



(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 202419103 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 16 日

(21) 申請案號：112135625

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 07 日

(51) Int. Cl. :

*A61K39/395 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)**A61P19/02 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/03/07

歐洲專利局

16305253.3

2016/05/20

歐洲專利局

16170664.3

2016/09/05

歐洲專利局

16306111.2

(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：包爾 迪波拉 BAUER, DEBORAH (US)；勃狄 亞歷山大 BODDY, ALEXANDER

(GB)；格林漢 尼爾 GRAHAM, NEIL (US)；林 永 LIN, YONG (US)；帕里諾

賈尼 PARRINO, JANIE (US)；帕特爾 拉胡 PATEL, RAHUL (US)；汎阿德勒

斯伯格 珍奈特 VAN ADELSBERG, JANET (US)；汎霍赫斯特拉騰 胡貝特 VAN

HOOGSTRATEN, HUBERT (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：14 項 圖式數：0 共 73 頁

(54) 名稱

用於治療類風濕性關節炎之組成物及方法

(57) 摘要

本發明是有關於抗-IL6 受體抗體的用途，其以單一療法用於治療類風濕性關節炎及用於改善罹患類風溼性關節炎的個體的身體機能與生活品質。

The present invention relates to the use of an anti-IL6 receptor antibody in monotherapy for treating rheumatoid arthritis and for improving the physical function and the quality of life of a subject suffering from rheumatoid arthritis.

## 發明摘要

### 【發明名稱】(中文/英文)

用於治療類風濕性關節炎之組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING RHEUMATOID  
ARTHRITIS

### 【中文】

本發明是有關於抗-IL6受體抗體的用途，其以單一療法用於治療類風濕性關節炎及用於改善罹患類風溼性關節炎的個體的身體機能與生活品質。

### 【英文】

The present invention relates to the use of an anti-IL6 receptor antibody in monotherapy for treating rheumatoid arthritis and for improving the physical function and the quality of life of a subject suffering from rheumatoid arthritis.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**無

**【本代表圖之符號簡單說明】：**無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

用於治療類風濕性關節炎之組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING RHEUMATOID  
ARTHRITIS

## 相關申請案

本申請案請求於2016年3月7日提申之歐洲專利申請案第16305253.3號、於2016年5月20日提申之歐洲專利申請案第16170664.3號以及於2016年9月5日提申之歐洲申請案第16306111.2號的優先權，這些專利申請案的每一者以全文引用的方式併入本文中。

## 【技術領域】

本發明是有關於類風溼性關節炎的領域。更具體而言，本發明是有關於改善罹患類風濕性關節炎之個體的身體機能的方法、改善罹患類風濕性關節炎之個體的健康相關品質的方法，以及治療罹患類風濕性關節炎之個體的類風濕性關節炎的方法，其包含以單一療法向個體投予抗-IL6受體抗體。

## 【先前技術】

在北美及歐洲，估計每年有約0.5%至1%成年人口罹患類風溼性關節炎(RA)。RA好發於女性甚過男性兩倍，且40歲以上女性的發生率最高。

RA的特徵在於多個關節內的持續性滑膜炎以及軟骨與骨骼受到進行性破壞。疾病的特點為對稱性多關節炎，主要涉及手部與足部的小關節。發炎性過程也瞄準其他器官，主要為骨髓(貧血)、眼睛(鞏膜炎、異位鞏膜

炎)、肺臟(間質性肺炎、胸膜炎)、心臟(心包炎)以及皮膚(結節、白血球破碎性血管炎)。全身性發炎是透過實驗室異常以及臨床症狀來進行特徵鑑定，實驗室異常為諸如貧血、紅血球沉降速率增加、纖維蛋白原與C反應性蛋白(CRP)，而臨床症狀包括疲倦、體重減輕、罹病關節區域的肌肉萎縮。多株高效價類風濕性因子以及抗環狀瓜胺酸化肽(抗-CCP)抗體的出現提供了免疫失調的證據。已估算有65%至70%的RA患者具有進行性疾病，導致關節破壞、失能以及過早死亡。

除了改善RA患者的臨床症狀以外，在改善RA患者之身體機能以及健康相關品質方面的興趣日益增加。事實上，除了要評估患者健康狀態(有或沒有疾病)的常見儀器以外，臨床醫師以及臨床人員開發出新的儀器來測量患者的身體機能與生活品質，身體機能與生活品質對於臨床醫師來說是有用的參數，用來評估其患者對特定治療的整體反應。舉例來說，透過詢問患者的何種健康狀況會讓他們無法做什麼，以及他們對這些限制的情緒反應，生活質量超出了殘疾/失能和障礙的連續性。生活質量也反映了個體的私人、社會和經濟資源的影響，以及這些影響與健康狀態交互作用的方式(British Journal of Rheumatology 1997; 36 : 884-888)。RA患者的身體機能評估通常會考量到上肢的精細運動、下肢的運動活動以及涉及上肢和下肢的活動。這些參數現在被臨床醫師、臨床人員和管制機關廣泛用來比較要提供給RA患者的不同治療選項。在某些情況下，具有相似效力特徵的兩種治療可能具有不同的生活品質或身體機能改善概況。

### 【發明內容】

本發明的發明人已證明，以單一療法投予的抗-IL6受體抗體對於治療RA能夠顯示出顯著效力，而且也能夠顯著改善罹患RA之個體的身體機能與生活品質。

下面列出本發明之具體例的實例：

#### 具體例1

一種改善罹患類風濕性關節炎之個體的身體機能的方法，包含向個體投予抗體，其中：

- 該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1的重鏈可變區，以及含有序列SEQ ID NO：2的輕鏈可變區，
- 以150 mg或200 mg每兩週一次皮下投予該抗體，
- 在投予抗體的過程中，不向個體投予任何其他疾病調節抗風濕藥(DMARD)，以及
- 先前向個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效。

#### 具體例2

如具體例1之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.22。

#### 具體例3

如具體例1或2之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.30。

#### 具體例4

如具體例1至3中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.4。

#### 具體例5

如具體例1至4中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.50。

#### 具體例6

如具體例1至5中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.60。

#### 具體例7

如具體例1至6中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.61。

#### 具體例8

一種改善罹患類風濕性關節炎之個體的健康相關生活品質的方法，包含向個體投予抗體，其中：

- 該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1的重鏈可變區，以及含有序列SEQ ID NO：2的輕鏈可變區，
- 以150 mg或200 mg每兩週一次皮下投予該抗體，
- 在投予抗體的過程中，不向個體投予任何其他疾病調節抗風濕藥(DMARD)，以及
- 先前向個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效。

#### 具體例9

如具體例8之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少2.5。

#### 具體例10

如具體例8或9之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少3。

#### 具體例11

如具體例8至10中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體

在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少4。

#### 具體例12

如具體例8至11中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少5。

#### 具體例13

如具體例8至12中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少6。

#### 具體例14

如具體例8至13中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少7。

#### 具體例15

如具體例8至14中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少8。

#### 具體例16

如具體例8至15中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少8.74。

#### 具體例17

一種治療個體之類風濕性關節炎的方法，包含向個體投予抗體，其中：

- 該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1的重鏈可變區，以及含有序列SEQ ID NO：2的輕鏈可變區，
- 以150 mg或200 mg每兩週一次皮下投予該抗體，
- 在投予抗體的過程中，不向個體投予任何其他疾病調節抗風濕藥(DMARD)，以及
- 先前向個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節

炎治療無效。

#### 具體例18

如具體例17之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在美國風濕病學會核心組疾病指標(American College of Rheumatology core set disease index)中達到改善20% (ACR20)。

#### 具體例19

如具體例17或18之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在美國風濕病學會核心組疾病指標中達到改善50% (ACR50)。

#### 具體例20

如具體例17至19中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在美國風濕病學會核心組疾病指標中達到改善70% (ACR70)。

#### 具體例21

如具體例17至20中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在疾病活動性計分28-紅血球沉降速率(DAS28-ESR)中相對於基線(BL)的變化達到至少2。

#### 具體例22

如具體例17至21中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在疾病活動性計分28-紅血球沉降速率(DAS28-ESR)中相對於基線(BL)的變化達到至少2.5。

#### 具體例23

如具體例17至22中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體在疾病活動性計分28-紅血球沉降速率(DAS28-ESR)中相對於基線(BL)的變化達到至少3、至少3.2或約3.28。

#### 具體例24

如具體例17至23中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個

體達到DAS28-ESR計分低於3.2。

#### 具體例25

如具體例17至23中任一項之方法，其中在投予抗體至少24週後，該個體達到DAS28-ESR計分低於2.6。

#### 具體例26

如具體例1至25中任一項之方法，其中先前透過投予一或多種不同於抗體之疾病調節抗風濕藥(DMARD)來治療類風濕性關節炎無效的個體是對一或多種DMARD沒有充分反應或具不耐性的個體。

#### 具體例27

如具體例1至26中任一項之方法，其中先前透過投予至少一種不同於抗體之DMARD來治療類風濕性關節炎無效的個體是先前對投予胺甲喋呤(methotrexate)治療類風溼性關節炎無效的個體。

#### 具體例28

如具體例1至27中任一項之方法，其中先前透過投予一或多種不同於抗體之DMARD來治療類風濕性關節炎無效的個體是對胺甲喋呤沒有充分反應或具不耐性的個體。

#### 具體例29

如具體例1至28中任一項之方法，其中該名罹患類風溼性關節炎的個體是罹患中度至重度活動性類風溼性關節炎的個體。

#### 具體例30

如具體例1至29中任一項之方法，其中抗體是用預填充注射器投予。

#### 具體例31

如具體例1至30中任一項之方法，其中抗體是用自動注射器投予。

#### 具體例32

如具體例1至31中任一項之方法，其中抗體是以在含有21 mM組胺酸、

45 mM精胺酸、0.2% (w/v)聚山梨糖醇酯20、5% (w/v)蔗糖的pH 6.0緩衝水溶液中的形式投予。

#### 具體例33

如具體例32之方法，其中該溶液包含至少130 mg/mL抗體。

#### 具體例34

如具體例32之方法，其中該溶液包含131.6 mg/mL抗體。

#### 具體例35

如具體例32之方法，其中該溶液包含175 mg/mL抗體。

#### 具體例36

如具體例1至35中任一項的方法，其中抗體(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)是沙魯單抗(sarilumab)。

#### 具體例37

一種抗體，用於改善罹患類風濕性關節炎之個體的身體機能的方法，其中：

- 該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1的重鏈可變區，以及含有序列SEQ ID NO：2的輕鏈可變區，
- 以150 mg或200 mg每兩週一次向個體皮下投予該抗體，
- 在投予抗體的過程中，不向個體投予任何其他疾病調節抗風濕藥(DMARD)，以及
- 先前向個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效。

#### 具體例38

如具體例37使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.22。

#### 具體例39

如具體例37或38使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.30。

#### 具體例40

如具體例37至39中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.4。

#### 具體例41

如具體例37至40中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.50。

#### 具體例42

如具體例37至41中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.60。

#### 具體例43

如具體例37至42中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)中相對於基線(BL)的變化達到至少0.61。

#### 具體例44

一種抗體，用於改善罹患類風濕性關節炎之個體的健康相關生活品質的方法，其中：

- 該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1的重鏈可變區，以及含有序列SEQ ID NO：2的輕鏈可變區，
- 以150 mg或200 mg每兩週一次向個體皮下投予該抗體，

- 在投予抗體的過程中，不向個體投予任何其他疾病調節抗風濕藥 (DMARD)，以及
- 先前向個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效。

#### 具體例45

如具體例44使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少2.5。

#### 具體例46

如具體例44或45使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少3。

#### 具體例47

如具體例44至46中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少4。

#### 具體例48

如具體例44至47中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少5。

#### 具體例49

如具體例44至48中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少6。

#### 具體例50

如具體例44至49中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到

至少7。

#### 具體例51

如具體例44至50中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到至少8。

#### 具體例52

如具體例44至51中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在簡式-36身體構面量表(SF-36 PCS)中相對於基線(BL)的變化達到8.74。

#### 具體例53

一種抗體，用於治療個體之類風溼性關節炎的方法，其中：

- 該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1的重鏈可變區，以及含有序列SEQ ID NO：2的輕鏈可變區，
- 以150 mg或200 mg每兩週一次向個體皮下投予該抗體，
- 在投予抗體的過程中，不向個體投予任何其他疾病調節抗風濕藥(DMARD)，以及
- 先前向個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效。

