202404595

(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 202404595 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：112128322 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 28 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/4985 (2006.01)* *A61K31/57 (2006.01)*
*A61P37/02 (2006.01)*

(30)優先權：2022/07/28 美國 63/393,158
2022/09/30 美國 63/411,785

(71)申請人：美商艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：佛德門 艾倫 W FRIEDMAN, ALAN W. (US)；茉漢姆德 茉漢姆德 雅斯藍 MOHAMED, MOHAMED-ESLAM (US)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：80 項 圖式數：10 共 93 頁

(54)名稱

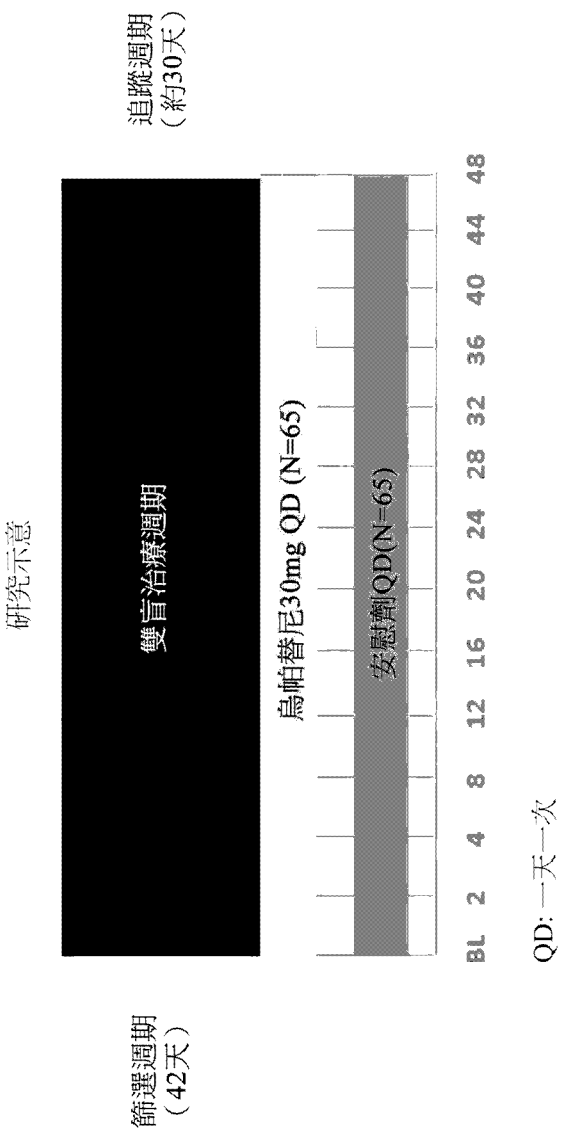
治療全身性紅斑性狼瘡之方法

(57)摘要

本揭露係關於使用選擇性 JAK1 抑制劑烏帕替尼(upadacitinib)治療全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法。

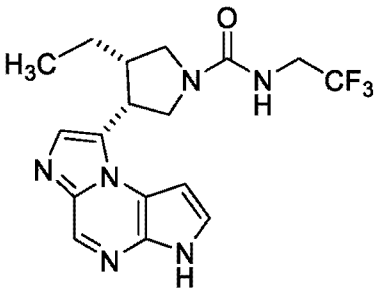
The present disclosure is directed to methods for treating systemic lupus erythematosus (SLE) using the selective JAK1 inhibitor upadacitinib.

指定代表圖：


研究示意
篩選週期
（42天）
雙盲治療週期
追蹤週期
（約30天）
烏帕替尼30mg QD (N=65)
安慰劑QD(N=65)
BL 2 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
QD: 一天一次

【圖1】

特徵化學式：


H3C
O
N
N
H
CF3
N
N
N
N
H

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】　治療全身性紅斑性狼瘡之方法

【英文發明名稱】　METHODS OF TREATING SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

【中文】

本揭露係關於使用選擇性JAK1抑制劑烏帕替尼(upadacitinib)治療全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法。

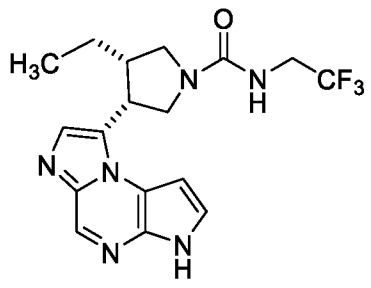
【英文】

The present disclosure is directed to methods for treating systemic lupus erythematosus (SLE) using the selective JAK1 inhibitor upadacitinib.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



# 【發明說明書】

【中文發明名稱】　治療全身性紅斑性狼瘡之方法

【英文發明名稱】　METHODS OF TREATING SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】　本申請案主張於2022年7月28日申請之美國臨時申請案第63/393,158號及2022年9月30日申請之美國臨時申請案第63/411,785號之權益，其各者以全文引用之方式併入本文中。

【0002】　本揭露係關於用選擇性JAK1抑制劑烏帕替尼(upadacitinib)治療全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus, SLE)之方法。

【先前技術】

【0003】　全身性紅斑性狼瘡(SLE)係一種自體免疫疾病，其特徵在於對核及細胞質抗原之抗體、多系統發炎、多變的臨床表現、以及復發及緩解過程。SLE會在受影響之器官中引起廣泛的發炎及組織損傷，該些器官可包括關節、皮膚、腦、肺、腎、及血管。SLE之症狀取決於受影響之器官而變化，但可包括疲勞、皮疹、發燒、及關節疼痛或腫脹。

【0004】　目前，對於SLE尚無治癒方法，現有療法主要透過使用免疫抑制藥物（諸如羥氯喹(hydroxychloroquine)及皮質類固醇）及免疫調節劑（諸如貝利單抗(belimumab)及阿尼魯單抗(anifrolumab)）來控制症狀及減少復發進而

改善生活品質。儘管有此等治療，SLE患者之治療需求仍然未得到滿足。本文提供治療SLE之方法。

【發明內容】

【0005】 本揭露提供用選擇性JAK1抑制劑烏帕替尼治療全身性紅斑性狼瘡(SLE)之方法。治療方法通常包含向有需要之患者投予治療有效量的烏帕替尼。

【0006】 在一個態樣中，提供一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向患者口服投予30 mg烏帕替尼。

【0007】 在另一態樣中，提供一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向患者口服投予15 mg烏帕替尼。

【0008】 在又一態樣中，提供一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向患者口服投予45 mg烏帕替尼。在一些實施例中，45 mg烏帕替尼係誘導劑量，接著每日一次向患者口服投予維持劑量。在一些實施例中，維持劑量係30 mg。在一些實施例中，維持劑量係15 mg。

【0009】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第52週引起SLE反應指數(SLE Responder Index, SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0010】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第52週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0011】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第52週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BILAG-Based Combined Lupus Assessment, BICLA)反應。

【0012】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第52週引起狼瘡低疾病活動狀態(Lupus Low Disease Activity State, LLDAS)反應。

【0013】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第52週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0014】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment, SELENA) SLEDAI復發指數(SLEDAI Flare Index, SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第52週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0015】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第48週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0016】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第48週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0017】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第48週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0018】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第48週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0019】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第48週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0020】　在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第48週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0021】　在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第24週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0022】　在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第24週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0023】　在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第24週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0024】　在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第24週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0025】　在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第24週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0026】　在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第24週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0027】　在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第20週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0028】　在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第20週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0029】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第20週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0030】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第20週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0031】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第20週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0032】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第20週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0033】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第16週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0034】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第16週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0035】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第16週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0036】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第16週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0037】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第16週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0038】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度

或重度復發次數（各別及總體），其係在第16週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0039】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第12週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0040】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第12週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0041】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第12週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0042】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第12週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0043】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第12週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0044】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第12週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0045】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第8週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0046】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第8週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0047】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第8週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0048】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第8週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0049】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第8週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0050】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第8週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0051】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第4週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0052】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第4週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0053】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第4週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0054】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第4週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0055】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第4週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0056】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第4週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0057】 在一些實施例中，該方法導致抗dsDNA自體抗體以及補體C3及C4的位準顯著降低。

【0058】 在一些實施例中，該方法導致循環記憶B細胞、初始B細胞、及總B細胞之數目顯著增加。

【0059】 在一些實施例中，患者對一或多種疾病調節抗風濕藥物反應不足或不耐受。

【0060】 在一些實施例中，患者對胺甲喋呤(methotrexate)反應不足或不耐受。

【0061】 在一些實施例中，患者對抗瘧疾劑反應不足或不耐受。

【0062】 在一些實施例中，患者對免疫調節劑反應不足或不耐受。

【0063】 在一些實施例中，患者對皮質類固醇反應不足或不耐受。

【0064】 在一些實施例中，患者對潑尼松(prednisone)（或潑尼松等效物）、抗瘧疾劑、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸(mycophenolate)、來氟米特(leflunomide)、環孢素、他克莫司(tacrolimus)、或胺甲喋呤(methotrexate)反應不足或不耐受。

【0065】 在一些實施例中，患者對貝利單抗(belimumab)反應不足或不耐受。

【0066】 在一些實施例中，患者對利妥昔單抗(rituximab)反應不足或不耐受。

【0067】 在一些實施例中，患者對阿尼魯單抗(anifrolumab)反應不足或不耐受。

【0068】 在一些實施例中，患者以抗瘧疾劑併用治療。

【0069】　在一些實施例中，患者以免疫調節劑併用治療。

【0070】　在一些實施例中，患者以皮質類固醇併用治療。

【0071】　在一些實施例中，患者以潑尼松(prednisone)（或潑尼松等效物）、抗瘧疾劑、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸(mycophenolate)、來氟米特(leflunomide)、環孢素、他克莫司(tacrolimus)、或胺甲喋呤(methotrexate)併用治療。

【圖式簡單說明】

【0072】

〔**圖1**〕係根據本揭露之實施例的臨床研究的示意圖。

〔**圖2**〕係用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象隨時間變化對於主要終點（實現SRI-4及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD）之反應率的圖形描繪。

〔**圖3**〕係用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象隨時間變化對於實現SRI-4之反應率的圖形描繪。

〔**圖4**〕係用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象隨時間變化對於實現BICLA之反應率的圖形描繪。

〔**圖5A**〕係第24週時針對SLE反應指數(SRI-4)及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD之功效終點的烏帕替尼功效的暴露-反應四分位圖。

〔**圖5B**〕係第24週時針對基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)之功效終點的烏帕替尼功效的暴露-反應四分位圖。

〔**圖5C**〕係第24週時針對SLE反應指數(SRI-4)之功效終點的烏帕替尼功效的暴露-反應四分位圖。

〔**圖6**〕係用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象在48週內對於主要終點（實現SRI-4及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD）之反應率的圖形描繪。

〔**圖7**〕係用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象在48週內對於實現SRI-4之反應率的圖形描繪。

〔**圖8**〕係用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象在48週內對於實現BICLA之反應率的圖形描繪。

〔**圖9**〕係用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象在48週內首次復發的時間的圖形描繪。

〔**圖10A**〕係第48週時針對SLE反應指數(SRI-4)及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD之功效終點的烏帕替尼功效的暴露-反應四分位圖。

〔**圖10B**〕係第48週時針對基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)之功效終點的烏帕替尼功效的暴露-反應四分位圖。

〔**圖10C**〕係第48週時針對SLE反應指數(SRI-4)之功效終點的烏帕替尼功效的暴露-反應四分位圖。

【實施方式】

【0073】　此書面說明使用實例來揭示本發明，且亦使所屬技術領域中具有通常知識者能夠實踐本發明，包括製造及使用所揭示之組成物中之任一者，以及執行所揭示之方法或程序中之任一者。本發明之可專利範圍由申請專利範圍定義，且可包括所屬技術領域中具有通常知識者想到的其他實例。若此類其他實例與申請專利範圍之字面用語沒有不同的要件，或若其等包括等效要件，則此類其他實例意欲落入申請專利範圍之範疇內。

## I. 定義

【0074】 本章節及整個揭露內容中所使用之章節標題不意欲為限制性的。

【0075】 在闡述數值範圍之情況下，明確考慮了該範圍內之每個中間數字具有相同的精確度。例如，對於範圍6至9，考慮了除了6及9之外之數字7及8，且對於範圍6.0至7.0，明確考慮了數字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9及7.0。以相同方式，所有闡述之比率亦包括落入更寬比率內之所有子比率。

【0076】 除非上下文另外清楚地指出，否則單數形式「一個/種（a/an）」及「該（the）」包括複數指示物。

【0077】 用語「約(about)」通常係指所屬技術領域中具有通常知識者認為等同於所闡述值（即，具有相同的功能或結果）之數字範圍。在許多情況下，用語「約」可包括捨入至最接近的有效數字之數字。

【0078】 如本文中所使用，用語「患者(Patient)」係指成人人類。用語「患者(patient)」及「對象(subject)」在本文中可互換使用。

【0079】 「醫藥上可接受之鹽(Pharmaceutically acceptable salt)」係指保留游離鹼之生物有效性及特性且藉由與無機酸或有機酸反應來獲得之彼等鹽，無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、及磷酸，有機酸諸如磺酸、羧酸、有機磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、苯甲酸、水楊酸、乳酸、單蘋果酸、單草酸、酒石酸（諸如單酒石酸（例如(+)或(-)酒石酸或其混合物））、胺基酸（例如(+)或(-)胺基酸或其混合

物）、及類似者。此等鹽可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法來製備。

**縮寫**

Ab:抗體

ACR:美國風濕病學院(American College of Rheumatology)

ADL:日常生活活動(activities of daily living)

AE:不良事件(adverse event)

AESI:特別關注之不良事件(adverse events of special interest)

Ag:抗原(antigen)

ALT:丙胺酸轉胺酶(alanine transaminase)

ANA:抗核抗體(antinuclear antibody)

ANC:絕對嗜中性球計數(absolute neutrophil count)

抗dsDNA:抗雙股DNA (anti-double stranded DNA)

AO:所觀察到的(as observed)

AST:天冬胺酸轉胺酶(aspartate transaminase)

AUC:血漿/血清濃度-時間曲線下之面積(area under the plasma/serum concentration-time curve)

AUC/D:劑量標準化AUC(dose-normalized AUC)

$AUC_{0-24}$: 0至24小時血漿/血清濃度-時間曲線下之面積

$AUC_{24}$: 24小時下血漿/血清濃度-時間曲線下之面積

$AUC_{inf}$:時間0到外推至無限時間(infinite time)之血漿/血清濃度-時間曲線下之面積

$AUC_{ss}$:穩態(steady state)下投藥間隔期間血漿/血清濃度-時間曲線下之面積

$AUC_t$:時間0至最後可測量濃度時間之血漿/血清濃度-時間曲線下之面積

axSpA:中軸型脊椎關節炎(axial spondyloarthritis)

BCG:卡介苗(Bacilli Calmette-Guérin)

BCR: B細胞受體(B cell receptor)

BCRP:乳癌抗性蛋白(breast cancer resistance protein)

bDMARD:生物疾病調節抗風濕藥物(biologic disease-modifying antirheumatic drug)

BL:基線(baseline)

BMBT:頰黏膜出血次數(Buccal mucosal bleed times)

B/P:血液與血漿比率(Blood to plasma ratio)

BP:血壓(Blood pressure)

CAC:心血管評判委員會(Cardiovascular Adjudication Committee)

Cardiac:心血管(Cardiovascular)

CD:克隆氏症(Crohn's disease)

CIA:膠原蛋白誘導性關節炎(Collagen-induced arthritis)

CIS:原位癌(Carcinoma in-situ)

CL/F:擬似清除率(Apparent clearance)

CLL:慢性淋巴球性白血病(Chronic lymphocytic leukemia)

CLASI:皮膚紅斑性狼瘡疾病面積及嚴重程度指數(Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index)

CLp:總血漿清除率(Total plasma clearance)

CLr:腎清除率(Renal clearance)

Cmax:觀察到之最大血清或血漿濃度(Maximum observed serum or plasma concentration)

Cmax/D:劑量標準化Cmax劑量標準化Cmax(dose normalized Cmax)

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

CNS:中樞神經系統(Central nervous system)

COVID-19:冠狀病毒疾病2019 (Coronavirus disease 2019)

CPK:肌酸磷酸酶(Creatine Phosphokinase)

CRF:病例報告表(Case report form)

csDMARD:習知合成疾病調節抗風濕藥物(Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug)

CT:電腦斷層造影(Computed tomography)

CTCAE:不良事件常見用語標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events)

CVA:腦血管意外(Cerebrovascular accident)

CXR:胸部X射線(Chest x-ray)

CYP3A:細胞色素P450 3A異構體亞家族(Cytochrome P450 3A isoform subfamily)

CYP1A2:細胞色素P450 1A2異構體亞家族(Cytochrome P450 1A2 isoform subfamily)

CYP2B6:細胞色素P450 1A2異構體亞家族(Cytochrome P450 2B6 isoform subfamily)

CYP2C19:細胞色素P450 2C19異構體亞家族(Cytochrome P450 2C19 isoform subfamily)

DAP12L DNAX活化蛋白

DMC:資料監測委員會(Data Monitoring Committee)

DNA:去氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid)

dsDNA:雙股去氧核糖核酸(Double stranded deoxyribonucleic acid)

$EC_{50}$:半數最大有效濃度(Half-maximal effective concentration)

ECG:心電圖(Electrocardiogram)

eCRF:電子病例報告表(Electronic case report form)

Emax:體外判定之最大誘導效應(Maximum induction effect determined in vitro)

EU:歐盟(European Union)

EudraCT:歐洲臨床試驗資料庫(European Clinical Trials Database)

FACIT:慢性疾病療法之功能評估(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)

FAS:完整分析集(Full analysis set)

FcR: Fc受體(Fc receptor)

FMO:含黃素單加氧酶(Flavin containing monooxygenase)

FSH:卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone)

Fu:未結合部分(Unbound fraction)

GCA:巨細胞動脈炎(Giant cell arteritis)

GCP:臨床實踐良好(Good clinical practice)

GCSF:顆粒性白血球群落刺激因子(Granulocyte-colony stimulating factor)

GFR:腎絲球濾過率(Glomerular filtration rate)

GI:胃腸道(Gastrointestinal)

GM-CSF:顆粒性白血球-巨噬細胞群落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

GPVI:醣蛋白VI (Glycoprotein VI)

GSH:麩胺基硫(Glutathione)

GVHD:移植物抗宿主疾病(Graft-Versus-Host Disease)

HB: B型肝炎(Hepatitis B)

HBc Ab: B型肝炎核心抗體(Hepatitis B core antibody)

HBs Ag: B型表面抗原(Hepatitis B surface antigen)

HBV: B型肝炎病毒(Hepatitis B virus)

HCV: C型肝炎病毒(Hepatitis C virus)

