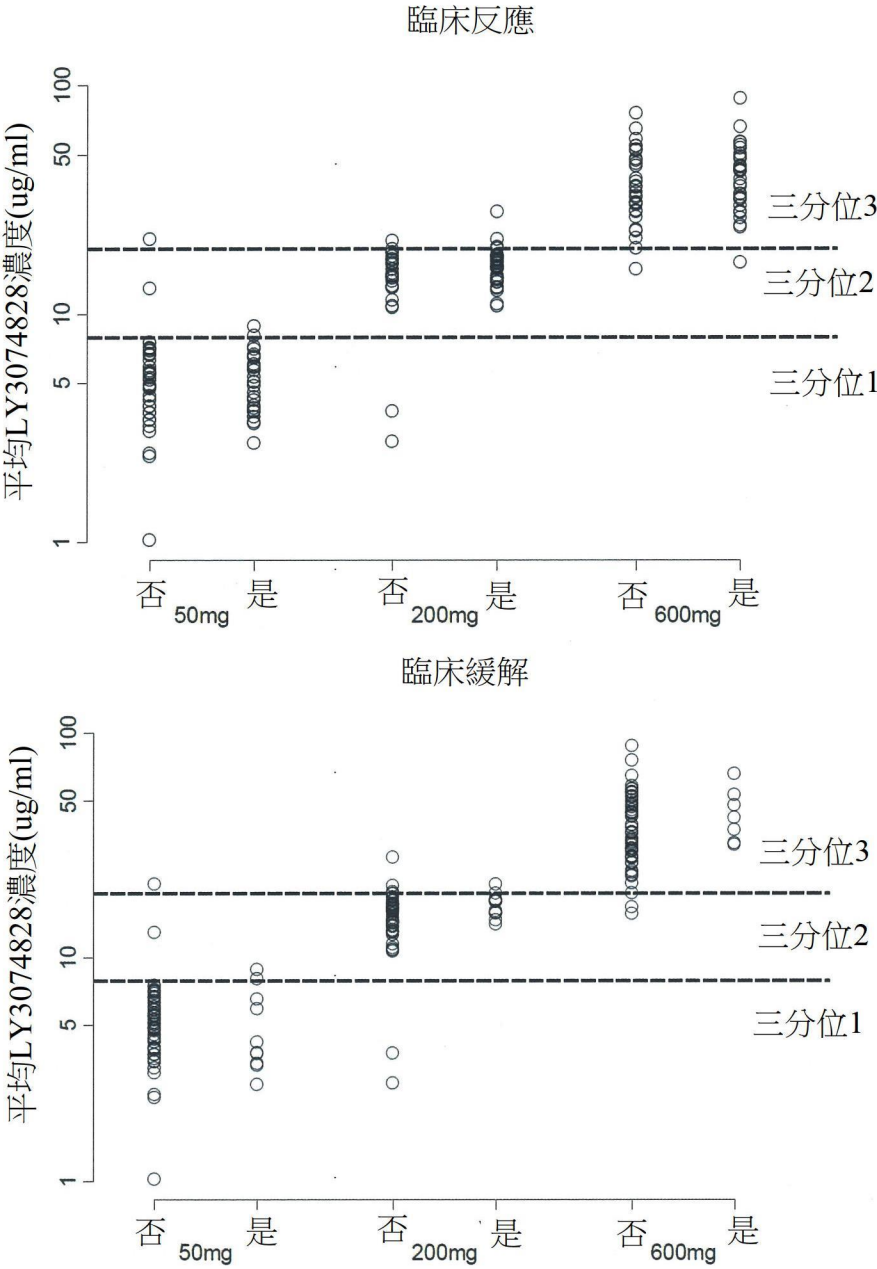
【發明圖式】



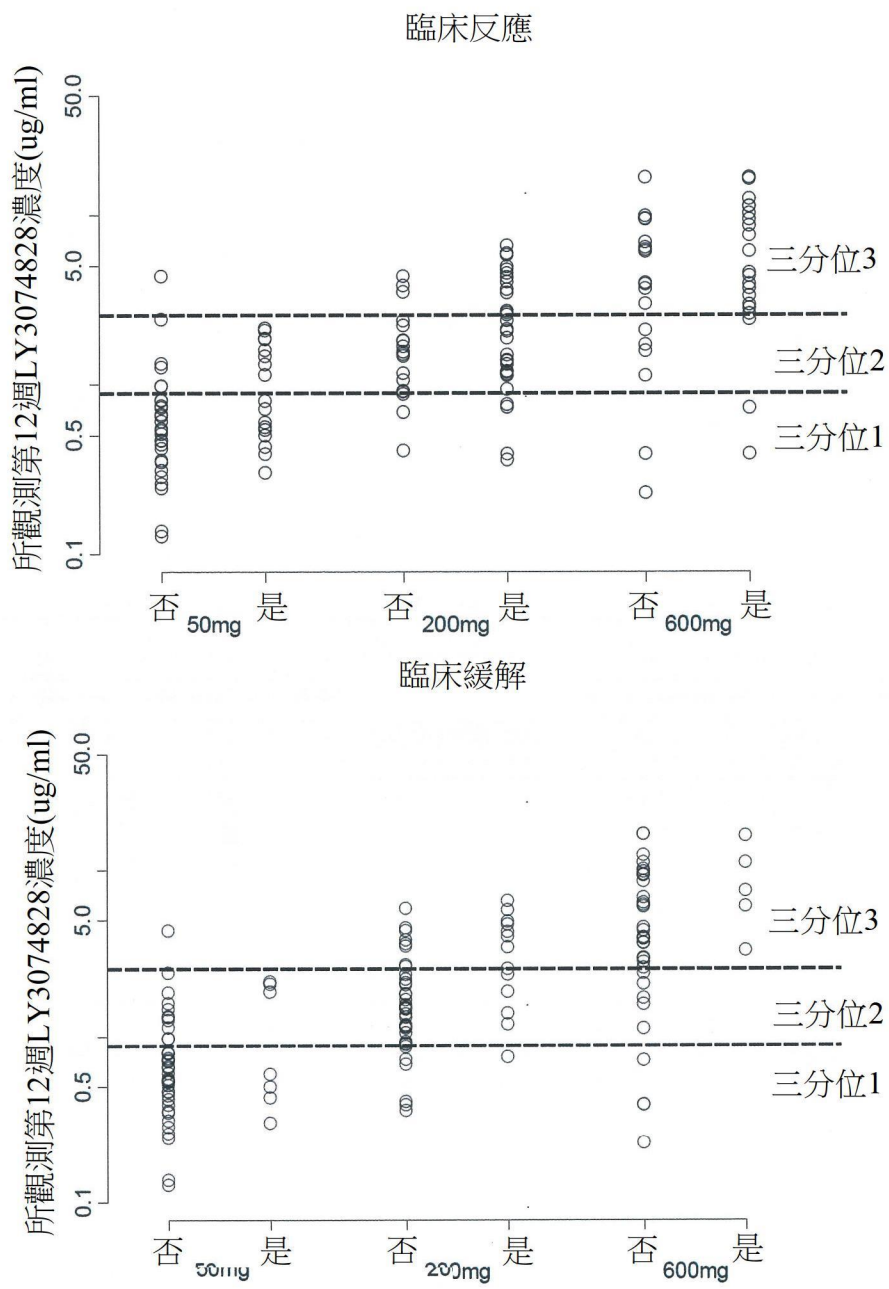
