



---

(21) 申請案號：112142920

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 07 日

(51) Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)*

*C07K16/28 (2006.01)*

*A61P37/00 (2006.01)*

*A61P13/12 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/11/07 美國

63/382,566

(71) 申請人：比利時商阿根思公司 (比利時) ARGENX BV (BE)

比利時

(72) 發明人：范 豪威爾梅郎 蒂姆 VAN HAUWERMEIREN, TIM (BE)；維爾希森 彼得

VERHEESEN, PETER (NL)；西普斯 馬格達萊納 SIPS, MAGDALENA (PL)

(74) 代理人：廖俊龍

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：89 項 圖式數：1 共 148 頁

---

(54) 名稱

使用 F C R N 拮抗劑治療狼瘡性腎炎之方法

(57) 摘要

本文提供使用有效量之人類新生兒 Fc 受體(FcRn)拮抗劑治療狼瘡性腎炎之方法。本文亦提供用於治療狼瘡性腎炎及用於製造供治療狼瘡性腎炎用之藥物的 FcRn 拮抗劑。

Provided herein are methods of treating lupus nephritis using an effective amount of a human neonatal Fc receptor (FcRn) antagonist. FcRn antagonists for use in the treatment of lupus nephritis and for use in the manufacture of a medicament for the treatment of lupus nephritis are also provided herein.

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

使用 FCRN 拮抗劑治療狼瘡性腎炎之方法

### 【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING LUPUS NEPHRITIS USING FCRN ANTAGONISTS

### 【中文】

本文提供使用有效量之人類新生兒 Fc 受體 (FcRn) 拮抗劑治療狼瘡性腎炎之方法。本文亦提供用於治療狼瘡性腎炎及用於製造供治療狼瘡性腎炎用之藥物的 FcRn 拮抗劑。

### 【英文】

Provided herein are methods of treating lupus nephritis using an effective amount of a human neonatal Fc receptor (FcRn) antagonist. FcRn antagonists for use in the treatment of lupus nephritis and for use in the manufacture of a medicament for the treatment of lupus nephritis are also provided herein.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

使用 FCRN 拮抗劑治療狼瘡性腎炎之方法

### 【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING LUPUS NEPHRITIS USING FCRN ANTAGONISTS

### 【技術領域】

#### 序列表之參照

【0001】 本發明案含有序列表，其已以 ST.26 格式電子提交且在此以全文引用之方式併入（該 ST.26 副本創建於 2023 年 11 月 6 日，命名為「205806\_SL.xml」且大小為 40,649 個位元組）。

【0002】 本發明係關於治療狼瘡性腎炎（Lupus Nephritis，LN）之方法。該等方法涉及使用人類新生兒 Fc 受體（FcRn）之拮抗劑，其在某些實施例中係依加替莫德（efgartigimod）。

### 【先前技術】

#### 相關申請案

【0003】 本發明案主張 2022 年 11 月 7 日申請之美國臨時專利申請案第 63/382,566 號的優先權，其各者之全部揭示內容在此以引用之方式併入本文中。

【0004】 據估計，有超過 2.5% 的人群受自體抗體驅動之自體免疫疾病影響，在該等自體免疫疾病中，自體反應性抗體具有直接致病性。全身性紅斑狼瘡（Systemic Lupus Erythematosus，SLE）係一種慢性異質自體免疫疾病。LN 係一種由 SLE 引起之腎臟發炎性自體免疫疾病，且係 SLE 最常見的危及生命之表現。

【0005】 在未選定之 SLE 患者中，大約 25% 至 50% 在 SLE 發病時具有腎臟疾病之徵象或症狀，且大約 40% 至 60% 之 SLE 患者將在病程期間出現腎臟受累。在中國，大約一半的 SLE 患者有腎臟受累。

【0006】在活動性增生性 LN 中，建議用黴酚酸嗎啉乙酯 (Mycophenolate Mofetil, MMF) 或黴酚酸 (Mycophenolic Acid, MPA) 或者低劑量靜脈內 (IV) 環磷醯胺 (CYC) (兩者皆與糖皮質激素組合) 進行誘導治療。替代方案包括用 MMF 及鈣調磷酸酶抑制劑 (例如，他克莫司 (tacrolimus)) 及高劑量 CYC 治療。後續維持療法包括用 MMF 或硫唑嘌呤不伴隨糖皮質激素或伴隨低劑量糖皮質激素進行治療。儘管接受積極的免疫抑制療法，但在 LN 患者中，10%至 30%之患者仍進展為末期腎病 (End Stage Renal Disease, ESRD)，亦即 LN 之最終表現。此外，高達 60%之患者無法用當前可獲得的治療選項達成治療目標。

【0007】因此，此項技術中需要改良之 LN 治療選項。

【0008】已研究 FcRn 之治療性拮抗作用作為治療 IgG 介導之自體免疫疾病，諸如全身型重症肌無力 (Generalized Myasthenia Gravis, gMG)、免疫性血小板減少症 (Immune Thrombocytopenia Purpura, ITP) 及天疱瘡 (尋常性天疱瘡 (Pemphigus Vulgaris, PV) 及落葉型天疱瘡 (Pemphigus Foliaceus, PF)) 之策略，FcRn 係參與免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 之再循環且因此引起較長 IgG 半衰期的 I 類主要組織相容複合體樣分子。FcRn 拮抗作用之顯著臨床功效看來與早期自循環移除致病性 IgG 自體抗體直接相關。

【0009】致病性自體抗體及補體沉積物在 SLE 致病機制 (尤其 LN) 中至關重要，在 LN 中，免疫複合體之腎沉積為該疾病之標誌。藉由減少腎小球中累積的致病性自體抗體，FcRn 拮抗劑可為 LN 患者提供更安全、更有效的治療選項。

#### 【發明內容】

【0010】本發明廣泛地關於用 FcRn 拮抗劑治療狼瘡性腎炎之方法。

【0011】本發明提供一種治療有需要之個體之狼瘡性腎炎的方法，該方法包含向該個體投予有效量之人類新生兒 Fc 受體 (FcRn) 拮抗劑。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑包含兩個、三個或四個 FcRn 結合區。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段組成。在

一些實施例中，與相應的野生型 Fc 區相比，變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段在 pH 6.0 下以更高的親和力結合於 FcRn。在一些實施例中，與相應的野生型 Fc 區相比，變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段在 pH 7.4 下以更高的親和力結合於 FcRn。

**【0012】** 在一些實施例中，變異 Fc 區包含或由形成同二聚體或異二聚體之第一 Fc 域及第二 Fc 域組成。在一些實施例中，第一 Fc 域及/或第二 Fc 域包含分別位於 EU 位置 252、254、256、433 及 434 之胺基酸 Y、T、E、K 及 F。在一些實施例中，第一 Fc 域及/或第二 Fc 域包含分別位於 EU 位置 252、254、256、433、434 及 436 之胺基酸 Y、T、E、K、F 及 Y。

**【0013】** 在一些實施例中，第一 Fc 域及/或第二 Fc 域包含獨立地選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 及 SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，第一 Fc 域及第二 Fc 域包含獨立地選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 及 SEQ ID NO: 30。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0014】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係抗 FcRn 抗體。

**【0015】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 20 mg 至 20,000 mg 之固定劑量或以 0.2 mg/kg 至 200 mg/kg 之劑量向個體投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 30 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次或每月一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 或 2000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次或每兩週一次。

**【0016】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予 52 週或更短時間。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予 24 週或更短時間。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予 24 週。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予至少 24 週。在一些

實施例中，FcRn 拮抗劑投予至少 52 週。

【0017】 在一些實施例中，該方法亦包括向個體投予有效量之糖皮質激素、黴酚酸嗎啉乙酯 (MMF)、黴酚酸 (MPA)、血管收縮素轉化酶抑制劑 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi)、血管收縮素受體阻斷劑 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB)、羥氯喹、B 淋巴球靶向劑或其任何組合。

【0018】 在一些實施例中，糖皮質激素為甲基普賴蘇穠 (methylprednisolone)。在一些實施例中，甲基普賴蘇穠以 250 mg 至 500 mg 之劑量靜脈內投予，一天一次。在一些實施例中，每天投予甲基普賴蘇穠持續 1 至 3 天。在一些實施例中，投予甲基普賴蘇穠持續 3 天。

【0019】 在一些實施例中，糖皮質激素為普賴松 (prednisone)。在一些實施例中，普賴松以 10 毫克/天至 60 毫克/天之劑量經口投予。在一些實施例中，普賴松以 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量經口投予。在一些實施例中，當向個體投予 FcRn 拮抗劑時，普賴松之劑量經 12 週逐漸減少至 7.5 毫克/天之劑量。

【0020】 在一些實施例中，MMF 或 MPA 係每天投予。在一些實施例中，MMF 或 MPA 係以日劑量投予，其中日劑量在 4 週內以分次劑量上調至 1.5 公克/天至 2 公克/天。

【0021】 在一些實施例中，羥氯喹以至多 5 毫克/公斤/天之劑量投予。在一些實施例中，羥氯喹投予 24 週。在一些實施例中，羥氯喹投予至少 24 週。

【0022】 在一些實施例中，B 淋巴球靶向劑係選自由以下組成之群：貝利單抗 (belimumab)、利妥昔單抗 (rituximab) 及阿托珠單抗 (obinutuzumab)。

【0023】 本發明亦提供一種治療有需要之個體之狼瘡性腎炎的方法，該方法包含在該個體接受針對狼瘡性腎炎之誘導療法的 60 天內向該個體投予有效量之 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，誘導療法包含向個體投予有效量之糖皮質激素。

【0024】 在一些實施例中，誘導療法包含向個體投予有效量之甲基普賴蘇穉。在一些實施例中，甲基普賴蘇穉以 250 mg 至 500 mg 之劑量靜脈內投予，一天一次。在一些實施例中，每天投予甲基普賴蘇穉持續 1 至 3 天。在一些實施例中，投予甲基普賴蘇穉持續 3 天。

【0025】 在一些實施例中，誘導療法包含向個體投予普賴松。在一些實施例中，普賴松以 10 毫克/天至 60 毫克/天之劑量經口投予。在一些實施例中，普賴松以 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量經口投予。在一些實施例中，當向個體投予 FcRn 拮抗劑時，普賴松之劑量經 12 週逐漸減少至 7.5 毫克/天之劑量。

【0026】 在一些實施例中，誘導療法進一步包含向個體投予有效量之 MMF 或 MPA 之日劑量。在一些實施例中，MMF 或 MPA 之日劑量在 4 週內以分次劑量上調至 1.5 公克/天至 2 公克/天。

【0027】 在一些實施例中，誘導療法亦包括向個體投予有效量之羥氯喹之劑量。在一些實施例中，羥氯喹之劑量為至多 5 毫克/公斤/天。在一些實施例中，羥氯喹投予 24 週。在一些實施例中，羥氯喹之劑量投予至少 24 週。

【0028】 在一些實施例中，誘導療法亦包括向個體投予有效量之 B 淋巴球靶向劑。在一些實施例中，B 淋巴球靶向劑係選自由以下組成之群：貝利單抗、利妥昔單抗及阿托珠單抗。

【0029】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現至少 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之投予後估算腎小球濾過率 (Glomerular Filtration Rate, eGFR)。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 eGFR 相比降低小於 20% 的投予後 eGFR。在一些實施例中，投予後 eGFR 在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現至少 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之投予後 eGFR。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 eGFR 相比降低小於 10% 的投予後 eGFR。在一些實



施例中，投予後 eGFR 在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【0030】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現至多 0.5 mg/mg 之投予後尿蛋白肌酸酐比率 (Urine Protein and Creatinine Ratio, UPCR)。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 UPCR 相比降低至少 50% 之投予後 UPCR，且其中若基線 UPCR 為至多 3 mg/mg，則投予後 UPCR 小於 1 mg/mg。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 UPCR 相比降低至少 50% 之投予後 UPCR，且其中若基線 UPCR 大於 3 mg/mg，則投予後 UPCR 小於 3 mg/mg。在一些實施例中，投予後 UPCR 在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【0031】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線全身性紅斑狼瘡疾病活動性指數 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI)-2K 評分相比降低的投予後 SLEDAI-2K 評分。在一些實施例中，投予後 SLEDAI-2K 評分在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【0032】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清自體抗體之基線水平相比降低的血清自體抗體之投予後水平。在一些實施例中，與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清自體抗體之基線水平相比，血清自體抗體之投予後水平降低至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 或 100%。在一些實施例中，血清自體抗體之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。在一些實施例中，血清自體抗體係選自由以下組成之群：抗 dsDNA、ANA、aCL、抗 Sm 及抗 C1q。

【0033】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清補體之基線水平相比降低的血清補體之投予後水平。在一些實施例中，與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清補體之基線水平相比，血清補體之投予後水平降低至少

10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。在一些實施例中，血清補體之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。在一些實施例中，血清補體係選自由以下組成之群：C3、C4、CH50 及 C1q 結合循環免疫複合體。

**【0034】** 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清 IgG 之基線水平相比降低的血清 IgG 之投予後水平。在一些實施例中，與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清 IgG 之基線水平相比，血清 IgG 之投予後水平降低至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。在一些實施例中，血清 IgG 之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

**【0035】** 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清白蛋白之基線水平相比未降低的血清白蛋白之投予後水平。

**【0036】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在包含約 4 mM 磷酸鈉、約 146 mM 氯化鈉、約 24 mM L-精胺酸及約 0.0032% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之水溶液中，其中組成物具有約 6.7 之 pH。在一些實施例中，水溶液包含約 3.2 mg/ml 之 FcRn 拮抗劑。

**【0037】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在包含約 20 mM L-組胺酸、約 100 mM 氯化鈉、約 60 mM 蔗糖、約 10 mM L-甲硫胺酸及約 0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 20 之水溶液中，其中組成物具有約 6.0 之 pH。在一些實施例中，水溶液包含約 180 mg/ml 之 FcRn 拮抗劑。

**【0038】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在包含約 20 mM L-組胺酸、約 50 mM L-精胺酸、約 100 mM 氯化鈉、約 60 mM 蔗糖、約 10 mM L-甲硫胺酸及約 0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之水溶液中，其中組成物具有約 6.0 之 pH。在一些實施例中，水溶液包含約 200 mg/ml 之 FcRn 拮抗劑。

**【0039】** 本發明亦提供用於治療狼瘡性腎炎之 FcRn 拮抗劑，其中該治療係根據上文及本文所描述之方法進行。

【0040】本發明亦提供用於製造供治療狼瘡性腎炎用之藥物的 FcRn 拮抗劑，其中該治療係根據上文及本文所描述之方法進行。

【0041】本發明亦提供 FcRn 拮抗劑用於根據上文及本文所描述之方法治療狼瘡性腎炎的用途。

【0042】本發明亦提供 FcRn 拮抗劑用於製造供治療狼瘡性腎炎用之藥物的用途，其中該治療係根據上文及本文所描述之方法進行。

#### 【圖式簡單說明】

【0043】圖 1 為顯示患有尋常性天疱瘡 (PV; n=6) 及落葉型天疱瘡 (PF; n=6) 之人類個體在依加替莫德治療後 IgG 循環免疫複合體 (IgG CIC) 水平 (上圖) 及疾病嚴重程度 (下圖) 之水平的一組圖。黑色線指示中值。虛線指示臨床意義 (clinical significance, CS)。PDAI: 天疱瘡疾病面積指數; CR: 完全臨床緩解; EoT: 治療結束; EoS: 研究結束。資料表明，依加替莫德降低循環免疫複合體之水平。

#### 【實施方式】

【0044】本發明提供經工程改造之 FcRn 拮抗劑及其用於治療 LN 之方法。有利地，本文所揭示之方法允許長期維持腎功能、預防疾病突發、預防器官損傷、管理共病、改善患者存活率及改善疾病相關生活品質。

#### 定義

【0045】如本文所使用，術語「FcRn」係指新生兒 Fc 受體。例示性 FcRn 分子包括由如 RefSeq NM 004107 所示之 FCGRT 基因編碼的人類 FcRn。相應蛋白質之胺基酸序列示於 RefSeq NP\_004098 中。

【0046】如本文所使用，術語「FcRn 拮抗劑」係指特異性結合至 FcRn 且抑制免疫球蛋白與 FcRn (例如人類 FcRn) 之結合的任何藥劑。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑係經由 Fc 區特異性結合至 FcRn 且抑制免疫球蛋白與 FcRn 之結合的 Fc 區 (例如本文所揭示之變異 Fc 區)。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑並非全長 IgG 抗體。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含結合目標抗原之抗原結合位點及變異 Fc 區。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑係包含 Fc 區或由 Fc 區組成且缺乏抗原結合位點之 Fc 片段。在一個實施

例中，術語「FcRn拮抗劑」係指這樣一種抗體或其抗原結合片段，其經由其抗原結合域或經由其Fc區特異性結合至FcRn且抑制免疫球蛋白（例如IgG自體抗體）之Fc區與FcRn之結合。

【0047】如本文所使用，術語「抗體（antibody）」及「抗體（antibodies）」包括全長抗體、全長抗體之抗原結合片段以及包含抗體CDR、VH區或VL區之分子。抗體之實例包括單株抗體、重組產生的抗體、單特異性抗體、多特異性抗體（包括雙特異性抗體）、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、免疫球蛋白、合成抗體、包含兩個重鏈及兩個輕鏈分子之四聚體抗體、抗體輕鏈單體、抗體重鏈單體、抗體輕鏈二聚體、抗體重鏈二聚體、抗體輕鏈-抗體重鏈對、胞內抗體、異結合抗體、抗體藥物結合物、單域抗體（sdAb）、單價抗體、單鏈抗體或單鏈Fv（scFv）、駱駝抗體、親和抗體分子、人類化抗體、VHH片段、Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、二硫鍵鍵聯的Fv（sdFv）、抗個體遺傳型（抗Id）抗體（包括例如抗抗Id抗體）及上述任一者之抗原結合片段。抗體可為任何類型（例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY）、任何類別（例如IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>或IgA<sub>2</sub>）或任何子類（例如IgG<sub>2a</sub>或IgG<sub>2b</sub>）之免疫球蛋白分子。

【0048】如本文所使用，術語「Fc域」係指包含抗體之CH<sub>2</sub>及CH<sub>3</sub>域之單一免疫球蛋白重鏈的部分。在一些實施例中，Fc域包含鉸鏈區（例如上、中及/或下鉸鏈區）之至少一部分、CH<sub>2</sub>域及CH<sub>3</sub>域。在一些實施例中，Fc域不包括鉸鏈區。

【0049】如本文所使用，術語「鉸鏈區」係指重鏈分子中將CH<sub>1</sub>域與CH<sub>2</sub>域接合之部分。在一些實施例中，鉸鏈區之長度為至多70個胺基酸殘基。在一些實施例中，鉸鏈區包含大約25個胺基酸殘基且為可撓性的，因此允許兩個N端抗原結合區獨立地移動。在一些實施例中，此鉸鏈區包含大約11-17個胺基酸殘基且為可撓性的，因此允許兩個N端抗原結合區獨立地移動。在一些實施例中，鉸鏈區之長度為12個胺基酸殘基。在一些實施例中，鉸鏈區之長度為15個胺基酸殘基。在一些實施例中，鉸鏈區之長度為62個胺基酸殘基。鉸鏈區可細分成三個不同的域：上、中及下

鉸鏈域。本發明之 FcRn 拮抗劑可包括鉸鏈區之全部或任何部分。在一些實施例中，鉸鏈區來自 IgG1 抗體。在一些實施例中，鉸鏈區包含 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列。

**【0050】** 如本文所使用，術語「Fc 區」係指免疫球蛋白中由其兩條重鏈之 Fc 域形成的部分。Fc 區可為野生型 Fc 區(天然 Fc 區)或變異 Fc 區。天然 Fc 區係同二聚體。Fc 區可衍生自任何天然免疫球蛋白。在一些實施例中，由 IgA、IgD、IgE 或 IgG 重鏈恆定區形成。在一些實施例中，Fc 區由 IgG 重鏈恆定區形成。在一些實施例中，IgG 重鏈係 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 重鏈恆定區。在一些實施例中，Fc 區由 IgG1 重鏈恆定區形成。在一些實施例中，IgG1 重鏈恆定區包含 G1m1(a)、G1m2(x)、G1m3(f)或 G1m17(z)異型。參見例如 Jefferis 及 Lefranc (2009) mAbs 1(4): 332-338 及 de Taeye 等人(2020) Front Immunol. 11:740，其以全文引用之方式併入本文中。

**【0051】** 如本文所使用，術語「變異 Fc 區」係指相對於天然 Fc 區具有一或多個改變的 Fc 區。改變可包括胺基酸取代、添加及/或缺失、額外部分之鍵聯及/或天然聚糖之改變。該術語包含組成 Fc 域各自不同的異二聚體 Fc 區。該術語亦包含組成 Fc 域藉由連接子部分連接在一起的單鏈 Fc 區。

**【0052】** 如本文所使用，術語「FcRn 結合片段」係指足以賦予 FcRn 結合的 Fc 區之一部分。

**【0053】** 如本文所使用，術語「EU 位置」係指 Edelman, GM 等人, Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969)及 Rabat 等人, 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, U.S. Dept. Health and Human Services, 第 5 版, 1991 中所描述的 Fc 區在 EU 編號慣例中之胺基酸位置。

**【0054】** 如本文所使用，術語「基線」係指在第一次投予(例如靜脈內或皮下投予)治療劑(例如 FcRn 拮抗劑)之前，患者體內，例如患者的血液或尿液中的量測值(例如 B 細胞之頻率、IgG 水平)。

**【0055】** 如本文所使用，術語「自體抗體介導之疾病」係指潛在病理

學至少部分係由致病性 IgG 自體抗體引起之任何疾病或病症。

**【0056】** 如本文所使用，術語「治療 (treat)」、「治療 (treating)」及「治療 (treatment)」係指本文所描述的治療性或預防性措施。「治療」方法採用向患有疾病或病症或易患此類疾病或病症之個體投予抗體以便預防、治癒、延遲疾病或病症或復發性疾病或病症、減輕其嚴重程度或改善其一或多種症狀，或以便使個體之生存期延長超出在無此類治療存在下預期之生存期。

**【0057】** 如本文所使用，術語「有效量」在向個體投予療法之上下文中係指實現所需預防或治療效果的療法之量。

**【0058】** 如本文所使用，術語「劑量」或「給藥」係指在單次投予中向個體投予之藥劑的量。

**【0059】** 如本文所使用，術語「固定劑量」或「均一劑量」均係指不基於個體之特徵（例如體重，例如在設定範圍內；性別；年齡，例如在設定範圍內；等）而改變的劑量。

**【0060】** 如本文所使用，術語「緩解」係指無自體抗體介導之疾病的新穎標記物且該疾病之基線標記物完全消退或癒合的患者。

**【0061】** 如本文所使用，術語「復發 (relapse)」或「突發 (flare)」係指患有自體抗體介導之疾病的患者在自體抗體介導之疾病的緩解期之後具有該自體抗體介導之疾病的身體症狀出現及/或標記物增加。在一些實施例中，突發為 LN 突發。在一些實施例中，LN 突發之特徵在於尿蛋白肌酸酐比率 (UPCR) 相對於基線增加 20%。在一些實施例中，突發為腎外 SLE 突發。在一些實施例中，腎外 SLE 突發之特徵在於 SLEDAI-2K 評分增加，其不能由低補體血症、抗 dsDNA 抗體水平提高、開始新的免疫抑制療法或皮質類固醇增加來解釋。

