I875757

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I875757 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：109115029 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/08 美國 62/844,960

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：艾斯比 派斯可 ESPIE, PASCAL (FR)；哥德芬恩 艾莉森 GOLDFINE, ALLISON (US)；慕斯曼 瑞尼 MUSSMANN, RAINER (CH)；羅許 詹姆士 RUSH, JAMES (AU)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I608016B

期刊 Balasa B, Krahl T, Patstone G, et al CD40 ligand-CD40 interactions are necessary for the initiation of insulitis and diabetes in nonobese diabetic mice. J Immunol; 159 (9): 1997/11/1 4620-7.

審查人員：蒲孝如

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：11 共 119 頁

(54)名稱

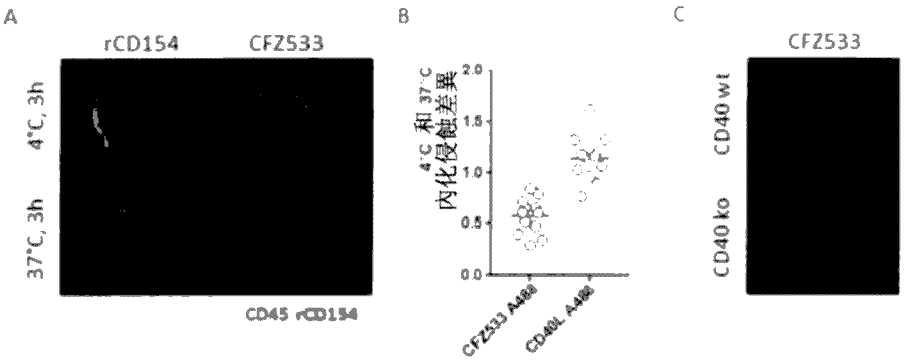
T1DM 和胰島炎治療中使用之抗 CD40 抗體

(57)摘要

本揭露關於藉由使用抗 CD40 抗體來治療 T1DM 之方法、治療方案、用途、套組及療法。

The disclosure relates to methods, treatment regimens, uses, kits and therapies for treating T1DM, by employing anti-CD40 antibodies.

指定代表圖：


A
rCD154
CFZ533
4°C, 3h
37°C, 3h
CD45 rCD154
B
4°C 和 37°C
內化侵觸差異
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
CFZ533 A488
CD40L A488
C
CFZ533
CD40 wt
CD40 ko

【圖7】

公告本

I875757

【發明摘要】

【中文發明名稱】 T1DM和胰島炎治療中使用之抗CD40抗體

【英文發明名稱】 ANTI-CD40 ANTIBODIES FOR USE IN TREATMENT OF T1DM AND INSULITIS

【中文】

本揭露關於藉由使用抗 CD40 抗體來治療 T1DM 之方法、治療方案、用途、套組及療法。

【英文】

The disclosure relates to methods, treatment regimens, uses, kits and therapies for treating T1DM, by employing anti-CD40 antibodies.

【指定代表圖】 圖7

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 T1DM和胰島炎治療中使用之抗CD40抗體

【英文發明名稱】 ANTI-CD40 ANTIBODIES FOR USE IN TREATMENT OF T1DM AND INSULITIS

【技術領域】

【0001】 本揭露關於藉由使用抗CD40抗體（例如CFZ533）來治療T1DM或胰島炎之方法、治療方案、用途、套組（kit）及療法。

【先前技術】

【0002】 補充胰島素可以挽救生命，並治療1型糖尿病（T1DM）之症狀但不會改變疾病之進展。全世界每年約有132,600名兒童和青少年發展成T1DM（Cho等人2018），且患病率呈上升趨勢，估計每年增長3%。在歐洲，2010年至2050年，患T1DM的兒童人數預計將增加三倍（Imperatore等人，2012）。新發T1DM可以在任何年齡發生，但峰值病發率發生在5至15歲之間。與一般人群相比，預期壽命平均減少了12年（Secrest等人，2010）。長期的微血管和大血管併發症仍然是T1DM患者、他們的家庭和社會的負擔（Secrest等人，2010）。

【0003】 與成人患者相比，兒科 T1DM 疾病在第一年的發病和進展明顯更具侵略性。與成人相比，新發 T1DM 的兒科患者在發病時表現出較低的殘留 β 細胞功能，並且殘留 β 細胞功能在第一年更快下降（Greenbaum 等人，2012）。在隨機對照試驗中，患有新發 T1DM 的兒科患者似乎對免疫調節干預措施（例如利妥昔單抗（rituximab）和塔普利單抗（teplizumab））反應性更強（Woittiez

和 Roep，2015）。然而，儘管 T1DM 的治療標準在技術和臨床上取得了進步，但大多數患者特別是兒科患者的治療（例如血糖）目標仍未滿足（米勒等人 2015）。保留殘留 β 細胞功能的療法具有改善血糖控制和避免與 T1DM 相關的嚴重短期和長期併發症的潛力，但是尚無令人滿意的基於免疫調節干預的 T1DM 治療來改變疾病的進展，特別是在兒科患者中。因此，需要開發對 T1DM 的有效治療，特別是對於兒科患者的治療。

【0004】 CFZ533 係針對人 CD40 的人單株抗體。它屬於 IgG1 同種型亞類並包含 Fc 沈默突變（N297A），該突變消除 FcγR 結合和相關的效應子功能（像 ADCC 和 CDC）。CFZ533 揭露於 US8828396 和 US9221913 中。

【發明內容】

【0005】 發明人設想具有沈默的ADCC活性的人抗CD40單株抗體適用於治療T1DM和胰島炎。特別地，認為抗體CFZ533在治療T1DM和胰島炎的新方式中特別有用。

【0006】 根據本揭露之第一方面，提供了一種用於治療 T1DM 的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體，包括向有需要之患者投與治療有效量的所述抗體，其中所述抗體藉由負荷給藥然後維持給藥來投與，並且該投與途徑係皮下或靜脈內、或皮下或靜脈內的組合。

【0007】 在另一個實施方式中，使用經由靜脈內注射投與的負荷給藥和經由皮下注射投與的維持給藥來提供根據本揭露之第一方面使用的抗體。

【0008】 在一個實施方式中，使用經由靜脈內注射投與的負荷給藥作為第一劑量和經由皮下注射投與的維持給藥作為不同於第一劑量的第二劑量提供根據本揭露之第一方面使用的抗體。

【0009】 在本揭露之一個實施方式中，使用約 3 mg 至約 60 mg 抗體/千克該患者之負荷劑量來投與根據本揭露之第一方面使用的抗體。

【0010】 在本揭露之一個實施方式中，使用約 10 mg 至約 30 mg 抗體/千克該患者之負荷劑量來投與根據本揭露之第一方面使用的抗體。

【0011】 在另一個實施方式中，將根據本揭露之第一方面使用的抗體投與給兒科患者。

【0012】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體在第 1 天使用 30 mg/kg 之負荷劑量靜脈內投與並從第 8 天開始，每週一次使用作為 100 mg 至 350 mg 之間之固定劑量之維持劑量皮下投與。

【0013】 在另外的實施方式中，使用維持劑量投與根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體，該維持劑量係從第 8 天開始每週一次按體重皮下投與如下劑量的固定量：

a. 對於具有體重在 20 kg 至 30 kg 之間的 I 類體重之患者，該劑量為 135 mg；

b. 對於具有體重在 30 kg 至 50 kg 之間的 II 類體重之患者，該劑量為 195 mg；和

c. 對於具有體重大於 50 kg 的 III 類體重之患者，該劑量為 300 mg。

【0014】 在一個實施方式中，將根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體之維持劑量投與給以下患者：

a) I 類體重，以單次注射 0.9 ml 之形式；和

b) II 類體重，以單次注射 1.3 ml 之形式；或

c) III 類體重，以單次注射 2 ml 或兩次 1 ml 注射之形式。

【0015】 在另外的實施方式中，將根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體用於在第 1 天後持續長達 52 週的治療中。

【0016】 在另外的實施方式中，將根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體投與給年齡範圍在 6 歲和 21 歲之間之患者。

【0017】 在一個實施方式中，根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體選自由以下組成之群組：

a. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

b. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

c. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；和

d. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區。

【0018】 在一個另外的實施方式中，根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0019】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體係 CFZ533。

【0020】 在另一個實施方式中，在患者診斷出 T1DM 後的前 100 天內，向所述患者投與根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體。在另一個實施方式中，在患者診斷出 T1DM 後的前 100 天內，但不在診斷後兩週（14

天）之前，向所述患者投與根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體。

【0021】 本揭露之第二方面關於藥物組成物，其包含治療有效量的根據本揭露之第一方面之任何上述實施方式使用的抗體和一種或多種藥學上可接受的運載體。

【0022】 在本揭露之第三方面，提供了在人類受試者中治療 T1DM 之方法，該方法包括向所述受試者投與治療有效劑量的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體，其中所述抗體藉由負荷給藥然後維持給藥來投與，並且該投與途徑係皮下或靜脈內、或皮下或靜脈內的組合。

【0023】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第三方面之方法包括經由靜脈內注射投與的第一劑量的抗 CD40 抗體的負荷給藥和經由皮下注射投與的第二劑量的抗 CD40 抗體的維持給藥，其中第二劑量不同於第一劑量。

【0024】 在一個實施方式中，根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法包括約 3 mg 至約 30 mg 抗體/千克該患者的抗 CD40 抗體之負荷劑量。

【0025】 在另一個實施方式中，根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法治療之患者係兒科患者。

【0026】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法包括在第 1 天靜脈內投與 30 mg/kg 的抗 CD40 抗體之負荷劑量的投與和從第 8 天開始，每週一次皮下投與作為 100 mg-350 mg 之間之固定劑量的抗 CD40 抗體之維持劑量之投與。

【0027】 在另一個實施方式中，根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法包括從第 8 天開始，每週一次按體重皮下投與以如下劑量作為固定劑量的抗 CD40 抗體之維持劑量：

a. 對於具有體重在 20 kg 至 30 kg 之間的 I 類體重之患者，該劑量為 135 mg；

b. 對於具有體重在 30 kg 至 50 kg 之間的 II 類體重之患者，該劑量為 195 mg；和

c. 對於具有體重大於 50 kg 的 III 類體重之患者，該劑量為 300 mg。

【0028】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法包括將該抗 CD40 抗體投與給以下患者：

a) I 類體重，以單次注射 0.9 ml 之形式；和

b) II 類體重，以單次注射 1.3 ml 之形式；或

c) III 類體重，以單次注射 2 ml 或兩次 1 ml 注射之形式。

【0029】 在另一個實施方式中，根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法包括第 1 天後長達 52 週用抗 CD40 抗體治療患者。

【0030】 在一個實施方式中，使用根據第三方面之任何上述實施方式之方法治療之患者的年齡範圍在 6 歲和 21 歲之間。

【0031】 在另一個實施方式中，根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法中使用的抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

a. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

b. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

c. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；和

d. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區。

【0032】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法中使用的抗 CD40 抗體包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0033】 在一個實施方式中，根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法中使用的抗 CD40 抗體係 CFZ533。

【0034】 在另一個實施方式中，在患者診斷出 T1DM 後的前 100 天內，向所述患者投與根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式之方法中使用的抗體。

【0035】 在另一個實施方式中，在患者診斷出 T1DM 後的前 100 天內，但不在診斷後兩週（14 天）之前，向該患者投與根據本揭露之第三方面之任何上述實施方式使用的抗體。

【0036】 本揭露之第四方面關於包含具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體、緩衝劑、穩定劑和增溶劑的液體藥物組成物在製備用於治療 T1DM 的藥物中的用途，其中該抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

i. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

ii. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

iii. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；

iv. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區；

v. 抗 CD40 抗體，其包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列，和 vi.CFZ533。

【0037】 在另外實施方式中，本揭露之第四方面關於包含抗 CD40 抗體、緩衝劑、穩定劑和增溶劑的液體藥物組成物在製備用於治療 T1DM 的藥物中的用途，其中該抗 CD40 抗體：

a. 以第一負荷給藥靜脈內投與；和

b. 此後，皮下投與第二維持給藥方案，其中所述抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

i. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

ii. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

iii. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；

iv. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區；

v. 抗 CD40 抗體，其包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列，和 vi.CFZ533。

【0038】 在另一個實施方式中，在患者診斷出 T1DM 後的前 100 天內，向所述患者以第一負荷劑量投與根據本揭露之第四方面之任何上述實施方式的藥物的製造中使用的抗體。

【0039】 在另一個實施方式中，在患者診斷出 T1DM 後的前 100 天內，但不在診斷後兩週（14 天）之前，向所述患者投與根據本揭露之第四方面的上述實施方式的藥物的製造中使用的抗體。

【0040】 本揭露之第五方面關於用於治療胰島炎的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體，該治療包括向有需要之患者投與治療有效量的所述抗體，其中所述抗體藉由負荷給藥然後維持給藥來投與，並且該投與途徑係皮下或靜脈內、或皮下或靜脈內的組合。

【0041】 在一個實施方式中，使用經由靜脈內注射投與的負荷給藥作為第一劑量和經由皮下注射投與的維持給藥作為不同於第一劑量的第二劑量提供根據本揭露之第五方面使用的抗體。

【0042】 在本揭露之一個實施方式中，使用約 3 mg 至約 60 mg 抗體/千克該患者之負荷劑量來投與根據本揭露之第五方面使用的抗體。

【0043】 在本揭露之一個實施方式中，使用約 10 mg 至約 30 mg 抗體/千克該患者之負荷劑量來投與根據本揭露之第五方面使用的抗體。

【0044】 在另一個實施方式中，將根據本揭露之第五方面使用的抗體投與給兒科患者。

【0045】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體在第 1 天使用 30 mg/kg 之負荷劑量靜脈內投與並從第 8 天開始，每週一次使用作為 100 mg 至 350 mg 之間之固定劑量之維持劑量皮下投與。

【0046】 在另外的實施方式中，使用維持劑量投與根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體，該維持劑量係從第 8 天開始每週一次按體重作為如下劑量之固定劑量皮下投與：

a. 對於具有體重在 20 kg 至 30 kg 之間的 I 類體重之患者，該劑量為 135 mg；

b. 對於具有體重在 30 kg 至 50 kg 之間的 II 類體重之患者，該劑量為 195 mg；和

c. 對於具有體重大於 50 kg 的 III 類體重之患者，該劑量為 300 mg。

【0047】 在一個實施方式中，將根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體之維持劑量投與給以下患者：

a) I 類體重，以單次注射 0.9 ml 之形式；和

b) II 類體重，以單次注射 1.3 ml 之形式；或

c) III 類體重，以單次注射 2 ml 或兩次 1 ml 注射之形式。

【0048】 在另外的實施方式中，將根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體用於在第 1 天後持續長達 52 週的治療中。

【0049】 在另外的實施方式中，將根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體投與給年齡範圍在 6 歲和 21 歲之間之患者。

【0050】 在一個實施方式中，根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體選自由以下組成之群組：

a. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

b. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

c. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；和

d. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區。

【0051】 在一個另外的實施方式中，根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0052】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體係 CFZ533。

【0053】 在另一個實施方式中，在患者診斷出胰島炎後的前 100 天內，向所述患者投與根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體。

【0054】 在另一個實施方式中，在患者診斷出 T1DM 後的前 100 天內，但不在診斷後兩週（14 天）之前，向所述患者投與根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體。

【0055】 本揭露之第六方面關於藥物組成物，其包含治療有效量的根據本揭露之第五方面之任何上述實施方式使用的抗體和一種或多種藥學上可接受的運載體。

【0056】 在本揭露之第七方面，提供了在人類受試者中治療胰島炎之方法，該方法包括向所述受試者投與治療有效劑量的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體，其中所述抗體藉由負荷給藥然後維持給藥來投與，並且該投與途徑係皮下或靜脈內、或皮下或靜脈內的組合。

【0057】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第七方面之方法包括經由靜脈內注射投與的第一劑量的抗 CD40 抗體的負荷給藥和經由皮下注射投與的第二劑量的抗 CD40 抗體的維持給藥，其中第二劑量不同於第一劑量。

【0058】 在一個實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法包括約 3 mg 至約 60 mg 抗體/千克該患者的抗 CD40 抗體之負荷劑量。

【0059】 在一個實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法包括約 10 mg 至約 30 mg 抗體/千克該患者的抗 CD40 抗體之負荷劑量。

【0060】 在另一個實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法治療之患者係兒科患者。

【0061】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法包括在第 1 天靜脈內投與 30 mg/kg 的抗 CD40 抗體之負荷劑量的投與和從第 8 天開始，每週一次皮下投與作為 100 mg-350 mg 之間之固定劑量的抗 CD40 抗體之維持劑量之投與。

【0062】 在另一個實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法包括從第 8 天開始，每週一次按體重皮下投與以如下劑量作為固定劑量的抗 CD40 抗體之維持劑量：

a. 對於具有體重在 20 kg 至 30 kg 之間的 I 類體重之患者，該劑量為 135 mg；

b. 對於具有體重在 30 kg 至 50 kg 之間的 II 類體重之患者，該劑量為 195 mg；和

c. 對於具有體重大於 50 kg 的 III 類體重之患者，該劑量為 300 mg。

【0063】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法包括將該抗 CD40 抗體投與給以下患者：

a) I 類體重，以單次注射 0.9 ml 之形式；和

b) II 類體重，以單次注射 1.3 ml 之形式；或

c) III 類體重，以單次注射 2 ml 或兩次 1 ml 注射之形式。

【0064】 在另一個實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法包括第 1 天後長達 52 週用抗 CD40 抗體治療患者。

【0065】 在一個實施方式中，使用根據第七方面之任何上述實施方式之方法治療之患者的年齡範圍在 6 歲和 21 歲之間。

【0066】 在另一個實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法中使用的抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

a. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

b. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

c. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；和

d. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區。

【0067】 在另外的實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法中使用的抗 CD40 抗體包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0068】 在一個實施方式中，根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法中使用的抗 CD40 抗體係 CFZ533。

【0069】 在另一個實施方式中，在患者診斷出胰島炎後的前 100 天內，向所述患者投與根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法中使用的抗體。

【0070】 在另一個實施方式中，在患者診斷出 T1DM 後的前 100 天內，但不在診斷後兩週（14 天）之前，向所述患者投與根據本揭露之第七方面之任何上述實施方式之方法中使用的抗體。

【0071】 本揭露之第八方面關於包含具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體、緩衝劑、穩定劑和增溶劑的液體藥物組成物在製備用於治療胰島炎的藥物中的用途，其中該抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

i. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

ii. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

iii. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；

iv. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區；和

v. 抗 CD40 抗體，其包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0072】 在另外實施方式中，本揭露之第八方面關於包含抗 CD40 抗體、緩衝劑、穩定劑和增溶劑的液體藥物組成物在製備用於治療胰島炎的藥物中的用途，其中該抗 CD40 抗體：

a. 以第一負荷給藥靜脈內投與；和

b. 此後，皮下投與第二維持給藥方案，其中所述抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

i. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

ii. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

iii. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；

iv. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區；和

v. 抗 CD40 抗體，其包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0073】 在另一個實施方式中，在患者診斷出胰島炎後的前 100 天內，向所述患者以第一負荷劑量投與根據本揭露之第八方面之任何上述實施方式的藥物的製造中使用的抗體。

【0074】 在另一個實施方式中，在患者診斷出 T1DM 後的前 100 天內，但不在診斷後兩週（14 天）之前，向所述患者投與根據本揭露之第八方面之任何上述實施方式的藥物的製造中使用的抗體。

【圖式簡單說明】

【0075】 [圖1]係T1DM患者中CFZ533的概念驗證研究（CCFZ533X2207）的第一和第二群組（Cohort）的研究設計之示意圖。

【0076】 [圖 2]係按體重類別的預測的 CFZ533 血漿濃度，按體重（BW）I 類（≥ 20 kg 至 < 30 kg）、II 類（≥ 30 kg 至 < 50 kg）和 III 類（≥ 50 kg）的預測的 PK 曲線。在每個類別中，對體重進行均勻的抽樣。紅線係群體預測（個體預測的中值），陰影區域覆蓋了 90%的群體（個體預測分別位於第 5 個百分位數和第 95 個百分位數）。使用健康志願者的 PK 數據估算了 CFZ533 在 T1DM 患者的皮下生體可用率（CCFZ533X2101）。

【0077】 [圖 3]係顯示與正在進行或已完成的 CFZ533 臨床研究中觀察到的 CFZ533 谷濃度的相比，在體重 III 類中 T1DM 受試者的預測的穩定狀態穀血漿 CFZ533 濃度的圖（對於所有 3 種體重類別預測了類似 CFZ533 血漿 C 谷、ss 值）。提供了體重（BW）III 類（中值為 222 μg/mL；90%的群體介於 140 μg/mL-344 μg/mL 之間；I 類和 II 類體重的預測的 C 谷，ss 值相似）T1DM 患者/受試者的預測的谷穩定狀態血漿 CFZ533 濃度（C 谷，ss），以及正在進行（初始數據）或已完成的臨床試驗中觀察到的（和平均值）谷濃度。

【0078】 (i) 重症肌無力患者的研究 CCFZ533X2204 (IV) 的第 141 天的 C 谷，(ii) 和 (iii) 格雷夫斯病患者的研究 CCFZ533X2205 (IV) 分別在第 29 天和第 85 天的 C 谷，(iv) 研究 CCFZ533X2203-群組 2 (IV) 的第 113 天的 C 谷，(v) 和 (vi) 原發性休格倫氏症候群患者分別在研究 CCFZ533X2203-群組 3 第 2 組（IV/SC）和群組 3 第 1 組（SC/SC）的第 85 天的 C 谷，以及 (vii) 腎臟移植患者的研究 CCFZ533X2201-部分 2 (IV) 的第 337 天的 C 谷。

【0079】 [圖 4A-4D]係顯示體外 CFZ533 抑制 rCD154 誘導的途徑激活之圖。

【0080】 [圖 5A-5C]係顯示體外 CFZ533 最小刺激活性之圖。

【0081】 [圖 6A-6B]係顯示 CFZ533 在體外不介導細胞耗竭之圖。

【0082】 [圖 7A-7C]係各個 RI-1 B 細胞之代表性圖像，其顯示被 recCD154 或 CFZ533 結合後 CD40 受體的內化。

【0083】 [圖 8A-8C]係顯示在非人靈長類動物中 CFZ533 的藥物動力學和藥效動力學（靶標接合；無 B 細胞耗竭）特性之圖。

【0084】 [圖 9A]係非人靈長類動物中 PK/PD 和疫苗接種研究之實驗設計示意圖。圖 9B 係顯示抗 KLH IgG（免疫應答）和血漿 CFZ533 水平（藥物動力學）之圖。圖 9C 顯示了生發中心的組織學分析結果。

【0085】 [圖 10A-10D]顯示實驗結果；在用 MR1 處理 10 週後，唾液腺中的 ELS 中的 CD40 標記和 NOD 小鼠唾液腺中的三級淋巴器官的減少。

【0086】 [圖 11A-11B]顯示實驗結果；用抗 CD154 處理 10 週後，NOD 小鼠唾液腺中 AQP-5 陽性細胞的百分比增加。

【實施方式】

【0087】 不希望受理論束縛，諸位發明人已經確定在維持方案期間至少約 40 μg/mL 的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體（具有沈默的抗體依賴性細胞介導的細胞毒性的抗體；Borrok 等，2017；例如 CFZ533 抗體）的持續血漿濃度對於阻斷患有自體免疫性疾病之患者（例如原發性休格倫氏症候群患者）的靶組織中的 CD40-CD40L 途徑係必需的（PCT/IB2018/058537，未出版）

【0088】 CD40 在 T1DM 和胰島炎中起致病作用，發明人認為破壞 CD40 : CD154 的相互作用或活性係該障礙的有效自體免疫治療策略。T1DM 發生在病原性自身反應性免疫細胞侵入胰島並破壞胰島素產生性 β 細胞時（Katsarou 等人，2017）。胰島炎係侵襲性疾病的標誌，在兒科患者中患病率更高（Leete 等人，2016 年）。

【0089】 CD40 係免疫和非免疫細胞表現的腫瘤壞死因子受體超家族中的跨膜糖蛋白。CD154（CD40 的配位基）也被廣泛表現（Peters 等人，2009）。CD40 : CD154 相互作用介導 T 依賴性 B 細胞應答，對於引發和激活 CD4 + 自反應性 T 淋巴細胞和 CD8 + 溶細胞性 T 淋巴細胞很重要。

【0090】 抗原呈遞細胞（APC）激活後，CD40 上調，並且 CD40 + APC（例如 B 淋巴細胞）與初始 T 淋巴細胞之間的相互作用誘導了該等淋巴細胞表面 CD154 的產生。CD40 信號傳導也可能在胸腺中 T 細胞選擇的水平發揮作用，

