



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117222430 A

(43) 申请公布日 2023.12.12

(21) 申请号 202280029637.6

T·劳斯 J·梅里尔 V·韦斯

(22) 申请日 2022.04.22

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

(30) 优先权数据

司 72001

63/178,750 2021.04.23 US

专利代理师 李波 彭昶

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2023.10.19

A61K 39/395 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/060669 2022.04.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/223770 EN 2022.10.27

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 K·斯特赖彻 C·林德霍尔姆

Y·L·谢 R·图玛拉

L·罗斯科斯 J·阿尔姆奎斯特

权利要求书4页 说明书41页

序列表12页 附图39页

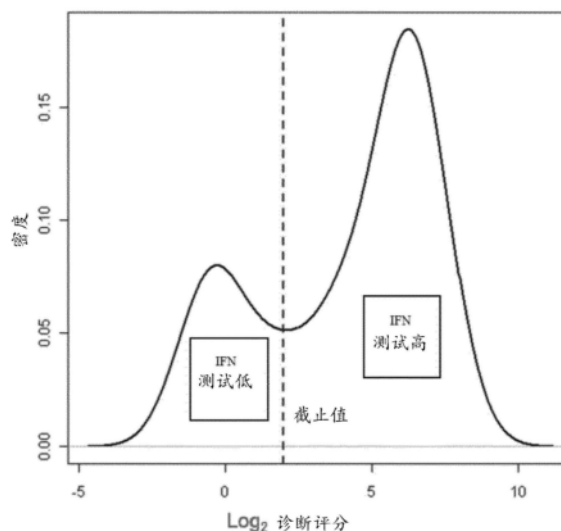
(54) 发明名称

皮肤红斑狼疮的治疗

(57) 摘要

本披露涉及用于治疗皮肤红斑狼疮(CLE)的方法和组合物。特定地,本披露涉及包括向受试者施用I型IFN受体抑制剂的方法。

IFN转录物评分的分布



1. 一种在有需要的受试者中治疗皮肤红斑狼疮 (CLE) 的方法, 该方法包括向该受试者施用 I 型 IFN 受体 (IFNAR1) 抑制剂, 其中该方法降低该受试者的 CLE 疾病活动性。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中该 IFNAR1 抑制剂是对 IFNAR1 具有特异性的人单克隆抗体, 任选地是经修饰的 IgG1 类人单克隆抗体。

3. 如权利要求 2 所述的方法, 其中该抗体包含:

(a) 包含 SEQ ID NO:3 的氨基酸序列的重链可变区互补决定区 1 (HCDR1);

(b) 包含 SEQ ID NO:4 的氨基酸序列的重链可变区互补决定区 2 (HCDR2);

(c) 包含 SEQ ID NO:5 的氨基酸序列的重链可变区互补决定区 3 (HCDR3);

(d) 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:6 的轻链可变区互补决定区 1 (LCDR1);

(e) 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:7 的轻链可变区互补决定区 2 (LCDR2); 以及

(f) 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:8 的轻链可变区互补决定区 3 (LCDR3)。

4. 如权利要求 2 或 3 所述的方法, 其中该抗体包含: (a) 包含 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列的人重链可变区; (b) 包含 SEQ ID NO:2 的氨基酸序列的人轻链可变区; (c) 包含 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列的人轻链恒定区; 和 (d) 包含 SEQ ID NO:10 的氨基酸序列的人重链恒定区。

5. 如权利要求 2 至 4 中任一项所述的方法, 其中该抗体在 Fc 区包含 L234F 的氨基酸取代, 如由 Kabat 中所示的 EU 索引进行编号, 并且其中与未经修饰的抗体相比所述抗体对至少一种 Fc 配体表现出降低的亲和力。

6. 如权利要求 2 至 5 中任一项所述的方法, 其中该抗体包含: (a) 包含 SEQ ID NO:11 的氨基酸序列的人重链; 和 (b) 包含 SEQ ID NO:12 的氨基酸序列的人轻链。

7. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中该 IFNAR1 抑制剂是阿尼鲁单抗或其功能变体。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 该方法包括向该受试者施用静脉内剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其中该静脉内剂量是 $\geq 300\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的方法, 其中该静脉内剂量 $\leq 1000\text{mg}$ 。

11. 如权利要求 8 中任一项所述的方法, 其中该静脉内剂量是约 300mg 、约 900mg 或约 1000mg 。

12. 如权利要求 8 至 12 中任一项所述的方法, 其中每四周 (Q4W) 施用该静脉内剂量。

13. 如权利要求 7 至 12 中任一项所述的方法, 该方法包括施用皮下剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体。

14. 如权利要求 13 所述的方法, 其中该皮下剂量是 $>105\text{mg}$ 并且 $<150\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。

15. 如权利要求 14 所述的方法, 其中该皮下剂量是 $\leq 135\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。

16. 如权利要求 15 所述的方法, 其中该皮下剂量为约 120mg 。

17. 如权利要求 13 至 16 中任一项所述的方法, 其中以单个施用步骤施用该皮下剂量。

18. 如权利要求 13 至 17 中任一项所述的方法, 其中按 6 天-8 天的间隔施用该皮下剂量。

19. 如权利要求 13 至 18 中任一项所述的方法, 其中每周一次施用该皮下剂量。

20. 如权利要求 13 至 19 中任一项所述的方法, 其中该皮下剂量的体积是约 0.5ml 至约 1ml 。

21. 如权利要求20所述的方法,其中该皮下剂量的体积是约0.8ml。
22. 如任一前述权利要求所述的方法,其中降低该受试者中的CLE疾病活动性包括治疗该受试者的CLE或与治疗前相比降低该受试者的皮疹。
23. 如权利要求22所述的方法,其中降低该受试者中的CLE疾病活动性包括使该受试者中的皮疹消退。
24. 如任一前述权利要求所述的方法,其中降低CLE疾病活动性包括与治疗前相比 $\geq 50\%$ 皮疹改善。
25. 如权利要求24所述的方法,其中降低CLE疾病活动性包括如通过mCLASI评估的与治疗前相比 $\geq 50\%$ 皮疹改善。
26. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该受试者在治疗前的CLASI评分 ≥ 6 。
27. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该受试者在治疗前的CLASI评分 ≥ 10 。
28. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该受试者在治疗前的mCLASI评分 ≥ 6 。
29. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该受试者在治疗前的mCLASI评分 ≥ 10 。
30. 如任一前述权利要求所述的方法,其中治疗第4周,实现CLE活动性降低。
31. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该IFNAR1抑制剂降低了皮肤中干扰素刺激的基因表达。
32. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该受试者在治疗前患有中度至重度CLE。
33. 如权利要求32所述的方法,其中中度至重度CLE被定义为CLASI评分 ≥ 10 。
34. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该受试者是治疗前I型干扰素刺激的基因标记(IFNGS)测试高的患者。
35. 如任一前述权利要求所述的方法,该方法包括将该受试者鉴定为治疗前IFNGS测试高的患者。
36. 如任一前述权利要求所述的方法,该方法包括在该受试者中进行类固醇节制,其中施用给该受试者的类固醇的剂量从基线时的节制前剂量逐渐减量到节制后剂量。
37. 如权利要求36所述的方法,其中该节制后剂量是 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$ 泼尼松或泼尼松等效剂量。
38. 如权利要求36或37中任一项所述的方法,其中该节制前剂量是 $20\text{mg}/\text{天}$ 泼尼松或泼尼松等效剂量。
39. 如权利要求36至38中任一项所述的方法,其中该类固醇包括糖皮质激素。
40. 如权利要求39所述的方法,其中该类固醇包括口服糖皮质激素。
41. 如权利要求36-40中任一项所述的方法,其中该类固醇选自氢化可的松、莫米松、氟替卡松、醋酸氟轻松、氟轻松、丙酮缩氟氢羟龙、环索奈德、布地奈德、倍氯米松、地夫可特、氟尼缩松、二丙酸倍氯米松、倍他米松、戊酸倍他米松、甲基泼尼松龙、地塞米松、泼尼松龙、皮质醇、曲安西龙、氯倍他索、丙酸氯倍他索、丁酸氯倍他索、可的松、皮质酮、氯可托龙、二羟基可的松、阿氯米松、安西奈德、戊酸二氟可龙、氟可龙、氟泼尼定、氟雄诺龙、氟米龙、哈西奈德、乌倍他索、地索奈德、双氟拉松、氟氢缩松、氟轻松醋酸酯、泼尼卡酯、去羟米松、氟泼尼松龙、泼尼松、氮卓斯丁、地塞米松21-磷酸盐、氟氢可的松、氟米松、氟轻松醋酸酯、卤泼尼松、氢化可的松17-戊酸酯、氢化可的松17-丁酸酯、氢化可的松21-乙酸酯、泼尼松龙、泼尼松龙21-磷酸盐、丙酸氯倍他索、醋酸曲安奈德、或其混合物组成的组。

42. 如权利要求36至41中任一项所述的方法,其中该类固醇是泼尼松。
43. 一种用于在如权利要求1-42中任一项所述的方法中使用的单位剂量,其中该单位剂量包含 $>105\text{mg}$ 并且 $\leq 150\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。
44. 用于如权利要求43所述使用的单位剂量,其中该单位剂量包含 $\leq 135\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。
45. 用于如权利要求43或44所述使用的单位剂量,其中该单位剂量包含约 120mg 阿尼鲁单抗或其功能变体。
46. 用于如权利要求45所述使用的单位剂量,其中该单位剂量基本上由 $>105\text{mg}$ 并且 $< 150\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体组成。
47. 用于如权利要求46所述使用的单位剂量,该单位剂量基本上由 $\leq 135\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体组成。
48. 用于如权利要求47所述使用的单位剂量,该单位剂量基本上由约 120mg 阿尼鲁单抗或其功能变体组成。
49. 用于如权利要求43至48所述使用的单位剂量,其中该单位剂量中阿尼鲁单抗或其功能变体的浓度为约 150mg/ml 。
50. 用于如权利要求43至49所述使用的单位剂量,其中该单位剂量的体积为约 0.8ml 。
51. 用于如权利要求43至50所述使用的单位剂量,其中该单位剂量包含约 150mg/ml 至 200mg/ml 阿尼鲁单抗或其功能变体、约 25mM 至 150mM 赖氨酸盐和无负载的赋形剂的配制品。
52. 一种用于在如权利要求1-42中任一项所述的方法中使用的药物组合物,其中该药物组合物包含阿尼鲁单抗或其功能变体。
53. 一种注射装置,其包含如权利要求43-51中任一项所述的单位剂量或如权利要求52所述的药物组合物。
54. 如权利要求53所述的注射装置,其中该注射装置是预填充式注射器(PFS)。
55. 如权利要求54所述的注射装置,其中该注射装置是带附件的预填充式注射器(AFPS)。
56. 如权利要求53所述的注射装置,其中该注射装置是自动注射器。
57. 一种试剂盒,其包含如权利要求53至56中任一项所述的注射装置和使用说明书。
58. 如权利要求57所述的试剂盒,其中该使用说明书包括向受试者皮下施用该药物组合物或单位剂量的说明书。
59. 如权利要求57或58所述的试剂盒,其中该使用说明书指定该注射装置、单位剂量和/或药物组合物用于在治疗CLE中使用。
60. 如权利要求59所述的试剂盒,其中该使用说明书指定该注射装置、单位剂量和/或药物组合物用于在如权利要求1至42中任一项所述的方法中使用。
61. 如权利要求59所述的试剂盒,其中该使用说明书指定该注射装置、单位剂量和/或药物组合物用于在治疗中度至重度CLE中使用。
62. 如权利要求57至60中任一项所述的试剂盒,该试剂盒包含包装,其中该包装适配于容纳该注射装置和该使用说明书。
63. 如权利要求57至61中任一项所述的试剂盒,其中该使用说明书附在该注射装置上。
64. 如权利要求57至62中任一项所述的试剂盒,其中该使用说明书包括施用 $\leq 135\text{mg}$ 阿

尼鲁单抗或其功能变体的说明书。

65. 如权利要求57至63中任一项所述的试剂盒,其中该使用说明书包括施用120mg阿尼鲁单抗或其功能变体的说明书。

66. 如权利要求57至64中任一项所述的试剂盒,其中该使用说明书包括每周施用120mg阿尼鲁单抗或其功能变体的说明书。

皮肤红斑狼疮的治疗

1. 背景技术

[0001] 皮肤红斑狼疮(CLE)是一种罕见、慢性、炎性、自身免疫、I型干扰素(IFN)驱动的皮肤病,其可自行发生,或作为系统性红斑狼疮(SLE)更广泛诊断的一部分。最常用的治疗方法是局部皮质类固醇,但治疗依从性会随着时间的推移而下降,并且持续使用会产生副作用¹。

[0002] CLE远比SLE有皮肤受累。CLE可能是SLE谱系的一部分,也可能是没有系统特征的单独实体。当CLE是SLE的一部分时,在没有任何其他系统性恶化的情况下,CLE可能会复发,或者可能是多器官复发的一部分²。

[0003] 贝利木单抗是一种单克隆抗体,其通过阻断可溶性人B淋巴细胞刺激因子(BLyS)与其B细胞受体的结合来降低B淋巴细胞存活率。贝利木单抗被FDA和EMA批准用于治疗SLE,但不用于治疗CLE。事实上,50多年来没有任何药物被批准用于CLE,这突出了对于具有疾病特异性作用机制的新治疗有着大量未得到满足的医疗需求,该新治疗在降低整体疾病活动性的同时,也降低了复发和长期皮肤损害的风险。

[0004] 阿尼鲁单抗是一种靶向I型IFN受体亚基1的人单克隆抗体³。两项3期随机对照试验(TULIP-1和TULIP-2)证明,阿尼鲁单抗可在临床终点中提供治疗益处,并且中度至重度SLE患者耐受性良好。I型IFN受体抑制剂在CLE患者中的安全性和疗效之前尚未被提出。

[0005] 本发明解决了上述问题中的一个或多个。

2. 发明内容

[0006] 本发明涉及对皮肤红斑狼疮(CLE)的改善的治疗。本发明特别涉及一种在有需要的受试者中治疗CLE的方法,该方法包括向该受试者施用I型IFN受体(IFNAR1)抑制剂,其中该方法降低该受试者的CLE疾病活动性。除其他外,本发明得到了本文首次提供的数据的支持,这些数据来自两项III期、多中心、多国、随机、双盲、安慰剂对照临床试验(NCT02446899和NCT02962960),证明IFNAR1抑制剂(阿尼鲁单抗)在短短4周内治疗中度至重度CLE(即CLASI评分 ≥ 10)患者的皮疹。

[0007] 本发明还涉及适于在治疗受试者的CLE的方法中使用、特别是通过皮下施用的单位剂量的阿尼鲁单抗。

3. 附图说明

[0008] 图1:IFN评分分布

[0009] 图2:MUSE随访

[0010] 图2A:患者需要完成12周随访期,并在最终研究剂量后每4周(± 7 天)进行一次访视。图2B:IFNGS中和-从MUSE试验开始到随访结束(第60周)21基因I型IFNGS的中和比率的变化。从第52周到第60周,相比于1000mg组,阿尼鲁单抗300mg组中的IFNGS表达增加得更快。

[0011] 图3:MUSE试验中的疗效

[0012] 图3A:在MUSE试验疗效终点(第52周)和随访结束(第60周)时的疾病活动性衡量指标。从第52周到随访期结束(第60周),停用(coming off)阿尼鲁单抗300mg和1000mg的患者的平均全局SLEDAI-2K评分增加,但安慰剂组没有增加。相比于安慰剂,在停用阿尼鲁单抗300mg的患者的平均全局BILAG-2004评分中观察到类似的趋势。在阿尼鲁单抗300mg、1000mg和安慰剂组中,平均CLASI评分从第52周到第60周略有增加。使用MDGA评分测量的疾病活动性在第52周和第60周之间在阿尼鲁单抗300mg和1000mg组中均增加;在安慰剂组中没有变化。在阿尼鲁单抗300mg、阿尼鲁单抗1000mg和安慰剂组中,活动性关节计数从第52周到第60周略有增加。图3B:从MUSE试验疗效终点(第52周)到随访结束(第60周)的复发次数。相比于安慰剂,从第52周到第60周,更多停止阿尼鲁单抗300或1000mg治疗的患者出现 ≥ 1 次BILAG复发

[0013] 图4:在粘膜皮肤器官域中的疗效

[0014] 从MUSE试验疗效终点(第52周)到随访结束(第60周),在粘膜皮肤域中BILAG-2004评分为A/B和C/D/E的患者的百分比变化。粘膜皮肤(左)是与停用阿尼鲁单抗的患者的恶化有关的最常见的器官系统,BILAG C/D/E评分患者的百分比向BILAG A/B评分变化。在停用阿尼鲁单抗的患者中,粘膜皮肤域的恶化最为常见,BILAG-2004C/D/E患者的百分比向A/B评分变化

[0015] 图5:基线患者人口统计学、疾病特征和狼疮药物

[0016] 在阿尼鲁单抗和安慰剂组中,大多数患者具有 ≥ 1 个BILAG A器官域评分(organ domain score)或无A项且 ≥ 2 个B项。

[0017] 图6:基线器官域评分

[0018] 基线(图6A)BILAG-2004和(图6B)SLEDAI-2K器官受累以及(图6C)BILAG-2004器官域评分。Pb=安慰剂;ANI=阿尼鲁单抗。基线时最常受影响的器官域是粘膜皮肤、肌肉骨骼和免疫学域。由于排除了患有重度活动性狼疮性肾炎或具有重度活动性CNS表现的患者,对于BILAG-2004和SLEDAI-2K两者,基线时中枢神经系统(CNS)/神经精神系统和肾脏受累相对不常见。BILAG-2004和SLEDAI-2K评估的基线器官域受累在治疗组之间是相似的。

[0019] 图7:在TULIP-1和TULIP-2中第52周器官域的BILAG-2004反应者

[0020] 在第52周,相比于安慰剂,更多使用阿尼鲁单抗治疗的患者在BILAG-2004粘膜皮肤和肌肉骨骼域评分方面具有改善。在大多数不太经常受影响的域中也观察到改善。

[0021] 图8:在TULIP-1和TULIP-2中具有基线OCS剂量 ≥ 10 mg/天的患者在第52周因维持OCS剂量降低(Maintained OCS Dosage Reduction)而复发。

[0022] BILAG,大不列颠群岛狼疮评估组;OCS,口服皮质类固醇;SLEDAI,SLE疾病活动性指数。维持OCS剂量降低被定义为到第40周实现OCS剂量 ≤ 7.5 mg/天并且维持到第52周。OCS被描述为“泼尼松或等效物”。在计算日剂量时不考虑必要时施用的OCS。复发被定义为与在先访视相比的 ≥ 1 个新BILAG-2004A或 ≥ 2 个新BILAG-2004B域评分。TULIP-1和TULIP-2中的随机化通过OCS剂量(<10 与 ≥ 10 mg/天)、SLEDAI-2K评分(<10 与 ≥ 10)和I型干扰素基因标记(高与低)分层。

[0023] 图9:阿尼鲁单抗在皮疹中的疗效

[0024] 图9A:具有SLEDAI-2K定义的消退的患者。总之,相比于安慰剂,更多接受阿尼鲁单抗治疗的患者实现了SLEDAI-2K定义的皮疹完全消退。图9B:具有BILAG定义的皮疹改善的

患者。对于皮疹,需要改善 ≥ 1 级的更灵敏的衡量指标BILAG显示阿尼鲁单抗优于安慰剂(差异15.5%,标称 $P < 0.001$);在IFNGS测试高子集中的结果相当。图9C:自基线到第52周mCLASI评分改善 $\geq 50\%$ 的患者(基线时mCLASI > 0)。在具有基线mCLASI活动性评分 > 0 的患者中,相比于安慰剂,使用阿尼鲁单抗实现的由mCLASI定义的自基线到第52周的 $\geq 50\%$ 改善更频繁。从TULIP-1和TULIP-2试验汇总的数据。消退被定义为:SLEDAI-2K皮疹组分=0(基线时SLEDAI-2K皮疹组分=2的患者);SLEDAI-2K关节炎组分=0(基线时SLEDAI-2K关节炎组分=4的患者);改善被定义为:BILAG皮疹粘膜皮肤基线评分A变为B、C或D,或基线评分B变为C或D。mCLASI定义为描述皮肤红斑、鳞屑/肥大和头皮炎症的CLASI活动性部分。BILAG,大不列颠群岛狼疮评估组;IFNGS,干扰素基因标记;mCLASI,改良的皮肤红斑狼疮疾病面积和严重程度指数;SLEDAI-2K,系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。

[0025] 图10:使用BILAG-2004和SLEDAI-2K评估的基线器官域受累

[0026] 使用BILAG-2004(图10A)和SLEDAI-2K(图10B)评估的基线器官域受累在治疗组之间是相似的。BILAG-2004,大不列颠群岛狼疮评估组-2004;SLEDAI-2K,系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。BILAG-2004评分范围从A级(严重/活动性疾病)到E级(无当前或既往疾病)。BILAG-2004器官域受累被定义为A或B评分。SLEDAI-2K器官域受累被定义为任何SLEDAI-2K器官系统评分。a排除发热。

[0027] 图11:BILAG器官域评分

[0028] BILAG器官域评分在治疗组之间平衡。BILAG-2004评分范围从A级(严重/活动性疾病)到E级(无当前或既往疾病)。BILAG-2004器官域受累被定义为A或B评分。SLEDAI-2K器官域受累被定义为任何SLEDAI-2K器官系统评分。

[0029] 图12:个体患者BILAG-2004粘膜皮肤器官域评分随着时间的推移的热图

[0030] 基线时具有BILAG-2004粘膜皮肤器官域受累的患者按基线评分(A或B)和第52周评分排序。每行代表个体患者,每列代表从第0周(基线)到第52周每4周的BILAG-2004器官域评分。颜色表示患者BILAG-2004评分,从深灰色(A,严重/活动性疾病)到浅灰色(D,无当前疾病)。

[0031] 图13:按评分变化数计的第52周的BILAG-2004反应者

[0032] 1分变化是从基线时的A评分到第52周的B评分或基线时的B评分到第52周的C评分的变化;2分变化是从A到C或B到D;3分变化是从A到D。BILAG-2004器官域评分的改善被定义为基线时具有A或B评分的患者从A或B评分下降到B、C或D评分。BILAG反应者是在第52周自基线具有改善的患者。 $**P < 0.01$; $***P < 0.001$ (基于Cochran-Mantel-Haenszel方法,用于比较阿尼鲁单抗与安慰剂的BILAG-2004反应者率)。

[0033] 图14:随着时间的推移的BILAG-2004器官域反应者

[0034] 从第4周和第32周观察到有利于粘膜皮肤BILAG-2004域的阿尼鲁单抗的改善。BILAG-2004,大不列颠群岛狼疮评估组-2004。BILAG-2004器官域反应者被定义为第52周基线A或B评分的降低。点是估计值。使用分层的Cochran-Mantel-Haenszel方法计算估计值,其中分层因子如方法部分所列。 $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$ (基于Cochran-Mantel-Haenszel方法,用于比较阿尼鲁单抗与安慰剂)。

[0035] 图15:随着时间的推移的SLEDAI-2K粘膜皮肤器官域反应者

[0036] SLEDAI-2K器官域反应者被定义为基线SLEDAI-2K粘膜皮肤器官域评分的降低。使

用分层的Cochran-Mantel-Haenszel方法计算估计值,其中分层因子如方法部分所列。 $*P<0.05$; $**P<0.01$; $***P<0.001$ (基于Cochran-Mantel-Haenszel方法,用于比较阿尼鲁单抗与安慰剂)。

[0037] 图16.SLEDAI-2K定义的完全消退的反应率

[0038] (图16A),BILAG-2004定义的皮疹改善(图16A)和在52周时mCLASI >0 (C)的患者中自基线mCLASI改善 $\geq 50\%$ 。BILAG-2004,大不列颠群岛狼疮评估组-2004;IFNGS,干扰素基因标记;mCLASI,改良的皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数;SLEDAI-2K,系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。从TULIP-1和TULIP-2试验汇总的数据。在基线时SLEDAI-2K皮疹成分评分为2的患者中,消退定义为SLEDAI-2K皮疹成分评分为0;改善被定义为BILAG皮疹、粘膜皮肤基线评分A变为B、C或D,或基线评分B变为C或D。mCLASI被定义为描述皮肤红斑、鳞屑/肥大和头皮炎症的CLASI活动性部分。

[0039] 图17:SLEDAI-2K定义的皮疹消退的反应率

[0040] 自基线到第52周,所有(图17A)、IFNGS高(图17B)和IFNGS低(图17C)患者的SLEDAI-2K定义的皮疹消退反应率。IFNGS,干扰素基因标记;SLEDAI-2K,系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。从TULIP-1和TULIP-2试验汇总的数据。在基线时,SLEDAI-2K皮疹成分评分为2的患者中,消退定义为SLEDAI-2K皮疹成分评分为0。

[0041] 图18:BILAG-2004定义的皮疹改善的反应率

[0042] 自基线到第52周,所有(图18A)、IFNGS高(图18B)和IFNGS低(图18C)患者的BILAG-2004定义的皮疹改善反应率。BILAG-2004,大不列颠群岛狼疮评估组-2004;IFNGS,干扰素基因标记。从TULIP-1和TULIP-2试验汇总的数据。改善被定义为BILAG皮疹,粘膜皮肤基线评分A变为B、C或D,或基线评分B变为C或D。

[0043] 图19:自基线到第52周 $\geq 50\%$ mCLASI改善的反应率

[0044] 基线时mCLASI >0 的所有(图19A)、IFNGS高(图19B)和IFNGS低(图19C)患者自基线到第52周 $\geq 50\%$ mCLASI改善的反应率

[0045] 图20:相对于基线CLASI-A随时间以及相对于基线肿胀关节计数和压痛关节计数随时间降低 $\geq 50\%$ 的患者的百分比

[0046] CLASI反应被定义为基线CLASI-A ≥ 10 的患者的CLASI-A自基线降低 $\geq 50\%$ 。点是估计值。使用分层的Cochran-Mantel-Haenszel方法计算估计值,其中分层因子如方法部分所列。 $*P<0.05$; $**P<0.01$; $***P<0.001$ (基于Cochran-Mantel-Haenszel方法,用于比较阿尼鲁单抗与安慰剂)。

[0047] 图21:平均阿尼鲁单抗血清浓度-时间曲线

[0048] 图21A:在SSc中进行的研究MI-CP180-在单个IV剂量后的平均阿尼鲁单抗血清浓度-时间曲线。数据代表 $\pm$ SD。未绘制LLOQ以下的均值数据。IV,静脉内;LLOQ,定量下限;MEDI 546,阿尼鲁单抗;n,亚组中的患者数量;SSc,系统性硬化病。图21B:在健康志愿者中进行的研究06-在单个SC和IV剂量后的平均阿尼鲁单抗血清浓度-时间曲线。实际采集时间与标称采集时间偏差 $>10\%$ 的样本被排除在均值之外。IV,静脉内;N,受试者数量;SC,皮下。

[0049] 图22:研究1013(MUSE),研究设计和疗效结果(20)

[0050] 图22A:SLE患者中的SC阿尼鲁单抗II期的研究设计。研究08(NCT02962960)每隔一周评价了两种阿尼鲁单抗剂量的作用。图22B:随着时间的推移的阿尼鲁单抗的平均血清浓

度。图22C:I型IFN基因标记的阿尼鲁单抗中和

[0051] 图23:计算的中位AUC比率(SC/IV)

[0052] 图23A:针对不同SC剂量在0周-52周之间计算的中位AUC比率(SC/IV)。根据在第0-52周之间的研究06中的估计生物利用度计算的中位AUC比率(SC/IV),其中该皮下剂量为75mg(+符号)、90mg(空心方块)、105mg(圆圈)、120mg(三角形)、或135mg(实心方块)。每7天一次(QW)施用这里的皮下剂量;每4周一次(Q4W)以300mg的剂量施用该IV剂量。基于AUC,90mg和105mg SC QW均显现出类似于300mg IV。图23B:90mg和105mg SC QW的计算中位AUC比率(SC/IV)。根据比由在第0周-52周期之间的研究06计算的生物利用度低约7%的估计生物利用度计算的中位AUC比率(SC/IV),其中该皮下剂量为90mg SC QW或105mg SC。

[0053] 图24:在不同剂量下随着时间的推移的阿尼鲁单抗浓度

[0054] 图24A:显示施用以下项的患者中血浆阿尼鲁单抗的(计算的)谷浓度的图(直线):
(i)皮下105mg阿尼鲁单抗,每7天一次;(ii)静脉内300mg阿尼鲁单抗,每4周一次(下虚线);
(ii)静脉内1000mg阿尼鲁单抗,每4周一次(上虚线)。阴影区域代表300mg IV Q4W剂量的第5和第95百分位数之间的区域。图24B:IFNGS高SLE受试者中的阿尼鲁单抗谷浓度。在施用后IFNGS高患者血浆中的阿尼鲁单抗的计算的谷浓度如下:(i)300mg IV Q4W;(ii)90mg SC QW;(iii)105mg SC QW;(iv)135mg SC QW;(v)1000mg IV Q4W。SC=皮下。基于谷值,预计90mg和105mg SC QW均具有比300mg IV更高的PD抑制。

[0055] 图25:在IFNGS高患者的TULIP1&TULIP2中观察到的暴露与BICLA呈正相关

[0056] 图25A:TULIP I,针对安慰剂、150mg和300mg阿尼鲁单抗。图25B:TULIP II,针对安慰剂和300mg。

[0057] 图26:BICLA剂量反应

[0058] 图26A:剂量反应曲线,针对在52周内符合相对于阿尼鲁单抗 $C_{平均}$ 的BICLA反应标准(在IFNGS高患者中)的概率,显示预测均值(灰色线)和95%置信区间(CI)(虚线区域)。将患者通过剂量分组(150mg,n=62;300mg,n=242;和1000mg)。图26B:不同SC剂量的预测的PK和疗效。从105mg开始最高可达150mg的每周皮下注射剂量的符合BICLA(在IFNGS高患者中)的概率。生成数据的假设不包括剂量延迟/中断。

[0059] 图27:与腹部注射相比在大腿注射后的 $C_{谷}$

[0060] 图27A:150mg SC Q2W。图27B:300mg SC Q2W

[0061] 图28:根据81%-87%生物利用度和初步PK模型的暴露预测

[0062] 根据PK初步建模和生物利用度假设,针对90mg-150mg SC QW至300mg Q4W预测的阿尼鲁单抗 $C_{平均}$ 中位比率。

[0063] 图29:在IFNGS高剂量患者中在52周内针对不同SC和IV剂量的阿尼鲁单抗 $C_{平均}$

[0064] 图29A:105mg SC QW。图29B:120mg SC QW。图29C:与1000mg IV Q4W重叠。

[0065] 图30:SC QW至300mgIVQ4W的 $C_{平均}$ 中位比率

[0066] 图30A:假设81%的生物利用度。图30B:假设70%的生物利用度。

[0067] 图31:阿尼鲁单抗平均浓度相对于带状疱疹发病率的的关系

[0068] 研究1013中接受安慰剂、300mg IV阿尼鲁单抗或1000mg IV阿尼鲁单抗的患者中的带状疱疹发病率(%)。

[0069] 图32.输送装置

[0070] 通过注射装置[1][9]如预填充式注射器(PFS)(图32A)或自动注射器(AI)(图32B)施用阿尼鲁单抗。

[0071] 图33.自动注射器

[0072] 分解图(图33A)、组装图(图33B)和填充有药物物质的图(图33C)中用于施用阿尼鲁单抗或其功能变体的自动注射器。

[0073] 图34.带附件的预填充式注射器

[0074] 用于阿尼鲁单抗或其功能变体的带附件的预填充式注射器(APFS)。初级管(primary tube)以组装形式(图34A)和分解图(图34B)示出。具有其附加组件的APFS以组装形式(图34C)和分解图(图34D)示出。

[0075] 图35.用于输送装置的包装

4. 具体实施方式

[0076] 4.1. 治疗皮肤红斑狼疮(CLE)的方法

[0077] 本发明涉及一种在有需要的受试者中治疗皮肤红斑狼疮(CLE)的方法,该方法包括向该受试者施用I型IFN受体(IFNAR1)抑制剂,其中该方法降低该受试者的CLE疾病活动性。

[0078] 降低该受试者中的CLE疾病活动性可包括与治疗前相比降低该患者中的皮疹。降低该受试者中的CLE疾病活动性可包括使该患者中的皮疹消退。降低CLE疾病活动性可包括与治疗前相比 $\geq 50\%$ 皮疹改善。降低CLE疾病活动性可包括如通过mCLASI评估的与治疗前相比 $\geq 50\%$ 皮疹改善。在治疗前,该受试者在治疗前的CLASI或mCLASI评分可以是 ≥ 6 或 ≥ 10 。CLE活动性的降低可在治疗第4周实现。该IFNAR1抑制剂可降低干扰素刺激的皮肤基因表达。

[0079] 4.2. IFNAR1抑制剂

[0080] “I型干扰素受体抑制剂”是指对I型干扰素配体如干扰素- α 和干扰素- β 的受体具有拮抗作用的分子。此类抑制剂在施用给患者后优选地提供至少1个(优选地至少4个)药效动力学(PD)标记物基因表达的降低,这些药效动力学标记物基因选自IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4和DNAPTP6组成的组。至少4个基因可以适当地是IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2。“I型干扰素受体”优选地是干扰素- α/β 受体(IFNAR)。IFNAR1是IFNAR的一个亚基。IFNAR1和IFNAR在本文中互换使用。

[0081] 例如,I型干扰素受体抑制剂可以是抑制I型IFN活性(通过抑制受体)的抗体或其抗原结合片段。合适的抗体或其抗原结合片段(其抑制I型IFN活性)的实例是干扰素- α/β 受体(IFNAR)拮抗剂。I型干扰素受体抑制剂可以是抑制I型IFN活性的抗体或其抗原结合片段。另外地或替代地,I型干扰素受体抑制剂可以是I型干扰素受体的小分子抑制剂(例如,用于I型干扰素受体活性的药理学抑制)。

[0082] 该IFNAR1抑制剂可以是对IFNAR1具有特异性的人单克隆抗体。该IFNAR1抑制剂可以是对IFNAR1具有特异性的经修饰的IgG1类人单克隆抗体。

[0083] 该抗体可包含含有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链可变区互补决定区1(HCDR1)。该抗体可包含含有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变区互补决定区2

(HCDR2)。该抗体可包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链可变区互补决定区3 (HCDR3)。该抗体可包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:6的轻链可变区互补决定区1 (LCDR1)。该抗体可包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区互补决定区2 (LCDR2)。该抗体可包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的轻链可变区互补决定区3 (LCDR3)。

[0084] 该抗体可包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的人重链可变区。该抗体可包含含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的人轻链可变区。该抗体可包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的人轻链恒定区。该抗体可包含含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的人重链恒定区。该抗体可以在Fc区包含L234F的氨基酸取代,如由Kabat中所示的EU索引进行编号,并且其中与未经修饰的抗体相比所述抗体对至少一种Fc配体表现出降低的亲和力。该抗体可包含含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的人重链。该抗体可包含含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的人轻链。

[0085] 该抗体可包含:(a)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链可变区互补决定区1 (HCDR1);(b)包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变区互补决定区2 (HCDR2);(c)包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链可变区互补决定区3 (HCDR3);(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的轻链可变区互补决定区1 (LCDR1);(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区互补决定区2 (LCDR2);(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:8的轻链可变区互补决定区3 (LCDR3)。

[0086] 该抗体可包含(a)含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的人重链;和(b)包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的人轻链。

[0087] 该IFNAR1抑制剂可以是阿尼鲁单抗或其功能变体。

[0088] 4.3.施用剂量和方法

[0089] 该方法可包括向该受试者施用静脉内剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体。该静脉内剂量可以是 $\geq 300\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。该静脉内剂量可以是 $\leq 1000\text{mg}$ 。该静脉内剂量可以是约300mg、约900mg或约1000mg。该静脉内剂量可以每四周(Q4W)施用。

[0090] 该方法可包括施用皮下剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体。该皮下剂量可以是 $> 105\text{mg}$ 并且 $< 150\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。该皮下剂量可以是 $\leq 135\text{mg}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。该皮下剂量可以是约120mg。该皮下剂量可在单个施用步骤中施用。该皮下剂量可以按6-8天的间隔施用。该皮下剂量可以每周一次施用。该皮下剂量的体积可以是约0.5至约1ml。该皮下剂量的体积可以是约0.8ml。

[0091] 该受试者可能在治疗前有中度至重度CLE。该受试者可患有轻度CLE。中度至重度CLE可定义为CLASI评分 ≥ 10 。

[0092] 受试者可以是治疗前I型干扰素刺激的基因标记(IFNGS)测试高的患者。该方法可包括将该受试者鉴定为治疗前IFNGS测试高的患者。

[0093] 许多患有CLE的患者接受皮质类固醇(糖皮质激素、口腔皮质类固醇、OCS)。然而,皮质类固醇与器官损害有关。阿尼鲁单抗允许CLE患者中的皮质类固醇(糖皮质激素)逐渐减量(类固醇节制)。该治疗方法或方法可包括向该受试者施用皮质类固醇,任选地其中该皮质类固醇为口服皮质类固醇。该方法可包括逐渐减量施用给该受试者的皮质类固醇的剂量(类固醇节制)。该方法可包括施用第一剂量的该皮质类固醇并且随后施用第二剂量的该皮质类固醇,其中第二剂量的该皮质类固醇低于第一剂量的该皮质类固醇。第二剂量的皮质类固醇可以是约7.5mg泼尼松等效剂量或更小。第二剂量的皮质类固醇可以是5mg泼尼松