#### 具體例54

如具體例53使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在美國風濕病學會核心組疾病指標中達到改善20% (ACR20)。

#### 具體例55

如具體例53或54使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在美國風濕病學會核心組疾病指標中達到改善50% (ACR50)。

#### 具體例56

如具體例53至55中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在美國風濕病學會核心組疾病指標中達到改善70% (ACR70)。

#### 具體例57

如具體例53至56中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在疾病活動性計分28-紅血球沉降速率(DAS28-ESR)中相對於基線(BL)的變化達到至少2。

#### 具體例58

如具體例53至57中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在疾病活動性計分28-紅血球沉降速率(DAS28-ESR)中相對於基線(BL)的變化達到至少2.5。

#### 具體例59

如具體例53至58中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體在疾病活動性計分28-紅血球沉降速率(DAS28-ESR)中相對於基線(BL)的變化達到至少3、至少3.2或約3.28。

#### 具體例60

如具體例53至59中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體達到DAS28-ESR計分低於3.2。

#### 具體例61

如具體例53至60中任一項使用之抗體，其中在投予抗體至少24週後，該個體達到DAS28-ESR計分低於2.6。

#### 具體例62

如具體例37至61中任一項使用之抗體，其中先前透過投予一或多種不同於抗體之疾病調節抗風濕藥(DMARD)來治療類風濕性關節炎無效的個體是對一或多種DMARD沒有充分反應或具不耐性的個體。

#### 具體例63

如具體例37至62中任一項使用之抗體，其中先前透過投予至少一種不同於抗體之DMARD來治療類風濕性關節炎無效的個體是先前對投予胺甲喋呤治療類風濕性關節炎無效的個體。

#### 具體例64

如具體例37至63中任一項使用之抗體，其中先前透過投予一或多種不同於抗體之DMARD來治療類風濕性關節炎無效的個體是對胺甲喋呤沒有充分反應或具不耐性的個體。

#### 具體例65

如具體例37至64中任一項使用之抗體，其中該名罹患類風溼性關節炎的個體是罹患中度活動性類風溼性關節炎至重度活動性類風溼性關節炎的個體。

#### 具體例66

如具體例37至65中任一項使用之抗體，其中抗體是用預填充注射器投予。

#### 具體例67

如具體例37至66中任一項使用之抗體，其中抗體是用自動注射器投予。

#### 具體例68

如具體例37至67中任一項使用之抗體，其中抗體是以在含有21 mM組胺酸、45 mM精胺酸、0.2% (w/v)聚山梨糖醇酯20、5% (w/v)蔗糖的pH 6.0緩衝水溶液中的形式投予。

#### 具體例69

如具體例68使用之抗體，其中該溶液包含至少130 mg/mL抗體。

#### 具體例70

如具體例68使用之抗體，其中該溶液包含131.6 mg/mL抗體。

#### 具體例71

如具體例68使用之抗體，其中該溶液包含175 mg/mL抗體。

#### 具體例72

如具體例37至71中任一項使用之抗體，其中該抗體(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)是沙魯單抗。

#### 具體例73

如具體例37至72中任一項使用之抗體，其中抗體以150 mg每兩週一次皮下投予給個體。

#### 具體例74

如具體例37至72中任一項使用之抗體，其中抗體以200 mg每兩週一次皮下投予給個體。

#### 具體例75

如前述具體例中任一項使用之抗體，其中該個體對一或多種DMARD具不耐性。

#### 具體例76

如具體例75中使用之抗體，其中該DMARD為胺甲喋呤。

#### 具體例77

如前述具體例中任一項使用之抗體，其中該個體具有中度至嚴重活動性類風溼性關節炎且對疾病調節抗風濕藥沒有充分反應或具不耐性。

#### 具體例78

如具體例77中使用之抗體，其中該DMARD為胺甲喋呤。

#### 具體例79

如前述具體例中任一項使用之抗體，其中該個體因為RA而苦於生活品質降低。

#### 具體例80

如具體例77中使用之抗體，其中該個體計分比選自以下公制之平均更為嚴重：歐洲生活品質五維度3級(EQ-5D-3L)相對於基線的變化、類風溼性關節炎疾病影響指數(RAID)相對於基線的變化、因為關節炎而錯失的工作日、工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 、關節炎干擾工作生產力的比率、因為關節炎而錯失的家中工作日、家事工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 的天數、因為關節炎而錯失家庭/社會/休閒活動的天數、因為關節炎而雇用外界幫手的天數、RA干擾家事工作生產力的比率、晨間強直VAS、個別ACR構面-TJC和SJC、個別ACR構面-臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS和疼痛VAS，以及個別ACR構面-ESR含量。

#### 具體例81

如前述具體例中任一項使用之抗體，其中抗體以150 mg每兩週一次皮下投予給個體。

#### 具體例82

如具體例37至80中任一項使用之抗體，其中抗體以200 mg每兩週一次皮下投予給個體。

#### 具體例83

一種組成物，包含如具體例37至82中任一項之抗體。

#### 具體例84

一種抗體用於製造改善罹患類風溼性關節炎之個體之身體機能的藥劑的用途，其中：

- 該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1的重鏈可變區，以及含有序列SEQ ID NO：2的輕鏈可變區，
- 以150 mg或200 mg每兩週一次皮下投予該抗體，
- 在投予抗體的過程中，不向個體投予任何其他DMARD，以及
- 先前向個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風溼性關節

炎治療無效。

#### 具體例85

一種抗體用於製造改善罹患類風溼性關節炎之個體之健康相關生活品質的藥劑的用途，其中：

- 該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1的重鏈可變區，以及含有序列SEQ ID NO：2的輕鏈可變區，
- 以150 mg或200 mg每兩週一次皮下投予該抗體，
- 在投予抗體的過程中，不向個體投予任何其他DMARD，以及
- 先前向個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效。

#### 具體例86

一種抗體用於製造治療個體之類風溼性關節炎的藥劑的用途，其中：

- 該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1的重鏈可變區，以及含有序列SEQ ID NO：2的輕鏈可變區，
- 以150 mg或200 mg每兩週一次皮下投予該抗體，
- 在投予抗體的過程中，不向個體投予任何其他DMARD，以及
- 先前向個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效。

#### 【圖式簡單說明】

無

#### 【實施方式】

發明人已證明，作為單一療法投予的抗-IL6R抗體有效治療類風濕性關節炎。此外，發明人已證明，作為單一療法投予的該抗體也有效改善罹患類風濕性關節炎之個體的身體機能與生活品質。

依據本發明，「單一療法」表示接受該抗體的個體在投予該抗體的過程中不被投予任何其他DMARD。

用於治療類風溼性關節炎之抗體的效力通常是使用技藝中為臨床醫師及風濕病學家常用的標準方法來進行測量，標準方法為例如DAS-28以及ACR參數，例如DAS-28 ESR、ACR20、ACR50以及ACR70參數。

在不同具體例中，使用技藝中為臨床醫師及風濕病學家常用的標準方法來測量罹患類風溼性關節炎之個體的身體機能的改善，標準方法亦即HAQ-DI參數。

通常使用技藝中為臨床醫師及風濕病學家常用的標準方法來測量罹患類風溼性關節炎之個體的生活品質的改善，標準方法為例如SF36參數，而在一些具體例中為SF-36 PCS參數。

基線(在本文中又稱為「BL」)定義為在投予本發明抗體之前由個體獲得的計分。

相對於基線的變化定義為個體於基線時所得計分以及投予本發明抗體之後個體所得計分(例如在第一次投予抗體之後至少24週時所測，包括在第一次投予抗體之後24週)之間的差異。

## **DAS28-ESR**

DAS28是一個包括4個變量的複合計分：

- 觸痛關節數(基於28個關節：肩(n = 2)、肘(n = 2)、腕(n = 2)、掌指(n = 10)、拇指指間(n = 2)、近指間(n = 8)、膝(n = 2))
- 腫脹關節數(基於28個關節：肩(n = 2)、肘(n = 2)、腕(n = 2)、掌指(n = 10)、拇指指間(n = 2)、近端指間(n = 8)、膝(n = 2))
- 由ACR RA核心組問卷評估患者的整體健康評估(GH)(患者整體評估)，以100 mm視覺類比量表(VAS)呈現
- 透過CRP (呈mg/L)或ESR (呈mm/hr)所評估的發炎標記。

DAS28是一種能夠測量疾病活動性的絕對變化以及改善百分率的連續測量法。可以使用下式計算DAS28-ESR：

$$\text{DAS28-ESR} = 0.56 \times \sqrt{28\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{28\text{SJC}} + 0.70 \times \text{Ln}[\text{ESR}(\text{mm/h})] + 0.014 \times \text{GH}(\text{VAS})$$

DAS28-ESR計分提供一個數字，指明RA的當前疾病活動性。DAS28-ESR計分超過5.1意味著疾病活動性高，而DAS28-ESR計分低於3.2表示疾病活動性低，而DAS28-ESR計分低於2.6意味著疾病緩解。

計算28TJC和28SJC時，在要將缺失個別關節計分(即「經置換或融合」的關節不被納入腫脹或觸痛的考量)設算為計分關節平均值的情況下，觸痛/腫脹關節計數設算如下：

$28\text{TJC}/28\text{SJC} = \text{總和}(\text{計分觸痛}/\text{腫脹關節}) \times (\text{全關節組中的關節數}/\text{計分觸痛}/\text{腫脹關節數})$ 。全關節組關節數定義為(28-置換或融合關節數)而計分關節意指有回覆的關節數(0-無疼痛，1-疼痛)。

若個體回覆其未經歷過疼痛(亦即ESR=0)，則為計算DAS-ESR計分起見，應插入數值ESR=1供DAS28-ESR計算用，使得非缺失計分得以使用。

若缺少構面之一，則認為DAS28-ESR缺失。

### 視覺類比計分(VAS)

VAS是一種評估患者相關類風溼性關節炎嚴重性的測量法。患者在通過兩條線的各者做出一個最能描述因為類風溼性關節炎所致疼痛量的垂直標記。範圍從無疼痛至最嚴重疼痛。

### ACR20

為了將ACR20反應者分類，在TJC與SJC中，患者相較於基線必須達到20%改善，且在下列其餘5個ACR構面中的至少三者有20%改善；臨床醫師的疾病活動性整體評估、患者的疾病活動性整體評估、疼痛、HAQ-DI與CRP。

### ACR50

ACR50定義為在TJC與SJC中均達到至少50%改善，且在其餘5個ACR構面中的至少三者有至少50%改善的事件。

#### ACR70

ACR50定義為在TJC與SJC中均達到至少70%改善，且在其餘5個ACR構面中的至少三者有至少70%改善的事件。

評估RA徵象與症狀的7個ACR構面定義在下文(A-G)：

#### A)觸痛關節數(TJC)

評估總計68個關節的觸痛。檢驗觸痛的68個關節為：顳顎(n = 2)、胸鎖(n = 2)、肩鎖(n = 2)、肩(n = 2)、肘(n = 2)、腕(n = 2)、掌指(n = 10)、拇指指間(n = 2)、遠端指間(n = 8)、近端指間(n = 8)、髌(n = 2)、膝(n = 2)、踝(n = 2)、跗(n = 2)、蹠趾(n = 10)、大腳趾趾間(n = 2)，和近端/遠端腳趾趾間(n = 8)。

關節的正式計數是由受過訓練的評估員進行。關節觸痛定義為由評估員的大拇指與食指施加於關節的壓力而引起的疼痛。評估員將每個關節歸類為痛苦(是/否)和腫脹(是/否)。給予每個觸痛關節0/1計分，其中0表示無疼痛，而1表示疼痛。觸痛關節數範圍從0到68，其中0被認為是最好而68最差。

#### B)腫脹關節數(SJC)

除了髌關節不包括在內以外，待檢驗腫脹的66個關節與檢驗觸痛者相同。關節的正式計數是由受過訓練的評估員進行。評估員將每個關節歸類為腫脹(是/否)。給予每個腫脹關節0/1計分，其中0表示無腫脹，而1表示關節腫脹。腫脹關節數範圍從0到66，其中0被認為是最好而66最差。

