

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C12Q 1/6883 (2018.01)

(52) CPC특허분류
G01N 33/6866 (2013.01)
A61P 37/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-7020189

(22) 출원일자(국제) 2021년11월17일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년06월15일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/081971

(87) 국제공개번호 WO 2022/106460
국제공개일자 2022년05월27일

(30) 우선권주장
63/115,286 2020년11월18일 미국(US)

(71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자
와이트, 웬디
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 윈 메디문 웨
이 메디문 엘엘씨
귀, 시앙
미국 15437 델라웨어 윌밍턴 피.오. 박스 15437
콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 파마슈티컬스
엘피

(74) 대리인
장덕순, 류현경

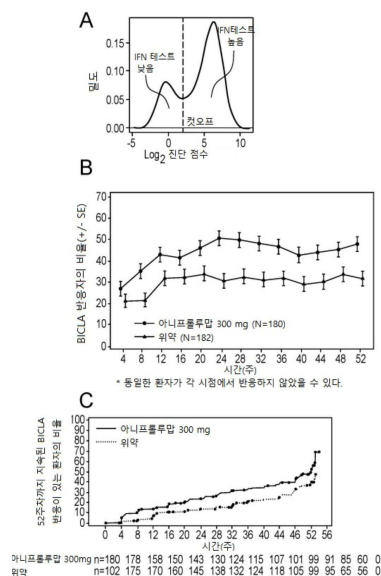
전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 발명의 명칭 스테로이드 절약

(57) 요약

본 개시내용은 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)의 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 개시내용은 I형 IFN 수용체 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/2875 (2013.01)

C12Q 1/6883 (2022.01)

G01N 33/6869 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C12Q 2600/106 (2013.01)

G01N 2333/5428 (2013.01)

G01N 2800/104 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

명세서

청구범위

청구항 1

I형 IFN 수용체(IFNR) 억제제로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 낮은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체가 건강한 대상체와 비교하여 상승된 IFNGS를 갖는 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상승된 IFNGS는 건강한 대상체로부터의 샘플에 비해 대상체 및/또는 대상체로부터의 샘플에서 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 mRNA의 적어도 약 4배의 증가를 포함하는 것인, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상승된 IFNGS는 건강한 환자로부터의 통합 샘플에 비해 대상체 및/또는 대상체로부터의 샘플에서 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 mRNA의 적어도 약 4배의 증가를 포함하는 것인, 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상승된 IFNGS는 샘플의 하나 이상의 대조군 유전자의 mRNA와 비교하여 샘플에서 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 mRNA의 적어도 약 4배의 증가를 포함하는 것인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 하나 이상의 대조군 유전자는 ACTB, GAPDH 및 18S rRNA로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 IFI27, IFI44, IFI44L 및 RSAD2의 증가된 mRNA를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 또는 제6항에 있어서, 대상체가 10 mg 이상의 용량으로 OCS를 투여하는 것을 포함하는 치료를 받고 있는 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 시험관 내에서 수행되는, 방법.

청구항 10

I형 IFN 수용체(IFNR) 억제제 및 IL-10 억제제로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 높은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법.

청구항 11

SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 IFNR 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 낮은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성

을 감소시키는 것인, 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 대상체는 건강한 대상체와 비교하여 상승된 IFNGS를 갖는 것으로 확인되는 것인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상승된 IFNGS는 건강한 대상체로부터의 샘플에 비해 대상체 및/또는 대상체로부터의 샘플에서 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 mRNA의 적어도 약 4배의 증가를 포함하는 것인, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상승된 IFNGS는 건강한 환자로부터의 통합 샘플에 비해 대상체 및/또는 대상체로부터의 샘플에서 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 mRNA의 적어도 약 4배의 증가를 포함하는 것인, 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, mRNA는 샘플에 존재하는 하나 이상의 대조군 유전자의 mRNA에 비해 증가되는 것인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 하나 이상의 대조군 유전자는 ACTB, GAPDH 및 18S rRNA로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 17

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 IFI27, IFI44, IFI44L 및 RSAD2의 증가된 mRNA를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 IFNAR1 억제제로 치료하기 전에 10 mg 이상의 용량으로 OCS를 투여하는 것을 포함하는 치료를 받고 있는 것인, 방법.

청구항 19

SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 IFNR 억제제 및 IL-10 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 높은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법.

청구항 20

항-BAFF 단일클론 항체로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 높은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 항-BAFF 항체는 벨리무맙 또는 이의 기능적 변이체인, 방법.

청구항 22

SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 항-BAFF 단일클론 항체 및 항-CD20 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 높은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이고 항-BAFF 항체는 벨리무맙인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터의 샘플에서 IL-10 농도를 결정하는 단계를 포함하고, 선택적으로 샘플은 대상체로부터 분리되는 것인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 환자로부터의 샘플에서 IL-10 농도를 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, IL-10 농도는 면역분석법에 의해 측정되는 것인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 면역분석법은 Luminex 또는 Simoa 면역분석법인, 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 샘플은 혈액, 혈청 또는 혈장 샘플인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 미리 결정된 값은 1.5 pg/ml 미만, 약 1.5 내지 2.5 pg/ml, 약 25 내지 2.8 pg/ml 또는 약 1 내지 약 3.5 pg/ml인, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 미리 결정된 값은 약 1.5 내지 약 2.5 pg/ml인, 방법.

청구항 31

제27항에 있어서, 미리 결정된 값은 약 1.7 내지 2.3 pg/ml인, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 미리 결정된 값은 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 약 3.0, 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 1, 약 2 또는 약 3인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 미리 결정된 값은 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, 1, 2 또는 3 pg/ml인, 방법.

청구항 34

제29항에 있어서, 미리 결정된 값은 약 2 pg/ml인, 방법.

청구항 35

제29항에 있어서, 미리 결정된 값은 2 pg/ml인, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 미리 결정된 값은 a) SLE를 앓는 대상체의 샘플 집단에서 대상체의 IL-10 혈장 농도를 결정하거나 측정하는 것; b) SLE를 앓는 대상체 집단에서 중간값 IL-10 농도를 결정하거나 측정하는 것에 의해 결정되고, 미리 결정된 값은 b)에서 결정된 중간값인, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 IFNR 억제제로 치료하기 전에 10 mg 이상의 용량으로 OCS를 투여하는 것을 포함하는 치료를 받고 있는 것인, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 다음을 포함하는 것인, 방법:

- a. 대상체에서 BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BILAG-Based Composite Lupus Assessment, BICLA) 반응,
- b. 대상체의 SRI(4) 반응,
- c. 치료 전 대상체의 CLASI 점수와 비교하여 대상체의 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수(Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index, CLASI) 점수의 감소,
- d. 대상체의 치료 전 압통 및 종창 관절 수에 비해 대상체의 압통 및 종창 관절 수 감소,
- e. 대상체가 치료 후 최대 1 BILAG-2004 B 점수를 가짐,
- f. 대상체가 치료 후 C 또는 그보다 나은 BILAG-2004 점수를 가짐,
- g. 대상체가 치료 전과 비교하여 적어도 하나의 환자 보고 결과(PRO)에서의 개선을 가짐, 및/또는
- h. 치료 전 대상체의 발적률과 비교하여 대상체의 SLE 발적률 감소.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, IFNAR1 억제제의 투여 전후에 대상체의 BILAG 점수를 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, BICLA 반응은 적어도 52주 동안 대상체에서 지속되는 것인, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, IFNR 억제제의 투여 전후에 대상체에서 PRO를 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, PRO는 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로(FACIT-F), 약식 36개 항목 건강 조사 버전 2(SF-36-v2), 정신 요인 요약치(MCS) 및/또는 SF-36, 신체 요인 요약치(PCS) 점수를 포함하는 것인, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, BICLA 반응은 대상체의 BILAG-2004 A 및 B 도메인 점수를 각각 B/C/D 및 C/D로 감소시키는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 대상체의 CLASI 점수와 비교하여 대상체의 CLASI 점수의 감소는 치료 전 대상체의 CLASI-A 점수와 비교한 대상체의 CLASI-A 점수의 감소를 포함하는 것인, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 대상체에서 항-dsDNA 수준을 감소시키는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BICLA) 반응을 포함하고, 치료 전 대상체에 투여된 OCS 용량과 비교하여 대상체에게 투여되는 OCS 용량을 감소시키는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, OCS는 프레드니손, 프레드니솔론 및/또는 메틸프레드니솔론을 포함하는 것인, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 적어도 4주차의 치료까지의 BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BICLA) 반응을 포함하는 것인, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 적어도 8주차의 치료까지 BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BICLA) 반응을 포함하는 것인, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 치료 전 값에서 대상체의 압통 관절 및 종창 수와 비교하여 대상체에서 압통 관절 수 및 종창 관절 수의 적어도 50%의 개선을 포함하는 것인, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 CLASI 점수의 감소는 적어도 8주차의 치료까지 달성되는 것인, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 CLASI 점수의 감소는 12주의 치료 후에 달성되는 것인, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 치료 전 대상체의 CLASI 점수와 비교하여 대상체의 CLASI 점수의 적어도 50%의 감소를 포함하는 것인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 12주의 치료 후 대상체의 CLASI-A 점수의 감소를 포함하는 것인, 방법.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 대상체는 치료 전 ≥ 10 의 CLASI-A 점수를 갖는 것인, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 대상체의 BILAG-2004 점수가 24주의 치료 후 C이거나 그보다 나은 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 대상체가 24주의 치료 후 최대 1의 BILAG-2004 B 점수를 갖는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 치료 전 대상체의

BILAG-기반의 연간 발적률과 비교하여 대상체의 BILAG-기반의 연간 발적률의 감소를 포함하는 것인, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 대상체에서 발적을 예방하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 발적은 1개월 전 대상체의 점수와 비교하여 ≥ 1 의 새로운 BILAG-2004 A 또는 ≥ 2 의 새로운(악화된) BILAG-2004 B 도메인 점수로 정의되는 것인, 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 치료 전 발적률과 비교하여 대상체의 감소된 발적률을 포함하며, 치료 전 대상체에 투여된 OCS 용량과 비교하여 대상체에 대한 OCS 용량 투여를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 활성 SLE를 앓는 대상체가 선택되는 것인, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 중등도 내지 중증의 SLE를 앓는 대상체가 선택되는 것인, 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, OCS 치료에 반응하지 않는 SLE를 앓는 대상체가 선택되는 것인, 방법.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 성체인, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, I형 IFN 수용체 억제제는 정맥 내 투여되는 것인, 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, I형 IFN 수용체 억제제는 IFNAR1에 특이적으로 결합하는 항-I형 인터페론 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, IFNR 억제제는 단일클론 항체인, 방법.

청구항 69

제69항에 있어서, IFNR 억제제는

- a) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 1(HCDR1);
- b) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 2(HCDR2);
- 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 3(HCDR3);
- c) 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 1(LCDR1);
- d) 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 2(LCDR2); 및/또는

e) 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함하는 것인, 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, IFNR 억제제는 (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 인간 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 인간 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 방법.

청구항 71

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, IFN 수용체 억제제는 Kabat에 제시된 EU 인덱스에 의해 넘버링된 L234F의 아미노산 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함할 수 있고, 항체는 변형되지 않은 항체와 비교하여 적어도 하나의 Fc 리간드에 대해 감소된 친화성을 나타내며, 선택적으로 항체는 Fc 영역에 Kabat에 제시된 EU 인덱스에 의해 넘버링된 L234F, L235E 및/또는 P331S의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 방법.

청구항 72

제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, IFN 수용체 억제제는 (a) 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 인간 채; 및 (b) 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 인간 경쇄를 포함하는 것인, 방법.

청구항 73

제68항에 있어서, IFNR 억제제는 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체인, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 치료는 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체를 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, 치료는 300 mg의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체를 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 76

제67항 또는 제68항에 있어서, 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체는 정맥 내(IV) 주입으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 77

제67항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체는 4주마다 투여되는 것인, 방법.

청구항 78

제73항에 있어서, 치료는 약 120 mg의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체를 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체는 피하 투여되는 것인, 방법.

청구항 80

제78항 또는 제79항에 있어서, 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체는 매주 투여되는 것인, 방법.

청구항 81

제73항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체는 150 mg/mL 농도의 용액으로 제공되는 것인, 방법.

청구항 82

SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물로서, 치료 방법은 치료적 유효량의 IFNR 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 낮은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 제약 조성물.

청구항 83

제73항에 있어서 사용하기 위한 제약 조성물로서, IFNR 억제제는 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체인, 제약 조성물.

청구항 84

제83항에 있어서 사용하기 위한 제약 조성물로서, 150 mg/mL 농도의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체를 포함하는, 제약 조성물.

청구항 85

제82항 또는 제83항의 제약 조성물 및 사용 설명서를 포함하는 키트로서, 사용 설명서는 제1항 내지 제81항의 방법 중 어느 하나를 명시하는 것인, 키트.

청구항 86

제85항에 있어서, IL-10 억제제를 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

- [0001] 1배경기술
- [0002] 바이오마커는 정상적인 생물학적 과정, 병원성 과정 또는 노출이나 개입에 대한 반응의 지표로 측정되는 정의된 특성이라고 한다. 예측 바이오마커는 치료법 또는 질환 경과에 대한 반응을 예측하는 데 사용될 수 있다.
- [0003] 전신성 홍반성 루푸스(SLE)는 상당한 이환율과 사망률을 유발하는 자가면역 질환이다¹. SLE의 임상 징후에는 전신 증상, 탈모, 발진, 장막염, 관절염, 신장염, 혈관염, 림프절병증, 비장비대, 용혈성 빈혈, 인지 기능장애 및 기타 신경계 병발이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 이러한 질환 징후는 질병에 상당한 부담을 주며 신체 기능 저하, 실직, 건강 관련 삶의 질(QoL) 저하 및 수명 10년 단축으로 이어질 수 있다. 입원 증가 및 만성 경구 코르티코스테로이드(OCS) 및 기타 면역억제제 치료를 포함한 의학의 부작용은 SLE의 질환 부담을 가중시킨다.
- [0004] 집중적인 SLE 임상 시험 활동에도 불구하고 지난 60년 동안 하나의 약물 벨리무맵(belimumab)만이 규제 승인을 받았다. 시험 설계 문제, 이질적인 환자 모집단, 견고한 종점의 부재 등 많은 요인이 SLE의 약물 개발 실패의 원인이 되었다. SLE의 치료는 표준 요법의 제한된 효능과 낮은 내약성으로 인해 도전적이다². 현재 SLE의 치료에 사용되는 많은 치료법은 잘 알려진 부작용 프로파일을 가지며, 새로운 표적화된 치료법, 특히 코르티코스테로이드 및 세포독성제에 대한 요건을 감소시킬 수 있는 작용제를 확인할 의학적 요구가 있다.
- [0005] SLE에 대한 새로운 치료법에 대한 대부분의 임상 시험은 1차 및 2차 종점을 충족하지 못했다. 이러한 임상 시험의 실패 이유 중 일부는 SLE 환자의 질환 징후의 이질성일 수 있다. 또한, SLE의 극단적인 이질성은 치료법에 대한 SLE 환자의 반응을 예측하는 바이오마커의 확인을 방해했다. 수십 년간의 조사에도 불구하고 현재 치료에 대한 환자의 반응 가능성을 예측할 수 있는 신뢰할 수 있는 바이오마커는 없다³. 따라서 SLE 환자의 치료 반응을 예측하기 위한 예측 바이오마커가 필요하다.
- [0006] 본 발명은 상기 언급된 문제들 중 하나 이상을 해결한다.

발명의 내용

[0007] 2발명의 내용

[0008] 본 발명자들은 놀랍게도 높은 기준선 IL10이 SLE 환자의 더 나쁜 임상 반응과 관련이 있고 IL10이 낮은 환자가 다른 환자보다 치료에 더 잘 반응한다는 것을 입증하였다. 따라서, 본 발명은 SLE 환자의 치료법에 대한 반응에 대한 예측 바이오마커를 최초로 제공한다.

[0009] 본 발명은 I형 IFN 수용체(IFNR) 억제제로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 낮은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법; 및 이러한 방법에 사용되는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0010] 본 발명은 또한 I형 IFN 수용체(IFNR) 억제제 및 IL-10 억제제로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 높은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법; 및 이러한 방법에 사용되는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0011] 또한, 본 발명은 SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 IFNR 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 낮은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법; 및 이러한 방법에 사용되는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0012] 또한, 본 발명은 항-BAFF 단일클론 항체로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 높은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 항-BAFF 단일클론 항체 및 항-CD20 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 높은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법에 관한 것이다.

[0013] 본 발명은 특히 본원에서 처음으로 제시된 데이터에 의해 뒷받침된다. 위약 대조 이중 맹검 임상 시험에서 입증된 바와 같이 아니프롤루맵의 투여는 SLE 환자에서 신속하고(빠르면 8주차에) 지속적인 BICLA 반응을 유도한다(실시예 1~4 참조). 위약에 대한 아니프롤루맵의 치료 효과는(연령, 성별, 인종, 민족, 질환 중증도[기준선에서 SLEDAI-2K] 및 기준선 OCS 사용에 의해) 기존에 형성된 하위군에 걸쳐 일관적이었다(실시예 5 참조). IFNGS 테스트-높음 및 IL10 낮은 환자는 다른 환자보다 아니프롤루맵 치료에 더 잘 반응한다(실시예 6 및 7). 특히, 본 발명은 낮은 수준의 IL-10을 갖는 SLE 환자가 높은 수준의 IL-10을 발현하는 SLE 환자보다 I형 IFN 억제제 치료에 더 잘 반응한다는 본 발명자들의 놀라운 관찰에 기초한다. SLE 환자의 IL-10 수준은 I형 IFN 유전자 서명(IFNGS)과 상관관계가 있으며 높은 IL-10은 보다 중증의 SLE 질환과 관련이 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 3도면의 간단한 설명

도 1: IFN 점수 및 아니프롤루맵의 효능

도 1의 A: IFN 점수 분포; 도 1의 B: 방문당 BICLA 반응자의 비율; 도 1의 C: BICLA 반응까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 52주차까지 지속되었다.

도 2: 아니프롤루맵은 SLE 환자의 전혈에서 21-유전자 I형 IFN PD 서명을 중화한다

도 3: 아니프롤루맵에 의한 혈청 BAFF 및 피콜린-3의 하향조절

CP1013 (NCT01438489); CP1145 (NCT01753193); ANI: 아니프롤루맵.

도 4: 아니프롤루맵에 의한 장기 IL-10 및 TNF α 하향조절

도 5: IFNGS 테스트-높음 및 IL10 낮음 환자에서의 더 높은 SRI(4) 반응률(MUSE)

A: IFN-높음 & IL-10 낮음. B: IFN-높음 & IL-10 높음.

도 6: IFNGS 테스트-높음 및 IL-10 낮음 환자에서의 더 높은 SRI(4) 반응률(TULIP I)

A: IFN-높음 & IL-10 높음. A: IFN-높음 & IL-10 낮음.

도 7: IFNGS 테스트-높음 및 IL-10 낮음 환자에서의 더 높은 BICLA 반응률(MUSE)

A: IFN-높음 & IL-10 높음. B: IFN-높음 & IL-10 낮음.

도 8: IFNGS 테스트-높음 및 IL-10 낮음 환자에서의 더 높은 BICLA 반응률(TULIP I)

A: IFN-높음 & IL-10 높음. A: IFN-높음 & IL-10 낮음.

도 9: 기준선에서 IL-10에 대한 21-유전자 서명 배수 변화(+/- GSE)(TULIP I)

도 10: 기준선에서 IL-10에 대한 SLEDAI-2k 총 점수(+/- SEM)(TULIP I)

도 11: 기준선에서 IL-10에 대한 항-dsDNA(+/- GSE)(TULIP I)

그룹은 표 14-1에 제시되어 있다.

도 12: 항-dsDNA 대비 총화된 IFNGS/IL-10(TULIP I)

그룹은 표 14-1에 제시되어 있다.

도 13: IL-10 기준선 대비 림프구(+/- GSE)(TULIP I)

그룹은 표 14-1에 제시되어 있다.

도 14: IFNGS로 총화된 IL-10 농도(TULIP I)

도 15: C3 수준으로 총화된 IL-10 농도(TULIP I)

도 16: C4 수준으로 총화된 IL-10 농도(TULIP I)

도 17: IFN 테스트에 의한 IL-10 변화(기하 평균 +/-GSE)(TULIP I)

도 18: 혈장 세포와 자가항체 생산은 IL-10의 1차 표적이다

도 19: 자가AB의 IL-10 의존적 증가는 수지상 세포에 의한 IFN1 생산 증가로 이어진다

APC: 항원 제시 세포; pDC: 형질세포양 수지상 세포; mDC: 단핵구 수지상 세포.

도 20: 자가AB의 IL-10 의존적 증가는 세포독성 T 세포의 증가로 이어진다

도 21: Th1/Th2 반응에 대한 IL-10의 효과

도 22: IL-10과 IFN1 유전자21 점수의 상관관계(MUSE)

도 23. IL-10과 SLEDAI 2K 점수의 상관관계(MUSE)

도 24. IL-10과 dsDNA 간의 연관성(MUSE)

항-dsDNA 항체 수준은 양성(>15 U mL⁻¹) 또는 음성(≤15 U mL⁻¹)으로 분류되었고 자동화된 형광면역분석법을 사용하여 중앙 실험실에서 측정되었다.

도 25. IL-10과 자가항체 간의 연관성(MUSE)

도 26: IL-10과 IFN-알파 간의 연관성(MUSE)

도 27: IL-10 및 림프구 및 호중구 수준(MUSE)

도 27a: IL-10과 혈액 림프구 수준 간의 역의 연관성(MUSE). 도 27b: IL-10과 호중구 수준 간의 연관성(MUSE).

도 28. IL-10 및 IFN1 유전자 점수(항-dsDNA)의 시너지 효과(MUSE)

도 29. IL-10 및 IFN1 유전자 점수(SLEDAI2K 점수)의 시너지 효과(MUSE)

도 30. SLE에서 더 높은 IL10 수준 및 이의 IFNGS 테스트 상태와의 연관성(MUSE)

A: IFNGS 테스트 상태. B SLEDAI 점수; C: 항-dsDNA 수준; 항-dsDNA 항체 수준은 양성(>15 U mL⁻¹) 또는 음성(≤15 U mL⁻¹)으로 분류되었고 자동화된 형광면역분석법을 사용하여 중앙 실험실에서 측정되었다. D: C3 수준. 보체 수준은 비정상(C3 <0.9 g L⁻¹; C4 <0.1 g L⁻¹) 또는 정상(C3 ≥0.9 g L⁻¹; C4 ≥0.1 g L⁻¹)으로 분류되었고

중앙 실험실에서 측정되었다. Y축은 IL-10 혈청 농도(pg/ml)이다.

도 31. IL10은 보체 C4 수준과 관련이 있다(MUSE)

Y축은 IL-10의 혈청 농도(pg/ml)이다. 보체 수준은 비정상($C3 < 0.9 \text{ g L}^{-1}$; $C4 < 0.1 \text{ g L}^{-1}$) 또는 정상($C3 \geq 0.9 \text{ g L}^{-1}$; $C4 \geq 0.1 \text{ g L}^{-1}$)으로 분류되었고 중앙 실험실에서 측정되었다.

도 32. 기준선 IL10 수준은 아니프롤루맵 치료 후 365일차의 임상 반응과 관련이 있다(MUSE)

Y축은 IL-10의 혈청 농도(pg/ml)이다

도 33. 기준선 IL10 수준은 아니프롤루맵 치료 후 365일차의 임상 반응과 관련이 있다(MUSE)

Y축은 IL-10의 혈청 농도(pg/ml)이다

도 34: IFNGS 테스트 높음 환자에서 IL10 및 아니프롤루맵 유도 임상 반응(MUSE)

도 35: 300 mg 및 1000 mg 아니프롤루맵을 투여받은 IFNGS 테스트 높음 환자에서 임상 반응과 IL10의 연관성(MUSE)

도 35a: 300 mg 및 1000 mg 아니프롤루맵을 투여받은 IFNGS 테스트 높음 환자에서 임상 반응과 IL10의 연관성(MUSE). 도 35b: IFNGS 테스트-높음 & IL10 낮음 SLE 환자와 다른 환자의 비교(MUSE); 도 35c: 아니프롤루맵 치료 후 SRI(4) 반응 상태; 도 35d: 다중 회귀 분석, SRI(4) 반응; 도 35e: 스테로이드 테이퍼링 없는 SRI4 반응(MUSE).

도 36: 아니프롤루맵에 의한 IL10 억제(MUSE)

도 37: IFNGS 테스트-높음 환자에서 아니프롤루맵에 의한 IL10 억제(MUSE)

도 38: IL-10 하위군의 IFN-H 군에서 시간 경과에 따른 임상 반응(MUSE)

A와 B: 스테로이드 테이퍼링이 있는 원래 종점은 SRI4D이다. C와 D: 테이퍼링이 없는 새 종점은 SRI4D3이다

도 39. TULIP-1, TULIP-2, 및 TULIP-1과 TULIP-2의 통합 데이터에서 개시부터 52까지 지속되는 BICLA 반응이 있는 환자의 백분율.

BICLA, 영국 루프스 평가 그룹 기반의 종합 루프스 평가; CI, 신뢰 구간; IFNGS, 인터페론 유전자 지표; OCS, 경구 코르티코스테로이드; SLEDAI-2K, 전신성 홍반성 루프스 질환 활성 지수 2000. TULIP-1, TULIP-2 및 통합 TULIP 데이터에서, 제한 복용 규칙은 TULIP-2 프로토콜을 따랐다. 위험 비율 및 95% CI는 처리군 및 층화 인자(스크리닝 시 SLEDAI-2K, 1일차 OCS 용량, 스크리닝 시 I형 IFNGS 테스트 결과)를 공변량으로 사용하여 Cox 회귀 모델을 사용하여 추정된다.

도 40. 모든 시점의 BICLA 반응.

BICLA, 영국 루프스 평가 그룹 기반의 종합 루프스 평가; IFNGS, 인터페론 유전자 지표; OCS, 경구 코르티코스테로이드; SLEDAI-2K, 전신성 홍반성 루프스 질환 활성 지수 2000. 초기 시점에서, TULIP-1 및 TULIP-2의 P-값은 각각 0.207 및 0.238(4주차), 0.020 및 0.004(8주차), 0.054 및 0.029(12주차)였다. TULIP-1, TULIP-2 및 통합 TULIP 데이터에서, 제한 복용 규칙은 TULIP-2 프로토콜을 따랐다. 반응자 비율은 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 접근법을 사용하여 계산되며, 층화 인자는 1일차 OCS 용량, SLEDAI-2K 및 I형 IFNGS 테스트 결과(둘 다 스크리닝 시)이다. 통합 분석에서는 연구를 위해 추가 층화 인자가 추가된다. 수직 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 41: BICLA 반응이 있는 환자의 백분율

도 41a 내지 도 41c는 TULIP-1(도 41a), TULIP-2(도 41b), 및 TULIP-1과 TULIP-2의 통합 데이터(도 41c)에서 개시부터 52주차까지 지속되는 BICLA 반응이 있는 환자의 백분율을 도시한 것이다. 도 41d 내지 도 41f: TULIP-1(도 41d), TULIP-2(도 41e) 및 TULIP-1과 TULIP-2의 통합 데이터(도 41f)에서 개시부터 52주차까지 지속되는 BICLA 반응까지의 평균 시간을 도시한 것이다.

도 42. MCP 및 PCR

도 42a 내지 도 42c는 24주차에 달성되어 52주차까지 지속된 주요 임상 반응 또는 부분 임상 반응을 달성한 환

자의 백분율을 TULIP-1(도 42a), TULIP-2(도 42b) 및 TULIP-1과 TULIP-2의 통합 데이터(도 42c)로 도시한 것이다. IFNGS, 인터페론 유전자 지표; MCR, 주요 임상 반응; OCS, 경구 코르티코스테로이드; PCR, 부분 임상 반응; SLEDAI-2K, 전신성 홍반성 루푸스 질환 활성 지수 2000. TULIP-1, TULIP-2 및 통합 TULIP 데이터에서, 제한 복용 규칙은 TULIP-2 프로토콜을 따랐다. 반응자 비율은 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 접근법을 사용하여 계산되며, 층화 인자는 1일차 OCS 용량, SLEDAI-2K 및 I형 IFNGS 테스트 결과(둘 다 스크리닝 시)이다.

도 43. 통합 TULIP에 대한 인구통계학 하위군에 따른 BICLA 반응.

BMI, 체질량 지수; BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; CI, 신뢰 구간; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel. TULIP-1 데이터는 미리 지정된 제한 복용 규칙을 통합하여 분석되었다. 치료 추정치의 차이 및 관련 95% CI에 가중치를 적용하고 층화된 CMH 접근법을 사용하여 계산하였다.

도 44: 스크리닝 시 SLEDAI-2K에 의한 BICLA 반응.

BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; CI, 신뢰 구간; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; SLEDAI-2K, 전신성 홍반성 루푸스 질환 활성 지수 2000. TULIP-1 데이터는 미리 지정된 제한 복용 규칙을 통합하여 분석되었다. 치료 추정치의 차이 및 관련 95% CI에 가중치를 적용하고 층화된 CMH 접근법을 사용하여 계산하였다.

도 45. 기준선 경구 코르티코스테로이드 용량에 따른 BICLA 반응.

BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; CI, 신뢰 구간; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; OCS, 경구 코르티코스테로이드. TULIP-1 데이터는 미리 지정된 제한 복용 규칙을 통합하여 분석되었다. 치료 추정치의 차이 및 관련 95% CI에 가중치를 적용하고 층화된 CMH 접근법을 사용하여 계산하였다.

도 46. I형 IFN 유전자 지표 상태에 따른 BICLA 반응(스크리닝)

BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; CI, 신뢰 구간; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; IFNGS, I형 인터페론 유전자 지표; qPCR, 정량적 중합효소 연쇄 반응. ^aI형 IFNGS는 전혈의 4-유전자 qPCR 기반 테스트를 사용하는 중앙 실험실 스크리닝에 의해 높음 또는 낮음으로 분류되었다. TULIP-1 데이터는 미리 지정된 제한 복용 규칙을 통합하여 분석되었다. 치료 추정치의 차이 및 관련 95% CI에 가중치를 적용하고 층화된 CMH 접근법을 사용하여 계산하였다.

도 47. TULIP-2 및 TULIP-1에서 위약과 비교하여 아니프롤루맵으로 치료 받은 환자에서 BILAG-2004를 사용하여 평가된 발적.

BILAG: 영국 루푸스 평가 그룹. 비교: 전월 방문과 비교하여 1≤의 새로운 BILAG-2004 A 또는 2≤의 새로운(악화되는) BILAG-2004 B 도메인 점수로 정의되는 발적

도 48: TULIP-2 및 TULIP-1에서 최종 발적까지의 시간

BILAG: 영국 루푸스 평가 그룹. 비교: 1≤으로 정의되는 발적. 전월 방문과 비교하여 새로운 BILAG-2004 A 또는 2≤의 새로운(악화되는) BILAG-2004 B 도메인 점수. 최초 발적까지의 시간은 최초 발적 데이터에서 임상시험용 의약품의 최초 투여 날짜를 뺀 값으로 얻어진다. 환자에게 발적이 없는 경우 발적까지의 시간은 노출 시간의 종료 시에 중도절단된다.

도 49: TULIP 시험에서 52주차까지의 연간 발적률.

도 50: TULIP 시험에서 52주차까지 1, 2 또는 3개 이상의 SLE 발적이 있는 환자의 백분율.

BILAG: 영국 제도 루푸스 평가 그룹; SLE, 전신성 홍반성 루푸스. 발적은 이전 방문에 비해 1≤의 새로운 BILAG-2004 A 또는 2≤의 새로운 BILAG-2004 B 기관 도메인 점수로 정의되었다.

도 51. 아니프롤루맵 및 위약을 투여 받는 SLE 환자에서 시간에 따른 CLASI-A 반응을 달성한 환자의 백분율: TULIP-1 및 TULIP-2 통합 데이터.

CLASI, 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수; CLASI-A, CLASI 활성 점수; n, 분석 중인 환자 수; N, 치료군의 환자 수; NA, 이용할 수 없음; OCS, 경구 코르티코스테로이드. 반응은 기준선 CLASI-A 10≤인 환자에 대해 기준선으로부터 CLASI 활성 점수의 50%≤ 감소로 정의된다. 반응자 비율은 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 접근법을 사용하여 계산되며, 층화 인자는 스크리닝 시 SLEDAI-2K 점수이다. 1일차 OCS 용량, 스크리

닝 시 I형 IFN 유전자 지표 테스트 결과, 및 연구(TULIP-1 및 TULIP-2). 명목 P-값이 표시된다. *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001.

도 52. 아니프롤루랍 및 위약을 투여 받는 SLE 환자에서 52주차까지 지속되는 CLASI-A 반응까지의 시간: TULIP-1 및 TULIP-2.

CLASI, 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수; CLASI-A, CLASI 활성 점수; n, 분석 중인 환자 수; N, 치료군의 환자 수; NA, 이용할 수 없음; OCS, 경구 코르티코스테로이드. 반응은 기준선 CLASI-A 10≤인 환자에 대해 기준선으로부터 CLASI 활성 점수의 50%≤ 감소로 정의된다. 위험 비율 및 95% CI는 층화를 수반한 처리군 (스크리닝 시 SLEDAI-2K 점수, 1일차 OCS 용량 및 스크리닝 시 I형 IFN 유전자 서명 테스트 결과)을 공변량으로 사용하여 Cox 회귀 모델을 사용하여 추정되었다.

도 53. 50% 및 75% 반응 임계값에서 기준선 CLASI-A에 따른 12주차의 CLASI-A 반응: TULIP-1 및 TULIP-2

도 54: CLASI-A 피부 반응: 아니프롤루랍(300 mg)으로 치료한 한 환자의 예.

CLASI-A, 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수 활성 점수. 반응은 기준선 CLASI-A가 ≥10인 환자에 대해 기준선으로부터 CLASI-A의 ≥50% 감소로 정의된다. 총 5개 현장에서 13명의 아니프롤루랍 치료 환자가 피부 사진 촬영에 참여했다. 2명의 환자는 12주차에 CLASI-A 반응이 있었다.

도 55: BICLA 반응자 대 비반응자에서의 발적 및 경구 글루코코르티코이드 사용.

도 55a: ≥1 BILAG-2004 환자는 52주차까지 발적한다. 오차 막대는 95% CI를 나타낸다. **도 55b:** LS는 기준선 경구 글루코코르티코이드 용량과 관계 없이 모든 환자에서 기준선으로부터 52주차까지 경구 글루코코르티코이드 일일 용량의 변화를 의미한다. 오차 막대는 95% CI를 나타낸다. **도 55c:** 기준선에서 ≥10 mg/일의 경구 글루코코르티코이드를 투여 받는 환자 중 경구 글루코코르티코이드 용량을 ≤7.5 mg/일로 지속적으로 감소시킨 환자. 40주차에서 52주차까지 지속되는 ≤7.5 mg/일의 경구 글루코코르티코이드 용량으로 정의되는 지속적인 경구 글루코코르티코이드 용량 감소. 오차 막대는 95% CI를 나타낸다. **도 55d:** 기준선 경구 글루코코르티코이드 용량과 관계 없이 모든 환자에 대한 52주차까지의 경구 글루코코르티코이드 AUC. 오차 막대는 SD를 나타낸다. A-D, 비율 차이, CI 및 명목 P 값은 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 접근법을 사용하여 계산되었다. AUC, 곡선 아래 면적; BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; BILAG, 영국 루푸스 평가 그룹; CI, 신뢰 구간; LS, 최소 제곱; SD, 표준 편차.

도 56: BICLA 반응자 대 비반응자에서 52주차의 PRO 반응.

(**도 56a**) 기준선으로부터 52주차까지의 >3.4의 개선으로 정의된 FACIT-F에서 반응이 있는 환자; (**도 56b**) PCS 도메인에서 기준선으로부터 52주차까지의 >3.4의 증가로 정의된 SF-36 PCS에서 반응이 있는 환자; 및 (**도 56c**) MCS 도메인에서 기준선으로부터 52주차까지의 >4.2의 증가로 정의된 SF-36 MCS에서 반응이 있는 환자. **도 56a 내지 도 56c:** 오차 막대는 95% CI를 나타낸다. 반응률, CI 및 명목 P 값은 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 접근법을 사용하여 계산되었다. **도 56d:** LS는 기준선으로부터 52주차까지 PtGA 점수의 변화를 의미한다. 오차 막대는 95% CI를 나타낸다. LS 평균 차이, CI 및 명목 P 값 - 혼합 모델 반복 측정을 사용하여 계산된다. BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; FACIT-F, 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로; MCS, 정신 요인 요약치; PCS, 신체 요인 요약치; PRO, 환자 보고 결과; PtGA, 환자의 종합 평가; SF-36, 약식 36개 건강 조사.

도 57. BICLA 반응자 대 비반응자에서 SLEDAI-2K 및 PGA의 기준선으로부터의 변화.

(A) SLEDAI-2K 및 (B) PGA의 기준선으로부터 52주까지의 변화. 오차 막대는 95% CI를 나타낸다. LS 평균 차이, CI 및 명목 P 값은 혼합 모델 반복 측정을 사용하여 계산된다. BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; BILAG, 영국 루푸스 평가 그룹; CI, 신뢰 구간; LS, 최소 제곱; PGA, 의사의 종합 평가; SLEDAI-2K, 전신성 홍반성 루푸스 질환 활성 지수 2000.

도 58. CLASI-A, 관절 수 및 기관 도메인.

A: 기준선에서 CLASI-A 점수가 10 이상인 환자 중 52주차에 CLASI-A 반응이 있는 환자(기준선으로부터 52주차까지 50% 이상의 감소로 정의됨). 반응률, CI 및 명목 P 값은 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 접근법을 사용하여 계산되었다. B, LS의 변화는 활성(종창 및 압통이 있는 관절로 정의됨), 압통 및 종창 관절에 대한 기준선으로부터 52주차까지의 관절 수를 의미한다. 오차 막대는 95% CI를 나타낸다. LS 평균 차이, CI 및 명목 P 값은 혼합 모델 반복 측정을 사용하여 계산된다. BICLA, BILAG 기반의 종합 루푸스 평가; BILAG-2004, 영국 루푸스

평가 그룹-2004; CI, 신뢰 구간; CLASI-A, 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수 활성; LS, 최소 제곱.; BICLA 반응자와 비반응자 사이의 CLASI-A 반응 및 관찰 수. C MUSE 시험 효능 종점(52주차)에서 추적조사 종료(60주차)까지 점막피부 및 근골격 도메인에서 BILAG-2004 점수 A/B 및 C/D/E를 갖는 환자의 백분을 변화.

도 59. MUSE 시험 효능 종점(52주차) 및 추적조사 종료 시(60주차)의 질환 활성 및 발적 측정

A: 질환 활성; B: 발적.

4표의 간단한 설명

표 6-1: BT-063 서열

표 6-2: 21 인터페론 유전자 서명

표 6-3: 경구 프레드니손의 등가 용량의 예

표 6-4: 아니프롤루맵 서열

표 6-5: 항-IFNAR 항체 서열

표 6-6: 항-BAFF 서열

표 6-7: 벨리무맵 투여량 및 투여

표 6-8: 타발루맵 투여량 및 투여

표 11-1: 52주차의 BICLA 반응을

표 12-1: 기준선 환자 인구통계

표 12-2: 기준선 질환 특성

표 13-1: 아니프롤루맵은 혈청 단백질 수준의 변화를 유도했다

표 14-1: IL-10 환자 그룹

표 18-1: 환자 인구통계 및 기준선 임상 특성

표 18-2: 환자 인구통계 및 BICLA 반응자 및 비반응자에 대한 기준선 SLE 약물치료

표 18-3: BICLA 반응자 및 비반응자에서 SLE 발적

표 18-4: BICLA 반응자 및 비반응자의 기준선에서의 PRO 점수

표 18-5: BICLA 반응자 및 비반응자의 의료 자원 활용

표 18-6: BICLA 반응자 및 비반응자의 기준선으로부터 52주차까지의 혈청학 변화

표 18-7: BICLA 반응자 및 비반응자의 치료 중 AE

표 18-8: BICLA 반응자 및 비반응자의 기준선에서의 PRO 점수

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 5발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 5.1치료 및 진단 방법

[0017] 제1 양태의 본 발명은 I형 IFN 수용체(IFNR) 억제제로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 낮은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법에 관한 것이다.

[0018] 방법은 대상체가 건강한 대상체와 비교하여 상승된 I형 인터페론 유전자 서명(IFNGS)을 갖는 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 건강한 대상체는 SLE를 앓지 않는 대상체일 수 있다. 건강한 대상체는 SLE를 앓지 않는 성인 대상체일 수 있다.

[0019] 상승된 IFNGS는 건강한 대상체로부터의 샘플에 비해 대상체 및/또는 대상체로부터의 샘플에서 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 mRNA의 적어도 약 4배의 증가를 포함할 수 있다. 상승된 IFNGS는 건강

한 환자로부터의 통합 샘플에 비해 대상체 및/또는 대상체로부터의 샘플에서 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 메신저 RNA(mRNA)의 적어도 약 4배의 증가를 포함할 수 있다. mRNA는 샘플에 존재하는 하나 이상의 대조군 유전자의 mRNA에 비해 증가된다. 하나 이상의 대조군 유전자는 ACTB, GAPDH 및 18S rRNA로부터 선택될 수 있다.

- [0020] 방법은 대상체에서 IFI27, IFI44, IFI44L 및 RSAD2의 증가된 mRNA를 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 증가된 mRNA를 검출하는 단계는 샘플의 mRNA 수준을 측정하는 당업계의 일상적인 기술, 실시간 정량적 중합효소 연쇄 반응(RT-qPCR)을 포함할 수 있다.
- [0021] 방법은 대상체가 10 mg 이상의 용량으로 OCS를 투여하는 것을 포함하는 치료를 받고 있는 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 더 높은 용량의 OCS가 투여되는 환자는 OCS 사용과 관련된 유해 사례의 위험이 더 크다.
- [0022] 방법은 시험관 내에서 수행될 수 있다. 즉, 방법은 인체나 동물의 몸에서는 실시되지 않는 방법일 수 있다.
- [0023] 본 발명은 또한 I형 IFN 수용체(IFNR) 억제제 및 IL-10 억제제로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 높은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법에 관한 것이다. IL-10은 평균 SLE 환자에 비해 혈청 IL-10 수준이 높은 대상체에서 I형 IFN 억제제에 대한 반응 부족을 보상할 수 있다.
- [0024] 본 발명은 또한 SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 IFNR 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 낮은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법에 관한 것이다. 방법에 의해 치료된 대상체는 건강한 대상체와 비교하여 상승된 IFNGs를 갖는 것으로 확인될 수 있다. 방법에 의해 치료된 대상체에서 상승된 IFNGs는 건강한 대상체로부터의 샘플에 비해 대상체로부터의 샘플에서 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 mRNA의 적어도 약 4배의 증가를 포함할 수 있다. 상승된 IFNGs는 건강한 환자로부터의 통합 샘플에 비해 대상체로부터의 샘플에서 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 mRNA의 적어도 약 4배의 증가를 포함할 수 있다. mRNA는 샘플에 존재하는 하나 이상의 대조군 유전자의 mRNA에 비해 증가될 수 있다. 하나 이상의 대조군 유전자는 ACTB, GAPDH 및 18S rRNA로부터 선택될 수 있다. 방법은 대상체에서 IFI27, IFI44, IFI44L 및 RSAD2의 증가된 mRNA를 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 방법에 의해 치료된 대상체는 IFNR 억제제로 치료하기 전에 10 mg 이상의 용량으로 OCS를 투여하는 것을 포함하는 치료를 받고 있을 수 있다.
- [0025] 본 발명은 또한 SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 IFNR 억제제 및 IL-10 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 높은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명은 또한 항-BAFF 단일클론 항체로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 높은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법에 관한 것이다. 항-BAFF 항체는 벨리무맙 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 따라서 본 발명은 또한 조합된 벨리무맙 및 항-IL-10 항체에 대한 반응에 대한 예측 바이오마커를 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0027] 본 발명은 또한 SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 항-BAFF 단일클론 항체 및 항-CD20 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 높은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법에 관한 것이다. 항-CD20 항체는 리툽시맙일 수 있고 항-BAFF 항체는 벨리무맙일 수 있다. 따라서 본 발명은 또한 조합된 벨리무맙 및 리툽시맙에 대한 반응에 대한 예측 바이오마커를 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명의 방법은 또한 환자로부터의 샘플에서 IL-10 농도를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 샘플은 IL-10의 혈청 수준을 평가하는 데 사용할 수 있는 신체에 대해 채취한 임의의 샘플일 수 있다. 특히, 샘플은 혈액, 혈청 또는 혈장 샘플일 수 있다. 대상체의 혈청 내 IL-10 수준을 결정하기 위해, 샘플 내 IL-10 농도는 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA) 또는 당업계에 공지된 임의의 기타 기술에 의해 결정할 수 있다.
- [0029] 미리 결정된 값은 약 1 내지 약 3.5 pg/ml일 수 있다. 미리 결정된 값은 약 1.5 내지 약 2.5 pg/ml일 수 있다. 미리 결정된 값은 약 1.7 내지 2.3 pg/ml일 수 있다. 미리 결정된 값은 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 약 3.0, 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 1, 약 2 또는 약 3일 수 있다. 미

리 결정된 값은 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, 1, 2 또는 3 pg/ml 중 임의의 것일 수 있다.

