202026035

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202026035 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：108130759　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 08 月 28 日

(51)Int. Cl.：　*A61P37/00* *(2006.01)*　*C07K16/28* *(2006.01)*

A61K39/395 *(2006.01)*

(30)優先權：2018/08/29　美國　62/724,212

2018/10/18　美國　62/747,301

2019/01/30　美國　62/798,697

2019/03/27　美國　62/824,399

2019/06/03　美國　62/856,431

2019/06/07　美國　62/858,443

2019/08/19　歐洲專利局　19192387.9

(71)申請人：美商再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.　(US)

美國

法商賽諾菲生物技術公司 (法國) SANOFI BIOTECHNOLOGY　(FR)

法國

(72)發明人：博亞帕蒂　安妮塔 BOYAPATI, ANITA (US)；格拉漢　尼爾 GRAHAM, NEIL (US)；木村　敏夫 KIMURA, TOSHIO (US)；密西德　傑若 MSIHID, JEROME (FR)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：59 項　圖式數：19　共 246 頁

(54)名稱

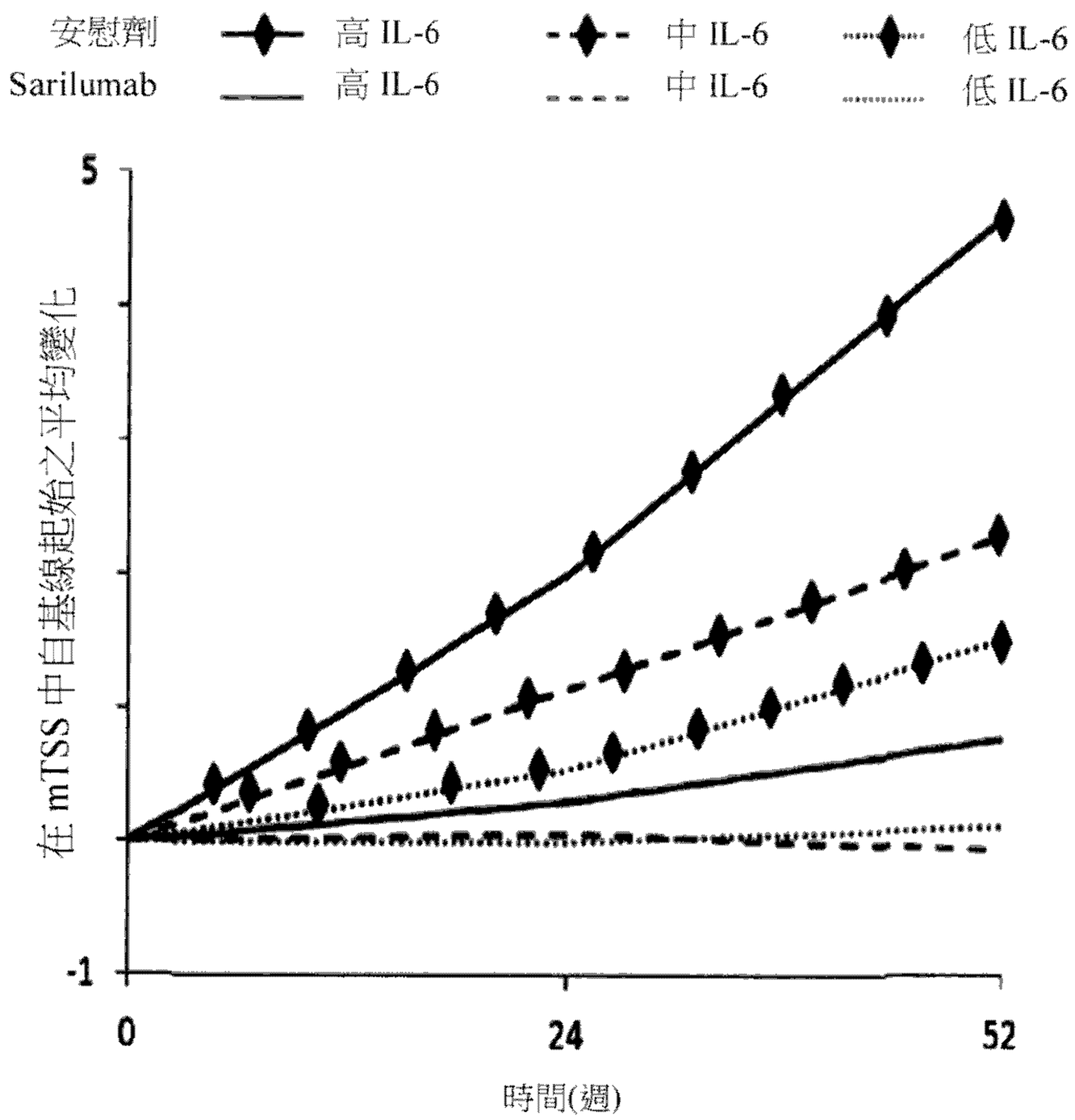
用來治療患有類風濕性關節炎之個體的方法及組成物

(57)摘要

本文係揭示以人類抗-介白素 6(IL-6)抗體或其抗原結合部分治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體的方法。

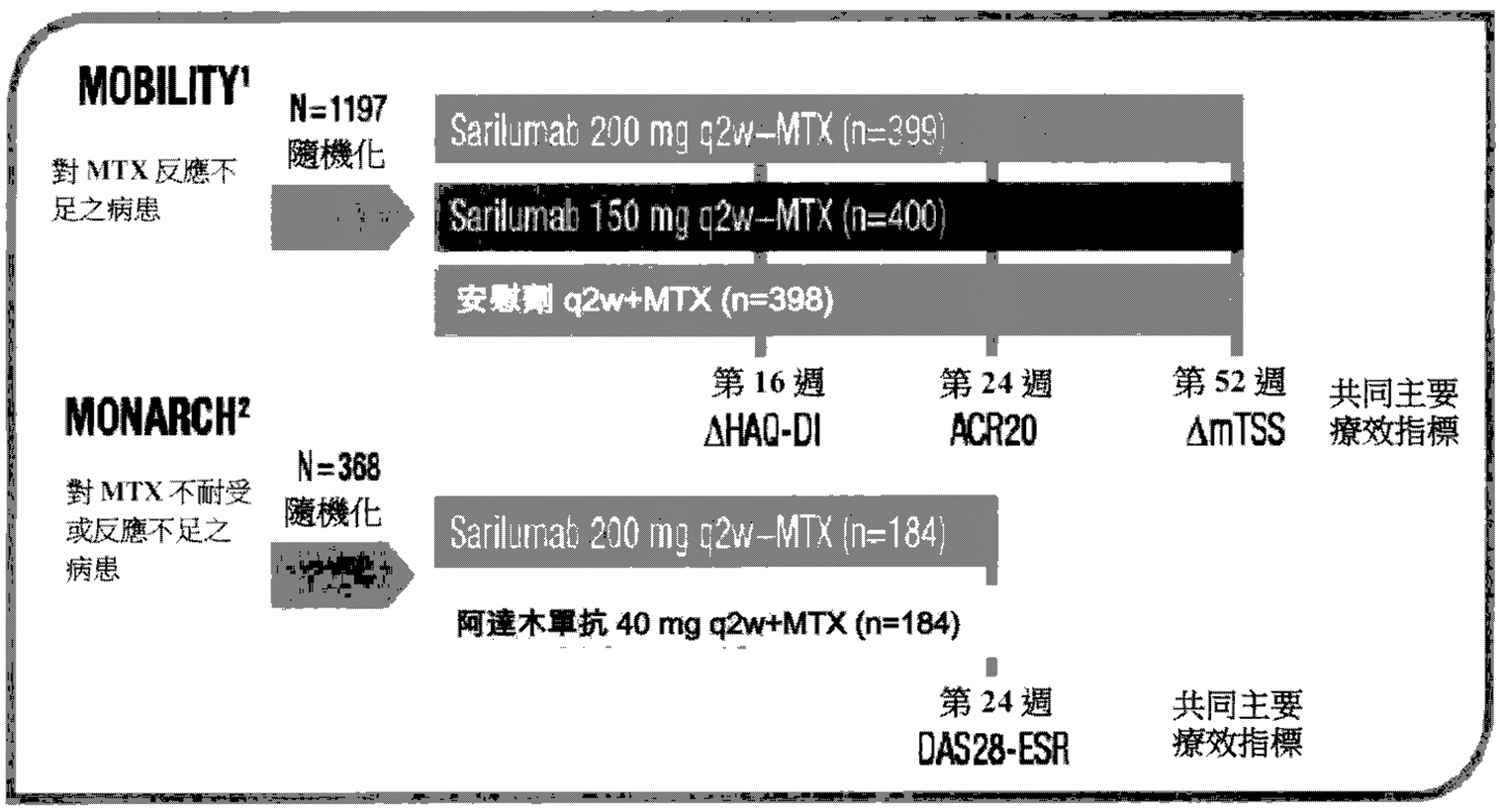
Disclosed herein are methods for treating subjects having reheumatoid arthritis (RA) with a human anti-interleukin 6 (IL-6) antibody, or antigen-binding portion thereof.

指定代表圖：



		高 IL-6	中 IL-6	低 IL-6
第 24 週	安慰劑+MTX	0.54 (3.12)	1.14 (3.82)	2 (4.78)
	Sarilumab200 mg+MTX	-0.01 (2.05)	0.06 (2.79)	0.39 (2.9)
第 24 週	安慰劑+MTX	1.51 (5.25)	2.29 (7.45)	4.67 (9.8)
	Sarilumab200 mg+MTX	0.11 (3.49)	-0.06 (5.51)	0.77 (4.48)

【圖1】

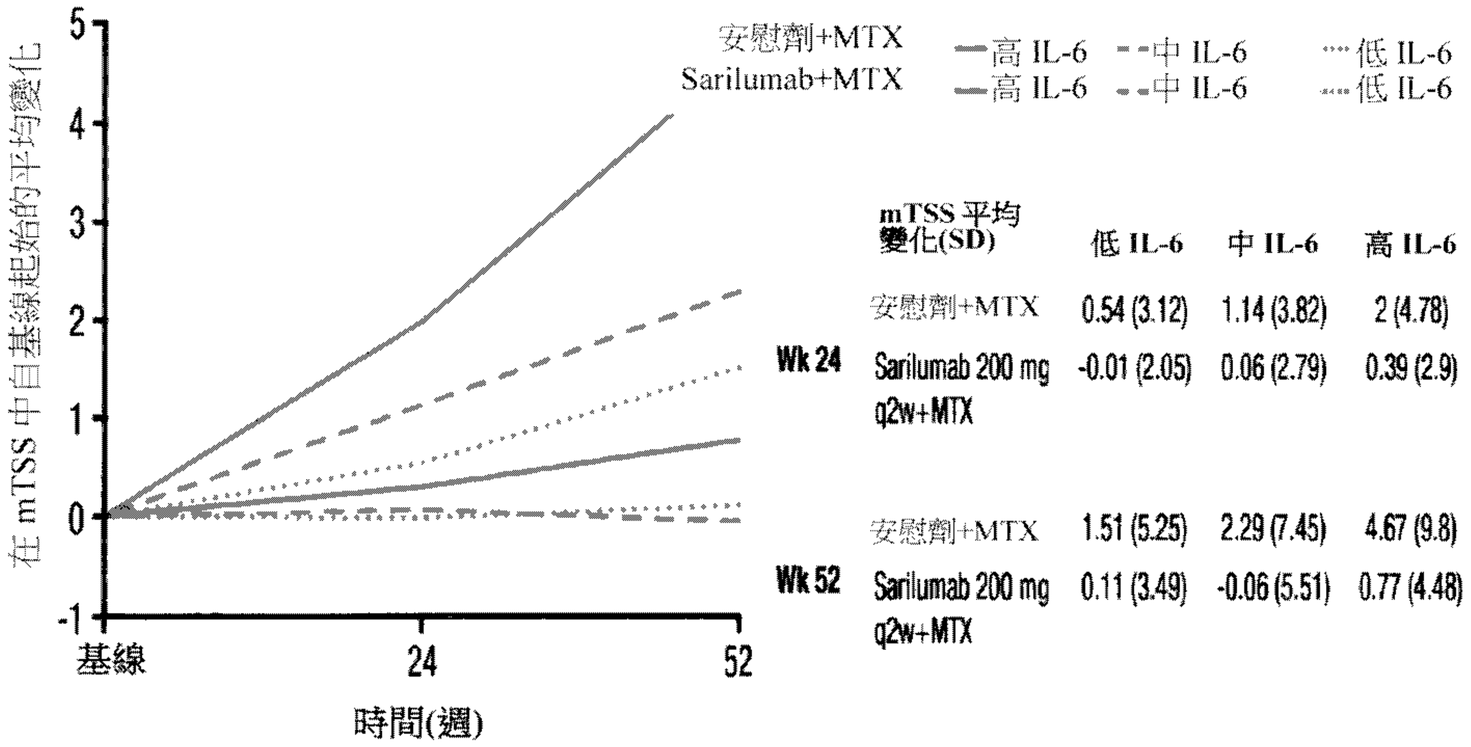


【圖2】

MOBILITY			
基線參數 平均值(SD)	三分等級低 IL-6 (n=397)	三分等級中 IL-6 (n=398)	三分等級高 IL-6 (n=398)
Sarilumab 150 mg/200 mg+MTX/PBO+MTX, n	126/128/143	129/147/122	146/121/131
IL-6, pg/mL, 中位數[範圍]	4.97 [1.6–9.6]	17.30 [9.8–30.7]	61.01 [31.2–648.7]
CRP (mg/L)	10.5 (11.6)	18.3 (15.5)	36.4 (30.1)*
mTSS	40.8 (56.5)	49.8 (62.1)	56.7 (65.7)*
HAQ-DI	1.58 (0.61)	1.59 (0.64)	1.76 (0.65)*
DAS28-CRP	5.60 (0.81)	5.91 (0.84)	6.34 (0.83)*
CDAI	38.31 (11.64)	40.09 (12.27)	43.01 (12.39)*
TJC	25.93 (14.02)	26.72 (14.15)	27.79 (14.14)
SJC	15.81 (9.07)	16.52 (9.28)	17.72 (9.52)*
MONARCH	三分等級低 IL-6	三分等級中 IL-6	三分等級高 IL-6
阿達木單抗/sarilumab, n	45/55	53/47	54/46
IL-6, pg/mL, 中位數[範圍] 正常 <12.5 pg/mL)	2.36 [1.6–7.1]	16.18 [7.2–39.5]	64.69 [39.6–692.3]
CRP, mg/L (normal <2.87 mg/L)	5.62 (9.18)	15.24 (17.14)	41.51 (34.14)*
HAQ-DI	1.46 (0.57)	1.63 (0.58)	1.83 (0.57)*
DAS28-CRP	5.50 (0.76)	6.00 (0.74)	6.54 (0.82)*
DAS28-ESR	6.54 (0.70)	6.78 (0.68)	7.12 (0.85)*
CDAI	40.60 (11.71)	42.85 (11.41)	45.98 (12.20)*
TJC	26.32 (13.07)	28.15 (13.97)	27.76 (13.94)
SJC	15.91 (10.14)	18.58 (10.01)	18.83 (10.74)*

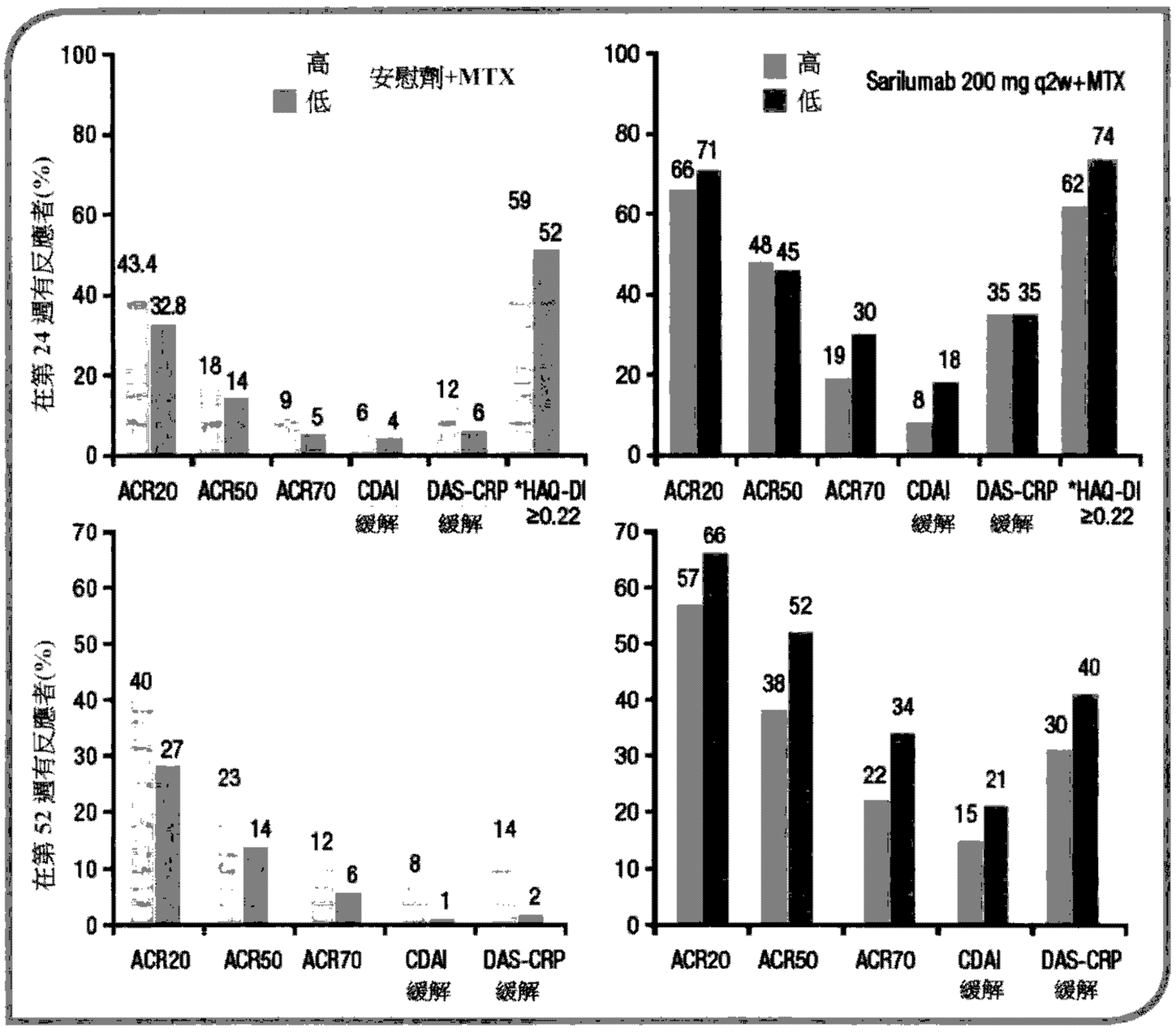
*P<0.05 (Kruskal-Wallis 試驗)
DAS28:28 處關節疾病活動度評分；ERS:紅血球沉降率；LDA:低疾病活動度

【圖3】



mTSS 平均變化(SD)		低 IL-6	中 IL-6	高 IL-6
Wk 24	安慰劑+MTX	0.54 (3.12)	1.14 (3.82)	2 (4.78)
	Sarilumab 200 mg q2w+MTX	-0.01 (2.05)	0.06 (2.79)	0.39 (2.9)
Wk 52	安慰劑+MTX	1.51 (5.25)	2.29 (7.45)	4.67 (9.8)
	Sarilumab 200 mg q2w+MTX	0.11 (3.49)	-0.06 (5.51)	0.77 (4.48)

【圖4】

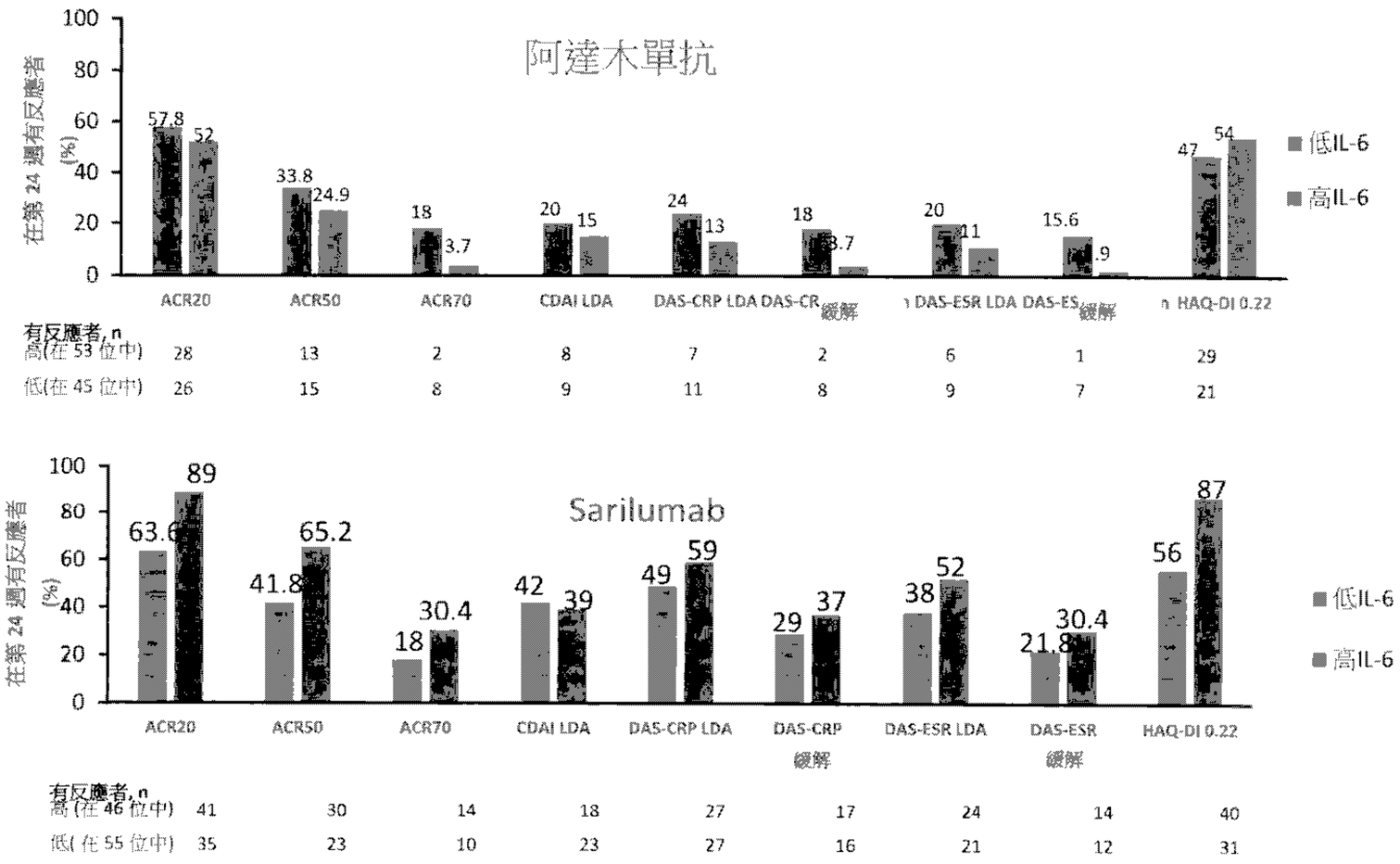


*HAQ-DI 在第 16 週
DAS28: 28 處關節疾病活動度評分

【圖5】

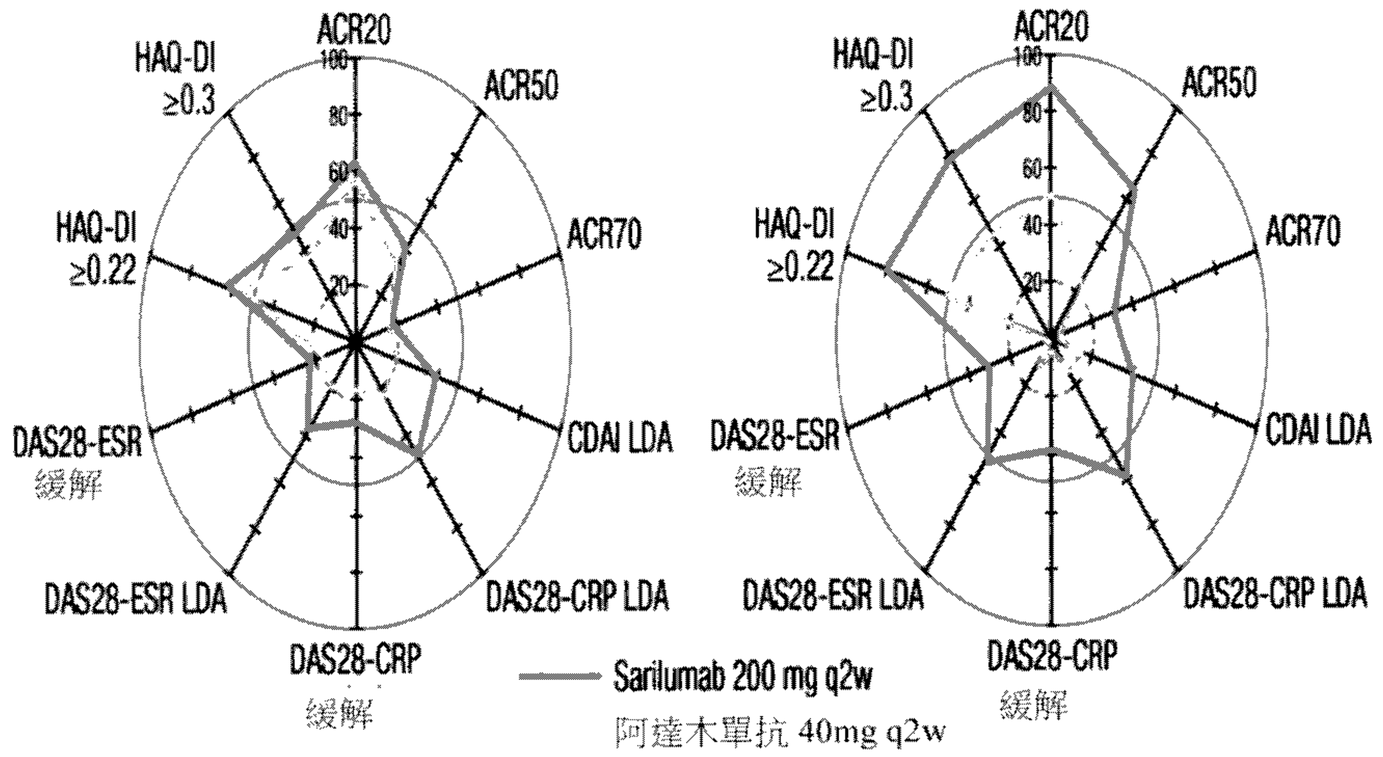
Sarilumab 200 mg q2w/安慰劑 (全部+MTX), n	高 IL-6 (N=398) 121/131	中 IL-6 (N=398) 147/122	低 IL-6 (N=397) 128/143	交互作用 *P*-值 (高對低 IL-6)
勝算比 (95% CI)[a] sarilumab 200 mg q2w+MTX vs 安慰劑 q2w+MTX (第 52 週)				
mTSS 緩解	0.3 (0.1, 0.4)	0.6 (0.4, 1.0)	0.7 (0.4, 1.1)	*
ACR20	4.9 (2.8, 8.3)	3.3 (1.9, 5.7)	2.0 (1.2, 3.2)	*
ACR50	6.4 (3.5, 11.8)	3.4 (1.9, 6.2)	2.0 (1.2, 3.4)	*
ACR70	7.3 (3.3, 16.3)	3.5 (1.7, 7.4)	1.9 (1.0, 3.8)	*
DAS28-CRP <2.6	39.3 (9.4, 163.9)	4.4 (2.2, 8.9)	2.5 (1.4, 4.7)	*
CDAI ≤2.8	42.4 (4.7, 383.3)	3.9 (1.6, 9.5)	1.8 (0.8, 4.0)	*
HAQ-DI 改善≥0.3 (第 16 週)	3.1 (1.8, 5.2)	2.2 (1.3, 3.7)	1.1 (0.7, 1.8)	*

【圖6】



ACR/20/50/70:根據 ACR 標準達到≥ ACR/20/50/70%改善的病患比例；
CDAI:臨床疾病活動度指數；
CRP:C-反應蛋白；DAS：疾病活動度評分；ERS:紅血球沉降率；HAQ-DI:健康評估問卷失能指數；
IL-6:介白素-6；LDA：低疾病活動度

【圖 7】



DAS28:28處關節疾病活動度評分；ERS:紅血球沉降率；LDA:低疾病活動度

【圖8】

Sarilumab/阿達木單抗, n	高 IL-6 (N=100) 46/54	中 IL-6 (N=100) 47/53	低 IL-6 (N=100) 55/45	交互作用 *P* 值 (高對低 IL-6)
勝算比 (95% CI)[a] sarilumab vs 阿達木單抗 (第 24 週)				
ACR20	6.6 (2.3, 18.6)	1.2 (0.5, 3.0)	1.4 (0.6, 3.1)	*
ACR50	5.5 (2.3, 13.2)	1.5 (0.6, 3.5)	1.6 (0.7, 3.7)	*
ACR70	10.5 (2.3, 48.4)	1.7 (0.6, 4.6)	1.1 (0.4, 3.2)	*
DAS28-ESR <2.6	33.9 (3.5, 328.7)	5.6 (1.6, 19.4)	1.5 (0.5, 4.4)	*
DAS28-ESR <3.2	10.5 (3.5, 31.4)	5.1 (1.8, 14.1)	2.6 (1.0, 6.7)	
DAS28-CRP <2.6	18.5 (3.8, 90.0)	4.0 (1.5, 10.9)	2.0 (0.8, 5.3)	*
DAS28-CRP <3.2	9.2 (3.4, 24.8)	2.2 (1.0, 5.1)	3.2 (1.3, 7.6)	
CDAI ≤10	3.6 (1.4, 9.0)	1.6 (0.7, 3.7)	3.1 (1.2, 7.7)	
HAQ-DI 改善≥0.3	4.5 (1.8, 10.9)	1.4 (0.6, 3.2)	1.4 (0.6, 3.2)	

【圖9】

MOBILITY: 第 52 週療效指標	勝算比 (95% CI) sarilumab 200 mg+MTX vs 安慰劑+MTX[S]		
	全部(生物標記群族)	高 IL-6(中位數 61 pg/mL)	高 CRP(中位數 37 mg/L)
ACR20	3.1 (2.3, 4.1)	4.9 (2.8, 8.3)*	3.8 (2.3, 6.5)
ACR50	3.4 (2.4, 4.7)	6.4 (3.5, 11.8)*	4.6 (2.5, 8.3)
ACR70	3.7 (2.4, 5.5)	7.3 (3.3, 16.3)*	5.5 (2.6, 11.5)*
DAS28-CRP <2.6	5.5 (3.7, 8.3)	39.3 (9.4, 163.9)*	16.3 (6.0, 44.2)*
CDAI ≤2.8	4.4 (2.6, 7.5)	42.4 (4.7, 383.3)*	19.3 (4.3, 86.2)*

MONARCH: 第 24 週療效指標	勝算比 (95% CI) sarilumab vs 阿達木單抗[S]		
	全部 (生物標記群族)	高 IL-6 (中位數值 65pg/mL)	高 CRP (中位數值 38mg/L)
ACR20	2.0 (1.2, 3.2)	6.6 (2.3,18.6)*	3.7 (1.5, 8.9)*
ACR50	2.4 (1.5, 3.8)	5.5 (2.3,13.2)*	3.5 (1.5, 8.0)
ACR70	2.4 (1.3, 4.5)	10.5 (2.3, 48.4)*	4.4 (1.3, 14.1)
DAS-CRP <2.6	3.5 (2.0, 6.3)	18.5 (3.8, 90.0)*	7.6 (2.0, 28.5)
CDAI ≤10	2.3 (1.4, 3.7)	3.6 (1.4, 9.0)	2.8 (1.1, 7.0)
HAQ-DI 改善≥0.22	2.0 (1.2, 3.2)	5.0 (1.9, 13.2)*	2.8 (1.2, 6.5)

*三分等級 IL-6-治療交互作用之標稱 $P<0.05$(以治療、研究隨機分配分層[MOBILITY 和 MONARCH 為區域，MOBILITY 為之前使用生物製劑]，三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用作為固定效應

[S]以研究隨機化分層因子分層之 Mantel-Haenszel 勝算比

【圖10A】

第 52 週療效指標		OR (95% IC) Sarilumab 200 mg + MTX vs.安慰劑 + MTX** 全部 (生物標記群族)	高 IL-6 (中位數值 61pg/mL)	高 CRP (中位數值 38mg/L)
ACR20		3.0 (2.2, 4.1)	**4.9 (2.8, 8.3)***	3.8 (2.2, 6.5)
ACR50		3.4 (2.4, 4.6)	**6.4 (3.5, 11.8)***	4.6 (2.5, 8.3)
ACR70		3.7 (2.4, 5.5)	**7.3 (3.3, 16.3)***	**5.4 (2.6, 11.5)***
DAS-CRP緩解	(<2.6)	5.5 (3.7, 8.3)	**39.3 (9.4, 163.9)***	**16.3 (6.0, 44.2)***
CDAI 緩解		4.4 (2.5, 7.4)	**42.4 (4.7, 383.4)***	**19.3 (4.3, 86.1)***
mTSS 惡化 低 OR=低惡化		0.49 (0.4, 0.7)	**0.26 (0.1, 0.4)***	0.39 (0.23, 0.67)
ES 惡化		0.46 (0.3, 0.6)	**0.26 (0.1, 0.4)***	0.42 (0.25, 0.7)

*就高量與低量組比較，具有顯著三分等級 IL-6 治療交互作用 p 值之療效指標(以治療、三分等級生物標記、先前使用生物製劑和區域作為固定效應之邏輯斯回歸，以及三分等級生物標-治療交互作用)。粗黑字體 OR 為相對於安慰劑+TMX 顯著者(p<0.05)

**以先前抗-TNF 和區域之數值所分層的 Mantel-Haenszel 估算值

ACR/20/50/70:根據 ACR 標準達到≥ ACR/20/50/70%改善的病患比例；CDAI:臨床疾病活動度指數；CRP:C-反應蛋白；DAS：疾病活動度評分；ES:侵蝕評分；IL-6:介白素-6；mTSS:修訂版總 sharp 評分；MTX:甲胺喋呤；OR:勝算比；q2w:每 2 週；TNF:腫瘤壞死因子

【圖10B】

在第 24 週療效指標，與比較藥對比之反應率差異(%)	MONARCH	MOBILITY*
ACR20	37.2	38.3
ACR50	41.1	31.8
ACR70	26.7	25.2
CDAI LDA	24.5	31.6
CDAI 緩解	4.3	14.4
DAS-CRP LDA	45.7	44.5
DAS-CRP 緩解	33.3	28.6
HAQ-DI ≥0.22	33.3	21.7

Sarilumab 200 mg
LDA：低疾病活動度

【圖11A】

第 24 週療效指標 反應%	MONARCH IL6>39 pg/ml	MOBILITY IL6>31 pg/ml
ACR20	37	38.2
ACR50	40.3	32
ACR70	26	25
CDAI LDA	24	32
CDAI 緩解	4.3	14
DAS-CRP LDA	46	45
DAS-CRP 緩解	33	29
HAQ-DI * 0.22	33	23

ACR/20/50/70：根據 ACR 標準達到≥ ACR/20/50/70%改善的病患比例；CDAI:臨床疾病活動度指數；
CRP:C-反應蛋白；DAS28:28 處關節疾病活動度評分；ERS:紅血球沉降率；
HAQ-DI:健康評估問卷失能指數；IL-6:介白素-6；LDA:低疾病活動度；MTX:甲胺喋呤
MOBILITY HAQ-DI 係於第 16 週測量

【圖11B】

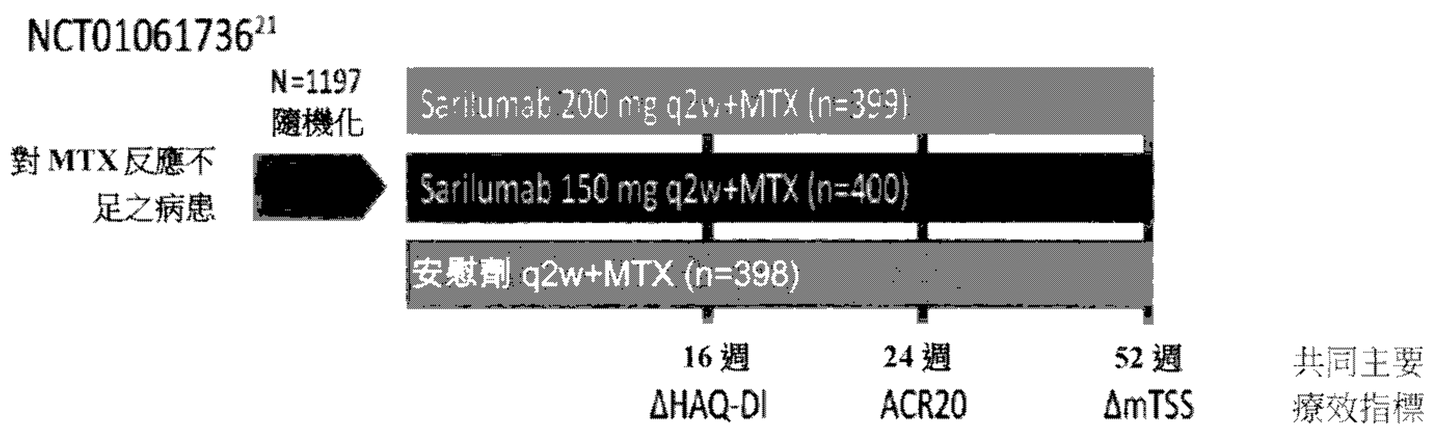
MOBILITY n (%)	三分等級低 IL-6 安慰劑+MTX (n=143)	 Sarilumab 150 mg q2w + MTX (n=126)	 Sarilumab 200 mg q2w + MTX (n=128)	三分等級中 IL-6 安慰劑+MTX (n=122)	 Sarilumab 150 mg q2w + MTX (n=129)	 Sarilumab 200 mg q2w + MTX (n=147)	三分等級高 IL-6 安慰劑+MTX (n=131)	 Sarilumab 150 mg q2w + MTX (n=146)	 Sarilumab 200 mg q2w + MTX (n=121)
任何 AE	87 (60.8)	92 (73.0)	101 (78.9)	74 (60.7)	98 (76.0)	117 (79.6)	84 (64.1)	110 (75.3)	94 (77.7)
任何 AE	10 (7.0)	9 (7.1)	14 (10.9)	5 (4.1)	19 (14.7)	19 (12.9)	6 (4.6)	9 (6.2)	12 (9.9)
導致死亡任何 AE	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0
導致永久中斷治療之任何 AE	5 (3.5)	13 (10.3)	17 (13.3)	6 (4.9)	22 (17.1)	21 (14.3)	9 (6.9)	16 (11.0)	16 (13.2)

MONARCH n (%)	三分等級低 IL-6 阿達木單抗 40 mg q2w (n=45)	 Sarilumab 200 mg q2w (n=55)	三分等級中 IL-6 阿達木單抗 40 mg q2w (n=53)	 Sarilumab 200 mg q2w (n=47)	三分等級高 IL-6 阿達木單抗 40 mg q2w (n=54)	 Sarilumab 200 mg q2w (n=46)
任何 AE	31 (68.9)	33 (60.0)	30 (56.6)	30 (63.8)	35 (64.8)	33 (71.7)
任何 AE	3 (6.7)	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (6.4)	5 (9.3)	1 (2.2)
導致死亡任何 AE	0	0	0	1 (2.1)	0	0
導致永久中斷治療之任何 AE	6 (13.3)	2 (3.6)	2 (3.8)	4 (8.5)	4 (7.4)	2 (4.3)

AE:不良事件；SAE:嚴重不良事件

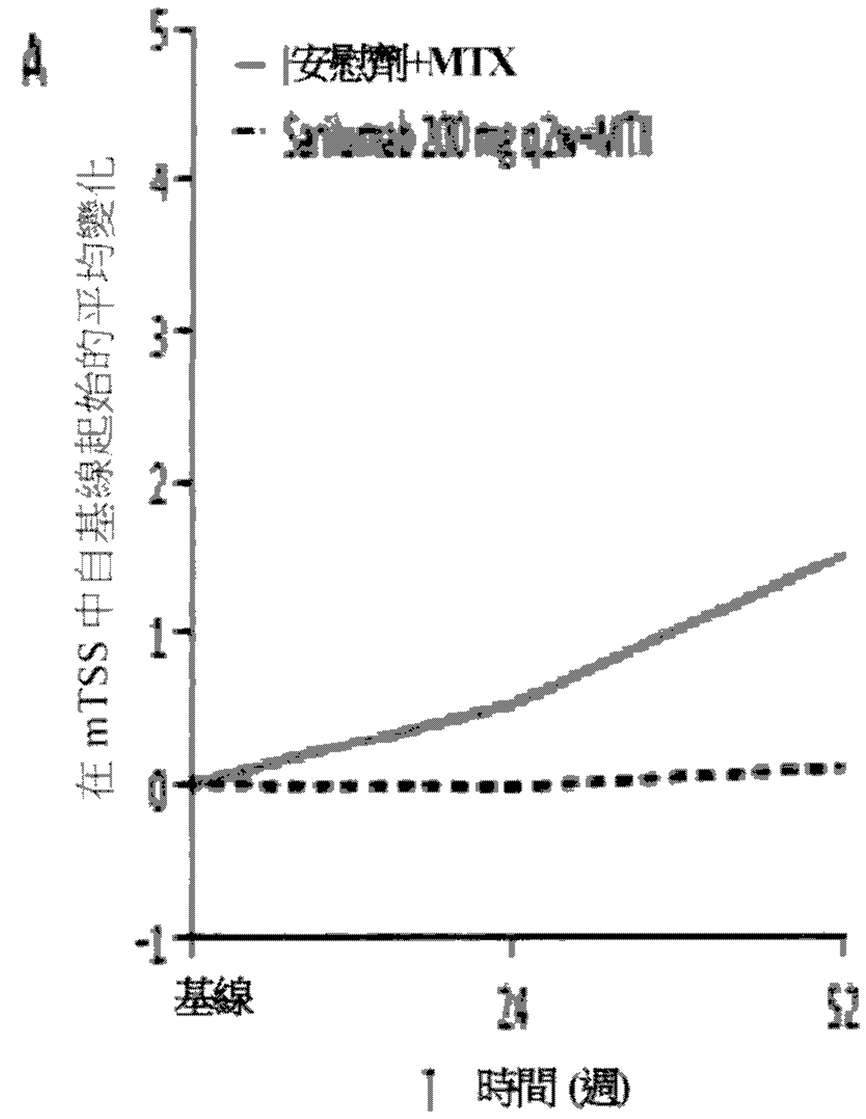
IL-6:介白素-6；MTX:甲胺喋呤；q2w:每 2 週；SAE:嚴重不良事件；
TEAE:治療中出現不良事件

【圖12】



【圖13】

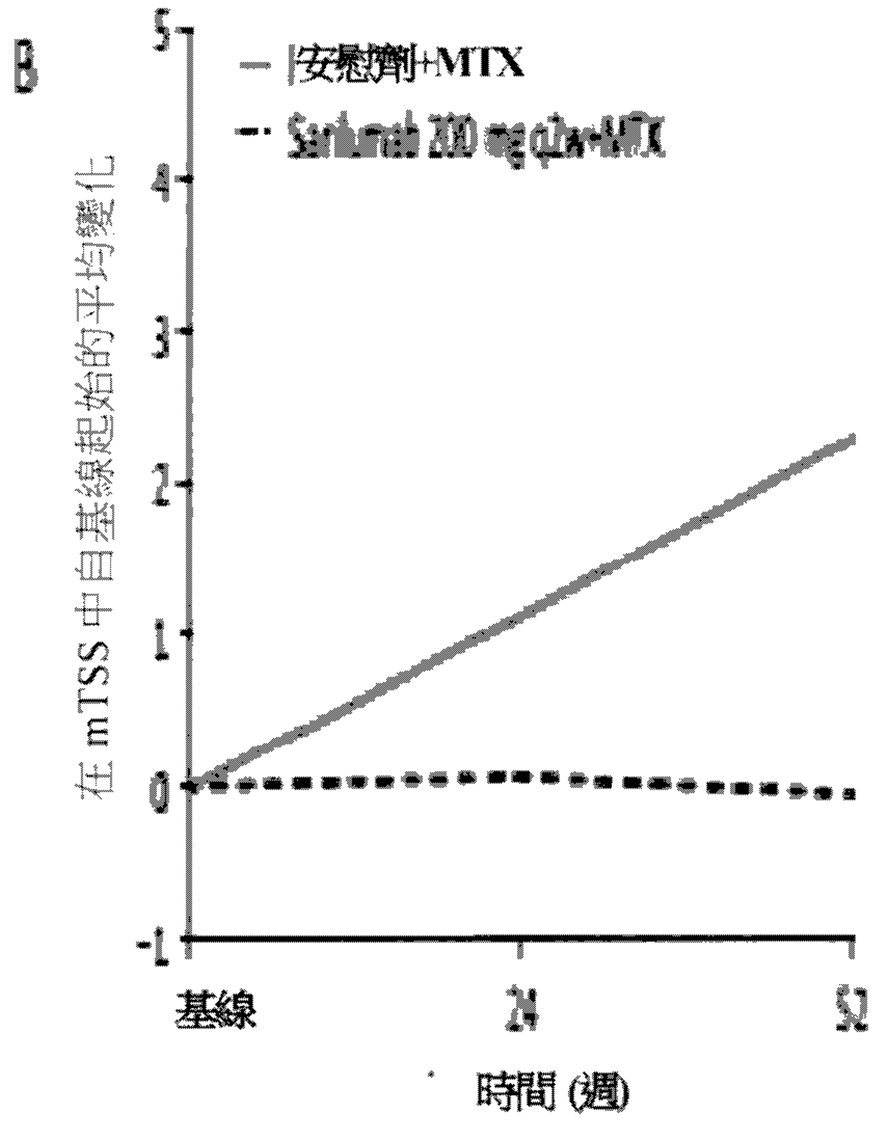
三分等級低 IL-6



mTSS之平均變化(SD)	第24週	第52週
安慰劑+MTX	0.54 (3.12)	1.51 (5.25)
Sarilumab 200 mg q2w+MTX	-0.84 (2.05)	0.11 (3.49)

【圖14A】

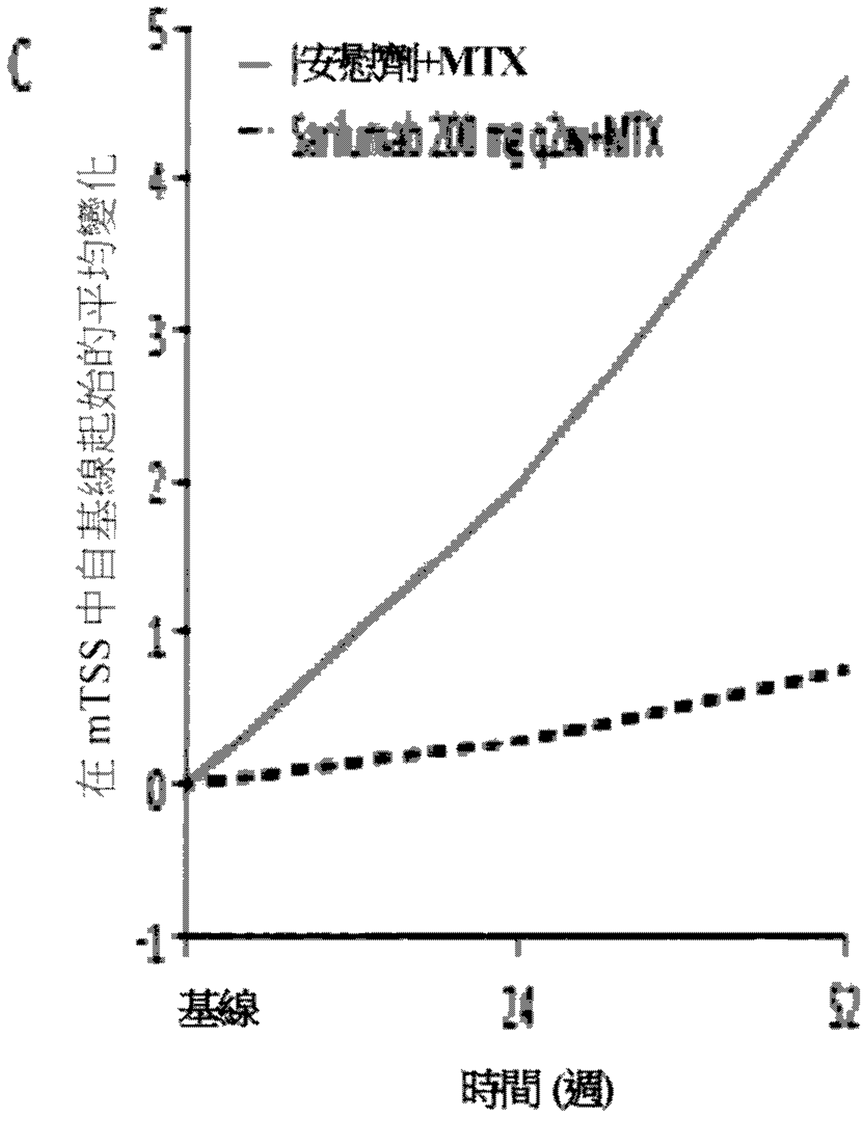
三分等級中 IL-6



	第 24 週	第 52 週
	1.34 [3.62]	2.29 [7.45]
	0.06 [2.75]	-0.06 [5.51]

