



(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 202521583 A

(43)公開日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：113138059

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 31 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/31 美國

62/799,698

2019/05/22 美國

62/851,474

2019/11/14 美國

62/935,395

2019/12/03 歐洲專利局

19306553.9

(71)申請人：法商賽諾菲生物技術公司 (法國) SANOFI BIOTECHNOLOGY (FR)

法國

美商再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴雷 科梅爾 萊迪 BARET-CORMEL, LYDIE (FR)；蒙塔亨 譚雅 MOMTAHEN, TANYA (US)；菲歐瑞 斯特凡諾 FIORE, STEFANO (US)；凡阿戴斯伯格 珍妮特 VAN ADELSBERG, JANET (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：11 共 0 頁

(54)名稱

用於治療幼年原發性關節炎之組成物及方法

(57)摘要

本公開文本提供了使用特異性結合人介白素-6 受體(hIL-6R)的抗體治療和改善全身型幼年原發性關節炎和多關節病程幼年原發性關節炎的症狀的組成物和方法。

The present disclosure provides compositions and methods of treating and improving the symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis and polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis using an antibody that specifically binds human interleukin-6 receptor (hIL-6R).

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療幼年原發性關節炎之組成物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING JUVENILE
IDIOPATHIC ARTHRITIS

【中文】

本公開文本提供了使用特異性結合人介白素-6受體 (hIL-6R) 的抗體治療和改善全身型幼年原發性關節炎和多關節病程幼年原發性關節炎的症狀的組成物和方法。

【英文】

The present disclosure provides compositions and methods of treating and improving the symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis and polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis using an antibody that specifically binds human interleukin-6 receptor (hIL-6R).

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療幼年原發性關節炎之組成物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING JUVENILE
IDIOPATHIC ARTHRITIS

【技術領域】

本公開文本涉及幼年原發性關節炎的治療領域，如全身型幼年原發性關節炎和多關節病程(polyarticular-course)幼年原發性關節炎(其包括多關節和擴展性少關節幼年原發性關節炎)。本發明的某些方面涉及介白素-6受體(IL-6R)拮抗劑，如抗IL-6R抗體，用於治療全身型幼年原發性關節炎和多關節病程幼年原發性關節炎的用途。

【先前技術】

幼年原發性關節炎(JIA)是兒童最常見的風濕性疾病。國際風濕病學協會聯盟(ILAR)將JIA定義為病因不明的關節炎，其發病於16歲前，並且在排除其他已知病症的情況下持續至少6週(Petty, R.E.等人, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2; Giannini, E.H.等人, 1997 Arthritis Rheum. 40(7):1202-9; 以及Macaubas, C.等人, 2009 Nat Rev Rheumatol. 5(11):616-26)。所述病症包括如由ILAR定義的七個亞型，包括多關節病程JIA和全身型JIA。參見Petty, R.E.等人, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2，將其通過引用以其整體併入本文。

對JIA沒有已知的治癒方法。儘管習用治療可以用於治療受影響的個體，但仍需要更有效的治療來治療持續類型的JIA。

【發明內容】

本公開文本尤其提供了在有需要的受試者中治療JIA的方法，其包括投予有效量的特異性結合IL-6R的抗體。

在一個實施例中，JIA是全身型JIA（sJIA）。

在一個實施例中，特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列。

在各種實施例中，所述抗體包含重鏈可變區（VH）和輕鏈可變區（VL）；其中VH包含在SEQ ID NO: 1序列中發現的三個互補決定區（CDR），並且其中VL包含在SEQ ID NO: 2序列中發現的三個CDR。在各種實施例中，抗IL-6R抗體或其抗原結合片段包含三個重鏈互補決定區（HCDR；即HCDR1、HCDR2和HCDR3）和三個輕鏈互補決定區（LCDR，即LCDR1、LCDR2和LCDR3），其中HCDR1包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列；HCDR2包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列；HCDR3包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列；LCDR1包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列；LCDR2包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列；並且LCDR3包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列。

在一個實施例中，所述抗體是薩瑞魯單抗（sarilumab）。

在各種實施例中，沒有其他改善疾病之抗風濕藥物（disease modifying antirheumatic drug，DMARD）與所述抗體一起投予。在一些實施例中，將至少一種其他DMARD投予至受試者。在一個實施例中，將至少一種其他DMARD與抗體一起或同時投予至受試者。

在一些實施例中，受試者患有sJIA的至少一種症狀，如至少1個關節的關節炎持續至少6週，伴有或之前有持續至少2週的發燒；主要發生在軀幹和四肢上的短暫紅斑疹；全身淋巴結病；肝腫大和/或脾腫大；多漿膜炎；體重減輕；疲勞；不適；發燒；外週血白血球（WBC）計數升高（25 000至50 000/mL³）；血小板計數增加（例如， $> 1 \times 10^6$ ），紅細胞沉降率（ESR）明顯升高，為 $> 100 \text{ mm/h}$ ；貧血；和/或相對於健康受試者的高鐵蛋白水平。在一個實施例中，治療受試者包括減輕、減緩或停止這些症狀的進展，或以其他方式改善這些症狀中的任何一種（或其任何組合）。

如本文所用，與JIA相關的“症狀”包括與JIA相關的任何臨床或實驗室（例如，診斷）表現，並且不限於受試者能夠感覺或觀察到的。

在各種實施例中，受試者患有sJIA的至少一種症狀，如跛行；醒來時僵硬；受試者不願使用手臂或腿；活動水平降低；每日高峰形熱（例如，達到

約40°C或至少40°C)；關節腫脹；和/或精細運動活動困難。在所述方法的一個實施例中，在投予所述抗體後，受試者中sJIA的至少一種症狀得到改善。

在所述方法的各種實施例中，所述抗體改善了至少一個分數或度量，如JIA ACR（例如，JIA ACR30、JIA ACR50、JIA ACR70、JIA ACR90和JIA ACR100）、JIA ACR組分（例如，患有活動性關節炎的關節的計數、具有有限運動範圍的關節的計數、疾病活動性的醫師全面評估、急性期反應物如紅細胞沉降率或C反應蛋白（CRP）、兒童健康評估問卷、患者（或父母）總體健康狀況的全面評估）和/或退燒（例如，在首次投予所述抗體時發燒的受試者中）、皮質類固醇（例如，糖皮質激素）使用量自基線的減少和/或幼年關節炎疾病活動性分數（如幼年關節炎疾病活動性分數-27）。在所述方法的各種實施例中，所述改善表徵為至少一個分數或度量，如JIA ACR30、JIA ACR50、JIA ACR70、JIA ACR90和/或JIA ACR100。在所述方法的各種實施例中，所述改善表徵為至少一個分數或度量，如疾病活動性分數的醫師全面評估、總體健康狀況的患者或父母評估、兒童健康評估問卷、患有活動性關節炎的關節的數量、活動受限的關節的數量、高敏C反應蛋白和/或退燒（例如，在首次投予所述抗體時發燒的受試者中）。在各種實施例中，所述改善表徵為至少一種生物標記。在所述方法的各種實施例中，所述抗體引起臨床上無活性的疾病，如華萊士標準所定義。華萊士標準被定義為醫師全面VAS < 1/10，無活動性關節炎，無活動性葡萄膜炎，以及CRP < 10 mg/L。在所述方法的各種實施例中，所述抗體引起臨床上無活性的疾病，如由幼年關節炎疾病活動性分數-27- CRP ≤ 1所定義。在所述方法的各種實施例中，所述抗體引起臨床上無活性的疾病或低疾病活性，如由幼年關節炎疾病活動性分數-27- CRP ≤ 3.8所定義。

在所述方法的一個實施例中，受試者對當前的治療沒有足夠的反應，並且被認為是生物類改善疾病抗風濕藥物的候選者。

在所述方法的一個實施例中，受試者年齡在約1歲與約17歲之間。在其他實施例中，受試者的年齡在約4歲與約6歲之間，或者在約12歲與約18歲之間。

在所述方法的一個實施例中，受試者具有5個或更多個活動關節，或者

2個活動關節和全身症狀（例如發燒）。在所述方法的一個實施例中，儘管糖皮質激素的劑量穩定了至少3天，受試者在任何連續7天中的至少3天中具有5個或更多個活動關節或者2個或更多個活動關節，以及sJIA發燒高於約37.5°C。

「活動關節(active joint)」是 (i) 不是由於畸形導致的關節內腫脹，和/或 (ii) 伴隨疼痛或壓痛的活動受限的關節。

在所述方法的一個實施例中，JIA是多關節病程JIA（pcJIA）。在某些實施例中，pcJIA是擴展性少關節JIA。在各種實施例中，pcJIA是類風濕因子（RF）陽性多關節JIA。在一些實施例中，pcJIA是RF陰性多關節JIA。在所述方法的一個實施例中，受試者的年齡在約12歲與約14歲之間，或者在約7歲與約9歲之間。

在一個實施例中，特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列。

在各種實施例中，所述抗體包含VH和VL，其中VH包含在SEQ ID NO: 1序列中發現的三個CDR，並且其中VL包含在SEQ ID NO: 2序列中發現的三個CDR。在各種實施例中，抗IL-6R抗體或其抗原結合片段包含三個HCDR（即HCDR1、HCDR2和HCDR3）和三個LCDR（即LCDR1、LCDR2和LCDR3），其中HCDR1包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列；HCDR2包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列；HCDR3包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列；LCDR1包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列；LCDR2包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列；並且LCDR3包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列。

在一個實施例中，所述抗體是薩瑞魯單抗。

在各種實施例中，沒有其他DMARD與所述抗體一起投予。在一些實施例中，將至少一種其他DMARD投予至受試者。在一個實施例中，將至少一種其他DMARD與抗體一起或同時投予至受試者。

在一些實施例中，受試者患有RF陽性多關節JIA的至少一種症狀。在一些實施例中，受試者患有RF陽性多關節JIA的至少一種症狀，如可發展為關節半脫位（例如，在手腕和/或拇指中）的變形性對稱性多關節炎；關節攣縮（例如，近端和遠端指間、近端指間的骨過度生長和手指畸形，如鵝頸或

鈕孔狀畸形)；慢性滑膜炎；關節軟骨喪失和關節旁骨侵蝕；正球性慢性貧血；ESR和C反應蛋白升高；白血球計數；無症狀的頸椎關節炎；和/或小頷畸形。在各種實施例中，受試者具有關節半脫位（例如，在手腕和/或拇指中）和/或關節攣縮（例如，近端和遠端指間、近端指間的骨過度生長和手指畸形，如鵝頸或鈕孔狀畸形）。在一個實施例中，治療受試者包括減輕、減緩或停止這些症狀的進展，或以其他方式改善這些症狀中的任何一種（或其任何組合）。在所述方法的一個實施例中，受試者年齡在約12歲與約14歲之間。

在各種實施例中，受試者患有RF陰性多關節JIA的至少一種症狀。在各種實施例中，受試者患有RF陰性多關節JIA的至少一種症狀，如伴運動減少的對稱性多關節炎、肌肉無力和/或身體機能降低。在一個實施例中，治療受試者包括減輕、減緩或停止這些症狀的進展，或以其他方式改善這些症狀中的任何一種（或其任何組合）。在所述方法的一個實施例中，受試者年齡在約7歲與約9歲之間。

在一個實施例中，受試者患有擴展性少關節JIA的至少一種症狀。在各種實施例中，受試者患有擴展性少關節JIA的至少一種症狀，如在疾病的最初6個月後影響超過4個關節（例如，在較大的關節如膝蓋、腳踝、手腕中）的無菌性炎性滑膜炎；跛行走動；慢性前葡萄膜炎；膝蓋或腳踝慢性關節炎，導致該肢體過度生長，從而導致後續的腿部長度差異；肌肉萎縮（例如，當膝蓋受到影響時，在伸肌如股外側肌、股四頭肌中）；和/或膝蓋或手腕的屈曲攣縮。在一個實施例中，治療受試者包括減輕、減緩或停止這些症狀的進展，或以其他方式改善這些症狀中的任何一種（或其任何組合）。

在各種實施例中，受試者患有pcJIA的至少一種症狀，如跛行；醒來時僵硬；受試者不願使用手臂或腿；活動水平降低；關節腫脹；和/或精細運動活動困難。

在所述方法的一個實施例中，在投予所述抗體後，受試者中pcJIA的至少一種症狀得到改善。在所述方法的各種實施例中，所述改善表徵為至少一個分數或度量，如定義為以下核心組變數中的 $\geq 3/6$ 有改善且不超過1/6惡化的JIA ACR30、JIA ACR50、JIA ACR70、JIA ACR90和JIA ACR 100：(i) 疾病

活動性的醫師全面評估（例如，通過視覺模擬量表（VAS）），(ii) 總體健康狀況的患者或父母評估，(iii) 兒童健康評估問卷（例如，通過兒童健康評估問卷殘疾指數（CHAQ-DI））、(iv) 患有活動性關節炎的關節數量、(v) 活動受限的關節數量，和 (vi) 炎症指數（例如，高敏C反應蛋白）。在一個實施例中，JIA ACR30反應是當 $\geq 3/6$ 核心組變數自基線改善 $\geq 30\%$ 且不超過 $1/6$ 的惡化 $\geq 30\%$ 時。

在所述方法的各種實施例中，疾病活動性的改善表徵為至少一個幼年關節炎疾病活動性分數（如幼年關節炎疾病活動性分數-27，其包括4個量測：疾病活動性的醫師全面評估、健康狀況的父母/患者全面評估、患有活動性疾病的關節的計數和炎症指數（hs-CRP或ESR水平））。

在所述方法的各種實施例中，所述改善表徵為至少一個分數或度量，如疾病活動性的醫師全面評估、總體健康狀況的患者或父母評估、兒童健康評估問卷、患有活動性關節炎的關節的數量、活動受限的關節的數量、高敏C反應蛋白和/或幼年關節炎疾病活動性分數（如幼年關節炎疾病活動性分數-27）。

在所述方法的各種實施例中，所述抗體引起臨床上無活性的疾病，如華萊士標準所定義。華萊士標準被定義為醫師全面VAS $< 1/10$ ，無活動性關節炎，無活動性葡萄膜炎，以及CRP $< 10 \text{ mg/L}$ 。在所述方法的各種實施例中，所述抗體引起臨床上無活性的疾病，如由幼年關節炎疾病活動性分數-27-CRP ≤ 1 所定義。在所述方法的各種實施例中，所述抗體引起臨床上無活性的疾病或低疾病活性，如由幼年關節炎疾病活動性分數-27-CRP ≤ 3.8 所定義。

在所述方法的一個實施例中，受試者年齡在約2歲與約17歲之間。

在各種實施例中，受試者已患有JIA至少6個月。在一個實施例中，受試者已患有關節炎，其在疾病的至少前6個月期間影響了多達4個關節，並且然後在至少前6個月之後發展為影響了5個或更多個關節。在一些實施例中，受試者已患有關節炎，其在疾病的前6個月期間影響了多達4個關節，並且然後在前6個月之後發展為影響了5個或更多個關節。

在所述方法的一個實施例中，受試者具有至少5個患有活動性關節炎的

關節。在所述方法的一個實施例中，受試者患有在疾病的前6個月期間影響5個或更多個關節的關節炎。在所述方法的一個實施例中，關節炎是類風濕因子陰性的。可替代地，在一個實施例中，關節炎是類風濕因子陽性的。

在所述方法的一個實施例中，將所述抗體皮下投予。在所述方法的各種實施例中，將所述抗體每週或每兩週投予。

在所述方法的一個實施例中，將所述抗體以約2 mg/kg至約4 mg/kg的劑量投予。在一個實施例中，將所述劑量每週一次或每2週一次投予。在所述方法的各種實施例中，將所述抗體以每週約2 mg/kg、每週約2.5 mg/kg、每兩週約2 mg/kg、每兩週約2.5 mg/kg、每兩週約3 mg/kg和每兩週約4 mg/kg的劑量使用。在所述方法的各種實施例中，將所述抗體以表1-5中列出的劑量使用。

在所述方法的一些實施例中，受試者具有小於30 kg的體重。

在所述方法的一些實施例中，受試者具有至少約30 kg的體重。在所述方法的一些實施例中，受試者具有小於60 kg的體重。

在所述方法的一些實施例中，受試者為1至17歲。

在所述方法的一些實施例中，受試者是人並且所述抗體是人類抗體。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的方法，其包括投予有效量的特異性結合IL-6R的抗體，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中將所述抗體以每週或每兩週約2 mg/kg至約4mg/kg的劑量投予，其中受試者的體重大於或等於10 kg且小於或等於60 kg。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週約2 mg/kg至約3 mg/kg的劑量或每週約2 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次約2 mg/kg至約3 mg/kg的劑量或每週一次約2 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週約2 mg/kg或約3 mg/kg的劑量投

予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次約2 mg/kg或約3 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週2 mg/kg或3 mg/kg或者每週2 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次2 mg/kg或3 mg/kg或者每週一次2 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週約2.5 mg/kg至約4 mg/kg的劑量或每週約2.5 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次約2.5 mg/kg至約4 mg/kg的劑量或每週一次約2.5 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週約2.5 mg/kg或約4 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次約2.5 mg/kg或約4 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週2.5 mg/kg或4 mg/kg或者每週2.5 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次2.5 mg/kg或4 mg/kg或者每週一次2.5 mg/kg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的方法，其包括投予有效量的特異性結合IL-6R的抗體，其中特異性結合IL-6R的

抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於33 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次61.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於33 kg且小於37.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於37.5 kg且小於42 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次78.75 mg的劑量投予；其中所述受試者的體重大於或等於42 kg且小於46.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於46.5 kg且小於50.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於50.5 kg且小於55 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於55 kg且小於59.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於59.5 kg且小於64 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於64 kg且小於68 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於68 kg且小於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量投予；或者其中受試者的體重大於或等於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的方法，其包括投予有效量的特異性結合IL-6R的抗體，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於31 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於31 kg且小於34 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於34 kg且小於37 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量投予；其中所述受試者的體重大於或等於37 kg且小於39.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於39.5 kg且小於42.5

kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於42.5 kg且小於45 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於45 kg且小於48.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於48.5 kg且小於51.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於51.5 kg且小於54.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次157.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於54.5 kg且小於57 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次166.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於57 kg且小於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次175 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次192.5 mg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的方法，其包括投予有效量的特異性結合IL-6R的抗體，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中受試者的體重大於或等於10 kg且小於12.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次26.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於12.5 kg且小於16 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次35 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於16 kg且小於19.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次43.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於19.5 kg且小於23 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次52.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於23 kg且小於26.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次61.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於26.5 kg且小於30 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於37.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量投予；其中所述受試者的體重大於或等於37.5 kg且小於42 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次78.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於42 kg且小於46.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑

量投予；其中受試者的體重大於或等於46.5 kg且小於50.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於50.5 kg且小於55 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於55 kg且小於59.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於59.5 kg且小於64 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於64 kg且小於68 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於68 kg且小於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量投予；或者其中受試者的體重大於或等於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的方法，其包括投予有效量的特異性結合IL-6R的抗體，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中受試者的體重大於或等於10 kg且小於12.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次43.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於12.5 kg且小於14.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次52.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於14.5 kg且小於16.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次61.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於16.5 kg且小於19 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於19 kg且小於21 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次78.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於21 kg且小於23.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於23.5 kg且小於25.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量投予；其中所述受試者的體重大於或等於25.5 kg且小於27.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於27.5 kg且小於30 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於39.5 kg，並且將

所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於39.5 kg且小於42.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於42.5 kg且小於45 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於45 kg且小於48.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於48.5 kg且小於51.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於51.5 kg且小於54.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次157.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於54.5 kg且小於57 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次166.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於57 kg且小於60.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次175 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於60.5 kg且小於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次175 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次192.5 mg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療sJIA的方法，其包括投予有效量的特異性結合IL-6R的抗體，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中將所述抗體以每週約2 mg/kg至約2.5 mg/kg或每兩週約3 mg/kg至約4 mg/kg的劑量投予，其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每週約2 mg/kg的劑量或每隔一週約3 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每週一次約2 mg/kg的劑量或每隔一週一次約3 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每週2 mg/kg的劑量或每隔一週3 mg/kg的

劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每週一次2 mg/kg的劑量或每隔一週一次3 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg，並且其中將所述抗體以每週約2.5 mg/kg的劑量或每隔一週約4 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg，並且其中將所述抗體以每週一次約2.5 mg/kg的劑量或每隔一週一次約4 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg，並且其中將所述抗體以每週2.5 mg/kg的劑量或每隔一週4 mg/kg的劑量投予。

在所述方法的一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg，並且其中將所述抗體以每週一次2.5 mg/kg的劑量或每隔一週一次4 mg/kg的劑量投予。

本公開文本示出了一種用於在有需要的受試者中治療JIA的抗體，其中所述抗體特異性結合IL-6R。

在一個實施例中，JIA是sJIA。

在一個實施例中，特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列。

在各種實施例中，所述抗體包含VH和VL，其中VH包含在SEQ ID NO: 1序列中發現的三個CDR，並且其中VL包含在SEQ ID NO: 2序列中發現的三個CDR。在各種實施例中，抗IL-6R抗體或其抗原結合片段包含三個HCDR（即HCDR1、HCDR2和HCDR3）和三個LCDR（即LCDR1、LCDR2和LCDR3），其中HCDR1包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列；HCDR2包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列；HCDR3包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列；LCDR1包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列；LCDR2包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列；並且LCDR3包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列。

在一個實施例中，所述抗體是薩瑞魯單抗。

在各種實施例中，沒有其他DMARD與所述抗體一起投予。在一些實施例中，將至少一種其他DMARD投予至受試者。在一個實施例中，將至少一種其他DMARD與抗體一起或同時投予至受試者。

在一些實施例中，受試者患有sJIA的至少一種症狀，如至少1個關節的關節炎持續至少6週，伴有或之前有持續至少2週的發燒；主要發生在軀幹和四肢上的短暫紅斑疹；全身淋巴結病；肝腫大和/或脾腫大；多漿膜炎；體重減輕；疲勞；不適；發燒；外週血WBC計數升高（25 000至50 000/mL³）；血小板計數增加（例如， $> 1 \times 10^6$ ），ESR明顯升高，為 > 100 mm/h；貧血；和/或相對於健康受試者的高鐵蛋白水平。在一個實施例中，治療受試者包括減輕、減緩或停止這些症狀的進展，或以其他方式改善這些症狀中的任何一種（或其任何組合）。

在各種實施例中，受試者患有sJIA的至少一種症狀，如跛行；醒來時僵硬；受試者不願使用手臂或腿；活動水平降低；每日高峰形熱（例如，達到約40°C或至少40°C）；關節腫脹；和/或精細運動活動困難。在所述抗體的一個實施例中，在投予所述抗體後，受試者中sJIA的至少一種症狀得到改善。

在各種實施例中，所述抗體改善了至少一個分數或度量，如JIA ACR（例如，JIA ACR30、JIA ACR50、JIA ACR70、JIA ACR90和JIA ACR100）、JIA ACR組分（例如，患有活動性關節炎的關節的計數、具有有限運動範圍的關節的計數、疾病活動性的醫師全面評估、急性期反應物如紅細胞沉降率或C反應蛋白、兒童健康評估問卷、患者（或父母）總體健康狀況的全面評估）和/或退燒（例如，在首次投予所述抗體時發燒的受試者中）、皮質類固醇（例如，糖皮質激素）使用量自基線的減少和/或幼年關節炎疾病活動性分數（如幼年關節炎疾病活動性分數-27）。在所述抗體的各種實施例中，所述改善表徵為至少一個分數或度量，如JIA ACR30、JIA ACR50、JIA ACR70、JIA ACR90和/或JIA ACR100。在所述抗體的各種實施例中，所述改善表徵為至少一個分數或度量，如疾病活動性分數的醫師全面評估、總體健康狀況的患者或父母評估、兒童健康評估問卷、患有活動性關節炎的關節的數量、活動受限的關節的數量、高敏C反應蛋白和/或退燒（例如，在首次投予所述抗

體時發燒的受試者中)。在各種實施例中，所述改善表徵為至少一種生物標記。

在所述方法的各種實施例中，所述抗體引起臨床上無活性的疾病，如華萊士標準所定義。華萊士標準被定義為醫師全面VAS < 1/10，無活動性關節炎，無活動性葡萄膜炎，以及CRP < 10 mg/L。在所述方法的各種實施例中，所述抗體引起臨床上無活性的疾病，如由幼年關節炎疾病活動性分數-27-CRP ≤ 1所定義。在所述方法的各種實施例中，所述抗體引起臨床上無活性的疾病或低疾病活性，如由幼年關節炎疾病活動性分數-27- CRP ≤ 3.8所定義。

在所述用途的一個實施例中，受試者對當前的治療沒有足夠的反應，並且被認為是生物類改善疾病抗風濕藥物的候選者。

在所述用途的一個實施例中，受試者年齡在約1歲與約17歲之間。在其他實施例中，受試者的年齡在約4歲與約6歲之間，或者在約12歲與約18歲之間。

在所述用途的一個實施例中，受試者具有5個或更多個活動關節，或者2個活動關節和全身症狀（例如發燒）。在所述抗體的一個實施例中，儘管糖皮質激素的劑量穩定了至少3天，受試者在任何連續7天中的至少3天中具有5個或更多個活動關節或者2個或更多個活動關節，以及sJIA發燒高於約37.5°C。

在所述用途的一個實施例中，JIA是pcJIA。在某些實施例中，pcJIA是擴展性少關節JIA。在各種實施例中，pcJIA是RF陽性多關節JIA。在一些實施例中，pcJIA是RF陰性多關節JIA。

在一個實施例中，特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列。

在各種實施例中，所述抗體包含VH和VL，其中VH包含在SEQ ID NO: 1序列中發現的三個CDR，並且其中VL包含在SEQ ID NO: 2序列中發現的三個CDR。在各種實施例中，抗IL-6R抗體或其抗原結合片段包含三個HCDR（即HCDR1、HCDR2和HCDR3）和三個LCDR（即LCDR1、LCDR2和LCDR3），其中HCDR1包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列；HCDR2包含SEQ

ID NO: 4的胺基酸序列；HCDR3包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列；LCDR1包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列；LCDR2包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列；並且LCDR3包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列。

在一個實施例中，所述抗體是薩瑞魯單抗。

在各種實施例中，沒有其他DMARD與所述抗體一起投予。在一些實施例中，將至少一種其他DMARD投予至受試者。在一個實施例中，將至少一種其他DMARD與抗體一起或同時投予至受試者。

在一些實施例中，受試者患有RF陽性多關節JIA的至少一種症狀。在一些實施例中，受試者患有RF陽性多關節JIA的至少一種症狀，如可發展為關節半脫位（例如，在手腕和/或拇指中）的變形性對稱性多關節炎；關節攣縮（例如，近端和遠端指間、近端指間的骨過度生長和手指畸形，如鵝頸或鈕孔狀畸形）；慢性滑膜炎；關節軟骨喪失和關節旁骨侵蝕；正球性慢性貧血；ESR和C反應蛋白升高；白血球計數；無症狀的頸椎關節炎；和/或小頷畸形。在各種實施例中，受試者具有關節半脫位（例如，在手腕和/或拇指中）和/或關節攣縮（例如，近端和遠端指間、近端指間的骨過度生長和手指畸形，如鵝頸或鈕孔狀畸形）。在一個實施例中，治療受試者包括減輕、減緩或停止這些症狀的進展，或以其他方式改善這些症狀中的任何一種（或其任何組合）。

在各種實施例中，受試者患有RF陰性多關節JIA的至少一種症狀。在各種實施例中，受試者患有RF陰性多關節JIA的至少一種症狀，如伴運動減少的對稱性多關節炎、肌肉無力和/或身體機能降低。在一個實施例中，治療受試者包括減輕、減緩或停止這些症狀的進展，或以其他方式改善這些症狀中的任何一種（或其任何組合）。

在一個實施例中，受試者患有擴展性少關節JIA的至少一種症狀，在一個實施例中，受試者患有擴展性少關節JIA的至少一種症狀，如在疾病的最初6個月後影響超過4個關節（例如，在較大的關節如膝蓋、腳踝、手腕中）的無菌性炎性滑膜炎；跛行走動；慢性前葡萄膜炎；膝蓋或腳踝慢性關節炎，導致該肢體過度生長，從而導致後續的腿部長度差異；肌肉萎縮（例如，當膝蓋受到影響時，在伸肌如股外側肌、股四頭肌中）；和/或膝蓋或手腕的

屈曲攣縮。在一個實施例中，治療受試者包括減輕、減緩或停止這些症狀的進展，或以其他方式改善這些症狀中的任何一種（或其任何組合）。

在各種實施例中，受試者患有pcJIA的至少一種症狀，如跛行；醒來時僵硬；受試者不願使用手臂或腿；活動水平降低；關節腫脹；和/或精細運動活動困難。

在所述抗體的一個實施例中，在投予所述抗體後，受試者中pcJIA的至少一種症狀得到改善。在所述抗體的各種實施例中，所述改善表徵為至少一個分數或度量，如定義為以下核心組變數中的 $\geq 3/6$ 有改善且不超過 $1/6$ 惡化的JIA ACR30、JIA ACR50、JIA ACR70、JIA ACR90和JIA ACR 100：(i) 疾病活動性的醫師全面評估（例如，通過視覺模擬量表（VAS）），(ii) 總體健康狀況的患者或父母評估，(iii) 兒童健康評估問卷（例如，通過CHAQ-DI）、(iv) 患有活動性關節炎的關節數量、(v) 活動受限的關節數量，和 (vi) 炎症指數（例如，高敏C反應蛋白）。在一個實施例中，JIA ACR30反應是當 $\geq 3/6$ 核心組變數自基線改善 $\geq 30\%$ 且不超過 $1/6$ 的惡化 $\geq 30\%$ 時。

在所述抗體的各種實施例中，疾病活動性的改善表徵為至少一個幼年關節炎疾病活動性分數（如幼年關節炎疾病活動性分數-27，其包括4個量測：疾病活動性的醫師全面評估、健康狀況的父母/患者全面評估、患有活動性疾病的關節的計數和炎症指數（hs-CRP或ESR水平））。

在所述抗體的各種實施例中，所述改善表徵為至少一個分數或度量，如疾病活動性的醫師全面評估、總體健康狀況的患者或父母評估、兒童健康評估問卷、患有活動性關節炎的關節的數量、活動受限的關節的數量、高敏C反應蛋白和/或幼年關節炎疾病活動性分數（如幼年關節炎疾病活動性分數-27）。

在所述抗體的一個實施例中，受試者年齡在約2歲與約17歲之間。

在各種實施例中，受試者已患有JIA至少6個月。在一個實施例中，受試者已患有關節炎，其在疾病的至少前6個月期間影響多達4個關節，並且然後在至少前6個月之後發展為影響5個或更多個關節。在一些實施例中，受試者已患有關節炎，其在疾病的前6個月期間影響多達4個關節，並且然後在前6個月之後發展為影響5個或更多個關節。

在所述抗體的一個實施例中，受試者具有至少5個患有活動性關節炎的關節。在所述抗體的一個實施例中，受試者患有在疾病的前6個月期間影響5個或更多個關節的關節炎。在所述抗體的一個實施例中，關節炎是類風濕因子陰性的。可替代地，在一個實施例中，關節炎是類風濕因子陽性的。

在一個實施例中，將所述抗體皮下投予。在各種實施例中，將所述抗體每週或每兩週投予。

在一個實施例中，將所述抗體以約2 mg/kg至約4 mg/kg的劑量投予。在一個實施例中，將所述劑量每週一次或每2週一次投予。在各種實施例中，將所述抗體以每週約2 mg/kg、每週約2.5 mg/kg、每兩週約2 mg/kg、每兩週約2.5 mg/kg、每兩週約3 mg/kg和每兩週約4 mg/kg的劑量使用。在各種實施例中，將所述抗體以表1-5中列出的劑量使用。

在一些實施例中，受試者具有至少約10 kg的體重。在一些實施例中，受試者具有小於30 kg的體重。

在一些實施例中，受試者具有至少約30 kg的體重。

在一些實施例中，受試者具有小於60 kg的體重。

在各種實施例中，受試者為1至17歲。

在某些實施例中，受試者是人並且所述抗體是人類抗體。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的抗體，其中所述抗體特異性結合IL-6R，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中將所述抗體以每週或每兩週約2 mg/kg至約4 mg/kg的劑量投予，其中受試者的體重大於或等於10 kg且小於或等於60 kg。

在一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週約2 mg/kg至約3 mg/kg的劑量或每週約2 mg/kg的劑量投予。

在某些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次約2 mg/kg至約3 mg/kg的劑量或每週一次約2 mg/kg的劑量投予。

在各種實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，

並且其中將所述抗體以每隔一週約2 mg/kg或約3 mg/kg的劑量投予。

在一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次約2 mg/kg或約3 mg/kg的劑量投予。

在各種實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週2 mg/kg或3 mg/kg或者每週2 mg/kg的劑量投予。

在某些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次2 mg/kg或3 mg/kg或者每週一次2 mg/kg的劑量投予。

在一些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週約2.5 mg/kg至約4 mg/kg的劑量或每週約2.5 mg/kg的劑量投予。

在各種實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次約2.5 mg/kg至約4 mg/kg的劑量或每週一次約2.5 mg/kg的劑量投予。

在某些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週約2.5 mg/kg或約4 mg/kg的劑量投予。

在一些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次約2.5 mg/kg或約4 mg/kg的劑量投予。

在各種實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週2.5 mg/kg或4 mg/kg或者每週2.5 mg/kg的劑量投予。

在某些實施例中，受試者的體重大於或等於10 kg且小於30 kg，並且其中將所述抗體以每隔一週一次2.5 mg/kg或4 mg/kg或者每週一次2.5 mg/kg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的抗體，其中所述抗體特異性結合IL-6R，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於33 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次61.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於33 kg且小於37.5

kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於37.5 kg且小於42 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次78.75 mg的劑量投予；其中所述受試者的體重大於或等於42 kg且小於46.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於46.5 kg且小於50.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於50.5 kg且小於55 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於55 kg且小於59.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於59.5 kg且小於64 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於64 kg且小於68 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於68 kg且小於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量投予；或者其中受試者的體重大於或等於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的抗體，其中所述抗體特異性結合IL-6R，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於31 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於31 kg且小於34 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於34 kg且小於37 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量投予；其中所述受試者的體重大於或等於37 kg且小於39.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於39.5 kg且小於42.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於42.5 kg且小於45 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於45 kg且小於48.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量投予；其中受試者的體

重大於或等於48.5 kg且小於51.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於51.5 kg且小於54.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次157.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於54.5 kg且小於57 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次166.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於57 kg且小於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次175 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次192.5 mg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的抗體，其中所述抗體特異性結合IL-6R，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中受試者的體重大於或等於10 kg且小於12.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次26.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於12.5 kg且小於16 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次35 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於16 kg且小於19.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次43.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於19.5 kg且小於23 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次52.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於23 kg且小於26.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次61.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於26.5 kg且小於30 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於37.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量投予；其中所述受試者的體重大於或等於37.5 kg且小於42 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次78.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於42 kg且小於46.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於46.5 kg且小於50.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於50.5 kg且小於55 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於55 kg且小於59.5 kg，並且將所述抗體以每隔

一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於59.5 kg且小於64 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於64 kg且小於68 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於68 kg且小於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量投予；或者其中受試者的體重大於或等於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療pcJIA的抗體，其中所述抗體特異性結合IL-6R，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中受試者的體重大於或等於10 kg且小於12.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次43.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於12.5 kg且小於14.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次52.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於14.5 kg且小於16.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次61.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於16.5 kg且小於19 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於19 kg且小於21 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次78.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於21 kg且小於23.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於23.5 kg且小於25.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量投予；其中所述受試者的體重大於或等於25.5 kg且小於27.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於27.5 kg且小於30 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於39.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於39.5 kg且小於42.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於42.5 kg且小於45 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量投予；其中受

試者的體重大於或等於45 kg且小於48.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於48.5 kg且小於51.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於51.5 kg且小於54.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次157.5 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於54.5 kg且小於57 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次166.25 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於57 kg且小於60.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次175 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於60.5 kg且小於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次175 mg的劑量投予；其中受試者的體重大於或等於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次192.5 mg的劑量投予。

本公開文本進一步提供了一種用於在有需要的受試者中治療sJIA的抗體，其中所述抗體特異性結合IL-6R，其中特異性結合IL-6R的抗體包含序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列，其中將所述抗體以每週約2 mg/kg至約2.5 mg/kg或每兩週約3 mg/kg至約4 mg/kg的劑量投予，其中受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg。

在一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每週約2 mg/kg的劑量或每隔一週約3 mg/kg的劑量投予。

在各種實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每週一次約2 mg/kg的劑量或每隔一週一次約3 mg/kg的劑量投予。

在某些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每週2 mg/kg的劑量或每隔一週3 mg/kg的劑量投予。

在一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於60 kg，並且其中將所述抗體以每週一次2 mg/kg的劑量或每隔一週一次3 mg/kg的劑量投予。

在各種實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg，並且其中將所述抗體以每週約2.5 mg/kg的劑量或每隔一週約4 mg/kg的劑量投予。

投予。

在某些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg，並且其中將所述抗體以每週一次約2.5 mg/kg的劑量或每隔一週一次約4 mg/kg的劑量投予。

在一些實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg，並且其中將所述抗體以每週2.5 mg/kg的劑量或每隔一週4 mg/kg的劑量投予。

在各種實施例中，受試者的體重大於或等於30 kg且小於或等於210 kg，並且其中將所述抗體以每週一次2.5 mg/kg的劑量或每隔一週一次4 mg/kg的劑量投予。

在某些實施例中，所述抗體是醫藥組成物。在一些實施例中，是體積小於約1 mL的水性溶液。在各種實施例中，是體積約0.5至1 mL的水性溶液。在某些實施例中，是體積約0.75至1 mL的水性溶液。在一些實施例中，是體積約0.5至0.75 mL的水性溶液。在各種實施例中，是體積約0.15至0.25 mL的水性溶液。在某些實施例中，是體積約0.25至0.5 mL的水性溶液。

【圖式簡單說明】

圖1是在對當前療法反應不足或不耐受或被認為是生物類DMARD候選者的2至17歲的患有pcJIA的兒童和青少年中進行的多國、多中心、開放標記、2階段和2部分研究的兩個劑量群組的研究流程圖的圖。所述研究的2個階段是最初的12週核心治療階段，隨後是144週延長階段。縮寫：EOS = 研究結束，EOT = 治療結束，FDA = 食品和藥物管理局，f/u = 隨訪，IMP = 研究藥物產品，PK = 藥物動力學，sIL-6R α = 可溶性介白素6受體 α 亞基，V = 訪視，Wk = 週。

注：所有患者必須在治療完成時（劑量群組1和2在第154週最後一次注射IMP，並且劑量群組3在第155週最後一次注射IMP）或在早期永久治療中斷時（無論治療階段如何）完成治療結束（EOT）訪視（V27，第156週）。

對於一名在12週核心治療階段期間過早中斷研究治療的患者，需要在EOT訪視後2週進行另外的PK訪視，以採集血樣（V88），並在EOT訪視時量測IL-6和總sIL-6R α 。

所有患者必須在EOT訪視後6週（即對於完成治療的患者為第162週，並且對於過早中斷治療的患者為EOT + 6週）完成治療後隨訪（V28）。然而，在核心治療階段期間過早中斷治療的患者應按照未進行治療投予到12週而安排的方案繼續返回到研究訪視（根據FDA關於缺失資料的指南）。

圖2是圖1中描述的12週核心治療階段的圖表研究設計。

圖3是示出pcJIA患者中在首次皮下投予薩瑞魯單抗後的一段時間內，血清中平均（具有標準偏差；SD）功能性薩瑞魯單抗濃度的圖。圖中的縮寫包括：q2w = 每隔一週一次，qw = 每週一次，SC = 皮下，SD = 標準偏差。低於LLOQ的治療後濃度被LLOQ/2替代。

圖4是示出pcJIA患者中在首次皮下投予薩瑞魯單抗後的一段時間內，血清中（具有標準偏差；SD）觀察到的平均薩瑞魯單抗谷濃度的圖。

圖5是示出在12週核心治療階段期間JIA ACR30（hs-CRP）反應（如在治療中觀察到的）的發生率的圖。

圖6是示出在12週核心治療階段期間JIA ACR30（hs-CRP）反應（非反應者插補方法）的發生率的圖。

圖7是在對標準療法反應不足或不耐受並且將接受q2w或qw投予的SC注射薩瑞魯單抗的1至17歲（或國家規定的年齡要求）的患有sJIA的兒童和青少年中進行的多國、多中心、開放標記、順序的、2階段研究的兩個劑量群組的研究流程圖的圖。

圖8是示出患者處置的研究流程圖的圖。ALT = 丙胺酸轉胺酶；QW = 每週；Q2W = 每2週。

圖9A-9D是示出如在治療中觀察到的在JADAS-27-CRP中實現JIA ACR反應閾值的患者比例和從基線到第12週的平均變化的圖。CRP = C反應蛋白；JADAS-27-CRP = 使用27-關節計數和CRP的幼年關節炎疾病活動性分數；JIA ACR30/70/90 = 幼年原發性關節炎美國風濕病學會30/70/90%反應；SE = 標準誤差。

圖10A-10B是如在治療中觀察到的在核心治療階段中的平均CRP濃度和具有不可檢測到的CRP（< 0.2 mg/L）的患者比例的圖。BL = 基線；CRP = C反應蛋白；SE = 標準誤差。

圖11A-11C是通過非反應歸責計算的實現JIA ACR應答的患者比例的圖。
CRP = C反應蛋白。JIA ACR30/70/90 = 幼年原發性關節炎美國風濕病學會
30/70/90%反應。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

本申請案主張2019年1月31日提交的美國臨時申請號62/799,698；2019年5月22日提交的美國臨時申請號62/851,474；2019年11月14日提交的美國臨時申請號62/935,395；以及2019年12月3日提交的歐洲申請號19306553.9的權益；將其各自通過引用以其整體併入本文。

本公開文本提供了醫藥組成物和使用這些組成物治療JIA（例如，sJIA和pcJIA）以及改善所述障礙的至少一種症狀的方法。這些組成物包括特異性結合人介白素-6受體（hIL-6R）的至少一種抗體。

所述抗體治療JIA的功效通常是使用由臨床醫生和風濕病學家通常使用的本領域標準方法來量測，例如幼年原發性關節炎ACR30/50/70/90/100、ACR組分、糖皮質激素使用（用於sJIA）的變化和幼年關節炎疾病活性分數-27（JADAS）參見Consolaro等人Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009 May;61(5):658-666），將其通過引用以其整體併入本文。JIA ACR是臨床醫生熟知的，並且可以由JIA診斷和治療領域的一般技術者容易地確定。JIA ACR也稱為兒科ACR（並且與其是同義詞）。與JIA ACR相關的非限制性描述在Giannini等人(1994) “Preliminary core of set of outcome variables for use in JRA clinical trials” *Arthritis Rheum.* 37增刊9:S428中提供，將其出於所有目的通過引用併入本文。

如在本文的申請專利範圍、發明內容和具體實施方式中所用，術語“約”在定量術語中是指它所修飾的值的加或減10%（如果所述值不可再分，如分子或核苷酸的數目，則上舍入到最接近的整數）。例如，片語“約100 mg”將涵蓋90 mg至110 mg，包含端值；片語“約2500 mg”將涵蓋2250 mg至2750 mg。當應用于百分比時，術語“約”是指相對於所述百分比的加或減10%。

例如，片語“約20%”將涵蓋18%-22%，並且“約80%”將涵蓋72%-88%，包含端值。此外，在本文中結合定量術語使用“約”的情況下，應理解，除將值加或減10%以外，也涵蓋和描述了定量術語的精確值。例如，術語“約23%”明確地考慮、描述並包括精確的23%。

應注意，術語“一個/一種(a)”或“一個/一種(an)”實體是指一個/一種或多個/多種所述實體；例如，“一種症狀”應理解為代表一種或多種症狀。因此，術語“一個/一種(a)”（或“一個/一種(an)”）、“一個/一種或多個/多種”和“至少一個/至少一種”在本文中可以互換使用。

此外，在本文中使用時將“和/或”視為對兩個指定特徵或組分中的每一個與或不與另一者一起的具體公開內容。因此，如在本文中以片語如“A和/或B”使用的術語“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”（單獨）和“B”（單獨）。同樣地，如以片語如“A、B和/或C”使用的術語“和/或”旨在涵蓋以下方面中的每一個：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A（單獨）；B（單獨）；以及C（單獨）。

應理解，無論在本文中將多方面用語言“包含”來描述的情況如何，還提供以“由.....組成”和/或“本質上由.....組成”措辭描述的其他類似方面。

JIA

關節炎是由醫生觀察的關節內腫脹，或關節活動範圍受限，伴有關節疼痛或壓痛，其持續至少6週，並且主要不是由於機械障礙。（Petty RE等人 International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: 第二次修訂, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004年2月;31(2):390-2），將其通過引用以其整體併入本文）。