- [0030] 미리 결정된 값은 특히 약 2 pg/ml일 수 있다. 미리 결정된 값은 특히 2 pg/ml일 수 있다. 미리 결정된 값은 a) SLE를 앓는 대상체의 샘플 집단에서 대상체의 IL-10 혈장 농도를 결정하는 것; b) SLE를 앓는 대상체 집단에서 중간값 IL-10 농도를 결정하는 것에 의해 결정될 수 있고, 미리 결정된 값은 b)에서 결정된 중간값이다.
- [0031] 임의의 전술한 항에 있어서, 대상체에게 치료 전에 10 mg 이상의 용량으로 스테로이드를 투여하는 것인 방법.
- [0032] 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 다음 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0033] - 대상체에서 BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BILAG-Based Composite Lupus Assessment, BICLA) 반응,
- [0034] - 대상체의 SRI(4) 반응,
- [0035] - 치료 전 대상체의 CLASI 점수와 비교하여 대상체의 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수(Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index, CLASI) 점수의 감소,
- [0036] - 대상체의 치료 전 압통 및 종창 관절 수에 비해 대상체의 압통 및 종창 관절 수 감소,
- [0037] - 대상체가 치료 후 최대 1 BILAG-2004 B 점수를 가짐,
- [0038] - 대상체가 치료 후 C 또는 그보다 나은 BILAG-2004 점수를 가짐,
- [0039] - 대상체가 치료 전과 비교하여 적어도 하나의 환자 보고 결과(PRO)에서의 개선을 가짐, 및
- [0040] - 치료 전 대상체의 발적률과 비교하여 대상체의 SLE 발적률 감소.
- [0041] 본 발명의 방법은 IFNAR 억제제의 투여 전후에 대상체의 BILAG 점수를 측정하는 단계를 포함할 수 있다. BICLA 반응은 적어도 52주 동안 대상체에서 지속될 수 있다. 방법은 IFNAR 억제제의 투여 전후에 대상체에서 PRO를 측정하는 단계를 포함할 수 있다. PRO는 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F), 약식 36개 항목 건강 조사(Short Form 36 Health Survey) 버전 2(SF-36-v2), 정신 요인 요약치(mental component summary, MCS) 및/또는 SF-36, 신체 요인 요약치(physical component summary, PCS) 점수를 포함할 수 있다.
- [0042] BICLA 반응은 대상체의 BILAG-2004 A 및 B 도메인 점수를 각각 B/C/D 및 C/D로 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 치료 전 대상체의 CLASI 점수와 비교하여 대상체의 CLASI 점수의 감소는 치료 전 대상체의 CLASI-A 점수와 비교한 대상체의 CLASI-A 점수의 감소를 포함할 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 대상체에서 항-dsDNA 수준을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BICLA) 반응을 포함할 수 있고, 방법은 또한 치료 전 대상체에 투여된 OCS 용량과 비교하여 대상체에게 투여되는 OCS 용량을 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0043] OCS는 프레드니손, 프레드니솔론 및/또는 메틸프레드니솔론을 포함한다.
- [0044] 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 적어도 4주차의 치료까지의 BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BICLA) 반응을 포함할 수 있다.
- [0045] SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 적어도 8주차의 치료까지 BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BICLA) 반응을 포함할 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 치료 전 값에서 대상체의 압통 관절 및 종창 수와 비교하여 대상체에서 압통 관절 수 및 종창 관절 수의 적어도 50%의 개선을 포함할 수 있다. 대상체의 CLASI 점수의 감소는 적어도 8주차의 치료까지 달성될 수 있다. 대상체의 CLASI 점수의 감소는 12주의 치료 후에 달성될 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 치료 전 대상체의 CLASI 점수와 비교하여 대상체의 CLASI 점수의 적어도 50%의 감소를 포함할 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 12주의 치료 후 대상체의 CLASI-A 점수의 감소를 포함할 수 있다. 대상체는 치료 전 ≥ 10 의 CLASI-A 점수를 가질 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 대상체의 BILAG-2004 점수가 24주의 치료 후 C이거나 그보다 나은 것을 포함할 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 대상체가 24주의 치료 후 최대 1의 BILAG-2004 B 점수를 갖는 것을 포함할 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 치료 전 대상체의 BILAG-기반의 연간 발적률과 비교하여 대상체의 BILAG-기반의 연간 발적률의 감소를 포함할 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 대상체에서 발적을 예방하는 것을 포함할 수 있다.
- [0046] 발적은 1개월 전 대상체의 점수와 비교하여 ≥ 1 의 새로운 BILAG-2004 A 또는 ≥ 2 의 새로운(악화되는) BILAG-

2004 B 도메인 점수로 정의될 수 있다. 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것은 치료 전 발적률과 비교하여 대상체의 감소된 발적률을 포함할 수 있으며, 방법은 치료 전 대상체에 투여된 OCS 용량과 비교하여 대상체에 대한 OCS 용량 투여를 감소시키는 단계를 포함한다. 방법은 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 활성 SLE를 앓는 대상체가 선택된다. 중등도 내지 중증의 SLE를 앓는 대상체가 선택될 수 있다. OCS 치료에 반응하지 않는 SLE를 앓는 대상체가 선택될 수 있다.

[0047] 대상체는 성체일 수 있다.

[0048] 5.2I형 IFN 수용체 억제제

[0049] I형 IFN 수용체 억제제(IFNR, IFNAR, IFNAR1)는 정맥 내 또는 피하 투여될 수 있다. I형 IFN 수용체 억제제는 IFNAR1에 특이적으로 결합하는 항-I형 인터페론 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있다. 항체는 단일 클론 항체일 수 있다. 항체는 아니프롤루맵일 수 있다.

[0050] IFN 수용체 억제제는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 1(HCDR1); 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 2(HCDR2); 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 3(HCDR3); 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 1(LCDR1); 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 2(LCDR2); 및/또는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함할 수 있다.

[0051] IFN 수용체 억제제는 (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 인간 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 인간 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. IFN 수용체 억제제는 Kabat에 제시된 EU 인덱스에 의해 넘버링된 L234F의 아미노산 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함할 수 있고, 항체는 변형되지 않은 항체와 비교하여 적어도 하나의 Fc 리간드에 대해 감소된 친화성을 나타내며, 선택적으로 항체는 Fc 영역에 Kabat에 제시된 EU 인덱스에 의해 넘버링된 L234F, L235E 및/또는 P331S의 아미노산 치환을 포함한다. IFN 수용체 억제제는 (a) 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 인간 채; 및 (b) 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 인간 경쇄를 포함할 수 있다.

[0052] I형 IFN 수용체 억제제는 시팔리무맵을 포함할 수 있다.

[0053] 방법은 대상체에게 항-IL-10 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 항-IL-10 항체는 (a) 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0054] 항-IL-10 항체는 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 1(HCDR1); 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 2(HCDR2); 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 3(HCDR3); 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 1(LCDR1); 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 2(LCDR2); 및/또는 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함할 수 있다. IL-10 항체는 BT-063 또는 이의 기능적 등가물일 수 있다.

[0055] 방법은 아니프롤루맵을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 치료는 300 mg의 아니프롤루맵을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 아니프롤루맵은 정맥 내(IV) 주입으로 투여될 수 있다. 아니프롤루맵은 4주마다 투여될 수 있다. 아니프롤루맵은 150 mg/mL 농도의 용액으로 제공될 수 있다.

[0056] 방법은 I형 IFN 수용체 억제제 및 IL-10 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0057] 본 발명은 또한 SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물로서, 치료 방법은 치료적 유효량의 IFNR 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 낮은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 제약 조성물에 관한 것이다. IFNR 억제제는 아니프롤루맵일 수 있다. 제약 조성물은 150 mg/mL의 농도로 아니프롤루맵을 포함할 수 있다. 제약 조성물은 150 mg/mL의 아니프롤루맵; 50 mM의 라이신 HCl; 130 mM의 트레할로스 이수화물; 0.05%의 폴리소르베이트 80; 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함할 수 있고, 제약 조성물은 5.9의 pH로 존재한다.

[0058] 5.3용량

[0059] 방법은 정맥 내 용량의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

정맥내 용량은 300 mg 이상의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 정맥 내 투여량은 1000 mg 이하일 수 있다. 정맥 내 용량은 약 300 mg, 약 900 mg 또는 약 1000 mg일 수 있다. 정맥 내 용량은 4주마다 투여될 수 있다(Q4W).

[0060] 방법은 피하 용량의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 피하 용량은 105 mg 초과 150 mg 미만의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 피하 용량은 135 mg 이하의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 피하 용량은 약 120 mg일 수 있다. 피하 용량은 단일 투여 단계로 투여될 수 있다. 피하 용량은 6~8일 간격으로 투여될 수 있다. 피하 용량은 주당 1회 투여될 수 있다. 피하 용량은 약 0.5 내지 약 1 ml의 부피를 가질 수 있다. 피하 용량은 약 0.8 ml의 부피를 가질 수 있다.

[0061] 5.4 키트

[0062] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 방법에 사용하기 위한 키트에 관한 것이다. 키트는 본 발명의 제약 조성물을 포함할 수 있다. 키트는 사용 설명서를 포함할 수 있다. 사용 설명서는 본 발명의 임의의 방법을 명시할 수 있다. 사용 설명서는 I형 IFN 수용체(IFNR) 억제제로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 단계를 포함하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 낮은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법을 명시할 수 있다. 사용 설명서는 I형 IFN 수용체(IFNR) 억제제 및 IL-10 억제제로 치료하기 위해 SLE를 앓는 대상체를 선택하는 방법으로, 대상체의 IL-10 혈장 농도가 미리 결정된 값보다 높은 경우 치료를 위해 대상체를 선택하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법을 명시할 수 있다. 사용 설명서는 SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 IFNR 억제제 및 IL-10 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 높은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법을 명시할 수 있다. 사용 설명서는 SLE 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로, 치료적 유효량의 항-BAFF 단일클론 항체 및 항-CD20 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 미리 결정된 값보다 높은 IL-10 혈장 농도를 갖는 것으로 확인되며, 치료는 SLE 질환 활성을 감소시키는 것인, 방법을 명시할 수 있다.

[0063] 키트는 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 등가물을 포함할 수 있다. 키트는 항-IL-10 항체를 포함할 수 있다. 키트는 벨리무맵 또는 이의 기능적 등가물을 포함할 수 있다.

[0064] 6 정의

[0065] 6.1 인터류킨-10(IL-10)

[0066] IL-10(사이토카인 합성 억제 인자(CSIF), T 세포 성장 억제 인자(TGIF)로도 알려짐; UniProtKB P22301)은 주로 TNF α , IL-1 IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF) 및 IL-12와 같은 전염증성 사이토카인의 발현을 억제하여 T 세포 기능을 억제하는 항염증성 사이토카인이다. IL-10은 또한 단핵구에 의한 항원 제시를 감소시킨다. 그러나 항염증 역할 외에도 IL-10은 또한 B 세포 생존, 증식, 분화 및 항체 생성을 촉진한다⁴.

[0067] 소규모 공개 라벨 임상 시험에서 피부 및 관절 징후가 있는 루푸스 환자의 항-IL-10 치료(항-IL-10 무린 mAb(B-N10))는 환자 6명 중 5명에서 3주 치료 요법의 6개월 이내에 임상적 비활성 질환까지 개선되었다⁵.

[0068] 6.2 항-IL-10 항체

[0069] SCH708980은 내장 레슈마니아증의 치료를 위해 조사된 항-IL-10 단일클론 항체이다(NCT01437020). SLE 치료를 위한 항-IL-10 단일클론 항체는 WO 2005047326 및 WO 2011.064399에 기재되어 있다.

[0070] BT-063은 항-IL-10 항체이다. BT-063은 WO 2011064399에 기재되어 있으며, 이는 참조로 본원에 포함된다. BT-063의 서열은 표 6-1에 제시되어 있다.

표 6-1: BT-063 서열

VL	DVVMTQSPPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQRPQGQSPR LLIY KVSNR SGVPDRFSGS GSGTDFTL I SRVEADVG YYCF QGSHVP WTFQGQTKVE IK (서열번호 17)
VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSFA TYGVHWVRQS PGKGLEWLGVIWRGGSTDYS AAFMSRLTIS KDNSKNTVYL QMNSLRAEDT AVYFCAK QAY GHYMDYWG QG TSVTVSS (서열번호 18)
LCDR1	ISCRSSQNIVHSNGNTY (서열번호 19)
LCDR2	KVSNRFSGVPDR (서열번호 20)
LCDR3	QGSHVPW (서열번호 21)
HCDR1	ASGFSFATY (서열번호 22)
HCDR2	IWRGGSTDYSAAFMSR (서열번호 23)
HCDR3	QAYGHYMD (서열번호 24)

6.3I형 IFN 유전자 서명(IFNGS)

I형 인터페론(IFN) 신호전달은 다수의 자가면역 질환, 특히 전신 홍반 루푸스(SLE)에서 병리를 유도하고, 전혈에 존재하는 I형 IFN 유도성 전사체를 통해 추적될 수 있다 - 상기 전사체는 I형 IFN 유전자 서명을 제공한다. 예로서, Yao 등은 (Hum Genomics Proteomics 2009, pii: 374312)⁶ IFN α/β 21-유전자 서명의 확인 및 I형 IFN 관련 질환 또는 장애의 바이오마커로서의 이의 용도를 기재한다.

I형 IFN은 SLE 질환의 발병기전에서 중요한 것으로 간주되었으며, 이 경로의 억제제는 아니프롤루맵에 의해 표적화된다. I형 IFN 발현과 항-IFN 요법에 대한 반응 사이의 관계를 이해하기 위하여, 대상체의 질환이 I형 IFN 활성화에 의해 유발되는지 알아야 한다. 그러나 표적 단백질을 직접 측정하는 것은 여전히 어려운 일이다. 따라서, 특이적인 mRNA 마커 세트에 대한 표적 단백질의 과발현 효과를 평가하기 위해 전사체 기반의 마커가 개발되었다. 이들 마커의 발현은 전혈에서 쉽게 검출되며 SLE에서 피부와 같은 병든 조직에서의 발현과의 상관관계를 입증한다. SLE 대상체에 대한 전사체 점수의 이정점 분포는 IFN 테스트의 높은 하위 집단과 낮은 하위 집단을 정의하는 것을 뒷받침한다(도 1).

따라서, IFN 유전자 서명(IFNGS)은 IFN 유도성 유전자 발현 수준이 낮거나 높은 환자를 확인하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, IFNGS는 인터페론 알파 유도성 단백질 27(IFI27), 인터페론 유도성 단백질 44(IFI44) 인터페론 유도성 단백질 44 유사형(IFI44L) 및 라디칼 S-아데노실 메티오닌 도메인 함유 2(RSAD2)를 포함한다. IFNGS를 포함하는 유전자의 상향조절 또는 과발현은 당업계에서 잘 알려진 방법에 의해 계산될 수 있다. 예를 들어, 서명의 과발현은 IFI27, IFI44, IFI44L 및 RSAD2에 대한 평균 Ct(주기 임계값)와 3개의 대조군 유전자: 18S, ACTB 및 GAPDH의 평균 Ct 사이의 차이로 계산된다. IFNGS의 증가된 발현 정도는 IFN-높음 및 IFN-낮음 환자를 확인하기 위한 배수 변화 컷오프의 확인을 허용한다. 일 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 2이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 2.5이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 3이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 3.5이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 4이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 4.5이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 약 2 내지 약 8이다. IFNGS의 증가된 발현 정도는 또한 IFN-높음 및 IFN-낮음 하위 집단을 확인하기 위한 델타 Ct 컷오프의 확인을 허용한다.

I형 IFN 유전자 서명(IFNGS)은 WO 2011/028933에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

6.4I형 IFN 유전자 서명 내 유전자

환자의 I형 IFN 유전자 서명(본원에서 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커 발현 프로파일이라고도 함)에 포함된 유전자 군은 (a) IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2; 또는 (b) IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2; 또는 (c) IFI27, IFI44L, IFI6 및 RSAD2; 또는 (d) IFI27, IFI44, IFI6 및 RSAD2; 또는 (e) IFI27, IFI44, IFI44L, 및

RSAD2; 또는 (f) IFI27, IFI44, IFI44L, 및 IFI6이다.

[0080] 특정 구현예에서, 환자의 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커 발현 프로파일에 포함된 유전자 군은 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2를 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, 환자의 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커 발현 프로파일에 포함된 유전자 군은 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2로 구성된다. 추가의 특정 구현예에서, 환자의 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커 발현 프로파일에 포함된 유전자 군은 IFI27, IFI44, IFI44L 및 RSAD2를 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, 환자의 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커 발현 프로파일에 포함된 유전자 군은 IFI27, IFI44, IFI44L 및 RSAD2로 구성된다.

[0081] 발현 프로파일에서 IFNa 유도성 PD 마커는 (a) IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2; 또는 (b) IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2; 또는 (c) IFI27, IFI44L, IFI6 및 RSAD2; 또는 (d) IFI27, IFI44, IFI6 및 RSAD2; 또는 (e) IFI27, IFI44, IFI44L, 및 RSAD2; 또는 (f) IFI27, IFI44, IFI44L, 및 IFI6을 포함할 수 있다.

[0082] 발현 프로파일에서 IFNa 유도성 PD 마커는 (a) IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2; 또는 (b) IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2; 또는 (c) IFI27, IFI44L, IFI6 및 RSAD2; 또는 (d) IFI27, IFI44, IFI6 및 RSAD2; 또는 (e) IFI27, IFI44, IFI44L, 및 RSAD2; 또는 (f) IFI27, IFI44, IFI44L, 및 IFI6으로 구성될 수 있다.

[0083] 유전자 검출에 적합한 프라이머 및 프로브는 WO 2011028933에서 찾을 수 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0084] IFN 21-유전자 서명(IFNGS)은 SLE, 루푸스 신염, 근염, 쇼그렌병 및 피부경화증을 포함하는 I형 IFN 매개 질환 환자에서 상승되는 I형 IFN 신호전달의 검증된 약력학적 마커이다¹⁰.

[0085] 4-유전자 IFNGS 점수는 IFI27, IFI44, IFI44L 및 RSAD2 발현을 측정하여 계산된다. 5-유전자 IFNGS 점수는 IFI27, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6 발현을 측정하여 계산된다. 21-유전자 IFNGS 점수는 표 6-2에 제시된 유전자를 측정하여 계산된다. 유전자 발현은 대상체의 전혈 또는 조직에서 mRNA를 검출하여 측정할 수 있다. IFNGS(4-유전자, 5-유전자 또는 21-유전자) 점수는 대상체의 혈액 또는 조직에서 IFNGS 유전자 발현(예를 들어, mRNA)을 측정하고 유전자 발현 수준을 혈액 또는 조직의 하우스키핑 또는 대조군 유전자, 예를 들어, ACTB, GAPDH 및 18S rRNA의 발현과 비교하여 대상체에서 검출할 수 있다.

[0086] 표 6-2: 21 인터페론 유전자 서명

유전자 명칭	유전자 기호	유전자 프로브 ID
인터페론, 알파 유도성 단백질 27	IFI27	202411
인터페론, 알파 유도성 단백질 6	IFI6	204415
라디칼 S-아데노실 메티오닌 도메인 함유 2	RSAD2	213797
인터페론 유도 단백질 44	IFI44	214059
인터페론 유도 단백질 44 유사	IFI44L	204439
유비퀴틴 특이적 캡티다제 18	USP18	219211
림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 E	LY6E	202145
2,5-올리고아데닐레이트 합성효소 1, 40/46 kDa	OAS1	202869
시알산 결합 Ig 유사 렉틴 1, 시알로이드해신	SIGLEC1	44673
ISG15 유비퀴틴 유사 변형인자	ISG15	205483
테트라트릭코펩티드 반복부 1을 갖는 인터페론 유도 단백질	IFIT1	203153
2'-5'-올리고아데닐레이트 합성효소 3, 100 kDa	OAS3	218400
Hect 도메인 및 RLD 5	HERC5	219863
믹소바이러스(인플루엔자 바이러스) 저항성 1	MX1	202086
리소좀 관련 막 단백질 3	LAMP3	205569
상피 간질 상호작용 1(유방)	EPSTI1	227609
테트라트릭코펩티드 반복부 3을 갖는 인터페론 유도 단백질	IFIT3	204747
2'-5'-올리고아데닐레이트 합성효소 2, 69/71 kDa	OAS2	204972
수용체 (화학감각) 수용체 단백질 4	RTP4	219684
인지질 스캐폴드 단백질 1	PLSCR1	241916
DNA 중합효소 전이합성화 단백질 6	DNAPT6	241812

[0087]

[0088] 6.5상향조절

[0089] 환자의 발현 프로파일에서 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 상향조절 또는 하향조절은 대조군으로부터의(환자의 병에 걸리지 않은 샘플(예를 들어, 건선 환자의 비병변 피부)로부터 또는 질환 또는 장애에 걸리지 않은 건강한 사람으로부터 유래될 수 있는) 샘플에 대한 임의의 정도만큼일 수 있거나, 또는 질환에 의해 발현이 변

화되지 않는 환자로부터의 유전자(소위 "하우스키핑" 유전자라고 함)에 대한 것일 수 있다.

- [0090] 상향조절 또는 하향조절의 정도는 대조군 또는 대조군 샘플의 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 125%, 적어도 150%, 또는 적어도 200%, 또는 적어도 300%, 또는 적어도 400%, 또는 적어도 500% 이상일 수 있다.
- [0091] I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커 발현 프로파일은 PD 마커에 포함된 유전자 세트의 발현 또는 활성의 평균 배수 증가로서 계산될 수 있다. I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커 발현 프로파일은 또한 4개의 표적 유전자에 대한 평균 Ct(주기 임계값)와 3개의 대조군 유전자의 평균 Ct 사이의 차이로서 계산될 수 있다.
- [0092] 유전자 세트의 발현 또는 활성의 평균 배수 증가는 적어도 약 2 내지 적어도 약 15, 적어도 약 2 내지 적어도 약 10, 또는 적어도 약 2 내지 적어도 약 5일 수 있다. 유전자 세트의 발현 또는 활성의 평균 배수 증가는 적어도 약 2, 적어도 약 2.5, 적어도 약 3, 적어도 약 3.5, 적어도 약 4, 적어도 약 4.5, 적어도 약 5, 적어도 약 5.5, 적어도 약 6, 적어도 약 6.5, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9 또는 적어도 약 10일 수 있다. 증가된 발현 정도는 자가면역 질환을 앓고 있는 서명 양성 및 서명 음성 환자를 확인하기 위한 배수 변화 컷오프의 확인을 가능하게 한다. 일 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 2이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 2.5이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 3이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 3.5이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 4이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 4.5이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 적어도 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 및 4.5로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 컷오프는 약 2 내지 약 8이다. 일 구현예에서, 컷오프는 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 증가된 발현 수준의 평균이다. 또 다른 구현예에서, 컷오프는 IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 및 RSAD2 중 적어도 4개의 증가된 발현 수준의 중간값이다.
- [0093] 증가된 발현 정도는 또한 자가면역 질환을 앓고 있는 서명 양성 및 서명 음성 환자를 확인하기 위한 델타 Ct 컷오프의 확인을 가능하게 한다. 일 구현예에서, 컷오프는 적어도 약 7.6이다. 다른 구현예에서, 컷오프는 7.56이다. 배수 변화 컷오프는 적절한 델타 Ct 컷오프를 결정하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, $1 < \text{배수 변화의 } \log_2 < 3$ 은 8.65에서 6.56의 델타 Ct 범위에 해당한다). 따라서, 또 다른 구현예에서, 델타 Ct 컷오프는 약 6.56 내지 약 8.56이다.
- [0094] 더 나아가, 환자는 I형 IFN 아형을 대조군보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 125%, 적어도 150%, 또는 적어도 200%, 또는 적어도 300%, 또는 적어도 400%, 또는 적어도 500% 과발현시킬 수 있거나, 과발현시키는 조직을 가질 수 있다. I형 IFN 아형은 IFNa1, IFNa2, IFNa4, IFNa5, IFNa6, IFNa7, IFNa8, IFNa10, IFNa14, IFNa17, IFNa21, IFNp 또는 IFNco 중 임의의 하나일 수 있다. I형 IFN 아형은 IFNa1, IFNa2, IFNa8 및 IFNa14 모두를 포함할 수 있다.
- [0095] IFNa 유도성 PD 마커 발현 프로파일에서 프로브에 의해 또는 키트의 프로브에 의해 샘플에서 검출된 임의의 유전자의 상향조절된 발현 또는 활성은 대조군 세포, 예를 들어 건강한 지원자의 세포 또는 대조군 동물의 세포 또는 배양에서 IFNa에 노출되지 않은 세포의 기준선 수준에 비해 적어도 1.2배, 적어도 1.25배, 적어도 1.3배, 적어도 1.4배, 적어도 1.5배, 적어도 2.0배, 적어도 2.25배, 적어도 2.5배, 적어도 2.75배, 적어도 3.0배, 적어도 3.5배, 적어도 4.0배, 적어도 4.5배, 적어도 5.0배, 적어도 6.0배, 적어도 7.0배, 적어도 8.0배, 적어도 9.0배, 적어도 10.0배, 적어도 15.0배, 적어도 20.0배, 적어도 25.0배 또는 적어도 50.0배일 수 있다. IFNa 유도성 PD 마커 발현 프로파일의 모든 유전자는 동일한 배수 증가에서 상향조절된 발현 또는 활성을 가질 수 있다. 대안적으로, PD 마커 발현 프로파일의 유전자는 다양한 수준의 상향조절된 발현 또는 활성을 가질 수 있다.
- [0096] **6.6상향조절 측정**
- [0097] IFNa 유도성 PD 마커의 유전자 발현 또는 활성의 상향조절 또는 하향조절은 당업계에서 공지된 임의의 수단에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 유전자 발현의 상향조절 또는 하향조절은 mRNA 수준을 결정함으로써 검출될 수 있다. mRNA 발현은 노던 블롯팅, 슬롯 블롯팅, 정량적 역전사효소 중합효소 연쇄 반응 또는 유전자 칩 혼성화 기술에 의해 결정될 수 있다. 유전자 칩 혼성화 기술을 위한 핵산 어레이 제조의 예에 대해서는 미국 특허 제 5,744,305호 및 제 5,143,854호 참조. TAQMAN® 방법은 유전자 발현 측정에 사용될 수 있다.^{7,8}
- [0098] 중합효소 연쇄 반응(PCR)에서 표적에 선택적으로 결합하는 프라이머는, PCR 반응에서 혼성화하고 배경에 대해

표적을 검출하기에 충분한 신호를 생성하는 프라이머를 경험적으로 결정하는 것에 기초하여 선택할 수 있거나, 또는 문헌[Maniatis et al. Molecular Cloning, Second Edition, Section 11.46, 1989]에 기재된 바와 같이 primer target 이중체의 용융 온도를 사용하여 예측할 수 있다. 유사하게, TAQMAN® 또는 관련 방법에서 PCR 생성물을 검출하기 위한 프로브는 경험적으로 선택하거나 예측할 수 있다. 이러한 프라이머 및 프로브(집합적으로 "올리고뉴클레오타이드")는 길이가 10 내지 30개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0099] IFN α 유도성 PD 마커의 유전자 발현 또는 활성의 상향조절 또는 하향조절은 단백질 수준을 검출함으로써 결정될 수 있다. 단백질 발현 수준을 검출하는 방법은 면역 기반 분석, 예컨대, 효소 결합 면역흡착 분석, 웨스턴 블롯팅, 단백질 어레이 및 은 염색을 포함한다. IFN α 유도성 PD 마커 발현 프로파일은 단백질 활성의 프로파일을 포함할 수 있다. IFN α 유도성 PD 마커의 유전자 발현 또는 활성의 상향조절 또는 하향조절은 검출 가능한 인산화 반응 활성, 탈인산화반응 활성, 또는 절단 활성을 포함하지만, 이에 한정되지 않는, 단백질의 활성을 검출함으로써 결정될 수 있다.

[0100] 또한, IFN α 유도성 PD 마커의 유전자 발현 또는 활성의 상향조절 또는 하향조절은 이들 유전자 발현 수준 또는 활성의 임의의 조합을 검출함으로써 결정될 수 있다.

[0101] 6.7환자 샘플

[0102] 샘플은 또한 본 개시내용의 방법에서 환자로부터 얻을 수 있다. 샘플은 임의의 체액 또는 조직, 예를 들어, 전혈, 혈청, 타액, 소변, 관절 낭액, 골수, 뇌척수액, 코의 분비물, 객담, 양수, 기관지 폐포 세척액, 말초 혈액 단핵구 세포, 총 백혈구 세포, 림프구 세포, 비장 세포, 편도선 세포, 또는 피부를 포함한다. 샘플은 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 얻을 수 있다. VI. 질환 진행 모니터링 방법

[0103] 환자의 질환 진행 모니터링 방법에서, 환자로부터의 샘플은 작용제, 예를 들어, I형 IFN 또는 IFN α 활성에 결합하고 조절하는 작용제, 또는 I형 IFN 또는 IFN α 활성에 결합하고 조절하지 않는 작용제, 또는 I형 IFN 또는 IFN α 활성에 결합하고 조절하는 작용제를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있는 작용제의 조합물의 투여 전과 후에 얻을 수 있다. I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커 발현 프로파일은 (작용제 투여 전과 후의) 샘플에서 얻는다. 샘플에서 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커 발현 프로파일을 비교한다. 샘플에 존재하는 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커의 수를 비교할 수 있거나, 샘플에 존재하는 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커의 양을 비교할 수 있거나, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 치료제의 투여 전에 얻은 샘플에 비해 치료제의 투여 후에 얻은 샘플에서 상향조절된 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커의 단백질 수 또는 수준(또는 이들의 임의의 조합)이 감소할 경우 치료제의 효능을 나타내는 변이량이 표시될 수 있다. 상향조절된 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커의 수는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10배만큼 감소할 수 있다. 임의의 주어진 상향조절된 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커의 수준은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%만큼 감소할 수 있다. 수준이 감소된 상향조절된 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커의 수는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 또는 적어도 4일 수 있다. 상향조절된 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커의 감소된 수 및 감소된 수준의 임의의 조합은 효능을 나타낼 수 있다. 치료제의 투여 전에 얻은 샘플에 비해 치료제의 투여 후에 얻은 샘플에서 하향조절된 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커의 단백질 수 또는 수준(또는 이들의 임의의 조합)이 감소할 경우 치료제의 효능을 나타내는 변이량이 표시될 수 있다.

[0104] 환자로부터 얻은 샘플은 작용제의 제1 투여 전에 얻을 수 있고, 즉, 환자는 작용제에 대해서 미경험(naive)이다. 대안적으로, 환자로부터 얻은 샘플은 치료 과정에서 작용제의 투여 후에 일어날 수 있다. 예를 들어, 작용제는 모니터링 프로토콜의 개시 전에 투여될 수 있다. 작용제의 투여 후에, 환자로부터 추가 샘플을 얻을 수 있고, 샘플 내 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커가 비교된다. 샘플은 동일 또는 상이한 유형을 가질 수 있고, 예를 들어, 얻은 각 샘플은 혈액 샘플일 수 있거나, 얻은 각 샘플은 혈청 샘플일 수 있다. 각 샘플에서 검출된 I형 IFN 또는 IFN α 유도성 PD 마커는 동일할 수 있거나, 실질적으로 중복될 수 있거나, 유사할 수 있다.

[0105] 샘플은 치료제의 투여 전 및 후의 임의의 시간에 얻을 수 있다. 치료제의 투여 후에 얻은 샘플은 치료제의 투여 후 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 또는 적어도 14일에 얻을 수 있다. 치료제의 투여 후에 얻은 샘플은 치료제의 투여 후 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7 또는 적어도 8주에 얻을 수 있다. 치료제의 투여 후에 얻은 샘플은 치료제의 투여 후 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5 또는 적어도 6개월에 얻을 수 있다.

[0106] 추가적인 샘플은 치료제의 투여 후 환자로부터 얻을 수 있다. 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25개의 샘플은 시간에 따라 질환 또는 장애의 진행 또는 퇴행을 모니터링하기 위해 환자로부터 얻을 수 있다. 질환 진행은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 적어도 5년, 적어도 10년의 기간에 걸쳐, 또는 환자의 생애에 걸쳐 모니터링될 수 있다. 추가적인 샘플은 매달, 2개월마다, 분기당 1회, 1년에 2회, 또는 매년 간격과 같은 정기적 간격으로 환자로부터 얻을 수 있다. 샘플은 정기적 간격으로 작용제의 투여 후 환자로부터 얻을 수 있다. 예를 들어, 샘플은 작용제의 각 투여의 1주 후에, 또는 작용제의 각 투여의 2주 후에, 또는 작용제의 각 투여의 3주 후에, 또는 작용제의 각 투여의 1개월 후에, 또는 작용제의 각 투여의 2개월 후에 환자로부터 얻을 수 있다. 대안적으로, 작용제의 각 투여 후에 환자로부터 다중 샘플을 얻을 수 있다.

[0107] 환자의 질환 진행은 작용제 투여가 없을 때 유사하게 모니터링될 수 있다. 샘플은 질환 또는 장애를 갖는 환자로부터 주기적으로 얻을 수 있다. I형 IFN 및 IFNa 유도성 PD 마커의 수가 이전에 얻은 샘플에 비해 나중에 얻은 샘플에서 증가하는 경우 질환 진행을 확인할 수 있다. I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10만큼 증가할 수 있다. 임의의 주어진 상향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수준이 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%만큼 증가하는 경우 질환 진행을 확인할 수 있다. 임의의 주어진 하향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수준이 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%만큼 감소하는 경우 질환 진행을 확인할 수 있다. 수준이 증가된 상향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30 또는 적어도 35일 수 있다. 수준이 감소된 하향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30 또는 적어도 35일 수 있다. 상향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 증가된 수 및 증가된 수준의 임의의 조합은 질환 진행을 나타낼 수 있다. 대안적으로 또는 조합하여, 하향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 감소된 수 및 감소된 수준의 임의의 조합은 질환 진행을 나타낼 수 있다. 질환 퇴행은 또한 작용제에 의해 치료되지 않는 질환 또는 장애를 갖는 환자에서 확인될 수 있다. 이 경우, I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수가 이전에 얻은 샘플에 비해 나중에 얻은 샘플에서 감소하는 경우 퇴행을 확인할 수 있다. I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10만큼 감소할 수 있다. 임의의 주어진 상향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수준이 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%만큼 감소하는 경우 질환 퇴행을 확인할 수 있다. 임의의 주어진 하향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수준이 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%만큼 증가하는 경우 질환 퇴행을 확인할 수 있다. 수준이 감소된 상향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30 또는 적어도 35일 수 있다. 수준이 증가된 하향조절된 I형 IFN 또는 IFNa 유도성 PD 마커의 수는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30 또는 적어도 35일 수 있다. 질환 진행 또는 질환 퇴행은 임의의 기간에 걸쳐 그리고 임의의 간격으로 샘플을 얻음으로써 모니터링될 수 있다. 질환 진행 또는 질환 퇴행은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 적어도 5년, 적어도 10년 과정에 걸쳐, 또는 환자의 생애에 걸쳐 샘플을 얻음으로써 모니터링될 수 있다. 질환 진행 또는 질환 퇴행은 적어도 매달, 2개월마다, 분기당 1회, 1년에 2회, 또는 매년 샘플을 얻음으로써 모니터링될 수 있다. 샘플은 엄격한 간격으로 얻을 필요는 없다.

[0108] 6.8키트 및 프로브

[0109] 본 개시내용은 또한 키트 및 프로브를 포함한다. 프로브는 IFNa 유도성 PD 마커 발현 프로파일에 포함될 수 있

는 임의의 유전자의 임의의 발현 또는 활성을 검출하는 임의의 분자일 수 있다.

[0110] **6.9대상체**

[0111] 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물, 특히 포유동물을 포함하는 것으로 의도된다. 대상체는 성인 환자일 수 있다. 대상체는 중등도 내지 중증의 SLE를 앓는 환자일 수 있다.

[0112] **6.10치료**

[0113] 본원에서 사용되는 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 치료적 처치 및 예방적 또는 방지적 조치 둘 다를 지칭한다. 치료를 필요로 하는 대상체는 SLE를 앓는 대상체뿐만 아니라 SLE를 앓기 쉬운 대상체 또는 SLE가 예방될 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 SLE를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0114] **6.11투여**

[0115] 본원에서 사용되는 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 요망되는 효과를 달성하기 위하여 임의의 적절한 경로에 의해 화합물 또는 화합물들을 제공하고/거나 접촉시키고/거나 전달하는 것을 지칭한다. 투여는 경구, 설하, 비경구(예를 들어, 정맥 내, 피하, 피내, 근육 내, 관절 내, 동맥 내, 활막 내, 흉골 내, 척수강 내, 병변 내 또는 두개 내 주사), 경피, 국소, 협측, 직장, 질, 비강, 안과적, 흡입 및 이식물을 통한 투여를 포함할 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다.

[0116] **6.12용량 및 투여 방법**

[0117] 방법은 정맥 내 용량의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 정맥내 용량은 300 mg 이상의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 정맥 내 투여량은 1000 mg 이하일 수 있다. 정맥 내 용량은 약 300 mg, 약 900 mg 또는 약 1000 mg일 수 있다. 정맥 내 용량은 4주마다 투여될 수 있다(Q4W).

[0118] 방법은 피하 용량의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 피하 용량은 105 mg 초과 150 mg 미만의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 피하 용량은 135 mg 이하의 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 피하 용량은 약 120 mg일 수 있다. 피하 용량은 단일 투여 단계로 투여될 수 있다. 피하 용량은 6~8일 간격으로 투여될 수 있다. 피하 용량은 주당 1회 투여될 수 있다. 피하 용량은 약 0.5 내지 약 1 ml의 부피를 가질 수 있다. 피하 용량은 약 0.8 ml의 부피를 가질 수 있다.

[0119] **6.13제약 조성물**

[0120] 본원에서 사용되는 용어 "제약 조성물"은 대상체에게 적절하게 투여될 때 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 제약상 허용 가능한 담체 및 치료적 유효량의 본 개시내용의 적어도 1종의 항체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어 "제약상 허용 가능한 담체" 또는 "생리학적으로 허용 가능한 담체"는 본 개시내용의 1종 이상의 항체의 전달을 달성하거나 향상시키기에 적합한 1종 이상의 제형 물질을 지칭한다.

[0122] **6.14항원 결합 단편**

[0123] 용어 "항원 결합 단편"은 항원에 특이적으로 결합하는 능력(들)을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항원 결합 단편의 예는 다음을 포함한다: Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fd 단편, Fv 단편, dAb 단편 및 scFv.

[0124] **6.15전신성 홍반성 루푸스(SLE)**

[0125] 전신성 홍반성 루푸스(SLE)는 원인을 알 수 없는 만성, 다체계적, 무력화 자가면역 류마티스 질환이다. 전신성 홍반성 루푸스는 가임기 여성에게 주로 영향을 미치며 최근 검토에서는 가임기에서 여성 대 남성 비율이 약 12:1이라고 보고했다. SLE의 현재 발병률 및 유병률에 대한 정확한 데이터는 대체로 부족하지만, SLE가 비 백인 인구에서 더 흔하다는 다수의 징후가 있다. 예를 들어, 미국에서 SLE는 백인보다 아프리카계 미국인, 히스패닉 및 아시아인에게 더 많이 발생한다. 결과적으로, SLE 유병률은 국가마다 다르다. 또한, 국가 내 SLE 유병률의 변동성은 인종, 유전적 차이, 복잡한 사회경제적 요인 및 연령에 따라 달라지는 것으로 보인다. 여성의 질환 발병률은 일반적으로 15 내지 44세 사이에 가장 높다.

[0126] SLE의 임상 징후에는 전신 증상, 탈모 및 발진, 장막염, 염증성 관절염, 신장 질환, 전신 혈관염, 림프절병증, 비장비대, 용혈성 빈혈, 인지 기능장애 및 기타 중추 신경계(CNS) 병발이 포함될 수 있다. 이러한 질환 징후는 질병에 상당한 부담을 주며 신체 기능 저하, 실직, 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 저하 및 수명 약 10년 단축 등을

유발할 수 있다. 입원 증가 및 만성 경구 코르티코스테로이드(OCS) 및 기타 면역억제제 치료를 포함한 의학의 부작용은 SLE의 질환 부담을 가중시킨다. 현재 벨리루마프는 하이드록시클로로퀸이 원판상 루푸스와 SLE에 사용이 승인된 지 약 50년 만에 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받은 유일한 새로운 SLE 치료제이다. 그 외에는 기존의 SLE 표준 치료(SOC SLE)는 오프 라벨(off-label) 약물로 구성된다. 홍반성 루푸스.

[0127] **6.16CLASI(피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수)**

[0128] CLASI는 질환의 중증도와 치료에 대한 반응을 측정하는 데 사용되는 도구이다. CLASI 활성 점수의 4점 또는 20% 감소는 일반적으로 대상체를 치료에 대한 반응자로 분류하기 위한 컷오프(cut-off)로 간주된다. 특정 구현예에서, 아니프롤루마프를 이용한 치료는 대상체의 기준선 점수와 비교하여 대상체의 CLASI 점수를 적어도 50% 감소시킨다.

