

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2025年1月9日 (09.01.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/007943 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 39/395 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2024/103739
- (22) 国际申请日: 2024年7月5日 (05.07.2024)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202310821860.0 2023年7月6日 (06.07.2023) CN
- (71) 申请人: 荣昌生物制药(烟台)股份有限公司 (REMEGEN CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省烟台市中国(山东)自由贸易试验区烟台片区烟台开发区北京中路58号, Shandong 264006 (CN)。
- (72) 发明人: 房健民 (FANG, Jianmin); 中国山东省烟台市中国(山东)自由贸易试验区烟台片区烟台开发区北京中路58号, Shandong 264006 (CN)。 王文祥 (WANG, Wenxiang); 中国山东省烟台市中国(山东)自由贸易试验区烟台片区烟台开发区北京中路58号, Shandong 264006 (CN)。 吴

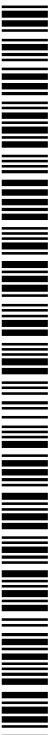
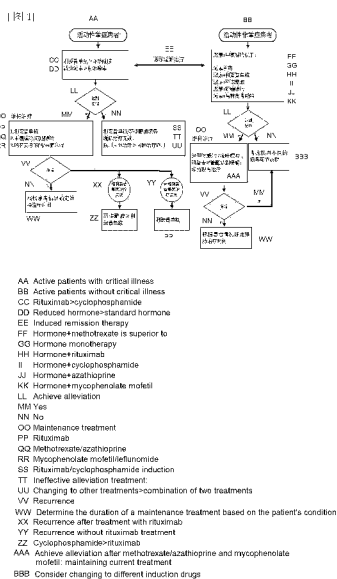
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO,

(54) Title: METHOD FOR TREATING ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS USING TACI-FC FUSION PROTEIN

(54) 发明名称: 用TACI-FC融合蛋白治疗ANCA相关性血管炎的方法

(57) Abstract: A drug for treating ANCA-associated vasculitis (AAV) using an effective amount of a drug targeting Blys and/or APRIL, a dosage regimen, a dosing interval, and an administration mode. The results show that the provided effective amount of a drug targeting Blys and/or APRIL demonstrates good safety and therapeutic effects in the treatment or alleviation of patients with ANCA-associated vasculitis.

(57) 摘要: 利用有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物治疗ANCA相关性血管炎(AAV)的药物、剂量方案、给药间隔及施用方式。结果显示, 提供的有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物在治疗或缓解ANCA相关性血管炎患者过程中表现出良好的安全性和治疗效果。



WO 2025/007943 A1

PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

说明书

发明名称: 用TACI-Fc融合蛋白治疗ANCA相关性血管炎的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗ANCA相关性血管炎的TACI-Fc融合蛋白药物、剂量方案、给药间隔及施用方式。

背景技术

[0002] 抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎(anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, AAV)是一种以中小血管坏死性血管炎为特征的自身免疫性疾病, 包括三种疾病类型: 肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA, 以前称Churg-Strauss综合征)和显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)(文献1: Gapud E J, Seo P, Antiochos B. ANCA-associated vasculitis pathogenesis: a commentary[J]. Current rheumatology reports, 2017, 19:1-7)。

[0003] ANCA相关性血管炎可见于各年龄组, 患病率约为46-184人/百万人, 不同地区AAV的发病率及类型存在差异。近年来, ANCA相关性血管炎的全球发病率正逐步上升, 其中, 肉芽肿性多血管炎(GPA)的患病率约为1/25,000, 显微镜下多血管炎(MPA)的患病率约为1-3/10万人, 嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)的患病率约为10.7~13/100万人。总的来说, ANCA相关性血管炎患病率的增加可归因于发病率增加、疾病标准的改进、数据库的增多/扩大, 以及生存率升高等因素。

[0004] ANCA相关性血管炎如不经治疗通常是致命的, 其6个月的死亡率约为60%, 1年的死亡率高达80%。该疾病主要累及小血管, 以小血管全层炎症、坏死、伴或不伴肉芽肿形成为病理特点, 常见的症状可表现为发热、关节痛、肌痛、乏力、体重下降等, 当累及肺脏、肾脏、胃肠道、神经系统、五官时会出现相应的临床表现, 全身的肌肉骨骼症状虽然没有特异性, 但很常见, 也可单独或联合出现以下临床表现: 慢性复发性鼻窦炎伴有鼻部结痂、空洞的肺结节、快

速进展的坏死性寡免疫复合物性肾小球肾炎、多发性单神经病变、心包炎或心肌炎及明显的紫癜，急重症ANCA相关性血管炎会同时出现呼吸和肾功能衰竭(即“肺肾综合征”)。另有研究表明，与普通人群相比，ANCA相关性血管炎患者恶性肿瘤的风险明显增高，标准化发病率为1.74。

[0005] ANCA相关性血管炎的治疗主要分为两阶段：诱导缓解期阶段和维持缓解期阶段。诱导缓解期阶段的治疗周期一般为3-6个月，在这一阶段中患者需要立即治疗迅速缓解炎症，以防止死亡和限制永久性器官损伤。维持缓解期阶段的治疗周期一般为24-48个月，在这一阶段中患者一般没有疾病迹象，但需要治疗以防止复发。虽然经诱导缓解期阶段的治疗将ANCA相关性血管炎从威胁生命的疾病变成了慢性病，但是复发是很常见的，30%-50%的患者通常在停止免疫抑制治疗后的12-18个月内复发。总体来说，ANCA相关性血管炎的治疗药物目前主要分为如下几种：糖皮质激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环磷酰胺、吗替麦考酚酯等)、以及生物制剂(如利妥昔单抗、美泊利单抗)等。

[0006] ①糖皮质激素(GC)：糖皮质激素在ANCA相关性血管炎的治疗中起到核心作用，是初始治疗的必要组成部分，尤其是有肾脏受累的情况下，但单用糖皮质激素不能持续诱导缓解。此外，糖皮质激素还有广泛的副作用，包括感染、骨病、血糖异常、肥胖、高血压、精神病、胃肠道出血、白内障、肾上腺抑制和心血管疾病的长期风险。在使用糖皮质激素治疗ANCA相关性血管炎患者的早期研究中，报道的常见不良事件包括：体重增加>10kg(29%)，新发糖尿病(8.2%)、消化性溃疡病(2.6%)，骨折(2.5%)和缺血性坏死(0.4%)。在长期随访过程中发生：白内障(25%)、糖尿病(38%)、骨质疏松症(38%)和高血压(41%)，这些不良反应的严重性和频率也限制了糖皮质激素的使用。

[0007] ②免疫抑制剂：有脏器受累和危及生命表现的ANCA相关性血管炎可以使用糖皮质激素和环磷酰胺(CTX)联合治疗，虽然这一方案的有效性>90%，但是受限于其潜在的毒性，有研究表明，CTX与多种严重的不良反应有关，许多发生在早期(如：骨髓抑制、感染、出血性膀胱炎和不孕)，其它可能发生在免疫抑制治疗结束后10年甚至更长时间(如恶性肿瘤)。

[0008] ③生物制剂：目前已有3款生物制剂获批用于治疗ANCA相关性血管炎，分别是利妥昔单抗(Rituximab)、美泊利珠单抗(Mepolizumab)以及阿伐可泮(Avacopan)。利妥昔单抗(Rituximab, RTX)是一种嵌合型抗CD20单抗，2011年4月，美国FDA批准将RTX作为CTX和糖皮质激素联合治疗严重GPA/MPA的替代药物。虽然，RTX在ANCA相关性血管炎患者体内的机制尚不明确，但却可以减少产生ANCA的B细胞和浆母细胞，从而治疗疾病。对于亚洲或中国患者而言，使用推荐剂量的患者也有较高可能发生感染。在一项纳入AAV患者的研究中，患者接受RTX治疗，剂量为每周注射375mg/m² RTX，持续4周；或每月注射2次RTX，每次1g。在随访中，37%的患者发生了严重感染。有证据表明，施用相应剂量的RTX会发生相似不良反应的风险，50%的患者在治疗后会发生感染，这可能是使用剂量过高所致(文献3：Liu L,Lu H,Zou G,et al.Efficacy and safety of low-dose rituximab as induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal involvement:a Chinese case series.BMC Nephrol.2023 Feb8; 24(1):28)。

[0009] 美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)在2021年首次制定了ANCA相关性血管炎的管理指南，并分别针对肉芽肿性多血管炎(GPA)和显微镜下多血管炎(MPA)(参见图1)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)(参见图2)的治疗给出了指导建议(文献2：Chung,S.A.,Langford,C.A.,Maz,M.,Abril,A.,Gorelik,M.,Guyatt,G.,...Mustafa,R.A.(2021).2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody - Associated Vasculitis. Arthritis Care&Research,73(8),1088 - 1105.)。

[0010] 然而上述指导建议的证据水平普遍较低，开展更多ANCA相关性血管炎的研究，为疾病治疗提供更有针对性的药物和指导，最大限度地减少治疗副作用，并预防患者的器官损伤仍势在必行。因此无论是在中国还是全球，ANCA相关性血管炎的治疗仍存在现实未满足的临床需求，尤其是对于由于各种疾病而无法或不愿意长期使用激素治疗的患者，缺乏安全有效的临床治疗药物。

- [0011] 贝利尤单抗是一种BLyS特异性抑制剂，能够结合BLyS，阻断其与B细胞上的受体结合，从而抑制自身反应性B细胞的存活，让更多的自身反应性B细胞发生凋亡。然而根据2020年法国血管炎研究组治疗指南中的介绍，专家组并不推荐贝利木单抗(belimumab，也即贝利尤单抗)用于GPA或MPA诱导治疗。一项研究表明，与安慰剂相比，贝利尤单抗并不会降低PSE(方案指定事件)或血管炎复发的风险，贝利尤单抗组患者中出现不良事件的比率要明显高于安慰剂组(92.5%vs 82.7%)，使用贝利尤单抗加硫唑嘌呤和糖皮质激素维持AAV缓解也并不会降低其复发的风险(文献4：David Jayne, Daniel, et al. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.), 2019.)。这可能与专家组不推荐使用贝利尤单抗进行GPA或MPA诱导治疗有一定的关系。
- [0012] 泰它西普是一款同类首创的针对B细胞相关自身免疫疾病的重组TACI-Fc融合蛋白，其能够靶向并中和B细胞通路的两个关键细胞信号分子BLyS和APRIL。它是一种由截断的TACI与经序列优化后降低了ADCC和CDC效应的免疫球蛋白Fc组成的治疗人自身免疫系统疾病的抗体类似结构融合蛋白，具有极佳的生物学活性和安全性，目前已经在中国获批上市用于治疗系统性红斑狼疮。
- [0013] 发明内容
- [0014] 然而，本发明惊奇的发现了TACI-Fc融合蛋白在治疗ANCA相关性血管炎的患者时，具有极佳的生物学活性和安全性，产生了显著的治疗效果。
- [0015] 为此，本发明提供了一种治疗或缓解ANCA相关性血管炎的方法，所述方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物。
- [0016] 本发明还提供了一种靶向Blys和/或APRIL的药物在制备治疗或缓解ANCA相关性血管炎患者药物中的用途。
- [0017] 本发明还提供了一种TACI-Fc融合蛋白在制备治疗或缓解ANCA相关性血管炎患者药物中的用途。

[0018] 本发明还提供了泰它西普在制备治疗或缓解ANCA相关性血管炎患者药物中的用途。

[0019] 进一步的，上述所述的靶向Blys和/或APRIL的药物为TACI-Fc融合蛋白。

[0020] 进一步的，上述任一项所述的TACI-Fc融合蛋白包含：

[0021] (i)TACI胞外区或其结合Blys和/或APRIL的片段；和

[0022] (ii)人免疫球蛋白恒定区片段。

[0023] 进一步的，所述的TACI胞外区或其结合Blys和/或APRIL的片段包含SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列。

[0024] SEQ ID NO:1

```
SRVDQEERFP QGLWTGVAMR SCPEEQYWDP LLGTCMSCKT ICNHQSQRTC AAFCSRSLSCR      60
KEQGKFYDHL LRDICISCASI CGQHPKQAY FCENKLRSPV NLPPEL                          106
```

[0025] SEQ ID NO:2

```
AMRSCPEEQY WDPDLLGTCMS CKTICNHQSQ RTCAAFCSRSL SCRKEQGKFY DHLLRDCISC      60
ASICGQHPKQ CAYFCENKLR S                                                       81
```