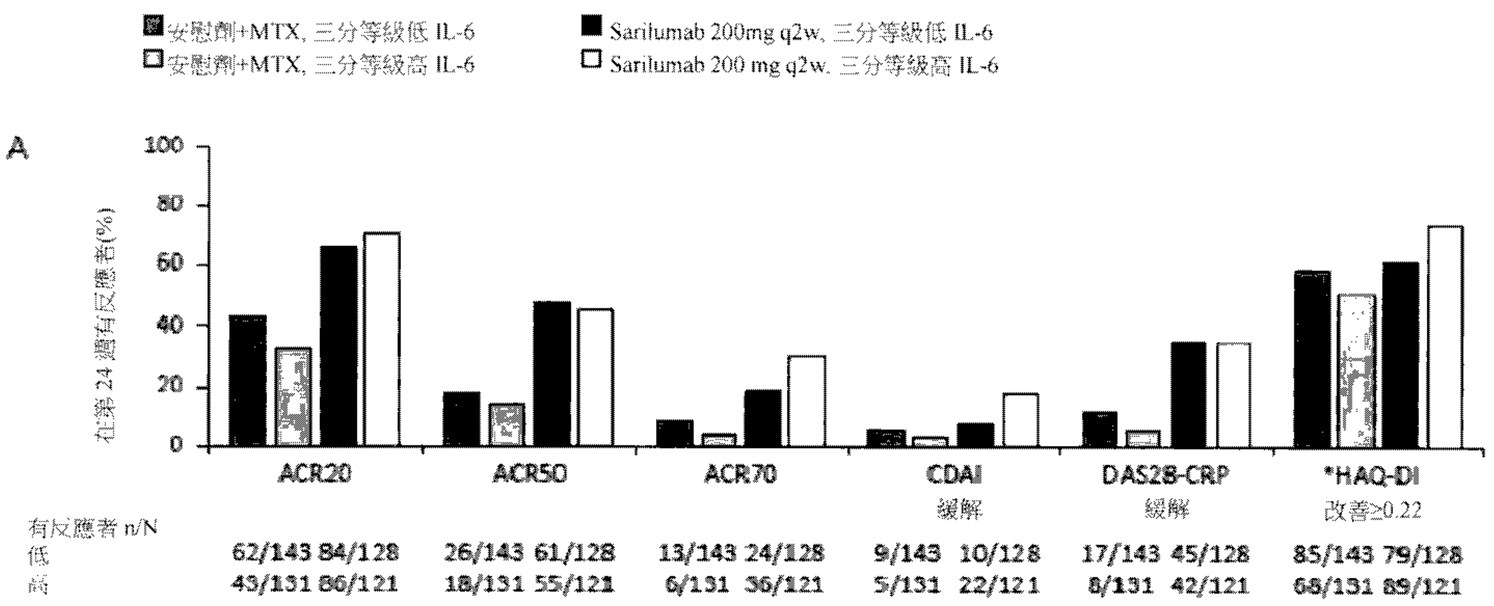
【圖14B】

三分等級高 IL-6

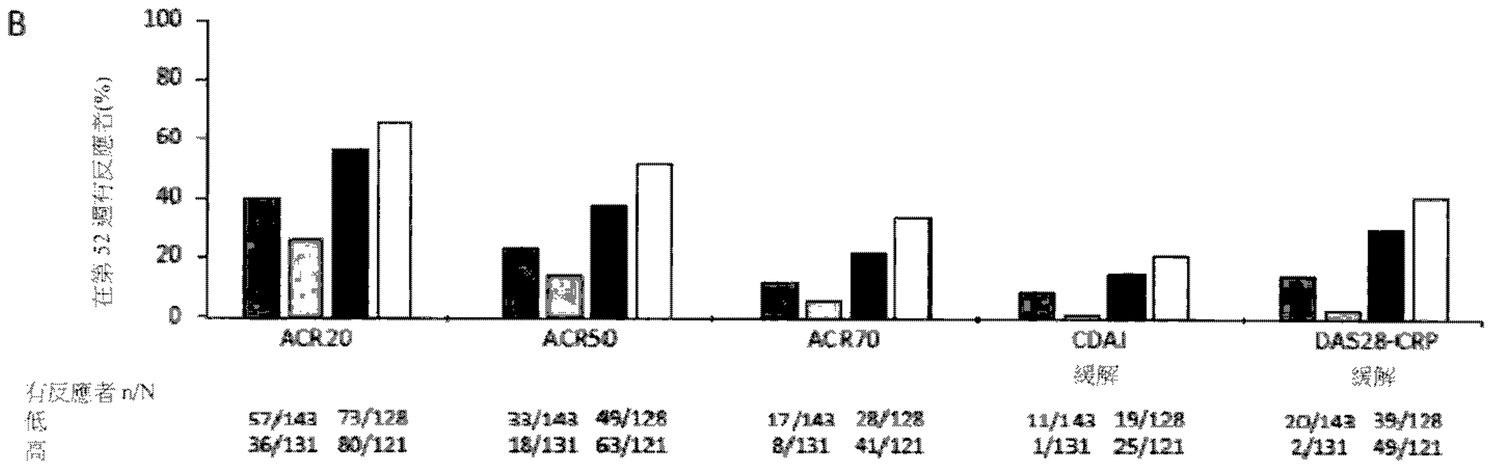


	第 24 週	第 52 週
	2 (4.78)	4.67 (9.5)
	0.39 (2.9)	0.77 (4.45)

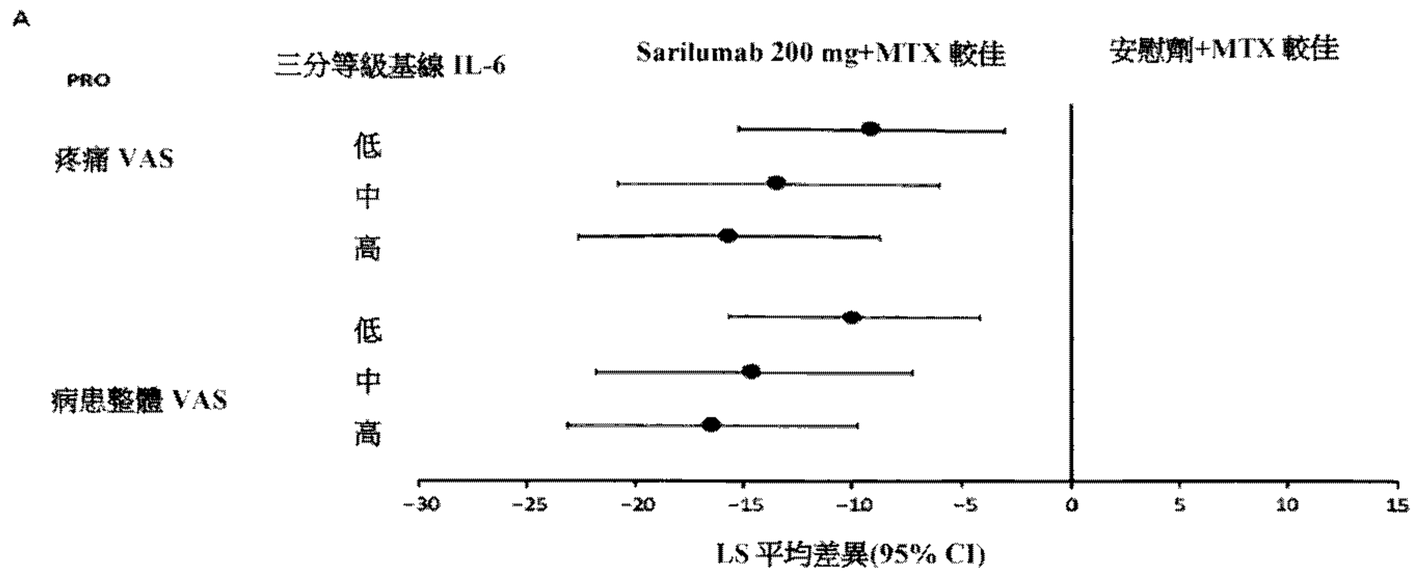
【圖14C】

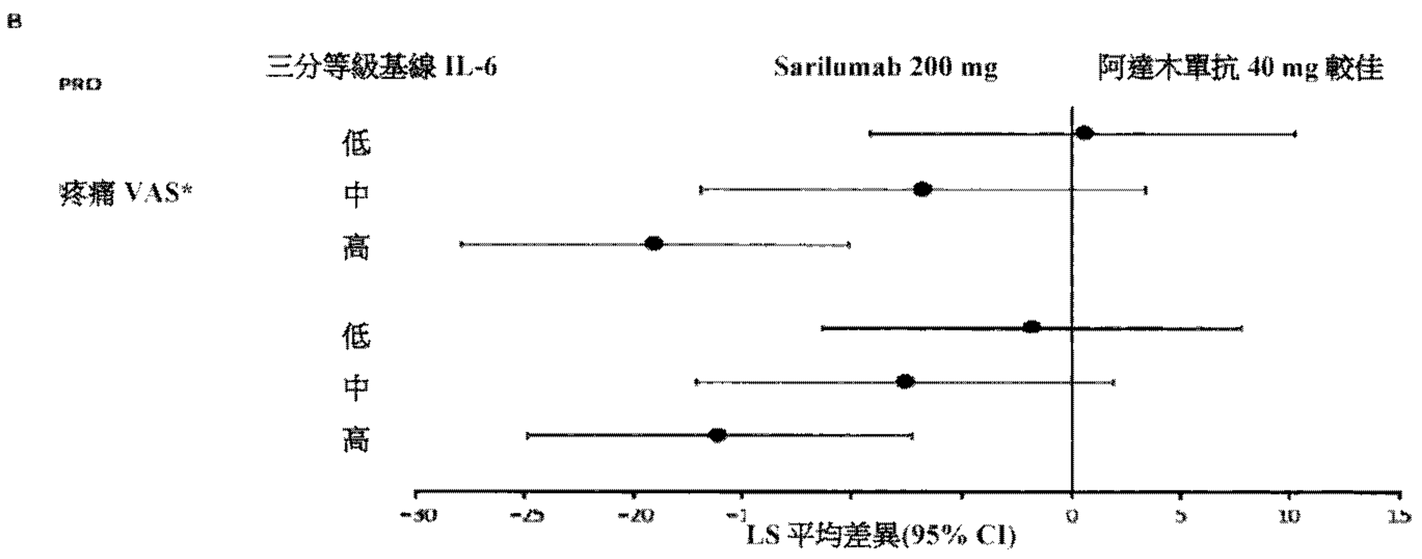

安慰劑+MTX, 三分等級低 IL-6
安慰劑+MTX, 三分等級高 IL-6
Sarilumab 200mg q2w, 三分等級低 IL-6
Sarilumab 200 mg q2w, 三分等級高 IL-6
A
在第 24 週有反應者(%)
100
80
60
40
20
0
ACR20
ACR50
ACR70
CDAI 緩解
DAS28-CRP 緩解
*HAQ-DI 改善≥0.22
有反應者 n/N
低 62/143 84/128 26/143 61/128 13/143 24/128 9/143 10/128 17/143 45/128 85/143 79/128
高 43/131 86/121 18/131 55/121 6/131 36/121 5/131 22/121 8/131 42/121 68/131 89/121

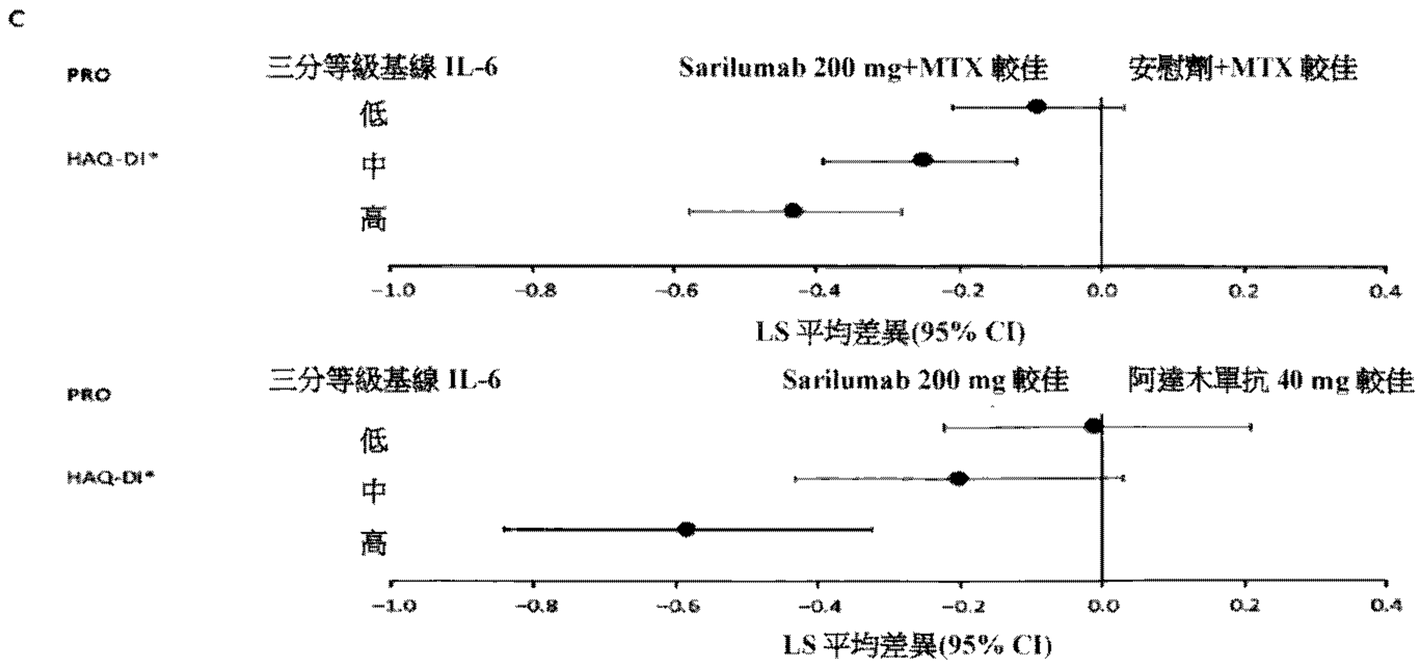
【圖15A】


B
在第 52 週有反應者(%)
100
80
60
40
20
0
ACR20
ACR50
ACR70
CDAI 緩解
DAS28-CRP 緩解
有反應者 n/N
低 57/143 73/128 33/143 49/128 17/143 28/128 11/143 19/128 20/143 39/128
高 36/131 80/121 18/131 63/121 8/131 41/121 1/131 25/121 2/131 49/121

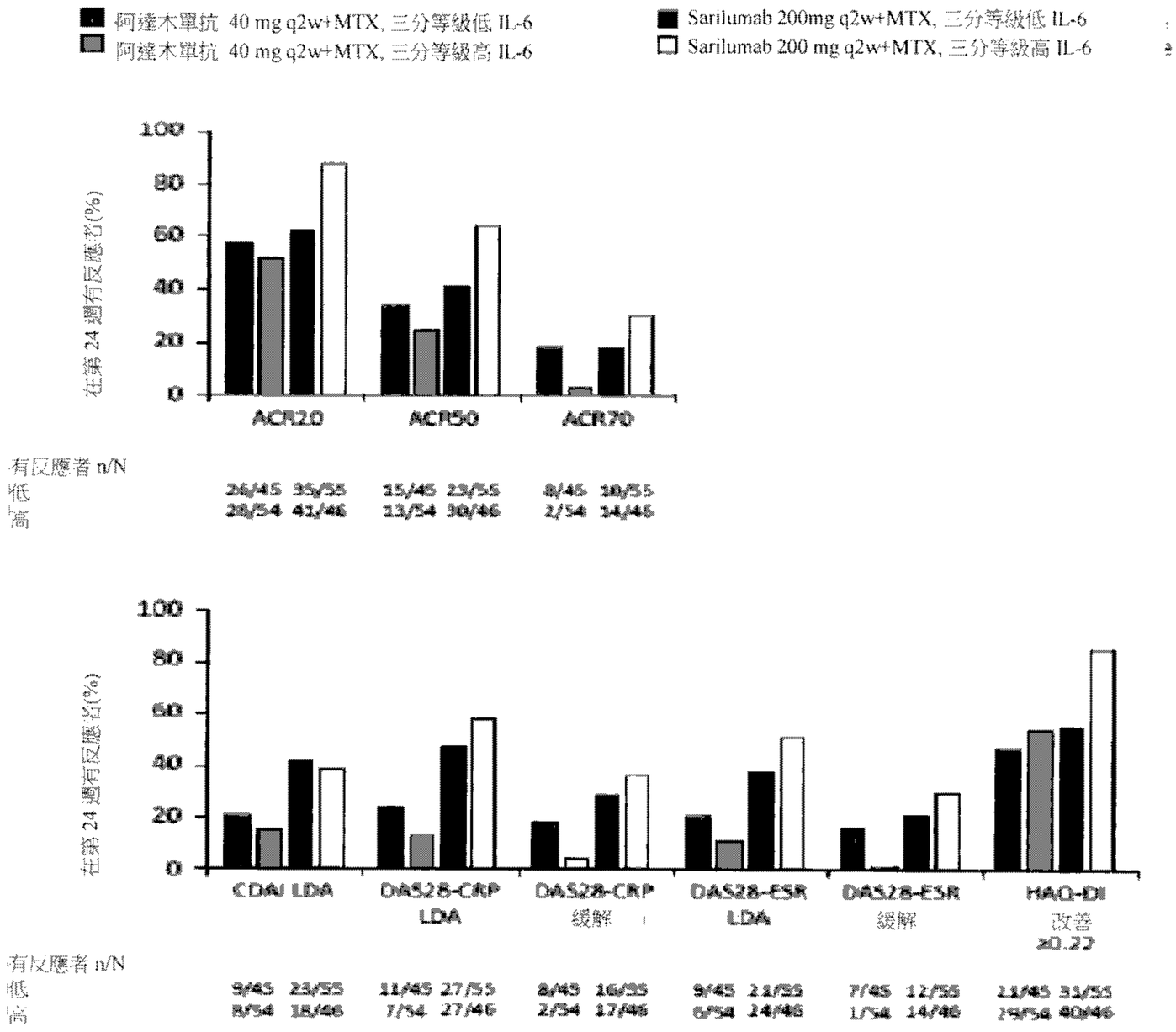
【圖15B】


A
PRO
三分等級基線 IL-6
Sarilumab 200 mg+MTX 較佳
安慰劑+MTX 較佳
疼痛 VAS
低
中
高
病患整體 VAS
低
中
高
−30
−25
−20
−15
−10
−5
0
5
10
15
LS 平均差異(95% CI)

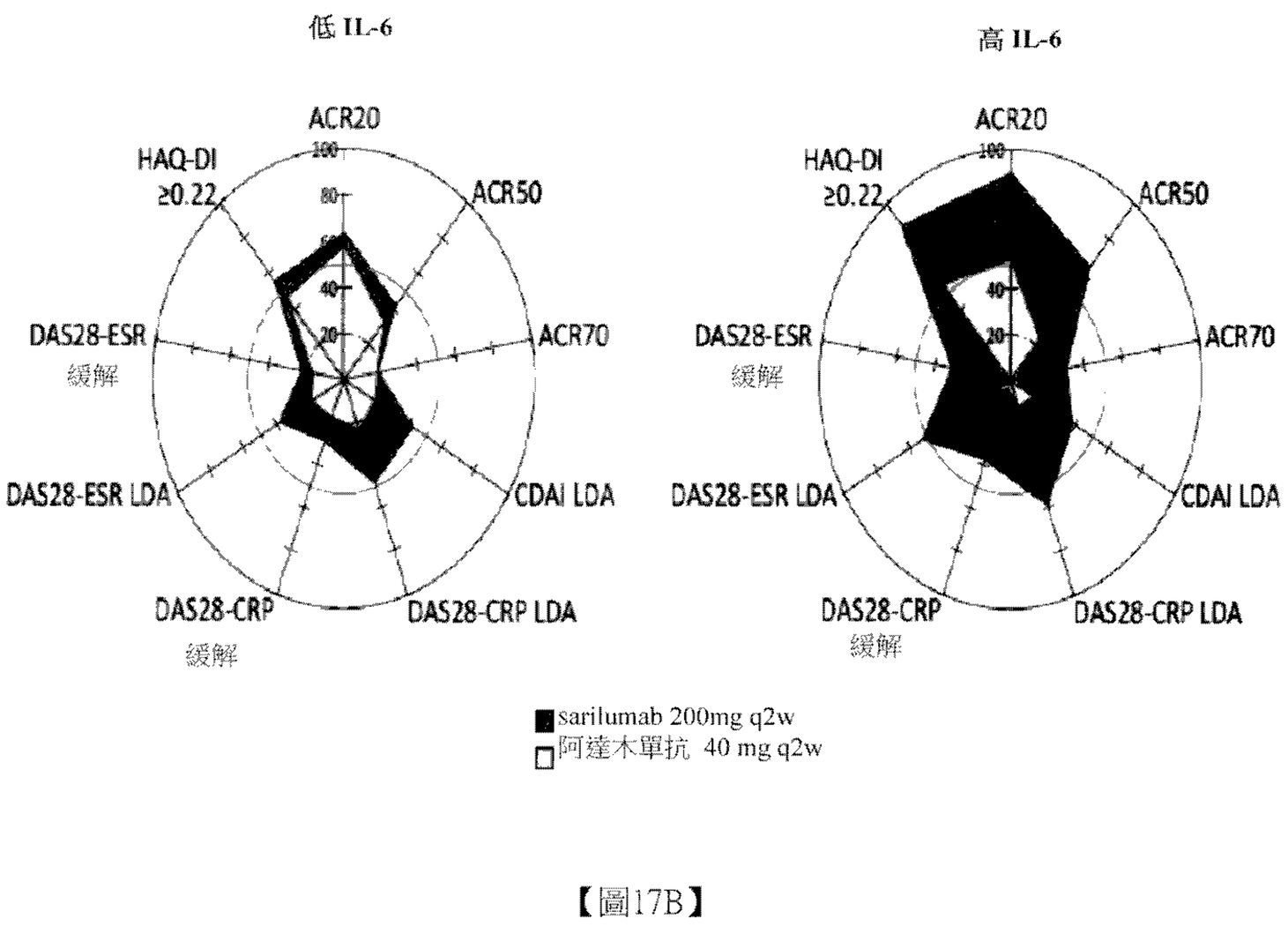

B
PRO
三分等級基線 IL-6
Sarilumab 200 mg
阿達木單抗 40 mg 較佳
疼痛 VAS*
低
中
高
低
中
高
0
5
10
15
LS 平均差異(95% CI)


C
PRO
三分等級基線 IL-6
Sarilumab 200 mg+MTX 較佳
安慰劑+MTX 較佳
HAQ-DI*
低
中
高
−1.0
−0.8
−0.6
−0.4
−0.2
0.0
0.2
0.4
LS 平均差異(95% CI)
PRO
三分等級基線 IL-6
Sarilumab 200 mg 較佳
阿達木單抗 40 mg 較佳
HAQ-DI*
低
中
高
−1.0
−0.8
−0.6
−0.4
−0.2
0.0
0.2
0.4
LS 平均差異(95% CI)

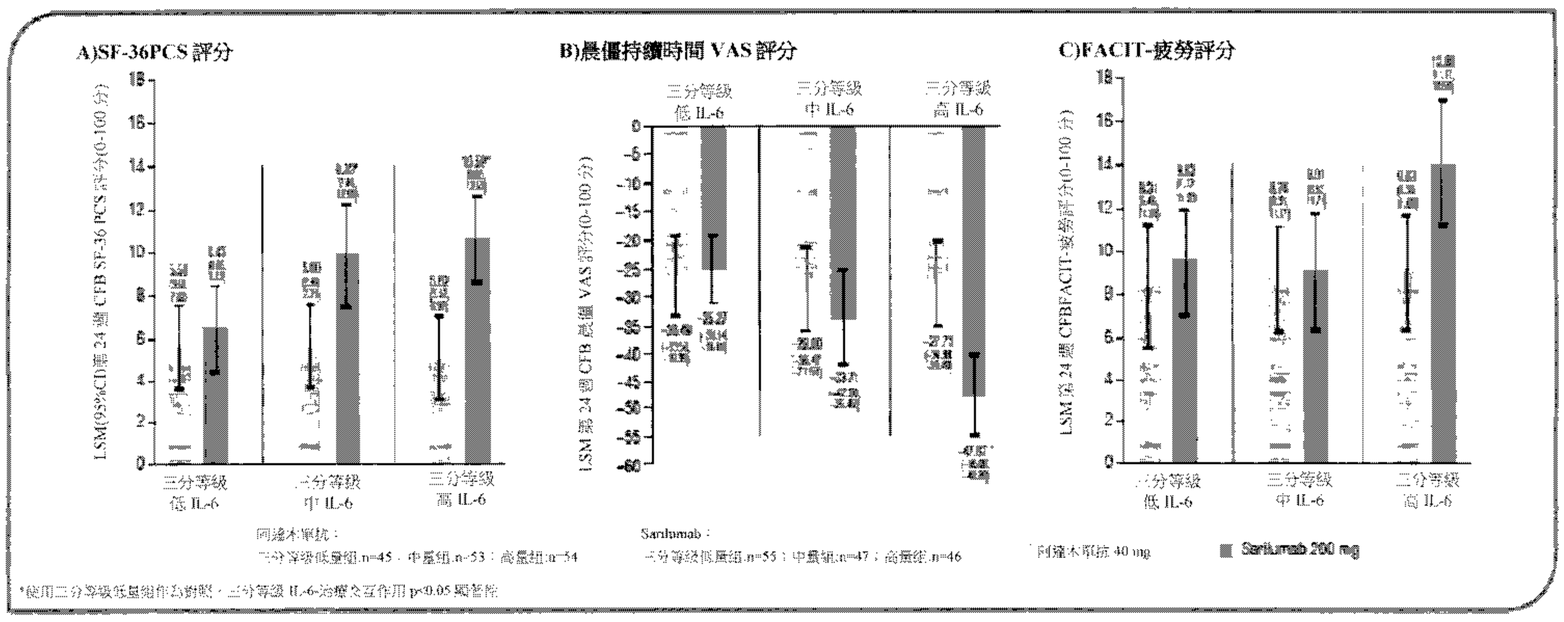
【圖 16】


阿達木單抗 40 mg q2w+MTX, 三分等級低 IL-6
阿達木單抗 40 mg q2w+MTX, 三分等級高 IL-6
Sarilumab 200mg q2w+MTX, 三分等級低 IL-6
Sarilumab 200 mg q2w+MTX, 三分等級高 IL-6
在第 24 週有反應者(%)
100
80
60
40
20
0
ACR20
ACR50
ACR70
有反應者 n/N
低
高
26/45 35/55
28/54 41/46
15/45 23/55
13/54 30/46
8/45 10/55
2/54 14/46
CDAI LDA
DAS28-CRP LDA
DAS28-CRP 緩解
DAS28-ESR LDA
DAS28-ESR 緩解
HAQ-DI 改善 ≥0.22
9/45 23/55
8/54 15/46
11/45 27/55
7/54 27/46
8/45 16/55
2/54 17/46
9/45 21/55
6/54 24/46
7/45 12/55
1/54 14/46
21/45 31/55
29/54 40/46

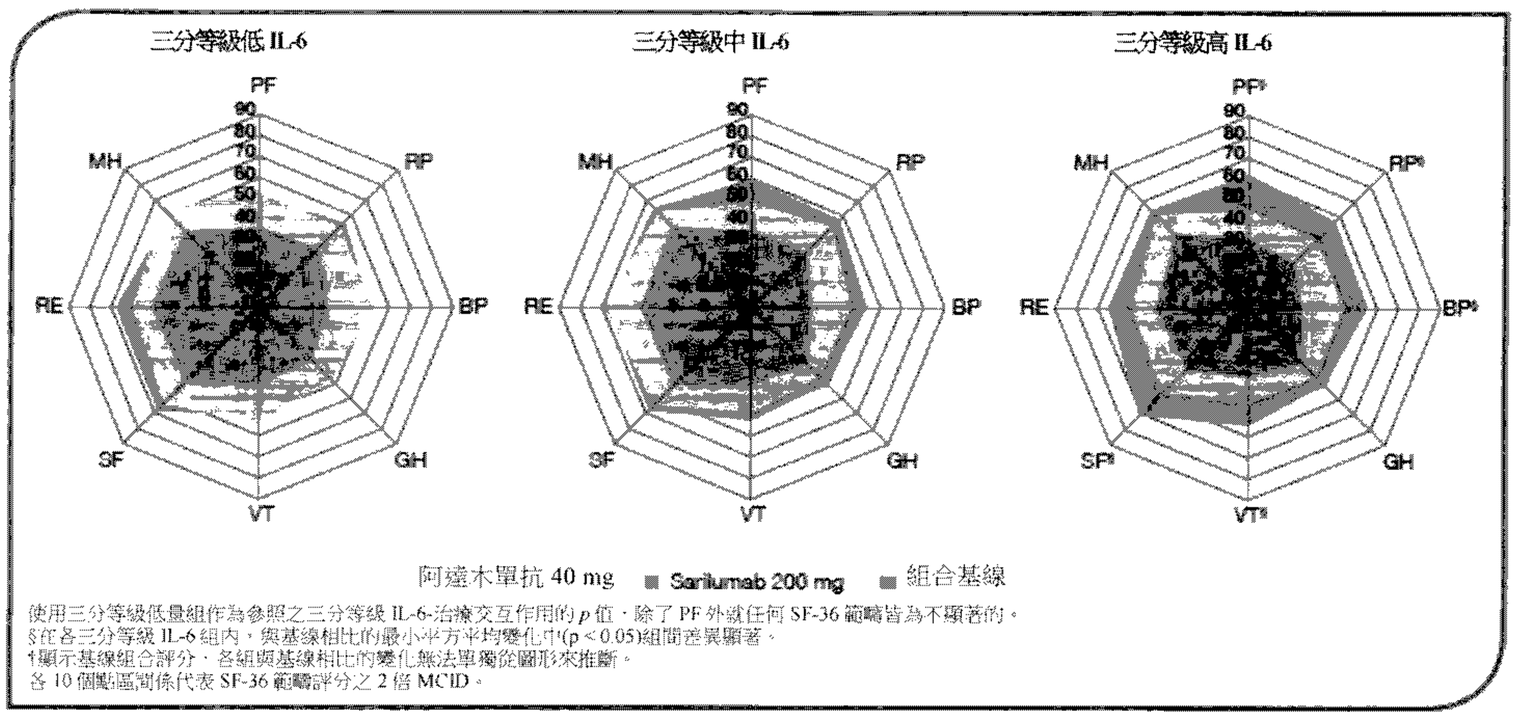
【圖17A】


低 IL-6
高 IL-6
ACR20
ACR50
ACR70
CDAI LDA
DAS28-CRP LDA
DAS28-CRP 緩解
DAS28-ESR LDA
DAS28-ESR 緩解
HAQ-DI ≥0.22
sarilumab 200mg q2w
阿達木單抗 40 mg q2w

【圖17B】



【圖18A】 【圖18B】 【圖18C】



【圖19】

202026035

【發明摘要】

【中文發明名稱】用來治療患有類風濕性關節炎之個體的方法及組成物

【英文發明名稱】METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING SUBJECTS HAVING RHEUMATOID ARTHRITIS

【中文】

本文係揭示以人類抗-介白素6(IL-6)抗體或其抗原結合部分治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體的方法。

【英文】

Disclosed herein are methods for treating subjects having reheumatoid arthritis (RA) with a human anti-interleukin 6 (IL-6) antibody, or antigen-binding portion thereof.

【指定代表圖】圖1至19

【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】 用來治療患有類風濕性關節炎之個體的方法及組成物

【英文發明名稱】 METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING SUBJECTS HAVING RHEUMATOID ARTHRITIS

【技術領域】

相關申請案

【0001】 本申請案係請求2018年8月29日所申請的美國臨時申請案號62/724,212、2018年10月18日所申請的美國臨時申請案號62/747,301、2019年1月30日所申請的美國臨時申請案號62/798,697、2019年3月27日所申請的美國臨時申請案號62/824,399、2019年6月3日所申請的美國臨時申請案號62/856,431和2019年6月7日所申請的美國臨時申請案號62/858,443之優先權利益。本申請案係請求2019年8月19日所申請的歐洲專利申請案號19192387.9之優先權利益。各前述申請案之全文係以引用的方式併入本文中。

序列表

【0002】 本申請案係含有以ASCII電子檔格式送呈之序列表且其全文係以引用的方式併入。2019年8月19日所創製的該ASCII副本，名稱為118003_10320_SL.txt，且大小為104,795位元組(byte)。

【0003】 本文係揭示以人類抗-介白素6(IL-6)抗體或其抗原結合部分治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體的方法。

【先前技術】

【0004】 類風濕性關節炎(RA)為一種自體免疫疾病，其特徵為滑膜組織慢性發炎，導致關節結構破壞。此疾病的特點為對稱性多關節炎，特徵性地涉及手和腳的小關節。發炎過程亦可能針對其他器官，一般是骨髓(貧血)、眼睛(鞏膜炎、上鞏膜炎)、肺(間質性肺炎、肋膜炎)、心(心包膜炎)和皮膚(結節、白血球破碎性血管炎)。全身性發炎之特徵為，例如貧血、升

高的紅血球沉降率、纖維蛋白原和 C-反應蛋白(CRP)，以及疲勞、體重減輕和罹病的關節區域肌肉萎縮等臨床徵狀的實驗室檢驗異常。多株高效價類風濕因子和抗環瓜胺酸化胜肽(抗-CCP)抗體的存在提供了免疫失調的證據。經確認，細胞激素，例如腫瘤壞死因子(TNF)、介白素-1 (IL-1)和介白素-6 (IL-6)，在 RA 所觀察到的關節發炎和軟骨損傷中扮演一角。

【0005】 美國風濕病學院(ACR)和歐洲抗風濕聯盟(EULAR)已提供了供臨床醫師用於治療患有 RA 個體之指南(參見，例如 Singh, *et al.* (2016) *Arthritis Care Res* 68(1):1-25; Smollen, *et al.* (2017) *Ann Rheum Dis* 0:1-18)。對於新近診斷出患有 RA 的個體(未經治療患者)之第一線治療，係以習知之合成型(cs)的改善疾病抗風濕藥物(disease modifying anti-rheumatic drug，DMARD)，例如甲胺喋呤(methotrexate，MTX)，單獨或與糖皮質素—例如強體松(prednisone)來合併治療。然而，在約 50% 的個體中，以 csDMARD 治療並未能有效地控制疾病活動，且 TNF-α 抑制劑療法係與 csDMARD 療法組合(Rohr, *et al.* (2017) *Arthritis Care & Res* 69(6):794)。然而，從現實世界中臨床上施行之漸增的數據和多個國家的處方藥登記顯示出生物性(b)DMARD 常用作為單一療法，無論是在醫師評估下或因為病患的偏好及/或例如對 MTX 療法的不耐受性(參見，例如 Catay, *et al.* (2016) *BMC Musculoskel Disord* (2016) 17:110)。儘管如此，有許多的個體為反應不足，或對此等療法不具耐受性，且儘管有各種目前可取得的治療，疾病—包括關節破壞—仍持續惡化。

【0006】 因此，技術上需要有有助於鑑定出第一線療法的方法和組成物，其中該第一線療法為會有效地治療患有RA之特定個體的單一療法。

【發明內容】

【0007】 本文係(至少部分是)基於下述之驚人發現：與以甲胺喋呤(MTX)或 TNFα 抑制劑(例如阿達木單抗(adalimumab))之治療相較，以人類抗介白素 6 受體(IL-6R)抗體，或其結合片段來治療具有高基礎量介白素-6(IL-6)之類風濕性關節炎(RA)個體係為更有效的第一線療法。

【0008】 特定言之，在隨機化的 24-週 MONARCH 臨床試驗(NCT02332590)中，分析從患有 RA 個體的 IL-6 量，顯示落在三分等級之高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，例如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較於阿達木單抗、阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普(etanercept)或英夫利昔單抗(inflixumab)給藥或 MTX 給藥，對人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)給藥較有可能達到臨床上有意義反應。在所有的測量療效指標(endpoint)，包括急性期反應物(例如使用 28 處關節和 C-反應蛋白之疾病活動度評估，DAS28-CRP)以及排除急性期反應物(例如健康評估問卷失能指數(HAQD1)、臨床疾病活動度指數(CDAI)及/或腫脹關節數)皆觀察到此效應，但與基線相較之 IL-6 變化量不相關。落在三分等級之高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較於以阿達木單抗、阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普(etanercept)或英夫利昔單抗(inflixumab))，或 MTX 給藥，對人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)之反應上亦較有可能達到病患報告結果(PRO)之改善，例如疼痛 VAS、SF-36 PCS、SF-36 MCS 和 FACIT-F 評分。

【0009】 此外，從登記於第 III 期 MOBILITY 臨床試驗(NCT01061736)之患有 RA 個體中的 IL-6 量分析，顯示出落在三分等級之高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，例如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較於 MTX 和安慰劑給藥，對於人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)之給藥上，較有可能達到臨床上有意義的反應。此分析顯示出相較於目前可取得的第一線療法，人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)和 MTX 治療對於達到 ACR70 和 CDAI 和 HAQDI 疾病緩解來說更為有效，但與基線相比之 IL-6 變化量不相關。落在三分等級之高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，例如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較於以阿達木單抗、阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普(etanercept)或英夫利昔單抗(inflixumab)給藥或 MTX 給藥，對人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab 之)之反應上較有可能達到病患報告結果(PRO)的改善，例如疼痛 VAS、SF-36 PCS、SF-36 MCS 和 FACIT-F 評分。

【0010】 再者，從登記於 TARGET 臨床試驗(NCT01709578)或隨機化 24-週 MONARCH 臨床試驗(NCT02332590)中對腫瘤壞死因子抑制劑反應不足或不耐受且患有 RA 和糖尿病之個體(例如患有 RA 及基線禁食葡萄糖≥ 7 mmol/L 或基線糖化血色素(HbA1c) ≥ 6.5%之個體)，其 IL-6 量分析顯示出落在三分等級之高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，例如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較於以阿達木單抗或安慰劑給藥，在投予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)後，在糖尿病測量(例如 HbA1c 數值)上，較有可能達到臨床上有意義的反應。

【0011】 因此，在一方面，本文係提供用於治療患有類風濕性關節炎(RA)個體之方法。該等方法包括自該個體得來的樣本中測定介白素 6(IL-6)的量，及對該個體投予(例如皮下投予)治療上有效量(例如約 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，其例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、31、33 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，若該個體樣本中的 IL-6 量經測定為高 IL-6 量，例如 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間，或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有 RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，該患有 RA 的個體不患有糖尿病。

【0012】 在另一方面，本發明係提供用於治療患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體的方法。該等方法包括選擇具有高 IL-6RA 之個體，例如具有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35

pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體，及投予(例如皮下投予)該個體治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、31、33 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不患有糖尿病。

【0013】 在另一方面，本發明係提供用於治療先前鑑定為患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體的方法，例如患有 RA 和 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體。 該方法係包括投予(例如皮下投予)該個體治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、31、33 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體不患有糖尿病。

【0014】 在一方面，本發明係在一患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體中，提供用來達到 28 處關節疾病活動度評估(DAS28)緩解之方法，該個體係例如患有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，

例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體。該方法係包括投予(例如皮下投予)該個體治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、31、33 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體不患有糖尿病。在一具體實例中，例如在大約 12 週的治療之後，或 24 週的治療之後，該個體係達到 DAS28-CRP 緩解，例如 DAS-CRP 評分低於約 2.6。

【0015】 在另外方面，本發明係在一具有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體中，提供用於達到臨床疾病活動度指數(CDAI)緩解之方法，該個體例如具有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體。該方法係包括投予(例如皮下投予)該個體一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、31、33 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和 具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體不患有糖尿病。在一具體實例中，例如在大約 12 週的治療

之後，或 24 週的治療之後，該個體係達到 CDI 緩解，例如大於或等於約 2.8 的 CDAI 評分。

【0016】 又在另外方面，本發明係在一患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體中，提供用於達到 ACR70 反應之方法，該個體例如具有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體。該方法係包括投予(例如皮下投予)該個體一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、31、33 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體不患有糖尿病。在一具體實例中，例如在大約 12 週的治療之後，或 24 週的治療之後，該個體可達到 ACR70 響應。

【0017】 在一方面，本發明係提供以人類抗-介白素 6 受體(IL-6)抗體或其抗原結合部分治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體的方法。該方法包括選擇一患有高介白素 6(IL-6)量之個體，例如患有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體，及投予(例如皮下投予)該個體一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、30、31 的輕鏈互補決定

區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有 RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，患有 RA 的個體不患有糖尿病。

【0018】 在一方面，本發明係提供用於一個體中抑制關節損傷的方法。該方法包括選擇一患有高介白素 6 類風濕性關節炎 (高 IL-6RA)且未受過治療(treatment naïve)的個體，例如患有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體，及投予(例如皮下投予)該個體一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、30、31 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和 具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，做為單一療法，藉此在該個體中抑制關節損傷。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體不患有糖尿病。在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體達到抑制結構損傷惡化之結果，例如在第 52 週，如測量修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)之變化，例如 0.25 的 mTSS 評分。在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體例如在第 52 週藉由 mTSS 評估，達到大約 90%放射攝影惡化之下降。在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 0.6。在某些具體實例中，在至少 24 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 0.2。

在某些具體實例中，在至少 52 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 0.3。

【0019】 在另外方面，本發明係提供在一個體中用於防止因為對治療的不耐受或反應不足所造成的進一步關節損傷之方法。該方法包括選擇一患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體，例如具有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體，及投予(例如皮下投予)該個體一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、30、31 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此在該個體中防止進一步關節損傷。在一具體實例中，具有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，具有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體達到抑制結構損傷惡化之結果，例如在第 52 週，如測量修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)之變化，例如 0.25 的 mTSS 評分。在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體例如在第 52 週藉由 mTSS 評估，達到大約 90%放射攝影惡化之下降。在某些具體實例中，在至少 24 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 0.6。在某些具體實例中，在至少 52 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 1。在某些具體實例中，在至少 24 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp

評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 0.2。在某些具體實例中，在至少 52 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 0.3。

【0020】 在一方面，本發明係提供用於治療一個體的方法。該等方法包括測定一疑似患有類風溼性關節炎(RA)之個體是否患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)，例如患有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體，及投予，例如皮下投予該個體一治療上有效量，例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg 的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、30、31 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和 具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體不患有糖尿病。

【0021】 在一方面，本發明係提供用於治療患有類風濕性關節炎(RA)且不耐受甲胺喋呤(methotrexate-intolerant)個體的方法。該等方法包括測定該個體是患具有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)，例如患有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體，及投予(例如皮下投予)該個體一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID

NO:29、30、31 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和 具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體不患有糖尿病。

【0022】 在一方面，本發明係提供用於治療患有類風濕性關節炎(RA)之甲胺喋呤-反應不足(methotrexate-inadequate)個體的方法。該等方法包括測定該個體是否患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)，例如具有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體，及投予(例如皮下投予)該個體一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、30、31 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此治療該個體。在一具體實例中，患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，具有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0023】 在一方面，本發明係提供用於治療患有類風濕性關節炎之個體的方法。該等方法包括下列步驟：測定該個體樣本中的 IL-6 量以便於測定該個體係屬於第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度或第 2 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度；若該個體係與第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度相關，則分派一療法與予該個體，其中該療法為投予一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含

SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、30、31 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥；以及投予(例如皮下投予)人類 IL-6R 抗體或其抗原結合部分予與該個體，藉此治療該患有類風濕性關節炎的個體。在一具體實例中，該患有 RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，該患有 RA 的個體不患有糖尿病。

【0024】 在另外方面，本發明係提供用於治療患有類風濕性關節炎之個體的方法。該等方法包括下列步驟：測定該等個體血清樣本中的 IL-6 量以便於測定各個體係屬於第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度或第 2 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度；分派一療法與予第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度之個體，其中該療法為投予一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如約每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、30、31 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥；以及投予(例如皮下投予)人類 IL-6R 抗體或其抗原結合部分予與第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度之個體，藉此治療該患有類風濕性關節炎的個體。在一具體實例中，該患有 RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有 RA 的個體不具有糖尿病。

【0025】 在一具體實例中，第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度係相當於高量的 IL-6，例如 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間。

【0026】 在一具體實例中，第 2 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度係相當於中量的 IL-6 及/或低量的 IL-6，例如 IL-6 量(例如血清量)低於正常值上限的 1 倍(1xULN)，例如低於約 3xULN，例如介於約 1xULN 和 3xULN 之間，或 IL-6 量(例如血清量)低於約 15 pg/ml，例如低於約 35 pg/ml，例如介於約 1 pg/ml 和 35 pg/m 之間或 IL-6 量(例如血清量)低於約 15 pg/ml，例如低於約 35 pg/ml，例如介於約 1 pg/ml 和 35 pg/m 之間。

【0027】 在一方面，本發明係提供在一具有類風濕性關節炎之個體中用來防止因為對之前的 DMARD 治療不耐受或反應不足所造成的進一步關節損傷之方法。該等方法包括選擇一患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體，例如具有 RA 及 IL-6 量(例如血清量)大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間，例如大於約 3xULN，例如介於約 3xULN 和 70xULN 之間；或 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml，例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間，例如大於約 35 pg/ml，例如介於約 35 pg/ml 和 800 pg/m 之間的個體，及投予(例如皮下投予)該個體一治療上有效量(例如 75 mg 至約 300 mg，例如約 200 mg，例如每 2 週一次(q2w)約 200 mg)的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，例如包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 的重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、30、31 的輕鏈互補決定區(LCDR)序列之抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR 的抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 或其生物相似藥，藉此在該個體中防止進一步關節損傷。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不患有糖尿病。在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體達到抑制結構損傷惡化，例如在第 52 週，如測量修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)之變化，例如 0.25 的 mTSS 評分。在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體例如在第 52 週藉由 mTSS 評估，達到大約 90%放射攝影惡化之下降。在某些具體實例中，在至少 24 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 0.6。在某些具體實例中，在至少 52 週的治療

之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 1。在某些具體實例中，在至少 24 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 0.2。在某些具體實例中，在至少 52 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的變化最多達到 0.3。

【0028】 在一具體實例中，該個體係疑似患有 RA。在另外的具體實例中，該個體係疑似患有類風濕性關節炎且該方法進一步係包括測定該個體是否患有高 IL-6RA。在一具體實例中，該個體係疑似患有 RA 和糖尿病。在另外的具體實例中，該個體係疑似患有 RA 和糖尿病且該方法進一步係包括測定該個體是否具有高 IL-6RA。在另外的具體實例中，該個體係疑似患有類風濕性關節炎和糖尿病，且該方法進一步係包括測定該個體是否具有高 IL-6RA 和糖尿病。在一具體實例中，該具有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0029】 用於測定該疑似患有 RA(或 RA 和糖尿病)的個體是否具有高 IL-6RA 之方法可包括測定一或多項的紅血球沉降率(ESR)；C-反應性蛋白(CRP)量；全血細胞計數(CBC)；類風濕性因子(RF)的量；抗核抗體(ANA)的量；抗環瓜胺酸化胜肽(抗-CCP)的量；抗-突變瓜胺酸化波形蛋白(抗-MCV)的量；糖化血色素(HbA1c)的量；及 IL-6 的量。

【0030】 在某些具體實例中，該個體之前經診斷係患有 RA。

【0031】 在某些具體實例中，該個體之前經診斷係患有 RA 且之前經診斷患有糖尿病。

【0032】 在某些具體實例中，該個體為未受治療(treatment naïve)的 RA 個體。

【0033】 在某些具體實例中，該個體為未受治療的 RA 個體及未受治療的糖尿病個體。

【0034】 在其他的具體實例中，該個體之前已給予一或多種用於治療 RA 的治療劑，例如改善疾病抗風濕藥物(disease-modifying antirheumatic

drug，DMARD)。在其他的具體實例中，該個體之前已給予一或多種用於治療糖尿病的治療劑。

【0035】 在一具體實例中，該個體係患有類風濕性關節炎和糖尿病。在一具體實例中，該治療造成了一部分糖尿病之臨床改善，例如 HbA1c，例如與基線 HbA1c 數值相比降低約 0.4% HbA1c 數值。

【0036】 投予該個體的 DMARD 可為一或多種習知的合成型(conventional synthetic，cs) DMARD，例如甲胺喋呤(MTX)、來氟米特(leflunomide)或柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；一或多種生物性(b)DMARD，例如一或多種腫瘤壞死因子(TNF)-抑制劑，例如阿達木單抗、培化舍珠單抗(certolizumab pegol)、依那西普、戈利木單抗(golimumab)、英夫利昔單抗或其生物相似藥，阿巴西普(abatacept)、利妥昔單抗(rituximab)、托珠單抗(tocilizumab)、克拉紮珠單抗(clazakizumab)或 sirukumab 或其生物相似藥；及/或一或多種靶向合成(ts) DMARD，例如 Janus 激酶(Jak)抑制劑，例如托法替尼(tofacitinib)或巴瑞替尼(baricitinib)。

【0037】 在另外的具體實例中，用於治療 RA 的一或多種治療劑為糖皮質素。

【0038】 該個體可能為 DMARD 反應不足(DMARD inadequate responder，DMARD-IR)個體；DMARD 不耐受個體；TNF 反應不足個體；或 TNF 抑制劑不耐受個體。

【0039】 該個體樣本可能為體液樣本，例如血液樣本，例如血清樣本。

【0040】 IL-6 的量可藉由 ELISA 分析來測定。

【0041】 在一具體實例中，該抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分為一全人類抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分。

【0042】 在另外的具體實例中，抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分係包括來自由下列組成之群中選出的 HCVR/LCVR 序列對之重鏈和輕鏈 CDR 序列：SEQ ID NO：3/11；227/229；19/27；231/233；35/43；51/59；67/75；83/91；99/107；115/123；131/139；147/155；239/155；241/155；163/171；179/187；235/237；195/203；和 211/219。

【0043】 又在另外的具體實例中，抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分係包括來自 SEQ ID NO: 19/27 之 HCVR/LCVR 序列對的重鏈和輕鏈 CDR。

【0044】 在一具體實例中，抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分係包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 之重鏈互補決定區(HCDR)序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、31、33 之輕鏈互補決定區(LCDR)序列。

【0045】 在一具體實例中，抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分係包括具有 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 27 胺基酸序列之 LCVR。

【0046】 在另外的具體實例中，抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分為 sarilumab 或其生物相似藥。

【0047】 在一具體實例中，抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分係以醫藥組成物投予該個體。

【0048】 在一具體實例中，該醫藥組成物係存在於預充填注射器中。

【0049】 在一具體實例中，該醫藥組成物係包括約 75 mg 至約 300 mg 抗體或其抗原結合部分。

【0050】 在一具體實例中，該醫藥組成物係包括約 45 mM 精胺酸、約 21 mM 組胺酸、約 0.2% w/v 聚山梨醇酯-20 和約 5% w/v 蔗糖。

【0051】 在一具體實例中，該醫藥組成物係以約每 2 週一次(q2w)投予該個體。

【0052】 在一具體實例中，該醫藥組成物係以約 200 mg 劑量約每 2 週一次(q2w)投予該個體。

【0053】 該醫藥組成物可以皮下或靜脈內投予該個體。

【0054】 在一具體實例中，該醫藥組成物係以皮下投予該個體。

【0055】 在一具體實例中，該醫藥組成物之皮下給藥為自我注射給藥。

【圖式簡單說明】

【0056】 **圖 1** 為描繪在各三分等級 IL-6 量(亦即具有低 IL-6 量、中或中等 IL-6 量，或高 IL-6 量之個體)以及投予安慰劑和甲胺喋呤或 sarilumab

和甲胺喋呤的個體中，於給藥後 24 和 52 週，Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線(BL)相比的平均變化圖式。下表係提供標示在圖式中的數值。

【0057】 **圖 2** 流程圖係描繪 MOBILITY 和 MONARCH 的研究設計。

【0058】 **圖 3** 為描述用於 MOBILITY 和 MONARCH 研究中病患之根據基線 IL-6 三分等級的基線疾病活動性列表。

【0059】 **圖 4** 為 MOBILITY 研究中根據病患基線 IL-6 三分等級之 mTSS 平均變化圖式。

【0060】 **圖 5** 為描繪 MOBILITY 研究中根據病患基線 IL-6 三分等級之 24-和 52-週療效的圖式。

【0061】 **圖 6** 為描述 MOBILITY 研究中病患之療效參數的勝算比列表。

【0062】 **圖 7** 為描繪 MONARCH 研究中根據病患基線 IL-6 三分等級之 24-週療效的圖式。

【0063】 **圖 8** 流程圖係描繪 MONARCH 研究中根據病患基線 IL-6 三分等級的反應。

【0064】 **圖 9** 為描述 MONARCH 研究中病患之療效參數的勝算比列表。

【0065】 **圖 10A** 為描述 MOBILITY 和 MONARCH 研究中根據病患基線 IL-6 或 CRP 之反應比較的列表。

【0066】 **圖 10B** 為描述在預測對治療的反應上高基線 IL-6 比高 CRP 更佳之列表。

【0067】 **圖 11A** 為描述 MOBILITY 和 MONARCH 研究中，在三分等級高 IL-6 病患中與比較藥對比之治療差異一致性的列表。

【0068】 **圖 11B** 為描述在 MOBILITY 和 MONARCH 研究中整體許多療效指標(emdpoint)之高 IL-6 亞組的治療差異一致性(三分等級高 IL-6 中的組間差異)之列表。

