



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118785906 A

(43) 申请公布日 2024.10.15

(21) 申请号 202380023870.8

(22) 申请日 2023.03.03

(30) 优先权数据

63/316,623 2022.03.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/052010 2023.03.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/166487 EN 2023.09.07

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士

(72) 发明人 J·林尼克 M·迈耶 N·韦伯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 陈润杰 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书22页 附图1页

(54) 发明名称

伊普可泮用于治疗狼疮肾炎的用途

(57) 摘要

本文描述了用因子B抑制剂伊普可泮或其药学上可接受的盐例如盐酸伊普可泮治疗狼疮肾炎的方法。

1. 一种治疗有需要的受试者的狼疮肾炎 (LN) 的方法, 所述方法包括以约50mg至约200mg的剂量, 例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量, 以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向所述受试者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐, 每个剂量每天施用两次 (b.i.d.), 从而治疗所述受试者。

2. 如权利要求1所述的方法, 其中所述剂量为约50mg, 每天两次。

3. 如权利要求1所述的方法, 其中所述剂量为约100mg, 每天两次。

4. 如权利要求1所述的方法, 其中所述剂量为约200mg, 每天两次。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中所述方法进一步包括向所述受试者施用免疫抑制剂。

6. 如权利要求5所述的方法, 其中所述免疫抑制剂是霉酚酸 (例如, 霉酚酸酯 (MMF)、霉酚酸钠 (MPS))、环磷酰胺 (CYC)、抗B细胞药剂或钙调磷酸酶抑制剂 (CNI)。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的方法, 其中所述方法进一步包括向所述受试者施用皮质类固醇。

8. 如权利要求7所述的方法, 其中所述皮质类固醇根据剂量逐渐减少方案施用于所述受试者。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的方法, 其中所述受试者在皮质类固醇剂量逐渐减少方案后实现了<10mg/天的每日皮质类固醇剂量。

10. 如权利要求1至8中任一项所述的方法, 其中所述受试者在皮质类固醇剂量逐渐减少方案后实现了0mg/天的每日皮质类固醇剂量。

11. 如权利要求1至6中任一项所述的方法, 其中所述免疫抑制剂不与皮质类固醇一起施用。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的方法, 其中所述受试者在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前已针对脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌进行疫苗接种。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的方法, 其中所述受试者在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前已针对流感嗜血杆菌进行疫苗接种。

14. 如权利要求1至13中任一项所述的方法, 其中所述受试者已进一步用支持性护理治疗, 其中所述支持性护理选自由以下组成的组: 抗疟药 (例如羟氯喹)、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻断剂。

15. 如权利要求1至14中任一项所述的方法, 其中治疗狼疮肾炎 (LN) 包括在受试者中实现UPCR<0.5g/g。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的方法, 其中治疗狼疮肾炎 (LN) 包括在受试者中实现与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前相比降低50%的UPCR, 例如, UPCR值是通过从首次早晨排尿或24小时尿液收集中取样测量的。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的方法, 其中治疗狼疮肾炎 (LN) 包括实现eGFR \geq 90ml/min/1.73m²。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的方法, 其中治疗狼疮肾炎 (LN) 包括实现与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前相比eGFR值不少于80% (例如, 不少于85%)。

19. 一种用于在治疗有需要的受试者的狼疮肾炎中使用的伊普可泮或其药学上可接受的盐, 其中所述治疗包括以约50mg至约200mg的剂量, 例如约50mg至约100mg、约100mg至约

200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向所述受试者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐,每个剂量每天施用两次(b.i.d.),从而治疗所述受试者。

20.一种包含伊普可泮或其药学上可接受的盐例如盐酸伊普可泮的药物组合物,用于在治疗有需要的受试者例如患者的狼疮肾炎中使用,其中所述药物组合物以约50mg至约200mg,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐例如盐酸伊普可泮口服施用,每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用,从而治疗所述受试者例如患者。

伊普可泮用于治疗狼疮肾炎的用途

技术领域

[0001] 本披露涉及用因子B抑制剂伊普可泮 (iptacopan) 或其药学上可接受的盐例如盐酸伊普可泮治疗补体驱动疾病,特别是狼疮肾炎 (LN) 的方法。

背景技术

[0002] 系统性红斑狼疮 (SLE) 是一组具有多种原因的自身免疫性疾病,其共同特点是内源性核物质的免疫耐受性丧失,这导致系统性自身免疫,可导致对各种组织和器官的损伤。狼疮肾炎 (LN) 是一种肾小球肾炎并构成了SLE的最严重器官表现之一:60%的SLE成年患者会患上肾病 (Anders等人2020,Lupusnephritis[狼疮肾炎].Nat Rev Dis Primers[自然综述疾病导论]第7页),这是发病和死亡的主要原因 (Fanouriakis等人2020,2019Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis[2019年欧洲抗风湿病联盟和欧洲肾脏协会-欧洲透析和移植协会联合 (EULAR/ERA-EDTA) 的狼疮肾炎管理建议更新].Ann Rheum Dis[风湿病年鉴]第713-723页)。

[0003] 狼疮肾炎是由对自身抗原的耐受性丧失,自身抗体的产生以及补体固定免疫复合物 (IC) 的沉积引起的。IC介导的受累组织补体激活在实验和人类SLE中都很明显,同时伴有补体激活所导致的病理特征 (Bao等人2015,Complement in Lupus Nephritis:New Perspectives[狼疮肾炎中的补体:新视角].Kidney Dis[肾病] (Basel[巴塞尔]) 第91-99页)。先天免疫系统的替代补体途径的激活在LN的发病机制中起重要作用 (Song等人2017,Complement Alternative Pathway's Activation in Patients With Lupus Nephritis[狼疮肾炎患者中补体替代途径的激活].Am J Med Sci[美国医学科学杂志]第247-257页)。LN中免疫复合物形成与过多的自身抗体 (特别是抗dsDNA和抗核小体抗体 (ANA)) 有关,是系统性自身免疫的结果,并且是疾病的标志 (Waldman和Madaio 2005,Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis[狼疮肾炎中的致病性自身抗体].Lupus[狼疮]第19-24页;Nowling和Gilkeson 2011,Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis[狼疮肾炎中组织损伤的机制].Arthritis Res Ther[关节炎研究与治疗]第250页)。

[0004] LN的病理生理学是异质的。遗传和环境因素可能导致这种异质性。尽管对LN的发病机制的理解有所改善,但治疗进展甚微,且肾衰竭的风险仍然高得令人无法接受 (Parikh等人2020,Update on Lupus Nephritis:Core Curriculum 2020[狼疮肾炎的更新:核心课程2020].Am J Kidney Dis[美国肾病杂志]第265-281页)。作为先天免疫系统和适应性免疫系统之间的桥梁,补体系统可能参与LN中的多个发病过程。国际肾脏病学会/肾脏病理学学会 (ISN/RPS) 分类系统将LN按组织学分为6类 (Markowitz和D'Agai 2007,The ISN/RPS2003classification of lupus nephritis:an assessment at 3years[ISN/RPS2003狼疮肾炎分类:3年评估].Kidney Int[国际肾脏]第491-500页)。中度至重度 (III类和IV类) LN在大约39% - 71.9%的患者中检测到,并且在肾小球毛细血管的内皮下空间沉积IC (Wang

等人2018, A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis[活检证实的狼疮肾炎患病率的系统综述和荟萃分析]. Arch Rheumatol [风湿病学档案]第17-25页)。这两类LN都被认为具有相似的病变,病变的区别在于严重程度和分布不同。IV类弥漫性LN可基于累及超过50%的肾小球(具有毛细血管内病变)与III类区分开。LN的预后取决于组织学分类、活动性炎症的程度和慢性间质损伤。患有ISN/RPS III-IV类的LN患者肾功能丧失和发生肾衰竭的风险更大。

[0005] LN的治疗取决于疾病严重程度和患者变量,基于组织病理学和/或临床表现(Flanc等人2004, Treatment for lupus nephritis[狼疮肾炎的治疗]. Cochrane Database Syst Rev[考科蓝系统综述数据库]第CD002922页)。治疗通常包括3至6个月的强免疫抑制诱导疗法,以诱导完全或至少部分缓解,然后是长期、侵袭性不强的维持疗法,以维持疾病缓解并预防疾病复发。完全应答的定义在不同研究中可能存在很大差异(Boumpas和Balow 1998, Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview[狼疮肾炎试验的结果标准:关键概述]. Lupus[狼疮]第622-9页)。完全缓解被定义为蛋白尿和血清肌酐正常化,通过侵袭性免疫抑制治疗获得完全缓解的患者比无应答者具有显著更好的患者和肾存活率(Korbet等人2000, Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis[严重狼疮肾炎结局的预测因素]. Lupus Nephritis Collaborative Study Group[狼疮肾炎合作研究组]. Am J Kidney Dis[美国肾病杂志]第904-14页)。