【圖1】



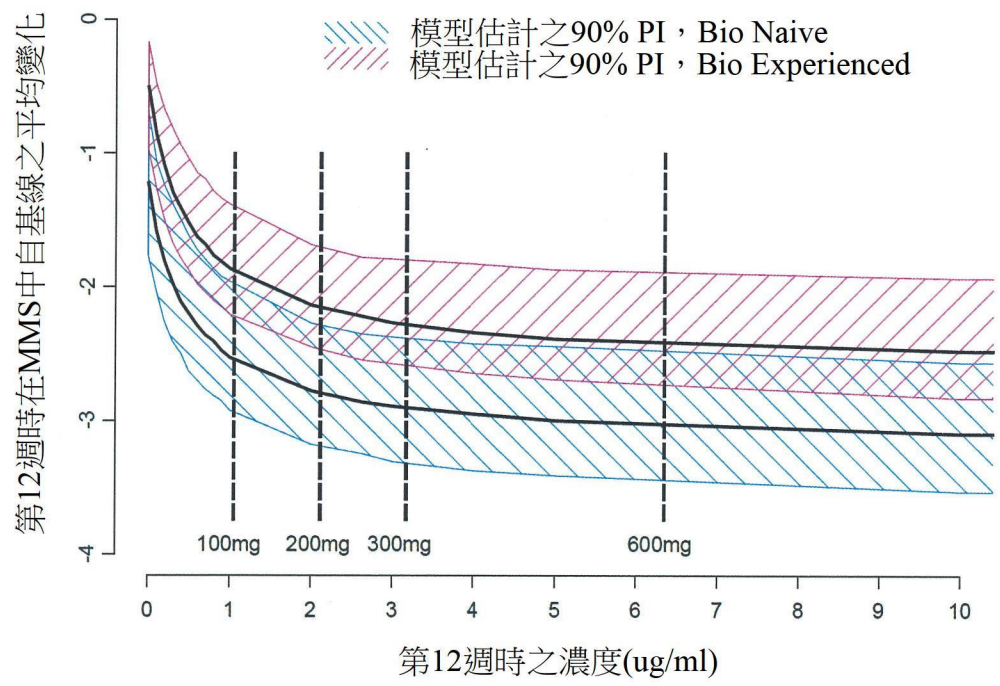
【圖2】



【圖3】



【圖4】



【圖5】