[0026] SEQ ID NO:3

```
SLSCRKEQGE YYDHLLRDCI SCASICGQHP KQCADFCENK LRS                             43
```

[0027] 进一步的，所述的TACI胞外区或其结合Blys和/或APRIL的片段的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

[0028] 进一步的，所述的人免疫球蛋白为IgG1。

[0029] 进一步的，所述的人免疫球蛋白恒定区片段包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

[0030] 进一步的，所述的人免疫球蛋白恒定区片段包含与SEQ ID NO:4至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%一致性的氨基酸序列。

[0031] SEQ ID NO:4

```
DKPHTCPLCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD      60
GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK      120
GQPREEQVYT LPFSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKATPPVLDS      180
DGSFFLYSKL TVDKSRWQOG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK                          227
```

[0032] 进一步的，所述的人免疫球蛋白恒定区片段的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示。

[0033] 进一步的，所述的人免疫球蛋白恒定区片段包含与SEQ ID NO:4相比具有1、2、3、4、5、6、7、8或更多个位点的氨基酸修饰。

[0034] 进一步的，所述的修饰是氨基酸的取代、删除或插入。

[0035] 进一步的，所述的取代包含P3T、L8P、L14A、L15E、G17A、A110S、P111S和A173T中的一个或多个。

[0036] 进一步的，所述的插入是在人免疫球蛋白恒定区片段的N端插入1、2、3、4、5、6、7、8或更多个氨基酸。

[0037] 更进一步的，所述的插入是在人免疫球蛋白恒定区片段的N端插入5个氨基酸。

[0038] 更进一步的，所述的插入是在人免疫球蛋白恒定区片段的N端插入EPKSS这5个氨基酸。

[0039] 进一步的，所述的人免疫球蛋白恒定区片段包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

[0040] SEQ ID NO:5

```
DKTHTCPPCP APEAEGAPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD      60
GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK      120
GQPREPQVYF LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS      180
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK      227
```

[0041] 进一步的，所述的人免疫球蛋白恒定区片段包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

[0042] SEQ ID NO:6

```
EPKSSDKTHT CPPCPAPEAE GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF      60
NWKVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAIEKT      120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGIFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTT      180
PVLDSGDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFS SVMEALHNH YTQKSLSLSP G      231
```

[0043] 进一步的，所述的TACI-Fc融合蛋白具有与SEQ ID NO:7至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%一致性的氨基酸序列。

[0044] SEQ ID NO:7

```
SRVDQEERFP QGLWTGVAMR SCPEEQYWDP LLGTCMSCKT ICNHSQRTC AAFCRSLSCR      60
KEQKGKFDHL LRDCISCASI CGQHPKQCAV FCENKLRSPV NLPPELDKTH TCPPCAPEA      120
EGAPSVFLFPP KPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE      180
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS      240
RDELTKNQVS LTCLVKGIFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSGDGSF FLYSKLTVDK      300
SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK      333
```

[0045] 进一步的，所述的TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。

[0046] 进一步的，所述的TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列。

[0047] SEQ ID NO:8

```
AMRSCPEEQY WDPLLGTCS CKTICNHQSQ RTCAAFCSRSL SCRKEQGKFY DHLLRDCISC      60
ASICGQHPKQ CAYFCENKLR SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA EGAPSVFLFP PKPKDTLMIS      120
RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL      180
NGKEYKCKVS NKALPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP      240
SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN      300
HYTQKSLSLG PGK                                                                313
```

[0048] 进一步的，所述的TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列。

[0049] SEQ ID NO:9

```
SLSKRKEQGE YYDHLLRDCI SCASICGQHP KQCADFCENK LRSGSGGGGS EPKSSDKTHT      60
CPPCPAPEAE GAPSVFLFP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKE NWYVDGVEVH      120
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE      180
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSGDSFF      240
LYSKLTVDKS RWQQGNVFS SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G                               281
```

[0050] 进一步的，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物为Telitacicept, atacicept, Povetacicept。

[0051] 进一步的，所述的TACI-Fc融合蛋白为泰它西普(Telitacicept)。

[0052] 进一步的，所述的ANCA相关性血管炎包括但不限于：肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis,GPA)、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis,EGPA)和显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis,MPA)的一种或几种。

[0053] 在一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎为肉芽肿性多血管炎；在另一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎为嗜酸性肉芽肿性多血管炎；在另一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎为显微镜下多血管炎；在另一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎为肉芽肿性多血管炎合并嗜酸性肉芽肿性多血管炎；在另一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎为肉芽肿性多血管炎合并显微镜下多血管炎；在另一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎为嗜酸性肉芽肿性多血管炎合并显微镜下多血管炎；在另一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎为肉芽肿性多血管炎

合并嗜酸性肉芽肿性多血管炎合并显微镜下多血管炎。可以理解的是，临床上存在对ANCA相关性血管炎的疾病类型进行分型(即进一步确定为肉芽肿性多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎或者两种或三种合并)，也存在不对ANCA相关性血管炎的疾病类型进行分型的情况(即统一称为ANCA相关性血管炎)，因此，疾病的类型不应视为对疾病的限制。

[0054] 进一步的，所述方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者在其诱导缓解治疗阶段、和/或维持缓解治疗阶段施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物(所述的靶向Blys和/或APRIL的药物进一步优选为TACI-Fc融合蛋白，更进一步优选为泰它西普)。

[0055] 在一些优选的实施例中，所述的方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者在其诱导缓解治疗阶段施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物。在另一些优选的实施例中，所述的方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者在其维持缓解治疗阶段施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物。在另一些优选的实施例中，所述的方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者在其诱导缓解治疗阶段和维持缓解治疗阶段均施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物。所述的靶向Blys和/或APRIL的药物进一步优选为TACI-Fc融合蛋白，更进一步优选为泰它西普。

[0056] 进一步的，所述的患者为成人患者或儿童患者。在一些优选的实施例中，所述的患者为成人患者。在另一些优选的实施例中，所述的患者为儿童患者。

[0057] 进一步的，所述的ANCA相关性血管炎患者处于新发疾病治疗阶段或复发性疾病治疗阶段。在一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎患者处于新发疾病治疗阶段(即患者首次确诊为ANCA相关性血管炎)。在另一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎患者处于复发性疾病治疗阶段。这也就是说，本发明提供的靶向Blys和/或APRIL的药物(进一步优选为TACI-Fc融合蛋白，更进一步优选为泰它西普)即可以应用于患者的新发疾病治疗阶段，也可以应用于患者的复发性疾病治疗阶段。

[0058] 进一步的，所述的ANCA相关性血管炎患者为非活动期患者、活动期重症患者或者活动期非重症患者。在一些优选的实施例中，所述的ANCA相关性血管炎

患者为非活动期患者。在另一些优选的实施例中，所述的患者为活动期重症患者。在另一些优选的实施例中，所述的患者为活动期非重症患者。

[0059] 进一步的，所述的ANCA相关性血管炎患者合并患有其他一种或多种自身免疫性疾病。其中，所述的自身免疫性疾病(参照美国自身免疫相关疾病协会列出的疾病清单)包括但不限于：银屑病、桥本甲状腺炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、1型糖尿病、毒性弥漫性甲状腺肿、炎症性肠病、麦胶性肠病、贲门失弛缓症、阿狄森氏病、成人斯蒂尔病、丙种球蛋白缺乏症、斑秃、淀粉样变性、强制性脊柱炎、抗肾小球基底膜抗体肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫血管性水肿、自身免疫自主神经功能障碍、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、急性运动感觉性轴索型神经病、巴洛病、白塞病、良性黏膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、巨大淋巴结增生症、乳糜泻、查加斯病、慢性炎性脱髓鞘多发性神经病变、慢性复发多灶性骨髓炎、Churg-Strauss综合征、Cogan综合征、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST综合征、克罗恩病、疱疹样皮炎、皮炎、德维克氏病、盘状狼疮、Dressler综合征、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、原发性混合型冷球蛋白血症、Evans综合征、纤维肌痛、纤维性肺泡炎、巨细胞动脉炎、巨细胞心肌炎、肾小球肾炎、Goodpasture综合征、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、Henoch-Schonlein紫癜、疱疹妊娠或妊娠性类天疱疮、化脓性汗腺炎、低丙种球蛋白血症、IgA肾病、IgG4相关硬化性疾病、免疫性血小板减少性紫癜、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年性关节炎、青少年肌炎、川崎病、Lambert-Eaton综合征、白细胞分裂性脉管炎、扁平苔藓、萎缩性硬化性苔藓、木样结膜炎、线性IgA疾病、慢性莱姆病、美尼尔病、显微镜下多发性血管炎、混合性结缔组织病、蚕蚀性角膜溃疡、Mucha-Habermann病、多灶性运动神经病、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、嗜睡症、新生儿狼疮、中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、熊猫病、副肿瘤性小脑变性、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、

Parry-Romberg综合征、睫状体平坦部炎、Parsonage-Turner综合征、天疱疮、周围神经病变、静脉周脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、多腺综合征I型、II型、III型、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕激素性皮炎、银屑病关节炎、纯红细胞再生障碍、坏疽性脓皮病、雷诺现象、反应性关节炎、反射交感性营养不良、复发性多软骨炎、不宁腿综合症、腹膜后纤维化、风湿热、结节病、Schmidt综合征、巩膜炎、硬皮病、干燥综合征、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎、Susac综合征、交感性眼炎、Takayasu动脉炎、颞动脉炎、甲状腺眼病、Tolosa-Hunt综合征、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、葡萄膜炎、血管炎、白癜风、小柳原田病、抗体型自身免疫性溶血性贫血。

- [0060] 进一步的，所述的ANCA相关性血管炎患者累及肺脏、和/或肾脏、和/或胃肠道、和/或神经系统、和/或五官、和/或全身的肌肉骨骼、和/或浆膜、和/或血液系统、和/或其他组织或器官中的一种或几种。
- [0061] 进一步的，所述的患者既往未接受过ANCA相关性血管炎治疗方案。
- [0062] 进一步的，所述的患者既往接受过ANCA相关性血管炎治疗方案。
- [0063] 进一步的，所述的ANCA相关性血管炎治疗方案包括但不限于糖皮质激素治疗方案、免疫抑制剂治疗方案、生物制剂治疗方案、血浆置换中的一种或几种。
- [0064] 在一些优选的实施例中，所述的患者既往接受过ANCA相关性血管炎治疗方案，所述的ANCA相关性血管炎治疗方案为糖皮质激素治疗方案、免疫抑制剂治疗方案、生物制剂治疗方案、血浆置换、糖皮质激素+免疫抑制剂联合应用方案、糖皮质激素+生物制剂联合应用方案、糖皮质激素+血浆置换联合应用方案、免疫抑制剂+生物制剂联合应用方案、免疫抑制剂+血浆置换联合应用方案、生物制剂+血浆置换联合应用方案、糖皮质激素+免疫抑制剂+生物制剂联合应用方案、糖皮质激素+免疫抑制剂+血浆置换联合应用方案、免疫抑制剂+生物制剂+血浆置换联合应用方案、或者糖皮质激素+免疫抑制剂+生物制剂+血浆置换联合应用方案。

- [0065] 进一步的，所述方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物同时，联合应用糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂、和血浆置换中的一种或几种。
- [0066] 在一些优选的实施例中，所述的方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物。在另一些优选的实施例中，所述的方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者联合施用靶向Blys和/或APRIL的药物、糖皮质激素以及免疫抑制剂；或者联合施用靶向Blys和/或APRIL的药物、糖皮质激素以及生物制剂；或者联合施用靶向Blys和/或APRIL的药物、糖皮质激素以及血浆置换；或者联合施用靶向Blys和/或APRIL的药物、免疫抑制剂以及生物制剂；或者联合施用靶向Blys和/或APRIL的药物、免疫抑制剂以及血浆置换；或者联合施用靶向Blys和/或APRIL的药物、生物制剂以及血浆置换；或者联合施用靶向Blys和/或APRIL的药物、糖皮质激素、免疫抑制剂以及生物制剂；或者联合施用靶向Blys和/或APRIL的药物、糖皮质激素、免疫抑制剂以及血浆置换；或者联合施用靶向Blys和/或APRIL的药物、免疫抑制剂、生物制剂以及血浆置换。优选的，所述的联合施用为同时应用或者分阶段应用。
- [0067] 优选的，本发明所述的生物制剂包括但不限于：利妥昔单抗(Rituximab)、美泊利珠单抗(Mepolizumab)、阿伐可泮(Avacopan)、贝利尤单抗(Belimumab)、依那西普(Etanercept)、贝那利珠单抗(Benralizumab)、Depemokimab、阿巴西普(Abatacept)、奥妥珠单抗(Obinutuzumab)、阿仑单抗(Lemtuzumab)、托珠单抗(tocilizumab)、韦洛利单抗(Vilobelimab)。
- [0068] 进一步的，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物的单次给药剂量为约0.1至10mg/kg，进一步包括0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5,

