202140552

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202140552 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：110100878 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 01 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61K31/573 (2006.01) *A61P17/00 (2006.01)*
A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2020/01/08 美國 62/958,543
2020/01/13 美國 62/960,647

(71)申請人：比利時商阿根思公司 (比利時) (BE)
比利時

(72)發明人：維爾希森 彼得 VERHEESEN, PETER (NL)；杜普伊 帕特里克 DUPUY, PATRICK (FR)

(74)代理人：廖俊龍

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：14 共 120 頁

(54)名稱

用於治療天皰瘡病症的方法

(57)摘要

提供了用於使用 FcRn 拮抗劑(例如依伽莫德(efgartigimod))來治療天皰瘡的方法。本發明的方法提供了迅速起效的作用，使得能夠在有或沒有最小劑量的皮質類固醇的情況下進行早期疾病控制和維持臨床緩解。

Provided are methods for treating pemphigus using an FcRn antagonist such as efgartigimod. The methods of the invention provide a rapid onset of action to enable early disease control and maintenance of clinical remission, with or without a minimal dose of corticosteroids.

指定代表圖：

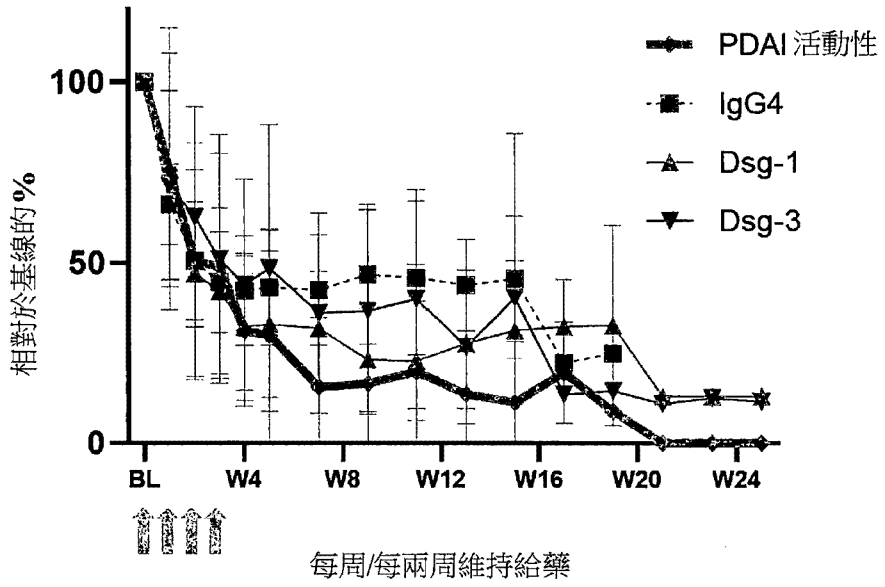
PDAI 活動性
IgG4
Dsg-1
Dsg-3
100
50
0
相對於基線的%
BL
W4
W8
W12
W16
W20
W24
每周/每兩周維持給藥

圖3

202140552

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：　　※IPC 分類：

【發明名稱】（中文/英文）

用於治療天皰瘡病症的方法

METHODS FOR TREATING PEMPHIGUS DISORDERS

【中文】

提供了用於使用 FcRn 拮抗劑（例如依伽莫德（efgartigimod））來治療天皰瘡的方法。本發明的方法提供了迅速起效的作用，使得能夠在有或沒有最小劑量的皮質類固醇的情況下進行早期疾病控制和維持臨床緩解。

【英文】

Provided are methods for treating pemphigus using an FcRn antagonist such as efgartigimod. The methods of the invention provide a rapid onset of action to enable early disease control and maintenance of clinical remission, with or without a minimal dose of corticosteroids.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（3）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

用於治療天皰瘡病症的方法

METHODS FOR TREATING PEMPHIGUS DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本申請要求 2020 年 1 月 8 日提交的美國臨時專利申請 No. 62/958,543 以及 2020 年 1 月 13 日提交的美國臨時專利申請 No. 62/960,647 的優先權，其全部內容通過引用併入本文。

【0002】 本申請包含已以 ASCII 格式電子提交並且在此通過引用整體併入的序列表。在 2020 年 12 月 14 日創建的所述 ASCII 拷貝命名為 712706_AGX5-052PC_ST25.txt 並且大小為 6,362 位元組。

【0003】 本發明公開內容涉及治療天皰瘡病症（pemphigus disorder）（包括但不限於尋常型天皰瘡（pemphigus vulgaris）和落葉型天皰瘡（pemphigus foliaceus））的方法。所述方法包括使用人新生兒 Fc 受體（neonatal Fc receptor，FcRn）的拮抗劑，其在某些實施方案中為依伽莫德（efgartigimod）。

【先前技術】

【0004】 天皰瘡是一組慢性水皰性上皮疾病，其中針對角質形成細胞的某些細胞膜蛋白質的胞外結構域的 IgG 自身抗體的產生導致了棘層松解(acantholysis)（角質形成細胞之間的細胞-細胞黏附的喪失）。天皰瘡的主要形式包括尋常型天皰瘡（pemphigus vulgaris，PV）和落葉型天皰瘡（pemphigus foliaceus，PF）。天皰瘡的目前治療策略在其誘導疾病控制（disease control，DC）和持久

性臨床緩解（clinical remission，CR）的能力方面不同。皮質類固醇迅速地影響PV 症狀，但是必須以高的日劑量施用（例如，1 至 1.5 mg/kg/天的經口潑尼松）以達到效果。如果在 3 至 4 周之後仍未實現 DC，則必須提高潑尼松劑量，並且在患有非常活躍的疾病的患者中，皮質類固醇（例如，甲基潑尼松龍）的靜脈內（intravenous，IV）推注可以是優選的，尤其是在治療開始時。在 Ritux 3 研究中，與低劑量皮質類固醇組合的利妥昔單抗（rituximab）治療允許 89%的患者在 24 個月時實現脫離治療的完全緩解（complete remission off therapy，CRoff），而單獨的全身性皮質類固醇允許僅 34%的患者實現 CRoff。Joly P. et al., *Lancet* 2017; 389:2031-2040。儘管用利妥昔單抗進行治療為天皰瘡患者提供了改善的治療選擇，但利妥昔單抗具有相對慢的起效作用，需要根據疾病嚴重程度以 0.5 至 1.5 mg/kg/天的中等劑量至高劑量伴隨使用皮質類固醇以誘導 DC。此外，接受利妥昔單抗的患者在 25%至 60%的情況下復發，需要另外的利妥昔單抗週期，並且利妥昔單抗治療由於全身性 B 細胞消耗而使感染的風險提高。所有這些因素以及天皰瘡疾病的巨大身體負擔使對以下快速作用的治療的需求成為必要：該快速作用的治療允許快速消除水皰、相關疼痛和身體不適，並允許快速的類固醇漸減（tapering）以避免類固醇相關副作用和毒性。因此，天皰瘡患者仍需要迅速起效作用的更安全的藥物，其將在有或沒有最小劑量的皮質類固醇（例如，20 mg/天或 10 mg/天或更少的潑尼松）的情況下實現早期疾病控制並維持臨床緩解。

【發明內容】

【0005】 本發明公開內容基於以下發現：人新生兒 Fc 受體（FcRn）拮抗劑在治療天皰瘡和天皰瘡相關病症方面高度有效。因此，本公開內容廣泛地（至少部分地）涉及用於用 FcRn 拮抗劑治療天皰瘡和天皰瘡相關病症的方法。

【0006】 在一個方面中，本發明涉及治療天皰瘡的方法，其包括向有此需要的物件施用有效量的人新生兒 Fc 受體（FcRn）拮抗劑，其中所述對象患有（a）新診斷的天皰瘡、（b）復發性天皰瘡或（c）難治性天皰瘡，從而在所述物件中治療天皰瘡。

【0007】 在另一個方面中，本公開內容涉及治療天皰瘡的方法，其包括：(i)選擇患有（a）新診斷的天皰瘡、（b）復發性天皰瘡或（c）難治性天皰瘡的對象；以及（ii）向所述物件施用有效量的人新生兒 Fc 受體（FcRn）拮抗劑。

【0008】 在某些方面中，本發明公開內容還基於以下出乎意料的發現：FcRn 拮抗劑可實現天皰瘡的迅速疾病控制（例如，抑制新病灶形成和開始治癒建立的病灶）。在某些實施方案中，可在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的約 1 個月內獲得疾病控制。在某些實施方案中，可在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的約 3 周內、約 2 周內或約 1 周內獲得疾病控制。在一些示例性實施方案中，可在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的約 14 至 16 天內獲得疾病控制。在某些實施方案中，可在 1 至 4 劑量（例如，輸注或皮下施用）的 FcRn 拮抗劑之後獲得疾病控制。在某些示例性實施方案中，本發明的方法在 1 或 2 劑量（例如，輸注或皮下施用）的 FcRn 拮抗劑之後實現疾病控制。

【0009】 在另一些方面中，本發明公開內容還基於以下出乎意料的發現：FcRn 拮抗劑，任選地當與皮質類固醇共施用時，可在比常規治療低得多的皮質類固醇劑量下實現天皰瘡的疾病控制（例如，迅速疾病控制）。因此，在某些方面中，本公開內容基於以下出乎意料的發現：本發明的方法提供了前所未有的“節約皮質類固醇”的水準。

【0010】 例如，常規治療需要非常高的基於重量的皮質類固醇給藥（例如，1 或 2 mg/kg/天）。相比之下，在某些實施方案中，本發明的方法可在 0.5 mg/kg/天或更少的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 0.4 mg/kg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 0.3 mg/kg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 0.25 mg/kg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 0.2 mg/kg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 0.1 mg/kg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。

在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 0.05 mg/kg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。

【0011】 在另一些實施方案中，本發明的方法可在比常規治療低得多的皮質類固醇固定劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。例如，儘管常規治療需要高的皮質類固醇固定劑量（例如，100 至 150 mg/天），但是在某些實施方案中，本發明的方法可在 20 mg/天或更少的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 17.5 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 15 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 12.5 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 10 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 9 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 8 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 7 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 6 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 5 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 4 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 3 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 2 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在小於約 1 mg/天的皮質類固醇劑量下實現疾病控制（例如，迅速疾病控制）。

【0012】 在另一些示例性實施方案中，本發明的方法可在不存在皮質類固

醇的情況下實現疾病控制。因此，在某些方面中，本公開內容涉及用於治療天皰瘡病症的 FcRn 拮抗劑單藥治療。

【0013】 在某些實施方案中，疾病控制在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的約 24 周、約 23 周、約 22 周、約 21 周、約 20 周、約 15 周、約 13 周、約 12 周、約 10 周、約 9 周、約 8 周、約 7 周、約 6 周、約 5 周、約 4 周、約 3 周、約 2 周或約 1 周內獲得。在某些實施方案中，疾病控制在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的 1 至 24 周內、1 至 20 周內、1 至 15 周內、1 至 13 周內、1 至 12 周內、1 至 10 周內、1 至 6 周內、1 至 4 周內、1 周至 16 天內或 1 至 2 周內獲得。在一個具體實施方案中，疾病控制在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的 1 至 13 周內獲得。

【0014】 在另一些方面中，本公開內容基於以下出乎意料的發現：本發明的方法在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的約 4 個月內實現了完全緩解（例如，沒有新病灶，並且所有建立的病灶均完全被治癒）。在某些實施方案中，完全緩解在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的約 41 周、約 24 周、約 23 周、約 22 周、約 21 周、約 20 周、約 15 周、約 13 周、約 12 周、約 10 周、約 9 周、約 8 周、約 7 周、約 6 周、約 5 周、約 4 周、約 3 周或約 2 周內獲得。在某些實施方案中，完全緩解在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的 2 至 41 周內、2 至 24 周內、2 至 20 周內、2 至 15 周內、2 至 13 周內、2 至 12 周內、2 至 10 周內、或 2 至 6 周內獲得。在一個具體實施方案中，完全緩解在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的 2 至 41 周內獲得。在一些示例性實施方案中，完全緩解在每兩周施用 FcRn 拮抗劑和約 2 mg/kg/天的皮質類固醇或更少（例如，約 1 mg/kg/天、約 0.75 mg/kg/天、約 0.5 mg/kg/天、約 0.4 mg/kg/天、約 0.35 mg/kg/天、約 0.3 mg/kg/天、約 0.29 mg/kg/天、約 0.28 mg/kg/天、約 0.27 mg/kg/天、約 0.26 mg/kg/天、約 0.25 mg/kg/天、約 0.24 mg/kg/天、約 0.23 mg/kg/天、約 0.22 mg/kg/天、約 0.21 mg/kg/天或約 0.2 mg/kg/天）之後獲得。在一些示例性實施方案中，完全緩解在每週施用 FcRn 拮抗劑和約 2 mg/kg/天的皮質類固醇或更少（例如，約 1 mg/kg/天、約 0.75 mg/kg/天、約 0.5 mg/kg/天、約 0.4 mg/kg/天、約 0.35 mg/kg/天、約 0.3 mg/kg/天、約 0.29 mg/kg/天、約 0.28 mg/kg/天、約 0.27 mg/kg/天、約 0.26 mg/kg/天、約 0.25

mg/kg/天、約 0.24 mg/kg/天、約 0.23 mg/kg/天、約 0.22 mg/kg/天、約 0.21 mg/kg/天或約 0.2 mg/kg/天）之後獲得。在一些示例性實施方案中，完全緩解在每兩周施用 FcRn 拮抗劑和約 20 mg/天的皮質類固醇或更少（例如，約 20 mg/天、約 17.5 mg/天、約 15 mg/天、約 10 mg/天、約 5 mg/天、約 4 mg/天、約 3 mg/天、約 2 mg/天或約 1 mg/天）之後獲得。在一些示例性實施方案中，完全臨床緩解在每週施用 FcRn 拮抗劑和約 20 mg/天的皮質類固醇或更少（例如，約 20 mg/天、約 17.5 mg/天、約 15 mg/天、約 10 mg/天、約 5 mg/天、約 4 mg/天、約 3 mg/天、約 2 mg/天或約 1 mg/天）之後獲得。在某些示例性實施方案中，本發明的方法可在不存在皮質類固醇的情況下實現完全臨床緩解。

【0015】 在某些實施方案中，本發明的方法獲得了天皰瘡疾病面積指數（Pemphigus Disease Area Index，PDAI）活動性評分的至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%或至少約 90%的改善。在另一個實施方案中，本發明的方法產生了為 6 或更小的絕對 PDAI 活動性評分（例如，為 6 的絕對 PDAI 活動性評分、為 5 的絕對 PDAI 活動性評分、為 4 的絕對 PDAI 活動性評分、為 3 的絕對 PDAI 活動性評分、為 2 的絕對 PDAI 活動性評分、為 1 的絕對 PDAI 活動性評分或為 0 的絕對 PDAI 活動性評分）。

【0016】 在另一些方面中，本公開內容基於以下出乎意料的發現：當 FcRn 拮抗劑與低劑量的皮質類固醇組合時，本發明的方法實現了協同作用。不受任何特定理論的束縛，認為 FcRn 拮抗劑與皮質類固醇的組合能夠刺激新的基底膜（例如，通過橋粒黏蛋白 1（即，DSG1 或 Dsg-1）和/或橋粒黏蛋白 3（即，DSG3 或 Dsg-3）合成），同時還清除致病性自身抗體（例如，抗 DSG1 或抗 DSG3 自身抗體）。因此，在某些示例性實施方案中，FcRn 拮抗劑與低劑量的皮質類固醇（例如，約 0.2 或約 0.25 或約 0.5 mg/kg/天的經口潑尼松或其當量）組合施用。在一些優選實施方案中，皮質類固醇以低劑量經口施用。在某些實施方案中，皮質類固醇表面施用至皮膚。在某些實施方案中，皮質類固醇通過靜脈內注射或輸注全身性施用。

【0017】 在另一些方面中，本發明基於以下發現：新診斷的天皰瘡患者和先前用皮質類固醇治療的天皰瘡患者可用 FcRn 拮抗劑進行治療，並隨後與常規治

療相比早得多地和/或以更高的皮質類固醇初始水準逐漸結束用皮質類固醇進行的治療。例如，常規治療通常需要用皮質類固醇持續治療天皰瘡，並且一旦觀察到疾病控制，就逐漸和極小地漸減皮質類固醇。相比之下，本發明的方法可比常規治療早得多地開始漸減皮質類固醇，並且以更大的劑量降低進行。因此，本公開內容的一個方面是治療天皰瘡的方法，其包括向有此需要的物件施用有效量的人新生兒Fc受體(FcRn)拮抗劑和以≤2 mg 潑尼松/kg/天或相當量(equivalent)開始的皮質類固醇的初始漸減劑量。在一些實施方案中，初始漸減劑量小於或等於約 1.5、約 1.0、約 0.75、約 0.5 或約 0.2 mg 潑尼松/kg/天或相當量。在某些示例性實施方案中，皮質類固醇的初始漸減劑量為≤0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量。

【0018】 在某些實施方案中，一旦實現疾病控制，皮質類固醇漸減就可開始。如上所述，出乎意料的發現，用 FcRn 拮抗劑治療的天皰瘡患者可比用常規治療的早得多地開始皮質類固醇漸減。在某些實施方案中，皮質類固醇漸減可在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的約 10 周、約 9 周、約 8 周、約 7 周、約 6 周、約 5 周、約 4 周、約 3 周和約 2 周內開始。在另一些實施方案中，皮質類固醇漸減可在疾病控制之後或完全臨床緩解之後開始。在某些實施方案中，皮質類固醇的漸減可在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的約 1 個月內、約 3 周內、約 2 周內或約 1 周內開始。

【0019】 在另一些實施方案中，本發明的方法允許比常規治療更迅速的皮質類固醇漸減。例如，儘管常規治療僅允許以每月一次的頻率進行皮質類固醇漸減，但本發明的 FcRn 拮抗劑可更頻繁地漸減，前提是維持疾病控制。在某些示例性實施方案中，初始或後續漸減劑量的降低可每 3 周發生。在另一些示例性實施方案中，初始或後續漸減劑量的降低可每 2 周發生。在另一些示例性實施方案中，初始或後續漸減劑量的降低可每週發生。在某些實施方案中，皮質類固醇的漸減可包括約每週、約每兩周或約每月降低約 0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量。在某些實施方案中，皮質類固醇的漸減可包括約每週、約每兩周或約每月降低約 0.25 mg 潑尼松/kg/天或相當量。在某些實施方案中，皮質類固醇的漸減可包括約每週、約每兩周或約每月降低約 0.1 mg 潑尼松/kg/天或相當量。

【0020】 根據每個前述方面：

【0021】 在一些示例性實施方案中，FcRn 拮抗劑能夠與 FcRn 結合並防止 IgG 再迴圈和/或造成 IgG 水準降低。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑由變體 Fc 區或結構域組成並且缺乏抗原結合位點。在某些另外的實施方案中，FcRn 拮抗劑是與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白與 FcRn 結合的抗體或其抗原結合片段。

【0022】 在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑是人 IgG1 抗體 Fc 片段，其已被改造用於提高對 FcRn 的親和力。在某些示例性實施方案中，FcRn 拮抗劑由變體 Fc 區組成。在某些示例性實施方案中，變體 Fc 區由形成同二聚體的兩個 Fc 結構域組成，其中每個 Fc 結構域的氨基酸序列選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3。在一些實施方案中，每個 Fc 結構域的氨基酸序列是 SEQ ID NO: 1。在一些實施方案中，每個 Fc 結構域的氨基酸序列是 SEQ ID NO: 2。在一些實施方案中，每個 Fc 結構域的氨基酸序列是 SEQ ID NO: 3。

【0023】 在某些示例性實施方案中，FcRn 拮抗劑是依伽莫德。

【0024】 在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑是與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白與 FcRn 結合的抗體或其抗原結合片段。在某些實施方案中，FcRn 抗體或其抗原結合片段是人源化 IgG4 抗體(例如，洛利昔珠單抗(rozanolixizumab)或奧諾利單抗（orilanolimab））。在另一些實施方案中，FcRn 抗體或其抗原結合片段是人源化 IgG1 抗體（例如，尼泊卡利單抗（nipocalimab）或巴托利單抗（batoclimab））。

【0025】 在一些實施方案中，天皰瘡包含尋常型天皰瘡（PV）、落葉型天皰瘡（PF）或者 PV 和 PF 二者。在一些實施方案中，天皰瘡包含尋常型天皰瘡（PV）。在一些實施方案中，天皰瘡包含落葉型天皰瘡（PF）。在一些實施方案中，天皰瘡包含尋常型天皰瘡（PV）和落葉型天皰瘡（PF）二者。在一些實施方案中，天皰瘡由尋常型天皰瘡（PV）組成。在一些實施方案中，天皰瘡由落葉型天皰瘡（PF）組成。在一些實施方案中，天皰瘡由尋常型天皰瘡（PV）和落葉型天皰瘡（PF）二者組成。

【0026】 在某些實施方案中，尋常型天皰瘡（PV）為黏膜主導亞型。在某

些實施方案中，尋常型天皰瘡（PV）為皮膚黏膜亞型。在某些實施方案中，尋常型天皰瘡（PV）為皮膚亞型。

【0027】 在一些實施方案中，物件患有如通過天皰瘡疾病面積指數（PDAI）分類的輕度、中度或重度天皰瘡。

【0028】 在一些實施方案中，物件患有如通過 PDAI 分類的輕度天皰瘡。在一些示例性實施方案中，天皰瘡或與天皰瘡相關病症的特徵在於 PDAI 評分小於 15。

【0029】 在一些實施方案中，物件患有如通過 PDAI 分類的中度天皰瘡。在某些實施方案中，天皰瘡相關病症是如 PDAI 分類的中度至重度天皰瘡。在一些實施方案中，患有天皰瘡的物件的 PDAI 評分≥15 且≤45。

【0030】 在一些實施方案中，物件患有重度天皰瘡。在一些示例性實施方案中，患有重度天皰瘡的對象的 PDAI 評分≥45。

【0031】 在一些實施方案中，物件患有難治性天皰瘡。

【0032】 在某些實施方案中，天皰瘡是新診斷的。在另一些實施方案中，天皰瘡是復發性天皰瘡。

【0033】 在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑靜脈內施用於對象。

【0034】 在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑皮下施用於對象。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑與透明質酸酶共配製並皮下施用。

【0035】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑每週一次或更頻繁地（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天）施用直至疾病控制。

【0036】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑比每週一次更不頻繁地（例如，每 8、9、10、11、12、13 或 14 天；或每 2、3、4、5、6 周）施用直至疾病控制。

【0037】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 或約 25 mg/kg 的劑量每週或每兩週一次地施用直至疾病控制。

【0038】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑與 10 mg/天或更少的皮質類固醇劑量共施用。

【0039】 在一些實施方案中，所述方法還包括施用漸減的皮質類固醇劑量，其以≤2 mg 潑尼松/kg/天或相當量開始，更優選地以≤1.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量開始，甚至更優選地以≤1 mg 潑尼松/kg/天或相當量或者以≤0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量開始。在某些實施方案中，在實現疾病控制之後施用漸減的皮質類固醇劑量。

【0040】 在一些實施方案中，全身性施用皮質類固醇。

【0041】 在一些實施方案中，疾病控制在不共施用皮質類固醇的情況下獲得。在一些實施方案中，疾病控制在不共施用潑尼松的情況下獲得。

【0042】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑每週一次或更頻繁地（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天）施用直至完全緩解（例如，PDAI 評分為 0）。

【0043】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 或約 25 mg/kg 的劑量每週或每兩週一次地施用直至完全緩解（例如，PDAI 評分為 0）。

【0044】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑比每週一次更不頻繁地（例如，每 8、9、10、11、12、13 或 14 天；或每 2、3、4、5 或 6 周）施用直至完全緩解（例如，PDAI 評分為 0）。

【0045】 在一些實施方案中，完全緩解在 20 mg/天或更少的皮質類固醇劑量的情況下獲得。

【0046】 在一些實施方案中，完全緩解在 10 mg/天或更少的皮質類固醇劑量的情況下獲得。

【0047】 在一些實施方案中，完全緩解在不共施用皮質類固醇的情況下獲得。

【0048】 在一些實施方案中，在實現疾病控制或完全緩解之後施用漸減的皮質類固醇劑量。

【0049】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑靜脈內施用。

【0050】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑每週一次地靜脈內施用。

【0051】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑每兩周地靜脈內施用。

【0052】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 30 mg/kg 的劑量靜脈內施用。

【0053】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 的劑量靜脈內施用。

【0054】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 25 mg/kg 的劑量靜脈內施用。

【0055】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑皮下施用。

【0056】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑每週一次地皮下施用。

【0057】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑每兩周地皮下施用。

【0058】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑與透明質酸酶共配製並皮下施用。

【0059】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 至約 3000 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 或約 2000 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑在同一天以約 1000 mg 的固定劑量兩次皮下施用。

【0060】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 至約 1750 mg 的固定劑量每週一次或更頻繁地（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天）皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 的固定劑量每週一次或更頻繁地（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天）皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 的劑量每週一次或更頻繁地（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天）皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 的劑量每週一次或更頻繁地（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天）皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 25 mg/kg 的劑量每週一次或更頻繁地（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天）皮下施用。

【0061】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑首先在同一天以約 1000 mg 的固定劑量兩次皮下施用。

【0062】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑在誘導階段和鞏固階段中施用。

【0063】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑在誘導階段和鞏固階段中施用，其中

（i）在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑每週或每兩週一次地施用，並施用皮質類固醇（0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量）直至疾病控制，並且

（ii）在鞏固階段期間，降低 FcRn 拮抗劑劑量或延長 FcRn 拮抗劑給藥間隔和/或降低皮質類固醇劑量或延長皮質類固醇給藥間隔至有效防止新病灶出現的鞏固結束劑量或給藥間隔。

【0064】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週一次或更頻繁（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天的給藥間隔）。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 至約 1750 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 25 mg/kg 的劑量皮下施用。

【0065】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑首先在同一天以約 1000 mg 的固定劑量兩次皮下施用。

【0066】 在一些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週一次或更頻繁（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天的給藥間隔）。在一些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑比每週一次更不頻繁地（例如，每 8、9、10、11、12、13 或 14 天的給藥間隔；或者每 2、3 或 4 周的給藥間隔）施用直至疾病控制。在一些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週或每 2 週一次。

【0067】 在一些實施方案中，所述方法包括誘導階段和鞏固階段，其中（i）在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑每週一次地並且與 2 mg/kg/天或更少（例如，0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量）的皮質類固醇劑量一起施用，直至疾病控制；以及（ii）在鞏固階段期間，降低 FcRn 拮抗劑劑量或延長 FcRn 拮抗劑給藥間隔和/或降低皮質類固醇劑量或延長皮質類固醇給藥間隔至有效防止新病灶出現的鞏固結束劑量或給藥間隔。

【0068】 在一些實施方案中，所述方法還包括維持階段，其中（iii）在維持階段期間，繼續 FcRn 拮抗劑和/或潑尼松的鞏固結束劑量或給藥間隔直至完全清除病灶。在一些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週一次或更頻繁（例如，每 1、2、3、4、5、6 或 7 天的給藥間隔）。在一些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週一次。在一些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為比每週一次更不頻繁地（例如，每 8、9、10、11、12、13 或 14 天的給藥間隔；或者每 2、3、4、5 或 6 周的給藥間隔）。在一些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每兩周。

【0069】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 30 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 25 mg/kg 的劑量靜脈內施用。

【0070】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 或 2000 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑首先在同一天以約 1000 mg 的固定劑量兩次皮下施用。

【0071】 在一些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週、每 2 週一次或更不頻繁。

【0072】 在一些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週、每 2 周、每 4 週一次或更不頻繁。

【0073】 在一些實施方案中，天皰瘡在用 FcRn 拮抗劑治療之後進入完全緩解。在一些實施方案中，完全緩解在 2 mg 潑尼松/kg/天（或相當量）或更少的皮質類固醇劑量的情況下實現。在一些實施方案中，完全緩解在 1 mg 潑尼松/kg/天（或相當量）或更少的皮質類固醇劑量的情況下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量的情況下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.3 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑

量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.2 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.2 mg 潑尼松/kg/天或相當量至約 0.50 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。

【0074】 在一些實施方案中，完全緩解在約 20 mg 潑尼松/天（或相當量）或更少的皮質類固醇劑量的情況下實現。在一些實施方案中，完全緩解在約 15 mg 潑尼松/天（或相當量）或更少的皮質類固醇劑量的情況下實現。在一些實施方案中，完全緩解在約 10 mg 潑尼松/天（或相當量）或更少（例如，約 10、約 9、約 8、約 7 或約 6 潑尼松/天（或相當量））的皮質類固醇劑量的情況下實現。在一些實施方案中，完全緩解在約 5 mg 潑尼松/天（或相當量）或更少（例如，約 5、約 4、約 3、約 2、約 1 或約 0.5 mg 潑尼松/天（或相當量））的皮質類固醇劑量的情況下實現。

【0075】 在一些實施方案中，完全緩解在沒有皮質類固醇的情況下實現。

【0076】 在一些實施方案中，用≤約 0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 0.4 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 0.3 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 0.2 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 0.1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。

【0077】 在一些實施方案中，用≤約 10 mg 潑尼松/天或相當量（例如，約 10 mg、約 9 mg、約 8 mg、約 7 mg 或約 6 mg 潑尼松/天（或相當量））的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 5 mg 潑尼松/天或相當量（例如，約 5 mg、約 4 mg、約 3 mg 或約 2 mg 潑尼松/天（或相當量））的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 2 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，在沒有皮質類固醇的情況下維持完全緩解。

【0078】 在一些實施方案中，物件患有難治性天皰瘡。

【0079】 在一些實施方案中，物件是利妥昔單抗難治性的。

【0080】 在一些實施方案中，物件是皮質類固醇不耐受的。

【0081】 在一些實施方案中，所述方法還包括向物件施用 B 細胞消耗劑（B-cell depleting agent）（例如，利妥昔單抗）。

【符號說明】

【0082】

圖 1 描繪了在患有尋常型天皰瘡和落葉型天皰瘡的患者中完整的依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）的方案設計。

圖 2 是示出了用於安全性資料集分析和效力資料集分析的患者處置以及他們在患有尋常型天皰瘡和落葉型天皰瘡的患者的依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）中向組群的分配的流程圖。

圖 3 是天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）的第一中期結果的總結幻燈片（slide）。來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日。患者群體包含黏膜主導亞型（N=8）、皮膚黏膜亞型（N=10）和皮膚亞型（N=1）的尋常型天皰瘡（PV）患者，以及落葉型天皰瘡（PF）患者（N=4）。在依伽莫德的初始誘導給藥以及隨後每週或每兩周的依伽莫德維持給藥之後，患者表現出與致病性 IgG4 自身抗體（DSG-1 和 DSG-3）的降低相關的天皰瘡疾病面積指數（PDAI）活動性降低。

圖 4A 至 4D 描繪了在 2 期試驗的 4 個患者組群中，如通過天皰瘡疾病面積指數（PDAI）活動性評估的依伽莫德的臨床效力（1701 研究中的初步中期結果；來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日。）。組群 1：10 mg/kg i.v.，依伽莫德的誘導=4 次輸注（3 周），維持=2 次輸注（6 周）。組群 2：篩選：允許合適的經口潑尼松以在篩選時穩定疾病活動性，以在誘導時以穩定的劑量繼續（任選的措施）。誘導：相同的劑量（10 mg/kg i.v.）和頻率。維持：2 次

另外的施用，將維持持續時間延長至 8 周（每兩周施用，持續 8 周）。隨訪：一次另外的隨訪訪視（第 2 周）並延長至 10 周。組群 3：篩選：允許合適的經口潑尼松以在篩選時穩定疾病活動性，可在任何基線後訪視時進一步提高（所有患者）。誘導：相同的劑量（10 mg/kg i.v.）和頻率。維持：2 次另外的施用，將維持持續時間延長至 12 周（每兩周給藥，持續 12 周）。無治療隨訪 10 周。圖 4A，組群 1；圖 4B，組群 2；圖 4C，組群 3；以及圖 4D，組群 4。

大多數患者表現出強烈的 PDAI 評分改善：在組群 1 中，在 IgG 降低與抗 Dsg 降低以及 PDAI 評分改善、早期 DC（單藥/組合）和維持中次佳的依伽莫德給藥中存在相關性；在組群 2 中，用每隔一周的依伽莫德給藥改善了維持。在組群 3 中，所有患者最終與潑尼松聯合，維持進一步改善了症狀，並且當與經口潑尼松聯合時，注意到 EoC/CR（鞏固結束/完全緩解）。在組群 4 中，注意到強烈的 PDAI 評分改善，當潑尼松在 CR 之前未漸減時，存在高比例的 EoC 和 CR。

圖 5A 至 5D 描繪了在 2 期試驗的中等嚴重程度患者（在基線時 PDAI 為 15 至 44）中的臨床效力。圖 5A，組群 1；圖 5B，組群 2，圖 5C，組群 3；圖 5D，組群 4。大多數患者表現出強烈的 PDAI 評分改善：組群 1 包含 3 名中度患者（3 PV，0 落葉型天皰瘡（PF））；組群 2 包含兩名中度患者（2 PV，0 PF）；組群 3 包含 4 名中度患者（4 PV，0 PF）；並且組群 4 包含 5 名中度患者（1 PV，4 PF）。資料來自天皰瘡患者中依伽莫德 1701 研究的初步中期結果。來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日。