#### C)臨床醫師的疾病活動性整體評估

臨床醫師的患者當前疾病活動性整體評估是依據固定100 mm水平VAS來進行評估，其中0被認為是最好的疾病活動性(無疾病活動性)而100最差(最大疾病活動性)。

#### D)患者的疾病活動性整體評估

患者的當前疾病活動性整體評估是依據固定100 mm水平VAS來進行評定，其中0被認為是最好的疾病活動性(無疾病活動性)而100最差(最大疾病活動性)。

#### E) 患者的疼痛評估

使用100 mm水平VAS，要求患者指出其因為RA所引起的疼痛強度，其中0被認為是「無疼痛」而100被認為是「你所能想像到的最嚴重疼痛」。

#### F) 患者的身體機能評估-健康評估問卷疾病指標(HAQ-DI)

HAQ-DI是被開發用於RA的標準化問卷。HAQ-DI，以過去一週作為時間框架，側重於受訪者是否「能夠」進行活動並涵蓋8大類20項：穿衣和梳洗、起立、吃飯、走路、衛生、到達、抓握和活動，其中每類至少有2個問題。HAQ-DI問題的4個答覆分級如下：沒有任何困難= 0；有些困難= 1；有很大困難= 2；沒辦法做= 3。為了計算標準HAQ-DI計分(使用輔助/設備)，有3個步驟：

1. 透過使用每個類別中的最高子類別計分來加總8類計分。例如，在類別吃飯有3個子類別項目。患者分別回覆1、2和0，則類別得分為2。
2. 若有指明，使用輔助/設備及/或從他人幫助來調整。
  - 透過將0或1增加至2來調整類別計分。
  - 若患者在那個子類別的最高計分為2，則維持2，若為3則維持3。
  - 在字段「其他指定」輸入的數據不用於計分調整。
3. 將類別總計分除以回覆的類別數(必須至少為6)，以獲得一個0至3的HAQ-DI計分(3 =最差運作)。

當8類中少於6者有計分時，無法有效地計算出HAQ-DI計分。HAQ-DI計分範圍在0與3之間。已發現HAQ-DI計分高在RA發病率和死亡率中是一個強力的預測因子。0.22單位的差異被認為是具臨床意義。

#### G) 透過CRP測量的急性期反應物含量

高靈敏度CRP居中評估。由於CRP含量與介白素6 (IL-6)受體活性直接相關，因此預期活性劑量方案對CRP含量有顯著降低效果。因此，在研究期間，研究人員、贊助商和患者仍不知道給藥後CRP。

ACR構面進一步描述於表1中。

表 1-ACR 構面

ACR 構面	範圍	方向
TJC	0 至 68	較低較佳
SJC	0 至 66	較低較佳
疼痛 VAS	0 至 100	較低較佳
患者整體 VAS	0 至 100	較低較佳
臨床醫師整體 VAS	0 至 100	較低較佳
HAQ-DI	0 至 3	較低較佳
CRP (mg/dL)	>0	較低較佳

TJC：總關節數，SJC：腫脹關節數，VAS：視覺類比量表

## SF-36 V2

QualityMetric的SF-36v2®健康調查是一個多用途、簡式健康狀況調查，有36個問題。它產生八區得分(身體機能、身體角色、軀體疼痛、整體健康、活力、社會功能、情感角色和心理健康，其中每區得分由0至100，其中得分越高表示越健康越幸福)，以及身體和心理健康的兩個綜合性測量法：身體構面總評(PCS)和心理構面總評(MCS)。

計分過程歸納於下：

1. 輸入項目回覆數據。
2. 重新編碼項目回覆值。
3. 確定健康區量表(scale)原始計分。
4. 將健康區量表原始計分轉換成0至100的計分。
5. 將健康區量表0至100轉換成基於常規的計分。
6. 將PCS和MCS測量值予以計分。

下表顯示SF-36量表的構成與總評測量：

總評測量	量表	項目
------	----	----

PCS*	身體機能(PF)	3a、3b、3c、3d、3e、3f、 3g、3h、3i、3j
	身體角色(RP)	4a、4b、4c、4d
	軀體疼痛(BP)	7、8
	整體健康(GH)	1、11a、11b、11c、11d
MCS)	活力(VT)	9a、9e、9g、9i
	社會功能(SF)	6、10
	情感角色(RE)	5a, 5b, 5c
	心理健康(MH)	9b, 9c, 9d, 9f, 9h

表：SF-36 V2測量模型

\*從八個量表衍生而來的MCS及PCS (Ware, JE. et al. 1994 “SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Users' Manual”. Boston: The Health Institute)

縮寫項目內容如下：

3a 劇烈活動，如跑步、提舉重物，或參與劇烈體育運動；

3b 中度活動，如移動桌子、推動真空吸塵器、打保齡球，或打高爾夫球；

3c 起重或攜帶雜物；

3d 爬幾層樓；

3e 爬一層樓；

3f 彎曲、跪，或彎腰；

3g 步行超過一英里；

3h 步行數百碼；

3i 步行一百碼；

3j 自行洗澡或穿衣；

4a 縮短花在工作或其他活動上的時間量；

4b 達成比你想要的少；

- 4c 工作或其他活動的類型有限；
- 4d 進行工作或其他活動有困難(例如，要額外努力)；
- 7 身體疼痛強度；
- 8 疼痛程度干擾了正常工作；
- 1 您的健康為：優異、非常好、好、普普、差；
- 11a 似乎變得比其他人更容易生病點；
- 11b 跟我認識的任何人一樣健康；
- 11c 預期我的健康會更糟；
- 11d 健康很好；
- 9a 感覺充滿活力；
- 9e 充滿活力；
- 9g 覺得好累；
- 9i 感到疲勞；
- 6 健康問題程度干擾到正常的社會活動；
- 10 健康問題頻率干擾到社會活動；
- 5a 縮短花在工作或其他活動的時間量；
- 5b 達成比你想要的少；
- 5c 工作或其他活動時比平時更不小心；
- 9b 非常緊張；
- 9c 感覺垂頭喪氣，沒有什麼能夠讓你高興起來；
- 9d 覺得平靜與平和；
- 9f 覺得無精打采與沮喪；以及
- 9h 覺得開心。

若構面量表的至少50%可用，則計算PCS和MCS總評測量計分。若相應量表內有至少50%項目是可用，則計算量表計分。缺失的項目是由現有項目

的平均值推計。

### 整體計分資訊

以3步驟紀錄項目與量表；

- 步驟1. 項目重新編碼，需要重新編碼10個項目，
- 步驟2. 透過將相同量表中的項目加總來計算量表計分(原始量表計分)；以及

以及

- 步驟3. 將原始量表計分轉換成0-100量表(經轉換的量表)。

### 項目重新編碼

在分配最終項目值之前，檢查所有36個項目的範圍外值。所有範圍外值應重新編碼成缺失的數據。

- 下表顯示重新編碼的回覆選項。

### 如何處理缺失的數據

如果受訪者回答多項目量表中的至少一半項目(或在奇數個項目的量表情況下，一半加上一)，則計算量表計分。

當受訪者回答量表項目的至少50%項目時，推薦演算法代替個人特定估算用於缺失的項目。一個心理量測健全估算是在那位受訪者的相同量表中，整個完成項目的平均計分。例如，如果受訪者在5項心理健康量表有一個項目留白，則必須用受訪者的平均計分(跨4個已完成精神健康項目)來代替那一個項目。當估算受訪者的平均計分時，使用受訪者的最後一個項目值。

### 計算原始量表計分

項目重新編碼(包括處理缺失的數據)後，每個量表計算一個原始計分。這個計分是在那個量表的所有項目裡回覆的簡單代數和。

若受訪者回覆了多項目量表的至少50%項目，則計算計分。若受訪者沒有回覆至少50%的項目，則那個量表的計分設為缺失。

### 量表計分的轉換

下一個步驟牽涉到使用下式將每個原始計分轉換成0至100量表：

$$\text{轉換量表} = [(\text{實際原始計分} - \text{可能最低原始計分}) / \text{可能原始計分範圍}] \times 100$$

這個轉換將可能最低與最高計分分別轉換成零與100。

量表	可能最低與最高原始計分	原始計分範圍
身體機能	10 與 30	20
身體角色	4 與 20	16
軀體疼痛	2 與 12	10
整體健康	5 與 25	20
活力	4 與 20	16
社會功能	2 與 10	8
情感角色	3 與 15	12
心理健康	5 與 25	20

表-八區的SF-36 V2原始計分

36個項目中每一者的計分收集於CRF(病例報告表)。然後，SAS (統計分析系統)代碼(例如，由QualityMetric調查提供者)用於計算八個量表，兩個總評測量計分和標準化總評計分。

若構面量表的至少50%可用，則計算PCS和MCS總評測量計分。若相應量表內有至少50%項目是可用，則計算量表計分。缺失的項目是由現有項目的平均值推計。

接著在SF-36計分中分析相對於BL的變化(身體構面總評計分與心理構面總評計分還有八區)。

### SF-36 V2計分

## 一般計分資訊：

以3步驟對項目和量表進行計分(如QualityMetric調查手冊指示)：

步驟1. 項目重新編碼，需要重新編碼10個項目，

步驟2. 透過將相同量表的項目加總來計算量表計分(原始量表計分)；以及

步驟3. 將原始量表計分轉換成0-100量表(經轉換的量表)。

步驟5：計算Z計分

步驟6：將Z計分轉換成區域之基於常規的計分

PCS：使用特定加權公式計算集合PCS計分，將其轉換成基於常規的計分

MCS：使用特定加權公式計算集合MCS計分，將其轉換成基於常規的計分

## 項目重新編碼

在分配最終項目值之前，檢查所有36個項目的範圍外值。所有範圍外值應重新編碼成缺失的數據。

## 如何處理缺失的數據

如果受訪者回答多項目量表中的至少一半項目(或在奇數個項目的量表情況下，一半加上一)，則計算量表計分。

當受訪者回答量表的至少50%項目時，推薦演算法代替個人特定估算用於缺失的項目。一個心理量測健全估算是在那位受訪者的相同量表中，整個完成項目的平均計分。例如，如果受訪者在5項心理健康量表有一個項目留白，則必須用受訪者的平均計分(跨4個已完成精神健康項目)來代替那一個項目。當估算受訪者的平均計分時，使用受訪者的最後一個項目值。

## 計算原始量表計分

項目重新編碼(包括處理缺失的數據)後，每個量表計算一個原始計分。

這個計分是在那個量表的所有項目裡回覆的簡單代數和。

若受訪者回覆了多項目量表的至少50%項目，則計算計分。若受訪者沒有回覆至少50%的項目，則那個量表的計分設為缺失。

#### 量表計分的轉換

下一個步驟牽涉到使用下式將每個原始計分轉換成0至100量表：

轉換量表= [(實際原始計分 - 可能最低原始計分) / 可能原始計分範圍] x 100

這個轉換將可能最低與最高計分分別轉換成零與100。

#### 抗體

本揭示內容包括包含向患者投予抗體或其抗原結合片段的方法，該抗體或其抗原結合片段特異地結合至hIL-6R。如本文所用，術語「hIL-6R」表示特異地結合人類介白素-6 (IL-6)的人類細胞介素受體。在某些具體例中，投予給患者的抗體特異地結合至hIL-6R的胞外域。

術語「抗體」，如本文所用，欲意指免疫球蛋白分子，其含有四個多肽鏈，藉由雙硫鍵交互連結的兩條重(H)鏈以及兩條輕(L)鏈，以及其集合體(例如IgM)。各個重鏈包含一個重鏈可變區(在本文中縮寫為HCVR或VH)以及一個重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域，CH1、CH2與CH3。各個輕鏈包含一個輕鏈可變區(在本文中縮寫為LCVR或VL)以及一個輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個結構域(CL1)。VH與VL區可進一步分成具有超變異性的區域(命名為互補決定區(CDR))，其間散佈有較為守恆的區域(命名為骨架區(FR))。各個VH與VL由三個CDR以及四個FR所構成，按下列順序從胺基端往羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在一些具體例中，抗體(或其抗原結合部分)的FR可能與人類生殖系序列相同，或可以經天然或人工修飾。胺基酸一致序列可以依據並行分析兩個或多個