等效剂量或更小。该方法或治疗方法可包括每天一次施用第二剂量的皮质类固醇。该皮质类固醇的第一剂量可以是约10mg泼尼松等效剂量。该方法可包括将施用给该患者的皮质类固醇的剂量从每天10mg或更多逐渐减量至每天小于10mg。该方法或治疗方法可包括每天一次施用第二剂量的皮质类固醇。该方法可以允许施用持续数周的降低的剂量的皮质类固醇。可以施用皮质类固醇的第二剂量至少24周。可以施用皮质类固醇的第二剂量至少28周。

[0094] 该方法可包括在受试者中进行类固醇节制,其中施用给受试者的类固醇的剂量从基线时节制前剂量逐渐减量到节制后剂量。该节制后剂量可以是 $\leq 7.5\text{mg/天}$ 泼尼松或泼尼松等效剂量。该节制前剂量可以是 20mg/天 泼尼松或泼尼松等效剂量。类固醇可包括糖皮质激素。类固醇可包括口服糖皮质激素。该类固醇可以选自由以下组成的组:氢化可的松、莫米松、氟替卡松、醋酸氟轻松、氟轻松、丙酮缩氟氢羟龙、环索奈德、布地奈德、倍氯米松、地夫可特、氟尼缩松、二丙酸倍氯米松、倍他米松、戊酸倍他米松、甲基泼尼松龙、地塞米松、泼尼松龙、皮质醇、曲安西龙、氯倍他索、丙酸氯倍他索、丁酸氯倍他索、可的松、皮质酮、氯可托龙、二羟基可的松、阿氯米松、安西奈德、戊酸二氟可龙、氟可龙、氟泼尼定、氟雄诺龙(flundrenolone)、氟米龙、哈西奈德、乌倍他索、地索奈德、双氟拉松、氟氢缩松、氟轻松醋酸酯、泼尼卡酯、去羟米松、氟泼尼松龙、泼尼松、氮卓斯丁、地塞米松21-磷酸盐、氟氢可的松、氟米松、氟轻松醋酸酯、卤泼尼松、氢化可的松17-戊酸酯、氢化可的松17-丁酸酯、氢化可的松21-乙酸酯、泼尼松龙、泼尼松龙21-磷酸盐、丙酸氯倍他索、醋酸曲安奈德、或其混合物。该类固醇可以是泼尼松。

[0095] 本发明还涉及一种用于在本发明的方法中使用的单位剂量,其中该单位剂量包含 $>105\text{mg}$ 并且 $\leq 150\text{mg}$ IFNAR抑制剂(例如阿尼鲁单抗或其功能变体)。该单位剂量可包含 105mg 至 149mg 的IFNAR抑制剂。

[0096] 该单位剂量可包含 $\leq 135\text{mg}$ (即 135mg 或更少) IFNAR抑制剂(例如阿尼鲁单抗或其功能变体)。该单位剂量可包含 105mg 至 135mg 的IFNAR抑制剂。该单位剂量可包含约 120mg 的IFNAR抑制剂(例如阿尼鲁单抗或其功能变体)。该单位剂量可包含 120mg 的IFNAR抑制剂(例如阿尼鲁单抗或其功能变体)。该单位剂量可基本上由 $>105\text{mg}$ 并且 $<150\text{mg}$ 的IFNAR抑制剂(阿尼鲁单抗或其功能变体)组成。该单位剂量可基本上由 $\leq 135\text{mg}$ 的IFNAR抑制剂(例如阿尼鲁单抗或其功能变体)组成。该单位剂量可基本上由约 120mg 的IFNAR抑制剂(例如阿尼鲁单抗或其功能变体)组成。该单位剂量中的IFNAR抑制剂(例如阿尼鲁单抗或其功能变体)的浓度可以是约 150mg/ml 。该单位剂量的体积可以小于 1ml 。该剂量或单位剂量的体积可以是约 0.5ml 至约 1ml 。该单位剂量的浓度可以是约 0.8mg/ml 。该单位剂量的体积可以是 0.8ml 。该单位剂量可包含约 150mg/ml 至 200mg/ml 阿尼鲁单抗或其功能变体、约 25mM 至 150mM 赖氨酸盐和无负载的赋形剂的配制品。该单位剂量可包含 150mg/ml 至 200mg/ml 阿尼鲁单抗或其功能变体、 25mM 至 150mM 赖氨酸盐和无负载的赋形剂的配制品。该单位剂量包含 25mM 组氨酸-HCL、 130mM 海藻糖和 $0.05\%\text{w/v}$ 聚山梨酯80的配制品。该配制品的pH可以是约5.9。

[0097] 在另一方面,本发明涉及一种治疗受试者的CLE的方法,该方法包括皮下施用一定剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体,其中每周施用该剂量在受试者中提供如下的血浆浓度,其至少等效于每4周静脉内施用 300mg 阿尼鲁单抗或其功能变体所提供的血浆浓度。每周施用该剂量可在受试者中提供如下的血浆浓度,其大于每4周静脉内施用 300mg 阿尼鲁单抗或其功能变体所提供的血浆浓度。每周施用该剂量可在受试者中提供如下的血浆浓度,其至

少等效于每4周静脉内施用400mg的阿尼鲁单抗或其功能变体所提供的血浆浓度。可以以单个施用步骤施用该剂量。施用给该受试者的剂量可以是<150mg (即小于150mg) 阿尼鲁单抗或其功能变体。施用给该受试者的剂量可以是>105mg (即大于105mg) 阿尼鲁单抗或其功能变体。施用给该受试者的剂量可以是≤135mg (即135mg或更少) 阿尼鲁单抗或其功能变体。施用给该受试者的剂量可以是约120mg阿尼鲁单抗或其功能变体。

[0098] 该剂量或单位剂量的施用可以以每ml血浆≥10μg (即10μg或更多) 阿尼鲁单抗或其功能变体 (即血浆浓度≥10μg/ml) 在患者中提供阿尼鲁单抗或其功能变体的血浆浓度。施用该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供约10μg/ml-100μg/ml血浆浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供约20μg/ml-80μg/ml血浆浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供约30μg/ml-70μg/ml血浆浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供≥20μg/ml (即20μg/ml或更高) 谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供≥30μg/ml (即30μg/ml或更高) 谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供≥40μg/ml (即40μg/ml或更高) 谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供约20μg/ml-100μg/ml谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供约30μg/ml-80μg/ml谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供约40μg/ml-70μg/ml谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。

[0099] 在另一方面,本发明涉及一种治疗受试者的CLE的方法,该方法包括皮下施用一定剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体,其中该剂量105mg至149mg。

[0100] 该剂量或单位剂量可以是105mg、106mg、107mg、108mg、109mg、110mg、111mg、112mg、113mg、114mg、115mg、116mg、117mg、118mg、119mg、120mg、121mg、122mg、123mg、124mg或125mg、126mg、127mg、128mg、129mg、130mg、131mg、132mg、133mg、134mg、135mg、136mg、137mg、138mg、139mg、140mg、141mg、142mg、143mg、144mg、145mg、146mg、147mg、148mg、或149mg。

[0101] 4.4. 受试者

[0102] 该受试者可以是人受试者。该受试者可以是成体。该受试者可能是I型IFN基因标记升高的患者。该受试者可以用该剂量或单位剂量施用前I型干扰素刺激的基因标记(IFNGS)测试高的患者。该受试者可以在全血中具有升高的基因IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2。该方法可包括将该受试者鉴定为用该剂量或单位剂量治疗前IFNGS测试高的患者。该方法可包括测量该受试者的全血中的基因IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2的表达。该方法可包括通过RT-PCR测量该受试者的全血中的基因IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2的表达。

[0103] 该剂量或单位剂量可以在该受试者中提供如下的治疗效果,其至少等效于通过每4周一次(Q4W)施用300mg阿尼鲁单抗或其功能变体的静脉内剂量提供的治疗效果。该剂量或单位剂量可在受试者体内提供如下的阿尼鲁单抗或其功能变体的谷浓度,其大于通过每4周一次(Q4W)施用300mg阿尼鲁单抗或其功能变体的静脉内剂量所提供的阿尼鲁单抗或其功能变体的谷浓度。该阿尼鲁单抗或其功能变体可以包含在药物组合物中。该药物组合物可包含约150mg/ml至200mg/ml阿尼鲁单抗或其功能变体、约25mM至150mM赖氨酸盐和无负载的赋形剂。该药物组合物可包含150mg/mL阿尼鲁单抗或其功能变体。该药物组合物可包

含50mM赖氨酸HCl。该药物组合物可包含130mM海藻糖二水合物。该药物组合物可包含0.05%聚山梨酯80。该药物组合物可以包含25mM组氨酸/组氨酸HCl。该药物组合物可包含150mg/mL阿尼鲁单抗或其功能变体、50mM赖氨酸HCl、130mM海藻糖二水合物、0.05%聚山梨酯80和25mM组氨酸/组氨酸HCl。

[0104] 本发明的方法可包括以6天-8天的间隔施用该剂量或单位剂量。可以每周一次(QW)施用该剂量或单位剂量。该剂量或单位剂量可为120mg阿尼鲁单抗或其功能变体,其中该方法包括在单个施用步骤中每周一次(QW)施用该剂量。换言之,该方法包括施用120mg QW的阿尼鲁单抗或其功能变体。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续至少约4周。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续至少约8周。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续至少约12周。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续至少约16周。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续至少约20周。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续至少约24周。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续至少约28周。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续至少约32周。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续约8周。该剂量或单位剂量可以在单一皮下施用步骤中具有允许其适于输送的体积。该剂量或单位剂量的体积可以是约0.5ml至约1ml。该剂量或单位剂量的体积可以是小于1ml。该剂量或单位剂量的体积可以是约0.8ml。

[0105] 4.5. 药物组合物

[0106] 本发明还涉及一种用于在治疗受试者的CLE的方法中使用的药物组合物,该方法包括向受试者皮下施用该药物组合物,其中该药物组合物包含一定剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体,其中该剂量>105mg并且<150mg。阿尼鲁单抗或其功能变体的剂量可以是单位剂量(单位剂量形式、药物单位剂量形式、药物单位剂量)。功能阿尼鲁单抗变体包括阿尼鲁单抗的抗原结合片段以及阿尼鲁单抗的抗体和免疫球蛋白衍生物。

[0107] 在另一方面,本发明涉及一种用于在治疗受试者的CLE的方法中使用的药物组合物,该方法包括向该受试者皮下施用该药物组合物,其中该药物组合物包含一定剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体,其中每周施用该药物组合物在该受试者中提供如下的血浆浓度,其至少等效于每4周静脉内施用300mg阿尼鲁单抗或其功能变体所提供的血浆浓度。每周施用该剂量可在受试者中提供如下的血浆浓度,其约等效于每4周静脉内施用400mg的阿尼鲁单抗或其功能变体所提供的血浆浓度。该剂量可以是<150mg(即小于150mg)阿尼鲁单抗或其功能变体。该剂量可以是>105mg(即大于105mg)阿尼鲁单抗或其功能变体。该剂量可以是≤135mg(即135mg或更少)阿尼鲁单抗或其功能变体。该剂量可以是约120mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该剂量可以是120mg阿尼鲁单抗或其功能变体。

[0108] 可以按6天-8天的间隔施用该药物组合物。可以每周一次(QW)施用该药物组合物。该药物组合物可以在单个施用步骤中施用。该剂量可以是120mg阿尼鲁单抗或其功能变体,并且该治疗方法可包括在每周一次(QW)的单个施用步骤中施用该剂量。可以每周一次施用该药物组合物,持续至少约4周。可以每周一次施用该药物组合物,持续至少约8周。可以每周一次施用该剂量或单位剂量,持续至少约12周。可以每周一次施用该药物组合物,持续至少约16周。可以每周一次施用该药物组合物,持续至少约20周。可以每周一次施用该药物组合物,持续至少约24周。可以每周一次施用该药物组合物,持续至少约28周。可以每周一次施用该药物组合物,持续至少约32周。可以每周一次施用该药物组合物,持续约8周。该药物

组合物可以在单一皮下施用步骤中具有允许其适于输送的体积。该药物组合物的体积可以是约0.5ml至约1ml。该药物组合物的体积可以小于1ml。该药物组合物的体积可以是约0.8ml。

[0109] 该药物组合物的施用可以以每ml血浆 $\geq 10\mu\text{g}$ (即 $10\mu\text{g}$ 或更多)阿尼鲁单抗或其功能变体 (即血浆浓度 $\geq 10\mu\text{g}/\text{ml}$) 在患者中提供阿尼鲁单抗或其功能变体的血浆浓度。施用该药物组合物可以在该受试者中提供约 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ - $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 血浆浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该药物组合物可以在该受试者中提供约 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ - $80\mu\text{g}/\text{ml}$ 血浆浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该药物组合物可以在该受试者中提供约 $30\mu\text{g}/\text{ml}$ - $70\mu\text{g}/\text{ml}$ 血浆浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该药物组合物可以在该受试者中提供 $\geq 20\mu\text{g}/\text{ml}$ (即 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高)谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该药物组合物可以在该受试者中提供 $\geq 30\mu\text{g}/\text{ml}$ (即 $30\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高)谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该药物组合物可以在该受试者中提供 $\geq 40\mu\text{g}/\text{ml}$ (即 $40\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高)谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该药物组合物可以在该受试者中提供约 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ - $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该药物组合物可以在该受试者中提供约 $30\mu\text{g}/\text{ml}$ - $80\mu\text{g}/\text{ml}$ 谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。施用该药物组合物可以在该受试者中提供约 $40\mu\text{g}/\text{ml}$ - $70\mu\text{g}/\text{ml}$ 谷浓度的阿尼鲁单抗或其功能变体。

[0110] 该药物组合物可以在该受试者中提供如下的治疗效果,其至少等效于通过施用每4周一次(Q4W)施用的300mg阿尼鲁单抗或其功能变体的静脉内剂量提供的治疗效果。该药物组合物可在受试者体内提供如下的阿尼鲁单抗或其功能变体的谷浓度,其大于通过每4周一次(Q4W)施用300mg阿尼鲁单抗或其功能变体的静脉内剂量所提供的阿尼鲁单抗或其功能变体的谷浓度。该阿尼鲁单抗或其功能变体可以包含在药物组合物中。该药物组合物可包含约 $150\text{mg}/\text{ml}$ 至 $200\text{mg}/\text{ml}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体、约25mM至150mM赖氨酸盐和无负载的赋形剂。该药物组合物可包含 $150\text{mg}/\text{mL}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。该药物组合物可包含50mM赖氨酸HCl。该药物组合物可包含130mM海藻糖二水合物。该药物组合物可包含0.05%聚山梨酯80。该药物组合物可以包含25mM组氨酸/组氨酸HCl。该药物组合物可包含 $150\text{mg}/\text{mL}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体、50mM赖氨酸HCl、130mM海藻糖二水合物、0.05%聚山梨酯80和25mM组氨酸/组氨酸HCl。

[0111] 该药物组合物可包含约 $150\text{mg}/\text{ml}$ 至 $200\text{mg}/\text{ml}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体、约25mM至150mM赖氨酸盐和无负载的赋形剂。该药物组合物可包含 $150\text{mg}/\text{mL}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。该药物组合物可包含50mM赖氨酸HCl。该药物组合物可包含130mM海藻糖二水合物。该药物组合物可包含约 $150\text{mg}/\text{ml}$ 至 $200\text{mg}/\text{ml}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体、约25mM至150mM赖氨酸盐和无负载的赋形剂。该药物组合物可包含 $150\text{mg}/\text{mL}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体。该药物组合物可包含50mM赖氨酸HCl。该药物组合物可包含130mM海藻糖二水合物。该药物组合物可包含0.05%聚山梨酯80。该药物组合物可以包含25mM组氨酸/组氨酸HCl。该药物组合物可包含 $150\text{mg}/\text{mL}$ 阿尼鲁单抗或其功能变体、50mM赖氨酸HCl、130mM海藻糖二水合物、0.05%聚山梨酯80和25mM组氨酸/组氨酸HCl。

[0112] 4.6. 装置

[0113] 本发明还涉及一种注射装置,该注射装置包含本发明的单位剂量或用于本发明的任何用途的药物组合物。

[0114] 该注射装置中的药物可包含>105mg (即大于105mg) 并且<150mg (即小于150mg) 阿尼鲁单抗或其功能变体。该注射装置中的药物组合物可包含约120mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该注射装置中的药物组合物可包含120mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该注射装置中的药物组合物中的阿尼鲁单抗或其功能变体的浓度可以是约150mg/ml。该注射装置中的药物组合物的体积可以是至少约0.8ml。该药物组合物的体积可以是约0.8ml。

[0115] 该注射装置中的药物组合物可包含约150mg/ml至200mg/ml阿尼鲁单抗或其功能变体、约25mM至150mM赖氨酸盐和无负载的赋形剂。该注射装置中的药物组合物可包含150mg/mL阿尼鲁单抗或其功能变体。该注射装置中的药物组合物可包含50mM赖氨酸HCl。该药物组合物可包含130mM海藻糖二水合物。该注射装置中的药物组合物可包含约150mg/ml至200mg/ml阿尼鲁单抗或其功能变体、约25mM至150mM赖氨酸盐和无负载的赋形剂。该注射装置中的药物组合物可包含150mg/mL阿尼鲁单抗或其功能变体。该药物组合物可包含50mM赖氨酸HCl。该注射装置中的药物组合物可包含130mM海藻糖二水合物。该注射装置中的药物组合物可包含0.05%聚山梨酯80。该注射装置中的药物组合物可包含25mM组氨酸/组氨酸HCl。该注射装置中的药物组合物可包含150mg/mL阿尼鲁单抗或其功能变体、50mM赖氨酸HCl、130mM海藻糖二水合物、0.05%聚山梨酯80和25mM组氨酸/组氨酸HCl。

[0116] 在另一方面, 本发明涉及一种包含单位剂量的注射装置。该单位剂量可包含>105mg (即至少105mg) 并且<150mg (即小于150mg) 的阿尼鲁单抗或其功能变体。该单位剂量可包含≤135mg (即135mg或更少) 阿尼鲁单抗或其功能变体。该单位剂量可包含约120mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该注射装置中的单位剂量可包含120mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该注射装置中的单位剂量可基本上由>105mg并且<150mg阿尼鲁单抗或其功能变体组成。该注射装置中的单位剂量可基本上由≤135mg阿尼鲁单抗或其功能变体组成。该注射装置中的单位剂量可基本上由约120mg的阿尼鲁单抗或其功能变体组成。该注射装置中的单位剂量中的阿尼鲁单抗或其功能变体的浓度可以是约150mg/ml。该注射装置中的单位剂量的体积可以小于1ml。该注射装置中的单位剂量的体积可以是约0.5ml至约1ml。该单位剂量的浓度可以是约0.8ml。该单位剂量的体积可以是0.8ml。该注射装置中的单位剂量可包含约150mg/ml至200mg/ml阿尼鲁单抗或其功能变体、约25mM至150mM赖氨酸盐和无负载的赋形剂的配制品。该注射装置中的单位剂量可包含150mg/ml至200mg/ml阿尼鲁单抗或其功能变体、25mM至150mM赖氨酸盐和无负载的赋形剂的配制品。该单位剂量包含25mM组氨酸-HCL、130mM海藻糖和0.05%w/v聚山梨酯80的配制品。该配制品的pH可以是约5.9。

[0117] 注射装置可以是预填充式注射器(PFS)。注射装置可以是带附件的预填充式注射器(AFPS)。注射装置可以是自动注射器(AI)。

[0118] 4.7. 试剂盒

[0119] 在另一方面, 本发明涉及包含本发明的单位剂量和使用说明书的试剂盒, 其中该使用说明书包括用于向受试者皮下施用该单位剂量的说明书。

[0120] 在另一方面, 本发明涉及包含用于本发明的用途的药物组合物的试剂盒, 其中使用说明书包括用于向受试者皮下施用该药物组合物的说明书。

[0121] 在另一方面, 本发明涉及包含本发明中任一项的注射装置和使用说明书的试剂盒, 其中该使用说明书包括用于向该受试者皮下施用该单位剂量或药物组合物的注射装置的使用说明书。

[0122] 本发明的试剂盒可包含包装,其中该包装适配于容纳注射装置和使用说明书。使用说明书可附在注射装置上。该使用说明书可包括施用>105mg并且<150mg阿尼鲁单抗或其功能变体的说明书。该使用说明书可包括施用≤135mg阿尼鲁单抗或其功能变体的说明书。该使用说明书可包括施用120mg阿尼鲁单抗或其功能变体的说明书。该使用说明书可包括每4周施用120mg阿尼鲁单抗或其功能变体的说明书。该使用说明书可以将该受试者定义为患有I型IFN介导的疾病。该说明书可以将该受试者定义为患有CLE。该说明书可以将该受试者定义为患有中度至重度CLE。该使用说明书可以是书面说明书。

[0123] 该使用说明书可指定注射装置、单位剂量和/或药物组合物用于在治疗CLE中使用。该使用说明书包括每周施用120mg阿尼鲁单抗或其功能变体的说明书。

[0124] 4.8. 配制品

[0125] 该阿尼鲁单抗或其功能变体可以包含在药物组合物中。该药物组合物可包含约150mg/ml至200mg/ml阿尼鲁单抗或其功能变体、约25mM至150mM赖氨酸盐和无负载的赋形剂。该药物组合物可包含150mg/mL阿尼鲁单抗或其功能变体。该药物组合物可包含50mM赖氨酸HCl。该药物组合物可包含130mM海藻糖二水合物。该药物组合物可包含0.05%聚山梨酯80。该药物组合物可以包含25mM组氨酸/组氨酸HCl。该药物组合物可包含150mg/mL阿尼鲁单抗或其功能变体、50mM赖氨酸HCl、130mM海藻糖二水合物、0.05%聚山梨酯80和25mM组氨酸/组氨酸HCl。

[0126] 在美国专利10125195B1中详细描述了适于向受试者施用并包含阿尼鲁单抗的稳定配制品,将该专利以其全文并入本文。

[0127] 5. 定义

[0128] 5.1. 阿尼鲁单抗

[0129] 阿尼鲁单抗(MEDI-546,anifro,ANI)是针对I型干扰素受体(IFNAR1)的亚基1的人免疫球蛋白G1κ(IgG1κ)单克隆抗体(mAb)。阿尼鲁单抗下调IFNAR信号传导并且抑制IFN诱导型基因的表达。与阿尼鲁单抗有关的披露可以发现于美国专利号7662381和美国专利号9988459中,将这些专利通过引用以其全文并入本文。阿尼鲁单抗的序列信息提供在表5-1中:序列。

[0130] 表5-1:序列

[0131]

描述	SEQ ID	序列
阿尼鲁单抗 VH	1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT <u>NYWLA</u> WVRQMPGKGLESMG <u>I</u> IYPGDS <u>DIRYSPSFQG</u> QVTISADKSITTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR <u>HDIEGF</u> DYWGRGTLVTVSS

[0132]	阿尼鲁单抗 VL	2	EIVLTQSPGTL ~~SL~~ SPGERATLSC <u>RASQSVSSSFFA</u> WYQKPGQAPRLLIY <u>GASSRA</u> <u>TGIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYDSSAIT</u> FGQGTRLEIK
	HCDR1	3	NYWIA
	HCDR2	4	IIYPGDSDIRYSPSFQG
	HCDR3	5	HDIEGFDY
	LCDR1	6	RASQSVSSSFFA
	LCDR2	7	GASSRAT
	LCDR3	8	QQYDSSAIT
	轻链恒定区	9	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV ~~VCL~~ LN ~~NF~~ YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDS ~~TY~~ SL ~~ST~~ LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	重链恒定区	10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTV ~~VPSS~~ SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV ~~EPK~~ SCDKTHTCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV ~~VVDV~~ SHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDS ~~DGS~~ FFLYSKLTVDKSRWQQGNV ~~FSC~~ SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	重链	11	EVQLVQSGAEVKKPESLKISKCKSGSYIFTNYWIAWVRQMPGKGL ~~ES~~ MGIHPGDS DIRYSPSFQGGQVTISADKSITTA ~~YLQWSS~~ LKASD TAMYYCARHD IEGFDYWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRV ~~EPK~~ SCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCV ~~VVDV~~ SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDS ~~DGS~~ FFLYSKLTVDKSRWQQGNV ~~FSC~~ SVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
	轻链	12	EIVLTQSPGTL ~~SL~~ SPGERATLSCRASQSVS SSFFAWYQK PGQAPRLLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASV ~~VCL~~ LN ~~NF~~ YPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDS ~~TY~~ SL ~~ST~~ LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

[0133] “阿尼鲁单抗”是如下免疫球蛋白，其包含分别为SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5的HCDR1、HCDR2和HCDR3(或其功能变体)；以及分别为SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8的LCDR1、LCDR2和LCDR3(或其功能变体)。阿尼鲁单抗是包含SEQ ID NO:1的VH和SEQ ID NO:2的VL的免疫球蛋白。

[0134] 阿尼鲁单抗的恒定区已经修饰，使得与未经修饰的抗体相比，阿尼鲁单抗对至少一种Fc配体表现出降低的亲和力。阿尼鲁单抗是对IFNAR1具有特异性的经修饰的IgG类单克隆抗体，其在Fc区中包含L234F的氨基酸取代，如Kabat (1991, NIH出版91-3242, National Technical Information Service[国家技术信息服务局], 斯普林菲尔德, 弗吉尼亚州) 中所示的EU索引所编号的。阿尼鲁单抗是对IFNAR1具有特异性的经修饰的IgG类单克隆抗体，其在Fc区中包含L234F、L235E和/或P331S的氨基酸取代，如Kabat (1991, NIH出版91-3242, National Technical Information Service[国家技术信息服务局], 斯普林菲尔德, 弗吉尼亚州) 中所示的EU索引所编号的。阿尼鲁单抗是包含SEQ ID NO:9的轻链恒定区的抗体。阿尼鲁单抗是包含SEQ ID NO:10的重链恒定区的抗体。阿尼鲁单抗是包含SEQ ID NO:9的轻链恒定区和SEQ ID NO:10的重链恒定区的抗体。阿尼鲁单抗是包含SEQ ID NO:11的重链的抗体。阿尼鲁单抗是包含SEQ ID NO:12的轻链的抗体。阿尼鲁单抗是包含SEQ ID NO:11

的重链和SEQ ID NO:12的轻链的抗体。

[0135] 阿尼鲁单抗的功能变体是执行与阿尼鲁单抗相同功能的序列变体。阿尼鲁单抗的功能变体是与阿尼鲁单抗结合相同靶标并具有与阿尼鲁单抗相同的效应子功能的变体。功能阿尼鲁单抗变体包括阿尼鲁单抗的抗原结合片段以及阿尼鲁单抗的抗体和免疫球蛋白衍生物。功能变体包括生物仿制药和可互换产品。术语生物仿制药和可互换产品由FDA和EMA定义。术语生物仿制药是指在结构方面与批准的(例如经FDA批准的)生物产品(参考产品,例如阿尼鲁单抗)高度相似,并且在药代动力学、安全性和疗效方面与参考产品没有临床上有意义的差异的生物产品。可以在人药代动力学(暴露)和药效动力学(反应)研究以及临床免疫原性的评估中评估生物仿制药是否存在临床上有意义的差异。可互换产品是一种生物仿制药,其预期在任何给定患者中产生与参考产品相同的临床结果。

[0136] 例如,参考(阿尼鲁单抗)抗体的变体可包含:当与SEQ ID NO:3相比时具有最多2个氨基酸差异的重链CDR1;当与SEQ ID NO:4相比时具有最多2个氨基酸差异的重链CDR2;当与SEQ ID NO:5相比时具有最多2个氨基酸差异的重链CDR3;当与SEQ ID NO:6相比时具有最多2个氨基酸差异的轻链CDR1;当与SEQ ID NO:7相比时具有最多2个氨基酸差异的轻链CDR2;以及当与SEQ ID NO:8相比时具有最多2个氨基酸差异的轻链CDR3;其中该变体抗体与阿尼鲁单抗的靶标(例如IFNAR)结合,并且优选以相同亲和力结合。

[0137] 参考(阿尼鲁单抗)抗体的变体可包含:当与SEQ ID NO:3相比时具有最多1个氨基酸差异的重链CDR1;当与SEQ ID NO:4相比时具有最多1个氨基酸差异的重链CDR2;当与SEQ ID NO:5相比时具有最多1个氨基酸差异的重链CDR3;当与SEQ ID NO:6相比时具有最多1个氨基酸差异的轻链CDR1;当与SEQ ID NO:7相比时具有最多1个氨基酸差异的轻链CDR2;以及当与SEQ ID NO:8相比时具有最多1个氨基酸差异的轻链CDR3;其中该变体抗体与阿尼鲁单抗的靶标(例如IFNAR)结合,任选地以相同亲和力结合。

[0138] 当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体可以在其CDR中具有总计最多5、4或3个氨基酸差异,条件是每个CDR存在最多2个(任选地最多1个)氨基酸差异。当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体可以在其CDR中具有总计最多2个(任选地最多1个)氨基酸差异,条件是每个CDR存在最多2个氨基酸差异。当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体可以在其CDR中具有总计最多2个(任选地最多1个)氨基酸差异,条件是每个CDR存在最多1个氨基酸差异。

[0139] 当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体可以在其框架区中具有总计最多5、4或3个氨基酸差异,条件是每个框架区存在最多2个(任选地最多1个)氨基酸差异。任选地,当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体在其框架区中具有总计最多2个(任选地最多1个)氨基酸差异,条件是每个框架区存在最多2个氨基酸差异。任选地,当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体在其框架区中具有总计最多2个(任选地最多1个)氨基酸差异,条件是每个框架区存在最多1个氨基酸差异。

[0140] 变体抗体可包含如本文所述的可变重链和可变轻链,其中:当与本文的重链序列相比时,该重链具有最多14个氨基酸差异(每个CDR中最多2个氨基酸差异,并且每个框架区中最多2个氨基酸差异);并且当与本文的轻链序列相比时,该轻链具有最多14个氨基酸差异(每个CDR中最多2个氨基酸差异,并且每个框架区中最多2个氨基酸差异);其中该变体抗体与参考(阿尼鲁单抗)抗体结合相同的靶抗原(例如IFNAR),并且优选以相同亲和力结合。

[0141] 这些变体重链或轻链可以被称为参考重链或轻链的“功能等效物”。变体抗体可包含如本文所述的可变重链和可变轻链,其中:当与本文的重链序列相比时,该重链具有最多7个氨基酸差异(每个CDR中最多1个氨基酸差异,并且每个框架区中最多1个氨基酸差异);并且当与本文的轻链序列相比时,该轻链具有最多7个氨基酸差异(每个CDR中最多1个氨基酸差异,并且每个框架区中最多1个氨基酸差异);其中该变体抗体与参考(阿尼鲁单抗)抗体结合相同的靶抗原(例如IFNAR),并且优选以相同亲和力结合。

[0142] 阿尼鲁单抗的功能变体包括W0 2018/023976 A1中描述的抗体,将其通过引用并入本文(表5-2)。

[0143] 表5-2:抗IFNAR抗体序列

[0144]	描述	SEQ ID	序列
	H15D10 (VH)	13	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTNYWVAWVRQMPGKGLESMGIIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAY
	L8C3 (VL)	14	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQNVGNYNWYQQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMEHAPPTFGQGTKVEIKR
	L16C11 (VL)	15	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVIGYYLAWYQQKPGQAPRLLIYSVSTLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYRFPITFGQGTKVEIK
	H19B7 (VH)	16	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTNYWMAWVRQMPGKGLESMGIIYPSDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHDVEGYDYWGQGTILVTVSS

[0145] 功能变体包含含有VH氨基酸序列SEQ ID NO:13的抗体。功能变体包含含有VH氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体。功能变体包含含有VL氨基酸序列SEQ ID NO:14的抗体。功能变体包含含有VL氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体。功能变体包含含有VH氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体。功能变体包含含有VH序列SEQ ID NO:13和VL氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体。功能变体包含含有VH序列SEQ ID NO:13和VL氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体。功能变体包含含有VH序列SEQ ID NO:16和VL氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体。功能变体包含含有VH序列SEQ ID NO:16和VL氨基酸序列SEQ ID NO:14的抗体。

[0146] IFNAR抑制剂可以是包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:13的单克隆抗体。抗IFNAR抗体可包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:16。抗IFNAR抗体可包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:14。抗IFNAR抗体可包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:15。抗IFNAR抗体可包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:16。抗IFNAR抗体可包含VH序列SEQ ID NO:13和VL氨基酸序列SEQ ID NO:16。抗IFNAR抗体可包含VH序列SEQ ID NO:13和VL氨基酸序列SEQ ID NO:15。抗IFNAR抗体可包含VH序列SEQ ID NO:16和VL氨基酸序列SEQ ID NO:15。抗IFNAR抗体可包含VH序列SEQ ID NO:16和VL氨基酸序列SEQ ID NO:14。

[0147] 阿尼鲁单抗和抗IFNAR抗体的功能变体包括通过引用并入本文的CN 11327807中描述的QX006N抗体。阿尼鲁单抗的功能变体包括W0 2018/023976A1中描述的抗体,将其通过引用并入本文(表3)。

[0148] 表3:QX006N抗体序列

	描述	SEQ ID NO	序列
[0149]	QX006N (VH)	17	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSYYMTWVRQAPGKGLEW VSVINVYGGTTYASWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREDVAVYMAIDLWGQGLTVTVSS
	QX006N (VL)	18	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQSSISNQLSWYQQKPGKAPKLL IYDASSLASGVPSRFSRSGTKFTLTISLQPEDFATYYCLGIYGD GADDGIAFGGGTKVEIK
	QX006N (HCDR1)	19	SYMT
	QX006N (HCDR2)	20	VINVYGGTTYASWAKG
[0150]	QX006N (HCDR3)	21	EDVAVYMAIDL
	QX006N (LCDR1)	22	QASQSSISNQLS
	QX006N (LCDR2)	23	DASSLAS
	QX006N (LCDR3)	24	LGIYGDGADDGIA

[0151] IFNAR抑制剂可以是包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:17的单克隆抗体。抗IFNAR抗体可包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。

[0152] QX006N是如下免疫球蛋白,其包含分别为SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:21的HCDR1、HCDR2和HCDR3(或其功能变体);以及分别为SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:23的LCDR1、LCDR2和LCDR3(或其功能变体)。QX006N是一种包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:17、VL氨基酸序列SEQ ID NO:18的免疫球蛋白。

[0153] 5.2. 皮肤红斑狼疮

[0154] 皮肤红斑狼疮(CLE)是一种罕见、慢性、炎性、自身免疫、1型干扰素(IFN)驱动的皮肤病,其可自行发生,或作为系统性红斑狼疮(SLE)更广泛诊断的一部分。CLE有3种亚型:急性CLE、亚急性CLE和慢性CLE。慢性CLE是最多样化的类别,并且进一步分为盘状CLE、冻疮LE、LE脂膜炎和肿胀性狼疮(也称为间歇性CLE,并且有时被归类为一个单独的亚型)。UV暴露、吸烟和某些药物是加重CLE的常见触发因素。感染和激素也可能引发CLE症状。目前没有专门治疗CLE的治疗方法,这突出表明,对于具有疾病特异性作用机制的新治疗,在降低总体疾病活动性的同时,也降低了复发和长期皮肤损害的风险,有着大量未得到满足的医疗需求。最常用的治疗方法是局部皮质类固醇,但治疗依从性会随着时间的推移而下降,并且持续使用会产生副作用^{1,6}。其他“标签外”治疗包括使用抗疟药物(羟基氯喹)、类固醇、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、霉酚酸酯钠、霉酚酸酯、氨苯砜、沙利度胺和来那度胺进行系统性治疗,以及使用曲安奈德(病灶内注射)、钙调神经磷酸酶抑制剂、沙丁胺醇、维甲酸、R333、克林霉素和Janus激酶抑制剂进行局部/外用治疗¹。预防性治疗包括UV防护、戒烟、消除光敏药物和补充维生素D¹。

[0155] 5.3. 甾体类

[0156] 口服皮质类固醇(OCS,糖皮质激素)包括泼尼松、可的松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙和曲安奈德。口服泼尼松的等效剂量的实例示于表5-4中。

[0157] 表5-4:口服泼尼松的等效剂量的实例

口服泼尼松及 等效物	等效剂量				
	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
口服泼尼松	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
可的松	37.5 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
[0158] 氢化可的松	30 mg	40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
甲基泼尼松龙	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg
泼尼松龙	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
曲安奈德	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg

[0159] 5.4. 剂型

[0160] 单位剂量(也称为单位剂量形式、药物单位剂量或药物单位剂量形式)是由单个单位形成的剂量。单位剂量(单位剂量形式)适用于在单个施用向受试者施用。单位剂量(单位剂量形式)可包装在单个单位容器中,例如一次性预填充式注射器或自动注射器。单位剂量的优点是,它们可以作为包含预定量的药物的单一剂量单位订购、包装、处理和施用。单位剂量可以减少施用错误并且降低浪费。

[0161] 5.5. PK/PD

[0162] 可根据血浆药物浓度-时间曲线(AUC)对能够通过SC施用和IV施用获得的血浆水平进行比较,AUC反映了施用药物剂量后机体暴露于抗体的情况。例如,在临床研究期间,可以通过测量几个时间点的血浆浓度来绘制患者的血浆药物浓度-时间曲线。如果采用计算机模拟建模方法,可以预测任何给定剂量的血浆药物浓度-时间。然后通过整合血浆药物浓度-时间曲线来计算AUC(曲线下面积)。Tummala等人⁴中描述了合适的方法,将该文献通过引用以其整体并入本文。在本文描述的实例中,PK参数通过用Phoenix WinNonlin V/6.2(Certara公司,普林斯顿,新泽西州,美国)的非房室分析计算,并且包括血清浓度-时间曲线下的面积(AUC)、清除率(CL,CL/F)、最大血清浓度($C_{\text{最大}}$)和达到最大血清浓度的时间($t_{\text{最大}}$)。所有数据均使用SAS系统V.9.2(SAS软件研究所公司(SAS Institute Inc.),卡里市,北卡罗来纳州,美国)进行分析。