**【0062】** 如本文所使用，術語「個體」或「患者」或「參與者」包括任何人類或非人類動物。在一個實施例中，個體或患者或參與者係人類或非人類哺乳動物。在一個實施例中，個體或患者或參與者係人類。在一些實施例中，人類個體或患者或參與者係亞裔。

【0063】如本文所使用，當提及可量測值，諸如劑量時，術語「約」或「大約」包含給定值或範圍之 $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 之變化，以適合於執行本文所揭示之方法。

### 狼瘡性腎炎

【0064】全身性紅斑狼瘡（SLE）為一種慢性疾病，其診斷及治療複雜且具挑戰性。其為異質自體免疫疾病，特徵在於 T 及 B 譜系細胞以及先天性免疫系統之其他組分的失調。疾病之標誌係產生針對雙股 DNA（dsDNA）、磷脂、血球及其他目標的致病性自體抗體。

【0065】SLE 表現與多種自體抗體、隨後的免疫複合體形成及沉積以及其他免疫過程相關。LN，亦即一種由 SLE 引起之腎臟發炎性自體免疫疾病，係全身性狼瘡最常見的危及生命之表現。其主要由第 3 型過敏反應引起，其中抗雙股 DNA（抗 dsDNA）與 DNA 結合，此形成抗 dsDNA 免疫複合體。此等免疫複合體沉積於腎之腎小球基底膜附近的腎小球膜、內皮下及/或上皮間隙上。此引起伴隨 LN 發作之發炎反應，其中補體路徑經活化，結果嗜中性白血球及其他發炎細胞流入。大約 40% 至 60% 之 SLE 患者將在 SLE 疾病病程期間之任何時間出現腎臟受累，發病率或死亡率相當高。大約 25%-50% 之 SLE 患者在 SLE 診斷時已有腎臟疾病的徵象或症狀。在中國，大約一半的 SLE 患者有腎臟受累。

【0066】所有 LN 患者均視為患有慢性腎病（Chronic kidney disease, CKD），其在部分 LN 患者中進展為末期腎病（ESRD）。在中國，LN 為 ESRD 最常見的原因之一。LN 之症狀包括尿中帶血、泡沫尿、蛋白尿、高血壓、水腫、關節疼痛、肌肉疼痛、蝴蝶斑及血液中肌酸酐水平高。

【0067】LN 在組織學上分為 6 種不同類別，其代表 SLE 中腎臟受累之不同表現及嚴重程度。將 LN 分為不同類別的理由亦考慮了預後的差異。腎小球性腎炎係 SLE 中最常見的腎病形式，但其通常伴隨著腎小管與組織間隙及血管病變。一般而言，第 VI 類 LN 代表 ESRD 中之腎萎縮。患有不同程度（第 III、IV 或 V 類）之增生性 LN 而非第 I 或 II 類 LN 的患者具有 CKD 進展之直接風險。此等類別為腎臟病理學之最嚴重表現，且其需要積

極的免疫抑制治療以防止進展為 ESRD 且使相關發病率及死亡率降至最低。

**【0068】** 治療之目標包括患者存活、長期維持腎功能、預防疾病突發、預防器官損傷、管理共病及改善疾病相關生活品質。在歐洲抗風濕病聯盟及歐洲腎臟協會-歐洲透析及移植協會 (European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, EULAR/ERA-EDTA) 建議中，建議在活動性增生性 LN 中，用黴酚酸嗎啉乙酯 (MMF, 2 公克至 3 公克/天或等效劑量之黴酚酸[MPA]) 或低劑量靜脈內 (IV) 環磷醯胺 (CYC; 500 mg×6 兩週一次劑量) 進行初始 (誘導) 治療，兩者皆與糖皮質激素 (IV 甲基普賴蘇穉脈衝，隨後口服普賴松) 組合。對於具有腎病範圍蛋白尿及不良預後因子之患者，MMF/鈣調磷酸酶抑制劑 (Calcineurin Inhibitor, CNI) (尤其其他克莫司) 組合及高劑量 CYC 為替代方案。隨後應用 MMF 或硫唑嘌呤進行後續長期維持治療，不伴隨糖皮質激素或伴隨低劑量 (<7.5 毫克/天) 糖皮質激素。同樣地，在腎臟疾病：改善全球結果 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 臨床實踐指南中，對於患有活動性 LN 之患者，初始治療包括皮質類固醇 (IV 甲基普賴蘇穉 0.25-0.5 公克/天持續 1 至 3 天，隨後口服普賴松 0.6-1 毫克/公斤/天 [不超過 80 毫克/天] 且經數月逐漸減少至維持劑量) 及鈣調磷酸酶抑制劑 (例如，他克莫司及伏環孢素 (voclosporin))、黴酚酸類似物 (例如，MMF 或黴酚酸鈉) 以及 CYC。參見 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, *Kidney Intl.* (2021) 100 (45): S1-S276，其以全文引用之方式併入本文中。另外，KDIGO 建議 B 淋巴球靶向生物製劑，例如但不限於貝利單抗及利妥昔單抗之初始治療。

**【0069】** 儘管接受積極的免疫抑制療法，但在 LN 患者中，10%至 30% 之患者仍進展為末期腎病 ESRD。儘管此等結果在過去 30 年有所改善，但治療失敗之風險仍然存在 (如死亡、ESRD、血清肌酸酐持續加倍、LN 突發或需要救援藥品所定義)。顯然需要更有效的治療，因為高達 60% 之患



者無法用當前治療選項達成治療目標。

**【0070】** 大量證據表明，蛋白尿之早期減少（尤其是在治療開始後 6 至 12 個月內）係長期結果改善之最佳預測因子，長期結果改善包括疾病突發、ESRD 及死亡之風險降低。因此，蛋白尿或 UPCR 已為評估治療效果的有用參數，且為監管機構偏好的結果量度。UPCR 之早期降低指示 LN 之治療的長期益處。

### **FcRn 拮抗劑**

**【0071】** 可用於本文所提供之方法及用途的 FcRn 拮抗劑包括結合且抑制 FcRn 之任何分子，包括但不限於任何抗 FcRn 抗體、任何抗 FcRn 結合區、或任何 Fc 域或 Fc 區。

**【0072】** 在一些實施例中，本文所揭示之 FcRn 拮抗劑包含兩個、三個或四個 FcRn 結合區，諸如 Fc 區。

**【0073】** 任何 Fc 區皆可改變以產生用於本文所揭示之方法中的變異 Fc 區。一般而言，Fc 區或其 FcRn 結合片段係來自人類免疫球蛋白。然而，應理解，Fc 區可來源於任何其他哺乳動物物種之免疫球蛋白，包括例如駱駝物種、嚙齒動物（例如小鼠、大鼠、兔、豚鼠）或非人類靈長類動物（例如黑猩猩、獼猴）物種。另外，Fc 區或其部分可來源於任何免疫球蛋白類別，包括 IgM、IgG、IgD、IgA 及 IgE，以及任何免疫球蛋白同型，包括 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4。在一個實施例中，Fc 區係 IgG Fc 區（例如人類 IgG 區）。在一個實施例中，Fc 區係 IgG1 Fc 區（例如人類 IgG1 區）。在一個實施例中，Fc 區係包含若干不同 Fc 區之部分的嵌合 Fc 區。嵌合 Fc 區之適合實例闡述於 US 2011/0243966A1 中，其以全文引用的方式併入本文中。可獲得呈公開可獲得寄存物形式的多種 Fc 區基因序列（例如人類恆定區基因序列）。

**【0074】** Fc 區可進一步截短或經內部缺失以產生其最小 FcRn 結合片段。Fc 區片段結合至 FcRn 之能力可使用任何此項技術中公認之結合分析（例如 ELISA）確定。

**【0075】** 為增強本文所揭示之 FcRn 拮抗劑之可製造性，較佳地，組

成 Fc 區不包含任何非二硫鍵鍵結之半胱胺酸殘基。因此，在一個實施例中，Fc 區不包含游離半胱胺酸殘基。

**【0076】** 本文所揭示之方法中可使用相對於天然（亦即野生型）Fc 區以增加的親和力及減小的 pH 依賴性特異性結合於 FcRn 的任何 Fc 變異體或其 FcRn 結合片段。在一個實施例中，變異 Fc 區包含賦予所希望之特徵的胺基酸改變、取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑包含變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段，與相應的野生型 Fc 區相比，該變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段在 pH 5.5 下以更高的親和力結合於 FcRn。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段組成，與相應的野生型 Fc 區相比，該變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段在 pH 6.0 及/或 pH 7.4 下以更高的親和力結合於 FcRn。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑包含變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段，其在酸性及中性 pH 下以更高的親和力結合於 FcRn。

**【0077】** 在一些實施例中，變異 Fc 區衍生自任何天然免疫球蛋白之 Fc 區。在一些實施例中，天然免疫球蛋白係人類免疫球蛋白。在一些實施例中，免疫球蛋白係 IgA、IgD、IgE 或 IgG。在一些實施例中，免疫球蛋白係 IgG。在一些實施例中，免疫球蛋白係人類 IgA、人類 IgD、人類 IgE 或人類 IgG。在一些實施例中，免疫球蛋白係人類 IgG。在一些實施例中，IgG 係 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在一些實施例中，人類 IgG 係人類 IgG1、人類 IgG2、人類 IgG3 或人類 IgG4。在一些實施例中，變異 Fc 區與人類 IgG1 Fc 區不同。在一些實施例中，人類 IgG1 Fc 區包含 G1m1(a)、G1m2(x)、G1m3(f)或 G1m17(z)異型。

**【0078】** 在一個實施例中，該變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段由兩個 Fc 域組成。

**【0079】** 在一個實施例中，變異 Fc 區包含或由形成同二聚體或異二聚體之第一 Fc 域及第二 Fc 域組成。在一個實施例中，第一 Fc 域及/或第二 Fc 域包含分別位於 EU 位置 252、254、256、433 及 434 之胺基酸 Y、T、E、K 及 F。在一個實施例中，第一 Fc 域及/或第二 Fc 域包含分別位於

EU 位置 252、254、256、433、434 及 436 之胺基酸 Y、T、E、K、F 及 Y。

【0080】 在一些實施例中，本文所揭示之 FcRn 拮抗劑包含或由至少一個 Fc 域組成，其中該至少一個 Fc 域之胺基酸序列包含或由下表 1 中所提供之 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列組成。

表 1

胺基酸序列	SEQ ID NO:
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPX <sub>7</sub> X <sub>8</sub>	13
其中：X <sub>1</sub> 為 D 或不存在；X <sub>2</sub> 為 K 或不存在；X <sub>3</sub> 為 T 或不存在；X <sub>4</sub> 為 H 或不存在；X <sub>5</sub> 為 T 或不存在；X <sub>6</sub> 為 C 或不存在；X <sub>7</sub> 為 G 或不存在；X <sub>8</sub> 為 K 或不存在。	

【0081】 在一些實施例中，本文所揭示之 FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列組成。

【0082】 在一些實施例中，本文所揭示之 FcRn 拮抗劑包含或由與變異 Fc 區之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 一致的胺基酸序列組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列包含或由獨立地選自由 SEQ ID NO: 1-3 及 14-31 組成之群的胺基酸序列組成。在一些實施例中，二聚體為異二聚體或同二聚體。

表 2

胺基酸序列	SEQ ID NO:
<b>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTC</b> VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK	2
<b>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTC</b> VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG	3
<b>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTC</b> VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSP	14
<b>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV</b> VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK	15
<b>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV</b> VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA	16

KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG	
<b>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV</b> VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSP	17
<b>THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVV</b> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK	18
<b>THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVV</b> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG	19
<b>THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVV</b> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSP	20
<b>TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVD</b>	21

<p>VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  NGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  FSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK</p>	
<p><b>TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVD</b>  VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  NGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  FSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG</p>	22
<p><b>TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVD</b>  VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  NGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  FSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSP</p>	23
<p>PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS  HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR  EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  SCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK</p>	24
<p>PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS  HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR  EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF</p>	25

SCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG	
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALKFHYTQKSLSLSP	26
<b>HTC</b> PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK	27
<b>HTC</b> PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG	28
<b>HTC</b> PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSP	29
CPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR	1

REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG	
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK	30
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSP	31

【0083】 在一個實施例中，第一 Fc 域及/或第二 Fc 域包含獨立地選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 及 SEQ ID NO: 3。在一個實施例中，第一 Fc 域及第二 Fc 域包含獨立地選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 及 SEQ ID NO: 3。

【0084】 在一個實施例中，第一 Fc 域及/或第二 Fc 域包含獨立地選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、2、3 及 30。在一個實施例中，第一 Fc 域及第二 Fc 域包含獨立地選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、2、3 及 30。

【0085】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑包含 FcRn 拮抗劑分子群體。在一些實施例中，包含含有獨立地選自由 SEQ ID NO: 1、2 及 3 組成之群的胺基酸序列之第一 Fc 域及第二 Fc 域的 FcRn 拮抗劑係 FcRn 拮抗劑分子群體中之主要 FcRn 拮抗劑分子。在一些實施例中，包含含有獨立地選自由 SEQ ID NO: 1、2、3 及 30 組成之群的胺基酸序列之第一 Fc 域及第二



Fc 域的 FcRn 拮抗劑係 FcRn 拮抗劑分子群體中之主要 FcRn 拮抗劑分子。在一些實施例中，主要 FcRn 拮抗劑分子佔 FcRn 拮抗劑分子群體之至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%。

**【0086】** 在一個實施例中，變異 Fc 區之 Fc 域的胺基酸序列包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列。在一個實施例中，變異 Fc 區之 Fc 域的胺基酸序列由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列組成。在一個實施例中，變異 Fc 區之 Fc 域的胺基酸序列包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列。在一個實施例中，變異 Fc 區之 Fc 域的胺基酸序列由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列組成。在一個實施例中，變異 Fc 區之 Fc 域的胺基酸序列包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列。在一個實施例中，變異 Fc 區之 Fc 域的胺基酸序列由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列組成。在一個實施例中，變異 Fc 區之 Fc 域的胺基酸序列包含 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列。在一個實施例中，變異 Fc 區之 Fc 域的胺基酸序列由 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列組成。

**【0087】** 在一個實施例中，FcRn 拮抗劑由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含兩個 Fc 域，其中各 Fc 域之胺基酸序列獨立地選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含兩個 Fc 域，其中各 Fc 域之胺基酸序列獨立地選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 及 SEQ ID NO: 30。

**【0088】** 在某些實施例中，變異 Fc 區係異二聚體，其中組成性 Fc 域彼此不同。產生 Fc 異二聚體之方法係此項技術中已知的（參見例如 US 8,216,805，其以全文引用之方式併入本文中）。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區由形成異二聚體之兩個 Fc 域組成，其中各 Fc 域之胺基酸序列獨立地選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成異二聚體之兩個 Fc 域組成，其中第一 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列組成，且第二 Fc 域

之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列組成。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成異二聚體之兩個 Fc 域組成，其中第一 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列組成，且第二 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列組成。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成異二聚體之兩個 Fc 域組成，其中第一 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列組成，且第二 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列組成。

**【0089】** 在一個實施例中，FcRn 拮抗劑由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區由形成異二聚體之兩個 Fc 域組成，其中各 Fc 域之胺基酸序列獨立地選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 30。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成異二聚體之兩個 Fc 域組成，其中第一 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列組成，且第二 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列組成。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成異二聚體之兩個 Fc 域組成，其中第一 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列組成，且第二 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列組成。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成異二聚體之兩個 Fc 域組成，其中第一 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列組成，且第二 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列組成。在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成異二聚體之兩個 Fc 域組成，其中第一 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列組成，且第二 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之胺基

酸序列組成。

【0090】 在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成同二聚體之兩個 Fc 域組成，其中各 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列組成。

【0091】 在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成同二聚體之兩個 Fc 域組成，其中各 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列組成。

【0092】 在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成同二聚體之兩個 Fc 域組成，其中各 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列組成。

【0093】 在一個實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區組成，其中該變異 Fc 區包含或由形成同二聚體之兩個 Fc 域組成，其中各 Fc 域之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列組成。

【0094】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在 Fc 域中之一或兩者上包含聚糖化。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子在 Fc 域中之一或兩者上的 EU 位置 297 處包含聚糖化。在一些實施例中，聚糖化包含 N-聚糖。在一些實施例中，N-聚糖包含 G0F N-聚糖、G1F N-聚糖、G2F N-聚糖或 G0 N-聚糖。

【0095】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑包含或由 FcRn 拮抗劑群體組成，其中 FcRn 拮抗劑之 Fc 域群體的至少 33%、至少 34%、至少 35%、至少 36%、至少 37%、至少 38%、至少 39%、至少 40%、至少 41%、至少 42%、至少 43%、至少 44%、至少 45%、至少 46%、至少 47%、至少 48%、至少 49%、至少 50%、至少 51%、至少 52%、至少 53%、至少 54%、至少 55%、至少 56%或至少 57%包含半乳糖。在一些實施例中，該群體包含或由 FcRn 拮抗劑組成，其中 FcRn 拮抗劑之 Fc 域群體的至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%包含海藻糖。

【0096】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在一或兩個 Fc 域之 EU 位置

441 處缺乏胺基酸。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分別在 EU 位置 440 及 441 處包含甘胺酸及離胺酸。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在 EU 位置 440 及 441 處缺乏胺基酸。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在 EU 位置 439 處包含醯胺化脯胺酸。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在 EU 位置 440 及 441 處缺乏胺基酸且在 EU 位置 439 處包含醯胺化脯胺酸。

**【0097】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分別在 EU 位置 221、222、223、224、225 及 226 處包含天冬胺酸、離胺酸、蘇胺酸、組胺酸、蘇胺酸及半胱胺酸。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在 EU 位置 221 處缺乏胺基酸，且分別在 EU 位置 222、223、224、225 及 226 處包含離胺酸、蘇胺酸、組胺酸、蘇胺酸及半胱胺酸。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在 EU 位置 221 及 222 處缺乏胺基酸，且分別在 EU 位置 223、224、225 及 226 處包含蘇胺酸、組胺酸、蘇胺酸及半胱胺酸。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在 EU 位置 221-224 處缺乏胺基酸，且分別在 EU 位置 225 及 226 處包含蘇胺酸及半胱胺酸。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑在 EU 位置 221、222、223、224、225 及 226 處缺乏胺基酸。

**【0098】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑為 FcRn 拮抗劑分子群體。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由 FcRn 拮抗劑分子之多個亞群組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個亞群組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由 2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11 個亞群組成。

**【0099】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第一亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域兩者之胺基酸序列包含或由與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 一致的胺基酸序列組成。

**【0100】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第二亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，

其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由與 SEQ ID NO: 3 及 22 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成。

【0101】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第三亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由與 SEQ ID NO: 3 及 19 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成。

【0102】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第四亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域兩者之胺基酸序列包含或由與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成，且其中第四亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之兩個天冬醯胺殘基經去胺化。

【0103】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第五亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由與 SEQ ID NO: 3 及 19 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成，且其中第五亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之一個天冬醯胺殘基經去胺化。

【0104】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第六亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由與 SEQ ID NO: 2 及 3 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成。

【0105】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第七亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由與 SEQ ID NO: 2 及 3 之

胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成，且其中第七亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之一個甲硫胺酸殘基或一個色胺酸殘基經氧化。

【0106】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第八亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域兩者之胺基酸序列包含或由與 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成。

【0107】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第九亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由與 SEQ ID NO: 3 及 16 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成。

【0108】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第十亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由與 SEQ ID NO: 2 及 3 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成，且其中第十亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之一個甲硫胺酸殘基或一個色胺酸殘基經氧化。

【0109】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第十一亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域兩者之胺基酸序列包含或由與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致的胺基酸序列組成，且其中第十一亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之一個甲硫胺酸殘基或一個色胺酸殘基經氧化。

【0110】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第一亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域兩者之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸

序列組成。

【0111】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第二亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由 SEQ ID NO: 3 及 22 之胺基酸序列組成。

【0112】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第三亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由 SEQ ID NO: 3 及 19 之胺基酸序列組成。

【0113】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第四亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域兩者之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列組成，且其中第四亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之兩個天冬醯胺殘基經去胺化。

【0114】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第五亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由 SEQ ID NO: 3 及 19 之胺基酸序列組成，且其中第五亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之一個天冬醯胺殘基經去胺化。

【0115】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第六亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由 SEQ ID NO: 2 及 3 之胺基酸序列組成。

【0116】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第七亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由 SEQ ID NO: 2 及 3 之胺基酸序列組成，且其中第七亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之一個甲硫胺酸殘基或一個色胺酸殘基經氧化。

【0117】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第八亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域兩者之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列組成。

【0118】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第九亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由 SEQ ID NO: 3 及 16 之胺基酸序列組成。

【0119】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第十亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域之胺基酸序列分別包含或由 SEQ ID NO: 2 及 3 之胺基酸序列組成，且其中第十亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之一個甲硫胺酸殘基或一個色胺酸殘基經氧化。

【0120】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子之第十一亞群包含或由變異 Fc 區組成，該變異 Fc 區包含或由第一 Fc 域及第二 Fc 域之二聚體組成，其中第一及第二 Fc 域兩者之胺基酸序列包含或由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列組成，且其中第十一亞群中之各 FcRn 拮抗劑分子中之一個甲硫胺酸殘基或一個色胺酸殘基經氧化。

【0121】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一亞群中之一者的組合組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一亞群中之兩者的組合組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一亞群中之三者的組合組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一亞群中之四者的組合組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與第二、第三、第四、第五、第六、第七、



第八、第九、第十或第十一亞群中之五者的組合組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一亞群中之六者的組合組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一亞群中之七者的組合組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一亞群中之八者的組合組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一亞群中之九者的組合組成。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含或由第一亞群與所有第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一亞群的組合組成。

**【0122】** 在一些實施例中，該群體包含或由第一及第二亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一及第三亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一及第四亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一及第五亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一及第六亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一及第七亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一及第八亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一及第九亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一及第十亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一及第十一亞群組成。在一些實施例中，上文所列之群體進一步包含或由 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個額外亞群組成。在一些實施例中，此等額外亞群為上述亞群之一或多者。

**【0123】** 在一些實施例中，該群體包含或由第一及第七、第九或第十一亞群組成。在一些實施例中，該群體包含或由第一、第七、第九及第十一亞群組成。

**【0124】** 在一些實施例中，第一亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、

至少 75%、至少 80%、至少 85%或至少 90%。在一些實施例中，第一亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%或約 90%。在一些實施例中，第一亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或 90%。在一些實施例中，第一亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 40%-90%、50%-80%或 55%-70%。在一些實施例中，第一亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 56.9%-68.3%或 59.5%-67.9%。