JIA是一種涉及關節炎症的自身免疫性障礙。這種障礙通常在患者16週歲前出現，並且可能持續到成年。每1000名兒童中有1名受到JIA影響。典型症狀包括跛行、醒來時僵硬、兒童不願使用手臂或腿、活動水平降低、持續發燒、關節腫脹和精細運動活動困難。JIA包括根據發病年齡、範圍和發作後前6個月內的疾病特徵分類的7個亞型（例如全身性JIA RF陽性多關節JIA

和RF陰性多關節JIA），如ILAR在2001年所定義。

在sJIA中，關節炎症可能不在病患發作時出現，此時突出的體徵是關節外的，從而延遲診斷，但最終在大多數患者中以多關節型發展。臨床特徵（由ILAR分類定義）包括關節炎，伴有/之前有持續至少2週的每日發燒和以下中的一種或多種：短暫鮭魚色紅斑疹、全身淋巴結病、肝/脾腫大和漿膜炎。在某些實施例中，sJIA的排除標準包括銀屑病或一級親屬有銀屑病；人白血球抗原-B27（HLA-B27）的存在；強直性脊柱炎、肌腱端炎相關關節炎、伴有慢性炎性腸病的骶髂關節炎、一級親屬有萊特爾病；以及至少相隔3個月至少2次出現類風濕因子（RF）。sJIA占JIA病例的10%，並且已知發生在兒童期和青春期期間的任何年齡。就結果而言，已知患有sJIA的患者：50%在第1年減弱；25%患有嚴重的破壞性關節疾病；一般生長異常；和巨噬細胞活化症候群。

sJIA發燒典型地是每日峰形熱，並且可能伴有以下中的一種或多種：短暫（非固定性）紅斑疹、全身淋巴結腫大、肝腫大和/或脾腫大以及漿膜炎。

（Petty RE等人 International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: 第二次修訂, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004年2月;31(2):390-2）。sJIA的發病在4至6歲的患者中具有一個高峰，並且在12至18歲的患者中偶爾可能發生在青春期。

如本文所用，術語“多關節病程幼年原發性關節炎”或“pcJIA”包括RF陽性多關節JIA、RF陰性多關節JIA和擴展性少關節JIA。

多關節JIA是pcJIA的一個亞型，影響至少5個關節。大關節和小關節兩者均可能受累，並且經常呈對稱的雙側分佈，並經常影響手部承重關節和小關節。輕度發燒可能伴隨關節炎。類風濕因子（RF）的存在區分了2種形式的多關節JIA：RF陽性和RF陰性多關節JIA：

類風濕因子（RF）陽性多關節JIA占患有JIA的所有兒童和青少年的相對較小比例（3%-5%），但它是唯一類似於成人類風濕性關節炎（RA）的JIA亞組，所述成人類風濕性關節炎是一種變形性對稱性多關節炎，由慢性滑膜炎、關節軟骨喪失和關節旁骨侵蝕引起。RF陽性pcJIA的特徵是平均發病年齡為12至14歲、明顯的女性性別優勢（13:1的女性/男性比率）、小關節和

大關節的對稱受累、多克隆IgM RF或抗CCP抗體的產生、遺傳易感性（與HLA-DR4等位基因相關）、以正球性慢性貧血（網狀內皮阻滯）為特徵的臨床病程、和很少自發減弱的急性期蛋白（升高的ESR和C反應蛋白），以及升高的白血球計數。與堅固的、可移動的和非疼痛性類風濕結節形成的關聯是可能的，但很少見。預期實驗室的發現比與少關節炎相關的那些更嚴重。長期後遺症包括關節半脫位（手腕和拇指）、關節攣縮（近端和遠端指間、近端指間的骨過度生長、和手指畸形（例如鵝頸或鈕孔狀畸形）。無症狀的頸椎關節炎，伴有伸展性降低，可能導致半脫位（典型地C3上的C2椎骨的半脫位）和後椎骨元件的融合。顱下頷關節的關節炎也可能是無症狀的，並導致小頷畸形（Petty, R.E.等人, 2004. J Rheumatol. 31(2):390-2）。

RF陰性多關節JIA比RF陽性多關節JIA出現在更小的年齡（在兒童晚期，7至9歲），並且占患有JIA的所有兒童和青少年的11%至28%。它可能不像RF陽性疾病那樣具有破壞性和持久性，但根據定義，它確實影響5個或更多個關節。RF陰性疾病的放射學改變比RF陽性疾病發生得晚。嚴重的運動限制通常伴隨著肌肉無力和身體機能下降。

少關節JIA（oJIA），為pcJIA的另一種亞型，是幼年關節炎最常見的亞型，占美國和西歐患有JIA的所有患者的大約50%。發病範圍為1至5年，並且高峰在2至3年。它被定義為無菌性炎性滑膜炎，其通常影響多達4個關節（通常是較大的關節，如膝蓋、腳踝、手腕），並且與體質調查結果（如發燒、體重減輕、疲勞或全身炎症體徵）不相關聯。然而，如果在疾病的前6個月之後，大於4個關節受到影響，則被稱為擴展性少關節炎，與在疾病的整個過程中表徵為僅最多4個關節的持續性oJIA形成對比。儘管跛行走動，但孩子們通常看起來良好。oJIA具有發展為慢性前葡萄膜炎的風險，尤其是當抗核抗體（ANA）存在並且疾病在幼兒期發病時如此。它通常在發病時無症狀，並且需要通過眼科裂隙燈檢查進行篩選。膝蓋或腳踝的慢性關節炎可能導致該肢體過度生長，從而導致後續的腿部長度差異。肌肉萎縮（通常是伸肌（例如，股外側肌，當膝蓋受到影響時是股四頭肌）的肌肉萎縮），和/或膝蓋屈曲攣縮，並且較少見的是手腕。

當前的JIA治療包括類固醇，例如習用合成DMARD和生物類DMARD。

能夠選擇性抑制單個分子和途徑的新藥的開發提供了提高緩解率的希望，同時最小化疾病損害和治療相關副作用（Giancane等人 Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Rheumatology and Therapy. 2016;3(2):187-207）。

一種治療JIA的候選方案是介白素-6（IL6）抑制。IL-6是一種重要的細胞因子，具有廣泛的生物活性，包括調節免疫反應性、急性期反應、炎症、腫瘤發生和造血作用（Kishimoto等人 The Cytokine Handbook (London: Academic出版社). 2003, 第281-304頁）。已經發現IL-6的過量產生在慢性炎症性疾病中起病理作用。

IL-6直接與IL-6R α 亞基相互作用，並且IL-6/IL-6R α 對與糖蛋白130（gp130）亞基形成高親和力複合物。IL-6R α 也以可溶性形式存在，其參與反式信號傳導，並使IL-6R影響不表現IL-6R α 的細胞，包括關節滑膜細胞（Rose-John等人, J Leukoc Biol. 2006; 80(2), 227-36）。

薩瑞魯單抗，也稱為SAR153191或REGN88，是一種針對IL-6受體複合物（IL-6R α ） α 亞基的全人序列的重組IgG1 κ 單克隆抗體。薩瑞魯單抗是一種有效且特異的IL-6信號傳導抑制劑。通過以高親和力結合IL-6R α ，薩瑞魯單抗阻斷IL-6的結合並中斷細胞因子介導的信號傳導級聯。在某些實施例中，介白素-6是風濕性病病症病因中的關鍵要素，並且抑制其信號傳導是薩瑞魯單抗作用機制的關鍵部分。在離體測定中，薩瑞魯單抗並未在相關細胞類型上展現出抗體依賴性細胞毒性（ADCC）或補體依賴性細胞毒性（CDC），其中通過螢光激活細胞分選儀（FACS）分析驗證了薩瑞魯單抗結合（人類用藥委員會，評估報告，2017年4月27日EMA/292840/2017，可在https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kevyzara-epar-public-assessment-report_en.pdf訪問）。

抗體

本公開文本包括向受試者投予特異性結合hIL-6R的抗體或其抗原結合片段的方法。如本文所用，術語“hIL-6R”意指特異性結合人IL-6的人細胞因子受體。在某些實施例中，向患者投予的抗體特異性結合hIL-6R的細胞外

結構域。

如本文所用，術語「抗體」是指包含通過二硫鍵結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（本文縮寫為HCVR或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（在本文中縮寫為LCVR或VL）和輕鏈恒定區。輕鏈恒定區包含一個結構域（CL1）。VH和VL區可以進一步細分為具有高變性的區域，稱為CDR，散佈有更保守的區域，稱為架構區（FR）。每個VH和VL由三個CDR和四個FR構成，按照以下順序從胺基末端到羧基末端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在一些實施例中，抗體（或其抗原結合部分）的FR可以與人種系序列相同，或者可以是天然的或人工修飾的。可以基於兩個或更多個CDR的並排分析來定義胺基酸共有序列。

如本文所用，術語「抗體」還包括完整抗體分子的抗原結合片段。如本文所用，術語抗體的「抗原結合部分」、抗體的「抗原結合片段」等包括特異性結合抗原以形成複合物的任何天然存在的、可酶促獲得的、合成的或基因工程化的多肽或糖蛋白。抗體的抗原結合片段可以使用任何合適的標準技術，如蛋白水解消化或涉及操縱和表現編碼抗體可變結構域和任選恒定結構域的DNA的重組基因工程技術，例如從完整抗體分子衍生。這種DNA是已知的和/或容易從例如商業來源、DNA文庫（包括例如噬菌體-抗體文庫）獲得，或可以合成。DNA可以按化學方式或通過使用分子生物學技術進行測序和操縱，例如，以將一個或多個可變結構域和/或恒定結構域排列成合適的組態，或引入密碼子，產生半胱胺酸殘基，修飾、添加胺基酸或使之缺失等。

抗原結合片段的非限制性例子包括：(i) Fab片段；(ii) F(ab')₂片段；(iii) Fd片段；(iv) Fv片段；(v) 單鏈Fv（scFv）分子；(vi) dAb片段；和(vii) 由模擬抗體高變區的胺基酸殘基組成的最小識別單位（例如，分離的CDR，如CDR3肽），或受限FR3-CDR3-FR4肽。如本文所用，其他工程化分子，如結構域特異性抗體、單結構域抗體、結構域缺失抗體、嵌合抗體、CDR嫁接抗體、雙抗體、三抗體、四抗體、微抗體、奈米抗體（例如單價奈米抗體和二價奈米抗體）、小的模塊化免疫藥物（SMIP）和鯊魚可變IgNAR結構域也

涵蓋在表述“抗原結合片段”內。

抗體的抗原結合片段通常將包含至少一個可變結構域。可變結構域可以具有任何大小或胺基酸組成，並且通常將包含與一個或多個架構序列相鄰或同框的至少一個CDR。在其中VH結構域與VL結構域相締合的抗原結合片段中，VH結構域和VL結構域可以按任何適合的排列相對彼此定位。例如，可變區可以是二聚體並含有VH-VH、VH-VL或VL-VL二聚體。可替代地，抗體的抗原結合片段可以含有單體VH或VL結構域。

在某些實施例中，抗體的抗原結合片段可以含有與至少一個恒定結構域共價連接的至少一個可變結構域。可以在抗體的抗原結合片段內發現的可變結構域和恒定結構域的非限制性示例性組態包括：(i) VH-CH1；(ii) VH-CH2；(iii) VH-CH3；(iv) VH-CH1-CH2；(v) VH-CH1-CH2-CH3；(vi) VH-CH2-CH3；(vii) VH-CL；(viii) VL-CH1；(ix) VL-CH2；(x) VL-CH3；(xi) VL-CH1-CH2；(xii) VL-CH1-CH2-CH3；(xiii) VL-CH2-CH3；和(xiv) VL-CL。在可變結構域和恒定結構域的任何組態中，包括上文列出的任何示例性組態，可變結構域和恒定結構域可以彼此直接連接或可以通過完整或部分鉸鏈或接頭區連接。在各種實施例中，鉸鏈區可以由至少2個（例如，5、10、15、20、40、60或更多個）胺基酸組成，其導致單個多肽分子中相鄰可變結構域和/或恒定結構域之間的柔性或半柔性連接。此外，在各種實施例中，抗體的抗原結合片段可以包含上文列出的任何可變結構域和恒定結構域組態的同型二聚體或異型二聚體（或其他多聚體），彼此非共價締合和/或與一個或多個單體VH或VL結構域非共價締合（例如，通過二硫鍵結）。

在具體實施例中，用於本發明方法的抗體或抗體片段可以是多特異性抗體，其可以對一種靶多肽的不同抗原決定基具有特異性，或者可以含有對多於一種靶多肽的抗原決定基具有特異性的抗原結合結構域。可以用於本發明情形中的示例性雙特異性抗體形式涉及使用第一免疫球蛋白（Ig）C_{H3}結構域和第二Ig C_{H3}結構域，其中所述第一Ig C_{H3}結構域和第二Ig C_{H3}結構域彼此相差至少一個胺基酸，並且其中至少一個胺基酸差異與缺乏所述胺基酸差異的雙特異性抗體相比降低了所述雙特異性抗體與蛋白A的結合。在一個實施例中，第一Ig C_{H3}結構域結合蛋白A並且第二Ig C_{H3}結構域含有減少或

消除蛋白A結合的突變，如H95R修飾（根據IMGT外顯子編號；根據EU編號為H435R）。第二C_{H3}可以進一步包含Y96F修飾（根據IMGT；根據EU為Y436F）。在IgG1抗體的情況下，可以在第二C_{H3}中發現的其他修飾包括：D16E、L18M、N44S、K52N、V57M和V82I（根據IMGT；根據EU為D356E、L358M、N384S、K392N、V397M和V422I）；在IgG2抗體的情況下，則為N44S、K52N和V82I（根據IMGT；根據EU為N384S、K392N和V422I）；並且在IgG4抗體的情況下，則為Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q和V82I（根據IMGT；根據EU為Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q和V422I）。上述雙特異性抗體形式的變異被涵蓋在本發明的範圍內。在各種實施例中，任何多特異性抗體形式，包括本文公開的示例性雙特異性抗體形式，可以使用本領域中可利用的習用技術來改編，使其適用於抗IL-6R抗體的抗原結合片段情形。

如與對應種系序列相比，本文公開的全人抗IL-6R抗體可以包含重鏈和輕鏈可變結構域的架構和/或CDR區中的一個或多個胺基酸取代、插入和/或缺失。通過將本文公開的胺基酸序列與可從例如公共抗體序列資料庫獲得的種系序列相比較，可以容易地確定此類突變。本發明包括來源於本文公開的任何胺基酸序列的抗體及其抗原結合片段，其中一個或多個架構和/或CDR區內的一個或多個胺基酸回復突變至一個或多個對應種系殘基或者一個或多個對應種系殘基的保守胺基酸取代（天然或非天然）（此類序列變化在本文中稱為「種系回復突變」）。一般技術者可以容易地從本文公開的重鏈和輕鏈可變區序列開始產生包括一個或多個單獨種系回復突變或其組合的許多抗體和抗原結合片段。在某些實施例中，VH和/或VL結構域內的所有架構殘基和/或CDR殘基回復突變到種系序列。在其他實施例中，僅將某些殘基回復突變到種系序列，例如，僅在FR1的前8個胺基酸內或在FR4的最後8個胺基酸內發現的突變殘基，或僅在CDR1、CDR2或CDR3中發現的突變殘基。此外，本發明的抗體可以含有架構和/或CDR區內的兩個或更多個種系回復突變的任何組合，即，其中某些單獨殘基回復突變到種系序列，同時保留不同於種系序列的某些其他殘基。一旦獲得，則可以容易地測試含有一個或多個種系回復突變的抗體和抗原結合片段的一種或多種所希望特性，如

改善的結合特異性、增加的結合親和力、改進或增強的拮抗或激動生物學特性（視情況而定）、降低的免疫原性等。以這種一般方式獲得的抗體和抗原結合片段涵蓋在本發明內。

抗體的恒定區在抗體固定補體和介導細胞依賴性細胞毒性的能力上是重要的。因此，可以基於對於抗體來說介導細胞毒性是否是希望的來選擇抗體的同型。

如本文所用，術語「人類抗體」旨在包括具有來源於人種系免疫球蛋白序列的可變區和恒定區的抗體。儘管如此，在各種實施例中，本公開文本中表徵的人類抗體（例如在CDR中，並且在一些實施例中是在CDR3中）包括不由人種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基（例如，通過體外隨機或位點特異性誘變或通過體內體細胞突變引入的突變）。然而，如本文所用，術語「人類抗體」不旨在包括其中來源於另一種哺乳動物物種（如小鼠）的種系的CDR序列已經被移植到人架構序列上的抗體。

如本文所用，術語「重組人類抗體」旨在包括通過重組方式製備、表現、產生或分離的所有人類抗體，如使用轉染到宿主細胞中的重組表現載體表現的抗體（下文進一步描述），從重組的組合人類抗體庫（下文進一步描述）分離的抗體，從針對人免疫球蛋白基因轉基因的動物（例如小鼠）分離的抗體（參見例如，Taylor等人 (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295，將其通過引用以其整體併入本文），或通過涉及將人免疫球蛋白基因序列剪接到其他DNA序列的任何其他方式製備、表現、產生或分離的抗體。此類重組人類抗體具有來源於人種系免疫球蛋白序列的可變區和恒定區。然而，在某些實施例中，對此類重組人類抗體進行體外誘變（或者，當使用針對人類Ig序列轉基因的動物時，進行體內體細胞誘變），從而儘管重組抗體的VH和VL區的胺基酸序列源自人類種系VH和VL序列且與其相關，但是重組抗體的VH和VL區的胺基酸序列為可能不是天然存在於體內人類抗體種系庫內的序列。

人類抗體可以以與鉸鏈異質性相關的兩種形式存在。在一個實施例中，免疫球蛋白分子包含大約150-160 kDa的穩定四鏈構建體，其中二聚體通過鏈間重鏈二硫鍵結保持在一起。在另一個實施例中，二聚體不經由鏈間二硫鍵結連接，並且形成約75-80 kDa的分子，其由共價偶聯的輕鏈和重鏈（半

抗體)構成。這些實施例/形式極難以分離，即使在親和純化後也是如此。

在各完整IgG同型中第二種形式出現的頻率是歸因於但不限於與抗體的鉸鏈區同型相關的結構差異。人IgG4鉸鏈的鉸鏈區中的單個胺基酸取代可以將第二種形式的出現率 (Angal等人, (1993) *Molecular Immunology* 30:105, 將其通過引用以其整體併入) 顯著降低至通常使用人IgG1鉸鏈觀察到的水平。在各種實施例中，本公開文本涵蓋在鉸鏈區、CH2區或CH3區中具有一個或多個突變的抗體，所述突變例如在製造上可能是希望的，以改善所希望抗體形式的產率。

如本文所用，「分離的抗體」意指已被鑒定並從它的天然環境的至少一種組分分離和/或回收的抗體。例如，已從生物體的至少一種組分或從其中天然存在或天然產生抗體的組織或細胞中分離或除去的抗體是「分離的抗體」。在各種實施例中，分離的抗體還包括重組細胞內的原位抗體。在其他實施例中，分離的抗體是已經受至少一個純化或分離步驟的抗體。在各種實施例中，分離的抗體可以基本上不含其他細胞材料和/或化學品。

術語「特異性結合」等意指抗體或其抗原結合片段與抗原形成在生理條件下相對穩定的複合物。用於確定抗體是否特異性結合抗原的方法是本領域熟知的，並且包括例如平衡透析、表面等離子體共振等。例如，如本文所用，「特異性結合」IL-6R的抗體包括結合IL-6R的抗體或其部分，其KD小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約300 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約90 nM、小於約80 nM、小於約70 nM、小於約60 nM、小於約50 nM、小於約40 nM、小於約30 nM、小於約20 nM、小於約10 nM、小於約5 nM、小於約4 nM、小於約3 nM、小於約2 nM、小於約1 nM或約0.5 nM，如在表面等離子體共振測定中所量測。特異性結合還可以表徵為解離常數為至少約 1×10^{-6} M或更小。在其他實施例中，解離常數為至少約 1×10^{-7} M、 1×10^{-8} M或 1×10^{-9} M。然而，特異性結合人IL-6R的分離的抗體可以具有與其他抗原如來自其他(非人)物種的IL-6R分子的交叉反應性。

如本文所用，術語「表面等離子體共振」是指一種光學現象，它允許通過例如使用BIAcore系統 (Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, 皮斯卡塔韋, 新澤西州) 檢測生物傳感器矩陣內蛋白質濃度的改變來分析實時

相互作用。

如本文所用，術語「KD」旨在是指抗體-抗原相互作用的平衡解離常數。

術語「抗原決定基」是指與抗體分子可變區中稱為互補位（paratope）的特異性抗原結合位點相互作用的抗原決定簇。單一抗原可以具有多於一個抗原決定基。因此，不同的抗體可以結合抗原上的不同區域並且可以具有不同的生物效應。抗原決定基可以是構形的或線性的。通過來自線性多肽鏈的不同區段的空間並列胺基酸產生構形抗原決定基。線性抗原決定基是由多肽鏈中的相鄰胺基酸殘基產生的抗原決定基。在某些情況下，抗原決定基可包括抗原上的糖、磷醯基基團或磺醯基基團的部分。

在各種實施例中，與衍生所述抗體的對應種系序列相比，可用于本文所述方法的抗IL-6R抗體可以在重鏈和輕鏈可變結構域的架構和/或CDR區中包含一個或多個胺基酸取代、插入和/或缺失。通過將本文公開的胺基酸序列與可從例如公共抗體序列資料庫獲得的種系序列相比較，可以容易地確定此類突變。在各種實施例中，本公開文本包括涉及使用抗體及其抗原結合片段的方法，所述抗體及其抗原結合片段衍生自本文公開的任何胺基酸序列，其中一個或多個架構和/或CDR區內的一個或多個胺基酸突變為衍生所述抗體的種系序列的一個或多個對應殘基，或另一個人種系序列的一個或多個對應殘基，或所述一個或多個對應種系殘基的保守胺基酸取代（此類序列變化在本文中統稱為「種系突變」）。可以構建許多抗體和抗原結合片段，其包含一個或多個單獨種系突變或其組合。在某些實施例中，VH和/或VL結構域內的所有架構殘基和/或CDR殘基回復突變到衍生所述抗體的原始種系序列中發現的殘基。在其他實施例中，僅將某些殘基回復突變到原始種系序列，例如，僅在FR1的前8個胺基酸內或在FR4的最後8個胺基酸內發現的突變殘基，或僅在CDR1、CDR2或CDR3中發現的突變殘基。在其他實施例中，一個或多個架構和/或CDR殘基中的一個或多個突變成不同種系序列（即與最初衍生所述抗體的種系序列不同的種系序列）的一個或多個對應殘基。此外，所述抗體可以含有所述架構和/或CDR區內的兩個或更多個種系突變的任何組合，例如，其中某些單獨殘基突變為某些種系序列的對應殘基，同時保留不同於原始種系序列的某些其他殘基或使之突變為不同種系序列的對

應殘基。一旦獲得，則可以容易地測試含有一個或多個種系突變的抗體和抗原結合片段的一種或多種所希望特性，如改善的結合特異性、增加的結合親和力、改進或增強的拮抗或激動生物學特性（視情況而定）、降低的免疫原性等。本公開文本涵蓋使用以這種一般方式獲得的抗體和抗原結合片段。

本公開文本還包括涉及使用抗IL-6R抗體的方法，所述抗IL-6R抗體包含具有一個或多個保守取代的本文公開的任何HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序列的變異體。例如，本公開文本包括使用具有HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序列的抗IL-6R抗體，其具有例如相對於本文公開的任何HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序列的10個或更少、8個或更少、6個或更少、4個或更少等保守胺基酸取代。

根據本公開文本，在各種實施例中，抗IL-6R抗體或其抗原結合片段包含HCVR、LCVR和/或CDR，所述HCVR、LCVR和/或CDR包含美國專利號7,582,298（將其通過引用以其整體併入本文）中所述的抗IL-6R抗體的任何胺基酸序列。在某些實施例中，抗IL-6R抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR的HCDR和含有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的LCVR的LCDR。根據某些實施例，抗IL-6R抗體或其抗原結合片段包含三個HCDR（即HCDR1、HCDR2和HCDR3）和三個LCDR（即LCDR1、LCDR2和LCDR3），其中HCDR1包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列；HCDR2包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列；HCDR3包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列；LCDR1包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列；LCDR2包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列；並且LCDR3包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列。在又其他實施例中，抗IL-6R抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的LCVR。

在另一個實施例中，抗IL-6R抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，hIL-6R的細胞外結構域包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列。根據某些示例性實施例，本公開文本的方法包括使用本領域中稱作和已知為薩瑞魯單抗的抗IL-6R抗體或其生物等效物。

SEQ ID NO: 1的胺基酸序列是

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV
SGISWNSGRIGYADSVKGRFTISRDN AENSLFLQMNG LRAEDTALYYCA
KGRDSFDIWGQGTMVTVSS。

SEQ ID NO: 2的胺基酸序列是

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYG
ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYCQQANSFPYTFGQG
TKLEIK。

SEQ ID NO: 3的胺基酸序列是RFTFDDYA。

SEQ ID NO: 4的胺基酸序列是ISWNSGRI。

SEQ ID NO: 5的胺基酸序列是AKGRDSFDI。

SEQ ID NO: 6的胺基酸序列是QGISSW。

SEQ ID NO: 7的胺基酸序列是GAS。

SEQ ID NO: 8的胺基酸序列是QQANSFPYT。

SEQ ID NO: 9的胺基酸序列是

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV
SGISWNSGRIGYADSVKGRFTISRDN AENSLFLQMNG LRAEDTALYYCA
KGRDSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK。

SEQ ID NO: 10的胺基酸序列是

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYG
ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYCQQANSFPYTFGQG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

LSSPVTKSFNRGEC。

SEQ ID NO: 11的序列是

MVAVGCALLAALLAAPGAALAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTCPG
VEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRRLLLRSVQLHDSGNYSYCY
RAGRPAGTVHLLVDVPPEEPQLSCFRKSPLSNVVCEWGP RSTPSLTTKAV
LLVRKFQNSPAEDFQEPCQYSQESQKFSCQLAVPEGDSSFYIVSMCVASS
VGSKFSKTQTFQGCILQPDPPANITVTAVARNPRWLSVTWQDPHSWNS
SFYRLRFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVIHDAWSGLRHVVQLRA
QEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRSPAENEVSTPMQALT TNKDDDNI
LFRDSANATSLPVQD。

如本文所用的術語「生物等效物」是指在相同摩爾劑量和相似條件下（例如，相同的投予途徑）投予後具有相似生物利用度（利用度的速率和程度），使得可以預期在功效和安全性兩個方面的效果與對比分子本質上相同的分子。如果包含抗IL-6R抗體的兩種醫藥組成物在藥學上等效，則它們是生物等效的，這意味著它們含有相同量的活性成分（例如IL-6R抗體），以相同的劑型，用於相同的投予途徑，並滿足相同或相當的標準。生物等效性可以例如通過比較兩種組成物的藥物動力學參數的體內研究來確定。生物等效性研究中常用的參數包括峰值血漿濃度（C_{max}）和血漿藥物濃度時間曲線下面積（AUC）。

在某些實施例中，本公開文本涉及包括向受試者投予抗體的方法，所述抗體包含含有序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和含有序列SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區。

本公開文本提供了包含這種抗體的醫藥組成物，以及使用這些組成物的方法。

在各種實施例中，所述抗體包含含有序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變區和含有序列SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區，是特異性結合hIL-6R的抗體。參見國際公開號WO 2007/143168，將其通過引用以其整體併入本文。在一個實施例中，所述抗體包含含有序列SEQ ID NO: 9的重鏈可變區和含有序列SEQ ID NO: 10的輕鏈可變區。在各種實施例中，所述抗體是薩瑞魯單抗。

DMARD

DMARD是通過其在類風濕性關節炎和JIA中使用來減慢疾病進展定義的藥物。

DMARD已被分類為合成的（sDMARD）和生物的（bDMARD）。sDMARD非限於包括甲氨蝶呤(methotrexate)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、來氟米特(leflunomide)和羥氯喹(hydroxychloroquine)。bDMARD非限於包括阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)、依那西普(etanercept)、阿巴西普(abatacept)、英利昔單抗(infliximab)、利妥昔單抗(rituximab)和托珠單抗(tocilizumab)。

在一些實施例中，沒有其他DMARD與所述抗體一起投予。在一些實施例中，將至少一種其他DMARD投予至受試者。在一個實施例中，將至少一種其他DMARD與抗體一起或同時投予至受試者。

在一些實施例中，受試者對當前的JIA治療沒有足夠的反應。在一些實施例中，受試者對當前的JIA治療沒有足夠的反應，並且被認為是bDMARD的候選者。在一些實施例中，受試者的當前治療是皮質類固醇、sDMARD和/或bDMARD。舉例來說，但不作為限制，在一些實施例中，皮質類固醇選自潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)和甲基潑尼松龍(methylprednisolone)。

投予方法和配製品

本文所述的方法包括向受試者投予治療有效量的抗IL-6R抗體。如本文所用，「有效量」或「治療有效量」是治療劑的導致治療sJIA和/或pcJIA的劑量。如本文所用，「治療」是指引起與sJIA和/或pcJIA相關的一種或多種症狀的可檢測的改善，或引起與產生病症或者一種或多種症狀的一個或多個潛在病理機制相關的生物效應（例如，特定生物標記水平的降低）。例如，引起與幼年原發性關節炎相關的任何以下症狀或病症改善的IL-6R抗體劑量被視為是「治療有效量」：跛行、醒來時僵硬、受試者不願使用手臂或腿、活動水平降低、持續發燒、關節腫脹和精細運動活動困難。

在各種實施例中，JIA相關症狀的「改善」是指JIA症狀發生率的降低，這可能與一種或多種JIA相關測試、分數或度量（如本文所述）的改善相關。例如，所述改善可能與以下相關：JIA ACR標準中的一者或多者從基線的增加，和/或皮質類固醇使用、幼年關節炎疾病活動性分數或發燒中的一者或多者從基線的降低。在一個實施例中，改善可以包括僵硬（例如，活動受限的關節）從基線的降低。如本文所用，術語“基線”，關於JIA相關參數，意指在投予本發明抗體之前或之時患者的JIA相關參數的數值。還可以使用本文所述的至少一種測試、分數或度量來檢測可檢測的“改善”。在各種實施例中，所述改善是使用選自以下的至少一種來檢測：幼年原發性關節炎美國風濕病學會（ACR）（例如，JIA ACR30、JIA ACR50、JIA ACR70、JIA ACR90和JIA ACR100）。在各種實施例中，所述改善表徵為至少一個分數或度量，如疾病活動性分數的醫師全面評估、總體健康狀況的患者或父母評估、兒童健康評估問卷、患有活動性關節炎的關節的數量、活動受限的關節的數量和/或高敏C反應蛋白。在某些實施例中，sJIA症狀的改善是退燒（例如，在首次投予所述抗體時發燒的受試者中）。在各種實施例中，所述改善表徵為至少一種生物標記。在一些實施例中，所述改善表徵為至少一種生物標記增加。在一些實施例中，所述改善表徵為至少一種生物標記減少。

在另一個例子中，當一定劑量的抗IL-6R抗體沒有引起與JIA相關的一個或多個參數或症狀的可檢測的改善，或者沒有引起與產生JIA的病症或者一種或多種症狀的一個或多個潛在病理機制相關的生物效應時，治療沒有效果。

根據這些實施例中的一些，將IL-6R抗體皮下投予。根據這些實施例中的一些，IL-6R抗體是薩瑞魯單抗。

根據本發明的方法，向受試者投予的抗IL-6R抗體的治療有效量將根據受試者的年齡和大小（例如體重或體表面積）以及投予途徑和一般技術者熟知的其他因素而變化。

在某些實施例中，所述抗體的劑量根據受試者的體重而變化。在各種實施例中，如果受試者具有至少30 kg（例如，高達60 kg、70 kg、80 kg、90 kg或100 kg）的體重，則每2週一次向受試者投予2.0 mg/kg的劑量。在其他實

施例中，如果受試者具有至少30 kg且少於40、50、60、70、80、90或100 kg的體重，則每2週一次向受試者投予2.0 mg/kg的劑量。在一些實施例中，如果受試者具有至少30 kg的體重，則每2週一次向受試者投予3.0 mg/kg的劑量。在一些實施例中，如果受試者具有至少30 kg的體重，則每2週一次向受試者投予4-6 mg/kg的劑量。在其他實施例中，如果受試者具有至少30 kg且少於40、50、60、70、80、90或100 kg的體重，則每2週一次向受試者投予3.0 mg/kg的劑量。在某些實施例中，如果受試者具有至少30 kg的體重，則每週一次向受試者投予2.0 mg/kg的劑量。在其他實施例中，如果受試者具有至少30 kg且少於40、50、60、70、80、90或100 kg的體重，則每週一次向受試者投予2.0 mg/kg的劑量。在各種實施例中，如果受試者具有10- < 30 kg的體重，則每2週向受試者投予2.5 mg/kg的劑量。在某些實施例中，如果受試者具有10- < 30 kg的體重，則每2週向受試者投予4 mg/kg的劑量。在一些實施例中，如果受試者具有10- < 30 kg的體重，則每週向受試者投予2.5 mg/kg的劑量。在各種實施例中，如果受試者具有10- < 30 kg的體重，則每2週向受試者投予5-7 mg/kg的劑量。在各種實施例中，如果受試者具有10- < 30 kg的體重，則每2週向受試者投予4 mg/kg的劑量。

在某些實施例中，向受試者投予的抗IL-6R抗體的劑量是約10 mg至約600 mg。在一些實施例中，向受試者投予的所述抗體的劑量是約25 mg至約200 mg。在各種實施例中，向受試者投予的所述抗體的劑量是約60 mg至約200 mg。例如，本發明包括（但不限於）其中每週或每兩週一次向患者投予約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200、約205 mg、約210 mg、約215 mg、約220 mg、約225 mg、約230 mg、約235 mg、約240 mg、約245 mg、約250 mg、約255 mg、約260 mg、約265 mg、約270 mg、約275 mg、約280 mg、約285 mg、約290 mg、約295 mg、約300、約325 mg、約350 mg、約375

mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg或更多抗IL-6R抗體的方法。

如本文所用，「投予約2.0至約4.0 mg/kg」意指將物質以所述範圍內的任何值（包括所述範圍的端點）投予。例如，「向患者投予的抗IL-6R抗體的劑量是2.0 mg/kg至4.0 mg/kg」，包括投予2.0 mg/kg的抗IL-6R抗體、4.0 mg/kg的抗IL-6R抗體以及之間的所有劑量。

在各種實施例中，將IL-6R抗體以一週一次約25至150 mg或每隔一週40 mg至200 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每週一次或每隔一週一次25至50 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每週一次或每隔一週一次50至75 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每週一次或每隔一週一次75至100 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每週一次或每隔一週一次100至125 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每週一次或每隔一週一次125至150 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每週一次或每隔一週一次150至175 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每週一次或每隔一週一次175至200 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以一週一次100 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以一週一次150 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以一週一次200 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以一週一次100至150 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每兩週一次100至200 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每兩週一次150至200 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每兩週一次約100或約150 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每兩週一次約100、150或200 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每兩週一次100 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每兩週一次150 mg的劑量投予。在一個實施例中，將IL-6R抗體以每兩週一次200 mg的劑量投予。

在所述方法的各種實施例中，將所述抗體以表2-5中列出的劑量使用。

向患者投予的抗IL-6R抗體的量可以按照抗體毫克數/公斤患者體重（即mg/kg）表示。例如，本發明的方法包括以約0.01至約100 mg/kg、約0.1至約

50 mg/kg、或約1至約10 mg/kg患者體重的日劑量向患者投予抗IL-6R抗體。在某些實施例中，抗hIL6R抗體是薩瑞魯單抗，並且將其以約2 mg/kg至約4 mg/kg進行投予。在各種實施例中，抗hIL6R抗體是薩瑞魯單抗，並且將其以約2 mg/kg至約3 mg/kg進行投予。在某些實施例中，抗hIL6R抗體是薩瑞魯單抗，並且將其以約2.5 mg/kg至約4 mg/kg進行投予。在各種實施例中，抗hIL6R抗體是薩瑞魯單抗，並且將其以一週一次(qw)或每兩週一次(q2w)的頻率從約2 mg/kg至約3 mg/kg進行投予。在一些實施例中，將抗hIL6R抗體以一週一次(qw)或每兩週一次(q2w)的頻率，以約2 mg/kg至4 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，將抗hIL6R抗體以一週一次(qw)或每兩週一次(q2w)的頻率，以約2.5 mg/kg至4 mg/kg的劑量投予。在各種實施例中，將抗hIL6R抗體以約1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5或5.0 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，抗hIL6R抗體包含VH和VL，其中VH包含在SEQ ID NO: 1序列中發現的三個CDR，並且其中VL包含在SEQ ID NO: 2序列中發現的三個CDR。在其他實施例中，抗hIL6R抗體是薩瑞魯單抗。

本發明的方法包括在特定的時間過程內向患者投予多劑量的抗IL-6R抗體。例如，可以將抗IL-6R抗體每天投予約1至5次、每週投予約1至5次、每月投予約1至5次、或每年投予約1至5次。在某些實施例中，本發明的方法包括在第一時間點向患者投予第一劑量的抗IL-6R抗體，隨後在第二時間點向患者投予至少第二劑量的抗IL-6R抗體。在某些實施例中，第一和第二劑量可以含有相同量的抗IL-6R抗體。例如，第一和第二劑量可以各自含有約10 mg至約500 mg、約20 mg至約300 mg、約100 mg至約200 mg或約100 mg至約150 mg所述抗體。第一和第二劑量之間的時間可以為約幾小時到幾週。例如，第二時間點(即，當投予第二劑量時的時間)可以在第一時間點(即，當投予第一劑量時的時間)之後約1小時至約7週。根據本發明的某些示例性實施例，第二時間點可以在第一時間點之後約1小時、約4小時、約6小時、約8小時、約10小時、約12小時、約24小時、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約2週、約4週、約6週、約8週、約10週、約12週、約14週或更長。在某些實施例中，第二時間點是約1週或約2週。在患者的整個治療過程中，可以類似地投予第三劑量和隨後的劑量。本發明提供了使用治療組成

物的方法，所述治療組成物包含抗IL-6R抗體或其抗原結合片段，以及任選的一種或多種另外的治療劑。本發明的治療組成物將與合適的載體、賦形劑和摻入配製品中以提供改進傳遞、遞送、耐受性等的其他藥劑一起投予。在所有藥物化學家都知道的配方中可以找到許多適當的配製品：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, 伊斯頓, 賓夕法尼亞州，將其通過引用以其整體併入本文。這些配製品包括例如粉末、糊劑、軟膏、膠狀物、蠟、油、脂質、含有脂質(陽離子或陰離子)的囊泡(如LIPOFECTIN)、DNA綴合物、無水吸收糊劑、水包油和油包水乳液、乳液卡波蠟(carbowax) (具有不同分子量的聚乙二醇)、半固體凝膠和含有卡波蠟的半固體混合物。還參見Powell等人 “Compendium of excipients for parenteral formulations” PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311，將其通過引用以其整體併入本文。

各種遞送系統是已知的並可以用於投予本發明的醫藥組成物，例如在脂質體中包封、微粒、微膠囊、受體介導的胞吞作用(參見例如，Wu等人 (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432，將其通過引用以其整體併入本文)。引入的方法包括但不限於皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外和口服途徑。可以將組成物通過任何方便的途徑投予，例如通過輸注或推注，通過上皮或粘膜皮膚內層(例如，口腔粘膜、直腸和腸粘膜等)吸收，並且可以與其他生物活性劑一起投予。投予可以是全身性或局部的。可以將IL-6R抗體皮下投予。

還可以將醫藥組成物在囊泡如脂質體中遞送(參見Langer (1990) Science 249:1527-1533，將其通過引用以其整體併入本文)。在某些情況下，可以將醫藥組成物在受控釋放系統中遞送，例如，使用泵或聚合材料。在另一個實施例中，受控釋放系統可以被放置成接近組成物的靶，因此只需要全身劑量的一部分。

可注射製劑可以包括用於靜脈內、皮下、皮內和肌肉內注射、局部注射、點滴輸注等的劑型。這些可注射製劑可以通過公共已知的方法來製備。例如，可以通過例如將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化在習知用於注射的無菌水性介質或油性介質中來製備可注射製劑。作為用於注射的水性介質，例如

有生理鹽水、含葡萄糖的等滲溶液和其他輔助劑等，其可以與以下組合使用：適當的增溶劑，如醇（例如乙醇）；多元醇（例如丙二醇、聚乙二醇）；非離子表面活性劑[例如，聚山梨醇酯80、HCO-50（氫化蓖麻油的聚氧乙烯（50 mol）加合物）]等。作為油性介質，採用例如芝麻油、大豆油等，其可以與如苯甲酸苄酯、苄醇等的增溶劑組合使用。可以將由此所製備的注射劑填充在適當的安瓿中。

所述抗體通常是如本文和國際公開號WO 2011/085158（將其通過引用以其整體併入本文）中所述進行配製的。

在各種實施例中，所述抗體被作為約pH 6.0的水性緩衝溶液投予，其含有

- 約21 mM組胺酸，
- 約45 mM精胺酸，
- 約0.2%（w/v）聚山梨醇酯20，
- 約5%（w/v）蔗糖，以及
- 約100 mg/mL與約200 mg/mL之間的所述抗體。

在另一個實施例中，所述抗體被作為約pH 6.0的水性緩衝溶液投予，其含有

- 約21 mM組胺酸，
- 約45 mM精胺酸，
- 約0.2%（w/v）聚山梨醇酯20，
- 約5%（w/v）蔗糖，以及
- 至少約130 mg/mL的所述抗體。

在另一個實施例中，所述抗體被作為約pH 6.0的水性緩衝溶液投予，其含有

- 約21 mM組胺酸，
- 約45 mM精胺酸，
- 約0.2%（w/v）聚山梨醇酯20，
- 約5%（w/v）蔗糖，以及
- 約131.6 mg/mL的所述抗體。

在另一個實施例中，所述抗體被作為約pH 6.0的水性緩衝溶液投予，其含有

- 約21 mM組胺酸，
- 約45 mM精胺酸，
- 約0.2% (w/v) 聚山梨醇酯20，
- 約5% (w/v) 蔗糖；以及
- 約175 mg/mL的所述抗體。

在其他實施例中，所述抗體被作為pH 6.0的水性緩衝溶液投予，其含有

- 21 mM組胺酸，
- 45 mM精胺酸，
- 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯20，
- 5% (w/v) 蔗糖，以及
- 100 mg/mL與200 mg/mL之間的所述抗體。

在另一個實施例中，所述抗體被作為pH 6.0的水性緩衝溶液投予，其含有

- 21 mM組胺酸，
- 45 mM精胺酸，
- 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯20，
- 5% (w/v) 蔗糖，以及
- 至少130 mg/mL的所述抗體。

在另一個實施例中，所述抗體被作為pH 6.0的水性緩衝溶液投予，其含有

- 21 mM組胺酸，
- 45 mM精胺酸，
- 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯20，
- 5% (w/v) 蔗糖，以及
- 131.6 mg/mL的所述抗體。

在另一個實施例中，所述抗體被作為pH 6.0的水性緩衝溶液投予，其含有

- 21 mM組胺酸，
- 45 mM精胺酸，
- 0.2% (w/v) 聚山梨醇酯20，
- 5% (w/v) 蔗糖；以及
- 175 mg/mL的所述抗體。

有利地，將上述的用於口服或腸胃外使用的醫藥組成物製備成適於配合活性成分劑量的單位劑量的劑型。單位劑量的此類劑型包括例如錠劑、丸劑、膠囊、注射劑（安瓿）、栓劑等。

根據本文公開的方法，可以使用任何可接受的裝置或結構向患者投予抗IL-6R抗體（或包含所述抗體的藥物配製品）。例如，所述投予可以使用注射筒和針或者使用可重複使用的筆和/或自動注射器遞送裝置來完成。本發明的方法包括使用許多可重複使用的筆和/或自動注射器遞送裝置來投予抗IL-6R抗體（或包含所述抗體的藥物配製品）。此類裝置的例子包括但不限於AUTOPEN（Owen Mumford, Inc., Woodstock, 英國），DISETRONIC筆（Disetronic Medical Systems, 波道夫, 瑞士），HUMALOG MIX 75/25筆，HUMALOG筆，HUMALIN 70/30筆（Eli Lilly and Co., 印第安納波利斯, 印第安納州），NOVOPEN I、II和III（Novo Nordisk, 哥本哈根, 丹麥），NOVOPEN JUNIOR（Novo Nordisk, 哥本哈根, 丹麥），BD筆（Becton Dickinson, 富蘭克林湖, 新澤西州），OPTIPEN，OPTIPEN PRO，OPTIPEN STARLET，以及OPTICLIK（Sanofi-Aventis, 法蘭克福, 德國）。用於皮下遞送本發明醫藥組成物的一次性筆和/或自動注射器遞送裝置的例子包括但不限於SOLOSTAR筆（Sanofi-Aventis）、FLEXPEN（Novo Nordisk）和KWIKPEN（Eli Lilly）、SURECLICK自動注射器（Amgen, 千橡市, 加利福尼亞州）、PENLET（Haselmeier, Stuttgart, 德國）、EPIPEN（Dey, L.P.）以及HUMIRA筆（AbbVie Inc., 北芝加哥, 伊利諾伊州），僅舉幾例。