[0006] 美国风湿病学会(ACR)指南(Hahn等人2012, American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis[美国风湿病学会的狼疮肾炎筛选、治疗和管理指南]. Arthritis Care Res[关节炎护理与研究](霍博肯)第797-808页)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)/欧洲肾脏协会-欧洲透析和移植协会联合(ERA-EDTA)和KDIGO(Shlipak等人2021, The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Controversies Conference[慢性肾病的早期识别和干预病例:改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)争议会议]. Kidney Int[国际肾脏]第34-47页)指南对III类和IV类LN的治疗建议是统一的,包括一系列诱导和维持阶段。治疗目标包括患者存活、长期维持肾功能、预防疾病复发、预防器官损伤、管理并存病以及改善疾病相关的生活质量。患有活动性III/IV±V类LN或纯V类LN伴重度蛋白尿的LN患者应开始用组合免疫抑制治疗,包括高剂量皮质类固醇和环磷酰胺(CYC)、霉酚酸酯(MMF)或霉酚酸钠(MPS)(Yap和Chan 2015, Lupus Nephritis in Asia: Clinical Features and Management[亚洲狼疮肾炎:临床特征和管理]. Kidney Dis[肾病](Basel[巴塞尔])第100-9页)。LN治疗中的主要辅助疗法包括羟氯喹(HCQ)(除非禁忌)、ACEi/ARB、严格BP控制(<130/80mmHg)、他汀类药物(2012年的ACR推荐)、饮食钠限制、维生素D补充、体重减轻和纠正代谢异常(酸中毒、高尿酸血症)。

[0007] LN治疗需要初始强化治疗期,然后是长期维持治疗期,以稳定疾病并最终达到肾缓解(Moroni等人2018, Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis[499名狼疮肾炎患者队列中过去五十年临床组织学表现和肾脏结局的变化模式]. Ann Rheum Dis[风湿病年鉴]第1318-1325页)。LN管理的一个重要挑战是在更长时间

内继续使用皮质类固醇(Little J,Parker B,Lunt M,等人(2018)Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort[系统性狼疮国际合作诊所初始队列中糖皮质激素的使用情况及与这种使用变异性相关的因素].Rheumatology[风湿病学](牛津)第677-687页)。慢性皮质类固醇疗法与短期和长期不良事件有关(Anders,HJ.,Saxena,R.,Zhao,Mh.等人Lupus nephritis[狼疮肾炎].Nature Review Disease Primers[自然综述疾病导论]6,7(2020))。尽管可用的治疗具有改善的结局,但LN的最佳治疗仍然是一个挑战。

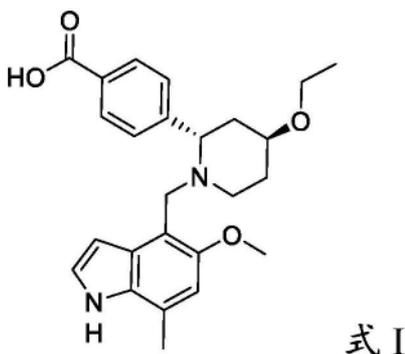
[0008] 补体替代途径(AP)对于先天免疫和适应性免疫是重要的。然而,已知AP的过度活动会导致并加剧多种具有自身免疫成分的疾病。伊普可泮是一种新型口服小分子量化合物,具有首创(first in class)潜力,抑制AP的因子B(FB)。AP增强任何补体途径诱导的补体激活,导致活动性LN中C3的显著减少和Bb、C3a、C5a和MAC的增加(Ekdahl等人2018, Interpretation of Serological Complement Biomarkers in Disease[疾病中血清学补体生物标记物的解释].Front Immunol[免疫学前沿]第2237页)。

[0009] 伊普可泮是因子B(FB)的首创、口服、低分子量(LMW)抑制剂(Schubart等人2019, Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases[用于治疗补体介导的疾病的小分子因子B抑制剂].Proc Natl Acad Sci U S A[美国国家科学院院刊]第7926-7931),FB是AP的关键蛋白酶(Merle等人2015, Complement System Part I-Molecular Mechanisms of Activation and Regulation[补体系统第I部分-激活和调节的分子机制].Front Immunol[免疫学前沿]第262页)。FB的抑制防止所有途径的增强以及AP诱导的C3和C5转化酶的组装。同时,伊普可泮仅对经典途径诱导的末端途径激活具有有限的作用。伊普可泮在C3转化酶背景下抑制FB,从而阻断AP依赖性C3激活以及CP和LP依赖性C5激活的增强。然而,伊普可泮不会阻断CP和LP启动的MAC生成。这是重要的,因为这意味着在免疫个体中,通过激活CP的对奈瑟菌物种的MAC依赖性杀死将得以维持。

发明内容

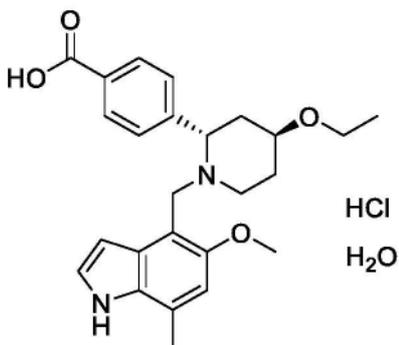
[0010] 本披露涉及用伊普可泮(式I,如下所示)或其药学上可接受的盐例如盐酸伊普可泮治疗补体驱动疾病,特别是狼疮肾炎(LN)的方法。伊普可泮也称为LNP023。术语“伊普可泮”和“LNP023”在本文中可以互换使用。伊普可泮(4-((2S,4S)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸)属于补体途径的因子B抑制剂类,通过抑制或阻抑由C3激活引起的补体系统增强而发挥作用,而与初始的激活机制无关。盐酸伊普可泮的化学名称是具有下式(I)的4-((2S,4S)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸盐:

[0011]



[0012] 盐酸伊普可泮及其制备方法披露于W02015/009616中(参见实例26d),将该专利通过引用以其全文并入本文。用作此项研究的试验用研究药物的盐酸伊普可泮的形式是一水合物(形式H_B),如下式所示:

[0013]



[0014] (2S,4S)-2-(4-羧基苯基)-4-乙氧基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]哌啶-1-鎓氯化物一水(1/1)

[0015] 盐酸伊普可泮一水合物形式H_B及其制备方法披露于U.S.S.N.63/026,637和U.S.S.N.63/052,699中,公开于W0 2021/234544中,其各自通过引用以其全文并入本文。

[0016] 本披露提供了一种治疗有需要的受试者(例如患者)的狼疮肾炎(LN)的方法,该方法包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100 mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用,从而治疗该受试者(例如患者)(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。

附图说明

[0017] 图1描绘了研究设计的示意图。

具体实施方式

[0018] 本文描述了一项2期临床研究,用以确定例如,除了MMF、MPS或环磷酰胺免疫抑制治疗外,伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)与皮质类固醇剂量逐渐减少方案的组合和作为其替代方案在狼疮肾炎(LN)患者中的安全性和功效。因此,本文描述了治疗有需要的患者的LN的方法,该方法包括向该患者口服施用(例如,以胶囊形式)每日两次剂量(例如,约每12小时)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)(其中

给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。本文还描述了选择目标患者群体的方法、监测目标患者群体的治疗的方法以及评估目标患者群体的治疗的安全性和功效的方法。

[0019] 本披露的细节陈述于下文所附的说明书中。虽然与本文描述的那些方法和材料类似或等同的方法和材料可以用于本披露的实践或测试,但是现在描述说明性方法和材料。根据说明书并且根据权利要求书,本披露的其他特征、目标和优点将是清楚的。在本说明书和所附权利要求中,单数形式还包括复数,除非上下文另有明确地说明。除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本披露所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的意义。在本说明书中引证的所有专利以及公开文件均通过引用以其全文并入本文。

[0020] 定义

[0021] 除非提供了特定的定义,否则与本文所述的分析化学、合成有机化学以及医学化学和药物化学结合使用的命名法及其实验室程序和技术是本领域中众所周知并且常用的那些。标准技术可用于化学合成和化学分析。某些这样的技术和程序可以在例如“Remington’s Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],”Mack Publishing Co.[麦克出版公司],Easton,Pa.[宾夕法尼亚州伊斯顿],第21版,2005中找到,将该文献出于任何目的通过引用并入本文。在允许的情况下,贯穿本披露引用的所有专利、申请、公开的申请和其他出版物以及其他数据均通过引用以其全文并入本文。