[0163] 方便地,可以计算通过SC施用获得的AUC与通过IV施用获得的AUC的比率($AUC_{\text{SC}}/AUC_{\text{IV}}$),从而提供由剂量途径提供的生物利用度的数值比较。此处提及的“AUC比率”是指 $AUC_{\text{SC}}/AUC_{\text{IV}}$ 比率。为了提供统计学稳健性,AUC比率优选为从多个重复实验(或计算机模拟)计算的均值、中位数或模式(例如,均值)。参考实例证明了这种方法。可通过汇总从多个患者(或多个计算机模拟)获得的数据来得出均值、中位数或模式(优选均值)。因此,AUC比率可以反映多个患者的均值、中位数或模式(优选均值)AUC。

[0164] 5.6. 药代动力学词汇表

[0165] 曲线下面积(AUC):血浆药物浓度-时间曲线下面积,其用作药物暴露的衡量指标。

[0166] $C_{\text{平均}}$:稳态平均浓度。

[0167] $C_{\text{最大}}$:血浆中药物的最大(或峰)浓度。

[0168] $C_{\text{最小}}$:最小血浆药物浓度。

[0169] $C_{\text{谷}}$:临施用下一剂量之前在血浆中处于稳态的药物浓度。谷血浆浓度(稳态时给药间隔结束时测得的浓度[在下次施用前直接获得])。

[0170] LLOQ:定量下限,可通过合适的精度和准确度进行定量确定的样品中分析物的最低量。

[0171] 线性药代动力学:当血液或血浆中药物的浓度随渐增剂量成比例地增加时,并且消除速率与浓度成比例,该药物被认为表现出线性药代动力学。这些药物的清除率和分布体积是非剂量依赖性的。

[0172] 非线性药代动力学:与线性药代动力学相反,血液或血浆中药物的浓度不会随渐增剂量成比例地增加。这些的清除率和分布体积可能因施用剂量而变化。非线性可能与吸收、分布和/或消除过程的任何组成部分有关。

[0173] 5.7. 输送装置

[0174] 除了提供抗体的皮下施用,还可以通过带附件的预填充式注射器(APFS)、自动注射器(AI)或其组合进行皮下施用来进一步增强自我施用(例如家用)的能力。已经发现此类装置对于施用皮下剂量的抗体具有良好耐受性和可靠性,并且为优化患者照护提供了进一步的选择。实际上,此类装置可降低患者频繁访视的负担。Ferguson等人⁵描述了合适的APFS装置的实例,将该文献通过引用以其整体并入本文。

[0175] 诸位发明人阐明的剂量在APFS施用方面提供了优势,因为APFS装置通常施用的最大体积为1ml。在>105mg至<155mg范围内的剂量可由约0.8ml的体积容易容纳,使得本发明的一种或多种剂量特别适合于APFS和AI施用。为了进行比较,由于阿尼鲁单抗的粘度,需要在>1ml的体积内施用更大剂量(特别是>150mg的剂量),需要至少两次SC注射,这对患者不方便,并且需要多个预填充装置。

[0176] 输送装置可以是单次使用的一次性系统,其被设计成能够手动地皮下(SC)施用剂量。

[0177] 5.8. 终点

[0178] 5.8.1. BILAG-2004(大不列颠群岛狼疮评估组-2004)

[0179] BILAG-2004是关于9个器官系统(一般状况、粘膜皮肤、神经精神系统、肌肉骨骼、心肺、胃肠道、眼睛、肾脏和血液学)的转化指数,其能够捕获临床表现的变化的严重度。根据设计它具有顺序级别,并且没有全局评分;准确地说,它通过比较最近的4周与其之前的4周,一目了然地记录了跨不同器官系统的疾病活动性。它是基于医生的意向治疗的原则并且将疾病活动性从A到E分为5种不同水平:

[0180] • A级表示疾病非常具活动性,需要免疫抑制药物和/或>20mg/天的泼尼松剂量或等效物

[0181] • B级表示中度疾病活动性,需要较低剂量的皮质类固醇、外用类固醇、外用免疫抑制剂、抗疟药或NSAID

[0182] • C级指示疾病轻度稳定

[0183] • D级意味着无疾病活动性,但系统先前已受累

[0184] • E级指示无当前或既往疾病活动性

[0185] 尽管BILAG-2004是基于意向治疗的原则开发的,但治疗与评分指数无关。只有活动性表现的存在会影响评分。

[0186] BILAG定义的粘膜皮肤或肌肉骨骼器官系统的改善分别代表皮疹或关节炎。

[0187] 5.8.2. BICLA(基于BILAG的综合狼疮评估)

[0188] BICLA是最初通过疾病活动性指数的专家共识得出的综合指数。BICLA反应被定义为(1)在参加时具有中度或重度疾病活动性的所有身体系统中的基线BILAG评分的至少一个等级改善(例如,所有A(重度疾病)评分降至B(中度)、C(轻度)或D(无活动性)和所有B评分降至C或D);(2)无新BILAG A或多于一个新BILAG B评分;(3)总SLEDAI评分自基线无恶化;(4)在医生全局评估中无显著退化($\leq 10\%$);以及(5)无治疗失败(开始非方案治疗)。

[0189] 特别地,如果满足以下标准,则受试者是BICLA反应者:

[0190] a) 所有基线BILAG-2004A降低至B/C/D和所有基线BILAG-2004B降低至C/D,并且在其他器官系统中无BILAG-2004恶化,如由1个新BILAG-2004A或多于1个新BILAG-2004B项所定义的;

[0191] b) SLEDAI-2K自基线无恶化,如定义为SLEDAI-2K自基线增加 >0 分;

[0192] c) 根据3分PGA VAS,受试者的狼疮疾病活动性自基线无恶化,由增加 ≥ 0.30 分所定义的;

[0193] d) 在评估之前没有中止研究产品或使用方案允许的阈值以外的限制性药物

[0194] 5.8.3. CLASI (皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数,炎性疾病活动性)

[0195] 皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数 (CLASI) 是于2005年开发的,作为一种特异性跟踪CLE患者的皮肤活动性和损害的方法⁷。CLASI是一种简单的单页工具,其单独量化身体各个部位的皮肤疾病活动性和损害⁸。CLASI的特征是皮肤活动性汇总评分 (CLASI-A) 和损伤汇总评分 (CLASI-D)。该指数具有高的评定者间和评定者内可靠性,并且当用于CLE和SLE成人时对变化有反应。CLASI活动性评分与疾病严重度相关:轻度、中度和重度疾病分别对应于0-9(灵敏度93%,特异性78%)、10-20和21-70(灵敏度80%,特异性95%)的CLASI活动性评分范围(表5-5)。

[0196] 表5-5: 基于CLASI活动性评分的CLE疾病严重度

CLE疾病	CLASI活动性评分范围
轻度	0-9
中度	10-20
重度	21-70

[0198] 皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数 (CLASI) 量化皮肤红斑狼疮中的疾病活动性和损害。它可以区分不同的治疗反应水平,例如,它能够检测活动性评分自基线的特定百分比降低,或可以通过均值/中位数评分报告。特别地,CLASI是用于评估狼疮的皮肤病变的经验证的指数,并且由2个单独的评分组成:第一个评分总结了该疾病的炎性活动性;第二个评分是该疾病造成的损害的衡量指标。活动性评分考虑到了红斑、鳞屑/肥大、粘膜病变、近期脱发和非瘢痕性脱发。损害评分代表色素沉着异常、瘢痕化/萎缩/脂膜炎和头皮瘢痕化。询问受试者其色素沉着异常是否持续12个月或更长时间,在这种情况下色素沉着异常评分加倍。以上每个参数都是在特别包括在内的13个不同的解剖位置中测量的,因为这些解剖位置最常在皮肤红斑狼疮 (CLE) 中受累。测量每个区域中最严重的病变。

[0199] 改良的CLASI (mCLASI) 被定义为描述皮肤红斑、鳞屑/肥大和头皮炎症的CLASI的活动性部分。口腔溃疡和脱发(没有头皮炎症)的活动性被排除在mCLASI分析之外,所有损害衡量指标也是如此。如使用mCLASI测量的,皮疹的临床上有意义的改善定义为基线活动性评分下降 $\geq 50\%$ 。

[0200] 5.8.4.SRI (系统性红斑狼疮反应者指数 ≥ 4)

[0201] 如果满足以下所有标准,则受试者实现SRI (4):

[0202] • SLEDAI-2K自基线的降低 ≥ 4 分;

[0203] • 使用BILAG-2004,与基线相比无新器官系统受累,如由1个或多个BILAG-2004A或者2个或更多个

[0204] • BILAG-2004B项所定义的;

[0205] • 根据3分PGA VAS,受试者的狼疮疾病活动性自基线无恶化,由增加 ≥ 0.30 分所定义的。

[0206] SRI (X) (X=5、6、7或8)是由满足以下标准的受试者的比例定义的:

[0207] • SLEDAI-2K自基线的降低 $\geq X$ 分;

[0208] • 使用BILAG-2004,与基线相比无新器官系统受累,如由1个或多个BILAG-2004A或者2个或

[0209] • 更多个BILAG-2004B项所定义的;

[0210] • 根据3分PGA VAS,受试者的狼疮疾病活动性自基线无恶化,由

[0211] • 增加 ≥ 0.30 分所定义的5.8.5.SLEDAI-2K (系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000)

[0212] SLEDAI-2K疾病活动性指数由一系列各自具有定义的器官表现组成。经认证的研究者或指定医生将完成SLEDAI-2K评估,并且决定在过去4周内每种表现是“存在”还是“不存在”。该评估还包括收集血液和尿液以评估SLEDAI-2K的实验室类别。

[0213] SLEDAI-2K评估由24个狼疮相关的项组成。它是一种加权工具,其中将描述符乘以特定器官的“权重”。例如,将肾脏描述符乘以4,并且将中枢神经描述符乘以8,并且将这些加权的器官表现总计为最终评分。SLEDAI-2K评分范围为0分至105分,0表示无活动性疾病。SLEDAI-2K评分是对狼疮疾病活动性的有效、可靠和灵敏的临床评估。使用临床和实验室值访视前30天的时间范围计算的SLEDAI-2K已被证明与具有10天窗口的SLEDAI-2K相似⁹。

[0214] SLEDAI-2K定义的皮疹消退被定义为基线时皮疹评分 ≥ 2 的患者第52周评分为0。

[0215] 5.9.I型IFN基因标记 (IFNGS)

[0216] I型IFN被认为在SLE疾病发病机制中起重要作用,并且该途径的抑制是由阿尼鲁单抗靶向的。为了了解I型IFN表达与对抗IFN疗法的反应之间的关系,有必要知道受试者的疾病是否由I型IFN激活所驱动。然而,直接测量I型IFN仍然是挑战。因此,开发了基于转录物的标记物以评价靶蛋白过表达对一组特定的mRNA标记物的影响。这些标记物的表达很容易在全血中检测到,并且显示出与SLE中患病组织(如皮肤)中的表达相关。SLE受试者的转录物得分的双峰分布支持定义IFN测试高和低亚群(图1)。I型IFN测试在W0 2011028933A1中进行了描述,将其通过引用以其全文并入本文。I型IFN基因标记可用于鉴定具有I型IFN基因标记(IFNGS)测试高的患者或IFNGS测试低的患者的受试者。IFNGS测试测量受试者全血中与3个参考基因18S、ACTB和GAPDH相比的基因IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2的表达。测试结果是预先确定的截止值进行比较的得分,该截止值将患者分为具有低水平或高水平IFN诱导型基因表达的2组(图1)。

[0217] 基因的表达可通过RT-PCR测量。用于检测基因的合适引物和探针可以在W0 2011028933中找到。用于测量IFNGS测试的基因表达的合适试剂盒是QIAGEN *therascreen*[®]

IFIGx RGQ RT-PCR试剂盒 (IFIGx试剂盒), 如Brohawn等人所述¹⁰, 将该文献通过引用以其整体并入本文。

[0218] IFN 21基因标记 (IFNGS) 是经验证的I型IFN信号传导的药效动力学标记物[10], 其在患有I型IFN介导的疾病 (包括CLE) 的患者中升高。

[0219] 通过测量IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2表达来计算4-基因IFNGS评分。通过测量IFI27、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI6表达来计算5-基因IFNGS评分。通过对错误!找不到引用源中所示的基因的测量来计算21-基因IFNGS评分。基因表达可通过检测受试者全血或组织中的mRNA来测量。可通过测量受试者血液或组织中的IFNGS基因表达 (例如, mRNA), 并且将这些基因表达水平与血液或组织中的看家 (house-keeping) 基因或对照基因 (例如, ACTB、GAPDH和18S rRNA) 的表达进行比较来检测IFNGS (4-基因、5-基因或21-基因) 评分。

[0220] 6. 实例1: MUSE, ClinicalTrial.gov标识号: NCT01438489

[0221] MUSE是一项2期多国多中心随机双盲安慰剂对照平行组研究, 用以评估2种静脉内 (IV) 治疗方案在患有慢性、中度至重度活动性SLE且对标准照护 (SOC) SLE反应不足的成人参与者中的疗效和安全性。每4周 (28天) 以固定剂量施用研究产品 (阿尼鲁单抗或安慰剂), 总共13个剂量。

[0222] 在Furie等人2017³中更详细地描述了MUSE, 将该文献通过引用以其整体并入本文。

[0223] 7. 实例2: TULIP I和II, ClinicalTrial.gov标识号: NCT02446912和NCT02446899

[0224] TULIP I和TULIP II是3期多中心多国随机双盲安慰剂对照研究, 用以评估相比于安慰剂, 两个剂量的阿尼鲁单抗的静脉内 (IV) 治疗方案在接受标准照护 (SOC) 治疗的、患有中度至重度活动性自身抗体阳性系统性红斑狼疮 (SLE) 的受试者中的疗效和安全性。

[0225] 7.1.1. 限制性用药

[0226] 如果受试者接受以下中的1项, 则该受试者被认为是非反应者。柳氮磺吡啶; 达那唑; 氨苯砜; 硫唑嘌呤>200mg/天或日剂量大于第0周 (第1天) 的剂量; 霉酚酸酯>2.0g/天或霉酚酸>1.44g/天或日剂量大于第0周 (第1天) 的剂量; 口服、SC或肌内甲氨蝶呤>25mg/周或日剂量大于第0周 (第1天) 的剂量; 咪唑立宾>150mg/天或日剂量大于第0周 (第1天) 的剂量; 口服、SC或肌内甲氨蝶呤的施用途径的任何变化; 静脉内皮质类固醇>40mg/天但≤1mg/天甲基泼尼松龙或等效物; 肌内皮质类固醇>80mg/天甲基泼尼松龙或等效物; 皮下或肌内皮质类固醇前体; 用OCS>40mg/天泼尼松或等效物进行治疗; 用高于第1天剂量的OCS进行治疗, 给药期>14天; 具有长生物半衰期的皮质类固醇 (例如, 地塞米松、倍他米松); 其他免疫抑制剂包括但不限于钙调神经磷酸酶抑制剂 (例如, 环孢菌素、他克莫司 [包括外用]) 或来氟米特。环孢菌素滴眼液可用于本研究。

[0227] 在Furie等人2019¹¹中更详细地描述了TULIP, 将该文献通过引用以其整体并入本文。在Morand等人2020¹²中给出了TULIP II的结果, 将该文献通过引用以其整体并入本文。

[0228] 8. 实例3: 在2项3期试验中阿尼鲁单抗治疗的狼疮患者的皮肤复发评估和OCS逐渐减量

[0229] 8.1. 介绍

[0230] 狼疮疾病复发和用口服皮质类固醇 (OCS) 治疗狼疮与器官损害累积 (organ damage accrual) 有关。在3期试验TULIP-1 (NCT02446912) 和TULIP-2 (NCT02446899) 中, 相

比于安慰剂,接受阿尼鲁单抗(一种抗I型干扰素受体亚基1的单克隆抗体)的狼疮患者具有较低的发作率并且能够逐渐减量OCS剂量。在TULIP试验中,诸位发明人评估了阿尼鲁单抗治疗对皮肤复发的影响以及关于OCS逐渐减量。

[0231] 8.2. 方法

[0232] 随机双盲安慰剂对照TULIP-1和TULIP-2试验评估了阿尼鲁单抗(每4周300mg IV,持续48周,主要终点在第52周)在尽管进行了标准照护治疗但仍患有中度至重度活动性SLE的患者中的疗效和安全性。复发被定义为与在先访视相比的 ≥ 1 个新BILAG-2004A或 ≥ 2 个新BILAG-2004B域评分。接受基线OCS ≥ 10 mg/天的患者在第8周和第40周之间需要进行OCS逐渐减量尝试(tapering attempt)至 ≤ 7.5 mg/天。维持OCS剂量降低被定义为到第40周实现OCS剂量 ≤ 7.5 mg/天并且维持到第52周。根据TULIP-2方案,使用限制性用药规则分别分析了TULIP-1和-2,并汇总了来自两项试验的数据。诸位发明人通过器官域描述性地分析了在基线时OCS ≥ 10 mg/天并且维持OCS降低的患者中的复发。

[0233] 8.3. 结果

[0234] 汇总了726名患者的数据;360名接受300mg阿尼鲁单抗(每个试验中有180名患者),并且366名接受安慰剂(TULIP-1和TULIP-2中分别为184名和182名患者)。治疗组之间的基线患者人口统计学和治疗特征是相当的(图5)。在阿尼鲁单抗和安慰剂组中,大多数患者具有 ≥ 1 个BILAG A器官域评分(分别为48.3%和48.9%)或无A项且 ≥ 2 个B项(47.2%和44.3%)(图5)。阿尼鲁单抗和安慰剂组的均值(SD)SLEDAI-2K评分分别为11.4(3.8)和11.5(3.7)。基线时最常受影响的器官域为粘膜皮肤(BILAG-200486.4%, $n=627$;SLEDAI-2K 96.3%, $n=699$)、肌肉骨骼(BILAG-200488.8%, $n=645$;SLEDAI-2K 94.2%, $n=684$)和免疫学域(SLEDAI-2K 64.3%, $n=467$)(图6A-C);由于排除了患有重度活动性狼疮性肾炎或具有重度活动性CNS表现的患者,对于BILAG-2004($<3\%$,神经精神系统; $<8\%$,肾脏)和SLEDAI-2K($<0.6\%$,CNS; $<10\%$,肾脏)两者,基线时中枢神经系统(CNS)/神经精神系统和肾脏受累相对不常见。通过BILAG-2004和SLEDAI-2K评估的基线器官域受累在治疗组之间是相似的(图6A-C)。

[0235] 在第52周,相比于安慰剂,更多使用阿尼鲁单抗治疗的患者在BILAG-2004粘膜皮肤和肌肉骨骼域评分方面具有改善。在大多数不太经常受影响的域中也观察到改善(图7)。

[0236] 总共360名患者接受阿尼鲁单抗(TULIP-1, $n=180$;TULIP-2, $n=180$),366名接受安慰剂(TULIP-1, $n=184$;TULIP-2, $n=182$)。总之,相比于安慰剂(42.9%, $n=157$),使用阿尼鲁单抗(33.6%, $n=121$)发生 ≥ 1 次发作的患者更少。在两个治疗组中,发作最常发生在粘膜皮肤、肌肉骨骼和肾脏域中;跨所有3个域,相比于安慰剂(26.8%、25.4%和7.4%),使用阿尼鲁单抗(22.8%、19.4%和5.0%)经历 ≥ 1 次发作的患者更少(图7和表8-1)。

[0237] 表8-1:汇总的TULIP-1和TULIP-2数据中按器官域的复发次数。

[0238]

复发 次数	总计, n (%)		粘膜皮肤, n (%)		肌肉骨骼, n (%)		肾脏, n (%)	
	安慰剂 (n = 366)	阿尼鲁单抗 300 mg (n = 360)	安慰剂 (n = 366)	阿尼鲁单抗 300 mg (n = 360)	安慰剂 (n = 366)	阿尼鲁单抗 300 mg (n = 360)	安慰剂 (n = 366)	阿尼鲁 单抗 300 mg (n = 360)
0	209 (57.1)	239 (66.4)	268 (73.2)	278 (77.2)	273 (74.6)	290 (80.6)	339 (92.6)	342 (95.0)
≥ 1	157 (42.9)	121 (33.6)	98 (26.8)	82 (22.8)	93 (25.4)	70 (19.4)	27 (7.4)	18 (5.0)
1	89 (24.3)	74 (20.6)	68 (18.6)	62 (17.2)	67 (18.3)	48 (13.3)	17 (4.6)	10 (2.8)
2	49 (13.4)	28 (7.8)	26 (7.1)	18 (5.0)	21 (5.7)	14 (3.9)	7 (1.9)	5 (1.4)
≥ 3	19 (5.2)	19 (5.3)	4 (1.1)	2 (0.6)	5 (1.4)	8 (2.2)	3 (0.8)	3 (0.8)

[0239] BILAG, 大不列颠群岛狼疮评估组。整个组中的复发被定义为与在先访视相比的 ≥ 1 个新BILAG-2004A或 ≥ 2 个新BILAG-2004B项。如果相应器官与复发相关, 则存在BILAG器官域中的复发。给出了在阿尼鲁单抗组 $\geq 5\%$ 的患者中与 ≥ 1 次发作相关的器官域的数据。

[0240] 使用阿尼鲁单抗的有维持OCS降低的患者(TULIP-1: 19.6%; TULIP-2: 22.2%) 相对于安慰剂(TULIP-1: 41.2%; TULIP-2: 52.0%) 较少经历 ≥ 1 次复发(图8)。使用阿尼鲁单抗的没有维持OCS降低的患者(TULIP-1: 53.8%; TULIP-2: 45.2%) 相对于安慰剂(TULIP-1: 54.4%; TULIP-2: 48.3%) 有相似百分比经历 ≥ 1 次复发。

[0241] 8.4. 结论

[0242] 在3期TULIP-1和TULIP-2试验中, 相比于安慰剂, 使用阿尼鲁单抗的跨3个最常受影响的器官域(粘膜皮肤、肌肉骨骼和肾脏) 经历复发的患者更少。令人惊讶的是, 相对于安慰剂, 阿尼鲁单抗与有维持OCS剂量减少的患者中复发的 >2 倍降低有关。TULIP数据支持阿尼鲁单抗在OCS逐渐减量(其是对SLE患者进行长期管理的一个重要属性) 期间减少SLE皮肤(粘膜皮肤) 复发的能力。TULIP-1和TULIP-2试验结果先前表明, 用阿尼鲁单抗治疗的患者具有更高的BICLA反应者率。BILAG和SLEDAI均被纳入BICLA指数。然而, BILAG用于评估改善和恶化, SLEDAI-2K仅用于评估恶化。如通过BILAG-2004和SLEDAI-2K评估对单个器官域进行的评价表明, 与安慰剂相比, 阿尼鲁单抗治疗与粘膜皮肤器官域(皮肤) 的改善有关。

[0243] 9. 实例4: 阿尼鲁单抗对SLE患者皮疹的影响, 以及干扰素信号对3期试验汇总的数据的影响

[0244] 9.1. 背景技术

[0245] 在2期MUSE试验(NCT01438489) 和3期TULIP试验(图4和图7) 中, 相比于安慰剂, 用阿尼鲁单抗治疗与SLE患者的粘膜皮肤疾病活动性的临床改善相关。发明人检查了生物标记物定义的子集的症状靶向作用。

[0246] 9.2. 目标

[0247] 在来自3期TULIP试验的汇总数据中, 使用具有不同灵敏度的疾病衡量指标来评价阿尼鲁单抗对SLE患者的皮疹的作用, 以及IFN基因标记(IFNGS) 状态的影响。

[0248] 9.3. 方法

[0249] TULIP-1(NCT02446912) 和TULIP-2(NCT02446899) 是安慰剂对照52周试验, 在患有中度至重度SLE的患者中每4周静脉内施用阿尼鲁单抗(参见第6节和第7节)。在这种事后分

析中,使用系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000 (SLEDAI-2K) (严格衡量指标) 和大不列颠群岛狼疮评估组 (BILAG) 指数 (捕获部分改善的更灵敏的衡量指标) 的粘膜皮肤域来评估皮疹和关节炎的结果。还使用改良的皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数 (mCLASI) 评分评估皮疹的改善。

[0250] 9.4. 结果

[0251] 在来自TULIP-1和TULIP-2的汇总数据中,将600名患者 (阿尼鲁单抗300mg, n=298;安慰剂, n=302) 分类为IFNGS测试高患者,并将126名患者 (阿尼鲁单抗, n=62;安慰剂, n=64) 分类为IFNGS测试低患者。总之,相比于安慰剂,更多接受阿尼鲁单抗治疗的患者实现了SLEDAI-2K定义的皮疹完全消退 (差异13.5%, 标称 $P<0.001$) (图9A)。对于皮疹,需要改善 ≥ 1 级的更灵敏的衡量指标BILAG显示阿尼鲁单抗优于安慰剂 (差异15.5%, 标称 $P<0.001$);在IFNGS测试高子集中的结果相当 (SLEDAI-2K: 差异17%, 标称 $P<0.001$; BILAG: 差异16.1%, 标称 $P<0.001$) (图9B)。在IFNGS测试低患者中,存在阿尼鲁单抗相关的皮疹改善的趋势。在具有基线mCLASI活动性评分 >0 的患者中,相比于安慰剂,使用阿尼鲁单抗实现的由mCLASI定义的自基线到第52周的 $\geq 50\%$ 改善更频繁 (差异15.6%, 标称 $P<0.001$) (图9C)。

[0252] 9.5. 结论

[0253] 在来自TULIP-1和TULIP-2的汇总数据中,使用具有不同严格性的衡量指标,阿尼鲁单抗治疗相比于安慰剂与皮疹的改善相关。

[0254] 10. 实例5: TULIP-1和TULIP-2试验汇总的数据中阿尼鲁单抗跨器官域治疗中度至重度SLE患者的疗效

[0255] 10.1. 介绍

[0256] TULIP-1和TULIP-2试验设计的相似性有助于汇总数据以评估单个器官系统,其统计检力比单独的单个试验可能更大。在对来自TULIP-1和TULIP-2试验的汇总数据进行的这种事后分析中,诸位发明人评估了阿尼鲁单抗对单个SLE器官域疾病活动性的影响,特别是对皮肤的影响。

[0257] 10.2. 方法

[0258] 10.2.1. 患者和研究设计

[0259] 这是对来自52周TULIP-1和TULIP-2试验的汇总数据的事后分析,其中将尽管用口服糖皮质激素、抗疟药和/或免疫抑制剂进行了标准疗法但仍患有中度至重度SLE的患者随机分配以接受每4周静脉内施用阿尼鲁单抗300mg或安慰剂,持续48周。

[0260] 先前已经详细描述了研究设计和方法^{11,12}。简言之,所有患者均为18至70岁,并且符合美国风湿病学会 (American College of Rheumatology) SLE分类标准。排除患有活动性重度神经精神性SLE或重度狼疮性肾炎的患者。对于基线时接受泼尼松或等效物 $\geq 10\text{mg/天}$ 的患者,需要在第8周和第40周之间强制尝试将口服糖皮质激素逐渐减量至 $\leq 7.5\text{mg/天}$;对于基线时接受较低剂量的患者,也允许进行逐渐减量。在所有患者中,糖皮质激素剂量需要从第40周到第52周保持稳定。

[0261] 10.2.2. 研究终点和评估

[0262] 使用BILAG-2004¹⁷和SLEDAI-2K评估器官域受累情况。18BILAG-2004反应被定义为从基线时的A (重度疾病) 降低到B (中度)、C (轻度) 或D (无当前疾病),或从基线时的B降低到C或D。从基线到第52周,评估在给定器官域中改善1步 (如从A到B或B到C)、2步 (如从A到C

或B到D)和最多3步(即从A到D)的患者比例。SLEDAI-2K改善被定义为基线评分 >0 的患者的域评分的降低。对于BILAG-2004和SLEDAI-2K两者,使用方案允许的阈值以外的限制性药物治疗或中止研究产品的患者被分类为无反应者。

[0263] 分别使用皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数(CLASI)活动性评分(CLASI-A)⁷以及肿胀和28个肿胀和压痛关节计数来进一步评估皮肤和关节疾病。CLASI反应被定义为基线CLASI-A ≥ 10 的患者的CLASI-A降低 $\geq 50\%$ 。

[0264] 除了平均血液学和血清学值的变化之外,还评估了在第52周转换为正常值的基线值异常(低或高)的患者的百分比。中止研究治疗或缺失第52周数据的患者被认为没有正常化(normalized)。

[0265] 改良的CLASI(mCLASI)被定义为描述皮肤红斑、鳞屑/肥大和头皮炎症的CLASI的活动性部分。口腔溃疡和脱发(没有头皮炎症)的活动性被排除在mCLASI分析之外,所有损害衡量指标也是如此。如使用mCLASI测量的,皮疹的临床上有意义的改善定义为基线活动性评分下降 $\geq 50\%$ 。

[0266] 10.2.3. 统计学分析

[0267] 类似的TULIP-1和TULIP-2试验设计允许汇总结果。使用采用分层因子(与TULIP研究中的那些相匹配)(筛选时的SLEDAI-2K评分、筛选时的I型IFN基因标记测试状态和第1天的口服糖皮质激素剂量)的分层Cochran-Mantel-Haenszel方法计算BILAG-2004和SLEDAI-2K器官域反应者率、随时间的SLEDAI-2K器官域反应者、随时间的CLASI-A反应者、以及关节计数自基线减少 $\geq 50\%$ 。所报告的2侧P值和95%置信区间(CI)是基于该方法。所有报告的P值均为标称值。为了评估汇总的TULIP数据,根据TULIP-2修订的限制药物分析规则分析TULIP-1数据。对于数据缺失的首次访视,使用末次观测值结转法估算缺失数据;未估算数据缺失的后续访视。

[0268] 10.3. 结果

[0269] 10.3.1. 基线时的患者人口统计学和SLE药物

[0270] 汇总了726名患者的数据;360名患者接受300mg阿尼鲁单抗IV Q4W(每次试验180名患者),并且366名患者接受安慰剂(TULIP-1组中184名患者和TULIP-2组中182名患者)。在汇总的群体中,82.6%(600/726)的患者被发现IFNGS高,并且17.4%(126/726)的患者IFNGS低(表1)。治疗组之间的基线患者人口统计学是相当的(表10-1)。在入组的726名患者中,平均年龄为41.8岁并且92.8%为女性。对于IFNGS高和IFNGS低的患者,均值年龄分别为41.1岁和45.1岁,并且92.5%和94.4%为女性。

[0271] 治疗组之间的SLE相关治疗相似(表10-1)。基线时,大多数患者(82.0%)正在接受糖皮质激素治疗,并且两个治疗组中超过50%的患者正在接受 $\geq 10\text{mg}/\text{天}$ 。接受阿尼鲁单抗或安慰剂治疗的患者中,同样比例的患者也接受了免疫抑制剂(48.1%相对于48.4%)和抗疟药治疗(67.5%相对于73.0%)。服用任何剂量(84.7%相对于69.0%)和 $\geq 10\text{mg}/\text{天}$ (54.7%相对于37.3%)糖皮质激素的IFNGS高患者多于IFNGS低患者。免疫抑制剂也是如此(51.0%相对于34.9%),但接受抗疟药的IFNGS高患者比IFNGS低患者少(68.2%相对于80.2%)。

[0272] 使用BILAG-2004和SLEDAI-2K评估的基线器官域受累在治疗组之间是相似的(图10A和图10B)。基线时最常受影响的器官域为粘膜皮肤(BILAG-2004 86.4% [627/726]);

SLEDAI-2K 96.3% [699/726])、肌肉骨骼 (BILAG-2004 88.8% [645/726]; SLEDAI-2K 94.2% [684/726]) 和免疫学域 (SLEDAI-2K 64.3% [467/726]) (图10A和图10B); BILAG-2004中未捕获免疫学变量。无论是否使用BILAG-2004或SLEDAI-2K进行评估,基线时肾脏和神经精神系统受累相对不常见。在最常受影响的BILAG-2004域(肌肉骨骼和粘膜皮肤)中,大多数患者在基线时具有重度或中度疾病活动性,如BILAG A(肌肉骨骼31.5% [229/726],粘膜皮肤21.9% [159/726])或BILAG B(肌肉骨骼57.3% [416/726];粘膜皮肤64.5% [468/726])评分的总体频率所示。BILAG器官域评分在治疗组之间平衡(图11); SLEDAI-2K不能辨别器官域内活动性的严重程度。

[0273] 10.3.2. 患者疾病特征: 皮疹

[0274] 在阿尼鲁单抗和安慰剂组,以及IFNGS高和低亚组中,使用SLEDAI-2K或BILAG-2004测量,≥85%的患者在基线时具有皮疹(表10-1)。阿尼鲁单抗组和安慰剂组的基线均值(SD)mCLASI活动性评分为6.2(7.03)和5.8(6.88)。在基线时,IFNGS高患者的mCLASI评分高于IFNGS低患者(均值[SD]:阿尼鲁单抗组为6.6[7.50]相对于4.2[3.5],并且安慰剂组为5.9[7.06]相对于5.3[4.79])。在阿尼鲁单抗和安慰剂组,以及IFNGS高和低亚组中,在≥85%的患者中观察到活动性评分>0。在阿尼鲁单抗组和安慰剂组中,20%的患者都有活动性评分≥10(表10-1)。在IFNGS高相对于IFNGS低患者亚群中,阿尼鲁单抗组分别有22.8%和9.7%并且安慰剂组分别有20.9%和17.2%的活动性评分≥10。

[0275] 表10-1: 临床结果衡量指标的基线特征

[0276]

特征	安慰剂			阿尼鲁单抗 300 mg		
	总群体 (n = 366)	IFNGS 高 (n = 302)	IFNGS 低 (n = 64)	总群体 (n = 360)	IFNGS 高 (n = 298)	IFNGS 低 (n = 62)
年龄, 均值 (SD), 岁	41.0 (11.9)	40.7 (11.7)	42.7 (12.6)	42.6 (12.0)	41.5 (11.9)	47.6 (11.3)
女性, n (%)	341 (93.2)	280 (92.7)	61 (95.3)	333 (92.5)	275 (92.3)	58 (93.5)
种族, n (%)						
白色人种	244 (66.7)	192 (63.6)	52 (81.3)	235 (65.3)	184 (61.7)	51 (82.3)
黑人	48 (13.1)	40 (13.2)	8 (12.5)	46 (12.8)	41 (13.8)	5 (8.1)
亚洲人	35 (9.6)	33 (10.9)	2 (3.1)	41 (11.4)	39 (13.1)	2 (3.2)
其他	31 (8.5)	29 (9.6)	2 (3.1)	30 (8.3)	27 (9.1)	3 (4.8)
从初始 SLE 诊断 到随机化 的时间, 中 值(范围), 月	78.5 (4-503)	87.5 (4-503)	52.0 (6-389)	91.0(0-555)	97.0(6-555)	77.0 (0-388)
针对 SLE 的基线治疗, n (%)						
口服糖皮 质激素 ^a		257 (85.1)	47 (73.4)	291 (80.8)	251 (84.2)	40 (64.5)
< 10 mg/ 天	304 (83.1)	97 (32.1)	22 (34.4)	351 (48.3)	83 (27.9)	18 (29.0)
≥ 10 mg/ 天	181 (49.5)	160 (53.0)	25 (39.1)	375 (51.7)	168 (56.4)	22 (35.5)
抗疟药	267 (73.0)	214 (70.9)	53 (82.8)	243 (67.5)	185 (65.4)	48 (77.4)
免疫抑制 剂 ^b	177 (48.4)	157 (52.0)	20 (31.3)	173 (48.1)	149 (50.0)	24 (31.3)
使用 SLEDAI-2K 测量的皮疹, n (%)						

[0277]

当前	318 (86.9)	261 (86.4)	57 (89.1)	321 (89.2)	266 (89.3)	55 (88.7)
使用 BILAG-2004 测量的皮疹, n (%)						
A	75 (20.5)	63 (20.9)	12 (18.8)	84 (23.3)	71 (23.8)	13 (21.0)
B	237 (64.8)	196 (64.9)	41 (64.1)	231 (64.2)	190 (63.8)	41 (66.1)
C	44 (12.0)	34 (11.3)	10 (15.6)	34 (9.4)	28 (9.4)	6 (9.7)
D/E	10 (2.7)	9 (3.0)	1 (1.6)	11 (3.1)	9 (3.0)	2 (3.2)
使用 mCLASI 测量的皮疹, n (%)						
活动性评 分>0	311 (85.0)	256 (84.8)	55 (85.9)	323 (89.7)	268 (89.9)	55 (88.7)
活动性评 分≥10	74 (20.2)	63 (20.9)	11 (17.2)	74 (20.6)	68 (22.8)	6 (9.7)

[0278] BILAG-2004, 大不列颠群岛狼疮评估组-2004; mCLASI, 改良的皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数; IFNGS, 干扰素基因标记; Q4W, 每4周; SD, 标准偏差; SLEDAI-2K, 系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。

[0279] 使用SLEDAI-2K测量时,如果SLEDAI-2K的皮疹成分 ≥ 2 ,则认为存在皮疹。通过SLEDAI-2K测量时,如果SLEDAI-2K的关节炎成分 ≥ 4 ,则认为存在关节炎。A,重度疾病;B,中度疾病;C,轻度疾病;D/E,无疾病活动性。

[0280] ^a口服糖皮质激素包含泼尼松或等效物。^b免疫抑制剂:硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯、霉酚酸和咪唑立宾。