並增強促炎細胞介素的產生，其可以進一步影響 T 細胞分化為活躍的 Th17 細胞（Iezzi 等人，2009）。非臨床數據支持 CD40 : CD154 共刺激途徑在自身反應性 T 淋巴細胞耐受性缺陷、胰島炎和糖尿病發展中的作用（Price 等人，2014）。非肥胖糖尿病（NOD）小鼠（自發性自體免疫性糖尿病的模型）中的數據支持 CD40 : CD154 途徑在 NOD 小鼠中引發胰島素和糖尿病的起因和功能作用（Balasa 等人，1997；Eshima 等人，2003；Vaitaitis 等人，2014；Vaitaitis 等人，2017）。

【0091】 T1DM 患者的臨床數據也支持 CD40-CD154 共刺激途徑疾病的發病機制。新發 T1DM 的兒科患者的可溶性 CD40（sCD40）水平升高到 2 倍（Chatzigeorgiou 等人 2010b）。從診斷為病程 1 和 6 個月之間的 T1DM 患者表現出最高水平的 sCD40。新發 T1DM 的兒科患者中 sCD40 水平升高與 HbA1c、高血糖症和炎性標誌物、CRP、IL-6 和 MMP-9 呈正相關（Chatzigeorgiou 等人，2010b，Chatzigeorgiou 等人，2010a）。該等觀察結果共同表明 CD40 : CD154 途徑在一般性 T1DM 中以及在小兒新發 T1DM 中的作用，其可以響應具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 單株抗體（如 CFZ533）的干預，只要該抗體係根據本文揭露的治療和劑量方案投與的。

【0092】 與成年患者相比，兒科患者罹患 T1DM 的急性併發症、糖尿病性酮症酸中毒和嚴重的低血糖（胰島素的副作用）；以及因該等併發症導致死亡的風險更高（Wherrett 等人，2015）。由於慢性高血糖症和嚴重的低血糖症，兒科患者神經認知變化的風險也較高（Wherrett 等人，2015）。急需採用轉化療法來改善 T1DM 兒童的臨床結局。

【0093】 因此，發明人設想藉由應用本文揭露的治療方案來阻斷 CD40-CD154 活化，導致具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體（例如 CFZ533

抗體）的持續且藥理有效的血漿濃度，可能會阻止免疫介導的 β 細胞破壞和胰島炎，從而保留剩餘的β細胞功能。

【0094】 發明人還設想，如本文所揭露的，提供具有沈默的 ADCC 活性的持續且藥理有效的血漿濃度的抗 CD40 抗體（例如 CFZ533 抗體）在治療新發 T1DM 和/或胰島炎患者中可能特別有效。

【0095】 因此，任何能夠阻斷 CD40-CD154 訊息傳導的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體都可能適用於 T1DM 和/或胰島炎的治療。

【0096】 而且，由於 CFZ533 進行靶標介導的分佈（與靶標轉換和表現相關）以及 T1DM 患者在體內呈現高 CD40 表現，因此在治療開始時將需要負荷方案以使 CD40 受體在該等患者中在其中 CD40 水平增加的條件下完全飽和，這在治療開始時需要更高劑量或更頻繁的方案。因此，負荷給藥方案在治療開始時提供 CD40 受體的快速飽和，然後維持給藥方案在整個治療期間提供至少 40 μg/mL 的持續血漿濃度，在其中受影響組織中的 CD40 表現增強（病症的嚴重程度）的情況下，考慮治療效果。在具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體例如 CFZ533 的先前研究中，在穩定狀態下觀察到的最大血漿濃度在約 300 與 400 μg/mL 之間（群組 3；研究 NCT02291029；CCFZ533X2203）並且通常是安全且耐受良好的，沒有主要信號表明感染風險增加。未觀察到血栓栓塞事件。因此，發明人設想，本文揭露的治療方法首次提供了 T1DM 和/或胰島炎的有效且安全的治療，特別是對於發作 T1DM 和/或胰島炎的兒科患者。

【0097】 適當的劑量將根據例如所使用的特定抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（例如 mAb1（本文也稱為 CFZ533）、mAb2 或 ASKP1240）、患者的年齡和體重、疾病史（例如，T1DM 疾病的發作和進展）以及所治療病症（例如，胰島炎）的性質和嚴重性而變化。最終，主治醫療保健提供者將確定具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體研究的量，目的是達到本文所述之藥理學有效血

漿濃度以治療每位個體患者。在一些實施方式中，主治醫療保健提供者可投與低劑量的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體且觀察患者的應答。在其他實施方式中，投與至患者的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體的一個或多個初始劑量較高，接著向下調節直至出現復發跡象為止。可投與較大劑量的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體，直至患者獲得最佳治療效果為止，並且通常不進一步增加劑量。

【0098】 在實踐本揭露之一些設想的治療方法或用途時，將治療有效量的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體（例如 mAb1（本文也稱為 CFZ533）、mAb2、ASKP1240）或其抗原結合片段投與至患者，例如哺乳動物（例如人）。

【0099】 通常，例如藉由靜脈內、腹膜內或皮下注射來投與抗體或蛋白質。完成此投與之方法係熟悉該項技術者已知的。如熟悉該項技術者所理解的，可以使用任何適合的投與方式，如適合於特定的所選投與途徑。

【0100】 可能的投與途徑的實例包括腸胃外（例如，靜脈內（i.v.、I.V.或 IV）、肌內、真皮內、皮下（s.c.、S.C.或 SC）、或輸注）、口服和肺（例如吸入）、經鼻、經皮（局部）、經黏膜、以及直腸投與。被用於胃腸外、真皮內、或皮下應用的溶液或懸浮液可以包括以下組分：無菌稀釋劑，如注射用水、鹽水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，如乙二胺四乙酸；緩衝劑，如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；以及用於調節滲透壓的藥劑如氯化鈉或右旋糖。可以用酸或鹼（如鹽酸或氫氧化鈉）調節 pH。腸胃外製劑可以被封裝在由玻璃或塑膠製成的安瓿、一次性注射器或多劑量小瓶中。

【0101】 將治療方案分為負荷給藥部分和維持給藥部分的優點係它允許最佳治療效果。對於本文所述之所有治療方案，負荷給藥的目的是實現目標飽

和度（血漿濃度至少接近 40 μg/mL）並因此起始治療效果，並且維持給藥的目的是維持功效。

【0102】 如本文所述，可以藉由向需要抗 CD40 抗體療法的受試者投與抗體或其抗原結合片段的負荷方案或負荷給藥來啟動抗 CD40 抗體療法。「負荷劑量」意指向受試者投與一次或數次的抗 CD40 抗體或其抗原結合片段的初始劑量，其中投與的抗體或其抗原結合片段的劑量落入更高的給藥範圍（即，從約 10 mg/kg 至約 60 mg/kg，如約 30 mg/kg 靜脈內，或約 600 mg、或約 300 mg 或約 150 mg 每週一次、每兩週一次持續多達 4 週）。「負荷方案」可以按單次投與或多次投與來投與，例如單次或多次靜脈內輸注，或者按組合在「負荷給藥」方案中的多次皮下投與來投與，這取決於疾病的嚴重程度）。投與「負荷方案」後，再向受試者投與一個或多個另外的治療有效劑量的抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（維持給藥/方案）。可以根據每週給藥方案、或者每兩週一次（每兩週一次地）、每三週一次或每四週一次投與後續治療有效維持劑量。在此類實施方式中，後續治療有效劑量通常落在較低給藥範圍內（即，約 0.3 mg/kg 至約 30 mg/kg，如約 10 mg/kg，例如 10 mg/kg IV，或每週、每兩週或每 4 週皮下投與約 150 mg、約 300 mg 或約 600 mg）。

【0103】 可替代地，在一些實施方式中，在「負荷方案」後，根據「維持方案」投與後續治療有效劑量的抗 CD40 抗體或蛋白質，其中投與該治療有效劑量的抗體或蛋白質一週一次或一月一次，其中治療可以持續長達 6 週、10 週、三個月、四個月、五個月、六個月等，長達 12 個月或更長時間。

【0104】 給藥的時間通常從第一劑量活性化合物（例如 mAb1）的當天（也稱為「基線」）測量。然而，不同的醫療服務人員使用不同的命名慣例。

【0105】 值得注意的是，一些醫療服務人員可能稱第零週為第 1 週，而一些醫療服務人員可能稱第零天為第一天。因此，有可能不同醫師將指明劑量例

如在第 3 週/在第 21 天期間、在第 3 週/在第 22 天期間、第 4 週/在第 21 天期間、第 4 週/在第 22 天期間給予，而指的是相同給藥時間表。為了一致性，給藥的第一週將在本文中稱為第 0 週，而給藥的第一天將被稱為第 1 天。然而，熟悉該項技術者將理解，該命名規則僅用於一致性並且不應被解釋為限制，即，每週給藥係提供每週劑量的抗 CD40 抗體（例如 mAb1），無論醫師是否參考特定的一週為「第 1 週」或「第 2 週」。應理解，無需在精確時間點提供劑量，例如大約預定在第 29 天的劑量可例如在第 24 天至第 34 天（例如第 30 天）提供，只要提供在適當的週中即可。

【0106】 因此，用於治療 T1DM 或胰島炎的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體可以以不同方式投與，例如藉由負荷給藥然後維持給藥，並且該投與途徑係皮下或靜脈內、或皮下或靜脈內的組合。在一個實施方式中，經由靜脈內注射投與具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體之負荷劑量並且經由皮下注射投與維持給藥。

【0107】 在另一個特定的實施方式中，靜脈內投與的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體之負荷劑量為第一劑量且皮下投與之維持劑量係不同於第一劑量的第二劑量。

【0108】 雖然應當理解所揭露之方法提供了使用具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體（例如，mAb1/CFZ533、mAb2、ASKP1240）來治療 T1DM 和/或胰島炎患者之方法，這並不排除如果要最終用這種抗 CD40 抗體治療患者，則該療法必然是單一療法。實際上，如果選擇患者進行具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體治療，那麼具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體（例如，mAb1/CFZ533、mAb2、ASKP1240）可以根據本揭露之方法單獨投與或與其他藥劑和療法組合投與。

【0109】 應當理解，方案改變可能適合於某些 T1DM 或胰島炎患者，例如對使用抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（例如 mAb1（本文也稱為 CFZ533）、mAb2、ASKP1240）的治療顯示出不充分應答之患者。因此，達到本文所述藥理有效血漿濃度的投與(例如 mAb1/CFZ533 或 mAb2)可能比每週給藥更頻繁。

【0110】 一些患者可以受益於負荷方案(例如，每週一次投與持續數週[例如 1 至 4 週，例如在第 0 週、第 1 週、第 2 週和/或第 3 週給藥，如 2 週，在第 0 週和第 1 週負荷給藥方案]）然後是維持方案，例如在第 3 週或第 4 週開始，其中具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體（例如，mAb1/CFZ533、mAb2、ASKP1240）可以每週、每兩週或每 4 週一次投與持續數週。應當理解，達到本文所述之抗 CD40 抗體的特定血漿濃度所需的投與途徑（例如，皮下與靜脈內）和注射體積可能需要調整給藥方案。

【0111】 例如，針對 mAb1/CFZ533 或 mAb2 的適當方案可以是每週一次持續數週[例如 1 至 4 週，例如在第 0 週、第 1 週、第 2 週和第 3 週給藥]，然後是每月一次的維持方案。

【0112】 在另一個實例中，針對 mAb1/CFZ533 或 mAb2 的適當方案可以每週一次持續數週（例如 2 至 8 週，如 3 週，例如在第 0 週、第 1 週、第 2 週給藥），然後是每兩週一次的維持方案。

【0113】 還應當理解，投與（例如對於 mAb1/CFZ533 或 mAb2 的投與）可以不如每月給藥那麼頻繁，例如，每 6 週、每 8 週（每兩個月）、每季度（每三個月）等給藥。

【0114】 應當理解，基於疾病的嚴重程度，劑量遞增可能適合於某些 T1DM 或胰島炎患者，例如對使用的 CD40 途徑拮抗劑（例如抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（例如 mAb1（本文也稱為 CFZ533）、mAb2、ASKP1240）的治療顯示出不充分應答之患者。因此，皮下（s.c.）劑量（負荷或維持劑量）可大

於約 50 mg s.c.，例如，約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 600 mg 等；類似地，靜脈內(i.v.)劑量(負荷或維持劑量)可大於約 10 mg/kg，例如，約 11 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg 等。還應當理解，劑量降低還可能適合於某些 T1DM 和/或胰島炎患者，例如對具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體的治療顯示不良事件或不良應答之患者。

【0115】 認為以下描述的治療方案 (i) 使目標群組織（即胰腺淋巴結）中的CD40受體迅速飽和，並在一定條件下（其中在診斷後100天內疾病（胰島中，活動性異位生發中心的胰島炎、B和T淋巴細胞浸潤）的侵襲性可能與組織CD40的高表現有關）將CD40介導的CFZ533消除最小化，和 (ii) 快速阻斷殘留β細胞的侵襲性自體免疫破壞、胰島炎和病原性自身反應性B淋巴細胞的局部浸潤。因此，在本揭露之一個具體實施方式中，在患者被診斷出患有T1DM或胰島炎後的前100天內，向所述患者投與具有沈默的ADCC活性的抗CD40抗體或其抗原結合片段（例如mAb1（本文也稱為CFZ533）、mAb2、ASKP1240）。

【0116】 在一些實施方式中，可以在第 1 天(0 週)以 3 mg/kg 至 60 mg/kg 之間（例如，約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9mg/kg、約 10mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg 或 60 mg/kg）的體重調整的靜脈內（IV）負荷劑量將具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（例如 mAb1（本文也稱為 CFZ533）、mAb2、ASKP1240）投與於患者，然後投與本文揭露之維持劑量方案，例如維持劑量方案 I、II、III 或 IV。在一個實施方式中，可以在第 1 天(0 週)以 3 mg/kg 至 30 mg/kg 之間的體重調整的靜脈內（IV）負荷劑量將具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40

抗體投與於患者，然後投與本文揭露之維持劑量方案，例如維持劑量方案 I、II、III 或 IV。

【0117】 在一個實施方式中，可以在第 1 天（0 週）以 10 mg/kg 至 30 mg/kg 之間的體重調整的靜脈內（IV）負荷劑量將具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體投與於患者，然後投與本文揭露之維持劑量方案，例如維持劑量方案 I、II、III 或 IV。

【0118】 在一個實施方式中，可以在第 1 天（0 週）以 10 mg/kg 或 30 mg/kg 的體重調整的靜脈內（IV）負荷劑量將具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體投與於患者，然後投與本文揭露之維持劑量方案。在特別的特定的實施方式中，將維持劑量每週一次 s.c.投與給患者直到第 52 週。

【0119】 在一個具體實施方式中，在第 1 天（D1）i.v.投與 3 mg/kg 的 CFZ533，然後投與本文揭露之維持劑量方案，例如維持劑量方案 I、II、III 或 IV。

【0120】 在具體實施方式中，在第 1 天（D1）i.v.投與 10 mg/kg 的 CFZ533，然後投與本文揭露之維持劑量方案，例如維持劑量方案 I、II、III 或 IV。

【0121】 在另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與 30 mg/kg 的 CFZ533，然後投與本文揭露之維持劑量方案，例如維持劑量方案 I、II、III 或 IV。

【0122】 在另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與 40 mg/kg 的 CFZ533，然後投與本文揭露之維持劑量方案，例如維持劑量方案 I、II、III 或 IV。

【0123】 在另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與 50 mg/kg 的 CFZ533，然後投與本文揭露之維持劑量方案，例如維持劑量方案 I、II、III 或 IV。

【0124】 在另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與 60 mg/kg 的 CFZ533，然後投與本文揭露之維持劑量方案，例如維持劑量方案 I、II、III 或 IV。

【0125】 因此，在一個實施方式中，將具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體（例如 mAb1，本文也稱為 CFZ533）或其抗原結合片段以 10 mg/kg 或 30

mg/kg 的初始劑量 i.v.輸送投與給該患者，然後從第 8 天開始將維持劑量調整為每週一次 s.c.輸送 100 mg 和 350 mg 之間之固定劑量（維持劑量方案 I）。

【0126】 在一些實施方式中，在 D1 將具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體（例如 mAb1，本文也稱為 CFZ533）或其抗原結合片段以 10 mg/kg 或 30 mg/kg 的初始劑量 i.v.輸送投與給該患者，並且將維持劑量調整為每週一次 s.c. 輸送 100 mg 和 350 mg 之間之固定劑量，其中兒科患者應從 D1 開始每週一次根據以下體重類別固定維持劑量給藥：

i. I類體重（≥ 20至 < 30 kg）：在100-150 mg之間，

ii. II類體重（≥ 30至 < 50 kg）：在150-250 mg之間，

iii. III類體重（≥ 50 kg）：250-350 mg之間（聯合維持劑量方案II）。

【0127】 在具體實施方式中，基於在第1天/第0週、第85天/第12週、第169天/第24週、第253天/第36週和第337天/第48週每3個月記錄的受試者體重（以解釋治療期間體重增加或減少），確定向I-III類體重患者投與的100-150 mg、150-250 mg或250-350 mg之間的每週s.c.維持劑量。

【0128】 在又另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與包括一個劑量的 10 mg/kg 的 CFZ533 之負荷劑量，然後每週一次（Q1W）s.c.投與包括 100-350 mg 單位劑量之維持劑量，即從 D8 每週一次 s.c. 300 mg CFZ533。

【0129】 在又另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與包括一個劑量的 10 mg /kg 的 CFZ533 之負荷劑量給患者，然後從 D8 每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥ 20至 < 30 kg）：在100-150 mg之間，

ii. II類體重（≥ 30至 < 50 kg）：在150-250 mg之間，

iii. III類體重（≥ 50 kg）：在250-350 mg之間。

【0130】 在又另一個具體實施方式中，在D1 i.v.投與包括一個劑量的10 mg/kg的CFZ533之負荷劑量，然後從D8每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥20至＜30 kg）：在135 mg之間，

II類體重（≥30至＜50 kg）：在195 mg之間，

III類體重（≥50 kg）：在300 mg之間（聯合維持劑量方案III）。

【0131】 在又另一個具體實施方式中，在D1 i.v.投與包括一個劑量的20 mg/kg的CFZ533之負荷劑量，然後每週一次（Q1W）s.c.投與包括100-350 mg單位劑量之維持劑量，即從D8每週一次s.c. 300 mg CFZ533。

【0132】 在又另一個具體實施方式中，在D1 i.v.投與包括一個劑量的20 mg/kg的CFZ533之負荷劑量，然後從D8每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

iv. I類體重（≥20至＜30 kg）：在100-150 mg之間，

v. II類體重（≥30至＜50 kg）：在150-250 mg之間，

vi. III類體重（≥50 kg）：在250-350 mg之間。

【0133】 在又另一個具體實施方式中，在D1 i.v.投與包括一個劑量的20 mg/kg的CFZ533之負荷劑量，然後從D8每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

ii. I類體重（≥20至＜30 kg）：在135 mg之間，

iii. II類體重（≥30至＜50 kg）：在195 mg之間，

iv. III類體重（≥50 kg）：在300 mg之間。

【0134】 在又另一個具體實施方式中，在D1 i.v.投與包括一個劑量的30 mg/kg的CFZ533之負荷劑量，然後每週一次（Q1W）s.c.投與包括100-350 mg單位劑量之維持劑量，即從D8每週一次s.c. 300 mg CFZ533。

【0135】 在又另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與包括一個劑量的 30 mg/kg 的 CFZ533 之負荷劑量，然後從 D8 每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥ 20至 < 30 kg）：在100-150 mg之間，

ii. II類體重（≥ 30至 < 50 kg）：在150-250 mg之間，

iii. III類體重（≥ 50 kg）：在250-350 mg之間。

【0136】 在又另一個具體實施方式中，在D1 i.v.投與包括一個劑量的30 mg/kg的CFZ533之負荷劑量，然後從D8每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥ 20至 < 30 kg）：在135 mg之間，

ii. II類體重（≥ 30至 < 50 kg）：在195 mg之間，

iii. III類體重（≥ 50 kg）：在300 mg之間。

【0137】 在又另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與包括一個劑量的 40 mg/kg 的 CFZ533 之負荷劑量，然後每週一次（Q1W）s.c.投與包括 100-350 mg 單位劑量之維持劑量，即從 D8 每週一次 s.c. 300 mg CFZ533。

【0138】 在又另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與包括一個單位劑量的 40 mg/kg 的 CFZ533 之負荷劑量，然後從 D8 每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥ 20至 < 30 kg）：在100-150 mg之間，

ii. II類體重（≥ 30至 < 50 kg）：在150-250 mg之間，

iii. III類體重（≥ 50 kg）：在250-350 mg之間。

【0139】 在又另一個具體實施方式中，在D1 i.v.投與包括一個劑量的40 mg/kg的CFZ533之負荷劑量，然後從D8每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥20至＜30 kg）：在135 mg之間，

ii. II類體重（≥30至＜50 kg）：在195 mg之間，

iii. III類體重（≥50 kg）：在300 mg之間。

【0140】 在又另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與包括一個劑量的 50 mg/kg 的 CFZ533 之負荷劑量，然後每週一次（Q1W）s.c.投與包括 100-350 mg 單位劑量之維持劑量，即從 D8 每週一次 s.c. 300 mg CFZ533。

【0141】 在又另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與包括一個劑量的 50 mg/kg 的 CFZ533 之負荷劑量，然後從 D8 每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥20至＜30 kg）：在100-150 mg之間，

ii. II類體重（≥30至＜50 kg）：在150-250 mg之間，

iii. III類體重（≥50 kg）：在250-350 mg之間。

【0142】 在又另一個具體實施方式中，在D1 i.v.投與包括一個劑量的50 mg/kg的CFZ533之負荷劑量，然後從D8每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥20至＜30 kg）：在135 mg之間，

ii. II類體重（≥30至＜50 kg）：在195 mg之間，

iii. III類體重（≥50 kg）：在300 mg之間。

【0143】 在又另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與包括一個劑量的 60 mg/kg 的 CFZ533 之負荷劑量，然後每週一次（Q1W）s.c.投與包括 100-350 mg 單位劑量之維持劑量，即從 D8 每週一次 s.c. 300 mg CFZ533。

【0144】 在又另一個具體實施方式中，在 D1 i.v.投與包括一個劑量的 60 mg/kg 的 CFZ533 之負荷劑量，然後從 D8 每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥20至＜30 kg）：在100-150 mg之間，

ii. II類體重（≥30至＜50 kg）：在150-250 mg之間，

iii. III類體重（≥50 kg）：在250-350 mg之間。

【0145】 在又另一個具體實施方式中，在D1 i.v.投與包括一個劑量的60 mg/kg的CFZ533之負荷劑量，然後從D8每週一次（Q1W）s.c.投與維持劑量，該維持劑量包括以下體重類別之固定劑量：

i. I類體重（≥20至＜30 kg）：在135 mg之間，

ii. II類體重（≥30至＜50 kg）：在195 mg之間，

iii. III類體重（≥50 kg）：在300 mg之間。

【0146】 在特定的實施方式中，將包含100-150 mg之間（體重I類）、150-250 mg之間（體重II類）或250-350 mg之間（體重III類）的單位劑量之維持劑量每週一次s.c.投與給患者直到第52週。

【0147】 在另一個實施方式中，將包含 135 mg（體重 I 類）、195 mg（體重 II 類）或 300 mg（體重 III 類）的單位劑量之維持劑量從第 8 天每週一次 s.c. 投與給患者直到第 52 週（聯合維持劑量方案 IV）。

【0148】 在本揭露之一個實施方式中，使用包含濃度為 100 mg/ml 至 350 mg/ml 的 CFZ533 的液體藥物組成物來 i.v.投與負荷劑量。在特定的實施方式中，用於 i.v.投與的液體藥物組成物包含濃度為 150 mg/mL 或 300 mg/ml 的 CFZ533。

【0149】 在本揭露之一個實施方式中，使用包含濃度在 100 mg/ml 至 350 mg/ml 之間的 CFZ533 的液體藥物組成物來 s.c.投與維持劑量（例如維持劑量方案 I-IV）。在特定的實施方式中，該液體藥物組成物包含濃度為 150 mg/mL 或 300 mg/ml 的 CFZ533。對此，以下投與方案係較佳的

a) I 類體重患者：135 mg = 單次注射 0.9 mL；

b) II 類體重患者：195 mg = 單次注射 1.3 mL；

c) III類體重患者：300 mg = 1 次注射 2 mL 或 2 次 1 mL 注射）。

【0150】 該抗 CD40 抗體或其抗原結合片段可以是 CFZ533、其功能衍生物或其生物仿製藥。

【0151】 如本文所定義的，「單位劑量」係指可包含在約 75 mg 至 900 mg 之間，例如約 150 mg 至約 600 mg、例如約 150 mg 至約 600 mg、例如約 300 mg 至約 600 mg、或例如約 150 mg 至約 300 mg 的藥物物質的劑量。例如，單位 s.c. 劑量係約 75 mg、約 150 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg 藥物物質。