[0129] CLASI는 SLE의 피부 병변을 평가하는 데 사용되는 검증된 지수이며 2개의 개별 점수로 구성된다: 첫 번째는 질환의 염증 활성을 요약한다. 두 번째는 질환으로 인한 손상의 척도이다. 활성 점수는 홍반, 인설/비대, 점막 병변, 최근 탈모 및 비흉터성 탈모(nonscarring alopecia)를 고려한다. 손상 점수는 색소 침착, 흉터/위축/지방층염 및 두피의 흉터를 나타낸다. 대상체에게 그들의 색소 침착이 12개월 이상 지속되었는지 묻고, 이 경우 색소 침착 점수는 2배가 된다. 위의 각 매개변수는 피부 홍반성 루푸스(CLE)에서 가장 자주 관련되기 때문에 특히 포함된 13개의 다른 해부학적 위치에서 측정된다. 각 부위에서 가장 심한 병변을 측정한다.

[0130] 특정 구현예에서, 아니프롤루마프를 이용한 치료는 적어도 치료 8주차, 12주차, 24주차, 36주차, 48주차 또는 52주차까지 대상체의 CLASI 점수를 감소시킨다. 특정 구현예에서, 아니프롤루마프를 이용한 치료는 대상체의 CLASI 점수를 적어도 8주차까지 감소시킨다. 특정 구현예에서, 아니프롤루마프를 이용한 치료는 대상체의 CLASI 점수를 적어도 12주차까지 감소시킨다.

[0131] 특정 구현예에서, 전신성 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 대상체에게 치료적 유효량의 아니프롤루마프를 투여하는 단계를 포함하며, 치료는 위약을 받는 환자와 비교하여 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수(CLASI) 점수의 감소를 초래한다.

[0132] **6.17경구 코르티코스테로이드**

[0133] 경구 코르티코스테로이드에는 프레드니손, 코르티손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 트리암시놀론이 포함된다.

[0134] 특정 구현예에서, 전신성 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 대상체는 경구 코르티코스테로이드로 치료 중이고, 대상체에게 치료적 유효량의 아니프롤루마프를 투여하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 경구 코르티코스테로이드 용량을 적어도 ≤ 5.5 mg/일, ≤ 6.5 mg/일, ≤ 7.5 mg/일, 또는 ≤ 8.5 mg/일로 감소시킨다. 특정 구현예에서, 대상체에서 경구 코르티코스테로이드 용량의 감소는 적어도 ≤ 7.5 mg/일로 감소된다. 특정 구현예에서, 치료는 대상체에서 경구 코르티코스테로이드 용량을 ≥ 10 mg/일에서 ≤ 7.5 mg/일로 감소시킨다.

[0135] 특정 구현예에서, 전신성 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 대상체는 경구 코르티코스테로이드로 치료 중이고, 대상체에게 치료적 유효량의 아니프롤루마프를 투여하는 단계를 포함하며, 치료는 대상체에서 경구 코르티코스테로이드 용량을 적어도 ≤ 5.5 mg/일, ≤ 6.5 mg/일의 프레드니손 또는 프레드니손 등가 용량, ≤ 7.5 mg/일의 프레드니손 또는 프레드니손 등가 용량, 또는 ≤ 8.5 mg/일의 프레드니손 또는 프레드니손 등가 용량으로 감소시킨다. 특정 구현예에서, 대상체에서 경구 코르티코스테로이드 용량의 감소는 적어도 ≤ 7.5 mg/일로 감소된다. 특정 구현예에서, 치료는 대상체에서 경구 코르티코스테로이드 용량을 ≥ 10 mg/일에서 ≤ 7.5 mg/일의 프레드니손 또는 프레드니손 등가 용량으로 감소시킨다.

[0136] 경구 프레드니손의 등가 용량의 예는 표 6-3에 제시되어 있다.

[0137] 표 6-3: 경구 프레드니손의 등가 용량의 예

경구 프레드니손 및 등가물	등가 용량				
경구 프레드니손	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
코르티손	37.5 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
하이드로코르티손	30 mg	40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
메틸프레드니솔론	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg
프레드니솔론	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
트리암시놀론	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg

[0138] 6.18I형 IFN 억제제

[0139] 6.18.1아니프롤루맵

[0140] I형 인터페론(IFN)은 선천적 면역과 후천적 면역 사이의 중요한 연결을 형성하는 사이토카인이며, 유전적 감수성 데이터 및 대다수의 SLE 환자에서 상향조절된 인터페론 자극 유전자 발현에 의해 SLE에 연루된다⁹.

[0141] 아니프롤루맵(MEDI-546, "ANI", "anifro")은 I형 IFN과 I형 인터페론 수용체(IFNAR)의 결합을 억제하고 모든 I형 IFN의 생물학적 활성을 억제한다. 아니프롤루맵(MEDI-546)은 I형 인터페론 수용체(IFNAR1)의 서브유닛 1에 대한 인간 면역글로불린 G1 카파(IgG1κ) 단일클론 항체(mAb)이다. 이는 2개의 동일한 경쇄와 2개의 동일한 중쇄로 구성되며 전체 분자량은 약 148 kDa이다. 아니프롤루맵과 관련된 개시내용은 미국 특허 제7,662,381호 및 미국 특허 제9,988,459호에서 찾아볼 수 있으며, 이들은 본원에 참조로 포함된다.

[0142] 아니프롤루맵은 IFNAR 차단(길항) 항체로, 수용체의 리간드, 즉 인터페론-α 및 인터페론-β와 같은 I형 인터페론의 활성을 차단한다. 따라서, 아니프롤루맵은 IFNAR 신호전달의 하향조절을 제공하여, IFN 유도성 유전자의 억제를 제공한다.

[0144] 표 6-4: 아니프롤루맵 서열

아니프롤루맵 VH (서열번호 1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKG LESMGIIPGDSDIRYSPSFQGGVTTISADKSITTAYLQWSSSLKASD TAMYYCARHDIEGFDYWGRGTLTVTVSS
아니프롤루맵 VL (서열번호 2)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSFFAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQ QYDSSAITFGQGTRLEIK
HCDR1 (서열번호 3)	NYWIA
HCDR2 (서열번호 4)	IIPGDSDIRYSPSFQG
HCDR3 (서열번호 5)	HDIEGFDY
LCDR1 (서열번호 6)	RASQSVSSSFFA
LCDR2 (서열번호 7)	GASSRAT
LCDR3 (서열번호 8)	QYDSSAIT
경쇄 불변 영역 (서열번호 9)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFPYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
중쇄 불변 영역 (서열번호 10)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSTLTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
중쇄 (서열번호 11)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKG LESMGIIPGDSDIRYSPSFQGGVTTISADKSITTAYLQWSSSLKASD TAMYYCARHD IEGFDYWGRGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVP S SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKS LSLSPGK
경쇄 (서열번호 12)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0145]

[0146] 따라서, 아니프롤루맵은 각각 서열번호 3, 서열번호 4 및 서열번호 5의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3(또는 이의 기능적 변이체); 각각 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3(또는 이의 기능적 변이체)을 포함하는 항체이다. 보다 상세하게는, 본원에서 지칭되는 아니프롤루맵은 서열번호 1의 VH 및 서열번호 2의 VL (또는 이의 기능적 변이체)을 포함하는 항체이다.

[0147] 본 발명은 인용된 CDR 서열 또는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열(기준 (아니프롤루맵) 항체)을 갖는 본원에 정의된 항체와 이의 기능적 변이체를 포함한다. "기능적 변이체"는 기준 (아니프롤루맵) 항체와 동일한 표적 항원에 결합한다. 기능적 변이체는 기준 항체와 비교할 때 표적 항원에 대해 다른 친화도를 가질 수 있으나, 실질적으로 동일한 친화도가 바람직하다.

[0148] 일 구현예에서, 기준 (아니프롤루맵) 항체의 기능적 변이체는 상응하는 기준 CDR 서열과 비교할 때 하나 이상의 CDR에서 서열 변이를 나타낸다. 따라서, 기능적 항체 변이체는 CDR의 기능적 변이체를 포함할 수 있다. 용어 "기능적 변이체"가 CDR 서열의 맥락에서 사용되는 경우, 이는 CDR이 상응하는 기준 CDR 서열과 비교될 때 최대 2개, 바람직하게는 최대 1개의 아미노산 차이를 가지며, 나머지 5개의 CDR(또는 이의 변이체)과 조합되는 경우 변이형 항체가 기준 (아니프롤루맵) 항체와 동일한 표적 항원에 결합할 수 있도록 하고, 바람직하게는 표적 항원에 대해 기준 (아니프롤루맵) 항체와 동일한 친화도를 나타낼 수 있도록 한다는 것을 의미한다.

[0149] 이론에 구애됨을 바라지 않지만, 아니프롤루맵은 IFNAR을 표적화(예를 들어, 차단 또는 길항)하기 때문에, 아니프롤루맵은 I형 인터페론(IFN)에 의해 개시되는 신호전달을 차단함으로써 질환(예컨대, SLE)을 치료하는 것으로

여겨진다. I형 IFN은 염증의 중요한 동인으로 알려져 있으며(예를 들어, I형 인터페론 반응을 조정함으로써) 면역계에서 중추적인 역할을 한다. 그러나 I형 IFN 신호전달의 조절 장애는 염증 및 자가면역의 비정상적인(예를 들어, 비정상적으로 높은) 수준으로 이어질 수 있다. I형 IFN 인터페론의 이러한 조절장애는 다수의 자가면역 질환에서 보고되었다.

- [0150] 예를 들어, 기준(아니프롤루맵) 항체의 변이체는
- [0151] - 서열번호 3과 비교할 때 최대 2개의 아미노산 차이를 갖는 중쇄 CDR1;
 - [0152] - 서열번호 4와 비교할 때 최대 2개의 아미노산 차이를 갖는 중쇄 CDR2;
 - [0153] - 서열번호 5와 비교할 때 최대 2개의 아미노산 차이를 갖는 중쇄 CDR3;
 - [0154] - 서열번호 6과 비교할 때 최대 2개의 아미노산 차이를 갖는 경쇄 CDR1;
 - [0155] - 서열번호 7과 비교할 때 최대 2개의 아미노산 차이를 갖는 중쇄 CDR2; 및
 - [0156] - 서열번호 8과 비교할 때 최대 2개의 아미노산 차이를 갖는 경쇄 CDR3을 포함할 수 있고,
- [0157] 변이형 항체는 아니프롤루맵의 표적(예를 들어, IFNAR)에 바람직하게는 동일한 친화도로 결합한다.
- [0158] 바람직하게는, 기준(아니프롤루맵) 항체의 변이체는
- [0159] - 서열번호 3과 비교할 때 최대 1개의 아미노산 차이를 갖는 중쇄 CDR1;
 - [0160] - 서열번호 4와 비교할 때 최대 1개의 아미노산 차이를 갖는 중쇄 CDR2;
 - [0161] - 서열번호 5와 비교할 때 최대 1개의 아미노산 차이를 갖는 중쇄 CDR3;
 - [0162] - 서열번호 6과 비교할 때 최대 1개의 아미노산 차이를 갖는 경쇄 CDR1;
 - [0163] - 서열번호 7과 비교할 때 최대 1개의 아미노산 차이를 갖는 중쇄 CDR2; 및
 - [0164] - 서열번호 8과 비교할 때 최대 1개의 아미노산 차이를 갖는 경쇄 CDR3을 포함할 수 있으며,
- [0165] 변이형 항체는 아니프롤루맵의 표적(예를 들어, IFNAR, IFNAR1 및 IFNR로도 지칭됨)에 바람직하게는 동일한 친화도로 결합한다.
- [0166] 일 구현예에서, 변이형 항체는 상응하는 기준 (아니프롤루맵) 항체와 비교할 때 이의 CDR에서 총 최대 5, 4 또는 3개의 아미노산 차이를 가질 수 있으며, 단, CDR당 최대 2개(바람직하게는, 최대 1개)의 아미노산 차이가 존재한다. 바람직하게는 변이형 항체는 상응하는 기준 (아니프롤루맵) 항체와 비교할 때 이의 CDR에서 총 최대 2개(더욱 바람직하게는 최대 1개)의 아미노산 차이를 가지며, 단, CDR당 최대 2개의 아미노산 차이가 존재한다. 더욱 바람직하게는, 변이형 항체는 상응하는 기준 (아니프롤루맵) 항체와 비교할 때 이의 CDR에서 총 최대 2개(더욱 바람직하게는 최대 1개)의 아미노산 차이를 가지며, 단, CDR당 최대 1개의 아미노산 차이가 존재한다.
- [0167] 아미노산 차이는 아미노산 치환, 삽입 또는 결실일 수 있다. 일 구현예에서, 아미노산 차이는 본원에 기재된 바와 같은 보존적 아미노산 치환이다.
- [0168] 일 구현예에서, 변이형 항체는 상응하는 기준 (아니프롤루맵) 항체와 비교할 때 이의 프레임워크 영역에서 총 최대 5, 4 또는 3개의 아미노산 차이를 가질 수 있으며, 단, 프레임워크 영역당 최대 2개(바람직하게는 최대 1개)의 아미노산 차이가 존재한다. 바람직하게는 변이형 항체는 상응하는 기준 (아니프롤루맵) 항체와 비교할 때 이의 프레임워크 영역에서 총 최대 2개(더욱 바람직하게는 최대 1개)의 아미노산 차이를 가지며, 단, 프레임워크 영역당 최대 2개의 아미노산 차이가 존재한다. 더욱 바람직하게는, 변이형 항체는 상응하는 기준 (아니프롤루맵) 항체와 비교할 때 이의 프레임워크 영역에서 총 최대 2개(더욱 바람직하게는 최대 1개)의 아미노산 차이를 가지며, 단, 프레임워크 영역당 최대 1개의 아미노산 차이가 존재한다.
- [0169] 따라서, 변이형 항체는 본원에 기재된 바와 같은 가변 중쇄 및 가변 경쇄를 포함할 수 있으며,
- [0170] - 중쇄는 본원에서의 중쇄 서열과 비교할 때 최대 14개의 아미노산 차이(각각의 CDR에서 최대 2개의 아미노산 차이 및 각각의 프레임워크 영역에서 최대 2개의 아미노산 차이)를 가지며;
 - [0171] - 경쇄는 본원에서의 경쇄 서열과 비교할 때 최대 14개의 아미노산 차이(각각의 CDR에서 최대 2개의 아미노산 차이 및 각각의 프레임워크 영역에서 최대 2개의 아미노산 차이)를 가지며;

- [0172] 변이형 항체는 기준 (아니프롤루맵) 항체와 동일한 표적 항원(예를 들어, IFNAR)에 바람직하게는 동일한 친화도로 결합한다.
- [0173] 변이체 중쇄 또는 경쇄는 기준 중쇄 또는 경쇄의 "기능적 등가물"로 지칭될 수 있다.
- [0174] 일 구현예에서, 변이형 항체는 본원에 기재된 바와 같은 가변 중쇄 및 가변 경쇄를 포함할 수 있으며,
- [0175] - 중쇄는 본원에서의 중쇄 서열과 비교할 때 최대 7개의 아미노산 차이(각각의 CDR에서 최대 1개의 아미노산 차이 및 각각의 프레임워크 영역에서 최대 1개의 아미노산 차이)를 가지며;
- [0176] - 경쇄는 본원에서의 경쇄 서열과 비교할 때 최대 7개의 아미노산 차이(각각의 CDR에서 최대 1개의 아미노산 차이 및 각각의 프레임워크 영역에서 최대 1개의 아미노산 차이)를 가지며;
- [0177] 변이형 항체는 기준 (아니프롤루맵) 항체와 동일한 표적 항원(예를 들어, IFNAR)에 바람직하게는 동일한 친화도로 결합한다.
- [0178] 아니프롤루맵의 기능적 변이체는 아니프롤루맵과 동일한 기능을 수행하는 서열 변이체이다. 아니프롤루맵의 기능적 변이체는 아니프롤루맵과 동일한 표적에 결합하고 아니프롤루맵과 동일한 이펙터 기능을 갖는 변이체이다. 기능적 아니프롤루맵 변이체에는 아니프롤루맵의 항원 결합 단편과 아니프롤루맵의 항체 및 면역글로불린 유도체가 포함된다. 기능적 변이체에는 바이오시밀러 및 상호교환 가능한 제품이 포함된다. 바이오시밀러 및 상호교환 가능한 제품이라는 용어는 FDA와 EMA에서 정의한다. 바이오시밀러라는 용어는 구조 면에서 승인된(예를 들어, FDA 승인) 생물학적 제품(기준 제품, 예를 들어, 아니프롤루맵)과 매우 유사하고, 기준 제품과 약동학, 안전성 및 유효성 면에서 임상적으로 의미 있는 차이가 없는 생물학적 제품을 의미한다. 바이오시밀러의 임상적으로 의미 있는 차이의 존재는 인간 약동학(노출) 및 약력학(반응) 연구와 임상 면역원성 평가에서 평가될 수 있다. 상호교환 가능한 제품은 임의의 주어진 환자에서 기준 제품과 동일한 임상 결과를 생성할 것으로 예상되는 바이오시밀러이다.
- [0179] 따라서, 일 구현예에서 I형 인터페론 수용체 억제제는 아니프롤루맵 또는 이의 기능적 변이체이다.

[0180] 아니프롤루맵의 기능적 변이체는 본원에 참조로 포함된 WO 2018/023976 A1에 기재된 항체를 포함한다(표 6-5).

[0181] 표 6-5: 항-IFNAR 항체 서열

H15D10	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRISC KSGSYTFT NYWVAWVRQM PGKGLSMGI IYPGDS TRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY	서열번호 13
L8C3	VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQN VGNYLNWYQQKPGKAPKLLIYRASNL SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQMEHAPPTFGQGTKVEIKR	서열번호 14
L16C11	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VIGYYLAWYQQKPGQAPRLIYSVSTLA SGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYYRFPITFGQGTKVEIK	서열번호 15
H19B7	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRI SCKGSGYTFT NYWMAWVRQM PGKGLSMGI IYPSDSD TRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD VEGYDYWGQG TLVTVSS	서열번호 16

[0182]

[0183] 기능적 변이체는 VH 아미노산 서열인 서열번호 13을 포함하는 항체를 포함한다. 기능적 변이체는 VH 아미노산 서열인 서열번호 16을 포함하는 항체를 포함한다. 기능적 변이체는 VL 아미노산 서열인 서열번호 14를 포함하는 항체를 포함한다. 기능적 변이체는 VL 아미노산 서열인 서열번호 15를 포함하는 항체를 포함한다. 기능적 변이체는 VL 아미노산 서열인 서열번호 16을 포함하는 항체를 포함한다. 기능적 변이체는 VH 서열인 서열번호 13 및 VL 아미노산 서열인 서열번호 16을 포함하는 항체를 포함한다. 기능적 변이체는 VH 서열인 서열번호 13 및 VL 아미노산 서열인 서열번호 15를 포함하는 항체를 포함한다. 기능적 변이체는 VH 서열인 서열번호 16 및 VL 아미노산 서열인 서열번호 15를 포함하는 항체를 포함한다. 기능적 변이체는 VH 서열인 서열번호 16 및 VL 아미노산 서열인 서열번호 14를 포함하는 항체를 포함한다.

[0184] IFNAR 억제제는 VH 아미노산 서열인 서열번호 13을 포함하는 단일클론 항체일 수 있다. 항-IFNAR 항체는 VH 아

미노산 서열인 서열번호 16을 포함할 수 있다. 항-IFNAR 항체는 VL 아미노산 서열인 서열번호 14를 포함할 수 있다. 항-IFNAR 항체는 VL 아미노산 서열인 서열번호 15를 포함할 수 있다. 항-IFNAR 항체는 VL 아미노산 서열인 서열번호 16을 포함할 수 있다. 항-IFNAR 항체는 VH 서열인 서열번호 13 및 VL 아미노산 서열인 서열번호 16을 포함할 수 있다. 항-IFNAR 항체는 VH 서열인 서열번호 13 및 VL 아미노산 서열인 서열번호 15를 포함할 수 있다. 항-IFNAR 항체는 VH 서열인 서열번호 16 및 VL 아미노산 서열인 서열번호 15를 포함할 수 있다. 항-IFNAR 항체는 VH 서열인 서열번호 16 및 VL 아미노산 서열인 서열번호 14를 포함할 수 있다.

[0185] **6.18.2시팔리무맙**

[0186] 시팔리무맙(MEDI-545)은 대부분의 IFN- α 아형에 결합하여 이를 중화시키는 완전 인간 면역글로불린 G1 κ 단일 클론 항체이다¹⁰. 시팔리무맙은 미국 특허 제7,741,449호에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다. 시팔리무맙의 효능과 안전성은 중등도 내지 중증의 활성 전신성 홍반성 루푸스(SLE)를 앓는 성인을 대상으로 한 IIb상 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구(NCT01283139)에서 평가되었다. 431명의 환자가 무작위 배정되어 표준 치료 약물에 추가하여 매달 정맥 내 시팔리무맙(200 mg, 600 mg 또는 1200 mg) 또는 위약을 받았다. 1차 효능 종점은 52주차에 SLE 반응자 지수 반응을 달성한 환자의 백분율이었다. 위약과 비교하여, 시팔리무맙(모든 용량)을 투여받은 환자의 더 많은 백분율이 1차 종점을 충족했다(위약: 45.4%; 200 mg: 58.3%; 600 mg: 56.5%; 1200 mg 59.8%).

[0187] 상승된 I형 IFN 서명을 갖는 SLE 환자에 대한 시팔리무맙의 투여는 IFNGS를 중화시킨다^{11,12}.

[0188] **6.19압통 및 종창 관절**

[0189] 종창 및 압통 관절 수는 상지의 왼쪽 및 오른쪽 어깨, 팔꿈치, 손목, 중수지절(MCP) 1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, 근위 지절(PIP) 1, PIP2, PIP3, PIP4, PIP5 관절 및 하지의 왼쪽 및 오른쪽 무릎을 기준으로 한다. 관절 수 평가를 위한 활성 관절은 압통과 종창이 있는 관절로 정의된다.

[0190] 특정 구현예에서, 전신성 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 대상체에게 치료적 유효량의 아니프롤루맙을 투여하는 단계를 포함하며, 치료는 위약을 받는 환자와 비교하여 압통 관절 수 및 종창 관절 수의 기준선 값으로부터 적어도 50%의 감소를 초래한다.

[0191] **6.20용량 요법**

[0192] 대상체에게 투여되는 아니프롤루맙의 용량은 부분적으로 대상체의 체격(체중, 체표면 또는 기관 크기) 및 상태(연령 및 일반 건강)에 따라 달라질 수 있다.

[0193] 특정 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 고정 용량의 아니프롤루맙을 투여 받으며, 용량은 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg 또는 350 mg이다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 고정 용량의 아니프롤루맙을 투여 받으며, 용량은 300 mg이다.

[0194] 특정 구현예에서, 아니프롤루맙은 2주의 치료 기간 동안, 4주의 치료 기간 동안, 6주의 치료 기간 동안, 8주의 치료 기간 동안, 12주의 치료 기간 동안, 24주의 치료 기간 동안 또는 1년 또는 그 초과 치료 기간 동안 투여된다. 특정 구현예에서, 아니프롤루맙은 3주의 치료 기간 동안, 6주의 치료 기간 동안, 9주의 치료 기간 동안, 12주의 치료 기간 동안, 24주의 치료 기간 동안, 또는 1년 또는 그 초과 치료 기간 동안 투여된다. 특정 구현예에서, 아니프롤루맙은 적어도 52주 동안 투여된다.

[0195] 특정 구현예에서, 아니프롤루맙은 매주, 2주마다, 4주마다, 6주마다, 8주마다, 10주마다 또는 12주마다 투여된다.

[0196] **6.21투여 방법**

[0197] 본 개시내용의 제형이 생체 내 투여용으로 사용될 때, 이 제형은 멸균되어야 한다. 본 개시내용의 제형은 예를 들어, 멸균 여과 또는 방사선을 비롯한 다양한 멸균 방법에 의해 멸균될 수 있다. 일 구현예에서, 제형은 사전 멸균된 0.22-마이크론 필터로 여과 멸균된다. 주사용 멸균 조성물은 문헌["Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2005)]에 기재된 바와 같이 종래의 제약 실무에 따라 제형화될 수 있다.

[0198] 일부 구현예에서, I형 IFN 억제제는 특정 투여 경로, 예를 들어, 경구, 비강, 폐, 국소(협착 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"이

라는 용어는 장관 내 및 국소 투여 이외의, 일반적으로 주사에 의한 투여 방식을 지칭하며, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 척수강 내, 관절낭 내, 안와 내, 심내, 피내, 복강 내, 경기관지, 피하, 표피 하, 관절 내, 피막하, 지주막하, 척추 내, 경막 외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0199] 일부 구현예에서, 아니프롤루마프는 특정한 투여 경로, 예컨대 경구, 비강, 폐, 국소(협측 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"이라는 용어는 장관 내 및 국소 투여 이외의, 일반적으로 주사에 의한 투여 방식을 지칭하며, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 척수강 내, 관절낭 내, 안와 내, 심내, 피내, 복강 내, 경기관지, 피하, 표피 하, 관절 내, 피막하, 지주막하, 척추 내, 경막 외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0200] 6.22제형

[0201] 제형은 단위 용량 형태로 제공될 수 있고, 제약 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 개시내용의 제형 중 활성 성분의 실제 용량 수준은, 대상체에게 독성 없이, 특정 대상체, 조성물 및 투여 방식에 대해 요망되는 치료 반응을 달성하기에 유효한 활성 성분의 양(예를 들어, "치료적 유효량")을 얻도록 변경될 수 있다. 또한, 용량은 연속 주입을 통해(예를 들어, 펌프를 통해) 투여될 수 있다. 또한, 투여되는 용량은 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0202] 제약 조성물은 약 150 mg/mL의 아니프롤루마프를 포함할 수 있다. 제약 조성물은 50 mM의 리신 HCl을 포함할 수 있다. 제약 조성물은 130 mM의 트레할로스 이수화물을 포함할 수 있다. 제약 조성물은 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다. 제약 조성물은 25 mM의 히스티딘/히스티딘 HCl을 포함할 수 있다. 제약 조성물은 pH가 5.9일 수 있다.

[0203] 6.23인터페론 테스트

[0204] I형 IFN은 SLE 질환의 발병기전에서 중요한 것으로 간주되며, 이 경로의 억제는 아니프롤루마프에 의해 표적화된다. I형 IFN 발현과 항-IFN 요법에 대한 반응 사이의 관계를 이해하기 위하여, 대상체의 질환이 I형 IFN 활성화에 의해 유발되는지 알아야 한다. 그러나 표적 단백질을 직접 측정하는 것은 여전히 어려운 일이다. 따라서, 특이적인 mRNA 마커 세트에 대한 표적 단백질의 과발현 효과를 평가하기 위해 전사체 기반의 마커가 개발되었다. 이들 마커의 발현은 전혈에서 쉽게 검출되며 SLE에서 피부와 같은 병든 조직에서의 발현과의 상관관계를 입증한다. SLE 대상체에 대한 전사체 점수의 이점점 분포는 IFN 테스트의 높은 하위 집단과 낮은 하위 집단을 정의하는 것을 뒷받침한다(도 1의 A). I형 IFN 테스트는 WO 2011028933 A1에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0205] 6.24SRI(≥ 4 의 전신성 홍반성 루푸스 반응자 지수)

[0206] 대상체는 다음 기준이 모두 충족되는 경우 SRI(4)를 달성한다:

[0207] - SLEDAI-2K에서 ≥ 4 점의 기준선으로부터의 감소;

[0208] - BILAG-2004를 사용하여 기준선과 비교한 1 이상의 BILAG-2004 A 또는 2 이상의 BILAG-2004 B 항목에 의해 정의된 바와 같은 영향을 받는 새로운 기관계가 없음;

[0209] - 3-점 PGA VAS에서 ≥ 0.30 점의 증가로 정의되는 대상체의 루푸스 질환 활성의 기준선으로부터의 악화 없음.

[0210] SRI(X)(X=5, 6, 7 또는 8)는 다음 기준을 충족하는 대상체의 비율로 정의된다:

[0211] - SLEDAI-2K에서 $\geq X$ 점의 기준선으로부터의 감소;

[0212] - BILAG-2004를 사용하여 기준선과 비교한 1 이상의 BILAG-2004 A 또는 2 이상의 BILAG-2004 B 항목에 의해 정의된 바와 같은 영향을 받는 새로운 기관계가 없음;

[0213] - 3-점 PGA VAS에서 ≥ 0.30 점의 증가로 정의되는 대상체의 루푸스 질환 활성의 기준선으로부터의 악화 없음.

[0214] 6.25BILAG-2004, 영국 루푸스 평가 그룹(British Isles Lupus Assessment Group)-2004

[0215] BILAG-2004는 임상 징후의 변화하는 중증도를 포착할 수 있는 9개의 기관계(일반, 점막피부, 신경정신, 근골격, 심폐계, 위장관, 안과, 신장 및 혈액학)를 포함하는 전환 지수이다. 설계에 따른 순위 척도가 있으며 종합 점수가 없다. 오히려 직전의 4주와 이의 이전의 4주를 비교하여 여러 기관계의 질환 활성을 일별하여 기록한다. 이는 의사의 치료 의도의 원칙에 기초하고 질환 활성을 A에서 E까지 5가지 수준으로 분류한다:

- [0216] - A 등급은 면역억제제 및/또는 >20 mg/일 또는 등가의 프레드니손 용량을 필요로 하는 매우 활성의 질환을 나타낸다
- [0217] - B 등급은 더 낮은 용량의 코르티코스테로이드, 국소 스테로이드, 국소 면역억제제, 항말라리아제 또는 NSAID를 필요로 하는 중등도의 질환 활성을 나타낸다
- [0218] - C 등급은 경미한 안정 질환을 나타낸다
- [0219] - D 등급은 질환 활성은 없지만 기관계가 이전에 영향을 받은 적이 있음을 의미한다
- [0220] - E 등급은 현재 또는 이전의 질환 활성이 없음을 나타낸다
- [0221] BILAG-2004는 치료 의도의 원칙에 입각하여 개발되었지만, 치료는 채점 점수와 관련이 없다. 활성 징후의 존재만이 채점에 영향을 미친다.
- [0222] **6.26BICLA: BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BILAG-Based Composite Lupus Assessment, BICLA)**
- [0223] BICLA는 본래 질환 활성 점수의 전문가 합의에 의해 유래된 종합 지수이다. BICLA 반응은 (1) 참가 시 중등도 또는 중증 질환 활성이 있는 모든 신체계에서 기준선 BILAG 점수의 적어도 한 단계의 개선(예를 들어, 모든 A(중증 질환) 점수가 B(중등도), C(경증), 또는 D(활성 없음)로 떨어지고, 모든 B 점수가 C 또는 D로 떨어짐); (2) 새로운 BILAG A가 없거나 1 초과인 새로운 BILAG B 점수; (3) 기준선으로부터 총 SLEDAI 점수의 악화 없음; (4) 의사의 종합 평가에서 유의한 악화($\leq 10\%$) 없음; 및 (5) 치료 실패 없음(비 프로토콜(non-protocol) 치료 시작)으로 정의된다.
- [0224] 특히, 대상체는 다음 기준이 충족되는 경우 BICLA 반응자이다:
- [0225] - 모든 기준선 BILAG-2004 A의 B/C/D로, 기준선 BILAG-2004 B의 C/D로의 감소 및 1의 새로운 BILAG-2004 A 또는 1 초과인 새로운 BILAG-2004 B 항목으로 정의된 다른 기관계에서의 BILAG-2004 악화 없음;
- [0226] - SLEDAI-2K에서 >0점의 기준선으로부터의 증가로 정의되는 SLEDAI-2K에서 기준선으로부터 악화 없음;
- [0227] - 3-점 PGA VAS에서 ≥ 0.30 점의 증가로 정의되는 대상체의 루푸스 질환 활성의 기준선으로부터의 악화 없음;
- [0228] - 임상시험용 의약품의 중단 또는 평가 전에 프로토콜이 허용하는 임계값을 초과하는 제한된 의약의 사용 없음
- [0229] 특정 구현예에서, 아니프롤루맵을 이용한 치료는 대상체의 BICLA 반응률을 적어도 치료 8주차, 12주차, 24주차, 36주차, 48주차 또는 52주차까지 개선한다. 특정 구현예에서, 아니프롤루맵을 이용한 치료는 대상체의 BICLA 반응률을 적어도 8주차까지 개선한다.
- [0230] 특정 구현예에서, 대상체는 BICLA 반응의 개선을 나타내지만, 대상체는 전신성 홍반성 루푸스 반응자 지수(SRI)4 점수의 개선을 나타내지 않는다.
- [0231] 특정 구현예에서, 전신성 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 대상체에게 치료적 유효량의 아니프롤루맵을 투여하는 단계를 포함하며, 치료는 위약을 받는 환자와 비교하여 BILAG 기반의 종합 루푸스 평가(BICLA) 반응률의 개선을 초래한다. BILAG 반응률의 개선은 통계적으로 유의미할 수 있다. BILAG 반응률의 개선은 다중성 조정 후에 통계적으로 유의미할 수 있다. BILAG 반응률의 개선은 통계적으로 유의미할 수 있으며, 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 또는 $p < 0.005$ 에 의해 결정된다.
- [0232] **6.27항-BAFF 항체**
- [0233] **6.27.1벨리무맵**
- [0234] 벨리무맵은 이미 표준 요법을 받고 있는 활성, 자가항체 양성 질환이 있는 SLE 환자의 치료에 승인된 항-BAFF 항체이다. 벨리무맵은 가용성 인간 B 림프구 자극 단백질(BAFF, BLyS로도 알려짐)에 선택적으로 결합한다. 벨리무맵은 BLyS에 대한 완전 인간 IgG1 λ 재조합 단일클론 항체이다. 벨리무맵과 가용성 BLyS의 특이적 결합은 BLyS와 수용체의 상호작용을 방지하고 B 세포 생존과 자가항체 생산을 감소시킨다.
- [0235] 벨리무맵 서열은 표 6-6에 제시되어 있다.

[0236] 표 6-6: 항-BAFF 서열

벨리무맵 VH	QVQLQQSGAE VKKPGSSVRV SCKASGG FN NNAINWVRQA PGQGLE GG I IP FG TAKY SQNFQGRV I TADESTGTAS MELSSLRSED TAVYYCARSR DLLLFP HHAL SPWGRGTMVT VSS
벨리무맵 VL	SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQGDLSRSY YASWYQQKPG QAPVLVIY GK NNRP FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCSSR DSSGNHWVFG GGTELTVLG
타발루맵 VH	MKHLWFFLLL VAAPRWVLSQ VQLQQWGAGL LKPSETLSLT CAVYGGSFSG YYWSWIRQPP GKGLEWIGE I NHSGSTNYP SLKSRVTISV DTSKNQFSLK LSSVTAADTA VYYCARGYYD ILTGYYYYFD YWGQGT LVTV SS
타발루맵 VL	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLAWYQQKP GQAPRLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD STLTISSELP EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGQ GTKVEIKRT
벨리무맵 중쇄	QVQLQQSGAE VKKPGSSVRV SCKASGGTFN NNAINWVRQA PGQGLEWMGG I IPMFGTAKY SQNFQGRVAI TADESTGTAS MELSSLRSED TAVYYCARSR DLLLFP HHAL SPWGRGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVS NSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMI S RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHODWL NGKEYCKKVS NKALPAPIEK TI SKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLSS PGK
벨리무맵 경쇄	SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQGDLSRSY YASWYQQKPG QAPVLVIY GK NNRP SG I PDR FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCSSR DSSGNHWVFG GGTELTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPV AG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP TECS
타발루맵 중쇄	QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCA VYGGSF GYYWSWIRQP PGKGLEWIGE I HSGSTNYP PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARGYY DILTGYYYYF DYWGQGT LVT VSSASTKGPS VFPLAPCSR S TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNV DH KPSQTKVDKR VESKYGP PCP PCPAPEFLGG PSVFLFPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT VLHODWLN GK EYCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP

[0237]

타발루맵 경쇄	ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLAWYQQKP GQAPRLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD STLTISSELP EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSNTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
벨리무맵 CDRH1	GGTFNNNAIN
벨리무맵 CDRH2	GIIPMFGTAK YSQNFQG
벨리무맵 CDRH3	SRDLLLFP HH ALSP
벨리무맵 CDRL1	QGDSLRSYYA S
벨리무맵 CDRL2	GKNNRPS
벨리무맵 CDRL3	SSRDSSGNHW V

[0238]

[0239]

BLISS-52(NCT00424476) 및 76(NCT00410384)은 각각 52주 및 76주의 치료 기간 동안 벨리무맵 효능 및 안전성을 평가하기 위해 수행된 3상 무작위화 시험이었다. 모든 SLE 환자가 벨리무맵 치료에 반응하지 않는 것은 아니다. 벨리무맵 치료에 대한 더 나은 반응은 더 높은 기준선 질환 활성(SELENA-SLEDAI ≥ 10), 항-dsDNA 양성, 낮은 보

체 수준 또는 기준선에서 코르티코스테로이드 치료와 관련이 있었다. 혈청 BAFF의 기준선 수준은 임상 반응의 예측 인자로 입증되지 않았다¹³.

[0240] 벨리무맙은 처음 3회 용량에 대해 2주 간격으로 10 mg/kg의 용량으로, 그 이후에는 4주 간격으로 정맥 내 주입에 의해 투여되는 SLE의 치료에 대해 승인되었다. 벨리무맙은 또한 매주 1회 200 mg의 용량으로 피하 주사에 의해 투여되는 SLE의 치료에 대해 승인되었다. 벨리무맙 제형은 미국 특허 출원 US20180289804 A1에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다. 벨리무맙은 0일, 14일, 28일에 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있으며 이후 4주 간격으로 투여될 수 있다. 벨리무맙은 처음 3회 용량의 경우 2주마다 10 mg/kg으로 투여한 다음, 4주마다 투여할 수 있다. 벨리무맙에 대한 용량 정보는 표 6-7에 제공된다.

[0241] 표 6-7: 벨리무맙 투여량 및 투여

경로	용량	용도/적응증
정맥 내	3 주 동안 10 mg/kg Q2W, 이후 10 mg/kg Q4W	SLE 에 대해 FDA 승인
피하	200 mg QW	SLE 에 대해 FDA 승인

[0242] 6.27.2타발루맙

[0244] 타발루맙(LY2127399)은 가용성 및 막 결합 B 세포 활성화 인자(BAFF) 둘 다에 결합하는 인간 IgG4 단일클론 항체이다. 타발루맙의 효능과 안전성은 중등도 내지 중증의 SLE 환자를 대상으로 한 2건의 52주, 3상, 다기관 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험(ILLUMINATE-1 및 ILLUMINATE-2)에서 평가되었다. 1차 종점은 52주차에 SLE 반응자 지수 5(SRI-5) 반응을 달성한 환자의 비율이었다. ILLUMINATE-1(NCT01196091)에서, 1차 종점이 충족되지 않았다. 타발루맙 생물학적 활성의 약력학적 증거(항-dsDNA, 총 B 세포 및 면역글로불린의 유의한 감소)에도 불구하고, 주요 2차 효능 종점(OCS 절약, 중증 발작까지의 시간, 지난 24시간 동안 최악의 피로)도 통계적 유의성을 달성하지 못했다³⁸. 1차 종점은 고용량군(2주마다 타발루맙 120 mg)의 ILLUMINATE-2(NCT01205438)에서 충족되었다. 그러나 OCS 절약을 포함한 2차 종점은 충족되지 않았다³⁹. ILLUMINATE-1 및 ILLUMINATE-2에 따라, 작은 효과 크기와 다른 중요한 임상 종점을 충족할 수 없음을 고려하여 타발루맙 개발은 중단되었다. 용량 정보는 표 6-8에 제공된다.

[0245] 표 6-8: 타발루맙 투여량 및 투여

연구	경로	용량	용도/적응증
ILLUMINATE-1	피하	0 주차에 로딩 용량(240 mg), 이후 2 주마다 120 mg, 4 주마다 120 mg	SLE
ILLUMINATE-1	피하	4 주마다 120 mg	SLE
ILLUMINATE-2	피하	0 주차에 로딩 용량(240 mg), 이후 2 주마다 120 mg, 4 주마다 120 mg	SLE
ILLUMINATE-2	피하	4 주마다 120 mg	SLE

[0246] 6.28환자 보고 결과(PRO)

[0247] 특정 구현예에서, 아니프롤루맙을 이용한 치료는 MCR을 초래한다. 특정 구현예에서, 아니프롤루맙을 이용한 치료는 PCR을 초래한다.

[0248] SF-36-v2(급성)는 8개 도메인의 건강을 측정하는 다목적 36개 항목의 조사이다: 신체 기능, 신체 건강으로 인한 역할 제한, 신체 통증, 일반적인 건강 인식, 활력, 사회적 기능, 정서적 문제로 인한 역할 제한, 정신 건강. 이러한 8개 건강 도메인 각각에 대한 척도 점수와 신체 건강 및 정신 건강에 대한 요약 척도를 산출한다: 신체 요인 요약치 및 정신 요인 요약치.

[0250] FACIT-F는 지난 7일 동안의 피로의 영향을 평가하기 위한 13개 항목의 대상체 완성 설문지이다. 반응 범위는 0 (전혀 그렇지 않다)에서 4(매우 그렇다)이다. 최종 점수는 반응의 합계이며 범위는 0에서 52 사이이다. 더 높은 점수는 더 나은 삶의 질을 나타낸다(Yellen et al., 1997). >3점의 점수 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다.

[0251] PtGA는 질병과 건강 상태가 현재 환자에게 영향을 미칠 수 있는 모든 방식을 고려하는 단일 항목의 질문이다. 환자는 이 질문에 답할 때 지난 주를 고려해야 한다. 반응은 100 mm VAS에서 매우 좋음에서 매우 나쁨의 범위에

다. 의사와 대상체는 서로 독립적으로 각각 PGA 및 PtGA를 완료해야 한다.

[0252] 주요 임상 반응(MCR)은 24주차 내지 52주차 사이에 새로운 A 또는 B 점수 없이 유지된, 24주차의 C이거나 그보다 나은 BICLA 점수를 포함한다. 부분 임상 반응(PCR)은 52주차까지 새로운 A 또는 >1의 새로운 B 도메인 점수 없이 유지된, 24주차의 최대 1의 BICLA 점수를 포함한다.

[0253] 질환 활성화에 대한 의사 종합 평가(PGA)는 의사가 시각적 아날로그 척도(VAS)를 통해 대상체의 건선성 관절염(PsA) 상태를 평가하는 평가를 지칭한다. 대상체는 현재 관절염 상태에 따라 평가된다. VAS는 "매우 좋음"에서 "매우 나쁨"까지의 구두 설명으로 고정된다.

[0254] 방법은 아니프롤루맵의 투여 전후에 대상체에서 PRO를 측정하는 단계를 포함할 수 있다. PRO는 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F), 약식 36개 항목 건강 조사(Short Form 36 Health Survey) 버전 2(SF-36-v2), 정신 요인 요약치(mental component summary, MCS) 및/또는 SF-36, 신체 요인 요약치(physical component summary, PCS) 점수를 포함할 수 있다.

[0255] 7실시에

[0256] 다음의 실시예는 본 개시내용의 구체적인 구현에 및 이의 다양한 용도의 예시이다. 이것은 단지 설명의 목적을 위해서 언급되며, 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0257] 8실시예 1: MUSE IIb상

[0258] 연구 1013(NCT01438489)은 2상, 다국적, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 평행군 연구로, 만성, 중등도 내지 중증의 활성 SLE를 앓고, SOC SLE에 대해 부적절한 반응을 나타내는 성인 참가자를 대상으로 2가지 정맥 내(IV) 치료 요법의 효능과 안전성을 평가했다. 임상시험용 의약품(아니프롤루맵 또는 위약)은 4주(28일)마다 고정 용량으로 총 13회 투여되었다.

