



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104603152 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 06

(21) 申请号 201380043349. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 06. 12

C07K 16/24(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07K 16/00(2006. 01)

61/659, 138 2012. 06. 13 US

A61K 39/395(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 02. 13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/045327 2013. 06. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/188494 EN 2013. 12. 19

(71) 申请人 米迪缪尼有限公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 B·希格斯 Y·姚 B·王

L·罗斯科斯 L·常

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 韦东

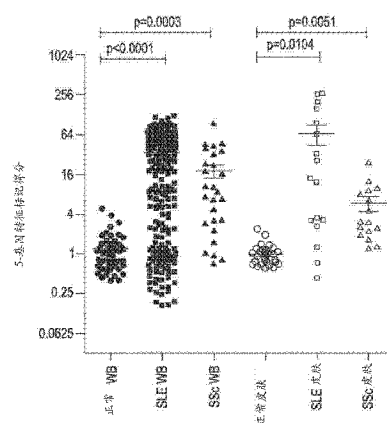
权利要求书12页 说明书55页 附图22页

(54) 发明名称

针对抗 I 型干扰素受体 (IFNAR) 抗体的固定
剂量方案

(57) 摘要

本披露提供了用于治疗患有一种 I 型 IFN 介导的疾病或失调的受试者方法, 该方法包括给予一种固定剂量的抗干扰素 α 受体抗体。本披露还提供了用于抑制受试者体内的一种 I 型干扰素 (IFN) 基因特征标记 (GS) 的方法。此外, 本披露提供了对患有一种 I 型 IFN 介导的疾病或失调的受试者体内的疾病进展进行预后或监测的方法、预测一种给药方案的方法、鉴别一种候选治疗剂的方法、针对一种治疗剂鉴别一位患者作为一名候选者的方法、以及设计一种个体化治疗的方法。



1. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段,其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

2. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 相对于基线 I 型干扰素基因特征标记 (IFN GS) 得分,测量从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的 I 型 IFN GS 得分;并且,

(b) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

3. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 相对于基线 I 型 IFN GS 得分,测量该患者的 I 型 IFN GS 得分;并且,

(c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;

其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

4. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量;

(b) 从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且,

(c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

5. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量;

(c) 从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且,

(d) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;

其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

6. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较;并且,

(b) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

7. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:

(a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性

的抗体或其抗原结合片段；

(b) 提供一个从该患者取得的样品，以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较；并且，

(c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，增加后续固定剂量的量或频率；
其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

8. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法，该方法包括：

(a) 测量来自从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品的 I 型 IFN GS 得分；

(b) 确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 IFN GS 得分升高；并且，

(c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；

其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

9. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法，该方法包括：

(a) 从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者获得一个样品，其中该患者已经接受一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；

(b) 测量来自该样品的 I 型 IFN GS 得分；

(c) 确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高；并且，

(d) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率；

其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

10. 一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法，该方法包括：

(a) 相对于基线 I 型 IFN GS 得分，测量从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的 I 型 IFN GS 得分；并且，

(b) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

11. 一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法，该方法包括：

(a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；

(b) 相对于基线型 IFN GS 得分，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分；并且，

(c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，增加后续固定剂量的量或频率；

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的型 IFN GS。

12. 一种抑制患者中的 IFN GS 的方法，该方法包括：

(a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于 IFN GS 得分的测量；

(b) 从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高；并且，

(c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

13. 一种抑制患者中的 IFN GS 的方法,该方法包括:

(a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量;

(c) 从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且,

(d) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

14. 一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法,该方法包括:

(a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较;并且

(b) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

15. 一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法,该方法包括:

(a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较;并且,

(c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

16. 一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法,该方法包括:

(a) 测量来自从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品的 I 型 IFN GS 得分;

(b) 确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且,

(c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

17. 一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法,该方法包括:

(a) 从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者获得一个样品,其中该患者已经接受一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;

(b) 测量来自该样品的 I 型 IFN GS 得分;

(c) 确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且,

(d) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率;

其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

18. 一种在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法,该方法包括:

(a) 测量一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的一个第一 I 型 IFN GS 得分；

(b) 向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；

(c) 在抗体给予之后，测量一个从该患者取得的样品中的一个第二 I 型 IFN GS 得分；并且，

(d) 将该第二 I 型 IFN GS 得分与该第一 I 型 IFN GS 得分进行比较；

其中在该第一与第二 I 型 IFN GS 得分之间的降低指示效力或良好的预后。

19. 一种在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法，该方法包括：

(a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于一个第一 I 型 IFN GS 得分的测量；

(b) 向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；

(c) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于一个第二 I 型 IFN GS 得分的测量；并且，

(d) 将该第二 I 型 IFN GS 得分与该第一 I 型 IFN GS 得分进行比较；

其中在该第一与第二 IFN GS 得分之间的降低指示效力或良好的预后。

20. 一种在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法，该方法包括：

(a) 测量来自从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品的一个第一 I 型 IFN GS 得分；

(b) 向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；

(c) 在抗体给予之后，测量一个从该患者取得的样品中的一个第二 I 型 IFN GS 得分；并且，

(d) 将该第二 I 型 IFN GS 得分与该第一 I 型 IFN GS 得分进行比较；

其中在该第一与第二 I 型 IFN GS 得分之间的降低指示效力或良好的预后。

21. 如权利要求 1、7、9、或 16 所述的方法，进一步包括在该固定剂量的给予之后，相对于基线 I 型 IFN GS 得分，相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分，或相对于两者，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分。

22. 如权利要求 2、8、10、或 17 所述的方法，进一步包括在一个后续固定剂量的给予之后，相对于基线 I 型 IFN GS 得分，相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分，或相对于两者，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分。

23. 如权利要求 3、5、11、或 14 所述的方法，进一步包括在该固定剂量的给予之后，提供一个来自该患者的样品，以用于相对于基线 I 型 IFN GS 得分，相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分，或相对于两者，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分。

24. 如权利要求 4、6、12、或 15 所述的方法，进一步包括在一个后续固定剂量的给予之后，提供一个来自该患者的样品，以用于相对于基线 I 型 IFN GS 得分，相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分，或相对于两者，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分。

25. 如权利要求 21 所述的方法，进一步包括如果该患者的 I 型 IFN GS 得分保持升高，

增加后续固定剂量的量或频率。

26. 如权利要求 23 所述的方法,进一步包括如果该患者的 I 型 IFN GS 得分保持升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率。

27. 如权利要求 23 所述的方法,进一步包括如果该患者的 I 型 IFN GS 得分保持升高,增加后续固定剂量的量或频率。

28. 一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括:
给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;
其中该固定剂量可有效地治疗该失调。

29. 如权利要求 1 至 28 中任一项所述的方法,其中该 I 型 IFN 活性是 IFN- α 活性。

30. 如权利要求 1 至 29 中任一项所述的方法,其中该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少 4 个药效动力学 (PD) 标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。

31. 如权利要求 30 所述的方法,其中该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达或活性。

32. 如权利要求 31 所述的方法,其中该 I 型 IFN GS 进一步包括基因 IFI6 的上调的表达或活性。

33. 如权利要求 1 至 32 中任一项所述的方法,其中这种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种 IFN 受体。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其中该 IFN 受体是一种 IFN α 受体。

35. 如权利要求 34 所述的方法,其中该 IFN α 受体是 IFNAR1。

36. 如权利要求 35 所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至 IFNAR1 的亚基 1。

37. 如权利要求 1 至 36 中任一项所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。

38. 如权利要求 37 所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段包括一个免疫球蛋白 IgG Fc 区。

39. 如权利要求 1 至 38 中任一项所述的方法,其中该抗体是 MEDI-546 或其抗原结合片段。

40. 如权利要求 1 至 39 中任一项所述的方法,其中该固定剂量的范围是从大约 300mg 至大约 1000mg。

41. 如权利要求 1 至 39 中任一项所述的方法,其中该固定剂量低于大约 300mg。

42. 如权利要求 1 至 39 中任一项所述的方法,其中该固定剂量是大约 100mg。

43. 如权利要求 1 至 39 中任一项所述的方法,其中该固定剂量选自下组,该组由以下各项组成:大约 300mg、大约 400mg、大约 500mg、大约 600mg、大约 700mg、大约 800、大约 900mg 以及大约 1000mg。

44. 如权利要求 1 到 43 中任一项所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段抑制疾病组织中的 I 型 IFN GS。

45. 如权利要求 44 所述的方法,其中该疾病组织是皮肤。

46. 如权利要求 1 至 44 中任一项所述的方法,其中在此该抗体或其抗原结合片段抑制外周血中的 I 型 IFN GS。

47. 如权利要求 1 至 46 中任一项所述的方法,其中该抑制是完全抑制。

48. 如权利要求 1 至 46 中任一项所述的方法,其中该抑制是部分抑制。

49. 如权利要求 1 至 48 中任一项所述的方法,其中以两个或更多个剂量给予该抗体或其抗原结合片段。

50. 如权利要求 1 至 49 中任一项所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段是按月给予。

51. 如权利要求 1 至 50 中任一项所述的方法,其中经静脉内、肌肉内、皮下、或其组合给予该抗体或其抗原结合片段。

52. 如权利要求 1 至 51 中任一项所述的方法,其中该疾病是一种自身免疫性疾病。

53. 如权利要求 52 所述的方法,其中该自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮 (SLE)、硬皮病 (SSc)、肌炎、或狼疮肾炎。

54. 如权利要求 1 至 53 中任一项所述的方法,其中与给予该固定剂量的抗体或其抗原结合片段之前的该受试者的 I 型 IFN GS 相比,该抗体或其抗原结合片段以至少 10%、至少 20%、至少 30%或至少 40%抑制该 I 型 IFN GS。

55. 如权利要求 1 至 54 中任一项所述的方法,其中与一个群体中的平均 I 型 IFN GS 特征标记相比,该抗体或其抗原结合片段以至少 10%、至少 20%、至少 30%或至少 40%抑制该 I 型 IFN GS。

56. 一种用于检测一种 I 型 IFN 基因特征标记 (IFN GS) 的试剂盒,该 IFN GS 针对其发病机理是由 I 型 IFN 介导的两种疾病是共同的,该试剂盒包括一组诊断测定,这些诊断测定能够测量一个患者样品中的受到不同调节的药效动力学 (PD) 标记基因,其中该 I 型 IFN GS 被一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的给予所抑制。

57. 如权利要求 56 所述的试剂盒,其中该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少四个 PD 标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。

58. 如权利要求 57 所述的试剂盒,其中该 I 型 IFN GS 包括这些 PD 标记基因的至少五个的上调的表达或活性。

59. 如权利要求 56 至 58 中任一项所述的试剂盒,其中该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达或活性。

60. 如权利要求 59 所述的试剂盒,其中该 I 型 IFN GS 进一步包括基因 IFI6 的上调的表达或活性。

61. 如权利要求 56 至 60 中任一项所述的试剂盒,其中该患者样品是血液或其部分、肌肉、皮肤、或其组合。

62. 如权利要求 56 至 61 中任一项所述的试剂盒,其中这些诊断测定包括与该患者样品中的 mRNA 杂交的核酸探针。

63. 一种计算机实施的方法,用于预测使用调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的最优给药方案,该方法包括:

(a) 将来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据输入一个计算机系统中, 该计算机系统包括基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的药物代谢动力学 - 药效动力学 (PK/PD) 随机模型, 其中将该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据用于调整该 PK/PD 随机模型;

(b) 将该调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据; 并且,

(c) 从该调整的 PK/PD 随机模型的输出鉴别该调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段针对该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一个最优剂量。

64. 一种计算机实施的方法, 该方法鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂, 该方法包括:

(a) 将来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据输入一个计算机系统中, 该计算机系统包括基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 值的 PK/PD 随机模型, 其中将该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据用于调整该 PK/PD 随机模型;

(b) 将该调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的数据; 并且,

(c) 从该调整的 PK/PD 随机模型的输出鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂。

65. 一种计算机实施的方法, 该方法鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者, 该方法包括:

(a) 将来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据输入一个计算机系统中, 该计算机系统包括基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的 PK/PD 随机模型, 其中将该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病的 PD/PK 数据用于调整该 PK/PD 随机模型;

(b) 将该调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据; 并且,

(c) 从该调整的 PK/PD 随机模型的输出, 鉴别一位患有该第二疾病的患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段针对该第二 I 型 IFN 介导的疾病来进行治疗的候选者。

66. 一种计算机实施的方法, 该方法设计用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗, 该方法包括:

(a) 将来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据输入一个计算机系统中, 该计算机系统包括基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的 PK/PD 随机模型, 其中将该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的数据用于调整该 PK/PD 随机模型;

(b) 将该调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据; 并且,

(c) 从该调整的 PK/PD 随机模型的输出, 针对该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调, 鉴别采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一

种个性化治疗。

67. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该 I 型 IFN 活性是 IFN- α 活性。

68. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该第一和第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调具有共同的 I 型 IFN GS。

69. 如权利要求 68 所述的计算机实施的方法, 其中该 I 型 IFN GS 被不同地调节。

70. 如权利要求 68 或 69 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少 4 个药效动力学 (PD) 标记基因的上调的表达或活性, 该组由以下各项组成: IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。

71. 如权利要求 68 或 69 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少 5 个 PD 标记基因的上调的表达或活性, 该组由以下各项组成: IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。

72. 如权利要求 70 或 71 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达或活性。

73. 如权利要求 72 所述的计算机实施的方法, 其中该 I 型 IFN GS 进一步包括基因 IFI6 的上调的表达或活性。

74. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种 IFN 受体。

75. 如权利要求 74 所述的计算机实施的方法, 其中该 IFN 受体是一种 IFN α 受体。

76. 如权利要求 75 所述的计算机实施的方法, 其中该 IFN α 受体是 IFNAR1。

77. 如权利要求 76 所述的计算机实施的方法, 其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至 IFNAR1 的亚基 1。

78. 如权利要求 73-77 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。

79. 如权利要求 78 所述的计算机实施的方法, 其中该抗体或其抗原结合片段包括一个免疫球蛋白 IgG Fc 区。

80. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该抗体是 MEDI-546。

81. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该第一和该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是自身免疫性疾病。

82. 如权利要求 81 所述的计算机实施的方法, 其中这些自身免疫性疾病是风湿性疾病。

83. 如权利要求 82 所述的计算机实施的方法, 其中这些风湿性疾病选自下组, 该组由以下各项组成: 系统性红斑狼疮 (SLE)、硬皮病 (SSc)、肌炎、以及狼疮肾炎。

84. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc, 并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SLE。

85. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc, 并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是肌炎。

86. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc, 并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是狼疮肾炎。

87. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括结合亲和力数据。

88. 如权利要求 87 所述的计算机实施的方法, 其中该结合亲和力数据对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种 IFN 受体的结合。

89. 如权利要求 88 所述的计算机实施的方法, 其中该抗体或其抗原结合片段是 MEDI-546。

90. 如权利要求 88 所述的计算机实施的方法, 其中该 IFN 受体是 IFNAR1。

91. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括动力学数据。

92. 如权利要求 91 所述的计算机实施的方法, 其中该动力学数据对应于由细胞对一种抗原-抗体复合体进行的内化动力学。

93. 如权利要求 92 所述的计算机实施的方法, 其中该抗原是 IFNAR1。

94. 如权利要求 92 所述的计算机实施的方法, 其中该抗体是 MEDI-546。

95. 如权利要求 92 所述的计算机实施的方法, 其中这些细胞是 THP-1 细胞。

96. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括 I 型 IFN GS 抑制数据。

97. 如权利要求 96 所述的计算机实施的方法, 其中该 I 型 IFN GS 抑制是完全抑制。

98. 如权利要求 96 所述的计算机实施的方法, 其中该 I 型 IFN GS 抑制是部分抑制。

99. 如权利要求 96-98 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及 IFI6 的上调的表达或活性。

100. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该 PK/PD 随机模型包括两个隔区。

101. 如权利要求 100 所述的计算机实施的方法, 其中这两个隔区是一个中心隔区和一个外周隔区。

102. 如权利要求 100 所述的计算机实施的方法, 进一步包括一个皮肤隔区。

103. 如权利要求 63-66 中任一项所述的计算机实施的方法, 其中该 PK/PD 随机模型包括两个消除途径。

104. 如权利要求 103 所述的计算机实施的方法, 其中这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。

105. 如权利要求 104 所述的计算机实施的方法, 其中该清除途径是一种网状内皮系统途径。

106. 一种计算机可读介质, 包含程序指令, 这些程序指令用于预测采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的一种最优给药方案, 其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:

(a) 对输入的来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据进行处理;

(b) 基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据, 采用来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的经处理 PK/PD 数据, 对一个 PK/PD 随机模型进行调整; 并且,

(c) 执行一种随机模拟,该随机模拟将该调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据;

其中该模拟的输出鉴别在该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调中该调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的一个最优剂量。

107. 一种计算机可读介质,包含程序指令,这些程序指令用于鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:

(a) 对输入的来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据进行处理;

(b) 基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据,采用来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的经处理 PK/PD 数据,对一个 PK/PD 随机模型进行调整;并且,

(c) 执行一种随机模拟,该随机模拟将该调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据;

其中该模拟的输出鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂。

108. 一种计算机可读介质,包含程序指令,这些程序指令用于鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:

(a) 对输入的来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据进行处理;

(b) 基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据,采用来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的经处理 PK/PD 数据,对一个 PK/PD 随机模型进行调整;并且,

(c) 执行一种随机模拟,该随机模拟将该调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据;

其中该模拟的输出鉴别一位患有该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者。

109. 一种计算机可读介质,包含程序指令,这些程序指令用于设计用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:

(a) 对输入的来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据进行处理;

(b) 基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据,采用来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的经处理 PK/PD 数据,对一个 PK/PD 随机模型进行调整;并且,

(c) 执行一种随机模拟,该随机模拟将该调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据;

其中该模拟的输出鉴别用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗。

110. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质,其中该 I 型 IFN 活性是 IFN- α 活性。

111. 如权利要求 106-110 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该第一和第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调具有共同的 I 型 IFN GS。

112. 如权利要求 111 所述的计算机可读介质, 其中该 I 型 IFN GS 被不同地调节。

113. 如权利要求 111 或 112 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少 4 个药效动力学 (PD) 标记基因的上调的表达或活性, 该组由以下各项组成: IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。

114. 如权利要求 111 或 112 所述的计算机可读介质, 其中该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少 5 个 PD 标记基因的上调的表达或活性, 该组由以下各项组成: IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。

115. 如权利要求 113 或 114 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达或活性。

116. 如权利要求 115 所述的计算机可读介质, 其中该 I 型 IFN GS 进一步包括基因 IFI6 的上调的表达或活性。

117. 如权利要求 106-116 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种 IFN 受体。

118. 如权利要求 117 所述的计算机可读介质, 其中该 IFN 受体是一种 IFN α 受体。

119. 如权利要求 118 所述的计算机可读介质, 其中该 IFN α 受体是 IFNAR1。

120. 如权利要求 119 所述的计算机可读介质, 其中该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至 IFNAR1 的亚基 1。

121. 如权利要求 106-120 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。

122. 如权利要求 121 所述的计算机可读介质, 其中该抗体或其抗原结合片段包括一个免疫球蛋白 IgG Fc 区。

123. 如权利要求 106-119 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该抗体是 MEDI-546。

124. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该第一和该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是自身免疫性疾病。

125. 如权利要求 124 所述的计算机可读介质, 其中这些自身免疫性疾病是风湿性疾病。

126. 如权利要求 125 所述的计算机可读介质, 其中这些风湿性疾病选自下组, 该组由以下各项组成: 系统性红斑狼疮 (SLE)、硬皮病 (SSc)、肌炎、以及狼疮肾炎。

127. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc, 并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SLE。

128. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc, 并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是肌炎。

129. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质, 其中该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc, 并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是狼疮肾炎。

130. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质, 其中对应于该第一或第二

I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括结合亲和力数据。

131. 如权利要求 130 所述的计算机可读介质,其中该结合亲和力数据对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种 IFN 受体的结合。

132. 如权利要求 131 所述的计算机可读介质,其中该抗体或其抗原结合片段是 MEDI-546。

133. 如权利要求 131 所述的计算机可读介质,其中该 IFN 受体是 IFNAR1。

134. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质,其中对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括动力学数据。

135. 如权利要求 134 所述的计算机可读介质,其中该动力学数据对应于由细胞对一种抗原-抗体复合体进行的内化动力学。

136. 如权利要求 135 所述的计算机可读介质,其中该抗原是 IFNAR1。

137. 如权利要求 135 所述的计算机可读介质,其中该抗体是 MEDI-546。

138. 如权利要求 135 所述的计算机可读介质,其中这些细胞是 THP-1 细胞。

139. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质,其中对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括 I 型 IFN GS 抑制数据。

140. 如权利要求 139 所述的计算机可读介质,其中该 I 型 IFN GS 抑制是完全抑制。

141. 如权利要求 139 所述的计算机可读介质,其中该 I 型 IFN GS 抑制是部分抑制。

142. 如权利要求 139-141 中任一项所述的计算机可读介质,其中该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及 IFI6 的上调的表达或活性。

143. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质,其中该 PK/PD 随机模型包括两个隔区。

144. 如权利要求 143 所述的计算机可读介质,其中这两个隔区是一个中心隔区和一个外周隔区。

145. 如权利要求 144 所述的计算机可读介质,进一步包括一个皮肤隔区。

146. 如权利要求 106-109 中任一项所述的计算机可读介质,其中该 PK/PD 随机模型包括两个消除途径。

147. 如权利要求 146 所述的计算机可读介质,其中这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。

148. 如权利要求 147 所述的计算机可读介质,其中该清除途径是一种网状内皮系统途径。

针对抗 I 型干扰素受体 (IFNAR) 抗体的固定剂量方案

披露背景

披露领域

[0001] 本披露提供了用于采用固定剂量的抗干扰素受体抗体治疗自身免疫性疾病诸如系统性红斑狼疮、硬皮病、狼疮肾炎、以及肌炎的方法。

背景技术

[0002] I 型干扰素 (IFN) 是细胞因子的一个家族,包括 14 个 IFN- α 亚型、IFN- β 、 ω 、以及 κ ,它们全部涉及抗病毒或抗肿瘤功能。I 型 IFN 在若干自身免疫性失调 (包括系统性硬化病 (SSc, 硬皮病)、系统性红斑狼疮 (SLE)、原发性斯耶格伦氏病 (primary Sjögren's)、类风湿关节炎、以及肌炎) 的疾病发病机理中的潜在作用。

[0003] SLE 是一种慢性风湿性疾病,表征为靶标于多种自身的抗原的自体反应性抗体,导致炎症、组织和器官损伤。I 型 IFN 的作用已经涉及 SLE 的发展。SSc 是一种结缔组织的风湿性疾病,影响多种系统,包括皮肤、肌肉、以及内部器官。像 SLE,增加的 I 型 IFN 活性在 SSc 的发病机理发挥着作用,如通过在 SSc 患者的皮肤和 / 或血液中 I 型 IFN 诱导的基因的过表达以及浆细胞样树突状细胞的富集所确证的 (佛莱明 (Fleming) 等人, PLoS One 3:e1452(2008); 科埃略 (Coelho) 等人, 皮肤病症相关档案研究 (Arch. Dermatol. Res.) 299:259-262(2007); 坦 (Tan) 等人, 风湿病学 (Rheumatology) (牛津) 45:694-702(2006); 段 (Duan) 等人, 关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.) 58:1465-1474(2008))。伴随包括动物模型研究的其他数据一起的这些观察已经表明作为 SLE 和 SSc 两者中的可行治疗靶标的 I 型 IFN 信号传导 (坦 (Tan) 等人, 风湿病学 (Rheumatology) (牛津) 45:694-702(2006); 28. 克劳 (Crow), 北美风湿性疾病临床 (Rheum. Dis. Clin. North Am.) 36:173-186(2010); 约克 (York) 等人, 关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.) 56:1010-1020(2007))。

[0004] 在血清或血浆中的 I 型 IFN 不易于测量。在另一方面, I 型 IFN 诱导基因可以便利地以改进的灵敏度和特异性来测量 (本特松 (Bengtsson) 等人, 狼疮 (Lupus) 9:664-671(2000); Dall'era 等人, 风湿病年鉴 (Ann. Rheum. Dis.) 64:1692-1697(2005); 基鲁 (Kirou) 等人, 关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.) 50:3958-3967(2004))。已经使用若干良好定义的 I 型 IFN 特征标记来使 I 型 IFN 活性与 SLE 或 SSc 疾病发病机理 (埃洛兰塔 (Eloranta) 等人, 风湿病年鉴 69:1396-1402(2010))、疾病活性 (Bilgic 等人, 关节炎与风湿病 60:3436-3446(2009)) 相关联,并且用以评估 SLE 中的抗 IFN- α 治疗的药物-靶标相互作用 (即, 药效动力学, PD) (姚 (Yao) 等人, 关节炎与风湿病 60:1785-1796(2009); 姚 (Yao) 等人, 人类基因组学与蛋白质组学 (Hum. Genomics Proteomics) 2009:374312(2009); 姚 (Yao) 等人, 关节炎研究与治疗 (Arthritis Res. Ther.) 12(增刊 1):S6(2010))。开发 I 型 IFN 特征标记以鉴别显示出 SLE 和 SSc 两者中的外周血与疾病影响的组织之间的 I 型 IFN 途径的激活和调和的亚群 (希格斯 (Higgs) 等人, 风湿病年鉴 (Ann. Rheum. Dis.) 70:2029-2036(2011)) 已经证实了在

两种疾病中使用 I 型 IFN 特征标志作为 PD 标记的潜在效用。

[0005] 新药的临床开发是漫长的且昂贵的但是成功率低的过程,并且与通常印象不同,生物治疗剂尤其是单克隆抗体的临床开发不比小分子药物更快或更便宜(迪马西(DiMasi)等人,临床药理学与治疗(Clin. Pharmacol. Ther.)87:272-277(2010))。生物治疗剂的早期临床开发,特别是 I 期,比针对小分子的更长。在患者中的早期研究中不存在限定的效力信号,灵敏的、疾病相关且稳健的生物标记能大大辅助临床结果的解释。

[0006] I 型 IFN 介导的疾病例如 SLE 呈现不同的疾病表现以及高度可变的疾病进展、爆发以及缓解。由于这种异质性,关键的是用类似的途径激活参数鉴别患者,以指定用于不同患者子集的最适当的治疗。为了加速临床开发和改进成功几率,相关的灵敏的且稳健的一组可以在患者中易于追踪或监测的 PD 标记对于在早期临床开发阶段发现剂量具有很大的价值。应用这组 PD 标记的方法将是解释不同疾病中靶标表达和途径激活中的区别的、并且可协助将不同的适应症中的临床试验之间进行关联的高度有价值的工具。

本披露的简要概述

[0007] 本披露提供了用于治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的方法,该方法包括给予一种固定剂量的抗干扰素 α 受体抗体。本披露还提供了用于抑制受试者体内的一种 I 型干扰素 (IFN) 基因特征标记 (GS) 的方法。此外,本披露提供了对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的受试者体内的疾病进展进行预后以及监测的方法、预测一种给药方案的方法、鉴别一种候选治疗剂的方法、针对一种治疗剂鉴别一位患者作为一名候选者的方法、以及设计一种个体化治疗的方法。还披露了根据这些方法选择的给药方案以及个体化治疗。

[0008] 在一些方面,本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括 (a) 相对于基线 I 型干扰素基因特征标记 (IFN GS) 得分,测量从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的 I 型 IFN GS 得分;并且 (b) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0009] 在其他方面,本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括 (a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;(b) 相对于基线 I 型 IFN GS 得分,测量该患者的 I 型 IFN GS 得分;并且, (c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

[0010] 在某些方面,本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的方法,该方法包括 (a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量;(b) 从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且, (c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0011] 在一些方面,本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括 (a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量;(c) 从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN

GS 得分升高 ; 并且, (d) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高, 增加后续固定剂量的量或频率 ; 其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

[0012] 在其他方面, 本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法, 该方法包括 (a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品, 以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较 ; 并且 (b) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高, 向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段 ; 其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0013] 在某些方面, 本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法, 该方法包括 (a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段 ; (b) 提供一个从该患者取得的样品, 以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较 ; 并且, (c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高, 增加后续固定剂量的量或频率 ; 其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

[0014] 在一些方面, 本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法, 该方法包括 (a) 测量来自从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品的 I 型 IFN GS 得分 ; (b) 确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高 ; (c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高, 向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段 ; 其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0015] 在其他方面, 本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法, 该方法包括 (a) 从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者获得一个样品, 其中该患者已经接受一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段 ; (b) 测量来自该样品的 I 型 IFN GS 得分 ; (c) 确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高 ; (d) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高, 向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率 ; 其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

[0016] 在某些方面, 本披露提供了一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法, 该方法包括 (a) 相对于基线 I 型 IFN GS 得分, 测量从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的 I 型 IFN GS 得分 ; 并且, (b) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高, 向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段 ; 其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0017] 在一些方面, 本披露提供了一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法, 该方法包括 (a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段 ; (b) 相对于基线 I 型 IFN GS 得分, 测量该患者的 I 型 IFN GS 得分 ; 并且 (c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高, 增加后续固定剂量的量或频率 ; 其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0018] 在其他方面, 本披露提供了一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法, 该方法包括 (a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品, 以用于 I 型 IFN GS 得分的测量 ; (b) 从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高 ; 并且 (c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高, 向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段 ; 其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者

的 I 型 IFN GS。

[0019] 在某些方面,本披露提供了一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法,该方法包括 (a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量;(c) 从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且, (d) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0020] 在一些方面,本披露提供了一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法,该方法包括 (a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较;并且 (b) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0021] 在其他方面,本披露提供了一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法,该方法包括 (a) 向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;(b) 提供一个从该患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较;并且, (c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0022] 在某些方面,本披露提供了一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法,该方法包括 (a) 测量来自从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品的 I 型 IFN GS 得分;(b) 确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且, (c) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0023] 在一些方面,本披露提供了一种抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法,该方法包括 (a) 从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者获得一个样品,其中该患者已经接受一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;(b) 测量来自该样品的 I 型 IFN GS 得分;(c) 确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;(d) 如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0024] 在其他方面,本披露提供了一种在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法,该方法包括 (a) 测量一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的一个第一 I 型 IFN GS 得分;(b) 向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;(c) 在抗体给予之后,测量一个从该患者取得的样品中的一个第二 I 型 IFN GS 得分;并且 (d) 将该第二 I 型 IFN GS 得分与该第一 I 型 IFN GS 得分进行比较;其中在该第一与第二 I 型 IFN GS 得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0025] 在某些方面,本披露提供了一种在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法,该方法包括 (a) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于一个第一 I 型 IFN GS 得分的测量;(b) 向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合

片段 ;(c) 提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于一个第二 I 型 IFN GS 得分的测量 ;并且, (d) 将该第二 I 型 IFN GS 得分与该第一 I 型 IFN GS 得分进行比较 ;其中在该第一与第二 I 型 IFN GS 得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0026] 在一些方面,本披露提供了一种在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法,该方法包括 (a) 测量来自从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品的一个第一 I 型 IFN GS 得分 ;(b) 向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段 ;(c) 在抗体给予之后,测量一个从该患者取得的样品中的一个第二 I 型 IFN GS 得分 ;并且 (d) 将该第二 I 型 IFN GS 得分与该第一 I 型 IFN GS 得分进行比较 ;其中在该第一与第二 I 型 IFN GS 得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0027] 在其他方面,治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法以及抑制患者中 I 型 IFN GS 的方法进一步包括在该固定剂量的给予之后,相对于基线 I 型 IFN GS 得分,相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分,或相对于两者,测量该患者的 I 型 IFN GS 得分。在一些方面,治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法以及抑制患者中 I 型 IFN GS 的方法进一步包括在一个后续固定剂量的给予之后,相对于基线 I 型 IFN GS 得分,相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分,或相对于两者,测量该患者的 I 型 IFN GS 得分。

[0028] 在某些方面,治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法以及抑制患者中 I 型 IFN GS 的方法进一步包括在该固定剂量的给予之后,提供一个来自该患者的样品,以用于相对于基线 I 型 IFN GS 得分,相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分,或相对于两者,测量该患者的 I 型 IFN GS 得分。在一些方面,治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法以及抑制患者中 I 型 IFN GS 的方法进一步包括在一个后续固定剂量的给予之后,提供一个来自该患者的样品,以用于相对于基线 I 型 IFN GS 得分,相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分,或相对于两者,测量该患者的 I 型 IFN GS 得分。

[0029] 在一些方面,治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法、以及抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法进一步包括如果该患者的 I 型 IFN GS 得分保持升高,增加后续固定剂量的量或频率。在其他方面,治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法、以及抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法进一步包括如果该患者的 I 型 IFN GS 得分保持升高,向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率。在又其他方面,治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法、以及抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法进一步包括如果该患者的 I 型 IFN GS 得分保持升高,增加后续固定剂量的量或频率。

[0030] 本披露还提供了一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段,其中该固定剂量可有效地治疗该失调。

[0031] 在一些方面,该 I 型 IFN 活性是 IFN- α 活性。在一些方面,该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少 4 个药效动力学 (PD) 标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成 : IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。在其他方面,该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达或活性。在一些方面,该 I 型 IFN GS 进一步包括基因 IFI6 的上调的表达或活性。

[0032] 在一些方面,这种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种 IFN 受体。在其他方面,该 IFN 受体是一种 IFN α 受体。在一些方面,该 IFN α 受体是 IFNAR1。在其他方面,该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至 IFNAR1 的亚基 1。在一些方面,该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。在其他方面,该抗体或其抗原结合片段包括一个免疫球蛋白 IgG Fc 区。在特定方面中,该抗体是 MEDI-546 或其抗原结合片段。在一些方面,该抗体或其抗原结合片段抑制疾病组织中的 I 型 IFN GS。

[0033] 在一些方面,该固定剂量的范围是从大约 300mg 至大约 1000mg。在其他方面,该固定剂量低于大约 300mg。在其他方面,该固定剂量是大约 100mg。在某些方面,该固定剂量选自下组,该组由以下各项组成:大约 300mg、大约 400mg、大约 500mg、大约 600mg、大约 700mg、大约 800、大约 900mg 以及大约 1000mg。