[0281] 10.3.3.BILAG-2004器官域的疗效

[0282] 使用热图展示在整个试验期间每4周获得的BILAG-2004患者级(patient-level)器官域评分(图12)。在第52周,55.5%(176/317)的阿尼鲁单抗治疗患者相比43.6%(143/328)的接受安慰剂的患者实现了BILAG-2004肌肉骨骼反应(差异11.9%;95%CI 4.2, 19.4;标称 $P<0.01$) (图13),并且53.3%(168/315)的阿尼鲁单抗治疗的患者相对于38.1%(119/312)的接受安慰剂的患者实现了BILAG-2004粘膜皮肤反应(差异15.5%;95%CI 7.8, 23.2;标称 $P<0.001$) (图13)。分别从第4周和第32周观察到有利于阿尼鲁单抗对粘膜皮肤BILAG-2004域的改善(两者的 $P<0.05$) (图14)。

[0283] 10.3.4.SLEDAI-2K器官域的疗效

[0284] 在第52周,阿尼鲁单抗治疗的患者比接受安慰剂的患者在如下基线时最常受影响的SLEDAI-2K器官域中有改善的显著更多:皮肤粘膜(54.7% [190/348] 相对于39.4% [138/351];标称 $P<0.001$)、肌肉骨骼(48.8% [164/335] 相对于40.4% [141/349];标称 $P<0.05$) 和免疫学域(18.6% [44/237] 相对于11.3% [26/230];标称 $P<0.05$) (图15)。从第12周开始,观察到有利于阿尼鲁单抗的粘膜皮肤SLEDAI-2K域的改善($P<0.05$) (图15)。

[0285] 10.3.5.阿尼鲁单抗改善皮疹的疗效

[0286] 在第52周,阿尼鲁单抗治疗的患者比接受安慰剂的患者更多实现了由SLEDAI-2K定义的皮疹消退(差异13.5%;标称 $P<0.001$) (表10-2,图16)。这些数据由IFNGS高子集(差异17.0%;标称 $P<0.001$) 驱动,而非IFNGS低子集(差异-2.8%;标称 $P=0.746$) (表10-2,图16A)。早在第12周,阿尼鲁单抗相对于安慰剂,SLEDAI-2K定义的皮疹消退更频繁,并且这种差异持续到第52周(图17A)。IFNGS高子集的结果具有可比性(图17B),但在整个研究过程中,治疗组之间的分离较少,IFNGS低患者的安慰剂反应较高(图17C)。

[0287] 在第52周,在使用BILAG评估的皮疹改善(≥ 1 严重度等级降低)方面,阿尼鲁单抗治疗的患者比安慰剂治疗的患者有更多达到(表10-2,图16B)。IFNGS高子集的结果同样相似(差异16.1%;标称 $P<0.001$),并且IFNGS低患者中存在阿尼鲁单抗相关皮疹改善的趋势(差异12.2%;标称 $P=0.203$) (表10-2,图16B)。早在第4周,在所有时间点阿尼鲁单抗对BILAG-2004定义的皮疹改善都比安慰剂更大(图17A)。在IFNGS高子集中也观察到类似情况(图17B),但在IFNGS低患者中,治疗组之间的分离不太明显,并且安慰剂反应高于IFNGS高患者中的情况(图17AC)。

[0288] 根据mCLASI评估,更多基线评分 >0 的阿尼鲁单抗治疗患者实现第52周 $\geq 50\%$ 的皮疹改善(差异15.6%;标称 $P<0.001$) (表10-2,图16C)。IFNGS高患者的结果具有可比性(差异18.1%;标称 $P<0.001$),但IFNGS低患者的结果不具有可比性(差异3.6%;标称 $P=0.700$) (表10-2,图16C)。在基线mCLASI评分 ≥ 6 或 ≥ 10 的较小子集的患者中,也有类似的趋势(表10-2)。皮疹的mCLASI改善(在mCLASI活动性评分 >0 的患者中)早在第4周就可以看到(图19A)。在所有时间点,阿尼鲁单抗的改善程度均大于安慰剂,针对IFNGS高患者也观察到了

这一点(图19B),但由于安慰剂反应高,IFNGS低患者的改善程度不明显(图19C)。

[0289] 表10-2:第52周皮疹的临床结果衡量指标

			阿尼鲁单抗 300 mg			安慰剂			
			总计	IFNGS 高	IFNGS 低	总计	IFNGS 高	IFNGS 低	
[0290]	SLEDAI-2K		n	321	266	55	318	216	57
			反应者, n (%) [SE]	123 (38.4) [2.71]	109 (41.2) [3.02]	14 (25.4) [6.07]	79 (24.9) [2.48]	63 (24.2) [2.71]	16 (28.2) [6.10]
			差异[SE] (95% CI)	13.5 [3.67] (6.3 至 20.7)	17.0 [4.05] (9.1 至 25.0)	-2.8 [8.61] (-19.7 至 14.1)	-	-	-
			P-值	< 0.001	< 0.001	0.746	-	-	-
			BILAG-2004		n	315	261	54	312
	反应者, n (%) [SE]	168 (53.6) [2.79]			139 (53.5) [3.06]	29 (53.7) [6.78]	119 (38.1) [2.75]	97 (37.4) [3.01]	22 (41.5) [6.79]
	差异[SE] (95% CI)	15.5 [3.92] (7.8 至 23.2)			16.1 [4.29] (7.7 至 24.6)	12.2 [9.59] (6.6 至 31.0)	-	-	-
	P-值	< 0.001			< 0.001	0.203	-	-	-
	mCL ASI	基线时 > 0	n	323	268	55	311	256	55
			反应者, n (%) [SE]	186 (57.8) [2.74]	155 (58.1) [3.00]	31 (56.4) [6.70]	131 (42.2) [2.78]	102 (40) [3.07]	29 (52.7) [6.64]
差异[SE] (95% CI)			15.6 [3.91] (8.0 至 23.3)	18.1 [4.29] (9.7 至 26.6)	3.6 [9.43] (-14.8 至 22.1)	-	-	-	

[0291]

	<i>P</i> -值	< 0.001	< 0.001	0.700	-	-	-
基线时 ≥ 6	n	141	121	20	135	113	22
	反应者, n (%) [SE]	86 (61.2) [4.14]	73 (60.5) [4.47]	13 (65.0) [10.92]	65 (47.9) [4.25]	50 (44.3) [4.66]	15 (68.1) [10.28]
	差异[SE] (95% CI)	13.3 [5.93] (1.6 至 24.9)	16.2 [6.46] (3.6 至 28.9)	-3.1 [15.00] (-32.5 至 26.3)	-	-	-
	<i>P</i> -值	0.025	0.012	0.835	-	-	-
	基线时 ≥ 10	n	74	68	6	74	63
反应者, n (%) [SE]		45 (60.9) [5.70]	40 (58.9) [5.99]	5 (85.0) [19.26]	35 (47.4) [5.81]	26 (41.5) [6.21]	9 (80.9) [14.29]
差异[SE] (95% CI)		13.5 [8.14] (-2.4 至 29.5)	17.4 [8.63] (0.5 至 34.3)	4.1 [23.99] (-42.9 至 51.1)	-	-	-
<i>P</i> -值		0.097	0.043	0.864	-	-	-

[0292] BILAG-2004, 大不列颠群岛狼疮评估组-2004; mCLASI, 改良的皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数; IFNGS, 干扰素基因标记; SE, 标准误差; SLEDAI-2K, 系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。

[0293] 10.3.6. 实验室标记物-血液学和血清学

[0294] 阿尼鲁单抗组和安慰剂组的患者在基线时具有类似的平均血液学值(表10-3)。

[0295] 表10-3血液学衡量指标自基线到第52周的变化

[0296]

	安慰剂 (n = 365) ^a	阿尼鲁单抗300 mg (n = 360)
血红蛋白		
基线均值 (SD), g/L	126.0 (15.2)	125.0 (14.8)
自基线的变化, 均值 (SD), g/L	-2.7 (11.33)	0.5 (10.59)
基线时血红蛋白异常的患者在第52周时正常化, n (%) ^b	0 (0)	0 (0)
血细胞比容		
基线均值 (SD)	0.4 (0.04)	0.4 (0.04)
自基线的变化, 均值 (SD)	-0.005 (0.03)	0.005 (0.03)
基线时血细胞比容异常的患者在第52周时正常化, n (%) ^b	0 (0)	0 (0)
淋巴细胞		

[0297]

基线均值 (SD), $10^9/L$	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
自基线的变化, 均值 (SD), $10^9/L$	-0.03 (0.5)	0.3 (0.6)
基线时淋巴细胞异常的患者在第52周时正常化, n (%) ^b	11 (3.0)	23 (6.4)
嗜中性粒细胞		
基线均值 (SD), $10^9/L$	4.0 (2.1)	3.8 (1.8)
自基线的变化, 均值 (SD), $10^9/L$	0.1 (2.0)	0.7 (1.8)
基线时嗜中性粒细胞异常的患者在第52周时正常化, n (%) ^b	0 (0)	1 (0.3)
血小板		
基线均值 (SD), $10^9/L$	250.2 (79.8)	239.9 (78.2)
自基线的变化, 均值 (SD), $10^9/L$	3.2 (49.8)	24.3 (58.2)
基线时血小板异常的患者在第52周时正常化, n (%) ^b	1 (0.3)	0 (0.0)

[0298] SD, 标准差。^a1名患者在研究完成后从分析中移除;^b血红蛋白 (>60至<200g/L)、红细胞比容 (>0.18至<0.64)、淋巴细胞 (>0.5至<10.0109/L)、嗜中性粒细胞 (>0.5至<20.0109/L) 和血小板 (>20至<600109/L) 的正常值范围。

[0299] 在第52周, 观察到相比于安慰剂, 有利于阿尼鲁单抗对血红蛋白 (0.5[10.59]与-2.7[11.33]g/L) 和血小板 (24.3[58.2]与3.2[49.8]x109/L) 的均值 (SD) 增加的治疗效果。在阿尼鲁单抗组中, 6.4% (23/360) 的基线时患有白细胞减少症的患者表现出正常化, 而接受安慰剂的患者为3.0% (11/366)。

[0300] 在基线时呈抗dsDNA阳性的患者中, 抗dsDNA抗体的均值 (SD) 水平随阿尼鲁单抗治疗降低, 而随安慰剂治疗增加 (-25.0[238.4]与28.0[498.5]U/mL)。因此, 到第52周, 7.8% (13/167) 接受阿尼鲁单抗的患者转化为抗dsDNA阴性, 而接受安慰剂的患者为5.8% (9/155) (表10-4)。

[0301] 在第52周, 相比于安慰剂 (0.04[0.16]U/mL), 使用阿尼鲁单抗 (0.13[0.18]) 观察到均值 (SD) 补体C3水平自基线有更大的改善 (表10-4)。在基线时具有低C3的患者中, 在16.2% (21/130) 接受阿尼鲁单抗治疗的患者和9.5% (13/137) 接受安慰剂治疗的患者中观察到正常化。类似地, 相比于安慰剂, 低基线C4的正常化发生在更多接受阿尼鲁单抗的患者中 (22.6% [19/84] 与7.1% [6/85])。

[0302] 表10-4: 实验室标记物自基线到第52周的变化

	安慰剂 (n = 366)	阿尼鲁单抗300 mg (n = 360)
抗dsDNA^{a,b}		
基线时抗dsDNA阳性, n (%)	155 (42.3)	167 (43.4)
均值 (SD), U/mL	211.95 (549.65)	129.34 (261.40)
自基线的变化, 均值 (SD), U/mL	27.96 (498.47)	-24.98 (238.39)
基线时抗dsDNA异常的患者在第52周时正常化, n (%)	9 (5.8%)	13 (7.8%)
C3^{a,c}		
基线时C3异常, n (%)	137 (37.4)	130 (36.1)
均值 (SD), U/mL	0.70 (0.14)	0.69 (0.15)
自基线的变化, 均值 (SD), U/mL	0.04 (0.16)	0.13 (0.18)
基线时C3异常的患者在第52周时正常化, n (%)	13 (9.5)	21 (16.2)
C4^{a,d}		
基线时C4异常, n (%)	85 (23.2)	84 (23.3)
均值 (SD), U/mL	0.07 (0.02)	0.07 (0.02)
自基线的变化, 均值 (SD), U/mL	0.02 (0.04)	0.02 (0.03)
基线时C4异常的患者在第52周时正常化, n (%)	6 (7.1)	19 (22.6)

[0304] 抗dsDNA, 抗双链DNA; C3, 补体3; C4, 补体4; SD, 标准偏差。^a仅具有基线阳性抗dsDNA或低C3或C4的患者包括在相应变量的汇总统计中; ^b抗dsDNA抗体“阳性”被定义为结果>15U/mL; ^c补体C3“异常”水平被定义为结果<0.9g/L; ^d补体C4“异常”水平被定义为结果<0.1g/L。

[0305] 10.4. 讨论

[0306] 在对来自TULIP-1和TULIP-2试验的汇总数据进行的这种事后分析中, 与安慰剂相比, 阿尼鲁单抗治疗与患有中度至重度SLE的患者的最常受影响的器官域(粘膜皮肤和肌肉骨骼)的更大改善相关。与安慰剂相比, 阿尼鲁单抗治疗还导致更大的皮肤疾病改善, 并且血液学和血清学正常化的频率更高。

[0307] TULIP-1和TULIP-2试验的结果先前证明, 与接受安慰剂的患者相比, 用阿尼鲁单抗治疗的患者具有更高的BICLA反应者率。令人惊讶的是, 本发明的这些分析还证明了皮肤病BILAG-2004和SLEDAI-2K活动性评估之间的一致性。如使用BILAG-2004测定的>85%的患者存在基线粘膜皮肤域受累, 而使用SLEDAI-2K测定的为>90%。使用BILAG-2004或SLEDAI-2K器官域反应者评估, 相比于安慰剂, 使用阿尼鲁单抗观察到粘膜皮肤域的更大改善, 并且这些域内的改善在指数之间是相当的。

[0308] 除了对BILAG-2004和SLEDAI-2K粘膜皮肤域的分析之外, 发明人还使用经验证的皮肤特异性工具CLASI来评估SLE患者的皮肤疾病。发明人评估了基线时CLASI-A $\geq$ 10的患者子集中的CLASI反应, 以关注患有中度至重度皮肤疾病的患者。使用所有3种皮肤疾病衡量指标, 诸位发明人观察到与安慰剂相比, 接受阿尼鲁单抗治疗的患者的皮肤受累具有稳健的(robust)早期改善。

[0309] 血清学活动性指示免疫系统激活, 并且通常与SLE疾病活动性相关。与接受安慰剂

治疗的患者相比,更多接受阿尼鲁单抗治疗的患者能够使抗dsDNA抗体以及补体C3和C4水平正常化。这些结果表明,阿尼鲁单抗对血清学标记物的影响与在SLEDAI-2K免疫学域中与安慰剂相比,在用阿尼鲁单抗治疗的患者中观察到的更大改善是一致的。

[0310] 3期TULIP试验发现,使用不同严格性的衡量指标,对于SLE患者,与安慰剂相比,使用阿尼鲁单抗300mg IV Q4W治疗与皮疹和关节炎的改善有关。SLEDAI-2K定义的皮疹和关节炎的消退非常严格,并且需要这些症状的完全消退。SLEDAI-2K对皮疹和关节炎的评价证明,与安慰剂相比,用阿尼鲁单抗治疗的患者更多地实现消退。BILAG定义的皮疹改善可检测到部分改善,并且因此对变化更灵敏。作为阿尼鲁单抗治疗的结果,BILAG检测到皮疹的改善。对mCLASI评分的评价也可以检测到皮疹的部分改善。该仪器在灵敏地或严格地检测改善的能力方面非常灵活,取决于进入时的皮疹程度和作为改善截止值的变化程度。随着时间的推移,对mCLASI评分的评估证明,与安慰剂相比,阿尼鲁单抗治疗与治疗早期的改善有关。对关节计数的评价可检测到关节炎的部分改善,同样,由于可以修改进入时的关节计数和针对改善选择的变化程度,因此其检测改善的灵敏性或严格性的能力是灵活的。作为阿尼鲁单抗治疗的结果,关节压痛/肿胀计数有改善。

[0311] 结果还表明,在皮疹和关节炎改善方面,基线时IFNGS高患者对阿尼鲁单抗治疗相对于安慰剂的反应优于IFNGS低患者。在皮疹和关节炎的所有疾病衡量指标中,IFNGS高患者在第52周的改善与总群体的结果相当,并且这些改善的时间过程与总群体中观察到的结果密切相关。大多数患者在基线时IFNGS高;因此,预期总群体中看到的趋势将反映该大多数群体。IFNGS高患者的高比例并不令人惊讶,因为这些患者更有可能进入随机试验,因为标准疗法很难管理他们的疾病,如基线糖皮质激素剂量高的患者所示。在IFNGS低患者中,当使用更灵敏的仪器测量时,对皮疹和关节炎的阿尼鲁单抗治疗反应似乎有所增加,这表明该亚组的治疗有一定的益处。

[0312] 这些分析特别支持I型IFN是SLE皮肤病的关键驱动因素的假设。随着时间的推移,IFN信号对mCLASI的影响在治疗早期变得明显,因为在IFNGS高患者中,早在第4周阿尼鲁单抗和安慰剂之间就存在差异。直到第20周,IFNGS低患者才会出现这种分离。然而,在IFNGS低患者中,使用更灵敏的衡量指标后,出现了一些与阿尼鲁单抗有关的皮疹改善趋势。由于组织和血液之间的表达差异,IFN活动性可能并不总是反映筛查时血液中测得的IFNGS表达水平。因此,如果在筛查时发现患者的IFNGS水平较低,这可能并不指示全身IFN活动性的完整程度,并且可以解释两个亚组临床反应改善与否的一些明显差异。

[0313] 有趣的是,与IFNGS高患者相比,安慰剂治疗的IFNGS低患者始终显示出更高的治疗反应,这可能导致安慰剂反应掩盖了阿尼鲁单抗在该亚组患者分析中的益处。当使用更灵敏的疾病衡量指标时,这种高安慰剂反应变得更加明显。对于这种高安慰剂反应有许多可能的解释,包括IFNGS低患者对标准疗法的反应比IFNGS高患者更好,这些亚组之间基线疾病严重度的差异,和/或疾病潜在机制的差异。

[0314] 总之,来自TULIP试验的汇总的数据证明,阿尼鲁单抗治疗与皮疹的改善有关。使用不同严格程度和灵敏性的衡量指标,诸位发明人表明,更严格的衡量指标(SLEDAI-2K终点)需要使任何一种皮疹完全消退,主要是由IFNGS高的患者子集驱动的。相反地,更灵敏的衡量指标能够在小样本IFNGS低患者中检测到阿尼鲁单抗治疗的细微但临床上重要的益处。这些数据进一步支持使用阿尼鲁单抗治疗CLE。

[0315] 11.实例6:阿尼鲁单抗的皮下施用

[0316] 11.1.SSc患者中IV阿尼鲁单抗的I期研究MI-CP180

[0317] 在基于体重的单剂量施用后,平均阿尼鲁单抗血清浓度如图21A所示。单剂量施用后,在IFNGS高剂量和IFNGS低剂量患者中,阿尼鲁单抗在较低剂量水平($<10.0\text{mg/kg}$)下表现出非线性-线性PK。观察到 $C_{\text{最大}}$ 的剂量成比例增加,但AUC的增加超过了 0.1mg/kg 和 10.0mg/kg 之间的剂量比例。在高剂量队列中,阿尼鲁单抗 $t_{1/2}$ 延长更久。在研究的最高剂量水平(20.0mg/kg)下,终末 $t_{1/2}$ 为约12天。

[0318] 11.2.健康志愿者中IV和SC阿尼鲁单抗的I期(研究06)

[0319] 在该I期随机安慰剂对照研究中,30名健康成年人被分配到三个治疗队列(阿尼鲁单抗 300mg SC($n=6$),阿尼鲁单抗 300mg 静脉内($n=6$),阿尼鲁单抗 600mg SC($n=6$))和安慰剂($n=4$ /队列)。SC施用后,基于血清浓度-时间曲线下的面积,暴露于阿尼鲁单抗将剂量按比例从 300mg 增加至 600mg 。单次IV和SC施用后的算术平均血清阿尼鲁单抗浓度-时间曲线如图21B所示。如Tummala等人2018⁷所报道(将该文献通过引用以其全文并入本文),该研究估计,健康志愿者对阿尼鲁单抗的生物利用度为静脉内暴露的87%。

[0320] 11.3.SLE患者中SC阿尼鲁单抗的II期(研究08)

[0321] 本研究旨在表征皮下施用的阿尼鲁单抗的药代动力学和药效动力学(图22A)。

[0322] 本研究探讨了皮下阿尼鲁单抗的临床药理学、安全性和探索性疗效。研究08中的药代动力学与研究06(健康志愿者)中的高生物利用度和IFNGS高SLE患者中的高CL一致。每2周向SLE和中度至重度皮肤表现患者皮下施用的阿尼鲁单抗具有超过剂量比例的非线性药代动力学,并且以剂量依赖性方式中和I型干扰素基因标记(图22B和图22C)。特别是,每2周皮下施用 150mg 或 300mg 阿尼鲁单抗持续50周具有非线性药代动力学,借此 $C_{\text{谷}}$ 浓度超过剂量比例。皮下阿尼鲁单抗的不良事件数量与在对SLE患者进行的大型研究中静脉内施用后观察到的数量相似。

[0323] 在Bruce等人¹⁴完全描述了研究08的结果,将该文献通过引用以其全文并入本文。

[0324] 研究08受到小样本量的限制,无法得出关于研究药物(例如,补体C3或C4浓度)的生物学作用或其临床疗效(例如,CLASI评分)的结论。仅包括高I型干扰素基因标记和活动性皮肤病的患者也限制了该研究向具有类似疾病特征的患者推广。随着时间的推移缺失值的频率越来越高,该研究进一步受到限制。

[0325] 11.4.结论

[0326] 阿尼鲁单抗的PK始终表现出目标介导的药物处置,在较低剂量水平下,浓度或暴露减少超过剂量比例。在研究06(健康志愿者)中观察到通过SC注射施用的阿尼鲁单抗的高生物利用度; 300mg 下的阿尼鲁单抗SC与阿尼鲁单抗IV的AUC的比率为约87%。

[0327] 12.实例7:确定最佳皮下单位剂量

[0328] 12.1.目标

[0329] 为了检测皮下施用阿尼鲁单抗的最佳剂量方案,诸位发明人开发了群体PK和PK/PD模型,旨在利用现有的人临床试验。使用III期研究04和05以及II期研究1013的PK数据来协助群体PK模型的开发。

[0330] 诸位发明人的初始目标是检测皮下剂量,其提供与标准 300mg IV (Q4W) 剂量等效的暴露,同时允许以较低的剂量提供更常规的给药。这是基于这样一种理解, 300mg IV Q4W

提供最佳临床PK曲线和临床疗效(例如,实现BICLA反应),其报道于Furie等人2017¹⁰中,将该文献通过引用以其全文并入本文,并且总结在实例3和4中。

[0331] 12.2.结果

[0332] 12.2.1.阿尼鲁单抗皮下剂量的初始选择

[0333] 在初始分析中,诸位发明人确定了特定剂量方案,该方案预测提供与300mg Q4W IV可实现的等效暴露。最初发现,每周(QW)皮下105mg的剂量方案可提供接近(或略大于)1的AUC比率(图23A),即使与Tummal等人2018⁷(将其通过引用以其全文并入本文)报告的相比,预计生物利用度降低了约7%,这考虑到了生物利用度的个体间变异(图23B)。105mg皮下QW显现出提供了与对比的300Q4Wmg IV剂量可比或改善的中位谷浓度和IFNGS抑制(图24A和图24B)。从这些初始分析来看,显现应选择SC 105mg QW剂量的阿尼鲁单抗,等效于300mg Q4W,从而具有治疗SLE患者的最佳疗效/风险曲线。重要的是,这些分析假设300mg IV剂量接近阿尼鲁单抗剂量反应曲线的平台。

[0334] 12.2.2.阿尼鲁单抗皮下剂量的修正选择

[0335] 因此,根据可由MUSE研究、研究06和研究08提供的数据,诸位发明人首先认为105mg QW是治疗I型IFN介导的疾病的最佳SC阿尼鲁单抗剂量。然而,为了确认105mg SC剂量的选择,诸位发明人对TULIP I(研究04)和TULIP II(研究05)临床试验的数据进行了进一步分析。

[0336] 使用额外的数据证明了IFNGS高水平患者中的暴露与BICLA呈正相关。令人惊讶的是,即使在300mg IV Q4W组内也观察到了这种关系(图25A和图25B)。因此,300mg IV Q4W患者组内的BICLA反应是可变的。对患者第52周BILCA反应进行的逻辑回归证实PK暴露是TULIP I和TULIP II中的一个显著协变量。发现 $C_{平均}$ 在所有想参与者的分析中都具有统计学显著性,并且IFNGS高完成了独立的TULIP I和TULIP II两者中的治疗以及TULIP I和TULIP II的汇总分析。在TULIP I和TULIP II研究的汇总数据中,暴露反应证明较高的 $C_{平均}$ 与较高的BICLA和SRI(4)相关。换言之,施用300mg Q4W IV的SLE患者对阿尼鲁单抗的反应存在暴露依赖性变异性(图25A和图25B)。

[0337] 令人惊讶的是,300mg IV Q4W剂量因此被发现驻留于暴露反应平台的开始,而次优150mg IV剂量驻留于暴露反应曲线的步进区域(图26A)。作为这些分析的结果,诸位发明人确定105mg QW皮下剂量(之前认为等效于300mg IV Q4W剂量)不会为SLE患者提供疗效和安全性的最佳平衡。因此,诸位发明人决定选择另一剂量的SC施用,这将减轻SLE患者群体反应变异性的影响。

[0338] 总之,从初始分析来看,显现施用105mg QW阿尼鲁单抗的皮下剂量将至少实现与300mg IV Q4W相似的疗效。然而,令人惊讶的是,在诸位发明人对来自进一步研究的新可用数据进行进一步分析后,发现该每周(QW)剂量的浓度可能会增加,但不会达到生物利用度和疗效方面的最大阈值。换言之,QW剂量可以增加至105mg以上,以提供更高的血浆浓度和IFNGS抑制,并且减轻对SLE患者观察到的反应变异性。因此,105mg的剂量是次优的。

[0339] 通过证明针对每周皮下施用高于105mg剂量的浓度,达到相关BICLA反应(在IFNGS高患者中)的概率增加,而进一步验证了令人惊讶的额外剂量-反应曲线数据(表12-1:假设没有剂量延迟/中断的SC疗效预计。)。这些数据证明剂量-反应平台(例如皮下施用)的意外位置,当剂量增加到105mg以上时,平台向右移动(图26B),表明在剂量超过105mg时,实际上

可以实现最大的BICLA反应,并且更高的剂量是优选的(表12-1)。

[0340] 表12-1:假设没有剂量延迟/中断的SC疗效预计。

	90 mg SC QW	105 mg SC QW	120 mg SC QW	135 mg SC QW	150 mg SC QW
等效IV剂量	~ 300 mg IV Q4W		~<400 mg IV Q4W	~<450 mg IV Q4W	< 500 mg IV Q4W ~300 mg SC Q2W
与300 mg IV的中位C平均比率	0.92	1.14	1.36	1.59	1.81
超过300 mg IV的第95百分位数的%	3.3%	9.4%	20.1%	33.5%	48.9%
与1000 mg IV的≥第5百分位数重叠的%	0.3%	1.8%	5%	11%	21%
有55%的机会出现BICLA反应的IFNGS高患者的%	~86%	~94%	~98%	~99%	~100%
有60%的机会出现BICLA反应的IFNGS高患者的%	~10%	~23%	~38%	~55%	~68%

[0341] 12.2.3.阿尼鲁单抗的生物利用度高度可变

[0343] 在进一步研究阿尼鲁单抗的生物利用度后,诸位发明人阐明,在不同患者中继皮下施用后,阿尼鲁单抗的生物利用度可能存在令人惊讶的高水平变异性。在先前报告皮下施用的生物利用度>80%的研究中,阿尼鲁单抗生物利用度的高水平变异性未得到重视(参见实例3)⁷。在研究08(SLE患者,SC)中,使用群体PK模型发现健康志愿者中阿尼鲁单抗的生物利用度(F1)为81%(表12-2)。

[0344] 表12-2:基于健康志愿者的阿尼鲁单抗生物利用度

参数 ± SE	最终IV SLE模型 (包括06 IV臂的6名受试者)	研究 06 HV (300 mg IV: 6, 300 mg SC: 6, 600 mg SC: 6)
CL (IFNGS 高)	0.193 L/天	-
CL (IFNGS 低/HV)	0.153 L/天	0.146±0.036 L/天
IIV: CL	0.109 (CV: 33.1%)	0.0431 (CV: 20.8%)
F1	-	0.812±0.12
Ka	-	0.274±0.124 / 天
IIV: Ka	-	0.221 (CV: 47%)

[0345] 通过皮下注射的典型单克隆抗体的生物利用度范围为52%-80%¹⁵。诸位发明人使用PPK模型对研究08(SLE中的Ph2 SC)进行了外部验证,该模型根据健康志愿者和IV研究中的SLE患者开发,以确定SLE群体的生物利用度。

[0347] 对研究08数据的深入分析表明,SC施用部位影响生物利用度。特别是,当估计腹部300mg的生物利用度相对于IV的关系时,生物利用度(F1)估计为85.4%,而在不考虑注射部位时为81%。因此,与腹部注射相比,大腿注射后的C_谷呈下降趋势(图27A和图27B)。因此,考虑到归因于注射部位的变异性以及SLE患者与健康志愿者相比生物利用度的更高变异性,得出了令人惊讶的结论,即生物利用度实际上可能低至70%。重要的是,如果假设生物利用度(F1)为81%-87%,则最初预计105mg可提供与300mg IV相当的C_{平均}(图28)。相比之下,当估计的生物利用度降低到约70%或更低时,105mg QW皮下剂量的中位C_{平均}低至1以下(图29A、图29B和表12-3)。

[0348] 表12-3:阿尼鲁单抗生物利用度

	生物利用度	90 mg SC QW	105 mg SC QW	120 mg SC QW	135 mg SC QW	150 mg SC QW
[0349]	82%	0.92	1.14	1.36	1.59	1.81
	~ 70%	0.73	0.92	1.11	1.31	1.49
	~ 60%	0.57	0.73	0.89	1.06	1.22

[0350] 值=300mg IV的中位 $C_{平均}$;SC=皮下

[0351] 此外,在105mg SC QW和次优IV剂量150mg Q4W之间, $C_{平均}$ 中存在不希望出现的30%的重叠,而当生物利用度假定为81%时,仅观察到16%的重叠(图29A)。然而,当使用SC 120mg剂量时,与150mg IV剂量的 $C_{平均}$ 重叠小于与300mg IV的最佳IV剂量的重叠,即使假设低生物利用度为70%(图29B)。此外,120mg SC QW剂量与不希望出现的1000mg IV剂量(图29C)重叠最小,在该剂量下带状疱疹感染的风险增加(图31)。150mg SC QW剂量与1000mg IV Q4W剂量存在不希望出现的重叠。甚至更令人惊讶的是,预计120mg或以上的SC剂量比假设的最佳300mg IV剂量(表12-4)具有更好的PD抑制(表12-5)。

[0352] 因此,选择高于105mg (优选120mg或更高)的剂量,通过最小化SLE患者的反应开始和生物利用度的变异性的影响,而优化暴露反应(表12-4,图30A和图30B)。低于150mg QW的SC剂量也有希望降低带状疱疹感染的风险。

[0353] 表12-4:第24周时计算的%PD抑制,SC剂量

SC	WK24 抑制 (%)		
剂量 (mg)	75%	80%	90%
90	89.0	84.6	63.8
[0354] 105	92.9	89.8	69.2
120	94.8	91.9	74.2
135	96.0	93.9	75.8
150	96.5	94.6	80.2

[0355] 表12-5:第24周时计算的%PD抑制,IV剂量

IV	WK24 抑制 (%)		
剂量 (mg)	75%	80%	90%
[0356] 300	74.2	68.3	42.5
400	82.9	77.9	54.7
450	85.9	80.8	56.4
500	88.7	84.8	62.5
600	92.7	88.8	68.9
1000	96.9	94.5	80.2

[0357] 120mg和135mg QW的剂量特别地提供合理的获益风险曲线。在150mg QW或以上的剂量下,安全性风险会增加,例如患者患带状疱疹的风险会增加,考虑到150mg QW的SC剂量等效于1000mg IV Q4W(图29C,图31)。因此,皮下剂量小于150mg QW并且大于105mg QW被确

定为优选的剂量。皮下剂量小于150mg QW并且小于或等于135mg被确定为更优选的剂量。将120mg的皮下剂量确定为最佳剂量。

[0358] 总而言之,诸位发明人令人惊讶地发现,考虑到先前可用的初步数据,阿尼鲁单抗的最佳皮下剂量可能首先显现为105mg QW(图12)。然而,进一步的数据和分析令人惊讶地显示,105mg QW或更低的剂量会使很大比例的患者剂量不足(图26B,表12-3)。因此,诸位发明人证明的一种特别有利的给药方案是高于105mg QW的剂量。根据估计的生物利用度,一个特别理想的剂量被确定为120mg皮下QW,等效于约400mg IV Q4W。因此,最佳SC剂量比仅基于300mg IV Q4W和之前了解的阿尼鲁单抗生物利用度的比较而认为的最佳剂量令人惊讶地高出>30%。

[0359] 因此,诸位发明人令人惊讶地证明,大于105mg SC-QW和小于150mg SC-QW的剂量,尤其是120mg QW的剂量(a)在维持可接受的安全性曲线的同时最大限度地提高疗效,(b)减轻生物利用度变异性的影响,以及(c)减轻反应开始时变异性的影响。因此,大于105mg QW的剂量有利于考虑生物利用度的变异,从而改善治疗结果。小于150mg QW的剂量减轻带状疱疹感染的风险。

[0360] 还汇总了健康志愿者(研究06[仅IV臂])和SLE患者(研究1013、02、04和05)的药代动力学数据,以评价人口统计学和肾/肝功能测试等协变量对PK暴露的影响。高体重和I型IFN测试高的患者被发现具有显著更高的清除率(CL)和更低的浓度。然而,令人惊讶的是,这些协变量对疗效和安全性没有临床相关影响。令人惊讶的是,在群体PK模型中评价的与特定群体相关的其他协变量不显著,包括种族/族群/地区、年龄、性别、肾/肝功能测试、护理疗法标准(例如,OCS、抗疟疾、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯、霉酚酸、咪唑立宾和NSAID)、以及SLE患者常用的药物(ACE抑制剂和HMG-CoA还原酶抑制剂)。

[0361] 12.3. 结论

[0362] 诸位发明人已经证明<150mg Q并且>105mg QW的阿尼鲁单抗剂量在52周内将提供与300mg IV Q4W至少相似或甚至更高的 $C_{平均}$ 。120mg SC QW剂量将特别提供至少等效于300mg IV Q4W剂量证明的疗效。进一步似合理地证明,120mg SC QW剂量将提供大于300mg IV Q4W剂量证明的疗效。

[0363] 因此,根据PK/PD数据以及II期LN研究(研究7,参见节错误!找不到引用源。还有错误!未找到引用源。)的数据和第12.2节所述的SLE中阿尼鲁单抗IV和SC临床计划的知识的建模的组合,选择了6剂900mg阿尼鲁单抗IV Q4W的给药方案,随后是120mg阿尼鲁单抗SC QW。

[0364] 研究07评估了2个给药方案:使用针对SLE患者建议的剂量的基本方案(300mg IV Q4W)以及强化方案,该强化方案从3剂900mg IV Q4W开始,随后在剩余的研究中使用300mg IV Q4W。该强化方案显示结果表明相对于基本方案的治疗益处更大。

[0365] 然而,与没有活动性肾脏疾病的SLE中的300mg IV Q4W剂量相比,两种方案的初始期300mg IV Q4W中的暴露均为次优的。因此,选择了一种更密集的给药方案,初始剂量为900mg IV Q4W,共6剂,随后是120mg SC QW。与研究07中先前评价的剂量方案相比,该方案将提供持续的阿尼鲁单抗暴露/PD抑制和改善的UPCR结果。该120mg SC QW剂量将提供至少相似或非劣的暴露和PD抑制,在SLE患者中为300mg IV Q4W。

[0366] IV施用途径主要用于不具有活动性肾病的SLE患者的阿尼鲁单抗临床方案,但也

正在开发一种更方便的SC施用途径。在SLE (IV和SC) 患者和LN (IV) 患者的阿尼鲁单抗临床开发计划中, IV和SC施用途径均被证明是安全并且耐受性良好的。使用aPFS的SC阿尼鲁单抗施用途径期望为患者和/或护理人员提供更大的便利性和给药灵活性, 并且降低与临床访视给药 (包括但不限于流感或COVID-19) 相关的感染风险暴露, 并且与IV给药相比, 改善治疗可及性和依从性。

[0367] 13. 实例8: 注射装置

[0368] 通过注射装置[1] [9]如预填充式注射器(PFS) (图32A) 或自动注射器(AI) (图32B) 施用阿尼鲁单抗。

[0369] 13.1. 自动注射器

[0370] 阿尼鲁单抗可以通过自动注射器[1]施用。自动注射器以分解图(图33A) 和组装形式(图33B) 示出。标签[4]缠绕并附在自动注射器[1]上(图33C)。自动注射器具有自动注射器壳体[3]、帽和帽移除器[2]以及驱动装置[5]。液体阿尼鲁单抗配制品单位剂量[6]包含在自动注射器壳体[3]中。可以通过观察窗[7]观察单位剂量[6]。

[0371] 13.2. 带附件的预填充式注射器

[0372] 阿尼鲁单抗可通过带附件的预填充式注射器(APFS) [8]施用。APFS[8]包括包含在主容器[9]中的阿尼鲁单抗的单位剂量[6], 如图34A中的组装状态和图34B中的分解图所示。主容器[9]具有柱塞止动件(plunger stopper) [16]。主容器具有0.8ml的标称填充体积[17], 但可包含略大于0.8ml。主容器[9]中的剩余空间被气泡[18]占据。气泡[18]可具有3-5mm, 任选地4mm的尺寸。主容器[9]具有限定的止动件位置[19]。

[0373] 带附件的预填充式注射器(APFS) 主容器[9]设置在PFS组件[8]中, 该PFS组件包括针头保护件[12]、手指凸缘[11]和柱塞杆[13]。标签[14]与PFS组件[8]中的主容器[9]一起提供。标签[14]在标签放置位置[15]中缠绕在注射器[9]上。

[0374] 13.3. 包装

[0375] 注射装置[1] [8]以试剂盒[20]提供(图35)。标签[4] [14]与APFS或自动注射器在包装中一起提供。标签包括注射装置[1], [8]的使用说明书。包装包括窃启密封件(tamper seal)。

[0376] 参考文献

[0377] 本说明书中提到的所有出版物均通过引用并入本文。

[0378] (1) Shi, H.; Gudjonsson, J. E.; Kahlenberg, J. M. Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Strategies. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2020, 32 (3), 208-214. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000704>.