8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10mg/kg。

[0069] 进一步的, 所述靶向Blys和/或APRIL的药物单次给药剂量为40-240mg, 进一步优选为40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg。

[0070] 进一步的, 上述药物蛋白含量的检测方法为: 紫外-可见分光光度法, 根据蛋白质在280nm下有最大紫外吸收, 测定该波长下泰它西普样品的吸光度值。对320nm处的吸光度进行校正后, 得到280nm处的吸光度值与蛋白质浓度呈正比, 根据朗伯-比尔定律计算蛋白浓度, 确定蛋白质含量。蛋白质含量计算公式如下:

$$\text{蛋白质含量 (mg/ml)} = \frac{A_{280} \text{ (或 } A_{280} \text{ (校正))}}{\epsilon} * \text{样品稀释倍数}$$

[0071] 式中: ϵ 为泰它西普消光系数值, 单位为 $(\text{mg/ml})^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$;

[0072] A_{280} 为样品溶液在280nm下吸光度的平均值;

[0073] A_{280} (校正)为样品溶液在280nm下经过校正后吸光度的平均值。

[0074] 进一步的, 所述的靶向Blys和/或APRIL的药物在每一个月的间隔期间使用1-8次, 即所述的TACI-Fc融合蛋白的给药频次为每月1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次或8次。

[0075] 进一步的, 所述的靶向Blys和/或APRIL的药物在每两个月的间隔期间使用1-8次, 即所述的TACI-Fc融合蛋白的给药频次为每两个月1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次或8次。

[0076] 进一步的, 所述的靶向Blys和/或APRIL的药物在每三个月的间隔期间使用1-8次, 即所述的TACI-Fc融合蛋白的给药频次为每三个月1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次或8次。

[0077] 进一步的, 所述的靶向Blys和/或APRIL的药物的给药频次为每周一次、每周两次或每周三次。

[0078] 进一步的, 所述的靶向Blys和/或APRIL的药物的给药频次为每两周一次或每三周一次、每月一次。

- [0079] 进一步的，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物的给药频次为按需给药。
- [0080] 进一步的，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物持续给药和/或间断给药。
- [0081] 进一步的，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物规律性间隔给药。
- [0082] 进一步的，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物不规律性间隔给药。
- [0083] 进一步的，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物的施用方式为皮下、肌肉或静脉施用，施用位置优选为大腿、腹部或者上臂。在一些具体的实施例中，所述的TACI-Fc融合蛋白的施用方式为皮下注射、肌肉注射或静脉注射。
- [0084] 进一步的，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物每次注射的位点相同或者不同。在一些具体的实施例中，所述的TACI-Fc融合蛋白每次注射的位点相同；在另一些具体的实施例中，所述的TACI-Fc融合蛋白每次注射的位点不同。
- [0085] 本发明还提供了一种治疗已经接受过ANCA相关性血管炎治疗方案的ANCA相关性血管炎患者的方法，该方法包括(1)确定患者是否已经接受过ANCA相关性血管炎治疗方案，并(2)如果该患者既往接受过ANCA相关性血管炎疾病治疗，对具有所述ANCA相关性血管炎的患者施用有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物，更进一步为TACI-Fc融合蛋白。
- [0086] 本发明提供的靶向Blys和/或APRIL的药物在治疗ANCA相关性血管炎过程中表现出意料不到的临床疗效和良好的安全性。具体的，本发明提供靶向Blys和/或APRIL的药物(以泰它西普为例)在ANCA相关性血管炎患者中的应用相较于现有治疗方案/手段，均表现出了更佳的安全性和更优的治疗效果。具体为，对于ANCA相关性血管炎患者，本发明提供靶向Blys和/或APRIL的药物(以泰它西普为例)无论在诱导阶段或者维持阶段，均表现出了良好的治疗前景，且患者在经历诱导缓解之后，再应用本发明提供靶向Blys和/或APRIL的药物(以泰它西普为例)也能进一步改善患者病情，呈现可观的效果；对于经糖皮质激素、和/或糖皮质激素+免疫抑制剂、和/或糖皮质激素+免疫抑制剂+生物制剂(如利妥昔单抗)治疗失败或者治疗后反复复发的患者，本发明提供靶向Blys和/或APRIL的药物(以泰它西普为例)也均表现出了良好的治疗前景；对于ANCA相关性血管炎患者合并其他一种或多种自身免疫疾病(包括但不限于干燥综合征、系统性红斑狼疮、肾病综合征、狼疮性肾炎患者)，本发明提供靶向Blys和/或APRIL的药物(以

泰它西普为例)也均表现出了良好的治疗前景；本发明提供靶向BLys和/或APRIL的药物(以泰它西普为例)相对糖皮质激素和/或免疫抑制剂表现出更佳的安全性和更优的治疗效果，尤其是在重症ANCA相关性血管炎患者中；对于病史较长且经治疗后反复复发的患者，本发明提供靶向BLys和/或APRIL的药物(以泰它西普为例)表现出良好的治疗潜力；对于重症ANCA相关性血管炎且肾严重损失患者，本发明提供靶向BLys和/或APRIL的药物(以泰它西普为例)在表现出良好治疗效果的同时，也表现出良好的安全性。

附图说明

[0087] 图1为肉芽肿性多血管炎(GPA)和显微镜下多血管炎(MPA)治疗指导建议。

细则 91,
16.10.2024

[0087.1] 图2为嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)治疗指导建议。

细则 91,
16.10.2024

[0087.2] 图3为实施例1中病例1患者血清肌酐水平变化。

细则 91,
16.10.2024

具体实施方式

[0088] 除非另有定义，本文使用的所有术语具有本领域普通技术人员所理解的不同含义。关于本领域的定义及术语，专业人员具体可参考Current Protocols in Molecular Biology(Ausubel)。

[0089] 本发明所用氨基酸三字母代码和单字母代码如J.biol.chem, 243, p3558(1968)中所述。

[0090] 本发明中的术语“TACI”即transmembrane activator and CAML interactor，是一种肿瘤坏死因子受体超家族中的成员之一。本发明中的术语“BLys”是指B淋巴细胞刺激物(B lymphocyte stimulator)，它是一种以膜结合型和可溶型2种形式存在的TNF配体超家族成员之一，它特异性表达于骨髓细胞表面，并选择性刺激B淋巴细胞增殖和免疫球蛋白的产生；本发明中的术语“APRIL”(a proliferation-inducing ligand)是一种肿瘤坏死因子(TNF)类似物，它能激发体内的原始B细胞和T细胞增殖，促进B细胞累积并增加脾含量。APRIL能和TACI、BCMA特异性结合，结合后能阻止APRIL与B细胞结合，并抑制APRIL激发的原始B细胞增殖反应。而且APRIL能和BLys竞争性结合受体(BCMA、TACI)。

- [0091] 本发明涉及的术语“TACI-Fc融合蛋白”是指跨膜激活剂、钙调节剂和亲环蛋白配体相互作用剂(TACI)-免疫球蛋白融合蛋白(即TACI-Fc融合蛋白), 本发明提供的TACI-免疫球蛋白融合蛋白包括: (i)TACI胞外区或其结合Blys和/或APRIL的片段; 和(ii)人免疫球蛋白恒定区片段。
- [0092] 本发明中的术语“TACI胞外区或其结合Blys和/或APRIL的片段”包括公开在美国专利NO.5,969,102、6,316,222和6,500,428和美国专利申请09/569,245和09/627,206(其内容纳入本文作参考)中的TACI的胞外结构域以及能与TACI配体相互作用的TACI胞外结构域特定片段, 以及公开号为CN101323643A的中国专利公开的TACI胞外结构域第13-118位氨基酸片段。
- [0093] “TACI-Fc融合蛋白”的示例包括Telitacicept(氨基酸序列: SEQ ID NO: 7)、atacicept(氨基酸序列: SEQ ID NO: 8)、Povetacicept(氨基酸序列: SEQ ID NO:9)。
- [0094] 本发明涉及的术语“人免疫球蛋白恒定区片段”中, 免疫球蛋白部分优选为IgG1, 其可以包含重链恒定区, 如人的重链恒定区。本发明优选的“人免疫球蛋白恒定区片段”是含有部分铰链区结构域、CH2结构域和CH3结构域的氨基酸片段。在一些更优选的实施例中, 本发明所述的“人免疫球蛋白恒定区片段”的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示, 或者包含与SEQ ID NO:4至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%一致性的氨基酸序列。在一些更优选的实施例中, 所述的“人免疫球蛋白恒定区片段”的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示。
- [0095] 本发明涉及的术语“治疗”与某给定的疾病或病症相关, 包括但不限于: 抑制该疾病或病症, 例如阻止疾病或病症的发展; 减轻该疾病或病症, 例如导致该疾病或病症消退; 或减轻该疾病或病症引起的症状, 例如减轻、预防或治疗该疾病或病症的症状; 或者使得疾病复发的机会减少或者防止疾病复发。。
- [0096] 本发明涉及的术语“缓解”是指在治疗开始或结束时, 无GPA、MPA或EGPA相关的临床症状或体征。
- [0097] 本发明涉及的术语“氨基酸”以最广义定义理解, 是一类含有氨基和羧基的有机化合物的通称, 优选的, 本发明中涉及的氨基酸是组成生命体中蛋白质的主

要单元，其包括但不限于：甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸(蛋氨酸)、脯氨酸、色氨酸、丝氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。

[0098] 本发明所用氨基酸三字母代码和单字母代码如J.biol.chem, 243, p3558(1968)中所述。氨基酸位点的编号方式有多种，如Kabat编号系统、EU编号系统、顺序编号等，在本发明中，氨基酸位点的编号方式采用“顺序编号”的方式进行，如本发明所述的“SEQ ID NO:4的位点3、8、14、15、17、110、111或173”是指SEQ ID NO:4的第3位氨基酸、第8位氨基酸，并依此类推；如本发明所述的“P3T”是指将SEQ ID NO:4的第3位氨基酸序列由之前的“P”突变为“T”，再如“L8P”是指将SEQ ID NO:4的第8位氨基酸序列由之前的“L”突变为“P”，并以此类推。

[0099] 作为一种可选择的实施方案，本发明提供的免疫球蛋白的恒定区可以引入一个或多个氨基酸的改变，如取代(即突变)、增加(即插入)或缺失(即删除)。

[0100] 本发明中的术语“泰它西普”(或称“泰爱”，其在本发明中可以互换使用)是一种TACI-Fc融合蛋白，其INN名为Telitacicept，其氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示，或参见https://extranet.who.int/soinn/mod/page/view.php?id=137&inn_n=10932所示。

[0101] 本发明的TACI-Fc融合蛋白可以通过任意多种途径给药，其包括但不限于：口服、静脉注射、肌肉内注射、动脉内注射、髓内注射、腹腔内注射、鞘内注射、心脑内、透皮、经皮肤、外用、皮下、鼻内、肠内、舌下、阴道内或直肠途经等多种途径。

[0102] 本发明中的术语“ANCA相关性血管炎”即抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)，其以坏死性炎症为特点的血管炎，包括显微镜下多血管炎(MPA)、肉芽肿性血管炎(GPA)和嗜酸性肉芽肿性血管炎(EGPA)。

[0103] 本发明中的术语“显微镜下多血管炎”又称为显微镜下多动脉炎，是一种无免疫球蛋白沉积(寡沉积)的系统性坏死性血管炎，主要累及包括静脉在内的小血管。该病可以肺-肾综合征起病，表现为急进性肾小球肾炎和肺泡出血，但是疾病类型依赖于受累器官。