[0034] 在一些方面,该疾病组织是皮肤。在一些方面,该抗体或其抗原结合片段抑制外周血中的 I 型 IFN GS。在其他方面,该抑制是完全抑制。在某些方面,该抑制是部分抑制。

[0035] 在一些方面,该抗体或其抗原结合片段是以两个或更多个剂量给予。在一些方面,该治疗剂是按月给予。在一些方面,该治疗剂是经静脉内、肌肉内、皮下或其组合来给予。在一些方面,该疾病是一种自身免疫性疾病。在一些方面,该自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮 (SLE)、硬皮病 (SSc)、肌炎、或狼疮肾炎。

[0036] 在一些方面,与给予该固定剂量的抗体或其抗原结合片段之前该受试者的 I 型 IFN GS 相比,该抗体或其抗原结合片段以至少 10%、至少 20%、至少 30%或至少 40%抑制该 I 型 IFN GS。在一些方面,与一个群体中的平均 I 型 IFN GS 特征标记相比,该治疗剂以至少 10%、至少 20%、至少 30%或至少 40%抑制该 I 型 IFN GS。

[0037] 本披露还提供了一种用于检测共同针对其发病机理是由 I 型 IFN 介导的两种疾病的 I 型 IFN 基因特征标记 (IFN GS) 的试剂盒,包括一组诊断测定,这些诊断测定能够测量一个患者样品中的受到不同调节的药效动力学 (PD) 标记基因,其中该 I 型 IFN GS 被一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的给予所抑制。在一些方面,该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少四个 PD 标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。在其他方面,该 I 型 IFN GS 包括这些 PD 标记基因的至少五个的上调的表达或活性。在一些方面,该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达或活性。在一些方面,该 I 型 IFN GS 进一步包括基因 IFI6 的上调的表达或活性。在一些方面,该患者样品是血液或其部分、肌肉、皮肤、或其组合。在其他方面,这些诊断测定包括与患者样品中的 mRNA 杂交的核酸探针。

[0038] 本披露还提供了一种计算机实施的方法,用于预测使用调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的最优给药方案。该方法包括 (a) 将来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据输入一个计算机系统中,该计算机系统包括基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的药物代谢动力学-药效动力学 (PK/PD) 随机模型,其中将该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据用于调整该 PK/PD 随机模型;(b) 将该调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据;并且 (c) 从该调整的 PK/PD 随机模型的输出鉴别该调节 I 型 IFN 活性

的抗体或其抗原结合片段针对该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一个最优剂量。

[0039] 本披露还提供了一种计算机实施的方法,该方法鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂。该方法包括 (a) 将来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据输入一个计算机系统中,该计算机系统包括基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 值的 PK/PD 随机模型,其中将该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据用于调整该 PK/PD 随机模型;(b) 将这种调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的数据;并且,(c) 从这种调整的 PK/PD 随机模型的输出鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂。

[0040] 本披露还提供了一种计算机实施的方法,该方法鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者。该方法包括 (a) 将来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据输入一个计算机系统中,该计算机系统包括基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的 PK/PD 随机模型,其中将该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病的 PD/PK 数据用于调整该 PK/PD 随机模型;将这种调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据;并且,从这种调整的 PK/PD 随机模型的输出,鉴别一位患有该第二疾病的患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段针对该第二 I 型 IFN 介导的疾病来进行治疗的候选者。

[0041] 本披露还提供了一种计算机实施的方法,该方法设计用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗。该方法包括 (a) 将来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据输入一个计算机系统中,该计算机系统包括基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的 PK/PD 随机模型,其中将该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的数据用于调整该 PK/PD 随机模型;(b) 将这种调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PD/PK 数据;并且,(c) 从这种调整的 PK/PD 随机模型的输出,针对该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调,鉴别采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗。

[0042] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 I 型 IFN 活性是 IFN- α 活性。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该第一和第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调具有共同的 I 型 IFN GS。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 I 型 IFN GS 是被不同地调节。

[0043] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少 4 个 PD 标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少 5 个 PD 标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达

或活性。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 I 型 IFN GS 进一步包括基因 IFI6 的上调的表达或活性。

[0044] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至 IFN 受体。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该 IFN 受体是一种 IFN α 受体。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该 IFN α 受体是 IFNAR1。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至 IFNAR1 的亚基 1。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。

[0045] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白 IgG Fc 区。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该抗体是 MEDI-546。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该第一和该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是自身免疫性疾病。在一些其他方面,在该计算机实施的方法中的这些自身免疫性疾病是风湿性疾病。在一些方面,在该计算机实施的方法中的这些风湿性疾病选自下组,该组由以下各项组成:系统性红斑狼疮 (SLE)、硬皮病 (SSc)、肌炎、以及狼疮肾炎。

[0046] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc,并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SLE。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc,并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是肌炎。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc,并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是狼疮肾炎。

[0047] 在其他方面,在该计算机实施的方法中的对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括结合亲和力数据。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该结合亲和力数据对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种 IFN 受体的结合。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该抗体或其抗原结合片段是 MEDI-546。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 IFN 受体是 IFNAR1。

[0048] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括动力学数据。在其他方面,该动力学数据对应于由细胞对一种抗原-抗体复合体进行的内化动力学。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该抗原是 IFNAR1。在其他方面,在该计算机实施的方法中的该抗体是 MEDI-546。在一些方面,在该计算机实施的方法中的这些细胞是 THP-1 细胞。

[0049] 在一些方面,在该计算机实施的方法中的对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括 I 型 IFN GS 抑制数据。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 I 型 IFN GS 抑制是完全抑制。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 I 型 IFN GS 抑制是部分抑制。在一些方面,在该计算机实施的方法中的该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及 IFI6 的上调的表达或活性。

[0050] 在一些方面,该 PK/PD 随机模型包括两个隔区 (compartment)。在一些方面,在该 PK/PD 随机模型中的这两个隔区是一个中心隔区以及一个外周隔区。在一些方面,该 PK/PD 随机模型进一步包括一个皮肤隔区。在一些方面,该 PK/PD 随机模型包括两个消除途径。在一些方面,这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。在一个特定方面,在该 PK/PD 随机模型中的该清除途径是一种网状内皮系统途径。

[0051] 本披露还提供了一种计算机可读介质,该计算机可读介质包括程序指令,这些程

序指令用于预测采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的一种最优给药方案,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a) 对输入的来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据进行处理;(b) 基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据,采用来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的经处理 PK/PD 数据,对一个 PK/PD 随机模型进行调整;并且,(c) 执行将这种调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的随机模拟;其中该模拟的输出鉴别在该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调中这种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的一个最优剂量。

[0052] 本披露还提供了一种计算机可读介质,该计算机可读介质包括程序指令,这些程序指令用于鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a) 对输入的来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据进行处理;(b) 基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据,采用来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的经处理 PK/PD 数据,对一个 PK/PD 随机模型进行调整;并且,(c) 执行将这种调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的随机模拟;其中该模拟的输出鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂。

[0053] 本披露还提供了一种计算机可读介质,该计算机可读介质包括程序指令,这些程序指令用于鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a) 对输入的来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据进行处理;(b) 基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据,采用来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的经处理 PK/PD 数据,对一个 PK/PD 随机模型进行调整;并且,(c) 执行将这种调整的 PK/PD 随机模型应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的随机模拟;其中该模拟的输出鉴别一位患有该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者。

[0054] 本披露还提供了一种计算机可读介质,该计算机可读介质包括程序指令,这些程序指令用于设计用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗,其中由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a) 对输入的来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据进行处理;(b) 基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据,采用来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的经处理 PK/PD 数据,对一个 PK/PD 随机模型进行调整;并且,(c) 执行将这种调整的 PK/PD 随机模型应用于这个输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的随机模拟;其中该模拟的输出鉴别用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗。在该计算机可读介质的一些方面,该 I 型 IFN 活性是 IFN- α 活性。在该计算机可读介质的其他方面,该第一和第二 I 型 IFN 介导的疾病或失

调具有共同的 IFN GS。在该计算机可读介质的一些方面,该 I 型 IFN GS 被不同地调节。

[0055] 在该计算机可读介质的一些方面,该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少四个 PD 标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。在该计算机可读介质的一些方面,该 I 型 IFN GS 包括选自下组的至少 5 个 PD 标记基因的上调的表达或活性,该组由以下各项组成:IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。在该计算机可读介质的一些方面,该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达或活性。在该计算机可读介质的一些方面,该 I 型 IFN GS 进一步包括基因 IFI6 的上调的表达或活性。

[0056] 在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至 IFN 受体。在该计算机可读介质的一些方面,该 IFN 受体是一种 IFN α 受体。在该计算机可读介质的一些方面,该 IFN α 受体是 IFNAR1。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至 IFNAR1 的亚基 1。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白 IgG Fc 区。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体是 MEDI-546。

[0057] 在该计算机可读介质的一些方面,该第一和第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是自身免疫性疾病。在该计算机可读介质的一些方面,该自身免疫性疾病是风湿性疾病。在该计算机可读介质的一些方面,这些风湿性疾病选自下组,该组由以下各项组成:系统性红斑狼疮 (SLE)、硬皮病 (SSc)、肌炎、以及狼疮肾炎。在该计算机可读介质的一些方面,该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc,并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SLE。在该计算机可读介质的一些方面,该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc,并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是肌炎。在该计算机可读介质的一些方面,该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc,并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是狼疮肾炎。

[0058] 在该计算机可读介质的一些方面,对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括结合亲和力数据。在该计算机可读介质的一些方面,该结合亲和力数据对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种 IFN 受体的结合。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体或其抗原结合片段是 MEDI-546。在该计算机可读介质的一些方面,该 IFN 受体是 IFNAR1。

[0059] 在该计算机可读介质的一些方面,对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括动力学数据。在该计算机可读介质的一些方面,该动力学数据对应于由细胞对一种抗原-抗体复合体进行的内化动力学。在该计算机可读介质的一些方面,该抗原为 IFNAR1。在该计算机可读介质的一些方面,该抗体是 MEDI-546。在该计算机可读介质的一些方面,这些细胞是 THP-1 细胞。

[0060] 在该计算机可读介质的一些方面,对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括 I 型 IFN GS 抑制数据。在该计算机可读介质的一些方面,该 I 型 IFN GS 抑制是完全抑制。在该计算机可读介质的一些方面,该 I 型 IFN GS 抑制是部分抑制。在该计算机可读介质的一些方面,该 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及 IFI6 的上调的表达或活性。

[0061] 在该计算机可读介质的一些方面,该 PK/PD 随机模型包括两个隔区。在该计算机可读介质的一些方面,在该 PK/PD 随机模型中的这两个隔区是一个中心隔区以及一个外周隔区。在该计算机可读介质的一些方面,该 PK/PD 随机模型进一步包括一个皮肤隔区。在该计算机可读介质的一些方面,该 PK/PD 随机模型包括两个消除途径。在该计算机可读介质的一些方面,在该 PK/PD 随机模型中的这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。在该计算机可读介质的一些方面,在该 PK/PD 随机模型中的该清除途径是一种网状内皮系统途径。

附图简述

[0062] 图 1 示出了基线 I 型 IFN 基因特征标记 (I 型 IFN GS) 得分,分别针对血液和皮肤样本两者中的 SLE (全血, WB :262, 皮肤 :17)、SSc (全血, WB :28, 皮肤 :16)、以及健康对照患者 (全血, WB :54, 皮肤 :30)。水平概括线指示针对 I 型 IFN GS 得分的每个分布的平均值和标准误差。

[0063] 图 2A 至 2D 示出了在经过单或多 IV 给予 MEDI-546 的弥漫性 SSc 患者中在来自 MI-CP180 试验的全血样本 (图 A 和图 2C) 或皮肤样本 (图 2B 和图 2D) 中的 I 型 IFN GS 中值曲线 (图 2A 和图 2B) 以及剩余的 I 型 IFN GS 百分比 (图 2C 和图 2D)。对于每对图,单和多剂量治疗同类组已经分为他们对应的图。X 轴表示按天计的从研究开始计的时间,其中 0 天是治疗前。针对每个剂量同类组的靶标调节被报道为从起始值 100% 的百分比,所以针对每个同类组的每个治疗后的点指示剩余 GS 的中值百分比。只有基线正的 GS₀ 得分 SSc 患者被绘图。在正常健康对照的库中的最小和平均 GS 得分分别显示为黑色虚线和灰色虚线 (图 2A 和图 2B)。

[0064] 图 3 示出了通过共聚焦荧光成像研究对于 THP-1 细胞中的 MEDI-546 内化率的测量。将细胞用 CFSE (细胞溶质) 和 MEDI-546-亚历克萨 (Alexa) 647 染色。内化是通过将细胞从冰转移至 37°C 来起始。示出了在内化开始之前 (图 3A) 和开始之后 40min (图 3B) 的 CFSE 和 MEDI-546-亚历克萨 647 荧光图像的叠加。对细胞质中的 MEDI-546-亚历克萨 647 荧光信号针对总的荧光进行归一化,并且对时间作图 (图 3C)。每个数据点表示一个实验中的三次重复的平均值。图标结合了获得自四个独立实验的数据。

[0065] 图 4 示出了 MEDI-546PK-PD 模型结构。Ab、Ab_p 和 Ab_{皮肤} 分别是在中心、外周和皮肤隔区中的 MEDI-546。Q 是隔区间清除。从血液 (血清) 至皮肤的 MEDI-546 的分配由 k_{bs} 和 k_{sb} 表示。CL_{RES} 表示通过网状内皮系统的清除。MEDI-546 (Ab) 结合至 IFNAR1 (R) 和复合体 (Ab·R) 随后被内化在细胞内部并且降解。GS_{IFN, wb} 和 GS_{IFN, 皮肤} 分别表示全血和皮肤中的 I 型 IFN GS。I_{max} 是由 MEDI-546 对 I 型 IFN GS 产生的抑制程度的最大分数,并且 IC₅₀ 是效价 (MEDI-546 浓度对应于 I 型 IFN GS 产生的最大抑制的一半)。k_{in} 和 k_{out} 是 IFN 基因的产生速率和消除速率常数。皮肤隔区的包含仅是用于模拟目的。由于向皮肤组织的分配,没有来自中心隔区的 MEDI-546 质量损失。

[0066] 图 5A 至 5D 示出了在来自 MI-CP180 临床试验的弥漫性 SSc 患者中的代表性的个体的 MEDI-546PK 和 I 型 IFN GS 曲线。图 5A 和 5B 分别对应于单一剂量阶段的 PK 和 PD。图 5C 和 5D 分别对应于多重剂量阶段的 PK 和 PD。针对每个剂量阶段,选择两名患者,一个来自较低剂量组,而另一个来自高剂量组。在多重剂量同类组中的患者按周计接受四次 MEDI-546 的静脉内给药,最后的剂量在第 28 天给予。空心圆表示在外周血中观察到的 MEDI-546 或

I 型 GS 的血清浓度。利用群体 PK-PD 模型,灰色线是群体预测,而黑色线是个体预测。SD :单剂量方案,MD :多剂量方案,SID :受试者 ID。

[0067] 图 6A 和 6B 示出了在每四周一次给予 MEDI-546 (固定剂量) 的多 IV 给予时, SLE 患者的外周血 (图 6A) 和皮肤组织 (图 6B) 中的模拟的 I 型 IFN GS 曲线。实线表示 1,000 模拟曲线的中值,而虚线表示更低或更高的四分位数。在健康供体的血液和皮肤中观察到的 I 型 IFN GS 的上边界 (平均值 +2 个标准差) 分别是 2.9 和 1.8。

[0068] 图 7 示出了来自 MI-CP180 临床试验的七位 SSc 患者的血液中的靶标调节曲线,其中基线 $GS_0 > 13$ 。黑色和灰色线分别表示单剂量 (0.3、1、10 或 20mg/kg) 或多剂量 (1mg/kg) 方案;灰色虚线表示正常健康对照的池的 I 型 IFN GS 得分的平均值 (1.1)。Mpk = mg/kg。

[0069] 图 8 示出了 MEDI-546 与 THP-1 细胞的特异性结合。将细胞用 CFSE (细胞溶质) 以及 IgG- 亚历克萨 647 (A) 或 MEDI-546- 亚历克萨 647 (B) 进行染色。示出了来自代表性实验的 CFSE 和亚历克萨 647 荧光图像的叠加。

[0070] 图 9A 和 9B 示出了在弥漫性 SSc 患者中观察到且模型预测的 MEDI-546PK 曲线。被招募进多剂量同类组的患者接受四次按周计的 MEDI-546 的 IV 给予。符号表示观察到的值。灰色实线是群体预测,并且黑色实线是个体预测。SD :单剂量,MD :多剂量,SID :受试者 ID。X 轴表示天。Y 轴表示 MEDI-546 浓度 ($\mu\text{g/mL}$)。

[0071] 图 10A 和 10B 示出了在弥漫性 SSc 患者中观察到且模型预测的血液 I 型 IFN GS 曲线。被招募进多剂量同类组的患者接受四次按周计的 MEDI-546 的 IV 给予。符号表示观察到的值。灰色实线是群体预测,并且黑色实线是个体预测。SD :单剂量,MD :多剂量,SID :受试者 ID。X 轴表示天。Y 轴表示 I 型 IFN GS 得分。

[0072] 图 11A 和 11B 示出了在来自弥漫性 SSc 患者的外周血中观察到且模型预测的靶标调节。被招募进多剂量同类组的患者接受四次按周计的 MEDI-546 的 IV 给予。符号表示观察到的值。灰色实线是群体预测,并且黑色实线是个体预测。SD :单剂量,MD :多剂量,SID :受试者 ID。X 轴表示天。Y 轴表示 (100% - 靶标调节) (%)。

[0073] 图 12 示出了在成人 SSc 患者中 MEDI-546PK 曲线的可视化预测检验。符号表示观察到的 MEDI-546 的血清浓度。实线是 1,000 个模拟重复的中值。虚线表示使用群体 PK-PD 模型来自 1,000 个模拟的第 5/ 第 95 或第 10/ 第 90 百分位数。

[0074] 图 13 示出了在经历 MEDI-546 给药之后的成人 SSc 患者中的 I 型 IFN GS 反应的可视化预测检验。符号表示观察到的在外周血中的 I 型 IFN GS。实线是 1,000 个模拟重复的中值。虚线表示使用群体 PK-PD 模型来自 1,000 个模拟的第 5/ 第 95 或第 10/ 第 90 百分位数。

[0075] 图 14 示出了在针对 MEDI-546 的 FTIH 研究中来自被招募的 SSc 患者的皮肤组织中观察到且模拟的 I 型 IFN GS 得分。示出了基线 (图 14A) 和给药后得分 (图 14B)。未对皮肤 I 型 IFN GS 数据进行模型化 (没有进行曲线拟合)。

发明详细说明

[0076] 本披露提供了鉴别、诊断、治疗和监测患者中的疾病进展的方法。MEDI-546 (参见 U. S. 2011-0059078, 通过引用以其全文结合于此), 是针对 IFNAR1 的亚基 1 的完全人类 IgG₁ κ 单克隆抗体, 该 IFNAR1 的亚基 1 阻断全部的 I 型 IFN, 在弥漫性系统性硬化病 (SSc) 中在首次人类试验 (first-time-in-human trial, FTIH) 中对 MEDI-546 进行测试。开发由

系统性红斑狼疮 (SLE) 和 SSc 共享的 I 型 IFN 基因特征标记 (I 型 IFN GS) 以评估药效动力学, 并且潜在地预测 MEDI-546 的临床益处。

定义

[0077] 必须注意的是, 除非上下文中清楚地指出, 如在本说明书及所附权利要求中所使用的单数形式“一种 / 一位”、“一个”和“该”包括复数指示物。术语“一个”(或“一种”), 以及术语“一个或多个 / 一种或多种”和“至少一个”在此可以互换地使用。

[0078] 另外, 在此使用时, “和 / 或”旨在为在有或没有另一者的情况下, 两个指定的特征或组分中的每一个的特定披露。因此, 如在此在措词如“A 和 / 或 B”中所使用的术语“和 / 或”旨在包括“A 和 B”、“A 或 B”、“A”(单独)、以及“B”(单独)。同样, 如在措词如“A、B、和 / 或 C”中所使用的术语“和 / 或”旨在包括以下实施例的每一个: A、B、和 C; A、B、或 C; A 或 C; A 或 B; B 或 C; A 和 C; A 和 B; B 和 C; A(单独); B(单独); 以及 C(单独)。

[0079] 应当理解, 当用语言“包含”来说明实施例时, 还提供了就“由……组成”和 / 或“主要由……组成”而言所说明的其他类似实施例。

[0080] 除非另外定义, 在此所使用的所有技术和科学术语具有与本披露涉及的领域所属的技术人员通常所理解的相同的意义。例如, 《生物医学与分子生物学简明词典》(the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology), Juo, Pei-Show, 第二版, 2002, CRC 出版社; 《细胞与分子生物学词典》(The Dictionary of Cell and Molecular Biology), 第三版, 1999, 学术出版社 (Academic Press); 以及《生物化学与分子生物学牛津词典》(the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology), 修订版, 2000, 牛津大学出版社 (Oxford University Press) 为技术人员提供了在本披露中使用的许多术语的常用词典。

[0081] 单位、前缀和符号均以它们的国际单位系统 (SI) 接受形式表示。数值范围包括定义该范围的数字。除非另外指明, 否则氨基酸序列以氨基到羧基的方向从左到右书写。在此提供的标题不是对本披露的不同方面或实施例进行限制, 这些标题可以通过参考整个说明书来得出。因此, 紧接着在下文中定义的术语通过参考整个说明书来更全面地定义。在此的氨基酸是通过它们的通常已知的三字母符号或通过由 IUPAC-IUB 生物化学命名委员会 (IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission) 推荐的单字母符号而指代。同样地, 核苷酸是通过它们的普遍公认的单字母代码而指代。

[0082] 如在此使用的, 术语“自身免疫性疾病”是指与自身抗体的形成相关联的一种失调、疾病状态或病症, 这些自身抗体与患者自身细胞反应而形成抗原 - 抗体复合体。术语“自身免疫性疾病”包括例如像系统性红斑性狼疮的病症, 连同由特异性外部抗原如急性风湿热触发的那些失调。自身免疫失调的实例包括但不限于自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、贝格尔氏病、慢性疲乏综合征、克罗恩病、皮炎、纤维肌痛、格雷夫斯氏病、桥本氏甲状腺炎、特发性血小板减少性紫癜、扁平苔癣、多发性硬化症、重症肌无力、银屑病、风湿热、类风湿关节炎、硬皮病、斯耶格伦氏综合征、系统性红斑性狼疮、1 型糖尿病、溃疡性结肠炎、以及白癜风。在特定的方面, 该自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮 (SLE)、硬皮病 (SSc)、肌炎、或狼疮肾炎。

[0083] 术语“干扰素 α 受体 -1”、“IFNAR1”、以及“IFNAR”可互换使用, 并且包括人类 IFNAR1 的变体、同工型、物种同源物、以及与 IFNAR1 具有至少一个共同表位的类似物。参见

例如德维尔德 (de Weerd) 等人, 生物化学杂志 (J. Biol. Chem.) 282:20053-20057 (2007)。因此, 在某些情况下, 特异性针对人类 IFNAR1 的人类抗体与来自非人类的物种的 IFNAR1 或结构上与人类 IFNAR1 相关的其他蛋白质 (例如, 人类 IFNAR1 同源物) 交叉反应。在其他情况下, 这些抗体针对人类 IFNAR1 可以是完全特异性的, 并且不展现物种或其他类型的交叉反应性。人类 IFNAR1 的完全 cDNA 序列具有 Genbank 登录号 NM_000629。

[0084] 如在此使用的术语“I 型干扰素”或“I 型 IFN”是指 I 型干扰素家族的分子的成员, 是对于 IFNAR1 的配体 (即, 能够结合 IFNAR1 的 I 型干扰素家族分子的成员)。I 型干扰素配体的实例是干扰素 α 1、2a、2b、4、5、6、7、S、10、14、16、17、21, 干扰素 β 以及干扰素 ω 。

[0085] 术语“I 型 IFN 介导的疾病或失调”是指任何 I 型 IFN 或 IFN α 可诱导的疾病、失调或病症, 展现出 I 型 IFN PD 标记表达谱或基因特征标记 (I 型 IFN GS)。PD 标记表达谱和基因特征标记将被理解为等同的。这些疾病、失调或病症病况包括自身免疫成分的那些, 例如系统性红斑性狼疮 (SLE)、硬皮病、狼疮肾炎或肌炎。I 型 IFN 介导的疾病或失调可以通过给予小分子或生物剂例如抗体或其抗原结合片段来治疗。如果治疗剂是一种生物剂, 它可以是特异性地针对 I 型 IFN 或 IFN α 的一种或多种任何亚型的抗体。例如, 该抗体可以是特异性地针对 IFN α 1、IFN α 2、IFN α 4、IFN α 5、~~IFN α 6~~、IFN α 7、IFN α 8、IFN α 10、IFN α 14、IFN α 17、IFN α 21、IFN β 、或 IFN ω 中的任一个。可替代地, 该抗体可以是特异性地针对 IFN α 亚型的任两个、任三个、任四个、任五个、任六个、任七个、任八个、任九个、任十个、任十一个、任十二个 I 型 IFN。如果该抗体是特异性地针对多于一种的 I 型 IFN 亚型, 该抗体可以是特异性地针对 IFN α 1、IFN α 2、IFN α 4、IFN α 5、IFN α 8、IFN α 10、以及 IFN α 21; 或它可以是特异性地针对 IFN α 1、IFN α 2、IFN α 4、IFN α 5、IFN α 8、以及 IFN α 10; 或它可以是特异性地针对 IFN α 1、IFN α 2、IFN α 4、IFN α 5、IFN α 8、以及 IFN α 21; 或它可以是特异性地针对 IFN α 1、IFN α 2、IFN α 4、IFN α 5、IFN α 10、以及 IFN α 21。调节 IFN α 活性的治疗剂可以中和 IFN α 活性。I 型 IFN 介导的疾病或失调还可以用特异性针对 I 型 IFN 受体例如 IFNAR1 的抗体来治疗。在一些方面, 抗-IFNAR1 抗体可以与来自非人类的物种的 IFNAR1 交叉反应。在其他方面, 这些抗-IFNAR1 抗体可以仅针对 IFNAR1 是特异性的, 并且不展现物种或其他类型的交叉反应性。在一些方面, 在与未修饰的抗体比较时, 抗-IFNAR1 抗体展现针对 FC 配体的降低的结合亲和力, 并且具有降低的或消除的效应子功能 (ADCC 和 / 或 CDC)、降低的或消除的与 Fc 配体的结合、或降低的或消除的毒性。

[0086] 术语“MEDI-546”是指在美国专利号 7, 662, 381 中描述的抗-IFNAR9D4 抗体的 Fc- 修饰型式。MEDI-546 的序列描述于 U. S. 2011-0059078 中。MEDI-546 包括三个突变的组合: L234F、L235E、以及 P331S, 其中该编号是根据如在卡巴特 (Kabat) 中列出的 EU 索引, 所述组合被引入人类 IgG1 的下部铰链和 CH2 结构域中, 这导致它们与人类 Fc γ RI (CD64)、Fc γ RIIA (CD32A)、Fc γ RIIB (CD16) 和 C1q 的结合的降低。参见, 例如 US2011/0059078 和奥加涅相 (Oganessian) 等人, 结晶学报 D (Acta Crystallographica D) 64:700-704 (2008), 将其通过引用以其全文特此结合。MEDI-546 的 VH 和 Vk 序列示出于表 1 中。

表 1

MEDI-546 VH (SEQ ID NO:1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAW VRQMPGKCLESMDGIYYPGDSDIRYSPSFQGGQVTISADK SITTAYLQWSSLKASDTAMYYPARHDIEGFDYWGRG TLVTVSS
MEDI-546 V (SEQ ID NO:2)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSFFAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSGTDFTLTI TRLEPEDFAVYYCQQYDSSAITFGQGTRLEIK

[0087] 术语“调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段”在其最广义上是指能够调节患者中的 I 型 IFN 活性的抗体（参见下文）。如在此使用的术语“调节”包括 I 型 IFN 活性的阻抑或抑制连同 I 型 IFN 活性的诱导或增强。在特定方面，该 I 型 IFN 活性是 IFN α 活性。在一些方面，一类型 IFN GS 的抑制是 I 型 IFN 活性的抑制。在一些方面，该抗体或其抗原结合片段是单克隆的。在特定方面，这种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段特异性地结合至一种 I 型 IFN 受体，例如 IFNAR1。在一些特定方面，该抗体或其抗原结合片段特异性地结合至 IFNAR1 的亚基 1。

[0088] 术语“抗体”以其最广义在此被使用，并且包括例如单克隆抗体、多克隆抗体、多价抗体、多特异性抗体、嵌合抗体、以及人源化抗体。术语“抗体”包括完整的抗体。术语“抗体”还指代包含至少两个免疫球蛋白重 (H) 链和两个免疫球蛋白轻 (L) 链的一种蛋白质，重链与轻链之间通过二硫键连接，或指代其抗原结合部分。每个重链包括重链可变区（在此缩写为 VH）和重链恒定区。重链恒定区包括三个结构域 CH1、CH2 和 CH3。每个轻链包括轻链可变区（在此缩写为 VL）和轻链恒定区。轻链恒定区包括一个结构域，CL。VH 和 VL 区可以进一步再分为超变区，称为互补决定区 (CDR)，超变区之间夹有更保守的区域，称为框架区 (FR)。每个 VH 和 VL 包括三个 CDR 和四个 FR，从氨基端至羧基端按以下顺序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区包括与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子（包括免疫系统的各种细胞，如效应细胞）以及经典补系统的第一组分 (C1q) 的结合。

[0089] 术语“抗原结合片段”是指保留特异性结合至抗原（例如 IFNAR）的能力的抗体的一个或多个片段。已经显示抗体的抗原结合功能可以由全长抗体的片段完成。包含在术语抗体的“抗原结合片段”之内的结合片段的实例包括 (i) Fab 片段，由 VL、VH、CL 和 CH1 结构域组成的单价片段；(ii) F(ab')₂ 片段，通过包含在铰链区由二硫桥连接的两个 Fab 片段的二价片段；(iii) Fd 片段，由 VH 和 CH1 结构域组成；(iv) Fv 片段，由抗体的单臂的 VL 和 VH 结构域组成；(v) dAb 片段（沃德 (Ward) 等人，(1989) 自然 (Nature) 341:544-546），由 VH 结构域组成；以及 (vi) 分离的互补决定区 (CDR)。另外，虽然 Fv 片段的两个结构域 VL 和 VH 由分离的基因编码，可以使用重组方法通过使它们能够被制造为单一蛋白质链的合成接头而将它们结合，该单一蛋白质链中的 VL 和 VH 区配对以形成单价分子（称为单链 Fv (scFv)；参见例如伯德 (Bird) 等人 (1988) 科学 (Science) 242:423-426；以及休斯顿 (Huston) 等人 (1988) 美国国家科学院院刊 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 85:5879-5883）。此类单链抗体还旨在被包含在术语抗体的“抗原结合片段”中。这些抗体片段是使用对于本领域技术人员已知的常规技术获得的，并且对这些片段以与完整抗体一样的方式针对效用进行筛选。

[0090] 如在此使用的“分离的抗体”旨在指代基本上没有具有不同抗原特异性的其他抗

体的抗体（例如，特异性地结合 IFNAR 的分离的抗体是基本上没有特异性地结合不同于 IFNAR 的抗原的抗体）。然而，特异性地结合 IFNAR 的分离的抗体可以具有对其他抗原如来自其他物种的 IFNAR 分子的交叉反应性。并且，分离的抗体可以基本上没有其他分子材料和 / 或化学物质。

[0091] 如在此使用的术语“单克隆抗体”指代单一分子组合物的抗体分子的制剂。单克隆抗体展示出对于特定表位的单一结合特异性和亲和力。

[0092] 如在此使用的术语“人类抗体”旨在包括具有可变区的抗体，在这些可变区中框架区和 CDR 区两者均衍生自人类种系免疫球蛋白序列。并且，如果该抗体包含恒定区，则恒定区也是衍生自人类种系免疫球蛋白序列。本披露的人类抗体可以包括不是由人类种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基（例如，通过体外随机或定点诱变或者通过体内体细胞突变引入的突变）。然而，如在此使用的术语“人类抗体”不是旨在包括其中衍生自另一个哺乳动物物种如小鼠的 CDR 序列已经转移至人类框架序列上的抗体。

[0093] 术语“人类单克隆抗体”是指展现出单一结合特异性的抗体，该抗体具有其中框架区和 CDR 区两者均衍生自人类种系免疫球蛋白序列的可变区。在一个实施例中，人类单克隆抗体是通过杂交瘤产生的，该杂交瘤包括与永生化细胞融合的 B 细胞，该 B 细胞获得自具有含人类重链转基因和轻链转基因的基因组的转基因非人类动物（例如，转基因小鼠）。

[0094] 如在此使用的术语“重组人类抗体”包括通过重组方式制备、表达、创造或分离的所有的人类抗体，例如 (a) 从针对人类免疫球蛋白基因为转基因或转染色体的动物（例如，小鼠）或从其制备的杂交瘤（下文进一步描述）分离的抗体，(b) 从经转化以表达人类抗体的宿主细胞，例如从转染瘤分离的抗体，(c) 从重组子、重组人类抗体文库分离的抗体，以及 (d) 通过任何涉及将人类免疫球蛋白基因序列剪接为其他 DNA 序列的其他方式制备、表达、创造或分离的抗体。此类重组人类抗体具有其中框架区和 CDR 区均衍生自人类种系免疫球蛋白序列的可变区。然而，在某些实施例中，此类重组人类抗体可以经受体外诱变（或，当使用针对人类 Ig 序列转基因的动物时，体内体细胞诱变），并且因此重组抗体的 VH 和 VL 区的氨基酸序列是这样的序列：当衍生自人类种系 VH 和 VL 序列并且与其相关时，所述序列可以不是天然地存在于体内人类抗体种系组库中。