HCV Ab: C型肝炎病毒抗體(Hepatitis C virus antibody)

hERG:人延遲整流鉀離子通道基因(Human ether-a-go-go–related gene)

HIV:人類免疫缺乏病毒(Human immunodeficiency virus)

HIV Ab: HIV抗體(HIV antibody)

IC50:產生50%抑制之抑制濃度(Inhibitory concentration producing 50% inhibition)

ICH:國際醫藥法規協和會(International Council for Harmonisation)

IEC:獨立倫理委員會(Independent ethics committee)

IEC/IRB:獨立道德委員會/機構審查委員會(Independent Ethics Committee/Institutional Review Board)

IERC:內部執行審查委員會(Internal Executive Review Committee)

IFN:干擾素(Interferon)

IgE:免疫球蛋白E (Immunoglobulin E)

IgG:免疫球蛋白G (Immunoglobulin G)

IgM:免疫球蛋白M (Immunoglobulin M)

IM:肌內(Intramuscular)

IMP:試驗用藥(Investigational Medicinal Product)

IRB:機構審查委員會(Institutional review board)

IRT:互動回應技術(Interactive response technology)

IU:國際單位(International Unit)

IUD:子宮內避孕裝置(Intrauterine device)

IUS:子宮內激素釋放系統(Intrauterine hormone-releasing system)

ITAM:基於免疫受體酪胺酸之活化模體(Immunoreceptor tyrosine-based activation motif)

IV:靜脈內(Intravenous)

IVIG:靜脈內免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin)

JAK:詹納斯激酶(Janus kinase)

JAK1:詹納斯激酶1 (Janus kinase 1)

JAK2:詹納斯激酶2 (Janus kinase 2)

JAK3:詹納斯激酶3 (Janus kinase 3)

JIA:幼年型特發性關節炎(Juvenile idiopathic arthritis)

Km:速率為最大值1/2時之濃度(Concentration at which the rate is 1/2 maximum)

LLDAS:狼瘡低疾病活動狀態(Lupus Low Disease Activity State)

LTE:長期延期(Long-term extension)

LupusQoL:狼瘡生活品質問卷(Lupus Quality of Life questionnaire)

MACE:主要不良心血管事件(Major adverse cardiovascular event)

MDCK-MDR1:經人類MDR1基因轉染之Madin-Darby犬腎細胞(Madin-Darby canine kidney cells transfected with the human MDR1 gene)

MDRD:腎病飲食調整(Modification of Diet in Renal Disease)

MedDRA:醫學監管活動詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

MI:心肌梗塞(Myocardial infarction)

MMRM:混合效應模型重複測量(Mixed-effect Model Repeated Measures)

MPV:平均血小板體積(Mean platelet volume)

MTX:甲胺喋呤(Methotrexate)

N/A:不適用(Not applicable)

NCI:國家癌症研究所(National Cancer Institute)

NMSC:非黑色素瘤皮膚癌(Non-melanoma skin cancer)

NRI-C:無應答者插補，同時合併多重插補來處理因COVID-19導致之缺失資料(Non-Responder Imputation while incorporating Multiple Imputation to handle missing data due to COVID-19)

NRS:數字評定量表(Numerical rating scale)

NSAID:非類固醇消炎藥物(Nonsteroidal anti-inflammatory drug)

OC:觀察案例(Observed Case)

Papp:表觀滲透係數(Apparent permeability coefficient)

PBMC:周邊血液單核細胞(Peripheral blood mononuclear cell)

PCR:聚合酶鏈反應(Polymerase chain reaction)

PD:過早中斷(Premature Discontinuation)

P-gp: P-醣蛋白(P-glycoprotein)

PhGA:醫師整體評估(Physician's Global Assessment)

PI:主要研究者(Principal Investigator)

PK:藥物動力學(Pharmacokinetic(s))

PO:口服投藥(Per os (oral))

PPD:純化蛋白衍生物（結核菌素）(Purified protein derivative (tuberculin))

PRN:所需(As needed)

PRO:患者陳述之結果(Patient-reported outcome)

PtGA:患者整體評估(Patient global assessment)

QD:一天一次(Once a day)

QTc:針對心率校正QT間期(QT interval corrected for heart rate)

QTcF:使用Fridericia公式針對心率校正QT間期(QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula)

QTcV:利用Van de Water公式校正QT間期(QT interval corrected with Van de Water's formula)

RA:類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis)

Rac:累加比率(Accumulation ratio)

RANK:核因子κ B之受體活化劑(Receptor activator of nuclear factor κ B)

RBC:紅血球(Red blood cell)

RCT:隨機化臨床試驗(Randomized clinical trial)

REML:限制性極大似然法(Restricted maximum likelihood)

RNA:核糖核酸(Ribonucleic acid)

ROA:投予途徑(Route of administration)

SAE:嚴重不良事件(Serious adverse event)

SAP:統計分析計劃(Statistical analysis plan)

SAR:嚴重不良反應(Serious adverse reaction)

SELENA:紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(Safety of Estrogens in Lupus

Erythematosus National Assessment)

SF-36: 36項簡短健康調查(36-Item Short Form Health Survey)

SFI: SLEDAI復發指數(SLEDAI Flare Index)

SLE:全身性紅斑性狼瘡(Systemic lupus erythematosus)

SLEDAI:全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數(Systemic Lupus Erythematosus Disease

Activity Index)

SLEDAI-2K:全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數2000 (Systemic Lupus

Erythematosus Disease Activity Index 2000)

SJC:腫脹關節計數(Swollen joint count)

SLICC:全身性紅斑性狼瘡國際合作診所(Systemic Lupus Erythematosus

International Collaborating Clinics)

Sm/RNP: Smith/核糖核蛋白(Smith/ribonucleoprotein)

SRI: SLE反應指數(SLE Responder Index)

SSc:全身性硬化症(Systemic sclerosis)

SUSAR:疑似意外嚴重不良反應(Suspected unexpected serious adverse reaction)

Syk:脾酪胺酸激酶(Spleen tyrosine kinase)

TA MD:治療領域醫學博士(Therapeutic Area MD)

TB:結核病(Tuberculosis)

TBNK: T淋巴球、B淋巴球、及自然殺手淋巴球(T lymphocytes, B lymphocytes, and natural killer lymphocytes)

TEAE:治療引發不良事件(Treatment-emergent adverse event)

TJC:觸痛關節計數(Tender joint count)

TNF:腫瘤壞死因子(Tumor necrosis factor)

trFRET:時間解析螢光共振能量轉移(Time resolved fluorescence resonance energy transfer)

UC:潰瘍性結腸炎(Ulcerative colitis)

UK:英國(United Kingdom)

ULN:正常上限(Upper limit of normal)

UPCR:尿蛋白與肌酐比率(Urine protein to creatinine ratio)

US:美國(United States)

vs:之於(versus)

Vss/F:穩態下之表觀分佈體積(Apparent volume of distribution at steady state)

WBC:白血球(White blood cells)

WOCBP:具生育力之女性(Women of Childbearing Potential)

**終點(endpoint)定義：**

【0080】 **SLE反應指數(SRI)-4**定義如下，所有標準皆相較於基線：

- 全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數2000 (SLEDAI-2K)評分降低≥ 4分。
- PhGA無惡化，亦即，在3點醫師整體評估(PGA)視覺模擬量表(VAS)上相對於基線增加< 0.3分。
- 無新英倫群島狼瘡評估小組(British Isles Lupus Assessment Group, BILAG) A或多於1個新BILAG B疾病活動評分（亦即，無器官系統自基線B/C/D/E變為A，且不多於1個器官系統自基線C/D/E變為B）。

【0081】 **基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)**定義如下：

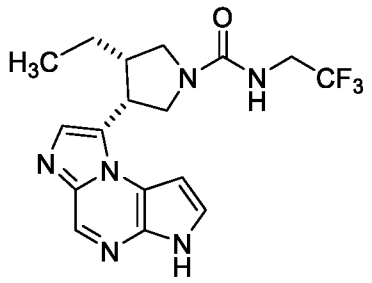
- 器官系統改善：
  - 所有初始（基線）A及B評分皆有所改善，亦即，基線時的所有BILAG A評分皆提高至B、C或D，而基線時的所有BILAG B評分皆提高至C或D。
  - 相較於基線，無新BILAG A或多於一個新BILAG B評分（亦即，無器官系統自基線B/C/D/E變為A，且不多於1個器官系統自基線C/D/E變為B）。
- 整體病況無惡化，亦即PhGA相對於基線增加< 0.3分。
- 疾病活動性之改善：SLEDAI-2K總評分相對於基線無增加。

【0082】 **狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)**定義如下：

- SLEDAI-2K評分≤4。
- 主要器官系統中無活動：除皮膚黏膜及肌肉骨骼外，在任何BILAG系統中皆未定義為A類或B類。
- 與先前評估相比，無新狼瘡疾病活動：與先前評估相比，新狼瘡疾病活動係定義為任何BILAG系統中之A類或B類，其中「新」或「惡化」之項目評分會導致A類或B類。
- PhGA ≤ 1（0至3級）。
- 類固醇劑量每天≤ 7.5 mg。
- 對免疫抑制藥物及經批准之生物藥劑的標準維持劑量耐受性良好（不包括試驗藥物）。定義為併用免疫抑制劑及抗瘧疾藥物不增加至基線劑量以上

## II. JAK1抑制

【0083】 烏帕替尼(3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啉-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-1-羧醯胺)，或其醫藥上可接受之鹽或固態形式係口服詹納斯激酶(JAK)抑制劑，其對JAK1受體顯示出獨特的選擇性。烏帕替尼具有下文所示之結構：



【0084】　本申請案中所闡述之烏帕替尼之劑量強度係基於遞送至患者之活性成分中存在之無水游離鹼烏帕替尼的重量。舉例而言，「15 mg烏帕替尼」或「UPA 15 MG」之劑量係指活性成分中存在之中性烏帕替尼游離鹼的量為15 mg，不包括亦可存在於活性成分中之任何共形成物（例如，溶劑合物或水合物（包括半水合物）之溶劑或水分子，或醫藥上可接受之鹽的抗衡離子）。因此，舉例而言，投予「15 mg烏帕替尼」包括投予15.4 mg的結晶烏帕替尼游離鹼半水合物（每個烏帕替尼游離鹼分子包括1/2的水構形異構物分子），此向患者遞送15 mg無水游離鹼烏帕替尼。

【0085】　本申請案中所闡述之烏帕替尼之劑量強度係基於遞送至患者之活性成分中存在之無水游離鹼烏帕替尼的重量。舉例而言，「30 mg烏帕替尼」或「UPA 30 MG」之劑量係指活性成分中存在之中性烏帕替尼游離鹼的量為30 mg，不包括亦可存在於活性成分中之任何共形成物（例如，溶劑合物或水合物（包括半水合物）之溶劑或水分子，或醫藥上可接受之鹽的抗衡離子）。因此，舉例而言，投予「30 mg烏帕替尼」包括投予30.7 mg的結晶烏帕替尼游離鹼半水合物（每個烏帕替尼游離鹼分子包括1/2的水構形異構物分子），此向患者遞送30 mg無水游離鹼烏帕替尼。

【0086】　本申請案中所闡述之烏帕替尼之劑量強度係基於遞送至患者之活性成分中存在之無水游離鹼烏帕替尼的重量。舉例而言，「45 mg烏帕替尼」或「UPA 45 MG」之劑量係指活性成分中存在之中性烏帕替尼游離鹼的量為45 mg，不包括亦可存在於活性成分中之任何共形成物（例如，溶劑合物或水合物（包括半水合物）之溶劑或水分子，或醫藥上可接受之鹽的抗衡離

子）。因此，舉例而言，投予「45 mg烏帕替尼」包括投予46.1 mg的結晶烏帕替尼游離鹼半水合物（每個烏帕替尼游離鹼分子包括1/2的水構形異構物分子），此向患者遞送45 mg無水游離鹼烏帕替尼。

**III.以烏帕替尼治療全身性紅斑性狼瘡**

【0087】 如本文中所述，烏帕替尼具有消炎特性，因此根據本揭露預測烏帕替尼可有效降低患者中與活動性SLE相關之體徵及症狀。特定言之，經由烏帕替尼抑制詹納斯激酶1 (JAK1)預計會破壞T細胞活化及I型干擾素(IFN)信號傳導。不希望受理論束縛，咸信JAK1之抑制將導致狼瘡疾病活動性的改善，且相較於目前的SLE照護標準，用烏帕替尼治療有可能提供更大的臨床療效，同時維持可接受之安全性概況。為了探索烏帕替尼對SLE之安全性、耐受性、及有效性，已進行若干項I期及II期臨床研究。

【0088】 因此，在一個態樣中，提供一種治療患有全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法。在一些實施例中，提供一種治療正在接受標準療法之患有全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法。在一些實施例中，提供一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法。在一些實施例中，提供一種治療正在接受標準療法之患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法。在一些實施例中，提供一種治療患有中度至重度全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法。在一些實施例中，提供一種治療正在接受標準療法之患有中等至重度全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法。在一些實施例中，提供一種治療患有活動性自體抗體陽性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法。在一些實

施例中，提供一種治療正在接受標準療法之患有活動性自體抗體陽性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法。

【0089】　在一些實施例中，患者正在接受之標準療法包括皮質類固醇、抗瘧疾劑、或其組合。在一些實施例中，標準療法包括潑尼松（或潑尼松等效物）及抗瘧疾劑。在一些實施例中，標準療法包括抗瘧疾劑，諸如羥氯喹。在一些實施例中，標準療法進一步包括硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸(mycophenolate)、來氟米特(leflunomide)、環孢素、他克莫司(tacrolimus)、胺甲喋呤(methotrexate)、或其組合。

【0090】　在另一態樣中，提供一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向患者口服投予30 mg烏帕替尼。

【0091】　在另一態樣中，提供一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向患者口服投予15 mg烏帕替尼。

【0092】　在另一態樣中，提供一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向患者口服投予45 mg烏帕替尼。

【0093】　在又另一態樣中，提供一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向患者口服投予誘導劑量之烏帕替尼持續一段時間。在一些實施例中，誘導劑量係45 mg，每日投予一次。

【0094】 在一些實施例中，誘導劑量後投予維持劑量。在一些實施例中，維持劑量係30 mg。在一些實施例中，維持劑量係15 mg。

【0095】 因此，在一些實施例中，該方法包含每日一次向患者口服投予45 mg誘導劑量之烏帕替尼持續一段時間，接著每日一次向患者口服投予30 mg或15 mg之維持劑量。

【0096】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第52週引起SLE反應指數(SLE Responder Index, SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0097】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第52週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0098】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第52週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BILAG-Based Combined Lupus Assessment, BICLA)反應。

【0099】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第52週引起狼瘡低疾病活動狀態(Lupus Low Disease Activity State, LLDAS)反應。

【0100】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第52週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0101】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment, SELENA) SLEDAI復發指數(SLEDAI Flare Index, SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第52週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0102】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第48週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0103】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第48週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0104】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第48週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0105】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第48週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0106】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第48週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0107】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第48週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0108】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第24週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0109】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第24週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0110】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第24週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0111】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第24週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0112】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第24週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0113】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第24週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0114】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第20週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0115】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第20週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0116】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第20週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0117】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第20週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0118】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第20週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0119】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第20週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0120】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第16週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0121】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第16週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0122】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第16週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0123】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第16週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0124】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第16週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0125】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第16週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0126】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第12週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0127】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第12週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0128】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第12週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0129】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第12週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0130】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第12週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0131】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該P方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第12週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0132】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第8週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0133】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第8週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0134】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第8週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0135】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第8週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0136】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第8週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0137】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第8週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0138】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第4週引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【0139】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第4週引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【0140】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第4週引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【0141】 在一些實施例中，該方法在首次每日投予之後第4週引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【0142】 在一些實施例中，該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第4週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【0143】 在一些實施例中，根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第4週根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估。

【0144】 在一些實施例中，該方法導致抗dsDNA自體抗體以及補體C3及C4的位準顯著降低。在一些實施例中，該方法導致循環記憶B細胞、初始B細胞、及總B細胞之數目顯著增加。

【0145】 在一些實施例中，患者對一或多種疾病調節抗風濕藥物反應不足或不耐受。在一些實施例中，患者對胺甲喋呤(methotrexate)反應不足或不耐受。在一些實施例中，患者對抗TNF生物藥劑反應不足或不耐受。在一些實施例中，患者對抗瘧疾劑反應不足或不耐受。

【0146】 在一些實施例中，患者對免疫調節劑反應不足或不耐受。

【0147】 在一些實施例中，患者對皮質類固醇反應不足或不耐受。

【0148】 在一些實施例中，患者對潑尼松(prednisone)（或潑尼松等效物）、抗瘧疾劑、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸(mycophenolate)、來氟米特

(leflunomide)、環孢素、他克莫司(tacrolimus)、或胺甲喋呤(methotrexate)反應不足或不耐受。

【0149】 在一些實施例中，患者以抗瘧疾劑併用治療。

【0150】 在一些實施例中，患者以免疫調節劑併用治療。

【0151】 在一些實施例中，患者以皮質類固醇併用治療。

【0152】 在一些實施例中，患者以胺甲喋呤併用治療。在一些實施例中，患者以≤ 20 mg/wk的胺甲喋呤與≤ 5 mg/wk的葉酸併用治療。

【0153】 在一些實施例中，患者以硫唑嘌呤併用治療。在一些實施例中，患者以≤ 150 mg/天的硫唑嘌呤併用治療。

【0154】 在一些實施例中，患者以黴酚酸酯(Mycophenolate mofetil)併用治療。在一些實施例中，患者以≤ 2,000 mg/天的黴酚酸酯(Mycophenolate mofetil)併用治療。

【0155】 在一些實施例中，患者以黴酚酸鈉(Mycophenolate sodium)併用治療。在一些實施例中，患者以≤ 1,440 mg/天的黴酚酸鈉(Mycophenolate sodium)併用治療。

【0156】 在一些實施例中，患者以羥氯喹併用治療。在一些實施例中，患者以≤ 400 mg/天的羥氯喹併用治療。

【0157】 在一些實施例中，患者以氯喹併用治療。在一些實施例中，患者以≤ 500 mg/天的氯喹併用治療。

【0158】 在一些實施例中，患者以奎納克林(Quinacrine)併用治療。在一些實施例中，患者以≤ 100 mg/天的奎納克林併用治療。

【0159】 在一些實施例中，患者以來氟米特(Leflunomide)併用治療。在一些實施例中，患者以≤ 20 mg/天的來氟米特併用治療。

【0160】 在一些實施例中，患者以環孢素併用治療。在一些實施例中，患者以藉由血清位準給藥之環孢素併用治療。

【0161】 在一些實施例中，患者以他克莫司(Tacrolimus)併用治療。在一些實施例中，患者以藉由血清位準給藥之他克莫司併用治療。

【0162】 在一些實施例中，患者以皮質類固醇（潑尼松等效物）併用治療。在一些實施例中，患者以≤20 mg/天的皮質類固醇併用治療，每週減少不多於5 mg QD。在一些實施例中，無論基線劑量如何，皮質類固醇每週增加不多於5 mg QD，直至治療第8週，最大劑量為25 mg。