- [0104] 本发明中的术语“肉芽肿性血管炎”既往被称为韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis, WG), 是一种坏死性肉芽肿性血管炎, 属自身免疫性疾病。该病病变累及小动脉、静脉及毛细血管, 偶尔累及大动脉, 其病理以血管壁的炎症为特征, 主要侵犯上、下呼吸道和肾脏, 通常以鼻黏膜和肺组织的局灶性肉芽肿性炎症为开始, 继而进展为血管的弥漫性坏死性肉芽肿性炎症。临床常表现为鼻和副鼻窦炎、肺病变和进行性肾功能衰竭。还可累及关节、眼、皮肤, 亦可侵及眼、心脏、神经系统及耳等。
- [0105] 本发明中的术语“嗜酸性肉芽肿性血管炎”又称为Churg-Strauss综合征(Churg-Strauss syndrome, CSS), 是一种原发性系统性自身免疫性血管炎, 其以组织嗜酸性粒细胞增多、肉芽肿性炎症和血管炎的病理三联征为特征。该类血管炎常伴有哮喘和嗜酸性粒细胞增多等特点。患者可能存在抗髓过氧化物酶的核周型抗中性粒细胞胞浆抗体。此类自身抗体在血管炎症状突出的患者中更为常见, 例如存在肾小球肾炎患者。
- [0106] 本发明中的术语“生物制剂类药物治疗方案”常用于传统治疗失败、存在激素抵抗或不耐受、激素减量过程中复发、难治或重症患者的治疗, 目前有应用前景的生物靶向治疗示例性的包括:
- [0107] (1)B细胞清除治疗: 如非限制性的为抗CD 20单抗, 抗CD 19单抗, B淋巴细胞活化因子(BAFF)抑制剂等;
- [0108] (2)靶向T淋巴细胞: 如非限制性的为阿巴西普, 信号淋巴细胞激活分子家族成员7(SLAMF 7)单克隆抗体, 可诱导共刺激分子配体(ICOSL)抑制剂等;
- [0109] (3)靶向细胞因子(IL-4、IL-5、TNF- α)和靶向细胞内信号通路JAK抑制剂等。
- [0110] 本发明所述的“非活动期/活动期”是指存在GPA、MPA或EGPA相关的新发、持续或恶化的临床症状和/或体征。
- [0111] 本发明所述的“糖皮质激素”是指对机体的发育、生长、代谢以及免疫功能等起着重要调节作用的调节分子, 是机体应激反应最重要的调节激素, 也是临床上使用最为广泛而有效的抗炎制剂。优选的, 本发明所涉及的糖皮质激素包括但不限于: 泼尼松、强的松、甲泼尼龙、倍他米松、丙酸倍氯米松、泼尼松龙、氢化可的松、地塞米松等。

- [0112] 本发明所述的“免疫抑制剂”是对机体的免疫反应具有抑制作用的药物，能抑制与免疫反应有关细胞(T细胞和B细胞等巨噬细胞)的增殖和功能，也称传统合成的改善病情抗风湿病药(conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, cDMARDs)。优选的，本发明中所述的免疫抑制剂包括但不限于：吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、来氟米特、环磷酰胺、环孢素、他克莫司、艾拉莫德、沙利度胺等对机体的免疫反应具有抑制作用的药物。
- [0113] 本发明所述的“重症”是指存在危及生命的症状或器官表现(如肺泡出血、肾小球肾炎、中枢神经系统血管炎等)。
- [0114] 本发明中的术语“约”用于表示数值包括设备或用于确定数值的方法的固有误差变化，或被测样品之间存在的变化。除非另有说明或从上下文中明显可见，否则术语“约”是指高于或低于报告数值的10%以内(除非该数字将超过可能值的100%或低于0%)。当与数值范围或系列结合使用时，除非另有说明，术语“约”适用于范围的端点或系列中列举的每个数值。
- [0115] 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员将会理解，下面实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。
- [0116] 实施例1真实世界病例治疗效果
- [0117] 【病例1】
- [0118] 患者无明显诱因突发腹部疼痛，咳嗽咳痰，间断咯血，临床结合多指标诊断为ANCA相关性血管炎(合并肺部、肾部损伤)，既往多次发现主动脉壁间血肿，因肺部病变、淋巴细胞计数等不能耐受环磷酰胺冲击治疗。
- [0119] 予以糖皮质激素(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠注射液，250mg)+免疫抑制剂(环磷酰胺，0.4g)+泰它西普(160mg皮下注射，每周一次)治疗后，咳嗽咳痰明显好转，无咳血痰。随后患者接受肾脏替代治疗，行腹膜透析置管，后续继续接受糖皮质激素强的松25mg/日+间断泰它西普治疗+腹膜透析治疗+慢性肾脏病并发症的治疗，大多指标和体征恢复。
- [0120] 该患者为经糖皮质激素、小剂量环磷酰胺联合泰它西普治疗后，临床咳血症状明显好转，如图1所示，经治疗后血清肌酐水平趋于稳定，肾功能相对稳定。结果显示：

[0121] ①对于重症ANCA相关性血管炎患者，泰它西普相对环磷酰胺更安全，可缓解肺部症状，即泰它西普较环磷酰胺表现出更佳的安全性。

[0122] ②对于环磷酰胺不耐受患者，泰它西普表现出更佳的治疗效果。

[0123] **【病例2】**

[0124] 患者10年病史，结合多指标进一步诊断为显微镜下多血管炎(累及肺、肾)，合并干燥综合征。

[0125] 该患者既往予以糖皮质激素(甲泼尼龙针、强的松)治疗缓解后复发，随后予以糖皮质激素(甲泼尼龙)+免疫抑制剂(环磷酰胺)治疗，症状未有缓解，仍出现发热、咳嗽咳痰症状，后期复查炎症指标复升，MPA未控制。随后调整治疗方案为“糖皮质激素(甲泼尼龙粉针)+免疫抑制剂(环磷酰胺)+泰它西普(80mg，每周一次)，治疗后患者临床发热、咳嗽咳痰、乏力缓解，肺部症状缓解，肾功能相对稳定，MPO(髓过氧化物酶)抗体下降，铁蛋白下降、血沉ESR下降。

[0126] 该患者经糖皮质激素、小剂量环磷酰胺联合泰它西普治疗后，肺部症状缓解，肾功能相对稳定，pANCA抗体水平和异常B细胞逐步恢复正常，结果显示：

[0127] ①对于显微镜下多血管炎(MPA)患者，泰它西普诱导治疗的效果佳；

[0128] ②对于糖皮质激素、以及糖皮质激素+免疫抑制剂治疗方案，糖皮质激素+免疫抑制剂+泰它西普治疗方案具有更佳的治疗效果。

[0129] ③对于ANCA相关性血管炎患者合并其他自身免疫疾病(如干燥综合征)患者，泰它西普表现出良好的治疗潜力。

[0130] ④对于病史较长且经治疗后反复复发的患者，泰它西普表现出良好的治疗潜力。

[0131] **【病例3】**

[0132] 患者首次临床结合多指标诊断为ANCA相关性血管炎、ANCA相关性肾炎(伴有极高危高血压病、间质性肺炎及肺部感染)。

[0133] 诱导缓解期阶段采用激素+CTX治疗，予以甲强龙500mg冲击3天，随后递减至40mg qd、32mg qd；治疗周期内分别予以环磷酰胺0.4g冲击治疗，CTX累积剂量为3.2g。维持缓解期阶段采用激素+泰它西普治疗：糖皮质激素(甲泼尼龙片)+泰它西普(160mg/次，一周一次，连用4次)。

[0134] 后患者因新冠感染，停药3个月，随后MPO抗体反弹，后按照糖皮质激素(甲泼尼龙片)+泰它西普(160mg/次，一周一次，连用2次)治疗，MPO抗体稳定控制。

[0135] 结果显示：

[0136] ①该患者为首诊ANCA相关性血管炎患者，经过规范的诱导治疗(激素+环磷酰胺)和维持治疗(激素+泰它西普)后，可进一步降低MPO水平，稳定肾功能，避免肾损伤进展，这说明维持治疗阶段使用激素+泰它西普方案，对降低ANCA患者自身抗体水平及避免肾功能进展效果可观；

[0137] ②该患者维持治疗期间因“新冠感染”停药3个月，MPO水平上升，加用泰它西普降低MPO水平，这说明复发患者使用激素+泰它西普有利于限制ANCA活动，有望实现自身抗体转阴目标。

[0138] **【病例4】**

[0139] 患者临床结合多指标确诊为ANCA相关性血管炎伴肾损害。前期经过七年的规范诊治“糖皮质激素(强的松)+免疫抑制剂(赛可平，即吗替麦考酚酯)”，效果不理想，ANCA持续阳性。

[0140] 随后行糖皮质激素(强的松)+免疫抑制剂(塞可平)+利妥昔单抗(美罗华，100mg/次)治疗1年后虽实现B细胞耗竭，但ANCA一直未转阴，且开始出现肾功能下降趋势，持续存在蛋白尿。

[0141] 随后激素(甲强龙)+免疫抑制剂(环磷酰胺)+泰它西普治疗，并辅以抗感染、降压、护肾、补钙、护胃等对症处理。患者使用激素及环磷酰胺后未见明显不适，整个治疗期间连续间隔给药泰它西普9次(160mg/次)，每次间隔时间不等，期间CD19+B细胞维持低水平，MPO维持稳定，肾功能维持相对稳定。停药半年后CD19+B细胞恢复至正常水平，MPO升高明显，肾功能下降，随后再次使用泰它西普1次后，CD19+B细胞降低，MPO明显降低，肾功能得到改善。相关检测数据如表1所示：

[0142] 表1.患者MPO及肾功能变化

时间	MPO (RU/mL)	肌酐 (μ mol/L)	eGFR (mL/min)	给药情况
0	49.55	74	93.31	-
3m	49.01	78	87.42	给药
4m	46.99	-	-	给药
12m	78.07	81	83.1	停药
16m	39.19	69	100.74	给药

[0143] 结果显示:

[0144] ①对于病史较长且对多种治疗方案治疗效果反应不佳患者,泰它西普表现出良好的治疗潜力。

[0145] ②对于行激素+免疫抑制剂治疗效果不理想患者(如ANCA从未转阴),泰它西普表现出良好的治疗潜力。

[0146] ③对经利妥昔单抗治疗后ANCA一直未转阴患者,泰它西普表现出良好的治疗潜力。

[0147] ④对经利妥昔单抗治疗后肾功能下降患者,泰它西普表现出良好更佳的安全性。

[0148] ⑤对于难治性ANCA患者,连续使用泰它西普后B细胞耗竭效果可观。

[0149] ⑥连续使用泰它西普有利于限制ANCA活动,有望实现自身抗体转阴目标。

[0150] ⑦连续使用泰它西普有望延缓ANCA相关肾炎患者肾功能进展。

[0151] **【病例5】**

[0152] 患者无明显诱因出现发热且出现蛋白尿入院,临床结合多指标诊断为ANCA阳性合并增生性系统性红斑狼疮性肾炎,既往接受糖皮质激素(醋酸泼尼松龙)+免疫抑制剂(吗替麦考酚酯分散片)治疗后复发。

[0153] 后予以激素+MMF其他对症治疗(抗炎、降血压)治疗后,肾功能基本稳定、尿蛋白500-750mg/day之间、尿红细胞20-25/hpf。随后调整治疗方案为激素+MMF+泰它西普(前期剂量为160mg qw,治疗5月后调整为80mg qw),治疗后尿红细胞持续小于10/hpf,肾功能稳定。

[0154] 结果显示:

[0155] ①针对ANCA合并其他自身免疫疾病(如增生性系统性红斑狼疮性肾炎)患者，在联用泰它西普后患者尿红细胞持续小于10/hpf，肾功能达到稳定状态，这说明针对ANCA合并其他自身免疫疾病患者，泰它西普表现出良好的治疗潜力。

[0156] ②患者在经历诱导缓解之后，再应用泰它西普也能进一步改善患者病情。

[0157] **【病例6】**

[0158] 患者临床结合多指标诊断为：ANCA相关性肾炎(肾损伤)，合并系统性红斑狼疮、肾病综合征、狼疮性肾炎，以及急性肾衰竭等。

[0159] 首次采用糖皮质激素+免疫抑制剂治疗方案：甲强龙500mg*3d，羟氯奎200mg bid+甲泼尼龙40mg起始，联合环磷酰胺冲击治疗，后因患者血肌酐显著升高，伴有电解质及酸碱失衡，且患者消化道症状显著，治疗期间内予以连续3天血液透析治疗。随后调整给药方案，予以糖皮质激素(甲泼尼龙片，40mg qd)+泰它西普(160mg皮下注射)及其他对症方案(硫酸羟氯喹片200mg bid)，结合肾脏替代治疗(行腹膜透析置管)及间断环磷酰胺冲击治疗，治疗后患者复查狼疮未见活动，肌酐较前明显减低，后续继续接受糖皮质激素+羟氯喹+间断环磷酰胺+泰它西普治疗。

