



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I589299 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 01 日

- (21)申請案號：101137198 (22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 09 日
- (51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*  
*A61P19/02 (2006.01)* *A61P37/02 (2006.01)*
- (30)優先權：2011/10/11 美國 61/545,864  
 2012/07/20 歐洲專利局 12305889.3
- (71)申請人：再生元醫藥公司(美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)  
 美國  
 賽諾菲生物技術公司(法國) SANOFI BIOTECHNOLOGY (FR)  
 法國
- (72)發明人：傑森 馬丁 JASSON, MARTINE (FR)；馬克 凡娜莎 MARKS, VANESSA (GB)；  
 黃曉宏 HUANG, XIAOHONG (US)；雷丹 亞倫 RADIN, ALLEN (US)
- (74)代理人：黃慶源；陳彥希
- (56)參考文獻：

REGENERON, "Sanofi and Regeneron Report Positive Phase 2b Trial Results with Sarilumab in Rheumatoid Arthritis", SOURCE Regeneron Pharmaceuticals, Inc. News Provided by Acquire Media, 2011/8/18. 網址：<https://web.archive.org/web/20110818152737/http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=590869>.

Sanofi, "Evaluation of Sarilumab (SAR153191/REGN88) on Top of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients (RA-MOBILITY)", Updated: 2010/2/2.

Emery P et al., "IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial." Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1516-23.

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：2 共 60 頁

## (54)名稱

用於治療類風濕性關節炎之組成物及其使用方法

COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND METHODS OF USING SAME

## (57)摘要

本發明係提供使用專一與人類介白素-6 受體(hIL-6R)結合之抗體或其抗原結合片段及 DMARD 來治療並改善類風濕性關節炎癥狀之組成物及方法。

The present invention provides compositions and methods of treating and improving the symptoms of rheumatoid arthritis using an antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds human interleukin-6 receptor (hIL-6R) with a DMARD.

公告本
-----

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101137198

※申請日：101.10.9

※IPC 分類：

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

### 一、發明名稱：

用於治療類風濕性關節炎之組成物及其使用方法  
 COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF  
 RHEUMATOID ARTHRITIS AND METHODS OF  
 USING SAME

### 二、中文發明摘要：

本發明係提供使用專一與人類介白素-6 受體 (hIL-6R) 結合之抗體或其抗原結合片段及 DMARD 來治療並改善類風濕性關節炎癥狀之組成物及方法。

### 三、英文發明摘要：

The present invention provides compositions and methods of treating and improving the symptoms of rheumatoid arthritis using an antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds human interleukin-6 receptor (hIL-6R) with a DMARD.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為： 無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於類風濕性關節炎之治療性治療領域。更特言之，本發明係關於介白素-受體(IL-6R)拮抗劑，例如抗-IL-6R 抗體與疾病修飾抗風濕藥物之組合於治療類風濕性關節炎之用途。

### 【先前技術】

預估在北美及歐洲中約有 0.5%至 1%的成年人患有類風濕性關節炎(RA)。罹患 RA 的女性為男性的二倍且在 40 歲以上的婦女中發生率最高。

RA 之特徵為在多處關節中持續的滑膜炎及軟骨和骨骼進行性破壞。此疾病的標記為典型涉及手和腳之小關節的對稱性多關節炎。發炎過程亦可能以其他器官為目標，典型地為骨髓(貧血)、眼睛(鞏膜炎、表層鞏膜炎)、肺(間質性肺炎、肋膜炎)、心臟(心包膜炎)和皮膚(結節、白細胞破碎性血管炎)。全身性發炎其特徵為試驗室檢驗異常，例如貧血、升高的紅血球沉降速率、纖維蛋白原及 C-反應蛋白(CRP)以及疲勞、體重減輕、受影響的關節區域肌肉萎縮之臨床癥狀。多株高效價的類風濕性因子及抗環瓜胺酸胜肽(抗-CCP)抗體的存在提供了免疫失調的證據。已估計 65%至 70%的 RA 病患具有導致關節破壞、失能及提早死亡之進行性疾病。

在本項技術中需要用於改善 RA 相關癥狀之改良的治療療法。

**【發明內容】**

本揭示文係於有此需要之對象中提供治療類風濕性關節炎之方法。此方法包括將一有效量之沙瑞單抗(sarilumab) (SAR153191)及一來氟米特(leflunomide)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)和羥氯奎寧(hydroxychloroquine)組成之群的成員投予至該對象。在特定的具體例中，該對象先前藉由投予 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療類風濕性關節炎為無效。特言之，此對象可為經 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療至少三個月或對 TNF- $\alpha$  拮抗劑無耐受性。TNF- $\alpha$  拮抗劑可為依那西普(etanercept)、英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)或舍妥利珠單抗(certolizumab)。在其他的具體例中，該對象先前經由投予甲胺蝶呤(methotrexate)治療類風濕性關節炎為無效。

沙瑞單抗(sarilumab)可以每週 50 至 150 毫克或每兩週 100 至 200 毫克來給藥。

在特定的具體例中，係將沙瑞單抗(sarilumab)和來氟米特(leflunomide)投予至該對象。來氟米特可經口給藥。來氟米特亦可以每天 10 至 20 毫克投予至該對象。

在其他的特定的具體例中，係將沙瑞單抗和柳氮磺吡啶投予至該對象。柳氮磺吡啶可經口給藥。柳氮磺吡啶亦可以每天 1000 至 3000 毫克投予至該對象。

在其他的特定的具體例中，係將沙瑞單抗和羥氯奎寧投予至該對象。羥氯奎寧可經口給藥。羥氯奎寧亦可

以每天 200 至 400 毫克投予至該對象。

在某些具體例中，在治療 12 週後就美國風濕病學院核心組合疾病指數，係達到 20%或 50%改善之治療結果。在其他的具體例中，在治療 24 週後就美國風濕病學會核心疾病指數，係達到 20%、50%或 70%改善之治療結果。

在某些具體例中，在治療 12 週後，該對象達到比治療前更低的疾病活動度積分之治療結果。在 12 週時疾病活動度積分可能低於或等於 2.6。疾病活動度積分在開始治療至 12 週間可減少 1.2 以上。在 12 週時疾病活動度積分可能低於或等於 3.2。疾病活動度積分在開始治療至 12 週間可減少 0.6 以上。在 12 週疾病活動度積分可能低於或等於 5.1。

在某些具體例中，在治療 24 週後，該對象達到比治療前更低的疾病活動度積分之治療結果。在 24 週時疾病活動度積分可能低於或等於 2.6。疾病活動度積分在開始治療至 12 週間可減少 1.2 以上。在 24 週時疾病活動度積分可能低於或等於 3.2。疾病活動度積分在開始治療至 24 週間可減少 0.6 以上。在 12 週疾病活動度積分可能低於或等於 5.1。

本揭示文亦於有此需要之對象中提供治療類風濕性關節炎之方法，其包括將一有效量之沙瑞單抗和甲胺蝶呤投予至該對象，其中該對象先前藉由投予抗-TNF- $\alpha$ 治療劑治療類風濕性關節炎為無效的。在特定的具體例

中，該對象先前藉由投予甲胺蝶呤治療類風濕性關節炎為無效的。甲胺蝶呤可以每週 10 至 25 毫克投予至該對象。

在特定的具體例中，該對象為哺乳動物。該哺乳動物可為人類。在特定的具體例中，該人類為亞洲或大洋洲之後裔。亞洲或大洋洲之後裔可每週投予 6 至 25 毫克甲胺蝶呤。

在特定的具體例中，該對象先前藉由投予 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療類風濕性關節炎為無效的。特言之，此對象可為經 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療至少三個月或對 TNF- $\alpha$  拮抗劑無耐受性。TNF- $\alpha$  拮抗劑可為依那西普、英夫利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗或舍妥利珠單抗。在其他的具體例中，該對象先前經由投予甲胺蝶呤 (methotrexate) 治療類風濕性關節炎為無效的。

沙瑞單抗 (sarilumab) 可以每星期 50 至 150 毫克或每二星期 100 至 200 毫克來給藥。

在某些具體例中，在治療 12 週後就美國風濕病學會核心疾病指數，達到 20% 或 50% 改善之治療結果。在其他的具體例中，在治療 24 週後就美國風濕病學會核心疾病指數，達到 20%、50% 或 70% 改善之治療結果。

在某些具體例中，在治療 12 週後，該對象達到比治療前更低的疾病活動度積分之治療結果。在 12 週時疾病活動度積分可能低於或等於 2.6。疾病活動度積分在開始治療至 12 週間可減少 1.2 以上。在 12 週時疾病



活動度積分可能低於或等於 3.2。疾病活動度積分在開始治療至 12 週間可減少 0.6 以上。在 12 週時疾病活動度積分可能低於或等於 5.1。

在某些具體例中，在治療 24 週後，該對象達到比治療前更低的疾病活動度積分之治療結果。在 24 週時疾病活動度積分可能低於或等於 2.6。疾病活動度積分在開始治療至 12 週間可減少 1.2 以上。在 24 週時疾病活動度積分可能低於或等於 3.2。疾病活動度積分在開始治療至 24 週間可減少 0.6 以上。在 24 週時疾病活動度積分可能低於或等於 5.1。

本揭示文係提供一醫藥組成物，其包括一有效量之沙瑞單抗和一來氟米特、柳氮磺吡啶和羥氯奎寧組成之群的成員。沙瑞單抗可以每劑 50 至 150 毫克或每劑 100 至 200 毫克存在。

在特定的具體例中，此組成物係包括沙瑞單抗和來氟米特。來氟米特可以口服劑型存在。來氟米特可以每劑量 10 至 20 毫克存在於組成物中。

在其他特定的具體例中，此組成物係包括沙瑞單抗和柳氮磺吡啶。柳氮磺吡啶可以口服劑型存在。柳氮磺吡啶可存在於組成物中以每天 1000 至 3000 毫克給藥至對象中。