【0069】 **圖 12** 為描述 MOBILITY 和 MONARCH 研究中三分等級 IL-6 之治療中出現不良事件的發生率列表。

【0070】 **圖 13** 係描述 MOBILITY 和 MONARCH 臨床試驗之設計。N = 各治療組中隨機分配的病患數目。ACR20：根據美國風濕病學院標準達到≥20%改善的病患比例；DAS28：28 處關節之疾病活動度評分；ESR：紅血球沉降率；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；mTSS：修訂版總 Sharp 評分；MTX：甲胺喋呤；q2w：每 2 週。

【0071】 **圖 14A-14C** 為描繪在 MOBILITY 研究中根據三分等級基線 IL-6(14A)低，(14B)中和(14C)高之 mTSS 平均變化的圖式。所有的病患每週接受 MTX 而 sarilumab 為 q2w 給藥。IL-6：介白素-6；mTSS：修訂版總 Sharp 評分；MTX：甲胺喋呤；q2w：每 2 週；SD：標準差。

【0072】 **圖 15A-15B** 為描繪在 MOBILITY 研究中根據三分等級基線 IL-6 在(A)第 24 週和(B)第 52 週之有反應者比例的柱狀圖。ACR20/50/70：根據美國風濕病學院標準達到≥20/50/70%改善的病患比例；CDAI：臨床疾病活動度指數；CRP：C-反應蛋白；DAS28：28 處關節之疾病活動度評分；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；IL-6：介白素-6；MTX：甲胺喋呤；q2w：每 2 週。

【0073】 **圖 16A-16C** 為描繪在第 24 週根據三分等級基線 IL-6(A) sarilumab 200 mg 與安慰劑，(B) sarilumab 200 mg 與阿木達單抗 40 mg，之疼痛 VAS 和病患總體 VAS 變化，以及(C)三分等級基線 IL-6 之 HAQ-DI 變化的圖式。LS 平均係由各三組的線性回歸，在以基線 PRO 值、治療、研究隨機分配分層因子(二個研究為區域而 NCT01061736 為之前使用生物製劑)作為固定效應所導出。*標稱三分等級 IL-6-對治療的交互作用 $p<0.05$(高對低)係使用線性回歸以治療、基線 PRO 值、研究隨機分配分層因子(二個研究為區域而 NCT01061736 為先前使用生物製劑)、三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用做為固定效應。CI：信賴區間；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；IL-6：介白素-6；LS：最小平方；PRO：病患報告結果；VAS：視覺類比量表。

【0074】 **圖 17A** 為描繪在 MONARCH 研究中於第 24 週，對阿達木單抗和 sarilumab 有反應者之三分等級高與低基線 IL-6 的比例柱狀圖。由於 ITT 群族中達到 CDAI 緩解之病患數少，此方法並非以三分等級 IL-6 來分析。ACR20/50/70：根據美國風濕病學院標準達到≥ACR20/50/70%改善的病

患；CDAI：臨床疾病活動度指數；CRP：C-反應蛋白；DAS28：28 處關節之疾病活動度評分；ESR：紅血球沉降率；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；IL-6：介白素-6；ITT：意圖治療；LDA：低疾病活動度；MTX：甲胺喋呤；q2w：每 2 週。

【0075】 **圖 17B** 係描述在 MONARCH 研究中於第 24 週阿達木單抗與 sarilumab 對於三分等級低基線 IL-6 和高基線 IL-6 有反應者的比例。由於 ITT 群族中達到 CDAI 緩解之病患數目少，此方法並非以三分等級 IL-6 來分析。ACR20/50/70：根據美國風濕病學院標準達到≥20/50/70%改善的病患比例；CDAI：臨床疾病活動度指數；CRP：C-反應蛋白；DAS28：28 處關節之疾病活動度評分；ESR：紅血球沉降率；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；IL-6：介白素-6；ITT：意圖治療；LDA：低疾病活動度；MTX：甲胺喋呤；q2w：每 2 週。

【0076】 **圖 18A** 為描繪三分等級 IL-6 之 SF-36 PCS 評分療效指標(score endpoint)第 24 週與基線相比的最小平方平均變化圖式。*$P < 0.05$ 使用三分等級低量者作為參照，三分等級 IL-6-治療交互作用之顯著性。阿達木單抗：三分等級低量者：n=45；三分等級中量者：n=53；三分等級高量者：n=54；Sarilumab：三分等級低量者：n=55；三分等級中量者：n=47；三分等級高量者：n=46。

【0077】 **圖 18B** 為三分等級 IL-6 之晨僵持續時間 VAS 評分療效指標(score endpoint)第 24 週與基線相比的最小平方平均變化圖式。*$P < 0.05$ 使用三分等級低量者作為參照，三分等級 IL-6 -治療交互作用之顯著性。阿達木單抗：三分等級低量者：n=45；三分等級中量者：n=53；三分等級高量者：n=54；Sarilumab：三分等級低量者：n=55；三分等級中量者：n=47；三分等級高量者：n=46。

【0078】 **圖 18C** 為三分等級 IL-6 之 FACIT-疲倦評分療效指標(score endpoint)第 24 週與基線相比的最小平方平均變化圖式。*$P < 0.05$ 使用三分等級低量者作為參照，三分等級 IL-6-治療交互作用之顯著性。阿達木單抗：三分等級低量者：n=45；三分等級中量者：n=53；三分等級高量者：n=54；Sarilumab：三分等級低量者：n=55；三分等級中量者：n=47；三分等級高量者：n=46。

【0079】 **圖19**係描述IL-6三分等級之阿達木單抗與sarilumab的SF-36各範疇評分(組合基線†和第24週)；使用三分等級低量者作為參照之三分等級IL-6-治療交互作用的*p*值，除了PF外就任何SF-36範疇皆不顯著。§在各三分等級IL-6組內，與基線相比的最小平方平均變化中($p < 0.05$)組間差異顯著。†顯示基線組合評分，各組與基線相比的變化無法單獨從圖式來推斷。各10個點區間係代表SF-36範疇評分2倍MCID。

【實施方式】

【0080】 本文(至少部分)係以以下之驚人發現為基礎：人類抗介白素6 受體(IL-6R)抗體或其結合片段作為第一線療法治療具有高基線量介白素-6(IL-6)之類風濕性關節炎(RA)個體，比起以甲胺喋呤(MTX)、阿達木單抗或阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普或英夫利昔單抗)治療更為有效。亦意外地發現，以人類抗介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其結合片段作為第一線療法治療具有高基線量介白素-6(IL-6)之類風濕性關節炎(RA)個體，相較於以甲胺喋呤(MTX)、阿達木單抗或阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普或英夫利昔單抗)治療的個體，提升了病患報告結果生活品質測量值。

【0081】 特言之，從一登記於隨機化的 24 週 MONARCH 臨床試驗(NCT02332590)中分析患有 RA 個體的 IL-6 量，顯示落在三分等級高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，例如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較於施予阿達木單抗、阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普或英夫利昔單抗)或施予 MTX，施予對人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)有更高機率達到臨床上有意義反應。在所有的測量療效指標(endpoint)，包括急性期反應物(例如使用 28 處關節和 C-反應蛋白之疾病活動度評分(DAS28-CRP))及排除急性期反應物(例如健康評估問卷失能指數(HAQD1)、臨床疾病活動度指數(CDAI)及/或腫脹關節數)，皆觀察到此效應，但與基線相比之 IL-6 變化量不相關。落在三分等級高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，例如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較於施予阿達木單抗、阿達木單抗以外的 TNFα 抑制

劑(例如依那西普或英夫利昔單抗)或施予 MTX，在對人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)之反應上亦有更高機率達到病患報告結果(PRO)，例如疼痛 VAS、SF-36 PCS、SF-36 MCS 和 FACIT-F 評分改善。

【0082】 此外，從登記於第 III 期 MOBILITY 臨床試驗(NCT01061736)中分析患有 RA 個體的 IL-6 量，顯示落在三分等級高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，例如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較於施予 MTX 和安慰劑，對於施予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)和 MTX，有更高機率達到臨床上有意義反應。此分析驗證了，相較於目前可取得的第一線療法，人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)和 MTX 治療更有效達到 ACR70 和 CDAI 和 HAQDI 疾病緩解，但與基線相比之 IL-6 變化量不相關。落在三分等級高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，例如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較施予於阿達木單抗、阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普或英夫利昔單抗)或施予 MTX，對於施予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)之反應上達到病患報告結果(PRO)，例如疼痛 VAS、SF-36 PCS、SF-36 MCS 和 FACIT-F 評分改善的機率亦更高。

【0083】 再者，從登記於第 III 期 TARGET 臨床試驗(NCT01709578)或隨機化 24 週 MONARCH 臨床試驗(NCT02332590)中其對腫瘤壞死因子抑制劑反應不足或不耐受且患有 RA 和糖尿病個體(例如患有 RA 及基線空腹葡萄糖≥ 7 mmol/L 或基線糖化血色素(HbA1c)≥6.5%之個體)分析其 IL-6 量，顯示落在三分等級高基線 IL-6 量(例如約≥正常值上限的 3 倍(3xULN)，例如介於約 15 pg/ml 和約 800 pg/ml)的個體，相較施予於阿達木單抗或安慰劑，在投予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)後，在糖尿病測量值例如 HbA1c 數值上，達到臨床上有意義反應的機率更高，例如與基線 HbA1c 數值相比降低約 0.4% HbA1c 數值。

【0084】 本文之各個方面係更詳細描述於下列分段中：

I. 定義

【0085】 如文中所用，各下列術語係具有在本章節中與其相關的意義。

【0086】 物件「一」用於文中係指一或一個以上(亦即至少一個)的該物件之文法主體。舉例而言，「一元素」係指一個元素或一個以上的元素。

【0087】 術語「測定」係指包括偵測樣本中有或無 IL-6 存在及/或定量樣本中 IL-6 的量之方法。測量可藉由本項技術中已知的方法來進行且該等方法係進一步描述於文中。

【0088】 術語「介白素 6 的量」或「IL-6 的量」係指存在所欲檢測樣本中 IL-6 蛋白的量。在一具體實例中，IL-6 的量為一絕對的量或數量(例如 pg/ml)。在另外的具體實例中，IL-6 的量為一相對的量或數量(例如訊號的相對強度)。

【0089】 文中交換使用的術語「高 IL-6 量」和「高介白素 6 量」係指來自個體樣本中 IL-6 的量，在一具體實例中，來自患有 RA(或 RA 和糖尿病)之個體樣本中 IL-6 量，其在投予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)後，相較於施予阿達木單抗、阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普或英夫利昔單抗)或 MTX，有更高機率達到臨床上有意義反應，例如 DAS28-CRP 緩解、CDAI 緩解和 ACR70 響應，抑制關節損傷，例如進一步關節損傷；及/或其在投予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)和施予 MTX 後，相較於施予 MTX 和安慰劑，達到臨床上有意義反應的機率更高，例如 DAS28-CRP 緩解、CDAI 緩解和 ACR70 響應，抑制關節損傷，例如進一步關節損傷。

【0090】 在另外的具體實例中，高 IL-6 量為大於正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)；大於約 1.75xULN；約 2xULN；約 2.25ULN；約 2.5ULN；約 2.75ULN；約 2.80 ULN；約 2.85ULN；約 2.90ULN；約 2.95ULN；或大於約 3xULN。一個體血清中的 IL-6 之正常值上限為約 12.5 pg/ml。介於上述範圍和數值之間的範圍及數值亦涵蓋為本發明之部分。

【0091】 在另外的具體實例中，高 IL-6 量為大於約 15 pg/ml，例如約 20 pg/ml；25 pg/ml；30 pg/ml；35 pg/ml；40 pg/ml；45 pg/ml；50 pg/ml；55 pg/ml；60 pg/ml；65 pg/ml；70 pg/ml；75 pg/ml；80 pg/ml；85 pg/ml；90 pg/ml；95 pg/ml；100 pg/ml；105 pg/ml；110 pg/ml；120 pg/ml；130 pg/ml；140 pg/ml；150 pg/ml；160 pg/ml；170 pg/ml；180 pg/ml；190 pg/ml；200 pg/ml；210 pg/ml；220 pg/ml；230 pg/ml；240 pg/ml；250 pg/ml；260 pg/ml；270 pg/ml；

280 pg/ml；290 pg/ml；300 pg/ml；310 pg/ml；320 pg/ml；330 pg/ml；340 pg/ml ；
350 pg/ml；360 pg/ml；370 pg/ml；380 pg/ml；390 pg/ml；400 pg/ml；410 pg/ml ；
420 pg/ml；430 pg/ml；440 pg/ml；450 pg/ml；460 pg/ml；470 pg/ml；480 pg/ml ；
490 pg/ml；500 pg/ml；510 pg/ml；520 pg/ml；530 pg/ml；540 pg/ml；550 pg/ml ；
560 pg/ml；570 pg/ml；580 pg/ml；590 pg/ml；600 pg/ml；610 pg/ml；620 pg/ml ；
630 pg/ml；640 pg/ml；650 pg/ml；660 pg/ml；670 pg/ml；680 pg/ml；690 pg/ml ；
700 pg/ml；710 pg/ml；720 pg/ml；730 pg/ml；740 pg/ml；750 pg/ml；760 pg/ml ；
770 pg/ml ；780 pg/ml ；790 pg/ml ；或約 800 pg/ml ；例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間；介於約 20 和約 800 pg/ml 之間；介於約 25 和約 800 pg/ml 之間；介於約 30 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 35 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 40 和約 800 pg/ml 之間；介於約 45 和約 800 pg/ml 之間；介於約 50 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 55 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 60 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 65 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 70 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 75 和約 800 pg/ml 之間；介於約 80 和約 800 pg/ml 之間；介於約 85 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 90 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 95 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 100 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 105 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 15 和約 800 pg/ml 之間；介於約 20 和約 800 pg/ml 之間；介於約 25 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 30 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 40 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 45 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 50 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 55 和約 750 pg/ml 之間；介於約 60 和約 750 pg/ml 之間；介於約 65 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 70 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 75 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 80 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 85 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 90 和約 750 pg/ml 之間；介於約 95 和約 750 pg/ml 之間；介於約 100 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 105 和約 750 pg/ml 之間 ；介於約 15 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 20 和約 800 pg/ml 之間 ；介於約 25 和約 700 pg/ml 之間 ；介於約 30 和約 700 pg/ml 之間；介於約 40 和約 700 pg/ml 之間；介於約 45 和約 700 pg/ml 之間 ；介於約 50 和約 700 pg/ml 之間 ；介於約 55 和約 700 pg/ml 之間 ；介於約 60 和約 700 pg/ml 之間 ；介於約 65 和約 700 pg/ml 之間 ；介於約 70 和約 700 pg/ml 之間；介於約 75 和約 700 pg/ml 之間；介於約 80 和約 700 pg/ml 之間 ；介於約 85 和約 700 pg/ml 之間 ；介於約 90 和約 700 pg/ml 之間 ；介

於約 95 和約 700 pg/ml 之間；介於約 100 和約 700 pg/ml 之間；或介於約 105 和約 700 pg/ml 之間。在一具體實例中，高 IL-6 量為大於約 35 pg/ml，例如約 35 pg/ml 至約 800 pg/ml。介於上述範圍和數值中間的範圍和數值亦涵蓋為本發明之部分。

【0092】 患有「高介白素 6 類風濕性關節炎」或「高 IL-6RA」之個體(例如屬於第一類 RA 疾病嚴重度)(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)，在一具體實例中，為患有 RA 的個體，其係具有高量的 IL-6 且更在投予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)後，相較於施予阿達木單抗、阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普或英夫利昔單抗)或 MTX ，達到臨床上有意義的反應的機率更高；及/或其在投予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)和施予 MTX 後，相較於施予 MTX 和安慰劑，達到臨床上有意義反應的機率更高。

【0093】 在另外的具體實例中，患有高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)之個體為具有類風濕性關節炎及 IL-6 量大於約正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)；約 1.75xULN；約 2xULN；約 2.25ULN；約 2.5ULN；約 2.75ULN；或約 3xULN，例如介於約 1.5xULN 和 70xULN 之間；介於約 1.75xULN 和 70xULN 之間；介於約 2xULN 和 70xULN 之間；介於約 2.5xULN 和 70xULN 之間；介於約 2.75xULN 和 70xULN 之間；介於約 3xULN 和 70xULN 之間；介於約 1.5xULN 和 60xULN 之間；介於約 1.75xULN 和 60xULN 之間；介於約 2xULN 和 60xULN 之間；介於約 2.5xULN 和 60xULN 之間；介於約 2.75xULN 和 60xULN 之間；介於約 3xULN 和 60xULN 之間；介於約 1.5xULN 和 50xULN 之間；介於約 1.75xULN 和 50xULN 之間；介於約 2xULN 和 50xULN 之間；介於約 2.5xULN 和 50xULN 之間；介於約 2.75xULN 和 50xULN 之間；介於約 3xULN 和 50xULN 之間；介於約 1.5xULN 和 40xULN 之間；介於約 1.75xULN 和 40xULN 之間；介於約 2xULN 和 40xULN 之間；介於約 2.5xULN 和 40xULN 之間；介於約 2.75xULN 和 40xULN 之間；介於約 3xULN 和 40xULN 之間；介於約 1.5xULN 和 30xULN 之間；介於約 1.75xULN 和 30xULN 之間；介於約 2xULN 和 30xULN 之間；介於約 2.5xULN 和 30xULN 之間；介於約 2.75xULN 和 30xULN 之間；介於約 3xULN 和 30xULN 之間；介於約 1.5xULN 和 20xULN 之間；介於約 1.75xULN 和

20xULN 之間;介於約 2xULN 和 20xULN 之間;介於約 2.5xULN 和 20xULN 之間;介於約 2.75xULN 和 20xULN 之間;介於約 3xULN 和 20xULN 之間;介於約 1.5xULN 和 10xULN 之間;介於約 1.75xULN 和 10xULN 之間;介於約 2xULN 和 10xULN 之間;介於約 2.5xULN 和 10xULN 之間;介於約 2.75xULN 和 10xULN 之間;介於約 3xULN 和 10Xuln 之間的個體。在一具體實例中,具有高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)之個體為具有類風濕性關節炎及 IL-6 量大於約正常值上限的 3 倍(3xULN);例如介於約 3xULN 和約 70xULN 之間的個體。

【0094】 介於上述範圍和數值中間的範圍和數值亦涵蓋為本發明之部分。

【0095】 又在另外的具體實例中,具有高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)之個體為具有類風濕性關節炎(或 RA 和糖尿病)及 IL-6 量(例如血清量)大於約 15 pg/ml,例如約 20 pg/ml;25 pg/ml;30 pg/ml;35 pg/ml;40 pg/ml;45 pg/ml;50 pg/ml;55 pg/ml;60 pg/ml;65 pg/ml;70 pg/ml;75 pg/ml;80 pg/ml;85 pg/ml;90 pg/ml;95 pg/ml;100 pg/ml;105 pg/ml;110 pg/ml;120 pg/ml;130 pg/ml;140 pg/ml;150 pg/ml;160 pg/ml;170 pg/ml;180 pg/ml;190 pg/ml;200 pg/ml;210 pg/ml;220 pg/ml;230 pg/ml;240 pg/ml;250 pg/ml;260 pg/ml;270 pg/ml;280 pg/ml;290 pg/ml;300 pg/ml;310 pg/ml;320 pg/ml;330 pg/ml;340 pg/ml;350 pg/ml;360 pg/ml;370 pg/ml;380 pg/ml;390 pg/ml;400 pg/ml;410 pg/ml;420 pg/ml;430 pg/ml;440 pg/ml;450 pg/ml;460 pg/ml;470 pg/ml;480 pg/ml;490 pg/ml;500 pg/ml;510 pg/ml;520 pg/ml;530 pg/ml;540 pg/ml;550 pg/ml;560 pg/ml;570 pg/ml;580 pg/ml;590 pg/ml;600 pg/ml;610 pg/ml;620 pg/ml;630 pg/ml;640 pg/ml;650 pg/ml;660 pg/ml;670 pg/ml;680 pg/ml;690 pg/ml;700 pg/ml;710 pg/ml;720 pg/ml;730 pg/ml;740 pg/ml;750 pg/ml;760 pg/ml;770 pg/ml;780 pg/ml;790 pg/ml;或約 800 pg/ml;例如介於約 15 和約 800 pg/ml 之間;介於約 20 和約 800 pg/ml 之間;介於約 25 和約 800 pg/ml 之間;介於約 30 和約 800 pg/ml 之間;介於約 35 和約 800 pg/ml 之間;介於約 40 和約 800 pg/ml 之間;介於約 45 和約 800 pg/ml 之間;介於約 50 和約 800 pg/ml 之間;介於約 55 和約 800 pg/ml 之間;介於約 60 和約 800 pg/ml 之間;介於約 65 和約 800 pg/ml 之間;介

於約 70 和約 800 pg/ml 之間；介於約 75 和約 800 pg/ml 之間；介於約 80 和約 800 pg/ml 之間；介於約 85 和約 800 pg/ml 之間；介於約 90 和約 800 pg/ml 之間；介於約 95 和約 800 pg/ml 之間；介於約 100 和約 800 pg/ml 之間；介於約 105 和約 800 pg/ml 之間；介於約 25 和約 750 pg/ml 之間；介於約 30 和約 750 pg/ml 之間；介於約 40 和約 750 pg/ml 之間；介於約 45 和約 750 pg/ml 之間；介於約 50 和約 750 pg/ml 之間；介於約 55 和約 750 pg/ml 之間；介於約 60 和約 750 pg/ml 之間；介於約 65 和約 750 pg/ml 之間；介於約 70 和約 750 pg/ml 之間；介於約 75 和約 750 pg/ml 之間；介於約 80 和約 750 pg/ml 之間；介於約 85 和約 750 pg/ml 之間；介於約 90 和約 750 pg/ml 之間；介於約 95 和約 750 pg/ml 之間；介於約 100 和約 750 pg/ml 之間；介於約 105 和約 750 pg/ml 之間；介於約 25 和約 700 pg/ml 之間；介於約 30 和約 700 pg/ml 之間；介於約 40 和約 700 pg/ml 之間；介於約 45 和約 700 pg/ml 之間；介於約 50 和約 700 pg/ml 之間；介於約 55 和約 700 pg/ml 之間；介於約 60 和約 700 pg/ml 之間；介於約 65 和約 700 pg/ml 之間；介於約 70 和約 700 pg/ml 之間；介於約 75 和約 700 pg/ml 之間；介於約 80 和約 700 pg/ml 之間；介於約 85 和約 700 pg/ml 之間；介於約 90 和約 700 pg/ml 之間；介於約 95 和約 700 pg/ml 之間；介於約 100 和約 700 pg/ml；或介於約 105 和約 700 pg/ml 之間的個體。在一具體實例中，具有高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)之個體為具有類風濕性關節炎(或 RA 和糖尿病)及 IL-6 量(例如血清量)大於約 35 pg/ml，例如約 35 pg/ml 至約 800 pg/ml 之個體。介於上述範圍和數值中間的範圍和數值亦涵蓋為本發明之部分。

【0096】 在另外的具體實例中，具有高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)之個體為具有類風濕性關節炎(或 RA 和糖尿病)及 C-反應蛋白(CRP)量(例如血清量)大於約 20 mg/L，例如約 mg/L；25 mg/L；30 mg/L；35 mg/L；40 mg/L；45 mg/L；50 mg/L；55 mg/L；60 mg/L；65 mg/L；70 mg/L；75 mg/L；80 mg/L；85 mg/L；90 mg/L；95 mg/L；100 mg/L；105 mg/L；110 mg/L；120 mg/L；130 mg/L；140 mg/L；150 mg/L；160 mg/L；170 mg/L；180 mg/L；190 mg/L；200 mg/L；210 mg/L；220 mg/L；230 mg/L；240 mg/L；250 mg/L；260 mg/L；270 mg/L；280 mg/L；290 mg/L；300 mg/L；310 mg/L；320 mg/L；330 mg/L；340 mg/L；350 mg/L；360 mg/L；370 mg/L；380 mg/L；390 mg/L；

或約 400 pg/ml；例如介於約 15 和約 400 mg/L 之間；介於約 20 和約 400 mg/L 之間；介於約 25 和約 400 mg/L 之間；介於約 30 和約 400 mg/L 之間；介於約 35 和約 400 mg/L 之間；介於約 40 和約 400 mg/L 之間；介於約 45 和約 400 mg/L 之間；介於約 50 和約 400 mg/L 之間；介於約 55 和約 400 mg/L 之間；介於約 60 和約 400 mg/L 之間；介於約 65 和約 400 mg/L 之間；介於約 70 和約 400 mg/L 之間；介於約 75 和約 400 mg/L 之間；介於約 80 和約 400 mg/L 之間；介於約 85 和約 400 mg/L 之間；介於約 90 和約 400 mg/L 之間；介於約 95 和約 400 mg/L 之間；介於約 100 和約 400 mg/L 之間；介於約 105 和約 400 mg/L 之間；介於約 20 和約 350 mg/L 之間；介於約 25 和約 350 mg/L 之間；介於約 30 和約 350 mg/L 之間；介於約 40 和約 350 mg/L 之間；介於約 45 和約 350 mg/L 之間；介於約 50 和約 350 mg/L 之間；介於約 55 和約 350 mg/L 之間；介於約 60 和約 350 mg/L 之間；介於約 65 和約 350 mg/L 之間；介於約 70 和約 350 mg/L 之間；介於約 75 和約 350 mg/L 之間；介於約 80 和約 350 mg/L 之間；介於約 85 和約 350 mg/L 之間；介於約 90 和約 350 mg/L 之間；介於約 95 和約 350 mg/L 之間；介於約 100 和約 350 mg/L 之間；介於約 105 和約 350 mg/L 之間；介於約 20 和約 300 mg/L 之間；介於約 25 和約 300 mg/L 之間；介於約 30 和約 300 mg/L 之間；介於約 40 和約 300 mg/L 之間；介於約 45 和約 300 mg/L 之間；介於約 50 和約 300 mg/L 之間；介於約 55 和約 300 mg/L 之間；介於約 60 和約 300 mg/L 之間；介於約 65 和約 300 mg/L 之間；介於約 70 和約 300 mg/L 之間；介於約 75 和約 300 mg/L 之間；介於約 80 和約 300 mg/L 之間；介於約 85 和約 300 mg/L 之間；介於約 90 和約 300 mg/L 之間；介於約 95 和約 300 mg/L 之間；介於約 100 和約 300 mg/L；或介於約之間 105 和約 300 mg/L 的個體。介於上述範圍和數值中間的範圍和數值亦涵蓋為本發明之部分。

【0097】 不具有高介白素 6 類風濕性關節炎或高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)的個體(例如屬於第二類 RA 疾病嚴重度的個體，例如具有「中等量 IL-6」(或「中量 IL-6」)或「低量 IL-6」的個體)，在一具體實例中，為一患有 RA 之個體，且其 IL-6 量對於施予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)，相較於施予阿達木單抗、阿達木單抗以外的 TNFα 抑制劑(例如依那西普或英夫利昔單抗)或 MTX，達到臨床上有

意義反應的機率較低；及/或其對於施予人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)和施予 MTX，相較於施予 MTX 和安慰劑達到臨床上有意義反應的機率較低。

【0098】 在另外的具體實例中，不具有高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)的個體(例如屬於第二類 RA 疾病嚴重度的個體，例如具有「中等量 IL-6」(或「中量 IL-6」)或「低量 IL-6」的個體)為患有類風濕性關節炎(或 RA 和糖尿病) 的個體，且其 IL-6 量低於約正常值上限的 1.5 倍(1.5xULN)；低於約 1.75xULN；低於約 2xULN；低於約 2.25ULN；低於約 2.5ULN；低於約 2.75ULN；低於約 2.80ULN；低於約 2.85ULN；低於約 2.90ULN；低於約 2.95ULN；或低於約 3xULN 的個體。在一具體實例中，不具有高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)的個體為具有類風濕性關節炎和 IL-6 量低於約正常值上限的 3 倍(3xULN)；例如介於約 1xULN 和約 3xULN 之間。介於上述範圍和數值中間的範圍和數值亦涵蓋為本發明之部分。

【0099】 又在另外的具體實例中，不具有高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)的個體(例如屬於第二類 RA 疾病嚴重度的個體，例如具有「中等量 IL-6」(或「中量 IL-6」)或「低量 IL-6」的個體)為一具有類風濕性關節炎(或 RA 和糖尿病) 的個體，且其 IL-6 量低於約 35 pg/ml，例如約 35 pg/ml、30 pg/ml、25 pg/ml、20 pg/ml、15 pg/ml、10 pg/ml、5 pg/ml、1 pg/ml，例如介於約 1 和 35 pg/ml 之間、介於約 1 和 30 pg/ml 之間、介於約 1 和 25 pg/ml 之間、介於約 1 和 20 pg/ml 之間、介於約 1 和 15 pg/ml 之間、介於約 1 和 10 pg/ml 之間；或介於約 1 和 5 pg/ml 之間。在一具體實例中，不具有高 IL-6RA(或「高 IL-6RA 和糖尿病」)的個體為一具有類風濕性關節炎(或 RA 和糖尿病) 的個體，且其 IL-6 量低於約 35 pg/ml，例如介於約 1 和 35 pg/ml 之間。介於上述範圍和數值中間的範圍和數值亦涵蓋為本發明之部分。

【0100】 「介白素 6」或「IL-6」為一由 T 細胞和巨噬細胞所分泌之大家熟知的細胞激素，其係經由一配體-結合 IL-6Rα 鏈(CD126)和訊號-轉導組份 gp130(亦稱為 CD130)所組成的細胞表面第 I 型細胞激素受體複合物傳遞訊號。CD130 為數種細胞激素，包括白血病抑制因子(LIF)、睫狀神經營養因子、抑瘤素 M(oncostatin M)、IL-11 和心營養素-1(cardiotrophin-1)的共同訊號傳導子，且幾乎廣泛地表現在大部分的組織。當 IL-6 與其受體作用，

其觸發 gp130 和 IL-6R 蛋白形成一複合物，因而活化了受體。這些複合物將 gp130 的胞內區聚在一起，經由特定的轉錄因子、Janus 激酶(JAK)及訊號轉導子和轉錄活化子(STAT)啟動訊號轉導級聯。

【0101】 用於從一個體得來的樣本中測定 IL-6 量的方法已為本項技術之一般技術者所熟知，且係包括市售的核酸和蛋白基準分析。用於測定 IL-6 量之示例的市售蛋白基準分析包括，例如，Quantikine IL-6 Immunoassay (R&D Systems Inc, Minneapolis, Minnesota, USA)；Human IL-6 ELISA Kit (Thermo Fisher/Abcam/Biocompare/Cisbio/GE Healthcare)；IL-6 (human) AlphaLISA Detection Kit (PerkinElmer)；Bio-Plex Pro Human Cytokine IL-6 Assay (BIO-RAD)；MSD - IL-6 Ultra Sensitive Assay (Meso Scale Discovery)；ULX – IL-6 Ultrasensitive Singleplex Bead Kit (Invitrogen)；和 iLite® IL-6 Assay Ready Cells (Euro Diagnostica)。

【0102】 如文中所用，術語「病患」或「個體」係指人類或非人類動物，例如獸醫病患。術語「非人類動物」包括所有的脊椎動物，例如哺乳動物和非哺乳動物，例如非人類靈長類、小鼠、兔、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲類和爬蟲類。在一具體實例中，該個體為人類，例如小兒和成人。

【0103】 術語「樣本」如文中所用係指收集由一個體分離出的類似細胞或組織，以及存在一個體內的組織、細胞和體液。術語「樣本」包括來自一個體的任何體液(例如血液、淋巴液、婦科液(gynecological fluids)、囊液、尿液、眼液和藉由支氣管肺泡灌洗及/或腹膜沖洗所收集的體液)或細胞。在一具體實例中，組織或細胞係由該個體中移出。在另外的具體實例中，組織或細胞係存在該個體中。其他的個體樣本包括眼淚、血清、腦脊液、糞便、痰和細胞萃取物。在一具體實例中，該樣本為血液樣本。在另外的具體實例中，該樣本為血清樣本。在一具體實例中，該生物樣本係含有來自受試個體的蛋白分子。在另外的具體實例中，該生物樣本可含有來自受試個體的 mRNA 分子或來自受試個體的基因體 DNA 分子。

【0104】 如文中所用，術語「28 處關節之疾病活動度評分」或「DAS28」為知名的用於患有 RA 個體之疾病活動度測量方法。DAS28 為一組合性結果測量方法，其一般係評估手、腕、肘、肩和膝蓋有多少關節為腫脹及/或

觸痛；血液中的紅血球沉降率(ESR)或C反應蛋白(CRP)量係測量發炎程度；病患的視覺類比評分(一簡單量表)係評估其在當日從 0 分(非常好)至 10 分(非常壞)的感覺。當 DAS28 評分包括 CRP 量時，該評分係稱為「DAS28-CRP 評分」。當 DAS28 評分包括 ESR 數值時，該評分係稱為「DAS28-ESR 評分」。本項技術之一般技術者可使用下列方程式容易地評估及計算 DAS28 組合性評分：

DAS28 = 0.56* √(TJC28) + 0.28*√(SJC28) + 0.70*ln(ESR) + 0.014*GH

TJC28：觸痛 28 關節數(肩、肘、腕、MCP，PIP 包括拇指 IP、膝蓋)

SJC28：腫脹的 28 關節數(肩、肘、腕、MCP，PIP 包括拇指 IP、膝蓋)

ESR：紅血球沉降率(mm/h)；C-反應蛋白(CRP)可用作 ESR 的替代項

GH：病患的整體健康評估：VAS 1–10 cm (10 = 最大活動度)

(參見，例如 Aletaha D, Smolen J. *Clin Exp Rheumatol* (2005) 23(Suppl 39)：S100–S108，其全文內容係以引用的方式明確地併入本文中)。

【0105】 將此等結果組合，產生與疾病活動度之程度相關的 DAS28 評分：

DAS28-CRP < 2.6：疾病緩解

DAS28-CRP 2.6 – 3.2：低疾病活動度

DAS28-CRP 3.2 – 5.1：中度疾病活動度

DAS28-CRP >5.1：高疾病活動度

【0106】 如中所用，術語「臨床疾病活動度指數」或「CDAI」係指知名的用於患有 RA 個體中之疾病活動度測量方法。CDAI 為一組合性評分且本項技術之一般技術者可使用下列方程式容易地評估及計算出：

CDAI = SJC(28) + TJC(28) + PGA + EGA

SJC(28)：腫脹的 28 關節數(肩、肘、腕、MCP，PIP 包括拇指 IP、膝蓋)

TJC(28)：觸痛的 28 關節數(肩、肘、腕、MCP，PIP 包括拇指 IP、膝蓋)

PGA：病患的整體疾病活動度(1 至 10 等級之病患自我評估整體 RA 疾病活動度，其中 10 為最大活動度)

EGA：考評者之整體疾病活動度(1 至 10 等級表之考評者評估整體 RA 疾病活動度，其中 10 為最大活動度)。

【0107】 將此等結果組合，產生與疾病活動度之程度相關的 CDAI：

緩解	CDAI ≤ 2.8
低疾病活動度	CDAI > 2.8 及≤ 10
中等疾病活動度	CDAI > 10 及≤ 22
高疾病活動度	CDAI > 22

【0108】 如文所用，術語「ACR70 響應」係指以美國風濕病學院標準為基準，觸痛和腫脹的關節數目有至少 70%改善，及在下列至少 3 項中有 70%改善之知名的測量方法：病患的整體疾病狀態評估；病患的疼痛評估；病患的功能評估-使用史丹佛健康評估問卷測量—醫師的整體疾病狀態評估；血清 C-反應蛋白量。

【0109】 如文所用，術語「FACIT 疲勞量表」亦稱為「慢性疾病治療的功能評估–疲勞(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)」。「FACIT-F」諸如此類，係指一著名的測量方法，其為以管理慢性疾病為目標之收集健康相關生活品質(HRQOL)問卷的部分。FACIT-F 量表範圍係從 0-52。評分越高，生活品質越好；評分低於 30 分係表示嚴重疲勞。

【0110】 如文所用，術語「SF-36」、「簡短版-36」諸如此類，係指知名的 36 項病患報告的病患健康調查。SF-36 係由 8 個量級評分所組成，為在其各自部分之問題的加權總和。在假設各問題帶有相等的權重下，各量級係直接轉換成 0 至 100 級。評分越低，越失能或生活品質越低。評分越高，失能性越低或生活品質越高，例如零分的評分係等同最大失能而 100 分的得分等同無失能。此 8 個部分為身體功能(PF)、身體疼痛(BP)、由於身體健康問題所導致的角色限制(RP)，由於個人或情緒問題所導致的角色限制(RE)、總體心理健康(MH)、社會功能(SF)、能量/疲勞(VIT)或活力及總體健康感(GH)。情緒安適及活力可分別與總體心理健康和能量/疲勞交換使用。

【0111】 SF-36 係測量二種不同的概念：生理構面，以生理構面總測量代表(PCS；「SF-36 PCS」)，以及心理構面，以心理構面總測量代表(MCS「SF-36 MCS」)。

【0112】 如文所用，術語「疼痛視覺類比評分」或「疼痛 VAS」評分係指知名的單面向疼痛強度之測量。其係以自身提報的症狀測量為基礎，

以單一手寫標記位於長度 10-cm 直線上的一個點來記錄，而該直線係代表介於量表二端之間的連接—量表的左端(0 cm)為「無疼痛」而量表的右端(10 cm)為「最痛」。以厘米紀錄從量表的起始點(左端)開始至病患標記處 10 個測量值並解釋為其疼痛。評分越高表示痛苦強度越大。

【0113】 如文所用，術語「睡眠視覺類比評分」或「睡眠 VAS」評分係指知名的單面向睡眠測量。其係以自身提報的症狀測量為基礎，以單一手寫標記位於長度 10-cm 直線上的一個點來記錄，而該直線係代表介於量表二端之間的連接—量表的左端(0 cm)為「睡眠良好」而量表的右端(10 cm)為「睡眠差」。以厘米紀錄從量表的起始點(左端)開始至病患標記處 10 個測量值。評分越高表示睡眠越差。

【0114】 「第 2 型糖尿病」文中亦稱為「糖尿病」其特徵為周邊胰島素阻抗和胰臟 β 細胞胰島素分泌不足之組合。

【0115】 若一個體係具有約 126 mg/dL (約 7.0 mmol/L)或更高之空腹血糖(FPG)量；在 75-g 口服葡萄糖耐受試驗(OGTT)期間，約 200 mg/dL (約 11.1 mmol/L)或更高之 2-小時血糖(PG)量；在一具有高血糖症徵狀或高血糖症危機之個體中約 200 mg/dL(約 11.1 mmol/L)或更高之隨機血糖；及/或約 6.5%或更高之糖化血色素 A1c (HbA1c)數值，則該「個體係患有糖尿病」。

【0116】 術語「改善疾病抗風濕藥物」或「DMARD」係指以其在類風濕性關節炎的用途來定義，例如用於減緩疾病惡化之其他化學上不相關藥物的類群。

【0117】 在一具體實例中，DMARD 為一「習知的合成型 DMARD」(「csDMARD」)。示例的 csDMARD 包括甲胺喋呤(MTX)、羥氯喹(hydroxychloroquine)、來氟米特和柳氮磺胺吡啶。

【0118】 在一具體實例中，DMARD 為一「生物性 DMARD」(「bDMARD」)。在一具體實例中，bDMARD 為一腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑。TNF 抑制劑之非限定實例包括，例如阿達木單抗、培化舍珠單抗、依那西普、戈利木單抗和英夫利昔單抗，以及任何前述之生物相似藥。

【0119】 在一具體實例中，該 bDMARD 為一 T-細胞共同刺激阻斷劑，例如 T-淋巴細胞相關抗原 4(CTLA-4)融合蛋白，例如阿巴西普(abatacept)，或其生物相似藥；或抗-CTLA-4 抗體或其抗原結合部分，或其生物相似藥。

【0120】 在另外的具體實例中，該 bDMARD 為 B 細胞刪除劑，例如抗-CD20 抗體或其抗原結合部分，例如利妥昔單抗(rituximab) 或其生物相似藥。

【0121】 又在另外的具體實例中，該 bDMARD 為一 IL-6 抑制劑，例如抗-IL-6 受體抗體或其抗原結合部分，例如托珠單抗或其生物相似藥；或抗-IL-6 抗體或其抗原結合部分，例如克拉紮珠單抗(以前為 ALD518 和 BMS-945429)，或 sirukumab(以前為 CNTO-136)或其生物相似藥。

【0122】 在另外的具體實例中，該 bDMARD 為一 IL-1 受體拮抗劑(IL1ra)，例如阿那白滯素(anakinra)。

【0123】 在一具體實例中，該 DMARD 為一「靶向合成型 DMARD」(「targeted synthetic DMARD，tsDMARD」)，例如 Janus 激酶(Jak)抑制劑，例如托法替尼和巴瑞替尼。

【0124】 本項技術之一般技術者可容易評估關節損傷抑制及/或惡化。例如，在一具體實例中，可使用修訂版 van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)來表示關節損傷(亦稱為結構損傷)的程度。mTSS 方法，為類風濕性關節炎領域之標準，其係將 44 處關節的骨頭侵蝕的程度和 42 處關節之關節間隙狹窄量化。在一時間點的 van der Heijde mTSS 為侵蝕評分和關節間隙狹窄評分之二者的得分總和，最高得分為 448。

【0125】 典型地，在一個體中結構損傷的惡化係藉由修訂版 van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)與基線(BL)相比的變化來測量。根據本文，基線(BL)係定義為在以抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分給藥之前，該個體所得到的評分。與基線相比的變化係定義為該個體在基線所得到的評分與該個體在投予抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分後所得到的評分之間所存在差異，典型地係在治療 24 或 52 週後測量。藉由比較在基線時及以抗-IL-6R 抗體或其抗原結合治療後，典型地在 24 週或 52 週的 mTSS，可能測量出該個體中結構損傷的惡化。

【0126】 如文中所用，術語「生物類似藥」(相對於核准的參照產品/生物性藥品，例如治療性蛋白，例如抗體或其抗原結合部分)係指參照產品相類似之生物產物，其係基於衍生自下述之資料：(a)分析研究顯示，儘管在臨床上非活性組份有小差異，該生物產品係高度近似於該參照產品；(b)

動物研究(包括毒性評估)；及/或(c)有一或多個臨床研究(包括致免疫性和藥物代謝動力學或藥效學)，足以顯示其在該參照產品所許可及希望使用且該生物產品所請求許可的一或多個適當使用條件下之安全性、純度和療效。在一具體實例中，生物類似藥和參照產品係利用相同的一或多項作用機制，用於建議標籤中開立處方、推薦或建議之一或多個使用症狀，但僅止於該參照產物已知的一或多項作用機制之情況。在一具體實例中，該生物產品之建議標籤中開立處方、推薦或建議的一或多個使用症狀就參照產品而言之前已經核准。在一具體實例中，生物類似藥的給藥路徑、劑型及/或療效係與參照產品相同。在一具體實例中，此製造、處理、包裝或保存該生物類似藥的設施係符合設計用來確認該生物類似藥持續為安全、純淨和有效的標準。該參照產品可能在至少美國、歐洲或日本其中一處已核准。

II. 本發明之方法

【0127】 本文係提供用於治療患有類風濕性關節炎之個體，例如患有高 IL-6RA 之個體的治療性方法。在某些具體實例中，該患有高 IL6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0128】 在一方面，本文係提供一用於治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體的方法。該方法包括從該個體所得來的樣本中測定介白素 6(IL-6)的量，及若該個體樣本中的 IL-6 量經測定為高 IL-6 量，則投予該個體一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有 RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有 RA 的個體不具有糖尿病。

【0129】 在另外方面，本文係提供一用於治療患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體的方法。該方法包括選擇一患有高 IL-6RA 之個體，及投予該個體一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0130】 在一方面，本文係提供一用於治療先前鑑定出患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體的方法。該方法包括對該個體投予

一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0131】 本文亦提供一用於在患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體中達到 28 處關節之疾病活動度評分(DAS28)緩解的方法。該方法包括對該個體投予一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0132】 在另外方面，本文係提供一用於在患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體中達到臨床疾病活動度指數(CDAI)緩解的方法。該方法包括對該個體投予一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0133】 又在另外方面，本文係提供一用於在患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體中達到 ACR70 響應的方法。該方法包括對該個體投予一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0134】 在一方面，本文係提供以人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體的方法。該方法係包括選擇一患有高介白素 6 (IL-6)量之個體，及投予該個體一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有 RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有 RA 的個體不具有糖尿病。

【0135】 在另外方面，本文係提供一用於一個體中抑制關節損傷的方法。該方法包括選擇一患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之初次治療的個體，及投予該個體一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，做為單一療法，藉此抑制該個體中的關節

損傷。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0136】 在一方面，本文係提供一用於一個體中防止因為對治療不耐受或反應不足所引起的進一步關節損傷的方法。該方法包括選擇一患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體，及投予該個體一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此防止該個體之進一步關節損傷。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0137】 在另外方面，本文係提供一用於治療一個體的方法。該等方法包括測定一疑似患有類風濕性關節炎(RA)之個體是否患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)，及投予該個體一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該具有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0138】 又在另外的具體實例中，本文係提供一用於治療患有類風濕性關節炎(RA)且不耐受甲胺喋呤之個體的方法。該等方法包括測定該個體是否具有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)，及投予該個體一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0139】 本文亦提供一用於治療患有類風濕性關節炎(RA)且對甲胺喋呤反應不足之個體的方法。該等方法包括測定該個體是否具有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)，及投予該個體一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0140】 在一方面，本文係提供一用於治療患有類風濕性關節炎之個體的方法。該方法包括測定該個體樣本中的 IL-6 量以便於測定該個體係屬於第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度或第 2 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度；若該個體係與第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度相關則分派一

療法與予該個體，其中該療法為投予一治療上有效量的人類 IL-6R 抗體或其抗原結合部分；及投予該個體一治療上有效量的人類 IL-6R 抗體或其抗原結合部分，藉此治療該患有類風濕性關節炎的個體。在一具體實例中，該患有 RA 的個體亦患有糖尿病。在一具體實例中，該患有 RA 的個體不具有糖尿病。

【0141】 在另外方面，本文係提供一用於治療患有類風濕性關節炎之個體的方法。該方法包括測定該等個體樣本中的 IL-6 量以便於測定各個體係屬於第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度或第 2 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度；分派一療法與予第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度的個體，其中該療法為投予一治療上有效量的人類 IL-6R 抗體或其抗原結合部分；及投予該等第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度的個體一治療上有效量的人類 IL-6R 抗體或其抗原結合部分，藉此治療該等患有類風濕性關節炎的個體。在一具體實例中，該患有 RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有 RA 的個體不具有糖尿病。

【0142】 在一具體實例中，第 1 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度相當於高量的 IL-6。

【0143】 在一具體實例中，第 2 類的類風濕性關節炎疾病嚴重度相當於中量的 IL-6 及/或低量的 IL-6。

【0144】 在另外方面，本發明係提供用於一患有類風濕性關節炎的個體中防止因為不耐受先前 DMARD 治療或反應不足所造成的進一步關節損傷之方法。該方法包括選擇一患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體，及投予該個體一治療上有效量的人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此防止在該個體中防止進一步關節損傷。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體亦具有糖尿病。在一具體實例中，該患有高 IL-6RA 的個體不具有糖尿病。

【0145】 能從本文受惠的個體包括疑似患有 RA(或 RA 和糖尿病)的個體；先前經診斷患有 RA(或 RA 和糖尿病)的個體，包括未受治療的個體，先前給予一或多種用於治療 RA 之治療劑的個體，包括 DMARD 反應不足(DMARD-IR)的個體(包括 DMARD 無反應者)、不耐受 DMARD 的個體、

TNF 抑制劑反應不足的個體(包括 TNF 抑制劑無反應者)和不耐受 TNF 抑制劑的個體。

【0146】 在某些具體實例中，該個體係經 DMARD 治療至少 3 個月且對 DMARD 反應不足。

【0147】 如文中所用，「不耐受 DMARD 的個體」為患有 RA 的個體且經 DMARD 治療，發生腹痛、噁心、嘔吐和行為症狀，其係在治療後、之前(預期的)，及/或在思及 DMARD(聯想上)時發生。此等個體可能對 csDMARD 不耐受(例如，甲胺喋呤，「不耐受甲胺喋呤的個體」或「MTX-不耐受個體」)或可能對 bDMARD 不耐受，例如 TNF-抑制劑，例如 TNF 抑制劑，例如依那西普、英夫利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗或培化舍珠單抗(例如 TNF-抑制劑不耐受的個體)。「DMARD-不耐受個體」亦可能包括無法耐受高於特定劑量的 DMARD。例如，「DMARD-不耐受個體」可能為無法耐受高於 25 mg/週之劑量的 DMARD，例如 MTX。在某些具體實例中，「DMARD-不耐受個體」為無法耐受 20 mg/週之劑量的 DMARD，例如 MTX 的個體。對於 DMARD，例如 MTX 之耐受性上限，可能低於 25 mg/週，例如 20 mg/週、15 mg/週或 10 mg/週。

【0148】 在一具體實例中，DMARD-不耐受個體係藉由填寫「甲胺喋呤不耐受性嚴重度評分(「MISS」)問卷」來鑑定(Bulatovic, *et al.* (2011) *Arthritis Rheum*. 15：2007–2013)。MISS 係由四個範疇所組成：腹痛、噁心、嘔吐和行為症狀，DMARD 例如 MTX 給藥後評估症狀，預期的(DMARD，例如 MTX 之前)和聯想的症狀(當思及 DMARD，例如 MTX 時)。行為症狀範疇包括躁動、易怒和拒絕 DMARD，例如 MTX，其係發生在對 DMARD 的反應上，例如 MTX-引起的胃腸症狀和其預期時。一個體應在各項目上評分，0 分(無症狀)，1 分(輕微症狀)，2 分(中度症狀)或 3 分(嚴重症狀)。DMARD-不耐受個體，例如 MTX-不耐受個體為具有一 MISS 評分≥6 之個體，包括至少一預期、聯想或行為症狀。

【0149】 如文中所用，「DMARD-反應不足的個體」(例如「甲胺喋呤-反應不足的個體」「MTX-反應不足的個體」(「MTXIR」)或「TNF-抑制劑反應不足的個體」)為患有 RA 及以 DMARD 治療的個體其在治療後仍呈現出具有「活動性疾病」。當病患展現 68 處關節中至少 8 處觸痛關節及

66關節中至少6處腫脹關節，及高敏感性C-反應蛋白(hs-CRP) >8 mg/L (>0.8 mg/dL)或紅血球沉降率(ESR) ≥28 mm/小時及使用 ESR 之 28 關節疾病活動度評分(DAS28-ESR)>5.1 時，則其係呈現具有活動性疾病。

【0150】 例如「DMARD-反應不足的個體」可能已接受以約 10 至 25 mg/週劑量(或如果劑量範圍不同，則依照所在標示要求)的 DMARD，例如 csDMARD 連續治療至少 12 週及以穩定劑量的 MTX 治療最少 8 週且仍呈現如下所定義之中度至嚴重活動性 RA：(i)68 處關節中至少 8 處觸痛關節及 66 關節中至少 6 處腫脹關節，及(ii) 高敏感性 C-反應蛋白(hs-CRP) >8 mg/L (>0.8 mg/dL)或紅血球沉降率(ESR)≥28 mm/小時。

【0151】 在另外的實例中，「DMARD-反應不足的個體」可能在例如慢性病貧血、發燒、憂鬱、疲勞、類風濕性結節、血管炎、神經病變、鞏膜炎、心包炎、費爾蒂症候群(Felty's syndrome)及/或關節破壞上並無改善，在 ACR20、ACR50 及/或 ACR70 上可察覺的改善，或 DAS28 評分上可察覺的改善。

【0152】 在另一實例中，「DMARD-反應不足的個體」可能已接受連續的 DMARD，例如 bDMARD，例如 TNF-抑制劑，例如阿達木單抗治療至少 3 個月且仍呈現如下所定義之中度至嚴重活動性 RA：(i)68 處關節中至少 8 處觸痛關節及 66 關節中至少 6 處腫脹關節，及(ii)高敏感性 C-反應蛋白(hs-CRP)。