**IV.醫藥組成物及投予途徑**

【0163】 烏帕替尼可單獨或以醫藥組成物之形式投予至人類患者，其中，其與生物學上合適之載劑或賦形劑以治療或改善本文所述之疾病或病況的劑量混合。此等化合物之混合物亦可作為簡單混合物或適合配製之醫藥組成物向患者投予。

【0164】 本揭露之醫藥組成物可以本身已知之方式製造，例如藉助於習知混合、溶解、製粒、製糖衣、研磨、乳化、囊封、包封或凍乾程序。

【0165】 因此，根據本揭露使用之醫藥組成物可使用一或多種生理上可接受之載劑以習知方式配製，該載劑包含賦形劑及助劑，有助於將活性化合物加工成醫藥上可用之製劑。適當的配方取決於所選之投予途徑。

## 例證

### 實例1：烏帕替尼治療全身性紅斑性狼瘡(SLE)之安全性及功效

【0166】 此係一項2期研究(M19-130)，旨在研究烏帕替尼在中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡對象中之安全性及功效。

### 研究群體及招募之對象數目

【0167】 約130名年齡在18至65歲（含）之間的成年男性或女性對象，在篩選之前至少24週經臨床診斷為SLE，符合1982年美國風濕病學院(American College of Rheumatology 1997年更新的11項SLE修訂分類標準中的至少4項，或符合2012年全身性紅斑性狼瘡國際合作診所(Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics, SLICC)分類標準中的至少4項，包括至少1項臨床標準及1項免疫學標準。對象在篩選及基線時必須患有活動性SLE，根據陳述及獨立判定的SLEDAI-2K ≥ 6（臨床評分≥ 4，不包括狼瘡頭痛及/或器質性腦症候群）。若所需進入點中有4點為關節炎，則必須最少有3個觸痛關節及3個腫脹關節。

### 功效終點(Efficacy Endpoint)

### 主要終點*(Primary Endpoint)*

【0168】 主要功效終點係第24週時實現SLE反應指數(SRI)-4及類固醇劑量≤ 10 mg每天一次(QD)潑尼松等效劑量。SLE反應指數(SRI)-4定義為全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數2000 (SLEDAI-2K)評分減少≥ 4分，且整體病況無惡化

（在醫師整體評估[PhGA]中無惡化，增加< 0.3分）或在新器官系統中出現顯著的疾病活動（無新的英倫群島狼瘡評估小組([BILAG]) A或>1個新BILAG B）。

**次要終點*(Secondary Endpoint)***

【0169】 評估以下次要功效終點：

1.第24週實現SRI-4

2.第24週實現基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應

3.第24週實現狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)

4.類固醇負荷，評估為第24週相對於基線之變化

5.藉由紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係在第24週根據每個對象的復發次數及類型進行評估。

**額外終點*(Additional Endpoint)***

【0170】 除非另外說明，否則在所有訪視下評估以下額外功效終點：

1.實現SRI-4

2.在第24週及第48週實現SRI-5、SRI-6、SRI-7、SRI-8且類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD

3.實現SRI-5、SRI-6、SRI-7、SRI-8

4.實現BICLA反應

5.實現LLDAS

6.實現SLEDAI-2K相對於基線降低≥ 4分

7.類固醇負荷，經評估為相對於基線之變化

8.藉由SELENA SFI，每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體）在第24週及第48週根據每個對象的復發次數及類型進行評估。

9.藉由SELENA SFI，在首次投予研究藥物之後直至第24週及第48週首次復發之時間

10.實現觸痛或腫脹狼瘡關節減少50%，定義為觸痛或腫脹關節減少≥ 50%（起始時受影響關節總數≥ 6個之彼等者）

11.實現皮膚紅斑性狼瘡疾病面積及嚴重性指數(CLASI)活動評分減少50%（起始時CLASI ≥ 10之彼等者）

12. SLEDAI-2K相對於基線之變化

13. BILAG相對於基線之變化

14. PhGA相對於基線之變化

15.患者整體評估(PtGA)相對於基線之變化

16.第2週、第12週、第24週、及第48週慢性疾病療法疲勞功能評估（FACIT-疲勞）相對於基線之變化

17.第2週、第12週、第24週、及第48週36項簡短健康調查(SF-36)相對於基線之變化

18.第2週、第12週、第24週、及第48週狼瘡生活品質問卷(LupusQoL)相對於基線之變化

19.第2週、第12週、第24週、及第48週疼痛數字評定量表(NRS)相對於基線之變化

**安全性終點*(Safety Endpoint)***

【0171】 常規安全性評估包括不良事件(AE)監測、身體檢查、生命徵象測量、心電圖(ECG)、及臨床實驗室測試（血液學、化學、及尿液分析），作為整個研究期間安全性及耐受性之衡量標準。對導致死亡、參與者住院或現有住院之延長、持續或嚴重的殘疾/無行為能力、或先天性異常的任何劑量下的SAE進行評估。

【0172】 定期評估以下安全性關注領域，以鑑別與免疫抑制相關之任何主要安全性發現或與個別療法類別相關之潛在風險：嚴重及/或機會性感染、帶狀疱疹、活動性TB、惡性腫瘤（所有類型）、判定為胃腸道(GI)穿孔、判定為心血管事件（例如主要不良心血管事件[MACE]）、貧血、嗜中性球減少症、淋巴細胞減少症、腎功能不全、肝病症、及判定為栓塞及血栓栓塞事件（非心臟、非中樞神經系統[CNS]），包括定義為肺栓塞及深部靜脈血栓形成之靜脈栓塞事件。針對嚴重感染、嚴重GI事件、心血管事件(MACE)、惡性腫瘤、ECG異常、及特定實驗室異常採取了特定毒性管理措施。此外，自最後一劑研究藥物後30天進行電話隨訪，以判定任何持續之AE/SAE之狀態，或任何新AE/SAE之發生。建立了非盲性內部DMC以確保研究之整體完整性及進行。定期進行DMC審查。AbbVie定期對所有烏帕替尼臨床研究中新出現的安全性資料進行系統性審查。獨立的外部心血管裁決委員會(CAC)如CAC章程中所定義，對所有盲性心血管及腦血管事件、栓塞/血栓事件、及死亡進行裁決。

**藥物動力學終點*(Pharmacokinetic Endpoint)***

【0173】 使用描述性統計概述各取樣時間點之烏帕替尼血漿濃度。混合效應模型化方法可用以估計群體中心值以及烏帕替尼口服清除率(CL/F)及分佈體積(Vss/F)之個體值的經驗貝氏評估。若適用於解釋資料，則可評估額外參數及藥物動力學(PK)/藥效動力學關係。

**生物標記研究**

【0174】 在整個研究中之特定時間點收集生物樣品（全血、周邊血液單核細胞[PBMC]、血漿、及血清），以評估已知及/或新穎疾病相關或藥物相關生物標記。生物標記之類型可包括核酸、蛋白質、脂質、RNA、DNA、及/或代謝物。此研究之目的係分析樣本中之生物標記，將有助於了解SLE、相關病況、及用烏帕替尼或類似化合物治療之反應。

【0175】 I型IFN係狼瘡疾病發病機制之關鍵驅動因素，且高IFN特徵與活動性SLE相關。大約60%之狼瘡患者在血液中表現升高之I型IFN基因特徵，表明此等個體中I型IFN活性更高。JAK1抑制預期會破壞I型IFN信號傳導；因此，表現I型基因特徵之狼瘡患者更可能自烏帕替尼治療中受益。使用經驗證分析評估由4個基因（IFI6、IFI27、IFIT1、及MX1）組成之I型IFN RNA特徵，其中使用I型IFN基因表現分析評分，對於高IFN，切點設定為≥ -0.25，而對於低IFN，切點設定為< -0.25（-0.25係切點之上限）。

【0176】 若由於COVID-19實驗室訪問問題而無法在篩選時收集或分析IFN評分，則該對象仍會招募到研究中，並指派不適用於篩選訪視之評分。第4週及第24週訪視中所抽取之樣本（若收集）可用於分析。

【0177】 此等結果穩固地將IFN高值及低值群體分為兩類。除非當地法規或限制不允許（在中國之檢測點未收集IFN特徵樣本），否則分析在篩選樣本及後續時間點進行。使用篩選值作為對象富集之標準，目標係招募80%具有高綜合核心之研究對象。使研究分層以包括大約80%的高IFN評分群體，可增加對象群體之信賴度。

【0178】 研究亦可包括對可能與SLE、相關病況、或對象對治療之反應相關的基因、表觀遺傳學、基因表現、及蛋白質組生物標記的分析。此研究本質上係探索性的，且結果可不包括在臨床研究報告中。自所有對象中收集且分析所需之生物標記樣本，除非當地法規或限制不允許（對於此類情況，則經由適當的知情同意書給予選擇性收集/分析）。

**試驗計劃**

【0179】 研究經設計以研究烏帕替尼在接受標準護理治療後仍患有中度至重度活動性SLE之對象中的安全性及功效。研究持續時間包括最長42天之篩選期、48週之隨機化、安慰劑對照、雙盲、平行組治療期、及30天之電話隨訪。當所有對象完成第24週訪視或中斷研究時，執行第24週主要分析。在整個研究中，地點及對象保持盲態。研究小組保持盲態直到第24週進行主要分析。研究訪視在篩選、基線、及第2週、第4週、第8週、第12週、第16週、第20週、第24週、第28週、第32週、第36週、第40週、第44週、及第48週/過早中斷(PD)時進行。自最後一劑研究藥物後30天進行電話隨訪，以確定任何持續的不良事件(AE)/嚴重不良事件(SAE)之狀態或任何新AE/SAE之發生。

【0180】 一項長期延長(LTE)研究係在當地主管機關及道德委員會允許的地點根據單獨的方案（LTE研究M20-186）進行。對象在第48週時自研究之初始隨機化部分轉出。當50%之計劃對象完成其第24週評估時，執行計劃中之非盲性中期分析。此分析之目的係重新評估研究M19-130中之治療方案及轉入LTE研究M20-186之益處/風險。中期分析係由AbbVie之獨立小組進行，且該團隊獨立於盲法研究小組。M19-130研究小組在第24週之主要分析中仍保持盲態。

**關鍵資格標準**

【0181】 以下係研究之關鍵資格標準：

- 篩選時年齡在18至65歲（含）之成年男性或女性。
- 在篩選之前至少24週臨床診斷為SLE，符合1982年ACR 1997年更新的11項SLE修訂分類標準中的至少4項，或符合2012年SLICC分類標準中的至少4項，包括至少1項臨床標準及1項免疫學標準。
- 在篩選時，必須具有下列中之至少一者：
  - 抗核抗體測試(ANA)+（滴度≥ 1:80）
  - 抗雙股DNA（抗dsDNA）+
  - 抗Smith+
  - 儘管在篩選時已陳述並獨立判定接受背景療法，但SLEDAI-2K≥6（臨床評分≥4，不包括狼瘡頭痛及/或器質性腦症候群）。若所需進入點中有4點為關節炎，則必須最少有3個觸痛關節及3個腫脹關

節。若對象患有皮疹且主要研究者(PI)認為其應歸因於SLE，則對象同意收集皮膚照片以供判定（在基線訪視時重新確認）。

■ 篩選期間PhGA ≥ 1。

● 必須接受背景治療，在基線及整個研究中穩定30天，使用潑尼松（或潑尼松等效物）(≤ 20 mg)、抗瘧疾劑、硫唑嘌呤(≤ 150 mg)、黴酚酸(≤ 2 g)、來氟米特(≤ 20 mg)、環孢素、他克莫司、及/或胺甲喋呤(MTX) (≤ 20 mg)。

● 不允許將上述藥物與除潑尼松（或等效物）及抗瘧疾劑以外之免疫調節劑組合。不得使用大於或等於40 mg潑尼松等效劑量之靜脈內(IV)或肌內(IM)皮質類固醇。

**研究藥物及治療持續時間**

【0182】 研究藥物為1片含有30 mg烏帕替尼及/或匹配安慰劑之包覆膜衣之錠劑，每天口服一次，可與食物一起或空腹服用，持續24週。

**整體研究設計及計劃**

【0183】 此係一項多中心、隨機化、雙盲、及安慰劑對照2期研究，以第24週為主要終點，旨在研究烏帕替尼在患有中度至重度活動性SLE對象中之安全性及功效。該研究持續到第48週，以進一步評估各治療超過24週後之功效及安全性的維持情況。

【0184】 約130名年齡在18至65歲（含）之間的成年男性或女性對象，儘管接受了標準護理療法，但仍經診斷為中度至重度活動性SLE（在篩選之前至少24週臨床診斷為SLE，符合1982年美國風濕病學院[ACR] 1997年更新的11項

SLE修訂分類標準中的至少4項，或符合2012年Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics [SLICC]分類標準中的至少4項，包括至少1項臨床標準及1項免疫學標準），該些對象隨機化如下：

第1組：烏帕替尼30 mg QD (n = 65)

第2組：烏帕替尼安慰劑QD (n = 65)

【0185】 隨機化基於以下因素進行分層：

- 基線皮質類固醇劑量高於10 mg潑尼松等效劑量（≤ 10 mg或> 10 mg）
- 篩選SLEDAI-2K（< 10或≥ 10）
- IFN評分高、低、不適用（大約80%高）（此分層因素不適用於中國對象）
- 基線免疫抑制劑（硫唑嘌呤、他克莫司、環孢素、胺甲喋呤[MTX]、黴酚酸、或來氟米特）（是/否）

【0186】 研究持續時間包括最長42天之篩選期、48週之隨機化、安慰劑對照、雙盲、平行組治療期、及30天之電話隨訪。在整個研究中，地點及對象保持盲態。當所有對象完成第24週訪視或中斷研究時，執行第24週主要分析。研究小組保持盲態直到第24週進行主要分析。自最後一劑研究藥物後30天進行電話隨訪，以判定任何持續之AE/SAE之狀態，或任何新AE/SAE之發生。

【0187】 該研究之示意性說明顯示於**圖1**。一項長期延長(LTE)研究係在當地主管機關及道德委員會允許的地點根據單獨的方案（LTE研究M20-186）進行。對象在第48週時自研究之初始隨機化部分轉出。當50%的計劃對象完成第24週評估時，由AbbVie之獨立小組執行非盲性中期分析。

**對照組之選擇**

【0188】 此係一項由接受烏帕替尼或匹配安慰劑之治療組所組成之平行組研究，旨在評估在患有中度或重度活動性SLE對象中每天一次投予烏帕替尼持續24週之安全性及功效。安慰劑作為療效評定之參考。

**測量之適當性**

【0189】 此研究中之所有功效及安全性測量皆為評估接受免疫抑制劑療法治療之患有SLE之對象的疾病活動性的標準。首次安全性評估在第2週以及所有後續訪視下進行。此研究中之所有臨床及實驗室程序皆為標準且一般公認的程序。

**對象群體之適合性**

【0190】 符合此研究資格之成年男性或女性對象年齡在18至65歲之間（含），在篩選之前至少24週臨床診斷為SLE，符合1982年ACR 1997年更新的11項SLE修訂分類標準中的至少4項，或符合2012年SLICC分類標準中的至少4項，包括至少1項臨床標準及1項免疫學標準，並在篩選時符合以下中之至少一者：陽性抗核抗體(ANA)（滴度≥ 1:80）、抗雙股DNA (dsDNA)、或抗Smith抗體。基於當前對該藥物之了解，選擇標準鑑別出患有活動性SLE之對象係用烏帕替尼治療的預期目標群體。

**資格標準**

【0191】 對象必須符合以下所有標準才有資格被納入研究。若對以下問題之回覆不是肯定的，則自研究參與者排除。

**人口統計及實驗室評估**

1.篩選時年齡在18至65歲（含）之成年男性或女性。

2.在第一劑研究藥物之前的篩選期內，實驗室值不得符合以下標準：

- 血清天冬胺酸轉胺酶(AST) > 2.0 ×正常上限(ULN)；
- 血清丙胺酸轉胺酶(ALT) > 2.0 × ULN；
- 藉由簡化的4變量腎病飲食調整(MDRD)公式估算之腎絲球濾過率(GFR) < 40 mL/min/1.73 $m^2$；
- 絕對嗜中性球計數(ANC) < 1,000/μL；
- 血小板計數< 50,000/μL；
- 血紅蛋白< 9 g/dL。

3.篩選時已知與靜脈血栓事件相關聯之所有3種抗磷脂抗體的滴度不得呈陽性：狼瘡抗凝劑、抗β2醣蛋白1、及抗心磷脂(anticardiolipin)抗體。

**疾病活性**

1.在篩選之前至少24週臨床診斷為SLE，符合1982年ACR 1997年更新的11項SLE修訂分類標準中的至少4項，或符合2012年SLICC分類標準中的至少4項，包括至少1項臨床標準及1項免疫學標準。

2.在篩選時，必須具有下列中之至少一者：

- ANA+（滴度≥ 1:80）

- 抗dsDNA+
- 抗Smith+

3.儘管在篩選時已陳述並獨立判定接受背景療法，但SLEDAI-2K ≥6（臨床評分≥4，不包括狼瘡頭痛及/或器質性腦症候群）。

- 若所需進入點中有4點為關節炎，則必須最少有三個觸痛關節及三個腫脹關節。
- 若所需臨床評分之4分係歸因於活動性狼瘡腎炎引起的蛋白尿，則其必須> 0.5 g/天當量(0.5 mg/mg)。
- 若對象患有皮疹且主要研究者(PI)認為其應歸因於SLE，則對象必須同意收集皮膚照片以供判定。
- 評分必須在基線訪視時重新確認。

4.篩選期間PhGA ≥ 1。

5.對象必須在整個研究中接受背景治療。背景治療必須在基線之前30天及整個研究中保持穩定，

- 使用（多種）抗瘧疾藥、潑尼松（或潑尼松等效物）(≤ 20 mg)、硫唑嘌呤(≤ 150 mg)、黴酚酸(≤ 2 g)、來氟米特(≤ 20 mg)、環孢素、他克莫司、及/或MTX (≤ 20 mg)。
- 允許背景治療與（多種）抗瘧疾藥及/或潑尼松（或等效物）之組合，並允許使用上述列表中之單一（而非多種）額外免疫抑制劑。