[0095] 如在此使用的术语“抗体”还包括“嵌合”抗体，在此类抗体中重链和 / 或轻链的一部分与衍生自一种特定物种或属于特定抗体类型或亚类的抗体所对应的序列相同或同源，而这种或这些链的其余部分与衍生自另一物种或属于另一个抗体类型或亚类的抗体、以及这些抗体的片段所对应的序列相同或同源，只要它们展示出希望的生物活性（美国专利号 4,816,567；以及莫里森 (Morrison) 等人，美国国家科学院院刊 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 81:6851-6855 (1984)）。

[0096] 脊椎动物系统中的基本抗体结构已得到相对充分地认识。参见例如哈洛 (Harlow) 等人 (1988) 抗体：实验室手册 (Antibodies: A Laboratory Manual) (第 2 版；冷泉港实验室出版社 (Cold Spring Harbor Laboratory Press))。

[0097] 在本领域内使用和 / 或接受的术语存在两个或更多个定义的情况下，如在此使用的术语的定义旨在包括所有这类含义，除非明确地说明相反情形。具体实例是使用术语“互补决定区”（“CDR”）来描述在重链与轻链多肽两者的可变区中所发现的非连续抗原组合位点。这一具体区已经由卡巴特等人美国卫生和公众服务部“免疫学上关注的蛋白质序

列”(1983)、以及乔西亚和莱斯克,分子生物学杂志 (J. Mol. Biol.) 196:901-917(1987) 来描述,这些文献是通过引用结合在此,其中这些定义包括在彼此相比较时的重叠氨基酸残基或氨基酸残基的子集。然而,应用任一定义来指抗体或其变体的 CDR 旨在处于如在此所定义并且使用的术语的范围内。构成由以上所引用的每一参考文献所定义的 CDR 的适当氨基酸残基在下表 2 中予以阐明以便进行比较。构成具体 CDR 的精确残基编号将取决于 CDR 的序列和大小而变化。在给定抗体的可变区氨基酸序列的情况下,本领域技术人员可常规地确定哪些残基构成了具体 CDR。

表 2

CDR 定义¹

	卡巴特 (Kabat)	乔西亚 (Chothia)
VH CDR1	31-35	26-32
VH CDR2	50-65	52-58
VH CDR3	95-102	95-102
VL CDR1	24-34	26-32
VL CDR2	50-56	50-52
VL CDR3	89-97	91-96

¹表 1 中所有 CDR 定义的编号是根据卡巴特 (Kabat) 等人提出的编号规定 (参见下文)。

[0098] 卡巴特等人还定义了可变结构域序列的可适用于任何抗体的编号系统。本领域普通技术人员可明确地将此“卡巴特编号”系统指派给任何可变域序列,而不需依赖超出序列本身的任何实验数据。如在此所使用,“卡巴特编号”是指由卡巴特 (Kabat) 等人美国卫生和公众服务部,“免疫学上关注的蛋白序列”(1983) 所阐明的编号系统。除非另外规定,否则提及在本披露的抗-IFNAR 抗体或其抗原结合片段、变体、或衍生物中的具体氨基酸残基位置的编号是根据卡巴特编号系统。

[0100] 如在此使用的,术语“处理 (treat)”或“治疗 (treatment)”是指治疗性处理和预防 (prophylactic) 或预防性 (preventative) 措施,其中目标是预防或减缓 (减轻) 不希望的生理变化、或失调,例如自身免疫病症如风湿性病症的发展。有益的或希望的临床结果包括但不限于缓解症状、减小疾病程度、疾病状态稳定化 (即不恶化)、延迟或减缓疾病进展、改善或缓和疾病状态、以及减轻 (不论部分或完全),不论可检测到或不可检测到。“治疗”还可意指如与未接受治疗时的预期存活相比,延长存活。需要治疗的那些包括已经患有病症或失调的那些,连同倾向于患有病症或失调的那些,或病症或失调有待预防的那些。

[0101] 术语“有效量”或“有效的以... 的量”或“治疗有效量”包括足以产生希望的结果的治疗剂的剂量的提及。

[0102] “受试者”或“患者”是指希望诊断、预后或治疗的任何受试者,特别是哺乳动物受试者。如在此使用的,术语“受试者”或“患者”包括任何人类或非人类动物。术语“非人类动物”包括所有的脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,例如非人类灵长类、绵羊、狗、猫、

马、牛、熊、鸡、两栖动物、爬行动物等。如在此使用的,短语例如“患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者”包括将受益于给予一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段以使用于检测、成像或其他诊断程序的,和 / 或将受益于利用这种抗体或其抗原结合进行的治疗即减轻或预防疾病的受试者,例如哺乳动物受试者。

[0103] 术语例如“处理”或“治疗”或“以治疗”是指以下两者:(1) 治愈、减慢、减轻经诊断的病理性病症或失调的症状和 / 或停止其进展的治疗性措施,以及 (2) 预防和 / 或减慢靶标病理性病症或失调的发展的预防或预防性措施。因此,需要治疗的那些包括已经患有失调的那些;倾向于患有失调的那些;以及失调有待预防的那些。

药物代谢动力学模型和转化应用

[0104] 在 1 期试验 (MI-CP180; 临床试验政府标识号 (ClinicalTrials.gov Identifier): NCT00930683) 中,用 MEDI-546 进行治疗导致在来自 SSc 患者的外周血和皮肤生物活检中的 I 型 IFN GS 以一种剂量依赖性方式的完全中和。据我们所知,这是证实了在其中 I 型 IFN 涉及疾病发病机理的外周血和疾病组织中的 I 型 IFN GS 的正常化的首例研究。

[0105] 为了快速地将临床适应症与 SLE 关联以用于 2 期试验,开发了一个转化模型 (translational model),该模型结合了 (1) SSc 患者中的 MEDI-546 的药物代谢动力学 (PK) 和药效动力学 (PD), (2) MEDI-546/IFNAR 复合体的内化动力学,如从共聚焦成像研究确定的,以及 (3) 在 SSc 与 SLE 患者之间的血液和皮肤中的 I 型 IFN GS 方面的差别的大小。该模型首次用于表征 SSc 患者中的 MEDI-546 的处置特性和 I 型 IFN 特征标记的抑制,用于此的临床数据是可获得的。之后,调整 PK/PD 模型以解释在 SSc 与 SLE 患者之间的 I 型 IFN GS 方面的差别的大小,并且进行随机 PK-PD 模拟以预测血液和皮肤样本中在给予虚拟 SLE 患者多 MEDI-546 时的 I 型 IFN GS 反应。该方法促进 MEDI-546 临床开发的快速进展以及在 SLE 中 2 期研究的最优设计。随机模拟预测每四周一次以 100mg、300mg 或 1000mg 固定剂量静脉内给予 MEDI-546 可以将 SLE 患者的血液中的 I 型 IFN GS 抑制至健康正常受试者的水平 (平均值 $\pm$ 2 标准)。

[0106] 因此,本披露提供了针对 I 型 IFN 介导的疾病或失调的药物代谢动力学 / 药效动力学 (PK/PD) 随机模型。在一些方面,该 PK/PD 随机模型包括两个隔区。这两个隔区可以是一个中心隔区和一个外周隔区。在某些方面,该 PK/PD 随机模型可以包括另外的隔区,例如皮肤隔区。该 PK/PD 随机模型还可以包括至少一个消除途径。在一些方面,该 PK/PD 随机模型包括两个消除途径。在一些方面,这两个消除途径是一个清除途径和一个靶标介导的处置途径。在一些方面,在该 PK/PD 随机模型中的该清除途径是一种网状内皮系统途径。

[0107] 该 PK/PD 随机模型可以例如用于转化 (translational) 目的。在此方面,对应于第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据可以用于生成 PK/PD 随机模型,并且然后可以使用输入的来自第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据来调整该 PK/PD 随机模型。这个经调整的模型可以转而用于进行模拟和推断对应于第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的信息,例如确定最优给药方案,确定候选治疗剂是否应被选择来治疗患者,选择候选患者用于治疗,或设计个体化治疗。在一些方面,经调整的模型可以用于例如选择候选受试者用于临床研究。

[0108] 针对该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据可以包括结合亲和力和

数据。例如,该结合亲和力数据可以对应于一种抗体或其抗原结合片段与一种 IFN 受体的结合。在一些方面,该抗体或其抗原结合片段是 MEDI-546。在一些方面,该 I 型 IFN 受体是 IFNAR1。

[0109] 在一些方面,该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc,并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SLE。在一些其他方面,该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc,并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是肌炎。在一些方面,该第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调是 SSc,并且该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调是狼疮肾炎。大体上,该第一和第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调可以是风湿性疾病。本领域的技术人员将理解可以使用 I 型 IFN 介导的疾病或失调的其他对。

[0110] 在一些方面,对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括动力学数据,例如由细胞对抗原-抗体复合体进行的内化动力学。在一些方面,该抗原是 IFNAR1。在其他方面,该抗体是 MEDI-546。在一些方面,这些细胞是 THP-1 细胞。本领域的技术人员将理解可以使用不同的抗体、抗原、和细胞系。

[0111] 在一些方面,对应于该第一或第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据包括 I 型 IFN GS 抑制数据(例如,完全抑制或部分抑制)。在一些方面,该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达或活性。在一些方面,该 I 型 IFN GS 进一步包括 IFI6。本领域的技术人员将理解可以使用其他 I 型 IFN GS,如下文所讨论。

固定剂量给药

[0112] 本披露提供了一种对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者进行治疗的方法,该方法包括给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段,其中该剂量可有效地治疗该失调。在一些方面,该抗体是一种抗 IFNAR 抗体。在一些特定方面,该抗体是一种抗-IFNAR1 抗体,例如 MEDI-546。

[0113] 如在此使用的“固定剂量”是指被给予至患者而不考虑该患者的体重(WT)或体表面积(BSA)的剂量。因此,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段(例如 MEDI-546)的固定剂量不以 mg/kg 剂量或 mg/m² 剂量提供,而以治疗剂的绝对量提供。

[0114] 在一些方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是作为从大约 100mg 至大约 1000mg 的固定剂量给予的。在其他方面,该固定剂量是从大约 300mg 至大约 1000mg。在一些方面,该固定剂量低于大约 300mg。在一些特定方面,这种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是 MEDI-546。

[0115] 在一些方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是以大约 10mg、或大约 20mg、或大约 30mg、或大约 40mg、或大约 50mg、或大约 60mg、或大约 70mg、或大约 80mg、或大约 90mg、或大约 100mg 的固定剂量给予的。在其他方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是以大约 100mg、或大约 150mg、大约 200mg、或大约 300mg、或大约 400mg、或大约 500mg、或大约 600mg、或大约 700mg、或大约 800mg、或大约 900mg、或大约 1000mg、或大约 1100mg、或大约 1200mg、或大约 1300mg、或大约 1400mg、或大约 1500mg、或大约 1600mg、或大约 1700mg、或大约 1800mg、或大约 1900mg、或大约 2000mg 的固定剂量给予的。在某些方面,该固定剂量是大约 100mg。在其他特定方面,该固定剂量是大约 300mg。在又一个方面,该固定剂量是大约 1000mg。

[0116] 在一些方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段可以经静脉内、肌肉内、皮下、

或其组合给予。调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段还可以通过本领域中已知的任何方式来给予。在特定方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是经静脉内以大约 100mg、或大约 300mg、或大约 1000mg 的固定剂量给予。在特定方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是经皮下以大约 100mg、或大约 300mg、或大约 1000mg 的固定剂量给予。

[0117] 在一些方面,给予这种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段的负荷剂量。在特定方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是经静脉内以大约 100mg、或大约 300mg、或大约 1000mg 的固定剂量每月一次给予。在一些方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段可以经皮下给予。

[0118] 当给予一系列固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段时,这些剂量可以例如大约每周、大约每 2 周、大约每 3 周或大约每 4 周给予。在一些方面,固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是以大约每天、大约每两天、大约每三天、大约每 4 天、大约每 5 天、大约每 6 天、或大约每七天给予。

[0119] 在特定方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段的固定剂量是按月给予的 100mg 剂量。在另一特定方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段的固定剂量是按月给予的 300mg 剂量。在特定方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段的固定剂量是按月给予的 1000mg 剂量。在特定方面,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段的固定剂量是按月的 MEDI-546 的 100mg、300mg、或 1000mg 剂量。

[0120] 在特定方面,固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段可以每月给予。连续剂量可以在连续数月中给予。可以给予这些固定剂量,例如持续大约 1 个月、或大约 2 个月、或大约 3 个月、或大约 4 个月、或大约 5 个月、或大约 6 个月。此类固定剂量可以例如持续给予直至疾病进展、不良事件、或其他参数发生,如由医疗提供者确定的,例如 I 型 IFN GS 的抑制或缺乏抑制。

[0121] 在一些实施例中,可以给予患者调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段的至少一个、至少 2 个、至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 或至少 15 个固定剂量。在一些方面,固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是以相等的时间间隔给予的。在其他实施例中,固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段是以不等的间隔给予的。在一些方面,所有给予的固定剂量基本上一致。在其他方面,至少一个固定剂量相对于其他剂量是不同的,例如,在体积、浓度、给药途径、配方等方面。

[0122] 对于自身免疫性疾病例如 SLE、SSc、肌炎、或狼疮肾炎的预防或治疗,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗体片段例如 MEDI-546 的固定剂量将取决于例如有待治疗的如上定义的疾病类型、疾病的严重性和进程、抗体被给予是用于预防还是治疗目的、先前的治疗、患者的临床病史以及对抗体的反应、以及主治医生的判断。

[0123] 在特定实施例中,本披露提供了一种在患者中治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调(例如,自身免疫失调,如 SLE、SSc、狼疮肾炎、肌炎)的方法,该方法包括向该患者给予至少一个静脉内或皮下固定剂量的抗-IFNAR 抗体,例如 MEDI-546,其中该固定剂量是大约 100mg、大约 300mg、或大约 1000mg。

I 型干扰素基因特征标记 (IFN GS)

[0124] 本披露还提供了当用固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗

遭受 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者时可以特异性地被抑制的 I 型干扰素基因特征标记 (I 型 IFN GS)。

[0125] 在一个方面,可以用固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段抑制的 I 型 IFN GS 是 21 个用作针对西法木单抗 (sifalimumab) 的药效动力学 (PD) 标记的基因的子集,所述西法木单抗是先前描述的 SLE 中的抗-IFN- α 单克隆疗法 (姚 (Yao) 等人,关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.)60:1785-1796(2009);姚 (Yao) 等人,人类基因组学与蛋白质组学 (Hum.Genomics Proteomics)2009:374312(2009);姚 (Yao) 等人,关节炎研究与治疗 (Arthritis Res.Ther.)12(增刊 1):S6(2010))。

[0126] 在一些方面,这 21 个基因 (参见表 3) 是:IFI27(干扰素 α 诱导蛋白 27)(SEQ ID NO:3),IFI44(干扰素诱导蛋白 44)(SEQ ID NO:4),IFI44L(干扰素诱导蛋白 44,等)(SEQ ID NO:5),RSAD2(包含基团 S-腺苷甲硫氨酸结构域的 2)(SEQ ID NO:6),IFI6(干扰素, α 诱导蛋白 6)(SEQ ID NO:7),MX1(粘液病毒 (流感病毒)抗性 1,干扰素诱导蛋白 p78)(SEQ ID NO:8),IFIT1(具有三十四肽 (tetratricopeptide) 重复的干扰素诱导蛋白 1)(SEQ ID NO:9),HERC5(hect 结构域和 RLD5)(SEQ ID NO:10),ISG15(ISG15 泛素样修饰子)(SEQ ID NO:11),LAMP3(溶酶体相关膜蛋白 3)(SEQ ID NO:12),OAS3(2'-5'-寡腺苷酸合成酶 3,100kDa)(SEQ ID NO:13),OAS1(2'-5'-寡腺苷酸合成酶 1,40/60kDa)(SEQ ID NO:14),EPST1(上皮间质相互作用 1(乳腺))(SEQ ID NO:15),IFIT3(具有三十四肽重复的干扰素诱导蛋白 3)(SEQ ID NO:16),LY6E(淋巴细胞抗原 6 复合体,基因座 E)(SEQ ID NO:17),OAS2(2'-5'-寡腺苷酸合成酶 2,69/71kDa)(SEQ ID NO:18),PLSCR1(磷脂促翻转酶 1)(SEQ ID NO:19),SIGLEC1(结合唾液酸的 Ig 样凝集素 1,唾液酸粘附素)(SEQ ID NO:20),USP18(泛素特异性肽酶 18)(SEQ ID NO:21),RTP4(受体 (化学感应) 运输蛋白 4)(SEQ ID NO:22),以及 DNAPTP6(DNA 聚合酶-反式激活蛋白 6)(SEQ ID NO:23)。参见 PCT 公开号 WO 2008/070137,将其通过引用以其全文结合于此。

表 3

IFI27 (SEQ ID NO:3)	sp P40305 IFI2 7_人类干扰素 α -诱导蛋白 27	MEASALTSSAVTSVAKVVRVASGSAAVLP LARIATVVIGGVVAVPMVLSAMGFTAAGIA SSSIAAKMMSAAAIAANGGGVASGSLVATL QSLGATGLSGLTKFILGSIGSAIAAVIARFY
IFI44 (SEQ ID NO:4)	sp Q8TCB0 IFI 44_人类干扰 素诱导蛋白 44	MAVTTRLTWLHEKILQNHFGGKRLSLLYK GSVHGFRNGVLLDRCCNQGPTLTVIYSEDH IIGAYAEESYQEGKYASILFALQDTKISEW KLGLCTPETLFCCDVTKYNSPTNFIQIDGRN RKVIMDLKTMENLGLAQNCTISIQDYEVFR CEDSLDERKIKGVIELRKSLLSALRTYEPYG SLVQQIRILLGPIGAGKSSFFNSVRSVFQG HVTHQALVGTNTTGISEKYRTYSIRDGKDG KYLPIFCDLGLSEKEGGLCRDDIFYILNG NIRDRYQFNPMESIKNHHDYIDSPSLKDRI HCVAFVFDASSIQYFSSQMIVKIKRIRREL NAGVVHVALLTHVDSMDLITKGDLIEIERC EPVRSKLEEVQRKLGFAISDISVVSNYSS WELDPVKDVLILSALRRMLWAADDLFEDL PFEQIGNLREEIINCAQGKK
IFI44L (SEQ ID NO:5)	sp Q53G44 IF4 4L_人类干扰 素诱导蛋白 44-样蛋白	MEVTTRLTWNDENHLRKLGNVSLSLLYK SSVHGGSIEDMVERCSRQGCTITMAYIDYN MIVAFMLGNYINLHESSTEPNDLWFSLQK KNDTTEIETLLLNTAPKIIDEQLVCRLSKTDI FIICRDNKIYLDKMITRNLKLRFYGHRQYLE CEVFRVEGIKDNLDDIKRIIKAREHRNRLLA DIRDYRPYADLVSEIRILLVGPVGSKGSSFF NSVKSIHGHVGTGQAVVGS DITSITERYRIY SVKDGKNGKSLPFMLCDTMGLDGAEGAG LCMDDIPHILKGCMPTDRYQFNSRKPTPEHS TFITSPSLKDRIHCVAYVLDINSIDNLYSKM LAKVKQVHKEVLNCGIAYVALLTKVDDCS EVLQDNFLNMSRSMTSQSRVMNVHKMLGI PISNILMVGNYASDLELDPMKDILILSALRQ MLRAADDLFEDLPLEETGAIERALQPCI
RSAD2 (SEQ ID NO:6)	sp Q8WVG1 R SAD2_人类包 含基团 S-腺苷 甲硫氨酸结构 域的蛋白 2	MWVLTPAAAFAGKLLSVFRQPLSSLWRS PLFCWLRATFWLLATKRRKQQLVLRGPDE TKEEEEDPPLPTTPTSVNYHFTRQCNYKCG FCFHTAKTSFVLPLEEAKRGLLLLKEAGME KINFSGGEPFLQDRGEYLGKLVRFCKVELR LPSVSIVSNGSLIRERWFQNYGEYLDILAISC DSFDEEVNVLIGRGQGKKNHVENLQKLRR WCRDYRVAFAKINSVINRFNVEEDMTEQIKA LNPVRWKVFQCLLIEGENCGEDALREAERF VIGDEEFERFLERHKEVSCLVPESNQKMKD SYLILDEYMRFLNCRKGRKDPSKSILDVGV EEAIKFSGFDEKMFLKRGGKYIWSKADLKL

		DW
IFI6 (SEQ ID NO:7)	sp P09912 IFI6 _ 人类干扰素 α -诱导蛋白 6	MRQKAVSLFLCYLLLFTCSGVEAGKKKCS ESSDSGSGFWKALTFMAVGGGLAVAGLPA LGFTGAGIAANSVAASLMSWSAILNGGGVP AGGLVATLQSLGAGGSSVVIGNIGALMGY ATHKYLDSEEDDEE
MX1 (SEQ ID NO:8)	gi 295842578 r ef NP_001171 517.1 干扰素 诱导的 GTP- 结合蛋白 Mx1 [智人]	MVVSEVDIAKADPAAASHPLLLNGDATVA QKNPGSVAENNLCSQYEEKVRPCIDLIDSL RALGVEQDLAL PAIAVIGDQSSGKSSVLEALSGVALPRGSGI VTRCPLVLKLKLVNEDKWRGKVSYQDYE IEISDASEVE KEINKAQNAIAGEGMGISHELITLEISSRDVP DLTLIDLPGITRVAVGNQPADIGYKIKTLIK KYIQRQE TISLVVPSNVDIATTEALSMAQEVDPEGD RTIGILTKPDLVDKGTEDEKVVDDVVRNLVFH LKKGYMIVKC RGQQEIQDQLSLSEALQREKIFFENHPYFRD LLEEGKATVPCLAEKLTSELITHICKSLPLLE NQIKETH QRITEELQKYGVDIPEDENEKMFFLIDKVN AFNQDITALMQGEETVGEEDIRLFTRLRHEF HKWSTIEN NFQEGHKILSRKIQKFENQYRGRELPGFVN YRTFETIVKQQIKALEEPAVDMMLHTVTDMV RLAFTDVSIK NFEEFFNLHRTAKSKIEDIRAEQEREGEKLI RLHFQMEQIVYCQDQVYRGALQKVREKEL EEEKKKKSWD FGAFQSSSATDSSMEEIFQHLMAYHQEASK RISSHIPLIIQFFMLQTYGQQLQKAMLQLLQ DKDTYSWLL KERSDTSDKRKFLKERLARLTQARRRLAQF PG
IFIT1 (SEQ ID NO:9)	gi 116534937 r ef NP_001539. 3 具有三十四 肽重复的干扰 素诱导蛋白 1 [智人]	MSTNGDDHQVKDSLEQLRCHFTWELSIDD DEMPDLENRVLDQIEFLDTKYSVGIHNLLA YVKHLKGQNEE ALKSLKEAENLMQEEHDNQANVRSLVTW GNFAWMYYHMGRLAEAQTYLDKVENICK KLSNPFYRMECPE IDCEEGWALLKCGGKNYERAKACFEKVLE VDPENPESSAGYAISAYRLDGFKLATKNHK PFSLLPLRQAV RLNPDNGYIKVLLALKLQDEGQEAEGEKYI EEALANMSSQTYVFRYAAKFYRRKGSVDK

		ALELLKKALQE TPTSVLLHHQIGLCYKAQMIQIKEATKGQP RGQNRKLDKMRSAIFHFESAVEKKPTFE VAHLDLARMY IEAGNHRKAEENFQKLLCMKPVVEETMQDI HFHYGRFQEFQKKSDVNIIHYLKAIEQA SLTRDKSIN SLKKLVLRKLRRKALDLESLSLLGFVYKLE GNMNEALEYYERALRLAADFENSVRQGP
HERC5 (SEQ ID NO:10)	gi 110825982 ref NP_057407.2 E3 ISG15-- 蛋白连接酶 HERC5 [智人]	MERRSRRKSRNRGRSTAGKAAATQPAKSP GAQLWLFPSAAGLHRALLRRVEVTRQLCC SPGR LAVLERGG AGVQVHQLLAGSGGARTPKCIKLGKNMKI HSDVQGAEHMLILSSDGKPFYDNYSMKH LRFESILQEKKI IQITCGDYHSLALSKGGELFAWGQNLHGQL GVGRKFPSTTTPQIVEHLAGVPLAQISAGEA HSMALSMMSG NIYSWGKNECGQLGLGHTEKDDPSLIEGL DNQKVEFVACGGSHSALLTQDGLLFTFGA GKHGQLGHNST QNELRPCLVAELVGYRVTQIACGRWHTLA YVSDLGKVFSFGSGKDGQLGNGGTRDQLM PLPVKVSSEEL KLESHTSEKELIMIAGGNQSILLWIKKENSY VNLKRTIPTLNEGTVKRWIADVETKRWQST KREIQEIFS SPACLTGSFLRKRRRTTEMMPVYLDLNKAR NIFKELTQKDWITNMITTCLKDNLLKRLPFH SPPQEAL EIF FLLPECPMMHISNNWESLVVPFAKVVCCKM SDQSSLVLEEWATLQESTFSKL VQMFKTA VICQLDYWDES AEENGNVQALLEMLKKLHRVNQVKCQLPE SIFQVDELLHRLNFFVEVCRRYLWKMTVD ASENVQCCVIFS HFPFIFNNLSKIKLLHTDTLLKIESKKHKAY LRSAAIEEERESEFALRPTFDLTVRRNHLIE DVLNQLSQ FENEDLRKELWVSFSGEIGYDLGGVKKEFF YCLFAEMIQPEYGMFMYPEGASCMWFPVK PKFEKKRYFFF GVLCGLSLFNCNVANLPFPLALFKKLLDQM PSLEDLKELSPDLGKNLQTLLDDEGDNFEE VFYIHFNVHW DRNDTNLIPNGSSITVNQTNKR DYVSKYIN

		YIFNDSVKAVYEEFRRGFYKMCDEDIKLF HPEELKDVIV GNTDYDWKTFEKNARYEPGYNSSHPTIVM FWKAFHKLTLEEKKKFLVFLTGTDR LQMK DLNNMKITFCCP ESWNERDPIRALTCFSVLFLPKYSTMETVEE ALQEAINNNRGFG
ISG15 (SEQ ID NO:11)	gi 4826774 ref NP_005092.1 泛素样蛋白 ISG15 前体 [智人]	MGWDLTVKMLAGNEFQVSLSSSMSVSELK AQITQKIGVHAFQQLAVHPSGVALQDRVP LASQGLGPGST VLLVVDKCDEPLSILVRNNKGRSSTYEVR L TQTV AHLKQQVSGLEGVQDDLFWLT FEGK PLEDQLPLGEY GLKPLSTVFMNLR LRGGGTEPGGRS
LAMP3 (SEQ ID NO:12)	gi 38455385 re f NP_055213.2 溶酶体相关的 膜糖蛋白 3 前 体 [智人]	MPRQLSAAAALFASLAVILHDGSQMRAKA FPETRDYSQPTAAATVQDIKKPVQQPAKQA PHQTLAARFMD GHITFQTAATVKIPTTTTPATTKNTATTSPITY TLVTTQATPNNSH TAPPVTEVTVGPSLAPY SLPPTITP PAHTTGTSSSTVSHTTGNTTQPSNQTTLPAT LSIALHKSTTGQKPVQPTHAPGT TAAAHNT TRTAAPAST VPGPTLAPQPSSSVKTGIYQVLNGSRLCIKAE MGIQLIVQDKESVFSPRRYFNIDPNATQASG NCGTRKSN LLLNFQGGFVNLTFTKDEESYYISEVGAYL TVSDPETIYQGIKHAVVMFQTAVGHSFKCV SEQSLQLSAH LQVKTTDVQLQAFDFEDDHFGNVDECSSD YTIVLPVIGAIVVGLCLMGMGVYKIRLR CQ SSGYQRI
OAS3 (SEQ ID NO:13)	gi 45007007 re f NP_006178.2 2'-5'-寡腺苷酸 合酶 3 [智人]	MDLYSTPAAALDRFVARRLQPRKEFVEKA RRALGALAAALRERGGRLGAAAPRVLKT V KGGSSGRGTALK GGCDSELVIFLDCFKSYVDQRARRAEILSE MRASLESWWQNPVPGLRLTFPEQSVPGAL QFRLTSDLED WMDVSLVPAFNVLGQAGSGVKPKPQVYST LLNSGCQGGEHAACFTELRRNFVNIRPAKL KNLILLVKHWY HQVCLQGLWKETLPPVYALELLTIFAWEQ GCKKDAFSLAEGRLTVLGLIQHQHLCVF WTVNYGFEDPAV GQFLQRQLKRPRPVILDPADPTWDLGNGA AWHWDLLAQEAASCYDHPCFLRGMGDPV

		QSWKGPGLPRAGC SGLGHPQLDPNQKTPENSKSLNAVYPRAG SKPPSCPAPGPTGAASIVPSVPGMALDLSQI PTKELDRFI QDHLKPSPQFQEQVKKAIIDILRCLHENCVH KASRVSKGGSFGRGTDLRDGCDELIIIFLN CFTDYKDQG PRRAEILDEMRAQLESWWQDQVPSLSLQFP EQNVPEALQFQLVSTALKSWTDVSLLPADF AVGQLSSGTK PNPQVYSRLLTSGCQEGEHKACFAELRRNF MNIRPVKLKNLILLVKHWYRQVAAQNKKGK GPAPASLPPAY ALELLTIFAWEQGCRQDCFNMAQGFRTVL GLVQQHQQLCVYWTNVYSTEDPAMRMHL LGQLRKPRPLVLD PADPTWNVGHGSWELLAQEAAALGMQAC FLSRDGTSVQPWDVMPALLYQTPAGDLDK FISEFLQPNRQFL AQVNKAVDTICSFLKENCFRNSPIKVIKVV KGGSSAKGTALRGRSDADLVVFLSCFSQFT EQGNKRAEII SEIRAQLEACQQRQFEVKFEVSKWENPRV LSFSLTSQTMLDQSVDFDVLPAFDALGQLV SGRPSSQVY VDLIHSYSNAGEYSTCFTTELQRDFIISRPTKL KSLIRLVKHWWYQQCTKISKGRGSLPPQHGL ELLTVYAW EQGGKDSQFNMAEGFRTVLELVTQYRQLC IYWTINYNKDKTVGDFLKQQLQKPRPIIL DPADPTGNLGH NARWDLAKEAAACTSALCCMGRNGIPIQ PWPVKAAY
OAS1 (SEQ ID NO:14)	gi 74229013 ref NP_058132.2 2'-5'-寡腺苷酸合酶 1 同工型 1 [智人]	MMDLRNTPAKSLDKFIEDYLLPDTCFRMQI NHAIDIICGFLKERCFRGSSYPVCVSKVVKG GSSGKGTTL RGRSDADLVVFLSPLTTFQDQLNRRGEFIQ EIRRQLEACQRERAFSVKFEVQAPRWGNPR ALSFVLSSLQ LGEGVEFDVLPAFDALGQLTGGYKPNPQIY VKLIEECTDLQKEGEFSTCFTTELQRDFLKQR PTKLKSLIR LVKHWWYQNCKKKLGKLPPQYALELLTVYA WERGSMKTHFNTAAGFRTVLELVINYQQL CIYWTKYYDFKN PIIKYLRRQLTKPRPVILDPADPTGNLGGG

		DPKGWRQLAQEAELNYPCKNWDGSP VSSWILLAESN SADDETDDPRRYQKYGYIGTHEYPHFSHRP STLQAASTPQAEEDWTCTIL
EPSTII (SEQ ID NO:15)	gi 50428917 ref NP_001002264.1 上皮-间质相互作用蛋白 1 同工型 1 [智人]	MNTRNRVVNSGLGASPARPTRDPQDPSPG RQGELSPVEDQREGLEAAPKGPSRESVVHA GQRRTSAYTLI APNINRRNEIQRIAEQELANLEKWKEQNRA KPVHLVPRRLGGSQSETEVRQKQQLQLMQ SKYKQKLRREE SVRIKKEAEEAELQKMKAIQREKSNKLEEK KRLQENLRREAFREHQQYKTAEFSLKLNTE SPDRSACQSA VCGPQSSTWKLPIPRDHSWARSWAYRDS LKAENRKLQKMKDEQHQSSELLELKRQQ QEQUERAKIHQTE HRRVNNAFDLRLQGKSQPGGLEQSGGCWN MNSGNSWGSLLVFSRHLRVYEKILTPIWPS STDLEKPEHML FLNVILFSLTVFTLISTAHTLDRAVRSDWLL LVLIYACLEELIPELIFNLYCQGNATLFF
IFIT3 (SEQ ID NO:16)	gi 31542980 ref NP_001540.2 具有三十四肽重复的干扰素诱导蛋白 3 [智人]	MSEVTKNSLEKILPQLKCHFTWNLFKEDSV SRDLEDRCVNQIEFLNTEFKATMYNLLAYI KHLDGNNAAA LECLRQAEELIQQEHADQAEIRSLVTWGN AWVYYHLGRLSDAQIYVDKVKQTCKKFSN PYSIEYSELDC EEGWTQLKCGRNERAKVCFEKALEEKPNN PEFSSGLAIAMYHLDNHPEKQFSTDVLKQA IELSPDNQYVK VLLGLKLQKMNKEAEGEQFVEEALEKSPC QTDVLRSAKFYRRKGDLDKAIELFQRVLE STPNNGYLYHQ IGCCYKAKVRQMONTGESEASGNKEMIEA LKQYAMDYSNKALEKGLNPLNAYSDLAEF LETECYQTPFNK EVPDAEKQQSHQRYCNLQKYNGKSEDTAV QHGLEGLSISKKSTDKEEIKDQPQNVSENLL PQNAPNYWYL QGLIHKQNGDLLQAAKCYEKELGRLLRDA PSGIGSIFLSASELEDGSEEMGQAVSSSPRE LLSNSEQLN
LY6E (SEQ ID NO:17)	gi 119602691 gb EAW82285.1 淋巴细胞抗原	MKIFLPVLLAALLGVERASSLMCFSCLNQK SNLYCLKPTICSDQDNYCVTVSASAGIGNL VTFGHSLSKT CSPACPIPEGVNVAAS