[0259] 연구 1013은 307명의 환자를 무작위로 배정하고(1:1:1) 아니프롤루맵 300 mg 또는 1000 mg과 위약을 비교했다. 1차 종점은 24주차에 측정된 SLE 반응자 지수(SRI-4, 복합 종점)와 OCS의 지속적인 감소(1주차에 <10 mg/일 및 ≤OCS 용량, 12주 동안 지속됨)의 조합 평가였다; 상당히 높은 비율의 아니프롤루맵 300 mg 치료 환자가 SRI-4 반응을 달성했고 지속적인 OCS 감소를 달성했다(아니프롤루맵:위약 34% 대 18%). 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가(BICLA)에 의해 측정된 질환 활성화의 사전 지정된 분석은 52주차에 아니프롤루맵이 53%, 위약이 25%였다. 용량-반응 모델링 및 이익-위험 프로파일은 후속 연구에서 300 mg 용량의 평가를 뒷받침했다.

[0260] 연구 1145(NCT01753193)는 연구 1013을 완료한 대상체를 위한 공개 라벨 확장(OLE)이었다. 특히, 연구 1145는 연구 1013에서 337일까지 아니프롤루맵 1000 또는 300 mg 또는 위약의 무작위 배정된 치료와 422일까지의 추적 조사를 완료한 중등도 내지 중증의 SLE(ACR 분류 기준에 따라 연구 1013에서 평가됨)를 앓는 성인을 대상으로 한 3년의 다국적 OLE였다. 연구 1145의 모든 환자는 초기에 4주마다(Q4W) 아니프롤루맵 1000 mg IV를 투여 받았다. 연구 1013의 데이터에서 300 mg 용량이 더 나은 이익/위험 프로파일을 가지고 있음을 보여준 후, 연구 1145의 용량은 300 mg Q4W로 수정되었다. 환자들은 156주에 걸쳐 아니프롤루맵 Q4W를 받았으며 85일의 추적조사를 받았다. 1차 목적은 장기적인 안전성/내약성을 평가하는 것이었다. 효능, 약력학 및 건강 관련 삶의 질(HRQoL)은 탐색적 목적이었다. 방문할 때마다 안전성을 평가했다. SLEDAI-2K 및 SLICC 손상 지수는 각각 3개월 및 6개월마다 측정하였다.

[0261] 전혈에서 I형 IFN 유도성 서명은 연구 전반에 걸쳐 표적에 대한 아니프롤루맵의 생물학적 효과를 추적하기 위한 PD 마커로 사용되는 21-유전자 분석법에 의해 평가되었다. 21종의 I형 IFN 유도성 유전자의 mRNA 발현 수준을 평가하기 위해 전혈을 수집하였다.

[0262] 9실시예 2: TULIP I 및 TULIP II(ClinicalTrial.gov 고유번호: NCT02446912 및 NCT02446899)

[0263] 이 연구의 목적은 중등도 내지 중증의 활성, 자가항체 양성 전신성 홍반성 루푸스(SLE)를 앓는 성인 대상체를 대상으로 2회 용량의 아니프롤루맵 대 위약의 정맥 내 치료 요법의 효능과 안전성을 평가하는 것이었다. 연구는 중등도 내지 중증의 활성, 자가항체 양성 전신성 홍반성 루푸스(SLE)를 앓는 대상체를 대상으로 표준 치료(SOC)를 받으면서 2회 용량의 아니프롤루맵 대 위약의 정맥 내 치료 요법의 효능과 안전성을 평가하는 3상, 다기관, 다국적, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구였다.

[0264] TULIP I과 II는 설계 면에서 유사했으며, 1차 종점은 각각 SRI-4와 BICLA로 측정된 52주차에 평가된 질환 활성화의 개선이었다. 두 연구에 포함된 공통적인 2차 효능 종점은 OCS 감소 유지, 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및

중증도 지수(CLASI)로 측정한 피부 SLE 활성 개선 및 연간 발작률이었다. 관절 활성의 개선 평가는 TULIP II의 2차 종점으로 포함되었다. 두 연구 모두 아니프롤루맵 300mg 대 위약의 효능을 평가했다. TULIP I에서 용량-반응에 대해 150 mg의 용량도 평가되었다.

[0265] 환자 인구통계는 일반적으로 두 시험에서 유사했다. TULIP I과 II에서 각각 92%와 93%는 여성, 71%와 60%는 백인, 14%와 12%는 흑인/아프리카계 미국인, 5%와 17%는 아시아인이었다. 두 시험 모두에서 환자의 72%가 높은 질환 활성을 보였다(SLEDAI-2K 점수 ≥ 10). TULIP I 및 II에서 각각 48% 및 49%가 적어도 1개의 기관계에서 중증 질환(BILAG A)을 나타냈고 환자의 46% 및 47%는 적어도 2개의 기관계에서 중증도 질환(BILAG B)을 나타냈다. 가장 일반적으로 영향을 받는 기관계(기준선에서 BILAG A 또는 B)는 점막 피부(TULIP I: 87%, TULIP II: 85%) 및 근골격계(TULIP II: 89%, TULIP II: 88%)였다. 기준선에서 TULIP I과 II에서 각각 환자의 7.4%와 8.8%는 심폐계, 7.9%와 7.5%는 신장 징후를 보였다.

[0266] TULIP I 및 II에서 환자의 90%(두 시험 모두)가 항-핵항체(ANA)에 대해 혈청 양성이고, 45% 및 44%가 항-이중가닥 DNA(항-dsDNA) 항체에 대해 혈청 양성이고, 34% 및 40%는 낮은 C3를, 21%와 26%는 낮은 C4를 나타냈다. 대부분의 환자는 기준선에서 인터페론 유전자 서명 테스트-높음으로 분류되었다(TULIP I: 82%, TULIP II: 83%). 기준선 병용 표준 요법 약물에는 경구 코르티코스테로이드(TULIP I: 83%, TULIP II: 81%), 항말라리아제(TULIP I: 73%, TULIP II: 70%) 및 면역억제제(TULIP I: 47%, TULIP II: 48%; 아자티오프린, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트 및 미조리빈 포함)가 포함되었다. 기준선에서 OCS(프레드니손 또는 등가물)를 복용하는 환자의 경우, 평균 일일 용량은 TULIP I에서 12.3 mg, TULIP II에서 10.7 mg이었다. 8~40주차 동안, 기준선 OCS가 10 mg/일 이상인 환자는 질환 활성이 악화되지 않는 한, OCS 용량을 7.5 mg/일 이하로 테이퍼링시켜야 했다.

[0267] 무작위 배정은 질환 중증도(기준선에서 SLEDAI-2K 점수, <10 vs ≥ 10 점), 1일차 OCS 용량(<10 mg/일 vs ≥ 10 mg/일 프레드니손 또는 등가물) 및 인터페론 유전자 서명 테스트 결과(높음 대 낮음)에 의해 층화되었다.

[0268] 10실시예 3: TULIP I의 결과(ClinicalTrial.gov 고유번호: NCT02446912)

[0269] TULIP I은 457명의 환자를 무작위 배정하여 아니프롤루맵 150 mg, 300 mg 또는 위약(1:2:2)을 투여했다. 1차 종점인 SRI 4 반응은 기준선과 비교하여 52주차에 다음의 기준을 각각 충족하는 것으로 정의되었다:

- [0270] - SLEDAI-2K에서 ≥ 4 점의 기준선으로부터의 감소;
- [0271] - 기준선과 비교한 1 이상의 BILAG A 또는 2 이상의 BILAG B 항목에 의해 정의된 바와 같은 영향을 받는 새로운 기관계가 없음;
- [0272] - 3-점 PGA 시각적 아날로그 척도(VAS)에서 ≥ 0.30 점의 증가로 정의되는 환자의 루푸스 질환 활성의 기준선으로부터의 악화 없음;
- [0273] - 치료 중단 없음;
- [0274] - 프로토콜이 허용하는 임계값을 초과하는 제한된 약물의 사용 없음.

[0275] 1차 종점(52주차의 SRI-4)의 경우, 아니프롤루맵 치료는 위약에 비해 통계적으로 유의미한 개선을 가져오지 못했다(p -값 = 0.455). 2차 종점은 공식적으로 테스트되지 않았다. 그러나 BICLA 반응, 지속적인 OCS 용량 감소, CLASI 반응, 발작률 및 관절 반응에서 임상적으로 의미 있는 개선이 위약을 투여받은 환자에 비해 아니프롤루맵 300 mg을 투여받은 환자에서 관찰되었다. BICLA 반응자 비율은 아니프롤루맵 300 mg의 경우 47%(85/180) 대 위약의 경우 30%(55/184)였다(차이 17%, 95% CI 7.2, 26.8, 명목 p -값 <0.001).

[0276] 11실시예 4: TULIP I 및 TULIP II(ClinicalTrial.gov 고유번호: NCT02446899)

[0277] TULIP II는 아니프롤루맵 300 mg 또는 위약을 투여받은 362명의 환자를 무작위 배정했다(1:1). 1차 종점인 52주차의 BICLA 반응은 기준선에서 중증도 또는 중증 활성이 있는 모든 기관 도메인의 개선으로 정의되었다:

- [0278] - 모든 기준선 BILAG A의 B/C/D로, 기준선 BILAG B의 C/D로의 감소 및 ≥ 1 의 새로운 BILAG A 또는 ≥ 2 의 새로운 BILAG B로 정의된 다른 기관계에서의 BILAG 악화 없음;
- [0279] - SLEDAI-2K의 기준선으로부터의 악화 없음, 여기서 악화는 SLEDAI-2K에서 >0 점의 기준선으로부터의 증가로 정의됨;
- [0280] - 환자의 루푸스 질환 활성의 기준선으로부터의 악화 없음, 여기서 악화는 3-점 PGA VAS에서 ≥ 0.30 점의 증가로 정의됨;

- [0281] - 치료 중단 없음;
- [0282] - 프로토콜이 허용하는 임계값을 초과하는 제한된 약물의 사용 없음.

[0283] 1차 종점은 충족되었다. 아니프롤루맵 300 mg은 위약과 비교하여 전반적인 질환 활성에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 효능을 입증했다. 위약에 비해 아니프롤루맵에서 BICLA 복합 종점의 모든 요소에서 더 큰 개선이 관찰되었다(표 11-1).

[0284] 표 11-1: 52주차의 BICLA 반응을

	아니프롤루맵xxxx 300mg (N=180)	위약 (N=182)
BICLA 반응률		
반응자, n(%)	86 (48)	57 (32)
반응률의 차이 (95% CI)	16% (6.3, 26.3)	
p-값 (양측)	0.0013	
BICLA 반응의 구성요소		
BILAG 개선, n (%) *	88 (49)	59 (32)
SLEDAI-2K의 악화 없음, n (%) *	122 (68)	94 (52)
PGA의 악화 없음, n (%) *	122 (68)	95 (52)
치료 중단 없음, n (%)	153 (85)	130 (71)
프로토콜이 허용하는 임계값을 초과하는 제한된 약물의 사용 없음, n (%)	144 (80)	123 (68)

[0285] 모든 환자는 표준 치료법을 받았다.

[0286] BICLA 반응률의 임상적으로 의미 있는 차이는 빠르면 8주차에 관찰되었다. 위약과 비교하여 아니프롤루맵의 임상적 이익은 52주차까지 유지되었다(도 1의 B).

[0287] 아니프롤루맵 치료는 BICLA 반응이 달성되고 이후 52주차까지 지속되는 첫 번째 방문까지의 시간을 단축시켰다. 연구 기간 중 언제라도 아니프롤루맵으로 치료받은 환자는 위약을 투여받은 환자에 비해 지속적인 BICLA 반응을 달성할 가능성이 55% 더 높았다(위험 비율=1.55, 95% CI 1.11, 2.18). 치료 아암 사이의 분리는 대략 4주차에 시작되었다(도 1의 C).

[0288] 위약에 대한 아니프롤루맵의 치료 효과는 (연령, 성별, 인종, 민족, 질환 중증도[기준선에서 SLEDAI-2K] 및 기준선 OCS 사용에 의해) 하위군에 걸쳐 일관적이었다. SRI-4에 의해 측정된 질환 활성의 사전 지정된 분석은 BICLA에 의해 측정된 반응과 일치했다(SRI-4 반응자 비율; 아니프롤루맵 56% 대 위약 37%; 차이 18%[95% CI 8.1, 28.3]).

[0289] 11.1 병용 스테로이드 치료에 대한 효과

[0290] 기준선 OCS 사용 ≥ 10 mg/일인 환자의 47%에서, 아니프롤루맵은 52주차까지 유지된 40주차의 ≤ 7.5 mg/일까지, 적어도 25%의, OCS 사용의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 감소를 보여주었다(p -값 =0.004); 아니프롤루맵군 환자의 52%(45/87) 대 위약군의 30%(25/83)가 이 수준의 스테로이드 감소를 달성했다(차이 21% [95% CI 6.8, 35.7]). 기준선 OCS 사용이 ≥ 10 mg/일인 환자에서, 52주차의 중간값 (min, max) OCS 누적 용량은 각각 위약군의 경우 3640 mg(1745, 10920)에 비해 아니프롤루맵군의 경우 3197 mg(309, 13265)이었다.

[0291] 11.2 피부 SLE 활성에 대한 효과

[0292] 기준선에서 중증도 내지 중증의 피부 질환이 있는 환자(CLASI 활성 점수 ≥ 10 ; n=89)에서, 아니프롤루맵은 12주차의 피부 루푸스 활성에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증했다(CLASI 반응: 기준선과 비교한 CLASI 활성 점수의 적어도 50% 감소로 정의됨)(아니프롤루맵군과 위약군 각각에 대해 반응률 49%[24/49] 및 25%[10/40]; 관찰된 차이 24% [95% CI 4.3, 43.6], p -값 =0.017). 위약과 비교하여 아니프롤루맵의 치료 이익은 52주차까지 유지되었다. 아니프롤루맵을 투여받은, 기준선에서 중증도 내지 중증의 피부 질환이 있는 환자는 위약을 투여받은 환자에 비해 지속적인 CLASI 반응(연구 기간 중 언제든지 달성되고 이후 최대 52주차까지 지속되는 CLASI 반응으로 정의됨)을 달성할 가능성이 55% 더 높았다(위험 비율=1.55, 95% CI 0.87, 2.85).

[0293] 11.3SLE 발작에 대한 효과

[0294] 질환 발작은 이전 방문과 비교하여 하나 이상의 새로운 기관계에서 중증의 질환 활성화(BILAG A) 또는 2개 이상의 새로운 기관계에서 중등도의 질환 활성화(BILAG B)으로 정의되었다. 아니프롤루맵은 위약에 비해 임상적으로 의미 있는 연간 발작률의 33% 감소를 가져왔다(아니프롤루맵군 및 위약군에 대해 각각 연간 발작률 0.43 및 0.64; 비율비 0.67[95% CI 0.48, 0.94], p-값 =0.020); 이 차이는 다중 비교를 위한 조정 후 통계적으로 유의하지 않았다. TULIP II에서, 52주의 치료 기간 동안 아니프롤루맵을 투여받은 환자의 69%(124/180)는 위약을 투여받은 환자의 58%(105/182)와 비교하여 SLE 발작을 경험하지 않았다. 최초 발작까지의 시간은 아니프롤루맵군에서 더 길었고, 연구 기간 중 언제라도 환자는 위약을 투여받은 환자에 비해 최초 발작을 경험할 위험이 35% 더 낮았다(위험 비율=0.65 [95% CI 0.46, 0.91]).

[0295] 11.4관절 활성화에 대한 효과

[0296] 기준선에서 환자의 44%는 6개 이상의 부종 관절과 6개 이상의 압통 관절을 가지고 있었다. 반응은 52주차에서의 종창/압통 관절 수의 $\geq 50\%$ 개선으로 정의되었다. 치료군 사이의 관절 반응에서 눈에 띄는 차이는 없었다(아니프롤루맵 및 위약군에 대한 반응률 42%[30/71] 및 38%[34/90], 관찰된 차이 4.7%[95% CI -10.6, 20.0], p-값=0.547).

[0297] 12실시예 5: 환자 하위군의 효능

[0298] 12.1목적

[0299] TULIP-1 및 TULIP-2에서 프로토콜 정의된 환자의 하위군 및 통합 TULIP-1 및 TULIP-2 데이터에서 52주차까지 아니프롤루맵 대 위약에 대한 BICLA 반응 비교. 기준선 특성은 표 12-1 및 표 12-2에 제시되어 있다.

[0300] 12.2결과

[0301] TULIP-1, TULIP-2 및 통합 TULIP 데이터에서 미리 지정된 하위군에 걸쳐 아니프롤루맵을 사용하여 52주차에 강력한 BICLA 반응률이 관찰되었다. 인구통계(도 43), 기준선 질환 활성화(도 44), 기준선 OCS 용량(도 45), 기준선 I형 IFNGS 테스트 상태(도 46의 A)의 효과 크기에 대한 실질적인 영향은 없었다. 아니프롤루맵에 대한 반응률은 IFNGS 테스트(4-유전자)-높은 환자와 IFNGS 테스트(4-유전자)-낮은 환자에서 유사하였다(도 46의 B).

[0302] 표 12-1: 기준선 환자 인구통계

기준선 환자 인구통계		통합 TULIP ^a	
		위약 (n=366)	아니프롤루맵 300 mg (n=360)
연령, 평균 (SD), 세		41.0 (11.9)	42.6(12.0)
여성, n (%)		341 (93.2)	333 (92.5)
BMI, n (%)	$\leq 28 \text{ kg/m}^2$	223 (60.9)	205 (56.9)
	$> 28 \text{ kg/m}^2$	143 (39.1)	155 (43.1)
인종, n (%)	백인	244 (66.7)	235 (65.3)
	흑인/아프리카계 미국인	48 (13.1)	46 (12.8)
	아시아인	35 (9.6)	41 (11.4)
	기타	31 (8.5)	30 (8.3)
지리적 지역, n (%)	아시아 태평양	32 (8.7)	38 (10.6)
	유럽	122 (33.3)	115 (31.9)
	라틴 아메리카	57 (15.6)	59 (16.4)
	미국/캐나다	140 (38.3)	139 (38.6)
	다른 국가	15 (4.1)	9 (2.5)

[0303]

[0304] 표 12-2: 기준선 질환 특성

기준선 질환 특성		통합 TULIP ^a	
		위약 (n=366)	아니프롤루맵 300 mg (n=360)
SLEDAI-2K (스크리닝)	평균 (SD)	11.3 (3.6)	11.4 (3.9)
	≥ 10 , n (%)	260 (71.0)	251 (69.7)
OCS 용량 n (%)	$< 10 \text{ mg/일}$	181 (49.5)	170 (47.2)
	$\geq 10 \text{ mg/일}$	185 (50.5)	190 (52.8)
I형 IFNGS 상태, ^d n (%)	높음	302 (82.5)	298 (82.8)
	낮음	64 (17.5)	62 (17.2)

[0305]

[0306] 13실시에 6: SLE 치료에서 아니프롤루맵의 정량적 시스템 약리학 모델링

[0307] 이전에 기재된 바와 같이, MUSE IIb상 연구에서, 21-유전자 패널⁶(약력학적 [PD] 마커)을 사용한 전혈에서의 I형 IFN 유도성 유전자의 발현은 전혈에서 기준선 양성 I형 IFN 서명이 있는 대상체의 모든 용량군에 대해 아니프롤루맵 투여 후 감소했다¹⁴. 300 mg 및 1000 mg 아니프롤루맵 용량 모두 유전자 서명의 82~90%의 중화를 달성하고 유지했다. 위약군에서 유전자 서명의 중화(>6%)는 어느 시점에서도 관찰되지 않았다. 따라서, 아니프롤루맵은 SLE 환자의 전혈에서 21-유전자 I형 IFN PD 서명을 중화한다(도 2).

[0308] 혈청 샘플을 위약군 및 아니프롤루맵 치료군에 대한 치료 전 및 치료 후에 MUSE 시험의 환자로부터 채취하였다. 표준 프로토콜에 따라 Luminex® 또는 초민감형 Simoa 면역분석법을 사용하여 사이토카인 발현에 대해 혈청 샘플을 분석했다. Simoa 분석의 LLOQ는 0.037 pg/ml이다. 아니프롤루맵은 많은 혈청 단백질 수준에서 변화를 유도하는 것으로 나타났으며, 이는 아니프롤루맵이 다수의 세포 유형(표 13-1)에 영향을 미침을 나타낸다(도 3 및 도 4).

[0309] 표 13-1: 아니프롤루맵은 혈청 단백질 수준의 변화를 유도했다

단백질	기능/결과	위약 대비 아니프롤루맵에 의해 유도된 수준의 변동
TNSF13B(BAFF)	B 세포 분화/생존	감소(도 3a)
CXCL13(BLC)	B 세포 이동	감소
IgE	B 세포 분화/이소형 전환	감소
CXCL10(IP10)	T 세포 활성화/이동	감소
CXCL11(ITAC)	T 세포 활성화/이동	감소
CCL2(MCP-1)	면역세포 이동	감소
CCL8(MCP-2)	면역세포 이동	감소
IL-1R2(유인(decoy) R IL-1)	IL-1의 억제제	증가
TNFRSF10C(TRAILR3)	세포자멸사 억제제	증가
피콜린 3	렉틴 보체 경로의 활성화	감소(도 3b)
VCAM1	내피 활성화	감소
폰 빌레브란트 인자	내피 활성화	감소
안지오프로테틴 2	내피 활성화	감소
페리틴	급성기 반응물	감소
프로그래놀린	TLR-9 신호전달의 보조인자	감소

[0310]

[0311] 아니프롤루맵은 IL-10과 TNF-알파(도 4의 A 및 B) 모두의 장기간 하향조절을 유도하는 것으로 밝혀졌다.

[0312] 14실시에 7: 기준선에서 IL-10이 낮거나 높은 환자에서 아니프롤루맵의 효능

[0313] 14.1IL-10 및 SLE 질환 중증도

[0314] 기준선 IL-10은 기준선 SLEDAI 2K 총 점수(도 10, 도 23, 도 29, 도 30의 B) 및 항-dsDNA 및 자가항체의 수준(도 11, 도 24, 도 25, 도 28, 도 30의 C)과 상관관계가 있었다. 항-dsDNA 수준은 IFN-높음 및 IL-10 낮음 환자에서 가장 높았다(도 12). SLE 환자(도 13, 도 27a)에서 IL-10과 혈액 림프구 수준의 음의 연관성이 있었으나 호중구 수준과는 상관관계가 없었다(도 27b). 따라서, IL-10이 높은 SLE 환자는 벨리루맵 치료에 반응하지 않는 환자의 하위군을 대표할 수 있으며 SLE 환자에서 벨리루맵 치료에 대한 무반응 이유를 적어도 부분적으로 설명할 수 있다¹⁵. IL-10 수준은 또한 IFN-높음 환자(도 14, 도 30의 A) 및 비정상 C3 및 C4 환자(도 15, 도 16, 도 30의 D, 도 31)에서 더 높았다. 보체 수준은 비정상(C3 <0.9 g L⁻¹; C4 <0.1 g L⁻¹) 또는 정상(C3 ≥0.9 g L⁻¹; C4 ≥0.1 g L⁻¹)으로 분류되었고 중앙 실험실에서 측정되었다. IFNGS 테스트-높음과 건강한 대조군 사이의 중간 값 배수 차이는 2.5였다. 기준선에서 높은 IL-10은 또한 I형 IFN(IFN1, IFN-)의 높은 수준과 관련이 있었다(도 26).

표 14-1: IL-10 환자 그룹

그룹	IL-10 농도 (X) (pg/ml)
1	$1.5 > X$
2	$1.5 < X \leq 2.5$
3	$2.5 < X \leq 3.8$
4	$X \geq 3.8$

14.2 IL-10 및 I형 IFN 억제 효능

놀랍게도, 기준선 IL10 수준은 아니프롤루맵 치료 후 365일차의 임상 반응과 관련이 있었다(도 32). IFNGS 테스트-높음 및 IL-10 환자는 아니프롤루맵 치료에 가장 잘 반응하는 환자이다(도 33, 도 35b). 300 mg 또는 1000 mg 아니프롤루맵을 투여한 후에 동일한 효과를 볼 수 있다(도 34). IL10이 중간값(2 pg/mL)보다 낮은 IFNGS 테스트-높음 환자는 위약 치료보다 300 mg 또는 1000 mg 아니프롤루맵 치료 후 365일차 반응자의 백분율이 훨씬 더 높았다(도 35a).

2 pg/ml IL-10 미만의 IL-10 낮은 컷오프를 사용하여, 더 높은 반응률(위약과 비교하여 스테로이드 테이퍼링이 있는 SRI4)이 아니프롤루맵 투여 후 위약과 비교하여 IFNGS 테스트-높음 및 IL-10 낮은 프로파일의 대상체에서 관찰되었다(도 5의 A). IFNGS 테스트-높음 및 IL-10-높음 환자(2 pg/ml IL-10 이상)의 반응률은 위약과 비슷했다(도 4의 B). IFN-높음 및 IL-10 높음 환자 데이터와 비교하여 IFN-높음 및 IL-10 낮음 환자에서 높은 SRI(4) 반응률이 TULIP I 연구에서 확인되었다(도 6).

따라서, 본 발명자들은 IFNGS/IL10 및 스테로이드 사용이 아니프롤루맵 치료 후 SRI4 반응 상태의 유의미한 예측 인자임을 입증한다(도 35c). 또한, 다중 회귀 분석은 IFN-높음 및 IL10-낮음 환자가 스테로이드 사용 조정 후의 다른 환자보다 유의하게 더 높은 반응률을 나타냄을 증명하였다(도 35d). 중요하게도, SLEDAI, 항-dsDNA, C3, C4, 성별 및 연령은 아니프롤루맵 치료 환자에서 스테로이드 테이퍼링 없이 SRI4 반응에 대한 유의미한 예측 인자가 아니었다(도 35e).

이러한 결과는 TULIP I에서 확인되었다. 위약으로부터 300 mg군의 델타는 IL-10H에서 관찰된 수준의 두 배였다(도 7). 환자에서 21-IFNGS를 중화시키는 아니프롤루맵의 능력은 기준선에서 환자의 IL-10 수준과 상관관계가 있었다(도 9). 또한, MUSE 연구(도 7)와 TULIP I(도 8) 모두에서 IFN-높음 및 IL-10 높음 환자에 비해 IFN-높음 및 IL-10 낮음 환자에서 더 높은 BICLA 반응이 또한 관찰되었다.

14.3 IL-10 수준에 대한 I형 IFN 억제 효과

MUSE에서, 아니프롤루맵 투여는 SLE 환자의 IL-10 혈장 수준을 유의하게 억제했다(도 36). 중요하게도, IL-10 수준은 기준선에서 건강한 대조군보다 IFNGS 테스트-높음 환자에서 2.5배 더 높았지만(도 37의 A), 아니프롤루맵 유도된 IL10 억제는 IFNGS 테스트-높음 환자에서 약 20%이며, 이는 IL10-높음 환자에 대해 충분하지 않을 수 있다(도 38의 B). 두 임상 반응의 중도탈락에 근거한 결론에서 시간 경과에 따른 편향의 증거는 없었다(도 39).

14.4 SLE에서의 IL-10 작용 기전

치료법에 얽매이지 않고, 높은 IL-10 농도는 SLE의 주요 질환 동인, 예를 들어 I형 IFN, 자가 항체 및 세포독성 세포의 과활성화를 유도하는 것으로 여겨지며, 이는 아니프롤루맵으로 충분히 보상될 수 없다(도 18). 특히, IL-10은 다음과 같은 효과를 나타낼 수 있다:

- 수지상 세포에 의한 I형 IFN 생산 증가로 이어지는 자가항체(AB)의 IL-10 의존적 증가(도 19).
- I형 IFN, 인터페론에 의해 자극된 유전자, IFNGS 세포독성 T 세포를 포함한, 질환의 일부 중요한 동인의 과활성화를 유도하는 자가AB의 IL-10 의존적 증가(도 20 및 도 21)

14.5 요약

요약하면, 본 발명자들은 처음으로 높은 기준선 IL-10이 SLE 환자에 대한 더 나쁜 임상 결과와 관련이 있고, 놀랍게도 IFNGS 테스트-높음 및 IL10-낮음 환자가 다른 환자보다 아니프롤루맵 치료에 더 잘 반응한다는 것을 개시한다. 따라서, I형 IFN 수용체 억제제(예를 들어, 아니프롤루맵)와 항-IL10 항체의 조합은 IL10-높음 환자에게 타당하게 유익할 것이다. IL-10 낮음 환자는 아니프롤루맵을 사용한 치료에 반응할 SLE 환자의 하위 집단을

추가로 나타낸다.

15. 실시예 8. 초기의 지속적인 반응

15.1 요약

2건의 3상 시험에서 활성 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 환자에서의 아니프롤루맵 치료의 초기 및 지속적인 반응

15.2 배경

SLE에 대한 3상 TULIP-2 및 TULIP-1 시험에서, I형 인터페론 수용체 항체 아니프롤루맵 치료는 52주차에 위약에 비해 BICLA 반응을 보이는 환자의 비율이 더 높았으며 차이는 각각 16.3%(1차 종점; $P=0.001$, 95% CI 6.3-26.3) 및 16.4%(2차 종점; 95% CI 6.7-26.2)였다.

15.3 목적

아니프롤루맵에 대한 BICLA 반응의 시간 경과를 더 잘 이해하기 위하여, TULIP-2 및 TULIP-1에서 위약과 비교한 시간 경과에 따른 반응을 조사하였는데, 여기에는 달성부터 52주차까지 지속된 반응이 포함되었다. 주요 임상 반응(MCR) 및 부분 임상 반응(PCR)도 대안적인 결과 척도로서 평가되었다. 특히, TULIP-1, TULIP-2 및 초기 시점의 통합 TULIP 데이터에서 시간 경과에 따른 아니프롤루맵 대 위약에 대한 BICLA 반응을 비교하기 위하여, 52주차까지 지속된 반응의 개시까지의 시간 및 주요 및 부분 임상 반응이 평가되었다. 주요 임상 반응은 24주차 내지 52주차 사이에 새로운 A 또는 B 점수 없이 52주차까지 유지된, 24주차의 C이거나 그보다 나은 모든 BILAG-2004 점수로 정의된다. 부분 임상 반응은 52주차까지 새로운 A 또는 >1의 새로운 B 도메인 점수 없이, 52주차까지 유지된, 24주차의 최대 1의 BILAG-2004 B 점수로 정의된다.

15.4 방법

TULIP-2 및 TULIP-1 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험은 표준 치료를 받고 있는 중등도 내지 중증의 활성 SLE 환자를 대상으로 52주에 걸쳐 아니프롤루맵(300 mg Q4W)의 효과와 안전성을 평가하였다. 달성부터 52주차까지 지속된 BICLA 반응의 개시까지의 시간은 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 평가되었다. MCR은 24주차 내지 52주차 사이에 새로운 A 또는 B 점수 없이 유지된, 24주차의 C이거나 그보다 나은 모든 BICLA-2004 점수로 정의되었다. PCR은 52주차까지 새로운 A 또는 >1의 새로운 B 도메인 점수 없이 유지된, 24주차의 ≤1 BILAG-2004 B 점수로 정의되었다. TULIP-1의 경우, 수정된 제한 복약 규칙을 사용하여 BICLA 반응률 및 BICLA 반응 개시까지의 시간을 분석했다. MCR 및 PCR은 미리 지정된 분석 계획을 사용하여 분석되었다.

15.5 결과

초기 시점부터 위약에 비해 아니프롤루맵의 경우 BICLA 반응자가 더 많았다(도 39). 지속적인 BICLA 반응의 개시까지의 시간은 아니프롤루맵을 선호하였다(도 39, 도 40, 도 41a~41f). BICLA 반응이 지속되는 환자의 백분율과 PCR 및 MCR 환자의 백분율에서 아니프롤루맵을 선호하는 수치 차이가 있었다(도 42). 전체적으로, 각각 위약 아암의 182 및 184명의 환자와 비교하여, TULIP-2 및 TULIP-1에서 각각 180명의 환자가 아니프롤루맵을 투여 받았다. TULIP-2의 처음 3회의 평가(4주, 8주 및 12주)에서, 수치적으로 더 높은 비율의 아니프롤루맵으로 치료 받은 환자(각각 26.8%, 35.3%, 42.9%)가 위약(21.3%, 21.6%, 31.8%)에 비해 BICLA 반응을 보이는 것으로 분류되었다. 유사한 경향이 아니프롤루맵(23.3%, 34.2%, 36.5%) 대 위약(18.3%, 23.2%, 27.5%)을 이용한 TULIP-1에서 관찰되었다. 개시부터 52주차까지 지속된 BICLA 반응의 개시까지의 시간은 TULIP-2(HR 1.55, 95% CI 1.11-2.18) 및 TULIP-1(HR 1.93, 95% CI 1.38-2.73) 모두에서 아니프롤루맵을 선호하였다. TULIP-2에서, 위약군의 57명(31.3%)의 환자와 비교하여, 아니프롤루맵으로 치료 받은 86명(47.8%)의 환자가 개시 시점부터 52주차까지 지속된 BICLA 반응을 보였다. TULIP-1에서, 위약군의 55명(29.9%)의 환자와 비교하여, 아니프롤루맵 치료 아암의 85명(47.2%)의 환자가 개시 시점부터 52주차까지 지속된 BICLA 반응을 보였다. TULIP-2 및 TULIP-1에서, MCR은 위약을 투여 받은 환자의 10.9% 및 15.8%에 비해 아니프롤루맵으로 치료 받은 환자의 각각 20.8% 및 22.1%에서 관찰되었다. PCR은 위약군에서 각각 38.4%와 40.2%와 비교하여, 아니프롤루맵 치료 환자의 46.8%와 45.4%에서 관찰되었다.

15.6 결론

신속하고 지속 가능한 BICLA 반응은 중등도 내지 중증의 활성 SLE 환자에 대한 아니프롤루맵의 임상적 이익을 뒷받침한다. 2건의 3상 연구에서, 더 높은 비율의 환자가 위약과 비교하여 아니프롤루맵 치료로 개시부터 52주차까지 지속되는 BICLA 반응을 달성하였다. 아니프롤루맵은 TULIP 연구 전반에 걸쳐 52주차까지 유지된 BICLA

반응의 개시까지의 시간에서 수치적으로 유리한 차이를 가져왔다. MCR과 PCR은 또한 아니프롤루마프를 선호하였다. 이러한 데이터는 활성 SLE 환자의 아니프롤루마프 치료에서 유래된 임상적 이익의 지속 가능성을 뒷받침한다.

[0343] 16실시에 9: 발적 평가

[0344] 16.1배경

[0345] 아니프롤루마프 치료는 3상 TULIP-2 및 TULIP-1 시험에서 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 환자에서 개선된 영국 루푸스 평가 그룹(BILAG) 기반의 종합 루푸스 평가(BICLA) 반응을 초래하였다. 또한, 연간 발적률은 위약과 비교하여 아니프롤루마프 치료군에서 더 낮았다.

[0346] 16.2목적

[0347] TULIP-2 및 TULIP-1 데이터를 분석하여 52주의 치료 동안 SLE 발적 수 및 최초 발적까지의 시간에 대한 아니프롤루마프의 효과를 평가하였다.

[0348] 16.3방법

[0349] 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 TULIP-2 및 TULIP-1 시험은 48주 동안 4주마다 정맥 내 아니프롤루마프 300 mg 대 위약의 효능과 안전성을 평가했으며, 1차 종점은 표준 치료에도 불구하고 중등도 내지 중증의 SLE 환자에서 52주차에 평가하였다. 발적은 전월 방문과 비교하여 ≥ 1 의 새로운 BILAG-2004 A 또는 ≥ 2 의 새로운(악화되는) BILAG-2004 B 도메인 점수로 정의되었다. 최초 발적까지의 시간은 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 평가되었다. 연간 발적률은 음의 이항 회귀 모델을 사용하여 분석되었다.

[0350] 16.4결과

[0351] TULIP-2(아니프롤루마프, n=180; 위약, n=182) 및 TULIP-1(아니프롤루마프, n=180; 위약, n=184)에서, 위약군(TULIP-2: 42.3%, n=77; TULIP-1: 43.5%, n=80)과 비교하여 아니프롤루마프군에서 ≥ 1 의 BILAG-2004 발적을 경험한 환자가 더 적었다(TULIP-2: 31.1%, n=56; TULIP-1: 36.1%, n=65)(도 20). 아니프롤루마프를 선호하는 결과는 두 시험에서 최초 발적까지의 시간(TULIP-2: 위험 비율[HR] 0.65, 95% 신뢰 구간[CI] 0.46-0.91 및 TULIP-1: HR 0.76, 95% CI 0.55-1.06; 도 47) 및 BILAG 기반의 연간 발적률(TULIP-2: 조정된 비율비 0.67, 95% CI 0.48-0.94 및 TULIP-1: 비율비 0.83, 95% CI 0.60-1.14)에서 관찰되었다. 연간 BILAG 발적률(이전 방문 대비)은 TULIP-2에서 위약군과 비교하여 아니프롤루마프군에서 유의미하게 더 낮았다(도 49). 위약군(43.5%, 42.3%, 42.9%)과 비교하여 TULIP-1, TULIP-2 및 통합 TULIP의 아니프롤루마프군(각각 36.1%, 31.1%, 33.6%)에서 더 적은 수의 환자가 이전 방문 대비 ≥ 1 의 BILAG 발적을 경험하였다(도 50).

[0352] 16.5결론

[0353] 2건의 3상 시험에서, 위약과 비교하여 아니프롤루마프 치료에서 총 발적 수와 연간 발적률의 감소 및 최초 발적까지의 시간 연장을 관찰하였다. 이러한 결과는 아니프롤루마프가 질환 활성을 감소시키고 발적을 감소시켜 SLE 환자에게 이익을 줄 수 있는 가능성을 뒷받침한다. TULIP 시험의 결과는 SLE 환자의 장기 관리에 중추적인 속성인 OCS 테이퍼 존재 시 질환 활성을 감소시킬 뿐만 아니라 발적도 감소시키는 아니프롤루마프의 능력을 뒷받침한다.

[0354] 17실시에 10: CLASI에 의해 측정된 피부 질환의 중증도의 초기 및 지속적인 감소

[0355] 17.1배경

[0356] 피부는 SLE에서 두 번째로 가장 흔하게 관련되는 기관으로, 환자의 최대 85%가 피부 질환을 경험한다. 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수(CLASI)는 0(경증)에서 70(중증) 범위의 활성 점수(CLASI-A)로 피부 질환 중증도를 측정하는 검증된 지수이다. CLASI-A에는 홍반, 인설/비대, 점막 병변, 최근 탈모 및 비흉터성 탈모에 대한 척도가 포함된다. SLE 환자에 대한 3상 TULIP-1 및 TULIP-2 시험에서, 기준선에서 ≥ 10 의 CLASI-A 환자의 더 많은 비율이 위약과 비교하여 아니프롤루마프를 사용하여 12주차에 CLASI-A의 $\geq 50\%$ 감소를 달성하였다. TULIP-1 및 TULIP-2에서 통합된 데이터를 사용하여 피부 특이적 SLE 질환 활성에 대한 아니프롤루마프의 효과를 추가로 평가하였다.

[0357] 17.2방법

[0358] TULIP-1 및 TULIP-2는 표준 치료에도 불구하고 중등도 내지 중증의 활성 SLE 환자에서 아니프롤루마프(48주 동안 4주마다 300 mg IV)의 효능 및 안전성을 평가한 52주의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험이었다. TULIP-

1 및 TULIP-2는 TULIP-2 프로토콜에 따라 제한된 복약 규칙을 사용하여 별도로 분석되었으며, 두 시험의 데이터를 통합했다. 아니프롤루맵 대 위약을 투여 받은 환자의 시간 경과에 따른 피부 반응을 비교하였다. CLASI-A 반응은 CLASI-A ≥ 10 인 환자에 대해 기준선으로부터 CLASI-A 점수의 $\geq 50\%$ 의 감소로 정의되었다. CLASI-A 반응까지의 시간은 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 평가되었다.

17.3결과

총 360명의 환자가 아니프롤루맵을 투여 받았고 366명이 위약을 투여 받았다. 기준선에서, 평균 (SD) CLASI-A 점수는 8.1 (7.41)이었고; 환자의 95.9%(696/726)는 기준선 CLASI-A >0 이고 27.7%(201/726)는 기준선 CLASI-A ≥ 10 이었다. 기준선 CLASI-A ≥ 10 인 환자의 하위군에서, CLASI-A 반응($\geq 50\%$ 감소)은 8주차에 아니프롤루맵을 투여 받은 환자의 36.0%(38/107) 대 위약을 투여 받은 환자의 21.7%(21/94)에 대해 달성되었다(차이 14.3; 95% CI 1.8%, 26.9%). (도 51). 아니프롤루맵을 선호하는 결과는 TULIP-1(위험 비율 [HR] 1.91; 95% CI 1.14, 3.27) 및 TULIP-2(HR 1.55; 95% CI 0.87, 2.85)에서 52주차까지 지속된 CLASI-A 반응까지의 시간에서 관찰되었다(도 52). 기준선 CLASI-A >0 인 환자의 하위군 중에서, 더 많은 수의 환자가 TULIP-1 및 TULIP-2 모두에서 위약군 대비 아니프롤루맵군에서 12주차까지 CLASI-A 반응($\geq 50\%$ 감소)을 달성하였다(명목 $P<0.05$)(도 53). 유사한 효과가 TULIP-1 및 TULIP-2 모두에서 기준선 CLASI-A ≥ 10 인 환자의 하위군에서 관찰되었다(명목 $P<0.05$). 아니프롤루맵(300 mg)으로 치료한 후 한 환자의 예가 도 54에 제시되어 있다.

17.4결론

아니프롤루맵 치료는 기준선에서 경증 내지 중증의 피부 활성을 보이는 환자의 하위군에서 CLASI에 의해 평가 시, 피부 특이적 SLE 질환 활성의 신속하고 지속 가능한 개선과 관련이 있었다. 이러한 발견은 중등도 내지 중증의 활성 SLE 환자에서 아니프롤루맵이 피부 질환 활성을 감소시키는 능력을 입증한다.

18실시예 11: BILCA의 임상적 관련성

18.1배경

영국 루프스 평가 그룹 기반의 종합 루프스 평가(BICLA)는 전신성 홍반성 루프스(SLE) 임상 시험에서 치료 반응에 대한 검증된 종합 척도이다. 임상 실무에 대한 BICLA의 관련성을 이해하기 위하여, BICLA 반응과 일상적인 SLE 평가 및 환자 보고 결과(PRO) 간의 관계를 조사하였다.

BICLA는 SLE 임상 시험에 사용된 질환 활성 지수에 대한 전문가 패널 검토에 따라 개발되었다. BICLA 반응은 BILAG-2004에 의해 평가한 기준선에서 영향을 받는 모든 도메인에서의 개선, 다른 BILAG-2004 도메인의 악화 없음, SLEDAI-2K 및 PGA의 기준선 대비 악화 없음, 프로토콜이 허용하는 임계값을 넘어서는 비프로토콜 치료 개시 또는 사용 없음, 및 임상시험용 의약품의 중단 없음을 요구한다. 따라서, SRI와 대조적으로, BICLA의 효능 동인은 BILAG-2004인 반면, 악화는 BILAG에 추가하여 SLEDAI-2K 및 PGA로 평가된다. BILAG-2004 기반의 BICLA는 기 관계에 동등하게 가중치를 부여하고 비활성 질환, 부분 및 완전한 개선 및 질환 활성 악화를 구별하는 반면, SLEDAI-2K 기반의 SRI는 기 관계에 가중치를 부여하고, 개선을 포착하기 위하여 관련 기 관계에서 질환 활성의 완전한 해소를 요구한다.