圖 6A 至 6E 是描繪了在 A）組群 1、B）組群 2、C）組群 3、D）組群 4 尋常型天皰瘡患者、E）組群 4 落葉型天皰瘡患者中 PDAI 活動性評分隨時間的圖。資料來自天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）中的最終結果。來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2020 年 10 月 28 日。

圖 7A 和 7B 描繪了每個組群的如通過總 IgG（圖 7A）和 PDAI 活動性（圖 7B）評估的臨床效力。在 IgG 降低、自身抗體降低和 PDAI 評分改善之間存在相關性。組群 1 和 2 中的患者用依伽莫德單藥治療或與潑尼松組合進行治療。組群 3 中的所有患者最終與潑尼松聯合。組群 4 中的患者正在按照方案與潑尼松組合進行治療。資料來自天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）的初

步中期結果。來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日。FU，隨訪。

圖 8A 和 8B 描繪了天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）中總 IgG 降低的藥效學（pharmacodynamic，PD）資料。示出了以 25 mg/kg 四次每週一次地施用依伽莫德的 PD 譜。圖 8A，PV 中的 PD 譜。圖 8B，健康志願者（healthy volunteer，HV）和尋常型天皰瘡患者（PV）中的 PD 譜。在 PV 和 HV 之間觀察到相似的 PD 譜，其與基於 HV 和建模的預期相一致。資料來自試驗的初步中期結果。來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日。

圖 9A 和 9B 描繪了 PV、健康志願者（HV）和其他適應證中總 IgG 降低的藥效學（PD）資料。示出了以 10 mg/kg 四次每週一次地施用依伽莫德的 PD 譜。圖 9A，PV 中的 PD 譜。圖 9B，HV、PV、重症肌無力（myasthenia gravis，MG）和免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia，ITP）中的 PD 譜。資料來自天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）的初步中期結果。來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日。

圖 10A 和 10B 描繪了 A）組群 1 至 3、B）組群 4 中總 IgG 的血清水準。資料來自天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）的最終結果。來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2020 年 6 月 24 日。

圖 11A 至 11H 描繪了組群 1 至 3（A 至 D）和組群 4（E 至 H）中 IgG 亞類 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 的血清水準。資料來自天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）的最終結果。來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2020 年 6 月 24 日。

圖 12A 至 12D 描繪了組群 1 至 3（圖 12A）和組群 4（圖 12B）中的抗橋粒黏蛋白 1 自身抗體以及組群 1 至 3（圖 12C）和組群 4（圖 12D）中的抗橋粒黏蛋白 3 自身抗體隨時間的血清水準。資料來自天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）的最終結果。

圖 13 是概述了實施例 12 中所述的 3 期臨床試驗的設計的圖。ABQOL=自身免疫性大皰病生活品質（Autoimmune Bullous Disease Quality of Life）。CR=

完全臨床緩解；CRmin=最少治療下的完全緩解；DC=疾病控制；Efg=依伽莫德 PH20 SC；EoC=鞏固結束；EoS=研究結束；EQ-5D-5L=EuroQol 5 維 5 級；OLE=開放標籤擴展（open-label extension）；PD=藥效學（pharmacodynamics）；PDAI=天皰瘡疾病面積指數；PF=落葉型天皰瘡；PK=藥動學（pharmacokinetics）；PV=尋常型天皰瘡；SC=皮下。

圖 14 是概述了實施例 13 中所述的 3 期臨床試驗的設計的圖。CR=完全臨床緩解；CRmin=最少治療下的完全緩解；CRoff=脫離治療的完全緩解；DC=疾病控制；Efg=依伽莫德 PH20 SC；EoT=治療結束；FU=隨訪；SC=皮下；Trt Fail=治療失敗；W=周。

【實施方式】

【0083】 本公開內容提供了經改造的 FcRn 拮抗劑及其用於治療天皰瘡（包括尋常型天皰瘡和落葉型天皰瘡）的方法。有利地，本文中公開的方法允許比用目前的治療實現的疾病控制更快的疾病控制以及在實現臨床緩解之後漸減並且甚至停用皮質類固醇的潛力。

定義

【0084】 除非本文另有定義，否則結合本發明使用的科學和技術術語應具有本領域普通技術人員通常理解的含義。術語的含義和範圍應是清楚的，但是，在任何潛在不明確的情況下，本文中提供的定義優先於任何字典或外在定義。此外，除非上下文另外要求，否則沒有數量詞修飾的名詞表示一個/種或更多個/種。一般來說，本文中所述之結合細胞和組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學以及蛋白質和核酸化學及雜交使用的命名及其技術是本領域中公知且常用的那些。

【0085】 為了可更容易地理解本發明，首先定義了某些術語。

【0086】 本文中使用的術語"FcRn"是指新生兒 Fc 受體。示例性的 FcRn 分子包括由 RefSeq NM_004107 中所示的 FCGRT 基因編碼的人 FcRn。相應蛋白質的氨基酸序列在 RefSeq NP_004098 中示出。

【0087】 本文中使用的術語“FcRn 拮抗劑”是指與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白與 FcRn（例如，人 FcRn）結合的任何試劑。

【0088】 在某些實施方案中，本文中使用的術語“FcRn 拮抗劑”是指包含 Fc 區（例如，本文中公開的變體 Fc 區）或由其組成的任何試劑，其通過 Fc 區與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白與 FcRn 結合。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑不是全長 IgG 抗體。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑包含結合靶抗原的抗原結合位點和本文中公開的變體 Fc 區。在另一些實施方案中，FcRn 拮抗劑是包含 Fc 區或由其組成且缺乏抗原結合位點的 Fc 片段。在某些實施方案中，術語“FcRn 拮抗劑”是指通過其抗原結合結構域或通過其 Fc 區與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白（例如針對橋粒蛋白的 IgG 自身抗體）的 Fc 區與 FcRn 結合的抗體或其抗原結合片段。

【0089】 本文中使用的術語“Fc 區”是指天然免疫球蛋白的由其兩條重鏈的 Fc 結構域形成的部分。天然 Fc 區是同二聚體。

【0090】 本文中使用的術語“變體 Fc 區”是指相對于天然 Fc 區具有一個或更多個改變的 Fc 區。改變可包括氨基酸替換、添加和/或缺失，另外部分的連接和/或天然聚糖的改變。該術語涵蓋其中組成 Fc 結構域彼此不同的異二聚 Fc 區。這樣的異二聚 Fc 區的實例包括但不限於使用“結和孔”（knob and hole）技術製備的 Fc 區，如例如 US 8216805 中所述的，其通過引用整體併入本文。該術語還涵蓋其中組成 Fc 結構域通過接頭部分連接在一起的單鏈 Fc 區，如例如 US 2009/0252729A1 和 US 2011/0081345A1 中所述的，其通過引用整體併入本文。

【0091】 本文中使用的術語“Fc 結構域”是指在抗體的恰好位於木瓜蛋白酶切割位點上游的鉸鏈區中開始並且在抗體的C端結束的單免疫球蛋白重鏈部分。因此，完整的 Fc 結構域包含鉸鏈（例如，上、中和/或下鉸鏈區）結構域的一部分、CH2 結構域和 CH3 結構域。

【0092】 本文中使用的術語“FcRn 結合片段”是指 Fc 區的足以賦予 FcRn 結合的部分。

【0093】 本文中使用的術語“EU 位”是指 Fc 區的根據 EU 編號慣例的氨基

酸位置，其描述於 Edelman, G.M. et al., *Proc. Natl. Acad. USA*, 63, 78-85 (1969) 和 Kabat et al, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Services, 第 5 版, 1991 中。

【0094】 本文中使用的術語"CH1 結構域"是指從約 EU 第 118 至 215 位延伸的免疫球蛋白重鏈的第一（最氨基端）恒定區結構域。CH1 結構域鄰近免疫球蛋白重鏈分子的 VH 結構域和鉸鏈區的氨基端，並且不形成免疫球蛋白重鏈的 Fc 區的一部分。

【0095】 本文中使用的術語"鉸鏈區"是指連接 CH1 結構域與 CH2 結構域的重鏈分子部分。該鉸鏈區包含約 25 個殘基並且具有柔性，因此允許兩個 N 端抗原結合區獨立地移動。鉸鏈區可細分為三個不同的結構域：上、中和下鉸鏈結構域（Roux et al., *J. Immunol.* 161: 4083 (1998)）。本公開內容的 FcRn 拮抗劑可包括鉸鏈區的全部或部分。

【0096】 本文中使用的術語"CH2 結構域"是指從約 EU 第 231 至 340 位延伸的重鏈免疫球蛋白分子的部分。

【0097】 本文中使用的術語"CH3 結構域"包括從 CH2 結構域的 N 端延伸約 110 個殘基，例如從約第 341 至 446 位元（EU 編號系統）延伸的重鏈免疫球蛋白分子的部分。

【0098】 在某些實施方案中，本文中使用的術語"FcRn 拮抗劑"是指通過其抗原結合結構域與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白的 Fc 區與 FcRn 結合的抗體或其抗原結合片段。

【0099】 在一個實施方案中，與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白的 Fc 區與 FcRn 結合的抗體是尼泊卡利單，也稱為 M281。尼泊卡利單是全長（150 kDa）"Fc 死亡"（無糖基化和無效應物（effectorless））的 IgG1 單克隆抗體。尼泊卡利單已在用於治療重症肌無力（MG）、溫型自身免疫性溶血性貧血（warm autoimmune hemolytic anemia，WAIHA）和胎兒與新生兒溶血病（hemolytic disease of fetus and newborn，HDFN）的 2 期臨床試驗中作為靜脈內輸注施用。

【0100】 尼泊卡利單描述於 WO2019/118791 中，並且包含以下輕鏈（SEQ

ID NO: 4）和重鏈（SEQ ID NO: 5）序列：

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYGDSERPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVT
LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS
YLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:4)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:5)

【0101】 在一個實施方案中，與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白的 Fc 區與 FcRn 結合的抗體是洛利昔珠單抗，也稱為 UCB7665。洛利昔珠單抗是全長（150 kDa）人源化 IgG4 單克隆抗體。洛利昔珠單抗已在針對 MG、免疫性血小板減少症（ITP）和慢性炎性脫髓鞘性多發性神經病（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy，CIDP）正在進行的臨床試驗中作為皮下輸注施用。洛利昔珠單抗首次描述於 WO2014019727 中，並且包含 SEQ ID NO: 6 的輕鏈和 SEQ ID NO: 7 的重鏈。

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLVGASGKTYLYWLFQKPGKAPKRLIYLVSTLD
SGIPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQGTHFPHTFGQGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:6)

EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMVWVRQAPGKGLEWVAYIDSDGDNTYY
RDSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGIVRPFLYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:7)

【0102】 在一個實施方案中，與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白的 Fc 區與 FcRn 結合的抗體是奧諾利單抗，也稱為 SYNT001。奧諾利單抗是另一種全長（150 kDa）人源化 IgG4 單克隆抗體。奧諾利單抗已在用於治療 WAIHA 的

2 期臨床試驗中作為靜脈內輸注施用。

【0103】 在一個實施方案中，與 FcRn 特異性結合並抑制免疫球蛋白的 Fc 區與 FcRn 結合的抗體是巴托利單抗，也稱為 IMVT1401/RVT1401/HBM9161。巴托利單抗是另一種全長（150 kDa）“Fc 死亡”的 IgG1 單克隆抗體。巴托利單抗已在用於治療 MG 和格雷夫斯眼病（Graves' ophthalmopathy）的正在進行的 2 期臨床試驗中作為皮下注射施用。

【0104】 本文中使用的術語“CD16”是指抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity，ADCC）所需的 FcγRIII Fc 受體。示例性的 CD16 分子包括 RefSeq NM_000569 中所示的人 CD16a。

【0105】 本文中使用的術語“游離的半胱氨酸”是指以基本還原形式存在於成熟 FcRn 拮抗劑中的天然或經改造的半胱氨酸氨基酸殘基。

【0106】 本文中使用的術語“抗體”是指包含通過二硫鍵相互連接的四條多肽鏈（兩條重（H）鏈和兩條輕（L）鏈）的免疫球蛋白分子以及其多聚體（例如，IgM）。每條重鏈包含重鏈可變區（縮寫為 VH）和重鏈恒定區。重鏈恒定區包含三個結構域：CH1、CH2 和 CH3。每條輕鏈包含輕鏈可變區（縮寫為 VL）和輕鏈恒定區。輕鏈恒定區包含一個結構域（CL）。VH 和 VL 區可進一步細分為稱為互補決定區（complementarity determining region，CDR）的高變區，散佈有稱為框架區（framework region，FR）的更保守區域。

【0107】 本文中使用的抗體的“抗原結合片段”通常包含與一個 VL 配對的至少一個 VH，它們一起能夠與特定的抗原或表位特異性結合。抗原結合片段可包括但不限於 Fv、Fab、Fab'和 $F(ab')_2$ 片段，以及經改造的單鏈 FV（single-chain FV，scFV）片段，雙抗體等。

【0108】 本文中使用的術語“N-連接聚糖”是指這樣的 N-連接聚糖：其與 Fc 區的 CH2 結構域中存在的序列肽段（sequon）（即，Asn-X-Ser 或 Asn-X-Thr 序列，其中 X 是除脯氨酸之外的任意氨基酸）中天冬醯胺側鏈中的氮（N）連接。這樣的 N-聚糖充分描述於例如 Drickamer K, Taylor ME (2006). Introduction to Glycobiology, 第 2 版中，其通過引用整體併入本文。

【0109】 本文中使用的術語"無岩藻糖基化的"是指缺乏核心岩藻糖分子的N-連接聚糖，如 US 8067232 中所述，其內容通過引用整體併入本文。

【0110】 本文中使用的術語"等分 GlcNAc"是指具有與核心甘露糖分子連接的 N-乙醯葡糖胺（GlcNAc）分子的 N-連接聚糖，如 US 8021856 中所述，其內容通過引用整體併入本文。

【0111】 本文中使用的術語"治療"是指本文中所述的治療性或預防性措施。在某些實施方案中，術語"治療"是指本文中所述的治療性措施。"治療"的方法採用向物件施用本文中所述的藥劑或藥劑的組合，以預防、治癒、延遲、降低疾病或病症或者復發疾病或病症的嚴重程度或者改善其一種或更多種症狀，或者使物件的存活延長至超過在不存在這樣的治療下所預期的存活。

【0112】 本文中使用的術語"物件"包括任何人或非人哺乳動物。

天皰瘡

【0113】 天皰瘡是一組慢性水皰性上皮疾病，其中針對角質形成細胞的細胞膜蛋白質的胞外結構域的 IgG 自身抗體的產生導致了棘層松解（角質形成細胞之間的細胞-細胞黏附的喪失）。天皰瘡的三種主要形式是：尋常型天皰瘡（PV）、落葉型天皰瘡（PF）和副腫瘤性天皰瘡（paraneoplastic pemphigus，PP）。

【0114】 PV 是由針對表皮角質形成細胞上橋粒蛋白、橋粒黏蛋白-3（Dsg-3）和/或橋粒黏蛋白-1（Dsg-1）的 IgG 自身抗體引起的。由於抗體（IgG4 主導，不活化補體）與 Dsg 胞外結構域的結合足以引起角質形成細胞黏附的喪失和水皰形成，因此它們直接產生了 PV 的臨床表現。Dsg-3 幾乎僅在皮膚的基底細胞層和旁基底細胞層以及黏液膜的整個鱗狀層中表達，而 Dsg-1 在皮膚的淺層中佔優勢並且在黏膜中幾乎不存在。因此，黏膜 PV 病灶主要由抗 Dsg 3 抗體誘導，而皮膚 PV 病灶由抗 Dsg 3 和抗 Dsg 1 抗體二者觸發。令人感興趣的是，已表明疾病活動性與針對 Dsg-1 以及在較小程度上的 Dsg-3 的抗體的血清水準密切相關。Belloni-Fortina A et al., *Clin Dev Immunol.* 2009; 187864. doi: 10.1155/2009/187864；Abasq C et al., *Arch Dermatol.* 2009; 145(5):529-35。

【0115】 PF 是由針對在表皮的淺層中表達的 Dsg-1 的抗體引起的，並且因

此僅涉及皮膚。已描述了兩種形式：非地方性形式和地方性形式（也稱為"巴西天皰瘡（folgo selvagem）"）。已在亞馬遜地區觀察到巴西天皰瘡，在那裡，提出了駐留于沙蠅（長須羅蛉（*Lutzomyia longipalpis*））唾液腺中的非感染性蛋白（LJM11）引起與 Dsg-1 的交叉反應。在其他方面，地方性和非地方性 PF 享有相同的臨床、組織學和免疫學發現。像 PV 中一樣，抗 Dsg 1 自身抗體是直接致病性的。

【0116】 PV 和 PF 是罕見的。在歐洲、美國和日本，尋常型天皰瘡是最常見的天皰瘡亞型，其優先影響女性，並且大多數患者發病時的年齡為 50 至 60 歲（Kasperkiewicz, Nat. Re. Dis. Primers, 2017 May 11;3:17026）。在南美和北非，由於地方性形式，落葉型天皰瘡是觀察到的最常見類型，在地區之間具有不同的性別傾向，並且在年輕成人中優先發生。PF 在北美和歐洲較不常見（10%至 15%的天皰瘡病例）。

【0117】 PV 和 PF 二者都是慢性且難治的，具有危及生命的潛力。臨床上，PV 表現為黏膜主導型、皮膚黏膜型或較不常見的單獨的皮膚型。患者經常從一種類型轉變為另一種類型，通常從疾病開始時的黏膜型變為後來的皮膚黏膜型。皮膚黏膜型往往是更嚴重的疾病，而診斷延遲常見於黏膜型中。儘管它可影響更廣泛的年齡範圍，但其峰值頻率範圍為 50 至 60 歲。在其中女性主導的甲狀腺疾病和類風濕性關節炎是相關的 PV 群體中，女性有略微過多的代表。通常來說，病灶始於口腔黏膜，並隨後可延伸至其他黏膜區域和皮膚。黏膜相關事件（involvement）包括迅速破裂從而留下疼痛性糜爛的鬆弛水皰。黏膜病灶也可影響咽、上喉、食管、鼻和眼以及生殖器（genital）。它們通常與顯著的損傷相關，包括進食和吞咽困難、性交困難等。它們經常導致體重減輕、營養不良和生活品質改變。皮膚病灶的特徵是容易滲出並變為重疊感染的鬆弛水皰和糜爛（痂皮病灶）。儘管可涉及任何皮膚區域，但病灶在頭、上幹（upper trunk）和腹股溝中居多。它們是疼痛性的，尤其是在褶皺處。在檢查時，當手指摩擦病灶外周的皮膚時表皮可脫落（尼科利斯基征（Nikolsky sign）），這是 PV 診斷的高度指示。

【0118】 PV 的診斷遵循不同工具的演算法，其通常在存在提示該疾病的臨床表現下進行。它們包括組織學、直接免疫螢光（direct immunofluorescence，DIF）

以及通過間接免疫螢光（indirect immunofluorescence，IIF）或酶聯免疫吸附測定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）試驗檢測血清中針對 Dsg-3 和/或 Dsg-1 的自身抗體。組織病理學通常顯示基底上棘層松解（角質形成細胞漂浮在水皰液中）。棘層松解是 PV 的高度提示，因為其不見於其他自身免疫性皰病（例如大皰性類天皰瘡（bullous pemphigoid，BP）），但診斷應通過 DIF 由角質形成細胞的細胞表面上的 IgG 和/或補體的特徵性沉積來確認。如今，儘管 DIF 被認為是用於診斷的金標準探究，但 IIF 和/或 ELISA 對於確認診斷是必需的。商業 ELISA 測定可用於血清中 Dsg-1 和 Dsg-3 自身抗體的定量測量。它們相對於 IIF 潛在地提供優勢，例如提高的靈敏度（>90%），但是它們對於排除其他自身抗原和自身免疫性大皰性皮膚病（autoimmune bullous dermatoses，AIBD）沒有幫助。因此，IIF 和 ELISA 可被認為在 PV 的診斷探究中是互補的。綜上所述，目前的國際指南建議對具有指示性臨床體征的患者進行 PV 診斷，通過組織病理學、陽性 DIF 和陽性 IIF 和/或 ELISA 進行確認。Hertl M et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(3):405-14。

【0119】 PV 是不具有自發性改善趨勢的慢性疾病。相反，該疾病通常逐漸惡化，並且不進行治療時具有比普通群體高三倍的死亡率。在進行治療的情況下，該疾病通常在緩解和復發期間發展。最終，要花費多年來實現確定的治癒。由於治療是與其高比例的嚴重副作用相關的共病因素的一部分，因此死亡率仍是高的，並且如今，嚴重感染仍是主要的死亡原因。Ren Z et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(10):1768-1776。

【0120】 由於 Dsg-1 在表皮的淺表部分表達，因此 PF 患者通常出現皮膚組織的糜爛性、鱗狀和痂皮糜爛。水皰由於其淺表性質和容易破裂而不常見。另一種臨床變體可能是面部、頭皮、胸部和肩胛間區域上出現鱗狀和痂皮病灶（"脂溢性天皰瘡"）。在更嚴重的形式中，可觀察到幾乎涉及所有皮膚表面的脫屑性紅皮病（desquamative erythroderma）。PF 診斷遵循 PV 中使用的探究工具。在組織學上，可看到角膜下的層或淺表顆粒層中的裂縫。DIF 示出了表皮中 IgG 的細胞間沉積，並且 IIF 揭示了針對皮膚的細胞間組分的血清自身抗體的存在。ELISA 測試量化了血清中抗 Dsg-1 抗體的陽性水準，而對抗 Dsg-3 抗體的探索

是陰性的。

【0121】 像 PV 一樣，PF 不傾向于自發性地消散。治療是始終需要的，目的是治癒現有的病灶並盡可能快地防止新病灶的出現。

【0122】 天皰瘡另外的形式包括增生型天皰瘡（pemphigus vegitans）、紅斑型天皰瘡（pemphigus erythematosus）、皰疹樣天皰瘡（herpetiform pemphigus）和藥物誘導型天皰瘡。增生型天皰瘡是 PV 的變體，其以蕈樣增殖（fungoid vegetation）為特徵並由抗 Dsg 3 IgG 自身抗體介導。紅斑型天皰瘡是 PF 的變體，其以局部受累（localized involvement）為特徵，主要位於面部以及胸和背的上部，並由抗 Dsg 1 IgG 自身抗體介導。皰疹樣天皰瘡是以小囊泡和膿皰為特徵的亞型，並且主要由抗 Dsg 1 IgG 自身抗體介導。

天皰瘡的目前治療方法

【0123】 為了幫助天皰瘡患者的治療性管理的從業者，可獲得在國家和國際專家中最重要的臨床終點的以下共識定義以及用於這些疾病的診斷和治療的常規指南（參見 Murrell et al., *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 1043；Murrell et al., *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb 10；Harman et al., *Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1170-1201；Joly et al., *Lancet.* 2017 May 20;389(10083):2031-2040)；Hébert et al., *J Invest Dermatol.* 2019 Jan;139(1):31-37，其通過引用併入本文）：

（a）“疾病控制”（DC）–沒有新的天皰瘡病灶並且建立的病灶開始被治癒；

（b）“鞏固階段結束”（EoC）–持續至少兩周沒有新的天皰瘡病灶，並且約 80%建立的病灶被治癒。

（c）“完全緩解”（CR）–不存在新的或建立的病灶，也稱為“完全臨床緩解”。

（d）“脫離治療的完全緩解”（CRoff）–在患者脫離所有全身性治療持續至少 2 個月時不存在新的或建立的病灶。

（e）“治療時的完全緩解”（CRmin）–在患者接受最少治療時不存在新的或建立的病灶。

（f）“最少治療”–10 mg/天或更少劑量的潑尼松（或等同物）和/或最少輔助治療持續至少 2 個月（由於臨床試驗期間的實際原因，其被縮短至 8 周）。

（g）“脫離治療”–至少 2 個月沒有全身性藥物。

（h）“復發”或“惡化”（R）–一個月出現 3 個或更多個在 1 周內未治癒的病灶，或者建立的病灶擴展。

（i）“治療失敗”–未能在全身性治療的完整治療劑量（例如，潑尼松 1.5 mg/kg/天，持續 3 周）的情況下達到疾病控制。

【0124】 另外，已建立了用於監測疾病活動性和擴展的驗證量表（參見，例如 Rosenbach M et al., *J Invest Dermatol.* 2009; 129(10):2404-10；Rahbar Z et al., *JAMA Dermatol.* 2014; 150(3):266-72）。示例性的驗證評分包括天皰瘡疾病面積指數（PDAI）和自身免疫性大皰性皮膚病強度評分（Autoimmune Bullous Skin disorder Intensity Score，ABSIS）。天皰瘡疾病面積指數（PDAI）是良好建立並且廣泛使用的診斷工具，用於評估患病人物件中天皰瘡的嚴重程度並對其進行分類。使用 PDAI，疾病的嚴重程度在 0 至 263 的量表上進行評分，其中 0 分表示沒有疾病，並且 263 分表示最嚴重的疾病。

【0125】 在不同論文中提出了針對輕度、中度和重度天皰瘡的嚴重程度閾值，其中部分重疊的患者群體提議將 PDAI 9 或 15 作為輕度和中度/重度疾病之間的臨界值，以及將 25 或 45 作為中度和重度疾病之間的臨界值（Shimizu et al., *J Dermatol.* 2014; 41(11):969-973；Boulard et al., *Br J Dermatol.* 2016; 175(1):142-9）。國際指南的結論是，目前明確地規定臨界值來定義輕度、中度或重度疾病為時尚早（Murrell et al., *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(3):575-585）。

【0126】 在一些示例性實施方案中，“輕度天皰瘡”的特徵在於 PDAI 評分為小於 15；“中度天皰瘡”的特徵在於 PDAI 評分為 15 至小於 45，以及“重度天皰瘡”的特徵在於 PDA 評分為 45 或更大。開發並驗證了自身免疫性大皰病生活品質（ABQOL）評分，用於確定該疾病及其治療對患者日常生活的影響。Sebaratnam DF et al., *JAMA Dermatol.* 2013; 149(10):1186-91。

【0127】 根據最新的國際指南（Ren Z et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.*

2018; 32(10):1768-1776），皮質類固醇仍是天皰瘡的一線治療。它們是當今已知的治療的最迅速作用形式，並且當以有效劑量使用時在約 3 周內提供疾病控制（沒有新病灶，建立的病灶開始被治癒）。Ratnam KV et al., *Int J Dermatol.* 1990; 29(5):363-7；Czernik A et al., *Arch Dermatol.* 2008; 144(5):658-61；Chaidemenos G et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(2):206-10。經口潑尼松是最常使用的皮質類固醇。起始經口潑尼松劑量是高的，為每天 1 至 2 mg/kg，並且如果與利妥昔單抗或免疫抑制劑組合，則可降低（0.5 至 1 mg/kg/天）。如果最遲在 3 至 4 周之後仍未實現疾病控制，則必須提高潑尼松劑量。在患有非常活躍的疾病的患者中，皮質類固醇（例如甲基潑尼松龍）的靜脈內推注可以是優選的，尤其是在治療開始時。

【0128】 本文中使用的術語"潑尼松當量劑量"意指潑尼松的劑量或者除潑尼松之外的全身性皮質類固醇的當量劑量。全身性皮質類固醇是公知的並且包括不同效力和劑型的化合物。這些通常被配製成可注射劑或丸劑。市售的全身性皮質類固醇的一些實例包括但不限於倍他米松（betamethasone）、可的松（cortisone）、地塞米松（dexamethasone）、氫化可的松（hydrocortisone）、甲基潑尼松龍、潑尼松、潑尼松龍和曲安西龍（triamcinolone）。

【0129】 在某些實施方案中，也可施用表面用皮質類固醇（topical corticosteroid）。表面用皮質類固醇是公知的，並且包括不同效力和配方的化合物。這些通常被配製成軟膏劑、乳膏劑、油劑、洗劑、洗髮香波、泡沫劑和/或凝膠劑。市售的表面用皮質類固醇的一些實例包括：二丙酸阿氯米松（alclometasone dipropionate）、安西奈德（amcinonide）、二丙酸倍他米松（betamethasone dipropionate）、戊酸倍他米松（betamethasone valerate）、丙酸氯倍他索（clobetasol propionate）、丁酸氯倍他松（clobetasone butyrate）、地奈德（desonide）、去羥米松（desoximetasone）、戊酸雙氟可龍（diflucortolone valerate）、二雙乙酸雙氟拉松（diflorasone diacetate）、氟新諾龍丙酮（fluocinolone acetonide）、乙酸氟輕鬆（fluocinonide）、氟氫縮松（flurandrenolide）、丙酸氟替卡松（fluticasone propionate）、哈西奈德（halcinonide）、丙酸鹵倍他索（halobetasol propionate）、氫化可的松、17-丁酸氫化可的松（hydrocortisone 17-butyrate）、乙酸氫化可的松

（hydrocortisone acetate）、戊酸氫化可的松（hydrocortisone valerate）、醋丙甲潑尼龍（methylprednisolone aceponate）、糠酸莫米松（mometasone furoate）、潑尼卡酯（prenicarbate）和曲安奈德（triamcinolone acetonide）。表面用皮質類固醇可方便地局部應用到需要治療的受影響區域或病灶處，從而限制了皮質類固醇治療的不期望的全身性作用。

【0130】 患有天皰瘡的患者的治療性管理非常具有挑戰性。它的主要原則是，在一個方面，迅速停止新水皰的發生並隨後實現臨床緩解，以及在另一個方面，使全身性治療（例如，皮質類固醇）的副作用最小化。皮質類固醇在這些慢性疾病中具有高的累積毒性，這必須通過盡可能多的降低其暴露量和暴露持續時間來緩和。其次，治療的目的是防止新病灶的發展，無論是在最少皮質類固醇治療下，還是甚至不進行任何治療。為此，患者必須由轉診中心管理，在那裡他們可由經驗豐富的皮膚科醫生仔地細監測。在許多患者中，當存在黏膜病灶時多學科方法是必需的，包括口腔醫學專家、眼科醫生和婦科醫生。

【0131】 在疾病控制之後，以穩定劑量維持經口潑尼松用於鞏固疾病控制。鞏固結束被定義為持續至少 2 周不存在新病灶並且約 80%建立的病灶已被治癒。該時間點被大多數從業者選擇作為潑尼松開始漸減的拐點時間。鞏固期的持續時間在患者之間差異很大，黏膜糜爛和廣泛皮膚病灶傾向於較晚治癒。

【0132】 一旦疾病控制得到鞏固，就施行漸減方案，在此期間潑尼松劑量逐漸降低。該階段的目標是達到完全臨床緩解（沒有新病灶，所有建立的病灶均完全被治癒）並且，同時達到潑尼松的最小有效劑量（10 mg/天或更少，持續至少 2 個月），或者甚至停止潑尼松（脫離治療），以防止副作用。遺憾的是，這個雙重目標難以實現並且大多數患者在潑尼松的漸減劑量下復發。在一個前瞻性試驗中，64%的使用潑尼松的 PV 患者在 12 個月之後實現了在最小劑量下的首次臨床緩解，但是頻繁地發生復發，即在 45%的情況下在 6 個月內復發。Beissert S et al., *J Invest Dermatol*. 2010; 130(8):2041-8。最終，PV 的常見過程是復發和短暫緩解的情節之一，並且在實現永久緩解之前要花費數年進行潑尼松治療。在一項研究中，36%的患有 PV 的患者用潑尼松或等同物治療持續至少 10 年。Mimouni D et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(8):947-52。同時，皮質類固醇相

關副作用（骨質疏鬆症（osteoporosis）、糖尿病、高血壓（hypertension）、庫欣綜合征（Cushing syndrome）、白內障（cataracts）、青光眼（glaucoma）、感染等）的風險隨著治療持續時間而提高。因此，大多數 PV 患者需要輔助治療（例如，利妥昔單抗、免疫抑制劑）來使其維持在緩解下並降低累積的潑尼松劑量。

【0133】 本文中使用的術語"初始劑量"意指向天皰瘡患者施用時的起始皮質類固醇劑量或皮質類固醇的初始劑量（漸減之前）。

【0134】 本文中使用的術語"漸減劑量"意指向天皰瘡患者施用時降低的皮質類固醇劑量。術語"初始漸減劑量"意指向天皰瘡患者施用時首次、降低的皮質類固醇劑量，例如 0.5 mg/kg/天潑尼松或相當量的劑量。可施用進一步降低的漸減劑量。初始和/或後續漸減劑量的降低可定期發生，例如，每 2 周。