**對象病史**

1.必須未患有活動性狼瘡腎炎（進行性IV級或>1 g/天當量[1 mg/mg]蛋白尿）或在過去6個月內接受過誘導療法。

2.必須未接受血液透析（或其他形式之腎臟置換療法）。

3.必須未患有SLEDAI-2K或BILAG之CNS部分所定義之活動性神經精神SLE（排除狼瘡頭痛）。

4.必須未患有任何活動性、慢性或再發病毒或細菌感染，包括B型肝炎病毒(HBV)或C型肝炎病毒(HCV)、再發性或播散性（即使是單次發作）帶狀疱疹、播散性（即使是單次發作）單純皰疹、或HIV，基於研究者之臨床評估，該對象不適合接受本研究。活動性HBV、HCV、及HIV定義為：

- HBV：B型肝炎表面抗原(HBs Ag)陽性(+)；或B型肝炎核心抗體(HBc Ab)陽性(+)對象在HBV DNA聚合酶鏈反應(PCR)定性測試上偵測到靈敏度（僅用於中國及日本之B型肝炎表面抗體[HBs Ab]陽性[+]對象）。

5.必須未患有活動性TB或潛伏性TB，且未完成潛伏性TB之完整疾病預防療程。

6.必須未患有任何惡性腫瘤病史，除成功治療之非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)或位於子宮頸之局部原位癌(CIS)之外。

7.過去6個月內不具有臨床上顯著的（根據研究者之判斷）藥物或酒精濫用史。

8.必須不具有GI穿孔病史（除了闌尾炎或穿透性損傷）、憩室炎病史，或根據研究者判斷，GI穿孔之風險顯著增加。

9.必須未患有任何可能干擾藥物吸收之病況，包括但不限於短腸道症候群（例如，排除具有胃旁路手術病史之對象）。不排除具有胃束帶/胃分割病史之對象。

10.必須不為器官移植之接受者。

11.必須不具有臨床上顯著的醫療病況或研究者認為會干擾對象參與此研究或使對象不適合接受研究藥物之任何其他原因。

12.在第一劑研究藥物之前的30天內必須未患有需要使用腸胃外抗感染藥物治療之活動性感染，或第一劑研究藥物之前的14天內未患有需要使用口服抗感染藥物治療之活動性感染。

13.必須未確診COVID-19。基線訪視必須在出現體徵/症狀或SARS-CoV-2測試呈陽性後至少14天；有症狀之對象必須已痊癒，定義為在不使用退熱劑之情況下發熱消退且症狀改善。

14.必須不具有疑似COVID-19。具有暗示COVID-19之體徵/症狀、已知暴露或高風險行為之對象應經歷分子（例如PCR）測試，以排除SARS-CoV-2感染，或必須在潛在暴露14天內無症狀。

15.必須不對研究藥物（及其賦形劑）及/或其他同類產品中之成分具有過敏性反應或顯著敏感性病史。

16.必須不具有以下任何心血管病況之病史：

- 近期病史（過去6個月內）腦血管意外(CVA)、心肌梗塞
- (MI)、冠狀動脈支架、冠狀動脈繞道手術。
- 未受控高血壓定義為持續收縮壓(BP) > 160 mm Hg或舒張壓BP > 100 mmHg。對於已知患有高血壓之對象，對象之BP必須在服用當前穩定的抗高血壓藥物後至少30天保持穩定。
- 研究者認為會使對象因參與方案而面臨風險之任何其他病況。

17.篩選時必須不具有任何臨床相關或顯著的ECG異常，包括

使用Fridericia校正式(QTcF) > 480 msec校正針對心率(QTc)之QT間期的ECG。對於心室傳導延遲(QRS > 120 msec)之對象，需要諮詢心臟病專家。

18.僅適用於日本對象：β-D-葡聚糖必須不呈陽性結果，或β-D-葡聚糖連續2次不確定結果（篩選肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis jiroveci)*感染）。

**先前/併用藥物**

1.在計劃隨機化之30天內，不得使用靜脈內(IV)或肌內(IM)皮質類固醇大於或等於40 mg潑尼松-當量推注。在第一劑研究藥物之前的8週內，必須未接受過關節內、觸發點或觸痛點、滑液囊內或腱鞘內皮質類固醇治療。

2.在根據以下適用的洗除期間投予第一劑研究藥物之前，對象必須是未接受過或已中斷（若目前不受益於）以下藥物，或應為藥物之平均末端消除半衰期的至少5倍：

- 血漿分離術≥ 6個月
- 貝利單抗(Benlysta®) ≥ 3個月
- 利妥昔單抗≥ 1年，或≥ 6個月（若B細胞已恢復至每微升≥ 50個B細胞）
- 環磷醯胺≥ 3個月
- abatacept、任何抗腫瘤壞死因子(TNF)療法、及所有其他生物學製劑治療時間≥ 4週

3.對象在第一劑研究藥物之前30天內必須未接受過靜脈內免疫球蛋白(IVIG)。

4.先前必須未暴露於JAK抑制劑（包括但不限於烏帕替尼、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、及費戈替尼(filgotinib)）或BTK抑制劑14天

或更長，或有任何不耐受。在第一劑研究藥物之前，JAK及BTK抑制劑之洗除期間≥30天或半衰期的5倍，以較長者為準。

5.為避免在研究期間不允許的免疫抑制藥物之組合（參見上述標準10），先前暴露於以下藥物之對象可能需要在入組之前完成如下指定的洗除期間，或應為藥物之平均末端消除半衰期的至少五倍：

- 在第一劑研究藥物之前服用MTX、硫唑嘌呤、他克莫司、環孢素、黴酚酸≥ 4週。
- 若未進行消除程序，則在第一劑來氟米特研究藥物之前≥ 8週，或遵守消除程序（亦即，使用消膽胺(cholestyramine) 11天，或使用活性碳洗除30天，或根據當地標籤）。

6.先前必須未暴露於IFN kinoid疫苗接種。

7.在研究基線之3個月內，先前必須未暴露於抗IFN療法，包括抗IFN及抗IFN受體。

8.在第一劑研究藥物之前的30天內或藥物的5個半衰期（以較長者為準）內必須未接受過任何試驗藥物之治療，或目前正納入另一項臨床研究。

9.在第一劑研究藥物之前，對象必須中斷所有高效價鴉片劑至少1週，並中斷中藥至少30天。

10.對象在第一劑研究藥物之前30天內（日本為56天）必須未接受過任何活疫苗。

**禁止藥物及療法**

【0192】 在對象服用研究藥物期間，禁止使用具有洗除期間之藥物及療法。除了資格標準中所列之藥物之外，在對象服用研究藥物期間禁止使用以下藥物：

- 環磷醯胺
- 貝利單抗
- 利妥昔單抗
- 顆粒性白血球群落刺激因子(GCSF)
- IVIG
- 強細胞色素P4503A異構體亞家族(CYP3A)或細胞色素P450 1A2異構體亞家族(CYP1A2)抑制劑及誘導劑（實例見於**表1**）
- 中藥
- 前24週內之擇期手術。
- 高效價麻醉劑（除非在住院期間投予）包括（但不限於）：
  - 羥考酮(Oxycodone)
  - 羥嗎啡酮(Oxymorphone)
  - 吩坦尼(Fentanyl)
  - 左啡諾(Levorphanol)
  - 丁基原啡因(Buprenorphine)
  - 美沙酮(Methadone)
  - 氫嗎啡酮(Hydromorphone)
  - 嗎啡
  - 配西汀(Meperidine)

○ 值得注意的是，允許使用低效價麻醉劑以最佳化SLE藥物。

〔**表1.**〕常用強CYP3A或CYP1A2抑制劑及誘導劑之實例

| **強 CYP3A 抑制劑** | **強 CYP3A 誘導劑** |
|---|---|
| 波普瑞韋(Boceprevir) | 卡巴馬平(Carbamazepine) |
| 考比西他(Cobicistat) | 苯妥英(Phenytoin) |
| 克拉黴素(Clarithromycin) | 利福平(Rifampin) |
| 考尼伐坦(Conivaptan) | 利福噴丁(Rifapentine) |
| 葡萄柚（水果或果汁） | 貫葉金絲桃(St. John's Wort) |
| 茚地那韋(Indinavir) | |
| 艾妥可那唑(Itraconazole) | |
| 酮康唑(Ketoconazole) | |
| 洛匹那韋(Lopinavir)/利托那韋(Ritonavir) | |
| 米貝地爾(Mibefradil) | |
| 奈法唑酮(Nefazodone) | |
| 奈非那韋(Nelfinavir) | |
| 泊沙康唑(Posaconazole) | |
| 利托那韋(Ritonavir) | |
| 沙奎那韋(Saquinavir) | |
| 替拉瑞韋(Telaprevir) | |
| 泰利黴素(Telithromycin) | |
| 醋竹桃黴素(Troleandomycin) | |
| 伏立康唑(Voriconazole) | |
| **強 CYP1A2 抑制劑強 CYP1A2 誘導劑** | **強 CYP1A2 抑制劑強 CYP1A2 誘導劑** |
| 氟伏沙明(Fluvoxamine) | 利福平(Rifampin) |
| 環丙沙星(Ciprofloxacin) | |
| 依諾沙星(Enoxacin) | |
| 扎魯司特(Zafirlukast) | |

**併用藥物/療法**

【0193】 鼓勵研究者在病情穩定或改善之對象中減少類固醇用量。研究者可在任何時間決定不開始減量或延遲減量。第16週時，目標類固醇劑量≤ 10 mg QD。根據救援目的所需至多第8週，類固醇劑量可能會增加，每週不多於5 mg QD，最多25 mg。允許類固醇目標逐漸減少至≤ 10 mg，直至第16週。在第16週與第24週之間不允許類固醇劑量之變化。第24週開始，根據PI之判斷再次允許類固醇逐漸減量，目標是≤ 10 mg QD。在第24週時未達成≤ 10 mg QD之類固醇目標的對象被視為主要終點之無反應者。在第8週與第48週之間需要救援治療之對象自接受救援治療之訪視中即被視為無反應者。出於安全目的，類固醇劑量可能會根據需要增加或減少。每週需要增加多於5 mg QD之對象被視為無反應者。在研究期間需要關節內注射之對象被視為無反應者。若視為無反應者之對象未接受過禁止藥物，則根據研究者之判斷，允許他們繼續服用研究藥物。

【0194】 對象必須在整個研究中保持其背景療法。背景療法唯一允許之改變是類固醇逐漸減量。若適用，對象繼續服用穩定劑量的非類固醇消炎藥物(NSAID)、乙醯胺酚、及低效價麻醉劑。對於作為背景療法之一部分的NSAID、乙醯胺酚/撲熱息痛(paracetamol)、曲馬多(tramadol)、可待因、氫可酮(hydrocodone)、及丙氧吩(propoxyphene)，不允許改變劑量（包括起始劑量），但方案規定之救援療法除外。允許需要時(PRN)服用以下藥物，但不得在任何研究訪視之前24小時內服用：NSAID、乙醯胺酚/撲熱息痛、曲馬多、可待因、氫可酮、及丙氧吩。在耐受性（或其他安全性）問題之情況下，可減少或中斷NSAID及/或乙醯胺酚之劑量，並用另一種NSAID取代。

【0195】 對象在入組時或在研究期間接受之任何藥物或疫苗（包括非處方藥或處方藥、維生素、及/或草藥補充劑）必須透過治療後訪視（30天後電話隨訪）進行記錄。對象必須能夠在首次研究藥物投予之前30天安全地中斷任何禁止藥物。對象必須在中斷任何禁止藥物之前同意研究，以符合研究資格。允許之併用藥物清單見於**表2**。

〔**表2.**〕允許之併用藥物

| 允許之併用藥物/療法註解/註釋 | 允許之併用藥物/療法註解/註釋 |
|---|---|
| 甲胺喋呤(Methotrexate) | ≤ 20 mg/wk 併用葉酸≥ 5 mg/wk |
| 硫唑嘌呤(Azathioprine) | ≤ 150 mg/天 |
| 黴酚酸酯(Mycophenolate mofetil) | ≤ 2,000 mg/天 |
| 黴酚酸鈉(Mycophenolate sodium) | ≤ 1,440 mg/天 |
| 羥氯喹(Hydroxychloroquine) | ≤ 400 mg/天 |
| 氯喹(Chloroquine) | ≤ 500 mg/天 |
| 奎納克林(Quinacrine) | ≤ 100 mg/天 |
| 來氟米特(Leflunomide) | ≤ 20 mg/天 |
| 環孢素 | 藉由血清位準給藥 |
| 他克莫司(Tacrolimus) | 藉由血清位準給藥 |
| 皮質類固醇（潑尼松等效物） | ≤ 20 mg/天，每週降低不多於 5 mg QD。無論基線劑量為何，每週增加不多於 5 mg QD，最大劑量為 25 mg，直至第 8 週 |

## 對象退出及研究中斷

【0196】 對象可出於任何原因隨時請求中斷參與研究，包括但不限於疾病進展或缺乏對治療之反應。研究者可出於任何原因隨時中斷任何對象之研究治療，包括但不限於疾病進展、缺乏對治療之反應、安全問題、或不符合規程。

【0197】 在第24週時，研究者評估並記載繼續參與研究是否符合該對象之最佳利益。若出現以下任何情況，對象應立即中斷研究藥物：

- 狼瘡表現之發展或惡化需要引入某些禁止藥物或劑量，而繼續服用研究藥物會使對象處於風險中。以下需要立即中斷研究藥物：
  - 環磷醯胺(Cyclophosphamide)
  - 貝利單抗(Belimumab)
  - 利妥昔單抗(Rituximab)
  - 以下多於一者之組合：硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸(mycophenolate)、來氟米特(leflunomide)、MTX、環孢素、或他克莫司(tacrolimus)
  - 血漿除去術
  - 高劑量皮質類固醇（≥60 mg潑尼松等效口服或腸胃外）
  - IVIG
- 臨床上顯著的異常實驗室結果或AE，經研究者所判定，排除了繼續使用研究藥物之可能性
- 無法藉由抗感染治療充分控制之嚴重感染（例如肺炎、敗血症），或使對象面臨繼續參與試驗之風險。
- 研究者咸信其符合對象之最佳利益。
- 對象請求退出研究藥物或研究，或者贊助者決定在中期分析之後中斷1或多個治療組。
- 受試者出現被認為臨床上顯著且與研究藥物具有可能相關之ECG變化，或確認絕對QTcF值> 500 msec，或確認自基線增加≥ 60 msec。

- 對象之QTcF自基線增加≥ 60 msec，研究者將評估、確認數值並停止治療。
- 對象在研究期間之任何時間發生活動性或潛伏性TB。
- 對象在服用研究藥物期間懷孕。
- 惡性腫瘤，除了子宮頸之局部NMSC或CIS外。
- 對象顯著不遵守研究程序，包括研究藥物劑量不一致，使對象面臨繼續參與試驗之風險。
- 對象發生GI穿孔。
- 若診斷為深部靜脈血栓、肺栓塞或非心臟、非神經性動脈血栓。
- 對象發生活動性神經精神SLE（排除狼瘡頭痛），如SLEDAI-2K或BILAG之CNS部分所界定。
- 對象發生IV級狼瘡腎炎（藉由活體組織切片確認）。

**研究藥物**

【0198】 由AbbVie製造之烏帕替尼或匹配安慰劑（**表3**）在第1天（基線）投予，並在每天約同一時間服用。指示對象口服研究藥物，且每天僅自施配瓶中服用1錠烏帕替尼或安慰劑，可與食物一起或空腹服用。指示對象每天僅自各施配瓶中服用1粒膠囊或錠劑。若對象忘記在規定排程給藥時間服用烏帕替尼或匹配安慰劑劑量，他們只要在下次排程給藥之前至少10小時記起並儘快服用忘記的劑量。否則，他們將在下一個排程給藥時間服用下一劑量。對象給藥係記錄在對象給藥日記。指示對象在每次研究訪視時將所有藥物容器（即使是空的）歸還給研究地點人員。研究地點人員記錄了遵守情況。將烏帕替尼

及匹配安慰劑封裝於瓶中，瓶之數量足以適應研究設計。各套組皆根據當地要求貼有標籤，且此標籤保持貼附至套組。收到後，研究藥物應按照標籤上之規定儲存並保存在安全位置。各套組皆含有唯一的套組編號。此套組編號經由互動式反應技術(IRT)指派給對象，並編碼在對象之對應研究訪視下施配的適當研究藥物。現場工作人員在向對象施配之前填寫了標籤上之所有空白處。研究藥物僅用於進行研究。

〔**表3.**〕研究藥物

| | **試驗用藥** | **試驗用藥安慰劑** |
|---|---|---|
| 試驗用藥名稱 | 烏帕替尼(ABT-494) | 烏帕替尼(ABT-494)安慰劑 |
| 活性成分 | 烏帕替尼(ABT-494) | N/A |
| 投予方式/途徑(ROA) | 口服 | 口服 |
| 劑型 | 包覆膜衣之錠劑 | 包覆膜衣之錠劑 |
| 劑量及單位 | 30 mg | N/A |
| 投予頻率 | 每日 | 每日 |
| 儲存條件 | 室溫（15 至 25℃） | 室溫（15 至 25℃） |

N/A =不適用(not applicable)

**隨機化/藥物指派**

【0199】 在篩選訪視時，所有對象皆由IRT指派唯一識別符。對於重新篩選之對象，則使用IRT在首次篩選訪視時所指派之篩選編號。IRT根據由AbbVie統計部門所產生之隨機化排程指派隨機化編號，該隨機化編號編碼對象之治療組分配。隨機化基於以下因素進行分層：

- 基線皮質類固醇劑量高於10 mg潑尼松等效劑量（≤ 10 mg或> 10 mg）

- 篩選SLEDAI-2K（< 10或≥ 10）。
- 高、低、不適用IFN評分（約80%高）
- 此分層因素不適用於中國之對象。
- 基線免疫抑制劑（硫唑嘌呤、他克莫司、環孢素、MTX、黴酚酸、或來氟米特）（是/否）

【0200】 一旦總對象數之約20%已隨機化為IFN特徵低，則可能會暫停此類對象之進一步招募。在整個研究中，研究者、研究現場人員、及對象對各對象之治療情況保持不知情。為維持盲法，針對研究所提供之烏帕替尼錠劑及匹配安慰劑錠劑在外觀上相同。