**【0125】** 在一些實施例中，第二亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 3.0%、小於 2.5%、小於 2.0%、小於 1.5%、小於 1%或小於 0.5%。在一些實施例中，第二亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 3.0%、約 2.5%、約 2.0%、約 1.5%、約 1%或約 0.5%。在一些實施例中，第二亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 3.0%、2.5%、2.0%、1.5%、1%或 0.5%。在一些實施例中，第二亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 0.5%-3.0%、1.0%-2.5%或 1.0%-2.0%。在一些實施例中，第二亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 0.8%-2.0%或 0.8%-2.1%。

**【0126】** 在一些實施例中，第三亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 3.0%、小於 2.5%、小於 2.0%、小於 1.5%、小於 1%或小於 0.5%。在一些實施例中，第三亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 3.0%、約 2.5%、約 2.0%、約 1.5%、約 1%或約 0.5%。在一些實施例中，第三亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 3.0%、2.5%、2.0%、1.5%、1%或 0.5%。在一些實施例中，第三亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 0.5%-3.0%、1.0%-2.5%或 1.0%-2.0%。在一些實施例中，第三亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 1.1%-2.1%或 1.0%-1.9%。

**【0127】** 在一些實施例中，第四亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%或小於 1%。在一些實施例中，第四亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 5%、約 4%、約 3%、約 2%或約 1%。在一些實施例中，第四亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 5%、4%、3%、2%或 1%。在一些實施例中，第四亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 1%-5%、2%-4%

或 2%-3%。在一些實施例中，第四亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 2.1%-3.2%或 2.0%-3.1%。

【0128】 在一些實施例中，第五亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 12%、小於 11%、小於 10%、小於 9%、小於 8%、小於 7%、小於 6%或 小於 5%。在一些實施例中，第五亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%或約 5%。在一些實施例中，第五亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%或 5%。在一些實施例中，第五亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 5%-12%、6%-10%或 7%-8%。在一些實施例中，第五亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 6.8%-9.4%或 6.9%-8.7%。

【0129】 在一些實施例中，第六亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 17%、小於 16%、小於 15%、小於 14%、小於 13%、小於 12%、小於 11%、小於 10%、小於 9%、小於 8%、小於 7%或小於 6%。在一些實施例中，第六亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 17%、約 16%、約 15%、約 14%、約 13%、約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%或約 6%。在一些實施例中，第六亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%或 6%。在一些實施例中，第六亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 7%-17%、10%-15%或 11%-12%。在一些實施例中，第六亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 7.0%-14.0%或 10.0%-14.4%。

【0130】 在一些實施例中，第七亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 6.0%、小於 5.5%、小於 5.0%、小於 4.5%、小於 4.0%、小於 3.5%、小於 3.0%、小於 2.5%、小於 2.0%、小於 1.5%、小於 1%或小於 0.5%。在一些實施例中，第七亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 6.0%、約 5.5%、約 5.0%、約 4.5%、約 4.0%、約 3.5%、約 3.0%、約 2.5%、約 2.0%、約 1.5%、約 1%或約 0.5%。在一些實施例中，第七亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 6.0%、5.5%、5.0%、4.5%、4.0%、3.5%、3.0%、2.5%、2.0%、1.5%、1%或 0.5%。在一些實施例中，第七亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之

0.5%-5.5%、1.0%-3.0%或 1.5%-2.5%。在一些實施例中，第七亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 1.5%-5.5%或 1.4%-4.9%。

【0131】 在一些實施例中，第八亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 7.5%、小於 7.0%、小於 6.5%、小於 6.0%、小於 5.5%、小於 5.0%、小於 4.5%、小於 4.0%、小於 3.5%、小於 3.0%或小於 2.5%。在一些實施例中，第八亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 7.5%、約 7.0%、約 6.5%、約 6.0%、約 5.5%、約 5.0%、約 4.5%、約 4.0%、約 3.5%、約 3.0%或約 2.5%。在一些實施例中，第八亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 7.5%、7.0%、6.5%、6.0%、5.5%、5.0%、4.5%、4.0%、3.5%、3.0%或 2.5%。在一些實施例中，第八亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 2.5%-7.5%、3.0%-5.0%或 3.5%-4.5%。在一些實施例中，第八亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 2.9%-7.4%或 3.0%-6.3%。

【0132】 在一些實施例中，第九亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 3.5%、小於 3.0%、小於 2.5%、小於 2.0%、小於 1.5%、小於 1%或小於 0.5%。在一些實施例中，第九亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 3.5%、約 3.0%、約 2.5%、約 2.0%、約 1.5%、約 1%或約 0.5%。在一些實施例中，第九亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 3.5%、3.0%、2.5%、2.0%、1.5%、1%或 0.5%。在一些實施例中，第九亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 0.5%-3.5%、1.5%-2.0%或 1.0%-1.5%。在一些實施例中，第九亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 0.4%-3.2%或 0.5%-2.6%。

【0133】 在一些實施例中，第十亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 2.0%、小於 1.5%、小於 1%或小於 0.5%。在一些實施例中，第十亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 2.0%、約 1.5%、約 1%或約 0.5%。在一些實施例中，第十亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 2.0%、1.5%、1%或 0.5%。在一些實施例中，第十亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 0.5%-2.0%、0.5%-1.5%或 1.0%-1.5%。

【0134】 在一些實施例中，第十一亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之小於 2.0%、小於 1.5%、小於 1%或小於 0.5%。在一些實施例中，第十一亞

群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之約 2.0%、約 1.5%、約 1%或約 0.5%。在一些實施例中，第十一亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 2.0%、1.5%、1%或 0.5%。在一些實施例中，第十一亞群佔 FcRn 拮抗劑分子群體之 0.5%-2.0%、0.5%-1.5%或 1.0%-1.5%。

【0135】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑分子群體包含本文所描述之 FcRn 拮抗劑中之一或多者。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑為 2022 年 11 月 14 日申請之美國專利申請案第 63/383,599 號中所描述之拮抗劑中之任一者，該申請案以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑為 2022 年 11 月 14 日申請之美國專利申請案第 63/383,599 號中所描述之 FcRn 拮抗劑群體，該申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0136】 在一個實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德（CAS 登記號 1821402-21-4）。如本文所使用之術語「依加替莫德」可與「依加替莫德  $\alpha$ 」互換。在一些實施例中，依加替莫德係依加替莫德  $\alpha$ -fcab。

【0137】 在一個實施例中，抗 FcRn 抗體係洛利昔珠單抗（UCB7665）、尼卡利單抗（M281）、奧諾利單抗（ALXN1830/SYNT001）或巴托利單抗（IMVT-1401/RVT1401/HBM9161）。

【0138】 在一個實施例中，特異性結合至 FcRn 且抑制免疫球蛋白之 Fc 區與 FcRn 之結合的抗體係尼卡利單抗，又稱為 M281。尼卡利單抗係全長「Fc 無效（Fc dead）」之 IgG1 單株抗體。尼卡利單抗在針對重症肌無力（MG）、溫抗體型自體免疫溶血性貧血（WAIHA）以及胎兒及新生兒溶血性疾病（HDFN）之治療的 2 期臨床試驗中以靜脈內輸注方式投予。尼卡利單抗包含下表 3 中所列之輕鏈（SEQ ID NO: 4）及重鏈（SEQ ID NO: 5）序列（SEQ NO: 4 之 VL 區及 SEQ ID NO: 5 之 VH 區加下劃線）：

表 3.尼卡利單抗之重鏈及輕鏈序列

SEQ ID NO:	胺基酸序列
4 (輕鏈序列； VL 區加下劃 線)	<u>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVS</u> WYQ <u>QHPGKAPKLMYGDSE</u> RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS <u>GLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKA</u> APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH KSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
5 (重鏈序列； VH 區加下劃 線)	<u>EVQLLES</u> GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWV <u>RQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNS</u> <u>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGM</u> <u>VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP</u> EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【0139】 在一個實施例中，特異性結合至 FcRn 且抑制免疫球蛋白之 Fc 區與 FcRn 之結合的抗體係洛利昔珠單抗，又稱為 UCB 7665。洛利昔珠單抗係全長人類化 IgG4 單株抗體。洛利昔珠單抗在正在進行的針對 MG、免疫性血小板減少症 (FTP) 及慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變 (CIDP) 之臨床試驗中以皮下輸注方式投予。洛利昔珠單抗包含下表 4 中所列之輕鏈 (SEQ ID NO: 6) 及重鏈 (SEQ ID NO: 7) 序列 (SEQ NO: 6 之 VL 區及 SEQ ID NO: 7 之 VH 區加下劃線)：

表 4. 洛利昔珠單抗之重鏈及輕鏈序列

SEQ ID NO:	胺基酸序列
6 (輕鏈序列； VL 區加下劃 線)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLVGASGKTYLY</u> <u>WLFQKPGKAPKRLIYLVSTLDSGIPSRFSGSGSGTEFTLT</u> <u>ISSLQPEDFATYYCLOGTHFPHTFGQGTKLEIKRTVAAP</u> SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
7 (重鏈序列； VH 區加下劃 線)	<u>EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMVWV</u> <u>RQAPGKGLEWVAYIDSDGDNTYYRDSVKGRFTISRDN</u> <u>AKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGIVRPFLYWGQGTL</u> <u>VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP</u> EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

【0140】 在一個實施例中，特異性結合至 FcRn 且抑制免疫球蛋白之 Fc 區與 FcRn 之結合的抗體係奧諾利單抗，又稱為 SYNT001。奧諾利單抗係另一全長人類化 IgG4 單株抗體。奧諾利單抗在針對 WAIHA 治療之 2 期臨床試驗中以靜脈內輸注方式投予。奧諾利單抗包含下表 5 中所列之輕鏈 (SEQ ID NO: 8) 及重鏈 (SEQ ID NO: 9) 序列 (SEQ NO: 8 之 VL 區及 SEQ ID NO: 9 之 VH 區加下劃線)：

表 5. 奧諾利單抗之重鏈及輕鏈序列

SEQ ID NO:	胺基酸序列
8 (輕鏈序列； VL 區加下劃 線)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASDHINNWLAWYQQ</u> <u>KPGQAPRLISGATSLETGVPSRFSGSGTGKDYTLTISSL</u> <u>QPEDFATYYCQQYWSTPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF</u> <u>IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA</u> <u>LQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKV</u> <u>YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
9 (重鏈序列； VH 區加下劃 線)	<u>QVQLVQSGAELKKPGASVKLSCKASGYTFTSYGISWV</u> <u>KQATGQGLEWIGEIYPRSGNTYYNEKFKGRATLTADKS</u> <u>TSTAYMELRSLRSEDSAVYFCARSTTVRPPGIWGTGTT</u> <u>VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP</u> <u>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS</u> <u>SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA</u> <u>PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED</u> <u>PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR</u> <u>EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE</u> <u>SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG</u> <u>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSTLG</u>

【0141】 在一個實施例中，特異性結合至 FcRn 且抑制免疫球蛋白之 Fc 區與 FcRn 之結合的抗體係巴托利單抗，又稱為 IMVT1401/RVT1401/HBM9161。巴托利單抗係全長「Fc 無效」之 IgG1 單株抗體。巴托利單抗在正在進行的針對 MG 及格雷夫氏眼病之治療的 2 期臨床試驗中以皮下注射方式投予。巴托利單抗包含下表 6 中所列之輕鏈 (SEQ ID NO: 10) 及重鏈 (SEQ ID NO: 11) 序列 (SEQ NO: 10 之 VL 區及 SEQ ID NO: 11 之 VH 區加下劃線)：



表 6.巴托利單抗之重鏈及輕鏈序列

SEQ ID NO:	胺基酸序列
10 (輕鏈序列； VL 區加下劃 線)	<u>SYVLTQSPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQOK</u> <u>PGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSASNSGNTATLTISRVE</u> <u>AGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAA</u> PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
11 (重鏈序列； VH 區加下劃 線)	<u>QLLLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLSSFSYWVWI</u> <u>RQPPGKGLEWIGTIYYSGNTYYNPSLKSRLTISVDTSKN</u> <u>HFSLKLSSVTAADTAVYYCARRAGILTYLDSWGQGTL</u> <u>VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP</u> EPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

## 醫藥組成物

【0142】 在一態樣中，本發明提供包含 FcRn 拮抗劑之醫藥組成物，用於治療 LN 之方法中。在某些實施例中，此等組成物包含或由變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段組成，該變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段相對於天然 Fc 區以增加的親和力及減少的 pH 依賴性特異性結合於 FcRn，特別是人類 FcRn。在其他實施例中，FcRn 拮抗劑組成物係一種抗體或其抗原結合片段，其經由其抗原結合域與 FcRn 特異性結合且抑制免疫球蛋白之 Fc 區與 FcRn 的結合。一般而言，此等 FcRn 拮抗劑活體內抑制含有 Fc 之藥劑（例

如抗體及免疫黏附素) 與 FcRn 之結合, 其導致含有 Fc 之藥劑的降解速率增加且伴隨此等藥劑之血清水平降低。

**【0143】** 在一個實施例中, FcRn 拮抗劑係依加替莫德。依加替莫德 (ARGX-113) 係一種經修飾之人類免疫球蛋白 (Ig)  $\gamma$  (IgG) 1 衍生之 Fc, 其係以奈莫耳親和力與人類 FcRn 結合之 za 異型。依加替莫德涵蓋 IgG1 Fc 區且已使用 ABDEG™ 技術進行工程改造, 以增加其在生理及酸性 pH 下對 FcRn 之親和力。依加替莫德在酸性及生理 pH 下對 FcRn 之親和力增加導致 FcRn 介導之 IgG 再循環阻斷。

**【0144】** 由於在酸性及中性 pH 下對 FcRn 之親和力增加, 依加替莫德阻斷 FcRn/IgG 複合物之形成, 導致內源性 IgG 之降解, 包括引起 IgG 介導之自體免疫疾病的自體抗體。依加替莫德對 FcRn 之此阻斷導致自體抗體水平快速且大幅的降低, 此係治療自體免疫適應症之治療策略的基礎, 其中 IgG 自體抗體預計在疾病病理學中具有核心作用。在不希望受理論束縛之情況下, 依加替莫德可藉由減少循環免疫複合體、防止其沉積於腎小球中來作用以預防 LN 之突發或進展。實際上, 依加替莫德已被證明可減少循環免疫複合體 (實例 1; 圖 1)。

**【0145】** 依加替莫德正在開發用於靜脈內 (IV) 及皮下 (SC) 投予途徑。

**【0146】** 對於 IV 投予, 在某些實施例中, 依加替莫德可以包含磷酸鈉、氯化鈉、L-精胺酸鹽酸鹽及聚山梨醇酯 80 之調配物形式投予。在某些實施例中, 依加替莫德可以包含約 25 mM 磷酸鈉、約 100 mM 氯化鈉及約 150 mM L-精胺酸鹽酸鹽 (pH 6.7) 與約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之調配物形式投予。在某些實施例中, 依加替莫德可以包含 25 mM 磷酸鈉、100 mM 氯化鈉及 150 mM L-精胺酸鹽酸鹽 (pH 6.7) 與 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之調配物形式投予。在某些實施例中, 依加替莫德可以包含約 25 mM 磷酸鈉、約 100 mM 氯化鈉及約 150 mM L-精胺酸鹽酸鹽 (pH 6.7) 與約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之調配物形式, 經由靜脈內輸注以約 250 mL 之總體積經約 2 小時之時段投予。在某些實施例中, 依加替莫德可以包

含 25 mM 磷酸鈉、100 mM 氯化鈉及 150 mM L-精胺酸鹽酸鹽 (pH 6.7) 與 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之調配物形式，經由靜脈內輸注以 250 mL 之總體積經 2 小時之時段投予。參見例如 WO2019110823A1，其以全文引用之方式併入本文中。

【0147】 在某些實施例中，依加替莫德可以包含含有約 25 mM 磷酸鈉、約 100 mM 氯化鈉及約 150 mM L-精胺酸鹽酸鹽之 pH 為約 6.7 之水溶液與約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 80 的調配物形式，稀釋至約 125 mL 之總體積以供靜脈內輸注經約 1 小時之時段投予。在某些實施例中，依加替莫德可以包含含有 25 mM 磷酸鈉、100 mM 氯化鈉及 150 mM L-精胺酸鹽酸鹽之 pH 為 6.7 之水溶液與 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 80 的調配物形式，稀釋至 125 mL 之總體積以供靜脈內輸注經 1 小時之時段投予。

【0148】 在某些實施例中，依加替莫德可以包含含有約 4 mM 磷酸鈉、約 146 mM 氯化鈉、約 24 mM L-精胺酸及約 0.0032% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之 pH 為約 6.7 之水溶液的調配物形式投予。此調配物係經由靜脈內輸注以約 125 mL 之總體積經約 1 小時之時段投予。在某些實施例中，依加替莫德可以包含含有 4 mM 磷酸鈉、146 mM 氯化鈉、24 mM L-精胺酸及 0.0032% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之 pH 為 6.7 之水溶液的調配物形式投予。此調配物係經由靜脈內輸注以 125 mL 之總體積經 1 小時之時段投予。

【0149】 在某些實施例中，依加替莫德係經由 IV 輸注投予且以濃度為約 20 mg/mL 之無菌無色透明濃縮溶液形式提供。在某些實施例中，依加替莫德係經由 IV 輸注投予且以濃度為 20 mg/mL 之無菌無色透明濃縮溶液形式提供。

【0150】 在某些實施例中，依加替莫德係經由 IV 輸注投予且提供於小瓶（例如，單劑量小瓶）中。在某些實施例中，依加替莫德小瓶以約 20 mg/mL 之濃度含有約 400 mg 依加替莫德。在某些實施例中，依加替莫德小瓶以 20 mg/mL 之濃度含有 400 mg 依加替莫德。在某些實施例中，依加替莫德小瓶中之各 mL 溶液含有約 31.6 mg L-精胺酸鹽酸鹽、約 0.2 mg 聚

山梨醇酯 80、約 5.8 mg 氯化鈉、約 2.4 mg 磷酸氫二鈉、約 1.1 mg 單水合磷酸二氫鈉及注射用水 USP，pH 為約 6.7。在某些實施例中，依加替莫德小瓶中之各 mL 溶液含有 31.6 mg L-精胺酸鹽酸鹽、0.2 mg 聚山梨醇酯 80、5.8 mg 氯化鈉、2.4 mg 磷酸氫二鈉、1.1 mg 單水合磷酸二氫鈉及注射用水 USP，pH 為約 6.7。

【0151】 在某些實施例中，對於體重低於 120 kg 的患者，依加替莫德以約 10 mg/kg 之劑量以 IV 輸注形式投予。在某些實施例中，對於體重低於 120 kg 的患者，依加替莫德以約 10 mg/kg 之劑量以 IV 輸注形式經約一小時投予。在某些實施例中，對於體重低於 120 kg 的患者，依加替莫德以約 10 mg/kg 之劑量以 IV 輸注形式經約一小時投予，每週一次。在某些實施例中，對於體重低於 120 kg 的患者，依加替莫德以約 10 mg/kg 之劑量以 IV 輸注形式經約一小時投予，每週一次持續約 4 週。在某些實施例中，對於體重低於 120 kg 的患者，依加替莫德以 10 mg/kg 之劑量以 IV 輸注形式投予。在某些實施例中，對於體重低於 120 kg 的患者，依加替莫德以 10 mg/kg 之劑量以 IV 輸注形式經一小時投予。在某些實施例中，對於體重低於 120 kg 的患者，依加替莫德以 10 mg/kg 之劑量以 IV 輸注形式經一小時投予，每週一次。在某些實施例中，對於體重低於 120 kg 的患者，依加替莫德以 10 mg/kg 之劑量以 IV 輸注形式經一小時投予，每週一次持續 4 週。在某些實施例中，對於體重 120 kg 或更高的患者，依加替莫德以每次 IV 輸注約 1200 mg 之劑量投予。在某些實施例中，對於體重 120 kg 或更高的患者，依加替莫德以每次 IV 輸注 1200 mg 之劑量投予。

【0152】 對於 SC 投予，在某些實施例中，依加替莫德可單獨投予。或者，對於 SC 投予，在某些實施例中，依加替莫德可與玻尿酸酶共調配投予，例如，特別是 rHuPH20。共調配之材料將允許 SC 給藥的體積更大。

【0153】 在一些實施例中，依加替莫德可以包含水溶液之調配物形式投予，該水溶液包含約 20 mM L-組胺酸、約 100 mM 氯化鈉、約 60 mM 蔗糖、約 10 mM L-甲硫胺酸及約 0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 20，其中組成物具有約 6.0 之 pH。在一些實施例中，調配物包含約 180 mg/ml 依加替莫

德。在一些實施例中，依加替莫德可以包含水溶液之調配物形式投予，該水溶液包含 20 mM L-組胺酸、100 mM 氯化鈉、60 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸及 0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 20，其中組成物具有 6.0 之 pH。在一些實施例中，調配物包含 180 mg/ml 依加替莫德。

【0154】 在一些實施例中，依加替莫德可以包含水溶液之調配物形式投予，該水溶液包含約 20 mM L-組胺酸、約 50 mM L-精胺酸、約 100 mM 氯化鈉、約 60 mM 蔗糖、約 10 mM L-甲硫胺酸及約 0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 80，其中組成物具有約 6.0 之 pH。在一些實施例中，調配物包含約 200 mg/ml 依加替莫德。在一些實施例中，依加替莫德可以包含水溶液之調配物形式投予，該水溶液包含 20 mM L-組胺酸、50 mM L-精胺酸、100 mM 氯化鈉、60 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸及 0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 80，其中組成物具有 6.0 之 pH。在一些實施例中，調配物包含 200 mg/ml 依加替莫德。rHuPH20 係 Halozyme 之商業產品 HYLENEX® 重組劑 (玻尿酸酶人類注射劑)，簡稱 HYLENEX® 之活性成分，該產品於 2005 年 12 月經 FDA 批准在美國上市使用。HYLENEX® 係一種組織滲透性調節劑，在 SC 流體投予中指示為佐劑以實現水化，增加其他注射藥物之分散及吸收，以及在 SC 泌尿系放射攝影術中用於改善不透射線劑之再吸收。

【0155】 rHuPH20 係一種重組酶人類玻尿酸酶，由經基因工程改造之含有編碼人類玻尿酸酶可溶性片段 (後頭蛋白 20 [PH20]) 之去氧核糖核酸質體之中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞產生。

【0156】 HZ202 rHuPH20 DS 目前在 HYLENEX® 及其他與 rHuPH20 DS 共調配之生物藥品中註冊。因此，在某些實施例中，HZ202 rHuPH20 DS 用於依加替莫德/rHuPH20 共調配產品以用於 SC 投予 (亦即依加替莫德 PH20 SC)。

【0157】 本文在共同調配物、組合及方法中提供可溶性玻尿酸酶。可溶性玻尿酸酶包括在表現時自細胞分泌且以可溶性形式存在的任何玻尿酸酶。此類可溶性玻尿酸酶包括但不限於細菌可溶性玻尿酸酶、非人類可溶性玻尿酸酶 (諸如牛科動物 PH20 及綿羊科動物 PH20)、人類可溶性 PH20