【0135】 利妥昔單抗在 PV 成人中的最新批准已極大地改變了該疾病治療的主流，並且現在被提議作為與潑尼松聯合的一線治療用於更嚴重的病例。Ren Z et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(10):1768-1776。直至最近，利妥昔單抗主要用於對其他治療回應不良的難治性 PV 患者。然而，持久緩解的缺乏以及與潑尼松和免疫抑制劑相關的大量嚴重不良事件已經導致了研究人員開發替代性的一線治療。已顯示利妥昔單抗作為二線和三線治療（1 至 2 g/週期）以高的比例誘導長期緩解，這是通過任何其他治療均不能實現的（1 年之後 PV 緩解率為 75%）。在利妥昔單抗治療之後的復發率為一年之後的 25%增至長期隨訪的 80%。Wang HH et al., *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(8):928-32。最近的證據示出了以下的效力：作為一線治療的利妥昔單抗的第一週期（2 g），隨後是在 12 個月和 18 個月之後與低劑量的潑尼松（根據疾病嚴重程度 0.5 至 1 mg/kg/天）組合的新週期（0.5 g）。Joly et al., *Lancet.* 2017 May 20;389(10083):2031-2040)。使用這種一線方案，示出了 2 年之後更高比例的完全緩解（在此情況下，意指脫離治療的完全緩解），即 89%。觀察到復發病例降低（2 年之後為 24%），大多數在第一週期之後的 6 至 12 個月內發生。示出了強烈的節約潑尼松作用，即約三分之二。

【0136】 儘管如此，利妥昔單抗（無論用作一線治療還是二線/三線治療）具有遲的起效作用並且不導致早期實現疾病控制（自首次輸注起的平均時間：6

至 7 周）和臨床緩解（在最少潑尼松治療下平均 6 至 7 個月，脫離治療下平均 9 個月）。Hébert V et al., *J Invest Dermatol.* 2019; 139(1):31-37；Wang HH et al., *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(8):928-32。此外，利妥昔單抗治療具有誘導嚴重不良事件的風險（例如 33%的感染）。遲發性中性粒細胞減少症和低丙種球蛋白血症以及患者發生潛在致死性感染（例如卡氏肺孢菌（*Pneumocystis carinii*）、多灶性白質腦病（multifocal leukoencephalopathy）、敗血病）的風險需要長期監測利妥昔單抗下患者的臨床和免疫狀況。

【0137】 患有 PF 的患者通常遵循與 PV 患者相同類型的臨床結果測量管理和監測，儘管未批准利妥昔單抗用於這種病症。

FcRn 拮抗劑

【0138】 新生兒 Fc 受體（FcRn）在所有生命階段期間均影響 IgG 的血清水準和組織分佈。FcRn 是 IgG 的胞內運輸整合膜受體。因此，FcRn 是主要參與 IgG 轉運和體內平衡的多功能分子。Challa DK et al., *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014; 382:249-72；Roopenian DC et al., *Nat Rev Immunol.* 2007; 7(9):715-25。在 FcRn 表達細胞中通過胞飲作用攝取 IgG 之後，IgG 的 Fc 部分在早期酸性內體（pH <6.5）中以高親和力結合 FcRn。這種結合使 IgG 免於溶酶體降解並驅使它們到達細胞表面以進行再迴圈。在胞外空間接近中性 pH（pH 約 7.4）下，IgG 從與 FcRn 的複合體釋放。與其他不再迴圈的 Ig 相比，這種 pH 依賴性補救途徑負責維持迴圈中的高 IgG 濃度和長 IgG 半衰期（$t_{1/2}$）。Roopenian DC et al., *J Immunol.* 2003; 170(7):3528-33；Waldmann TA et al., *J Clin Invest.* 1990; 86(6):2093-2098；Wani MA et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(13):5084-5089。

【0139】 在一個方面中，本發明提供了使用 FcRn 拮抗劑組合物來治療天皰瘡的方法。在某些實施方案中，這些組合物包含相對于天然 Fc 區以提高的親和力和降低的 pH 依賴性與 FcRn（特別是人 FcRn）特異性結合的變體 Fc 區或其 FcRn 結合片段或者由所述變體 Fc 區或其 FcRn 結合片段組成。在另一些實施方案中，FcRn 拮抗劑組合物是通過其抗原結合結構域與 FcRn 特異性結合並抑制

免疫球蛋白的 Fc 區與 FcRn 結合的抗體或其抗原結合片段。一般來說，這些 FcRn 拮抗劑在體內抑制含 Fc 試劑（例如，抗體和免疫黏附素）與 FcRn 的結合，這導致所述含 Fc 試劑的降解速率提高並且伴隨地這些試劑的血清水準降低。

【0140】 分離的變體 Fc 區（例如，在 EU 第 252、254、256、433、434 和 436 位分別包含氨基酸 Y、T、E、K、F 和 Y 的變體 Fc 區）是在體內比包含相同變體 Fc 區之全長抗體更有效的 FcRn 拮抗劑。因此，在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑組合物不是全長抗體。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑組合物不包含抗體可變結構域。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑組合物不包含抗體可變結構域或 CH1 結構域。然而，在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑組合物可包含與一個或更多個另外的結合結構域或部分（包括抗體可變結構域）連接的變體 Fc 區。

【0141】 任何 Fc 區可被改變以產生用於本文中公開的 FcRn 拮抗劑組合物的變體 Fc 區。一般來說，Fc 區或其 FcRn 結合片段來自人免疫球蛋白。然而，應理解，Fc 區可來源於任何其他哺乳動物物種的免疫球蛋白，所述物種包括例如駱駝科（Camelid）物種、齧齒動物（例如小鼠、大鼠、兔、豚鼠）或非人靈長類（例如黑猩猩、獼猴）物種。此外，Fc 區或其部分可來源於任何免疫球蛋白種類，包括 IgM、IgG、IgD、IgA 和 IgE，以及任何免疫球蛋白同種型，包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4。在某些實施方案中，Fc 區是 IgG Fc 區（例如，人 IgG 區）。在某些實施方案中，Fc 區是 IgG1 Fc 區（例如，人 IgG1 區）。在某些實施方案中，Fc 區是包含數個不同 Fc 區的部分的嵌合 Fc 區。嵌合 Fc 區的合適實例在 US 2011/0243966A1 中示出，其通過引用整體併入本文。多種 Fc 區基因序列（例如人恒定區基因序列）以可以以公共可獲得的保藏物形式獲得。將理解，本發明的範圍涵蓋 Fc 區的等位基因、變體和突變。

【0142】 可將 Fc 區進一步截短或使其內部缺失以產生其最小的 FcRn 結合片段。Fc 區片段與 FcRn 結合的能力可使用本領域認可的任何結合測定（例如，ELISA）來確定。

【0143】 為了增強本文中公開的 FcRn 拮抗劑的可製備性，優選地，組成 Fc 區不包含任何非二硫鍵鍵合的半胱氨酸殘基。因此，在某些實施方案中，Fc 區不包含游離半胱氨酸殘基。

【0144】 本文中公開的 FcRn 拮抗劑組合物中可使用相對于天然 Fc 區以提高的親和力和降低的 pH 依賴性與 FcRn 特異性結合的任何 Fc 變體或其 FcRn 結合片段。在某些實施方案中，變體 Fc 區包含賦予期望特徵的氨基酸改變、替換、插入和/或缺失。在某些實施方案中，變體 Fc 區或片段在 EU 第 252、254、256、433、434 和 436 位分別包含氨基酸 Y、T、E、K、F 和 Y。可用于變體 Fc 區的氨基酸序列的非限制性實例示於下**表 1** 中。

表 1. 變體 Fc 區的非限制性實例的氨基酸序列

SEQ ID NO:	氨基酸序列
1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALKFHYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALKFHYTQKSLSLSPGK
3	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFH YTQKSLSLSPG
EU 第 252、254、256、433 和 434 位的氨基酸被加粗	

【0145】 在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑由變體 Fc 區組成，其中變體 Fc 區的 Fc 結構域的氨基酸序列包含 SEQ ID NO: 1、2 或 3 中所示的氨基酸序列。在某些實施方案中，變體 Fc 區的 Fc 結構域的氨基酸序列包含 SEQ ID NO: 1 中所示的氨基酸序列。在某些實施方案中，變體 Fc 區的 Fc 結構域的氨基酸序列包含 SEQ ID NO: 2 中所示的氨基酸序列。在某些實施方案中，變體 Fc 區的 Fc 結構域的氨基酸序列包含 SEQ ID NO: 3 中所示的氨基酸序列。

【0146】 在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑由變體 Fc 區組成，其中變體 Fc

區的 Fc 結構域的氨基酸序列由 SEQ ID NO: 1、2 或 3 中所示的氨基酸序列組成。在某些實施方案中，變體 Fc 區的 Fc 結構域的氨基酸序列由 SEQ ID NO: 1 中所示的氨基酸序列組成。在某些實施方案中，變體 Fc 區的 Fc 結構域的氨基酸序列由 SEQ ID NO: 2 中所示的氨基酸序列組成。在某些實施方案中，變體 Fc 區的 Fc 結構域的氨基酸序列由 SEQ ID NO: 3 中所示的氨基酸序列組成。

【0147】 在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑由變體 Fc 區組成，其中所述變體 Fc 區由形成同二聚體的兩個 Fc 結構域組成，其中每個 Fc 結構域的氨基酸序列選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑由變體 Fc 區組成，其中所述變體 Fc 區由形成同二聚體的兩個 Fc 結構域組成，其中每個 Fc 結構域的氨基酸序列為 SEQ ID NO: 1。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑由變體 Fc 區組成，其中所述變體 Fc 區由形成同二聚體的兩個 Fc 結構域組成，其中每個 Fc 結構域的氨基酸序列為 SEQ ID NO: 2。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑由變體 Fc 區組成，其中所述變體 Fc 區由形成同二聚體的兩個 Fc 結構域組成，其中每個 Fc 結構域的氨基酸序列為 SEQ ID NO: 3。

【0148】 在某些實施方案中，變體 Fc 區改變（例如，提高或降低）對另外的 Fc 受體的結合親和力。變體 Fc 區可改變（例如，提高或降低）對一種或更多種 Fcγ 受體（例如，FcγRI（CD64）、FcγRIIA（CD32a）、FcγRIIB（CD32b）、FcγRIIIA（CD16a）和 FcγRIIIB（CD16b））的結合親和力。可採用改變對另外的 Fc 受體之親和力的任何本領域認可的方法。在某些實施方案中，改變變體 Fc 區的氨基酸序列。

【0149】 在某些實施方案中，變體 Fc 區在選自如通過 Kabat 中所示的 EU 索引編號的以下的一個或更多個位置處包含非天然存在的氨基酸殘基：第 234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、252、254、256、262、263、264、265、266、267、269、296、297、298、299、313、325、326、327、328、329、330、332、333 和 334 位。任選地，Fc 區可在本領域技術人員已知的另外和/或替代位置處包含非天然存在的氨基酸殘基（參見，例如美國專利 No. 5,624,821；6,277,375；6,737,056；PCT 專利公開 WO 01/58957；WO 02/06919；WO 04/016750；WO 04/029207；WO 04/035752 和 WO 05/040217，其內容通過

引用整體併入本文）。

【0150】 在某些實施方案中，變體 Fc 區包含選自如通過 Kabat 中所示的 EU 索引編號的以下的至少一個非天然存在的氨基酸殘基：234D、234E、234N、234Q、234T、234H、234Y、234I、234V、234F、235A、235D、235R、235W、235P、235S、235N、235Q、235T、235H、235Y、235I、235V、235F、236E、239D、239E、239N、239Q、239F、239T、239H、239Y、2401、240A、240T、240M、241W、241 L、241Y、241E、241R. 243W、243L、243Y、243R、243Q、244H、245A、247V、247G、252Y、254T、256E、262I、262A、262T、262E、263I、263A、263T、263M、264L、264I、264W、264T、264R、264F、264M、264Y、264E、265G、265N、265Q、265Y、265F、265V、265I、265L、265H、265T、266I、266A、266T、266M、267Q、267L、269H、269Y、269F、269R、296E、296Q、296D、296N、296S、296T、296L、296I、296H、269G、297S、297D、297E、298H、298I、298T、298F、299I、299L、299A、299S、299V、299H、299F、299E、313F、325Q、325L、325I、325D、325E、325A、325T、325V、325H、327G、327W、327N、327L、328S、328M、328D、328E、328N、328Q、328F、328I、328V、328T、328H、328A、329F、329H、329Q、330K、330G、330T、330C、330L、330Y、330V、330I、330F、330R、330H、332D、332S、332W、332F、332E、332N、332Q、332T、332H、332Y 和 332A。任選地，Fc 區可包含本領域技術人員已知的另外和/或替代的非天然存在的氨基酸殘基（參見，例如美國專利 No. 5,624,821；6,277,375；6,737,056；PCT 專利公開 WO 01/58957；WO 02/06919；WO 04/016750；WO 04/029207；WO 04/035752 和 WO 05/040217，其內容通過引用整體併入本文）。

【0151】 可用于本文中公開的 FcRn 拮抗劑的其他已知 Fc 變體包括但不限於以下中公開的那些：Ghetie et al., 1997, *Nat. Biotech.* 15:637-40；Duncan et al, 1988, *Nature* 332:563-564；Lund et al., 1991, *J. Immunol.*, 147:2657-2662；Lund et al, 1992, *Mol. Immunol.*, 29:53-59；Alegre et al, 1994, *Transplantation* 57:1537-1543；Hutchins et al., 1995, *Proc Natl. Acad Sci USA*, 92:11980-11984；Jefferis et al, 1995, *Immunol Lett.*, 44:111-117；Lund et al., 1995, *FASEB J.*, 9:115-119；Jefferis et al, 1996,

Immunol Lett., 54:101-104；Lund et al, 1996, *J. Immunol.*, 157:4963-4969；Armour et al., 1999, *Eur J Immunol* 29:2613-2624；Idusogie et al, 2000, *J. Immunol.*, 164:4178-4184；Reddy et al, 2000, *J. Immunol.*, 164:1925-1933；Xu et al., 2000, *Cell Immunol.*, 200:16-26；Idusogie et al, 2001, *J. Immunol.*, 166:2571-2575；Shields et al., 2001, *J Biol. Chem.*, 276:6591-6604；Jefferis et al, 2002, *Immunol Lett.*, 82:57-65；Presta et al., 2002, *Biochem Soc Trans.*, 30:487-490)；美國專利 No. 5,624,821；5,885,573；5,677,425；6,165,745；6,277,375；5,869,046；6,121,022；5,624,821；5,648,260；6,528,624；6,194,551；6,737,056；6,821,505；6,277,375；美國專利公開 No. 2004/0002587 和 PCT 公開 WO 94/29351；WO 99/58572；WO 00/42072；WO 02/060919；WO 04/029207；WO 04/099249；WO 04/063351，其內容通過引用整體併入本文。

【0152】 在某些實施方案中，變體 Fc 區是其中組成 Fc 結構域彼此不同的異二聚體。產生 Fc 異二聚體的方法在本領域中是已知的（參見例如，US 8216805，其通過引用整體併入本文）。在某些實施方案中，變體 Fc 區是其中組成 Fc 結構域通過接頭部分連接在一起的單鏈 Fc 區。產生單鏈 Fc 區的方法在本領域中是已知的（參見例如，US 2009/0252729A1 和 US 2011/0081345A1，其各自通過引用整體併入本文）。

【0153】 認為在自身免疫病中觀察到的致病性 IgG 抗體是這些疾病的致病性誘因或者通過不適當地活化細胞 Fc 受體而導致疾病發展和介導疾病。聚集的自身抗體和/或與自身抗原複合的自身抗體（免疫複合體）與活化 Fc 受體結合，從而引起多種自身免疫病（其發生部分地由於免疫介導的針對自身組織的炎症）（參見例如，Clarkson et al., *New Engl J Med* 314(9), 1236-1239 (2013))；US 2004/0010124A1；US 2004/0047862A1；和 US 2004/0265321A1，其各自通過引用整體併入本文）。因此，為了治療抗體介導的病症（例如自身免疫病），去除有害的自身抗體和阻斷這些抗體的免疫複合體與活化 Fc 受體（例如，Fcγ 受體，例如 CD16a）的相互作用二者均將是有利的。

【0154】 因此，在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑的變體 Fc 區表現出與 CD16a（例如，人 CD16a）的結合提高。其特別有利之處在於：其允許 FcRn 拮

抗劑另外地拮抗自身抗體的免疫複合體誘導的炎性應答，所述自身抗體通過FcRn 抑制被靶向去除。可採用提高對 CD16a（例如，人 CD16a）的親和力的任何本領域認可的方式。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑包含含有 N-連接聚糖（例如，在 EU 第 297 位）的變體 Fc 區。在此情況下，可通過改變聚糖結構來提高 FcRn 拮抗劑對 CD16a 的結合親和力。對 Fc 區的 N-連接聚糖的改變在本領域中是公知的。例如，已表明，無岩藻糖基化的 N-連接聚糖或具有等分 GlcNAc 結構的 N-聚糖表現出對 CD16a 的親和力提高。因此，在某些實施方案中，N-連接聚糖是無岩藻糖基化的。無岩藻糖基化可使用任何本領域認可的方式來實現。例如，可在缺乏岩藻糖基轉移酶的細胞中表達 FcRn 拮抗劑，使得岩藻糖不被加成至變體 Fc 區之 EU 第 297 位的 N-連接聚糖（參見例如，US 8,067,232，其內容通過引用整體併入本文）。在某些實施方案中，N-連接聚糖具有等分 GlcNAc 結構。等分 GlcNAc 結構可使用任何本領域認可的方式來實現。例如，可在表達 β1-4-N-乙醯葡糖胺轉移酶 III（GnTIII）的細胞中表達 FcRn 拮抗劑，使得等分 GlcNAc 加成至變體 Fc 區之 EU 第 297 位的 N-連接聚糖（參見例如，US 8021856，其內容通過引用整體併入本文）。作為補充或替代，N-連接聚糖結構的改變還可通過體外酶促方式來實現。

【0155】 在某些實施方案中，本公開內容提供了 FcRn 拮抗劑組合物，其中所述組合物中包含的一部分 FcRn 拮抗劑分子包含經改變的聚糖結構。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑組合物包含多個本文中公開的 FcRn 拮抗劑分子，其中至少 50%（任選地，至少 60%、70%、80%、90%、95%或 99%）的分子包含 Fc 區或其 FcRn 結合片段，所述 Fc 區或其 FcRn 結合片段具有無岩藻糖基化的 N-連接聚糖。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑組合物包含多個本文中公開的 FcRn 拮抗劑分子，其中至少 50%（任選地，至少 60%、70%、80%、90%、95%或 99%）的分子包含 Fc 區或其 FcRn 結合片段，所述 Fc 區或其 FcRn 結合片段包含具有等分 GlcNAc 的 N-連接聚糖。

【0156】 在某些實施方案中，變體 Fc 區不包含 N-連接聚糖。這可使用任何本領域認可的方法來實現。例如，可在不能夠進行 N-連接糖基化的細胞中表達 Fc 變體。作為補充或替代，可改變 Fc 變體的氨基酸序列以防止或抑制 N-連接

糖基化（例如，通過使 NXT 序列肽段突變）。或者，可在無細胞系統中合成 Fc 變體（例如，化學合成）。

【0157】 在某些實施方案中，可對 FcRn 拮抗劑分子進行修飾，例如通過使分子（例如，結合或成像部分）與 FcRn 拮抗劑共價連接以使得共價連接不阻止 FcRn 拮抗劑與 FcRn 特異性結合。例如，但不限於，可通過糖基化、乙醯化、peg 化、磷酸化、醯胺化、通過已知保護性封閉基團的衍生化、蛋白水解切割、與細胞配體或其他蛋白質連接等對 FcRn 拮抗劑進行修飾。

【0158】 在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑包含與半衰期延長體（half-life extender）連接的變體 Fc 區。本文中使用的術語"半衰期延長體"是指當與本文中公開的 FcRn 拮抗劑連接時提高 FcRn 拮抗劑的半衰期的任何分子。FcRn 拮抗劑可與任何半衰期延長體連接（共價或非共價）。在某些實施方案中，半衰期延長體是聚乙二醇或人血清白蛋白。在某些實施方案中，FcRn 拮抗劑與特異性結合物件中存在的半衰期延長體的結合分子連接，例如載血分子或細胞，例如血清白蛋白（例如，人血清白蛋白）、IgG、紅細胞等。

【0159】 本文中公開的 FcRn 拮抗劑具有優異的可製備性。例如，其可在哺乳動物細胞中以高水準表達（例如，以 6 g/L 在 10 L 攪拌罐式生物反應器中的 CHO 細胞中）。此外，在經蛋白 A 純化之後，所得經純化的 FcRn 拮抗劑組合物具有非常高百分比的 FcRn 拮抗劑單體，並且包含極低水準的 FcRn 拮抗劑蛋白聚集體和降解產物。因此，在某些實施方案中，本公開內容提供了包含多個本文中公開的 FcRn 拮抗劑分子的 FcRn 拮抗劑組合物，其中所述組合物中超過 95%的 FcRn 拮抗劑分子是單體（例如，超過 95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%）。在某些實施方案中，本公開內容提供了包含多個本文中公開的 FcRn 拮抗劑分子的 FcRn 拮抗劑組合物，其中所述組合物中少於 5%的 FcRn 拮抗劑分子以聚集體存在（例如，少於 5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%）。在某些實施方案中，本公開內容提供了包含多個本文中公開的 FcRn 拮抗劑分子的 FcRn 拮抗劑組合物，其中所述組合物基本上不含 FcRn 拮抗劑分子降解產物。

【0160】 用於產生可用于本發明的 FcRn 拮抗劑的方法公開於例如 US 10,316,073 中，其內容通過引用整體併入本文。

【0161】 FcRn 拮抗劑組合物可單獨使用或與一種或更多種另外的治療劑組合使用。在某些實施方案中，另外的治療劑是抗炎劑。任何抗炎劑均可與本文中公開的 FcRn 拮抗劑組合使用。抗炎劑包括皮質類固醇，例如潑尼松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、可的松、氫化可的松、倍他米松、曲安西龍和地塞米松。在某些實施方案中，另外的治療劑是利妥昔單抗、達克珠單抗、巴厘昔單抗、莫羅單抗-CD3、英夫利昔單抗、阿達木單抗、奧馬珠單抗、依法利珠單抗、那他珠單抗、托珠單抗、依庫珠單抗、戈利木單抗、卡那單抗（canakinumab）、優特克單抗（ustekinumab）或貝利木單抗。在某些實施方案中，另外的治療劑是白細胞消耗劑（例如，B 細胞或 T 細胞消耗劑）。任何白細胞消耗劑均可與本文中公開的 FcRn 拮抗劑組合物組合使用。在某些實施方案中，白細胞消耗劑是 B 細胞消耗劑。在某些實施方案中，白細胞消耗劑是針對細胞表面標誌物的抗體。合適的細胞表面標誌物包括但不限於：CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD53、CD70、CD72、CD74、CD75、CD77、CD79a、CD79b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85 或 CD86。在某些示例性實施方案中，B 細胞消耗劑是結合 CD20 的抗體（例如，美羅華（Rituxan））。FcRn 拮抗劑和另外的治療劑可通過相同或不同的施用途徑同時或順序地施用於物件。

依伽莫德

【0162】 依伽莫德（ARGX-113）是 za 同種異型的經修飾人免疫球蛋白（Ig）γ（IgG）1 來源的 Fc，其以納摩的親和力與人 FcRn 結合。依伽莫德包含 IgG1 殘基 D220-K447（EU 編號方案）並且已使用 ABDEG™技術進行了改造，以提高其在生理和酸性 pH 二者下對 FcRn 的親和力。Vaccaro C et al., *Nat Biotechnol.* 2005; 23(10):1283。另參見美國專利 No. 10,316,073，其內容通過引用整體併入本文。依伽莫德在酸性和生理 pH 二者下對 FcRn 親和力的提高導致了 FcRn 介導的 IgG 再迴圈的阻斷。

【0163】 依伽莫德的分子量為約 54 kDa，為全長 IgG 分子量（MW 為約 150 kDa）的約三分之一。因此，10 mg 依伽莫德為約 185 nmol，使得 10 mg 依伽莫德/kg 體重的劑量對應於約 185 nmol 依伽莫德/kg 體重，並且 25 mg 依伽莫德/kg 體重的劑量對應於約 462.5 nmol 依伽莫德/kg 體重。相比之下，10 mg 全長 IgG 抗體/kg 體重的劑量對應於約 67 nmol/kg 體重。此外，1000 mg 依伽莫德的固定劑量對應於約 18500 nmol 依伽莫德的固定劑量，而 2000 mg 依伽莫德的固定劑量對應於約 37000 nmol 依伽莫德的固定劑量。

【0164】 由於在酸性和中性 pH 二者下依伽莫德對 FcRn 的親和力提高，因此依伽莫德阻斷 FcRn/IgG 複合體形成，這導致內源性 IgG（包括引起 IgG 介導的自身免疫病的自身抗體）的降解。依伽莫德對 FcRn 的這種阻斷導致自身抗體水準的迅速且極大的降低，這構成了用於治療自身免疫性適應證的治療策略的基礎，其中期望 IgG 自身抗體在疾病病理，例如病症（例如天皰瘡（PV 和 PF））中發揮主要作用。

rHuPH20

【0165】 正在開發用於靜脈內（IV）和皮下（subcutaneous，SC）施用途徑二者的依伽莫德。對於 SC 施用，在某些實施方案中，依伽莫德可單獨施用。或者，對於 SC 施用，在某些實施方案中，依伽莫德可與透明質酸酶（例如特別是 rHuPH20）共配製施用。共配製材料將允許更高體積的給藥。

【0166】 rHuPH20 是 Halozyme 的商業產品 HYLENEX®重組體（透明質酸酶人注射劑）的活性成分，稱為 HYLENEX®，其已於 2005 年 12 月被 FDA 批准在美國銷售使用。HYLENEX®是在以下中被指定為輔料的組織滲透性調節劑：在 SC 流體施用中，用於實現水合作用以提高其他注射藥物的分散和吸收；以及在 SC 尿路造影術（urography）中，用於改善 X 射線造影劑的再吸收。

【0167】 rHuPH20 是通過對包含編碼人透明質酸酶可溶性片段（後頭蛋白 20 [PH20]（posterior head protein 20））的去氧核糖核酸質粒的中國倉鼠卵巢（Chinese hamster ovary，CHO）細胞進行遺傳改造而產生的重組酶人透明質酸

酶。

【0168】 HZ202 rHuPH20 DS 目前以 HYLENEX®和與 rHuPH20 DS 共配製的其他生物藥物產品註冊。因此，在某些實施方案中，HZ202 rHuPH20 DS 在依伽莫德/rHuPH20 共配製產品中使用以用於 SC 施用（即，依伽莫德 PH20 SC）。

【0169】 由於關注關於與較大體積相關的注射疼痛，因此 SC 注射體積通常局限於 2.5 mL。已表明 rHuPH20 提供了針對與快速 SC 注射相關的體積限制的解決方案。rHuPH20 局部且暫態地作用以使透明質酸解聚，所述透明質酸是存在于皮膚的皮下層中的凝膠樣物質。這導致流體流動阻力的降低，並且可提高注射藥物和流體的分散和吸收，從而允許在有限的腫脹或疼痛的情況下注射更大的體積。已顯示當 SC 施用時 rHuPH20 允許相對大體積（10 mL）的快速吸收。Shpilberg O et al., *Br J Cancer*. 2013; 109(6):1556-1561。當使用 2,000 U/mL rHuPH20 SC 施用 10 mL IgG 溶液時，觀察到非常小的注射部位腫脹，而當在不含 rHuPH20 的情況下注射 10 mL IgG 溶液時，觀察到大的注射部位腫脹。Shpilberg O et al., *Br J Cancer*. 2013; 109(6):1556-1561。

【0170】 rHuPH20 是暫態作用的並且不被全身性吸收。已證明其不產生長期局部作用。rHuPH20 在皮膚中的半衰期少於 30 分鐘。由於透明質酸的迅速自然周轉，皮下組織中的透明質酸水準在 24 至 48 小時內恢復正常。

【0171】 在美國和歐洲，rHuPH20 被批准用於以與其他活性成分的共製劑 SC 施用（RITUXANHYCELA®/MABTHERA® SC[利妥昔單抗]，用於非霍奇金淋巴瘤（Non-Hodgkin's lymphoma，NHL）和慢性淋巴細胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）；以及 HERCEPTIN HYLECTA™/HERCEPTIN® SC[曲妥珠單抗]，其中酶濃度為 2,000 U/mL，並且可注射體積為 5 至 13.4 mL。

方法

【0172】 本文中提供了用於使用 FcRn 拮抗劑來治療天皰瘡的方法。在某些實施方案中，天皰瘡是尋常型天皰瘡（PV）。在某些實施方案中，天皰瘡是落葉型天皰瘡（PF）。在某些實施方案中，天皰瘡可包含 PV 和 PF 二者。在某些

實施方案中，FcRn 拮抗劑是依伽莫德。本文中公開的方法的一個重要目標和特徵是降低或者甚至消除在天皰瘡的治療中潛在有毒藥劑例如皮質類固醇（例如，潑尼松）和美羅華的使用。本文中公開的方法的另一個重要目標和特徵是迅速起效的疾病控制。本文中公開的方法的另一個重要目標和特徵是：在最少治療下，優選在不使用潛在有毒藥劑，例如皮質類固醇（例如，潑尼松）和美羅華的情況下，實現持久的完全緩解。

【0173】 本公開內容的一個方面是治療天皰瘡的方法，其包括向有此需要的物件施用有效量的人新生兒 Fc 受體（FcRn）拮抗劑，其中所述對象患有（a）新診斷的天皰瘡、（b）復發性天皰瘡或（c）難治性天皰瘡。

【0174】 復發性天皰瘡是指在 4 周時間內出現至少 3 個新的在一周內未治癒的天皰瘡病灶，或建立的病灶擴展。

【0175】 難治性天皰瘡是指在目前治療下不受控制的天皰瘡。在一些實施方案中，難治性天皰瘡是指在皮質類固醇下不受控制的天皰瘡。在一些實施方案中，難治性天皰瘡是指在利妥昔單抗下不受控制的天皰瘡。在一些實施方案中，難治性天皰瘡是指在利妥昔單抗加皮質類固醇下不受控制的天皰瘡。在一些實施方案中，難治性天皰瘡是指在最大皮質類固醇下不受控制的天皰瘡。在一些實施方案中，難治性天皰瘡是指在最大利妥昔單抗下不受控制的天皰瘡。在一些實施方案中，難治性天皰瘡是指在最大利妥昔單抗加最大皮質類固醇下不受控制的天皰瘡。在某些實施方案中，難治性天皰瘡是指在全身性治療的完整治療劑量（例如，潑尼松 1.5 mg/kg/天，持續 3 周）下未能達到疾病控制（參見下文）。

【0176】 在一些實施方案中，天皰瘡包含尋常型天皰瘡（PV）、落葉型天皰瘡（PF）或者 PV 和 PF 二者。在一些實施方案中，天皰瘡包含尋常型天皰瘡（PV）。在一些實施方案中，天皰瘡包含落葉型天皰瘡（PF）。在一些實施方案中，天皰瘡包含尋常型天皰瘡（PV）和落葉型天皰瘡（PF）二者。在一些實施方案中，天皰瘡由尋常型天皰瘡（PV）組成。在一些實施方案中，天皰瘡由落葉型天皰瘡（PF）組成。在一些實施方案中，天皰瘡由尋常型天皰瘡（PV）和落葉型天皰瘡（PF）二者組成。

【0177】 在某些實施方案中，如通過天皰瘡疾病面積指數（PDAI）進行分類的，天皰瘡可被表徵為輕度、輕度至中度、中度、重度（大量）或中度至重度天皰瘡。在某些實施方案中，天皰瘡可被表徵為輕度天皰瘡（例如，PDAI 評分<15）。在另一些實施方案中，天皰瘡可被表徵為中度天皰瘡（例如，PDAI 評分為 15 至<45）。在另一些實施方案中，待治療的物件患有重度天皰瘡（例如，PDAI 評分≥45）。

【0178】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑每週一次地施用直至疾病控制。本文中使用的"疾病控制"是指沒有新病灶並且建立的病灶開始被治癒。

【0179】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑每週一次地施用直至完全緩解。本文中使用的"完全緩解"是指不存在新病灶並且完全治癒建立的病灶（炎症後色素沉著或來自消散病灶的紅斑除外）。

【0180】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 15 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 20 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 25 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 25 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 15 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 20 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 25 mg/kg 的劑量每週一次地靜脈內施用。

【0181】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 至約 1750 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 1250 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 1500 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。

在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 1750 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。

【0182】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 1750 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 1250 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 1500 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 1750 mg 的固定劑量每週一次地皮下施用。

【0183】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 15 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 20 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以約 25 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。

【0184】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 25 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 15 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 20 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑以 25 mg/kg 的劑量每週一次地皮下施用。

【0185】 在一些實施方案中，FcRn 拮抗劑在誘導階段和鞏固階段中施用。在某些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑每週一次或更頻繁地，例如一周兩次或每隔一天地施用。在某些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑比每週一次更不頻繁地，例如每隔一週一次地施用。在某些實施方案中，（i）在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑每週一次地施用，並施用皮質類固醇（0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量）直至疾病控制，並且（ii）在鞏固階段期間，降低 FcRn 拮抗劑劑量和/或延長 FcRn 拮抗劑給藥間隔（例如，至每兩週一次）和/或降低皮質類固醇劑量和/或延長皮質類固醇給藥間隔至有效防止新病灶出現的鞏固結束