**第24週中期分析之結果**

**人口統計**

【0201】 概述臨床研究中安慰劑組及烏帕替尼30 mg QD治療組對象之人口統計資料表提供於**表4**。

〔**表4**.〕研究組之人口統計學特徵。

| **人口統計特徵，平均值(SD)或 n (%)** | 分組 | |
|---|---|---|
| | **PBO (N = 75)** | **UPA 30 mg (N = 62)** |
| 性別<br>女性 | 75 (100) | 57 (91.9) |
| 年齡（歲） | 41.7 (12.05) | 42.5 (11.89) |
| **體重(kg)** | 70.06 (21.142) | 73.06 (21.919) |
| **身體質量指數(kg/M^2)** | 27.20 (7.472) | 27.44 (7.365) |

| 人口統計特徵，平均值(SD)或 n (%) | 分組 | |
|---|---|---|
| **種族** | | |
| 白人 | 43 (57.3) | 34 (54.8) |
| 黑人或非裔美國人 | 4 (5.3) | 9 (14.5) |
| 美國印第安人/阿拉斯加原住民 | 3 (4.0) | 0 |
| 夏威夷原住民/其他太平洋島民 | 0 | 0 |
| 亞洲人 | 23 (30.7) | 13 (21.0) |
| 其他 | 0 | 0 |
| 多重 | 2 (2.7) | 6 (9.7) |
| **地區** | | |
| 北美洲 | 23 (30.7) | 26 (41.9) |
| 南美洲/中美洲 | 15 (20.0) | 11 (17.7) |
| 西歐 | 4 (5.3) | 9 (14.5) |
| 東歐 | 7 (9.3) | 3 (4.8) |
| 亞洲日本 | 9 (12.0) | 4 (6.5) |
| 亞洲其他 | 14 (18.7) | 6 (9.7) |
| 其他 | 3 (4.0) | 3 (4.8) |

【0202】 臨床研究中安慰劑組及烏帕替尼30 mg QD治療組對象之基線疾病特徵表提供於**表5**。

〔**表5**.〕研究組之基線疾病特徵。

| 基線疾病特徵 | | |
|---|---|---|
| **基線疾病特徵，平均值(SD)或 n (%)** | 分組 | |
| | **PBO (N = 75)** | **UPA 30 mg (N = 62)** |
| SLEDAI-2K 評分 | 9.0 (3.91) | 9.0 (2.77) |
| 患者對疾病活動性評分之整體評估 | (N=73) 49.1 (27.21) | (N=60) 50.4 (23.72) |
| 醫師對疾病活動性評分之整體評估 | 1.75 (0.440) | 1.70 (0.438) |

| | | |
|---|---|---|
| SF-36 生理構面概述評分 | (N=74)<br>40.3 (10.10) | (N=60)<br>38.2 (9.12) |
| SF-36 心理構面概述評分 | (N=74)<br>42.4 (12.11) | (N=60)<br>43.7 (12.27) |
| 抗 dsDNA 狀態 | | |
| 陽性 | 33 (44.0) | 28 (45.2) |
| 陰性 | 42 (56.0) | 34 (54.8) |
| SDAI2K-蛋白尿 | | |
| 否 | 0 | 0 |
| 是 | 75 (100) | 62 (100) |
| SDAI2K-關節炎 | | |
| 否 | 7 (9.3) | 0 |
| 是 | 68 (90.7) | 62 (100) |
| SDAI2K-皮疹 | | |
| 否 | 32 (42.7) | 27 (43.5) |
| 是 | 43 (57.3) | 35 (56.5) |
| SDAI2K-低補體 | | |
| 否 | 42 (56.0) | 30 (48.4) |
| 是 | 33 (44.0) | 32 (51.6) |
| C3 狀態(<90.0 mg/dL) | | |
| 否 | 41 (54.7) | 38 (61.3) |
| 是 | 34 (45.3) | 24 (38.7) |
| C4 狀態(<10.0 mg/dL) | | |
| 否 | 54 (72.0) | 50 (80.6) |
| 是 | 21 (28.0) | 12 (19.4) |
| 皮質類固醇之使用 | | |
| 否 | 19 (25.3) | 20 (32.3) |
| 是 | 56 (74.7) | 42 (67.7) |
| 免疫抑制劑之使用 | | |
| 否 | 47 (62.7) | 37 (59.7) |
| 是 | 28 (37.3) | 25 (40.3) |

【0203】 臨床研究中安慰劑組及烏帕替尼30 mg QD治療組之對象處置情況的概述提供於**表6**。

〔表6.〕對象處置

| 對象處置，n (%) | 分組 | |
|---|---|---|
| | **PBO (N = 75)** | **UPA 30 mg (N = 62)** |
| **隨機化** | **75 (100)** | **62 (100)** |
| 完成研究 | **27 (36.0)** | **24 (38.7)** |
| 退出研究（主要原因） | **17 (22.7)** | **11 (17.7)** |
| 不良事件 | 2 (2.7) | 3 (4.8) |
| 由對象退出 | 6 (8.0) | 5 (8.1) |
| 失去追蹤 | 2 (2.7) | 2 (3.2) |
| COVID-19 感染 | 0 | 0 |
| COVID-19 後勤限制 | 0 | 0 |
| 其他 | 7 (9.3) | 1 (1.6) |
| 基於中期分析之贊助者決策 | 0 | 0 |
| 退出研究（所有原因） | **17 (22.7)** | **11 (17.7)** |
| 不良事件 | 4 (5.3) | 4 (6.5) |
| 由對象退出 | 7 (9.3) | 5 (8.1) |
| 失去追蹤 | 2 (2.7) | 2 (3.2) |
| COVID-19 感染 | 0 | 0 |
| COVID-19 後勤限制 | 0 | 0 |
| 其他 | 7 (9.3) | 2 (3.2) |
| 基於中期分析之贊助者決策 | 0 | 0 |
| 完成 24 週之研究期間 | **66 (88.0)** | **56 (90.3)** |
| 完成研究藥物 | **31 (41.3)** | **25 (40.3)** |
| 中斷研究藥物（主要原因） | | |
| 不良事件 | 5 (6.7) | 5 (8.1) |
| 撤回同意 | 3 (4.0) | 6 (9.7) |
| 失去追蹤 | 2 (2.7) | 2 (3.2) |
| 缺乏功效 | 4 (5.3) | 0 |
| COVID-19 感染 | 0 | 0 |
| COVID-19 後勤限制 | 0 | 0 |

| 對象處置，n (%) | 分組 | |
|---|---|---|
| | **PBO (N = 75)** | **UPA 30 mg (N = 62)** |
| 其他 | 5 (6.7) | 0 |
| 基於中期分析之贊助者決策 | 0 | 0 |
| 中斷研究藥物（所有原因） | 19 (25.3) | 13 (21.0) |
| 不良事件 | 5 (6.7) | 6 (9.7) |
| 撤回同意 | 4 (5.3) | 6 (9.7) |
| 失去追蹤 | 2 (2.7) | 2 (3.2) |
| 缺乏功效 | 4 (5.3) | 1 (1.6) |
| COVID-19 感染 | 0 | 0 |
| COVID-19 後勤限制 | 0 | 0 |
| 其他 | 5 (6.7) | 1 (1.6) |
| 基於中期分析之贊助者決策 | 0 | 0 |

## 功效

【0204】 **圖2**提供了在24週內用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象隨時間變化對於主要終點（實現SRI-4及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD）之反應率的圖形描繪。烏帕替尼30 mg顯示出比安慰劑更高的功效（51.6%對36.0%；分層調整治療差異：14.0%；p = 0.067）。

【0205】 **圖3**提供了在24週內用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象隨時間變化對於實現SRI-4之反應率的圖形描繪。在第24週時，烏帕替尼30 mg在SRI-4中顯示出比安慰劑更高的功效（53.6%對37.3%，p = 0.046）。

【0206】 **圖4**提供了在24週內用安慰劑及烏帕替尼30 mg QD治療之對象隨時間變化對於實現BICLA之反應率的圖形描繪。在第24週時，烏帕替尼30 mg在BICLA中顯示出比安慰劑更高的功效（58.1%對40.0%，p = 0.056）。

【0207】 **表7**提供了用於完整分析集之主要及次要終點以及相關統計資料的表格總結，其進一步顯示，在第24週時，在LLDAS中烏帕替尼30 mg比安慰劑達成更大的功效($p < 0.001$)，以及第24週復發率較低($p = 0.075$)。

〔**表7.**〕完整分析集中主要及次要終點之結果概述

| 終點 | **PBO (N=75)** | | **UPA 30 mg (N=62)** |
|---|---|---|---|
| | **主要終點(Primary Endpoint)** | | |
| 第 24 週時 SRI-4 及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg；n (%) | 27 (36.0) | | 32 (51.6) |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | | 14.0 [-1.0, 29.1]，p = 0.067 |
| | **次要終點(Secondary Endpoint)** | | |
| 第 24 週 SRI-4；n (%) | 28 (37.3) | | 33 (53.2) |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | | 15.3 [0.2, 30.3]，p = 0.046 |
| 第 24 週 BICLA；n (%) | 30 (40.0) | | 36 (58.1) |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | | 15.6 [-0.4, 31.6]，p = 0.056 |
| 第 24 週 LLDAS；n (%) | 10 (13.3) | | 27 (43.5) |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | | 29.5 [16.4, 42.5]，p < 0.001 |
| 第 24 週時，潑尼松等效類固醇劑量；LS 平均值變化(SE) | (N=56) -0.66 (0.461) | | (N=48) -0.64 (0.486) |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | | 0.03 [-1.02, 1.08]，p = 0.961 |
| 根據 SELENA SLEDAI 復發指數至第 24 週之復發 | | | |
| 輕度/中度；事件/PY [95% CI] | 2.01 [1.53, 2.49] | | 1.66 [1.19, 2.13] |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | | -0.35 [-1.03, 0.32]，p = 0.304 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 重度；事件/PY [95% CI] | 0.36 [0.16, 0.56] | | 0.07 [-0.03, 0.17] |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p值 | | | -0.29 [-0.52, -0.07]，p = 0.011 |
| 任何復發；事件/PY [95% CI] | 2.37 [ 1.85, 2.90] | | 1.73 [1.25, 2.21] |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p值 | | | -0.64 [-1.35, 0.07]，p = 0.075 |

CI：信賴區間(confidence interval)。

治療差異之P值係基於分類終點之CMH測試及連續終點之MMRM，控制分層因子，並基於第24週復發率之正常近似值。

## 藥物動力學

【0208】 針對烏帕替尼30 mg QD，模型估計之中位數（90%預測區間）穩態(SS) $C_{avg}$在患有SLE之對象中為28.4 (19.1 – 46.6) ng/mL。

## 功效終點之暴露-反應

【0209】 **圖5A至圖5C**中顯示在第24週烏帕替尼穩態(SS) $C_{avg}$與功效反應之間關係的四分位圖。具體而言，**圖5A**係第24週時針對SLE反應指數(SRI-4)及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD之功效終點的烏帕替尼功效的暴露-反應四分位圖，**圖5B**係第24週時針對基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)之功效終點的烏帕替尼功效的暴露-反應四分位圖，以及**圖5C**係第24週時針對SLE反應指數(SRI-4)之功效終點的烏帕替尼功效的暴露-反應四分位圖。基於邏輯回歸分析，第24週時，烏帕替尼血漿暴露與SRI-4及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量、SRI-4、及BICLA具有統計學上顯著的關係($p < 0.05$)。

【0210】 研究中評估之烏帕替尼血漿暴露量（與30 mg QD相關聯）未達到功效之平台。

【0211】 最高的烏帕替尼穩態(SS) $C_{avg}$四分位數（等效於45 mg QD暴露）與三個終點中觀測到之最高反應一致相關聯，且為烏帕替尼暴露-反應趨勢之主要驅動因素。暴露-反應模型預測烏帕替尼30 mg UPA QD在第24週時實現SRI-4及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD、BICLA、及SRI-4之中值（90%預測區間）百分比各別係50%（42%至58%）、57%（50%至65%）、及55%（47%至62%），而安慰劑組各別為38%（31%至46%）、39%（32%至46%）、及40%（32%至47%）。烏帕替尼45 mg QD劑量相較於30 mg QD預測可提供6%至8%之更高反應。

**生物標記分析**

【0212】 相較於基線，烏帕替尼30 mg治療組之C3、C4補體及IgM位準顯著降低，以及抗dsDNA自體抗體及IgG位準亦顯著降低。亦觀察到循環記憶B細胞、初始B細胞、及總B細胞增加。

**實例2：烏帕替尼治療全身性紅斑性狼瘡(SLE)之安全性及功效**

【0213】 此係實例1之2期研究的延伸。具體而言，實例1之研究再延長24週至總共48週，以進一步評估烏帕替尼30 mg治療超過24週後功效及安全性的維持。該研究之示意性說明顯示於**圖1**。該研究共包括烏帕替尼30 mg組有62名對象，及安慰劑組有75名對象。

**結果**

**功效**

【0214】 持續治療組之所選功效終點的第24週及第48週結果呈現於**表8**及**圖6至圖9**。值得注意的是，**表8**中第24週之結果係基於最終資料庫；因此，其等與實例1之**表7**中對應的24週值略微不同。

【0215】 在第24週之後，烏帕替尼30 mg組中BICLA及SRI-4之反應率大體上維持不變，而安慰劑組之反應率為保持穩定(SRI-4)或有所下降(BICLA)。烏帕替尼30 mg顯示出比安慰劑更高的反應率（53.2%對25.3%；分層調整治療差異：30.8%；$p < 0.001$）在第48週實現BICLA。烏帕替尼30 mg顯示出比安慰劑更高的反應率（45.2%對32.0%；分層調整治療差異：13.4%；$p = 0.075$）在第48週實現SRI-4。相較於安慰劑，烏帕替尼30 mg亦顯示復發減少及首次復發時間延遲。總體而言，所有資料表明，對於患有中度至重度SLE之對象，烏帕替尼30 mg QD比單獨服用背景藥物提供額外益處。

〔**表8**.〕第24週及第48週之功效結果（完整分析集；持續組）

| 終點 | **PBO (N=75)** | **UPA 30 mg (N=62)** |
|---|---|---|
| **SRI-4 及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg** | | |
| 第 *24* 週；n (%) | 28 (37.3) | 34 (54.8) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 16.9 [1.8, 31.9]，p = 0.028 |
| 第 *48* 週；n (%) | 24 (32.0) | 27 (43.5) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 12.0 [-2.7, 26.7]，p = 0.109 |
| **SRI-4** | | |
| 第 *24* 週；n (%) | 29 (38.7) | 35 (56.5) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 18.1 [3.0, 33.2]，p = 0.018 |

| 終點 | **PBO (N=75)** | **UPA 30 mg (N=62)** |
|---|---|---|
| 第 *48* 週；n (%) | 24 (32.0) | 28 (45.2) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 13.4 [-1.4, 28.2]，p = 0.075 |
| **BICLA** | | |
| 第 *24* 週；n (%) | 32 (42.7) | 36 (58.1) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 13.9 [-2.2, 30.1]，p = 0.091 |
| 第 *48* 週；n (%) | 19 (25.3) | 33 (53.2) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 30.8 [17.6, 44.1]，p < 0.001 |
| **LLDAS** | | |
| 第 *24* 週；n (%) | 10 (13.3) | 28 (45.2) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 31.0 [18.1, 44.0]，p < 0.001 |
| 第 *48* 週；n (%) | 18 (24.0) | 31 (50.0) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 26.6 [12.9, 40.4]，p < 0.001 |
| 潑尼松等效類固醇劑量 | | |
| 第 *24* 週；LS 平均值變化(SE) | (N=56)<br>-0.65 (0.471) | (N=48)<br>-0.62 (0.496) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 0.03 [-1.05, 1.10]，p = 0.963 |
| 第 *48* 週；LS 平均值變化(SE) | (N=40)<br>-1.49 (0.503) | (N=38)<br>-1.20 (0.524) |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 0.28 [-0.90, 1.46]，p = 0.636 |
| 根據 **SELENA SLEDAI** 復發指數之復發 | | |
| 截至第 *24* 週 | | |
| 輕度/中度；事件/**PY [95% CI]** | 2.45 [1.92, 2.99] | 1.76 [1.28, 2.25] |
| **Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值** | | -0.69 [-1.41, 0.03]，p = 0.059 |
| 重度；事件/**PY [95% CI]** | 0.36 [0.16, 0.56] | 0.10 [-0.01, 0.22] |
| **Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值** | | -0.26 [-0.49, -0.02]，p = 0.033 |
| 任何復發；事件/**PY [95% CI]** | 2.81 [2.24, 3.38] | 1.87 [1.37, 2.36] |
| **Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值** | | -0.95 [-1.70, -0.19]，p = 0.014 |
| 截至第 *48* 週 | | |
| 輕度/中度；事件/**PY [95% CI]** | 2.50 [2.09, 2.90] | 1.88 [1.50, 2.26] |

| 終點 | **PBO (N=75)** | **UPA 30 mg (N=62)** |
|---|---|---|
| **Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值** | | -0.62 [-1.17, -0.06]，p = 0.029 |
| 重度；事件/**PY [95% CI]** | 0.33 [0.18, 0.47] | 0.16 [0.05, 0.27] |
| **Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值** | | -0.17 [-0.35, 0.02]，p = 0.074 |
| 任何復發；事件/**PY [95% CI]** | 2.82 [2.39, 3.25] | 2.04 [1.64, 2.43] |
| **Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值** | | -0.78 [-1.37, -0.20]，p = 0.008 |
| **受影響關節總數≥ 6 個之對象中觸痛或腫脹狼瘡關節減少 50%** | | |
| 第 ***24*** **週；n (%)** | 38/59 (64.4) | 40/59 (67.8) |
| **Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值** | | 4.9 [-10.4, 20.1]，p = 0.532 |
| 第 ***48*** **週；n (%)** | 26/59 (44.1) | 34/59 (57.6) |
| **Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值** | | 14.6 [-1.1, 30.4]，p = 0.069 |

CI：信賴區間(confidence interval)。

[1]Adj.Diff:除復發之外，分層調整之治療差異由觀察到的進行總結。

治療差異之P值係基於分類終點之CMH測試及連續終點之MMRM，控制分層因子，並基於直至第24週或直至第48週的復發率之正常近似值。

## 功效終點之暴露-反應

【0216】 第48週時，烏帕替尼與SRI-4及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量、SRI-4、及BICLA存在明顯的暴露-反應關係($p < 0.05$)。烏帕替尼$C_{avg}$與第48週時之功效反應之間關係的四分位圖顯示於**圖10A至圖10C**（各別為SRI-4及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量、SRI-4、及BICLA）。基於邏輯回歸分

析，烏帕替尼與第48週之功效終點之各者（SRI-4及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD、BICLA、及SRI-4）皆存在暴露-反應關係($p < 0.05$)。

【0217】 暴露-反應模型預測烏帕替尼30 mg UPA QD在第48週時實現SRI-4及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量QD、BICLA、及SRI-4之中值（90%預測區間）百分比各別係50%（41%至58%）、56%（47%至64%）、及54%（45%至61%），而安慰劑組各別為34%（25%至44%）、25%（18%至34%）、及32%（24%至42%）。烏帕替尼30 mg QD劑量相較於15 mg QD預測可提供8%至16%之更高功效反應。

**生物標記**

【0218】 第48週之預定義生物標記分析確認在第24週時觀察到的趨勢。亦即，用烏帕替尼30 mg QD治療導致抗dsDNA自體抗體顯著降低及早期降低（JAK抑制劑之已知效應），隨後補體C3及C4位準逐漸正常化。