【0153】 根據本文之方法，對一個體所投予的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之量，一般而言為一治療上有效量。

【0154】 如文中所用，詞語「治療上有效量」係指抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之量，在一個體中抑制、防止、減少或延緩 RA 惡化，或造成一或多個症狀或如文中所述的類風濕性關節炎之指標可察覺的改善，例如或其係造成與潛在的發病機制下引起類風濕性關節炎之症狀或徵狀相關的生物效應(例如特定的生物標記之量下降)。例如，一造成任何下列徵狀或症狀改善之抗-hlL6R 抗體的劑量，係視為一「治療上有效量」：慢性病貧血、發燒、憂鬱、疲勞、類風濕性結節、血管炎、神經病變、鞏膜炎、心包炎、費爾蒂症候群及/或關節破壞。可察覺的改善亦可使用臨床測量或病患報告結果(PRO)偵測出。例如可察覺的改善可使用臨床測量，諸如，例

如美國風濕病學院(ACR)類風濕性關節炎分類標準偵測出。例如與基線相比20%(ACR20)、50%(ACR50)或70%(ACR70)改善可用來顯示可察覺的改善。疾病活動度評分(DAS28)可用來顯示可察覺的改善。此外，可使用 PRO，諸如，例如 VAS 評分的進步來顯示可察覺的改善。

【0155】 生理功能及/或心理功能的改善可以健康評估問卷失能指數(HAQ-DI)、簡短版-36(SF-36)、SF-36 生理構面總測量(PCS)、SF-36、心理健康構面總測量(MCS)、FACIT 疲勞、晨僵 VAS、疼痛 VAS、或睡眠 VAS 或其任何組合，藉由與基線(BL)相比來評估。

【0156】 抑制結構損傷的惡化可以修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)藉由與基線(BL)相比來評估。

【0157】 抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之治療上有效量可從約 0.05 mg 至約 600 mg，例如 about 0.05 mg，約 0.1 mg，約 1.0 mg，約 1.5 mg，約 2.0 mg，約 10 mg，約 20 mg，約 30 mg，約 40 mg，約 50 mg，約 60 mg，約 70 mg，約 80 mg，約 90 mg，約 100 mg，約 110 mg，約 120 mg，約 130 mg，約 140 mg，約 150 mg，約 160 mg，約 170 mg，約 180 mg，約 190 mg，約 200 mg，約 210 mg，約 220 mg，約 230 mg，約 240 mg，約 250 mg，約 260 mg，約 270 mg，約 280 mg，約 290 mg，約 300 mg，約 310 mg，約 320 mg，約 330 mg，約 340 mg，約 350 mg，約 360 mg，約 370 mg，約 380 mg，約 390 mg，約 400 mg，約 410 mg，約 420 mg，約 430 mg，約 440 mg，約 450 mg，約 460 mg，約 470 mg，約 480 mg，約 490 mg，約 500 mg，約 510 mg，約 520 mg，約 530 mg，約 540 mg，約 550 mg，約 560 mg，約 570 mg，約 580 mg，約 590 mg 或約 600 mg 的抗-IL-6R 抗體。在特定的具體實例中，係投予一個體 75 mg、150 mg、200 mg 或 300 mg 的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分。在其他的具體實例中，係投予一個體每週介於約 50 和 150 mg 之間或每 2 週一次(q2w)介於約 100 和 200 mg 之間的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab。

【0158】 包含在個別劑量內的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之量可以每公斤體重的抗體毫克數來表示(亦即 mg/kg)。例如，一抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分可以約 0.0001 至約 10 mg/每 kg 病患體重之劑量投予病患。

【0159】 在本發明之某些具體實例中，該等方法係包括投予該個體一或多種額外的治療劑與一抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 之組合。如文中所用，詞語「與...組合」係指該另外的治療劑係在抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab，或包括抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 之醫藥組成物之前、之後或與其同時給藥。

【0160】 例如，當在抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之前給藥，則該另外的治療劑可在抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分給藥之前約 72 小時，約 60 小時，約 48 小時，約 36 小時，約 24 小時，約 12 小時，約 10 小時，約 8 小時，約 6 小時，約 4 小時，約 2 小時，約 1 小時，約 30 分鐘，約 15 分鐘或約 10 分鐘投予。當在抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之後給藥，則該另外的治療劑可在抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分給藥之後約 10 分鐘，約 15 分鐘，約 30 分鐘，約 1 小時，約 2 小時，約 4 小時，約 6 小時，約 8 小時，約 10 小時，約 12 小時，約 24 小時，約 36 小時，約 48 小時，約 60 小時或約 72 小時投予。與抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分「同時」給藥係指該另外的治療劑係以分開的劑型於抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分給藥的 5 分鐘內(之前、之後或同時)投予該個體，或以一包括另外的治療劑和抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分二者之單一組合劑量調配物投予該個體。

【0161】 可與抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分(例如 sarilumab)組合給藥的另外治療劑之實例，在本發明方法之施行上係包括但不限於，NSAID、DMARD、TNFα 拮抗劑、T-細胞阻斷劑、CD-20 拮抗劑(例如抗-CD-20 抗體)、IL-1 拮抗劑、JAK 拮抗劑、IL-17 拮抗劑和任何其他用於人類個體中治療、防止或改善類風濕性關節炎之已知化合物。可與抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分組合給藥的額外治療劑之特定但非限定之實例，在本發明方法之內容中係包括，但不限於甲胺喋呤、柳氮磺胺吡啶、羥氯喹、來氟米特、依那西普、英夫利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗、列洛西普(rilonacept)、阿那白滯素、阿巴西普、培化舍珠單抗和利妥昔單抗。在本發明方法中，額外的治療劑可同時或先後與抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分，例如 sarilumab 一起給藥。例如，就同時給藥而言，可配製含有抗-IL-6R 抗體和至少一種另外的治療劑二者之醫藥調配物。與抗-IL-6R 抗體或其抗原結合

部分組合給藥的另外治療劑之劑量，在發明方法之施行中可使用本項技術中已知及容易取得的習用方法容易地測定。

【0162】 本文係包括包含以約 1 週 4 次、1 週 2 次、1 週 1 次、每 2 週 1 次、每 3 週 1 次、每 4 週 1 次、每 5 週 1 次、每 6 週 1 次、每 8 週 1 次、每 12 週 1 次 2 的給藥頻率，或較低的頻率(只要達到治療反應即可)對一個體投予一含有抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之醫藥組成物的方法。在有關包括抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之醫藥組成物給藥的特定具體實例中，可使用 1 週給劑 1 次約 75 mg、150 mg、200 mg 或 300 mg 的量。

【0163】 根據本文之特定具體實例，多劑量的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分可在一設定期間內投予一個體。根據本文此方面的方法其係包括對一個體依序投予多劑量的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分。如文中所用，「依序給藥」係指各劑的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分係在不同的時間點投予一個體，例如以預定的時間區間(例如小時、天、週或月)隔開的不同天。本文係包括包含對該病患投予一單一起始劑量之抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分，接著繼續投予一或多個第二劑量之抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分，及視需要接著投予一或多個第三劑量之抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分的方法。

【0164】 術語「起始劑量」、「第二劑量」和「第三劑量」係指抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之當時的給藥順序。因此，「起始劑量」為在治療療法開始時所投予的劑量(亦稱為「基線劑量」)；「第二劑量」為在起始劑量給藥後的劑量；而「第三劑量」為在第二劑量給藥後的劑量。起始劑量、第二劑量和第三劑量可全部含有相同量的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分，但一般就給藥的頻率而言可彼此不同。然而，在特定的具體實例中，治療期間包含在起始劑量、第二劑量和第三劑量中的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之量，係彼此相異(例如，視需要上調或下調)。在特定的具體實例中，在治療療法開始時，以二或多個(例如，2、3、4 或 5 個)劑量區作為「承載劑量」，接著以較低的頻率基礎投予後續的劑量(例如，「維持劑量」)。

【0165】 在本文之一示例的具體實例中，各第二及/或第三劑量係在前次給藥後的 1 至 14 週(例如，1、1½、2、2½、3、3½、4、4½、5、5½、6、6½、7、7½、8、8½、9、9½、10、10½、11、11½、12、12½、13、13½、

14、14½或更久)投予。詞語「前次給藥」，如文中所用，係指在一系列的多重給藥中，該抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分之劑量係正好在下個劑量給藥之前的順序投予病患，且中間並未給藥。

【0166】 根據本發明此方面之方法，可包括對一病患投予任何數目的第二及/或第三劑量的抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分。例如，在特定的具體實例中，僅投予該病患一單一的第二劑量。在其他的具體實例中，係投予該病患二個或多個(例如，2、3、4、5、6、7、8 或更多的)第二劑量。同樣的，在特定的具體實例中，僅投予該病患一單一的第三劑量。在其他的具體實例中，係投予該病患二或多個(例如，2、3、4、5、6、7、8 或更多的)第三劑量。

【0167】 在涉及多個第二劑量的具體實例中，各第二劑量可以如同其他第二劑量的的頻率給藥。例如，各第二劑量可就在前次給劑之後的 1 至 2 週投予病患。同樣地，在涉及多個第三劑量的具體實例中，各第三劑量可以如同其他第三劑量的的頻率給藥。例如，各第三劑量可就在前次給劑之後的 2 至 4 週投予病患。另一種選擇，第二及/或第三劑量投予病患的頻率在治療療法期間可改變。在治療期間給藥頻率亦可在臨床檢驗後依照個別病患的需求由醫師做調整。

【0168】 在某些具體實例中，例如治療 12 週之後，或治療 24 週之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，由於治療，就美國風濕病學院核心系列疾病指數該個體達到了 70%改善(ACR70)。

【0169】 在某些具體實例中，例如治療 12 週之後，或治療 24 週之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，由於治療，該個體達到 DAS28-CRP 緩解。

【0170】 在某些具體實例中，例如治療 12 週之後，或治療 24 週之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，由於治療，該個體達到 CDAI 緩解。

【0171】 在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，例如在第 52 週，以修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)測量，該個體達到抑制結構損傷的惡化，例如 0.25 的 mTSS 評分。

【0172】 在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，例如在第 52 週，如 mTSS 評估，該個體達到大約 90%放攝影惡化之下降。

【0173】 在某些具體實例中，在治療 24 週之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體達到在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線相比最多 0.6 的變化。

【0174】 在某些具體實例中，在至少 52 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體達到在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線相比最多 1 的變化。

【0175】 在某些具體實例中，在至少 24 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體達到在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線相比最多 0.2 的變化。

【0176】 在某些具體實例中，在至少 52 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體達到在修訂版 Van der Heijde 總 Sharp 評分(mTSS)中與基線相比最多 0.3 的變化。

【0177】 在某些具體實例中，在至少 24 週的治療之後，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，該個體在糖尿病的測量上達到臨床改善，例如 HbA1c 下降，例如與基線 HbA1c 數值相比下降約 0.4% HbA1c 數值。

【0178】 根據本文之特定具體實例，在抗-hIL-6R 抗體給藥，例如 200 mg q2w sarilumab 給藥後，一病患可在一或多項 CRP(例如，高敏感性(hs)CRP)、血清澱粉樣蛋白 A (SAA)、ESR 及/或鐵調素(hepcidin)之數值上展現下降。例如，在抗-hIL-6R 抗體給藥後大約第 12 週，該個體可展現下列一或多項：(i)hsCRP 下降約 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多；(ii)SAA 下降約 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或更多；(iii)ESR 下降約 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或更多；及/或(iv)鐵調素下降約 0%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更多。

【0179】 在某些具體實例中，由於治療，例如 200 mg q2w sarilumab 治療，在介於治療開始及例如在 12 週之間，病患達到美國風濕病學院

(ACR)C-反應蛋白(CRP)量之標準上的改善，例如 CRP 量下降至少 30 mg/dL (例如 30、31 、32、33、34、35、36、37、38、39 或 40 mg/dL)。

III. 用於本文方法之介白素-6 受體抗體及其抗原結合蛋白

【0180】 示例性的抗-IL-6R 抗體係描述於 US 7,582,298；6,410,691；5,817,790；5,795,965；和 6,670,373 中，其各自全部的內容係以引用的方式明確併入本文中。

【0181】 如文中所用，「hIL-6R」係指專一結合人類介白素-6 (IL-6)之人類細胞激素受體。在特定的具體實例中，投予個體的抗體係專一性地與 hIL-6R 的胞外區結合。hIL-6R 的胞外區係如 SEQ ID NO：1 之胺基酸序列中所示。

【0182】 術語「抗體」，如文中所用，希望係指藉由雙硫鍵相互連接的四條多肽鏈，二條重(H)鏈和二條輕(L)鏈之免疫球蛋白分子以及其多聚體(例如 IgM)。各重鏈係包括一重鏈可變區(文中縮寫為 HCVR 或 VH)及一重鏈恆定區。此重鏈恆定區係包括三個區，CH1、CH2 和 CH3。各輕鏈係包括一輕鏈可變區(文中縮寫為 LCVR 或 VL)及一輕鏈恆定區。輕鏈恆定區係包括一個區(CL1)。VH 和 VL 區可進一步細分為高變區，稱為互補決定區(CDR)，其間散佈著較保守性區域，稱為框架區(FR)。各 VH 和 VL 係由三個 CDR 和四個 FR 所組成，以下列順序由胺基端排列至羧基端：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本文的不同具體實例中， 抗-IL-6R 抗體(或其抗原結合部分)的 FR 可與人類生殖系序列相同，或可經自然或人工修飾。胺基酸共有序列可以二或多個 CDR 之並排(side-by-side)分析為基準來定義。

【0183】 術語「抗體」，如文中所用，亦包括全抗體分子之抗原結合片段。術語抗體之「抗原結合部分」、抗體之「抗原結合片段」諸如此類，如文中所用，係包括任何與抗原專一結合形成一複合物之天然生成、酵素製得、合成或基因工程化的多肽或糖蛋白。抗體之抗原結合片段可使用任何適合的標準技術，例如蛋白質水解消化作用或涉及操作和表現 DNA 編碼抗體可變區和(視需要)恆定區的重組基因工程技術，衍生自例如全抗體分子。此 DNA 為已知的及/或可容易地從例如市面來源、DNA 資料庫(包括，例如噬菌體-抗體資料庫)取得或可經合成。此 DNA 可用化學或藉由使用分

子生物技術來定序和操作，例如將一或多個可變及/或恆定區排列成適合的組態，或導入密碼子，製造半胱胺酸殘基、修飾、增添或刪除胺基酸等。

【0184】 抗原結合片段之非限定實例包括：(i)Fab 片段；(ii)F(ab')2 片段；(iii)Fd 片段；(iv)Fv 片段；(v)單鏈 Fv(scFv)分子；(vi)dAb 片段；和(vii)由模擬抗體高變區之胺基酸殘基所組成的最小識別單位(例如分離的互補決定區(CDR)，例如 CDR3 胜肽)或限制性 FR3-CDR3-FR4 胜肽。其他工程化分子，例如區域專一性抗體、單區抗體、區域刪除抗體、嵌合抗體、CDR-稼接抗體、雙抗體、三抗體、四抗體、微抗體、奈米抗體(例如單價奈米抗體、雙價奈米抗體等)、小模組免疫醫藥(small modular immunopharmaceuticals，SMIP)及鯊魚可變 IgNAR 區，亦涵蓋在如文中所用的「抗原結合片段」之詞語內。

【0185】 抗體之抗原結合片段典型地將包括至少一可變區。可變區可為任何大小或胺基酸組成之區域且一般將包括至少一個與一或多個框架序列相鄰或在其框架內之 CDR。在具有 VH 區與 VL 區結合之抗原結合片段中，VH 和 VL 區可以任何適合的排列位於彼此相對處。例如可變區可為二聚化並含有 VH-VH、VH-VL 或 VL-VL 二聚體。另一種選擇，抗體之抗原結合片段可含有單體 VH 或 VL 區。

【0186】 在特定的具體實例中，抗體之抗原結合片段可含有至少一個可變區與至少一個恆定區共價連接。在本文之抗體的抗原結合片段內可發現的可變區和恆定區之非限定、示例性組態包括：(i) VH-CH1；(ii) VH-CH2；(iii) VH-CH3；(iv) VH-CH1-CH2；(v) VH-CH1-CH2-CH3；(vi) VH-CH2-CH3；(vii) VH-CL；(viii) VL-CH1；(ix) VL-CH2；(x) VL-CH3；(xi) VL-CH1-CH2；(xii) VL-CH1-CH2-CH3；(xiii) VL-CH2-CH3；及(xiv) VL-CL。在任何可變區和恆定區之組態中，包括上列任何的示例性組態，可變區和恆定區可直接彼此相連接或可藉由完整或部分的絞鏈或連接子區相連接。絞鏈區可由至少 2 個(例如 5、10、15、20、40、60 或更多個)胺基酸所組成，使其在單一多肽分子中於相鄰的可變及/或恆定區之間產生柔性和半柔性連結。再者，本文之抗體的抗原結合片段可包括以非共價彼此相互連結及/或與一或多個單體 V_H 或 V_L 區相連結(例如以雙硫鍵)之任何上列的可變區和恆定區組態之同源二聚體或異源二聚體(或其他多聚體)。

【0187】 如同全抗體分子，抗原結合片段可為單專一性或多專一性(例如雙專一性)。多專一性之抗體的抗原結合片段典型地將包括至少二個不同的可變區，其中各可變區能專一與個別的抗原結合或與相同抗原上的不同表位結合。任何多專一性抗體模式，可使用本項技術中可取得的習用技術來改造，使其適用於本文抗體的抗原結合片段之狀況。

【0188】 抗體的恆定區對於抗體固定補體和媒介細胞-依賴的細胞毒性之能力很重要。因此，抗體之同型可依其是否為抗體媒介細胞毒性所需為基準加以選擇。

【0189】 術語「人類抗體」，如文中所用，希望係包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區和恆定區的抗體。但本文之人類抗體仍可包括非由人類生殖系免疫球蛋白序列所編碼之胺基酸殘基(例如藉由隨機或活體外位點特異性誘變所導入之突變或活體內體細胞突變)，例如在 CDR 中及尤其是 CDR3。然而，術語「人類抗體」，如文中所用，不希望包括其中衍生自另外哺乳動物物種(例如小鼠)之生殖系的 CDR 序列已稼接在人類框架序列上之抗體。

【0190】 術語「重組的人類抗體」，如文中所用，希望係包括由重組方法，例如使用重組的表現載體轉染至宿主細胞(進一步描述於下)所製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，由重組的組合人類抗體庫(進一步描述於下)分離出之抗體，由轉殖人類免疫球蛋白基因之動物(例如小鼠)分離出的抗體(參見，例如 Taylor et al.(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295)，或由任何其他涉及將人類免疫球蛋白基因序列與DNA序列拼接之方法所製備、表現、產生或分離之抗體。此等重組的人類抗體具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區和恆定區。然而，在特定的具體實例中，此等重組的人類抗體係在活體外經誘發突變(或當使用以人類 Ig 序列基因轉殖之動物時，為活體內體細胞誘發突變)，且因此重組抗體之 VH 和 VL 區的胺基酸序列，當衍生自人類生殖系 VH 和 VL 序列或與其有關時，其可能並非天然存在於活體內人類抗體生殖系庫中之序列。

【0191】 人類抗體可以二種與絞鏈異質性有關之形式存在。第一種形式，一免疫球蛋白分子係包括約 150 至 160 kDa 之安定的四鏈結構，其中此二聚體係藉由鏈間重鏈雙硫鍵聚集一起。第二種形式，二聚體並非經

由雙硫鍵相連接且一約 75 至 80 kDa 之分子係由共價偶合的輕鏈和重鏈所組成(半抗體)。這些形式極難分離，即使在親和純化後。

【0192】 在各種完整的 IgG 同型中，第二種形式出現的頻率係由於，但不限於，與抗體之絞鏈區同型有關之結構差異所致。在人類 IgG4 絞鏈之絞鏈區中單一胺基酸取代可顯著地降低第二種形式出現(Angal et al.(1993) Molecular Immunology 30:105)至典型地使用人類 IgG1 絞鏈所觀察到的程度。本文係涵蓋在絞鏈、CH2 或 CH3 區中具有一或多個突變之抗體，該突變例如在製造上可能為所希望的，用以改善所欲的抗體形式之產率。

【0193】 「經分離的抗體」，如文中所用，係指經鑑定及從至少一種其天然環境之組成份分離及/或回收之抗體。例如，從至少一種生物體，或從組織或細胞之組成份分離或移出之抗體，其中就本文之目的，該存在自然界或為自然產生的抗體為一「經分離的抗體」。經分離的抗體亦包括重組細胞內原位抗體。經分離的抗體為歷經至少一純化或分離步驟之抗體。根據特定的具體實例，經分離的抗體可能實質上無其他細胞物質及/或化學物。

【0194】 術語「專一性地結合」或諸如此類，係指一抗體或其抗原結合片段與一抗原形成一複合物，其在生理條件下為相當穩定的。用於測定一抗體是否與一抗原專一結合之方法已為本項技術所熟知且係包括，例如平衡透析、表面電漿子共振，諸如此類。例如，「專一結合」IL-6R 的抗體，如用於本文之內文中，係包括，如表面電漿子共振分所測，以低於約 1000 nM、低於約 500 nM、低於約 300 nM、低於約 200 nM、低於約 100 nM、低於約 90 nM、低於約 80 nM、低於約 70 nM、低於約 60 nM、低於約 50 nM、低於約 40 nM、低於約 30 nM、低於約 20 nM、低於約 10 nM、低於約 5 nM、低於約 4 nM、低於約 3 nM、低於約 2 nM、低於約 1 nM 或低於約 0.5 nM 之 KD 結合 IL-6R 的抗體或其部分。然而，一專一結合人類 IL-6R 的經分離抗體可能具有對其他抗原，例如來自其他(非人類)物種之 IL-6R 分子的交叉反應性。

【0195】 可用於本文方法的抗-IL-6R 抗體，當相較於來自衍生抗體之對應生殖系序列時，可在重鏈和輕鏈可變區的框架及/或 CDR 區中包括一或多個胺基酸取代、插入及/或刪除。此等突變可容易地藉由將文中所揭

示的胺基酸序列與可得自，例如公開的抗體序列資料庫之生殖系序列相比較來確定。本文包括涉及使用衍生自任何文中所揭示的胺基酸序列之抗體及其抗原結合片段的方法，其中框架及/或 CDR 區內的一或多個胺基酸係突變成衍生抗體之生殖系序列的對應殘基，或另一人類生殖系序列之對應殘基，或對應生殖系殘基之保守胺基酸取代(此等序列之改變在文中共同稱為「生殖系突變」)。本項技術之一般技術者，由文中所揭示之重鏈和輕鏈可變區序列開始，可容易地製造許多包括一或多個個別的生殖系突變或其組合之抗體和抗原結合片段。在特定的具體實例中，VH 及/或 VL 區內的所有框架及/或 CDR 殘基係突變回到衍生此抗體之原始生殖系序列中所發現的殘基。在其他的具體實例中，僅特定的殘基突變回到原始的生殖系序列，例如僅在FR1的前8個胺基酸中或FR4的後8個胺基酸中發現突變的殘基，或僅在 CDR1、CDR2 或 CDR3 內發現突變的殘基。在其他的具體實例中，一或多個框架及/或 CDR 殘基係突變成不同生殖系序列之對應殘基(亦即與最初衍生抗體之生殖系序列不同的生殖系序列)。再者，本文之抗體在框架及/或 CDR 區內可含有任何二或多個生殖系突變之組合，例如，其中特定的個別殘基係突變成特定生殖系序列之對應殘基，而與原始生殖系序列不同的其他殘基係維持原樣或突變成不同生殖系序列之對應殘基。一旦得到後，含有一或多個生殖系突變之抗體和抗原結合片段可容易地檢測其一或多種所欲的性質，例如改善結合專一性、增加結合親和力、改善或增進拮抗或促效性生物性質(視情況而定)、降低致免疫力等。使用以此通用方法所得到的抗體和抗原結合片段係涵蓋在本文中。

【0196】 本文亦包括涉及使用抗-IL-6R 抗體之方法，該抗體係包含任何具有一或多個保守取代之文中所揭示的 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列之變體。例如，本發明揭示文係包括使用其相對於文中表 1 所揭示的任何 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列，係具有含例如 10 個或更少、8 個或更少、6 個或更少、4 個或更少等等之保守性胺基酸取代的 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列。

【0197】 術語「表面電漿子共振」如文中所用，係指能藉由偵測生物感測器內蛋白濃度改變來分析即時交互作用之光學現象，例如使用

BIAcore™系統(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)。

【0198】 術語「KD」，如文中所用，希望係指特定抗體-抗原交互作用之平衡解離常數。

【0199】 術語「表位」係指與抗體分子可變區中稱為補位(paratope)的特定抗原結合位置交互作用之抗原決定位。單一抗原可具有一個以上的表位。因此，不同的抗體可與抗原上的不同區域結合並可具有不同的生物效應。表位可為構型或線性。構型表位係由直鏈多肽鏈不同線段之空間上並列的胺基酸所產生。線性表位係由多肽鏈相鄰的胺基酸殘基所產生。在特定的情況下，表位可包括抗原上的醣類基團、磷醯基或磺醯基。

【0200】 用於基因轉殖小鼠中產生人體抗體之方法已為本項技術所知。任何已知的方法可用於本文內文中製造專一與人類 IL-6R 結合的人類抗體。

【0201】 使用 VELOCIMMUNE™技術(參見，例如 US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals)或任何其他用於產生單株抗體的已知方法，先分離具有人類可變區和小鼠恆定區之對 IL-6R 具高親和力的嵌合抗體。VELOCIMMUNE®技術係涉及產生具有包含人類重鏈和輕鏈可變區操作上連接內生性小鼠恆定區基因座之基因體的基因轉殖小鼠，使得小鼠產生一回應抗原刺激之包括人類可變區和小鼠恆定區的抗體。分離出編碼此抗體之重鏈和輕鏈可變區的 DNA 及操作上連接編碼人類重鏈和輕鏈恆定區的 DNA。然後將 DNA 表現在能表現全人類抗體之細胞中。

【0202】 一般而言，係將 VELOCIMMUNE®小鼠施以感興趣抗原，及從表現抗體的小鼠中回收淋巴細胞(例如 B-細胞)。淋巴細胞可與淋巴瘤細胞株融合，用以製備不朽化雜交瘤細胞株，並篩選此等雜交瘤細胞株用以鑑定出製造對感興趣抗原具專一性的抗體之雜交瘤細胞株。可將編碼重鏈和輕鏈可變區的DNA分離出並與所欲的重鏈和輕鏈之同型恆定區連接。此一抗體蛋白可在細胞中，例如 CHO 細胞中產生。另一種選擇，可將編碼抗原專一性嵌合抗體或輕鏈和重鏈可變區的 DNA 直接從抗原專一性淋巴細胞分離出。

【0203】 起初，先將具有人類可變區和小鼠恆定區的高親和力嵌合抗體分離出。使用熟習本項技術者已知的標準程序，將抗體定性並就所欲的特性，包括親和力、選擇性、表位等進行選擇。以所欲的人類恆定區置換小鼠恆定區，產生本文之全人類抗體，例如野生型或經修飾的 IgG1 或 IgG4。當所選的恆定區可根據特定的用途改變時，高親和力抗原-結合和目標專一性特性係留在可變區中。

【0204】 一般而言，可用於本文之方法中的抗體，如上述，當藉由與固定在固相中或溶液相中的抗原結合來測量時，係具有高親和力。以所欲的人類恆定區置換小鼠恆定區，產生本文之全人類抗體。當所選的恆定區可根據特定的用途改變時，高親和力抗原-結合和目標專一性特性係留在可變區中。

【0205】 可用於本文方法內文中之專一結合 IL-6R 的人類抗體或其抗原結合片段的特定實例，係包括在重鏈可變區(HCVR)內包含三個重鏈 CDR(HCDR1、HCDR2 和 HCDR3)之任何抗體或抗原結合片段，其係具有由下列組成之群中選出的胺基酸序列：SEQ ID NO：3、227、19、231、35、51、67、83、 99、115、131、147、239、241、163、179、235、195 和 211。此抗體或抗原結合片段可包括包含在輕鏈可變區(LCVR)內的三個輕鏈 CDR(LCVR1、LCVR2、LCVR3)，其係具有由下列組成之群中選出的胺基酸序列：SEQ ID NO：11、229、27、233、 43、59、75、91、107、123、139、155、171、187、203 和 219。用於鑑定 HCVR 和 LCVR 胺基酸序列內的 CDR 之方法和技術已為本項技術所熟知並可用於鑑別文中所揭示的特定 HCVR 及/或 LCVR 胺基酸序列內的 CDR。可用於鑑別 CDR 界限之示例習用法包括，例如 Kabat 定義、Chothia 定義和 AbM 定義。一般而言，Kabat 定義係以序列變異性為基準，Chothia 定義係以結構環區域之位置為基準，而 AbM 定義為介於 Kabat 和 Chothia 法之折衷。參見，例如 Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)；Al-Lazikani *et al.*, J. Mol. Biol. 273：927-948 (1997)；and Martin *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86：9268-9272 (1989)。亦可取得公開的資料庫用來鑑別抗體內的 CDR 序列。

【0206】 在本文之特定的具體實例中，抗體或其抗原結合片段係包括 6 個由下列組成之群中選出之來自重鏈和輕鏈可變區胺基酸序列對(HCVR/LCVR)的 CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3)：SEQ ID NO： 3/11；227/229；19/27；231/233；35/43；51/59；67/75；83/91；99/107；115/123；131/139；147/155；239/155；241;155；163/171；179/187；235/237；195/203；和 211/219。

【0207】 在本文之特定的具體實例中，抗體或其抗原結合片段係包括由下列組成之群中選出的HCVR/LCVR胺基酸序列對：SEQ ID NO：3/11；227/229；19/27；231/233；35/43；51/59；67/75；83/91；99/107；115/123；131/139；147/155；239/155；241;155；163/171；179/187；235/237；195/203；和 211/219。

【0208】 在本文之特定的具體實例中，抗體或其抗原結合片段係包括具有由 SEQ ID NO：19/27 之 HCVR/LCVR 胺基酸序列對及以 SEQ ID NO：21–23–25/SEQ ID NO：29–31–33 所代表的 HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3 結構域。此一抗體亦可稱為「mAb1」或 mAb1 (VQ8F11-21)。

【0209】 應了解，本文之方法可使用任何文中所揭示的抗-IL-6R 抗體，以及此抗體之變體和抗原結合片段來施行。

IV. 醫藥組成物

【0210】 本文係包括包含投予一抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分給一個體之方法，其中該一抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分係包含在一醫藥組成物內。本文之醫藥組成物係以適合的載劑、賦形劑和其他提供改善轉移、遞送、耐受性諸如此類之試劑所調配。許多適合的調配物可參見所有醫藥化學家已知的處方集：賓州伊斯頓馬克出版公司之 Remington's Pharmaceutical Sciences。這些調配物包括，例如散劑、糊膏、軟膏、軟凍、蠟、油、脂質、含脂質(陽離子或陰離子)之囊泡(例如 LIPOFECTIN™, Life Technologies, Carlsbad, CA)、DNA 接合物、無水吸收糊膏、水包油和油包水乳劑、乳劑碳蠟(各種分子量之聚乙二醇)、半固體凝膠及含碳蠟(carbowax)之半固體混合物。亦參見 Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52：238-311。

【0211】 根據本文之方法，投予病患之抗體劑量可依照病患的年齡和體型大小、徵狀、症狀、給藥路徑諸如此類而不同。劑量典型地係根據體重或體表面積來計算。依照症狀之嚴重度，治療之頻率和持續時間可調整。給予包括抗-IL-6R 抗體之醫藥組成物的有效劑量和時程可依經驗來決定；例如可以定期評估來監看病患進步，並據此調整劑量。再者，物種間劑量之衡量可使用本項技術熟知的方法來進行(例如 Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8：1351)。可用於本文內文中，特定示例的抗-IL6R 抗體之劑量及涉及抗-IL6R 抗體之給藥療法係揭示於文中其他處。

【0212】 各種的遞送系統係為已知並可用於投予本文之醫藥組成物，例如微脂體包覆、微粒、微膠囊、能表現突變病毒之重組細胞、受體媒介的內吞作用(參見，例如 Wu *et al.*, 1987, *J. Biol. Chem.* 262：4429-4432)。給藥方法包括，但不限於，真皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外和口服路徑。組成物可以任何方便的路徑，例如以輸注或團注、以經由上皮或黏膜層(例如口腔黏膜、直腸和腸黏膜等)吸收來給藥，並可與其他生物活性劑共同給藥。

【0213】 本文之醫藥組成物可以標準針劑或注射器由皮下或靜脈內來遞送。此外，就皮下遞送而言，筆型遞送裝置可容易地用於遞送本文之醫藥組成物。此一筆型遞送裝置可為重複使用型或拋棄型。可重複使用的筆型遞送裝置一般係利用含有醫藥組成物之可更換補充匣。一旦匣內的所有醫藥組成物投予後而補充匣變空，此空匣可容易丟棄並更換新的含醫藥組成物之補充匣。然後此筆型遞送裝置便可再使用。在拋棄型筆型遞送裝置中無可置換的補充匣。取而代之的，拋棄型筆型遞送裝置係預先填充醫藥組成物收藏在裝置內的儲槽中。一旦醫藥組成物的儲槽變空，便將整個裝置丟棄。

【0214】 許多可重複使用的筆型和自動注射器遞送裝置已應用於皮下遞送本文之醫藥組成物。實例包括但不限於，AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™筆(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™筆、HUMALOG™ pen, HUMALIN 70/30™筆(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN™ I、II和 III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™

(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™筆(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™和 OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)，前述僅為某些例子。用於皮下遞送本文醫藥組成物之拋棄型筆型遞送裝置之實例包括但不限於，SOLOSTAR™ 筆 (sanofi-aventis) 、 FLEXPEN™ (Novo Nordisk) 和 KWIKPEN™ (Eli Lilly)、SURECLICKTM 自動注射器(Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLETTM (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.) 和 HUMIRAT 筆(Abbott Labs, Abbott Park IL)，前述僅為某些例子。

【0215】 在某些情況下，醫藥組成物可以控制釋放系統來遞送。在一具體實例中，可使用泵浦(參見 Langer, *supra*；Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng*. 14：201)。在另外的具體實例中，可使用聚合物質；參見 *Medical Applications of Controlled Release*, Langer 和 Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。又在另外的具體實例中，控制釋放系統可放置在靠近組成物的目標處，因此僅需要全身劑量之一部分(參見，例如 Goodson, 1984, in *Medical Applications of Controlled Release, supra*, vol. 2, pp. 115-138)。其他的控制釋放系統係論述於 Langer, 1990, *Science* 249：1527-1533 之回顧性文獻中。

【0216】 可注射的製劑可包括用於靜脈內、皮下、皮內及肌肉內注射、點滴輸注等之劑型。這些可注射製備物可由已知的方法來製備。例如，可注射製劑可，例如藉由將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化於注射上習用的無菌水性介質或油性介質中來製備。注射用之水性介質有，例如生理食鹽水、含葡萄糖和其他佐劑之等張溶液等，其可與適合的增溶劑例如醇(例如乙醇)、多醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非離子介面活性劑[例如聚山梨醇酯 80、HCO-50(氫化蓖麻油之聚環氧乙烷(50 莫耳)加合物)]等組合使用。油性介質可使用，例如芝麻油、大豆油等，其可與增溶劑例如苯甲酸苯甲基酯、苯甲醇等組合使用。由此所製備的注射液可填充於適當的安瓿瓶中。

【0217】 有利地，上述之口服或非經腸用途之醫藥組成物係製備成適合活性成份劑量之單位劑型。此等單位劑量之劑型包括，例如錠劑、片劑、膠囊、注射劑(安瓶)、栓劑等。

【0218】 可用於本文內文中之包括抗-IL-6R 抗體的示例醫藥組成物係揭示於，例如美國專利申請案號 2011/0171241 和 2016/0002341 中，其各自之全部內容係以引用的方式併入本文中。

【0219】 在特定的具體實例中，用於本文方法中的醫藥調配物係包括一或多種賦形劑。術語「賦形劑」，如文中所用，係指加入調配物中用以提供一所欲的均一性、黏性或安定效應之任何的非治療劑。

【0220】 在特定的具體實例中，本文之醫藥調配物係包括至少一種胺基酸。適用於本文醫藥調配物中的示例胺基酸包括，尤其是，精胺酸及/或組胺酸。

【0221】 包含在本文之醫藥調配物內的胺基酸量可依照所欲的調配物之特定性質，以及希望使用該調配物之特定的環境和目的而變。在特定的具體實例中，該調配物係含有約 1 mM 至約 200 mM 的胺基酸；約 2 mM 至約 100 mM 的胺基酸；約 5 mM 至約 50 mM 的胺基酸；或約 10 mM 至約 25 mM 的胺基酸。例如，本文之醫藥調配物可包括約 1 mM；約 1.5 mM；約 2 mM；約 2.5 mM；約 3 mM；約 3.5 mM；約 4 mM；約 4.5 mM；約 5 mM；約 5.5 mM；約 6 mM；約 6.5 mM；約 7 mM；約 7.5 mM；約 8 mM；約 8.5 mM；約 9 mM；約 9.5 mM；約 10 mM；約 10.5 mM；約 11 mM；約 11.5 mM；約 12 mM；約 12.5 mM；約 13 mM；約 13.5 mM；約 14 mM；約 14.5 mM；約 15 mM；約 15.5 mM；16 mM；約 16.5 mM；約 17 mM；約 17.5 mM；約 18 mM；約 18.5 mM；約 19 mM；約 19.5 mM；約 20 mM；約 20.5 mM；約 21 mM；約 21.5 mM；約 22 mM；約 22.5 mM；約 23 mM；約 23.5 mM；約 24 mM；約 24.5 mM；約 25 mM；約 25.5 mM；約 26 mM；約 26.5 mM；約 27 mM；約 27.5 mM；約 28 mM；約 28.5 mM；約 29 mM；約 29.5 mM；約 30 mM；約 35 mM；約 40 mM；約 45 mM；或約 50 mM 的胺基酸(例如組胺酸及/或精胺酸)。

【0222】 本文之醫藥調配物亦可包括一或多種碳水化合物，例如一或多種糖。糖可為還原糖或非還原糖。「還原糖」包括，例如帶有一酮基或醛基及含有反應性半縮醛基團的糖，其能讓糖用作為還原劑。特定的還原糖之實例包括果糖、葡萄糖、甘油醛、乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖和麥芽糖。非還原糖可包括一變旋異構碳，其為半

縮醛且實質上不會與胺基酸或多肽反應引發梅納反應(Maillard reaction)。非還原糖的特定實例包括蔗糖、海藻糖、山梨糖、蔗糖素(sucralose)、松三糖(melezitose)和棉子糖(raffinose)。糖酸包括，例如糖二酸、葡萄糖酸和其他多羥基糖及其鹽類。

【0223】 包含在本文之醫藥調配物內的糖量將依照該等調配物所使用的特定的環境和希望的目的而變。在特定的具體實例中，該等調配物係含有約 0.1%至約 20%糖；約 0.5%至約 20%糖；約 1%至約 20% sugar；約 2%至約 15%糖；約 3%至約 10%糖；約 4%至約 10%糖；或約 5%至約 10%糖。例如，本文之醫藥調配物可包括約 0.5%；約 1.0%；約 1.5%；約 2.0%；約 2.5%；約 3.0%；約 3.5%；約 4.0%；約 4.5%；約 5.0%；約 5.5%；約 6.0%；6.5%；約 7.0%；約 7.5%；約 8.0%；約 8.5%；約 9.0%；約 9.5%；約 10.0%；約 10.5%；約 11.0%；約 11.5%；約 12.0%；約 12.5%；約 13.0%；約 13.5%；約 14.0%；約 14.5%；約 15.0%；約 15.5%；約 16.0%；16.5%；約 17.0%；約 17.5%；約 18.0%；約 18.5%；約 19.0%；約 19.5%；或約 20.0%糖(例如，蔗糖)。

【0224】 本文之醫藥調配物亦可包括一或多種界面活性劑。如文中所用，術語「界面活性劑」係指降低液體之表面張力的物質，其係溶解於液體中及/或降低油和水之間的表面張力。界面活性劑可為離子或非離子。可包括在本文之調配物中的示例非離子界面活性劑包括，例如烷基聚(氧化乙烯)、烷基聚葡萄糖苷(例如，辛基葡萄糖苷和十二烷基麥芽糖苷)、脂醇類，例如鯨蠟醇和油醇、椰油醯胺 MEA、椰油醯胺 DEA 和椰油醯胺 TEA。可包括在本文之調配物中的特定非離子界面活性劑包括，例如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 28、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81 及聚山梨醇酯 85；泊洛沙姆(poloxamer)，例如泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407；聚乙二醇-聚丙二醇；或聚乙二醇(PEG)。聚山梨醇酯 20 亦稱為 TWEEN 20，山梨醇酐單月桂酸酯及聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯。

【0225】 包含在本文之醫藥調配物內的界面活性劑之量可依照調配物所欲的特定性質以及希望使用調配物之特定環境和目的而變。在特定的具體實例中，此調配物係含有約 0.05%至約 5%界面活性劑；或約 0.1%至

約 0.2%界面活性劑。例如，本文之調配物可包括約 0.05%；約 0.06%；約 0.07%；約 0.08%；約 0.09%；約 0.10%；約 0.11%；約 0.12%；約 0.13%；約 0.14%；約 0.15%；約 0.16%；約 0.17%；約 0.18%；約 0.19%；約 0.20%；約 0.21%；約 0.22%；約 0.23%；約 0.24%；約 0.25%；約 0.26%；約 0.27%；約 0.28%；約 0.29%；或約 0.30%界面活性劑(例如，聚山梨醇酯 20)。

【0226】 本文之醫藥調配物可具有從約 5.0 至約 8.0 的 pH。例如，本文之醫藥調配物可具有約 5.0；約 5.2；約 5.4；約 5.6；約 5.8；約 6.0；約 6.2；約 6.4；約 6.6；約 6.8；約 7.0；約 7.2；約 7.4；約 7.6；約 7.8；或約 8.0 的 pH。

【0227】 在一具體實例中，用於本文方法中的醫藥調配物係包括：(i)專一性地結合至人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分的人類抗體；(ii)一胺基酸(例如，組胺酸)；和(iii)一糖(例如，蔗糖)。

【0228】 在本文之另外的具體實例中，用於本文方法中的醫藥調配物係包括：(i)專一性地結合至人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分的人類抗體；(ii)一胺基酸(例如，組胺酸)；(iii)一糖(例如，蔗糖)；及(iv)一界面活性劑(例如，聚山梨醇酯 20)。

【0229】 在本文之另外的具體實例中，用於本文方法中的醫藥調配物係包括：(i)專一性地結合至人類抗-IL-6R 抗體或其抗原結合部分的人類抗體；(ii)一第一胺基酸(例如，組胺酸)；(iii)一糖(例如，蔗糖)； (iv)一界面活性劑(例如，聚山梨醇酯 20)；及(v) 一第二胺基酸(例如，精胺酸)。

【0230】 在一具體實例中，此醫藥調配物係包括約 200 mg 的 sarilumab，約 45 mM 的精胺酸，約 21 mM 的組胺酸，約 0.2% w/v 的聚山梨醇酯-20 和約 5% w/v 的蔗糖。在一具體實例中，此醫藥調配物的 pH 為約 6.0。

【0231】 熟習本項技術者應很清楚，在不悖離本發明之範圍或文中所述的具體實例下，文中所述的本發明方法之其他適合的修改和調整為顯見的且可使用適合的等同物來進行修改和調整。現在經更詳細的描述本發明，藉由參照下列實例將更能清楚理解本發明，而該等實例僅包括供說明之目的且不欲以此為限。

實例

實例1. 高基線血清IL-6鑑別患有快速關節損傷和臨床惡化之類風濕性關節炎(RA)病患的亞群及預測 sarilumab 治療的反應

【0232】 儘管 IL-6 為 RA 的關鍵要角，但就 IL-6 作為 RA 之預後或治療反應的預測因子之資料仍有限。進行一第 3 期 MOBILITY 研究(NCT01061736)之事後歸因分析(post hoc analysis)，用以調查具有高量 IL-6 之病患在各種不同結果上，相較於 MTX 治療，對於 sarilumab+MTX 是否具有不同的反應。MOBILITY 臨床試驗之詳情係描述於他處(參見，例如，美國專利申請公開案 2013/0149310，及 Genovese, M *et al.*, Arthritis & Rheumatology 2015, 67(6)：1424-1437，其全部內容係以引用的方式併入本文中)。

【0233】 於隨機分配給 sarilumab (SC 150 或 200 mg q2w)+MTX 或安慰劑(PBO)+MTX 的 1193 位病患中，測量基線的早晨血清 IL-6 量。在本分析中使用的正常 IL-6 為<12.5 pg/ml。以三分等級的基線 IL-6 量為基礎，使用線性和邏輯斯回歸，就放射攝影和臨床療效指標進行治療組內和治療組間的比較。

【0234】 三分等級高量組中有 85%的病患其 IL-6 ≥3xULN；三分等級低量組中所有的病患皆具有正常 IL-6。在基線時，具有高 IL 6 量的病患，相較於低或中等 IL-6 組，具有較明顯大的關節損傷、較大的疾病活動度和升高的 CRP 量(**表 1**)。在 52 週期間，就 PBO+MTX，具有高 IL-6 之病患對比低 IL-6 發生關節損傷機率更高(**表 2**；**圖 1**)平均值±SD mTSS 惡化 4.67 ± 9.80 對 1.51 ± 5.25 (**圖 1**)；勝算比(OR) mTSS，95%信賴區間(CI) 3.3 [1.9, 5.6])。在第 24 和 52 週，sarilumab+MTX 臨床和放射攝影療效之大小，對比 PBO+MTX，係隨著基線 IL-6 量的增加而提升。第 52 週的 OR 係如**表 1** 中所示。治療中出現的不良事件的發生率在全部三組 IL-6 中為相類似的。

表 1.

MOBILITY(對 MTX 反應不足的病患)				
Sarilumab 150 mg q2w/200 mg	高 IL-6	中 IL-6	低 IL-6	***P 值***

q2w/PBO q2w (全部+MTX), n	(N=398) 146/121/131	(N=398) 129/147/122	(N=397) 126/128/143	
IL-6 量(pg/ml), 中位數[範圍]	61.0 [31.2–648.7]	17.3 [9.8–30.7]	5.0 [1.6–9.6]	
基線的疾病活動度，平均值(SD)				
CRP (mg/L)	36.4 (30.1)	18.3 (15.5)	10.5 (11.6)	*
HAQ-DI	1.8 (0.7)	1.6 (0.6)	1.6 (0.6)	*
DAS28-CRP	6.3 (0.8)	5.9 (0.8)	5.6 (0.8)	*
mTSS	56.7 (65.7)	49.8 (62.1)	40.8 (56.5)	*
CDAI	43.0 (12.4)	40.1 (12.3)	38.3 (11.6)	*
Mantel-Haenszel 勝算比(95% CI) sarilumab 200 mg q2w+MTX 與 PBO+q2w MTX (第 52 週)				
mTSS 惡化	0.3 (0.1, 0.4)	0.6 (0.4, 1.0)	0.7 (0.4, 1.1)	**
ACR20	4.9 (2.8, 8.3)	3.3 (1.9, 5.7)	1.9 (1.2, 3.2)	**
ACR50	6.4 (3.5, 11.8)	3.4 (1.9, 6.2)	2.0 (1.2, 3.4)	**
ACR70	7.3 (3.3, 16.3)	3.5 (1.7, 7.4)	1.9 (1.0, 3.8)	**
DAS28-CRP <2.6	39.3 (9.4, 163.9)	4.4 (2.2, 8.9)	2.5 (1.4, 4.7)	**
CDAI ≤2.8	42.4 (4.7, 383.4)	3.9 (1.6, 9.5)	1.8 (0.8, 4.0)	**
HAQ-DI 改善 ≥0.3 (第 16 週)	3.1 (1.8, 5.2)	2.2 (1.3, 3.7)	(0.7, 1.8)	**
*Kruskal-Wallis 試驗 $P<0.05$ 及**標稱 $P<0.05$，就(高對低)三分等級 IL-6-治療交互作用(邏輯斯回歸，以治療，研究隨機分配分層[之前使用生物製劑和區域]，三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用作為固定效應)				

表 2.

mTSS 之平均變化(SD)		**低 IL-6**	**中 IL-6**	**高 IL-6**
第 24 週	安慰劑 + MTX	0.54 (3.12)	1.14 (3.82)	2 (4.78)
	Sarilumab 200 mg q2w +	-0.01 (2.05)	0.06 (2.79)	0.39 (2.9)

	MTX			
第 52 週	安慰劑 + MTX	1.51 (5.25)	2.29 (7.45)	4.67 (9.8)
	Sarilumab 200 mg q2w + MTX	0.11 (3.49)	-0.06 (5.51)	0.77 (4.48)

【0235】 總括而言，在 PBO+MTX 組中，高基線 IL-6 量在放射攝影惡化上預測較快及實質上較大。在全部三組中，sarilumab+MTX 比 PBO+MTX 療效更大。在第 24 和 52 週及其他包括和排除急性期反應物的臨床療效指標，就防止惡化之放射攝影證據而言，具有高基線 IL-6 之病患比正常基線 IL-6 之病患，其 sarilumab+MTX 的治療差異幅度更大。

實例 2.升高的血清基線 IL-6 區別 sarilumab 和阿達木單抗(adalimumab)治療反應：使用精準醫療作為類風濕性關節炎(RA)之治療選擇

【0236】 對於引導 RA 病患之治療決定的預測性生物標記，仍有迫切需求。進行一隨機化 24-週 MONARCH 試驗(NCT02332590)之事後歸因分析，用以測定基線 IL-6 量是否與 sarilumab 對比阿達木單抗單一療法的差別反應有關。MONARCH 臨床試驗的詳情係描述於他處(參見，例如，Burmester GR, Lin Y, Patel R, *et al.* Ann Rheum Dis 2017；76：840-847,]，其全部內容係以引用的方式併入本文中)。

【0237】 將經皮下接受阿達木單抗 40 mg q2w(每 2 週)或 sarilumab 200 mg q2w 並同意生物標記評估的病患，以給藥前之血清 IL-6 量為基準，分成三組(正常量為<12.5 pg/ml)。369 位 MONARCH ITT(intent to treat，意圖治療)群族之病患中可取得 300 位的 IL-6 資料。根據基線 IL-6 三分等級就其第 24 週療效指標，使用線性和邏輯斯回歸比較二個治療組間和治療組內的療效(ACR20/50/70、DAS28-CRP 和-ESR、CDAI、關節數、HAQ-DI)。

【0238】 三分等級高量組中的所有病患皆具有>3xULN 之升高的 IL-6 量，且三分等級低量組中所有的病患皆具有正常 IL-6 量(表 3)。在各三組包括和排除急性期反應之整體療效指標中，相較於阿達木單抗，更多病患達到對 sarilumab 有反應，然而，具有高基線 IL-6 的病患對比低基線 IL-6 之治療差異最大；在三分等級高量組中第 24 週的 ACR70 為 30.4% (sailumab)與 3.7%(阿達木單抗)及在三分等級低量組中分別為 18.2%與 17.8%(**表 3**)。

高基線 IL-6 亦顯著影響 sarilumab 和阿達木單抗之間的腫脹關節數及 CRP 降低之差異。在阿達木單抗治療組中，就 ACR70 和 DAS28 而言，具有升高 IL-6 的病患比正常 IL-6 的病患(三分等級高量組對比低量組)明顯較少達到反應，且 CDAI 數值更低。在三組 IL-6 中，治療中出現的不良事件的發生率皆為相似。

【0239】 這些結果係顯示，具有升高基線 IL-6 量的病患對於 sarilumab 比阿達木單抗單一療法具有較大的臨床反應。

表 3.