	6 复合体，基因座 E，同工型 CRA_a [智人]	
OAS2 (SEQ ID NO:18)	gi 74229021 ref NP_001027903.1 2'-5'-寡腺苷酸合酶 2 同工型 3 [智人]	MGNGESQLSSVPAQKLGWFIQEYLKPYEEC QTLIDEMVNTICDVLQEPEQFPLVQGVAIG GSYGRKTVLR GNSDGTLLVFFSDLKQFQDQKRSQRDILDK TGDCLKFCLFTKWLKNNFEIQKSLDGFTIQ VFTKNQRISF EVLAAFNALSKHCWVSGEKSQRSGCQTAL CNL
PLSCR1 (SEQ ID NO:19)	gi 10863877 ref NP_066928.1 磷脂促翻转酶 1 [智人]	MDKQNSQMNASHPETNLPVGYPPQYPPTA FQGPPGYSGYPGPQVSYP PPPAGHSGPGPA GFPVPNQPVYN QPVYNQPVGAAGVPWMPAPQPPLNCPGL EYLSQIDQILIHQQIELLEVLTFETNNKYEI KNSFGQRVY FAAEDTDCCTRNC CGPSRPFTLR IIDNMGQ EVITLERPLRCSSCCCPCLQEIEIQAPPGVPI GYVIQTW HPCLPKFTIQNEKREDVLKISGPCVVCSCCG DVDFEIKSLDEQCVVGKISKHWTGILREAFT DADNFGIQ FPLDLVDVKMKA VMIGACFLIDFMFFESTGS QE QKSGVW
SIGLEC1 (SEQ ID NO:20)	gi 146424342 gb AAI41885.1 SIGLEC1 蛋白 [智人]	MGFLPKLLLLASFFPAGQASWGVSSPQDVQ GVKGSCLLIPCIFSFPADVEVPDGITAIWYY DYSGQRQVV SHSADPKLVEARFRGRTEFMGNPEHRVCN LLKDLQPEDSGSYNFRFEISEVNRWSDVK GTLVTVTEEPR VPTIASPVELLEGTEVDFNCSTPYVCLQE QV RLQWQGQDPARSVTFNSQKFEPTGVGHLE TLHMAMSWQD HGRILRCQLSMANHRAQSEIHLQVKYAPRG VKILLSPSGRNILPGELVTLTCQVNSSYP AV SSIKWLKDG VRLQTKTGVLHLPQA AWSDAGVYTCQAE NGVGSLVSPPI SLHIFMAEVQVSPAGPILEN QTVTLVCNTPN EAPSDLRYSWYKNHVLLEDAHSHTLR LHL ATRADTG FYFCEVQNVHGSERSGPVSVVV NHPPLTPVLTAF

	LETQAGLVGILHCSVVSEPLATLVLSHGGHI LASTSGDSDHSPRFSGTSGPNSLRLEIRDLE ETDSGEYK CSATNSLGNATSTLDFHANAARLLISPAAE VVEGQAVTLSCRSGLSPTPDARFSWYLNG ALLHEGPGSSL LLPAASSTDAGSYHCRARDGHSASGPSSPA VLTVLYPPRQPTFTTRLDLDAAGAGARR GLLLCRVDS DP PARLQLLHKDRVVATSLPSGGGCSTCGGCS PRMKVTKAPNLLRVEIHNPLLEEEGLYLCE ASNALGNAST SATFNGQATVLAIAPSHTLQEGTEANLTCN VSREAAGSPANFSWFRNGVLWAQGPLETV TLLPVARTDAA LYACRILTEAGACLSTPVLLSVLYPPDRPKL SALLDMGQGHMALFICTVDSRPLALLALFH GEHLLATSL GPQVPSHGRFQAKAEANSLKLEVRELGLG DSGSYRCEATNVLGSSNTSLFFQVRGAWV QVSPPELQEGQ AVVLSCQVPTGVPEGTSYRWYRDGQPLQE STSATLRFAAITLTQAGAYHCQAQAPGSAT TSLAVPISLHV SYAPRHVTLTTLMDTGPGRLGLLLCRVDS PPAQLRLLHGDRLVASTLQGVGGPEGSSPR LHVAVAPNTL RLEIHGAMLEDEGVYICEASNTLGQASASA DFDAQAVNVQVWPGATVREGQLVNLTCL VWTTHPAQLTYT WYQDGQQRLDAHSIPLPNVTVRDATSYRC GVGPPGRAPRLSRPITLDVLYAPRNLRLTYL LESHGGQLAL VLCTVDSRPPAQLALSHAGRLLASSTAASV PNTLRLELRGPQPRDEGFYSCSARSPLGQA NTSLELRLEG VRVILAPEAAVPEGAPITVTCADPAAHAPT LYTWYHNGRWLQEGPAASLSFLVATRAHA GAYSCQAQDAQ GTRSSRPAALQVLYAPQDAVLSSFRDSRAR SMAVIQCTVDSEPPAELALSHDGKVLATSS GVHSLASGTG HVQVARNALRLQVQDVPAGDDTYVCTAQ NLLGSISTIGRLQVEGARVVAEPGLDVPEG AALNLSCRLG PGPVGNSTFAFWNDRRLHAEPVPTLAFT
--	---

		HVARAQAGMYHCLAELPTGAAASAPVML RVLYPPKTPTMMV FVEPEGGLRGILDCRVDSEPLASLTlHLGSR LVASSQPQGAPAEPIHVLA SPNALRVDIEA LRPSDQGE YICSASNVLGSASTSTYFGVRLHRLHQFQ QLLWVLGLLVGLLLLLLGLGACYTWSSLIL MQPHVRPQPV PHPWAEVI
USP18 (SEQ ID NO:21)	gi 48146549 e mb CAG33497 .1 USP18 [智 人]	MSKAFLLRQICQSILAESSQSPADLEEKKE EDSNMKREQPRERPAWDYPHGLVGLHNI GQTCCCLNSLI QVFVMNVDFTRILKRITVPRGADEQRRSVP FQMLLLLEKMQDSRQKAVRPLELAYCLQK CNVPLFVQHDA AQLYLKLWNLIKDQITDVHLVERLQALYMI RVKDSLICVDCAMESSRNSSMLTLPLSLFD VDSKPLKTLE DALHCFQPRELSSKSKCFCENCCKKTRGK QVLKLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKICH SLYFPQSLD FSQILPMKRESCDAEEQSGGQYELFAVIAH VGMADSGHYCVYIRNAVDGKWFCFNDNI CLVSWEDIQCT YGNPNYHWQETAYLLVYMKMEC
RTP4 (SEQ ID NO:22)	gi 54607029 re f NP_071430.2 受体-运输蛋 白 4 [智人]	MVVDFWTWEQTFQELIQEAKPRATWTLKL DGNLQLDCLAQGWKQYQQRAFGWFRCS CQRSWASAQVQIL CHTYWEHWTSQGQVRMRLFGQRCQKCSW SQYEMPEFSSDSTMRLSNLVQHILKKYYG NGTRKSPMPVI LEVSLEGSHDTANCEACTLGICGQGLKSCM TKPSKSLLPHLKTGNSSPGIGAVYLANQAK NQSAEAK GSGYEKLGPSRDPDPLNICVFILLVFIIVK CFTSE
DNAPT 6 (SEQ ID NO:23)	gi 154426310 r ef NP_056350. 2 SPATS2- 样 蛋白同工型 a [智人]	MAELNTHVNVKEKIYAVRSVVPNKSNEI VLVLQQFDFNVDKAVQAFVDGSAIQVLKE WNMTGKKKNNKR KRSKSKQHOGNKDAKDKVERPEAGPLQPQ PPQIQNGPMNGCEKDSSTDSANEKPALIPR EKKISILEEP SKALRGVTEGNRLLQQKLSLDGNPKPIHGT TERSDGLQWSAEQPCNPSKPKAKTSPVKS NTPAAHLEIKP DELAKKRGPNIKSVKDLQRCTVSLTRYRV

		MIKEEVDSSVKKIKAAFAELHNCIIDKEVSL MAEMDKVKE EAMEILTARQKKAEEELKRLTDLASQMAEM QLAELRAEIKHFVSEKRYDEELGKAARFSC DIEQLKAQIML CGEITHPKNNYSSRTPCSSLLPLLNAHAATS GKQSNFSRKSSSTHNKPSEGKAANPKMVSSL PSTADPSHQ TMPANKQNGSSNQRRRFNPQYHNNRLNGP AKSQSGSNEAEPLGKGNSRHEHRRQPHNG FRPKNKGGAKNQ EASLGMKTPEAPAHSEKPRRRQHAADTSE ARFRGSVGRVSQC�LCPTRIEVSTDAAVL SVPATLVLA
--	--	---

[0127] 在一些方面,可以用一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段抑制的 I 型 IFN GS 包括至少 4 个 PD 标记的上调的表达或活性。在一些方面,该 I 型 IFN GS 包括至少五个 PD 标记的上调的表达或活性。在一些方面,该 I 型 IFN GS 包括基因 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的上调的表达或活性。在一些方面,该 I 型 IFN GS 进一步包括基因 IFI6 的上调的表达或活性。

[0128] 在一些方面,可以用一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段抑制的 I 型 IFN GS 是基于以下三个主要标准来选择的:(i) 与健康对照比较,在患者中的过表达的普及率和大小;(ii) 离体情况下,在来自健康供体的全血中由 I 型 IFN 诱导的能力;以及 (iii) 离体情况下,由调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段(例如,在被 SLE 血清刺激后在健康供体外周血单核细胞中的 MEDI-546)实质性地抑制的能力(参见,例如,姚(Yao)等人,人类基因组学与蛋白质组学(Hum. Genomics Proteomics)2009:374312(2009))。

[0129] 在一些方面,对应于在患者的血液和病灶皮肤中的 I 型 IFN GS 的上调表达的 I 型 IFN GS 得分可以从 I 型 IFN GS 中的基因的表达水平来计算。可以在来自患者的全血(例如,在外周血中)或皮肤样品中测量治疗之后的 I 型 IFN GS 得分和其抑制。

[0130] 一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段可以抑制或中和(neutralize)本披露的 I 型 IFN GS。该抑制可以是 I 型 IFN GS 中的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个、至少 18 个、至少 19 个、至少 20 个或至少 21 个上调基因的表达水平的降低。在一些特定方面,该抑制是 I 型 IFN GS 中的 4 个上调基因的表达水平的降低。在一些特定方面,该抑制是 I 型 IFN GS 中的 5 个上调基因的表达水平的降低。抑制可以是 I 型 IFN GS 中的基因的表达的部分抑制或完全抑制。

[0131] I 型 IFN GS 的上调表达的抑制可以是 I 型 IFN GS 中至少一个、至少两个、至少三个、至少五个、至少七个、至少八个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个、至少 18 个、至少 19 个、至少 20 个或至少 21 个上调基因的任一者的至少 2%、至少 3%、至少 4%、至少 5%、至少 7%、至少 8%、至少 10%、至

少 15%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、或至少 90% 的降低。

[0132] 可替代地, I 型 IFN GS 的上调表达的抑制是指至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个、至少 14 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个、至少 18 个、至少 19 个、至少 20 个或至少 21 个基因的表达水平相对于在对照或参照中的那些基因的表达水平降低至多 50%、至多 45%、至多 40%、至多 35%、至多 30%、至多 25%、至多 20%、至多 15%、至多 10%、至多 5%、至多 4%、至多 3%、至多 2%、或至多 1%。在一些方面, 调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段, 例如抗-IFNAR 抗体, 如 MEDI-546, 能以大约 100mg、大约 300mg、或大约 1000mg 的固定剂量中和 I 型 IFN GS。

[0133] 多个对照或参照样品种可以用于确定在用固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗之前或治疗之后对 I 型 IFN GS 的抑制程度。例如, 可以将用固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗之后的 I 型 IFN GS 与在给予该固定剂量之前该受试者的 I 型 IFN GS 进行比较。在其他方面, 在一系列治疗给予期间, 可以将用固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗之后的 I 型 IFN GS 与在给予该固定剂量之前分析的该患者的 I 型 IFN GS 进行比较。在其他方面, 其他参照, 诸如在一个群体中的平均 I 型 IFN GS, 在一个无反应患者中的 I 型 IFN GS, 或在复发患者中的 I 型 IFN GS 可以用作对比。

[0134] 在 I 型 IFN GS 中的 PD 标记的基因表达或活性的上调或下调可以通过本领域中已知的任何方式来确定。例如, 可以通过确定 mRNA 水平来检测基因表达的上调或下调。可以例如通过 RNA 印迹法、狭线印迹法、定量性逆转录酶聚合酶链式反应、或基因芯片杂交技术来确定 mRNA 表达。参见例如, 如制造用于基因芯片杂交技术的核酸阵列的美国专利号 5, 744, 305 和 5, 143, 854。还参见赫罗瓦特 (Hrovat) 等人, 细胞分子生物学快报 (Cell. Mol. Biol. Lett.) 1:55-69(2010), 斯韦克 (Svec) 等人, 国际实验病理学杂志 (Int. J. Exp. Pathol.) 1:44-53(2010), 以及黑川 (Kurokawa) 等人, 癌症化疗药理学 (Cancer Chemother. Pharmacol.) 3:427-436(2010), 例如关于如何使用 **TAQMAN®** 方法以便测量基因表达。

[0135] 选择性地结合至聚合酶链式反应 (PCR) 中的靶标的引物可以基于经验上确定在 PCR 反应中杂交并产生足够信号以在背景上检测靶标的引物来选择, 或者可以使用引物: 靶标双链体的解链温度来预测, 如在马尼亚蒂斯 (Maniatis) 等人, 分子克隆 (Molecular Cloning), 第二版, 章节 11.46(1989) 中所述的。类似地, 在 **TAQMAN®** 或相关方法中用于检测 PCR 产物的核酸探针可以依据经验选择或预测。此类核酸引物和探针 (统称为“寡核苷酸”) 的长度可以是在 10 和 30 个核苷酸之间或更大。

[0136] 在 I 型 IFN GS 中的 PD 标记的基因表达或活性的上调或下调还可以通过检测蛋白质水平来确定。用于检测蛋白质表达水平的方法包括例如, 基于免疫学的方法, 例如酶联免疫吸附测定、蛋白质印迹法、蛋白质阵列、以及银染色。在 I 型 IFN GS 中的 PD 标记的基因表达或活性的上调或下调还可以通过检测蛋白质的包括但不限于可检测的磷酸化活性、去磷酸化活性、或裂解活性的活性来确定。另外, 在 I 型 IFN GS 中的 PD 标记的基因表达或活

性的上调或下调可以通过检测这些基因表达水平或活性的任何组合来确定。在 I 型 IFN GS 中的 PD 标记的降低的数目和降低的水平任何组合可以指示效力。

[0137] 本披露提供了抑制患者中 I 型 IFN GS 的特定方法。例如, I 型 IFN GS 可以通过以下方式来抑制:相对于基线 I 型 IFN GS 得分,测量从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的 I 型 IFN GS 得分;并且,随后如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段,其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 IFN GS。

[0138] I 型 IFN GS 还可以通过以下方式来抑制:向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;相对于基线 IFN GS 得分,测量该患者的 I 型 IFN GS 得分;并且,然后,如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 IFN GS。

[0139] 在一些方面,可以通过以下方式抑制 I 型 IFN GS:提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量;从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且如果该患者的 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 IFN GS。

[0140] 抑制患者中的 I 型 IFN GS 的另一种方式包括:向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;提供一个从该患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量;从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且,如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0141] 在其他方面, I 型 IFN GS 可以通过以下方式抑制:提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较;并且如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0142] 在某些方面, I 型 IFN GS 可以通过以下方式来抑制:向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;提供一个从该患者取得的样品,以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较;并且,如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,增加后续固定剂量的量或频率;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0143] 在另一方面,抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法包括:测量来自从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品的 I 型 IFN GS 得分;确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高;并且,如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。在某些方面,抑制患者中的 I 型 IFN GS 的方法包括:从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者获得一个样品,其中该患者已经接受一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;测量来自该样品的 I 型 IFN

GS 得分 ; 确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高 ; 并且如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高, 向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率 ; 其中该抗体或其抗原结合片段的给予抑制该患者的 I 型 IFN GS。

[0144] 本领域的技术人员将理解, 例如, 可以通过本领域中已知的不同方法获得样品, 可以从不同组织获得样品, 可以在不同时间获得样品, 并且不同的个体和实体可以进行上文披露的方法中的不同的步骤, 如在以下章节中讨论的。

治疗、监测、以及预后的方法

[0145] 本披露还提供了一种方法, 该方法是用一种以固定剂量调节 I 型 IFN 活性且抑制 I 型 IFN GS 的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的, 由此导致 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一个或多个症状的减少。

[0146] 用调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗可以导致与 I 型 IFN 介导的疾病或失调相关的较少的发作, 改进患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的预后, 为患者提供更高的生活质量, 缓和共给予第二治疗剂 (例如, 类固醇) 的需要, 减轻给予至患者的第二剂的剂量, 或减少与 I 型 IFN 介导的疾病或失调相关的患者的住院治疗的数目。

[0147] 为了治疗患者, 来自该患者的样品可以在给予调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之前或之后来获得。在一些情况下, 连续样品可以从已经开始治疗之后的或已经停止治疗之后的患者获得。样品可以例如由医疗提供者 (例如, 医生) 或医疗福利提供者要求, 由相同或不同的医疗提供者 (例如, 护士、医院) 或临床实验室获得和 / 或处理, 并且在处理之后, 结果可以提交给又另一名医疗提供者、医疗福利提供者或患者。类似地, I 型 IFN GS 得分的测量 / 确定、在 IFN GS 得分之间的比较可以是 I 型 IFN GS 得分的评估, 治疗决策可以由一个或多个医疗提供者、医疗福利提供者、和 / 或临床实验室来进行。

[0148] 如在此使用的, 术语“医疗提供者”是指直接地与有生命的受试者例如人类患者相互作用并且向他们给药的个体或机构。医疗提供者的非限制性实例包括: 医生、护士、技术人员、临床医学家、药剂师、顾问、替代医学从业者、医疗场所、医生办公室、医院、急诊室、诊所、急诊中心、替代医疗诊所 / 场所, 以及提供一般和 / 或特化治疗、评估、保养、疗法、药物治疗的任何其他实体, 和 / 或与患者的健康状态的全部或任何部分相关的装置, 包括但不限于一般医疗、特化医疗、外科和 / 或任何其他类型的治疗、评估、保养、疗法、药物治疗和 / 或装置。

[0149] 如在此使用的, 术语“临床实验室”是指用于检验或处理衍生自有生命的受试者例如人类的材料的场所。处理的非限制性实例包括对衍生自人体的材料进行的生物的、生化的、血清学的、化学的、免疫血液学的、血液学的、生物物理学的、细胞学的、病理学的、遗传学的、或其他的检验, 以用于提供例如用于对有生命的受试者例如人类的任何疾病或者损害进行诊断、预防、或治疗或者对其健康进行评估的信息。这些检验还可以包括以下程序: 收集或以另外方式获得一个样品, 制备、确定、测量、或以其他方式描述有生命的受试者 (例如, 人类) 的体内的或者获得自有生命受试者 (例如, 人类) 的体内的样品中的各种物质的存在或不存在。

[0150] 如在此使用的, 术语“医疗福利提供者”包括提供、呈现、供予、支付全部或部分的或者以其他方式与给予患者一种或多种医疗福利、福利计划、医疗保险、和 / 或医疗报销账户方案的获得方式相关联的个人机构、组织、或团队。

[0151] 在一些方面,医疗提供者可以给予或指示另一名医疗提供者给予调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段。医疗提供者可以实施或指示另一名医疗提供者或患者进行以下行动:获得样品,处理样品,提供样品,接收样品,转移样品,分析或测量样品,对样品进行定量,提供在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果,接收在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果,将对一个或多个样品进行分析/测量/定量之后获得的结果进行比较/评分,提供来自一个或多个样品的比较/得分,获得来自一个或多个样品的比较/得分,给予治疗剂(例如,调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段),开始治疗剂的给予,停止治疗剂的给予,继续治疗剂的给予,暂时中断治疗剂的给予,增加给予的治疗剂的量,减少给予的治疗剂的量,继续一个量的治疗剂的给予,增加治疗剂的给予频率,降低治疗剂的给予频率,维持针对一种治疗剂的相同的给药频率,用至少另外一种治疗剂替换治疗剂,将治疗剂与至少另一种治疗或另外的治疗剂组合。

[0152] 在一些方面,医疗福利提供者可以批准或否决例如:样品的收集,样品的处理,样品的提供,样品的接收,样品的转移,样品的分析或测量,样品的定量,在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果的提供,在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果的转移,将在对一个或多个样品进行分析/测量/定量之后获得的结果进行比较/评分,来自一个或多个样品的比较/得分的转移,治疗剂的给予,治疗剂给予的开始,治疗剂给予的停止,继续给予治疗剂,临时中断给予治疗剂,增加所给予的治疗剂的量,减少所给予的治疗剂的量,继续给予一个量的治疗剂,增加治疗剂的给予频率,降低治疗剂的给予频率,针对一种治疗剂维持相同的给药频率,用至少另一种治疗剂替换治疗剂,或将治疗剂与至少另一种治疗或另外的治疗剂组合。此外,医疗提供者可以例如批准或否决一种疗法的处方,批准或否决针对疗法的覆盖范围,批准或否决针对治疗费用的报销,确定或否决针对疗法的资格,等。

[0153] 在一些方面,临床实验室可以例如收集或获得样品,处理样品,提供样品,接收样品,转移样品,分析或测量样品,对样品进行定量,提供在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果,接收在对样品进行分析/测量/定量之后获得的结果,将对一个或多个样品进行分析/测量/定量之后获得的结果进行比较/评分,提供来自一个或多个样品的比较/得分,获得来自一个或多个样品的对比/得分。

[0154] 以上枚举的行动可以由医疗提供者、医疗福利提供者、或患者自动地使用计算机实施的方法(例如,经由网络服务或单机计算机系统)进行。

[0155] 患者样品包括任何生物流体或组织,例如,全血、血清、肌肉、唾液,样品包括任何生物流体或组织,例如,全血、血清、肌肉、唾液、尿液、关节滑液、骨髓、脑脊液、鼻分泌物、痰、羊水、支气管肺泡灌洗液、外周血单核细胞、全白血细胞、淋巴结细胞、脾细胞、扁桃体细胞、或皮肤。在一些特定方面,该患者样品是血液或其部分、肌肉、皮肤、或其组合。患者样品可以通过本领域中已知的任何方式获得。

[0156] 因此,本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法,该方法包括:相对于基线 IFN GS 得分,测量从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的 I 型 IFN GS 得分;并且如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高,向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段;其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。还提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法,

该方法包括：向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；相对于基线 IFN GS 得分，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分；并且如果该患者的 IFN GS 得分升高，增加后续固定剂量的量或频率；其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

[0157] 在一些方面，本披露提供了一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法，该方法包括：提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于 I 型 IFN GS 得分的测量；从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高；并且如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。

[0158] 在其他方面，一种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法包括：向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；提供一个从该患者取得的样品，以用于 IFN GS 得分的测量；从该测量的结果确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高；并且，如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，增加后续固定剂量的量或频率；其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

[0159] 在一些方面，这种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法包括：提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 IFN GS 得分的比较；并且如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。在其他方面，这种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法包括：向患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；提供一个从该患者取得的样品，以用于 I 型 IFN GS 得分的测量以及与基线 I 型 IFN GS 得分的比较；并且，如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，增加后续固定剂量的量或频率；其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

[0160] 在一些方面，这种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法包括：测量来自患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品的 I 型 IFN GS 得分；确定该患者的 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高；如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；其中该固定剂量的抗体或其片段有效地治疗该疾病或失调。在一些方面，这种治疗患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的方法包括：从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者获得一个样品，其中该患者已经接受一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；测量来自该样品的 I 型 IFN GS 得分；确定该患者的 I 型 IFN GS 得分是否相对于基线 I 型 IFN GS 得分升高；如果该患者的 I 型 IFN GS 得分升高，向医疗提供者指示增加后续固定剂量的量或频率；其中该患者的 I 型 IFN GS 的抑制指示治疗效力。

[0161] 在对患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者的疾病进展进行监测或预后的方法中，来自该患者的样品可以在治疗剂的给予之前或之后获得。在一些情况下，该治疗剂可以是不同的抗体或其他生物剂（例如，融合蛋白或轭合物）或小分子。在此方面，在本披露中提供的方法可以应用于正经历第一疗法的患者，以确定 I 型 IFN GS 得分，并且根据该 I 型

IFN GS 得分确定是否继续或中止该第一疗法。在本披露中提供的方法可以应用于正经历第一疗法的患者,以确定 I 型 IFN GS 得分,并且根据该 I 型 IFN GS 得分确定是否将该第一疗法用一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段或小分子的给予来替换或与其组合。

[0162] 获得自该患者的样品可以在治疗剂的给予之前获得,该治疗剂例如调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段或小分子。在此情形下,该患者对于这种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段而言是初试的。可替代地,获得自该患者的样品可以在治疗过程中在固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的给予之后出现。例如,可以在监测方案的启动之前给予该治疗剂。在给予固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之后,可以从该患者获得另外的样品并且比较 I 型 IFN GS 测量。这些样品可以是相同类型或不同类型。例如,获得的每个样品可以是血液样品,或获得的每个样品可以是皮肤或肌肉样品。在每个样品中检测的 I 型 IFN GS 可以是相同的,可以基本上重叠,或可以类似。

[0163] 可以在给予固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之前或之后的任何时间获得样品。在给予固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之后获得的样品可以是在给予之后至少 2 天、至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 7 天、至少 8 天、至少 9 天、至少 10 天、至少 12 天、或至少 14 天时获得。

[0164] 在给予固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之后获得的样品可以是在给予之后至少 2 周、至少 3 周、至少 4 周、至少 5 周、至少 6 周、至少 7 周、或至少 8 周时获得。在给予固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之后获得的样品可以是在给予之后至少 2 个月、至少 3 个月、至少 4 个月、至少 5 个月、或至少 6 个月时获得。

[0165] 可以从给予固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之后的患者获得另外的样品。至少 2 个、至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 12 个、至少 15 个、至少 20 个、至少 25 个样品可以从该患者获得,以监测 I 型 IFN 介导的疾病或失调随着时间的进展或消退。可以经至少 1 周、至少 2 周、至少 3 周、至少 4 周、至少 5 周、至少 6 周、至少 7 周、至少 2 个月、至少 3 个月、至少 4 个月、至少 5 个月、至少 6 个月、至少 1 年、至少 2 年、至少 3 年、至少 4 年、至少 5 年、至少 10 年的时期或者经该患者的一生对 I 型 IFN 介导的疾病或失调的进展进行监测。

[0166] 可以按规律的间隔例如按月、按两月地、一季度一次、一年两次、或按年间隔从该患者获得另外的样品。可以按规律的间隔,从给予固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之后的患者获得样品。例如,可以在每次给予固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之后,在一周、或在两周、或在三周、或在一个月、或在两个月时从该患者获得样品。可替代地,可以在每次给予之后从该患者获得多种样品。

[0167] 可以在不存在固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的给予的情况下,类似地对患者中的疾病进展进行监测。可以周期性地从患有该疾病或失调的患者获得样品。如果在后期获得的样品中的 I 型 IFN GS 得分相对于早期获得的样品有所增加,则可以鉴别为疾病进展。I 型 IFN GS 得分可以增加至少 1、至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 6、至少 7、至少 8、至少 9、或至少 10。如果型 IFN GS 得分增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少

90%、或至少 95%，则可以鉴别为疾病进展。如果 I 型 IFN GS 中的任何给定 PD 标记的水平增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、或至少 95%，则可以鉴别为疾病进展。具有增加水平的 I 型 IFN GS 中的上调 PD 标记的数目可以是至少 1、至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 6、至少 7、至少 8、至少 9、至少 10、至少 15、或至少 20 个。在 I 型 IFN GS 中的上调的增加的数目和增加的水平任何组合可以指示疾病进展。

[0168] 还可以在患有疾病或失调的且未用治疗剂治疗的患者中鉴别疾病消退 (disease regression)。在这种情况下，如果在后期获得的样品中的 I 型 IFN GS 得分相对于早期获得的样品有所降低，则可以鉴别为疾病消退。如果 I 型 IFN GS 中的任何给定的上调的 PD 标记的水平降低至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、或至少 95%，则可以鉴别为疾病消退。具有降低水平的 I 型 IFN GS 中的上调 PD 标记的数目可以是至少 1、至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 6、至少 7、至少 8、至少 9、至少 10、至少 15、或至少 20 个。疾病进展或疾病消退可以经任何时期和以任何间隔获得样品来监测。

[0169] 可以通过经至少 1 周、至少 2 周、至少 3 周、至少 4 周、至少 5 周、至少 6 周、至少 7 周、至少 2 个月、至少 3 个月、至少 4 个月、至少 5 个月、至少 6 个月、至少 1 年、至少 2 年、至少 3 年、至少 4 年、至少 5 年、至少 10 年的时期或者经该患者的一生获得样品来对疾病进展或疾病消退进行监测。可以通过至少按月、按两月地、一季度一次、一年两次、或按年获得样品来对疾病进展或疾病消退进行监测。这些样品不需要以严格的间隔获得。

[0170] 在给予固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段之后，在样品中的 I 型 IFN GS 得分方面的方差可以指导 I 型 IFN 介导的疾病或失调的治疗策略。治疗策略可以是例如具体治疗剂的剂量的增加或减少，具体治疗剂的给予频率的增加或减少，给予至患者的具体治疗剂的去除或添加，开始或暂停或治疗，等。因此，本披露提供了在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的特定方法。在一些方面，这种在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法包括：测量一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的一个第一 I 型 IFN GS 得分；向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；在抗体给予之后，测量一个从该患者取得的样品中的一个第二 I 型 IFN GS 得分；并且将该第二 I 型 IFN GS 得分与该第一 I 型 IFN GS 得分进行比较；其中在该第一与第二 I 型 IFN GS 得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0171] 在一方面，这种在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方法包括：提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于一个第一 I 型 IFN GS 得分的测量；向该患者给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；提供一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品，以用于一个第二 I 型 IFN GS 得分的测量；并且，将该第二 I 型 IFN GS 得分与该第一 I 型 IFN GS 得分进行比较；其中在该第一与第二 IFN GS 得分之间的降低指示效力或良好的预后。在另一方面，这种在患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者中监测一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的疗效的方

法包括：测量一个从患有 I 型 IFN 介导的疾病或失调的患者取得的样品中的一个第一 I 型 IFN GS 得分；向医疗提供者指示给予一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段；在抗体给予之后，测量一个从该患者取得的样品中的一个第二 I 型 IFN GS 得分；并且将该第二 I 型 IFN GS 得分与该第一 I 型 IFN GS 得分进行比较；其中在该第一与第二 I 型 IFN GS 得分之间的降低指示效力或良好的预后。

[0172] 在一些特定方面，监测疗效的方法进一步包括例如：

(a) 在该固定剂量的给予之后，相对于基线 IFN GS 得分，相对于该患者的更早的 IFN GS 得分，或相对于两者，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分；

(b) 在后续固定剂量的给予之后，相对于基线 IFN GS 得分，相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分，或相对于两者，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分；

(c) 在该固定剂量的给予之后，提供一个来自该患者的样品，以用于相对于基线 I 型 IFN GS 得分，相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分，或相对于两者，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分；

(d) 在后续固定剂量的给予之后，提供一个来自该患者的样品，以用于相对于基线 I 型 IFN GS 得分，相对于该患者的更早的 I 型 IFN GS 得分，或相对于两者，测量该患者的 I 型 IFN GS 得分；

(e) 以上两个或更多个步骤的组合。

[0173] 在其他方面，监测疗效的方法进一步包括例如：

(a) 如果该患者的 IFN GS 得分保持升高，增加 / 降低后续固定剂量的量或频率；

(b) 如果该患者的 IFN GS 得分保持升高，增加 / 降低后续固定剂量的量或频率；

(c) 如果该患者的 IFN GS 得分保持升高，增加 / 降低后续固定剂量的量或频率；

(d) 以上两个或更多个步骤的组合。

试剂盒

[0174] 本披露中还提供了用于检测共同针对两种疾病的 I 型 IFN 基因特征标记 (IFN GS) 的试剂盒，这两种疾病的发病机理是由 I 型 IFN 介导的。该试剂盒可以包括填充有核酸探针（例如，寡核苷酸）的容器，这些核酸探针能够与编码在此披露的 PD 标记的核酸（例如 mRNA）或其片段杂交。确切地，本披露提供了一种用于检测共同针对其发病机理是由 I 型 IFN 介导的两种疾病如 SSc 和 SLE 的 I 型 IFN 基因特征标记 (I 型 IFN GS) 的试剂盒，包括一组诊断测定，这些诊断测定能够测量一个患者样品中的受到不同调节的药效动力学 (PD) 标记基因，其中该 I 型 IFN GS 被一种固定剂量的调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的给予所抑制。

[0175] 在一些方面，该试剂盒包括用于选自下组的至少一个 PD 标记基因的寡核苷酸探针，该组由以下各项组成：IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、以及 DNAPTP6。在其他方面，该试剂盒可以包括能够检测以上所述的 PD 标记基因的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或 21 种寡核苷酸探针。在一些方面，PD 标记基因可以通过两种或更多种寡核苷酸探针来检测。寡核苷酸探针可以通过本领域中已知的任何方法来标记，例如使用荧光或放射性标记。在该试剂盒中的寡核苷酸探针可以不标记。在一些方面，该试剂盒还包含对照和 / 或校准标准品。

[0176] 在其他方面,该试剂盒包括针对至少五个 PD 标记基因例如 IFI27、IFI44、IFI44L、以及 RSAD2 的寡核苷酸探针。在一些方面,该试剂盒还包括针对 IFI6 的寡核苷酸探针。