[0022] 除非另有指示,否则以下术语具有以下含义:

[0023] 如本文所用,“约”意指在值的 $\pm 10\%$ 内。

[0024] 如本文所用,“施用”(“administering”或“administration”)意指向个体提供药剂,并且包括但不限于由医学专业人员施用和自行施用。向个体施用药剂可以是连续的、慢性的、短暂的或间歇的。

[0025] 如本文所用,术语“获得(acquire或acquiring)”如本文所用的术语,是指通过“直接获得”或“间接获得”物理实体或价值来获取对该物理实体(例如,样品,例如血液样品或血浆样品)或价值(例如,数值)的占有。“直接获得”意指执行过程(例如,分析方法)以获得物理实体或价值。“间接获得”是指从另一方或来源(例如,直接获得物理实体或价值的第三方实验室)接收物理实体或价值。直接获得价值包括执行包括样品或另一物质发生物理变化的过程,例如执行包括物质(例如,样品)发生物理变化的分析过程,执行分析方法,例如本文所述的方法,例如,通过例如质谱、例如LC-MS、例如LC-MS/MS方法对体液(如血液)进行样品分析。

[0026] 如本文所用,“基线”是指与受试者或患者的特征相关的治疗之前的时间。

[0027] 如本文所用,“剂量”意指在单次施用或在指定时期内提供的指定量的药剂。在某些实施例中,剂量可以在胶囊中施用。如本文所用,给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱。

[0028] 如本文所用,“个体”、“患者”、“参与者”或“受试者”意指被选择用于治疗或疗法的人类。

[0029] 如本文所用,“药学上可接受的盐”意指伊普可泮的生理学上和药学上可接受的盐,即保留伊普可泮的期望生物活性且不会向其赋予不期望的毒理学效应的盐。术语“药学上可接受的盐”或“盐”包括由药学上可接受的无毒性酸或碱(包括无机或有机的酸和碱)制备的盐。伊普可泮的“药学上可接受的盐”可以通过本领域众所周知的方法制备。对于药学

上可接受的盐的综述,参见Stahl和Wermuth,Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use[药用盐手册:特性、选择和使用](Wiley-VCH[约翰威立国际出版公司],魏因海姆,德国,2002)。盐酸伊普可泮及其制备方法披露于W02015/009616中(参见实例26d),将该专利通过引用以其全文并入本文。

[0030] 如本文所用,术语“治疗”意指降低、抑制、减弱、减少、阻滞或稳定障碍或疾病(例如,狼疮肾炎)的发展或进展。

[0031] 除非另有说明,否则假定术语对照的常规定义和常规的稳定原子的原子价,并在全部式和基团中体现。

[0032] 在本披露中使用的冠词“一个/种(a/an)”是指冠词的一个/种或多个/种(例如,至少一个/种)语法宾语。通过举例,“一个元件”意指一个元件或多于一个元件。

[0033] 使用方法

[0034] 本文提供了一种治疗有需要的受试者(例如患者)的狼疮肾炎(LN)的方法,该方法包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)例如口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。

[0035] 本文提供了一种在有需要的受试者(例如患者)中实现完全肾应答的方法,该方法包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)例如口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。

[0036] 本文提供了一种减少有需要的受试者(例如患者)的蛋白尿的方法,该方法包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)例如口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。

[0037] 在另一方面,本披露提供了用于在治疗有需要的受试者(例如患者)的狼疮肾炎(LN)中使用的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),其中该治疗包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)例如口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0038] 在另一方面,本披露提供了用于在有需要的受试者(例如患者)中实现完全肾应答中使用的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),其中该治疗包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)例如口服施用伊普可泮或其药学

上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。在一个实施例中,受试者(例如患者)已被诊断为或被诊断为患有狼疮肾炎。

[0039] 在另一方面,本披露提供了用于在减少有需要的受试者(例如患者)的蛋白尿中使用的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),其中该治疗包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)例如口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。在一个实施例中,受试者(例如患者)已被诊断为或被诊断为患有狼疮肾炎。

[0040] 在另一方面,本披露提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)在制造用于治疗有需要的受试者(例如患者)的狼疮肾炎的药物中的用途,其中该治疗包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。在一个实施例中,受试者(例如患者)已被诊断为或被诊断为患有狼疮肾炎。

[0041] 在另一方面,本披露提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)在制造用于在有需要的受试者(例如患者)中实现完全肾应答的药物中的用途,其中该治疗包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。在一个实施例中,受试者(例如患者)已被诊断为或被诊断为患有狼疮肾炎。

[0042] 在另一方面,本披露提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)在制造用于减少有需要的受试者(例如患者)的蛋白尿的药物中的用途,其中该治疗包括以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量向该受试者(例如患者)口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮),每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。在一个实施例中,受试者(例如患者)已被诊断为或被诊断为患有狼疮肾炎。

[0043] 在另一方面,本披露提供了一种包含伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)的药物组合物,用于在治疗有需要的受试者(例如患者)的狼疮肾炎中使用,其中该药物组合物以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)口服施用,每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。

[0044] 在另一方面,本披露提供了一种包含伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)的药物组合物,用于在有需要的受试者(例如患者)中实现完全肾应答中使用,其

中该药物组合物以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)口服施用,每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。在一个实施例中,受试者(例如患者)已被诊断为或被诊断为患有狼疮肾炎。

[0045] 在另一方面,本披露提供了一种包含伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)的药物组合物,用于在减少有需要的受试者(例如患者)的蛋白尿中使用,其中该药物组合物以约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)口服施用,每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱),从而治疗该受试者(例如患者)。在一个实施例中,受试者(例如患者)已被诊断为或被诊断为患有狼疮肾炎。

[0046] 以下实施例适用于本文提供的前述方面中的任一个,并且可以以任何顺序组合。

[0047] 在一个实施例中,该方法或治疗包括向受试者(例如患者)例如口服施用H_B型盐酸伊普可泮一水合物。

[0048] 在一个实施例中,受试者(例如患者)患有活动性肾小球肾炎ISN/RPS III类或IV类,在肾活检中具有或不具有共存的V类特征。

[0049] 在一个实施例中,受试者(例如患者)患有活动性III类或IV类狼疮肾炎,在肾活检中具有或不具有共存的V类狼疮肾炎特征。

[0050] 在一个实施例中,受试者(例如患者)具有>1:80的ANA滴度。

[0051] 在一个实施例中,ANA滴度基于Hep-2免疫荧光测定或等效的阳性酶免疫测定。

[0052] 在一个实施例中,受试者(例如患者)的抗dsDNA呈阳性。

[0053] 在一个实施例中,在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前,受试者(例如患者)的尿蛋白/肌酐比率(UPCR)>1.5g/g。

[0054] 在一个实施例中,尿蛋白/肌酐比率是从首次早晨排尿或24小时尿液收集中取样的。

[0055] 在一个实施例中,在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前,受试者(例如患者)的估计肾小球滤过率(eGFR)>30ml/min/1.73m²。

[0056] 在一个实施例中,估计肾小球滤过率(eGFR)使用CKD-EPI公式或修改的MDRD公式根据特定族群和当地实践指南计算。

[0057] 在一个实施例中,在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前,受试者(例如患者)在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)治疗之前已进行疫苗接种。

[0058] 在一个实施例中,受试者(例如患者)在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前已针对脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*) (A、C、Y和W-135型)进行疫苗接种。

[0059] 在一个实施例中,受试者(例如患者)在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前已针对肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*) (Pneumovax-23)进行疫苗接种。

[0060] 在一个实施例中,受试者(例如患者)在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前已针对流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)进行疫苗接种。

[0061] 在一个实施例中,受试者(例如患者)已经并进一步用例如最大日剂量或最大耐受

剂量的支持性护理(例如抗疟药(例如羟氯喹)、ACEi或ARB)治疗。

[0062] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用药剂治疗。

[0063] 在一个实施例中,该药剂是免疫抑制剂,例如霉酚酸(例如,霉酚酸酯(MMF)、霉酚酸钠(MPS))、环磷酰胺(CYC)、抗B细胞药剂(例如,贝利木单抗、利妥昔单抗)、钙调磷酸酶抑制剂(例如,伏环孢素、环孢菌素A、他克莫司)。