CDR來界定。

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。術語抗體的「抗原結合部分」、抗體的「抗原結合片段」和類似物，包括任何天然存在的、酶促得到的、合成的或經遺傳工程改造的多肽或糖蛋白，其特異地結合抗原而形成複合物。抗體的抗原結合片段可以使用任何適當標準技術(諸如蛋白分解消化或重組遺傳工程技術，涉及操作與表現編碼抗體可變域以及視情況恆定域之DNA)衍生自例如完全抗體分子。這樣的DNA是已知的及/或很容易從例如商業來源、DNA庫(包括，例如，噬菌體抗體庫)獲得，或者可以合成。可以將DNA定序並以化學的方式或透過使用分子生物學技術進行操作，例如，將一個或多個可變域及/或恆定域排列成適當的構形，或引入密碼子、產生半胱胺酸殘基、修飾、添加或刪除胺基酸等。

抗原結合片段的非限制性實例包括：(i) Fab片段；(ii) F(ab')<sub>2</sub>片段；(iii) Fd片段；(iv) Fv片段；(v)單鏈Fv (scFv)分子；(vi) dAb片段；與(vii)由模擬抗體的超變異區之胺基酸殘基所構成的最小辨識單元(例如經單離的互補決定區(CDR)，諸如CDR3肽)，或限制型FR3-CDR3-FR4肽。其他經工程改造的分子(諸如域特異性抗體、單域抗體、域刪除抗體、嵌合抗體、CDR-移植抗體、雙抗體、三抗體、四抗體、微抗體、奈米抗體(例如單價奈米抗體、雙價奈米抗體等)、小調節分子免疫藥物(SMIP)及鯊魚可變IgNAR域)亦包括在如本文所用詞句「抗原結合片段」中。

抗體的抗原結合片段典型含有至少一個可變域。可變域可以是任何大小與胺基酸組成，且通常含有至少一個鄰近一或多個骨架序列或在一或多個骨架序列框中的CDR。在帶有與VL域締合之VH域的抗原結合片段中，VH以及VL域可相對另一者以任一種適當排列定位。舉例而言，可變區是二聚體且含有VH-VH、VH-VL或VL-VL二聚體。或者，抗體的抗原結合片段可含有單體VH或VL域。

在某些具體例中，抗體的抗原結合片段可含有至少一個共價連結至少一個恆定域的可變域。可以在抗體的抗原結合片段中發現到的可變域與恆定域的非限制性例示性構形包括：(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；以及(xiv) VL-CL。在可變域與恆定域的任一種構形中(包括上面列示的任一種例示性構形)，可變域與恆定域可以是彼此直接連結或藉由完整或部分樞紐或連接子區域而連結。在不同具體例中，樞紐區是由至少2個(例如5、10、15、20、40、60或更多個)胺基酸所構成，它在單一多肽分子中的相鄰可變域及/或恆定域間產生彈性或半彈性鍵聯。此外，在不同具體例中，抗體的抗原結合片段可包含上列可變域與恆定域構形的任一者及/或與一或多個單體VH或VL域以非共價締合(例藉由雙硫鍵(等))所形成的同二聚體或雜二聚體(或其他集合體)。

就完全抗體分子而言，抗原結合片段可以是單特異性或多特異性(例如雙特異性)。抗體的多特異性抗原結合片段典型包含至少兩個不同可變域，其中各個可變域能夠特異地結合至個別抗原或相同抗原上的不同表位。任一種多特異性抗體形式，包括本文揭示的例示性雙特異性抗體形式，在不同具體例中可使用該技藝中可取得之慣用技術改造成使用於抗-IL-6R抗體的抗原結合片段中。

抗體的恆定區對於抗體固定補體並且媒介細胞依賴性細胞毒性方面的能力至為重要。因此，可基於是否希望抗體媒介細胞毒性來選擇抗體的同型。

術語「人類抗體」，如本文所用，欲包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體。本發明之人類抗體在不同具體例中可包括不被人類生殖系免疫球蛋白序列所編碼的胺基酸殘基(例如藉由活體

外隨機或定位突變或藉由活體內體突變所引入的突變)，例如在CDR以及在一些具體例中於CDR3中。但是，術語「人類抗體」，如本文所用，不意欲要包括已被移植至人類骨架序列上之衍生自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系的CDR序列的抗體。

術語「重組人類抗體」，如本文所使用，意欲包括透過重組方法製備、表現，產生或分離的所有人類抗體，諸如使用被轉染至宿主細胞中的重組表現載體(下文進一步描述)所表現的抗體、從重組、組合人抗體庫分離的抗體(下文進一步描述)、分離自動物(例如，小鼠)的抗體(其對人類免疫球蛋白基因為轉基因)(參見例如，Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295，以全文引用的方式併入本文中)，或藉由任何其他涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的方式製備、表現，產生或分離的抗體。這樣的重組人類抗體具有源於人類生殖系免疫球蛋白序列的可變區和恆定區。然而，在某些具體例中，這樣的重組人類抗體進行活體外誘變(或，當使用對於人類Ig序列為轉基因的動物時，活體內體細胞誘變)，且因此重組抗體之VH和VL區的胺基酸序列是儘管源於人類生殖系VH和VL序列並與其有關聯，但可能並非天然存在於活體內人類抗體生殖系譜系的序列。

人類抗體以兩種與樞紐異質性相關的形式存在。在一個具體例中，免疫球蛋白分子包含約150-160 kDa的穩定四鏈建構物，其中二聚體藉由鏈間重鏈雙硫鍵而被約束在一起。在另一個具體例中，二聚體不是經由鏈間雙硫鍵連結，且形成一個由共價偶合輕鏈及重鏈組成的約75-80 kDa分子(半抗體)。此等具體例/形式即使是在親和力純化之後也非常難以分離。

第二種形式在各種完整IgG同型中的出現頻率是因為(但不限於)與抗體之樞紐區同型有關的結構差異。在人類IgG4樞紐的樞紐區中，單個胺基酸置換可能將第二種形式的出現明顯降低至一般使用人類IgG1樞紐所觀察到

的程度(Angal et al. (1993) *Molecular Immunology* 30:105)。本發明在不同具體例中含括具有一或多個在樞紐CH2或CH3區中的突變的抗體，其可能是所要的，例如在製造時增進所欲抗體形式的產率。

「經單離抗體」，如本文所用，表示一種已被鑑定且由其天然環境的至少一組分中被分離及/或回收而來的抗體。例如，已由生物的至少一組分中，或由其中天然存在或天然生產之抗體的組織或細胞分離或移出的抗體就是一種「經單離抗體」。在不同具體例中，經單離抗體亦包括在重組細胞內的原位抗體。在其他具體例中，經單離抗體是已進行至少一個純化或分離步驟的抗體。在不同具體例中，經單離的抗體基本上不含其他細胞物質及/或化學品。

術語「特異地結合」或類似用語表示抗體或其抗原-結合片段與抗原在生理條件下形成相對穩定的複合物。用於測定抗體是否特異地結合至抗原的方法為本技藝中所熟知，且包括例如平衡透析、表面電漿共振及類似方法。例如，「特異地結合」IL-6R的抗體如本文所用包括以下列KD結合IL-6R或其部分的抗體：少於約1000 nM、少於約500 nM、少於約300 nM、少於約200 nM、少於約100 nM、少於約90 nM、少於約80 nM、少於約70 nM、少於約60 nM、少於約50 nM、少於約40 nM、少於約30 nM、少於約20 nM、少於約10 nM、少於約5 nM、少於約4 nM、少於約3 nM、少於約2 nM、少於約1 nM或約0.5 nM，如在表面電漿共振分析中所測量。但是，特異地結合人類IL-6R的經單離抗體可對其他抗原(諸如其他(非人類)物種的IL-6R分子)具有交叉反應性。

術語「表面電漿共振」如本文所用，意指容許藉由偵測生物感測器基質中的蛋白質濃度變化來分析即時交互作用的光學現象，例如使用BIACORE™系統(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)。

術語「KD」，如本文所用，欲意指抗體-抗原交互作用的平衡解離常數。

術語「表位」意指一個與已知為抗原決定簇(paratope)之抗體分子的可變區中特定抗原結合位點交互作用的抗原決定基。單獨一個抗原可能有超過一個表位。因此，不同抗體可結合至一個抗原的不同區域且可能具有不同的生物效用。表位可以是構形性或線性。構形性表位是由線性多肽鏈的不同區段的空間相近胺基酸所生成。線性表位是由多肽鏈中的相鄰胺基酸殘基生成。在某些情況下，表位可包括抗原上的醣類、磷醯基或磺醯基部分。

相較於抗體衍生而來的對應生殖系序列，本文方法中使用的抗-IL-6R抗體可在重鏈及輕鏈可變域之骨架及/或CDR區中含有一或多個胺基酸置換、插入及/或刪除。此等突變可透過將本文所揭示之胺基酸序列與可得自例如公用抗體序列資料庫的生殖系序列相比對而輕易確認。本發明在不同具體例中包括使用抗體、其抗原-結合片段的方法，其等是衍生自本文所揭示的任一胺基酸序列，其中一或多個骨架及/或CDR區中的一或多個胺基酸突變成抗體衍生而來之生殖系序列的對應殘基，或突變成另一個人類生殖系序列的對應殘基，或突變成對應生殖系殘基的守恆性胺基酸置換(此等序列改變在本文中統稱為「生殖系突變」)。在某些具體例中，VH及/或VL域中的所有骨架及/或CDR殘基突變回復成抗體衍生而來之原有生殖系序列中發現的殘基。在其他具體例中，僅有某些殘基突變回復成原有生殖系序列，例如僅有在FR1的前8個胺基酸中或FR4的後8個胺基酸中所發現的突變殘基，或僅有在CDR1、CDR2或CDR3中所發現的突變殘基。在其他具體例中，骨架及/或CDR殘基中的一或多者突變成不同生殖系序列(亦即不同於抗體原先衍生而來之生殖系序列的生殖系序列)的對應殘基。此外，抗體可含有兩個或更多個骨架及/或CDR區中之生殖系突變的任何組合，例如其中某些個別殘基突變成特定生殖系序列的對應殘基，而不同於原有生殖系序列的

某些其他殘基維持不變或突變成不同生殖系序列的對應殘基。在得到後，含有一或多個生殖系突變的抗體及抗原-結合片段可針對一或多種所要特性(諸如結合特異性增進、結合親和力增加、拮抗或促效生物特性增進或提高(視情況而定)、免疫原性降低等)來進行簡易測試。以此一般方式所得到的抗體及抗原-結合片段包括在本發明中。

本發明亦包括涉及使用抗-IL-6R抗體的方法，該抗體包含本文揭示之HCVR、LCVR及/或CDR胺基酸序列中任一者的變異體，其具有一或多個守恆性置換。例如，本發明包括具有HCVR、LCVR及/或CDR胺基酸序列之抗-IL-6R抗體的用途，該抗體相對於本文揭示之HCVR、LCVR及/或CDR胺基酸序列中任一者具有例如10個或更少、8個或更少、6個或更少、4個或更少等等的守恆性胺基酸置換。

依據本發明，抗-IL-6R抗體或其抗原結合片段在不同具體例中包含重鏈可變區(HCVR)、輕鏈可變區(LCVR)，及/或互補決定區(CDR)，其包含如美國專利第7,582,298號中請求之抗-IL-6R抗體的任一胺基酸序列，該件專利案以全文引用的方式併入本文。可用於本發明方法上下文中的抗-IL-6R抗體或其抗原結合片段包含HCVR之重鏈互補決定區(HCDR)(包含SEQ ID NO：1的胺基酸序列)以及LCVR之輕鏈互補決定區(LCDR)(包含SEQ ID NO：2的胺基酸序列)。依據某些具體例，抗-IL-6R抗體或其抗原結合片段包含三個HCDR (亦即HCDR1、HCDR2與HCDR3)以及三個LCDR (亦即LCDR1、LCDR2與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；而LCDR3包含SEQ ID NO：8的胺基酸序列。在又其他的具體例中，抗-IL-6R抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO：1的HCVR以及含有SEQ ID NO：2的LCVR。

在另一個具體例中，抗-IL-6R抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO：9的重鏈以及含有SEQ ID NO：10的輕鏈。依據某些例示性具體例，本發明方法包含被稱為以及在技藝中已知為沙魯單抗之抗-IL-6R抗體或其生物等效物的用途。