[0177] 在一些方面,该试剂盒可以用于对患者样品例如血液或其部分、肌肉、皮肤、或其组合进行诊断或研究的目的。该试剂盒可以包括能够与 DNA 和 / 或 RNA 杂交的寡核苷酸。这种 DNA 和 / 或 RNA 可以是全基因核酸,或者对应于一个片段或降解产物。在一些方面,该试剂盒可以用于在此披露的 PD 标记或其片段,优选是以纯化形式。

[0178] 可任选地,与这样一个或多个试剂盒容器相关联的可以由管理药物或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,所述公告反映该机构针对人类给予对制造、使用或销售的许可。

计算机实施的方法以及计算机可读介质

[0179] 本披露还提供了计算机实施的方法,即:用于预测使用调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的最优给药方案的方法,鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂的方法,鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者的方法,以及设计用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗的方法。

[0180] 在这些方法中,将来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据输入一个计算机系统中,该计算机系统包括基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的药物代谢动力学 - 药效动力学 (PK/PD) 随机模型,其中将该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据用于调整该 PK/PD 随机模型。这种调整的 PK/PD 随机模型可以应用于该输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据。基于经调整的 PK/PD 随机模型应用于输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD,可以鉴别最优的给药方案、候选治疗剂、用于治疗的患者、或个体化治疗。

[0181] 本披露还提供了计算机可读介质,包含用于预测使用调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的最优给药方案的程序指令,用于鉴别一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂的程序指令,用于鉴别一位患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者的指令,以及用于设计用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段治疗 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗的指令。由一个计算机系统的一个或多个处理器进行这些程序指令的执行导致该一个或多个处理器执行以下步骤:(a) 对输入的来自一个第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据进行处理;(b) 基于对应于一个第一 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据,采用来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的经处理 PK/PD 数据,对一个 PK/PD 随机模型进行调整;并且,(c) 执行将这种调整的 PK/PD 随机模型应用于这个输入的来自该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的 PK/PD 数据的随机模拟。该模拟的输出鉴别:例如,在该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调中这种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段的一个最优剂量,一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段作为一种用于治疗该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的候选治疗剂,一位患有该第二 I 型 IFN 介导的疾病的患者作为一名用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合片段进行的治疗的候选者,或者用于采用一种调节 I 型 IFN 活性的抗体或其抗原结合

片段治疗该第二 I 型 IFN 介导的疾病或失调的一种个体化治疗。

[0182] 在此披露的计算机实施的方法和计算机可读介质可以作为有待由医疗提供者使用的工具来实施,或作为单机工具或经由服务器。该工具可以包括计算机可读部件,输入/输出系统,以及一个或多个处理单元。该输入/输出系统可以是用于数据和其他信息输入和输出的、以及用于采用一个或多个处理单元进行可操作互动的在用户与计算机系统之间的任何适合的界面。在一方面,有待输入该工具中的数据可以衍生自体外或体内来源。在一些方面,该用户可以通过改变该系统的一个或多个参数和常数来评估可选方案。在运行的正向模式中,该用户可以从相对少的输入变量预测吸收、吸收的个人参数、以及化合物的一个或多个其他生物利用度参数。另外,该用户可以通过改变该系统的参数和常数中的任一个来评估可选方案,并且观察在一个或多个参数方面的变化对所有其他参数的连锁效应。例如,该用户可以采用该系统的任何参数使用“如果...会怎么样”分析来评估可选的吸收曲线。

[0183] 在运行的反向模式中,该用户可以明确感兴趣的配制品的一个或多个目标参数,并且本披露的工具和方法将产生可选方案以满足目标。该用户还可以改变输入剂量和配制参数,以用于“如果...会怎么样”分析。可以然后利用模拟的吸收曲线以便准备适合的配制品和/或给药方案。还可以在操作的反向模式中评估溶解度、渗透性、生物利用度、剂量等。

[0184] 在一些方面,该输入/输出系统可以提供直接的输入形式测量设备。该输入/输出系统优选提供用于单机计算机或具有数据处理器、存储器和显示器的集成式多部件计算机系统的界面。可以用数字形式,以代表生理学或药物代谢动力学参数的数学表达或图表输入数据。

[0185] 本文提到的所有专利和公开都通过引用以其全部内容明确结合在此。

实例

材料与方法

患者群体与研究设计

[0186] 依据赫尔辛基宣言(1996),关于用于药品临床试验管理规范的协调准则的国际会议(International Conference on Harmonisation Guidelines for Good Clinical Practice)(题目E6),制度性审核委员会(Institutional Review Boards)(21CFR部分56)以及试验用新药申请(Investigational New Drug Application)(21CFR部分312),在患有弥漫性硬皮病(SSc)的成人患者中进行非盲同类组剂量递增 I 期研究(临床试验政府标识号 NCT00930683),以评估单和多静脉内剂量的 MEDI-546(针对 I 型干扰素受体的亚基 1 的完全人类单克隆抗体)的安全性、耐受性、药物代谢动力学(PK)、免疫原性、以及药效动力学(PD)。由每个参与中心的制度性审核委员会或独立伦理委员会在研究启动之前审核并批准该方案。在进入任何方案明确的行动或研究的实施之前,从每个参与者获得书面的知情同意书。

[0187] 将总计 34 名适合于重复活检的患有一个区域内皮肤增厚的弥漫性 SSc 成人患者招募进来以接受单(0.1、0.3、1.0、3.0、10.0、或 20.0mg/kg)或多(0.3、1.0、或 5.0mg/kg 每周×4)剂量的 MEDI-546,将其以静脉内(IV)输注经至少 30 分钟来给予。0.1mg/kg 的起始剂量是基于灵长类药理学上有活性的剂量(PAD)的人类等效剂量(HED)以及从转化模拟

(translational simulation) 预测的在人类中由 MEDI-546 占据 IFNAR 的短持续时间。同类组指定、患者人口统计学、以及基线 I 型 IFN GS 状态总结于表 4 中。

表 4. 针对 MEDI-546 首次于人类中 (First Time in Human, FTIH) 研究的在患有 SSc 的成人患者中的患者人口统计学的概述。数值显示为中值 (范围) 或计数 (百分比)。

	N	年龄, 年	体重, kg	性别, 女	种族, 白种人	GS _{IFN} 血液, 正	GS _{IFN} 皮肤, 正
单剂量 (mg/kg)							
0.1	1	41 (41-41)	64 (64-64)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
0.3	4	59.5 (45-69)	60 (50-61)	3 (75%)	3 (75%)	4 (100%)	2 (50%)
1	4	44 (38-54)	71 (42-103)	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)
3	4	34.5 (19-44)	66 (48-112)	3 (75%)	2 (50%)	3 (75%)	1 (25%)
10	4	46 (35-65)	65 (50-114)	4 (100%)	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)
20	4	46.5 (35-54)	70 (54-81)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)	1 (25%)
多剂量 (mg/kg , QWx4)							

0.3	4	46 (27-51)	86 (78-102)	2 (50%)	4 (100%)	1 (25%)	0 (0%)
1.0	4	46.5 (42-62)	65 (50-124)	3 (75%)	4 (100%)	3 (75%)	2 (50%)
5.0	4	55 (43-77)	66 (48-107)	4 (80%)	4 (80%)	3 (60%)	1 (20%)
总计	34	46 (19-77)	65 (42-124)	27 (79%)	25 (74%)	22 (65%)	11 (32%)

PK 样品收集和生物分析测定。

[0188] 血清PK样品是在给药前以及在预先指定的高达第84天(单剂量同类组)或第105天(多剂量同类组)的时间点处从所有患者获得,以用于使用经验证的电化学发光(ECL)测定在Meso Scale Discovery(MSD)平台上测量MEDI-546浓度。简单地,由结合至链霉亲和素包被的MSD板上的生物素酰化的可溶的干扰素 α 受体(sIFNAR1)捕获MEDI-546。将捕获的MEDI-546用特异性靶标于MEDI-546Fc区内的独特氨基酸的一种磺基-TAG标记的单克隆抗体检测,所述Fc区是突变的以消除抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和补体依赖的细胞毒作用(CDC)。添加MSD读取缓冲液,并且将板放在MSD Sector™成像仪型号6000读取器上以用于ECL信号的产生和测量。该测定针对人类血清中的MEDI-546具有20至1,280ng/mL的测量范围。

总RNA提取和微阵列处理。

[0189] 在筛选和预先指定的PK访视时从所有患者收集全血样品,以确定针对I型IFN诱导基因的mRNA的水平。还在给药前(第0天)和在第7天(单剂量)或第28天(多剂量)收集皮肤活检品。使用人类基因组U133Plus 2.0平台(昂飞公司(Affymetrix),圣克拉拉(Santa Clara),加利福尼亚州(CA))评估在来自匹配的SSc患者样本(从其收集皮肤活检样品)的全血和病灶皮肤中的MEDI-546的效果。用于样品处理的一般程序和用于微阵列研究的数据分析已经于先前描述(姚(Yao)等人,人类基因组学与蛋白质组学(Hum. Genomics Proteomics)2009:374312(2009);姚(Yao)等人,PLoS One 3:e2737(2008))。

I型干扰素(IFN)基因特征标记(GS)的计算。

[0190] 在全血或皮肤中对I型IFN GS得分,即用于表达存在于个体中的I型IFN活性的量的数量,进行测量。针对每一个受试者,使用一组五个基因(IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及IFI6)计算I型IFN GS得分。基于log2标度,针对一组24个正常对照样品中的每个基因计算算术平均值,并且针对每个基因计算每个单独疾病受试者与正常对照样品的平均向量之间的差别。

[0191] 五个I型IFN诱导基因用于生成以上计算的倍数变化(FC)数据矩阵的子集(大

小 = $X \cdot n$, 其中 n 是全部受试者样品的数目)。针对每个受试者的五个基因间的中值被计算为 FC 得分。然后使用公式 2^{FC} 将 FC 值移项至一个线性标度, 并且表示为 I 型 IFN GS 得分。对于每个受试者, 在基线和给药后的每个时间点处计算 I 型 IFN GS 得分。然后, 随着时间绘制针对每个剂量同类组的 I 型 IFN GS 得分中值, 以指示在不同的剂量水平下 I 型 IFN 活性的抑制程度。

[0192] 然后将靶标调节计算为给药后 I 型 IFN GS 得分与给药前 I 型 IFN GS 得分 (GS_0) 的比率。这个数量表示为百分比, 并且对每个剂量同类组针对 GS_0 值来换算。然后用 100% 减去这个数量, 以指示 I 型 IFN GS 的剩余百分比, 所以在第 0 天 (给药前) 所有患者以 100% 靶标调节开始。

[0193] 仅在基线处具有正的 I 型 IFN GS 得分的患者具有使用上述两种方法计算的 PD 数据。在基线处 I 型 IFN GS 得分的分布针对不同的疾病适应症和样本来源有所不同。例如, 针对 SLE 患者血液样本的基线 I 型 IFN GS 得分中值高于 SSc 患者的那些 (图 1)。该相同模式在这两种疾病的皮肤样本中得以加强。在 SLE 患者中, 在皮肤中的基线 I 型 IFN GS 得分中值比血液样本中的略高。在 SSc 患者中, 在血液中的 I 型 IFN GS 得分中值高于血液样本中的那些。在与正常健康对照相比时, I 型 IFN GS 得分在疾病和样本来源分布两者中均更高。

受体内化动力学。

[0194] 使用活细胞共聚焦荧光成像技术来评估 MEDI-546 在结合至 IFNAR1 时的内化。使用来自英杰公司 (生命技术公司 (Life Technologies Corp), 卡尔斯巴德, 加利福尼亚州 (CA)) 的染料-轭合试剂盒 (A-20186) 用亚历克萨 (Alexa) 647 对 MEDI-546 和同种型对照 IgG 进行荧光标记。使用试剂盒中提供的尺寸排阻小型柱将反应混合物从未结合的荧光分子进行纯化。使用包含 10% FBS 的 RPMI 生长培养基将表达 IFNAR1 的 THP-1 细胞维持在悬浮液中, 并且以 2×10^5 个细胞 / mL 接种在新鲜生长培养基中过夜, 之后进行实验。在实验当天, 将 THP-1 细胞进行洗涤, 并且重悬浮至 3×10^6 个细胞 / mL 的浓度。

[0195] 在 CO_2 保温箱中在 $37^\circ C$, 用来自英杰公司 (生命技术公司, 卡尔斯巴德, 加利福尼亚州 (CA)) 的细胞溶质染料 CFSE 将细胞悬浮液进行初染持续 10-20min。通过用 1xPBS 两次洗涤去除过量的 CFSE。然后将细胞进行预冷, 用 FcR 封闭剂进行封闭, 以预防 FcR 介导的结合, 并且在冰上用 $1 \mu g/mL$ 的 MEDI-546-亚历克萨 647 或 IgG-亚历克萨 647 染色 1-2 小时。在通过离心去除未结合的抗体之后, 将细胞重悬浮至起始体积, 并且分配入 384 孔成像板的孔中。

[0196] 然后将细胞转移至奥佩拉 (珀金埃尔默 (Perkin Elmer), 沃尔瑟姆 (Waltham), 马塞诸塞州 (MA)) 共聚焦荧光成像仪的环境控制室 ($37^\circ C$, 5% CO_2 和 70% 湿度), 在此处使用具有 0.9 数值孔径的 40x 物镜在指定的时间点采集荧光图像, 以监测 MEDI-546-亚历克萨 647 内化的动力学。使用内部开发的算法对采集的动力学图像进行分析, 该算法对细胞的膜和细胞质隔区中的荧光强度进行定量。利用总荧光度 (膜的加上细胞质的), 将在细胞质区中的 MEDI-546-亚历克萨 647 荧光随着时间的累积量进行归一化, 并且使用归一化的数据用于评估内化率。

PK-PD 模型结构

[0197] 开发了具有平行的第一级和 IFNAR-介导的消除途径的 2-隔区 PK 模型, 用以描述

SSc 患者中观察到的 MEDI-546 的血清浓度曲线 (图 4)。该第一级消除途径以与针对内源性 IgG 相同的方式表示 MEDI-546 由网状内皮系统的清除 (CL_{res})。推测非线性消除途径与 IFNAR- 介导的清除 (抗原 - 下沉效应 (antigen-sink effect)) 相关。R 表示靶标受体 (IFNAR1), 并且 AbR 是抗体 - 受体复合体。

[0198] 结合至受体 (k_{on} , k_{off}) 和抗体 - 受体复合体的 MEDI-546 随后被内化并且在细胞内部降解 (k_{int})。参数 k_{syn} 和 k_{deg} 分别表示 IFNAR1 的内源性产生和降解。

[0199] 这种以准稳态近似方式具有第一级消除和靶标介导的药物处置的 2 隔区 PK 模型是通过下组微分方程来描述:

$$k_{on}C \cdot R - (k_{off} + k_{int})RC = 0 \quad (\text{方程 1})$$

$$\frac{C \cdot R}{RC} = \frac{k_{off} + k_{int}}{k_{on}} = K_D + \frac{k_{int}}{k_{on}} = K_s \quad (\text{方程 2})$$

$$C = \frac{1}{2}[(C_{tot} - R_{tot} - K_s) + \sqrt{(C_{tot} - R_{tot} - K_s)^2 + 4K_s C_{tot}}] \quad (\text{方程 3})$$

$$RC = \frac{R_{tot}C}{K_s + C}; C_{tot} = \frac{R_{tot}C}{K_s + C} + C \quad (\text{方程 4})$$

$$\frac{dC_{tot}}{dt} = \frac{\text{输入}}{V} - k_{el}C - k_{int}RC - k_{\text{血清组织}}C + \frac{k_{\text{组织血清}}A_{\text{组织}}}{V} \quad (\text{方程 5})$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{\frac{\text{输入}}{V} + k_{el}C - k_{int}\frac{R_{tot}C}{K_s + C} - k_{\text{血清组织}}C + \frac{k_{\text{组织血清}}A_{\text{组织}}}{V}}{1 + R_{tot}\frac{K_s}{(C + K_s)^2}} \quad (\text{方程 6})$$

$$\frac{dA_{\text{组织}}}{dt} = k_{\text{血清组织}}C \cdot V - k_{\text{组织血清}}A_{\text{组织}} \quad (\text{方程 7})$$

$$\frac{dR_{tot}}{dt} = k_{syn} - k_{deg}R_{tot} - (k_{int} - k_{deg})\left(\frac{R_{tot}C}{K_s + C}\right) \quad (\text{方程 8})$$

而,

$A_{\text{组织}}$ = 在外周组织隔区中 MEDI-546 的量;

C = 在中心隔区中游离的 (未结合的 MEDI-546) 浓度;

C_{tot} = 在中心隔区中总的 (游离的和结合的) MEDI-546;

RC = 药物 - 受体复合体 ($Ab \cdot R$) 的浓度;

R_{tot} = 总的 (游离的和结合的) 受体, $R + Ab \cdot R$ 的浓度;

k_{el} = 第一级消除常数;

k_{int} = 内化 (复合体的消除) 速率常数;

k_{deg} = 降解 (游离受体的消除) 速率常数;

k_{syn} = 受体产生速率;

k_{on} = 结合速率常数;

k_{off} = 解离速率常数;

K_s = 稳态速率常数;

$k_{\text{血清组织}}, k_{\text{组织血清}}$ = 在中心血清隔区与外周组织隔区之间的隔区间转移的速率常数 ;
 输入 = 静脉内输注速率 ; 以及,
 V = MEDI-546 的中心分布体积。

[0200] 在中心和外周隔区中游离药物浓度随着时间的变化由方程 6 和 7 表示。方程 8 表示总受体浓度在游离药物和 R_{tot} 方面随着时间的变化。

[0201] 为了避免模型过度参数化, 假设速率常数 k_{deg} 和 k_{int} 是相同的, 并且固定至由共聚焦成像研究经实验确定的一个值。

[0202] 对于每个隔区的初始条件如下 :

$$\begin{aligned} C(0) &= D/V ; \\ A_{\text{组织}}(0) &= 0 ; \\ RC(0) &= 0 ; \\ R(0) &= k_{\text{syn}}/k_{\text{deg}}; \text{ 并且,} \\ GS(0) &= k_{\text{in}}/k_{\text{out}} \end{aligned}$$

[0203] 出于转化模拟目的, 将另外的代表皮肤组织的隔区包括进 PK-PD 模型中 (图 4)。通过以下方程描述 MEDI-546 到皮肤隔区的分配 :

$$\frac{dC_{\text{皮肤}}}{dt} = k_{\text{bs}} \cdot C - k_{\text{sb}} \cdot C_{\text{皮肤}} \quad (\text{方程 9})$$

[0204] MEDI-546 从中心隔区到皮肤的分配表征为皮肤 - 到 - 血液速率常数 (k_{sb}) 0.27 d^{-1} (它对应于健康志愿者中评估的 CAT-354 (是针对 IL-13 的单克隆抗体) 的吸收速率) (俄 (Oh) 等人, 英国临床药理学杂志 (Br. J. Clin. Pharmacol.) 69:645-655 (2010)), 以及分配速率常数 (血液到皮肤, k_{bs}) $0.25 \cdot k_{\text{sb}}$ 。换算 k_{bs} 速率常数以反映处于平衡的 0.25 皮肤 : 血清 MEDI-546 浓度比率。在此模型中, 假设在中心隔区没有因为 MEDI-546 分配到皮肤而造成的质量损失。

[0205] MEDI-546 阻断干扰素与 IFNAR1 的相互作用, 并且根据下式抑制 I 型 IFN 基因的产生 (k_{in}) :

$$\frac{dGS}{dt} = k_{\text{in}} * \left(1 - \frac{I_{\text{max}} * C_1}{IC50 + C_1} \right) - k_{\text{out}} * GS$$

其中 :

GS = I 型 IFN 基因特征标记得分 ;

I_{max} = 抑制程度的最大分数 ;

IC_{50} = 效价, 与 GS 产生的最大抑制的一半对应的 MEDI-546 浓度 ;

k_{in} = 内源性 GS 产生速率 ; 以及,

k_{out} = GS 消除速率常数。

[0206] 针对 PD 隔区在零时间时的起始条件 (外周血中的 GS) 是 $GS(0) = k_{\text{in}}/k_{\text{out}}$ 。

[0207] 为了模拟皮肤组织中的 I 型 IFN GS 反应, 假定 I 型 IFN GS 基因局部地产生, 并且以类似方式由 MEDI-546 抑制。调整皮肤 IFN 基因特征标记的产生速率 ($k_{\text{in, 皮肤}}$) 以反映低于或等于全血中的 I 型 IFN GS 的基线值。

在 SSc 患者中 MEDI-546 的群体 PK-PD 建模。

[0208] 使用药理统计学软件包 NONMEM(版本 7.1, ICON 开发方案 (ICON Development Solutions), 艾略特市, 马里兰州) 进行数据分析。该模型开发是基于 NONMEM 目标函数值(可能性的 log 值的 -2 次方)和加权残值的随机性。使用具有交互的第一级条件评估 (FOCEI) 方法进行模型开发。

[0209] 根据基于重量的剂量 (mg/kg) 以及记录的该受试者的体重计算每个受试者接受的总剂量 (mg)。将个体间可变性模型化为乘法随机效应: $\theta \cdot \exp(\eta)$, 其中 θ 表示结构参数的典型值, 并且 η 是个体特异性的正态分布的随机效应。残余可变性被模型化为:

$$Y = F + F * \varepsilon_{\text{比例}} + \varepsilon_{\text{附加}},$$

其中 Y 是 PK 或 PD 观测值, 并且 F 是对应的模型预测值。

[0210] 残差 ε 被假定为呈具有平均值 0 和有待评估的未知方差的正态分布。进行探索性协变量分析以评估体重对 CL_{res} 和 V_c 的作用。两个参数均针对典型的体重 70kg, ($\text{体重}/70$)⁰ 被异速换算, 其中 θ 表示功效系数。

[0211] 通过可视化预测检验程序 (霍尔福德 (Holford), 在欧洲群体方法组织的第 14 次会议 (meeting of the Population Approach Group in Europe.) 中 (潘普洛纳 (Pamplona), 西班牙, 2005) 以及自引重取样技术 (埃特 (Ette), 临床药理学杂志 (J. Clin. Pharmacol.) 37:486-495 (1997)) 使用 PsN-Toolkit (林德布姆 (Lindbom) 等人, 生物医学计算机方法与程序 (Comput Methods Programs Biomed.) 79:241-257 (2005)) 来评定模型稳定性和性能。对于 VPC, 使用最终的固定 - 以及随机 - 效应模型参数、连同原始数据集作为模拟模板, 以生成 1,000 个模拟曲线的 90% 区间。对每个时间点处的模拟浓度的中值、第 5、第 10、第 90 以及第 95 百分位数进行计算和绘图。

[0212] 在观测数据与源自模拟曲线的预测区间之间作出图示比较。使用自引重取样技术 (bootstrap resampling technique) 以验证参数估计值。该模型评估是由以下组成: 重复地将模型拟合至数据集的 1,000 个自引重复。通过在原始数据集中以高达患者总数的替换, 随机地对患者数据取样来复制数据集。将 1,000 个参数估计值的中值与用原始数据集获得的估计值进行比较。每个参数的 95% 置信区间 (CI) 计算为自引参数估计值的 2.5 至 97.5 百分位数范围。

对于 SLE 患者中的 MEDI-546 的随机模拟

[0213] 随后使用针对 SSc 开发的 PK-PD 模型来模拟 SLE 患者中的在给予多 MEDI-546 时的 I 型 IFN GS 和靶标调节曲线。将另外的代表皮肤组织的隔区添加至 PK-PD 模型。假定患有 SLE 的患者中 MEDI-546 的 PK 与 SSc 患者中的相同。对于 SLE 患者而言, IFN 相关的 GS 得分的产生速率 (k_{in}) 得以增加, 反映出比 SSc 患者中的更高的基线值。使用重取样的真实观察到的基线 GS 得分和在先前针对抗-IFN α mAb 的临床研究 (希格斯 (Higgs) 等人, 年度风湿病 (Ann. Rheum. Dis.) 70:2029-2036 (2011); 姚 (Yao) 等人, 关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.) 60:1785-1796 (2009); 姚 (Yao) 等人, PLoS One 3:e2737 (2008); 姚 (Yao) 等人, 人类基因组学与蛋白质组学 (Hum. Genomics Proteomics) 2009:374312 (2009); 姚 (Yao) 等人, 关节炎研究与治疗 (Arthritis Res. Ther.) 12(增刊 1):S6 (2010); 梅里尔 (Merrill) 等人, 年度风湿病 (Ann. Rheum. Dis.) 70:1905-1913 (2011)) 中招募进的患有 SLE 患者的体重进行随机模拟。为了模拟皮肤组织 GS 得分, MEDI-546 从血清到组织的分配假定为 25% (Paquet 等人, 实验皮肤学 (Exp. Dermatol.) 15:381-386 (2006))。

实例 1

作为 PD 标记的 I 型 IFN 特征标记

[0214] 在血液中和疾病组织（皮肤）中两者，使用由 SLE 和 SSc 共享的五个基因 I 型 IFN GS 开发复合的 PD 生物标记。这五个基因 I 型 IFN GS 是血液中的 I 型 IFN 活性的可靠代表，并且与 SLE 和 SSc 中的基线疾病活性相关。在该 GS 得分方面在来自 SLE 或 SSc 患者的血液与皮肤样本之间还存在强烈的一致性（希格斯 (Higgs) 等人，年度风湿病 (Ann. Rheum. Dis.) 70:2029-2036 (2011))，这允许这种 I 型 IFN 特征标记在血液中用作 PD 生物标记以测量 MEDI-546 的药理作用。

[0215] 这五个用于测量 MEDI-546 的 PD 的 I 型 IFN 诱导基因 (IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2、以及 IFI6) 是 21 个用作针对西法木单抗 (sifalimumab) 的 PD 标记的基因的子集，所述西法木单抗是先前描述的 SLE 中的抗-IFN- α mAb 疗法（姚 (Yao) 等人，关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.) 60:1785-1796 (2009)；姚 (Yao) 等人，人类基因组学与蛋白质组学 (Hum. Genomics Proteomics) 2009:374312 (2009)；姚 (Yao) 等人，关节炎研究与治疗 (Arthritis Res. Ther.) 12(增刊 1):S6 (2010))。这 21 个基因是：IFI6 (干扰素， α 诱导蛋白 6)，RSAD2 (包含基团 S-腺苷甲硫氨酸结构域的 2)，IFI44 (干扰素诱导蛋白 44)，IFI44L (干扰素诱导蛋白 44，等)，IFI27 (干扰素 α 诱导蛋白 27)，MX1 (粘液病毒 (流感病毒) 抗性 1，干扰素诱导蛋白 p78)，IFIT1 (具有三十四肽 (tetratricopeptide) 重复的干扰素诱导蛋白 1)，HERC5 (hect 结构域和 RLD 5)，ISG15 (ISG15 泛素样修饰子)，LAMP3 (溶酶体相关膜蛋白 3)，OAS3 (2' -5' -寡腺苷酸合成酶 3, 100kDa)，OAS1 (2' -5' -寡腺苷酸合成酶 1, 40/60kDa)，EPST1 (上皮间质相互作用 1 (乳腺))，IFIT3 (具有三十四肽重复的干扰素诱导蛋白 3)，LY6E (淋巴细胞抗原 6 复合体，基因座 E)，OAS2 (2' -5' -寡腺苷酸合成酶 2, 69/71kDa)，PLSCR1 (磷脂促翻转酶 1)，SIGLEC1 (结合唾液酸的 Ig 样凝集素 1，唾液酸粘附素)，USP18 (泛素特异性肽酶 18)，RTP4 (受体 (化学感应) 运输蛋白 4)，以及 DNAPTP6 (DNA 聚合酶 - 反式激活蛋白 6) (参见 PCT 公开号 WO 2008/070137，将其通过引用以其全文结合于此)。

[0216] 在 1a 期临床试验中，在轻微 - 到 - 中等的 SLE 患者中，这 21 个 I 型 IFN 基因特征标记 (GS) 显示为用西伐木单抗治疗之后以剂量依赖性方式被中和（姚 (Yao) 等人，关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.) 60:1785-1796 (2009)；梅里尔 (Merrill) 等人，年度风湿病 (Ann. Rheum. Dis.) 70:1905-1913 (2011))。在 SLE 中在五个与 21 个基因 I 型 IFN 基因特征标记之间存在强烈的相关（希格斯 (Higgs) 等人，年度风湿病 (Ann. Rheum. Dis.) 70:2029-2036 (2011))。尽管两种 I 型 IFN 基因特征标记均是 SLE 中针对 MEDI-546 的适合的 PD 标记，在 SSc 中在 MEDI-546 试验中使用这五个基因 PD 标记。

[0217] 简单地，基于三个主要标准选择 I 型 IFN GS 中的这五个基因：

- (1) 与健康对照比较，在 SSc 和 SLE 患者中的过表达的普及率和大小；
- (2) 离体情况下，在来自健康供体的全血中由 I 型 IFN 诱导的能力；以及，
- (3) 离体情况下，由被 SLE 血清刺激后在健康供体外周血单核细胞中的 MEDI-546 实质性地抑制的能力（姚 (Yao) 等人，人类基因组学与蛋白质组学 (Hum. Genomics Proteomics) 2009:374312 (2009))。

[0218] 通过所述五个基因的表达水平来计算在 SLE 和 SSc 患者的血液和病灶皮肤中的 I

型 IFN GS 得分的过表达的大小（在所有情况下均具有统计学显著性）（图 1）。在 SSc 和 SLE 两种患者中在血液与病灶皮肤之间 I 型 IFN GS 得分的基线水平是一致的（参见例如希格斯 (Higgs) 等人, 年度风湿病 (Ann. Rheum. Dis.) 70:2029-2036 (2011)）。

实例 2

MEDI-546 以一种剂量依赖性方式完全抑制 SSc 患者中的 I 型 IFN 特征标记。

[0219] 将以上所述的 I 型 IFN GS 用于 SSc 中针对 MEDI-546 的 FTIH 研究。除了观察到剂量依赖性 PD 效应, 该研究还首次显示出靶标于 I 型 IFN 信号传导途径的抗体具有使一种其中 I 型 IFN 可能在疾病发病机理中发挥作用的疾病中的血液和疾病组织中的 I 型 IFN 特征标记正常化的能力。另外, 对于与 SLE 中的相比具有可比水平的 I 型 IFN 特征标记的若干 SSc 患者, 在 MEDI-546 治疗之后观察到了 I 型 IFN 特征标记的近乎完全的抑制（抑制持续时间响应于给药的区别而不同）。

[0220] 上文表 4 示出了基线人口统计学以及针对被招募进 FTIH 研究 (MI-CP180) 的 SSc 患者在他们接受 MEDI-546 治疗之前如由 I 型 IFN GS 得分 (GS_0 ; 基线; 治疗前) 确定的 I 型 IFN GS 状态的概述。在 SSc 患者的血液和皮肤中针对 I 型 IFN GS 阳性的截断值分别是 $GS_0 > 2.9$ 和 $GS_0 > 1.8$ 。这些 I 型 IFN GS 阈值代表 54 和 30 个健康供体的血液和皮肤中的 I 型 IFN GS 的分布的平均值 ± 2 个标准差的上边界（血液中 1.2 ± 1.7 , 皮肤中 1.0 ± 0.8 ; 图 1）。针对所有对于在血液和皮肤中的基线处的 I 型 IFN GS 得分是正数的 SSc 患者, 在时间上对每个单-或多-剂量同类组观察到的 I 型 IFN GS 得分中值进行计算和绘图（图 2）。在研究期间, 那些具有调节至或低于健康供体中的血液和皮肤平均值的 I 型 IFN GS 的剂量同类组实现了 I 型 IFN GS 的完全抑制。

[0221] 在以下三个高暴露同类组中在血液中观察到在 SSc 患者中 I 型 IFN GS 的可持久的和接近完全的调节: 20.0mg/kg 单剂量; 1.0mg/kg 和 5.0mg/kg 多剂量。在皮肤中 I 型 IFN GS 的完全抑制在以下两个同类组中观察到: 20.0mg/kg 单剂量和 1.0mg/kg 多剂量。该 5.0mg/kg 多剂量同类组包含仅单一正 GS_0 患者。在该同类组中小的样品大小好像不能提供对 PD 效应的准确评估, 但在图 2D 中表示的该患者的 I 型 IFN GS 抑制的百分比与总体趋势一致。

[0222] 在如虚线所示（图 2A 和 2B）的该健康对照的库中最低的 I 型 IFN GS 得分指示在健康对照群体中的 I 型 IFN GS 值的下边界, 在 MEDI-546 治疗的同类组中的正的 I 型 IFN GS 患者没有进入该下边界的下面。总体上, 在 SSc 患者中, 在全血与皮肤两者中均观察到了用 MEDI-546 对 I 型 IFN GS 的剂量依赖性靶标调节（即, PD 效应）（参见方法, 上文）。

[0223] 除了 0.3mg/kg 同类组（单剂量和多剂量两者）之外, 在全部其他同类组中在血液中观察到了高达两周的 I 型 IFN GS 的正常化。如上所述, 这三个最高暴露剂量同类组提供更多的可持久的 PD 效应。应指出在试验中若干 SSc 患者具有与 SLE 患者的相比可比的高基线 I 型 IFN GS。在 MEDI-546 治疗后, 在初始给药后在这些患者中观察到了近乎完全的靶标调节, 并且反应持续时间基于给药时间安排而不同（图 7）。

实例 3

受体内化动力学

[0224] 使用活细胞共聚焦荧光成像技术定量地对 MEDI-546 内化于表达 IFNAR1 的 THP-1 细胞中的动力学进行评估（图 3）。荧光标记的 MEDI-546 (MEDI-546-亚历克萨 647) 结合至

THP-1 细胞,同时观察到 IgG- 亚历克萨 647 (即 MEDI-546 的同种型对照) 的未结合。该结果证实 MEDI-546 特异性地结合至 THP-1 细胞 (图 8)。使用共聚焦荧光成像仪,随着时间对 MEDI-546- 亚历克萨 647 从细胞表面到细胞质的移位进行监测。针对 MEDI-546- 亚历克萨 647 的内化之前和之后细胞质 (CFSE) 和抗体 (亚历克萨 647) 信号的荧光图像的叠加分别示于图 3A 和 3B 中。