【符號說明】

無

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向該患者口服投予30 mg烏帕替尼(upadacitinib)。

【請求項2】 一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向該患者口服投予15 mg烏帕替尼(upadacitinib)。

【請求項3】 一種治療患有中度至重度活動性全身性紅斑性狼瘡之人類患者的方法，該方法包含每日一次向該患者口服投予45 mg烏帕替尼(upadacitinib)。

【請求項4】 如請求項3之方法，其中該45 mg烏帕替尼係誘導劑量，接著每日一次向該患者口服投予維持劑量。

【請求項5】 如請求項4之方法，其中該維持劑量係30 mg。

【請求項6】 如請求項4之方法，其中該維持劑量係15 mg。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予52週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松(Prednisone)等效類固醇劑量≤10 mg。

【請求項8】 如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予52週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【請求項9】 如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予52週之後引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BILAG-Based Combined Lupus Assessment, BICLA)反應。

【請求項10】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予52週之後引起狼瘡低疾病活動狀態(Lupus Low Disease Activity State, LLDAS)反應。

【請求項11】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第52週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【請求項12】如請求項1至6中任一項之方法，其中根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment, SELENA) SLEDAI復發指數(SLEDAI Flare Index, SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估直到第52週。

【請求項13】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予48週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【請求項14】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予48週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【請求項15】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予48週之後引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【請求項16】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予48週之後引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【請求項17】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第48週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【請求項18】如請求項1至6中任一項之方法，其中根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每

年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估直到第48週。

【請求項19】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予24週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【請求項20】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予24週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【請求項21】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予24週之後引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【請求項22】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予24週之後引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【請求項23】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第24週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【請求項24】如請求項1至6中任一項之方法，其中根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估直到第24週。

【請求項25】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予20週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【請求項26】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予20週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【請求項27】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予20週之後引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【請求項28】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予20週之後引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【請求項29】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第20週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【請求項30】如請求項1至6中任一項之方法，其中根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估直到第20週。

【請求項31】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予16週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【請求項32】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予16週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【請求項33】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予16週之後引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【請求項34】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予16週之後引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【請求項35】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第16週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【請求項36】如請求項1至6中任一項之方法，其中根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估直到第16週。

【請求項37】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予12週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【請求項38】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予12週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【請求項39】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予12週之後引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【請求項40】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予12週之後引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【請求項41】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第12週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【請求項42】如請求項1至6中任一項之方法，其中根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估直到第12週。

【請求項43】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予8週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【請求項44】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予8週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【請求項45】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予8週之後引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【請求項46】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予8週之後引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【請求項47】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第8週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【請求項48】如請求項1至6中任一項之方法，其中根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估直到第8週。

【請求項49】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予4週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應及潑尼松等效類固醇劑量≤10 mg。

【請求項50】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予4週之後引起SLE反應指數(SRI)-4反應。

【請求項51】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予4週之後引起基於BILAG之綜合狼瘡評估(BICLA)反應。

【請求項52】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法在首次每日投予4週之後引起狼瘡低疾病活動狀態(LLDAS)反應。

【請求項53】如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法導致類固醇負荷之減少，其係以第4週時潑尼松等效類固醇劑量相對於基線的變化來評估。

【請求項54】如請求項1至6中任一項之方法，其中根據紅斑性狼瘡雌激素安全性國家評估(SELENA) SLEDAI復發指數(SFI)，該方法導致減少每位患者每年的輕度、中度或重度復發次數（各別及總體），其係根據每個對象的復發次數及類型（輕度/中度、重度及任何類型）進行評估直到第4週。

【請求項55】如請求項1至54中任一項之方法，其中該方法導致抗dsDNA自體抗體以及補體C3及C4的位準顯著降低。

【請求項56】如請求項1至55中任一項之方法，其中該方法導致循環記憶B細胞、初始B細胞、及總B細胞之數目顯著增加。

【請求項57】如請求項1至56中任一項之方法，其中該患者對一或多種疾病調節抗風濕藥物反應不足或不耐受。

【請求項58】如請求項1至57中任一項之方法，其中該患者對胺甲喋呤反應不足或不耐受。

【請求項59】如請求項1至58中任一項之方法，其中該患者對抗瘧疾劑反應不足或不耐受。

【請求項60】如請求項1至59中任一項之方法，其中該患者對免疫調節劑反應不足或不耐受。

【請求項61】如請求項1至60中任一項之方法，其中該患者對皮質類固醇反應不足或不耐受。

【請求項62】如請求項1至61中任一項之方法，其中該患者對潑尼松（或潑尼松等效物）、抗瘧疾劑、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸(mycophenolate)、來氟米特(leflunomide)、環孢素、他克莫司(tacrolimus)、或胺甲喋呤反應不足或不耐受。

【請求項63】如請求項1至62中任一項之方法，其中該患者對貝利單抗(belimumab)反應不足或不耐受。

【請求項64】如請求項1至63中任一項之方法，其中該患者對利妥昔單抗(rituximab)反應不足或不耐受。

【請求項65】如請求項1至64中任一項之方法，其中該患者對阿尼魯單抗(anifrolumab)反應不足或不耐受。

【請求項66】如請求項1至65中任一項之方法，其中該患者以抗瘧疾劑併用治療。

【請求項67】如請求項1至66中任一項之方法，其中該患者以免疫調節劑併用治療。

【請求項68】如請求項1至67中任一項之方法，其中該患者以皮質類固醇併用治療。

【請求項69】如請求項1至68中任一項之方法，其中該患者以潑尼松（或潑尼松等效物）、抗瘧疾劑、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸(mycophenolate)、來氟米特(leflunomide)、環孢素、他克莫司(tacrolimus)、或胺甲喋呤併用治療。

【請求項70】如請求項1至69中任一項之方法，其中該患者以胺甲喋呤併用治療。

【請求項71】如請求項1至70中任一項之方法，其中該患者以硫唑嘌呤併用治療。

【請求項72】如請求項1至71中任一項之方法，其中該患者以黴酚酸酯(mycophenolate mofetil)併用治療。

【請求項73】如請求項1至72中任一項之方法，其中該患者以黴酚酸鈉併用治療。

【請求項74】如請求項1至73中任一項之方法，其中該患者以羥氯喹併用治療。

【請求項75】如請求項1至74中任一項之方法，其中該患者以氯喹併用治療。

【請求項76】如請求項1至75中任一項之方法，其中該患者以奎納克林(quinacrine)併用治療。

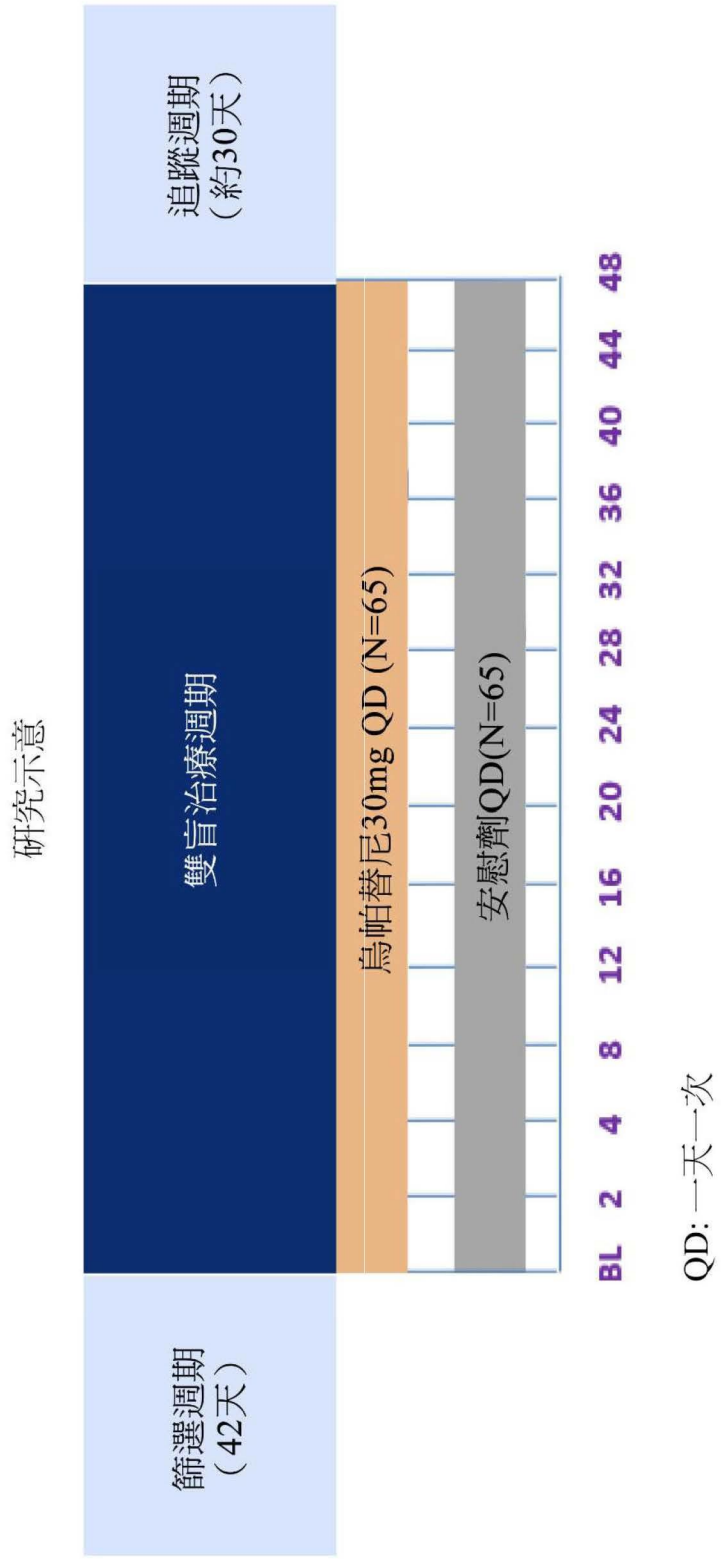
【請求項77】如請求項1至76中任一項之方法，其中該患者以來氟米特併用治療。

【請求項78】如請求項1至77中任一項之方法，其中該患者以環孢素併用治療。

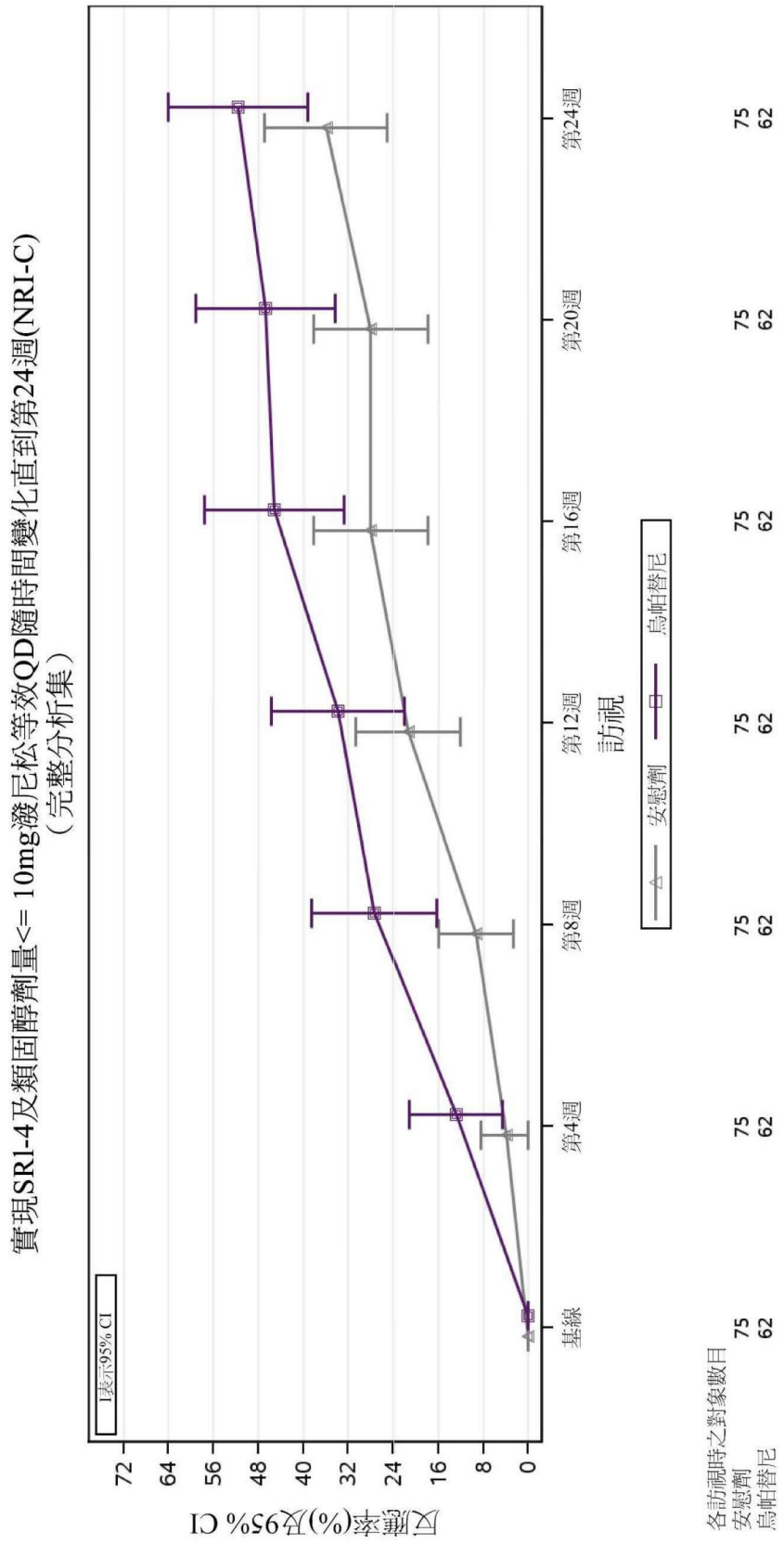
【請求項79】如請求項1至78中任一項之方法，其中該患者以他克莫司併用治療。

【請求項80】如請求項1至79中任一項之方法，其中該患者以潑尼松或潑尼松等效物併用治療。

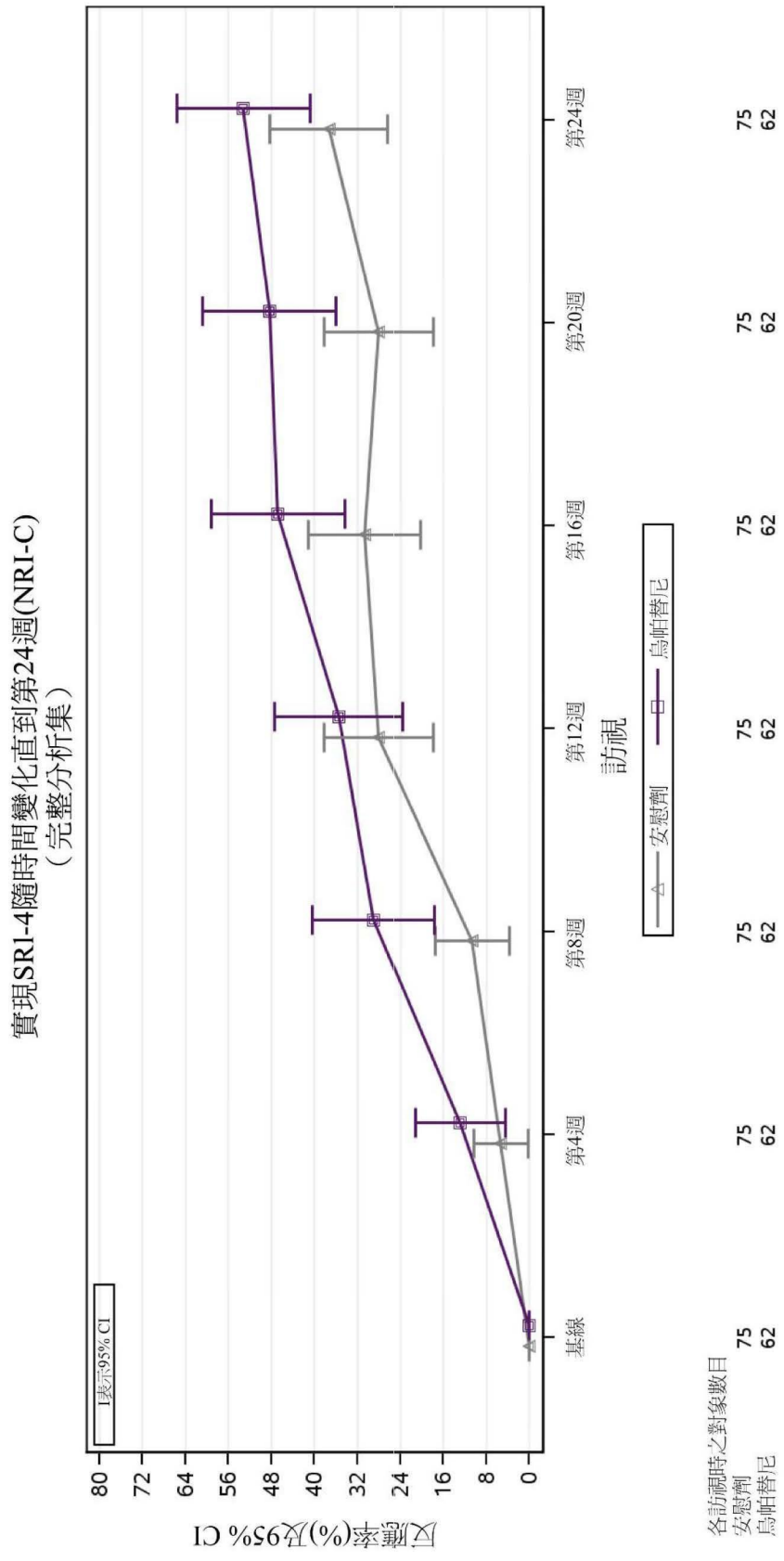
# 【發明圖式】


研究示意
篩選週期
（42天）
雙盲治療週期
追蹤週期
（約30天）
烏帕替尼30mg QD (N=65)
安慰劑QD(N=65)
BL 2 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
QD: 一天一次