복합 SLE 평가는 임상 실무에서 일상적으로 사용되지 않는다. 따라서, 이러한 방식으로 평가된 치료 반응의 관련성은 임상가가 인정하지 않을 수 있다. 따라서, BICLA 반응과 발적, 경구 글루코코르티코이드 일일 용량 및 지속적인 경구 글루코코르티코이드 테이퍼, PRO, 의료 자원 활용, 및 종합 및 기관 특이적 질환의 임상적 및 실험실 척도를 포함한 실제 임상 실무에서 의미 있는 기타 SLE 질환 척도 사이의 관계를 조사하였다. 이러한 관계는 치료군 배정과 관계 없이 아니프롤루맵의 3상 TULIP-1 및 TULIP-2 시험으로부터의 통합 데이터를 사용하여 BICLA 반응자와 비반응자 사이에서 평가되었다.

18.2방법

18.2.1환자 및 연구 설계

이것은 3상 무작위 배정, 위약 대조, 이중 맹검, 52주 TULIP-1 및 TULIP-2 시험으로부터의 통합 데이터의 사후 분석이었다. 간단히 말해서, 자격이 있는 환자는 18세에서 70세 사이였고, 미국 류마티스학회의 수정된 SLE 분류 기준(13)을 충족했으며, 표준 치료에도 불구하고 중등도 내지 중증의 SLE에 대해 혈청 양성이었다. 활성 중증 루프스 신염 또는 신경정신병적 SLE이 있는 환자는 제외되었다. 환자들은 표준 치료에 추가하여 48주 동안 4주마다 위약 또는 아니프롤루맵의 정맥 내 주입을 받도록 무작위 배정되었다(TULIP-1: 위약, 아니프롤루맵 150 mg, 또는 아니프롤루맵 300 mg [2:1:2], TULIP-2: 위약 또는 아니프롤루맵 300 mg[1:1]). 1차 종점은 52주차에

평가되었다. 프로토콜에 의해 결정된 테이퍼링 의도(intent-to-taper)의 경구 글루코코르티코이드로 인한 치료를 제외하고 다른 치료는 시험 내내 안정적이었다. 기준선에서 경구 글루코코르티코이드 ≥ 10 mg/일을 투여 받는 환자의 경우, 8주차에서 40주차 사이에 경구 글루코코르티코이드를 ≤ 7.5 mg/일로 감소시키려는 시도가 필요했다. 기준선에서 <10 mg/일의 경구 글루코코르티코이드를 투여 받는 환자의 경우에도 테이퍼링이 허용되었다. 안정적인 경구 글루코코르티코이드 용량은 40주차에서 52주차 사이에 요구되었다.

18.2.2 연구 중점 및 평가

BICLA 반응은 다음 모두로 정의되었다: 모든 기준선 BILAG-2004 A 및 B 도메인 점수의 각각 B/C/D 및 C/D로의 감소, ≥ 1 의 새로운 BILAG-2004 A 또는 ≥ 2 의 새로운 BILAG-2004 B 도메인 점수에 의해 정의된 다른 BILAG-2004 기관계에서 악화 없음; SLEDAI-2K 점수의 (기준선으로부터) 증가 없음; PGA 점수의 (기준선으로부터 ≥ 0.3 점의) 증가 없음; 임상시험용 의약품의 중단 없음; 프로토콜이 허용하는 임계값을 초과하는 제한된 의약의 사용 없음. 통합 데이터는 반응자/비반응자를 분류하기 위해 TULIP-2 제한 복약 분석 규칙에 따라 분석되었다.

52주차에 치료군 배정에 관계 없이 BICLA 반응자와 비반응자 간의 임상 결과 척도를 비교하였으며, 결과는 저자 간의 합의에 따라 임상 관련성 계층 구조로 표시된다. 결과 척도에는 52주차까지 발작(이전 방문과 비교하여 ≥ 1 의 새로운 BILAG-2004 A 또는 ≥ 2 의 새로운 BILAG-2004 B 도메인 점수로 정의됨)이 있는 환자의 백분율, 연간 발작률, 지속적인 경구 글루코코르티코이드 테이퍼를 달성한 환자의 백분율(기준선에서 ≥ 10 mg/일을 투여 받는 환자에서 40주차까지 달성되고 52주차까지 지속되는 ≤ 7.5 mg/일 프레드니손 또는 등가물로의 경구 글루코코르티코이드 용량 감소로 정의됨) 및 기준선으로부터 52주차까지의 1일 경구 글루코코르티코이드 용량의 변화가 포함된다. 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로[FACIT-F](>3 점 개선으로 정의됨)의 반응, 약식 36개 건강 조사 버전 2[SF-36-v2]의 반응 [단시간] 신체 요인 요약치[PCS] 및 정신 요인 요약치[MCS](PCS에서 >3.4 , MCS에서 >4.6 의 개선으로 정의됨) 및 환자의 종합 평가[PtGA]에서 기준선으로부터의 변화를 포함하는 PRO의 변화가 기준선으로부터 52주차까지 평가되었다. 의료 자원 활용(건강관리 방문, 응급실[ED] 이용 및 병원 방문)도 평가되었다. BICLA 반응자와 비반응자 사이에 비교된 다른 지수에는 SLEDAI-2K, PGA, 관절 수(활성, 종창, 압통), 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수 활성(CLASI-A) 반응의 기준선으로부터 52주차까지의 변화(기준선에서 CLASI-A 점수 ≥ 10 인 환자 중 CLASI-A 점수의 $\geq 50\%$ 감소로 정의됨)가 포함되었다. 혈청학(항-이중 가닥 DNA[항-dsDNA] 항체 및 보체 C3 및 C4)을 평가하였다. 항-dsDNA 항체 수준은 '양성'(>15 U/mL) 또는 '음성'(≤ 15 U/mL)으로 분류되었고, 보체 수준은 '비정상'(C3, <0.9 g/L; C4, <0.1 g/L) 또는 '정상'(C3, ≥ 0.9 g/L; C4, ≥ 0.1 g/L)으로 분류되었다. 유해 사례(AE)도 평가되었다.

18.2.3 통계적 분석

TULIP-1 및 TULIP-2 연구의 유사한 설계는 결과를 통합할 수 있게 하였다. 적절한 안전성 데이터베이스 크기를 확보하고 주요 2차 중점을 평가하기 위해 TULIP-1 및 TULIP-2에 대한 샘플 크기가 선택되었다. TULIP-1 및 TULIP-2에서 180명의 대상체/아암이 각각 $>99\%$ 및 88% 의 검정력을 산출하여 0.05의 양측 알파를 사용하여 가설(1차 중점에 차이 없음)을 기각했다. 반응자 대 비반응자 비율은 스크리닝 시 SLEDAI-2K 점수의 층화 요인(<10 또는 ≥ 10), 기준선 경구 글루코코르티코이드 용량(<10 mg/일 또는 ≥ 10 mg/일) 및 스크리닝 시 I형 IFNGS 테스트 상태(테스트-낮음 또는 테스트-높음)를 포함하는 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 접근법을 사용하여 계산되었다. 연구도 모델에 포함되었다. 모든 반응자 분석에서, 환자는 프로토콜이 허용하는 임계값을 초과하여 제한된 의약을 사용하거나 평가 전에 임상시험용 의약품을 중단한 경우 비반응자로 간주되었다. BICLA 반응자와 비반응자 사이의 기준선으로부터 52주차까지의 추정된 변화의 비교는 기준선 값, 군, 방문, 연구 및 스크리닝 시 사용된 층화 요인에 대한 고정 효과가 있는 혼합 반복 측정 모델을 사용하여 평가되었다. 군-방문 상호작용항이 사용되었으며, 방문은 모델에서 반복되는 변수였다. 누락된 데이터는 누락된 데이터가 있는 첫 번째 방문에 대해 이월된 마지막 관찰을 사용하여 대체되었다. 누락된 데이터가 있는 후속 방문은 대체되지 않았다. 반응자 분석의 경우, 누락된 데이터로 인해 변수의 임의의 요소가 유도될 수 없는 경우, 환자는 해당 방문에 대해 비반응자로 분류되었다.

18.3 결과

18.3.1 시험 모집단

데이터는 TULIP-1에서 457명의 환자와 TULIP-2에서 362명의 환자에 대해 통합되었다(N=819). 두 시험에서, 360명의 환자는 아니프롤루맵 300 mg, 93명의 환자는 아니프롤루맵 150 mg, 366명의 환자는 위약을 받았다. 치료군 배정에 관계 없이, 52주차에 BICLA 반응자는 318명, BICLA 비반응자는 501명이었다. 환자 인구통계 및 기준선

임상 특성은 일반적으로 BICLA 반응자 및 비반응자 간에 균형을 이루었다(표 18-1 및 표 18-2). 대부분의 환자는 여성(92.5%, 반응자; 93.0%, 비반응자)이었고 평균(표준편차 [SD]) 연령은 반응자의 경우 41.5(11.67)세, 비반응자의 경우 41.7(12.13)세였다. 유사한 비율의 BICLA 반응자와 비반응자는 백인(67.0% 대 65.9%), 흑인/아프리카계 미국인(14.2% 대 12.6%) 또는 아시아인(9.1% 대 11.0%)이었다.

전반적으로, 비반응자 대비 BICLA 반응자에서 개선된 결과가 관찰되었다.

표 18-1: 환자 인구통계 및 기준선 임상 특성

기준선 특성	52 주치의 BICLA 반응자(n=318)	52 주치의 BICLA 비반응자(n=501)
연령, 평균 (SD), 세	41.5 (11.67)	41.7 (12.13)
여성, n (%)	294 (92.5)	466 (93.0)
SLE 진단부터 무작위 배정까지의 시간, 중간값 (범위), 개월	85.5 (0-555)	84.0 (4-503)
스크리닝 시 IFNGS 테스트-양성, n (%)	261 (82.1)	415 (82.8)
BILAG-2004 점수, 평균 (SD)	18.9 (5.20)	19.2 (5.59)
≥1 의 A 항목, n (%)	171 (53.8)	222 (44.3)
A 없음 및 ≥2 의 B 항목, n (%)	126 (39.6)	254 (50.7)
A 없음 및 <2 의 B 항목, n (%)	21 (6.6)	25 (5.0)
SLEDAI-2K 점수, 평균 (SD)	10.8 (3.19)	11.7 (4.01)
<10, n (%)	104 (32.7)	127 (25.3)
≥10, n (%)	214 (67.3)	374 (74.7)
PGA 점수, 평균 (SD)	1.76 (0.425)	1.81 (0.396)
경구 글루코코르티코이드 사용,* n (%)	263 (82.7)	410 (81.8)
<10 mg/일	98 (30.8)	152 (30.3)
≥10 mg/일	165 (51.9)	258 (51.5)
할랄라리아제	225 (70.8)	361 (72.1)
면역억제제	158 (49.7)	230 (45.9)
CLASI 활성 점수, 평균 (SD)	8.5 (7.56)	7.8 (7.18)
<10, n (%)	215 (67.6)	373 (74.5)
≥10, n (%)	103 (32.4)	128 (25.5)
0, n (%)	13 (4.1)	20 (4.0)
>0, n (%)	305 (95.9)	481 (96.0)
SDI 총합 점수, 평균 (SD)	0.6 (1.08)	0.5 (0.89)
종창 관절 수, 평균 (SD)	6.5 (5.27)	7.4 (6.08)
압통 관절 수, 평균 (SD)	9.8 (6.94)	11.1 (7.85)
활성 관절 수,* 평균 (SD)	6.1 (5.22)	6.9 (5.97)
항-dsDNA 항체,* n (%)	142 (44.7)	224 (44.7)
중간값 (min, max), ^d U/mL	48.2 (15, 3790)	57.0 (15, 4404)
평균 (SD), ^e U/mL	142.5 (401.84)	220.4 (526.38)
비정상 C3,* n (%)	123 (38.7)	178 (35.5)
중간값 (min, max), ^e g/L	0.729 (0.36, 0.90)	0.715 (0.18, 0.90)
평균 (SD), ^e g/L	0.711 (0.1279)	0.685 (0.1603)
비정상 C4, ^f n (%)	72 (22.6)	118 (23.6)
중간값 (min, max), ^e g/L	0.080 (0.05, 0.10)	0.072 (0.05, 0.10)
평균 (SD), ^e g/L	0.075 (0.0168)	0.071 (0.0145)

BICLA, BILAG 기반의 종합 루푸스 평가; BILAG-2004, 영국 루푸스 평가 그룹-2004; CLASI, 피부 증반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수; dsDNA, 이중 가닥 DNA; IFNGS, 인터페론 유전자 지표; max, 최대값; min, 최소값; PGA, 의사의 종합 평가; SD, 표준 편차; SDI, 전신성 루푸스 국제 협력 클리닉/미국 류마티스학회 손상 지수(Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index); SLE, 전신성 홍반성 루푸스; SLEDAI-2K, SLE 질환 활성 지수 2000.

* 경구 글루코코르티코이드에는 프레드니손 또는 동가물이 포함된다. * 활성 관절은 종창과 압통이 있는 관절로 정의된다. * 항-dsDNA 항체 '양성'은 >15 U/mL 의 결과로 정의된다. ^d 기준선에서 항-dsDNA 항체 및 비정상적인 보체 수준을 가진 환자만이 각 변수에 대한 요약 통계에 포함된다. * <0.9 g/L 의 결과로 정의된 보체 C3 '비정상' 수준. ^f <0.1 g/L 의 결과로 정의된 보체 C4 '비정상' 수준.

표 18-2: 환자 인구통계 및 BICLA 반응자 및 비반응자에 대한 기준선 SLE 약물치료

기준선 인구통계 및 SLE 약물치료	52 주자의 BICLA 반응자(n=318)	52 주자의 BICLA 비반응자(n=501)
인종, ^a n (%)		
백인	213 (67.0)	330 (65.9)
흑인/아프리카계 미국인	45 (14.2)	63 (12.6)
아시아인	29 (9.1)	55 (11.0)
기타	23 (7.2)	45 (9.0)
히스패닉 또는 라틴계 인종 집단, n (%)	80 (25.2)	115 (23.0)
지리적 지역, n (%)		
미국/캐나다	92 (28.9)	226 (45.1)
유럽	126 (39.6)	144 (28.7)
라틴 아메리카	66 (20.8)	63 (12.6)
아시아 태평양	28 (8.8)	49 (9.8)
다른 국가	6 (1.9)	19 (3.8)
SLE 에 대한 기준선 치료, n (%)		
경구 글루코코르티코이드 ^b	263 (82.7)	410 (81.8)
항말라리아제	225 (70.8)	361 (72.1)
면역억제제 ^c	158 (49.7)	230 (45.9)

BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; SD, 표준 편차; SLE, 전신성 홍반성 루푸스; ^a 인종 데이터는 16 명의 환자(반응자군 및 비반응자군에서 각각 8 명)에서 누락되었다; ^b 경구 글루코코르티코이드에는 프레드니손 또는 등가물이 포함되었다; ^c 면역억제제에는 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산 및 미조리반이 포함되었다.

18.3.2 발적

더 많은 BICLA 반응자가 비반응자보다 52주의 치료 기간 동안 발적이 없었으며(76.1% 대 52.2%), 이는 더 적은 BICLA 반응자가 비반응자보다 52주의 기간 동안 ≥ 1 의 발적을 경험했음을 의미한다(23.9% 대 47.8%; 차이 -23.9%; 95% 신뢰 구간 [CI] -30.4 내지 -17.5; 명목 $P < 0.001$)(도 55a). 더 적은 수의 환자가 1, 2 또는 ≥ 3 의 발적을 경험했으며 연간 발적률은 비반응자 대비 BICLA 반응자에서 더 낮았다(비율비 [RR] 0.36, 95% CI 0.29 내지 0.47, 명목 $P < 0.001$)(표 18-3).

표 18-3: BICLA 반응자 및 비반응자에서 SLE 발적

	52 주자의 BICLA 반응자(n=318)	52 주자의 BICLA 비반응자(n=501)
52 주자까지 환자당 발적		
0의 발적이 있는 환자, n (%) ^a	242 (76.1)	263 (52.2)
≥ 1 의 발적이 있는 환자, n (%)	76 (23.9)	238 (47.8)
군간 비교, 차이(95% CI), 명목 P 값 ^a	-23.9 (-30.4 내지 -17.5), < 0.001	
1	52 (16.4)	132 (26.3)
2	18 (5.7)	69 (13.8)
≥ 3	6 (1.9)	37 (7.4)
52 주까지 발적률 ^b		
총 발적 수	107	401
총 추적조사 기간, 년	318.8	440.6
연간률(95% CI)	0.30 (0.24 내지 0.38)	0.83 (0.70 내지 0.98)
군간 비교, 비율비 (95% CI), 명목 P 값	0.36 (0.29 내지 0.47), < 0.0001	

BICLA, BILAG 기반의 종합 루푸스 평가; BILAG-2004, 영국 루푸스 평가 그룹-2004; CI, 신뢰 구간; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; PGA, 의사의 종합 평가; SD, 표준 편차; SLE, 전신성 홍반성 루푸스; SLEDAI-2K, SLE 질환 활성 지수 2000. BILAG-2004 발적은 이전 방문과 비교하여 ≥ 1 의 새로운 BILAG-2004 A 또는 ≥ 2 의 새로운 BILAG-2004 B 도메인 점수에 의해 정의되었다. ^a 백분율, 차이, CI 및 명목 P 값은 가중치를 적용하고 층화된 CMH 접근법을 사용하여 계산한다.

^b 군 및 층화 요인의 공변량을 포함하는 음의 이항 회귀 모델을 사용하여 계산된 발적률. 추적조사 시간의 로그(값 e)는 다양한 노출 시간을 조정하기 위해 모델에서 오프셋 변수로 사용된다.

18.3.3 경구 글루코코르티코이드 사용 및 스테로이드 절약

비슷한 백분율의 BICLA 반응자와 비반응자가 기준선에서 임의의 용량과 ≥ 10 mg/일의 경구 글루코코르티코이드를 투여 받았다. 비반응자 대비 BICLA 반응자는 기준선으로부터 52주자까지 일일 경구 글루코코르티코이드 용량에서 더 큰 감소를 보였다(최소 제공 [LS] 평균 차이 -4.29 mg/일, 95% CI -5.37 내지 -3.20, 명목 $P < 0.001$)(도 55b). 기준선에서 ≥ 10 mg/일의 경구 글루코코르티코이드를 투여 받은 환자 중에서 ≤ 7.5 mg/일로의 지속적

인 경구 글루코코르티코이드 용량 감소의 2차 종점은 비반응자보다 더 많은 BICLA 반응자에 의해 달성되었다(79.2% 대 19.1%; 차이 60.1%, 95% CI 52.1% 내지 68.1%, 명목 $P<0.001$)(도 55c). 52주차까지의 평균(SD) 누적 경구 글루코코르티코이드 용량은 BICLA 반응자에서 비반응자에 비해 31.3% 더 낮았다(2159.20 [1661.39] mg 대 3140.81 [3081.19] mg)(도 55d).

18.3.4PRO

FACIT-F, SF-36 MCS 및 SF-36 PCS 점수는 기준선에서 BICLA 반응자와 비반응자에 대해 유사했다(표 18-4). FACIT-F의 개선은 비반응자보다 더 많은 BICLA 반응자에서 보고되었다(55.6% 대 15.7%; 차이 40.0%, 95% CI 33.6% 내지 46.3%, 명목 $P<0.001$)(도 56a). 유사하게, 비반응자보다 더 많은 BICLA 반응자가 SF-36 PCS(57.9% 대 12.8%; 차이 45.1%, 95% CI 38.9% 내지 51.3%, 명목 $P<0.001$) 및 SF-36 MCS(42.6 % 대 12.3%; 차이 30.3%, 95% CI 24.1% 내지 36.5%, 명목 $P<0.001$)에서 미리 정의된 임계값을 초과하는 개선을 나타내었다(도 56a 내지 56c).

표 18-4: BICLA 반응자 및 비반응자의 기준선에서의 PRO 점수

PRO	BICLA 반응자 (n=318)	BICLA 비반응자 (n=501)
FACIT-F		
n	311	467
평균 (SD)	26.3 (12.63)	25.3 (11.99)
SF-36 PCS		
n	312	469
평균 (SD)	38.3 (9.20)	37.0 (9.25)
SF-36 MCS		
n	312	469
평균 (SD)	43.8 (11.35)	44.0 (11.24)
PtGA		
n	311	467
평균 (SD)	54.7 (23.36)	55.8 (21.44)

BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; FACIT-F, 만성 질환 치료의 기능적 평가; MCS, 정신 요인 점수; PCS, 신체 요인 점수; PRO, 환자 보고 결과; PtGA, 환자의 종합 평가; SD, 표준 편차; SF-36-v2, 약식 36 개 건강 조사 버전 2(단시간 회상).

18.3.5PtGA

PtGA 점수는 기준선에서 BICLA 반응자 및 비반응자에 대해 유사했다. 기준선으로부터 52주차까지의 PtGA 점수의 더 큰 개선은 비반응자보다 BICLA 반응자에서 보고되었다(LS 평균 차이 -11.1, 95% CI -14.9 내지 -7.3, 명목 $P < 0.001$)(도 56d).

18.3.6의료 자원 활용

52주의 시험 동안, BICLA 반응자가 비반응자보다 건강관리 방문이 더 적었다(62.5% 대 70.7%; 차이 -8.3%, 95% CI -14.9% 내지 -1.6%, 명목 $P=0.015$)(표 18-5). BICLA 반응자가 비반응자에 비해 응급실(ED) 방문을 더 적게 필요로 했고(11.9% 대 21.8%; 차이 -9.9%, 95% CI -15.2% 내지 -4.5%, 명목 $P=0.001$), 더 적은 ED 방문이 증가된 SLE 활성과 관련이 있었다(2.6% 대 24.0%; 차이 -21.4%, 95% CI -35.3% 내지 -7.5%, 명목 $P=0.003$). 유사하게, BICLA 반응자가 비반응자보다 병원 방문이 더 적었고(4.5% 대 14.4%; 차이 -10.0%, 95% CI -14.3% 내지 -5.7%, 명목 $P<0.001$), BICLA 비반응자 사이의 38.5%와 비교하여, 병원 방문 없음은 BICLA 반응자 사이에서 증가된 SLE 활성과 관련이 있었다(차이 -38.5%, 95% CI -58.8% 내지 -18.2%, 명목 $P<0.001$).

[0398] 표 18-5: BICLA 반응자 및 비반응자의 의료 자원 활용

의료 자원 활용	52 주치의 BICLA 반응자(n=318)	52 주치의 BICLA 비반응자(n=501)
건강관리 방문(전문의 및 1차 진료)		
≥1 회 건강관리 방문이 있는 환자,*n (%)	198 (62.5)	348 (70.7)
군간 비교, 차이(95% CI), 명목 P 값	-8.3 (-14.9 내지 -1.6), 0.015	
응급실 방문		
≥1 회 ED 방문이 있는 환자,*n (%)	38 (11.9)	107 (21.8)
군간 비교, 차이(95% CI), 명목 P 값	-9.9 (-15.2 내지 -4.5), < 0.001	
SLE 활성의 증가와 관련된 방문,*n (%)	1 (2.6)	25 (24.0)
군간 비교, 차이(95% CI), 명목 P 값	-21.4 (-35.3 내지 -7.5), 0.003	
환자당 ED 방문 횟수, ^b 평균 (SD)	1.4 (0.86)	1.7 (1.48)
입원		
≥1 회 병원 방문이 있는 환자,*n (%)	14 (4.5)	71 (14.4)
군간 비교, 차이(95% CI), 명목 P 값	-10.0 (-14.3 내지 -5.7), < 0.001	
SLE 활성의 증가와 관련된 방문,*n (%)	0	25 (38.5)
군간 비교, 차이(95% CI), 명목 P 값	-38.5 (-58.8 내지 -18.2), < 0.001	
환자당 병원 방문 횟수, ^b 평균 (SD)	1.6 (2.13)	1.4 (0.72)
입원 기간, ^b 평균 (SD), 일	5.7 (2.64)	7.4 (8.02)
ICU에서의 총 일 수, ^b n	0	5
ICU에서의 일 수, 평균 (SD)	-	1.8 (0.45)

BICLA, 영국 루프스 평가 그룹 기반의 종합 루프스 평가; CI, 신뢰 구간; ED, 응급실; ICU, 중환자실; SD, 표준편차; SLE, 전신성 홍반성 루프스.

^a 백분율, 차이, CI 및 명목 P 값은 층화된 CMH 접근법을 사용하여 계산되었다. ^b 병원 방문 및 응급실 방문에 대한 데이터는 BICLA 무반응군의 8 명의 환자에서 누락되었다.

[0399]

[0400]

18.3.7 SLEDAI-2K 및 PGA

[0401]

평균 (SD) SLEDAI-2K 및 PGA 점수는 기준선에서 반응자와 비반응자 간에 유사했다(표 1). 기준선으로부터 52주 차까지, 총 SLEDAI-2K(LS 평균 차이 -3.5, 95% CI -4.1 내지 -3.0, 명목 P<0.001)(도 57의 A) 및 PGA 점수(LS 평균 차이 -0.59, 95% CI -0.67 내지 -0.51, 명목 P<0.001)(도 57의 B)에서의 더 큰 개선은 비반응자 대비 BICLA 반응자에서 관찰되었다.

[0402]

18.3.8 CLASI 활성

[0403]

전반적으로, BICLA 반응자의 32.4%와 비반응자의 25.5%가 기준선 CLASI-A ≥10이었다(표 1). 이러한 환자들 중 에서 더 많은 BICLA 반응자가 비반응자에 비해 52주차에 CLASI-A의 ≥50% 감소를 달성했다(92.0% 대 23.2%; 차 이 68.8%, 95% CI 59.2% 내지 78.3%, 명목 P<0.001)(도 31a).

[0404]

18.3.9 관절 수

[0405]

평균 (SD) 활성 관절 수(부종 및 압통이 있는 관절로 정의됨)는 기준선에서 BICLA 반응자 및 비반응자에서 각각 6.1 (5.22) 및 6.9 (5.97)이었다. 평균 (SD) 종창 관절 수는 각각 6.5 (5.27) 및 7.4 (6.08)였고, 압통 관절 수는 각각 9.8 (6.94) 및 11.1 (7.85)이었다. 기준선으로부터 52주차까지, 관절 수는 활성(LS 평균 차이 -1.9, 95% CI -2.4 내지 -1.4, 명목 P < 0.001), 압통(LS 평균 차이 -3.6, 95% CI -4.4 내지 -2.8, 명목 P < 0.001) 및 부종(LS 평균 차이 -2.1, 95% CI -2.7 내지 -1.6, 명목 P < 0.001) 관절에 대해 비반응자 대비 BICLA 반응 자에서 더 많이 개선되었다(도 58의 B).

[0406]

18.3.10 혈청학

[0407]

동일한 비율의 환자가 BICLA 반응자와 비반응자 사이에서 기준선에서 항-dsDNA 항체 양성이었다. BICLA 반응자 및 비반응자의 유사한 백분율(5.0% 대 4.4%)에서 양성에서 음성으로의 항-dsDNA 항체 상태의 개선[¶]이 관찰되었 다(표 18-6).

표 18-6: BICLA 반응자 및 비반응자의 기준선으로부터 52주차까지의 혈청학 변화

기준선으로부터 52 주차까지의 변화	52 주차의 BICLA 반응자(n=318)	52 주차의 BICLA 비반응자(n=501)
항-dsDNA ^a		
n	132	147
양성에서 음성으로 변화, n (%)	16 (5.0)	22 (4.4)
음성에서 양성으로 변화, n (%)	8 (2.5)	16 (3.2)
음성으로 유지, n (%)	114 (35.8)	142 (28.3)
양성으로 유지, n (%)	116 (36.5)	125 (25.0)
보체 C3 ^b		
n	121	127
비정상에서 정상으로 변화, n (%)	33 (10.4)	35 (7.0)
정상에서 비정상으로 변화, n (%)	14 (4.4)	30 (6.0)
정상으로 유지, n (%)	167 (52.5)	193 (38.5)
비정상으로 유지, n (%)	88 (27.7)	92 (18.4)
LS 평균 변화, % (95% CI)	15.7 (9.489 내지 21.926)	12.9 (6.852 내지 18.929)
LS 평균 차이, % (95% CI), 명목 P 값	2.8 (-4.19 내지 9.82), 0.429	
보체 C4 ^c		
n	70	79
비정상에서 정상으로 변화, n (%)	24 (7.5)	24 (4.8)
정상에서 비정상으로 변화, n (%)	9 (2.8)	20 (4.0)
정상으로 유지, n (%)	222 (69.8)	251 (50.1)
비정상으로 유지, n (%)	46 (14.5)	55 (11.0)
LS 평균 변화, % (95% CI), g/L	19.5 (5.664 내지 33.336)	29.1 (16.066 내지 42.198)
LS 평균 차이, % (95% CI), 명목 P 값	-9.6 (-25.17 내지 5.91), 0.223	

BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; CI, 신뢰 구간; dsDNA, 이중 가닥 DNA; max, 최대값; min, 최소값; SD, 표준 편차.

^a 각각 >15 U/mL 또는 ≤15 U/mL 의 결과로서 정의된 항-dsDNA 항체 '양성' 또는 '음성'.

^b 각각 <0.9 g/L 또는 C3, <0.9 g/L 의 결과로서 정의된 보체 C3 '비정상' 또는 '정상' 수준.

^c 각각 <0.1 g/L 또는 C4, <0.1 g/L 의 결과로서 정의된 보체 C4 '비정상' 또는 '정상' 수준.

기준선 양성 항-dsDNA 또는 비정상적인 보체 C3 또는 C4를 갖는 환자만이 분석에 포함된다. 기준선 값, 군, 방문, 연구 및 층화 요인에 대한 고정 효과가 있는 반복 측정 모델을 사용하여 계산된 백분율 변화, 차이, CI 및 명목 P 값. 방문-군 상호작용항은 군 간의 다양한 관계를 설명하는 데 사용되었으며, 방문은 모델에서 반복되는 변수였다. 누락된 데이터로 인해 백분율은 100%가 아니다.

유사한 비율의 BICLA 반응자와 비반응자가 기준선에서 비정상적인 C3 및 C4 수준을 보였다. 기준선으로부터 52주차까지 보체 수준의 백분율 변화는 C3(LS 평균 차이 2.82, 95% CI -4.185 내지 9.819, 명목 P = 0.429) 또는 C4(LS 평균 차이 -9.63, 95% CI -25.174 내지 5.910, 명목 P = 0.223)에 대해 BICLA 반응자 대 비반응자 간에 차이가 없었다(표 13). 더 많은 BICLA 반응자가 비반응자보다 비정상에서 정상 C3(10.4% 대 7.0%) 및 C4(7.5% 대 4.8%)로 개선되었다.

14.3.10.1 안전성

AE 빈도는 BICLA 반응자와 비반응자 사이에서 유사했다(83.6% 및 85.2%)(표 18-7). 경증 및 중등도 AE는 유사한 비율의 BICLA 반응자와 비반응자에 의해 보고된 반면, 더 적은 수의 BICLA 반응자가 비반응자보다 중대한 AE를 경험했다(3.8% 대 9.4%). 비반응자에서 8.2%의 중단으로 이어지는 AE(DAE)에 비해, BICLA 반응자에서는 DAE가 없었다. 더 적은 수의 BICLA 반응자가 비반응자보다 중대한 AE를 경험했다(5.0% 대 19.0%). 더 적은 수의 BICLA 반응자가 비반응자보다 중대한 비기회 감염을 일으켰다(2.2% 대 6.8%). 대상포진 환자의 백분율은 BICLA 반응자 및 비반응자(4.7% 대 3.6%)에서 유사했으며, 인플루엔자(1.9% 대 2.0%) 또는 악성 종양(0.6% 대 1.0%) 환자의 비율도 마찬가지였다.

표 18-7: BICLA 반응자 및 비반응자의 치료 중 AE

AE, n (%)	52 주자의 BICLA 반응자(n=318)	52 주자의 BICLA 비반응자(n=501)
임의의 AE 가 있는 환자	266 (83.6)	427 (85.2)
사망 결과가 있는 임의의 AE	0	2 (0.4)
임의의 SAE(사망 결과가 있는 사례 포함)	16 (5.0)	95 (19.0)
루푸스 관련 SAE	1 (0.3)	15 (3.0)
루푸스 신염	0	1 (0.2)
SLE	1 (0.3)	14 (2.8)
임의의 DAE	0	41 (8.2)
임상시험용 의약품과 관련된 임의의 AE	101 (31.8)	160 (31.9)
최대 보고 강도에 의한 임의의 AE		
경증	126 (39.6)	183 (36.5)
중등도	128 (40.3)	197 (39.3)
중증	12 (3.8)	47 (9.4)
임의의 AESI	27 (8.5)	67 (13.4)
중대한 비기회 감염	7 (2.2)	34 (6.8)
기회 감염	0	1 (0.2)
아나필락시스	0	1 (0.2)
악성 종양	2 (0.6)	5 (1.0)
대상포진	15 (4.7)	18 (3.6)
결핵(잠복 TB 포함)	2 (0.6)	1 (0.2)
인플루엔자	6 (1.9)	10 (2.0)
비-SLE 혈관염	0	0
주요 유해 심혈관 사례	1 (0.3)	1 (0.2)

AE, 유해 사례; AESI, 특별한 관심의 유해 사례; DAE, 중단으로 이어지는 유해 사례; SAE, 중대한 유해 사례; SLE, 전신성 홍반성 루푸스; TB, 결핵.

18.4 결론

BICLA는 기관 도메인 활성의 변화에 기반하여 환자를 반응자 또는 비반응자로 분류하는 이분법적 SLE 결과 척도이다. BICLA는 주로 임상 시험 환경에서 사용되기 때문에, 이 연구의 목적은 환자와 의사와 관련된 결과 측면에서 BICLA 반응의 의미를 평가하는 것이었다. TULIP-1 및 TULIP-2 시험에 등록된 819명의 환자로부터 수집한 통합 데이터에 대한 이 사후 분석에서, BICLA 반응은 다양한 SLE 평가, 주요 PRO 및 의료 자원 활용 척도에 걸쳐 개선된 임상 결과와 유의하게 관련이 있었다.

글루코코르티코이드 용량의 증가 여부에 관계 없이 발작은 SLE 환자에게 상당한 위험을 초래한다. 장기적으로 질환의 발작과 경구 글루코코르티코이드 사용은 모두 기관 손상과 관련이 있으며, 이는 그 자체로 사망 위험을 증가시킨다. 발작은 또한 건강 관련 삶의 질 저하와 관련이 있으며, 발작의 중증도 및 경구 글루코코르티코이드 사용은 건강관리 비용과 관련이 있다. 따라서, 주요 SLE 치료 목표는 발작을 방지하는 동시에 경구 글루코코르티코이드 노출을 최소화하는 것이며, 이는 결국 의료 자원 활용을 감소시킬 것으로 예상된다. 본 발명자들은 BICLA 반응자가 더 적은 일일 경구 글루코코르티코이드 용량과 함께 더 적은 질환 발작을 가졌음을 관찰했다. 더 큰 백분율의 BICLA 반응자가 목표 용량까지 경구 글루코코르티코이드를 지속적으로 감소시켰다. 그들은 또한 SLE 활동 증가와 관련된 것을 포함하여, 비반응자보다 입원 및 ED 방문이 적었다. PGA, SLEDAI-2K, CLASI-A 및 관절 수로 측정된 바와 같이 종합 및 조직 특이적 질환 활성의 더 큰 개선이 비반응자 대비 반응자에서 관찰되었다. 질환 활성 및 경구 글루코코르티코이드 노출에서 개선된 환자 결과가 건강관리 비용 감소와 관련이 있는 것으로 나타났으므로, BICLA 반응자는 비반응자보다 더 낮은 건강관리 비용을 발생시킬 수 있다.

본 발명자들은 또한 BICLA 반응자와 비반응자의 유해 사례를 평가했다. 더 낮은 발작률, 감소된 의료 자원 활용, 더 적은 SLE 관련 ED 방문 및 BICLA 반응과 관련된 입원과 일관되게, 비반응자 대비 BICLA 반응자에서 더 적은 SAE가 있었다. 임의의 이유로 인한 임상시험용 의약품의 중단은 정의에 의해 환자를 BICLA 비반응자로 분류되게 하였지만, BICLA 비반응자는 BICLA 반응자보다 AE로 인해 중단하는 경향이 더 컸다.

PRO는 거의 모든 SLE 임상 시험에 통합되었다. 그러나 질환 활성 및 질병에 대한 환자의 인식은 피로와 삶의 질에 의해 크게 영향을 받으며 질환 활성의 공식적인 척도 결과에 의해 포착되지 않기 때문에, 분석은 종종 임상 결과와 PRO 사이에 불일치를 초래했다. TULIP 시험에서, BICLA 반응자는 SF-36 건강 조사의 신체, 정신 요인과 피로에 대한 FACIT 평가를 포함하여 검증된 PRO에서 개선을 보였다. SLE 환자의 흔한 증상인 피로는 일상 생활을 방해하는데, BICLA 반응을 보인 환자의 절반 이상이 TULIP 시험에서 피로 개선을 경험하였다. PtGA 및 PGA 점수는 개선에서 일치하는 것으로 나타났고, BICLA 반응자가 비반응자보다 개선 정도가 더 컸다(표 18-8). 본 결과는 BICLA 반응이 SLE 환자의 신체적, 정신적 웰빙의 일반적인 개선으로 해석된다는 것을 보여준다.

[0421] 2건의 2b상 시험(시팔리루맵 및 아니프롤루맵)과 벨리루맵의 2건의 3상 시험의 통합 데이터에서 임상 결과에 대한 SRI(4) 반응의 상관관계 조사에서도 비반응자에 비해 SRI(4) 반응자에서 개선된 임상 결과가 입증되었다. TULIP 시험에서 BICLA 반응자와 비반응자 사이에 혈청학적 결과의 변화가 유의미하게 다르지 않은 반면, SRI(4) 반응은 벨리루맵 3상 시험에서 항-dsDNA 항체 및 보체 C3 수준(C4 수준은 아님)의 유의미한 개선과 관련이 있었다. 이러한 불일치는 2종의 평가된 약물의 다양한 작용 기전을 반영하고/하거나 BICLA의 개선을 측정하는 BILAG-2004가 채점 시스템에 혈청학을 포함하지 않기 때문일 수 있다.

[0422] 이 데이터는 BICLA의 임상 시험 중점으로서의 가치를 확인하고 BICLA 반응이 일상적인 실무에서 임상의와 환자 모두의 우선순위에 공감하는 다양한 다른 결과의 개선과 상관관계가 있음을 확인시켜 준다.

[0423] 표 18-8: BICLA 반응자 및 비반응자의 기준선에서의 PRO 점수

PRO	BICLA 반응자 (n=318)	BICLA 비반응자 (n=501)
FACIT-F		
n	311	467
평균 (SD)	26.3 (12.63)	25.3 (11.99)
SF-36 PCS		
n	312	469
평균 (SD)	38.3 (9.20)	37.0 (9.25)
SF-36 MCS		
n	312	469
평균 (SD)	43.8 (11.35)	44.0 (11.24)
PtGA		
n	311	467
평균 (SD)	54.7 (23.36)	55.8 (21.44)

BICLA, 영국 루푸스 평가 그룹 기반의 종합 루푸스 평가; FACIT-F, 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로; MCS, 정신 요인 점수; PCS, 신체 요인 점수; PRO, 환자 보고 결과; PtGA, 환자의 종합 평가; SD, 표준 편차; SF-36-v2, 약식 36 개 건강 조사 버전 2(단시간 회상).

[0424]

[0425] 19일시에 12: 2b상 MUSE 시험의 12주의 추적조사 기간 동안 아니프롤루맵을 중단한 SLE 환자에서의 질환 활성

[0426] 19.1도입

[0427] 무작위 배정, 이중 맹검 2b상 MUSE 시험에서 아니프롤루맵 치료는 중등도 내지 중증의 활성 SLE 환자의 여러 종점에 걸쳐 위약에 비해 질환 활성을 감소시켰다. 본 발명자들은 MUSE에서 12주(wk)의 추적조사 기간 동안 아니프롤루맵을 중단한 환자의 안전성 및 효능을 처음으로 평가했다.

[0428] 19.2방법

[0429] 환자는 4주마다 위약 또는 아니프롤루맵 300 또는 1000 mg을 투여받도록 1:1:1로 무작위 배정되었다; 최종 연구 용량은 Wk 48이었으며 주요 효능 종점은 Wk 52에 평가되었다. 환자는 12주의 추적조사 기간을 완료해야 했으며 방문은 최종 연구 용량 후 4주(±7일)마다 수행되었다(도 1). 질환 활성은 SLEDAI-2K 및 BILAG-2004를 사용하여 측정되었다. 발적은 ≥1의 새로운 BILAG-2004 A 또는 ≥2의 새로운 BILAG-2004 B 항목으로 정의되었다. 유해 사례(AE) 및 21-유전자 I형 IFN 유전자 서명(IFNGS)의 변화도 평가되었다. 모든 효능 및 IFNGS 측정은 Wk 52부터 추적조사 종료(Wk 60)까지 평가되었다; 안전성은 Wk 48에 최종 연구 용량 후 12주 동안 또는 연구 중단 시 평가되었다. 21-유전자 I형 IFN 유전자 서명(IFNGS)을 8주차에서 60주차에 걸쳐 평가했다. 안전성(유해[AE])은 48주부터 60주까지 12주 동안 또는 연구 중단 시에 평가되었다.

[0430] 19.3결과

[0431] MUSE에서 무작위 배정된 305명의 환자 중 229명이 마지막 연구 방문(Wk 52)을 완료했다: 아니프롤루맵 300 mg군, 1000 mg군 및 위약군에서 각각 86명, 75명 및 68명. Wk 52부터 Wk 60까지, IFNGS 발현은 아니프롤루맵 300 mg군(평균 중화 비율: 55.6%에서 -81.8%) 대 1000 mg군(71.7%에서 31.9%)에서 더 빠르게 증가했으며, 위약군에서의 변화는 무시할 만했다(-59.2%에서 -62.6%). Wk 52부터 추적조사 기간 종료(Wk 60)까지 아니프롤루맵 300 mg(4.3에서 5.0 [평균 변화: 0.7]) 및 1000 mg(3.8에서 4.1 [0.3])을 중단한 환자에서 평균 종합 SLEDAI-2K 점수가 증가했으나, 위약군(5.9에서 5.8 [-0.1])에서는 그렇지 않았다. 아니프롤루맵 300 mg(6.0에서 8.5 [2.4]) 대 위약(8.3에서 9.1 [0.8])을 중단한 환자에서 평균 종합 BILAG-2004 점수에서 유사한 경향이 관찰되었다.

[0432] 점막피부는 BILAG C/D/E 점수를 가진 환자의 백분율이 BILAG A/B 점수로 이동하면서 아니프롤루맵을 중단한 환자에서 악화와 관련된 가장 빈번한 기관계였다. 근골격 기관계에서도 유사한 경향이 관찰되었다. BILAG-2004

C/D/E를 가진 환자의 백분율이 A/B 점수로 이동하면서 아니프롤루맵을 중단한 환자의 점막피부 도메인에서 악화가 가장 빈번했다(도 58의 C). 유사한 경향이 근골격 도메인에서도 관찰되었다. 전반적으로, 위약에서 2.0%와 비교하여, 각각 아니프롤루맵 300 mg 또는 1000 mg을 중단한 환자의 15.2% 및 6.7%가 추적조사 기간 동안 ≥ 1 의 발적을 보였다.