劑量或給藥間隔。

【0186】 在某些實施方案中，（i）在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑每週一次地施用，並施用皮質類固醇（0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量）直至疾病控制，並且（ii）在鞏固階段期間，降低 FcRn 拮抗劑劑量和/或延長 FcRn 拮抗劑給藥間隔（例如，至每兩週一次）至有效防止新病灶出現的鞏固結束劑量或給藥間隔。

【0187】 在某些實施方案中，（i）在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑每週一次地施用，並施用皮質類固醇（0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量）直至疾病控制，並且（ii）在鞏固階段期間，降低皮質類固醇劑量和/或延長皮質類固醇給藥間隔至有效防止新病灶出現的鞏固結束劑量或給藥間隔。

【0188】 在某些實施方案中，（i）在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑每週一次地施用，並施用皮質類固醇（0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量）直至疾病控制，並且（ii）在鞏固階段期間，降低 FcRn 拮抗劑劑量和/或延長 FcRn 拮抗劑給藥間隔（例如，至每兩週一次）並降低皮質類固醇劑量和/或延長皮質類固醇給藥間隔至有效防止新病灶出現的鞏固結束劑量或給藥間隔。

【0189】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 15 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 20 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 25 mg/kg 的劑量靜脈內施用。

【0190】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 25 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 15 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 20 mg/kg 的劑量靜脈內施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 25 mg/kg 的劑量靜脈內施用。

【0191】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 至

約 1750 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 1250 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 1500 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 1750 mg 的固定劑量皮下施用。

【0192】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 1750 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 750 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 1250 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 1500 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 1750 mg 的固定劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 2000 mg 的固定劑量皮下施用。

【0193】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，誘導階段 FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，誘導階段 FcRn 拮抗劑以約 15 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，誘導階段 FcRn 拮抗劑以約 20 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以約 25 mg/kg 的劑量皮下施用。

【0194】 在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 25 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，誘導階段 FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，誘導階段 FcRn 拮抗劑以 15 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，誘導階段 FcRn 拮抗劑以 20 mg/kg 的劑量皮下施用。在一些實施方案中，在誘導階段期間，FcRn 拮抗劑以 25 mg/kg 的劑量皮下施用。

【0195】 在一些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週一次或更不頻繁。例如，在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天一次；或者每 2、3、4、5 或 6 週一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 7 至 8、7 至 9、7 至 10、7 至 11、7 至 12、7 至 13、7 至 14、7 至 15、7 至 16、7 至 17、7 至 18、7 至 19、7 至 20 或 7 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 8 至 9、8 至 10、8 至 11、8 至 12、8 至 13、8 至 14、8 至 15、8 至 16、8 至 17、8 至 18、8 至 19、8 至 20 或 8 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 9 至 10、9 至 11、9 至 12、9 至 13、9 至 14、9 至 15、9 至 16、9 至 17、9 至 18、9 至 19、9 至 20 或 9 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 10 至 11、10 至 12、10 至 13、10 至 14、10 至 15、10 至 16、10 至 17、10 至 18、10 至 19、10 至 20 或 10 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 11 至 12、11 至 13、11 至 14、11 至 15、11 至 16、11 至 17、11 至 18、11 至 19、11 至 20 或 11 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 12 至 13、12 至 14、12 至 15、12 至 16、12 至 17、12 至 18、12 至 19、12 至 20 或 12 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 13 至 14、13 至 15、13 至 16、13 至 17、13 至 18、13 至 19、13 至 20 或 13 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 14 至 15、14 至 16、14 至 17、14 至 18、14 至 19、14 至 20 或 14 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 15 至 16、15 至 17、15 至 18、15 至 19、15 至 20 或 15 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 16 至 17、16 至 18、16 至 19、16 至 20 或 16 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 17 至 18、17 至 19、17 至 20 或 17 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 18 至 19、18 至 20 或 18 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在鞏固階段期

間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 19 至 20 或 19 至 21 天一次。

【0196】 在一些實施方案中，在鞏固階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週或每 2 週一次。

【0197】 在一些實施方案中，所述方法還包括維持階段，其中

（iii）在維持階段期間，繼續 FcRn 拮抗劑和/或潑尼松的鞏固結束劑量或給藥間隔直至完全清除病灶。

【0198】 在一些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週一次或更不頻繁。例如，在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天一次；或者每 2、3、4、5 或 6 週一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 7 至 8、7 至 9、7 至 10、7 至 11、7 至 12、7 至 13、7 至 14、7 至 15、7 至 16、7 至 17、7 至 18、7 至 19、7 至 20 或 7 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 8 至 9、8 至 10、8 至 11、8 至 12、8 至 13、8 至 14、8 至 15、8 至 16、8 至 17、8 至 18、8 至 19、8 至 20 或 8 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 9 至 10、9 至 11、9 至 12、9 至 13、9 至 14、9 至 15、9 至 16、9 至 17、9 至 18、9 至 19、9 至 20 或 9 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 10 至 11、10 至 12、10 至 13、10 至 14、10 至 15、10 至 16、10 至 17、10 至 18、10 至 19、10 至 20 或 10 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 11 至 12、11 至 13、11 至 14、11 至 15、11 至 16、11 至 17、11 至 18、11 至 19、11 至 20 或 11 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 12 至 13、12 至 14、12 至 15、12 至 16、12 至 17、12 至 18、12 至 19、12 至 20 或 12 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 13 至 14、13 至 15、13 至 16、13 至 17、13 至 18、13 至 19、13 至 20 或 13 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 14 至 15、14 至 16、14 至 17、14 至 18、14 至 19、14 至 20 或 14 至 21 天一次。

在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 15 至 16、15 至 17、15 至 18、15 至 19、15 至 20 或 15 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 16 至 17、16 至 18、16 至 19、16 至 20 或 16 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 17 至 18、17 至 19、17 至 20 或 17 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 18 至 19、18 至 20 或 18 至 21 天一次。在不同的某些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每 19 至 20 或 19 至 21 天一次。

【0199】 在一些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每週一次。在一些實施方案中，在維持階段期間，FcRn 拮抗劑給藥間隔為每兩週一次。

【0200】 在一些實施方案中，天皰瘡進入完全緩解。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 3 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 2 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.4 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.3 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.2 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 0.1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。

【0201】 在一些實施方案中，完全緩解在≤5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤3 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤2 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解

在≤0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤0.4 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤0.3 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤0.2 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤0.1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。

【0202】 在一些實施方案中，完全緩解在≤約 20 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 15 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 10 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 5 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 3 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤約 2 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。

【0203】 在一些實施方案中，完全緩解在≤10 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤5 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤3 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。在一些實施方案中，完全緩解在≤2 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。

【0204】 在一些實施方案中，完全緩解在沒有皮質類固醇的情況下實現。

【0205】 在一些實施方案中，用≤約 20 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 15mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 10 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 5mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 2 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 0.4 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。

在一些實施方案中，用≤約 0.3 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 0.2 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤約 0.1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。

【0206】 在一些實施方案中，用≤20 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤15 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤10 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤5 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤2 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤0.4 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤0.3 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤0.2 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。在一些實施方案中，用≤0.1 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量維持完全緩解。

【0207】 在一些實施方案中，在沒有皮質類固醇的情況下維持完全緩解。

【0208】 在一些實施方案中，物件是利妥昔單抗難治性的。

【0209】 在一些實施方案中，物件是皮質類固醇不耐受的。

通過引用併入

【0210】 前述說明書和以下實施例中引用的多種出版物中的每一種均通過引用整體併入本文。

實施例

【0211】 將參考以下非限制性實驗例進一步理解本發明。

實施例 1-在天皰瘡患者的治療中依伽莫德 2 期臨床試驗的概述

【0212】 該實施例描述了（ARGX-113-1701）完整的開放標籤、無對照、適應性設計的 2 期試驗來評價依伽莫德（能夠阻斷新生兒 Fc 受體（FcRn）的人 IgG1 的變體 Fc 片段）用於治療天皰瘡（尋常型或落葉型）的安全性、PD、PK、效力和使用條件（維持時施用的劑量、頻率）。

【0213】 如以下更詳細地描述的，將三十四（34）名患有輕度至中度尋常型或落葉型天皰瘡的患者招募到該試驗中。在續列的組群中，將依伽莫德作為單藥治療或作為低劑量經口潑尼松的附加治療以不同的給藥頻率以 10 mg/kg 或 25 mg/kg 靜脈內給藥。

【0214】 該研究招募了如下的成年男性或女性患者：具有已通過陽性直接免疫螢光和陽性間接免疫螢光和/或酶聯免疫吸附測定（ELISA）確認的 PV 或 PF 臨床診斷，具有輕度至中度的疾病嚴重程度（天皰瘡疾病面積指數[PDAI]<45）。在篩選時確定了針對 Dsg-3 和/或 Dsg-1 抗原的自身抗體的血清水準。患者是新診斷的患者或者脫離治療的復發患者或者儘管在有或沒有常規免疫抑制劑的情況下服用漸減劑量的經口潑尼松但復發的患者。研究期間的治療由依伽莫德單藥治療或與經口潑尼松或等同物組合的依伽莫德組成。

【0215】 依伽莫德在天皰瘡患者中表現出良好的安全性和耐受性特性，與先前對依伽莫德的研究一致。在血清 IgG 水準降低、自身抗體水準降低和天皰瘡疾病面積指數（PDAI）評分改善以及臨床結果之間顯示出強烈的關聯性。依伽莫德，作為單藥治療或與潑尼松組合，均顯示出迅速起效作用並在 90%的患者中產生疾病控制，其中中位時間為 16 天。用依伽莫德與低劑量皮質類固醇（以 0.06 至 0.48 mg/kg/天的劑量範圍）一起進行的優化的延長治療在 59%的患者中在 2 至 41 周內產生完全臨床緩解。

【0216】 該試驗的結果表明，依伽莫德是安全的並且誘導了對疾病活動性和臨床結果的快速起效作用，全面支持了依伽莫德作為用於天皰瘡的有前景的

治療。

實施例 2：研究設計

【0217】 將具有輕度至中度疾病嚴重程度（在基線時 PDAI <45）的 PV 和 PF 患者（Rosenbach, M, et al., J Invest Dermatol, 2009. 129(10): 2404-10）招募到歐洲和以色列的 16 個研究中心中。PV 或 PF 診斷必須通過陽性直接免疫螢光和陽性間接免疫螢光和/或 Dsg-1/3 ELISA 來確認。患者是新診斷的或復發的。可包括在篩選時具有經口潑尼松（或等同物）和免疫抑制劑的治療過程的患者，但是免疫抑制劑必須在基線之前停用。具有二線治療（例如 IVIg、利妥昔單抗、血漿置換/免疫吸附）難治性疾病史的患者被排除在外。另外，不允許在基線訪視之前 2 個月內使用除經口潑尼松和常規免疫抑制劑之外的可干擾疾病的臨床過程的治療（例如，IV 潑尼松龍推注、氨苯碸、柳氮磺吡啶、四環素、煙醯胺、血漿去除術/血漿置換、免疫吸附和 IVIg），也不允許在基線訪視之前 6 個月內使用利妥昔單抗和其他 CD20 靶向生物製劑。篩選時血清中總 IgG 水準<6 g/L 的患者也被排除在外。

【0218】 使用具有 4 個續列組群的適應性設計進行開放標籤、無對照試驗，在其中以兩種不同劑量（10 和 25 mg/kg 體重）測試了在兩小時時間內 IV 施用的依伽莫德。組群 1 至 3 中各自招募了至少 4 名可評價的患者，並且組群 4 中招募了至少 10 名可評價的患者。**圖 1** 示出了該研究的設計的示意圖。在依伽莫德輸注之前不需要預先用藥。測試了由每週輸注所限定的誘導階段的可變持續時間，以及具有可變輸注頻率(每兩周或四次每週)的維持階段的可變持續時間。

【0219】 總體而言，該試驗包含 2 周的篩選期、如針對每個組群所指定的 9（組群 1）至 34 周（組群 4）的治療期以及無治療的隨訪期（對於組群 1 為 8 周並且對於組群 2 至 4 為 10 周）。在每次施用之前，對來自先前訪視的總 IgG 血清水準進行驗證，並且如果總 IgG <1.2 g/L，則不允許進行依伽莫德治療，直至恢復至高於該水準為止。基於來自先前組群的安全性和效力資料，獨立資料監測委員會（Independent Data Monitoring Committee，IDMC）提供了關於組群間治療方案的變化的建議。每個組群中包含最少 4 名可評價的患者。

【0220】 在治療期期間，符合條件的患者將通過 IV 輸注和如下的給藥方案接受依伽莫德。組群 1 患者通過接受 4 次每週一次的 10 mg/kg 輸注和 2 次分別以 2 周和 4 周為間隔的 10 mg/kg 維持輸注而具有 9 周的治療期。組群 2 患者具有 11 周的治療期，並且接受 4 次每週一次的 10 mg/kg 輸注和 4 次每兩週一次（即每隔一周給藥）的 10 mg/kg 維持輸注。組群 3 患者具有 15 周的治療期，並且接受 4 次每週一次的 10 mg/kg 輸注和 6 次每兩週一次的 10 mg/kg 維持輸注。組群 4 中的患者接受每週的 25 mg/kg 輸注直至達到鞏固結束（EoC），其中最少有 5 次每週一次的輸注，隨後是每兩週一次的 25 mg/kg 維持輸注直至第 34 周時治療結束。EoC 被定義為持續最少兩周沒有新病灶發展並且大多數（約 80%）建立的病灶已被治癒時的時間。

【0221】 在組群 1 至 3 中，自基線開始使用作為單藥治療（在新診斷的患者和脫離治療的復發患者中）或作為潑尼松的附加治療（在潑尼松的第一穩定過程中的新診斷的患者中和在漸減的潑尼松劑量下復發的患者中）的依伽莫德。在後者情況下，新診斷的患者接受 20 mg/天的潑尼松並且復發患者繼續接受相同漸減劑量的潑尼松。在組群 4 中，依伽莫德治療與潑尼松聯合全身性地開始，即，在所有新診斷的患者和脫離治療的復發患者中 20 mg/天，或者在發生復發的情況下以漸減劑量。在組群 4 中，經口潑尼松劑量可漸減為鞏固結束（EoC）的劑量。相反地，在疾病進展的情況下退出研究之前，根據臨床判斷，潑尼松可提高至 40 mg/天或以更高的漸減劑量。在研究期間不允許針對天皰瘡的其他全身性治療，但允許表面用皮質類固醇、鎮痛劑和皮質類固醇治療的支持性護理（例如，維生素 D、質子泵抑制劑、特定飲食）。

【0222】 使用描述性統計方法來分析安全性和效力資料。按照組群和/或依伽莫德劑量提供總結。

【0223】 如上所述，經口潑尼松是該研究中允許作為伴隨治療和補救治療的唯一治療。它由以下組成：在新診斷的和脫離治療的患者中將 20 mg/天的潑尼松添加至依伽莫德治療，並且在復發患者中提高至先前的潑尼松劑量。除非疾病進展導致患者終止該研究，否則進行補救治療的患者保留在該研究中。

實施例 3. 安全性和效力評估

【0224】 主要終點是貫穿整個研究過程而評估的安全性，包括治療期間不良事件（treatment-emergent adverse event，TEAE）的頻率和嚴重程度、嚴重不良事件（serious adverse event，SAE）、生命體征、ECG（心電圖）參數、身體檢查異常和常規臨床實驗室評估（血液學、生物化學、尿液分析）。作為另外的安全性參數，每次訪視時測量血清中的總 IgG 水準。

【0225】 效力終點包括：天皰瘡疾病活動性指數（PDAI）評估；達到 DC 的時間，所述 DC 被定義為沒有新病灶、建立的病灶開始被治癒；直至復發的時間，所述復發被定義為一個月出現 3 個或更多個在 1 周內未自發治癒的新病灶或者建立的病灶擴展，其根據 DC 之後的任何訪視評價；達到 EoC 的時間，所述 EoC 被定義為持續最少 2 周內沒有新病灶發展並且約 80%的病灶已被治癒時的時間；達到完全 CR 的時間，所述完全 CR 由不存在新病灶並且建立的病灶完全被治癒來定義（炎症後色素沉著或來自消散病灶的紅斑除外）；以及達到在最少治療下的完全臨床緩解（CRmin）的時間，所述最少治療由 10 mg/天或更少的潑尼松劑量持續至少 8 周來定義。

【0226】 其他次要終點包括藥效學（總 IgG 和亞型、抗 Dsg-1 和-3 自身抗體）和藥動學參數以及免疫原性（抗藥物抗體（anti-drug antibody，ADA）的發生率）的評價。抗 Dsg-1 和抗 Dsg-3 自身抗體的血清水準的測量分別用抗橋粒黏蛋白-1 和-3 IgG ELISA 檢測試劑盒（Euroimmun, Germany）進行。

實施例 4. 天皰瘡研究群體和患者處置

【0227】 篩選了五十三（53）名患者的資格，35 名符合參與條件，並且 34 名被招募到該試驗中（一名患者在基線之前撤回同意），這構成了安全性分析組（**圖 2**）。5 個國家（德國、匈牙利、以色列、義大利、烏克蘭）的 12 個研究中心針對該研究治療至少 1 名患者。6 名患者被分配到組群 1，5 名患者被分配到組群 2，8 名患者被分配到組群 3，並且 15 名患者被分配到組群 4。

【0228】 該研究中的結果包括：來自第一中期分析（資料截止：2019 年 11 月 7 日，報導日期：2020 年 2 月 21 日）的那些，來自第二（隨後的）中期分析（資料截止：2020 年 3 月 25 日，報導日期：2020 年 7 月 30 日）、第三（隨後

的）中期分析（資料截止：2020 年 6 月 24 日）和最終分析（資料截止：2020 年 10 月 28 日）的那些。除非另有說明，否則實施例中示出的資料均來自最終分析。

實施例 5. 中期分析

【0229】 如**圖 3** 中所總結的，來自該 2 期研究的結果的初步中期分析（資料截至：2019 年 11 月 7 日）表明以下：

（i）在多種給藥方案的情況下評價了 10 mg/kg 和 25 mg/kg IV 依伽莫德的適應性試驗中招募的 23 名患者建立了致病性 IgG 降低與天皰瘡疾病面積指數評分改善之間的明確相關性；

（ii）總體上 83%的患者實現了疾病控制，其中 78%在 4 周內實現；

（iii）迅速疾病控制與單藥治療和與低劑量潑尼松的組合二者均相關；

（iv）70%（5/7）的接受與伴隨的皮質類固醇一起的依伽莫德最佳給藥的患者實現了臨床緩解（CR）；5 個 CR 在 2 至 10 周內觀察到；並且進行組合治療的所有患者中的 39%實現了 CR；以及

（v）證明了在實現 CR 之後使患者逐漸脫離伴隨的皮質類固醇的潛力。

A. 人口統計和基線特徵

【0230】 表 2A 中示出了按分析群體的中期患者人口統計和基線特徵。

表 2A. 人口統計和基線特徵-安全性分析組-資料來自初步中期分析（來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日）

參數	**安全性分析組 鎖定的資料** （N=16） n（%）	**安全性分析組 所有可用的資料** （N=26） n（%）
篩選時的年齡（歲）		
n	16	26
平均值（std）	52.8（14.21）	49.7（14.58）
中位值	51.0	49.0
範圍（最小，最大）	29，78	22，78
性別		

男性	4（25.0）	9（34.6）
女性	12（75.0）	17（65.4）
尋常型天皰瘡	15（93.8）	21（80.8）
黏膜-主導的	6（40.0）	8（38.1）
皮膚黏膜的	8（53.3）	12（57.1）
皮膚的	1（6.7）	1（4.8）
落葉型天皰瘡	1（6.3）	5（19.2）
基線 PDAI 嚴重程度		
輕度（PDAI <15）	5（31.3）	9（34.6）
中度（PDAI 15 至 44）	11（68.8）	17（65.4）
新診斷的	6（37.5）	11（42.3）
復發的	10（62.5）	15（57.7）
基線時的 ARGX-113 單藥治療	11（68.8）	12（46.2）
患者在基線時服用潑尼松	5（31.3）	14（53.8）

【0231】 **表 2B** 中示出了來自第二中期分析的患者人口統計和基線特徵。到截止日期 2020 年 6 月 24 日為止，招募了 26 名患有 PV 的患者和 8 名患有 PF 的患者，其中 22 名女性和 12 名男性。PV 亞型包括黏膜-主導的（n=9）、皮膚黏膜的（n=14）和皮膚的（n=3）。具有輕度基線 PDAI（<15）的 12 名患者和具有中度基線 PDAI（15 至 44）的 22 名進入研究。新診斷的患者包括 14 名患者並且復發患者占 20 名患者。11 名患者以依伽莫德單藥治療開始試驗，同時 23 名在基線時與低劑量的潑尼松聯合開始。

表 2B. 人口統計和基線特徵-安全性和效力分析組-資料來自最終分析（來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2020 年 6 月 24 日）

基線特徵	**安全性分析組（N=34）**	**效力分析組（N=31）**
年齡（平均值 ±SD）	51.5 ± 15.3	52.4 ± 15.5
性別（n（%））		
• 男性	12（35）	10（32）
• 女性	22（65）	21（68）

尋常型天皰瘡（n（%））	26（77）	24（77）
• 黏膜-主導的	9（35）	9（38）
• 皮膚黏膜的	14（54）	12（50）
• 皮膚的	3（11）	3（12）
落葉型天皰瘡（n（%））	8（24）	7（23）
疾病史（n（%））		
• 新診斷的	14（41）	12（39）
• 復發的	20（59）	19（61）
基線 PDAI 嚴重程度（n（%））		
• 輕度（PDAI <15）	12（35）	12（39）
• 中度（PDAI 15 至 44）	22（65）	19（61）
基線 PDAI 評分（平均值 ±SD）（最小評分，中位評分，最大評分）		
• 整個群體	20.9 ± 11.5（2.0，20.4， 39.9）	20.1 ± 11.8（2.0，19.0，39.9）
基線時開始的治療（n（%））		
• 依伽莫德單藥治療	11（32）	8（26）
• 依伽莫德 ＋CS	23（68）	23（74）

B. 暴露

【0232】 暴露程度(每名患者暴露于研究藥物的天數和接受的注射次數)由**表 3** 中的所施用的依伽莫德劑量和安全性分析組的總體示出。

【0233】 在組群 1 至 3 中，患者接受 10 mg/kg 的劑量並且在組群 4 中患者接受 25 mg/kg 的劑量。

表 3. 試驗 ARGX-113-1701 暴露-安全性分析組-資料來自初步中期分析(來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日）

	組群 1（10 mg/kg）	**組群 2（10 mg/kg）**	**組群 3（10 mg/kg）**	**組群 4（25 mg/kg）**

	（N=6）	（N=5）	（N=8）	（N=7）
每名患者向研究藥物的總體暴露（天）				
n	6	5	8	7
平均值（SD）	38.3（28.63）	54.8（32.75）	100.1（18.69）	84.9（61.43）
中位值	39.0	78.0	106.0	85.0
範圍（最小，最大）	8，66	16，79	54，110	8，184
每名患者向研究藥物的總體暴露（mg）				
n	6	5	8	7
平均值（SD）	2939.33（1616.196）	3979.20（1196.764）	6489.38（2274.694）	16213.16（9216.324）
中位值	3025.00	3456.00	7132.50	13704.50
範圍（最小，最大）	1056.0，5000.0	2880.0，5600.0	2500.0，9030.0	3100.0，28800.0
每名患者接受輸注的總數				
n	6	5	8	7
平均值（SD）	4.0（1.55）	6.2（2.49）	9.3（1.75）	9.3（5.22）
中位值	4.0	8.0	10.0	10.0
範圍（最小，最大）	2，6	3，8	5，10	2，18

n=患者數目；SD=標準差

C. 臨床效力

【0234】 該研究中的效力分析是次要目標。所有效力分析均使用效力分析組進行。效力評估包括疾病程度的評估和共識臨床終點的評價。

D. PDAI 活動性評分

【0235】 **表 4** 中示出了組群 1 至 3 的每個治療階段（誘導、維持、無治療的隨訪）結束時 PDAI 活動性評分相對於基線的變化。**圖 4** 中舉例說明瞭組群在每次訪視時 PDAI 活動性相對於基線的變化，示出了在所有 4 個組群中通過天皰瘡疾病面積指數（PDAI）活動性而評估的臨床效力。大多數患者表現出強烈的 PDAI 評分改善：在組群 1 中，在 IgG 降低與抗 Dsg

降低以及 PDAI 評分改善、早期 DC（單藥/組合）和維持中次佳的依伽莫德給藥中存在相關性；在組群 2 中，用每隔一周的依伽莫德給藥改善了維持。在組群 3 中，所有患者最終與潑尼松聯合，維持進一步改善了症狀，並且當與經口潑尼松聯合時，注意到 EoC/CR。在組群 4 中，注意到強烈的 PDAI 評分改善，當潑尼松在 CR 之前未漸減時，存在高比例的 EoC 和 CR。

【0236】 **圖 5** 描繪了在中度嚴重程度患者組群 1 至 4 中通過 PDAI 活動性評估的臨床效力。大多數患者表現出強烈的 PDAI 評分改善：組群 1 包含 3 名中度患者（3 PV，0 PF）；組群 2 包含 2 名中度患者（2 PV，0 PF）；組群 3 包含 4 名中度患者（4 PV，0 PF）；並且組群 4 包含 5 名中度患者（1 PV，4 PF）。針對天皰瘡 3 期試驗所建議的患者群體為中度至重度 PV/PF。

【0237】 **圖 6** 描繪了如在本研究的最終分析中確定的 A）組群 1、B）組群 2、C）組群 3 和 D）組群 4 中隨時間的 PDAI 活動性評分。

表 4. PDAI 活動性評分降低：組群 1 至 3 中相對於基線的百分比變化-效力分析組-資料來自初步中期分析（來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日）

		組群 1（10 mg/kg）	**組群 2（10 mg/kg）**	**組群 3（10 mg/kg）**
誘導階段結束*1	N	3	3	7
	平均值（std）	-53.77	88.20	-58.26
	中位值	（18.691）	（280.274）	（65.130）
	範圍（最小，最大）	-46.50	-54.40	-83.30
		-75.0，-39.8	-92.1，411.1	-100.0，80.0
	95% CI	-100.2，-7.3	-608.0，784.4	-118.5，2.04
維持階段結束*2	N	3	3	7
	平均值（std）	-23.83	-56.20	-15.49
	中位值	（30.534）	（43.139）	（184.246）
	範圍（最小，最大）	-25.50	-69.80	-91.70
		-53.5，7.5	-90.9，-7.9	-100.0，400.0
	95% CI	-99.7，52.0	-163.4，51.0	-185.9，154.94

無治療的隨訪結束*3	N	3	2	6
	平均值（std）	9.90	-76.30（8.910）	-33.05
	中位值	（80.158）	-76.30	（130.366）
	範圍（最小，最大）	-16.80	-82.6，-70.0	-89.15
		-53.5，100.0	-156.3，3.7	-100.0，230.0
	95% CI	-189.2，209.0		-169.9，103.84

* 1 組群 1 至 3 誘導階段結束（訪視 5）

* 2 維持階段結束* 2（組群 1-M2；組群 2-M4；組群 3-M6）

* 3 無治療的隨訪結束（組群 1-FU2；組群 2 和 3-FU3）

CI=置信區間

【0238】 在包含 4 次每週一次的輸注（組群 1、2 和 3）的誘導期內，PDAI 活動性降低，範圍為 4 周之後組群 1 中中位變化為-46.5%（範圍-39.8%，-75%）至組群 3 中中位變化為-83.3%（範圍-100%，+80.0%）。在維持期結束時，組群 1（2 次輸注，其中間隔為 2 周然後是 4 周）中的 PDAI 活動性傾向於比誘導結束時（維持結束時中位變化為-25.5%，並且誘導結束時中位變化為-46.5%）高。在組群 2（4 次輸注，每隔一周）中，與誘導結束相比，維持結束時 PDAI 活動性降低更大的程度（與誘導結束時中位變化為-54.4%相比，維持結束時中位變化為-69.8%）。在組群 3（6 次輸注，每隔一周）中，與之前的組群相比，PDAI 活動性進一步降低，其中在維持結束時中位變化為-91.7%（與誘導結束中位變化為-83.3%相比）。

【0239】 在無治療的隨訪期間，組群 1 中的 PDAI 活動性傾向於恢復至其基線值（中位變化為-16.8%），而在組群 2 和 3 中 PDAI 活動性與維持結束相比在相似的水準保持穩定（中位變化分別為-76.30%和-89.2%）。

【0240】 與組群 1 至 3 相比，組群 4 中的治療方案是不同的，其由每週施用直至鞏固結束的誘導治療期和每隔一周施用直至第 34 周的維持治療期組成。因此，不能對組群 1 至 3 的時期進行直接比較。組群 4 中 PDAI 活動性的時間過程示於**圖 4D** 中，其示出了在 4 周之後 PDAI 活動性的中位變化為-73.7%（範圍-51.5%，-80.3%）。

E. 臨床結果

【0241】 臨床結果包括對疾病控制（DC）、完全臨床緩解（CR）和復發的評估。

E.1. 疾病控制

【0242】 在效力分析群體（n=31）中，28 名患者（90.3%）在研究期間達到 DC，並且 24 名患者（77.4%）在 4 周誘導期內具有 DC（**表 5**）。DC 平均分佈於輕度和中度嚴重程度、新診斷的和復發的以及在單藥治療和伴隨的潑尼松下的患者之間。對於組群 1 至 3 中的患者，達到 DC 的中位時間早至 15.0 天（範圍：8 至 30 天）並且在組群 4 中為 29 天（範圍 9 至 30 天）。相反地，組群 2 中的 2 名患者經歷了疾病進展，這導致了在兩種情況下的早期停用。

表 5. 試驗 ARGX-113-1701-疾病控制的發生率(總體和在 4 周誘導期期間）和達到疾病控制的時間-效力分析組-資料來自初步中期分析（來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日）

A

亞組	**組群 1（10 mg/kg）n（%）**	**組群 2（10 mg/kg）n（%）**	**組群 3（10 mg/kg）n（%）**	**組群 4（25 mg/kg）n（%）**	**總體 n（%）**
總體	4	5	7	7	23
實現 DC	4（100.0）	3（60.0）	7（100.0）	5（71.4）	19（82.6）
沒有 DC	0	2（40.0）	0	2（28.6）	4（17.4）
基線時的疾病嚴重程度					
輕度（PDAI <15）	1（25.0）	2（40.0）	3（42.9）	2（28.6）	8（34.8）
中度（PDAI 15 至 44）	3（75.0）	1（20.0）	4（57.1）	3（42.9）	11（47.8）

疾病史 復發的患者 新診斷的患者	4（100.0） 0	1（20.0） 2（40.0）	5（71.4） 2（28.6）	3（42.9） 2（28.6）	13 （56.5） 6 （26.1）
基線時的 ARGX-113 單藥治療患者在基線時服用潑尼松	3（75.0） 1（25.0）	3（60.0） 0	2（28.6） 5（71.4）	0 5（71.4）	8 （34.8） 11 （47.8）

B

	組群 1（10 mg/kg）n（%）	**組群 2（10 mg/kg）n（%）**	**組群 3（10 mg/kg）n（%）**	**組群 4（25 mg/kg）n（%）**	**總體 n（%）**
在 4 周誘導期期間的疾病控制 實現 DC 沒有 DC	4 4（100.0） 0	5 2（40.0） 3（60.0）	7 7（100.0） 0	7 5（71.4） 2（28.6）	23 18 （78.3） 5 （21.7）

C

相對於對照的時間可變天數的總結統計（天）	**組群 1 至 3（10 mg/kg）**	**組群 4（25 mg/kg）**
達到 DC 的中位時間 範圍	15.0 （8 至 92）	22.5 （15 至 30）

n=患者數目

E.2. 完全臨床緩解（CR）

【0243】 在組群 3 和 4 中評估了 CR。在組群 3 中，CR 基於 PDAI 活動性評分為 0，在組群 4 中，CR 由研究者進行評估。在組群 3 和 4 中觀察

到 CR，在組群 3 和 4 中與先前的組群相比依伽莫德治療延長（組群 3 中為 11 周，組群 4 中多至 34 周），並且所有患者中均聯合了潑尼松。在這兩個組群中，7 名患者實現了 CR：在組群 3 中為 5 名（71.4%）並且在組群 4 中為 7 名（46.7%）（**表 6**）。值得注意的是，在組群 3 中 3 名具有中度疾病嚴重程度的患者實現了 CR。

【0244】 在組群 3 中達到 CR 的中位時間為 36 天(範圍：13 至 93 天)。在組群 4 中，兩名患者達到 CR 的時間為 44 天和 72 天。發現 CR 時的潑尼松劑量是實現 CR 的促成因素。事實上，所有達到 CR 的患者接受 0.06 至 0.48 mg/kg 的每日潑尼松劑量（組群 3 中位值：0.27 mg/kg/天，組群 4 中位值：0.28 mg/kg/天）。因此，依伽莫德和低至 0.25 至 0.50 mg/kg/天的潑尼松劑量的組合可足以實現 CR。