[0160] 患者经糖皮质激素、羟氯喹、环磷酰胺联合泰它西普治疗，临床症状明显好转，肾功能相对稳定，已脱离透析治疗，结果显示：

[0161] ①对于重症ANCA相关性血管炎并合并多种自身免疫疾病(如同时合并系统性红斑狼疮、肾病综合征、狼疮性肾炎患者，泰它西普仍能表现出良好的治疗潜力。

[0162] ②对于重症ANCA相关性血管炎且肾严重损失患者，泰它西普在表现出良好治疗效果的同时，也表现出良好的安全性。

[0163] **【病例7】**

[0164] 患者临床诊断为ANCA相关性血管炎(胃肠道血管炎、血管炎性肾损害)，合并高血压、糖尿病、高脂血症，病史9年。先后行糖皮质激素(泼尼松)、糖皮质激素(泼尼松)+免疫抑制剂(环磷酰胺)、糖皮质激素(甲泼尼龙)+免疫抑制剂(环磷酰胺)+利妥昔单抗治疗，病情反复复发数次。

[0165] 随后行规律激素(醋酸泼尼松7.5mg日1次)+间隔泰它西普(160mg皮下注射,一周一次)及常规降压控糖治疗,三个月后,血沉C反应蛋白均已恢复正常,病情得以缓解。

[0166] 结果显示:

[0167] ①经糖皮质激素、糖皮质激素+免疫抑制剂、糖皮质激素+免疫抑制剂+利妥昔单抗治疗后仍反复复发的患者,行泰它西普治疗后,血沉C反应蛋白均已恢复正常,患者病情得以缓解。

[0168] ②对于病史较长且经多方案治疗后仍反复发作的ANCA相关性血管炎患者,泰它西普表现出良好的治疗前景。

[0169] **【病例8】**

[0170] 患者临床结合多指标诊断为ANCA相关性血管炎,合并系统性红斑狼疮(累及血液系统、肾脏、肺、浆膜、眼、肌肉)。

[0171] 予以激素+免疫抑制剂+泰它西普治疗:甲泼尼龙(Day1-5为500mg, Day6-15为80mg, Day16-29为40mg)抗炎,环磷酰胺(Day4为0.1g, Day7为0.2g, Day10为0.2g, Day21为0.2g, Day29为0.2g, 累计0.9g)调节免疫,泰它西普160mg皮下注射每周一次,共计3次(Day15、22及29),血浆置换4次(Day2、4、7及10),美罗培南抗感染、输血纠正贫血、补钾、利尿对症等处理。出院后予以泼尼松50mg/10片每天一次,泰它西普160mg皮下注射每周一次。

[0172] 结果显示:针对ANCA合并其他自身免疫疾病(如系统性红斑狼疮性肾炎,并累及血液系统、肾脏、肺、浆膜、眼、肌肉)患者,在经糖皮质激素+免疫抑制剂+泰它西普泰治疗后,临床症状明显好转,肾功能相对稳定,这说明针对ANCA合并其他自身免疫疾病患者,泰它西普表现出良好的治疗潜力。

[0173] **【病例9】**

[0174] 患者临床结合多指标诊断为ANCA相关性血管炎,曾在术后用激素(甲强龙)、激素(泼尼松)+免疫抑制剂(吗替麦考酚酯胶囊)治疗、激素(泼尼松)+免疫抑制剂(吗替麦考酚酯胶囊联合环磷酰胺)治疗,并多次在激素减量过程中反复复发。

[0175] 后采用激素(泼尼松)+免疫抑制剂(环磷酰胺)+泰它西普(160mg,每周一次)治疗后临床症状明显好转。

[0176] 结果显示：

[0177] ①对于经糖皮质激素、糖皮质激素+免疫抑制剂治疗后仍反复发作的ANCA相关性血管炎患者，泰它西普可表现出良好的治疗前景。

[0178] ②对于反复复发的ANCA相关性血管炎患者，泰它西普效果佳。

[0179] **【病例10】**

[0180] 患者临床结合多指标诊断结果为ANCA相关性肾炎，合并肾病综合征，伴慢性肾功能衰竭，慢性肾脏病3期。

[0181] 患者首次行甲强龙和强的松以及血浆置换治疗后，因激素治疗后恶心呕吐心悸难以耐受，逐渐减停激素后复发。

[0182] 第二次行环磷酰胺+吗替麦考酚酯治疗，后因细胞免疫低下停用环磷酰胺。

[0183] 第三次行泰它西普(160mg每周一次皮下注射)+吗替麦考酚酯治疗，后因细胞免疫低下停用吗替麦考酚酯，继续行用泰它西普，并结合临床指标调整泰它西普施用频次。

[0184] 治疗后患者肾脏指标血肌酐维持稳定，较初始住院时有下降，无肾脏功能衰竭持续进展，肾病得到有效缓解，由大量蛋白尿到中等蛋白量，尿蛋白下降超过80%；血清白蛋白升至正常范围。

[0185] 结果显示：

[0186] ①对于难以耐受激素+环磷酰胺的ANCA相关性血管炎患者，泰它西普可作为理想的替代治疗方案，有效性不输于激素+环磷酰胺，感染风险更低，不良反应更少。

[0187] ②泰它西普相较于激素和免疫抑制剂表现出更优的安全性和更低的毒副作用。

[0188] 综上所述，泰它西普在ANCA相关性血管炎患者中的应用相较于现有治疗方案/手段，均表现出了更佳的安全性和更优的治疗效果。具体为，对于ANCA相关性血管炎患者，泰它西普无论在诱导阶段或者维持阶段，均表现出了良好的治疗前景，且基础患者在经历诱导缓解之后，再应用泰它西普也能进一步改善患者病情，呈现可观的效果；对于经糖皮质激素、和/或糖皮质激素+免疫抑制剂、和/或糖皮质激素+免疫抑制剂+生物制剂(如利妥昔单抗)治疗失败或者治疗后反复复发的患者，泰它西普也均表现出了良好的治疗前景；对于ANCA相关性

血管炎患者合并其他一种或多种自身免疫疾病(包括但不限于干燥综合征、系统性红斑狼疮、肾病综合征、狼疮性肾炎患者), 泰它西普也均表现出了良好的治疗前景; 泰它西普相对糖皮质激素和/或免疫抑制剂表现出更佳的安全性和更优的治疗效果, 尤其是在重症ANCA相关性血管炎患者中; 对于病史较长且经治疗后反复复发的患者, 泰它西普表现出良好的治疗潜力; 对于重症ANCA相关性血管炎且肾严重损失患者, 泰它西普在表现出良好治疗效果的同时, 也表现出良好的安全性。

[0189] 实施例2临床研究

[0190] 主要目的

[0191] 1.探索泰它西普治疗难治及复发性AAV在诱导缓解阶段的有效性;

[0192] 2.评价泰它西普在治疗难治及复发性AAV的维持治疗阶段的有效性。

[0193] 次要目的: 初步评价泰它西普治疗难治及复发性ANCA相关血管炎的安全性

[0194] 以上描述地仅是优选实施方案, 其只作为示例而不限制实施本发明所必需特征的组合。所提供的标题并不意指限制本发明的多种实施方案。术语例如“包含”、“含”和“包括”不意在限制。此外, 除非另有说明, 没有数词修饰时包括复数形式, 以及“或”、“或者”意指“和/或”。除非本文另有定义, 本文使用的所有技术和科学术语的意思与本领域技术人员通常理解的相同。

[0195] 本申请中提及的所有公开物和专利通过引用方式并入本文。不脱离本发明的范围和精神, 本发明的所描述的方法和组合物的多种修饰和变体对于本领域技术人员是显而易见的。虽然通过具体的优选实施方式描述了本发明, 但是应该理解所要求保护的本发明不应该被不适当地局限于这些具体实施方式。事实上, 那些对于相关领域技术人员而言显而易见的用于实施本发明的所描述的模式多种变体意在包括在随附的权利要求的范围内。

权利要求书

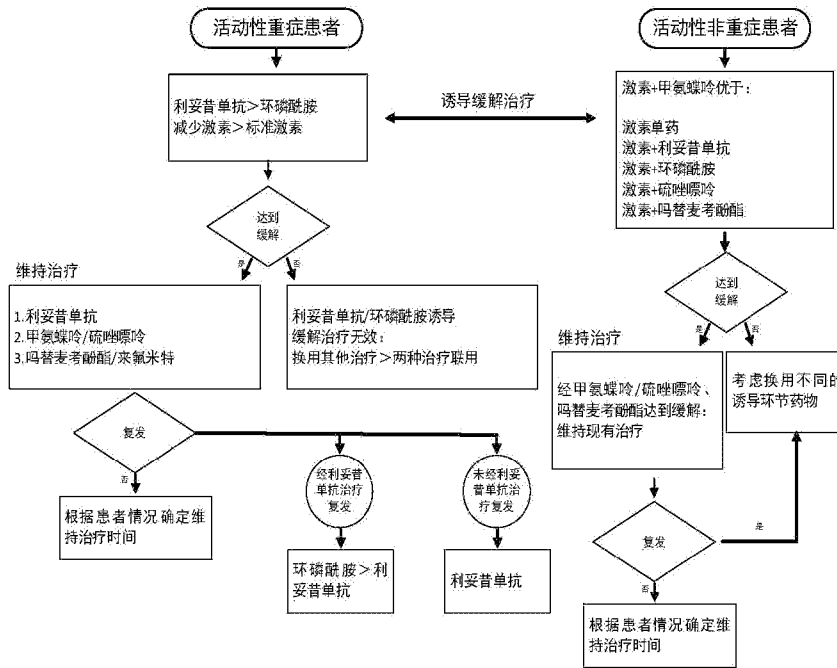
- [权利要求 1] 一种治疗或缓解ANCA相关性血管炎的方法，所述方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述靶向Blys和/或APRIL的药物为TACI-Fc融合蛋白。
- [权利要求 3] 根据权利要求2所述的方法，其特征在于，所述的TACI-Fc融合蛋白包含：
(i)TACI胞外区或其结合Blys和/或APRIL的片段；和
(ii)人免疫球蛋白恒定区片段。
- [权利要求 4] 根据权利要求3所述的方法，其特征在于，所述的TACI胞外区或其结合Blys和/或APRIL的片段包含SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列。
- [权利要求 5] 根据权利要求3所述的方法，其特征在于，所述的人免疫球蛋白为IgG1或所述的人免疫球蛋白恒定区片段包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列或者包含与SEQ ID NO:4至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%一致性的氨基酸序列。
- [权利要求 6] 根据权利要求5所述的方法，其特征在于，所述的人免疫球蛋白恒定区片段包含与SEQ ID NO:4相比具有1、2、3、4、5、6、7、8或更多个位点的氨基酸修饰。
- [权利要求 7] 根据权利要求6所述的方法，其特征在于，所述的修饰是氨基酸的取代、删除或插入。
- [权利要求 8] 根据权利要求7所述的方法，其特征在于，所述的取代包含P3T、L8P、L14A、L15E、G17A、A110S、P111S和/或A173T中的一个或多个。

- [权利要求 9] 根据权利要求7所述的方法，其特征在于，所述的插入是在人免疫球蛋白恒定区片段的N端插入1、2、3、4、5、6、7、8或更多个氨基酸。
- [权利要求 10] 根据权利要求6所述的方法，其特征在于，所述的人免疫球蛋白恒定区片段包含SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:6的氨基酸序列。
- [权利要求 11] 根据权利要求10所述的方法，其特征在于，所述的TACI-Fc融合蛋白具有与SEQ ID NO:7至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%一致性的氨基酸序列。
- [权利要求 12] 根据权利要求10或11所述的方法，其特征在于，所述的TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列。
- [权利要求 13] 根据权利要求12所述的方法，其特征在于，所述的TACI-Fc融合蛋白为Telitacicept， atacicept或Povetacicept。
- [权利要求 14] 根据权利要求1-13任一项所述的方法，其特征在于，所述的ANCA相关性血管炎包括但不限于：肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis,GPA)、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis,EGPA)和显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis,MPA)的一种或几种。
- [权利要求 15] 根据权利要求1-14任一项所述的方法，其特征在于，所述方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者在其诱导缓解治疗阶段、和/或维持缓解治疗阶段施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物。
- [权利要求 16] 根据权利要求1-15任一项所述的方法，其特征在于，所述的患者为成人患者或儿童患者。
- [权利要求 17] 根据权利要求1-16任一项所述的方法，其特征在于，所述的ANCA相关性血管炎患者处于新发疾病治疗阶段或复发性疾病治疗阶段。