術語「生物等效性」如本文所用意指在以相同莫耳濃度劑量以及類似條件(例如相同投予路徑)下投予之後，具有類似生物可利用性(速率以及可利用性程度)的分子，使得就效力以及安全性來說，預期效力與比較分子可能大體上相同。若包含抗-IL-6R抗體的兩個醫藥組成物為醫藥學上等效，則它們為生物等效，表示它們含有等量活性成分(例如IL-6R抗體)、呈相同劑型，使用相同投予路徑且符合相同或相當的標準。生物等效性可藉由例如活體內研究來比較兩個組成物的藥動學參數而決定。生物等效性研究中常用參數包括峰血漿濃度(C<sub>max</sub>)以及血漿藥物濃度時間曲線下的面積(AUC)。

在某些具體例中，本發明是有關於包含向個體投予抗體的方法，該抗體包含含有序列SEQ ID NO：1之重鏈可變區以及含有序列SEQ ID NO：2之輕鏈可變區。

本揭示內容提供包含此等抗體的醫藥組成物，以及使用此等組成物的方法。

包含含有序列SEQ ID NO：1之重鏈可變區以及含有序列SEQ ID NO：2之輕鏈可變區的抗體是特異地結合人類介白素-6受體 (hIL-6R)的抗體。參見國際公開號WO2007/143168，其以全文引用的方式併入本文中。

在一個具體例中，包含含有序列SEQ ID NO：1之重鏈可變區以及含有序列SEQ ID NO：2之輕鏈可變區的抗體為沙魯單抗。

## **DMARD**

DMARD是依據其在類風濕性關節炎中會減緩疾病進展的用途來定義。

DMARD已分成合成性(sDMARD)與生物性(bDMARD)。合成性DMARD包括非耗盡型胺甲喋呤、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、來氟米特(leflunomide)和羥氯喹(hydroxychloroquine)。生物性DMARD包括非耗盡型阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)、依那西普(etanercept)、阿巴西普(abatacept)、英夫利昔單抗(infliximab)、利妥昔單抗(rituximab)及托珠單抗(tocilizumab)。

### 投予及調配方法

在不同具體例中將抗體投予給個體。在不同具體例中，抗體以每兩週一次投藥約100 mg、150 mg或約200 mg。「每兩週一次」與「q2w」或「每2週一次」的涵義相同，即，在兩週時間內給與抗體一次。根據某些具體例，皮下投予該抗體。

在某些具體例中，以每兩週一次投藥約100 mg、150 mg或約200 mg抗體。在上下文中，「約」是指在所述量的5%內的量。例如，「約100 mg」是95 mg和105 mg之間的範圍。根據某些具體例，皮下投予該抗體。

在不同具體例中將抗體投予給個體，該抗體是在包含適載體、賦形劑和其他提供增進轉移、遞送、耐受性以及類似性質的，且適合於皮下注射的藥劑的調配物中。

此等可注射製品可依照公知方法製備。例如，可注射製品可例如，藉由將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化於習知用於注射的無菌水性介質或油性介質中來製備。有關用於注射的水性介質，例如有生理食鹽水、含有葡萄糖與其他助劑的等張溶液等，其可與適當助溶劑(諸如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非離子性界面活性劑[例如聚山梨糖醇酯20或80、HCO-50 (氫化蓖麻油的聚氧乙烯(50 mol)加合物)]等組合使用。有關油性介質，採用例如芝麻油、大豆油等，其可與助溶劑(諸如苯甲酸苯甲

酯、苯甲醇等)組合使用。由此製備的可注射製劑較佳地被填充於適當安瓿中。

通常如本文以及國際公開第WO2011/085158號中所述調配抗體，其以全文引用的方式併入本文中。

在不同具體例中，以約pH 6.0之含有下列的緩衝水溶液投予抗體

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

在另一個具體例中，以約pH 6.0之含有下列的緩衝水溶液投予抗體

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

在另一個具體例中，以約pH 6.0之含有下列的緩衝水溶液投予抗體

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

在另一個具體例中，以約pH 6.0之含有下列的緩衝水溶液投予抗體

- 約21 mM組胺酸、
- 約45 mM精胺酸、

- 約0.2% (w/v)聚山梨糖醇酯20、
- 約5% (w/v)蔗糖，以及
- 約175 mg/mL抗體。

在其他具體例中，以約pH 6.0之含有下列的緩衝水溶液投予抗體

- 21 mM組胺酸、
- 45 mM精胺酸、
- 0.2% (w/v)聚山梨糖醇酯20、
- 5% (w/v)蔗糖，以及
- 100 mg/mL與約200 mg/mL之間的抗體。

在另一個具體例中，以約pH 6.0之含有下列的緩衝水溶液投予抗體

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

在另一個具體例中，以約pH 6.0之含有下列的緩衝水溶液投予抗體

- 21 mM組胺酸、
- 45 mM精胺酸、
- 0.2% (w/v)聚山梨糖醇酯20、
- 5% (w/v)蔗糖，以及
- 131.6 mg/mL抗體。

在另一個具體例中，以約pH 6.0之含有下列的緩衝水溶液投予抗體

- 21 mM組胺酸、
- 45 mM精胺酸、
- 0.2% (w/v)聚山梨糖醇酯20、

- 5% (w/v)蔗糖，以及
- 175 mg/mL抗體。

本發明抗體可使用任何可接受的裝置或機構被投予給個體。例如，可使用注射器以及針頭或用可重複使用筆及/或自動注射器遞送裝置達成。本發明方法包括使用許多可重複使用筆及/或自動注射器遞送裝置來投予抗體(或包含抗體的醫藥調配物)。此等裝置的實例包括，但不限於AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™ 筆 (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™ 筆、HUMALOG™ 筆、HUMALIN 70/30™ 筆 (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN™ I、II與III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™ 筆 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™ 以及 OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)，僅舉幾個為例。在皮下投遞本發明之醫藥組成物方面有實用性的拋棄式筆及/或自動注射器遞送裝置的實例包括，但不限於SOLOSTAR™ 筆 (sanofi-aventis)、FLEXPEN™ (Novo Nordisk) 以及 KWIKPEN™ (Eli Lilly)、SURECLICK™ Autoinjector (Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.)、HUMIRA™ 筆 (Abbott Labs, Abbott Park IL)、DAI® 自動注射器 (SHL Group) 及特徵為 PUSHCLICK™ 技術的任何自動注射器 (SHL Group)，僅舉幾個為例。

在一個具體例中，用預填充注射器投予抗體。

在另一個具體例中，用含有安全性系統的預填充注射器投予抗體。例如，安全性系統防止意外針刺損傷。在不同具體例中，用含有 ERIS™ 安全性系統 (West Pharmaceutical Services Inc.) 的預填充注射器投予抗體。亦參見美國專利號 5,215,534 與 9,248,242，該等專利案以其全文引用的方式併入本

文中。

在另一個具體例中，用自動注射器投予抗體。在不同具體例中，用特徵為PUSHCLICK™技術(SHL Group)的自動注射器投予抗體。在不同具體例中，自動注射器是包含注射針的裝置，其容許向個體投予一定劑量的組成物及/或抗體。亦參見美國專利號9,427,531與9,566,395，該等專利案以全文引用的方式併入本文中。

## 患者群

依據本發明，「個體」表示人類個體或人類患者。

依據本發明之抗體在不同具體例中被投予給先前用至少一種不同於抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效的個體。

依據本發明，被其臨床醫師認為是「治療無效」的個體是在不同具體例中已證明對一或多種臨床醫師所測試之DMARD具不耐性的個體，及/或已證明對一或多種臨床醫師所測試之DMARD具不當反應的個體，通常是仍被臨床醫師認為是即便先前投予一或多種DMARD仍呈現，或帶有活動性類風濕性關節炎的個體。「活動性類風溼性關節炎」通常是定義為：

- 66個關節中有至少6個腫脹關節以及68個關節中有至少8個觸痛關節，如藉由典型定量腫脹與觸痛關節數檢驗中由臨床醫師所計數，
- 高敏感性C-反應性蛋白(hs-CRP)  $\geq 8$  mg/L或ESR  $\geq 28$  mm/H
- DAS28ESR  $> 5.1$ 。

在一個具體例中，先前投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效的個體是先前投予DMARD來治療類風濕性關節炎無效的個體。在不同具體例中，DMARD選自由胺甲喋呤，柳氮磺胺吡啶，來氟米特和羥氯喹組成之群。在不同具體例中，DMARD為胺甲喋呤。

在另一個具體例中，先前投予一或多種不同於該抗體之DMARD的類風

濕性關節炎治療無效的個體是對胺甲喋呤具有不當反應或具有不耐性的個體。

依據本發明，對於那些先前投予一或多種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎治療無效的個體來說，不再對個體投予一或多種DMARD，而僅以單一療法在不同具體例中向個體投予抗體。

在不同具體例中，個體對DMARD不耐受，是因為受DMARD治療所引起的一或多種身體反應、病況或症狀。身體反應、病況或症狀可包括過敏、疼痛、噁心、腹瀉、氮血症、胃出血、腸出血、口瘡、血小板降低、腸穿孔、細菌感染、口或牙齦發炎、胃黏膜或腸黏膜發炎、細菌性敗血症、胃潰瘍、腸潰瘍、光敏性皮膚、暈眩、沒胃口、活力低與嘔吐。在某些具體例中，可由個體或由醫學專業人員在檢查個體之後判定不耐性。在不同具體例中，DMARD選自由胺甲喋呤、柳氮磺胺吡啶、來氟米特和羥氯喹組成之群。在某些具體例中，DMARD為胺甲喋呤。

在其他具體例中，個體因為RA而受到生活品質降低所苦。在某些具體例中，因為RA受到生活品質降低所苦的個體計分比選自以下公制之平均更為嚴重：歐洲生活品質五維度3級(EQ-5D-3L)相對於基線的變化、類風溼性關節炎疾病影響指數(RAID)相對於基線的變化、因為關節炎而錯失的工作日、工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 、關節炎干擾工作生產力的比率、因為關節炎而錯失的家中工作日、家事工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 的天數、因為關節炎而錯失家庭/社會/休閒活動的天數、因為關節炎而雇用外界幫手的天數、RA干擾家事工作生產力的比率、晨間強直VAS、個別ACR構面-TJC和SJC、個別ACR構面-臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS和疼痛VAS，以及個別ACR構面-ESR含量。在其他具體例中，個體在開始治療之前具有比平均HAQ-DI或DAS-28計分更嚴重的計分。

在某些具體例中，在一或多個公制的計分比平均更為嚴重的個體具有

比在下表2、3、5或8中的一或多者中所列公制的基線值更為嚴重的計分。在不同具體例中，接受治療之後，具有基線值或具有比在下表2、3、5或8中的一或多者中所列公制的基線值更為嚴重的計分的個體表示該名個體對治療是不良反應者。在其他具體例中，接受治療之後，具有比在下表2、3、5或8中的一或多者中所列公制的基線值更為嚴重的計分的個體表示該名個體對治療是不良反應者。

在某些具體例中，具有比在表2、3、5或8中的一或多者中所列公制的基線值更為嚴重的公制計分的個體具有比基線更嚴重至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%的計分。

本文提及的所有公開資料在所有方面以全文引用的方式併入本文中。  
實例：隨機化、雙盲、平行組研究評估沙魯單抗單一療法相對於阿達木單抗單一療法在類風濕關節炎患者中的效力和安全性(研究編號：EFC14092，研究名稱：SARIL-RA-MONARCH)

目標：

主要目標：

在第24週於帶有活動性RA之對持續胺甲喋呤治療(MTX)具有不耐性或被認為是連續胺甲喋呤治療不適候選者；或在用MTX連續治療至少12週後認為是不當反應者的患者中，證實沙魯單抗單一療法在徵象以及症狀方面優於阿達木單抗單一療法。

次要目標：

在帶有活動性RA之對連續MTX治療具有不耐性或被認為是連續胺甲喋呤治療不適候選者；或在用MTX連續治療至少12週後認為是不當反應者的患者中，證實沙魯單抗單一療法在以下方面優於阿達木單抗單一療法：