【0152】 在本揭露之具體實施方式中，用於治療 T1DM 或胰島炎的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

a. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

b. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

c. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；和

d. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區。

【0153】 在又另一個具體實施方式中，用於治療 T1DM 或胰島炎的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID

NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0154】 在另一個較佳的實施方式中，用於治療 T1DM 或胰島炎的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體係 CFZ533。

藥物組成物

【0155】 治療性抗體通常被配製成水性形式以備投與或者配製成凍乾物以在投與前與適合的稀釋劑重構。根據揭露的用途或治療使用的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體可以配製成凍乾物或，例如預填充的注射器中的水性組成物。該配製物也稱為藥物產品（DP）。

【0156】 合適的配製物可以提供水性藥物組成物或凍乾物，該凍乾物可以重構以給出具有高濃度的抗體活性成分和低水平的抗體聚集的溶液用於遞送至患者。高濃度的抗體之所以有用，係因為高濃度降低了必須被遞送給患者的材料的量。降低的給藥體積使得向患者遞送固定劑量所花費的時間降至最低。具有高濃度抗 CD40 抗體的水性組成物特別適合皮下或靜脈內投與。

【0157】 當與藥學上可接受的運載體組合時，具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體可以用作藥物組成物。除抗 CD40 抗體（如 mAb1 或 mAb2）外，這種組成物可含有運載體、各種稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑和本領域熟知的其他材料。運載體的特徵將取決於投與途徑。在所揭露之方法中使用的藥物組成物還可以含有用於治療特定靶向障礙的另外的治療劑。

【0158】 在一個具體實施方式中，用於揭露的治療和方法的組成物（藥物產品（DP））係由 pH 為 6.0 的水性配製物製備的凍乾配製物，並且包含：

(i) 150 mg/mL mAb1 或 mAb2

(ii) 270 mM 蔗糖作為穩定劑，

(iii) 30 mM L-組胺酸作為緩衝劑，和

(iv) 0.06%聚山梨醇酯 20 作為表面活性劑。

【0159】 在另一具體實施方式中，該藥物組成物（藥物產品（DP））係 pH 為 6.0 的水性藥物組成物，並且包含：

(i) 150 mg/mL mAb1 或 mAb2

(ii) 270 mM 蔗糖作為穩定劑，

(iii) 30 mM L-組胺酸作為緩衝劑，和

(iv) 0.06%聚山梨醇酯 20 作為表面活性劑。

【0160】 本文揭露了抗 CD40 抗體（例如 mAb1）用於製造治療患者中的 T1DM 或胰島炎的藥物的用途，其中該藥物被配製成包含容器，每個容器具有足夠量的抗 CD40 抗體以允許每單位劑量遞送至少約 75 mg、150 mg、300 mg 或 600 mg 的抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（例如 mAb1）。

【0161】 本文揭露了抗 CD40 抗體（例如 mAb1）用於製造治療患者中的 T1DM 的藥物的用途，其中該藥物以一定劑量被配製以允許每單位劑量全身遞送（例如，i.v.或 s.c.遞送）75 mg、150 mg、300 mg 或 600 mg 的抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（例如 mAb1）。

【0162】 本揭露還涵蓋用具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（例如 mAb1）治療患有 T1DM 或胰島炎之患者（視情況而定）的套組。此類套組包含抗 CD40 抗體或其抗原結合片段，例如 mAb1（例如，以液體或凍乾形式）或包含抗 CD40 抗體的藥物組成物。另外，此類套組可包含用於投與抗 CD40 抗體的裝置（例如注射器和小瓶、預填充注射器、預填充筆、貼片/泵）及用於 T1DM 或胰島炎的使用說明書。說明書可以揭露將抗 CD40 抗體（例如 mAb1）作為本文揭露的具體給藥方案的一部分提供給患者。該等套組還可以含有用於治療 T1DM 或胰島炎，例如用於與所裝入的抗 CD40 抗體（例如 mAb1）組合遞送的另外的治療劑。

【0163】 在本揭露之一個實施方式中，該套組用於治療患有 T1DM 或胰島炎之患者，該套組包含：a) 藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的本文所述之抗 CD40 抗體或其抗原結合片段；b) 用於向患者投與所述抗 CD40 抗體或其抗原結合片段的裝置；和 c) 說明書，該說明書提供了在 D1 以約 3 至約 60 mg 活性成分/千克人受試者的負載劑量向有需要之患者皮下投與本文所述之抗 CD40 抗體或其抗原結合片段然後例如根據本文揭露的維持方案 I-IV 每週一次皮下給藥抗 CD40 抗體。

【0164】 在一個具體實施方式中，提供了 a) 包含抗 CD40 抗體、緩衝劑、穩定劑和增溶劑的液體藥物組成物在製備用於治療 T1DM 或胰島炎的藥物中的用途，其中該抗 CD40 抗體：

選自由以下組成之群組：

a) 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

b) 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

c) 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；

d) 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區；

e) 抗 CD40 抗體，其包含 Fc IgG1 沈默區；和

f) 抗 CD40 抗體，其包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0165】 在一個具體實施方式中，提供了 a) 包含抗 CD40 抗體、緩衝劑、穩定劑和增溶劑的液體藥物組成物在製備用於治療 T1DM 或胰島炎的藥物中的用途，其中該抗 CD40 抗體：

i) 在第一天以約 3 mg 至約 30 mg（例如 10 mg）活性成分/千克人受試者的劑量靜脈內投與給患者，或兩次、或三次，每隔一週一次；和

ii) 此後，從第 8 天開始，以每週一次 100 mg-350 mg 之間之固定劑量皮下投與給患者，其中所述抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

g) 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

h) 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

i) 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；

j) 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區；

k) 抗 CD40 抗體，其包含 Fc IgG1 沈默區；和

l) 抗 CD40 抗體，其包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

定義

【0166】 如本文所使用的，CD40 係指分化簇 40，也稱為腫瘤壞死因子受體超家族成員 5。除非另有描述，術語 CD40 係指人 CD40，例如如 SEQ ID NO: 19 中所定義的。

【0167】 與數值 x 相關的術語「約」意指例如+/-10%。當在數值範圍或數字清單前使用時，術語「約」適用於系列中的每個數字，例如，短語「約 1-5」應被解釋為「約 1 - 約 5」，或例如，短語「約 1、2、3、4」應被解釋為「約 1、約 2、約 3、約 4 等」。

【0168】 術語「包含」涵蓋「包括」以及「由……組成」，例如，「包含」X 的組成物可以僅由 X 組成或可以包括另外的一些，例如 X + Y。

【0169】 AUC0-t表示從時間零到時間「t」在血漿濃度-時間曲線下的面積，其中 t 係投與後定義的時間點[質量 x 時間/體積]。

【0170】 AUCtx-ty 表示從時間「x」到時間「y」在血漿濃度-時間曲線下的面積，其中「時間 x」和「時間 y」係投與後定義的時間點。

【0171】 C_{max} 係藥物投與後觀察到的最大血漿濃度[質量/體積]。

C_{min} 係藥物投與後觀察到的最小血漿濃度

【0172】 $C_{谷}$ 係正好在給藥間隔開始之前或結束時觀察到的血漿濃度。

【0173】 T_{max} 係藥物投與後達到最大濃度的時間[時間]。

【0174】 ss（下標）表示在穩定狀態下定義參數。

【0175】 如本文所使用的術語「抗體」或「抗 CD40 抗體」等係指與 CD40 相互作用（例如藉由結合、空間位阻、穩定/去穩定、空間分佈）的完整抗體。

天然存在的「抗體」係包含藉由二硫鍵相互連接的至少兩條重（H）鏈和兩條輕（L）鏈的糖蛋白。每條重鏈由重鏈可變區（本文中縮寫為 VH）和重鏈恒定區組成。該重鏈恒定區由三個結構域（CH1、CH2 和 CH3）組成。每條輕鏈由輕鏈可變區(本文中縮寫為 VL)和輕鏈恒定區組成。該輕鏈恒定區由一個結構域，CL 組成。VH 和 VL 區可以被進一步細分為稱作互補決定區（CDR）的高變區，其間插有稱為框架區（FR）的更加保守的區域。每個 VH 和 VL 由從胺基末端排到羧基末端按以下順序排列的三個 CDR 和四個 FR 構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈和輕鏈的可變區含有與抗原相互作用的結合結構域。該抗體的恒定區可以介導免疫球蛋白與宿主組織或因子（包括免疫系統的各種細胞（例如，效應細胞）以及經典補體系統的第一組分（Clq））的結合。術語「抗體」包括例如單株抗體、人抗體、人源化抗體、駱駝抗體、或嵌合抗體。該等抗體可以屬於任何同種型（例如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY）、類別（例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2）或亞類，較佳的是 IgG 並且最較佳的是 IgG1。示例性抗體包括 CFZ533（本文也稱為 mAb1）和 mAb2，如表 1 所示。

【0176】 將輕鏈和重鏈二者分成結構同源性區和功能同源性區。術語「恒定」和「可變」係在功能上使用。在這點上，應當理解輕鏈（VL）和重鏈（VH）部分的可變結構域均決定抗原識別和特異性。相反地，輕鏈（CL）和重鏈（CH1、CH2 或 CH3）的恒定結構域賦予重要生物學特性例如分泌、經胎盤移動性（transplacentalmobility）、Fc 受體結合、補體結合等。按照慣例，恒定區結構域離抗體的抗原結合位點或者胺基末端越遠，它的編號越大。N 末端係可變區並且在 C 末端係恒定區；CH3 結構域和 CL 結構域實際上分別包含重鏈和輕鏈的羧基末端。特別地，術語「抗體」具體包括 IgG-scFv 形式。

【0177】 「互補決定區」（「CDR」）係其邊界使用許多熟知的方案中的任一種確定的胺基酸序列，該等方案包括以下描述的那些：Kabat 等人(1991),「Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫學感興趣的蛋白質序列]」, 第 5 版. Public Health Service[公共衛生服務], 美國國立衛生研究院（National Institutes of Health）, 貝塞斯達（Bethesda）, 馬里蘭州（MD）（「Kabat」編號方案）；Al-Lazikani 等人, (1997) JMB 273, 927-948（「Chothia」編號方案）以及 ImMunoGenTics（IMGT）編號（Lefranc, M.-P., The Immunologist[免疫學家], 7, 132-136 (1999)；Lefranc, M.-P.等人, Dev. Comp. Immunol.[發育與比較免疫學], 27, 55-77 (2003)（「IMGT」編號方案）。根據 IMGT，可以使用程式 IMGT/DomainGap Align 確定抗體的 CDR 區。

【0178】 如本文所使用的術語「Fc 區」係指包含抗體的 CH3、CH2 和恒定結構域的鉸鏈區的至少一部分的多肽。視需要，Fc 區可以包括存在於一些抗體類別中的 CH4 結構域。Fc 區可以包含抗體恒定區的整個鉸鏈區。在一個實施方式中，本發明包含抗體的 Fc 區和 CH1 區。在一個實施方式中，本發明包含抗體的 Fc 區和 CH3 區。在另一個實施方式中，本發明包括 Fc 區、CH1 區和來自抗體恒定結構域的 $C_{\kappa/\lambda}$ 區。在一個實施方式中，本發明的結合分子包含恒定區，例如重鏈恒定區。在一個實施方式中，與野生型恒定區相比，這類恒定區係經修飾的。也就是說，本文揭露的本發明的多肽可以包含對三個重鏈恒定結構域（CH1、CH2 或 CH3）和/或對輕鏈恒定區結構域（CL）中的一個或多個的改變或修飾。實例修飾包括一個或多個結構域中一個或多個胺基酸的添加、缺失或取代。可以包括這樣的變化以優化效應子功能、半衰期等。

【0179】 如本文所使用的，術語「親和力」係指在單一抗原位點上抗體與抗原之間的相互作用強度。在每個抗原位點內，抗體「臂」的可變區藉由弱非共價力在許多位點處與抗原相互作用；相互作用越多，親和力越強。如本文所

使用的，針對 IgG 抗體或其片段（例如 Fab 片段）的術語「高親和力」係指對靶抗原具有 10^{-8} M 或更小、10^{-9} M 或更小、或 10^{-10} M、或 10^{-11} M 或更小、或 10^{-12} M 或更小、或 10^{-13} M 或更小的 K_D 的抗體。然而，對於其他抗體同種型，高親和力結合可以變化。例如，對於 IgM 同種型的高親和力結合係指具有 10^{-7} M 或更小、或 10^{-8} M 或更小的 K_D 的抗體。

【0180】 如本文所使用的，「特異性結合 CD40 多肽」的抗體或蛋白質意在係指以 100 nM 或更小、10 nM 或更小、1 nM 或更小的 K_D 結合人 CD40 多肽的抗體或蛋白質。

【0181】 如本文所使用的，術語「K_D」意在係指解離常數，其獲得自 K_d 與 K_a 的比率（即 K_d/K_a）並且表示為莫耳濃度（M）。可以使用本領域中充分確立之方法確定抗體的 K_D 值。用於測定抗體的 K_D 之方法係藉由使用表面電漿共振，或者使用生物感測器系統，如 Biacore®系統。

【0182】 如本文所使用的，術語「ADCC」或「抗體依賴性細胞毒性」活性係指細胞耗竭活性。ADCC 活性可以藉由如熟悉該項技術者所熟知的 ADCC 測定來測量。

【0183】 如本文所使用的，術語「沈默」抗體係指不顯示或顯示出低的 ADCC 活性的抗體，如在 ADCC 測定中所測量的。

【0184】 在一個實施方式中，術語「無 ADCC 活性或低 ADCC 活性」意指沈默抗體表現出低於 50%的特異性細胞裂解（例如低於 10%的特異性細胞裂解）的 ADCC 活性，如在標準 ADCC 測定中所測量的。無 ADCC 活性意指沈默抗體表現出低於 1%的 ADCC 活性（特異性細胞裂解）。

【0185】 沈默的 ADCC 效應子功能可以藉由在抗體的 Fc 區中進行突變而獲得並已經在本領域中進行了描述：LALA 和 N297A（Strohl, W., 2009, Curr. Opin. Biotechnol. [生物技術新見] 卷 20(6): 685-691）；以及 D265A（Baudino 等人, 2008,

J. Immunol. [免疫學雜誌] 181: 6664-69；Strohl, W., 同上）。沈默 Fc IgG1 抗體的實例包含號稱的 LALA 突變體，該突變體在 IgG1 Fc 胺基酸序列中包含 L234A 和 L235A 突變。沈默 IgG1 抗體的另一個實例包含 D265A 突變。另一個沈默 IgG1 抗體包含 N297A 突變，該突變導致無糖基化/非糖基化的抗體。

【0186】 術語「治療（treatment/treat）」在本文中定義為向受試者應用或投與根據本揭露之抗 CD40 抗體或其抗原結合片段，例如 mAb1 或 mAb2 抗體，或向來自受試者的分離的組織或細胞系應用或投與包含本發明的所述抗 CD40 抗體或其抗原結合片段的藥物組成物，其中該受試者具有自體免疫性疾病和/或炎性疾病、與自體免疫性疾病和/或炎性疾病相關的症狀、或發展自體免疫性疾病和/或炎性疾病的傾向，其目的是緩解、減輕或改善自體免疫性疾病和/或炎性疾病、自體免疫性疾病和/或炎性疾病的任何相關症狀、或發展自體免疫性疾病和/或炎性疾病的傾向，特別是患有進展的 T1DM 或患有胰島炎之患者。

【0187】 「治療」還旨在向受試者應用或投與包含本發明的抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（例如 mAb1 或 mAb2 抗體）的藥物組成物，或向來自受試者的分離的組織或細胞系應用或投與包含本發明的所述抗 CD40 抗體或其抗原結合片段的藥物組成物，其中該受試者具有自體免疫性疾病和/或炎性疾病、與自體免疫性疾病和/或炎性疾病相關的症狀、或發展自體免疫性疾病和/或炎性疾病的傾向，其目的是緩解、減輕或改善自體免疫性疾病和/或炎性疾病、自體免疫性疾病和/或炎性疾病的任何相關症狀、或發展自體免疫性疾病和/或炎性疾病的傾向。

【0188】 術語「預防（prevent/preventing）」係指預防性（prophylactic/preventative）處理；其關注的是延遲或防止與之相關的疾病、障礙和/或症狀的發作。

【0189】 如本文所用，如果受試者將在生物學上、在醫學上或在生活品質上從治療中獲益，則該受試者係「需要」這種治療的。

【0190】 術語「藥學上可接受的」意指不干擾一種或多種活性成分的生物活性的有效性的無毒性材料。

【0191】 如本文所使用的，術語「投與（administration/administering）」主題化合物意指向需要治療的受試者提供本發明的化合物及其前驅藥。與一種或多種其他治療劑「組合」投與包括以任何順序和任何投與途徑同時（並行）投與和連續投與。一次投與可以是單次注射、或者彼此聯合遞送的多次注射，這取決於需要投與多少藥物物質來實現治療效果。

【0192】 如本文所使用的，「治療有效量」係指抗 CD40 抗體或其抗原結合片段（例如 mAb1）在以單劑量或多劑量向患者（例如人類）投與時有效地治療、預防、防止發病、治癒、延遲、降低嚴重程度、減輕障礙或復發障礙的至少一種症狀、或延長患者的存活期超出無此治療存在時所預期存活期的量。當應用於單獨投與的單個活性成分（例如抗 CD40 抗體，例如 mAb1）時，該術語係指單獨的該成分。當應用於組合時，該術語係指產生治療作用的活性成分（無論連續還是同時組合投與）的組合量。

【0193】 短語「治療方案」意指用於治療疾病的方案，例如在 T1DM 治療期間使用的給藥方案。治療方案可以包括負荷方案（或負荷給藥），然後是維持方案（或維持給藥）。

【0194】 短語「負荷方案」或「負荷期」係指用於疾病初始治療的治療方案（或治療方案的部分）。在一些實施方式中，所揭露之方法、用途、套組、過程和方案（例如治療 T1DM 之方法）都採用負荷方案（或負荷給藥）。在一些情況下，負荷期係直至達到最大功效的時間段。負荷方案的總體目標係在治療方案初始階段向患者提供高水平藥物。負荷方案可包括投與比醫師在維持方

案期間會採用的更高劑量的藥物，比醫師在維持方案期間投與藥物更頻繁地投與該藥物，或兩者兼有。劑量遞增可在負荷方案期間或之後發生。

【0195】 短語「維持方案」或「維持期」係指疾病治療期間用於維持患者的治療方案（或治療方案的部分），例如保持患者在負荷方案或負荷期之後長時段（數月或數年）處於緩解狀態。在一些實施方式中，所揭露之方法、用途和方案使用維持方案。維持方案可採用連續療法（例如以常規間隔投與藥物，例如每週、每兩週或每月（每 4 週）、每年等）或間歇療法（例如中斷治療、間斷性治療、復發時治療、或實現具體預定標準[例如疼痛、疾病表現等]後的治療）。劑量遞增可在維持方案期間發生。

【0196】 短語「投與裝置」用於表示向患者全身性地投與藥物的任何可用器具，包括但不限於預填充注射器、小瓶及注射器、注射筆、自動注射器、靜脈內滴注器和袋、泵、貼片泵等。使用此類物品，患者可以自己投與藥物（即，代表自己投與藥物）或可由醫生投與藥物。

【0197】 如本文所使用的，短語「具有足夠量的抗 CD40 抗體以允許遞送[指定劑量]的容器」用於表示可以用於提供所需劑量的、已在其中佈置抗 CD40 抗體（例如，作為藥物組成物的一部分）體積的給定容器（例如小瓶、筆、注射器）。作為一個實例，如果所希望的劑量係 500 mg，那麼臨床醫生可能使用來自含有濃度為 250 mg/ml 的抗 CD40 抗體配製物的容器中的 2 ml、來自含有濃度為 500 mg/ml 的抗 CD40 抗體配製物的容器中的 1 ml、來自含有濃度為 1000 mg/ml 的抗 CD40 抗體配製物的容器中的 0.5 ml 等。在每個這樣的情況下，該等容器具有足夠量的抗 CD40 抗體以允許遞送所希望的 500 mg 的劑量。

【0198】 如本文所使用的，短語「以允許[投與途徑]遞送[指定劑量]的劑量配製」用於表示給定的藥物組成物可用於藉由指定的投與途徑（例如，s.c.或 i.v.）提供所需劑量的抗 CD40 抗體（例如 mAb1）。作為一個實例，如果所希望

的皮下劑量係 500 mg，那麼臨床醫生可能使用具有濃度為 250 mg/ml 的 2 ml 抗 CD40 抗體配製物、具有濃度為 500 mg/ml 的 1 ml 抗 CD40 抗體配製物、具有濃度為 1000 mg/ml 的 0.5 ml 抗 CD40 抗體配製物等。在每個這樣的情況下，該等抗 CD40 抗體配製物處於足夠高的濃度以允許皮下遞送抗 CD40 抗體。皮下遞送通常需要遞送小於約 2 ml 的體積，較佳的是約 1 ml 或更小的體積。然而，可以使用例如貼片/泵機制隨時間遞送更高的體積。

【0199】 短語「投與裝置」用於表示向患者全身性地投與藥物的任何可用器具，包括但不限於預填充注射器、小瓶及注射器、注射筆、自動注射器、靜脈內滴注器和袋、泵、貼片/泵等。使用該等物品，患者可自投與藥物（即自行投與藥物），或可由護理給予者或醫師投與藥物。

抗 CD40 抗體

【0200】 具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 mAb 已在專利 US8828396 和 US9221913 中揭露。預測具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 mAb 相對於其他抗 CD40 抗體具有改善的安全特性，並且特別地可能更適合於非腫瘤適應症，例如 T1DM 和/或胰島炎。

【0201】 根據諸位發明人的非結合性假設，來自專利 US8828396 和 US9221913 的兩種 mAb（稱為 mAb1 和 mAb2）被認為係用於治療 T1DM 和/或胰島炎的適合化合物。抗體 mAb1（也稱為 CFZ533）係特別較佳的。CFZ533（iscalimab）係一種完全人類免疫球蛋白 G1（IgG1）抗 CD40 抗體，其阻斷重組的（r）CD154 誘導的 CD40 信號傳導，並且不會引起表現 CD40 的細胞類型的耗竭（即 Fc 沈默；沈默的 ADCC 活性）。

【0202】 mAb1 抑制體外 CD154 誘導的活化以及體內 T 細胞依賴性抗體的形成和生發中心的形成。在患有 T1DM 或胰島炎之患者中，設想用 mAb1 進行的 CD40 阻斷提供了新的治療方式（實例 7）。

【0203】 為了使熟悉該項技術者能夠實施本發明，mAb1 和 mAb2 的胺基酸和核苷酸序列提供於下表 1 中。

【0204】 本領域已知的另一種抗 CD40 mAb 係來自安斯泰來製藥株式會社（Astellas Pharma）/協和發酵麒麟株式會社（Kyowa Hakko Kirin Co）的 ASKP1240，如描述於例如 US8568725B2 中。

【0205】 本領域已知的又另一種抗 CD40 mAb 係來自勃林格殷格翰公司（Boehringer Ingelheim）的 BI655064，如描述於例如 US8591900 中。

【0206】 本領域已知的另外的抗 CD40 mAb 係快進製藥公司(Fast Forward Pharmaceuticals）的 FFP104，如描述於例如 US8669352 中。

[表 1].序列表

SEQ ID NO:	序列的說明	詳細的胺基酸或核苷酸序列
1	mAb 1 和 mAb2 的 HCDR1（Kabat）	SYGMH
2	mAb 1 和 mAb2 的 HCDR2（Kabat）	VISYEESNRYHADSVKG
3	mAb 1 和 mAb2 的 HCDR3（Kabat）	DGGIAAPGPDY
4	mAb 1 和 mAb2 的 LCDR1（Kabat）	RSSQSLLYSNGYNYLD
5	mAb 1 和 mAb2 的 LCDR2（Kabat）	LGSNRAS
6	mAb 1 和 mAb2 的 LCDR3（Kabat）	MQARQTPFT
7	mAb1 和 mAb2 的可變重鏈	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAVISYEESNRYHADSVKGR FTISRDNSKITLYLQMNSLRTEDTAVYYCARDGGI AAPGPDYWGQGTLVTVSS
8	mAb1 和 mAb2 的可變輕鏈	DIVMTQSPLSLTVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYN YLDWYLQKPGQSPQVLISLGSNRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARQTPFTFG PGTKVDIR
9	mAb1 的全長重鏈	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAVISYEESNRYHADSVKGR FTISRDNSKITLYLQMNSLRTEDTAVYYCARDGGI AAPGPDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH

		KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
10	mAb1 的全長輕鏈	DIVMTQSPLSLTVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYN YLDWYLQKPGQSPQVLISLGSNRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARQTPFTFG PGTKVDIRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
11	mAb2 的全長重鏈	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAVISYEESNRYHADSVKGR FTISRDNSKITLYLQMNSLRTEDTAVYYCARDGGI AAPGPDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
12	mAb2 的全長輕鏈	DIVMTQSPLSLTVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYN YLDWYLQKPGQSPQVLISLGSNRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARQTPFTFG PGTKVDIRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
13	mAb1 的 Fc 區	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
14	mAb2 的 Fc 區	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
15	mAb1 的 DNA 編碼	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAGTG GTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGC

	全長重鏈	GCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGGC ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGGG ACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGAGGA ATCCAACAGATACCACGCTGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACAATCTCCCGGGACAACTCCAAGAT CACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGAC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGA CGGAGGAATCGCCGCTCCTGGACCTGATTATTG GGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTCCGC TAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGC CCCCTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGCACCGC CGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAAGACTACTTCCC CGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGC CCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGT GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCC GTGGTGACCGTGCCCTCTAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAACC CAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCC CTGCCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTC CGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCTGA AGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGG AACAGTACGCCTCCACCTACCGGGTGGTGTCTG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAG GCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCC AAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCACAGGT GTACACACTGCCCCCCAGCCGGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAA AGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTG GGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCT CATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCT GCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCA AG
16	mAb1 的 DNA 編碼全長輕鏈	GACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTG ACCGTGACACCTGGCGAGCCTGCCTCTATCTCC TGCAGATCCTCCCAGTCCCTGCTGTACTCCAAC GGCTACAACTACCTGGACTGGTATCTGCAGAAG CCCGGCCAGTCCCCACAGGTGCTGATCTCCCTG GGCTCCAACAGAGCCTCTGGCGTGCCCGACCGG TTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACAC TGAAGATCTCACGGGTGGAAGCCGAGGACGTG GGCGTGTACTACTGCATGCAGGCCCGGCAGACC CCCTTCACCTTCGGCCCTGGCACCAAGGTGGAC ATCCGGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGC

		GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
17	mAb2 的 DNA 編碼全長重鏈	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAGTG GTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGC GCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGGC ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGGG ACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGAGGA ATCCAACAGATACCACGCTGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACAATCTCCCGGGACAACTCCAAGAT CACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGAC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGA CGGAGGAATCGCCGCTCCTGGACCTGATTATTG GGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTCCGC TAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGC CCCCTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGCACCGC CGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAAGACTACTTCCC CGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGC CCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGT GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCC GTGGTGACCGTGCCCTCTAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAACC CAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCC CTGCCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTC CGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTG CGTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCTGA AGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGG AACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCTG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAG GCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCC AAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCACAGGT GTACACACTGCCCCCCAGCCGGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAA AGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTG GGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCT CATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCT GCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCA AG
18	mAb2 的 DNA 編碼	GACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTG ACCGTGACACCTGGCGAGCCTGCCTCTATCTCC

	全長輕鏈	TGCAGATCCTCCCAGTCCCTGCTGTACTCCAAC GGCTACAACTACCTGGACTGGTATCTGCAGAAG CCCGGCCAGTCCCCACAGGTGCTGATCTCCCTG GGCTCCAACAGAGCCTCTGGCGTGCCCGACCGG TTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACAC TGAAGATCTCACGGGTGGAAGCCGAGGACGTG GGCGTGTACTACTGCATGCAGGCCCGGCAGACC CCCTTCACCTTCGGCCCTGGCACCAAGGTGGAC ATCCGGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
19	人 CD40 的胺基酸序列	MVRLPLQCVLWGCLLTAVHPEPPTACREKQYLIN SQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLD TWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTIC TCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATG VSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDL VVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRALVVIPIIFGILFAI LLVLVFIKKVAKKPTNKAPHPKQEPQEINFPDDLP GSNTAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ

【0207】 本揭露之一個或多個實施方式的細節陳述於上文所附的說明書中。現在描述較佳之方法和材料，但類似或等效於本文所述之任何方法和材料也可以用於本揭露之實踐或測試。根據說明書並且根據申請專利範圍，本揭露之其他特徵、目標和優點將是清楚的。在本說明書和隨附申請專利範圍中，除非上下文另外明確說明，否則單數形式包括複數指代物。除非另外定義，否則本文所用的全部技術和科學術語具有與本揭露所屬領域的普通技術人員通常所理解的相同的意義。提供以下實例以便更充分地說明本揭露之較佳的實施方式。該等實例決不應被解釋為限制如由所附申請專利範圍限定的所揭露之患者問題的範圍。

實例

一般方法

實例 1：表現系統

【0208】 對於輕鏈和重鏈的表現，藉由標準技術將編碼重鏈和輕鏈的一個或多個表現載體轉染到宿主細胞。不同形式的術語「轉染」旨在涵蓋多種通常用於將外源 DNA 引入原核或真核宿主細胞的技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-葡聚糖轉染等。在理論上可能在原核或真核宿主細胞中表現本發明的抗體。討論了抗體在真核細胞，例如哺乳動物宿主細胞、酵母或絲狀真菌中的表現，因為此類真核細胞，並且特別是哺乳動物細胞，比原核細胞更可能裝配和分泌正確折疊的和有免疫活性的抗體。

【0209】 特別地，選殖或表現載體可以包含以下與適合的啟動子序列可操作地連接的編碼序列 (a)-(b) 中的至少一種：

(a) 分別編碼 mAb1 的全長重鏈和輕鏈的 SEQ ID NO: 15 和 SEQ ID NO: 16；或

(b) 分別編碼 mAb2 的全長重鏈和輕鏈的 SEQ ID NO: 17 和 SEQ ID NO: 18。

【0210】 用於表現本發明的重組抗體的哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢（CHO）細胞（包括 dhfr-CHO 細胞，描述於 Urlaub 和 Chasin, 1980 Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 77:4216-4220 中，該等細胞與 DHFR 可選擇標誌物一起使用，例如在 R.J. Kaufman 和 P.A. Sharp, 1982 Mol. Biol.[分子生物學] 159:601-621 中描述的）、CHOK1 dhfr+細胞系、NSO 骨髓瘤細胞、COS 細胞和 SP2 細胞。特別地，為使用 NSO 骨髓瘤細胞，另一種表現系統係示於 PCT 公開 WO 87/04462、WO 89/01036 和 EP 0338841 中的 GS 基因表現系統。

【0211】 在將編碼抗體基因的重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由將宿主細胞培養足以允許在宿主細胞中表現該抗體或將該抗體分泌到其中生長宿主細胞的培養基中的時間段來產生抗體。可以使用標準蛋白質純化方法從培養基回收抗體（參見，例如 Abhinav 等人 2007, Journal of Chromatography [層析雜誌] 848: 28-37）。

【0212】 可以在適合的條件下培養宿主細胞以表現和產生 mAb1 或 mAb2。

實例 2. 藥理學

1. 主要藥理學

【0213】 mAb1 以高親和力（K_d 為 0.3 nM）結合人 CD40。然而，它不結合 Fcγ 受體（包括 CD16）或介導抗體依賴性細胞毒性或補體依賴性細胞毒性。mAb1 抑制重組 CD154（rCD154）誘導的人白血球活化，但不誘導 PBMC 增殖或由單核細胞源樹突細胞（DC）造成的細胞介素產生。mAb1 以非常相似的親和力結合人和非人靈長類動物 CD40。

【0214】 在體內，mAb1 阻斷原發性和繼發性 T 細胞依賴性抗體應答（TDAR），並且可以延長非人靈長類動物中腎同種異體移植物的存活（Cordoba 等人 2015）。另外，mAb1 可以破壞體內已建立的生發中心（GC）。

【0215】 使用人全血培養物在體外同時評估 CD40 受體佔用和功能活性。藉由 CD154 誘導的 CD20 陽性細胞（B 細胞）上的 CD69（活化標誌物）的表現來定量功能活性，並使用螢光標記的 mAb1 監測 CD40 佔用。CD40 幾乎完全被 mAb1 佔用係完全抑制 rCD154 誘導的 CD69 表現所必需的。

2. 次要藥理學

【0216】 研究了 mAb1 對血小板功能和血液止血的影響，表明 mAb1 不誘導血小板聚集應答，而是在高濃度下對血小板聚集顯示出某些輕度抑制作用。

實例 3.非臨床毒理學和安全藥理學

【0217】 用 mAb1 進行的毒理學研究未揭露任何顯著的器官毒性，包括無血栓栓塞事件的證據，如用抗 CD154 mAb 進行的臨床試驗中所報導的（Kawai 等人 2000）。在食蟹猴中的 26 週慢性毒性研究中，沒有發現與 mAb1 相關的不良結果。基於該等數據，將 NOAEL 設定為 150 mg/kg（26 週）。在每週一次皮

下施用 1、50 和 150（NOAEL）mg/kg 下，平均（所有動物）$C_{max,ss}$ 分別為 44、3235 和 9690 μg/mL。源自 26 週食蟹猴研究的 NOAEL 被認為與支持臨床給藥方案的相關度最高。

【0218】 由於完全抑制 T 細胞依賴性抗體應答（TDAR），KLH，預計不會形成針對 mAb1 的抗藥物抗體（ADA），因此當將 mAb1 濃度持續保持在藥理學水平時，ADA 相關的副作用被認為不太可能。

【0219】 組織交叉反應性研究揭露了 CD40 不僅存在於免疫細胞中，還存在於各種組織中。這主要是由於其在內皮細胞和上皮細胞上的表現，其中 CD40 參與信號傳導，如響應傷口癒合過程、病毒防禦的上調和炎症相關的介體。預期拮抗性抗 CD40 單株抗體如 mAb1 不會有助於炎症過程，這藉由使用人臍靜脈內皮細胞（HUVEC）的體外研究而證實。

【0220】 總之，該非臨床數據支持針對原發性 T1DM 患者使用具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體的研究。

實例 4：研究設計

【0221】 這係研究者和受試者雙盲的、隨機、安慰劑對照研究，旨在評估 CFZ533 在患有新發 1 型糖尿病（T1DM）兒童和年輕人中的安全性、耐受性、藥物動力學和功效。

1. 目的和基本原理

【0222】 這項研究的目的是提供臨床數據，以使 CFZ533 在新發 T1DM 中得以開發。

2. 一個或多個主要目標

【0223】 藉由評估不良事件（AE）和標準安全實驗室，評估 CFZ533 在新發 T1DM 中的安全性和耐受性。

【0224】 藉由混合膳食耐受性測試（MMTT）評估刺激的 C 肽 AUC，評估 CFZ533 對新發 T1DM 患者 1 年後胰腺 β 細胞功能的治療效果。

【0225】 混合膳食耐受性測試（MMTT）具有適當的靈敏度，可以檢測殘留的胰島素分泌和 β 細胞功能。在 MMTT 中，基於重量的流質膳食係以 6 mL/kg（最大 360 ml）混合膳食提供，經 5 分鐘攝入，其中在攝入前 10 min（t=-10）、在基線（t = 0）和在流質膳食完全消耗後 15、30、60、90 和 120 分鐘，定時獲得血液樣本用於葡萄糖和 C 肽測定（Leighton 等人 2017）。

【0226】 血液樣本收集將允許測量曲線（AUC0-2 hr）下的面積和 C 肽峰值。在基線、治療第 12、24、36 和 52 週和治療後第 18、24 和 36 個月收集 MMTT。主要功效終點係在 12 個月時藉由混合膳食耐受性測試（MMTT）對刺激的 C 肽 AUC0-2 hr 的治療效果。將評估具有可檢測的 C 肽的受試者的比例，從基線 C 肽的下降率；至無法檢測到 C 肽的時間。C-肽 : 肌酸酐比率的定時尿液也將被評估為 β 細胞功能的測量。

3. 一個或多個次要目標

【0227】 藉由測量基線、治療期間和跟蹤期間的游離 CFZ533 血漿濃度，評估 CFZ533 在新發 T1DM 中的藥物動力學（PK）。

【0228】 在 T1DM 新發 1 年，評估 CFZ533 對完全緩解（HbA1c ≤ 6.5%（48 mmol/mol））（未使用外源胰島素）的治療效果，或對部分緩解（胰島素劑量調整的 HbA1c（IDAA1c）≤ 9.0 或 HbA1c < 7.0%（53 mmol/mol））（每日總胰島素劑量 < 0.5 單位/kg/天）的治療效果。

【0229】 在最後一次給藥後 2 年藉由 MMTT 評估刺激的 C 肽 AUC，來評估 CFZ533 對新發 T1DM 受試者胰腺 β 細胞功能的影響的持久性。

[表 2]：目標和相關終點

一個或多個目標	一個或多個終點

一個或多個目標	一個或多個終點
一個或多個主要目標	一個或多個主要目標的一個或多個終點
• 評估 CFZ533 對患有新發 T1DM 的受試者中的胰腺 β 細胞功能的影響。	治療 1 年後，藉由混合膳食耐受性試驗的刺激的 C 肽 AUC。
• 評估 CFZ533 在患有新發 T1DM 的受試者中的安全性和耐受性。	不良事件，安全實驗室。
一個或多個次要目標	一個或多個次要目標的一個或多個終點
評估 CFZ533 在患有新發 T1DM 的受試者中的藥物動力學（PK）。	基線、治療期間（IV 投與後的 Cmax、Tmax 和 SC 投與後的 C 谷）和跟蹤期間的 CFZ533 血漿濃度。
評估 CFZ533 對患有新發 T1DM 的受試者中的胰腺 β 細胞功能的影響的持久性。	從最後一次給藥開始 2 年，藉由 MMTT 的刺激的 C 肽 AUC。
評估 CFZ533 對患有新發 T1DM 的受試者中的緩解或部分緩解的治療效果。	不需要外源性胰島素治療，其中 HbA1c < 6.5%（緩解）或胰島素劑量調整的 HbA1c（IDAA1c ≤ 9.0）或 HbA1c < 7.0%（53 mmol/mol）且在 1 年時每天總胰島素劑量 < 0.5 單位/kg/天（部分緩解）。

4. 研究設計 CCFZ533X2207

【0230】 CCFZ533X2207（「研究」）係一項 2 期、非確證性、研究者和受試者雙盲的、隨機、安慰劑對照的研究，旨在評估在新發 T1DM 的兒科和年輕人受試者中 CFZ533 在保留殘餘胰留 β 細胞功能方面的安全性、耐受性、藥物動力學和功效。

【0231】 根據美國糖尿病協會的診斷標準和美國國立衛生與醫療保健研究院（NICE）（約翰斯頓（Johnston），2004），以及在以下部分群體中指定的至少一種與糖尿病相關的自身抗體的存在，確定新診斷的 T1DM 患者。該試驗招募應在診斷和首次研究藥物投與後不少於兩週且在 100 天內進行。招募將基

於篩查和基線結果。取決於受試者的體重（如本文所述），篩查就診可能會進行 1 或 2 次。

【0232】 將招募大約 102 位年齡 6-21 歲的受試者，以確保大約 81 位受試者完成研究。計畫進行五個連續的研究群組（基於年齡和體重），但是將繼續招募先前的群組，直到滿足群組目標。為了讓所有體重和年齡的群組都有足夠的入選者，群組 1 在招募大約 50 名受試者後將被停止招募。

【0233】 群組基於年齡和體重組的降冪排列（圖 1）。

【0234】 該研究計畫在 16 個月時針對 81 名完成者的主要功效（在 12 個月時）和安全性終點（在 16 個月時）進行。將招募大約 102 名受試者。

【0235】 符合條件的受試者將按 2：1 的比例招募並隨機化至活性藥物或安慰劑。

【0236】 研究時間表包括 6 週的篩選期、2 週的基線期、12 個月的治療期以及 4 個月的 CFZ533 最後一次給藥後至長達 2 年的跟蹤期。每個受試者的研究時間至少為大約 1.5 年，以及長達 3 年。

【0237】 該研究將是第一個在處於任何適應症的兒科群體中評估 CFZ533 的研究。因此，招募將被交錯進行，在循環的基礎上評估安全性和耐受性，並使年齡較小和體重較輕的組能夠逐步招募。

【0238】 將在整個研究中（第 3、6 和 9 個月）評估 CFZ533 的 PK 曲線。可以基於該群體（PK 中期分析）中新出現的 PK 數據進行劑量調整，特別是針對群組 5（最低體重限制為 20 公斤）進行劑量調整。按年齡和體重（BW）類別的依次招募包括：

• 群組 1：年齡 ≥ 15 歲至 ≤ 21 歲（年齡較大的青少年到年輕成人），BW 40 kg 至 125 kg。

• 群組 2：年齡 ≥ 8 歲至 ≤ 21 歲（年輕的青少年到年輕成人），BW 40 kg 至 95 kg。

【0239】 群組 3 至群組 5 年齡和體重限制不同。

• 群組 3：年齡 ≥ 8 歲至 ≤ 21 歲，體重 ≥ 40 kg 至 < 50 kg。

• 群組 4：年齡 ≥ 6 歲至 ≤ 21 歲，體重 ≥ 30 kg 至 < 40 kg。

• 群組 5：年齡 ≥ 6 歲至 ≤ 21 歲，體重 ≥ 20 kg 至 < 30 kg。

【0240】 開放的隨後的群組（群組 2、群組 3、和群組 4）將基於 4 週的安全性和耐受性審查。在開放隨後的群組之前，發起者和首席研究者必須對來自群組 1 中至少 6 個受試者和所有其他群組中 10 個受試者的安全性和耐受性數據進行審查並認為係安全的。另外，在進行群組 4 研究之前，至少必須招募 10 名體重 ≥ 40 kg 至 < 50 kg 的受試者並進行評估。如果可以從群組 1 和 2 中評估 10 個處於此體重範圍內的受試者，則可以忽略群組 3。當至少 10 名體重在 30-40 kg 之間的受試者完成前 8 週的治療（包括第 8 週的皮下（SC）給藥）時，將發生群組 4 和群組 5 之間的過渡，並且將基於第 8 週的安全性和耐受性以及 PK 數據（PK 中期分析）。可以基於 PK 中期分析和安全性分析實施群組 5 中的劑量調整。之前的群組將繼續招募，直到滿足招募目標為止。

【0241】 經過長達 42 天的篩選和基線期後，除了採用強化胰島素療法的背景護理標準，有資格參加開放招募群組的受試者將被隨機化至接受 CFZ533 或安慰劑（2：1 比率）治療一年，儘管首要目標係在 T1DM 診斷後儘早開始治療。如果受試者沒有接種根據當地指導推薦所有疫苗，篩選期可以延長至超過 42 天，以便可以進行該等疫苗投與，但是必須在診斷為 T1DM 的 100 天內投與第一劑量研究藥物。

【0242】 該治療包括 CFZ533（在第 1 天/第 0 週經由外周靜脈（IV）線以 30 mg/kg 的劑量投與；所有受試者均接受相同劑量的 mg/kg）或匹配的安慰劑的

初始負荷劑量。從第 8 天（第 1 週）到第 365 天（第 52 週；最後一劑），所有後續劑量的 CFZ533（或匹配的安慰劑）每週一次藉由皮下（SC）注射投與，劑量以體重為基礎（參見劑量/方案的基本原理和治療持續時間詳細資訊）。

【0243】 如本文所述，在研究過程中，將在基線、第 12 週、第 24 週、第 36 週、第 52 週、第 18 月、第 24 月和第 36 月（或研究結束）進行使用 C 肽評估 β 細胞功能的標準化液體 MMTT。在研究期間還將監測以下與糖尿病相關的終點：HbA1c、尿 C 肽與肌酐之比、每日總胰島素劑量、系列和連續血糖測量以及糖尿病酮症酸中毒和降血糖事件。

【0244】 如果初步分析（在至少 81 位隨機化並接受治療的受試者完成 1 年評估就診時進行的）表明該藥物對 β 細胞功能有積極的作用，則將對所有受試者進行另外長達兩年的跟蹤，以評估其對 β 細胞保存的功效的持久性。如果初步分析在大約 1 年的治療期內未見到陽性藥物作用，則應在 CFZ533 或安慰劑的最後一次劑量後至少 4 個月對每位受試者進行安全性監測的跟蹤評估。

【0245】 群組的擴展將基於以下：

• 開放群組 2：群組 1 的接受 CFZ533 或安慰劑治療 4 週的至少 6 名受試者（年齡 15 至 ≤21 歲）（以及至此為止所有已招募受試者的安全數據）均應予以審查並認為係令人滿意的。與其他群組中的 10 人相比，對該群組中的 6 名受試者進行評估係因為現有的安全性數據對於該年齡段和體重範圍的群體更為可靠。

• 開放群組 3：群組 2 的接受 CFZ533 或安慰劑治療 4 週的至少 10 名的年輕的青少年到年輕成人（年齡 ≥ 8 歲至 ≤ 21 歲）（以及至此為止所有已招募受試者的安全數據）在群組 3（年齡 ≥ 8 歲至 ≤21 歲且體重（BW）≥ 40 kg 至 < 50 kg）可以開放招募之前均應予以審查並認為係令人滿意的。然而，如果可以從群組 1 和 2 中評估 10 個處於此體重範圍內的受試者，則可以忽略群組 3。

• 開放群組 4：接受 CFZ533 或安慰劑治療 4 週的至少 10 名兒童到年輕成人（年齡 ≥ 8 歲至 ≤ 21 歲，體重（BW）≥ 40 kg 至 < 50 kg）（以及至此為止所有已招募受試者的安全數據）在群組 4（年齡 ≥ 6 歲至 ≤ 21 歲且體重 ≥ 30 kg 至 ≤ 40 kg）可以開放招募之前均應予以審查並認為係令人滿意的。

• 開放群組 5：來自至少 10 名完成了 8 週的治療的 ≥ 30 至 < 40 kg BW 的兒童/青年（群組 4）的 PK 數據以及至此為止所有已招募受試者的安全數據將觸發正式的 PK 中期分析（PK-IA；第 4.4 節）並且在群組 5（年齡 ≥ 6 歲至 ≤ 21 歲且體重 ≥ 20 kg 至 ≤ 30 kg）可以開放招募之前均應予以審查並認為係令人滿意的。

【0246】 在整個研究期間，將繼續招募先前的群組，並且在下一個群組開放招募時不會停止，群組 1 除外，其可容納大約 50 名受試者。每個群組中將招募最少 10 名受試者。然而，如上所述，如果可以從群組 1 和 2 中評估 10 個處於 ≥ 40 kg 至 < 50 kg 體重範圍內的受試者，則可以忽略群組 3。

【0247】 一旦至少 50%的招募的受試者完成 6 個月的治療，就計畫進行針對無效性的中期分析。一旦至少 2/3 的招募的受試者完成 12 個月的治療，就可以進行針對無效性和有效性的中期分析。

【0248】 需要一年的治療，以便能夠在臨床相關的時間段內，將藥物對 β 細胞功能（下降的減緩）降低的潛在影響與自然疾病進展分開。

5. 群體

【0249】 該研究群體將包括新診斷的 T1DM 兒科和年輕成人受試者。將按照研究設計中概述的順序，將大約 102 位 6 和 21 歲（含端值）之間的受試者招募進研究並隨機化。

6. 關鍵入選標準

【0250】 • 至少一種陽性自身抗體證實的新診斷的自體免疫性 T1DM：麩胺酸脫羧酶（抗 GAD）、蛋白酪胺酸磷酸酶樣蛋白（抗 IA-2）；鋅轉運蛋白 8（抗-ZnT8）；胰島細胞（細胞質）（抗 ICA）。

【0251】 • 在隨機化之前的一個月內，在標準液體 MMTT 後，刺激的 C 肽峰值水平 ≥ 0.2 pmol/mL（0.6 ng/mL）。

【0252】 • 研究參與者應在首次給藥研究藥物之前至少 4 週完成所有推薦的滅活的（殺滅的）免疫接種，並根據當地免疫指南並在首次給藥研究藥物之前至少 4 個月完成減毒（活的）免疫接種。

7. 關鍵排除標準

【0253】 • 自體免疫性 T1DM 以外的其他形式的糖尿病，例如年輕人的成熟型糖尿病（MODY）、成人的潛在自體免疫性糖尿病（LADA）、後天性糖尿病（藥物或手術後繼發）、2 型糖尿病。

【0254】 • 基線 MMTT 測試 2 週內出現糖尿病性酮症酸中毒。

【0255】 • 多腺體自體免疫病、艾迪生氏病、惡性貧血、腹腔灌腸的病史。

【0256】 • 免疫缺陷障礙的病史，例如 HyperIgM 綜合症；反復感染的病史提示免疫缺陷障礙。

【0257】 • 在 CFZ533 靜脈內負荷給藥之前的 8 天內的重大牙科治療；首次給藥前 48 小時內出現發熱性疾病。

【0258】 • 在招募時或招募的 5 個半衰期內，或直到預期的藥理作用恢復到基線（以時間較長者為准），使用其他研究藥物或使用免疫抑制劑；或如果當地法規要求的更長的時間使用其他研究藥物或使用免疫抑制劑。