[0379] (2) Jarrett, P.; Werth, V. P. A Review of Cutaneous Lupus Erythematosus: Improving Outcomes with a Multidisciplinary Approach. *J. Multidiscip. Healthc.* 2019, 12, 419-428. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S179623>.

[0380] (3) Furie, R.; Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Kalunian, K.; Brohawn, P.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Yoo, S.; Investigators, for the C.S. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken Nj 2017, 69 (2), 376. <https://doi.org/10.1002/art.39962>.

- [0381] (4) Tummala, R.; Rouse, T.; Berglind, A.; Santiago, L. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Subcutaneous and Intravenous Anifrolumab in Healthy Volunteers. *Lupus Sci. Med.* 2018, 5 (1), e000252. <https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000252>.
- [0382] (5) Ferguson, G. T.; Mansur, A. H.; Jacobs, J. S.; Hebert, J.; Clawson, C.; Tao, W.; Wu, Y.; Goldman, M. Assessment of an Accessorized Pre-Filled Syringe for Home-Administered Benralizumab in Severe Asthma. *J. Asthma Allergy* 2018, 11, 63-72. <https://doi.org/10.2147/JAA.S157762>.
- [0383] (6) A Pilot Study Characterizing Factors in Adherence to Cutaneous Lupus Treatment - Teresa Ro, Rechelle Z. Tull, Leah A. Cardwell, Michael E. Farhangian, Farah Moustafa, Irma Richardson, Joseph L. Jorizzo, Steven Feldman, William Huang, 2018 <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1203475418770581>
- [0384] (accessed Apr 12, 2021).
- [0385] (7) Albrecht, J.; Taylor, L.; Berlin, J. A.; Dulay, S.; Ang, G.; Fakharzadeh, S.; Kantor, J.; Kim, E.; Militello, G.; McGinnis, K.; Richardson, S.; Treat, J.; Vittorio, C.; Van Voorhees, A.; Werth, V. P. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 125 (5), 889-894. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x>.
- [0386] (8) Klein, R. S.; Morganroth, P. A.; Werth, V. P. Cutaneous Lupus and the CLASI Instrument. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2010, 36 (1), 33-51. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.001>.
- [0387] (9) Touma, Z.; Urowitz, M.; Gladman, D. SLEDAI-2K for a 30-Day Window. *Lupus* 2010, 19 (1), 49-51. <https://doi.org/10.1177/0961203309346505>.
- [0388] (10) Interferon-Inducible Gene Expression Kit As a Potential Diagnostic Test for Anifrolumab: Analytical Validation for Use in Clinical Trials. ACR Meeting Abstracts.
- [0389] (11) Furie, R. A.; Morand, E. F.; Bruce, I. N.; Manzi, S.; Kalunian, K. C.; Vital, E. M.; Ford, T. L.; Gupta, R.; Hiepe, F.; Santiago, M.; Brohawn, P. Z.; Berglind, A.; Tummala, R. Type I Interferon Inhibitor Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus (TULIP-1): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Rheumatol.* 2019, 1 (4), e208-e219. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30076-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1).
- [0390] (12) Morand, E. F.; Furie, R.; Tanaka, Y.; Bruce, I. N.; Askanase, A. D.; Richez, C.; Bae, S.-C.; Brohawn, P. Z.; Pineda, L.; Berglind, A.; Tummala, R. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382 (3), 211-221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>.

序列表

<110> 阿斯利康(瑞典)有限公司

<120> 皮肤红斑狼疮的治疗

<130> IFNAR-775-W0-PCT

<150> US63/178750

<151> 2021-04-23

<160> 24

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 阿尼鲁单抗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> 人工序列

<220>

<223> 阿尼鲁单抗VL

<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> 人工序列

<220>

<223> HCDR1

<400> 3

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<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> 人工序列

<220>

<223> HCDR3

<400> 5

His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<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> 人工序列

<220>

<223> LCDR2

<400> 7

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LCDR3

<400> 8

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala Ile Thr

1 5

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链恒定区

<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> 人工序列

<220>

<223> 重链恒定区

<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	
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	
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
					325				330						

<210> 11

<211> 440

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链

<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			
	435	440	
<210> 12			
<211> 215			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 轻链			
<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> 人工序列		
<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> 人工序列		
<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> QX006N (VH)

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val	Glu Ser Gly Gly Gly	Leu Val Gln Pro Gly Gly
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser	Cys Ala Ala Ser Gly Phe	Ser Leu Ser Ser Tyr
	20	25
Tyr Met Thr Trp Val	Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Val
	35	40
Ser Val Ile Asn Val	Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr	Ala Ser Trp Ala Lys
	50	55
Gly Arg Phe Thr Ile	Ser Arg Asp Asn Ser Lys	Asn Thr Leu Tyr Leu
65	70	75
Gln Met Asn Ser Leu	Arg Ala Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr Cys Ala
	85	90
Arg Glu Asp Val Ala	Val Tyr Met Ala Ile Asp	Leu Trp Gly Gln Gly
	100	105
Thr Leu Val Thr Val	Ser Ser	

35

40

45

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

Glu Val Gln Leu Val	Glu Ser Gly Gly Gly	Leu Val Gln Pro Gly Gly
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser	Cys Ala Ala Ser Gly Phe	Ser Leu Ser Ser Tyr
	20	25
Tyr Met Thr Trp Val	Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Val
	35	40
Ser Val Ile Asn Val	Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr	Ala Ser Trp Ala Lys
	50	55
Gly Arg Phe Thr Ile	Ser Arg Asp Asn Ser Lys	Asn Thr Leu Tyr Leu
65	70	75
Gln Met Asn Ser Leu	Arg Ala Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr Cys Ala
	85	90
Arg Glu Asp Val Ala	Val Tyr Met Ala Ile Asp	Leu Trp Gly Gln Gly
	100	105
Thr Leu Val Thr Val	Ser Ser	

Glu Val Gln Leu Val	Glu Ser Gly Gly Gly	Leu Val Gln Pro Gly Gly
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser	Cys Ala Ala Ser Gly Phe	Ser Leu Ser Ser Tyr
	20	25
Tyr Met Thr Trp Val	Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Val
	35	40
Ser Val Ile Asn Val	Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr	Ala Ser Trp Ala Lys
	50	55
Gly Arg Phe Thr Ile	Ser Arg Asp Asn Ser Lys	Asn Thr Leu Tyr Leu
65	70	75
Gln Met Asn Ser Leu	Arg Ala Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr Cys Ala
	85	90
Arg Glu Asp Val Ala	Val Tyr Met Ala Ile Asp	Leu Trp Gly Gln Gly
	100	105
Thr Leu Val Thr Val	Ser Ser	

Glu Val Gln Leu Val	Glu Ser Gly Gly Gly	Leu Val Gln Pro Gly Gly
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser	Cys Ala Ala Ser Gly Phe	Ser Leu Ser Ser Tyr
	20	25
Tyr Met Thr Trp Val	Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Val
	35	40
Ser Val Ile Asn Val	Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr	Ala Ser Trp Ala Lys
	50	55
Gly Arg Phe Thr Ile	Ser Arg Asp Asn Ser Lys	Asn Thr Leu Tyr Leu
65	70	75
Gln Met Asn Ser Leu	Arg Ala Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr Cys Ala
	85	90
Arg Glu Asp Val Ala	Val Tyr Met Ala Ile Asp	Leu Trp Gly Gln Gly
	100	105
Thr Leu Val Thr Val	Ser Ser	

Glu Val Gln Leu Val	Glu Ser Gly Gly Gly	Leu Val Gln Pro Gly Gly
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser	Cys Ala Ala Ser Gly Phe	Ser Leu Ser Ser Tyr
	20	25
Tyr Met Thr Trp Val	Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Val
	35	40
Ser Val Ile Asn Val	Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr	Ala Ser Trp Ala Lys
	50	55
Gly Arg Phe Thr Ile	Ser Arg Asp Asn Ser Lys	Asn Thr Leu Tyr Leu
65	70	75
Gln Met Asn Ser Leu	Arg Ala Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr Cys Ala
	85	90
Arg Glu Asp Val Ala	Val Tyr Met Ala Ile Asp	Leu Trp Gly Gln Gly
	100	105
Thr Leu Val Thr Val	Ser Ser	

<210> 18

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> QX006N (VL)

<400> 18

Ala Ile Gln Met Thr	Gln Ser Pro Ser Ser	Leu Ser Ala Ser Val Gly
1	5	10

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Gln
20				25				30							
Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
35				40				45							
Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50				55				60							
Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Lys	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70				75				80			
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ile	Tyr	Gly	Asp	Gly	Ala
85				90				95							
Asp	Asp	Gly	Ile	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
100				105				110							

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> QX006N (HCDR1)

<400> 19

Ser Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> QX006N (HCDR2)

<400> 20

Val Ile Asn Val Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> QX006N (HCDR3)

<400> 21

Glu Asp Val Ala Val Tyr Met Ala Ile Asp Leu

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> QX006N (LCDR1)

<400> 22

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Gln Leu Ser

1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> QX006N (LCDR2)

<400> 23

Asp Ala Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> QX006N (LCDR3)

<400> 24

Leu Gly Ile Tyr Gly Asp Gly Ala Asp Asp Gly Ile Ala

1 5 10

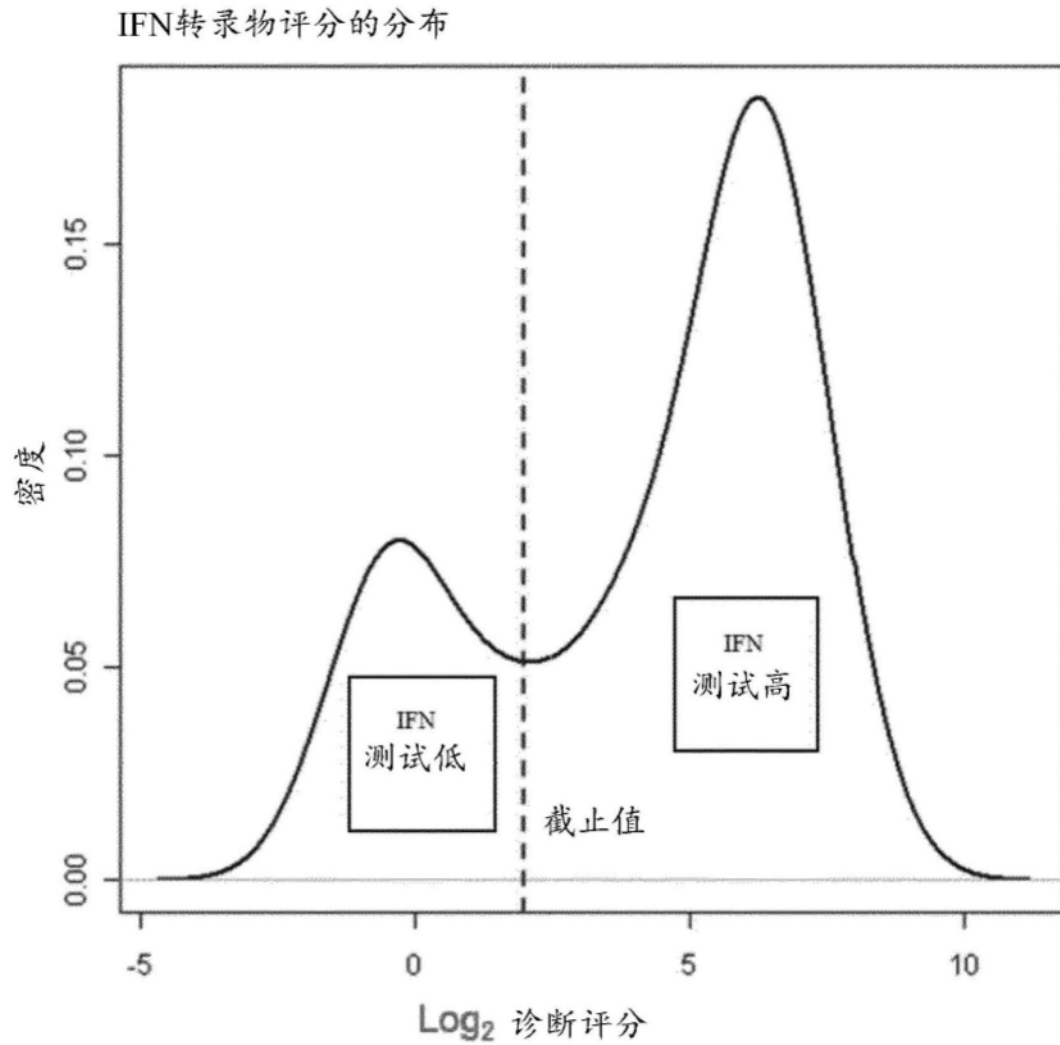


图1

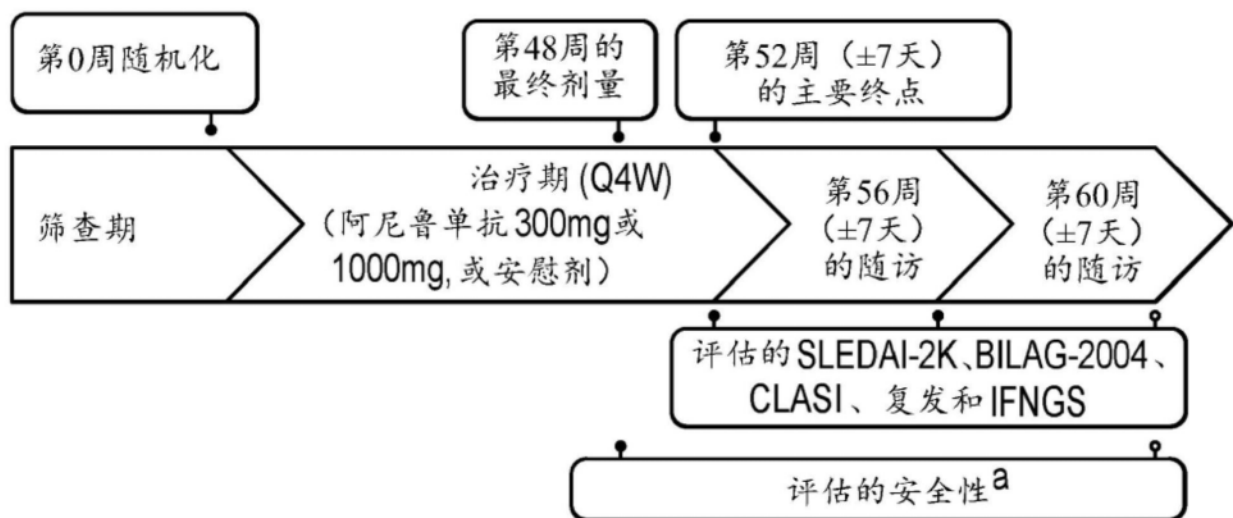


图2A

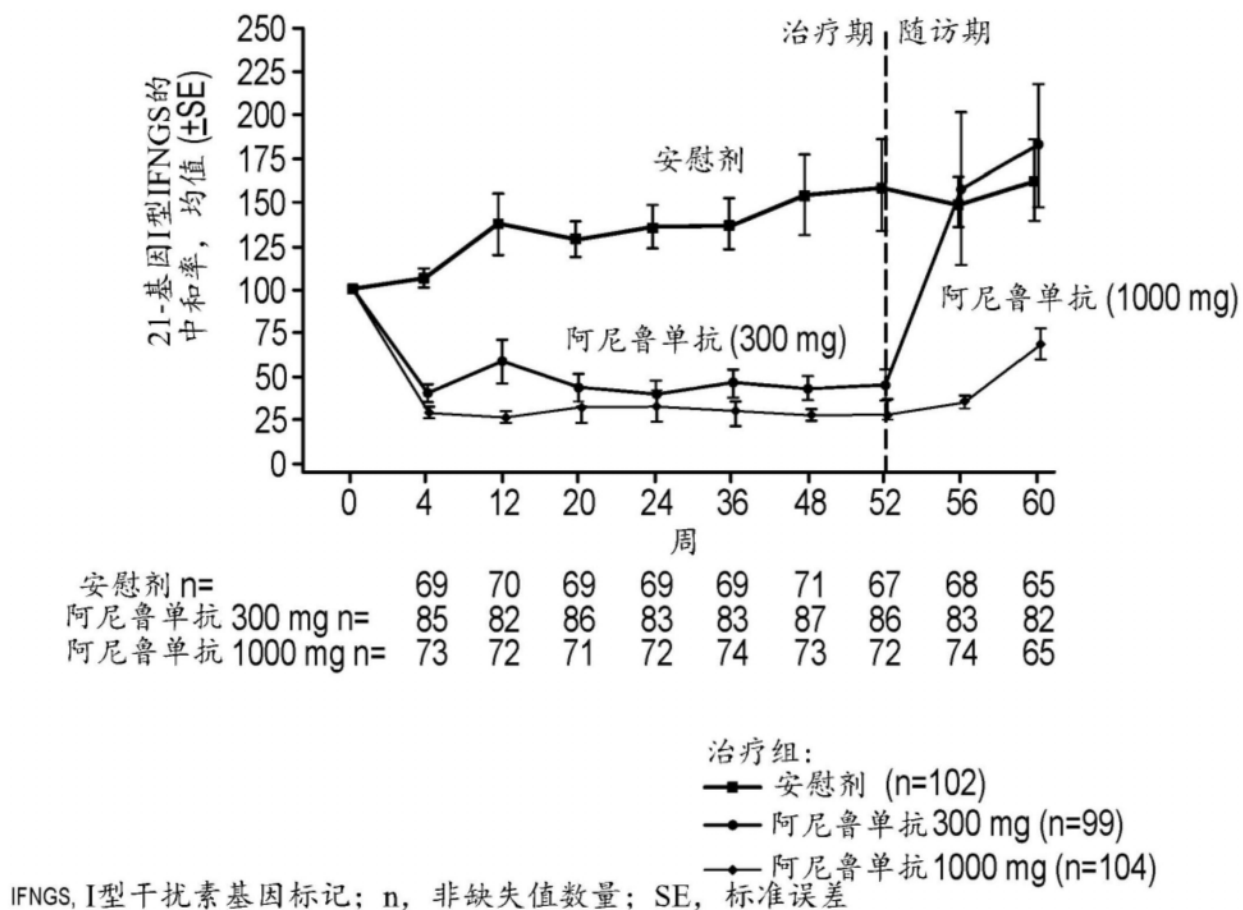


图2B

疾病活动性衡量指标		安慰剂 (n=66)	阿尼鲁单抗 300mg (n=84)	阿尼鲁单抗 1000mg (n=73)
SLEDAI-2K 评分	第52周, 均值	5.9	4.3	3.8
	第60周, 均值	5.8	5.0	4.1
	均值变化(SD) ^a	-0.1 (2.4)	0.7 (3.5)	0.3 (2.3)
BILAG-2004 评分	第52周, 均值	8.3	6.0	5.9
	第60周, 均值	9.1	8.5	6.6
	均值变化(SD) ^a	0.8 (3.8)	2.4 (6.7)	0.7 (5.3)
CLASI 活动性 评分	第52周, 均值	3.5	1.9	1.8
	第60周, 均值	4.0	2.4	2.2
	均值变化(SD) ^a	0.5 (2.3)	0.4 (1.9)	0.4 (2.0)
MDGA 评分	第52周, 均值	0.73	0.58	0.65
	第60周, 均值	0.73	0.75	0.73
	均值变化 (SD) ^a	0 (0.31)	0.17 (0.54)	0.08 (0.39)
活动性关 节计数	第52周, 均值	2.8	2.3	1.7
	第60周, 均值	3.2	3.3	2.4
	均值变化(SD) ^a	0.4 (3.9)	1.0 (4.9)	0.7 (3.5)

图3A

	安慰剂 (n=67)	阿尼鲁单抗 300mg (n=85)	阿尼鲁单抗 1000mg (n=75)
有 ≥ 1 次复发的患者, n (%)	2 (3.0)	15 (17.6)	7 (8.2)
每个患者的复 发次数, 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)
每个患者的年化复 发率, 均值 (SD)	0.292 (1.771)	1.188 (2.687)	0.585 (1.841)

SD, 标准差

图3B

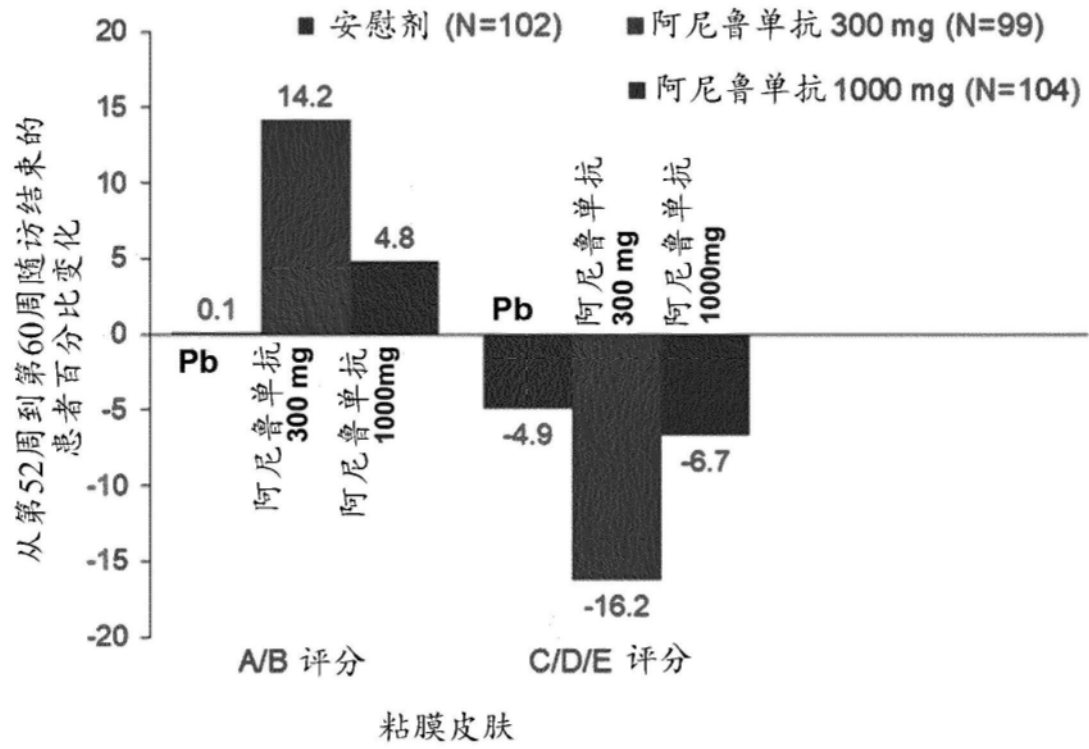


图4

特征	安慰剂 (n=366)	阿尼鲁单抗 300 mg (n=366)
年龄, 均值 (SD), 岁	41.0 (11.9)	42.6 (12.0)
女性, n (%)	341 (93.2)	333 (92.5)
种族, n (%)		
白色人种	244 (66.7)	235 (65.3)
黑色人种	35 (9.6)	41 (11.4)
亚洲人	48 (13.1)	46 (12.8)
其他	31 (8.5)	30 (8.3)
从初始SLE诊断到随机化的时间, 中位数 (范围), 月	78.5 (4-503)	91.0 (0-555)
BILAG-2004, n (%)		
≥1个A项	179 (48.9)	174 (48.3)
无A项和 ≥ 2个B项	162 (44.3)	170 (47.2)
SLEDAI-2K		
全局评分, 均值 (SD)	11.5 (3.7)	11.4 (3.8)
评分 ≥10, n (%)	260 (71.0)	251 (69.7)
PGA 评分, 均值(SD)	1.8 (0.4)	1.8 (0.4)
CLASI 活动性评分, 均值(SD)	7.8 (7.2)	8.4 (7.6)
SDI 全局评分, 均值 (SD)	0.6 (0.9)	0.6 (1.0)
肿胀关节的数量, 均值 (SD)	7.2 (5.7)	6.8 (5.8)
压痛关节的数量, 均值 (SD)	10.8 (7.5)	10.3 (7.4)
SLE的基线治疗, n (%)		
OCS ^a	304 (83.1)	291 (80.8)
<10 mg/ 天	181 (49.5)	351 (48.3)
≥10 mg/ 天	185 (50.5)	375 (51.7)
抗疟药	267 (73.0)	243 (67.5)
免疫抑制剂 ^b	177 (48.4)	173 (48.1)

图5

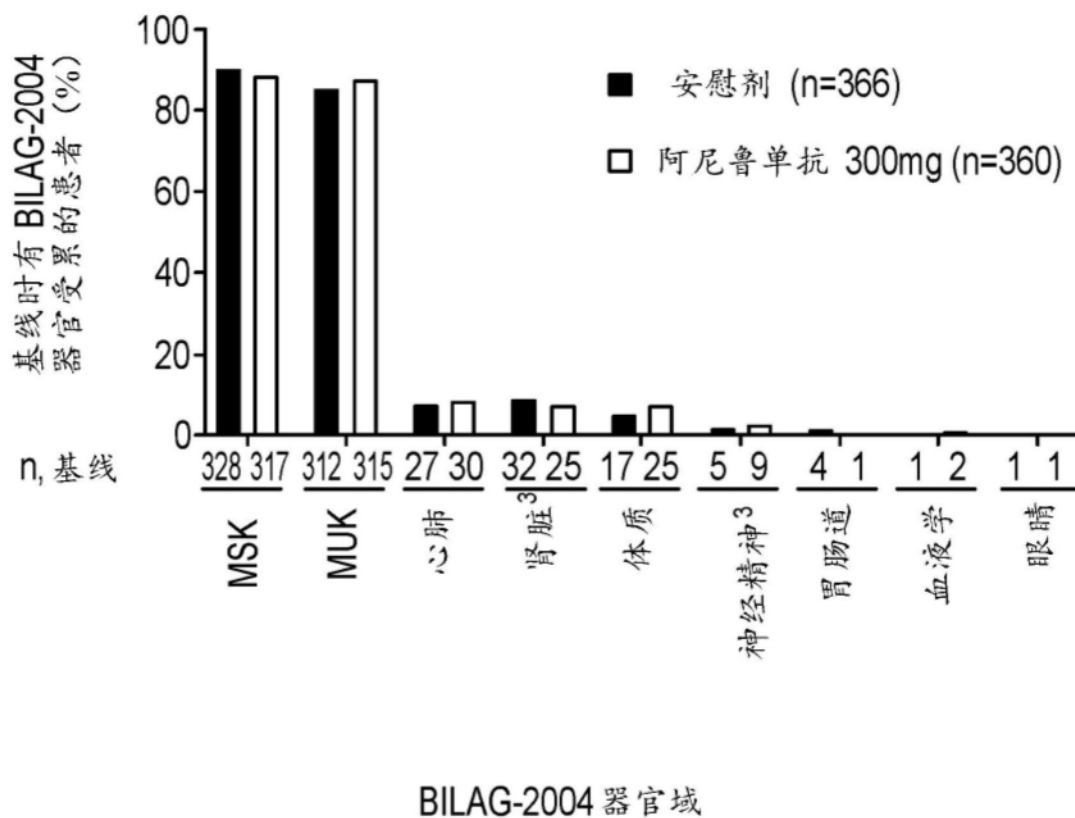


图6A

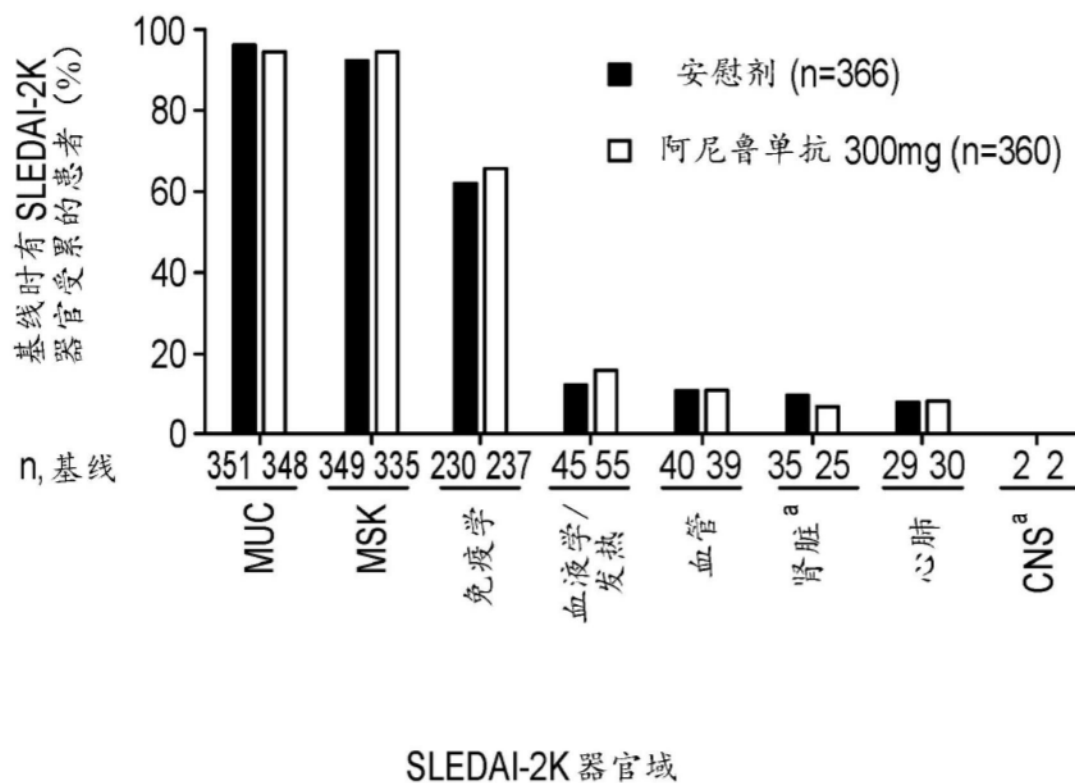
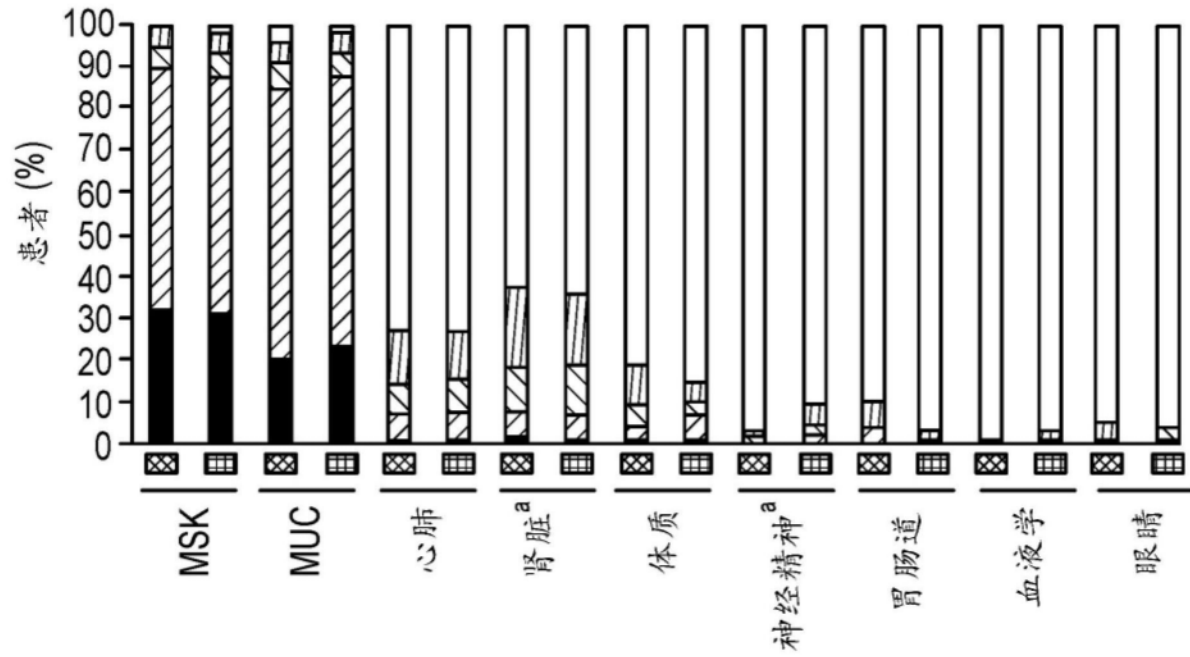