表 6. 試驗 ARGX-113-1701-CR 發生率和 CR 時的伴隨潑尼松當量劑量-組群 3 和 4-效力分析組-資料來自初步中期分析（來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日）

A

亞組	**組群 3（10 mg/kg）n（%）**	**組群 4（25 mg/kg）n（%）**
總體	7	7
實現 CR	5（71.4）	2（28.6）
沒有臨床緩解	2（28.6）	5（71.4）
基線時的疾病嚴重程度		
輕度（PDAI < 15）	2（28.6）	2（28.6）
中度（PDAI 15 至 44）	3（42.9）	0
疾病史		
復發的患者	3（42.9）	1（14.3）
新診斷的患者	2（28.6）	1（14.3）

B

參數	**組群 3** **（10 mg/kg）** **（N=7）**	**組群 4** **（25 mg/kg）** **（N=7）**
CR 之前的天的潑尼松當量劑量（mg/天）		
n	5	2
平均值（std）	17.00（6.71）	20.00（0.00）
中位值	20.00	20.00
範圍（最小，最大）	5.00，20.00	20.00，20.00
CR 之前的天的潑尼松當量劑量（mg/kg/天）		
N	5	2
平均值（std）	0.26（0.15）	0.34（0.04）
中位值	0.27	0.34
範圍（最小，最大）	0.06，0.48	0.31，0.36

n=患者數目

E.3. 復發

【0245】 復發在達到DC的患者(N=19)中評估並報導于8名患者中(42.1%；表7）。其在 DC 之後較早（N=7）比在 CR 之後較晚（N=1）更頻繁地發生。對於組群 1 至 3 中的患者，在 DC 之後復發的中位時間為 141 天（N=7；範圍 10 至 169），並且在組群 4 中 1 名患者在 DC 之後 63 天復發。在復發時，3 名患者在沒有伴隨的潑尼松的情況下進行治療，並且 5 名患者以 0.14±0.06 mg/kg/天(中位值 0.17 mg/kg/天；範圍 0.07 至 0.20 mg/kg/天）的平均劑量進行潑尼松治療。

【0246】 達到可在 DC 之後立即發生的復發，事實上復發僅在每兩周依伽莫德方案（N=4）下或在無依伽莫德治療的隨訪期間（N=4）觀察到，而進行每週依伽莫德施用的患者沒有復發。根據這些發現，可假設依伽莫德的周劑量方案對於預防復發是最佳的。

表 7. 試驗 ARGX-113-1701-復發率和復發時的伴隨潑尼松當量劑量-效力分析組-資料來自初步中期分析（來自 2 期試驗的資料的截止日期為：2019 年 11 月 7 日）

A

亞組	**組群 1（10 mg/kg）n（%）**	**組群 2（10 mg/kg）n（%）**	**組群 3（10 mg/kg）n（%）**	**組群 4（25 mg/kg）n（%）**	**總體 n（%）**
總體	4	3	7	5	19
有復發的患者	2（50.0）	2（66.7）	3（42.9）	1（20.0）	8（42.1）
沒有復發	2（50.0）	1（33.3）	4（57.1）	4（80.0）	11（57.9）
基線時的疾病嚴重程度					
輕度（PDAI < 15）	1（25.0）	2（66.7）	1（14.3）	0	4（21.1）
中度（PDAI 15 至 44）	1（25.0）	0	2（28.6）	1（20.0）	4（21.1）
疾病史					
復發的患者	2（50.0）	0	3（42.9）	1（20.0）	6（31.6）
新診斷的患者	0	2（66.7）	0	0	2（10.5）

B

參數	**組群 1 至 3（10 mg/kg）（N=14）**	**組群 4（25 mg/kg）（N=7）**
復發之前的天的潑尼松當量劑量（mg/天）		
n	7	1
平均值（std）	5.86（6.96）	10.00（NA）
中位值	5.00	10.00
範圍（最小，最大）	0.00，16.00	10.00，10.00
復發之前的天的潑尼松當量劑量（mg/kg/天）		
N	7	2
平均值（std）	0.07（0.08）	0.46（0.13）

中位值	0.07	0.46
範圍（最小，最大）	0.00，0.18	0.36，0.55

n=患者數目

中期臨床結果的效力結論

【0247】 總之，藥效學作用（對 IgG、抗 Dsg-1 和-3 自身抗體的作用），對活動性（PDAI）的臨床作用和疾病的臨床結果（疾病控制、臨床緩解）均支援了與低劑量潑尼松的組合對治療 PV 和 PF 的潛在有益作用。

【0248】 達到最佳藥效學作用和臨床效力的治療劑量方案是每週輸注 10 mg/kg 依伽莫德（轉換成 1000 mg 依伽莫德 PH20 SC）。

【0249】 總之，在該 2 期研究中，觀察到依伽莫德是用於 PV 和 PF 的潛在有效且安全的治療。

實施例 7-在來自 2 期天皰瘡試驗（ARGX-113-1701）的天皰瘡患者中的藥效學

（a）總 IgG

【0250】 **圖 7 中**示出了相對於研究天數的總 IgG 水準相對於基線的平均百分比變化，並且**表 8 中**示出了在誘導階段、維持階段和無治療隨訪階段結束時總 IgG 水準降低的總結。

【0251】 在組群 1、2 和 3 中在包含 4 次每週一次的輸注的誘導期內，總 IgG 水準降低，相對於基線的平均變化為-55.0%至-67.9%。在維持期結束時，組群 1（2 次輸注，其中間隔為 2 周然後是 4 周）中的總 IgG 水準幾乎恢復至基線，其中相對於基線的平均變化為-4.37%。在組群 2（4 次輸注，每隔一周）和 3（6 次輸注，每隔一周）中，在維持期結束時，IgG 水準分別仍然被抑制至相對於基線的平均變化為-50.67%和-49.21%。這表明了與組群 1 的 2 周和 4 周間隔相比，每隔一周的輸注之後對總 IgG 水準的更高效抑制。

【0252】 在無治療的隨訪結束時，組群 1 中（最後一次給藥之後 8 周）的總 IgG 水準提高至相對於基線+ 23.30%，並且在組群 2 和 3 中（二者均為最後一次給藥之後 10 周）分別幾乎恢復為基線至相對於基線-9.65%和-6.25%。

【0253】 與組群 1 至 3 相比，組群 4 中的治療方案是不同的，其由每週施用直至鞏固結束的誘導治療期和每隔一周施用直至第 34 周的維持治療期組成。因此，不能對組群 1 至 3 的時期進行直接比較。組群 4 中總 IgG 降低的時間過程示於**圖 7A** 中，其示出了 4 周之後平均變化為-69.85%。**圖 7A 中**描繪的總 IgG 水準與**圖 7B** 和 **7C 中**描繪的 PDAI 活動性評分之間存在明顯的相關性。

【0254】 **圖 8 中**示出了 2 期研究中 PV 中總 IgG 的降低。示出了以 25 mg/kg 依伽莫德進行 4 次每週一次的施用的 PD 譜。**圖 8A** 示出了 PV 中的 PD 譜，並且**圖 8B** 示出了健康志願者（HV）和 PV 中的 PD 譜。在 PV 和 HV 之間觀察到相似的 PD 譜，其與基於 HV 和建模的預期相一致。

【0255】 **圖 9A** 和 **9B** 描繪了以 10 mg/kg 依伽莫德進行四次每週一次的施用的 PD 譜。圖 9A 示出了 PV 中的 PD 譜，並且圖 9B 示出了 HV、PV、重症肌無力（MG）和 ITP 中的 PD 譜。

【0256】 **圖 10A** 和 **10B** 描繪了在 A）組群 1 至 3、B）組群 4 中的總 IgG 的血清水準。資料來自天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究）的結果，截止日期：2020 年 6 月 24 日。

【0257】 **圖 11A 至 11H** 描繪了組群 1 至 3（A 至 D）和組群 4（E 至 H）中 IgG 亞類 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 的血清水準。資料來自天皰瘡患者中依伽莫德 2 期試驗（1701 研究），截止日期：2020 年 6 月 24 日。

表 8. 總 IgG 降低：在組群 1 至 3 中相對於基線的百分比變化-效力分析組。

		組群 1（10 mg/kg）	**組群 2（10 mg/kg）**	**組群 3（10 mg/kg）**
誘導階段結束[a]	n	2	3	7
	平均值（SD）	-55.00（1.980）	-67.90（5.205）	-63.44（8.445）
	中位值	-55.00	-66.70	-60.70
	範圍（最小，最大）	-56.4，-53.6 -72.8，-37.2	-73.6，-63.4 -80.8，-55.0	-74.4，-53.8 -71.3，-55.6
	95% CI			

維持階段結束 [b]	n	3	3	7
	平均值（SD）	-4.37（8.372）	-50.67（5.501）	-49.21
	中位值	-9.10	-52.90	（10.006）
	範圍（最小，最大）	-9.3，5.3	-54.7，-44.4	-50.50
		-25.2，16.4	-64.3，-37.0	-63.5，-36.8
	95% CI			-58.5，-40.0
無治療的隨訪結束 [c]	n	3	2	4
	平均值（SD）	23.30（22.761）	-9.65（30.476）	-6.25（22.809）
	中位值	29.10	-9.65	-7.45
	範圍（最小，最大）	-1.8，42.6	-31.2，11.9	-30.0，19.9
		-33.2，79.8	-283.5，264.2	-42.5，30.0
	95% CI			

[a] 對於組群 1 至 3 在訪視 5 時的誘導階段結束。

[b] 維持階段結束（組群 1-M2；組群 2-M4；組群 3-M6）

[c] 無治療的隨訪結束（組群 1-FU2；組群 2 和 3-FU3）

n=患者數目；CI=置信區間

【0258】 總之，與基線相比，用依伽莫德治療的天皰瘡患者在首次輸注之後表現出總血清 IgG 水準降低約 40%。在第 29 天在 4 次每週一次的輸注之後，在 10 mg/kg 下的中位藥效（PD）作用是總 IgG 降低 62%，而對於 25 mg/kg 劑量，其為 66%。

（b）抗 Dsg 抗體

【0259】 **圖 12A 至 12D** 中示出了相對於研究天數的抗 Dsg-3 和抗 Dsg-1 水準的平均水準。抗 Dsg-1-和抗 Dsg-3 特異性 IgG（天皰瘡中的致病性自身抗體，主要是 IgG4 亞類）的血清水準以與總 IgG 相似的方式降低。在效力分析組中的所有患者中，觀察到致病性抗體的迅速清除，並且在誘導期結束時達到對於抗 Dsg1 抗體的相對於基線的中位 61%降低，並且對於抗 Dsg3 抗體為 49%降低。

【0260】 貫穿整個試驗觀察到致病性抗 Dsg-1/-3 自身抗體水準降低與

PDAI 評分改善之間的明顯關聯。在 4 周的固定給藥結束時，PDAI 活動性評分的中位降低為 75%（**圖 6A 至 6E**）。無論天皰瘡亞型或疾病史如何，這些觀察結果是一致的，這表明依伽莫德在天皰瘡中的潛在廣泛效用。

【0261】 由於組群 1 至 3 中維持訪視的次數和頻率可變化，中位元 PD 作用有所不同。在第 2 次維持訪視時，組群 1 中的中位 PD 作用為 9% IgG 水準降低，在組群 2 中在第 4 次維持訪視時為 53%降低，並且在組群 3 中在第 6 次維持訪視時為 51%降低。在組群 4 中實現 EoC 並轉換為每兩周給藥依伽莫德的患者在約 50%的水準下具有持續的 IgG 水準降低，只要維持每兩周輸注即可。

【0262】 類似地，可維持對致病性抗體的抑制，儘管抗 Dsg 3 抗體的更具異質性。在組群 3 和 4 中用依伽莫德進行的延長治療轉化為持續的 PDAI 活動性降低。來自組群 3 的 7 名患者完成了研究，具有相對於基線的中位 78% PDAI 活動性評分降低（範圍為 230 的提高至 100 的降低），並且來自組群 4 的 4 名患者在研究結束時表現出相對於基線的中位 93%降低（範圍 79，100）。

【0263】 在無治療的隨訪結束時（最後一次藥物施用之後第 8 周或第 10 周），IgG 水準恢復正常，範圍為相對於基線的 39%降低至 43%提高。對於抗 Dsg1 自身抗體，相對於基線的中位變化為 80%降低，並且對於抗 Dsg3 抗體為 43%降低，總體上描繪了與總 IgG 水準相反的對致病性抗體的更長抑制。

實施例 8：依伽莫德單藥治療

【0264】 在基線時接受依伽莫德單藥治療的 8 名患者與在基線時另外接受潑尼松的患者的中位 92%下降（範圍為 50 的提高至 100 的降低）相比，在 4 周固定給藥結束時表現出 PDAI 活動性評分的中位 61%降低（範圍為 411 的提高至 100 的降低）。雖然伴隨的低劑量潑尼松顯示提供了更深的 PDAI 活動性評分降低，但依伽莫德單藥治療的明顯作用表明了單獨的依伽莫德對臨床效力的大貢獻，以及依伽莫德和低劑量皮質類固醇的潛

在協同作用。

實施例 9-最終臨床結果

【0265】 依伽莫德作用的快速起效導致了 31 名患者中的 28 名（90%）的迅速 DC，其中達到 DC 的中位時間為 16 天（範圍 6，92）（**表 9**）。DC 在 PV 和 PF、輕度和中度疾病、新診斷的和復發的患者中以及在基線時接受依伽莫德單藥治療或伴隨有潑尼松的依伽莫德的患者中以相當的比例實現。延長的維持治療導致 13 例完全臨床緩解（組群 3 中的 5 名患者以及組群 4 中的 8 名患者）。復發的發生在達到 DC 的患者（n=28）中評估並報導于 10 名患者中（36%）。

表 9. 來自效力分析組的整個群體中以及按亞組的疾病控制、臨床緩解和復發的發生率。

	疾病控制	**臨床緩解**	**復發（來自 DC）**
總體，n（%）	31	22	28
是	28（90）	13（59）	10（36）
否	3（10）	9（41）	18（64）
達到的中位時間（範圍）	16（6 至 92）	43（13 至 287）	87（10 至 211）
尋常型天皰瘡，n/N（%）	22/24（92）	9/15（60）	8/22（36）
落葉型天皰瘡，n/N（%）	6/7（86）	4/7（57）	2/6（33）
疾病史，n/N（%）			
復發的患者	18/19（95）	7/13（54）	7/18（39）
新診斷的患者	10/12（83）	6/9（67）	3/10（30）

【0266】 快速起效的依伽莫德作用以及高比例的 EoC、觸發類固醇漸減總體地導致了低的潑尼松消耗。對於組群 1 至 3 患者，基線中位潑尼松當量劑量為 0.26 mg/kg/天（範圍 0.06，0.54）並且對於組群 4 患者為 0.31 mg/kg/天（範圍

0.06，0.61）。在 EoC 時，僅在組群 4 中進行評估，中位伴隨潑尼松劑量為 0.28 mg/kg/天（範圍 0.22，0.40 mg/kg/天，n=11）。組群 3 和 4 患者實現 CR 時的中位每日潑尼松劑量為 0.27 mg/kg/天（範圍 0.06 至 0.48）。

實施例 10-藥動學參數

【0267】 用 10 mg/kg 或 25 mg/kg 的依伽莫德 IV 治療的患者的藥動學參數與用 10 或 25 mg/kg 給藥的健康志願者的 PK 資料[Ulrichts, P., et al., *Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans.* J Clin Invest, 2018. 128(10): p. 4372-4386.]以及來自在 10 mg/kg 下的其他研究的 PK 資料[Howard, J.F., Jr., et al., *Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis.* Neurology, 2019. 92(23): p. e2661-e2673 和 Newland, A.C., et al., *Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia.* Am J Hematol, 2020. 95(2): p. 178-187]相一致。沒有明顯的比例偏差可被觀察到。可忽略的依伽莫德累積在每週或每兩周給藥之後變得明顯，如由一致的峰濃度（C_{max}）和穀濃度（C_{trough}）所示。在 10 或 25 mg/kg 的首次每週輸注之後，輸注結束時觀察到的平均峰濃度分別為 178 μg/mL 和 586 μg/mL，並且給藥間隔結束時觀察到的中位穀濃度分別為 9.34 μg/mL 和 26.0 μg/mL。

實施例 11-用於實現完全臨床緩解的作用起效、回應深度和使用條件

【0268】 該實施例中示出的資料來自研究 ARGX-113-1701 的第二中期分析。

【0269】 天皰瘡的臨床效力可由以下說明：PDAI 評分改善，實現定義的臨床結果，實現或維持臨床改善所需的潑尼松劑量，以及復發的預防。

【0270】 迅速 PDAI 活動性評分改善和實現早期 DC（即 4 周內）表明用依伽莫德進行治療的快速起效作用。儘管總體而言，治療組群中 90%（31 名中的 28 名）的患者實現了 DC 並且治療組群中 77%（41 名中的 24 名）的患者在 4 周內實現了 DC，還注意到，對於大多數患者（N=16），DC 在僅 1 或 2 次藥物施用之後實現，即在訪視 3 之前或在訪視 3 時觀察到。對於單獨用依伽莫德治療的患者，實現 DC 的中位時間為 15 天，或者在用與經口潑尼松組合的依伽莫德治療的患者中為 22 天。

【0271】 表 10 中示出了每個組群中觀察到的臨床結果的總體總結。在組群 1 至 3 中評估的臨床結果包括 DC 和復發。首次在組群 3 中觀察，患者還實現了所有病灶的完全治癒。所有病灶的完全治癒被定義為 CR 並且對應於 PDAI 活動性評分為 0。由於在組群 1 至 3 中，根據方案，CR 不是由研究者記錄的臨床結果，因此組群 3 中 CR 的發生基於記錄的 PDAI 活動性評分進行報導。對於組群 4，將對 EoC 和 CR 的評估添加為臨床結果。

表 10. 組群 1 至 4 中臨床結果的總結

結果	組群 1 (N=4)	組群 2 (N=5)	組群 3 (N=7)	組群 4 (N=15) [a]
DC	4（100%）	3（60%）	7（100%）	14（93%）
EoC	NA	NA	NA	11（73%）
CR[b]	NA	NA	5（71%）	7（47%）

CR=完全臨床緩解；DC=疾病控制；EoC=鞏固結束；N=患者數目；NA=不適用。

[a]在中期分析時 9 名患者正在進行治療。

[b]針對組群 3 計算的 CR，針對組群 4 研究者評估的 CR。

【0272】 由於發現 CR 時的潑尼松劑量是實現 CR 的促成因素，因此在接受與中度經口潑尼松劑量（即 0.25 至 0.50 mg/kg/天）組合的至少每兩週一次的依伽莫德治療的患者中對實現 CR 的比例進行了分析。共計 10 名患者用該劑量方案進行治療，其中 70%（10 名患者中的 7 名）實現了 CR；組群 3 中的 3 名患者和組群 4 中的 4 名患者。值得注意的是，在至少每兩週一次的依伽莫德給藥和經口潑尼松當量劑量（0.25 至 0.50 mg/kg/天）的治療組合下實現 CR 的 7 名患者中的 6 名接受了穩定的非漸減的潑尼松劑量直至實現 CR。

【0273】 在組群 3 中，用至少每兩週一次的依伽莫德和潑尼松（0.25 至 0.50 mg/kg/天）治療的 3 名患者實現了 CR。其他 4 名患者如下進行治療：在依伽莫德治療階段期間沒有潑尼松（N=1），當患者進行每週的依伽莫德治療時有 0.06 至 0.14 mg/kg/天的潑尼松（N=2）或者潑尼松漸減（N=1；潑尼松在 30 天內以 4 步從 0.54 mg/kg/天漸減至 0.13 mg/kg/天；PDAI 活動性改善）。

【0274】 在組群 4 中，在延長的治療持續時間和更標準化的潑尼松使用的情況下，在中期分析時 93%（15 名患者中的 14 名）實現了 DC，73%（15 名患者中的 11 名）實現了 EoC，並且 47%（15 名患者中的 7 名）實現了 CR。除用在至少每兩週一次的依伽莫德和 0.25 至 0.50 mg/kg/天的潑尼松的治療組合下實現 CR 的 4 名患者之外，3 名患者在稍低的潑尼松劑量（0.19 至 0.24 mg/kg/天）下實現了 CR。

【0275】 最少治療下的 CR 被定義為在患者接受最少治療時不存在新的或建立的病灶。最少治療被定義為以 10 mg/天或更少的潑尼松（或等同物）劑量和/或最少輔助治療至少 2 個月）。在任何潑尼松劑量下，在實現 DC、EoC 和 CR 之後，最少治療下的 CR 是下一個疾病結果參數。鑒於此，分析了已實現 CR 的患者的每日潑尼松劑量和持續時間。在第二中期分析時，3 名患者已實現了最少治療的下 CR（組群 3 中的 1 名患者以及組群 4 中的 2 名患者）。另外，其他患者在高於 10 mg/天的潑尼松劑量或持續少於 8 周的情況下具有持續的 CR；在沒有實現 CR 並且潑尼松漸減至 10 mg/天或低於此的情況下實現了 EoC；或者在高於 10 mg/天的潑尼松劑量的情況下實現了 EoC。少數患者實現了僅 DC、臨床改善不足或提早終止試驗。

實施例 12-2 期臨床試驗的討論和總結

【0276】 在依伽莫德誘導階段期間，觀察到總血清 IgG、IgG 亞類和抗 Dsg1/3 自身抗體的急劇降低，在 2 至 3 周的每週治療過程之後降低了約 70%。相比之下，B 細胞消耗抗體利妥昔單抗在數月內顯示出自身抗體效價的緩慢和逐步下降，說明瞭治療之間作用模式的關鍵差異。用 FcRn 拮抗劑（例如依伽莫德）阻斷 FcRn 導致負責角質形成細胞脫離和角質形成細胞破壞的自身抗體的立即降解，而用 B 細胞消耗劑（例如，利妥昔單抗）去除產生自身抗體的 B 細胞沒有立即影響具有約 3 周的典型半衰期的迴圈自身抗體。

【0277】 IVIg 使 FcRn 飽和並由此消除致病性抗體的效用已在數個研究中被合理化。Grando, SA, et al., *Int Immunopharmacol*, 2020. 82: 106385；Amagai, M, et al., *J Am Acad Dermatol*, 2009. 60(4): 595-603。此外，由於 FcRn 缺乏型小鼠對實驗性天皰瘡具有抗性（Li, N, et al., *J Clin Invest*, 2005. 115(12): 3440-50）並且已記載了 FcRn 在角質形成細胞中的表達（Cauza, K, et al., *J Invest Dermatol*, 2005. 124(1): 132-9），因此，合理的是，通過 FcRn 抑制進行保護而免受致病性自身抗體的影響不僅通過誘導自身抗體降解來介導，而且還通過在角質形成細胞中直接阻斷 FcRn 來介導。因此，總的來說，由於疾病活動性與具有多種致病作用的致病性抗體的存在直接相關，因此精確針對有效消耗致病性抗體的策略可能對患者針對治療的回應具有深遠的影響。與此相一致的是，在所有研究組群中，

在有或沒有伴隨的潑尼松治療的情況下，在絕大多數患者中，DC 均在快至 1 至 4 周內實現。在患有 PV 和 PF、新診斷的和復發的以及輕度和中度天皰瘡的患者中類似地觀察到 DC。

【0278】 該試驗的適應性性質已導致明確的觀察結果：在進行依伽莫德的每兩周的維持階段時，良好地維持了血清 IgG 的降低，而 4 次每週的給藥不足以保持致病性自身抗體被充分抑制並導致在 4 至 8 周之後 IgG 血清水準的恢復。在具有延長的依伽莫德治療的組群（組群 3：11 周；組群 4：34 周）中，CR 可在數周（中位值：6 周，範圍：2 至 41 周）內達到，從而提供了令人鼓舞的和支援性資料來在 3 期試驗中在天皰瘡患者的較大組群中測試 CR 比例和達到 CR 的時間。

【0279】 值得注意的是，當與 0.06 至 0.48 mg/kg/天（中位值：0.28 mg/kg/天）的潑尼松劑量聯合時，CR 最佳地發生，表明了潑尼松對依伽莫德的相加作用（additive effect）。已知皮質類固醇調節基因表達並廣泛抑制作用於白細胞運動、白細胞功能和體液因數以及細胞因數信號傳導的許多炎性基因。此外，除其充分描述的免疫抑制作用之外，潑尼松還示出了上調編碼角質形成細胞黏附分子（例如 E-鈣黏著蛋白和橋粒黏蛋白）的基因的表達。Nguyen, VT, et al., *J Biol Chem*, 2004. 279(3): 2135-46。總的來說，在接受依伽莫德的天皰瘡患者中潑尼松的相加作用可以是多種多樣的。

【0280】 雖然抗 Dsg-1 和抗 Dsg 3 自身抗體的降低通常遵循總 IgG 水準降低的過程，但是發現在一些患者中抗 Dsg 3 抗體水準與 IgG 血清水準的相關性較小，而不導致 PDAI 改善。這與表明迴圈抗 Dsg 3 抗體水準與疾病活動性不一定相關的先前報導相一致。Colliou, N, et al., *Sci Transl Med*, 2013. 5(175): 175ra30。治療終止導致在 4 至 6 周內逐漸恢復至正常 IgG 水準，但許多患者仍處於疾病緩解中或患有低級別的疾病。有趣的是，在數名患者中，自身抗體水準在無治療的隨訪中仍受到抑制，而總 IgG 卻如預期的那樣上升。

【0281】 在該 2 期臨床試驗中，復發在 36%的患者中發生；它們主要由早期復發組成，即在 CR 之前發生，並且在 2 周或更多周的提高的施用間隔期間觀察到。後期的復發，即在 CR 之後，在每兩周的劑量下或在無治療的隨訪期間發

生。相比之下，當用每週的依伽莫德劑量維持患者時，沒有復發發生，這表明晚於 CR 實現的依伽莫德的每週施用可支援預防復發。

實施例 13-在皮下施用的情況下的 3 期試驗的原理

【0282】 由於天皰瘡是慢性疾病，因此目前治療需要長期施用。在以下所述的 3 期試驗中，依伽莫德與 rHuPH20 通過皮下（SC）途徑以平劑量（flat dose）以新的高濃度製劑施用，這對於患者更方便。

【0283】 為了允許方便地 SC 施用依伽莫德以實現靶向暴露和 PD 作用，將依伽莫德與 rHuPH20 共配製。該化合物用於與批准的治療性抗體的共製劑中，以促進體積大於 2 mL 的 SC 注射。與其他治療性蛋白質組合的 rHuPH20 的使用通常提高了這些蛋白質的吸收率，儘管期望通過 rHuPH20 的不同程度提高的依伽莫德吸收率在 SC 施用之後提高向依伽莫德的總體暴露，從而允許以可接受的體積和施用持續時間施用 SC 劑量，目標是導致接近最大 PD 作用的暴露。

【0284】 就對 IgG 水準的影響而言，1000 mg 依伽莫德 SC 的劑量與作為 IV 輸注而施用的 10 mg/kg 依伽莫德相當。10 mg/kg IV 劑量：1）在 4 次每週一次的輸注之後，在患有 ITP 的患者的 2 期試驗中產生了短暫的臨床效力，並且在患有廣義重症肌無力（generalized myasthenia gravis，gMG）的患者的 2 期試驗中產生了延長的臨床作用；2）表明導致接近飽和的 PD 作用：更高的或比每週一次更頻繁的給藥預期不導致改善的 PD 作用（即，自身抗體的進一步降低）和/或臨床作用，並且可能與次佳的風險/效益比相關。降低給藥預期導致較低的 PD 作用，並且因此很可能導致不太一致和/或不完全的臨床回應，鑒於天皰瘡的嚴重和慢性表現，這是不期望的；以及 3）在患有 gMG 的患者和患有 ITP 的患者的 2 期研究中示出良好的安全性特性。

實施例 14-在皮下施用的情況下的 3 期臨床試驗-ARGX-113-1904 的設計

【0285】 ARGX-113-1904 是研究依伽莫德 PH20 SC 在患有天皰瘡（尋常型或落葉型）的成人患者中的效力、安全性和耐受性的隨機化、雙盲、安慰劑對照試驗。給予該試驗首字母縮寫 ADDRESS。

【0286】 依伽莫德 PH20 SC 在第 1 天和第 8 天以 2000 mg 的劑量施用，隨

後每週施用 1000 mg 直至在最少治療下的完全緩解（在最少治療下的 CR）。患者也以相同方案施用安慰劑。

【0287】 該試驗旨在證明依伽莫德 PH20 SC 與低劑量的經口潑尼松的附加治療一起是 PV 和 PF 的可能治療方式，其施用將導致在最小潑尼松劑量下的早期疾病緩解。在患有 PV 或 PF 的患者中評價了依伽莫德 PH20 SC 的效力、安全性、患者結果測量、耐受性、免疫原性、PK 和 PD。

整體設計

【0288】 這是研究依伽莫德 PH20 SC 在患有 PV 或 PF 的年齡為 18 至 80 歲的成年患者中的效力、安全性、患者結果測量、耐受性、免疫原性、PK 和 PD 的前瞻性、多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照試驗。試驗設計圖參見**圖 13**。招募的患者為如下新診斷的或經歷爆發（flare）的那些：

- 中度至重度（PDAI 活動性評分≥15），新診斷的且未進行治療的。
- 中度至重度（PDAI 活動性評分≥15），在接受經口潑尼松（或等同物）的第一過程時新診斷的。根據臨床判斷，患者在基線之前至少 2 周未顯示出 PV 或 PF 體征的明顯改善，並且被認為適合於在基線時以 0.5 mg/kg/天（qd）開始潑尼松治療。
- 中度至重度（PDAI 活動性評分≥15），經歷爆發並脫離潑尼松治療±常規免疫抑制劑（例如，硫唑嘌呤、環磷醯胺、甲氨蝶呤、黴酚酸酯）。常規免疫抑制劑在基線之前停用。
- 中度至重度（PDAI 活動性評分≥15），在接受漸減劑量的經口潑尼松（或等同物）時經歷爆發，前提是潑尼松（或等同物）已經以穩定劑量±常規免疫抑制劑（例如，硫唑嘌呤、環磷醯胺、甲氨蝶呤、黴酚酸酯）給予並且患者適合於在基線時以 0.5 mg/kg qd 開始潑尼松治療。常規免疫抑制劑在基線之前停用。

【0289】 該試驗包括至多 3 周的篩選期、至多 30 周的治療期以及對於未招募到開放標籤擴展（OLE）試驗 ARGX-113-1905（**實施例 15**）中的患者的 8 周

隨訪期。

【0290】 確認了資格之後，將患者以 2:1 比例隨機化以接受依伽莫德 PH20 SC 或安慰劑，如下：

• 依伽莫德 PH20 SC 在第 1 天和第 8 天以 2000 mg 的劑量施用，隨後每週施用 1000 mg 直至觀察到最少治療下的 CR。依伽莫德 PH20 SC 在現場訪視時施用直至完全緩解（CR），其中在基線之後具有最少 6 次每週一次的現場訪視。在實現 CR 之後，依伽莫德 PH20 SC 在現場訪視時或在家中由護理人員施用直至實現最少治療下的 CR。

• 使用相同的方案施用安慰劑（具有 2000 U/mL rHuPH20 的載劑）SC。

【0291】 CR 被定義為不存在新病灶並且完全治癒建立的病灶（炎症後色素沉著或來自消散病灶的紅斑除外）。最少治療下的 CR 被定義為患者在接受持續至少 8 周、≤10 mg/天的最小潑尼松治療時不存在新病灶並且完全治癒建立的病灶。根據基線時的疾病狀況（經歷爆發和新診斷的）、疾病嚴重程度（PDAI 活動性評分<30 和 PDAI 活動性評分≥30）以及體重（≤77.5 kg 和>77.5 kg）來使隨機化分層。患有嚴重 PV 或 PF（PDAI 活動性評分≥45）的患者將占整個試驗群體的最多 30%。

伴隨的天皰瘡治療

【0292】 所有患者，無論治療分配如何，均以 0.5 mg/kg qd 的起始劑量伴隨地接受經口潑尼松（或等同物例如潑尼松龍）。除經口潑尼松（或等同物）之外，在試驗期間不允許其他全身性治療（例如，免疫抑制劑、IVIg、氨苯碸、免疫吸附、抗 CD20 生物製劑）。

【0293】 患者每週訪視臨床直至 CR 並且持續最少 6 周，以接受依伽莫德 PH20 SC 並評價疾病活動性和疾病結果。在 CR 之後，依伽莫德 PH20 SC 在現場訪視時或在家中由護理人員施用直至最少治療下的 CR。在實現疾病控制（DC）之前的任何基線後訪視時，在疾病進展或臨床變化不足的情況下，根據臨床判斷通過 1 或 2 步通過漸增劑量來調節潑尼松劑量。疾病進展和臨床變化不足判斷