在其他特定的具體例中，此組成物係包括沙瑞單抗和羥氯奎寧。羥氯奎寧可以口服劑型存在。羥氯奎寧可存在於組成物中以每天 200 至 400 毫克給藥至對象中。

本發明具體例之實例係出列如下：

具體例 1：一種於有此需要之對象中治療類風濕性關節炎之方法，其包括將一有效量之沙瑞單抗(SAR153191)和一來氟米特、柳氮磺吡啶和羥氯奎寧組成之群的成員投予至該對象。

具體例 2：如具體例 1 之方法，其中該對象先前經由投予 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療類風濕性關節炎為無效。

具體例 3：如具體例 2 之方法，其中該 TNF- $\alpha$  拮抗劑為生物性抗-TNF- $\alpha$  拮抗劑。

具體例 4：如具體例 2 或 3 之方法，其中該對象係經 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療至少三個月。

具體例 5：如具體例 2 或 3 之方法，其中該對象對 TNF- $\alpha$  拮抗劑無耐受性。

具體例 6：如具體例 2 或 3 之方法，其中該 TNF- $\alpha$  拮抗劑係由依那西普、英夫利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗或舍妥利珠單抗組成之群中選出。

具體例 7：如具體例 2 或 3 之方法，其中該對象先前經由投予甲胺蝶呤治療類風濕性關節炎為無效。

具體例 8：如具體例 1 之方法，其中沙瑞單抗係以每週 50 至 150 毫克來給藥。

具體例 9：如具體例 1 之方法，其中沙瑞單抗係以每兩週 100 至 200 毫克來給藥。

具體例 10：如具體例 1 之方法，其中係將沙瑞單抗和來氟米特投予至該對象。

具體例 11：如具體例 10 之方法，其中來氟米特係以經口給藥。

具體例 12：如具體例 10 之方法，其中來氟米特係以每天 10 至 20 毫克投予至該對象。

具體例 13：如具體例 1 之方法，其中係將沙瑞單抗和柳氮磺吡啶投予至該對象。

具體例 14：如具體例 13 之方法，其中柳氮磺吡啶係以經口給藥。

具體例 15：如具體例 13 之方法，其中柳氮磺吡啶係以每天 1000 至 3000 毫克投予至該對象。

具體例 16：如具體例 1 之方法，其中係將沙瑞單抗和羥氯奎寧投予至該對象。

具體例 17：如具體例 16 之方法，其中羥氯奎寧係以經口給藥。

具體例 18：如具體例 16 之方法，其中羥氯奎寧係以每天 200 至 400 毫克投予至該對象。

具體例 19：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中該對象在治療 12 週後就美國風濕病學院核心組合疾病指數，係達到 20%改善。

具體例 20：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中該對象在治療 12 週後就美國風濕病學院核心組合疾病指數，係達到 50%改善。

具體例 21：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中該對象在治療 24 週後就美國風濕病學會核心組合疾病指

數，係達到 20%改善。

具體例 22：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中該對象在治療 24 週後就美國風濕病學會核心組合疾病指數，係達到 50%改善。

具體例 23：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中該對象在治療 24 週後就美國風濕病學會核心組合疾病指數，係達到 70%改善。

具體例 24：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中在治療 12 週後，該對象達到比治療前更低的疾病活動度積分。

具體例 25：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中在 12 週時該疾病活動度積分係低於或等於 2.6。

具體例 26：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中該疾病活動度積分在開始治療至 12 週之間減少了 1.2 以上。

具體例 27：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中在 12 週時該疾病活動度積分係低於或等於 3.2。

具體例 28：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中該疾病活動度積分在開始治療至 12 週之間減少了 0.6 以上。

具體例 29：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中在 12 週時該疾病活動度積分係低於或等於 5.1。

具體例 30：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中在治療 24 週後，該對象達到比治療前更低的疾病活動度積分。

具體例 31：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中在 24

週時該疾病活動度積分係低於或等於 2.6。

具體例 32：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中該疾病活動度積分在開始治療至 24 週之間減少了 1.2 以上。

具體例 33：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中在 24 週時該疾病活動度積分係低於或等於 3.2。

具體例 34：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中該疾病活動度積分在開始治療至 24 週之間減少了 0.6 以上。

具體例 35：如具體例 1-18 任一項中之方法，其中在 24 週時該疾病活動度積分係低於或等於 5.1。

具體例 36：一種於有此需要之對象中治療類風濕性關節炎之方法，其包括將一有效量之沙瑞單抗和甲胺蝶呤投予至該對象，其中該對象先前經由投予抗-TNF- $\alpha$  拮抗劑治療類風濕性關節炎為無效的。

具體例 37：如具體例 36 之方法，其中其中該對象先前經由投予甲胺蝶呤治療類風濕性關節炎為無效的。

具體例 38：如具體例 36 之方法，其中甲胺蝶呤係以每週 10 至 25 毫克投予至該對象。

具體例 39：如具體例 36 之方法，其中該對象為哺乳動物。

具體例 40：如具體例 37 之方法，其中該哺乳動物為人類。

具體例 41：如具體例 38 之方法，其中該人類為亞洲或大洋洲後裔。

具體例 42：如具體例 39 之方法，其中係每週將 6 至 25

毫克的甲胺蝶呤投予至此亞洲或大洋洲後裔之人類。

具體例 43: 如具體例 36 之方法, 其中該對象係經 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療至少三個月。

具體例 44: 如具體例 36 之方法, 其中該對象對於 TNF- $\alpha$  拮抗劑無耐受性。

具體例 45: 如具體例 36-44 任一項中之方法, 其中該 TNF- $\alpha$  拮抗劑為生物性抗-TNF- $\alpha$  拮抗劑。

具體例 46: 如具體例 44 之方法, 其中該 TNF- $\alpha$  拮抗劑係由依那西普、英夫利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗或舍妥利珠單抗組成之群中選出。

具體例 47: 如具體例 36 之方法, 其中沙瑞單抗係以每週 50 至 150 毫克來給藥。

具體例 48: 如具體例 36 之方法, 其中沙瑞單抗係以每兩週 100 至 200 毫克來給藥。

具體例 49: 如具體例 36-48 任一項中之方法, 其中該對象在治療 12 週後就美國風濕病學會核心組合疾病指數, 係達到 20% 改善。

具體例 50: 如具體例 36-48 任一項中之方法, 其中該對象在治療 12 週後就美國風濕病學會核心組合疾病指數, 係達到 50% 改善。

具體例 51: 如具體例 36-48 任一項中之方法, 其中該對象在治療 24 週後就美國風濕病學會核心組合疾病指數, 係達到 20% 改善。

具體例 52: 如具體例 36-48 任一項中之方法, 其中該對

象在治療 24 週後就美國風濕病學會核心組合疾病指數，係達到 50%改善。

具體例 53：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中該對象在治療 2 週後就美國風濕病學會核心組合疾病指數，係達到 70%改善。

具體例 54：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中在治療 12 週後，該對象達到比治療前更低的疾病活動度積分。

具體例 55：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中在 12 週時該疾病活動度積分係低於或等於 2.6。

具體例 56：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中該疾病活動度積分在開始治療至 12 週之間減少了 1.2 以上。

具體例 57：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中在 12 週時該疾病活動度積分係低於或等於 3.2。

具體例 58：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中該疾病活動度積分在開始治療至 12 週之間減少了 0.6 以上。

具體例 59：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中在 12 週時該疾病活動度積分係低於或等於 5.1。

具體例 60：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中在治療 24 週後，該對象達到比治療前更低的疾病活動度積分。

具體例 61：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中在 24 週時該疾病活動度積分係低於或等於 2.6。

具體例 62：如具體例 36-48 任一項中之方法，其中該疾

病活動度積分在開始治療至 24 週之間減少了 1.2 以上。  
具體例 63：如具體例 34-45 任一項中之方法，其中在 24 週時該疾病活動度積分係低於或等於 3.2。

具體例 64：如具體例 34-45 任一項中之方法，其中該疾病活動度積分在開始治療至 24 週之間減少了 0.6 以上。

具體例 65：如具體例 34-45 任一項中之方法，其中在 24 週時該疾病活動度積分係低於或等於 5.1。

具體例 66：一種醫藥組成物，其包括一有效量之沙瑞單抗和一來氟米特、柳氮磺吡啶和羥氯奎寧組成之群的成員。

#### 詳細說明

本揭示文係提供醫藥組成物及使用這些醫藥組成物供治療類風濕性關節炎(RA)和改善至少一種 RA 癥狀之方法。這些組成物包括至少一種專一與人類介白素-6 受體結合之抗體及至少一種疾病修飾抗風濕藥物 (DMARD)。

#### 抗-hIL-6R 抗體

本揭示文係包括包含將專一與 hIL-6R 結合之人類抗體或其抗原結合片段投予至病患之方法。如文中所用，術語「hIL-6R」係指專一與人類介白素-6(IL-6)結合之人類細胞激素受體。在特定的具體例中，投予至病患的抗體係專一與 hIL-6R 之胞外區結合。hIL-6R 之胞



外區係如 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列所示。

除非有特別指出，否則術語「抗體」，如文中所用，應了解係涵蓋包括二條免疫球蛋白重鏈和二條免疫球蛋白輕鏈之抗體分子(亦即，「完整抗體分子」)以及其抗原結合片段。術語抗體之「抗原結合部分」、抗體之「抗原結合片段」及其類似術語，如文中所用，係包括專一性與抗原結合而形成一複合物之任何自然生成的、可由酵素取得的、合成的或基因工程的多肽或糖蛋白。抗體之抗原結合片段可使用任何適合的標準技術，例如蛋白質水解消化作用或涉及編碼抗體可變區和(視需要)恆定區之 DNA 操作和表現的重組基因工程技術，衍生自例如完整的抗體分子。此 DNA 為已知的及/或可容易地從例如市面來源、DNA 資料庫(包括，例如取得噬菌體-抗體資料庫)取得或可合成的。此 DNA 可用化學方法或藉由使用分子生物技術，例如將一或多個可變及/或恆定區排列成適合的組態，或導入密碼子，產生半胱胺酸殘基、修飾、增添或刪除胺基酸等來定序和操作。