图6B



BILAG-2004 器官域

图6C

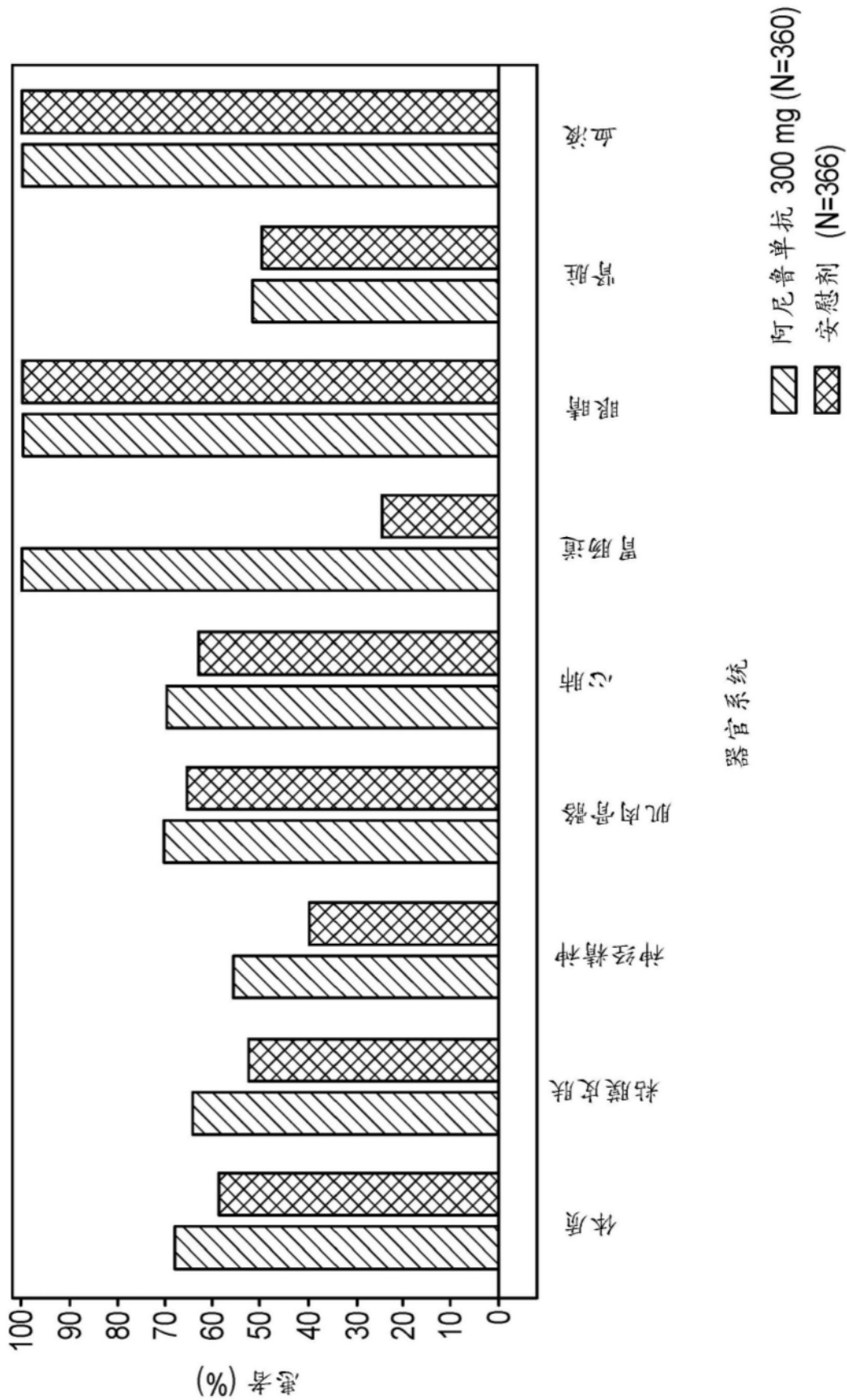


图7

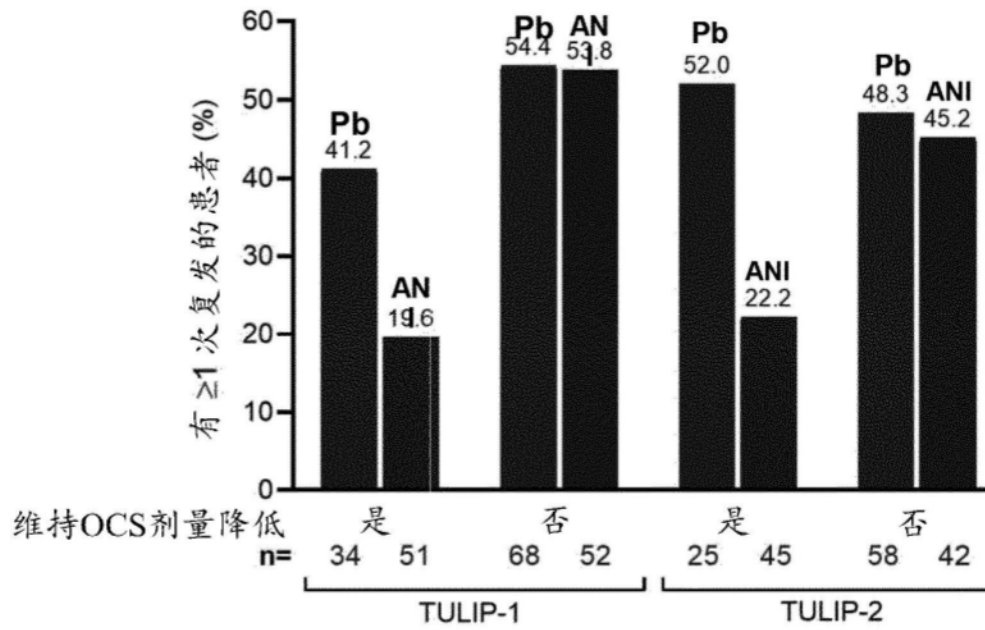


图8

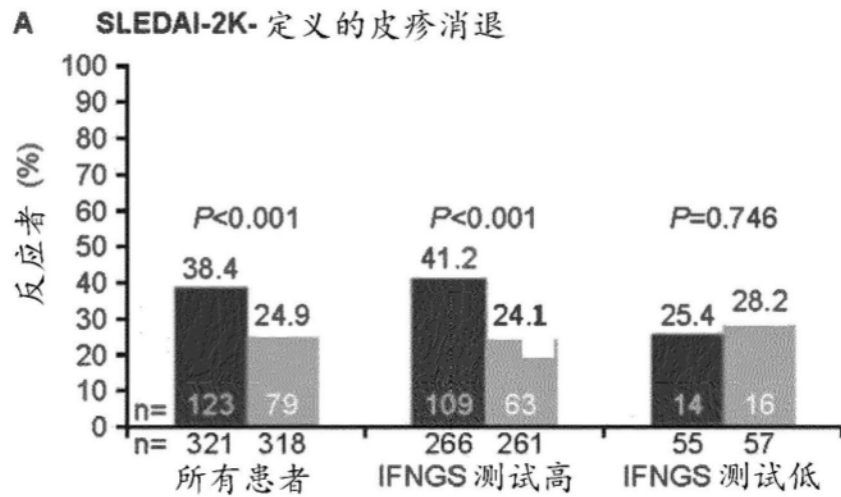


图9A

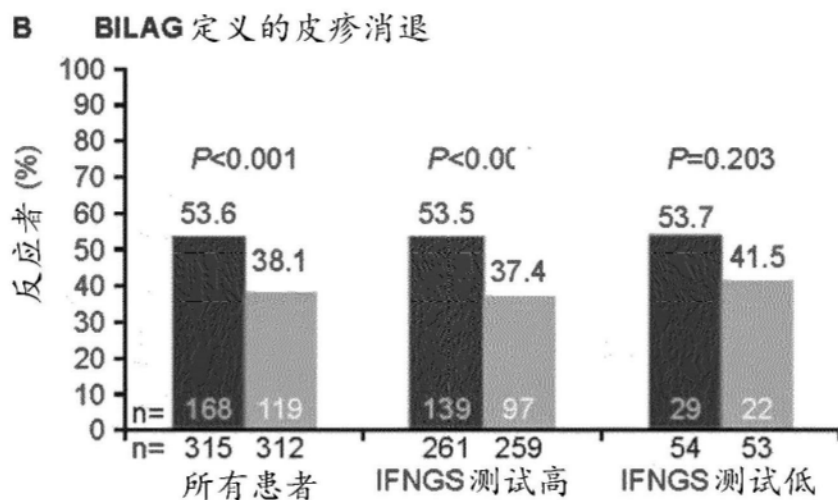


图9B

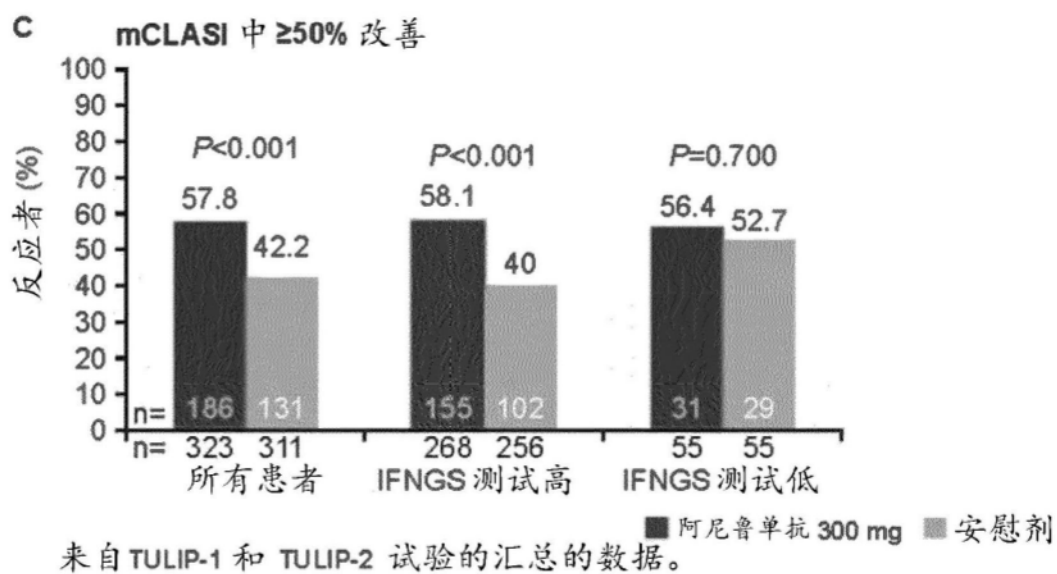


图9C

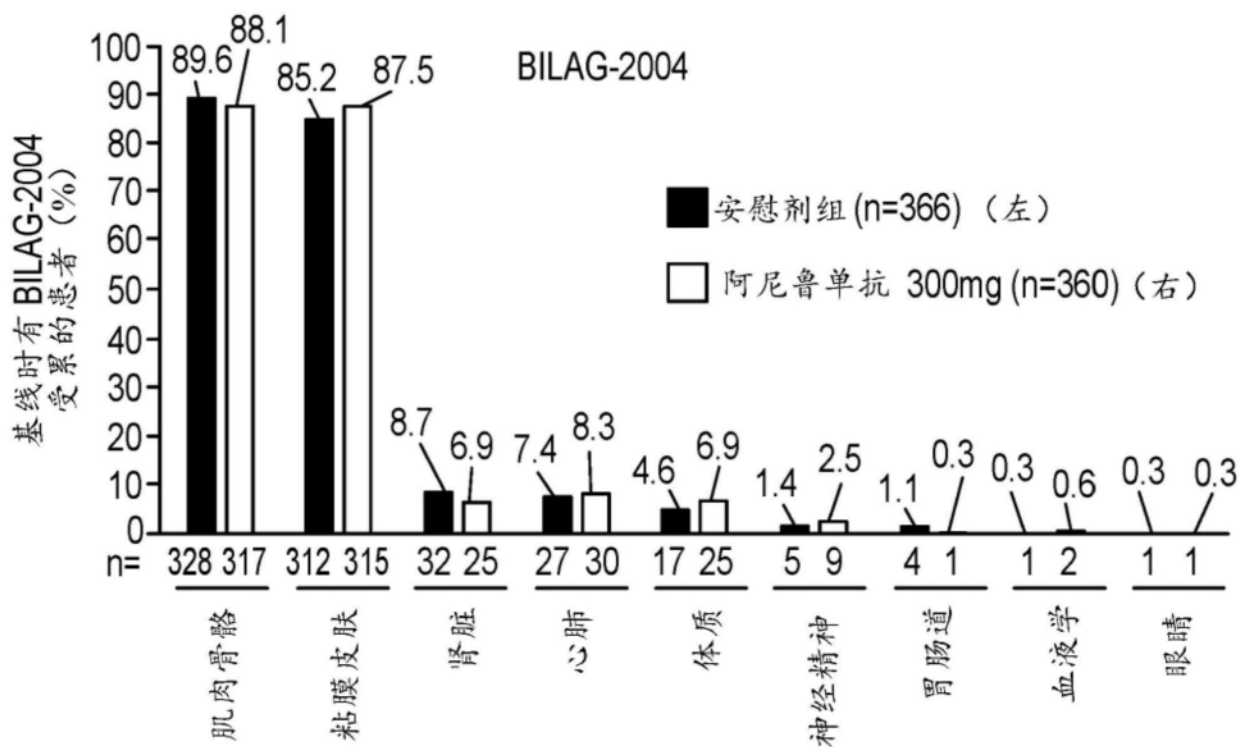


图10A

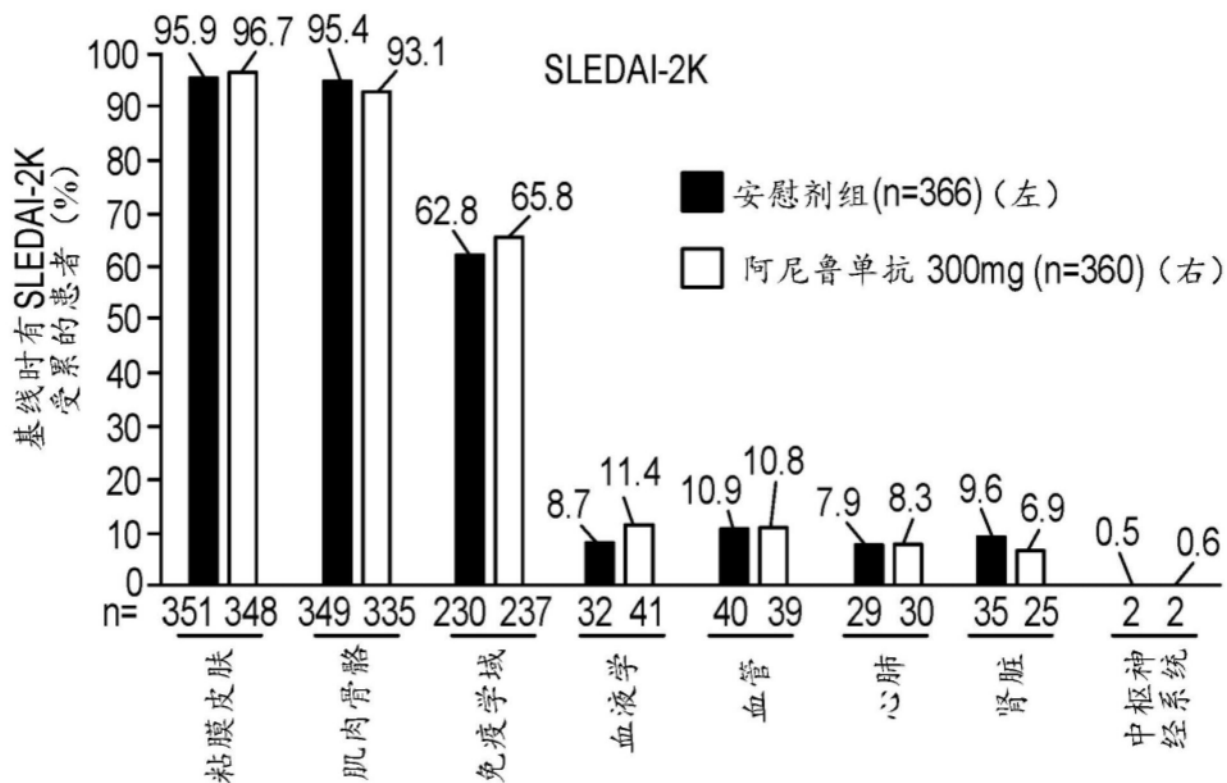


图10B

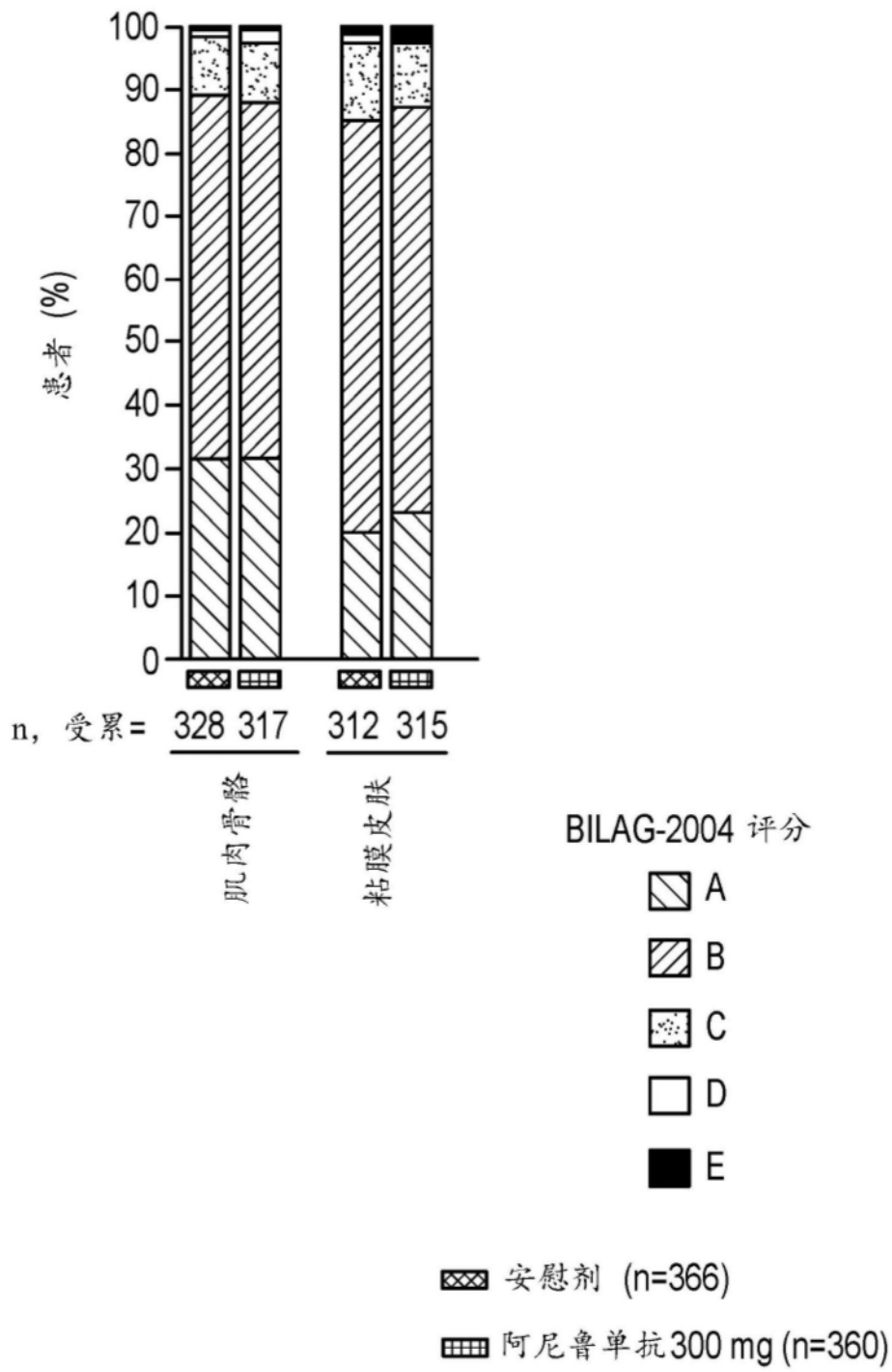


图11

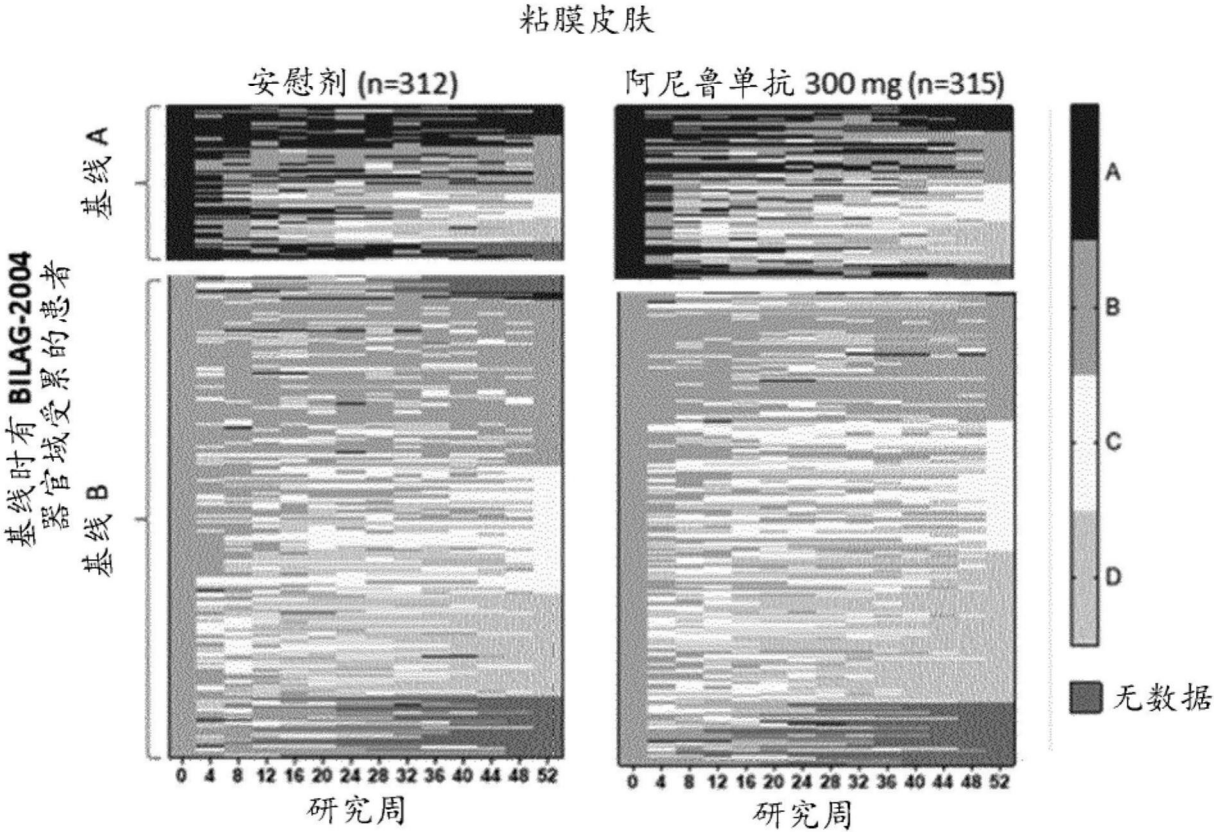
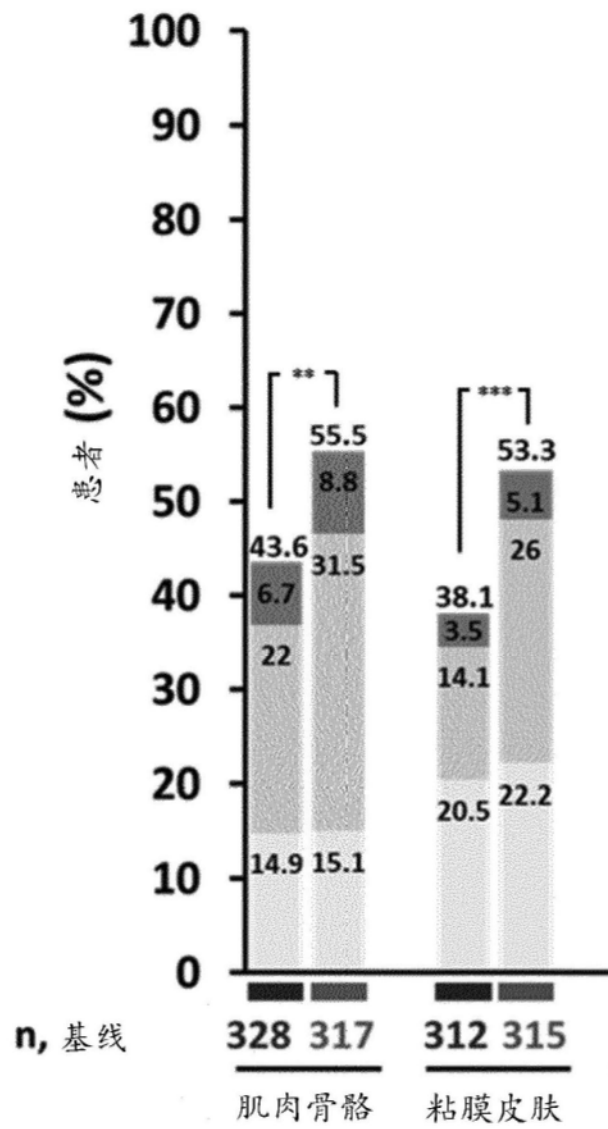


图12



评分变化的数量 1 (A至B或B至C) 2 (A至C或B至D) 3 (A至D)

■ 安慰剂 (n=366) ■ 阿尼鲁单抗 300 mg (n=360)