[0064] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用皮质类固醇治疗。

[0065] 在一个实施例中,受试者(例如患者)根据剂量逐渐减少方案进一步用皮质类固醇治疗。

[0066] 如本文所用,“类固醇剂量逐渐减少(steroid tapering)”、“剂量逐渐减少(taper)”、“剂量逐渐减少方案(tapering regimen)”等是指给予患者的类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙)随时间减少的方案。剂量逐渐减少方案(时间和剂量减少)将取决于患者在用伊普可泮治疗之前服用的原始类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙)的剂量。剂量逐渐减少方案与SLE的普通医疗实践一致,并且旨在使类固醇相关的毒性最小化。由于当前SoC SLE治疗方案具有糖皮质激素和长时间的免疫抑制的实质性副作用,因此类固醇剂量逐渐减少是SLE患者要实现的关键目标(Schwartz(2014).Curr Opin Rheumatol[风湿病学新见];26:502-509)。在本披露的一些实施例中,在用伊普可泮治疗期间,使用剂量逐渐减少方案减少向患者施用的类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙)的剂量,并且患者未经历由所述减少导致的复发。

[0067] 在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗LN患者群体时,在用伊普可泮治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了<10mg/天的日类固醇剂量。

[0068] 在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗LN患者群体时,在用伊普可泮治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了<5mg/天的日类固醇剂量。

[0069] 在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗LN患者群体时,在用伊普可泮治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了<2.5mg/天的日类固醇剂量。

[0070] 在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗LN患者群体时,在用伊普可泮治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了0 mg/day的日类固醇剂量。

[0071] 在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗LN患者时,在用伊普可泮治疗期间,所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了<10mg/天的日类固醇剂量。

[0072] 在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗LN患者时,在用伊普可泮治疗期间,所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了<5mg/天的日类固醇剂量。

[0073] 在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗LN患者时,在用伊普可泮治疗期间,所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了<2.5mg/天的日类固醇剂量。

[0074] 在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗LN患者时,在用伊普可泮治疗期间,所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了0 mg/天的日类固醇剂量。

[0075] 在一个实施例中,皮质类固醇剂量逐渐减少方案根据下表1。

[0076] 在一个实施例中,从第13周开始,受试者(例如患者)每天进一步用2.5mg类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松龙/泼尼松等效物)治疗。

[0077] 在一个实施例中,从第13周开始,受试者(例如患者)每天进一步用2.5mg泼尼松龙/泼尼松等效物治疗。

[0078] 在一个实施例中,受试者(例如患者)每天进一步用不超过25mg,例如不超过20mg、不超过15mg、不超过10mg、不超过7.5mg、不超过5mg、不超过2.5mg,25mg、20mg、15mg、10mg、7.5mg、5mg或2.5mg类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松龙/泼尼松等效物)治疗,例如,在类固醇剂量逐渐减少方案后。

[0079] 表1. IV (甲基泼尼松龙或等效物) 和口服皮质类固醇 (泼尼松/泼尼松龙等效物) 渐减指南

周	< 45 kg	45-65 kg	> 65 kg
-2 周	1000 mg IV 甲基泼尼松龙 (或等效物)		
0-2	25	35	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	30
[0080] 6-7	10	15	15
7-8	7.5	10	10
9-10	7.5	7.5	7.5
11-12	5	5	5
13-14	2.5	2.5	2.5
14-15	2.5	2.5	2.5
15-16	2.5	2.5	2.5
周	< 45 kg	45-65 kg	> 65 kg
[0081] 17-18	2.5	2.5	2.5
19-20	2.5	2.5	2.5
21-24	2.5	2.5	2.5
> 24	2.5	2.5	2.5

[0082] 在一个实施例中,受试者(例如患者)不进一步用类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松龙/泼尼松等效物)治疗,例如,在类固醇剂量逐渐减少方案后。

[0083] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用免疫抑制剂和皮质类固醇中的至少一种治疗。

[0084] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用免疫抑制剂和皮质类固醇(根据剂量逐渐减少方案)治疗,但在类固醇剂量逐渐减少方案后不使用皮质类固醇。

[0085] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用免疫抑制剂而不使用类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松龙/泼尼松等效物)治疗。

[0086] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用免疫抑制剂和类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松龙/泼尼松等效物)治疗,其中皮质类固醇根据剂量逐渐减少方案施用。

[0087] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用免疫抑制剂,例如霉酚酸(例如,霉酚酸酯(MMF)、霉酚酸钠(MPS))、环磷酰胺(CYC)、抗B细胞药剂(例如,贝利木单抗、利妥昔单抗)、钙调磷酸酶抑制剂(例如,伏环孢素、环孢菌素A、他克莫司);和类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松龙/泼尼松等效物)治疗,例如,根据剂量逐渐减少方案。

[0088] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用免疫抑制剂,例如霉酚酸(例如,霉酚酸酯(MMF)、霉酚酸钠(MPS))、环磷酰胺(CYC)、抗B细胞药剂(例如,贝利木单抗、利妥昔单抗)、钙调磷酸酶抑制剂(例如,伏环孢素、环孢菌素A、他克莫司);和类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松龙/泼尼松等效物)治疗,例如每天用不超过25mg,例如不超过20mg、不超过15mg、不超过10 mg、不超过7.5mg、不超过5mg、不超过2.5mg,25mg、20mg、15mg、10mg、7.5mg、5mg或2.5mg类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松龙/泼尼松等效物),例如,在类固醇剂量逐渐减少方案后。

[0089] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用免疫抑制剂治疗,例如,霉酚酸酯(MMF)、霉酚酸钠(MPS)、环磷酰胺(CYC)、抗B细胞药剂(例如,贝利木单抗、利妥昔单抗)、钙调磷酸酶抑制剂(例如,伏环孢素、环孢菌素A、他克莫司)治疗;而不使用皮质类固醇,例如在剂量逐渐减少方案后。

[0090] 在一个实施例中,受试者(例如患者)进一步用免疫抑制剂治疗,例如,霉酚酸酯(MMF)、霉酚酸钠(MPS)、环磷酰胺(CYC)、抗B细胞药剂(例如,贝利木单抗、利妥昔单抗)、钙调磷酸酶抑制剂(例如,伏环孢素、环孢菌素A、他克莫司)治疗;而不使用皮质类固醇。

[0091] 在一个实施例中,在初始治疗期(例如6个月)内,受试者(例如患者)最初进一步用口服1.5-3g/天的MMF或口服1080mg/天至2160mg/天的MPS治疗。

[0092] 在一个实施例中,在初始治疗期(例如6个月)内,受试者(例如患者)最初进一步用口服1.5-3g/天的MMF或口服1080mg/天至2160mg/天的MPS治疗,并滴定至最大耐受剂量。

[0093] 在一个实施例中,在初始治疗期(例如6个月)后,受试者(例如患者)进一步用口服1-2g/天的MMF或720-1440mg/天的MPS治疗。

[0094] 在一个实施例中,治疗狼疮肾炎(LN)包括实现UPCR<0.5g/g,例如从首次早晨排尿或24小时尿液收集中取样。

[0095] 在一个实施例中,在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐后,受试者(例如患者)的UPCR<0.5g/g,例如从受试者(例如患者)首次早晨排尿或24小时尿液收集中取样。

[0096] 在一个实施例中,治疗狼疮肾炎(LN)包括使受试者(例如患者)的UPCR与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前相比降低例如不少于15%、不少于20%、不少于25%、不少于30%、不少于40%、不少于45%、不少于50%、不少于55%、不少于60%或不少于65%。

[0097] 在一个实施例中,与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前相比,受试者(例如患者)的UPCR降低例如不少于15%、不少于20%、不少于25%、不少于30%、不少于40%、不少于45%、不少于50%、不少于55%、不少于60%或不少于65%。

[0098] 在一个实施例中,治疗狼疮肾炎(LN)包括实现 $eGFR > 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$,例如,使用CKD-EPI公式或修改的MDRD公式根据特定族群和当地实践指南计算。

[0099] 在一个实施例中,在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐后,受试者(例如患者)的 $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$,例如,使用CKD-EPI公式或修改的MDRD公式根据特定族群和当地实践指南计算。

[0100] 在一个实施例中,治疗狼疮肾炎(LN)包括使 $eGFR$ 与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前相比增加例如2.5%至5%、5%至7.5%、7.5%至10%、10%至15%或15%以上。

[0101] 在一个实施例中,与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前相比,受试者(例如患者)的 $eGFR$ 增加例如2.5%至5%、5%至7.5%、7.5%至10%、10%至15%或15%以上。

[0102] 在一个实施例中,治疗狼疮肾炎(LN)包括实现与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前相比稳定的 $eGFR$,例如不少于80%、不少于85%、不少于90%。