抗原結合片段之非限定實例包括：(i) Fab 片段；(ii) F(ab')<sub>2</sub> 片段；(iii) Fd 片段；(iv) Fv 片段；(v) 單鏈 Fv (scFv) 分子；(vi) dAb 片段；和 (vii) 由模擬抗體高變區之胺基酸殘基所組成的最小識別單位(例如分離的互補決定區 (CDR))。其他的工程化分子，例如雙抗體、三抗體和微型抗體亦涵蓋在文中所用的「抗原結合片段」詞語中。

抗體之抗原結合片段典型地應包括至少一可變

區。可變區可為任何大小或胺基酸組成，且一般應包括至少一個與一或多個架構序列相鄰或在框架內之 CDR。在具有  $V_L$  區與  $V_H$  區相連的抗原結合片段中， $V_H$  和  $V_L$  區可彼此相互位於任何適合的排列。例如，可變區可為二聚性並含有  $V_H-V_H$ 、 $V_H-V_L$  或  $V_L-V_L$  二聚體。另外，抗體之抗原結合片段可含有單體  $V_H$  或  $V_L$  區。

在特定的具體例中，抗體之抗原結合片段可含有至少一非共價性與至少一恆定區連接的可變區。可在本發明之抗體的抗原結合片段中發現的可變區和恆定區之非限定、示例性組態係包括：(i)  $V_H-C_{H1}$ ；(ii)  $V_H-C_{H2}$ ；(iii)  $V_H-C_{H3}$ ；(iv)  $V_H-C_{H1}-C_{H2}$ ；(v)  $V_H-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$ ；(vi)  $V_H-C_{H2}-C_{H3}$ ；(vii)  $V_H-C_L$ ；(viii)  $V_L-C_{H1}$ ；(ix)  $V_L-C_{H2}$ ；(x)  $V_L-C_{H3}$ ；(xi)  $V_L-C_{H1}-C_{H2}$ ；(xii)  $V_L-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$ ；(xiii)  $V_L-C_{H2}-C_{H3}$ ；及(xiv)  $V_L-C_L$ 。在任何的可變區和恆定區之組態中，包括上列的任何示例性組態，可變區和恆定區可直接相互連接或可藉由全部或部分絞鏈區或連接區相連結。絞鏈區可由至少 2 個(例如 5、10、15、20、40、60 或更多個)胺基酸所組成，其係在單一多肽分子之相鄰的可變區及/或恆定區間產生一柔性或半柔性鍵聯。再者，本發明之抗體的抗原結合片段可包括一相互以非共價相連接或與一或多個單體  $V_H$  或  $V_L$  區連接(例如以雙硫鍵)之上列任何可變區和恆定區組態的同源二聚體或異源二聚體(或其他多聚體)。

術語「專一結合」係指抗體或其抗原結合片段與抗原形成一在生理條件下相當穩定的複合物。專一結合其特徵可為至少約  $1 \times 10^{-6}$  M 或更小的解離常數。在其他的具體例中，解離常數為至少約  $1 \times 10^{-7}$  M、 $1 \times 10^{-8}$  M 或  $1 \times 10^{-9}$  M。測定二種分子是否為專一結合之方法已為本項技術所熟知並包括，例如平衡透析、表面電漿共振及其類似方法。

如同完整的抗體分子，抗原結合片段可為單專一性或多專一性(例如，雙專一性)。多專一性抗體之抗原結合片段典型地將包括至少二個不同的可變區，其中各可變區能專一與個別的抗原或相同抗原上的不同表位結合。任何多專一性抗體形式，包括文中所揭示的示例性雙專一性抗體形式，可使用本項技術中可取得的習用技術調整，用於本發明內文中之抗體的抗原結合片段。

在特定的具體例中，用於本發明方法之抗體或抗體片段可為多專一性抗體，其可對一目標多肽之不同表位具專一性，或可含有對一個以上的目標多肽具專一性之抗原結合區。可用於本發明內文中之示例性雙專一性抗體形式係涉及使用第一免疫球蛋白(Ig) C<sub>H3</sub> 區和第二 Ig C<sub>H3</sub> 區，其中該第一和第二 Ig C<sub>H3</sub> 區彼此至少有一個胺基酸不同，且相較於無胺基酸差異之雙專一性抗體，其中至少一個胺基酸的差異降低了雙專一性抗體與 A 蛋白之結合。在一具體例中，第一 Ig C<sub>H3</sub> 區係與 A 蛋白結合而第二區係含有減少和破壞 A 蛋白結合之突變，例如

H95R 修飾(IMG T exon 編號; EU 編號為 H435R)。第二  $C_{H3}$  可進一步包括 Y96F 修飾(IMG T; EU 為 Y436F)。可在第二  $C_{H3}$  內發現的其他修飾包括: 在 IgG1 抗體之情況下為 D16E、L18M、N44S、K52N、V57M 和 V82I(IMG T; EU 為 D356E、L358M、N384S、K392N、V397M 和 V422I); 在 IgG2 抗體之情況下為 N44S、K52N 和 V82I(IMG T; EU 為 N384S、K392N 和 V422I by); 以及在 IgG4 抗體之情況下為 Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q 和 V82I(IMG T; EU 為 Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q 和 V422I)。上述雙專一性抗體形式上的變異係涵蓋在本發明之範圍內。

在其他特定的具體例中，該抗體為沙瑞單抗(SAR153191)。沙瑞單抗之重鏈可變區係如 SEQ ID NO: 2 所示。

沙瑞單抗之輕鏈可變區係如下 SEQ ID NO: 3 所示。

「中和」或「阻斷」抗體，如文中所用，希望係指抗體與 hIL-6R 結合造成了 hIL-6 生物活性之抑制。此 hIL-6 生物活性之抑制可藉由測量一或多個本項技術中已知的 hIL-6 生物活性之指標來評估，例如 hIL-6-引發的細胞活化以及 hIL-6 與 hIL-6R 結合(參見下面實例)。

文中所揭示的全人類抗-IL-6R 抗體，相較於對應的胚原系列，可在重鏈和輕鏈可變區之架構及/或 CDR 區中包括一或多個胺基酸取代、插入或刪除。此突變可藉

由將文中所揭示的胺基酸序列與來自例如公開的抗體序列資料庫之胚原序列相比較，而容易地確定。本發明包括衍生自任何文中所揭示的胺基酸序列之抗體和其抗原結合片段，其中在一或多個架構及/或 CDR 區內的一或多個胺基酸係回復突變成對應的胚原殘基或對應的胚原殘基之保留性胺基酸取代(天然或非天然)(此等序列改變在文中係指「胚原回復突變」)。本項技術之一般技術者，由文中所揭示的重鏈和輕鏈可變區序列開始，可容易地製造許多包括一或多個個別的胚原回復突變或其組合之抗體和抗原結合片段。在特定的具體例中，VH 及/或 VL 區內的所有架構及/或 CDR 殘基係突變回復成胚原序列。在其他的具體例中，僅特定的殘基突變回復成胚原序列，例如僅在 FR1 之前 8 個胺基酸內或 FR4 之最後 8 個胺基酸內發現突變的殘基，或僅在 CDR1、CDR2 或 CDR3 內發現突變的殘基。再則，本發明之抗體可在架構及/或 CDR 區內含有任何二或多個胚原回復突變之組合，亦即其中特定的個別殘基係突變回復成胚原序列，同時與胚原序列不同的特定其他殘基則維持原樣。一旦獲得後，含有一或多個胚原回復突變之抗體和抗原結合片段可容易地進行一或多個所欲性質的試驗，例如改良的結合專一性、增加的結合親和力、改良或增進的拮抗或激動生物性質(視情況而定)、減低的免疫原性等。以此通用方法所得到的抗體和抗原結合片段係涵蓋在本發明中。

術語「表位」係指與稱為互補位(paratope)的抗體分子之可變區內特定抗原結合位置相互作用的抗原決定部位。單一抗原可具有一個以上的表位。表位可為構象或線性表位。構象表位係由來自線性多肽鏈之不同片段的部分並列胺基酸所產生。線性表位則由多肽鏈中相鄰的胺基酸殘基所產生。在特定的情況下，表位可在抗原上包括醣類基團、磷醯基或磺醯基。

抗-hIL-6R 可為沙瑞單抗(SAR153191)。在一具體例中，沙瑞單抗係定義為包括 SEQ ID NO：2 重鏈可變區和 SEQ ID NO：3 輕鏈可變區之抗體。

## DMARD

疾病修飾抗風濕藥物(DMARD)包括甲胺蝶呤、柳氮磺吡啶、羥氯奎寧和來氟米特。根據揭示文之組成物和方法，DMARD 可如下給藥。甲胺蝶呤可每週以口服或肌肉內投予 10 至 25 毫克。在另外的具體例中，甲胺蝶呤係以口服或肌肉內投予 6 至 25 毫克/週至來自亞太地區或亞太地區後裔之病患。亞太地區包括台灣、南韓、馬來西亞、菲律賓、泰國和印度。在特定具體例中，甲胺蝶呤係以每週 6 至 12、10 至 15、15 至 20 和 20 至 25 毫克來給藥。在其他的具體例中，甲胺蝶呤係以每週 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24 或 25 毫克給藥。來氟米特可以口服每天給予 10 至 20 毫克。在特定的具體例中，來