MONARCH (對 MTX 不耐受或反應不良的病患)				
Sarilumab/阿達木單抗, n	**高 IL-6 (N=100)** 46/54	**中 IL-6 (N=100)** 47/53	**低 IL-6 (N=100)** 55/45	***P* 值**
IL-6 量(pg/ml), 中位數[範圍]	64.7 [39.6–692.3]	16.2 [7.2–39.5]	2.4 [1.6–7.1]	
基線的疾病活動度，平均值(SD)				
CRP (mg/L)	41.5 (34.1)	15.2 (17.1)	5.6 (9.2)	
HAQ-DI	1.8 (0.6)	1.6 (0.6)	1.5 (0.6)	*
DAS28-CRP	6.5 (0.8)	6.0 (0.7)	5.5 (0.8)	*
CDAI	46.0 (12.2)	42.9 (11.4)	40.6 (11.7)	*
Mantel-Haenszel 勝算比(95% CI) sarilumab 與阿達木單抗(第 24 週)				
ACR20	6.6 (2.3, 18.6)	1.2 (0.5, 3.0)	1.4 (0.6, 3.1)	**
ACR50	5.5 (2.3, 13.2)	1.5 (0.6, 3.5)	1.6 (0.7, 3.7)	**
ACR70	10.5 (2.3, 48.4)	1.7 (0.6, 4.6)	1.1 (0.4, 3.2)	**
DAS28-ESR <2.6	33.9 (3.5, 328.7)	5.6 (1.6, 19.4)	1.5 (0.5, 4.4)	**
DAS28-ESR <3.2	10.5 (3.5, 31.4)	5.1 (1.8, 14.1)	2.6 (1.0, 6.7)	
DAS28-CRP <2.6	18.4 (3.8, 90.0)	4.0 (1.5, 10.9)	2.0 (0.8, 5.3)	**
DAS28-CRP <3.2	9.2 (3.4, 24.8)	2.2 (1.0, 5.1)	3.2 (1.3, 7.6)	
CDAI ≤10	3.6 (1.4, 9.0)	1.6 (0.7, 3.7)	3.1 (1.2, 7.7)	
HAQ-DI 改善≥0.3	4.5 (1.8 , 10.9)	1.4 (0.6 , 3.2)	1.4 (0.6 , 3.2)	**

* Kruskal-Wallis 試驗 $P<0.05$ 及**標稱 $P<0.05$，就(高與低)三分等級 IL-6-治療交互作用(邏輯斯回歸，以治療，研究隨機分配分層因子[之前使用生物製劑和區域]，三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用作為固定效應)

【0240】 總括而言，具有高基線 IL-6 量的病患對 sarilumab 比阿達木單抗顯現較佳的治療效用。當以 sarilumab 治療時，相較於阿達木單抗組，高基線 IL-6 量的病患其腫脹關節數及 CRP 量有較大的下降，且對 ACR70、DAS28 和 CDAi 評分有較佳的反應。

實例 3.高基線血清 IL-6 鑑別類風濕性關節炎惡化之亞群及預測增加的 Sarilumab 治療反應

摘要

【0241】 背景/目的：臨床上應用生物標記以預測治療反應係為 RA 的下個開拓領域。儘管 IL-6 為 RA 的關鍵要角，但利用 IL-6 來預測 RA 的預後或治療反應仍有限。MOBIILITY(NCT01061736)和 MONARCH (NCT02332590)研究的事後歸因分析係調查血清基線 IL-6 量是否對於 sarilumab 與比較治療之放射攝影和臨床反應有關。

【0242】 方法：使用一確效分析來測量 1193 位隨機分派給 sarilumab (SC(皮下) 150 mg 或 200 mg q2w)+MTX 或安慰劑(PBO)+MTX 之病患及 300 位隨機分派給 sarilumab 200 mg 或阿達木單抗 40 mg q2w 之病患的基線 IL-6 量。根據三分等級的基線 IL-6 量，使用線性和邏輯斯回歸，比較治療組間和治療組內的療效。

【0243】 結果：所有三分等級低量組的病患皆具有正常 IL-6 量(<12.5 pg/mL)及三分等級高量組的病患中有>85%具有 3x ULN 的 IL-6 量。在基線時，三分等級高量組的病患比三分等級低量組的病患具有較高的關節損傷、較大的疾病活動度及升高的 CRP 量(標稱 P<0.05)。在 MOBILITY_PBO+MTX 組中，三分等級高量組的病患比三分等級低量組的病患發生更多的關節損傷(平均值 ± SD mTSS 惡化 4.67 ± 9.80 對比 1.51 ± 5.25；勝算比 3.3；95% CI 1.9, 5.6)。

【0244】 臨床和放射攝影療效(sarilumab+MTX 對 PBO+MTX)在 MOBILITY 中隨三分等級基線 IL-6 的增加而提升。在 MONARCH 中，在三分等級高量組和低量組中 sarilumab 效用比阿達木單抗更佳–sarilumab 與阿達木單抗之 ACR20/70：89%/30%與 52%/4%[三分等級高量組]及 64%/18%與 58%/18%[三分等級低量組]。數據顯示，在預測療效結果上高 IL6 比高 CRP 更佳。治療中出現的不良事件的發生率在全部三組 IL-6 中為相類似的。

【0245】 結論：在整體的臨床和放射攝影療效指標上，相較於 MTX 或阿達木單抗，具有升高基線 IL-6 量的病患比具有正常 IL-6 量的病患對 sarilumab 具有較佳的反應。

背景和目標

【0246】 臨床工具，包括生物標記，目前在風濕病學實務上並無法在開始或切換生物治療之前預測反應。

【0247】 有鑑於許多核准的類風濕性關節炎(RA)治療之生物製劑，額外的工具應能使醫師鑑別出可差別性受惠於一療法(或作用機制)勝過另一療法之病患。

【0248】 對於個別 RA 病患達到精確醫療的障礙包括：在臨床研究上預測標記的不一致；對現實世界病患照護缺乏可譯性。

【0249】 第 3 期 MOBILITY 和 MONARCH 研究係調查抗-IL-6R mAb sarilumab 在 RA 病患中的療效和安全性(Genovese MC, *et al*. Arthritis Rheumatol 2015;67：1424–37；Burmester GR, *et al*. Ann Rheum Dis 2017;76：840–7)。

【0250】 在這些研究中，係在治療開始之前就下列因素進行基線介白素-6(IL-6)評估：相較於健康的個體，RA 病患在血清和滑液中具有升高量的 IL-6(Robak T, *et al*. Mediators Inflamm 1998;7：347–53；Park YJ, *et al*. Sci Rep 2016;6：35242)；以 IL-6 訊號傳遞為標靶降低了放射攝影惡化，改善 RA 徵象和徵狀以及提高病患的生活品質(June RR, *et al*. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16：1303–9)。

【0251】 血清 IL-6 量之數據係做為預後或治療反應之預測因子到目前為止仍無定論(Shimamoto K, *et al*. J Rheumatol 2013;40;1074–81；Uno K, *et*

al. PLoS One 2015;10：e0132055；Diaz-Torne C, *et al*. Semin Arthritis Rheum 2018;47：757–64； Nishina N, *et al*. Arthritis Rheumatol 2017;69 (Suppl 10)：abs 1426；Wang J, *et al*. BMJ Open 2013;3：e003199)。

【0252】 本研究之目的為在登記於第 3 期 MOBILITY 和 MONARCH 研究的病患中，與單獨的甲胺喋呤(MTX)或阿達木單抗相比較，測定血清中基線 IL-6 量是否能預測對於抗-IL-6R 療法的差別反應。

方法

【0253】 研究設計先前已有描述(Genovese MC, *et al*. Arthritis Rheumatol 2015;67：1424–37；Burmester GR, *et al*. Ann Rheum Dis 2017;76：840–7)。

【0254】 簡言之：

MOBILITY(MTX-IR 病患)在接受背景 MTX 之病患中於 52 週期間比較皮下(SC)每 2 週 sarilumab 150 或 200 mg (q2w)與安慰劑；及

MONARCH(MTX-IR/INT, bDMARD 初次治療病患)於 24 週期間以單一療法比較 SC sarilumab 200 mg q2w 與阿達木單抗 40 mg q2w。

【0255】 這些事後歸因分析係在生物標記群族上進行，其涵蓋所有就將來樣本使用簽立知情同意書且之後沒有退出(MONARCH 研究)之隨機分配的病患，其中係於給藥前所收集之在基線上至少一個可評估生物標記樣本。

【0256】 在生物標記群族中將病患以基線(給藥前)IL-6 或 C-反應性蛋白(CRP)量為基準分成三組(高、中、低)(範圍請參見圖 3)。

【0257】 大約 90%的血清樣本係在早晨收集(12：00 pm 之前)。

【0258】 於科文斯中央實驗室(Covance Central Labs)使用經驗證的 ELISA(Quantikine R&D)來測量血清 IL-6；批次內分析精確度為≤9% CV；批次間分析精確度≤12%，及可報告範圍為 3.12 至 153,600 pg/mL。經分析供應商所確定的 IL-6 正常值為<12.5 pg/mL (Fraunberger P, *et al*. Clin Chem Lab Med 1998;36：797–801)。

【0259】 於科文斯中央實驗室使用高敏感性 CRP(Siemens)分析測量 CRP 做為比較；批內分析變異係數(CV)為 <3%，批間分析 CV 為 <5%；健康對照組之參照值為≤2.87 mg/L。

【0260】 分析疾病活動度及病患報告結果。

統計方法

【0261】 使用邏輯斯回歸，以治療、研究隨機化分層因子(二個研究為區域及 MOBILITY 為之前使用生物製劑)、三分等級基線 IL-6 及三分等級基線 IL-6-治療交互作用作為固定效應，檢測 IL-6 預測反應之能力。

【0262】 使用三分等級低量組作為參照，計算各 sarilumab 組與安慰劑之交互作用的 P 值。

【0263】 在各三分等級 IL-6 組中分別進行 sarilumab 和安慰劑之間療效指標的逐對比較，及藉由檢測各劑量組與安慰劑組，導出勝算比(OR)的 Mantel-Haenszel 估算值(以隨機化因子分層)及對應的 95%信賴區間(CI)。於三分等級的 CRP 上進行類似的分析，比較預測性質。

【0264】 在三分等級的各 IL-6 組中，於治療中出現的不良事件的發生率係以描述性分析。

結果

【0265】 測量 MOBILITY 中 1193 位病患(>99%意圖治療[ITT]群族)及 MONARCH 中 300 位病患(82% ITT 群族)之基線時血清 IL-6。

【0266】 在各研究中，三分等級低基線 IL-6 的所有病患具有正常的 IL-6 量(<12.5 pg/mL)。

【0267】 三分等級高基線 IL-6 組中，在 MOBILITY 和 MONARCH 分別有 85%和 100%的病患具有≥3x 正常值上限值(圖 3)。

【0268】 在基線時，相較於三分等級低 IL-6 的病患，三分等級高 IL-6 組明顯具有較高的疾病活動度(二個研究)及明顯較大的關節損傷(MOBILITY)。

【0269】 有鑒於各研究中 IL-6 和 CRP 間的相關性(MONARCH 中 Rho=0.71，及 MOBILITY 為 0.58)，相較於三分等級低 IL-6 的病患，三分等級高 IL-6 組具有明顯升高的 CRP。

MOBILITY – 放射攝影惡化

【0270】 為了測定基線 IL-6 量是否會影響關節損傷之惡化，係在 52 週期間以 X 光來評估 MOBILITY 研究中的病患。

【0271】 在整體 ITT 組中，接受安慰劑+MTX 的病患比 150 mg 或 200 mg sarilumab 治療組的病患更明顯惡化(在修訂版總 Sharp 評分[mTSS]中與基線相比的平均變化分別為 2.78、0.90 和 0.25)(Genovese MC, *et al*. Arthritis Rheumatol 2015;67：1424–37)。.

【0272】 當根據基線 IL-6 量評估病患時，在三分等級高 IL-6 組中安慰劑+MTX-治療的病患於 52 週期間比三分等級低 IL-6 的病患發生更顯著的關節損傷(平均值± SD mTSS 惡化 4.67 ± 9.80 對 1.51 ± 5.25 [圖 4]；以 mTSS >0 之變化量定義惡化的 OR[95% CI]：3.3 [1.9, 5.6])。

【0273】 儘管此研究係評估更為確定的 RA 病患，但三分等級為高之 IL-6 病患，其所經歷的惡化係與具有早期 RA 病患中的關節損傷程度較為一致(Smolen JS, *et al*. Ann Rheum Dis 2009;68：823–27；Breedveld FC, *et al*. Arthritis Rheum 2006;54：26–37)。具有高基線 IL-6 之安慰劑+MTX 治療的病患，比起低 IL-6 的病患，其在 52 週期間經歷更大的侵蝕和關節空間狹窄(JSN)(JSN 之 OR[95% CI]為 2.6 [1.6, 4.3]；侵蝕評分之 OR[95% CI]：3.2 [2.0, 5.4])。

【0274】 在全部三組 IL-6 中，相較於以安慰劑+MTX 治療的病患，以 sarilumab+MTX 治療的病患展現較低的損傷。

【0275】 在三分等級為低和中的 IL-6 組中，以 Sarilumab+MTX 治療的病患，在治療的 52 週期間經歷較小或無關節損傷變化(圖 4)。

MOBILITY–徵兆、徵狀和失能

【0276】 雖然在全部三組 IL-6 中，sarilumab 的臨床療效為相類似的，但在安慰劑+MTX 組中，相較於低 IL-6 的病患，在高 IL-6 的病患中療效數值下降(圖 5)。

【0277】 此外，以安慰劑+MTX-治療之具有高基線 IL-6 的病患，相較於以 sarilumab+MTX-治療的病患，有治療反應的機率低很多(圖 6)。

MONARCH – 效用

【0278】 以阿達木單抗-治療之具有高基線 IL-6 的病患，對於美國風濕病學院 50%改善標準(ACR50)、ACR70(70%改善)和疾病活動度評分(DAS)緩解具有較低療效(圖 7 和 8)。

【0279】 以 Sarilumab 所治療之具有高基線 IL-6 的病患，相較於低基線 IL-6 的病患，具有較高的 ACR20(20%改善)/50/70 及健康評估問卷-失能指數(HAQ-DI)(圖 7 和 8)。

【0280】 因此，就許多的療效指標上，相較於阿達木單抗，sarilumab 的效用在三分等級高 IL-組中明顯較佳(圖 9)。

MOBILITY 和 MONARCH–基線 IL-6 和 CRP 之療效結果

【0281】 在二個研究中，基線 IL-6 量在預測結果上優於 CRP(圖 10A)，其包括療效指標，例如臨床疾病活動度指數(CDAI)緩解(MOBILITY)和 HAQ-DI(二個研究)無急性期反應物測量。

【0282】 在具有高基線 IL-6 之病患中，就 sarilumab 和比較療法之間的療效差異在整體許多療效指標的研究之間為一致的(圖 11A)。

MOBILITY 和 MONARCH–安全性

【0283】 在各研究中，低、中和高 IL-6 之病患間，其安全性狀況係彼此相似(圖 12)。

結論

【0284】 就臨床和放射攝影療效指標來說，具有升高的基線 IL-6 量之 RA 病患比正常量 IL-6 的病患對 sarilumab 具有較佳的反應。

實例 4.高基線血清 IL-6 鑑別類風濕性關節炎惡化之亞群及預測增加的 Sarilumab 治療反應

【0285】 目前，臨床工具(包括生物標記)在風濕病學之實務上並無法在開始或切換生物治療之前預測反應。

【0286】 能使醫師鑑別出病患可差異性地受惠於一療法勝過另一療法之工具應有其價值。

【0287】 就利用基線血液 IL-6 量預測 sarilumab 與甲胺喋呤(在安慰劑對照的 MOBILITY 研究中)或阿達木單抗(在單一療法 MONARCH 研究中)相比較的差別治療反應，進行評估。

【0288】 使用基線血液 IL-6 量分成低、中、高三等分或三分等級，進行事後歸因分析。

【0289】 在 MOBILITY 中，三分等級低量組的所有病患皆具有正常 IL-6 量，而三分等級高量組中有超過百分之 85 的病患具有超過正常值上限 3 倍的量。

【0290】 在所有三分等級 IL-6 的病患中，Sarilumab 與甲胺喋呤組合，相對於安慰劑加甲胺喋呤的病患，抑制了放射攝影之關節損傷。

【0291】 相較於具有低基線血液 IL-6 量的病患，三分等級高 IL-6 的病患在 52 週具有較高的放射攝影(亦即 X 光上觀看)之關節破壞惡化。

【0292】 當在評估臨床反應時，以 Sarilumab 加甲胺喋呤治療者與單獨甲胺喋呤治療者之間最大的治療差異提升係在具有最高基線 IL-6 量的病患中。此項對於 CDAI 緩解最為顯著，其中以 Sarilumab 加甲胺喋呤治療的病患在 52 週可能得到 CDAI 緩解為單獨以甲胺喋呤治療者的 42 倍。

【0293】 在 MONARCH 研究中，三分等級高基線 IL-6 的病患以 sarilumab 治療比起阿達木單抗達到 ACR20/50/70 反應、DAS 緩解和 HAQ-DI 改善的機率更高。

【0294】 在二個研究中，治療中出現不良事件之發生率對整體三組 IL-6 為相當的。

【0295】 總括而言，就整體臨床和放射攝影或 X 光療效指標，具有升高的基線血液 IL-6 量之 RA 病患比具有正常 IL-6 量的病患對 sarilumab 反應更佳(與單獨甲胺喋呤或阿達木單抗相比)。

實例 5.RA 病患中高量的介白素-6 (IL-6)係與 Sarilumab 相較於阿達木單抗之較佳的病患報告結果(PRO)改善有關

【0296】 升高的細胞激素量，包括介白素-6 (IL-6)，係反映發炎且在 RA 病患中治療反應為可預測的(Burska A *et al. Mediators Inflamm*. 2014；2014： 545493)。IL-6 係牽涉 RA 中的疲勞、疼痛、憂鬱，但並未表現與 PRO 正式相關(Choy E *et al. Rheumatology* 2018;57： 18851895)。Sarilumab，一種對抗 IL-6Ra 的全人類單株抗體，係核准用於治療中度至嚴重的活動性 RA。第 3 期 MONARCH 隨機化對照試驗(NCT01061736)係在因為不耐受或反應不足而不應繼續甲胺喋呤治療的病患中，比較 sarilumab 單一療法與阿達木單抗的療效和安全性。驗證了 sarilumab 比阿達木單抗具更大的疾病活動度

下降及 RA 的臨床徵象和功能改善(Choy E *et al. Rheumatology* 2018;57：18851895)。

【0297】 因此，更加了解 IL-6 量和 PRO 之間的關係為評估 IL-6 用於引導 RA 臨床決策之標記的保證，且據此，進行一 MONARCH 研究的事後歸因分析以便於測定 MONARCH 中基線 IL-6 量可否區別性預測 sarilumab 對比阿達木單抗在 PRO 之改善。

【0298】 測量意圖治療(ITT)群族中 300/369 位病患於基線上其血清 IL-6 量。使用三分等級將病患以基線時的高、中、低 IL-6 量分類。於第 24 週以簡短版-36(SF-36)身體和心理構面總測量(PCS, MCS)及範疇評分、慢性疾病治療的功能評估(FACIT)-疲勞和晨僵視覺類比評分(VAS)測量，在各三組內使用線性固定效應模型，進行組間的差異比較。為了評估 sarilumab 對比阿達木單抗在高基線 IL-6 與低 IL-6 組中的差異效應，係使用低 IL-6 組作為參照，進行一治療-基線 IL-6 組之交互作用分析。

【0299】 在基線上，三分等級為高的 IL-6 的病患，就 MCS 和晨僵而言，明顯展現出更嚴重的症狀(P<0.05)(表 4)。比較三分等級為高與低 IL-6 的模型交互作用對於 SF-36 PCS 和身體功能範疇及對於晨僵為顯著的。在高 IL-6 的病患中 sarilumab 對比阿達木單抗，在 SF-36 PCS(LS 平均差異的[LSM；最小平方平均]：5.57, 95%CI (2.85, 8.28))及身體功能(PF, 16.59 (8.15, 25.03))，身體角色(9.44 (0.78, 18.10))，身體上疼痛 (BP, 10.87 (3.92, 17.81))，活力(8.93 (1.11, 16.74))和社會功能(12.82 (3.07, 22.58))範疇中，顯現明顯的(P< 0.05)改善；sarilumab 對比阿達木單抗就 FACIT-疲勞(4.86 (1.06, 8.65))和晨僵 VAS (-19.93 (-30.30, -9.56))，亦顯現明顯的(P＜0.05)效應，其中 LSM 變化超過最小臨床上重要差異。

【0300】 這些數據，評估 SF-36 和晨僵 VAS 評分與 IL-6 生物標記相關性，顯示具有高 IL-6 的病患對 sarilumab 比阿達木單抗提報較佳的改善；阿達木單抗的治療效應在整個三分等級的 IL-6 中為穩定的，但 sarilumab 的效應較高，尤其是在三分等級高量組中。對 PCS 評分的效應主要係由 PF 推動，與高 IL-6 量組中之前提報的疼痛明顯改善一致(Gossec L *et al. Arthritis Rheumatol.* 2018；70 (suppl 10))。

表 4

基線上 IL-6				
	低	*中*	*高*	Kruskal-Wallis 試驗 *P* 值
SF-36 – 生理構面總測量評分				
數目	98	100	100	0.0951
平均值 (SD)	31.78 (6.16)	30.96 (6.25)	30.36 (6.56)	
SF-36 –心理構面總測量				
數目	98	100	100	0.0092
平均(SD)	37.49 (10.47)	38.80 (12.02)	34.98 (12.61)	
晨僵 VAS (0-100)				
數目	99	100	100	0.0002
平均(SD)	64.60 (19.89)	68.01 (19.70)	75.17 (20.33)	
FACIT-疲勞(0-52)				
數目	100	100	100	0.067
平均(SD)	24.12 (9.77)	24.86 (9.80)	21.89 (9.62)	

實例 6.高血清介白素-6 係與類風濕性關節炎之嚴重惡化，以及相較於甲胺喋呤或阿達木單抗，對 Sarilumab 提高的反應有關

【0301】 多種習用的合成型、生物性和靶向型之改善疾病抗風濕藥物(csDMARDs/bDMARDs/tsDMARD)，可用於類風濕性關節炎(RA)病患中供降低疾病活動度、抑制關節損傷惡化及防止失能(Singh JA, et al. (2016) Arthritis Rheumatol. 68(1)：1-26；Smolen JS, et al. (2017) Ann Rheum Dis. 76(6)：960-77)。然而，估計高達 40%對治療無反應且僅 30%將能達到持續的緩解(Chaves Chaparro LM, et al. (2011) Reumatologia clinica. 27(2)：141-4；Ajeganova S, and Huizinga T. (2017) Ther Adv Musculoskelet Dis. 9(10)：249-62；de Punder YM, et al. (2012) Rheumatology (Oxford) 51(9)：1610-7)。

【0302】 治療規範對於疾病活動度控制不足的病患推薦一csDMARD，例如甲胺喋呤(MTX)，接著開始 bDMARD/tsDMARD (Singh JA, et al. (2016) Arthritis Rheumatol. 68(1)：1-26；Smolen JS, et al. (2017) Ann Rheum Dis. 76(6)：960-77)。bDMARD 的選擇通常係由病患可近性(patient access)、醫師經驗/偏好或高風險共病症之考量來決定(Jin Y, et al. (2017) Arthritis Res Ther. 19(1)：159.

【0303】 若在治療前可取得診斷來幫助鑑別病患最可能受惠於特定的療法，則治療決定應可最適化。然而，目前，並無經認證的治療反應之預測標記。雖然生物標記已於隨機化對照試驗和真實是世界世代中進行評估，但在治療開始前預測結果的能力仍難以達成(Fleischmann R,et al. (2016) Arthritis Rheumatol. 68(9)：2083-9)。例如，在風濕病施行上例行性係測量 C-反應蛋白(CRP)，一般而言與疾病活動度相關，且可能在發作期間會升高。然而，當在選擇生物治療時目前並非利用 CRP 檢測，因為對於特定的 RA 治療反應其預測價值不足(Orr CK, et al. (2018) Frontiers in medicine. 5：185)。

【0304】 RA 病患在血清和滑液中具有升高量的介白素 6 (IL-6)(Park YJ, et al. (2016) Sci Rep. 6：35242；Robak T,et al. (1998) Mediators Inflamm. 7(5)：347-53)。IL-6 驅動發炎和提升關節破壞，涉及關節外表現之發展，及與 RA 中疾病活動相關(Robak T, et al. (1998) Mediators Inflamm. 7(5)：347-53；Choy E. (2012) Rheumatology (Oxford) 51 Suppl 5：v3-11；Dayer JM, and Choy E. (2010) Rheumatology (Oxford) 49(1)：15-24)。儘管 IL-6 為 RA 關鍵要角，但對於血清 IL-6 量用於預測治療反應之潛在性在資料上仍有限且無定論(Wang J, et al. (2013) BMJ Open. 3(8)：e003199)。

【0305】 二種專一以 IL-6 訊號傳遞路徑為靶向的單株抗體(sarilumab 和托珠單抗)係核准用於治療 RA 病患(Genentech. Actemra® (tocilizumab)處方資訊 [2018 年 9 月更新修訂]，可得自：www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf ；Regeneron SG. Kevzara® (sarilumab) 處方資訊 2018 年 4 月 (可得自：http：//products.sanofi.us/kevzara/kevzara.pdf))。因為有病患帶有升高的 IL-6 訊號傳遞，所以具有高 IL-6 活動度之病患對比其他病患可能受惠於這些 IL-6-

靶向劑的機率更高。本研究之目標係藉由事後歸因分析調查基線 IL-6 能否差別性預測在 MOBILITY(NCT01061736)試驗中對於 sarilumab 對比 MTX 治療之反應以及在 MONARCH (NCT02332590)試驗中對於 sarilumab 對比阿達木單抗治療之反應(臨床效用和病患報告結果(PRO))(Burmester GR, et al. (2017) Ann Rheum Dis. 76(5)：840-7；Genovese MC, et al. (2015) Arthritis Rheumatol. 67(6)：1424-37)。

方法

研究設計

【0306】 NCT01061736 和 NCT02332590 研究之詳情先前已有描述(圖 13)(Burmester GR, et al. (2017) Ann Rheum Dis. 76(5)：840-7；Genovese MC, et al. (2015) Arthritis Rheumatol. 67(6)：1424-37)。

【0307】 簡言之，在 NCT01061736 中，具有中度至重度 RA 及對 MTX 反應不足(MTX-IR)的病患係隨機分配接受每隔 2 週(q2w)sarilumab 150 mg (n=400)、sarilumab 200 mg (n=399)或安慰劑 (n=398)以及每週MTX，歷時 52 週。在 NCT02332590 中，具有中度至重度 RA 之不耐受 MTX 或 MTX-IR 的病患係隨機分配接受 sarilumab 200 mg q2w (n=184)或阿達木單抗 40 mg q2w (n=185)之單一療法，歷時 24 週。

【0308】 二個試驗係依照赫爾辛基宣言(Declaration of Helsinki)，經適當的倫理委員會/機構審查委員會核准來進行，且各病患係提供書面知情同意書。

生物標記評估

【0309】 在 NCT01061736 中，在基線和基線後 24 及 52 週測量意圖治療(ITT)群族中的血清 IL-6 和 CRP 量。在 NCT02332590 中，測量血清 IL-6 並非預先指定的程序，因此，分析係於隨機分配病患的樣本上進行，而該病患為簽立未來樣本的使用知情同意書且之後未退出以及具有至少一個在基線時採取的可評估血清樣本之病患。此群族係稱為生物標記群族且在 NCT02332590 中係由 307/369 位之 ITT 群族病患及在 NCT01061736 中係由 1194/1197 位之 ITT 群族病患所組成(基線時的 IL-6 或 CRP)。另外的連續和類別生物標記變量，病患係根據基線 IL-6 或 CRP 量分成三組(高、中或低；表 5)。在二個研究中亦評估另外的生物標記(Boyapati A, et al. (2016) Arthritis

Res Ther. 18(1)：225；Gabay CB, et al. A. Differential effects of sarilumab and adalimumab on circulating biomarkers of bone resorption and cardiovascular risk, and predictions of clinical and patient-reported outcomes. In preparation)。

【0310】 於科文斯中央實驗室(Indianapolis, IN, USA)使用一經認證的酵素連結免疫吸附分析(Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)來測量血清 IL-6 量；批次內分析精確度為≤9.1%變異係數(CV)；批次間分析精確度為 ≤12% CV；可報告範圍為 3.1–153,600 pg/mL。經實驗室確認的IL-6正常值為<12.5 pg/mL(Fraunberger P, et al. (1998) Clin Chem Lab Med 36: 797-801.)，且該數值係用作這些分析之正常值的定義。就二個研究而言，大約 90%的血清樣本係在早晨收集。

【0311】 於科文斯中央實驗室(Indianapolis, IN, USA)使用高敏感性 CRP (Siemens, Erlangen, Germany)分析來測 CRP 量；批次內分析精確度為<3%；批次間分析精確度<5.4%；健康對照者的參照範圍為≤2.87 mg/L。在進入研究時，納入標準需指定一最小 CRP 值(NCT01061736 為>6 mg/L；NCT02332590 為 ≥8 mg/L 或紅血球沉降率(ESR) ≥28 mm/h，在篩選和隨機化之間評估)。

【0312】 使用連續和類別生物標記變量進行相關分析，其中病患係根據基線 IL-6 或 CRP 量分成三組(高、中或低；表 5)。低於定量下限(LLOQ)之值則以等於 LLOQ 一半的值置換，以保留這些值進行分析。

表 5. 基線時三分等級之 IL-6 和 CRP 量的範圍

研究	IL-6, pg/mL			CRP, mg/L		
	低	中	高	低	中	高
NCT01061736	1.6–9.6	9.8–30.7	31.2–648.7	0.2–8.9	9.0–22.5	22.6–209.0
NCT02332590	1.6–7.1	7.2–39.5	39.6–692.3	0.2–4.2	4.3–19.4	19.5–202.0

CRP：C-反應蛋白；IL-6：介白素-6.

療效和病患報告結果(PRO)療效指標

【0313】 使用與基線相比的變化值作為連續療效指標，使用與基線相比之變化值的最小臨床重要差異閥值的二元療效指標，或使用臨床閥值，例如低疾病活動度(LDA)或緩解，評估療效。評估主要的、一亞群次要的及探索性療效指標。

【0314】 NCT01061736 在第 16 週，NCT02332590 在第 24 週，達到根據美國風濕病學院標準≥20/50/70%改善(ACR20/50/70)、臨床疾病活動度指數(CDAI)緩解(≤2.8)、CDAI-LDA(≤10)、28 處關節疾病活動度評分(DAS28)-CRP 或-ESR 緩解(≤2.6)、DAS28-CRP 或-ESR LDA (≤3.2)，以及健康評估問卷-失能指數(HAQ-DI)(改善≥0.22 或≥0.30)之病患比率及與基線相比的變化值。由於病患人數少，在 NCT01061736 和 NCT02332590 中分別並未評估 DAS28-ESR 和 CDAI-。在二個研究中於第 24 週評估另外的 PRO 療效指標，及在 NCT01061736 中於第 52 週包括病患整體評估視覺類比量表 (VAS)和疼痛 VAS 之與基線相比的連續變化量。NCT01061736 的共同主要療效指標為 ACR20、修訂版總 Sharp 評分和 HAQ-DI；次要療效指標包括 ACR70、DAS28-CRP 和 CDAI。NCT02332590 的主要療效指標為 DAS28-ESR；次要療效指標包括 DAS28-ESR 緩解、HAQ-DI 和 ACR20/50/70。

統計方法

【0315】 就各研究來說，以 IL-6 三分等級的基線彙整疾病特性並使用 Kruskal-Wallis 試驗比較。就所有的療效指標而言，基線係定義為在第一次研究藥物給劑之前的最後數值。在所有的分析中，係根據所接受的治療來分析病患。

【0316】 對於二元效用結果之血清 IL-6 量的預測值係使用邏輯斯回歸，以治療、研究隨機化分層因子(二個研究為區域及 NCT01061736 為之前使用生物製劑)、三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用作為固定效應進行檢測；使用交互作用 p-值，對整體三分等級之高和低 IL-6 進行此評估。然後於各三分等級 IL-6 中分別進行各 sarilumab 和比較臂之間的療效評估指標之逐對比較，並導出 Mantel–Haenszel 估算(以隨機化因子分層)的勝算比(OR)和對應 95%信賴區間(CI)。類似地計算在各治療組內三

分等級 IL-6 間的逐對比較。就連續的療效指標，係以治療、研究隨機化分層因子、三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用作為固定效應進行共變數分析。就各三分等級 IL-6 分別進行 sarilumab 和比較臂間之療效評估指標的逐對比較，並導出最小平方(LS)平均和對應的 95% CI。

【0317】 血清 IL-6 值在與基線相比的變化量上之預測值係使用共變數分析，使用如效用結果所述之相同的固定效應，進行檢測。

【0318】 使用基線 IL-6 作為連續測量，進行類似回歸。

【0319】 因所有的預測分析為事後歸因分析，因此所有的 p 值應視為標稱值(nominal)。

【0320】 在各三分等級 IL-6 組中，於治療中所出現不良事件的發生率係經敘述性分析。

【0321】 所有的分析係使用 SAS version 9.2 版或更高版本來進行。

結果

IL-6 分布和基線疾病活動度

【0322】 測量 NCT01061736 ITT 群族 1193/1197 位病患及 NCT02332590 ITT 群族中 300/369 位病患的基線血清 IL-6(表 6)。在二個研究中，三分等級低基線 IL-6 的所有病患具有正常 IL-6 (<12.5 pg/mL)。在三分等級高基線 IL-6 組中，NCT01061736 中 85%的病患，NCT02332590 中所有的病患具有 IL-6 量≥3×正常值上限(upper limit of normal ，ULN)。在三組中 IL-6 的分布係與二個研究一致(表 5)。

【0323】 有鑑於提報的 IL-6 和 CRP 之間中度至高度相關性(NCT02332590 之斯皮爾曼係數(Spearman coefficient)為 0.71 而 NCT01061736 為 0.58)，比對低 IL-6 組，CRP 在三分等級高 IL-6 組中明顯升高。在二個研究中，相較於三分等級低 IL-6 組的病患，三分等級高 IL-6 的病患在基線時具有明顯較大的疾病活動度以及明顯較大關節損傷(表 6)。相對於三分等級低 IL-6 組，健康評估問卷失能指數(HAQ-DI)和病患整體評估在高 IL-6 組中亦明顯升高(表 6)。

表 6.根據三分等級基線 IL-6 的基線疾病活動度

基線參數，平均值(SD)	**低 IL-6**	**中 IL-6**	**高 IL-6**

NCT01061736	**(n=397)**	**(n=398)**	**(n=398)**
Sarilumab 150 mg/200 mg/安慰劑, n	126/128/143	129/147/122	146/121/131
IL-6, pg/mL, 中位數[範圍]†	5.0[1.6–9.6]	17.3[9.8–30.7]	61.0[31.2–648.7]
CRP, mg/L†	10.5 (11.6)	18.4 (15.5)	36.4 (30.1)*
mTSS	40.8 (56.5)	49.8 (62.1)	56.7 (65.7)*
HAQ-DI	1.6 (0.6)	1.6 (0.6)	1.8 (0.7)*
DAS28-CRP	5.6 (0.8)	5.9 (0.8)	6.3 (0.8)*
CDAI	38.3 (11.6)	40.1 (12.3)	43.0 (12.4)*
TJC	25.9 (14.0)	26.7 (14.2)	27.8 (14.1)
SJC	15.8 (9.1)	16.5 (9.3)	17.7 (9.5)*
疼痛 VAS	61.6 (20.7)	64.7 (21.4)	69.4 (19.8)*
病患整體 VAS	60.5 (20.2)	64.3 (20.1)	69.6 (19.9)*
NCT02332590	**(n=100)**	**(n=100)**	**(n=100)**
Sarilumab/阿達木單抗, n	55/45	47/53	46/54
IL-6, pg/mL, 中位數[範圍]†	2.4[1.6–7.1]	16.2[7.2–39.5]	64.7[39.6–692.3]
CRP, mg/L†	5.6 (9.2)	15.2 (17.1)	41.5 (34.1)*
HAQ-DI	1.5 (0.6)	1.6 (0.6)	1.8 (0.6)*
DAS28-CRP	5.5 (0.8)	6.0 (0.7)	6.5 (0.8)*
DAS28-ESR	6.5 (0.7)	6.8 (0.7)	7.1 (0.9)*
CDAI	40.6 (11.7)	42.9 (11.4)	46.0 (12.2)*
TJC	26.3 (13.1)	28.2 (14.0)	27.8 (13.9)
SJC	15.9 (10.1)	18.6 (10.0)	18.8 (10.7)*
疼痛 VAS	66.2 (18.8)	70.1 (17.4)	77.5 (18.9)*
病患整體 VAS	63.4 (18.8)	67.1 (17.0)	73.6 (16.9)*

*p<0.05 (Kruskal–Wallis 試驗).

†正常 IL-6 <12.5 pg/mL；正常 CRP <2.87 mg/L.

CDAI：臨床疾病活動度指數；CRP：C-反應蛋白；DAS28：28 處關節疾病活動度評分；ESR：紅血球沉降率；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；IL-6：介白素-6；mTSS：修訂版總 Sharp 評分；SD： 標準差；SJC：腫脹關節數；TJC：觸痛關節數。

用於放射攝影惡化之基線 IL-6 量的預測值(NCT01061736)

【0324】 在之前工作中，於 ITT 群族中，如 mTSS 於第 52 週所評估，接受安慰劑+MTX 的病患比 sarilumab 150 mg 和 200 mg+MTX 治療組的病患具有明顯更大的放射攝影惡化(Genovese MC, *et al.* (2015) *Arthritis Rheumatol.* 67(6)：1424-37)。

【0325】 在三分等級為高的 IL-6 中之安慰劑+MTX 病患，比三分等級為低 IL-6 的病患，其在第 24 和 52 週實質上發展出更多的關節損傷(平均值(標準差(SD)) mTSS 惡化：在第 24 週 2.00 [4.78]對比 0.54 [3.12]，在第 52 週 4.67 [9.80]對比 1.51 [5.25]；惡化之 OR [95% CI]高對低：在第 24 週 2.3 [1.4, 3.8]，在第 52 週 3.3 [1.9, 5.6]；標稱 $p<0.05$)(圖 14A-14C)。觀察到侵蝕評分和關節間隙狹窄(JSN)增加。在 52 週期間，以 sarilumab 200 mg+MTX 治療的病患發生最少的關節損傷，其中三分等級為低和中的 IL-6 病患係經歷最小至無關節損傷。然而，在三分等級為高的 IL-6 中，sarilumab 200 mg+MTX 病患具有關節損傷惡化的機率，大約比安慰劑+MTX 病患低 3 倍(圖 14A-14C 和表 7)。在第 52 週 sarilumab 150 mg+MTX 比對安慰劑對於關節惡化的效應，在三組 IL-6 中並無明顯差異：低 IL-6 OR [95% CI]：0.8[0.5, 1.4]和高 IL-6 OR[95% CI]： 0.5 [0.3, 0.8]。

在 NCT01061736 中根據基線 IL-6 量 Sarilumab 對疾病活動度和 PRO 之效應

【0326】 以 sarilumab 200 mg+MTX 治療在三分等級高 IL-6 的病患對比低 IL-6，對於 HAQ-DI 改善、美國風濕病學院反應標準≥70%改善(ACR70)及臨床疾病活動度指數(CDAI)緩解，產生數值上較大的疾病改善。在第 52 週達到 ACR20、ACR50 和使用 CRP 的 28 處關節疾病活動度評分(DAS28-CRP)緩解之病患比例，在以 sarilumab 200 mg+MTX 治療之三分等級高 IL-6 的病患比對低 IL-6 的病患，同樣數值上較高。相反的，三分等級

高量 IL-6 比低量 IL-6 具有較少的安慰劑+MTX 有反應者，尤其是對於 ACR70、CDAI 緩解和 DAS28-CRP(圖 15A 和 15B)。

【0327】 交互作用測試係顯示，於第 52 週在對 sarilumab+MTX 比對安慰劑+MTX 之二元反應的差異上，三分等級高量 IL-6 的病患比低量組更大(表 7)。此項試驗對於所有的臨床和關節損傷療效指標在第 52 週為顯著的(ACR20/50/70、DAS28-CRP 緩解、CDAI 緩解和 HAQ-DI)，但無 JSN (數據未顯示)。在三分等級為高的 IL-6 比對其為低的 IL-6 中，觀察到對 sarilumab+MTX 的反應比對安慰劑+MTX 有較高的 OR。在考量有或無急性反應物之療效指標下(分別為 DAS28-CRP 和 CDAI 緩解)，Sarilumab 200 mg+MTX 病患達到緩解的機率為安慰劑+MTX 病患的約 40 倍。相較於安慰劑+MTX 病患，以 sarilumab 150 mg+MTX 治療之三分等級高 IL-6 的病患達到 CDAI 和 DAS28-CRP 緩解的機率明顯較高(OR[95% CI]分別為 40.3 [4.0, 405.7]及 42.6 [8.7, 208.7])。

【0328】 為了探索造成差異性 IL-6 反應之疾病活動度構件，係於 52-週治療期間內藉由三分等級 IL-6 來評估觸痛和腫脹關節數、DAS28-CRP 和 CDAI 之連續變化。當以 sarilumab+MTX 治療之全部三組 IL-6 病患，對比安慰劑+MTX，在疾病活動度上具有較大降低，在第 52 週就所有的測量，相較於低 IL-6 組，在三分等級高 IL-6 中觀察到治療組間最大的差異(表 8A)。交互作用試驗對所有的療效指標為顯著的。亦使用 IL-6 作為連續測量進行分析，且交互作用試驗之結果非常類似(數據未顯示)。

【0329】 在整體 ITT 群族中，相較於安慰劑+MTX，Sarilumab 治療提升了 PRO(Strand V, *et al.* (2016) *Arthritis Res Ther* 18：198)。在以三分等級 IL-6 的分析中，就 HAQ-DI 和疼痛及病患整體視覺類比量表(VAS)，在各三組中以 sarilumab+MTX-治療的患病比對安慰劑+MTX 中，觀察到較大改善。sarilumab+MTX-治療比對安慰劑+MTX-治療的病患之間的差異幅度，就 HAQ-DI，三分等級高量組係大於低量組病患(具有顯著的治療-三分等級 IL-6 交互作用)，但疼痛和病患整體 VAS 則無(表 9；圖 16A-16C)。當考量 IL-6 作為連續測量時，可引出類似的結論(數據未顯示)。

表 7. 根據三分等級基線 IL-6 之療效參數的勝算比

	低 IL-6	中 IL-6	高 IL-6	全部 (生物標記群族)*
NCT01061736				
Sarilumab 200 mg q2w/ 安慰劑 q2w (二者+MTX)	**(n=128/n=143)**	**(n=147/n=122)**	**(n=121/n=131)**	**(n=396/n=397)**
mTSS 惡化(第 52 週), 平均值(SD) 安慰劑+MTX Sarilumab+MTX	 1.5 (5.3) 0.1 (3.5)	 2.3 (7.5) −0.1 (5.5)	 4.7 (9.8) 0.8 (4.5)	 2.8 (7.7) 0.3 (4.6)
sarilumab 200 mg q2w+MTX 對安慰劑 q2w+MTX (第 52 週)之勝算比(95% CI) †				
ACR20	2.0 (1.2 至 3.2)	3.3 (1.9 至 5.7)	4.9 (2.8 至 8.3)‡	3.0 (2.2 至 4.1)
ACR50	2.0 (1.2 至 3.4)	3.4 (1.9 至 6.2)	6.4 (3.5 至 11.8)‡	3.4 (2.4 至 4.6)
ACR70	1.9 (1.0 至 3.8)	3.5 (1.7 至 7.4)	7.3 (3.3 至 16.3)‡	3.7 (2.4 至 5.5)
DAS28-CRP 緩解	2.5 (1.4 至 4.7)	4.4 (2.2 至 8.9)	39.3 (9.4 至 163.9)‡	5.5 (3.7 至 8.3)
CDAI 緩解	1.8 (0.8 至 4.0)	3.9 (1.6 至 9.5)	42.4 (4.7 至 383.3)*	4.4 (2.6 至 7.5)
HAQ-DI 改善 ≥0.22 (第 16 週)	1.1 (0.7 至 1.8)	2.3 (1.4 至 3.9)	2.5 (1.5 至 4.3)‡	1.8 (1.3 至 2.3)

	低 IL-6	中 IL-6	高 IL-6	全部 (生物標記群族)*
NCT02332590				
Sarilumab/阿達木單抗	**(n=55/n=45)**	**(n=47/n=53)**	**(n=46/n=54)**	**(n=153/n=154)**
sarilumab 對阿達木單抗(第 24 週)之勝算比(95% CI)†				
ACR20	1.4 (0.6 至 3.1)	1.2 (0.5 至 3.0)	6.6 (2.3 至 18.6)‡	2.0 (1.2 至 3.2)
ACR50	1.6 (0.7 至 3.7)	1.5 (0.6 至 3.5)	5.5 (2.3 至 13.2)‡	2.4 (1.5 至 3.8)
ACR70	1.1 (0.4 至 3.2)	1.7 (0.6 至 4.6)	10.5 (2.3 至 48.4)‡	2.4 (1.3 至 4.5)
DAS28-ESR 緩解	1.5 (0.5 至 4.4)	5.6 (1.6 至 19.4)	33.9 (3.5 至 328.7)‡	4.1 (2.1 至 8.1)
DAS28-ESR LDA	2.6 (1.0 至 6.7)	5.1 (1.8 至 14.1)	10.5 (3.5 至 31.4)	4.2 (2.5 至 7.3)
DAS28-CRP 緩解	2.0 (0.8 至 5.3)	4.0 (1.5 至 10.9)	18.4 (3.8 至 90.0)‡	3.5 (2.0 至 6.3)
DAS28-CRP LDA	3.2 (1.3 至 7.6)	2.2 (1.0 至 5.1)	9.2 (3.4 至 24.8)	3.4 (2.1 至 5.6)
CDAI LDA	3.1 (1.2 至 7.7)	1.6 (0.7 至 3.7)	3.6 (1.4 至 9.0)	2.3 (1.4 至 3.7)
HAQ-DI 改善≥0.22	1.5 (0.7 至 3.2)	1.2 (0.5 至 2.8)	5.0 (1.9 至 13.2)‡	2.0 (1.2 至 3.2)

	低 IL-6	中 IL-6	高 IL-6	全部 (生物標記群族)*
NCT02332590				
Sarilumab/阿達木單抗	**(n=55/n=45)**	**(n=47/n=53)**	**(n=46/n=54)**	**(n=153/n=154)**
sarilumab 對阿達木單抗(第 24 週)之勝算比(95% CI)†				
ACR20	1.4 (0.6 至 3.1)	1.2 (0.5 至 3.0)	6.6 (2.3 至 18.6)‡	2.0 (1.2 至 3.2)
ACR50	1.6 (0.7 至 3.7)	1.5 (0.6 至 3.5)	5.5 (2.3 至 13.2)‡	2.4 (1.5 至 3.8)
ACR70	1.1 (0.4 至 3.2)	1.7 (0.6 至 4.6)	10.5 (2.3 至 48.4)‡	2.4 (1.3 至 4.5)
DAS28-ESR 緩解	1.5 (0.5 至 4.4)	5.6 (1.6 至 19.4)	33.9 (3.5 至 328.7)‡	4.1 (2.1 至 8.1)
DAS28-ESR LDA	2.6 (1.0 至 6.7)	5.1 (1.8 至 14.1)	10.5 (3.5 至 31.4)	4.2 (2.5 至 7.3)
DAS28-CRP 緩解	2.0 (0.8 至 5.3)	4.0 (1.5 至 10.9)	18.4 (3.8 至 90.0)‡	3.5 (2.0 至 6.3)
DAS28-CRP LDA	3.2 (1.3 至 7.6)	2.2 (1.0 至 5.1)	9.2 (3.4 至 24.8)	3.4 (2.1 至 5.6)
CDAI LDA	3.1 (1.2 至 7.7)	1.6 (0.7 至 3.7)	3.6 (1.4 至 9.0)	2.3 (1.4 至 3.7)
HAQ-DI 改善≥0.22	1.5 (0.7 至 3.2)	1.2 (0.5 至 2.8)	5.0 (1.9 至 13.2)‡	2.0 (1.2 至 3.2)

*整個生物標記群族，與病患是否具有基線 IL-6 值無關

†以研究隨機化分層因子分層的 Mantel-Haenszel 估算

‡三分等級 IL-6-治療交互作用之標稱 p<0.05(高或中對比低)(邏輯斯回歸，以治療、研究隨機化分層因子[對二個研究為區域，對 NCT01061736 為之前使用生物製劑]、三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用作為固定效應)

ACR20/50/70：根據美國風濕病學院標準≥20/50/70%改善；CDAI：臨床疾病活動度指數；CI：信賴區間；CRP：C-反應蛋白；DAS28：28 處關節疾病活動度評分；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；IL-6：介白素-6；LDA：低疾病活動度；mTSS：修訂版總 Sharp 評分；MTX：甲胺喋呤；q2w：每 2 週。

表 8A 和 8B. 在(A)MOBILITY 和(B)MONARCH 中，根據基線 IL-6，療效參數之與基線相比的最小平方(LS)平均變化

表 8A.

NCT01061736					
第 52 週反應	**治療組**	**與基線相比的 LS 平均變化(95% CI)**			
		低IL-6 (n=397)	**中IL-6 (n=398)**	**高IL-6 (n=398)**	**全部 (生物標記群族) (n=1194)**
ΔTJC*	Sarilumab 150 mg q2w+MTX	−18.1 (−19.8 至 −16.3)	−22.1 (−24.0 至 −20.3)**	−22.1 (−23.5 至 −20.7)**	−20.9 (−21.8 至 −19.9)**
	Sarilumab 200 mg	−19.7 (−21.4 至	−19.8 (−21.6 至	−22.4 (−23.9 至	−20.5 (−21.5 至

	q2w+MTX	−17.9)	−18.0)	−20.8)**	−19.5)**
	安慰劑+MTX	−17.9 (−19.7 至 −16.1)	−17.0 (−19.3 至 −14.7)	−16.1 (−18.0 至 −14.2)	−17.2 (−18.4 至 −16.1)
ΔSJC*	Sarilumab 150 mg q2w+MTX	−11.6 (−12.6 至 −10.7)	−13.3 (−14.6 至 −12.0)**	−14.2 (−15.1 至 −13.3)**	−13.1 (−13.7 至 −12.5)**
	Sarilumab 200 mg q2w+MTX	−12.9 (−13.9 至 −12.0)	−12.9 (−14.1 至 −11.6)**	−14.4 (−15.4 至 −13.5)**	−13.4 (−14.0 至 −12.8)**
	安慰劑+MTX	−11.8 (−12.8 至 −10.9)	−9.8 (−11.4 至−8.2)	−10.0 (−11.2 至 −8.8)	−10.8 (−11.5 至 −10.1)
ΔDAS28-CRP*	Sarilumab 150 mg q2w+MTX	−2.6 (−2.8 至 −2.3)**	−3.2 (−3.5 至 −2.9)**	−3.5 (−3.7 至 −3.3)**	−3.1 (−3.2至−2.9)**
	Sarilumab 200 mg q2w+MTX	−2.7 (−3.0 至 −2.5)**	−3.2 (−3.5 至 −3.0)**	−3.9 (−4.1 至 −3.6)**	−3.3 (−3.4至−3.1)**
	安慰劑+MTX	−2.0 (−2.2 至−1.7)	−2.0 (−2.3 至−1.7)	−1.8 (−2.1 至−1.5)	−2.0 (−2.1至−1.8)
ΔCDAI*	Sarilumab 150 mg q2w+MTX	−26.2 (−28.3 至 −24.2)	−31.0 (−33.2 至 −28.8)**	−32.7 (−34.5 至 −30.9)**	−30.0 (−31.2 至 −28.9)**
	Sarilumab 200 mg q2w+MTX	−27.8 (−29.8 至 −25.7)	−29.3 (−31.4 至 −27.3)**	−34.2 (−36.1 至 −32.2)**	−30.3(−31.4 至 −29.1)**

	安慰劑+MTX	−24.9 (−27.0 至 −22.7)	−24.1 (−26.8 至 −21.5)	−23.5 (−25.9 至 −21.1)	−24.5 (−25.8 至 −23.1)

LS 平均係以基線療效值、治療、研究隨機化分層因子(之前使用生物製劑和區域)作為固定效應，在各三分等級的生物標記組中，由療效測量與基線相比的變化量上進行的線性回歸所導出。

*就高量或中量組對比低量組，三分等級 IL-6-治療組交互作用 $p<0.05$，(以治療、研究隨機化分層因子[區域和之前使用生物製劑]、基線療效值、三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-療交互作用做為固定效用之線性回歸)。

**比對安慰劑 $p<0.05$

CDAI：臨床疾病活動度指數；CI：信賴區間；CRP：C-反應蛋白；DAS28：28 處關節疾病活動度評分；LS：最小平方；SJC：腫脹關節數；TJC：觸痛關節數。

表 8B.