[0103] 在一个实施例中,与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前相比,受试者(例如患者)的 $eGFR$ 稳定,例如不少于80%、不少于85%、不少于90%。

[0104] 在一个实施例中,治疗狼疮肾炎(LN)包括实现完全肾应答。

[0105] 如本文所用,短语“完全肾应答”被定义为满足以下标准:

[0106] • 估计肾小球滤过率($eGFR$) $\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 或不少于基线值的85%,以及

[0107] • 24h尿蛋白与肌酐比率(UPCR) $\leq 0.5 \text{ g/g}$ 。

[0108] 在一个实施例中,治疗狼疮肾炎(LN)包括实现完全肾应答而没有肾脏复发。

[0109] 如本文所用,短语“肾脏复发”被定义为(Parikh等人2014Renal flare as a predictor Of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis[作为狼疮肾炎患者中发生和进行性CKD的预测因素的肾脏复发].Clin J Am Soc Nephrol[美国肾脏病学会临床杂志]第279-84页;Yap等人2017Longterm Data on Disease Flares in Patients with Proliferative Lupus Nephritis in Recent Years[增殖性狼疮肾炎患者近年来疾病复发的长期数据].J Rheumatol[风湿病学杂志]第1375-1383页;Ayoub等人2019Commentary On the Current Guidelines forthe Diagnosis of Lupus Nephritis Flare[狼疮肾炎复发诊断的现行指南评论].Curr Rheumatol Rep[当前风湿病学报告]第12页):

[0110] • 蛋白尿复发:UPCR(从FMV评估)增加到 1 g/g 以上(如果患者先前已实现CRR),或加倍到大于 2 g/g (如果患者先前已实现PRR但没有实现CRR)。

[0111] • 肾炎复发:与缓解期间的稳定水平相比, $eGFR$ 降低 $\geq 15\%$ 。

[0112] 在一个实施例中,治疗狼疮肾炎(LN)包括实现部分肾应答。

[0113] 如本文所用,短语“部分肾应答”被定义为满足以下标准:

[0114] • 估计肾小球滤过率($eGFR$) $\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 或不少于基线值的80%,以及

[0115] • 24h UPCR(与基线相比)减少 $\geq 50\%$ 至 $< 1 \text{ g/g}$ (如果基线 $\geq 3 \text{ g/g}$,则减少至 $< 3 \text{ g/g}$)。

[0116] 在一个实施例中,治疗狼疮肾炎(LN)包括实现部分肾应答而没有肾脏复发。

[0117] 在一个实施例中,与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐之前相比,受试者(例如患者)的FACIT-疲劳得分降低。

[0118] 关键功效评估:

[0119] 本文还提供了一种评估狼疮肾炎患者群体中的治疗功效的方法,该患者群体用约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)治疗,每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用,该方法包括确定与未用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)治疗的患者群体相比,在没有肾脏复发的情况下实现完全肾应答的患者群体的百分比,从而评估治疗功效。

[0120] 本文还提供了一种评估狼疮肾炎患者群体中的治疗功效的方法,该患者群体用约50mg至约200mg的剂量,例如约50mg至约100mg、约100mg至约200mg的剂量,以约50mg、约75mg、约100mg、约150mg或约200mg的剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)治疗,每个剂量每天施用两次(b.i.d.),例如每个剂量约每12小时施用,该方法包括确定与未用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如盐酸伊普可泮)治疗的患者群体相比,在没有肾脏复发的情况下实现部分肾应答的患者群体的百分比,从而评估治疗功效。

[0121] • 患者群体:通过适当的纳入/排除标准定义以反映目标LN群体。

[0122] • 在没有肾脏复发的情况下实现完全肾应答(CRR)的患者比例。CRR被定义为满足以下标准:

[0123] • 估计肾小球滤过率(eGFR) $\geq 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 或不少于基线值的85%,以及

[0124] • 24h尿蛋白与肌酐比率(UPCR) $\leq 0.5\text{g}/\text{g}$

[0125] • 在没有肾脏复发的情况下实现部分肾应答(PRR)的患者比例。PRR被定义为满足以下标准:

[0126] o 估计肾小球滤过率(eGFR) $\geq 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 或不少于基线值的80%,以及

[0127] o 24h UPCR(与基线相比)减少 $\geq 50\%$ 至 $< 1\text{g}/\text{g}$ (如果基线 $\geq 3\text{g}/\text{g}$, 则减少至 $< 3\text{g}/\text{g}$)

[0128] 两个24h UPCR值的平均值将用于推导CRR/PRR,两者均在各自研究访视前10天内收集。

[0129] • 已实现完全或部分肾应答(CRR或PRR)的患者的肾脏复发被客观定义为(Parikh等人2014Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis[作为狼疮肾炎患者中发生和进行性CKD的预测因素的肾脏复发].Clin J Am Soc Nephrol[美国肾脏病学会临床杂志]第279-84页;Yap等人2017Longterm Data on Disease Flares in Patients with Proliferative Lupus Nephritis in Recent Years[增殖性狼疮肾炎患者近年来疾病复发的长期数据].J Rheumatol[风湿病学杂志]第1375-1383页;Ayoub等人2019Commentary on the Current Guidelines for the Diagnosis of Lupus Nephritis Flare[狼疮肾炎复发诊断的现行指南评论].Curr Rheumatol Rep[当前风湿病学报告]第12页):

[0130] o 蛋白尿复发:UPCR(从FMV评估)增加到 $1\text{g}/\text{g}$ 以上(如果患者先前已实现CRR),或加倍到大于 $2\text{g}/\text{g}$ (如果患者先前已实现PRR但没有实现CRR)。

[0131] o 肾炎复发:与缓解期间的稳定水平相比,eGFR降低 $\geq 15\%$ 。

[0132] 实例

[0133] 通过以下实例和合成方案进一步说明本披露,这些实例和合成方案不应解释为将本披露的范围或精神限制于本文所述的特定程序。应当理解,提供这些实例来说明某些实

施例,并且本披露的范围不旨被其限制。应进一步理解,在不脱离本披露的精神和/或所附权利要求的范围的情况下,可以采用本领域技术人员自身可以想到的各种其他实施例、修改及其等效物。

[0134] 缩写列表

[0135]

AE	不良事件
b. i. d.	一日二次/每天两次
CNI	钙调磷酸酶抑制剂
CP	补体途径
CRF	病例报告/记录表格(纸质或电子)
EDC	电子数据采集
eGFR	估计的肾小球滤过率
i. v.	静脉内
IN	研究人员通知
IVH	血管内溶血
LDH	乳酸脱氢酶
MAVE	重大不良血管事件
mg	毫克
mL	毫升
p. o.	口服
PD	药效动力学
PK	药代动力学
PT	凝血酶原时间
QD	每天一次
RBC	红细胞
SAE	严重不良事件
ULN	正常上限
UPCR	尿蛋白/肌酐比率
WBC	白细胞

[0136] 专业术语

[0137]

另外的治疗	如方案中所述可能在临床试验期间使用但不作为试验用药品的药品(例如,任何背景治疗)
评估	用于生成研究所需数据的程序
生物样品	生物样本,包括例如从研究参与者采集的血液(血浆、血清)、唾液、组织、尿液、粪便等
群组	满足某些标准并通常同时治疗的参与者的特定组
对照药物	用作对照药物的研究药物(活性成分或安慰剂),以减少评估偏倚、保持研究药物的盲态、评估内部研究的有效性和/或评价研究药物的比较性效应

[0138]

剂量	在一个时间单位内给予参与者的研究治疗剂量(例如 100 mg 每天一次、75 mg 每天两次)
电子数据采集 (EDC)	电子数据采集 (EDC) 是使用数据收集系统 (如基于 Web 的应用, 交互式语音应答系统和临床实验室接口) 以电子方式获取临床研究数据。EDC 包括电子病例报告表 (eCRF) 的使用, 电子病历表用于采集从护理时使用的纸质来源表格抄录的数据
临床试验结束	临床试验结束定义为最后一名参与者的最后一次访视或在如由方案定义的稍后时间点
入组	参与者进入研究的点/时间, 此时必须获得知情同意
待估变量	治疗效果的精确描述, 反映了试验目的所提出的临床问题。它在人群层面总结了相同患者在比较的不同治疗条件下的结局。待估变量的属性包括群体、变量(或终点) 和关注治疗, 以及如何处理其余并发事件的规范和变量的人群层面总结。
健康志愿者	没有已知的重大健康问题且自愿作为研究参与者的人
并发事件	治疗开始后发生的影响与关注临床问题相关联的测量结果的解释或存在的事件。
研究药物/治疗	研究中正在测试其特性的药物
药物编号	试剂盒标签上的唯一标识符
错误随机化的参与者	错误随机化的参与者是指不具备随机化资格且未接受研究治疗但因疏忽被随机化至研究中的参与者
其他治疗	研究实施期间可能需要/允许的治疗 (即伴随或挽救治疗)
部分	用于评价特定目的或含有不同群体的研究的细分。例如, 一项研究可能含有单剂量部分和多剂量部分, 或在患有已确立疾病的参与者中和在患有新诊断疾病的参与者中的部分
参与者	试验参与者 (可以是健康的志愿者或患者)
参与者编号	在签署知情同意书时分配给每名参与者的唯一编号。此编号是参与者的明确唯一标识符, 并且应用于在整个研究期间针对所收集的所有数据、样品标签等识别参与者。