- [权利要求 18] 根据权利要求1-17任一项所述的方法，其特征在于，所述的ANCA相关性血管炎患者为非活动期患者、活动期重症患者或者活动期非重症患者。
- [权利要求 19] 根据权利要求1-18任一项所述的方法，其特征在于，所述的ANCA相关性血管炎患者合并患有其他一种或多种自身免疫性疾病。
- [权利要求 20] 根据权利要求1-19任一项所述的方法，其特征在于，所述的ANCA相关性血管炎患者累及肺脏、和/或肾脏、和/或胃肠道、和/或神经系统、和/或五官、和/或全身的肌肉骨骼、和/或浆膜、和/或血液系统、和/或其他组织或器官。
- [权利要求 21] 根据权利要求1-20任一项所述的方法，其特征在于，所述的患者既往接受过ANCA相关性血管炎治疗方案或既往未接受过ANCA相关性血管炎治疗方案。
- [权利要求 22] 根据权利要求1-21任一项所述的方法，其特征在于，所述的ANCA相关性血管炎治疗方案包括但不限于糖皮质激素治疗方案、免疫抑制剂治疗方案、生物制剂治疗方案、血浆置换中的一种或几种。
- [权利要求 23] 根据权利要求1-22任一项所述的方法，其特征在于，所述方法包括对具有所述ANCA相关性血管炎患者施用治疗有效量的靶向Blys和/或APRIL的药物同时，联合应用糖皮质激素、免疫制剂、生物制剂、和血浆置换中的一种或几种。
- [权利要求 24] 根据权利要求1-23任一项所述的方法，其特征在于，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物的单次给药剂量为约0.1至10mg/kg。
- [权利要求 25] 根据权利要求1-24任一项所述的方法，其特征在于，其中，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物的单次给药剂量为40-240mg，进一步优选为40mg、60mg、80mg、100mg、120mg、140mg、160mg、240mg。
- [权利要求 26] 根据权利要求1-25任一项所述的方法，其特征在于，所述的靶向Blys和/或APRIL的药物的给药频次为按需给药。

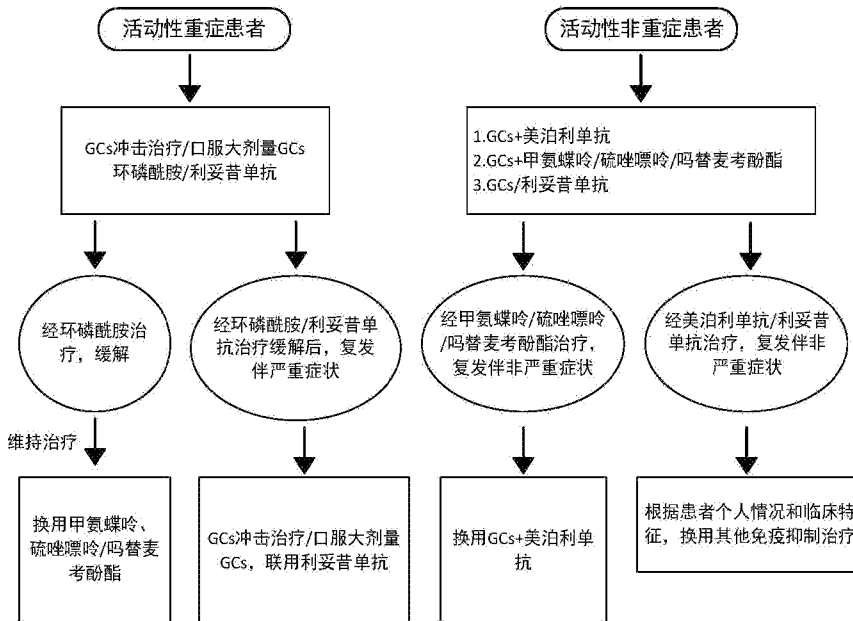
- [权利要求 27] 根据权利要求1-26任一项所述的方法，其特征在于，所述的靶向 Blys和/或APRIL的药物在每一个月的间隔期间使用1-8次、和/或每两个月的间隔期间使用1-8次、和/或每三个月的间隔期间使用1-8次或者给药频次为每周一次，或每两周一次，或每三周一次或每月一次。
- [权利要求 28] 根据权利要求1-27任一项所述的方法，其特征在于，所述的靶向 Blys和/或APRIL的药物的施用方式为皮下、肌肉或静脉施用或者施用部位为大腿、腹部或者上臂。

[图 1]



细则 91, 16.10.2024

[图 2]



细则 91, 16.10.2024

[图 3]



细则 91, 16.10.2024

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/103739

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K39/395(2006.01)i; A61P9/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:A61K,A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, DWPI, ENTXTC, VEN, WPABSC, CNKI, 万方, WANFANG, Genbank, ISI web of Science, 中国专利生物序列检索系统, China Patent Biological Sequence Search System: 血管炎, ANCA, APRIL, BAFF, BLYS, fc融合蛋白, TACI, 申请人/发明人, Applicants/Inventors, 免疫球蛋白, TACI-fc, SEQ ID NOs: 1-9		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022236335 A1 (ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.) 10 November 2022 (2022-11-10) claims 1, 25, 35 and 40, and description, paragraphs 172-173, 184-185, 224, 252 and 258, and embodiment 21	1-28
Y	WO 2022236335 A1 (ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.) 10 November 2022 (2022-11-10) claims 1, 25, 35 and 40, and description, paragraphs 172-173, 184-185, 224, 252 and 258, and embodiment 21	11-28
Y	CN 113613675 A (REMEGEN BIOPHARMACEUTICAL (YANTAI) CO., LTD.) 05 November 2021 (2021-11-05) claims 1 and 5	11-28
Y	CN 101854951 A (ARES TRADING SA) 06 October 2010 (2010-10-06) claims 1 and 15	12-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 October 2024		Date of mailing of the international search report 15 October 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/103739

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 113573732 A (REMEGEN BIOPHARMACEUTICAL (YANTAI) CO., LTD.) 29 October 2021 (2021-10-29) claims 1 and 15	11-28
X	CN 108135976 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al.) 08 June 2018 (2018-06-08) claims 1, 16, 29 and 40	1-3, 14-28
X	CN 115812077 A (ALPINE IMMUNE SCIENCES INC.) 17 March 2023 (2023-03-17) claims 1-119, and description, paragraphs 301-302 and 388	1-28
X	US 2008181886 A1 (GENENTECH, INC.) 31 July 2008 (2008-07-31) claims 70-89, and description, paragraph 79	1-3, 14-28
X	US 2005163775 A1 (GENENTECH, INC.) 28 July 2005 (2005-07-28) claims 1-3, 40-43 and 53, and description, paragraph 313	1-3, 14-28
A	CN 104203977 A (NOVO NORDISK A/S) 10 December 2014 (2014-12-10) description, paragraph 24	8, 10
A	CN 101087807 A (GENENTECH INC.) 12 December 2007 (2007-12-12) claims 1-127, and description, pages 45-50	1-4, 14-28
A	US 2016333103 A1 (OSSIANIX, INC.) 17 November 2016 (2016-11-17) claims 1-23, and description, paragraphs 132 and 135	1-28
A	CN 101628111 A (ZYMOGENETICS INC.) 20 January 2010 (2010-01-20) claims 1-44	1-28
PX	Chinese SLE Treatment And Research Group. "Efficacy and Safety for Telitacicept in the Remission Maintenance Treatment of ANCA-associated Vasculitis (TTCAZAREM)" <i>Clinical Trials.gov ID NCT05965284</i> , 28 July 2023 (2023-07-28), entire document	1-28
A	NAKAYAMADA, S. et al. "BAFF- and APRIL-Targeted Therapy in Systemic Autoimmune Diseases" <i>Inflammation and Regeneration</i> , Vol. vol. 36, 31 December 2016 (2016-12-31), text, pp. 1-6	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/103739

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **1-28**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 1-28 set forth a method for treating or alleviating ANCA-associated vasculitis, which falls within methods for treatment of diseases as defined in PCT Rule 39.1(iv). The present report is provided on the basis of the pharmaceutical use of a targeted Blys and/or APRIL drug.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/103739

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022236335	A1	10 November 2022	CN	117915937	A	19 April 2024
				US	2024279310	A1	22 August 2024
				EP	4333869	A1	13 March 2024
				CA	3216795	A1	10 November 2022
				AU	2022269139	A1	16 November 2023
				JP	2024518163	A	25 April 2024
				KR	20240019124	A	14 February 2024
				MX	2023013114	A	17 November 2023
				CO	2023016161	A2	11 December 2023
				IL	308336	A	01 January 2024
				PE	20240641	A1	04 April 2024
				CL	2023003301	A1	21 June 2024
				CN	113613675	A	05 November 2021
EP	4074337	A1	19 October 2022				
EP	4074337	A4	13 December 2023				
WO	2021115321	A1	17 June 2021				
KR	20220054324	A	02 May 2022				
AU	2020401160	A1	19 August 2021				
BR	112021025458	A2	21 June 2022				
JP	2022546899	A	10 November 2022				
JP	7326500	B2	15 August 2023				
US	2022133633	A1	05 May 2022				
CN	101854951	A	06 October 2010	CA	2705357	A1	22 May 2009
				CA	2705357	C	23 October 2018
				WO	2009062960	A1	22 May 2009
				AU	2008322930	A1	22 May 2009
				AU	2008322930	B2	15 May 2014
				PT	2219675	E	18 November 2013
				ES	2436779	T3	07 January 2014
				EP	2219675	A1	25 August 2010
				EP	2219675	B1	23 October 2013
				US	2010297122	A1	25 November 2010
				US	8637021	B2	28 January 2014
				JP	2011503038	A	27 January 2011
				JP	5469077	B2	09 April 2014
				PL	2219675	T3	30 April 2014
				DK	2219675	T3	02 December 2013
IL	205716	A0	30 November 2010				
IL	205716	A	30 September 2014				
CN	113573732	A	29 October 2021	US	2022002381	A1	06 January 2022
				WO	2021128027	A1	01 July 2021
				EP	3868403	A1	25 August 2021
				EP	3868403	A4	06 April 2022
				CA	3131790	A1	01 July 2021
				AU	2019479685	A1	23 September 2021
				JP	2022539785	A	13 September 2022
				KR	20220034742	A	18 March 2022
CN	108135976	A	08 June 2018	PH	12018500151	A1	30 July 2018
				CO	2018001264	A2	10 May 2018
				SG	10201912593	VA	27 February 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/103739

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		WO 2017015433 A2	26 January 2017
		WO 2017015433 A3	09 March 2017
		EP 3322436 A2	23 May 2018
		EP 3322436 A4	27 March 2019
		CA 2993329 A1	26 January 2017
		EA 201890360 A1	29 June 2018
		AU 2016297575 A1	15 February 2018
		AU 2016297575 B2	27 May 2021
		PE 20180774 A1	07 May 2018
		UA 125433 C2	09 March 2022
		SA 518390788 B1	26 December 2021
		MY 191081 A	30 May 2022
		TW 201712030 A	01 April 2017
		TWI 733685 B	21 July 2021
		US 2017022294 A1	26 January 2017
		US 10280231 B2	07 May 2019
		JP 2018527323 A	20 September 2018
		JP 6866345 B2	28 April 2021
		MX 2018000959 A	06 June 2018
		CL 2018000182 A1	31 August 2018
		US 2019241678 A1	08 August 2019
		US 10844138 B2	24 November 2020
		TW 202144411 A	01 December 2021
		US 2021107998 A1	15 April 2021
		US 11884744 B2	30 January 2024
		IL 256665 A	28 February 2018
		IL 256665 B1	01 June 2023
		IL 256665 B2	01 October 2023
		BR 112018001255 A2	11 September 2018
		KR 20180028522 A	16 March 2018
		KR 102644875 B1	06 March 2024
CN	115812077 A	17 March 2023	
		TW 202208414 A	01 March 2022
		US 2021388054 A1	16 December 2021
		WO 2021226551 A1	11 November 2021
		MX 2022013998 A	16 February 2023
		JP 2023525032 A	14 June 2023
		PE 20230494 A1	23 March 2023
		CL 2022003104 A1	14 July 2023
		CO 2022017780 A2	17 March 2023
		WO 2021226553 A2	11 November 2021
		WO 2021226553 A3	28 April 2022
		EP 4146684 A2	15 March 2023
		CA 3178882 A1	11 November 2021
		BR 112022022433 A2	13 December 2022
		AU 2021267276 A1	15 December 2022
		US 2023241168 A1	03 August 2023
		KR 20230029621 A	03 March 2023
		IL 297980 A	01 January 2023
		MX 2022013999 A	16 February 2023
		JP 2023525033 A	14 June 2023