[0433] 평균 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수(CLASI) 점수는 아니프롤루맵 300 mg, 1000 mg 및 위약군에 걸쳐 Wk 52에서 Wk 60까지 약간 증가했다(각각 1.9에서 2.4, 1.8에서 2.2, 3.5에서 4.0).

[0434] Wk 52부터 Wk 60까지, IFNGS 발현은 아니프롤루맵 300 mg군(평균 중화 비율: 55.6%에서 -81.8%) 대 1000 mg군(71.7%에서 31.9%)에서 더 빠르게 증가했으며, 위약군에서의 변화는 무시할 만했다(-59.2%에서 -62.6%).

[0435] 12주의 추적조사 기간 동안 AE는 위약군 대비 아니프롤루맵 300 mg 및 1000 mg 사이에 유사했다(≥ 1 의 AE: 24.8% 대비 29.3% 및 26.7%; ≥ 1 의 중대한 AE: 5.0% 대비 3.0% 및 3.8%). MDGA 점수를 사용하여 측정된 질환 활성은 아니프롤루맵 300 mg 및 1000 mg 군 모두에서 52주차와 60주차 사이에 증가했다. 위약군에서는 변화가 없었다. 활성 관절 수는 52주차부터 60주차까지 아니프롤루맵 300 mg, 아니프롤루맵 1000 mg 및 위약군에서 약간 증가했다(도 59의 A). 전반적으로, 아니프롤루맵 300 또는 1000 mg의 치료를 중단한 더 많은 환자가 위약에 비해 52주차부터 60주차까지 ≥ 1 의 BILAG 발적을 나타냈다(도 59의 B).

[0436] **19.4결론**

[0437] SLEDAI-2K 및 BILAG-2004를 사용하여 위약 대비 아니프롤루맵을 중단한 환자에서 질환 활성이 악화되는 경향이 두드러졌다. 이는 이전에 아니프롤루맵으로 치료받은 환자에서의 IFNGS의 반응과 관련이 있었으며, 효과는 1000 mg 대비 300 mg에서 더 분명했다.

[0438] **20참고문헌**

[0439] (1) Bruce, I. N.; O' Keefe, A. G.; Farewell, V.; Hanly, J. G.; Manzi, S.; Su, L.; Gladman, D. D.; Bae, S.-C.; Sanchez-Guerrero, J.; Romero-Diaz, J.; Gordon, C.; Wallace, D. J.; Clarke, A. E.; Bernatsky, S.; Ginzler, E. M.; Isenberg, D. A.; Rahman, A.; Merrill, J. T.; Alarcón, G. S.; Fessler, B. J.; Fortin, P. R.; Petri, M.; Steinsson, K.; Dooley, M. A.; Khamashta, M. A.; Ramsey-Goldman, R.; Zoma, A. A.; Sturfelt, G. K.; Nived, O.; Aranow, C.; Mackay, M.; Ramos-Casals, M.; van Vollenhoven, R. F.; Kalunian, K. C.; Ruiz-Irastorza, G.; Lim, S.; Kamen, D. L.; Peschken, C. A.; Inanc, M.; Urowitz, M. B. Factors Associated with Damage Accrual in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* **2015**, *74* (9), 1706-1713. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205171>.

[0440] (2) Petri, M. Long-Term Outcomes in Lupus. *Am J Manag Care* **2001**, *7* (16 Suppl), S480-485.

[0441] (3) Arriens, C.; Wren, J. D.; Munroe, M. E.; Mohan, C. Systemic Lupus Erythematosus Biomarkers: The Challenging Quest. *Rheumatology (Oxford)* **2017**, *56* (Suppl 1), i32-i45. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew407>.

[0442] (4) Rousset, F.; Garcia, E.; Defrance, T.; Pironne, C.; Vezzio, N.; Hsu, D. H.; Kastelein, R.; Moore, K. W.; Banchereau, J. Interleukin 10 Is a Potent Growth and Differentiation Factor for Activated Human B Lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1992**, *89* (5), 1890-1893.

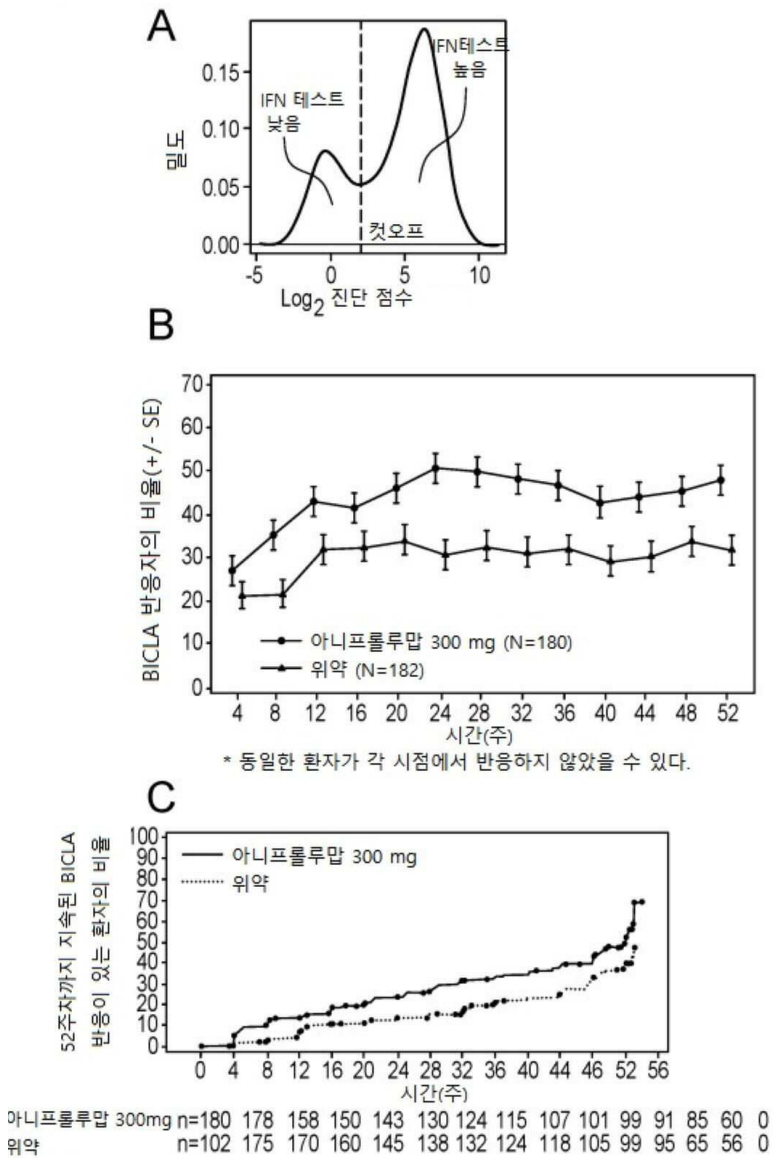
[0443] (5) Llorente, L.; Richaud-Patin, Y.; García-Padilla, C.; Claret, E.; Jakez-Ocampo, J.; Cardiel, M. H.; Alcocer-Varela, J.; Grangeot-Keros, L.; Alarcón-Segovia, D.; Wijdenes, J.; Galanaud, P.; Emilie, D. Clinical and Biologic Effects of Anti-Interleukin-10 Monoclonal Antibody Administration in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* **2000**, *43* (8), 1790-1800. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1790::AID-ANR15>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1790::AID-ANR15>3.0.CO;2-2).

[0444] (6) Yao, Y.; Higgs, B. W.; Morehouse, C.; de Los Reyes, M.; Trigona, W.; Brohawn, P.; White, W.; Zhang, J.; White, B.; Coyle, A. J.; Kiener, P. A.; Jallal, B. Development of Potential Pharmacodynamic and Diagnostic Markers for Anti-IFN- α Monoclonal Antibody Trials in Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Genomics Proteomics* **2009**, *2009*. <https://doi.org/10.4061/2009/374312>.

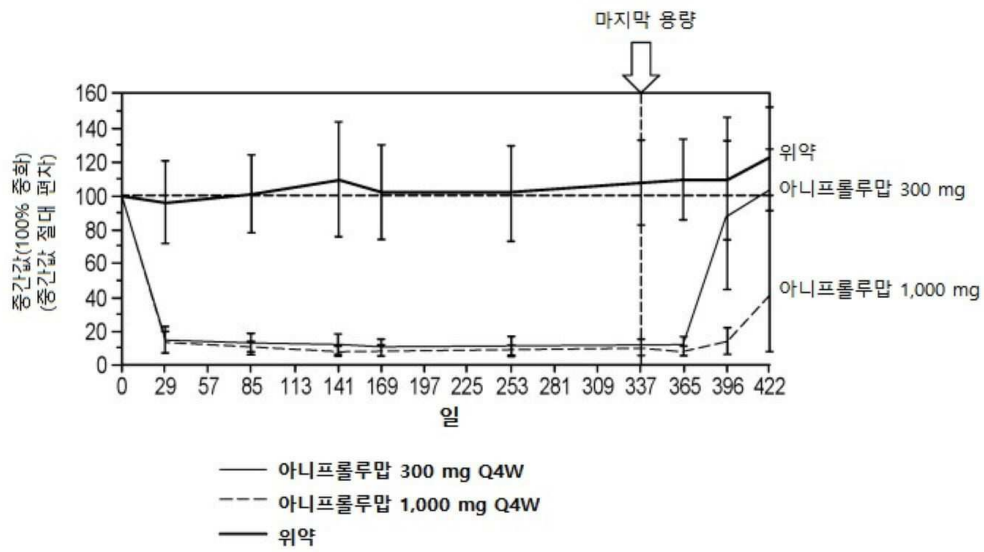
- [0445] (7) Hrovat, A.; Zavec, A. B.; Pogorenik, A.; Frangež, R.; Vrecl, M. Establishing and Functional Characterization of an HEK-293 Cell Line Expressing Autofluorescently Tagged β -Actin (PEYFP-ACTIN) and the Neurokinin Type 1 Receptor (NK1-R). *Cell Mol Biol Lett* **2009**, *15* (1), 55. <https://doi.org/10.2478/s11658-009-0034-0>.
- [0446] (8) svec, J.; Ergang, P.; Mandys, V.; Kment, M.; Pacha, J. Expression Profiles of Proliferative and Antiapoptotic Genes in Sporadic and Colitis-Related Mouse Colon Cancer Models. *Int J Exp Pathol* **2010**, *91* (1), 44-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00698.x>.
- [0447] (9) Psarras, A.; Emery, P.; Vital, E. M. Type I Interferon-Mediated Autoimmune Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Targeted Therapy. *Rheumatology (Oxford)* **2017**, *56* (10), 1662-1675. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew431>.
- [0448] (10) Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Furie, R.; Kalunian, K.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Greth, W. Sifalimumab, an Anti-Interferon- α Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Rheum Dis* **2016**, *75* (11), 1909-1916. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208562>.
- [0449] (11) Higgs, B. W.; Zhu, W.; Morehouse, C.; White, W. I.; Brohawn, P.; Guo, X.; Rebelatto, M.; Le, C.; Amato, A.; Fiorentino, D.; Greenberg, S. A.; Drappa, J.; Richman, L.; Greth, W.; Jallal, B.; Yao, Y. A Phase 1b Clinical Trial Evaluating Sifalimumab, an Anti-IFN- α Monoclonal Antibody, Shows Target Neutralisation of a Type I IFN Signature in Blood of Dermatomyositis and Polymyositis Patients. *Ann Rheum Dis* **2014**, *73* (1), 256-262. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202794>.
- [0450] (12) Ramaswamy, M.; Tummala, R.; Streicher, K.; Nogueira da Costa, A.; Brohawn, P. Z. The Pathogenesis, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of the Interferon Pathway in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* **2021**, *22* (20), 11286. <https://doi.org/10.3390/ijms222011286>.
- [0451] (13) Vilas-Boas, A.; Morais, S. A.; Isenberg, D. A. Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus. *RMD Open* **2015**, *1* (1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000011>.
- [0452] (14) Target Modulation of a Type I Interferon Gene Signature and Pharmacokinetics of Anifrolumab in a Phase IIb Study of Patients with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. *ACR Meeting Abstracts*.
- [0453] (15) van Vollenhoven, R. F.; Stohl, W.; Furie, R. A.; Fox, N. L.; Groark, J. G.; Bass, D.; Kurtinecz, M.; Pobiner, B. F.; Eastman, W. J.; GonzalezRivera, T.; Gordon, D. Clinical Response beyond the Systemic Lupus Erythematosus Responder Index: Post-Hoc Analysis of the BLISS-SC Study. *Lupus Sci Med* **2018**, *5* (1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000288>.

도면

도면1

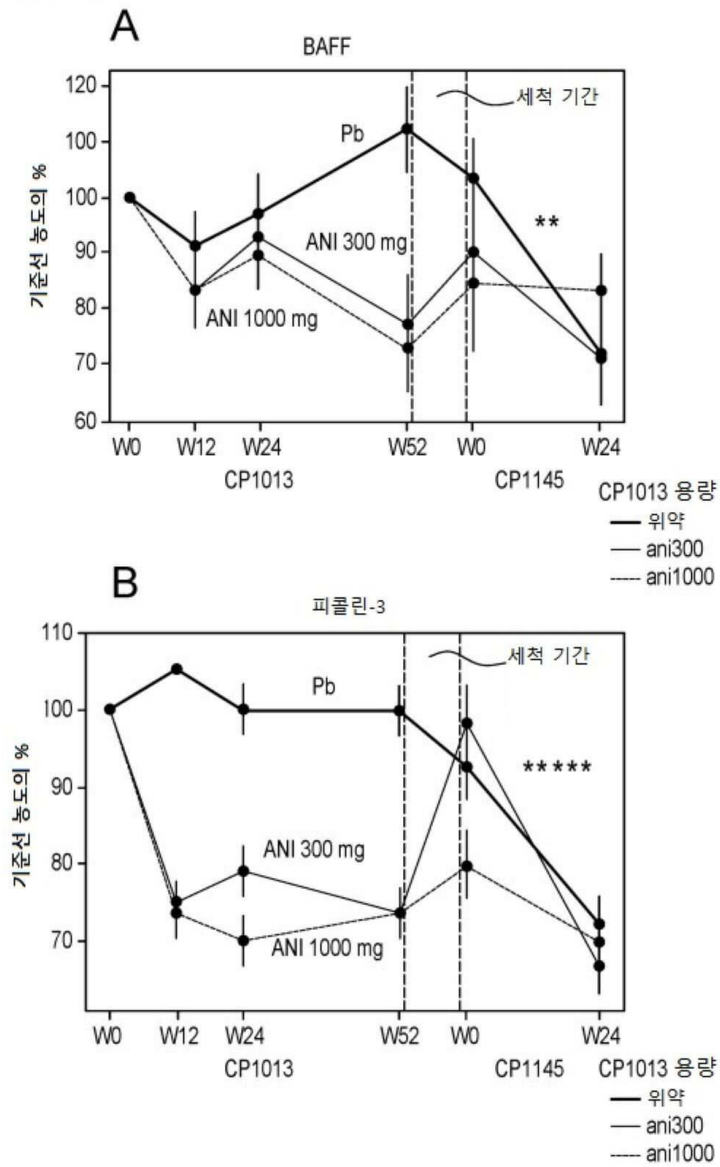


도면2

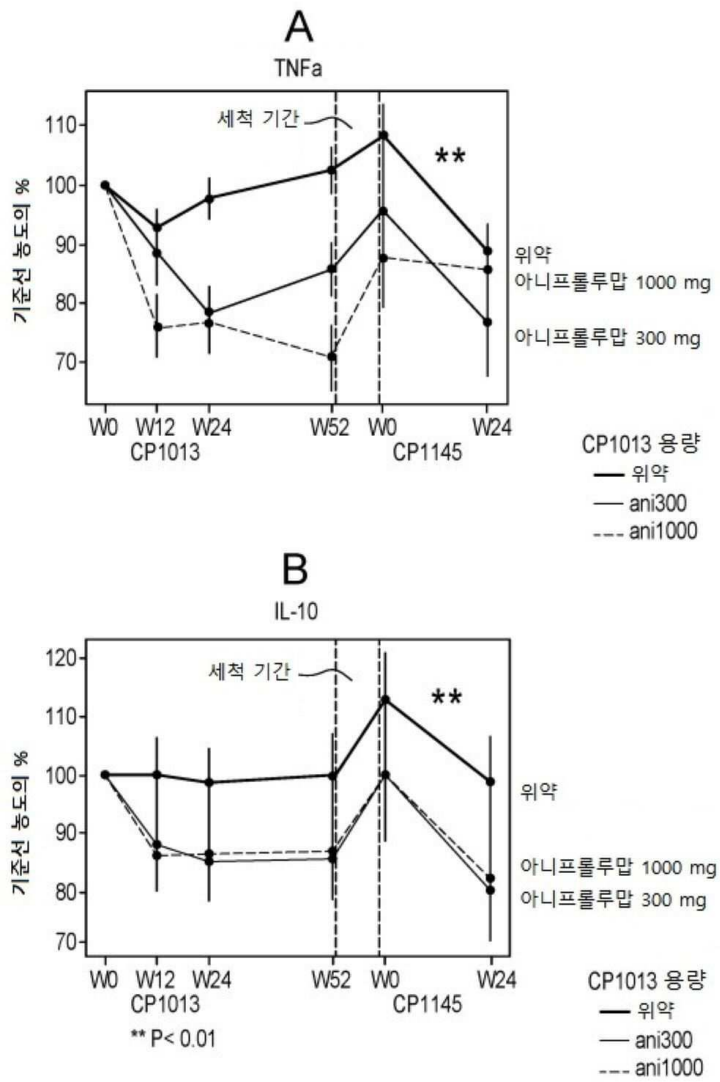


*기준선에서 양성 유전자 서명을 가진 환자를 기준으로 함.
양성은 기준선 21-유전자 서명 ≥ 2 로 정의됨.

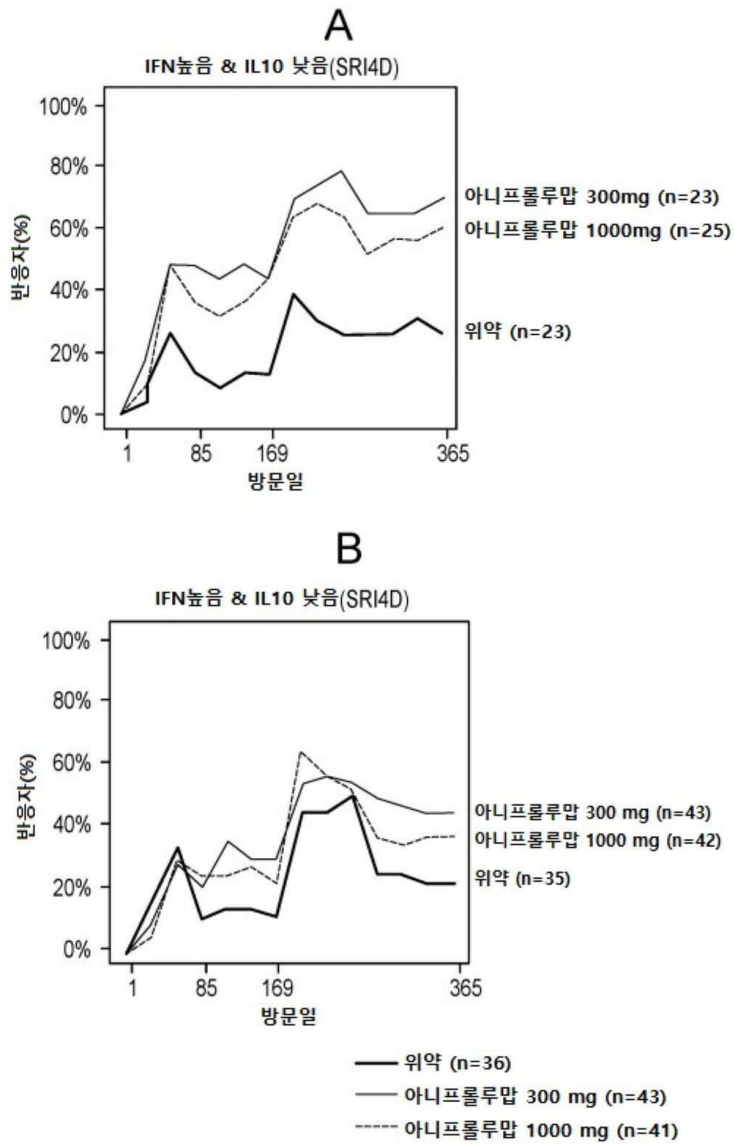
도면3



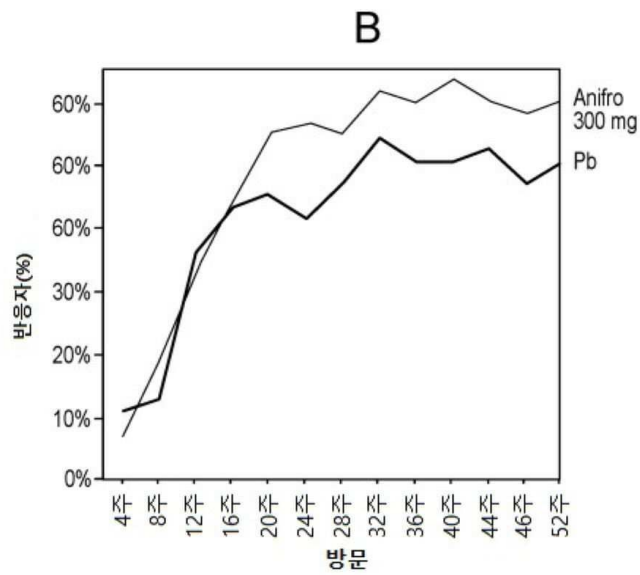
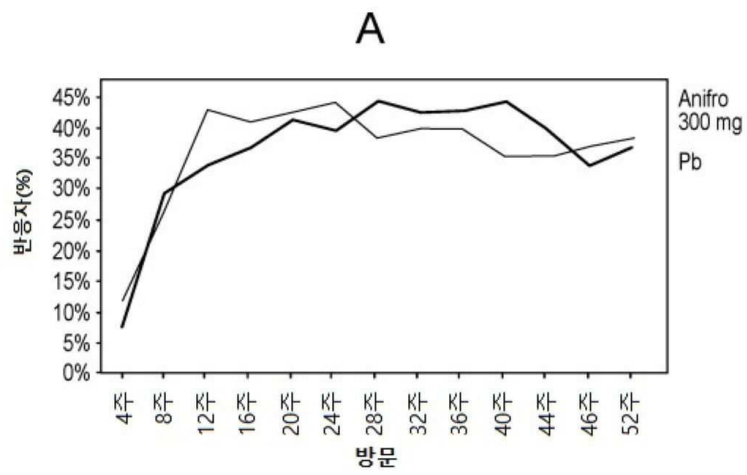
도면4



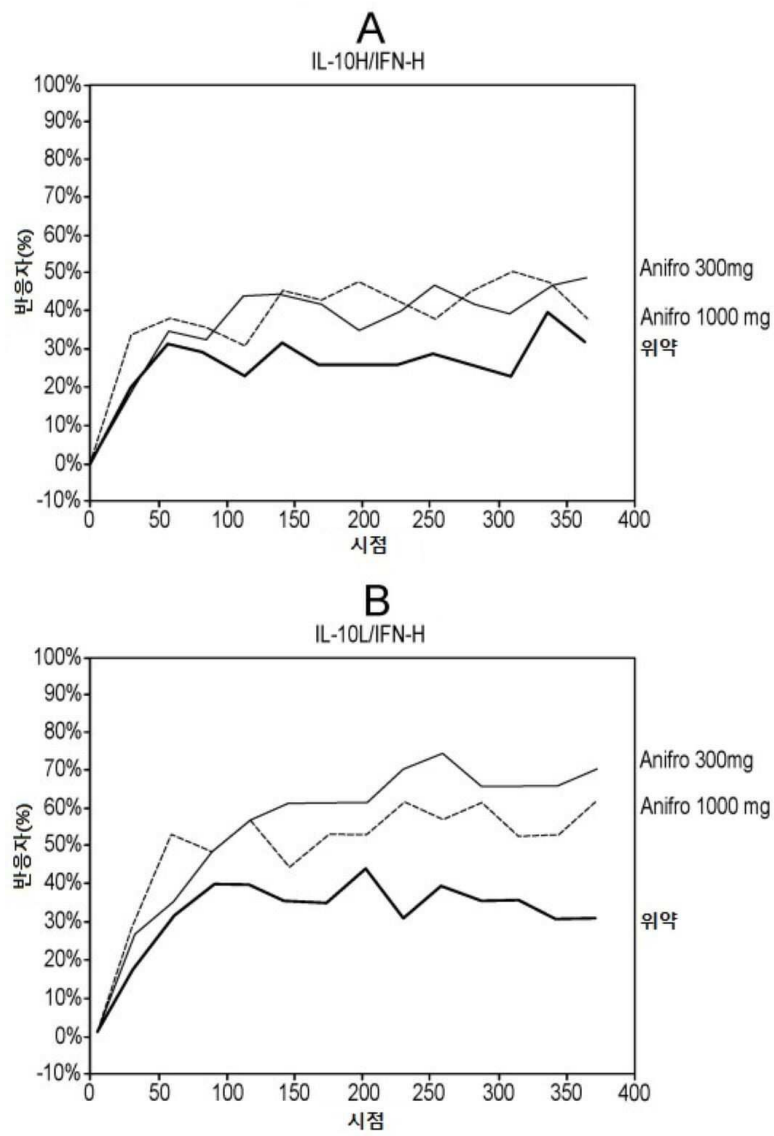
도면5



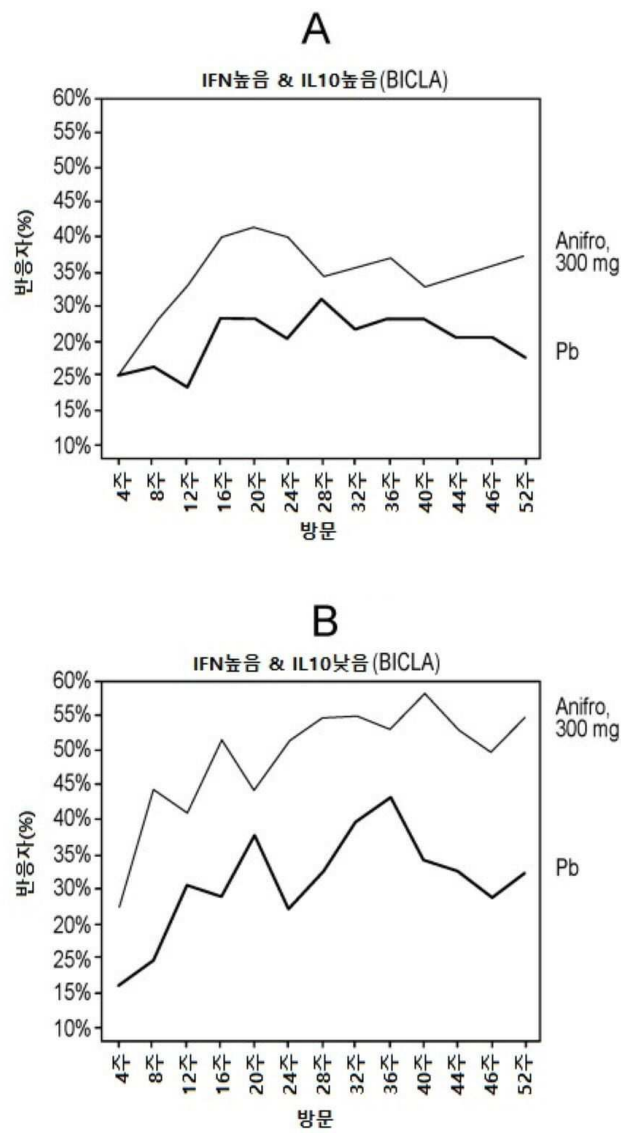
도면6



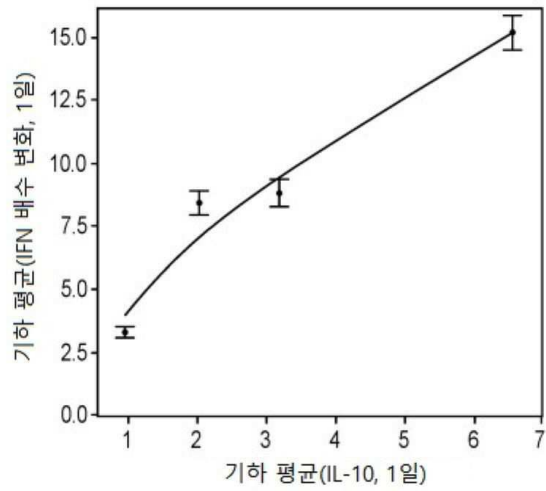
도면7



도면8

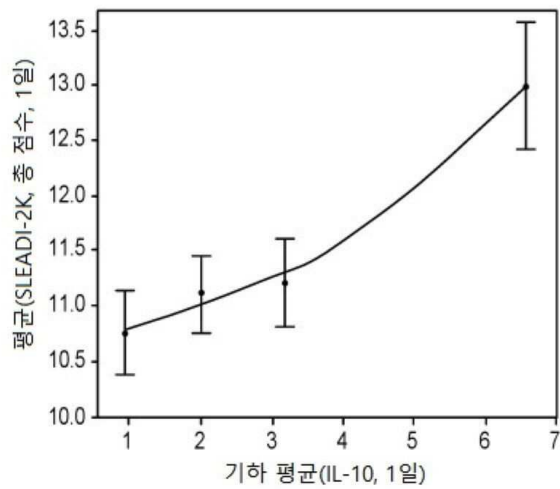


도면9



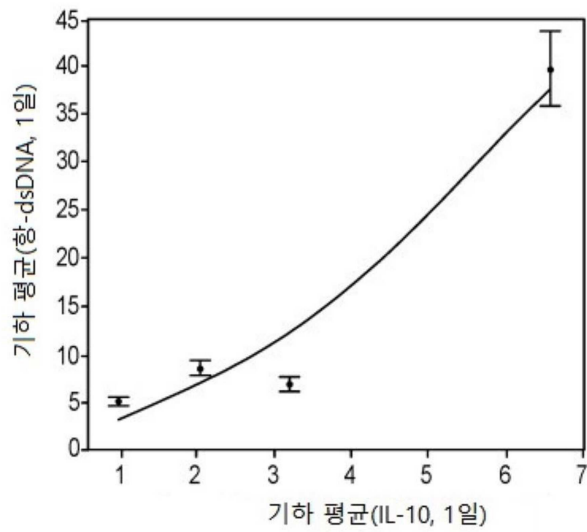
	조건	N	통계 (Wilcoxon)		
그룹 1	1.5>X	75	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	1.5<X<=2.5	82	P<.001		
그룹 3	2.5<X<=3.8	68	P<.001	...	
그룹 4	X>=3.8	72	P<.001	P<.01	P<.01

도면10



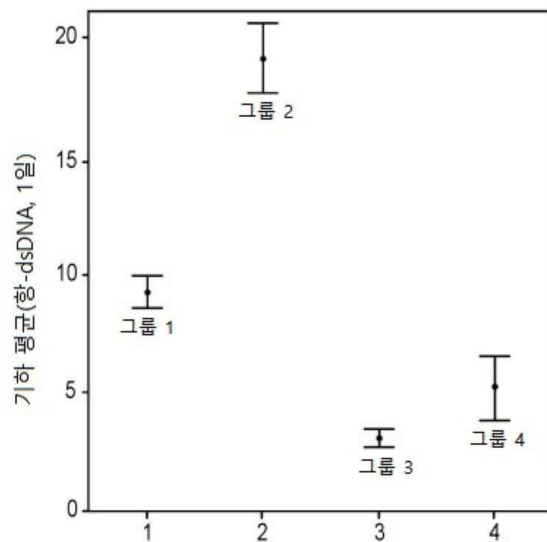
	조건	N	통계 (Wilcoxon)		
그룹 1	1.5>X	78	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	1.5<X<=2.5	84	...		
그룹 3	2.5<X<=3.8	72	...	...	
그룹 4	X>=3.8	77	P<.01	P<.05	P<.05

도면11



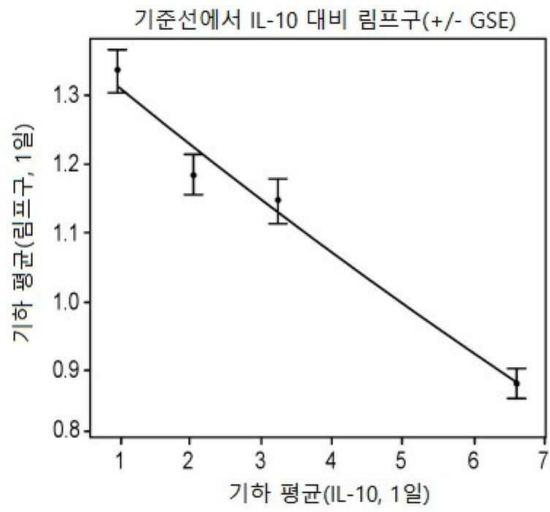
	조건	N	통계(Wilcoxon)		
그룹 1	$1.5 > X$	78	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	$1.5 < X \leq 2.5$	84	...		
그룹 3	$2.5 < X \leq 3.8$	72	...	...	
그룹 4	$X \geq 3.8$	77	$P < .001$	$P < .001$	$P < .001$

도면12



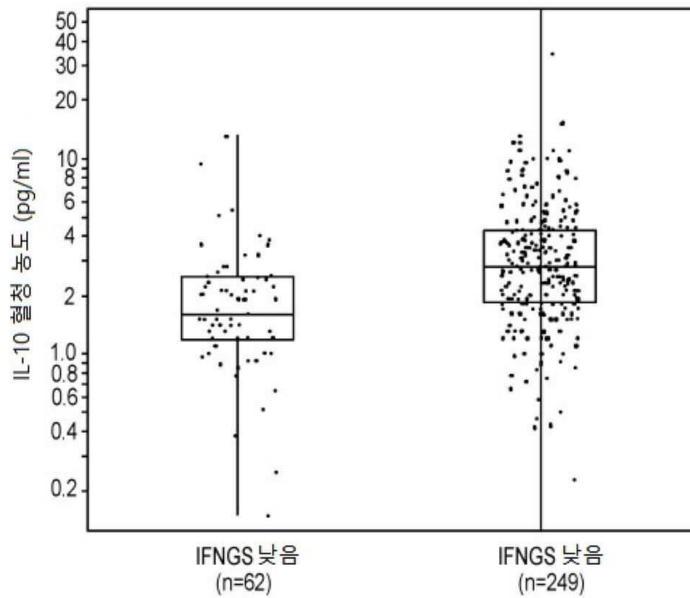
	조건	N	통계 (Wilcoxon)		
그룹 1	IFNGSH/IL10L	78	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	IFNGSH/IL10H	84	$P < .01$		
그룹 3	IFNGSL/IL10L	72	$P < .01$	$P < .01$	
그룹 4	IFNGSL/IL10H	77	...	$P < .01$	...

도면13

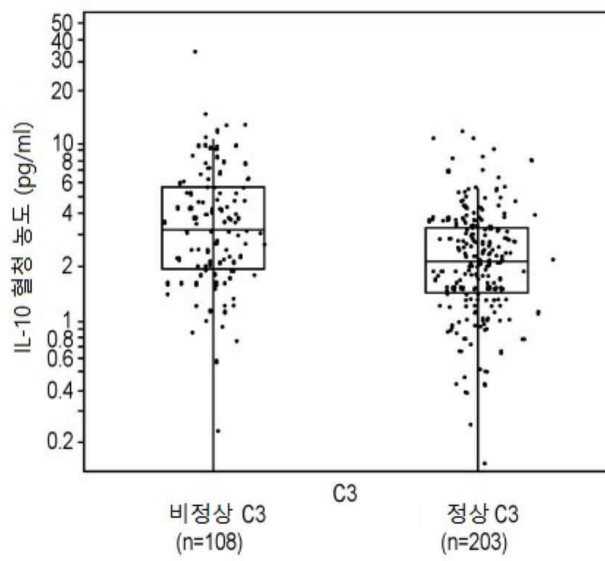


	조건	N	통계(Wilcoxon)		
그룹 1	1.5>X	78	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	1.5<X<=2.5	84	...		
그룹 3	2.5<X<=3.8	72	P<.05	...	
그룹 4	X>=3.8	77	P<.001	P<.01	P<.01