[0139]

时期	方案中描述的试验设计的细分（例如筛选、治疗、随访）。时期定义研究阶段，并且将在临床试验数据库设置并最终在分析中使用
个人数据	研究者收集的参与者信息，经过编码并传输给诺华股份有限公司，以用于临床试验。此数据包括参与者身份识别信息、研究信息和生物样品。
参与者提前出组	在计划完成所有研究药物的施用和/或评估之前，参与者从研究中退出的点/时间；此时，所有研究药物的施用都已停止，并且没有进一步的评估计划
随机化编号	分配给每名随机化参与者的唯一标识符
筛选失败	参与者不符合参与研究所需的一项或多项标准
源数据/文件	源数据是指初始记录、文件或数据所在的主要位置。数据源可以是数据库、数据集、电子表格、或甚至是硬编码的数据，如纸质或电子来源（eSource）
临床试验开始	临床试验的开始定义为第一名参与者签署知情同意书
研究治疗	作为所需研究程序的一部分向研究参与者施用的任何药物或药物组合或干预；包括研究药物、对照或背景疗法
研究治疗终止	当参与者出于任何原因在规定的研究治疗完成日期（如有）之前永久停止服用任何研究药物时；可能是也可能不是研究终止的时间点/时间
治疗组 (arm/group)	治疗组定义剂量和方案或组合，并且可能由 1 个或多个群组组成。
关注治疗	关注治疗和将进行比较的替代性治疗（如适用）。这些可能是单独的干预、并行施用的干预组合，例如作为护理标准的附加治疗，或可能由涉及复杂干预顺序的总体方案组成。这是用于描述相关的关注临床问题的关注治疗，该关注治疗可能与或可能不与研究治疗相同。
变量（或终点）	为解决临床问题所需的针对每名参与者获得的变量（或终点）。变量的规范可能包括参与者是否经历并发事件。
撤销研究同意 (WoC)	只有当参与者不想再参与研究并且不允许对个人数据进行任何进一步收集时，才会发生从研究撤回同意

[0140] 实例1. 一项适应性、随机、双盲、剂量探索、平行组、安慰剂对照、多中心2期试验，以评估LNP023与标准护理组合在使用和不使用口服皮质类固醇的情况下在患有活动性狼疮肾炎III-IV, +/-V类的患者中的功效、安全性和耐受性

[0141] 目的

[0142] 这项两部分研究的总体目的是评估除MMF/MPS免疫抑制治疗外,伊普可泮(LNP023)与皮质类固醇剂量逐渐减少方案的组合和作为其替代方案在患有活动性LN(ISN/RPSIII或IV类,具有或不具有共存的V类特征)的患者中的功效、安全性和耐受性。

[0143] 首先将评估伊普可泮在概念验证部分中以b.i.d.200mg的剂量作为SoC(皮质类固醇剂量逐渐减少+MMF/MPS)的附加治疗是否能诱导与SoC相比诱导临床上有意义的完全肾应答(CRR)增加和蛋白尿减少(第1部分)。在此概念验证部分收集的数据将决定是否开始研究的第2部分,其中将评估作为皮质类固醇的替代方案的在SoC的基础上b.i.d.50mg的较低剂量以及用b.i.d.200mg的先前测试剂量的伊普可泮,因为LN患者将受益于有效的无类固醇疗法。

[0144] 主要目标和终点

[0145] 主要目标是:

[0146] 考虑了四种治疗方案:

[0147] (a) 伊普可泮200mg+皮质类固醇剂量逐渐减少+MMF/MPS (“伊普可泮200mg+类固醇”)

[0148] (b) 伊普可泮50mg+皮质类固醇剂量逐渐减少+MMF/MPS (“伊普可泮50mg+类固醇”)

[0149] (c) 伊普可泮200mg+无皮质类固醇剂量逐渐减少+MMF/MPS (“单独伊普可泮200mg”)

[0150] (d) 无伊普可泮+皮质类固醇剂量逐渐减少+MMF/MPS (“单独类固醇”)

[0151] 第1部分:

[0152] i) 评估与(d) “单独类固醇”相比,接受治疗(a) “伊普可泮200mg+类固醇”、在第24周实现完全肾应答(CRR)的患者比例

[0153] 第2部分*:

[0154] ii) 评估与(d) “单独类固醇”相比,接受治疗(b) “伊普可泮50mg+类固醇”、在第24周实现完全肾应答(CRR)的患者比例

[0155] iii) 评估与(d) “单独类固醇”相比,接受治疗(c) “单独伊普可泮200mg”、在第24周实现完全肾应答(CRR)的患者比例

[0156] *由于研究的自适应性,只有在第2部分开始时才进行比较(ii)和(iii)。

[0157] 次要目标:

[0158] 第1和2部分:

[0159] 评估以下的优越性:

[0160] (i) 与“单独类固醇”相比,治疗“伊普可泮200mg+类固醇”,以及

[0161] (ii) 与“单独类固醇”相比,治疗“伊普可泮50mg+类固醇”,以及

[0162] (iii) 与“单独类固醇”相比,治疗“单独伊普可泮200mg”

[0163] • 在第24周实现CRR或PRR

[0164] • 在第52周实现CRR

[0165] • 实现早期CRR

[0166] • 在第52周实现CRR或PRR率

[0167] • 在第24周实现24h UPCr改善至少25%

- [0168] • 在第24周与第52周之间降低肾脏复发的发生率
- [0169] • 在第24周和第52周减少肾和非肾适应证的皮质类固醇疗程(剂量超过平均20mg/天(泼尼松龙或等效物),持续超过10天)的频率
- [0170] • 在第24周和第52周FACIT疲劳得分与基线相比的变化
- [0171] • 在第24周和第52周SLEDAI-2K得分与基线相比的变化
- [0172] • 在第24周和第52周BILAG-2004得分与基线相比的变化
- [0173] • 评估与“单独类固醇”相比,接受“伊普可泮200mg+类固醇”、“伊普可泮50mg+类固醇”和“单独伊普可泮200mg”治疗52周的安全性和耐受性
- [0174] • 评估SoC(皮质类固醇渐减+MMF/MPS)基础上的伊普可泮在第24周减少蛋白尿的剂量暴露应答

[0175] 研究设计

[0176] 本研究是一项两部分、剂量探索、适应性、随机化、双盲、平行组、安慰剂对照的多中心研究,评估伊普可泮50mg b.i.d和200mg b.i.d与MMF/MPS组合用于治疗LN的功效、安全性和耐受性。(参见图1):

[0177] • 第1部分将评估使用伊普可泮200mg b.i.d.作为MMF/MPS加皮质类固醇剂量逐渐减少方案的附加疗法是否有效和安全。大约80名患者将以5:3比率随机分组到每个治疗组,以确保足够进行中期分析。第1部分包括可持续多达最高6周的筛选期。在大约所有入组患者完成第24周访视时,将进行预先指定的中期分析(IA)。IA的目的是评估伊普可泮200mg b.i.d.+MMF/MPS+皮质类固醇剂量逐渐减少相对于匹配的安慰剂+MMF/MPS+皮质类固醇剂量逐渐减少方案对完全肾应答(CRR)和通过UPCR值评估的蛋白尿减少的影响,两者均从两次24h尿液收集中确定。截至中期分析截止点的全部功效和安全性数据以及预先指定的IA的结果将决定研究第2部分的开始。对于第1部分,双盲治疗期将持续到第52周。