- 在第24週時RA的徵象與症狀降低
- 如藉由患者描述之結果問卷所測量，在第24週時的生活品質改善

為了在整個研究中評估沙魯單抗單一療法的安全性及耐受性(包括免疫原性)。

#### 方法學：

隨機化、雙盲、雙虛擬、平行組研究歷時24週，接著為開放標籤沙魯單抗治療。依據區域將隨機化分層。

患者數：

計畫的：340

隨機化：369

受治療：368

受評估： 效力：369

安全性：368

診斷及納入標準：

具有活動性RA ≥ 3個月之對連續MTX治療具有不耐性或被認為是不適候選者；或在用MTX連續治療至少12週後認為是不當反應者的患者。

研究治療

研究藥學產品：沙魯單抗200 mg q2w或安慰劑以及阿達木單抗40 mg q2w或安慰劑在預填充注射器中供皮下投藥。

治療持續時間：隨機化治療為24週

觀察持續時間：就隨機化期間為至多34週(4週篩選、24週治療以及6週治療後觀察，若患者不進入開放標籤延伸期)

評估標準

效力：

主要評估指標：

在第24週時於DAS28-ESR相對於基線的變化

次要評估指標：

DAS28-ESR (緩解) – 第24週

ACR50反應 – 第24週

ACR70反應 – 第24週

ACR20反應 – 第24週

HAQ-DI – 第24週

SF-36身體 – 第24週

FACIT疲倦 – 第24週

SF-36心理 – 第24週

安全性：

患者描述或由研究人員注意到的不良事件、經判定的心血管事件和標準血液學和血液化學、心電圖(ECG)、身體檢查和對沙魯單之抗藥物抗體的出現。

統計方法：

效力分析群體是意向治療(intent-to-treat, ITT)群體，其包括所有的隨機化受試者。就效力分析而言，對被隨機化的治療組中的受試者進行分析，與他們實際接受的治療無關。對暴露於至少一次研究藥物注射的所有隨機化患者進行主要安全性分析。分析實際接受之治療組的受試者，不論他們被隨機分配到哪個組。關於主要效力，在第24週DAS28-ESR相對於基線的變化，收集在第24週或第24週之前的數據，包括使用增加的阿達木單抗(或匹配的安慰劑)劑量。治療終止後收集的數據設定為缺失。未進行推計。主要效力評估指標是透過使用用於重複測量的混合模型(MMRM)與基線共變量以及用於治療、區域、訪視與依據治療交互作用的訪視來評估。

安全性概論是描述性的，並且不進行假設檢驗。治療出現的不良事件(TEAE)概論是基於研究人員描述的逐詞術語MedDRA編碼。TEAE定義為在

研究醫學產品(IMP)第一次給藥服用當天或之後，直到研究結束當天或直到延伸治療開始，新發生或惡化或變得嚴重的任何不良事件。關於選定的實驗室檢驗、生命徵象及心電圖，歸納潛在的臨床顯著異常(PCSA)值的發生率。

#### 群體特徵：

三百六十九(369)名患者代表ITT群體。三百六十八(368)名患者代表安全性群體。確定321 (87%)名患者成功完成24週治療期，其中320名患者繼續開放標籤延伸期以便持續沙魯單抗長期治療。47 (12.7%)名患者永久終止雙盲研究治療，其中17名患者持續追蹤訪視至第24週。治療組之間在基線時的人口學與疾病特徵大體相似(參見表2，顯示基線值)。相較於阿達木單抗，沙魯單抗患者傾向更為年輕，有更長的RA持續時間以及較低的基線CRP。

研究治療的平均持續時間在沙魯單抗組為158天，而在阿達木單抗組為154天。具有IMP順從性 $\geq 80\%$ 的患者百分率分別為99%與100%。

表2. 受試者的基線值

		阿達木單抗 40mg q2w	沙魯單抗 200mg q2w	全部
EQ-5D-3L，單一指標實用性	n	183	182	365
	平均 (SD)	0.30 (0.34)	0.31 (0.33)	0.31 (0.33)
	中位數	0.52	0.52	0.52
	最小：最大	-0.6: 0.9	-0.3: 0.8	-0.6: 0.9
EQ-5D-3L，VAS	n	183	183	366
	平均 (SD)	41.33 (19.26)	42.52 (22.13)	41.93 (20.72)
	中位數	40.00	40.00	40.00
	最小：最大	0.0: 90.0	0.0: 98.0	0.0: 98.0
RAID	n	185	183	368
	平均 (SD)	6.40 (2.03)	6.69 (1.72)	6.54 (1.89)

		阿達木單抗 40mg q2w	沙魯單抗 200mg q2w	全部
	中位數	6.52	6.81	6.67
	最小：最大	0.9: 10.0	1.3: 10.0	0.9: 10.0
因為關節炎而錯失的工作日	n	69	79	148
	平均 (SD)	2.04 (5.11)	2.47 (5.26)	2.27 (5.18)
	中位數	0.00	0.00	0.00
	最小：最大	0.0: 30.0	0.0: 30.0	0.0: 30.0
工作生產力因為關節炎降低 $\geq$ 50%的天數	n	69	78	147
	平均 (SD)	4.90 (7.66)	5.78 (7.03)	5.37 (7.32)
	中位數	0.00	3.50	2.00
	最小：最大	0.0: 30.0	0.0: 28.0	0.0: 30.0
關節炎干擾工作生產力的比率(0-10)	n	69	78	147
	平均 (SD)	4.86 (3.04)	5.59 (2.61)	5.24 (2.83)
	中位數	5.00	6.00	5.00
	最小：最大	0.0: 10.0	0.0: 10.0	0.0: 10.0
因為關節炎而錯失的家中工作日	n	183	183	366
	平均 (SD)	7.33 (9.06)	8.73 (8.14)	8.03 (8.63)
	中位數	4.00	7.00	5.00
	最小：最大	0.0: 30.0	0.0: 30.0	0.0: 30.0
家中工作日生產力因為關節炎而降低 $\geq$ 50%的天數	n	183	183	366
	平均 (SD)	9.35 (9.68)	9.95 (8.78)	9.65 (9.24)
	中位數	5.00	8.00	7.00
	最小：最大	0.0: 30.0	0.0: 30.0	0.0: 30.0

		阿達木單抗 40mg q2w	沙魯單抗 200mg q2w	全部
因為關節炎而錯失家庭、社會或休閒活動的天數	n	183	183	366
	平均 (SD)	5.56 (8.51)	5.42 (7.84)	5.49 (8.17)
	中位數	2.00	2.00	2.00
	最小：最大	0.0: 30.0	0.0: 30.0	0.0: 30.0
因為關節炎而雇用外界幫手的天數	n	183	182	365
	平均 (SD)	4.60 (8.57)	5.15 (8.43)	4.87 (8.49)
	中位數	0.00	0.00	0.00
	最小：最大	0.0: 30.0	0.0: 30.0	0.0: 30.0
關節炎干擾家事工作生產力的比率(0-10)	n	183	182	365
	平均 (SD)	6.21 (2.93)	6.58 (2.53)	6.39 (2.74)
	中位數	7.00	7.00	7.00
	最小：最大	0.0: 10.0	0.0: 10.0	0.0: 10.0
晨間強直 VAS	n	184	183	367
	平均 (SD)	68.02 (21.37)	70.83 (18.99)	69.42 (20.24)
	中位數	71.00	74.00	72.00
	最小：最大	10.0: 100.0	3.0: 100.0	3.0: 100.0
觸痛關節數	n	185	184	369
	平均 (SD)	26.68 (13.63)	27.96 (13.19)	27.32 (13.41)
	中位數	24.00	25.00	24.00
	最小：最大	7.0: 68.0	6.0: 64.0	6.0: 68.0
腫脹關節數	n	185	184	369
	平均 (SD)	17.51 (10.25)	18.57 (10.74)	18.04 (10.50)

	阿達木單抗 40mg q2w	沙魯單抗 200mg q2w	全部	
	中位數	15.00	16.00	15.00
	最小：最大	1.0: 66.0	6.0: 61.0	1.0: 66.0
臨床醫師整體 VAS	n	185	184	369
	平均 (SD)	65.95 (17.07)	66.33 (15.72)	66.14 (16.39)
	中位數	68.00	67.00	68.00
	最小：最大	12.0: 100.0	10.0: 100.0	10.0: 100.0
患者整體 VAS	n	185	184	369
	平均 (SD)	67.84 (18.41)	68.04 (17.49)	67.94 (17.93)
	中位數	70.00	70.00	70.00
	最小：最大	14.0: 100.0	1.0: 100.0	1.0: 100.0
疼痛 VAS	n	185	184	369
	平均 (SD)	71.44 (18.96)	71.58 (18.65)	71.51 (18.78)
	中位數	76.00	76.00	76.00
	最小：最大	14.0: 100.0	7.0: 100.0	7.0: 100.0
CRP (mg/dL)	n	185	184	369
	平均 (SD)	2.41 (3.10)	1.74 (2.13)	2.07 (2.68)
	中位數	0.96	0.80	0.89
	最小：最大	0.0: 20.2	0.0: 12.0	0.0: 20.2
ESR (mm/h)	n	185	184	369
	平均 (SD)	47.51 (23.23)	46.48 (21.75)	47.00 (22.48)
	中位數	40.00	39.00	39.00
	最小：最大	7.0: 130.0	4.0: 120.0	4.0: 130.0

效力結果：

### 主要評估指標

相較於阿達木單抗，DAS28-ESR (疾病活動性計分28-紅血球沉降速率) 計分從基線到第24週的變化顯示沙魯單抗組有顯著更大的降低(平均差為1.077單位，p-值<0.0001，表3)。這個效果早在第12週就可以看出來。計畫的敏感性分析確認這些數據。

DAS28-ESR	阿達木單抗 40mg q2w (N=185)	沙魯單抗 200mg q2w (N=184)
數目	163	165
基線平均(SD)	6.73 (0.83)	6.81 (0.76)
第 24 週平均(SD)	4.51 (1.35)	3.46 (1.44)
平均變化(SD)	-2.22 (1.36)	-3.35 (1.37)
LS 平均(SE)	-2.20 (0.106)	-3.28 (0.105)
LS 平均差，95% CI		-1.077 (-1.361,-0.793)
P-值相對於阿達木單抗 <sup>a</sup>		<0.0001

DAS28-ESR = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.70 x Ln(ESR) + 0.014 x 患者整體 VAS. [sqrt= 平方根]。在患者永遠終止研究藥物之時起，所有評估設定為缺失。備註：數目 = 在基線與第 24 週有評估的患者數目。LS，最小平方；SD，標準偏差；SE，標準誤差；CI，信賴區間。<sup>a</sup>第 III 型平方和 MMRM 與 PROC 混合型，假定為一個無結構共變量結構：模型 = 基線、治療、區域、訪視以及依據治療訪視的交互作用。

### 次要評估指標

表4顯示主要與次要效力評估指標的預定分層，包括評估生活品質/身體機能。依據分析程序，粗體字的結果具有統計顯著性。在測試分層中統計最不顯著的評估指標是SF-36身體計分。

表 4				
	阿達木單抗 40 mg q2w (N=185)	沙魯單抗 200 mg q2w (N=184)		
參數	估算值 <sup>a</sup>		P-值 <sup>b</sup>	Δ
主要評估指標				
DAS28-ESR	-2.20(0.106)	-3.28(0.105)	<0.0001	-1.08
次要評估指標				
DAS28-ESR 緩解(< 2.6) – 第 24 週	13(7.0%)	49(26.6%)	<0.0001	19.6%
ACR50 反應 –第 24 週	55 (29.7%)	84 (45.7%)	0.0017	16.0%
ACR70 反應 –第 24 週	22 (11.9%)	43 (23.4%)	0.0036	11.5%
ACR20 反應 –第 24 週	108 (58.4%)	132 (71.7%)	0.0074	13.3%
HAQ-DI – 第 24 週	-0.43(0.045)	-0.61(0.045)	0.0037	-0.18
SF-36 身體 – 第 24 週	6.09(0.555)	8.74(0.555)	0.0006	2.65
FACIT 疲倦 – 第 24 週	8.41(0.709)	10.18(0.701)	0.0689	1.77
SF-36 心理 – 第 24 週	6.83(0.774)	7.86(0.773)	0.3319	1.03

<sup>a</sup>值表示的是雙變量與相對於基線改變之LS平均與連續變量之標準誤差的反應者數目及百分率。

<sup>b</sup>標稱p-值。依據分層測試程序，所有粗體字的數值具有顯著性。

如表4中可見，於沙魯單抗組中，在第24週達到DAS28-ESR緩解(<2.6)的患者數目相對於阿達木單抗組高的多(26.6%患者相對於7%患者，p-值<0.0001)。