[0225] 尽管起初 MEDI-546 关联的荧光主要定位于细胞表面上 (图 3A),但在 40min 处,在位于细胞质中的亮点中观察到了 MEDI-546- 亚历克萨 647 信号 (图 3B)。使用定量算法对随着时间历程记录的动力学图像进行分析。从获得自四个独立实验的数据构建 MEDI-546- 亚历克萨 647 内化入细胞质的时间历程 (图 3C)。内化半衰期被评估为 12.9 ± 1.2 (标准差) 分钟。

实例 4

在 SSc 患者中 MEDI-546 的群体 PK-PD 建模

[0226] 将 PD 生物标记和如从共聚焦成像研究确定的靶标受体内化动力学连同来自先前用于评估 SLE 中抗 -IFN- α mAb 的临床研究的现有知识 (姚 (Yao) 等人,关节炎与风湿病 (Arthritis Rheum.) 60:1785-1796 (2009);梅里尔 (Merrill) 等人,年度风湿病 (Ann. Rheum. Dis.) 70:1905-1913 (2011)) 结合入 PK-PD 模型,以用于 MEDI-546SSc 数据的群体分析和针对 SLE 的随机模拟。

[0227] 生成了针对 MEDI-546 的机械的 PK-PD 模型 (参见图 4)。根据该模型,在静脉内 (IV) 给予之后,MEDI-546 (Ab) 结合至 IFNAR1 (R),并且该抗体-受体复合物随后被内化并且在细胞内部降解 (k_{int})。MEDI-546 (I 型 IFN GS 得分) 的 PD 由间接反应模型最佳描述,该模型中该 I 型 IFN- 诱导基因的产生 (k_{in}) 被 MEDI-546 抑制。将来自全部 34 名接受 MEDI-546 的患者的总计 202 个可定量的 PK 观察值以及来自 22 个正的 I 型 IFN GS 患者的外周血中的 147 个 I 型 IFN GS 得分观察值包括进建模数据集中。将在模型开发期间以夸大的加权残值 (绝对值大于 5) 鉴别出的、来自不同患者的四个离群 PD 观察值排除在最终分析之外。

[0228] 评估的 PK-PD 结构和方差参数概述于表 5 中。

表 5. 在 SSc 患者中单 IV 给予之后,对评估的群体 PK-PD 参数、MEDI-546 的个体间和残差方差的概述。

参数	原始估计值(RSE, %) ^a	自引 (n = 1,000)	
		中值	95% CI
固定效应			
CL _{RES} (L/d)	0.198 (14)	0.192	0.141-0.234
V _c (L)	3.46 (8.3)	3.46	3.19-3.83
Q (L/d)	0.926 (16)	0.919	0.327-1.18
V _p (L)	2.52 (18)	2.54	2.18-3.24
K _{ss} (nM)	1.17 (16)	1.30	0.555-3.08
R ₀ (nM)	0.0882 (10)	0.0907	0.0758-0.107
k _{int} (d ⁻¹)	77.4 固定 (NA)	N.E.	N.E.
I _{max}	0.939 (1.3)	0.938	0.920-0.966
IC ₅₀ (nM)	0.978 (52)	0.772	0.248-1.96
GS ₀	7.30 (21)	7.66	5.96-10.1
k _{GS} (d ⁻¹)	1.92 (9.4)	2.00	1.65-2.57
GS 基底	0.764 (4.4)	0.746	0.521-0.874
个体间可变性 ^b			
η _{CLRES}	29.1 (23)	27.8	12.6-64.0
η _{Vc}	19.6 (16)	18.7	12.6-24.4
η _{R0}	18.9 (28)	17.6	7.21-39.5
η _{IC50}	93.8 (48)	98.6	85.5-270
η _{GS0}	55.8 (3.6)	51.2	29.8-58.6
残余可变性			
PK 比例误差 (% CV)	15.6 (12)	15.2	11.4-18.3
PK 附加误差 (SD , μg/mL)	0.0263 SD (10)	0.0257	0.0023-0.0305
PD 比例误差 (% CV)	40.5 (4.5)	39.0	32.7-46.8

^a参数估计值的相对标准误差 ^b表达为变异系数的百分比 (CV%)。NA = 不可获得 ; 并且 N.E. = 未评估。

[0229] 包括在表中的参数是 : CL_{RES} = MEDI-546 清除, 对应于第一级消除途径 ; V_c = 中心分布体积 ; Q = 隔区间清除, 对应于马瑞利木单抗 (mavrilimumab) 在中心血清隔区与外周组织隔区之间的转移 ; V_p = 外周分布体积 ; K_{ss} = 稳态常数, 表观平衡解离常数 ; R_0 = 基线 IFNAR1 水平 ; k_{int} = 内化速率常数 ; I_{max} = 抑制程度的最大分数 ; IC_{50} = 效价, 与 GS 产生的最大抑制的一半对应的 MEDI-546 浓度 ; GS_0 = 基线 I 型 IFN GS ; k_{GS} = GS 消除 (降解) 速率常数 ; 以及 $GS_{基底}$ = GS 测量值的理论下限。

[0230] 该第一级清除 (CL_{RES} , 0.198L/d) 与未经受抗原 - 下沉效应的内源性 IgG 的相接近。中心分布体积 (V_c , 3.46L) 略微大于人类中的血清体积, 但更小的外周分布体积 (V_p , 2.52L) 表明了 MEDI-546 的受限制的血管外分布, 如对于单克隆抗体所期望的。MEDI-546/IFNAR1 复合体的内化速率 (k_{int}) 固定为从体外共聚焦成像实验确定的一个值。在外周血中的群体基线 I 型 IFN GS GS_0 是 7.30, 其 IC_{50} (效价) 为 0.978nM。I 型 IFN GS 得分的消除常数 (k_{out}) 是 $1.92d^{-1}$, 对应于全血中 IFNAR- 相关 mRNA 的 8.7 小时的半衰期。基底参数 f_{GS} (0.764) 表示 PD 测定的理论分析下边界。

[0231] 在 IV 给予之后在 SSc 患者中个体间 PK 可变性是中等的。 CL_{RES} 和 V_c 两者均随着体重增加。根据药理统计学评定, 体重对 PK 的协变效应不是显著不同于针对 IgG 的典型值, 由此在最终的 PK 模型中, 对应于体重效应的指数固定至默认值 0.75 (CL_{RES}) 和 1.0 (V_c)。当结合体重效应时, 对于 CL_{RES} , 个体间可变性从 54.1% 降低至 29.1%, 而对于 V_c , 则从 35.1% 降低至 19.6%。对于 MEDI-546 浓度评估的比例误差的方差为 0.0242, 对应于 15.6% CV 的测定精确度。评估的附加残余分量的标准误差为 $0.0263 \mu g/mL$, 与定量的测定下限 ($0.02 \mu g/mL$) 相接近。

[0232] 与 MEDI-546PK 相比, I 型 IFN GS 数据是更多变的。对于 IC_{50} , 个体间可变性 (% CV) 是 93.8%, 而对于基线 GS 得分, 则是 55.8%。对于 PD 测定评估的比例残差是 40.5% CV。

[0233] 来自四个代表性患者 (两个来自单剂量同类组, 而两个来自多剂量同类组) 的 PK 和 PD 曲线呈现于图 5 中。实心圆代表在外周血中观察到的 PK 或 I 型 IFN GS 得分, 而实线分别代表群体 (灰线) 和个体 (黑线) 模型预测。所有观察到的和模型预测的个体 PK 和 PD 曲线示于图 9A、9B、10A 和 10B 中。靶标调节是从模型预测的 I 型 IFN GS 得分来计算, 并且与观察到的值进行比较 (图 11A 和 11B)。大于或等于 1.0mg/kg 的剂量在 SSc 患者中实现完全的靶标调节。靶标调节反应的持续时间是剂量依赖性的 : 更高的剂量延长完全靶标调节的持续时间。

[0234] PK-PD 模型的性能是通过可视化预测检验来评估的, 其中观察值被从 1,000 个重复中模拟的曲线覆盖 (图 12 和 13)。大多数观察值集中于模拟曲线的中值附近并且被封闭在第 5 和第 95 百分位数之内, 证实了药理统计学模型充分地捕获了 MEDI-546 的 PK 和 PD 特性和个体间可变性。

[0235] 在 MI-CP180 临床试验中, 仅在给药前以及在给药后的一个时间点处 (对于单剂量同类组为 7 天, 而对于多剂量同类组为 28 天) 收集皮肤活检品。在给定皮肤中 I 型 IFN 特征标记的受限信息的情况下, 不对其 GS 得分进行模型化用于 SSc 患者中的该 1 期研究。

这些数据用于评定 PK-PD 模型在预测 MEDI-546 治疗后的皮肤组织中的 GS 反应中的效用。皮肤 GS 预测是通过假定 IgG 的 25% 组织 : 血清比率分布 (帕克特 (Paquet) 等人, 实验皮肤学 (Exp. Dermatol.) 15:381-386 (2006)) 以及皮肤对血液比率常数为 $0.27d^{-1}$ (该值对于皮下给予的 IgG 从给药部位的吸收而言是典型的, 俄 (Oh) 等人, 英国临床药理学杂志 (Br. J. Clin. Pharmacol.) 69:645-655 (2010)) 而作出的。

[0236] 在患有毒性表皮坏死溶离的患者中, 在皮肤水疱液中的 IgG 浓度中值近似为在血清中的 24% (帕克特 (Paquet) 等人, 实验皮肤学 (Exp. Dermatol.) 15:381-386 (2006))。IgG 的皮下吸收速率被良好地表征于具有密集的 PK 取样时间安排的健康志愿者的 1 期研究中 (俄 (Oh) 等人, 英国临床药理学杂志 (Br. J. Clin. Pharmacol.) 69:645-655 (2010))。当将两种假定结合于机械模型中时, 在 MEDI-546 给予后的 SSc 患者中观察到的皮肤 GS 反应的趋势和大小被该模型充分地捕获。

[0237] 没有进行回归或曲线拟合, 而主要兴趣是评估 PK-PD 模型是否充分地捕获皮肤组织中的 I 型 GS 反应的趋势和范围 (图 14)。

[0238] 对于 SSc 患者, 尽管基线皮肤 GS 数据是高度可变的, 在 MEDI-546 治疗之后, 皮肤中模拟的 I 型 GS 接近于真实的观察值, 尤其是对于剂量 $\geq 1mg/kg$ 。在同类组 2 (0.3mg/kg, SID = 2) 中的一个受试者在外周血中具有相对较高的基线 I 型 IFN GS, 导致在此受试者中产生更高的预计的皮肤 I 型 IFN GS 得分。在给予 MEDI-546 后的 SSc 患者中, 皮肤 I 型 IFN GS 反应的趋势和程度被 PK-PD 模型充分预计, 尤其是对于剂量 $\geq 1mg/kg$ (SID ≥ 6)。这提供了可应用 PK-PD 模型来模拟并预测在给予多 MEDI-546 的 SLE 患者中的皮肤 IFN GS 反应的另外证据。相应地, 随后使用药理统计模型来模拟 SLE 中的 MEDI-546 的 PK 和 PD 曲线。在健康供体 ($n = 30$) 中, 在皮肤中观察到的 I 型 IFN GS 的上边界 (平均值 +2 个标准差) 是 1.8。

[0239] MEDI-546 的抗原是细胞膜相关联受体 (IFNAR1), 它广泛地表达于大多数有核细胞上。根据体外共聚焦成像研究, 在 MEDI-546 结合至 IFNAR1 时, 抗体 - 受体复合体迅速地以 12.9 分钟的典型半衰期被内化 (图 3)。因此, MEDI-546 的 PK 经受靶标 - 受体介导的清除、或抗原 - 下沉效应 (在更低的浓度水平下更迅速的清除)。评估的分布体积和由网状内皮系统进行的第一级清除对于未经受抗原下沉效应的 IgG 是典型的 (俄 (Oh) 等人, 英国临床药理学杂志 (Br. J. Clin. Pharmacol.) 69:645-655 (2010); 大不里士 (Tabrizi) 等人, 炎症过敏药物靶标 (Inflamm. Allergy Drug Targets) 9:229-237 (2010))。

[0240] 尽管该 1 期研究的样品大小较小, 发现 CL_{RES} 和 V_c 两者均随体重增加, 如用其他 IgG 观察到的。在 SSc 患者中的 IFNAR1 的系统性表达水平是 88pM。在整个模型中, 显现出稳健性, 因为 PK 参数估计值接近于表 5 中所示的自引重复的中值。

实例 5

对于 SLE 患者的随机模拟

[0241] 为了支持从 SSc 患者中的 FTIH 研究到 SLE 中的大的概念证明 (Proof-of-Concept, PoC) 研究的程序转换, 我们使用转化模拟来在两个患者群体间搭桥替代关于 SLE 的另外的 1 期试验。将从西伐木单抗的临床研究记录的 SLE 患者体重和基线 I 型 IFN GS 用作在给予多 MEDI-546 后虚拟 SLE 患者中 I 型 IFN GS 反应的模拟基础。

[0242] 为了易于进行剂量制备并减少理论给药误差以用于在 SLE 患者的 PoC 研究中, 基

于转化模拟将 MEDI-546 给药从基于体重的 (mg/kg) 转变为固定剂量 (mg)。虽然根据随机模拟,在典型的 SLE 受试者中,300mg 按月的固定剂量可以维持将外周血 GS 抑制到正常水平 (≤ 2.9) (图 6A, 中值),更高的剂量 (1000mg) 也被推荐用于皮肤中的 PoC 试验,以确保充足的药物暴露和 GS 抑制,尤其对于在基线处具有实质性地升高的 I 型 IFN GS 的 SLE 患者更是如此。

[0243] 此外,1000mg 剂量将确保对抗 SLE 模拟假设的潜在分歧 (例如,在 SLE 中 MEDI-546 的效价和效力可以与 SSc 中的不同)。不推荐低于 300mg 的次优剂量用于 PoC 试验,因为:假定实质性的靶标调节对于观察临床益处是至关重要的,则 SLE 患者不可能接受许多的 MEDI-546 治疗益处。在另一方面,在效力方面的改进被预测为在大于 1000mg 的剂量下是增加的。基于以上考虑,推荐 300 和 1000mg 按月剂量用于 SLE 中的 PoC 试验。

[0244] 因此,对重复地每四周以 300- 或 1,000-mg 固定剂量水平 IV 给予 MEDI-546 之后的虚拟 SLE 患者 (对于每个剂量, $n = 1,200$) 中的全血 (图 6A) 和皮肤组织 (图 6B) 中的 I 型 IFN GS 的调节进行模拟。

[0245] 通过从先前被招募进西伐木单抗 (一种抗 -IFN α mAb) 研究中的 SLE 患者的基线处的记录的 I 型 IFN GS 以及体重重复地取样,而生成虚拟 SLE 患者。在 SLE 患者中,基线全血 GS 得分中值是 37 (GS₀范围:3 至 86;图 1)。SLE 患者的体重中值是 74kg,具有 39.4 至 141kg 的范围。图 6A 和 6B 示出了在这些患者中模拟的 I 型 IFN GS 反应的中值 (实线)、低的和高的四分位数 (虚线)。

[0246] 根据模拟,在按月给予 MEDI-546 的情况下,在 SLE 患者中的全血 I 型 IFN GS 得分可以被中和至 1 至 5 的范围 (中值 2 至 3)。这表示 I 型 IFN 特征标记从 MEDI-546 治疗的稳态时的基线水平的近似 94% 的抑制。更高的剂量 (1,000mg) 会允许增加的 MEDI-546 组织暴露,导致在皮肤组织中与更低的剂量相比 (300mg) 产生更实质性的 I 型 IFN GS 抑制。此外,在以 300mg 按月给药的情况下,模拟的全血和皮肤组织两者中的 I 型 IFN GS 反应有所波动,而对于 1000mg 剂量在治疗期间则维持相对平稳。

[0247] 对更多的 SLE 患者进行模拟 (对于每个剂量水平, $n = 12,000$) 以对 6 个月的中值 GS 得分进行计算。在外周血中,在以 1000mg 给药的 68% (在 300mg 水平则为 53%) 的模拟的 SLE 患者中,I 型 IFN GS 被抑制至健康正常患者中的水平 (≤ 2.9 ,如上所述的来自 54 名正常对照的平均值 ± 2 个标准差的上边界)。在皮肤组织中,针对 300 和 1000mg 剂量水平,具有超过 90% 的 IFN GS 抑制的 SLE 患者的预计百分比分别为 20% 和 30%。

实例 6

采用使用转化模拟确定的固定剂量方案对 SLE、肌炎、以及狼疮肾炎患者的治疗

[0248] 基于 SSc 临床数据,使用转化模拟来鉴别有效剂量并且设计剂量方案,以治疗 SLE、肌炎或狼疮肾炎患者。对于 SSc 和 SLE、SSc 和肌炎、或 SSc 和狼疮肾炎是共有的 I 型 IFN GS 特征标记被鉴别。如上所述地生成基于 SSc 数据的 PK/PD 模型,并且将所述模型基于对应于 SLE、肌炎或狼疮肾炎的 PK/PD 数据进行调整。对虚拟患者的随机模拟是在经调整的 SSc/SLE、SSc/ 肌炎、或 SSc/ 狼疮肾炎 PK/PD 模型上进行的。

[0249] 通过模拟来鉴别在虚拟患者中被预测抑制 I 型 IFN GS 的固定剂量。将在模拟中

鉴别的固定剂量的治疗剂给予至真实的 SLE、肌炎或狼疮肾炎患者。固定剂量的治疗剂的给予有效地抑制了在真实患者中的 I 型 IFN GS, 并且有效地治疗 SLE、肌炎或狼疮肾炎。

[0250] 特定方面的前述说明将因此完全揭露本披露的总体性质, 以至于其他人不用过度实验即可在不偏离提供的大体概念的情况下, 通过应用本领域技术之内的知识而容易地针对不同应用对此类特定方面改变和 / 或调整。因此, 基于在此呈现的传授和指导, 此类调整和改变旨在处于所披露的方面的等效物的意义和范围之内。应理解的是, 在此的措辞或术语是出于说明而非限制的目的, 从而使本说明书的术语或措辞由技术人员根据传授和指导而得以理解。