氟米特係以每天 10 至 12、12 至 15、15 至 17 和 18 至 20 毫克來給藥。在其他的具體例中，來氟米特係以每天 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 毫克來給藥。柳氮磺吡啶可以口服每天給予 1000 至 3000 毫克。在特定的具體例中，柳氮磺吡啶可以每天 1000 至 1400、1400 至 1800、1800 至 2200、2200 至 2600，以及 2600 至 3000 毫克來給藥。在其他的具體例中，柳氮磺吡啶係以每天 1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900 或 3000 毫克來給藥。羥氯奎寧可以口服每天給予 200 至 400 毫克。在特定的具體例中，羥氯奎寧可以每天 200 至 240、240 至 280、280 至 320、320 至 360 和 360 至 400 來給藥。在其他的具體例中，羥氯奎寧可以每天 200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390 或 400 毫克來給藥。

#### 治療性給藥及調配物

本文中所述之方法係包括將一治療上有效量之抗-hIL-6R 抗體和 DMARD 投予至一病患。如文中所用，「治療上有效量」一詞係指抗-hIL-6R 抗體和 DMARD 之劑量，就一或多個與類風濕性關節炎有關的癥狀產生可察覺的改善，或產生與潛在引起類風濕性關節炎症狀

或癥狀之病理機制相關的生物性效應(例如降低特定生物標記之量)。例如，產生任何下列癥狀或症狀改善之抗-hIL-6R 抗體與一種或多種 DMARD 的劑量係被視為一「治療上有效量」：慢性病貧血、發燒、憂鬱、疲勞、類風濕性結節、血管炎、神經病變、鞏膜炎、心包膜炎、費爾蒂症候群及/或關節破壞。

可察覺的改善亦可使用美國風濕病學院(ACR)類風濕性關節炎分類標準來檢測。例如與基線相比 20%(ACR20)、50%(ACR50)或 70%(ACR70)改善可用來表示可察覺的改善。

疾病活動度積分(DAS28)可用來表示可察覺的改善。DAS28 為以 28 處關節為基準的關節壓痛指數、以 28 處關節為基準的關節腫脹指數、一般的健康評估和可藉由測量 C-反應性蛋白(CRP)的量來評估之發炎標記的組合積分。疾病反應可使用歐洲抗風濕協會(EULAR)反應標準來表示。就此標準而言良好反應為 DAS28 積分有 1.2 以上之改善，具有優於或等於 3.2 之表現分數。中度反應為 DAS28 積分有大於 0.6 但低於或等於 1.2 的改善以及優於 3.2 之表現分數。無反應為 DAS28 積分有低於 0.6 之改善以及優於 5.1 之表現分數。DAS28 緩解為 DAS28 積分低於 2.6。

依照本發明之方法，投予至病患之抗-hIL-6R 抗體的治療上有效量將依病患的年齡和體型(例如體重或體表面積)，以及給藥路徑和本項技術之一般技術者所熟



知的其他因素而定。在特定的具體例中，投予至病患之抗-hIL-6R 抗體的劑量係從約 10 毫克至約 500 毫克。例如，本發明包括其中每週將約 10 毫克、約 15 毫克、約 20 毫克、約 25 毫克、約 30 毫克、約 35 毫克、約 40 毫克、約 45 毫克、約 50 毫克、約 55 毫克、約 60 毫克、約 65 毫克、約 70 毫克、約 75 毫克、約 80 毫克、約 85 毫克、約 90 毫克、約 95 毫克、約 100 毫克、約 105 毫克、約 110 毫克、約 115 毫克、約 120 毫克、約 125 毫克、約 130 毫克、約 135 毫克、約 140 毫克、約 145 毫克、約 150 毫克、約 155 毫克、約 160 毫克、約 165 毫克、約 170 毫克、約 175 毫克、約 180 毫克、約 185 毫克、約 190 毫克、約 195 毫克、約 200、約 205 毫克、約 210 毫克、約 215 毫克、約 220 毫克、約 225 毫克、約 230 毫克、約 235 毫克、約 240 毫克、約 245 毫克、約 250 毫克、約 255 毫克、約 260 毫克、約 265 毫克、約 270 毫克、約 275 毫克、約 280 毫克、約 285 毫克、約 290 毫克、約 295 毫克、約 300、約 325 毫克、約 350 毫克、約 375 毫克、約 400 毫克、約 425 毫克、約 450 毫克、約 475 毫克、約 500 毫克或更多的抗-hIL-6R 抗體投予至病患之方法。

在一具體例中，hIL-6R 抗體係以每週 100-150 毫克來給藥。在另外的具體例中，hIL-6R 抗體係以每兩週 100-200 毫克來給藥。在其他的具體例中，hIL-6R 抗體係以每週約 100 或約 150 毫克來給藥。在其他的具體例

中，hIL-6R 抗體係以每兩週約 100、150 或 200 毫克來給藥。

投予至病患之抗-hIL-6R 抗體可以每公斤病患體重之抗體毫克數來表示(亦即毫克/公斤)。例如，本發明之方法包括將抗-hIL-6R 抗體以約 0.01 至約 100 毫克/公斤、約 0.1 至 50 毫克/公斤或約 1 至約 10 毫克/公斤的病患體重之每天劑量投予至病患。

本發明之方法包括於一段特定的時間內將多劑量的抗-hIL-6R 抗體投予至病患。例如，抗-hIL-6R 抗體可投予每天約 1 至 5 次，每週約 1 至 5 次，每月約 1 至 5 次，或每年約 1 至 5 次。在特定的具體例中，本發明之方法包括於第一時間點將第一劑量之抗-hIL-6R 抗體投予至病患，接著於第二時間點將至少一第二劑量的抗-hIL-6R 抗體投予至病患。第一和第二劑量，在特定的具體例中可含有等量的抗-hIL-6R 抗體。例如，第一和第二劑量可各自含有約 10 毫克至約 500 毫克、約 20 毫克至約 300 毫克、約 100 毫克至約 200 毫克或約 100 毫克至約 150 毫克的抗體。介於第一和第二劑量之間的時間可從數小時至數週。例如，第二時間點(亦即給予第二劑的時間)可在第一時間點(亦即給予第一劑的時間)過後約 1 小時至約 7 週。根據本發明特定的示例性具體例，第二時間點可在第一時間點過後約 1 小時、約 4 小時、約 6 小時、約 8 小時、約 10 小時、約 12 小時、約 24 小時、約 2 天、約 3 天、約 4 天、約 5 天、約 6 天、

約 7 天、約 2 週、約 4 週、約 6 週、約 8 週、約 10 週、約 12 週、約 14 週或更久。在特定的具體例中，第二時間點為約 1 週或約 2 週。在整個病患之療程中，第三和後續劑量可類似地給藥。

本發明係提供使用包括抗-hIL-6R 抗體或其抗原結合片段及一種或多種 DMARD 之治療組成物的方法。本發明之治療組成物將與適合的載劑、賦形劑和其他併入調配物之試劑來給藥，以提供改良的轉運、遞送、耐受性諸如此類。多數的適當調配物可參見所有醫藥化學家已知的配方：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。這些調配物包括，例如粉末、糊漿、軟膏、凝膠、蠟、油類、脂類、含囊泡(例如 LIPOFECTIN™)之脂質(陽性或陰性)、DNA 接合物、無水吸收糊漿、水包油和油包水乳化液、乳化碳蠟(carbowax)(各種分子量之聚乙二醇)、半固體凝膠以及含碳蠟之半固體混合物。亦參見 Powell 等人 "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52 : 238-311。

劑量可依投予對象之年齡和體重、目標疾病、症狀、給藥路徑等而定。各種遞送系統已為所知並可用於投予本發明之醫藥組成物，例如包膠之微脂體、微粒、微膠囊、受體引導的細胞內吞作用(參見例如 Wu 等人，(1987) J. Biol. Chem. 262 : 4429-4432)。導入之方法包括(但非侷限於)皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、

鼻內、硬膜外和口服路徑。組成物可藉由任何方便的路徑來給藥，例如以輸注或團注，經由上皮或黏膜皮膚內層(例如口腔黏膜、直腸和腸黏膜等)，並可與其他的生物活性劑共同給藥。給藥可全身性或局部的。hIL-6R 抗體可以皮下給藥。DMARD 可以口服或肌肉內給藥。

醫藥組成物亦可以囊體，特別是微脂體來遞送(參見 Langer (1990) Science 249: 1527-1533)。在特定的情況下，醫藥組成物可以控制釋放系統來遞送，例如使用泵浦或多聚性物質。在另外的具體例中，控制釋放系統可置於組成物目標之鄰近處，因而僅需要全身性劑量的一部分。

可注射製備物可包括用於靜脈內、皮下、皮內和肌肉內注射、局部注射、點滴輸注等之劑型。這些可注射製備物可藉由公開已知的方法來製備。例如，可注射製備物可藉由將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化於習用於注射之無菌水性媒劑或油性媒劑中來製備。就注射用水性媒劑，有例如生理食鹽水、含葡萄糖和其他佐劑之等張溶液等，其可與適合的增溶劑例如醇類(如乙醇)、多醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非離子界面活性劑[例如聚山梨醇酯 80、HCO-50(氫化蓖麻油之聚環氧乙烷(50 mol)加合物)]等組合使用。就油性媒劑，係使用例如芝麻油、大豆油等，其可與增溶劑例如苯甲酸苯甲基酯、苯甲醇等組合使用。由此製備之注射劑可填充於適當的安瓶中。

有利地，上述供口服或非經腸用途之醫藥組成物係製備成適合活性成份劑量之單位劑量的劑型。此單位劑量之劑型包括，例如錠劑、片劑、膠囊、注射劑(安瓶)、栓劑等。所含的 DMARD 之量，依照所用的特定 DMARD，一般每口服單位劑量之劑型約 5 至 3000 毫克。所含的 hIL-6R 抗體之量，一般每劑皮下注射劑型約 100 至 200 毫克。