及其變異體。一般使用蛋白質表現系統製造 PH20 之可溶性形式，該等表現系統有助於校正 N-糖基化以確保多肽保留活性，因為糖基化對於玻尿酸酶之催化活性及穩定性極為重要。此類細胞包括例如中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞 (例如，DG44 CHO 細胞)。

**【0158】** rHuPH20 係指當在細胞，諸如 CHO 細胞中表現編碼 SEQ ID NO:32 之殘基 36-482 的核酸時產生之組成物，該核酸一般連接至天然或異源信號序列 (SEQ ID NO:32 之殘基 1-35)。rHuPH20 係藉由在哺乳動物細胞中表現核酸分子，諸如編碼胺基酸 1-482 (如 SEQ ID NO:32 中所示) 之核酸分子而產生。轉譯加工移除 35 個胺基酸的信號序列。當在培養基中產生時，在 C 末端處存在非均質性，使得命名為 rHuPH20 之產物包括物種之混合物，其可包括各種豐度的 SEQ ID NO:32 之多肽 36-480、36-481 及 36-482 中之任一或多者，以及一些較短的多肽。rHuPH20 通常係在細胞中產生，該等細胞有助於校正 N-糖基化以保持活性，諸如 CHO 細胞 (例如，DG44 CHO 細胞)。在一些實施例中，最豐富的物種之一係對應於 SEQ ID NO:32 之殘基 36-481 的 446 個胺基酸的多肽。亦包括在哺乳動物細胞中表現時可溶或分泌且與 SEQ ID NO:32 之殘基 36-482 具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高序列一致性的多肽。

**【0159】** 在一些實施例中，醫藥調配物包含約 20 mg 至約 20,000 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含約 200 mg 至約 20,000 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含約 300 mg 至約 6000 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含約 750 mg 至約 3000 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含約 1000 mg 至約 2500 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含約 1000 mg 至約 2000 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。

**【0160】** 在一些實施例中，醫藥調配物包含 20 mg 至 20,000 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含 200 mg 至 20,000 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含 300 mg 至 6000 mg

之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含 750 mg 至 3000 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含 1000 mg 至 2500 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含 1000 mg 至 2000 mg 之量的 FcRn 拮抗劑。

【0161】 在一些實施例中，醫藥調配物包含約 1000 mg 或約 2000 mg FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，醫藥調配物包含 1000 mg 或 2000 mg FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0162】 在一些實施例中，醫藥調配物包含約 800 mg 至約 1200 mg 之量的依加替莫德。在一些實施例中，醫藥調配物包含約 1000 mg 依加替莫德。在一些實施例中，醫藥調配物包含 1000 mg 依加替莫德。

【0163】 在一些實施例中，醫藥調配物包含約 10 mg/mL 至約 200 mg/mL 依加替莫德。在一些實施例中，醫藥調配物包含 10 mg/mL 至 200 mg/mL 依加替莫德。

【0164】 在一些實施例中，醫藥調配物包含約 20 mg/mL 依加替莫德。在一些實施例中，醫藥調配物包含 20 mg/mL 依加替莫德。

【0165】 在一些實施例中，醫藥調配物包含約 180 mg/ml 依加替莫德。在一些實施例中，醫藥調配物包含 180 mg/ml 依加替莫德。

【0166】 在一些實施例中，醫藥調配物進一步包含玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶係重組人類玻尿酸酶 PH20 (rHuPH20)。

【0167】 玻尿酸酶可以任何適合之量存在於醫藥調配物中。在一個實施例中，玻尿酸酶之量係約 1000 U/ml 至約 3000 U/ml。在一個實施例中，玻尿酸酶之量係約 1000 U/mL、約 1500 U/mL、約 2000 U/mL、約 2500 U/mL 或約 3000 U/mL。在一個實施例中，玻尿酸酶之量係 2000 U/mL。

【0168】 在一些實施例中，rHuPH20 以約 11,000 U 之量存在於醫藥調配物中。在一些實施例中，rHuPH20 以 11,000 U 之量存在於醫藥調配物中。

【0169】 在一些實施例中，醫藥調配物包含至少約 5 U 至至少約 100,000 U 之內切糖苷酶水解酶。在一些態樣中，醫藥調配物包含至少約 5

U、至少約 10 U、至少約 20 U、至少約 30 U、至少約 40 U、至少約 50 U、至少約 75 U、至少約 100 U、至少約 200 U、至少約 300 U、至少約 400 U、至少約 500 U、至少約 750 U、至少約 1000 U、至少約 2000 U、至少約 3000 U、至少約 4000 U、至少約 5000 U、至少約 6000 U、至少約 7000 U、至少約 8000 U、至少約 9000 U、至少約 10,000 U、至少約 20,000 U、至少約 30,000 U、至少約 40,000 U、至少約 50,000 U、至少約 60,000 U、至少約 70,000 U、至少約 80,000 U、至少約 90,000 U 或至少約 100,000 U 之內切醣苷酶水解酶。

【0170】 在一些實施例中，醫藥調配物包含約 20,000 U 之內切醣苷酶水解酶。在一些實施例中，醫藥調配物包含至少約 500 U/mL 至至少約 5000 U/mL 之內切醣苷酶水解酶。在一些實施例中，醫藥調配物包含至少約 1500 U/mL、至少約 1600 U/mL、至少約 1700 U/mL、至少約 1800 U/mL、至少約 1900 U/mL、至少約 2000 U/mL、至少約 2100 U/mL、至少約 2200 U/mL、至少約 2300 U/mL、至少約 2400  $\mu$ M、至少約 2500  $\mu$ M、至少約 3000  $\mu$ M、至少約 3500  $\mu$ M、至少約 4000  $\mu$ M、至少約 4500 U/mL 或至少約 5000 U/mL 之內切醣苷酶水解酶。在一些實施例中，醫藥調配物包含約 2000 U/mL 之內切醣苷酶水解酶。

【0171】 在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶在己糖胺  $\beta$  (1-4)或(1-3)鍵處裂解玻尿酸。在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含玻尿酸酶 PH-20 (HuPH20)、HYAL1、HYAL2、HYAL3、HYAL4 或 HYALPS1 之催化域。在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含與 SEQ ID NO: 32 之胺基酸 36-490 具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含玻尿酸酶。在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含選自由以下組成之群的玻尿酸酶：HuPH20、HYAL1、HYAL2、HYAL3、HYAL4、其任何變異體及任何同功型。在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含 rHuPH20 或其片段。



【0172】 在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含經修飾之玻尿酸酶，其相對於選自由 HuPH20、HYAL1、HYAL2、HYAL3、HYAL4、HYALPS1 或其片段組成之群的野生型玻尿酸酶包含一或多個胺基酸取代。在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含經修飾之玻尿酸酶，其相對於選自由 HuPH20、HYAL1、HYAL2、HYAL3、HYAL4、HYALPS1 或其片段組成之群的野生型玻尿酸酶在  $\alpha$ -螺旋區中包含一或多個胺基酸取代。在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含經修飾之玻尿酸酶，其相對於選自由 HuPH20、HYAL1、HYAL2、HYAL3、HYAL4、HYALPS1 或其片段組成之群的野生型玻尿酸酶在連接子區中包含一或多個胺基酸取代。在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含經修飾之玻尿酸酶，其中相對於選自由 HuPH20、HYAL1、HYAL2、HYAL3、HYAL4、HYALPS1 或其片段組成之群的野生型玻尿酸酶，一或多個 N 端及/或 C 端胺基酸缺失。在一些實施例中，內切醣苷酶水解酶包含經修飾之 rHuPH20，其中該經修飾之 rHuPH20 包含：i.相對於野生型 rHuPH20， $\alpha$ -螺旋區、連接子區或  $\alpha$ -螺旋區及連接子區兩者中之一或多個胺基酸取代；ii.相對於野生型 rHuPH20，缺失一或多個 N-端胺基酸、一或多個 C 端胺基酸或一或多個 N 端胺基酸及一或多個 C 端胺基酸；或 iii. (i) 及 (ii) 兩者。

【0173】 如本文所使用，「玻尿酸酶」係指能夠催化玻尿酸裂解之酶。玻尿酸為 N-乙醯基-葡萄糖胺及葡萄糖醛酸之重複聚合物，其存在於皮下空間中且促成皮膚之細胞外基質之可溶性凝膠狀組分且藉由快速周轉（再合成）恢復。在一些實施例中，玻尿酸酶包含 rHuPH20，其為糖基化的 447 個胺基酸的單鏈多肽，其在皮膚注射部位處局部解聚合皮下空間中之玻尿酸。玻尿酸酶對玻尿酸之解聚合係藉由多醣聚合物之水解來實現。玻尿酸之解聚合使得細胞外基質之凝膠狀相的黏度暫時降低且水力傳導率提高，此促進共投予之治療劑的分散及吸收。因此，玻尿酸酶，例如 rHuPH20 可藉由充當滲透增強劑來改善可注射生物製劑及藥物之皮下遞送的速度及簡易性。在某些實施例中，玻尿酸酶包含 ENHANZE™。

【0174】 在以上實施例中之任一者中，醫藥調配物可為單位劑型。

【0175】 在一個實施例中，單位劑型包含呈用於溶出之乾燥調配物形式，諸如凍乾粉末、冷凍乾燥粉末或無水濃縮物形式的 FcRn 拮抗劑。在一個實施例中，乾燥調配物係包含在氣密密封式容器，諸如小瓶、安瓿或藥囊中。

【0176】 在一個實施例中，單位劑型包含呈液體調配物形式，例如呈注射或輸注溶液形式的 FcRn 拮抗劑。在一個實施例中，液體調配物係包含在氣密密封式容器，諸如小瓶、藥囊、預填充注射器、預填充自動注射器或用於可重複使用注射器或施用器之藥筒中。

【0177】 在一個實施例中，每個小瓶之單位劑量可含有 0.5 ml、1 ml、2 ml、3 ml、4 ml、5 ml、6 ml、7 ml、8 ml、9 ml、10 ml、15 ml 或 20 ml 的在約 500 mg 至約 2500 mg 或約 1000 mg 至約 2000 mg 範圍內的 FcRn 拮抗劑。在一個實施例中，此等製劑可藉由將無菌稀釋劑添加至各小瓶中而調至所希望的濃度。

【0178】 本文所揭示之調配物包括可用於製造醫藥組成物（例如適於投予個體或患者之組成物）的散裝藥物組成物，該等醫藥組成物可用於製備單位劑型。在一個實施例中，本發明之組成物係醫藥組成物。此類組成物包含預防或治療有效量的一或多種預防劑或治療劑（例如本發明之 FcRn 拮抗劑或其他預防劑或治療劑）及醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，該等醫藥組成物係調配成適於經皮下投予個體。

## 方法

【0179】 在一態樣中，提供使用 FcRn 拮抗劑治療 LN 之方法。在某些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。本文所揭示之方法的重要目標及特徵為預防 LN 患者進展為末期腎病（ESRD）。本文所揭示之方法的其他目標及特徵包括但不限於患者存活、長期維持腎功能、預防疾病突發、預防器官損傷、管理共病及改善疾病相關生活品質。使用 FcRn 拮抗劑有效治療 LN 可包括由以下組成之群的要素中之至少一者：UPCR 早期降低、全身性紅斑狼瘡疾病活動性指數（SLEDAI）-2K 評分改善及/或估算腎小球濾過率（eGFR）改善。在一些實施例中，UPCR 係藉由將單點尿液測試

(spot urine test) 中之蛋白質水平 (mg/dl) 除以肌酸酐水平 (mg/dl) 來計算。SLEDAI-2K 係確定狼瘡疾病活動性之問卷。在一些實施例中，根據本文所提供之方法治療的個體經歷完全腎反應 (CRR)。在一些實施例中，根據本文所提供之方法治療的個體經歷經修改之完全腎反應 (mCRR)。在一些實施例中，根據本文所提供之方法治療的個體經歷部分腎反應 (PRR)。在一些實施例中，根據本文所提供之方法治療的個體經歷循環免疫複合體的減少。在一些實施例中，循環免疫複合體係選自由以下組成之群：C3、C4、CH50 及 C1q 結合循環免疫複合體。

**【0180】** 如本文所使用，個體之完全腎反應 (CRR) 定義為  $eGFR \geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 或無確認的相對於基線  $eGFR$  值降低  $>20\%$ ，且  $UPCR \leq 0.5$  mg/mg。

**【0181】** 如本文所使用，個體之經修改之完全腎反應 (mCRR) 定義為  $eGFR \geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 或無確認的相對於基線  $eGFR$  值降低  $>10\%$ ，且  $UPCR \leq 0.5$  mg/mg。

**【0182】** 如本文所使用，個體之部分腎反應 (PRR) 定義為  $eGFR \geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 或無確認的相對於基線  $eGFR$  值降低  $>20\%$ ；及  $UPCR$  相對於基線降低  $\geq 50\%$ ，其中符合以下條件之一：若基線  $UPCR \leq 3.0$  mg/mg，則投予後  $UPCR < 1.0$  mg/mg 或若基線  $UPCR > 3.0$  mg/mg，則投予後  $UPCR < 3.0$  mg/mg。

**【0183】** 在一些實施例中，LN 之特徵可在於個體中之陽性抗核抗體 (Anti-Nuclear Antibodies, ANA) 測試結果 (例如，ANA 效價  $\geq 1:80$ )。在一些實施例中，LN 之特徵可在於個體中之抗 dsDNA 升高 (例如， $\geq 30$  IU/mL) 或低補體水平 (例如， $C3 < 0.9$  g/L 或  $C4 < 0.1$  g/L)。在一些實施例中，LN 之特徵可在於個體中之  $UPCR \geq 1.0$  mg/mg。在一些實施例中，LN 之特徵可在於個體中之  $eGFR \geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。在一些實施例中，LN 之特徵可在於個體中之血清總 IgG  $\geq 6$  g/L。在一些實施例中，LN 之特徵可在於個體中之血清總 IgG  $\geq 4$  g/L。

**【0184】** 在一些實施例中，個體患有第 III 類或第 IV 類 LN。在一些

實施例中，個體未患有第 III (C) 類、第 IV-S (C) 類及第 IV-G (C) 類 LN。在一些實施例中，個體患有第 I 類 LN。在一些實施例中，個體患有第 II 類 LN。在一些實施例中，個體患有第 III 類 LN。在一些實施例中，個體患有第 IV 類 LN。在一些實施例中，個體患有第 V 類 LN。在一些實施例中，個體患有第 VI 類 LN。在一些實施例中，個體患有第 III 類及第 V 類 LN。在一些實施例中，個體患有第 IV 類及第 VI 類 LN。

**【0185】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 20 mg 至約 20,000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 200 mg 至約 20,000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 300 mg 至約 6000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 至約 3000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 至約 2500 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 至約 2000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0186】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 20 mg 至 20,000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 200 mg 至 20,000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 300 mg 至 6000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 至 2500 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 至 2000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0187】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 20 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 500 mg、約 750 mg、約 1000 mg、約 1500 mg、約 2000 mg、約 2500 mg、約 3000 mg、約 4000 mg、約 5000 mg、約 6000 mg、約 7000 mg、約 8000 mg、約 9000 mg、約 10,000 mg、約 11,000 mg、約 12,000 mg、約 13,000 mg、約 14,000 mg、約 15,000 mg、約 16,000 mg、約 17,000 mg、約 18,000 mg、約 19,000 mg 或約 20,000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0188】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 20 mg、50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg、500 mg、750 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg、2500 mg、3000 mg、4000 mg、5000 mg、6000 mg、7000 mg、8000 mg、9000 mg、10,000 mg、11,000 mg、12,000 mg、13,000 mg、14,000 mg、15,000 mg、16,000 mg、17,000 mg、18,000 mg、19,000 mg 或 20,000 mg 之固定劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0189】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 0.2 mg/kg 至約 200 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 2 mg/kg 至約 200 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 2 mg/kg 至約 120 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 3 mg/kg 至約 60 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0190】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 0.2 mg/kg 至 200 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 2 mg/kg 至約 200 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 2 mg/kg 至 120 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 3 mg/kg 至 60 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 25 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0191】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 0.2 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 15 mg/kg、約 17.5 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg、約 50 mg/kg、約 55 mg/kg、約 60 mg/kg、約 65 mg/kg、約 70 mg/kg、約 75 mg/kg、約 80 mg/kg、約 85 mg/kg、約 90 mg/kg、約 95 mg/kg、約 100 mg/kg、約 110 mg/kg、約 120 mg/kg、約 130 mg/kg、約 140 mg/kg、約 150 mg/kg、約 160 mg/kg、約 170 mg/kg、約 180 mg/kg、約 190 mg/kg 或約 200 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0192】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、12.5 mg/kg、15 mg/kg、17.5 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、110 mg/kg、120 mg/kg、130 mg/kg、140 mg/kg、150 mg/kg、160 mg/kg、170 mg/kg、180 mg/kg、190 mg/kg 或 200 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0193】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係靜脈內投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係靜脈內投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0194】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 0.2 mg/kg 至約 200 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 2 mg/kg 至約 200 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 2 mg/kg 至約 120 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 3 mg/kg 至約 60 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0195】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 0.2 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 15 mg/kg、約 17.5 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg、約 50 mg/kg、約 55 mg/kg、約 60 mg/kg、約 65 mg/kg、約 70 mg/kg、約 75 mg/kg、約 80 mg/kg、約 85 mg/kg、約 90 mg/kg、約 95 mg/kg、約 100 mg/kg、約 110 mg/kg、約 120 mg/kg、約 130 mg/kg、約 140 mg/kg、約 150 mg/kg、約 160 mg/kg、

約 170 mg/kg、約 180 mg/kg、約 190 mg/kg 或約 200 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0196】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、12.5 mg/kg、15 mg/kg、17.5 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、110 mg/kg、120 mg/kg、130 mg/kg、140 mg/kg、150 mg/kg、160 mg/kg、170 mg/kg、180 mg/kg、190 mg/kg 或 200 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0197】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 30 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 15 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 20 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 25 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 30 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 30 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 25 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 15 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 20 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn

拮抗劑以 25 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 30 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0198】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係靜脈內投予，每兩週一次持續 52 週。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0199】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係皮下投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0200】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 20 mg 至約 20,000 mg 之固定劑量皮下投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 100 mg 至約 10,000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 至 2000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0201】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 20 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 250 mg、約 500 mg、約 750 mg、約 1000 mg、約 1500 mg、約 2000 mg、約 3000 mg、約 4000 mg、約 5000 mg、約 6000 mg、約 7000 mg、約 8000 mg、約 9000 mg、約 10,000 mg、約 11,000 mg、約 12,000 mg、約 13,000 mg、約 14,000 mg、約 15,000 mg、約 16,000 mg、約 17,000 mg、約 18,000 mg、約 19,000 mg 或約 20,000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0202】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 20 mg、50 mg、100 mg、250 mg、500 mg、750 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg、3000 mg、



4000 mg、5000 mg、6000 mg、7000 mg、8000 mg、9000 mg、10,000 mg、11,000 mg、12,000 mg、13,000 mg、14,000 mg、15,000 mg、16,000 mg、17,000 mg、18,000 mg、19,000 mg 或 20,000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 或 2000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0203】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 至約 3000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 至約 2000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 或約 2000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0204】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 之固定劑量皮下投予，每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 之固定劑量皮下投予，每三週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 3000 mg 之固定劑量皮下投予，每月一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 至 2000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 或 2000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次或每兩週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0205】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑首先以約 1000 mg 之固定劑量在同一天皮下投予兩次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑首先以 1000 mg 之固定劑量在同一天皮下投予兩次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0206】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 至約 1750 mg

之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 800 mg 至約 1200 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 750 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 800 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 1000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 1200 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 1250 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 1500 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 1750 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0207】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 至 1750 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 800 mg 至 1200 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 750 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 800 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1200 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1250 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1500 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1750 mg 之固定劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0208】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 至約 25 mg/kg 之劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 10 mg/kg 之劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 15 mg/kg 之劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 20 mg/kg 之劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以約 25 mg/kg 之劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

**【0209】** 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 至 25 mg/kg 之

劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 10 mg/kg 之劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 15 mg/kg 之劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 20 mg/kg 之劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 25 mg/kg 之劑量皮下投予，每週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0210】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑首先靜脈內投予且隨後皮下投予。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 100 mg 至 10,000 mg 之固定劑量首先靜脈內投予且隨後皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑以 1000 mg 或 2000 mg 之固定劑量首先靜脈內投予且隨後皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0211】 在一些實施例中，一或多次劑量之 FcRn 拮抗劑係靜脈內投予且後續劑量之 FcRn 拮抗劑係皮下投予。在一些實施例中，一或多次劑量之 FcRn 拮抗劑係靜脈內投予且後續劑量之 FcRn 拮抗劑係皮下投予，固定劑量為 100 mg 至 10,000 mg，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，一或多次劑量之 FcRn 拮抗劑係靜脈內投予且後續劑量之 FcRn 拮抗劑係皮下投予，固定劑量為 1000 mg 或 2000 mg，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0212】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予 6、12、24、39 或 52 週或更短時間。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予 24 週或更短時間。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予 52 週或更短時間。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予至少 6、12、24、39 或 52 週。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予至少 24 週。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑投予至少 52 週。

【0213】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係洛利昔珠單抗。在一些實施例中，洛利昔珠單抗係皮下或靜脈內投予。在一些實施例中，洛利昔珠單抗以約 0.2 mg/kg 至約 200 mg/kg 之劑量或以約 20 mg 至約 20,000 mg

之固定劑量投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。

【0214】 在一些實施例中，洛利昔珠單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每週投予一次。

【0215】 在一些實施例中，洛利昔珠單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、

約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每兩週投予一次。

【0216】 在一些實施例中，洛利昔珠單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、  
約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、  
約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、  
約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、  
約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、  
約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、

約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每三週投予一次。

【0217】 在一些實施例中，洛利昔珠單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、  
約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、  
約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、  
約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、  
約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、  
約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、

約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每四週投予一次。

【0218】 在一些實施例中，洛利昔珠單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每月投予一次。

【0219】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係尼卡利單抗。在一些實施例中，尼卡利單抗係皮下或靜脈內投予。在一些實施例中，尼卡利單抗以約 0.2 mg/kg 至約 200 mg/kg 之劑量或以約 20 mg 至約 20,000 mg 之固定劑量投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。

【0220】 在一些實施例中，尼卡利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每週投予一次。

【0221】 在一些實施例中，尼卡利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、



約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每兩週投予一次。

【0222】 在一些實施例中，尼卡利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、  
約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、  
約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、  
約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、  
約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、  
約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、

約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每三週投予一次。

【0223】 在一些實施例中，尼卡利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、  
約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、  
約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、  
約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、  
約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、  
約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每四週投予一次。

【0224】 在一些實施例中，尼卡利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每月投予一次。

【0225】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係奧諾利單抗。在一些實施例中，奧諾利單抗係皮下或靜脈內投予。在一些實施例中，奧諾利單抗以約 0.2 mg/kg 至約 200 mg/kg 之劑量或以約 20 mg 至約 20,000 mg 之固定劑量投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。

【0226】 在一些實施例中，奧諾利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、

約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每週投予一次。

【0227】 在一些實施例中，奧諾利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、

約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每兩週投予一次。

【0228】 在一些實施例中，奧諾利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、  
約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、  
約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、  
約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、  
約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、  
約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、