此外，獲得數據顯示，相對於阿達木單抗組，沙魯單抗組中於第24週達到低疾病活動性(DAS28-ESR <3.2)的患者數目高更多(42.9%沙魯單抗組

患者相對於14.1%阿達木單抗組患者， $p$ -值 $<0.0001$ )。

此外，也可以從表4看出：

- 相對於阿達木單抗組，沙魯單抗組中於第24週達到ACR20反應的患者數目高更多(71.7%沙魯單抗組患者相對於58.4%阿達木單抗組患者， $p$ -值 $<0.008$ )，
- 相對於阿達木單抗組，沙魯單抗組中於第24週達到ACR50反應的患者數目高更多(45.7%沙魯單抗組患者相對於29.7%阿達木單抗組患者， $p$ -值 $<0.002$ )，
- 相對於阿達木單抗組，沙魯單抗組中於第24週達到ACR70反應的患者數目高更多(23.4%沙魯單抗組患者相對於11.9%阿達木單抗組患者， $p$ -值 $<0.004$ )。

考量到身體機能評估(HAQ-DI計分)，在表5、6與7中提供更為詳盡的分析。表4與5顯示，表4與5顯示，HAQ-DI相對於基線的LS平均變化在沙魯單抗組中為0.61，相對於阿達木單抗組為0.43 ( $p$ -值 $<0.004$ )。

表5：HAQ-DI在第24週相對於基線的變化 – ITT群體

	阿達木單抗 40mg q2w (N=185)	沙魯單抗 200mg q2w (N=184)
HAQ-DI		
數目	158	165
基線平均(SD)	1.62 (0.64)	1.64 (0.54)
第 24 週平均(SD)	1.21 (0.66)	1.01 (0.65)
平均變化(SD)	-0.42 (0.58)	-0.63 (0.66)
LS 平均(SE)	<b>-0.43 (0.045)</b>	<b>-0.61 (0.045)</b>
LS 平均差，95% CI		-0.182 (-0.305,-0.059)
P-值 vs 阿達木單抗		0.0037

LS，最小平方；SD，標準偏差；SE，標準誤差；CI，信賴區間。

表6

HAQDI 反應者( $\geq 0.3$ ) 第 24 週 n(%)	阿達木單抗 40mg q2w (N=185)	沙魯單抗 200mg q2w (N=184)
數目	185	184
反應者	88 (47.6%)	114 (62.0%)
非反應者	97 (52.4%)	70 (38.0%)
P-值 vs 阿達木單抗		0.0057
OR、CI vs 阿達木單抗		1.785 (1.180、2.698)

表7顯示，相對於阿達木單抗組，沙魯單抗組中HAQ-DI相對於基線的變化達到 $\geq 0.3$ 的患者數目高更多(62%沙魯單抗組患者相對於47.6%阿達木單抗組患者，p-值 $< 0.006$ )。

表7

HAQDI 反應者( $\geq 0.22$ ) 第 24 週 n(%)	阿達木單抗 40mg q2w (N=185)	沙魯單抗 200mg q2w (N=184)
數目	185	184
反應者	100 (54.1%)	124 (67.4%)
非反應者	85 (45.9%)	60 (32.6%)
P-值 vs 阿達木單抗		0.0090
OR、CI vs 阿達木單抗		1.747 (1.147、2.663)

表7顯示，相對於阿達木單抗組，沙魯單抗組中HAQ-DI達到相對於基線變化 $\geq 0.22$ 的患者數目高更多(67.4%沙魯單抗組患者相對於54.1%阿達木單抗組患者，p-值 $< 0.006$ )。

此外，表8顯示，相較於阿達木單抗，DAS28-CRP (疾病活動性計分28-C反應性蛋白)計分從基線到第24週的變化表現出更顯著降低(平均差為-0.884單位，p-值 $< 0.0001$ )。

表8

	阿達木單抗 40mg q2w (N=185)	沙魯單抗 200mg q2w (N=184)
DAS28-CRP		
數目	156	163
基線平均(SD)	5.98 (0.88)	6.00 (0.87)
第 24 週平均(SD)	3.92 (1.24)	3.07 (1.21)
平均變化(SD)	-2.06 (1.22)	-2.93 (1.25)
LS 平均(SE)	-1.97 (0.094)	-2.86 (0.093)
LS 平均差, 95% CI		-0.884 (-1.138,-0.629)
P-值 vs 阿達木單抗 <sup>a</sup>		<0.0001
在患者永遠終止研究藥物之時起，所有評估設定為缺失。LS，最小平方；SD，標準偏差；SE，標準誤差；CI，信賴區間。DAS28-CRP = 0.56 x sqrt(28TJC) + 0.28 x sqrt(28SJC) + 0.36 x Ln [CRP(mg/L)+1] + 0.014 x GH(VAS) + 0.96		

相較於阿達木單抗，在第24週達到DAS28-CRP緩解(<2.6)的沙魯單抗組患者數目更高(34.2%沙魯單抗組患者相對於13.5%阿達木單抗組患者，p-值<0.0001)。

表9顯示，沙魯單抗組中的患者相對於阿達木單抗在第24週可能也有兩倍達到臨床疾病活動性指標(CDAI)緩解(CDAI ≤2.8)。

表9

CDAI 緩解(CDAI ≤2.8)在第 24 週 n(%)	阿達木單抗 40mg q2w (N=185)	沙魯單抗 200mg q2w (N=184)
數目	185	184
是	5 (2.7%)	13 (7.1%)
否	180 (97.3%)	171 (92.9%)
P-值 vs 阿達木單抗 <sup>a</sup>		0.0468
OR、CI vs 阿達木單抗 <sup>b</sup>		2.869 (0.981、8.389)

CDAI是一個複合指標，被建構成測量RA的臨床緩解，其不包括實驗室試驗，且是四個構面的數值總和；SJC (28個關節)、觸痛關節數(28個關節)、

患者整體疾病活動性(以cm計)，以及臨床醫師整體評估(以cm計)。計分可以從0至76。參見Aletaha, D and Smolen J. *The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis*, Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (Suppl.39): S100-S108，以全文引用的方式併入本文中。

此外，表10顯示，相較於阿達木單抗，沙魯單抗組的CDAI計分從基線至第24週的變化明顯降低更多(平均差為-3.741單位，p-值<0.002)。

表10

CDAI 在第 24 週相對於基線的變化	阿達木單抗 40mg q2w (N=185)	沙魯單抗 200mg q2w (N=184)
CDAI (0-76)		
LS 平均(SE)	-25.20 (0.842)	-28.94 (0.834)
LS 平均差，95% CI		-3.741 (-6.016、-1.466)
P-值 vs 阿達木單抗		0.0013
<p>CDAI = 28TJC + 28SJC + 患者整體 VAS + 臨床醫師整體 VAS。</p> <p>從患者接受急救藥物或提早終止研究藥物之時起，所有評估設定為缺失。未進行推計。</p>		

## EQ-5D-3L：

測量法名稱	歐洲生活品質五維度3級(EQ-5D-3L)計分在第24週相對於基線的變化
測量法說明	EQ-5D-3L是一種健康結果的標準化、通用測量法。EQ-5D是為參加者自行完成所設計的。EQ-5D特別包括說明關於RA的健康經濟衝擊的考量。EQ-5D-3L包含5個關於運動、自我照護、疼痛/不適、日常活動與生理狀態的問題，每個項目有3種可能答案(1=沒問題，2=略有問題，3=嚴重問題)。5維度3級系統轉換成單一指

	標實用性計分，介於0至1之間，其中計分較高表示健康狀態較佳。EQ-5D-3L-VAS在垂直VAS上紀錄參加者的自我評估健康狀態，容許參加者可從0 (可想像為最差)至100 (可想像為最佳)的範圍起指明其健康狀態。在第24週時使用MMRM法取得LS平均及SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 = 在基線與第24週時有EQ-5D-3L計分評估的參加者。在此，「n」表示在特定類別具有可用數據的參加者人數。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	156	164
歐洲生活品質五維度3級 (EQ-5D-3L)計分在第24週相對於基線的變化 [單位：量表上的單位] 最小平方平均(標準誤差)		
EQ-5D單一指標實用性計分 (n=156、160)	0.26 (0.019)	0.32 (0.019)
EQ-5D VAS (n=156、164)	19.94 (1.720)	24.22 (1.686)

### RAID：

測量法名稱	類風溼性關節炎疾病影響指數(Rheumatoid Arthritis Impact of Disease, RAID)在第24週相對於基線的變化
測量法說明	RAID是一種RA對參加者之影響的複合測量法，考量到7個領域：疼痛、失能、疲倦、身體與心理幸福感、睡眠

	品質，和調適。RAID是基於7個數值評定量表(NRS)問題來計算。每個NRS被評估為0和10之間的數字，對應於7個領域。對於這些領域中每一者的數值是依據參加者評估的相對重要性來進行加權並單獨組合且計算為0 (未受影響，非常好)至10 (影響至極)的總計分範圍。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	是

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 =在基線與第24週時有RAID評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	157	161
類風溼性關節炎疾病影響指數 (RAID)在第24週相對於基線的變化 [單位：量表上的單位] 最小平方平均(標準誤差)	-2.30 (0.168)	-3.08 (0.168)

### WPS-RA：因為關節炎而錯失的工作日

測量法名稱	工作生產力檢驗-類風溼性關節炎(WPS-RA)在第24週相對於基線的變化：因為關節炎而錯失的工作日
-------	---

測量法說明	WPS-RA是一種有效的問卷，評估前一整個月內在工作中與家中與RA相關的生產力限制因素。問卷是採訪者提供並且是基於參加者的自我報告。其含有9個說明工作狀態(1項)、工作時的生產力(3項)，以及家中家外之生產力(5項)的問題。參加者描述在上個月中錯失的工作天數。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 =在基線與第24週時有WPS-RA：個別項目評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	60	70
工作生產力檢驗-類風溼性關節炎(WPS-RA)在第24週相對於基線的變化：因為關節炎錯失的工作日 [單位：天] 最小平方平均(標準誤差)	0.05 (0.611)	-0.28 (0.547)

### WPS-RA：工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 的天數

測量法名稱	WPS-RA在第24週相對於基線的變化：工作生產力因為關
-------	------------------------------

	節炎而降低 $\geq 50\%$ 的天數
測量法說明	WPS-RA是一種有效的問卷，評估前一整個月內在工作中與家中與RA相關的生產力限制因素。問卷是採訪者提供並且是基於參加者的自我報告。其含有9個說明工作狀態(1項)、工作時的生產力(3項)，以及家中家外之生產力(5項)的問題。參加者報告在上個月中生產力降低 $\geq 50\%$ 的工作天數。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 = 在基線與第24週時有WPS-RA：個別項目評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	60	70
WPS-RA在第24週相對於基線的變化：工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 的天數 [單位：天] 最小平方平均(標準誤差)	-3.50 (0.525)	-3.74 (0.456)

### WPS-RA：關節炎干擾工作生產力的比率

測量法名稱	WPS-RA在第24週相對於基線的變化：關節炎干擾工作生產力的比率
測量法說明	WPS-RA是一種有效的問卷，評估前一整個月內在工作中

	與家中與RA相關的生產力限制因素。問卷是採訪者提供並且是基於參加者的自我報告。其含有9個說明工作狀態(1項)、工作時的生產力(3項)，以及家中家外之生產力(5項)的問題。以範圍0 (無干擾)至10 (完全干擾)的量表來測量在上個月中對工作生產力的干擾。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 =在基線與第24週時有WPS-RA：個別項目評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	60	69
WPS-RA在第24週相對於基線的變化：關節炎干擾工作生產力的比率 [單位：量表上的單位] 最小平方平均(標準誤差)	-25.10 (3.470)	-29.19 (3.073)

### WPS-RA：因為關節炎而錯失的家中工作日

測量法名稱	WPS-RA在第24週相對於基線的變化：因為關節炎而錯失的家中工作日
-------	------------------------------------

測量法說明	WPS-RA是一種有效的問卷，評估前一整個月內在 工作中與家中與RA相關的生產力限制因素。問卷是 採訪者提供並且是基於參加者的自我報告。其含 有9個說明工作狀態(1項)、工作時的生產力(3項) ，以及家中家外之生產力(5項)的問題。參加者 報告在上個月中沒有家事工作的天數。使用 MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 =在基線與第24週時有WPS-RA：個別項目評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	163	169
WPS-RA在第24週相對於基線的變化：因為關節炎而錯失的家中工作日 [單位：天] 最小平方平均(標準誤差)	-4.22 (0.405)	-5.49 (0.400)