在一個實施例中，將所述抗體用預填充注射筒投予。在另一個實施例中，將所述抗體用含有安全系統的預填充注射筒投予。例如，安全系統防止意外針刺傷害。在各種實施例中，將所述抗體用含有ERIS安全系統（West Pharmaceutical Services Inc.）的預填充注射筒投予。還參見美國專利號

5,215,534和9,248,242，將其通過引用以其整體併入本文。

在另一個實施例中，將所述抗體用自動注射器投予。在各種實施例中，將所述抗體用特徵為PUSHCLICK技術的自動注射器（SHL Group）投予。在各種實施例中，自動注射器是包括注射筒的裝置，所述注射筒允許向受試者投予一定劑量的組成物和/或抗體。還參見美國專利號9,427,531和9,566,395，將其通過引用以其整體併入本文。

本文還考慮使用微輸液器(microinfusor)向患者遞送抗IL-6R抗體（或包含所述抗體的藥物配製品）。如本文所用，術語「微輸液器」意指皮下遞送裝置，其被設計成在延長的時間段（例如，約10、15、20、25、30或更多分鐘）內緩慢投予大體積（例如，高達約2.5 mL或更多）的治療配製品。參見例如，U.S. 6,629,949；US 6,659,982；以及Meehan等人, J. Controlled Release 46:107-116 (1996)，將其通過引用以其整體併入本文。微輸液器特別適用於遞送包含在高濃度（例如，約100、125、150、175、200 mg/mL或更高）和/或粘稠溶液中的大劑量治療性蛋白質。

在各種實施例中，將根據本公開文本的抗體投予至患有一類型JIA（例如全身型幼年原發性關節炎）的受試者。在某些實施例中，本文公開的方法包括選擇患有一類型JIA（例如全身型幼年原發性關節炎）的受試者的步驟。全身型幼年原發性關節炎的診斷是根據ILAR 2001 JIA分類標準（Petty RE等人International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: 第二次修訂, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004年2月;31(2):390-2）。在一些實施例中，患者年齡在約1歲與約17歲之間。在各種實施例中，患者年齡在約4歲與約6歲之間、在約12歲與約18歲之間、在約12歲與約14歲之間，或者在約7歲與約9歲之間。在各種實施例中，受試者展現出5個活動關節的關節炎。在一些實施例中，儘管以穩定劑量使用糖皮質激素至少3天，受試者在任何連續7天中的至少3天中，展現出2個活動關節的關節炎伴全身型幼年原發性關節炎發燒（體溫高於37.5°C）。在各種實施例中，受試者對當前的治療沒有足夠的反應，並且被認為是bDMARD的候選者。

在各種實施例中，將根據本公開文本的抗體投予至患有pcJIA的受試者。

在某些實施例中，本文公開的方法包括選擇患有一類型JIA（例如pcJIA）的受試者的步驟。類風濕因子陰性或RF陽性多關節幼年原發性關節炎亞型或少關節擴展幼年原發性關節炎亞型的診斷是根據ILAR 2001 JIA分類標準（Petty RE等人 International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: 第二次修訂, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004年2月;31(2):390-2）。在一些實施例中，患者年齡在約2歲與約17歲之間。在各種實施例中，患者年齡在約4歲與約6歲之間、在約12歲與約18歲之間、在約12歲與約14歲之間，或者在約7歲與約9歲之間。在各種實施例中，根據活動性關節炎的美國風濕病學會定義，受試者展現出至少5個活動關節的關節炎。在各種實施例中，受試者對當前的治療沒有足夠的反應，並且被認為是bDMARD的候選者。

在某些實施例中，對先前治療的不充分反應是指在以最大耐受典型劑量接受先前治療（例如，糖皮質激素關節注射和/或甲氨蝶呤）後，其JIA未得到良好控制的受試者。在一個實施例中，對先前治療的不充分反應是指儘管有先前治療但仍具有中度或高度疾病活動性和不良預後特徵的受試者。在各種實施例中，對先前治療的不充分反應是指儘管有先前治療但具有未改善或已經惡化的JIA症狀（例如，本文列出的任何症狀）的受試者。

sJIA和pcJIA的各種治療方法的有效性可以使用本文所述的任何方法例如幼年關節炎疾病活動性分數-27（JADAS）進行評估。（Consolaro等人 Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2009年5月;61(5):658-666）。

在本文中提到的所有出版物出於所有目的通過引用以其整體併入本文。

縮寫列表

ACR：美國風濕病學會

ADA：抗藥物抗體

AE：負面事件

AESI：特別關注的一個或多個負面事件

ALP：鹼性磷酸酶

ALT：丙胺酸轉胺酶
 ANA：抗核抗體
 ANC：絕對嗜中性粒細胞計數
 抗dsDNA：抗雙鏈DNA
 AST：天門冬胺酸轉胺酶
 BP：血壓
 BUN：血尿素氮
 CHAQ：兒童健康評估問卷
 COX-2：環氧合酶-2抑制劑
 CRF：病歷報告表
 CRP：C反應蛋白
 CSR：臨床研究報告
 CYP：細胞色素
 DEC：劑量遞增委員會
 DMARD：改善疾病抗風濕藥物
 DMC：資料監測委員會
 DNA：脫氧核糖核酸
 EBV：愛潑斯坦-巴爾病毒
 e-CRF：電子病歷報告表
 EOS：研究結束
 EOT：治療結束
 ESR：紅細胞沉降率
 GCP：良好臨床規範
 HAQ-DI：健康評估問卷殘疾指數
 HBc-Ab：乙型肝炎核心抗體
 HIV：人類免疫缺陷病毒
 HLGT：高層群組術語
 HR：心率
 hs-CRP：高敏C反應蛋白

ICF：知情同意書
 ICH：國際協調理事會
 IEC：獨立倫理委員會
 IgG：免疫球蛋白G
 IL-6：介白素6
 IL-6R：IL-6受體
 ILAR：國際風濕病學協會聯盟
 IMP：研究藥物產品
 IRB：機構審查委員會
 IVRS：交互式語音反應系統
 IWRS：交互式網絡反應系統
 JADAS：幼年關節炎疾病活動性分數
 JAK：Janus激酶
 JIA：幼年原發性關節炎
 JIA ACR：幼年原發性關節炎美國風濕病學會
 LDH：乳酸脫氫酶
 LDL：低密度脂蛋白
 LFT：肝功能測試，肝功能測試
 LLOQ：定量下限
 mAB：單克隆抗體
 MAS：巨噬細胞活化症候群
 mTSS：修正的總sharp分數
 MTX：甲氨蝶呤
 NIMP：非研究藥物產品
 NSAID：非類固醇抗炎藥
 oJIA：少關節幼年原發性關節炎
 pcJIA：幼年原發性關節炎的多關節病程
 PCSA：潛在的臨床顯著異常
 PD：藥力學

PK：藥物動力學
 PopPK：群體藥物動力學
 PPD：純化蛋白衍生物
 PT：首選術語
 q2w：每隔一週一次
 qw：一週一次
 RA：類風濕性關節炎
 RF：類風濕因子
 SAE：嚴重負面事件
 SC：皮下
 SD：標準偏差
 sJIA：全身型幼年原發性關節炎
 SOC：系統器官類別
 SUSAR：疑似意外嚴重不良反應
 TB：結核病
 TEAE：治療突發性負面事件
 ULN：正常上限
 VAS：視覺模擬量表
 WBC：白血球

實例

提出以下實例以向一般技術者提供關於如何製備和使用本發明中表徵的方法和組成物的完整公開內容和描述，並且不旨在限制諸位發明人視為其發明的範圍。已經努力確保關於所使用的數字（例如，量、溫度等）的準確性，但是應該考慮一些實驗誤差和偏差。

實例1：在患有pcJIA的2至17歲的兒童和青少年中進行的用皮下（SC）注射投予的薩瑞魯單抗（隨後是延長階段）的開放標記、順序、遞增、重複劑量探索研究。（研究編號DRI13925，研究標題：在患有pcJIA的兒童和青少年

中進行的薩瑞魯單抗的開放標記、遞增、重複劑量探索研究)

開始了階段2受控試驗(編號NCT02776735)，以測試在治療pcJIA中皮下投予的人IgG1抗IL-6R α 單克隆抗體薩瑞魯單抗。本研究是在對當前療法反應不足或不耐受或被認為是生物類改善疾病抗風濕藥物(DMARD)候選者的2至17歲(或國家規定的年齡要求)的患有pcJIA的兒童和青少年中進行的多國、多中心、開放標記、2階段和2部分研究。所述研究的2個階段是最初的12週核心治療階段，隨後是144週延長階段(參加圖1和圖2)。

整體研究設計和計劃：

12週核心治療階段

這項多國、多中心、開放標記的研究納入了根據ILAR 2001 JIA分類標準(1)診斷為RF陽性或RF陰性pJIA或eoJIA的2-17歲患者。患者具有 ≥ 5 個活動關節，並且根據研究者的判斷必須被考慮作為bDMARD的候選者。

患者經由皮下(SC)注射接受薩瑞魯單抗，由調查場所的專業照護者提供。在2個體重組(A組， ≥ 30 -60 kg和B組，10- < 30 kg)中以階梯式方法測試劑量方案，從較高體重組(A組)中的最低薩瑞魯單抗劑量方案開始(圖2)。對於劑量方案1、2和3，A/B組中的劑量方案分別為2.0/2.5 mg/kg Q2W、3.0/4.0 mg/kg Q2W和2.0/2.5 mg/kg QW。在至少4週的治療後，在審查了納入A組中相同劑量方案中的前3名患者的資料後，允許在B組中開始劑量方案1。一旦納入當前體重和劑量組中的前3名患者完成了6週的治療，在審查了安全性、功效、藥物動力學(PK)和藥力學(PD)資料後，允許在每個體重組內遞增到更高劑量方案。在審查了來自所有其他體重和劑量組的資料後，允許納入劑量3，B組。劑量遞增決定由劑量遞增委員會(DEC)做出。如果納入所述劑量和體重組中的前3名患者在第6週未達到JIA ACR30反應，則DEC可以宣佈劑量無效，停止所述劑量和體重組的納入，並中斷所述方案中的患者得到研究者批准的護理標準。在整個研究過程中，由包括3名兒科風濕病學家的獨立資料監測委員會正式監測了薩瑞魯單抗的安全性。

本研究的主要目的是研究被投予12週的薩瑞魯單抗的3種劑量方案的PK特徵，以便選擇一種方案進行進一步研究。基於建模和模擬來選擇劑量

方案，以提供與成人RA中評價的劑量方案相似的暴露。劑量方案1對應于每2週150 mg (Q2W)，最低批准的成人劑量；劑量方案2對應於200 mg Q2W，建議批准的成人劑量；並且劑量方案3對應於每週150 mg (QW)，在成人中測試的最高劑量，其證明以可接受的安全性比安慰劑更有效 (20)。

12週核心治療階段 (如圖2所展示) 分為3個部分。第一個順序的遞增劑量探索部分，其中從A組和劑量群組1開始，在每劑量和體重組的6個可評價患者 (總共大約36名患者) 中，在以下2個體重組中的每一組中研究了3種劑量方案 (表1)：患者 ≥ 30 kg且 ≤ 60 kg (A組) 和患者 < 30 kg且 ≥ 10 kg (B組)。接下來的第二部分，其中將大約24名另外的患者 (每個體重組12名， ≥ 30 kg (A組) 和 < 30 kg且 ≥ 10 kg (組) 直接納入所選擇劑量方案，以在此所選擇劑量方案下每體重組總共獲得18名可評價患者。第三部分，其中大約28名另外的患者 (每個體重組上限為70%，患者 ≥ 30 kg[A組]和患者 < 30 kg且 ≥ 10 kg[B組]) 將被直接納入所選擇劑量方案，以在整個研究中總共獲得大約100名治療的患者。在12週核心治療階段期間，這些患者將經歷與在劑量探索和第二部分中招募的患者相同的現場訪視；然而，在基線與第2週之間，第三部分中的患者將不進行薩瑞魯單抗PK取樣訪視。

12週核心治療階段是從第2次訪視 (基線-第0週) 到第12次訪視投予研究藥物產品 (IMP) 的時間。在12週核心治療階段期間，將較低體重組 (B組： < 30 kg且 ≥ 10 kg) 中的患者隨機分配到以下薩瑞魯單抗PK取樣時間表1或2，以便最小化抽血量和訪視次數，同時保持對主要終點的評價：

- 時間表1：基線、第3天、第8天、第2週、第4週、第8週和第12週
- 時間表2：基線、第5天、第12天、第2週、第4週、第8週和第12週。

評估。兩個體重組的3種劑量方案的資料均已提供，並從研究基線到第12週進行了報告。

主要終點是PK暴露，包括最大血清濃度、在投予間隔期間使用梯形法計算的血清濃度對時間曲線下的面積、以及在重複投予期間在治療投予前觀察到的血清濃度。次要終點是PD，包括高敏感性C反應蛋白 (CRP) 濃度、安全性和臨床功效。功效由第12週，實現JIA ACR30/70/90反應的患者比例、JIA ACR反應組分自基線的變化、以及使用27-關節計數和CRP評估得到的幼

年關節炎疾病活動性分數（JADAS-27-CRP）的平均變化來確定。

此外，在完成劑量探索和第二部分的納入後，按照衛生當局的建議，在第三部分中大約28名另外的患者將被直接納入所選擇劑量方案，以在整個研究中總共獲得大約100名治療的患者。在12週核心治療階段期間，這些患者將經歷與在劑量探索和第二部分中招募的患者相同的現場訪視；然而，在基線與第2週之間，第三部分中的患者將不進行薩瑞魯單抗PK取樣訪視。

延長階段中的另外的治療期將允許在pcJIA患者中收集薩瑞魯單抗的長期安全性和臨床反應資料。此延長階段對於納入劑量探索和第二部分中的患者，長達144週，並且對於納入第三部分中的患者，長達84週。納入劑量探索部分中的患者（在選擇劑量方案時已經處於延長階段的患者，以及沒有接受所選擇劑量方案的患者）將會將他們的劑量方案調整為所選擇劑量方案。

為了最小化採集的血液量，劑量探索和第二部分中的B組患者（ $< 30\text{ kg}$ 且 $\geq 10\text{ kg}$ ）將被隨機分配到2個不同的薩瑞魯單抗PK樣本採集時間表中的1個。PK分析將整合這些取樣時間表，以描述薩瑞魯單抗的PK特徵。在基線與第2週之間，沒有計劃為納入第三部分的患者進行PK樣本採集。在4週的時間內，用於研究的總抽血量將不超過總血量的3%，並且在任何單個時間都不超過總血量的1% (39)。此外，計劃的頻繁評估控制了研究參與者的風險。

最後，考慮到在成人RA程序中觀察到的PK特徵，在針對TEAE、薩瑞魯單抗PK和PD評估的最後一次治療訪視後6週的治療後隨訪期是適當的。

統計分析。

使用非線性混合效應建模建立了混合資料的群體PK模型，以描述薩瑞魯單抗的PK特徵。僅使用描述性統計分析了PD、安全性和功效資料。功效終點是基於如在治療中觀察（方法）得到的資料進行分析的（沒有缺失資料的歸責）。此外，JIA ACR30/70/90結果也是使用非反應者插補方法（非反應狀態自動分配給資料不足或中斷治療後的患者）得出的。

144週/84週延長階段：

第12次訪視的IMP被認為是延長階段的第一個IMP。僅在第12次訪視（第12週）時達到JIAACR30反應的患者被允許繼續進行延長階段。患者繼續接受他們在本研究的12週核心治療階段中被分配接受的薩瑞魯單抗的相同劑量方案，直到所選擇劑量方案被確定。一旦選擇了劑量方案，尚未採用此劑量方案的患者將其劑量方案調整至所選擇劑量方案，並遵循新的訪視時間表，其中與未調整劑量方案的患者相比，在前12週進行更頻繁的監測（PK、安全性和功效）。

在第27次訪視時，使用EOT程序評估過早中斷研究治療的患者。這些患者被要求在EOT訪視後6週（EOT + 6週）返回進行研究結束（EOS）評估。對於在12週核心治療階段期間中斷研究治療的患者，在EOT訪視後2週（EOT + 2）進行另外的薩瑞魯單抗PK評估，並在EOT訪視時量測IL-6和sIL6R。這些患者被要求執行除了薩瑞魯單抗投予之外的所有方案安排的訪視和評估，直到第12次訪視。

為納入第三部分中的患者安排了84週的延長階段。第12次訪視的IMP被認為是延長階段的第一個IMP。如表32所示，將對採用所選擇劑量方案納入第三部分中的患者進行隨訪。

測試的劑量方案

對於每個體重組，待測試的3個順序遞增劑量方案是基於PK建模定義的，其基本原理如下：

- 劑量群組1：類似于薩瑞魯單抗150 mg q2w的靶向PK暴露的劑量，是患有RA的成年患者中的最低有效劑量方案。
- 劑量群組2：類似于薩瑞魯單抗200 mg q2w的靶向PK暴露的劑量，是患有RA的成年患者中的推薦劑量方案。
- 劑量群組3：類似于薩瑞魯單抗150 mg qw的靶向PK暴露的劑量，其在患有RA的成年患者中在長期投予研究中，產生最高暴露。

表1.按體重和劑量群組的劑量

體重	劑量群組1	劑量群組2	劑量群組3
A組	2 mg/kg q2w	3 mg/kg q2w	2 mg/kg qw

≥30 kg且≤60 kg	(6名患者)	(6名患者)	(6名患者)
B組 <30 kg且≥10 kg	2.5 mg/kg q2w (6名患者)	4 mg/kg q2w (6名患者)	2.5 mg/kg qw (6名患者)

縮寫：qw = 每週一次，q2w = 每隔一週一次

在基線處計算向患者投予的劑量（mg）。無論患者體重如何變化，在試驗的12週核心治療階段的整個過程中，藥物產品的劑量和對應體積都保持相同。在延長階段，每次訪視時量測患者的體重，並且僅在計算顯示需要增加劑量時，才根據體重的增加調整劑量。分別地，上限劑量對於劑量群組1和3為150 mg，並且對於劑量群組2為200 mg。對於劑量群組1至3，待注射的薩瑞魯單抗體積在下表2-5中呈現。

表2和表3示出了高體重組（A組）中患者的劑量資訊。高體重患者是對於劑量探索部分體重 ≥ 30 kg且 ≤ 60 kg的那些患者，以及第二部分中體重 ≥ 30 kg的另外的患者。表4和表5示出了低體重組（B組）：< 30 kg且 ≥ 10 kg中患者的劑量資訊。

表2：高體重組（A組）群組1和3的劑量資訊

劑量群組1（2 mg/kg q2w）和群組3（2 mg/kg qw）		
體重（kg）	每次注射的體積（mL）	對應劑量（mg）
≥30且<33	0.35	61.25
≥33且<37.5	0.40	70
≥37.5且<42	0.45	78.75
≥42且<46.5	0.50	87.5
≥46.5且<50.5	0.55	96.25
≥50.5且<55	0.60	105
≥55且<59.5	0.65	113.75
≥59.5且<64	0.70	122.5
≥64且<68	0.75	131.25
≥68且<72.5	0.80	140
≥72.5	0.85（上限注射體積）	148.75（上限為低於150 mg）

表3：高體重組（A組）群組2的劑量資訊

劑量群組2（3 mg/kg q2w）		
體重（kg）	每次注射的體積（mL）	對應劑量（mg）
≥30且<31	0.50	87.5
≥31且<34	0.55	96.25
≥34且<37	0.60	105
≥37且<39.5	0.65	113.75

≥39.5且<42.5	0.70	122.5
≥42.5且<45	0.75	131.25
≥45且<48.5	0.80	140
≥48.5且<51.5	0.85	148.75
≥51.5且<54.5	0.90	157.5
≥54.5且<57	0.95	166.25
≥57且<63	1.00	175
≥ 63	1.1（上限注射體積）	192.5（上限為低於200 mg）

表3和表4示出了低體重組（B組）：<30 kg且≥10 kg中患者的劑量資訊。

表4.低體重組（B組）群組1和3的劑量資訊

劑量群組1（2.5 mg/kg q2w）和群組3（2.5 mg/kg qw）		
體重（kg）	每次注射的體積（mL）	對應劑量（mg）
≥10且<12.5	0.15	26.25
≥12.5且<16	0.20	35
≥16且<19.5	0.25	43.75
≥19.5且<23	0.30	52.5
≥23且<26.5	0.35	61.25
≥26.5且<30	0.40	70
對於生長超過30 kg的患者， 將遵循以下注射體積		
≥30且<37.5	0.40	70
≥37.5且<42	0.45	78.75
≥42且<46.5	0.50	87.5
≥46.5且<50.5	0.55	96.25
≥50.5且<55	0.60	105
≥55且<59.5	0.65	113.75
≥59.5且<64	0.70	122.5
≥64且<68	0.75	131.25
≥68且<72.5	0.80	140
≥72.5	0.85（上限注射體積）	148.75（上限為低於150 mg）

表5.低體重組（B組）群組2的劑量資訊

劑量群組2 (4 mg/kg q2w)		
體重 (kg)	每次注射的體積 (mL)	對應劑量 (mg)
≥10且<12.5	0.25	43.75
≥12.5且<14.5	0.30	52.5
≥14.5且<16.5	0.35	61.25
≥16.5且<19	0.40	70
≥19且<21	0.45	78.75
≥21且<23.5	0.50	87.5
≥23.5且<25.5	0.55	96.25
≥25.5且<27.5	0.60	105
≥27.5且<30	0.65	113.75
對於生長超過30 kg的患者， 將遵循以下注射體積		
≥30且<39.5	0.65	113.75
≥39.5且<42.5	0.70	122.5
≥42.5且<45	0.75	131.25
≥45且<48.5	0.80	140
≥48.5且<51.5	0.85	148.75
≥51.5且<54.5	0.90	157.5
≥54.5且<57	0.95	166.25
≥57且<60.5	1.00	175
≥60.5且<63	1.00	175
≥63	1.1 (上限注射體積)	192.5 (上限為低於200 mg)

在12週核心治療階段期間，每次注射的待投予體積是基於基線（第2次訪視）體重來計算，並在所有12週核心治療階段期間保持不變。如果體重增加，並且計算顯示需要增加劑量，則在延長治療階段期間待投予的體積可以通過每次訪視時量測的體重進行調整。如果所選擇劑量方案是3個預定義劑量群組中的一個，則隨後納入或改為所選擇劑量方案的患者使用表2-表5中的對應劑量。

每位患者參與研究的持續時間

研究的總持續時間（每位患者）對於納入劑量探索和第二部分中的患者，長達166週，並且對於納入第三部分中的患者，長達106週：

- 長達4週 + 3天的篩選（長達31天）
- 12週核心治療階段
- 對於納入劑量探索和第二部分中的患者，長達144週延長階段，並且對於納入第三部分中的患者，長達84週延長階段
- 治療後6週隨訪。

對於所有訪視，使用第1天作為參考，劑量群組1和2的 ± 3 天以及劑量群組3的 ± 1 天的時間框架是可接受的，除了

- 對於第3次訪視（第3天）、第4次訪視（第5天）和第5次訪視（第8天），在進行PK取樣時不允許有訪視窗口。對於納入第三部分中的患者，PK取樣訪視，即訪視3、4、5和6，在核心治療階段期間不適用。
- 對於所有3個劑量群組，第6次訪視（第12天） ± 1 天
- 對於所有3個劑量群組，第7次訪視（第2週） ± 1 天
- 對於劑量群組1和2，第8次訪視（第4週） ± 2 天，以及對於劑量群組3，為 ± 1 天。

納入標準

本研究的納入標準如下所示：

1. 篩選訪視時年齡 ≥ 2 且 ≤ 17 歲（或國家規定的年齡要求）的男性和女性患者
2. 根據ILAR 2001 JIA分類標準 (2)，診斷為RF陰性或RF陽性多關節JIA亞型或oJIA亞型，在篩選時根據ACR定義的“活動性關節炎”具有至少5個活動關節（表6）
3. 根據研究者的判斷，對當前的治療沒有足夠的反應並且被認為是bDMARD的候選者的患者
4. 達到法定同意年齡的患者，或者父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人簽署倫理委員會批准的書面知情同意書並注明日期。應基於當地指南以及患者的成熟度和理解研究相關資訊的智力能力獲得患者

的允許。在涉及具有充分決策能力的獨立或成熟未成年人的情況下，或者在法律允許的其他情況下，將直接從父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人處獲得簽署的知情同意書。

排除標準

患者因以下原因被排除在本研究之外：體重< 10 kg或> 60 kg；除了RF陽性、RF陰性或eoJIA之外的JIA亞型；先前用抗IL-6或IL-6R拮抗劑治療；在首次薩瑞魯單抗劑量的5個半衰期內用任何其他生物製劑進行治療；在研究基線之前4週內使用腸胃外或關節內糖皮質激素注射；機會性感染（包括結核病）的活躍或既往病史；基線之前4週內接種減毒活疫苗；或將對患者參與本研究產生不利影響的任何情況。如果非類固醇抗炎藥（NSAID）或口服糖皮質激素的劑量在基線之前2週內不穩定或者如果口服糖皮質激素劑量超過0.5 mg/kg/天（或30 mg/天）的等效潑尼松劑量，如果習用合成改善疾病抗風濕藥物（csDMARD）的劑量在基線之前6週內不穩定或者如果csDMARD劑量超過當地標記的推薦劑量，則接受NSAID、口服糖皮質激素或csDMARD治療的患者被排除在外。基於當地法規指南，需要獲得所有患者/監護人的書面知情同意書。

表6.類風濕因子（RF）陰性、類風濕因子（RF）陽性多關節和（oJIA）的亞分類

JIA亞型	由ILAR分類定義的臨床特徵	排除標準（腳注a）	頻率（總JIA的%）*	發病（歲）平均值範圍	結果
RF 陰 性 pcJIA（5，7，6）	-在疾病的前6個月影響5個或更多個關節。-測試RF陰性 -腱鞘炎、葡萄膜炎、血管炎	a、b、c、d、e	15%	7-9歲 兩個峰值： -早期：1-3歲 -晚期：6-12歲	- 10%破壞性關節疾病
RF 陽 性 pcJIA（5） ANA	-ILAR在疾病的前6個月影響oJIA5 pcJIA或更多個	a、b、c、e	5%	12-14歲 10-18歲	- 像成人RA - 在童年晚期見過 - 嚴重破壞性關節疾病

	關節。 -相隔 至少 2個月 測試RF陽性兩次 -腱鞘炎， 類風濕 結節， 血管炎， 舍格倫 症候群				
oJIA(5,7,6) 持久的 擴展的	-在整個疾病過程 中影響 不多於 4個關節 -在整個疾病過程 中影響 多於 4個關節	a、b、c、 d、e	50%	2-3歲 1-5歲	- 年輕發病 - -慢性葡萄膜炎，尤其是ANA+ - 腿部長度差異 - 破壞性關節疾病 - 關於pcJIA的療法

- a. 患者或一級親屬有銀屑病或銀屑病病史。
- b. HLA B27陽性男性在6歲後開始患關節炎；
- c. 強直性脊柱炎、肌腱端炎相關關節炎、伴有炎性腸病的骶髂關節炎、萊特爾症候群、急性前葡萄膜炎或一級親屬中這些障礙之一的病史；
- d. 間隔至少3個月至少2次出現IgM類風濕因子；
- e. 患者存在全身型JIA。

研究治療

研究藥物產品 (IMP)

薩瑞魯單抗，為抗IL-6R mAb（抗介白素-6受體α亞基單克隆抗體）。

配製品

在pH 6.0的水性緩衝媒劑中，以175 mg/mL提供薩瑞魯單抗藥物產品。將其裝在填充有2.7 mL薩瑞魯單抗的5 mL小瓶中，其中可抽出體積為2.0 mL。

一個或多個投予途徑：

在自我注射時在腹部或大腿上或者另外由專業或非專業照護者在上臂（外側）上進行皮下投予薩瑞魯單抗。較佳的是，SC注射部位在腹部（除了肚臍或腰部區）或大腿（前部和側部）的4個象限之間交替。

對於接受劑量方案1或2（q2w）的患者，在本研究的12週核心治療階段期間，由專業照護者在現場進行注射。對於接受劑量方案3（每週注射）的患者，已安排合格的現場人員或家庭護士針對未計劃在研究現場給出的劑量投予IMP。對於本研究的延長階段，如果患者或者父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人或者一個或多個照護者願意並能夠進行注射，則允許家庭注射。在這些情況下，在核心治療階段，從第10次訪視（第8週）開始，需要並提供培訓來準備和投予IMP。將此培訓記錄在患者的研究文件中。在允許在延長治療階段中的家庭注射之前，允許患者或者父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人或者一個或多個照護者在一個或多個研究者或者一個或多個代表人的觀察/監督下在第10次訪視（第8週）、第11次訪視（第10週）和第12次訪視（第12週）時投予注射。

在患者進行研究訪視的日子裡，遵循臨床程序和血液採集投予IMP。提供日記來記錄與這些注射有關的資訊；這些日記作為源資料保存在患者的研究文件中。如果照護者不能或不願意投予IMP，則安排合格的現場人員針對未計劃在研究現場給出的劑量投予IMP。

劑量方案

將薩瑞魯單抗按q2w或qw投予。然而，根據方案，允許薩瑞魯單抗投予窗口對於劑量群組1和2為 ± 3 天並且對於劑量群組3為 ± 1 天，以適應特殊情況，例如實驗室測試結果待定、持續負面事件（AE）、除了第5次訪視（第8天）

之外的患者時間安排困難。第5次訪視（第8天）時沒有投予窗口。在第7次訪視（第2週）時，劑量群組1、2和3患者僅有 ± 1 天的投予窗口，並且在第8次訪視（第4週）時，劑量群組3僅有 ± 1 天的投予窗口或者劑量群組1和2僅有 ± 2 天的投予窗口。

請注意，對於q2w投予在少於11天並且對於每週投予在少於6天的時間間隔內，IMP的過量（意外或故意）被定義為所述劑量的至少兩倍

q2w或qw投予以下薩瑞魯單抗劑量：

劑量群組1：

- A組（ ≥ 30 kg且 ≤ 60 kg）：2 mg/kg q2w
- B組（ < 30 kg且 ≥ 10 kg）：2.5 mg/kg q2w。

劑量群組2：

- A組（ ≥ 30 kg且 ≤ 60 kg）：3 mg/kg q2w
- B組（ < 30 kg且 ≥ 10 kg）：4 mg/kg q2w。

劑量群組3：

- A組（ ≥ 30 kg且 ≤ 60 kg）：2 mg/kg qw
- B組（ < 30 kg且 ≥ 10 kg）：2.5 mg/kg qw。

劑量修改

在基線處計算向患者投予的劑量（mg）。無論患者體重如何變化，在試驗的12週核心治療階段的整個過程中，藥物產品的劑量和對應體積都保持相同。在延長階段，每次訪視時量測患者的體重，並且僅在計算顯示需要增加劑量時，才根據體重的增加調整劑量。分別地，上限劑量對於劑量群組1和3為150 mg，並且對於劑量群組2為200 mg。表2-表5進一步詳述了根據患者體重注射的體積。

將患者分配到治療組的方法

集中生成隨機治療套組編號的列表。根據此列表包裝IMP。通過交互式語音反應系統（IVRS）或交互式網絡反應系統（IWRS）為患者分配治療套組。

符合入選標準的患者將被包括在內，並將在2個體重組（A組：針對在劑量探索部分期間納入的患者， ≥ 30 kg且 ≤ 60 kg，並且針對在第二和第三部分期間納入的患者， ≥ 30 kg；B組：針對全部3個部分， < 30 kg且 ≥ 10 kg）內分配治療套組。

- 對於劑量探索和第二部分，2個體重組的計劃納入比率為1:1。
對於第三部分，2個體重組沒有預先規定的納入比率，但每個體重組的上限為70%（即20名患者）。因此，按體重分組最不平衡的納入可能將是第三部分中的20名患者對8名患者。

包裝和加標記

IMP在含有加標記小瓶的患者治療套組中提供。

儲存條件

將研究藥物在現場或家中保持冷藏在2°C與8°C之間。

藥物動力學、功效和安全性評估

根據以下流程表，患者計劃接受12週核心治療階段評估（表7）。

藥物動力學量測和時點

12週核心治療階段中的血液採集取樣時間表可以見於表7。如果患者出現SAE，則在可能的情況下，在所述事件開始和結束時或者接近開始和結束時採集血液樣本以測定薩瑞魯單抗濃度。對於在核心治療階段期間（在第12次訪視時或之前）過早中斷研究治療的患者，在計劃的EOT評估後2週（對於劑量群組3患者為在最後一次IMP注射後3週，或者[對於劑量群組1和2患者]為在最後一次IMP注射後4週）收集另外的薩瑞魯單抗PK評估。這些患者被要求在EOT評估後6週返回進行研究結束（EOS）評估。樣本採集的日期應已被記錄。對於早期中斷治療的患者，在可能的情況下，應在EOS訪視時已採集血液樣本。使用經驗證的酶聯免疫吸附測定（ELISA）法分析血清樣本的功能性薩瑞魯單抗濃度。

表7.- 12週核心治療階段流程表

		篩選 (4週)	基線訪視	核心治療階段 (12週)										PK 隨訪 ^a	
		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88	
訪視			D1	D3 ^b	D5 ^b	D8 ^b	D12 ^b (±1)	D15 (±1)	D29 (±1或2)	D43 (±1或3)	D57 (±1或3)	D71 (±1或3)	D85 (±1或3)	EOT + 2週 (針對在核心治療階段期間中斷研究治療或不會進入延長階段的患者)	
天數		D28至D1 (+3) (最多31天)													
週			第0週					第2週	第4週	第6週	第8週	第10週	第12週		
資格 ^c															
書面知情同意書和患者允許書 ^d		X													
納入/排除標準 ^e		X	X												
種族和人種		X													
患者人口統計學		X													
唐納階段 (Tanner stage) 和月經狀況		X											X		
病史/外科史		X													
先前藥物/疫苗接種史		X													

[illegible]

[illegible]

[illegible]

行經女性的當地尿液妊娠測試 ^u		X							X		X		
PK 和 PD													
血清薩瑞魯單抗 PK ^v A 組 (≥30 kg 且 ≤60 kg)		X			X		X		X			X	X
血清薩瑞魯單抗 PK ^v B 組 (<30 kg 且 ≥10 kg) 時間表 1		X			X			X		X			X
血清薩瑞魯單抗 PK ^v B 組 (<30 kg 且 ≥10 kg) 時間表 2		X			X			X			X		X
薩瑞魯單抗抗體 ^v		X										X	

訪視	篩選 (4 週) V1	基線訪視 V2	核心治療階段 (12 週)										PK 隨訪 ^a V88
			V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	
天數	D28 至 D1 (+3) (最多 31 天)	D1	D3 ^b	D5 ^b	D8 ^b	D12 ^b (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 或 2)	D43 (±1 或 3)	D57 (±1 或 3)	D71 (±1 或 3)	D85 (±1 或 3)	EOT + 2 週 (針對在核心治療階段期間中斷研究治療或不會進入延長階段的患者)
週		第 0 週					第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 10 週	第 12 週	
IL-6 和總 sIL-6R α		X										X	X ^w

藥物基因組學 (任選的)									
唾液樣本收集 ^x			X						

縮寫：ADA = 抗藥物抗體，ANA = 抗核抗體，BP = 血壓，DNA = 脫氧核糖核酸，D = 天，EBV = 愛潑斯坦-巴爾病毒，EC = 倫理委員會，EOT = 治療結束，ESR = 紅細胞沉降率，HbA1c = 糖化血紅蛋白，HIV = 人類免疫缺陷病毒，hs-CRP = 高敏 C 反應蛋白，Ig = 免疫球蛋白，IVRS = 交互式語音反應系統，IL = 介白素，IMP = 研究藥物產品，JADAS = 幼年關節炎疾病活動性分數，JIA ACR = 幼年原發性關節炎美國風濕病學會，PK = 藥物動力學，PPD = 純化蛋白衍生物，SAE = 嚴重負面事件，sIL-6R = 可溶性介白素-6 受體，TB = 結核病，V = 訪視，Wk = 週，yrs = 歲。

- a. 對於在 12 週核心治療階段（在第 12 次訪視時或之前）期間中斷治療的患者，將在 EOT 訪視後 2 週（EOT++2 週）進行另外的薩瑞魯單抗 PK 評估。對於納入第三部分中的患者，第 88 次訪視不適用。
- b. 在第 2 次訪視與第 7 次訪視之間的薩瑞魯單抗 PK 取樣在患者之間有所不同：對於 A 組（≥30 kg），第 3 次訪視（第 3 天）、第 4 次訪視（第 5 天）、第 5 次訪視（第 8 天）、第 6 次訪視（第 12 天）；對於 B 組（<30 kg）時間表 1，在第 3 次訪視（第 3 天）、第 5 次訪視（第 8 天）的訪視和天數；對於 B 組（<30 kg）時間表 2，在第 4 次訪視（第 5 天）、第 6 次訪視（第 12 天）的訪視和訪視天數。薩瑞魯單抗 PK 取樣可以在家裡進行。將提供 PK 日記，以記錄樣本採集的日期和時間。對於第 3 次訪視（第 3 天）、第 4 次訪視（第 5 天）和第 5 次訪視（第 8 天）不允許樣本採集窗口。對於第 6 次訪視（第 12 天）允許有±1 天的窗口。對於納入第三部分中的患者，第 3、4、5 和 6 次訪視不適用。然而，在第二次薩瑞魯單抗投予之前必須進行另外的血液學測試（詳情參見腳注“o”）。
- c. 根據研究者的判定，排除標準 E²⁴ 中提到的實驗室測試可以在篩選訪視與首次 IMP 投予之間通過中心實驗室再測試來重複，以確保患者符合關於排除標準 E²⁴ 的資格。將由需要吉爾伯特症候群基因測試的患者簽署一份當地批准的具體同意書（在進行此評估之前必須獲得同意書/允許書，並且應遵守當地法規）。
- d. 在所有篩選評估之前，患者（如果他/她已達到基於當地法規的法定同意年齡）、父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人必須簽署 EC 批准的書面知情同意書並注明日期。患者、父母一方或雙方和一個或多個法定監護人將從研究者處接受關於一個或多個研究目標和程序的資訊。應獲得父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人允許其子女參加用於藥物基因組研究的任選唾液樣本採集、並允許主辦方保留其剩餘/未使用的血液樣本用於未來研究的單獨書面同意書
- e. 根據當地法規，將由需要吉爾伯特症候群疾病測試的任何患者完成一份單獨的（當地批准的）知情同意書。應基於當地法規和患者對研究資訊的理解成熟度，從患者處獲得簽署的允許書。
- f. 關於 IMP 投予的家庭日記要在家中針對投予的 IMP 來完成。

- g. 完整的身體檢查將在第 1 次訪視 (第 28 天至第 1 天, 最多 31 天)、第 2 次訪視 (第 1 天, 第 0 週)、第 8 次訪視 (第 4 週)、第 9 次訪視 (第 6 週) 和第 12 次訪視 (第 12 週) 時進行, 包括皮膚、鼻腔、眼睛、耳朵、呼吸系統、心血管系統、胃腸系統、神經系統、淋巴系統和肌肉骨骼系統。
- h. 任選的: 基於研究者的判斷, 可以在篩選時進行愛滋斯坦-巴爾病毒 (EBV) 滴度檢測 (包括 IgG 和 IgM); 基於患者的家族史和病史以及研究者的判斷, 可以在篩選時進行乙型肝炎表面抗原 (HBs-Ag)、乙型肝炎表面抗體 (HBs-Ab)、總乙型肝炎核心抗體 (HBc-Ab) 和丙型肝炎抗體 (HCV-Ab) 檢測。HIV 血清學檢查將僅基於研究者對那些疑似 HIV 患者的評估進行。僅對於阿根廷和德國: 必須在篩選訪視時對所有患者進行乙型和丙型肝炎以及 HIV 的血清學測試, 以便篩選對應的排除標準 E¹⁴。
- i. 應在基線第 2 次訪視 (第 1 天, 第 0 週) 之前對 ≤5 歲的患者進行純化蛋白衍生物 (PPD) 皮膚測試。患者應在放置 PPD 皮膚測試後 48 至 72 小時內接受評估。對於在 72 小時內未接受評估的患者, 應重複皮膚測試。在確定皮膚測試結果時, 應考慮對風險 (TB 接觸和/或最近從 TB 高發國家移居) 疫苗接種史水平的評估。對於所有細節, 請參考排除標準 E¹³。將對 >5 歲的患者進行干擾素- γ (IFN- γ) 釋放測定即 QuantiFERON-TB 測試。(1) 在初始 TB 篩選後, 如果 PPD 或 QuantiFERON 結果為陰性, 但對 TB 的臨床懷疑高於中度, 應基於研究者的評估, 在研究期間隨時對患者進行 TB 再測試。基於當地 PPD 可獲得性、TB 篩選的當地法規和研究者的判斷, 將在年輕患者組 (≤5 歲) 中考慮 QuantiFERON-TB 測試。
- j. 對在基線第 2 次訪視 (第 1 天, 第 0 週) 前 3 個月內沒有進行過胸部 X 光檢查的 JIA 患者開始進行生物療法之前, 僅在基於研究者的判斷或根據當地 TB 篩選指南認為有必要的情況下, 才可以對患者進行胸部 X 光檢查。
- k. 劑量方案 1 和 2 群組中的患者每隔一週一次, 並且劑量方案 3 群組中的患者每週一次給予研究藥物產品。將安排家庭護士在中期訪視時對劑量方案 3 群組患者給予 IMP (如果可能的話, 家庭給予)。在 IMP 投予後, 應對患者進行至少 30 分鐘的監測, 以發現過敏反應的任何體徵或症狀。僅對於德國: 在首次 IMP 投予後, 必須對患者進行至少 1 小時的監測, 以評估局部耐受性。在劑量探索和第二部分中, 在 12 週核心治療期結束時未實現 JIA 美國風濕病學會 (ACR) 30 的患者將中斷研究治療, 以根據研究者的臨床判斷接受護理標準。僅在第 12 次訪視後, 主辦方將向研究者提供幼年原發性關節炎 ACR 反應 (包括 JIA ACR30 反應), 以評價此標準。對於在第 12 次訪視 (第 12 週) 時完成核心治療階段, 但由於除了缺乏 JIA ACR30 反應之外的原因而沒有繼續到延長階段的患者, 在第 12 次訪視時將不進行 IMP 注射。
- l. 在核心治療階段期間, 研究藥物產品將被分配給處於劑量方案 3 群組的患者。
- m. 在研究期間, 將使用測距儀在現場量測身高。
- n. 幼年原發性關節炎 ACR 核心集包括: 醫師對疾病嚴重程度的全面評估、患者或者父母一方或雙方/一個或多個監護人對總體健康狀況的全面評估、患有活動性關節炎 (定義為不是由於畸形導致的腫脹或者伴隨疼痛或壓痛或兩者的活動受限) 的關節數量、活動受限的關節數量、兒童健康評估問卷 (CHAQ)、hs-CRP (2,3,4)。在篩選時, 將僅評估患有活動性關節炎的關節數量和活動受限的關節數量。
- o. 本文解釋了幼年關節炎疾病活動性分數評分。
- p. 血液學 (在藥物投予之前應抽血): 血紅蛋白、血細胞比容、紅細胞 (RBC) 計數和形態學 (如果 RBC 計數異常)、白血球 (WBC) 分類 (嗜中性粒細胞、淋巴細胞、單核細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞)、血小板計數、絕對嗜中性粒細胞計數 (ANC)。另外的血液學測試必須在第 6 次訪視 (第 12±1 天) 對劑量方案 1 和 2 群組進行, 以便在第二劑量的薩瑞魯單抗投予 (第 7 次訪視: 第 2 週, 第 15 天) 之前獲得結果, 或者在第 5 次訪視 (第 8 天) 之前或之時對劑量方案 3 群組 (不在第 4 次訪視[第 5 天]之前) 進行, 以便在第二劑量的薩瑞魯單抗投