約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每三週投予一次。

【0229】 在一些實施例中，奧諾利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每四週投予一次。

【0230】 在一些實施例中，奧諾利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、

約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每月投予一次。

【0231】 在一些實施例中，奧諾利單抗以約 30 mg/kg 之劑量靜脈內投予，每週一次，持續三週，且隨後以 10 mg/kg 之劑量每隔一週靜脈內投予。

【0232】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係巴托利單抗。在一些實施例中，巴托利單抗係皮下或靜脈內投予。在一些實施例中，巴托利單抗以約 0.2 mg/kg 至約 200 mg/kg 之劑量或以約 20 mg 至約 20,000 mg 之固定劑量投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次或每六週一次。

【0233】 在一些實施例中，巴托利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、

約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、  
約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、  
約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、  
約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、  
約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每週投予一次。

【0234】 在一些實施例中，巴托利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、  
約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、  
約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、  
約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、  
約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、  
約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、



約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每兩週投予一次。

【0235】 在一些實施例中，巴托利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、  
約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、  
約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、  
約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、  
約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、  
約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、

約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每三週投予一次。

【0236】 在一些實施例中，巴托利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、  
約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、  
約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、  
約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、  
約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、  
約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、  
約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、  
約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、  
約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、  
約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、  
約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、  
約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、  
約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、  
約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、  
約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、  
約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、  
約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、  
約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、  
約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、  
約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、  
約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每四週投予一次。

【0237】 在一些實施例中，巴托利單抗以約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、

約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 31 mg/kg、約 32 mg/kg、約 33 mg/kg、約 34 mg/kg、約 35 mg/kg、約 36 mg/kg、約 37 mg/kg、約 38 mg/kg、約 39 mg/kg、約 40 mg/kg、約 41 mg/kg、約 42 mg/kg、約 43 mg/kg、約 44 mg/kg、約 45 mg/kg、約 46 mg/kg、約 47 mg/kg、約 48 mg/kg、約 49 mg/kg、約 50 mg/kg、約 51 mg/kg、約 52 mg/kg、約 53 mg/kg、約 54 mg/kg、約 55 mg/kg、約 56 mg/kg、約 57 mg/kg、約 58 mg/kg、約 59 mg/kg、約 60 mg/kg、約 61 mg/kg、約 62 mg/kg、約 63 mg/kg、約 64 mg/kg、約 65 mg/kg、約 66 mg/kg、約 67 mg/kg、約 68 mg/kg、約 69 mg/kg、約 70 mg/kg、約 71 mg/kg、約 72 mg/kg、約 73 mg/kg、約 74 mg/kg、約 75 mg/kg、約 76 mg/kg、約 77 mg/kg、約 78 mg/kg、約 79 mg/kg、約 80 mg/kg、約 81 mg/kg、約 82 mg/kg、約 83 mg/kg、約 84 mg/kg、約 85 mg/kg、約 86 mg/kg、約 87 mg/kg、約 88 mg/kg、約 89 mg/kg、約 90 mg/kg、約 91 mg/kg、約 92 mg/kg、約 93 mg/kg、約 94 mg/kg、約 95 mg/kg、約 96 mg/kg、約 97 mg/kg、約 98 mg/kg、約 99 mg/kg 或約 100 mg/kg 之劑量每月投予一次。

**【0238】** 在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投予指示為 LN 之照護標準的化合物。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投予有效量之以下化合物中之一或多者：糖皮質激素、黴酚酸嗎啉乙酯 (MMF)、黴酚酸 (MPA)、血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACEi)、血管收縮素受體阻斷劑 (ARB) 及/或羥氯喹。

**【0239】** 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之皮質類固醇及/或免疫抑制劑。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之皮質類固醇。在一個實施例中，方法進一步包含向該個體

投予有效量之糖皮質激素。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體靜脈內投予有效量之糖皮質激素及/或向該個體經口投予有效量之糖皮質激素。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體靜脈內投予有效量之糖皮質激素及向該個體經口投予有效量之糖皮質激素。

**【0240】** 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之普賴松。在一個實施例中，該方法進一步包含以 7.5 毫克/天至 75 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，該方法進一步包含以 8 毫克/天至 72 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，該方法進一步包含以 9 毫克/天至 66 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，該方法進一步包含以 10 毫克/天至 60 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.6 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.6 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天、最大 80 毫克/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，普賴松係經口投予。

**【0241】** 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之甲基普賴蘇穠。在一個實施例中，該方法進一步包含以 100 mg 至 1250 mg 之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，該方法進一步包含以 150 mg 至 1200 mg 之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，該方法進一步包含以 200 mg 至 1100 mg 之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，該方法進一步包含以 500 mg 至 1000 mg 之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.25 公克/天至 0.5 公克/天之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.25 公克/天至 0.5 公克/天之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續一至三天。在一個實施例中，甲基普賴蘇穠係靜脈內投予。

【0242】 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體經口投予有效量之普賴松且靜脈內投予有效量之甲基普賴蘇穉。在一個實施例中，該方法進一步包含以 10 毫克/天至 60 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體經口投予普賴松，且以 500 mg 至 1000 mg 之劑量向該個體靜脈內投予甲基普賴蘇穉，持續至多三天。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體經口投予普賴松，且以 500 mg 至 1000 mg 之劑量向該個體靜脈內投予甲基普賴蘇穉，持續至多三天。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.6 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天、最大 80 毫克/天之劑量向該個體經口投予普賴松，且以 0.25 公克/天至 0.5 公克/天之劑量向該個體靜脈內投予甲基普賴蘇穉，持續一至三天。

【0243】 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之環磷醯胺。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之環磷醯胺持續至多六個月。在一個實施例中，該方法進一步包含以 500 mg 之劑量向該個體靜脈內投予環磷醯胺，每 2 週一次。在一個實施例中，該方法進一步包含以 500 mg 之劑量向該個體靜脈內投予環磷醯胺，每 2 週一次持續六個月。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.5 g/m<sup>2</sup> 至 1 g/m<sup>2</sup> 之劑量向該個體經口投予環磷醯胺，每月一次。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.5 g/m<sup>2</sup> 至 1 g/m<sup>2</sup> 之劑量向該個體經口投予環磷醯胺，每月一次持續六個月。

【0244】 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之鈣調磷酸酶抑制劑。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之他克莫司。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予他克莫司，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予他克莫司，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)，以及投予黴酚酸類似物。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予他克莫司，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)，以及投予黴酚酸類似物，持續 24 個月。在一個實施例中，在血清肌酸酐 (SCr)

水平小於 3 mg/dL (265  $\mu\text{mol/L}$ ) 之個體中，該方法進一步包含向該個體投予他克莫司，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)，以及投予黴酚酸類似物，持續 24 個月。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之伏環孢素。在一個實施例中，該方法進一步包含以 23.7 mg 之劑量向該個體投予伏環孢素，一天兩次。在一個實施例中，該方法進一步包含以 23.7 mg 之劑量向該個體投予伏環孢素，一天兩次，以及投予黴酚酸類似物。在一個實施例中，該方法進一步包含以 23.7 mg 之劑量向該個體投予伏環孢素，一天兩次，以及投予黴酚酸類似物，持續 52 週。在一個實施例中，在 eGFR 大於 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 之個體中，該方法進一步包含以 23.7 mg 之劑量向該個體投予伏環孢素，一天兩次，以及投予黴酚酸類似物，持續 52 週。

**【0245】** 在一個實施例中，當向個體投予 FcRn 拮抗劑時，普賴松之劑量經 12 週減少至 7.5 毫克/天之劑量。

**【0246】** 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之黴酚酸嗎啉乙酯 (MMF)、黴酚酸 (MPA) 或其類似物。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予日劑量之 MMF、MPA 或其類似物。在一個實施例中，MMF 或 MPA 之劑量在四週內以分次劑量增加至最大 1.5 公克或 2 公克/天或等效劑量。在一個實施例中，該方法進一步包含以 1 g 至 1.5 g 之劑量向該個體經口投予 MMF，一天兩次。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.72 g 至 1.08 g 之劑量向該個體經口投予黴酚酸鈉，一天兩次。

**【0247】** 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之 B 淋巴球靶向生物製劑。B 淋巴球靶向生物製劑之實例包括但不限於貝利單抗、利妥昔單抗及阿托珠單抗。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之貝利單抗。在一個實施例中，該方法進一步包含以 10 mg/kg 之劑量向該個體靜脈內投予貝利單抗，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量。在一個實施例中，該方法進一步包含以 10 mg/kg 之劑量向該個體靜脈內投予貝利單抗，每兩週一次持續三次劑量，

隨後每四週一次持續後續劑量，以及投予黴酚酸類似物。在一個實施例中，該方法進一步包含以 10 mg/kg 之劑量向該個體靜脈內投予貝利單抗，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量，以及投予環磷醯胺。在一個實施例中，該方法進一步包含以 10 mg/kg 之劑量向該個體靜脈內投予貝利單抗，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量，以及以 500 mg 之劑量投予環磷醯胺，每兩週一次持續六個月。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之利妥昔單抗。在一個實施例中，該方法進一步包含在第 1 天及第 15 天以 1 g 之劑量向該個體投予利妥昔單抗作為用於難治性病例或用於皮質類固醇最小化之附加療法。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之阿托珠單抗。

【0248】 在一些實施例中，FcRn 拮抗劑每兩週靜脈內投予一次，與 MMF 或 MPA 及糖皮質激素治療一起，持續 52 週。在一些實施例中，FcRn 拮抗劑係依加替莫德。

【0249】 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之 ACEi 或 ARB。

【0250】 在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之羥氯喹。在一些實施例中，羥氯喹之最大劑量為 5 毫克/公斤/天。在一個實施例中，羥氯喹投予 24 週。在一個實施例中，羥氯喹投予至少 24 週。

【0251】 在一個實施例中，個體先前用 LN 之誘導療法治療。在一個實施例中，個體已接受 LN 之誘導療法。在一個實施例中，誘導療法在向個體投予 FcRn 拮抗劑之前 60 天內起始。在一個實施例中，誘導療法在向個體投予 FcRn 拮抗劑之前少於 60 天起始。在一個實施例中，誘導療法在向個體投予 FcRn 拮抗劑之前至少三天但不超過 60 天（例如，三天、四天、5 天、10 天、15 天、20 天、25 天、30 天、35 天、40 天、45 天、50 天、55 天、60 天）起始。在一個實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之前 60 天內個體已接受誘導療法。在一個實施例中，該方法包含在個體已接受 LN 之誘導療法之後向該個體投予有效量之人類 FcRn 拮抗劑。在一個實施例中，該方法包含在個體接受 LN 之誘導療法的 60 天內向該個體投予有效量

之人類 FcRn 拮抗劑。

【0252】 在一個實施例中，個體先前用有效量之皮質類固醇及/或免疫抑制劑治療。在一個實施例中，個體先前用普賴松治療。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之皮質類固醇及/或免疫抑制劑。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之皮質類固醇。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之糖皮質激素。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體靜脈內投予有效量之糖皮質激素及/或向該個體經口投予糖皮質激素。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體靜脈內投予有效量之糖皮質激素及向該個體經口投予糖皮質激素。

【0253】 在一個實施例中，個體先前用有效量之普賴松治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 7.5 毫克/天至 75 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之普賴松治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 8 毫克/天至 72 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之普賴松治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 9 毫克/天至 66 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之普賴松治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 10 毫克/天至 60 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之普賴松治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 0.6 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之普賴松治療。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.6 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天、最大 80 毫克/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之普賴松。在一個實施例中，誘導療法包含以 7.5 毫克/天至 75 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，誘導療法包含以 8 毫克/天至 72 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，誘導療法包含以 9 毫克/天至 66 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，誘導療法包含以 10 毫克/天至 60 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，誘導療法包含以 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，誘導療法包含以 0.6 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，該方



法進一步包含以 0.6 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天、最大 80 毫克/天之劑量向該個體投予普賴松。在一個實施例中，普賴松係經口投予。

【0254】 在一個實施例中，個體先前用有效量之甲基普賴蘇穠治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 100 mg 至 1250 mg 之甲基普賴蘇穠治療，持續至多三天。在一個實施例中，個體先前用劑量為 150 mg 至 1200 mg 之甲基普賴蘇穠治療，持續至多三天。在一個實施例中，個體先前用劑量為 200 mg 至 1100 mg 之甲基普賴蘇穠治療，持續至多三天。在一個實施例中，個體先前用劑量為 500 mg 至 1000 mg 之甲基普賴蘇穠治療，持續至多三天。在一個實施例中，個體先前用劑量為 0.25 公克/天至 0.5 公克/天之甲基普賴蘇穠治療。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.25 公克/天至 0.5 公克/天之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續一至三天。在一個實施例中，誘導療法包含向個體投予有效量之甲基普賴蘇穠。在一個實施例中，誘導療法包含以 100 mg 至 1250 mg 之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，誘導療法包含以 150 mg 至 1200 mg 之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，誘導療法包含以 200 mg 至 1100 mg 之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，誘導療法包含以 500 mg 至 1000 mg 之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，誘導療法包含以 0.25 公克/天至 0.5 公克/天之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠。在一個實施例中，該方法進一步包含以 0.25 公克/天至 0.5 公克/天之劑量向該個體投予甲基普賴蘇穠，持續一至三天。在一個實施例中，甲基普賴蘇穠係靜脈內投予。

【0255】 在一個實施例中，個體先前用有效量之口服普賴松及靜脈內甲基普賴蘇穠治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 10 毫克/天至 60 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之口服普賴松及劑量為 500 mg 至 1000 mg 之靜脈內甲基普賴蘇穠治療，持續至多三天。在一個實施例中，誘導療法包含向個體經口投予普賴松且靜脈內投予甲基普賴蘇穠。在一個實施例中，個體先前用劑量為 0.6 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天、最大 80 毫克/

天之口服普賴松及劑量為 0.25 公克/天至 0.5 公克/天之靜脈內甲基普賴蘇穠治療，持續一至三天。在一個實施例中，誘導療法包含以 10 毫克/天至 60 毫克/天、最大 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體經口投予有效量之普賴松，且以 500 mg 至 1000 mg 之劑量向該個體靜脈內投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，誘導療法包含以 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量向該個體經口投予普賴松，且以 500 mg 至 1000 mg 之劑量向該個體靜脈內投予甲基普賴蘇穠，持續至多三天。在一個實施例中，誘導療法進一步包含以 0.6 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天、最大 80 毫克/天之劑量向該個體經口投予普賴松，且以 0.25 公克/天至 0.5 公克/天之劑量向該個體靜脈內投予甲基普賴蘇穠，持續一至三天。

**【0256】** 在一個實施例中，個體先前用有效量之環磷醯胺治療。在一個實施例中，個體先前用有效量之環磷醯胺治療，持續至多六個月。在一個實施例中，個體先前用劑量為 500 mg 之靜脈內環磷醯胺治療，每 2 週一次。在一個實施例中，個體先前用劑量為 500 mg 之靜脈內環磷醯胺治療，每 2 週一次持續六個月。在一個實施例中，個體先前用劑量為 0.5 g/m<sup>2</sup> 至 1 g/m<sup>2</sup> 之口服環磷醯胺治療，每月一次。在一個實施例中，個體先前用劑量為 0.5 g/m<sup>2</sup> 至 1 g/m<sup>2</sup> 之口服環磷醯胺治療，每月一次持續六個月。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之環磷醯胺。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之環磷醯胺持續至多六個月。在一個實施例中，誘導療法包含以 500 mg 之劑量向該個體靜脈內投予環磷醯胺，每 2 週一次。在一個實施例中，誘導療法包含以 500 mg 之劑量向該個體靜脈內投予環磷醯胺，每 2 週一次持續六個月。在一個實施例中，誘導療法包含以 0.5 g/m<sup>2</sup> 至 1 g/m<sup>2</sup> 之劑量向該個體經口投予環磷醯胺，每月一次。在一個實施例中，誘導療法包含以 0.5 g/m<sup>2</sup> 至 1 g/m<sup>2</sup> 之劑量向該個體經口投予環磷醯胺，每月一次持續六個月。

**【0257】** 在一個實施例中，個體先前用有效量之鈣調磷酸酶抑制劑治療。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之他克莫司。在一個實施例中，個體先前用他克莫司治療，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL

(6.8 nmol/L)。在一個實施例中，個體先前用他克莫司治療，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)，且用黴酚酸類似物治療。在一個實施例中，個體先前用他克莫司治療，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)，且用黴酚酸類似物治療，持續 24 個月。在一個實施例中，在 SCr 水平小於 3 mg/dL (265  $\mu$ mol/L) 之個體中，個體先前用他克莫司治療，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)，且用黴酚酸類似物治療，持續 24 個月。在一個實施例中，個體先前用有效量之伏環孢素治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 23.7 mg 之伏環孢素治療，一天兩次。在一個實施例中，個體先前用劑量為 23.7 mg 之伏環孢素治療，一天兩次，且用黴酚酸類似物治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 23.7 mg 之伏環孢素治療，一天兩次，且用黴酚酸類似物治療，持續 52 週。在一個實施例中，在 eGFR 大於 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 之個體中，個體先前用劑量為 23.7 mg 之伏環孢素治療，一天兩次，且用黴酚酸類似物治療，持續 52 週。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之鈣調磷酸酶抑制劑。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之他克莫司。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予他克莫司，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予他克莫司，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)，以及投予黴酚酸類似物。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予他克莫司，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)，以及投予黴酚酸類似物，持續 24 個月。在一個實施例中，在 SCr 水平小於 3 mg/dL (265  $\mu$ mol/L) 之個體中，誘導療法包含向該個體投予他克莫司，其中谷水平為大約 5.5 ng/mL (6.8 nmol/L)，以及投予黴酚酸類似物，持續 24 個月。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之伏環孢素。在一個實施例中，誘導療法包含以 23.7 mg 之劑量向該個體投予伏環孢素，一天兩次。在一個實施例中，誘導療法包含以 23.7 mg 之劑量向該個體投予伏環孢素，一天兩次，以及投予黴酚酸類似物。在一個實施例中，誘導療法包含以 23.7 mg 之劑量向該個體投予伏環孢素，一天兩次，以及投予黴酚酸類似物，持續 52

週。在一個實施例中，在 eGFR 大於 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 之個體中，誘導療法包含以 23.7 mg 之劑量向該個體投予伏環孢素，一天兩次，以及投予黴酚酸類似物，持續 52 週。

**【0258】** 在一個實施例中，當向個體投予 FcRn 拮抗劑時，普賴松之劑量經 12 週逐漸減少至 7.5 毫克/天之劑量。在一個實施例中，初始口服普賴松劑量為 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天，不超過 60 毫克/天。在一個實施例中，初始口服普賴松劑量係四捨五入至表 S2 中所示之最接近的 10 mg 增量，且根據表 S2 中所示之時程，在起始口服普賴松後 2 週起始普賴松遞減。在一些實施例中，對於經歷 LN 突發的投予 FcRn 拮抗劑之個體，個體可以 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天、不超過 60 毫克/天之劑量投予 LN 突發後普賴松，持續 2 週。在一個實施例中，LN 突發後普賴松在 6 週內逐漸減少至 10 毫克/天或更低的劑量。在一個實施例中，根據表 S3 中所示之時程，LN 突發後普賴松在 6 週內逐漸減少至 10 毫克/天或更低的劑量。在一些實施例中，對於經歷腎外突發的投予 FcRn 拮抗劑之個體，個體可以至多 1 毫克/公斤/天、不超過 60 毫克/天之劑量投予腎外突發後普賴松。在一個實施例中，腎外突發後普賴松經約 12 週逐漸減少至 7.5 毫克/天之劑量。在一個實施例中，根據表 S4 中所示之時程，腎外突發後普賴松經約 12 週逐漸減少至 7.5 毫克/天之劑量。

**【0259】** 在一個實施例中，個體先前用有效量之 MMF、MPA 或其類似物治療。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之 MMF、MPA 或其類似物。在一個實施例中，MMF 或 MPA 之劑量在四週內以分次劑量增加至最大 1.5 公克或 2 公克/天或等效劑量。在一個實施例中，個體先前用劑量為 1 g 至 1.5 g 之口服 MMF 治療，一天兩次。在一個實施例中，個體先前用劑量為 0.72 g 至 1.08 g 之口服黴酚酸鈉治療，一天兩次。在一個實施例中，誘導療法包含以 1 g 至 1.5 g 之劑量向該個體經口投予 MMF，一天兩次。在一個實施例中，誘導療法包含以 0.72 g 至 1.08 g 之劑量向該個體經口投予黴酚酸鈉，一天兩次。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之 MMF、MPA 或其類似物之日劑量。在一個實施例

中，MMF、MPA 或其類似物之劑量在四週內以分次劑量增加至最大 1.5 公克或 2 公克/天或等效劑量。

【0260】 在一個實施例中，個體先前用有效量之 B 淋巴球靶向生物製劑治療。B 淋巴球靶向生物製劑之實例包括但不限於貝利單抗、利妥昔單抗及阿托珠單抗。在一個實施例中，個體先前用有效量之貝利單抗治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 10 mg/kg 之靜脈內貝利單抗治療，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量。在一個實施例中，個體先前用劑量為 10 mg/kg 之靜脈內貝利單抗治療，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量，且用黴酚酸類似物治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 10 mg/kg 之靜脈內貝利單抗治療，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量，且用環磷醯胺治療。在一個實施例中，個體先前用劑量為 10 mg/kg 之靜脈內貝利單抗治療，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量，且用劑量為 500 mg 之環磷醯胺治療，每兩週一次持續六個月。在一個實施例中，個體先前用有效量之利妥昔單抗治療。在一個實施例中，個體先前在第 1 天及第 15 天用劑量為 1 g 之利妥昔單抗治療，作為用於難治性病例或用於皮質類固醇最小化之附加療法。在一個實施例中，個體先前用有效量之阿托珠單抗治療。

【0261】 在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之 B 淋巴球靶向生物製劑。B 淋巴球靶向生物製劑之實例包括但不限於貝利單抗、利妥昔單抗及阿托珠單抗。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之貝利單抗。在一個實施例中，誘導療法包含以 10 mg/kg 之劑量向該個體靜脈內投予貝利單抗，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量。在一個實施例中，誘導療法包含以 10 mg/kg 之劑量向該個體靜脈內投予貝利單抗，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量，以及投予黴酚酸類似物。在一個實施例中，誘導療法包含以 10 mg/kg 之劑量向該個體靜脈內投予貝利單抗，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量，以及投予環磷醯胺。在一個實施例中，

誘導療法包含以 10 mg/kg 之劑量向該個體靜脈內投予貝利單抗，每兩週一次持續三次劑量，隨後每四週一次持續後續劑量，以及以 500 mg 之劑量投予環磷醯胺，每兩週一次持續六個月。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之利妥昔單抗。在一個實施例中，誘導療法包含在第 1 天及第 15 天以 1 g 之劑量向該個體投予利妥昔單抗作為用於難治性病例或用於皮質類固醇最小化之附加療法。在一個實施例中，誘導療法包含向該個體投予有效量之阿托珠單抗。