### WPS-RA：家事工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 的天數

測量法名稱	WPS-RA在第24週相對於基線的變化：家事工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 的天數
測量法說明	WPS-RA是一種有效的問卷，評估前一整個月內在 工作中與家中與RA相關的生產力限制因素。問卷是 採訪者提供

	並且是基於參加者的自我報告。其含有9個說明工作狀態(1項)、工作時的生產力(3項)，以及家中家外之生產力(5項)的問題。參加者報告在上個月中家事工作生產力降低 $\geq$ 50%的天數。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 = 在基線與第24週時有WPS-RA：個別項目評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	163	169
WPS-RA在第24週相對於基線的變化：家事工作生產力因為關節炎而降低 $\geq$ 50%的天數 [單位：天] 最小平方平均(標準誤差)	-4.87 (0.451)	-6.70 (0.445)

### WPS-RS：因為關節炎而錯失的家庭/社會/休閒活動的天數

測量法名稱	WPS-RA在第24週相對於基線的變化：因為關節炎而錯失家庭/社會/休閒活動的天數
測量法說明	WPS-RA是一種有效的問卷，評估前一整個月內在工作中

	與家中與RA相關的生產力限制因素。問卷是採訪者提供並且是基於參加者的自我報告。其含有9個說明工作狀態(1項)、工作時的生產力(3項)，以及家中家外之生產力(5項)的問題。參加者報告在上個月中家庭/社會/休閒活動錯失的天數。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 = 在基線與第24週時有WPS-RA：個別項目評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	163	169
WPS-RA在第24週相對於基線的變化：因為關節炎錯失之家庭/社會/休閒活動的天數 [單位：天] 最小平方平均(標準誤差)	-3.33 (0.376)	-4.14 (0.371)

### WPS-SA：因為關節炎而需要雇用外界幫手的天數

測量法名稱	WPS-RA在第24週相對於基線的變化：因為關節炎而雇用外界幫手的天數
測量法說明	WPS-RA是一種有效的問卷，評估前一整個月內在工作中

	與家中與RA相關的生產力限制因素。問卷是採訪者提供並且是基於參加者的自我報告。其含有9個說明工作狀態(1項)、工作時的生產力(3項)，以及家中家外之生產力(5項)的問題。參加者報告在上個月中雇用外界幫手的天數。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 = 在基線與第24週時有WPS-RA：個別項目評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	163	168
WPS-RA在第24週相對於基線的變化：因為關節炎而雇用外界幫手的天數 [單位：天] 最小平方平均(標準誤差)	-2.57 (0.401)	-3.43 (0.398)

### WPS-RS4：RA干擾家事工作生產力的比率

測量法名稱	WPS-RA在第24週相對於基線的變化：關節炎干擾家事工作生產力的比率
測量法說明	WPS-RA是一種有效的問卷，評估前一整個月內在在工作中

	與家中與RA相關的生產力限制因素。問卷是採訪者提供並且是基於參加者的自我報告。其含有9個說明工作狀態(1項)、工作時的生產力(3項)，以及家中家外之生產力(5項)的問題。以範圍0(無干擾)至10(完全干擾)的量表來測量在上個月中對家事工作生產力的RA干擾。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 = 在基線與第24週時有WPS-RA：個別項目評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	163	168
WPS-RA在第24週相對於基線的變化：RA干擾家事工作生產力的比率 [單位：量表上的單位] 最小平方平均(標準誤差)	-26.05 (2.110)	-32.76 (2.099)

### 晨間強直VAS：

測量法名稱	晨間強直VAS在第24週相對於基線的變化
測量法說明	RA與關節僵硬(尤其在長期靜止狀態之後的早晨)有關。僵

	硬程度可以是疾病嚴重程度的指標。基於0 mm (沒問題)至100 mm (嚴重問題)來評估晨間強直嚴重程度。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 = 在基線與第24週時有晨間強直VAS評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	156	165
晨間強直VAS在第24週相對於基線的變化 [單位：mm] 最小平方平均(標準誤差)	-29.29 (1.970)	-35.08 (1.947)

### 個別ACR構面-TJC與SJC：

測量法名稱	個別ACR構面TJC與SJC在第24週相對於基線的變化
測量法說明	ACR構面為：TJC、SJC、臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS、疼痛VAS、HAQ-DI與急性期反應物(hs-CRP與ESR含量)。評估68個關節的柔軟性(TJC計分0-68)並評估66個關節的腫脹(SJC計分0-66)。66 SJC評估下列關節：顳顎、胸鎖、肩鎖、肩、肘、腕、掌指、拇指指間、遠端指

	間、近端指間、膝、踝、跗、蹠趾、大腳趾趾間，和近端/遠端腳趾趾間。除了SJC以外，TJC檢驗腕關節。觸痛關節/腫脹關節數增加表示嚴重程度。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體：分析的參加者人數 = 在基線與第24週時有TJC與SJC評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	158	166
個別ACR構面TJC與SJC在第24週相對於基線的變化 [單位：關節] 最小平方平均(標準誤差)		
TJC	-16.45 (0.781)	-18.23 (0.772)
SJC	-12.20 (0.450)	-13.44 (0.444)

### 個別ACR構面：臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS與疼痛VAS

測量法名稱	個別ACR構面臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS與疼痛VAS在第24週相對於基線的變化
-------	--

測量法說明	ACR構面為：TJC、SJC、臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS、疼痛VAS、HAQ-DI與急性期反應物(hs-CRP與ESR含量)。臨床醫師整體VAS與參加者整體VAS是依據固定100 mm水平VAS來進行評估，範圍從0「無關節炎活動性」至100「最大關節炎活動性」，而疼痛VAS是依據100 mm VAS，範圍自0「無疼痛」至100「最為疼痛」。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

分析的參加者人數 = 在基線與指定時間點時有ACR個別構面評估的參加者人數。在此，「n」表示在特定類別具有可用數據的參加者人數。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	158	166
個別ACR構面-臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS與疼痛VAS在第24週相對於基線的變化 [單位：mm] 最小平方平均(標準誤差)		
臨床醫師整體VAS (n=158、166)	-37.80 (1.431)	-45.33 (1.414)
參加者整體VAS (n=158、165)	-24.82 (1.752)	-33.30 (1.731)
疼痛VAS (n=157、165)	-27.41 (1.802)	-36.19 (1.776)

### 個別ACR構面CRP

測量法名稱	個別ACR構面CRP含量在第24週相對於基線的變化
測量法說明	ACR構面為：TJC、SJC、臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS、疼痛VAS、HAQ-DI與急性期反應物(hs-CRP與ESR含量)。CRP含量升高被認為是非特異性RA「標記」。含量降低表示有所改善。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體。分析的參加者人數 = 在基線與第24週有CRP評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	156	164
個別ACR構面CRP含量在第24週相對於基線的變化 [單位：mg/L] 最小平方平均(標準誤差)	-2.91 (1.461)	-17.01 (1.431)

### 個別ACR構面-ESR：

測量法名稱	個別ACR構面ESR含量在第24週相對於基線的變化
測量法說明	ACR構面為：TJC、SJC、臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS、疼痛VAS、HAQ-DI與急性期反應物(hs-CRP與ESR含量)。ESR是一種可揭露發炎活性的血液測試。發

	炎可造成細胞團聚在一起。越多紅血球沉降下來，則發炎反應越嚴重。使用MMRM法取得在第24週時的LS平均與SE。
時間框架	基線，第24週
安全性問題？	無

### 分析群體說明

ITT群體。分析的參加者人數 = 在基線與第24週有ESR評估的參加者。

### 測量值

	阿達木單抗40 mg	沙魯單抗200 mg
分析的參加者人數	163	166
個別ACR構面ESR含量在第24週相對於基線的變化 [單位：mm/h] 最小平方平均(標準誤差)	-12.74 (1.398)	-32.11 (1.388)

### 【符號說明】

無

### 【生物材料寄存】

無

### 【序列表】(請換頁單獨記載)

## 申請專利範圍

1. 一種抗體用於製備改善罹患類風溼性關節炎(RA)之個體的身體機能的藥物之用途，其中：
  - 該抗體包含SEQ ID NO：3、4及5的重鏈互補決定區(HCDR)序列，以及包含SEQ ID NO：6、7及8的輕鏈互補決定區(LCDR)序列，
  - 該抗體係經調配以約150 mg或約200 mg每兩週一次皮下投予該個體，
  - 在投予該抗體的過程中，該個體未有被投予任何其他疾病調節抗風濕藥(DMARD)，以及
  - 先前向該個體投予至少一種不同於該抗體之DMARD的類風濕性關節炎的治療無效。
2. 如請求項1之用途，其中改善個體的身體機能係藉由以下方式量測：在投予抗體至少24週後在健康評估問卷失能指標(HAQ-DI)計分中相對於基線(BL)的變化至少0.22，特別是至少0.30，更特別是至少0.60。
3. 一種抗體用於製備改善罹患類風溼性關節炎之個體的健康相關生活品質的藥物之用途，其中：
  - 該抗體包含SEQ ID NO：3、4及5的重鏈互補決定區(HCDR)序列，以及包含SEQ ID NO：6、7及8的輕鏈互補決定區(LCDR)序列，
  - 該抗體係經調配以約150 mg或約200 mg每兩週一次皮下投予該個體，
  - 在投予該抗體的過程中，該個體未有被投予任何其他疾病調節抗風濕藥(DMARD)，以及
  - 先前向該個體投予至少一種不同於該抗體或其抗原結合片段之DMARD的類風濕性關節炎的治療無效。

4. 如請求項3之用途，其中健康相關生活品質係藉由以下方式量測：在投予抗體至少24週後在疾病活動性計分28-紅血球沉降速率(DAS28-ESR)計分中相對於基線(BL)的變化至少2.5，特別是至少3，更特別是至少8。
5. 如請求項1至4中任一項之用途，其中至少一種不同於該抗體之DMARD是胺甲喋呤(methotrexate)。
6. 如請求項1至5中任一項之用途，其中罹患類風溼性關節炎的個體是罹患中度至重度活動性類風溼性關節炎的個體。
7. 如請求項1至6中任一項之用途，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 1之序列的重鏈可變區以及含有SEQ ID NO: 2之序列的輕鏈可變區。
8. 如請求項1之用途，其中該個體因為RA而苦於生活品質降低。
9. 如請求項8之用途，其中該個體計分比選自以下公制之平均更為嚴重：歐洲生活品質五維度3級(EQ-5D-3L)相對於基線的變化、類風溼性關節炎疾病影響指數(RAID)相對於基線的變化、因為關節炎而錯失的工作日、工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 的天數、關節炎干擾工作生產力的比率、因為關節炎而錯失的家中工作日、家事工作生產力因為關節炎而降低 $\geq 50\%$ 的天數、因為關節炎而錯失家庭/社會/休閒活動的天數、因為關節炎而雇用外界幫手的天數、RA干擾家事工作生產力的比率、晨間強直VAS、個別ACR構面-TJC和SJC、個別ACR構面-臨床醫師整體VAS、參加者整體VAS和疼痛VAS，以及個別ACR構面-ESR含量。
10. 如請求項1至9中任一項之用途，其中該抗體係經調配以150 mg每兩週一次皮下投予給個體。
11. 如請求項1至9中任一項之用途，其中該抗體以200 mg每兩週一次皮下投予給個體。
12. 如請求項1至11中任一項之用途，其中該抗體是用預填充注射器或以自

動注射器投予，或其中該抗體係經調配以含有約21 mM組胺酸、約45 mM精胺酸、約0.2% (w/v)聚山梨糖醇酯20、以及約5% (w/v)蔗糖的約pH 6.0緩衝水溶液來投予。

13. 如請求項12之用途，其中該溶液包含至少130 mg/mL的該抗體，特別是該溶液包含約131.6 mg/L的該抗體，或其中該溶液包含約175 mg/mL的該抗體。
14. 如前述請求項中任一項之用途，其中包含含有SEQ ID NO: 1之序列的重鏈可變區以及含有SEQ ID NO: 2之序列的輕鏈可變區的該抗體是沙魯單抗(sarilumab)。