依照文中所揭示的方法，抗-hIL-6R 抗體(或包含該抗體之醫藥調配物)可使用任何可接受的裝置或機制投予至病患。例如，給藥可使用注射器或針或以可重複使用的筆型及/或自動注射器遞送裝置來進行。本發明之方法包括使用許多可重複使用的筆型及/或自動注射器遞送裝置來投予抗-hIL-6R 抗體(或包含該抗體之醫藥調配物)。此等裝置之實例包括(但非侷限於)AUTOPEN™(英國伍德斯托克 Owen Mumford 公司)、DISETRONIC™筆(瑞士伯格道夫 Disetronic Medical Systems 公司)、HUMALOG MIX 75/25™筆、HUMALOG™筆、HUMALIN 70/30™筆(印第安納州印第安納波利斯 Eli Lilly and Co.公司)、NOVOPEN™ I, II 和 III(丹麥哥本哈根 Novo Nordisk 公司)、NOVOPEN JUNIOR™(丹麥哥本哈根 Novo Nordisk 公司)、BD™筆(紐澤西州福蘭克林湖 Becton Dickinson 公司)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™和 OPTICLIK™(德國法蘭克福 sanofi-aventis 公司)，僅

提出一些。用於皮下遞送本發明醫藥組成物之拋棄型筆型及 / 或自動注射器遞送裝置包括 (但非侷限於) SOLOSTAR™ 筆 (sanofi-aventis)、FLEXPEN™ (Novo Nordisk) 和 KWIKPEN™ (Eli Lilly)、SURECLICK™ 自動注射器 (加州千橡樹市 Amgen 公司)、PENLET™ (德國斯圖加特 Haselmeier 公司)、EPIPEN (Dey, L.P.) 和 HUMIRA™ 筆 (伊利諾州雅培園 Abbott Labs 公司), 僅提出一些。

使用微量輸注器將抗-hIL-6R 抗體 (或包含該抗體之醫藥調配物) 遞送給病患亦涵蓋在本文中。如文中所用, 「微量輸注器」係指設計用來於一段延長的時間期間內 (例如約 10、15、20、25、30 或更久) 緩慢地遞送大量的 (例如高達約 2.5 毫升或更多) 治療調配物之皮下遞送裝置。參見, 例如 U.S. 6,629,949; US 6,659,982; 和 Meehan 等人, J. Controlled Release 46: 107-116 (1996)。微量輸注器對於遞送其中含高濃度蛋白治療劑 (例如約 100、125、150、175、200 或更高毫克/毫升) 之大劑量及 / 或黏稠溶液特別有用。

### 組合治療

本發明包括治療類風濕性關節炎之方法, 其包括於需要此治療之病患中共同投予抗-hIL-6R 抗體及至少一另外的治療劑。在施行本發明之方法中可與抗-hIL-6R 抗體組合給藥之另外的治療劑實例包括 (但非侷限

於)DMARD 及已知用於人類對象中治療、預防或改善類風濕性關節炎之任何其他化合物。在本發明方法內文中可與抗-hIL-6R 抗體組合給藥之另外的治療劑之特定、非限定實例包括(但非侷限於)甲胺蝶呤、柳氮磺吡啶、羥氯奎寧和來氟米特。在本方法中，另外的治療劑可與抗-hIL-6R 抗體同時或先後給藥。例如，就同時給藥，可製造含有抗-hIL-6R 抗體和至少一種另外的治療劑二者之醫藥調配物。在施行本發明方法中與抗-hIL-6R 抗體組合給藥之另外的治療劑之量可使用本項技術中已知以及容易取得的例行方法來決定。

本發明之揭示文係提供包括任何下列各項之醫藥組合物：

包括 100 至 150 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 10-25 毫克甲胺蝶呤之組成物。

包括 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 10-25 毫克甲胺蝶呤之組成物。

包括 100 至 150 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 6-25 毫克甲胺蝶呤之組成物。

包括 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 6-25 毫克甲胺蝶呤之組成物。

包括 100 至 150 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 10-20 毫克來氟米特之組成物。

包括 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 10-20

毫克來氟米特之組成物。

包括 100 至 150 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 1000-3000 毫克柳氮磺吡啶之組成物。

包括 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 1000-3000 毫克柳氮磺吡啶之組成物。

包括 100 至 150 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 200-400 毫克羥氯奎寧之組成物。

包括 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 200-400 毫克羥氯奎寧之組成物。

本發明之揭示文係提供改善與類風濕性關節有關的癥狀之方法，其包括任何下列各項：

一種包括於有此需要之對象，每週投予 100 至 150 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 10-25 毫克甲胺蝶呤之方法。

一種包括於有此需要之對象中每兩週投予 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和每週投予 10-25 毫克甲胺蝶呤之方法。

一種包括於有此需要之對象，每週投予 100 至 150 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和 6-25 毫克甲胺蝶呤之方法。

一種包括於有此需要之對象，每兩週投予 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和每週投予 6-25 毫克甲胺蝶呤之方法。

一種包括於有此需要之對象，每週投予 100 至 150



毫克沙瑞單抗(SAR153191)和每天投予 10-20 毫克來氟米特之方法。

一種包括於有此需要之對象，每兩週投予 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和每天投予 10-20 毫克來氟米特之方法。

一種包括於有此需要之對象，每週投予 100 至 150 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和每天投予 1000-3000 毫克柳氮磺吡啶之方法。

一種包括於有此需要之對象，每兩週投予 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和每天投予 1000-3000 毫克柳氮磺吡啶之方法。

一種包括於有此需要之對象，每週投予 100 至 150 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和每天投予 200-400 毫克羥氯奎寧之方法。

一種包括於有此需要之對象，每兩週投予 100 至 200 毫克沙瑞單抗(SAR153191)和每天投予 200-400 毫克羥氯奎寧之方法。

### 生物標記

本揭示文係包括藉由將一治療上有效量之專一與 hIL-6R 結合之人類抗體或其抗體結合片段及一治療上有效量之一種或多種 DMARD 投予需要此種治療之病患來治療類風濕性關節炎之方法，其中病患之一種或多種 RA-相關的生物標記在給藥後係經修改(例如增加、

減少等，視情況而定)。在一相關的方面，本發明係包括藉由將一治療上有效量之專一與 hIL-6R 結合的人類抗體或其抗原結合片段和一治療上有效量之一種或多種 DMARD 投予至該病患，用以降低病患之 RA-相關的生物標記之方法。

RA-相關的生物標記之實例包括(但非侷限於)，例如高敏性 C-反應蛋白(hsCRP)、血清澱粉樣蛋白 A(SAA)、紅血球沉降速率(ESR)、鐵調素、介白素-6(IL-6)和血紅素(Hb)。本項技術之一般技術者應了解，RA-相關的生物標記之增加或降低，可藉由將投予抗-IL-6R 抗體後一段定義的時間點在病患中所測量到的生物標記之量與投藥前在病病患中所測量到的生物標記之量(亦即「基線測量值」)作比較來加以測定。可測量生物標記之定義的時間點可為，例如於投予抗-hIL-6R 抗體後約 4 小時、8 小時、12 小時、1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、15 天、20 天、35 天、40 天或更久。

根據本發明特定的具體例，病患可在抗-IL-6R 抗體投予至病患後具有降低的一或多項 hsCRP、SAA、ESR 及/或鐵調素之量。例如，在每週投予抗-IL-6R 抗體和一種或多種 DMARD 後約 12 週，該病患可具有下列一或多項：(i)hsCRP 約下降 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高；(ii)SAA 約下降 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、

80%、85%、90%、95%或更高；(iii)ESR 約下降 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或更高；及/或(iv)鐵調素約下降 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更高。

根據本發明之其他具體例，投予抗-IL-6R 抗體和一種或多種 DMARD 至病患後，病患之一種或多種 Hb 或 IL-6 之量可能增加。例如，在每週投予抗-IL-6R 抗體和一種或多種 DMARD 後約 12 週，病患可能具有下列一或多項：(v)Hb 約增加 0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%或更高；及/或(vi)IL-6 約增加 100%、150%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、500%、550%、600%、650%、700%、750%、800%或更高。

本發明包括測定一對象是否為投予抗-IL-6R 抗體之有利的適合病患之方法。例如，若一個體，在接受抗-IL-6R 抗體及/或一種或多種 DMARD 之前具有象徵疾病狀態之 RA-相關的生物標記之量，則因此鑑定該個體為投予抗-IL-6R 抗體之有利的適合病患。根據特定的示例性具體例，若一個體具有下列一或多項，則鑑定該個體可能為抗-hIL-6R/DMARD 治療之良好的候選人：(i)hsCRP 之量大於約 4 毫克/升(例如約 4.5 毫克/升、約 5.0 毫克/升、約 5.5 毫克/升、約 6.0 毫克/升、約 7.0 毫克/升、約 10.0 毫克/升、約 15.0 毫克/升、約 20.0 毫克/升或更高)；(ii)SAA 之量大於約 3800 毫微克/毫升(如、

約 4000 毫微克/毫升、4500 毫微克/毫升、約 5000 毫微克/毫升、約 5500 毫微克/毫升、約 6000 毫微克/毫升、約 10,000 毫微克/毫升、約 20,000 毫微克/毫升、約 25,000 毫微克/毫升、約 30,000 毫微克/毫升、約 35,000 毫微克/毫升、約 40,000 毫微克/毫升、約 45,000 毫微克/毫升，或更高)；(iii)ESR 大於約 15 毫米/小時(例如約 16 毫米/小時、約 17 毫米/小時、約 18 毫米/小時、約 19 毫米/小時、約 20 毫米/小時、約 21 毫米/小時、約 22 毫米/小時、約 25 毫米/小時、約 30 毫米/小時、約 35 毫米/小時、約 40 毫米/小時、約 45 毫米/小時、約 50 毫米/小時，或更高)；及/或(iv)鐵調素之量大於約 60 毫微克/毫升(例如約 62 毫微克/毫升、約 64 毫微克/毫升、約 68 毫微克/毫升、約 70 毫微克/毫升、約 72 毫微克/毫升、約 74 毫微克/毫升、約 76 毫微克/毫升、約 78 毫微克/毫升、約 80 毫微克/毫升、約 82 毫微克/毫升、約 84 毫微克/毫升、約 85 毫微克/毫升、約 90 毫微克/毫升、約 95 毫微克/毫升、約 100 毫微克/毫升、約 105 毫微克/毫升或更高)。另外的標準，例如其他的 RA 臨床指標，可與任何前述的 RA-相關生物標記組合，用於鑑定一個體是否為抗-hIL-6R 治療之適合候選人。