【0262】 在一個實施例中，個體先前用 ACEi 或 ARB 治療。在一個實施例中，該方法進一步包含向該個體投予 ACEi 或 ARB。

【0263】 在一個實施例中，個體先前用最大劑量為 5 毫克/公斤/天之羥氯喹治療。在一個實施例中，該方法進一步包含以 5 毫克/公斤/天之最大劑量向該個體投予羥氯喹。在一個實施例中，羥氯喹投予 24 週。在一個實施例中，羥氯喹投予至少 24 週。

【0264】 在一些實施例中，LN 之治療的特徵在於個體展現至少 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之 eGFR。在一些實施例中，個體展現至少 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 35 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 40 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 55 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 65 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 75 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 80 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 85 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 95 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 100 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 105 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 110 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 115 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、至少 120 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之 eGFR。在一些實施例中，個體展現至少 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之 eGFR。在一些實施例中，LN 之治療的特徵在於與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 eGFR 相比，個體展現小於 20% 之 eGFR 降低。在一些實施例中，與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 eGFR 相比，個體展現小於 15%、小於 10%、小於 5%、小於 1% 之 eGFR 降低。

【0265】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展

現至少 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之投予後 eGFR。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 eGFR 相比降低小於 20% 的投予後 eGFR。在一些實施例中，投予後 eGFR 在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，投予後 eGFR 在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。

【0266】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現至少 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之投予後 eGFR。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 eGFR 相比降低小於 10% 的投予後 eGFR。在一些實施例中，投予後 eGFR 在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，投予後 eGFR 在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。

【0267】 在一些實施例中，LN 之治療的特徵在於個體展現至多 0.5 mg/mg 之 UPCR。在一些實施例中，個體展現至多 0.45 mg/mg、0.4 mg/mg、0.35 mg/mg、0.3 mg/mg、0.25 mg/mg、0.2 mg/mg、0.15 mg/mg、0.1 mg/mg 之 UPCR。

【0268】 在一些實施例中，LN 之治療的特徵在於與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 UPCR 相比，個體展現至少 50% 之 UPCR 降低，且若基線 UPCR 為至多 3 mg/mg，則投予後 UPCR 小於 1 mg/mg。在一些實施例中，LN 之治療的特徵在於與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 UPCR 相比，個體展現至少 50% 之 UPCR 降低，且若基線 UPCR 大於 3 mg/mg，則投予後 UPCR 小於 3 mg/mg。

【0269】 在一些實施例中，LN 之治療的特徵在於循環免疫複合體之減少。在一些實施例中，循環免疫複合體係選自由以下組成之群：C3、C4、CH50 及 C1q 結合循環免疫複合體。在一些實施例中，在投予本文所描述之治療中之一或多者後，循環免疫複合體之盛行率降低至少 10%、至少 25%、至少 50%、至少 75%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99%。在一些實施例中，在投予本文所描述之治療中之一或多者後，在個體體內偵測不到循環免疫複合體。在一些實施

例中，治療係投予有效量之 FcRn 拮抗劑。在一些實施例中，治療係投予有效量之依加替莫德。

**【0270】** 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現至多 0.5 mg/mg 之投予後 UPCR。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 UPCR 相比降低至少 50% 之投予後 UPCR，且其中若基線 UPCR 為至多 3 mg/mg，則投予後 UPCR 小於 1 mg/mg。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線 UPCR 相比降低至少 50% 之投予後 UPCR，且其中若基線 UPCR 大於 3 mg/mg，則投予後 UPCR 小於 3 mg/mg。在一些實施例中，投予後 UPCR 在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，投予後 UPCR 在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。

**【0271】** 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之基線全身性紅斑狼瘡疾病活動性指數 (SLEDAI) -2K 評分相比降低的投予後 SLEDAI-2K 評分。在一些實施例中，投予後 SLEDAI-2K 評分在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，投予後 SLEDAI-2K 評分在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。

**【0272】** 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清自體抗體之基線水平相比降低的血清自體抗體之投予後水平。在一些實施例中，與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清自體抗體之基線水平相比，血清自體抗體之投予後水平降低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90% 或 100%。在一些實施例中，血清自體抗體之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，血清自體抗體之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。在一些實施例中，血清自體抗體係選自由以下組成之群：抗 dsDNA、ANA、aCL、抗 Sm 及抗 C1q。



【0273】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清補體之基線水平相比降低的血清補體之投予後水平。在一些實施例中，與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清補體之基線水平相比，血清補體之投予後水平降低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90% 或 100%。在一些實施例中，血清補體之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，血清補體之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。在一些實施例中，血清補體係選自由以下組成之群：C3、C4、CH50 及 C1q 結合循環免疫複合體。

【0274】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之循環免疫複合體之基線水平相比降低的循環免疫複合體之投予後水平。在一些實施例中，循環免疫複合體係選自由以下組成之群：C3、C4、CH50 及 C1q 結合循環免疫複合體。在一些實施例中，與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之循環免疫複合體之基線水平相比，循環免疫複合體之投予後水平降低至少 10%、至少 25%、至少 50%、至少 75%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99%。在一些實施例中，循環免疫複合體之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，循環免疫複合體之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。

【0275】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清 IgG 之基線水平相比降低的血清 IgG 之投予後水平。在一些實施例中，與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清 IgG 之基線水平相比，血清 IgG 之投予後水平降低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90% 或 100%。在一些實施例中，血清 IgG 之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，血清 IgG 之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。

【0276】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，與白蛋白之基線水平相比，投予 FcRn 拮抗劑之後個體中之白蛋白水平未降低。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之白蛋白之基線水平相比未降低的白蛋白之投予後水平。在一個實施例中，觀測到與基線白蛋白水平相比，白蛋白降低小於約 1%、2%、3%、4%或 5%。在一個實施例中，觀測到與基線白蛋白水平相比，白蛋白降低小於約 10%。在一些實施例中，白蛋白之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，白蛋白之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。

【0277】 在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，與血清白蛋白之基線水平相比，投予 FcRn 拮抗劑之後個體中之血清白蛋白水平未降低。在一些實施例中，在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後，個體展現與投予 FcRn 拮抗劑之前自個體獲得之血清白蛋白之基線水平相比未降低的血清白蛋白之投予後水平。在一個實施例中，觀測到與基線血清白蛋白水平相比，血清白蛋白降低小於約 1%、2%、3%、4%或 5%。在一個實施例中，觀測到與基線血清白蛋白水平相比，血清白蛋白降低小於約 10%。在一些實施例中，血清白蛋白之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 24 週量測。在一些實施例中，血清白蛋白之投予後水平在向個體投予 FcRn 拮抗劑之後 52 週量測。

【0278】 在一個實施例中，個體係任何人類或非人類動物。在一個實施例中，個體係人類或非人類哺乳動物。在一個實施例中，個體係人類。在一個實施例中，個體係亞裔。

### 實例

【0279】 以下實例係以說明而非限制之方式提供。

#### 實例 1：依加替莫德減少循環免疫複合體之功效研究

【0280】 免疫複合體存在於在健康個人中，但可預期該等免疫複合體之形成在自體免疫疾病中升高且部分驅動及/或加劇其病理。依加替莫德係一種經工程改造之 Fc 片段，其藉由在與內源性 IgG 結合之競爭中勝出而抑

制 FcRn 功能，引起 IgG 再循環減少及 IgG 降解增加。由於主要含有 IgG 之免疫複合體的半衰期亦可受 FcRn 生物學影響，因此研究循環免疫複合體 (CIC) 水平作為患有輕度至中度尋常性天疱瘡 (PV) 或落葉型天疱瘡 (PF) 之參與者中延長的依加替莫德治療之開放標記、適應性 2 期試驗的一部分 (ClinicalTrials.gov: NCT03334058 ; Maho-Vaillant M 等人. *Front Immunol* (2022) 13:863095)。簡言之，如先前所報導，第 3 群組中之七名參與者 (7 PV) 治療 15 週，且第 4 群組中之 15 名參與者 (8 PV、7 PF) 治療長達 34 週 (Goebeler M 等人. *Br J Dermatol* (2021) 186(3):429-39)。PV 或 PF 診斷係藉由陽性直接免疫螢光及陽性間接免疫螢光及/或 Dsg-1/3 ELISA 證實。參與者係新診斷的或復發的，其疾病嚴重程度為輕度至中度 (在基線時天疱瘡疾病面積指數 [PDAI] < 45)。治療期之前為至多 3 週之篩選期且之後為 10 週之無治療隨訪期。在第 3 群組中，每週靜脈內 (IV) 投予 10 mg/kg 依加替莫德，持續 4 週作為誘導，隨後每隔一週投予，持續 12 週作為維持期。在第 3 群組中，根據研究人員之判斷，依加替莫德可以單藥療法形式或與 20 毫克/天之普賴松組合起始，且普賴松可自維持期開始逐漸減少。在第 4 群組中，每週 IV 給藥 25 毫克/公斤體重之依加替莫德直至 EoC，EoC 定義為最短 2 週內未出現新病變且大多數 (亦即大約 80%) 建立的病變已癒合時的時間。此後，參與者每隔一週給藥。在第 4 群組中，依加替莫德在所有新診斷之參與者及結束療法之復發參與者中係伴隨普賴松 (20 毫克/天) 或在出現復發時以逐漸減少之劑量起始。口服普賴松劑量可逐漸減少，直至 EoC。在研究期間不允許對天疱瘡進行其他全身治療，但允許局部皮質類固醇、鎮痛劑及皮質類固醇療法之支持性照護 (例如，維生素 D、質子泵抑制劑及特定膳食)。

**【0281】** 量測六名患有 PV 之參與者及六名患有 PF 之參與者中的 CIC 抑制情況，該等參與者第 3 群組及第 4 群組中接受延長的依加替莫德治療且達成持續的臨床反應。藉由 C1q ELISA 對此等參與者進行 IgG CIC 分析，該 ELISA 偵測補體固定的 IgG 抗體 (不提供關於 CIC 之抗原特異性的資訊)。簡言之，根據製造商之方案，採用 CIC-C1q EIA 套組

(A001, Quidel) 偵測不同時間點時所選參與者之血清中 C1q 相關 IgG 聚集體之水平。套組提供的校準物用於確定表現水平。IgG CIC 水平若 $\geq 4.0$  mg Eq/ml，則被視為臨床上顯著的。

【0282】 四名參與者呈現升高的基線 CIC 水平，但觀測到在依加替莫德治療期間 CIC 明顯減少（圖 1），與所觀測到的其臨床病狀之改善一致。此證明依加替莫德治療減少了天疱瘡患者體內的 CIC。

**實例 2：依加替莫德在中國狼瘡性腎炎（LN）患者中之功效及安全性研究**

【0283】 全身性紅斑狼瘡（SLE）係一種慢性異質自體免疫疾病。LN 係一種由 SLE 引起之腎臟發炎性自體免疫疾病，且係 SLE 最常見的危及生命之表現。

【0284】 在未選定之 SLE 患者中，大約 25%至 50%在 SLE 發病時具有腎臟疾病之徵象或症狀，且大約 40%至 60%之 SLE 患者將在病程期間出現腎臟受累。在中國，大約一半的 SLE 患者有腎臟受累。

【0285】 在活動性增生性 LN 中，當前建議用黴酚酸嗎啉乙酯（MMF）或黴酚酸（MPA）或者低劑量靜脈內（IV）環磷醯胺（CYC）（兩者皆與糖皮質激素組合）進行誘導治療。替代方案包括用 MMF 及鈣調磷酸酶抑制劑（例如，他克莫司）及高劑量 CYC 治療。後續維持療法包括用 MMF 或硫唑嘌呤不伴隨糖皮質激素或伴隨低劑量糖皮質激素進行治療。儘管接受積極的免疫抑制療法，但在 LN 患者中，10%至 30%之患者仍進展為末期腎病（ESRD），亦即 LN 之最終表現。此外，高達 60%之患者無法用當前可獲得的治療選項達成治療目標。

【0286】 新生兒 Fc 受體（FcRn）藉由在吸收至細胞中後拯救 IgG 抗體免於溶酶體降解而維持血清中 IgG 的恆定水平。鑒於依加替莫德降低 IgG 水平之作用機制，依加替莫德可使 LN 患者受益。此外，依加替莫德被證明可減少天疱瘡患者中之循環免疫複合體（實例 1；圖 1）。因為 LN 主要由免疫複合體之腎沉積引起，所以此為藉由依加替莫德治療 LN 及/或預防 LN 發作或進展提供了進一步的概念驗證。

## A. 研究設計

### 整體設計

【0287】此為一項多中心、隨機分組、雙盲、安慰劑對照研究，用以評估依加替莫德 IV 在中國活動性 LN 患者中之功效及安全性。

【0288】該研究包含最多 4 週的篩選期、24 週治療期及 8 週隨訪期。

【0289】在篩選期期間符合資格準則的大約 60 名參與者以 1:1 之比隨機分組以接受每週投予的依加替莫德 IV 或安慰劑，兩者皆與標準照護 (SoC；亦即，糖皮質激素及 MMF/MPA) 組合，持續 24 週。隨機分組係根據 LN 腎生檢類別 (第 III/IV 類合併第 V 類，或第 III/IV 類不合併第 V 類) 進行分層。

【0290】主要指標為 UPCR 自基線至第 24 週之變化。次要指標包括額外功效指標、PK、PD、免疫原性、生物標記物、安全性及生活品質 (參見表 S6)。

【0291】在接受最後一次研究性藥品 ((Investigational Medicinal Product, IMP) 輸注後一週 (第 24 週)，合格參與者可選擇轉入視情況選用之開放標記隨訪研究，其目標為評估依加替莫德在此患者群體中之長期安全性。未參與開放標記隨訪研究之參與者留在主研究中進行 8 週安全性隨訪。

【0292】資料安全性監測委員會 (Data Safety Monitoring Board, DSMB) 將審查研究期間之所有非盲安全性資料，包括 IgG 水平。

### 主要指標之選擇

【0293】大量證據表明，蛋白尿之早期減少 (尤其是在治療開始後 6 至 12 個月內) 係長期結果改善之最佳預測因子，長期結果改善包括疾病突發、ESRD 及死亡之風險降低。因此，蛋白尿或 UPCR 為評估治療效果的有用參數，且為監管機構偏好的結果量度。

【0294】UPCR 之早期降低指示 LN 治療之長期益處，此支持將其用作此研究中之主要指標。

### 安慰劑對照之基本原理

【0295】鑑於除安慰劑之外亦投予 SoC(用糖皮質激素及 MMF/MPA 進行免疫抑制)，此安慰劑對照研究之設計對於此患者群體係可接受的。不包括 LN 患者之 SoC 的安慰劑對照研究對於有嚴重腎損傷及潛在 ESRD 風險的群體而言將代表不充分的治療。

#### *劑量之調整*

【0296】基於先前臨床研究(包括全身型重症肌無力(gMG)患者之 3 期研究)的結果，q7d IV 投予 10 mg/kg 依加替莫德 4 次輸注達成接近最大的總 IgG 減少，此使致病性自體抗體減少，且與 gMG 患者之臨床功效相關。此外，在迄今為止所測試之所有群體中，此劑量具有良好耐受性且無安全性問題。

【0297】LN 患者可能患有某一程度的腎損傷及/或腎病性蛋白尿。依加替莫德具有大約 54 kDa 之分子量，且因此處於腎濾過之分子的邊界。在健康個體中 IV 投予 10 mg/kg 單次劑量之依加替莫德後，尿液中回收少於 0.1% 的所投予劑量。使用群體共變數分析方法來評估作為腎功能標記物之 eGFR 對依加替莫德之 PK 曲線的潛在影響。鑑別出隨著 eGFR 降低，清除率出現統計學上顯著的降低，引起暴露增加。然而，在健康志願者中高達 25 mg/kg 之多次 IV 劑量具有良好耐受性。因此，選擇 10 mg/kg IV 週劑量用於此研究，以在此群體中達成最大藥效學(IgG 減少)效果。

#### *B. 研究群體*

【0298】不允許前瞻性地批准對招募及入選準則的方案偏差，亦稱為方案免除或豁免。

#### *納入準則*

【0299】僅在所有以下準則適用時，參與者才有資格納入研究：

- 簽署知情同意書時，年齡為至少 18 歲；
- 能夠簽署知情同意書，包括遵守知情同意書及本方案中列出的要求及限制；
- 根據全身性紅斑狼瘡國際臨床協作組(Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinic, SLICC) 2012 年分類

準則診斷出 SLE；

- 使用 2003 年國際腎病學會 (International Society of Nephrology, ISN) / 腎臟病理學會 (Renal Pathology Society, RPS) 準則，患有活動性、增生性第 III 或 IV 類 LN [不包括第 III (C) 類、第 IV-S (C) 類及第 IV-G (C) 類]，存在或不存在第 V 類，在隨機分組前 6 個月內藉由腎臟生檢證實且由中央生檢讀取組確認；

- 根據研究人員之臨床判斷，需要 LN 誘導療法 (糖皮質激素及 MMF/MPA)。誘導療法可在篩選前開始，但應在隨機分組前 60 天內起始；

- 篩選時抗核抗體 (ANA) 測試結果呈陽性，定義為 ANA 效價  $\geq 1:80$  (基於 Hep-2 免疫螢光分析或酶免疫分析之等效結果)；

- 篩選時符合至少 1 項以下準則：

- a. 抗 dsDNA 升高 ( $\geq 30$  IU/mL)，

- b. 補體水平低 (C3  $< 0.9$  g/L 或 C4  $< 0.1$  g/L)；

- 篩選時尿蛋白肌酸酐比率 (UPCR)  $\geq 1.0$  mg/mg；

- 篩選時估算腎小球濾過率 (eGFR)  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>；

- 篩選時血清總 IgG  $\geq 6$  g/L。篩選時總 IgG 在 4 與 6 g/L 之間的參與者之資格需要與試驗委託者之醫療監測員逐案討論；

- 未絕育的男性參與者及有生育能力的女性 (Women Of Childbearing Potential, WOCBP) 的避孕措施使用符合當地對參與臨床研究的個人的規定 (若有)。WOCBP 必須在篩選期間血清妊娠測試呈陰性及在基線時尿液妊娠測試呈陰性，以在接受研究性藥品 (IMP) 前確定非妊娠狀態。

#### 排除準則

**【0300】** 若任何以下準則適用，則參與者排除在研究之外：

- 需要治療的活動性或慢性感染：

- a. 當前正接受針對慢性感染之任何療法，慢性感染包括但不限於結核病、肺囊蟲、巨細胞病毒、單純疱疹病毒、帶狀疱疹或非典型分枝桿菌，

- b. 在隨機分組前 60 天內需要住院或非經腸 (IV 或肌肉內) 抗生素治療 (例如，抗細菌劑、抗病毒劑、抗真菌劑或抗寄生蟲劑) 或在隨機分組前 2

週內需要口服抗生素的任何類型之活動性感染（不包括甲床真菌感染）或任何重大感染事件；

- 中樞神經系統（Central Nervous System，CNS）狼瘡之任何證據（包括但不限於癲癇發作、精神病、器質性腦症候群、腦血管意外、大腦炎或 CNS 血管炎）；

- 當前正接受腎透析或預期在研究期期間需要透析；

- 先前進行過腎臟移植或計劃在研究期期間進行移植；

- 惡性腫瘤病史，除非經充分治療而被視為治癒，且在隨機分組前≥3年無復發證據。以下癌症不排除在外：

a.經充分治療之基底細胞或鱗狀細胞皮膚癌，

b.子宮頸原位癌，

c.乳房原位癌，

d.前列腺癌之偶然組織學發現（TNM分期 T1a 或 T1b）；

- 歸因於 SLE 之心臟衰竭（紐約心臟協會[New York Heart Association，NYHA]第 III 或 IV 級），或根據研究人員之判斷存在安全問題的任何其他嚴重的心血管受累；

- 研究人員認為會干擾對 SLE/LN 臨床症狀之準確評定或使參與者處於過度風險中的任何其他已知自體免疫疾病；

- 其他顯著或不受控制的嚴重疾病（亦即，心血管、肺、血液學、胃腸、肝、腎或神經疾病）的臨床證據，近期曾進行大手術，或患有研究人員認為可能混淆研究結果或使參與者處於過度風險中的任何其他病狀；

- 在研究人員看來，先前用 MMF 或任何形式之基於黴酚酸酯的誘導療法治療失敗；

- 在隨機分組前 12 個月內全身性使用糖皮質激素來治療除 SLE 之外的慢性病狀（例如氣喘、克隆氏病（Crohn's disease））；

- 在隨機分組前 3 個月內使用任何單株抗體；

- 在隨機分組前 3 個月內曾用血漿清除術治療；

- 在隨機分組前 2 個月內接受 CYC 及/或 CNI；



- 在隨機分組前 4 週內接受靜脈內免疫球蛋白 (IVIg)；
- 在隨機分組前 4 週內使用補充療法，包括中藥、草藥或程序（例如針灸），其可能潛在地干擾研究人員所評定的參與者之功效及安全性；
- 在隨機分組前 28 天內接受活疫苗/減毒活疫苗。在篩選前的任何時間接受任何不活化、次單元、多醣或結合型疫苗皆不視為排除在外。建議參與者在第一劑 IMP 前及時接種疫苗；
- 先前參與依加替莫德之臨床研究；
- 在隨機分組前 3 個月或 5 個半衰期（以較長者為準）內使用任何研究性療法；
- 篩選時針對任何以下病狀之活動性病毒感染的血清測試呈陽性：
  - a.指示急性或慢性感染的 B 型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus, HBV)，除非根據疾病控制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention) 建議，與陰性 HBV DNA 測試相關，
  - b.基於 HCV 抗體分析之 C 型肝炎病毒 (Hepatitis C Virus, HCV)，除非與陰性 HCV RNA 測試相關，
  - c.基於與以下任一者相關之測試結果的 HIV：
    - (1) 定義 AIDS 之病狀或 CD4 計數 $<200$  個細胞/ $\text{mm}^3$ ，
    - (2) 未用抗反轉錄病毒療法充分治療；
- 篩選時基於 SARS-CoV-2 抗原之測試呈陽性。無論參與者是否已接種疫苗，均需要進行該測試；
- 篩選時血清總 IgG $<4$  g/L；
- 在隨機分組前 3 個月內腎功能不穩定之證據，定義為 eGFR 降低 $>20\%$ ；
- 篩選時具有任何以下實驗室測試值：
  - a.丙胺酸轉胺酶 (Alanine Transaminase, ALT) 及/或天冬胺酸轉胺酶 (Aspartate Transaminase, AST) $>3\times$ 正常值上限 (Upper Limit Of Normal, ULN)，
  - b.總膽紅素 $>1.5\times$ ULN，

- c. 血小板  $<75 \times 10^9/L$  ,
- d. 嗜中性白血球  $<1.5 \times 10^9/L$  ,
- e. 血紅素  $<8 \text{ g/dL}$  ;