【0259】 • 乙型肝炎（HBV）或丙型肝炎（HCV）的慢性感染。陽性 HBV 表面抗原（HBsAg）測試，或者，如果按照標準的當地實際操作，則陽性 HBV

核心抗原測試排除受試者。HCV抗體測試陽性的受試者應測量HCV RNA水平。HCV RNA陽性（可檢測）的受試者應排除在外

【0260】 • 病毒載量超過表明活動性感染的實驗室閾值的愛潑斯坦-巴爾病毒（EBV）、巨細胞病毒（CMV）或單純皰疹病毒（HSV）的證據。

【0261】 • 篩選時有以下任何異常實驗室值：總白血球計數（WBC）超出1,500-15,000/mm3（1.5-15.0 x 109/L）的範圍。

【0262】 • 嗜中性球計數（< 1500/mm3）（< 1.5 X 109/L）。

【0263】 • 淋巴細胞計數 < 500/mm3（< 0.5 X 109/L）。

【0264】 • 血紅蛋白（Hgb）< 8.0 g/dL。

【0265】 • 血小板 < 100,000/mm3（< 100 x 109/L）。

8. 研究治療

【0266】 受試者將以2 : 1的比例分配到兩個治療組之一，CFZ533或匹配的安慰劑。

【0267】 對於單次靜脈內（IV）負荷劑量，所有受試者在研究第1天（第0週）接受相同劑量的IV CFZ533 30 mg/kg。

【0268】 對於皮下（SC）維持方案，從第8天（第1週）到第52週（最後劑量），每週按體重（BW）類別投與固定CFZ533劑量：

• I類BW（≥ 20至 < 30 kg）：每週SC 135 mg（1次注射0.9 mL）。

• II類BW（≥ 30至 < 50 kg）：每週SC 195 mg（1次注射1.3 mL）。

• III類BW（≥ 50 kg）：每週SC 300 mg（1次注射2 mL或2次1 mL注射）。

9. 功效評估

【0269】 • MMTT期間C-肽

10. 藥效動力學評估

【0270】 • 基線、治療和跟蹤期間血漿中可溶性 CD40（sCD40）濃度（全血中的靶標生物學和靶標接合）。

11. 藥物動力學評估

【0271】 • 血漿中的 CFZ533 濃度（基線、治療期間和跟蹤期間）。

12. 其他評估

【0272】 • 連續葡萄糖監測。

【0273】 • 潛在的作用方式，疾病和早期功效生物標誌物（包括但不限於卵泡 T 輔助細胞、血清 CXCL13、血清和尿液 CD40 中的 T1DM 自身抗體的靶向組）。

【0274】 • CFZ533（基線、治療期間和跟蹤期間血漿中的抗 CFZ533 抗體）的免疫原性。

13. 數據分析

【0275】 至少有 81 位受試者完成 12 個月的治療後，將進行主要的安全性和功效分析。如果在 12 個月沒有功效證據，當每個受試者自最終劑量已經經過至少 4 個月，則安排所有受試者進行最終就診終點，以進行給藥後安全性和洗脫評估。

【0276】 對於所有分析，均將根據所接受的一種或多種研究治療對受試者進行分析。安全性分析集將包括所有接受任何研究治療的受試者。

【0277】 PK 分析集將包括所有具有至少一個可用的有效 CFZ533 濃度測量值的受試者，該受試者接受了任何研究藥物並且沒有對 PK 數據有影響的方案偏差。PD 分析集將包括所有具有可用 PD 數據且沒有重大方案偏差而影響 PD 結果的受試者。

14. 劑量/方案的基本原理和治療持續時間

【0278】 在新發 T1DM 受試者中 CFZ533 的給藥基本原理係基於 CFZ533 以下疾病試驗中的暴露、安全性和耐受性數據

• 腎臟移植（腎臟 Tx；研究 CCFZ533X2201-部分 2）、

• 原發性休格倫氏症候群（pSS；研究 CCFZ533X2203）、

• 格雷夫斯病（GD；研究 CCFZ533X2205）、

• 重症肌無力（MG；研究 CCFZ533X2204）、

• 類風濕關節炎（RA）受試者（人類中首次研究 CCFZ533X2101），並基於腎臟移植、原發性休格倫氏症候群和格雷夫斯病的功效數據。

【0279】 給藥方案包括，

• 在試驗的第 1 天（第 0 週）對所有受試者進行 30 mg/kg 的體重調整靜脈內（IV）負荷劑量，然後

• 從第 8 天（第 1 週）到第 52 週（最後劑量）每週一次投與固定皮下（SC）劑量，該劑量基於以下體重類別，

• I 類體重（≥ 20 kg 至 < 30 kg）：135 mg（1 次注射 0.9 mL），

• II 類體重（≥ 30 kg 至 < 50 kg）：195 mg（1 次注射 1.3 mL），

• III 類體重（≥ 50 kg）：300 mg（1 次注射 2 mL 或 2 次 1 mL 注射）。

【0280】 IV 負荷劑量將在研究者中心投與。基於在第 1 天/第 0 週、第 85 天/第 12 週、第 169 天/第 24 週、第 253 天/第 36 週和第 337 天/第 48 週每 3 個月在中心就診時記錄的受試者體重（以解釋治療期間體重增加或減少），確定每週 SC 劑量（135 mg、195 mg 或 300 mg）。每週 SC 劑量可以在家中或在研究者中心投與。

【0281】 圖 2 顯示了按體重類別（所有三種體重類別均達到相似的 CFZ533 血漿濃度）對新發病的 T1DM 受試者的預測 PK 曲線。

第 1 天靜脈內（IV）負荷劑量的基本原理

【0282】 預計第 1 天的 IV 負荷劑量為 30 mg/kg：

• 使目標群組織（即胰腺淋巴結）中的 CD40 受體迅速飽和，並在一定條件下將 CD40 介導的 CFZ533 消除最小化，在診斷後 100 天內疾病（胰島中，活動性異位生發中心的胰島炎、B 和 T 淋巴細胞浸潤）的侵襲性可能與組織 CD40 的高表現有關，

• 快速阻斷殘留 β 細胞的侵襲性自體免疫破壞、胰島炎和病原性自身反應性 B 淋巴細胞的局部浸潤。

【0283】 新發 T1DM 患者的 CD40 表現：

患有自體免疫性疾病（包括 T1DM）之患者通常在靶組織中 CD40 表現增加，並且血清/血漿可溶性 CD40（sCD40；脫落受體）水平升高。

【0284】 在 T1D 患者中，血漿 sCD40 水平升高被認為反映了靶組織中 CD40 的表現升高。

【0285】 Chatzigeorgiou 等人（2010a），

【0286】 • 與健康對照組（66 pg/mL）相比，兒科 T1DM 患者血漿 sCD40 水平（93 pg/mL）明顯升高，這與血漿白細胞介素 6（IL-6）、基質金屬蛋白酶 9（MMP-9）和 CRP 水平升高有關。

【0287】 • 與健康對照組相比，T1DM 中的尿 sCD40 水平也升高了：分別為 335 pg/mL 和 150 pg/mL，表明該等患者的 sCD40 血漿水平升高反映了 CD40 產生增加而不是腎臟排泄減少。

【0288】 • 還觀察到細胞 CD40（外周血單個核細胞）的上調，並且與血漿 sCD40、IL-6、CRP 以及血紅蛋白 A1c（HbA1c）正相關。

【0289】 • T1DM 兒科患者的血漿和外周血單核細胞（PBMC）CD40 水平升高，並且與炎症呈正相關。

【0290】 在 Chatzigeorgiou 等人（2010b）中，糖尿病患者的血漿 CD40 濃度也顯著高於健康對照組（約 110 pg/mL 對比 55 pg/mL），並且與 HbA1c 正相關。此外，對於疾病持續時間＜1 個月、1-6 個月或＞6 個月之患者，血漿 CD40 分別約為 75 pg/mL、190 pg/mL 和 88 pg/mL。

【0291】 在治療開始時（在診斷後 100 天內給藥），藉由 IV 負荷劑量達到胰島的飽和和有效狀態，對於有效的免疫干預以保持殘留的 β 細胞功能至關重要。

【0292】 考慮到 CFZ533 受到 CD40 介導的藥物分佈（或靶標介導的藥物分佈-TMDD；該過程中，很大一部分藥物（相對於劑量）與 CD40 受體結合並影響 CFZ533 清除率），進一步合理化 CFZ533 30 mg/kg 的 IV 負荷劑量。

【0293】 TMDD 的程度由組織中 CD40 受體的水平和該等受體的飽和水平決定。如果 CD40 尚未完全飽和，則 CD40 的表現升高可能與 CFZ533 的高清除率以及靶組織中靶標接合的喪失有關。

【0294】 預計在治療開始時，負荷方案將提供完全的 CD40-CD154 途徑阻斷。在該等條件下，CD40 對 CFZ533 的總體清除的貢獻很小，CFZ533 的分佈主要是 CFZ533 與 FcRn 受體結合的結果。

【0295】 在組織中 CD40 表現顯著增強的情況下，無法使 CD40 受體飽和則可能導致臨床療效失敗。

【0296】 抗 CD40 抗體 ASKP1240 證明了這一點（布來魯單抗；Goldwater 等人，2013）。

【0297】 布來魯單抗已在腎臟移植（Tx）受試者（2 期試驗；Harland 等人 2017）和已移植的猴中進行了研究（Ma 等人 2014）。

【0298】 在布來魯單抗的 2 期試驗中，無鈣調神經磷酸酶抑制劑組的大多數排斥反應均在第 60 天之前發生。我們假設布來魯單抗在無 CNI 方案中失敗，

原因係在最初1或2個月內劑量不足未能完全飽和組織中水平提高的CD40表現，導致有效的CD40介導的布來魯單抗消除，次優組織暴露和高移植失敗率。

【0299】 該假設得到了已移植的猴的臨床前數據的支持。當已移植猴接受同種異體腎時，受體的免疫系統迅速激活，導致 B 淋巴細胞、樹突狀細胞和巨噬細胞以及選擇的異體實質細胞中 CD40 表現水平增加。由於針對同種抗原的免疫反應，激活的細胞和未佔用的 CD40 位點的數量增加，將需要更高劑量和/或更頻繁地投與布來魯單抗，在移植動物中觀察到的布來魯單抗清除率增加證明了這一觀點。

IV 負荷劑量 30 mg/kg 後的 CFZ533 暴露

【0300】 預期 CFZ533 30 mg/kg 的 IV 負荷劑量將達到與類風濕性關節炎（RA）和腎臟移植患者已使用的劑量和方案相對應的暴露量（包括中值 Cmax 為約 826 μg/mL）。

【0301】 • 在類風濕關節炎受試者（N＝4；人類中首次研究）中，觀察到的平均 Cmax 為 848 μg/mL（範圍為 635 μg/mL 至 1120 μg/mL）。此劑量安全且耐受性良好。

【0302】 • 在腎臟移植中(N＝33 個完整分析集;CCFZ533X2201-部分 2)，第 1、3、7(第一週的頻率很高)、15、29、43 和 57 天的負荷方案為 IV 10 mg/kg，然後從第 57 天起，維持方案為每 4 週 IV 10 mg/kg。與背景免疫抑制療法的對照相比，該負荷方案耐受性好，與 CFZ533 治療的受試者的感染率增加無關，並且沒有中性粒細胞減少的報導。在負荷方案結束時，在第 57 天觀察到的最高平均穀血漿 CFZ533 濃度為 306 μg/mL（範圍 161 μg/mL - 419 μg/mL）。

【0303】 在 CFZ533（IV 150 mg/kg/週）對恒河猴的 13 週毒理學研究中，Cmax（第 1 天）和穩定狀態（ss）時的 Cmax（第 13 週）分別為 4060 μg/mL 和 11650 μg/mL。由於不同器官的炎症變化被認為係背景感染，因此本研究中的

NOAEL設定為10 mg/kg。除了基於CFZ533的藥理特性而預期的免疫抑制相關的感染，在毒性研究中沒有其他發現。

皮下（SC）維持方案的基本原理

【0304】 與IV負荷劑量的體重（BW）調整方法相比，每週的SC維持方案從第8天開始直到第52週的最後劑量，係基於根據以下三個體重類別選擇的固定SC劑量，

- I類體重（20 kg至＜30 kg）：每週SC 135 mg。
- II類體重（30 kg至＜50 kg）：每週SC 195 mg。
- III類體重（≥50 kg）：每週SC 300 mg。

【0305】 假定採用固定劑量策略，則在本研究中創建了體重類別，以使整個體重範圍內的所有受試者保持相似的暴露水平。基於體重對CFZ533清除率的預期影響，這係合理的。這對於像CFZ533這樣的單株Ab係典型的，並且與使用固定劑量策略的異速生長原理相一致（Wang等人，2009；Wang和Prueksaritanont，2010）。

【0306】 提出了三種體重類別（20 kg至＜30 kg、30 kg至＜50 kg和≥50 kg）。有理由確保在每個類別內的受試者變異性之間具有相似性，並基於體重類別內每個邊界之間的相似的倍數暴露差異（假設體重異速生長係數為0.75，則為1.4至1.6倍，這也是IgG1型抗體的典型特徵）。

【0307】 在III類（體重≥50 kg）中，在穩定狀態下，預計的典型CFZ533穀血漿濃度（C谷，ss）為約222 μg/mL（90%的群體在140 μg/mL - 344 μg/mL之間；圖4-1）。對於I類（20 kg至＜30 kg）和II類（30 kg至＜50 kg），預測了相似的CFZ533血漿穩定狀態（ss）C谷值。

【0308】 T1DM 中預測的 CFZ533 血漿 C 谷、ss 值在 CFZ533 的正在進行的或已完成的臨床研究中在休格倫氏症候群、腎臟移植、格雷夫斯病和重症肌無力患者中進行了評估，該等患者總體上安全且耐受良好。

【0309】 在圖 3 中，將體重 III 類（預計 I 類和 II 類的 C 谷、ss 相似）的 T1DM 患者/受試者的預測 CFZ533 血漿 C 谷、ss 值與先前臨床試驗中 CFZ533 的觀察到的谷濃度進行了比較。另外，如上所述，在腎臟移植中（N = 33；CCFZ533X2201-部分 2），負荷期後（非穩定狀態條件），第 57 天的平均觀察到的 CFZ533 穀血漿濃度為 306 μg/mL（範圍 161 μg/mL - 419 μg/mL）；圖 3 中未顯示。

【0310】 最近在來自研究 CCFZ533X2203-群組 3（N = 25；在 IV 負荷劑量後或在 SC 負荷方案後）的原發性休格倫氏症候群患者中評估了體重 ≥ 50 kg（III 類）的 T1DM 患者的 CFZ5533 每週 300 mg 的 SC 方案。

【0311】 III 類 T1DM 患者/受試者的穩定狀態中值 CFZ533 谷濃度預測值 222 μg/mL 為：

• 類似於研究 CCFZ533X2203-群組 2 中觀察到的原發性休格倫氏症候群受試者的平均谷水平（10 mg/kg IV 方案；(i) 在圖 3 中），以及

• 略高於研究 CCFZ533X2203-群組 3 中 CFZ533 觀察到的平均 C 谷值（圖 3 中的 (vi)）。該預期差異係與原發性休格倫氏症候群相比，T1DM 中 CFZ533 的預期皮下生體可用率略高的結果。實際上，由於前系統隔室（可能是淋巴系統）中 CD40 的水平升高，預計原發性休格倫氏症候群受試者的 CFZ533 的 SC 生體可用率較低，這係前系統 CD40 介導的 CFZ533 消除的結果。在新發的 T1DM 患者/受試者中，預計發炎的胰腺中 CD40 的表現較高，與原發性休格倫氏症候群患者相比，CD40 受體的前系統池可能更低。

【0312】 I（每週 SC 135 mg）、II（每週 SC 195 mg）和 III 類（每週 SC 300 mg）的 CFZ533 穩定狀態穀血漿濃度預計相似。

【0313】 穩定狀態下預測的最大 CFZ533 血漿濃度（中值 Cmax、ss）為約 294 μg/mL（III 類體重；預測間隔：207（第 5 個百分位數）-453（第 95 個百分位數）μg/mL）。該等 Cmax 值比在非人類靈長類動物的 13 週或 26 週毒理學研究中測得的 Cmax、ss 值至少低 19 倍。

【0314】 在 T1DM 患者/受試者中，血漿 CFZ533 的預計暴露量在觀察到的暴露量之內，證明對原發性休格倫氏症候群和腎臟移植患者有效。

【0315】 • 在原發性休格倫氏症候群患者中，研究 CCFZ533X2203-群組 2（10 mg/kg IV 方案）中的平均穀血漿濃度分別約為 203 μg/mL（第 113 天）和 135 μg/mL（第 141 天；治療期結束），這與 12 週和 24 週時的臨床功效相關（與安慰劑相比，CFZ533 治療的受試者的歐洲抗風濕病休格倫氏症候群活動指數（ESSDAI）明顯改善）。總體而言，在原發性休格倫氏症候群受試者中，多劑量的 IV CFZ533 10 mg/kg，包括經 21 週共給藥 8 個劑量，係安全且耐受性良好的。

【0316】 • 在研究中，CCFZ533X2201-部分 2（IV 10 mg/kg 負荷方案直到第 57 天，然後每 4 週 IV 10 mg/kg 直到第 337 天的最後劑量-第 337 天的平均 C 谷為約 156 μg/mL）CFZ533 的血漿濃度具有良好的耐受性和有效性。在整個研究中，接受 CFZ533 治療的組中的受試者的腎功能明顯更好（eGFR 的差異約為 10 mL/min）且急性排斥反應的風險與用他克莫司（標準治療組）治療的受試者的風險相似。

實例 5.非臨床藥物動力學和藥效動力學

1. 藥物動力學（PK）

【0317】 對於 IgG 免疫球蛋白而言典型地，消除 mAb1 的主要途徑可能是藉由蛋白水解分解代謝（發生在與血漿平衡的位點）。另外，mAb1-CD40 複合物的結合和內化導致快速和可飽和的清除途徑。這藉由非線性 mAb1 血清濃度-時間曲線來說明，其顯示在約 10-20 μg/mL 處的拐點。CD40 介導的清除對總體清除的貢獻取決於 mAb1 濃度、以及 CD40 表現水平、內化和受體轉換率。對於 mAb1 > 10-20 μg/mL 的血清濃度，預期線性動力學，而在較低濃度下出現非線性動力學。

2. 藥效動力學（PD）

【0318】 在食蟹猴的 PK/PD 研究中，PK 曲線中的拐點（約 10 μg/mL）與 CD40 飽和度下降相關，如在獨立性淋巴細胞靶標飽和度測定中所確定的。因此，這個拐點被視為 CD40 飽和水平的標誌物，並且是靶標接合的證據。

【0319】 在用 KLH 免疫的恒河猴中進一步證明了 CD40 佔用和藥效動力學活性之間的聯繫。將猴子用 KLH 進行三次免疫（第一次係在給藥前約 3 週，第二次係在投與 mAb1 後 2 週，並且第三次係在完全洗去 mAb1 後）。在第二次 KLH 疫苗接種時，在血漿濃度 > 40 μg/mL 下，CD40 被 mAb1 佔用完全阻止了強化（recall）抗體應答。一旦 mAb1 被清除，所有動物都對第三次 KLH 產生完全記憶抗體應答。該等結果表明，預先存在的記憶 B 細胞的功能不受影響。在完全消除 mAb1 後，用破傷風類毒素（TTx）進行免疫導致與未處理的動物相似的抗 TTx-IgG/IgM 滴定度，並證明在 mAb1 消除後恢復完整的 TDAR。

3. 免疫原性

【0320】 正如對免疫抑制藥物所預期的，恒河猴（單劑量）中的免疫原性數據與 KLH-TDAR 體驗的結果一致，並證實在 CD40 完全被 mAb1 佔用下不能產生針對 mAb1 的免疫應答。

實例 6.CFZ533（阻斷性和非耗竭性抗 CD40 單株抗體）的體外和體內特性的表徵

1. 方法

表面電漿共振分析 CFZ533 對 CD40 的親和力

【0321】 在 25°C 用 HBS-EP +作為運行緩衝劑進行重組 CFZ533 的結合分析。典型的結合分析週期由以下三個步驟組成：(i) 藉由固定在晶片表面上的蛋白 A 捕獲抗體，(ii) CD40 抗原與捕獲的抗 CD40 抗體結合，和 (iii) 蛋白 A 表面的再生。為了確定抗原-抗體結合相互作用的動力學速率常數，處理結合數據，用來自空白注射的應答進行雙重參考。使用 Biacore T100 評估軟體的 1：1 相互作用模型局部擬合結合曲線以確定動力學速率常數。平衡解離常數（KD）的值計算為速率常數 kd/ka 的比率。所有結合測量均在兩個獨立實驗中進行。

表面電漿共振分析 CFZ533 對 FcγRIIIA 的親和力

【0322】 藉由 Geneart 合成用 4-胺基酸純化標籤（4APP；諾華公司（Novartis））和 Avi 生物素化標籤（GLNDIFEAQKIEWHE；Avidity 公司）標記的人 FcγRIIIA 的細胞外結構域人 FcγRIIIA（CD16a）158V（Uniprot: P08637, 17-199）和人 FcγRIIIA 158F（Uniprot: P08637, 17-199），將其在 HEK293 細胞中表現，並用抗 4APP 親和層析進行純化。將受體用與鏈黴親和素感測器晶片（通用電氣公司（General Electric））結合的 BirA（Avidity 公司）進行定點生物素化，並且藉由如（Warncke 等人 2012）所述之表面電漿共振（T100，通用電氣公司）來分析不同 Ab 的平衡結合水平。藉由 1：1 模型來計算平衡解離常數（K_D）。

人白血球培養

【0323】 全血血沈棕黃層獲自健康志願者。人扁桃體樣本獲自 Ergolz Klinik 公司（利斯塔爾（Liestal），瑞士）（研究方案號 1000244 v.03；由

Ethikkommission beider Basel（EKBB）批准）和 Kantonspital 公司（利斯塔爾，瑞士）（研究方案號 TRI0149 v.01；由 EKNZ 批准）。對於體外培養實驗，請參閱補充材料瞭解詳細方法。簡言之，將全血分離的 PBMC、體外衍生的單核細胞 DC 或人扁桃體 B 細胞與單一濃度或劑量調節的 CFZ533 或相關對照抗體一起孵育。對於途徑阻斷實驗，該等培養物還包括 EC80 濃度的重組人 CD154（5 μg/ml）和 IL-4（75 ng/ml）。用於體外測定的讀數包括藉由摻入胸苷（^{3}H-TdR）評估的增殖，基於流式細胞分析術的對 B 細胞上的活化分子 CD69 的表現的評估，以及藉由 ELISA 評估的細胞介素分泌。類似的測定用於 NHP 全血和 PBMC。在一些人全血實驗中，還藉由使用螢光標記的 CFZ533 檢查 CD40 受體佔用。在適當的情況下，使用 GraphPad Prism®軟體中的基於線性回歸的曲線擬合來估計 IC50 值。

體外細胞耗竭測定

【0324】 有關詳細方法，請參閱補充材料。簡言之，與 B 細胞耗竭性抗體利妥昔單抗相比，在三天的時間內在人全血中監測 CFZ533 介導 $CD20^{pos}$ B 細胞耗竭的能力。對於 CDC，在存在或不存在兔補體的情況下將 CFZ533 與 RAJI B 細胞一起孵育，並藉由發光評估細胞裂解。

CFZ533 的內化

【0325】 使用人 B 細胞系 RI-1 在體外評估螢光標記的 CFZ533 和 rCD154 的內化（Th'ng 等人, 1987）。使用 CD40 敲除 RI-1 細胞系評估 CFZ533 內化的 CD40 依賴性。使用 Amnis®圖像流式細胞儀（默克集團（Merck KHaA），達姆施塔特市（Darmstadt）），根據製造商的說明來評估內化，並使用 ImageStream®^{X} 軟體分析數據。

體內研究

【0326】 單劑量藥物動力學/藥效動力學（PK/PD）研究利用生物製品治療7.5-8.5歲之間（6.5 ± 2.6 kg）的初始食蟹猴（食蟹獼猴（Macaca fascicularis））和來自菲律賓的人工飼養的食蟹猴（Siconbrec，馬卡蒂市（Makati City），菲律賓）。該研究係根據授權的研究方案和當地標準操作程序進行的，嚴格遵守有關動物福利法和公認的動物福利標準的國家法律規定。