[0251] 本披露的幅度和范围不应由任何上述示例性方面所限制, 而应仅依据以下权利要求书和其等效物来限定。

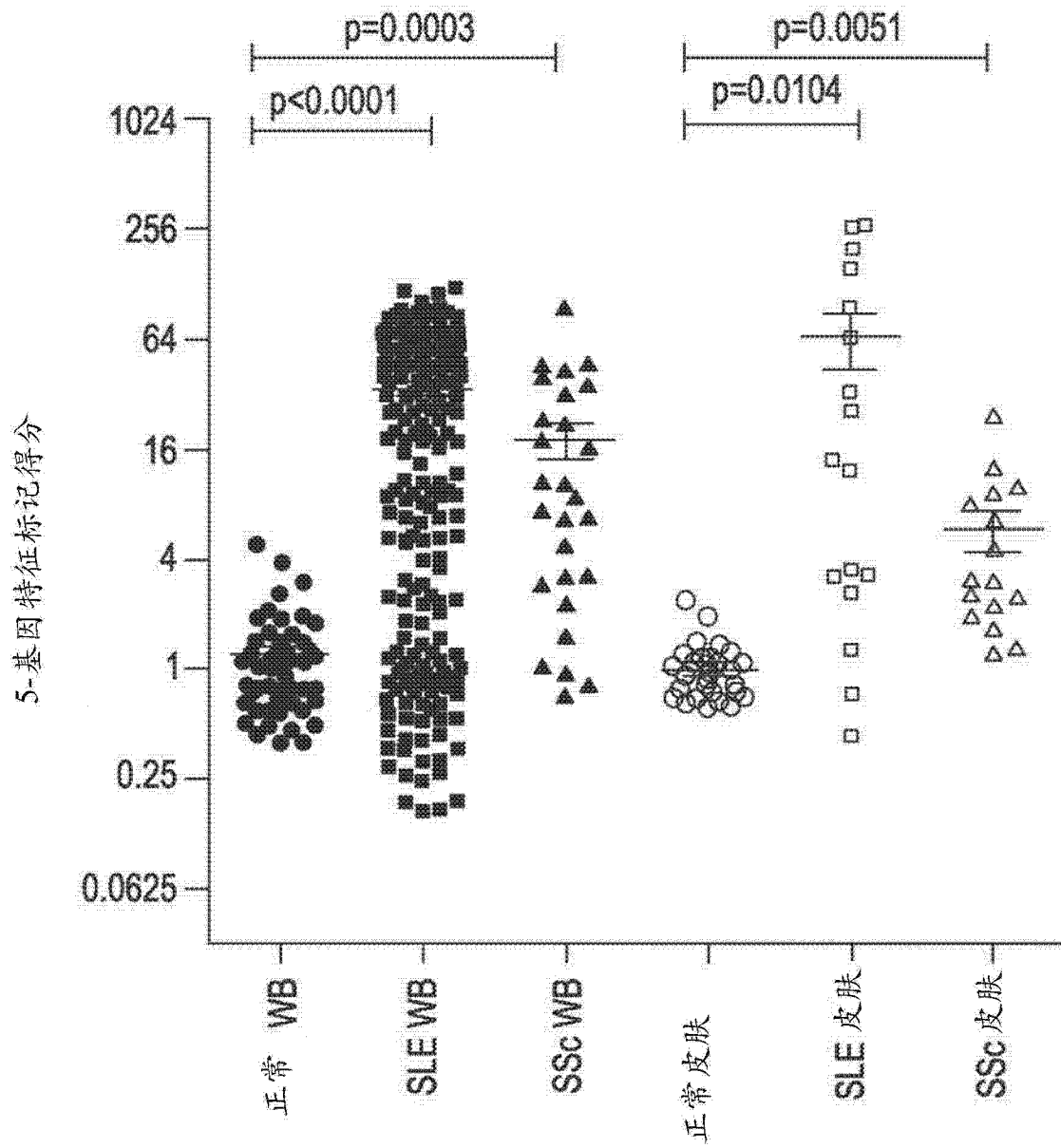


图 1

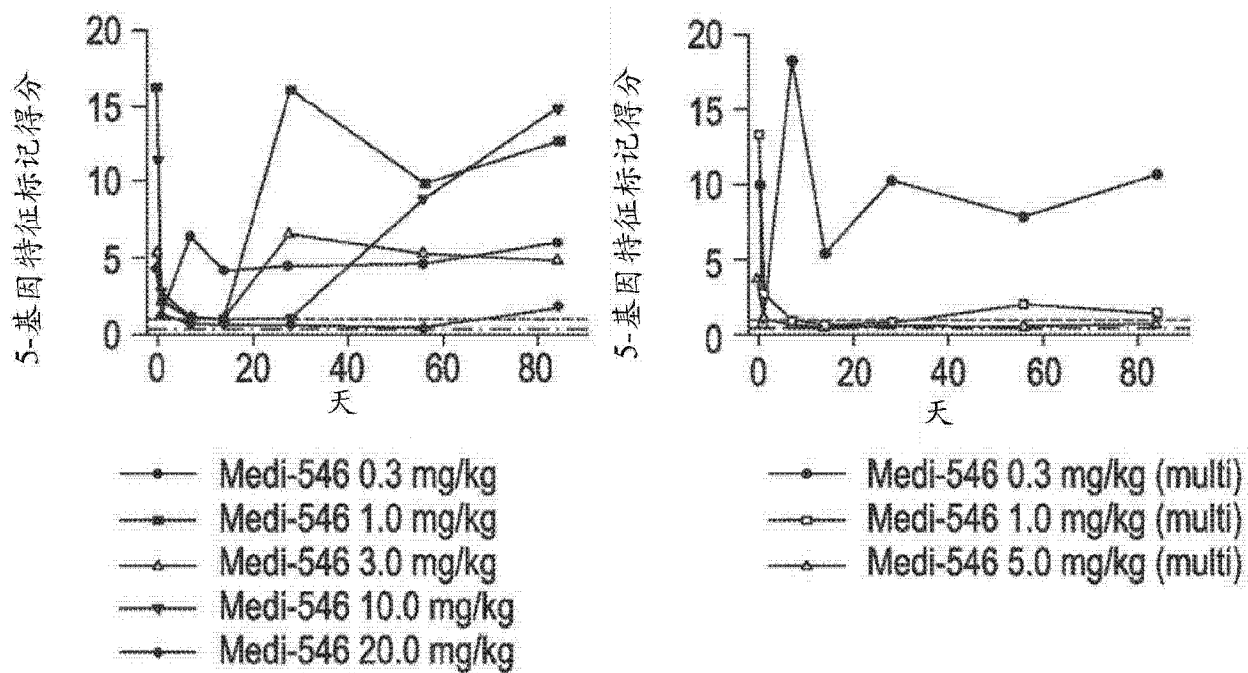


图 2A

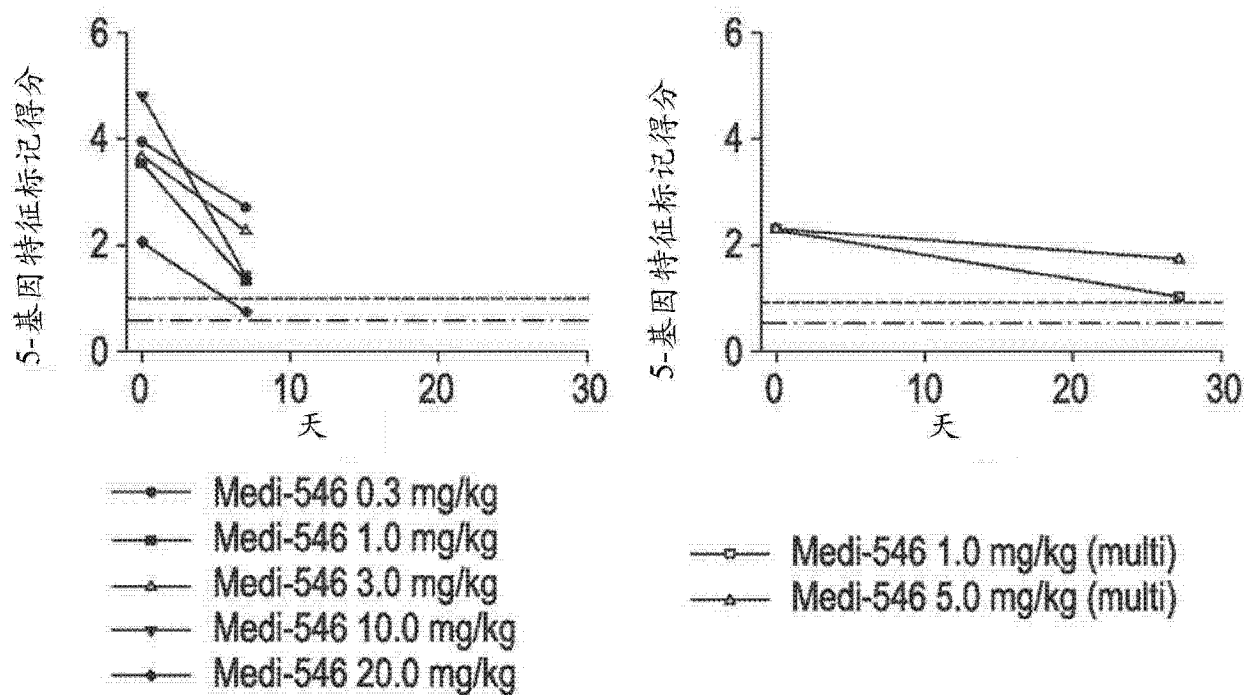


图 2B

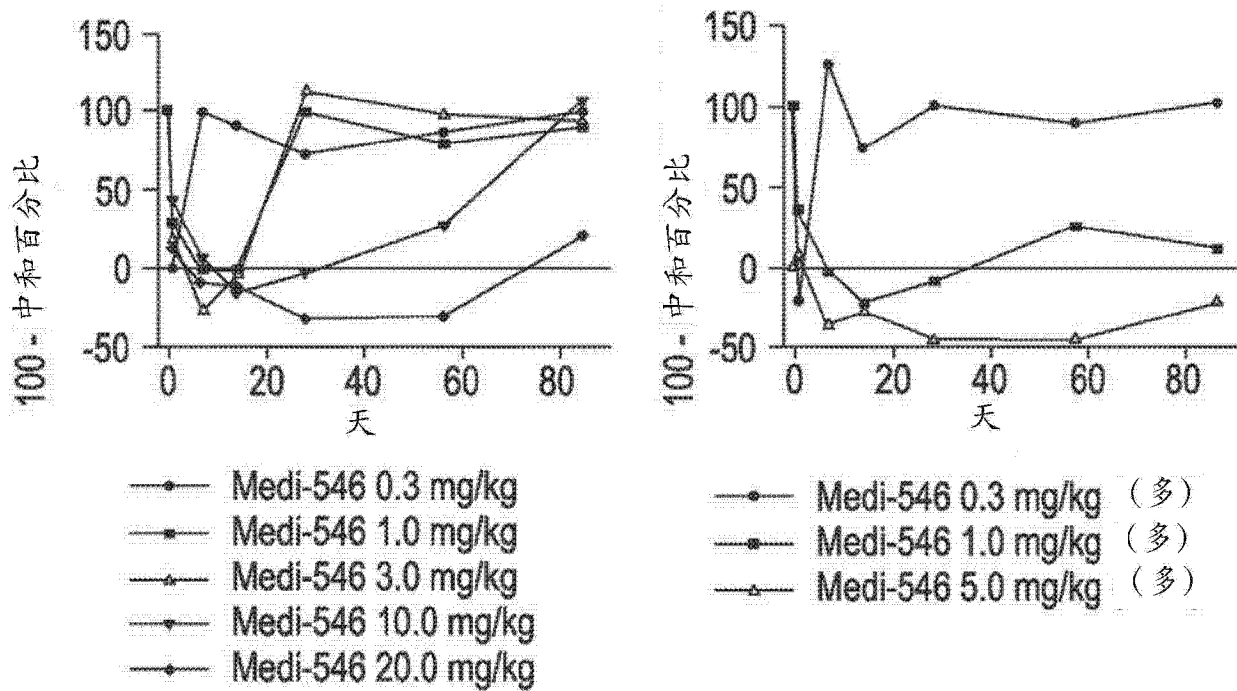


图 2C

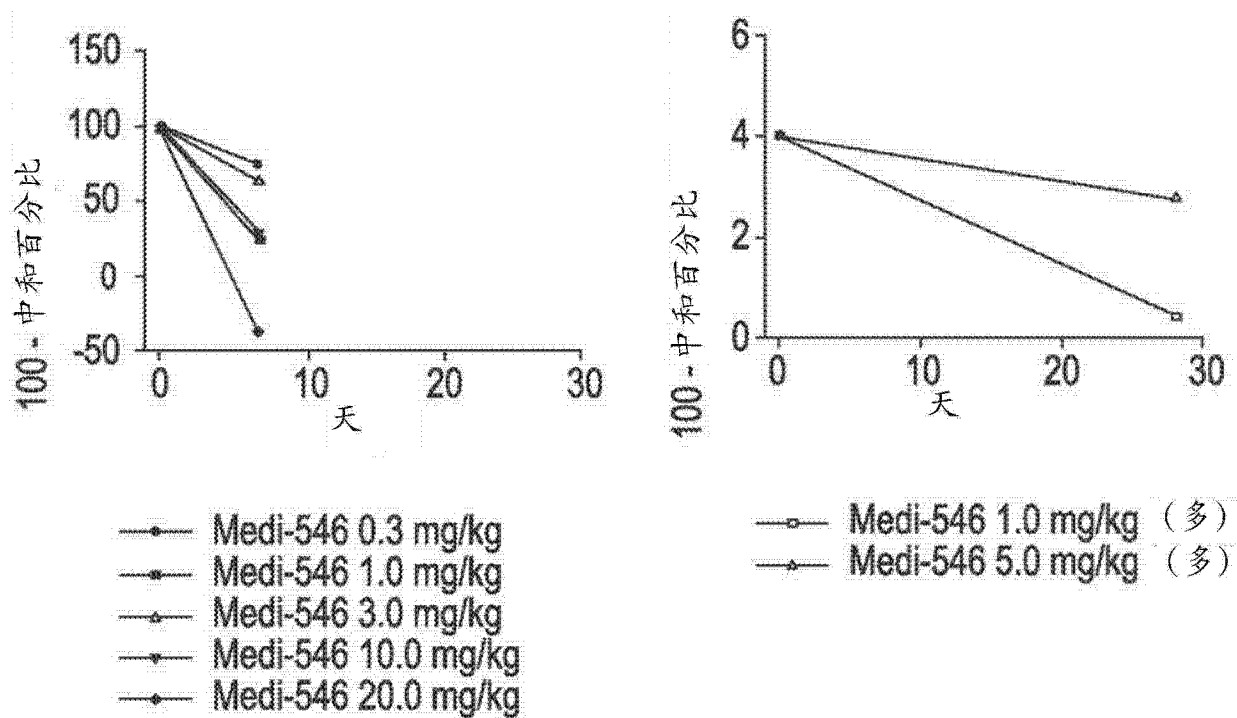


图 2D

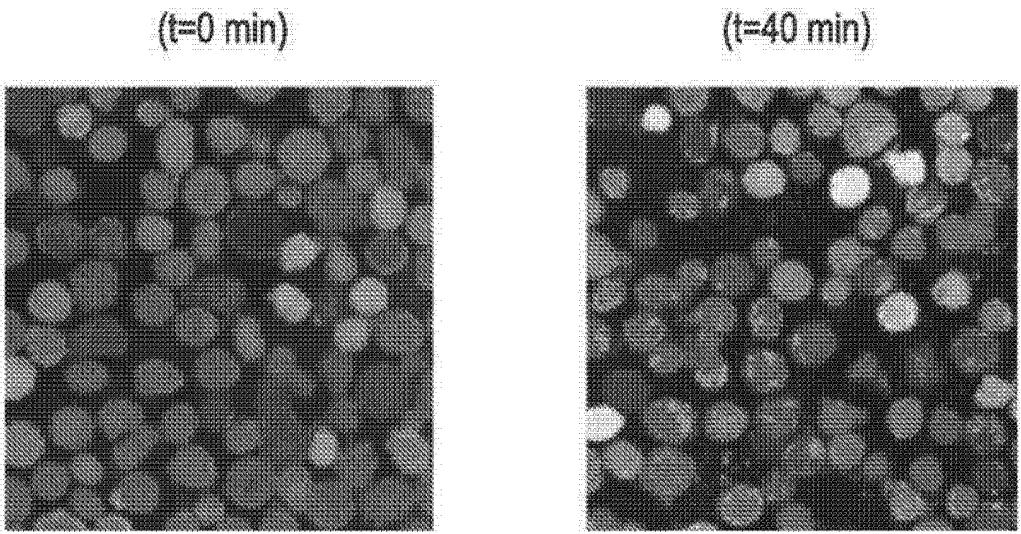


图 3A

图 3B

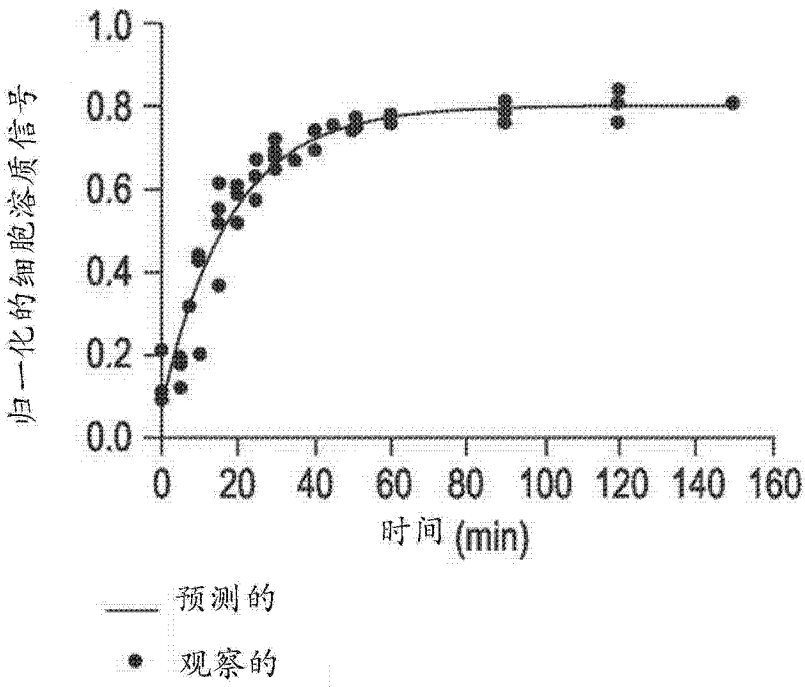


图 3C

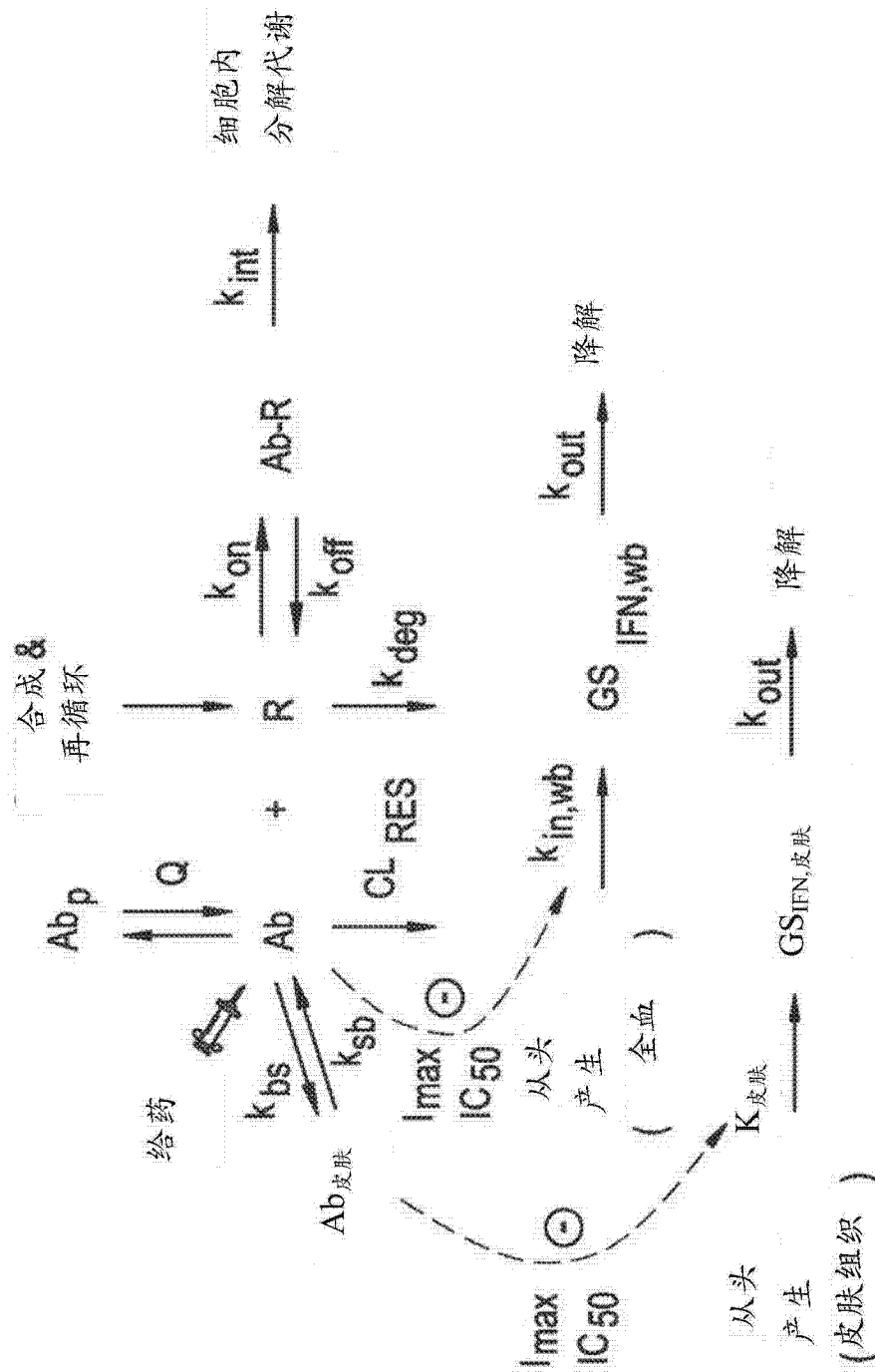


图 4

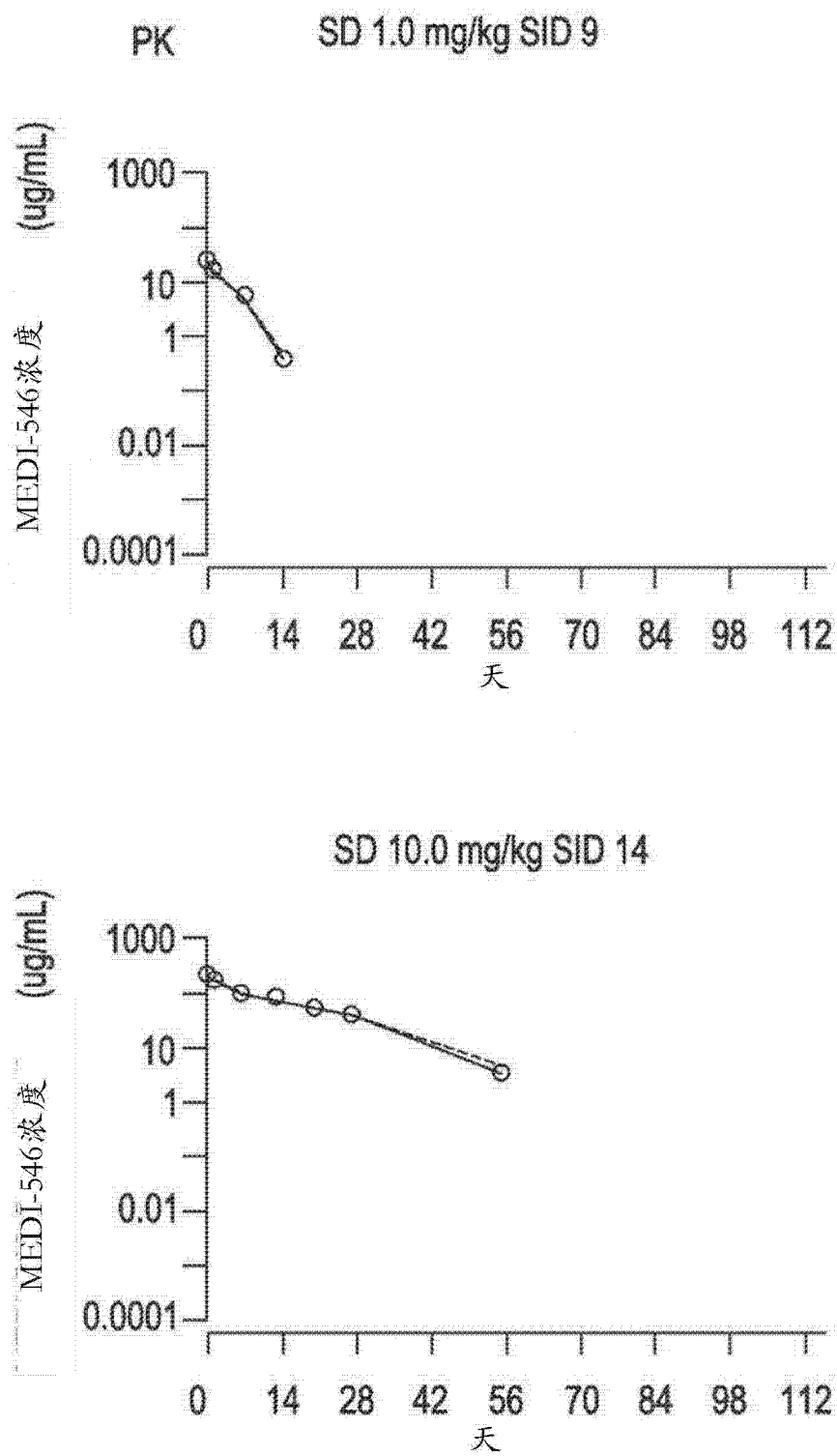


图 5A

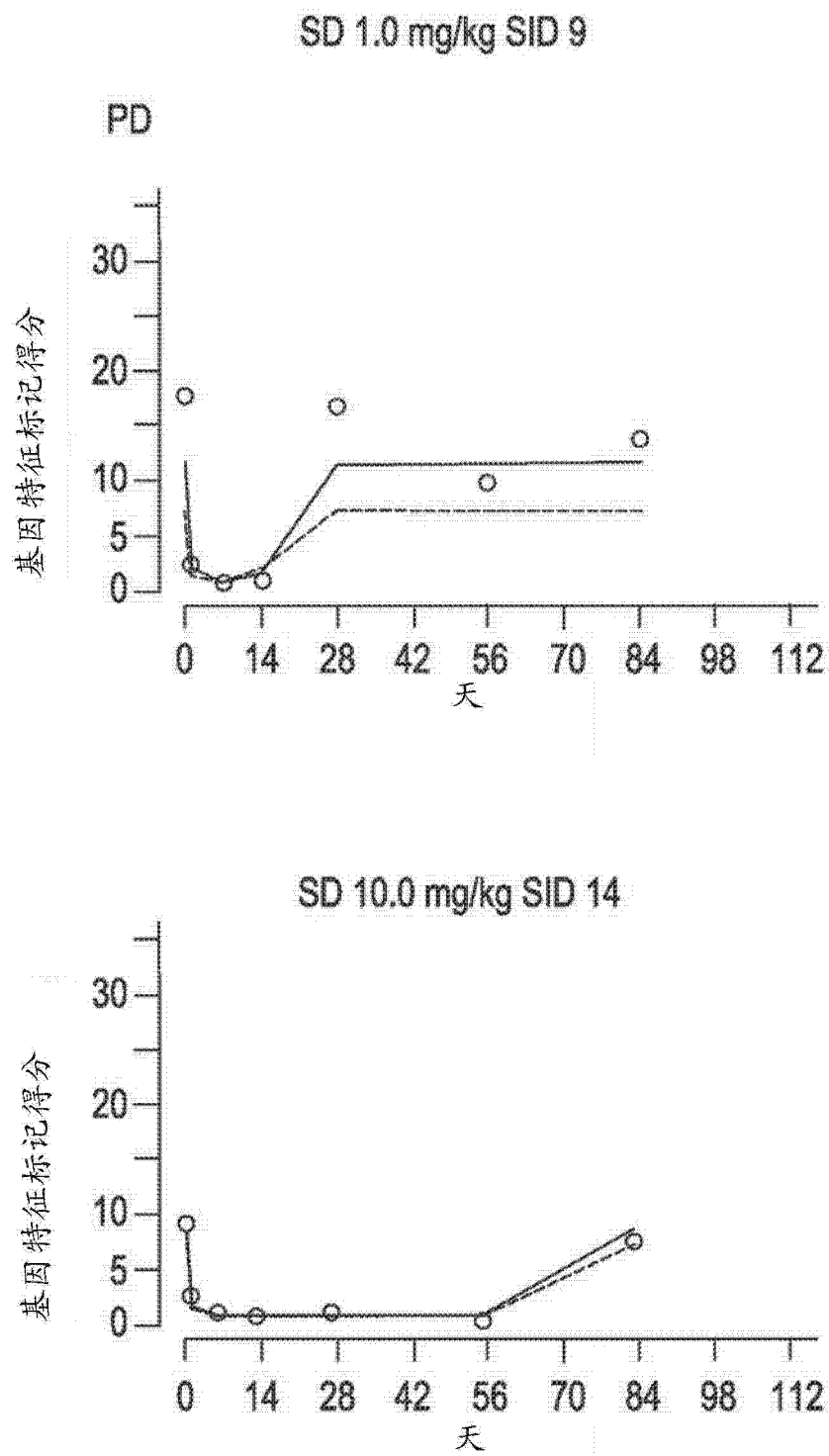


图 5B

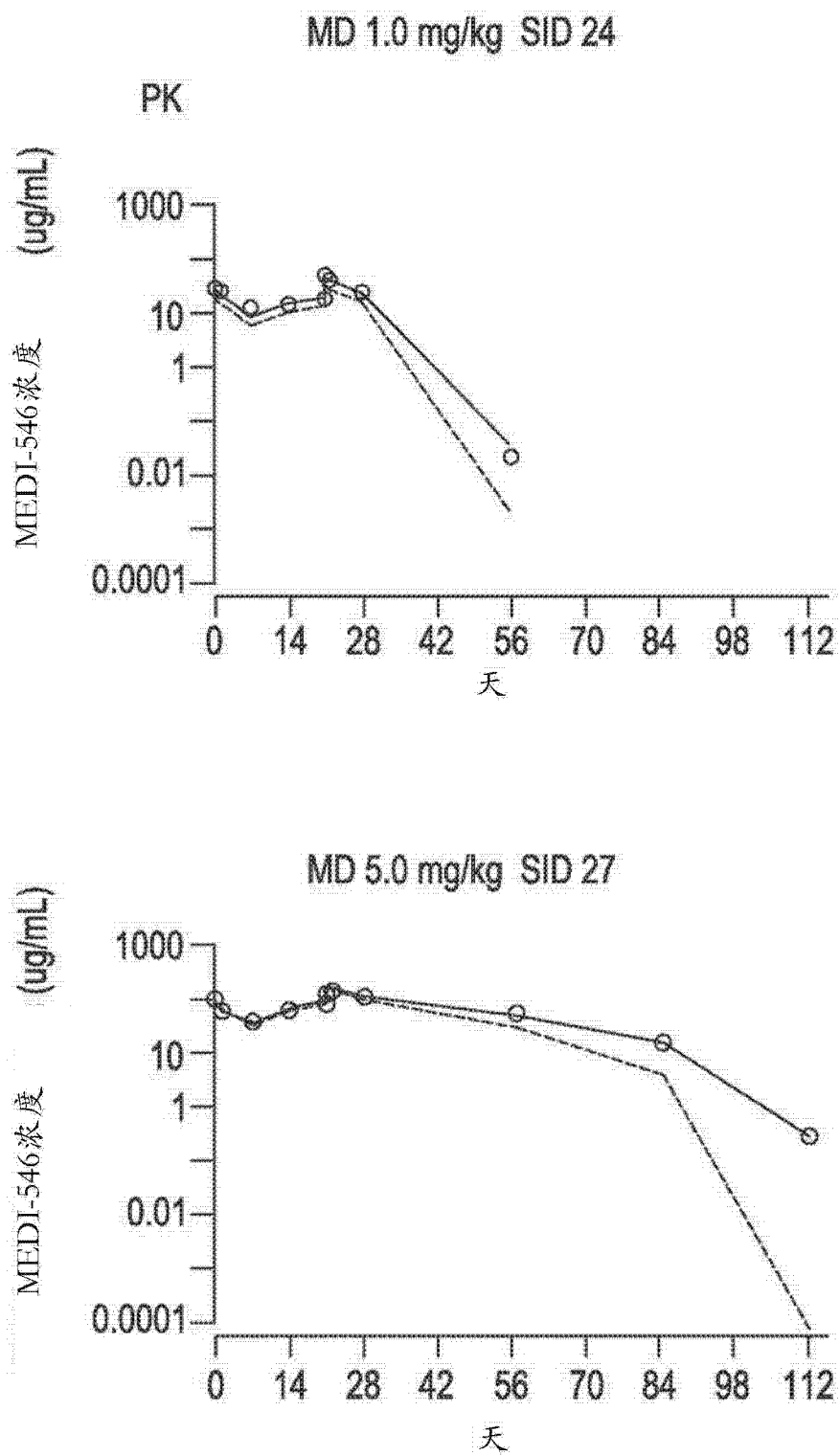


图 5C

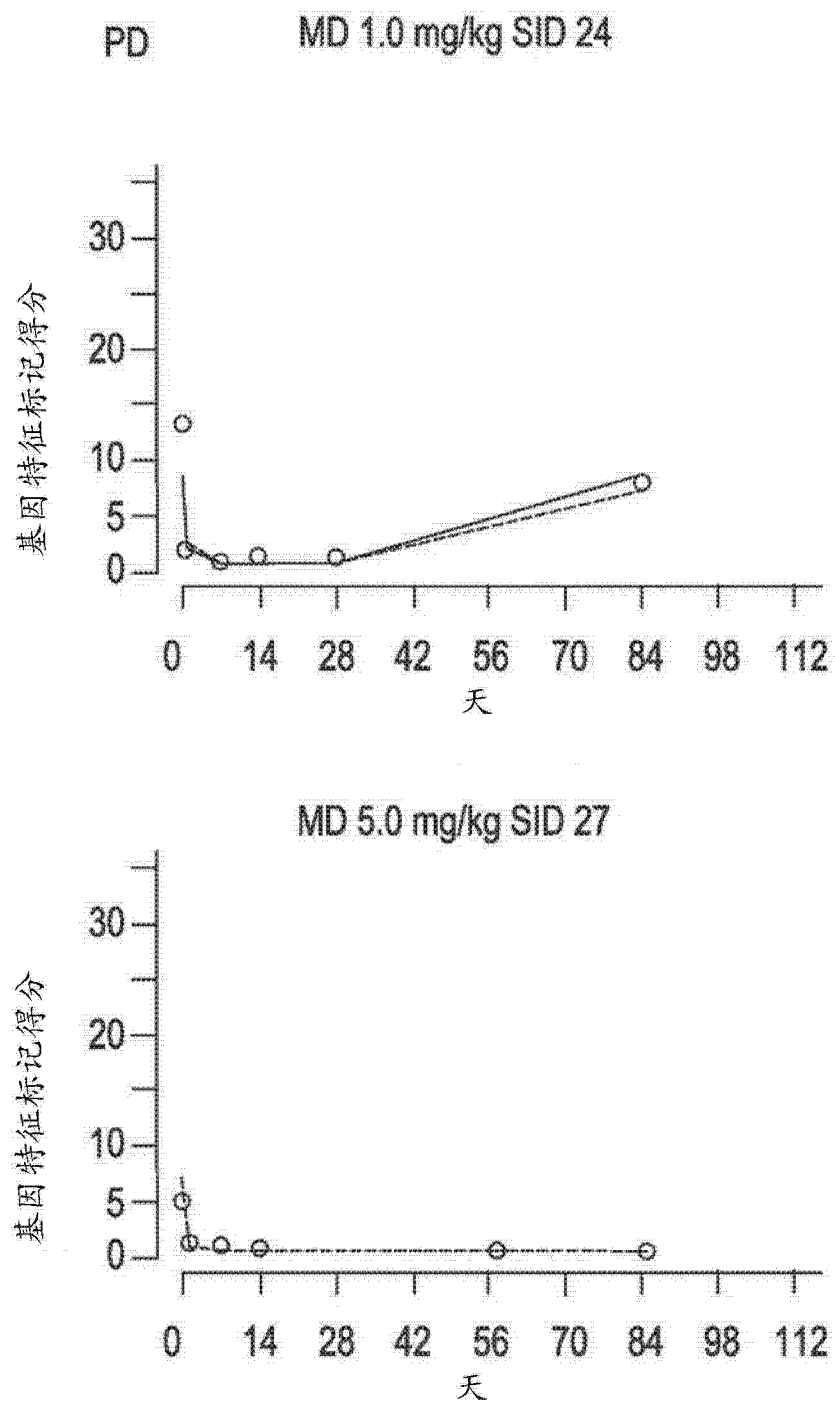


图 5D

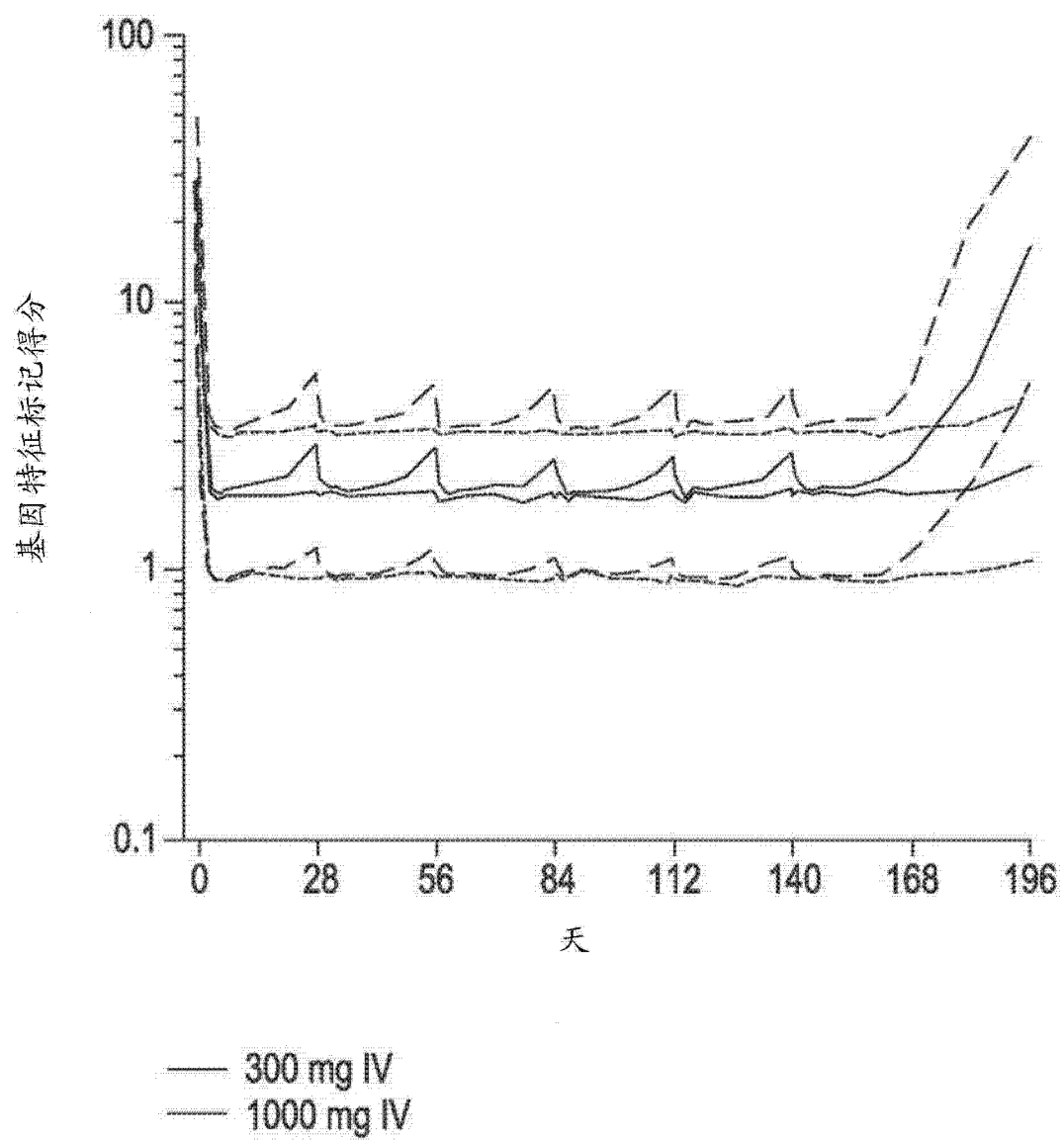