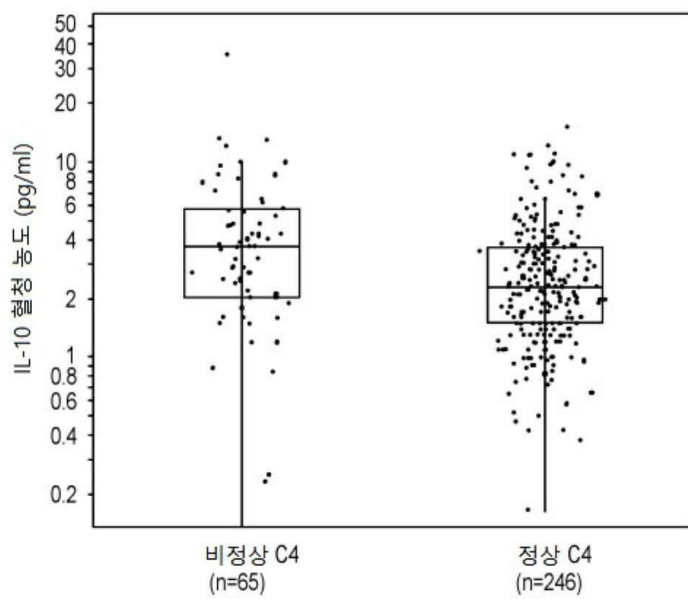
도면14



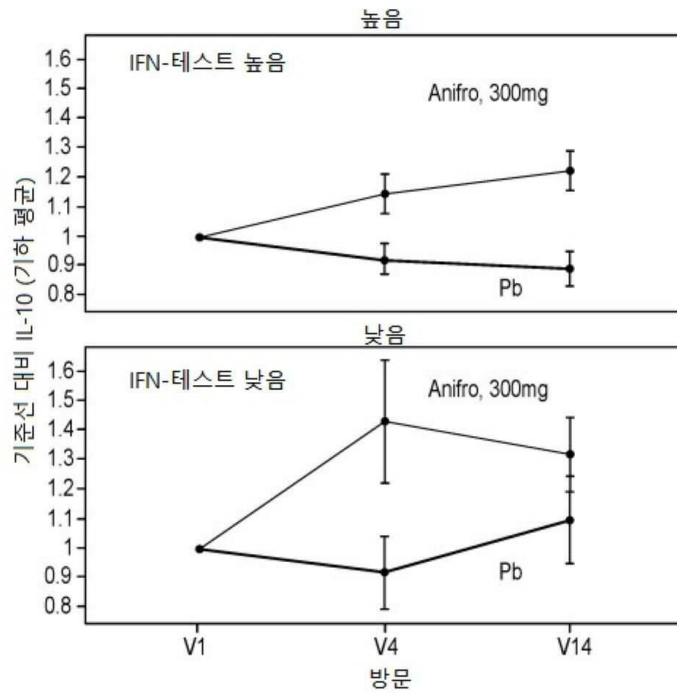
도면15



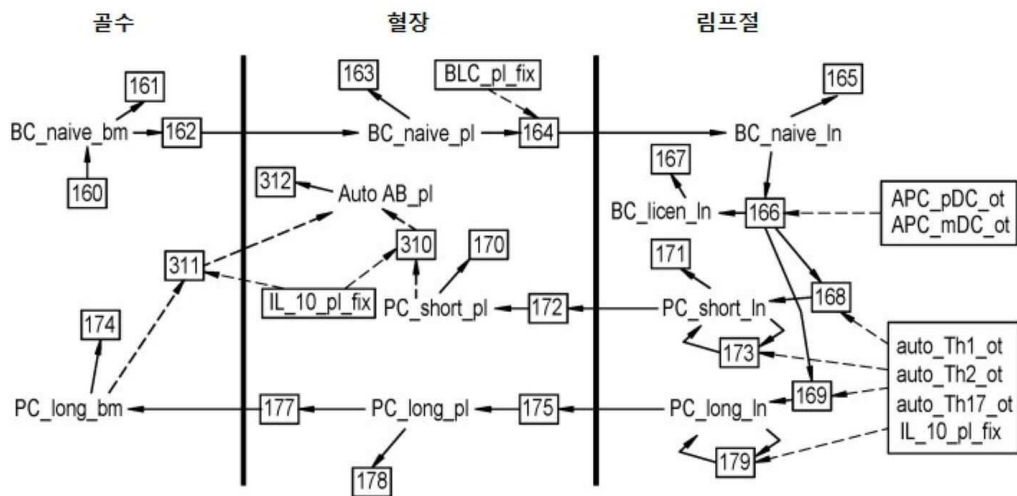
도면16



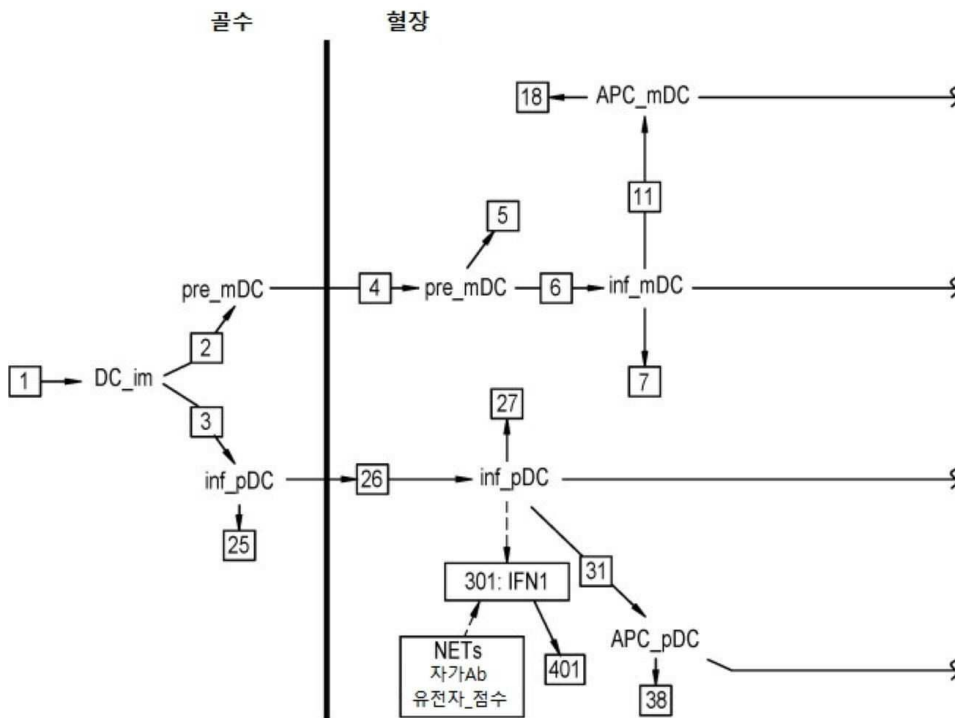
도면17



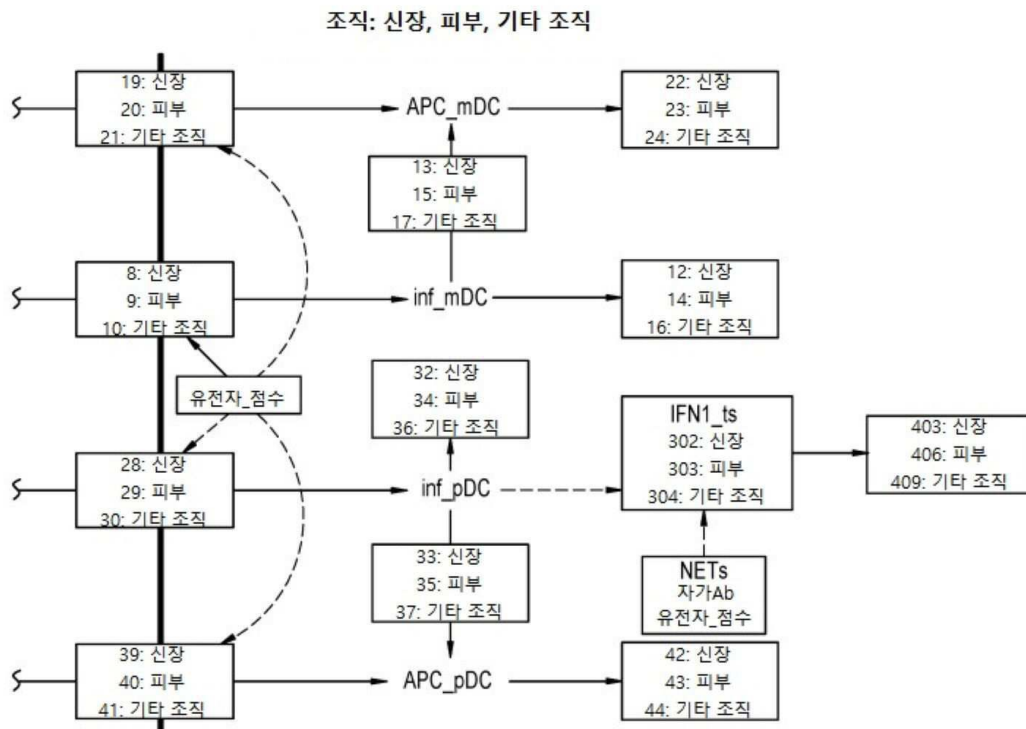
도면18



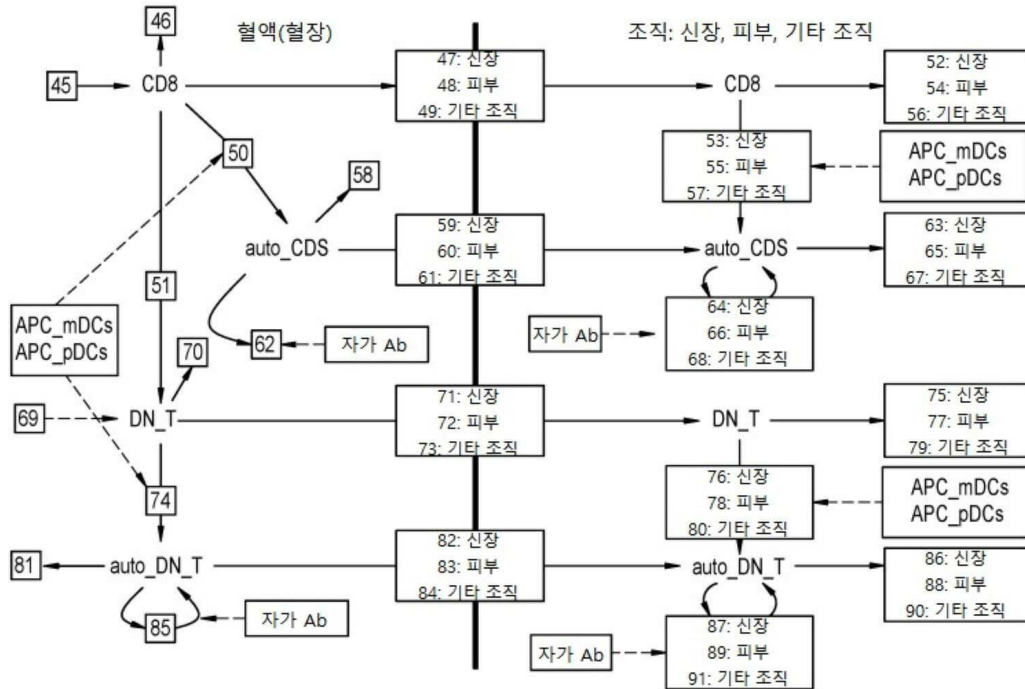
도면 19a



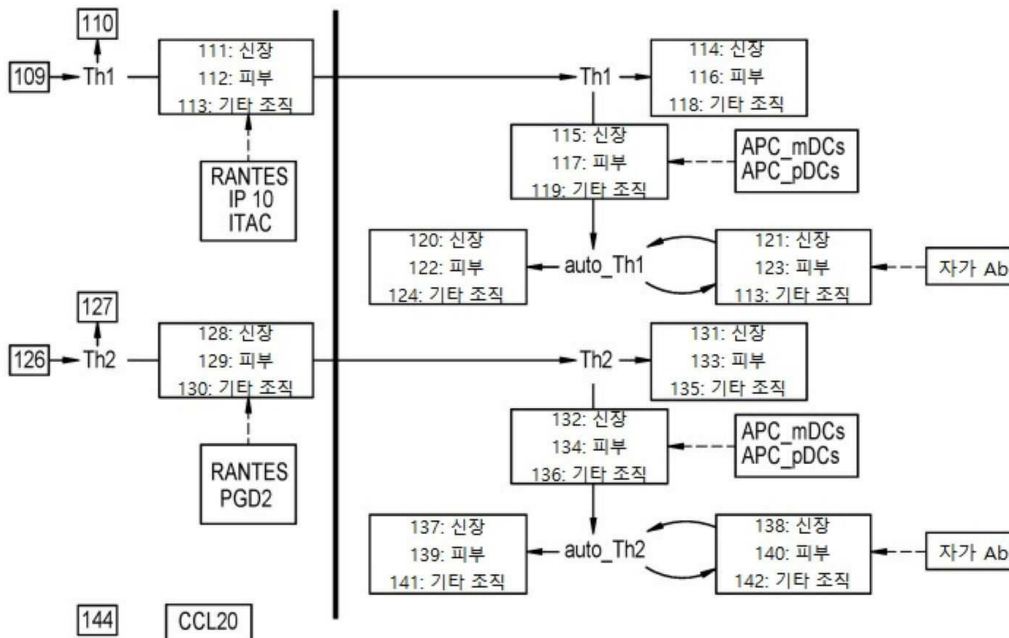
도면 19b



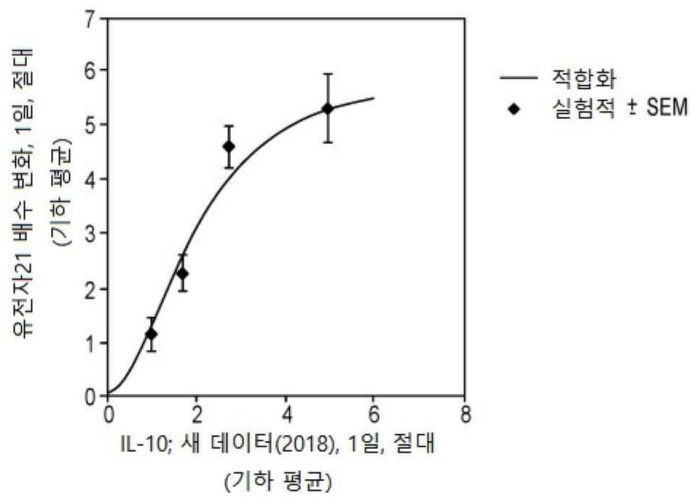
도면20



도면21

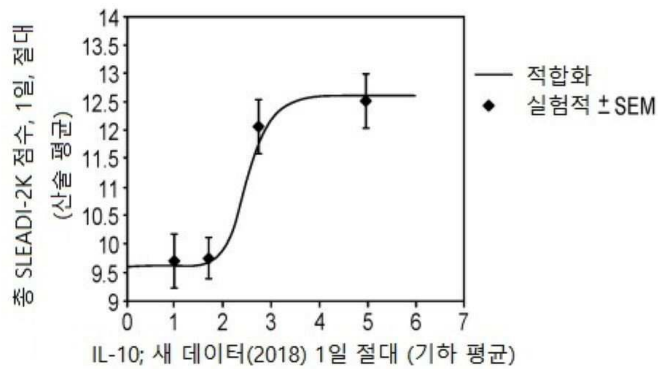


도면22



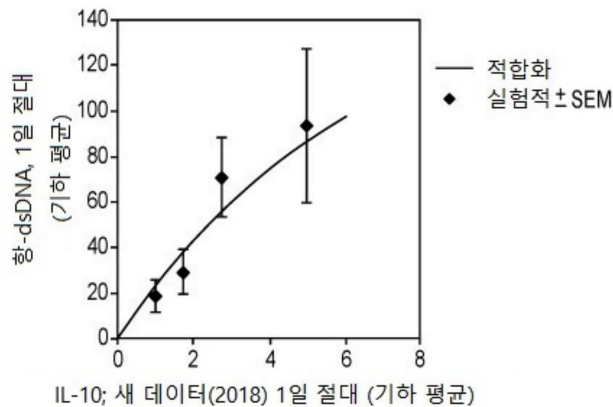
X축	IL-10; 새 데이터(2018), 1일, 절대 (기하 평균)				
Y축	유전자21 배수 변화, 1일, 절대 (기하 평균)				
용량	용량0=Y; 용량300=Y; 용량1000=Y				
LLOQ	LLOQ 이하의 점이 포함됨				
	조건(자동)	점 N	통계(P 값, Student 검정)		
그룹 1	1.38>X	52	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	2.13>X>=1.38	84	P<0.01		
그룹 3	3.53>X>=2.13	67	P<0.001	P<0.001	
그룹 4	X>=3.53	50	P<0.001	P<0.001	P<0.05

도면23



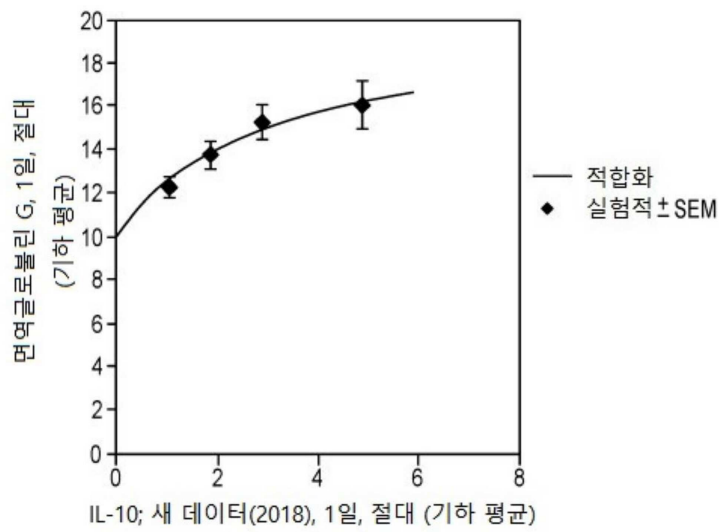
X축	IL-10; 새 데이터(2018), 1일, 절대 (기하 평균)				
Y축	중 SLEADI-2K 점수, 1일, 절대 (산술 평균)				
용량	용량0=Y; 용량300=Y; 용량1000=Y				
LLOQ	LLOQ 이하의 점이 포함됨				
	조건(자동)	점 N	통계(P 값, Student 검정)		
그룹 1	1.38>X	53	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	2.13>X>=1.38	84	...		
그룹 3	3.53>X>=2.13	67	P<0.01	P<0.001	
그룹 4	X>=3.53	50	P<0.001	P<0.001	...

도면24



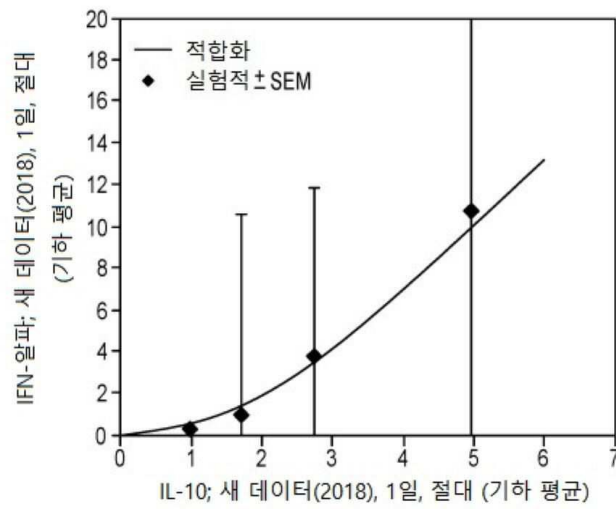
X축	IL-10; 새 데이터(2018), 1일, 절대 (기하 평균)				
Y축	항-dsDNA, 1일, 절대 (기하 평균)				
용량	용량0=Y; 용량300=Y; 용량1000=Y				
LLOQ	LLOQ 이하의 점이 포함됨				
	조건(자동)	점 N	통계(P 값, Student 검정)		
그룹 1	1.39>X	51	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	2.13>X>=1.39	84	...		
그룹 3	3.53>X>=2.13	66	P<0.001	P<0.001	
그룹 4	X>=3.53	49	P<0.001	P<0.001	...

도면25



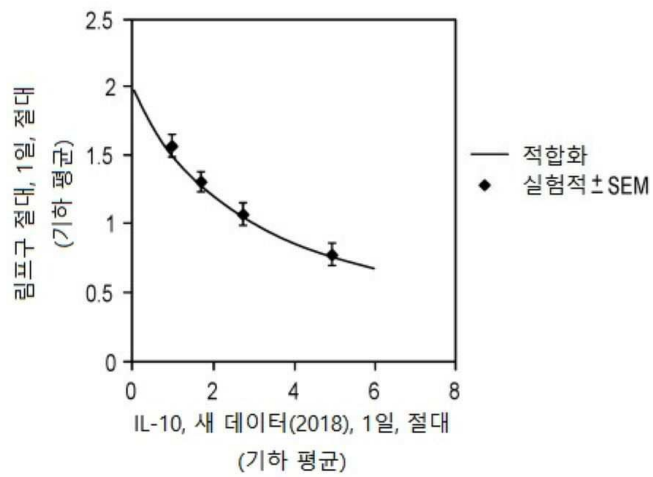
X축	IL-10; 새 데이터(2018), 1일, 절대 (기하 평균)				
Y축	면역글로불린 G, 1일, 절대 (기하 평균)				
용량	용량0=Y; 용량300=Y; 용량1000=Y				
LLOQ	LLOQ 이하의 점이 포함됨				
	조건(수동)	점 N	통계(P 값, Student 검정)		
그룹 1	1.5>X	64	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	2.5>X>=1.5	92	P<0.05		
그룹 3	3.5>X>=2.5	44	P<0.001	...	
그룹 4	X>=3.5	53	P<0.001	P<0.05	...

도면26



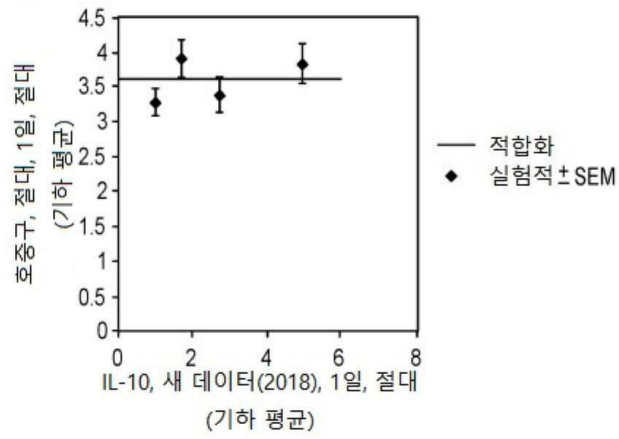
X축	IL-10; 새 데이터(2018), 1일, 절대 (기하 평균)				
Y축	IFN-알파; 새 데이터(2018), 1일, 절대 (기하 평균)				
용량	용량0=Y; 용량300=Y; 용량1000=Y				
LLOQ	LLOQ 이하의 점이 포함됨				
	조건(자동)	점 N	통계(P 값, Student 검정)		
그룹 1	1.38>X	53	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	2.13>X>=1.38	84	...		
그룹 3	3.53>X>=2.13	67	P<0.05	...	
그룹 4	X>=3.53	50	P<0.001	P<0.05	P<0.05

도면27a



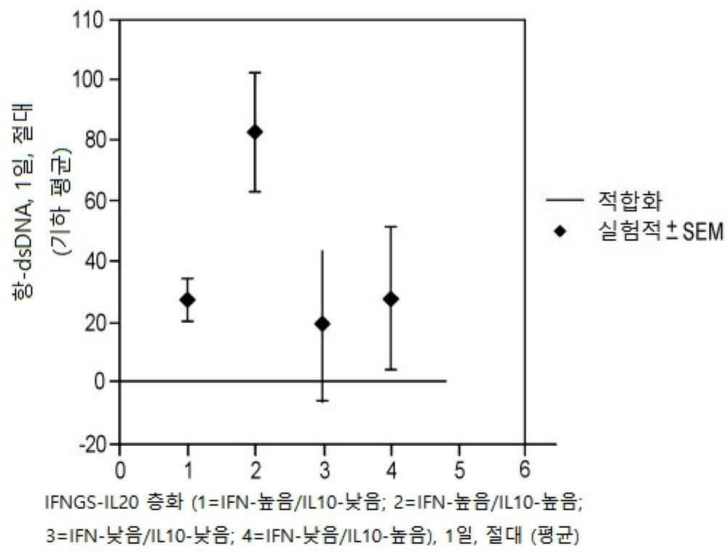
X축	IL-10; 새 데이터(2018), 1일, 절대 (기하 평균)				
Y축	림프구 절대, 1일, 절대 (기하 평균)				
용량	용량0=Y; 용량300=Y; 용량1000=Y				
LLOQ	LLOQ 이하의 점이 포함됨				
	조건(자동)	점 N	통계(P 값, Student 검정)		
그룹 1	1.38>X	51	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	2.13>X>=1.38	83	...		
그룹 3	3.52>X>=2.13	66	P<0.001	P<0.05	
그룹 4	X>=3.52	49	P<0.001	P<0.001	P<0.001

도면27b



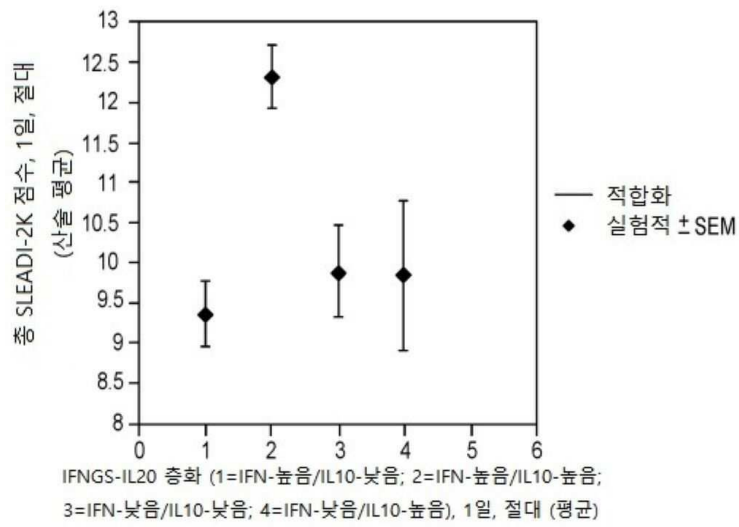
X축	IL-10; 새 데이터(2018), 1일, 절대 (기하 평균)				
Y축	호중구, 절대, 1일, 절대 (기하 평균)				
용량	용량0=Y; 용량300=Y; 용량1000=Y				
LLOQ	LLOQ 이하의 점이 포함됨				
	조건(자동)	점 N	통계(P 값, Student 검정)		
그룹 1	1.38>X	51	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	2.13>X>=1.38	83	P<0.05		
그룹 3	3.52>X>=2.13	66	...	P<0.05	
그룹 4	X>=3.52	49	...	...	...

도면28



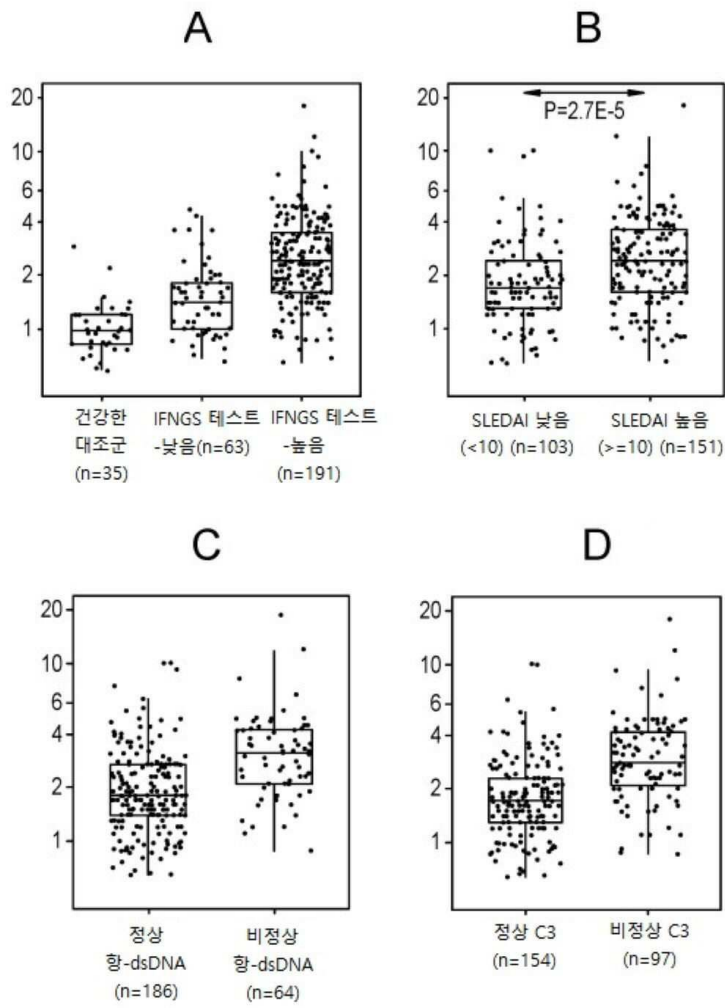
X축	IFNGS-IL20 증화 (1=IFN-높음/IL10-낮음; 2=IFN-높음/IL10-높음; 3=IFN-낮음/IL10-낮음; 4=IFN-낮음/IL10-높음), 1일, 절대 (평균)				
Y축	항-dsDNA, 1일, 절대 (기하 평균)				
용량	용량0=Y; 용량300=Y; 용량1000=Y				
LLOQ	LLOQ 이하의 점이 포함됨				
	조건(수등)	점 N	통계(P 값, Student 검정)		
그룹 1	1.5>X	71	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	2.5>X>=1.5	119	P<0.001		
그룹 3	3.5>X>=2.5	49	...	P<0.001	
그룹 4	X>=3.5	11	...	...	...

도면29

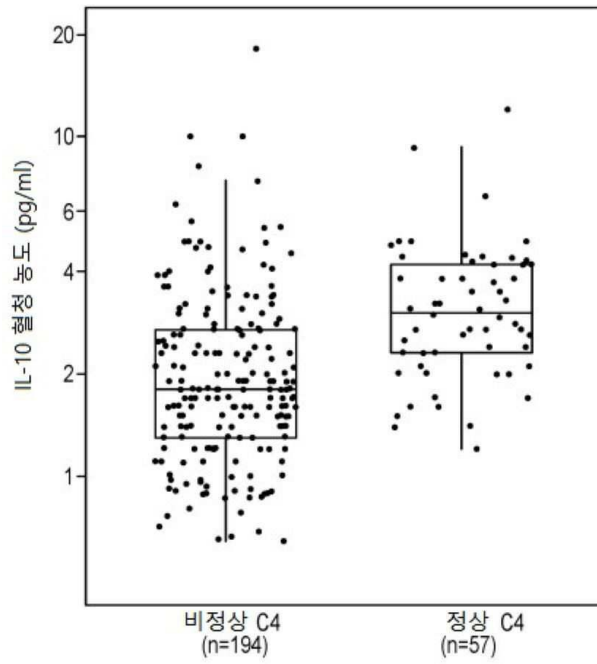


X축	IFNGS-IL20 총화 (1=IFN-높음/IL10-낮음; 2=IFN-높음/IL10-높음; 3=IFN-낮음/IL10-낮음; 4=IFN-낮음/IL10-높음), 1일, 절대 (평균)				
Y축	총 SLEADI-2K 점수, 1일, 절대 (산술 평균)				
용량	용량0=Y; 용량300=Y; 용량1000=Y				
LLOQ	LLOQ 이하의 점이 포함됨				
	조건(수동)	점 N	통계(P 값, Student 검정)		
그룹 1	1.5>X	71	그룹 1 대비	그룹 2 대비	그룹 3 대비
그룹 2	2.5>X>=1.5	120	P<0.001		
그룹 3	3.5>X>=2.5	51	...	P<0.001	
그룹 4	X>=3.5	12	...	...	...

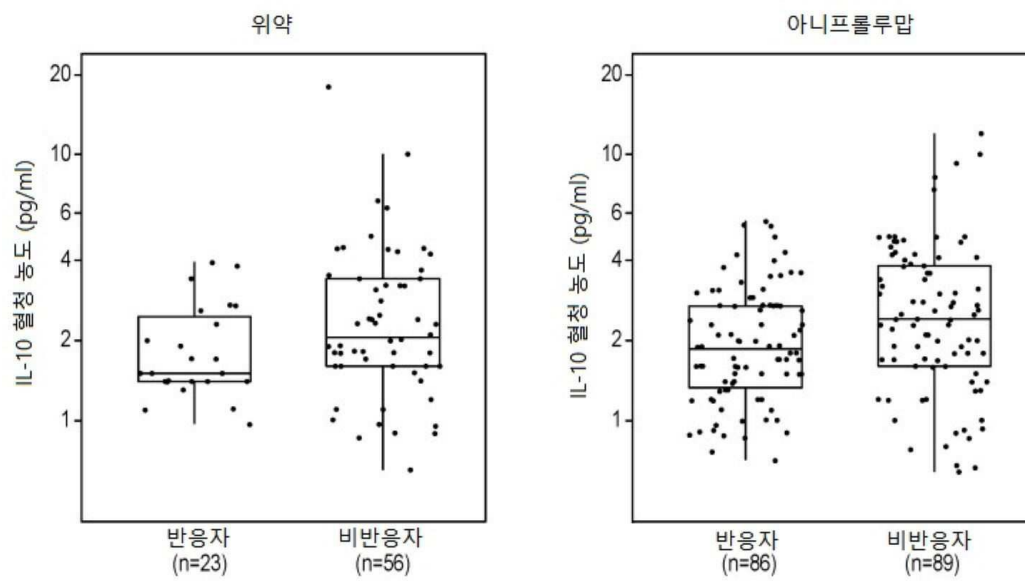
도면30



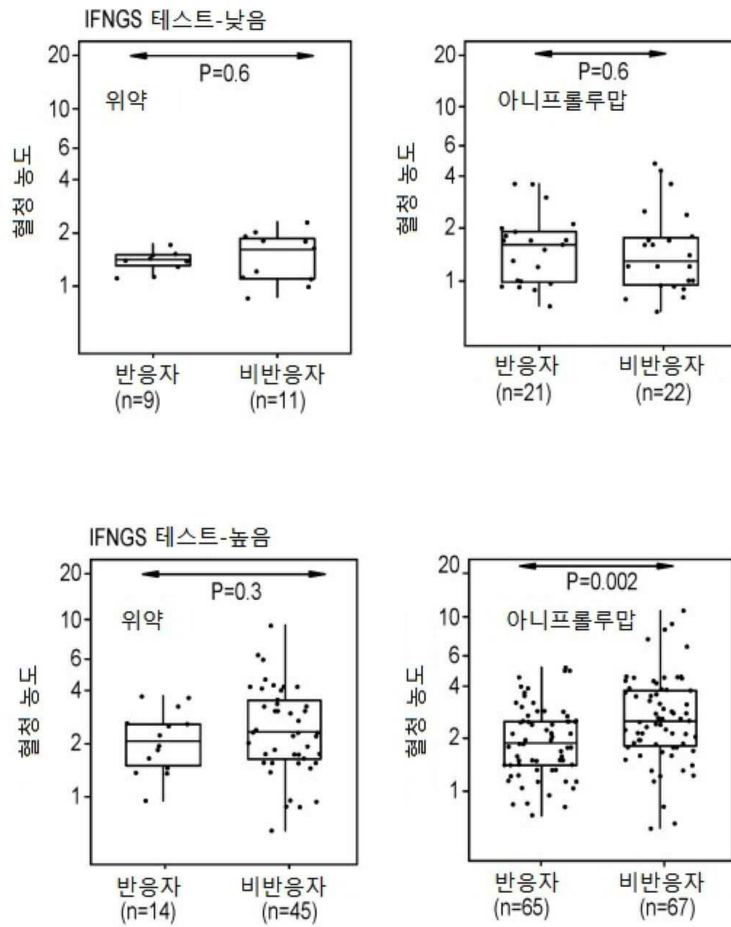
도면31



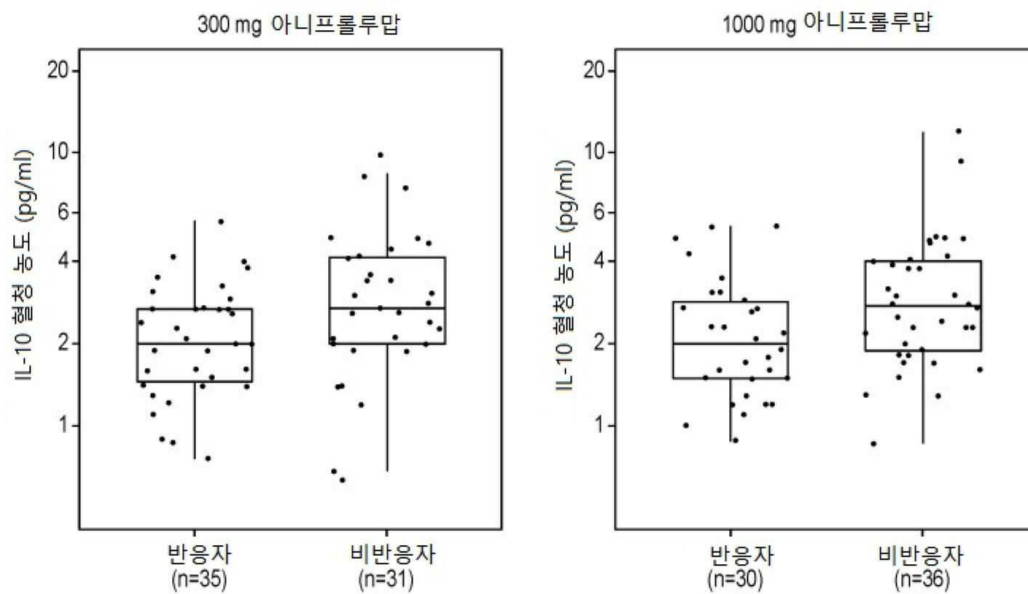
도면32



도면33



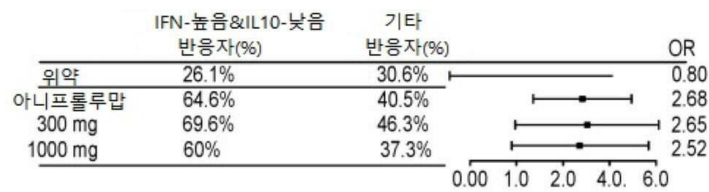
도면34



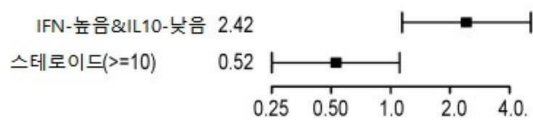
도면35a

		Pbo	300 mg Ani	300 mg vs Pbo		1000 mg Ani	1000 mg vs Pbo	
				OR	p		OR	p
IFNGS 테스트-높음	IL10-낮음	6/23 (26.1%)	16/23 (69.6%)	6.48	0.004	15/25 (60%)	4.25	0.02
	IL10-높음	8/36 (22.2%)	19/43 (44.2%)	2.77	0.04	15/41 (36.6%)	2	0.2
IFNGS 테스트-낮음		11/26 (42.3%)	12/24 (50%)	1.36	0.6	10/26 (38.5%)	0.85	0.5