【0327】 在PK研究中，將CFZ533以計算的單劑量16.2（5532）、18.5（5531）和20（5530）mg/kg投與三隻動物。對血液進行取樣以分析CFZ533血清濃度、外周T和B淋巴細胞的數量、以及外周B細胞上的CD40被CFZ533佔用。對於強化TDAR實驗，分別在研究第8天（引發）和第43天（強化；在CFZ533治療期間）用在明礬中的鑰孔蟲戚血藍蛋白（KLH）對動物進行免疫。在引發免疫和強化免疫前一天以及在引發免疫和強化免疫後的第7天、第14天和第21天對血清取樣。使用食蟹猴抗KLH IgM/IgG參考血清作為標準，用夾心ELISA測定KLH特異性IgM/IgG滴定度。如上所述進行PK評估。有關PK和TDAR實驗的另外的詳細資訊，請參閱補充材料。

生發中心的組織學分析

【0328】 將福馬林固定的、包埋在石蠟（FFPE）中的脾臟和淋巴結（腋窩、下頜和腸系膜）切片用蘇木精和伊紅以及具有以下標誌物的間接免疫過氧化物酶法（來自達科公司（Dako）的HRP + DAB）染色：抗CD20抗體（M0755，達科公司）、抗CD8抗體（RM-9116-SO，Medac公司）和Ki67（M7240，達科公司）。評估所有載玻片並根據染色強度（陰性至強烈）進行分級。另外，還描述了組織內任何免疫組織化學染色的細胞的染色模式和分佈。

實例7.CFZ533結合人CD40並抑制rCD154誘導的多種表現CD40的細胞類型的活化

【0329】 表 3 表明，CFZ533 對重組人 CD40 的 KD 藉由表面電漿共振測定為 0.3 nM，因此這與其親本抗體 HCD122（CFZ533 的野生型 IgG1 形式）非常相似。

[表 3]. HCD122 和 CFZ533 對人 CD40 的結合親和力（KD）和動力學。

	HCD122	CFZ533
K_D [M]	$4.67 \pm 1.00 \times 10^{-10}$	$3.05 \pm 0.26 \times 10^{-10}$
k_a [1/Ms]	$2.84 \pm 0.67 \times 10^{5}$	$3.13 \pm 0.73 \times 10^{5}$
k_d [1/s]	$1.26 \pm 0.03 \times 10^{-4}$	$0.93 \pm 0.14 \times 10^{-4}$
Chi^2[RU^2]	0.17 - 0.19	0.10 - 0.15

【0330】 圖 4A 顯示 CFZ533 對 rCD154 和 IL-4 介導的來自多個供體（分別為 5、32 和 6 個供體）的人全血培養物、PBMC 和分離的扁桃體 B 細胞的增殖（3H-TdR）的影響。數據呈現為標準化的 cpm（rCD154 + IL-4 = 100；點線）。圖 4B 顯示在過夜培養後，CFZ533 抑制由 rCD154 刺激的 moDC 進行的 TNF-α 產生。圖 4C 顯示 CFZ533 的延遲添加抑制了 rCD154 + IL-4 介導的人 PBMC 增殖。在用 rCD154 + IL-4 刺激之前一小時、同時、或之後兩小時和六小時，將 CFZ533 添加到人 PBMC 中，並在隨後的四天培養之後評估增殖（3H-TdR）（點線和虛線表示 rCD154 + IL-4 和細胞加培養基對照）。對於所有數據，將 rCD154 誘導的刺激的讀數的平均值和 SD 繪製為對數轉換的 CFZ533 濃度的函數。在適當的情況下，使用基於線性回歸的曲線擬合來確定 IC50 值。圖 4D 顯示由 CFZ533 進行的 CD40 佔用和途徑阻斷之間的關係。在劑量調節的 CFZ533 存在下，將來自 10 個供體的人全血用 rCD154 培養過夜。評估了途徑活化程度（B 細胞上的 %CD69pos）和 CD40 佔用程度（用 AlexaFlour 488 標記的 CFZ533 染色）。空心圓和實心圓表示被 CFZ533 佔用的 CD40 的百分比和 CD20pos B 細胞上表現 CD69pos 的細胞百分比，分別作為對數轉換的 CFZ533 濃度的函數（顯示平均值和 SD）。點線和虛線表示在所有供體中標準化的 rCD154 誘導的 CD69 表現和細胞加培養基對照培養物。

【0331】 圖 4 表明 CFZ533 完全抑制來自多個供體的 rCD154 誘導的人全血培養物、PBMC 以及純化的扁桃體 B 細胞的增殖，其效力（IC50 值）分別為 0.024 μg/ml（0.16 nM）、0.017 μg/ml（0.12 nM）和 0.071 μg/ml（0.47 nM）。另外，我們可以證明 CFZ533 完全阻斷了由原代單核細胞源樹突細胞（moDC）進行的 rCD154 誘導的 TNF 產生，IC50 為 0.04 μg/ml（0.27 nM）（圖 4B）。

【0332】 如先前公佈的，CFZ533 抑制 rCD154 誘導的來自食蟹猴的 PBMC 的增殖（Cordoba 等人, 2015）。CFZ533 以相似的效力抑制 rCD154 誘導的來自人、恒河猴和食蟹猴的 PBMC 的增殖（IC50 分別為 0.02、0.03 和 0.01 μg/ml），並且還能以約 0.2 μg/ml 的 EC50 值結合來自該等物種的 B 細胞上的 CD40，參見表 4。

[表 4]. CFZ533 在人和 NHP 中的細胞結合和功能特性。

	抑制 rCD154 誘導的增殖（IC50 PBMC）	CD40 被 CFZ533 佔用（CD20 +細胞上的 MFI EC50）
人	0.017 + 0.012 μg/ml 0.12 + 0.08 μM（n = 32）	0.22 + 0.042 μg/ml 1.49 + 0.28 μM（n = 4）
恒河猴	0.026 + 0.017 μg/ml 0.18 + 0.12 μM（n = 8）	0.22 + 0.033 μg/ml 1.49 + 0.22 μM（n = 6）
食蟹猴	0.010 + 0.003 μg/ml 0.07 + 0.02 μM（n = 4）	0.20 + 0.068 μg/ml 1.35 + 0.46 μM（n = 4）

【0333】 以上細胞數據來源於在 rCD154 之前或同時添加 CFZ533 的實驗，表明抗體可以阻止內源配位基的結合。我們還可以證明在啟動含有 rCD154 的白血球培養後長達 6 小時添加 CFZ533 導致細胞活化的完全抑制而效力損失最小，表明 CFZ533 可以從 CD40 置換內源配位基（圖 4C）。

【0334】 我們還想評估 CFZ533 的 CD40 佔用程度與途徑抑制程度之間的關係。為此，我們同時評估了來自多個供體的全血中由 CFZ533 進行的 CD40 受

體佔用和 rCD154 誘導的 CD69。圖 4D 表明由 CFZ533 進行的至少 90%CD40 受體佔用係完全阻斷 CD40 途徑活化所必需的。使用 CD23 和 CD54 作為 CD40 途徑活化的讀數，還觀察到受體佔用和途徑抑制之間的類似關係（數據未顯示）。

實例 8：CFZ533 在體外表現出最小的刺激潛力

【0335】 使用全血中 B 細胞上的活化分子 CD69 的增殖和上調來評估 CFZ533 刺激人白血球活化的能力。圖 5A 顯示了以下的數據：i.將來自多個供體（n = 13）的人全血與劑量調節的 CFZ533 一起孵育，並在培養三天後評估增殖（^{3}H-TdR）；ii.將來自多個供體（n=26）的人 PBMC 與劑量調節的 CFZ533 一起孵育，並在培養三天後評估增殖（^{3}H-TdR）。對於這兩個圖，數據呈現為標準化的 cpm 的平均值和 SD，作為對數轉換的 CFZ533 濃度的函數（rCD154 + IL-4 = 100，點線；細胞加培養基 = 0，虛線）。圖 5B 顯示 CFZ533 在另外的刺激存在下不誘導人 PBMC 增殖。在 IL-4 (i) 或抗 IgM F(ab')2 (ii) 存在下，用劑量調節的 CFZ533 對人 PBMC 進行刺激 3 天。3H-TdR（cpm）的平均值和 SD 顯示為對數轉換的 CFZ533 濃度的函數。在圖 5C 中，顯示了如何將人全血（41 個供體）用無刺激、CFZ533、同種型對照或 rCD154 培養過夜，並藉由 FACS 評估 B 細胞上的 CD69 表現。每個點代表來自單個供體的數據，其中平均%CD69 值由水平紅線表示。

【0336】 圖 5A 顯示與 rCD154 相比，CFZ533 不能誘導經由人全血（1 : 10 稀釋）或 PBMC 的胸苷摻入。CFZ533 無法誘導增殖的能力不受添加另外的共刺激（如 IL-4 或抗 IgM）的影響（圖 5B）。我們還可以證明 CFZ533 不能誘導來自多個供體的全血中的 B 細胞上 CD69 的上調，這再次與 rCD154 相反（圖 5C）。最後，CFZ533 不能藉由表現 CD40 的單核細胞源 DC 或人臍靜脈內皮細胞（HUVEC）誘導細胞介素產生（數據未顯示）。

實例 9：CFZ533 不介導細胞耗竭

【0337】 CFZ533 被工程化為含有 N297A 突變（之前已證明其消除 FcγR 結合），導致不能介導抗體依賴性細胞毒性（ADCC）。與 HCD122（野生型 IgG1）相比，CFZ533 不能結合 FcγRIIIA（表 5），並且我們想要檢查這種結合的缺乏如何影響 CFZ533 介導細胞耗竭的能力。

[表 5]. HCD122 和 CFZ533 對人 FcγRIIIA 的結合親和力（k_a[1/M]）

FcγR 種類	HCD122（野生型 IgG1）	CFZ533（N297A IgG1）
人 FcγRIIIA 158V	1.72 x 106	n.d.
人 FcγRIIIA 158F	6.99 x 105	n.d.

n.d.未檢出

【0338】 圖 6A 顯示在劑量調整的 CFZ533 或 50 μg/ml 利妥昔單抗存在下，來自孵育 72 小時的人全血培養物的數據。基於落入淋巴細胞 FSC/SSC 門內的 CD45pos 和 CD19pos 事件確定 B 細胞數。各個抗體濃度的結果計算為參照未處理樣本的剩餘 B 細胞百分比，並作為對數轉換的抗體濃度的函數繪圖（調節至 100%並顯示為點線）。數據表示八個獨立供體的平均值和 SD。圖 6B 顯示了用不同濃度的利妥昔單抗或 CFZ533 和固定濃度的兔補體孵育的 Raji B 細胞的結果。2 小時後分析 Raji 細胞的濃度依賴性殺傷，其中藉由使用螢光素酶測定每個孔中的 ATP 濃度來測量細胞的存活力。結果呈現為同種型對照標準化的相對螢光素酶單位（RLU），作為對數轉換的抗體濃度的函數。

【0339】 圖 6A 表明，耗盡的抗 CD20 抗體利妥昔單抗能夠消除人全血中約 80%的 B 細胞，而 CFZ533 不能介導任何細胞耗竭。另外，與利妥昔單抗相比，CFZ533 不能介導 Raji B 細胞的補體依賴性細胞毒性（CDC）（圖 6B）。

實例 10：CFZ533 以 CD40 依賴性方式被 B 細胞內化

【0340】 我們接下來想要檢查 CFZ533 是否可以被表現 CD40 的人 B 細胞系 RI-1 內化。圖 7A 表明，與非允許條件（4°C）相比，rCD154 在允許條件（37°C）下被內化，其中可以在質膜上觀察到 rCD154 的弱染色。CFZ533 也被內化，儘

管在 37°C 確實存在殘留的膜染色。圖 7B 表明 rCD154 的內化程度似乎大於對 CFZ533 觀察到的內化程度。使用 CD40 敲除 RI-1 B 細胞系，我們可以證明 CFZ533（圖 7C）和 rCD154（數據未顯示）的結合和內化係 CD40 依賴性的。

【0341】 圖 7A 顯示用 AlexaFlour 488 標記的 rCD154 或 CFZ533 在 37°C 或 4°C 培養 3 小時的各個 RI-1 B 細胞之代表性圖像。圖 7B.在允許條件下 CFZ533 和 rCD154 的相對內化侵蝕（減去非允許性侵蝕值）。每個點代表來自單個實驗的數據，並且總體平均值表示為水平紅線。圖 7C.用 Alexa488 標記的 CFZ533 在 37°C 培養 3 小時的各個表現 CD40 的細胞或 CD40 敲除 RI-1 細胞之代表性圖像。在所有實驗中，將細胞用 AlexaFlour 647 標記的 CD45 進行共染色以標記細胞膜。

實例 11：CFZ533 在非人靈長類動物中的藥物動力學特性

【0342】 圖 8A.以 16.2（5532）、18.5（5531）和 20（5530）mg/kg 靜脈內的計算劑量投與單劑量後，三隻食蟹猴中 CFZ533 的血清濃度。圖 8B.CD40 佔用：可用 CD40 百分比 (i) 和總 CD40 百分比 (ii) C。外周 B/T 細胞：單次劑量後外周血 B 細胞的百分比。第 0 天係投與 CFZ533 的時間。

【0343】 以上數據表明 CFZ533 結合 NHP CD40，並且能以相似的效力抑制 rCD154 誘導的 NHP B 細胞的活化。這表明食蟹猴和恒河猴係調查 CFZ533 PK 和 PD 之間關係的體內研究的適合物種。圖 8A 中的數據顯示單次靜脈內劑量的 CFZ533（計算的劑量為 16.2、18.5 和 20 mg/kg）後三隻食蟹猴的 PK 曲線。對於靶向內化膜結合抗原的單株抗體而言典型的（Mager 等人 2006 和 Ng 等人 2006），CFZ533 濃度的時間進程表現出明顯的靶標介導的分佈，這導致非線性 PK 曲線以及濃度依賴性清除率和半衰期。在 PK 曲線中觀察到的拐點係靶標接合的標誌，並且其與 CD40 對 CFZ533 的總體清除的貢獻增加以及更短的半衰期相關。此外，PK 曲線中的拐點與觀察到 CD40 飽和度下降的時間一致（圖 8B，

i）。當 CFZ533 進行更快速消除時，這發生在約 10-20 μg/ml。在所有動物中，細胞上沒有損失 CD40 受體表現（圖 8B，ii）。此外，儘管在整個研究中觀察到一些變化，但 CFZ533 沒有耗盡外周血 B 細胞（圖 8C）或 T 細胞（數據未顯示）。

實例 12：CFZ533 抑制強化 T 細胞依賴性抗體產生

【0344】 圖 9A 顯示了用於評估 CFZ533 對強化 TDAR 的影響的實驗設計示意圖。x 軸下方的箭頭突出顯示初級和次級 KLH 免疫。單劑量 10 mg/kg CFZ533 的計時如上所示。星號表示測量抗 KLH IgG 和/或 CFZ533 水平的時間點。圖 9B. 每個圖顯示個體動物的抗 KLH IgG（實心符號）和血漿 CFZ533 水平（對數標度；完整線）。出於比較性目的，將來自對照動物的平均抗 KLH IgG 水平（空心符號）覆蓋在每個圖上。圖 9C.使用 CFZ533，對來自 1 mg/kg/週皮下多劑量的 26 週研究中的恒河猴的 mLN 中的生發中心（Ki67 染色）進行組織學分析。顯示了來自六隻動物的代表性 mLN 切片：（i）以及對照圖像(ii)，iii。在治療期結束時，來自個體動物的給藥間隔內的平均穩定狀態 CFZ533 血清濃度。

【0345】 CD40 阻斷的預期中靶的 PD 效應係對 TDAR 的抑制（Kawabe 等人 1994）。CFZ533 抑制 NHP 和人的初級 TDAR，而且我們也想檢查這種抗體對強化 TDAR 的影響。該實驗設計概括於圖 9A 中。簡言之，在研究第 28 天（引發）用在明礬中的 KLH 對四隻恒河猴進行免疫，之後是在研究第 1 天單次靜脈內劑量的 CFZ533 10 mg/kg，然後在研究第 15 天進行第二次 KLH 免疫。

【0346】 圖 9B 顯示了與來自免疫對照（無 CFZ533）的數據相比，CFZ533 對四隻個體動物中的抗 KLH IgG 強化應答的影響。在 CFZ533 的 PK 曲線中存在動物間可變性，在 1 號動物和 3 號動物中觀察到更快速的 CFZ533 消除。在 2 號動物和 4 號動物中觀察到更長時間的較高血漿濃度。有趣的是，該等動物在研究第 15 天表現出對抗 KLH IgG（和 IgM；數據未顯示）強化應答的完全抑制（注意到所有動物都產生對 KLH 的初級 TDAR）。相比之下，在更快清除 CFZ533

的動物中觀察到抗 KLH IgG 應答（儘管有一些延遲）（與 1 號動物相比，3 號動物的延遲更高），特別是在第二次 KLH 免疫時血清 CFZ533 水平低於約 40 μg/ml 時。如先前用 CFZ533 在移植的（Cordoba 等人 2015）和未移植的動物（圖 8B）的體內實驗所觀察到的，未觀察到外周 B 細胞耗竭（數據未顯示）。

【0347】 以上結果表明高於約 40 μg/ml 的 CFZ533 血清濃度係完全抑制 NHP 中強化 TDAR 所必需的。我們想進一步檢查 CFZ533 暴露與 CD40 途徑相關的組織藥效動力學效應之間的關係。在 26 週的毒理學研究結束時，在皮下 1 mg/kg/週 CFZ533 下，我們對腸系膜淋巴結（mLN）中的 GC 進行組織學和分子分析。圖 9C (i) 表明在給藥的六隻動物中，我們可以觀察到三個個體中對 GC 的完全抑制，而在剩餘動物的 mLN 中仍然可以觀察到 GC。圖 9C (iii) 表明至少 38 μg/mL 的血清濃度（給藥間隔內的平均穩態濃度）與淋巴結皮質 B 細胞區域中的 GC 發育的完全抑制相關，而在低於 20 μg/mL 的血清濃度下觀察到對 GC 的不完全抑制（動物 26842）或無抑制（動物 26772 和 26837），儘管觀察到全血 $CD20^{pos}$ B 細胞上的完全 CD40 佔用（動物 26842 和 26772；數據未顯示）。沒有證據表明外周 B 細胞耗竭（數據未顯示）。

另外的較佳的實施方式

【0348】 A. 一種用於治療胰島炎的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體，所述治療包括向有需要之患者投與治療有效量的所述抗體，其中所述抗體藉由負荷給藥然後維持給藥來投與，並且投與途徑係皮下或靜脈內、或皮下或靜脈內的組合。

【0349】 B. 根據實施方式 A 所述使用的抗體，其中作為第一劑量經由靜脈內注射來投與負荷給藥，並且作為不同於該第一劑量的第二劑量經由皮下注射來投與維持給藥。

【0350】 C. 根據實施方式A或B所述使用的抗體，其中該負荷劑量為約3 mg至約60 mg抗體/千克該患者。

【0351】 D. 根據實施方式A至C所述使用的抗體，其中該患者係兒科患者。

【0352】 E. 根據實施方式D所述使用的抗體，其中該負荷劑量係在第1天靜脈內投與30 mg/kg，並且該維持劑量係從第8天開始每週一次作為100 mg至350 mg之間之固定劑量皮下投與。

【0353】 F. 根據實施方式E所述使用的抗體，其中該維持劑量係從第8天開始按體重每週以如下劑量作為固定劑量皮下投與：

a. 對於具有體重在20 kg至30 kg之間的I類體重之患者，該劑量為135 mg；

b. 對於具有體重在30 kg至50 kg之間的II類體重之患者，該劑量為195 mg；和

c. 對於具有體重大於50 kg的III類體重之患者，該劑量為300 mg。

【0354】 G. 根據實施方式F所述使用的抗體，其中

a. I類體重之患者將以單次注射0.9 ml的形式接受每個維持劑量；和

b. II類體重之患者將以單次注射1.3 ml的形式接受每個維持劑量；或

c. III類體重之患者將以單次注射2 ml或2次1 ml注射的形式接受每個維持劑量。

【0355】 H. 根據實施方式A至G所述使用的抗體，其中該治療在第1天後持續長達52週。

【0356】 I. 根據實施方式D所述使用的抗體，其中該患者的年齡範圍在6歲和21歲之間。

【0357】 J. 根據任何前述實施方式 A 至 I 中任一項所述使用的抗體，其中該抗體選自由以下組成之群組：

a. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

b. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

c. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；和

d. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區。(35)

【0358】 K. 根據實施方式 J 所述使用的抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0359】 L. 根據實施方式 J 或 K 所述使用的抗體，其中該抗體係 CFZ533。

【0360】 M. 一種藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的根據實施方式 A 至 L 中任一項所述使用的抗體、和一種或多種藥學上可接受的運載體。

【0361】 N. 一種在人類受試者中治療胰島炎之方法，該方法包括向所述受試者投與治療有效劑量的具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體，其中所述抗體藉由負荷給藥然後維持給藥來投與，並且投與途徑係皮下或靜脈內、或皮下或靜脈內的組合。

【0362】 O. 根據實施方式N所述之方法，其中經由靜脈內注射第一劑量來投與該負荷給藥，並且經由皮下注射不同於第一劑量的第二劑量來投與該維持給藥。

【0363】 P. 根據實施方式O之方法，其中該負荷劑量為約3 mg至約60 mg抗體/千克該患者。

【0364】 Q. 根據實施方式N-O所述之方法，其中該患者係兒科患者。

【0365】 R. 根據實施方式Q所述之方法，其中該負荷劑量係在第1天靜脈內投與30 mg/kg，並且該維持劑量係從第8天開始每週一次作為100 mg-350 mg之間之固定劑量皮下投與。

【0366】 S. 根據實施方式R所述之方法，其中該維持劑量係從第8天開始按體重每週以如下劑量作為固定劑量皮下投與：

a. 對於具有體重在20 kg至30 kg之間的I類體重之患者，該劑量為135 mg；

b. 對於具有體重在30 kg至50 kg之間的II類體重之患者，該劑量為195 mg；和

c. 對於具有體重大於50 kg的III類體重之患者，該劑量為300 mg。

【0367】 T. 根據實施方式S所述之方法，其中

a. I類體重之患者將以單次注射0.9 ml的形式接受每個維持劑量；和

b. II類體重之患者將以單次注射1.3 ml的形式接受每個維持劑量；或

c. III類體重之患者將以單次注射2 ml或2次1 ml注射的形式接受每個維持劑量。

【0368】 U. 根據實施方式T所述之方法，其中該治療在第1天後持續長達52週。

【0369】 V. 根據實施方式 Q-U 所述之方法，其中該患者的年齡範圍在 6 歲和 21 歲之間。

【0370】 W. 根據實施方式 N-V 所述之方法，其中該抗體選自由以下組成之群組：

a. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

b. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

c. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；和

d. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區。

【0371】 X. 根據實施方式 W 所述之治療方法，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0372】 Y. 根據實施方式 W 或 X 所述之治療方法，其中該抗體係 CFZ533。

【0373】 Z. 包含具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體、緩衝劑、穩定劑和增溶劑的液體藥物組成物在製備用於治療 T1DM 的藥物中的用途，其中該抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

1. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

2. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

3. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；

4. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區；和

5. 抗 CD40 抗體，其包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

【0374】 AA. 包含具有沈默的 ADCC 活性的抗 CD40 抗體、緩衝劑、穩定劑和增溶劑的液體藥物組成物在製備用於治療胰島炎的藥物中的用途，其中該抗 CD40 抗體選自由以下組成之群組：

1. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域；

2. 抗 CD40 抗體，其包含含有如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的高變區之免疫球蛋白 VH 結構域以及含有如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的高變區之免疫球蛋白 VL 結構域；

3. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 13 的 Fc 區；

4. 抗 CD40 抗體，其包含含有 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列之免疫球蛋白 VL 結構域、以及 SEQ ID NO: 14 的 Fc 區；和

5. 抗 CD40 抗體，其包含 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 之輕鏈胺基酸序列；或包含 SEQ ID NO: 11 之重鏈胺基酸序列和 SEQ ID NO: 12 之輕鏈胺基酸序列。

參考文獻

Andersen ML, Hougaard P, Pörksen S, et al. (2014) Partial Remission Definition: Validation based on the insulin dose-adjusted HbA1c (IDAA1C) in 129 Danish Children with New-Onset Type 1 Diabetes.Pediatr Diabetes (15): 469-476.

Andrassy J, Zeier M, Andrassy K (2004). Do we need screening for thrombophilia prior to kidney transplantation? Nephrol Dial Transplant: 19(Suppl 4): iv64.

Astorri E, Bombardieri M, Gabba S, et al (2010). Evolution of ectopic lymphoid neogenesis and in situ autoantibody production in autoimmune nonobese diabetic mice: cellular and molecular characterization of tertiary lymphoid structures in pancreatic islets. J Immunol;185(6): 3359-68.