图13

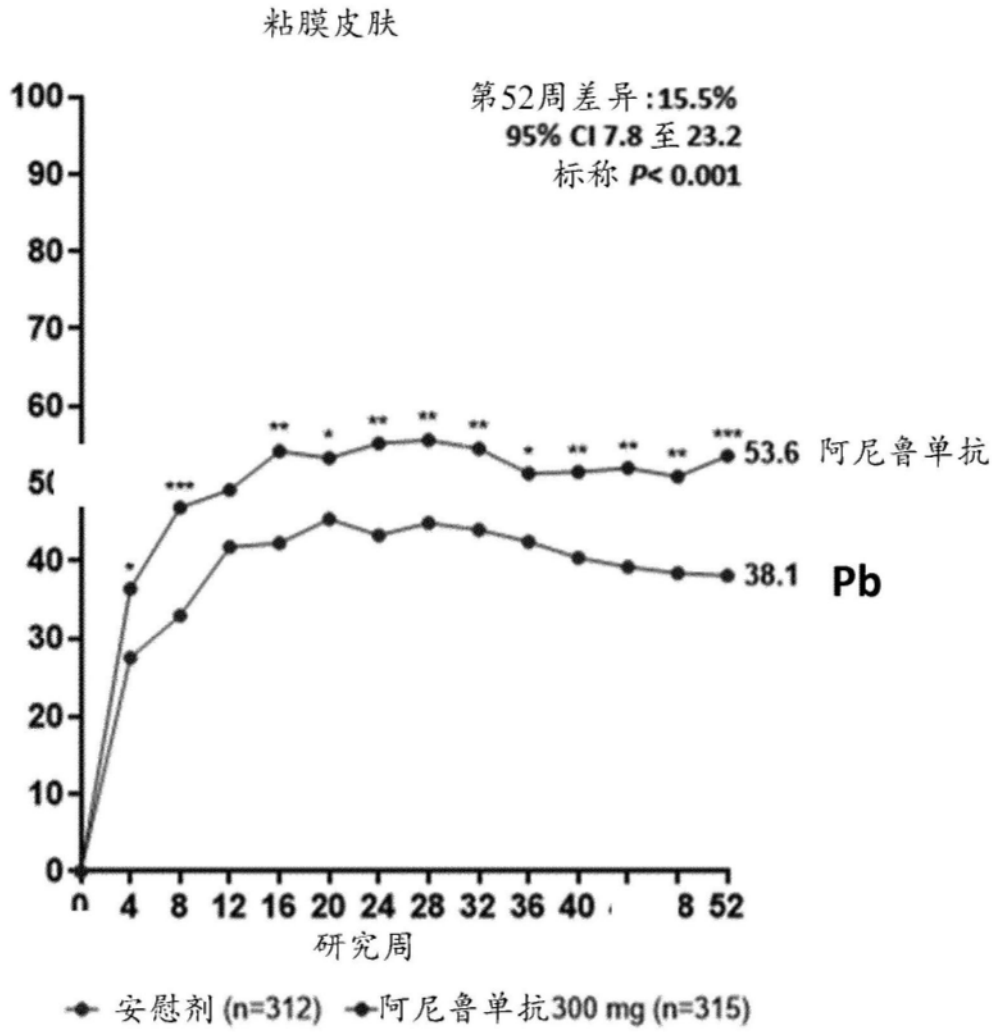


图14

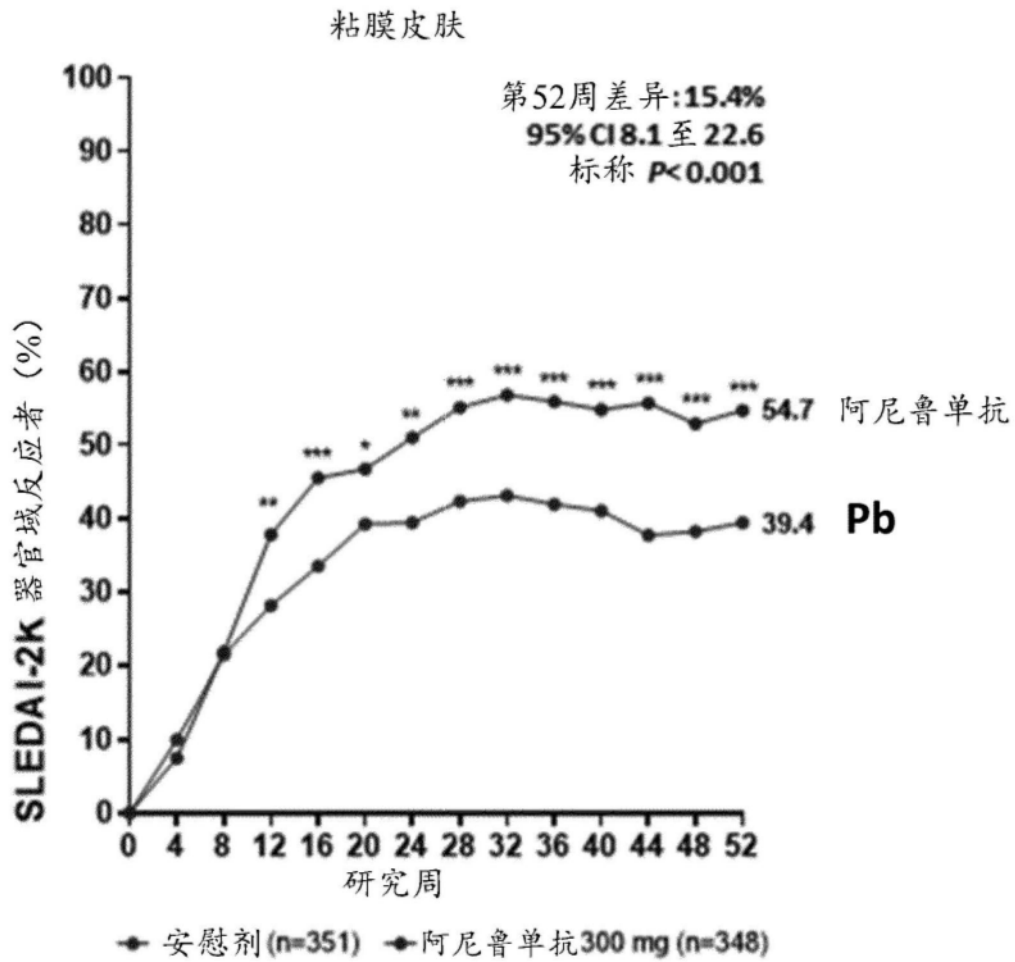


图15

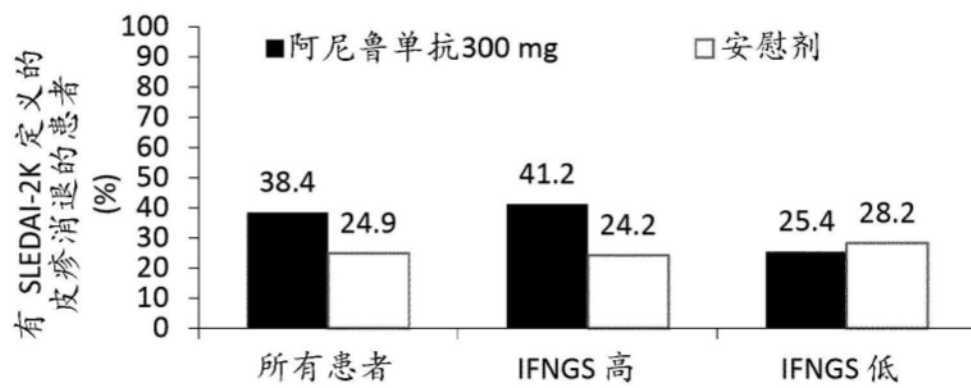


图16A

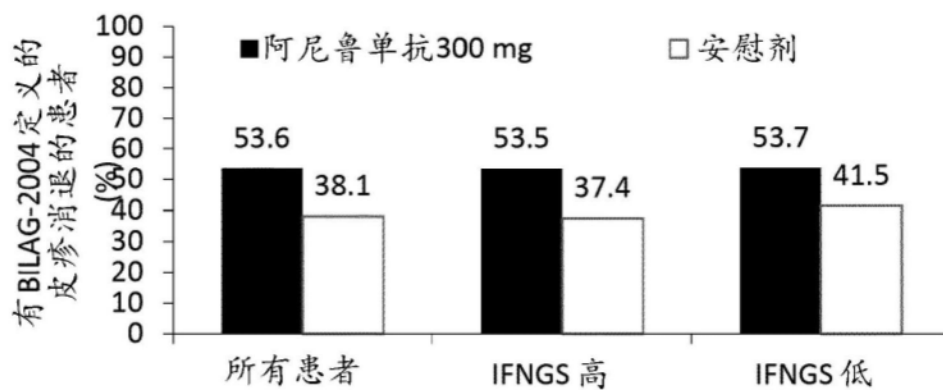


图16B

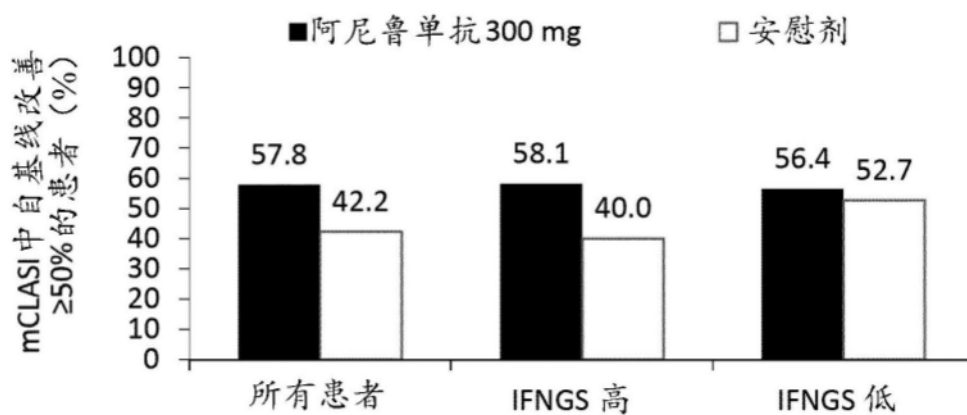


图16C

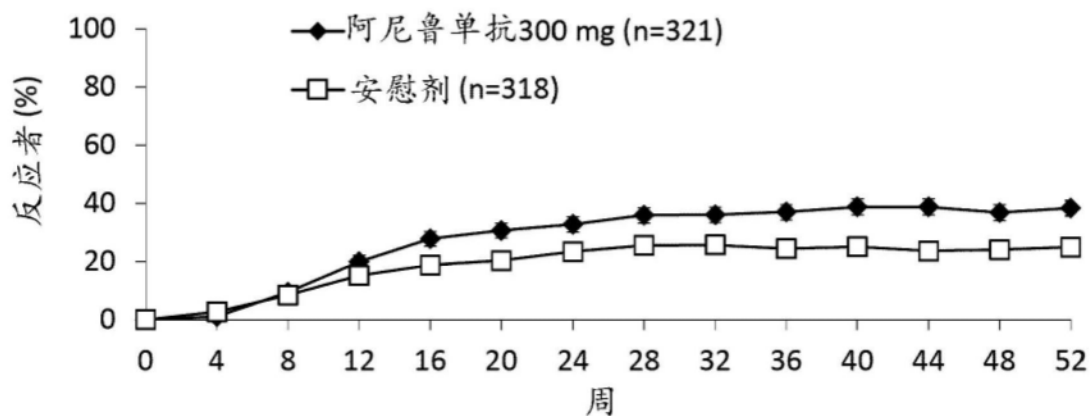


图17A

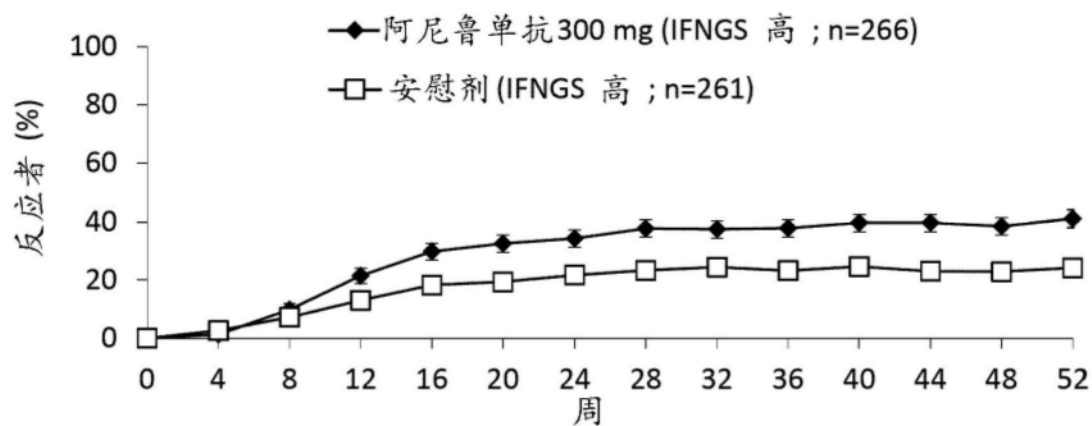


图17B

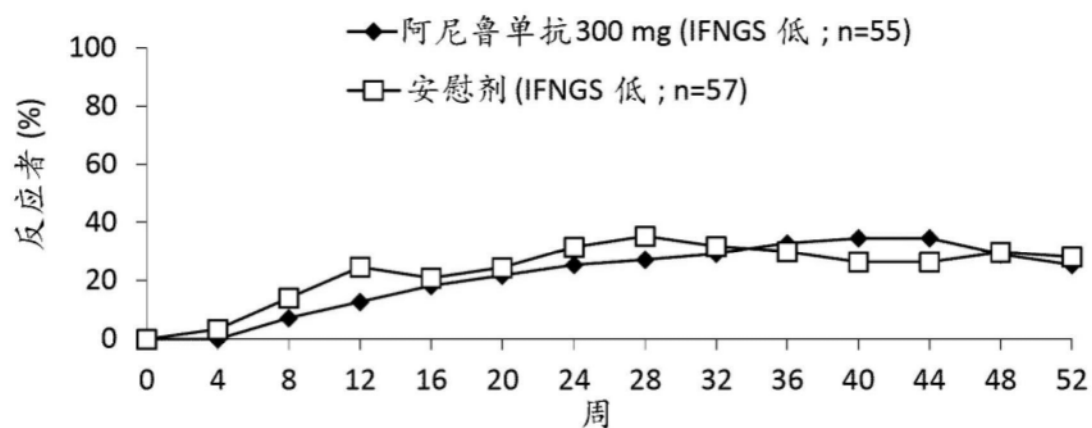


图17C

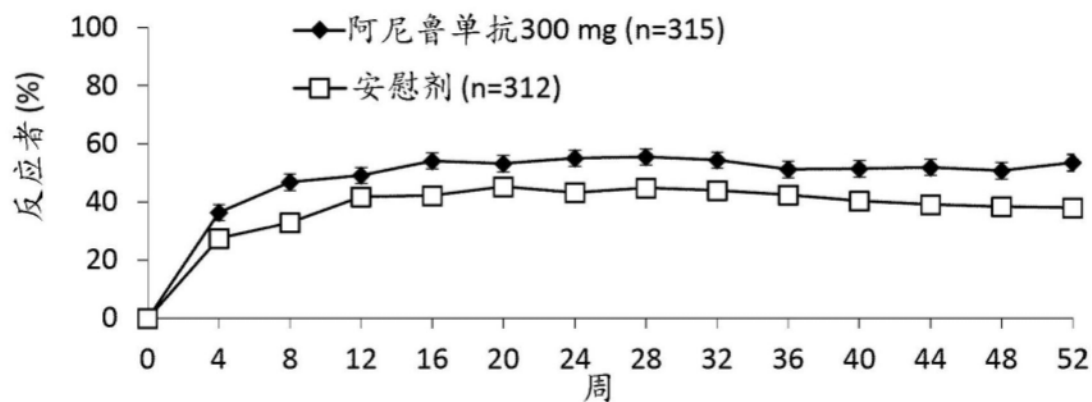


图18A

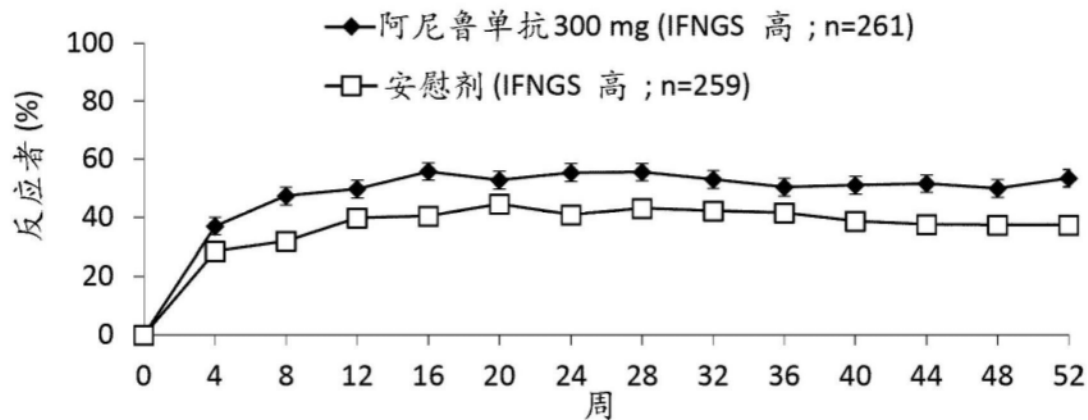


图18B

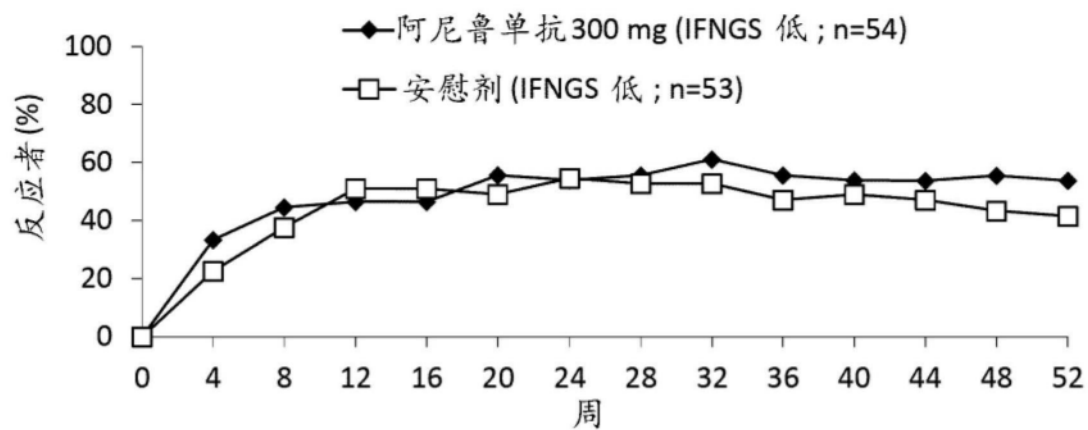


图18C

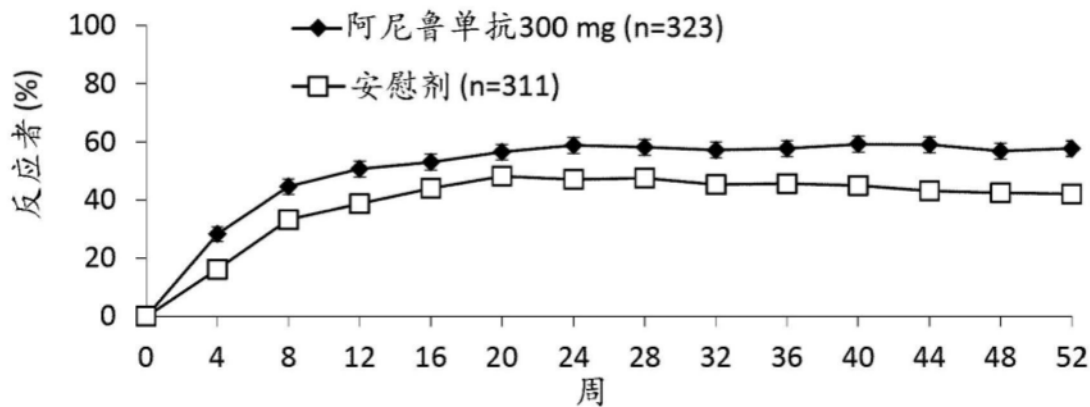


图19A

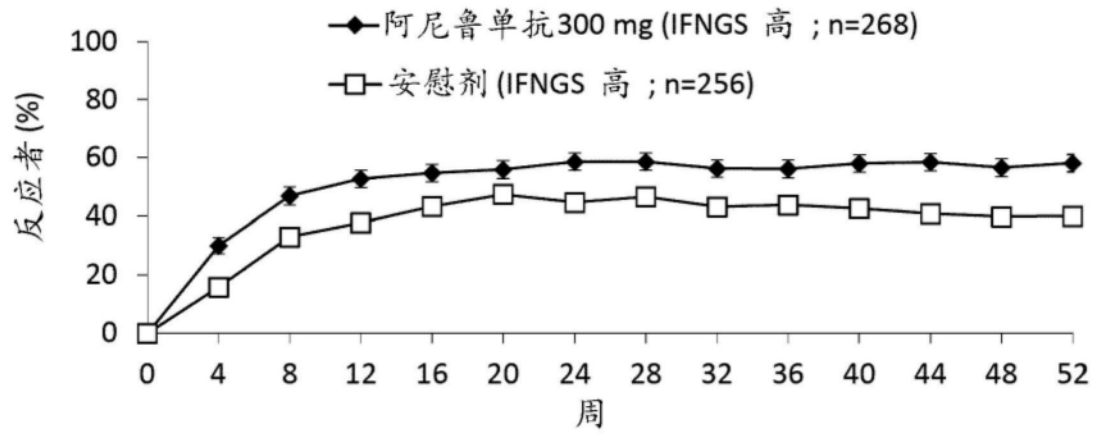


图19B

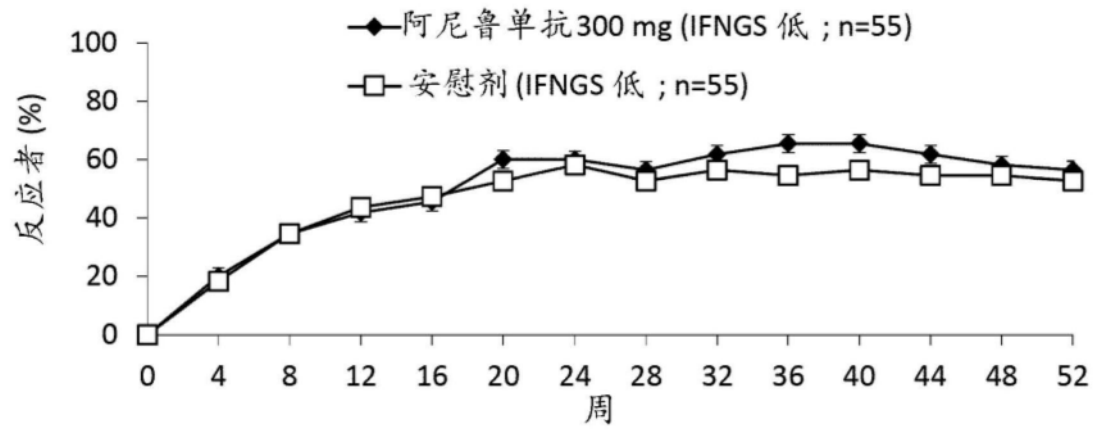


图19C

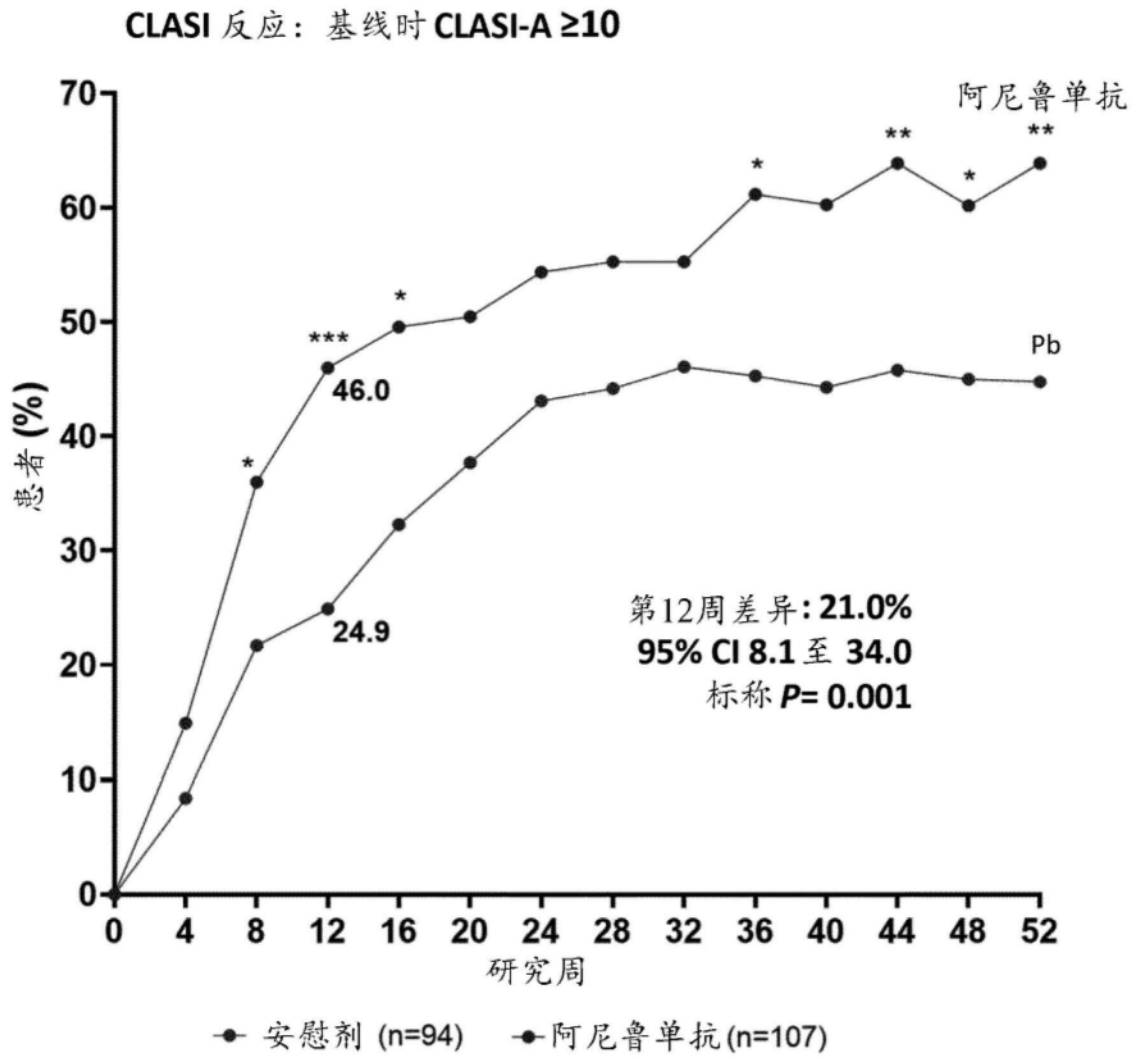


图20

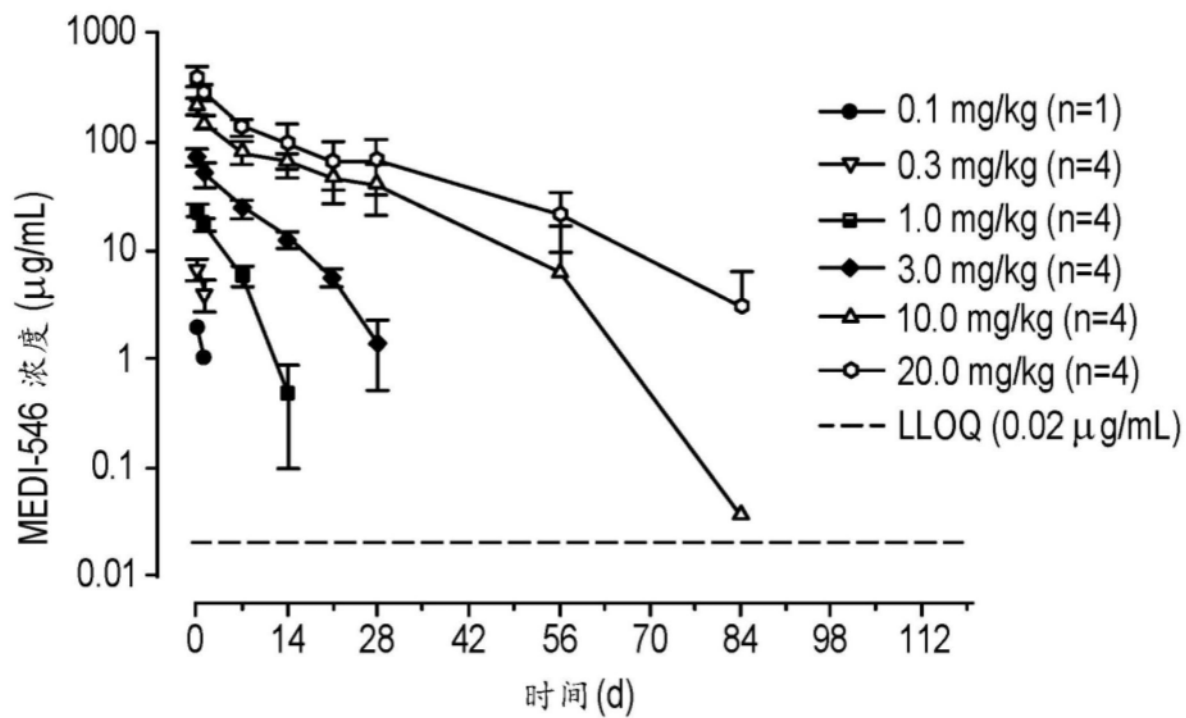


图21A

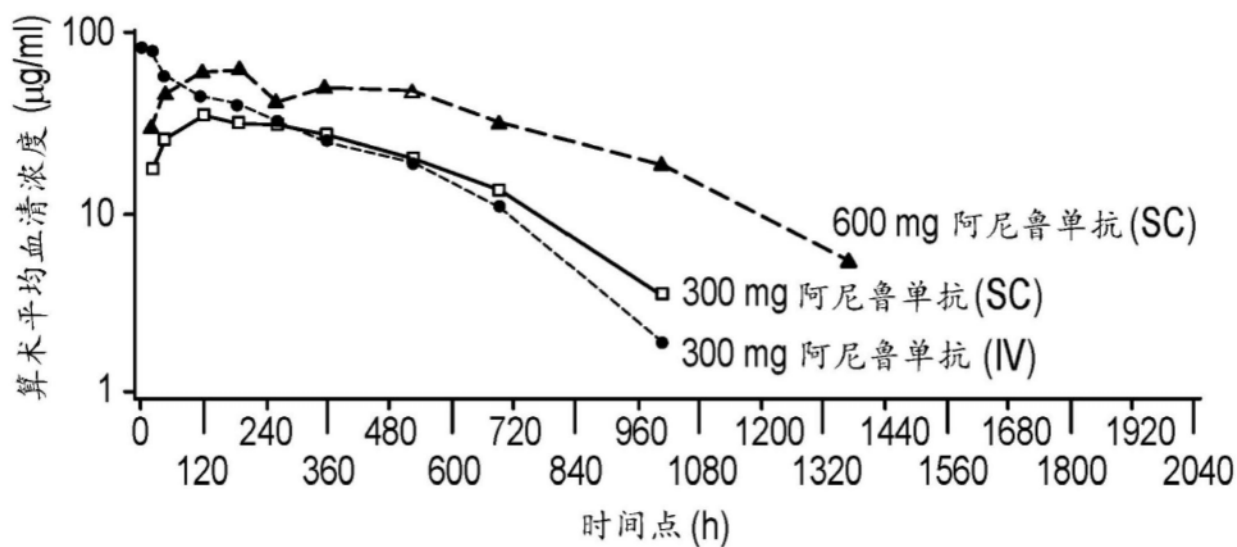


图21B

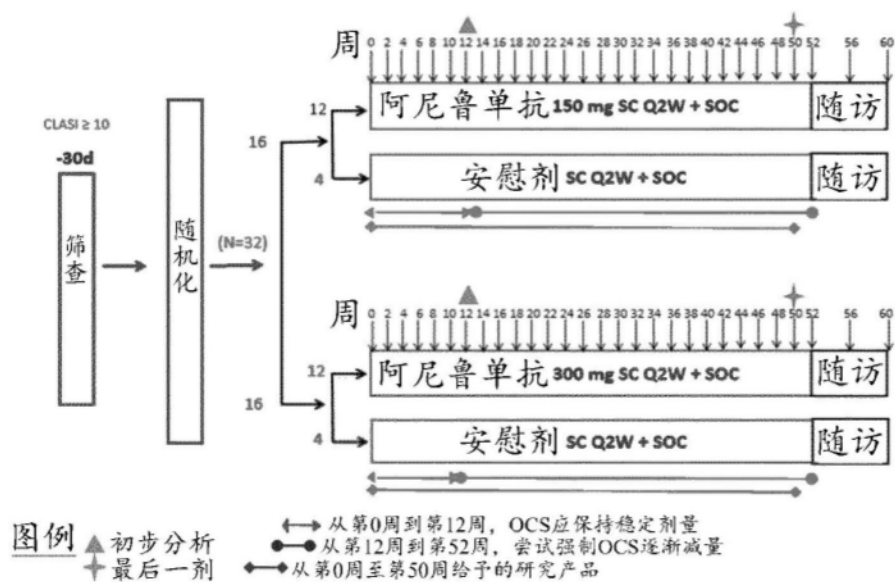


图22A

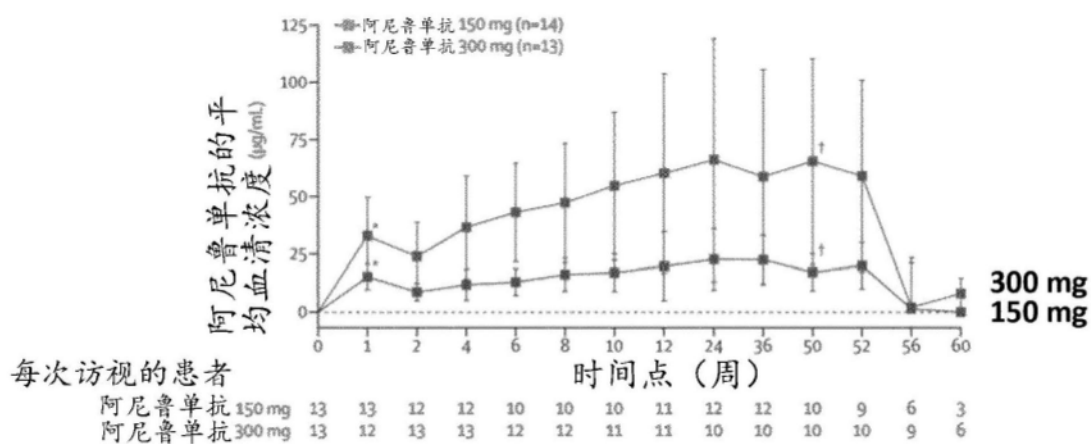


图22B

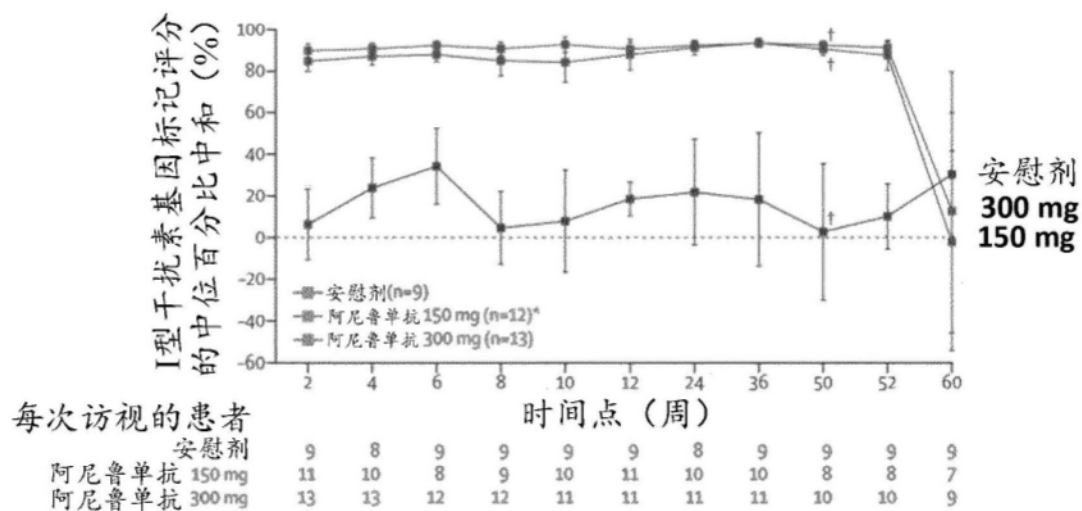


图22C

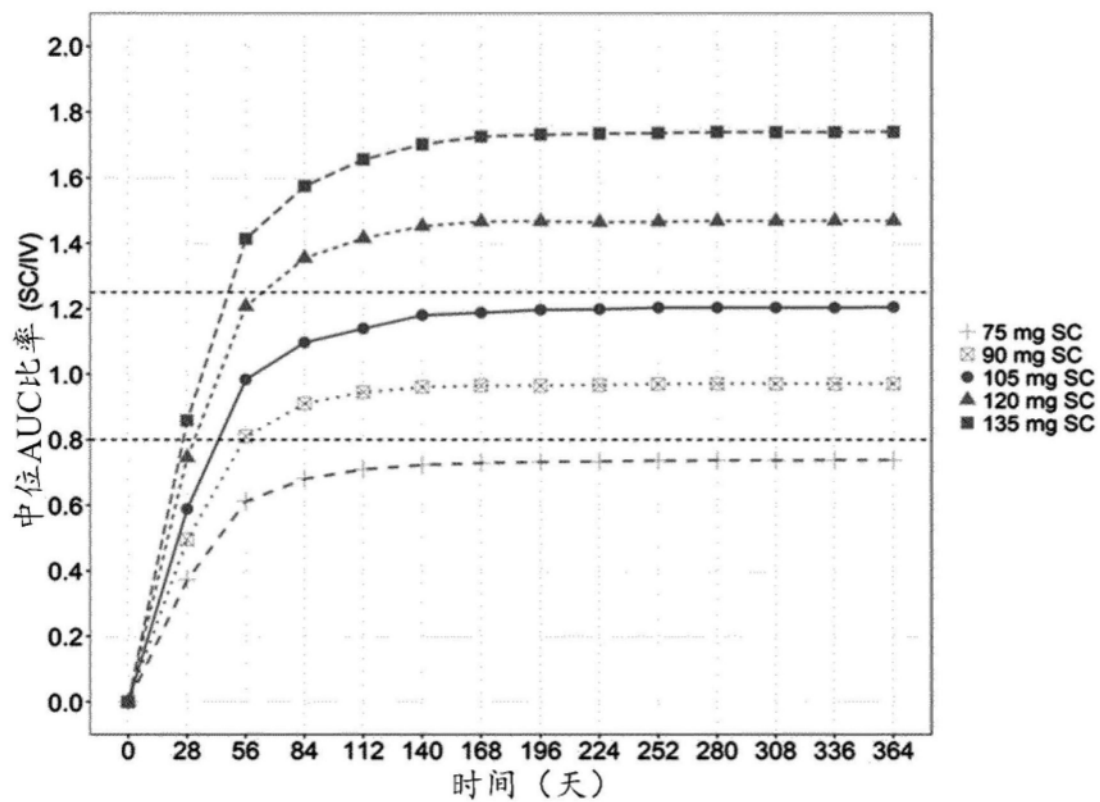


图23A

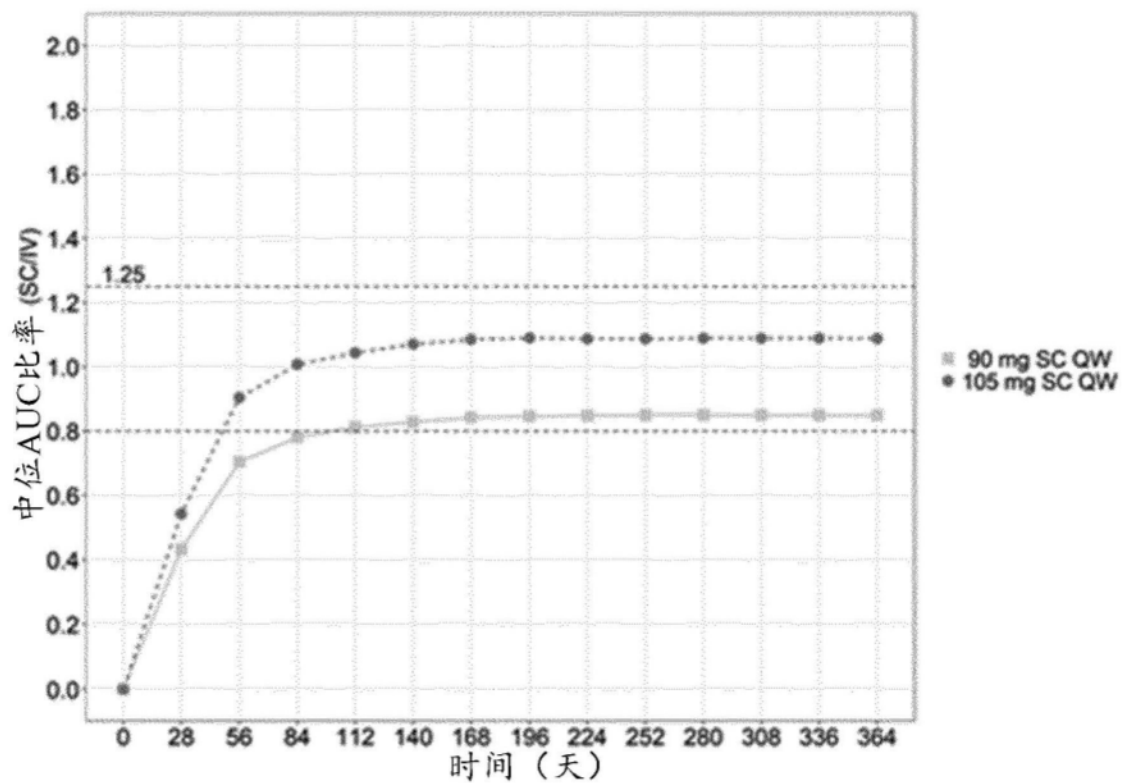


图23B

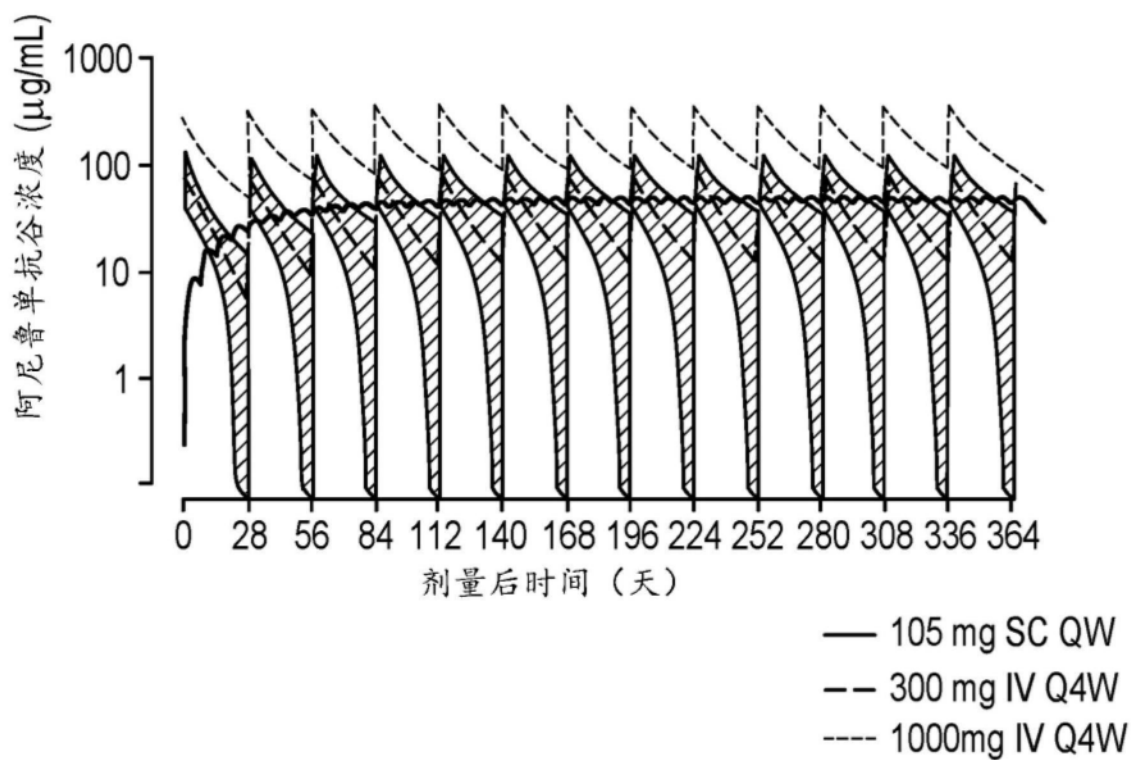


图24A

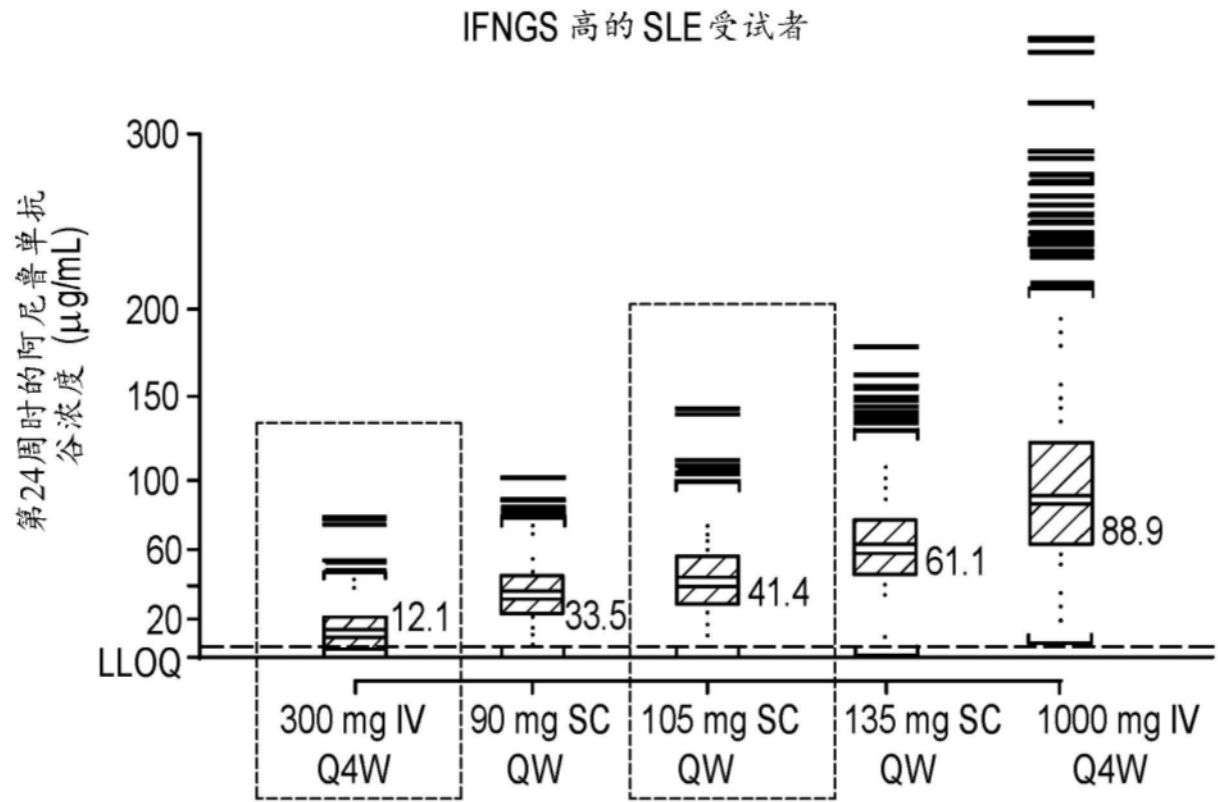