NCT02332590					
第 24 週 反應	治療組	與基線相比之 LS 平均變化(95% CI)			
		低IL-6 (n=100)	中IL-6 (n=100)	高IL-6 (n=100)	全部 (生物標記群族) (n=307)
ΔTJC	Sarilumab 200 mg q2w	−18.7 (−20.9 至 −16.5)	−18.6 (−21.8 至 −15.4)	−18.6 (−21.2 至 −16.0)	−18.9 (−20.4 至−17.4)
	阿達木單抗 40 mg q2w	−16.8 (−19.5 至 −14.1)	−18.8 (−21.6 至 −15.9)	−15.9 (−18.5 至 −13.4)	−17.2 (−18.7 至−15.6)
ΔSJC	Sarilumab 200 mg q2w	−12.8 (−13.9 至 −11.8)	−13.2 (−15.1 至 −11.3)	−15.1 (−16.8 至 −13.4)**	−13.8 (−14.7 至−12.9)
	阿達木單抗 40 mg q2w	−12.7 (−14.0 至 −11.5)	−14.0 (−15.7 至 −12.3)	−11.5 (−13.2 至 −9.9)	−12.9 (−13.8 至−11.9)
ΔDAS28-CRP*	Sarilumab 200 mg q2w	−2.5 (−2.8 至 −2.2)**	−2.8 (−3.2 至 −2.4)**	−3.5 (−3.8 至 −3.2)**	−3.0 (−3.2 至−2.8)**
	阿達木單抗 40	−1.8 (−2.2 至	−2.2 (−2.6 至	−2.1 (−2.4 至−1.8)	−2.1 (−2.3 至−1.9)

	mg q2w	−1.5)	−1.8)		
ΔCDAI	Sarilumab 200 mg q2w	−27.1 (−29.6 至 −24.7)	−28.0 (−31.6 至 −24.4)	−33.1 (−35.9 至 −30.3)**	−29.7 (−31.3 至 −28.1)**
	阿達木單抗 40 mg q2w	−25.0 (−27.9 至 −22.1)	−27.4 (−30.7 至 −24.2)	−25.9 (−28.6 至 −23.2)	−26.4 (−28.0 至−24.7)

LS 平均係以基線療效值、治療、研究隨機化分層因子(之前使用生物製劑和區域)作為固定效應，在各三分等級的生物標記組中，由療效測量與基線相比的變化量上進行的線性回歸所導出。

*就高量或中量組對比低量組，三分等級 IL-6-治療組交互作用 $p<0.05$，(以治療、研究隨機化分層因子[區域和之前使用生物製劑]、基線療效值、三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-療交互作用做為固定效用之線性回歸)。

**比對達木單抗 $p<0.05$

CDAI：臨床疾病活動度指數；CI：信賴區間；CRP：C-反應蛋白；DAS28：28 處關節疾病活動度評分；LS：最小平方；SJC：腫脹關節數；TJC：觸痛關節數。

表 9. 根據三分等級的基線 IL-6 在 PRO 中的變化

	低 IL-6	中 IL-6	高 IL-6	三分等級 IL-6-治療交互作用 p-值(高 IL-6 比對低 IL-6)
NCT01061736				
Sarilumab 150 mg q2w/ 安慰劑 q2w (二者+MTX)	**(n=126/n=143)**	**(n=129/n=122)**	**(n=146/n=131)**	
比對安慰劑 q2w+MTX (第 24 週)之最小平方平均變化量差異(95% CI) †				
ΔHAQ-DI‡	−0.14 (−0.26 至−0.02)	−0.20 (−0.34 至−0.06)	−0.37 (−0.51 至−0.23)	*
Δ 疼痛 VAS	−5.50 (−11.62 至 0.62)	−15.07 (−22.63 至−7.50)	−9.50 (−16.25 至−2.75)	
Δ 病患整體 VAS	−4.22 (−9.98 至 1.53)	−16.24 (−23.60 至−8.88)	−10.16 (−16.64 至−3.68)	

Sarilumab 200 mg q2w/ 安慰劑 q2w (二者+MTX)	**(n=128/n=143)**	**(n=147/n=122)**	**(n=121/n=131)**	
比對安慰劑 q2w+MTX (第 24 週)之最小平方平均變化量差異(95% CI)[†]				
ΔHAQ-DI[‡]	−0.09 (−0.21 至 0.03)	−0.25 (−0.39 至−0.12)	−0.43 (−0.58 至−0.28)	*
Δ 疼痛 VAS	−9.13 (−15.22 至−3.05)	−13.44 (−20.82 至−6.06)	−15.67 (−22.65 至−8.69)	
Δ 病患整體 VAS	−9.98 (−15.69 至−4.27)	−14.57 (−21.83 至−7.32)	−16.43 (−23.13 至−9.74)	
NCT02332590				
Sarilumab/阿達木單抗	**(n=55/n=45)**	**(n=47/n=53)**	**(n=46/n=54)**	
比對阿達木單抗 40 mg q2w (第 24 週)之最小平方平均變化量差異(95% CI)[†]				
ΔHAQ-DI	−0.01 (-0.22 至 0.21)	−0.20 (−0.43 至 0.03)	−0.58 (−0.84 至−0.32)	*
Δ 疼痛 VAS	0.61 (−9.11 至 10.33)	−6.80 (−16.96 至 3.37)	−18.99 (−27.92 至−10.06)	*
Δ 病患整體 VAS	−1.77 (−11.36 至 7.81)	−7.56 (−17.11 至 1.98)	−16.10 (−24.89 至−7.32)	*

*使用線性回歸，以治療、研究隨機分配分層因子(二個研究為區域而 NCT01061736 為之前使用生物製劑)、基線 PRO 值、三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療的交互作用作為固定效應之標稱交互作用 $p<0.05$ (高對低)

† LS 平均係由各三組的線性回歸，在以基線 PRO 值、治療、研究隨機分配分層因子(二個研究為區域而 NCT01061736 為之前使用生物製劑)作為固定效應所導出。

‡第 16 週

CI：信賴區間；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；IL-6：介白素-6；MTX：甲胺喋呤；PRO：病患報告結果；q2w：每 2 週；VAS：視覺類比量表。.

在 NCT02332590 中根據基線 IL-6 量，Sarilumab 對疾病活動度和 PRO 之效應

【0330】 在整個 ITT 群族中，sarilumab 療效明顯大於阿達木單抗(Burmester GR, *et al.* (2017) *Ann Rheum Dis*. 76(5)：840-7)。在所有療效指標但 CDAI LDA 除外，具有高基線 IL-6 之 Sarilumab-治療的病患，相較於具有低基線 IL-6 的病患，係具有數值上較大反應(圖 17A 和 17B)。在第 24 週就大多數的療效指標(除外 HAQ-DI)，具有高 IL-6 之阿達木單抗-治療的病患，相較於具有低 IL-6 的病患，係具有較低的反應率。

【0331】 交互作用測試係顯示，ACR20/50/70、使用紅血球沉降率(DAS28-ESR)和 DAS28-CRP 緩解之 DAS28，以及 HAQ-DI 改善的最大差異，在對 sarilumab 比對阿達單抗的反應上，係在三分等級為高的 IL-6 組比對其為低的 IL-6 組中。這些在三分等級為高的 IL-6 組中的差異導致了高 OR，以達到許多臨床參數之響應(表 7)。在三分等級為高的 IL-6 組中，sarilumab 治療的病患達到 ACR70 的機率比阿達木單抗-治療病患的高 10 倍以上(表 7)。此外，在 sarilumab 比對阿達單抗治療的病患中於三分等級為高的 IL-6 組中觀察到較大的疾病活動度下降(DAS28-ESR 和 DAS-CRP 緩解)(表 7)。在整體 ITT 群族中，Sarilumab 治療，相較於阿達木單抗，提升多項 PRO(Strand V, *et al.* (2018) *Arthritis Res Ther* 20：129)。24 週期間之連續變化的交互作用測試顯示了 sarilumab 對 DAS28-CRP 的治療效應，在三分等級為高的 IL-6 組中 PRO 亦相較於低 IL-6 組為佳(表 8B 和 9)。雖然在疾病活動度和 PRO 的效應上似乎係由高 IL-6 值所驅使，但在將 IL-6 視為連續測量時，卻引出類似結果(數據未顯示)。

交叉研究比較

【0332】 在具有高基線 IL-6 的病患中 sarilumab 和比較藥(安慰劑+MTX 或阿達木單抗)之間的療效差異在跨多個療效指標，包括 ACR20、ACR70 和 DAS28-CRP LDA 的研究間為一致的(表 10)。

【0333】 類似 IL-6 分析 CRP 的預測性。在二個研究中，基線 IL-6 比基線 CRP 為更佳的結果指標(表 11)，其對於較多的療效指標(表 11)，包

括無急性期反應物測量，例如 CDAI 緩解(NCT01061736)和 HAQ-DI(二個研究)，具有顯著的交互作用 p-值。

安全性

【0334】 在各研究中安全性樣貌在低、中和高 IL-6 三組之病患間為相類似的(圖 12)，且 sarilumab 的個別 AE 發生率係與 IL-6 阻斷的安全性樣貌一致。感染和嗜中性白血球低下的發生率在整體三組 IL-6 中為相類似的(表 12)。在三分等級高 IL-6 組中的病患，使用 sarilumab 與阿達木單抗具有相當的感染率(34.8%對 31.5%)。

表 10. 在三分等級高 IL-6 組中觀察到的研究間反應率之比較

	比對比較藥之反應率差異%	
第 24 週的療效指標	**NCT01061736***	**NCT02332590**
ACR20	38.3	37.2
ACR50	31.8	41.1
ACR70	25.2	26.7
CDAI LDA	31.6	24.3
DAS28-CRP LDA	44.5	45.7
DAS28-CRP 緩解	28.6	33.3
HAQ-DI 改善 ≥0.22	21.7	33.3

*Sarilumab 200 mg q2w+MTX 對安慰劑+MTX

ACR20/50/70：根據美國風濕病學院標準達到≥20/50/70%改善的病患；CDAI：臨床疾病活動度指數；CRP：C-反應蛋白；DAS28：28 處關節疾病活動度評分；ESR：紅血球沉降率；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；IL-6： 介白素-6；LDA：低疾病活動度。

表 11. 根據生物標記之勝算比的比較：高 IL-6 量對高 CRP 量

NCT01061736： 第 52 週療效指標	**全部**	**高 IL-6 (中位數, 61**	**高 CRP (中位數, 36.9**

		pg/mL)	**mg/L)**
mTSS 惡化, 平均值 (SD) 安慰劑+MTX			
Sarilumab 200 mg+MTX	2.8 (7.7)	4.7 (9.8)	3.8 (9.3)
	0.3 (4.6)	0.8 (4.5)	1.3 (4.7)
NCT01061736： 第 52 週療效指標	**勝算比(95% CI)† Sarilumab 200 mg+MTX 對安慰劑+MTX**		
	全部 (生物標記群族)	**高 IL-6 (中位數, 61 pg/mL)**	**高 CRP (中位數, 37 mg/L)**
ACR20	3.1 (2.3 至 4.1)	4.9 (2.8 至 8.3)*	3.8 (2.3 至 6.5)
ACR50	3.4 (2.4 至 4.7)	6.4 (3.5 至 11.8)*	4.6 (2.5 至 8.3)
ACR70	3.7 (2.4 至 5.5)	7.3 (3.3 至 16.3)*	5.5 (2.6 至 11.5)*
DAS28-CRP 緩解	5.5 (3.7 至 8.3)	39.3 (9.4 至 163.9)*	16.3 (6.0 至 44.2)*
CDAI 緩解	4.4 (2.6 至 7.5)	42.4 (4.7 至 383.3)*	19.3 (4.3 至 86.2)*
NCT02332590： 第 24 週療效指標	**勝算比(95% CI)† sarilumab 對阿達木單抗**		
	全部 (生物標記群族)	**高 IL-6 (中位數, 65 pg/mL)**	**高 CRP (中位數, 38 mg/L)**
ACR20	2.0 (1.2 至 3.2)	6.6 (2.3 至 18.6)*	3.7 (1.5 至 8.9)*
ACR50	2.4 (1.5 至 3.8)	5.5 (2.3 至 13.2)*	3.5 (1.5 至 7.9)
ACR70	2.4 (1.3 至 4.5)	10.5 (2.3 至 48.4)*	4.4 (1.3 至 14.1)

DAS28-CRP 緩解	3.5 (2.0 至 6.3)	18.4 (3.8 至 90.0)*	7.6 (2.0 至 28.5)
CDAI LDA	2.3 (1.4 至 3.7)	3.6 (1.4 至 9.0)	2.8 (1.1 至 7.0)
HAQ-DI 改善≥0.22	2.0 (1.2 至 3.2)	5.0 (1.9 至 13.2)*	2.8 (1.2 至 6.5)

*就(高對低)三分等級 IL-6/CRP-治療交互作用，標稱 $P<0.05$(以治療，研究隨機分配分層用於 NCT01061736 為先前使用生物製劑-、三分等級之基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用作為固定效應的邏輯斯回歸)。

†Mantel–Haenszel 勝算比係以研究隨機化分層因子進行分層

ACR20/50/70：根據美國風濕病學院標準達到≥20/50/70%改善的病患；CDAI：臨床疾病活動度指數；CI：信賴區間；CRP：C-反應蛋白；DAS28：28 處關節疾病活動度評分；ESR：紅血球沉降率；HAQ-DI：健康評估問卷-失能指數；IL-6：介白素-6；LDA：低疾病活動度；MTX：甲胺喋呤。

表 12. 根據三分等級基線 IL-6 之治療中出現 AE 的彙整

NCT01061736 (全部臂組+MTX)									
AE, n (%)	低 IL-6			中 IL-6			高 IL-6		
	安慰劑 (n=143)	Sarilumab 150 mg (n=126)	Sarilumab 200 mg (n=128)	安慰劑 (n=122)	Sarilumab 150 mg (n=129)	Sarilumab 200 mg (n=147)	安慰劑 (n=131)	Sarilumab 150 mg (n=146)	Sarilumab 200 mg (n=121)
任何 TEAE	87 (60.8)	92 (73.0)	101 (78.9)	74 (60.7)	98 (76.0)	117 (79.6)	84 (64.1)	110 (75.3)	94 (77.7)
感染和侵襲*	44 (30.8)	58 (46.0)	46 (35.9)	44 (36.1)	48 (37.2)	62 (42.2)	39 (29.8)	62 (42.5)	51 (42.1)
嗜中性白血球低下†	1 (0.7)	10 (7.9)	16 (12.5)	0	10 (7.8)	20 (13.6)	0	17 (11.6)	20 (16.5)
任何嚴重 TEAE	10 (7.0)	9 (7.1)	14 (10.9)	5 (4.1)	19 (14.7)	19 (12.9)	6 (4.6)	9 (6.2)	12 (9.9)
導致死亡之任何 TEAE	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0

導致永久中斷治療之任何 TEAE	5 (3.5)	13 (10.3)	17 (13.3)	6 (4.9)	22 (17.1)	21 (14.3)	9 (6.9)	16 (11.0)	16 (13.2)
NCT02332590									
	低 IL-6		**中 IL-6**		**高 IL-6**				
AE, n (%)	**阿達木單抗 40 mg (n=45)**	**Sarilumab 200 mg (n=55)**	**阿達木單抗 40 mg (n=53)**	**Sarilumab 200 mg (n=47)**	**阿達木單抗 40 mg (n=54)**	**Sarilumab 200 mg (n=46)**			
任何 TEAE	31 (68.9)	33 (60.0)	30 (56.6)	30 (63.8)	35 (64.8)	33 (71.7)			
感染和侵襲*	15 (33.3)	12 (21.8)	10 (18.9)	13 (27.7)	17 (31.5)	16 (34.8)			
嗜中性白血球低下†	1 (2.2)	9 (16.4)	0	3 (6.4)	0	10 (21.7)			
任何嚴重 TEAE	3 (6.7)	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (6.4)	5 (9.3)	1 (2.2)			
導致死亡之任何 TEAE	0	0	0	1 (2.1)	0	0			
導致永久中斷治療之任何	6 (13.3)	2 (3.6)	2 (3.8)	4 (8.5)	4 (7.4)	2 (4.3)			

TEAE						

在二個研究中，sarilumab 給劑係每隔 2 週給藥。在 NCT02332590 中，阿達木單抗係每隔 2 週給藥。在 NCT01061736 中，所有的病患係接受背景甲胺喋呤。

*MedDRA 系統器官分類

†MedDRA 優先項

AE：不良事件；IL-6：介白素-6；MedDRA：規管活動之醫學字典(用於 NCT01061736 為 16.0 版而 NCT02332590 為 18.1 版)；MTX：甲胺喋呤；SAE：嚴重不良事件；TEAE：治療中出現不良事件。

彙整

【0335】 1493 位 MTX-不耐受/IR 之 RA 病患的事後歸因分析驗證了具有最高基線 IL-6 量的病患，相較於正常 IL-6 範圍內的病患，在基線時具有節制性增加的疾病活動性，但基線關節損傷較明顯。

【0336】 具有高 IL-6 量的病患對於 sarilumab，相較於安慰劑+MTX 或阿達木單抗，係具有較大反應。在具有高基線 IL-6 量的 RA 病患中，sarilumab 和比較藥(安慰劑+MTX 或阿達木單抗)之間的療效差異在研究多個療效指標間為一致的。應注意，大的 OR 係受到接受比較藥之高 IL-6 量病患的反應程度低所致。具有高 IL-6 量的病患，使用 sarilumab 比使用慰劑達到 ACR 反應、DAS28-CRP 或 CDAI 緩解及 HAQ-DI 改善之機率更高，及相較於阿達木單抗，達到 DAS28-ESR 或 DAS28-CRP 緩解和 ACR 反應之機率更高。

【0337】 在以托珠單抗治療的 RA 病患中循環 IL-6 濃度之研究已有相衝突的發現被提出：某些人發現在具有低 IL-6 的病患中對治療反應提升(Nishina N KY, *et al.* (2017) *Arthritis Rheumatology*. 69(S10)；Shimamoto K, *et al.* (2013) *J Rheumatol*. 40(7)：1074-81)，而其他人卻鑑別出高 IL-6 病患為較佳的反應者(Wang J, *et al.* (2013) *BMJ Open*. 3(8)：e003199；Diaz-Torne C, *et al.* (2018) *Semin Arthritis Rheum*. 47(6)：757-64；Uno K, *et al.* (2015) *PLoS One*. 10(7)：e0132055)。由 Wang 等(*BMJ Open*. (2013) 3(8)：e003199)所進行的全面性研究，係評估對於每增加三倍的基線 IL-6 使用托珠單抗對於 DAS28-ESR 變化的影響。此分析並未直接比較具有最高 IL-6 量的病患和具有最低 IL-6 量的病患。為何基線 IL-6 未能預測出 DAS28-ESR 之顯著變化尚不清楚；一種可能性為，此分析組合二種劑量的托珠單抗(4 和 8 mg/kg)具有不同療效樣貌。對於文中所示的分析，係使用三分等級來比較具有正常量 IL-6 (三分等級低量組)的病患及具有基線 IL-6 量>3×ULN (三分等級高量組)病患之療效。目前從臨床試驗或真實世界施行上仍無已建立的 IL-6 閥值可取得。

【0338】 本文中所示的資料驗證了高基線 IL-6 量而非低基線 IL-6 量具有對於 sarilumab 比對比較藥的差別反應之預測值。在二個研究中，基線

IL-6 在預測結果上比基線 CRP 更佳，包括放射攝影疾病惡化和無急性期反應物測量的療效指標，例如 CDAI 緩解和 HAQ-DI。此項係值得注意的，因為，雖然在二個研究中增加的 CRP 量為一納入標準，但單獨的 CRP 並無法區別快速和慢速的疾病惡化。

實例 7. 在對甲胺喋呤反應不足的類風濕性關節炎病患中，就病患報告結果，高基線血清 IL-6 預測了 Sarilumab 治療反應增加

背景

【0339】 IL-6 為類風濕性關節炎(RA)之致病性中一關鍵細胞激素且在 RA 病患的血清和滑液中為升高的。然而，基線 IL-6 量對病患報告結果(PRO)的影響在評估 IL-6 阻斷的臨床試驗中並未探討。Sarilumab，一種以 IL-6 受體 α 為靶向的人類單株抗體加上 MTX，對比單獨的 MTX，在 MOBILITY 隨機化對照試驗中(NCT01061736)對於 MTX 反應不足者(IR)，明顯改善臨床和病患報告結果。此事後歸因分析係評估基線 IL-6 量是否可預測使用 sarilumab + MTX 比對 MTX 有較佳的 PRO 改善。

方法

【0340】 接受 MTX+安慰劑或 sarilumab(每隔 2 週皮下 150 mg 或 200 mg) + MTX 之具有中度至嚴重活動性 RA 的 1197 位意圖治療群族病患中，包括 1193 位為具有基線 IL-6 值。血清 IL-6 係以免疫分析(Quantikine IL-6)測量。根據基線 IL-6 量將病患分成三組(高、中和低，參見表 13)。測量基線及治療後 PRO([W] 24 和 52 週)：疼痛視覺類比量表(VAS)、SF-36 生理(PCS)和心理構面評分(MCS)、FACIT-疲勞(FACIT-F)及睡眠 VAS 以三分等級 IL-6、治療、之前使用生物製劑和區域為分層因子，以及三分等級基線 IL-6-治療交互作用(以安慰劑和三分等級低 IL-6 組作為參照)為固定效應，進行與基線相比之 PRO 變化的線性回歸，用以評估 IL-6 量的預測性。使用安慰劑和三分等級低量組作為參照，得到各 sarilumab 組之交互作用的 P 值。在各三組中亦進行治療間 PRO 改善的逐對比較；計算比對安慰劑之最小平方平均差及 95%信賴區間。

結果

【0341】 在基線時，三分等級為高的 IL-6 組中的病患，比對較低 IL-6 量($P<0.05$)，係具有較大的疾病活動度、更大放射攝影結構性損傷、升高量的 CRP 量和較差的 PRO(疼痛 VAS、SF36-PCS 和睡眠 VAS；數據未顯示)，以及一般而言以 sarlumab 治療比對安慰劑提報較大的 PRO 改善(表)。三分等級高量和低量組間之顯著差異(交互作用 P-值<0.005)在使用 200 mg 之疼痛 VAS (W52)和 SF-36 PCS (W24 和 W52)中為明顯的；在使用 150 mg 和 200 mg (W52)二者之 SF-36 MCS 中，及使用 150 mg 和 200 mg 之 FACIT-F 評分中(W24 和 W52)為明顯的。治療中出現不良事件的發生率在整個 IL-6 組中為相類似的。

結論

【0342】 在 MTX-IR RA 病患中，以 sarilumab 治療比對安慰劑，高基線 IL-6 量預測出比低量者較佳的 PRO 改善。此項發現支持先前的分析，其顯示在整體臨床和放射攝影療效指標上，具有升高基線 IL-6 量的病患，比起無 IL-6 升高者，對於 sarilumab，相較於 MTX 或阿達木單抗，其反應更佳。

表 13. 在患有 RA 之 MTX-IR 病患中，就 sarilumab 比對安慰劑，基線 IL-6 對平均 PRO 改善之差異的影響

對比安慰劑	**Sarilumab 150 mg**			**Sarilumab 200 mg**		
與基線相比的最小平方平均變化之估算差異 (95% CI)	**低 5.0 (1.6–9.6) pg/mL (n = 126)**	**中 17.3 (9.8–30.7) pg/mL (n = 129)**	**高 61.0 (31.2–648.7) pg/mL (n = 146)**	**低 5.0 (1.6–9.6) pg/mL (n = 128)**	**中 17.3 (9.8–30.7) pg/mL (n = 147)**	**高 61.0 (31.2–648.7) pg/mL (n = 121)**
疼痛 VAS： 第 24 週	-5.5 (-11.6, 0.6)	-15.1 (-22.6, -7.5)*	-9.5 (-16.3 , -2.8)	-9.1 (-15.2, -3.1)	-13.4 (-20.8, -6.1)	-15.7 (-22.7, -8.7)
第 52 週	-3.9 (-10.7, 2.8)	-12.5 (-20.5, -4.5)	-12.3 (-19.9, -4.7)	-4.4 (-11.1, 2.3)	-11.7 (-19.7, -3.8)	-15.7 (-23.6, -7.9)*
SF-36 PCS： 第 24 週	1.8 (-0.1, 3.6)	2.5 (0.2, 4.8)	4.7 (2.4, 6.9)	1.9 (0.1, 3.7)	3.1 (0.8, 5.4)	5.1 (2.7, 7.4)*
第 52 週	2.3 (0.0, 4.6)	1.8 (-0.8, 4.4)	5.4 (2.9, 8.0)	1.3 (-1.0, 3.5)	2.3 (-0.3, 4.9)	6.7 (4.2, 9.3)**
SF-36 MCS：第 24 週	2.1 (-0.6, 4.7)	1.7 (-1.1, 4.5)	1.2 (-1.4, 3.8)	3.9 (1.4, 6.5)	3.5 (0.8, 6.3)	5.1 (2.4, 7.7)
第 52 週	-1.0 (-4.1, 2.0)	0.5 (-2.4, 3.4)	5.3 (2.1 8.5)**	1.5 (-1.5, 4.4)	1.2 (-1.7, 4.2)	7.1 (3.9, 10.4)*
FACIT-疲	0.6	3.1	4.3	1.7	3.3	5.2

勞：第 24 週 第 52 週	(-1.4 , 2.7) 0.2 (-2.4, 2.8)	(0.7, 5.5) 2.0 (-0.6, 4.6)	(2.0 , 6.6)* 5.2 (2.7, 7.8)**	(-0.4 , 3.7) -0.3 (-2.9, 2.3)	(0.9 , 5.6) 2.2 (-0.4, 4.8)	(2.8 , 7.5)* 7.3 (4.8, 9.9)**
睡眠 VAS： 第 24 週 第 52 週	-4.2 (-10.6, 2.2) 0.5 (-7.0, 7.9)	-6.1 (-13.7, 1.5) -5.9 (-14.0, 2.2)	-8.6 (-15.8, -1.4) -9.3 (-16.9, -1.6)	-3.3 (-9.6, 3.1) -2.1 (-9.5, 5.3)	-3.3 (-10.7, 4.1) -3.4 (-11.5, 4.7)	-12.0 (-19.4, -4.5) -9.7 (-17.7, -1.8)

註釋：*和**係指高或中 IL6 組和低 IL6 組在治療臂和安慰劑臂間之 PRO 改善差異上為顯著差異(交互作用 *P* 值<0.05 及 *P*<0.01，使用安慰劑&低 IL6 作為參照)。在各 IL-6 組內計算 LS-平均差異和 95%信賴區間。低、中或高 IL-6 量係以中位數和整組的範圍提報。

實例 8. Sarilumab 對患有類風濕性關節炎和糖尿病之病患中糖化血色素的效應

【0343】 Sarilumab，一種阻斷 IL-6Rα 的人類 mAb，係核准用於患有中度至嚴重活動度 RA 之成人患者。第 2 型糖尿病為一種 RA 病患中常見的合併症，且升高的 IL-6 可能為一危險因子。此事後歸因分析係調查 sarilumab 對於糖化血色素(HbA1c)和空腹血糖之效應。

【0344】 TARGET (NCT01709578)為一於 TNFi-反應不足/不耐受(IR/INT)病患中之 sarilumab 150/200 mg q2w 比對安慰劑(全部+csDMARD)的 24 週試驗；78/546(14.3%)的病患具有糖尿病(基線空腹血糖≥7 mmol/L 或基線 HbA1c ≥6.5%)。MONARCH (NCT02332590)為一於 MTX-IR/INT、bDMARD-初次治療病患中之 sarilumab 200 mg q2w 比對阿達不單抗 40 mg q2w 的 24 週單一療法試驗；28/369(7.6%)的病患具有糖尿病。

【0345】 在第 24 週，在患有 RA 和糖尿病的病患中，與基線相比的 HbA1c 最小評分平均(LSM)變化－在組合研究中 sarilumab 150/200 mg q2w 為 0.33%/−0.6%比對安慰劑為+0.18%，而 sarilumab 200 mg q2w 比對阿達木單抗 40

mg q2w 單一療法為−0.43%對−0.02。HbA1c 變化和皮質類固醇使用之間並無交互作用，且 HbA1c 之變化與 CRP、DAS28-CRP 或血色素之變化亦不相關。具有基線 IL-6 >37.5 pg/mL(>3× ULN)之經 Sarilumab-治療的病患比具有基線 IL-6 ≤37.5 pg/mL 的病患，具有較大的 HbA1c 下降(LSM 變化−0.27 對−0.11)。Sarilumab 安全性樣貌在糖尿病與非糖尿病 RA 病患中為相類似的。

【0346】 以 sarilumab 治療之患有 RA 和糖尿病的病患比起阿達木單抗或安慰劑治療者具有較大的 HbA1c 改善。以單一療法治療，sarilumab 和阿達木單抗間的差異在具有較高基線 IL-6 量的病患中較為明顯。

實例 9.相較於阿達木單抗，對於 Sarilumab 在類風濕性關節炎病患中高量的介白素-6(IL-6)係與較大的病患報告結果改善有關

導論

【0347】 升高的細胞激素量，包括介白素-6 (IL-6)，係反映發炎(Burska A *et al. Mediators Inflamm*. 2014;2014：545493)且在類風濕性關節炎(RA)病患中係與疾病活動度和可能的治療反應有關(Fabre S *et al. Clin Exp Immunol*. 2009;155：395–402)。

【0348】 IL-6 係牽涉 RA 中的疲勞、疼痛和憂鬱(Fabre S *et al. Clin Exp Immunol*. 2009;155：395–402)，但並未調查與健康相關生活品質(HRQoL)之正式相關性。

【0349】 Sarilumab，一種針對 IL-6 受體拮抗劑之全人類單株抗體，係核准用於治療中度至重度活動性 RA。

【0350】 第 3 期 MONARCH 隨機化對照試驗(NCT01061736)係在由於不耐受或反應不足而不應繼續甲胺喋呤治療的病患中，比較皮下(SC)每 2 週(Q2W) sarilumab 200 mg 單一療法與阿達木單抗 40 mg SC 單一療法 Q2W 的療效和安全性。驗證了以 sarilumab 治療比阿達木單抗具更佳的疾病活動度下降及 RA 的臨床徵象和生理功能改善(Burmester GR *et al. Ann Rheum Dis*. 2017;76：840–847)。此外，比對阿達木單一療法，sarilumab 單一療法造成整體多個 HRQoL 療效指標更大的改善(Strand V *et al. Arthritis Res Ther*. 2018;20：129)。

【0351】 有鑑於有多種阻斷 IL-6 訊號傳遞之核准的 RA 治療劑，因而更加了解 IL-6 量和 HRQoL 療效指標之間的關係為評估 IL-6 用作引導 RA 臨床決策之標記的保證。

目的

【0352】 在事後歸因分析於MONARCH中以sarilumab比對阿達木單抗評估基線 IL-6 量差別性預測在 HRQoL 療效指標上改善的可能性。

方法

【0353】 在同意生物標記分析之意圖治療(ITT)群族的300/369位病患中，使用一驗證的 ELISA 於基線時測量血清 IL-6 量。

【0354】 以 IL-6 量為基準將病患分成 3 組(高、中和低)。

【0355】 得到各三分等級 IL-6 組中下列 HRQoL 療效指標之基線和第 24 週與基線相比的變化(CFB)：

簡短版-36 (SF-36)生理和心理構面總測量評分(PCS, MCS)；

SF-36 範疇：生理功能(PF)、身體問題角色限制(RP)、身體疼痛(BP)、總體健康感(GH)、活力(VT)、社會功能(SF)、情緒問題角色限制(RE)、心理健康(MH)；

慢性疾病治療之功能評估(FACIT)-疲勞；及

晨僵持續時間視覺類比量表(VAS)。

【0356】 使用線性固定效果模型於 CFB 上以 HRQoL 療效指標，來檢測 IL-6 量於預測 HRQoL 改善之能力；以治療、研究隨機化分層因子(區域)、基線 PRO、三分等級的基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用項目定義為固定效應變數。三分等級基線 IL-6-治療交互作用項目係特定評估相較於三分等級低 IL-6 組，分別在三分等級高或中 IL-6 組中以 sarilumab 治療的病患比對阿達木單抗之增加的治療效應(亦即 PRO(病患報告結果)評分是否有明顯較高的變化)。使用三分等級低量組為對照，計算交互作用項目之 *P* 值。

【0357】 為了評估最小臨床上重要差異(MCID)的反應率，係以治療、研究隨機化分層因子、三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用為固定效應，於反應上(病患內 MCID)進行邏輯斯回歸。有反應者係定義為病患在第 24 週提報改善≥ MCID：PCS 和 MCS 為 2.5，FACIT 為 4.0，晨僵持續時間為 10.0。

於各三分等級 IL-6 組中分別進行逐對比較，並導出 Mantel-Haenszel 估算(以隨機化因子分層)的勝算比(OR)和 95% CI。

結果

【0358】 具有高基線 IL-6 量的病患比具有中或低 IL-6 量的病患具有明顯較差的 SF-36 MCS、SF、RE、RP 和 BP 以及晨僵持續時間之評分(Kruskal-Wallis 試驗 $p < 0.05$)(數據未顯示)。

【0359】 在比較三分等級高量 IL-6 組與低量組之 PRO 改善差異的交互作用 p 值上，對於 SF-36 PCS、PF 範疇和晨僵持續時間為明顯的，其顯示高 IL-6 量的病患，以 sarilumab 治療比對阿達木單抗治療其在 HRQoL 療效指標的改善明顯高於低 IL-6 量的病患：

SF-36 PCS (差異之 LSM：5.57, 95% CI [2.85, 8.28]對 0.87 [-1.91, 3.66]) (圖 18A)；及

晨僵持續時間(–19.93 [–30.30, –9.56]對 1.21 [-8.17, 10.60])(圖 18B)。

【0360】 雖然交互作用 p 值不顯著，但就 sarilumab 比對阿達木單抗，在三分等級高 IL-6 組內對於 RP、BP、VT 和 SF 有顯著差異($p<0.05$)，但在三分等級低或高 IL-6 組中則無(圖 19)。就 sarilumab 比對阿達木單抗，在三分等級高 IL-6 組內僅對於 FACIT-疲勞亦有顯著差異($p <0.05$)：(4.86 [1.06, 8.65]對 1.21[-2.59, 5.02])(圖 18C)。

【0361】 僅就 PCS MCID 反應亦觀察到顯著交互作用，其中高 IL-6 = (6.31 [2.37, 16.81])比對低 IL-6 (0.97 [0.43, 2.16])的勝算比(OR)，顯示具有高 IL6 量的病患，以 sarilumab 比對阿達木單抗，其達到 PCS 中 MCID 之勝算比，明顯高於低 IL-6 量的病患(數據未顯示)。

結論

【0362】 IL-6 生物標記與 HRQoL 療效指標之關聯性評估顯示，相較於中或低 IL-6 量病患，具有高 IL-6 量的 RA 病患，出現較差的基線 HRQoL。

【0363】 sarilumab 比對阿達木單抗之治療效應差異，就 PCS、PF 範疇和晨僵持續時間，高 IL-6 病患在統計上高於低 IL-6 病患。

【0364】 就 PCS 而言，結果係以三組間 MCID 的反應率分析來確認。

以引用的方式併入

【0365】 本申請案全文所引述的所有參考文獻、專利、申請中之專利申請案及公開專利之內容，特此以引述的方式明確併入。

均等物

【0366】 僅僅使用習用的實驗，熟習本項技術者應明瞭或能確定許多本文中所述之本發明特定具體實例的均等物。此等均等物係意圖涵蓋在下列申請專利範圍中。

【符號說明】

無

序列表

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.等人

<120> 用來治療患有類風濕性關節炎之個體的方法及組成物

<130> 118003-10320

<140>待指派
<141>如本申請

<150> EP 19192387.9
<151> 2019-08-19

<150> 62/858,443
<151> 2019-06-07

<150> 62/856,431
<151> 2016-06-03

<150> 62/824,399
<151> 2019-03-27

<150> 62/798,697
<151> 2019-01-30

<150> 62/747,301
<151> 2018-10-18

<150> 62/724,212
<151> 2018-08-29

<160> 251

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 358
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<400> 1

Met	Val	Ala	Val	Gly	Cys	Ala	Leu	Leu	Ala	Ala	Leu	Leu	Ala	Ala	Pro
1				5				10					15		
Gly	Ala	Ala	Leu	Ala	Pro	Arg	Arg	Cys	Pro	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Arg
			20					25				30			
Gly	Val	Leu	Thr	Ser	Leu	Pro	Gly	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Pro
		35					40					45			
Gly	Val	Glu	Pro	Glu	Asp	Asn	Ala	Thr	Val	His	Trp	Val	Leu	Arg	Lys
	50					55					60				
Pro	Ala	Ala	Gly	Ser	His	Pro	Ser	Arg	Trp	Ala	Gly	Met	Gly	Arg	Arg
65					70					75					80
Leu	Leu	Leu	Arg	Ser	Val	Gln	Leu	His	Asp	Ser	Gly	Asn	Tyr	Ser	Cys
				85					90					95	
Tyr	Arg	Ala	Gly	Arg	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	His	Leu	Leu	Val	Asp	Val
			100					105					110		
Pro	Pro	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Ser	Cys	Phe	Arg	Lys	Ser	Pro	Leu	Ser
		115					120					125			
Asn	Val	Val	Cys	Glu	Trp	Gly	Pro	Arg	Ser	Thr	Pro	Ser	Leu	Thr	Thr
	130					135					140				
Lys	Ala	Val	Leu	Leu	Val	Arg	Lys	Phe	Gln	Asn	Ser	Pro	Ala	Glu	Asp
145					150					155					160
Phe	Gln	Glu	Pro	Cys	Gln	Tyr	Ser	Gln	Glu	Ser	Gln	Lys	Phe	Ser	Cys
				165					170					175	
Gln	Leu	Ala	Val	Pro	Glu	Gly	Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile	Val	Ser	Met
			180					185					190		
Cys	Val	Ala	Ser	Ser	Val	Gly	Ser	Lys	Phe	Ser	Lys	Thr	Gln	Thr	Phe
		195					200					205			
Gln	Gly	Cys	Gly	Ile	Leu	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ala	Asn	Ile	Thr	Val
	210					215					220				
Thr	Ala	Val	Ala	Arg	Asn	Pro	Arg	Trp	Leu	Ser	Val	Thr	Trp	Gln	Asp
225					230					235					240
Pro	His	Ser	Trp	Asn	Ser	Ser	Phe	Tyr	Arg	Leu	Arg	Phe	Glu	Leu	Arg

245 250 255

Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp
260 265 270

Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His
275 280 285

Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser
290 295 300

Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser
305 310 315 320

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

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

Ser Leu Pro Val Gln Asp
355

<210> 2
<211> 379
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt catctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatgga 300
ggcagcagct ggttaccgtt cgtctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcgtcag 379

<210> 3
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 3

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Asn	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Asp	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Leu	Pro	Phe	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
			100					105					110		
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120					125			

<210> 4
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 4
ggattcatct ttgatgatta tgcc 24

<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 5
Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 6
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 6
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 7
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 8
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 8
gcaaaagatg gaggcagcag ctggttaccg ttcgtctact actacggtat ggacgtc 57

<210> 9
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 9
Ala Lys Asp Gly Gly Ser Ser Trp Leu Pro Phe Val Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 10
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 10
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcccgggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcaactttg cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtagct ggcctccgta cactttggc 300
caggggacca agctggagat caaac 325

<210> 11

<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 11

Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Phe	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Trp	Pro	Pro
				85					90					95	
Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys				
				100					105						

<210> 12
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 12
cagagtatta gcagcaac 18

<210> 13
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 13
Gln Ser Ile Ser Ser Asn
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 14
ggtgcatcc 9

<210> 15
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 15
Gly Ala Ser
1

<210> 16
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 16
cagcagtata gtagctggcc tccgtacact 30

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 17
Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 18
<211> 349
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 18
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctagatt tacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag aataggttat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccgagaa ctccctcttt 240
ctgcaaatga acggtctgag agcagaggac acggccttgt attactgtgc aaaaggccga 300
gattcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttcag 349

<210> 19
<211> 116

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 19

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Arg	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Arg	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Glu	Asn	Ser	Leu	Phe
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Gly	Arg	Asp	Ser	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
		115													

<210> 20
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 20
agatttacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 21
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 21
Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 22
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 22
attagttgga atagtggtag aata 24

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 23
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile
1 5

<210> 24
<211> 27
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 24
gcaaaaggcc gagattcttt tgatatc 27

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 25
Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile
1 5

<210> 26
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 26
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caagttatta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 27

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 27

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Trp
			20					25					30.		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Ser	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Tyr
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
				100					105						

<210> 28
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 28
cagggtatta gcagctgg 18

<210> 29
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 29
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 30
ggtgcatcc 9

<210> 31
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 31
Gly Ala Ser
1

<210> 32
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 32
caacaggcta acagtttccc gtacact 27

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 33
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 34
<211> 370
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 34
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag ctgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacttttacc cattatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatgatga cacaaactat 180
gcacagaagt tccagggggag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagaagcg 300
cagctcgtcc tctactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 35

<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 35

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	His	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Ala	Gln	Leu	Val	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 36
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 36
ggttacactt ttacccatta tggt 24

<210> 37

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 37
Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Gly
1 5

<210> 38
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 38
atcagcgctt acaatgatga caca 24

<210> 39
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 39
Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asp Thr
1 5

<210> 40
<211> 48

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 40
gcgagagaag cgcagctcgt cctctactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 41
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 41
Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 42
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 42
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcttcttag cctggaacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgccagcag cgtaacaatt ggccgtacat ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcag ac 322

<210> 43
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 43

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Phe
			20					25				30			
Leu	Ala	Trp	Asn	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Asn	Asn	Trp	Pro	Tyr
				85					90					95	
Ile	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Arg					
			100					105							

<210> 44
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 44
cagagtgtta gcagcttc 18

<210> 45
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 45
Gln Ser Val Ser Ser Phe
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 46
gatgcatcc 9

<210> 47
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 47
Asp Ala Ser
1

<210> 48
<211> 27
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 48
cagcagcgta acaattggcc gtacatt 27

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 49
Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Tyr Ile
1 5

<210> 50
<211> 370
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 50
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatgatga cacaaactat 180
gcacagaagt tccaggggag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagaagcg 300
cagctcgtcc tctactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 51
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 51

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Ala	Gln	Leu	Val	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 52
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 52
ggttacacct ttaccagtta tggt 24

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 53
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 54
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 54
atcagcgctt acaatgatga caca 24

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 55
Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asp Thr
1 5

<210> 56

<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 56
gcgagagaag cgcagctcgt cctctactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 57
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 57
Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 58
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 58
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcttcttag cctggaacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgccagcag cgtagcaatt ggccgtacat ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 59

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Phe
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Asn	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Tyr
				85					90					95	
Ile	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 60
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 60
cagagtgtta gcagcttc 18

<210> 61

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 61
Gln Ser Val Ser Ser Phe
 1   5

<210> 62
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 62
gatgcatcc 9

<210> 63
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 63
Asp Ala Ser
 1

<210> 64
<211> 27

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 64
cagcagcgta gcaattggcc gtacatt 27

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 65
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Tyr Ile
1 5

<210> 66
<211> 349
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 66
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt gttagttgga atggtggtag aataggctat 180
gcggactctg tgaaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggccgg 300
gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 67
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 67

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Asn	Gly	Gly	Arg	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Phe
65				70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Gly	Arg	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
		115													

<210> 68
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 68
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 69
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 70
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 70
gttagttgga atggtggtag aata 24

<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 71
Val Ser Trp Asn Gly Gly Arg Ile
1 5

<210> 72

<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 72
gcaaaaggcc gggatgcttt tgatatc 27

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 73
Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 74
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 74
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agttacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cattttatta ctgtcagcag cgtaacaacc ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatgt cagac 325

<210> 75
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 75

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
			20					25				30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Phe	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Asn	Asn	Arg	Pro	Pro
				85					90					95	
Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Val	Arg				
			100					105							

<210> 76
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 76
cagagtgtta gcagttac 18

<210> 77

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 77
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 1   5

<210> 78
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 78
gatgcatcc 9

<210> 79
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 79
Asp Ala Ser
 1

<210> 80
<211> 30

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 80
cagcagcgta acaaccggcc tccattcact 30

<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 81
Gln Gln Arg Asn Asn Arg Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 82
<211> 370
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 82
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgtaagg cttctggttt caacttcttt cattatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtga cacaatctat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca cagccacgag cacggcctat 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatcggaa 300
cagcaggtgg actactactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtttcctcag 370

<210> 83
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 83

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Phe	Phe	His	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Asn	Gly	Asp	Thr	Ile	Tyr	Ala	Gln	Lys	Val
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ala	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Ser	Glu	Gln	Gln	Val	Asp	Tyr	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 84
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 84
ggtttcaact tctttcatta tggt 24

<210> 85
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 85
Gly Phe Asn Phe Phe His Tyr Gly
 1   5

<210> 86
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 86
atcagcactt acaatggtga caca 24

<210> 87
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 87
Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr
 1   5

<210> 88
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 88
gcgagatcgg aacagcaggt ggactactac ttctacggta tggacgtc 48

<210> 89
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 89
Ala Arg Ser Glu Gln Gln Val Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 90
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 90
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agttacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cattttatta ctgtcagcag cgtaacaacc ggcctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatgt cagac 325

<210> 91
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 91

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Phe	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Asn	Asn	Arg	Pro	Pro
				85					90					95	
Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Val	Arg				
			100					105							

<210> 92
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 92
cagagtgtta gcagttac 18

<210> 93
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 93
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 1   5

<210> 94
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 94
gatgcatcc 9

<210> 95
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 95
Asp Ala Ser
 1

<210> 96

<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 96
cagcagcgta acaaccggcc tccattcact 30

<210> 97
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 97
Gln Gln Arg Asn Asn Arg Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 98
<211> 370
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 98
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgtaagg cttctggttt caacttcttt cattatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtga cacaatctat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca cagccacgag cacggcctat 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatcggaa 300
cagcaggtgg actactactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtttcctcag 370

<210> 99
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 99

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Phe	Phe	His	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Asn	Gly	Asp	Thr	Ile	Tyr	Ala	Gln	Lys	Val
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ala	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Ser	Glu	Gln	Gln	Val	Asp	Tyr	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 100
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 100

ggtttcaact tctttcatta tggt 24

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 101
Gly Phe Asn Phe Phe His Tyr Gly
1 5

<210> 102
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 102
atcagcactt acaatggtga caca 24

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 103
Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 104
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 104
gcgagatcgg aacagcaggt ggactactac ttctacggta tggacgtc 48

<210> 105
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 105
Ala Arg Ser Glu Gln Gln Val Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 106
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 106
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agttacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cattttatta ctgtcagcag cgtaacaacc ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatgt cagac 325

<210> 107
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 107

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
			20					25				30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Phe	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Asn	Asn	Arg	Pro	Pro
				85					90					95	
Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Val	Arg				
			100					105							

<210> 108
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 108
cagagtgtta gcagttac 18

<210> 109
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 109
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 110
gatgcatcc 9

<210> 111
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 111
Asp Ala Ser
1

<210> 112
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 112
cagcagcgta acaaccggcc tccattcact 30

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 113
Gln Gln Arg Asn Asn Arg Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 114
<211> 361
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 114
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaaagagc ctggggcctc agtgaagatc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc tcttatgata tcatctgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtga cagaggctat 180
acacagaacc tccagggcag agtcaccttg accagggaca cctccataag tacagtctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attattgtgc gcgagactac 300

agtaaccact actacggttt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac tgtctcctca 360
g 361

<210> 115
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 115
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Arg Gly Tyr Thr Gln Asn Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Ser Asn His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 116
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 116
ggatacacct tcacctctta tgat 24

<210> 117
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 117
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
1 5

<210> 118
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 118
atgaacccaa acagtggtga caga 24

<210> 119
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 119
Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Arg
1 5

<210> 120
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 120
gcgcgagact acagtaacca ctactacggt ttggacgtc 39

<210> 121
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 121
Ala Arg Asp Tyr Ser Asn His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 122
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 122
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttgtt gcatccactt tgcagagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcag ac 322

<210> 123
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 123
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 124
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 124

caggacatta gcaattat 18

<210> 125
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 125
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 126
gttgcatcc 9

<210> 127
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 127
Val Ala Ser
1

<210> 128
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 128
caacagttta atagttaccc gctcactttc 30

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 129
Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 130
<211> 370
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 130
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatgatga cacaaactat 180
gcacagaagt tccaggggag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagaagcg 300
cagctcgtcc tctactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 131
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 131

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25				30			
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Ala	Gln	Leu	Val	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 132
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 132
ggttacacct ttaccagtta tggt 24

<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 133
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 134
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 134
atcagcgctt acaatgatga caca 24

<210> 135
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 135
Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asp Thr

1 5

<210> 136
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 136
gcgagagaag cgcagctcgt cctctactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 137
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 137
Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 138
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 138
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcttcttag cctggaacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgccagcag cgtagcaatt ggccgtacat ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 139

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Phe
			20					25				30			
Leu	Ala	Trp	Asn	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40				45				
Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55				60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65				70				75					80		
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Tyr
			85					90				95			
Ile	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
		100					105								

<210> 140
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 140
cagagtgtta gcagcttc 18

<210> 141
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 141
Gln Ser Val Ser Ser Phe
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 142
gatgcatcc 9

<210> 143
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 143
Asp Ala Ser
1

<210> 144
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 144
cagcagcgta gcaattggcc gtacatt 27

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 145
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Tyr Ile
1 5

<210> 146
<211> 349
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 146
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt gttagttgga atggtggtag aataggctat 180

gcggactctg tgaaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggccgg 300
gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 147
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 147

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25				30			
Ala	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Asn	Gly	Gly	Arg	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Phe
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Gly	Arg	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
		115													

<210> 148
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 148
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 149
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 150
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 150
gttagttgga atggtggtag aata 24

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 151
Val Ser Trp Asn Gly Gly Arg Ile