Balasa B, Krahl T, Patstone G, et al (1997). CD40 ligand-CD40 interactions are necessary for the initiation of insulitis and diabetes in nonobese diabetic mice.J Immunol;159(9): 4620-7.

Borrok M.J., Mody N., Lu X., Kuhn M.L., Wu H. An "Fc silenced" IgG1 format with extended half-life designed for improved stability. J. of Pharmaceutical Sciences 106, 1008-10017)

Bundy BN, Krischer JP (2016). A model-based approach to sample size estimation in recent onset type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev;32(8): 827-834.

Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, et al (1983) Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet. 1115-9.

Cengiz E, Cheng P, Ruedy KJ, et al (2017). Clinical outcomes in youth beyond the first year of type 1 diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium (PDC) type 1 diabetes new onset (NeOn) study. Pediatr Diabetes.18(7): 566-573.

Chatzigeorgiou A, Harokopos V, Mylona-Karagianni C, et al (2010a) The pattern of inflammatory/anti-inflammatory cytokines and chemokines in type 1 diabetic patients over time. Ann. Med. 426-38.

Chatzigeorgiou AE, Lembessis PE, Mylona-Karagianni CF, et al (2010b) CD40 expression and its association with low-grade inflammation in a Greek population of type 1 diabetic juveniles: evidence for differences in CD40 mRNA isoforms expressed by peripheral blood mononuclear cells. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 38-46.

Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al (2018) IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res. Clin. Pract. 271-281.

Christie MR. (2016) Delving Into the Type 1 Diabetic Islet: Evidence That B-Cell Infiltration of Islets Is Linked to Local Hyperimmunity and Accelerated Progression to Disease. Diabetes;65.5: 1146-1148.

Couper J, Donaghue KC (2009) Phases of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 13-6.

Devaraj S, Glaser N, Griffen S, et al (2006). Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. Diabetes.55(3): 774-9.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1994). Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. J Pediat;125: 177 - 188.

Eshima K, Mora C, Wong FS, et al (2003). A crucial role of CD4 T cells as a functional source of CD154 in the initiation of insulin-dependent diabetes mellitus in the non-obese diabetic mouse. Int Immunol.15(3): 351-7.

Goldwater R, Keirns J, Blahunka P, et al (2013). A phase 1, randomized ascending single-dose study of antagonist anti-human CD40 ASKP1240 in healthy subjects. Am J Transplant.13(4): 1040-1046.

Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, et al (2012) Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite Type 1 Diabetes TrialNet data. Diabetes. 2066-73.

Haase C, Markholst H (2007). CD40 is required for development of islet inflammation in the RIP-CD154 transgenic mouse model of type 1 diabetes. Ann N Y Acad Sci.1107: 373-9.

Hao W, Gitelman S, DiMeglio LA, et al (2016) Fall in C-Peptide During First 4 Years From Diagnosis of Type 1 Diabetes: Variable Relation to Age, HbA1c, and Insulin Dose. Diabetes Care. 1664-70.

Harland R., Klintmalm G., Jensik S., et al (2017). Efficacy and Safety of Bleselumab in Kidney Transplant Recipients: A Phase 2, Randomized, Open-Label Study. Am J Transplant.17.

Huck K, Feyen O, Ghosh S, et al (2009). Memory B-cells in healthy and antibody-deficient children. Clinical Immunology: 131(1): 50-59.

Iezzi G, Sonderegger I, Ampenberger F, et al (2009) CD40-CD40L cross-talk integrates strong antigenic signals and microbial stimuli to induce development of IL-17-producing CD4+ T cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 876-81.

Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, et al (2012) Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged < 20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. Diabetes Care. 2515-20.

Johnston D (2004) NICE guidance on type 1 diabetes in adults. Clin Med (Lond). 491-3.

Klein D, Barbé-Tuana F, Pugliese A, et al (2005). A functional CD40 receptor is expressed in pancreatic beta cells. Diabetologia.48(2): 268-76.

Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, et al (2017). Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers.3: 17016.

Kawai T, Andrews D, Colvin RB, Sachs DH, Benedict Cosimi A. (2000).

Thromboembolic complication after treatement with monoclonal antibody against CD40 ligand. Nature Medicine, Vol. 6, No. 2

Leete P, Willcox A, Krogvold L, et al (2016).

Differential Insulitic Profiles Determine the Extent of β-Cell Destruction and the Age at Onset of Type 1 Diabetes. Diabetes.65(5): 1362-9.

Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC (2017) A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. Diabetes Ther. 475-487.

Ma A, Dun H, Song L, et al (2014). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ASKP1240, a fully human anti-CD40 antibody, in normal and renal transplanted Cynomolgus monkeys. Transplantation.97(4): 397-404.

Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al (2015) Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1DM Exchange clinic registry. Diabetes Care. 971-8.

Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, et al (2009) New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 1384-90.

Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al (2014). B-lymphocyte depletion with rituximab and β-cell function: two-year results. Diabetes Care. 2014 Feb;37(2): 453-9.

Peters NC, Kroeger DR, Mickelwright S, et al (2009). CD4 T cell cooperation is required for the in vivo activation of CD4 T cells. Int Immunol.21(11): 1213-24.

Price JD, Beauchamp NM, Rahir G, et al (2014). CD8+ dendritic cell-mediated tolerance of autoreactive CD4+ T cells is deficient in NOD mice and can be corrected by blocking CD40L. J Leukoc Biol.95(2): 325-36.

Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, et al. (2010) Cause-Specific Mortality Trends in a Large Population-Based Cohort With Long-Standing Childhood-Onset Type 1 Diabetes. Diabetes; 59(12): 3216-3222.

Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al (2003) Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. J. Allergy Clin. Immunol. 973-80.

Shock A, Burkly L, Wakefield I, et al (2015). CDP7657, an anti-CD40L antibody lacking an Fc domain, inhibits CD40L-dependent immune responses without thrombotic complications: an in vivo study. Arthritis Res Ther.17: 234.

Simon AK, Hollander GA, McMichael A (2015). Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc Biol Sci.; Dec 22; 282(1821): 20143085.

Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al (2003). Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care. 26(3): 832-6.

Swinnen SG, Mullins P, Miller M, et al (2009). Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. Diabetologia 52: 38-41

Thomas L. Chapter 18.10 Immunoglobulins (2012). In: Clinical laboratory diagnostics: use and assessment of clinical laboratory results/Lothar Thomas (editor), 667-678. ISBN 978-3-9805215-4-3.

Vaitaitis GM, Olmstead MH, Waid DM, et al (2014). A CD40-targeted peptide controls and reverses type 1 diabetes in NOD mice. Diabetologia.57(11): 2366-73.

Vaitaitis GM, Waid DM, Yussman MG, et al (2017). CD40-mediated signalling influences trafficking, T-cell receptor expression, and T-cell pathogenesis, in the NOD model of type 1 diabetes. Immunology.152(2): 243-254.

Viisanen T, Ihantola EL, Näntö-Salonen K, et al (2017). Circulating CXCR5+PD-1+ICOS+ Follicular T Helper Cells Are Increased Close to the Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children With Multiple Autoantibodies. Diabetes.66(2): 437-447.

Wagner DH (2017). Overlooked Mechanisms in Type 1 Diabetes Etiology: How Unique Costimulatory Molecules Contribute to Diabetogenesis. Frontiers in Endocrinology; 8: 208: 1 10.

Wang DD, Zhang S, Zhao H, et al (2009) Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. J Clin Pharmacol. 1012-24.

Wang W, Prueksaritanont T (2010) Prediction of human clearance of therapeutic proteins: simple allometric scaling method revisited. Biopharm Drug Dispos. 253-63.

Wang Q, Racine JJ, Ratiu JJ, et al (2017). Transient BAFF Blockade Inhibits Type 1 Diabetes Development in Nonobese Diabetic Mice by Enriching Immunoregulatory B Lymphocytes Sensitive to Deletion by Anti-CD20 Cotherapy. J Immunol.199(11): 3757-3770.

Wherrett DK, Chiang JL, Delamater AM, et al (2015) Defining pathways for development of disease-modifying therapies in children with type 1 diabetes: a consensus report. Diabetes Care. 1975-85.

Woittiez NJ, Roep BO (2015) Impact of disease heterogeneity on treatment efficacy of immunotherapy in Type 1 diabetes: different shades of gray. Immunotherapy. 163-74.

Xu X, Shi Y, Cai Y, et al (2013) Inhibition of increased circulating Tfh cell by anti-CD20 monoclonal antibody in patients with type 1 diabetes. PLoS ONE. e79858.

Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association (2005). Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care, 28(5): 1245-9.

【符號說明】

【0375】 無

【生物材料寄存】

【0376】 無

【序列表】

<110> 諾華公司

<120> T1DM和胰島炎治療中使用之抗CD40抗體

<130> PAT058516

<150>
<151>

<150>
<151>

<160> 19

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Val Ile Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Arg Tyr His Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Asp Gly Gly Ile Ala Ala Pro Gly Pro Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Met Gln Ala Arg Gln Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Arg Tyr His Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Gly Ile Ala Ala Pro Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Ser Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Arg Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Arg
100 105 110

<210> 9
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Arg Tyr His Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Gly Ile Ala Ala Pro Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

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

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 10
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Val Leu Ile Ser Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Arg Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Arg
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Arg Tyr His Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Gly Gly Ile Ala Ala Pro Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