予之前獲得結果。對於納入劑量探索和第二部分中的患者，可以在第二劑量的薩瑞魯單抗投予之前，在中心實驗室或當地實驗室進行另外的血液學測試，以確認嗜中性粒細胞計數和血小板計數。對於納入第三部分中但未進行現場第6次訪視的患者，將在第二劑量的薩瑞魯單抗投予之前但不早於第12天，在當地實驗室進行另外的血液學測試。如果使用當地實驗室，仍應在如對於劑量方案1和2群組所安排的第7次訪視（第15天，第2週）以及對於劑量方案3群組為第5次訪視（第8天）時投予IMP前抽取用於血液學檢查的中心實驗室樣本。對於所有患者，在對於劑量方案3群組患者的第5次訪視（第1天）和另外的血液學實驗室評估。

q. 化學（在藥物投予前應抽血）：整個化學檢查將僅在篩選訪視、基線第2次訪視（第1天，第0週）和第12次訪視（第12週）或EOT時進行：鈉、鉀、氯、碳酸氫鹽、血尿素氮、肌酐和肌酐清除率、腎小球濾過率（使用修改的Schwartz公式）、鈣、磷酸鹽、總蛋白、白蛋白、丙胺酸轉胺酶（ALT）、天門冬胺酸轉胺酶（AST）、鹼性磷酸酶（ALP）、總膽紅素、結合膽紅素和未結合膽紅素。在所有其他訪視時：將僅測試ALT、AST、ALP、總膽紅素、結合膽紅素、未結合膽紅素和白蛋白。

r. 空腹血脂（在藥物投予前應抽血）：甘油三酯（TG）、總膽固醇、高密度脂蛋白（HDL）膽固醇、低密度脂蛋白（LDL）膽固醇。需要患者：在測試前禁食至少8小時。

s. 任選的：將僅基於患者的病史和研究者的判斷來量測HbA1c水平。

t. 尿分析試紙：比重、pH、葡萄糖、血液、蛋白質、尿酸鹽、白血球酯酶、膽紅素。如果試紙上的任何參數異常，則應將尿樣送到中心實驗室進行測試。如果蛋白質呈陽性，則由中心實驗室進行顯微鏡分析。

u. 對於已經開始月經來潮的女性，在篩選訪視時必須進行血清妊娠測試。

v. 對於已經開始月經來潮的女性，應在第2次訪視（第0週，第1天）、第8次訪視（第4週）、第10次訪視（第8週）和第12次訪視（第12週）時進行尿液妊娠當地測試。可以在當地進行尿液妊娠測試。在暴露於IMP和EOT之前，應通過尿液妊娠測試檢查妊娠狀態。

w. 在治療期間的投予日，將在IMP投予之前採集血液樣本。如果患者出現SAE，則在可能的情況下，應在所連事件開始和結束時或者接近開始和結束時採集血液樣本以測定薩瑞魯單抗濃度和抗藥物抗體（ADA）評估。在劑量探索和第二部分中，如果患者中，如果患者在12週核心治療階段期間過早中斷研究治療，則需要在EOT訪視後2週進行另外的PK訪視，以用於血液採樣（第88次訪視）。

x. 對於在核心治療階段期間過早中斷研究治療的患者，將在EOT評估時量測IL-6和總sIL-6R。

y. 父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人必須在用於藥物基因組研究的任選唾液樣本採集之前簽署一份單獨的知情同意書。較佳將樣本在基線第2次訪視（第1天，第0週）時收集，但可以在任何訪視時收集。患者還可以基於他/她的年齡、當地法規以及他/她對研究資訊的理解成熟度簽署知情同意書。如果患者或者其父母一方或雙方或者其一個或多個法定監護人不希望患者參與唾液樣本採集，則患者仍有資格納入本研究。

藥物動力學變數

薩瑞魯單抗PK變數包括在首次劑量後觀察到的最大血清濃度（C_{max}）和在劑量間隔（AUC_{0-τ}）期間使用梯形法計算的血清濃度對時間曲線下面積（AUC），從基線到第12週重複投予期間在治療投予前觀察到的濃度（C_谷）。

使用非線性混合效應建模建立了混合資料的群體PK（PopPK）模型，以描述薩瑞魯單抗的PK特徵。使用血清中功能性薩瑞魯單抗的PopPK模型計算了以下PK參數（PopPK分析將在另函中報告）。PK參數包括但不限於表8中列出的那些參數。

表8.- 藥物動力學參數和定義列表

藥物動力學參數	定義
C _{max}	觀察到的最大血清濃度
C _谷	重複投予期間在治療投予前觀察到的濃度
t _{max}	到達C _{max} 的時間
AUC _{0-τ}	在劑量間隔（τ）期間，使用梯形法計算的血清濃度對時間曲線下面積

功效評估

JIA ACR反應

在本研究中使用了用於評估體徵和症狀的JIA ACR反應水平（參考表7）。JIA ACR 30/50/70/90/100（JIA ACR30/50/70/90/100）反應被定義為6個核心集變數中的3個變數自基線改善至少30%/50%/70%/90%/100%同時剩餘變數中不多於1個變數惡化多於30%的患者。

JIA ACR核心集包括6個變數：

- 1. 疾病活動性的醫師全面評估
- 2. 總體健康狀況的患者/父母評估
- 3. 由兒童健康評估問卷（CHAQ）確定的功能能力
- 4. 患有活動性關節炎的關節數量（0至71個關節）

5. 活動受限的關節數量（0至67個關節）

6. 高敏C反應蛋白。

在12週核心治療階段期間，除了第3次訪視（第3天）、第4次訪視（第5天）、第5次訪視（第8天）和第6次訪視（第12天）之外，將在每次現場訪視時評估JIA ACR疾病核心集。在延長階段期間（對於仍保持當前劑量（所選擇劑量方案）的患者），將在第24、48、72、96週（第三部分的EOT）、120週（不適用於第三部分）、144週（不適用於第三部分）和EOT（對於劑量探索和第二部分為第156週/對於第三部分為第96週）時定期地評估JIA ACR核心集。對於在延長階段期間變為所選擇劑量方案的患者。

疾病活動性的醫師全面評估

研究者被要求在錨定的100毫米（mm）水平視覺模擬量表（VAS）上評級患者的疾病活動性，其中0被認為是最佳疾病活動性，並且100是最差的。

總體健康狀況的患者/父母評估

在100 mm水平VAS上量測總體健康狀況的患者/父母評估。要求患者或同一個家長或監護人完成表格，以確保一致性。

兒童健康評估問卷（CHAQ）

CHAQ是一種針對 ≥ 8 歲兒童和管理小於8歲兒童的家長/代理人的訪談或自我管理工具。CHAQ是對1至19歲兒童健康狀況的一種通用量測。評估總共包括43個項目，並且需要大約10分鐘來完成。CHAQ問卷在IMP投予前和隨後的時間點完成（根據由衛生經濟和結果研究部門提供的指導）。回憶期為1週（Singh, G.等人 1994 Arthritis Rheum. 1994年12月;37(12):1761-9）。

在CHAQ發展中報告的對應於輕度、輕度至中度和中度殘疾的CHAQ分數中值分別是0.13、0.63和1.75（Dempster, H. 等人, 2001 Arthritis Rheum. 44(8):1768-74）。

為了消除可能由生長和發育帶來的差異，

父母被要求僅注意由於病患造成的那些困難（例如，如果兒童因為太小而不能做某項活動，則反應被標記為“不適用”）。評估難度的反應選項基

於5分李克特(Likert)量表

(0 = 沒有任何困難, 1 = 有一些困難, 2 = 有很多困難, 3 = 不能做, 以及4 = 不適用)。

將CHAQ分為3個部分：

1. 殘疾指數：評估日常生活運行能力的41個項目，進一步分為8個分量表/域：著裝和梳洗；起床；吃飯；行走；衛生；到達；抓握；和活動。對於每個域，評估了：日常功能難以執行的程度評級，需要使用特殊輔助工具或設備，和需要來自他人的幫助。

為了計算CHAQ-DI，首先計算每個域分數：

- 具有最高反應的問題決定了所述功能領域的分數
- 如果使用了輔助工具或設備或需要幫助來完成某個領域的任務，則記錄對應功能領域的最低分數為2
- 對8個分量表/域進行平均化，以計算平均分數，即殘疾指數（範圍為0至3）。

較低的殘疾指數分數表示比健康狀況更好/更健康的相關生活質量/較少的體徵和症狀，而較高的殘疾指數分數表示較差的健康狀況/較差的HRQL/較多的體徵和症狀（Singh, G.等人 1994 Arthritis Rheum. 1994年12月;37(12):1761-90；Klepper S. 2003 Arthritis Rheum. 49(3):435-43）。CHAQ殘疾指數中的最小臨床重要改善是分數降低了0.13。CHAQ殘疾指數中的最小臨床重要惡化是變化分數中值為0.75（Dempster, H.等人, 2001 Arthritis Rheum. 44(8):1768-74）。

2. 不適指數：由過去一週內疼痛的嚴重程度決定，在VAS上評級（錨點為“0無疼痛”和“100非常嚴重疼痛”）。為了計算CHAQ不適指數，量測從項目67中VAS左端到反應者標記的距離，並乘以0.2。範圍是0至3。

3. 健康狀況：病患的患者或父母全面評估的量度。

為了計算CHAQ健康狀況分數，量測從項目69中VAS左端到反應者標記的距離，並乘以0.2。範圍是0至3。

患有活動性關節炎的關節數量和活動受限的關節數量

活動關節被定義為具有不是由於畸形導致的關節內腫脹，或者具有伴隨

疼痛或壓痛的活動受限的關節。通過計數活動關節的數量，評估了七十一個關節的活動性疾病(Bazso, A.等人, 2009 J Rheumatol. 36(1):183-90; Beukelman, T.等人, 2011 Arthritis Care Res (Hoboken). 63(4):465-82)。

71個關節包括頸椎(計為1個關節)、顫下頷(2個關節，右側和左側)、胸鎖(2個關節)、肩鎖(2個關節)、肩(2個關節)、肘(2個關節)、腕(2個關節)、掌指(總共10個關節，每側5個)、近端指間(總共10個關節，每側5個)、遠端指間(總共8個關節，每側4個)、髌(2個關節)、膝(2個關節)、踝(2個關節)、距下(2個關節)、跗蹠(2個關節)、蹠趾(10個關節，每側5個)和腳趾間(10個關節，每側5個)。

除了胸鎖關節($n=2$)和肩鎖關節($n=2$)之外，針對活動受限檢查的67個關節與針對活動性疾病檢查的關節相同。由培訓過的評估員進行關節的正式計數。關節壓痛被定義為由評估者的拇指和食指施加的關節壓力引起的疼痛。

高敏C反應蛋白(hs-CRP)

在每次訪視時，均評估hs-CRP。參見表7。高敏C反應蛋白水平與IL-6R活性直接相關。預期主動劑量方案將對C反應蛋白(CRP)水平具有顯著的降低作用。

幼年關節炎疾病活動性評分

在本研究中使用了用於評估疾病活動性的JADAS分數(參考表7)。JADAS包括4項量測：

1. 疾病活動性的醫師全面評估，在10釐米(cm)VAS上量測，其中0 = 無活動性且10 = 最大活動性
2. 健康狀況的父母/患者全面評估，在10 cm VAS上量測，其中0 = 非常好且10 = 非常差
3. 患有活動性疾病的關節計數
4. 炎症指數：hs-CRP或ESR水平：
 - 根據以下公式將紅細胞沉降率歸一化為0至10級：

$$(\text{ESR}[\text{mm}/\text{小時}] - 20) / 10$$
 其中在進行計算之前，將 < 20

mm/小時的ESR值轉換為0，並且將>120 mm/小時的ESR值轉換為120。

- 或者，根據以下公式將hs-CRP歸一化為0至10級：
 $(\text{CRP}[\text{mg/L}] - 10) / 10$ ，其中在進行計算之前，將< 10 mg/L的CRP值轉換為0，並且將> 110 mg/L的CRP值轉換為110。

JADAS被計算為其4個組分分數的簡單線性和。參見Consolaro, A.等人2009 Arthritis Rheum. 61(5):658-66。JADAS-27包括以下關節：頸椎、肘、腕、掌指關節（從第一至第三）、近端指間關節、髌、膝和腳踝。JADAS被認為是評估JIA中疾病活動性的有效工具，並有可能應用於標準臨床護理、觀察性研究和臨床試驗（同上）。

藥力學量測和時點

通過量測以下生物標記來評估薩瑞魯單抗的藥效作用：hs-CRP、IL-6和總sIL-6Rα：

- 由Covance CLS使用LLOQ為0.20 mg/L的比濁法（HS）測定量測N高敏CRP濃度
- 由Covance CLS使用LLOQ為3.12 pg/mL的經驗證的定量夾心酶免疫測定法確定血清IL-6濃度
- 由Covance使用LLOQ為15 ng/mL的經驗證的ELISA法（DOH1163）量測血清總sIL-6Rα濃度。

血液採集的取樣時間表可見於表7中的研究圖表。

臨床實驗室評價

所有實驗室變數（中心實驗室值和自基線的變化）的匯總統計資料（包括數量、平均值、中值、SD、最小值和最大值）是針對每次訪視或研究評估（基線、每個基線後時間點、終點）按劑量群組計算的並且按生物學功能組織。通過生物學功能和劑量群組匯總了TEAE時期期間任何時候PCSA的發生率和異常實驗室值。對於脂質，基線使用NCEP APTIII分類。按最高級別匯總了嗜中性粒細胞減少症、血小板減少症和淋巴細胞減少症的發生率。

藥物動力學資料分析

使用描述性統計學匯總了血清中功能性薩瑞魯單抗的濃度。使用PK群體進行所有PK分析。這由安全群體中具有至少1個劑量後非缺失薩瑞魯單抗濃度值的所有患者組成。使用描述性統計學（包括數量、算術和幾何平均值、SD、平均值的SE（SEM）、CV、最小值、中值和最大值）按劑量、總體和體重組對每次訪視時血清中功能性薩瑞魯單抗的谷濃度進行匯總。如果前一次投予時間在每隔一週方案的取樣時間前< 11天或> 17天；在每週方案的取樣時間前< 5天或> 9天，則樣本被認為不符合這些分析的條件。在投予前（第0週），樣本的低於LLOQ的濃度被設置為零。低於LLOQ的其他濃度被LLOQ/2替代。使用非線性混合效應建模建立了PopPK模型，以描述薩瑞魯單抗的PK特徵。PopPK模型在獨立於CSR的文件中呈現。

藥力學資料分析

從基線到第12週，使用描述性統計學（包括數量、算術和幾何平均值、SD、SEM、CV、最小值、中值和最大值）按各自的劑量和體重組對血清中的IL-6、總sIL-6Rα和hs-CRP的濃度進行匯總。

藥物動力學-藥力學資料分析

進行探索性分析以闡明與關鍵功效終點和/或生物標記的暴露-反應關係。與關鍵功效終點的暴露-反應關係的結果在獨立於CSR的文件中呈現。

人口統計和其他基線特徵

本文的結果涉及本研究12週核心階段的劑量探索部分。

人口統計學

在表9中按治療組描述了所有治療群體的人口統計學和患者特徵。總的來說，患者主要是女性（64.3%）和白種人（78.6%），其中在體重和劑量組中的分佈相似。分別地，平均體重和年齡在A組中為45.0 kg和13.0歲並且在B組中為19.7 kg和5.2歲。九名（21.4%）患者是在南美國家招募，並且33名（78.6%）患者是在西部地區和世界其他地區納入。這些人口統計學特徵在

每個體重組內的三個劑量群組中具有可比性。詳細基線特徵在表9中呈現。

病史

劑量群組1、2和3中分別有總共9名[69.2%]、11名[78.6%]和9名[60.0%]患者有任何病史。最常見的原發性SOC是在總共11名患者中發現的感染和侵染，其中超過半數在劑量群組2中（6名[42.9%]患者）。來自A組的劑量群組2中的一名患者在進入本研究前3.5年因外科手術而具有腸道問題史，其符合排除標準21，並且隨後導致永久中斷治療。

在基線時，患者具有高疾病活動性，其平均JADAS-27-CRP為20.6，平均活動關節計數為13.9，並且平均CRP為9.5 mg/L。伴服藥物和既往藥物使用在體重組之間是平衡的（表21）。

表 9.-基線時的人口統計學和患者特徵-所有治療的群體

體重組	劑量群組									
	1			2			3			組合的所有劑量
	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	
年齡 (歲)										
數量	7	6	13	7	7	14	6	9	15	22
平均值 (SD)	12.3 (3.3)	6.5 (3.2)	9.6 (4.3)	13.1 (3.4)	4.7 (1.9)	8.9 (5.1)	13.7 (3.0)	4.7 (2.4)	8.3 (5.2)	5.2 (2.5)
中值	13.0	6.0	9.0	15.0	4.0	7.5	13.0	4.0	8.0	4.5
Min : Max	7 : 17	2 : 11	2 : 17	8 : 16	3 : 7	3 : 16	9 : 17	2 : 9	2 : 17	2 : 11
年齡組 (歲) [n (%)]										
數量	7	6	13	7	7	14	6	9	15	22
兒童 (2-11)	2	6	8	3	7	10	1	9	10	22
	(28.6%)	(100%)	(61.5%)	(42.9%)	(100%)	(71.4%)	(16.7%)	(100%)	(66.7%)	(100%)
青少年 (12-17)	5	0	5	4	0	4	5	0	5	0
	(71.4%)		(38.5%)	(57.1%)		(28.6%)	(83.3%)		(33.3%)	
體重 (kg)										
數量	7	6	13	7	7	14	6	9	15	22
平均值 (SD)	47.3 (9.4)	20.4 (6.7)	34.9 (16.1)	43.8 (9.9)	20.1 (6.8)	31.9 (14.8)	43.8 (7.7)	18.9 (6.0)	28.8 (14.2)	19.7 (6.1)
中值	50.7	21.1	30.1	44.4	18.2	29.3	43.8	16.7	27.2	18.4
Min : Max	30.1 : 59.0	11.5 : 29.5	11.5 : 59.0	30.0 : 55.5	12.0 : 28.6	12.0 : 55.5	34.5 : 52.9	12.4 : 28.7	12.4 : 52.9	11.5 : 29.5

表 9.-續

體重組	劑量群組						組合的所有劑量			
	1		2		3					
	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	全部
數量	7	6	13	7	7	14	6	9	15	42
≥ 30 kg	7	0	7	7	0	7	6	0	6	20
	(100%)		(53.8%)	(100%)		(50.0%)	(100%)		(40.0%)	(47.6%)
< 30 kg	0	6	6	0	7	7	0	9	9	22
		(100%)	(46.2%)		(100%)	(50.0%)		(100%)	(60.0%)	(52.4%)
體重指數										
(BMI) (kg/m ²)	7	6	13	7	7	14	6	9	15	42
數量	20.3	14.4	17.6	19.1	16.0	17.6	18.6	15.7	16.9	17.3
平均值 (SD)	(3.1)	(1.4)	(3.9)	(3.2)	(1.0)	(2.8)	(2.5)	(1.2)	(2.3)	(3.0)
中值	19.9	14.7	16.5	17.6	15.5	17.1	19.4	15.4	15.7	16.3
Min : Max	16.5 : 26.2	11.8 : 15.5	11.8 : 26.2	15.1 : 24.7	15.3 : 17.5	15.1 : 24.7	15.1 : 21.3	14.3 : 18.3	14.3 : 21.3	11.8 : 26.2
BMI 組 (kg/m ²) [n										
(%)]	7	6	13	7	7	14	6	9	15	42
數量	6	6	12	7	7	14	6	9	15	41
正常 (<25)	(85.7%)	(100%)	(92.3%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(97.6%)
超重 (≥25-30)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	(14.3%)		(7.7%)							(2.4%)
肥胖 (≥30)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

劑量群組													
1				2				3				組合的所有劑量	
體重組		≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部
身高 (cm)													
數量		7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
平均值 (SD)		152.3 (11.4)	117.5 (17.5)	136.2 (22.8)	151.0 (10.5)	110.3 (17.0)	130.6 (25.1)	153.3 (11.4)	108.6 (16.4)	126.5 (26.7)	152.2 (10.5)	111.5 (16.5)	130.9 (24.7)
中值		154.0	120.0	138.0	154.0	109.0	132.0	154.0	103.0	133.0	154.0	109.5	134.0
Min : Max		135 : 165	89 : 138	89 : 165	133 : 161	88 : 131	88 : 161	136 : 168	92 : 135	92 : 168	133 : 168	88 : 138	88 : 168
性別[n (%)]													
數量		7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
女性		5 (71.4%)	5 (83.3%)	10 (76.9%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	8 (57.1%)	3 (50.0%)	6 (66.7%)	9 (60.0%)	13 (65.0%)	14 (63.6%)	27 (64.3%)
男性		2 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)	3 (50.0%)	3 (33.3%)	6 (40.0%)	7 (35.0%)	8 (36.4%)	15 (35.7%)
人種[n (%)]													
數量		7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
白種人/白人		6 (85.7%)	3 (50.0%)	9 (69.2%)	7 (100%)	5 (71.4%)	12 (85.7%)	4 (66.7%)	8 (88.9%)	12 (80.0%)	17 (85.0%)	16 (72.7%)	33 (78.6%)
黑人		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
亞洲人/東方人		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
未知		1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (13.3%)	3 (15.0%)	2 (9.1%)	5 (11.9%)
缺失的		0	1 (16.7%)	1 (7.7%)	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)	0	4 (18.2%)	4 (9.5%)

表 9. 續

體重組	劑量群組									
	1					2				
	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	組合的所有劑量
區域[n (%)]										
數量	7	6	13	7	7	14	6	9	15	22
西方	3	1	4	1	3	4	2	6	8	10
	(42.9%)	(16.7%)	(30.8%)	(14.3%)	(42.9%)	(28.6%)	(33.3%)	(66.7%)	(53.3%)	(45.5%)
南美	1	3	4	2	0	2	2	1	3	4
	(14.3%)	(50.0%)	(30.8%)	(28.6%)		(14.3%)	(33.3%)	(11.1%)	(20.0%)	(18.2%)
世界其他地方	3	2	5	4	4	8	2	2	4	8
	(42.9%)	(33.3%)	(38.5%)	(57.1%)	(57.1%)	(57.1%)	(33.3%)	(22.2%)	(26.7%)	(36.4%)
唐納階段[n (%)]										
數量	7	6	13	7	7	14	6	9	15	22
I 期	2	5	7	1	7	8	1	9	10	21
	(28.6%)	(83.3%)	(53.8%)	(14.3%)	(100%)	(57.1%)	(16.7%)	(100%)	(66.7%)	(95.5%)
II 期	0	1	1	1	0	1	2	0	2	1
		(16.7%)	(7.7%)	(14.3%)		(7.1%)	(33.3%)		(13.3%)	(4.5%)
III 期	1	0	1	2	0	2	1	0	1	0
	(14.3%)		(7.7%)	(28.6%)		(14.3%)	(16.7%)		(6.7%)	
IV 期	2	0	2	1	0	1	0	0	0	0
	(28.6%)		(15.4%)	(14.3%)		(7.1%)				
V 期	2	0	2	2	0	2	2	0	2	0
	(28.6%)		(15.4%)	(28.6%)		(14.3%)	(33.3%)		(13.3%)	

縮寫：BMI = 體重指數。
區域 1（西方國家）：捷克共和國、德國、西班牙、荷蘭、英國、芬蘭、法國和意大利。
區域 2（南美洲）：阿根廷、智利和墨西哥
區域 3（世界其他地區）：波蘭和俄羅斯
百分比是使用被評估為分母的患者數量來計算的。

基線時的疾病特徵

在表10中按治療組描述了所有治療群體的基線疾病特徵。基線時的疾病特徵在每個體重組內的三個劑量群組中具有可比性。患有RF陰性pcJIA、RF陽性pcJIA和e-oJIA亞型的患者分佈分別是64.3%、21.4%和14.3%。在2個體重組中，RF陰性pcJIA的分佈相似；而與B組相比，A組中患有RF陽性pcJIA的患者數量是約兩倍，並且患有e-oJIA的患者數量是一半。

正如預期的那樣並且由於劑量群組的年齡，在劑量群組中，自診斷以來，A組的JIA持續時間中值（2.6年[範圍：0.3至15.1年]）高於B組（1.1年[範圍：0.1至7.2年]）。活動關節和活動受限關節的數量中值分別是10.0（範圍：5.0至45.0）和8.0（範圍：1.0至46.0），其中分成細目：A組中為15.5（範圍：5.0至45.0）和8.5（範圍：1.0至46.0）並且B組中為8.5（5.0至32.0）和7.0（範圍：1.0至34.0）。基線JADAS-27-CRP中值是19.3（範圍：8.5至35.5）（在A組和B組中分別是23.2[範圍：9.2至33.8]和16.8[範圍：8.5至35.5]），反映了具有高度活動性疾病的群體。A組和B組中的基線hs-CRP中值分別是1.1 mg/L（範圍：0.1至86.5）（1.0 mg/L[範圍：0.1至45.9]和1.6 mg/L[範圍：0.1至86.5]）。在體重和劑量組中，ANC的分佈相似。

總體而言，進入本研究的76.2%患者接受伴隨的csDMARD治療並且31.0%接受伴隨的口服糖皮質激素；28.6%患者接受了 ≥ 1 次在本研究之前停止的bDMARD治療。其他患者和疾病特徵在體重組之間具有可比性。

表 10-基線時的疾病特徵-所有治療的群體

		劑量群組						組合的所有劑量					
		1		2		3							
體重組		≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部	≥ 30 kg	< 30 kg	全部
JIA 亞型[n (%)]													
數量		7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
RF 陽性		2	2	4	3	0	3	1	1	2	6	3	9
		(28.6%)	(33.3%)	(30.8%)	(42.9%)		(21.4%)	(16.7%)	(11.1%)	(13.3%)	(30.0%)	(13.6%)	(21.4%)
RF 陰性		5	4	9	3	5	8	4	6	10	12	15	27
		(71.4%)	(66.7%)	(69.2%)	(42.9%)	(71.4%)	(57.1%)	(66.7%)	(66.7%)	(66.7%)	(60.0%)	(68.2%)	(64.3%)
擴展的 少關節		0	0	0	1	2	3	1	2	3	2	4	6
					(14.3%)	(28.6%)	(21.4%)	(16.7%)	(22.2%)	(20.0%)	(10.0%)	(18.2%)	(14.3%)
自診斷以來 JIA 的持續時間(年)													
數量		7	6	13	7	7	14	6	9	15	20	22	42
平均值(SD)		4.3 (5.7)	2.2 (2.7)	3.4 (4.5)	5.3 (6.2)	1.5 (2.2)	3.4 (4.9)	4.1 (4.0)	1.4 (0.9)	2.5 (2.8)	4.6 (5.2)	1.7 (1.9)	3.1 (4.1)
中值		0.8	1.1	0.9	1.6	0.5	1.1	3.8	1.9	1.9	2.6	1.1	1.2
Min : Max		0.3 : 15.1	0.3 : 7.2	0.3 : 15.1	0.6 : 15.1	0.2 : 6.3	0.2 : 15.1	0.3 : 11.2	0.1 : 2.6	0.1 : 11.2	0.3 : 15.1	0.1 : 7.2	0.1 : 15.1
類風濕因子													
[n(%)]		6	6	12	7	7	14	6	9	15	19	22	41
數量		0	0	0	3	0	3	1	1	2	4	1	5
陽性 ≥ 15 IU/mL)					(42.9%)		(21.4%)	(16.7%)	(11.1%)	(13.3%)	(21.1%)	(4.5%)	(12.2%)
陰性 (< 15 IU/mL)		6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	4 (57.1%)	7 (100%)	11 (78.6%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	13 (86.7%)	15 (78.9%)	21 (95.5%)	36 (87.8%)

表10 -續

體重組	劑量群組					
	1		2		3	
	≥ 30 kg < 30 kg	全部	≥ 30 kg < 30 kg	全部	≥ 30 kg < 30 kg	全部
活動性關節炎 關節計數(0-71)						
數量	7	6	7	7	9	22
平均值(SD)	19.3 (12.9)	11.7 (5.3)	15.8 (10.5)	14.6 (8.9)	17.7 (10.1)	14.7 (9.6)
中值	18.0	10.5	14.0	12.0	8.0	15.5
Min : Max	6.0 : 45.0	7.0 : 21.0	6.0 : 45.0	6.0 : 32.0	5.0 : 30.0	5.0 : 32.0
				5.0 : 32.0	5.0 : 45.0	5.0 : 45.0
活動受限的 關節計數(0-67)						
數量	7	6	7	7	9	15
平均值(SD)	10.3 (6.3)	10.5 (12.0)	10.4 (9.0)	9.3 (11.1)	10.6 (8.5)	12.9 (11.6)
中值	10.0	7.0	7.0	6.0	7.0	9.0
Min : Max	2.0 : 21.0	1.0 : 34.0	1.0 : 34.0	1.0 : 33.0	2.0 : 25.0	2.0 : 46.0
				3.0 : 46.0	1.0 : 46.0	1.0 : 46.0
JADAS-27 CRP						
數量	7	6	7	7	9	15
平均值(SD)	22.9 (7.8)	21.3 (6.0)	22.1 (6.8)	22.5 (7.0)	19.3 (8.5)	20.0 (8.1)
中值	25.0	20.7	22.5	22.9	17.4	23.2
Min : Max	9.2 : 30.5	14.3 : 29.4	9.2 : 30.5	14.8 : 33.8	8.5 : 35.5	8.5 : 35.5
				8.6 : 33.5	8.5 : 35.5	8.5 : 35.5

表10 -續

劑量群組									
體重組	1			2			3		
	≥ 30 kg < 30 kg	全部	全部	≥ 30 kg < 30 kg	全部	全部	≥ 30 kg < 30 kg	全部	全部
CHAQ-DI									
數量	7	6	13	7	7	14	6	9	20
平均值(SD)	1.1 (0.6)	1.5 (0.9)	1.3 (0.8)	0.9 (0.8)	1.3 (0.7)	1.1 (0.7)	0.7 (0.9)	0.9 (0.8)	0.9 (0.8)
中值	0.9	1.1	1.0	0.9	1.1	1.0	0.3	0.6	0.9
Min : Max	0.4 : 1.9	0.5 : 2.9	0.4 : 2.9	0.0 : 2.3	0.4 : 2.1	0.0 : 2.3	0.0 : 2.1	0.0 : 2.3	0.0 : 2.9
hs-CRP (mg/L)									
數量	7	6	13	7	7	14	6	9	20
平均值(SD)	10.9 (18.5)	3.2 (3.6)	7.4 (13.9)	13.7 (15.7)	15.4 (31.7)	14.6 (24.1)	5.8 (8.9)	7.0 (11.8)	10.4 (14.7)
中值	0.8	1.6	0.9	5.6	0.8	2.9	1.5	2.9	1.0
Min : Max	0.1 : 45.9	0.3 : 9.4	0.1 : 45.9	0.2 : 38.2	0.3 : 86.5	0.2 : 86.5	0.1 : 22.8	0.1 : 36.8	0.1 : 45.9
ESR (mm/h)									
數量	7	6	13	7	5	12	6	8	14
平均值(SD)	20.7 (29.7)	23.8 (19.5)	22.2 (24.5)	30.1 (31.7)	9.2 (5.1)	21.4 (25.9)	33.8 (25.9)	13.0 (7.7)	21.9 (20.1)
中值	9.0	18.5	12.0	15.0	8.0	10.5	30.0	11.5	16.0
Min : Max	2 : 85	2 : 50	2 : 85	8 : 93	4 : 17	4 : 93	2 : 73	3 : 26	2 : 73
絕對嗜中性粒細胞計數 (十億/L)									
數量	7	6	13	7	7	14	6	9	15
平均值(SD)	3.7 (1.9)	4.4 (2.4)	4.1 (2.1)	4.4 (1.6)	5.4 (1.6)	4.9 (1.6)	4.6 (1.3)	5.4 (2.1)	4.2 (1.6)
中值	3.6	4.3	3.6	3.8	5.1	4.7	4.8	5.5	3.9
Min : Max	1.7 : 7.3	2.1 : 7.8	1.7 : 7.8	3.1 : 7.7	3.3 : 8.0	3.1 : 8.0	3.0 : 6.4	2.4 : 8.2	1.7 : 7.7

表10 -續

劑量群組						
體重組	1		2		3	
	≥ 30 kg < 30 kg	全部	≥ 30 kg < 30 kg	全部	≥ 30 kg < 30 kg	全部
絕對嗜中性粒細胞計數 [n (%)]						
數量	7	13	7	14	9	20
≥5.99x10 ⁹ /L	1	2	2	3	1	4
	(14.3%)	(15.4%)	(14.3%)	(21.4%)	(16.7%)	(33.3%)
< 5.99x10 ⁹ /L	6	11	5	11	5	11
	(85.7%)	(84.6%)	(85.7%)	(78.6%)	(83.3%)	(66.7%)
					6	15
					3	4
					(15.0%)	(26.7%)
					(27.3%)	(21.4%)
					16	33
					(72.7%)	(78.6%)

縮寫：CHAQ-DI = 兒童健康評估問卷-殘疾指數，hs-CRP = 高敏C反應蛋白，JADAS = 幼年關節炎疾病活動性分數，JIA = 幼年原發性關節炎，ESR = 紅細胞沉降率，RF = 類風濕因子，SD = 標準偏差。

治療依從性的量測

如果患者沒有按照方案的要求接受計劃劑量的IMP，則認為給定的投予是非依從的。患者的依從性百分比被定義為患者依從的投予次數除以患者被安排在最後一次投予日期之時或之前接受的總投予次數。

總體依從性是97.6%。對IMP攝入的依從性是96.4%。在劑量體重組中，依從率是相似的。由於嗜中性粒細胞減少症導致的劑量中斷，B組劑量群組2中的一名患者的依從性<80%。沒有患者接受了錯誤的劑量或過量。

在納入的42名患者中（A組=20，B組=22），34名完成了12週核心治療階段（A組=17；B組=17），並且8名患者中斷：5名因治療突發性負面事件（AE），2名因研究者判斷缺乏功效，並且1名因依從性差（圖8）。

藥物動力學和藥力學評價

血清中功能性薩瑞魯單抗的濃度

血清中功能性薩瑞魯單抗的所有投予前濃度均低於LLOQ(0.3125 mg/L)。對於每個治療組，用描述性統計學分析12週核心治療階段中血清中的個別功能濃度。首次SC投予後觀察到的薩瑞魯單抗的平均(SD)濃度在圖3中示出。在時間曲線上觀察到的薩瑞魯單抗的平均(SD)谷(trough)濃度在圖4中示出。

藥物動力學參數

從群體PK模型(POH0516)估算的在首次劑量後薩瑞魯單抗PK參數的描述性統計在表11A中示出，並且在重複投予後的描述性統計在表11B中示出。在患有pcJIA的患者中，薩瑞魯單抗展現出具有標靶介導的藥物處置的非線性PK（圖3）。AUC_{0-τ}是對於q2w方案具有2週劑量間隔或對於qw方案具有一週劑量間隔的AUC。在第10週至第12週重複薩瑞魯單抗的SC劑量後，使用AUC_{0-14天}來比較不同q2w和qw方案的暴露（對於qw方案，AUC_{0-14天} = 2×AUC_{0-τ}，以及對於q2w方案，AUC_{0-14天} = AUC_{0-τ}）。

表11A.-患有pcJIA的兒科患者中，首次SC投予後單獨薩瑞魯單抗暴露的平均值(CV%) [中值]

劑量 群組	體重 組	劑量 mg/kg	N	Cmax mg/L	AUC0-τ天 *mg/L	C谷 mg/L
1	A組 ≥ 30 kg	2 mg/kg q2w	7	7.69 (46.8) [8.63]	53.2 (45.6) [57.7]	0.626 (63.0) [0.620]
	B組 < 30 kg	2.5 mg/kg q2w	6	9.08 (21.2) [9.68]	63.4 (30.2) [66.2]	0.537 (47.7) [0.470]
2	A組 ≥ 30 kg	3 mg/kg q2w	7	14.5 (19.4) [15.2]	123 (24.0) [133]	1.84 (68.7) [1.69]
	B組 < 30 kg	4 mg/kg q2w	7	18.7 (21.0) [17.5]	167 (25.7) [158]	3.77 (42.5) [4.34]
3	A組 ≥ 30 kg	2 mg/kg qw	6	11.0 (21.2) [10.8]	61.3 (21.7) [60.8]	8.07 (31.9) [7.87]
	B組 < 30 kg	2.5 mg/kg qw	9	8.29 (34.6) [8.63]	45.3 (36.4) [48.2]	5.22 (38.9) [5.96]

表11B.-患有pcJIA的兒科患者中，在第10週至第12週或者第11週至第12週重複SC

投予後單獨薩瑞魯單抗暴露的平均值（CV%）[中值]

劑量 群組	體重 組	劑量 mg/kg	N	Cmax mg/L	AUC0-τ 天 *mg/L	C谷 mg/L
1	A組 ≥ 30 kg	2 mg/kg q2w	5	13.2 (13.6) [12.6]	114 (17.5) [116]	1.99 (85.6) [1.40]
	B組 < 30 kg	2.5 mg/kg q2w	5	14.1 (26.5) [13.7]	118 (36.6) [101]	1.83 (101) [1.27]
2	A組 ≥ 30 kg	3 mg/kg q2w	6	26.4 (26.2) [24.4]	269 (33.6) [250]	8.46 (68.2) [8.25]
	B組 < 30 kg	4 mg/kg q2w	7	30.1 (19.7) [31.1]	310 (26.1) [331]	11.9 (41.2) [13.1]
3	A組 ≥ 30 kg	2 mg/kg qw	6	38.8 (22.7) [39.3]	250 (24.4) [254]	30.4 (28.2) [31.4]
	B組 < 30 kg	2.5 mg/kg qw	5	31.4 (22.4) [29.9]	203 (25.0) [197]	25.1 (29.2) [27.3]

縮寫：AUC0-τ：在2週（q2w方案）或一週（qw方案）的劑量間隔τ期間血清濃度對時間曲線下面積，Cmax = 觀察到的最大血清濃度，C谷 = 重複投予期間在治療投予前觀察到的濃度，CV = 變異係數，pcJIA = 多關節病程幼年原發性關節炎，q2w = 每隔一週一次，qw = 每週一次，SC = 皮下。

群體PK模型衍生的貝葉斯(Bayesian)暴露

在第10至第12週重複q2w SC和qw投予後，薩瑞魯單抗暴露以大於劑量比例的方式增加，其中從劑量群組1到劑量群組2對於薩瑞魯單抗劑量的1.5至1.6倍增加，AUC₀₋₁₄天增加2.4至2.6倍，並且從劑量群組1到劑量群組3對於薩瑞魯單抗劑量的2倍增加，AUC₀₋₁₄天增加3.4至4.4倍。與首次劑量相比，在第12週，劑量群組1和2的累積為1.9至2.2倍，並且劑量群組3的累積為4.1至4.5倍。（表22）在2個體重組中測試的劑量方案在每個劑量群組中實現了相似的暴露。在患有pcJIA的患者中，重複SC劑量後，C_{max}和AUC_{0-τ}的變異性在13.6%至36.6%的範圍內。

對12週劑量探索研究的資料進行了分析。對按體重分為2組的患者的資料進行分析：A組（30-60 kg）和B組（10- < 30 kg）。如上所述，患者接受順序遞增劑量的薩瑞魯單抗：劑量1（A/B組）：2.0/2.5 mg/kg q2w；劑量2（A/B組）：3/4 mg/kg q2w；劑量3（A/B組）：2.0/2.5 mg/kg qw。pcJIA劑量的目標是在成人中實現類似於約150 mg q2w、200 mg q2w和150 mg qw的暴露。如上所述，主要結果是藥物動力學（PK），並且次要結果是薩瑞魯單抗的安全性、PD和功效。

資料顯示42名患者被納入（20/22，在A/B組中），並且平均年齡是13.0/5.2歲。在基線時，在A/B組中，平均pcJIA持續時間、活動關節數量和JADAS27-CRP分別是4.6/1.7年、17.2/11.0和22.2/19.1。與成人患者一樣，薩瑞魯單抗展現出具有標靶介導的藥物處置的非線性PK。在重複SC投予後，暴露以大於劑量比例的方式增加，並在12週內累積了1.9-4.5倍。在兩個體重組中，對於每個劑量，薩瑞魯單抗暴露是相似的（表12），並且與對應的成人劑量是相當的。在36/42（85.7%）的患者中報告了治療突發性負面事件（劑量和體重組間相當）；感染（28/42，66.7%）是最常報告的AE。鑒定了12例3/4級嗜中性粒細胞減少症，主要在劑量3（n=6）和B組（n=8）中。無一例與感染相關；幾天內全部消退。總的來說，4名患者由於嗜中性粒細胞減少症而中斷治療，並且1名患者由於丙胺酸轉胺酶升高而中斷治療。無嚴重AE，無胃腸道穿孔病例，並且無死亡。到第12週，如在治療中觀察到的：所有患者達到JIA ACR30；50%、62%和100%的患者分別以劑量1、2和3達到JIA ACR70；在劑量1、2和3中，JADAS27-CRP自基線的平均變化分別是-74.6%、-73.1%和-87.9%。

表12.患者A組（30-60 kg）和患者B組（10-<30 kg）投予的薩瑞魯單抗的藥物動力學分析

圖：在患有 pcJIA 的患者中，在首次 SC 投予後以及在第 10-12 週時重複 SC 投予後，平均(CV%)
單獨薩瑞魯單抗暴露

pcJIA 治療		首次 SC 投予				重複 SC 投予 (第 10-12 週或第 11-12 週)			
患者體重組	薩瑞魯單抗劑量	N	C _谷 mg/L (CV%)	AUC _{0-τ} 天 mg/L (CV%)	N	C _谷 mg/L (CV%)	AUC _{0-τ} 天 mg/L (CV%)		
10-<30 kg (B 組)	2.5 mg/kg q2w	6	0.54 (48)	63 (30)	5	1.83 (101)	118 (37)		
	4.0 mg/kg q2w	7	3.77 (43)	167 (26)	7	11.90 (41)	310 (26)		
	2.5 mg/kg qw	9	5.22 (39)	45 (36)	5	25.10 (29)	203 (25)		
30-60 kg (A 組)	2.0 mg/kg q2w	7	0.63 (63)	53 (46)	5	1.99 (86)	114 (18)		
	3.0 mg/kg q2w	7	1.84 (69)	123 (24)	6	8.46 (68)	269 (34)		
	2.0 mg/kg qw	6	8.07 (32)	61 (22)	6	30.40 (28)	250 (24)		

AUC，在劑量間隔期間使用梯形法計算的血清濃度對時間曲線下面積；C_谷，重複投予期間在治療投予前觀察到的血清濃度；
CV，變異係數；N，患者數量；pcJIA，多關節病程幼年特發性關節炎；qw，每週；q2w，每兩週；SC，皮下。

藥物動力學結論

在患有pcJIA的患者中，薩瑞魯單抗展現出具有標靶介導的藥物處置的非線性PK。在重複SC投予後，薩瑞魯單抗暴露以大於劑量比例的方式增加，並在12週內累積了1.9至4.5倍。對於每個劑量群組，在2個體重組中測試的劑量方案實現了相似的暴露。對於另外的患者A組（30-60 kg）和患者B組（10- < 30 kg）的資料分析，觀察到薩瑞魯單抗展現出具有標靶介導的藥物處置的非線性PK。此外，所有劑量方案都證明對降低疾病活動性有效。安全性與類效應一致；使用劑量3時並且在體重為10- < 30 kg的患者中，觀察到嗜中性粒細胞減少症的較高發生率。

CRP、ESR、IL-6和sIL-6R濃度

從基線到第12週，對每個治療組分析hs-CRP、ESR、IL-6和總sIL-6R α 濃度的描述性統計。對於每個群組均獲得了隨時間輪廓變化的平均（SE）CRP、ESR、IL-6和sIL-6R α 濃度。在SC投予薩瑞魯單抗後，與劑量群組1相比，劑量群組2和3中對CRP的平均抑制和sIL-6R α 的增加更大。在劑量群組2和3中，平均CRP濃度在2至4週內降低，其中與劑量群組1相比，在劑量群組2和3中觀察到的降低更大且更快（圖10A）。從基線到第12週，使用劑量1、2和3，平均CRP濃度的變化分別是7.4至5.8 mg/L、14.6至0.5 mg/L和6.5至0.1 mg/L。在第2週與第6週之間，所有患者使用劑量2和3實現了正常的CRP濃度。在第4週時，與使用劑量1時為25.0%相比，大多數患者使用劑量2和3實現了低於檢測限（< 0.2 mg/L）的CRP水平（分別是71.4%和83.3%，如在治療中觀察到的）。這種效應持續一段時間，其中與使用劑量1時為30.0%相比，在第12週時，分別有66.7%和90.9%的患者使用劑量2和3實現CRP < 0.2 mg/L（圖10B）。