### 病患族群

在特定的具體例中，文中所述之方法和組成物係投予至特定的病患族群。這些族群包括先前經其他非抗

-hIL-6R 抗體和一種或多種 DMARD 之組合治療療法治療類風濕性關節炎之病患。這些治療療法包括抗-TNF- $\alpha$  治療，例如生物性抗-TNF- $\alpha$  治療療法。生物性抗-TNF- $\alpha$  拮抗劑包括依那西普 (etanercept)、英夫利昔單抗 (infliximab)、阿達木單抗 (adalimumab)、戈利木單抗 (golimumab) 或舍妥利珠單抗 (certolizumab pegol)。這些治療療法亦包括無抗-hIL-6R 抗體之 DMARD 治療。用於此治療之 DMARD 包括甲胺蝶呤、柳氮磺吡啶、羥氯奎寧和來氟米特。此 DMARD 可單獨給藥或與非抗-hIL-6R 抗體的另外治療組合。在一特定具體例中，該先前的治療療法為甲胺蝶呤。在另外的具體例中，在以抗-hIL-6R 抗體治療之病患中仍保持以甲胺蝶呤治療。在特定的具體例中，該病患先前已給予抗-TNF- $\alpha$  和 DMARD 治療二者。此治療可以任何順序先後或同時進行。在特定的具體例中，病患在接受抗-hIL-6R 抗體和一種或多種 DMARD 組合之前，已在二年內接受過這些治療。在其他的具體例中，在接受抗-hIL-6R 抗體和一種或多種 DMARD 組合之前，已在 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 年內接受過這些治療。

在特定的具體例中，文中所述的方法和組成物係投予至已接受一種或多種上述治療療法之特定的病患組群，其中這些治療為無效的。如文中所用，當一劑量的抗-hIL-6R 抗體和一 DMARD 無法就一或多個與類風濕性關節炎相關癥狀產生可察覺的改善，或無法產生與潛

在引起類風濕性關節炎症狀或癥狀之病理機制相關的生物性效應(例如降低特定生物標記之量)時，則該治療為無效的。例如，無法使任何下列癥狀或症狀改善之治療係被視為無效的：慢性病貧血、發燒、憂鬱、疲勞、類風濕性結節、血管炎、神經病變、鞏膜炎、心包膜炎、費爾蒂症候群及/或關節破壞。

可察覺的改善亦可使用美國風濕病學院(ACR)類風濕性關節炎分類標準來檢測。例如與基線相比 20%(ACR20)、50%(ACR50)或 70%(ACR70)改善可用來表示可察覺的改善。

疾病活動度積分(DAS28)可用來表示可察覺的改善。DAS28 為以 28 處關節為基準的關節壓痛指數、以 28 處關節為基準的關節腫脹指數、一般的健康評估和可藉由測量 C-反應性蛋白(CRP)的量來評估之發炎標記的組合積分。疾病反應可使用歐洲抗風濕協會(EULAR)反應標準來表示。就此標準而言良好反應為 DAS28 積分有 1.2 以上之改善，具有大於或等於 3.2 之表現分數。中度反應為 DAS28 積分有大於 0.6 但低於或等於 1.2 的改善以及大於 3.2 之表現分數。無反應為 DAS28 積分有低於 0.6 之改善以及大於 5.1 之表現分數。DAS28 緩解為 DAS28 積分低於 2.6。可察覺的改善亦可藉由測量任何 DAS28 積分組份之改善來表示。

## 【實施方式】

### 實例

實例 1. 在甲胺蝶呤治療無效的病人中沙瑞單抗和甲胺蝶呤之組合可有效治療類風濕性關節炎。

就罹患類風濕性關節炎對甲胺蝶呤(MTX)反應不足之病患進行一世界性、雙盲、安慰劑對照的隨機研究。包含在此研究中的病患具有下列標準。病患需具有下列定義之活動性疾病：66 處關節中至少有 6 處關節腫脹及 68 處關節中至少有 8 處壓痛關節及；hs-CRP > 6 毫克/升。病患亦需已持續以甲胺蝶呤(MTX)治療-10 至 25 毫克/週(或 6 至 25 毫克/週，就亞太地區內的病患進行 12 週)。

此研究包括兩個部分。此研究的第一部分(A 部分)為 12-週、6-臂劑量範圍部分，希望選擇二個以效力(降低癥候和癥狀)及安全性為基準之最佳劑量。此研究的第二部分為 52-週，用以確定這兩個所選的劑量療法在降低癥候和癥狀、抑制結構性損傷之進程、改善生理功能和誘發主要的臨床反應上之效力和安全性部分。

本研究之操作上無縫的設計性質係基於在 A 部分中最後一位病患隨機分配後即開始 B 部分試驗病患，並無等候以其結果為準的劑量選擇之事實。因此，根據其登記時間，B 部分係屬於兩個不同的群組：

在劑量選擇前將群族 1 之病患隨機分配：將這些病患隨機分成 6 組(如 A 部分之組別)。劑量選擇後，將病

患隨機分到此二種所選的劑量及安慰劑療法持續 52-週的試驗，但就隨機分配至其他三組的病患則中斷本研究並提出加入一開放性的延伸試驗(參見 LTS11210)。

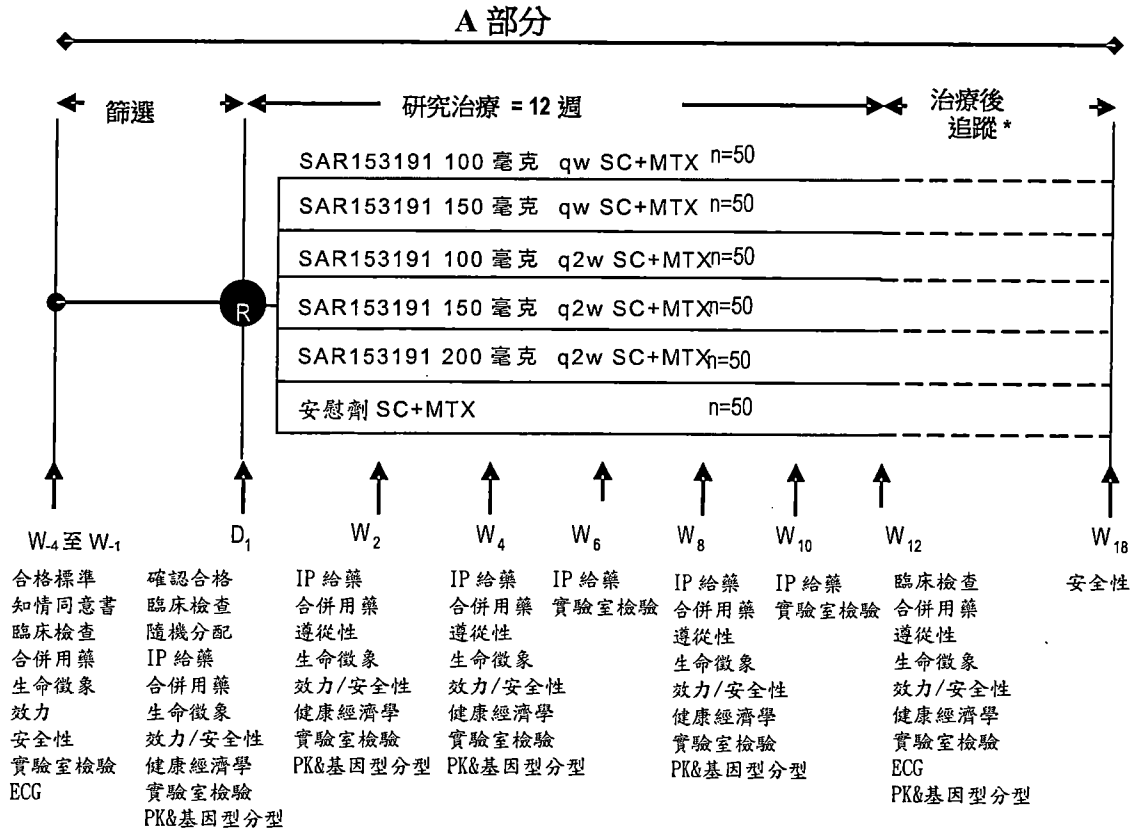
在劑量選擇後將群族 2 之病患隨機分配：這些病患係隨機分成三組，二組選擇劑量組和安慰劑組。

## A 部分

於篩選訪診時，就確認診斷、疾病活動度、對本研究適任性和驗證合併治療進行病患評估。完整的檢驗和實驗室試驗包括進行血液學、化學檢驗、脂質檢驗、肝酵素和急性期反應物、HbA1c、B 型和 C 型肝炎和可能懷孕女性之血清懷孕試驗。亦進行 ECG 評估。進行 PPD 試驗和 QuantiFERON，以排除任何結核病，以及胸腔 X-光(若無最近 3 個月內 X-光檢驗陰性之記錄時)。

在確認適任性後，以平衡的方式將病患隨機分配到以皮下每週給予 SAR153191 或安慰劑與 MTX 協同治療之 6 組的國際性多中心、雙盲、平行分組安慰劑對照、12 週的研究治療中。劑量係如下表所示。