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

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

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

Gly Lys
    450
```

<210> 12
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Val Leu Ile Ser Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Arg Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 13
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

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

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 14
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

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

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 15
<211> 1350
<212> DNA
<213> 智人

<400> 15
caggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga gtggtgcagc ctggccggtc cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc agctacggca tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtggccgtg atctcctacg aggaatccaa cagataccac 180

gctgactccg tgaagggccg gttcacaatc tcccgggaca actccaagat caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg gaccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagggacgga 300

ggaatcgccg ctcctggacc tgattattgg ggccagggca ccctggtgac agtgtcctcc 360

gctagcacca agggcccctc cgtgttccct ctggcccccc ccagcaagtc cacctctggc 420

ggcaccgccg ctctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac ctccggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagtcctcc 540

ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgccctcta gctctctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaaccc 660

aagtcctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

ccttccgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggacccccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacgcc 900

tccacctacc gggtggtgtc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagccacag gtgtacacac tgccccccag ccgggaagag 1080

atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtcaaag gcttctaccc ctccgatatc 1140

gccgtggagt gggagtccaa cggacagccc gagaacaact acaagaccac ccccccctgtg 1200

ctggactccg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320

cagaagtccc tgtccctgag ccccggcaag 1350

<210> 16
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<400> 16
gacatcgtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgaccgtga cacctggcga gcctgcctct 60

atctcctgca gatcctccca gtccctgctg tactccaacg gctacaacta cctggactgg 120

tatctgcaga agcccggcca gtccccacag gtgctgatct ccctgggctc caacagagcc 180

tctggcgtgc ccgaccggtt ctccggctct ggctctggca ccgacttcac actgaagatc 240

tcacgggtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgca tgcaggcccg gcagaccccc 300

ttcaccttcg gccctggcac caaggtggac atccggcgta cggtggccgc tcccagcgtg 360

ttcatcttcc cccccagcga cgagcagctg aagagcggca ccgccagcgt ggtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

agcggcaaca gccaggagag cgtcaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg 540

agcagcaccc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc ataaggtgta cgcctgcgag 600

gtgacccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgc 657

<210> 17
<211> 1350
<212> DNA
<213> 智人

<400> 17
caggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga gtggtgcagc ctggccggtc cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc agctacggca tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtggccgtg atctcctacg aggaatccaa cagataccac 180

gctgactccg tgaagggccg gttcacaatc tcccgggaca actccaagat caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg gaccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagggacgga 300

ggaatcgccg ctcctggacc tgattattgg ggccagggca ccctggtgac agtgtcctcc 360

gctagcacca agggcccctc cgtgttccct ctggcccccc ccagcaagtc cacctctggc 420

ggcaccgccg ctctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac ctccggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagtcctcc 540

ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgccctcta gctctctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaaccc 660

aagtcctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

ccttccgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggacccct 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggccgtgtcc cacgaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

tccacctacc gggtggtgtc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagccacag gtgtacacac tgccccccag ccgggaagag 1080

atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtcaaag gcttctaccc ctccgatatc 1140

gccgtggagt gggagtccaa cggacagccc gagaacaact acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggactccg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320

cagaagtccc tgtccctgag ccccggcaag 1350

<210> 18
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<400> 18
gacatcgtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgaccgtga cacctggcga gcctgcctct 60

atctcctgca gatcctccca gtccctgctg tactccaacg gctacaacta cctggactgg 120

tatctgcaga agcccggcca gtccccacag gtgctgatct ccctgggctc caacagagcc 180

tctggcgtgc ccgaccggtt ctccggctct ggctctggca ccgacttcac actgaagatc 240

tcacgggtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgca tgcaggcccg gcagaccccc 300

ttcaccttcg gccctggcac caaggtggac atccggcgta cggtggccgc tcccagcgtg 360

ttcatcttcc cccccagcga cgagcagctg aagagcggca ccgccagcgt ggtgtgcctg 420

ctgaacaact tctaccccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

agcggcaaca gccaggagag cgtcaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg 540

agcagcaccc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc ataaggtgta cgcctgcgag 600

gtgacccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgc 657

<210> 19
<211> 277
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Met Val Arg Leu Pro Leu Gln Cys Val Leu Trp Gly Cys Leu Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val His Pro Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu
20 25 30

Ile Asn Ser Gln Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val
35 40 45

Ser Asp Cys Thr Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu
50 55 60

Ser Glu Phe Leu Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His
65 70 75 80

Lys Tyr Cys Asp Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr

85 90 95

Ser Glu Thr Asp Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr
100 105 110

Ser Glu Ala Cys Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly
115 120 125

Phe Gly Val Lys Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu
130 135 140

Pro Cys Pro Val Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys
145 150 155 160

Cys His Pro Trp Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln
165 170 175

Ala Gly Thr Asn Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu
180 185 190

Arg Ala Leu Val Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile
195 200 205

Leu Leu Val Leu Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn
210 215 220

Lys Ala Pro His Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp
225 230 235 240

Asp Leu Pro Gly Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His
245 250 255

Gly Cys Gln Pro Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser
260 265 270

Val Gln Glu Arg Gln
275

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種抗 CD40 抗體在製造用於治療人類個體中的 1 型糖尿病（T1DM）的藥物中之用途，其中所述藥物藉由負荷給藥然後維持給藥來投與，並且投與途徑係皮下或靜脈內、或皮下或靜脈內的組合，其中該抗 CD40 抗體係 CFZ533。

【請求項 2】如請求項 1 所述之用途，其中經由靜脈內注射第一劑量來投與該負荷給藥，並且經由皮下注射不同於該第一劑量的第二劑量來投與該維持給藥，其中該人類個體係兒科患者，其中該負荷劑量係在第 1 天靜脈內投與 30 mg/kg，並且該維持劑量係從第 8 天開始每週一次按體重以如下劑量作為固定劑量皮下投與：

a. 對於具有體重在 20 kg 至 30 kg 之間的 I 類體重之患者，該劑量為 135 mg；

b. 對於具有體重在 30 kg 至 50 kg 之間的 II 類體重之患者，該劑量為 195 mg；和

c. 對於具有體重大於 50 kg 的 III 類體重之患者，該劑量為 300 mg。

【請求項 3】 如請求項 2 所述之用途，其中

a. I 類體重之患者將以單次注射 0.9 ml 的形式接受每個維持劑量；和

b. II 類體重之患者將以單次注射 1.3 ml 的形式接受每個維持劑量；或

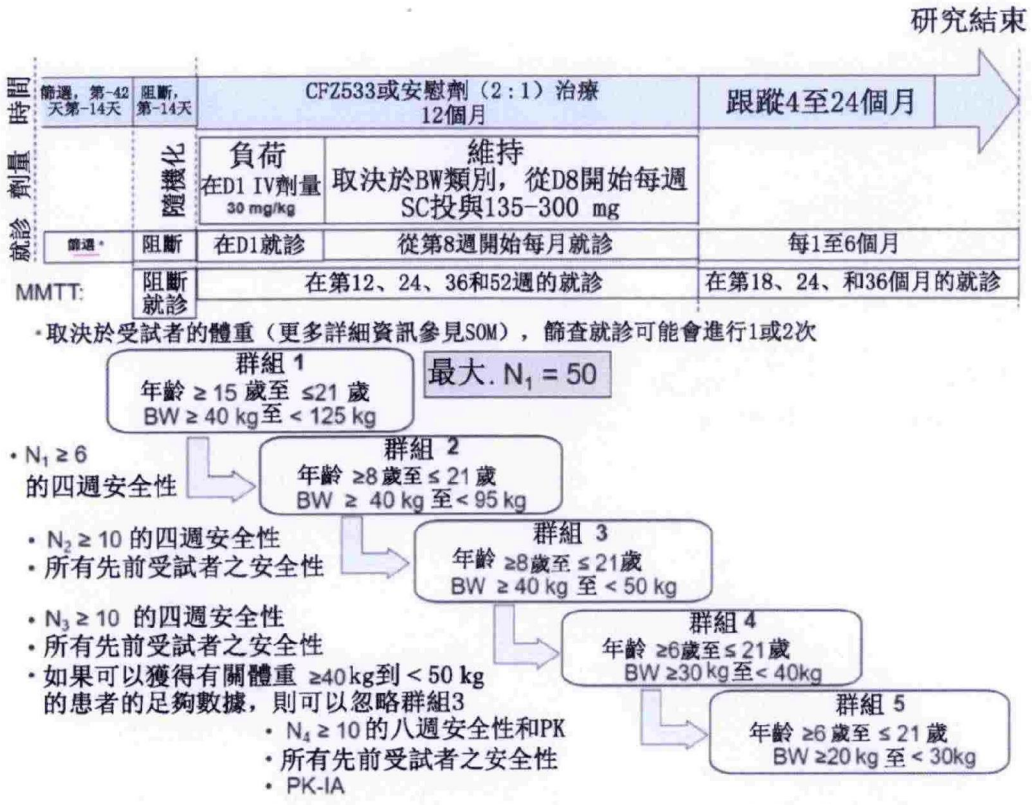
c. III 類體重之患者將以單次注射 2 ml 或 2 次 1 ml 注射的形式接受每個維持劑量。

【請求項 4】 如請求項 3 所述之用途，其中該治療在第 1 天後持續長達 52 週。

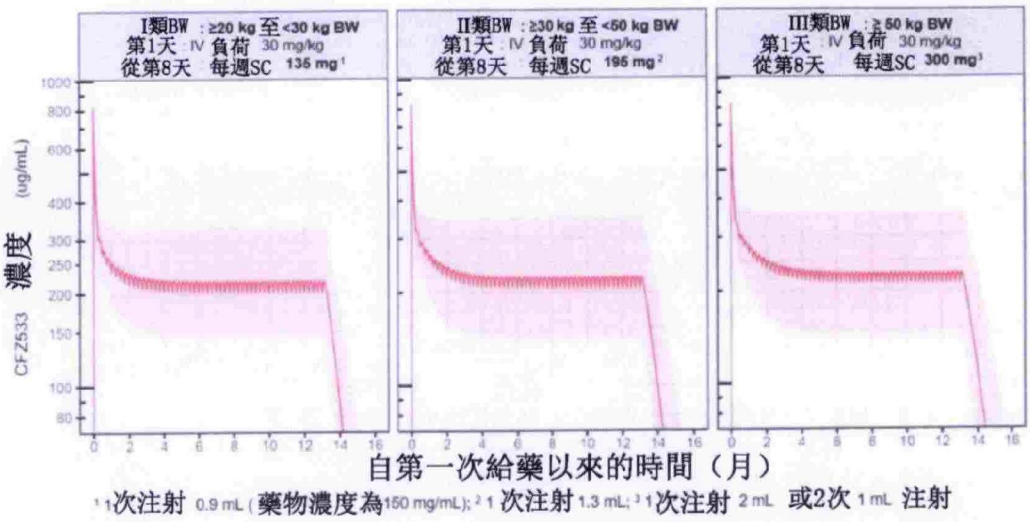
【請求項 5】 如請求項 4 所述之用途，其中該患者的年齡範圍在 6 歲和 21 歲之間。

【請求項 6】如請求項 1 所述之用途，其中在診斷出 T1DM 後的 100 天內治療該人類個體。

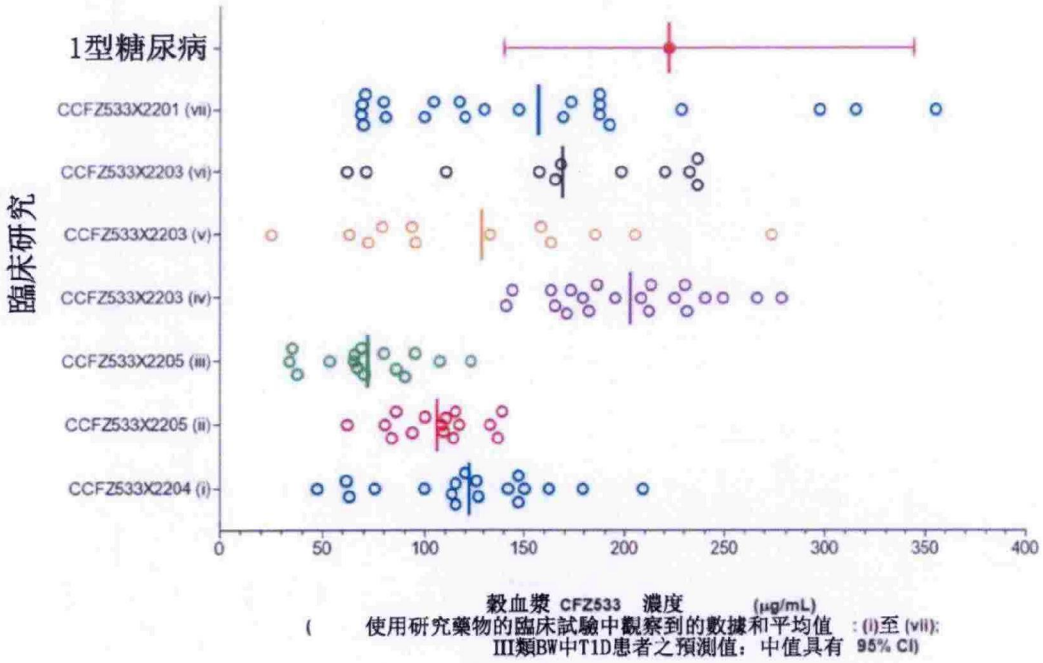
【發明圖式】


研究結束
時間
劑量
就診
篩選，第-42天第-14天
阻斷，第-14天
CFZ533或安慰劑（2：1）治療 12個月
跟蹤4至24個月
隨機化
負荷 在D1 IV劑量 30 mg/kg
維持 取決於BW類別，從D8開始每週SC投與135-300 mg
篩選*
阻斷
在D1就診
從第8週開始每月就診
每1至6個月
MMTT:
阻斷就診
在第12、24、36和52週的就診
在第18、24、和36個月的就診
*取決於受試者的體重（更多詳細資訊參見SOM），篩查就診可能會進行1或2次
群組 1
年齡 ≥ 15 歲至 ≤21 歲
BW ≥ 40 kg至 < 125 kg
最大. N1 = 50
• N1 ≥ 6 的四週安全性
群組 2
年齡 ≥8 歲至 ≤ 21 歲
BW ≥ 40 kg 至< 95 kg
• N2 ≥ 10 的四週安全性
• 所有先前受試者之安全性
群組 3
年齡 ≥8歲至 ≤ 21歲
BW ≥ 40 kg 至 < 50 kg
• N3 ≥ 10 的四週安全性
• 所有先前受試者之安全性
• 如果可以獲得有關體重 ≥40 kg到 < 50 kg 的患者的足夠數據，則可以忽略群組3
群組 4
年齡 ≥6歲至 ≤ 21歲
BW ≥30 kg至< 40kg
群組 5
年齡 ≥6 歲至 ≤ 21 歲
BW ≥20 kg 至 < 30kg
• N4 ≥ 10 的八週安全性和PK
• 所有先前受試者之安全性
• PK-IA

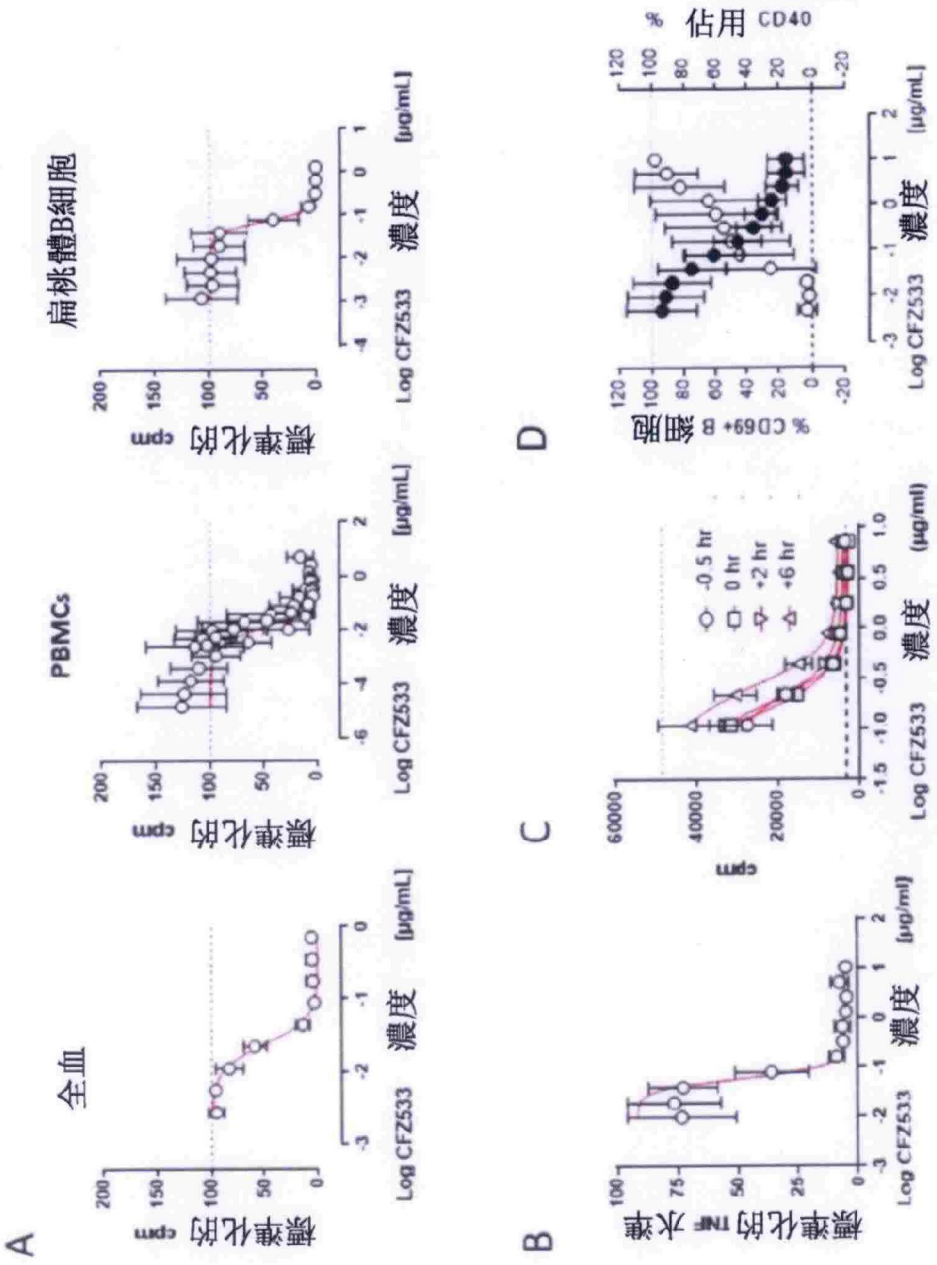
【圖1】


I類BW ：≥20 kg 至<30 kg BW
第1天 ：IV 負荷 30 mg/kg
從第8天 ：每週SC 135 mg[1]
II類BW ：≥30 kg 至<50 kg BW
第1天 ：IV 負荷 30 mg/kg
從第8天 ：每週SC 195 mg[2]
III類BW ：≥ 50 kg BW
第1天 ：IV 負荷 30 mg/kg
從第8天 ：每週SC 300 mg[3]
CFZ533 濃度 (ug/mL)
1000
800
600
400
300
250
200
150
100
80
0 2 4 6 8 10 12 14 16
自第一次給藥以來的時間（月）
[1]1次注射 0.9 mL（藥物濃度為150 mg/mL）；[2]1 次注射1.3 mL；[3]1次注射 2 mL 或2次 1 mL 注射

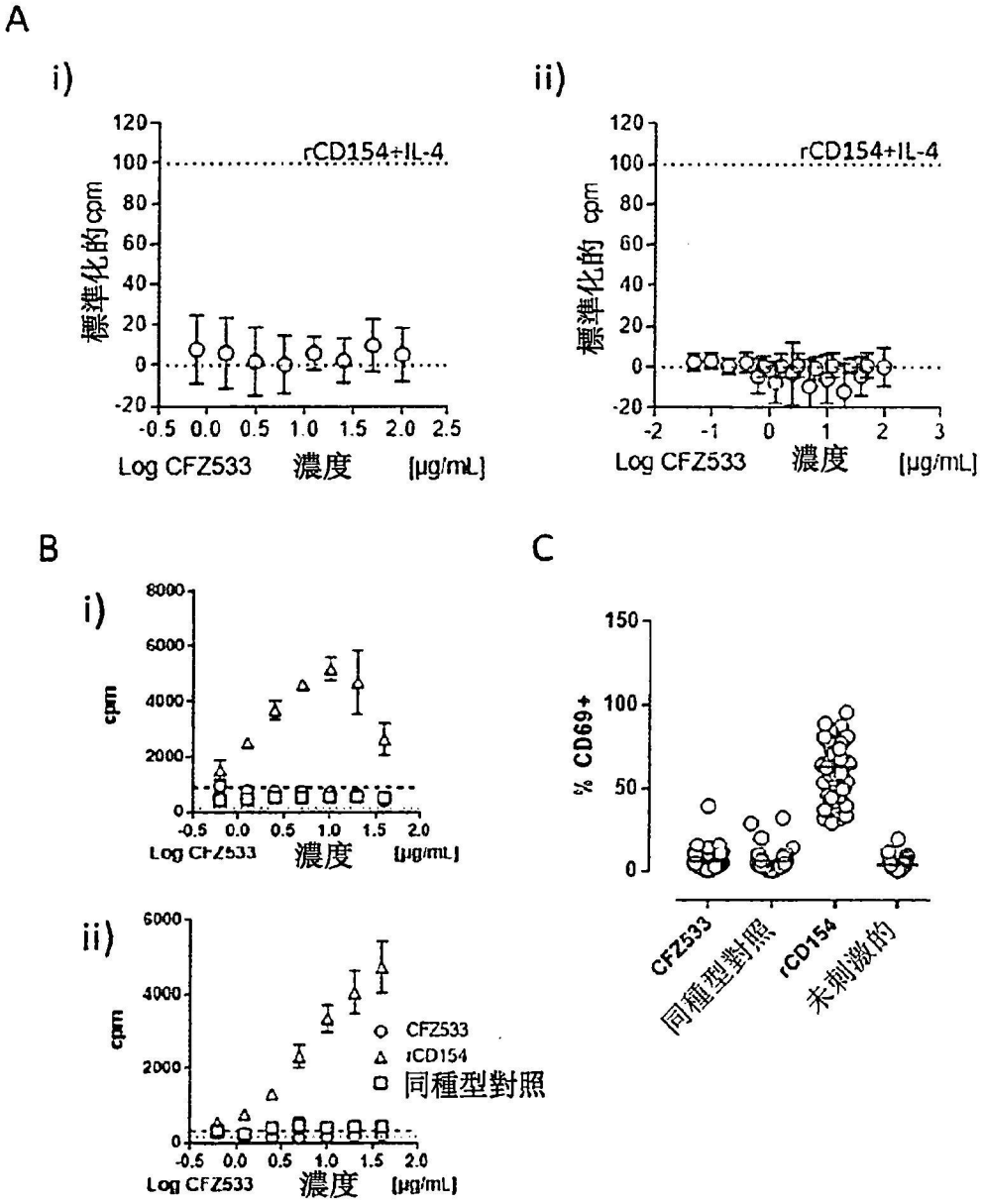
【圖2】


1型糖尿病
CCFZ533X2201 (vii)
CCFZ533X2203 (vi)
CCFZ533X2203 (v)
CCFZ533X2203 (iv)
CCFZ533X2205 (iii)
CCFZ533X2205 (ii)
CCFZ533X2204 (i)
臨床研究
0
50
100
150
200
250
300
350
400
毅血漿 CFZ533 濃度 (μg/mL)
使用研究藥物的臨床試驗中觀察到的數據和平均值 : (i)至 (vii);
III類BW中T1D患者之預測值：中值具有 95% CI)

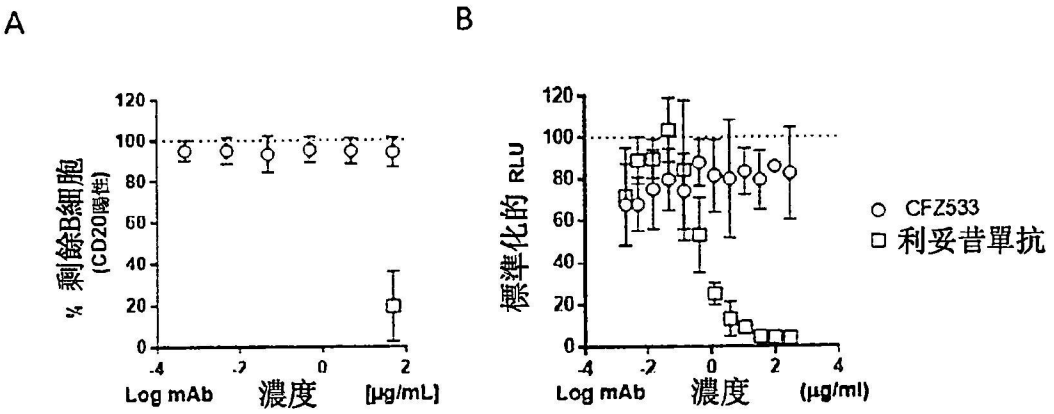
【圖3】


A
全血
PBMCs
扁桃體B細胞
標準化的 cpm
Log CFZ533 濃度 [μg/mL]
B
標準化的 TNF 水準
Log CFZ533 濃度 [μg/ml]
C
cpm
-0.5 hr
0 hr
+2 hr
+6 hr
Log CFZ533 濃度 (μg/ml)
D
% CD69+ B 細胞
% 佔用 CD40
Log CFZ533 濃度 [μg/mL]

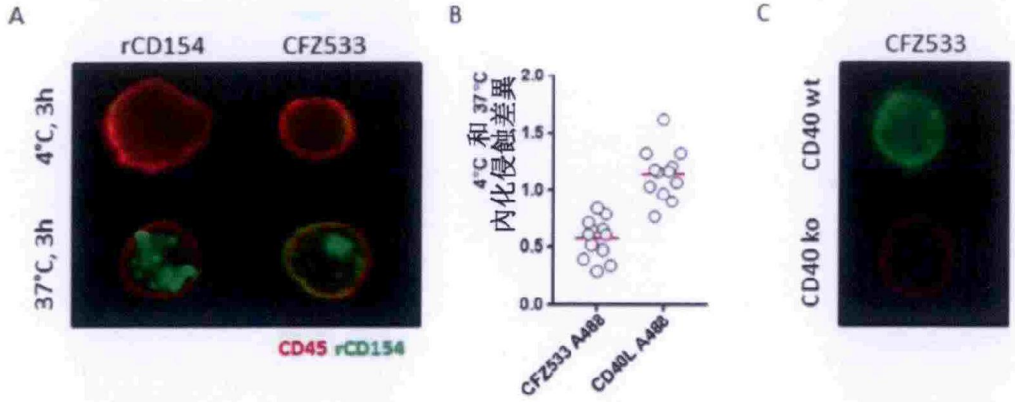
【圖4】


A
i)
ii)
rCD154+IL-4
標準化的cpm
Log CFZ533 濃度 [μg/mL]
B
i)
ii)
cpm
CFZ533
rCD154
同種型對照
C
% CD69+
CFZ533
同種型對照
rCD154
未刺激的

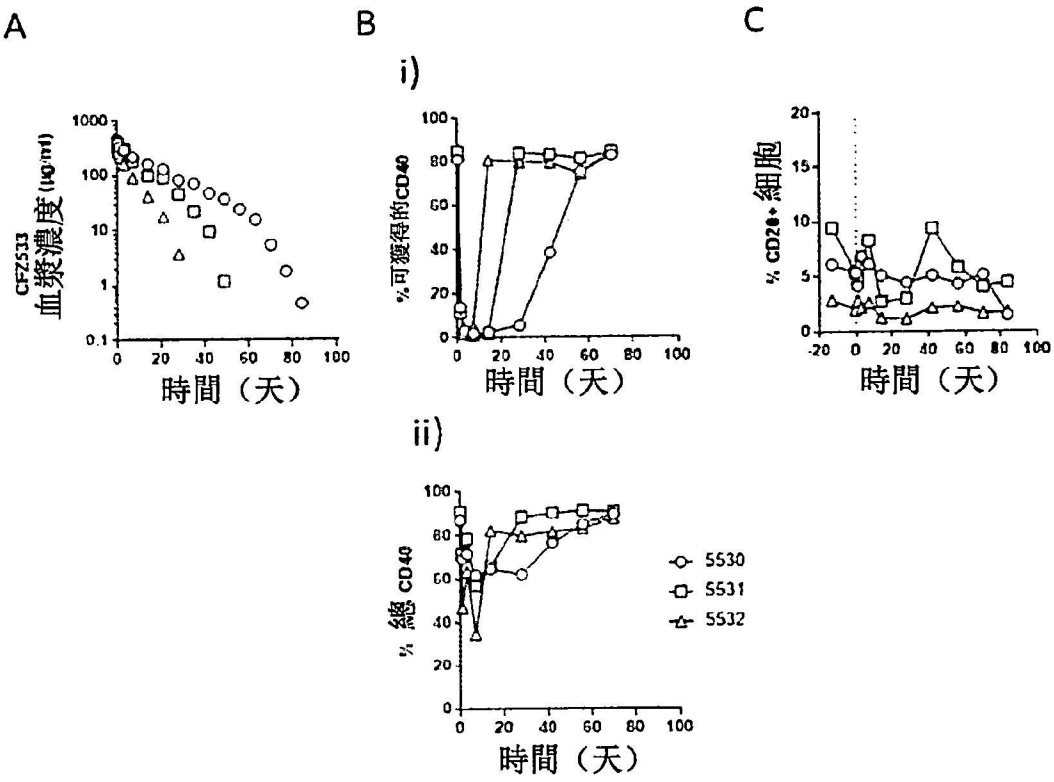
【圖5】


A
B
% 剩餘B細胞 (CD20陽性)
120
100
80
60
40
20
0
-4
-2
0
2
Log mAb 濃度 [µg/mL]
標準化的 RLU
4
Log mAb 濃度 (µg/ml)
CFZ533
利妥昔單抗

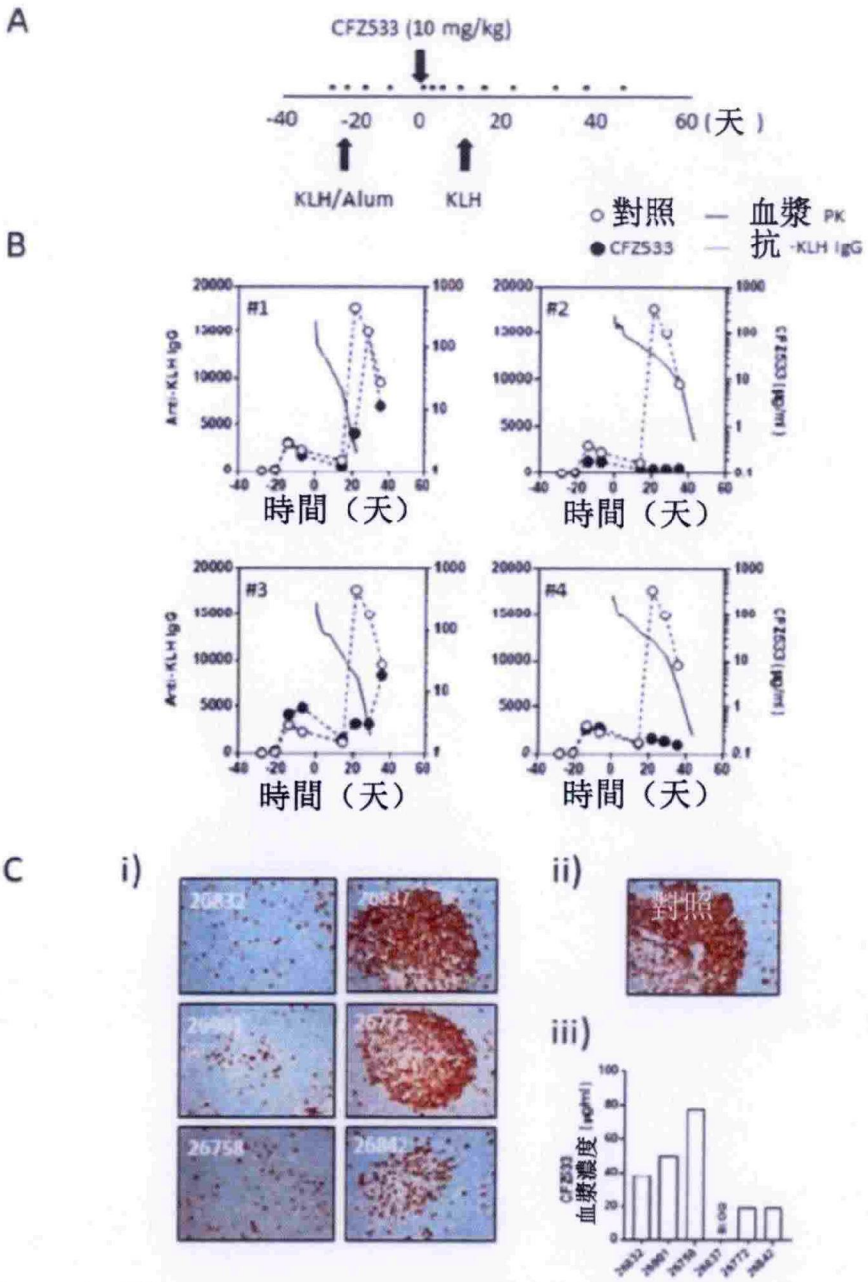
【圖6】


A
rCD154
CFZ533
4°C, 3h
37°C, 3h
CD45 rCD154
B
4°C 和 37°C
內化侵蝕差異
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
CFZ533 A488
CD40L A488
C
CFZ533
CD40 wt
CD40 ko

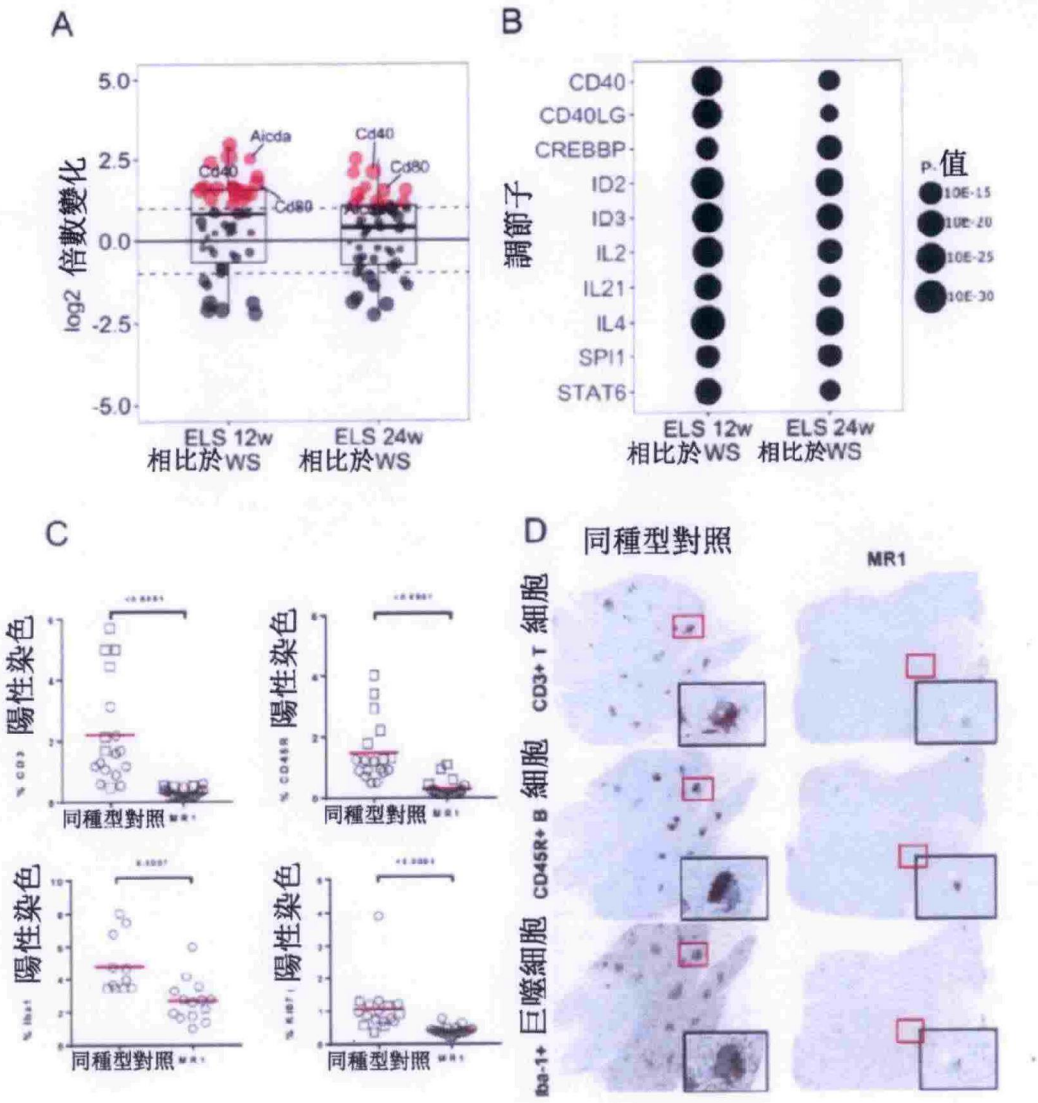
【圖7】


A
B
C
i)
ii)
CFZ533 血漿濃度 (ug/ml)
時間（天）
%可獲得的CD40
% 總 CD40
% CD26+ 細胞
5530
5531
5532

【圖8】

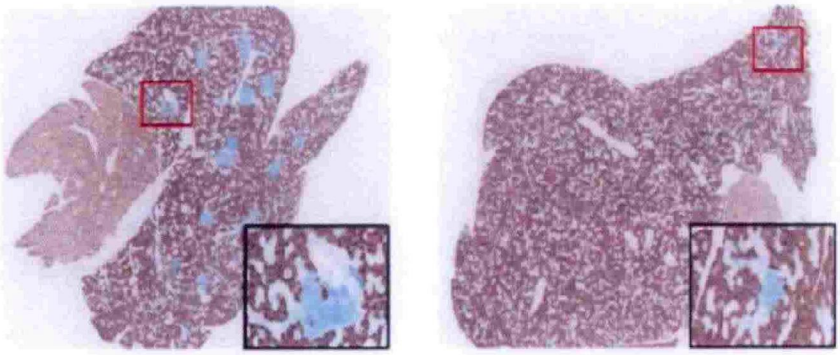

A
CFZ533 (10 mg/kg)
-40
-20
0
20
40
60 (天)
KLH/Alum
KLH
B
對照
CFZ533
血漿 PK
抗 -KLH IgG
#1
#2
#3
#4
時間（天）
C
i)
ii)
對照
iii)
血漿濃度

【圖9】

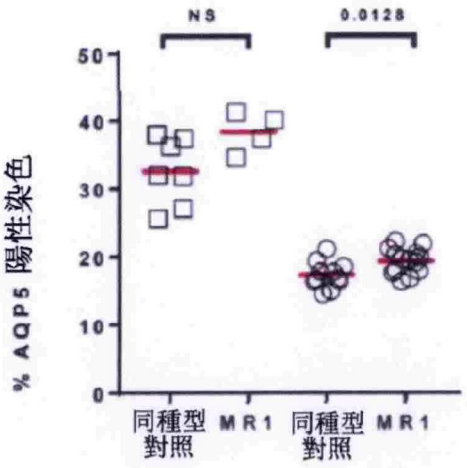

A
log2 倍數變化
5.0
2.5
0.0
-2.5
-5.0
Aicda
Cd40
Cd80
ELS 12w 相比於WS
ELS 24w 相比於WS
B
調節子
CD40
CD40LG
CREBBP
ID2
ID3
IL2
IL21
IL4
SPI1
STAT6
P-值
10E-15
10E-20
10E-25
10E-30
C
陽性染色
同種型對照
D
同種型對照
MR1
CD3+ T 細胞
CD45R+ B 細胞
Iba-1+ 巨噬細胞

【圖10】

A


同種型對照
MR1

B


NS
0.0128
% AQP5 陽性染色
50
40
30
20
10
0
同種型對照
MR1
同種型對照
MR1

【圖11】