图24B

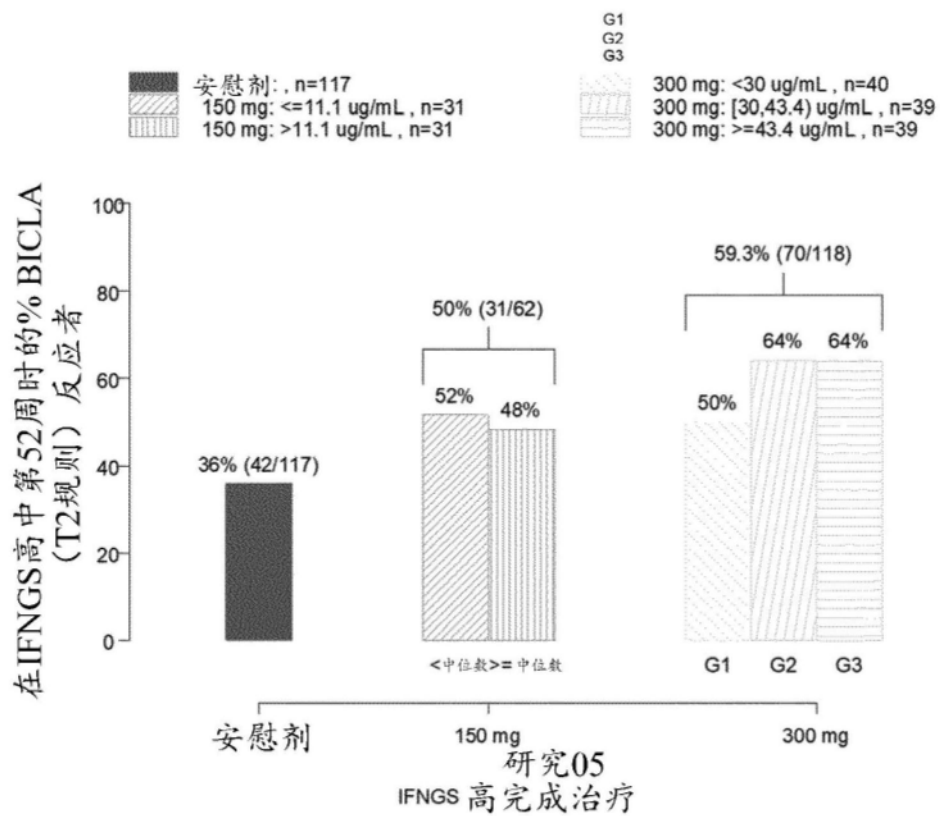


图25A

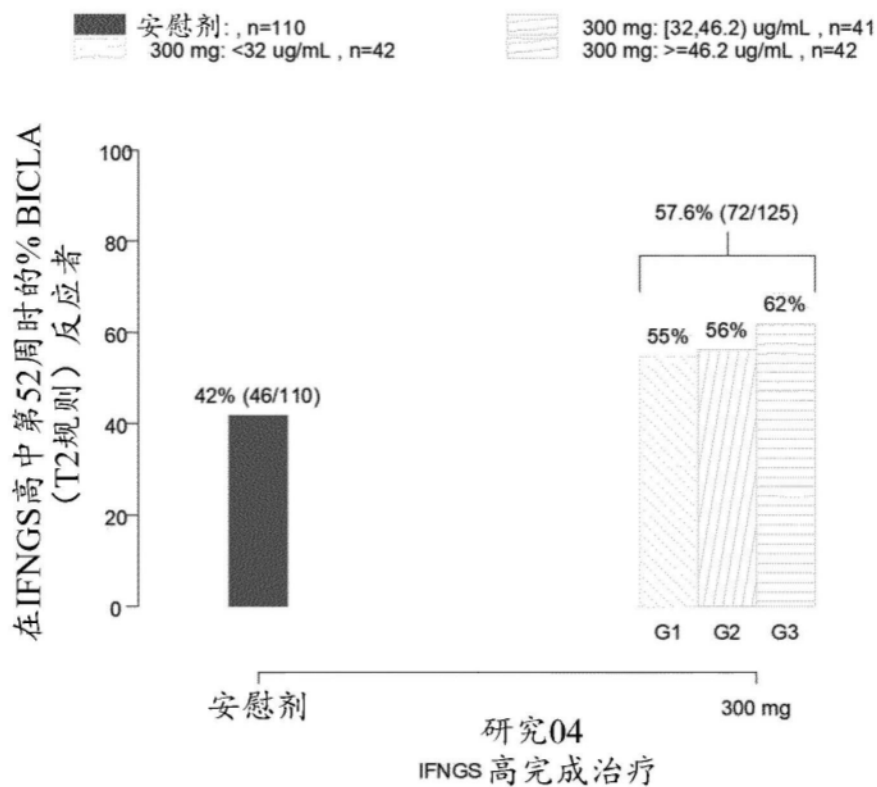


图25B

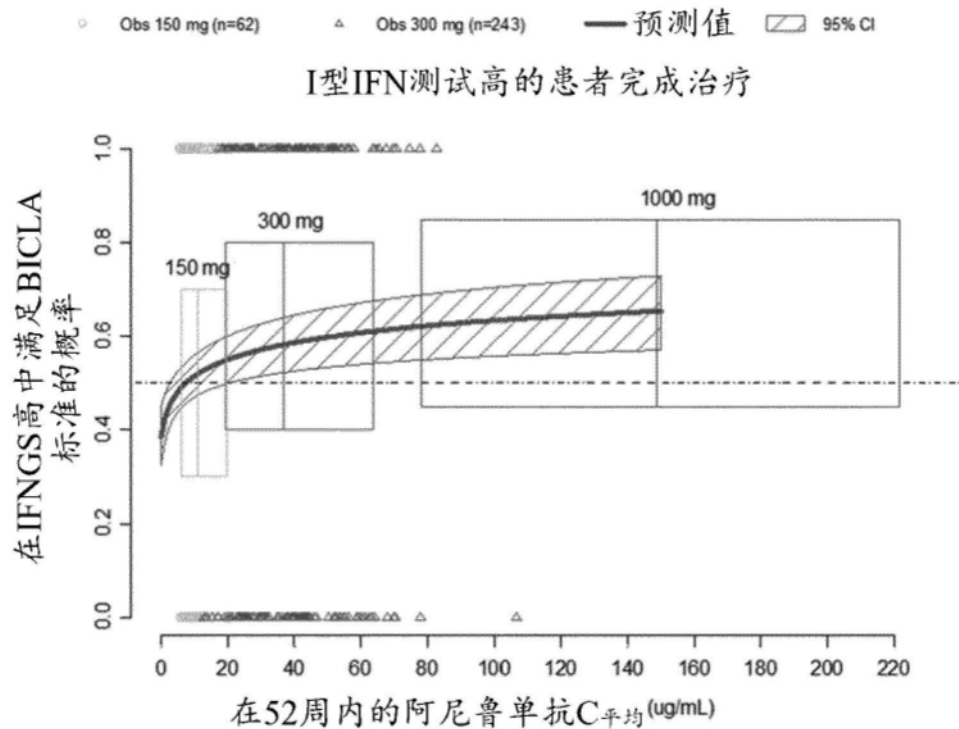


图26A

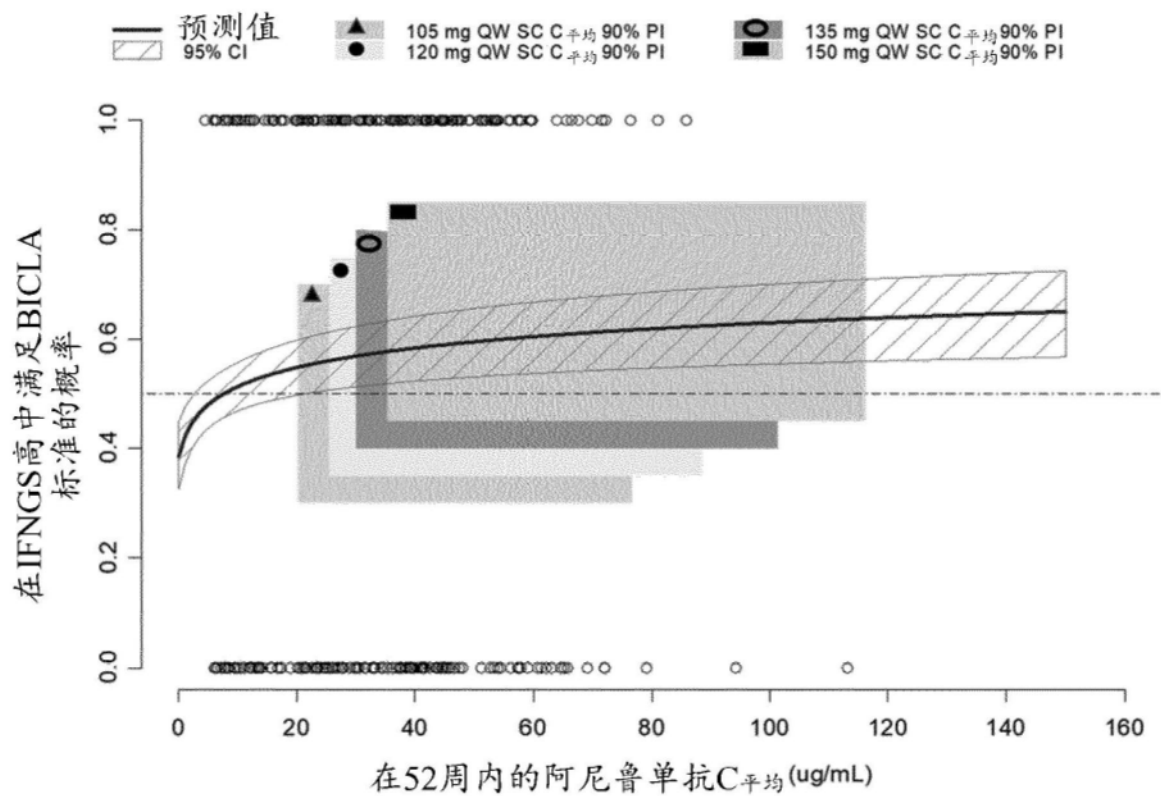


图26B

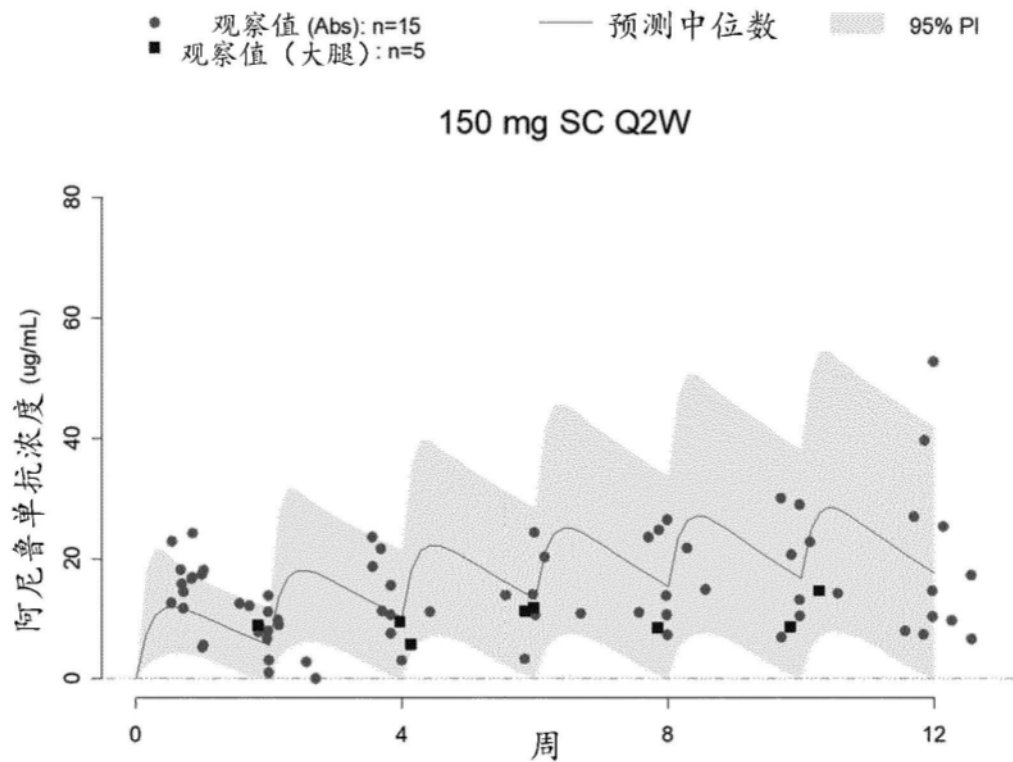


图27A

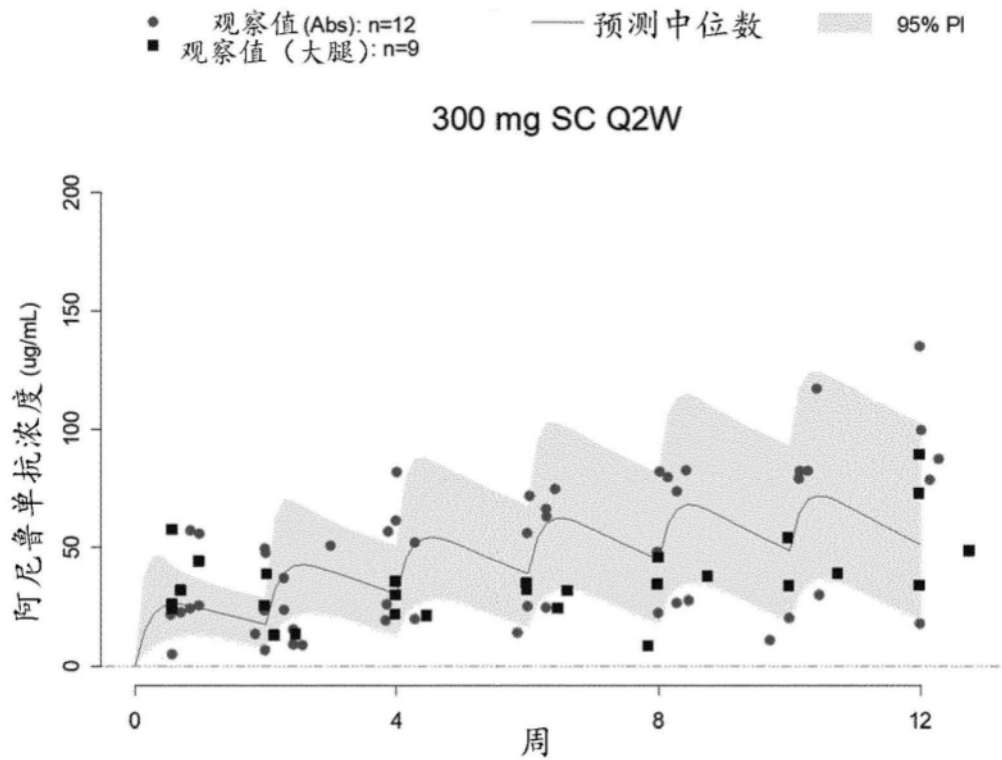


图27B

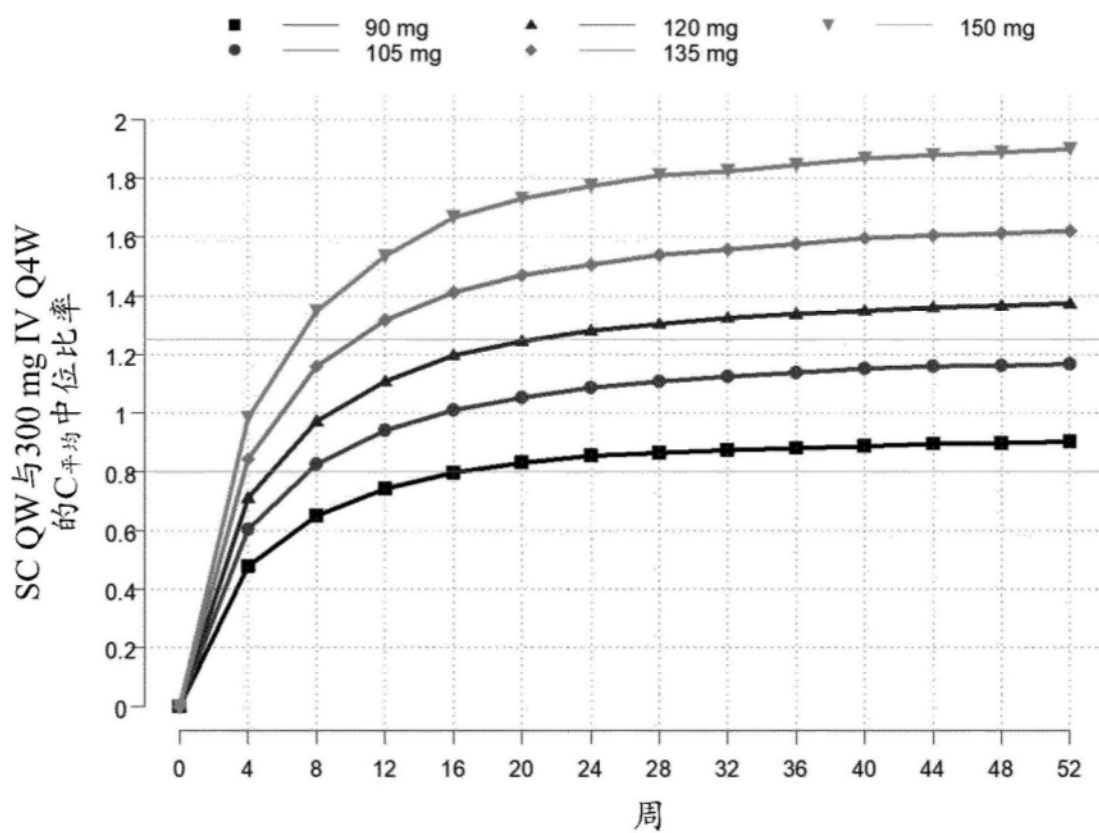


图28

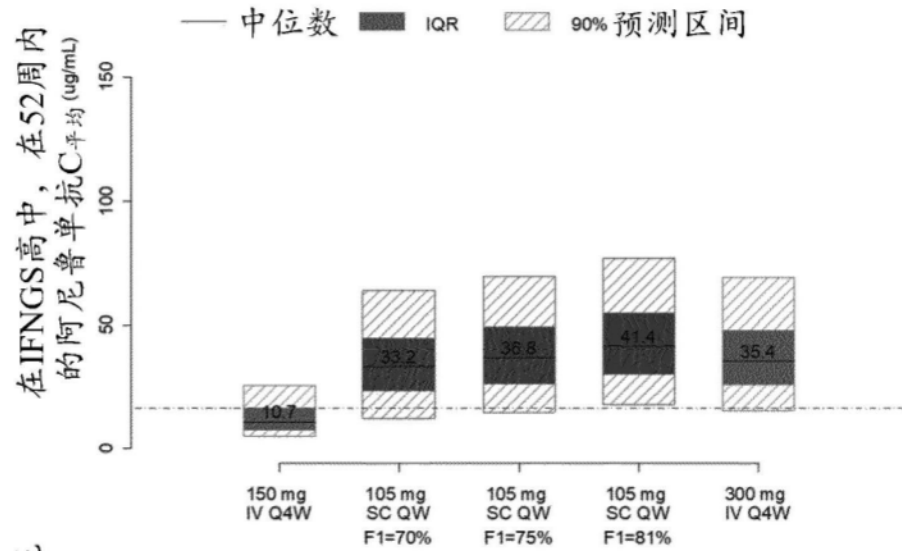


图 29A

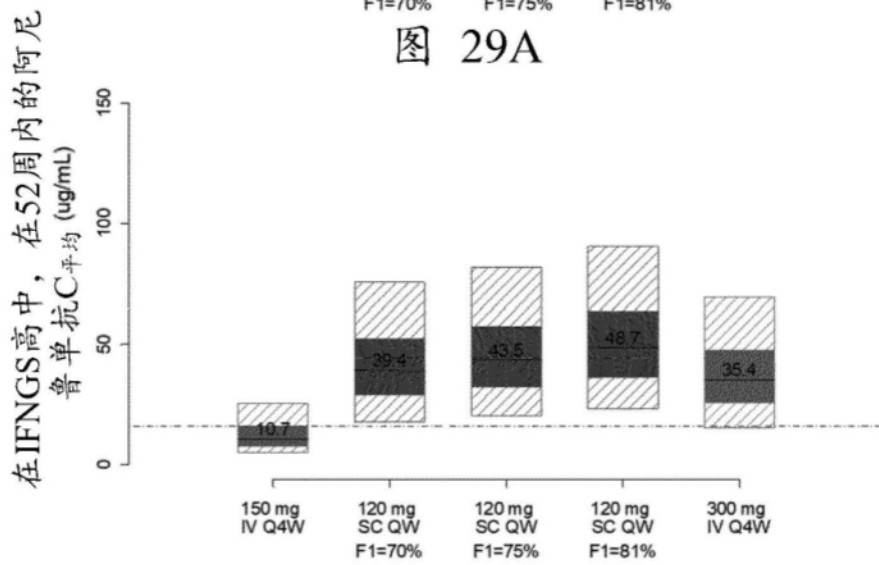


图 29B

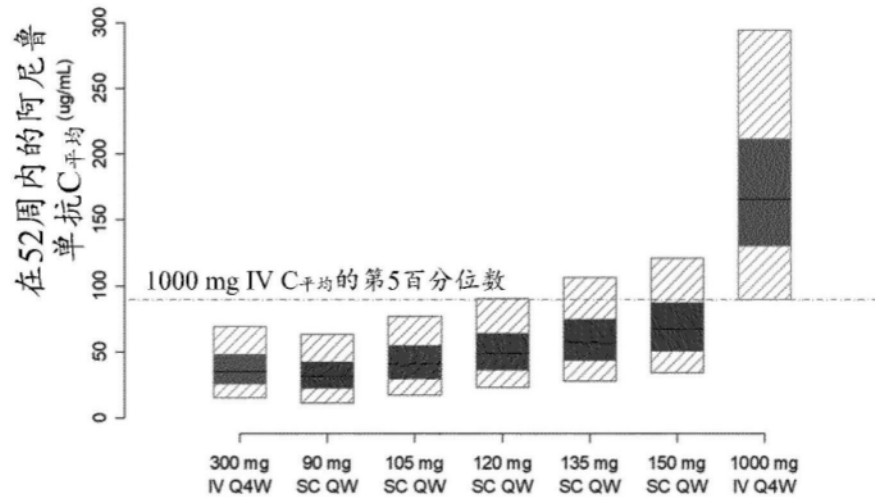


图29C

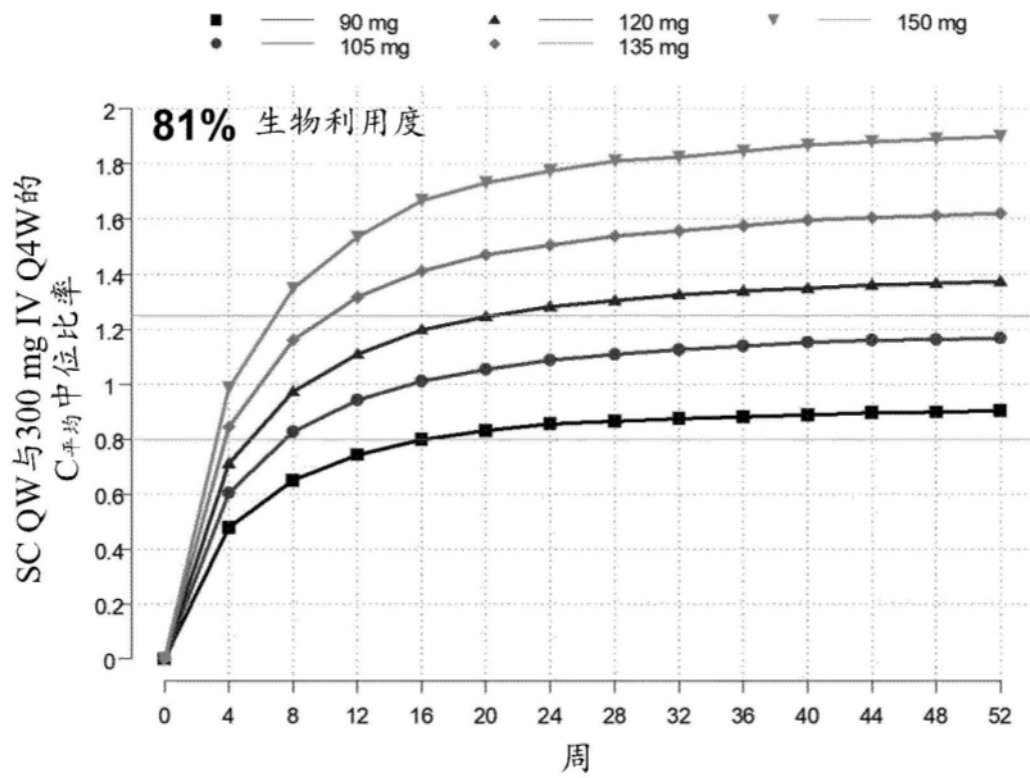


图30A

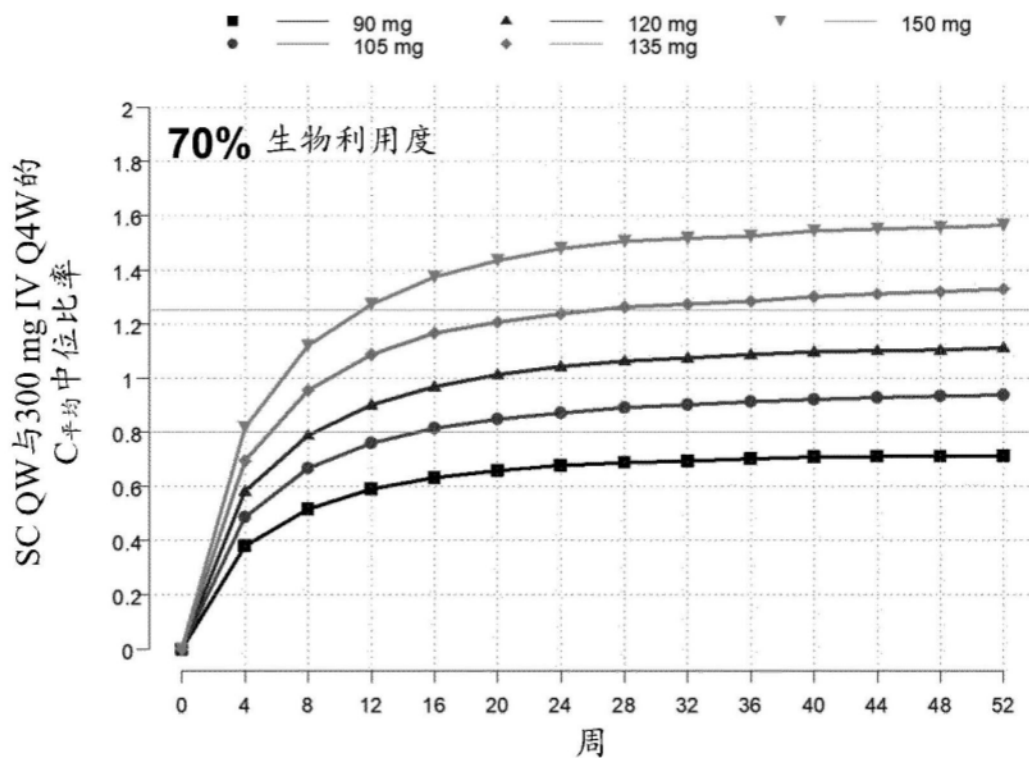


图30B

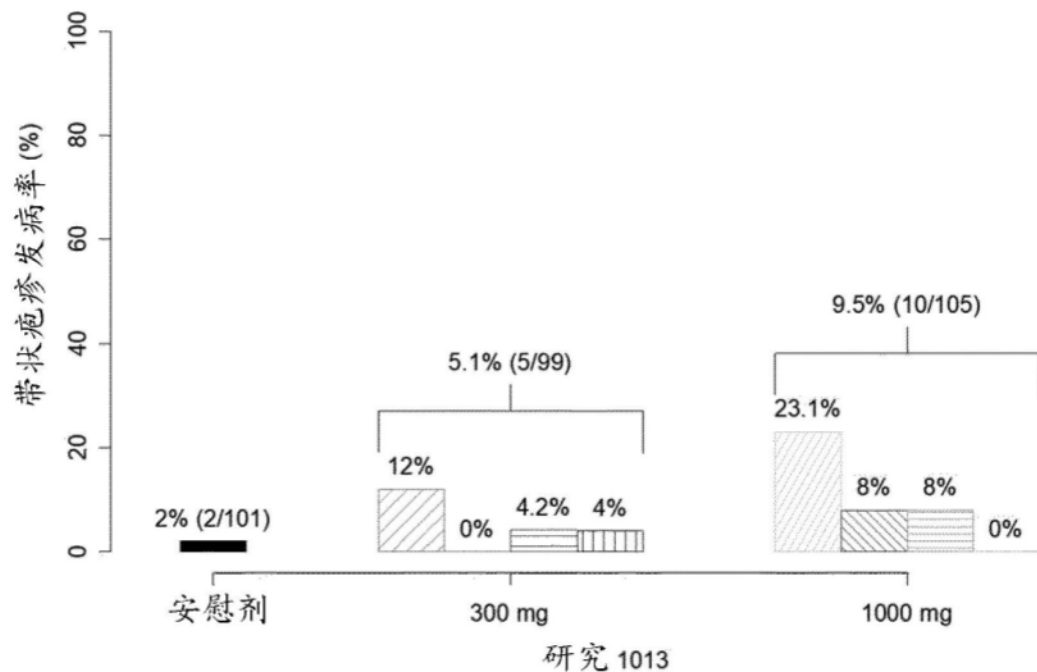


图31

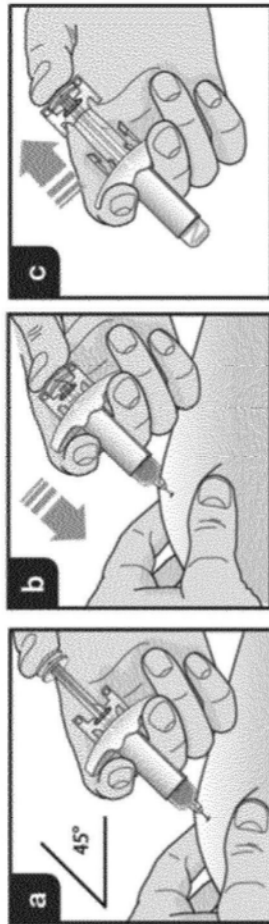


图32A

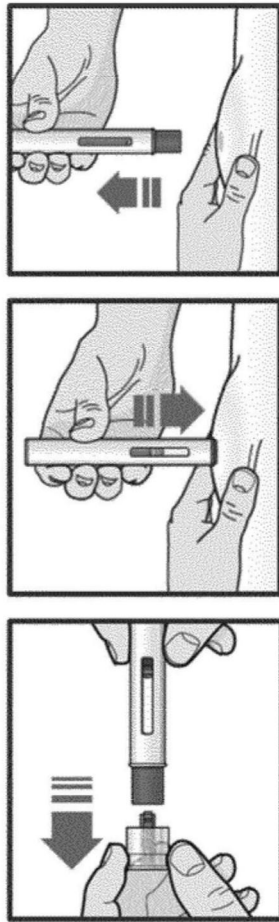


图32B

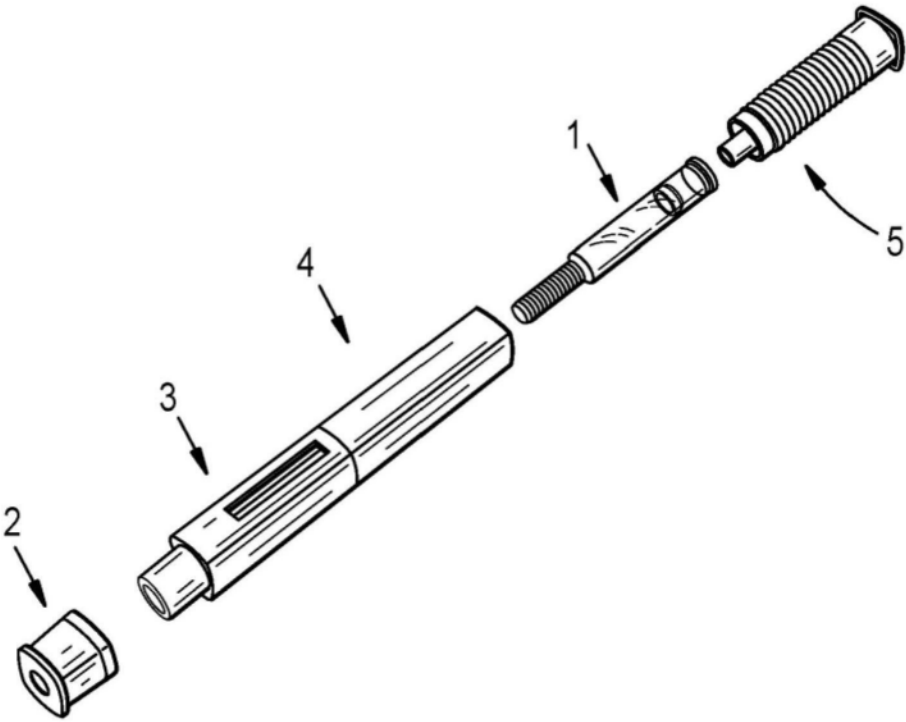


图33A

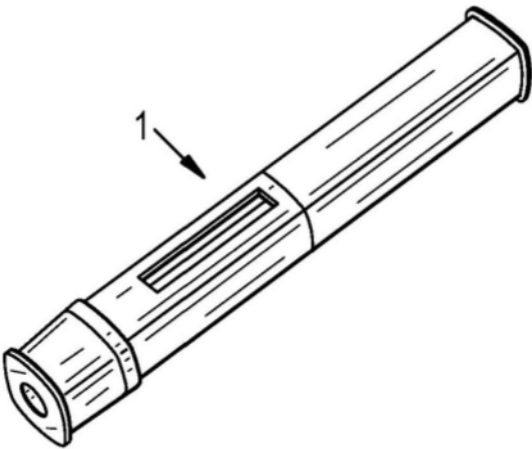


图33B

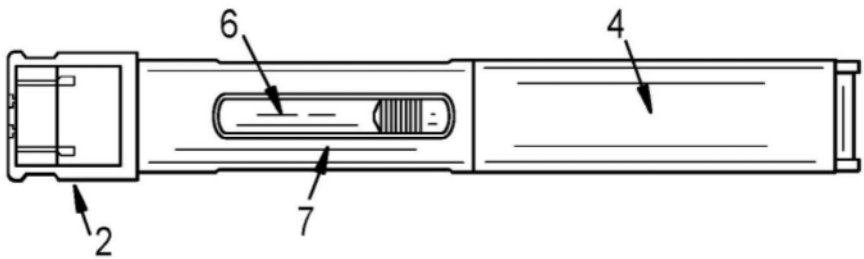


图33C

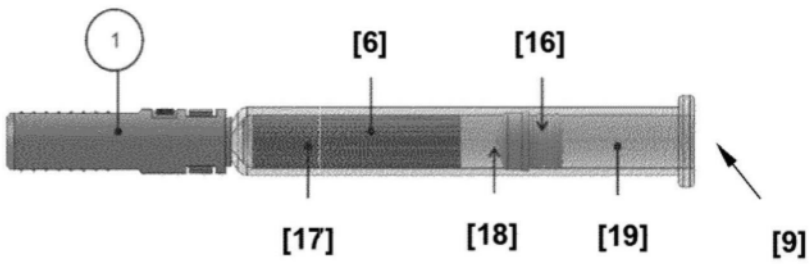


图34A

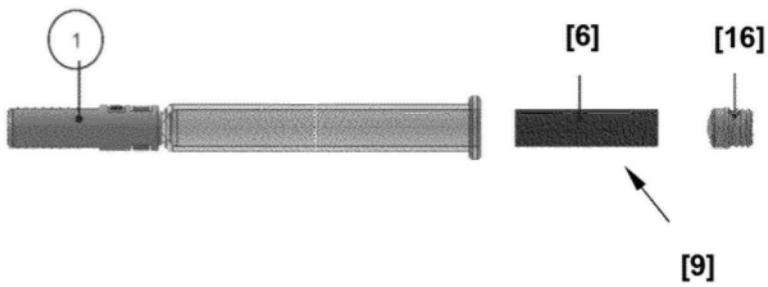


图34B

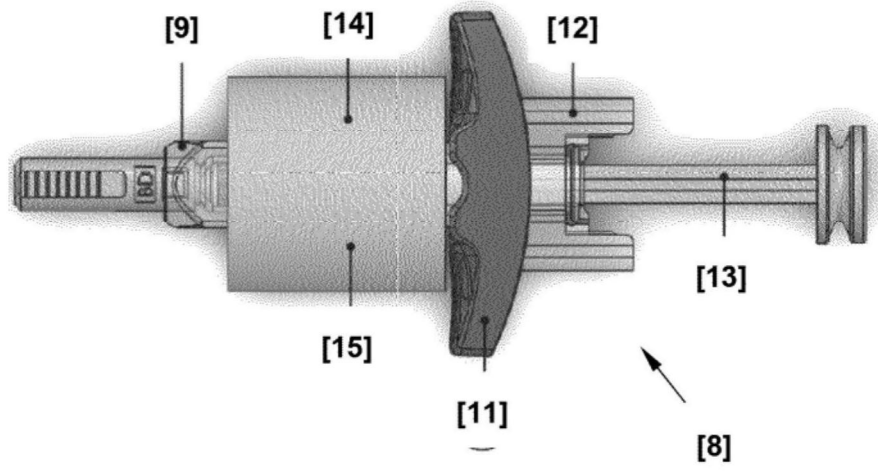


图34C

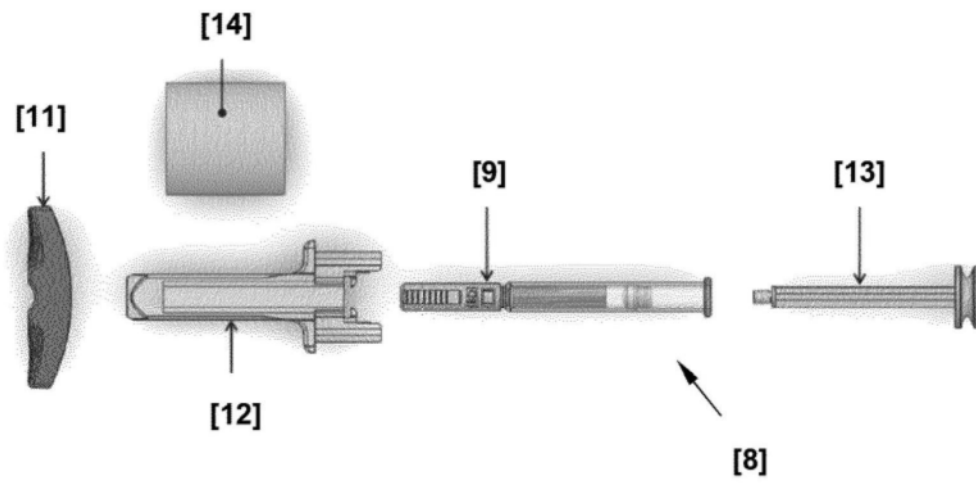


图34D

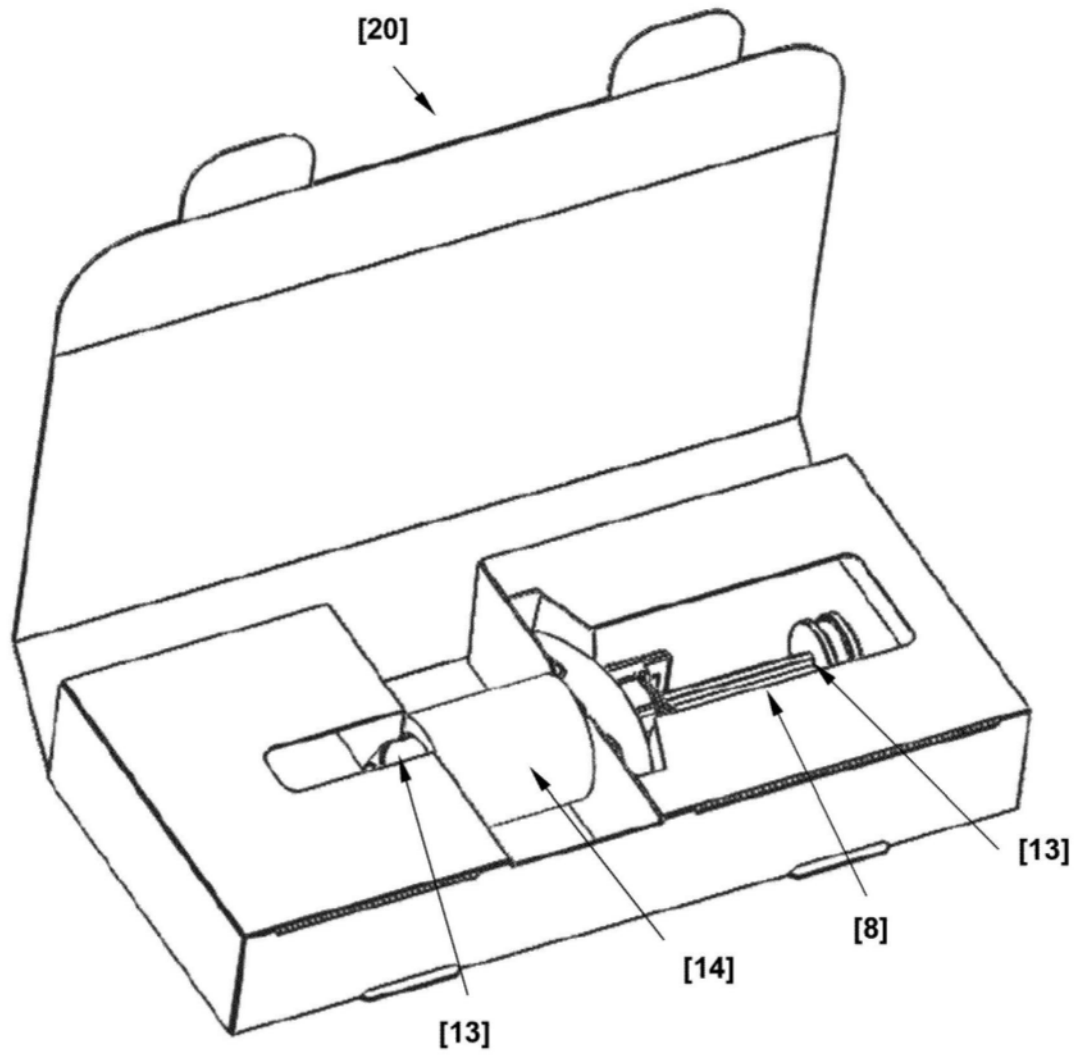


图35