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/103739

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				BR 112022022524 A2	13 December 2022
				US 2024218045 A1	04 July 2024
				EP 4146683 A1	15 March 2023
				CA 3178885 A1	11 November 2021
				IL 297981 A	01 January 2023
				AU 2021268033 A1	15 December 2022
				US 2021363223 A1	25 November 2021
				US 11274140 B2	15 March 2022
				KR 20230029622 A	03 March 2023
US	2008181886	A1	31 July 2008	WO 2006052493 A1	18 May 2006
				CA 2585927 A1	18 May 2006
				AU 2005305182 A1	18 May 2006
				MX 2007005378 A	14 February 2008
				EP 1812472 A1	01 August 2007
US	2005163775	A1	28 July 2005	MX 2007007649 A	18 October 2007
				WO 2006068867 A1	29 June 2006
				WO 2006068867 A9	02 August 2007
				AU 2005319485 A1	29 June 2006
				EP 1831253 A1	12 September 2007
				CA 2590936 A1	29 June 2006
				JP 2008525449 A	17 July 2008
CN	104203977	A	10 December 2014	LT 2814842 T	12 November 2018
				HRP 20181817 T1	28 December 2018
				ES 2690786 T3	22 November 2018
				EP 2814842 A1	24 December 2014
				EP 2814842 B1	22 August 2018
				EP 3456742 A1	20 March 2019
				RS 57827 B1	31 December 2018
				PL 2814842 T3	31 December 2018
				US 2019119367 A1	25 April 2019
				US 10906965 B2	02 February 2021
				DK 2814842 T3	10 December 2018
				US 2018016326 A1	18 January 2018
				US 10150809 B2	11 December 2018
				SI 2814842 T1	30 October 2018
				JP 2015508763 A	23 March 2015
				JP 6400480 B2	03 October 2018
				US 2015018528 A1	15 January 2015
				US 9663568 B2	30 May 2017
				WO 2013120554 A1	22 August 2013
CN	101087807	A	12 December 2007	TW 200628169 A	16 August 2006
				CA 2580271 A1	20 April 2006
				ZA 200702335 B	27 May 2009
				PA 8647601 A1	17 January 2007
				BRPI 0516297 A	02 September 2008
				US 2006110387 A1	25 May 2006
				GT 200500276 A	08 May 2006
				PE 20060934 A1	11 October 2006
				RU 2007116980 A	20 November 2008
				RU 2411956 C2	20 February 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/103739

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				NO 20072312 L	05 July 2007
				US 2007025987 A1	01 February 2007
				ZA 200804339 B	31 March 2010
				KR 20070100228 A	10 October 2007
				AR 052219 A1	07 March 2007
				WO 2006041680 A2	20 April 2006
				WO 2006041680 A3	23 August 2007
				SV 2006002256 A	20 April 2006
				EP 1812060 A2	01 August 2007
				AU 2005294666 A1	20 April 2006
				IL 181922 A0	13 April 2008
				SG 165344 A1	28 October 2010
				JP 2008515890 A	15 May 2008
US	2016333103	A1	17 November 2016	US 10435474 B2	08 October 2019
				US 2020024354 A1	23 January 2020
				US 11267894 B2	08 March 2022
				WO 2015100246 A1	02 July 2015
CN	101628111	A	20 January 2010	HRP 20030948 A2	30 June 2004
				HRP 20030948 B1	30 June 2013
				SI 1436003 T1	26 February 2010
				US 2011229473 A1	22 September 2011
				US 8524232 B2	03 September 2013
				EA 200600894 A1	31 August 2007
				EA 010594 B1	30 October 2008
				MXPA 03010687 A	01 July 2004
				DK 1436003 T3	15 March 2010
				US 2003103986 A1	05 June 2003
				EA 200301146 A2	24 June 2004
				EA 200301146 A3	24 February 2005
				EA 007275 B1	25 August 2006
				IL 158920 A0	12 May 2004
				NO 20035173 D0	21 November 2003
				NO 20035173 L	23 January 2004
				NO 337295 B1	07 March 2016
				US 2006034852 A1	16 February 2006
				US 7501497 B2	10 March 2009
				KR 20090080570 A	24 July 2009
				KR 100976743 B1	19 August 2010
				EP 1436003 A2	14 July 2004
				EP 1436003 A4	27 April 2005
				EP 1436003 B1	28 October 2009
				EP 1436003 B3	14 March 2012
				SI 2116259 T1	30 November 2012
				ES 2334772 T3	16 March 2010
				ES 2334772 T7	19 November 2012
				UA 82830 C2	26 May 2008
				US 2010183609 A1	22 July 2010
				US 7964711 B2	21 June 2011
				JP 2009232856 A	15 October 2009
				JP 5149245 B2	20 February 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/103739

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		HK 1137659 A1	06 August 2010
		KR 20040030628 A	09 April 2004
		PL 366760 A1	07 February 2005
		PL 219013 B1	27 February 2015
		US 2010129384 A1	27 May 2010
		US 7862814 B2	04 January 2011
		ZA 200308984 B	20 July 2004
		HRP 20130413 A2	31 July 2013
		US 2014328844 A1	06 November 2014
		US 9346878 B2	24 May 2016
		YU 92503 A	25 May 2006
		RS 52228 B	31 October 2012
		ES 2379977 T3	07 May 2012
		EP 2116259 A1	11 November 2009
		EP 2116259 B1	25 January 2012
		IL 217265 A0	29 February 2012
		IL 217265 A	30 May 2013
		MEP 21708 A	10 June 2010
		CY 1109751 T1	10 September 2014
		AU 2002305646 B2	04 September 2008
		AU 2002305646 C1	06 August 2009
		PT 1436003 E	12 March 2010
		US 2009209006 A1	20 August 2009
		US 7635767 B2	22 December 2009
		CA 2448123 A1	28 November 2002
		CA 2448123 C	11 September 2012
		DK 2116259 T3	21 May 2012
		WO 02094852 A2	28 November 2002
		WO 02094852 A8	22 April 2004
		RS 20120253 A1	28 February 2013
		BR 0209933 A	30 March 2004
		BRPI 0209933 B1	16 October 2018
		BRPI 0209933 B8	25 May 2021
		JP 2004535182 A	25 November 2004
		HK 1076603 A1	20 January 2006
		DE 60234202 D1	10 December 2009
		CY 1112840 T1	10 February 2016
		ATE 446771 T1	15 November 2009
		ATE 542545 T1	15 February 2012
		PL 403488 A1	08 July 2013
		US 2010130728 A1	27 May 2010
		US 7951919 B2	31 May 2011
		KR 20100061860 A	09 June 2010
		KR 101021124 B1	14 March 2011
		PT 2116259 E	09 April 2012
		NZ 529638 A	31 August 2007
		US 2013309231 A1	21 November 2013
		US 8815238 B2	26 August 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2024/103739

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K39/395(2006.01)i; A61P9/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:A61K,A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX,DWPI,ENTXT,C,VEN,WPABSC,CNKL,万方,Genbank,ISI web of Science,中国专利生物序列检索系统:血管炎, ANCA,APRIL,BAFF,BLYS,fc融合蛋白,TACI,申请人/发明人,免疫球蛋白,TACI-fc,SEQ ID NO:1-9</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2022236335 A1 (ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.) 2022年11月10日 (2022 - 11 - 10) 权利要求1,25,35,40,说明书第172-173,184-185,224,252,258段, 实施例21</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2022236335 A1 (ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.) 2022年11月10日 (2022 - 11 - 10) 权利要求1,25,35,40,说明书第172-173,184-185,224,252,258段, 实施例21</td> <td>11-28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 113613675 A (荣昌生物制药(烟台)股份有限公司) 2021年11月5日 (2021 - 11 - 05) 权利要求1,5</td> <td>11-28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101854951 A (阿雷斯贸易股份有限公司) 2010年10月6日 (2010 - 10 - 06) 权利要求1,15</td> <td>12-28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 113573732 A (荣昌生物制药(烟台)股份有限公司) 2021年10月29日 (2021 - 10 - 29) 权利要求1,15</td> <td>11-28</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 108135976 A (傅灵格英格尔海姆国际股份公司等) 2018年6月8日 (2018 - 06 - 08) 权利要求1,16,29,40</td> <td>1-3,14-28</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2022236335 A1 (ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.) 2022年11月10日 (2022 - 11 - 10) 权利要求1,25,35,40,说明书第172-173,184-185,224,252,258段, 实施例21	1-28	Y	WO 2022236335 A1 (ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.) 2022年11月10日 (2022 - 11 - 10) 权利要求1,25,35,40,说明书第172-173,184-185,224,252,258段, 实施例21	11-28	Y	CN 113613675 A (荣昌生物制药(烟台)股份有限公司) 2021年11月5日 (2021 - 11 - 05) 权利要求1,5	11-28	Y	CN 101854951 A (阿雷斯贸易股份有限公司) 2010年10月6日 (2010 - 10 - 06) 权利要求1,15	12-28	Y	CN 113573732 A (荣昌生物制药(烟台)股份有限公司) 2021年10月29日 (2021 - 10 - 29) 权利要求1,15	11-28	X	CN 108135976 A (傅灵格英格尔海姆国际股份公司等) 2018年6月8日 (2018 - 06 - 08) 权利要求1,16,29,40	1-3,14-28
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	WO 2022236335 A1 (ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.) 2022年11月10日 (2022 - 11 - 10) 权利要求1,25,35,40,说明书第172-173,184-185,224,252,258段, 实施例21	1-28																					
Y	WO 2022236335 A1 (ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.) 2022年11月10日 (2022 - 11 - 10) 权利要求1,25,35,40,说明书第172-173,184-185,224,252,258段, 实施例21	11-28																					
Y	CN 113613675 A (荣昌生物制药(烟台)股份有限公司) 2021年11月5日 (2021 - 11 - 05) 权利要求1,5	11-28																					
Y	CN 101854951 A (阿雷斯贸易股份有限公司) 2010年10月6日 (2010 - 10 - 06) 权利要求1,15	12-28																					
Y	CN 113573732 A (荣昌生物制药(烟台)股份有限公司) 2021年10月29日 (2021 - 10 - 29) 权利要求1,15	11-28																					
X	CN 108135976 A (傅灵格英格尔海姆国际股份公司等) 2018年6月8日 (2018 - 06 - 08) 权利要求1,16,29,40	1-3,14-28																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年10月8日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年10月15日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>毛颖</p> <p>电话号码 (+86) 010-53961979</p>																					

第1栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

- a. 作为国际申请的一部分提交的:
- b. 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 1-28
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求1-28请求保护治疗或缓解ANCA相关性血管炎的方法，其属于PCT细则39.1 (iv) 规定的疾病的治疗方法，本报告基于靶向Blys和/或APRIL药物的制药用途作出。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 115812077 A (高山免疫科学股份有限公司) 2023年3月17日 (2023 - 03 - 17) 权利要求1-119, 说明书第301-302,388段	1-28
X	US 2008181886 A1 (GENENTECH, INC.) 2008年7月31日 (2008 - 07 - 31) 权利要求70-89, 说明书第79段	1-3,14-28
X	US 2005163775 A1 (GENENTECH, INC.) 2005年7月28日 (2005 - 07 - 28) 权利要求1-3,40-43, 53, 说明书第313段	1-3,14-28
A	CN 104203977 A (诺和诺德A/S (股份有限公司)) 2014年12月10日 (2014 - 12 - 10) 说明书第24段	8,10
A	CN 101087807 A (健泰科生物技术公司) 2007年12月12日 (2007 - 12 - 12) 权利要求1-127, 说明书第45-50页	1-4,14-28
A	US 2016333103 A1 (OSSIANIX, INC.) 2016年11月17日 (2016 - 11 - 17) 权利要求1-23, 说明书第132,135段	1-28
A	CN 101628111 A (津莫吉尼蒂克斯公司) 2010年1月20日 (2010 - 01 - 20) 权利要求1-44	1-28
PX	Chinese SLE Treatment And Research Group. "Efficacy and Safety for Telitacicept in the Re- mission Maintenance Treatment of ANCA - associated Vasculitis (TTCAZAREM)" Clinical Trials.gov ID NCT05965284, 2023年7月28日 (2023 - 07 - 28), 全文	1-28
A	NAKAYAMADA, S.等. "BAFF- and APRIL- targeted therapy in systemic autoimmune di- seases" Inflammation and Regeneration, 第36卷, 2016年12月31日 (2016 - 12 - 31), 正文1-6页	1-28