[0178] • 第2部分将在确认IA的阳性结果后开始。第2部分将评估(i)使用伊普可泮50mg b.i.d.作为MMF/MPS加皮质类固醇剂量逐渐减少方案的补充疗法是否有效和安全,以及(ii)使用伊普可泮200mg b.i.d.作为不使用皮质类固醇的MMF/MPS的补充疗法相对于伊普可泮匹配安慰剂+MMF/MPS+皮质类固醇剂量逐渐减少方案是否有效和安全。在确认资格标准后,大约160名患者将以3:7:6比率分别随机分组到三个治疗组中的一个,以确保足够进行主要分析中的所有比较。对照组中的主动治疗与第1部分相同,两部分的对照患者将在主要分析中合并,以获得更多数据。第2部分包括可持续多达最高6周的筛选期。对于第2部分,双盲治疗期将持续到多达第52周。

[0179] 研究设计基本原理

[0180] 本研究是一项两部分、适应性、剂量探索、随机、双盲、平行组、安慰剂对照的多中心研究,评估除霉酚酸酯(MMF)或霉酚酸钠(MPS)免疫抑制治疗外,伊普可泮与皮质类固醇的组合或作为其替代在患有活动性LN(ISN/RPS III或IV类,具有或不具有共存的V类特征)的患者中的功效和安全性。

[0181] 研究群体

[0182] 研究群体将包括240名随机参与者,这些参与者包括18岁或以上的LN男性和女性患者,在筛选前3个月内接受了肾活检,显示ISN/RPS III或IV类LN,具有或不具有共存的V类特征。如果自上次活检已过去超过3个月,则需要重复肾活检以验证LN是复发的主要原

因,并排除其他因素,如瘢痕形成、感染和药物毒性。入组本试验第1部分和第2部分的患者应具有活动性肾炎的证据,定义为UPCR(基于24h尿液收集) $\geq 1.5\text{g/g}$ (在2次单独或连续访视时确认),血尿试纸阳性(与月经或UTI无关),根据当地SoC需要使用基于MPA的免疫抑制方案进行治疗。

[0183] 纳入标准

[0184] 有资格纳入本研究的参与者必须满足所有以下标准。除非另有说明,否则以下所述的所有标准均用于第1部分和第2部分两者。

[0185] 1. 筛选时年龄为18岁或以上的成年男性和女性患者

[0186] 2. 必须在参与研究之前获得签署的知情同意书;患者应能够与研究进行良好的沟通,了解并遵守研究要求

[0187] 3. 筛选时ANA检测结果明确阳性,定义为ANA滴度 $\geq 1:80$ (基于HEp-2免疫荧光测定或等效的阳性酶免疫测定)和/或抗dsDNA阳性

[0188] 4. 筛选3个月内经活检证实的活动性狼疮肾炎,证明III或IV类狼疮肾炎,具有或不具有V类狼疮肾炎的共存特征。如果筛选3个月内未进行活检,则需要重复活检以验证LN是复发的主要原因。肾活检需要在筛选期内并在确认患者满足所有其他纳入/排除标准后进行

[0189] 5. 筛选时记录活动性肾病,需要开始用皮质类固醇与MMF/MPS组合治疗。活动性肾病的定义如下:

[0190] • 血尿试纸阳性(与月经或UTI无关)

[0191] • 蛋白尿(在筛选时和随机分组前确认)

[0192] • 筛选时:UPCR $\geq 1.5\text{g/g}$,从首次早晨排尿或24小时尿液收集中取样。

[0193] • 随机分组前:在随机分组前10天的窗口内,从两个单独日的24小时尿液收集中取样的UPCR $\geq 1.5\text{g/g}$

[0194] 6. eGFR $\geq 30\text{ml/min/1.73m}^2$ (使用CKD-EPI公式或修改的MDRD公式根据特定族群和当地实践指南计算eGFR)

[0195] 7. 在开始研究治疗之前,需要针对脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌感染的疫苗接种。如果患者先前未接种过疫苗,或者需要进行加强疫苗接种,则应按照当地法规在首次施用研究药物前至少2周接种疫苗。如果研究治疗预计早于疫苗接种后2周开始,应在疫苗接种后至少2周内给予预防性抗生素治疗。

[0196] 8. 如果可用并根据当地法规,应在第一次研究药物施用前至少2周给予针对流感嗜血杆菌感染的疫苗接种。如果研究治疗预计早于疫苗接种后2周开始,应在研究治疗开始时给予预防性抗生素治疗,并在疫苗接种后持续至少2周。

[0197] 9. 根据当地临床实践,所有患者在筛选时都应接受支持性护理,包括当地批准的最大日剂量或最大耐受剂量的抗疾药(例如羟氯喹)(除非禁忌)、ACEi或ARB的稳定剂量方案(根据研究者的判断)。在整个研究中剂量应保持稳定。狼疮肾炎的首次表现或复发。可以包括在先前使用环磷酰胺治疗后的LN复发的所有参与者。如果治疗医生认为,考虑到研究方案中使用的MMF(使用或不使用皮质类固醇)剂量,参与研究对患者具有潜在益处,则可能包括在MMF治疗后出现LN复发的参与者

[0198] 10. 根据当地SoC,所有参与者在随机分组之前必须接种COVID-19疫苗。参与者还

应根据当地SoC进行COVID-19测试。

[0199] 主要排除标准

[0200] 符合任何以下标准的参与者没有纳入此研究的资格。除非另有说明,否则以下所述的所有标准均用于第1部分和第2部分两者

[0201] 1. 研究者认为先前未能对MMF/MPS疗法应答的参与者将不包括在内。

[0202] 2. 在本研究计划治疗的3个月内用环磷酰胺进行诱导治疗;在筛选前的前3个月内用钙调磷酸酶抑制剂治疗

[0203] 3. 存在急进性肾小球肾炎(RPGN),如通过筛选前3个月内eGFR下降50%定义的。

[0204] 4. 肾活检显示间质纤维化/肾小管萎缩(IF/TA)或肾小球硬化超过50%,或研究者认为这排除了对免疫抑制疗法的可能应答。

[0205] 5. 在过去1年内曾用免疫抑制剂或其他免疫调节剂治疗的患者,其不被认为是狼疮肾炎治疗的标准护理

[0206] 6. 用全身性皮质类固醇(>5mg/天泼尼松或等效物)治疗SLE或LN以外的适应证(例如急性哮喘、炎性肠病)的参与者。

[0207] 7. 使用全身性皮质类固醇治疗SLE或LN的参与者如果在过去4周内平均服用泼尼松(或等效物)超过10 mg/天并且在过去1周内平均超过20mg/天,则将其排除

[0208] 8. 在入组前2周内(和入组时)接受总剂量超过1000mg当量的i.v.脉冲甲基泼尼松龙(累积剂量)

[0209] 9. 在筛选前1年内用以下中的任一种治疗:

[0210] • 氮芥、苯丁酸氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、依托泊苷、阿巴西普

[0211] • 用任何B细胞靶向疗法治疗

[0212] • 用生物研究药剂治疗

[0213] • 用白细胞介素-6靶向疗法治疗

[0214] 10. 当前具有活动性或潜伏性TB的临床、放射影像学或实验室证据的参与者;筛选后2年内有活动性TB史(即使经治疗);在研究者看来并且基于适当的评估,具有TB再激活的风险,从而妨碍了常规免疫抑制的使用

[0215] 研究治疗

[0216] 在第1部分中,研究参与者将被随机分组以接受伊普可泮200mg b.i.d.作为SoC(MMF/MPS+CS)的补充治疗。

[0217] 在第2部分中,研究参与者将被随机分组以接受(i) 50mg b.i.d.作为LN的SoC(MMF/MPS+CS)的补充治疗或(ii)伊普可泮200mg b.i.d.+MMF/MPS,不使用皮质类固醇。

[0218] 初始疗法

[0219] 用于初始疗法的MMF/MPS的推荐剂量如下:口服MMF 1.5-3g/天或口服MPS1080mg/天至2160mg/天。研究者应基于对可能预计的临床益处和副作用的考虑来确定个体参与者的适当起始剂量。然而,预计剂量将在第2周滴定至推荐剂量范围内的最大耐受剂量。在进入研究并确认资格时,患者应开始服用推荐剂量的MMF或MPS加伊普可泮/匹配安慰剂,并开始皮质类固醇剂量逐渐减少方案/匹配安慰剂。仅在出现毒性或不耐受的情况下并且根据研究者的判断,才允许减少MMF/MPS剂量。根据指南,在用MMF或MPS进行6个月的初始疗法后,MMF的剂量可以根据研究者的判断和/或当地SoC来减少或切换。