- 已知對依加替莫德、IMP 之任何賦形劑或研究中使用的 SoC 藥品過敏或禁忌；

- 在研究人員看來，當前濫用酒精、藥物或藥品或者有濫用酒精、藥物或藥品的歷史（亦即，在隨機分組之 12 個月內）；

- 妊娠或哺乳期女性及意欲在研究參與期間妊娠的女性；

- 在研究人員看來使參與者不適於研究的任何狀況或情況。

### C. IMP 及伴隨療法

**【0301】** 研究性藥品（IMP）定義為任何研究性干預、上市產品、安慰劑或醫療器材，旨在根據研究方案向研究參與者投予。

#### *投予的 IMP*

**【0302】** 此研究中之 IMP 包括依加替莫德 IV 及匹配安慰劑（具有相同配方，但不含依加替莫德活性成分），如表 S1 中所描述：

表 S1. 投予的 IMP

干預標記	依加替莫德 IV	安慰劑
干預名稱	依加替莫德 IV	安慰劑
干預描述	無菌、無色、透明濃縮溶液供 IV 輸注依加替莫德 20 mg/mL，IV 投予	無菌、無色、透明濃縮溶液供輸注，賦形劑與依加替莫德 IV 相同，但不含活性成分（依加替莫德）
類型	生物製劑	安慰劑
劑量調配物	濃縮物，供 IV 輸注溶液用	濃縮物，供 IV 輸注溶液用
單位劑量強度	20 mg/mL	不適用
劑量水平	每週 10 mg/kg×24 週	不適用
投予途徑	IV 輸注	IV 輸注
用途	實驗	安慰劑-比較劑
採購	由主辦者集中提供	由主辦者集中提供
包裝及標籤	IMP，提供於玻璃小瓶中。各小瓶按需要根據國家要求貼標籤	IMP，提供於玻璃小瓶中。各小瓶按需要根據國家要求貼標籤
曾用名	ARGX-113	不適用

【0303】參與者在簽署知情同意書（Informed Consent Form，ICF）後 30 天內接受或在研究參與期間接受的任何藥品或疫苗（包括非處方藥或處方藥、維生素及/或草藥補充劑）必須予以記錄。

【0304】另外，記錄參與者在簽署 ICF 前 12 個月內的疫苗接種史，包括針對 COVID-19 之任何疫苗接種。若已知，則亦記錄疫苗之品牌名稱及疫苗接種日期。

【0305】若有關於伴隨或先前療法之任何問題，則應聯絡試驗委託者之醫療監測員。

【0306】所有參與者均接受糖皮質激素作為 LN 誘導療法的一部分（參見納入準則）。允許 IV 與口服糖皮質激素之組合，且在隨機分組之前完

成甲基普賴蘇穉之初始 IV 脈衝/彈丸注射。將根據參與者之臨床病狀決定各參與者之 IV 甲基普賴蘇穉劑量；提供指南建議劑量（250 毫克至 500 毫克/天，持續至多 3 天，允許視疾病嚴重程度靈活給藥）作為參考。

【0307】所有參與者在隨機分組時必須接受 $\geq 10$  毫克/天但 $\leq 60$  毫克/天（或 1.0 毫克/公斤/天，以較低者為準）之等效劑量的口服普賴松。糖皮質激素遞減方案由方案規定且描述於下文。

【0308】在靜脈內注射甲基普賴蘇穉後，建議 0.5 至 1.0 毫克/公斤/天之初始口服普賴松劑量，不超過 60 毫克/天。計算出的劑量係四捨五入至表 S2 中所列之最接近 10 mg 增量。根據表 S2 中所列之時程，指示參與者在口服糖皮質激素起始後 2 週起始糖皮質激素遞減。

表 S2. 普賴松劑量遞減時程

天	開始普賴松劑量遞減時程（毫克/天）				
第 1 天	20	30	40	50	60
第 14 天	15	25	35	40	50
第 28 天	15	25	30	30	40
第 42 天	10	20	25	20	30
第 56 天	10	15	20	15	20
第 70 天	7.5	10	15	10	10
第 84 天	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

【0309】對於 LN 突發，參與者視情況用普賴松（0.5 至 1.0 毫克/公斤/天，但 $\leq 60$  毫克/天）治療 2 週，隨後遞減以在初始糖皮質激素增加後 6 週內達成 $\leq 10$  毫克/天（參見表 S3）。

表 S3.針對 LN 突發之普賴松劑量建議

天	開始普賴松劑量遞減時程 (毫克/天)				
第 1 天	20	30	40	50	60
第 14 天	15	25	30	40	50
第 21 天	10	25	25	30	40
第 28 天	10	20	20	20	30
第 35 天	7.5	15	15	15	20
第 42 天	7.5	10	10	10	10

【0310】對於腎外突發，基於疾病之嚴重程度，參與者視情況用至多 1.0 毫克/公斤/天（不超過 60 毫克/天）之普賴松再治療，且遵循表 S4 中建議的遞減時程。若胃腸道受累暫時無法使用口服糖皮質激素，則允許等效劑量之靜脈內糖皮質激素。

表 S4.針對腎外突發之普賴松劑量建議

天	開始普賴松劑量遞減時程 (毫克/天)				
第 1 天	20	30	40	50	60
第 16 天	15	25	30	40	50
第 30 天	10	20	25	30	40
第 44 天	10	10	15	20	30
第 58 天	7.5	10	10	10	20
第 72 天	7.5	7.5	10	10	10
第 86 天	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

【0311】所有參與者在篩選期間繼續或起始用 MMF(或 MPA)治療，作為 LN 之誘導療法的一部分。MMF 在 4 週內以分次劑量上調至最大 1.5 公克至 2 公克/天（或等效劑量）。

【0312】在隨機分組前≥60 天開始 LN 誘導療法之參與者不符資格，除非先前誘導在隨機分組前≥2 個月完成或終止，且根據研究人員之判斷需要再誘導。

【0313】對於服用血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACEi) /血管收縮素受

體阻斷劑 (ARB) 之參與者，ACEi 及/或 ARB 之劑量應在整個治療期期間保持穩定。

**【0314】** 強烈建議所有參與者在篩選/基線訪視及治療期期間接受羥氯喹 (最大劑量為 5 毫克/公斤/天)。除非由於安全性/耐受性問題而需要改變，否則羥氯喹之劑量保持穩定。

**【0315】** 根據研究人員之判斷，在隨機分組時或研究期間之任何時間，在被認為具有發生感染之高風險的選定參與者中起始細菌預防。

**【0316】** 根據研究人員之判斷，若在治療期期間如以下中之任一者所定義腎功能惡化 (LN 突發)，則指示救援療法：

- eGFR 相對於基線降低 >20% (藉由重複測試確認)，伴隨以下中之至少 1 者：24 小時及/或單點 UPCR >1.0 mg/mg、紅血球圓柱體或白血球圓柱體；及/或

- 24 小時 UPCR 增加：

- 若基線 UPCR <3.5 mg/mg，則 24 小時 UPCR 增加至  $\geq 3.5$  mg/mg 且 24 小時 UPCR 之增加大於基線值之兩倍 (藉由重複測試或間隔 2 週內之單點 UPCR 確認)，

- 若基線 UPCR  $\geq 3.5$  mg/mg，則 24 小時 UPCR 之增加大於基線值之兩倍 (藉由重複測試或間隔 2 週內之單點 UPCR 確認)。

**【0317】** 在此等情況下，研究人員可增加糖皮質激素劑量。參與者用口服糖皮質激素治療，普賴松劑量為 0.5 至 1.0 毫克/公斤/天，但  $\leq 60$  毫克/天，持續至多 2 週，隨後普賴松逐漸減少，以在開始遞減後 6 週內達成  $\leq 10$  毫克/天之普賴松劑量。進一步遞減由研究人員酌情決定。對初始 2 週糖皮質激素增加療程未展現反應且隨後起始新的免疫抑制療法 (本研究中所定義之禁止藥品) 的參與者視為治療失敗。

**【0318】** 若參與者處於或具有出現嚴重形式之狼瘡臨床情況 (包括但不限於狼瘡腦病變、肺部出血及狼瘡危象) 的直接風險，則參與者隨時中斷 IMP 或退出研究，且根據研究人員之判斷接受臨床上適當的個人化治療，以確保參與者之最大利益。

【0319】 在治療期間經歷腎外 SLE 突發之參與者視情況接受利用額外口服糖皮質激素的救援治療。腎外 SLE 突發定義為 SLEDAI-2K 評分增加，其不能由低補體血症、或抗 dsDNA 抗體水平提高、或起始新的免疫抑制療法、或皮質類固醇增加（若研究人員判斷在臨床上適當）來解釋。研究人員應告知試驗委託者之醫療監測員有關突發之臨床干預。基於疾病之嚴重程度及器官系統受累情況，此等參與者視情況用普賴松（至多 1.0 毫克/公斤/天，但≤60 毫克/天，根據研究人員之判斷）再治療至多 2 週；且隨後遵循單獨遞減時程逐漸減少至≤10 毫克/天。若參與者需要新的免疫抑制療法（糖皮質激素除外）來治療腎外 SLE 突發，則彼等參與者被視為治療失敗。

【0320】 在起始救援糖皮質激素療法之前，若可能，則在鑑別出疾病活動性增加時完成與訪視有關的所有評定。若在排定訪視之間鑑別出疾病活動性增加，則參與者返回診所，且進行歸因於狼瘡活動性增加之非排定訪視所列出的所有評定，包括：

- 一次 24 小時尿液收集用於 UPCr；
- 單點 UPCr；
- SLEDAI-2K 評定；
- 血液學、臨床化學及尿液分析；
- 生命徵象及身體檢查（視情況，根據參與者之狀況，由研究人員酌情進行簡短身體檢查）；
- 收集血液樣本用於 PK、PD 及免疫原性（給藥前，若適用）；
- 收集血液樣本用於生物標記物（給藥前，若適用）；
- 根據研究人員判斷之其他評定。

【0321】 起始救援療法之參與者根據表 S5 繼續 IMP 投予或直至符合 IMP 中止準則為止。

【0322】 若臨床上有必要，則允許參與者因緊急疾病（例如創傷、重度氣喘）或手術而接受皮質類固醇治療。皮質類固醇係由研究人員酌情給予參與者，以治療腎上腺功能不全或類固醇戒斷的症狀。然而，此等情境

中之額外皮質類固醇使用不應超過 2.5 毫克/天，持續大於 7 天。若需要進行手術，則指示參與者向相關臨床人員告知其入選了不允許使用大劑量類固醇的臨床研究。若可能，則向研究人員提供詳細的手術及麻醉報告，以供審查。此等報告保存在參與者之病歷中，以記錄伴隨藥品/療法。

#### *禁止藥品*

**【0323】** 禁止以下藥品/治療：

- 在隨機分組前 3 個月或 5 個半衰期（以較長者為準）內及治療期期間的研究性療法；
- 在隨機分組前 3 個月內及治療期期間的任何單株抗體治療；
- 在隨機分組前 2 個月內及治療期期間的 CYC；
- 在隨機分組前 2 個月內及治療期期間的 CNI；
- 在隨機分組前 4 週內及治療期期間的補充療法，包括中藥、草藥或程序（例如針灸），其潛在地干擾研究人員所評定的參與者之功效及安全性；
- 在隨機分組前 28 天內及治療期期間的活疫苗/減毒活疫苗；
- 在研究期期間不允許使用所描述研究中未特定允許的其他免疫抑制劑。

#### *伴隨藥品之限制*

**【0324】** 以下為伴隨藥品之限制：

- 在基線時及治療期期間，大於 3 公克/天之處方劑量的 MMF，或大於 2160 毫克/天之處方劑量的 MPA；
- 在治療期期間起始 ACEi/ARB 治療；
- 在治療期期間起始抗瘧疾治療；
- 在治療期期間針對 LN 之 IV 糖皮質激素；







參與者留在主研究中進行 8 週安全性隨訪。

<sup>b</sup> 對於接受至少 1 劑 IMP 且退出研究（撤回同意書除外）的參與者，ED 訪視列出的評定係在其接受最終 IMP 劑量後 1 週內完成。在接受其最終 IMP 劑量後 9 週（±3 天）亦進行安全性隨訪（作為 V29）。

<sup>c</sup> 若疾病活動性增加或出於安全性原因，參與者可前往研究地點進行 UNS 訪視。

<sup>d</sup> 需要在隨機分組前 6 個月內進行腎臟生檢。LN 診斷及類別必須由中央生檢讀取組確認。

<sup>e</sup> 篩選測試在當地或中央實驗室進行。

<sup>f</sup> 測試在當地或中央實驗室進行。在篩選前 28 天內獲得的結果係可接受的。

<sup>g</sup> 在篩選時 SARS-CoV-2 PCR 測試呈陽性排除在研究參與之外。使用現場指南收集鼻及/或咽喉黏膜細胞樣本。根據國家及/或現場層級規定及/或要求對樣本進行 SARS-CoV-2 測試。

<sup>h</sup> WOCBP 在篩選時接受血清妊娠測試。其他訪視時使用血清或尿液妊娠測試。在參與者隨機分組之前，必須獲得篩選及 V2 妊娠測試結果。

<sup>i</sup> 絕經後範圍內之 FSH 水平用於證實女性之絕經後狀態；對於接受激素療法之絕經後女性，由研究人員評定絕經後狀態。測試在當地或中央實驗室進行。

<sup>j</sup> CH50、C3、C4、抗 dsDNA、ANA 及 C1q 結合循環免疫複合體係在中央實驗室分析且作為生物標記物進行評估。

<sup>k</sup> 參與者收集 1×24 小時尿液樣本，且在診所訪視時將其交給現場工作人員。對於 V7、V15 及 ED 訪視（若適用），必須在各訪視前 2 天內開始樣本收集。尿液樣本之分析在中央實驗室進行。

<sup>l</sup> 對於 V2 及 V27，參與者收集連續 2 次（相隔 7 至 14 天）24 小時尿液樣本，且在診所訪視時提供給現場工作人員。第二次樣本收集必須在各訪視前 2 天內開始。尿液樣本之分析在中央實驗室進行。

<sup>m</sup> 參與者提供尿液樣本用於單點 UPCR 測試。尿液樣本之分析在中央實驗室進行。

<sup>n</sup> 血液學參數包括 RBC 計數、血小板計數、血紅素及血容比。獲得 MCV、MCH 及 MCHC 之 RBC 指數。獲得嗜中性白血球、嗜酸性白血球、淋巴球、嗜鹼性白血球及單核球之 WBC 分類計數（% 及絕對數目）。測試在當地或中央實驗室進行。對於 V2，在 V2 之前的 7 天內獲得的結果係可接受的。

<sup>o</sup> 在禁食（除水外，無食物或飲料）至少 8 小時後收集樣本。臨床化學參數包括 ALT、AST、ALP、乳酸去氫酶、GGT、總蛋白、白蛋白、尿酸、血液尿素/BUN、總膽固醇、HDL/HDL-C、三酸甘油脂、總膽紅素及直接膽紅素、葡萄糖、肌酸酐、肌酸酐、肌酸酐、鉀、鈉、鈣及氫離子。篩選之測試在當地或中央實驗室進行；其他排定訪視及 ED 訪視（若適用）之測試在中央實驗室進行。對於 V2，在 V2 之前的 7 天內獲得的中央實驗室結果係可接受的。

<sup>p</sup> 尿液分析參數包括比重、pH、葡萄糖、血液、酮、膽紅素、尿酸、亞硝酸鹽、白血球、尿圓柱體以及 RBC 計數及 WBC 計數之顯微鏡檢查。篩選測試在當地或中央實驗室進行；其他排定訪視及 ED 訪視（若適用）之測試在中央實驗室進行。對於 V2，在 V2 之前的 7 天內獲得的中央實驗室結果係可接受的。

<sup>q</sup> 生命徵象參數包括血壓（收縮壓及舒張壓）、脈搏率、呼吸率及體溫。在進行量測前，參與者必須在安靜的環境中休息至少 5 分鐘。以坐姿量測血壓及脈搏率。在投予 IMP 之訪視期間，在 IMP 輸注之前及之後量測生命徵象。

<sup>r</sup> 完整身體檢查包括以下評定：一般外觀、呼吸系統、心血管、腹部、皮膚、頭頸（包括耳、眼、鼻及喉）、淋巴結、甲狀腺、肌肉骨骼（包括脊椎及四肢）及神經系統。對於篩選、V2 及 V27，進行完整身體檢查；對於其他訪視，根據參與者之狀況由研究人員的情進行簡短身體檢查。

<sup>s</sup> V2 之 PK 樣本收集在給藥前 1 小時內、輸注結束時（EOI；±5 分鐘）及輸注後 4 小時（±30 分鐘）進行；且 V7 及 V15 之 PK 樣本收集在給藥前 1 小時內及 EOI 時（±5 分鐘）進行。

<sup>t</sup> PD 參數包括總 IgG 水平。

<sup>u</sup> 收集血液樣本用於確定針對依加替莫德之 ADA 以進行免疫原性評估。篩選時採集的免疫原性樣本僅用於驗證目的。

<sup>v</sup> 生物標記物包括抗 dsDNA、ANA、aCL、抗 Sm、抗 C1q、C3、C4、CH50 及 C1q 結合循環免疫複合體。

<sup>w</sup> 體重係在參與者穿著輕便衣服且不穿鞋的情況下量測。身高係在 V2 時在不穿鞋的情況下量測。在治療期間，在每次 IMP 投予之前量測體重。劑量

係基於參與者之基線 (V2, 第 1 天) 體重計算, 但在體重顯著變化 (與基線相比 >10%) 的情況下將重新計算。  
\* 在第 1 天投予第一劑量。IMP 每週以靜脈內輸注形式經 1 小時投予。在輸注結束後觀測參與者至少 30 分鐘, 用於例行安全性監測。

*尿蛋白肌酸酐比率 (UPCR)*

【0325】 在 24 小時、2×24 小時及單點尿樣本中量測 UPCR(以 mg/mg 為單位)。有關尿液樣本收集之時間及說明，參見表 S5。向參與者提供有關在家收集 24 小時尿液樣本之程序的說明。參數包括：

- 蛋白尿；
- 尿液肌酸酐；
- UPCR。

*SLEDAI-2K 評定*

【0326】 SLEDAI-2K 量表用於評估 SLE 之疾病活動性（參見表 S5）。完整 SLEDAI-2K 評估需要以下評定結果：

- 蛋白尿（基於 24 小時尿液收集）；
- 血小板及白血球；
- 尿圓柱體，尿液中紅血球計數及白血球計數之顯微鏡檢查；
- 體溫；
- 抗 dsDNA、C3、C4 及 CH50。

*循環免疫複合體 (CIC) 評定*

【0327】 根據表 S5 中所描述之時程及如單獨提供給研究地點之實驗室手冊中所詳述收集血液樣本。CIC 水平使用經驗證的方法確定。

*臨床結果之定義*

【0328】 完全腎反應 (CRR) 定義為：

- eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 或無確認的相對於基線 eGFR 值降低 >20%，

且

- UPCR $\leq$ 0.5 mg/mg，

且

- 不符合治療失敗之準則。

【0329】 經修改之完全腎反應 (mCRR) 定義為：

- eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 或無確認的相對於基線 eGFR 值降低

>10% ,

且

- $UPCR \leq 0.5 \text{ mg/mg}$  ,

且

- 不符合治療失敗之準則。

**【0330】** 部分腎反應 (PRR) 定義為：

- $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  或無確認的相對於基線  $eGFR$  值降低

>20% ,

且

- $UPCR$  相對於基線降低  $\geq 50\%$  , 且符合以下條件中之 1 者：

-若基線  $UPCR \leq 3.0 \text{ mg/mg}$  , 則  $UPCR < 1.0 \text{ mg/mg}$  ,

-若基線  $UPCR > 3.0 \text{ mg/mg}$  , 則  $UPCR < 3.0 \text{ mg/mg}$  ,

且

- 不符合治療失敗之準則。

**【0331】** 治療失敗定義為：

- 截至第 24 週，糖皮質激素之劑量  $> 10$  毫克普賴松/天，

或

- 在治療期期間接受任何以下禁止藥品或限制伴隨藥品：

-大於 3 公克/天之處方劑量的 MMF，或大於 2160 毫克/天之處方劑量的 MPA，

-起始新的針對 LN 之免疫抑制療法，包括但不限於 CYC、CNI、利妥昔單抗等，

-針對 LN 之 IV 糖皮質激素。

#### *E. 藥物動力學*

**【0332】** 在表 S5 中所描述之時間點收集用於 PK 分析之血液樣本。依加替莫德血清濃度使用經驗證之方法確定。

#### *F. 藥力學*

**【0333】** 在表 S5 中所描述之時間點收集用於確定血清中之總 IgG 水

平以供 PD 評估的血液樣本。總 IgG 水平使用經驗證之方法確定。

#### *G. 生物標記物*

【0334】 根據表 S5 中所描述之時程及如單獨提供給研究地點之實驗室手冊中所詳述，收集血液樣本用於生物標記物研究。

【0335】 生物標記物包括：

- 自體抗體（抗 dsDNA、ANA、aCL、抗 Sm 及抗 C1q），
- 補體（C3、C4、CH50 及 C1q 結合循環免疫複合體）。

#### *H. 免疫原性評定*

【0336】 在表 S5 中所描述之時間點收集血液樣本以評估針對依加替莫德之 ADA 的血清水平。

【0337】 樣本由指定實驗室使用經驗證之免疫原性分析以分層方法進行分析。最初，篩選樣本之陽性分析反應（第 1 層）。接著在確認分析中測試篩選出的陽性樣本（第 2 層）。最後，在陽性第 2 層樣本中進行 ADA 反應之滴定，以表徵抗體反應之量值（第 3 層）。

#### *I. 健康經濟學或醫療資源利用及健康經濟學*

【0338】 參與者在表 S5 所指示的排定時間點完成健康相關生活品質問卷（EQ-5D-5L）。

【0339】 EQ-5D-5L 問卷係許多衛生當局認可的標準化測試，作為用於臨床及經濟評估之健康狀況的通用量度。描述系統包含 5 個維度：活動能力、自我照護、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱。各維度之評分包括 5 個等級：無問題、輕微問題、中度問題、嚴重問題、極度問題。

【0340】 EQ-5D-5L 中包括視覺類比量表（VAS）。參與者自 0（你能想像到的最差健康）至 100（你能想像到的最佳健康）對其健康狀況打分。

## J. 目標及指標

表 S6. 目標及指標

目標	指標
<b>主要</b>	
評估依加替莫德 IV 與安慰劑相比作為 SoC 之附加療法在中國 LN 參與者中的臨床功效	<ul style="list-style-type: none"> <li>● UPCR 自基線至第 24 週之變化</li> </ul>
<b>次要</b>	
進一步評估藉由額外指標評定的依加替莫德 IV 之功效	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 在第 24 週時達成 CRR 之參與者比例</li> <li>● 達到 CRR 之時間</li> <li>● 在第 24 週時達成 PRR 之參與者比例</li> <li>● 達到 PRR 之時間</li> <li>● eGFR 自基線至第 24 週之變化</li> <li>● SLEDAI-2K 評分自基線至第 24 週之變化</li> <li>● 糖皮質激素劑量自基線至第 24 週之變化</li> <li>● 治療期期間的治療失敗率</li> <li>● 在第 24 週時達成 mCRR 之參與者比例</li> </ul>
評定依加替莫德在中國 LN 參與者中之 PK	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依加替莫德血清濃度-時間曲線</li> </ul>
評定依加替莫德在中國 LN 參與者中之 PD 效應	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 總 IgG 水平之絕對值、隨時間推移相對於基線之中值變化及相對於基線之變化百分比</li> </ul>
評定依加替莫德在中國 LN 參與者中之免疫原性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 針對依加替莫德之 ADA 的發生率及盛行率</li> </ul>
評估依加替莫德對中國 LN 參與者之生物標記物的影響	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 生物標記物隨時間推移相對於基線之中值變化，生物標記物包括抗 dsDNA、ANA、aCL、抗 Sm、抗 C1q、C3、C4、</li> </ul>