A組劑量群組1中的高平均CRP值主要由一名患者驅動，其在12週核心治療階段期間的CRP保持升高（在40至110 mg/L之間）。

第12週時的紅細胞沉降率與對於CRP觀察到的一致。一般來說，在第12週時，平均紅細胞沉降率（ESR）濃度降低，並且平均IL-6和sIL-6R α 濃度升高。與CRP水平一樣，觀察到劑量群組2和3的降低更多，其中劑量群組1、2和3從基線到第12週的平均變化分別是22.2至18.2 mm/h、21.4至6.9 mm/h和21.9至4.4 mm/h。

生物標記的藥力學藥物動力學關係

進行探索性分析以闡明與PD生物標記的暴露-反應關係。在第12週時，將單獨的CRP、ESR、IL-6和sIL-6R α 濃度相對於血清谷濃度進行繪圖。在單獨的IL-6水平與薩瑞魯單抗谷濃度之間沒有明顯的關係。資料顯示，在患有pcJIA的單獨患者中，在重複投予後，總sIL-6R α 隨著薩瑞魯單抗谷濃度的漸增而增加。與薩瑞魯單抗谷濃度 ≤ 1 mg/L的患者相比，薩瑞魯單抗谷濃度 > 1 mg/L的單獨患者中的C反應蛋白水平較低（ ≤ 1 mg/L）。與劑量群組1的患者相比，劑量群組2和3中對CRP的抑制更大。與薩瑞魯單抗谷濃度 ≤ 1 mg/L的患者相比，薩瑞魯單抗谷濃度 > 1 mg/L的單獨患者中的紅細胞沉降率較低（ ≤ 10 mm/小時）。與劑量群組1的患者相比，劑量群組2和3中的ESR抑制作用更大。

在SC投予薩瑞魯單抗後，與劑量群組1相比，劑量群組2和3中對CRP的抑制和sIL-6R α 的增加更大。一般來說，在第12週時，相對於基線，平均ESR濃度降低，並且平均IL-6和sIL-6R α 濃度升高。

安全性2週核心治療階段。總暴露（患者-治療年數）在劑量組與體重組之間是相似的，其中在A組和B組中分別是4.6年和5.0患者-年。

沒有嚴重AE和死亡（表23）。最常觀察到的AE是感染和嗜中性粒細胞減少症（分別是n=28 [66.7%]和n=11 [26.2%]）。劑量和體重組中的感染率是相似的，並且主要是由上呼吸道感染引起的（n=9[21.4%]；表25）。未報告嚴重感染。未鑒定出肺炎或結核病病例。發生了一例口腔念珠菌病（劑量群組3，A組），其在不進行糾正性治療的情況下自行消退，並且薩瑞魯單抗治療沒有中斷。沒有患者因任何感染而中斷治療。

預先指定的實驗室監測鑒定了12名具有暫時性3/4級嗜中性粒細胞減少症的患者（28.6%）。在這些患者中，3人接受了劑量1（A組2人，B組1人），3人接受了劑量2（A組1人，B組2人），並且6人接受了劑量3（A組1人，B組5人；表24）。所有患者均無症狀，但3名患者需要方案規定的治療中斷（以下中各1名：劑量2，B組；劑量3，A組和B組）。沒有嗜中性粒細胞減少症的事件與感染相關，並且在幾天內全部消退了。實驗室監測，包括紅細胞計數、血小板計數、脂質水平和肝功能評估，未揭示任何其他潛在的臨床顯著異常。

具體地，沒有如由Hy定律定義的由藥物引起的肝損害病例 (21)。

5名患者 (11.9%) 由於AE發生了方案規定的永久性中斷治療。其中，1例是在第2週時劑量1，A組中的3級嗜中性粒細胞減少症；3例是劑量3，B組中的4級嗜中性粒細胞減少症；並且1例是劑量1，A組中的丙胺酸轉胺酶(ALT) 增加 (在第4週時 $>5\times$ 正常的上限[ULN])。

七名患者報告了注射後的局部反應 (A組4名和B組3名)。這些反應主要是紅斑和疼痛；強度均為輕度至中度；沒有導致治療中斷。在第12週時，兩名患者的抗藥物抗體測試呈陽性：劑量1，A組中的一例 (中和抗體陽性；由於在第4週時 $ALT > 5 \times ULN$ 而中斷治療)；劑量3，B組中的一例 (中和抗體非陽性；由於在首次注射後的4級嗜中性粒細胞減少症而中斷治療)。

功效評價

JIA ACR反應率

在這項研究中，使用JIA ACR反應水平來評估體徵和症狀。JIA ACR 30/50/70/90/100反應被定義為6個核心集變數中的3個變數自基線改善至少30%/50%/70%/90%/100%同時剩餘變數中不多於一個變數惡化多於30%的患者。

對於正在接受治療的患者通過直接觀察的方法 (「如在治療中觀察到的」) 並且對於中斷治療的患者通過歸責 (「非反應者插補方法(non-respondent imputation approach)」，其中中斷治療的患者在中斷治療後的隨訪中自動被視為非反應者) 來計算JIA ACR反應率。在第12週時所有劑量和體重組中的JIA ACR反應率在表13中匯總。JIA ACR反應率的精度估計值在表33中示出。

如在治療中觀察到的，在第12週時，所有劑量和體重組中的JIA ACR30反應率是100%。在劑量群組1、2和3中，JIA ACR70反應率分別是50.0%、61.5%和100%。如由非反應者插補方法所計算，在第12週時，劑量群組1、2和3中的JIA ACR30率分別是76.9%、92.9%和73.3%。在劑量群組1、2和3中，JIA ACR70反應率分別是38.5%、57.1%和73.3%。

總體而言，使用如在治療中觀察的方法，在第2週的首次評估中，在所有劑量群組和體重組中都看到了JIA ACR30反應的發生。對於劑量群組2 (A組和B組)，分別在第4週和第8週實現趨於100%的穩定水平，並且對於劑量群

組3（A組和B組），分別在第6週和第8週實現趨於100%的穩定水平，而劑量群組1中的反應率波動直到第12週（圖5）。非反應者插補方法的結果在圖6中繪出。

JIA ACR組分

在12週核心治療階段期間，對JIA ACR組分的資料進行了彙編。第12週時的JIA ACR組分的匯總在表14中示出。在第12週時，所有劑量群組和體重組的所有JIA ACR組分均顯示出自基線的下降，其與劑量群組1相比，通常在劑量群組2和3中更明顯地出現。在整個12週核心治療階段，兩個體重組中所有劑量群組的患者患有活動性關節炎的關節數量都減少了。在第12週時，觀察到劑量群組3，A組中患者最大的平均下降（-16.5）。在整個12週核心治療階段，兩個體重組所有劑量群組中患者患有活動受限的關節數量都減少了。在第12週時，對於劑量群組3，B組中的患者，觀察到最大的平均下降（-11.3）。在整個12週核心治療階段，兩個體重組所有劑量群組中患者的醫師全面VAS都降低了。在第12週時，對於劑量群組3，B組中的患者，觀察到最大的平均下降（-5.0）。在整個12週核心治療階段，兩個體重組所有劑量群組中患者的患者全面VAS都降低了。在第12週時，對於劑量群組3，B組中的患者，觀察到最大的平均下降（-5.7）。總的來說，在整個12週核心治療階段，兩個體重組所有劑量群組中患者的CHAQ-DI分數都降低了。在第12週時，對於B組，劑量群組2中的患者，觀察到最大的平均下降（-1.0）。在第12週時，兩個體重組的所有劑量群組中的平均hs-CRP濃度均下降。劑量群組2和3中的平均CRP濃度在2至4週內降低。劑量群組1，A組中的高平均CRP值主要由一名患者引起，所述患者在12週核心治療階段期間的CRP保持升高（在40至110 mg/L之間）。在第12週時，對於B組，劑量群組2中的患者，觀察到最大的平均下降（-15.2）。

幼年關節炎疾病活動性分數

疾病活動性通過JADAS-27 CRP分數進行評估。分析每個劑量群組和體重組中隨時間的JADAS-27 CRP分數。表15中提供了12週核心治療階段期間JADAS-27（ESR）的匯總。研究者報告的TEAE在表30中示出。資料顯示，

與基線相比，從第2週開始，所有劑量群組和體重組都顯示出JADAS-27 CRP分數的下降。在第12週時，劑量群組1、2和3中自基線的平均百分比變化分別是-74.6%、-73.1%和-87.9%。

表 13- 第 12 週時 JIA-ACR 反應率的匯總-功效群體

	非反應者插補方法 ^a									
	如在治療中觀察到的					JIA-				
	JIA- ACR30	JIA- ACR50	JIA- ACR70	JIA- ACR90	ACR100	JIA- ACR30	JIA- ACR50	JIA- ACR70	JIA- ACR90	JIA- ACR100
群組 1 A 組	5/5(100%)	4/5(80.0%)	3/5(60.0%)	3/5(60.0%)	0/5	5/7(71.4%)	4/7(57.1%)	3/7(42.9%)	3/7(42.9%)	0/7
群組 1 B 組	5/5(100%)	5/5(100%)	2/5(40.0%)	1/5(20.0%)	0/5	5/6(83.3%)	5/6(83.3%)	2/6(33.3%)	1/6(16.7%)	0/6
群組 1 總共	10/10(100%)	9/10(90.0%)	5/10(50.0%)	4/10(40.0%)	0/10	10/13(76.9%)	9/13(69.2%)	5/13(38.5%)	4/13(30.8%)	0/13
群組 2 A 組	6/6(100%)	5/6(83.3%)	3/6(50.0%)	2/6(33.3%)	0/6	6/7(85.7%)	5/7(71.4%)	3/7(42.9%)	2/7(28.6%)	0/7
群組 2 B 組	7/7(100%)	7/7(100%)	5/7(71.4%)	2/7(28.6%)	2/7(28.6%)	7/7(100%)	7/7(100%)	5/7(71.4%)	2/7(28.6%)	2/7(28.6%)
群組 2 總共	13/13(100%)	12/13(92.3%)	8/13(61.5%)	4/13(30.8%)	2/13(15.4%)	13/14(92.9%)	12/14(85.7%)	8/14(57.1%)	4/14(28.6%)	2/14(14.3%)
群組 3 A 組	6/6(100%)	6/6(100%)	6/6(100%)	4/6(66.7%)	2/6(33.3%)	6/6(100%)	6/6(100%)	6/6(100%)	4/6(66.7%)	2/6(33.3%)
群組 3 B 組	5/5(100%)	5/5(100%)	5/5(100%)	3/5(60.0%)	2/5(40.0%)	5/9(55.6%)	5/9(55.6%)	5/9(55.6%)	3/9(33.3%)	2/9(22.2%)
群組 3 總共	11/11(100%)	11/11(100%)	11/11(100%)	7/11(63.6%)	4/11(36.4%)	11/15(73.3%)	11/15(73.3%)	11/15(73.3%)	7/15(46.7%)	4/15(26.7%)

^a 中斷治療的患者在其中斷後的訪視中自動被視為非反應者。

表14.-第12週時按劑量群組和體重組匯總的JIA ACR組分-功效群體

	體重組A (≥30kg)			體重組B (<30kg)			體重組A和 B		
	劑量1	劑量2	劑量3	劑量1	劑量2	劑量3	劑量1	劑量2	劑量3
活動關節計數 (0-71)									
基線									
數量	7	7	6	6	7	9	13	14	15
平均值	19.3	14.6	17.7	11.7	8.3	12.7	15.8	11.4	14.7
第12週									
數量	5	6	6	6	7	6	11	13	12
平均值	7.2	5.0	1.2	2.2	1.0	1.3	4.5	2.8	1.3
平均變化	-14.4	-10.5	-16.5	-9.5	-7.3	-12.5	-11.7	-8.8	-14.5
平均值	-78.5	-72.6	-91.6	-73.2	-86.2	-80.9	-75.6	-79.9	-86.2
變化%									
活動關節 計數 = 0	2/5 (40.0%)	0/6	2/6 (33.3%)	2/5 (40.0%)	4/7 (57.1%)	3/5 (60.0%)	4/10 (40.0%)	4/13 (30.8%)	5/11 (45.5%)
活動受限的關節計數									
基線									
數量	7	7	6	6	7	9	13	14	15
平均值	10.3	9.3	16.5	10.5	7.6	10.6	10.4	8.4	12.9
第12週									
數量	5	6	6	6	7	6	11	13	12
平均值	3.4	2.7	8.7	5.5	1.6	0.8	4.5	2.1	4.8
平均變化	-7.8	-6.8	-7.8	-5.0	-6.0	-11.3	-6.3	-6.4	-9.6
平均值	-75.5	-52.4	-59.1	-45.1	-69.8	-89.8	-58.9	-61.8	-74.5
變化%									
醫師全面VAS (0-10)									
基線									
數量	7	7	6	6	7	9	13	14	15
平均值	4.6	4.3	4.1	4.7	5.2	4.0	4.7	4.8	4.1
第12週									
數量	5	6	6	6	7	5	11	13	11
平均值	1.7	2.0	1.1	1.8	0.9	0.6	1.7	1.4	0.8
平均變化	-3.3	-2.7	-3.1	-3.0	-4.3	-5.0	-3.1	-3.5	-3.9
平均值	-66.3	-48.5	-77.5	-61.0	-81.4	-87.4	-63.4	-66.2	-82.5
變化%									
患者全面VAS (0-10)									
基線									
數量	7	7	6	6	7	9	13	14	15
平均值	4.6	6.3	5.3	7.2	5.5	5.3	5.8	5.9	5.3

第12週									
數量	5	6	6	6	7	5	11	13	11

表14.續

	體重組A (≥30kg)			體重組B (<30kg)			體重組A和 B		
	劑量1	劑量2	劑量3	劑量1	劑量2	劑量3	劑量1	劑量2	劑量3
平均值	1.2	1.8	0.8	1.8	1.7	0.3	1.5	1.8	0.5
平均變化	-3.6	-4.9	-4.6	-5.4	-3.8	-5.7	-4.6	-4.3	-5.1
平均值	-66.2	-74.7	-85.2	-71.9	-65.6	-93.3	-69.3	-69.8	-88.9

CHAQ-DI (0-3)

基線									
數量	7	7	6	6	7	9	13	14	15
平均值	1.1	0.9	0.7	1.5	1.3	0.9	1.3	1.1	0.8
第12週									
數量	5	6	6	6	7	5	11	13	11
平均值	0.5	0.4	0.3	0.5	0.3	0.6	0.5	0.3	0.4
平均變化	-0.8	-0.7	-0.4	-0.9	-1.0	-0.8	-0.9	-0.9	-0.6
平均值	-68.1	-67.2	-83.3	-64.4	-74.2	-69.6	-66.1	-71.3	-76.4
變化%									

hs-CRP (mg/L)

基線									
數量	7	7	6	6	7	9	13	14	15
平均值	10.9	13.7	5.8	3.2	15.4	7.0	7.4	14.6	6.5
第12週									
數量	5	6	6	6	6	6	11	12	12
平均值	9.6	0.6	0.1	2.7	0.4	0.1	5.8	0.5	0.1
平均變化	-5.5	-11.5	-5.7	-0.5	-15.2	-8.2	-2.8	-13.4	-7.0

縮寫：CHAQ-DI = 兒童健康評估問卷殘疾指數，hs-CRP = 高敏C反應蛋白，VAS = 視覺模擬量表。

表15 -在12週核心治療階段期間，按劑量群組和體重組對JADAS-27 CRP的匯總-功效群體

	體重組A (≥30kg)			體重組B (<30kg)			體重組A和B		
	劑量1	劑量2	劑量3	劑量1	劑量2	劑量3	劑量1	劑量2	劑量3
基線									
數量	7	7	6	6	7	9	13	14	15
平均值	22.9	22.5	21.1	21.3	17.0	19.3	22.1	19.8	20.0
平均值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
變化									

平均值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
變化%									
V7/第2週									
數量	7	7	6	6	7	8	13	14	14
平均值	18.1	17.5	12.2	14.1	12.2	10.6	16.2	14.8	11.3
平均值	-4.8	-5.1	-8.9	-7.2	-4.9	-9.9	-5.9	-5.0	-9.5
變化									
平均值	-22.4	-21.3	-41.8	-34.7	-31.5	-48.8	-28.1	-26.4	-45.8
變化%									
V8/第4週									
數量	6	7	6	6	7	6	12	14	12
平均值	16.7	13.4	10.9	12.7	9.8	9.1	14.7	11.6	10.0
平均值	-8.5	-9.1	-10.2	-8.6	-7.2	-12.8	-8.5	-8.2	-11.5
變化									
平均值	-33.2	-41.9	-49.9	-34.5	-44.0	-57.9	-33.9	-42.9	-53.9
變化%									
V9/第6週									
數量	6	7	6	6	7	5	12	14	11
平均值	13.7	11.0	6.2	9.7	8.9	5.9	11.7	10.0	6.0
平均值	-11.5	-11.5	-15.0	-11.6	-8.1	-16.8	-11.5	-9.8	-15.8
變化									
平均值	-46.7	-52.0	-69.7	-55.6	-48.4	-73.2	-51.1	-50.2	-71.3
變化%									
V10/ 第 8 週									
數量	5	6	6	6	7	5	11	13	11
平均值	10.5	9.8	3.8	9.0	7.3	4.2	9.7	8.5	3.9
平均值	-13.6	-14.0	-17.4	-12.3	-9.7	-18.6	-12.9	-11.7	-17.9
變化									
平均值	-58.9	-60.4	-83.1	-54.3	-58.2	-78.9	-56.4	-59.2	-81.2
變化%									
V11/週 10									
數量	5	5	6	6	6	5	11	11	11
平均值	8.5	6.5	3.8	7.3	6.1	2.6	7.9	6.3	3.3
平均值	-15.6	-15.3	-17.4	-13.9	-11.9	-20.1	-14.7	-13.5	-18.6
變化									
平均變化 %	-67.6	-72.5	-81.4	-59.6	-65.6	-86.8	-63.2	-68.7	-83.9
V12/第12 週									
數量	5	6	6	5	6	5	10	12	11
平均值	7.7	7.6	2.7	4.6	4.0	1.7	6.2	5.8	2.2

平均值	-16.4	-16.2	-18.5	-18.1	-13.2	-21.1	-17.2	-14.7	-19.7
變化									
平均變化	-69.7	-69.9	-86.3	-79.5	-76.3	-89.8	-74.6	-73.1	-87.9
%									

功效結論

從第2週開始，在所有劑量群組和體重組中均看到如通過JIA ACR反應評估的體徵和症狀的改善，無論通過在治療中觀察到的還是非反應者插補方法都如此。沒有劑量群組由於缺乏功效而過早地停止。如由研究者所判斷，兩名患者由於功效不足而中斷治療：1名在第10週時的劑量群組1，B組中；並且另一名在第4週時的劑量群組3，B組中。使用如在治療中觀察的方法，在第12週時，在所有劑量和體重組中，JIA ACR30反應率是100% (34/34)，其中與劑量群組1相比，劑量群組2和3產生更快速和持續的JIA ACR30反應（圖9A）。在第12週時，如通過非反應者插補方法所計算，77%、93%和73%的患者實現了JIA ACR30（分別為劑量群組1、2和3；圖11）。大部分患者還達到了較高的反應閾值，其中如在治療中觀察到的，在第12週時，劑量群組1、2和3分別有50%、62%和100%的患者實現了JIA ACR70並且40%、31%和64%的患者實現了JIA ACR90（圖9B、9C；根據圖11B、11C所示的非反應者插補方法的結果）。3種薩瑞魯單抗劑量方案中的每一種都減少了所有JIA ACR組分（表26）。

與劑量群組1相比，在劑量群組2和3中有更快速的JIA ACR反應的趨勢。使用如在治療中觀察的方法，劑量群組2和3（A和B組）在薩瑞魯單抗治療的前2個月內，JIA ACR30反應發生率實現趨於100%的穩定水平，而劑量群組1中的反應率波動直到第12週。

在第12週時，在所有劑量群組和體重組的患者中看到，通過JADAS-27 CRP評估的疾病活動性降低，其中從第2週開始還看到，劑量群組1、2和3中自基線的平均百分比變化分別是-74.6%、-73.1%和-87.9%（圖9D）。在事後分析中，在第12週時，20名患者實現了低疾病活動性（LDA；JADAS-27-CRP ≤ 3.8）：劑量群組1、2和3中分別有6、5和9名患者。如由JADAS-27-CRP ≤ 1定義的臨床非活動性疾病（CID）由3名患者（劑量群組2中1名和劑量群

組3中2名)實現。如由華萊士標準定義的CID由9名患者(劑量1、2和3中分別有3、2和4名患者)實現(22)。十三名患者在第12週時沒有活動關節,其中劑量群組1和2中各有4名,並且劑量群組3中有5名(表27)。

討論

在本研究中測試的薩瑞魯單抗的實驗劑量方案是基於來自成人RA患者的薩瑞魯單抗PK資料的建模和模擬而選擇的。兒科患者的體重範圍、身體組分和藥物代謝與成人不同,並且對治療的反應和副作用可能因年齡而異。因此,不建議在兒科臨床試驗中不經過測試而直接從成人劑量推斷兒科劑量(23, 24)。單克隆抗體的清除率經常以相對於漸增體重而言的非線性方式增加(25),因此考慮到pcJIA群體中體重和年齡的範圍,體重調整劑量被認為適合於本研究。基於群體PK模擬,選擇在患有pcJIA的患者中測試的劑量方案,以在兩個體重組中實現類似的暴露,這將與在患有RA的成年患者中研究的劑量方案暴露相當。研究結果支持基於體重的原始模型設計的準確性。薩瑞魯單抗展現出具有標靶介導的藥物處置的非線性PK。體重調整劑量方案在兩個體重組中產生了相當的暴露,其中所實現的暴露與在患有RA的成人中測試的固定劑量方案相當。

在這項研究中,薩瑞魯單抗治療與平均CRP值的降低和ESR的降低相關,證明了患有pcJIA的患者中IL-6的功能抑制(20)。具體地,已知CRP水平的降低是IL-6中和的直接結果,並表明IL-6中和在患有RA的患者中的有效性(26-28)。劑量群組2和3的平均CRP降低更明顯,這些患者中有更多的人實現並維持CRP水平低於本研究中利用的高靈敏度方法的檢測限(<0.2 mg/L)。

從第2週開始,在薩瑞魯單抗的所有劑量方案中均看到JIA ACR反應。基於JIA ACR70,與劑量群組1相比,劑量群組2和3的疾病體徵和症狀的減少顯現更顯著和持續。如由JADAS-27-CRP所評估,與劑量群組1或2相比,劑量群組3中更多的患者實現CID或LDA。這些功效結果與在PD結果中觀察到的明確趨勢(即CRP濃度)平行,進一步支持了IL-6中和與治療反應之間的關係(20, 29)。總體而言,劑量群組1中對CRP的持續影響較小,這些結果支持了將劑量群組1排除在進一步研究之外。

在本研究中觀察到的治療反應率與用IL-6R阻斷劑托珠單抗治療的患pcJIA患者的更大群組已發佈資料相比是有利的(18)。當前結果表明，用薩瑞魯單抗治療可符合由國際工作組最近發佈的指南的目標，其將治療的最終目標建立為疾病緩解，並建議在3個月內達到在疾病活動性方面 $\geq 50\%$ 的改善，並且一旦實現則應維持治療目標(11)。本文所述的研究納入了已確立疾病的患者，其中三分之一的患者已用生物劑治療失敗 ≥ 1 次。然而，在接受劑量群組2或3的24名患者中，在3個月時，23名和19名分別實現了JIA ACR50和JIA ACR70，14名實現了JADAS-27-CRP LDA，並且9名沒有活動關節。在研究的延長階段期間進行長期隨訪將提供對薩瑞魯單抗滿足長期治療目標以及一旦實現則維持持久臨床緩解的能力的更深入瞭解。

研究中採用薩瑞魯單抗觀察到的AE類型與在成人患者薩瑞魯單抗治療中觀察到的一致，並且與兒科患者中抗IL-6類效應觀察到的一致(18, 30-32)。很少有局部注射部位反應的報告，並且強度都是輕度到中度的，展示出良好的局部耐受性；這在兒科患者中很重要，因為害怕用注射筒注射引起的疼痛是常見的。最常報告的AE是感染和嗜中性粒細胞減少症。感染率主要是由上呼吸道感染引起的，這在兒科群體中很常見，並且在體重和劑量組之間是平衡的。未報告嚴重感染、導致中斷治療的感染、和機會性感染。

根據研究方案，在整個治療中的時期（包括第一次薩瑞魯單抗投予後和第二次投予前）定期地評估絕對嗜中性粒細胞計數（ANC）。這種徹底的血液學監測，其中在Q2W方案的第12天和QW方案的第5-8天進行首次劑量後評估，導致檢測到12例3/4級嗜中性粒細胞減少症。在用薩瑞魯單抗或托珠單抗治療的成年患者中，首次治療投予後幾天（第7天前）出現ANC最低點，此後ANC值恢復，與類效應一致(33)。基於這些來自成人研究的資料，本研究中的評估定時有助於解釋劑量群組3（ $n=6$ ，包括第5天發現的4例病例）與其他2種劑量方案（ $n=3$ ，在劑量1和劑量2中）相比的事件數量失衡。

在12例3/4級嗜中性粒細胞減少症中，8例發生在B組中。還在用托珠單抗治療的pcJIA患者中看到，更年輕、較低體重患者的嗜中性粒細胞減少症

有明顯增加的趨勢(34, 35)。沒有明確的機制來解釋為什麼更年輕患者比更年長的兒科患者或成人更容易出現嗜中性粒細胞減少症，但總的來說，已報告兒童中的嗜中性粒細胞減少症的患病率更高(36)。在本研究中，嗜中性粒細胞減少症是導致大部分AE引起的中斷治療的原因($n=4/5$)：3例是4級嗜中性粒細胞減少症，根據方案定義的標準導致中斷治療，並且1例是患有3級嗜中性粒細胞減少症的患者，其基線ANC低於 $2,000/\text{mm}^3$ 。重要的是，在這項研究期間鑒定的3/4級嗜中性粒細胞減少症病例中沒有一例與感染相關，並且大多數病例在幾天內得到消退。這一觀察結果與從用托珠單抗或薩瑞魯單抗治療的兒童和成人獲得的資料一致，增加了進一步的資料以支持由IL-6抑制引起的嗜中性粒細胞減少症不會引起感染風險增加的結論(18, 32-34, 37)。儘管所有可用資料都支持由IL-6抑制引起的嗜中性粒細胞減少症與感染風險增加無關的結論，但研究中獲得的嗜中性粒細胞減少症資料，以及在托珠單抗或薩瑞魯單抗投予後在成人中ANC的動態變化，反對選擇劑量群組3(32, 33, 37)。這種謹慎的選擇降低了嗜中性粒細胞減少症的風險，尤其是在風險較高的幼兒中。此外，在劑量2中使用2週的投予方案允許更長的ANC恢復時間。

在對來自本研究12週劑量探索部分的所有資料進行審查後，選擇劑量群組2作為在本研究核心治療階段的第二部分中納入另外的患者的最佳薩瑞魯單抗方案，並用於已經納入劑量群組1或3並持續到第二部分的患者。與群組1和3相比，劑量群組2方案顯示了功效與安全性之間的有利平衡。此劑量方案實現了與等效成人劑量方案200 mg Q2W（是患有RA的成人中的推薦批准劑量）相似的暴露，並反映了其功效特徵(20, 30, 31)。劑量群組2還遵循了2週的投予方案（與劑量群組3的每週方案相比），其減少了注射壓力，這在兒童中尤其有意義，並且如上所述，增加了ANC恢復時間。

將通過納入將接受所選擇劑量方案並將在研究的延長階段中被跟蹤的另外的患者來提供在更大的患者群組中關於薩瑞魯單抗在患有pcJIA的患者中隨時間推移的安全性和功效的另外的資料。如所述，這項研究不是盲法的，並且不包括安慰劑或活性對照。這是由於考慮到所述疾病潛在的慢性和嚴重性質，以及在患有關節炎的成人和兒童中存在關於IL-6抑制的可

用資料，使兒童暴露于無效治療的倫理關懷 (18, 38)。這些問題反映在以下中：研究設計（採用測試劑量的順序方法和頻繁監測），使用獨立資料監測委員會在整個研究中正式評估薩瑞魯單抗的安全性，使用DEC監測患者對治療的反應，以及DEC中斷患者接受任何視為無效的劑量並將其返回研究者批准的標準治療的能力。

總之，在患有pcJIA的患者中，薩瑞魯單抗展現出具有標靶介導的藥物處置的非線性PK，顯示出與抗IL-6類效應一致的安全性，並降低了疾病活動性。本研究核心治療階段的此12週劑量探索部分顯示，劑量群組2（30-60 kg患者中為3.0 mg/kg Q2W，並且10-<30 kg患者中為4.0 mg/kg Q2W）實現了與患有RA的成人中200 mg Q2W的批准劑量相似的暴露。劑量群組2在患有pcJIA的患者的安全性/耐受性與功效之間提供了良好的平衡，並將作為pcJIA中的最佳薩瑞魯單抗劑量方案被進一步研究。

實例2：在患有全身型幼年原發性關節炎（sJIA）的1至17歲的兒童和青少年中進行的用皮下（SC）注射投予的薩瑞魯單抗（隨後是延長階段）的開放標記、順序、遞增重複劑量探索研究。（研究編號DRI13926，研究標題：在患有全身型幼年原發性關節炎的兒童和青少年中進行的薩瑞魯單抗的重複劑量探索研究）

計劃了階段2受控試驗[NCT02991469]，以測試皮下投予用於治療sJIA的人IgG1抗IL-6R α 單克隆抗體薩瑞魯單抗。這項研究針對的是1至17歲患有sJIA的兒童和青少年，sJIA是類似于成人發作的Still病的JIA子集，是一種相對罕見的炎性疾病（估計全球男性和女性發病率分別為每10萬人0.22和0.34；Bennett, A.N.等人, Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(6):795-9）。在這一兒科群體中，計劃測試薩瑞魯單抗的3種劑量方案。

研究設計

方案的描述

研究DRI13926是在對標準療法反應不足或不耐受並且將接受q2w或qw投予的薩瑞魯單抗SC注射的1至17歲（或國家規定的年齡要求）患有sJIA的兒童和青少年中進行的多國、多中心、開放標記、順序的、2階段研究。2個階段如下：

1. 12週核心治療階段，分為2個部分：

第一個順序、遞增劑量群組、劑量探索部分，其中將在2個體重組中研究至少2個劑量方案： ≥ 30 kg且 ≤ 60 kg的患者（A組）和 < 30 kg且 ≥ 10 kg的患者（B組），每個劑量方案體重組有6名可評價的患者（總共至少24名患者）。患者納入將按體重組和劑量方案錯開，從A組（ ≥ 30 kg且 ≤ 60 kg）和劑量群組2開始。

隨後的部分，其中大約24名另外的患者（每個體重組中12名： ≥ 30 kg[A組]和 < 30 kg且 ≥ 10 kg的患者[B組]）將被直接納入所選擇劑量方案（基於來自納入第一部分中的患者的綜合資料而鑒定），以在此所選擇劑量方案下實現每個體重組總共18名可評估患者。

12週核心治療階段是從第2次訪視（基線-第0週）到第12次訪視（第12週）投予研究藥物產品（IMP）的時間。在12週核心治療階段期間，為了最小化抽血量和訪視次數，同時保持對主要終點的評價，B組（ < 30 kg和 ≥ 10 kg）的患者將被隨機分配到以下薩瑞魯單抗PK取樣時間表1或2中：

- 時間表1：基線、第3天、第8天、第2週、第4週、第8週和第12週
- 時間表2：基線、第5天、第12天、第2週、第4週、第8週和第12週

2. 144週延長階段：

第12次訪視的IMP被認為是延長階段的第一個IMP。

僅在第12次訪視（第12週）時達到JIA ACR30（在沒有發燒的情況下）反應的患者將被允許繼續進行延長階段。患者將繼續接受他們在本研究的12週核心治療階段中被分配接受的薩瑞魯單抗的相同劑量方案，直到所選擇劑量方案被確定。一旦選擇了劑量方案，尚未採用此劑量方案的患者將其劑量方案調整至所選擇劑量方案，並將遵循新的訪視時間表，其中與未調整劑量方案的患者相比，在前12週進行更頻繁的監測（PK、安全性和功效）。

在第27次訪視時，將使用EOT程序評估過早中斷研究治療的患者。這些患者將被要求在EOT訪視後6週（EOT+6週）返回進行研究結束（EOS）評估。對於在12週核心治療階段期間中斷研究治療的患者，在EOT訪視後2週（EOT+2）將進行另外的薩瑞魯單抗PK評估，並在EOT訪視時將量測IL-6和sIL-6R。這些患者將被要求執行除了薩瑞魯單抗投予之外的所有方案安排的訪視和評估，直到第12次訪視。

測試的劑量方案

對於每個體重組，最初計劃測試的3個順序遞增劑量方案是基於PK建模定義的，其基本原理如下：

- 劑量群組1：類似于薩瑞魯單抗150 mg q2w的靶向PK暴露的劑量，是患有RA的成年患者中的最低有效劑量
- 劑量群組2：類似于薩瑞魯單抗200 mg q2w的靶向PK暴露的劑量，是患有RA的成年患者中的推薦劑量方案
- 劑量群組3：類似于薩瑞魯單抗150 mg qw的靶向PK暴露的劑量，其在患有RA的成年患者中在長期投予研究中，產生最高暴露。關於本研究待利用的按體重和劑量群組的劑量的資訊，參見表1。還參見圖7。

將在基線時計算有待向患者投予的劑量（mg）。無論患者體重如何變化，在試驗的12週核心治療階段的整個過程中，藥物產品的劑量和對應體積都將保持相同。在延長階段，每次訪視時將量測患者的體重，並且將僅在計算顯示需要增加劑量時，才根據體重的增加調整劑量。分別地，上限劑量對於劑量群組2將為200 mg，並且對於劑量群組3將為150 mg。劑量群組待注射的薩瑞魯單抗體積在表2-表5中呈現。

即使12週核心治療階段從第2次訪視（基線-第0週）開始，直到第12次訪視（第12週）（包含端值），第12次訪視時的IMP僅被投予至即將進入延長治療階段並且在第12次訪視後完成了評估（包括功效、安全性和PK/PD）的患者。

每位患者參與研究的持續時間

研究的總持續時間（每位患者）預期長達166週：

- 長達4週 + 3天的篩選（長達31天）
- 12週核心治療期
- 長達144週延長階段
- 治療後6週隨訪

對於所有訪視，使用第1天作為參考，劑量群組2（包括任何潛在的q2w中間劑量）的 ± 3 天以及劑量群組3（包括任何潛在的qw中間劑量）的 ± 1 天的時間框架是可接受的，除了

- 第3次訪視（第3天）、第4次訪視（第5天）和第5次訪視（第8天），在進行PK取樣時不允許有訪視窗口。
- 對於所有劑量群組，第6次訪視（第12天） ± 1 天
- 對於所有劑量群組，第7次訪視（第2週） ± 1 天
- 對於劑量群組2，第8次訪視（第4週） ± 2 天，以及對於劑量群組3，為 ± 1 天

sJIA的3/4級嗜中性粒細胞減少症的停止規則

在無感染體徵的4級嗜中性粒細胞減少症中，建議暫時終止薩瑞魯單抗治療，一旦ANC大於 $1000/\text{mm}^3$ ，研究者可以基於對益處和風險的全面評估恢復所述治療。ANC的減少是一種在用抗IL-6抗體治療的成人和兒科患者中看到的藥力學抗介白素-6 (IL-6)類效應。在患有類風濕性關節炎(RA)的成人的長期研究中，反復投予薩瑞魯單抗後，ANC的降低通常是短暫的，並且與感染風險的增加無關。在兒科患者中，儘管當前公開的資料有限，但在患有3/4級嗜中性粒細胞減少症的那些患者中，抗IL-6的使用與感染風險的增加無關。表31顯示了按照研究中所記錄的最低值嗜中性粒細胞計數，3級和4級嗜中性粒細胞減少症的發生。

患者的選擇

納入標準

1. 篩選訪視時年齡 ≥ 1 且 ≤ 17 歲的男性和女性患者

2. 根據ILAR 2001 JIA分類標準診斷sJIA亞型（Petty, R.E.等人 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2），其中在篩選時具有以下特徵

- ≥ 5 個活動關節或
- 篩選時 ≥ 2 個活動關節，其中在基線前的3天中或在篩選期間任何連續7天中持續至少3天出現全身型JIA發燒 $>37.5^{\circ}\text{C}$ （儘管糖皮質激素以穩定劑量持續了至少3天）

3. 根據研究者的判斷，對當前的治療沒有足夠的反應並且被認為是bDMARD的候選者的患者

4. 達到法定同意年齡的患者，或者父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人簽署倫理委員會（EC）批准的書面知情同意書並注明日期。應基於當地指南以及患者的成熟度和理解研究相關資訊的智力能力獲得患者的允許。在涉及具有充分決策能力的獨立或成熟未成年人的情況下，或者在法律允許的其他情況下，將直接從父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人處獲得簽署的知情同意書。

研究治療

研究藥物產品

薩瑞魯單抗，其為抗IL-6R mAb。

配製品

將在pH 6.0的水性緩衝媒劑中，以175 mg/mL提供薩瑞魯單抗藥物產品。將使藥物產品在填充有2.7 mL薩瑞魯單抗的5 mL小瓶中供應，其中可抽出體積為2.0 mL。

一個或多個投予途徑：

在自我注射時將在腹部或大腿上或者另外由專業或非專業照護者在上臂（外側）上進行皮下投予薩瑞魯單抗。較佳的是，SC注射部位在腹部（除了肚臍或腰部區）或大腿（前部和側部）的4個象限之間交替。

對於接受劑量方案2（q2w）的患者，在本研究的12週核心治療階段期

間，將由專業照護者在現場進行注射。參見圖1。對於接受劑量方案3（每週注射）的患者，必須安排合格的現場人員或家庭護士針對未計劃在研究現場給出的劑量投予IMP。對於本研究的延長階段，如果患者或者父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人或者一個或多個照護者願意並能夠進行注射，則將允許家庭注射。在這些情況下，在核心治療階段，從第10次訪視（第8週）開始，將需要並提供培訓來準備和投予IMP。此培訓必須記錄在患者的研究文件中。在允許在延長治療階段中的家庭注射之前，允許患者或者父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人或者一個或多個照護者在一個或多個研究者或者一個或多個代表人的觀察/監督下在第10次訪視（第8週）、第11次訪視（第10週）和第12次訪視（第12週）時投予注射。

在患者進行研究訪視的日子裡，將遵循臨床程序和血液採集投予IMP。將提供日記來記錄與這些注射有關的資訊；這些日記將作為源資料保存在患者的研究文件中。如果照護者不能或不願意投予IMP，則必須安排合格的現場人員針對未計劃在研究現場給出的劑量投予IMP。

劑量方案

薩瑞魯單抗應按q2w或qw投予。然而，根據方案，允許薩瑞魯單抗投予窗口對於劑量群組2（包括任何潛在的q2w中間劑量）為 ± 3 天並且對於劑量群組3（包括任何潛在的qw中間劑量）為 ± 1 天，以適應特殊情況，例如實驗室測試結果待定、持續負面事件（AE）、除了第5次訪視（第8天）之外的患者時間安排困難。第5次訪視（第8天）時沒有投予窗口。在第7次訪視（第2週）時，劑量群組2和3患者將僅有 ± 1 天的投予窗口，並且在第8次訪視（第4週）時，劑量群組3將僅有 ± 1 天的投予窗口或者劑量群組2將僅有 ± 2 天的投予窗口。請注意，對於q2w投予在少於11天並且對於每週投予在少於6天的時間間隔內，IMP的過量（意外或故意）被定義為所述劑量的至少兩倍。

將以q2w或qw投予以下薩瑞魯單抗劑量。

劑量群組2：

- A組（ > 30 kg且 ≤ 60 kg）：3 mg/kg q2w
- B組（ < 30 kg和 ≥ 210 kg）：4 mg/kg q2w。

劑量群組3：

- A組 (> 30 kg 且 ≤ 60 kg)：2 mg/kg qw
- B組 (< 30 kg 和 210 kg)：2.5 mg/kg qw。

還對劑量群組3作為兩週一次的方案進行測試，但保持相同的PK暴露。

因此，範圍如下：

- 小於30 kg的患者：5至7 mg/kg q2w（劑量2是4 mg/kg q2w）
- 30 kg或更重的患者：4至6 mg/kg q2w（劑量2是3 mg/kg q2w）

劑量修改

將在基線時計算有待向患者投予的劑量（mg）。無論患者體重如何變化，在試驗的12週核心治療階段的整個過程中，藥物產品的劑量和對應體積都將保持相同。在延長階段，每次訪視時將量測患者的體重，並且將僅在計算顯示需要增加劑量時，才根據體重的增加調整劑量。分別地，上限劑量對於劑量群組2將為200 mg，並且對於劑量群組3將為150 mg。本文描述了有待根據患者體重注射的對於劑量群組2至3的體積。參見表2-表5。

包裝和加標記

IMP將在含有加標記小瓶的患者治療套組中提供。加標記的內容符合當地監管規範和要求。一個套組含有一個小瓶。

儲存條件和保質期

應將研究藥物在現場或家中保持冷藏在2°C與8°C之間。

表 17.sJIA 的 12 週核心治療階段

	篩選 (4 週)	基線訪視 (12 週)										PK 隨訪 ^a		
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V88	
訪視		D1	D3 _b	D5 _b	D8 _b	D12 _b (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 或 2)	D43 (±1 或 3)	D57 (±1 或 3)	D71 (±1 或 3)	D85 (±1 或 3)	EOT + 2 週 (對於在 核心治療 階段期間 中斷研究治療 或不會 進入 延長階段的 患者)	
天數	D-28 至 D-1 (+3) (最多 31 天)													
週		第 0 週					第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 10 週	第 12 週		
資格 ^c	X													
書面知情同意書和患者允許書 ^d	X	X												
納入/排除標準 ^e	X													
種族和人種	X													
患者人口統計學	X													
唐納階段 (Tanner stage) 和月經狀況	X											X		
病史/外科史	X													
先前藥物疫苗接種史	X													
伴服藥物	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
IMP/依從性的患者日記		X					X	X	X	X	X	X		
身體檢查 ^f	X	X						X	X			X		

表 17.續

	篩選 (4 週)	基線訪視	核心治療階段 (12 週)										PK 隨訪 ^a		
			V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10		V11	V12
訪視															V88 EOT + 2 週 (對於在 核心治療 階段期間 中斷研究治療 或不會 進入 延長階段的 患者)
天數	D-28 至 D-1 (+3) (最多 31 天)	D1	D3 ^b	D5 ^b	D8 ^b	D12 ^b (±1)	D15 (±1)	D29 (±1 或 2)	D43 (±1 或 3)	D57 (±1 或 3)	D71 (±1 或 3)	D85 (±1 或 3)			
週		第 0 週					第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 10 週	第 12 週			
任選的 EBV、乙型肝炎和丙型肝炎以及 HIV/g	X														
≤5 歲患者的 PPD 結核菌素皮膚測試：>5 歲患者的 QuantiFERON-TB 測試 ^h	X														
胸部 X 光片 ⁱ	X														
確認資格		X													
呼叫 IVRS	X	X					X	X	X	X	X	X			
IMP 授予															
研究藥物產品 (IMP) 授予		X			X ^j		X	X	X	X	X	X			
IMP 分配 ^k		X					X	X	X	X	X				
生命體徵和身體量測															
患者體溫/依修日記 ^l	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	
體溫、心率、血壓 (在每個安排的時間點進行 2 次 BP 量測)	X	X						X		X		X			
體重	X	X										X			
身高 (測距儀) ^m	X	X										X			
功效評估															
JIA ACR 疾病核心集/JADAS-27 ⁿ	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	

表 17.續		篩選 (4 週)	基線訪 視		核心治療階段 (12 週)												PK 隨訪 ^a
訪視 天數	V1 D-28 至 D-1 (+3) (最多 31 天)	V2 D1	V3 D3 ^b	V4 D5 ^b	V5 D8 ^b	V6 D12 ^b (±1)	V7 D15 (±1)	V8 D29 (±1 或 2)	V9 D43 (±1 或 3)	V10 D57 (±1 或 3)	V11 D71 (± 1 或 3)	V12 D 85 (±1 或 3)	V88 EOI + 2 週 (對於 在 核心治療 階段期間 中斷研究治療 或不會 進入 延長階段的 患者)				
週		第 0 週					第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 10 週	第 12 週					
sJIA 全身性特徵 ^o	X	X					X	X	X	X	X	X	X				
安全性評估																	
負面事件/SAE 記錄																	
結核病風險評估	X	X					X	X	X	X	X	X					
局部耐受性		X			X		X	X	X	X	X	X					
實驗室測試																	
血液學 ^p	X	X		X _p		X _p	X	X	X	X	X	X					
化學 ^q	X	X					X	X	X	X	X	X _q					
空腹血脂 ^r	X							X				X					
任選的：糖化血紅蛋白 (HbA1c) ^s	X																
hs-CRP	X	X	X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X	X	X	X	X	X					
ESR		X						X	X	X		X					
ANA/抗 ds DNA 抗體		X										X					
纖維蛋白原/D-二聚體 ^u									X								
鐵蛋白 ^u		X					X	X	X	X	X	X	X				