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/103739

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)				
WO	2022236335	A1	2022年11月10日	CN	117915937	A	2024年4月19日				
				US	2024279310	A1	2024年8月22日				
				EP	4333869	A1	2024年3月13日				
				CA	3216795	A1	2022年11月10日				
				AU	2022269139	A1	2023年11月16日				
				JP	2024518163	A	2024年4月25日				
				KR	20240019124	A	2024年2月14日				
				MX	2023013114	A	2023年11月17日				
				CO	2023016161	A2	2023年12月11日				
				IL	308336	A	2024年1月1日				
				PE	20240641	A1	2024年4月4日				
				CL	2023003301	A1	2024年6月21日				
				CN	113613675	A	2021年11月5日	CA	3128113	A1	2021年6月17日
								EP	4074337	A1	2022年10月19日
EP	4074337	A4	2023年12月13日								
WO	2021115321	A1	2021年6月17日								
KR	20220054324	A	2022年5月2日								
AU	2020401160	A1	2021年8月19日								
BR	112021025458	A2	2022年6月21日								
JP	2022546899	A	2022年11月10日								
JP	7326500	B2	2023年8月15日								
US	2022133633	A1	2022年5月5日								
CN	101854951	A	2010年10月6日	CA	2705357	A1	2009年5月22日				
				CA	2705357	C	2018年10月23日				
				WO	2009062960	A1	2009年5月22日				
				AU	2008322930	A1	2009年5月22日				
				AU	2008322930	B2	2014年5月15日				
				PT	2219675	E	2013年11月18日				
				ES	2436779	T3	2014年1月7日				
				EP	2219675	A1	2010年8月25日				
				EP	2219675	B1	2013年10月23日				
				US	2010297122	A1	2010年11月25日				
				US	8637021	B2	2014年1月28日				
				JP	2011503038	A	2011年1月27日				
				JP	5469077	B2	2014年4月9日				
				PL	2219675	T3	2014年4月30日				
				DK	2219675	T3	2013年12月2日				
IL	205716	A0	2010年11月30日								
IL	205716	A	2014年9月30日								
CN	113573732	A	2021年10月29日	US	2022002381	A1	2022年1月6日				
				WO	2021128027	A1	2021年7月1日				
				EP	3868403	A1	2021年8月25日				
				EP	3868403	A4	2022年4月6日				
				CA	3131790	A1	2021年7月1日				
				AU	2019479685	A1	2021年9月23日				
				JP	2022539785	A	2022年9月13日				
				KR	20220034742	A	2022年3月18日				
CN	108135976	A	2018年6月8日	PH	12018500151	A1	2018年7月30日				
				CO	2018001264	A2	2018年5月10日				

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/103739

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		SG 10201912593 VA	2020年2月27日
		WO 2017015433 A2	2017年1月26日
		WO 2017015433 A3	2017年3月9日
		EP 3322436 A2	2018年5月23日
		EP 3322436 A4	2019年3月27日
		CA 2993329 A1	2017年1月26日
		EA 201890360 A1	2018年6月29日
		AU 2016297575 A1	2018年2月15日
		AU 2016297575 B2	2021年5月27日
		PE 20180774 A1	2018年5月7日
		UA 125433 C2	2022年3月9日
		SA 518390788 B1	2021年12月26日
		MY 191081 A	2022年5月30日
		TW 201712030 A	2017年4月1日
		TWI 733685 B	2021年7月21日
		US 2017022294 A1	2017年1月26日
		US 10280231 B2	2019年5月7日
		JP 2018527323 A	2018年9月20日
		JP 6866345 B2	2021年4月28日
		MX 2018000959 A	2018年6月6日
		CL 2018000182 A1	2018年8月31日
		US 2019241678 A1	2019年8月8日
		US 10844138 B2	2020年11月24日
		TW 202144411 A	2021年12月1日
		US 2021107998 A1	2021年4月15日
		US 11884744 B2	2024年1月30日
		IL 256665 A	2018年2月28日
		IL 256665 B1	2023年6月1日
		IL 256665 B2	2023年10月1日
		BR 112018001255 A2	2018年9月11日
		KR 20180028522 A	2018年3月16日
		KR 102644875 B1	2024年3月6日
CN	115812077 A	2023年3月17日	
		TW 202208414 A	2022年3月1日
		US 2021388054 A1	2021年12月16日
		WO 2021226551 A1	2021年11月11日
		MX 2022013998 A	2023年2月16日
		JP 2023525032 A	2023年6月14日
		PE 20230494 A1	2023年3月23日
		CL 2022003104 A1	2023年7月14日
		CO 2022017780 A2	2023年3月17日
		WO 2021226553 A2	2021年11月11日
		WO 2021226553 A3	2022年4月28日
		EP 4146684 A2	2023年3月15日
		CA 3178882 A1	2021年11月11日
		BR 112022022433 A2	2022年12月13日
		AU 2021267276 A1	2022年12月15日
		US 2023241168 A1	2023年8月3日
		KR 20230029621 A	2023年3月3日
		IL 297980 A	2023年1月1日
		MX 2022013999 A	2023年2月16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/103739

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		JP 2023525033 A	2023年6月14日
		BR 112022022524 A2	2022年12月13日
		US 2024218045 A1	2024年7月4日
		EP 4146683 A1	2023年3月15日
		CA 3178885 A1	2021年11月11日
		IL 297981 A	2023年1月1日
		AU 2021268033 A1	2022年12月15日
		US 2021363223 A1	2021年11月25日
		US 11274140 B2	2022年3月15日
		KR 20230029622 A	2023年3月3日
US 2008181886 A1	2008年7月31日	WO 2006052493 A1	2006年5月18日
		CA 2585927 A1	2006年5月18日
		AU 2005305182 A1	2006年5月18日
		MX 2007005378 A	2008年2月14日
		EP 1812472 A1	2007年8月1日
US 2005163775 A1	2005年7月28日	MX 2007007649 A	2007年10月18日
		WO 2006068867 A1	2006年6月29日
		WO 2006068867 A9	2007年8月2日
		AU 2005319485 A1	2006年6月29日
		EP 1831253 A1	2007年9月12日
		CA 2590936 A1	2006年6月29日
		JP 2008525449 A	2008年7月17日
CN 104203977 A	2014年12月10日	LT 2814842 T	2018年11月12日
		HRP 20181817 T1	2018年12月28日
		ES 2690786 T3	2018年11月22日
		EP 2814842 A1	2014年12月24日
		EP 2814842 B1	2018年8月22日
		EP 3456742 A1	2019年3月20日
		RS 57827 B1	2018年12月31日
		PL 2814842 T3	2018年12月31日
		US 2019119367 A1	2019年4月25日
		US 10906965 B2	2021年2月2日
		DK 2814842 T3	2018年12月10日
		US 2018016326 A1	2018年1月18日
		US 10150809 B2	2018年12月11日
		SI 2814842 T1	2018年10月30日
		JP 2015508763 A	2015年3月23日
		JP 6400480 B2	2018年10月3日
		US 2015018528 A1	2015年1月15日
		US 9663568 B2	2017年5月30日
		WO 2013120554 A1	2013年8月22日
CN 101087807 A	2007年12月12日	TW 200628169 A	2006年8月16日
		CA 2580271 A1	2006年4月20日
		ZA 200702335 B	2009年5月27日
		PA 8647601 A1	2007年1月17日
		BR-PI 0516297 A	2008年9月2日
		US 2006110387 A1	2006年5月25日
		GT 200500276 A	2006年5月8日
		PE 20060934 A1	2006年10月11日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/103739

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		RU 2007116980 A	2008年11月20日
		RU 2411956 C2	2011年2月20日
		NO 20072312 L	2007年7月5日
		US 2007025987 A1	2007年2月1日
		ZA 200804339 B	2010年3月31日
		KR 20070100228 A	2007年10月10日
		AR 052219 A1	2007年3月7日
		WO 2006041680 A2	2006年4月20日
		WO 2006041680 A3	2007年8月23日
		SV 2006002256 A	2006年4月20日
		EP 1812060 A2	2007年8月1日
		AU 2005294666 A1	2006年4月20日
		IL 181922 A0	2008年4月13日
		SG 165344 A1	2010年10月28日
		JP 2008515890 A	2008年5月15日
US 2016333103 A1	2016年11月17日	US 10435474 B2	2019年10月8日
		US 2020024354 A1	2020年1月23日
		US 11267894 B2	2022年3月8日
		WO 2015100246 A1	2015年7月2日
CN 101628111 A	2010年1月20日	HRP 20030948 A2	2004年6月30日
		HRP 20030948 B1	2013年6月30日
		SI 1436003 T1	2010年2月26日
		US 2011229473 A1	2011年9月22日
		US 8524232 B2	2013年9月3日
		EA 200600894 A1	2007年8月31日
		EA 010594 B1	2008年10月30日
		MXPA 03010687 A	2004年7月1日
		DK 1436003 T3	2010年3月15日
		US 2003103986 A1	2003年6月5日
		EA 200301146 A2	2004年6月24日
		EA 200301146 A3	2005年2月24日
		EA 007275 B1	2006年8月25日
		IL 158920 A0	2004年5月12日
		NO 20035173 D0	2003年11月21日
		NO 20035173 L	2004年1月23日
		NO 337295 B1	2016年3月7日
		US 2006034852 A1	2006年2月16日
		US 7501497 B2	2009年3月10日
		KR 20090080570 A	2009年7月24日
		KR 100976743 B1	2010年8月19日
		EP 1436003 A2	2004年7月14日
		EP 1436003 A4	2005年4月27日
		EP 1436003 B1	2009年10月28日
		EP 1436003 B3	2012年3月14日
		SI 2116259 T1	2012年11月30日
		ES 2334772 T3	2010年3月16日
		ES 2334772 T7	2012年11月19日
		UA 82830 C2	2008年5月26日
		US 2010183609 A1	2010年7月22日
		US 7964711 B2	2011年6月21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/103739

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		JP 2009232856 A	2009年10月15日
		JP 5149245 B2	2013年2月20日
		HK 1137659 A1	2010年8月6日
		KR 20040030628 A	2004年4月9日
		PL 366760 A1	2005年2月7日
		PL 219013 B1	2015年2月27日
		US 2010129384 A1	2010年5月27日
		US 7862814 B2	2011年1月4日
		ZA 200308984 B	2004年7月20日
		HRP 20130413 A2	2013年7月31日
		US 2014328844 A1	2014年11月6日
		US 9346878 B2	2016年5月24日
		YU 92503 A	2006年5月25日
		RS 52228 B	2012年10月31日
		ES 2379977 T3	2012年5月7日
		EP 2116259 A1	2009年11月11日
		EP 2116259 B1	2012年1月25日
		IL 217265 A0	2012年2月29日
		IL 217265 A	2013年5月30日
		MEP 21708 A	2010年6月10日
		CY 1109751 T1	2014年9月10日
		AU 2002305646 B2	2008年9月4日
		AU 2002305646 C1	2009年8月6日
		PT 1436003 E	2010年3月12日
		US 2009209006 A1	2009年8月20日
		US 7635767 B2	2009年12月22日
		CA 2448123 A1	2002年11月28日
		CA 2448123 C	2012年9月11日
		DK 2116259 T3	2012年5月21日
		WO 02094852 A2	2002年11月28日
		WO 02094852 A8	2004年4月22日
		RS 20120253 A1	2013年2月28日
		BR 0209933 A	2004年3月30日
		BR-PI 0209933 B1	2018年10月16日
		BR-PI 0209933 B8	2021年5月25日
		JP 2004535182 A	2004年11月25日
		HK 1076603 A1	2006年1月20日
		DE 60234202 D1	2009年12月10日
		CY 1112840 T1	2016年2月10日
		ATE 446771 T1	2009年11月15日
		ATE 542545 T1	2012年2月15日
		PL 403488 A1	2013年7月8日
		US 2010130728 A1	2010年5月27日
		US 7951919 B2	2011年5月31日
		KR 20100061860 A	2010年6月9日
		KR 101021124 B1	2011年3月14日
		PT 2116259 E	2012年4月9日
		NZ 529638 A	2007年8月31日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/103739

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 2013309231 A1	2013年11月21日
		US 8815238 B2	2014年8月26日