目標	指標
	CH50 及 C1q 結合循環免疫複合體
評定依加替莫德 IV 在中國 LN 參與者中之安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 不良事件 (AE)，包括嚴重 AE (SAE) 及特別關注之 AE (AESI)</li> <li>● 實驗室評定、生命徵象及心電圖 (ECG)</li> </ul>
研究依加替莫德 IV 治療對中國 LN 參與者之生活品質的影響	<ul style="list-style-type: none"> <li>● EQ-5D-5L 評分自基線至第 24 週之變化</li> </ul>

\* \* \*

【0341】本發明之範圍不受本文所描述之特定實施例限制。實際上，根據前述描述及圖式，除所描述之修改之外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將會變得顯而易見。此類修改亦意欲在所附申請專利範圍之範圍內。

【符號說明】

【0342】

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="TW-CG-I-23-
0743(CP0023-TW-0817)TW.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-12-28">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112142920</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-11-07</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/382, 566</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-11-07</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">比利時商阿根思公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>ARGENX BV</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">范 豪威爾梅郎, 蒂姆</InventorName>
  <InventorNameLatin>VAN HAUWERMEIREN, TIM</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">使用FCRN拮抗劑治療狼瘡性腎炎之方法
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>33</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>221</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..221</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALKFHYHTQKSLSPG<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALKFHYHTQKSL
LSPGK</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q6">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALFHYTQKSL
LSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q8">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSESRPSGVSN
RFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>445</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..445</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSQAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKSSQSLVGSAGKTYLYWLFQKPGKAPKRLIYLVSTLDSG
IPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQGTHFPHTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>444</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..444</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMVWVRQAPGKGLEWVAYIDS DGDNTYYRD
    SVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGIVRPFLYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL
    GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP
    CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
    LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
    QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</INSDSeq_sequence
  >
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q17">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGQAPRLISGATSLETGVPSRF
SGSGTGKDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYWSTPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>444</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..444</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```



```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAELKPKGASVKLSCKASGYTFTSYG I SWVKQATGQGLEWIG E IYPRSGNTYYNE
KFKGRATLTADKSTSTAYMELRSLRSEDSAVYFCARSTTVRPPG IWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP
PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SYVLTQSPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIPERFS
ASNSGNTATLTI SRVEAGDEADYYCQVWDSSTSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QLLLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSLSSSF SYVWVIRQPPGKLEWIGTIYYSGNTYYN
    PSLKSRLTISVDTSKNHFSKLSVTAADTAVYYCARRAGILTGYLDSWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
    TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
    SCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
    TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
    VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_se
    quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q25">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q27">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q64">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>D or absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>D或不存在</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q65">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>K or absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>K或不存在</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>T or absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>T或不存在</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q67">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>H or absent</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>H或不存在</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q68">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>T or absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>T或不存在</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q69">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>C or absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>C或不存在</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>226</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q70">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>G or absent</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>G或不存在</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>227</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q71">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>K or absent</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>K或不存在</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXXXXXPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALKFHYTQKSL
LSPXX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q72">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALKFHYTQKSLS
LSP</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q73">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALKFHYTQKSLSL
SPGK</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q74">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPELGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALKFHYDTQSLSL
SPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q75">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```



```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPELGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALKFHYTQKLSLS
SP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q76">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>THTCPPELGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALKFHYTQKLSLS
PGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q77">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
    HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
    LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALKFHYTQKLSLS
    PG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>223</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q78">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALFHYTQKSLSLSP
P</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>223</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q79">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYKSLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALKFHYTQKLSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>222</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q80">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYKSLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALKFHYTQKLSLSLSPG
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>221</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..221</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q81">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQCSVMHEALKFHYTQKSLSLSP<
/INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>221</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..221</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q82">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQCSVMHEALKFHYTQKLSLSPGK<
/INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q83">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQCSVMHEALKFHYTQKLSLSPG</
INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 26" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q84">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
  TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
  VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALFKFHYTQKSLSLSP</I
  NSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q85">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>223</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q86">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```



```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALKFHYTQKLSLSLSP
G</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 29" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>222</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q87">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALKFHYTQKLSLSLSP
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>222</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q88">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q89">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALKFHYTQKLSLSLSP</
INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>509</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..509</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q92">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MGVLKFKHIFFRSFVKSSGVSQIVFTFLLIPCCLTLNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFC LG
KFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKIDITFYMPVDNLGM
AVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFP
DCYNHYYKPKPGYNGSCFNVEIKRNDLSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFA

```

YTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQ  
EQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCKEKADVKDTPDAVDVCIADG  
VCIDAFLKPPMETEETEPQIFYNASPSTLSATMFIVSILFLIISVVASL</INSDSeq\_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="33">

<INSDSeq>

<INSDSeq\_length>447</INSDSeq\_length>

<INSDSeq\_moltype>AA</INSDSeq\_moltype>

<INSDSeq\_division>PAT</INSDSeq\_division>

<INSDSeq\_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature\_key>source</INSDFeature\_key>

<INSDFeature\_location>1..447</INSDFeature\_location>

<INSDFeature\_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier\_name>mol\_type</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>protein</INSDQualifier\_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q94">

<INSDQualifier\_name>organism</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>synthetic construct</INSDQualifier\_value>

<NonEnglishQualifier\_value>合成構築體</NonEnglishQualifier\_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature\_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq\_feature-table>

<INSDSeq\_sequence>LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVDRLG  
YYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKIDTFYMPVDNLGMAVIDWEWRPTWARNWPKDVYKNRSIELVQQQNV  
QLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHYYKPGYNGSCPNEIKRNDLWSLWNEST  
ALYPSIYLNTOQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV  
IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTV  
RGKPTLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCKEKADVKDTPDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEETEPQIFY</INSDSeq\_seque  
nce>

</INSDSeq>

</SequenceData>

</ST26SequenceListing>

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療有需要之個體之狼瘡性腎炎的方法，該方法包含向該個體投予有效量之人類新生兒 Fc 受體 (FcRn) 拮抗劑。

【請求項2】 如請求項 1 之方法，其中該 FcRn 拮抗劑包含兩個、三個或四個 FcRn 結合區。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 之方法，其中該 FcRn 拮抗劑包含或由變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段組成。

【請求項4】 如請求項 3 之方法，其中與相應的野生型 Fc 區相比，該變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段在 pH 6.0 下以更高的親和力結合於 FcRn。

【請求項5】 如請求項 3 或 4 之方法，其中與相應的野生型 Fc 區相比，該變異 Fc 區或其 FcRn 結合片段在 pH 7.4 下以更高的親和力結合於 FcRn。

【請求項6】 如請求項 3 至 5 中任一項之方法，其中該變異 Fc 區包含或由形成同二聚體或異二聚體之第一 Fc 域及第二 Fc 域組成。

【請求項7】 如請求項 6 之方法，其中該第一 Fc 域及/或該第二 Fc 域包含分別位於 EU 位置 252、254、256、433 及 434 之胺基酸 Y、T、E、K 及 F。

【請求項8】 如請求項 6 或 7 之方法，其中該第一 Fc 域及/或該第二 Fc 域包含分別位於 EU 位置 252、254、256、433、434 及 436 之胺基酸 Y、T、E、K、F 及 Y。

【請求項9】 如請求項 6 至 8 中任一項之方法，其中該第一 Fc 域及/或該第二 Fc 域包含獨立地選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 及 SEQ ID NO: 30。

【請求項10】 如請求項 6 至 9 中任一項之方法，其中該第一 Fc 域及該第二 Fc 域包含獨立地選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 及 SEQ ID NO: 30。

【請求項11】 如請求項 1 至 10 中任一項之方法，其中該 FcRn 拮抗劑係依加替莫德 (efgartigimod)。

【請求項12】如請求項1之方法，其中該FcRn拮抗劑係抗FcRn抗體。

【請求項13】如請求項1至12中任一項之方法，其中該FcRn拮抗劑以20 mg至20,000 mg之固定劑量或以0.2 mg/kg至200 mg/kg之劑量向該個體投予。

【請求項14】如請求項1至13中任一項之方法，其中該FcRn拮抗劑以10 mg/kg至30 mg/kg之劑量靜脈內投予，每週一次或每兩週一次。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之方法，其中該FcRn拮抗劑以10 mg/kg之劑量靜脈內投予，每週一次。

【請求項16】如請求項1至12中任一項之方法，其中該FcRn拮抗劑以750 mg至3000 mg之固定劑量皮下投予，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次或每月一次。

【請求項17】如請求項16之方法，其中該FcRn拮抗劑以1000 mg或2000 mg之固定劑量皮下投予，每週一次或每兩週一次。

【請求項18】如請求項1至17中任一項之方法，其中該FcRn拮抗劑係投予52週或更短時間。

【請求項19】如請求項1至18中任一項之方法，其中該FcRn拮抗劑係投予24週或更短時間。

【請求項20】如請求項1至18中任一項之方法，其中該FcRn拮抗劑係投予24週。

【請求項21】如請求項1至18中任一項之方法，其中該FcRn拮抗劑係投予至少24週。

【請求項22】如請求項1至17中任一項之方法，其中該FcRn拮抗劑係投予至少52週。

【請求項23】如請求項1至22中任一項之方法，其進一步包含向該個體投予有效量之糖皮質激素、黴酚酸嗎啉乙酯（mycophenolate mofetil，MMF）、黴酚酸（MPA）、血管收縮素轉化酶抑制劑（ACEi）、血管收縮素受體阻斷劑（ARB）、經氯喹、B淋巴球靶向劑或其任何組合。

【請求項24】如請求項23之方法，其中該糖皮質激素係甲基普賴蘇醴

(methylprednisolone)。

【請求項25】如請求項 24 之方法，其中該甲基普賴蘇穉以 250 mg 至 500 mg 之劑量靜脈內投予，一天一次。

【請求項26】如請求項 23 或 24 之方法，其中該甲基普賴蘇穉係每天投予，持續 1 至 3 天。

【請求項27】如請求項 24 至 26 中任一項之方法，其中該甲基普賴蘇穉係投予 3 天。

【請求項28】如請求項 23 之方法，其中該糖皮質激素係普賴松 (prednisone)。

【請求項29】如請求項 28 之方法，其中該普賴松以 10 毫克/天至 60 毫克/天之劑量經口投予。

【請求項30】如請求項 28 或 29 之方法，其中該普賴松以 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量經口投予。

【請求項31】如請求項 28 至 30 中任一項之方法，其中當向該個體投予該 FcRn 拮抗劑時，該普賴松之劑量經 12 週逐漸減少至 7.5 毫克/天之劑量。

【請求項32】如請求項 23 之方法，其中該 MMF 或 MPA 係每天投予。

【請求項33】如請求項 32 之方法，其中該 MMF 或 MPA 係以日劑量投予，其中該日劑量在 4 週內以分次劑量上調至 1.5 公克/天至 2 公克/天。

【請求項34】如請求項 23 之方法，其中該羥氯喹以至多 5 毫克/公斤/天之劑量投予。

【請求項35】如請求項 34 之方法，其中該羥氯喹係投予 24 週。

【請求項36】如請求項 34 或 35 之方法，其中該羥氯喹係投予至少 24 週。

【請求項37】如請求項 23 之方法，其中該 B 淋巴球靶向劑係選自由以下組成之群：貝利單抗 (belimumab)、利妥昔單抗 (rituximab) 及阿托珠單抗 (obinutuzumab)。

【請求項38】一種治療有需要之個體之狼瘡性腎炎的方法，該方法包

含在該個體接受針對狼瘡性腎炎之誘導療法的 60 天內向該個體投予有效量之 FcRn 拮抗劑。

【請求項39】如請求項 38 之方法，其中該誘導療法包含向該個體投予有效量之糖皮質激素。

【請求項40】如請求項 38 或 39 之方法，其中該誘導療法包含向該個體投予有效量之甲基普賴蘇穠。

【請求項41】如請求項 40 之方法，其中該甲基普賴蘇穠以 250 mg 至 500 mg 之劑量靜脈內投予，一天一次。

【請求項42】如請求項 40 或 41 之方法，其中該甲基普賴蘇穠係每天投予，持續 1 至 3 天。

【請求項43】如請求項 40 至 42 中任一項之方法，其中該甲基普賴蘇穠係投予 3 天。

【請求項44】如請求項 38 至 43 中任一項之方法，其中該誘導療法包含向該個體投予普賴松。

【請求項45】如請求項 44 之方法，其中該普賴松以 10 毫克/天至 60 毫克/天之劑量經口投予。

【請求項46】如請求項 44 或 45 之方法，其中該普賴松以 0.5 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天之劑量經口投予。

【請求項47】如請求項 44 至 46 中任一項之方法，其中當向該個體投予該 FcRn 拮抗劑時，該普賴松之劑量經 12 週逐漸減少至 7.5 毫克/天之劑量。

【請求項48】如請求項 38 至 47 中任一項之方法，其中該誘導療法進一步包含向該個體投予有效量之 MMF 或 MPA 之日劑量。

【請求項49】如請求項 48 之方法，其中該 MMF 或 MPA 之日劑量在 4 週內以分次劑量上調至 1.5 公克/天至 2 公克/天。

【請求項50】如請求項 38 至 49 中任一項之方法，其中該誘導療法進一步包含向該個體投予有效量之羥氯喹之劑量。

【請求項51】如請求項 50 之方法，其中該羥氯喹之劑量為至多 5 毫克



/公斤/天。

【請求項52】如請求項 50 或 51 之方法，其中該經氯喹係投予 24 週。

【請求項53】如請求項 50 或 51 之方法，其中該經氯喹之劑量係投予至少 24 週。

【請求項54】如請求項 38 至 53 中任一項之方法，其中該誘導療法進一步包含向該個體投予有效量之 B 淋巴球靶向劑。

【請求項55】如請求項 54 之方法，其中該 B 淋巴球靶向劑係選自由以下組成之群：貝利單抗、利妥昔單抗及阿托珠單抗。

【請求項56】如請求項 1 至 55 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現至少 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之投予後估算腎小球濾過率 (eGFR)。

【請求項57】如請求項 1 至 55 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之基線 eGFR 相比降低小於 20% 的投予後 eGFR。

【請求項58】如請求項 57 之方法，其中該投予後 eGFR 係在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【請求項59】如請求項 1 至 55 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現至少 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之投予後估算腎小球濾過率 (eGFR)。

【請求項60】如請求項 1 至 55 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之基線 eGFR 相比降低小於 10% 的投予後 eGFR。

【請求項61】如請求項 60 之方法，其中該投予後 eGFR 係在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【請求項62】如請求項 1 至 61 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現至多 0.5 mg/mg 之投予後尿蛋白肌酸酐比率 (UPCR)。

【請求項63】如請求項 1 至 58 中任一項之方法，其中在向該個體投予

該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之基線 UPCR 相比降低至少 50% 的投予後 UPCR，且其中若該基線 UPCR 為至多 3 mg/mg，則該投予後 UPCR 小於 1 mg/mg。

【請求項64】如請求項 1 至 58 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之基線 UPCR 相比降低至少 50% 的投予後 UPCR，且其中若該基線 UPCR 大於 3 mg/mg，則該投予後 UPCR 小於 3 mg/mg。

【請求項65】如請求項 62 至 64 中任一項之方法，其中該投予後 UPCR 係在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【請求項66】如請求項 1 至 65 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之基線全身性紅斑狼瘡疾病活動性指數 (SLEDAI)-2K 評分相比降低的投予後 SLEDAI-2K 評分。

【請求項67】如請求項 66 之方法，其中該投予後 SLEDAI-2K 評分係在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【請求項68】如請求項 1 至 67 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之血清自體抗體之基線水平相比降低的該血清自體抗體之投予後水平。

【請求項69】如請求項 68 之方法，其中與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之該血清自體抗體之該基線水平相比，該血清自體抗體之該投予後水平降低至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 或 100%。

【請求項70】如請求項 68 或 69 之方法，其中該血清自體抗體之該投予後水平係在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【請求項71】如請求項 68 至 70 中任一項之方法，其中該血清自體抗體係選自由以下組成之群：抗 dsDNA、ANA、aCL、抗 Sm 及抗 C1q。

【請求項72】如請求項 1 至 71 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得

之血清補體之基線水平相比降低的該血清補體之投予後水平。

【請求項73】如請求項 72 之方法，其中與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之該血清補體之該基線水平相比，該血清補體之該投予後水平降低至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。

【請求項74】如請求項 72 或 73 之方法，其中該血清補體之該投予後水平係在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【請求項75】如請求項 72 至 74 中任一項之方法，其中該血清補體係選自由以下組成之群：C3、C4、CH50 及 C1q 結合循環免疫複合體。

【請求項76】如請求項 1 至 75 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之血清 IgG 之基線水平相比降低的血清 IgG 之投予後水平。

【請求項77】如請求項 76 之方法，其中與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之血清 IgG 之該基線水平相比，血清 IgG 之該投予後水平降低至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。

【請求項78】如請求項 76 或 77 之方法，其中血清 IgG 之該投予後水平係在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後 24 或 52 週量測。

【請求項79】如請求項 1 至 78 中任一項之方法，其中在向該個體投予該 FcRn 拮抗劑之後，該個體展現與投予該 FcRn 拮抗劑之前自該個體獲得之血清白蛋白之基線水平相比未降低的血清白蛋白之投予後水平。

【請求項80】如前述請求項中任一項之方法，其中該 FcRn 拮抗劑係在包含約 4 mM 磷酸鈉、約 146 mM 氯化鈉、約 24 mM L-精胺酸及約 0.0032% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之水溶液中，其中組成物具有約 6.7 之 pH。

【請求項81】如請求項 80 之方法，其中該水溶液包含約 3.2 mg/ml 之該 FcRn 拮抗劑。

【請求項82】如請求項 1 至 79 中任一項之方法，其中該 FcRn 拮抗劑係在包含約 20 mM L-組胺酸、約 100 mM 氯化鈉、約 60 mM 蔗糖、約 10 mM L-甲硫胺酸及約 0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 20 之水溶液中，其中組成物具有約 6.0 之 pH。

【請求項83】如請求項 82 之方法，其中該水溶液包含約 180 mg/ml 之該 FcRn 拮抗劑。

【請求項84】如請求項 1 至 79 中任一項之方法，其中該 FcRn 拮抗劑係在包含約 20 mM L-組胺酸、約 50 mM L-精胺酸、約 100 mM 氯化鈉、約 60 mM 蔗糖、約 10 mM L-甲硫胺酸及約 0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 80 之水溶液中，其中組成物具有約 6.0 之 pH。

【請求項85】如請求項 84 之方法，其中該水溶液包含約 200 mg/ml 之該 FcRn 拮抗劑。

【請求項86】一種用於治療狼瘡性腎炎之 FcRn 拮抗劑，其中該治療係根據如請求項 1 至 85 中任一項之方法進行。

【請求項87】一種用於製造供治療狼瘡性腎炎用之藥物的 FcRn 拮抗劑，其中該治療係根據如請求項 1 至 85 中任一項之方法進行。

【請求項88】一種 FcRn 拮抗劑之用途，其用於根據如請求項 1 至 85 中任一項之方法治療狼瘡性腎炎。

【請求項89】一種 FcRn 拮抗劑之用途，其用於製造供治療狼瘡性腎炎用之藥物，其中該治療係根據如請求項 1 至 85 中任一項之方法進行。

# 【發明圖式】

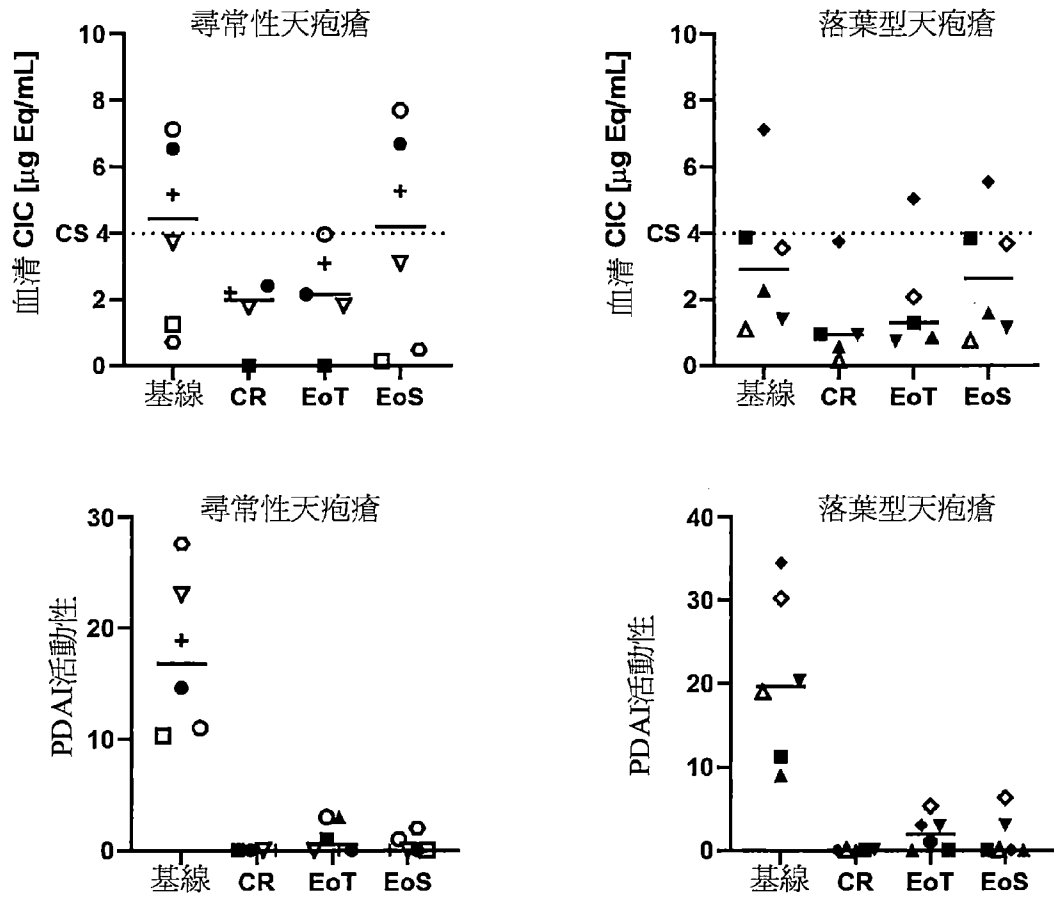


圖1