1 5

<210> 152
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 152
gcaaaaggcc gggatgcttt tgatatc 27

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 153
Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 154
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 154
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacat gcttacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 155
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 155
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Tyr Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 156
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 156
cagggtatta gcagctgg 18

<210> 157
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 157
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 158
gctgcatcc 9

<210> 159
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 159
Ala Ala Ser
1

<210> 160
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 160
caacatgctt acagtttccc gtacact 27

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 161
Gln His Ala Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 162
<211> 349
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 162
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcct tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga acagtggtag aataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggccgg 300
gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 163
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 163
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 164
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 164
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 165
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 165
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 166
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 166
attagttgga acagtggtag aata 24

<210> 167
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 167
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile

1 5

<210> 168
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 168
gcaaaaggcc gggatgcttt tgatatc 27

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 169
Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 170
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 170
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 171
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 171

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Trp
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Tyr
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 172
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 172
cagggtatta gcagctgg 18

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 173
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 174
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 174
gctgcatcc 9

<210> 175
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 175
Ala Ala Ser
1

<210> 176
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 176
caacaggcta acagtttccc gtacact 27

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 177
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 178
<211> 361
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 178
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaaagagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc tcttatgata tcatctgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtaa cacaggctat 180

acacagaacc tccagggcag agtcaccttg accaggaaca cctccataac tacagtctac 240
atggaactga gcagcctgag ctctgaggac acggccgttt attactgtgc gcgagactac 300
agtagccact actacggttt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360
a 361

<210> 179
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 179

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Glu	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25				30			
Asp	Ile	Ile	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Thr	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Met	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Gly	Tyr	Thr	Gln	Asn	Leu
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asn	Thr	Ser	Ile	Thr	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Ser	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Tyr	Ser	Ser	His	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Asp	Val	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 180
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 180
ggatacacct tcacctctta tgat 24

<210> 181
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 181
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
1 5

<210> 182
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 182
atgaacccaa acagtggtaa caca 24

<210> 183
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 183

Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 184
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 184
gcgcgagact acagtagcca ctactacggt ttggacgtc 39

<210> 185
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 185
Ala Arg Asp Tyr Ser Ser His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 186
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 186
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctacat ctataggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggccagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttgtt gcatccactt tgcagagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 187
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 187

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Thr	Ser	Ile	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Trp	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Phe	Val	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Phe	Asn	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 188
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 188
caggacatta gcaattat 18

<210> 189
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 189
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 190
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 190
gttgcatcc 9

<210> 191
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 191
Val Ala Ser

1

<210> 192
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 192
caacagttta atagttaccc gctcactttc 30

<210> 193
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 193
Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 194
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 194
caggtccagc tggtgcagtc tgggggagac ttggtacagc ccggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaact 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggggc cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagaagaa 300
gtgggagcta cggtggatta tttctacttc tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 195
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 195

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Thr	Lys	Glu	Glu	Val	Gly	Ala	Thr	Val	Asp	Tyr	Phe	Tyr	Phe	Tyr	Gly
			100					105					110		
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120					125			

<210> 196
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 196
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 197
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 197
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 198
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 198
attagttgga atagtggggc cata 24

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 199
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ala Ile
1 5

<210> 200
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 200
acaaaagaag aagtgggagc tacggtggat tatttctact tctacggtat ggacgtc 57

<210> 201
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 201
Thr Lys Glu Glu Val Gly Ala Thr Val Asp Tyr Phe Tyr Phe Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 202
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 202
gaaattgtga tgactcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgct gggccagtca gagtgttagc aactacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 203
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 203
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 204
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 204
cagagtgtta gcaactac 18

<210> 205
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 205
Gln Ser Val Ser Asn Tyr
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 206
gatgcatcc 9

<210> 207
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 207
Asp Ala Ser
1

<210> 208
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 208
cagcagcgta gcaactggcc tacg 24

<210> 209
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 209
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
1 5

<210> 210
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 210
caagtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag ggtaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaaggccgg 300
gatgcttttg atatctgggg ccaggggaca atggtcaccg tctcttca 348

<210> 211
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 211
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Val Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 212
<211> 24
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 212
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 213
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 213
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 214
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 214
attagttgga atagtggtag ggta 24

<210> 215
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 215
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Val
 1   5

<210> 216
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 216
acaaaaggcc gggatgcttt tgatatc 27

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 217
Thr Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile
 1   5

<210> 218
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 218
gatattgtga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 219
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 220
<211> 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 220
cagggtatta gcagctgg 18

<210> 221
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 221
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 222
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 222
gctgcatcc 9

<210> 223
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 223
Ala Ala Ser
1

<210> 224
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 224
caacaggcta acagtttccc gtacact 27

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 225
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 226
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 226
gaagtgcagc tggtggaatc tggaggagga ctggtgcagc ctggaagatc tctgagactg 60
tcttgtgctg cttctggatt tatctttgat gattatgcta tgcattgggt gagacaggct 120
cctggaaagg gactggaatg ggtgtctgga atctcttgga attctggatc tatcggatat 180
gctgattctg tgaagggaag atttacaatc tctagagata atgctaagaa ttctctgtat 240
ctgcagatga attctctgag agctgaagat acagctctgt attattgtgc taaggatgga 300
ggatcttctt ggctgccttt tgtgtattat tatggaatgg atgtgtgggg acagggaaca 360
acagtgacag tgtcttct 378

<210> 227
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 227
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Gly Gly Ser Ser Trp Leu Pro Phe Val Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 228
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 228
gaaatcgtga tgacacagtc tcctgctaca ctgtctgtgt ctcctggaga aagagctaca 60
ctgtcttgta gagcttctca gtctatctct tctaatctgg cttggtatca gcagaagcct 120
ggacaggctc ctagactgct gatctatgga gcttctacaa gagctacagg aatccctgct 180
agattttctg gatctggatc tggaacagaa tttacactga caatctcttc tctgcagtct 240
gaagattttg ctgtgtatta ttgtcagcag tattcttctt ggcctcctta tacatttgga 300
cagggaacaa agctggaaat caag 324

<210> 229
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 229
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 230
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 230
gaggtccagc tggtcgagtc aggaggaggc ctcgtccaac cagggcgcag ccttcgactc 60
tcctgtgccg ccagtaggtt tactttcgat gactatgcca tgcactgggt ccggcaggcc 120
cctggtaagg gcttggagtg ggtgtccggt atctcctgga actccggacg tatcggttac 180
gccgacagcg tgaagggaag gttcactatc tctcgtgaca acgccaagaa ctccttgtat 240
ctgcaaatga acagcctccg ggccgaagac accgccttgt attactgtgc caagggtagg 300
gatagtttcg atatctgggg tcaaggcacc atggtgactg tgtcttca 348

<210> 231
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 231
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 232
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 232
gacatacaga tgacccaaag cccaagcagc gttagcgctt ccgtaggcga cagggtgaca 60
attacatgca gagcctctca gggaatttct tcatggctgg catggtatca gcagaagccc 120
ggaaaagctc ccaagctgct gatatatggt gcctcctctc tccaaagcgg agtcccatca 180
cgcttctccg ggagtggctc tggtacagat tttactttga caatctctag ccttcagcct 240
gaagactttg ctacatacta ctgtcagcag gccaacagtt ttccttacac cttcggtcag 300
ggaactaaac tggaaattaa g 321

<210> 233
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 233
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 234
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 234
caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgaa gtgaagaagc ctggagcttc tgtgaaggtg 60
tcttgtaagg cttctggata tacatttaca tcttatgata tcatctgggt gagacaggct 120
acaggacagg gactggaatg gatgggatgg atgaatccta attctggaaa tacaggatat 180
gctcagaagt ttcagggaag agtgacaatg acaagaaata catctatctc tacagtgtat 240
atggaactgt cttctctgag atctgaagat acagctgtgt attattgtgc tagagattat 300
tcttctcatt attatggact ggatgtgtgg ggacagggaa caacagtgac agtgtcttct 360

<210> 235
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 235
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Ser Ser His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 236
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 236
gatatccagc tgacacagtc tccttctttt ctgtctgctt ctgtgggaga tagagtgaca 60
atcacatgta gagcttctca ggatatctct aattatctgg cttggtatca gcagaagcct 120
ggaaaggctc ctaagctgct gatctatgtg gcttctacac tgcagtctgg agtgccttct 180
agattttctg gatctggatc tggaacagaa tttacactga caatctcttc tctgcagcct 240
gaagattttg ctacatatta ttgtcagcag tttaattctt atcctctgac atttggagga 300
ggaacaaagg tggaaatcaa g 321

<210> 237
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 237
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 238
<211> 349
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 238
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt gttagttgga atggtggtag aataggctat 180
gcggactctg tgaaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggccgg 300
gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 239
<211> 116

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 239

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Asn	Gly	Gly	Arg	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Phe
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Gly	Arg	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
		115													

<210> 240
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 240

gaagtgcagc tggtggaatc tggaggagga ctggtgcagc ctggaagatc tctgagactg 60
tcttgtgctg cttctggatt tacatttgat gattatgcta tgcattgggt gagacaggct 120
cctggaaagg gactggaatg ggtgtctgga gtgtcttgga atggaggaag aatcggatat 180
gctgattctg tgaagggaag atttacaatc tctagagata atgctaagaa ttctctgtat 240

ctgcagatga attctctgag agctgaagat acagctctgt attattgtgc taagggaaga 300
gatgcttttg atatctgggg acagggaaca atggtgacag tgtcttct 348

<210> 241
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 241

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Asn	Gly	Gly	Arg	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Gly	Arg	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
		115													

<210> 242
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 242

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 243
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 243
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 244
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 244
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 245

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Gly 或 Arg

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Phe

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Thr

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Phe

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Asp

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Asp

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Tyr

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Ala

<400> 245
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Ile 或 Val

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Ser

<220>
<221> 變異體(VARIANT)

<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Trp

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Asn

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Ser

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Gly

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Ser

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Ile

<400> 246
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 247

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Ala

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Lys

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Gly

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Arg

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Asp

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Ser 或 Ala

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Phe

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Asp

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (9)...(9)
<223> Xaa = Ile

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = Pro 或 無

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = Phe 或 無

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (12)...(12)
<223> Xaa = Val 或 無

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = Tyr 或 無

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (14)...(14)
<223> Xaa = Tyr 或 無

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (15)...(15)
<223> Xaa = Tyr 或 無

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (16)...(16)
<223> Xaa = Gly 或 無

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (17)...(17)
<223> Xaa = Met 或 無

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (18)...(18)
<223> Xaa = Asp 或 無

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = Val 或 無

<400> 247
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

<210> 248
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Gln

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Gly

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Ile

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Ser

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Ser

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Trp

<400> 248
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 249
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Gly 或 Ala

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Ala

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Ser

<400> 249
Xaa Xaa Xaa
1

<210> 250
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Gln

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Gln 或 His

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Ala

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Asn 或 Tyr

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Ser

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (6)...(6)

<223> Xaa = Phe

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Pro

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Pro

<220>
<221> 變異體(VARIANT)
<222> (9)...(9)
<223> Xaa = Thr

<400> 250
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 251
<211> 311
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴(Macaca Fascicularis)

<400> 251
Ala Pro Gly Gly Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg Gly Val Leu Thr
1 5 10 15
Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro Gly Gly Glu Pro
20 25 30
Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys Pro Ala Val Gly
35 40 45

Ser His Leu Ser Arg Trp Ala Gly Val Gly Arg Arg Leu Leu Leu Arg
50 55 60
Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala Gly
65 70 75 80
Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu Glu
85 90 95
Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Ala Cys
100 105 110
Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Pro Thr Thr Lys Ala Val Leu
115 120 125
Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp Phe Gln Glu Pro
130 135 140
Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys Gln Leu Ala Val
145 150 155 160
Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met Cys Val Ala Ser
165 170 175
Ser Val Gly Ser Lys Leu Ser Lys Thr Gln Thr Phe Gln Gly Cys Gly
180 185 190
Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val Thr Ala Val Ala
195 200 205
Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp Pro His Ser Trp
210 215 220
Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Ala Glu
225 230 235 240
Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp Leu Gln His His
245 250 255
Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His Val Val Gln Leu
260 265 270
Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser Glu Trp Ser Pro
275 280 285
Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser Pro Pro Ala Glu
290 295 300
Asn Glu Val Ser Thr Pro Thr
305 310

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種用於治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體的方法，其係包括：

測定自該個體得來的樣本中介白素 6 (IL-6)的量，及

若該個體樣本中的 IL-6 量經測定為高 IL-6 量，則對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第2項】 一種用於治療患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體的方法，其係包括：

選擇一具有高 IL-6RA 之個體，及

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第3項】 一種用於治療先前經鑑定為患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體的方法，其係包括：

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第4項】 一種用於在患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體中達到 28 處關節疾病活動度評估(Disease Activity Score using 28 Joints，DAS28)緩解的方法，其係包括：

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第5項】 一種用於在患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體中達到臨床疾病活動度指數(Clinical Disease Activity Index，CDAI)緩解的方法，其係包括：

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第6項】 一種用於在患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體中達到 ACR70 反應的方法，其係包括：

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第7項】 一種以人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分來治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體的方法，其係包括：

選擇一具有高介白素 6 (IL-6)量的個體，及

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第8項】 一種用於在一個體中抑制關節損傷的方法，其係包括：

選擇一患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)且未受過治療的個體，並對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此於該個體中抑制關節損傷。

【第9項】 一種用於在一個體中防止因為對治療不耐受或反應不足所造成的進一步關節損傷的方法，其係包括：

選擇一患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體，及

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此於該個體中防止進一步關節損傷。

【第10項】 一種治療一個體的方法，其係包括：

測定一疑似患有類風濕性關節炎(RA)的個體是否具有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)，及

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第11項】 一種用於治療患有類風濕性關節炎之個體的方法，該方法包括：

選擇一先前經阿達木單抗(adalimumab)或阿達木單抗的生物相似藥治療過的病患，該病患係具有或呈現高 IL-6 量且對於阿達木單抗或阿達木單抗的生物相似藥之反應不足，

中斷對該病患的阿達木單抗治療，及

對該病患開始包括有一或多劑量之 sarilumab 的治療方案，

藉此治療該個體。

【第12項】一種用於治療患有類風濕性關節炎(RA)且不耐受甲胺喋呤(methotrexate)之個體的方法，其係包括：

測定該個體是否患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)，及

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第13項】一種用於治療患有類風濕性關節炎(RA)之甲胺喋呤-反應不足之個體的方法，其係包括：

測定該個體是否患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)，及

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，藉此治療該個體。

【第14項】一種用於治療患有類風濕性關節炎之個體的方法，該方法係包括下列步驟：

測定來自該個體之一或多個樣本中介白素 6 (IL-6)的量，以便於測定該個體係屬於第一類類風濕性關節炎疾病嚴重度或第二類類風濕性關節炎疾病嚴重度；

若該個體係與第一類類風濕性關節炎疾病嚴重度有關，則對該個體指派一療法，其中該療法為投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分；及

將該人類 L-6R 抗體或其抗原結合部分投予該個體，

藉此治療該患有類風濕性關節炎的個體。

【第15項】一種用於治療患有類風濕性關節炎之複數個個體的方法，該方法係包括下列步驟：

測定來自該等個體之血清樣本中介白素 6(IL-6)的量，以便於測定各個個體係屬於第一類類風濕性關節炎疾病嚴重度或第二類類風濕性關節炎疾病嚴重度；

指派一療法予第一類類風濕性關節炎疾病嚴重度之個體，其中該療法為投予一治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分；及

將該人類L-6R抗體或其抗原結合部分投予該等第一類類風濕性關節炎疾病嚴重度之個體，

藉此治療該等患有類風濕性關節炎的個體。

【第16項】 如請求項 14 或 15 之方法，其中該第一類類風濕性關節炎疾病嚴重度係對應於高量的 IL-6。

【第17項】 如請求項 14 至 16 中任一項之方法，其中該第二類類風濕性關節炎疾病嚴重度係對應於中量的 IL-6 及/或低量的 IL-6。

【第18項】 一種用於在患有類風濕性關節炎的個體中防止因為不耐受先前之 DMARD 治療或對其反應不足所造成的進一步關節損傷的方法，該方法係包括：

選擇患有高介白素 6 類風濕性關節炎(高 IL-6RA)之個體，及

對該個體投予治療上有效量之人類抗-介白素 6 受體(IL-6R)抗體或其抗原結合部分，

藉此於該個體中防止進一步關節損傷。

【第19項】 如請求項 1、2、4 至 9 和 12 至 18 中任一項之方法，其中該個體係疑似患有 RA。

【第20項】 如請求項 19 之方法，其中該個體係疑似患有類風濕性關節炎且該方法係進一步包括測定該個體是否患有高 IL-6RA。

【第21項】 如請求項 20 之方法，其中測定該疑似患有 RA 的個體是否具有高 IL-6RA 係包括測定下列一或多項：紅血球沉降率(ESR)；C-反應蛋白(CRP)量；全血細胞計數(CBC)；類風濕因子(RF)的量；抗核抗體(ANA)的量；抗環瓜胺酸胜肽(抗-CCP)的量；抗-突變瓜胺酸化波形蛋白(抗-MCV)的量；及 IL-6 的量。

【第22項】 如請求項 1、2、4 至 9 和 12 至 18 中任一項之方法，其中該個體之前係經診斷患有 RA。

【第23項】 如請求項 1 至 9 和 12 至 18 中任一項之方法，其中該個體為未受過治療的 RA 個體。

【第24項】 如請求項 1 至 23 中任一項之方法，其中該個體之前已接受過一或多種用於治療 RA 的治療劑。

【第25項】 如請求項 24 之方法，其中該一或多種用於治療 RA 的治療劑為改善疾病抗類風濕藥物(DMARD)。

【第26項】 如請求項 25 之方法，其中該 DMARD 為一或多種習知的合成型(cs) DMARD。

【第27項】 如請求項 26 之方法，其中該 csDMARD 為甲胺喋呤(MTX)、來氟米特(leflunomide)或柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)。

【第28項】 如請求項 25 之方法，其中該 DMARD 為一或多種的生物性(b) DMARD。

【第29項】 如請求項 28 之方法，其中該 bDMARD 為一或多種的腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑。

【第30項】 如請求項 29 之方法，其中該 TNF 抑制劑為阿達木單抗(adalimumab)、培化舍珠單抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)、英夫利昔單抗(infliximab)或其生物相似藥。

【第31項】 如請求項 28 之方法，其中該 bDMARD 為阿巴西普(abatacept)、利妥昔單抗(rituximab)、托珠單抗(tocilizumab)、克拉紮珠單抗(clazakizumab)或 sirukumab 或其生物相似藥。

【第32項】 如請求項 25 之方法，其中該 DMARD 為一或多種的靶向合成型(ts)DMARD。

【第33項】 如請求項 32 之方法，其中該 tsDMARD 為一 Janus 激酶(Jak)抑制劑。

【第34項】 如請求項 33 之方法，其中該 Jak 抑制劑為托法替尼(tofacitinib)或巴瑞替尼(baricitinib)。

【第35項】 如請求項 24 之方法，其中該用於治療 RA 的一或多種治療劑為糖皮質素。

【第36項】 如請求項 1 至 35 中任一項之方法，其中該個體為 DMARD 反應不足(DMARD-IR)的個體。

【第37項】 如請求項 1 至 35 中任一項之方法，其中該個體為 DMARD 不耐受的個體。

【第38項】 如請求項 1 至 35 中任一項之方法，其中該個體為 TNF 抑制劑反應不足的個體。

【第39項】 如請求項 1 至 35 中任一項之方法，其中該個體為 TNF 抑制劑不耐受的個體。

【第40項】 如請求項 1 和 14 至 17 中任一項之方法，其中該一或多個個體樣本為體液樣本。

【第41項】 如請求項 40 之方法，其中該體液樣本為血液樣本。

【第42項】 如請求項 41 之方法，其中該血液樣本為血清樣本。

【第43項】 如請求項 1 至 42 中任一項之方法，其中該 IL-6 的量係藉由 ELISA 分析來測定。

【第44項】 如請求項 1 至 43 中任一項之方法，其中該抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分為一全人類抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分。

【第45項】 如請求項 1 至 44 中任一項之方法，其中該抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分，係包括來自由下列各物組成之群中所選出的 HCVR/LCVR 序列對之重鏈和輕鏈 CDR 序列：SEQ ID NO：3/11；227/229；19/27；231/233；35/43；51/59；67/75；83/91；99/107；115/123；131/139；147/155；239/155；241/155；163/171；179/187；235/237；195/203；和 211/219。

【第46項】 如請求項 1 至 45 中任一項之方法，其中該抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分係包括來自 SEQ ID NO: 19/27 之 HCVR/LCVR 序列對的重鏈和輕鏈 CDR 序列。

【第47項】 如請求項 1 至 46 中任一項之方法，其中該抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分係包括三個分別包含 SEQ ID NO:21、23、25 之重鏈互補決定區(HCDR)

的序列和三個分別包含 SEQ ID NO:29、31、33 之輕鏈互補決定區(LCDR)的序列。

【第48項】 如請求項 1 至 47 中任一項之方法，其中該抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分係包括具有 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列之 LCVR。

【第49項】 如請求項 1 至 48 中任一項之方法，其中該抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分為 sarilumab 或其生物相似藥。

【第50項】 如請求項 1 至 49 中任一項之方法，其中該抗-IL6R 抗體或其抗原結合部分係以醫藥組成物投予該個體。

【第51項】 如請求項 1 至 50 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係存在於預充填注射器中。

【第52項】 如請求項 50 或 51 之方法，其中該醫藥組成物係包括約 75 mg 至約 300 mg 的抗體或其抗原結合部分。

【第53項】 如請求項 50 至 52 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係包括約 45 mM 精胺酸、約 21 mM 組胺酸、約 0.2% w/v 聚山梨醇酯-20 和約 5% w/v 蔗糖。

【第54項】 如請求項 50 至 53 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係以約每 2 週一次(q2w)投予該個體。

【第55項】 如請求項 50 至 54 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係以約 200 mg 的劑量以約每 2 週一次(q2w)投予該個體。

【第56項】 如請求項 50 至 55 中任一項之方法，其中係以皮下或靜脈內方式投予該個體。

【第57項】 如請求項 50 至 56 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係以皮下方式投予該個體。

【第58項】 如請求項 57 之方法，其中該皮下給藥為自我注射給藥。

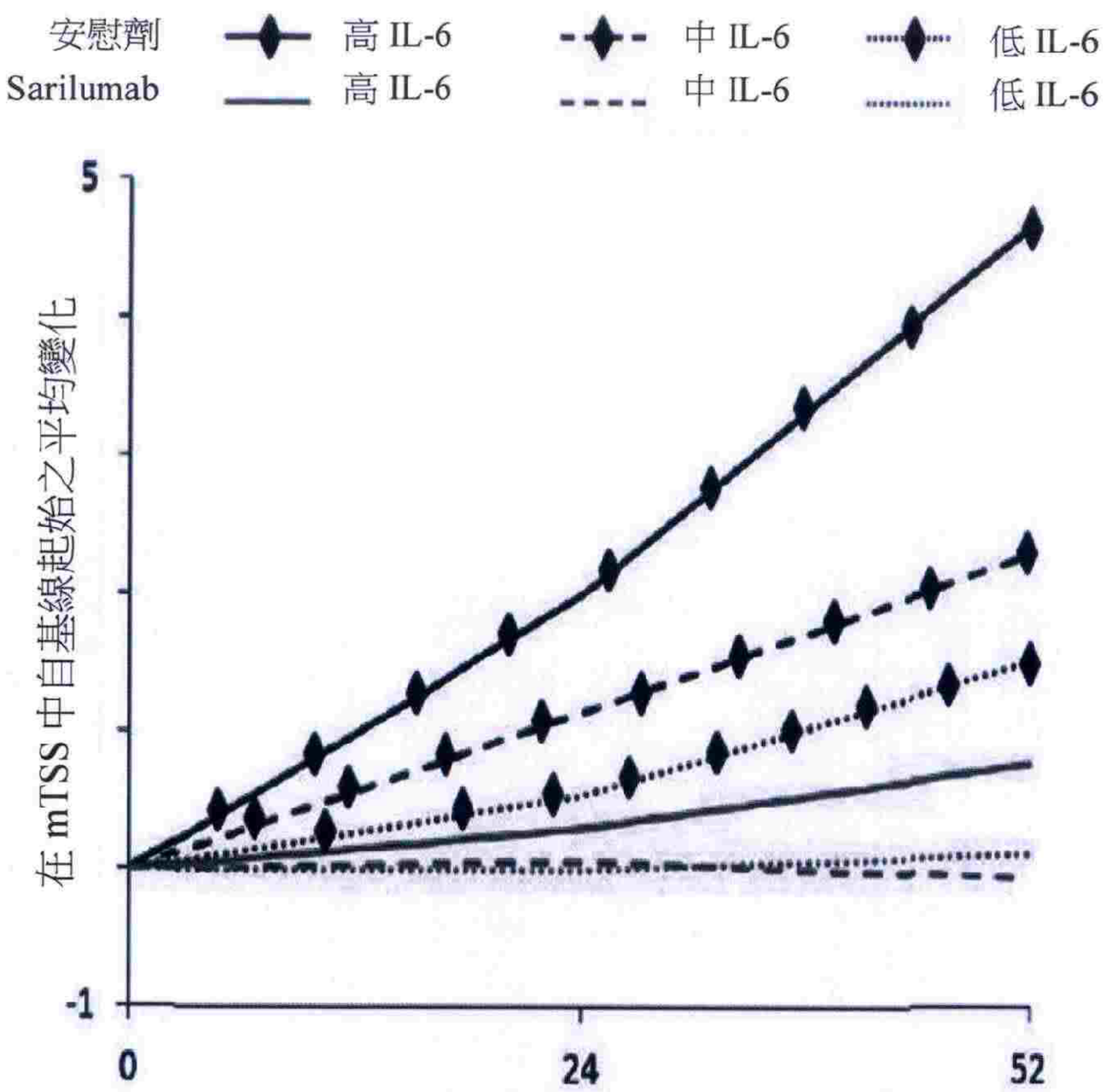
【第59項】 一種用於治療類風濕性關節炎之套組，其係包括：

一抗-IL-6 診斷抗體；

一抗-IL-6R 治療抗體；及

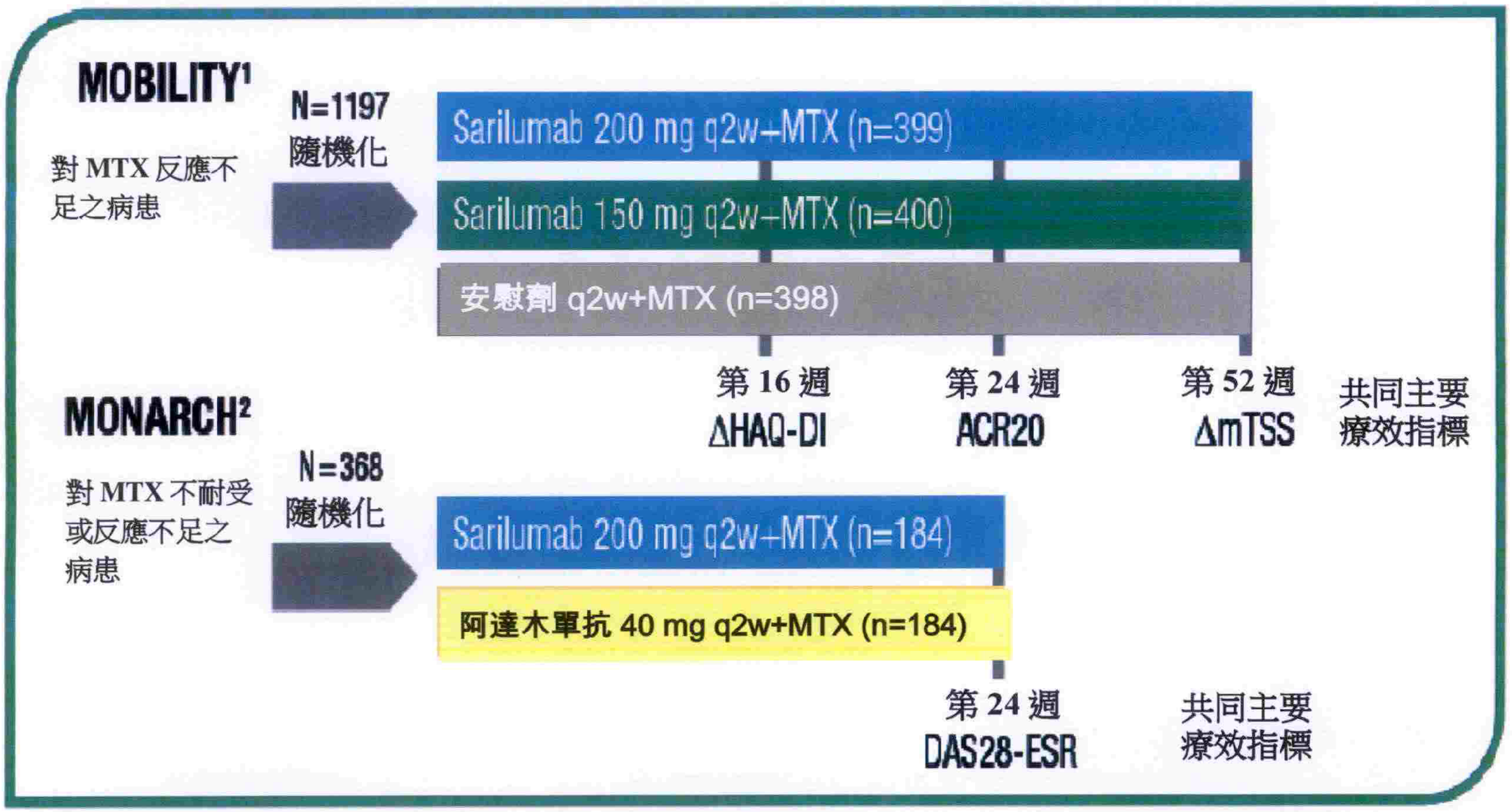
書面說明，其係指示醫療專業人員，若以抗-IL 6 診斷抗體測定出病患具有高 IL-6 量，則將抗-IL-6R 治療抗體作為第一線療法投予該病患。

【發明圖式】



		高 IL-6	中 IL-6	低 IL-6
第 24 週	安慰劑+MTX	0.54 (3.12)	1.14 (3.82)	2 (4.78)
	Sarilumab200 mg+MTX	-0.01 (2.05)	0.06 (2.79)	0.39 (2.9)
第 24 週	安慰劑+MTX	1.51 (5.25)	2.29 (7.45)	4.67 (9.8)
	Sarilumab200 mg+MTX	0.11 (3.49)	-0.06 (5.51)	0.77 (4.48)

【圖1】

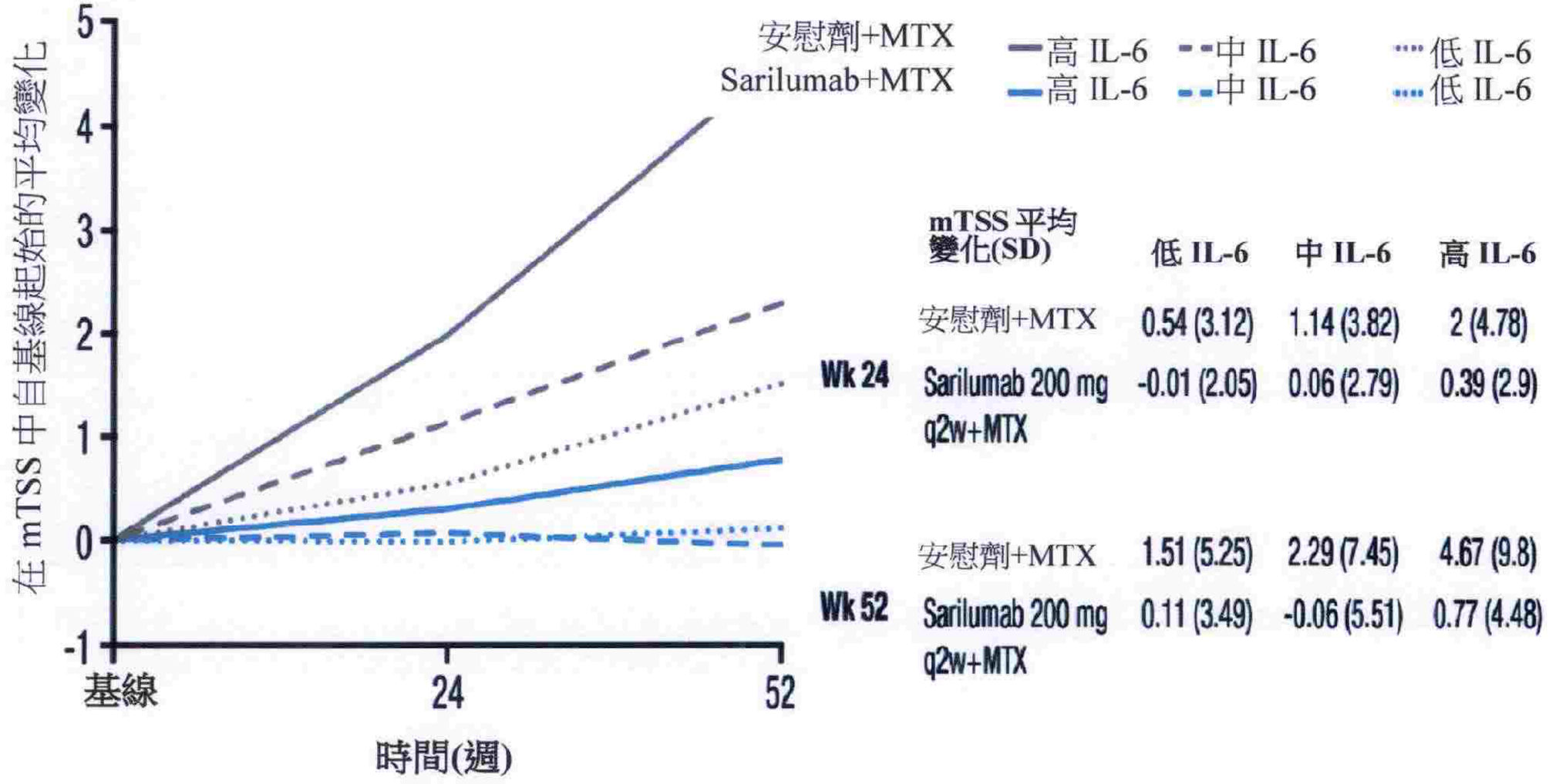

MOBILITY[1]
N=1197
隨機化
對 MTX 反應不足之病患
Sarilumab 200 mg q2w+MTX (n=399)
Sarilumab 150 mg q2w+MTX (n=400)
安慰劑 q2w+MTX (n=398)
第 16 週
ΔHAQ-DI
第 24 週
ACR20
第 52 週
ΔmTSS
共同主要療效指標
MONARCH[2]
N=368
隨機化
對 MTX 不耐受或反應不足之病患
Sarilumab 200 mg q2w+MTX (n=184)
阿達木單抗 40 mg q2w+MTX (n=184)
第 24 週
DAS28-ESR
共同主要療效指標

【圖2】

MOBILITY			
基線參數 平均值(SD)	三分等級低 IL-6 (n=397)	三分等級中 IL-6 (n=398)	三分等級高 IL-6 (n=398)
Sarilumab 150 mg/200 mg+MTX/PBO+MTX, n	126/128/143	129/147/122	146/121/131
IL-6, pg/mL, 中位數[範圍]	4.97 [1.6–9.6]	17.30 [9.8–30.7]	61.01 [31.2–648.7]
CRP (mg/L)	10.5 (11.6)	18.3 (15.5)	36.4 (30.1)*
mTSS	40.8 (56.5)	49.8 (62.1)	56.7 (65.7)*
HAQ-DI	1.58 (0.61)	1.59 (0.64)	1.76 (0.65)*
DAS28-CRP	5.60 (0.81)	5.91 (0.84)	6.34 (0.83)*
CDAI	38.31 (11.64)	40.09 (12.27)	43.01 (12.39)*
TJC	25.93 (14.02)	26.72 (14.15)	27.79 (14.14)
SJC	15.81 (9.07)	16.52 (9.28)	17.72 (9.52)*
MONARCH	三分等級低 IL-6	三分等級中 IL-6	三分等級高 IL-6
阿達木單抗/sarilumab, n	45/55	53/47	54/46
IL-6, pg/mL, 中位數[範圍] 正常 <12.5 pg/mL)	2.36 [1.6–7.1]	16.18 [7.2–39.5]	64.69 [39.6–692.3]
CRP, mg/L (normal <2.87 mg/L)	5.62 (9.18)	15.24 (17.14)	41.51 (34.14)*
HAQ-DI	1.46 (0.57)	1.63 (0.58)	1.83 (0.57)*
DAS28-CRP	5.50 (0.76)	6.00 (0.74)	6.54 (0.82)*
DAS28-ESR	6.54 (0.70)	6.78 (0.68)	7.12 (0.85)*
CDAI	40.60 (11.71)	42.85 (11.41)	45.98 (12.20)*
TJC	26.32 (13.07)	28.15 (13.97)	27.76 (13.94)
SJC	15.91 (10.14)	18.58 (10.01)	18.83 (10.74)*

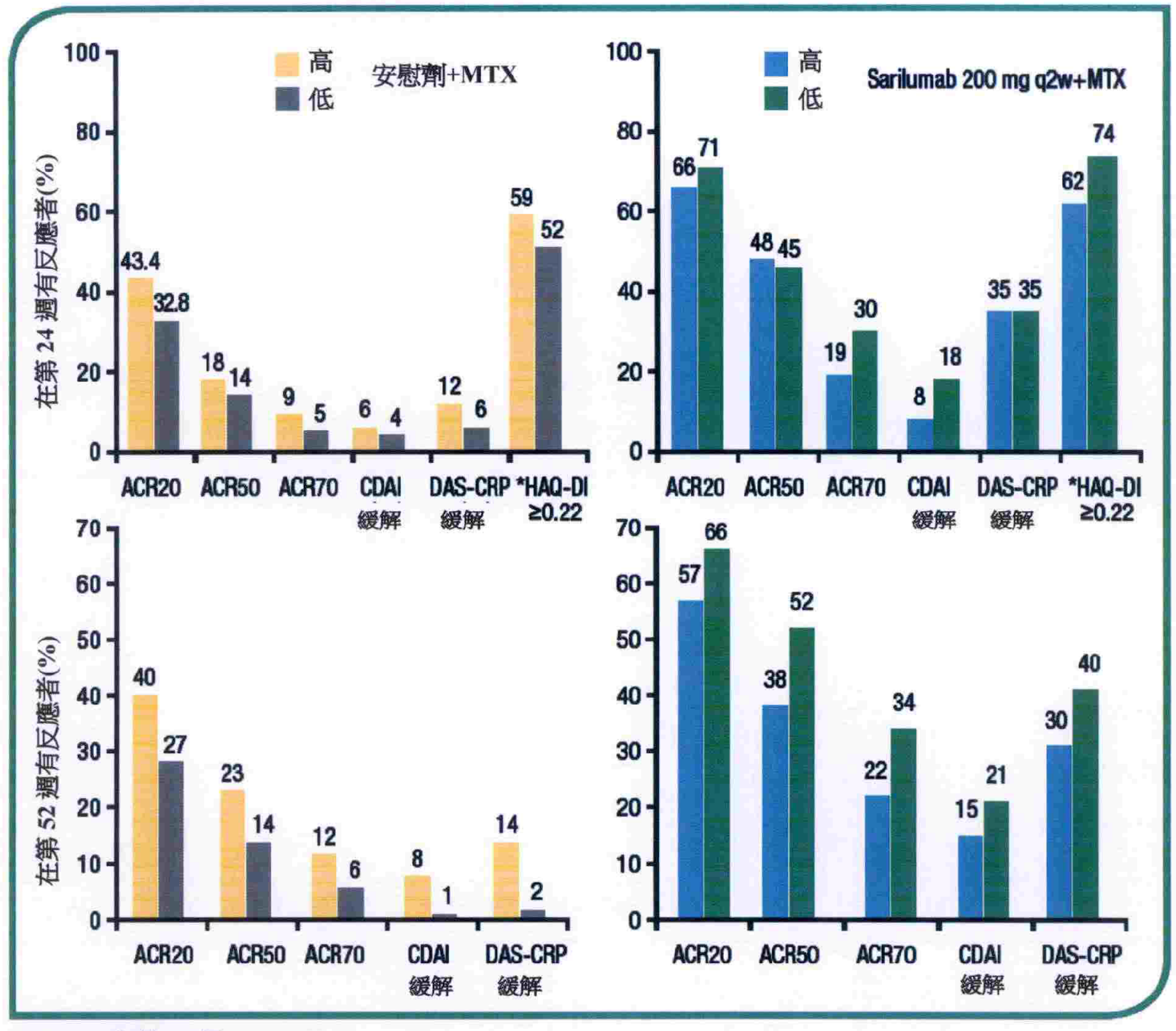
*P<0.05 (Kruskal-Wallis 試驗)
DAS28:28 處關節疾病活動度評分；ERS:紅血球沉降率；LDA:低疾病活動度

【圖3】



mTSS 平均變化(SD)		低 IL-6	中 IL-6	高 IL-6
Wk 24	安慰劑+MTX	0.54 (3.12)	1.14 (3.82)	2 (4.78)
	Sarilumab 200 mg q2w+MTX	-0.01 (2.05)	0.06 (2.79)	0.39 (2.9)
Wk 52	安慰劑+MTX	1.51 (5.25)	2.29 (7.45)	4.67 (9.8)
	Sarilumab 200 mg q2w+MTX	0.11 (3.49)	-0.06 (5.51)	0.77 (4.48)

【圖4】

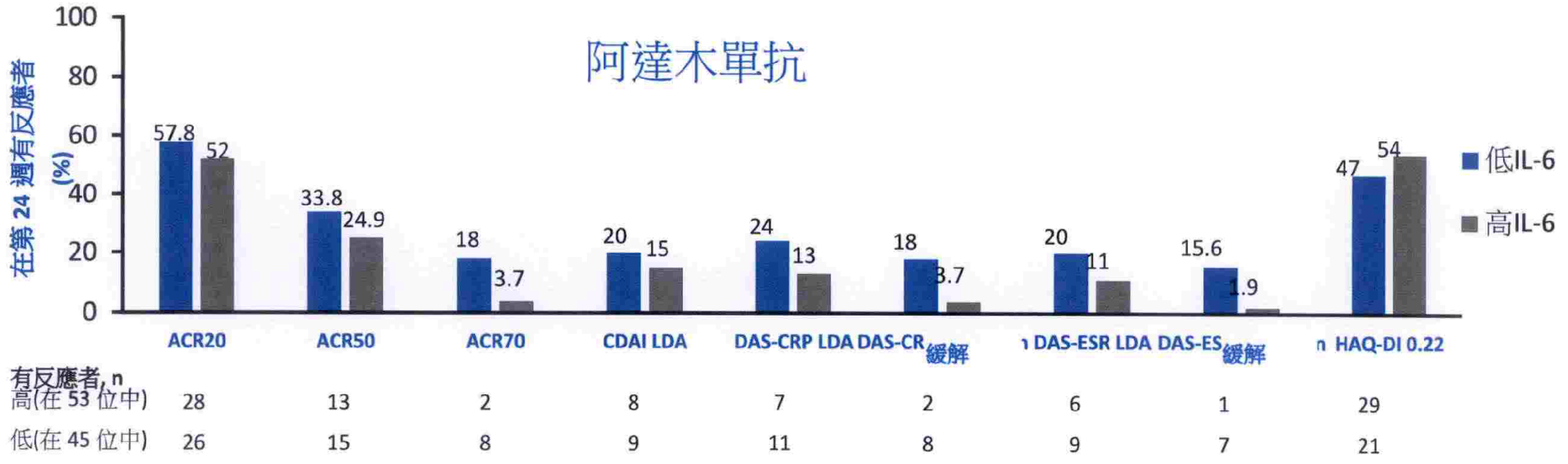


*HAQ-DI 在第 16 週
DAS28: 28 處關節疾病活動度評分

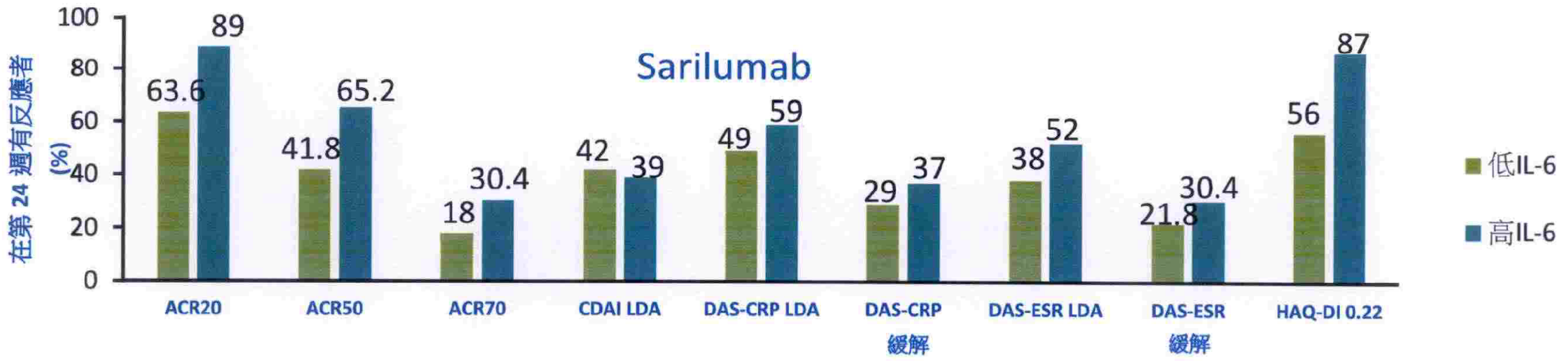
【圖5】

Sarilumab 200 mg q2w/安慰劑 (全部+MTX), n	高 IL-6 (N=398) 121/131	中 IL-6 (N=398) 147/122	低 IL-6 (N=397) 128/143	交互作用 *P*-值 (高對低 IL-6)
勝算比 (95% CI)[3] sarilumab 200 mg q2w+MTX vs 安慰劑 q2w+MTX (第 52 週)				
mTSS 緩解	0.3 (0.1, 0.4)	0.6 (0.4, 1.0)	0.7 (0.4, 1.1)	*
ACR20	4.9 (2.8, 8.3)	3.3 (1.9, 5.7)	2.0 (1.2, 3.2)	*
ACR50	6.4 (3.5, 11.8)	3.4 (1.9, 6.2)	2.0 (1.2, 3.4)	*
ACR70	7.3 (3.3, 16.3)	3.5 (1.7, 7.4)	1.9 (1.0, 3.8)	*
DAS28-CRP <2.6	39.3 (9.4, 163.9)	4.4 (2.2, 8.9)	2.5 (1.4, 4.7)	*
CDAI ≤2.8	42.4 (4.7, 383.3)	3.9 (1.6, 9.5)	1.8 (0.8, 4.0)	*
HAQ-DI 改善≥0.3 (第 16 週)	3.1 (1.8, 5.2)	2.2 (1.3, 3.7)	1.1 (0.7, 1.8)	*

【圖6】



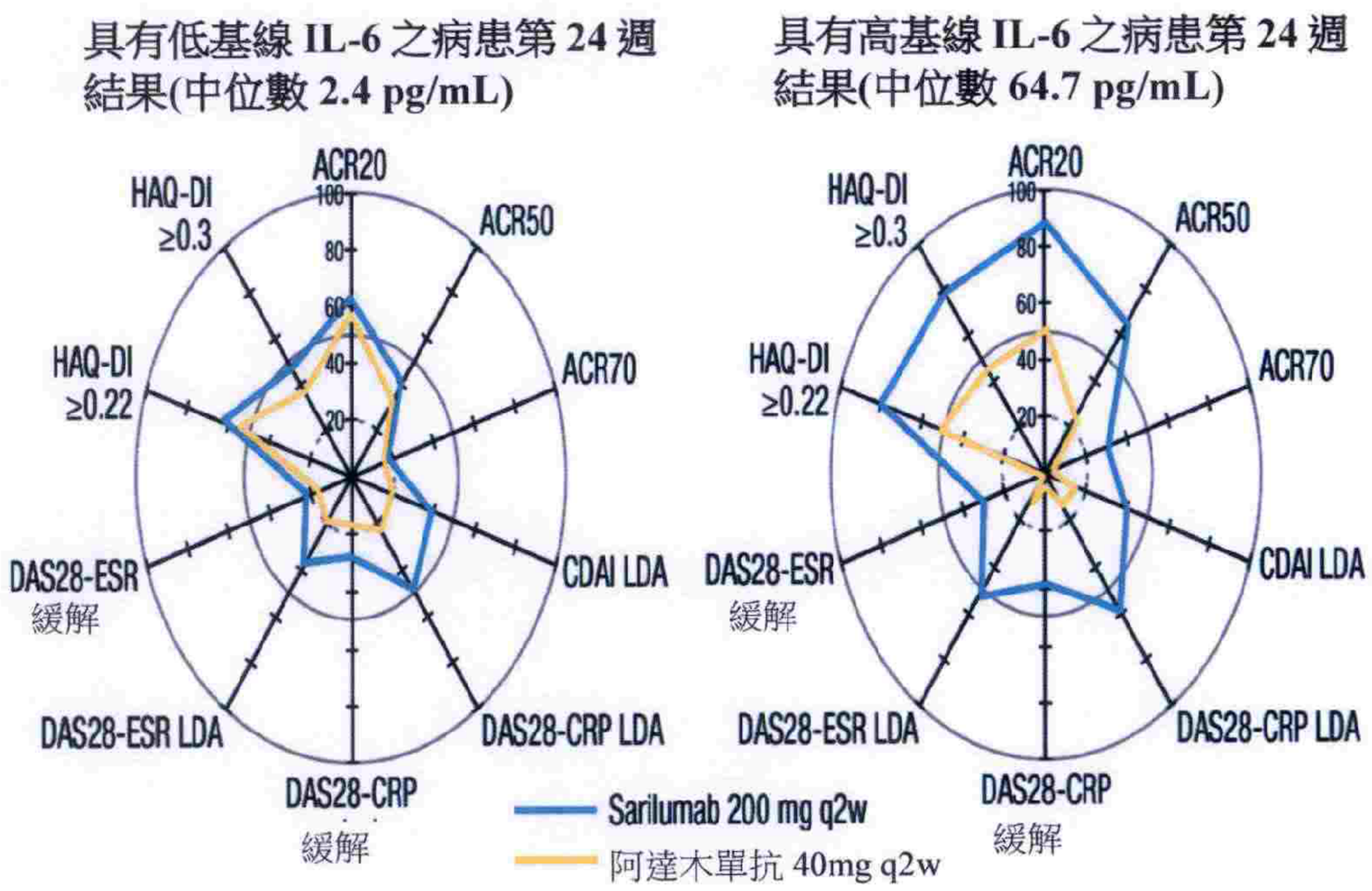
有反應者, n									
高(在 53 位中)	28	13	2	8	7	2	6	1	29
低(在 45 位中)	26	15	8	9	11	8	9	7	21



有反應者, n									
高 (在 46 位中)	41	30	14	18	27	17	24	14	40
低(在 55 位中)	35	23	10	23	27	16	21	12	31

ACR/20/50/70:根據 ACR 標準達到≥ ACR/20/50/70%改善的病患比例；
CDAI:臨床疾病活動度指數；
CRP:C-反應蛋白；DAS：疾病活動度評分；ERS:紅血球沉降率；HAQ-DI:健康評估問卷失能指數；
IL-6:介白素-6；LDA：低疾病活動度