如下：

• 疾病進展：在 DC 之前的任何基線後訪視時觀察到與基線評分相比，PDAI 活動性評分提高了至少 5。

• 臨床變化不足：患者在以起始基線潑尼松（或等同物）劑量治療 3 至 4 周之後或以任何新的漸增的潑尼松劑量治療 3 至 4 周之後不存在 DC。

【0294】 基於起始劑量的潑尼松劑量漸增規則如下：

- 根據臨床判斷，每日潑尼松劑量的逐步漸增以 1 或 2 步發生，其中建議對於中度進展以 1 步並且對於重度進展以 2 步。
- 在臨床變化不足的情況下，通過 1 步漸增劑量來調節。
- 根據臨床判斷並且在與上述相同的建議下，可從先前步驟通過 1 或 2 步進一步漸增（例如，0.75 mg/kg 至 1 或 1.25 mg/kg qd 或者從 1 mg/kg 至 1.25 或 1.5 mg/kg qd）。
- 最大漸增至 1.5 mg/kg qd 持續 3 周。

【0295】 如果在 1.5 mg/kg qd 經口潑尼松最少 3 周之後仍未實現 DC，則該患者被認為是治療失敗的。

【0296】 對於用 0.5 mg/kg 的每日潑尼松劑量實現 DC 的患者，將潑尼松維持在 0.5 mg/kg qd 下直至 CR 以及此後 2 周。對於用增加的潑尼松劑量（即> 0.5 mg/kg qd）實現 DC 的患者，維持潑尼松劑量直至實現 DC 之後 2 周，然後根據以下的逐步操作進行漸減：每 2 周劑量降低 0.25 mg/kg qd 直至達到起始劑量（即 0.5 mg/kg qd）。然後維持起始劑量（0.5 mg/kg qd）直至實現持續的 CR，持續 2 周，或者可在持續的鞏固結束（EoC，由持續最少 2 周沒有新病灶發展並且約 80%的病灶已被治癒時的時間來定義）的情況下開始潑尼松漸減，持續至少 4 周。此後進行進一步的漸減，只要持續 CR 或 EoC 即可。將直至 20 mg/天的每個新的漸減的潑尼松劑量維持 2 周。然後，潑尼松劑量以每週 2.5 mg/天進一步降低。當達到 10 mg/天時，維持該劑量水準直至實現最少治療下的 CR。然後根據研究者的臨床判斷可進一步漸減潑尼松。

【0297】 在 DC 與最少治療下的 CR 之間的期間爆發的情況下，提高潑尼松劑量。爆發由以下定義：在已實現 DC 的患者中在 4 週期間出現 3 個或更多個在 1 周內未自發治癒的新病灶，或者建立的病灶擴展。如果爆發在 CR 之後發生，並且依伽莫德 PH20 SC 在家由護理人員施用，則患者將重新開始每週的現場訪視直至他/她再次實現 CR。不受劑量控制的患者被視為是治療失敗的，所述劑量是 2 個高於觀察到在 DC 與最少治療下的 CR 之間的爆發之劑量的劑量水準並且為至少 0.3 mg/kg/天。在當觀察到至少 1 個新病灶或者建立的病灶仍擴展但未被定義為爆發時的訪視下，根據臨床判斷，維持或者可提高潑尼松劑量。如果病灶消散，則按計劃進行潑尼松劑量的漸減。

【0298】 允許在經歷治療失敗或者實現最少治療下的 CR 之後的爆發的患者在第 30 周之前過渡（roll over）至 OLE 試驗 ARGX-113-1905（**實施例 13**）。沒有過渡至試驗 ARGX-113- 1905 的患者將完成 8 周無治療的隨訪期。根據臨床判斷，經歷與潑尼松相關的 SAE 的患者也可受益於早期過渡至 OLE。

參與者數目：

【0299】 患有 PV 或 PF 的共計 150 名患者被如下隨機化：

- 患有 PV 的共計 126 名患者以 2:1 比例隨機化以分別接受依伽莫德 PH20 SC 或安慰劑
- 患有 PF 的多至 24 名患者可以以 2:1 比例隨機化以分別接受依伽莫德 PH20 SC 或安慰劑。

幹預組和持續時間：

【0300】 每名患者的最大可能的總試驗持續時間為至多 41 周：

- 篩選期：至多 3 周
- 治療期：自基線開始 30 周
- 隨訪期：對於未招募到 OLE 試驗中的患者，在依伽莫德 PH20 SC 的最後

一次劑量之後 8 周。

【0301】 該試驗是研究依伽莫德 PH20 SC 在患有中度至重度尋常型天皰瘡（PV）或落葉型天皰瘡（PF）的年齡為 18 至 80 歲的成年患者中的效力、安全性、耐受性、免疫原性、PK 和 PD 的前瞻性、多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照試驗。該試驗表明，與低劑量的經口潑尼松附加治療一起的依伽莫德 PH20 SC 是 PV 和 PF 的高度有效治療方式，其施用導致在最小潑尼松劑量下的早期疾病緩解。

潑尼松漸減

【0302】 在漸增的潑尼松劑量高於 0.5 mg/kg qd 之後實現 DC 之後兩周，開始潑尼松漸減。潑尼松漸減是所有從業者所應用的操作，以使得在預防疾病爆發的同時使皮質類固醇的副作用最小化。在該試驗中：

• 漸減之間兩周的間隔被限定為：從 1.5 mg 至 0.5 mg/kg/天，逐步降低 25%（例如，從 1.5 至 1.25 mg/kg/天、隨後是 1 mg/kg/天和 0.75 mg/kg/天）。將實現 CR 時的潑尼松劑量（不能低於起始劑量 0.5 mg/kg/天）在 CR 之後維持 2 周用於觀察持續的 CR，或者可在持續的 EoC（由持續最少 2 周沒有新病灶發展並且約 80%的病灶已被治癒時的時間來定義）的情況下開始或繼續潑尼松漸減，持續至少 4 周。

• 當在每日潑尼松不低於 0.5 mg/kg 持續 2 周的情況下觀察到 CR 時，或者當觀察到持續的 EoC 時，可開始漸減。直至 20 mg/天的每個新的漸減潑尼松劑量維持 2 周。然後，潑尼松劑量以每週 2.5 mg/天進一步漸減。當達到 10 mg/天時，維持該劑量水準直至實現最少治療下的 CR。

• 當實現最少治療下的 CR 時，可根據臨床判斷進一步漸減潑尼松，建議潑尼松以每 4 周 2.5 mg/天減少。

【0303】 當出現暫時性病灶時，根據臨床判斷暫時延遲潑尼松漸減或者可提高潑尼松。當發生爆發時進行劑量漸增。綜上所述，該試驗旨在盡可能地接近有關潑尼松方案政策的現實世界的臨床實踐，同時其允許研究當與依伽莫德

PH20 SC 治療聯合時節約潑尼松的潛力。

在 30 周內實現最少治療下的 CR 的患者比例作為主要終點並且治療持續時間為 30 周：

【0304】 30 周的試驗持續時間是基於來自患有天皰瘡的患者的 2 期試驗 ARGX-113-1701 的結果來選擇的，以涵蓋在大多數屬於主動組的患者中在最少治療下的 CR 之主要終點的觀察結果。預期對於大多數患者實現最少治療下的 CR 之時間點在進行積極治療的患者中在 24 周至 30 周之間變化，並取決於患者的體重。考慮到患者之間的這種差異，在試驗的 30 周內實現最少治療下的 CR 的所有患者均被視為以主要終點而言回應於治療。

依伽莫德 PH20 SC 的定制方案和過渡至 OLE：

【0305】 該試驗包括至多 3 周的篩選期、直至最少治療下的 CR 的 30 周治療期以及對於未招募到 OLE 試驗 ARGX-113-1905（實施例 13）中的患者的 8 周隨訪期。由於依伽莫德 PH20 SC 的迅速作用以及在患者之間疾病活動性的差異，提出了定制的依伽莫德 PH20 SC 方案。向患者皮下施用依伽莫德 PH20 SC 與伴隨的低劑量潑尼松方案直至實現最少治療下的 CR。然後，停止依伽莫德 PH20 SC 施用，而進行通過潑尼松的伴隨治療，其中具有進一步漸減以實現脫離治療的 CR 的選擇。

入選標準

【0306】 僅符合所有以下標準時，參與者才有資格被包含在試驗中：

• 能夠理解試驗要求，能夠提供書面知情同意書（包括使用和公開研究相關健康資訊的同意書），願意且能夠遵守試驗方案操作（包括必需的試驗訪視）。

• 患者是男性或女性，並且在簽署知情同意書（informed consent form，ICF）時年齡為 18 歲至 80 歲。

• 患者具有已通過皮膚組織學、陽性直接免疫螢光（IF）和陽性間接 IF 和/或 ELISA 確定的 PV（黏膜的、皮膚的、皮膚黏膜的）或 PF 的臨床診斷。

• 患者符合以下特徵之一：

【0307】 在基線時 PDAI 活動性評分≥15 的新診斷的疾病，並且未進行治療。

【0308】 在接受經口潑尼松（或等同物）的第一過程時 PDAI 活動性評分≥15 的新診斷的疾病。根據臨床判斷，患者在基線之前至少兩周未顯示出 PV 或 PF 體征的顯著改善，並且被認為適合於在基線時以 0.5 mg/kg qd 開始潑尼松治療。

【0309】 自診斷以來最多 4 年經歷 PDAI 活動性評分≥15 的爆發，並且脫離潑尼松治療±常規免疫抑制劑（例如，硫唑嘌呤、環磷醯胺、甲氨蝶呤、黴酚酸酯）。常規免疫抑制劑在基線之前停用。

【0310】 自診斷以來最多 4 年經歷 PDAI 活動性評分≥15 的爆發，並且接受漸減劑量的經口潑尼松（或等同物），前提是潑尼松已經以穩定劑量±常規免疫抑制劑（例如，硫唑嘌呤、環磷醯胺、甲氨蝶呤、黴酚酸酯）給予持續至少 2 周，並且患者適合於在基線時以 0.5 mg/kg qd 開始潑尼松治療。常規免疫抑制劑在基線之前停用。

排除標準

【0311】 如果符合任一以下標準，則將參與者排除在試驗之外：

• 患者被確診為副腫瘤性天皰瘡、藥物誘導型天皰瘡、增生型天皰瘡、紅斑型天皰瘡或任何其他非 PV/非 PF 自身免疫性皰病。

• 具有如通過基線時 PDAI 活動性評分<15 所定義的輕度疾病嚴重程度的患者。

• 根據臨床判斷在從篩選到基線期間顯示出 PV 或 PF 的顯著改善的患者（例如，在篩選期期間已實現 DC 或 PDAI 活動性評分顯著降低的患者）。

• 患者在基線訪視之前兩個月內施用了除經口潑尼松或常規免疫抑制劑（例如，硫唑嘌呤、環磷醯胺、甲氨蝶呤、黴酚酸酯）之外的並且可影響臨床疾病活動性的治療。例如，排除的藥物是靜脈內甲基潑尼松龍、氨苯碸、柳氮磺吡啶、四環素、煙醯胺、血漿去除術/血漿置換、免疫吸附和 IVIg。

• 在基線訪視之前 6 個月內使用任何單克隆抗體（包括利妥昔單抗或另一種抗 CD20 生物製劑）。

• 已知對所施用治療的任一組分具有超敏感性。

• 患者具有經口潑尼松的已知禁忌證。

• 患者具有難治性疾病（如通過不能回應於一線和二線治療所定義的）的病史。

施用的試驗幹預

【0312】 **表 11** 中示出了試驗幹預的列表。將固定劑量的依伽莫德 PH20 SC 施用在倖免於任何皮膚天皰瘡病灶的身體部位上，腹部作為優選部位使用。如果腹部受病灶的影響，則可選擇任選部位（大腿和臂）。注射用安慰劑溶液包含與注射用依伽莫德 PH20 SC 溶液相同的賦形劑，但不含依伽莫德。提供經掩飾小瓶以保護研究盲性。另外，患者接受作為伴隨治療的經口潑尼松（或等同物例如潑尼松龍）。

表 11. 試驗幹預-ARGX-113-1904

幹預	**依伽莫德 PH20 SC**	**安慰劑**	**潑尼松（或等同物）**
類型	生物製劑	其他：安慰劑	非-IMP
劑量製劑	待以 1000 mg/注射的固定劑量給藥的 SC 注射用依伽莫德 165 mg/mL + 2000 U/mL rHuPH20 溶液	用於 SC 施用的載劑 + rHuPH20	用於經口施用的潑尼松/潑尼松龍片劑
單位劑量強度	165 mg/mL	安慰劑	潑尼松 5 mg、10 mg、20 mg、50 mg 潑尼松龍 5 mg
劑量水準	在第 1 天和第 8 天在獨立的部位施用 2 × 1000 mg，隨後每週	在第 1 天和第 8 天在獨立的部位進行 2 × SC 施用，隨後每週	是指伴隨的天皰瘡治療

幹預	依伽莫德 PH20 SC	安慰劑	潑尼松（或等同物）
	1000 mg 施用直至最少治療下的 CR	單一施用直至最少治療下的 CR	
施用途徑	腹部 SC 注射；優選部位 [a]	腹部 SC 注射；優選部位 [a]	經口施用
來源	由贊助商提供給試驗地點	由贊助商提供給試驗地點	由贊助商提供給試驗地點，或當地提供
包裝和標記	IMP 在玻璃小瓶中提供。每個玻璃小瓶均按照國家規定所要求的進行標記	IMP 在玻璃小瓶中提供。每個玻璃小瓶均按照國家規定所要求的進行標記	非 IMP 在商業包裝中或者作為在研究者開處方之後的配方製劑提供

IMP=研究藥物產品；SC=皮下

[a]IMP 施用在倖免於任何皮膚天皰瘡病灶的身體部位上，腹部作為優選部位使用。如果腹部受病灶的影響，則可選擇任選部位（大腿或臂）。

研究結束（EoS）/提前終止（Early Termination，ET）

【0313】 所有患者均完成第 30 周/EoS/ET，這是針對招募到 OLE 試驗 ARGX-113-1905 中的患者的研究結束。

無治療的隨訪期

【0314】 達到第 30 周、提前終止的患者或治療失敗和未過渡至 OLE 試驗的患者進入 8 周無治療的隨訪期。

效力評估

【0315】 依伽莫德 PH20 SC 的效力由研究者在現場訪視時評估，評估以下：PDAI、DC、EoC、CR、最少治療下的 CR、脫離治療的 CR 和爆發。研究者記錄自上次訪視以來的每日潑尼松劑量，以及現場訪視時的治療失敗。對於家庭訪視，研究者至少每 2 周致電患者直至實現最少治療下的 CR，以確認患者仍處於 CR 中。

【0316】 使用 PDAI 評估天皰瘡的臨床活動性。

實施例 15-在皮下施用的情況下的開放標籤 3 期擴展臨床試驗-ARGX-113-1905

【0317】 ARGX-113-1905 是評價依伽莫德 PH20 SC 在患有 PV 或 PF 的成年患者中的安全性、耐受性和效力的開放標籤、長期擴展（long-term extension，OLE）隨訪研究。試驗 ARGX-113-1905 為在試驗 ARGX-113-1904（**實施例 14**）中被隨機化至依伽莫德 PH20 SC 治療組的患者提供了依伽莫德 PH20 SC 擴展治療和再治療選擇，並且為在試驗 ARGX-113-1904 中被隨機化至安慰劑治療組的患者提供了首次依伽莫德 PH20 SC 治療和再治療選擇。給予該試驗首字母縮寫 ADDRESS+。

【0318】 在從試驗 ARGX-113-1904 盲性過渡到試驗 ARGX-113-1905 中時，患者可處於不同的臨床階段。患者可以已實現最少治療下的 CR，患者可以在未滿足最少治療標準的情況下已實現 CR，患者可以在未實現 CR 的情況下已實現 DC 或 EoC（持續最少 2 周沒有新病灶發展並且約 80%的病灶已被治癒時的時間），患者可以已經歷治療失敗，或者患者可以已經歷了在實現最少治療下的 CR 之後的爆發。

【0319】 試驗 ARGX-113-1905 評價了（進一步）漸減潑尼松治療和實現脫離治療的 CR 的能力，對於尚未實現最少治療下的 CR 的患者實現 CR 和最少治療下的 CR 的能力以及治療爆發的能力；並且評估患者結果測量，以及試驗持續時間期間依伽莫德 PH20 SC 的安全性、PD、PK 和免疫原性。

整體設計

【0320】 這是關於依伽莫德 PH20 SC 在成年 PV 或 PF 患者中的效力、安全性、耐受性、免疫原性、PK 和 PD 的前瞻性、多中心 OLE 試驗，所述患者參加了先前的試驗 ARGX-113-1904。有關試驗設計圖參見**圖 14**。

【0321】 給予在試驗 ARGX-113-1904 中在 EoS 訪視時或提前終止訪視的患者在確認資格之後被招募到試驗 ARGX 113-1905 中的選擇，同時保留試驗 ARGX-113-1904 的盲性。對於每名患者，試驗 ARGX 113-1905 中基線訪視的日期與試驗 ARGX-113-1904 中 EoS 訪視的日期相同。

伴隨的天皰瘡治療

【0322】 在基線時，根據在試驗 ARGX-113-1904 的 EoS 時患者的臨床狀況

對其進行治療，如下：

• 處於最少治療下的 CR 或脫離治療的 CR 中的患者在沒有依伽莫德 PH20 SC 治療的情況下通過現場訪視每 4 周進行觀察。在已實現了最少治療（每天經口潑尼松≤10 mg，持續 8 周）下的 CR 的患者中，可根據研究者的判斷進行潑尼松漸減直至患者實現脫離治療的 CR。

• 已實現 CR 但未實現最少治療下的 CR 的患者接受 1000 mg 依伽莫德 PH20 SC 的每週施用，同時繼續經口潑尼松的附加治療直至實現最少治療下的 CR。可根據研究者的判斷進行潑尼松漸減直至患者實現脫離治療的 CR。患者通過現場訪視或通過家庭訪視進行治療，其中現場訪視每 4 週一次。

• 已實現 DC 但未實現 CR 的患者接受與經口潑尼松的附加治療一起的 1000 mg 依伽莫德 PH20 SC 的每週現場施用直至實現 CR，並隨後繼續接受 1000 mg 依伽莫德 PH20 SC 的每週施用直至在現場或通過家庭訪視實現最少治療下的 CR，其中現場訪視每 4 週一次。

• 處於如試驗 ARGX-113-1904 中定義的治療失敗（即，在經口潑尼松 1.5 mg/kg/天持續最少 3 周的情況下不存在 DC，或者在 DC 與實現最少治療下的 CR 之間爆發，所述最少治療不受 2 個高於觀察到爆發之劑量的劑量水準的控制並且為至少 0.3 mg/kg/天）的某些條件下的患者，或者在實現最少治療下的 CR 之後具有爆發的患者可提前過渡至試驗 ARGX-113-1905 中並在第 1 天和第 8 天用依伽莫德 PH20 SC 以 2000 mg 的劑量進行治療，隨後每週一次施用與經口潑尼松的附加治療一起的 1000 mg 直至最少治療下的 CR。在不存在 DC 的情況下，患者以 0.5 mg/kg/天的起始劑量接受潑尼松。在爆發的情況下，患者接受來自 ARGX-113-1904 的最後一次劑量作為起始劑量，其中建議當爆發為輕度嚴重程度（PDAI 活動性評分<15）時最小為 0.3 mg/kg/天並且當爆發為中度至重度（PDAI 活動性評分≥15）時為 0.5 mg/kg/天。依伽莫德 PH20 SC 的給藥在現場訪視或家庭訪視期間完成。

• 已發展潑尼松相關 SAE 的患者可提前過渡至試驗 ARGX-113-1905 中，並且可根據如上所述臨床狀況通過現場或家庭訪視用依伽莫德 PH20 SC 進行治療。

認為伴隨的潑尼松適合於如上所述的臨床狀況，只要其與 SAE 的性質和嚴重程度相符即可，否則就考慮更低劑量至無的伴隨潑尼松。

【0323】 在實現 DC 之前的任何基線後訪視時，在疾病進展或臨床變化不足的情況下，根據臨床判斷通過 1 或 2 步通過漸增劑量來調節潑尼松劑量。疾病進展和臨床變化不足定義如下：

- 疾病進展：在 DC 之前的任何基線後訪視時觀察到與基線評分相比，PDAI 活動性評分提高了至少 5
- 臨床變化不足：患者在以起始基線潑尼松劑量治療 3 至 4 周之後或以任何新的漸增的潑尼松劑量治療 3 至 4 周之後不存在 DC

【0324】 基於起始劑量的潑尼松劑量漸增規則如下：

- 根據臨床判斷，每日潑尼松劑量的逐步漸增以 1 或 2 步發生，其中建議對於中度進展以 1 步並且對於重度進展以 2 步
- 在臨床變化不足的情況下，通過 1 步漸增劑量來調節
- 根據臨床判斷並且在與上述相同的建議下，可從先前步驟通過 1 或 2 步進一步漸增（例如，0.75 mg/kg 至 1 或 1.25 mg/kg qd 或者從 1 mg/kg 至 1.25 或 1.5 mg/kg qd）
- 最大增加至 1.5 mg/kg qd 持續 3 周。

【0325】 如果在患者接受經口潑尼松 1.5 mg/kg qd 最少 3 周之後仍未實現 DC，則該患者被認為是治療失敗的並且退出試驗。

【0326】 對於用基線時的每日起始劑量實現 DC 的患者，將潑尼松劑量維持在起始劑量 qd 直至 CR 並持續接下來的 2 周。對於用增加的潑尼松劑量實現 DC 的患者，維持該劑量直至實現 DC 之後 2 周，然後以每 2 周 25%的降低漸減該劑量直至實現起始劑量。維持起始劑量直至實現持續的 CR，持續 2 周，或者在鞏固結束（EoC）的情況下持續 4 周。此後進行進一步的漸減，只要持續 CR 或 EoC 即可。將直至 20 mg/天的每個新的漸減的潑尼松劑量維持 2 周。然後，潑尼松劑量以每週 2.5 mg/天進一步降低。當達到 10 mg/天時，維持該劑量水準

直至實現最少治療下的 CR。然後，根據研究者的臨床判斷，潑尼松劑量可進一步漸減以達到脫離治療的 CR。

參與者數目：

【0327】 • 隨機化至 ARGX-113-1904 的所有參與者（即患有尋常型天皰瘡（PV）或落葉型天皰瘡（PF）的多至 150 名患者）都有資格過渡至試驗 ARGX-113-1905。

干預組和持續時間：

【0328】 對於接受依伽莫德 PH20 SC 施用多至第 52 周並且具有在最後一次依伽莫德 PH20 SC 施用之後的 8 周的隨訪期的患者，多至 60 周。

【0329】 在當觀察到至少 1 個新病灶或者建立的病灶仍擴展但未被定義為爆發（即，在已實現 DC 的患者中在 4 周期間出現 3 個或更多個在 1 周內未自發治癒的新病灶，或者建立的病灶擴展）時的訪視下，根據臨床判斷，維持或者可提高潑尼松劑量。如果病灶消散，則按計劃進行潑尼松劑量的漸減。

【0330】 在 DC 與最少治療下的 CR 之間的期間爆發的情況下，提高潑尼松劑量以再次實現 DC。如果爆發在 CR 之後發生，並且 IMP 在家由護理人員施用，則患者將重新開始每週的現場訪視直至他/她再次實現 CR。不受劑量控制的患者根據臨床判斷進行管理，即，接受進一步提高的潑尼松劑量或退出試驗，所述劑量是 2 個高於觀察到爆發之劑量的劑量水準並且為至少 0.3 mg/kg/天。具有在最少治療下的 CR 之前的爆發的患者的退出被定義為治療失敗。

【0331】 在實現最少治療下的 CR 之後（即，在脫離依伽莫德治療時）爆發的情況下，患者立即用新的依伽莫德 PH20 SC 週期治療/再治療。新的依伽莫德治療的第一天將定義新的基線，以用於評估結果（DC、CR 等）和潑尼松漸增或漸減方案。

【0332】 在新的治療週期中，對於最初 2 周，患者以 2000 mg 的周劑量施用依伽莫德 PH20 SC，隨後每週施用 1000 mg 直至最少治療下的 CR。經口潑尼松以根據臨床判斷而選擇的劑量施用，其中建議在輕度爆發（PDAI 活動性評分 <15）的情況下為 0.3 mg/kg qd 並且在中度至嚴重爆發（PDAI 活動性評分≥15）

的情況下為 0.5 mg/kg qd。新的治療週期的治療目標是首先再次實現 DC 並且因此相應地治療這些患者。

【0333】 可在符合條件的患者中開始依伽莫德 PH20 SC 的新的治療週期直至第 44 周。在需要依伽莫德 PH20 SC 的新的治療週期（第 45 至 49 周）的患者中，開始是任選的並且是基於臨床判斷和患者同意的。第 49 周之後將不允許新的依伽莫德治療週期，以確保最少 4 周的依伽莫德治療/週期。

【0334】 除經口潑尼松之外，在試驗期間不允許其他全身性治療（例如，免疫抑制劑、IVIg、氨苯碸、免疫吸附、抗 CD20 生物製劑）。

【0335】 考慮到對延長的每週施用的預期需求，對於天皰瘡患者，SC 施用相對於 IV 施用是高度優選的。因此，每週 SC 施用依伽莫德和 rHuPH20 直至最少治療下的 CR；在實現最少治療下的 CR 之後爆發的情況下可開始再治療。為了實現快速的 PD 作用和臨床回應，在最初 2 周中施用 2000 mg 的劑量隨後是 1000 mg 的周劑量以維持 PD 作用和相關的臨床回應。

施用的試驗干預

【0336】 **表 12** 中示出了試驗干預的列表。將固定劑量的依伽莫德 PH20 SC 施用在倖免於任何皮膚天皰瘡病灶的身體部位上，腹部作為優選部位使用。如果腹部受病灶的影響，則可選擇任選部位（大腿和臂）。

表 12. 試驗干預-ARGX-113-1905

干預	依伽莫德 PH20 SC	潑尼松（或等同物）
類型	生物製劑	非-IMP
劑量製劑	待以 1000 mg/注射的固定劑量給藥的 SC 注射用依伽莫德 165 mg/mL + 2000 U/mL rHuPH20 溶液	用於經口施用的潑尼松/潑尼松龍片劑
單位劑量強度	165 mg/mL	潑尼松 5 mg、10 mg、20 mg、50 mg 潑尼松龍 5 mg

干預	依伽莫德 PH20 SC	潑尼松（或等同物）
劑量水準	對於從 ARGX-113-1904 過渡時處於 DC 或 CR 中的患者，每週 1000 mg 施用直至最少治療下的 CR。對於在 ARGX-113-1904 中治療失敗的患者，或在最少治療下的 CR 之後經歷爆發的患者，在第 1 天和第 8 天在獨立的部位施用 2 × 1000 mg，隨後每週 1000 mg 施用直至最少治療下的 CR。	是指伴隨的天皰瘡治療
施用途徑	腹部 SC 注射；優選部位 [a]	經口施用
用途	研究藥物	非-IMP 或伴隨治療
IMP	IMP	非-IMP
來源	由贊助商提供給試驗地點	由贊助商提供給試驗地點，或當地提供
包裝和標記	IMP 在玻璃小瓶中提供。每個玻璃小瓶均按照國家規定所要求的進行標記	非 IMP 在商業包裝中或者作為在研究者開處方之後的配方製劑提供

CR=完全臨床緩解；最少治療下的 CR=最少治療下的完全緩解；DC=疾病控制；IMP=研究藥物產品；SC =皮下。

[a]IMP 施用在倖免於任何皮膚天皰瘡病灶的身體部位上，腹部作為優選部位使用。如果腹部受病灶的影響，則可選擇任選部位（大腿或臂）。

【0337】 依伽莫德 PH20 SC 的效力由研究者在現場和家庭訪視時評估，按時間順序評估以下：PDAI、DC、EoC、CR、最少治療下的 CR、脫離治療的 CR 和爆發。研究者記錄自上次訪視以來的平均每日潑尼松劑量，以及現場訪視時的治療失敗。對於家庭訪視，研究者每 2 周致電患者直至最少治療下的 CR，以確認患者仍處於 CR 中並確定潑尼松漸減方案。

【0338】 另外，使用 PDAI 評估天皰瘡的臨床活動性。

效力終點

- 在患有 PV 的患者中實現最少治療下的 CR 的患者的比例
- 在患有 PV 和 PF 的患者中實現最小潑尼松劑量下的 CR 的患者的比例
- 達到 DC 的時間
- 達到完全臨床緩解（CR）的時間
- 達到最少治療下的 CR 的時間
- 達到脫離治療的 CR 的時間
- 達到爆發的時間
- 治療失敗率
- 爆發率
- 試驗期間累積的潑尼松劑量
- 每次訪視時的 PDAI

藥動學

- 依伽莫德血清濃度

藥效學

- 總 IgG 和亞型（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）血清水準
- 抗 Dsg-1 和-3 自身抗體血清水準

免疫原性

針對依伽莫德 PH20 SC 的 ADA（針對依伽莫德和 rHuPH20 二者）

【符號說明】

【0339】

無

申請專利範圍

1. 治療天皰瘡的方法，其包括

（i）選擇患有以下的物件

（a）新診斷的天皰瘡，

（b）復發性天皰瘡，或

（c）難治性天皰瘡，以及

（ii）向有此需要的物件施用有效量的人新生兒 Fc 受體（FcRn）拮抗劑，其中所述 FcRn 拮抗劑由變體 Fc 區組成，其中所述變體 Fc 區由形成同二聚體的兩個 Fc 結構域組成，並且其中每個所述 Fc 結構域的氨基酸序列選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3，

從而在所述物件中治療天皰瘡。

2. 如請求項 1 所述的方法，由此實現了疾病控制或完全緩解。

3. 前述請求項中任一項所述的方法，由此實現了完全緩解。

4. 前述請求項中任一項所述的方法，其中疾病控制或完全緩解在≤0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現和/或維持。

5. 前述請求項中任一項所述的方法，其中疾病控制或完全緩解在約 0.20 至約 0.50 mg 潑尼松/kg/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。

6. 前述請求項中任一項所述的方法，其中疾病控制或完全緩解在≤20 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。

7. 前述請求項中任一項所述的方法，其中疾病控制或完全緩解在≤10 mg 潑尼松/天或相當量的皮質類固醇劑量下實現。

8. 前述請求項中任一項所述的方法，其中疾病控制或完全緩解在不共施用皮質類固醇的情況下實現。

9. 權如請求項 1 至 8 中任一項所述的方法，其中疾病控制在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的 1 至 24 周內、1 至 20 周內、1 至 15 周內、1 至 13 周內、1 至 12 周內、1 至 10 周內、1 至 6 周內、1 至 4 周內、1 周至 16 天內或 1 至 2 周內獲得。

10. 如請求項 1 至 8 中任一項所述的方法，其中完全緩解在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的 2 至 41 周內、2 至 24 周內、2 至 20 周內、2 至 15 周內、2 至 13 周內、2 至 12 周內、2 至 10 周內或 2 至 6 周內獲得。

11. 前述請求項中的任一項所述的方法，其中實現了天皰瘡疾病面積指數（PDAI）活動性評分的至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%或至少約 90%的改善。

12. 前述請求項中任一項所述的方法，其中實現了為 6 的絕對 PDAI 活動性評分、為 5 的絕對 PDAI 活動性評分、為 4 的絕對 PDAI 活動性評分、為 3 的絕對 PDAI 活動性評分、為 2 的絕對 PDAI 活動性評分、為 1 的絕對 PDAI 活動性評分或為 0 的絕對 PDAI 活動性評分。

13. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述天皰瘡包含尋常型天皰瘡（PV）、落葉型天皰瘡（PF）或者 PV 和 PF 二者。

14. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述物件患有如通過所述天皰瘡疾病面積指數（PDAI）分類的輕度、中度或重度天皰瘡。

15. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述 FcRn 拮抗劑每週或每兩週一次地施用直至實現疾病控制或完全緩解。

16. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述 FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 30 mg/kg 的劑量每週或每兩週一次地靜脈內施用。

17. 如請求項 16 所述的方法，其中所述 FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 的劑量每週或每兩週一次地靜脈內施用。

18. 如請求項 16 所述的方法，其中所述 FcRn 拮抗劑以 25 mg/kg 的劑量每週或每兩週一次地靜脈內施用。

19. 如請求項 1 至 15 中任一項所述的方法，其中所述 FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 的固定劑量每週或每兩週一次地皮下施用。

20. 如請求項 19 所述的方法，其中所述 FcRn 拮抗劑以 1000 mg 或 2000 mg 的固定劑量每週或每兩週一次地皮下施用。

21. 如請求項 19 所述的方法，其中所述 FcRn 拮抗劑首先在同一天以約 1000 mg 的固定劑量兩次皮下施用。

22. 如請求項 19 至 21 中任一項所述的方法，其中所述 FcRn 拮抗劑與透明質酸酶共配製並皮下施用。

23. 前述請求項中任一項所述的方法，其還包括在已實現疾病控制或完全緩解之後施用漸減的皮質類固醇劑量。

24. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述漸減的皮質類固醇劑量以≤0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量開始。

25. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述漸減的皮質類固醇劑量以 10 mg 潑尼松/天或相當量的劑量開始。