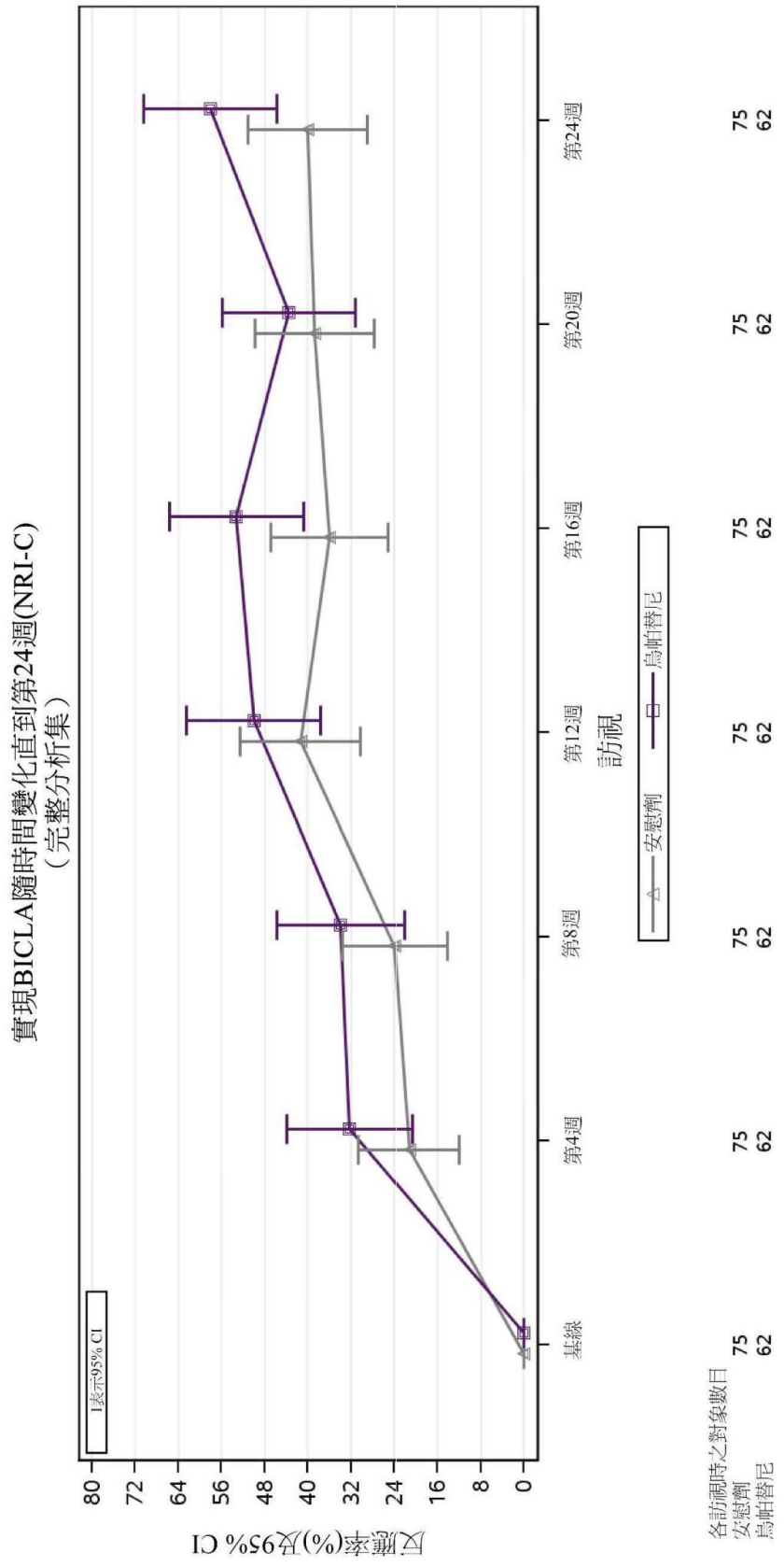
【圖1】


實現SRI-4及類固醇劑量<= 10mg潑尼松等效QD隨時間變化直到第24週(NRI-C)
（完整分析集）
I表示95% CI
反應率(%)及95% CI
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基線
第4週
第8週
第12週
第16週
第20週
第24週
訪視
安慰劑
烏帕替尼
各訪視時之對象數目
安慰劑 75 75 75 75 75
烏帕替尼 62 62 62 62 62

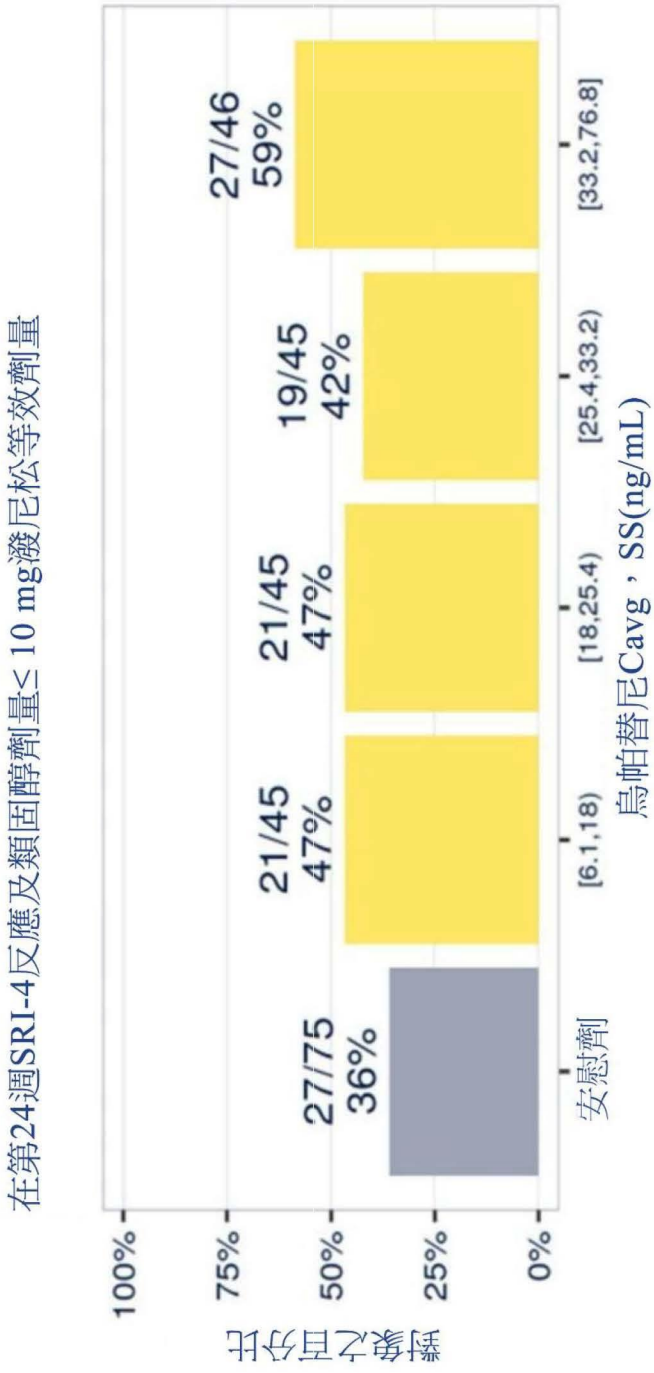
【圖2】


實現SRI-4隨時間變化直到第24週(NRI-C)
（完整分析集）
I表示95% CI
反應率(%)及95% CI
80
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基線
第4週
第8週
第12週
第16週
第20週
第24週
訪視
安慰劑
烏帕替尼
各訪視時之對象數目
安慰劑 75 75 75 75 75
烏帕替尼 62 62 62 62 62

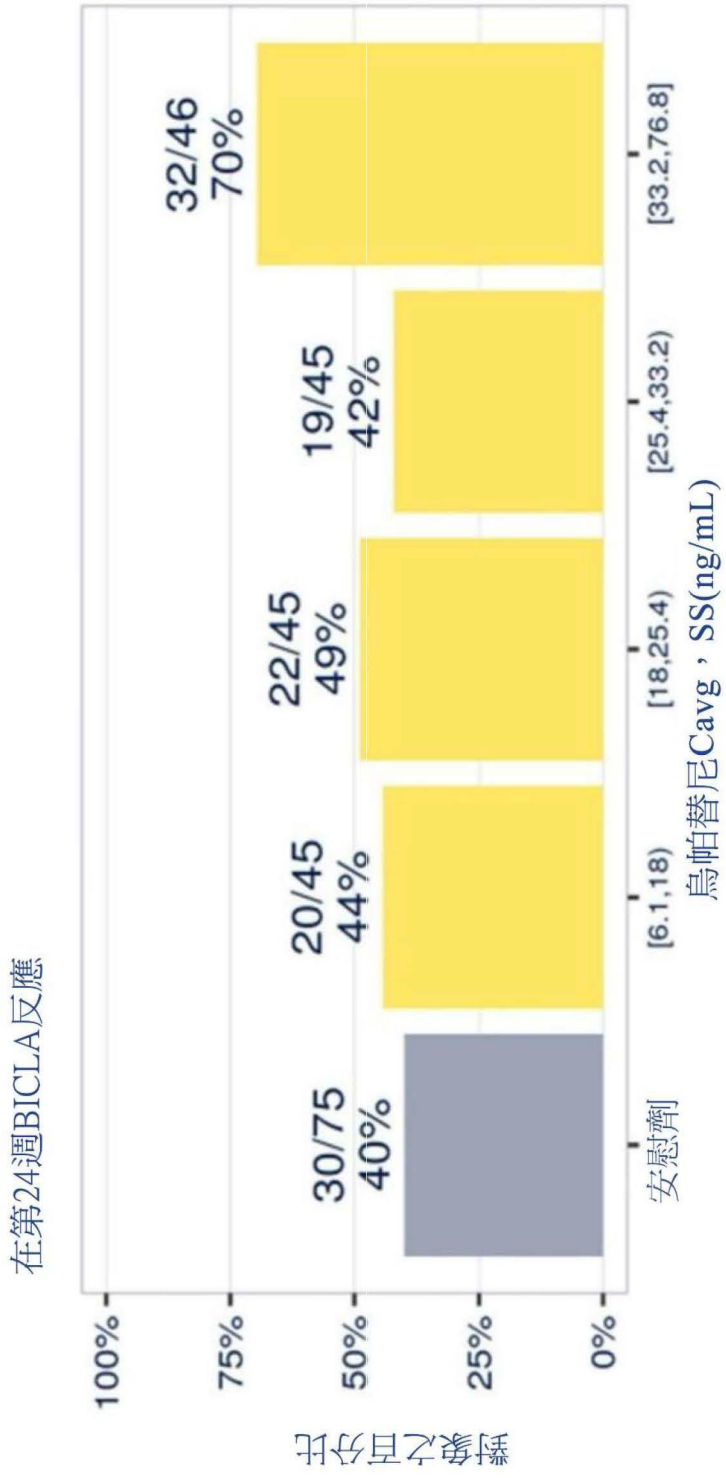
【圖3】


實現BICLA隨時間變化直到第24週(NRI-C)
（完整分析集）
I表示95% CI
反應率(%)及95% CI
80
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基線
第4週
第8週
第12週
第16週
第20週
第24週
訪視
安慰劑
烏帕替尼
各訪視時之對象數目
安慰劑 75 75 75 75 75
烏帕替尼 62 62 62 62 62

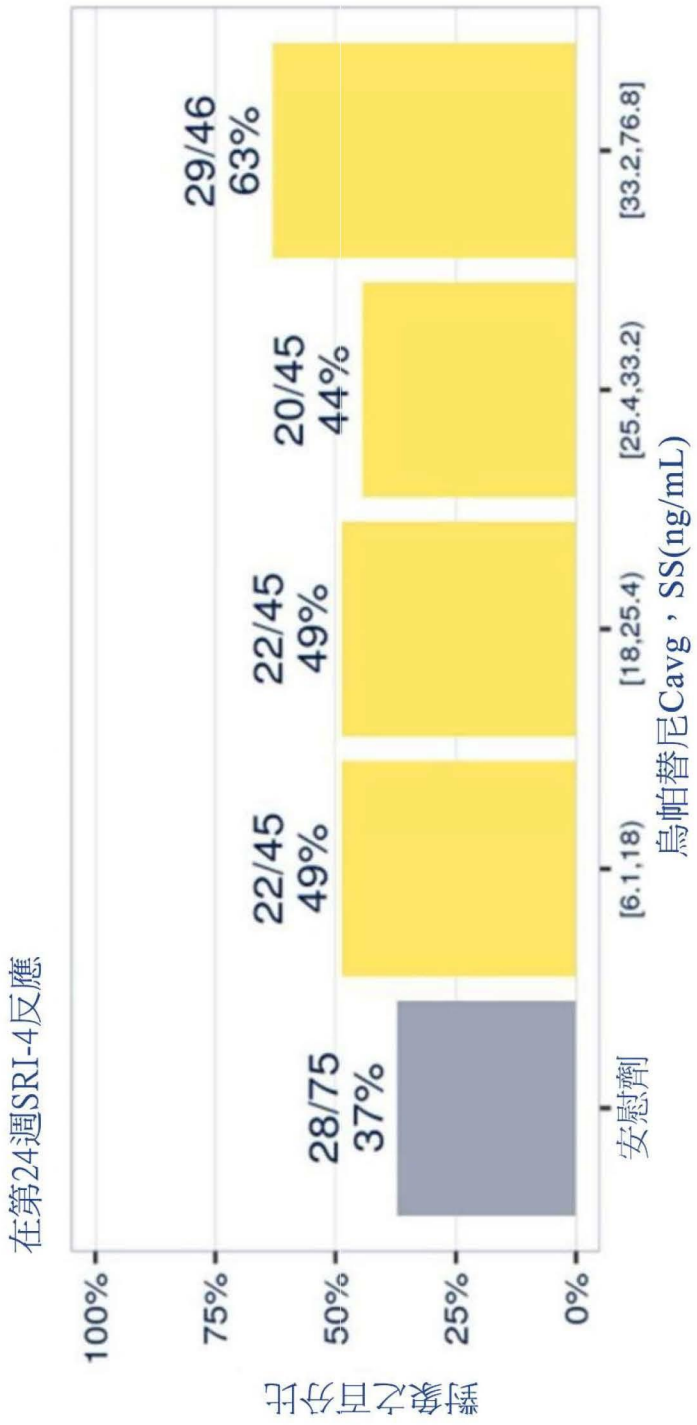
【圖4】


在第24週SRI-4反應及類固醇劑量≤ 10 mg潑尼松等效劑量
對象之百分比
100%
75%
50%
25%
0%
27/75
36%
21/45
47%
21/45
47%
19/45
42%
27/46
59%
安慰劑
[6.1,18)
[18,25.4)
[25.4,33.2)
[33.2,76.8]
烏帕替尼Cavg，SS(ng/mL)

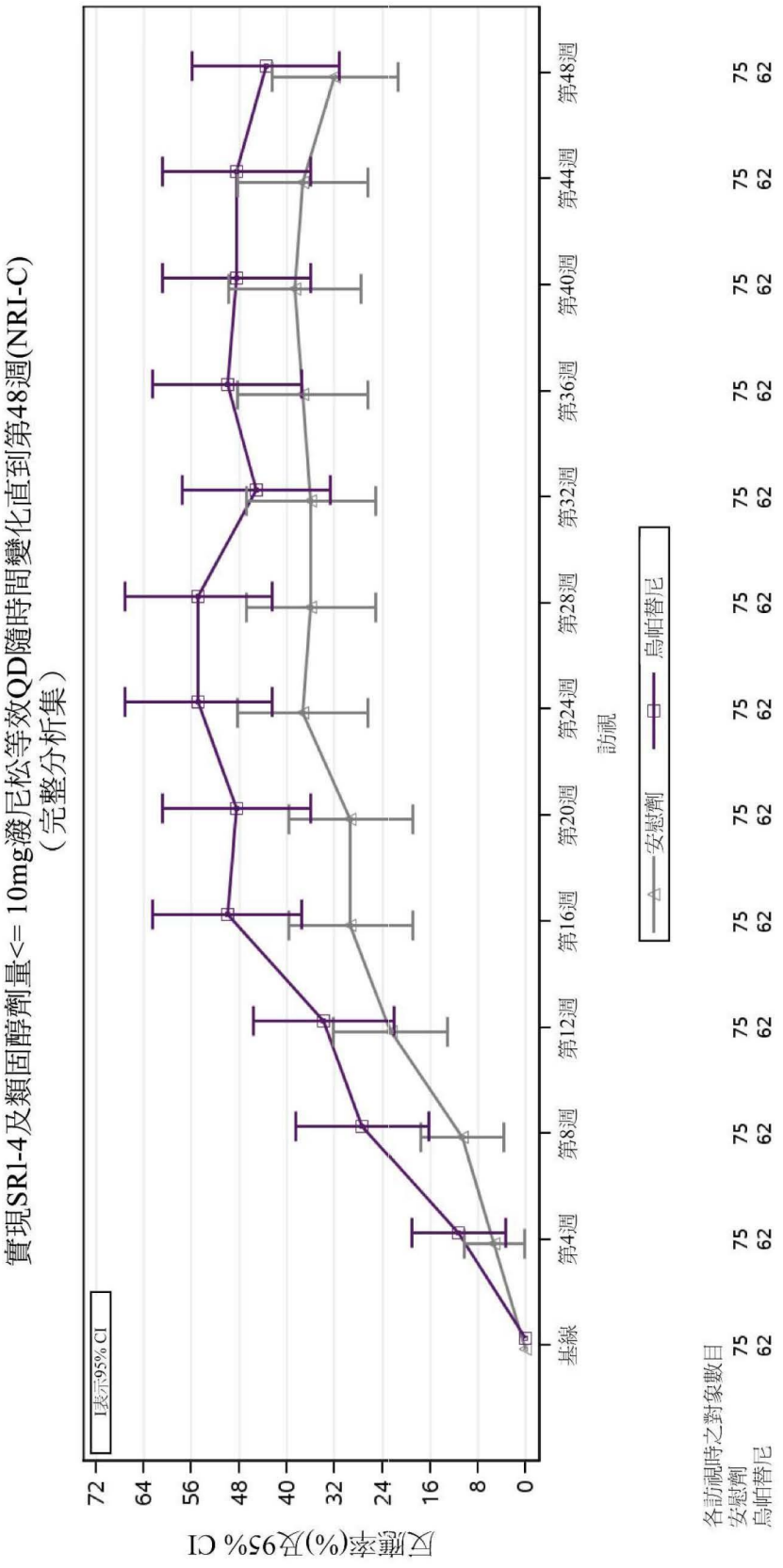
【圖5A】


在第24週BICLA反應
100%
75%
50%
25%
0%
30/75
40%
20/45
44%
22/45
49%
19/45
42%
32/46
70%
安慰劑
[6.1,18)
[18,25.4)
[25.4,33.2)
[33.2,76.8]
烏帕替尼Cavg，SS(ng/mL)
對象之百分比