\*沒有包括在長期延伸研究中之病患

在研究前如同往常給予各病患甲胺蝶呤。在亞太地區，台灣、南韓、馬來西亞、菲律賓、泰國和印度，各病患為 10 至 25 毫克/週，或 6 至 25 毫克/週。

在第一次訪診中，提醒病患禁用的藥物列表，且應持續服用其目前穩定劑量之 MTX 以及當地建議量之葉酸以防止 MTX 毒性，直到研究結束。訓練病患準備和自行投予 IMP 並提醒須確實地相隔 7 天注射。就給劑時間點發生在訪診地以外的地方時，則由病患自己、經訓練的專業看護或經訓練合格的人來注射 SAR153191。

病患在第 2、4、6、8、10 和 12 週有六次額外的訪診。整個研究係評估包括血液學、化學檢驗、脂質檢驗、

肝酵素和急性期反應物之效力評估和實驗室試驗，以計算主要的效力積分及安全性方面之追蹤。在隨機訪診和在第 2、4、8 和 12 週時，由與研究人員和病患資料無關的評估人員進行關節壓痛指數和關節腫脹指數之完整的關節檢驗，以便於計算 ACR 積分(主藥的療效指標)。為了維持盲目性，研究人員、贊助人員和病患在研究期間對於 CRP 和血清 IL6 之程度一無所知。

於每次訪診時密切監看不良事件，包括部分藉由監測體溫評估可能的感染。經由特定的病患評估檢查結核病之存在(檢查任何癥候或癥狀，或與開放性 TB 接觸)。在基線和治療訪診結束時檢驗神經異常(病史和身體檢查)或自體免疫心理因素(ANA、ds-DNA 抗體)。

在研究期間採集特定的血液和尿液樣本用以試驗可預測疾病反應或不良事件之可能的生物標記。這些包括用於 DNA 之單一樣本(在病患簽訂特定的知情同意書後)以及在整個研究中先後所得到用於 RNA 表現檢測和蛋白生物標記分析之數個樣本。亦於適當的時間點收集樣本用於藥物動力學參數和 SAR153191 之抗體。

在治療訪診結束時對提前退出的病患進行完整的臨床和實驗室評估。就 ACR 積分而言，其係視為無反應者。

在訪診結束時，對所有的病患安排一次治療後追蹤訪診。將已完成治療期的病患提出，進入一 SAR153191 之開放標籤長期的安全性延伸研究。

## 結果

以沙瑞單抗(REGN88/SAR153191)與標準的 RA 治療甲胺蝶呤(MTX)之組合所治療的人類病患，就中度-至-重度類風濕性關節炎(RA)之癥候和癥狀，相較於單獨以 MTX 治療之病患，達到顯著及具臨床意義的改善。將五種不同劑量療法的沙瑞單抗和 MTX 之組合與安慰劑加上 MTX 作比較，進行 306 個病患、劑量範圍、多國、隨機、多臂、雙盲、安慰劑對照的研究。此研究的主要療效指標為在 12 週後 RA 癥狀(ACR20)達到至少 20%改善。

於接受沙瑞單抗和 MTX 組合之病患中觀察劑量反應。在 12 週後，相較於 46.2%接受安慰劑和 MTX 之病患，於 49.0%接受最低沙瑞單抗劑量療法之病患和 72.0%接受最高劑量療法之病患中觀察到 ACR20 反應( $p=0.02$ ，就最高沙瑞單抗劑量療法，對多重性校正)。在直接治療組中所提出最常見的不良事件(>5%)較頻繁地包括感染(非重性)、嗜中性白血球低下和肝功能檢驗異常。不良事件的類型和頻率與先前提出的 IL-6 抑制之不良事件一致。在五組沙瑞單抗治療組和安慰劑組之間嚴重不良事件的發生率相當。

在次要療效指標中，相較於安慰劑，沙瑞單抗亦展顯著的優勢，包括 ACR 50、ACR 70 和 DAS 28 積分，另外 RA 試驗中所用的臨床活動度測量值。更特言之為：

-在 12 週後，相較於 15%接受安慰劑和 MTX 之病

患，於 22%接受最低沙瑞單抗劑量療法之病患和 30%接受最高劑量療法之病患中觀察到 ACR50 反應(圖 1)

-對照安慰劑組，在 200 毫克 q2w 組中 ACR70 明顯較高。在 12 週後，相較於 2%接受安慰劑和 MTX 之病患，於 16%接受最高劑量療法之病患中觀察到 ACR70 反應(圖 2)。

這些結果證明，以沙瑞單抗阻斷 IL-6R 代表一減低 RA 疾病癥狀之有希望、新穎的抗發炎研究中的治療。

## B 部分

於篩選訪診時將病患就確認診斷、疾病活動度、對本研究適任性和驗證合併治療進行評估。研究人員將檢查該病患是否為抗環瓜胺酸抗體(CCP)陽性或類風濕因子(RF)陽性，或以 X-光確認其具有骨骼侵蝕。若需要，對於 CCP 和 RF 二者為陰性和無 X-光之病患，則進行主要觀察篩選 X-光並同樣視為本研究之基線 X-光評估。

群組 1：在劑量選擇前將病患隨機分配。

長期安全性延伸研究之招募係於 A 部分中最後一位病患隨機分配後即開始。在確認適任性後，以平衡的方式依預先的生物用途和依地區將病患隨機分配到以皮下每週給予 SAR153191(5 組活性劑量療法)或安慰劑與 MTX 協同治療之 6 組的國際性、多中心、雙盲、平行分組安慰劑對照的研究治療中。

在群組 1 病患之每位病患訪診開始時，研究人員將經由 IVRS 列表檢查該病患是否仍「適任」於此研究，亦即該病患沒有因為隨機分配到非選擇性的組而中斷。事實上，當從 A 部分選擇關鍵劑量療法時，僅隨機分配到對應組或安慰劑組之病患仍視為適任本研究並將持續總計 52 週的研究。其他的病患(隨機分配到非選擇性劑量療法)將視為不再適任於 IVRS。審查人員在該病患登記時，將這些病患提出，參與一可取得最高劑療法之 SAR153191 的開放性延伸研究。

最初的隨機分配對所有的病患仍維持盲目性。

群組 2：在劑量選擇後將病患隨機分配-關鍵部分。

在第 1 天，確認適任性後，以平衡的方式依預先的生物用途和依地區將病患隨機分配到以皮下給予 SAR153191(2 種關鍵劑量療法)或安慰劑與 MTX 協同治療之 3 組的國際性、多中心、雙盲、平行分組、安慰劑對照的研究中。

二個群組：

在任一群組中，於第 2 週、第 4 週和每 4 週就效力和安全性評定及試驗室檢驗對病患進行評估直到 28 週，及然後每 8 週直到 52 週。

將 A 部分中所描述的程序應用於 B 部分。此外，於基線、24 週和 52 週時，進行手和腳關節之 X-光評估。將任何病患資料去識別化的 X 光照片傳送到中

央閱讀機進行外觀分數之計算(特定的關節破壞之計分系統)。亦加入健康經濟學評估例如 SF-36。

從第 16 週，與基線相比，2 次連續的訪診其關節腫脹指數(SJC)或關節壓痛指數(TJC)低於 20%改善經定義為無效用，或任何其他基於審查人員之判斷明顯無效用之病患，將提出於轉至補救治療組時，以開放式可取得的最高 SAR153191 劑量補救，並依照其計畫的訪診時程繼續本項研究。實驗室分析之血液樣本係於轉換至安全性目的 2 週後所採集。其就主要療效指標(ACR20)係被視為無反應者。這些病患將留在本研究中並繼續所有的訪診。

在選擇的國家中，於 B 部分第 7 次治療訪診/第 16 週或之後，符合無效標準之病患將永久地中斷治療，並將不適合參與開放治療補助組。取而代之的，該等病患將會有一次追蹤訪診，用以評估治療訪診結束 6 週後的安全性。

對於永久性中斷或提前以開放 SAR153191 補救之任何病患，除非在前 3 個月內已有進行研究 X-光評估，否則在退出或補救時將進行額外的 X-光評估(2 次 X-光評估間應考量有 3 個月的空窗期，以避免過度的 X-光暴露)。

完成 B 部分之病患(包括開放補救組)在登記時，將提出登入最大劑量療法之開放標籤延伸研究。所有的病患應安排時間完成治療後的追蹤訪診。若病患同意進入

SAR153191 開放標籤長期的延伸研究並確認為合格的，則不需要執行治療後的追蹤訪診。

實例 2. 在 TNF- $\alpha$  拮抗劑和甲胺蝶呤治療無效的病人中沙瑞單抗和 DMARD 之組合可有效治療類風濕性關節炎

對甲胺蝶呤(MTX)和至少一種 TNF- $\alpha$  拮抗劑反應不足之類風濕性關節炎病患進行一世界性、雙盲、安慰劑對照的隨機研究。包含在此研究中的病患具有下列標準。就審查人員的觀點，病患在最近 2 年內經至少 3 個月的治療後，對至少一種 TNF- $\alpha$  拮抗劑反應不足，或對至少一種 TNF- $\alpha$  拮抗劑無耐受性，導致停藥之病患。TNF- $\alpha$  拮抗劑包括依那西普、英夫利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗及/或舍妥利珠單抗。病患需具有下列定義之活動性疾病：66 處關節中至少有 6 處關節腫脹及 68 處關節中至少有 8 處壓痛關節及；hs-CRP>8 毫克/升。病患亦需在基線之前已持續以一種或組合的 DMARD 治療至少 12 週並在篩選之前接受穩定的劑量至少 6 週。這些 DMARD 包括甲胺蝶呤(MTX)-10 至 25 毫克/週(或 6 至 25 毫克/週，就亞太地區內的病患；來氟米特(LEF)-每天 10 至 20 毫克；柳氮磺吡啶(SSZ)-每天 1000 至 3000 毫克；或羥氯奎寧(HCQ)-每天 200 至 400 毫克。