26. 前述請求項中任一項所述的方法，其中皮質類固醇漸減在施用初始劑量的 FcRn 拮抗劑的約 1 個月內、約 3 周內、約 2 周內或約 1 周內開始。

27. 前述請求項中任一項所述的方法，其中初始或後續漸減劑量的降低可每月、每 3 周、每 2 周或每週發生。

28. 如請求項 27 所述的方法，其中所述初始或後續漸減劑量的降低可每 2 周發生。

29. 前述請求項中任一項所述的方法，其中皮質類固醇的漸減可包括降低約 0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量、約 0.25 mg 潑尼松/kg/天或相當量或者約 0.1 mg 潑尼松/kg/天或相當量。

30. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述皮質類固醇是全身性皮質類固醇。

31. 前述請求項中任一項所述的方法，其還包括表面用皮質類固醇的施用。

32. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述 FcRn 拮抗劑在誘導階段和鞏固階段中施用，其中

（i）在所述誘導階段期間，所述 FcRn 拮抗劑每週或每兩週一次地施用，並且皮質類固醇以≤0.5 mg 潑尼松/kg/天或相當量的劑量施用直至疾病控制，並且

（ii）在所述鞏固階段期間，降低所述 FcRn 拮抗劑劑量或延長所述 FcRn 拮抗劑給藥間隔和/或降低所述皮質類固醇劑量或延長所述皮質類固醇給藥間隔至有效防止新病灶出現的鞏固結束劑量或給藥間隔。

33. 如請求項 32 所述的方法，其還包括維持階段，其中

（iii）在所述維持階段期間，繼續所述 FcRn 拮抗劑和/或所述潑尼松或等同物的鞏固結束劑量或給藥間隔直至完全清除病灶。

34. 如請求項 32 或請求項 33 所述的方法，其中在所述誘導階段期間所述 FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 30 mg/kg 的劑量靜脈內施用。

35. 如請求項 32 或請求項 33 所述的方法，其中在所述誘導階段期間所述 FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 的劑量靜脈內施用。

36. 如請求項 32 或請求項 33 所述的方法，其中在所述誘導階段期間所述 FcRn 拮抗劑以 25 mg/kg 的劑量靜脈內施用。

37. 如請求項 32 或請求項 33 所述的方法，其中在所述誘導階段期間所述 FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 的固定劑量皮下施用。

38. 如請求項 32 或請求項 33 所述的方法，其中在所述誘導階段期間所述 FcRn 拮抗劑首先在同一天以約 1000 mg 的固定劑量兩次皮下施用。

39. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述物件患有難治性天皰瘡。

40. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述物件患有新診斷的尋常型天皰瘡，其中天皰瘡疾病面積指數（PDAI）評分≥15。

41. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述物件患有復發性尋常型天皰瘡。

42. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述物件患有新診斷的落葉型天皰瘡，其中天皰瘡疾病面積指數（PDAI）評分≥15。

43. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述物件患有復發性落葉型天皰瘡。

44. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述物件是利妥昔單抗難治性的。

45. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述物件是皮質類固醇不耐受的。

46. 前述請求項中任一項所述的方法，其還包括向所述物件施用 B 細胞消耗劑。

47. 前述請求項中任一項所述的方法，其中所述 B 細胞消耗劑是利妥昔單抗。

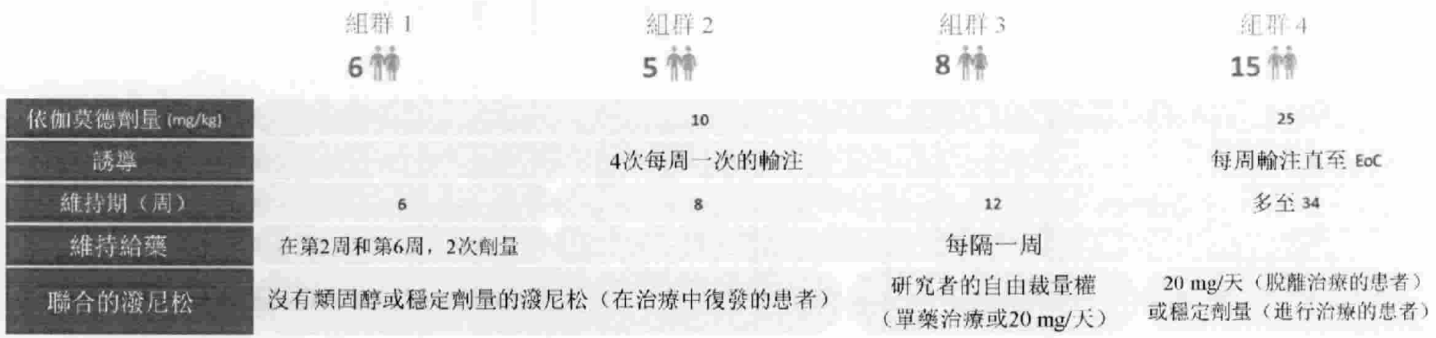
組群 1
6
組群 2
5
組群 3
8
組群 4
15
依伽莫德劑量 (mg/kg)
10
25
誘導
4次每周一次的輸注
每周輸注直至 EoC
維持期（周）
6
8
12
多至 34
維持給藥
在第2周和第6周，2次劑量
每隔一周
聯合的潑尼松
沒有類固醇或穩定劑量的潑尼松（在治療中復發的患者）
研究者的自由裁量權
（單藥治療或20 mg/天）
20 mg/天（脫離治療的患者）
或穩定劑量（進行治療的患者）

圖1

圖式

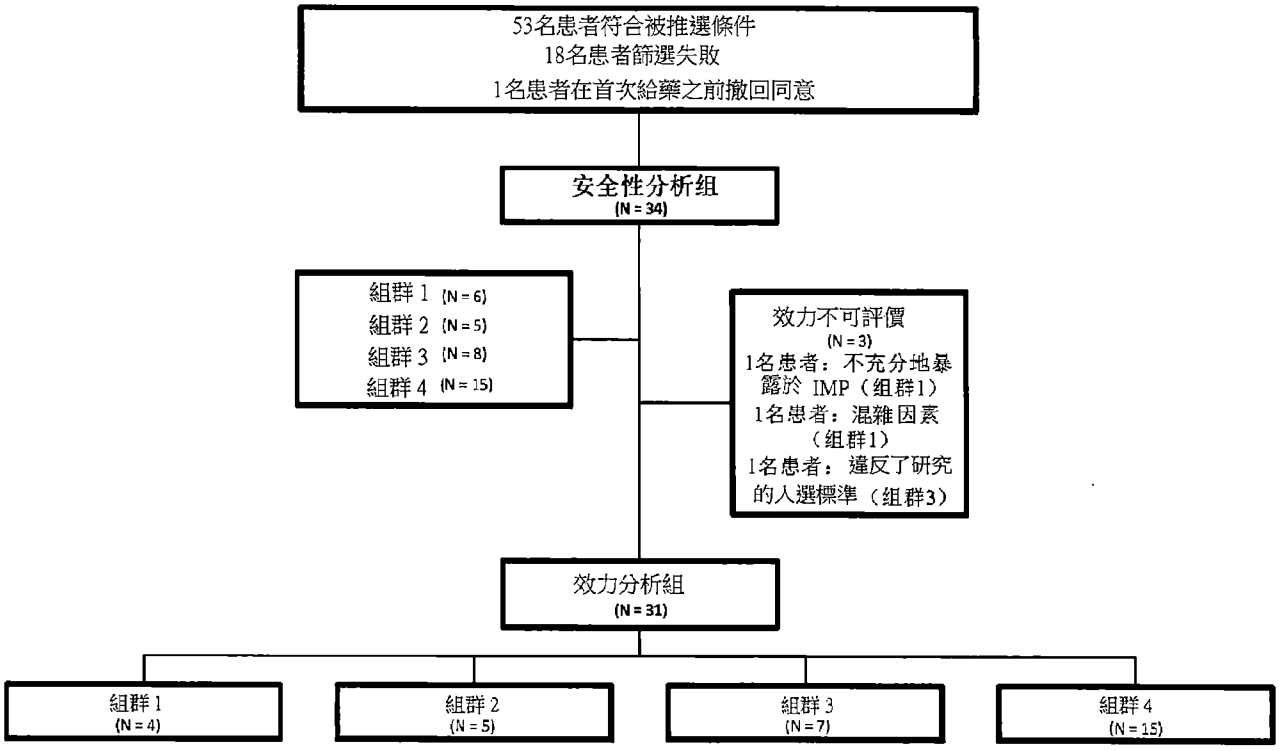
53名患者符合被推選條件
18名患者篩選失敗
1名患者在首次給藥之前撤回同意
安全性分析組
(N = 34)
組群 1 (N = 6)
組群 2 (N = 5)
組群 3 (N = 8)
組群 4 (N = 15)
效力不可評價
(N = 3)
1名患者：不充分地暴露於 IMP（組群1）
1名患者：混雜因素（組群1）
1名患者：違反了研究的入選標準（組群3）
效力分析組
(N = 31)
組群 1
(N = 4)
組群 2
(N = 5)
組群 3
(N = 7)
組群 4
(N = 15)

圖2

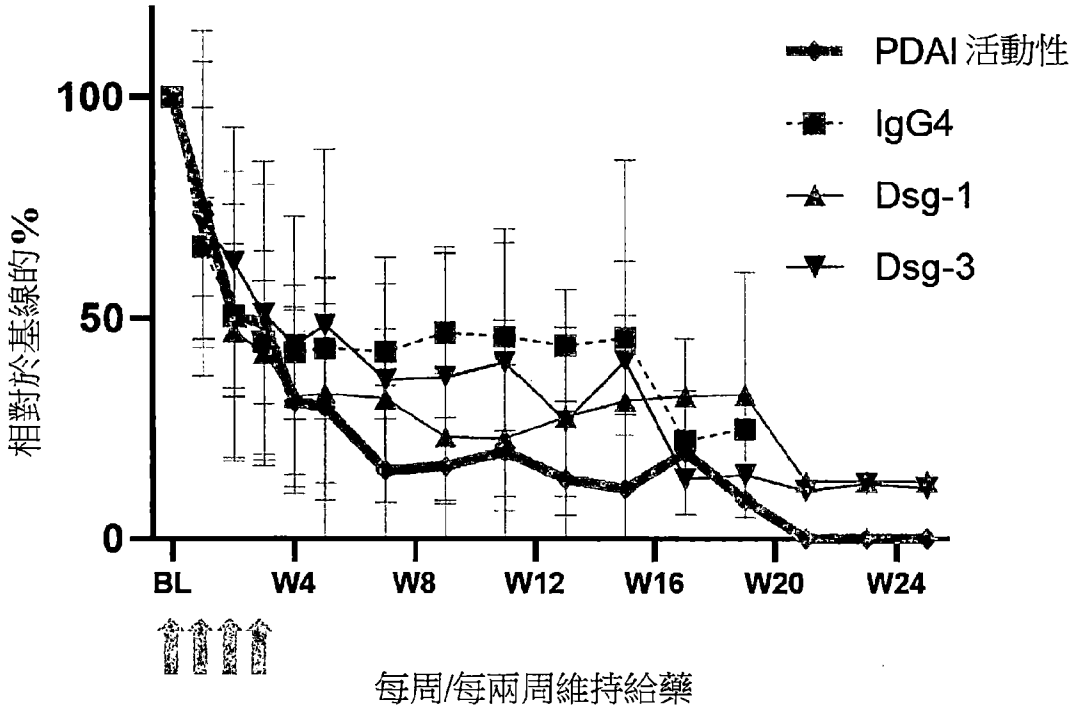
PDAI 活動性
IgG4
Dsg-1
Dsg-3
100
50
0
相對於基線的%
BL
W4
W8
W12
W16
W20
W24
每周/每兩周維持給藥

圖3

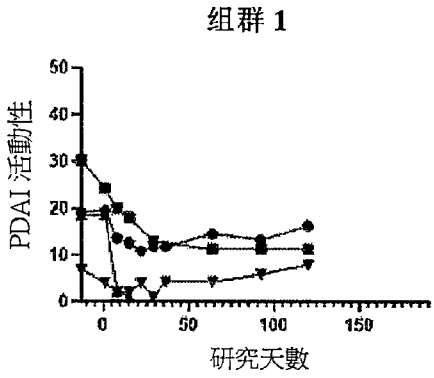

圖4A

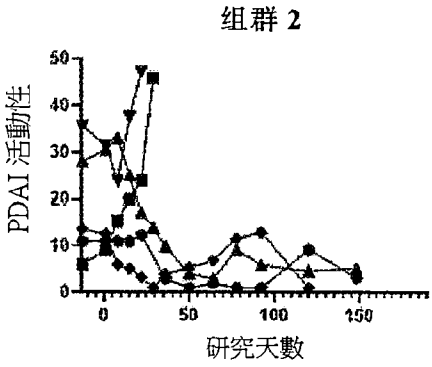

圖4B

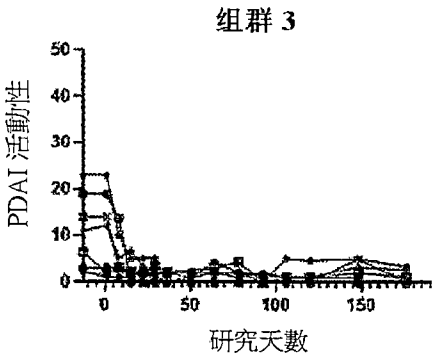

圖4C

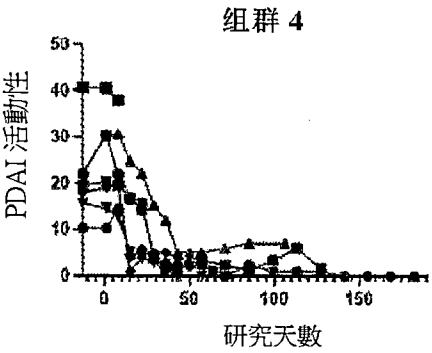

圖4D

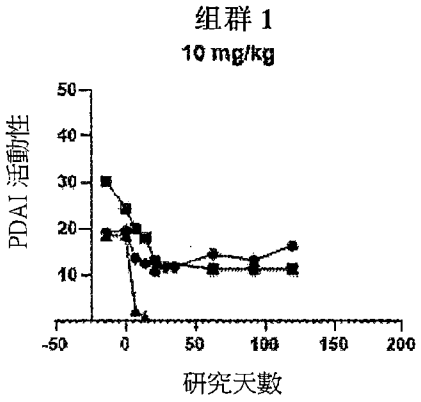

圖5A

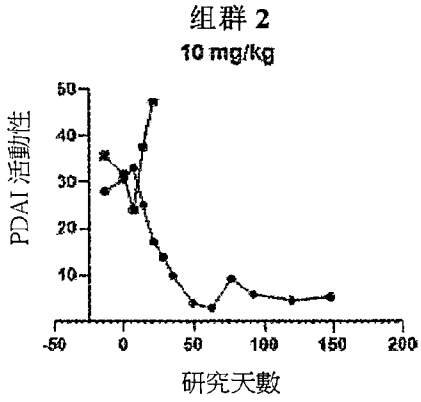

圖5B

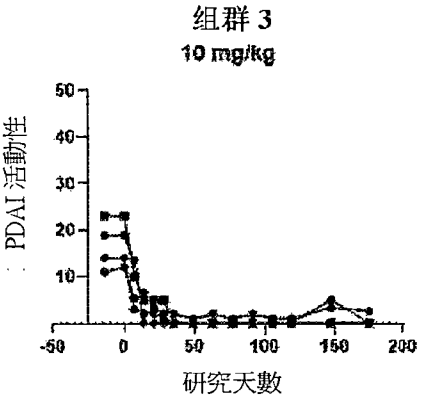

圖5C

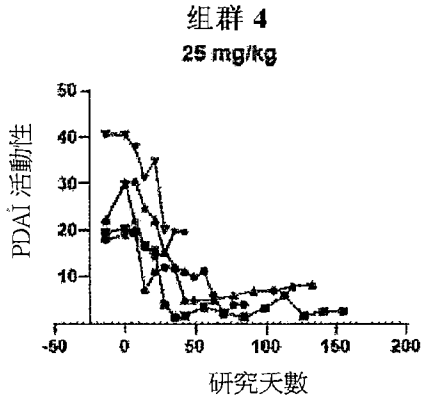

圖5D

組群 1

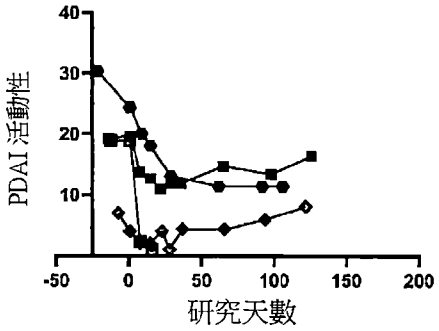

圖6A

組群 2

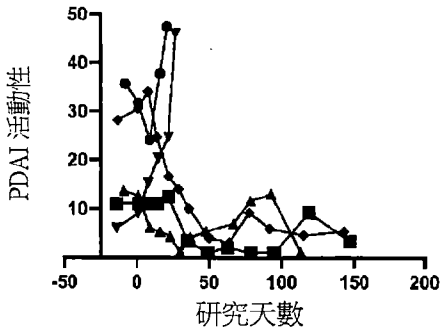

圖6B

組群 3

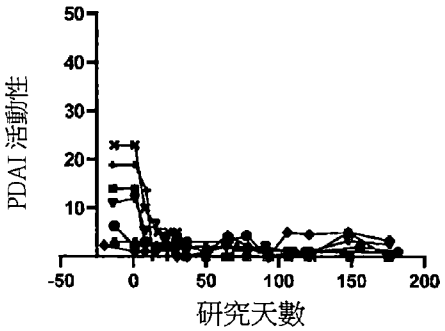

圖6C

組群 4-PV患者

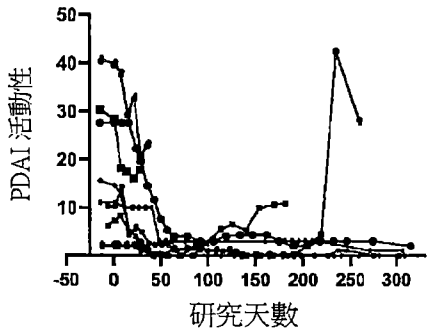

圖6D

組群4-PF患者

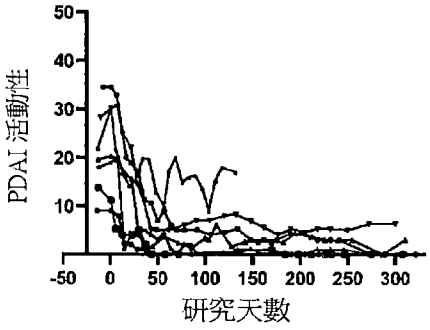

圖6E

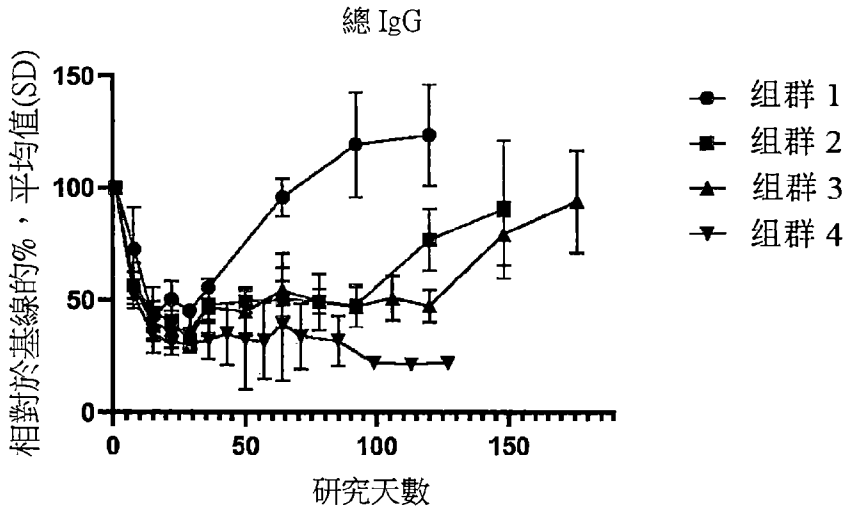
總 IgG
相對於基線的%，平均值(SD)
150
100
50
0
0
50
100
150
研究天數
组群 1
组群 2
组群 3
组群 4

圖7A

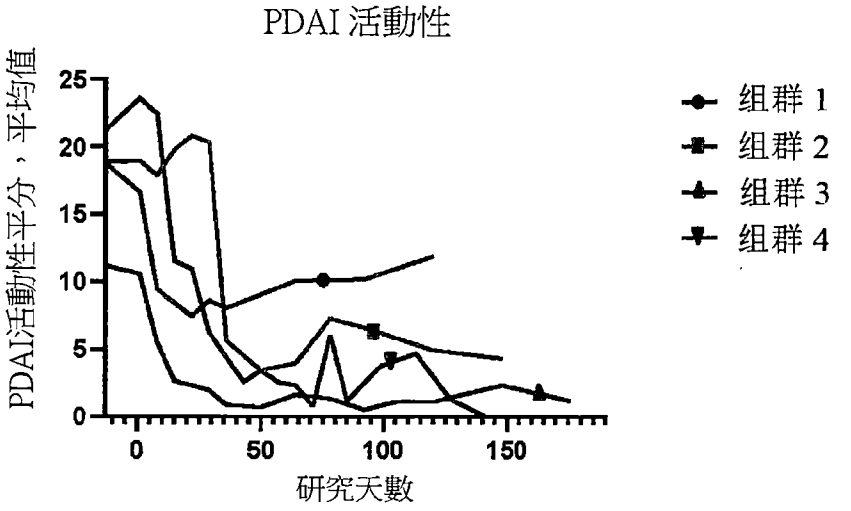
PDAI 活動性
PDAI活動性平分，平均值
25
20
15
10
5
0
0
50
100
150
研究天數
组群 1
组群 2
组群 3
组群 4

圖7B

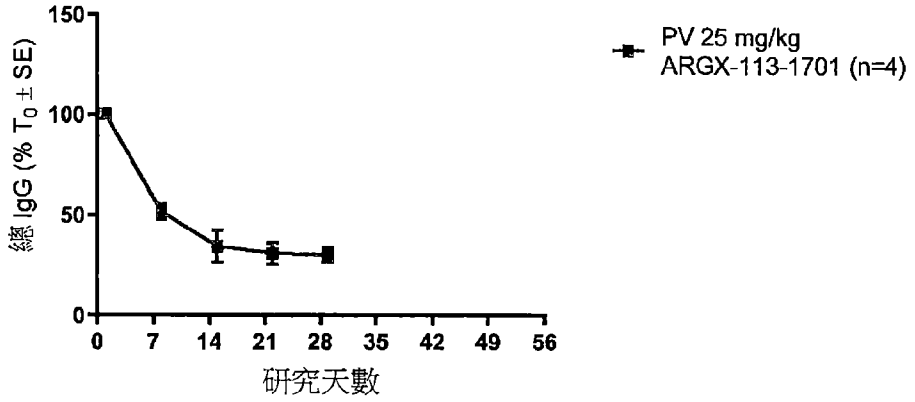
150
100
50
0
總 IgG (% T_0 ± SE)
0 7 14 21 28 35 42 49 56
研究天數
PV 25 mg/kg
ARGX-113-1701 (n=4)

圖8A

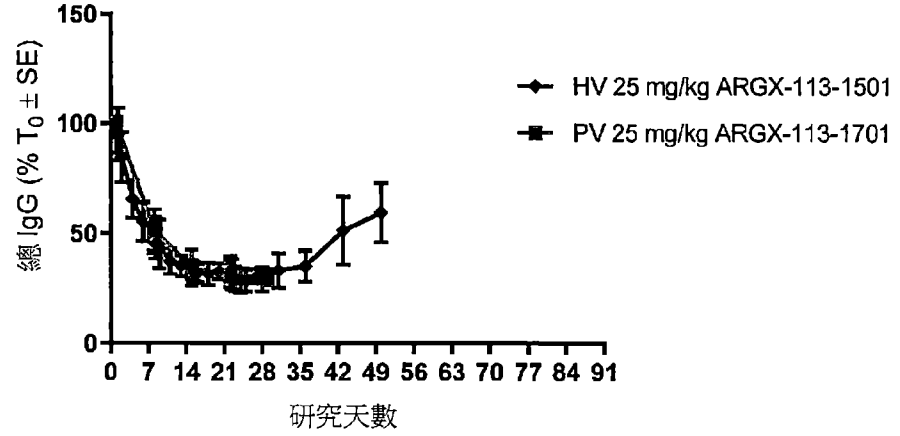
150
100
50
0
總 IgG (% T_0 ± SE)
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91
研究天數
HV 25 mg/kg ARGX-113-1501
PV 25 mg/kg ARGX-113-1701

圖8B

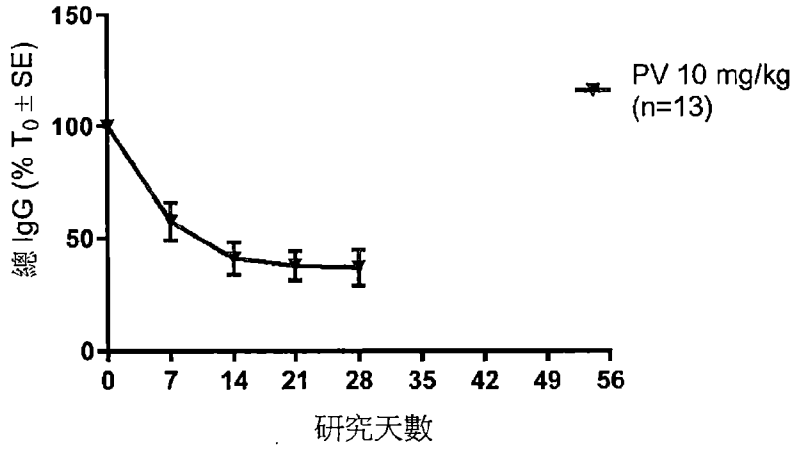
150
100
50
0
總 IgG (% T_0 ± SE)
0 7 14 21 28 35 42 49 56
研究天數
PV 10 mg/kg
(n=13)

圖9A

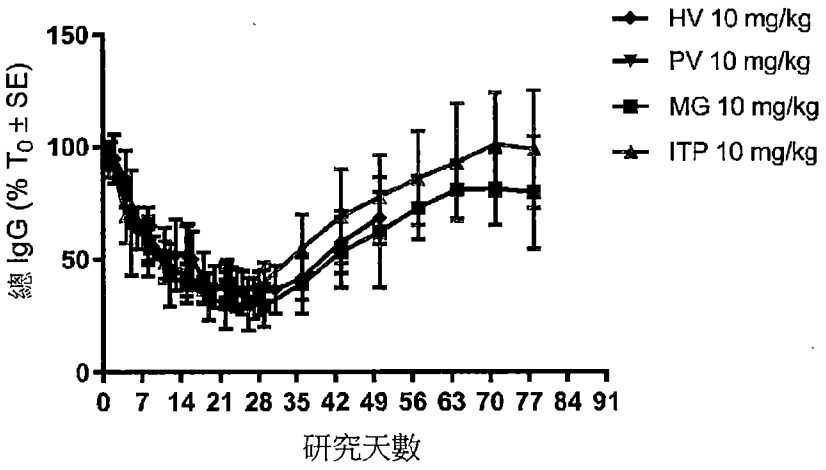
150
100
50
0
總 IgG (% T_0 ± SE)
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91
研究天數
HV 10 mg/kg
PV 10 mg/kg
MG 10 mg/kg
ITP 10 mg/kg

圖9B

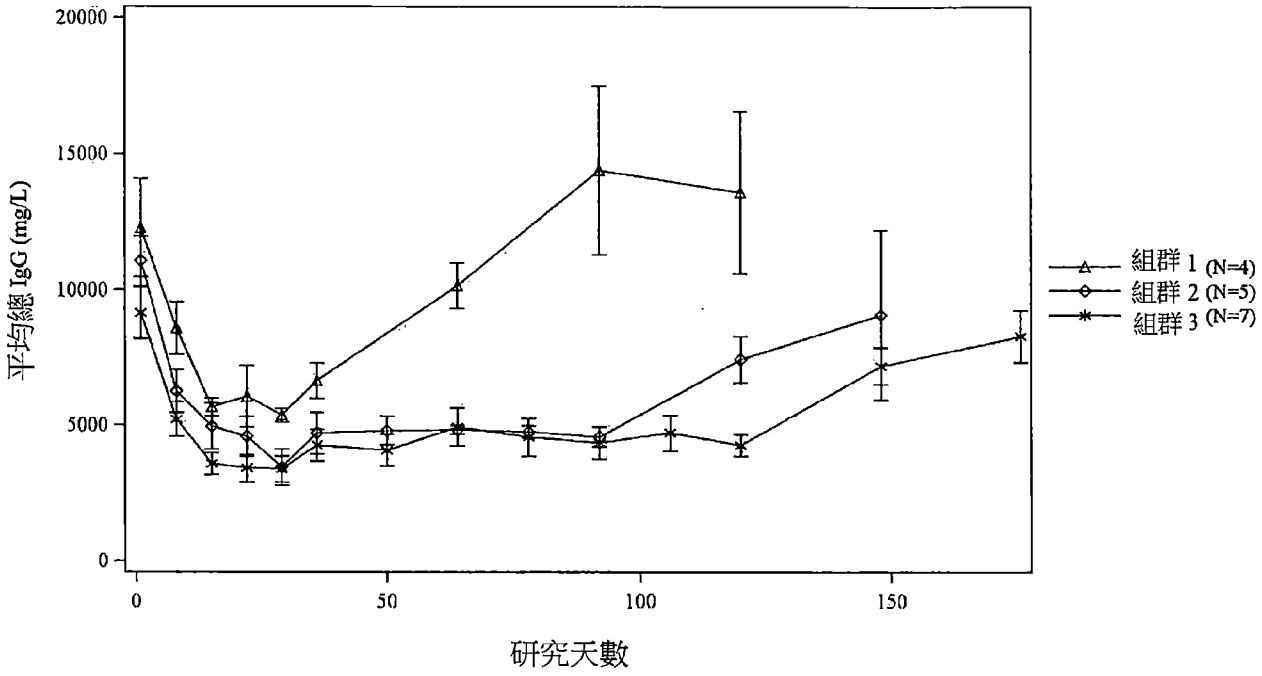
20000
15000
10000
5000
0
平均總 IgG (mg/L)
0
50
100
150
研究天數
組群 1 (N=4)
組群 2 (N=5)
組群 3 (N=7)

圖10A

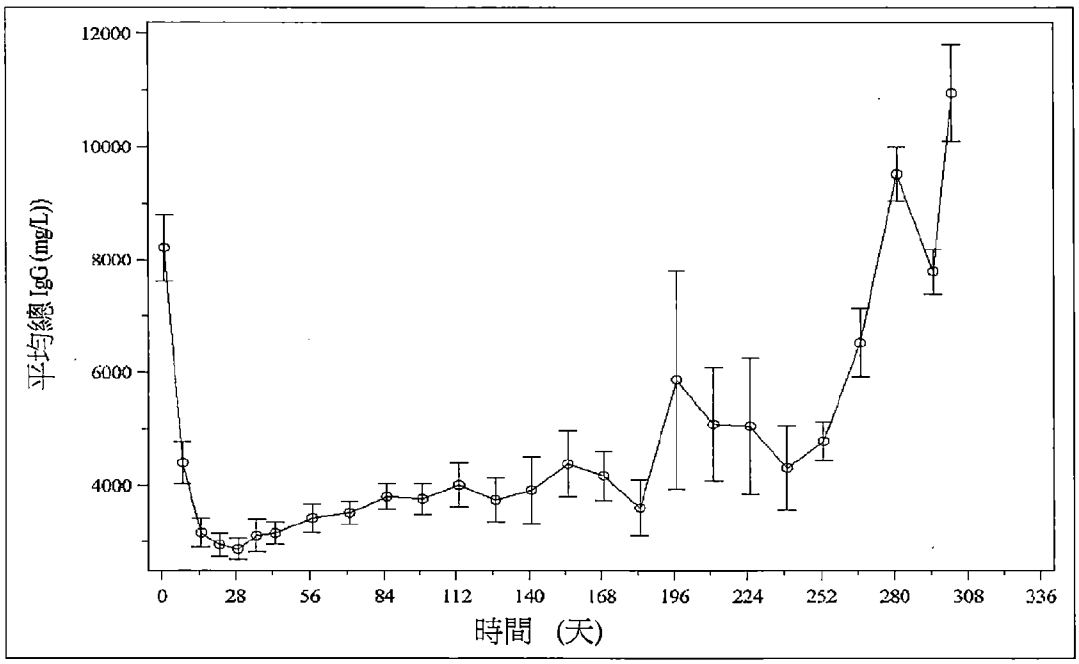
12000
10000
8000
6000
4000
平均總 IgG (mg/L))
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
時間 (天)