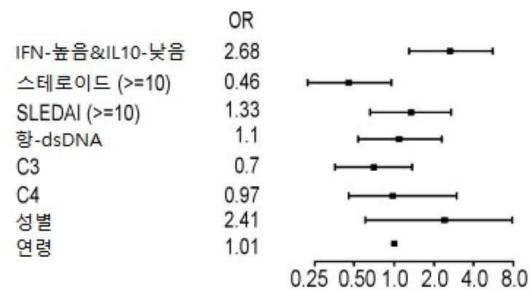
도면35b



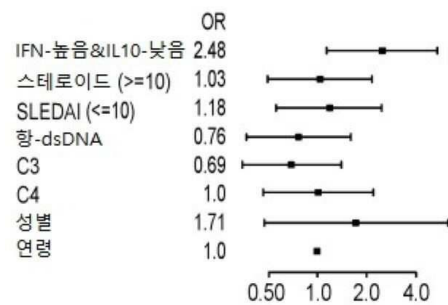
도면35c



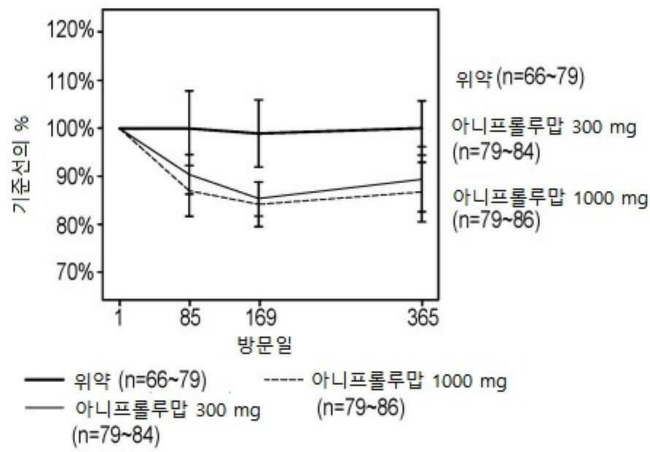
도면35d



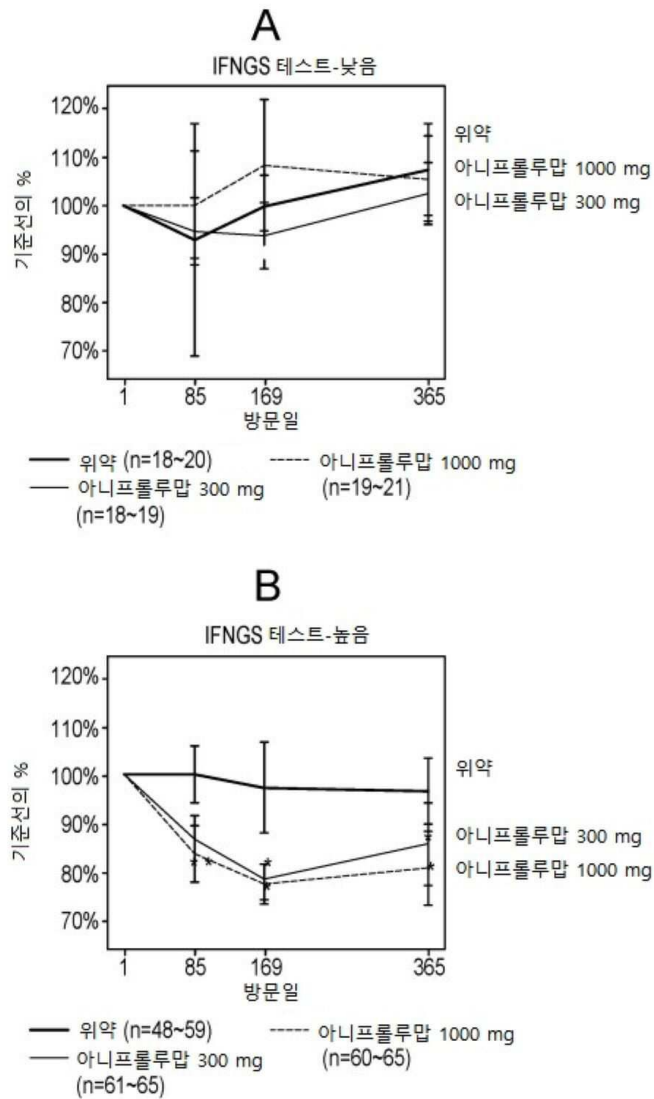
도면35e



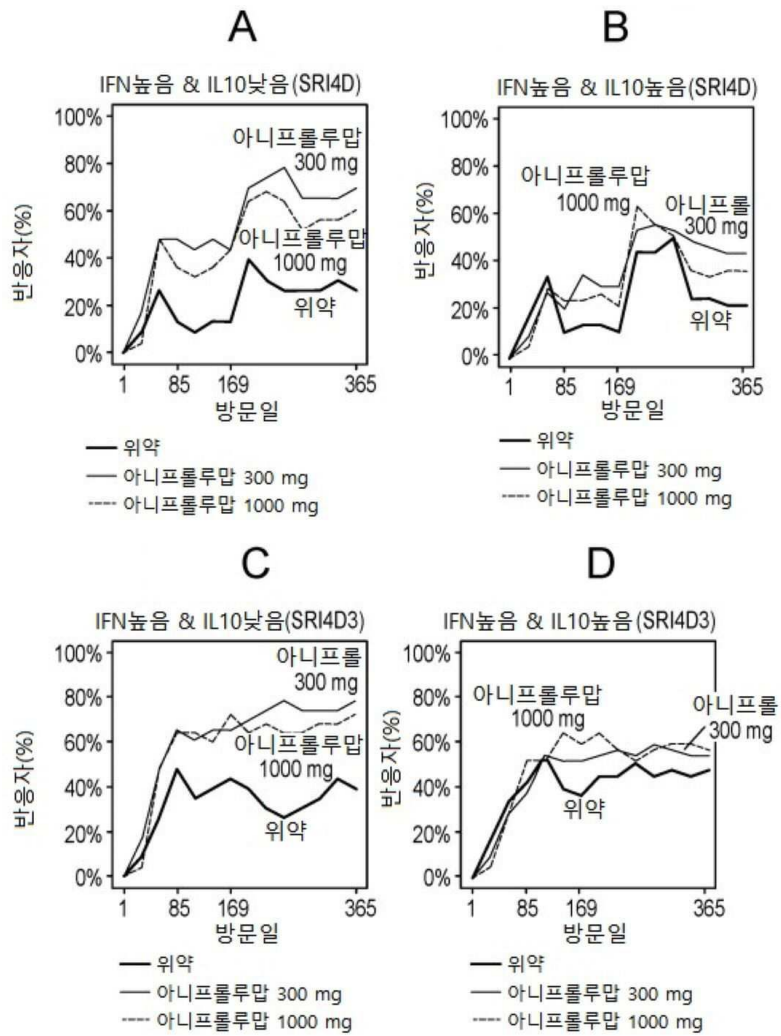
도면36



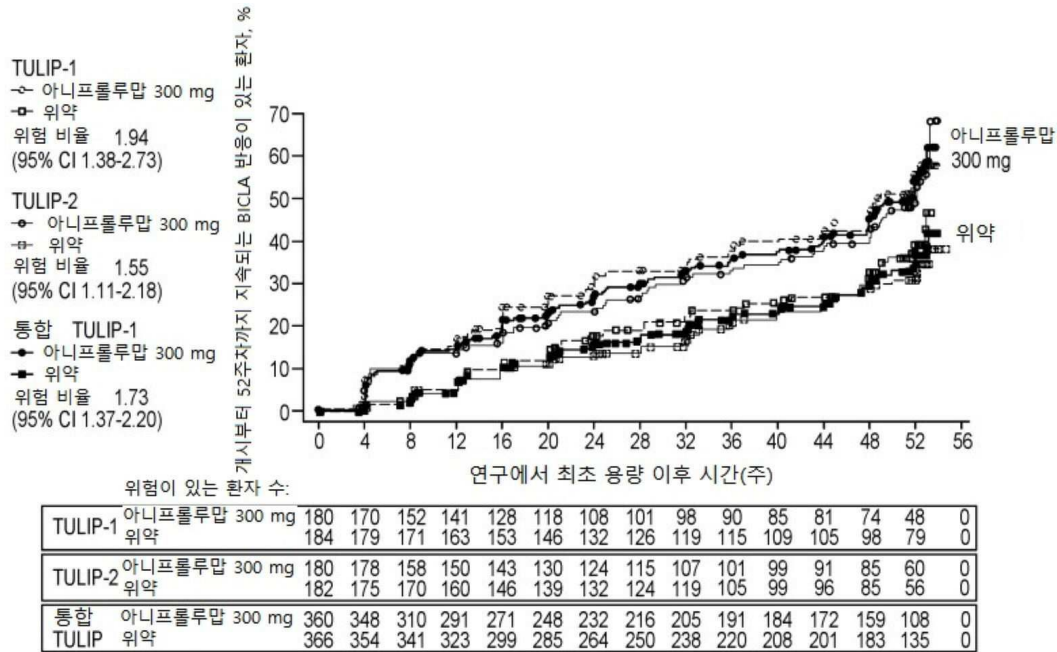
도면37



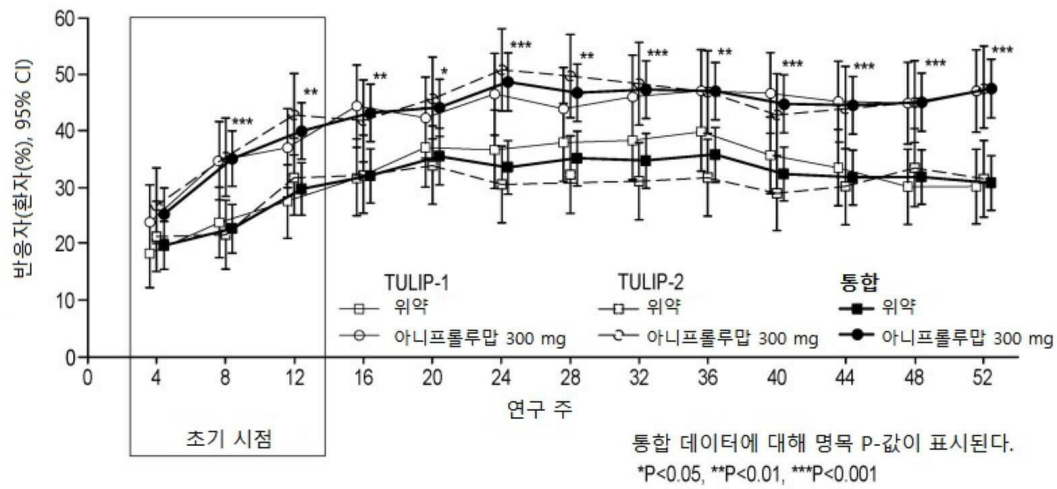
도면38



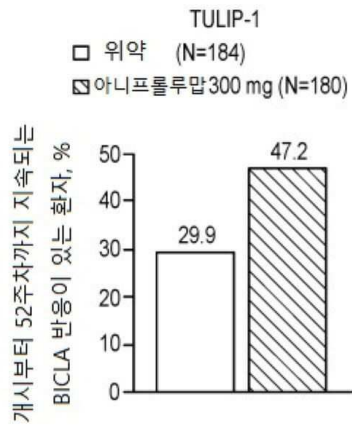
도면39



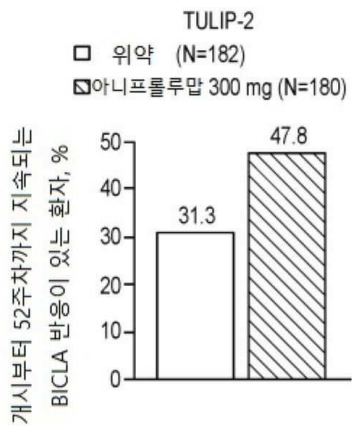
도면40



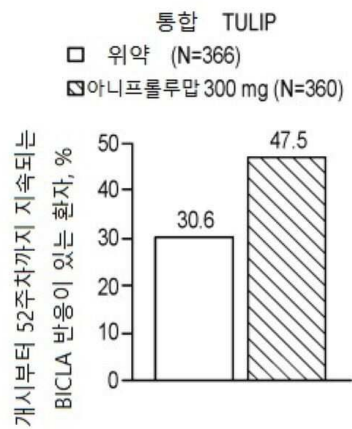
도면41a



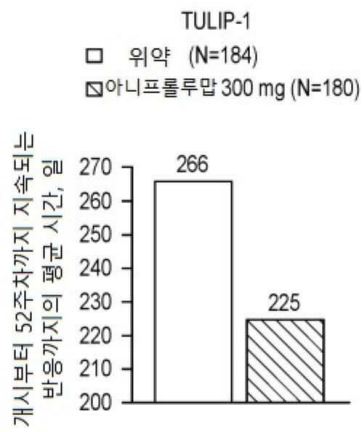
도면41b



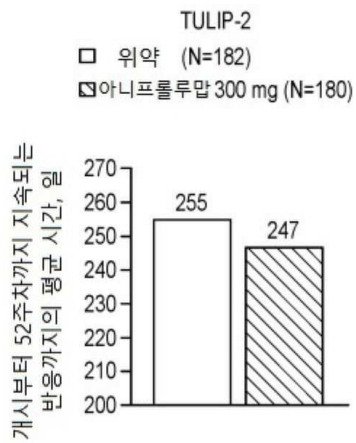
도면41c



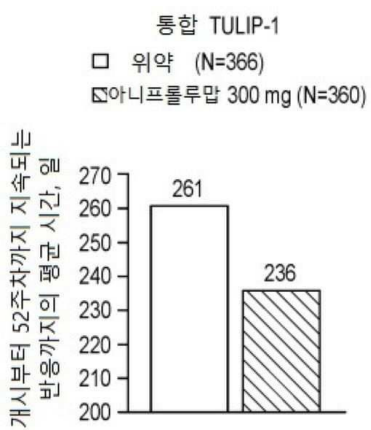
도면41d



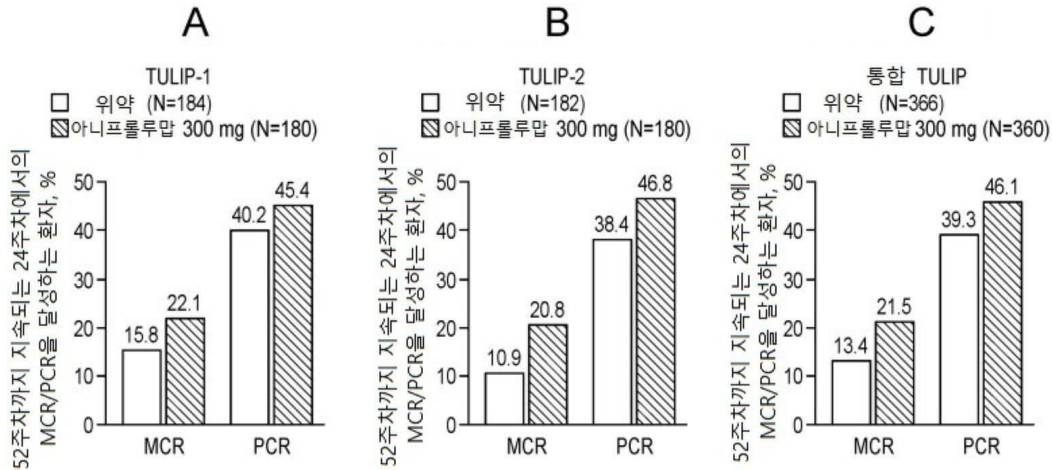
도면41e



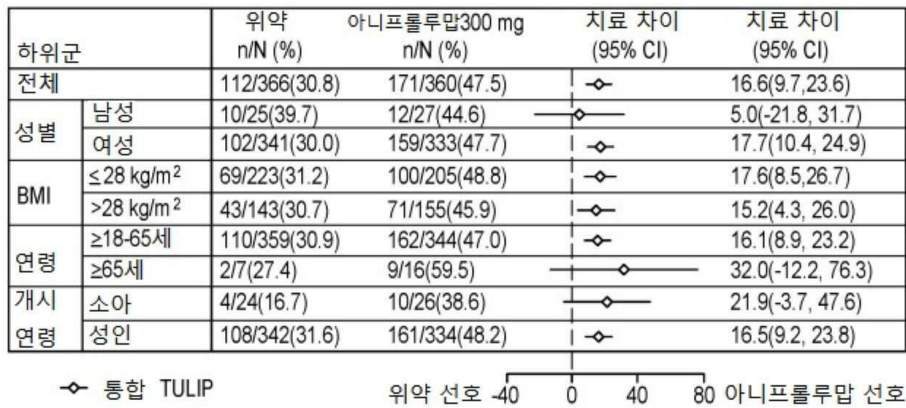
도면41f



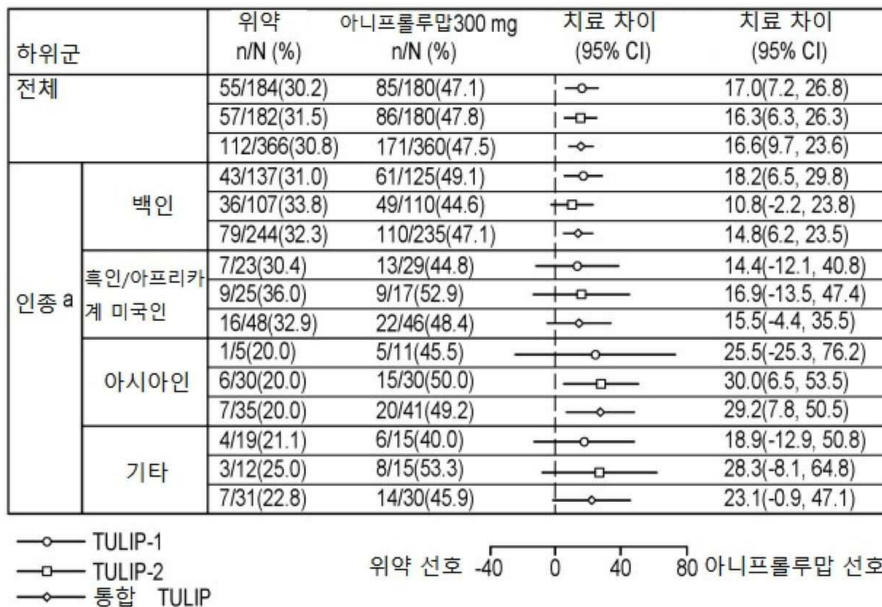
도면42



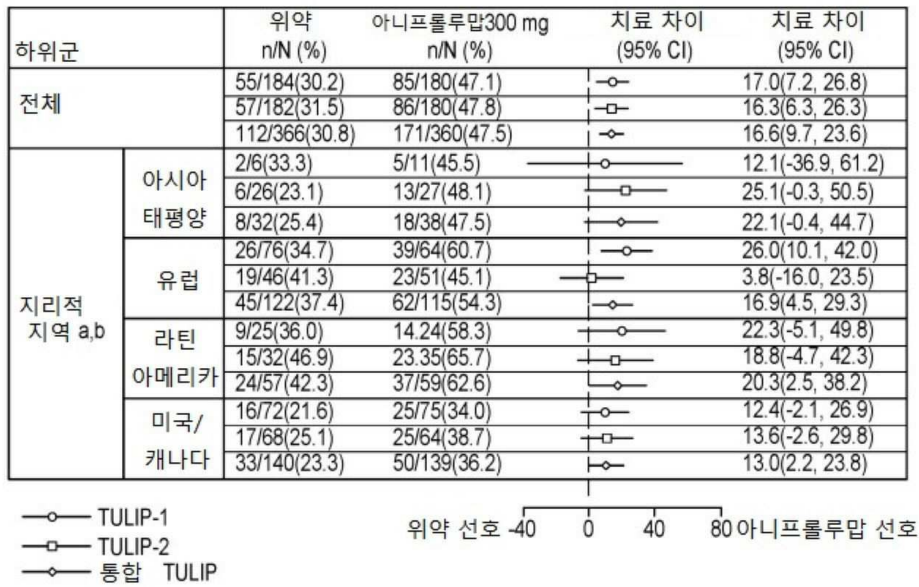
도면43a



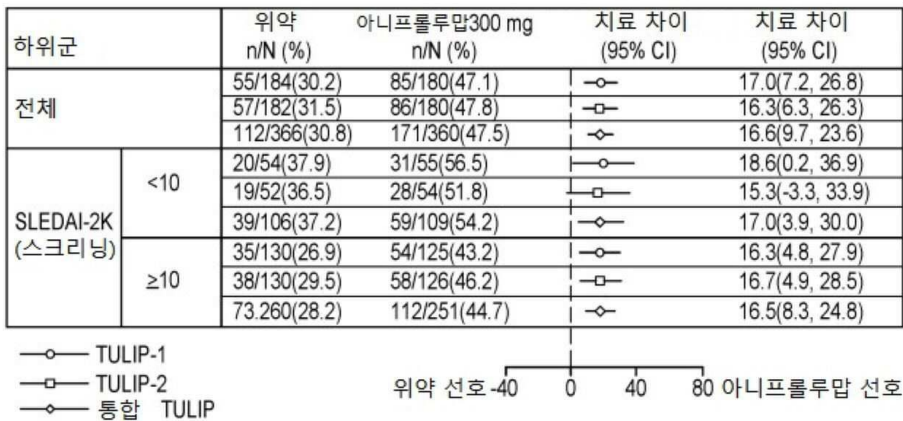
도면43b



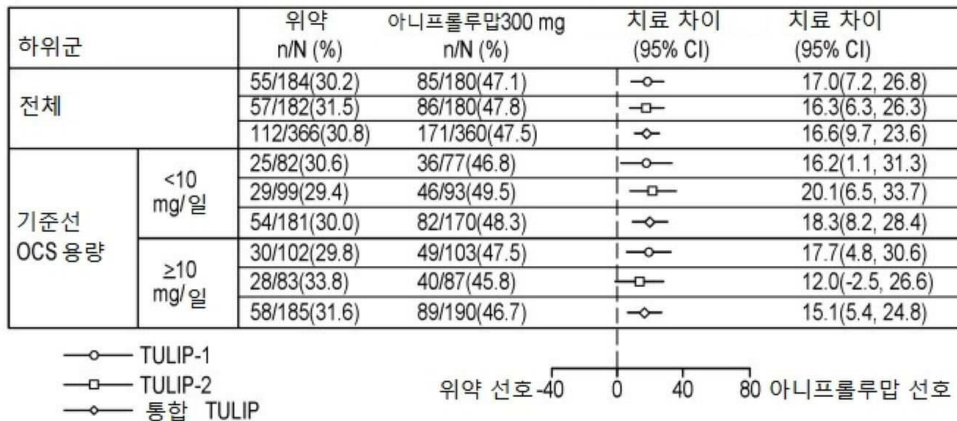
도면43c



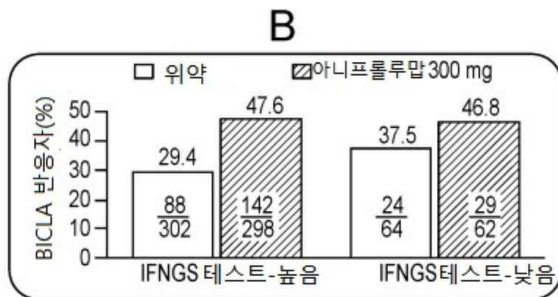
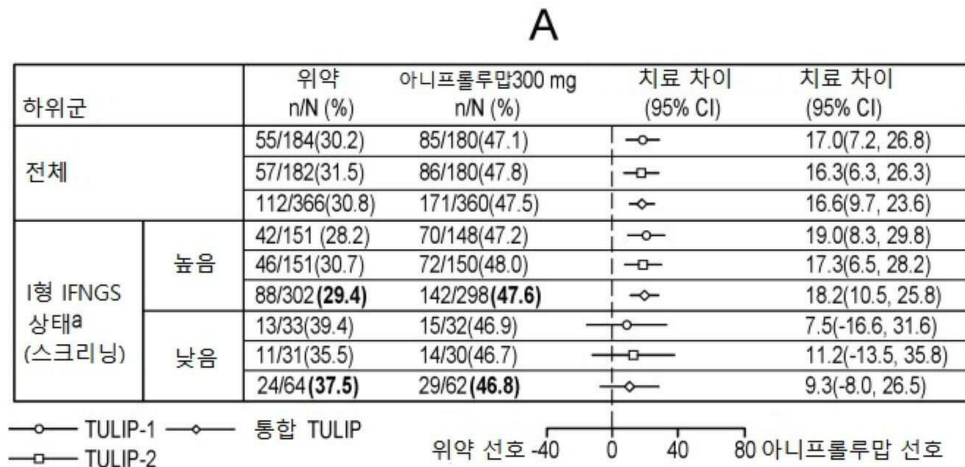
도면44



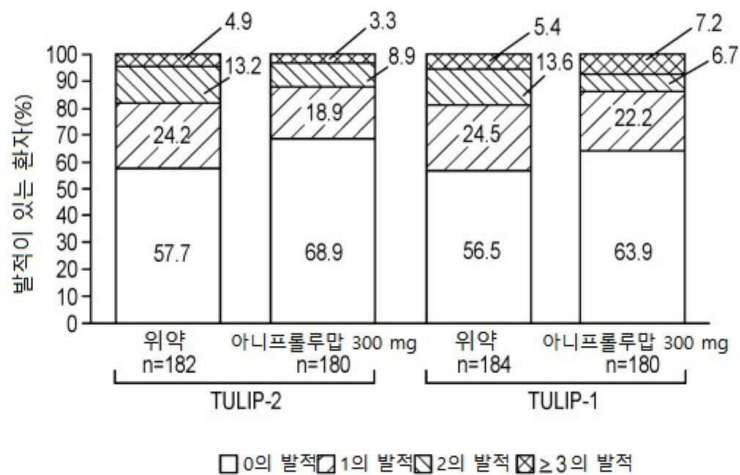
도면45



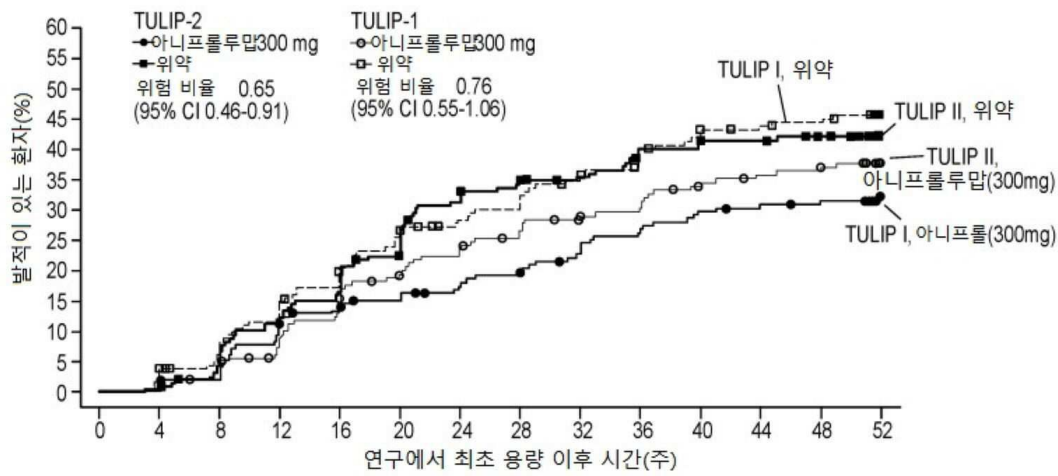
도면46



도면47



도면48



TULIP-2에서 위험이 있는 환자 수

아니프롤루맵 300 mg	180	179	175	158	153	147	141	138	130	124	118	116	114	103
위약	182	181	167	159	149	137	120	113	107	98	97	95	91	77

TULIP-1에서 위험이 있는 환자 수

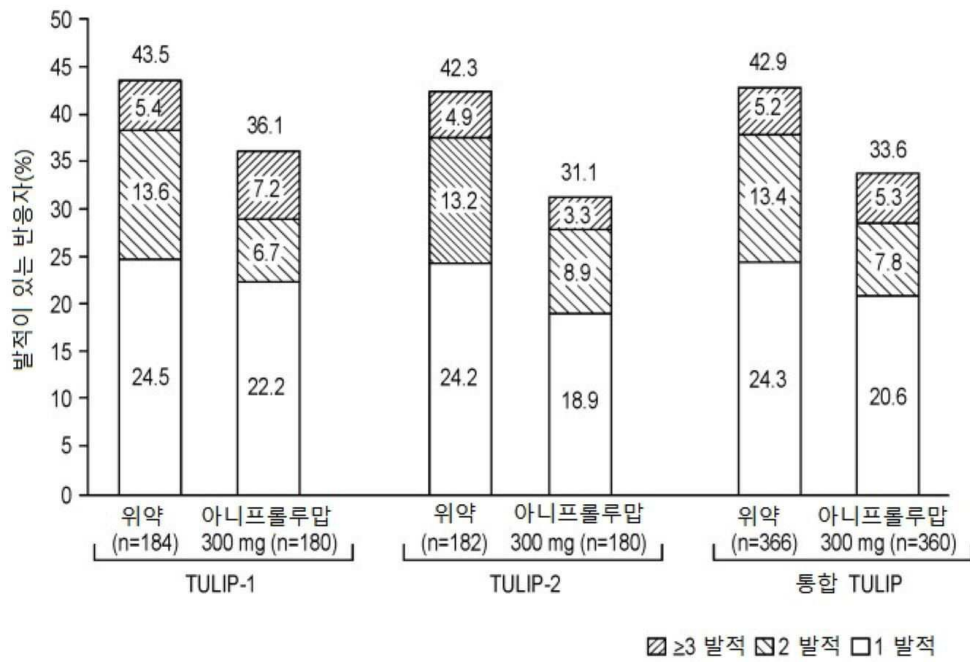
아니프롤루맵 300 mg	180	180	171	162	151	139	131	124	117	114	105	101	100	87
위약	184	181	170	159	149	132	123	120	111	103	96	91	89	70

도면49

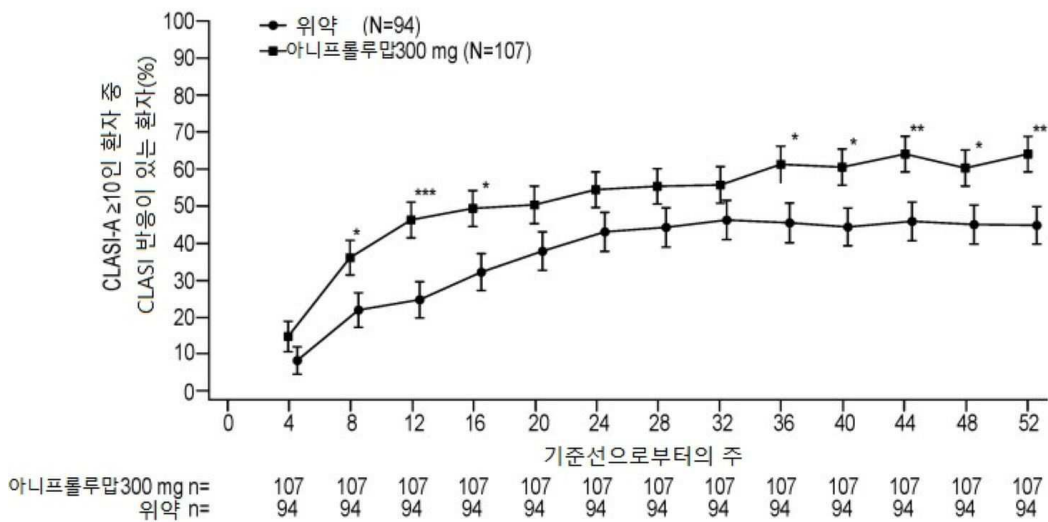
연구	치료군	n	발적의 총 수	총 추적 조사 시간(년)	연간 발적률 (95% CI)	위약 대비 비율비	위약 대비 비율비 (95% CI)	명목 P-값
TULIP-1	위약	184	133	170.8	0.68 (0.52-0.90)		0.83 (0.61-1.15)	0.270
	아니프롤루맵 300 mg	180	109	166.7	0.67 (0.43-0.76)			
TULIP-2	위약	182	122	164.6	0.64 (0.47-0.86)		0.67 (0.48-0.94)	0.020
	아니프롤루맵 300 mg	180	86	170.2	0.43 (0.31-0.59)			
통합 TULIP	위약	366	255	335.5	0.67 (0.55-0.82)		0.75 (0.60-0.95)	0.017
	아니프롤루맵 300 mg	360	195	336.9	0.51 (0.41-0.62)			

위약 선호 0 0.5 1.0 1.5 2.0 아니프롤루맵 선호

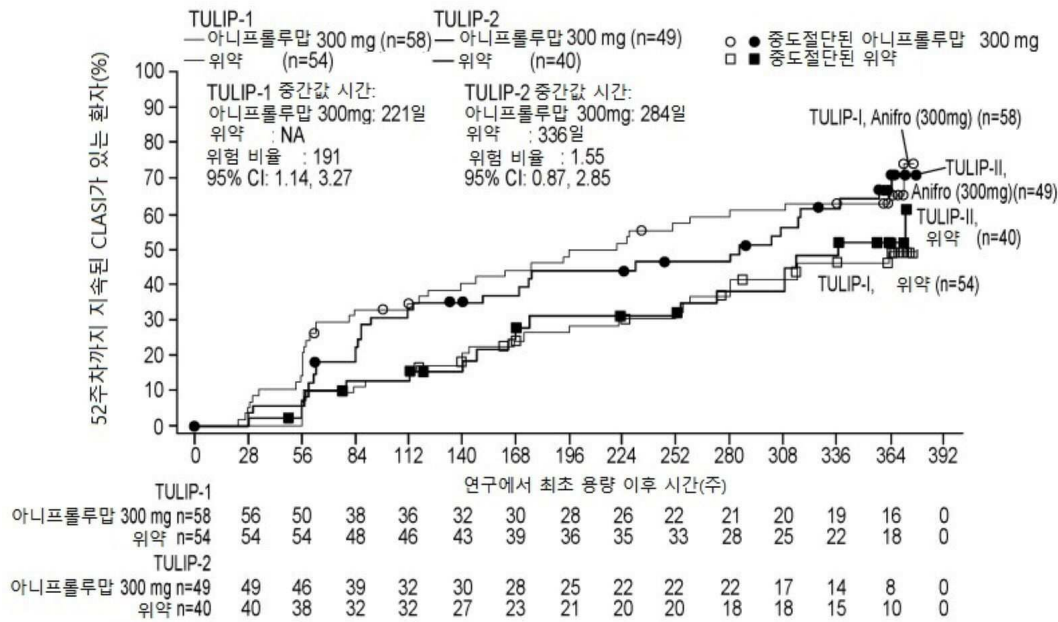
도면50



도면51



도면52



도면53

		위약 n/N (%)	아니프로루맵 300 mg n/N (%)	치료 차이 (95% CI)	치료 차이 (95% CI)	명목 P-값
기준선에서 CLASI-A >0						
≥50% 감소	TULIP-1	54/178(30.7)	74/174(42.5)		11.8(1.8, 21.7)	0.020
	TULIP-2	54/170(31.7)	78/174(45.0)		13.3(3.1, 23.5)	0.010
≥75% 감소	TULIP-1	22/178(12.5)	39/174(22.3)		9.8(1.5, 18.1)	0.020
	TULIP-2	31/170(18.6)	43/174(24.8)		6.3(-2.7, 15.3)	0.170
기준선에서 CLASI-A ≥10						
≥50% 감소	TULIP-1	14/54(24.9)	25/58(43.6)		18.7(1.4, 36.0)	0.034
	TULIP-2	10/40(25.0)	24/49(49.0)		24.0(4.3, 43.6)	0.017
≥75% 감소	TULIP-1	3/54(5.1)	13/58(22.5)		17.4(3.1, 31.8)	0.017
	TULIP-2	4/40(10.0)	9/49(18.4)		8.4(-7.2, 23.9)	0.292

위약 선호 -10 0 10 20 30 40 50 아니프로루맵 선호

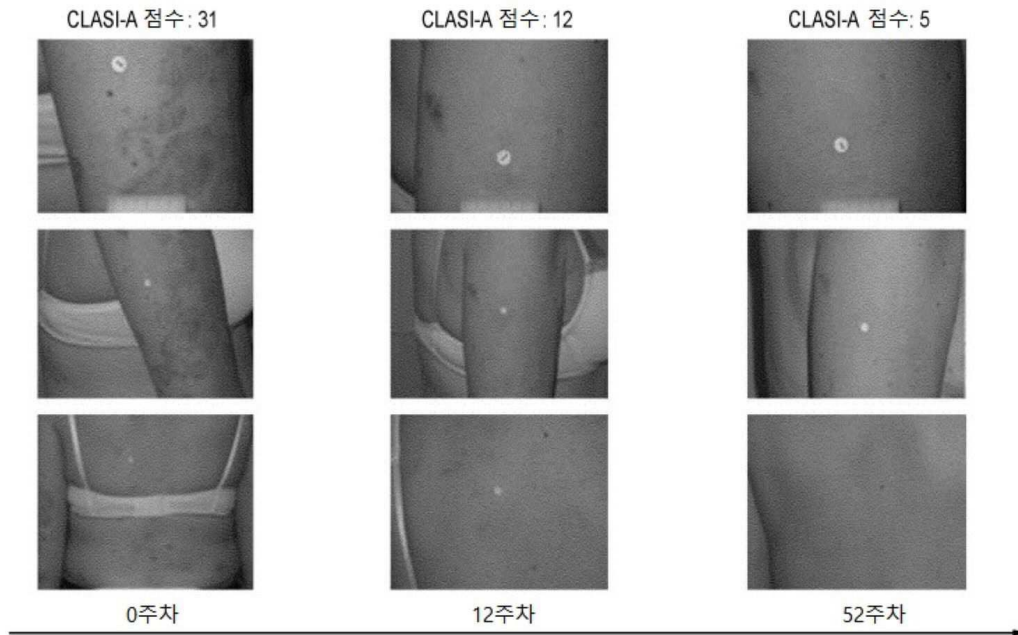
CLASI, 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수; CLASI-A, CLASI 활성 점수.

기준선은 1일차에 무작위화 및 임상시험용 의약품 용량 투여 전 마지막 측정으로 정의된다.

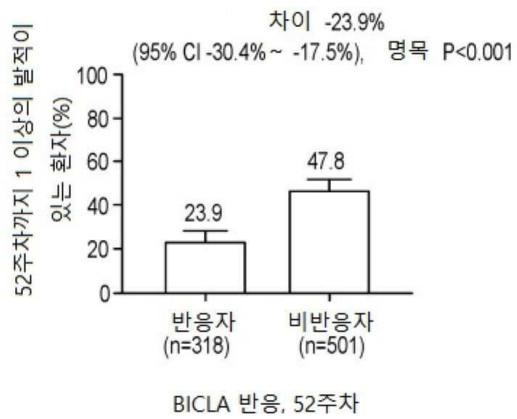
추정치의 차이 및 관련 95% CI는 총화된 Cochran-Mantel-Haenszel 접근법을 사용하여 계산된다.

제시된 명목 P-값은 이 Cochran-Mantel-Haenszel 모델을 기반으로 한다.

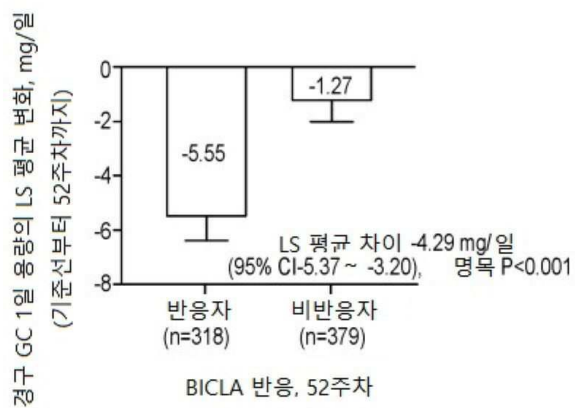
도면54



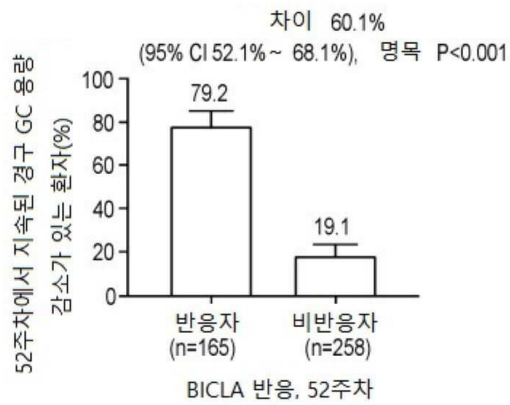
도면55a



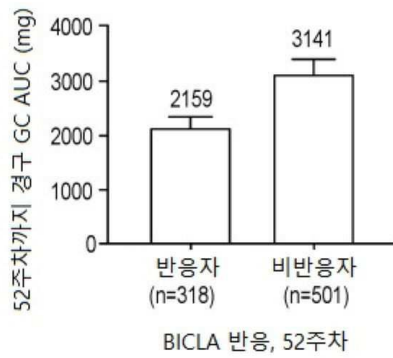
도면55b



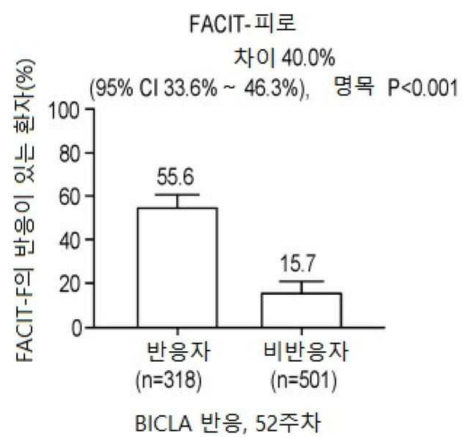
도면55c



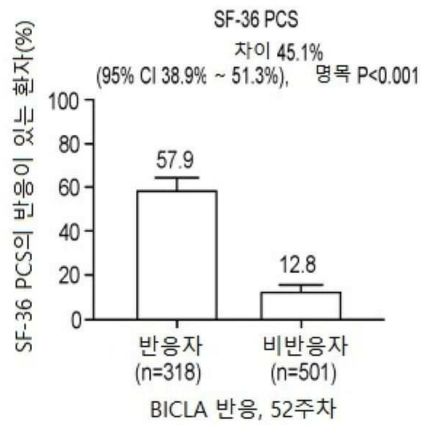
도면55d



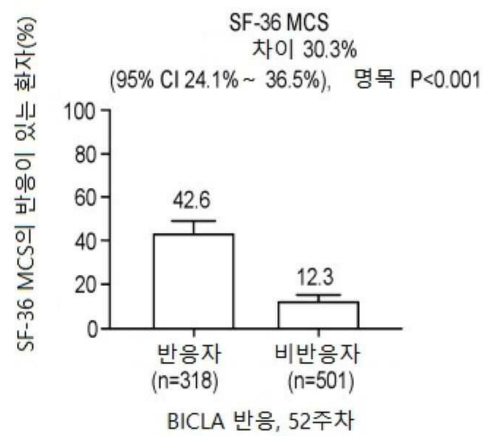
도면56a



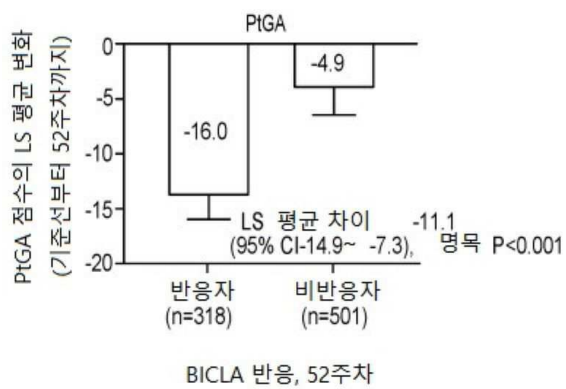
도면56b



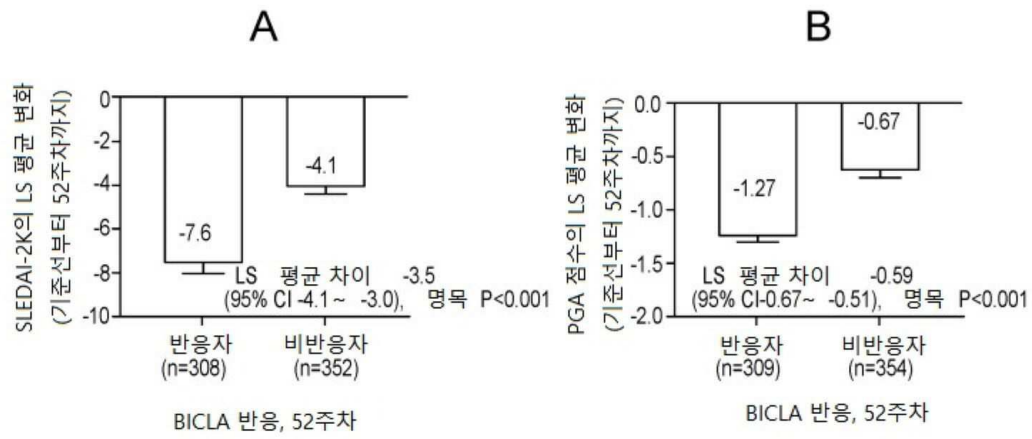
도면56c



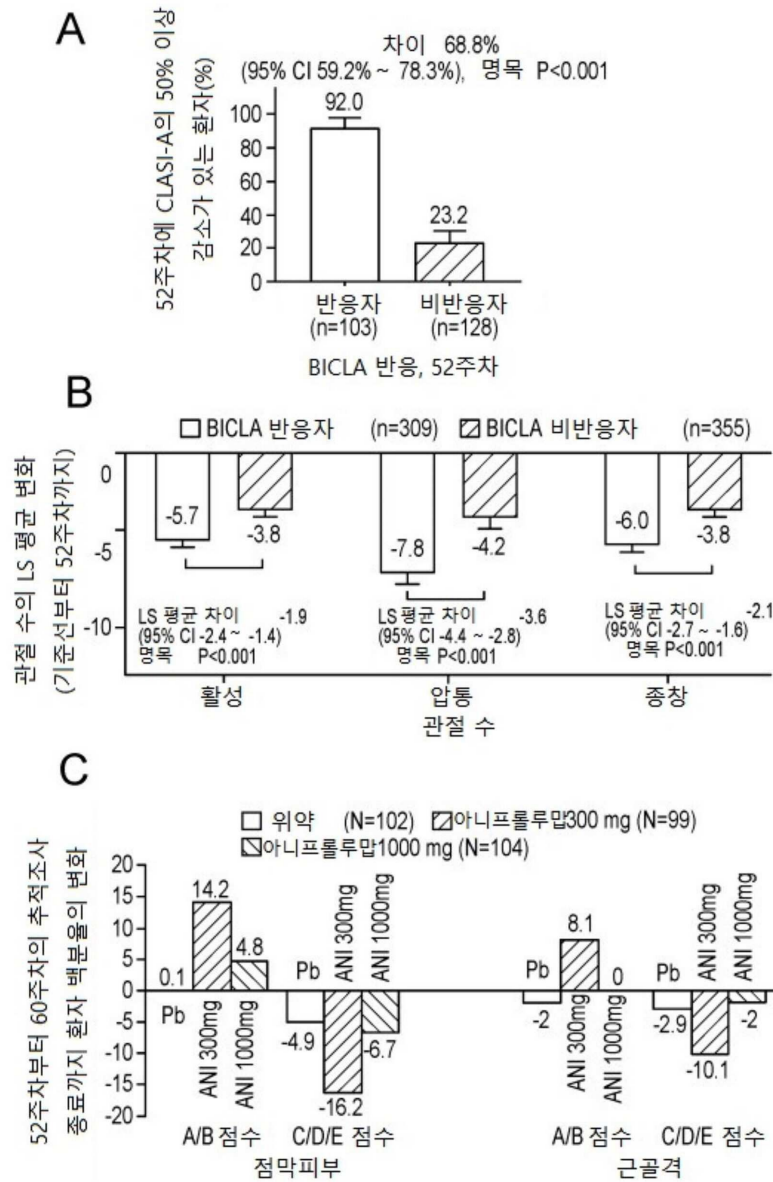
도면56d



도면57



도면58



도면59

A

질환 활성 측정		위약 (n=66)	아니프롤루맵 300 mg (n=84)	아니프롤루맵 1000 mg (n=73)
SLEDAI-2K 점수	52주, 평균	5.9	4.3	3.8
	60주, 평균	5.8	5.0	4.1
	평균 변화(SD) ^a	-0.1 (2.4)	0.7 (3.5)	0.3 (2.3)
BILAG- 2004 점수	52주, 평균	8.3	6.0	5.9
	60주, 평균	9.1	8.5	6.6
	평균 변화(SD) ^a	0.8 (3.8)	2.4 (6.7)	0.7 (5.3)
CLASI 활성 점수	52주, 평균	3.5 ^b	1.9	1.8
	60주, 평균	4.0 ^b	2.4	2.2
	평균 변화(SD) ^a	0.5 (2.3) ^b	0.4 (1.9)	0.4 (2.0)
MDGA 점수	52주, 평균	0.73	0.58	0.65
	60주, 평균	0.73	0.75	0.73
	평균 변화(SD) ^a	0 (0.31)	0.17 (0.54)	0.08 (0.39)
활성 관절 수	52주, 평균	2.8 ^b	2.3	1.7
	60주, 평균	3.2 ^b	3.3	2.4
	평균 변화(SD) ^a	0.4 (3.9) ^b	1.0 (4.9)	0.7 (3.5)

B

	위약 (n=67)	아니프롤루맵 300 mg (n=85)	아니프롤루맵 1000 mg (n=75)
발적이 >1인 환자, n(%)	2(3.0)	15(17.6)	7(8.2)
환자당 발적 수, n(%)			
0	65(97.0)	70(82.4)	68(90.7)
1	1(1.5)	14(16.5)	7(9.3)
2	1(1.5)	1(1.2)	0(0)
환자당 연간 발적률 평균 (SD)	0.292(1.771)	1.188(2.687)	0.585(1.841)

SD, 표준 편차.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AstraZeneca AB

<120> Biomarkers in Lupus

<130> IFNAR-800-WO-PCT

<150> US63/115286

<151> 2020-11-18

<160> 38

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 1

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 Ile Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr 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 His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VK

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala
 85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR1

<400> 3

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR2

<400> 4

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR3

<400> 5

His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR1

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Phe Ala

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR2

<400> 7

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR3

<400> 8

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala Ile Thr

1 5

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Light chain constant region

<400> 9

```

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

           35           40           45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
           50           55           60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65           70           75           80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
           85           90           95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
           100          105

```

<210> 10

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy chain constant region

<400> 10

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1           5           10           15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
           20           25           30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
           35           40           45

```

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

 Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 11

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy chain

<400> 11

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 Ile Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr 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 His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Arg 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
 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu 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 Ser 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 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

<210> 12

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Light chain

<400> 12

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 13

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> H15D10 - VH

<400> 13

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

<210> 14

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> L8C3 - VL

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Gly Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Glu His Ala Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 15

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> L16C11 - VL

<400> 15

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Gly Tyr

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Val Ser Thr Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Arg Phe Pro
85 90 95

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

<210> 16

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> H19B7 - VH

<400> 16

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

35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly His 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 His Asp Val Glu Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> BT-063 VL

<400> 17

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ile Ser

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser

85 90 95

His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ala Thr Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Ala Ala Phe Met

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Lys Gln Ala Tyr Gly His Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR1

<400> 19

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr

1 5 10 15

Tyr

<210> 20

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR2

<400> 20

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR3

<400> 21

Gln Gly Ser His Val Pro Trp

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR1

<400> 22

Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ala Thr Tyr

1 5

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR2

<400> 23

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Ala Ala Phe Met Ser Arg

1 5 10 15

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR3

<400> 24

Gln Ala Tyr Gly His Tyr Met Asp

1 5

<210> 25

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab VH

<400> 25

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Phe Asn Asn Asn Ala

20 25 30

Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Gly Gly Ile

35 40 45

Ile Pro Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val

50 55 60

Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Ser

65 70 75 80

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp

85 90 95

Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab VL

<400> 26

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

1 5 10 15

Thr Val Arg Val Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

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

Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly
 100

<210> 27

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tabalumab VH

<400> 27

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

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

Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

<210> 28

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tabalumab VL

<400> 28

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Ser Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

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

100 105

<210> 29

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab heavy chain

<400> 29

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn

	20							25						30									
Ala	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met								
35								40								45							
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Gly	Thr	Ala	Lys	Tyr	Ser	Gln	Asn	Phe								
50								55								60							
Gln	Gly	Arg	Val	Ala	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Gly	Thr	Ala	Ser								
65								70								75				80			
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys								
				85								90								95			
Ala	Arg	Ser	Arg	Asp	Leu	Leu	Leu	Phe	Pro	His	His	Ala	Leu	Ser	Pro								
100								105								110							
Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly								
115								120								125							
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly								
130								135								140							
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val								
145								150								155				160			
Thr	Val	Ser	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro								
				165								170								175			
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr								
				180								185								190			
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn								
195								200								205							
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser								
210								215								220							
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu								
225								230								235				240			
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu								
				245								250								255			
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser								
260								265								270							

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

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

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 30

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab light chain

<400> 30

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

1					5					10					15				
Thr	Val	Arg	Val	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala				
20				25				30											
Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr				
35				40				45											
Gly	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser				
50				55				60											
Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu				
65				70				75				80							
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	His				
85				90				95											
Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys				
100				105				110											
Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln				
115				120				125											
Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Gly				
130				135				140											
Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Ala	Gly	Val				
145				150				155				160							
Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala	Ala	Ser				
165				170				175											
Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His	Arg	Ser	Tyr				
180				185				190											
Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	Thr	Val	Ala				
195				200				205											
Pro	Thr	Glu	Cys	Ser															
210																			
<210> 31																			
<211> 449																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			

<220>

<223> Tabalumab heavy chain

<400> 31

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

50 55 60

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

65 70 75 80

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

85 90 95

Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Gln Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

Lys

<210> 32

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tabalumab light chain

<400> 32

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Ser Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Asn Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab CDRH1

<400> 33

Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn Ala Ile Asn

1 5 10

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab CDRH2

<400> 34

Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab CDRH3

<400> 35

Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro

1 5 10

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab CDRL1

<400> 36

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab CDRL2

<400> 37

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Belimumab CDRL3

<400> 38

Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Trp Val

1 5 10