表 1-研究中之醫藥產品和非研究中的醫藥產物二者之組別和形式

組別	治療	沙瑞單抗 150 毫克	沙瑞單抗 200 毫克	安慰劑	用藥背景為單一治療或 組合治療
I	BT + 沙 瑞單抗 每 2 週 (q2w)	1 SC 注射		--	包括： -甲胺蝶呤-10 至 25 毫 克/週 (或 6 至 25 毫克/ 週，對於亞太地區的病 患)添加葉酸/亞葉酸 -來氟米特-每天 10 至 20 毫克 -柳氮磺吡啶-每天 1000 至 3000 毫克 -羥氯奎寧-每天 200 至 400 毫克
II	BT + 沙 瑞單抗 q2w	--	1 SC 注射	--	同上
III	BT + 安 慰劑 q2w	--	--	1SC 注射	同上
<p>從第 12 週，與基線相比，2 次連續的訪診其關節腫脹指數和關節壓痛指數二者皆低於 20%改善經定義為無效之病患，於此試驗中將被提出以開放式沙瑞單抗之最高劑量補救。這些病患將依據訪診的時程繼續此試驗。</p> <p>BT=背景治療；q2w=每隔一周；SC=皮下</p>					

皮下給藥係於腹部或大腿進行。各劑量係以單一注射自行給藥(當可能時)。SC 注射位置可在腹部四個象限區(肚臍或腰部區域除外)或大腿(前方和側面)之間變化。

在雙盲治療期開始時，應訓練病患及/或其非專業看護準備和投予 IMP。此記錄必須登載在病患的研究檔案中。研究協調員或被指派者在第 1 天(第 2 次訪診)可投予包含最初劑量之第一注射劑作為作為部分訓練過



過程。在病患有研究訪診的當天，在臨床過程和血液採集後可給予 IMP。對於在研究地點未給予劑量者，應提供日誌用來記錄與這些注射劑有關的資訊；這些日誌應放在病患的研究檔案中作為原始資料。若病患不能或不願意投予 IMP，則必須安排合格的工作人員及/或看護就這些並未預定在研究地點給予的劑量來投予 IMP。

若未依預定時程於該地點進行研究訪診，則該劑量則由病患及/或其看護按預定時程來給藥。

治療將持續 24 週。從第 12 週，與基線相比，2 次連續的訪診其 SJC 和 TJC 二者皆低於 20%改善經定義為無效之病患，於此試驗中將被提出以開放標籤沙瑞單抗之最高劑量補救。這些病患將依據訪診的時程繼續此試驗。

在此研究中，沙瑞單抗之給藥係在 DMARD 治療之上，視為背景治療。所有的病患在基線之前應持續接受一種或一組非生物性 DMARD 的連續治療作為背景治療，持續至少 12 週，及在篩選之前接受穩定的劑量至少 6 週：

- 甲胺蝶呤-10 至 25 毫克/週 (或 6 至 25 毫克/週，對於亞太地區的病患)添加葉酸/亞葉酸

- 來氟米特-每天 10 至 20 毫克

- 柳氮磺吡啶-每天 1000 至 3000 毫克

- 羥氯奎寧-每天 200 至 400 毫克

整個研究中各 DMARD 劑量應記錄在個案報告表

上。在任何時候，基於安全性或耐受性之因素可降低 DMARD 劑量。在每次訪診時，任何劑量上的改變和開始新劑量之日期應記錄在 e-CRF 上。DMARD 不應像 IMP 一樣由贊助者配給或供應。

所有服用 MTX 之病患應根據進行研究之國家的當地建議接受葉酸/亞葉酸。葉酸/亞葉酸之劑量、路徑和給藥時程應以同時用藥作記錄。

沙瑞單抗和相配的安慰劑應以相同般配的玻璃預充填注射器來提供。各個預充填注射器係含有 1.14 mL 的沙瑞單抗(SAR153191)或相配的安慰劑溶液。

製作一治療套件編號之列表。以互動語音系統 (IVRS) 產生一隨機分配列表。將隨機分配和治療套件列表載入 IVRS 中。

治療套件編號係由研究人員於病患隨機分配及後續安排病患訪診時程時經由全天可取用之 IVRS 所得來。

依照雙盲設計，研究人員對於研究治療仍不知情並利用隨機分配(治療碼)，除非有第 8.7 節所述描的情況。

病患將使用 IVRS 經由中央隨機系統，隨機分配至其中一組治療組。當由 IVRS 提供治療編號時，則病患係視為已隨機分配了。

在篩選訪診，第 1 次訪診時，駐點協調員應連接 IVRS 以取得給予知情同意書之各病患的病患編號。各病患將會被分派一個與中心相連接之病患編號，並按各

中心之時間順序來分配。

治療分配將根據中央隨機列表經由 IVRS 依區域和先前的抗-TNF 數(1 及 >1)來分派給病患。在第 2 次訪診時(第 1 天)，確認病患進入治療期之資格後，駐點協調員應連接 IVRS 以便接收第一次治療分配(套件編號)。病患將被隨機分配接受二組沙瑞單抗治療或其適配的安慰劑其中之一。隨機分配之比例為 1:1:1 (沙瑞單抗 150 毫克:沙瑞單抗 200 毫克:適配的安慰劑)。在治療期間於後續安排的訪診時，駐點協調員應連絡 IVRS 以取得後續的治療套件分配。在每次分配後，應發送確認傳真/電子郵件至該駐點。

已隨機分配的病患係定義為經登記並從 IVRS 分派到一隨機編號，由 IVRS 日誌檔記錄之病患。同樣記錄 IMP 並以中央 IMP 庫存表來追蹤。

本發明組成物和方法之範圍非侷限於文中所述之特定具體例。實際上，除了文中所描述的外，由前述說明，本發明之各種修改對於熟習本項技術者而言為顯而易見的。這些修改希望係落在所附之申請專利範圍內。

### 【圖式簡單說明】

圖 1 為在 12 週後，相較於 15%接受安慰劑和 MTX 之病患，於 22%接受最低沙瑞單抗劑量療法之病患和 30%接受最高劑量療法之病患中觀察到 ACR50 反應。

圖 2 為對照安慰劑組，在 200 毫克 q2w 組中 ACR70 明

顯較高。在 12 週後，相較於 2% 接受安慰劑和 MTX 之病患，於 16% 接受最高劑量療法之病患中觀察到 ACR70 反應。

## 序列表

<110> 再生元醫藥公司  
賽諾菲公司

<120> 用於治療類風濕性關節炎之組成物及其使用方法

<130> US2011-131

● <160> 3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 358

<212> PRT

<213> 智人

<220>

● <221> 其他重要生物功能區(MISC\_FEATURE)

<222> (1)..(358)

<223> 人類IL-6R之胞外區

<400> 1

Met Val Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro

1

5

10

15

Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg

## 101550-序列

20

25

30

Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro

35

40

45

Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys

50

55

60

Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg

65

70

75

80

Leu Leu Leu Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys

85

90

95

Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val

100

105

110

Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser

115

120

125

Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr

130

135

140

Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp

145

150

155

160

Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys

## 101550-序列

165 170 175  
Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met  
180 185 190  
Cys Val Ala Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe  
195 200 205  
Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val  
210 215 220  
Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp  
225 230 235 240  
Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg  
245 250 255  
Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp  
260 265 270  
Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His  
275 280 285  
Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser  
290 295 300  
Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser  
305 310 315 320

## 101550-序列

Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr  
 325 330 335

Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr  
 340 345 350

Ser Leu Pro Val Gln Asp  
 355

<210> 2

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 其他重要生物功能區(MISC\_FEATURE)

<222> (1)..(116)

<223> 沙瑞單抗之重鏈可變區

<400> 2

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

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



## 101550-序列

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

35

40

45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 其他重要生物功能區(MISC\_FEATURE)

&lt;222&gt; (1)..(107)

&lt;223&gt; 沙瑞單抗之輕鏈可變區

## 101550-序列

&lt;400&gt; 3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20                    25                    30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35                    40                    45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr

85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100                    105

## 七、申請專利範圍：

1. 一種抗體於製備治療類風濕性關節炎之藥劑的用途，其中該藥劑用於先前經投予甲胺蝶呤(methotrexate)未有效治療及先前經投予 TNF- $\alpha$  拮抗劑未有效治療之對象，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 2 序列之重鏈可變區及 SEQ ID NO: 3 序列之輕鏈可變區，且其中該抗體以 100 至 200 毫克每兩週一次皮下給藥至該對象。
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中甲胺蝶呤係與該抗體共同給藥。
3. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其係以每週給藥 6 至 25 毫克之甲胺蝶呤。
4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該抗體係以每兩週給藥 150 毫克。
5. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該抗體係以每兩週給藥 200 毫克。
6. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該對象係在治療 12 週後就美國風濕病學院核心組合疾病指數(American College of Rheumatology core set disease index)，達到至少 20%改善。

- 7.如申請專利範圍第1項之用途，其中該對象係在治療12週後就美國風濕病學院核心組合疾病指數，達到至少50%改善。
- 8.如申請專利範圍第1項之用途，其中該對象係在治療12週後就美國風濕病學院核心組合疾病指數，達到至少70%改善。
- 9.如申請專利範圍第1項之用途，其中該對象係在最近2年內經抗-TNF- $\alpha$ 拮抗劑治療至少三個月，或該對象對至少一種TNF- $\alpha$ 拮抗劑無耐受性。
- 10.如申請專利範圍第1項之用途，其中該TNF- $\alpha$ 拮抗劑為生物性抗-TNF- $\alpha$ 。
- 11.如申請專利範圍第10項之用途，其中該TNF- $\alpha$ 拮抗劑係由依那西普(etanercept)、英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)及/或舍妥利珠單抗(certolizumab pegol)所組成之群中選出。
- 12.如申請專利範圍第1項之用途，其中該抗體為沙瑞單抗(sarilumab)。