圖10B

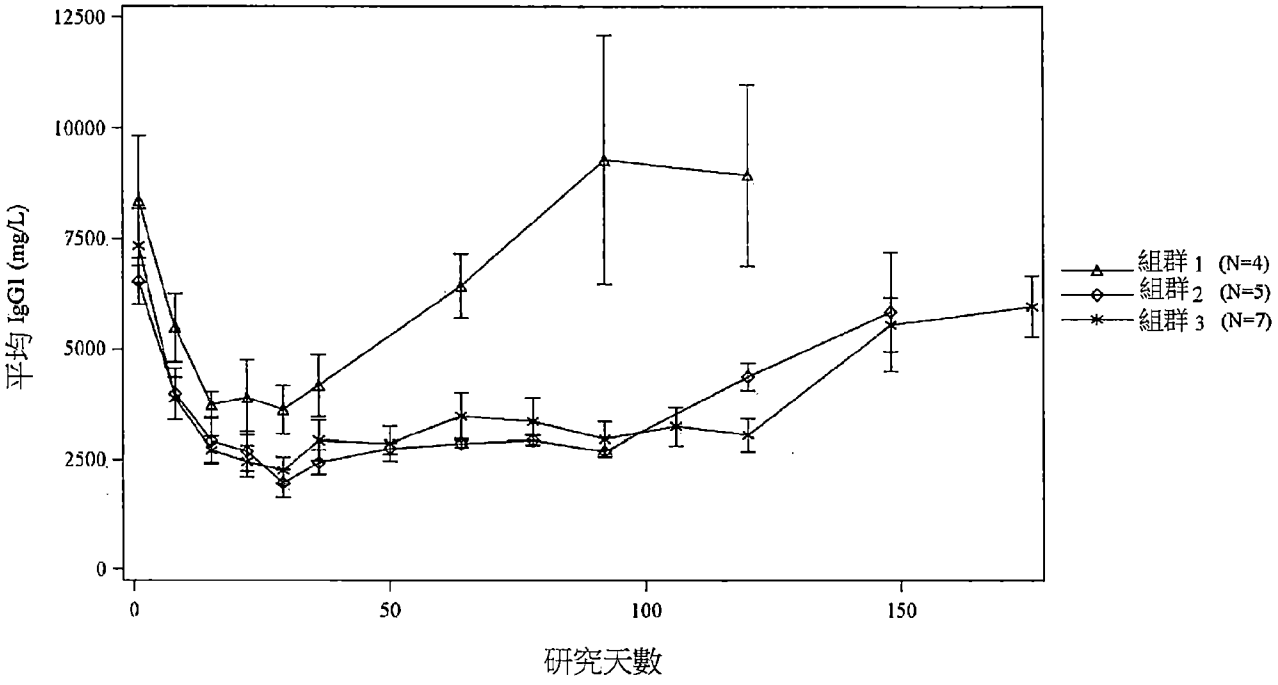
12500
10000
7500
5000
2500
0
平均 IgG1 (mg/L)
0
50
100
150
研究天數
組群 1 (N=4)
組群 2 (N=5)
組群 3 (N=7)

圖11A

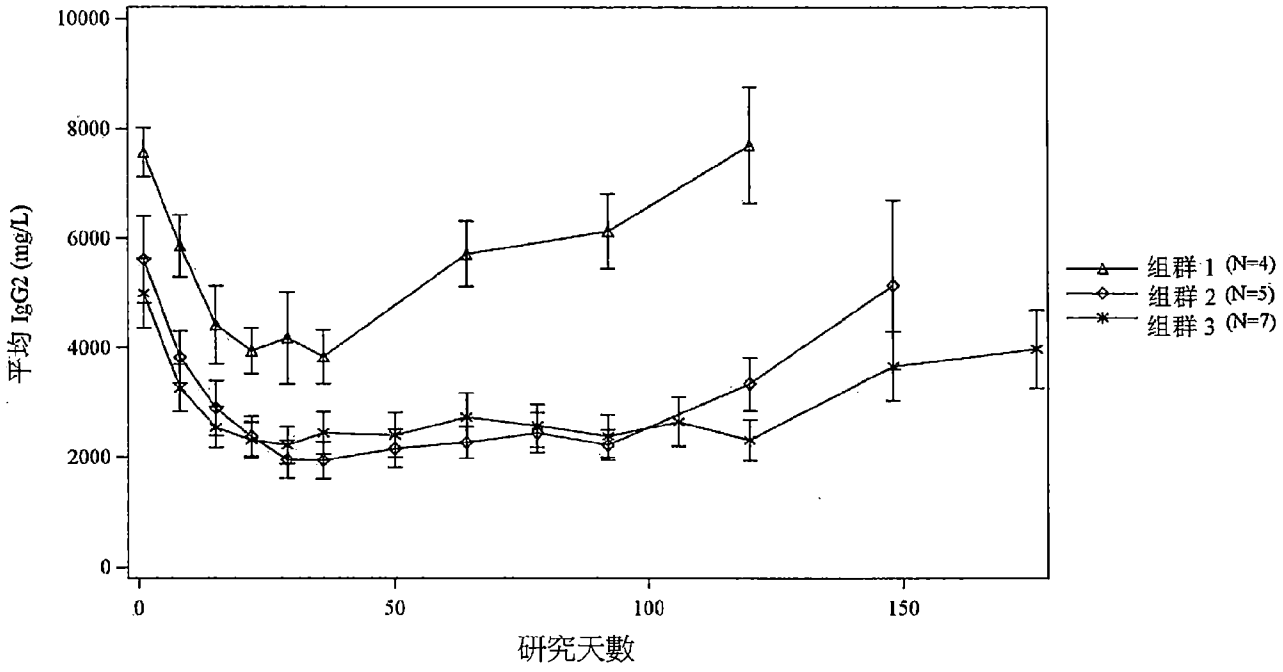
10000
8000
6000
4000
2000
0
平均 IgG2 (mg/L)
0
50
100
150
研究天數
組群 1 (N=4)
組群 2 (N=5)
組群 3 (N=7)

圖11B

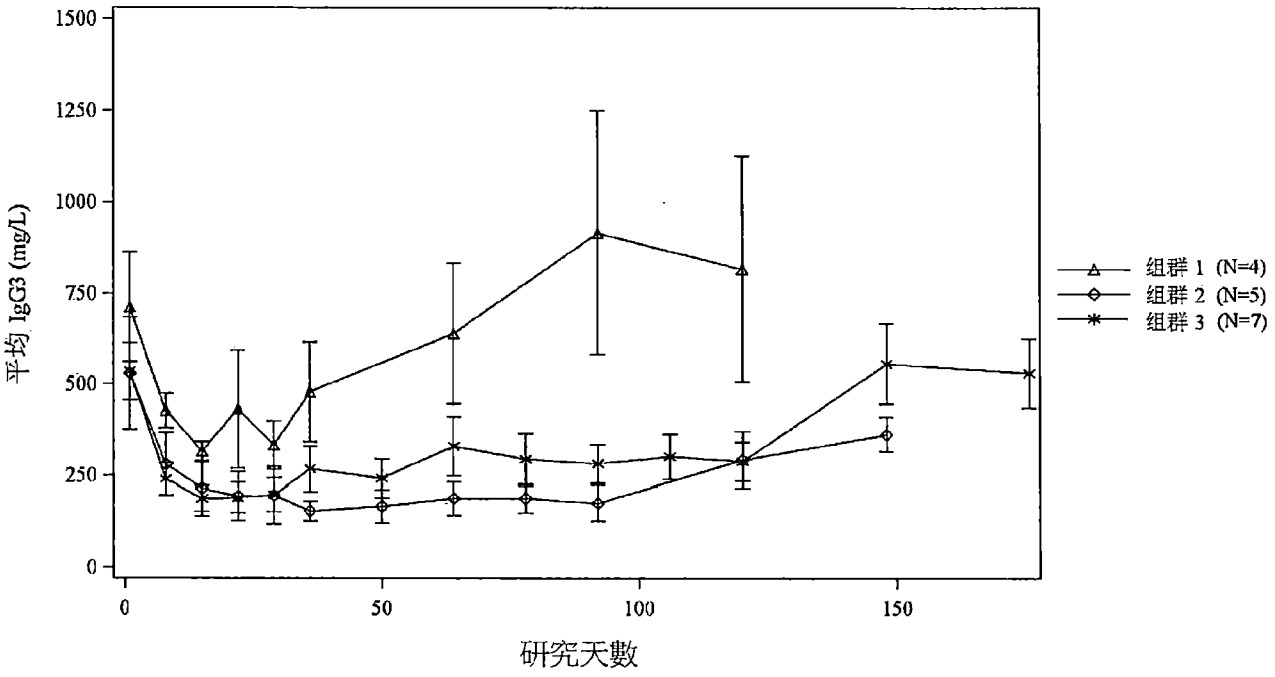
1500
1250
1000
750
500
250
0
平均 IgG3 (mg/L)
0
50
100
150
研究天數
組群 1 (N=4)
組群 2 (N=5)
組群 3 (N=7)

圖11C

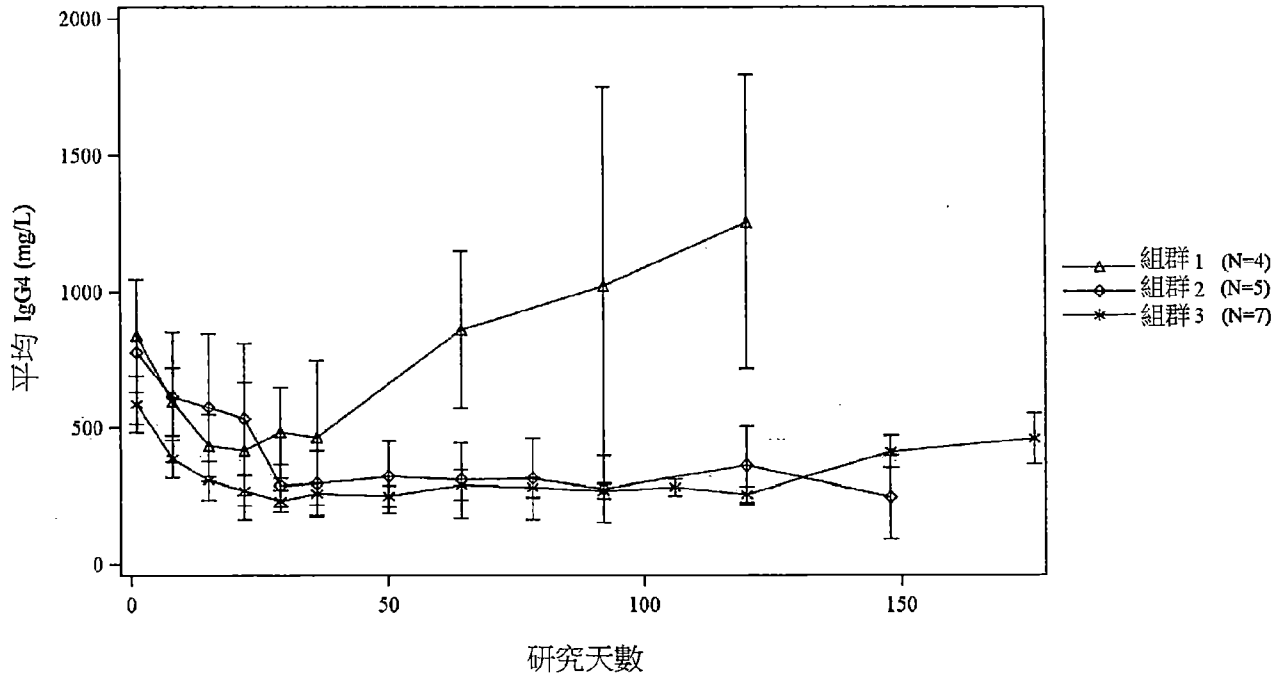
2000
1500
1000
500
0
平均 IgG4 (mg/L)
0
50
100
150
研究天數
組群 1 (N=4)
組群 2 (N=5)
組群 3 (N=7)

圖11D

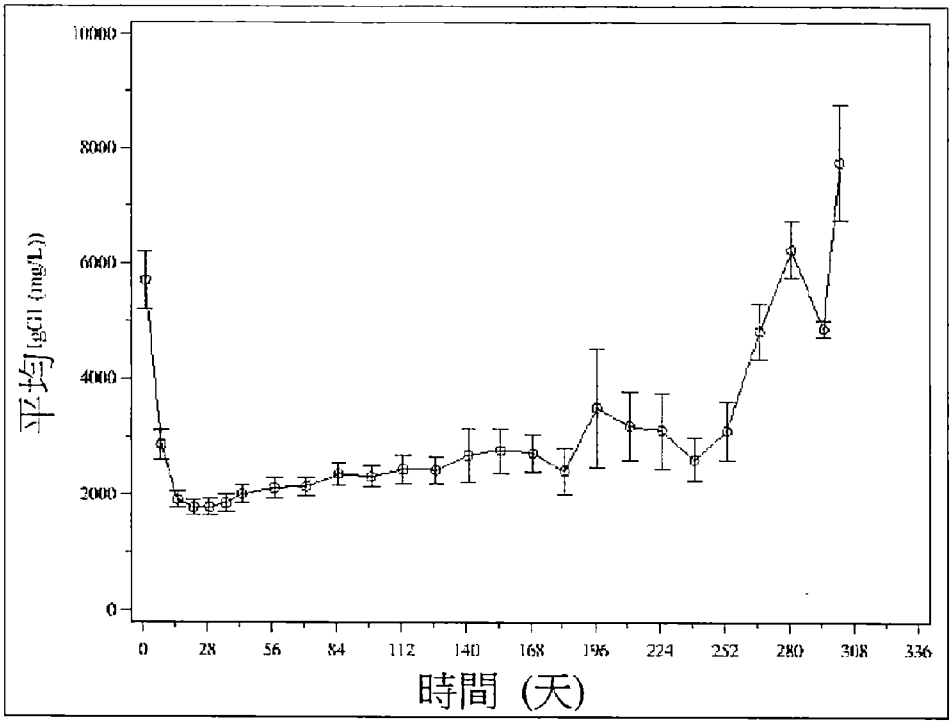
10000
8000
6000
4000
2000
0
平均 IgG1 (mg/L))
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
時間 (天)

圖11E

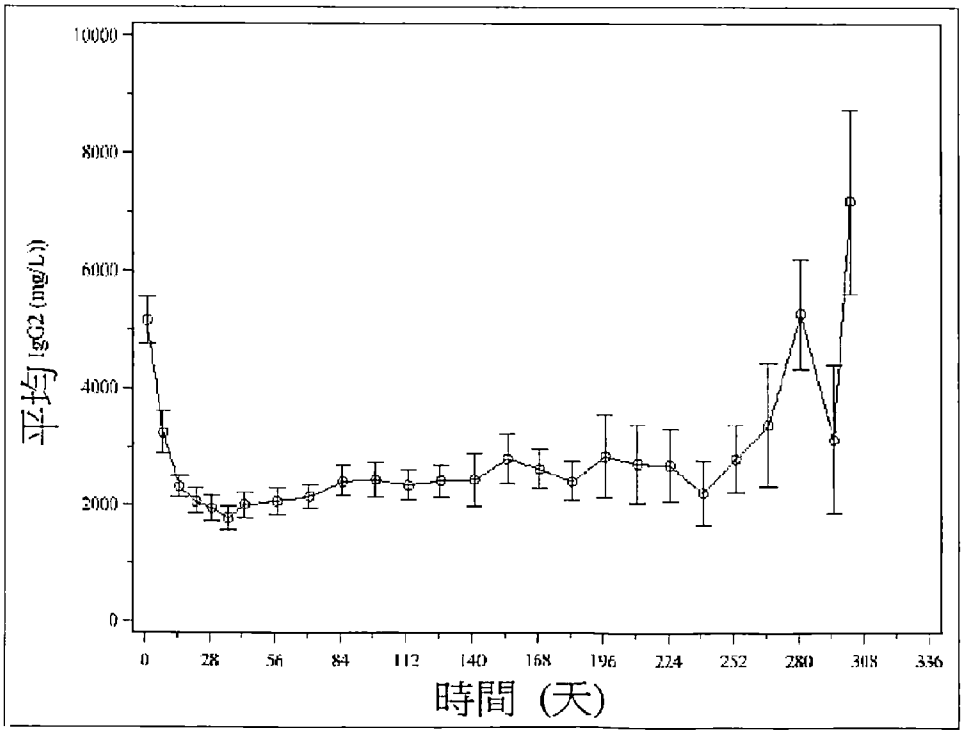
10000
8000
6000
4000
2000
0
平均 IgG2 (mg/L))
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
時間 (天)

圖11F

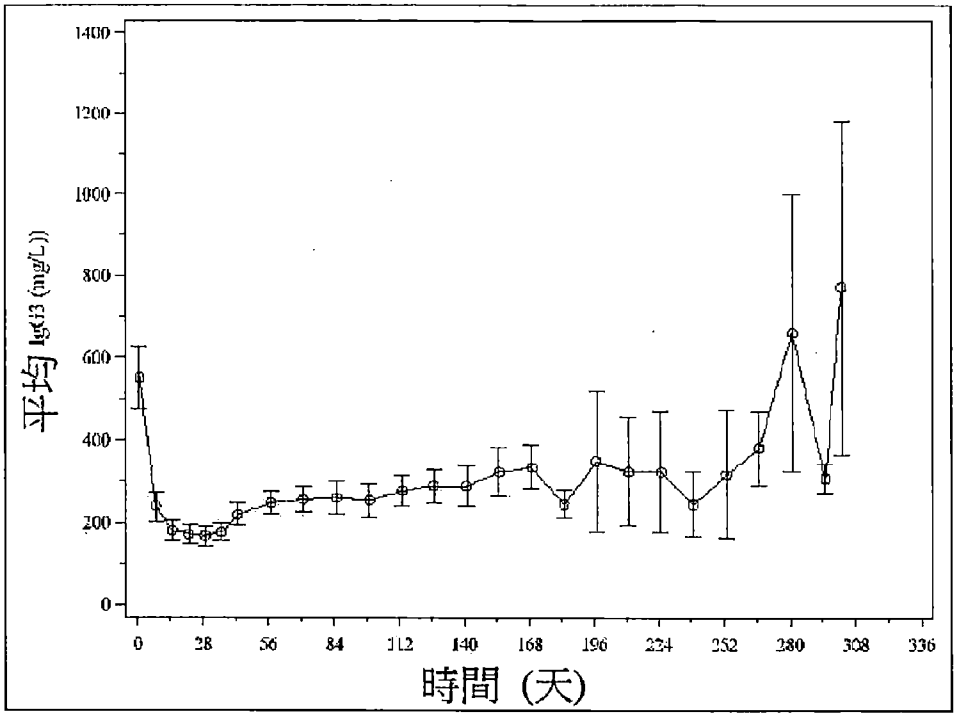
平均 IgG3 (mg/L))
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
時間 (天)

圖11G

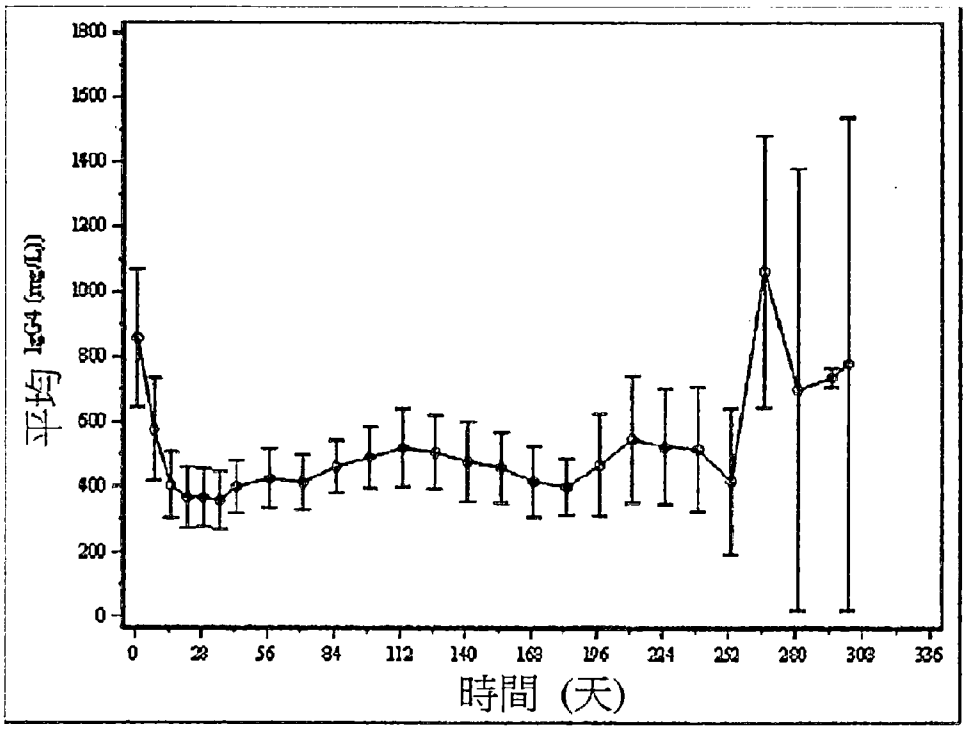
平均 IgG4 (mg/L))
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
時間 (天)

圖11H

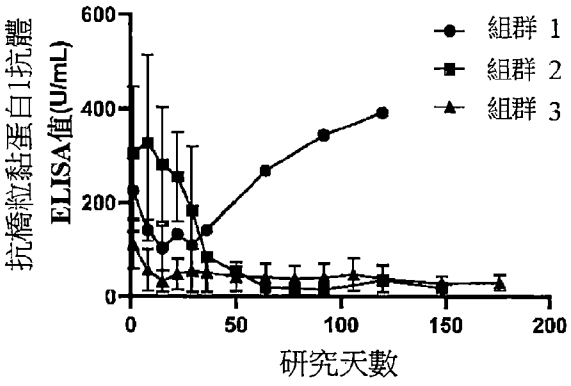

圖12A

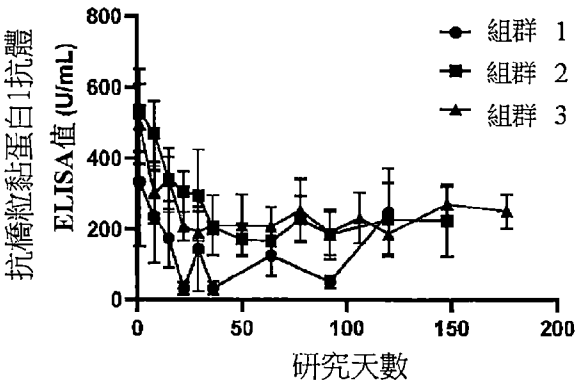

圖12C

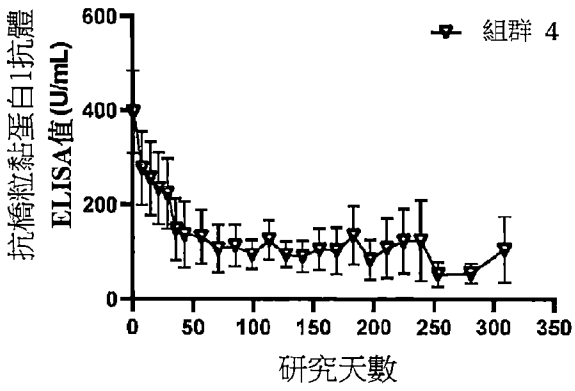

圖12B

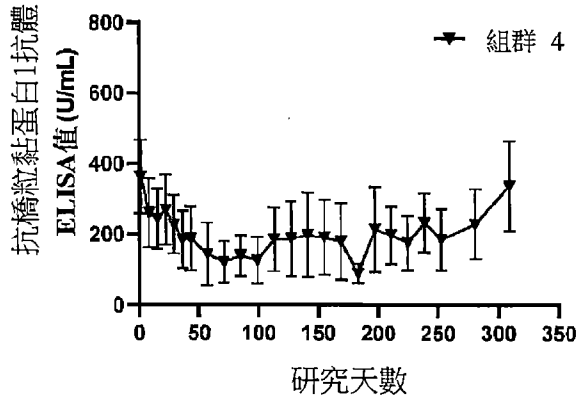

圖12D

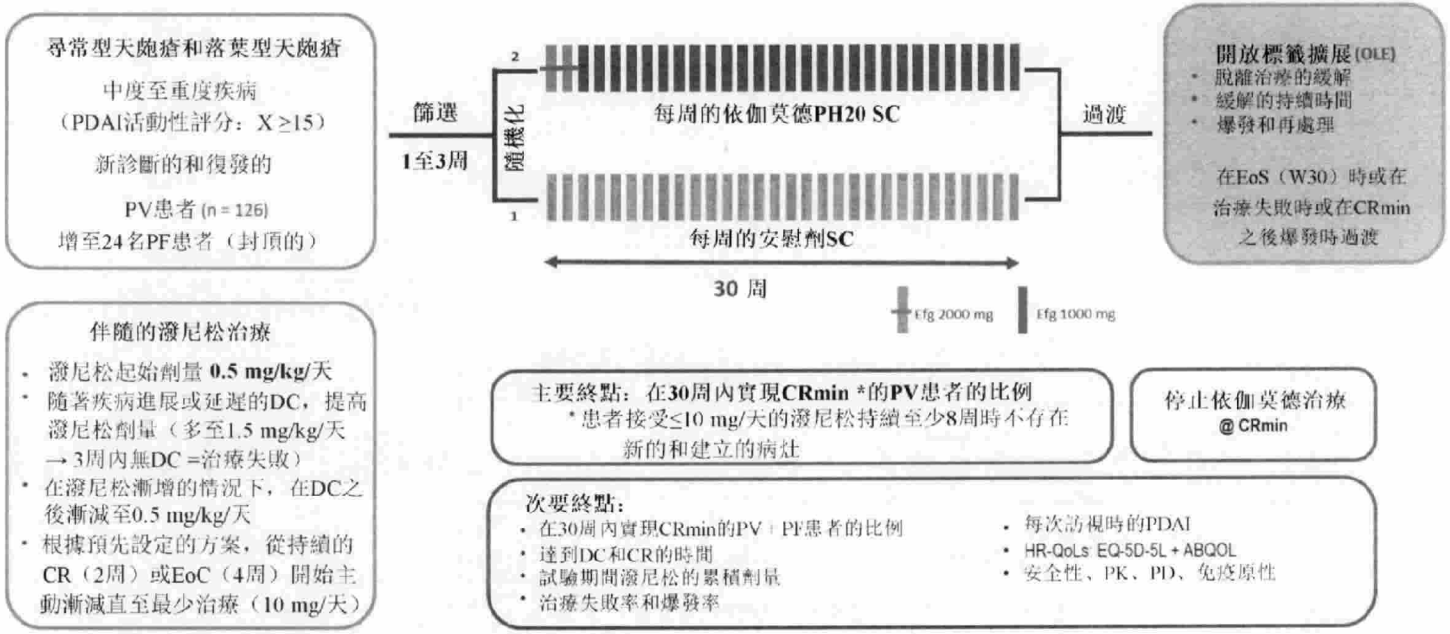
尋常型天皰瘡和落葉型天皰瘡
中度至重度疾病
（PDAI活動性評分：X≥15）
新診斷的和復發的
PV患者 (n = 126)
增至24名PF患者（封頂的）
篩選
1至3周
隨機化
2
1
每周的依伽莫德PH20 SC
每周的安慰劑SC
30 周
Efg 2000 mg
Efg 1000 mg
過渡
開放標籤擴展 (OLE)
• 脫離治療的緩解
• 緩解的持續時間
• 爆發和再處理
在EoS（W30）時或在治療失敗時或在CRmin之後爆發時過渡
伴隨的潑尼松治療
• 潑尼松起始劑量 0.5 mg/kg/天
• 隨著疾病進展或延遲的DC，提高潑尼松劑量（多至1.5 mg/kg/天 → 3周內無DC =治療失敗）
• 在潑尼松漸增的情況下，在DC之後漸減至0.5 mg/kg/天
• 根據預先設定的方案，從持續的CR（2周）或EoC（4周）開始主動漸減直至最少治療（10 mg/天）
主要終點：在30周內實現CRmin *的PV患者的比例
*患者接受≤10 mg/天的潑尼松持續至少8周時不存在新的和建立的病灶
停止依伽莫德治療
@ CRmin
次要終點：
• 在30周內實現CRmin的PV + PF患者的比例
• 達到DC和CR的時間
• 試驗期間潑尼松的累積劑量
• 治療失敗率和爆發率
• 每次訪視時的PDAI
• HR-QoLs EQ-5D-5L + ABQOL
• 安全性、PK、PD、免疫原性

圖13

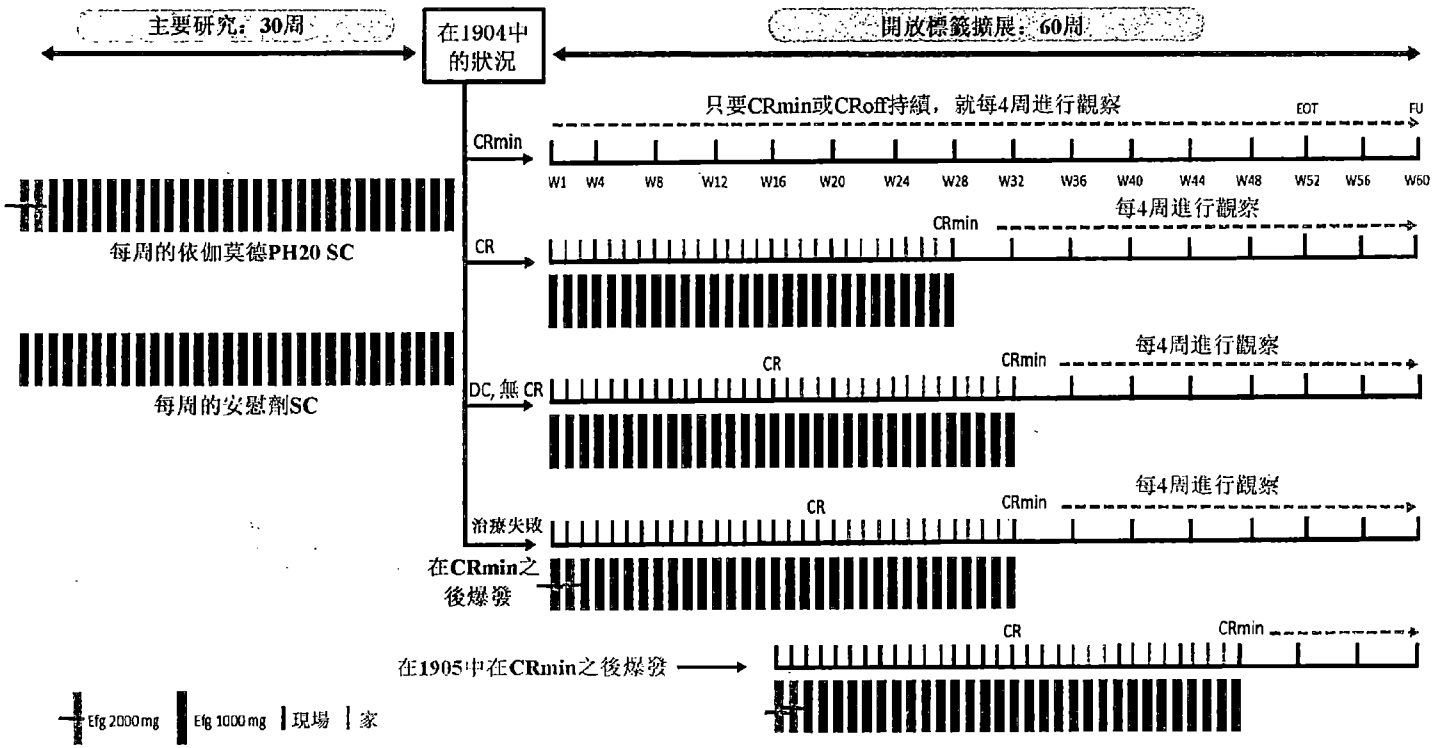
主要研究：30周
在1904中的狀況
開放標籤擴展：60周
只要CRmin或CRoff持續，就每4周進行觀察
EOT
FU
CRmin
W1 W4 W8 W12 W16 W20 W24 W28 W32 W36 W40 W44 W48 W52 W56 W60
每周的依伽莫德PH20 SC
CR
CRmin
每4周進行觀察
每周的安慰劑SC
DC, 無 CR
CR
CRmin
每4周進行觀察
治療失敗
CR
CRmin
每4周進行觀察
在CRmin之後爆發
在1905中在CRmin之後爆發
CR
CRmin
Efg 2000mg
Efg 1000mg
現場
家

圖14

補充序列表

<110> (比利時商阿根思公司)ARGENX BV

<120> 用於治療天皰瘡病症的方法

<130> 712706: AGX5-052PC

<140> TW 110100878
<141> 2020-01-08

<150> US 62/958,543
<151> 2020-01-08

<150> US 62/960,647
<151> 2020-01-13

<160> 7

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽

<400> 1

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 2
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽

<400> 2

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 3
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽

<400> 3

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
20 25 30

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu Lys
195 200 205

Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 4
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽

<400> 4

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Gly Ile Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 5
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽

<400> 5

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

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

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 6
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽

<400> 6

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val Gly Ala
20 25 30

Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Phe Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Thr Leu Asp Ser Gly Ile Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 7
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽

<400> 7

Glu Val Pro Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Asp Ser Asp Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Thr Gly Ile Val Arg Pro Phe Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

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

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

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

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

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

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

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

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440