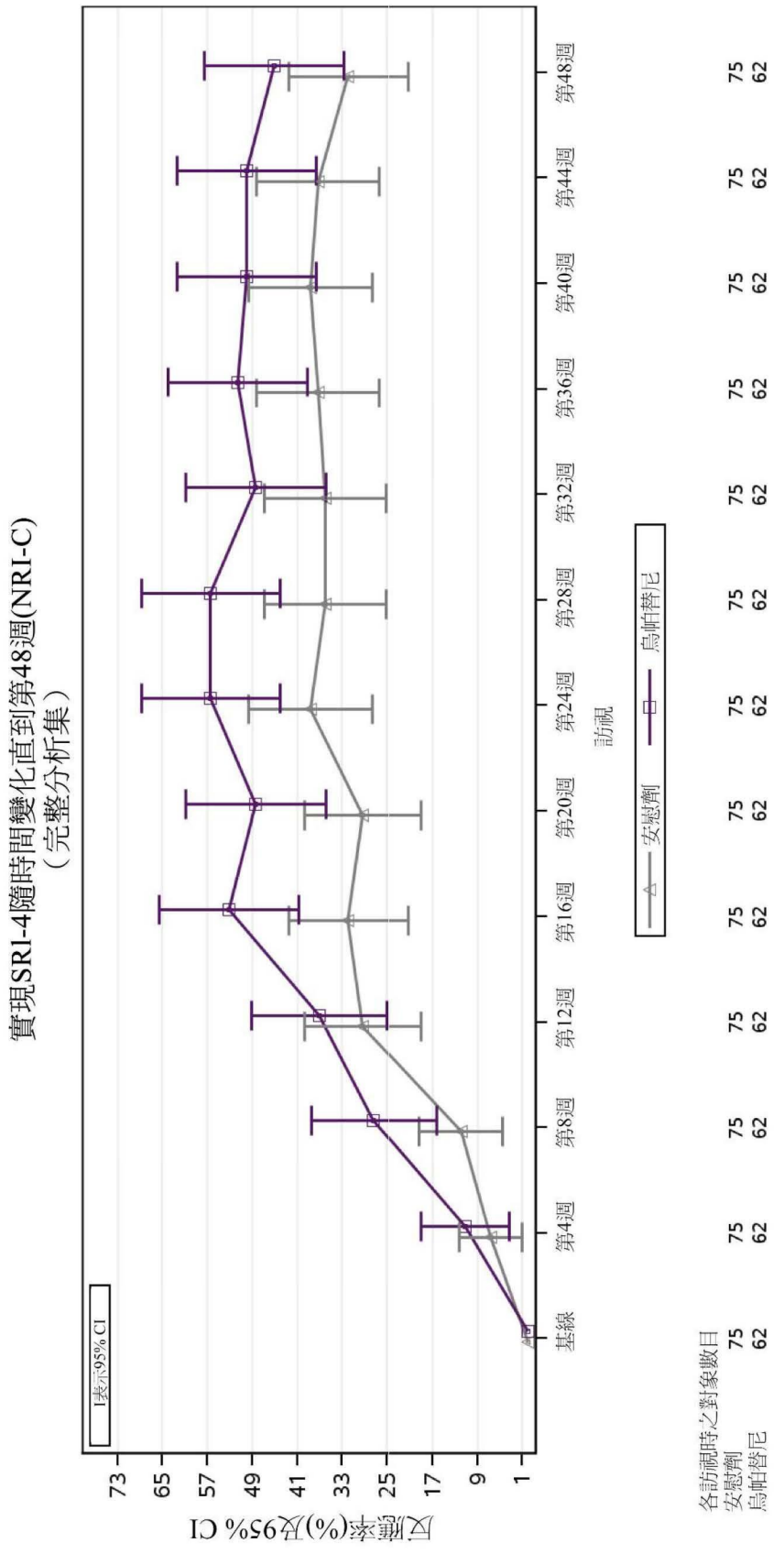
【圖5B】


在第24週SRI-4反應
對象之百分比
100%
75%
50%
25%
0%
28/75
37%
22/45
49%
22/45
49%
20/45
44%
29/46
63%
安慰劑
[6.1,18)
[18,25.4)
[25.4,33.2)
[33.2,76.8]
烏帕替尼Cavg，SS(ng/mL)

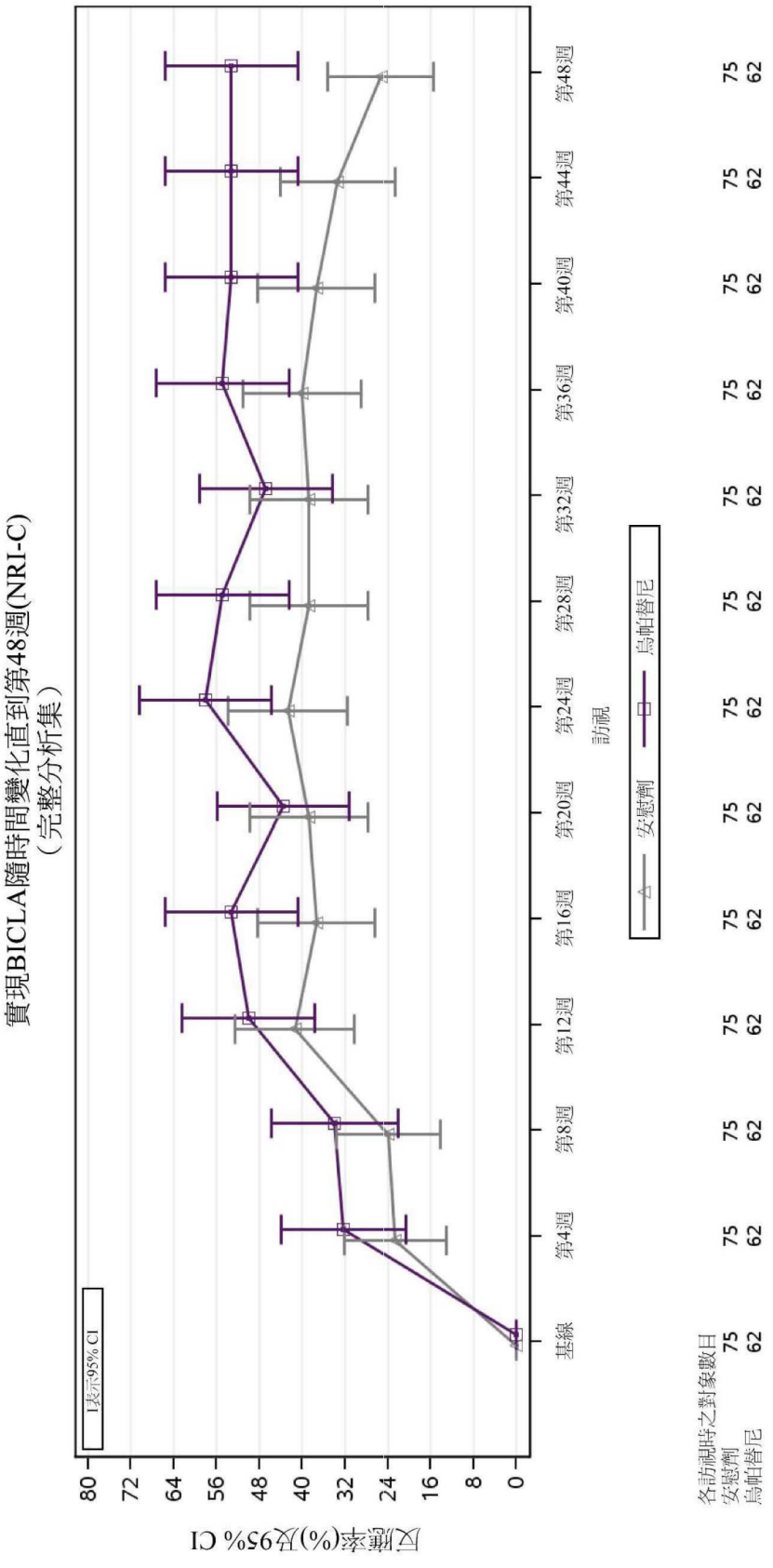
【圖5C】


實現SR1-4及類固醇劑量<= 10mg潑尼松等效QD隨時間變化直到第48週(NRI-C)
（完整分析集）
反應率(%)及95% CI
I表示95% CI
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基線
第4週
第8週
第12週
第16週
第20週
第24週
第28週
第32週
第36週
第40週
第44週
第48週
訪視
安慰劑
烏帕替尼
各訪視時之對象數目
安慰劑 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75
烏帕替尼 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62

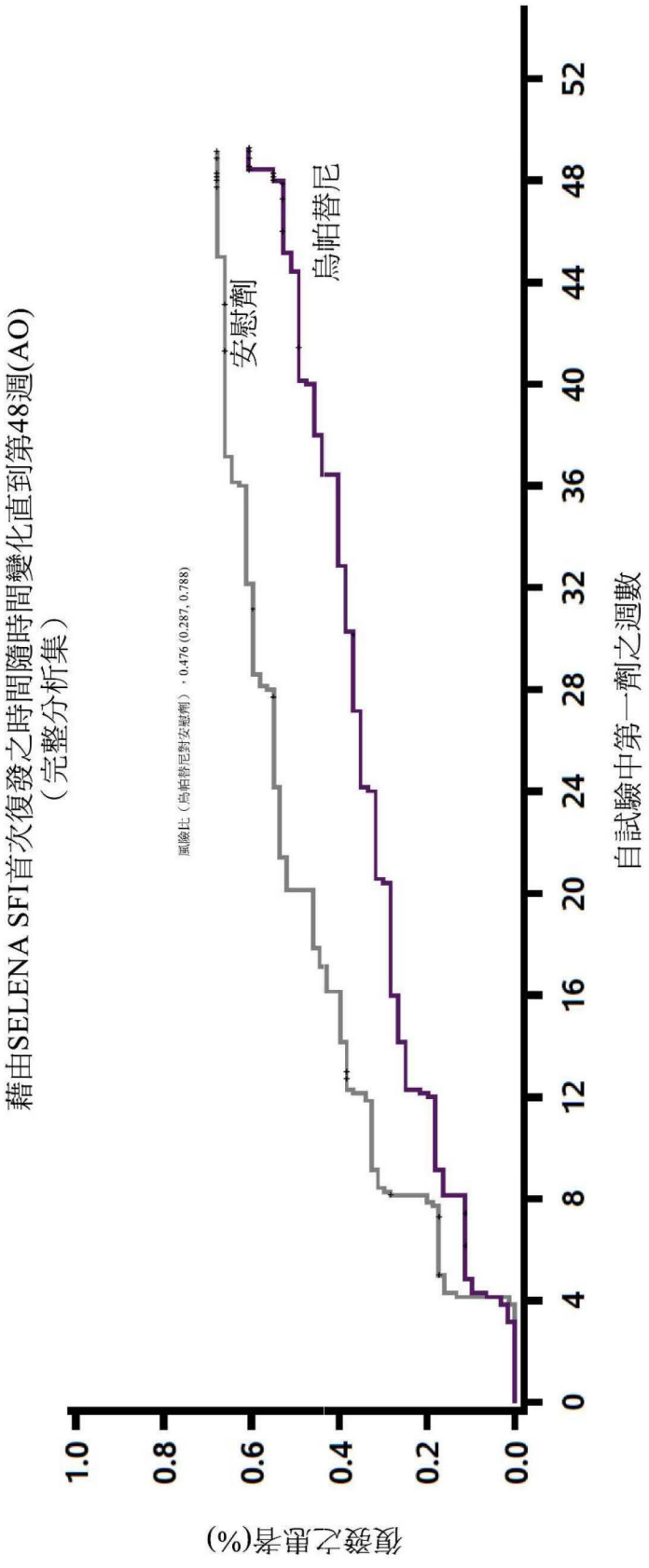
【圖6】


實現SRI-4隨時間變化直到第48週(NRI-C)
（完整分析集）
I表示95% CI
反應率(%)及95% CI
73
65
57
49
41
33
25
17
9
1
基線
第4週
第8週
第12週
第16週
第20週
第24週
第28週
第32週
第36週
第40週
第44週
第48週
訪視
安慰劑
烏帕替尼
各訪視時之對象數目
安慰劑 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75
烏帕替尼 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62

【圖7】


實現BICLA隨時間變化直到第48週(NRI-C)
（完整分析集）
I表示95% CI
反應率(%)及95% CI
80
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基線
第4週
第8週
第12週
第16週
第20週
第24週
第28週
第32週
第36週
第40週
第44週
第48週
訪視
安慰劑
烏帕替尼
各訪視時之對象數目
安慰劑 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75
烏帕替尼 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62

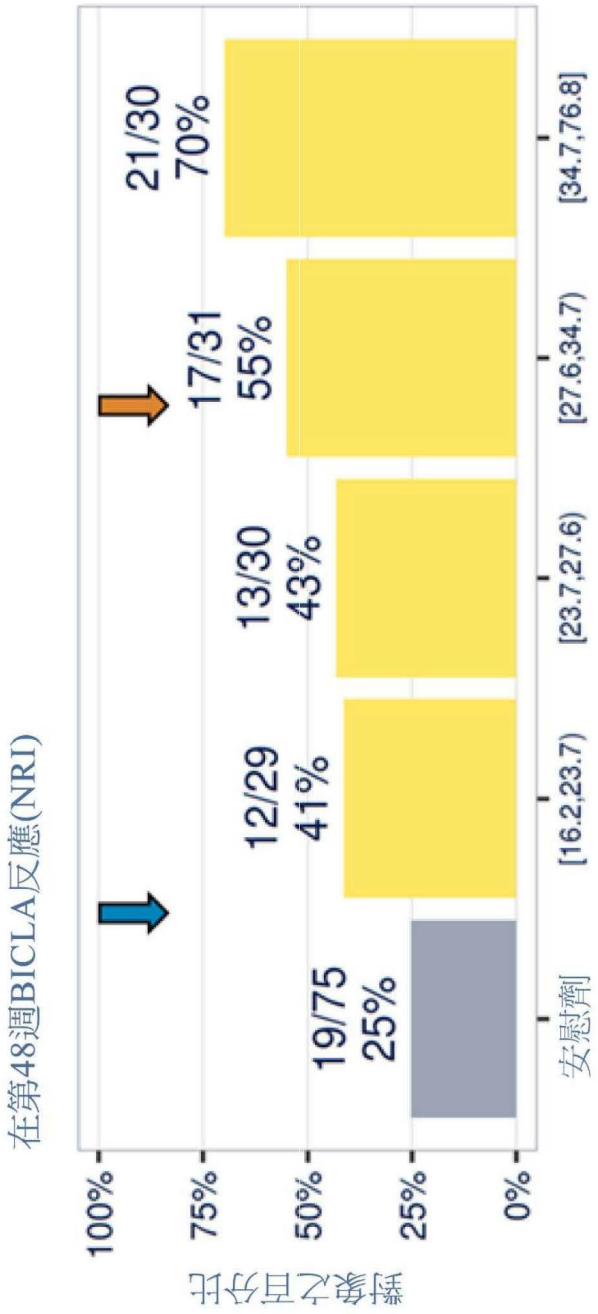
【圖8】


藉由SELENA SFI首次復發之時間隨時間變化直到第48週(AO)
（完整分析集）
風險比（烏帕替尼對安慰劑），0.476 (0.287, 0.788)
安慰劑
烏帕替尼
復發之患者(%)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
自試驗中第一劑之週數

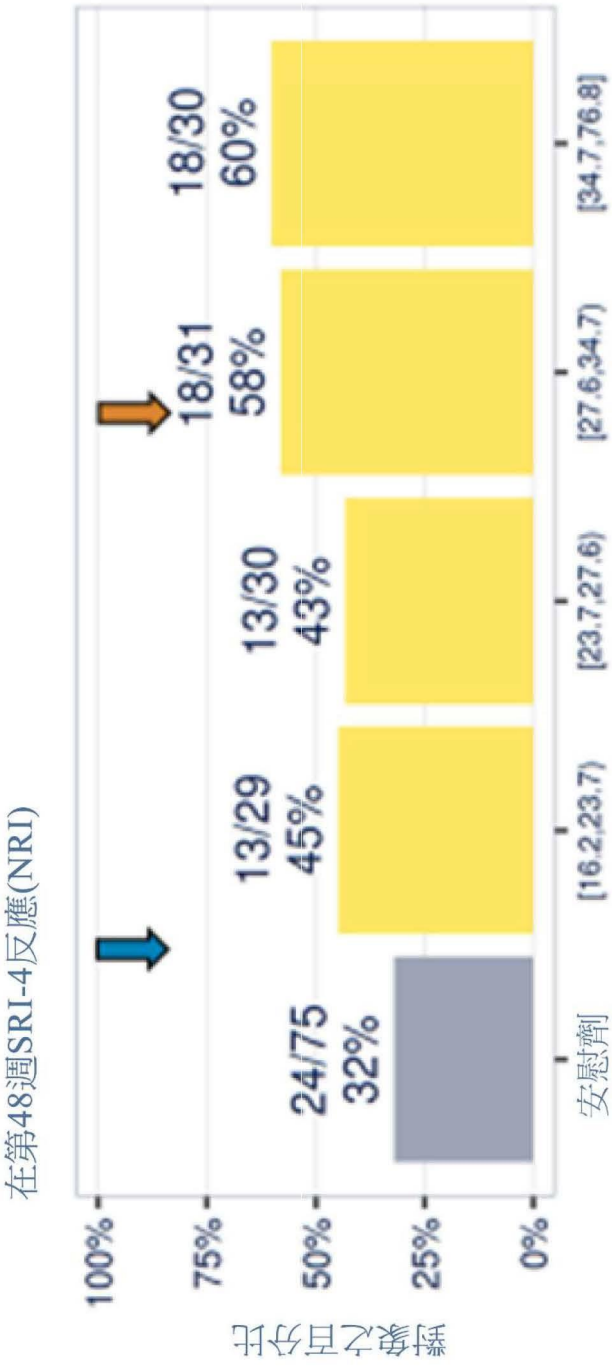
【圖9】


30 mg QD中位數$C_{avg}$
15 mg QD中位數$C_{avg}$
在第48週SRI-4反應及類固醇劑量≤ 10mg潑尼松等效劑量
對象之百分比
100%
75%
50%
25%
0%
24/75
32%
13/29
45%
13/30
43%
17/31
55%
16/30
53%
安慰劑
[16.2,23.7)
[23.7,27.6)
[27.6,34.7)
[34.7,76.8]

【圖10A】


在第48週BICLA反應(NRI)
對象之百分比
100%
75%
50%
25%
0%
19/75
25%
12/29
41%
13/30
43%
17/31
55%
21/30
70%
安慰劑]
[16.2,23.7)
[23.7,27.6)
[27.6,34.7)
[34.7,76.8]

【圖10B】


在第48週SRI-4反應(NRI)
對象之百分比
100%
75%
50%
25%
0%
24/75
32%
13/29
45%
13/30
43%
18/31
58%
18/30
60%
安慰劑
[16.2,23.7)
[23.7,27.6)
[27.6,34.7)
[34.7,76.8]

【圖10C】