[illegible]

- h 應在基線第2次訪視(D1, 第0週)之前對 ≤ 5 歲的患者進行純化蛋白衍生物(PPD)皮膚測試。患者應在放置PPD皮膚測試後48-72小時內接受評估。對於在72小時內未接受評估的患者,應重複皮膚測試。在確定皮膚測試結果時,應考慮對風險(TB接觸和/或最近從TB高發國家移居)水平的評估。對於所有細節,請參考排除標準17。將對 >5 歲的患者進行干擾素- γ (IFN- γ)釋放測定即Quantiferon-TB測試(1)。在初始TB篩選後,如果PPD或Quantiferon-TB測試(1)。在初始TB篩選後,如果PPD或Quantiferon-TB測試(1),應基於研究者的評估,在研究期間隨時對患者進行TB再篩選。基於當地PPD可獲得性、TB篩選的當地法規和研究者的判斷,將在年輕患者組(≤ 5 歲)中考慮Quantiferon-TB測試。
- i 對在基線第2次訪視(D1, 第0週)前3個月內沒有進行過胸部X光檢查的JIA患者開始進行生物療法之前,僅在基於研究者的判斷或根據當地TB篩選指南認為有必要的情况下,才可以對患者進行胸部X光檢查。
- j 對劑量群組2中的患者以q2w,以及對劑量群組3中的患者每週一次授予研究藥物產品。將安排家庭護士在中期訪視時對劑量群組3患者授予IMP(如果可能的話,家庭授予)。在IMP授予後,應對患者進行至少30分鐘的監測,以發現過敏反應的任何體徵或症狀。在12週後心治療期結束時未實現幼年原發性關節炎美國風濕病學會(JIA ACR)30的患者將中斷研究治療,以根據研究者的臨床判斷接受護理標準。僅在V12後,主辦方將向研究者提供JIA ACR反應(包括JIA ACR30反應),以評價此標準。對於在V12時完成核心治療階段,但由於缺乏JIA ACR30反應之外的原因而沒有繼續延長階段的患者,在第12次訪視時將不進行IMP注射。
- k 僅對於德國:在首次IMP授予後,必須對患者進行至少1小時的監測,以評估局部耐受性。
- l 在核心治療階段期間,研究藥物產品將被分配給處於劑量群組3的患者。
- m 患者體溫/皮疹日記將包括使用ACR/JIA功效核心集評估,在篩選與基線訪視之間的每一天以及在每次隨後的安排訪視之前持續至少7天,在家中記錄腋溫溫度並報告皮疹(如果發生的話)。每天應在固定的時間點(在起床時和就寢前)以及懷疑發燒的任何時候至少兩次測量體溫。
- n 收集基線前最近1年量測的身高。在研究期間,將使用測距儀在現場測量身高。
- o 幼年原發性關節炎ACR核心集包括:醫師對疾病嚴重程度的全面評估、患者或者父母一方或雙方一個或多個法定監護人對總體健康狀況的全面評估、患有活動性關節炎(定義為不是由於畸形導致的關節內腫脹,或者伴隨疼痛或壓痛或兩者的活動受限)的關節數量、活動受限的關節數量、兒童健康評估問卷(CHAQ)、hs-CRP和發熱(Petty, R.E.等人, International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2; Giannini, E.H.等人 Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 1997;40(7):1202-9; 4. Beukelman, T.等人, 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465-82。在篩選時,將僅評估發燒、患有活動性關節炎的關節數量和活動受限的關節數量。本文中解釋了JADAS評分。
- p sJIA的全身性特徵包括篩選、基線和第12次訪視時的發燒、短暫鮭魚色紅斑疹、全身淋巴結腫大、肝腫大、脾腫大和漿膜炎以及其他併發症。將在第2週、第4週、第6週、第8週和第10週僅評估發燒和短暫鮭魚色紅斑疹。
- q 血液學(在藥物授予之前應抽血):血紅蛋白、血細胞比容、紅細胞(RBC)計數和形態學(如果RBC計數異常)、白血球(WBC)、白血球分類(嗜中性粒細胞、淋巴細胞、單核細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞)、血小板計數、絕對嗜中性粒細胞計數(ANC)。在第6次訪視(第12+1天)時,必須對群組2的患者進行另外的血液學測試,以便在第7次訪視(第15天,第2週),即第二劑量薩瑞魯單抗注射之前獲得結果。對於劑量群組3的患者,應在第5次訪視(第8天)之前或之時但不早於第4次訪視(第5天)進行另外的血液學測試,並且結果需要在第5次訪視(第8天)時第二次薩瑞魯單抗注射之前進行審查。可以在中心實驗室或當地實驗室完成另外的血液學測試,以確認ANC和血小板計數是否在研究藥物暫時或永久中斷的由方案限定的限度內。如果在如對於群組2所安排的第7次訪視(第15天,第2週)以及對於群組3為第5次訪視(第8天)時授予IMP前抽取用於血液學檢查的中心實驗室樣本。對於所有患者,在對於劑量群組3患者的第5次訪視(第8天)或對於劑量群組2患者的第7次訪視(第2週,第15天)時授予第二劑量的薩瑞魯單抗之前,必須審查第2次訪視(第1天)血液學實驗室評估。
- r 化學(在藥物授予之前應抽血):整個化學檢查將僅在篩選訪視、基線第2次訪視(第1天,第0週)和第12次訪視(第12週)或EOT時進行:鈉、鉀、氯、碳酸氫鹽、血尿素氮、肌酐和肌酐清除率、腎小球濾過率、鈣、磷酸鹽、總蛋白、白蛋白、丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)、鹼性磷酸酶(ALP)、乳酸脫氫酶(LDH)、總膽紅素、結合膽紅素、未結合膽紅素和白蛋白。
- s 空腹血脂(在藥物授予之前應抽血):甘油三酯(TG)、總膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)膽固醇、低密度脂蛋白(LDL)膽固醇。需要患者在測試前禁食至少8小時。
- t 任選的:將僅基於患者的病史和研究者的判斷來量測HbA1c水平。
- u 對於 ≥ 30 kg的患者(A組),將在第3天和第8天量測hs-CRP。對於PK時間表1組中 <30 kg的患者(B組),將在第3天和第8天量測hs-CRP。對於PK時間表2組中 <30 kg的患者(B組),將在第5天和第12天量測hs-CRP。
- v 當懷疑巨噬細胞活化症候群(MAS)時,基於研究者的判斷,如有必要,需要進行鐵蛋白、血細胞計數(紅細胞、白血球、血小板和血紅蛋白)、AST/ALT、甘油三酯和纖維蛋白原測試。本文描述了用於MAS診斷的臨床和實驗室特徵。

- v 尿分析試紙：比重、pH、葡萄糖、血液、蛋白質、亞硝酸鹽、白血球酯酶、膽紅素。如果試紙上的任何參數異常，則應將尿樣送到中心實驗室進行測試。如果蛋白質呈陽性，則由中心實驗室進行顯微鏡分析。
- w 對於已經開始月經來潮的女性，在篩選訪視時必須進行血清妊娠測試。
- x 對於已經開始月經來潮的女性，應在篩選時進行血清妊娠測試，並且應在第2次訪視（第0週，第1天）、第8次訪視（第4週）、第10次訪視（第8週）和第12次訪視（第12週）時進行尿液妊娠測試。可在當地進行尿液妊娠測試。在暴露於IMP和EOT之前，應通過尿液妊娠測試檢查妊娠狀態。
- y 在治療期間的授予日，將在IMP授予之前採集血液樣本。如果患者出現SAE，則在可能*98+-的情況下，應在所述事件開始和結束時或者接近開始和結束時採集血液樣本以測定薩瑞魯單抗濃度和抗藥物抗體（ADA）評估。
- z 對於在核心治療階段期間過早中斷研究治療的患者，將在EOT評估時量測IL-6和總sIL-6R。
- aa 父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人必須在用於藥物基因組研究的唾液樣本採集之前簽署一份單獨的書面受試者資訊（WSI）。較佳將樣本在基礎第2次訪視（D1，第0週）時收集，但可以在任何訪視時收集。患者還可以基於他的年齡、當地法規以及他對研究資訊的理解成熟度簽署WSI。如果患者或者其父母一方或雙方或者其一個或多個法定監護人不希望患者參與唾液樣本採集，則患者仍有資格納入本研究。

表 18. 從劑量探索部分保留當前劑量（所選擇劑量方案）或在第二部分期間在所選擇劑量方案下直接招募的患者的流程图

	延長階段 (自 V12 長達 144 週的薩瑞魯單抗暴露)																治療後 隨訪 (6 週)
	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27a	V28b	
天數	D 113 (±1 或 3)	D 141 (±1 或 3)	D 169 (±1 或 3)	D 225 (±1 或 3)	D 281 (±1 或 3)	D 337 (±1 或 3)	D 421 (±1 或 3)	D 505 (±1 或 3)	D 589 (±1 或 3)	D 673 (±1 或 3)	D 757 (±1 或 3)	D 841 (±1 或 3)	D 925 (±1 或 3)	D 1009 (±1 或 3)	第 156 週/ EOT	EOS : 第 162 週/ (EOT + 6 週)	
週	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週	第 96 週	第 108 週	第 120 週	第 132 週	第 144 週			
伴服藥物	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
患者日記/IMP 依從性 <i>c</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
身體 檢查 <i>d</i>			X			X		X		X	X	X		X	X	X	
呼叫 IVRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
唐納階段 (Tanner stage) 和月經狀況			X			X		X		X		X		X	X	X	
治療																	
研究藥物產品 (IMP) 授予 <i>e</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
IMP 分配	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
生命體徵和身體量測																	
患者 體溫/皮疹 日記 <i>f</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

表 18. 續

	延長階段 (自 V12 長達 144 週的薩瑞魯單抗暴露)																治療後 隨訪 (6 週)
	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27 ^a	V28 ^b	
訪視																	
天數	D 113 (±1 或 3)	D 141 (±1 或 3)	D 169 (±1 或 3)	D 225 (±1 或 3)	D 281 (±1 或 3)	D 337 (±1 或 3)	D 421 (±1 或 3)	D 505 (±1 或 3)	D 589 (±1 或 3)	D 673 (±1 或 3)	D 757 (±1 或 3)	D 841 (±1 或 3)	D 925 (±1 或 3)	D 1009 (±1 或 3)	第 156 週/ EOT		EOS : 第 162 週/ (EOT + 6 週)
週	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週	第 96 週	第 108 週	第 120 週	第 132 週	第 144 週			
體溫、心率、血壓 (在每個安排的時間 點進行 2 次 BP 量)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
體重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身高 (測距儀) g			X			X		X		X		X		X			
功效評估																	
JIA ACR 核心集 /JADAS-27h			X			X		X		X		X		X	X		
sJIA 全身性 特徵 i			X			X		X		X		X		X	X		X
安全性評估																	
AE/SAE 記錄																	
結核病風險評估	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
≤5 歲患者的 PPD 結核菌素皮膚測 試； >5 歲患者的 Quantiferon-TB 測試						X				X				X			
局部耐受性	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

表 18. 續

延長階段 (自 V12 長達 144 週的薩瑞魯單抗暴露)																	治療後 隨訪 (6 週)
訪視	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27a	V28b	
天數	D 113 (±1 或 3)	D 141 (±1 或 3)	D 169 (±1 或 3)	D 225 (±1 或 3)	D 281 (±1 或 3)	D 337 (±1 或 3)	D 421 (±1 或 3)	D 505 (±1 或 3)	D 589 (±1 或 3)	D 673 (±1 或 3)	D 757 (±1 或 3)	D 841 (±1 或 3)	D 925 (±1 或 3)	D 1009 (±1 或 3)	第 156 週/ EOT	EOS : 第 162 週/ (EOT + 6 週)	
週	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週	第 96 週	第 108 週	第 120 週	第 132 週	第 144 週			
實驗室測試																	
血液學 <i>j</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
化學 <i>k</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
空腹血脂 <i>l</i>			X			X		X		X		X		X	X		
hs-CRP			X			X		X		X		X		X	X		
ESR			X			X		X		X		X		X	X		
ANA/抗 ds DNA 抗體			X			X		X		X		X		X	X		
纖維蛋白原/D-二聚體 和鐵蛋白 <i>m</i>	X						X				X				X		
行經女性的尿液 妊娠測試 <i>n</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
藥物動力學																	
血清			X			X		X		X		X			X	X	
薩瑞魯單抗 (PK) <i>o</i>																	
薩瑞魯單抗抗體 <i>o</i>			X			X		X		X		X			X	X	

縮寫：AE = 負面事件，ALP = 鹼性磷酸酶，ALT = 丙胺酸轉胺酶，ANC = 絕對中性粒細胞計數，AST = 天門冬胺酸轉胺酶，ANA = 抗核抗體，BP = 血壓，DNA = 脫氧核糖核酸，D = 天，EOS = 研究結束，EOT = 治療結束，ESR = 紅細胞沉降率，EBV = 愛滋斯坦-巴爾病毒，HIV = 人類免疫缺陷病毒，hs-CRP = 高敏 C 反應蛋白，IMP = 研究藥物

產品，IVRS = 交互式語音反應系統，IL = 介白素，JADAS = 幼年關節炎疾病活動性分數，JIA ACR = 幼年原發性關節炎美國風濕病學會，PK = 藥物動力學，PPD = 純化蛋白衍生物，q2w = 每隔一週一次，SAE = 嚴重負面事件，sJIA = 全身型幼年原發性關節炎；TB = 結核病，V = 訪視，Wk = 週。

a 第 27 次訪視是研究計劃的治療結束（EOT）訪視。如果患者過早中斷研究治療，則將在劑量群組 3 的最後一次 IMP 注射後 1 週和劑量群組 2 的最後一次 IMP 注射後 2 週發生 EOT。

b 第 28 次訪視是研究計劃的研究結束（EOS）訪視。如果患者過早中斷研究治療，則這些患者將被要求在 EOT 訪視後 6 週（EOT + 6 週）返回進行 EOS 評估。此 EOS（EOT + 6 週）訪視將適用於核心治療階段和延長階段兩者中的所有患者。

c 關於 IMP 授予的患者日記要在家中針對授予 IMP 來完成。

d 完整的身體檢查將在第 15 次訪視（第 24 週）、第 18 次訪視（第 48 週）、第 20 次訪視（第 72 週）、第 22 次訪視（第 96 週）、第 24 次訪視（第 120 週）、第 26 次訪視（第 144 週）、第 27 次訪視 EOT 和第 28 次訪視 EOS 時進行，包括皮膚、鼻腔、眼睛、耳朵、呼吸系統、心血管系統、胃腸系統、神經系統、淋巴系統和肌肉骨骼系統。

e 將 IMP 對於劑量群組 2 中的患者以 q2w 授予，並且對於劑量群組 3 中的患者每週授予。對於完成延長階段的患者，如果所選擇劑量方案是雙週授予（q2w），則最後一次 IMP 注射將在第 154 週發生；如果所選擇劑量方案是每週授予（qw），則最後一次 IMP 注射將在第 155 週發生。患者將在第 27 次訪視（第 156 週）時接受 EOT 評估。對於在延長階段期間過早中斷研究治療的患者，將較住在對劑量群組 2 患者的最後一次 IMP 注射後 2 週和對劑量群組 3 患者的最後一次 IMP 注射後 1 週進行 EOT 評估。在患者不能滿足計劃的時間表的情況下，在最後一次 IMP 注射後的由下一次方案限定的訪視時，將使用 EOT 訪視進行評估。患者將被要求在 EOT 訪視後 6 週返回現場進行 EOS 評估。在 IMP 授予後，應對患者進行至少 30 分鐘的監測，以發現過敏反應的任何徵候或症狀。在第 27 次訪視（第 156 週）時將沒有 IMP 注射。

f 患者體溫/皮疹日記將包括使用 ACR JIA 功效核心集評估，在每次隨後的安排訪視之前持續至少 7 天，在家中記錄鼓膜溫度並報告皮疹（如果發生的話）。每天應在固定的時間點（在起床時和就寢前）以及懷疑發燒的任何時候，至少兩次測量體溫。

g 收集數據前最接近 1 年量測的另外的身高。在研究期間，將使用測距儀在現場量測身高。

h JIA ACR 核心集包括：醫師對疾病嚴重程度的全面評估、患者或父母/法定監護人對總體健康狀況的全面評估、患有活動性關節炎（定義為不是由於畸形導致的關節內腫脹，或者性隨疼痛或壓痛或兩者的活動受限）的關節數量、活動受限的關節數量、兒童健康評估問卷（CHAQ）、hs-CRP 和發燒。本文中解釋了 JADAS 評分。

i sJIA 的全身性特徵包括發燒、短暫鮭魚色紅斑疹、全身淋巴結腫大、肝腫大、脾腫大、漿膜炎以及第 136 週（EOT 訪視）時的其他併發症。將在第 24 週、第 48 週、第 72 週、第 96 週、第 120 週、第 144 週和第 162 週（EOS 訪視）時僅評估發燒和短暫鮭魚色紅斑疹。

j 血液學（在藥物授予之前應抽血）：血紅蛋白、血細胞比容、紅細胞（RBC）計數和形態學（如果 RBC 計數異常）、白血球（WBC）分類（嗜中性粒細胞、淋巴細胞、單核細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞）、血小板計數、絕對嗜中性粒細胞計數（ANC）。

k 化學（在藥物授予前應抽血）：將測試 ALT、AST、ALP、乳酸脫氫酶（LDH）、總膽紅素、結合膽紅素、未結合膽紅素和白蛋白。完整的化學檢查應在第 27 次訪視 EOT 時完成。

l 血脂（在藥物授予前應抽血）：甘油三酯（TG）、總膽固醇、高密度脂蛋白（HDL）膽固醇、低密度脂蛋白（LDL）膽固醇。需要患者在測試前禁食至少 8 小時。

m 當懷疑 MAS 時，基於研究者的判斷，如有必要，需要進行鐵蛋白、血細胞計數（紅細胞、白血球、血小板和血紅蛋白）、AST/ALT、甘油三酯和纖維蛋白原測試。

參考本文所述的臨床和實驗室 MAS 診斷特徵。

n 對於已經開始月經來潮的女性，應在每次安排的訪視時暴露於 IMP 注射之前和 EOT 時進行尿液妊娠測試。可在當地進行尿液妊娠測試。

o 在治療期間的授予日，將在 IMP 授予之前採集血液樣本。如果患者出現 SAE，則在可能的情況下，應在所述事件開始和結束時或者接近開始和結束時採集血液樣本以測定薩瑞普單抗濃度和抗藥物抗體（ADA）評估。

表 19. 變為所選擇劑量（在延長階段期間）的患者的流程表

	訪視 (自 V12 長達總共 144 週的薩瑞魯單抗暴露)																			治療 後 隨訪 (6 週)	
	V101	V102	V103	V104	V105	V106	V107	V108	V109	V110	V111	V112	V113	V114	V115	V116	V117	V118	V119	V27 ^a	V28 ^b
此劑量下的天數	D 1 (±1 或 3)	D 15 (±1 或 3)	D 29 (±1 或 3)	D 43 (±1 或 3)	D 57 (±1 或 3)	D 85 (±1 或 3)	D 113 (±1 或 3)	D 141 (±1 或 3)	D 169 (±1 或 3)	D 225 (±1 或 3)	D 281 (±1 或 3)	D 337 (±1 或 3)	D 421 (±1 或 3)	D 505 (±1 或 3)	D 589 (±1 或 3)	D 673 (±1 或 3)	D 757 (±1 或 3)	D 841 (±1 或 3)	D 925 (±1 或 3)	EOT	EOS : (EOT + 6 週)
此劑量下的週數	第 0 週	第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 12 週	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週	第 96 週	第 108 週	第 120 週	第 132 週	檢查表 1 中 患者最後 一次治療中 訪視與 EOT 之間的週數	(EOT + 6 週)
唐納階段 (Tanner stage) 和月經 狀況	X								X			X				X		X		X	
伴服藥物	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IMP/依從性的患者日記 ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
身體檢查 ^d	X			X		X			X			X		X		X		X		X	
呼叫 IVRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IMP 授予																					
研究藥物產品 (IMP) 授予 ^e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
IMP 分配	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

表 19.續

訪視 (自 V12 長達總共 144 週的薩瑞魯單抗暴露)																					治療 後 隨訪 (6 週)
訪視	V101	V102	V103	V104	V105	V106	V107	V108	V109	V110	V111	V112	V113	V114	V115	V116	V117	V118	V119	V27 _a	V28 _b
此劑量下的天數	D 1 (±1 或 3)	D 15 (±1 或 3)	D 29 (±1 或 3)	D 43 (±1 或 3)	D 57 (±1 或 3)	D 85 (±1 或 3)	D 113 (±1 或 3)	D 141 (±1 或 3)	D 169 (±1 或 3)	D 225 (±1 或 3)	D 281 (±1 或 3)	D 337 (±1 或 3)	D 421 (±1 或 3)	D 505 (±1 或 3)	D 589 (±1 或 3)	D 673 (±1 或 3)	D 757 (±1 或 3)	D 841 (±1 或 3)	D 925 (±1 或 3)	EOT	EOS : (EOT + 6 週)
此劑量下的週數	第 0 週	第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 12 週	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週	第 96 週	第 108 週	第 120 週	第 132 週	檢查表 1 中 患者最後 一次治療中 訪視與 EOT 之間的週數	(EOT + 6 週)
生命體徵和身體量測																					
患者體溫/皮疹日記 <i>f</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
體溫、心率、血壓 (在每個安排 的時間點進行 2 次 BP 量測)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
體重	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身高 (測距儀) <i>g</i>	X								X		X	X		X		X		X		X	
功效評估																					
JIA ACR 疾病核心集/JADAS-27 _h	X	X	X	X	X	X			X			X		X		X		X		X	
sJIA 全身性特徵 <i>i</i>	X	X	X	X	X	X			X			X		X		X		X		X	
安全性評估																					

負面事件/SAE 記錄	-----													
結核病風險評估	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 19.續

	訪視 (自 V12 長達總共 144 週的薩瑞魯單抗暴露)																				治療 後 隨訪 (6 週)
訪視	V101	V102	V103	V104	V105	V106	V107	V108	V109	V110	V111	V112	V113	V114	V115	V116	V117	V118	V119	V27 ^a	V28 ^b
此劑量下的天數	D 1 (±1 或 3)	D 15 (±1 或 3)	D 29 (±1 或 3)	D 43 (±1 或 3)	D 57 (±1 或 3)	D 85 (±1 或 3)	D 113 (±1 或 3)	D 141 (±1 或 3)	D 169 (±1 或 3)	D 225 (±1 或 3)	D 281 (±1 或 3)	D 337 (±1 或 3)	D 421 (±1 或 3)	D 505 (±1 或 3)	D 589 (±1 或 3)	D 673 (±1 或 3)	D 757 (±1 或 3)	D 841 (±1 或 3)	D 925 (±1 或 3)	EOT	EOS : (EOT + 6 週)
此劑量下的週數	第 0 週	第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 12 週	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週	第 96 週	第 108 週	第 120 週	第 132 週	檢查表 1 中 患者最後 一次治療中 訪視與 EOT 之間的週數	(EOT + 6 週)
≤5 歲患者的 PPD 結核菌素皮膚 測試：>5 歲患者的 Quantiferon-TB 測試	X											X				X					
局部耐受性	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
實驗室測試																					
血液學 <i>j</i>	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
化學 <i>k</i>	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
空腹血脂 <i>l</i>	X		X			X	X		X			X		X		X		X		X	
hs-CRP	X	X	X	X	X	X			X			X		X		X		X		X	
ESR	X					X			X			X		X		X		X		X	
ANA/抗 ds DNA 抗體	X						X		X			X		X		X		X		X	

	訪視 (自 V12 長達總共 144 週的薩瑞魯單抗暴露)																				治療 後 隨訪 (6 週)
訪視	V101	V102	V103	V104	V105	V106	V107	V108	V109	V110	V111	V112	V113	V114	V115	V116	V117	V118	V119	V27 ^a	V28 ^b
此劑量下的天數	D 1 (±1 或 3)	D 15 (±1 或 3)	D 29 (±1 或 3)	D 43 (±1 或 3)	D 57 (±1 或 3)	D 85 (±1 或 3)	D 113 (±1 或 3)	D 141 (±1 或 3)	D 169 (±1 或 3)	D 225 (±1 或 3)	D 281 (±1 或 3)	D 337 (±1 或 3)	D 421 (±1 或 3)	D 505 (±1 或 3)	D 589 (±1 或 3)	D 673 (±1 或 3)	D 757 (±1 或 3)	D 841 (±1 或 3)	D 925 (±1 或 3)	EOT (EOT + 6 週)	EOS : (EOT + 6 週)
此劑量下的週數	第 0 週	第 2 週	第 4 週	第 6 週	第 8 週	第 12 週	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週	第 96 週	第 108 週	第 120 週	第 132 週	檢查表 1 中 患者最後 一次治療中 訪視與 EOT 之間的週數	(EOT + 6 週)
藥物動力學和藥力學																					
血清薩瑞魯單抗 (PK) <i>o</i>	X	X	X		X	X			X			X		X		X		X		X	X
薩瑞魯單抗抗體 <i>o</i>	X								X			X		X		X		X		X	X

縮寫：AE = 負面事件，ALP = 鹼性磷酸酶，ANA = 抗核抗體，ANC = 絕對嗜中性粒細胞計數，BP = 血壓，DNA = 脫氧核糖核酸，D = 天，EOT = 治療結束，EOS = 研究結束，ESR = 紅細胞沉降率，hs-CRP = 高敏 C 反應蛋白，IMP = 研究藥物產品，IVRS = 交互式語音反應系統，JADAS = 幼年關節炎疾病活動性分數，JIA-ACR = 幼年原發性關節炎美國風濕病學會，PK = 藥物動力學，PPD = 純化蛋白衍生物，SAE = 嚴重負面事件，SJA = 全身型幼年原發性關節炎；TB = 結核病，V = 訪視，Wk = 週。

a 第 27 次訪視是研究計劃的治療結束 (EOT) 訪視。如果患者過早中斷研究治療，則將在劑量群組 3 的最後一次 IMP 注射後 1 週和劑量群組 2 的最後一次 IMP 注射後 2 週發生 EOT。

b 第 28 次訪視是研究計劃的研究結束 (EOS) 訪視。如果患者過早中斷研究治療，則這些患者將被要求在 EOT 訪視後 6 週 (EOT + 6 週) 返回進行 EOS 評估。此 EOS (EOT + 6 週) 訪視將適用於核心治療階段和延長階段兩者中的所有患者。

c 關於 IMP 投予的患者日記要在家中針對投予 IMP 來完成。完整的身體檢查將包括皮膚、鼻腔、耳朵、眼睛、口腔、心血管系統、呼吸系統、胃腸系統、神經系統、淋巴系統和肌肉骨骼系統。

- e 對劑量群組 2 中的患者以 q2w，以及對劑量群組 3 中的患者每週投予研究藥物產品。對於完成延長階段的患者，如果所選擇劑量方案是雙週投予 (q2w)，則最後一次 IMP 注射將在 EOT 前 2 週發生；如果所選擇劑量方案是每週投予 (qw)，則最後一次 IMP 注射將在 EOT 前 1 週發生。患者將在第 27 次訪視 (第 156 週) 時接受 EOT 評估。對於在延長階段期間過早中斷研究的患者，將較佳在對劑量群組 2 患者的最後一次 IMP 注射後 2 週和對劑量群組 3 患者的最後一次 IMP 注射後 1 週進行 EOT 評估。在患者不能滿足計劃的時間表的情況下，在最後一次 IMP 注射後的由下一次方案限定的訪視時，將使用 BOT 訪視進行評估。患者將被要求在 BOT 訪視後 6 週返回現場進行 EOS 評估。在 IMP 投予後，應對患者進行至少 30 分鐘的監測，以發現過敏反應的任何體徵或症狀。在第 27 次訪視 (第 156 週) 時將沒有 IMP 注射。
- f 患者體溫、皮疹日記將包括使用 ACR JIA 功效核心集評估，在每次隨後的安排訪視之前持續至少 7 天，在家中記錄鼓膜溫度並報告皮疹 (如果發生的話)。每天應在固定的時間點 (在起床時和就寢前) 以及懷疑發燒的任何時候，至少兩次測量體溫。
- g 收集基線前最接近 1 年的另外的身高。在研究期間，將使用測距儀在現場量測身高。
- h 幼年原發性關節炎 ACR 核心集包括：醫師對疾病嚴重程度的全面評估、患者或父母/法定監護人對總體健康狀況的全面評估、患有活動性關節炎 (定義為不是由於畸形導致的關節內腫脹，或者伴隨疼痛或壓痛或兩者的活動受限) 的關節數量、活動受限的關節數量、兒童健康評估問卷 (CHAQ)、hs-CRP 和發燒。本文中解釋了 JADAS 評分。將傳評估發燒和短暫鞋角色紅斑疹。
- i 血液學 (在藥物投予之前應抽血)：血紅蛋白、血細胞比容、紅細胞 (RBC) 計數和形態學 (如果 RBC 計數異常)、白血球 (WBC) 分類 (嗜中性粒細胞、淋巴細胞、單核細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞)、血小板計數、絕對嗜中性粒細胞計數 (ANC)。
- j 化學 (在藥物投予前應抽血)：將測試 ALT、AST、ALP、乳酸脫氫酶 (LDH)、總膽紅素、結合膽紅素、未結合膽紅素和白蛋白。完整的化學檢查應在第 27 次訪視 EOT 時完成。
- l 血脂 (在藥物投予前應抽血)：甘油三酯 (TG)、總膽固醇、高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇、低密度脂蛋白 (LDL) 膽固醇。需要患者在測試前禁食至少 8 小時。
- m 當懷疑 MAS 時，基於研究者的判斷，如有必要，需要進行鐵蛋白、血細胞計數 (紅細胞、白血球、血小板和血紅蛋白)、AST/ALT、甘油三酯和纖維蛋白原測試。
- n 對於已經開始月經來潮的女性，應在前述流程表中提及的所安排訪視時在暴露於 IMP 注射之前進行尿液妊娠測試。可在當地進行尿液妊娠測試。
- o 在治療期間的投予日，將在 IMP 投予之前採集血液樣本。如果患者出現 SAB，則在可能的情況下，應在所述事件開始和結束時或者接近開始和結束時採集血液樣本以測定薩瑞魯單抗濃度和抗藥物抗體 (ADA) 評估。

藥物動力學處理程序

盡可能接近方案規定的日期收集所有血液樣本是極其重要的（取樣時間表參見表17的研究流程表）。任何遺漏或遺失血液樣本的原因都應記錄在案。可以利用描述用於收集、存儲和運送血清的特殊程序。參見表20。

表20.-針對薩瑞魯單抗和抗薩瑞魯單抗抗體的樣本處理程序

樣本類型	功能性薩瑞魯單抗	抗薩瑞魯單抗抗體
基質	血清	血清
血液樣本體積	0.5 ml*	0.5 mL ^a
抗凝劑	無	無
血液處理程序	參見操作手冊	參見操作手冊
儲存條件 血清運送 條件	在-20°C或低於 80°C 9個月（較佳） 在乾冰中	在-20°C或低於80°C 24個月（較佳） 在乾冰中

a 對於進行PK和抗薩瑞魯單抗抗體樣本的血液採集的研究訪視（例如，基線第2次訪視），建議抽取1 mL血液。血清將被平均分成2個等分試樣，以獲得一個PK血清等分試樣和一個抗薩瑞魯單抗抗體血清等分試樣。

生物分析方法

將使用經驗證的生物分析方法來測定功能性薩瑞魯單抗和抗薩瑞魯單抗抗體的血清水平。

藥物動力學參數

將使用非線性混合效應建模開發PopPK模型，以描述薩瑞魯單抗的PK特徵。將使用血清中功能性薩瑞魯單抗的PopPK模型來計算以下PK參數。PK參數將包括但不限於以下： C_{max} 、 C_{ss} 、 t_{max} 和AUC0- τ 。

表21 -研究基線時的患者和疾病特徵*

劑量群組	全部	全部	全部	1 (2.0/- 2.5 mg/kg Q2W) †	2 (3.0/- 4.0 mg/kg Q2W) ‡	3 (2.0/- 2.5 mg/kg QW) §
體重組	A組 (30-60 kg)	B組 (10- <30 kg)	A+B	A+B	A+B	A+B

患者	n = 20	n = 22	N = 42	n = 13	n = 14	n = 15
年齡，平均歲數 (SD)	13.0 (3.1)	5.2 (2.5)	8.9 (4.8)	9.6 (4.3)	8.9 (5.1)	8.3 (5.2)
兒童 (2-11歲)，n (%)	6 (30.0)	22 (100.0)	28 (66.7)	8 (61.5)	10 (71.4)	10 (66.7)
體重，平均kg (SD)	45.0 (8.8)	19.7 (6.1)	31.7 (14.8)	34.9 (16.1)	31.9 (14.8)	28.8 (14.2)
女性，n (%)	13 (65.0)	14 (63.6)	27 (64.3)	10 (76.9)	8 (57.1)	9 (60.0)
人種，n (%)						
白人	17 (85.0)	16 (72.7)	33 (78.6)	9 (69.2)	12 (85.7)	12 (80.0)
黑人	0	0	0	0	0	0
亞洲人	0	0	0	0	0	0
未知	3 (15.0)	2 (9.1)	5 (11.9)	3 (23.1)	0	2 (13.3)
區域，n (%)						
西方	6 (30.0)	10 (45.5)	16 (38.1)	4 (30.1)	4 (28.6)	8 (53.3)
南美	5 (25.0)	4 (18.2)	9 (21.4)	4 (30.1)	2 (14.3)	3 (20.0)
疾病特徵						
多關節RF(+) JIA，n (%)	6 (30.0)	3 (13.6)	9 (21.4)	4 (30.8)	3 (21.4)	2 (13.3)
多關節RF(-) JIA，n (%)	12 (60.0)	15 (68.2)	27 (64.3)	9 (69.2)	8 (57.1)	10 (66.7)
擴展性少關節JIA，n (%)	2 (10.0)	4 (18.2)	6 (14.3)	0	3 (21.4)	3 (20.0)
JIA持續時間，平均年數 (SD)	4.6 (5.2)	1.7 (1.9)	3.1 (4.1)	3.4 (4.5)	3.4 (4.9)	2.5 (2.8)
活動關節計數 (0-71)，平均值 (SD)	17.2 (10.4)	11.0 (6.9)	13.9 (9.2)	15.8 (10.5)	11.4 (7.3)	14.7 (9.6)
活動受限的關節計數 (0-67)，平均值 (SD)	11.8 (11.2)	9.6 (8.3)	10.6 (9.7)	10.4 (9.0)	8.4 (8.2)	12.9 (11.6)
醫師全面VAS (0-10)，平均值 (SD)	4.4 (2.0)	4.6 (2.6)	4.5 (2.3)	4.7 (2.1)	4.8 (2.2)	4.1 (2.6)
患者全面VAS (0-10)，平均值 (SD)	5.4 (1.7)	5.9 (2.1)	5.7 (1.9)	5.8 (2.3)	5.9 (1.8)	5.3 (1.7)
CHAQ-DI (0-3)，平均值 (SD)	0.9 (0.8)	1.2 (0.8)	1.1 (0.8)	1.3 (0.8)	1.1 (0.7)	0.8 (0.8)
JADAS-27 CRP，平均值 (SD)	22.2 (7.2)	19.1 (7.7)	20.6 (7.6)	22.1 (6.8)	19.8 (8.0)	20.0 (8.1)
CRP，平均 mg/L (SD)	10.4 (14.7)	8.7 (19.2)	9.5 (17.0)	7.4 (13.9)	14.6 (24.1)	6.5 (10.4)
ESR，平均 mm/h (SD)	28.0 (28.3)	15.4 (13.1)	21.8 (22.9)	22.2 (24.5)	21.4 (25.9)	21.9 (20.1)
ANC，平均細胞/mm ³ (SD)	4,200 (1,600)	5,200 (2,000)	4,700 (1,800)	4,100 (2,100)	4,900 (1,600)	5,100 (1,800)

先前和基線治療， n (%)						
基線csDMARD	17 (85.0)	15 (68.2)	32 (76.2)	8 (61.5)	12 (85.7)	12 (80.0)
甲氨蝶呤	15 (75.0)	15 (68.2)	30 (71.4)	8 (61.5)	10 (71.4)	12 (80.0)
基線全身性GC	5 (25.0)	8 (36.4)	13 (31.0)	4 (30.8)	3 (21.4)	6 (40.0)
任何先前的bDMARD	6 (30.0)	6 (27.3)	12 (28.6)	5 (38.5)	3 (21.4)	4 (26.7)
依那西普	5 (25.0)	5 (22.7)	10 (23.8)	4 (30.8)	2 (14.3)	4 (26.7)
阿達木單抗	2 (10.0)	1 (4.5)	3 (7.1)	1 (7.7)	2 (14.3)	0

*ANC = 絕對嗜中性粒細胞計數；bDMARD = 生物類DMARD；CHAQ-DI = 兒童健康評估問卷-殘疾指數；CRP = C反應蛋白；csDMARD = 習用合成DMARD；DMARD = 改善疾病抗風濕藥物；ESR = 紅細胞沉降率；GC = 糖皮質激素；JADAS-27 CRP = 幼年關節炎疾病活動性分數 = 使用C反應蛋白的27-關節計數分數；JIA = 幼年原發性關節炎；n = 治療期間至少一次滿足標準的患者總數；QW = 每週；Q2W = 每2週；RF = 類風濕因子；SD = 標準偏差；VAS = 視覺模擬量表；yrs = 歲/年。

†劑量1，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg Q2W。

‡劑量2，在30-60 kg患者中為3.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為4.0 mg/kg Q2W。

§劑量3，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg QW，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg QW。

表22.首次投予時和重複投予後第12週時的薩瑞魯單抗PK資料*

	n	C _{max} mg/L (CV%)	AUC _{0-τ} 天mg/L (CV%)	C _∞ mg/L (CV%)
首次SC投予				
A組 (30-60 kg)				
2.0 mg/kg Q2W	7	7.69 (47)	53.2 (46)	0.63 (63)
3.0 mg/kg Q2W	7	14.5 (19)	123 (24)	1.84 (69)
2.0 mg/kg QW	6	11.0 (21)	61.3 (22)	8.07 (32)
B組 (10-<30 kg)				
2.5 mg/kg Q2W	6	9.08 (21)	63.4 (30)	0.54 (48)
4.0 mg/kg Q2W	7	18.7 (21)	167 (26)	3.77 (43)
2.5 mg/kg QW	9	8.29 (35)	45.3 (36)	5.22 (39)
重複的SC投予 (第10-12週或第11-12週) †				
A組 (30-60 kg)				
2.0 mg/kg Q2W	5	13.2 (14)	114 (18)	1.99 (86)
3.0 mg/kg Q2W	6	26.4 (26)	269 (34)	8.46 (68)
2.0 mg/kg QW	6	38.8 (23)	250 (24)	30.4 (28)
B組 (10-<30 kg)				
2.5 mg/kg Q2W	5	14.1 (27)	118 (37)	1.83 (101)
4.0 mg/kg Q2W	7	30.1 (20)	310 (26)	11.9 (41)

2.5 mg/kg QW	5	31.4 (22)	203 (25)	25.1 (29)
--------------	---	-----------	----------	-----------

*AUC_{0-τ} = 在2週 (Q2W方案) 或1週 (QW方案) 的劑量間隔τ期間，血清濃度對時間曲線下面積；C_{max} = 觀察到的最大血清濃度；C_s = 重複投予期間在治療投予前觀察到的濃度；CV% = 變異係數；n = 治療期間至少一次滿足標準的患者總數；QW = 每週；Q2W = 每2週；SC = 皮下。

†在第10-12週時測試的Q2W劑量方案；在第11-12週時測試的QW劑量方案。

表23.研究者報告的AE*

劑量群組	所有劑量			1 (2.0/2.5 mg/kg Q2W) †	2 (3.0/4.0 mg/kg Q2W) ‡	3 (2.0/2.5 mg/kg QW) §
	A組 (30-60 kg)	B組 (10-<30 kg)	A+B	A+B	A+B	A+B
患者體重組						
納入的患者數量	20	22	42	13	14	15
累積治療暴露，PY	4.6	5.0	9.7	3.1	3.3	3.3
匯總，n (%) [nE/100 PY]						
AE	16 (80.0) [973]	20 (90.9) [1,210]	36 (85.7) [1,097]	11 (84.6) [785]	12 (85.7) [1,273]	13 (86.7) [1,209]
SAE	0	0	0	0	0	0
導致死亡的AE	0	0	0	0	0	0
導致治療中斷的AE	2 (10.0) [43.3]	3 (13.6) [59.5]	5 (11.9) [51.7]	2 (15.4) [65.4]	0	3 (20.0) [90.7]
嗜中性粒細胞減少症	1 (5.0) [21.6]	3 (13.6) [59.5]	4 (9.5) [41.4]	1 (7.7) [32.7]	0	3 (20.0) [90.7]
ALT升高	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	1 (7.7) [32.7]	0	0
總發生率≥5%的AE，n (%) [nE/100 PY]						
嗜中性粒細胞減少症	3 (15.0) [64.9]	8 (36.4) [178.6]	11 (26.2) [124.2]	3 (23.1) [98.1]	3 (21.4) [121.2]	5 (33.3) [151.2]
上呼吸道感染	5 (25.0) [108.1]	4 (18.2) [99.2]	9 (21.4) [103.5]	4 (30.8) [130.8]	2 (14.3) [90.9]	3 (20.0) [90.7]
鼻咽炎	3 (15.0) [86.5]	1 (4.5) [19.8]	4 (9.5) [51.7]	1 (7.7) [32.7]	2 (14.3) [90.9]	1 (6.7) [30.2]
注射部位紅斑	1 (5.0) [43.2]	2 (9.1) [59.5]	3 (7.1) [51.7]	0	3 (21.4) [151.6]	0
鼻炎	1 (5.0) [21.6]	2 (9.1) [39.7]	3 (7.1) [31.0]	2 (15.4) [65.4]	0	1 (6.7) [30.2]

白血球減少症	1 (5.0) [21.6]	2 (9.1) [39.7]	3 (7.1) [31.0]	1 (7.7) [32.7]	2 (14.3) [60.6]	0
結膜炎	0	3 (13.6) [79.4]	3 (7.1) [41.4]	0	2 (14.3) [90.9]	1 (6.7) [30.2]
腹瀉	1 (5.0) [21.6]	2 (9.1) [39.7]	3 (7.1) [31.0]	0	2 (14.3) [60.6]	1 (6.7) [30.2]
支氣管炎	0	3 (13.6) [59.5]	3 (7.1) [31.0]	0	1 (7.1) [30.3]	2 (13.3) [60.5]

*AE = 治療突發性負面事件；ALT = 丙胺酸轉胺酶；n = 治療期間至少一次滿足標準的患者總數；nE = 事件數量；PY = 患者-年；QW = 每週；Q2W = 每2週；SAE = 嚴重AE。來自MedDRA 21.0的所有術語。

†劑量1，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg Q2W。

‡劑量2，在30-60 kg患者中為3.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為4.0 mg/kg Q2W。

§劑量3，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg QW，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg QW。

表24.研究中記錄的最低值的絕對嗜中性粒細胞計數*

劑量群組		所有劑量		1 (2.0/2.5 mg/kg Q2W) †			2 (3.0/4.0 mg/kg Q2W) ‡		3 (2.0/2.5 mg/kg QW) §	
		B組								
		A組 (30-60 kg)	(10-<30 kg)	A+B	A+B		A+B	A+B	A+B	
患者體重組										
納入的患者數量		20	22	42	13		14		15	
研究中觀察到的最低計數的嗜中性粒細胞減少症，n (%)										
3級：										
≥ 500-1,000 個細胞/mm ³										
		4 (20.0)	3 (13.6)	7 (16.7)	3 (23.1)		2 (14.3)		2 (13.3)	
4級：										
<500 個細胞/mm ³										
		0	5 (22.7)	5 (11.9)	0		1 (7.1)		4 (26.7)	

*n = 治療期間至少一次滿足標準的患者總數；QW = 每週；Q2W = 每2週。

†劑量1，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg Q2W。

‡劑量2，在30-60 kg患者中為3.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為4.0 mg/kg Q2W。

§劑量3，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg QW，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg QW。

表25.所有研究者報告的感染*

劑量群組		所有劑量		1 (2.0/2.5 mg/kg Q2W) †			2 (3.0/4.0 mg/kg Q2W) ‡		3 (2.0/2.5 mg/kg QW) §	
		A組 (30-60 kg)	B組 (10-<30 kg)	A+B	A+B		A+B	A+B	A+B	
患者體重組										