【圖 7】



DAS28:28處關節疾病活動度評分；ERS:紅血球沉降率；LDA:低疾病活動度

【圖8】

Sarilumab/阿達木單抗, n	高 IL-6 (N=100) 46/54	中 IL-6 (N=100) 47/53	低 IL-6 (N=100) 55/45	交互作用 *P* 值 (高對低 IL-6)
勝算比 (95% CI)[a] sarilumab vs 阿達木單抗 (第 24 週)				
ACR20	6.6 (2.3, 18.6)	1.2 (0.5, 3.0)	1.4 (0.6, 3.1)	*
ACR50	5.5 (2.3, 13.2)	1.5 (0.6, 3.5)	1.6 (0.7, 3.7)	*
ACR70	10.5 (2.3, 48.4)	1.7 (0.6, 4.6)	1.1 (0.4, 3.2)	*
DAS28-ESR <2.6	33.9 (3.5, 328.7)	5.6 (1.6, 19.4)	1.5 (0.5, 4.4)	*
DAS28-ESR <3.2	10.5 (3.5, 31.4)	5.1 (1.8, 14.1)	2.6 (1.0, 6.7)	
DAS28-CRP <2.6	18.5 (3.8, 90.0)	4.0 (1.5, 10.9)	2.0 (0.8, 5.3)	*
DAS28-CRP <3.2	9.2 (3.4, 24.8)	2.2 (1.0, 5.1)	3.2 (1.3, 7.6)	
CDAI ≤10	3.6 (1.4, 9.0)	1.6 (0.7, 3.7)	3.1 (1.2, 7.7)	
HAQ-DI 改善≥0.3	4.5 (1.8, 10.9)	1.4 (0.6, 3.2)	1.4 (0.6, 3.2)	

【圖9】

202026035

MOBILITY: 第 52 週療效指標	勝算比 (95% CI) sarilumab 200 mg+MTX vs 安慰劑+MTX[$]		
	全部(生物標記群族)	高 IL-6(中位數 61 pg/mL)	高 CRP(中位數 37 mg/L)
ACR20	3.1 (2.3, 4.1)	4.9 (2.8, 8.3)*	3.8 (2.3, 6.5)
ACR50	3.4 (2.4, 4.7)	6.4 (3.5, 11.8)*	4.6 (2.5, 8.3)
ACR70	3.7 (2.4, 5.5)	7.3 (3.3, 16.3)*	5.5 (2.6, 11.5)*
DAS28-CRP <2.6	5.5 (3.7, 8.3)	39.3 (9.4, 163.9)*	16.3 (6.0, 44.2)*
CDAI ≤2.8	4.4 (2.6, 7.5)	42.4 (4.7, 383.3)*	19.3 (4.3, 86.2)*
MONARCH: 第 24 週療效指標	勝算比 (95% CI) sarilumab vs 阿達木單抗[$]		
	全部 (生物標記群族)	高 IL-6 (中位數值 65pg/mL)	高 CRP (中位數值 38mg/L)
ACR20	2.0 (1.2, 3.2)	6.6 (2.3,18.6)*	3.7 (1.5, 8.9)*
ACR50	2.4 (1.5, 3.8)	5.5 (2.3,13.2)*	3.5 (1.5, 8.0)
ACR70	2.4 (1.3, 4.5)	10.5 (2.3, 48.4)*	4.4 (1.3, 14.1)
DAS-CRP <2.6	3.5 (2.0, 6.3)	18.5 (3.8, 90.0)*	7.6 (2.0, 28.5)
CDAI ≤10	2.3 (1.4, 3.7)	3.6 (1.4, 9.0)	2.8 (1.1, 7.0)
HAQ-DI改善≥0.22	2.0 (1.2, 3.2)	5.0 (1.9, 13.2)*	2.8 (1.2, 6.5)

*三分等級 IL-6-治療交互作用之標稱 $P<0.05$(以治療、研究隨機分配分層[MOBILITY 和 MONARCH 為區域，MOBILITY 為之前使用生物製劑]，三分等級基線 IL-6 和三分等級基線 IL-6-治療交互作用作為固定效應

[$]以研究隨機化分層因子分層之 Mantel-Haenszel 勝算比

【圖10A】

202026035

第 52 週療效指標		OR (95% IC) Sarilumab 200 mg + MTX vs.安慰劑 + MTX**		
		全部 (生物標記群族)	高 IL-6 (中位數值 61pg/mL)	高 CRP (中位數值 38mg/L)
ACR20		3.0 (2.2, 4.1)	**4.9 (2.8, 8.3)***	3.8 (2.2, 6.5)
ACR50		3.4 (2.4, 4.6)	**6.4 (3.5, 11.8)***	4.6 (2.5, 8.3)
ACR70		3.7 (2.4, 5.5)	**7.3 (3.3, 16.3)***	**5.4 (2.6, 11.5)***
DAS-CRP 緩解	(<2.6)	5.5 (3.7, 8.3)	**39.3 (9.4, 163.9)***	**16.3 (6.0, 44.2)***
CDAI 緩解		4.4 (2.5, 7.4)	**42.4 (4.7, 383.4)***	**19.3 (4.3, 86.1)***
mTSS 惡化 低 OR=低惡化		0.49 (0.4, 0.7)	**0.26 (0.1, 0.4)***	0.39 (0.23, 0.67)
ES 惡化		0.46 (0.3, 0.6)	**0.26 (0.1, 0.4)***	0.42 (0.25, 0.7)

*就高量與低量組比較，具有顯著三分等級 IL-6 治療交互作用 p 值之療效指標(以治療、三分等級生物標記、先前使用生物製劑和區域作為固定效應之邏輯斯回歸，以及三分等級生物標-治療交互作用)。粗黑字體 OR 為相對於安慰劑+TMX 顯著者($p<0.05$)

**以先前抗-TNF 和區域之數值所分層的 Mantel-Haenszel 估算值

ACR/20/50/70:根據 ACR 標準達到≥ ACR/20/50/70%改善的病患比例；CDAI:臨床疾病活動度指數；CRP:C-反應蛋白；DAS：疾病活動度評分；ES:侵蝕評分；IL-6:介白素-6；mTSS:修訂版總 sharp 評分；MTX:甲胺喋呤；OR:勝算比；q2w:每 2 週；TNF:腫瘤壞死因子

【圖10B】

在第 24 週療效指標，與比較藥對比之反應率差異(%)	MONARCH	MOBILITY*
ACR20	37.2	38.3
ACR50	41.1	31.8
ACR70	26.7	25.2
CDAI LDA	24.5	31.6
CDAI 緩解	4.3	14.4
DAS-CRP LDA	45.7	44.5
DAS-CRP 緩解	33.3	28.6
HAQ-DI ≥0.22	33.3	21.7

Sarilumab 200 mg
LDA：低疾病活動度

【圖11A】

第 24 週療效指標 反應%	MONARCH IL6>39 pg/ml	MOBILITY IL6>31 pg/ml
ACR20	37	38.2
ACR50	40.3	32
ACR70	26	25
CDAI LDA	24	32
CDAI 緩解	4.3	14
DAS-CRP LDA	46	45
DAS-CRP 緩解	33	29
HAQ-DI * 0.22	33	23

ACR/20/50/70：根據 ACR 標準達到≥ ACR/20/50/70%改善的病患比例；CDAI:臨床疾病活動度指數；
CRP:C-反應蛋白；DAS28:28 處關節疾病活動度評分；ERS:紅血球沉降率；
HAQ-DI:健康評估問卷失能指數；IL-6:介白素-6；LDA:低疾病活動度；MTX:甲胺喋呤
MOBILITY HAQ-DI 係於第 16 週測量

【圖11B】

MOBILITY n (%)	三分等級低 IL-6			三分等級中 IL-6			三分等級高 IL-6		
	安慰劑+MTX (n=143)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (n=126)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (n=128)	安慰劑+MTX (n=122)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (n=129)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (n=147)	安慰劑+MTX (n=131)	Sarilumab 150 mg q2w + MTX (n=146)	Sarilumab 200 mg q2w + MTX (n=121)
任何 AE	87 (60.8)	92 (73.0)	101 (78.9)	74 (60.7)	98 (76.0)	117 (79.6)	84 (64.1)	110 (75.3)	94 (77.7)
任何 AE	10 (7.0)	9 (7.1)	14 (10.9)	5 (4.1)	19 (14.7)	19 (12.9)	6 (4.6)	9 (6.2)	12 (9.9)
導致死亡任何 AE	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0
導致永久中斷治療之任何 AE	5 (3.5)	13 (10.3)	17 (13.3)	6 (4.9)	22 (17.1)	21 (14.3)	9 (6.9)	16 (11.0)	16 (13.2)

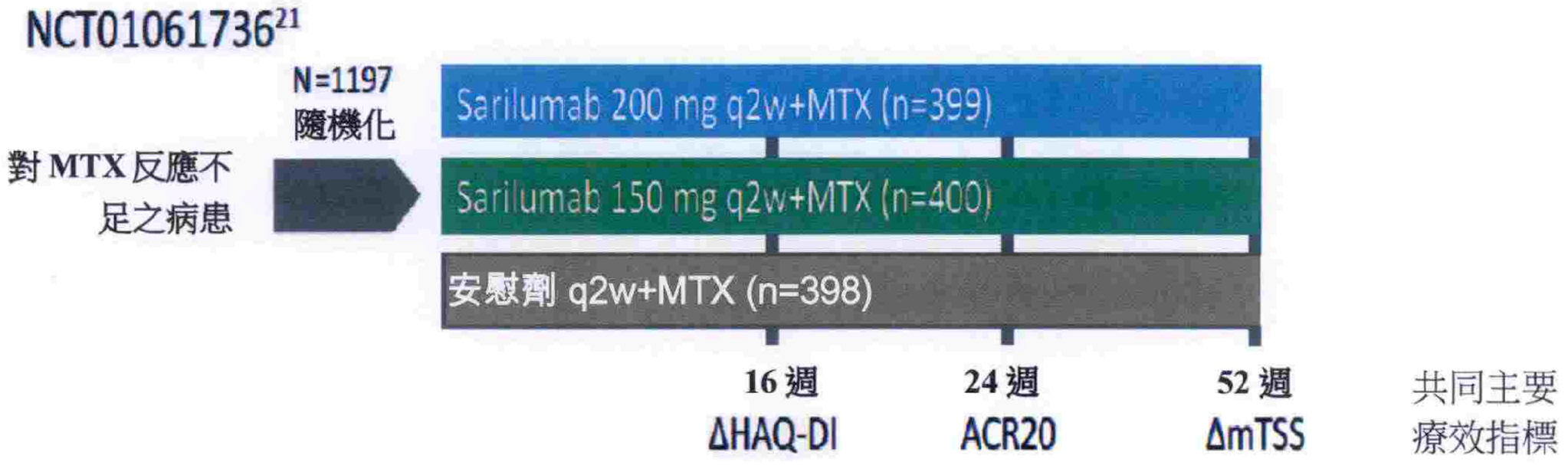
MONARCH n (%)	三分等級低 IL-6		三分等級中 IL-6		三分等級高 IL-6	
	阿達木單抗 40 mg q2w (n=45)	Sarilumab 200 mg q2w (n=55)	阿達木單抗 40 mg q2w (n=53)	Sarilumab 200 mg q2w (n=47)	阿達木單抗 40 mg q2w (n=54)	Sarilumab 200 mg q2w (n=46)
任何 AE	31 (68.9)	33 (60.0)	30 (56.6)	30 (63.8)	35 (64.8)	33 (71.7)
任何 AE	3 (6.7)	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (6.4)	5 (9.3)	1 (2.2)
導致死亡任何 AE	0	0	0	1 (2.1)	0	0
導致永久中斷治療之任何 AE	6 (13.3)	2 (3.6)	2 (3.8)	4 (8.5)	4 (7.4)	2 (4.3)

AE:不良事件；SAE:嚴重不良事件

IL-6:介白素-6；MTX:甲胺喋呤；q2w:每 2 週；SAE:嚴重不良事件；

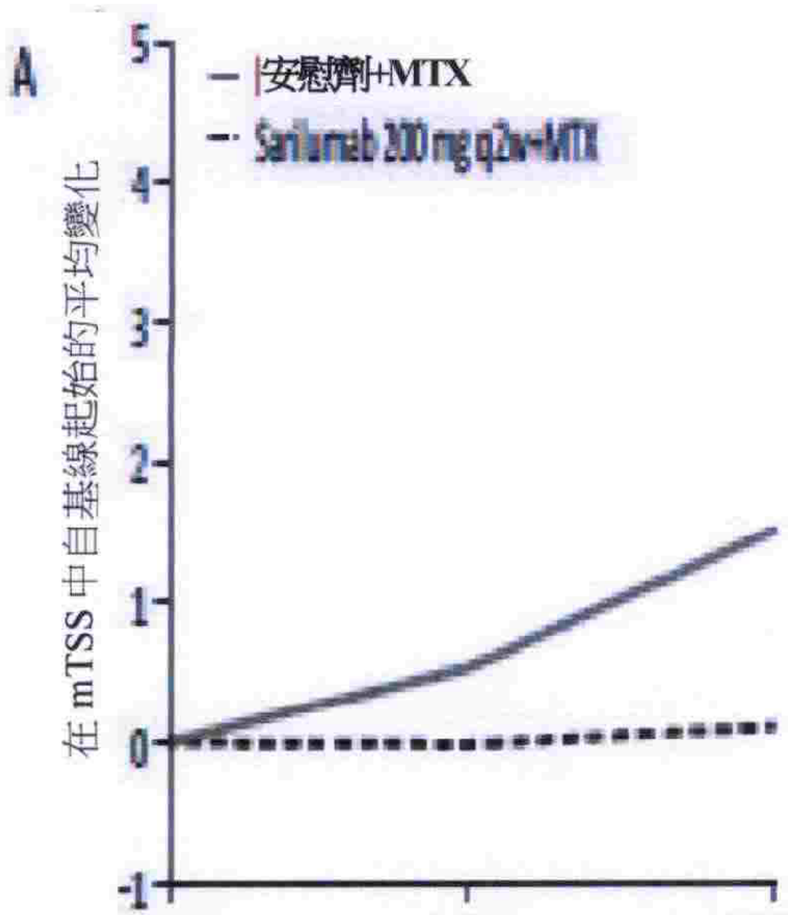
TEAE:治療中出現不良事件

【圖12】

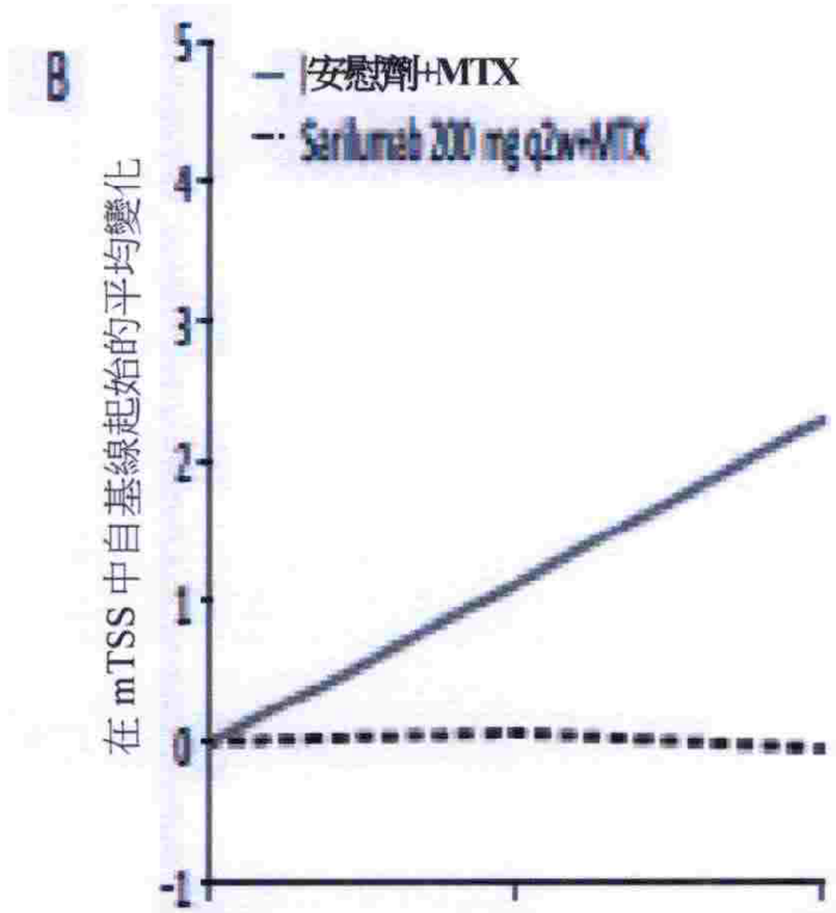

NCT01061736[21]
N=1197
隨機化
對 MTX 反應不足之病患
Sarilumab 200 mg q2w+MTX (n=399)
Sarilumab 150 mg q2w+MTX (n=400)
安慰劑 q2w+MTX (n=398)
16 週
ΔHAQ-DI
24 週
ACR20
52 週
ΔmTSS
共同主要療效指標
NCT02332590[20]
N=369
隨機化
對 MTX 不耐受或反應不足之病患
Sarilumab 200 mg q2w+MTX (n=184)
阿達木單抗 40 mg q2w+MTX (n=185)
24 週
DAS28-ESR
共同主要療效指標

【圖13】

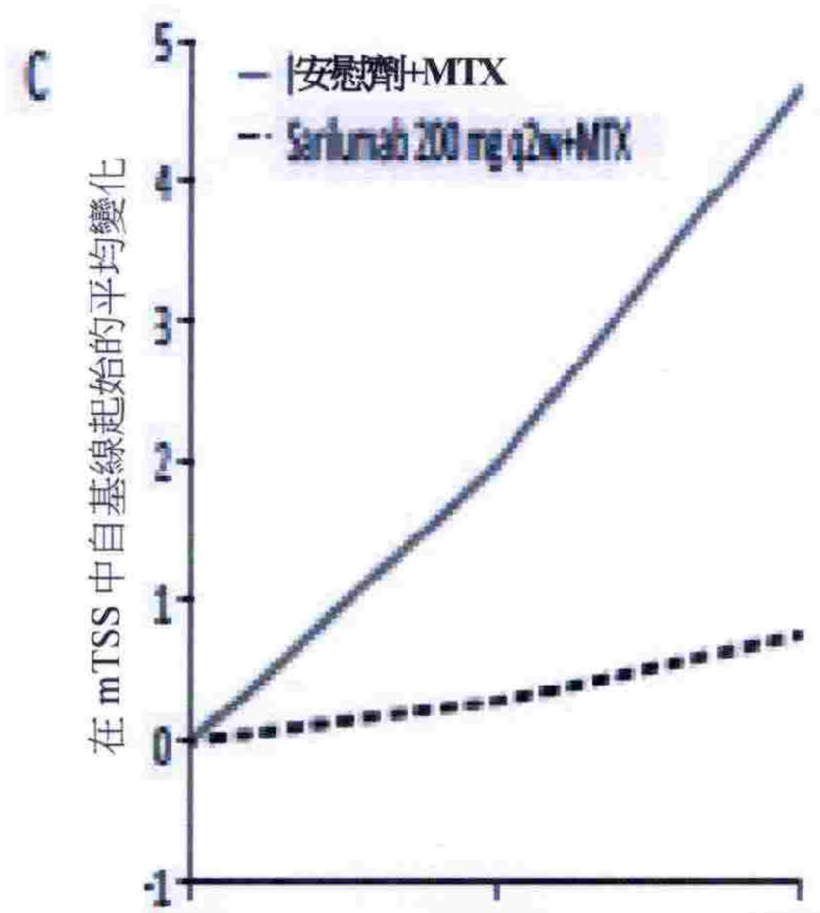
三分等級低 IL-6



三分等級中 IL-6



三分等級高 IL-6



mTSS之平均變化(SD)	第24週	第52週
安慰劑+MTX	0.54 (3.12)	1.51 (5.25)
Sarilumab 200 mg q2w+MTX	-0.01 (2.05)	0.11 (3.49)

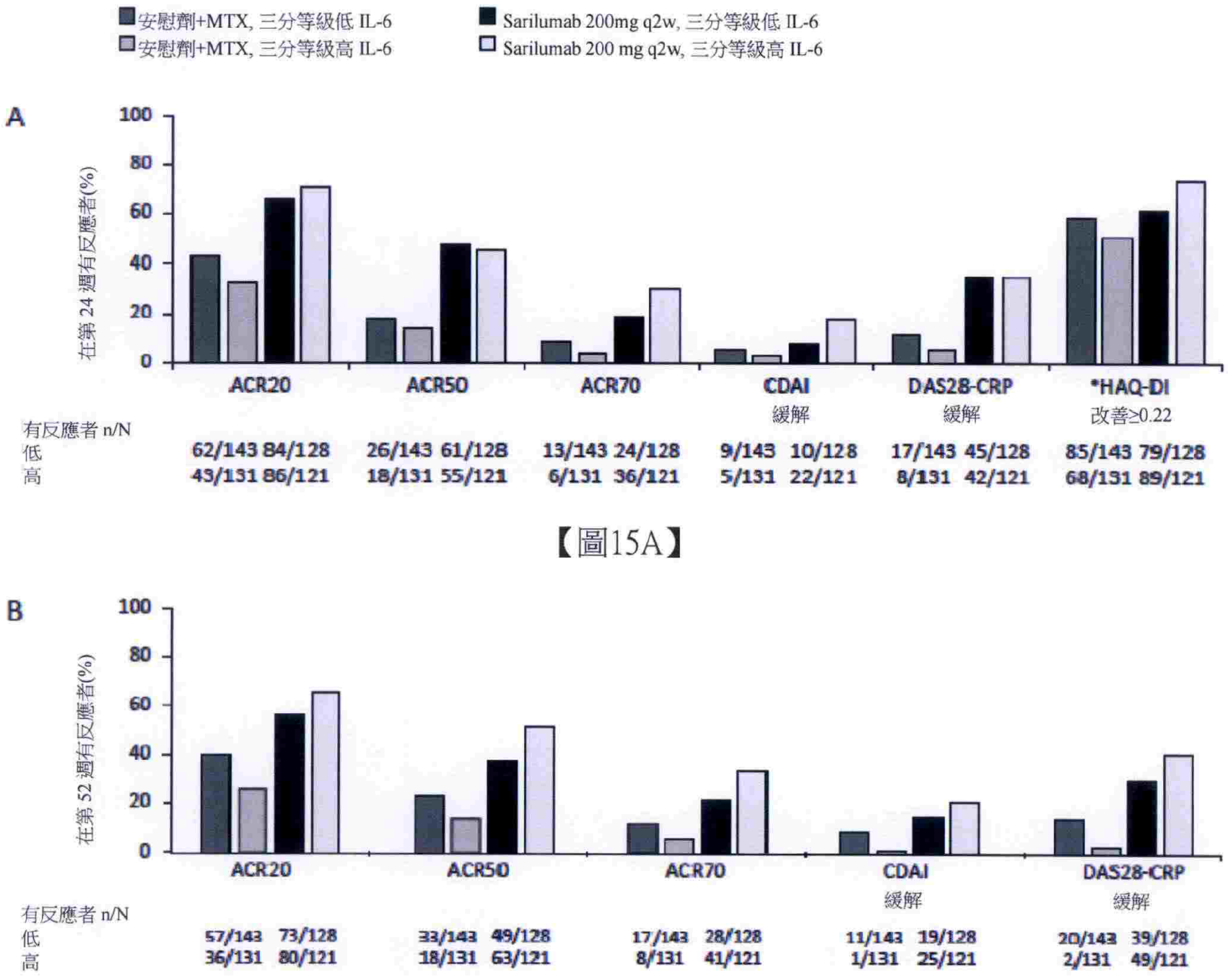
【圖14A】

mTSS之平均變化(SD)	第24週	第52週
安慰劑+MTX	1.14 (3.82)	2.29 (7.45)
Sarilumab 200 mg q2w+MTX	0.06 (2.79)	-0.06 (5.51)

【圖14B】

mTSS之平均變化(SD)	第24週	第52週
安慰劑+MTX	2 (4.78)	4.67 (9.8)
Sarilumab 200 mg q2w+MTX	0.39 (2.9)	0.77 (4.48)

【圖14C】

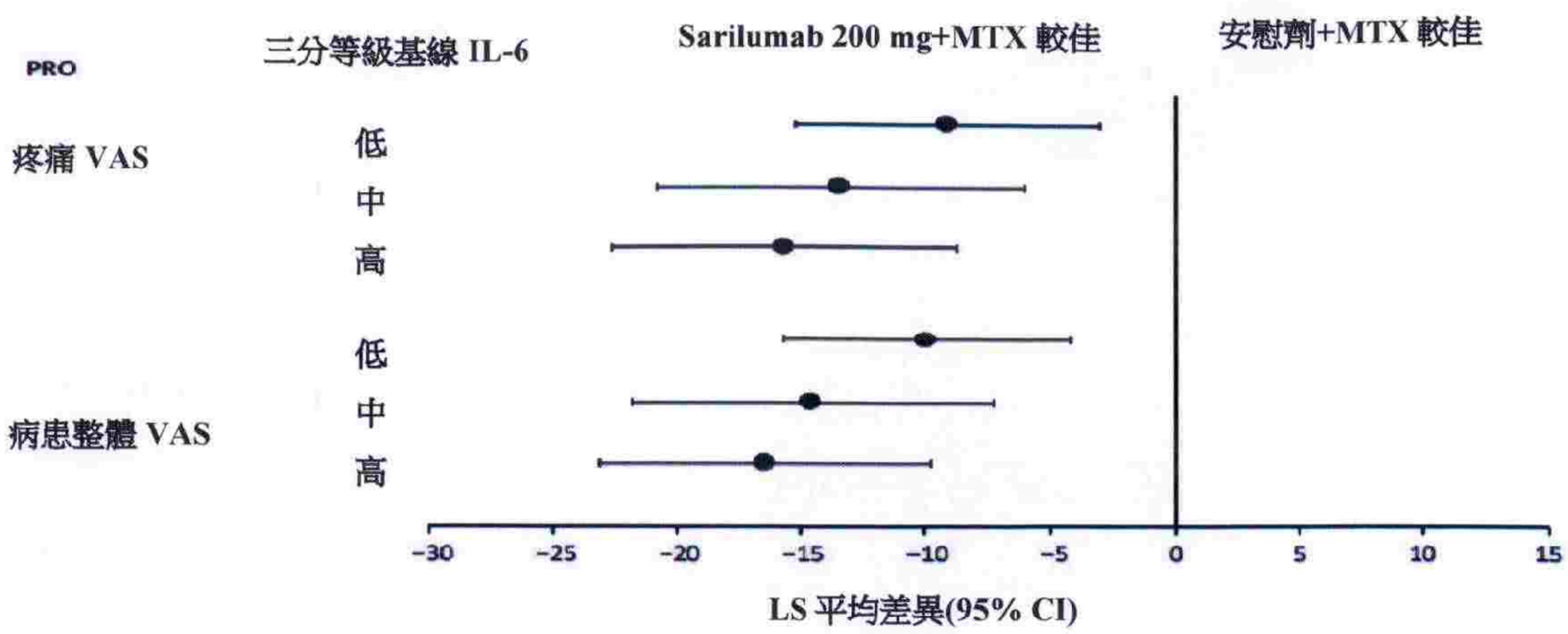

安慰劑+MTX, 三分等級低 IL-6
安慰劑+MTX, 三分等級高 IL-6
Sarilumab 200mg q2w, 三分等級低 IL-6
Sarilumab 200 mg q2w, 三分等級高 IL-6
A
在第 24 週有反應者(%)
100
80
60
40
20
0
ACR20
ACR50
ACR70
CDAI 緩解
DAS28-CRP 緩解
*HAQ-DI 改善≥0.22
有反應者 n/N
低
高
62/143 84/128
43/131 86/121
26/143 61/128
18/131 55/121
13/143 24/128
6/131 36/121
9/143 10/128
5/131 22/121
17/143 45/128
8/131 42/121
85/143 79/128
68/131 89/121

【圖15A】

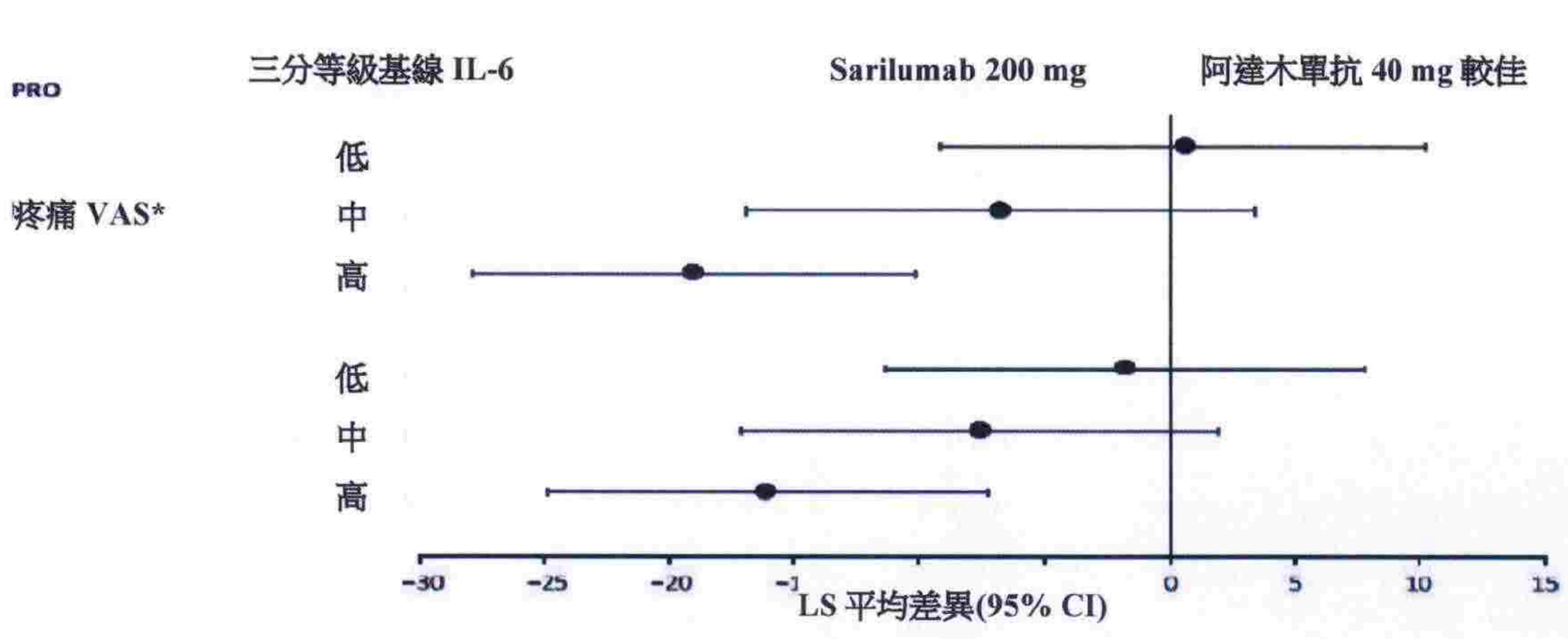
B
在第 52 週有反應者(%)
100
80
60
40
20
0
ACR20
ACR50
ACR70
CDAI 緩解
DAS28-CRP 緩解
有反應者 n/N
低
高
57/143 73/128
36/131 80/121
33/143 49/128
18/131 63/121
17/143 28/128
8/131 41/121
11/143 19/128
1/131 25/121
20/143 39/128
2/131 49/121

【圖15B】

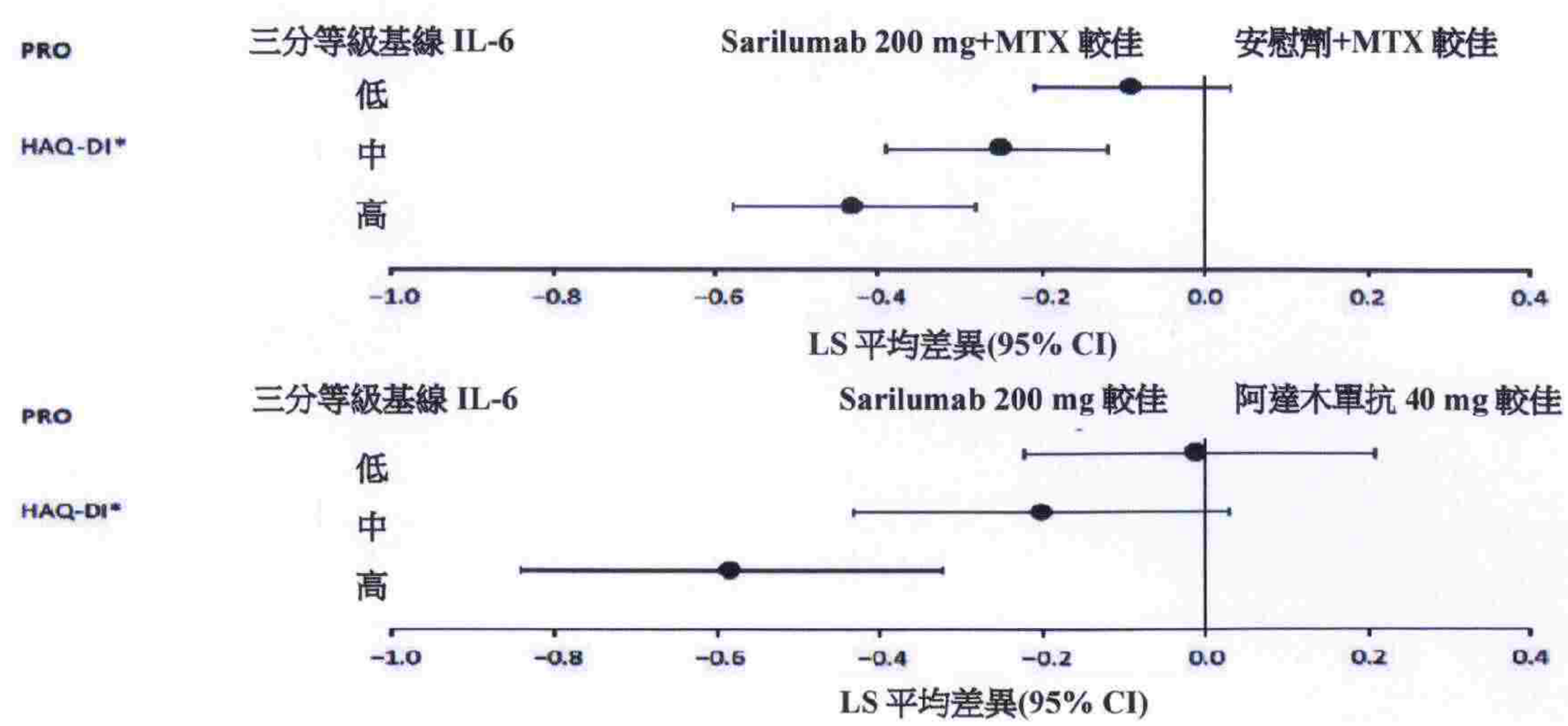
A


PRO
三分等級基線 IL-6
Sarilumab 200 mg+MTX 較佳
安慰劑+MTX 較佳
疼痛 VAS
低
中
高
病患整體 VAS
低
中
高
-30
-25
-20
-15
-10
-5
0
5
10
15
LS 平均差異(95% CI)

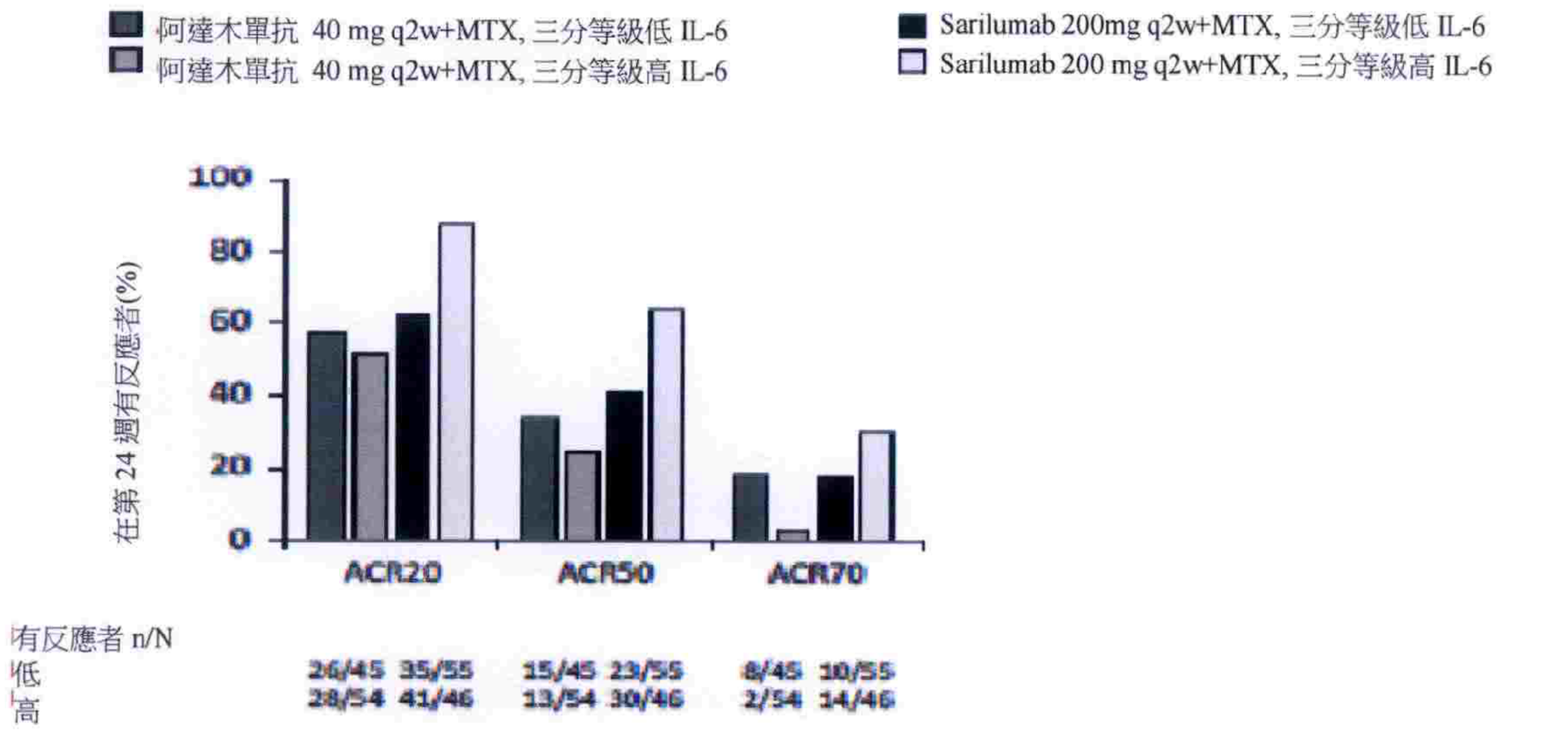
B


PRO
三分等級基線 IL-6
Sarilumab 200 mg
阿達木單抗 40 mg 較佳
疼痛 VAS*
低
中
高
低
中
高
-30
-25
-20
-15
0
5
10
15
LS 平均差異(95% CI)

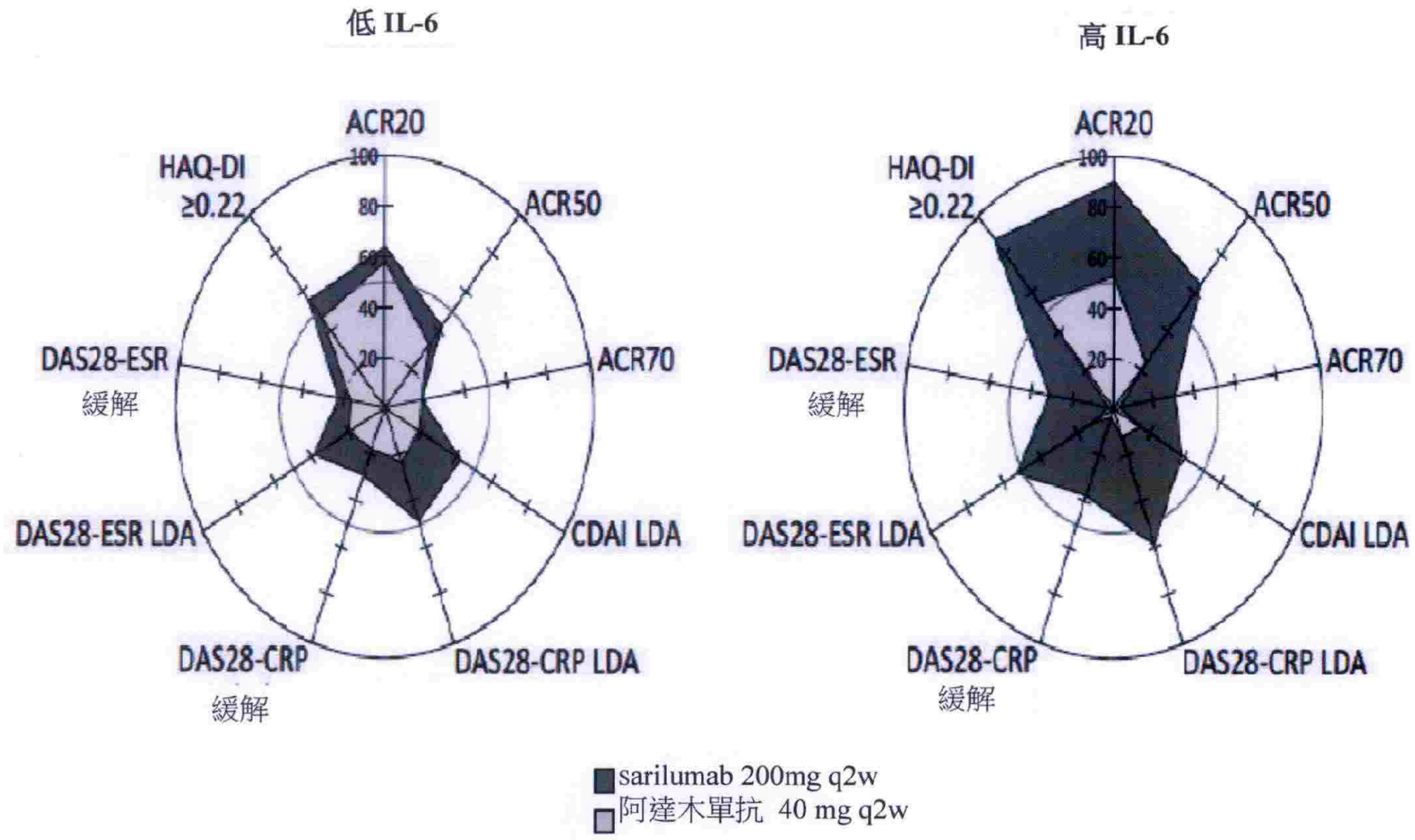
C


PRO
三分等級基線 IL-6
Sarilumab 200 mg+MTX 較佳
安慰劑+MTX 較佳
HAQ-DI*
低
中
高
-1.0
-0.8
-0.6
-0.4
-0.2
0.0
0.2
0.4
LS 平均差異(95% CI)
PRO
三分等級基線 IL-6
Sarilumab 200 mg 較佳
阿達木單抗 40 mg 較佳
HAQ-DI*
低
中
高
-1.0
-0.8
-0.6
-0.4
-0.2
0.0
0.2
0.4
LS 平均差異(95% CI)

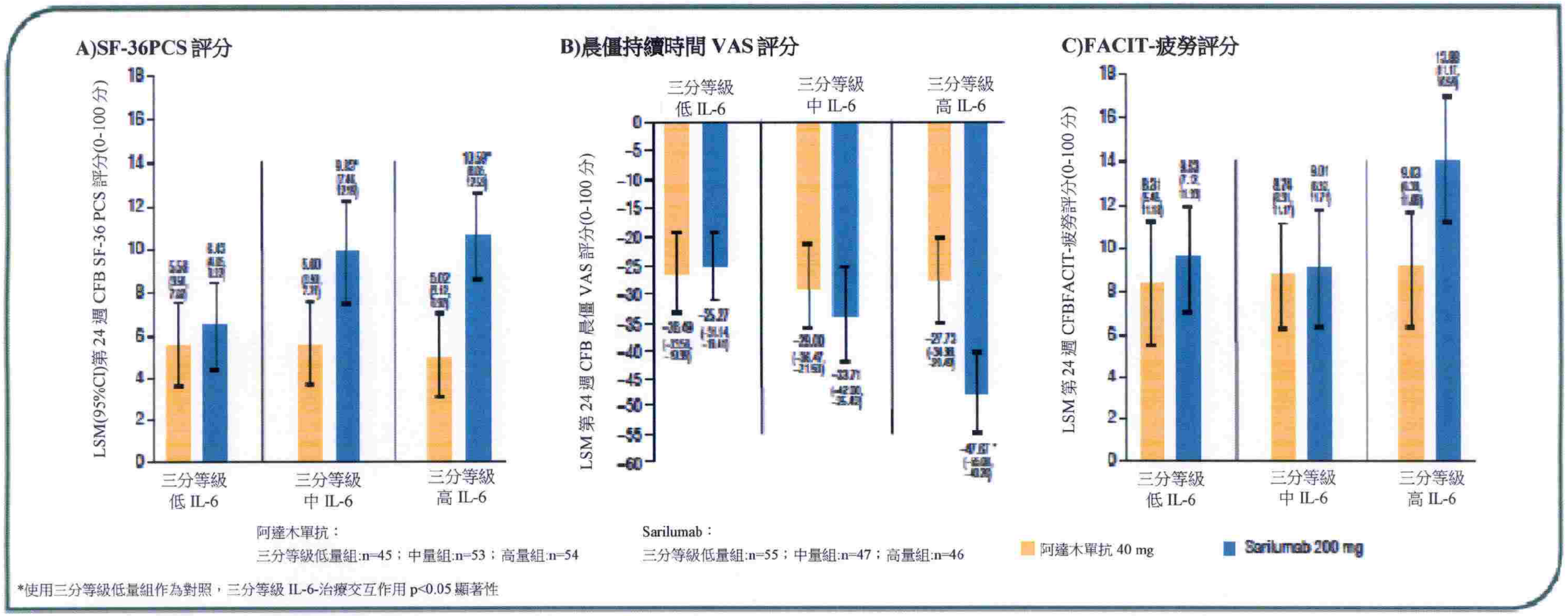
【圖 16】


阿達木單抗 40 mg q2w+MTX, 三分等級低 IL-6
阿達木單抗 40 mg q2w+MTX, 三分等級高 IL-6
Sarilumab 200mg q2w+MTX, 三分等級低 IL-6
Sarilumab 200 mg q2w+MTX, 三分等級高 IL-6
在第 24 週有反應者(%)
100
80
60
40
20
0
ACR20
ACR50
ACR70
有反應者 n/N
低
高
26/45 35/55
28/54 41/46
15/45 23/55
13/54 30/46
8/45 10/55
2/54 14/46
在第 24 週有反應者(%)
100
80
60
40
20
0
CDAI LDA
DAS28-CRP LDA
DAS28-CRP 緩解
DAS28-ESR LDA
DAS28-ESR 緩解
HAQ-DI 改善 ≥0.22
有反應者 n/N
低
高
9/45 23/55
8/54 18/46
11/45 27/55
7/54 27/46
8/45 16/55
2/54 17/46
9/45 21/55
6/54 24/46
7/45 12/55
1/54 14/46
21/45 31/55
29/54 40/46

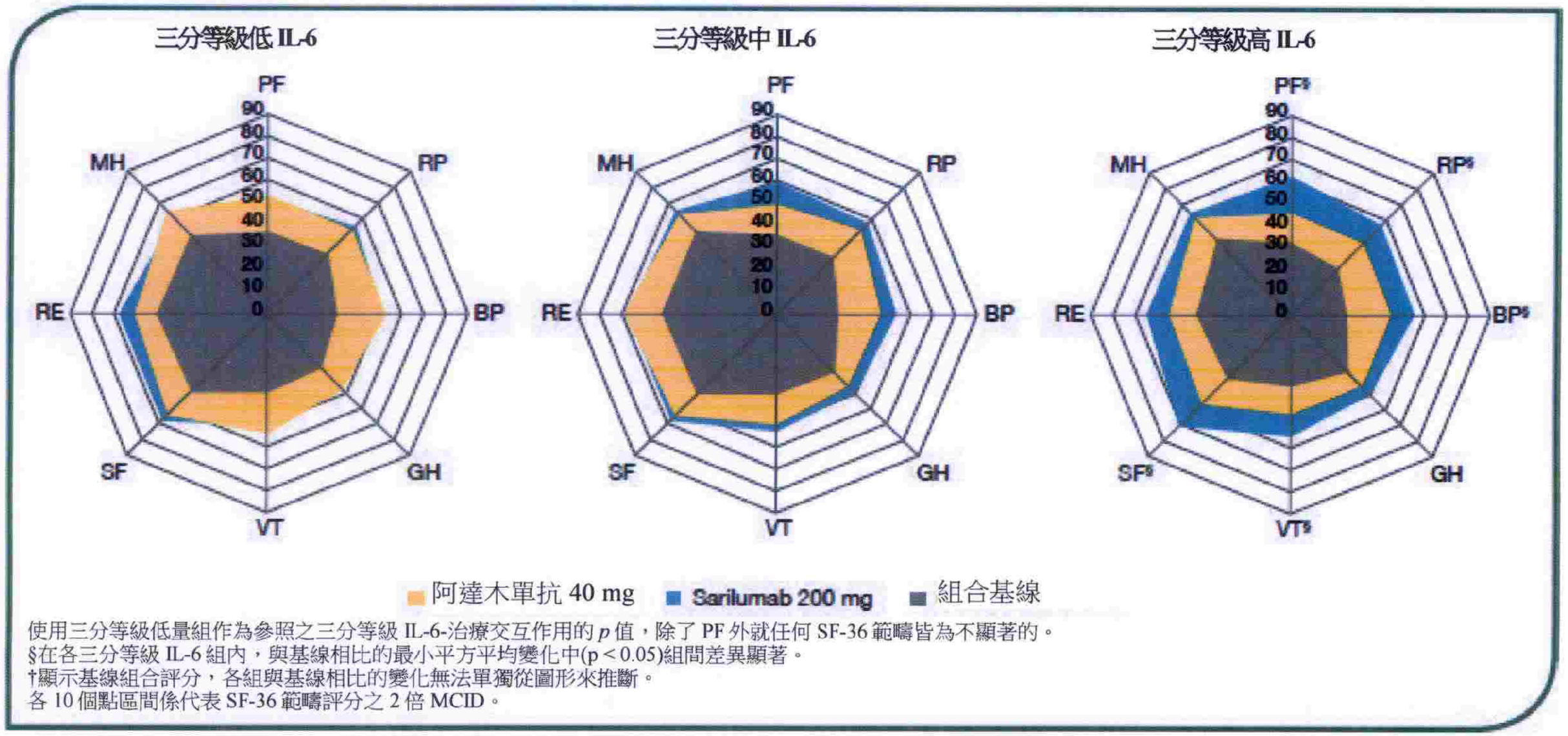
【圖17A】


低 IL-6
高 IL-6
ACR20
ACR50
ACR70
CDAI LDA
DAS28-CRP LDA
DAS28-CRP
緩解
DAS28-ESR
緩解
DAS28-ESR LDA
HAQ-DI
≥0.22
100
80
60
40
20
sarilumab 200mg q2w
阿達木單抗 40 mg q2w

【圖17B】



【圖18A】 【圖18B】 【圖18C】



使用三分等級低量組作為參照之三分等級 IL-6-治療交互作用的 p 值，除了 PF 外就任何 SF-36 範疇皆為不顯著的。
§在各三分等級 IL-6 組內，與基線相比的最小平方平均變化中($p < 0.05$)組間差異顯著。
†顯示基線組合評分，各組與基線相比的變化無法單獨從圖形來推斷。
各 10 個點區間係代表 SF-36 範疇評分之 2 倍 MCID。

【圖19】