图 6A

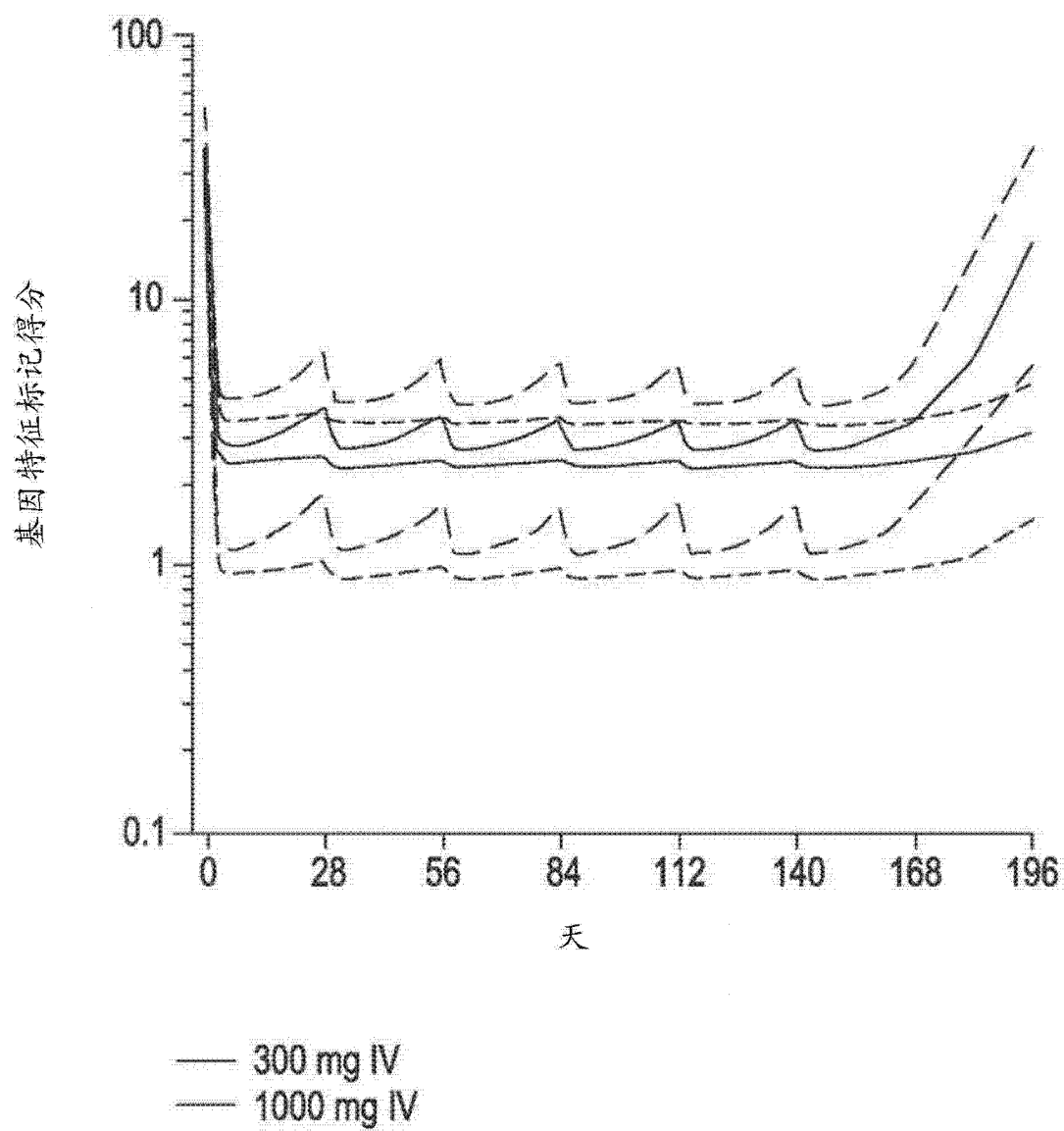


图 6B

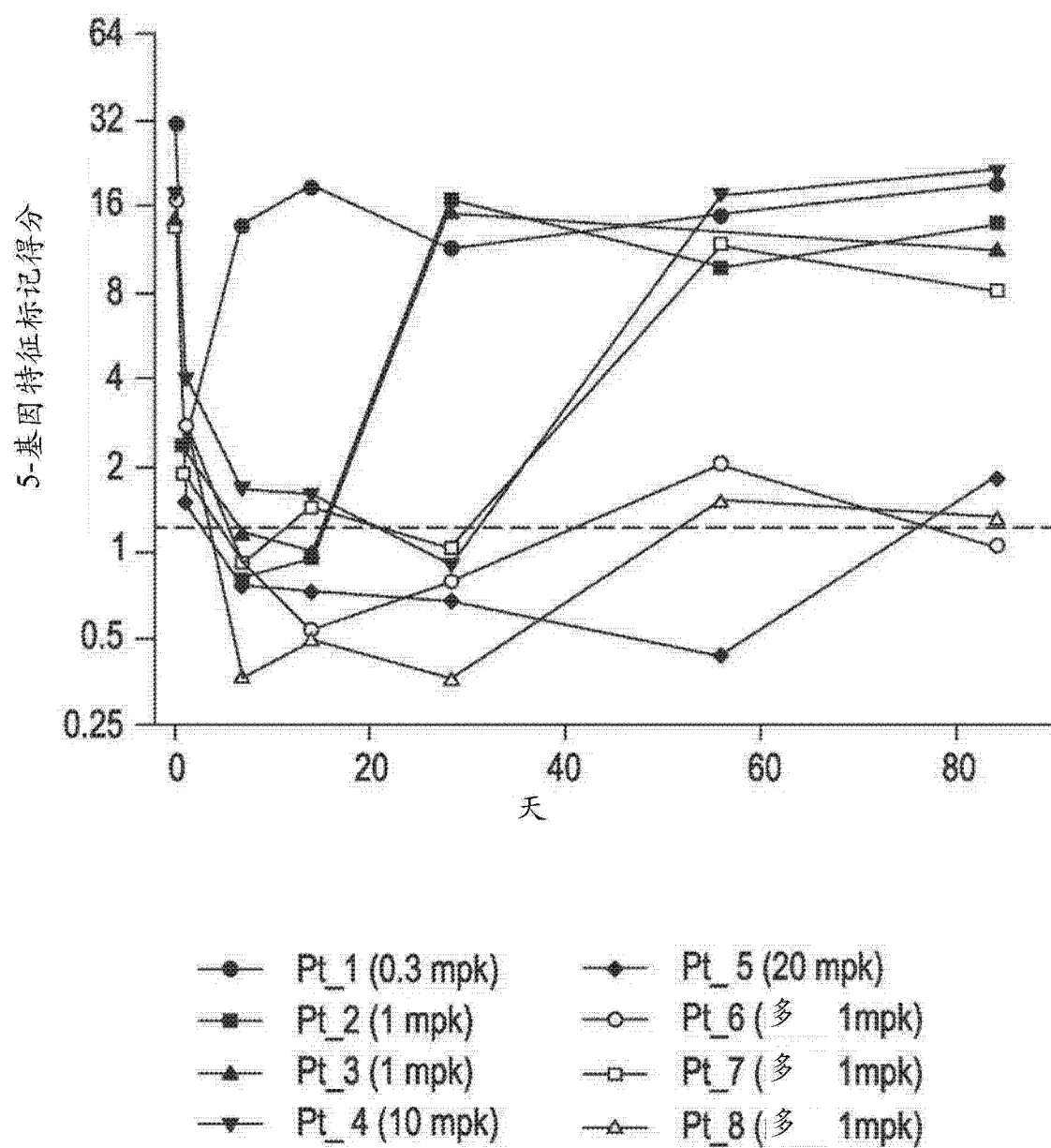


图 7

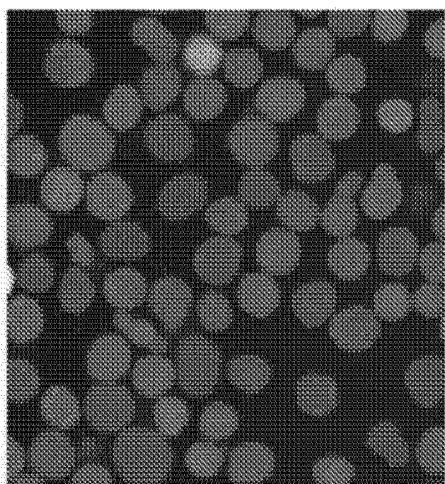


图 8A

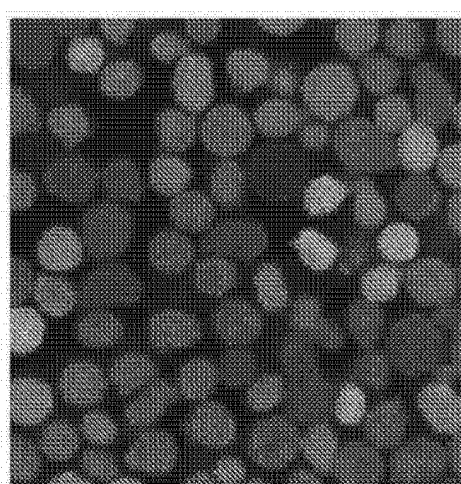


图 8B

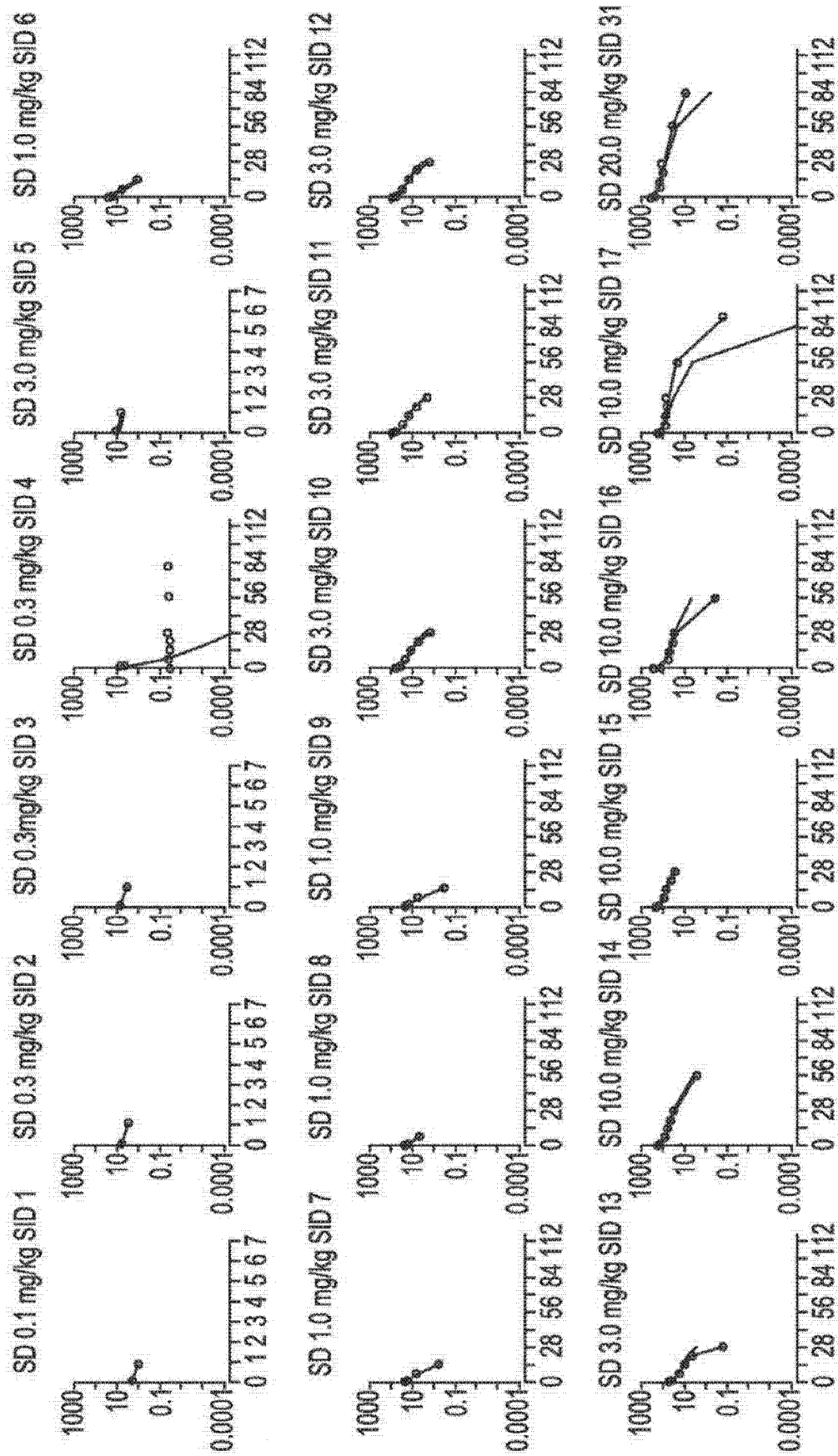


图 9A

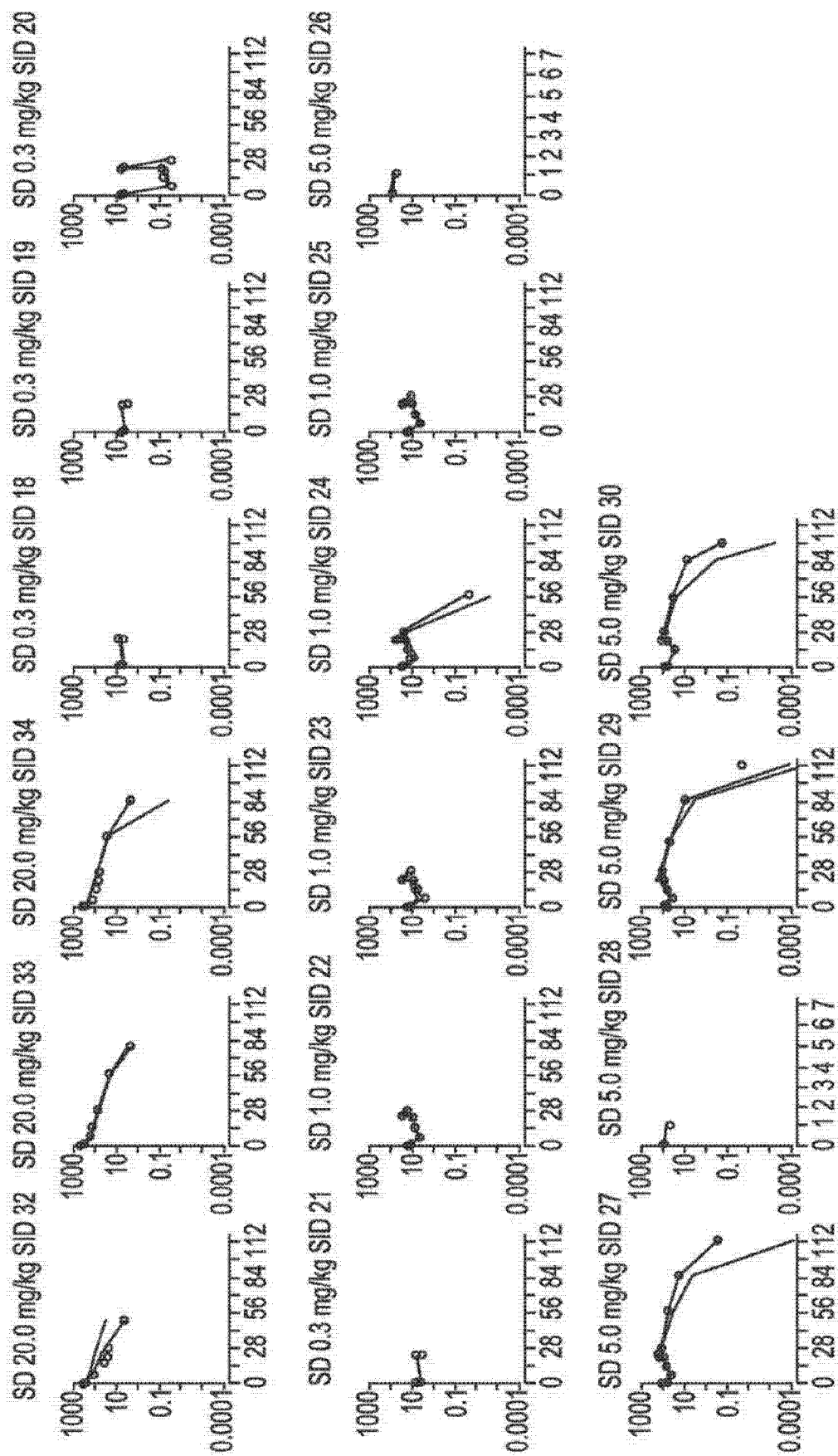


图 9B

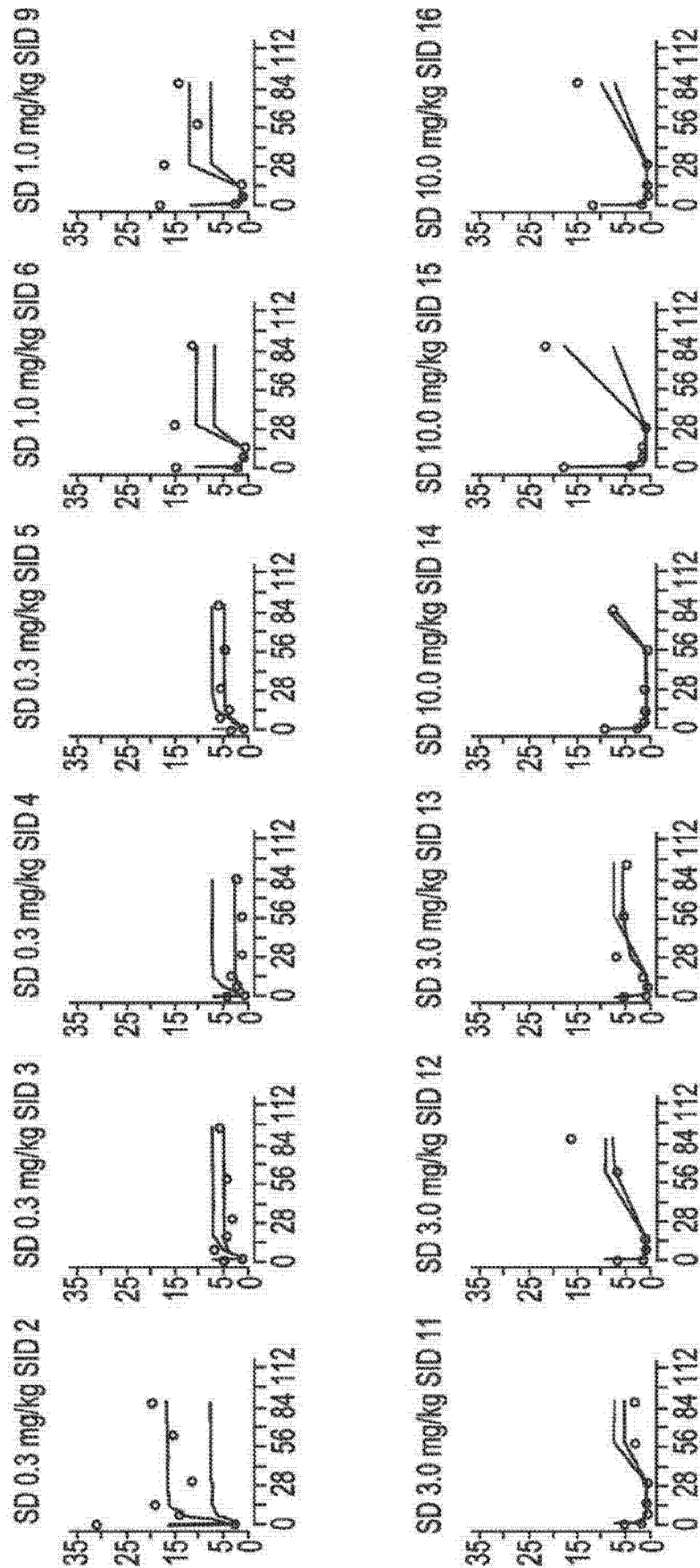


图 10A

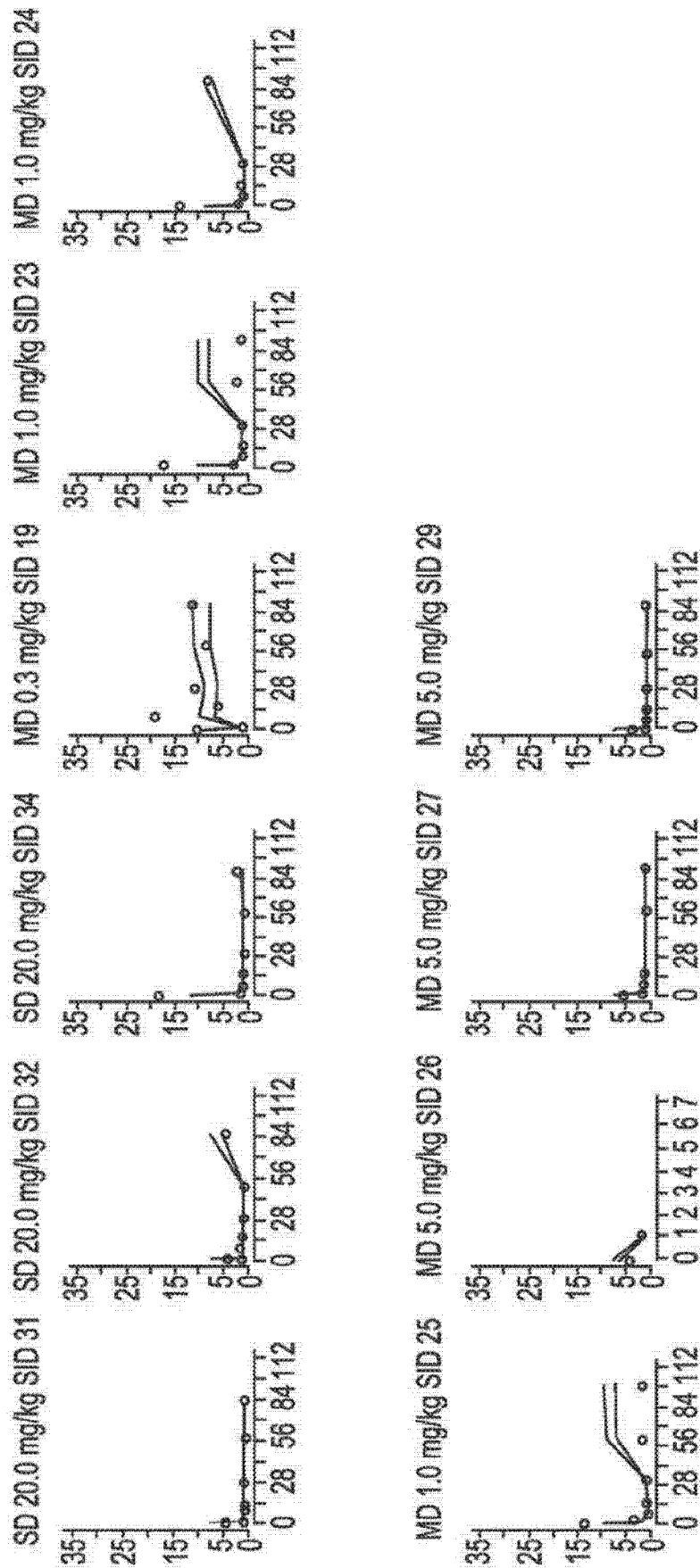


图 10B

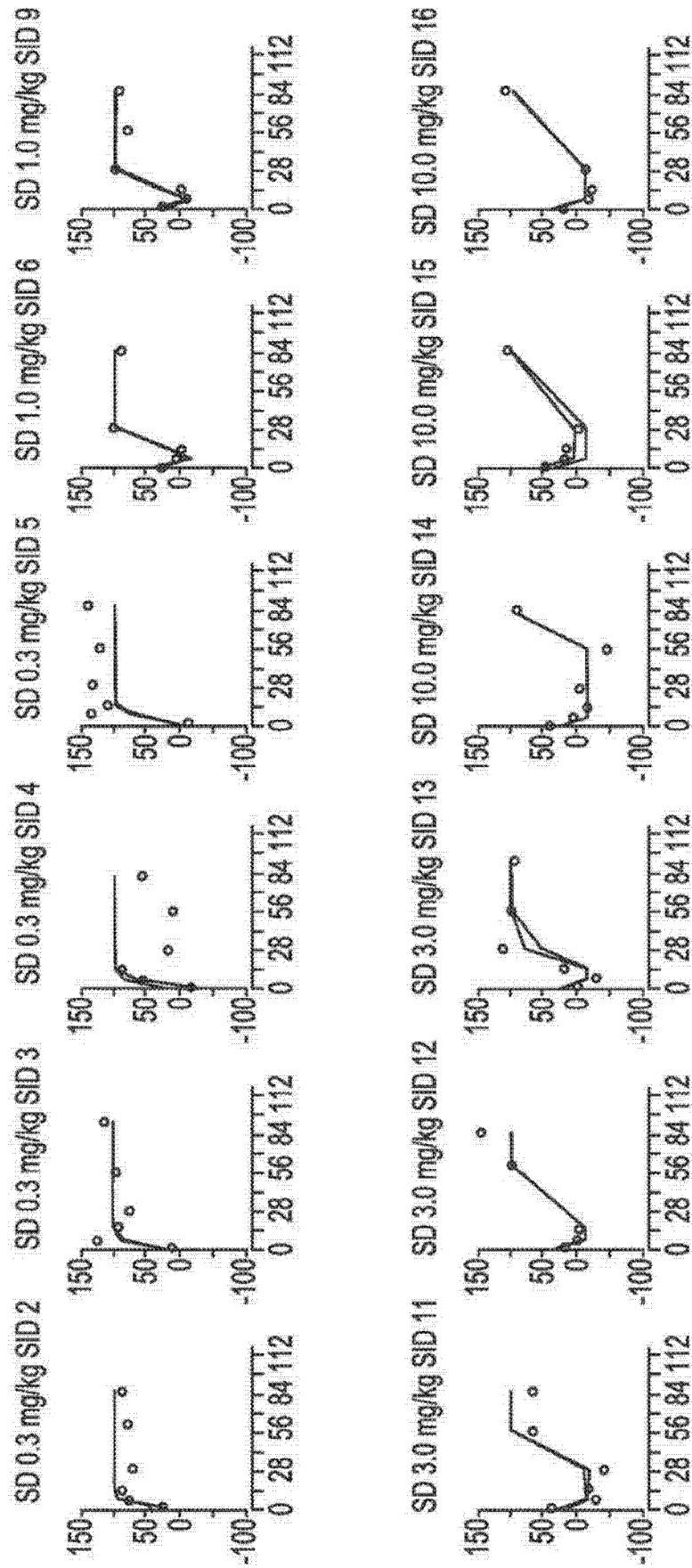


图 11A

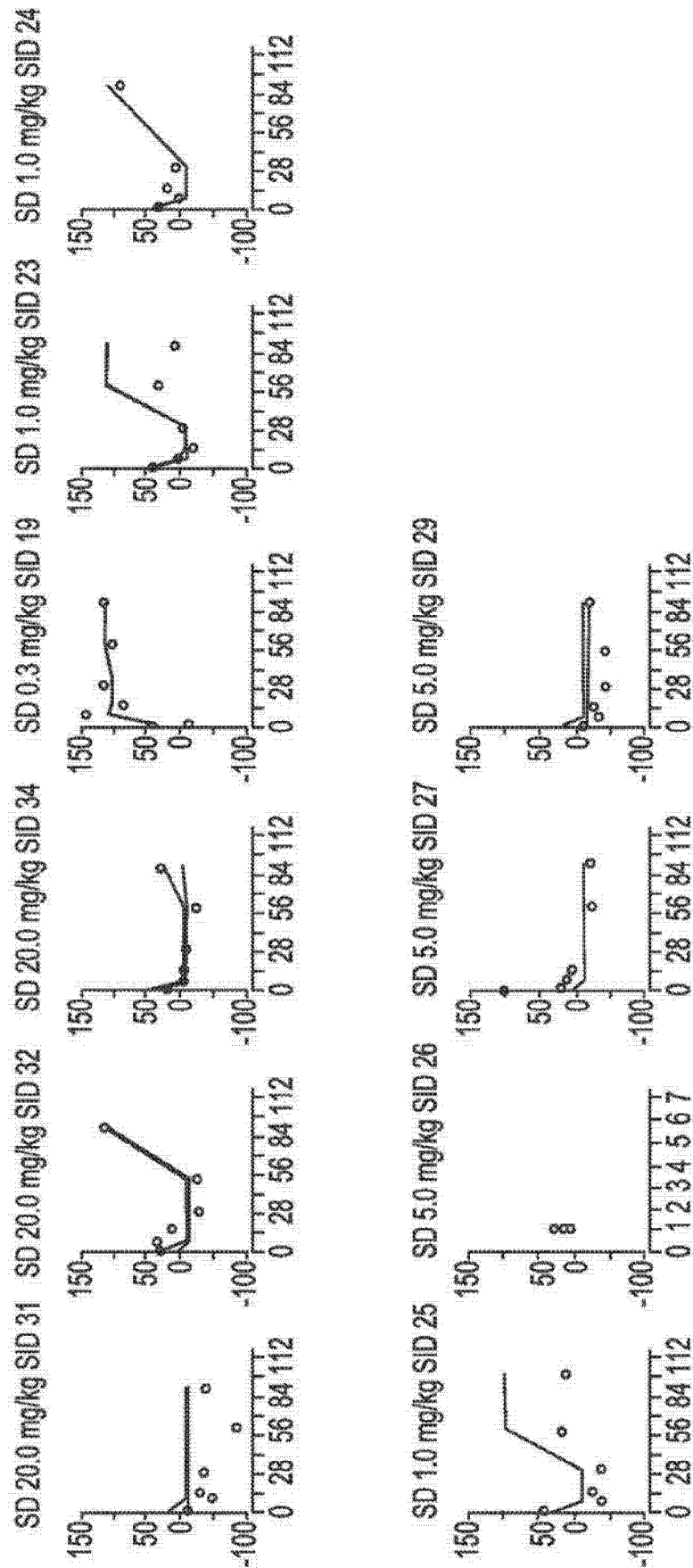


图 11B

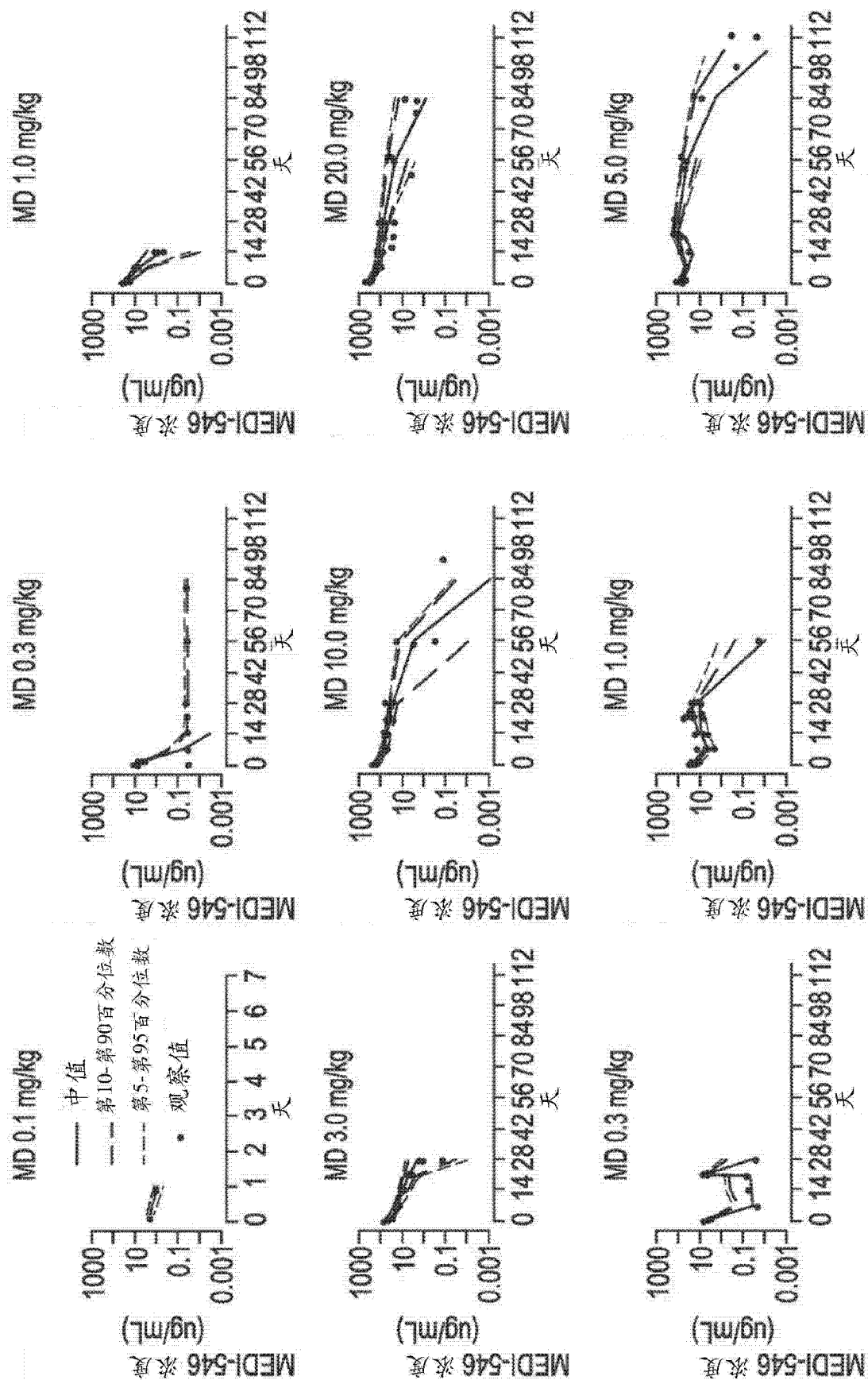


图 12

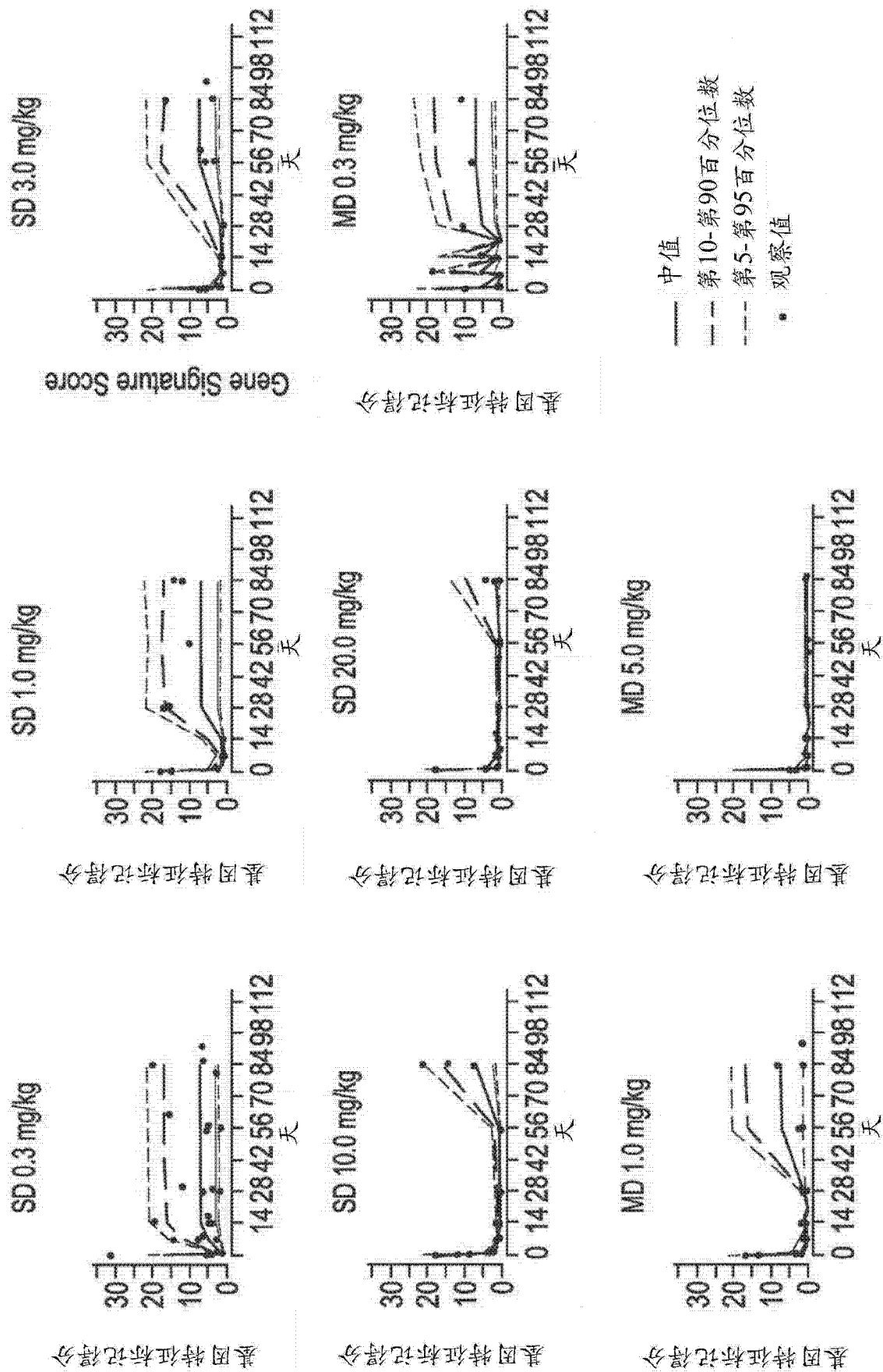


图 13

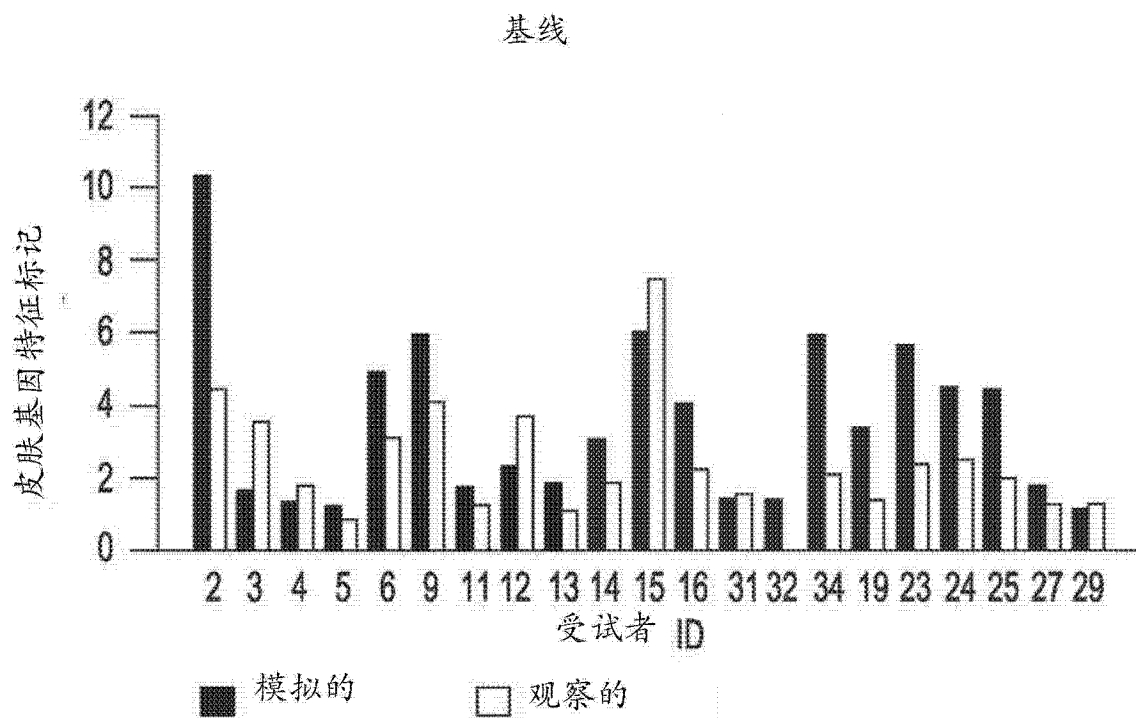


图 14A

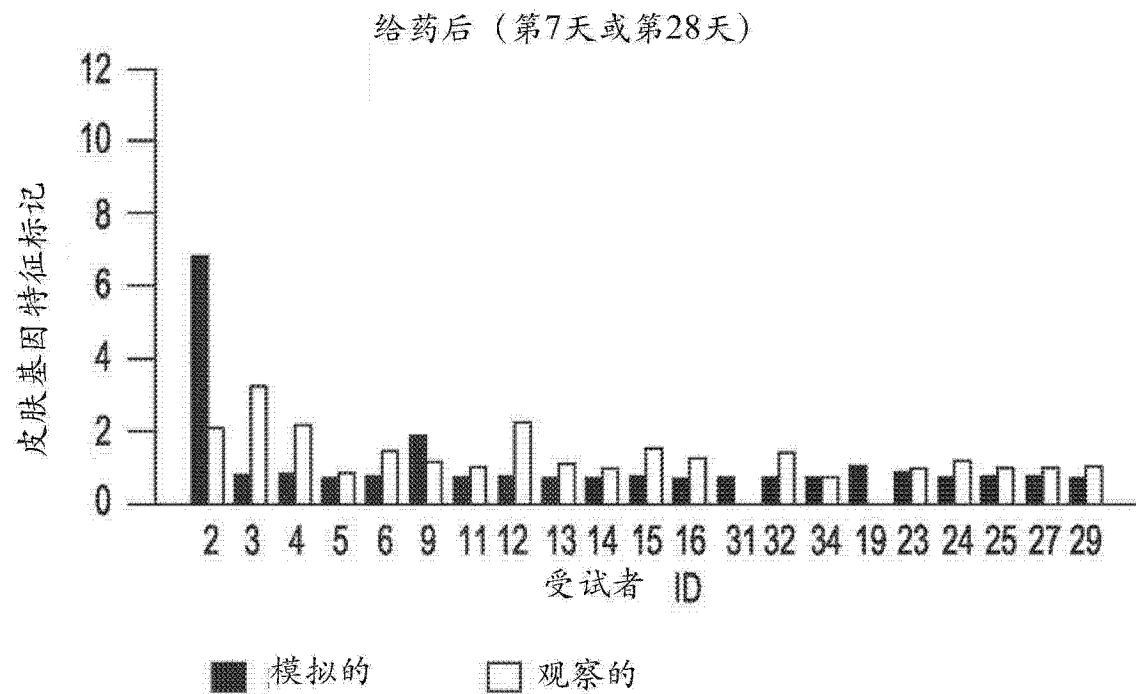


图 14B