納入的患者 數量	20	22	42	13	14	15
累積治療暴 露，PY	4.6	5.1	9.7	3.1	3.3	3.3
匯總，n（%） [nE/100 PY]						
上呼吸道感 染	5 (25.0) [108.1]	4 (18.2) [99.2]	9 (21.4) [103.5]	4 (30.8) [130.8]	2 (14.3) [90.9]	3 (20.0) [90.7]
鼻炎	1 (5.0) [21.6]	2 (9.1) [39.7]	3 (7.1) [31.0]	2 (15.4) [65.4]	0	1 (6.7) [30.2]
腸胃炎	1 (5.0) [21.6]	1 (4.5) [19.8]	2 (4.8) [20.7]	1 (7.7) [32.7]	1 (7.1) [30.3]	0
鼻咽炎	3 (15.0) [86.5]	1 (4.5) [19.8]	4 (9.5) [51.7]	1 (7.7) [32.7]	2 (14.3) [90.9]	1 (6.7) [30.2]
咽扁桃體炎	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	1 (7.7) [32.7]	0	0
上呼吸道細 菌性感染	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	1 (7.7) [32.7]	0	0
支氣管炎	0	3 (13.6) [59.5]	3 (7.1) [31.0]	0	1 (7.1) [30.3]	2 (13.3) [60.5]
結膜炎	0	3 (13.6) [79.4]	3 (7.1) [41.4]	0	2 (14.3) [90.9]	1 (6.7) [30.2]
膀胱炎	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	0	0	1 (6.7) [30.2]
濕疹感染	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
病毒性胃炎	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	0	1 (6.7) [30.2]
口腔念珠菌 病	1 (5.0) [21.6]		1 (2.4) [10.3]	0	0	1 (6.7) [30.2]
中耳炎	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
咽炎	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
細菌性咽炎	1 (5.0) [21.6]	0	1 (2.4) [10.3]	0	0	1 (6.7) [30.2]
扁桃體炎	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
水痘	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [10.3]	0	1 (7.1) [30.3]	0
病毒性上呼 吸道感染	0	1 (4.5) [19.8]	1 (2.4) [20.7]	0	0	1 (6.7)

*nE = 事件數量；PY = 患者-年；QW = 每週；Q2W = 每2週。來自MedDRA 21.0的所有術語。

†劑量1，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg Q2W。

†劑量2，在30-60 kg患者中為3.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為4.0 mg/kg Q2W。

§劑量3，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg QW，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg QW。

表26.在第12週時，JIA ACR組分自基線的平均變化*

劑量群組	1 (2.0/2.5 mg/kg Q2W) †	2 (3.0/4.0 mg/kg Q2W) ‡	3 (2.0/2.5 mg/kg QW) §
患者體重組	A+B	A+B	A+B
納入的患者數量	13	14	15
ACR組分，平均值（平均變化%）[SE]			
活動關節計數（0-71）			
BL	15.8 [2.92]	11.4 [1.95]	14.7 [2.48]
在第12週從BL的變化	-11.7 (-76) [1.93]	-8.8 (-80) [1.39]	-14.5 (-86) [3.13]
活動受限的關節計數			
BL	10.4 [2.49]	8.4 [2.18]	12.9 [3.00]
在第12週從BL的變化	-6.3 (-59) [1.45]	-6.4 (-62) [1.88]	-9.6 (-75) [2.27]
醫師全面VAS（0-10）			
BL	4.7 [0.58]	4.8 [0.61]	4.1 [0.68]
在第12週從BL的變化	-3.1 (-63) [0.73]	-3.6 (-66) [0.68]	-3.9 (-83) [0.73]
患者全面VAS（0-10）			
BL	5.8 [0.64]	5.9 [0.48]	5.3 [0.45]
在第12週從BL的變化	-4.6 (-69) [0.70]	-4.3 (-70) [0.47]	-5.1 (-89) [0.59]
CHAQ-DI（0-3）			
BL	1.3 [0.21]	1.1 [0.20]	0.8 [0.21]
在第12週從BL的變化	-0.9 (-66) [0.17]	-0.9 (-71) [0.19]	-0.6 (-76) [0.14]
CRP（mg/L）			
BL	7.4 [3.84]	14.6 [6.43]	6.5 [2.68]
在第12週從BL的變化	-2.8 [2.62]	-13.4 [7.42]	-7.0 [3.32]

*ACR = 美國風濕病學會；BL = 基線；CHAQ-DI = 兒童健康評估問卷-殘疾指數；CRP = C反應蛋白；JIA ACR30/70/90 = 幼年原發性關節炎美國風濕病學會30/70/90%反應；QW = 每週；Q2W = 每2週；SE = 標準誤差；VAS = 視覺模擬量表。

†劑量1，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg Q2W。

‡劑量2，在30-60 kg患者中為3.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為4.0 mg/kg Q2W。

§劑量3，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg QW，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg QW。

|| 體重組A，30-60 kg，體重組B，10-<30 kg。

表27.在第12週時實現臨床非活動性疾病或低疾病活動性的患者（觀察的病例）

*

劑量群組	劑量群組		
	1 (2.0/2.5 mg/kg Q2W) †	2 (3.0/4.0 mg/kg Q2W) ‡	3 (2.0/2.5 mg/kg QW) §
患者體重組	A+B	A+B	A+B
納入的患者數量	13	14	15
活動關節計數 = 0，n（%）	4/10 (40)	4/13 (31)	5/11 (45)
JADAS-27-CRP ≤ 1的臨床	0/10 (0)	1/12 (8)**	2/11 (18)

非活動性疾病，n (%)

JADAS-27-CRP ≤3.8的臨床非活動性或LDA，n (%)	6/10 (60)	5/12 (42)**	9/11 (82)
按照華萊士標準††的臨床非活動性疾病，n (%)	3/10 (30)	2/13 (15)	4/11 (36)

*CRP = C反應蛋白；JADAS-27-CRP = 使用27-關節計數和CRP的幼年關節炎疾病活動性分數；LDA = 低疾病活動性；n = 治療期間至少一次滿足標準的患者總數；QW = 每週；Q2W = 每2週；VAS = 視覺模擬量表。

†劑量1，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg Q2W。

‡劑量2，在30-60 kg患者中為3.0 mg/kg Q2W，並且在10-<30 kg患者中為4.0 mg/kg Q2W。

§劑量3，在30-60 kg患者中為2.0 mg/kg QW，並且在10-<30 kg患者中為2.5 mg/kg QW。

|| 體重組A，30-60 kg，體重組B，10-<30 kg。

**一名患者在第12週時未完成JADAS-27-CRP評估的所有組分，並被去掉。

††華萊士標準定義為醫師全面VAS <1/10，無活動性關節炎，無活動性葡萄膜炎，以及CRP <10 mg/L。

次要終點

12週核心治療階段

將在12週開放標記核心處理階段中分析以下參數。

- 安全性
 - 負面事件、生命體徵、身體檢查、實驗室值
 - 可接受性評估（局部耐受性）
- 功效
 - 第12週時的JIA ACR30/50/70/90/100（在沒有發燒的情況下）反應率
 - 第12週時單獨JIA ACR組分中自基線的變化
 - 第12週時幼年關節炎疾病活動性分數-27（JADAS）自基線的變化
 - 糖皮質激素使用的變化將按劑量群組和體重組，對每個單獨患者從基線到12週核心治療期結束時使用糖皮質激素等效物潑尼松劑量的線形圖進行描述性評估
- 藥力學
 - IL-6相關生物標記（例如高敏C反應蛋白[hs-CRP]、IL-6、sIL-6R的血

清水平)的變化

延長階段

- 安全性
 - 負面事件、生命體徵、身體檢查、實驗室值
 - 可接受性評估(局部耐受性)
- 功效
 - 第24週、第48週和每24週直到研究結束時的JIA ACR 30/50/70/90/100 (在沒有發燒的情況下)反應率，第24週、第48週和每24週直到訪視結束時幼年關節炎疾病活動性分數-27自基線的變化
 - - 第24週和48週以及每24週直到研究結束時單獨JIA ACR組分中自基線的變化
 - - 與基線相比，第24週、第48週和每24週直到研究結束時，按劑量類別(糖皮質激素等效物潑尼松劑量20.5 mg/kg、20.2 mg/kg和< 0.5 mg/kg、< 0.2 mg/kg)接受糖皮質激素的患者比例
 - - 第24週、第48週和隨後每24週直到研究結束時，不接受糖皮質激素且無JIA加劇的患者比例
 - - 糖皮質激素使用的變化將按劑量群組和體重組，對每個單獨患者從基線到治療期結束時使用糖皮質激素等效物潑尼松劑量的線形圖進行描述性評估

探索性終點

12週核心治療期

- 由於全身型JIA基線患有發燒的患者在第12週時無發燒的比例
- 由於全身型JIA基線患有皮疹的患者在第12週時無皮疹的比例

延長階段

- 第1、2和3年的生長評估，包括身高速度和身高標準偏差(SD)分數，針對的是從未接受生長激素並且在治療第一年結束時未達到第5唐納階段的患者。
- 在基線時患有發燒的患者在第24週、第48週和每24週直到研究結

束時無發燒的比例。

在基線時由於全身型JIA患有皮疹的患者在第24週、第48週和每24週直到研究結束時無皮疹的比例。

功效終點

JIA ACR反應

在這項研究中，將使用用以評估體徵和症狀的JIA ACR評級量表。將在第12、24、48、72、96、120、144和156週(EOT)時評估JIA ACR 30/50/70/90/100。JIA ACR 30/50/70/90/100（在沒有發燒的情況下）反應被定義為6個核心集變數中的3個變數自基線改善至少30%/50%/70%/90%/100%同時剩餘變數中不多於1個變數惡化多於30%的患者。

JIA ACR核心集包括6個變數加上sJIA的發燒：

- 疾病活動性的醫師全面評估
- 總體健康狀況的患者/父母評估
- 由兒童健康評估問卷（CHAQ）確定的功能能力
- 患有活動性關節炎的關節數量（0-71個關節）
- 活動受限的關節數量（0-67個關節）
- 高敏C反應蛋白
- 發燒（在前7天內）
- 除了第3次訪視（第3天）、第4次訪視（第5天）、第5次訪視（第8天）、第6次訪視（第12天）以及EOS訪視之外，將在每次現場訪視時評價JIA ACR核心集。應在ACR評估前7天量測體溫。

將通過訪視使用平均值、標準誤差和對應的95% CI對每個劑量群組和體重組匯總JIA ACR30核心集變數分數和自基線的變化。取代hs-CRP，使用ESR的JIA ACR30/50/70/90/100反應也將使用相同的方法被匯總。

疾病活動性的醫師全面評估

疾病活動性的醫師全面評估將在篩選時、在IMP投予之前的基線時以及在EOT訪視前的每次現場訪視時進行。研究者將被要求在錨定的100 mm水平

視覺模擬量表 (VAS) 上評級患者的疾病活動性，其中0被認為是最佳疾病活動性，並且100是最差的。

總體健康狀況的患者/父母評估

總體健康狀況的患者/父母評估將在篩選時、投予之前的基線時以及在EOT訪視前的每次現場訪視時，在100 mm水平VAS上被量測。應要求患者或同一個家長或同一個監護人完成表格，以確保一致性。

兒童健康評估問卷 (CHAQ)

CHAQ是針對 ≥ 8 歲兒童和管理小於8歲兒童的家長/代理人的訪談或自我管理工具。CHAQ是對1至19歲兒童健康狀況的通用量測。投予至父母的問卷和投予至其他兒童 (> 8 歲) 的問卷的殘疾指數分數之間的斯皮爾曼 (Spearman) 相關係數是0.84 ($n=29$; $P<0.001$)，證明父母可以準確地為其子女報告。由20名健康專家和22名健康兒童的父母的組評價了所述工具的表面有效性。評估總共由43個項目組成，並且需要大約10分鐘來完成。CHAQ將在IMP投予前和隨後的時間點完成。回憶期為1週 (Klepper, S.E.等人, 2003 Arthritis Rheum. 49(3):435-43; Singh, G.等人, 1994 Arthritis Rheum. 37(12):1761-9)。在這種情況下，CHAQ的實際日期和資料將被記錄在eCRF中。

在CHAQ發展中報告的對應於輕度、輕度至中度、和中度殘疾的CHAQ分數中值分別是0.13、0.63和1.75 (Dempster, H. 等人, 2001 Arthritis Rheum. 44(8):1768-7)。

為了消除可能由生長和發育帶來的差異，家長被要求僅注意由於病患造成的那些困難（例如，如果兒童因為太小而不能做某項活動，則將反應標記為“不適用”）。評估難度的反應選項基於5分李克特量表（0=沒有任何困難，1=有一些困難，2=有很多困難，3=不能做，以及4=不適用）。

CHAQ的第1部分是殘疾指數，其含有評估發揮日常生活功能的能力的41個項目。以下8個分量表/域：1.著裝和梳洗，2.起床，3.吃飯，4.行走，5.衛生，6.到達，7.抓握和8.活動。對於每個域：評估了(a)日常功能難以執行的

程度評級（項目6-9、12-13、16-18、21-22、34-38、41-44、47-51和54-58）；
(b) 需要使用特殊輔助工具或設備（項目24-27，60-62）和 (c) 需要來自他人的幫助（項目29-30、64-65）。

- 為了計算兒童健康評估問卷殘疾指數（CHAQ-DI），首先計算每個域分數：
 - 具有最高反應的問題決定所述功能領域的分數。
 - 如果使用了輔助工具或設備或需要幫助來完成某個領域的任務，則記錄對應功能領域的最低分數為2。
 - 對8個分量表/域進行平均化，以計算平均分數，即殘疾指數（範圍為0-3）

較低的殘疾指數分數表示比健康狀況更好/更健康的相關生活質量/較少的體徵和症狀，而較高的殘疾指數分數表示較差的健康狀況/較差的健康相關生活質量（HRQL）/較多的體徵和症狀。CHAQ殘疾指數中的最小臨床重要改善是分數降低了0.13。CHAQ殘疾指數中的最小臨床重要惡化是中值變化分數為0.75 (20, 19)。

CHAQ的第2部分是不適指數，而CHAQ的第3部分是健康狀況量測；兩者都是在分開的15 cm量表上量測的。

CHAQ-不適指數由過去一週疼痛的嚴重程度決定，在VAS上評級（錨點為“0無疼痛”和“100非常嚴重疼痛”）。

- 計算CHAQ不適指數（項目67）
 - 量測從項目67中VAS左端到反應者標記的距離，並乘以0.2，範圍為0-3。
- 3。不適指數分數可以被重新調整到0-100規模。

CHAQ健康狀況分數的第3部分量測病患的患者或父母全面評估。

- 計算CHAQ健康狀況分數（項目69）
 - 量測從項目69中VAS左端到反應者標記的距離，並乘以0.2，範圍為0-3。
- 3。健康狀況分數可以被重新調整到0-100規模。

患有活動性關節炎的關節數量和活動受限的關節數量

活動關節被定義為具有以下特徵的關節：

- 不是由於畸形導致的關節內腫脹，或者
- 伴隨疼痛或壓痛的活動受限

七十一（71）個關節將通過計數患有不是由於畸形導致的腫脹或者伴隨疼痛或壓痛或兩者的活動受限的關節數量來評估活動性疾病（Bazso, A.等人, 2009 J Rheumatol. 36(1):183-90; National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Pediatrics. 1992;89(3):495-501）。

頸椎（計為1個關節）、顫下頷（2個關節，右側和左側）、胸鎖（2個關節）、肩鎖（2個關節）、肩（2個關節）、肘（2個關節）、腕（2個關節）、掌指（總共10個關節，每側5個）、近端指間（總共10個關節，每側5個）、遠端指間（總共8個關節，每側4個）、髌（2個關節）、膝（2個關節）、踝（2個關節）、距下（2個關節）、跗蹠（2個關節）、蹠趾（10個關節，每側5個）和腳趾間（10個關節，每側5個）總共71個關節。

除了胸鎖關節（n=2）和肩鎖關節（n=2）之外，將針對活動受限檢查的六十七（67）個關節與針對活動性疾病檢查的關節相同。將由培訓過的評估員進行關節的正式計數。關節壓痛被定義為由評估者的拇指和食指施加的關節壓力引起的疼痛。

高敏C反應蛋白

對於保持在所選擇劑量的患者，將在以下時間評價高敏C反應蛋白：第1次訪視（第-28天至第-1天，最多31天）、基線第2次訪視（第0週，第1天）、第7次訪視（第2週）、第8次訪視（第4週）、第9次訪視（第6週）、第10次訪視（第8週）、第11次訪視（第10週）、第12次訪視（第12週）以及延長階段的每次訪視、第13次訪視（第16週）至第27次訪視EOT（第156週）；第101次訪視（第0週）至第108次訪視（第12週）、第109次訪視（第24週）、第112次訪視（第48週）、第114次訪視（第72週）、第116次訪視（第96週）、第118次訪視（第120週）和第27次訪視EOT。對於PK時間表1組中<30 kg的患者（B組），將在第3天和第8天量測hs-CRP。對於PK時間表2組中<30 kg的患者（B組），將在第5天和第12天量測hs-CRP。高敏C反應蛋白水平與IL-6R活性

是直接相關的。預期主動劑量方案將對CRP水平具有顯著的降低作用。

幼年關節炎疾病活動性評分

JADAS包括4項量測：

1. 疾病活動性的醫師全面評估，在10 cm VAS上量測，其中0 = 無活動性且10 = 最大活動性
2. 健康狀況的父母/患者全面評估，在10 cm VAS上量測，其中0 = 非常好且10 = 非常差
3. 患有活動性疾病的關節計數
4. 根據以下公式將紅細胞沉降率歸一化為0-10級：

$$[\text{ESR (mm/小時)} - 20] / 10$$

在進行計算之前，將< 20 mm/小時的ESR值轉換為0，並且將> 120 mm/小時的ESR值轉換為120。

JADAS將被計算為其4個組分分數的簡單線性和（Consolaro, A.等人, 2009 Arthritis Rheum. 61(5):658-623）。將通過訪視（包括數量、平均值、標準誤差、SD、中值、最小值和最大值）對每個劑量群組和體重組（如果可能）匯總JADAS-27的總分數和自基線的變化。

JADAS-27包括以下關節：頸椎、肘、腕、掌指關節（從第一至第三）、近端指間關節、髌、膝和腳踝。JADAS被認為是評估JIA中疾病活動性的有效工具，並有可能應用於標準臨床護理、觀察性研究和臨床試驗 (23)。對於保持在所選擇劑量的患者，將在以下時間計算JADAS-27：第12次訪視（第12週）、第15次訪視（第24週）、第18次訪視（第48週）、

第20次訪視（第72週）、第22次訪視（第96週）、第24次訪視（第120週）、第26次訪視（第144週）和第27次訪視EOT（第156週）；對於變為所選擇劑量的患者，將在以下時間計算：第101次訪視（第0週）至第106次訪視（第12週）、第109次訪視（第24週）、第112次訪視（第48週）、第114次訪視（第72週）、第116次訪視（第96週）、第118次訪視（第120週）和第27次訪視EOT。

sJIA的全身性特徵

sJIA的全身性特徵（包括發燒、短暫鮭魚色紅斑疹、全身淋巴結腫大、肝腫大、脾腫大、漿膜炎和其他併發症）將在第1次篩選訪視（第-28天至第-1天，最多31天）（以確認診斷）、第2次訪視（第0週）、第12次訪視（第12週）和第27次訪視（第156週）時收集；將在第15次訪視（第24週）、第18次訪視（第48週）和每24週直到研究結束時僅收集發燒、短暫鮭魚色紅斑疹。

當評估JIA ACR核心組分時，將在所有訪視時收集常見的全身性特徵（包括與sJIA相關的發燒和皮疹）。

與sJIA相關的皮疹是指短暫鮭魚色紅斑疹。

無皮疹被定義為在評估日之前的7天內，患者日記中沒有記錄與sJIA相關的皮疹。

沒有發燒被定義為當評估JIA ACR核心組分時，在訪視前的7天內，無體溫量測值 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 。

治療對發燒和皮疹的影響將相比於基線在第12週時進行評估。

將通過訪視（即，第12、24、48週和每24週直到研究結束）對每個劑量群組、總體上以及按體重組（如果有足夠的資料）匯總在基線時由於全身型JIA患有發燒的患者無發燒的比例。

將通過訪視（即，第12、24、48週和每24週直到研究結束）對每個劑量群組、總體上以及按體重組（如果有足夠的資料）匯總在基線時由於全身型JIA患有皮疹的患者無皮疹的比例。

糖皮質激素使用評估

將對於每個劑量群組和體重組匯總按劑量類別（20.5 mg/kg、20.2 mg/kg和 $< 0.5 \text{ mg/kg}$ 、 $< 0.2 \text{ mg/kg}$ ）接受糖皮質激素的患者比例，以及在第24、48、72和104週時不接受糖皮質激素且無JIA加劇的患者比例，以與基線時的比例進行比較。特定時間點（即第0、24、48、72或104週）的糖皮質激素等效物潑尼松劑量（mg/kg/天）將基於所述時間點之前2週內接受的糖皮質激素進行計算。特定時間點（即第24、48、72或104週）的JIA加劇被定義為在前次訪視與此時間點之間JIA ACR50反應未被維持，或發燒（任何體溫量測值 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ），或ESR 220 mm/h。

將通過訪視（平均值、SD、中值等）按劑量群組和體重組匯總糖皮質激素等效物潑尼松劑量（原始值和自基線的變化）。此外，在治療期期間（核心和延長兩者）每次訪視時的糖皮質激素等效物潑尼松劑量將按劑量群組和體重組為每個單獨患者繪製。

生長評估

對於從未接受生長激素並且在治療第一年結束時未達到第5唐納階段的患者，將使用身高速度和身高SD分數評估對生長的影響。

身高速度（每年釐米數）將基於身高變化和身高量測之間的時間間隔來計算。假設量測值是在基線前9個月與24個月之間獲得的，則將使用基線前最接近1年量測的身高來估計治療前身高速度。隨後，將計算治療第1年和第2年的身高速度。將使用最接近1年和2年截止點的身高量測值。

將使用壁掛式測距儀在站立位置量測身高。在獲得身高量測值時，兒童將在以下情況下被量測：不穿鞋子，不戴帽子或發飾，同時頭部、肩部、臀部和腳跟與牆壁成固定的直角並且雙腳併攏。由於每次量測時兒童的姿勢會有輕微的變化，因此將對每個兒童進行三次連續量測。三次量測的平均值將被認為是兒童的真實身高，前提是量測值在0.3 cm以內。如果量測相距> 0.3 cm，將重新量測，並當它們在可接受範圍內時取平均值。用於生長速度計算的量測將如評估時間表中所指示地進行。

將經由現場驗證的方法量測身高。給定患者在間隔期間的預期正常身高速度將被計算為針對患者的年齡和性別世界衛生組織（WHO；世界衛生組織兒童生長標準：WHO Anthro（2011年版本）and macros. URL：<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>）平均身高的差異除以年齡變化。將身高速度與治療前時以及治療的第1、2和3年期間的預期正常身高速度進行比較。身高SD分數將使用WHO標準（同上）進行計算（參見下文）。參考群體的平均SD分數為0，並且-2與+2之間的值通常被視為正常範圍：SD分數 = （觀察值 - 參考群體的中值）/參考群體的SD值。

為了評估對生長的影響，將使用平均值、SD和95% CI描述性地匯總治療第1、2和3年的身高SD分數自基線的變化。在治療前時以及治療的第1、2和

3年期間，將匯總身高速度超過WHO預期的患者比例。將平均身高速度與治療前時以及第1、2和3年期間的預期WHO正常身高速度進行比較。

身體檢查

對於保持在所選擇劑量的患者，將在以下時間進行完整的身體檢查：第1次篩選訪視（第-28天至第-1天，最多31天）、第2次訪視（第1天，第0週）、第8次訪視（第4週）、第9次訪視（第6週）、第12次訪視（第12週）、第15次訪視（第24週）、第18次訪視（第48週）、第20次訪視（第72週）、第22次訪視（第96週）、第24次訪視（第120週）、第26次訪視（第144週）和第27次訪視EOT（第156週）；對於變為所選擇劑量的患者，將在以下時間進行：第101次訪視（第0週）、第104次訪視（第6週）、第106次訪視（第12週）、第109次訪視（第24週）、第112次訪視（第48週）、第114次訪視（第72週）、第116次訪視（第96週）、第118次訪視（第120週）、第27次訪視EOT和第28次訪視EOS。任何臨床顯著異常如果在第1次訪視（第-28天至第-1天，最多31天）時觀察到並已知，則應在患者eCRF中報告為病史，並且如果在第2次訪視（第1天，第0週）時和隨後的訪視期間觀察到，則應報告為AE。在篩選訪視時已知的任何臨床顯著的身體檢查異常應報告為病史，而不是AE。篩選訪視後報告的臨床顯著異常或自基線的惡化應報告為AE。

體重

體重應在患者穿著內衣或很輕的衣服（沒有外套或配飾）並且不穿鞋子且膀胱為空的情況下量測。建議在整個研究中使用同一量表。體重應精確到0.1 kg。

建議在整個研究中使用同一量表。對於保持在所選擇劑量的患者，將在以下時間收集體重：第1次篩選訪視（第-28天至第-1天，最多31天）、基線第2次訪視（第1天，第0週）、第12次訪視（第12週）和延長階段期間每次訪視；對於變為所選擇劑量的患者，將在以下時間進行：第101次訪視（第0週）至第119次訪視（132週）、第27次訪視EOT和第28次訪視EOS時（除了第102次訪視（第2週）和第104次訪視（第6週）之外）。

藥力學參數

將通過量測以下生物標記來評估薩瑞魯單抗的藥力學作用：hs-CRP、IL-6、sIL-6R。

評估時間表

血液採集的取樣時間表可見於研究流程表（參見表17-表19）。將在基線第2次訪視（第0週）和第12次訪視（第12週）時量測IL-6和總sIL-6R。對於在核心治療階段期間過早中斷研究治療的患者，將在EOT評估時量測IL-6、和總sIL-6R。

藥物基因組學

父母一方或雙方或者一個或多個法定監護人將被要求簽署一份單獨的用於唾液樣本收集的ICF。用於基因組研究的脫氧核糖核酸樣本將按照國際協調理事會（ICH）指南15的定義進行雙重編碼。脫氧核糖核酸樣本可以在臨床研究報告（CSR）的最終日期後保存長達15年，並可以用於研究目的。

基因組分析的目的是鑒定基因組與臨床或生物標記對目標調節、疾病預後和進展或其他臨床結果量測的反應之間的關係。這些資料可以與從其他研究中收集的資料一起使用或相組合，以鑒定可以預測反應和闡明疾病機制的基因組標記物。分析可以包括候選基因和週圍基因組區域的序列測定或單核苷酸多態性研究。還可以進行全基因組研究，包括（但不限於）單核苷酸多態性分析、基因組測序和轉錄組測序。如有需要，還可以進行基因組分析，以鑒定與毒性相關的標記物。如果患者及其父母或法定監護人不希望參與藥物基因組樣本收集，則患者仍有資格納入本研究。

為藥物濃度或ADA測定所收集的任何未使用或遺留的血清樣本可以被保存並用於與sJIA相關的探索性生物標記研究、用抗體抑制IL-6R α 途徑、治療反應（PD和或預測性）、調查意外AE、或鑒定與毒性相關的標記物。樣本可以在CSR日期後保存長達15年，或基於當地法規保存。

表28：從非選擇劑量變為所選擇劑量的患者在EOT訪視（第27次訪視）

之前的最後一次治療中訪視

當首次劑量調整發生時的訪視	患者在第 27 次訪視(EOT) 之前的最後一次治療中訪視	患者最後一次治療中訪視 與 EOT 之間的週數
第 13 次訪視(第 16 週)	第 119 次訪視(第 132 週)	8 週
第 14 次訪視(第 20 週)	第 119 次訪視(第 132 週)	4 週
第 15 次訪視(第 24 週)	第 118 次訪視(第 120 週)	12 週
第 16 次訪視(第 32 週)	第 118 次訪視(第 120 週)	4 週
第 17 次訪視(第 40 週)	第 117 次訪視(第 108 週)	8 週
第 18 次訪視(第 48 週)	第 116 次訪視(第 96 週)	12 週
第 19 次訪視(第 60 週)	第 115 次訪視(第 84 週)	12 週
第 20 次訪視(第 72 週)	第 114 次訪視(第 72 週)	12 週
第 21 次訪視(第 84 週)	第 113 次訪視(第 60 週)	12 週
第 22 次訪視(第 96 週)	第 112 次訪視(第 48 週)	12 週
第 23 次訪視(第 108 週)	第 111 次訪視(第 40 週)	8 週
第 24 次訪視(第 120 週)	第 109 次訪視(第 24 週)	12 週
第 25 次訪視(第 132 週)	第 106 次訪視(第 12 週)	12 週
第 26 次訪視(第 144 週)	第 105 次訪視(第 8 週)	4 週

表29：sJIA的特徵

由 ILAR 分類定義的 臨床特征	排除標準 ^a	頻率(總 JIA 的%)	發病(歲)平均值 範圍	結果
關節炎伴有/之前有持續至少 2 週的每日發燒和以下中的一種或多種：短暫鮭魚色紅斑疹、全身淋巴結病、肝/脾腫大和漿膜炎(8)。	a, b, c, d	10%	4-6 兒童和青春期間的任何年齡	50%在第 1 年減弱 25%患有嚴重的破壞性關節疾病 一般性生長異常 巨噬細胞活化症候群

縮寫：HLA-B27 = 人白血球抗原-B27，ILAR = 國際風濕病學協會聯盟，JIA = 幼年原發性關節炎，RF = 類風濕因子。

^a 具體排除標準：a = 銀屑病或一級親屬的銀屑病；b = 存在HLA-B27，男性，並且年齡大於6歲；
c = 強直性脊柱炎、肌腱端炎相關關節炎、伴有慢性炎性腸病的骶髂關節炎、一級親屬的萊特爾病；d = 至少相隔3個月至少2次出現RF。

表30：研究者報告的TEAE

	劑量群組			所有劑量		
	1	2	3	A 組	B 組	C 組
患者體重組	A + B	A + B	A + B	A 組	B 組	C 組
納入的患者數量	13	14	15	20	22	42
累積治療暴露，PY	2.6	3.0	2.7	4.1	4.2	8.3
匯總，n (%)						
TEAE	11 (84.6)	12 (85.7)	13 (86.7)	16 (80.0)	20 (90.9)	36 (85.7)

嚴重 TEAE	0	0	0	0	0	0
導致死亡的 TEAE	0	0	0	0	0	0
導致治療中斷的 TEAE	2 (15.4)	0	3 (20.0)	2 (10.0)	3 (13.6)	5 (11.9)
嗜中性粒細胞減少症	1 (7.7)	0	3 (20.0)	1 (5.0)	3 (13.6)	4 (9.5)
ALT 升高(5-10×ULN)	1 (7.7)	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.4)
總發生率≥5%的 TEAE，n (%)						
嗜中性粒細胞減少症	3 (23.1)	3 (21.4)	5 (33.3)	3 (15.0)	8 (36.4)	11 (26.2)
上呼吸道感染	4 (30.8)	2 (14.3)	3 (20.0)	5 (25.0)	4 (18.2)	9 (21.4)
鼻咽炎	1 (7.7)	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (15.0)	1 (4.5)	4 (9.5)
注射部位紅斑	0	3 (21.4)	0	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)
鼻炎	2 (15.4)	0	1 (6.7)	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)
白血球減少症	1 (7.7)	2 (14.3)	0	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)
結膜炎	0	2 (14.3)	1 (6.7)	0	3 (13.6)	3 (7.1)
腹瀉	0	2 (14.3)	1 (6.7)	1 (5.0)	2 (9.1)	3 (7.1)
支氣管炎	0	1 (7.1)	2 (13.3)	0	3 (13.6)	3 (7.1)

PY，患者-年；ULN，正常上限

表31：顯示按照研究中所記錄的最低值嗜中性粒細胞計數，3級和4級嗜中性粒細胞減少症的表。

患者體重組 納入的患者數量	劑量群組			所有劑量		
	1	2	3			
	A + B	A + B	A + B	A 組	B 組	C 組
ANC (觀察到的最大級) ^a ，n (%)	13	14	15	20	22	42
3 級: ≥500-1000 個細胞/mm ³	3 (23.1)	2 (14.3)	2 (13.3)	4 (20.0)	3 (13.6)	7 (16.7)
4 級: <500 個細胞/mm ³	0	1 (7.1)	4 (26.7)	0	5 (22.7)	5 (11.9)

表 32：第三部分中直接納入所選擇劑量方案下的患者的流程表

	延長階段 (第三部分 第 3 部分 自 V12 長達 84 週的薩瑞魯單抗暴露)										治療後 隨訪 (6 週)
	V13 ^a	V14 ^a	V15	V16 ^a	V16.1 ^b	V17 ^a	V18	V19	V20	V21	
訪視	D 113 (±1 或 3)	D 141 (±1 或 3)	D 169 (±1 或 3)	D 225 (±1 或 3)	D 253 (±1 或 3)	D 281 (±1 或 3)	D 337 (±1 或 3)	D 421 (±1 或 3)	D 505 (±1 或 3)	D 589 (±1 或 3)	V27/EOT ^c
天數	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 36 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週	對於第 3 部分 為 第 96 週
週											
伴服藥物			X		X		X	X	X	X	X
家庭日記/依從性 ^e			X		X		X	X	X	X	
身體檢查 ^f			X				X		X		
呼叫 IVRS			X		X		X	X	X	X	X
唐納階段 (Tanner stage) 和月經狀況			X				X		X		X
治療											
IMP 授予 ^g			X		X		X	X	X	X	
IMP 分配			X		X		X	X	X	X	
生命體徵											
體溫、心率、血壓			X		X		X	X	X	X	X
體重			X		X		X	X	X	X	X
身高 (測距儀) ^h			X				X		X		
功效											
JIA ACR 核心集 ⁱ			X				X		X		X

延長階段 (第三部分[第 3 部分]自 V12 長達 84 週的薩瑞魯單抗暴露)												治療後 隨訪 (6 週)
訪視	V13 ^a D 113 (±1 或 3)	V14 ^a D 141 (±1 或 3)	V15 D 169 (±1 或 3)	V16 ^a D 225 (±1 或 3)	V16.1 ^b D 253 (±1 或 3)	V17 ^a D 281 (±1 或 3)	V18 D 337 (±1 或 3)	V19 D 421 (±1 或 3)	V20 D 505 (±1 或 3)	V21 D 589 (±1 或 3)	V27/EOT ^c 對於第 3 部分 為第 96 週	V28/EOS ^d EOT+6 週： 對於第 3 部分 為第 102 週
天數	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 36 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週		
週												
JADAS-27 ⁱ			X				X		X		X	
安全性評估												
AE/SAE 記錄			X		X		X	X	X	X	X	X
結核病風險評估			X		X		X	X	X	X	X	X
≤5 歲患者的 PPD 結核菌素皮膚測試： ≥5 歲患者的 QuantiFERON-TB 測試							X					
局部耐受性			X		X		X	X	X	X	X	
實驗室測試												
血液學 ^k			X		X		X	X	X	X	X ^k	
化學 ^l			X		X		X	X	X	X	X ^l	
空腹血脂 ^m			X				X				X ^m	
hs-CRP			X				X		X		X ^l	
ESR			X				X		X		X	
ANA 抗 dsDNA 抗 體 ⁿ			X				X				X ⁿ	

延長階段 (第三部分[第3部分]自 V12 長達 84 週的薩瑞魯單抗暴露)												治療後 隨訪 (6 週)
訪視	V13 ^a	V14 ^a	V15	V16 ^a	V16.1 ^b	V17 ^a	V18	V19	V20	V21	V27/EOT ^c	V28/EOS ^d
天數	D 113 (±1 或 3)	D 141 (±1 或 3)	D 169 (±1 或 3)	D 225 (±1 或 3)	D 253 (±1 或 3)	D 281 (±1 或 3)	D 337 (±1 或 3)	D 421 (±1 或 3)	D 505 (±1 或 3)	D 589 (±1 或 3)	對於第 3 部分 為第 96 週	EOT+6 週： 對於第 3 部分 為第 102 週
週	第 16 週	第 20 週	第 24 週	第 32 週	第 36 週	第 40 週	第 48 週	第 60 週	第 72 週	第 84 週		
行經女性的當地尿 液妊娠測試 ^e			X		X		X	X	X	X	X	
藥物動力學和 ADA												
血清薩瑞魯單抗 ^f			X				X		X		X	X
薩瑞魯單抗抗體 ^f			X				X		X		X	X

縮寫：ADA = 抗藥物抗體，AE = 負面事件，ALP = 鹼性磷酸酶，ALT = 丙氨酸轉氨酶，ANA = 抗核抗體，ANC = 絕對嗜中性粒細胞計數，AST = 天門冬胺轉氨酶，BP = 血壓，DNA = 脫氧核糖核酸，D = 天，EOT = 治療結束，EOS = 研究結束，ESR = 紅細胞沉降率，hs-CRP = 高敏 C 反應蛋白，IMP = 研究藥物產品，IVRS = 交互式語音反應系統，JADAS = 幼年關節炎疾病活動性分數，JIA ACR = 幼年原發性關節炎美國風濕病學會，PK = 藥物動力學，PPD = 純化蛋白衍生物，SAE = 嚴重負面事件，TB = 結核病，V = 訪視，Wk/Wks = 週，yrs = 歲。

^a 第 13、14、16 和 17 次訪視不適用於第三部分中的患者。

^b 訪視 16.1 僅適用於第三部分中的患者。

^c 第 27 次訪視（對於第三部分為第 96 週）是研究計劃的治療結束（EOT）訪視。如果患者過早中斷研究治療，則在最後一次 IMP 注射後 2 週將發生 EOT。

^d 第 28 次訪視（對於第三部分為第 102 週）是研究計劃的研究結束（EOS）訪視。如果患者過早中斷研究治療，則這些患者將被要求在最後一次 IMP 注射後 2 週返回進行 EOT 評估，並且在 EOT 訪視後 6 週（EOT+6 週）返回進行 EOS 評估。EOT 和 EOS 訪視將適用於在核心治療階段和延長階段兩者中過早中斷治療的所有患者。

^e 關於 IMP 授予的家庭日記要在家中針對授予的 IMP 來完成。

^f 完整的身體檢查將在第 15 次訪視（第 24 週）、第 18 次訪視（第 48 週）、第 20 次訪視（第 72 週）和第 27 次訪視（EOT）時進行，包括皮膚、鼻腔、眼睛、耳朵、呼吸系統、心血管系統、胃腸系統、神經系統、淋巴系統和肌肉骨骼系統。

^g 每隔一週一次（q2w）授予研究藥物產品（IMP）。在 IMP 授予後，應對患者進行至少 30 分鐘的監測，以發現過敏反應的任何體徵或症狀。最後一次 IMP 注射將在第 94 週時進行；然後，患者將在第 27 次訪視（對於第三部分為第 96 週）時接受 EOT 評估。在第 27 次訪視時將沒有 IMP 注射。

^h 在研究期間，將使用測距儀在現場測量測身高。

ⁱ 幼年原發性關節炎美國風濕病學會（JIA ACR）核心集包括：醫師對疾病嚴重程度的全面評估、患者或父母對總體健康狀況的全面評估、患有活動性關節炎（定義為不是由於畸形導致的關節內腫脹，或者伴隨疼痛、壓痛或兩者的活動受限）的關節數量、活動受限的關節數量、兒童健康評估問卷（CHAQ）和 hs-CRP。如果患者在第 48 週前過早中斷治療，則 hs-CRP 必須由中心實驗室在 EOT 時進行。

- j* 幼年關節炎疾病活動性分數評分
- k* 血液學（在藥物投予之前應抽血）：血紅蛋白、血細胞比容、紅細胞（RBC）計數和形態學（如果 RBC 計數異常）、白血球（WBC）分類（嗜中性粒細胞、淋巴細胞、單核細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞）、血小板計數、絕對嗜中性粒細胞計數（ANC）。如果患者在第 48 週前過早中斷治療，則所述測試必須由中心實驗室在 EOT 時進行。
- l* 化學（在藥物投予前應抽血）：將測試 ALT、AST、ALP、總膽紅素、結合膽紅素、未結合膽紅素和白蛋白。完整的化學檢查應在第 27 次訪視 EOT（對於第三部分為第 96 週）時完成。如果患者在第 48 週前過早中斷治療，則所述測試必須由中心實驗室在 EOT 時進行。
- m* 血脂（在藥物投予前應抽血）：甘油三酯（TG）、總膽固醇、高密度脂蛋白（HDL）膽固醇、低密度脂蛋白（LDL）膽固醇。需要患者在測試前禁食至少 8 小時。在 EOT 時，所述測試將僅針對在第 48 週前過早中斷治療的患者進行，並且必須由中心實驗室進行。
- n* 在 EOT 時，ANA/抗 dsDNA 抗體測試將僅針對在第 48 週前過早中斷治療的患者進行，並且必須由中心實驗室進行。
- o* 對於已經開始月經來潮的女性，應在每次安排的訪視時暴露於 IMP 之前和 EOT 時進行尿液妊娠測試。可在當地進行尿液妊娠測試。
- p* 在治療期間的投予日，將在 IMP 投予之前採集血液樣本。如果患者出現 SAE，則在可能的情況下，應在所述事件開始和結束時或者接近開始和結束時採集血液樣本以測定薩瑞魯單抗濃度和抗藥物抗體（ADA）評估。

表 33 - JIA ACR 反應率的精度估計

在所選擇劑量方案中在 W12 時的預期反應率 ^a		樣本量	95% CI 半寬度
來自劑量探索和第二部分的將被納入所選擇劑量的合併患者			
90%		36	9.8%
85%		36	11.7%
80%		36	13.1%
75%		36	14.1%
70%		36	15.0%
65%		36	15.6%
60%		36	16.0%
50%		36	16.3%
40%		36	16.0%
來自所有 3 個部分的將被納入所選擇劑量的合併患者			
90%		60	7.6%
85%		60	9.0%
80%		60	10.1%
75%		60	11.0%
70%		60	11.6%
65%		60	12.1%
60%		60	12.4%
50%		60	12.7%
40%		60	12.4%

縮寫：CI = 置信區間，W12 = 第 12 週，JIA ACR = 幼年原發性關節炎美國風濕病學會。
^a 在所選擇劑量方案中在 W12 時的預期反應率是基於在托珠單抗上觀察到的效應大小來估計的 (27)。
注：“樣本量”是將被納入所選擇劑量並完成 12 週核心治療期的患者的大致數量；假設退出率為 15%。

參考文獻

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London)* 2007;369:767–78.
3. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229–29.
4. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis – epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol* 2014;6:379–93.
5. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Winchester)* 2016;20:1–222.
6. Hissink Muller PCE, Brinkman DMC, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije ICJ, Bekkering WP, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15.
7. Lovell DJ, Johnson AL, Huang B, Gottlieb BS, Morris PW, Kimura Y, et al. Risk, timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with clinically inactive disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken)* 2018;70:1508–18.
8. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2012–21.
9. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The

outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1854–60.

10. Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I, Scoccimarro E, Giani T, Taddio A, et al. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory correlates of remission duration. *Arthritis Care Res* 2018;70:1046–51.

11. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:819–28.

12. Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther* 2018;20:285.

13. De Benedetti F, Robbioni P, Massa M, Viola S, Albani S, Martini A. Serum interleukin-6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:493–8.

14. Spirchez M, Samasca G, Iancu M, Bolba C, Miu N. Relation of interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1alpha with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Lab* 2012;58:253–60.

15. De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:533–7.

16. De Benedetti F, Pignatti P, Gerloni V, Massa M, Sartirana P, Caporali R, et al. Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1403–9.

17. KEVZARA. US prescribing information. Available: [https://www-accessdata-fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761037s000lbl.pdf](https://www.accessdata-fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761037s000lbl.pdf) [Accessed March 14, 2018].

18. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al.

Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1110–17.

19. ACTEMRA (tocilizumab) product labelling. [Accessed 24 May 2019].

20. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ralpha in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1626–34.

21. Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Available: <https://www-fda-gov/media/116737/download> [Accessed 09 Jul 2019].

22. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthrit Care Res* 2011;63:929–36.

23. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, Standing JF. Pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling in pediatric drug development, and the importance of standardized scaling of clearance. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:39–52.

24. Barker CIS, Standing JF, Kelly LE, Hanly Faught L, Needham AC, Rieder MJ, et al. Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research. *Arch Dis Child* 2018;103:695.

25. Gill KL, Machavaram KK, Rose RH, Chetty M. Potential sources of inter-subject variability in monoclonal antibody pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:789–805.

26. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hayashi M, et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology* 2013;23:977–85.

27. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in

rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232–4.

28. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112:3959–64.

29. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.

30. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol (Hoboken)* 2017;69:277–90.

31. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a Phase III study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken)* 2015;67:1424–37.

32. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:840–47.

33. Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;58:849–58.

34. Pardeo M, Wang J, Ruperto N, Alexeeva E, Chasnyk V, Schneider R, et al. Neutropenia during tocilizumab treatment is not associated with infection risk in systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2019. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30824645> [Accessed 29 August 2019].
35. ACTEMRA (tocilizumab) European Medicines Agency Assessment report. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-ii-0072-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed 28 May 2019].
36. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007;146:486–92.
37. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:541–49.
38. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology* 2018;57:1423–31.
39. European Medicines Agency. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on med.

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種組成物用於製備在有需要的受試者中治療幼年原發性關節炎(JIA)的藥物之用途，其中該組成物包括特異性結合至特異性結合介白素6受體(IL-6R)以及包含SEQ ID NO: 3、4和5之重鏈互補決定區(HCDR)序列及包含SEQ ID NO: 6、7和8之輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗體，且其中所述IL-6R抗體係每隔一週一次以約200 mg的劑量使用。

【請求項2】 如請求項1或2所述的用途，其中所述JIA是多關節病程JIA (pcJIA)或全身型JIA (sJIA)。

【請求項3】 如請求項1或2所述的用途，其中所述pcJIA係選自：類風濕因子陰性多關節幼年原發性關節炎(RF陰性pJIA)；類風濕因子陽性多關節幼年原發性關節炎(RF陽性pJIA)；及少關節幼年原發性關節炎(oJIA)。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述的用途，其中所述受試者的體重為63 kg或大於63 kg。

【請求項5】 如請求項1至3中任一項所述的用途，其中所述受試者為約2歲至約17歲。

【請求項6】 如請求項1至3中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體係用於與至少一種其他改善疾病之抗風濕藥物(DMARD)組合投予。

【請求項7】 如請求項6所述的用途，其中所述至少一種其他DMARD包括合成的改善疾病之抗風濕藥物(sDMARD)和生物的改善疾病之抗風濕藥物(bDMARD)。

【請求項8】 如請求項7所述的用途，其中所述至少一種其他DMARD包括sDMARD，其包括甲氨蝶呤(methotrexate)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、

來氟米特(leflunomide)或羥氯喹(hydroxychloroquine)。

【請求項9】 如請求項7所述的用途，其中所述至少一種其他DMARD包括sDMARD，其包括甲氨蝶呤。

【請求項10】 如請求項7所述的用途，其中所述至少一種其他DMARD包括bDMARD，其包括阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)、依那西普(etanercept)、阿巴西普(abatacept)、英利昔單抗(infliximab)、利妥昔單抗(rituximab)或托珠單抗(tocilizumab)。

【請求項11】 如請求項1至3中任一項所述的用途，其中在所述IL-6R抗體使用期間，除了所述IL-6R抗體以外，在無任何DMARD之下使用所述IL-6R抗體。

【請求項12】 如請求項1至3中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體包含SEQ ID NO: 1的重鏈可變區序列和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列。

【請求項13】 如請求項1至3中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體包含含有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列之重鏈和SEQ ID NO: 10的胺基酸序列之輕鏈。

【請求項14】 如請求項1至3中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體是薩瑞魯單抗(sarilumab)。

【請求項15】 如請求項1至3中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體係配製為用於與注射筒或自動注射器使用。

【請求項16】 如請求項1至3中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體係配製為用於皮下使用。

【請求項17】 一種組成物用於製備在有需要的受試者中治療幼年原發性關節炎(JIA)的藥物之用途，其中該組成物包括特異性結合至特異性結合

介白素6受體(IL-6R)以及包含SEQ ID NO: 3、4和5之重鏈互補決定區(HCDR)序列及包含SEQ ID NO: 6、7和8之輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗體，且其中所述IL-6R抗體係以以下劑量使用：(i)當所述受試者具有大於或等於10 kg且小於30 kg的體重，每隔一週約5-7 mg/kg的劑量，或(ii)當所述受試者具有大於或等於10 kg且小於30 kg的體重，每隔一週約4-6 mg/kg的劑量。

【請求項18】一種組成物用於製備在有需要的受試者中治療幼年原發性關節炎(JIA)的藥物之用途，其中該組成物包括特異性結合至特異性結合介白素6受體(IL-6R)以及包含SEQ ID NO: 3、4和5之重鏈互補決定區(HCDR)序列及包含SEQ ID NO: 6、7和8之輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗體，且其中所述IL-6R抗體係每隔一週一次以約2.5 mg/kg至約4 mg/kg的劑量使用。

【請求項19】如請求項17或18所述的用途，其中所述JIA是多關節病程JIA (pcJIA)或全身型JIA (sJIA)。

【請求項20】一種組成物用於製備在有需要的受試者中治療全身性幼年原發性關節炎(sJIA)的藥物之用途，其中該組成物包括特異性結合至特異性結合介白素6受體(IL-6R)以及包含SEQ ID NO: 3、4和5之重鏈互補決定區(HCDR)序列及包含SEQ ID NO: 6、7和8之輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗體，且其中所述IL-6R抗體係根據以下計畫(a)-(d)之一的劑量使用：

(a) 其中所述受試者的體重大於或等於30 kg且小於33 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次61.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於33 kg且小於37.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於37.5 kg且小於42 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次78.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於42 kg且小於46.5 kg，並且將所述抗

體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於46.5 kg且小於50.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於50.5 kg且小於55 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於55 kg且小於59.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於59.5 kg且小於64 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於64 kg且小於68 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於68 kg且小於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量使用；或者其中所述受試者的體重大於或等於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量使用；

(b) 其中所述受試者的體重大於或等於30 kg且小於31 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於31 kg且小於34 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於34 kg且小於37 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於37 kg且小於39.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於39.5 kg且小於42.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次

122.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於42.5 kg且小於45 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於45 kg且小於48.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於48.5 kg且小於51.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於51.5 kg且小於54.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次157.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於54.5 kg且小於57 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次166.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於57 kg且小於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次175 mg的劑量使用；或者其中所述受試者的體重大於或等於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次192.5 mg的劑量使用；

(c) 其中所述受試者的體重大於或等於10 kg且小於12.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次26.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於12.5 kg且小於16 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次35 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於16 kg且小於19.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次43.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於19.5 kg且小於23 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次52.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於23 kg且小於26.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次61.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於26.5 kg且小於

30 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於30 kg且小於37.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於37.5 kg且小於42 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次78.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於42 kg且小於46.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於46.5 kg且小於50.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於50.5 kg且小於55 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於55 kg且小於59.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於59.5 kg且小於64 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於64 kg且小於68 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於68 kg且小於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量使用；或者其中所述受試者的體重大於或等於72.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量使用；或

(d) 其中所述受試者的體重大於或等於10 kg且小於12.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次43.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於12.5 kg且小於14.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次

或每週一次52.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於14.5 kg且小於16.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次61.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於16.5 kg且小於19 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次70 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於19 kg且小於21 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次78.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於21 kg且小於23.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次87.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於23.5 kg且小於25.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次96.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於25.5 kg且小於27.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次105 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於27.5 kg且小於30 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於30 kg且小於39.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次113.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於39.5 kg且小於42.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次122.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於42.5 kg且小於45 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次131.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於45 kg且小於48.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次140 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於48.5 kg且小於51.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次148.75 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於51.5 kg

且小於54.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次157.5 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於54.5 kg且小於57 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次166.25 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於57 kg且小於60.5 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次175 mg的劑量使用；其中所述受試者的體重大於或等於60.5 kg且小於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次175 mg的劑量使用；或者其中所述受試者的體重大於或等於63 kg，並且將所述抗體以每隔一週一次或每週一次192.5 mg的劑量使用。

【請求項21】 如請求項17至20中任一項所述的用途，其中所述受試者為約2歲至約17歲。

【請求項22】 如請求項17至20中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體係用於與至少一種其他改善疾病之抗風濕藥物（DMARD）組合投予。

【請求項23】 如請求項22所述的用途，其中所述至少一種其他DMARD包括合成的改善疾病之抗風濕藥物（sDMARD）和生物的改善疾病之抗風濕藥物（bDMARD）。

【請求項24】 如請求項22所述的用途，其中所述至少一種其他DMARD包括sDMARD，其包括甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、來氟米特或羥氯喹。

【請求項25】 如請求項22所述的用途，其中所述至少一種其他DMARD包括sDMARD，其包括甲氨蝶呤。

【請求項26】 如請求項22所述的用途，其中所述至少一種其他DMARD包括bDMARD，其包括阿達木單抗、戈利木單抗、依那西普、阿巴西普、英利昔單抗、利妥昔單抗或托珠單抗。

【請求項27】 如請求項17至20中任一項所述的用途，其中在所述IL-6R抗體使用期間，除了所述IL-6R抗體以外，在無任何DMARD之下使用所述IL-6R抗體。

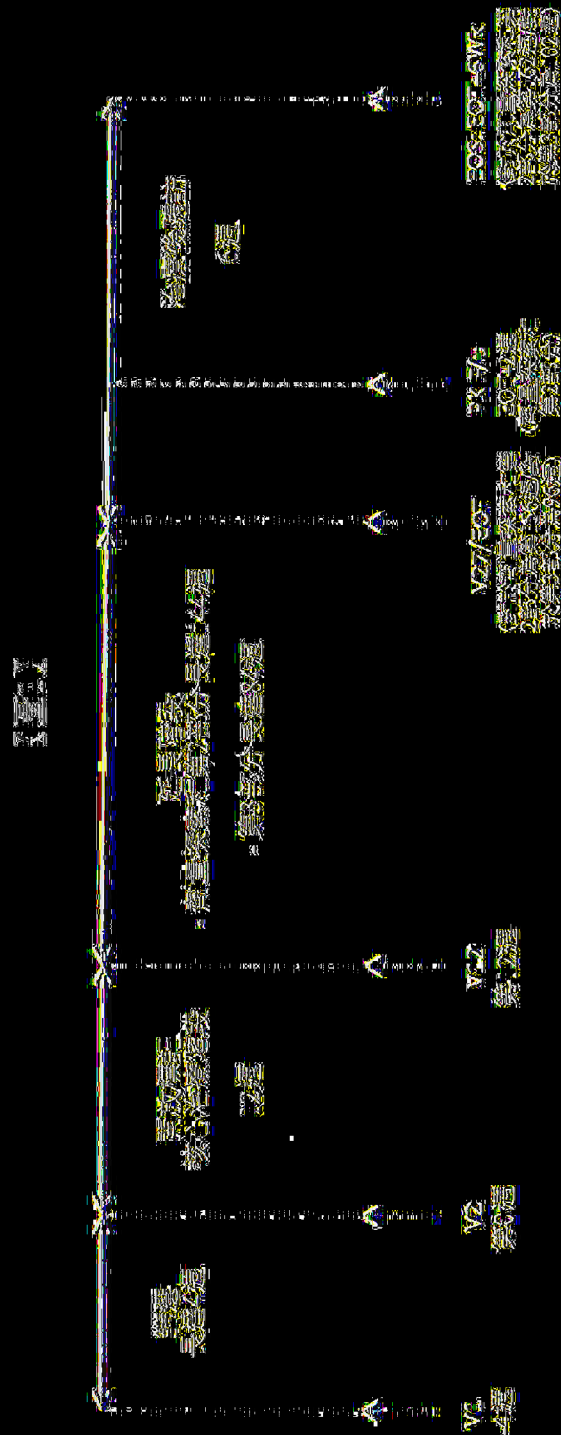
【請求項28】 如請求項17至20中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體包含SEQ ID NO: 1的重鏈可變區序列和SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區序列。

【請求項29】 如請求項17至20中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體包含含有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列之重鏈和SEQ ID NO: 10的胺基酸序列之輕鏈。

【請求項30】 如請求項17至20中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體是薩瑞魯單抗。

【請求項31】 如請求項17至20中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體係配製為用於皮下使用。

【請求項32】 如請求項17至20中任一項所述的用途，其中所述IL-6R抗體係配製為用於與注射筒或自動注射器使用。



第14章 数据库应用系统

【圖】



附註：本圖係根據「臺灣省」之說明

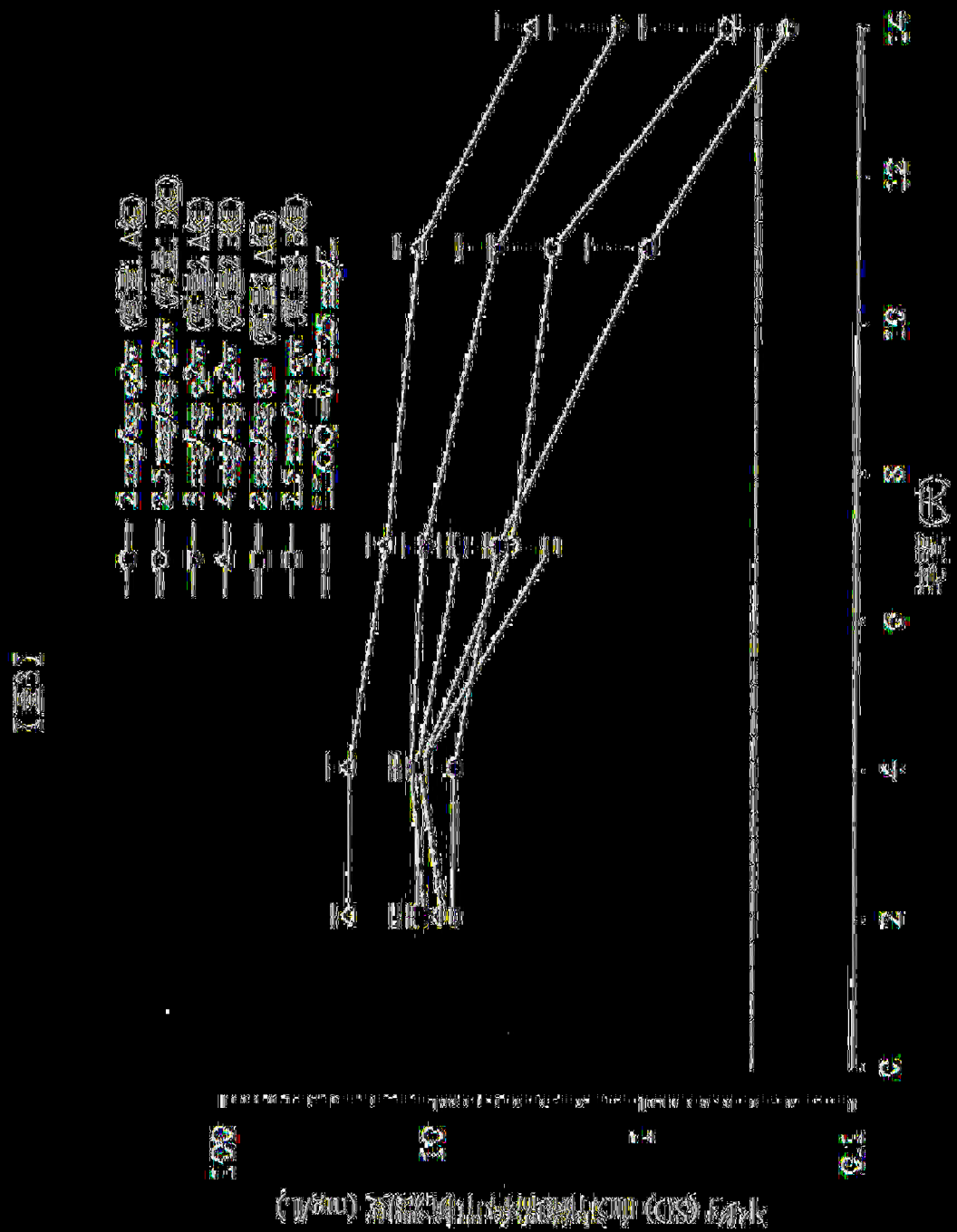


Figure 1: Comparison of the effect of different concentrations of 2,4-D on the growth of *Arabidopsis thaliana* seedlings.

1347

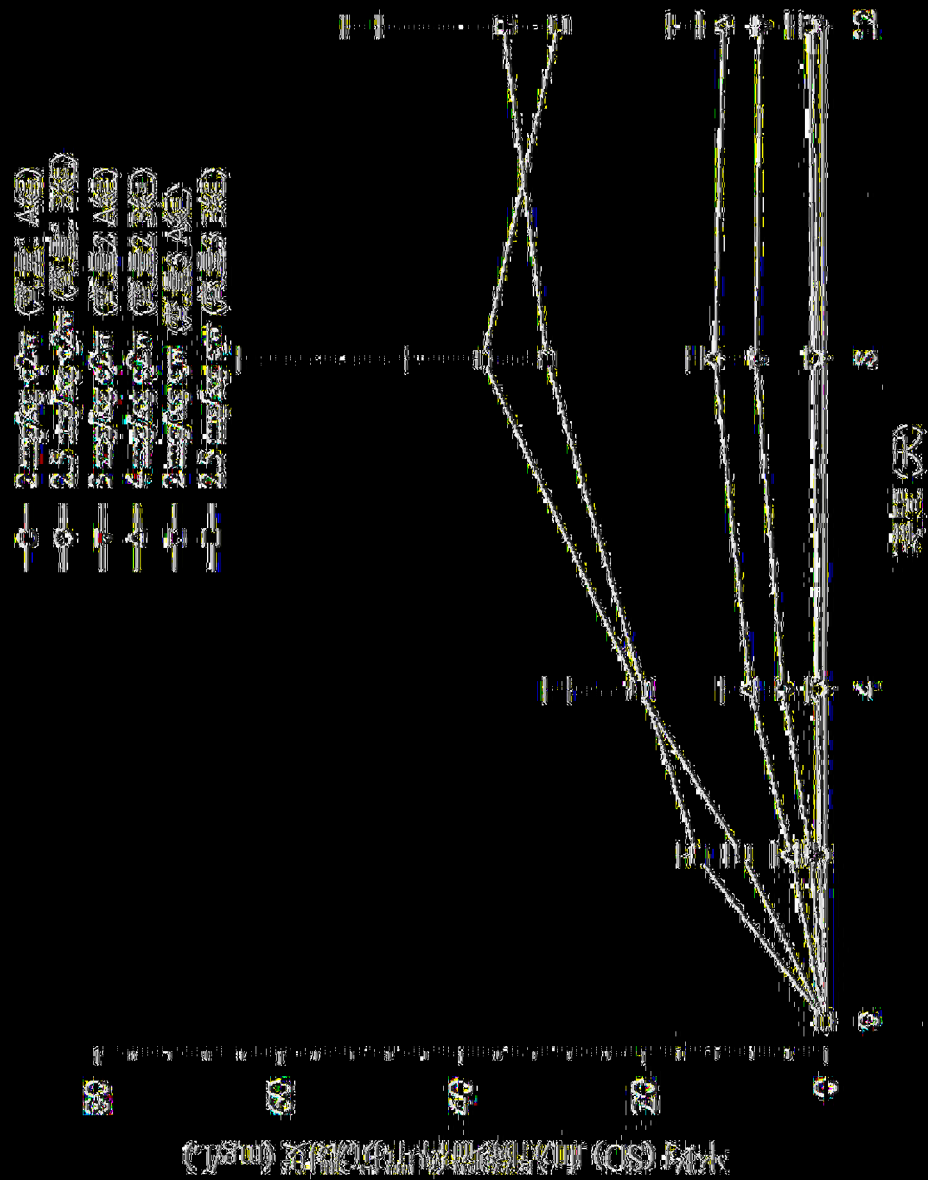


表 4.1.1 表 4.1.1 (OS) 表 4.1.1

图 3-2

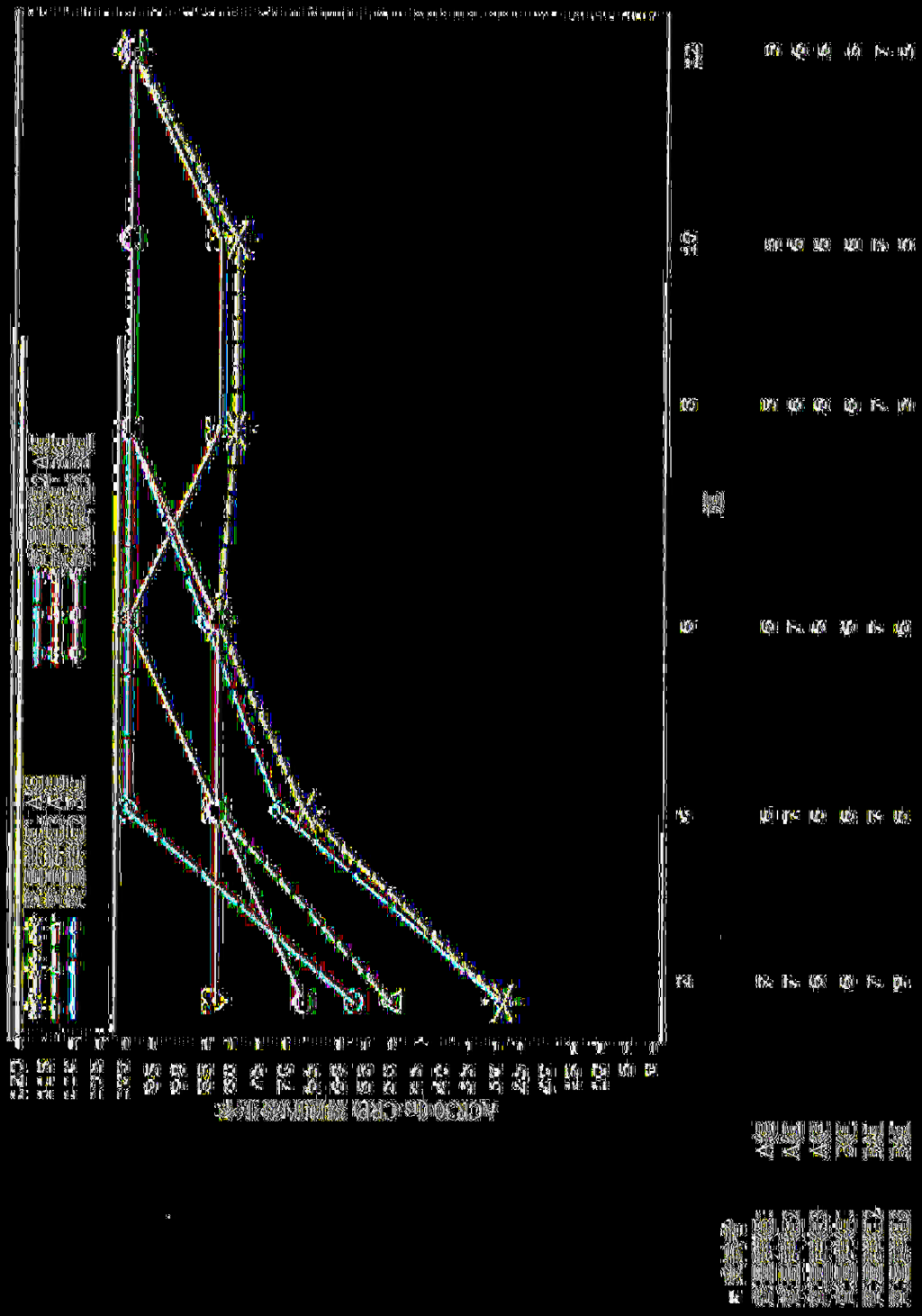


图 3-2 某工程结构示意图

Figure 1

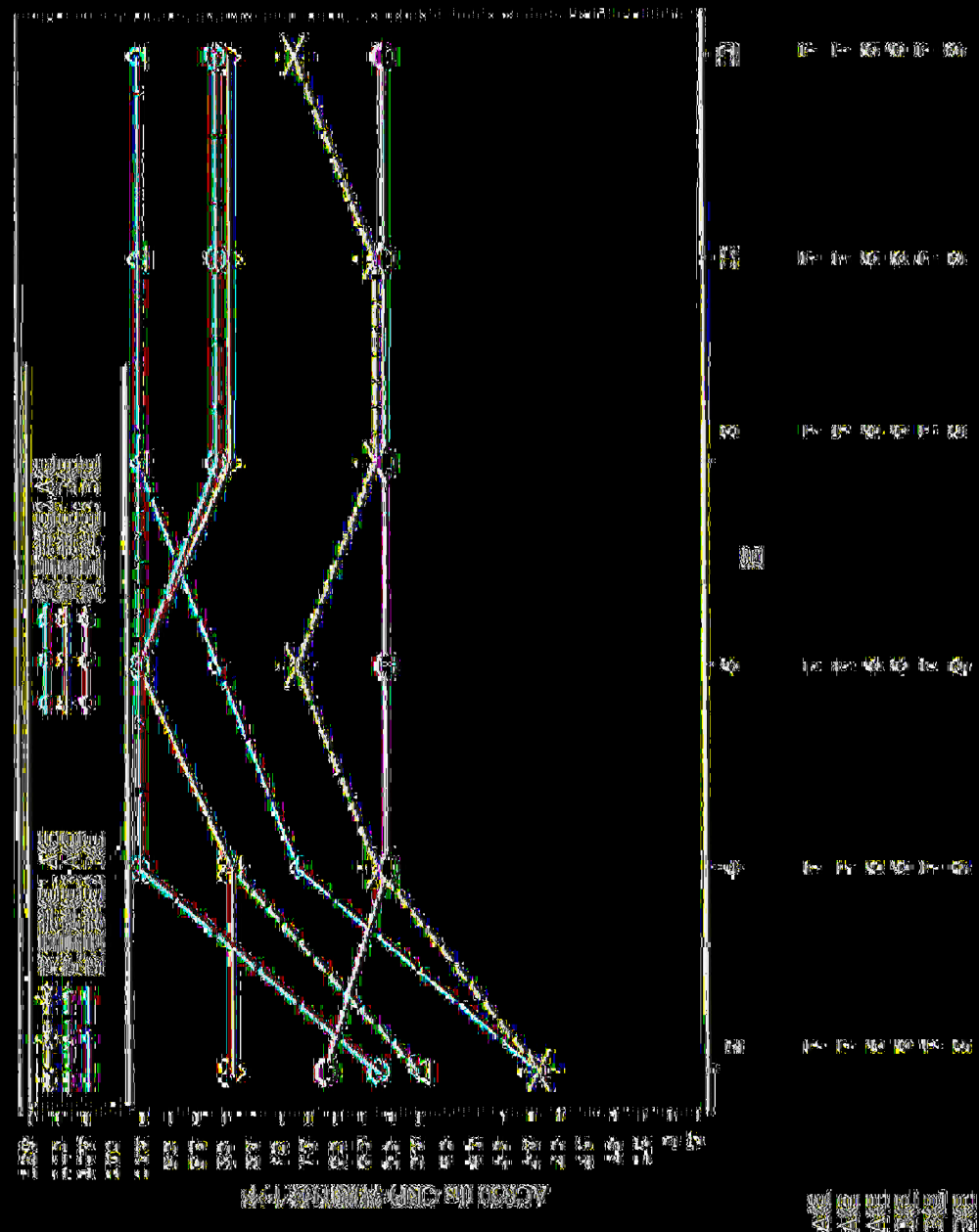
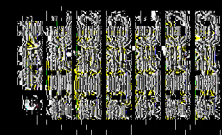
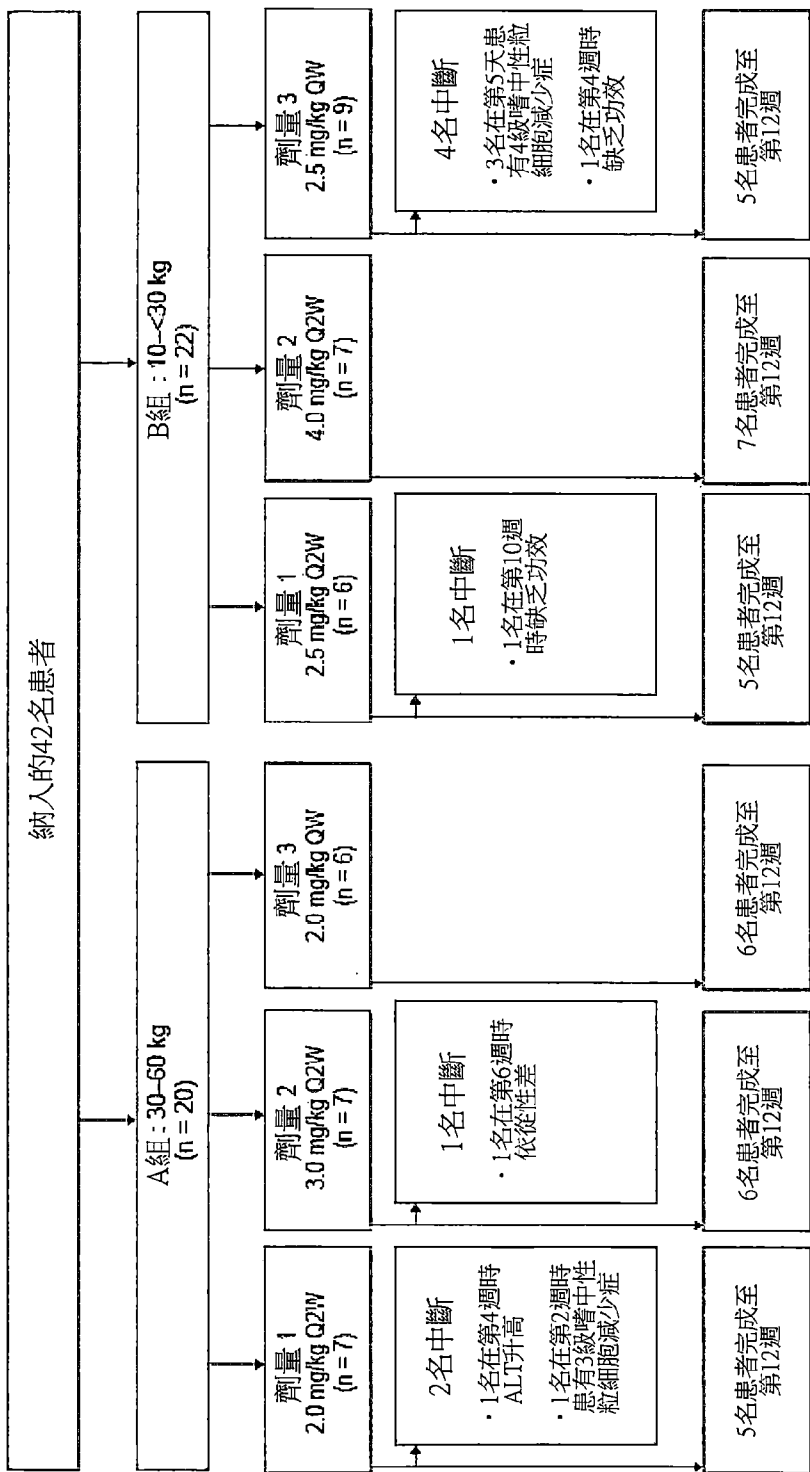


Figure 2



【圖8】



4



704-6000

00000000

© 2013 Pearson Education, Inc. or its affiliate(s). All rights reserved.

Abstract

15 16 15 16 15 16

1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 26

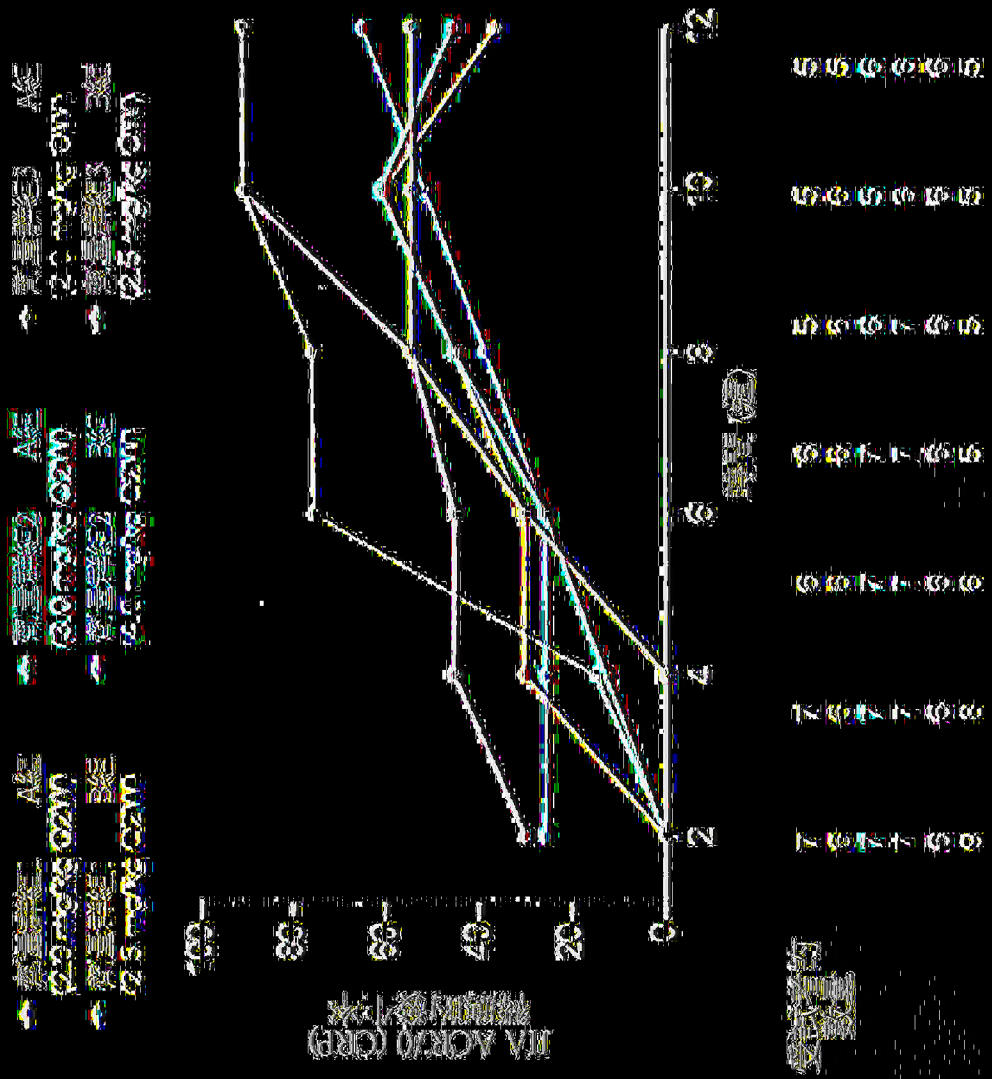
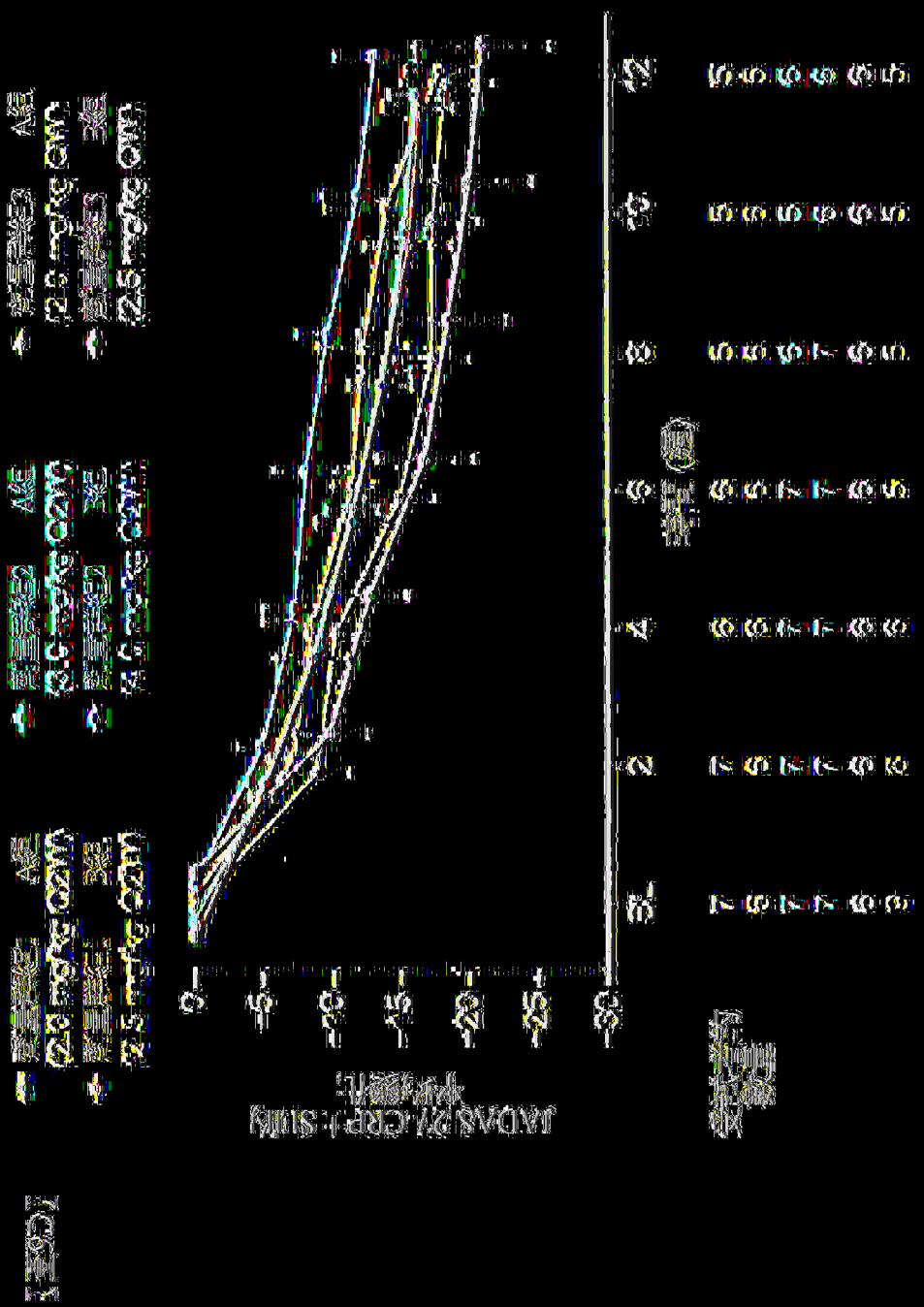


Figure 1

(continued on next page)





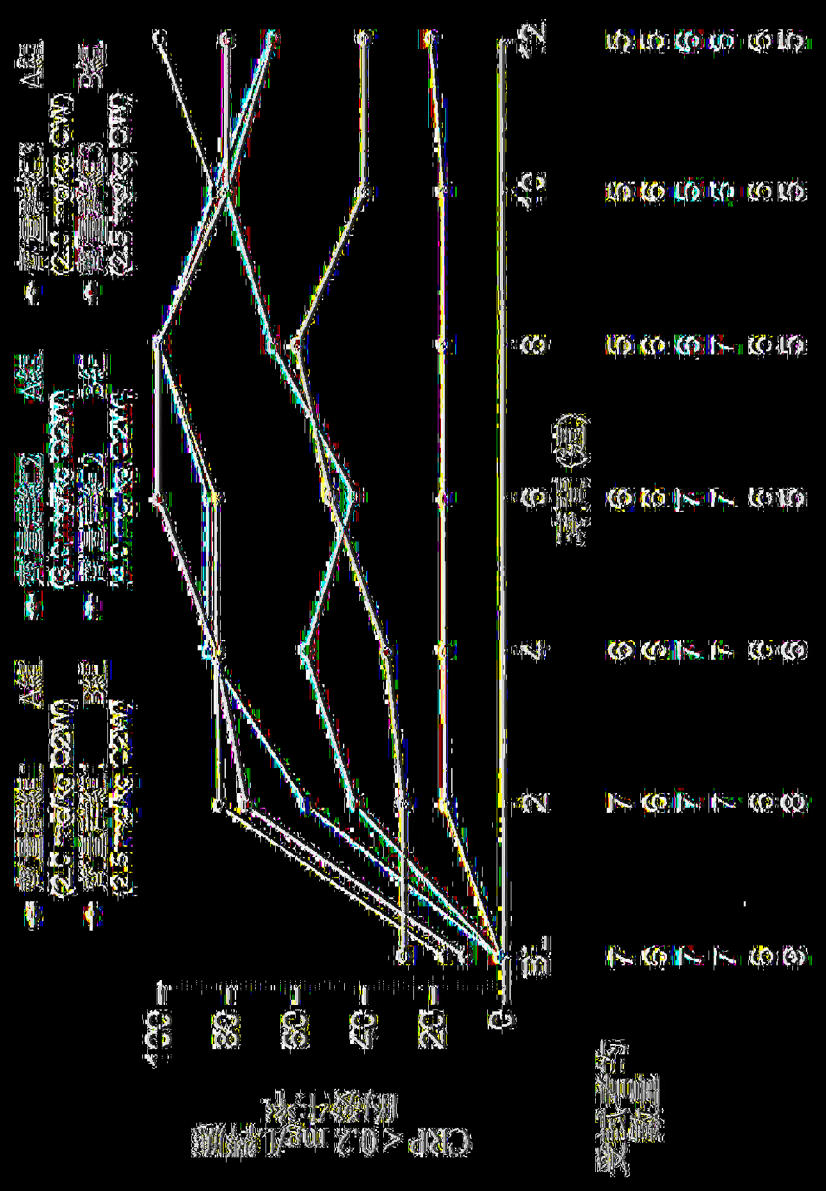


Figure 1: Relationship between CP (kg) and various parameters (A1, A2, A3, B1, B2, B3) across different categories (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Figure 1

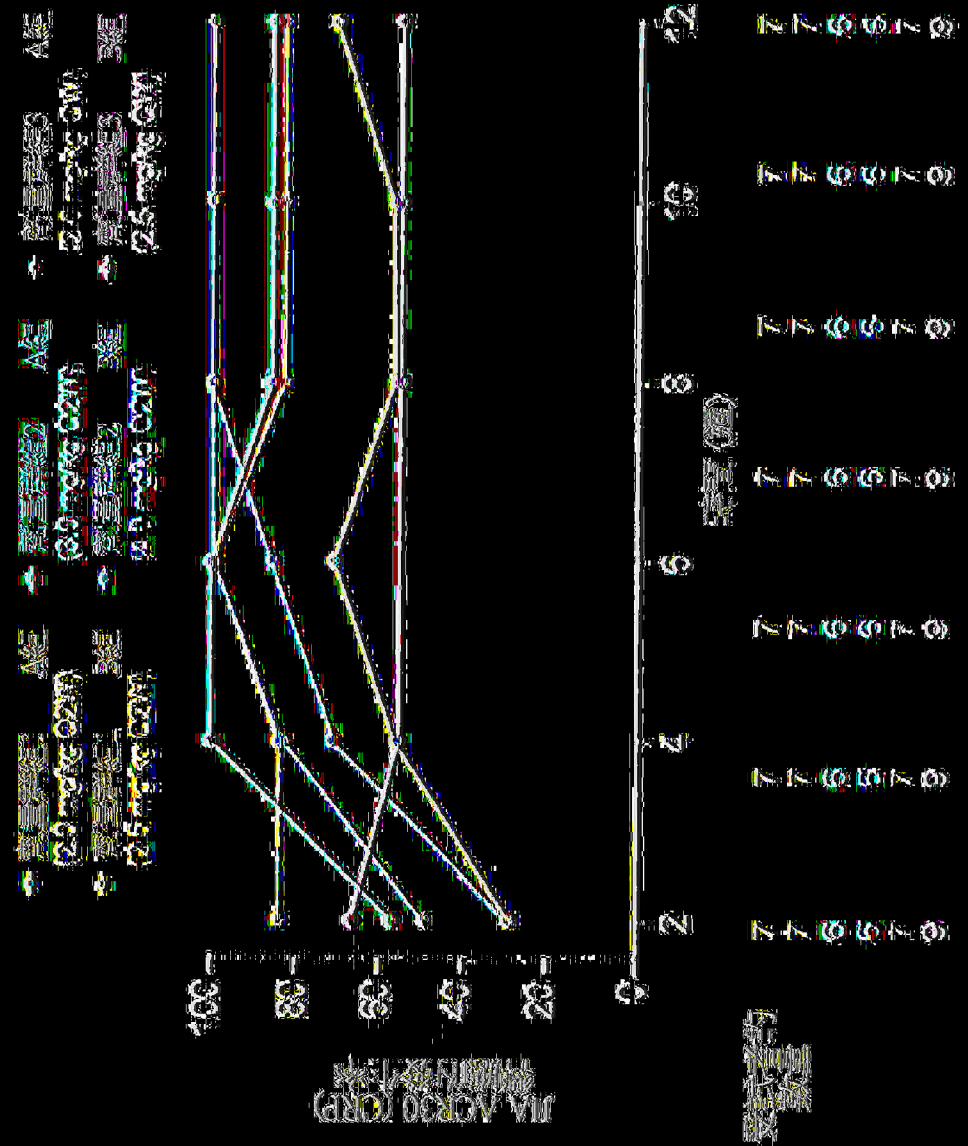


Figure 1. Effect of temperature on the growth of A. baumannii strains.

Table 3