[0220] 在随机分组2周内和开始口服皮质类固醇剂量逐渐减少方案之前,向所有治疗组中的所有患者给予静脉内皮质类固醇,累积总剂量不超过1000mg i.v.甲基泼尼松龙或等效物。在入组前,允许口服皮质类固醇,其中在过去4周内泼尼松龙/泼尼松的剂量平均不超过10mg/天,或等效物(不包括先前的i.v.皮质类固醇剂量),并且在过去1周内平均不超过20mg/天。将在第1天开始口服皮质类固醇的强制剂量逐渐减少,起始剂量取决于体重,如表1所示。必须遵循预定义的指导性的皮质类固醇剂量逐渐减少方案(参见表1)。从第13周开始,所有参与者的口服皮质类固醇的目标剂量为每天2.5mg泼尼松龙/泼尼松等效物。

[0221] 维持疗法

[0222] 在初始治疗期结束后并且如果研究者确定,根据当地护理标准,MMF的剂量可以减少到1-2g/天(MPS减少到720-1440mg/天)。

[0223] 治疗持续时间

[0224] 第1部分和第2部分的计划持续时间为52周(每个部分)。由于不可接受的毒性(报告为AE)、疾病进展和/或由研究者或参与者决定,参与者可能提前中止治疗。

[0225] 治疗剂量和持续时间的基本原理

[0226] 该研究将首先研究与单独SoC相比,基于SoC的伊普可泮200mg b.i.d.的治疗效果(第1部分)。此剂量基于最不敏感的替代途径生物标记物(Wieslab测定)选择;它确保超过70%的个体中>90%的靶标抑制,如FIH试验CLNP023X2101确定的。在IgAN、C3G和PNH中的2期研究中进行了剂量范围探索,剂量为10至200mg b.i.d.之间。基于对关键生物标记物、功效和安全性终点的综合评估,选择200mg b.i.d.剂量,因为它显示出最大的治疗潜力:

[0227] • 在健康志愿者研究(CLNP023X2101和CLNP023X1102)中,以单次递增剂量(SAD, 10至400mg)和多次递增剂量(MAD, 10至200mg b.i.d.,持续2周)向102名受试者施用伊普可泮。结果显示,伊普可泮是良好耐受的,具有高溶解度,良好的渗透性以及快速吸收性。没有观察到导致研究药物中止的死亡、严重不良事件(SAE)或不良事件(AE)。

[0228] • PNH中正在进行的2期研究的初步数据显示,用伊普可泮200mg b.i.d.作为依库珠单抗补充疗法(CLNP023X2201)和作为单一疗法(CLNP023X2204)治疗的PNH患者具有临床相关益处:在没有输注红细胞(RBC)的情况下,大多数患者显示LDH水平降低,血红蛋白改善。这是通过控制血管内和血管外溶血来实现的。此外,在这两项研究中,伊普可泮总体上是安全的,耐受性良好。

[0229] • IgAN患者的正在进行的2期研究(CLNP023X2203)的中期分析结果显示,在90天伊普可泮对UPCR的剂量应答效应具有统计学显著性,这是本研究的主要终点。与安慰剂相比,200mg b.i.d.剂量观察到具有临床意义的UPCR降低和eGFR水平稳定/改善。伊普可泮显示出总体耐受性良好的安全性特征。

[0230] • C3G患者的2期研究(CLNP023X2202)的中期分析结果显示,这些患者也很好地耐受200mg b.i.d.伊普可泮治疗,并且该治疗与在12周时UPCR降低49%以及eGFR稳定相关。

[0231] 如果在第1部分中基于SoC伊普可泮200mg b.i.d.显示临床上有意义的作用(第24周在中期分析中或第52周在重复中期分析中评估),将在第2部分中探索基于SoC较低剂量50mg b.i.d.。上述剂量发现研究表明,50mg b.i.d.剂量可能位于关键生物标记物、UPCR和eGFR的剂量-暴露关系的动态范围内。与200mg b.i.d.剂量一起,50mg b.i.d.将提供狼疮肾炎的广泛剂量-暴露关系的信息。

[0232] 功效

[0233] • 完全肾应答 (CRR)

[0234] • 部分肾应答 (PRR)

[0235] • 通过尿蛋白与肌酐比率 (UPCR) 定量的蛋白尿

[0236] • 估计肾小球滤过率 (eGFR)

[0237] • 肾脏复发

[0238] • 不列颠群岛狼疮活动 (BILAG) 得分 (BILAG-2004)

[0239] • 系统性红斑狼疮疾病活动指数2000 (SLEDAI -2K)

[0240] • 慢性病疗法的功能评估-疲劳 (FACIT-疲劳)

[0241] • 皮质类固醇剂量

[0242] 等效物

[0243] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验就确定本文特别描述的特定实施例的许多等效物。这样的等效物旨在被涵盖于以下权利要求的范围内。

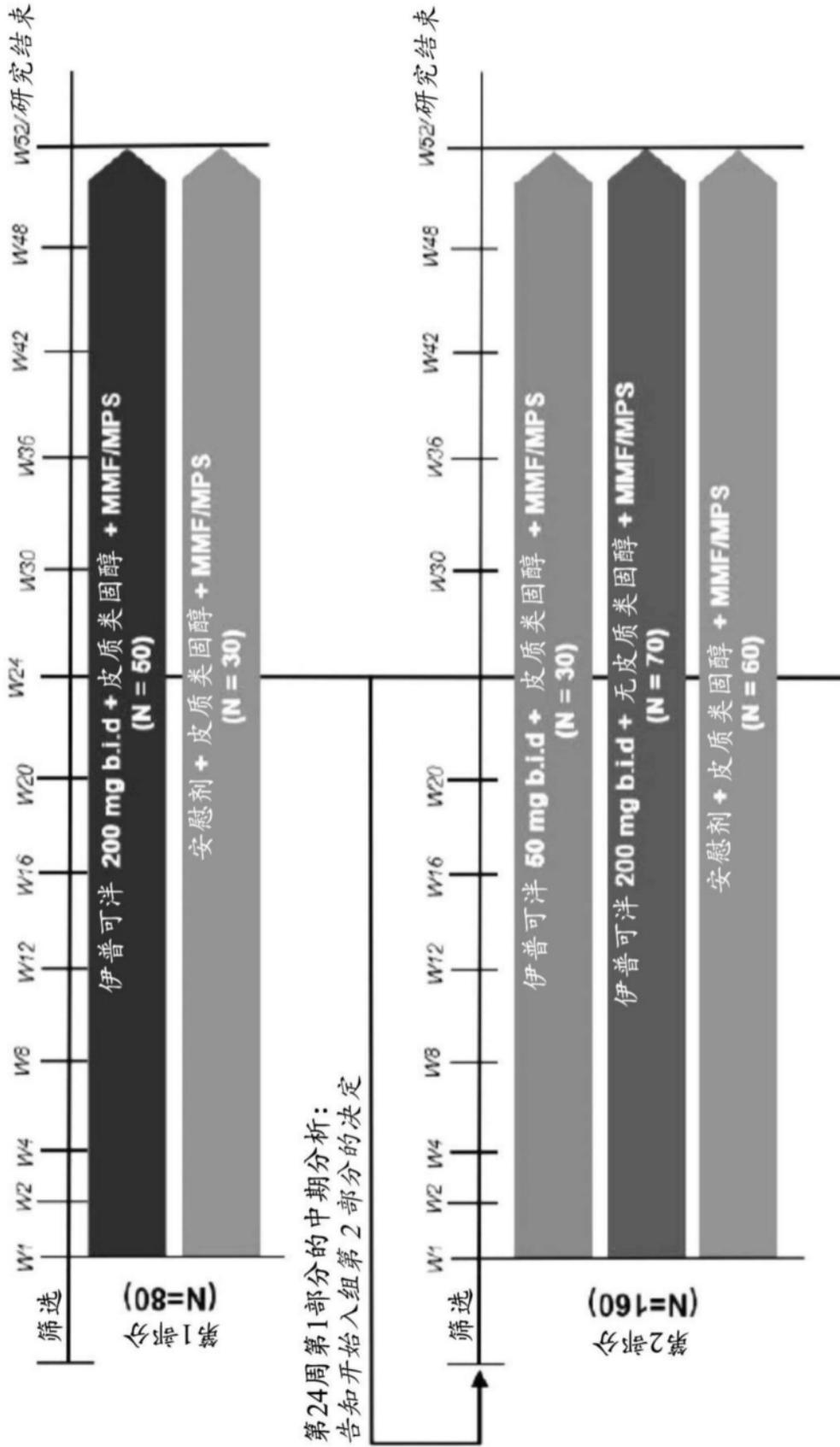


图1